



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I571466 B

(45)公告日：中華民國 106 (2017) 年 02 月 21 日

(21)申請案號：101137131

(22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 10 月 08 日

(51)Int. Cl.：

C07D417/14 (2006.01)

C07D451/04 (2006.01)

C07D471/04 (2006.01)

C07D487/04 (2006.01)

C07D493/08 (2006.01)

C07D513/04 (2006.01)

A61K31/4725 (2006.01)

A61K31/4985 (2006.01)

A61K31/5025 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2011/10/14

美國

61/547,162

2012/07/23

世界智慧財產權組織

PCT/CN2012/079012

(71)申請人：艾伯維有限公司(美國) ABBVIE INC. (US)

美國

(72)發明人：王里 WANG, LE (US)；多赫提 喬治 DOHERTY, GEORGE (US)；王西露 WANG, XILU (US)；陶志福 TAO, ZHI-FU (CN)；布魯高 米蘭 BRUNKO, MILAN (US)；庫利爾 艾倫 R KUNZER, AARON R. (US)；溫德特 麥克 D WENDT, MICHAEL D. (US)；宋曉宏 SONG, XIAHONG (CN)；佛瑞 羅賓 FREY, ROBIN (US)；漢森 陶德 M HANSEN, TODD M. (US)；蘇麗雯 吉瑞爾德 M SULLIVAN, GERARD M. (US)；朱德 安卓 JUDD, ANDREW (US)；蘇爾斯 安卓 SOUERS, ANDREW (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

WO 2010/080503A1

審查人員：傅玉妃

申請專利範圍項數：13 項 圖式數：0 共 338 頁

(54)名稱

用於治療癌症及免疫與自體免疫疾病之細胞凋亡誘發劑

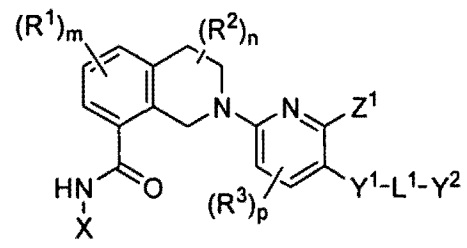
APOPTOSIS-INDUCING AGENTS FOR THE TREATMENT OF CANCER AND IMMUNE AND AUTOIMMUNE DISEASES

(57)摘要

本發明揭示抑制抗細胞凋亡 Bcl-xL 蛋白之活性的化合物、含有該等化合物之組合物及治療其中表現抗細胞凋亡 Bcl-xL 蛋白之疾病的方法。

Disclosed are compounds which inhibit the activity of anti-apoptotic Bcl-xL proteins, compositions containing the compounds and methods of treating diseases during which is expressed anti-apoptotic Bcl-xL protein.

特徵化學式：



式(I)

公告本

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：101137131

※申請日：101.10.8

※IPC 分類：C07D 417/14 (2006.01) C07D 493/08 (2006.01)
C07D 451/04 (2006.01) C07D 513/04 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01) A61K 31/4725 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01) A61K 31/4985 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

A61K31/5025 (2006.01)
A61P35700 (2006.01)

用於治療癌症及免疫與自體免疫疾病之細胞凋亡誘發劑

APOPTOSIS-INDUCING AGENTS FOR THE TREATMENT OF
CANCER AND IMMUNE AND AUTOIMMUNE DISEASES

二、中文發明摘要：

本發明揭示抑制抗細胞凋亡 Bcl-xL 蛋白之活性的化合物、含有該等化合物之組合物及治療其中表現抗細胞凋亡 Bcl-xL 蛋白之疾病的方法。

三、英文發明摘要：

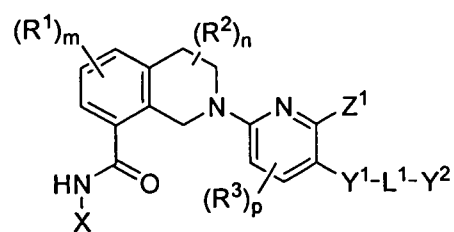
Disclosed are compounds which inhibit the activity of anti-apoptotic Bcl-xL proteins, compositions containing the compounds and methods of treating diseases during which is expressed anti-apoptotic Bcl-xL protein.

四、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：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



式(I)

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於抑制抗細胞凋亡Bcl-xL蛋白之活性的化合物、含有該等化合物之組合物及治療其中表現抗細胞凋亡Bcl-xL蛋白之疾病的方法。

本申請案主張於2011年10月14日申請之美國臨時申請案第61/547162號的優先權，該臨時申請案以全文引用的方式併入本文中。

【先前技術】

細胞凋亡被認為是一種維持所有活物種之組織恆定的基本生物過程。尤其在哺乳動物中，已顯示其調節早期胚胎發育。在生命之以後時間，細胞死亡為一種移除潛在危險之細胞(例如攜帶癌症缺陷之細胞)的預設機制。已揭露若干細胞凋亡路徑，且最重要的一個路徑涉及Bcl-2蛋白家族，該等蛋白質為細胞凋亡之粒線體(亦稱為「固有」)路徑之關鍵調節劑。參見Danial, N.N.及Korsmeyer, S.J. *Cell* (2004) 116, 205-219。同源結構域BH1、BH2、BH3及BH4為此蛋白家族之特徵。Bcl-2蛋白家族可依據各蛋白質含有之同源結構域數目以及其生物活性(亦即其具有促細胞凋亡還是抗細胞凋亡功能)而進一步分為三個子族。

第一子群含有具有全部4個同源結構域(亦即BH1、BH2、BH3及BH4)之蛋白質。其綜合作用為抗細胞凋亡，亦即保護細胞免於開始細胞死亡過程。諸如Bcl-2、Bcl-w、Bcl-xL、Mcl-1及Bfl-1/A1之蛋白質為此第一子群之成

員。屬於第二子群之蛋白質含有三個同源結構域BH1、BH2及BH3，且具有促細胞凋亡作用。此第二子群之兩種主要代表性蛋白質為Bax及Bak。最後，第三子群由僅含有BH3結構域之蛋白質構成，且此子群之成員通常稱為「僅含BH3之蛋白」。其對細胞之生物作用為促細胞凋亡。Bim、Bid、Bad、Bik、Noxa、Hrk、Bmf及Puma為此第三蛋白子族之實例。Bcl-2家族蛋白調節細胞死亡之確切機制仍未完全知曉，且瞭解此機制為科學界中之一個活躍研究領域。在Bcl-2家族蛋白調節細胞死亡之一個假設中，僅含BH3之蛋白依據其調節功能而進一步分類為「活化劑」（例如Bim及Bid）或「敏化劑」（例如Bad、Bik、Noxa、Hrk、Bmf及Puma）蛋白。

組織恆定之關鍵在於實現細胞中此三個蛋白子群之間相互作用的微妙平衡。近來之研究已試圖闡明Bcl-2家族蛋白之促細胞凋亡及抗細胞凋亡子群相互作用以使細胞發生漸進式細胞死亡的機制。在細胞中接收到細胞內或細胞外信號後，僅含BH3之蛋白發生轉譯後或轉錄活化。僅含BH3之蛋白為細胞凋亡級聯之主要誘發劑，該細胞凋亡級聯包括活化細胞中粒線體膜上之促細胞凋亡蛋白Bax及Bak作為一個步驟。在已錨定粒線體膜或遷移至此膜之Bax及/或Bak活化後，Bax及/或Bak發生寡聚，引起粒線體外膜滲透(MOMP)、細胞色素C釋放及效應卡斯蛋白酶下游活化，最終引起細胞凋亡。一些研究者假設某些僅含BH3之蛋白（例如Puma、Bim、Bid）為「活化劑」，因為此等蛋白質直

接嚙合促細胞凋亡蛋白 Bax 及 Bak 以開始 MOMP，而其他僅含 BH3 之蛋白 (例如 Bad、Bik 及 Noxa) 為「敏化劑」且藉由結合抗細胞凋亡蛋白 (例如 Bcl-2、Bcl-xL、Bcl-w、Mcl-1) 且替換及「解放」「活化劑」僅含 BH3 之蛋白間接誘發 Bax 及 Bak 寡聚，該等「活化劑」僅含 BH3 之蛋白隨後結合於促細胞凋亡蛋白 (例如 Bax、Bak) 且活化其，從而誘發細胞死亡。其他研究者提出抗細胞凋亡蛋白直接嚙合且螯合 Bax 及 Bak，且所有僅含 BH3 之蛋白質藉由結合於抗細胞凋亡蛋白 (例如 Bcl-2、Bcl-xL、Bcl-w、Mcl-1)，引起 Bax 及 Bak 釋放，從而調節此相互作用。參見 Adams, J.M. 及 Cory S. *Oncogene* (2007) 26, 1324-1337；Willis, S.N. 等人，*Science* (2007) 315, 856-859。雖然抗細胞凋亡及促細胞凋亡 Bcl-2 家族蛋白調節細胞凋亡之確切相互作用仍然在討論中，但大量科學證據表明，抑制僅含 BH3 之蛋白與抗細胞凋亡 Bcl-2 家族蛋白結合之化合物促進細胞中之細胞凋亡。

失調的細胞凋亡路徑已與許多重大疾病之病理學相關聯，該等重大疾病諸如神經退化性病狀 (上調之細胞凋亡)，諸如阿茲海默氏症 (Alzheimer's disease)；及增生性疾病 (下調之細胞凋亡)，諸如癌症、自體免疫疾病及促血栓形成病狀。

在一個態樣中，下調之細胞凋亡 (且更特定言之 Bcl-2 蛋白家族) 與癌症惡性疾病發作相關之關聯已揭露一種靶向此仍難以捉摸之疾病的新穎方式。研究已顯示例如抗細胞

已研發出一類小分子僅含BH3之蛋白模擬物，亦即ABT-737及ABT-263，該等模擬物堅固地結合於抗細胞凋亡Bcl-2蛋白之子集，包括Bcl-2、Bcl-w及Bcl-xL，但僅僅微弱地結合於Mcl-1及A1，且展現基於機制之細胞毒性。此等化合物在動物研究中進行測試且證明作為單一藥劑在某些異種移植模型中具有細胞毒性活性，以及當組合使用時增強許多化學治療劑對其他異種移植模型之作用。參見Tse, C. 等人，*Cancer Res* (2008) 68, 3421-3428；及 van Delft, M.F. 等人，*Cancer Cell* (2006) 10, 389-399。此等活體內研究表明抗細胞凋亡Bcl-2家族蛋白之抑制劑可用於治療與失調細胞凋亡路徑相關之疾病。

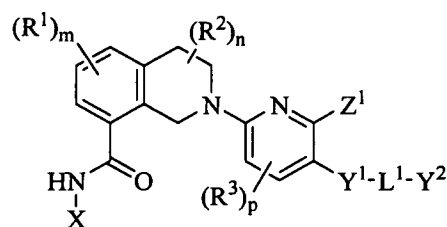
抗細胞凋亡Bcl-2蛋白家族成員之天然表現量在不同細胞類型中有所不同。舉例而言，在初期血小板中，Bcl-xL蛋白高度表現且在調節血小板之細胞死亡(壽命)中起重要作用。此外，在某些癌細胞類型中，癌細胞之存活歸因於由一或多種抗細胞凋亡Bcl-2蛋白家族成員過度表現所引起的細胞凋亡路徑失調。鑒於Bcl-2蛋白家族在調節癌細胞與正常(亦即非癌)細胞之細胞凋亡中之重要作用以及Bcl-2家族蛋白表現所公認之細胞類型間變化性，宜具有一種小分子抑制劑，其選擇性地靶向且較佳結合於一種類型抗細胞凋亡Bcl-2蛋白或其子集，例如在某一癌症類型中過度表現之抗細胞凋亡Bcl-2家族成員。此類選擇性化合物藉由尤其提供例如選擇給藥方案之靈活性，降低在正常細胞中之靶上毒作用(例如已在Bcl-2缺乏小鼠中觀測到

淋巴球減少症)，亦可在臨床環境中具有某些優勢。參見 Nakayama, K. 等人，*PNAS* (1994) 91, 3700-3704。

鑒於上述，此項技術中需要可選擇性地抑制一種類型抗細胞凋亡 Bcl-2 蛋白 (例如 Bcl-xL 抗細胞凋亡蛋白) 或其子集之活性的小分子治療劑。本發明至少滿足此需要。

【發明內容】

因此，本發明之一個實施例係關於適用作抗細胞凋亡 Bcl-xL 蛋白之抑制劑的化合物或其治療上可接受之鹽，該等化合物具有式 (I)



式 (I)

其中

X 為雜芳基；其中由 X 表示之雜芳基視情況經 1、2、3 或 4 個 R⁴ 取代；

Y¹ 為伸苯基或 C₅₋₆ 伸雜芳基；視情況稠合於 1 或 2 個選自由 C₃₋₈ 環烷、C₃₋₈ 環烯、苯、C₅₋₆ 雜芳烴、C₃₋₈ 雜環烷及 C₃₋₈ 雜環烯組成之群之環；其中 Y¹ 視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自由 R⁵、OR⁵、SR⁵、S(O)R⁵、SO₂R⁵、C(O)R⁵、CO(O)R⁵、OC(O)R⁵、OC(O)OR⁵、NH₂、NHR⁵、N(R⁵)₂、NHC(O)R⁵、NR⁵C(O)R⁵、NHS(O)₂R⁵、NR⁵S(O)₂R⁵、NHC(O)OR⁵、NR⁵C(O)OR⁵、NHC(O)NH₂、NHC(O)NHR⁵、

$\text{NHC(O)N(R}^5)_2$ 、 $\text{NR}^5\text{C(O)NHR}^5$ 、 $\text{NR}^5\text{C(O)N(R}^5)_2$ 、 C(O)NH_2 、 C(O)NHR^5 、 $\text{C(O)N(R}^5)_2$ 、 C(O)NHOH 、 C(O)NHOR^5 、 $\text{C(O)NHSO}_2\text{R}^5$ 、 $\text{C(O)NR}^5\text{SO}_2\text{R}^5$ 、 SO_2NH_2 、 SO_2NHR^5 、 $\text{SO}_2\text{N(R}^5)_2$ 、 CO(O)H 、 C(O)H 、 OH 、 CN 、 N_3 、 NO_2 、 F 、 Cl 、 Br 及 I 組成之群之取代基取代；

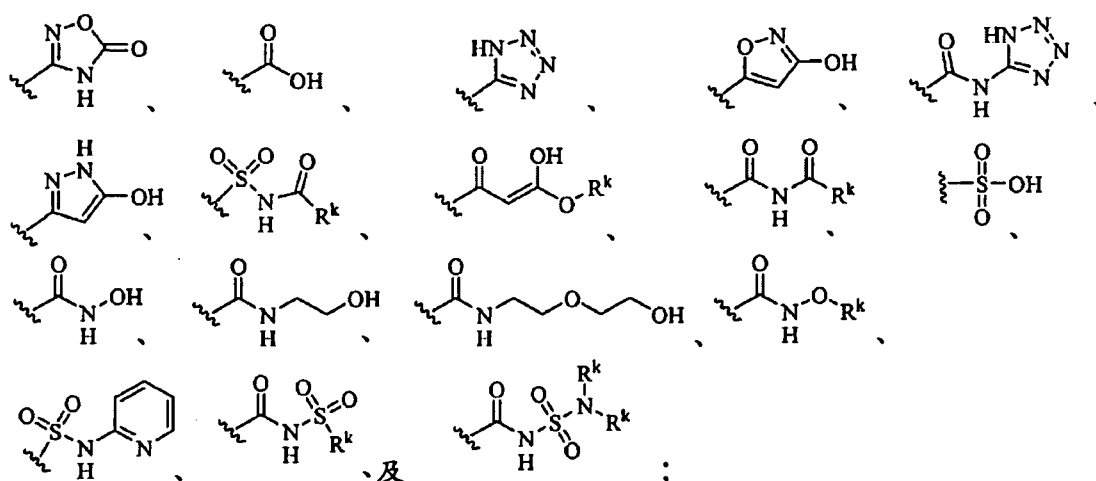
L^1 係選自由 $(\text{CR}^6\text{R}^7)_q$ 、 $(\text{CR}^6\text{R}^7)_s\text{-O-}(\text{CR}^6\text{R}^7)_r$ 、 $(\text{CR}^6\text{R}^7)_s\text{-C(O)-}(\text{CR}^6\text{R}^7)_r$ 、 $(\text{CR}^6\text{R}^7)_s\text{-S-}(\text{CR}^6\text{R}^7)_r$ 、 $(\text{CR}^6\text{R}^7)_s\text{-S(O)}_2\text{-}(\text{CR}^6\text{R}^7)_r$ 、 $(\text{CR}^6\text{R}^7)_s\text{-NR}^{6A}\text{C(O)-}(\text{CR}^6\text{R}^7)_r$ 、 $(\text{CR}^6\text{R}^7)_s\text{-C(O)NR}^{6A}\text{-}(\text{CR}^6\text{R}^7)_r$ 、 $(\text{CR}^6\text{R}^7)_s\text{-NR}^{6A}\text{-}(\text{CR}^6\text{R}^7)_r$ 、 $(\text{CR}^6\text{R}^7)_s\text{-S(O)}_2\text{NR}^{6A}\text{-}(\text{CR}^6\text{R}^7)_r$ 及 $(\text{CR}^6\text{R}^7)_s\text{-NR}^{6A}\text{S(O)}_2\text{-}(\text{CR}^6\text{R}^7)_r$ 組成之群；

Y^2 為 C_{8-14} 環烷基、 C_{8-14} 環烯基、 C_{8-14} 雜環烷基或 C_{8-14} 雜環烯基；視情況稠合於1或2個選自由 C_{3-8} 環烷、 C_{3-8} 環烯、苯、 C_{5-6} 雜芳烴、 C_{3-8} 雜環烷及 C_{3-8} 雜環烯組成之群之環；其中 Y^2 視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自由 R^8 、 OR^8 、 SR^8 、 S(O)R^8 、 SO_2R^8 、 C(O)R^8 、 CO(O)R^8 、 OC(O)R^8 、 OC(O)OR^8 、 NH_2 、 NHR^8 、 $\text{N(R}^8)_2$ 、 NHC(O)R^8 、 $\text{NR}^8\text{C(O)R}^8$ 、 $\text{NHS(O)}_2\text{R}^8$ 、 $\text{NR}^8\text{S(O)}_2\text{R}^8$ 、 NHC(O)OR^8 、 $\text{NR}^8\text{C(O)OR}^8$ 、 NHC(O)NH_2 、 NHC(O)NHR^8 、 $\text{NHC(O)N(R}^8)_2$ 、 $\text{NR}^8\text{C(O)NHR}^8$ 、 $\text{NR}^8\text{C(O)N(R}^8)_2$ 、 C(O)NH_2 、 C(O)NHR^8 、 $\text{C(O)N(R}^8)_2$ 、 C(O)NHOH 、 C(O)NHOR^8 、 $\text{C(O)NHSO}_2\text{R}^8$ 、 $\text{C(O)NR}^8\text{SO}_2\text{R}^8$ 、 SO_2NH_2 、 SO_2NHR^8 、 $\text{SO}_2\text{N(R}^8)_2$ 、 CO(O)H 、 C(O)H 、 OH 、 CN 、 N_3 、 NO_2 、 F 、 Cl 、 Br 及 I 組成之群之取代基取代；

Z^1 係選自由 C(O)OR^9 、 $\text{C(O)NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 C(O)R^{11} 、

$\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$ 、 $\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、
 $\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ 、 $\text{C}(=\text{NOR}^{10})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $\text{NR}^{10}\text{C}(=\text{NCN})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、
 $\text{NR}^{10}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^9$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $\text{N}(\text{R}^{10})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{11}$ 、
 $\text{NR}^{10}\text{C}(=\text{NR}^{11})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $\text{C}(=\text{S})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^{10})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、
 鹵素、 NO_2 及 CN 組成之群；或

Z^1 係選自由以下組成之群：



R^1 在每次出現時獨立地選自由鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基組成之群；

R^2 在每次出現時獨立地選自由氬、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基組成之群；

連接於同一個碳原子之兩個 R^2 連同該碳原子視情況形成選自由雜環烷基、雜環烯基、環烷基及環烯基組成之群之環；

R^3 在每次出現時獨立地選自由鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基組成之群；

R^4 在每次出現時獨立地選自由 $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 OR^{12} 、 CN 、 NO_2 、鹵素、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、

$\text{NR}^{12}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{14}$ 、 $\text{NR}^{12}\text{S}(\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{14}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{14}$ 及 R^{14} 組成之群；

R^5 在每次出現時獨立地選自由 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 羥基烷基、芳基、雜環基、環烷基及環烯基組成之群；

R^{6A} 獨立地選自由氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基組成之群；

R^6 及 R^7 在每次出現時各獨立地選自由氫、 R^{15} 、 OR^{15} 、 SR^{15} 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 SO_2R^{15} 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $\text{CO}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{15}$ 、 NH_2 、 NHR^{15} 、 $\text{N}(\text{R}^{15})_2$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $\text{NR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^{15}$ 、 $\text{NR}^{15}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{15}$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^{15}$ 、 $\text{NR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^{15}$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})_2$ 、 $\text{NR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{15}$ 、 $\text{NR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{15}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NHOH}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NHOR}^{15}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^{15}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{SO}_2\text{R}^{15}$ 、 SO_2NH_2 、 $\text{SO}_2\text{NHR}^{15}$ 、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{15})_2$ 、 $\text{CO}(\text{O})\text{H}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 OH 、 CN 、 N_3 、 NO_2 、 F 、 Cl 、 Br 及 I 組成之群；

R^8 在每次出現時獨立地選自由 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、芳基、雜環基、環烷基及環烯基組成之群；其中 R^8 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基視情況經 1、2、3、4、5 或 6 個獨立地選自由 R^{16} 、 OR^{16} 、 SR^{16} 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{16}$ 、 SO_2R^{16} 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$ 、 $\text{CO}(\text{O})\text{R}^{16}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{16}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{16}$ 、 NH_2 、 NHR^{16} 、 $\text{N}(\text{R}^{16})_2$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{16}$ 、 $\text{NR}^{16}\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$ 、 $\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^{16}$ 、 $\text{NR}^{16}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^{16}$ 、

$\text{NR}^{16}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^{16}$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})_2$ 、 $\text{NR}^{16}\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{16}$ 、 $\text{NR}^{16}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{16}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NHOH}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NHOR}^{16}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NHSO}_2\text{R}^{16}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{16}\text{SO}_2\text{R}^{16}$ 、 SO_2NH_2 、 $\text{SO}_2\text{NHR}^{16}$ 、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{16})_2$ 、 $\text{CO}(\text{O})\text{H}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 OH 、 CN 、 N_3 、 NO_2 、 F 、 Cl 、 Br 及 I 組成之群之取代基取代；其中 R^8 芳基、雜環基、環烷基及環烯基視情況經1、2或3個獨立地選自由 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 NH_2 、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 SO_2NH_2 、 $\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 (O) 、 OH 、 CN 、 NO_2 、 OCF_3 、 OCF_2CF_3 、 F 、 Cl 、 Br 及 I 組成之群之取代基取代；

R^9 係選自由 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、環烷基、苯基及 $(\text{CH}_2)_{1-4}$ 苯基組成之群；且

R^{10} 及 R^{11} 在每次出現時各獨立地選自由氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、苯基及 $(\text{CH}_2)_{1-4}$ -苯基組成之群；或

R^{10} 及 R^{11} 或 R^{10} 及 R^9 連同其各自連接之原子組合形成雜環基；

R^k 在每次出現時獨立地選自由 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 雜環烷基、 C_{3-7} 環烷基及 C_{1-6} 鹵烷基組成之群；

R^{12} 及 R^{13} 在每次出現時各獨立地選自由氫、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 鹵烷基及 $(\text{CH}_2)_{1-4}$ 苯基組成之群；

R^{14} 在每次出現時獨立地選自由 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基及 C_{1-4} 鹵烷基組成之群；

R^{12} 及 R^{13} 或 R^{12} 及 R^{14} 在每次出現時連同其各自連接之原

子視情況組合形成雜環基；

R^{15} 在每次出現時獨立地選自由 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 羥基烷基、芳基、雜環基、環烷基及環烯基組成之群；其中 R^{15} C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 鹵烷基及 C_{1-4} 羥基烷基視情況經1、2或3個獨立地選自由 $O-(C_{1-4}$ 烷基)、 NH_2 、 $C(O)NH_2$ 、 SO_2NH_2 、 $C(O)H$ 、 $C(O)OH$ 、 (O) 、 OH 、 CN 、 NO_2 、 OCF_3 、 OCF_2CF_3 、 F 、 Cl 、 Br 及 I 組成之群之取代基取代；

R^{16} 在每次出現時獨立地選自由 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 羥基烷基、芳基、雜環烷基、雜環烯基、雜芳基、環烷基及環烯基組成之群；其中 R^{16} C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 鹵烷基及 C_{1-4} 羥基烷基視情況經1個獨立地選自由 OCH_3 、 $OCH_2CH_2OCH_3$ 及 $OCH_2CH_2NHCH_3$ 組成之群之取代基取代；

q 為1、2或3；

s 為0、1、2或3；

r 為0、1、2或3；

其中 s 與 r 之和為0、1或2；

m 為0、1、2或3；

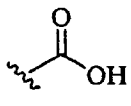
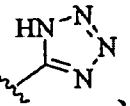
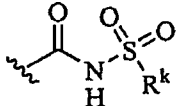
n 為0、1、2、3、4、5或6；且

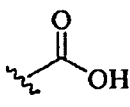
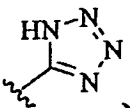
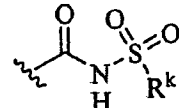
p 為0、1或2。

在式(I)之另一實施例中， Y^1 為吡咯基、吡唑基或三唑基。

在式(I)之另一實施例中， Y^1 為吡啶基或苯基。

在式(I)之另一實施例中，X為苯并[d]噻唑基、噻唑并[5,4-b]吡啶基、噻唑并[4,5-c]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、噻唑并[5,4-c]吡啶基、噻唑并[4,5-b]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡嗪基或咪唑并[1,2-b]噻嗪基，其視情況經1、2、3或4個R⁴取代。在式(I)之另一實施例中，Y¹為吡咯基、吡唑基或三唑基，且X為苯并[d]噻唑基、噻唑并[5,4-b]吡啶基、噻唑并[4,5-c]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、噻唑并[5,4-c]吡啶基、噻唑并[4,5-b]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡嗪基或咪唑并[1,2-b]噻嗪基，其視情況經1、2、3或4個R⁴取代。在式(I)之另一實施例中，Y¹為吡啶基或苯基，且X為苯并[d]噻唑基、噻唑并[5,4-b]吡啶基、噻唑并[4,5-c]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、噻唑并[5,4-c]吡啶基、噻唑并[4,5-b]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡嗪基或咪唑并[1,2-b]噻嗪基，其視情況經1、2、3或4個R⁴取代。

在式(I)之另一實施例中，Y¹為吡咯基、吡唑基或三唑基；且Z¹係選自由 、、及  組成之群。

在式(I)之另一實施例中，Y¹為吡啶基或苯基；且Z¹係選自由 、、及  組成之群。

在式(I)之另一實施例中，Y¹為吡啶基或苯基；L¹為(CR⁶R⁷)_q；且Y²係選自由C₈₋₁₄環烷基及C₈₋₁₄雜環烷基組成之群；其中R⁶及R⁷在每次出現時為氫；且q為1或2。在式(I)之另一實施例中，Y¹為吡咯基、吡唑基或三唑基；L¹為

$(\text{CR}^6\text{R}^7)_q$ ；且 Y^2 係選自由 C_{8-14} 環烷基及 C_{8-14} 雜環烷基組成之群；其中 R^6 及 R^7 在每次出現時為氫；且 q 為 1 或 2。

在式 (I) 之另一實施例中， Y^1 為吡咯基、吡唑基或三唑基； L^1 係選自由 $(\text{CR}^6\text{R}^7)_s\text{-S(O)}_2\text{-(CR}^6\text{R}^7)_r$ 、 $(\text{CR}^6\text{R}^7)_s\text{-C(O)NR}^{6A}\text{-(CR}^6\text{R}^7)_r$ 及 $(\text{CR}^6\text{R}^7)_s\text{-S(O)}_2\text{NR}^{6A}\text{-(CR}^6\text{R}^7)_r$ 組成之群； Y^2 係選自由 C_{8-14} 環烷基及 C_{8-14} 雜環烷基組成之群； s 為 0； r 為 0 或 1； R^{6A} 獨立地選自由氫及 C_{1-6} 烷基組成之群；且 R^6 及 R^7 在每次出現時為氫。在式 (I) 之另一實施例中， Y^1 為吡啶基或苯基； L^1 係選自由 $(\text{CR}^6\text{R}^7)_s\text{-O-(CR}^6\text{R}^7)_r$ 、 $(\text{CR}^6\text{R}^7)_s\text{-S-(CR}^6\text{R}^7)_r$ 、 $(\text{CR}^6\text{R}^7)_s\text{-S(O)}_2\text{-(CR}^6\text{R}^7)_r$ 、 $(\text{CR}^6\text{R}^7)_s\text{-NR}^{6A}\text{C(O)-(CR}^6\text{R}^7)_r$ 、 $(\text{CR}^6\text{R}^7)_s\text{-C(O)NR}^{6A}\text{-(CR}^6\text{R}^7)_r$ 、 $(\text{CR}^6\text{R}^7)_s\text{-NR}^{6A}\text{-(CR}^6\text{R}^7)_r$ 及 $(\text{CR}^6\text{R}^7)_s\text{-S(O)}_2\text{NR}^{6A}\text{-(CR}^6\text{R}^7)_r$ 組成之群； Y^2 係選自由 C_{8-14} 環烷基及 C_{8-14} 雜環烷基組成之群； s 為 0； r 為 0 或 1； R^{6A} 獨立地選自由氫及 C_{1-6} 烷基組成之群；且 R^6 及 R^7 在每次出現時為氫。

另一實施例係關於如下具有式 (I) 之化合物，其選自由以下組成之群：

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{1-[三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基]-1H-吡唑-4-基}吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[3,5-二甲基-1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-吡唑-4-基]吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-

2(1H)-基]-3-[5-甲基-1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-吡唑-4-基]吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[1-(螺[3.5]壬-7-基甲基)-1H-吡唑-4-基]吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(1-{[3,5-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(1-{[3-羥基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(1-{[3-甲氧基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(1-{[3-(2-甲氧基乙氧基)三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{1-[(3,5,7-三甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-1H-吡唑-4-基}吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-2-基甲基)-1H-吡唑-4-基]吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-

2(1H)-基]-3-(1-{[3-溴三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(1-{[3-(丙烷-2-基氧基)三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[1-(2-氧雜三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-吡唑-4-基]吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-4,4-二甲基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[5-甲基-1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-吡唑-4-基]吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(1-{[3-(嗎啉-4-基)三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(1-{[3-甲氧基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-5-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-甲酸；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-{6-[(甲基磺鹽基)胺甲鹽基]-5-[5-甲基-1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-吡唑-4-基]吡啶-2-基}-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲鹽胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-{6-[(環丙基磺鹽基)胺甲鹽基]-5-[5-甲基-1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-吡唑-4-基]吡啶-2-基}-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲鹽胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-{5-[5-甲基-1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]

癸-1-基甲基)-1H-吡唑-4-基]-6-(2H-四唑-5-基)吡啶-2-基}-
1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-
2(1H)-基]-3-{2-甲基-4-[三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲氧基]苯
基}吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-
2(1H)-基]-3-{2-甲基-3-[三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲氧基]苯
基}吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-
2(1H)-基]-3-{3-[三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲氧基]苯基}吡啶-
2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-
2(1H)-基]-3-[5-氰基-2-甲基-1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲
基)-1H-吡咯-3-基]吡啶-2-甲酸；

3-[5-甲基-1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-吡唑-4-
基]-6-[8-([1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫
異喹啉-2(1H)-基]吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-
2(1H)-基]-2'-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲氧基)-3,4'-聯吡啶-
2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-
2(1H)-基]-3-[1-({3-[2-(嗎啉-4-基)乙氧基]三環[3.3.1.1^{3,7}]
癸-1-基}甲基)-1H-吡唑-4-基]吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-

2(1H)-基]-3'-甲基-2'-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲氧基)-3,4'-
聯吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-
2(1H)-基]-3-{2-甲基-3-[三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基氧基]苯基}
吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-
2(1H)-基]-3-{5-氟基-1-[三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基]-1H-
吡唑-4-基}吡啶-2-甲酸；

3-[5-甲基-1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-吡唑-4-
基]-6-[8-([1,3]噻唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫
異喹啉-2(1H)-基]吡啶-2-甲酸；

3-[5-甲基-1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-吡唑-4-
基]-6-[8-([1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫
異喹啉-2(1H)-基]吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-
2(1H)-基]-3-(1-{[3,5-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-
5-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-
2(1H)-基]-3-(1-{[3-(1,1-二氧離子基硫代嗎啉-4-基)三環
[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-
2(1H)-基]-3-{5-氟基-2-甲基-1-[2-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)
乙基]-1H-吡咯-3-基}吡啶-2-甲酸；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-{5-[5-氟基-2-甲基-1-(三環

[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-吡咯-3-基]-6-[(甲基磺醯基)胺甲醯基]吡啶-2-基}-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-{5-[5-氟基-2-甲基-1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-吡咯-3-基]-6-[(環丙基磺醯基)胺甲醯基]吡啶-2-基}-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-{5-(1-{[3-甲氧基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-[(甲基磺醯基)胺甲醯基]吡啶-2-基}-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(1-{[3-甲氧基-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-5-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-甲酸；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-{5-(1-{[3-甲氧基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-[(嗎啉-4-基磺醯基)胺甲醯基]吡啶-2-基}-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-[5-(1-{[3-甲氧基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-{[(三氟甲基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-{6-[(環丙基磺醯基)胺甲醯基]-5-(1-{[3-甲氧基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-5-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基}-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-

2(1H)-基]-3-{5-氯-1-[三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基]-1H-吡唑-4-基}吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-1-甲基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[5-甲基-1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-吡唑-4-基]吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)(1,1-²H₂)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[5-甲基-1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-吡唑-4-基]吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(1-{[3-(2-甲氧基乙氧基)三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-5-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(1-{[1-(2-甲氧基乙基)環辛基]甲基}-5-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{2-氰基-3-[三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基胺基]苯基}吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{2-氰基-3-[三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基硫基]苯基}吡啶-2-甲酸；

6-[8-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[5-甲基-1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-吡唑-4-基]吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-

2(1H)-基]-3-(2-甲基-3-{[三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基羰基]胺基}苯基)吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{2-甲基-3-[三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基胺磺鹽基]苯基}吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(2-甲基-3-{甲基[三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基羰基]胺基}苯基)吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(5-甲基-1-{[3-(四氫-2H-哌喃-4-基甲氧基)三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{2-甲基-3-[三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基胺甲鹽基]苯基}吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(2-甲基-3-{甲基[三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基]胺基}苯基)吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(1-{[2-(2-甲氧基乙基)三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-2-基]甲基}-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[5-甲基-1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-

2(1H)-基]-3-(5-氟基-1-{[3-甲氧基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-2-甲基-1H-吡咯-3-基)吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[5-甲基-1-(2-氧雜三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-吡唑-4-基]吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[2-氟基-3-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基磺鹽基)苯基]吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2'-[環辛基(甲基)胺基]-3'-甲基-3,4'-聯吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[5-甲基-1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-2-基甲基)-1H-吡唑-4-基]吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[1-({3-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基]三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基]吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(2-甲基-3-{甲基[(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-2-基]胺甲鹽基}苯基)吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[5-甲基-1-({1-[2-(甲基磺鹽基)乙氧基]環辛基}甲基)-1H-吡唑-4-基]吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[5-甲基-1-(2-氧雜三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]吡啶-2-甲酸；

3-[5-甲基-1-(2-氧雜三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-吡唑-4-基]-6-[8-([1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{2-甲基-3-[甲基(2-氧雜三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基羰基)胺基]苯基}吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(2-甲基-3-{甲基[三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-2-基]胺磺醯基}苯基)吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3'-甲基-2'-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基磺醯基)-3,4'-聯吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[5-氟基-2-甲基-1-(2-氧雜三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-吡咯-3-基]吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{5-氟基-2-甲基-1-[(3-甲基-2-氧雜三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-1H-吡咯-3-基}吡啶-2-甲酸；

6-[8-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[5-甲基-1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-吡唑-4-基]吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3'-甲基-2'-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基硫基)-3,4'-聯吡啶-2-甲酸；

2-{6-[(甲基磺醯基)胺甲醯基]-5-[5-甲基-1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-吡啶-4-基]吡啶-2-基}-N-([1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3'-甲基-2'-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基胺基)-3,4'-聯吡啶-2-甲酸；

6-[8-(咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[5-甲基-1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-吡啶-4-基]吡啶-2-甲酸；

3-[5-甲基-1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-吡啶-4-基]-6-[8-([1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{1-[(5-甲氧基螺[2.5]辛-5-基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶-4-基}吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(1-{[3-{2-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-5-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(5-甲基-1-{[3-(甲基磺醯基)三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-

1-基]甲基}-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[1-({3,5-二甲基-7-[2-(甲基胺基)乙氧基]三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基]吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(5-甲基-1-{[3-(2-{2-[2-(甲基胺基)乙氧基]乙氧基}乙氧基)三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[1-({8-[(苯甲氧基)羰基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}甲基)-1H-吡唑-4-基]吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-6'-側氧基-1'-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1',6'-二氫-3,3'-聯吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(1-{[3,5-二甲基-7-(2-{2-[2-(甲基胺基)乙氧基]乙氧基}乙氧基)三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-5-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-甲酸；及其治療上可接受之鹽、代謝物、前藥、代謝物之鹽及前藥之鹽。

另一實施例係關於一種用於治療以下疾病之組合物：膀胱癌、腦癌、乳癌、骨髓癌、子宮頸癌、慢性淋巴細胞性白血病、結腸直腸癌、食道癌、肝細胞癌、淋巴瘤細胞性白血病、濾泡性淋巴瘤、T細胞或B細胞源性淋巴惡性疾

病、黑色素瘤、骨髓性白血病、骨髓瘤、口腔癌、卵巢癌、非小細胞肺癌、慢性淋巴細胞性白血病、骨髓瘤、前列腺癌、小細胞肺癌或脾癌，該組合物包含賦形劑及治療有效量之式(I)化合物。

另一實施例係關於一種治療患者之以下疾病的方法：膀胱癌、腦癌、乳癌、骨髓癌、子宮頸癌、慢性淋巴細胞性白血病、結腸直腸癌、食道癌、肝細胞癌、淋巴母細胞性白血病、濾泡性淋巴瘤、T細胞或B細胞源性淋巴惡性疾病、黑色素瘤、骨髓性白血病、骨髓瘤、口腔癌、卵巢癌、非小細胞肺癌、慢性淋巴細胞性白血病、骨髓瘤、前列腺癌、小細胞肺癌或脾癌，該方法包含向該患者投與治療有效量之式(I)化合物。

另一實施例係關於一種治療患者之以下疾病的方法：膀胱癌、腦癌、乳癌、骨髓癌、子宮頸癌、慢性淋巴細胞性白血病、結腸直腸癌、食道癌、肝細胞癌、淋巴母細胞性白血病、濾泡性淋巴瘤、T細胞或B細胞源性淋巴惡性疾病、黑色素瘤、骨髓性白血病、骨髓瘤、口腔癌、卵巢癌、非小細胞肺癌、慢性淋巴細胞性白血病、骨髓瘤、前列腺癌、小細胞肺癌或脾癌，該方法包含向該患者投與治療有效量之式(I)化合物及治療有效量之一種另外治療劑或一種以上另外治療劑。

【實施方式】

縮寫及定義

除非本文中另外定義，否則與本發明結合使用之科技術

語應具有一般技術者通常所瞭解之含義。該等術語之含義及範疇應為明確的，然而，若有任何潛在的含義不明確，則本文中所提供之定義優先於任何詞典或外加定義。在本申請案中，除非另作說明，否則使用「或」意謂「及/或」。此外，使用術語「包括(including)」以及其他形式(諸如「包括(includes)」及「包括(included)」)並不具有限制性。關於在本專利申請案(包括申請專利範圍)中使用措辭「包含(comprise)」或「包含(comprises)」或「包含(comprising)」，申請者表示除非上下文另外要求，否則該等措辭根據以下基礎及明確瞭解使用：其應理解為包括性地而非排他性地，且申請者意欲在解釋本專利申請案(包括下文申請專利範圍)時均如此理解該等措辭中之每一者。對於在本文中任何取代基或本發明化合物或任何其他式出現一次以上的變數，每次出現時其定義與在所有其他出現時其定義無關。僅當取代基之組合產生穩定化合物時才可允許該等組合。穩定化合物為可自反應混合物以適用純度分離之化合物。

應瞭解本文中所有組合均維持適當價數，具有一個以上原子之單價部分經由其左端連接，且二價部分自左至右描寫。

如在本說明書及隨附申請專利範圍中所用，除非相反地說明，否則以下術語具有所指示之含義：

術語「烷基」(單獨或與另一(其他)術語組合)意謂通常含有1至約10個碳原子，或在另一實施例中，1至約8個碳

原子，在另一實施例中，1至約6個碳原子，且在另一實施例中，1至約4個碳原子之直鏈或分支鏈飽和烴基取代基。該等取代基之實例包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、異戊基及己基及其類似基團。

術語「烯基」(單獨或與另一(其他)術語組合)意謂含有一或多個雙鍵及通常2至約10個碳原子，或在另一實施例中，2至約8個碳原子，在另一實施例中，2至約6個碳原子，且在另一實施例中，2至約4個碳原子之直鏈或分支鏈烴基取代基。該等取代基之實例包括乙烯基、2-丙烯基、3-丙烯基、1,4-戊二烯基、1,4-丁二烯基、1-丁烯基、2-丁烯基及3-丁烯基及其類似基團。

術語「炔基」(單獨或與另一(其他)術語組合)意謂含有一或多個參鍵及通常2至約10個碳原子，或在另一實施例中，2至約8個碳原子，在另一實施例中，2至約6個碳原子，且在另一實施例中，2至約4個碳原子之直鏈或分支鏈烴基取代基。該等取代基之實例包括乙炔基、2-丙炔基、3-丙炔基、2-丁炔基及3-丁炔基及其類似基團。

術語「碳環基」(單獨或與另一(其他)術語組合)意謂含有3至14個碳環原子(「環原子」為結合在一起形成環狀取代基之環的原子)之飽和環狀(亦即「環烷基」)、部分飽和環狀(亦即「環烯基」)或完全不飽和(亦即「芳基」)烴基取代基。碳環基可為單一環(單環)或多環結構。

碳環基可為單一環結構，其通常含有3至8個環原子，更

通常3至6個環原子，且甚至更通常5至6個環原子。該等單一環碳環基之實例包括環丙基(環丙烷基)、環丁基(環丁烷基)、環戊基(環戊烷基)、環戊烯基、環戊二烯基、環己基(環己烷基)、環己烯基、環己二烯基、環辛烷基及苯基。或者，碳環基可為多環(亦即可含有一個以上環)。多環碳環基之實例包括橋連、稠合及螺環碳環基。在螺環碳環基中，一個原子為兩個不同環所共有。螺環碳環基之實例包括螺戊烷基、螺[3.5]壬烷基及螺[2.5]辛烷基。在橋連碳環基中，環共享至少兩個共用不相鄰原子。橋連碳環基之實例包括二環[2.2.1]庚烷基、二環[2.2.1]庚-2-烯基及金剛烷基(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸烷基)。在稠環碳環基系統中，兩個或兩個以上環可稠合在一起，使得兩個環共享一個共用鍵。二或三稠環碳環基之實例包括萘基、四氫萘基(萘滿基)、茛基、茛滿基(二氫茛基)、蒽基、菲基及十氫萘基。

術語「環烷基」(單獨或與另一(其他)術語組合)意謂含有3至14個碳環原子之飽和環狀烴基取代基。環烷基可為單一碳環，其通常含有3至8個碳環原子且更通常含有3至6個環原子。單一環環烷基之實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基及環辛基。或者，環烷基可為多環或含有一個以上環。多環環烷基之實例包括橋接、稠合及螺環碳環基。橋連環烷基之實例包括金剛烷基(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸烷基)及二環[3.1.1]庚烷基。

術語「C_x-C_y環烷基」意謂含有x至y個碳原子之環烷基環系統。舉例而言，「C₃-C₇環烷基」意謂含有3至7個碳原

子之環烷基環系統。

術語「環烯基」(單獨或與另一(其他)術語組合)意謂含有3至14個碳環原子之部分飽和環狀烴基取代基。環烯基可為單一碳環，其通常含有3至8個碳環原子且更通常含有4至6個環原子。單一環環烯基之實例包括環戊烯基及環己烯基。或者，環烯基可為多環或含有一個以上環。多環環烯基之實例包括橋接、稠合及螺環碳環基。橋連環烯基之實例包括[2.2.1]庚-2-烯基。

術語「 C_x - C_y 環烯基」意謂含有x至y個碳原子之環烯基環系統。舉例而言，「 C_4 - C_7 環烯基」意謂含有4至7個碳原子之環烯基環系統。

術語「芳基」(單獨或與另一(其他)術語組合)意謂含有6至14個碳環原子之芳族碳環基。芳基可為單環或多環(亦即可含有一個以上環)。在多環芳環情況下，僅多環系統之一個環需要為不飽和而剩餘環可為飽和、部分飽和或不飽和。芳基之實例包括苯基、萘基、蒽基、蒽滿基及四氫萘基。

術語「伸芳基」意謂二價芳烴。

術語「伸苯基」意謂二價苯。

在一些情況下，取代基(例如烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、雜芳基及芳基)中碳原子數目由字首「 C_x - C_y 」指示，其中x為碳原子之最小數目，且y為碳原子之最大數目。因此，舉例而言，「 C_1 - C_6 烷基」係指具有1至6個碳原子之烷基。進一步說明，「 C_3 - C_8 環烷基」意謂含有3

至8個碳環原子之飽和烴基環。

術語「 C_{x-y} 分支鏈烷基」意謂含有 x 至 y 個碳之飽和烴基取代基，其中經由二烷基三價碳基或三烷基四價碳基連接。該等取代基之實例包括異戊烷基(戊烷-3-基)、新戊烷基(2,2-二甲基丙烷-2-基)、庚烷-4-基及2,6-二甲基庚烷-4-基。

術語「 C_{3-11} 分支鏈烷基」意謂含有3至11個碳之飽和烴基取代基，其中經由二烷基三價碳基或三烷基四價碳基連接。

術語「氫」(單獨或與另一(其他)術語組合)意謂氫基，且可描寫成-H。

術語「羥基」(單獨或與另一(其他)術語組合)意謂-OH。

術語「羧基」(單獨或與另一(其他)術語組合)意謂-C(O)-OH。

術語「胺基」(單獨或與另一(其他)術語組合)意謂-NH₂。

術語「鹵素」或「鹵基」(單獨或與另一(其他)術語組合)意謂氟基(其可描繪為-F)、氯基(其可描繪為-Cl)、溴基(其可描繪為-Br)或碘基(其可描繪為-I)。

若取代基描述為「經取代」，則非氫基代替取代基之碳或氮上之氫基。因此，舉例而言，經取代之烷基取代基為其中至少一個非氫基代替烷基取代基上之氫基的烷基取代基。舉例說明，單氟烷基為經一個氟基取代之烷基，且二氟烷基為經兩個氟基取代之烷基。應認識到，若取代基上

有一個以上取代，則各非氫基可為相同或不同的(除非另作說明)。

若取代基描述為「視情況經取代」，則取代基可(1)未經取代或(2)經取代。若取代基描述為視情況經至多特定數目之非氫基取代，則取代基可(1)未經取代；或(2)經至多該特定數目之非氫基取代或經至多取代基上可取代位置之最大數目的非氫基(兩個數目中的一較小者)取代。因此，舉例而言，若取代基描述為視情況經至多3個非氫基取代之雜芳基，則具有少於3個可取代位置之任何雜芳基將視情況經數目至多僅與雜芳基具有之可取代位置數相同的非氫基取代。舉例說明，四唑基(其僅具有一個可取代位置)將視情況經至多一個非氫基取代。進一步舉例說明，若胺基氮描述為視情況經至多2個非氫基取代，則一級胺基氮將視情況經至多2個非氫基取代，而二級胺基氮將視情況經至多僅1個非氫基取代。

本專利申請案可互換地使用術語「取代基」與「基」。

字首「鹵基」指示該字首所連接之取代基經一或多個獨立選擇之鹵素基團取代。舉例而言，鹵烷基意謂至少一個氫基經鹵素基團置換之烷基取代基。鹵烷基之實例包括氟甲基、1-溴乙基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基及1,1,1-三氟乙基。應認識到，若取代基經一個以上鹵素基團取代，則該等鹵基可為相同或不同的(除非另作說明)。

字首「全鹵」指示該字首所連接之取代基上的每個氫基均經獨立選擇之鹵素基團置換，亦即取代基上之各氫基均

經鹵素基團置換。若所有鹵素基團均相同，則該字首通常確定該鹵素基團。因此，舉例而言，術語「全氟」意謂該字首所連接之取代基上的每個氫基均經氟基取代。舉例說明，術語「全氟烷基」意謂其中氟基代替各氫基之烷基取代基。

術語「羰基」(單獨或與另一(其他)術語組合)意謂 -C(O)- 。

術語「胺基羰基」(單獨或與另一(其他)術語組合)意謂 -C(O)-NH_2 。

術語「側氧基」(單獨或與另一(其他)術語組合)意謂 $(=\text{O})$ 。

術語「氧基」(單獨或與另一(其他)術語組合)意謂醚取代基，且可描寫成 -O- 。

術語「羥基烷基」(單獨或與另一(其他)術語組合)意謂 -烷基-OH 。

術語「烷基胺基」(單獨或與另一(其他)術語組合)意謂 -烷基-NH_2 。

術語「烷氧基」(單獨或與另一(其他)術語組合)意謂烷基醚取代基，亦即 -O-烷基 。此類取代基之實例包括甲氧基 (-O-CH_3) 、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基及第三丁氧基。

術語「烷基羰基」(單獨或與另一(其他)術語組合)意謂 -C(O)-烷基 。

術語「胺基烷基羰基」(單獨或與另一(其他)術語組合)

意謂 -C(O)-烷基-NH_2 。

術語「烷氧基羰基」(單獨或與另一(其他)術語組合)意謂 -C(O)-O-烷基 。

術語「碳環基羰基」(單獨或與另一(其他)術語組合)意謂 -C(O)-碳環基 。

同樣，術語「雜環基羰基」(單獨或與另一(其他)術語組合)意謂 -C(O)-雜環基 。

術語「碳環基烷基羰基」(單獨或與另一(其他)術語組合)意謂 -C(O)-烷基-碳環基 。

同樣，術語「雜環基烷基羰基」(單獨或與另一(其他)術語組合)意謂 -C(O)-烷基-雜環基 。

術語「碳環基氧基羰基」(單獨或與另一(其他)術語組合)意謂 -C(O)-O-碳環基 。

術語「碳環基烷氧基羰基」(單獨或與另一(其他)術語組合)意謂 -C(O)-O-烷基-碳環基 。

術語「硫基」或「硫雜」(單獨或與另一(其他)術語組合)意謂經硫基置換，亦即硫醚取代基意謂其中二價硫原子代替醚氧原子之醚取代基。此類取代基可描寫成 -S- 。舉例而言，「烷基-硫基-烷基」意謂 $\text{-烷基-S-烷基(烷基-硫基-烷基)}$ 。

術語「硫醇」或「氫硫基」(單獨或與另一(其他)術語組合)意謂氫硫基取代基，且可描寫成 -SH 。

術語「(硫代羰基)」(單獨或與另一(其他)術語組合)意謂其中氧原子經硫置換之羰基。此類取代基可描寫成 -C(S)- 。

術語「磺醯基」(單獨或與另一(其他)術語組合)意謂 $-S(O)_2-$ 。

術語「胺基磺醯基」(單獨或與另一(其他)術語組合)意謂 $-S(O)_2-NH_2$ 。

術語「亞磺醯基」或「亞碲基」(單獨或與另一(其他)術語組合)意謂 $-S(O)-$ 。

術語「雜環基」(單獨或與另一(其他)術語組合)意謂含有總共3至14個環原子之飽和(亦即「雜環烷基」)、部分飽和(亦即「雜環烯基」)或完全不飽和(亦即「雜芳基」)環結構。至少一個環原子為雜原子(亦即氧、氮或硫)，其餘環原子獨立地選自由碳、氧、氮及硫組成之群。雜環基可為單一環(單環)或多環結構。

雜環基可為單一環，其通常含有3至7個環原子，更通常3至6個環原子，且甚至更通常5至6個環原子。單一環雜環基之實例包括呋喃基、二氫呋喃基、四氫呋喃基、四氫吡喃基、噻吩基(硫代呋喃基)、二氫噻吩基、四氫噻吩基、吡咯基、吡咯啉基、吡咯啉基、咪唑基、咪唑啉基、咪唑啉基、吡啶基、吡啶基、吡啶啉基、吡啶啉基、三唑基、四唑基、噁唑基、噁唑啉基、異噁唑啉基、異噁唑啉基、噻唑基、異噻唑基、噻唑啉基、異噻唑啉基、噻唑啉基、異噻唑啉基、噻二唑基、噁二唑基(包括1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基(呋咕基)或1,3,4-噁二唑基)、噁三唑基(包括1,2,3,4-噁三唑基或1,2,3,5-噁三唑基)、二噁唑基(包括1,2,3-二噁唑基、1,2,4-二噁唑基、1,3,2-二噁唑基

或1,3,4-二噁唑基)、1,4-二噁烷基、二氧硫代嗎啉基、噁噻唑基、氧硫唑基、氧硫雜環戊烷基、哌喃基、二氫哌喃基、硫代哌喃基、四氫硫代哌喃基、吡啶基(吡嗪基)、哌啶基、二嗪基(包括噻嗪基(1,2-二嗪基)、嘧啶基(1,3-二嗪基)或吡嗪基(1,4-二嗪基))、哌嗪基、三嗪基(包括1,3,5-三嗪基、1,2,4-三嗪基及1,2,3-三嗪基))、噁嗪基(包括1,2-噁嗪基、1,3-噁嗪基或1,4-噁嗪基))、噁噻嗪基(包括1,2,3-噁噻嗪基、1,2,4-噁噻嗪基、1,2,5-噁噻嗪基或1,2,6-噁噻嗪基))、噁二嗪基(包括1,2,3-噁二嗪基、1,2,4-噁二嗪基、1,4,2-噁二嗪基或1,3,5-噁二嗪基))、嗎啉基、氮呋基、氧呋基、硫呋基、二氮呋基、吡啶酮基(包括吡啶-2(1*H*)-酮基及吡啶-4(1*H*)-酮基)、呋喃-2(5*H*)-酮基、嘧啶酮基(包括嘧啶-2(1*H*)-酮基及嘧啶-4(3*H*)-酮基)、噁唑-2(3*H*)-酮基、1*H*-咪唑-2(3*H*)-酮基、噻嗪-3(2*H*)-酮基及吡嗪-2(1*H*)-酮基。

或者，雜環基可為多環(亦即可含有一個以上環)。多環雜環基之實例包括橋接、稠合及螺環雜環基。在螺環雜環基中，一個原子為兩個不同環所共有。在橋連雜環基中，環共享至少兩個共用不相鄰原子。橋連雜環基之實例包括2-氧雜三環[3.3.1.1^{3,7}]癸烷。在稠環雜環基中，兩個或兩個以上環可稠合在一起，使得兩個環共享一個共用鍵。含有兩個或三個環之稠環雜環基之實例包括咪唑并吡嗪基(包括咪唑并[1,2-*a*]吡嗪基)、咪唑并吡啶基(包括咪唑并[1,2-*a*]吡啶基)、咪唑并噻嗪基(包括咪唑并[1,2-*b*]噻嗪

基)、噻唑并吡啶基(包括噻唑并[5,4-c]吡啶基、噻唑并[5,4-b]吡啶基、噻唑并[4,5-b]吡啶基及噻唑并[4,5-c]吡啶基)、吡啶基、吡喃基、吡咯基、4H-喹啉基、嘌呤基、吡啶基、吡啶并吡啶基(包括吡啶并[3,4-b]-吡啶基、吡啶并[3,2-b]-吡啶基或吡啶并[4,3-b]-吡啶基)及喹啉基。稠環雜環基之其他實例包括苯并稠合雜環基, 諸如二氫吡喃基、四氫異喹啉基、吡啶基、異吡啶基(異苯并吡啶基、假異吡啶基)、偽吡啶基(indoleninyl)(假吡啶基)、異吡啶基(苯并吡啶基)、苯并噻啉基(包括噻啉基(1-苯并噻啉基)或異噻啉基(2-苯并噻啉基))、酞啉基、喹啉基、喹啉基、苯并二噻啉基(包括吡啶基(1,2-苯并二噻啉基)或噻啉基(1,3-苯并二噻啉基))、苯并吡喃基(包括吡喃基或異吡喃基)、苯并噁啉基(包括1,3,2-苯并噁啉基、1,4,2-苯并噁啉基、2,3,1-苯并噁啉基或3,1,4-苯并噁啉基)、苯并[d]噻啉基及苯并異噁啉基(包括1,2-苯并異噁啉基或1,4-苯并異噁啉基)。

術語「雜環烷基」(單獨或與另一(其他)術語組合)意謂飽和雜環基。

術語「 C_x-C_y 雜環烷基」意謂含有 x 至 y 個環原子之雜環烷基環系統。舉例而言,「 C_3-C_7 雜環烷基」意謂含有3至7個環原子之雜環烷基環系統。

術語「雜環烯基」(單獨或與另一(其他)術語組合)意謂部分飽和雜環基。

術語「 C_x-C_y 雜環烯基」意謂含有 x 至 y 個環原子之雜環烯基環系統。舉例而言,「 C_3-C_7 雜環烯基」意謂含有3至7

個環原子之雜環烯基環系統。

術語「雜芳基」(單獨或與另一(其他)術語組合)意謂含有5至14個環原子之芳族雜環基。雜芳基可為單個環或2個或3個稠環。雜芳基之實例包括6員環取代基，諸如吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、噻嗪基及1,3,5-、1,2,4-或1,2,3-三嗪基；5員環取代基，諸如三唑基、吡咯基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、吡唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基或1,3,4-噁二唑基及異噻唑基；6/5員稠環取代基，諸如咪唑并吡嗪基(包括咪唑并[1,2-a]吡嗪基)、咪唑并吡啶基(包括咪唑并[1,2-a]吡啶基)、咪唑并噻嗪基(包括咪唑并[1,2-b]噻嗪基)、噻唑并吡啶基(包括噻唑并[5,4-c]吡啶基、噻唑并[5,4-b]吡啶基、噻唑并[4,5-b]吡啶基及噻唑并[4,5-c]吡啶基)、苯并[d]噻唑基、苯并硫代呋喃基、苯并異噁唑基、苯并噁唑基、嘌呤基及蒽基(anthranilyl)；及6/6員稠環，諸如苯并呋喃基、喹啉基、異喹啉基、吡啶基、喹啉基及苯并噁嗪基。雜芳基亦可為具有芳族($4N+2$ π 電子)共振結構之雜環，諸如吡啶酮基(包括吡啶-2(1H)-酮基及吡啶-4(1H)-酮基)、嘧啶酮基(包括嘧啶-2(1H)-酮基及嘧啶-4(3H)-酮基)、噻嗪-3(2H)-酮基及吡嗪-2(1H)-酮基。

術語「 C_x - C_y 雜芳基」意謂含有x至y個環原子之雜芳基環系統。舉例而言，「 C_5 - C_6 雜芳基」意謂含有5至6個環原子之雜芳基環系統。

術語「伸雜芳基」意謂二價雜芳烴。

連接於多組分取代基之字首僅應用於第一組分。舉例而言，術語「烷基環烷基」含有兩組分：烷基及環烷基。因此，C₁-C₆烷基環烷基上之C₁-C₆字首意謂烷基環烷基之烷基組分含有1至6個碳原子；C₁-C₆字首並不描述環烷基組分。進一步舉例說明，鹵烷氧基烷基上之字首「鹵」指示僅烷氧基烷基取代基之烷氧基組分經一或多個鹵素基團取代。若鹵素取代或者或另外出現在烷基組分上，則取代基代之以描述為「經鹵素取代之烷氧基烷基」而非「鹵烷氧基烷基」。且最終，若鹵素取代僅可能出現在烷基組分上，則取代基代之以描述為「烷氧基鹵烷基」。

術語「治療 (treat)」、「治療 (treating)」及「治療 (treatment)」係指減輕或去除疾病及/或其伴隨症狀的方法。

術語「預防 (prevent)」、「預防 (preventing)」及「預防 (prevention)」係指預防疾病及/或其伴隨症狀發作或阻礙個體患病之方法。如本文中所用，「預防 (prevent)」、「預防 (preventing)」及「預防 (prevention)」亦包括延遲疾病及/或其伴隨症狀發作及降低個體患病之風險。

術語「治療有效量」係指投與之化合物足以在一定程度上預防一或多種治療之病狀或病症之症狀發展或減輕該等症狀的量。

術語「調節」係指化合物增強或減弱激酶功能或活性之能力。如本文所用，呈各種形式之「調節」意欲涵蓋與激酶有關之活性的拮抗作用、促效作用、部分拮抗作用及/

或部分促效作用。激酶抑制劑為例如結合、部分或完全阻斷刺激、減少、防止、延遲活化、不活化、去敏化或下調信號轉導之化合物。激酶活化劑為例如結合、刺激、增加、打開、活化、促進、增強活化、敏化或上調信號轉導之化合物。

如本文中所用之術語「組合物」意欲涵蓋包含規定量之規定成分之產品以及直接或間接由規定量之規定成分之組合產生的任何產品。「醫藥學上可接受」意謂載劑、稀釋劑或賦形劑必須與調配物之其他成分相容且對其接受者無害。

「個體」在本文中定義為包括動物，諸如哺乳動物，包括(但不限於)靈長類動物(例如人類)、母牛、綿羊、山羊、馬、狗、貓、兔、大鼠、小鼠及其類似動物。在較佳實施例中，個體為人類。

如本文所用之術語「NH保護基」意謂三氯乙氧基羰基、三溴乙氧基羰基、苯甲氧基羰基、對硝基苯甲基羰基、鄰溴苯甲氧基羰基、氯乙醯基、二氯乙醯基、三氯乙醯基、三氟乙醯基、苯基乙醯基、甲醯基、乙醯基、苯甲醯基、第三戊氧基羰基、第三丁氧基羰基、對甲氧基苯甲氧基羰基、3,4-二甲氧基苯甲基-氧基羰基、4-(苯偶氮基)苯甲氧基羰基、2-呋喃甲基-氧基羰基、二苯基甲氧基羰基、1,1-二甲基丙氧基-羰基、異丙氧基羰基、酞醯基、丁二醯基、丙胺醯基、白胺醯基、1-金剛烷基氧基羰基、8-喹啉基氧基羰基、苯甲基、二苯基甲基、三苯基甲基、2-

硝基苯基硫基、甲烷磺醯基、對甲苯磺醯基、N,N-二甲基胺基亞甲基、亞苺基、2-羥基亞苺基、2-羥基-5-氯亞苺基、2-羥基-1-萘基-亞甲基、3-羥基-4-吡啶基亞甲基、亞環己基、2-乙氧基羰基亞環己基、2-乙氧基羰基亞環戊基、2-乙醯基亞環己基、3,3-二甲基-5-氧基亞環己基、二苯基磷醯基、二苯甲基磷醯基、5-甲基-2-側氧基-2H-1,3-二氧雜環戊烯基-4-基-甲基、三甲基矽烷基、三乙基矽烷基及三苯基矽烷基。

如本文所用之術語「C(O)OH保護基」意謂甲基、乙基、正丙基、異丙基、1,1-二甲基丙基、正丁基、第三丁基、苯基、萘基、苯甲基、二苯基甲基、三苯基甲基、對硝基苯甲基、對甲氧基苯甲基、雙(對甲氧基苯基)甲基、乙醯基甲基、苯甲醯基甲基、對硝基苯甲醯基甲基、對溴苯甲醯基甲基、對甲烷磺醯基苯甲醯基甲基、2-四氫吡喃基2-四氫呋喃基、2,2,2-三氯-乙基、2-(三甲基矽烷基)乙基、乙醯氧基甲基、丙醯氧基甲基、特戊醯氧基甲基、鄰苯二醯亞胺基甲基、丁二醯亞胺基甲基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、甲氧基甲基、甲氧基乙氧基甲基、2-(三甲基矽烷基)乙氧基甲基、苯甲氧基甲基、甲基硫基甲基、2-甲基硫基乙基、苯基硫基甲基、1,1-二甲基-2-丙烯基、3-甲基-3-丁烯基、烯丙基、三甲基矽烷基、三乙基矽烷基、三異丙基矽烷基、二乙基異丙基矽烷基、第三丁基二甲基矽烷基、第三丁基二苯基矽烷基、二苯基甲基矽烷基及第三丁基甲氧基苯基矽烷基。

如本文所用之術語「OH或SH保護基」意謂苯甲氧基羰基、4-硝基苯甲氧基羰基、4-溴苯甲氧基羰基、4-甲氧基苯甲氧基羰基、3,4-二甲氧基苯甲氧基羰基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、第三丁氧基羰基、1,1-二甲基丙氧基羰基、異丙氧基羰基、異丁氧基羰基、二苯基甲氧基羰基、2,2,2-三氯乙氧基羰基、2,2,2-三溴乙氧基羰基、2-(三甲基矽烷基)乙氧基羰基、2-(苯基磺醯基)乙氧基羰基、2-(三苯基磷醯基)乙氧基羰基、2-呋喃甲基氧基羰基、1-金剛烷基氧基羰基、乙烯基氧基羰基、烯丙基氧基羰基、S-苯甲基硫基羰基、4-乙氧基-1-萘基氧基羰基、8-喹啉基氧基羰基、乙醯基、甲醯基、氯乙醯基、二氯乙醯基、三氯乙醯基、三氟乙醯基、甲氧基乙醯基、苯氧基乙醯基、特戊醯基、苯甲醯基、甲基、第三丁基、2,2,2-三氯乙基、2-三甲基矽烷基乙基、1,1-二甲基-2-丙烯基、3-甲基-3-丁烯基、烯丙基、苯甲基(苯基甲基)、對甲氧基苯甲基、3,4-二甲氧基苯甲基、二苯基甲基、三苯基甲基、四氫呋喃基、四氫吡喃基、四氫硫基吡喃基、甲氧基甲基、甲基硫基甲基、苯甲氧基甲基、2-甲氧基乙氧基甲基、2,2,2-三氯-乙氧基甲基、2-(三甲基矽烷基)乙氧基甲基、1-乙氧基乙基、甲磺醯基、對甲苯磺醯基、三甲基矽烷基、三乙基矽烷基、三異丙基矽烷基、二乙基異丙基矽烷基、第三丁基二甲基矽烷基、第三丁基二苯基矽烷基、二苯基甲基矽烷基及第三丁基甲氧基苯基矽烷基。

化合物

幾何異構體可存在於本發明之化合物中。本發明之化合物可含有呈E或Z組態之碳碳雙鍵或碳氮雙鍵，其中術語「E」表示較高次序(higher order)的取代基在碳碳或碳氮雙鍵之相對側且術語「Z」表示較高次序的取代基在碳碳或碳氮雙鍵之同一側，如根據坎-殷高-普利洛優先法則(Cahn-Ingold-Prelog Priority Rule)確定。本發明之化合物亦可以「E」與「Z」異構體之混合物形式存在。環烷基或雜環烷基周圍之取代基有時稱為具有順式或反式組態。

本發明之化合物可含有呈R或S組態之不對稱取代之碳原子，其中術語「R」及「S」如IUPAC 1974 Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry, Pure Appl. Chem. (1976) 45, 13-10所定義。具有等量R及S組態之不對稱取代之碳原子的化合物在該等碳原子上外消旋的。一種組態相較於另一種組態過量之原子歸為以較高量存在之組態，較佳為約85%-90%過量，更佳為約95%-99%過量，且甚至更佳為超過約99%過量。因此，本發明包括外消旋混合物、相對及絕對立體異構體以及相對及絕對立體異構體之混合物。

同位素增濃或標記化合物

本發明之化合物可以含有一或多個原子質量或質量數不同於自然界中最大量存在之原子質量或質量數之原子的同位素標記或增濃形式存在。同位素可為放射性或非放射性同位素。諸如氫、碳、磷、硫、氟、氯及碘之原子的同位素包括(但不限於) ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{32}P 、

^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 及 ^{125}I 。含有此等及/或其他原子之其他同位素之化合物在本發明之範疇內。

在另一實施例中，同位素標記化合物含有氘(^2H)、氚(^3H)或 ^{14}C 同位素。本發明之同位素標記化合物可由一般技術者所熟知之通用方法製備。該等同位素標記化合物宜藉由執行在本文所揭示之實例及流程中揭示之程序，用可易得到的同位素標記試劑取代未標記試劑來製備。在一些情況下，化合物可用同位素標記試劑處理以將正常原子交換為其同位素，例如可在諸如 $\text{D}_2\text{SO}_4/\text{D}_2\text{O}$ 之含氘酸作用下將氫交換為氘。除上述外，相關程序及中間物揭示於例如 Lizondo, J 等人, *Drugs Fut*, 21(11), 1116 (1996); Brickner, S J 等人, *J Med Chem*, 39(3), 673 (1996); Mallesham, B 等人, *Org Lett*, 5(7), 963 (2003); PCT公開案 WO1997010223、WO2005099353、WO1995007271、WO2006008754; 美國專利第 7538189 號、第 7534814 號、第 7531685 號、第 7528131 號、第 7521421 號、第 7514068 號、第 7511013 號; 及美國專利申請公開案 20090137457、20090131485、20090131363、20090118238、20090111840、20090105338、20090105307、20090105147、20090093422、20090088416 及 20090082471，該等方法以引用的方式併入本文中。

本發明之同位素標記化合物可用作標準在結合分析中確定 Bcl-xL 抑制劑之有效性。含有同位素之化合物已用於醫藥研究中以藉由評估未經同位素標記之母體化合物之作用

機制及代謝路徑來研究化合物之活體內代謝歸宿(Blake等人, *J. Pharm. Sci.* 64, 3, 367-391 (1975))。該等代謝研究在安全有效之治療藥物的設計中具有重要性, 因為在活體內活性化合物投與患者, 或因為由母體化合物產生之代謝物經證明是有毒或致癌的(Foster等人, *Advances in Drug Research* 第14卷, 第2-36頁, Academic press, London, 1985; Kato等人, *J. Labelled Comp. Radiopharmaceut.*, 36(10):927-932 (1995); Kushner等人, *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 77, 79-88 (1999))。

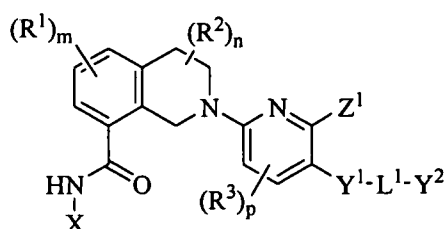
另外, 含有非放射性同位素之藥物(諸如稱為「重藥」之氙化藥物)可用於治療與Bcl-xL活性相關之疾病及病狀。使化合物中存在之同位素量增加至其天然豐度以上稱為增濃。富集量之實例包括約0.5、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、12、16、21、25、29、33、37、42、46、50、54、58、63、67、71、75、79、84、88、92、96至約100 mol%。已實現用至多約15%正常原子置換重同位素且在包括齧齒動物及狗之哺乳動物中維持數天至數週之時間, 且觀測到之副作用最小(Czajka D M及Finkel A J, *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1960 84: 770; Thomson J F, *Ann. New York Acad. Sci.* 1960 84: 736; Czajka D M等人, *Am. J. Physiol.* 1961 201: 357)。發現用氙在人類體液(human fluid)中劇烈置換高達15%至23%不導致毒性(Blagojevic N等人, 「Dosimetry & Treatment Planning for Neutron Capture Therapy」, Zamenhof R, Solares G及Harling O編輯, 1994。

Advanced Medical Publishing, Madison Wis.第125-134頁；
Diabetes Metab. 23: 251 (1997))。

對藥物進行穩定同位素標記可改變其物理-化學特性，諸如pKa及脂質溶解性。若同位素取代影響涉及配位體-受體相互作用之區域，則此等作用及變化可影響藥物分子之藥效反應。儘管經穩定同位素標記之分子的一些物理特性不同於未標記分子，但化學及生物特性相同，其中有一個重要特性例外：因為重同位素之質量增加，所以涉及重同位素與另一原子之任何鍵可能比輕同位素與該原子之間的鍵強。因此，相對於無同位素的化合物，在代謝或酶轉化位點處併入同位素將減緩該等反應，從而可能改變藥物動力學型態或功效。

式(I)化合物中X、Y¹、L¹、Y²、Z¹、R¹、R²、R³、m、n及p之適合基團獨立選擇。本發明之所述實施例可組合。該組合涵蓋於且在本發明之範疇內。舉例而言，預期X、Y¹、L¹、Y²、Z¹、R¹、R²、R³、m、n及p中任一者之實施例可與針對X、Y¹、L¹、Y²、Z¹、R¹、R²、R³、m、n及p中任何其他所定義之實施例組合。

因此，本發明之一個實施例係關於適用作抗細胞凋亡Bcl-xL蛋白之抑制劑的化合物及其治療上可接受之鹽、代謝物、前藥、代謝物之鹽及前藥之鹽，該等化合物具有式(I)



式 (I)

其中

X為雜芳基；其中由X表示之雜芳基視情況經1、2、3或4個R⁴取代；

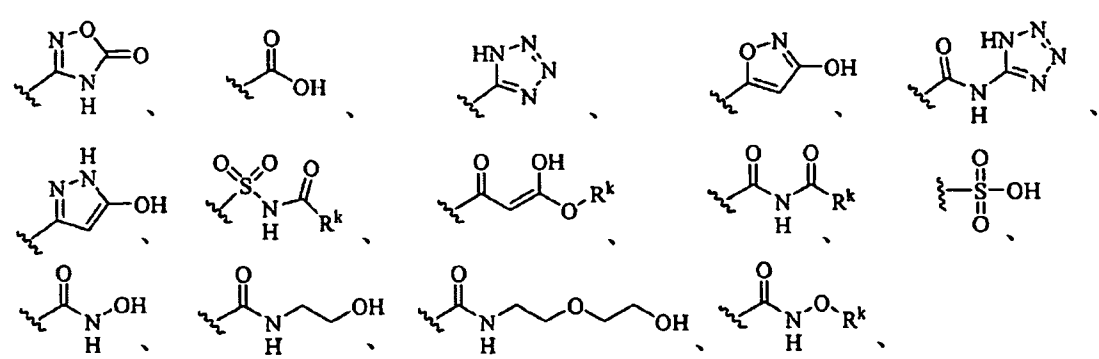
Y¹為伸苯基或C₅₋₆伸雜芳基；視情況稠合於1或2個選自由C₃₋₈環烷、C₃₋₈環烯、苯、C₅₋₆雜芳烴、C₃₋₈雜環烷及C₃₋₈雜環烯組成之群之環；其中Y¹視情況經1、2、3或4個獨立地選自由R⁵、OR⁵、SR⁵、S(O)R⁵、SO₂R⁵、C(O)R⁵、CO(O)R⁵、OC(O)R⁵、OC(O)OR⁵、NH₂、NHR⁵、N(R⁵)₂、NHC(O)R⁵、NR⁵C(O)R⁵、NHS(O)₂R⁵、NR⁵S(O)₂R⁵、NHC(O)OR⁵、NR⁵C(O)OR⁵、NHC(O)NH₂、NHC(O)NHR⁵、NHC(O)N(R⁵)₂、NR⁵C(O)NHR⁵、NR⁵C(O)N(R⁵)₂、C(O)NH₂、C(O)NHR⁵、C(O)N(R⁵)₂、C(O)NHOH、C(O)NHOR⁵、C(O)NHSO₂R⁵、C(O)NR⁵SO₂R⁵、SO₂NH₂、SO₂NHR⁵、SO₂N(R⁵)₂、CO(O)H、C(O)H、OH、CN、N₃、NO₂、F、Cl、Br及I組成之群之取代基取代；

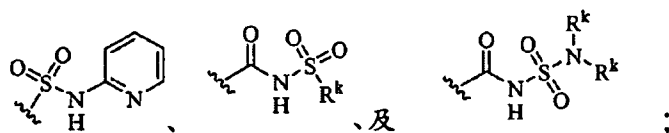
L¹係選自由(CR⁶R⁷)_q、(CR⁶R⁷)_s-O-(CR⁶R⁷)_r、(CR⁶R⁷)_s-C(O)-(CR⁶R⁷)_r、(CR⁶R⁷)_s-S-(CR⁶R⁷)_r、(CR⁶R⁷)_s-S(O)₂-(CR⁶R⁷)_r、(CR⁶R⁷)_s-NR^{6A}C(O)-(CR⁶R⁷)_r、(CR⁶R⁷)_s-C(O)NR^{6A}-(CR⁶R⁷)_r、(CR⁶R⁷)_s-NR^{6A}-(CR⁶R⁷)_r、(CR⁶R⁷)_s-S(O)₂NR^{6A}-(CR⁶R⁷)_r及(CR⁶R⁷)_s-NR^{6A}S(O)₂-(CR⁶R⁷)_r組成之群；

Y^2 為 C_{8-14} 環烷基、 C_{8-14} 環烯基、 C_{8-14} 雜環烷基或 C_{8-14} 雜環烯基；視情況稠合於 1 或 2 個選自由 C_{3-8} 環烷、 C_{3-8} 環烯、苯、 C_{5-6} 雜芳烴、 C_{3-8} 雜環烷及 C_{3-8} 雜環烯組成之群之環；其中 Y^2 視情況經 1、2、3、4 或 5 個獨立地選自由 R^8 、 OR^8 、 SR^8 、 $S(O)R^8$ 、 SO_2R^8 、 $C(O)R^8$ 、 $CO(O)R^8$ 、 $OC(O)R^8$ 、 $OC(O)OR^8$ 、 NH_2 、 NHR^8 、 $N(R^8)_2$ 、 $NHC(O)R^8$ 、 $NR^8C(O)R^8$ 、 $NHS(O)_2R^8$ 、 $NR^8S(O)_2R^8$ 、 $NHC(O)OR^8$ 、 $NR^8C(O)OR^8$ 、 $NHC(O)NH_2$ 、 $NHC(O)NHR^8$ 、 $NHC(O)N(R^8)_2$ 、 $NR^8C(O)NHR^8$ 、 $NR^8C(O)N(R^8)_2$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHR^8$ 、 $C(O)N(R^8)_2$ 、 $C(O)NHOH$ 、 $C(O)NHOR^8$ 、 $C(O)NHOSO_2R^8$ 、 $C(O)NR^8SO_2R^8$ 、 SO_2NH_2 、 SO_2NHR^8 、 $SO_2N(R^8)_2$ 、 $CO(O)H$ 、 $C(O)H$ 、 OH 、 CN 、 N_3 、 NO_2 、 F 、 Cl 、 Br 及 I 組成之群之取代基取代；

Z^1 係選自由 $C(O)OR^9$ 、 $C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $C(O)R^{11}$ 、 $NR^{10}C(O)R^{11}$ 、 $NR^{10}C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $OC(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}C(O)OR^9$ 、 $C(=NOR^{10})NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}C(=NCN)NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}S(O)_2NR^{10}R^{11}$ 、 $S(O)_2R^9$ 、 $S(O)_2NR^{10}R^{11}$ 、 $N(R^{10})S(O)_2R^{11}$ 、 $NR^{10}C(=NR^{11})NR^{10}R^{11}$ 、 $C(=S)NR^{10}R^{11}$ 、 $C(=NR^{10})NR^{10}R^{11}$ 、鹵素、 NO_2 及 CN 組成之群；或

Z^1 係選自由以下組成之群：





R^1 在每次出現時獨立地選自由鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基組成之群；

R^2 在每次出現時獨立地選自由氫、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基組成之群；

連接於同一個碳原子之兩個 R^2 連同該碳原子視情況形成選自由雜環烷基、雜環烯基、環烷基及環烯基組成之群之環；

R^3 在每次出現時獨立地選自由鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基組成之群；

R^4 在每次出現時獨立地選自由 $NR^{12}R^{13}$ 、 OR^{12} 、 CN 、 NO_2 、鹵素、 $C(O)OR^{12}$ 、 $C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{12}C(O)R^{13}$ 、 $NR^{12}S(O)_2R^{14}$ 、 $NR^{12}S(O)R^{14}$ 、 $S(O)_2R^{14}$ 、 $S(O)R^{14}$ 及 R^{14} 組成之群；

R^5 在每次出現時獨立地選自由 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 羥基烷基、芳基、雜環基、環烷基及環烯基組成之群；

R^{6A} 獨立地選自由氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基組成之群；

R^6 及 R^7 在每次出現時各獨立地選自由氫、 R^{15} 、 OR^{15} 、 SR^{15} 、 $S(O)R^{15}$ 、 SO_2R^{15} 、 $C(O)R^{15}$ 、 $CO(O)R^{15}$ 、 $OC(O)R^{15}$ 、 $OC(O)OR^{15}$ 、 NH_2 、 NHR^{15} 、 $N(R^{15})_2$ 、 $NHC(O)R^{15}$ 、 $NR^{15}C(O)R^{15}$ 、 $NHS(O)_2R^{15}$ 、 $NR^{15}S(O)_2R^{15}$ 、 $NHC(O)OR^{15}$ 、

$\text{NR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^{15}$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})_2$ 、 $\text{NR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{15}$ 、 $\text{NR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{15}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NHOH}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NHOR}^{15}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NHSO}_2\text{R}^{15}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{SO}_2\text{R}^{15}$ 、 SO_2NH_2 、 $\text{SO}_2\text{NHR}^{15}$ 、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{15})_2$ 、 $\text{CO}(\text{O})\text{H}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 OH 、 CN 、 N_3 、 NO_2 、 F 、 Cl 、 Br 及 I 組成之群；

R^8 在每次出現時獨立地選自由 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、芳基、雜環基、環烷基及環烯基組成之群；其中 R^8 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基視情況經1、2、3、4、5或6個獨立地選自由 R^{16} 、 OR^{16} 、 SR^{16} 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{16}$ 、 SO_2R^{16} 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$ 、 $\text{CO}(\text{O})\text{R}^{16}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{16}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{16}$ 、 NH_2 、 NHR^{16} 、 $\text{N}(\text{R}^{16})_2$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{16}$ 、 $\text{NR}^{16}\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$ 、 $\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^{16}$ 、 $\text{NR}^{16}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^{16}$ 、 $\text{NR}^{16}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^{16}$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})_2$ 、 $\text{NR}^{16}\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{16}$ 、 $\text{NR}^{16}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{16}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NHOH}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NHOR}^{16}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NHSO}_2\text{R}^{16}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{16}\text{SO}_2\text{R}^{16}$ 、 SO_2NH_2 、 $\text{SO}_2\text{NHR}^{16}$ 、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{16})_2$ 、 $\text{CO}(\text{O})\text{H}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 OH 、 CN 、 N_3 、 NO_2 、 F 、 Cl 、 Br 及 I 組成之群之取代基取代；其中 R^8 芳基、雜環基、環烷基及環烯基視情況經1、2或3個獨立地選自由 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 NH_2 、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 SO_2NH_2 、 $\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 (O) 、 OH 、 CN 、 NO_2 、 OCF_3 、 OCF_2CF_3 、 F 、 Cl 、 Br 及 I 組成之群之取代基取代；

R^9 係選自由 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷

基、環烷基、苯基及 $(\text{CH}_2)_{1-4}$ 苯基組成之群；且

R^{10} 及 R^{11} 在每次出現時各獨立地選自由氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、苯基及 $(\text{CH}_2)_{1-4}$ -苯基組成之群；或

R^{10} 及 R^{11} 或 R^{10} 及 R^9 連同其各自連接之原子組合形成雜環基；

R^k 在每次出現時獨立地選自由 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 雜環烷基、 C_{3-7} 環烷基及 C_{1-6} 鹵烷基組成之群；

R^{12} 及 R^{13} 在每次出現時各獨立地選自由氫、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 鹵烷基及 $(\text{CH}_2)_{1-4}$ 苯基組成之群；

R^{14} 在每次出現時獨立地選自由 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基及 C_{1-4} 鹵烷基組成之群；

R^{12} 及 R^{13} 或 R^{12} 及 R^{14} 在每次出現時連同其各自連接之原子視情況組合形成雜環基；

R^{15} 在每次出現時獨立地選自由 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 羥基烷基、芳基、雜環基、環烷基及環烯基組成之群；其中 R^{15} C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 鹵烷基及 C_{1-4} 羥基烷基視情況經1、2或3個獨立地選自由 $\text{O}-(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 NH_2 、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 SO_2NH_2 、 $\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 (O) 、 OH 、 CN 、 NO_2 、 OCF_3 、 OCF_2CF_3 、 F 、 Cl 、 Br 及 I 組成之群之取代基取代；

R^{16} 在每次出現時獨立地選自由 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 羥基烷基、芳基、雜環烷基、雜環烯基、雜芳基、環烷基及環烯基組成之群；其中 R^{16} C_{1-4}

烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 鹵烷基及 C_{1-4} 羥基烷基視情況經1個獨立地選自由 OCH_3 、 $OCH_2CH_2OCH_3$ 及 $OCH_2CH_2NHCH_3$ 組成之群之取代基取代；

q為1、2或3；

s為0、1、2或3；

r為0、1、2或3；

其中s與r之和為0、1或2；

m為0、1、2或3；

n為0、1、2、3、4、5或6；且

p為0、1或2。

在式(I)之一個實施例中，m為0、1、2或3；n為0、1、2、3、4、5或6；且p為0、1或2。在式(I)之另一實施例中，n為0、1或2。在式(I)之另一實施例中，n為0、1或2；且各 R^2 獨立地為氬或 C_{1-6} 烷基。在式(I)之另一實施例中，m、n及p為0。

在式(I)之一個實施例中，X為雜芳基，其視情況經1、2、3或4個 R^4 取代。在式(I)之另一實施例中，X為雜芳基，其未經取代。在式(I)之另一實施例中，X為雜芳基，其經1個 R^4 取代。在式(I)之另一實施例中，X為雜芳基，其經2個 R^4 取代。在式(I)之另一實施例中，X為雜芳基，其經1個 R^4 取代，且 R^4 為 OR^{12} 或鹵素。在式(I)之另一實施例中，X為雜芳基，其經2個 R^4 取代，且各 R^4 獨立地為 OR^{12} 或鹵素。在式(I)之另一實施例中，X為雜芳基，其經1個 R^4 取代，且 R^4 為Cl、F或甲氧基。在式(I)之另一實施例

中，X為雜芳基，其經2個 R^4 取代，且各 R^4 獨立地為F。

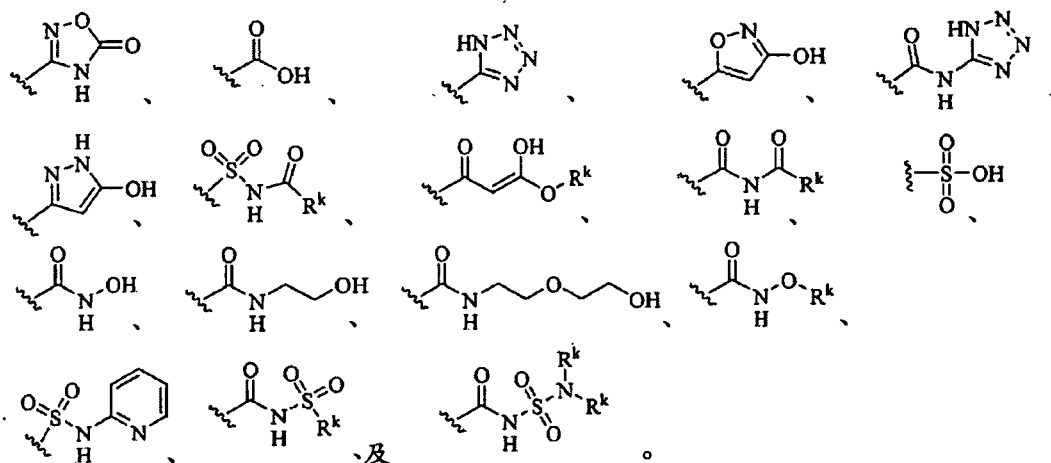
在式(I)之一個實施例中，X為苯并[d]噻唑基、噻唑并[5,4-b]吡啶基、噻唑并[4,5-c]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、噻唑并[5,4-c]吡啶基、噻唑并[4,5-b]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡嗪基或咪唑并[1,2-b]噻嗪基，其視情況經1、2、3或4個 R^4 取代。在式(I)之另一實施例中，X為苯并[d]噻唑基、噻唑并[5,4-b]吡啶基、噻唑并[4,5-c]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、噻唑并[5,4-c]吡啶基、噻唑并[4,5-b]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡嗪基或咪唑并[1,2-b]噻嗪基，其未經取代。在式(I)之另一實施例中，X為苯并[d]噻唑基、噻唑并[5,4-b]吡啶基、噻唑并[4,5-c]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、噻唑并[5,4-c]吡啶基、噻唑并[4,5-b]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡嗪基或咪唑并[1,2-b]噻嗪基，其經1個 R^4 取代。在式(I)之另一實施例中，X為苯并[d]噻唑基、噻唑并[5,4-b]吡啶基、噻唑并[4,5-c]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、噻唑并[5,4-c]吡啶基、噻唑并[4,5-b]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡嗪基或咪唑并[1,2-b]噻嗪基，其經2個 R^4 取代。在式(I)之另一實施例中，X為苯并[d]噻唑基、噻唑并[5,4-b]吡啶基、噻唑并[4,5-c]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、噻唑并[5,4-c]吡啶基、噻唑并[4,5-b]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡嗪基或咪唑并[1,2-b]噻嗪基，其經1個 R^4 取代，且 R^4 為 OR^{12} 或鹵素。在式(I)之另一實施例中，X為苯并[d]噻唑基、噻唑并[5,4-b]吡啶基、噻唑并[4,5-c]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、噻唑并[5,4-c]吡啶基、噻唑并[4,5-b]吡啶

基、咪唑并[1,2-a]吡嗪基或咪唑并[1,2-b]噻嗪基，其經2個 R^4 取代，且各 R^4 獨立地為 OR^{12} 或鹵素。在式(I)之另一實施例中，X為苯并[d]噻唑基、噻唑并[5,4-b]吡啶基、噻唑并[4,5-c]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、噻唑并[5,4-c]吡啶基、噻唑并[4,5-b]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡嗪基或咪唑并[1,2-b]噻嗪基，其經1個 R^4 取代，且 R^4 為Cl、F或甲氧基。在式(I)之另一實施例中，X為苯并[d]噻唑基、噻唑并[5,4-b]吡啶基、噻唑并[4,5-c]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、噻唑并[5,4-c]吡啶基、噻唑并[4,5-b]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡嗪基或咪唑并[1,2-b]噻嗪基，其經2個 R^4 取代，且各 R^4 獨立地為F。

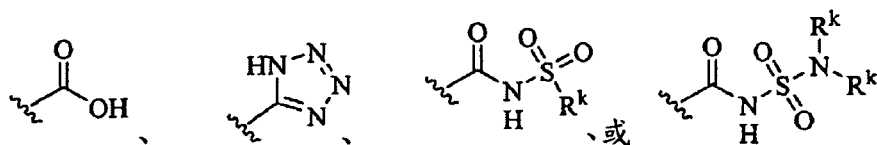
在式(I)之一個實施例中，X為苯并[d]噻唑基，其視情況經1、2、3或4個 R^4 取代。在式(I)之另一實施例中，X為苯并[d]噻唑基，其未經取代。在式(I)之另一實施例中，X為苯并[d]噻唑基，其經1個 R^4 取代。在式(I)之另一實施例中，X為苯并[d]噻唑基，其經2個 R^4 取代。在式(I)之另一實施例中，X為苯并[d]噻唑基，其經1個 R^4 取代，且 R^4 為 OR^{12} 或鹵素。在式(I)之另一實施例中，X為苯并[d]噻唑基，其經2個 R^4 取代，且各 R^4 獨立地為 OR^{12} 或鹵素。在式(I)之另一實施例中，X為苯并[d]噻唑基，其經1個 R^4 取代，且 R^4 為Cl、F或甲氧基。在式(I)之另一實施例中，X為苯并[d]噻唑基，其經2個 R^4 取代，且各 R^4 獨立地為F。

在式(I)之一個實施例中， Z^1 係選自由 $C(O)OR^9$ 、 $C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $C(O)R^{11}$ 、 $NR^{10}C(O)R^{11}$ 、 $NR^{10}C(O)NR^{10}R^{11}$ 、

$\text{OC(O)NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $\text{NR}^{10}\text{C(O)OR}^9$ 、 $\text{C(=NOR}^{10})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、
 $\text{NR}^{10}\text{C(=NCN)NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $\text{NR}^{10}\text{S(O)}_2\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $\text{S(O)}_2\text{R}^9$ 、
 $\text{S(O)}_2\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $\text{N(R}^{10})\text{S(O)}_2\text{R}^{11}$ 、 $\text{NR}^{10}\text{C(=NR}^{11})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、
 $\text{C(=S)NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $\text{C(=NR}^{10})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、鹵素、 NO_2 及 CN 組成之
 群；或 Z^1 係選自由以下組成之群：



在式(I)之另一實施例中， Z^1 為



在式(I)之另一實施例中， Z^1 為

在式(I)之另一實施例中， Z^1 為

在式(I)之一個實施例中， Y^1 為伸苯基或 C_{5-6} 伸雜芳基；
 視情況稠合於1或2個選自由 C_{3-8} 環烷、 C_{3-8} 環烯、苯、 C_{5-6}
 雜芳烴、 C_{3-8} 雜環烷及 C_{3-8} 雜環烯組成之群之環；其中 Y^1
 視情況經1、2、3或4個獨立地選自由 R^5 、 OR^5 、 SR^5 、

$S(O)R^5$ 、 SO_2R^5 、 $C(O)R^5$ 、 $CO(O)R^5$ 、 $OC(O)R^5$ 、 $OC(O)OR^5$ 、
 NH_2 、 NHR^5 、 $N(R^5)_2$ 、 $NHC(O)R^5$ 、 $NR^5C(O)R^5$ 、
 $NHS(O)_2R^5$ 、 $NR^5S(O)_2R^5$ 、 $NHC(O)OR^5$ 、 $NR^5C(O)OR^5$ 、
 $NHC(O)NH_2$ 、 $NHC(O)NHR^5$ 、 $NHC(O)N(R^5)_2$ 、
 $NR^5C(O)NHR^5$ 、 $NR^5C(O)N(R^5)_2$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHR^5$ 、
 $C(O)N(R^5)_2$ 、 $C(O)NHOH$ 、 $C(O)NHOR^5$ 、 $C(O)NHOSO_2R^5$ 、
 $C(O)NR^5SO_2R^5$ 、 SO_2NH_2 、 SO_2NHR^5 、 $SO_2N(R^5)_2$ 、 $CO(O)H$ 、
 $C(O)H$ 、 OH 、 CN 、 N_3 、 NO_2 、 F 、 Cl 、 Br 及 I 組成之群之取
 代基取代。在式(I)之另一實施例中， Y^1 為伸苯基或 C_{5-6} 伸
 雜芳基；其中由 Y^1 表示之伸苯基及 C_{5-6} 伸雜芳基視情況經1
 或2個獨立地選自由 R^5 、 CN 、 F 、 Cl 、 Br 及 I 組成之群之取
 代基取代。在式(I)之另一實施例中， Y^1 為伸苯基或 C_{5-6} 伸
 雜芳基；其中由 Y^1 表示之伸苯基及 C_{5-6} 伸雜芳基視情況經1
 或2個獨立地選自由 R^5 、 CN 、 F 、 Cl 、 Br 及 I 組成之群之取
 代基取代；其中 R^5 為 C_{1-6} 烷基。

在式(I)之另一實施例中， Y^1 為吡咯基、吡唑基、三唑
 基、吡啶基或苯基。在式(I)之另一實施例中， Y^1 為吡咯
 基、吡唑基或三唑基。在式(I)之另一實施例中， Y^1 為吡啶
 基或苯基。在式(I)之另一實施例中， Y^1 為吡咯基、吡唑
 基、三唑基、吡啶基或苯基；其中由 Y^1 表示之吡咯基、吡
 唑基、三唑基、吡啶基及苯基視情況經1或2個獨立地選自
 由 R^5 、 CN 、 F 、 Cl 、 Br 及 I 組成之群之取代基取代。在式
 (I)之另一實施例中， Y^1 為吡咯基、吡唑基、三唑基、吡啶
 基或苯基；其中由 Y^1 表示之吡咯基、吡唑基、三唑基、吡

啖基及苯基視情況經1或2個獨立地選自由 R^5 、CN、F、Cl、Br及I組成之群之取代基取代；其中 R^5 為 C_{1-6} 烷基。

在式(I)之一個實施例中， L^1 係選自由 $(CR^6R^7)_q$ 、 $(CR^6R^7)_q$ 、 $(CR^6R^7)_s-O-(CR^6R^7)_r$ 、 $(CR^6R^7)_s-C(O)-(CR^6R^7)_r$ 、 $(CR^6R^7)_s-S-(CR^6R^7)_r$ 、 $(CR^6R^7)_s-S(O)_2-(CR^6R^7)_r$ 、 $(CR^6R^7)_s-NR^{6A}C(O)-(CR^6R^7)_r$ 、 $(CR^6R^7)_s-C(O)NR^{6A}-(CR^6R^7)_r$ 、 $(CR^6R^7)_s-NR^{6A}-(CR^6R^7)_r$ 、 $(CR^6R^7)_s-S(O)_2NR^{6A}-(CR^6R^7)_r$ 及 $(CR^6R^7)_s-NR^{6A}S(O)_2-(CR^6R^7)_r$ 組成之群；且 Y^2 為 C_{8-14} 環烷基、 C_{8-14} 環烯基、 C_{8-14} 雜環烷基或 C_{8-14} 雜環烯基；視情況稠合於1或2個選自由 C_{3-8} 環烷、 C_{3-8} 環烯、苯、 C_{5-6} 雜芳烴、 C_{3-8} 雜環烷及 C_{3-8} 雜環烯組成之群之環；其中 Y^2 視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自由 R^8 、 OR^8 、 SR^8 、 $S(O)R^8$ 、 SO_2R^8 、 $C(O)R^8$ 、 $CO(O)R^8$ 、 $OC(O)R^8$ 、 $OC(O)OR^8$ 、 NH_2 、 NHR^8 、 $N(R^8)_2$ 、 $NHC(O)R^8$ 、 $NR^8C(O)R^8$ 、 $NHS(O)_2R^8$ 、 $NR^8S(O)_2R^8$ 、 $NHC(O)OR^8$ 、 $NR^8C(O)OR^8$ 、 $NHC(O)NH_2$ 、 $NHC(O)NHR^8$ 、 $NHC(O)N(R^8)_2$ 、 $NR^8C(O)NHR^8$ 、 $NR^8C(O)N(R^8)_2$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHR^8$ 、 $C(O)N(R^8)_2$ 、 $C(O)NHOH$ 、 $C(O)NHOR^8$ 、 $C(O)NHOSO_2R^8$ 、 $C(O)NR^8SO_2R^8$ 、 SO_2NH_2 、 SO_2NHR^8 、 $SO_2N(R^8)_2$ 、 $CO(O)H$ 、 $C(O)H$ 、 OH 、 CN 、 N_3 、 NO_2 、 F 、 Cl 、 Br 及 I 組成之群之取代基取代。

在式(I)之另一實施例中， L^1 為 $(CR^6R^7)_q$ ；且 Y^2 係選自由 C_{8-14} 環烷基及 C_{8-14} 雜環烷基組成之群；其中 R^6 及 R^7 在每次出現時為氫；且 q 為1或2。在式(I)之另一實施例中， L^1 係選自由 $(CR^6R^7)_s-O-(CR^6R^7)_r$ 、 $(CR^6R^7)_s-S-(CR^6R^7)_r$ 、 $(CR^6R^7)_s-$

$S(O)_2-(CR^6R^7)_r$ 、 $(CR^6R^7)_s-NR^{6A}C(O)-(CR^6R^7)_r$ 、 $(CR^6R^7)_s-C(O)NR^{6A}-(CR^6R^7)_r$ 、 $(CR^6R^7)_s-NR^{6A}-(CR^6R^7)_r$ 及 $(CR^6R^7)_s-S(O)_2NR^{6A}-(CR^6R^7)_r$ 組成之群； Y^2 係選自由 C_{8-14} 環烷基及 C_{8-14} 雜環烷基組成之群； s 為 0； r 為 0 或 1； R^{6A} 獨立地選自由氫及 C_{1-6} 烷基組成之群；且 R^6 及 R^7 在每次出現時為氫。

在式(I)之另一實施例中，

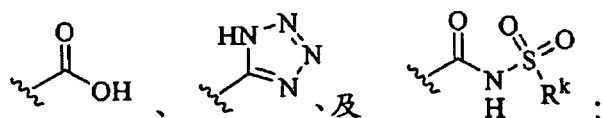
X 為雜芳基；

Y^1 為伸苯基或 C_{5-6} 伸雜芳基；其中 Y^1 視情況經 1 或 2 個獨立地選自由 R^5 、 CN 、 F 、 Cl 、 Br 及 I 組成之群之取代基取代；

L^1 係選自由 $(CR^6R^7)_q$ 、 $(CR^6R^7)_s-O-(CR^6R^7)_r$ 、 $(CR^6R^7)_s-S-(CR^6R^7)_r$ 、 $(CR^6R^7)_s-S(O)_2-(CR^6R^7)_r$ 、 $(CR^6R^7)_s-NR^{6A}C(O)-(CR^6R^7)_r$ 、 $(CR^6R^7)_s-C(O)NR^{6A}-(CR^6R^7)_r$ 、 $(CR^6R^7)_s-NR^{6A}-(CR^6R^7)_r$ 及 $(CR^6R^7)_s-S(O)_2NR^{6A}-(CR^6R^7)_r$ 組成之群；

Y^2 為 C_{8-14} 環烷基或 C_{8-14} 雜環烷基；其中 Y^2 視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自由 R^8 、 OR^8 、 SO_2R^8 、 $CO(O)R^8$ 、 OH 、 F 、 Cl 、 Br 及 I 組成之群之取代基取代；

Z^1 係選自由以下組成之群：



R^2 在每次出現時獨立地為 C_{1-6} 烷基；

R^5 在每次出現時獨立地為 C_{1-6} 烷基；

R^{6A} 獨立地選自由氫及 C_{1-6} 烷基組成之群；

R^6 及 R^7 在每次出現時各獨立地為氫；

R^8 在每次出現時獨立地選自由 C_{1-6} 烷基及雜環基組成之群；其中 R^8 C_{1-6} 烷基視情況經1個獨立地選自由 R^{16} 、 OR^{16} 、 SO_2R^{16} 及 NHR^{16} 組成之群之取代基取代；

R^k 在每次出現時獨立地選自由 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 雜環烷基、 C_{3-7} 環烷基及 C_{1-6} 鹵烷基組成之群；

R^{16} 在每次出現時獨立地選自由 C_{1-4} 烷基、芳基及雜環烷基組成之群；其中 R^{16} C_{1-4} 烷基視情況經1個獨立地選自由 OCH_3 、 $OCH_2CH_2OCH_3$ 及 $OCH_2CH_2NHCH_3$ 組成之群之取代基取代；

q 為1或2；

s 為0；

r 為0或1；

其中 s 與 r 之和為0或1；

m 為0；

n 為0、1或2；且

p 為0。

另一實施例係關於具有式(I)之化合物，其選自由以下組成之群：

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{1-[三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基]-1H-吡唑-4-基}吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[3,5-二甲基-1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-吡唑-4-基]吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[5-甲基-1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-吡唑-4-基]吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[1-(螺[3.5]壬-7-基甲基)-1H-吡唑-4-基]吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(1-{[3,5-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(1-{[3-羥基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(1-{[3-甲氧基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(1-{[3-(2-甲氧基乙氧基)三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{1-[(3,5,7-三甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-1H-吡唑-4-基}吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-2-基甲基)-1H-吡唑-4-基]吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(1-{[3-溴三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(1-{[3-(丙烷-2-基氧基)三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[1-(2-氧雜三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-吡唑-4-基]吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-4,4-二甲基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[5-甲基-1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-吡唑-4-基]吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(1-{[3-(嗎啉-4-基)三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(1-{[3-甲氧基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-5-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-甲酸；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-{6-[(甲基磺醯基)胺甲醯基]-5-[5-甲基-1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-吡唑-4-基]吡啶-2-基}-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-{6-[(環丙基磺醯基)胺甲醯基]-5-[5-甲基-1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-吡唑-4-基]吡啶-2-基}-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-{5-[5-甲基-1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-吡唑-4-基]-6-(2H-四唑-5-基)吡啶-2-基}-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{2-甲基-4-[三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲氧基]苯基}吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{2-甲基-3-[三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲氧基]苯基}吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{3-[三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲氧基]苯基}吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[5-氰基-2-甲基-1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-吡咯-3-基]吡啶-2-甲酸；

3-[5-甲基-1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-吡唑-4-基]-6-[8-([1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2'-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲氧基)-3,4'-聯吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[1-({3-[2-(嗎啉-4-基)乙氧基]三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}甲基)-1H-吡唑-4-基]吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3'-甲基-2'-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲氧基)-3,4'-聯吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{2-甲基-3-[三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基氧基]苯基}吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{5-氰基-1-[三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基]-1H-吡唑-4-基}吡啶-2-甲酸；

3-[5-甲基-1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-吡唑-4-基]-6-[8-([1,3]噻唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]吡啶-2-甲酸；

3-[5-甲基-1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-吡唑-4-基]-6-[8-([1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(1-{[3,5-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-5-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(1-{[3-(1,1-二氧離子基硫代嗎啉-4-基)三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{5-氰基-2-甲基-1-[2-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)乙基]-1H-吡咯-3-基}吡啶-2-甲酸；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-{5-[5-氟基-2-甲基-1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-吡咯-3-基]-6-[(甲基磺醯基)胺甲醯基]吡啶-2-基}-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-{5-[5-氟基-2-甲基-1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-吡咯-3-基]-6-[(環丙基磺醯基)胺甲醯基]吡啶-2-基}-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-{5-(1-{[3-甲氧基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-[(甲基磺醯基)胺甲醯基]吡啶-2-基}-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(1-{[3-甲氧基-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-5-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-2-甲酸；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-{5-(1-{[3-甲氧基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-[(嗎啉-4-基磺醯基)胺甲醯基]吡啶-2-基}-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-[5-(1-{[3-甲氧基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-{[(三氟甲基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-{6-[(環丙基磺醯基)胺甲醯基]-5-(1-{[3-甲氧基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-5-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-2-基}-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{5-氯-1-[三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基]-1H-吡唑-4-基}吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-1-甲基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[5-甲基-1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-吡唑-4-基]吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)(1,1-²H₂)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[5-甲基-1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-吡唑-4-基]吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(1-{[3-(2-甲氧基乙氧基)三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-5-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(1-{[1-(2-甲氧基乙基)環辛基]甲基}-5-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{2-氰基-3-[三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基胺基]苯基}吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{2-氰基-3-[三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基硫基]苯基}吡啶-2-甲酸；

6-[8-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[5-甲基-1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-吡唑-4-基]吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(2-甲基-3-{[三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基羰基]胺基}苯基)吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{2-甲基-3-[三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基胺磺鹽基]苯基}吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(2-甲基-3-{甲基[三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基羰基]胺基}苯基)吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(5-甲基-1-{[3-(四氫-2H-呋喃-4-基甲氧基)三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{2-甲基-3-[三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基胺甲鹽基]苯基}吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(2-甲基-3-{甲基[三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基]胺基}苯基)吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(1-{[2-(2-甲氧基乙基)三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-2-基]甲基}-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[5-甲基-1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(5-氟基-1-{[3-甲氧基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-2-甲基-1H-吡咯-3-基)吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[5-甲基-1-(2-氧雜三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-吡啶-4-基]吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[2-氟基-3-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基磺鹽基)苯基]吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2'-[環辛基(甲基)胺基]-3'-甲基-3,4'-聯吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[5-甲基-1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-2-基甲基)-1H-吡啶-4-基]吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[1-({3-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基]三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基]吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(2-甲基-3-{甲基[(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-2-基]胺甲鹽基}苯基)吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[5-甲基-1-({1-[2-(甲基磺鹽基)乙氧基]環辛

基}甲基)-1H-吡唑-4-基]吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[5-甲基-1-(2-氧雜三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]吡啶-2-甲酸；

3-[5-甲基-1-(2-氧雜三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-吡唑-4-基]-6-[8-([1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{2-甲基-3-[甲基(2-氧雜三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基羰基)胺基]苯基}吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(2-甲基-3-{甲基[三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-2-基]胺磺鹽基}苯基)吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3'-甲基-2'-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基磺鹽基)-3,4'-聯吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[5-氟基-2-甲基-1-(2-氧雜三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-吡咯-3-基]吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{5-氟基-2-甲基-1-[(3-甲基-2-氧雜三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-1H-吡咯-3-基}吡啶-2-甲酸；

6-[8-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[5-甲基-1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-

1H-吡唑-4-基]吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲酰基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3'-甲基-2'-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基硫基)-3,4'-聯吡啶-2-甲酸；

2-{6-[(甲基磺酰基)胺甲酰基]-5-[5-甲基-1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-吡唑-4-基]吡啶-2-基}-N-([1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲磺胺；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲酰基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3'-甲基-2'-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基胺基)-3,4'-聯吡啶-2-甲酸；

6-[8-(咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基胺甲酰基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[5-甲基-1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-吡唑-4-基]吡啶-2-甲酸；

3-[5-甲基-1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-吡唑-4-基]-6-[8-([1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基胺甲酰基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲酰基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{1-[(5-甲氧基螺[2.5]辛-5-基)甲基]-5-甲基-1H-吡唑-4-基}吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲酰基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(1-{[3-{2-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-5-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲酰基)-3,4-二氫異喹啉-

2(1H)-基]-3-(5-甲基-1-{[3-(甲基磺醯基)三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[1-({3,5-二甲基-7-[2-(甲基胺基)乙氧基]三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基]吡啶-2-甲酸；

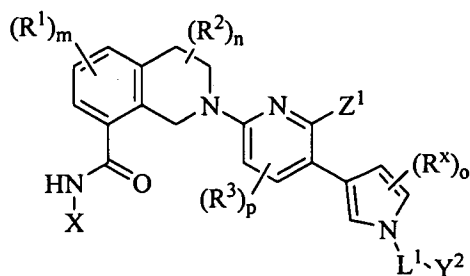
6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(5-甲基-1-{[3-(2-{2-[2-(甲基胺基)乙氧基]乙氧基}乙氧基)三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[1-({8-[(苯甲氧基)羰基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}甲基)-1H-吡唑-4-基]吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-6'-側氧基-1'-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1',6'-二氫-3,3'-聯吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(1-{[3,5-二甲基-7-(2-{2-[2-(甲基胺基)乙氧基]乙氧基}乙氧基)三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-5-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-甲酸；及其治療上可接受之鹽、代謝物、前藥、代謝物之鹽及前藥之鹽。

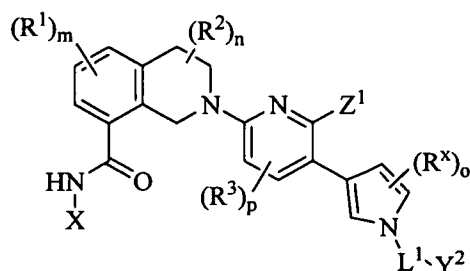
在另一態樣中，本發明提供式(II)化合物，



式 (II)

及其治療上可接受之鹽、代謝物、前藥、代謝物之鹽及前藥之鹽，其中X、L¹、Y²、Z¹、R¹、R²、R³、m、n及p如本文中關於式(I)所述；R^x如本文中關於Y¹上之取代基所述且o為0、1、2或3。

本發明之一個實施例係關於適用作抗細胞凋亡Bcl-xL蛋白之抑制劑的化合物及其治療上可接受之鹽，該化合物具有式(II)，



式 (II)

其中

X為雜芳基；其中由X表示之雜芳基視情況經1、2、3或4個R⁴取代；

R^x在每次出現時獨立地選自由R⁵、OR⁵、SR⁵、S(O)R⁵、SO₂R⁵、C(O)R⁵、CO(O)R⁵、OC(O)R⁵、OC(O)OR⁵、NH₂、NHR⁵、N(R⁵)₂、NHC(O)R⁵、NR⁵C(O)R⁵、NHS(O)₂R⁵、NR⁵S(O)₂R⁵、NHC(O)OR⁵、NR⁵C(O)OR⁵、NHC(O)NH₂、

NHC(O)NHR^5 、 $\text{NHC(O)N(R}^5)_2$ 、 $\text{NR}^5\text{C(O)NHR}^5$ 、 $\text{NR}^5\text{C(O)N(R}^5)_2$ 、 C(O)NH_2 、 C(O)NHR^5 、 $\text{C(O)N(R}^5)_2$ 、 C(O)NHOH 、 C(O)NHOR^5 、 $\text{C(O)NHSO}_2\text{R}^5$ 、 $\text{C(O)NR}^5\text{SO}_2\text{R}^5$ 、 SO_2NH_2 、 SO_2NHR^5 、 $\text{SO}_2\text{N(R}^5)_2$ 、 CO(O)H 、 C(O)H 、 OH 、 CN 、 N_3 、 NO_2 、 F 、 Cl 、 Br 及 I 組成之群；

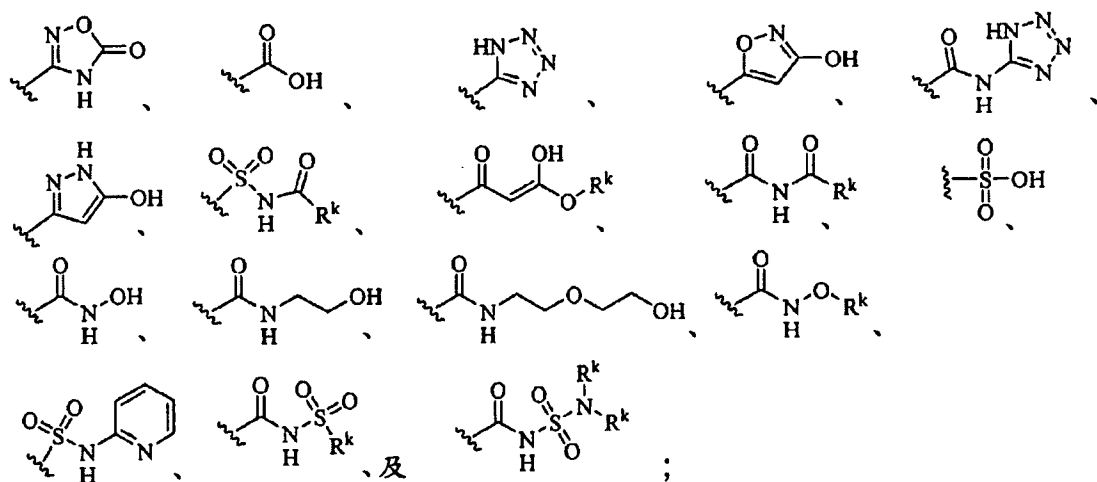
L^1 係選自由 $(\text{CR}^6\text{R}^7)_q$ 、 $(\text{CR}^6\text{R}^7)_s\text{-O-}(\text{CR}^6\text{R}^7)_r$ 、 $(\text{CR}^6\text{R}^7)_s\text{-C(O)-}(\text{CR}^6\text{R}^7)_r$ 、 $(\text{CR}^6\text{R}^7)_s\text{-S-}(\text{CR}^6\text{R}^7)_r$ 、 $(\text{CR}^6\text{R}^7)_s\text{-S(O)}_2\text{-}(\text{CR}^6\text{R}^7)_r$ 、 $(\text{CR}^6\text{R}^7)_s\text{-NR}^{6A}\text{C(O)-}(\text{CR}^6\text{R}^7)_r$ 、 $(\text{CR}^6\text{R}^7)_s\text{-C(O)NR}^{6A}\text{-}(\text{CR}^6\text{R}^7)_r$ 、 $(\text{CR}^6\text{R}^7)_s\text{-NR}^{6A}\text{-}(\text{CR}^6\text{R}^7)_r$ 、 $(\text{CR}^6\text{R}^7)_s\text{-S(O)}_2\text{NR}^{6A}\text{-}(\text{CR}^6\text{R}^7)_r$ 及 $(\text{CR}^6\text{R}^7)_s\text{-NR}^{6A}\text{S(O)}_2\text{-}(\text{CR}^6\text{R}^7)_r$ 組成之群；

Y^2 為 C_{8-14} 環烷基、 C_{8-14} 環烯基、 C_{8-14} 雜環烷基或 C_{8-14} 雜環烯基；視情況稠合於1或2個選自由 C_{3-8} 環烷、 C_{3-8} 環烯、苯、 C_{5-6} 雜芳烴、 C_{3-8} 雜環烷及 C_{3-8} 雜環烯組成之群之環；其中 Y^2 視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自由 R^8 、 OR^8 、 SR^8 、 S(O)R^8 、 SO_2R^8 、 C(O)R^8 、 CO(O)R^8 、 OC(O)R^8 、 OC(O)OR^8 、 NH_2 、 NHR^8 、 $\text{N(R}^8)_2$ 、 NHC(O)R^8 、 $\text{NR}^8\text{C(O)R}^8$ 、 $\text{NHS(O)}_2\text{R}^8$ 、 $\text{NR}^8\text{S(O)}_2\text{R}^8$ 、 NHC(O)OR^8 、 $\text{NR}^8\text{C(O)OR}^8$ 、 NHC(O)NH_2 、 NHC(O)NHR^8 、 $\text{NHC(O)N(R}^8)_2$ 、 $\text{NR}^8\text{C(O)NHR}^8$ 、 $\text{NR}^8\text{C(O)N(R}^8)_2$ 、 C(O)NH_2 、 C(O)NHR^8 、 $\text{C(O)N(R}^8)_2$ 、 C(O)NHOH 、 C(O)NHOR^8 、 $\text{C(O)NHSO}_2\text{R}^8$ 、 $\text{C(O)NR}^8\text{SO}_2\text{R}^8$ 、 SO_2NH_2 、 SO_2NHR^8 、 $\text{SO}_2\text{N(R}^8)_2$ 、 CO(O)H 、 C(O)H 、 OH 、 CN 、 N_3 、 NO_2 、 F 、 Cl 、 Br 及 I 組成之群之取代基取代；

Z^1 係選自由 C(O)OR^9 、 $\text{C(O)NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 C(O)R^{11} 、 $\text{NR}^{10}\text{C(O)R}^{11}$ 、 $\text{NR}^{10}\text{C(O)NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $\text{OC(O)NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、

$\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ 、 $\text{C}(=\text{NOR}^{10})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $\text{NR}^{10}\text{C}(=\text{NCN})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、
 $\text{NR}^{10}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^9$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $\text{N}(\text{R}^{10})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{11}$ 、
 $\text{NR}^{10}\text{C}(=\text{NR}^{11})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $\text{C}(=\text{S})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^{10})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、
 鹵素、 NO_2 及 CN 組成之群；或

Z^1 係選自由以下組成之群：



R^1 在每次出現時獨立地選自由鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基組成之群；

R^2 在每次出現時獨立地選自由氬、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基組成之群；

連接於同一個碳原子之兩個 R^2 連同該碳原子視情況形成選自由雜環烷基、雜環烯基、環烷基及環烯基組成之群之環；

R^3 在每次出現時獨立地選自由鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基組成之群；

R^4 在每次出現時獨立地選自由 $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 OR^{12} 、 CN 、 NO_2 、鹵素、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $\text{NR}^{12}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{14}$ 、 $\text{NR}^{12}\text{S}(\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{14}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{14}$ 及 R^{14} 組

成之群；

R^5 在每次出現時獨立地選自由 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 羥基烷基、芳基、雜環基、環烷基及環烯基組成之群；

R^{6A} 獨立地選自由氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基組成之群；

R^6 及 R^7 在每次出現時各獨立地選自由氫、 R^{15} 、 OR^{15} 、 SR^{15} 、 $S(O)R^{15}$ 、 SO_2R^{15} 、 $C(O)R^{15}$ 、 $CO(O)R^{15}$ 、 $OC(O)R^{15}$ 、 $OC(O)OR^{15}$ 、 NH_2 、 NHR^{15} 、 $N(R^{15})_2$ 、 $NHC(O)R^{15}$ 、 $NR^{15}C(O)R^{15}$ 、 $NHS(O)_2R^{15}$ 、 $NR^{15}S(O)_2R^{15}$ 、 $NHC(O)OR^{15}$ 、 $NR^{15}C(O)OR^{15}$ 、 $NHC(O)NH_2$ 、 $NHC(O)NHR^{15}$ 、 $NHC(O)N(R^{15})_2$ 、 $NR^{15}C(O)NHR^{15}$ 、 $NR^{15}C(O)N(R^{15})_2$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHR^{15}$ 、 $C(O)N(R^{15})_2$ 、 $C(O)NHOH$ 、 $C(O)NHOR^{15}$ 、 $C(O)NH SO_2R^{15}$ 、 $C(O)NR^{15}SO_2R^{15}$ 、 SO_2NH_2 、 SO_2NHR^{15} 、 $SO_2N(R^{15})_2$ 、 $CO(O)H$ 、 $C(O)H$ 、 OH 、 CN 、 N_3 、 NO_2 、 F 、 Cl 、 Br 及 I 組成之群；

R^8 在每次出現時獨立地選自由 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、芳基、雜環基、環烷基及環烯基組成之群；其中 R^8 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基視情況經 1、2、3、4、5 或 6 個獨立地選自由 R^{16} 、 OR^{16} 、 SR^{16} 、 $S(O)R^{16}$ 、 SO_2R^{16} 、 $C(O)R^{16}$ 、 $CO(O)R^{16}$ 、 $OC(O)R^{16}$ 、 $OC(O)OR^{16}$ 、 NH_2 、 NHR^{16} 、 $N(R^{16})_2$ 、 $NHC(O)R^{16}$ 、 $NR^{16}C(O)R^{16}$ 、 $NHS(O)_2R^{16}$ 、 $NR^{16}S(O)_2R^{16}$ 、 $NHC(O)OR^{16}$ 、 $NR^{16}C(O)OR^{16}$ 、 $NHC(O)NH_2$ 、 $NHC(O)NHR^{16}$ 、 $NHC(O)N(R^{16})_2$ 、

$\text{NR}^{16}\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{16}$ 、 $\text{NR}^{16}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{16}$ 、
 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NHOH}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NHOR}^{16}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^{16}$ 、
 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{16}\text{SO}_2\text{R}^{16}$ 、 SO_2NH_2 、 $\text{SO}_2\text{NHR}^{16}$ 、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{16})_2$ 、
 $\text{CO}(\text{O})\text{H}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 OH 、 CN 、 N_3 、 NO_2 、 F 、 Cl 、 Br 及 I 組
 成之群之取代基取代；其中 R^8 芳基、雜環基、環烷基及環
 烯基視情況經1、2或3個獨立地選自由 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯
 基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 NH_2 、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 SO_2NH_2 、
 $\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 (O) 、 OH 、 CN 、 NO_2 、 OCF_3 、 OCF_2CF_3 、 F 、 Cl 、
 Br 及 I 組成之群之取代基取代；

R^9 係選自由 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷
 基、環烷基、苯基及 $(\text{CH}_2)_{1-4}$ 苯基組成之群；且

R^{10} 及 R^{11} 在每次出現時各獨立地選自由氫、 C_{1-6} 烷基、
 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、苯基及
 $(\text{CH}_2)_{1-4}$ -苯基組成之群；或

R^{10} 及 R^{11} 或 R^{10} 及 R^9 連同其各自連接之原子組合形成雜環
 基；

R^k 在每次出現時獨立地選自由 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6}
 炔基、 C_{3-7} 雜環烷基、 C_{3-7} 環烷基及 C_{1-6} 鹵烷基組成之群；

R^{12} 及 R^{13} 在每次出現時各獨立地選自由氫、 C_{1-4} 烷基、
 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 鹵烷基及 $(\text{CH}_2)_{1-4}$ 苯基組成之群；

R^{14} 在每次出現時獨立地選自由 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4}
 炔基及 C_{1-4} 鹵烷基組成之群；

R^{12} 及 R^{13} 或 R^{12} 及 R^{14} 在每次出現時連同其各自連接之原
 子視情況組合形成雜環基；

R^{15} 在每次出現時獨立地選自由 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 羥基烷基、芳基、雜環基、環烷基及環烯基組成之群；其中 R^{15} C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 鹵烷基及 C_{1-4} 羥基烷基視情況經1、2或3個獨立地選自由O-(C_{1-4} 烷基)、 NH_2 、 $C(O)NH_2$ 、 SO_2NH_2 、 $C(O)H$ 、 $C(O)OH$ 、(O)、OH、CN、 NO_2 、 OCF_3 、 OCF_2CF_3 、F、Cl、Br及I組成之群之取代基取代；

R^{16} 在每次出現時獨立地選自由 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 羥基烷基、芳基、雜環烷基、雜環烯基、雜芳基、環烷基及環烯基組成之群；其中 R^{16} C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 鹵烷基及 C_{1-4} 羥基烷基視情況經1個獨立地選自由 OCH_3 、 $OCH_2CH_2OCH_3$ 及 $OCH_2CH_2NHCH_3$ 組成之群之取代基取代；

q為1、2或3；

s為0、1、2或3；

r為0、1、2或3；

其中s與r之和為0、1或2；

m為0、1、2或3；

n為0、1、2、3、4、5或6；

o為0、1、2或3；且

p為0、1或2。

在式(II)之一個實施例中，m為0、1、2或3；n為0、1、2、3、4、5或6；且p為0、1或2。在式(II)之另一實施例中，n為0、1或2。在式(II)之另一實施例中，n為0、1或

2；且各 R^2 獨立地為氫或 C_{1-6} 烷基。在式(II)之另一實施例中， m 、 n 及 p 為0。

在式(II)之一個實施例中， X 為雜芳基，其視情況經1、2、3或4個 R^4 取代。在式(II)之另一實施例中， X 為雜芳基，其未經取代。在式(II)之另一實施例中， X 為雜芳基，其經1個 R^4 取代。在式(II)之另一實施例中， X 為雜芳基，其經2個 R^4 取代。在式(II)之另一實施例中， X 為雜芳基，其經1個 R^4 取代，且 R^4 為 OR^{12} 或鹵素。在式(II)之另一實施例中， X 為雜芳基，其經2個 R^4 取代，且各 R^4 獨立地為 OR^{12} 或鹵素。在式(II)之另一實施例中， X 為雜芳基，其經1個 R^4 取代，且 R^4 為Cl、F或甲氧基。在式(II)之另一實施例中， X 為雜芳基，其經2個 R^4 取代，且各 R^4 獨立地為F。

在式(II)之一個實施例中， X 為苯并[d]噻唑基、噻唑并[5,4-b]吡啶基、噻唑并[4,5-c]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、噻唑并[5,4-c]吡啶基、噻唑并[4,5-b]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡嗪基或咪唑并[1,2-b]噻嗪基，其視情況經1、2、3或4個 R^4 取代。在式(II)之另一實施例中， X 為苯并[d]噻唑基、噻唑并[5,4-b]吡啶基、噻唑并[4,5-c]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、噻唑并[5,4-c]吡啶基、噻唑并[4,5-b]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡嗪基或咪唑并[1,2-b]噻嗪基，其未經取代。在式(II)之另一實施例中， X 為苯并[d]噻唑基、噻唑并[5,4-b]吡啶基、噻唑并[4,5-c]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、噻唑并[5,4-c]吡啶基、噻唑并[4,5-b]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡嗪基或咪唑并[1,2-b]噻嗪基，其經1個 R^4 取

代。在式(II)之另一實施例中，X為苯并[d]噻唑基、噻唑并[5,4-b]吡啶基、噻唑并[4,5-c]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、噻唑并[5,4-c]吡啶基、噻唑并[4,5-b]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡嗪基或咪唑并[1,2-b]噻嗪基，其經2個 R^4 取代。

在式(II)之另一實施例中，X為苯并[d]噻唑基、噻唑并[5,4-b]吡啶基、噻唑并[4,5-c]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、噻唑并[5,4-c]吡啶基、噻唑并[4,5-b]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡嗪基或咪唑并[1,2-b]噻嗪基，其經1個 R^4 取代，且 R^4 為 OR^{12} 或鹵素。

在式(II)之另一實施例中，X為苯并[d]噻唑基、噻唑并[5,4-b]吡啶基、噻唑并[4,5-c]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、噻唑并[5,4-c]吡啶基、噻唑并[4,5-b]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡嗪基或咪唑并[1,2-b]噻嗪基，其經2個 R^4 取代，且各 R^4 獨立地為 OR^{12} 或鹵素。

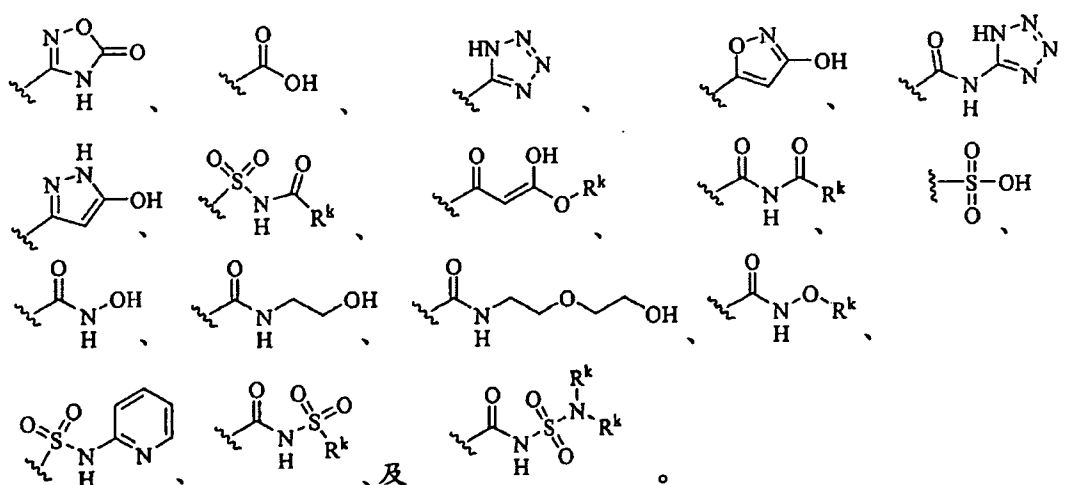
在式(II)之另一實施例中，X為苯并[d]噻唑基、噻唑并[5,4-b]吡啶基、噻唑并[4,5-c]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、噻唑并[5,4-c]吡啶基、噻唑并[4,5-b]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡嗪基或咪唑并[1,2-b]噻嗪基，其經1個 R^4 取代，且 R^4 為Cl、F或甲氧基。

在式(II)之另一實施例中，X為苯并[d]噻唑基、噻唑并[5,4-b]吡啶基、噻唑并[4,5-c]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、噻唑并[5,4-c]吡啶基、噻唑并[4,5-b]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡嗪基或咪唑并[1,2-b]噻嗪基，其經2個 R^4 取代，且各 R^4 獨立地為F。

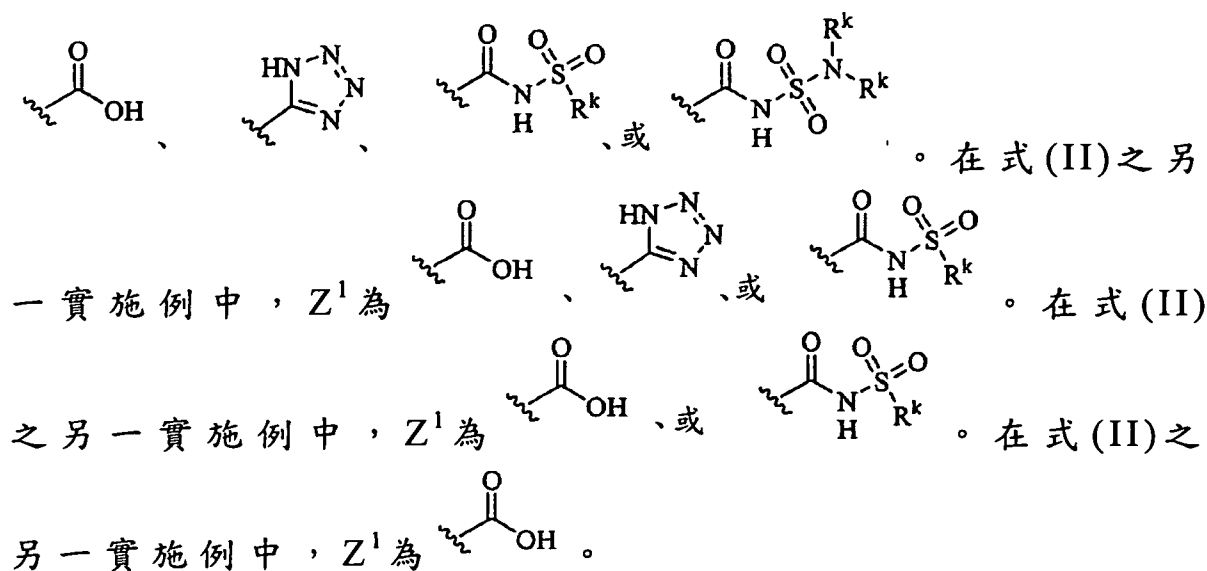
在式(II)之一個實施例中，X為苯并[d]噻唑基，其視情況經1、2、3或4個 R^4 取代。在式(II)之另一實施例中，X為

苯并[d]噻唑基，其未經取代。在式(II)之另一實施例中，X為苯并[d]噻唑基，其經1個 R^4 取代。在式(II)之另一實施例中，X為苯并[d]噻唑基，其經2個 R^4 取代。在式(II)之另一實施例中，X為苯并[d]噻唑基，其經1個 R^4 取代，且 R^4 為 OR^{12} 或鹵素。在式(II)之另一實施例中，X為苯并[d]噻唑基，其經2個 R^4 取代，且各 R^4 獨立地為 OR^{12} 或鹵素。在式(II)之另一實施例中，X為苯并[d]噻唑基，其經1個 R^4 取代，且 R^4 為Cl、F或甲氧基。在式(II)之另一實施例中，X為苯并[d]噻唑基，其經2個 R^4 取代，且各 R^4 獨立地為F。

在式(II)之一個實施例中， Z^1 係選自由 $C(O)OR^9$ 、 $C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $C(O)R^{11}$ 、 $NR^{10}C(O)R^{11}$ 、 $NR^{10}C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $OC(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}C(O)OR^9$ 、 $C(=NOR^{10})NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}C(=NCN)NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}S(O)_2NR^{10}R^{11}$ 、 $S(O)_2R^9$ 、 $S(O)_2NR^{10}R^{11}$ 、 $N(R^{10})S(O)_2R^{11}$ 、 $NR^{10}C(=NR^{11})NR^{10}R^{11}$ 、 $C(=S)NR^{10}R^{11}$ 、 $C(=NR^{10})NR^{10}R^{11}$ 、鹵素、 NO_2 及CN組成之群；或 Z^1 係選自由以下組成之群：



在式(II)之另一實施例中， Z^1 為



在式(II)之一個實施例中， o 為0。在式(II)之另一實施例中， o 為0、1、2或3。在式(II)之另一實施例中， o 為1、2或3；且 R^x 在每次出現時獨立地選自由 R^5 、 OR^5 、 SR^5 、 $S(O)R^5$ 、 SO_2R^5 、 $C(O)R^5$ 、 $CO(O)R^5$ 、 $OC(O)R^5$ 、 $OC(O)OR^5$ 、 NH_2 、 NHR^5 、 $N(R^5)_2$ 、 $NHC(O)R^5$ 、 $NR^5C(O)R^5$ 、 $NHS(O)_2R^5$ 、 $NR^5S(O)_2R^5$ 、 $NHC(O)OR^5$ 、 $NR^5C(O)OR^5$ 、 $NHC(O)NH_2$ 、 $NHC(O)NHR^5$ 、 $NHC(O)N(R^5)_2$ 、 $NR^5C(O)NHR^5$ 、 $NR^5C(O)N(R^5)_2$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHR^5$ 、 $C(O)N(R^5)_2$ 、 $C(O)NHOH$ 、 $C(O)NHOR^5$ 、 $C(O)NH SO_2R^5$ 、 $C(O)NR^5SO_2R^5$ 、 SO_2NH_2 、 SO_2NHR^5 、 $SO_2N(R^5)_2$ 、 $CO(O)H$ 、 $C(O)H$ 、 OH 、 CN 、 N_3 、 NO_2 、 F 、 Cl 、 Br 及 I 組成之群。在式(II)之另一實施例中， o 為1、2或3；且 R^x 在每次出現時獨立地選自由 R^5 、 CN 、 F 、 Cl 、 Br 及 I 組成之群。在式(II)之另一實施例中， o 為1、2或3；且 R^x 在每次出現時獨立地選自由 R^5 、 CN 、 F 、 Cl 、 Br 及 I 組成之群；其中 R^5 為 C_{1-6} 烷基。在式(II)之另一實施例中， o 為1或2； R^x 為 R^5 或 CN ；且 R^5 為 CH_3 。在式(II)之另一實施例中， o 為

1；且 R^x 為 CN。在式 (II) 之另一實施例中， o 為 1；且 R^x 為 Cl。在式 (II) 之另一實施例中， o 為 1； R^x 為 R^5 ；且 R^5 為 CH_3 。

在式 (II) 之一個實施例中， L^1 係選自由 $(CR^6R^7)_q$ 、 $(CR^6R^7)_s-O-(CR^6R^7)_r$ 、 $(CR^6R^7)_s-C(O)-(CR^6R^7)_r$ 、 $(CR^6R^7)_s-S-(CR^6R^7)_r$ 、 $(CR^6R^7)_s-S(O)_2-(CR^6R^7)_r$ 、 $(CR^6R^7)_s-NR^{6A}C(O)-(CR^6R^7)_r$ 、 $(CR^6R^7)_s-C(O)NR^{6A}-(CR^6R^7)_r$ 、 $(CR^6R^7)_s-NR^{6A}-(CR^6R^7)_r$ 、 $(CR^6R^7)_s-S(O)_2NR^{6A}-(CR^6R^7)_r$ 及 $(CR^6R^7)_s-NR^{6A}S(O)_2-(CR^6R^7)_r$ 組成之群；且 Y^2 為 C_{8-14} 環烷基、 C_{8-14} 環烯基、 C_{8-14} 雜環烷基或 C_{8-14} 雜環烯基；視情況稠合於 1 或 2 個選自由 C_{3-8} 環烷、 C_{3-8} 環烯、苯、 C_{5-6} 雜芳烴、 C_{3-8} 雜環烷及 C_{3-8} 雜環烯組成之群之環；其中 Y^2 視情況經 1、2、3、4 或 5 個獨立地選自由 R^8 、 OR^8 、 SR^8 、 $S(O)R^8$ 、 SO_2R^8 、 $C(O)R^8$ 、 $CO(O)R^8$ 、 $OC(O)R^8$ 、 $OC(O)OR^8$ 、 NH_2 、 NHR^8 、 $N(R^8)_2$ 、 $NHC(O)R^8$ 、 $NR^8C(O)R^8$ 、 $NHS(O)_2R^8$ 、 $NR^8S(O)_2R^8$ 、 $NHC(O)OR^8$ 、 $NR^8C(O)OR^8$ 、 $NHC(O)NH_2$ 、 $NHC(O)NHR^8$ 、 $NHC(O)N(R^8)_2$ 、 $NR^8C(O)NHR^8$ 、 $NR^8C(O)N(R^8)_2$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHR^8$ 、 $C(O)N(R^8)_2$ 、 $C(O)NHOH$ 、 $C(O)NHOR^8$ 、 $C(O)NHOSO_2R^8$ 、 $C(O)NR^8SO_2R^8$ 、 SO_2NH_2 、 SO_2NHR^8 、 $SO_2N(R^8)_2$ 、 $CO(O)H$ 、 $C(O)H$ 、 OH 、 CN 、 N_3 、 NO_2 、 F 、 Cl 、 Br 及 I 組成之群之取代基取代。

在式 (II) 之另一實施例中， L^1 為 $(CR^6R^7)_q$ ；且 Y^2 係選自由 C_{8-14} 環烷基及 C_{8-14} 雜環烷基組成之群；其中 R^6 及 R^7 在每次出現時為氫；且 q 為 1 或 2。在式 (II) 之另一實施例中， L^1 係

選自由 $(\text{CR}^6\text{R}^7)_s\text{-S(O)}_2\text{-(CR}^6\text{R}^7)_r$ 、 $(\text{CR}^6\text{R}^7)_s\text{-C(O)NR}^{6A}\text{-(CR}^6\text{R}^7)_r$ 及 $(\text{CR}^6\text{R}^7)_s\text{-S(O)}_2\text{NR}^{6A}\text{-(CR}^6\text{R}^7)_r$ 組成之群； Y^2 係選自由 C_{8-14} 環烷基及 C_{8-14} 雜環烷基組成之群； s 為 0； r 為 0 或 1； R^{6A} 獨立地選自由氫及 C_{1-6} 烷基組成之群；且 R^6 及 R^7 在每次出現時為氫。

在式(II)之另一實施例中，

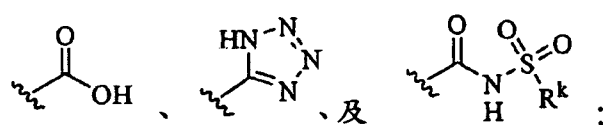
X 為雜芳基；

R^x 在每次出現時獨立地選自由 R^5 、 CN 、 F 、 Cl 、 Br 及 I 組成之群；

L^1 係選自由 $(\text{CR}^6\text{R}^7)_q$ 、 $(\text{CR}^6\text{R}^7)_s\text{-S(O)}_2\text{-(CR}^6\text{R}^7)_r$ 、 $(\text{CR}^6\text{R}^7)_s\text{-C(O)NR}^{6A}\text{-(CR}^6\text{R}^7)_r$ 及 $(\text{CR}^6\text{R}^7)_s\text{-S(O)}_2\text{NR}^{6A}\text{-(CR}^6\text{R}^7)_r$ 組成之群；

Y^2 為 C_{8-14} 環烷基或 C_{8-14} 雜環烷基；其中 Y^2 視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自由 R^8 、 OR^8 、 SO_2R^8 、 CO(O)R^8 、 OH 、 F 、 Cl 、 Br 及 I 組成之群之取代基取代；

Z^1 係選自由以下組成之群：



R^2 在每次出現時獨立地為 C_{1-6} 烷基；

R^5 在每次出現時獨立地為 C_{1-6} 烷基；

R^{6A} 獨立地選自由氫及 C_{1-6} 烷基組成之群；

R^6 及 R^7 在每次出現時各獨立地為氫；

R^8 在每次出現時獨立地選自由 C_{1-6} 烷基及雜環基組成之群；其中 R^8 C_{1-6} 烷基視情況經 1 個獨立地選自由 R^{16} 、

OR¹⁶、SO₂R¹⁶及NHR¹⁶組成之群之取代基取代；

R^k在每次出現時獨立地選自由C₁₋₆烷基、C₃₋₇雜環烷基、C₃₋₇環烷基及C₁₋₆鹵烷基組成之群；

R¹⁶在每次出現時獨立地選自由C₁₋₄烷基、芳基及雜環烷基組成之群；其中R¹⁶ C₁₋₄烷基視情況經1個獨立地選自由OCH₃、OCH₂CH₂OCH₃及OCH₂CH₂NHCH₃組成之群之取代基取代；

q為1或2；

s為0；

r為0或1；

其中s與r之和為0或1；

m為0；

n為0、1或2；

o為0、1或2；且

p為0。

另一實施例係關於具有式(II)之化合物，其選自由以下組成之群：

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[5-氰基-2-甲基-1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-吡咯-3-基]吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{5-氰基-2-甲基-1-[2-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)乙基]-1H-吡咯-3-基}吡啶-2-甲酸；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-{5-[5-氰基-2-甲基-1-(三環

[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-吡咯-3-基]-6-[(甲基磺醯基)胺甲醯基]吡啶-2-基}-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

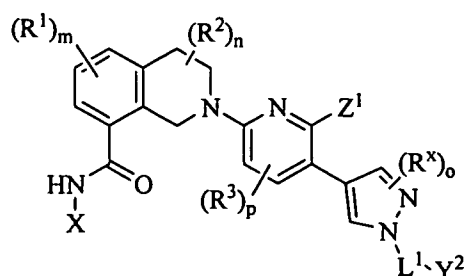
N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-{5-[5-氰基-2-甲基-1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-吡咯-3-基]-6-[(環丙基磺醯基)胺甲醯基]吡啶-2-基}-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(5-氰基-1-{[3-甲氧基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-2-甲基-1H-吡咯-3-基)吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[5-氰基-2-甲基-1-(2-氧雜三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-吡咯-3-基]吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{5-氰基-2-甲基-1-[(3-甲基-2-氧雜三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-1H-吡咯-3-基}吡啶-2-甲酸；及其治療上可接受之鹽、代謝物、前藥、代謝物之鹽及前藥之鹽。

在另一態樣中，本發明提供式(III)化合物，

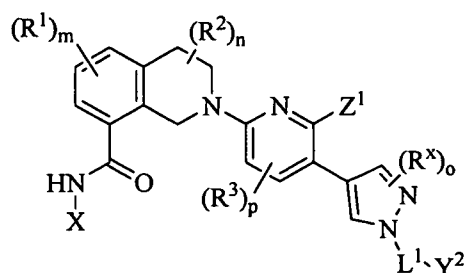


式(III)

及其治療上可接受之鹽、代謝物、前藥、代謝物之鹽及前藥之鹽，其中X、L¹、Y²、Z¹、R¹、R²、R³、m、n及p如

本文中關於式(I)所述； R^x 如本文中關於 Y^1 上之取代基所述且 o 為0、1或2。

本發明之一個實施例係關於適用作抗細胞凋亡Bcl-xL蛋白之抑制劑的化合物及其治療上可接受之鹽，該化合物具有式(III)，



式(III)

其中

X 為雜芳基；其中由 X 表示之雜芳基視情況經1、2、3或4個 R^4 取代；

R^x 在每次出現時獨立地選自由 R^5 、 OR^5 、 SR^5 、 $S(O)R^5$ 、 SO_2R^5 、 $C(O)R^5$ 、 $CO(O)R^5$ 、 $OC(O)R^5$ 、 $OC(O)OR^5$ 、 NH_2 、 NHR^5 、 $N(R^5)_2$ 、 $NHC(O)R^5$ 、 $NR^5C(O)R^5$ 、 $NHS(O)_2R^5$ 、 $NR^5S(O)_2R^5$ 、 $NHC(O)OR^5$ 、 $NR^5C(O)OR^5$ 、 $NHC(O)NH_2$ 、 $NHC(O)NHR^5$ 、 $NHC(O)N(R^5)_2$ 、 $NR^5C(O)NHR^5$ 、 $NR^5C(O)N(R^5)_2$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHR^5$ 、 $C(O)N(R^5)_2$ 、 $C(O)NHOH$ 、 $C(O)NHOR^5$ 、 $C(O)NHSO_2R^5$ 、 $C(O)NR^5SO_2R^5$ 、 SO_2NH_2 、 SO_2NHR^5 、 $SO_2N(R^5)_2$ 、 $CO(O)H$ 、 $C(O)H$ 、 OH 、 CN 、 N_3 、 NO_2 、 F 、 Cl 、 Br 及 I 組成之群；

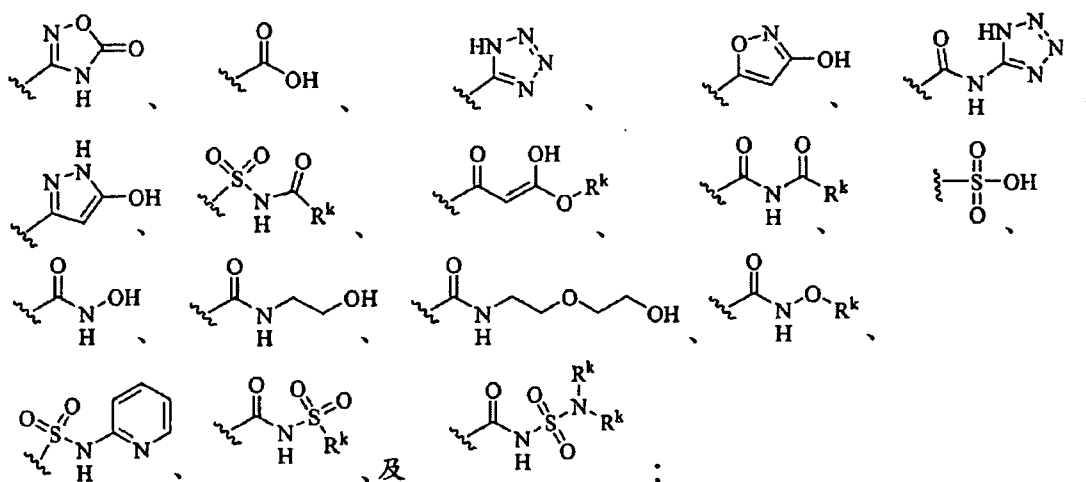
L^1 係選自由 $(CR^6R^7)_q$ 、 $(CR^6R^7)_s-O-(CR^6R^7)_r$ 、 $(CR^6R^7)_s-C(O)-(CR^6R^7)_r$ 、 $(CR^6R^7)_s-S-(CR^6R^7)_r$ 、 $(CR^6R^7)_s-S(O)_2-$

$(\text{CR}^6\text{R}^7)_r$ 、 $(\text{CR}^6\text{R}^7)_s\text{-NR}^{6A}\text{C(O)}\text{-}(\text{CR}^6\text{R}^7)_r$ 、 $(\text{CR}^6\text{R}^7)_s\text{-C(O)NR}^{6A}\text{-}(\text{CR}^6\text{R}^7)_r$ 、 $(\text{CR}^6\text{R}^7)_s\text{-NR}^{6A}\text{-}(\text{CR}^6\text{R}^7)_r$ 、 $(\text{CR}^6\text{R}^7)_s\text{-S(O)}_2\text{NR}^{6A}\text{-}(\text{CR}^6\text{R}^7)_r$ 及 $(\text{CR}^6\text{R}^7)_s\text{-NR}^{6A}\text{S(O)}_2\text{-}(\text{CR}^6\text{R}^7)_r$ 組成之群；

Y^2 為 C_{8-14} 環烷基、 C_{8-14} 環烯基、 C_{8-14} 雜環烷基或 C_{8-14} 雜環烯基；視情況稠合於1或2個選自由 C_{3-8} 環烷、 C_{3-8} 環烯、苯、 C_{5-6} 雜芳烴、 C_{3-8} 雜環烷及 C_{3-8} 雜環烯組成之群之環；其中 Y^2 視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自由 R^8 、 OR^8 、 SR^8 、 S(O)R^8 、 SO_2R^8 、 C(O)R^8 、 CO(O)R^8 、 OC(O)R^8 、 OC(O)OR^8 、 NH_2 、 NHR^8 、 $\text{N(R}^8)_2$ 、 NHC(O)R^8 、 $\text{NR}^8\text{C(O)R}^8$ 、 $\text{NHS(O)}_2\text{R}^8$ 、 $\text{NR}^8\text{S(O)}_2\text{R}^8$ 、 NHC(O)OR^8 、 $\text{NR}^8\text{C(O)OR}^8$ 、 NHC(O)NH_2 、 NHC(O)NHR^8 、 $\text{NHC(O)N(R}^8)_2$ 、 $\text{NR}^8\text{C(O)NHR}^8$ 、 $\text{NR}^8\text{C(O)N(R}^8)_2$ 、 C(O)NH_2 、 C(O)NHR^8 、 $\text{C(O)N(R}^8)_2$ 、 C(O)NHOH 、 C(O)NHOR^8 、 $\text{C(O)NH}\text{SO}_2\text{R}^8$ 、 $\text{C(O)NR}^8\text{SO}_2\text{R}^8$ 、 SO_2NH_2 、 SO_2NHR^8 、 $\text{SO}_2\text{N(R}^8)_2$ 、 CO(O)H 、 C(O)H 、 OH 、 CN 、 N_3 、 NO_2 、 F 、 Cl 、 Br 及 I 組成之群之取代基取代；

Z^1 係選自由 C(O)OR^9 、 $\text{C(O)NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 C(O)R^{11} 、 $\text{NR}^{10}\text{C(O)R}^{11}$ 、 $\text{NR}^{10}\text{C(O)NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $\text{OC(O)NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $\text{NR}^{10}\text{C(O)OR}^9$ 、 $\text{C(=NOR}^{10})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $\text{NR}^{10}\text{C(=NCN)NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $\text{NR}^{10}\text{S(O)}_2\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $\text{S(O)}_2\text{R}^9$ 、 $\text{S(O)}_2\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $\text{N(R}^{10})\text{S(O)}_2\text{R}^{11}$ 、 $\text{NR}^{10}\text{C(=NR}^{11})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $\text{C(=S)NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $\text{C(=NR}^{10})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、鹵素、 NO_2 及 CN 組成之群；或

Z^1 係選自由以下組成之群：



R^1 在每次出現時獨立地選自由鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基組成之群；

R^2 在每次出現時獨立地選自由氬、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基組成之群；

連接於同一個碳原子之兩個 R^2 連同該碳原子視情況形成選自由雜環烷基、雜環烯基、環烷基及環烯基組成之群之環；

R^3 在每次出現時獨立地選自由鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基組成之群；

R^4 在每次出現時獨立地選自由 $NR^{12}R^{13}$ 、 OR^{12} 、 CN 、 NO_2 、鹵素、 $C(O)OR^{12}$ 、 $C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{12}C(O)R^{13}$ 、 $NR^{12}S(O)_2R^{14}$ 、 $NR^{12}S(O)R^{14}$ 、 $S(O)_2R^{14}$ 、 $S(O)R^{14}$ 及 R^{14} 組成之群；

R^5 在每次出現時獨立地選自由 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 羥基烷基、芳基、雜環基、環烷基及環烯基組成之群；

R^{6A} 獨立地選自由氬、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基組成之群；

R^6 及 R^7 在每次出現時各獨立地選自由氫、 R^{15} 、 OR^{15} 、 SR^{15} 、 $S(O)R^{15}$ 、 SO_2R^{15} 、 $C(O)R^{15}$ 、 $CO(O)R^{15}$ 、 $OC(O)R^{15}$ 、 $OC(O)OR^{15}$ 、 NH_2 、 NHR^{15} 、 $N(R^{15})_2$ 、 $NHC(O)R^{15}$ 、 $NR^{15}C(O)R^{15}$ 、 $NHS(O)_2R^{15}$ 、 $NR^{15}S(O)_2R^{15}$ 、 $NHC(O)OR^{15}$ 、 $NR^{15}C(O)OR^{15}$ 、 $NHC(O)NH_2$ 、 $NHC(O)NHR^{15}$ 、 $NHC(O)N(R^{15})_2$ 、 $NR^{15}C(O)NHR^{15}$ 、 $NR^{15}C(O)N(R^{15})_2$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHR^{15}$ 、 $C(O)N(R^{15})_2$ 、 $C(O)NHOH$ 、 $C(O)NHOR^{15}$ 、 $C(O)NHSO_2R^{15}$ 、 $C(O)NR^{15}SO_2R^{15}$ 、 SO_2NH_2 、 SO_2NHR^{15} 、 $SO_2N(R^{15})_2$ 、 $CO(O)H$ 、 $C(O)H$ 、 OH 、 CN 、 N_3 、 NO_2 、 F 、 Cl 、 Br 及 I 組成之群；

R^8 在每次出現時獨立地選自由 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、芳基、雜環基、環烷基及環烯基組成之群；其中 R^8 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基視情況經1、2、3、4、5或6個獨立地選自由 R^{16} 、 OR^{16} 、 SR^{16} 、 $S(O)R^{16}$ 、 SO_2R^{16} 、 $C(O)R^{16}$ 、 $CO(O)R^{16}$ 、 $OC(O)R^{16}$ 、 $OC(O)OR^{16}$ 、 NH_2 、 NHR^{16} 、 $N(R^{16})_2$ 、 $NHC(O)R^{16}$ 、 $NR^{16}C(O)R^{16}$ 、 $NHS(O)_2R^{16}$ 、 $NR^{16}S(O)_2R^{16}$ 、 $NHC(O)OR^{16}$ 、 $NR^{16}C(O)OR^{16}$ 、 $NHC(O)NH_2$ 、 $NHC(O)NHR^{16}$ 、 $NHC(O)N(R^{16})_2$ 、 $NR^{16}C(O)NHR^{16}$ 、 $NR^{16}C(O)N(R^{16})_2$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHR^{16}$ 、 $C(O)N(R^{16})_2$ 、 $C(O)NHOH$ 、 $C(O)NHOR^{16}$ 、 $C(O)NHSO_2R^{16}$ 、 $C(O)NR^{16}SO_2R^{16}$ 、 SO_2NH_2 、 SO_2NHR^{16} 、 $SO_2N(R^{16})_2$ 、 $CO(O)H$ 、 $C(O)H$ 、 OH 、 CN 、 N_3 、 NO_2 、 F 、 Cl 、 Br 及 I 組成之群之取代基取代；其中 R^8 芳基、雜環基、環烷基及環烯基視情況經1、2

或3個獨立地選自由C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆鹵烷基、NH₂、C(O)NH₂、SO₂NH₂、C(O)H、(O)、OH、CN、NO₂、OCF₃、OCF₂CF₃、F、Cl、Br及I組成之群之取代基取代；

R⁹係選自由C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆鹵烷基、環烷基、苯基及(CH₂)₁₋₄苯基組成之群；且

R¹⁰及R¹¹在每次出現時各獨立地選自由氫、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆環烷基、C₁₋₆鹵烷基、苯基及(CH₂)₁₋₄-苯基組成之群；或

R¹⁰及R¹¹或R¹⁰及R⁹連同其各自連接之原子組合形成雜環基；

R^k在每次出現時獨立地選自由C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₇雜環烷基、C₃₋₇環烷基及C₁₋₆鹵烷基組成之群；

R¹²及R¹³在每次出現時各獨立地選自由氫、C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、C₁₋₄鹵烷基及(CH₂)₁₋₄苯基組成之群；

R¹⁴在每次出現時獨立地選自由C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基及C₁₋₄鹵烷基組成之群；

R¹²及R¹³或R¹²及R¹⁴在每次出現時連同其各自連接之原子視情況組合形成雜環基；

R¹⁵在每次出現時獨立地選自由C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、C₁₋₄鹵烷基、C₁₋₄羥基烷基、芳基、雜環基、環烷基及環烯基組成之群；其中R¹⁵ C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、C₁₋₄鹵烷基及C₁₋₄羥基烷基視情況經1、2或3個獨立地選自由O-(C₁₋₄烷基)、NH₂、C(O)NH₂、SO₂NH₂、C(O)H、

C(O)OH、(O)、OH、CN、NO₂、OCF₃、OCF₂CF₃、F、Cl、Br及I組成之群之取代基取代；

R¹⁶在每次出現時獨立地選自由C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、C₁₋₄鹵烷基、C₁₋₄羥基烷基、芳基、雜環烷基、雜環烯基、雜芳基、環烷基及環烯基組成之群；其中R¹⁶ C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、C₁₋₄鹵烷基及C₁₋₄羥基烷基視情況經1個獨立地選自由OCH₃、OCH₂CH₂OCH₃及OCH₂CH₂NHCH₃組成之群之取代基取代；

q為1、2或3；

s為0、1、2或3；

r為0、1、2或3；

其中s與r之和為0、1或2；

m為0、1、2或3；

n為0、1、2、3、4、5或6；

o為0、1或2；且

p為0、1或2。

在式(III)之一個實施例中，m為0、1、2或3；n為0、1、2、3、4、5或6；且p為0、1或2。在式(III)之另一實施例中，n為0、1或2。在式(III)之另一實施例中，n為0、1或2；且各R²獨立地為氬或C₁₋₆烷基。在式(III)之另一實施例中，m、n及p為0。

在式(III)之一個實施例中，X為雜芳基，其視情況經1、2、3或4個R⁴取代。在式(III)之另一實施例中，X為雜芳基，其未經取代。在式(III)之另一實施例中，X為雜芳

基，其經1個 R^4 取代。在式(III)之另一實施例中，X為雜芳基，其經2個 R^4 取代。在式(III)之另一實施例中，X為雜芳基，其經1個 R^4 取代，且 R^4 為 OR^{12} 或鹵素。在式(III)之另一實施例中，X為雜芳基，其經2個 R^4 取代，且各 R^4 獨立地為 OR^{12} 或鹵素。在式(III)之另一實施例中，X為雜芳基，其經1個 R^4 取代，且 R^4 為Cl、F或甲氧基。在式(III)之另一實施例中，X為雜芳基，其經2個 R^4 取代，且各 R^4 獨立地為F。

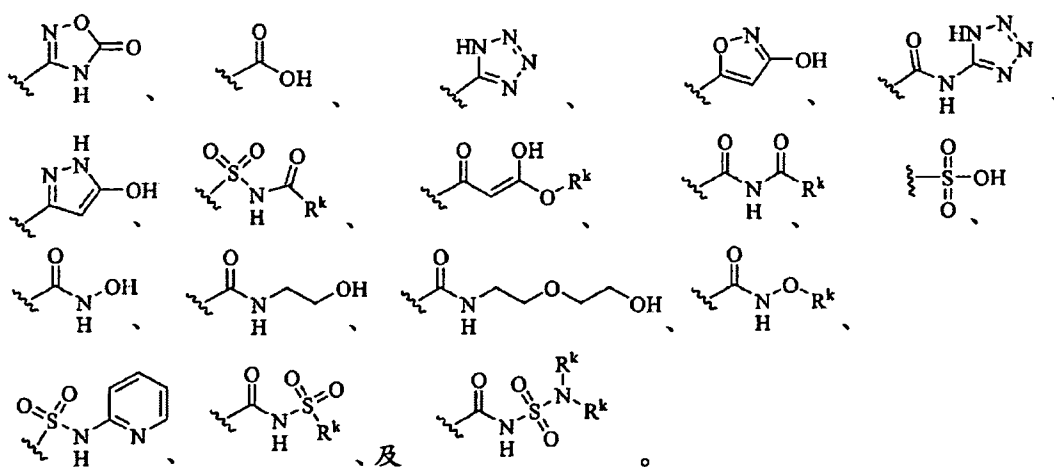
在式(III)之一個實施例中，X為苯并[d]噻唑基、噻唑并[5,4-b]吡啶基、噻唑并[4,5-c]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、噻唑并[5,4-c]吡啶基、噻唑并[4,5-b]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡嗪基或咪唑并[1,2-b]噻嗪基，其視情況經1、2、3或4個 R^4 取代。在式(III)之另一實施例中，X為苯并[d]噻唑基、噻唑并[5,4-b]吡啶基、噻唑并[4,5-c]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、噻唑并[5,4-c]吡啶基、噻唑并[4,5-b]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡嗪基或咪唑并[1,2-b]噻嗪基，其未經取代。在式(III)之另一實施例中，X為苯并[d]噻唑基、噻唑并[5,4-b]吡啶基、噻唑并[4,5-c]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、噻唑并[5,4-c]吡啶基、噻唑并[4,5-b]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡嗪基或咪唑并[1,2-b]噻嗪基，其經1個 R^4 取代。在式(III)之另一實施例中，X為苯并[d]噻唑基、噻唑并[5,4-b]吡啶基、噻唑并[4,5-c]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、噻唑并[5,4-c]吡啶基、噻唑并[4,5-b]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡嗪基或咪唑并[1,2-b]噻嗪基，其經2個 R^4 取代。

在式(III)之另一實施例中，X為苯并[d]噻唑基、噻唑并[5,4-b]吡啶基、噻唑并[4,5-c]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、噻唑并[5,4-c]吡啶基、噻唑并[4,5-b]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡嗪基或咪唑并[1,2-b]噻嗪基，其經1個 R^4 取代，且 R^4 為 OR^{12} 或鹵素。在式(III)之另一實施例中，X為苯并[d]噻唑基、噻唑并[5,4-b]吡啶基、噻唑并[4,5-c]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、噻唑并[5,4-c]吡啶基、噻唑并[4,5-b]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡嗪基或咪唑并[1,2-b]噻嗪基，其經2個 R^4 取代，且各 R^4 獨立地為 OR^{12} 或鹵素。在式(III)之另一實施例中，X為苯并[d]噻唑基、噻唑并[5,4-b]吡啶基、噻唑并[4,5-c]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、噻唑并[5,4-c]吡啶基、噻唑并[4,5-b]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡嗪基或咪唑并[1,2-b]噻嗪基，其經1個 R^4 取代，且 R^4 為Cl、F或甲氧基。在式(III)之另一實施例中，X為苯并[d]噻唑基、噻唑并[5,4-b]吡啶基、噻唑并[4,5-c]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、噻唑并[5,4-c]吡啶基、噻唑并[4,5-b]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡嗪基或咪唑并[1,2-b]噻嗪基，其經2個 R^4 取代，且各 R^4 獨立地為F。

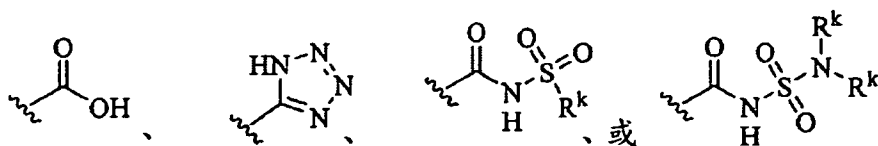
在式(III)之一個實施例中，X為苯并[d]噻唑基，其視情況經1、2、3或4個 R^4 取代。在式(III)之另一實施例中，X為苯并[d]噻唑基，其未經取代。在式(III)之另一實施例中，X為苯并[d]噻唑基，其經1個 R^4 取代。在式(III)之另一實施例中，X為苯并[d]噻唑基，其經2個 R^4 取代。在式(III)之另一實施例中，X為苯并[d]噻唑基，其經1個 R^4 取代，

且 R^4 為 OR^{12} 或鹵素。在式(III)之另一實施例中，X為苯并[d]噻唑基，其經2個 R^4 取代，且各 R^4 獨立地為 OR^{12} 或鹵素。在式(III)之另一實施例中，X為苯并[d]噻唑基，其經1個 R^4 取代，且 R^4 為Cl、F或甲氧基。在式(III)之另一實施例中，X為苯并[d]噻唑基，其經2個 R^4 取代，且各 R^4 獨立地為F。

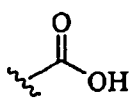
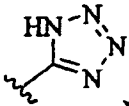
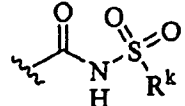
在式(III)之一個實施例中， Z^1 係選自由 $C(O)OR^9$ 、 $C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $C(O)R^{11}$ 、 $NR^{10}C(O)R^{11}$ 、 $NR^{10}C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $OC(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}C(O)OR^9$ 、 $C(=NOR^{10})NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}C(=NCN)NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}S(O)_2NR^{10}R^{11}$ 、 $S(O)_2R^9$ 、 $S(O)_2NR^{10}R^{11}$ 、 $N(R^{10})S(O)_2R^{11}$ 、 $NR^{10}C(=NR^{11})NR^{10}R^{11}$ 、 $C(=S)NR^{10}R^{11}$ 、 $C(=NR^{10})NR^{10}R^{11}$ 、鹵素、 NO_2 及CN組成之群；或 Z^1 係選自由以下組成之群：

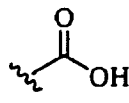
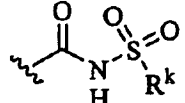


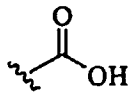
在式(III)之另一實施例中， Z^1 為



。在式(III)之

另一實施例中， Z^1 為 、、或 。在式

(III)之另一實施例中， Z^1 為 、或 。在式

(III)之另一實施例中， Z^1 為 。

在式(III)之一個實施例中， o 為0。在式(III)之另一實施例中， o 為0、1或2。在式(III)之另一實施例中， o 為1或2；且 R^x 在每次出現時獨立地選自由 R^5 、 OR^5 、 SR^5 、 $S(O)R^5$ 、 SO_2R^5 、 $C(O)R^5$ 、 $CO(O)R^5$ 、 $OC(O)R^5$ 、 $OC(O)OR^5$ 、 NH_2 、 NHR^5 、 $N(R^5)_2$ 、 $NHC(O)R^5$ 、 $NR^5C(O)R^5$ 、 $NHS(O)_2R^5$ 、 $NR^5S(O)_2R^5$ 、 $NHC(O)OR^5$ 、 $NR^5C(O)OR^5$ 、 $NHC(O)NH_2$ 、 $NHC(O)NHR^5$ 、 $NHC(O)N(R^5)_2$ 、 $NR^5C(O)NHR^5$ 、 $NR^5C(O)N(R^5)_2$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHR^5$ 、 $C(O)N(R^5)_2$ 、 $C(O)NHOH$ 、 $C(O)NHOR^5$ 、 $C(O)NHOSO_2R^5$ 、 $C(O)NR^5SO_2R^5$ 、 SO_2NH_2 、 SO_2NHR^5 、 $SO_2N(R^5)_2$ 、 $CQ(O)H$ 、 $C(O)H$ 、 OH 、 CN 、 N_3 、 NO_2 、 F 、 Cl 、 Br 及 I 組成之群。在式(III)之另一實施例中， o 為1或2；且 R^x 在每次出現時獨立地選自由 R^5 、 CN 、 F 、 Cl 、 Br 及 I 組成之群。在式(III)之另一實施例中， o 為1或2；且 R^x 在每次出現時獨立地選自由 R^5 、 CN 、 F 、 Cl 、 Br 及 I 組成之群；其中 R^5 為 C_{1-6} 烷基。在式(III)之另一實施例中， o 為1或2； R^x 為 R^5 、 Cl 或 CN ；且 R^5 為 CH_3 。在式(III)之另一實施例中， o 為1；且 R^x 為 CN 。在式(III)之另一實施例中， o 為1；且 R^x 為 Cl 。在式(III)之另一實施例中， o 為1； R^x 為 R^5 ；且 R^5 為 CH_3 。

在式(III)之一個實施例中， L^1 係選自由 $(CR^6R^7)_q$ 、 $(CR^6R^7)_q$ 、 $(CR^6R^7)_s-O-(CR^6R^7)_r$ 、 $(CR^6R^7)_s-C(O)-(CR^6R^7)_r$ 、 $(CR^6R^7)_s-S-(CR^6R^7)_r$ 、 $(CR^6R^7)_s-S(O)_2-(CR^6R^7)_r$ 、 $(CR^6R^7)_s-NR^{6A}C(O)-(CR^6R^7)_r$ 、 $(CR^6R^7)_s-C(O)NR^{6A}-(CR^6R^7)_r$ 、 $(CR^6R^7)_s-NR^{6A}-(CR^6R^7)_r$ 、 $(CR^6R^7)_s-S(O)_2NR^{6A}-(CR^6R^7)_r$ 及 $(CR^6R^7)_s-NR^{6A}S(O)_2-(CR^6R^7)_r$ 組成之群；且 Y^2 為 C_{8-14} 環烷基、 C_{8-14} 環烯基、 C_{8-14} 雜環烷基或 C_{8-14} 雜環烯基；視情況稠合於1或2個選自由 C_{3-8} 環烷、 C_{3-8} 環烯、苯、 C_{5-6} 雜芳烴、 C_{3-8} 雜環烷及 C_{3-8} 雜環烯組成之群之環；其中 Y^2 視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自由 R^8 、 OR^8 、 SR^8 、 $S(O)R^8$ 、 SO_2R^8 、 $C(O)R^8$ 、 $CO(O)R^8$ 、 $OC(O)R^8$ 、 $OC(O)OR^8$ 、 NH_2 、 NHR^8 、 $N(R^8)_2$ 、 $NHC(O)R^8$ 、 $NR^8C(O)R^8$ 、 $NHS(O)_2R^8$ 、 $NR^8S(O)_2R^8$ 、 $NHC(O)OR^8$ 、 $NR^8C(O)OR^8$ 、 $NHC(O)NH_2$ 、 $NHC(O)NHR^8$ 、 $NHC(O)N(R^8)_2$ 、 $NR^8C(O)NHR^8$ 、 $NR^8C(O)N(R^8)_2$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHR^8$ 、 $C(O)N(R^8)_2$ 、 $C(O)NHOH$ 、 $C(O)NHOR^8$ 、 $C(O)NHOSO_2R^8$ 、 $C(O)NR^8SO_2R^8$ 、 SO_2NH_2 、 SO_2NHR^8 、 $SO_2N(R^8)_2$ 、 $CO(O)H$ 、 $C(O)H$ 、 OH 、 CN 、 N_3 、 NO_2 、 F 、 Cl 、 Br 及 I 組成之群之取代基取代。

在式(III)之另一實施例中， L^1 為 $(CR^6R^7)_q$ ；且 Y^2 係選自由 C_{8-14} 環烷基及 C_{8-14} 雜環烷基組成之群；其中 R^6 及 R^7 在每次出現時為氫；且 q 為1或2。在式(III)之另一實施例中， L^1 係選自由 $(CR^6R^7)_s-S(O)_2-(CR^6R^7)_r$ 、 $(CR^6R^7)_s-C(O)NR^{6A}-(CR^6R^7)_r$ 及 $(CR^6R^7)_s-S(O)_2NR^{6A}-(CR^6R^7)_r$ 組成之群； Y^2 係選自由 C_{8-14} 環烷基及 C_{8-14} 雜環烷基組成之群； s 為0； r 為0或

1； R^{6A} 獨立地選自由氫及 C_{1-6} 烷基組成之群；且 R^6 及 R^7 在每次出現時為氫。

在式(III)之另一實施例中，

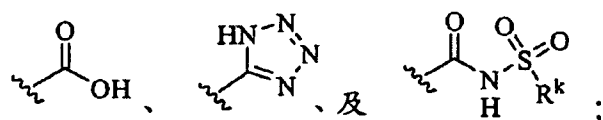
X為雜芳基；

R^x 在每次出現時獨立地選自由 R^5 、CN、F、Cl、Br及I組成之群；

L^1 係選自由 $(CR^6R^7)_q$ 、 $(CR^6R^7)_s-S(O)_2-(CR^6R^7)_r$ 、 $(CR^6R^7)_s-C(O)NR^{6A}-(CR^6R^7)_r$ 及 $(CR^6R^7)_s-S(O)_2NR^{6A}-(CR^6R^7)_r$ 組成之群；

Y^2 為 C_{8-14} 環烷基或 C_{8-14} 雜環烷基；其中 Y^2 視情況經1、2或3個獨立地選自由 R^8 、 OR^8 、 SO_2R^8 、 $CO(O)R^8$ 、OH、F、Cl、Br及I組成之群之取代基取代；

Z^1 係選自由以下組成之群：



R^2 在每次出現時獨立地為 C_{1-6} 烷基；

R^5 在每次出現時獨立地為 C_{1-6} 烷基；

R^{6A} 獨立地選自由氫及 C_{1-6} 烷基組成之群；

R^6 及 R^7 在每次出現時各獨立地為氫；

R^8 在每次出現時獨立地選自由 C_{1-6} 烷基及雜環基組成之群；其中 R^8 C_{1-6} 烷基視情況經1個獨立地選自由 R^{16} 、 OR^{16} 、 SO_2R^{16} 及 NHR^{16} 組成之群之取代基取代；

R^k 在每次出現時獨立地選自由 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 雜環烷基、 C_{3-7} 環烷基及 C_{1-6} 鹵烷基組成之群；

R^{16} 在每次出現時獨立地選自由 C_{1-4} 烷基、芳基及雜環烷基組成之群；其中 R^{16} C_{1-4} 烷基視情況經1個獨立地選自由 OCH_3 、 $OCH_2CH_2OCH_3$ 及 $OCH_2CH_2NHCH_3$ 組成之群之取代基取代；

q為1或2；

s為0；

r為0或1；

其中s與r之和為0或1；

m為0；

n為0、1或2；

o為0、1或2；且

p為0。

另一實施例係關於具有式(III)之化合物，其選自由以下組成之群：

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{1-[三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基]-1H-吡唑-4-基}吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[3,5-二甲基-1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-吡唑-4-基]吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[5-甲基-1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-吡唑-4-基]吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-

2(1H)-基]-3-[1-(螺[3.5]壬-7-基甲基)-1H-吡唑-4-基]吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲酰基)-3,4-二氢異喹啉-2(1H)-基]-3-(1-{[3,5-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲酰基)-3,4-二氢異喹啉-2(1H)-基]-3-(1-{[3-羥基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲酰基)-3,4-二氢異喹啉-2(1H)-基]-3-(1-{[3-甲氧基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲酰基)-3,4-二氢異喹啉-2(1H)-基]-3-(1-{[3-(2-甲氧基乙氧基)三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲酰基)-3,4-二氢異喹啉-2(1H)-基]-3-{1-[(3,5,7-三甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-1H-吡唑-4-基}吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲酰基)-3,4-二氢異喹啉-2(1H)-基]-3-[1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-2-基甲基)-1H-吡唑-4-基]吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲酰基)-3,4-二氢異喹啉-2(1H)-基]-3-(1-{[3-溴三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲酰基)-3,4-二氢異喹啉-

2(1H)-基]-3-(1-{[3-(丙烷-2-基氧基)三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[1-(2-氧雜三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-吡唑-4-基]吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-4,4-二甲基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[5-甲基-1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-吡唑-4-基]吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(1-{[3-(嗎啉-4-基)三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(1-{[3-甲氧基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-5-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-甲酸；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-{6-[(甲基磺鹽基)胺甲鹽基]-5-[5-甲基-1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-吡唑-4-基]吡啶-2-基}-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲鹽胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-{6-[(環丙基磺鹽基)胺甲鹽基]-5-[5-甲基-1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-吡唑-4-基]吡啶-2-基}-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲鹽胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-{5-[5-甲基-1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-吡唑-4-基]-6-(2H-四唑-5-基)吡啶-2-基}-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲鹽胺；

3-[5-甲基-1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-吡唑-4-

基]-6-[8-([1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[1-({3-[2-(嗎啉-4-基)乙氧基]三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}甲基)-1H-吡唑-4-基]吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{5-氰基-1-[三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基]-1H-吡唑-4-基}吡啶-2-甲酸；

3-[5-甲基-1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-吡唑-4-基]-6-[8-([1,3]噻唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]吡啶-2-甲酸；

3-[5-甲基-1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-吡唑-4-基]-6-[8-([1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(1-{[3,5-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-5-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(1-{[3-(1,1-二氧離子基硫代嗎啉-4-基)三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-甲酸；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-{5-(1-{[3-甲氧基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-[(甲基磺鹽基)胺甲鹽基]吡啶-2-基}-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲鹽胺；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(1-{[3-甲氧基-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-5-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-甲酸；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-{5-(1-{[3-甲氧基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-[(嗎啉-4-基磺鹽基)胺甲鹽基]吡啶-2-基}-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲鹽胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-[5-(1-{[3-甲氧基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-{[(三氟甲基)磺鹽基]胺甲鹽基}吡啶-2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲鹽胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-{6-[(環丙基磺鹽基)胺甲鹽基]-5-(1-{[3-甲氧基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-5-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基}-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲鹽胺；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{5-氯-1-[三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基]-1H-吡唑-4-基}吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-1-甲基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[5-甲基-1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-吡唑-4-基]吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)(1,1-²H₂)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[5-甲基-1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-吡唑-4-基]吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-

2(1H)-基]-3-(1-{[3-(2-甲氧基乙氧基)三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-5-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(1-{[1-(2-甲氧基乙基)環辛基]甲基}-5-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-甲酸；

6-[8-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[5-甲基-1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-吡唑-4-基]吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(5-甲基-1-{[3-(四氫-2H-哌喃-4-基甲氧基)三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(1-{[2-(2-甲氧基乙基)三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-2-基]甲基}-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[5-甲基-1-(2-氧雜三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-吡唑-4-基]吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[5-甲基-1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-2-基甲基)-1H-吡唑-4-基]吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[1-({3-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基]三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基]吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[5-甲基-1-({1-[2-(甲基磺醯基)乙氧基]環辛基}甲基)-1H-吡唑-4-基]吡啶-2-甲酸；

3-[5-甲基-1-(2-氧雜三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-吡唑-4-基]-6-[8-([1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]吡啶-2-甲酸；

6-[8-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[5-甲基-1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-吡唑-4-基]吡啶-2-甲酸；

2-{6-[(甲基磺醯基)胺甲醯基]-5-[5-甲基-1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-吡唑-4-基]吡啶-2-基}-N-([1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

6-[8-(咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[5-甲基-1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-吡唑-4-基]吡啶-2-甲酸；

3-[5-甲基-1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-吡唑-4-基]-6-[8-([1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{1-[(5-甲氧基螺[2.5]辛-5-基)甲基]-5-甲基-1H-吡唑-4-基}吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(1-{[3-{2-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-5-甲基-1H-吡唑-4-基)吡

啉-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(5-甲基-1-{[3-(甲基磺鹽基)三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-1H-吡唑-4-基)吡啉-2-甲酸；

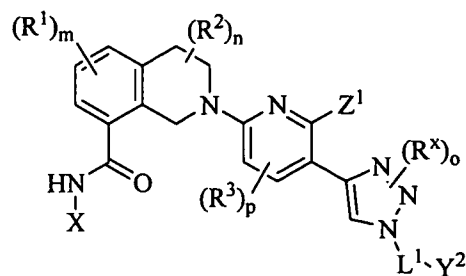
6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[1-({3,5-二甲基-7-[2-(甲基胺基)乙氧基]三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基]吡啉-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(5-甲基-1-{[3-(2-{2-[2-(甲基胺基)乙氧基]乙氧基}乙氧基)三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-1H-吡唑-4-基)吡啉-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[1-({8-[(苯甲氧基)羰基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}甲基)-1H-吡唑-4-基]吡啉-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(1-{[3,5-二甲基-7-(2-{2-[2-(甲基胺基)乙氧基]乙氧基}乙氧基)三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-5-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啉-2-甲酸；及其治療上可接受之鹽、代謝物、前藥、代謝物之鹽及前藥之鹽。

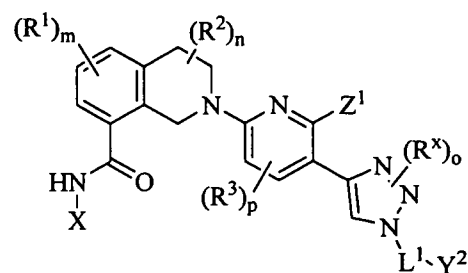
在另一態樣中，本發明提供式(IV)化合物，



式 (IV)

及其治療上可接受之鹽、代謝物、前藥、代謝物之鹽及前藥之鹽，其中 X、L¹、Y²、Z¹、R¹、R²、R³、m、n及p如本文中關於式(I)所述；R^x如本文中關於Y¹上之取代基所述且o為0或1。

本發明之一個實施例係關於適用作抗細胞凋亡Bcl-xL蛋白之抑制劑的化合物及其治療上可接受之鹽，該化合物具有式(IV)，



式 (IV)

其中

X為雜芳基；其中由X表示之雜芳基視情況經1、2、3或4個R⁴取代；

R^x獨立地選自由R⁵、OR⁵、SR⁵、S(O)R⁵、SO₂R⁵、C(O)R⁵、CO(O)R⁵、OC(O)R⁵、OC(O)OR⁵、NH₂、NHR⁵、N(R⁵)₂、NHC(O)R⁵、NR⁵C(O)R⁵、NHS(O)₂R⁵、NR⁵S(O)₂R⁵、NHC(O)OR⁵、NR⁵C(O)OR⁵、NHC(O)NH₂、NHC(O)NHR⁵、NHC(O)N(R⁵)₂、NR⁵C(O)NHR⁵、

$\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NHR}^5$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NHOH}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NHOR}^5$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NHSO}_2\text{R}^5$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{SO}_2\text{R}^5$ 、 SO_2NH_2 、 SO_2NHR^5 、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^5)_2$ 、 $\text{CO}(\text{O})\text{H}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 OH 、 CN 、 N_3 、 NO_2 、 F 、 Cl 、 Br 及 I 組成之群；

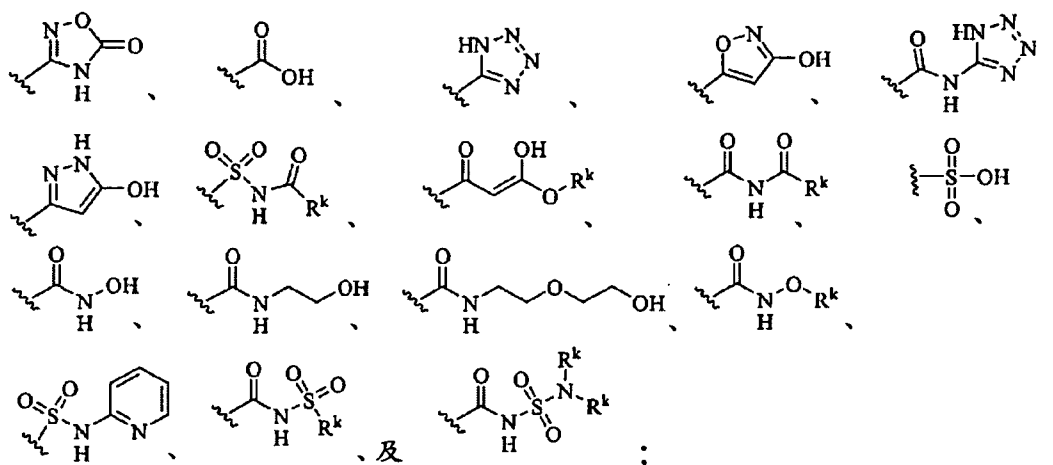
L^1 係選自由 $(\text{CR}^6\text{R}^7)_q$ 、 $(\text{CR}^6\text{R}^7)_s\text{-O-}(\text{CR}^6\text{R}^7)_r$ 、 $(\text{CR}^6\text{R}^7)_s\text{-C}(\text{O})\text{-}(\text{CR}^6\text{R}^7)_r$ 、 $(\text{CR}^6\text{R}^7)_s\text{-S-}(\text{CR}^6\text{R}^7)_r$ 、 $(\text{CR}^6\text{R}^7)_s\text{-S}(\text{O})_2\text{-}(\text{CR}^6\text{R}^7)_r$ 、 $(\text{CR}^6\text{R}^7)_s\text{-NR}^{6A}\text{C}(\text{O})\text{-}(\text{CR}^6\text{R}^7)_r$ 、 $(\text{CR}^6\text{R}^7)_s\text{-C}(\text{O})\text{NR}^{6A}\text{-}(\text{CR}^6\text{R}^7)_r$ 、 $(\text{CR}^6\text{R}^7)_s\text{-NR}^{6A}\text{-}(\text{CR}^6\text{R}^7)_r$ 、 $(\text{CR}^6\text{R}^7)_s\text{-S}(\text{O})_2\text{NR}^{6A}\text{-}(\text{CR}^6\text{R}^7)_r$ 及 $(\text{CR}^6\text{R}^7)_s\text{-NR}^{6A}\text{S}(\text{O})_2\text{-}(\text{CR}^6\text{R}^7)_r$ 組成之群；

Y^2 為 C_{8-14} 環烷基、 C_{8-14} 環烯基、 C_{8-14} 雜環烷基或 C_{8-14} 雜環烯基；視情況稠合於1或2個選自由 C_{3-8} 環烷、 C_{3-8} 環烯、苯、 C_{5-6} 雜芳烴、 C_{3-8} 雜環烷及 C_{3-8} 雜環烯組成之群之環；其中 Y^2 視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自由 R^8 、 OR^8 、 SR^8 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^8$ 、 SO_2R^8 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $\text{CO}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{OR}^8$ 、 NH_2 、 NHR^8 、 $\text{N}(\text{R}^8)_2$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^8$ 、 $\text{NR}^8\text{S}(\text{O})_2\text{R}^8$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^8$ 、 $\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^8$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^8)_2$ 、 $\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{NHR}^8$ 、 $\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^8)_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NHR}^8$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^8)_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NHOH}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NHOR}^8$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NHSO}_2\text{R}^8$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{SO}_2\text{R}^8$ 、 SO_2NH_2 、 SO_2NHR^8 、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^8)_2$ 、 $\text{CO}(\text{O})\text{H}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 OH 、 CN 、 N_3 、 NO_2 、 F 、 Cl 、 Br 及 I 組成之群之取代基取代；

Z^1 係選自由 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$ 、 $\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$ 、 $\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、

$\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ 、 $\text{C}(=\text{NOR}^{10})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $\text{NR}^{10}\text{C}(=\text{NCN})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、
 $\text{NR}^{10}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^9$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $\text{N}(\text{R}^{10})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{11}$ 、
 $\text{NR}^{10}\text{C}(=\text{NR}^{11})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $\text{C}(=\text{S})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^{10})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、
 鹵素、 NO_2 及 CN 組成之群；或

Z^1 係選自由以下組成之群：



R^1 在每次出現時獨立地選自由鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基組成之群；

R^2 在每次出現時獨立地選自由氬、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基組成之群；

連接於同一個碳原子之兩個 R^2 連同該碳原子視情況形成選自由雜環烷基、雜環烯基、環烷基及環烯基組成之群之環；

R^3 在每次出現時獨立地選自由鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基組成之群；

R^4 在每次出現時獨立地選自由 $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 OR^{12} 、 CN 、 NO_2 、鹵素、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $\text{NR}^{12}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{14}$ 、 $\text{NR}^{12}\text{S}(\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{14}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{14}$ 及 R^{14} 組

成之群；

R^5 在每次出現時獨立地選自由 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 羥基烷基、芳基、雜環基、環烷基及環烯基組成之群；

R^{6A} 獨立地選自由氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基組成之群；

R^6 及 R^7 在每次出現時各獨立地選自由氫、 R^{15} 、 OR^{15} 、 SR^{15} 、 $S(O)R^{15}$ 、 SO_2R^{15} 、 $C(O)R^{15}$ 、 $CO(O)R^{15}$ 、 $OC(O)R^{15}$ 、 $OC(O)OR^{15}$ 、 NH_2 、 NHR^{15} 、 $N(R^{15})_2$ 、 $NHC(O)R^{15}$ 、 $NR^{15}C(O)R^{15}$ 、 $NHS(O)_2R^{15}$ 、 $NR^{15}S(O)_2R^{15}$ 、 $NHC(O)OR^{15}$ 、 $NR^{15}C(O)OR^{15}$ 、 $NHC(O)NH_2$ 、 $NHC(O)NHR^{15}$ 、 $NHC(O)N(R^{15})_2$ 、 $NR^{15}C(O)NHR^{15}$ 、 $NR^{15}C(O)N(R^{15})_2$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHR^{15}$ 、 $C(O)N(R^{15})_2$ 、 $C(O)NHOH$ 、 $C(O)NHOR^{15}$ 、 $C(O)NHSO_2R^{15}$ 、 $C(O)NR^{15}SO_2R^{15}$ 、 SO_2NH_2 、 SO_2NHR^{15} 、 $SO_2N(R^{15})_2$ 、 $CO(O)H$ 、 $C(O)H$ 、 OH 、 CN 、 N_3 、 NO_2 、 F 、 Cl 、 Br 及 I 組成之群；

R^8 在每次出現時獨立地選自由 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、芳基、雜環基、環烷基及環烯基組成之群；其中 R^8 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基視情況經 1、2、3、4、5 或 6 個獨立地選自由 R^{16} 、 OR^{16} 、 SR^{16} 、 $S(O)R^{16}$ 、 SO_2R^{16} 、 $C(O)R^{16}$ 、 $CO(O)R^{16}$ 、 $OC(O)R^{16}$ 、 $OC(O)OR^{16}$ 、 NH_2 、 NHR^{16} 、 $N(R^{16})_2$ 、 $NHC(O)R^{16}$ 、 $NR^{16}C(O)R^{16}$ 、 $NHS(O)_2R^{16}$ 、 $NR^{16}S(O)_2R^{16}$ 、 $NHC(O)OR^{16}$ 、 $NR^{16}C(O)OR^{16}$ 、 $NHC(O)NH_2$ 、 $NHC(O)NHR^{16}$ 、 $NHC(O)N(R^{16})_2$ 、

$\text{NR}^{16}\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{16}$ 、 $\text{NR}^{16}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{16}$ 、
 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NHOH}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NHOR}^{16}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NHSO}_2\text{R}^{16}$ 、
 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{16}\text{SO}_2\text{R}^{16}$ 、 SO_2NH_2 、 $\text{SO}_2\text{NHR}^{16}$ 、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{16})_2$ 、
 $\text{CO}(\text{O})\text{H}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 OH 、 CN 、 N_3 、 NO_2 、 F 、 Cl 、 Br 及 I 組
 成之群之取代基取代；其中 R^8 芳基、雜環基、環烷基及環
 烯基視情況經1、2或3個獨立地選自由 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯
 基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 NH_2 、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 SO_2NH_2 、
 $\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 (O) 、 OH 、 CN 、 NO_2 、 OCF_3 、 OCF_2CF_3 、 F 、 Cl 、
 Br 及 I 組成之群之取代基取代；

R^9 係選自由 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷
 基、環烷基、苯基及 $(\text{CH}_2)_{1-4}$ 苯基組成之群；且

R^{10} 及 R^{11} 在每次出現時各獨立地選自由氫、 C_{1-6} 烷基、
 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、苯基及
 $(\text{CH}_2)_{1-4}$ -苯基組成之群；或

R^{10} 及 R^{11} 或 R^{10} 及 R^9 連同其各自連接之原子組合形成雜環
 基；

R^k 在每次出現時獨立地選自由 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6}
 炔基、 C_{3-7} 雜環烷基、 C_{3-7} 環烷基及 C_{1-6} 鹵烷基組成之群；

R^{12} 及 R^{13} 在每次出現時各獨立地選自由氫、 C_{1-4} 烷基、
 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 鹵烷基及 $(\text{CH}_2)_{1-4}$ 苯基組成之群；

R^{14} 在每次出現時獨立地選自由 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4}
 炔基及 C_{1-4} 鹵烷基組成之群；

R^{12} 及 R^{13} 或 R^{12} 及 R^{14} 在每次出現時連同其各自連接之原
 子視情況組合形成雜環基；

R^{15} 在每次出現時獨立地選自由 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 羥基烷基、芳基、雜環基、環烷基及環烯基組成之群；其中 R^{15} C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 鹵烷基及 C_{1-4} 羥基烷基視情況經1、2或3個獨立地選自由O-(C_{1-4} 烷基)、 NH_2 、 $C(O)NH_2$ 、 SO_2NH_2 、 $C(O)H$ 、 $C(O)OH$ 、(O)、OH、CN、 NO_2 、 OCF_3 、 OCF_2CF_3 、F、Cl、Br及I組成之群之取代基取代；

R^{16} 在每次出現時獨立地選自由 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 羥基烷基、芳基、雜環烷基、雜環烯基、雜芳基、環烷基及環烯基組成之群；其中 R^{16} C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 鹵烷基及 C_{1-4} 羥基烷基視情況經1個獨立地選自由 OCH_3 、 $OCH_2CH_2OCH_3$ 及 $OCH_2CH_2NHCH_3$ 組成之群之取代基取代；

q為1、2或3；

s為0、1、2或3；

r為0、1、2或3；

其中s與r之和為0、1或2；

m為0、1、2或3；

n為0、1、2、3、4、5或6；

o為0或1；且

p為0、1或2。

在式(IV)之一個實施例中，m為0、1、2或3；n為0、1、2、3、4、5或6；且p為0、1或2。在式(IV)之另一實施例中，n為0、1或2。在式(IV)之另一實施例中，n為0、1或

2；且各 R^2 獨立地為氬或 C_{1-6} 烷基。在式(IV)之另一實施例中， m 、 n 及 p 為0。

在式(IV)之一個實施例中， X 為雜芳基，其視情況經1、2、3或4個 R^4 取代。在式(IV)之另一實施例中， X 為雜芳基，其未經取代。在式(IV)之另一實施例中， X 為雜芳基，其經1個 R^4 取代。在式(IV)之另一實施例中， X 為雜芳基，其經2個 R^4 取代。在式(IV)之另一實施例中， X 為雜芳基，其經1個 R^4 取代，且 R^4 為 OR^{12} 或鹵素。在式(IV)之另一實施例中， X 為雜芳基，其經2個 R^4 取代，且各 R^4 獨立地為 OR^{12} 或鹵素。在式(IV)之另一實施例中， X 為雜芳基，其經1個 R^4 取代，且 R^4 為Cl、F或甲氧基。在式(IV)之另一實施例中， X 為雜芳基，其經2個 R^4 取代，且各 R^4 獨立地為F。

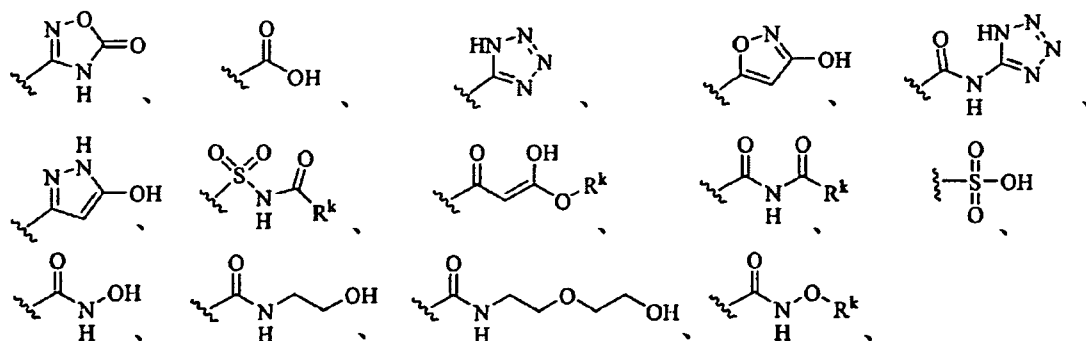
在式(IV)之一個實施例中， X 為苯并[d]噻唑基、噻唑并[5,4-b]吡啶基、噻唑并[4,5-c]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、噻唑并[5,4-c]吡啶基、噻唑并[4,5-b]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡嗪基或咪唑并[1,2-b]噻嗪基，其視情況經1、2、3或4個 R^4 取代。在式(IV)之另一實施例中， X 為苯并[d]噻唑基、噻唑并[5,4-b]吡啶基、噻唑并[4,5-c]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、噻唑并[5,4-c]吡啶基、噻唑并[4,5-b]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡嗪基或咪唑并[1,2-b]噻嗪基，其未經取代。在式(IV)之另一實施例中， X 為苯并[d]噻唑基、噻唑并[5,4-b]吡啶基、噻唑并[4,5-c]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、噻唑并[5,4-c]吡啶基、噻唑并[4,5-b]吡啶基、咪

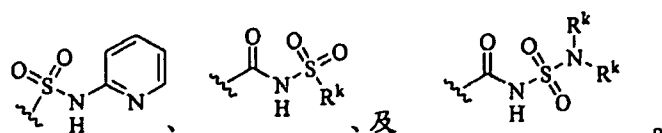
唑并[1,2-a]吡嗪基或咪唑并[1,2-b]噻嗪基，其經1個 R^4 取代。在式(IV)之另一實施例中，X為苯并[d]噻唑基、噻唑并[5,4-b]吡啶基、噻唑并[4,5-c]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、噻唑并[5,4-c]吡啶基、噻唑并[4,5-b]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡嗪基或咪唑并[1,2-b]噻嗪基，其經2個 R^4 取代。在式(IV)之另一實施例中，X為苯并[d]噻唑基、噻唑并[5,4-b]吡啶基、噻唑并[4,5-c]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、噻唑并[5,4-c]吡啶基、噻唑并[4,5-b]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡嗪基或咪唑并[1,2-b]噻嗪基，其經1個 R^4 取代，且 R^4 為 OR^{12} 或鹵素。在式(IV)之另一實施例中，X為苯并[d]噻唑基、噻唑并[5,4-b]吡啶基、噻唑并[4,5-c]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、噻唑并[5,4-c]吡啶基、噻唑并[4,5-b]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡嗪基或咪唑并[1,2-b]噻嗪基，其經2個 R^4 取代，且各 R^4 獨立地為 OR^{12} 或鹵素。在式(IV)之另一實施例中，X為苯并[d]噻唑基、噻唑并[5,4-b]吡啶基、噻唑并[4,5-c]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、噻唑并[5,4-c]吡啶基、噻唑并[4,5-b]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡嗪基或咪唑并[1,2-b]噻嗪基，其經1個 R^4 取代，且 R^4 為Cl、F或甲氧基。在式(IV)之另一實施例中，X為苯并[d]噻唑基、噻唑并[5,4-b]吡啶基、噻唑并[4,5-c]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、噻唑并[5,4-c]吡啶基、噻唑并[4,5-b]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡嗪基或咪唑并[1,2-b]噻嗪基，其經2個 R^4 取代，且各 R^4 獨立地為F。

在式(IV)之一個實施例中，X為苯并[d]噻唑基，其視情

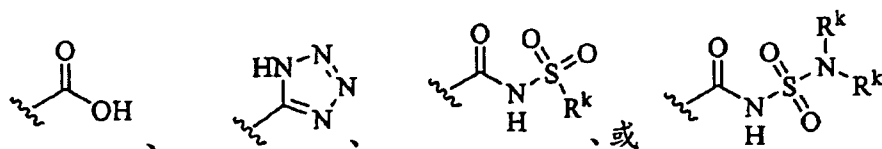
況經 1、2、3 或 4 個 R^4 取代。在式 (IV) 之另一實施例中，X 為苯并[d]噻唑基，其未經取代。在式 (IV) 之另一實施例中，X 為苯并[d]噻唑基，其經 1 個 R^4 取代。在式 (IV) 之另一實施例中，X 為苯并[d]噻唑基，其經 2 個 R^4 取代。在式 (IV) 之另一實施例中，X 為苯并[d]噻唑基，其經 1 個 R^4 取代，且 R^4 為 OR^{12} 或鹵素。在式 (IV) 之另一實施例中，X 為苯并[d]噻唑基，其經 2 個 R^4 取代，且各 R^4 獨立地為 OR^{12} 或鹵素。在式 (IV) 之另一實施例中，X 為苯并[d]噻唑基，其經 1 個 R^4 取代，且 R^4 為 Cl、F 或甲氧基。在式 (IV) 之另一實施例中，X 為苯并[d]噻唑基，其經 2 個 R^4 取代，且各 R^4 獨立地為 F。

在式 (IV) 之一個實施例中， Z^1 係選自由 $C(O)OR^9$ 、 $C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $C(O)R^{11}$ 、 $NR^{10}C(O)R^{11}$ 、 $NR^{10}C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $OC(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}C(O)OR^9$ 、 $C(=NOR^{10})NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}C(=NCN)NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}S(O)_2NR^{10}R^{11}$ 、 $S(O)_2R^9$ 、 $S(O)_2NR^{10}R^{11}$ 、 $N(R^{10})S(O)_2R^{11}$ 、 $NR^{10}C(=NR^{11})NR^{10}R^{11}$ 、 $C(=S)NR^{10}R^{11}$ 、 $C(=NR^{10})NR^{10}R^{11}$ 、鹵素、 NO_2 及 CN 組成之群；或 Z^1 係選自由以下組成之群：

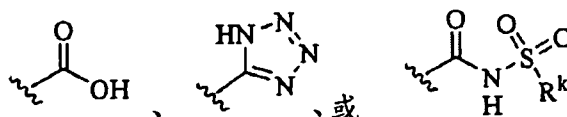




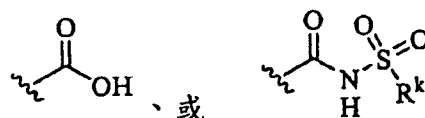
在式(IV)之另一實施例中， Z^1 為



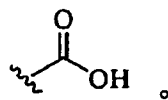
。在式(IV)之另一實施例中， Z^1 為



。在式(IV)之另一實施例中， Z^1 為



。在式(IV)之另一實施例中， Z^1 為



在式(IV)之一個實施例中， o 為0。在式(IV)之另一實施例中， o 為0或1。在式(IV)之另一實施例中， o 為1；且 R^x 獨立地選自由 R^5 、 OR^5 、 SR^5 、 $S(O)R^5$ 、 SO_2R^5 、 $C(O)R^5$ 、 $CO(O)R^5$ 、 $OC(O)R^5$ 、 $OC(O)OR^5$ 、 NH_2 、 NHR^5 、 $N(R^5)_2$ 、 $NHC(O)R^5$ 、 $NR^5C(O)R^5$ 、 $NHS(O)_2R^5$ 、 $NR^5S(O)_2R^5$ 、 $NHC(O)OR^5$ 、 $NR^5C(O)OR^5$ 、 $NHC(O)NH_2$ 、 $NHC(O)NHR^5$ 、 $NHC(O)N(R^5)_2$ 、 $NR^5C(O)NHR^5$ 、 $NR^5C(O)N(R^5)_2$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHR^5$ 、 $C(O)N(R^5)_2$ 、 $C(O)NHOH$ 、 $C(O)NHOR^5$ 、 $C(O)NHOSO_2R^5$ 、 $C(O)NR^5SO_2R^5$ 、 SO_2NH_2 、 SO_2NHR^5 、 $SO_2N(R^5)_2$ 、 $CO(O)H$ 、 $C(O)H$ 、 OH 、 CN 、 N_3 、 NO_2 、 F 、 Cl 、 Br 及 I 組成之群。在式(IV)之另一實施例中， o 為1；且 R^x 獨立地選自由 R^5 、 CN 、 F 、 Cl 、 Br 及 I 組成之群。在式(IV)之另一實施例中， o 為1；且 R^x 獨立地選自由 R^5 、 CN 、

F、Cl、Br及I組成之群；其中 R^5 為 C_{1-6} 烷基。在式(IV)之另一實施例中， o 為1； R^x 為 R^5 、Cl或CN；且 R^5 為 CH_3 。在式(IV)之另一實施例中， o 為1；且 R^x 為CN。在式(IV)之另一實施例中， o 為1；且 R^x 為Cl。在式(IV)之另一實施例中， o 為1； R^x 為 R^5 ；且 R^5 為 CH_3 。

在式(IV)之一個實施例中， L^1 係選自由 $(CR^6R^7)_q$ 、 $(CR^6R^7)_q$ 、 $(CR^6R^7)_s-O-(CR^6R^7)_r$ 、 $(CR^6R^7)_s-C(O)-(CR^6R^7)_r$ 、 $(CR^6R^7)_s-S-(CR^6R^7)_r$ 、 $(CR^6R^7)_s-S(O)_2-(CR^6R^7)_r$ 、 $(CR^6R^7)_s-NR^{6A}C(O)-(CR^6R^7)_r$ 、 $(CR^6R^7)_s-C(O)NR^{6A}-(CR^6R^7)_r$ 、 $(CR^6R^7)_s-NR^{6A}-(CR^6R^7)_r$ 、 $(CR^6R^7)_s-S(O)_2NR^{6A}-(CR^6R^7)_r$ 及 $(CR^6R^7)_s-NR^{6A}S(O)_2-(CR^6R^7)_r$ 組成之群；且 Y^2 為 C_{8-14} 環烷基、 C_{8-14} 環烯基、 C_{8-14} 雜環烷基或 C_{8-14} 雜環烯基；視情況稠合於1或2個選自由 C_{3-8} 環烷、 C_{3-8} 環烯、苯、 C_{5-6} 雜芳烴、 C_{3-8} 雜環烷及 C_{3-8} 雜環烯組成之群之環；其中 Y^2 視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自由 R^8 、 OR^8 、 SR^8 、 $S(O)R^8$ 、 SO_2R^8 、 $C(O)R^8$ 、 $CO(O)R^8$ 、 $OC(O)R^8$ 、 $OC(O)OR^8$ 、 NH_2 、 NHR^8 、 $N(R^8)_2$ 、 $NHC(O)R^8$ 、 $NR^8C(O)R^8$ 、 $NHS(O)_2R^8$ 、 $NR^8S(O)_2R^8$ 、 $NHC(O)OR^8$ 、 $NR^8C(O)OR^8$ 、 $NHC(O)NH_2$ 、 $NHC(O)NHR^8$ 、 $NHC(O)N(R^8)_2$ 、 $NR^8C(O)NHR^8$ 、 $NR^8C(O)N(R^8)_2$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHR^8$ 、 $C(O)N(R^8)_2$ 、 $C(O)NHOH$ 、 $C(O)NHOR^8$ 、 $C(O)NH(SO_2R^8)$ 、 $C(O)NR^8SO_2R^8$ 、 SO_2NH_2 、 SO_2NHR^8 、 $SO_2N(R^8)_2$ 、 $CO(O)H$ 、 $C(O)H$ 、 OH 、 CN 、 N_3 、 NO_2 、 F 、 Cl 、 Br 及 I 組成之群之取代基取代。

在式(IV)之另一實施例中， L^1 為 $(CR^6R^7)_q$ ；且 Y^2 係選自

由 C_{8-14} 環烷基及 C_{8-14} 雜環烷基組成之群；其中 R^6 及 R^7 在每次出現時為氫；且 q 為 1 或 2。在式 (IV) 之另一實施例中， L^1 係選自由 $(CR^6R^7)_s-S(O)_2-(CR^6R^7)_r$ 、 $(CR^6R^7)_s-C(O)NR^{6A}-(CR^6R^7)_r$ 及 $(CR^6R^7)_s-S(O)_2NR^{6A}-(CR^6R^7)_r$ 組成之群； Y^2 係選自由 C_{8-14} 環烷基及 C_{8-14} 雜環烷基組成之群； s 為 0； r 為 0 或 1； R^{6A} 獨立地選自由氫及 C_{1-6} 烷基組成之群；且 R^6 及 R^7 在每次出現時為氫。

在式 (IV) 之另一實施例中，

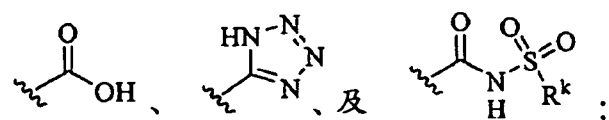
X 為雜芳基；

R^x 獨立地選自由 R^5 、 CN 、 F 、 Cl 、 Br 及 I 組成之群；

L^1 係選自由 $(CR^6R^7)_q$ 、 $(CR^6R^7)_s-S(O)_2-(CR^6R^7)_r$ 、 $(CR^6R^7)_s-C(O)NR^{6A}-(CR^6R^7)_r$ 及 $(CR^6R^7)_s-S(O)_2NR^{6A}-(CR^6R^7)_r$ 組成之群；

Y^2 為 C_{8-14} 環烷基或 C_{8-14} 雜環烷基；其中 Y^2 視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自由 R^8 、 OR^8 、 SO_2R^8 、 $CO(O)R^8$ 、 OH 、 F 、 Cl 、 Br 及 I 組成之群之取代基取代；

Z^1 係選自由以下組成之群：



R^2 在每次出現時獨立地為 C_{1-6} 烷基；

R^5 在每次出現時獨立地為 C_{1-6} 烷基；

R^{6A} 獨立地選自由氫及 C_{1-6} 烷基組成之群；

R^6 及 R^7 在每次出現時各獨立地為氫；

R^8 在每次出現時獨立地選自由 C_{1-6} 烷基及雜環基組成之

群；其中 R^8 C_{1-6} 烷基視情況經1個獨立地選自由 R^{16} 、 OR^{16} 、 SO_2R^{16} 及 NHR^{16} 組成之群之取代基取代；

R^k 在每次出現時獨立地選自由 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 雜環烷基、 C_{3-7} 環烷基及 C_{1-6} 鹵烷基組成之群；

R^{16} 在每次出現時獨立地選自由 C_{1-4} 烷基、芳基及雜環烷基組成之群；其中 R^{16} C_{1-4} 烷基視情況經1個獨立地選自由 OCH_3 、 $OCH_2CH_2OCH_3$ 及 $OCH_2CH_2NHCH_3$ 組成之群之取代基取代；

q 為 1 或 2；

s 為 0；

r 為 0 或 1；

其中 s 與 r 之和為 0 或 1；

m 為 0；

n 為 0、1 或 2；

o 為 0 或 1；且

p 為 0。

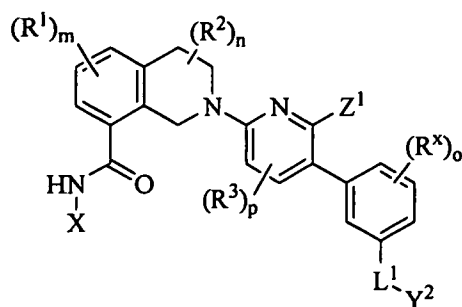
另一實施例係關於具有式(IV)之化合物，其選自由以下組成之群：

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[5-甲基-1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[5-甲基-1-(2-氧雜三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]吡啶-2-甲酸；及其治療上可接受

之鹽、代謝物、前藥、代謝物之鹽及前藥之鹽。

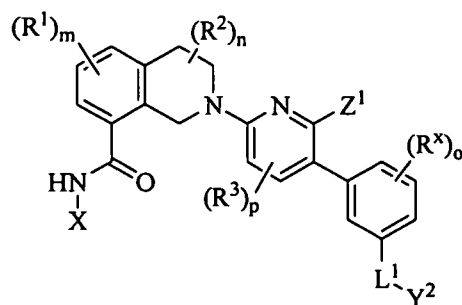
在另一態樣中，本發明提供式(V)化合物，



(V)

及其治療上可接受之鹽、代謝物、前藥、代謝物之鹽及前藥之鹽，其中X、 L^1 、 Y^2 、 Z^1 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、m、n及p如本文中關於式(I)所述； R^x 如本文中關於 Y^1 上之取代基所述且o為0、1、2、3或4。

本發明之一個實施例係關於適用作抗細胞凋亡Bcl-xL蛋白之抑制劑的化合物及其治療上可接受之鹽，該化合物具有式(V)，



式(V)

其中

X為雜芳基；其中由X表示之雜芳基視情況經1、2、3或4個 R^4 取代；

R^x 在每次出現時獨立地選自由 R^5 、 OR^5 、 SR^5 、 $S(O)R^5$ 、

SO_2R^5 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $\text{CO}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{OR}^5$ 、 NH_2 、 NHR^5 、 $\text{N}(\text{R}^5)_2$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^5$ 、 $\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^5$ 、 $\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^5$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)_2$ 、 $\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{NHR}^5$ 、 $\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NHR}^5$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NHOH}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NHOR}^5$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NHSO}_2\text{R}^5$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{SO}_2\text{R}^5$ 、 SO_2NH_2 、 SO_2NHR^5 、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^5)_2$ 、 $\text{CO}(\text{O})\text{H}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 OH 、 CN 、 N_3 、 NO_2 、 F 、 Cl 、 Br 及 I 組成之群；

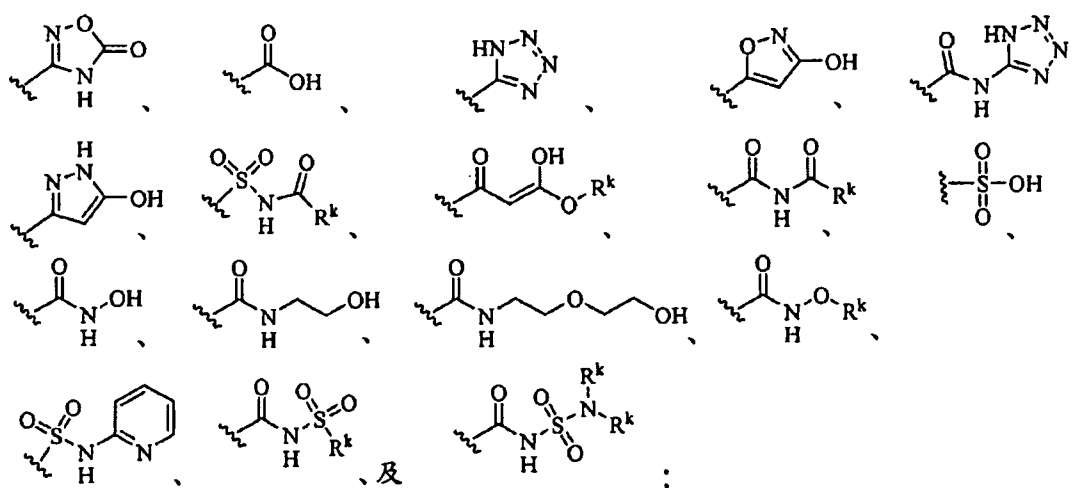
L^1 係選自由 $(\text{CR}^6\text{R}^7)_q$ 、 $(\text{CR}^6\text{R}^7)_s\text{-O-}(\text{CR}^6\text{R}^7)_r$ 、 $(\text{CR}^6\text{R}^7)_s\text{-C}(\text{O})\text{-}(\text{CR}^6\text{R}^7)_r$ 、 $(\text{CR}^6\text{R}^7)_s\text{-S-}(\text{CR}^6\text{R}^7)_r$ 、 $(\text{CR}^6\text{R}^7)_s\text{-S}(\text{O})_2\text{-}(\text{CR}^6\text{R}^7)_r$ 、 $(\text{CR}^6\text{R}^7)_s\text{-NR}^{6A}\text{C}(\text{O})\text{-}(\text{CR}^6\text{R}^7)_r$ 、 $(\text{CR}^6\text{R}^7)_s\text{-C}(\text{O})\text{NR}^{6A}\text{-}(\text{CR}^6\text{R}^7)_r$ 、 $(\text{CR}^6\text{R}^7)_s\text{-NR}^{6A}\text{-}(\text{CR}^6\text{R}^7)_r$ 、 $(\text{CR}^6\text{R}^7)_s\text{-S}(\text{O})_2\text{NR}^{6A}\text{-}(\text{CR}^6\text{R}^7)_r$ 及 $(\text{CR}^6\text{R}^7)_s\text{-NR}^{6A}\text{S}(\text{O})_2\text{-}(\text{CR}^6\text{R}^7)_r$ 組成之群；

Y^2 為 C_{8-14} 環烷基、 C_{8-14} 環烯基、 C_{8-14} 雜環烷基或 C_{8-14} 雜環烯基；視情況稠合於1或2個選自由 C_{3-8} 環烷、 C_{3-8} 環烯、苯、 C_{5-6} 雜芳烴、 C_{3-8} 雜環烷及 C_{3-8} 雜環烯組成之群之環；其中 Y^2 視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自由 R^8 、 OR^8 、 SR^8 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^8$ 、 SO_2R^8 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $\text{CO}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{OR}^8$ 、 NH_2 、 NHR^8 、 $\text{N}(\text{R}^8)_2$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^8$ 、 $\text{NR}^8\text{S}(\text{O})_2\text{R}^8$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^8$ 、 $\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^8$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^8)_2$ 、 $\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{NHR}^8$ 、 $\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^8)_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NHR}^8$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^8)_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NHOH}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NHOR}^8$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NHSO}_2\text{R}^8$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{SO}_2\text{R}^8$ 、 SO_2NH_2 、 SO_2NHR^8 、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^8)_2$ 、

CO(O)H、C(O)H、OH、CN、N₃、NO₂、F、Cl、Br及I組成之群之取代基取代；

Z¹係選自由C(O)OR⁹、C(O)NR¹⁰R¹¹、C(O)R¹¹、NR¹⁰C(O)R¹¹、NR¹⁰C(O)NR¹⁰R¹¹、OC(O)NR¹⁰R¹¹、NR¹⁰C(O)OR⁹、C(=NOR¹⁰)NR¹⁰R¹¹、NR¹⁰C(=NCN)NR¹⁰R¹¹、NR¹⁰S(O)₂NR¹⁰R¹¹、S(O)₂R⁹、S(O)₂NR¹⁰R¹¹、N(R¹⁰)S(O)₂R¹¹、NR¹⁰C(=NR¹¹)NR¹⁰R¹¹、C(=S)NR¹⁰R¹¹、C(=NR¹⁰)NR¹⁰R¹¹、鹵素、NO₂及CN組成之群；或

Z¹係選自由以下組成之群：



R¹在每次出現時獨立地選自由鹵基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基及C₁₋₆鹵烷基組成之群；

R²在每次出現時獨立地選自由氘、鹵基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基及C₁₋₆鹵烷基組成之群；

連接於同一個碳原子之兩個R²連同該碳原子視情況形成選自由雜環烷基、雜環烯基、環烷基及環烯基組成之群之環；

R³在每次出現時獨立地選自由鹵基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯

基、C₂₋₆炔基及C₁₋₆鹵烷基組成之群；

R⁴在每次出現時獨立地選自由NR¹²R¹³、OR¹²、CN、NO₂、鹵素、C(O)OR¹²、C(O)NR¹²R¹³、NR¹²C(O)R¹³、NR¹²S(O)₂R¹⁴、NR¹²S(O)R¹⁴、S(O)₂R¹⁴、S(O)R¹⁴及R¹⁴組成之群；

R⁵在每次出現時獨立地選自由C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆鹵烷基、C₁₋₆羥基烷基、芳基、雜環基、環烷基及環烯基組成之群；

R^{6A}獨立地選自由氫、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基及C₁₋₆鹵烷基組成之群；

R⁶及R⁷在每次出現時各獨立地選自由氫、R¹⁵、OR¹⁵、SR¹⁵、S(O)R¹⁵、SO₂R¹⁵、C(O)R¹⁵、CO(O)R¹⁵、OC(O)R¹⁵、OC(O)OR¹⁵、NH₂、NHR¹⁵、N(R¹⁵)₂、NHC(O)R¹⁵、NR¹⁵C(O)R¹⁵、NHS(O)₂R¹⁵、NR¹⁵S(O)₂R¹⁵、NHC(O)OR¹⁵、NR¹⁵C(O)OR¹⁵、NHC(O)NH₂、NHC(O)NHR¹⁵、NHC(O)N(R¹⁵)₂、NR¹⁵C(O)NHR¹⁵、NR¹⁵C(O)N(R¹⁵)₂、C(O)NH₂、C(O)NHR¹⁵、C(O)N(R¹⁵)₂、C(O)NHOH、C(O)NHOR¹⁵、C(O)NHSO₂R¹⁵、C(O)NR¹⁵SO₂R¹⁵、SO₂NH₂、SO₂NHR¹⁵、SO₂N(R¹⁵)₂、CO(O)H、C(O)H、OH、CN、N₃、NO₂、F、Cl、Br及I組成之群；

R⁸在每次出現時獨立地選自由C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆鹵烷基、芳基、雜環基、環烷基及環烯基組成之群；其中R⁸ C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基及C₁₋₆鹵烷基視情況經1、2、3、4、5或6個獨立地選自由R¹⁶、OR¹⁶、

SR^{16} 、 $S(O)R^{16}$ 、 SO_2R^{16} 、 $C(O)R^{16}$ 、 $CO(O)R^{16}$ 、 $OC(O)R^{16}$ 、
 $OC(O)OR^{16}$ 、 NH_2 、 NHR^{16} 、 $N(R^{16})_2$ 、 $NHC(O)R^{16}$ 、
 $NR^{16}C(O)R^{16}$ 、 $NHS(O)_2R^{16}$ 、 $NR^{16}S(O)_2R^{16}$ 、 $NHC(O)OR^{16}$ 、
 $NR^{16}C(O)OR^{16}$ 、 $NHC(O)NH_2$ 、 $NHC(O)NHR^{16}$ 、 $NHC(O)N(R^{16})_2$ 、
 $NR^{16}C(O)NHR^{16}$ 、 $NR^{16}C(O)N(R^{16})_2$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHR^{16}$ 、
 $C(O)N(R^{16})_2$ 、 $C(O)NHOH$ 、 $C(O)NHOR^{16}$ 、 $C(O)NHSO_2R^{16}$ 、
 $C(O)NR^{16}SO_2R^{16}$ 、 SO_2NH_2 、 SO_2NHR^{16} 、 $SO_2N(R^{16})_2$ 、
 $CO(O)H$ 、 $C(O)H$ 、 OH 、 CN 、 N_3 、 NO_2 、 F 、 Cl 、 Br 及 I 組
 成之群之取代基取代；其中 R^8 芳基、雜環基、環烷基及環
 烯基視情況經1、2或3個獨立地選自由 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯
 基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 NH_2 、 $C(O)NH_2$ 、 SO_2NH_2 、
 $C(O)H$ 、 (O) 、 OH 、 CN 、 NO_2 、 OCF_3 、 OCF_2CF_3 、 F 、 Cl 、
 Br 及 I 組成之群之取代基取代；

R^9 係選自由 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷
 基、環烷基、苯基及 $(CH_2)_{1-4}$ 苯基組成之群；且

R^{10} 及 R^{11} 在每次出現時各獨立地選自由氫、 C_{1-6} 烷基、
 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、苯基及
 $(CH_2)_{1-4}$ -苯基組成之群；或

R^{10} 及 R^{11} 或 R^{10} 及 R^9 連同其各自連接之原子組合形成雜環
 基；

R^k 在每次出現時獨立地選自由 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6}
 炔基、 C_{3-7} 雜環烷基、 C_{3-7} 環烷基及 C_{1-6} 鹵烷基組成之群；

R^{12} 及 R^{13} 在每次出現時各獨立地選自由氫、 C_{1-4} 烷基、
 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 鹵烷基及 $(CH_2)_{1-4}$ 苯基組成之群；

R^{14} 在每次出現時獨立地選自由 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基及 C_{1-4} 鹵烷基組成之群；

R^{12} 及 R^{13} 或 R^{12} 及 R^{14} 在每次出現時連同其各自連接之原子視情況組合形成雜環基；

R^{15} 在每次出現時獨立地選自由 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 羥基烷基、芳基、雜環基、環烷基及環烯基組成之群；其中 R^{15} C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 鹵烷基及 C_{1-4} 羥基烷基視情況經1、2或3個獨立地選自由O-(C_{1-4} 烷基)、 NH_2 、 $C(O)NH_2$ 、 SO_2NH_2 、 $C(O)H$ 、 $C(O)OH$ 、(O)、OH、CN、 NO_2 、 OCF_3 、 OCF_2CF_3 、F、Cl、Br及I組成之群之取代基取代；

R^{16} 在每次出現時獨立地選自由 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 羥基烷基、芳基、雜環烷基、雜環烯基、雜芳基、環烷基及環烯基組成之群；其中 R^{16} C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 鹵烷基及 C_{1-4} 羥基烷基視情況經1個獨立地選自由 OCH_3 、 $OCH_2CH_2OCH_3$ 及 $OCH_2CH_2NHCH_3$ 組成之群之取代基取代；

q為1、2或3；

s為0、1、2或3；

r為0、1、2或3；

其中s與r之和為0、1或2；

m為0、1、2或3；

n為0、1、2、3、4、5或6；

o為0、1、2、3或4；且

p 為 0、1 或 2。

在式(V)之一個實施例中，m 為 0、1、2 或 3；n 為 0、1、2、3、4、5 或 6；且 p 為 0、1 或 2。在式(V)之另一實施例中，n 為 0、1 或 2。在式(V)之另一實施例中，n 為 0、1 或 2；且各 R^2 獨立地為氬或 C_{1-6} 烷基。在式(V)之另一實施例中，m、n 及 p 為 0。

在式(V)之一個實施例中，X 為雜芳基，其視情況經 1、2、3 或 4 個 R^4 取代。在式(V)之另一實施例中，X 為雜芳基，其未經取代。在式(V)之另一實施例中，X 為雜芳基，其經 1 個 R^4 取代。在式(V)之另一實施例中，X 為雜芳基，其經 2 個 R^4 取代。在式(V)之另一實施例中，X 為雜芳基，其經 1 個 R^4 取代，且 R^4 為 OR^{12} 或鹵素。在式(V)之另一實施例中，X 為雜芳基，其經 2 個 R^4 取代，且各 R^4 獨立地為 OR^{12} 或鹵素。在式(V)之另一實施例中，X 為雜芳基，其經 1 個 R^4 取代，且 R^4 為 Cl、F 或甲氧基。在式(V)之另一實施例中，X 為雜芳基，其經 2 個 R^4 取代，且各 R^4 獨立地為 F。

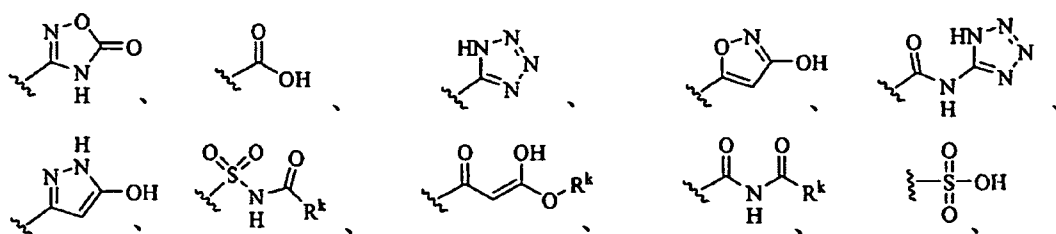
在式(V)之一個實施例中，X 為苯并[d]噻唑基、噻唑并[5,4-b]吡啶基、噻唑并[4,5-c]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、噻唑并[5,4-c]吡啶基、噻唑并[4,5-b]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡嗪基或咪唑并[1,2-b]噻嗪基，其視情況經 1、2、3 或 4 個 R^4 取代。在式(V)之另一實施例中，X 為苯并[d]噻唑基、噻唑并[5,4-b]吡啶基、噻唑并[4,5-c]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、噻唑并[5,4-c]吡啶基、噻唑并[4,5-b]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡嗪基或咪唑并[1,2-b]噻嗪基，其未經

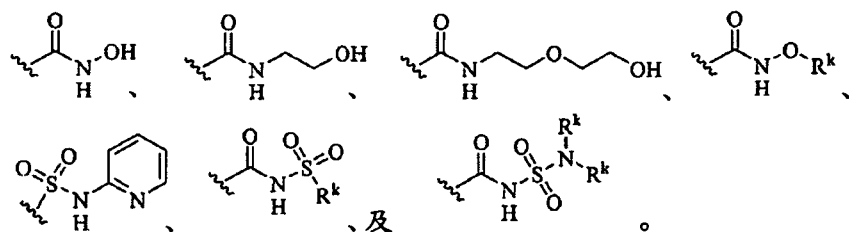
取代。在式(V)之另一實施例中，X為苯并[d]噻唑基、噻唑并[5,4-b]吡啶基、噻唑并[4,5-c]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、噻唑并[5,4-c]吡啶基、噻唑并[4,5-b]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡嗪基或咪唑并[1,2-b]噻嗪基，其經1個 R^4 取代。在式(V)之另一實施例中，X為苯并[d]噻唑基、噻唑并[5,4-b]吡啶基、噻唑并[4,5-c]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、噻唑并[5,4-c]吡啶基、噻唑并[4,5-b]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡嗪基或咪唑并[1,2-b]噻嗪基，其經2個 R^4 取代。在式(V)之另一實施例中，X為苯并[d]噻唑基、噻唑并[5,4-b]吡啶基、噻唑并[4,5-c]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、噻唑并[5,4-c]吡啶基、噻唑并[4,5-b]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡嗪基或咪唑并[1,2-b]噻嗪基，其經1個 R^4 取代，且 R^4 為 OR^{12} 或鹵素。在式(V)之另一實施例中，X為苯并[d]噻唑基、噻唑并[5,4-b]吡啶基、噻唑并[4,5-c]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、噻唑并[5,4-c]吡啶基、噻唑并[4,5-b]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡嗪基或咪唑并[1,2-b]噻嗪基，其經2個 R^4 取代，且各 R^4 獨立地為 OR^{12} 或鹵素。在式(V)之另一實施例中，X為苯并[d]噻唑基、噻唑并[5,4-b]吡啶基、噻唑并[4,5-c]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、噻唑并[5,4-c]吡啶基、噻唑并[4,5-b]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡嗪基或咪唑并[1,2-b]噻嗪基，其經1個 R^4 取代，且 R^4 為Cl、F或甲氧基。在式(V)之另一實施例中，X為苯并[d]噻唑基、噻唑并[5,4-b]吡啶基、噻唑并[4,5-c]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、噻唑并[5,4-c]吡啶基、噻唑并[4,5-b]吡啶基、咪

唑并[1,2-a]吡嗪基或咪唑并[1,2-b]噻嗪基，其經2個 R^4 取代，且各 R^4 獨立地為F。

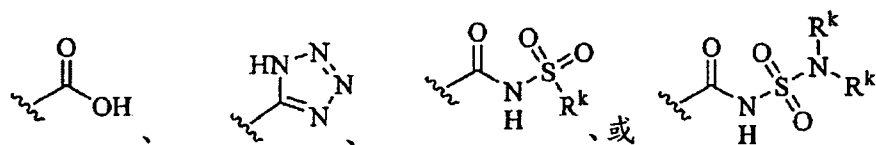
在式(V)之一個實施例中，X為苯并[d]噻唑基，其視情況經1、2、3或4個 R^4 取代。在式(V)之另一實施例中，X為苯并[d]噻唑基，其未經取代。在式(V)之另一實施例中，X為苯并[d]噻唑基，其經1個 R^4 取代。在式(V)之另一實施例中，X為苯并[d]噻唑基，其經2個 R^4 取代。在式(V)之另一實施例中，X為苯并[d]噻唑基，其經1個 R^4 取代，且 R^4 為 OR^{12} 或鹵素。在式(V)之另一實施例中，X為苯并[d]噻唑基，其經2個 R^4 取代，且各 R^4 獨立地為 OR^{12} 或鹵素。在式(V)之另一實施例中，X為苯并[d]噻唑基，其經1個 R^4 取代，且 R^4 為Cl、F或甲氧基。在式(V)之另一實施例中，X為苯并[d]噻唑基，其經2個 R^4 取代，且各 R^4 獨立地為F。

在式(V)之一個實施例中， Z^1 係選自由 $C(O)OR^9$ 、 $C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $C(O)R^{11}$ 、 $NR^{10}C(O)R^{11}$ 、 $NR^{10}C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $OC(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}C(O)OR^9$ 、 $C(=NOR^{10})NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}C(=NCN)NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}S(O)_2NR^{10}R^{11}$ 、 $S(O)_2R^9$ 、 $S(O)_2NR^{10}R^{11}$ 、 $N(R^{10})S(O)_2R^{11}$ 、 $NR^{10}C(=NR^{11})NR^{10}R^{11}$ 、 $C(=S)NR^{10}R^{11}$ 、 $C(=NR^{10})NR^{10}R^{11}$ 、鹵素、 NO_2 及CN組成之群；或 Z^1 係選自由以下組成之群：





在式(V)之另一實施例中， Z^1 為



。在式(V)之另

一實施例中， Z^1 為 。在式(V)

之另一實施例中， Z^1 為 。在式(V)之

另一實施例中， Z^1 為 。

在式(V)之一個實施例中， o 為0。在式(V)之另一實施例中， o 為0、1、2、3或4。在式(V)之另一實施例中， o 為1、2、3或4；且 R^x 在每次出現時獨立地選自由 R^5 、 OR^5 、 SR^5 、 $S(O)R^5$ 、 SO_2R^5 、 $C(O)R^5$ 、 $CO(O)R^5$ 、 $OC(O)R^5$ 、 $OC(O)OR^5$ 、 NH_2 、 NHR^5 、 $N(R^5)_2$ 、 $NHC(O)R^5$ 、 $NR^5C(O)R^5$ 、 $NHS(O)_2R^5$ 、 $NR^5S(O)_2R^5$ 、 $NHC(O)OR^5$ 、 $NR^5C(O)OR^5$ 、 $NHC(O)NH_2$ 、 $NHC(O)NHR^5$ 、 $NHC(O)N(R^5)_2$ 、 $NR^5C(O)NHR^5$ 、 $NR^5C(O)N(R^5)_2$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHR^5$ 、 $C(O)N(R^5)_2$ 、 $C(O)NHOH$ 、 $C(O)NHOR^5$ 、 $C(O)NHSO_2R^5$ 、 $C(O)NR^5SO_2R^5$ 、 SO_2NH_2 、 SO_2NHR^5 、 $SO_2N(R^5)_2$ 、 $CO(O)H$ 、 $C(O)H$ 、 OH 、 CN 、 N_3 、 NO_2 、 F 、 Cl 、 Br 及 I 組成之群。在式(V)之另一實施例中， o 為1、2、3或4；且 R^x

在每次出現時獨立地選自由 R^5 、CN、F、Cl、Br及I組成之群。在式(V)之另一實施例中， o 為1、2、3或4；且 R^x 在每次出現時獨立地選自由 R^5 、CN、F、Cl、Br及I組成之群；其中 R^5 為 C_{1-6} 烷基。在式(V)之另一實施例中， o 為1或2； R^x 為 R^5 或CN；且 R^5 為 CH_3 。在式(V)之另一實施例中， o 為1；且 R^x 為CN。在式(V)之另一實施例中， o 為1；且 R^x 為Cl。在式(V)之另一實施例中， o 為1； R^x 為 R^5 ；且 R^5 為 CH_3 。

在式(V)之一個實施例中， L^1 係選自由 $(CR^6R^7)_q$ 、 $(CR^6R^7)_q$ 、 $(CR^6R^7)_s-O-(CR^6R^7)_r$ 、 $(CR^6R^7)_s-C(O)-(CR^6R^7)_r$ 、 $(CR^6R^7)_s-S-(CR^6R^7)_r$ 、 $(CR^6R^7)_s-S(O)_2-(CR^6R^7)_r$ 、 $(CR^6R^7)_s-NR^{6A}C(O)-(CR^6R^7)_r$ 、 $(CR^6R^7)_s-C(O)NR^{6A}-(CR^6R^7)_r$ 、 $(CR^6R^7)_s-NR^{6A}-(CR^6R^7)_r$ 、 $(CR^6R^7)_s-S(O)_2NR^{6A}-(CR^6R^7)_r$ 及 $(CR^6R^7)_s-NR^{6A}S(O)_2-(CR^6R^7)_r$ 組成之群；且 Y^2 為 C_{8-14} 環烷基、 C_{8-14} 環烯基、 C_{8-14} 雜環烷基或 C_{8-14} 雜環烯基；視情況稠合於1或2個選自由 C_{3-8} 環烷、 C_{3-8} 環烯、苯、 C_{5-6} 雜芳烴、 C_{3-8} 雜環烷及 C_{3-8} 雜環烯組成之群之環；其中 Y^2 視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自由 R^8 、 OR^8 、 SR^8 、 $S(O)R^8$ 、 SO_2R^8 、 $C(O)R^8$ 、 $CO(O)R^8$ 、 $OC(O)R^8$ 、 $OC(O)OR^8$ 、 NH_2 、 NHR^8 、 $N(R^8)_2$ 、 $NHC(O)R^8$ 、 $NR^8C(O)R^8$ 、 $NHS(O)_2R^8$ 、 $NR^8S(O)_2R^8$ 、 $NHC(O)OR^8$ 、 $NR^8C(O)OR^8$ 、 $NHC(O)NH_2$ 、 $NHC(O)NHR^8$ 、 $NHC(O)N(R^8)_2$ 、 $NR^8C(O)NHR^8$ 、 $NR^8C(O)N(R^8)_2$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHR^8$ 、 $C(O)N(R^8)_2$ 、 $C(O)NHOH$ 、 $C(O)NHOR^8$ 、 $C(O)NHOSO_2R^8$ 、 $C(O)NR^8SO_2R^8$ 、 SO_2NH_2 、 SO_2NHR^8 、

$\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^8)_2$ 、 $\text{CO}(\text{O})\text{H}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 OH 、 CN 、 N_3 、 NO_2 、 F 、 Cl 、 Br 及 I 組成之群之取代基取代。

在式(V)之另一實施例中， L^1 為 $(\text{CR}^6\text{R}^7)_q$ ；且 Y^2 係選自由 C_{8-14} 環烷基及 C_{8-14} 雜環烷基組成之群；其中 R^6 及 R^7 在每次出現時為氫；且 q 為1或2。在式(V)之另一實施例中， L^1 係選自由 $(\text{CR}^6\text{R}^7)_s\text{-O-}(\text{CR}^6\text{R}^7)_r$ 、 $(\text{CR}^6\text{R}^7)_s\text{-S-}(\text{CR}^6\text{R}^7)_r$ 、 $(\text{CR}^6\text{R}^7)_s\text{-S(O)}_2\text{-}(\text{CR}^6\text{R}^7)_r$ 、 $(\text{CR}^6\text{R}^7)_s\text{-NR}^{6A}\text{C(O)-}(\text{CR}^6\text{R}^7)_r$ 、 $(\text{CR}^6\text{R}^7)_s\text{-C(O)NR}^{6A}\text{-}(\text{CR}^6\text{R}^7)_r$ 、 $(\text{CR}^6\text{R}^7)_s\text{-NR}^{6A}\text{-}(\text{CR}^6\text{R}^7)_r$ 及 $(\text{CR}^6\text{R}^7)_s\text{-S(O)}_2\text{NR}^{6A}\text{-}(\text{CR}^6\text{R}^7)_r$ 組成之群； Y^2 係選自由 C_{8-14} 環烷基及 C_{8-14} 雜環烷基組成之群； s 為0； r 為0或1； R^{6A} 獨立地選自由氫及 C_{1-6} 烷基組成之群；且 R^6 及 R^7 在每次出現時為氫。

在式(V)之另一實施例中，

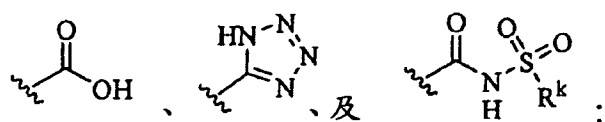
X 為雜芳基；

R^x 在每次出現時獨立地選自由 R^5 、 CN 、 F 、 Cl 、 Br 及 I 組成之群；

L^1 係選自由 $(\text{CR}^6\text{R}^7)_q$ 、 $(\text{CR}^6\text{R}^7)_s\text{-O-}(\text{CR}^6\text{R}^7)_r$ 、 $(\text{CR}^6\text{R}^7)_s\text{-S-}(\text{CR}^6\text{R}^7)_r$ 、 $(\text{CR}^6\text{R}^7)_s\text{-S(O)}_2\text{-}(\text{CR}^6\text{R}^7)_r$ 、 $(\text{CR}^6\text{R}^7)_s\text{-NR}^{6A}\text{C(O)-}(\text{CR}^6\text{R}^7)_r$ 、 $(\text{CR}^6\text{R}^7)_s\text{-C(O)NR}^{6A}\text{-}(\text{CR}^6\text{R}^7)_r$ 、 $(\text{CR}^6\text{R}^7)_s\text{-NR}^{6A}\text{-}(\text{CR}^6\text{R}^7)_r$ 及 $(\text{CR}^6\text{R}^7)_s\text{-S(O)}_2\text{NR}^{6A}\text{-}(\text{CR}^6\text{R}^7)_r$ 組成之群；

Y^2 為 C_{8-14} 環烷基或 C_{8-14} 雜環烷基；其中 Y^2 視情況經1、2或3個獨立地選自由 R^8 、 OR^8 、 SO_2R^8 、 $\text{CO}(\text{O})\text{R}^8$ 、 OH 、 F 、 Cl 、 Br 及 I 組成之群之取代基取代；

Z^1 係選自由以下組成之群：



R^2 在每次出現時獨立地為 C_{1-6} 烷基；

R^5 在每次出現時獨立地為 C_{1-6} 烷基；

R^{6A} 獨立地選自由氫及 C_{1-6} 烷基組成之群；

R^6 及 R^7 在每次出現時各獨立地為氫；

R^8 在每次出現時獨立地選自由 C_{1-6} 烷基及雜環基組成之群；其中 R^8 C_{1-6} 烷基視情況經1個獨立地選自由 R^{16} 、 OR^{16} 、 SO_2R^{16} 及 NHR^{16} 組成之群之取代基取代；

R^k 在每次出現時獨立地選自由 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 雜環烷基、 C_{3-7} 環烷基及 C_{1-6} 鹵烷基組成之群；

R^{16} 在每次出現時獨立地選自由 C_{1-4} 烷基、芳基及雜環烷基組成之群；其中 R^{16} C_{1-4} 烷基視情況經1個獨立地選自由 OCH_3 、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 及 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ 組成之群之取代基取代；

q為1或2；

s為0；

r為0或1；

其中s與r之和為0或1；

m為0；

n為0、1或2；

o為0或1；且

p為0。

另一實施例係關於具有式(V)之化合物，其選自由以下

組成之群：

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{2-甲基-4-[三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲氧基]苯基}吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{2-甲基-3-[三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲氧基]苯基}吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{3-[三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲氧基]苯基}吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{2-甲基-3-[三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基氧基]苯基}吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{2-氰基-3-[三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基胺基]苯基}吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{2-氰基-3-[三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基硫基]苯基}吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(2-甲基-3-{[三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基羰基]胺基}苯基)吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{2-甲基-3-[三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基胺磺鹽基]

苯基}吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(2-甲基-3-{甲基[三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基羰基]胺基}苯基)吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{2-甲基-3-[三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基胺甲鹽基]苯基}吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(2-甲基-3-{甲基[三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基]胺基}苯基)吡啶-2-甲酸；

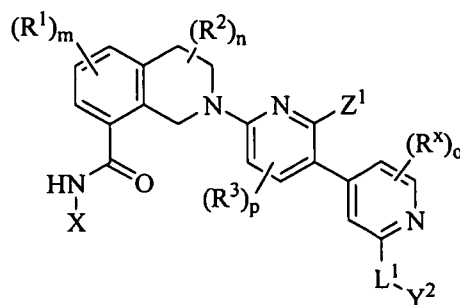
6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[2-氰基-3-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基磺鹽基)苯基]吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(2-甲基-3-{甲基[(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-2-基]胺甲鹽基}苯基)吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{2-甲基-3-[甲基(2-氧雜三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基羰基)胺基]苯基}吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(2-甲基-3-{甲基[三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-2-基]胺磺鹽基}苯基)吡啶-2-甲酸；及其治療上可接受之鹽、代謝物、前藥、代謝物之鹽及前藥之鹽。

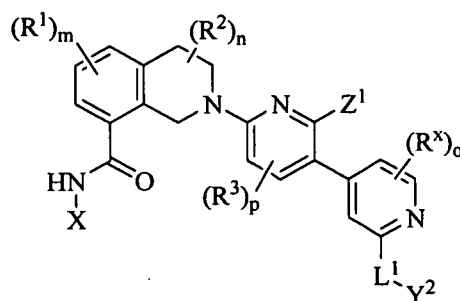
在另一態樣中，本發明提供式(VI)化合物，



式 (VI)

及其治療上可接受之鹽、代謝物、前藥、代謝物之鹽及前藥之鹽，其中X、 L^1 、 Y^2 、 Z^1 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、m、n及p如本文中關於式(I)所述； R^x 如本文中關於 Y^1 上之取代基所述且o為0、1、2或3。

本發明之一個實施例係關於適用作抗細胞凋亡Bcl-xL蛋白之抑制劑的化合物及其治療上可接受之鹽，該化合物具有式(VI)，



式 (VI)

其中

X為雜芳基；其中由X表示之雜芳基視情況經1、2、3或4個 R^4 取代；

R^x 在每次出現時獨立地選自由 R^5 、 OR^5 、 SR^5 、 $S(O)R^5$ 、 SO_2R^5 、 $C(O)R^5$ 、 $CO(O)R^5$ 、 $OC(O)R^5$ 、 $OC(O)OR^5$ 、 NH_2 、 NHR^5 、 $N(R^5)_2$ 、 $NHC(O)R^5$ 、 $NR^5C(O)R^5$ 、 $NHS(O)_2R^5$ 、

$\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^5$ 、 $\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^5$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)_2$ 、 $\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{NHR}^5$ 、 $\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NHR}^5$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NHOH}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NHOR}^5$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^5$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{SO}_2\text{R}^5$ 、 SO_2NH_2 、 SO_2NHR^5 、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^5)_2$ 、 $\text{CO}(\text{O})\text{H}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 OH 、 CN 、 N_3 、 NO_2 、 F 、 Cl 、 Br 及 I 組成之群；

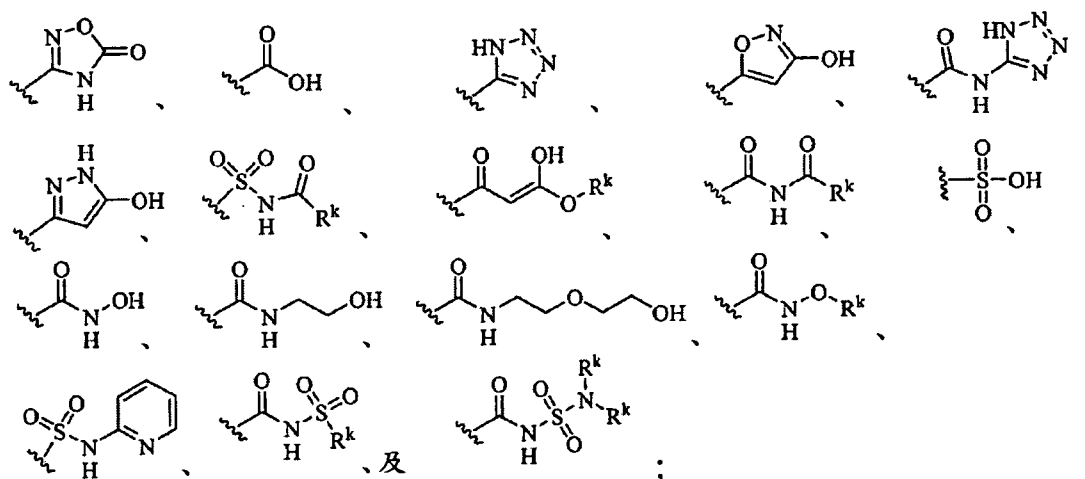
L^1 係選自由 $(\text{CR}^6\text{R}^7)_q$ 、 $(\text{CR}^6\text{R}^7)_s\text{-O-}(\text{CR}^6\text{R}^7)_r$ 、 $(\text{CR}^6\text{R}^7)_s\text{-C}(\text{O})\text{-}(\text{CR}^6\text{R}^7)_r$ 、 $(\text{CR}^6\text{R}^7)_s\text{-S-}(\text{CR}^6\text{R}^7)_r$ 、 $(\text{CR}^6\text{R}^7)_s\text{-S}(\text{O})_2\text{-}(\text{CR}^6\text{R}^7)_r$ 、 $(\text{CR}^6\text{R}^7)_s\text{-NR}^{6A}\text{C}(\text{O})\text{-}(\text{CR}^6\text{R}^7)_r$ 、 $(\text{CR}^6\text{R}^7)_s\text{-C}(\text{O})\text{NR}^{6A}\text{-}(\text{CR}^6\text{R}^7)_r$ 、 $(\text{CR}^6\text{R}^7)_s\text{-NR}^{6A}\text{-}(\text{CR}^6\text{R}^7)_r$ 、 $(\text{CR}^6\text{R}^7)_s\text{-S}(\text{O})_2\text{NR}^{6A}\text{-}(\text{CR}^6\text{R}^7)_r$ 及 $(\text{CR}^6\text{R}^7)_s\text{-NR}^{6A}\text{S}(\text{O})_2\text{-}(\text{CR}^6\text{R}^7)_r$ 組成之群；

Y^2 為 C_{8-14} 環烷基、 C_{8-14} 環烯基、 C_{8-14} 雜環烷基或 C_{8-14} 雜環烯基；視情況稠合於1或2個選自由 C_{3-8} 環烷、 C_{3-8} 環烯、苯、 C_{5-6} 雜芳烴、 C_{3-8} 雜環烷及 C_{3-8} 雜環烯組成之群之環；其中 Y^2 視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自由 R^8 、 OR^8 、 SR^8 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^8$ 、 SO_2R^8 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $\text{CO}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{OR}^8$ 、 NH_2 、 NHR^8 、 $\text{N}(\text{R}^8)_2$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^8$ 、 $\text{NR}^8\text{S}(\text{O})_2\text{R}^8$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^8$ 、 $\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^8$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^8)_2$ 、 $\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{NHR}^8$ 、 $\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^8)_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NHR}^8$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^8)_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NHOH}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NHOR}^8$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^8$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{SO}_2\text{R}^8$ 、 SO_2NH_2 、 SO_2NHR^8 、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^8)_2$ 、 $\text{CO}(\text{O})\text{H}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 OH 、 CN 、 N_3 、 NO_2 、 F 、 Cl 、 Br 及 I 組成之群之取代基取代；

Z^1 係選自由 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$ 、

$\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$ 、 $\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、
 $\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ 、 $\text{C}(=\text{NOR}^{10})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $\text{NR}^{10}\text{C}(=\text{NCN})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、
 $\text{NR}^{10}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^9$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $\text{N}(\text{R}^{10})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{11}$ 、
 $\text{NR}^{10}\text{C}(=\text{NR}^{11})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $\text{C}(=\text{S})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^{10})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、
 鹵素、 NO_2 及 CN 組成之群；或

Z^1 係選自由以下組成之群：



R^1 在每次出現時獨立地選自由鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基組成之群；

R^2 在每次出現時獨立地選自由氬、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基組成之群；

連接於同一個碳原子之兩個 R^2 連同該碳原子視情況形成選自由雜環烷基、雜環烯基、環烷基及環烯基組成之群之環；

R^3 在每次出現時獨立地選自由鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基組成之群；

R^4 在每次出現時獨立地選自由 $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 OR^{12} 、 CN 、 NO_2 、鹵素、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、

$\text{NR}^{12}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{14}$ 、 $\text{NR}^{12}\text{S}(\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{14}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{14}$ 及 R^{14} 組成之群；

R^5 在每次出現時獨立地選自由 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 羥基烷基、芳基、雜環基、環烷基及環烯基組成之群；

R^{6A} 獨立地選自由氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基組成之群；

R^6 及 R^7 在每次出現時各獨立地選自由氫、 R^{15} 、 OR^{15} 、 SR^{15} 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 SO_2R^{15} 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $\text{CO}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{15}$ 、 NH_2 、 NHR^{15} 、 $\text{N}(\text{R}^{15})_2$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $\text{NR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^{15}$ 、 $\text{NR}^{15}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{15}$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^{15}$ 、 $\text{NR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^{15}$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})_2$ 、 $\text{NR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{15}$ 、 $\text{NR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{15}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NHOH}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NHOR}^{15}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NHSO}_2\text{R}^{15}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{SO}_2\text{R}^{15}$ 、 SO_2NH_2 、 $\text{SO}_2\text{NHR}^{15}$ 、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{15})_2$ 、 $\text{CO}(\text{O})\text{H}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 OH 、 CN 、 N_3 、 NO_2 、 F 、 Cl 、 Br 及 I 組成之群；

R^8 在每次出現時獨立地選自由 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、芳基、雜環基、環烷基及環烯基組成之群；其中 R^8 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基視情況經 1、2、3、4、5 或 6 個獨立地選自由 R^{16} 、 OR^{16} 、 SR^{16} 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{16}$ 、 SO_2R^{16} 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$ 、 $\text{CO}(\text{O})\text{R}^{16}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{16}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{16}$ 、 NH_2 、 NHR^{16} 、 $\text{N}(\text{R}^{16})_2$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{16}$ 、 $\text{NR}^{16}\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$ 、 $\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^{16}$ 、 $\text{NR}^{16}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^{16}$ 、

$\text{NR}^{16}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^{16}$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})_2$ 、 $\text{NR}^{16}\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{16}$ 、 $\text{NR}^{16}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{16}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NHOH}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NHOR}^{16}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NHSO}_2\text{R}^{16}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{16}\text{SO}_2\text{R}^{16}$ 、 SO_2NH_2 、 $\text{SO}_2\text{NHR}^{16}$ 、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{16})_2$ 、 $\text{CO}(\text{O})\text{H}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 OH 、 CN 、 N_3 、 NO_2 、 F 、 Cl 、 Br 及 I 組成之群之取代基取代；其中 R^8 芳基、雜環基、環烷基及環烯基視情況經1、2或3個獨立地選自由 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 NH_2 、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 SO_2NH_2 、 $\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 (O) 、 OH 、 CN 、 NO_2 、 OCF_3 、 OCF_2CF_3 、 F 、 Cl 、 Br 及 I 組成之群之取代基取代；

R^9 係選自由 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、環烷基、苯基及 $(\text{CH}_2)_{1-4}$ 苯基組成之群；且

R^{10} 及 R^{11} 在每次出現時各獨立地選自由氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、苯基及 $(\text{CH}_2)_{1-4}$ -苯基組成之群；或

R^{10} 及 R^{11} 或 R^{10} 及 R^9 連同其各自連接之原子組合形成雜環基；

R^k 在每次出現時獨立地選自由 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 雜環烷基、 C_{3-7} 環烷基及 C_{1-6} 鹵烷基組成之群；

R^{12} 及 R^{13} 在每次出現時各獨立地選自由氫、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 鹵烷基及 $(\text{CH}_2)_{1-4}$ 苯基組成之群；

R^{14} 在每次出現時獨立地選自由 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基及 C_{1-4} 鹵烷基組成之群；

R^{12} 及 R^{13} 或 R^{12} 及 R^{14} 在每次出現時連同其各自連接之原

子視情況組合形成雜環基；

R^{15} 在每次出現時獨立地選自由 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 羥基烷基、芳基、雜環基、環烷基及環烯基組成之群；其中 R^{15} C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 鹵烷基及 C_{1-4} 羥基烷基視情況經1、2或3個獨立地選自由O-(C_{1-4} 烷基)、 NH_2 、 $C(O)NH_2$ 、 SO_2NH_2 、 $C(O)H$ 、 $C(O)OH$ 、(O)、OH、CN、 NO_2 、 OCF_3 、 OCF_2CF_3 、F、Cl、Br及I組成之群之取代基取代；

R^{16} 在每次出現時獨立地選自由 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 羥基烷基、芳基、雜環烷基、雜環烯基、雜芳基、環烷基及環烯基組成之群；其中 R^{16} C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 鹵烷基及 C_{1-4} 羥基烷基視情況經1個獨立地選自由 OCH_3 、 $OCH_2CH_2OCH_3$ 及 $OCH_2CH_2NHCH_3$ 組成之群之取代基取代；

q為1、2或3；

s為0、1、2或3；

r為0、1、2或3；

其中s與r之和為0、1或2；

m為0、1、2或3；

n為0、1、2、3、4、5或6；

o為0、1、2或3；且

p為0、1或2。

在式(VI)之一個實施例中，m為0、1、2或3；n為0、1、2、3、4、5或6；且p為0、1或2。在式(VI)之另一實施例

中， n 為0、1或2。在式(VI)之另一實施例中， n 為0、1或2；且各 R^2 獨立地為氬或 C_{1-6} 烷基。在式(VI)之另一實施例中， m 、 n 及 p 為0。

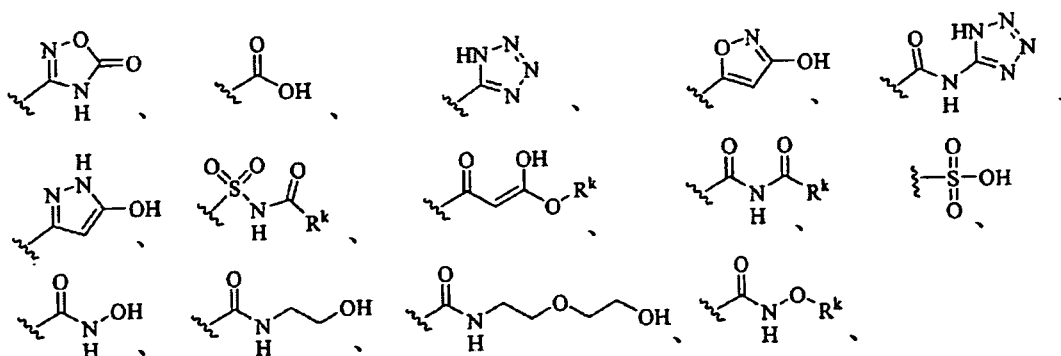
在式(VI)之一個實施例中， X 為雜芳基，其視情況經1、2、3或4個 R^4 取代。在式(VI)之另一實施例中， X 為雜芳基，其未經取代。在式(VI)之另一實施例中， X 為雜芳基，其經1個 R^4 取代。在式(VI)之另一實施例中， X 為雜芳基，其經2個 R^4 取代。在式(VI)之另一實施例中， X 為雜芳基，其經1個 R^4 取代，且 R^4 為 OR^{12} 或鹵素。在式(VI)之另一實施例中， X 為雜芳基，其經2個 R^4 取代，且各 R^4 獨立地為 OR^{12} 或鹵素。在式(VI)之另一實施例中， X 為雜芳基，其經1個 R^4 取代，且 R^4 為Cl、F或甲氧基。在式(VI)之另一實施例中， X 為雜芳基，其經2個 R^4 取代，且各 R^4 獨立地為F。

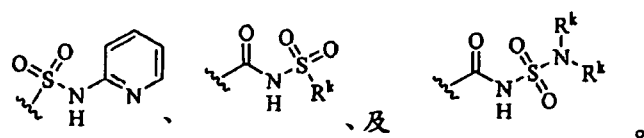
在式(VI)之一個實施例中， X 為苯并[d]噻唑基、噻唑并[5,4-b]吡啶基、噻唑并[4,5-c]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、噻唑并[5,4-c]吡啶基、噻唑并[4,5-b]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡嗪基或咪唑并[1,2-b]噻嗪基，其視情況經1、2、3或4個 R^4 取代。在式(VI)之另一實施例中， X 為苯并[d]噻唑基、噻唑并[5,4-b]吡啶基、噻唑并[4,5-c]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、噻唑并[5,4-c]吡啶基、噻唑并[4,5-b]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡嗪基或咪唑并[1,2-b]噻嗪基，其未經取代。在式(VI)之另一實施例中， X 為苯并[d]噻唑基、噻唑并[5,4-b]吡啶基、噻唑并[4,5-c]吡啶基、咪唑并[1,2-a]

吡啶基、噻唑并[5,4-c]吡啶基、噻唑并[4,5-b]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡嗪基或咪唑并[1,2-b]噻嗪基，其經1個 R^4 取代。在式(VI)之另一實施例中，X為苯并[d]噻唑基、噻唑并[5,4-b]吡啶基、噻唑并[4,5-c]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、噻唑并[5,4-c]吡啶基、噻唑并[4,5-b]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡嗪基或咪唑并[1,2-b]噻嗪基，其經2個 R^4 取代。在式(VI)之另一實施例中，X為苯并[d]噻唑基、噻唑并[5,4-b]吡啶基、噻唑并[4,5-c]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、噻唑并[5,4-c]吡啶基、噻唑并[4,5-b]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡嗪基或咪唑并[1,2-b]噻嗪基，其經1個 R^4 取代，且 R^4 為 OR^{12} 或鹵素。在式(VI)之另一實施例中，X為苯并[d]噻唑基、噻唑并[5,4-b]吡啶基、噻唑并[4,5-c]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、噻唑并[5,4-c]吡啶基、噻唑并[4,5-b]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡嗪基或咪唑并[1,2-b]噻嗪基，其經2個 R^4 取代，且各 R^4 獨立地為 OR^{12} 或鹵素。在式(VI)之另一實施例中，X為苯并[d]噻唑基、噻唑并[5,4-b]吡啶基、噻唑并[4,5-c]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、噻唑并[5,4-c]吡啶基、噻唑并[4,5-b]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡嗪基或咪唑并[1,2-b]噻嗪基，其經1個 R^4 取代，且 R^4 為Cl、F或甲氧基。在式(VI)之另一實施例中，X為苯并[d]噻唑基、噻唑并[5,4-b]吡啶基、噻唑并[4,5-c]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、噻唑并[5,4-c]吡啶基、噻唑并[4,5-b]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡嗪基或咪唑并[1,2-b]噻嗪基，其經2個 R^4 取代，且各 R^4 獨立地為F。

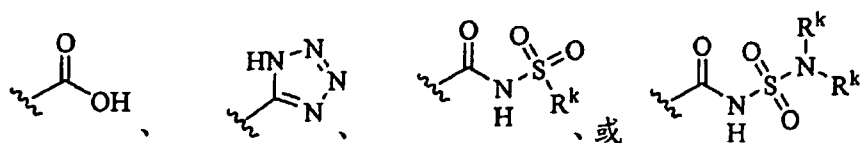
在式(VI)之一個實施例中，X為苯并[d]噻唑基，其視情況經1、2、3或4個 R^4 取代。在式(VI)之另一實施例中，X為苯并[d]噻唑基，其未經取代。在式(VI)之另一實施例中，X為苯并[d]噻唑基，其經1個 R^4 取代。在式(VI)之另一實施例中，X為苯并[d]噻唑基，其經2個 R^4 取代。在式(VI)之另一實施例中，X為苯并[d]噻唑基，其經1個 R^4 取代，且 R^4 為 OR^{12} 或鹵素。在式(VI)之另一實施例中，X為苯并[d]噻唑基，其經2個 R^4 取代，且各 R^4 獨立地為 OR^{12} 或鹵素。在式(VI)之另一實施例中，X為苯并[d]噻唑基，其經1個 R^4 取代，且 R^4 為Cl、F或甲氧基。在式(VI)之另一實施例中，X為苯并[d]噻唑基，其經2個 R^4 取代，且各 R^4 獨立地為F。

在式(VI)之一個實施例中， Z^1 係選自由 $C(O)OR^9$ 、 $C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $C(O)R^{11}$ 、 $NR^{10}C(O)R^{11}$ 、 $NR^{10}C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $OC(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}C(O)OR^9$ 、 $C(=NOR^{10})NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}C(=NCN)NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}S(O)_2NR^{10}R^{11}$ 、 $S(O)_2R^9$ 、 $S(O)_2NR^{10}R^{11}$ 、 $N(R^{10})S(O)_2R^{11}$ 、 $NR^{10}C(=NR^{11})NR^{10}R^{11}$ 、 $C(=S)NR^{10}R^{11}$ 、 $C(=NR^{10})NR^{10}R^{11}$ 、鹵素、 NO_2 及CN組成之群；或 Z^1 係選自由以下組成之群：





在式(VI)之另一實施例中， Z^1 為



在式(VI)之另一實施例中， Z^1 為

之另一實施例中， Z^1 為

之另一實施例中， Z^1 為

在式(VI)之一個實施例中， o 為0。在式(VI)之另一實施例中， o 為0、1、2或3。在式(VI)之另一實施例中， o 為1、2或3；且 R^x 在每次出現時獨立地選自由 R^5 、 OR^5 、 SR^5 、 $S(O)R^5$ 、 SO_2R^5 、 $C(O)R^5$ 、 $CO(O)R^5$ 、 $OC(O)R^5$ 、 $OC(O)OR^5$ 、 NH_2 、 NHR^5 、 $N(R^5)_2$ 、 $NHC(O)R^5$ 、 $NR^5C(O)R^5$ 、 $NHS(O)_2R^5$ 、 $NR^5S(O)_2R^5$ 、 $NHC(O)OR^5$ 、 $NR^5C(O)OR^5$ 、 $NHC(O)NH_2$ 、 $NHC(O)NHR^5$ 、 $NHC(O)N(R^5)_2$ 、 $NR^5C(O)NHR^5$ 、 $NR^5C(O)N(R^5)_2$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHR^5$ 、 $C(O)N(R^5)_2$ 、 $C(O)NHOH$ 、 $C(O)NHOR^5$ 、 $C(O)NH SO_2R^5$ 、 $C(O)NR^5SO_2R^5$ 、 SO_2NH_2 、 SO_2NHR^5 、 $SO_2N(R^5)_2$ 、 $CO(O)H$ 、 $C(O)H$ 、 OH 、 CN 、 N_3 、 NO_2 、 F 、 Cl 、 Br 及 I 組成之群。在式(VI)之另一實施例中， o 為1、2或3；且 R^x 在每次出現時獨立地選自由 R^5 、 CN 、 F 、 Cl 、 Br 及 I 組成之

群。在式(VI)之另一實施例中， o 為1、2或3；且 R^x 在每次出現時獨立地選自由 R^5 、CN、F、Cl、Br及I組成之群；其中 R^5 為 C_{1-6} 烷基。在式(VI)之另一實施例中， o 為1或2； R^x 為 R^5 或CN；且 R^5 為 CH_3 。在式(VI)之另一實施例中， o 為1；且 R^x 為CN。在式(VI)之另一實施例中， o 為1；且 R^x 為Cl。在式(VI)之另一實施例中， o 為1； R^x 為 R^5 ；且 R^5 為 CH_3 。

在式(VI)之一個實施例中， L^1 係選自由 $(CR^6R^7)_q$ 、 $(CR^6R^7)_q$ 、 $(CR^6R^7)_s-O-(CR^6R^7)_r$ 、 $(CR^6R^7)_s-C(O)-(CR^6R^7)_r$ 、 $(CR^6R^7)_s-S-(CR^6R^7)_r$ 、 $(CR^6R^7)_s-S(O)_2-(CR^6R^7)_r$ 、 $(CR^6R^7)_s-NR^{6A}C(O)-(CR^6R^7)_r$ 、 $(CR^6R^7)_s-C(O)NR^{6A}-(CR^6R^7)_r$ 、 $(CR^6R^7)_s-NR^{6A}-(CR^6R^7)_r$ 、 $(CR^6R^7)_s-S(O)_2NR^{6A}-(CR^6R^7)_r$ 及 $(CR^6R^7)_s-NR^{6A}S(O)_2-(CR^6R^7)_r$ 組成之群；且 Y^2 為 C_{8-14} 環烷基、 C_{8-14} 環烯基、 C_{8-14} 雜環烷基或 C_{8-14} 雜環烯基；視情況稠合於1或2個選自由 C_{3-8} 環烷、 C_{3-8} 環烯、苯、 C_{5-6} 雜芳烴、 C_{3-8} 雜環烷及 C_{3-8} 雜環烯組成之群之環；其中 Y^2 視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自由 R^8 、 OR^8 、 SR^8 、 $S(O)R^8$ 、 SO_2R^8 、 $C(O)R^8$ 、 $CO(O)R^8$ 、 $OC(O)R^8$ 、 $OC(O)OR^8$ 、 NH_2 、 NHR^8 、 $N(R^8)_2$ 、 $NHC(O)R^8$ 、 $NR^8C(O)R^8$ 、 $NHS(O)_2R^8$ 、 $NR^8S(O)_2R^8$ 、 $NHC(O)OR^8$ 、 $NR^8C(O)OR^8$ 、 $NHC(O)NH_2$ 、 $NHC(O)NHR^8$ 、 $NHC(O)N(R^8)_2$ 、 $NR^8C(O)NHR^8$ 、 $NR^8C(O)N(R^8)_2$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHR^8$ 、 $C(O)N(R^8)_2$ 、 $C(O)NHOH$ 、 $C(O)NHOR^8$ 、 $C(O)NH(SO_2R^8)$ 、 $C(O)NR^8SO_2R^8$ 、 SO_2NH_2 、 SO_2NHR^8 、 $SO_2N(R^8)_2$ 、 $CO(O)H$ 、 $C(O)H$ 、 OH 、 CN 、 N_3 、 NO_2 、 F 、

Cl、Br及I組成之群之取代基取代。

在式(VI)之另一實施例中， L^1 為 $(CR^6R^7)_q$ ；且 Y^2 係選自由 C_{8-14} 環烷基及 C_{8-14} 雜環烷基組成之群；其中 R^6 及 R^7 在每次出現時為氫；且 q 為1或2。在式(VI)之另一實施例中， L^1 係選自由 $(CR^6R^7)_s-O-(CR^6R^7)_r$ 、 $(CR^6R^7)_s-S-(CR^6R^7)_r$ 、 $(CR^6R^7)_s-S(O)_2-(CR^6R^7)_r$ 、 $(CR^6R^7)_s-NR^{6A}C(O)-(CR^6R^7)_r$ 、 $(CR^6R^7)_s-C(O)NR^{6A}-(CR^6R^7)_r$ 、 $(CR^6R^7)_s-NR^{6A}-(CR^6R^7)_r$ 及 $(CR^6R^7)_s-S(O)_2NR^{6A}-(CR^6R^7)_r$ 組成之群； Y^2 係選自由 C_{8-14} 環烷基及 C_{8-14} 雜環烷基組成之群； s 為0； r 為0或1； R^{6A} 獨立地選自由氫及 C_{1-6} 烷基組成之群；且 R^6 及 R^7 在每次出現時為氫。

在式(VI)之另一實施例中，

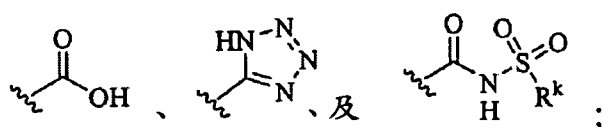
X 為雜芳基；

R^x 在每次出現時獨立地選自由 R^5 、CN、F、Cl、Br及I組成之群；

L^1 係選自由 $(CR^6R^7)_q$ 、 $(CR^6R^7)_s-O-(CR^6R^7)_r$ 、 $(CR^6R^7)_s-S-(CR^6R^7)_r$ 、 $(CR^6R^7)_s-S(O)_2-(CR^6R^7)_r$ 、 $(CR^6R^7)_s-NR^{6A}C(O)-(CR^6R^7)_r$ 、 $(CR^6R^7)_s-C(O)NR^{6A}-(CR^6R^7)_r$ 、 $(CR^6R^7)_s-NR^{6A}-(CR^6R^7)_r$ 及 $(CR^6R^7)_s-S(O)_2NR^{6A}-(CR^6R^7)_r$ 組成之群；

Y^2 為 C_{8-14} 環烷基或 C_{8-14} 雜環烷基；其中 Y^2 視情況經1、2或3個獨立地選自由 R^8 、 OR^8 、 SO_2R^8 、 $CO(O)R^8$ 、OH、F、Cl、Br及I組成之群之取代基取代；

Z^1 係選自由以下組成之群：



R^2 在每次出現時獨立地為 C_{1-6} 烷基；

R^5 在每次出現時獨立地為 C_{1-6} 烷基；

R^{6A} 獨立地選自由氫及 C_{1-6} 烷基組成之群；

R^6 及 R^7 在每次出現時各獨立地為氫；

R^8 在每次出現時獨立地選自由 C_{1-6} 烷基及雜環基組成之群；其中 R^8 C_{1-6} 烷基視情況經1個獨立地選自由 R^{16} 、 OR^{16} 、 SO_2R^{16} 及 NHR^{16} 組成之群之取代基取代；

R^k 在每次出現時獨立地選自由 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 雜環烷基、 C_{3-7} 環烷基及 C_{1-6} 鹵烷基組成之群；

R^{16} 在每次出現時獨立地選自由 C_{1-4} 烷基、芳基及雜環烷基組成之群；其中 R^{16} C_{1-4} 烷基視情況經1個獨立地選自由 OCH_3 、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 及 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ 組成之群之取代基取代；

q 為1或2；

s 為0；

r 為0或1；

其中 s 與 r 之和為0或1；

m 為0；

n 為0、1或2；

o 為0或1；且

p 為0。

另一實施例係關於具有式(VI)之化合物，其選自由以下

組成之群：

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2'-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲氧基)-3,4'-聯吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3'-甲基-2'-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲氧基)-3,4'-聯吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2'-[環辛基(甲基)胺基]-3'-甲基-3,4'-聯吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3'-甲基-2'-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基磺鹽基)-3,4'-聯吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3'-甲基-2'-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基硫基)-3,4'-聯吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3'-甲基-2'-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基胺基)-3,4'-聯吡啶-2-甲酸；及其治療上可接受之鹽、代謝物、前藥、代謝物之鹽及前藥之鹽。

醫藥組合物、組合療法、治療方法及投藥

另一實施例包含醫藥組合物，該等醫藥組合物包含具有式(I)之化合物及賦形劑。

又一實施例包含治療哺乳動物之癌症的方法，該等方法

包含向其投與治療上可接受之量的具有式(I)之化合物。

又一實施例包含治療哺乳動物之自體免疫疾病的方法，該等方法包含向其投與治療上可接受之量的具有式(I)之化合物。

又一實施例係關於用於治療其中表現抗細胞凋亡Bcl-xL蛋白之疾病的組合物，該等組合物包含賦形劑及治療有效量之具有式(I)之化合物。

又一實施例係關於治療患者之其中表現抗細胞凋亡Bcl-xL蛋白之疾病的方法，該等方法包含向該患者投與治療有效量之具有式(I)之化合物。

又一實施例係關於用於治療以下疾病之組合物：膀胱癌、腦癌、乳癌、骨髓癌、子宮頸癌、慢性淋巴細胞性白血病、結腸直腸癌、食道癌、肝細胞癌、淋巴瘤母細胞性白血病、濾泡性淋巴瘤、T細胞或B細胞源性淋巴惡性疾病、黑色素瘤、骨髓性白血病、骨髓瘤、口腔癌、卵巢癌、非小細胞肺癌、前列腺癌、小細胞肺癌或脾癌，該等組合物包含賦形劑及治療上有效量之具有式(I)之化合物。

又一實施例係關於治療患者之以下疾病的方法：膀胱癌、腦癌、乳癌、骨髓癌、子宮頸癌、慢性淋巴細胞性白血病、結腸直腸癌、食道癌、肝細胞癌、淋巴瘤母細胞性白血病、濾泡性淋巴瘤、T細胞或B細胞源性淋巴惡性疾病、黑色素瘤、骨髓性白血病、骨髓瘤、口腔癌、卵巢癌、非小細胞肺癌、前列腺癌、小細胞肺癌或脾癌，該等方法包含向該患者投與治療有效量之具有式(I)之化合物。

又一實施例係關於用於治療其中表現抗細胞凋亡Bcl-xL蛋白之疾病的組合物，該等組合物包含賦形劑及治療有效量之具有式(I)之化合物以及治療有效量之一種另外治療劑或一種以上另外治療劑。

又一實施例係關於治療患者之其中表現抗細胞凋亡Bcl-xL蛋白之疾病的方法，該等方法包含向該患者投與治療有效量之具有式(I)之化合物及治療有效量之一種另外治療劑或一種以上另外治療劑。

又一實施例係關於用於治療以下疾病之組合物：膀胱癌、腦癌、乳癌、骨髓癌、子宮頸癌、慢性淋巴細胞性白血病、結腸直腸癌、食道癌、肝細胞癌、淋巴母細胞性白血病、濾泡性淋巴瘤、T細胞或B細胞源性淋巴惡性疾病、黑色素瘤、骨髓性白血病、骨髓瘤、口腔癌、卵巢癌、非小細胞肺癌、慢性淋巴細胞性白血病、骨髓瘤、前列腺癌、小細胞肺癌或脾癌，該等組合物包含賦形劑及治療有效量之具有式(I)之化合物及治療有效量之一種另外治療劑或一種以上另外治療劑。

又一實施例係關於治療患者之以下疾病的方法：膀胱癌、腦癌、乳癌、骨髓癌、子宮頸癌、慢性淋巴細胞性白血病、結腸直腸癌、食道癌、肝細胞癌、淋巴母細胞性白血病、濾泡性淋巴瘤、T細胞或B細胞源性淋巴惡性疾病、黑色素瘤、骨髓性白血病、骨髓瘤、口腔癌、卵巢癌、非小細胞肺癌、慢性淋巴細胞性白血病、骨髓瘤、前列腺癌、小細胞肺癌或脾癌，該等方法包含向該患者投與治療

有效量之具有式(I)之化合物及治療有效量之一種另外治療劑或一種以上另外治療劑。

由活體外或活體內代謝過程產生的具有式(I)之化合物之代謝物亦可用於治療與抗細胞凋亡Bcl-xL蛋白相關之疾病。

可在活體外或活體內代謝形成具有式(I)之化合物的某些前驅體化合物亦可用於治療與表現抗細胞凋亡Bcl-xL蛋白相關之疾病。

具有式(I)之化合物可呈酸加成鹽、鹼加成鹽或兩性離子形式存在。該等化合物之鹽在分離化合物期間或純化化合物之後製得。化合物之酸加成鹽為由化合物與酸反應而產生之鹽。預期本發明涵蓋例如化合物之乙酸鹽、己二酸鹽、海藻酸鹽、碳酸氫鹽、檸檬酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、硫酸氫鹽、丁酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、二葡萄糖酸鹽、甲酸鹽、反丁烯二酸鹽、甘油磷酸鹽、麩胺酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、乳糖酸鹽、乳酸鹽、順丁烯二酸鹽、均三甲苯磺酸鹽、甲烴磺酸鹽、萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、乙二酸鹽、雙羥萘酸鹽、果膠酸鹽、過硫酸鹽、磷酸鹽、苦味酸鹽、丙酸鹽、丁二酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、三氯乙酸鹽、三氯乙酸鹽、對甲苯磺酸鹽及十一烷酸鹽。化合物之鹼加成鹽為由化合物與諸如鋰、鈉、鉀、鈣及鎂之陽離子之氫氧化物、碳酸鹽或碳酸氫鹽反應所產生的鹽。

具有式(I)之化合物可例如經頰、經眼、經口、滲透、非

經腸(肌肉內、腹膜內、胸骨內、靜脈內、皮下)、經直腸、局部、經皮或經陰道投與。

具有式(I)之化合物之治療有效量視治療接受者、所治療之病症及其嚴重程度、含有化合物之組合物、投藥時間、投藥途徑、治療持續時間、化合物效能、其清除速率及是否共同投與另一藥物而定。用以製成每日以單次劑量或分次劑量投與患者之組合物的具有式(I)之本發明化合物之量為每公斤體重約0.03至約200 mg。單次劑量組合物含有此等量或其次分量組合。

具有式(I)之化合物可在賦形劑存在或不存在下投與。賦形劑包括例如囊封材料或添加劑，諸如吸收促進劑、抗氧化劑、黏合劑、緩衝劑、塗佈劑、著色劑、稀釋劑、崩解劑、乳化劑、增量劑、填充劑、調味劑、保濕劑、潤滑劑、香料、防腐劑、推進劑、釋放劑、滅菌劑、甜味劑、增溶劑、濕潤劑及其混合物。

用於製備欲以固體劑型經口投與的包含具有式(I)之化合物之組合物的賦形劑包括例如瓊脂、海藻酸、氫氧化鋁、苯甲醇、苯甲酸苯甲酯、1,3-丁二醇、卡波姆(carbomer)、蓖麻油、纖維素、乙酸纖維素、可可脂、玉米澱粉、玉米油、棉籽油、交聯聚維酮、二酸甘油酯、乙醇、乙基纖維素、月桂酸乙酯、油酸乙酯、脂肪酸酯、明膠、胚芽油、葡萄糖、甘油、落花生油(groundnut oil)、羥丙基甲基纖維素、異丙醇、等張鹽水、乳糖、氫氧化鎂、硬脂酸鎂、麥芽糖、甘露糖醇、單酸甘油酯、橄欖油、花生油(peanut

oil)、磷酸鉀鹽、馬鈴薯澱粉、聚維酮、丙二醇、林格氏溶液(Ringer's solution)、紅花子油、芝麻油、羧甲基纖維素鈉、磷酸鈉鹽、月桂基硫酸鈉、山梨糖醇鈉、大豆油、硬脂酸、硬脂醯基反丁烯二酸鹽、蔗糖、界面活性劑、滑石、黃耆膠、四氫糠醇、三酸甘油酯、水及其混合物。用於製備欲以液體劑型經眼或經口投與的包含具有式(I)之本發明化合物之組合物的賦形劑包括例如1,3-丁二醇、蓖麻油、玉米油、棉籽油、乙醇、脫水山梨糖醇之脂肪酸酯、胚芽油、落花生油、甘油、異丙醇、橄欖油、聚乙二醇、丙二醇、芝麻油、水及其混合物。用於製備欲以滲透方式投與的包含具有式(I)之本發明化合物之組合物的賦形劑包括例如氯氟烴、乙醇、水及其混合物。用於製備欲非經腸投與的包含具有式(I)之本發明化合物之組合物的賦形劑包括例如1,3-丁二醇、蓖麻油、玉米油、棉籽油、右旋糖、胚芽油、落花生油、脂質體、油酸、橄欖油、花生油、林格氏溶液、紅花子油、芝麻油、大豆油、U.S.P.或等張氯化鈉溶液、水及其混合物。用於製備欲經直腸或經陰道投與的包含具有式(I)之本發明化合物之組合物的賦形劑包括例如可可脂、聚乙二醇、蠟及其混合物。

可預期具有式(I)之化合物在與以下藥劑一起且與一或多種此等藥劑組合使用時為適用的：烷基化劑、血管生成抑制劑、抗體、抗代謝物、抗有絲分裂劑、抗增生劑、抗病毒劑、極光激酶(aurora kinase)抑制劑、其他細胞凋亡促進劑(例如Bcl-xL、Bcl-w及Bfl-1)抑制劑、死亡受體路徑活

化劑、Bcr-Abl激酶抑制劑、BiTE(雙特異性T細胞結合劑)抗體、抗體藥物結合物、生物反應調節劑、週期素依賴性激酶抑制劑、細胞週期抑制劑、環加氧酶-2抑制劑、DVD、白血病毒致癌基因同源物(ErbB2)受體抑制劑、生長因子抑制劑、熱休克蛋白(HSP)-90抑制劑、組蛋白脫乙酰基酶(HDAC)抑制劑、激素療法、免疫藥物、細胞凋亡蛋白抑制劑(IAP)之抑制劑、嵌入抗生素、激酶抑制劑、驅動蛋白抑制劑、Jak2抑制劑、哺乳動物雷帕黴素標靶抑制劑(mammalian target of rapamycin inhibitor)、微核糖核酸、有絲分裂原活化之細胞外信號調節激酶抑制劑、多價結合蛋白、非類固醇消炎藥(NSAID)、聚ADP(二磷酸腺苷)-核糖聚合酶(PARP)抑制劑、鉑化學治療劑、polo樣激酶(Plk)抑制劑、磷酸肌醇-3激酶(PI3K)抑制劑、蛋白酶體抑制劑、嘌呤類似物、嘧啶類似物、受體酪氨酸激酶抑制劑、類視黃素/類維生素D(deltoid)、植物鹼、小型抑制性核糖核酸(siRNA)、拓撲異構酶抑制劑、泛素連接酶抑制劑及其類似物。

BiTE抗體為藉由同時結合T細胞與癌細胞來引導T細胞攻擊癌細胞之雙特異性抗體。T細胞接著攻擊標靶癌細胞。BiTE抗體之實例包括阿達木單抗(adecatumumab)(Micromet MT201)、布林莫單抗(blinatumomab)(Micromet MT103)及其類似物。在不受理論限制的情況下，T細胞引發標靶癌細胞凋亡之機制之一為藉由胞外分泌細胞溶解顆粒組分，包括穿孔素及顆粒酶

B。

siRNA為具有內源性RNA鹼基或經化學修飾之核苷酸的分子。該等修飾不但不會消除細胞活性，反而可提高穩定性及/或增強細胞效能。化學修飾之實例包括硫代磷酸酯基、2'-去氧核苷酸、含有2'-OCH₃之核糖核苷酸、2'-F-核糖核苷酸、2'-甲氧基乙基核糖核苷酸、其組合及其類似物。siRNA可具有不同長度(例如10-200 bp)及結構(例如髮夾、單/雙股、突起、缺口/間隙、錯配)且在細胞中經加工以提供活性基因沉默。雙股siRNA(dsRNA)可在各股上具有相同數目之核苷酸(平端)或具有不對稱末端(突出物)。具有1-2個核苷酸之突出物可存在於有義股及/或反義股上，以及存在於既定股之5'末端及/或3'末端上。舉例而言，靶向Mcl-1之siRNA已顯示其可增強ABT-263(亦即N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基-1-環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲醯基)-4-(((1R)-3-(嗎啉-4-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)胺基)-3-((三氟甲基)磺醯基)苯磺醯胺)或ABT-737(亦即N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-聯苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲醯基)-4-(((1R)-3-(二甲基胺基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)胺基)-3-硝基苯磺醯胺)在多種腫瘤細胞株中之活性(Tse等人, *Cancer Research* 2008, 68(9), 3421及其中之參考文獻)。

多價結合蛋白為包含兩個或兩個以上抗原結合位點之結合蛋白。多價結合蛋白經工程改造而具有三個或三個以上抗原結合位點且一般不為天然存在之抗體。術語「多特異

性結合蛋白」意謂能夠結合兩個或兩個以上相關或不相關標靶之結合蛋白。雙重可變域(DVD)結合蛋白為包含兩個或兩個以上抗原結合位點之四價或多價結合蛋白。該等DVD可具單特異性(亦即能夠結合一種抗原)或多特異性(亦即能夠結合兩種或兩種以上抗原)。包含兩個重鏈DVD多肽及兩個輕鏈DVD多肽之DVD結合蛋白稱為DVD Ig。每一半DVD Ig皆包含一個重鏈DVD多肽、一個輕鏈DVD多肽及兩個抗原結合位點。每一結合位點包含重鏈可變域及輕鏈可變域，其中每一抗原結合位點總計6個CDR參與抗原結合。

烷基化劑包括六甲蜜胺(altretamine)、AMD-473、AP-5280、阿帕茲酮(apaziquone)、苯達莫司汀(bendamustine)、布洛利辛(brostallicin)、白消安(busulfan)、卡波醌(carboquone)、卡莫司汀(carmustine, BCNU)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、CLORETAZINE®(拉莫司汀(laromustine)、VNP 40101M)、環磷醯胺(cyclophosphamide)、達卡巴嗪(decarbazine)、雌莫司汀(estramustine)、福莫司汀(fotemustine)、葡磷醯胺(glufosfamide)、異環磷醯胺(ifosfamide)、KW-2170、洛莫司汀(lomustine)(CCNU)、馬磷醯胺(mafosfamide)、美法侖(melphalan)、二溴甘露醇(mitobronitol)、二溴衛矛醇(mitolactol)、尼莫司汀(nimustine)、氮芥N-氧化物、雷莫司汀(ranimustine)、替莫唑胺(temozolomide)、噻替派(thiotepa)、TREANDA®(苯達莫司汀)、曲奧舒凡(treosulfan)、曲磷胺(rofosfamide)及

其類似物。

血管生成抑制劑包括內皮特異性受體酪胺酸激酶(Tie-2)抑制劑、表皮生長因子受體(EGFR)抑制劑、胰島素生長因子-2受體(IGFR-2)抑制劑、基質金屬蛋白酶-2(MMP-2)抑制劑、基質金屬蛋白酶-9(MMP-9)抑制劑、血小板衍生生長因子受體(PDGFR)抑制劑、凝血栓蛋白類似物、血管內皮生長因子受體酪胺酸激酶(VEGFR)抑制劑及其類似物。

抗代謝物包括 ALIMTA[®](培美曲塞二鈉(pemetrexed disodium) , LY231514 , MTA)、5-阿紫胞苷(5-azacitidine)、XELODA[®](卡西他濱(capecitabine))、卡莫氟(carmofur)、LEUSTAT[®](克拉曲濱(cladribine))、克羅拉濱(clofarabine)、阿糖胞苷(cytarabine)、阿糖胞苷十八烷基磷酸鹽(cytarabine ocfosfate)、胞嘧啶阿拉伯糖苷(cytosine arabinoside)、地西他濱(decitabine)、去鐵胺(deferoxamine)、去氧氟尿苷(doxifluridine)、依氟鳥胺酸(eflornithine)、EICAR(5-乙炔基-1-β-D-呋喃核糖基咪唑-4-甲醯胺)、依諾他濱(enocitabine)、乙炔胞苷(ethnlycytidine)、氟達拉濱(fludarabine)、單獨或與甲醯四氫葉酸(leucovorin)組合之5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil)、GEMZAR[®](吉西他濱(gemcitabine))、羥基脲(hydroxyurea)、ALKERAN[®](美法侖)、巯基嘌呤(mercaptopurine)、6-巯基嘌呤核糖苷、甲胺喋呤(methotrexate)、微酚酸(mycophenolic acid)、奈拉濱(nelarabine)、諾拉曲特(nolatrexed)、十八烷基磷酸鹽、培

利曲索 (pelitrexol)、噴司他汀 (pentostatin)、雷替曲塞 (raltitrexed)、病毒唑 (Ribavirin)、三安平 (triapine)、三甲曲沙 (trimetrexate)、S-1、噻唑呋林 (tiazofurin)、喃氟啉 (tegafur)、TS-1、阿糖腺苷 (vidarabine)、UFT及其類似物。

抗病毒劑包括利托那韋 (ritonavir)、羥氯喹 (hydroxychloroquine)及其類似物。

極光激酶抑制劑包括 ABT-348、AZD-1152、MLN-8054、VX-680、極光A特異性激酶抑制劑、極光B特異性激酶抑制劑及全極光激酶抑制劑及其類似物。

Bcl-2 蛋白抑制劑包括 AT-101((-) 棉子酚)、GENASENSE[®](G3139或奧利默森 (oblimersen)(靶向 Bcl-2 之反義寡核苷酸))、IPI-194、IPI-565、N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-聯苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲醯基)-4-(((1R)-3-(二甲基胺基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)胺基)-3-硝基苯磺醯胺)(ABT-737)、N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基-1-環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲醯基)-4-(((1R)-3-(嗎啉-4-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)胺基)-3-((三氟甲基)磺醯基)苯磺醯胺(ABT-263)、GX-070(奧巴拉西 (obatoclax))及其類似物。

Bcr-Abl 激酶抑制劑包括 DASATINIB[®](BMS-354825)、GLEEVEC[®](伊馬替尼 (imatinib))及其類似物。

CDK 抑制劑包括 AZD-5438、BMI-1040、BMS-032、BMS-387、CVT-2584、夫拉平度 (flavopyridol)、GPC-

286199、MCS-5A、PD0332991、PHA-690509、塞利昔布 (seliciclib)(CYC-202，R-羅斯可汀(R-roscovitine))、ZK-304709及其類似物。

COX-2 抑制劑包括 ABT-963、ARCOXIA[®](依託昔布 (etoricoxib))、BEXTRA[®](伐地昔布 (valdecoxib))、BMS347070、CELEBREX[®](塞來昔布 (celecoxib))、COX-189(羅美昔布 (lumiracoxib))、CT-3、DERAMAXX[®](德拉昔布 (deracoxib))、JTE-522、4-甲基-2-(3,4-二甲基苯基)-1-(4-胺磺醯基苯基-1H-吡咯)、MK-663(依託昔布)、NS-398、帕瑞昔布 (parecoxib)、RS-57067、SC-58125、SD-8381、SVT-2016、S-2474、T-614、VIOXX[®](羅非昔布 (rofecoxib))及其類似物。

EGFR抑制劑包括 ABX-EGF、抗EGFR免疫脂質體、EGF疫苗、EMD-7200、ERBITUX[®](西妥昔單抗 (cetuximab))、HR3、IgA 抗體、IRESSA[®](吉非替尼 (gefitinib))、TARCEVA[®](埃羅替尼 (erlotinib) 或 OSI-774)、TP-38、EGFR融合蛋白、TYKERB[®](拉帕替尼 (lapatinib))及其類似物。

ErbB2受體抑制劑包括 CP-724-714、CI-1033(卡拉替尼 (canertinib))、HERCEPTIN[®](曲妥珠單抗 (trastuzumab))、TYKERB[®](拉帕替尼)、OMNITARG[®](2C4，帕妥珠單抗 (petuzumab))、TAK-165、GW-572016(洛那法尼 (ionafarnib))、GW-282974、EKB-569、PI-166、dHER2(HER2疫苗)、APC-8024(HER-2疫苗)、抗HER/2neu雙特異性抗體、

B7.her2IgG3、AS HER2三功能雙特異性抗體、mAB AR-209、mAB 2B-1及其類似物。

組蛋白脫乙酰基酶抑制劑包括縮肽、LAQ-824、MS-275、曲普欣(trapoxin)、辛二醯苯胺異羧肟酸(SAHA)、TSA、丙戊酸及其類似物。

HSP-90抑制劑包括17-AAG-nab、17-AAG、CNF-101、CNF-1010、CNF-2024、17-DMAG、格爾德黴素(geldanamycin)、IPI-504、KOS-953、MYCOGRAB®(針對HSP-90之人類重組抗體)、NCS-683664、PU24Fc1、PU-3、根赤殼菌素(radicicol)、SNX-2112、STA-9090 VER49009及其類似物。

細胞凋亡蛋白抑制劑之抑制劑包括HGS1029、GDC-0145、GDC-0152、LCL-161、LBW-242及其類似物。

抗體藥物結合物包括抗-CD22-MC-MMAF、抗-CD22-MC-MMAE、抗-CD22-MCC-DM1、CR-011-vcMMAE、PSMA-ADC、MEDI-547、SGN-19Am SGN-35、SGN-75及其類似物。

死亡受體路徑活化劑包括TRAIL、靶向TRAIL或死亡受體(例如DR4及DR5)之抗體或其他藥劑，諸如阿撲單抗(Apomab)、康納木單抗(conatumumab)、ETR2-ST01、GDC0145(來沙木單抗(lexatumumab))、HGS-1029、LBY-135、PRO-1762及曲妥珠單抗。

驅動蛋白抑制劑包括Eg5抑制劑，諸如AZD4877、ARRY-520；CENPE抑制劑，諸如GSK923295A及其類似

物。

JAK-2 抑制劑包括 CEP-701(來沙替尼 (lesaurtinib))、XL019及 INCB018424 及其類似物。

MEK 抑制劑包括 ARRY-142886、ARRY-438162、PD-325901、PD-98059 及其類似物。

mTOR 抑制劑包括 AP-23573、CCI-779、依維莫司 (everolimus)、RAD-001、雷帕黴素、西羅莫司脂化物 (temsirolimus)、ATP 競爭性 TORC1/TORC2 抑制劑 (包括 PI-103、PP242、PP30、托林 (Torin)1) 及其類似物。

非類固醇消炎藥包括 AMIGESIC[®](雙水楊酸酯 (salsalate))、DOLOBID[®](二氟尼柳 (diflunisal))、MOTRIN[®](布洛芬 (ibuprofen))、ORUDIS[®](酮洛芬 (ketoprofen))、RELAFEN[®](萘丁美酮 (nabumetone))、FELDENE[®](吡羅昔康 (piroxicam))、布洛芬乳膏、ALEVE[®](萘普生 (naproxen)) 及 NAPROSYN[®](萘普生)、VOLTAREN[®](雙氯芬酸 (diclofenac))、INDOCIN[®](吲哚美辛 (indomethacin))、CLINORIL[®](舒林酸 (sulindac))、TOLECTIN[®](托美丁 (tolmetin))、LODINE[®](依託度酸 (etodolac))、TORADOL[®](酮洛酸 (ketorolac))、DAYPRO[®](奧沙普秦 (oxaprozin)) 及其類似物。

PDGFR 抑制劑包括 C-451、CP-673、CP-868596 及其類似物。

鉑化學治療劑包括順鉑 (cisplatin)、ELOXATIN[®](奧沙利鉑 (oxaliplatin))、依鉑 (eptaplatin)、洛鉑 (lobaplatin)、奈

達鉑 (nedaplatin)、PARAPLATIN[®](卡鉑 (carboplatin))、賽特鉑 (satraplatin)、吡鉑 (picoplatin)及其類似物。

Polo樣激酶抑制劑包括 BI-2536 及其類似物。

磷酸肌醇-3 激酶 (PI3K) 抑制劑包括渥曼青黴素 (wortmannin)、LY294002、XL-147、CAL-120、ONC-21、AEZS-127、ETP-45658、PX-866、GDC-0941、BGT226、BEZ235、XL765及其類似物。

凝血栓蛋白類似物包括 ABT-510、ABT-567、ABT-898、TSP-1 及其類似物。

VEGFR 抑制劑包括 AVASTIN[®](貝伐單抗 (bevacizumab))、ABT-869、AEE-788、ANGIOZYME[™](一種抑制血管生成之核糖核酸酶 (Ribozyme Pharmaceuticals (Boulder, CO.) 及 Chiro(Emeryville, CA)))、阿西替尼 (axitinib)(AG-13736)、AZD-2171、CP-547,632、IM-862、MACUGEN(哌加他尼 (pegaptamib))、NEXAVAR[®](索拉非尼 (sorafenib)，BAY43-9006)、帕佐泮尼 (pazopanib)(GW-786034)、瓦他拉尼 (vatalanib)(PTK-787、ZK-222584)、SUTENT[®](舒尼替尼 (sunitinib)，SU-11248)、VEGF 捕獲劑、ZACTIMA[™](凡德他尼 (vandetanib)，ZD-6474)及其類似物。

抗生素包括嵌入抗生素阿柔比星 (acliarubicin)、放線菌素 D (actinomycin D)、胺柔比星 (amrubicin)、脂質體蒽環黴素 (annamycin)、阿德力黴素 (adriamycin)、BLENOXANE[®](博萊黴素 (bleomycin))、道諾黴素

(daunorubicin)、CAELYX[®]或MYOCET[®](脂質體小紅莓(liposomal doxorubicin))、依沙黴素(elsamitrucin)、表柔比星(epirubicin)、格拉比星(glarbuicin)、ZAVEDOS[®](依達比星(idarubicin))、絲裂黴素C(mitomycin C)、奈莫柔比星(nemorubicin)、新制癌菌素(neocarzinostatin)、培洛黴素(peplomycin)、吡柔比星(pirarubicin)、蝴蝶黴素(rebeccamycin)、司替拉姆(stimalamer)、鏈佐星(streptozocin)、VALSTAR[®](伐柔比星(valrubicin))、淨司他汀(zinostatin)及其類似物。

拓撲異構酶抑制劑包括阿柔比星、9-胺基喜樹鹼(9-aminocamptothecin)、胺茶非特(amonafide)、安吖啶(amsacrine)、貝克卡林(becatecarin)、貝洛替康(belotecan)、BN-80915、CAMPTOSAR[®](伊立替康鹽酸鹽(irinotecan hydrochloride))、喜樹鹼(camptothecin)、CARDIOXANE[®](右雷佐生(dexrazoxine))、二氟替康(diflomotecan)、艾特卡林(edotecarin)、ELLENCE[®]或PHARMORUBICIN[®](表柔比星(epirubicin))、依託泊苷(etoposide)、依喜替康(exatecan)、10-羥喜樹鹼、吉馬替康(gimatecan)、勒托替康(lurtotecan)、米托蒽醌(mitoxantrone)、奧拉熱星(orathecin)、吡柔比星(pirarubicin)、匹蒽醌(pixantrone)、盧比替康(rubitecan)、索布佐生(sobuzoxane)、SN-38、塔呋泊苷(tafluposide)、拓撲替康(topotecan)及其類似物。

抗體包括AVASTIN[®](貝伐單抗)、CD40特異性抗體、

chTNT-1/B、地諾單抗(denosumab)、ERBITUX[®](西妥昔單抗(cetuximab))、HUMAX-CD4[®](紫木單抗(zanolimumab))、IGF1R 特異性抗體、林妥珠單抗(lintuzumab)、PANOREX[®](依決洛單抗(edrecolomab))、RENCAREX[®](WX G250)、RITUXAN[®](利妥昔單抗(rituximab))、替西單抗(ticilimumab)、曲妥珠單抗(trastuzimab)、I型及II型CD20抗體及其類似物。

激素治療劑包括 ARIMIDEX[®](阿那曲唑(anastrozole))、AROMASIN[®](依西美坦(exemestane))、阿佐昔芬(arzoxifene)、CASODEX[®](比卡魯胺(bicalutamide))、CETROTIDE[®](西曲瑞克(cetrorelix))、地加瑞克(degarelix)、地洛瑞林(deslorelin)、DESOPAN[®](曲洛司坦(trilostane))、地塞米松(dexamethasone)、DROGENIL[®](氟他胺(flutamide))、EVISTA[®](雷洛昔芬(raloxifene))、AFEMA[™](法屈唑(fadrozole))、FARESTON[®](托瑞米芬(toremifene))、FASLODEX[®](氟維司群(fulvestrant))、FEMARA[®](來曲唑(letrozole))、福美司坦(formestane)、糖皮質激素、HECTOROL[®](度骨化醇(doxercalciferol))、RENAGEL[®](碳酸司維拉姆(sevelamer carbonate))、拉索昔芬(lasofexifene)、醋酸亮丙立德(leuprolide acetate)、MEGACE[®](甲地孕酮(megesterol))、MIFEPREX[®](米非司酮(mifepristone))、NILANDRON[™](尼魯米特(nilutamide))、NOLVADEX[®](檸檬酸他莫昔芬(tamoxifen citrate))、PLENAXIS[™](阿倍瑞克(abarelix))、潑尼松(prednisone)、

PROPECIA[®](非那雄安(finasteride))、利洛司坦(rilostane)、SUPREFACT[®](布舍瑞林(buserelin))、TRELSTAR[®](促黃體激素釋放激素(LHRH))、VANTAS[®](組胺瑞林植入物(Histrelin implant))、VETORYL[®](曲洛司坦或莫達司坦(modrastane))、ZOLADEX[®](福司瑞林(fosreltin))、戈舍瑞林(goserelin))及其類似物。

類維生素D及類視黃素包括西奧骨化醇(seocalcitol)(EB1089、CB1093)、來沙骨化三醇(lexacalcitrol)(KH1060)、芬維A胺(fenretinide)、PANRETIN[®](亞利崔托寧(aliretinoin))、ATRAGEN[®](脂質維甲酸(liposomal tretinoin))、TARGRETIN[®](貝沙羅汀(bexarotene))、LGD-1550及其類似物。

PARP抑制劑包括ABT-888(維利帕尼(veliparib))、奧拉帕尼(olaparib)、KU-59436、AZD-2281、AG-014699、BSI-201、BGP-15、INO-1001、ONO-2231及其類似物。

植物鹼包括(但不限於)長春新鹼(vincristine)、長春鹼(vinblastine)、長春地辛(vindesine)、長春瑞濱(vinorelbine)及其類似物。

蛋白酶體抑制劑包括VELCADE[®](硼替佐米(bortezomib))、MG132、NPI-0052、PR-171及其類似物。

免疫藥物之實例包括干擾素及其他免疫增強劑。干擾素包括干擾素 α 、干擾素 α -2a、干擾素 α -2b、干擾素 β 、干擾素 γ -1a、ACTIMMUNE[®](干擾素 γ -1b)或干擾素 γ -n1、及其組合及其類似物。其他藥劑包括ALFAFERONE[®](IFN- α)、

BAM-002(氧化型麩胱甘肽)、BEROMUN[®](他索納明(tasonermin))、BEXXAR[®](托西莫單抗(tositumomab))、CAMPATH[®](阿倫單抗(alemtuzumab))、CTLA4(細胞毒性淋巴細胞抗原4)、達卡巴嗪、戴尼路金(denileukin)、艾拉單抗(epratuzumab)、GRANOCYTE[®](雷諾司亭(lenograstim))、香菇多糖(lentinan)、白血球 α 干擾素、咪喹莫特(imiquimod)、MDX-010(抗-CTLA-4)、黑色素瘤疫苗、米妥莫單抗(mitumomab)、莫拉司亭(molgramostim)、MYLOTARG[™](吉妥珠單抗奧唑米星(gemtuzumab ozogamicin))、NEUPOGEN[®](非格司亭(filgrastim))、OncoVAC-CL、OVAREX[®](奧瑞單抗(oregovomab))、帕圖木單抗(pemtumomab)(Y-muHMFG1)、PROVENGE[®](斯普勒(sipuleucel-T))、薩格司亭(sargaramostim)、裂皺菌素(sizofilan)、替西白介素(teceleukin)、THERACYS[®](卡介苗(Bacillus Calmette-Guerin))、烏苯美司(ubenimex)、VIRULIZIN[®](免疫治療劑, Lorus Pharmaceuticals)、Z-100(丸山特異性物質(Specific Substance of Maruyama)(SSM))、WF-10(四氯十氧化物(TCDO))、PROLEUKIN[®](阿地白介素(aldesleukin))、ZADAXIN[®](胸腺法新(thymalfasin))、ZENAPAX[®](達珠單抗(daclizumab))、ZEVALIN[®](90Y-替伊莫單抗(Ibritumomab tiuxetan))及其類似物。

生物反應調節劑為調節活生物體之防禦機制或組織細胞之生物反應(諸如存活、生長或分化)以引導其具有抗腫瘤

活性的藥劑，且包括雲芝多糖(krestin)、香菇多糖、西佐喃(sizofiran)、畢西巴尼(picibanil)、PF-3512676(CpG-8954)、烏苯美司及其類似物。

嘧啶類似物包括阿糖胞苷(ara C或阿拉伯糖苷C)、胞嘧啶阿拉伯糖苷、去氧氟尿苷、FLUDARA[®](氟達拉濱)、5-FU(5-氟尿嘧啶)、氮尿苷(floxuridine)、GEMZAR[®](吉西他濱)、TOMUDEX[®](雷替曲賽)、TROXATYL[™](三乙醯尿苷曲沙他濱(triacetyluridine troxacitabine))及其類似物。

嘌呤類似物包括LANVIS[®](硫鳥嘌呤(thioguanine))及PURI-NETHOL[®](巰基嘌呤)。

抗有絲分裂劑包括巴他布林(batabulin)、埃博黴素D(epothilone D)(KOS-862)、N-(2-((4-羥基苯基)胺基)吡啶-3-基)-4-甲氧基苯磺醯胺、伊沙匹隆(ixabepilone)(BMS 247550)、太平洋紫杉醇(paclitaxel)、TAXOTERE[®](多烯紫杉醇(docetaxel))、PNU100940(109881)、帕妥匹隆(patupilone)、XRP-9881(拉若泰索(larotaxel))、長春氟寧(vinflunine)、ZK-EPO(合成埃博黴素)及其類似物。

泛素連接酶抑制劑包括MDM2抑制劑(諸如努特林(nutlin))、NEDD8抑制劑(諸如MLN4924)及其類似物。

本發明之化合物亦可用作增強放射療法功效之放射增敏劑。放射療法之實例包括外粒子束放射療法、遠隔療法、近接療法及密封型、非密封型放射源放射療法及其類似療法。

另外，具有式(I)之化合物可與其他化學治療劑組合，該

等化學治療劑諸如 ABRAXANE™(ABI-007)、ABT-100(法尼基轉移酶抑制劑(farnesyl transferase inhibitor))、ADVEXIN®(Ad5CMV-p53疫苗)、ALTOCOR®或MEVACOR®(洛伐他汀(lovastatin))、AMPLIGEN®(poly I:poly C12U, 一種合成核糖核酸)、APTOSYN®(依昔舒林(exisulind))、AREDIA®(帕米膦酸(pamidronic acid))、阿加來濱(arglabin)、L-天冬醯胺酶(L-asparaginase)、阿他美坦(atamestane)(1-甲基-3,17-二酮-雄固-1,4-二烯)、AVAGE®(他紮羅汀(tazarotene))、AVE-8062(康普瑞汀衍生物(combrestatin derivative))、BEC2(米妥莫單抗)、惡病質素(cachectin)或惡病質蛋白(cachexin)(腫瘤壞死因子)、康維辛(canvaxin)(疫苗)、CEAVAC®(癌症疫苗)、CELEUK®(西莫白介素(celmoleukin))、CEPLENE®(組織胺二鹽酸鹽(histamine dihydrochloride))、CERVARIX®(人類乳頭狀瘤病毒疫苗)、CHOP®(C: CYTOXAN®(環磷醯胺); H: ADRIAMYCIN®(羥基小紅莓(hydroxydoxorubicin)); O: 長春新鹼(ONCOVIN®); P: 潑尼松)、CYPAT™(醋酸環妊酮(cyproterone acetate))、康普瑞丁A4P(combrestatin A4P)、DAB(389)EGF(經由His-Ala連接子融合於人類表皮生長因子之白喉毒素(diphtheria toxin)之催化及轉運結構域)或TransMID-107R™(白喉毒素)、達卡巴嗪、放線菌素D、5,6-二甲基二苯并哌喃酮-4-乙酸(DMXAA)、恩尿嘧啶(eniluracil)、EVIZON™(角鯊胺乳酸酯(squalamine lactate))、DIMERICINE®(T4N5脂質體洗劑)、迪斯德莫來

(discodermolide)、DX-8951f(甲磺酸依喜替康(exatecan mesylate))、恩紫妥林(enzastaurin)、EPO906(埃博黴素B)、GARDASIL[®](四價人類乳頭狀瘤病毒(6、11、16、18型)重組疫苗)、GASTRIMMUNE[®]、GENASENSE[®]、GMK(神經結苷脂結合疫苗)、GVAX[®](前列腺癌疫苗)、鹵夫酮(halofuginone)、組胺瑞林(histerelin)、羥基尿素(hydroxycarbamide)、伊班膦酸(ibandronic acid)、IGN-101、IL-13-PE38、IL-13-PE38QQR(辛曲德開貝舒托(cintredekin besudotox))、IL-13假單胞菌外毒素、干擾素- α 、干擾素- γ 、JUNOVAN[™]或MEPACT[™](米伐木肽(mifamurtide))、洛那法尼(lonafarnib)、5,10-亞甲基四氫葉酸、米替福新(miltefosine)(十六烷基磷酸膽鹼(hexadecylphosphocholine))、NEOVASTAT[®](AE-941)、NEUTREXIN[®](葡萄糖醛酸三甲曲沙(trimetrexate glucuronate))、NIPENT[®](噴司他汀)、ONCONASE[®](一種核糖核酸酶)、ONCOPHAGE[®](黑色素瘤疫苗治療)、ONCOVAX[®](IL-2疫苗)、ORATHECIN[™](魯比替康(rubitecan))、OSIDEM[®](基於抗體之細胞藥物)、OVAREX[®]MAb(鼠類單株抗體)、太平洋紫杉醇、PANDIMEX[™](得自人參之包含20(S)原人參二醇(aPPD)及20(S)原人參三醇(aPPT)之糖苷配基皂素)、盤尼圖單抗(panitumumab)、PANVAC[®]-VF(研究中之癌症疫苗)、培門冬酶(pegaspargase)、PEG干擾素A、苯妥帝爾(phenoxodiol)、丙卡巴肼(procarbazine)、瑞馬司他(rebimastat)、

REMOVAB[®](卡妥索單抗(catumaxomab))、REVLIMID[®](來那度胺(lenalidomide))、RSR13(乙丙昔羅(efaproxiral))、SOMATULINE[®] LA(蘭瑞肽(lanreotide))、SORIATANE[®](阿曲汀(acitretin))、星形孢菌素(staurosporine)(鏈黴菌星狀孢子(*Streptomyces staurospores*))、塔拉司他(talabostat)(PT100)、TARGRETIN[®](貝沙羅汀(bexarotene))、TAXOPREXIN[®](DHA-太平洋紫杉醇)、TELCYTA[®](堪佛司非米德(canfosfamide), TLK286)、特米利芬(temilifene)、TEMODAR[®](替莫唑胺)、替米利芬(tesmilifene)、沙立度胺(thalidomide)、THERATOPE[®](STn-KLH)、賽米他(thymitaq)(2-胺基-3,4-二氫-6-甲基-4-側氧基-5-(4-吡啶基硫基)喹唑啉二鹽酸鹽)、TNFERADE[™](腺病毒載體：含有腫瘤壞死因子- α 基因之DNA載體)、TRACLEER[®]或ZAVESCA[®](波生坦(bosentan))、維甲酸(瑞汀A(Retin-A))、漢防己鹼(tetrandrine)、TRISENOX[®](三氧化二砷)、VIRULIZIN[®]、伍克蘭(ukrain)(得自白屈菜植物之生物鹼之衍生物)、維他欣(vitaxin)(抗- $\alpha v \beta 3$ 抗體)、XCYTRIN[®](莫特沙芬釐(motexafin gadolinium))、XINLAY[™](阿曲生坦(atrasentan))、XYOTAX[™](聚麩胺酸太平洋紫杉醇(paclitaxel poliglumex))、YONDELIS[®](曲貝替定(trabectedin))、ZD-6126、ZINECARD[®](右雷佐生)、ZOMETA[®](唑來膦酸(zolendronic acid))、左柔比星(zorubicin)及其類似物。

資料

使用時差式螢光共振能量轉移(TR-FRET)分析確定具有式(I)之化合物作為抗細胞凋亡Bcl-xL蛋白之結合劑及抑制劑的效用。Tb-抗-GST抗體購自Invitrogen(目錄號：PV4216)。

探針合成

除非另作說明，否則所有試劑皆以自供應商獲得之原樣使用。包括二異丙基乙胺(DIEA)、二氯甲烷(DCM)、N-甲基吡咯啉酮(NMP)、六氟磷酸2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲鎂(HBTU)、N-羥基苯并三唑(HOBt)及哌啶之肽合成試劑係自Applied Biosystems, Inc. (ABI)(Foster City, CA)或American Bioanalytical (Natick, MA)獲得。預負載之9-芴基甲氧羰基(Fmoc)胺基酸簡(Fmoc-Ala-OH、Fmoc-Cys(Trt)-OH、Fmoc-Asp(tBu)-OH、Fmoc-Glu(tBu)-OH、Fmoc-Phe-OH、Fmoc-Gly-OH、Fmoc-His(Trt)-OH、Fmoc-Ile-OH、Fmoc-Leu-OH、Fmoc-Lys(Boc)-OH、Fmoc-Met-OH、Fmoc-Asn(Trt)-OH、Fmoc-Pro-OH、Fmoc-Gln(Trt)-OH、Fmoc-Arg(Pbf)-OH、Fmoc-Ser(tBu)-OH、Fmoc-Thr(tBu)-OH、Fmoc-Val-OH、Fmoc-Trp(Boc)-OH、Fmoc-Tyr(tBu)-OH)係自ABI或Anaspec (San Jose、CA)獲得。肽合成樹脂(Fmoc-Rink 鹽胺 MBHA 樹脂)及Fmoc-Lys(Mtt)-OH係自Novabiochem (San Diego, CA)獲得。單一異構體6-羧基螢光素丁二醯亞胺基酯(6-FAM-NHS)係自Anaspec獲得。三氟乙酸(TFA)係自Oakwood Products (West Columbia, SC)獲得。硫代苯甲醚、苯酚、三異丙基

矽烷(TIS)、3,6-二氧-1,8-辛二硫醇(DODT)及異丙醇係自Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, WI)獲得。基質輔助雷射脫附離子化質譜(MALDI-MS)係在Applied Biosystems Voyager DE-PRO MS上記錄。電噴質譜(ESI-MS)係在Finnigan SSQ7000 (Finnigan Corp., San Jose, CA)上以正離子與負離子模式記錄。

固相肽合成(SPPS)之一般程序

在ABI 433A肽合成儀上，使用至多250 μmol 之預負載之王氏樹脂(Wang resin)/容器，進行250 μmol 規模之Fastmoc™偶合循環來合成肽。含有1 mmol標準Fmoc-胺基酸之預負載筒(除了螢光團之連接位置以外)係在傳導性反饋監測下使用，其中將1 mmol Fmoc-Lys(Mtt)-OH置放於筒中。藉由在標準偶合條件下於筒中使用1 mmol乙酸來達成N端乙醯化。

自離胺酸移除4-甲基三苯甲基(Mtt)

用二氯甲烷洗滌來自合成儀之樹脂三次，且保持濕潤。使150 mL 95:4:1之二氯甲烷:三異丙基矽烷:三氟乙酸經30分鐘流經樹脂床。混合物變為深黃色，接著褪成淺黃色。使100 mL DMF經15分鐘流經該床。接著用DMF洗滌樹脂三次，且過濾。茚三酮測試顯示一級胺之強信號。

用6-羧基螢光素-NHS(6-FAM-NHS)標記樹脂

用含2當量6-FAM-NHS之1% DIEA/DMF處理樹脂，且在周圍溫度下攪拌或震盪隔夜。完成時，排乾樹脂，用DMF洗滌三次，用1×二氯甲烷及1×甲醇洗滌三次，且乾燥，得

到橙色樹脂，經節三酮測試呈陰性。

結合樹脂之肽裂解及脫除保護基之一般程序

藉由在由80% TFA、5%水、5%硫代苯甲醚、5%苯酚、2.5% TIS及2.5% EDT組成之裂解混合液(每0.1 g樹脂1 mL)中於周圍溫度下震盪3小時，自樹脂裂解肽。藉由過濾來移除樹脂且用TFA清洗兩次。自濾液中蒸發出TFA，且用乙醚(每0.1 g樹脂10 mL)使產物沈澱，藉由離心來回收，用乙醚(每0.1 g樹脂10 mL)洗滌兩次，且乾燥，得到粗肽。

肽純化之一般程序

在操作Unipoint®分析軟體之Gilson製備型HPLC系統(Gilson, Inc., Middleton, WI)上，在含有兩個經孔徑為100Å之Delta-Pak™ C18 15 μm粒子填充且用一種以下列出之梯度方法溶離之25×100 mm區段的管柱上，純化粗肽。每次注射純化一至兩毫升粗肽溶液(於90% DMSO/水中10 mg/mL)。彙集各次操作所產生之含產物之峰且凍乾。所有製備型操作皆以20毫升/分鐘進行，溶離劑為緩衝液A:0.1% TFA-水以及緩衝液B:乙腈。

分析型HPLC之一般程序

分析型HPLC在操作HPLC 3D ChemStation軟體版本A.03.04的具有二極管陣列偵測器及Hewlett-Packard 1046A螢光偵測器之Hewlett-Packard 1200系列系統(Hewlett-Packard, Palo Alto, CA)上，在經孔徑為120Å之ODS-AQ 5 μm粒子填充且在開始條件下預平衡7分鐘後用一種以下列

出之梯度方法溶離的4.6×250 mm YMC管柱上執行。溶離劑為緩衝液A:0.1% TFA-水以及緩衝液B:乙腈。所有梯度之流速皆為1 mL/min。

F-Bak：肽探針乙醯基-(SEQ ID NO: 1) GQVGRQLAIIGDK
(6-FAM)-(SEQ ID NO: 2)INR-NH₂

使用一般肽合成程序擴展Fmoc-Rink醯胺MBHA樹脂，得到經保護之結合樹脂之肽(1.020 g)。如上文所述，移除Mtt基團，經6-FAM-NHS標記，且裂解並脫除保護基，得到呈橙色固體狀之粗產物(0.37 g)。藉由RP-HPLC純化此產物。藉由分析型RP-HPLC測試遍及主峰之溶離份，且分離並凍乾純的溶離份，其中主尖鋒得到呈黃色固體狀之標題化合物(0.0802 g)；MALDI-MS $m/z=2137.1 [(M+H)^+]$ 。

肽探針乙醯基-(SEQ ID NO: 1)GQVGRQLAIIGDK(6-FAM)-(SEQ ID NO:2)INR-NH₂之替代合成

在Applied Biosystems 433A自動肽合成儀上，在0.25 mmol Fmoc-Rink醯胺MBHA樹脂(Novabiochem)上，使用預負載之1 mmol胺基酸筒(除了經螢光素(6-FAM)標記之離胺酸以外)，進行Fastmoc™偶合循環來組裝經保護之肽，其中稱取1 mmol Fmoc-Lys(4-甲基三苯甲基)放入筒中。藉由如上文所述，將1 mmol乙酸放入筒中且偶合，將N端乙醯基併入。藉由使95:4:1 DCM:TIS:TFA(v/v/v)溶液經15分鐘流經樹脂，接著用二甲基甲醯胺流淬滅來選擇性移除4-甲基三苯甲基。使單一異構體6-羧基螢光素-NHS與離胺酸側鏈在含1% DIEA之DMF溶液中反應，且藉由茚三酮測試確

定反應完成。自樹脂裂解肽，且藉由用 80:5:5:5:2.5:2.5 TFA/水/苯酚/硫代苯甲醚/三異丙基矽烷/3,6-二氧雜-1,8-辛二硫醇(v/v/v/v/v/v)處理來脫除側鏈之保護基；且藉由用乙醚使粗肽沈澱來回收粗肽。藉由逆相高效液相層析來純化粗肽，且藉由分析型逆相高效液相層析及基質輔助雷射脫附質譜分析來確定其純度及身分($m/z=2137.1 ((M+H)^+)$)。

時差式螢光共振能量轉移(*TR-FRET*)分析

使用時差式螢光共振能量轉移(*TR-FRET*)結合分析量測本發明化合物與F-Bak對Bcl-2家族蛋白(Bcl-xL)結合位點之競爭：

以 50 μ m開始，在DMSO中連續稀釋測試化合物(2x起始濃度；10% DMSO)且10 μ L轉移至384孔盤中。接著10 μ L蛋白質/探針/抗體混合物以表1中列出之最終濃度添加至各孔中。

表 1

蛋白質	探針	蛋白質 (nM)	探針 (nM)	抗體	抗體 (nM)
GST-Bcl-xL	F-Bak (GQVGRQLAIIGDK(6-FAM)INR-醯胺)	1	100	Tb-抗-GST	1

接著樣品在震盪器上混合1分鐘，接著在室溫下再培育2小時。對於每一分析盤，皆分別包括探針/抗體及蛋白質/抗體/探針混合物作為陰性及陽性對照。在Envision (Perkin Elmer)上，使用340/35 nm激發濾光器及520/525(F-Bak)及495/510 nm(Tb標記之抗-his抗體)激發濾光器量測螢光。使用王氏等式確定電離常數(K_i)(Wang, Z.X. *An exact*



mathematical expression for describing competitive binding of two different ligands to a protein molecule. FEBS Lett. 1995 360:111-114)。TR-FRET分析可在不同濃度人類血清(HS)或胎牛血清(FBS)存在下執行。下表2中提供表2中所闡述之代表性式(I)化合物之TR-FRET分析結果(K_i ，(奈莫耳))。

為進行比較，藉由在TR-FRET分析中用自製之其他GST標記之蛋白質(例如GST-Bcl-2)取代GST-Bcl-xL，來實現使用TR-FRET結合分析量測式(I)化合物對其他Bcl-2家族蛋白結合位點(例如Bcl-2)之競爭。

在一個實施例中，相較於諸如Bcl-2之Bcl-2家族蛋白，式(I)化合物選擇性地抑制Bcl-2家族蛋白Bcl-xL。對於比較，來自使用TR-FRET結合分析量測某些式(I)化合物(亦即表3中之實例3、23、45、52及59)與F-Bak競爭Bcl-2結合位點的數據(K_i ，微莫耳)分別為0.007、0.016、0.010、0.104及0.007。

FL5.12細胞分析

式(I)化合物之功效亦可在基於細胞之殺死分析中使用多種細胞株及小鼠腫瘤模型測定。舉例而言，其對細胞活力之活性可在一組培養之致瘤及非致瘤細胞株以及初級小鼠或人類細胞群體上評估。在一組例示性條件下，經Bcl-xL轉染之小鼠FL5.12細胞在標準條件下在具有2 mM麩醯胺酸、1% 100 mM丙酮酸鈉、2% 1 M HEPES、4 μ L/L β -巰基乙醇、1%青黴素-鏈黴素、10% FBS及10% WEHI-3B條

件培養基(對於IL-3)之RPMI中培養。為分析化合物活性，將細胞交換至IL-3耗盡之剝奪培養基中2天，除缺乏FBS及WEHI-3B條件培養基外，該培養基與生長培養基皆相同。接著細胞交換至3% FBS分析培養基(具有2 mM麩醯胺酸、1% 100 mM丙酮酸鈉、2% 1 M HEPES、4 μ L/L β -巰基乙醇、1%青黴素-鏈黴素、3% FBS之RPMI)中。添加連續稀釋之化合物，且細胞培養24小時。添加連續稀釋之化合物，且細胞培養24小時。使用CellTiter-Glo分析(Promega Corp., Madison, WI)，根據製造商之說明書分析細胞活力。個別測定為重複值之結果。下表2中提供代表性實例之細胞活力分析結果(EC_{50} ，奈莫耳)。

表2.活體外數據

實例	TR-FRET結合 Bcl-xL K_i (nM)	FL5.12 Bcl- xL, -IL3, EC_{50} (nM)	實例	TR-FRET結合 Bcl-xL K_i (nM)	FL5.12 Bcl- xL, -IL3, EC_{50} (nM)
1	<0.1	39	43	0.2	9
2	<0.1	<1	44	<0.1	0.3
3	<0.1	<1	45	<0.1	0.9
4	0.5	918	46	<0.1	1
5	<0.1	2	47	0.2	54
6	<0.1	146	48	0.2	8
7	<0.1	37	49	<0.1	5
8	<0.1	147	50	9	>1000
9	0.2	3	51	0.3	164
10	<0.1	29	52	0.2	3
11	<0.1	11	53	<0.1	4
12	<0.1	24	54	2	>1000
13	<0.1	71	55	0.4	47
14	0.2	<1	56	<0.1	17
15	<0.1	110	57	<0.1	12
16	<0.1	<1	58	<0.1	0.3
17	<0.1	1	59	<0.1	0.3
18	<0.1	1	60	<0.1	55
19	0.1	3	61	<0.1	10
20	4	>1000	62	<0.1	0.8
21	0.6	343	63	<0.1	3

22	1	>1000	64	<0.1	26
23	<0.1	<1	65	<0.1	1
24	<0.1	<1	66	<0.1	26
25	0.8	>1000	67	<0.1	9
26	n.d.	243	68	<0.1	22
27	0.1	214	69	0.6	449
28	0.5	22	70	<0.1	72
29	<0.1	3	71	<0.1	1
30	<0.1	49	72	<0.1	0.2
31	<0.1	5	73	<0.1	n.d.
32	<0.1	1	74	<0.1	7
33	0.1	>1000	75	<0.1	3
34	0.4	150	76	<0.1	71
35	<0.1	1	77	<0.1	4
36	0.3	0.8	78	<0.1	3
37	<0.1	3	79	<0.1	0.9
38	<0.1	0.1	80	<0.1	1
39	12	0.6	81	<0.1	n.d.
40	0.1	47	82	<0.1	n.d.
41	<0.1	0.4	83	<0.1	n.d.
42	0.3	0.5	84	0.9	>1000
43	0.2	9	85	<0.1	111
44	<0.1	0.3			

n.d.=未獲得數據

*Molt-4*細胞分析

Molt-4(ATCC, Manassas, VA)人類急性淋巴母細胞性白血病細胞以每孔50,000個細胞於100 μ L總體積之補充有10%人類血清的組織培養基(Invitrogen, Carlsbad, CA)中塗鋪於96孔組織培養盤中且經3倍連續稀釋之5 μ m至0.020 μ M之相關化合物處理。每一濃度一式兩份測試，至少各別3次。使用CellTiter 96® Aqueous非放射性細胞增殖MTS分析，根據製造商之建議(Promega Corp., Madison, WI)，確定48小時化合物處理後活細胞數目。某些式(I)化合物(亦即表2中之實例1、3、10、18、23、28、45、52、59及72)的*Molt-4*細胞活力結果(亦即EC₅₀，微莫耳)分別為0.201、0.006、0.487、0.024、0.016、0.526、0.004、

0.029、0.024及0.035。

單次劑量藥物動力學

在史泊格多利大鼠(Charles River)中，在藉由管飼法投與5 mg/kg口服劑量(n=3)(PEG-400中10% DMSO)或5 mg/kg靜脈內快速給藥(n=3)(PEG-400中10% DMSO)後，評估所選擇化合物之單次劑量藥物動力學。化合物與內標彼此分離，且在50 mm×3 mm Keystone Betasil CN 5 μm管柱上用乙腈/0.1%三氟乙酸流動相(50:50，以體積計)以0.7 mL/min之流速共同提取污染物。在具有熱噴霧器界面之Sciex API3000生物分子質量分析儀上執行分析。使用Sciex MacQuan軟體確定化合物及內標峰面積。每一樣品之血漿藥物濃度藉由對外加血漿標準之峰面積比(母體/內標)對比濃度進行最小平方線性回歸分析(未加權)來計算。使用WinNonlin.3，對血漿濃度數據進行多指數曲線擬合。針對血漿濃度-時間型態，使用線性梯形法則，計算血漿濃度下面積-時間曲線。

在藥理學中，生物可用性(BA)為吸收子類且用以描述達到體循環之未改變藥物的投與劑量的分數(其為藥物之主要藥物動力學性質之一)。根據定義，當藥物靜脈內投與時，其生物可用性為100%(Griffin, J.P. The Textbook of Pharmaceutical Medicine(第6版)。New Jersey: BMJ Books)。然而，當藥物經由其他途徑(諸如經口)投與時，其生物可用性一般降低(由於不完全吸收及首次代謝)且可能隨患者而不同。生物可用性為藥物動力學中之基本工具

之一，因為當計算非靜脈投藥途徑之劑量時必須考慮生物可用性。一種計算藥物或藥劑之生物可用性的方式為將經口給藥後之血漿濃度除以靜脈內給藥後之濃度。下表3中提供代表性本發明化合物在史泊格-多利大鼠中之口服生物可用性(由% F表示)。

在藥物發現背景下，一般公認林品斯基之「五規則」預測當滿足兩個或超過兩個以下度量標準時藥物可能經口吸收差或滲透差：i)存在超過5個氫鍵供體；ii)分子量大於500；iii)存在超過10個氫鍵接受體(表示為氮與氧原子之和)或iv)計算之Log P(cLogP)大於5(Lipinski等人，Adv. Drug Del. Rev. 2001, 3-26)。實際上，高分子量(>500)與高cLogP(>5)之組合最佳地預測吸收或滲透差。關於分子量(>500)及cLogP(>5)，本發明之化合物一般超過所建議之範圍。因此，如表3中所展示，顯然式(I)化合物在大鼠中具有可接受之口服生物可用性(如% F>10所定義，參見Martin J. Med. Chem. 2005, 48, 3164)。

表3. 大鼠經口給藥之藥物動力學數據

實例	分子量g/mol	cLogP	F (%), 劑量
3	658.8	9.0	13, 5 mpk
7	674.8	6.4	21, 5 mpk
13	646.8	5.9	10, 5 mpk
16	688.8	6.6	20, 5 mpk
17	735.9	8.3	13, 5 mpk
18	762.0	8.7	31, 5 mpk
21	684.9	10.9	37, 5 mpk
23	682.3	9.5	17, 5 mpk
24	659.8	8.4	29, 5 mpk
42	679.2	9.5	15, 1 mpk
43	672.9	9.8	20, 1 mpk
45	732.9	6.7	45, 1 mpk

46	692.9	8.5	58, 1 mpk
49	641.8	8.3	15, 1 mpk
57	659.8	8.8	21, 1 mpk
58	712.9	7.3	14, 1 mpk
59	680.8	6.4	31, 1 mpk

表2中之數據及所引用之Molt-4數據顯示在細胞背景下本發明之化合物在功能上抑制抗細胞凋亡Bcl-xL蛋白之效用。化合物殺死過度表現Bcl-xL之FL5.12細胞或依賴於Bcl-xL之人類腫瘤細胞株(諸如Molt-4細胞)的能力為化合物能夠抑制抗細胞凋亡Bcl-xL蛋白功能之直接量度。本發明之化合物非常有效地殺死過度表現Bcl-xL之FL5.12細胞或依賴於Bcl-xL之人類腫瘤細胞株(Molt-4細胞)，如低EC₅₀值所證明。另外，如表3中所說明，本發明之化合物在臨床前齧齒動物研究中具有良好的口服生物可用性，因此在臨床背景下可用作口服治療劑。

在多種癌症及免疫系統病症中Bcl-xL蛋白之過度表現與抗化學療法、臨床結果、疾病進展、總體預後或其組合相互關聯。癌症包括(但不限於)血液科及實體腫瘤類型，諸如聽神經瘤、急性白血病、急性淋巴母細胞性白血病、急性骨髓性白血病(單核細胞性、骨髓母細胞性、腺癌、血管肉瘤、星形細胞瘤、骨髓單核細胞性及前髓細胞性)、急性T細胞白血病、基底細胞癌、膽管癌、膀胱癌、腦癌、乳癌(包括雌激素受體陽性乳癌)、支氣管癌、伯基特氏淋巴瘤(Burkitt's lymphoma)、子宮頸癌、軟骨肉瘤、脊索瘤、絨膜癌、慢性白血病、慢性淋巴細胞性白血病、慢性髓細胞性(粒細胞性)白血病、慢性骨髓性白血病、結腸

癌、結腸直腸癌、顱咽管瘤、囊腺癌、增殖異常改變(發育不良及化生)、胚胎癌、子宮內膜癌、內皮肉瘤、室管膜瘤、上皮癌、紅白血病、食道癌、雌激素受體陽性乳癌、原發性血小板增多症、尤文氏腫瘤(Ewing's tumor)、纖維肉瘤、胃癌、生殖細胞睪丸癌、妊娠滋養細胞疾病、神經膠母細胞瘤、頭頸癌、重鏈病、血管母細胞瘤、肝癌、肝細胞癌、激素不敏感性前列腺癌、平滑肌肉瘤、脂肪肉瘤、肺癌(包括小細胞肺癌及非小細胞肺癌)、淋巴管內皮細胞肉瘤、淋巴管肉瘤、淋巴母細胞性白血病、淋巴瘤(包括彌漫性大B細胞淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma)及非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma)之淋巴瘤)、膀胱、乳房、結腸、肺、卵巢、胰臟、前列腺、皮膚及子宮之惡性疾病及過度增生病症、T細胞或B細胞源性淋巴惡性疾病、白血病、髓性癌、神經管胚細胞瘤、黑色素瘤、腦膜瘤、間皮瘤、多發性骨髓瘤、骨髓性白血病、骨髓瘤、黏液肉瘤、神經母細胞瘤、少枝膠質瘤、口腔癌、骨原性肉瘤、卵巢癌、胰臟癌、乳頭狀腺癌、乳頭狀癌、周邊T細胞淋巴瘤、松果腺瘤、真性紅細胞增多症、前列腺癌(包括激素不敏感性(難治性)前列腺癌)、直腸癌、腎細胞癌、視網膜母細胞瘤、橫紋肌肉瘤、肉瘤、皮脂腺癌、精原細胞瘤、皮膚癌、小細胞肺癌、實體腫瘤(癌瘤及肉瘤)、胃癌、鱗狀細胞癌、滑膜瘤、汗腺癌、睪丸癌(包括生殖細胞睪丸癌)、甲狀腺癌、瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症(Waldenström's

macroglobulinemia)、睪丸腫瘤、子宮癌、威爾姆斯氏腫瘤(Wilms' tumor)及其類似癌症。

亦預期具有式(I)之化合物可抑制源自包括以下之兒科癌症或贅瘤的表現Bcl-xL蛋白之細胞的生長：胚胎性橫紋肌肉瘤、兒科急性淋巴母細胞性白血病、兒科急性骨髓性白血病、兒科腺泡狀橫紋肌肉瘤、兒科多形性室管膜瘤、兒科多形性大細胞淋巴瘤、兒科多形性神經管胚細胞瘤、兒科中樞神經系統非典型畸胎樣/橫紋肌樣腫瘤、兒科雙表型急性白血病、兒科伯基特氏淋巴瘤、尤文氏腫瘤家族(Ewing's family of tumor)之兒科癌症(諸如原始神經外胚層瘤)、兒科彌漫性多形性威爾姆斯氏腫瘤、兒科預後良好組織型威爾姆斯氏腫瘤、兒科神經膠母細胞瘤、兒科神經管胚細胞瘤、兒科神經母細胞瘤、兒科之由神經母細胞瘤引發之髓細胞組織增生、兒科前B細胞癌(諸如白血病)、兒科骨肉瘤、兒科橫紋肌樣腎腫瘤、兒科橫紋肌肉瘤及兒科T細胞癌症(諸如淋巴瘤)及皮膚癌及其類似癌症。

自體免疫病症包括後天免疫缺乏疾病症候群(AIDS)、自體免疫淋巴增生症候群、溶血性貧血、發炎疾病及血小板減少症、與器官移植相關之急性或慢性免疫疾病、艾迪森氏病(Addison's disease)、過敏疾病、禿髮、斑禿、動脈粥樣化疾病/動脈硬化、動脈粥樣硬化、關節炎(包括骨關節炎、青少年慢性關節炎、敗血性關節炎、萊姆關節炎(Lyme arthritis)、牛皮癬性關節炎及反應性關節炎)、自體免疫大皰性疾病、無 β 脂蛋白血症、後天免疫缺乏相關疾

病、與器官移植相關之急性免疫疾病、後天手足發紺、急性及慢性寄生或感染過程、急性胰臟炎、急性腎衰竭、急性風濕熱、急性橫貫性脊髓炎、腺癌、心房異位搏動、成人(急性)呼吸窘迫症候群、AIDS癡呆症候群、酒精性肝硬化、酒精誘發性肝損傷、酒精誘發性肝炎、過敏性結膜炎、過敏性接觸性皮炎、過敏性鼻炎、過敏及哮喘、同種異體移植排斥反應、 α -1-抗胰蛋白酶缺乏症、阿茲海默氏症、肌萎縮性側索硬化、貧血、心絞痛、僵直性脊椎炎相關性肺病、前角細胞退化、抗體介導之細胞毒性、抗磷脂症候群、抗受體過敏反應、主動脈瘤及周邊動脈瘤、主動脈剝離、動脈性高血壓、動脈硬化、動靜脈瘤、關節病、無力、哮喘、運動失調、異位性過敏症、心房纖維性顫動(持續性或陣發性)、心房撲動、房室傳導阻滯、萎縮性自體免疫甲狀腺功能低下、自體免疫溶血性貧血、自體免疫肝炎、1型自體免疫肝炎(經典自體免疫或類狼瘡性肝炎)、自體免疫介導之低血糖症、自體免疫嗜中性白血球減少症、自體免疫血小板減少症、自體免疫甲狀腺病、B細胞淋巴瘤、骨移植排斥反應、骨髓移植(BMT)排斥反應、阻塞性細支氣管炎、束支傳導阻滯(bundle branch block)、燒傷、惡病質、心律不整、心臟頓抑症候群(cardiac stun syndrome)、心臟腫瘤、心肌病、心肺繞通發炎反應(cardiopulmonary bypass inflammation response)、軟骨移植排斥反應、小腦皮質退化、小腦病症、紊亂性或多灶性房性心動過速、化學療法相關病症、披衣菌病

(chlamydia)、膽汁淤積、慢性酒精中毒、慢性活動性肝炎、慢性疲勞症候群、與器官移植相關之慢性免疫疾病、慢性嗜伊紅血球肺炎、慢性發炎性病變、慢性黏膜與皮膚性念珠菌病、慢性阻塞性肺病(COPD)、慢性水楊酸鹽中毒、一般變異型免疫缺乏症(一般變異型低丙種球蛋白血症)、結膜炎、結締組織病相關性間質性肺病、接觸性皮炎、庫姆氏陽性溶血性貧血(Coombs positive haemolytic anaemia)、肺原性心臟病(cor pulmonale)、庫賈氏症(Creutzfeldt-Jakob disease)、隱性自體免疫肝炎、隱性纖維性肺泡炎、培養陰性敗血症、囊腫纖維化、細胞激素療法相關病症、克羅恩氏病(Crohn's disease)、拳擊員癡呆(dementia pugilistica)、髓鞘脫失病、出血性登革熱(dengue hemorrhagic fever)、皮炎、硬皮病、皮膚病狀、皮膚炎/多發性肌炎相關性肺病、多尿症、糖尿病性動脈硬化疾病、糖尿病、泛發性路易體疾病(Diffuse Lewy body disease)、擴張型心肌病、擴張型充血性心肌病、盤狀紅斑狼瘡、基底神經節病症、散播性血管內凝血、中年唐氏症候群(Down's Syndrome in middle age)、藥物誘發性間質性肺病、藥物誘發性肝炎、由阻斷CNS多巴胺受體之藥物誘發之藥物誘發性運動障礙、藥物過敏、濕疹、腦脊髓炎、心內膜炎、內分泌病、腸病性滑膜炎、會厭炎、愛潑斯坦-巴爾病毒感染(Epstein-Barr virus infection)、肢端紅痛症、錐體外及小腦病症、家族性噬血淋巴組織細胞瘤病、胎兒胸腺植入物排斥反應、弗里德賴希氏運動失調

(Friedreich's ataxia)、功能性周邊動脈病症、女性不孕症、纖維化、纖維變性肺病、真菌性敗血症、氣性壞疽、胃潰瘍、巨細胞性動脈炎、腎小球腎炎、絲球體腎炎、古德帕斯徹氏症候群(Goodpasture's syndrome)、甲狀腺腫性自體免疫甲狀腺功能低下(橋本氏病(Hashimoto's disease))、痛風性關節炎、任何器官或組織之移植排斥反應、移植物抗宿主疾病、革蘭氏陰性敗血症(gram negative sepsis)、革蘭氏陽性敗血症(gram positive sepsis)、由細胞內生物體所致之肉芽腫、B群鏈球菌(group B streptococci, GBS)感染、格雷氏病(Grave's disease)、含鐵血黃素沉著症相關性肺病、毛細胞白血病、毛細胞白血病、哈洛弗登-史巴茲氏蒼白球色素退化症(Hallerrorden-Spatz disease)、橋本氏甲狀腺炎(Hashimoto's thyroiditis)、枯草熱、心臟移植排斥反應、血色病、造血性惡性病(白血病及淋巴瘤)、溶血性貧血、溶血性尿毒症症候群/血栓性血小板減少性紫癜、出血、亨諾-絲奇恩賴紫癜(Henoch-Schoenlein purpura)、A型肝炎、B型肝炎、C型肝炎、HIV感染/HIV神經病、霍奇金氏病、副甲狀腺功能低下、亨廷頓氏舞蹈病(Huntington's chorea)、過動性運動障礙、過敏反應、過敏性肺炎、甲狀腺機能亢進症、運動功能減退性運動障礙、下丘腦-垂體-腎上腺軸評價、特發性艾迪森氏病、特發性白血球減少症、特發性肺纖維化、特發性血小板減少症、特異體質性肝病、嬰兒脊髓肌肉萎縮、傳染病、主動脈炎症、發炎性腸病、胰島素依賴

型糖尿病、間質性肺炎、虹膜睫狀體炎/葡萄膜炎/視神經
 炎、局部缺血-再灌注損傷、局部缺血性中風、青少年惡
 性貧血、青年類風濕性關節炎、青少年脊髓肌肉萎縮、卡
 波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、川崎氏病(Kawasaki's
 disease)、腎移植排斥反應、退伍軍人桿菌(legionella)、
 利什曼體病(leishmaniasis)、麻風、皮質脊髓系統病變、
 線性IgA疾病、脂肪水腫、肝移植排斥反應、萊姆病、淋
 巴水腫、淋巴細胞浸潤性肺病、瘧疾、特發性或NOS型男
 性不孕症、惡性組織細胞增多症、惡性黑色素瘤、腦膜
 炎、腦膜炎球菌血症、腎顯微性血管炎、偏頭痛、粒線體
 多系統病症、混合結締組織病、混合結締組織病相關性肺
 病、單株 γ 球蛋白病、多發性骨髓瘤、多系統退化(曼切、
 代哲因-托馬斯、史德爾格及馬查多-約瑟夫病(Mencel
 Dejerine-Thomas Shi-Drager and Machado-Joseph))、肌痛
 腦炎/皇家自由病(Royal Free Disease)、重症肌無力、腎顯
 微性血管炎、鳥胞內分枝桿菌(mycobacterium avium
 intracellulare)、結核分枝桿菌(mycobacterium tuberculosis)、
 骨髓發育不良症候群、心肌梗塞、心肌缺血病症、鼻咽
 癌、新生兒慢性肺病、腎炎、腎病、腎病症候群、神經退
 化性疾病、I型神經原性肌肉萎縮、中性白血球減少性發
 熱、非酒精性脂肪肝炎、腹主動脈及其分支閉塞、閉塞性動
 脈病症、器官移植排斥反應、睪丸炎/副睪炎、睪丸炎/輸
 精管重新接合術、內臟增大、骨關節病、骨質疏鬆症、卵
 巢功能衰竭、胰臟移植排斥反應、寄生蟲病、副甲狀腺移

植排斥反應、帕金森氏症(Parkinson's disease)、骨盆發炎性疾病、尋常天疱瘡、落葉狀天疱瘡、類天疱瘡、常年性鼻炎、心包病、周邊動脈粥樣硬化疾病、周邊血管病症、腹膜炎、惡性貧血、晶狀體原性葡萄膜炎、卡氏肺囊蟲肺炎(pneumocystis carinii pneumonia)、肺炎、POEMS症候群(多發性神經病、內臟增大、內分泌病、單株 γ 球蛋白病及皮膚變化症候群)、灌注後症候群、抽吸後症候群(post pump syndrome)、MI心切開術後症候群、感染後間質性肺病、卵巢早衰、原發性膽汁性肝硬化、原發性硬化性肝炎、原發性黏液水腫、原發性肺高血壓、原發性硬化性膽管炎、原發性血管炎、進行性核上麻痺、牛皮癬、1型牛皮癬、2型牛皮癬、牛皮癬性關節病、因結締組織疾病繼發之肺高血壓、結節性多動脈炎之肺部表現、發炎後間質性肺病、放射性纖維化、放射療法、雷諾氏現象及疾病(Raynaud's phenomenon and disease)、雷諾氏疾病、雷夫蘇姆氏病(Refsum's disease)、規則窄QRS心跳過速、萊特爾氏病(Reiter's disease)、NOS型腎病、腎血管性高血壓、再灌注損傷、限制性心肌病、類風濕性關節炎相關性間質性肺病、類風濕性脊椎炎、類肉瘤病、施密特氏症候群(Schmidt's syndrome)、硬皮病、老年性舞蹈病、路易體型老年性癡呆、敗血症症候群、敗血性休克、血清反應陰性之關節病、休克、鐮狀細胞貧血、休格連氏病相關性肺病(Sjögren's disease associated lung disease)、休格連氏症候群(Sjögren's syndrome)、皮膚同種異體移植排斥反應、皮

膚變化症候群、小腸移植排斥反應、精子自體免疫症、多發性硬化症(所有亞型)、脊髓性運動失調、脊髓小腦退化、脊椎關節病、偶發性I型多腺體分泌不足症、偶發性II型多腺體分泌不足症、斯蒂爾氏病(Still's disease)、鏈球菌性肌炎、中風、小腦結構病變、亞急性硬化性全腦炎、交感性眼炎、暈厥、心血管系統梅毒、全身性過敏反應、全身性發炎性反應症候群、全身性發作青少年類風濕性關節炎、全身性紅斑狼瘡、全身性紅斑狼瘡相關性肺病、全身性硬化、全身性硬化相關性間質性肺病、T細胞或FAB ALL、高安氏病(Takayasu's disease)/動脈炎、毛細血管擴張、Th2型及Th1型介導之疾病、血栓閉塞性脈管炎、血小板減少症、甲狀腺炎、毒性、中毒性休克症候群、移植、創傷/出血、2型自體免疫肝炎(抗LKM抗體肝炎)、伴有黑棘皮病之B型胰島素抗性、III型過敏反應、IV型過敏、潰瘍性結腸性關節病、潰瘍性結腸炎、不穩定型心絞痛、尿毒症、尿路敗血症、蕁麻疹、葡萄膜炎、心臟瓣膜疾病、靜脈曲張、血管炎、血管炎彌漫性肺病、靜脈疾病、靜脈栓塞、心室纖維性顫動、白斑病、急性肝病、病毒及真菌感染、病毒性腦炎/無菌性腦膜炎、病毒相關性噬血細胞症候群、韋格納氏肉芽腫病(Wegener's granulomatosis)、韋尼克-科爾薩科夫症候群(Wernicke-Korsakoff syndrome)、威爾遜氏病(Wilson's disease)、任何器官或組織之異種移植排斥反應、耶氏桿菌(yersinia)及沙門氏菌(salmonella)相關性關節病及其類似疾病。

流程及實驗

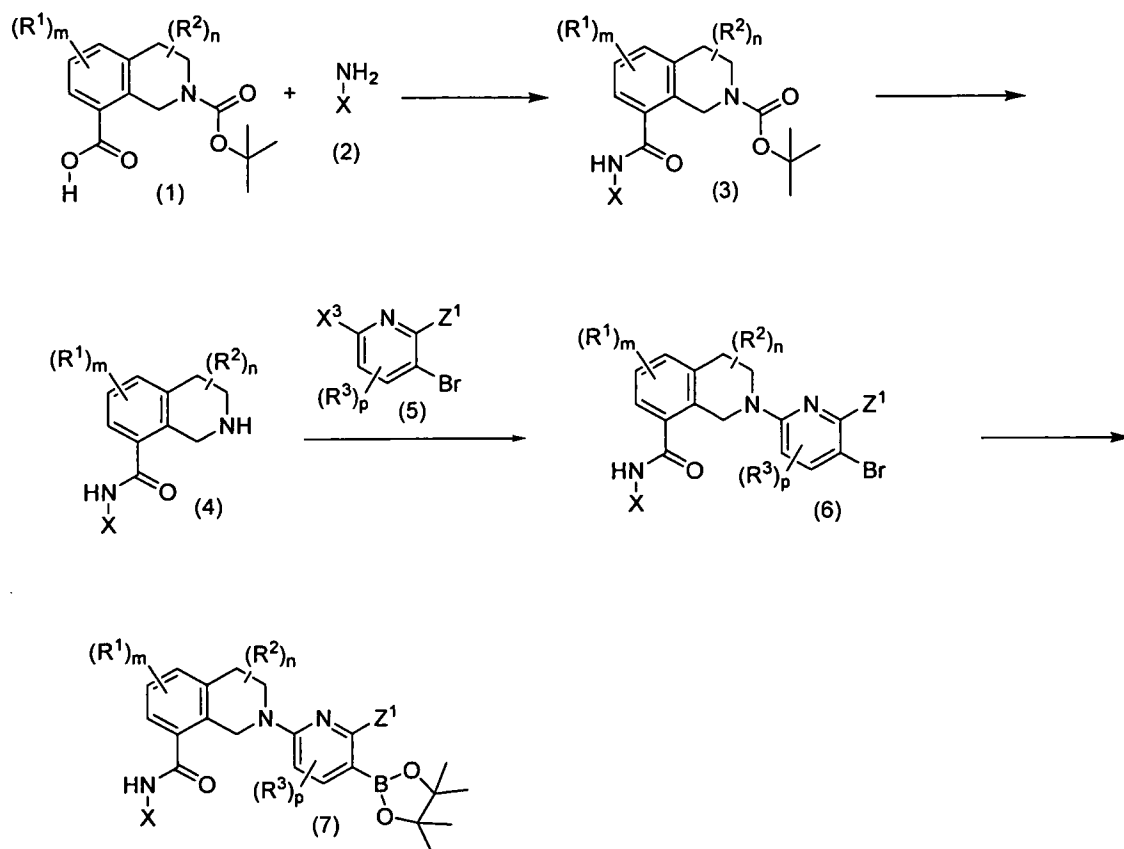
以下縮寫具有所指示之含義。ADDP意謂1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶；AD-混合物-β意謂(DHQD)₂PHAL、K₃Fe(CN)₆、K₂CO₃及K₂SO₄之混合物；9-BBN意謂9-硼雜雙環(3.3.1)壬烷；Boc意謂第三丁氧基羰基；(DHQD)₂PHAL意謂氫化奎尼丁1,4-酞嗪二基二乙基醚；DBU意謂1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯；DIBAL意謂氫化二異丁基鋁；DIEA意謂二異丙基乙胺；DMAP意謂N,N-二甲基胺基吡啶；DMF意謂N,N-二甲基甲酰胺；dmpe意謂1,2-雙(二甲基膦基)乙烷；DMSO意謂二甲亞砜；dppb意謂1,4-雙(二苯基膦基)-丁烷；dppe意謂1,2-雙(二苯基膦基)乙烷；dppf意謂1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵；dppm意謂1,1-雙(二苯基膦基)甲烷；EDAC·HCl意謂1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽；Fmoc意謂芴基甲氧基羰基；HATU意謂六氟磷酸O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N',N'',N'''-四甲基鎂；HMPA意謂六甲基磷酰胺；IPA意謂異丙醇；MP-BH₃意謂大孔甲基聚苯乙烯氰基硼氫化三乙鎂；TEA意謂三乙胺；TFA意謂三氟乙酸；THF意謂四氫呋喃；NCS意謂N-氯代丁二醯亞胺；NMM意謂N-甲基嗎啉；NMP意謂N-甲基吡咯啶；PPh₃意謂三苯基膦。

呈現以下流程以提供據信為本發明之程序及概念態樣之最適用及容易理解描述的內容。本發明之化合物可由合成化學方法製造，該等方法之實例展示於本文中。此意謂應瞭解，該等方法中之步驟的順序可變化，試劑、溶劑及反

應條件可替代彼等特定提及之試劑、溶劑及反應條件，且若必要，可將易受攻擊之部分加以保護及去保護。

流程

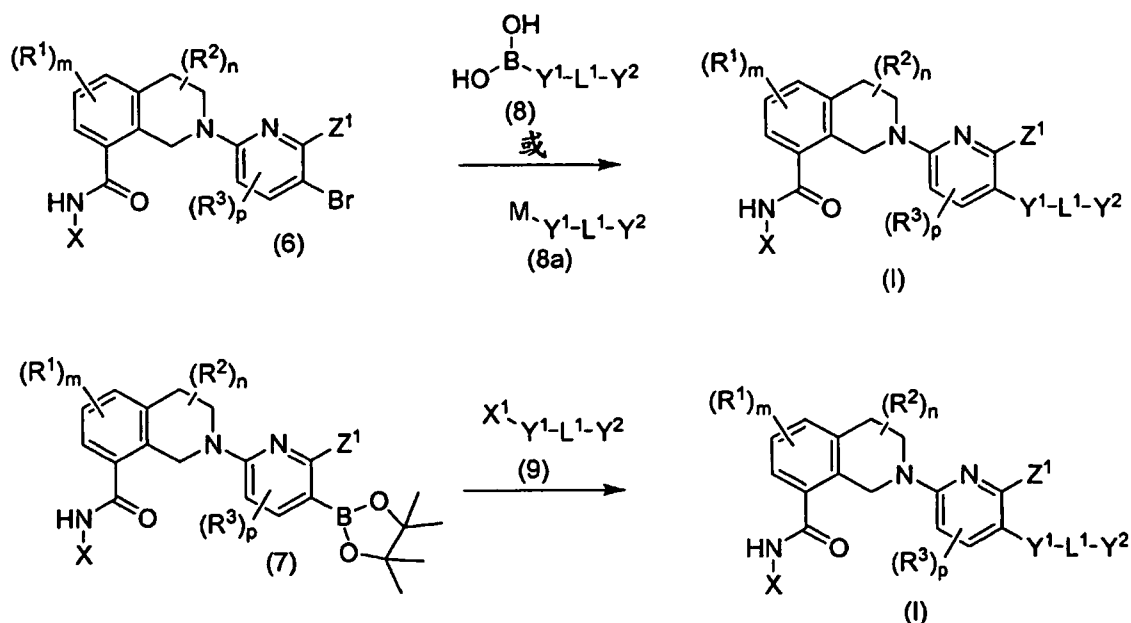
流程 1



如流程 1 中所示，式 (1) 化合物 (其中 R^1 、 R^2 、 n 及 m 如本文中描述) 可與式 (2) 化合物 (其中 X 如本文中描述) 在羧基活化劑 (諸如 (但不限於) N -(3-二甲基胺基丙基)- N' -乙基碳化二亞胺鹽酸鹽) 及催化劑 (諸如 (但不限於) 4-二甲基胺基吡啶) 存在下反應，得到式 (3) 化合物。反應通常在室溫下在溶劑 (諸如 (但不限於) 二氯甲烷) 中進行。式 (4) 化合物可藉由使式 (3) 化合物與酸 (諸如 (但不限於) 鹽酸) 在溶劑 (諸如 (但不限於) 1,4-二噁烷) 中反應來製備。式 (4) 化合物可與式

(5) 化合物 (其中 Z^1 、 R^3 及 p 如本文中描述且 X^3 為氯基或氟基) 在鹼 (諸如 (但不限於) 碳酸鈉) 存在下反應, 得到式 (6) 化合物。反應通常在高溫下在溶劑 (諸如 (但不限於) N,N -二甲基乙醯胺) 中進行。式 (7) 化合物可藉由使式 (6) 化合物與 4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉在四氫呋喃中在鹼 (諸如 (但不限於) 三乙胺) 及催化劑 (諸如 (但不限於) $[1,1'$ -雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈣(II)) 存在下反應來製備。反應通常在高溫下且在添加溶劑 (諸如 (但不限於) 乙腈) 下進行。另外, 反應可在微波反應器中進行。

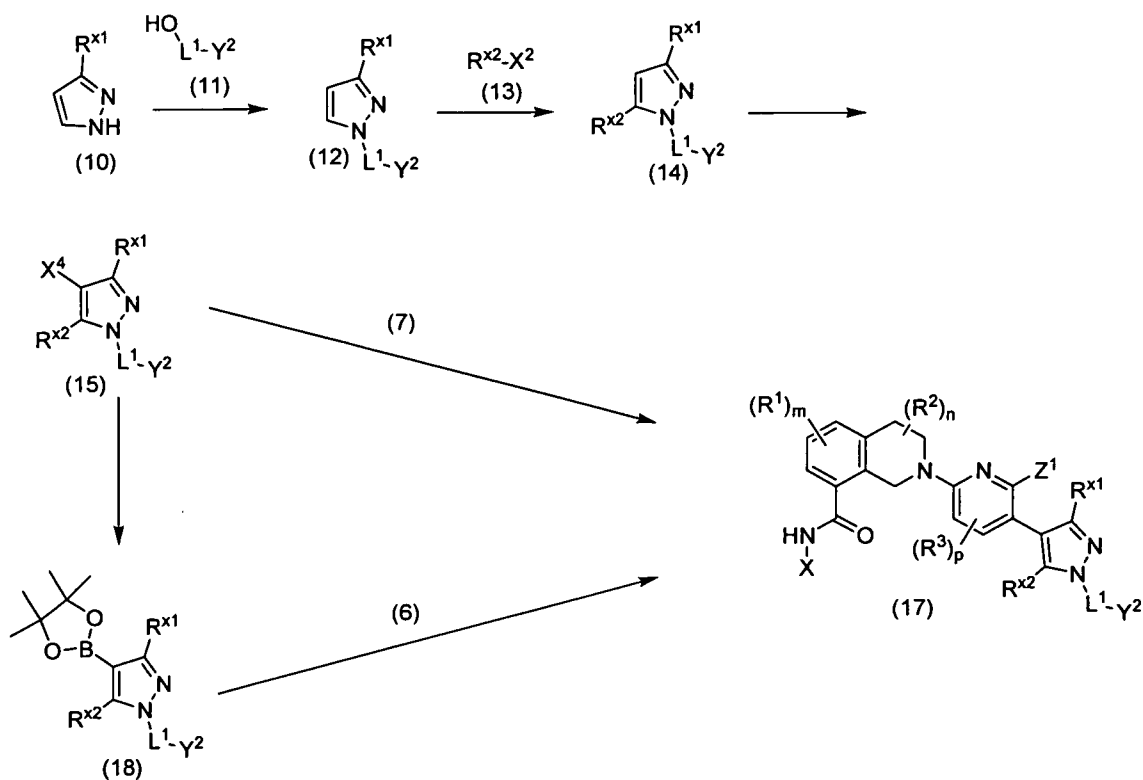
流程 2



如流程 1 中所描述製備後, 式 (6) 化合物可與式 (8) 之硼酸 (或硼酸酯相等物) 或式 (8a) 之有機錫或有機鋅鹵化物 (其中 Y^1 、 L^1 及 Y^2 如本文中描述且 M 為三丁基錫或鹵化鋅) 在熟習此項技術者已知且文獻中可容易獲得之鈴木 (Suzuki)、斯替雷 (Stille) 或根岸 (Negishi) 偶合條件下反應, 得到式 (I) 化

合物。或者，可如流程1中所描述自式(6)化合物製備之式(7)化合物可與式(9)化合物(其中 X^1 為三氟甲磺酸酯基或鹵基且 Y^1 、 L^1 及 Y^2 如本文中描述)在熟習此項技術者已知且文獻中可容易獲得之鈴木偶合條件下反應，得到式(I)化合物。

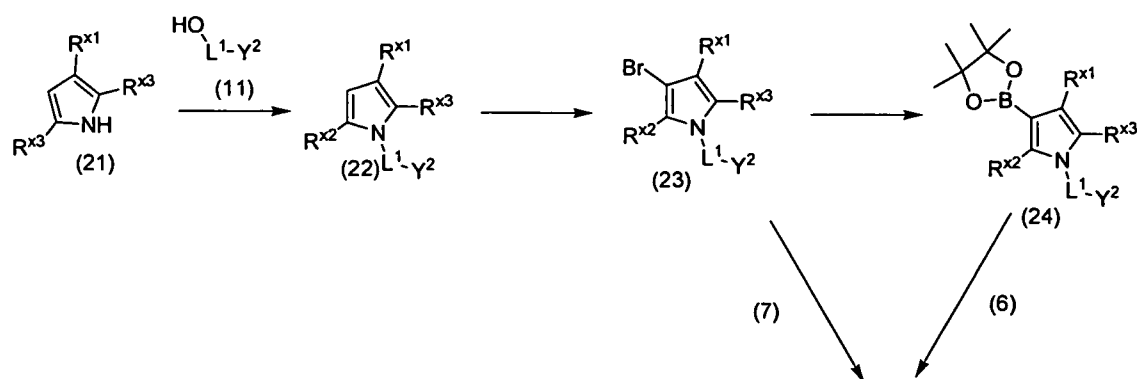
流程 3

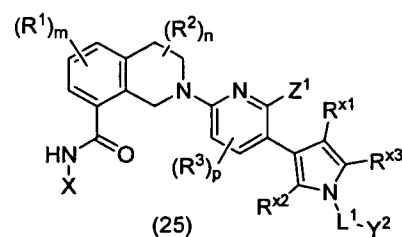


如流程3中所示，式(10)之吡唑(其中 R^{x1} 為氫或為 Y^1 上如本文中描述之取代基)可與式(11)之醇(其中 L^1 及 Y^2 如本文中描述)及氰基亞甲基三丁基磷烷反應，得到式(12)化合物。反應通常在周圍溫度下在溶劑(諸如(但不限於)甲苯)中進行。式(14)化合物可藉由添加式(13)化合物(其中 R^{x2} 為如本文中關於 Y^1 上之取代基所描述的適當取代基，且 X^2 為鹵基)至經含正丁基鋰之己烷處理的式(12)化合物之冷溶液

中來製備。反應通常在溶劑(諸如(但不限於)四氫呋喃)中進行。式(14)化合物可用N-溴代丁二醯亞胺或N-碘代丁二醯亞胺處理，得到其中X⁴為溴基或碘基之式(15)化合物。反應通常在溶劑(諸如N,N-二甲基甲醯胺)中進行。式(15)化合物可與式(7)化合物在熟習此項技術者已知且文獻中可容易獲得之鈴木偶合條件下反應，得到表示式(I)化合物之式(17)化合物。或者，式(15)化合物可與硼酸三異丙酯在含正丁基鋰之己烷存在下反應，接著與頻哪醇反應，得到式(18)化合物。添加通常在低溫下在溶劑(諸如(但不限於)四氫呋喃、甲苯或其混合物)中進行。或者，式(15)化合物可在鈀催化劑系統(諸如(但不限於)二氯化雙(乙腈)鈀及SPhos)存在下在溶劑(諸如(但不限於)1,4-二噁烷)中用4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉處理，得到式18化合物。反應通常在高溫下進行。式(18)化合物可與式(6)化合物在熟習此項技術者已知且文獻中可容易獲得之鈴木偶合條件下反應，得到表示式(I)化合物之式(17)化合物。

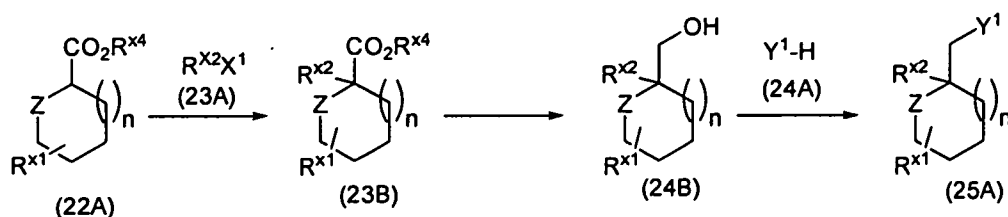
流程 4





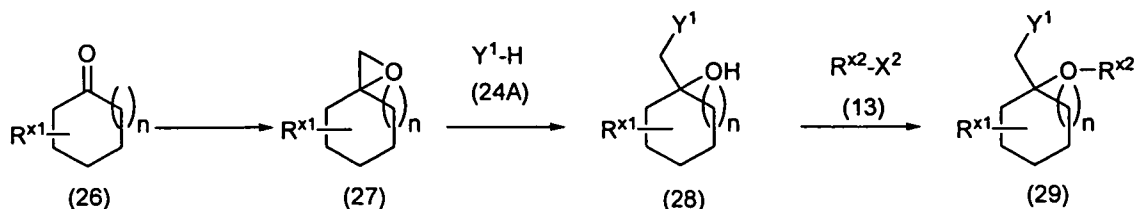
式(21)之吡咯(其中 R^{x1} 、 R^{x2} 及 R^{x3} 為氫或如本文中關於 Y^1 上之取代基所描述)可與式(11)之醇(其中 Y^2 及 L^1 如本文中描述)及氰基亞甲基三丁基磷烷反應，得到式(22)化合物。反應通常在周圍溫度下在溶劑(諸如(但不限於)甲苯)中進行。式(22)化合物可用N-溴代丁二醯亞胺處理，得到式(23)化合物。反應通常在溶劑(諸如N,N-二甲基甲醯胺)中進行。式(23)化合物可與硼酸三異丙酯在含正丁基鋰之己烷存在下反應，接著與頻哪醇反應，得到式(24)化合物。添加通常在低溫下在溶劑(諸如(但不限於)四氫呋喃、甲苯或其混合物)中進行。或者，式(23)化合物可在鈀催化劑系統(諸如(但不限於)二氯化雙(乙腈)鈀及SPhos)存在下在溶劑(諸如(但不限於)1,4-二噁烷)中用4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉處理，得到式(24)化合物。反應通常在高溫下進行。式(24)化合物可與式(6)化合物在熟習此項技術者已知且文獻中可容易獲得之鈴木偶合條件下反應，得到表示式(I)化合物之式(25)化合物。或者，式(23)化合物可與式(7)化合物在熟習此項技術者已知且文獻中可容易獲得之鈴木偶合條件下反應，得到表示式(I)化合物之式(25)化合物。

流程 5



式(22A)化合物(其中Z為O、經取代或未經取代之N或經取代或未經取代之C； R^{x1} 為氫或如本文中關於 Y^2 上之取代基所描述； R^{x4} 為烷基；且n為0、1或2)可添加至二異丙胺基鋰之冷溶液中，接著添加式(23A)化合物(其中 R^{x2} 為如本文中關於 Y^1 上之取代基所描述的適當取代基，且 X^1 為鹵基)，得到式(23B)化合物。反應通常在升溫至周圍溫度前在低溫下在溶劑(諸如(但不限於)四氫呋喃)中進行。式(23B)化合物可與 $LiAlH_4$ 反應，得到式(24B)化合物。反應通常在高溫下在溶劑(諸如(但不限於)乙醚)中進行。式(25A)化合物可藉由使式(24B)化合物與式(24A)化合物(其中 Y^1 如本文中描述)及氰基亞甲基三丁基磷烷反應來製備。反應通常在周圍溫度下在溶劑(諸如(但不限於)甲苯)中進行。式(25A)化合物可以類似於流程3中式(12)化合物及流程4中式(22)化合物之方式處理，得到式(I)化合物。

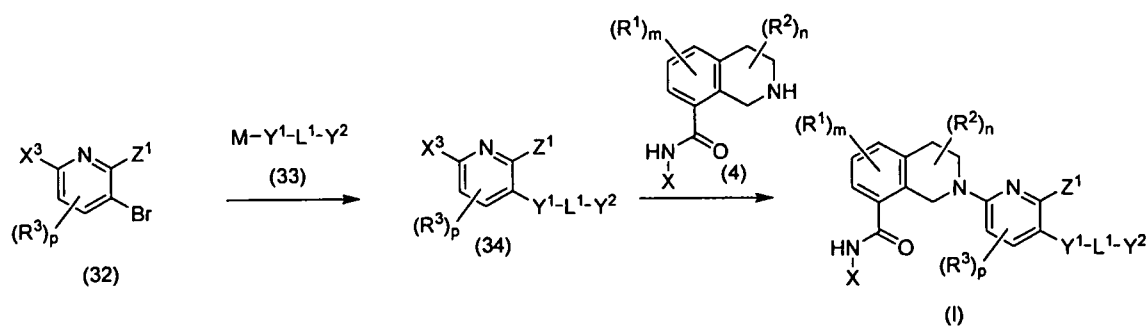
流程 6



如流程6中所示，式(27)化合物(其中 R^{x1} 為氫或如本文中

描述之 Y^1 上之取代基)可藉由使式(26)化合物與碘化三甲銻在第三丁醇鉀存在下反應來製備。反應通常在周圍溫度下在無水溶劑(諸如(但不限於)二甲亞碲)中進行。式(27)化合物可添加至式(24A)化合物與鹼(諸如(但不限於)碳酸銻)之混合物中，得到式(28)化合物。反應通常在高溫下在溶劑(諸如(但不限於) N,N-二甲基甲醯胺)中進行，且可在微波反應器中進行。式(28)化合物可用氫化鈉處理，接著添加式(13)化合物，得到式(29)化合物。反應通常在周圍溫度下在溶劑(諸如(但不限於)四氫呋喃)中進行，且可包含使用六甲基磷醯胺。式(29)化合物可以類似於流程3中式(12)化合物及流程4中式(22)化合物之方式處理，得到式(I)化合物。

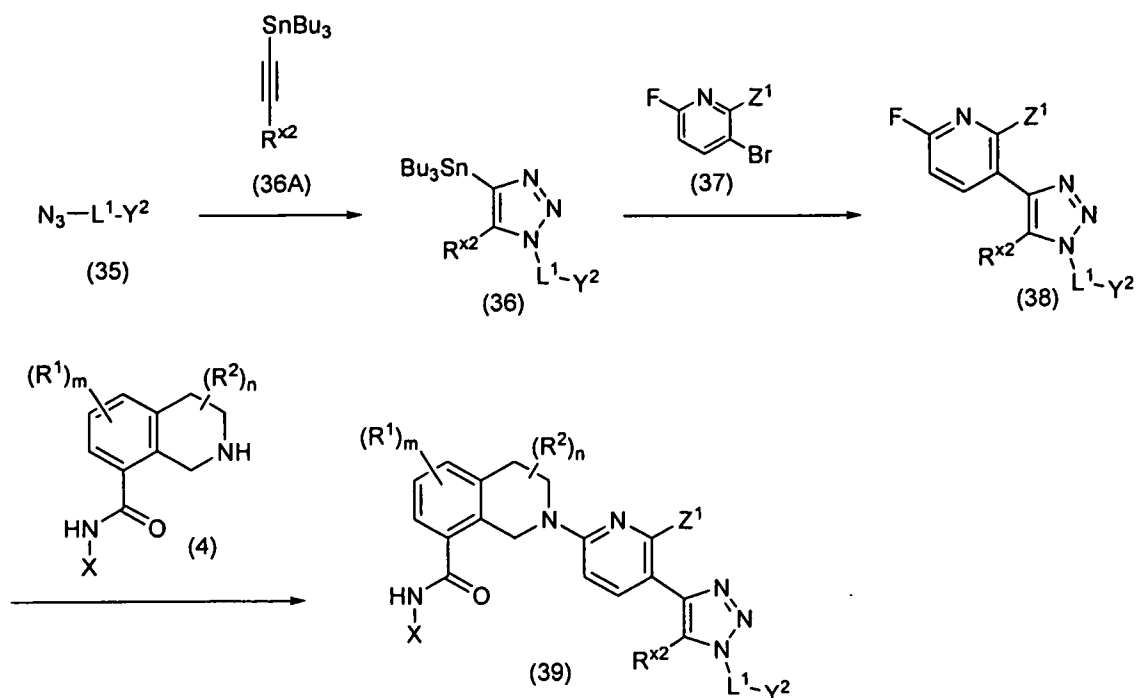
流程 7



式(33)化合物(其中M為連接於 Y^1 之酮酸、酮酸酯或三丁基錫，且 Y^1 、 L^1 及 Y^2 如本文中描述，且 X^3 為氯基或氟基)可與式(32)化合物(其中 Z^1 、 R^3 及p如本文中描述)在熟習此項技術者已知且文獻中可容易獲得之鈴木或斯替雷偶合條件下反應，得到式(34)化合物。式(34)化合物可與式(4)化合物在鹼(諸如(但不限於)碳酸銻)存在下反應，得到式(I)

化合物。反應通常在高溫下在溶劑(諸如(但不限於) N,N-二甲基乙醯胺)中進行。

流程 8



式(36)之三唑可藉由使式(35)之疊氮化物(其中 L^1 及 Y^2 如本文中描述)與式(36A)化合物(其中 R^{x2} 為烷基)在熟習此項技術者已知且文獻中可容易獲得之條件下製備。式(37)化合物(其中 Z^1 如本文中描述)可與式(36)化合物在熟習此項技術者已知且文獻中可容易獲得之斯替雷偶合條件下反應，得到式(38)化合物。式(4)化合物(其中 R^1 、 R^2 、 X 、 m 及 n 如本文中描述)可與式(38)化合物在鹼(諸如(但不限於)碳酸鉍)存在下反應，得到表示式(I)化合物之式(39)化合物。反應通常在高溫下在溶劑(諸如(但不限於) N,N-二甲基乙醯胺)中進行。

實例

實例 1

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{1-[三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基]-1H-吡唑-4-基}吡啶-2-甲酸

實例 1A

4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-吡唑

1-(溴甲基)金剛烷(0.458 g)及4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡唑(0.377 g)於N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)中之混合物冷卻至0°C。向此溶液中添加60%氫化鈉(0.096 g)。溶液在70°C下加熱隔夜。反應混合物分配於水與乙酸乙酯之間。水層用另外的乙酸乙酯萃取兩次。合併之有機層用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟管柱層析，用己烷中25%乙酸乙酯溶離來純化，得到標題化合物。

實例 1B

8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-甲酸第三丁酯

向2-(第三丁氧基羰基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲酸(6.8 g)及苯并[d]噻唑-2-胺(5.52 g)於二氯甲烷(80 mL)中之溶液中添加1-乙基-3-[3-(二甲基胺基)丙基]-碳化二亞胺鹽酸鹽(9.4 g)及4-二甲基胺基吡啶(6 g)。混合物在室溫下攪拌隔夜。反應混合物用二氯甲烷(400 mL)稀釋，用5% HCl水溶

液、水及鹽水洗滌且經 Na_2SO_4 乾燥。混合物過濾且濾液在減壓下濃縮，得到標題化合物。

實例 1C

N-(苯并[d]噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺二鹽酸鹽

向實例 1B (8.5 g)於二氯甲烷(80 mL)中之溶液中添加 2 N HCl之乙醚溶液(80 mL)。反應混合物在室溫下攪拌隔夜且在減壓下濃縮，得到標題化合物。

實例 1D

3-溴-6-氯吡啶甲酸第三丁酯

在 0°C 下甲苯磺醯氯(7.7 g)添加至2-氯-5-溴吡啶甲酸(4 g)及吡啶(9.2 mL)於第三丁醇(33 mL)中之溶液中。反應物接著在室溫下攪拌12小時。接著添加 NaHCO_3 (飽和水溶液)且混合物用乙酸乙酯萃取三次。合併之有機相用鹽水洗滌且經 Na_2SO_4 乾燥。過濾且蒸發有機溶劑，得到標題化合物，其未經進一步純化即用於下一步中。

實例 1E

6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-溴吡啶甲酸第三丁酯

實例 1D (0.736 g)、實例 1C (1.62 g)及 Cs_2CO_3 (4.1 g)在 120°C 下於12 mL無水N,N-二甲基乙醯胺中攪拌12小時。冷卻之反應混合物接著用乙酸乙酯及10%檸檬酸稀釋。有機相用檸檬酸洗滌三次，用水及鹽水洗滌一次且經 Na_2SO_4 乾燥。過濾且濃縮，得到粗物質，使用己烷中0-40%乙酸乙

酯，對其進行矽膠層析，得到標題化合物。

實例 1F

3-{1-[三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基]-1H-吡唑-4-基}-6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]吡啶-2-甲酸第三丁酯

實例 1E (0.100 g)、實例 1A (0.059 g)、肆(三苯基膦)鈹(0)(0.022 g)及 CsF(0.090 g)於 1,2-二甲氧基乙烷(2 mL)及甲醇(1 mL)中之混合物在微波加熱條件(Biotage Initiator)下在 120°C 下加熱 30 分鐘。反應混合物分配於水與乙酸乙酯之間。水層用另外的乙酸乙酯萃取兩次。合併之有機層用鹽水洗滌，經 MgSO₄ 乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟管柱層析，用己烷中 25% 乙酸乙酯溶離來純化，得到標題化合物。

實例 1G

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{1-[三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基]-1H-吡唑-4-基}吡啶-2-甲酸

含實例 1F (90 mg)之二氯甲烷(3 mL)用三氟乙酸(3 mL)處理且反應物在室溫下攪拌 24 小時。揮發性物質在減壓下移除。殘餘物藉由製備型 HPLC，使用 Gilson 系統，用含有 0.1% v/v 三氟乙酸之水中 20-80% 乙腈溶離來純化。所需溶離份合併且冷凍乾燥，得到標題化合物。¹H NMR (500 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm 12.85 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.43 (s,

1H), 7.46-7.50 (m, 1H), 7.42-7.44 (m, 1H), 7.34-7.38 (m, 2H), 6.94 (d, 1H), 4.94 (s, 2H), 3.85-3.88 (m, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.00 (t, 2H), 1.92 (m, 3H), 1.52-1.65 (m, 6H), 1.45-1.46 (m, 6H)。

實例 2

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[3,5-二甲基-1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-吡唑-4-基]吡啶-2-甲酸

實例 2A

3,5-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-吡唑

添加 1-金剛烷甲醇(0.090 g)、3,5-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡唑(0.160 g)及氰基亞甲基三丁基磷烷(0.215 g)於甲苯(2 mL)中之溶液且在室溫下一起攪拌。攪拌隔夜後，反應物直接負載至矽膠上且使用 2% 至 20% 乙酸乙酯/己烷之梯度溶離，得到標題化合物。

實例 2B

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[3,5-二甲基-1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-吡唑-4-基]吡啶-2-甲酸第三丁酯

實例 1E (0.150 g)、實例 2A (0.121 g)、肆(三苯基膦)鉍(0)(14 mg)及碳酸鉍(0.260 g)一起於 N,N-二甲基甲醯胺(1 mL)、二噁烷(0.7 mL)及水(0.4 mL)中攪拌且反應物用氮氣脫氣並在 100°C 下加熱 1 小時。反應物用乙酸乙酯(25 mL)稀

釋且用水(25 mL)及鹽水(25 mL)洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。用2%至50%乙酸乙酯/己烷之梯度溶離，進行矽膠層析，得到標題化合物。

實例 2C

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[3,5-二甲基-1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-吡唑-4-基]吡啶-2-甲酸

向含實例 2B (0.070 g)之二氯甲烷(1 mL)中添加 TFA(1 mL)且反應物攪拌隔夜。反應物濃縮，溶解於二氯甲烷中且負載至矽膠上並使用0.5%至5%甲醇/二氯甲烷之梯度溶離，得到標題化合物。¹H NMR (300 MHz, 二甲亞碸-d₆) δ 13.04 (s, 1H), 12.84 (s, 1H), 8.04 (dd, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.62 (t, 2H), 7.54-7.32 (m, 5H), 7.22-7.14 (m, 2H), 7.11-7.01 (m, 2H), 6.93 (d, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.30 (t, 2H), 3.86 (t, 2H), 3.08 (t, 2H), 3.00 (t, 2H)。

實例 3

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[5-甲基-1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-吡唑-4-基]吡啶-2-甲酸

實例 3A

1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-吡唑

標題化合物藉由用吡唑代替實例 2A 中之 3,5-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡唑來製備。

實例 3B

1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-5-甲基-1H-吡唑

實例 3A (869 mg) 於四氫呋喃 (10 mL) 中之溶液冷至 -45°C。正丁基鋰 (2.3 M 己烷溶液, 2.10 mL) 經 5 分鐘逐滴添加。反應物攪拌 1.5 小時, 在此期間溫度升至 -20°C。碘甲烷 (0.305 mL) 經 3 分鐘逐滴添加。反應物在 -20 與 -15°C 之間攪拌 30 分鐘。添加水 (25 mL) 且混合物用乙酸乙酯 (3×25 mL) 萃取。萃取物乾燥 (Na₂SO₄), 過濾且濃縮, 得到標題化合物。

實例 3C

1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-4-溴-5-甲基-1H-吡唑

實例 3B (865 mg) 溶解於 N,N-二甲基甲醯胺 (7 mL) 中且添加 N-溴代丁二醯亞胺 (334 mg)。反應物在室溫下攪拌 1 小時。添加水 (25 mL) 且產物藉由過濾獲得。

實例 3D

1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-5-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡唑

實例 3C (250 mg) 置於燒瓶中且用 N₂ 脫氣。添加四氫呋喃 (2.5 mL) 及甲苯 (2.500 mL) 且溶液冷卻至 -78°C。添加硼酸三異丙酯 (0.243 mL), 接著經 5 分鐘逐滴添加正丁基鋰 (2.3 M 己烷溶液, 0.6 mL)。混合物在 -78°C 下攪拌 15 分鐘, 接著經 2 分鐘添加頻哪醇 (143 mg) 於四氫呋喃 (1 mL) 中之脫氣溶液。在 -78°C 下攪拌 10 分鐘後, 反應物升溫至室溫且攪拌 45 分鐘。接著添加水 (0.073 mL) 且混合物攪拌 2 小時。粗反應混合物濃縮至乾, 得到標題化合物。

實例 3E

6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-[1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基]吡啶甲酸第三丁酯

標題化合物藉由用實例 3D 代替實例 2B 中之實例 2A 來製備。

實例 3F

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[5-甲基-1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-吡唑-4-基]吡啶-2-甲酸

標題化合物藉由用實例 3E 代替實例 2C 中之實例 2B 來製備。¹H NMR (300 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm 12.84 (s, 1H), 12.74 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.40-7.53 (m, 3H), 7.31-7.39 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 6.94 (d, 1H), 4.95 (s, 2H), 3.89 (t, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.01 (t, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.89-1.95 (m, 3H), 1.48-1.69 (m, 12H)。

實例 4

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[1-(螺[3.5]壬-7-基甲基)-1H-吡唑-4-基]吡啶-2-甲酸

實例 4A

4-溴-1-(螺[3.5]壬烷-7-基甲基)-1H-吡唑

標題化合物藉由用 4-溴-1H-吡唑代替實例 2A 中之 3,5-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡唑及 7-

羥基甲基-螺[3.5]壬烷代替1-金剛烷甲醇來製備。

實例 4B

6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)吡啶甲
酸第三丁酯

實例 1E (1.2 g)、1.0 M 4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉之四氫呋喃溶液(4.24 mL)、三乙胺(0.92 mL)及[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈹(II)二氯甲烷(0.087 g)於CH₃CN(15 mL)中之混合物在微波條件(Biotage)下在100°C下加熱30分鐘。冷卻後，反應混合物分配於水與乙酸乙酯之間。有機層用另外的乙酸乙酯萃取兩次。合併之有機層用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟管柱層析來純化，得到標題化合物。

實例 4C

6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(1-(螺[3.5]壬烷-7-基甲基)-1H-吡唑-4-基)吡啶
甲酸第三丁酯

實例 4B (50 mg)、實例 4A (23.12 mg)、參(二亞苄基丙酮)二鈹(0)(7 mg)、1,3,5,7-四甲基-6-苯基-2,4,8-三氧雜-6-磷雜金剛烷(12 mg)及磷酸鉀(52.0 mg)於四氫呋喃(1.5 mL)及水(0.5 mL)中之懸浮液在微波條件(Biotage)下在140°C下加熱5分鐘。反應混合物用乙酸乙酯稀釋，分離且藉由矽膠層析，使用10-60%乙酸乙酯/己烷作為溶離劑來純化，得到標題化合物。

實例 4D

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[1-(螺[3.5]壬-7-基甲基)-1H-吡唑-4-基]吡啶-2-甲酸

標題化合物藉由用實例 4C 代替實例 2C 中之實例 2B 來製備。¹H NMR (300 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm 12.85 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.45-7.51 (m, 1H), 7.40-7.44 (m, 1H), 7.36 (t, 2H), 6.94 (d, 1H), 4.94 (s, 2H), 3.83-3.93 (m, 3H), 3.00 (t, 2H), 1.73-1.85 (m, 2H), 1.55-1.75 (m, 8H), 1.35 (d, 2H), 1.09-1.23 (m, 2H), 0.88-1.04 (m, 2H)。

實例 5

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(1-{[3,5-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-甲酸

實例 5A

4-溴-1-{[3,5-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-1H-吡唑

標題化合物藉由用 4-溴-1H-吡唑代替實例 2A 中之 3,5-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡唑及 3,5-二甲基-1-金剛烷甲醇代替 1-金剛烷甲醇來製備。

實例 5B

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(1-{[3,5-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-

1H-吡唑-4-基)吡啶-2-甲酸第三丁酯

標題化合物藉由用實例5A代替實例4C中之實例4A來製備。

實例5C

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(1-{[3,5-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-

1H-吡唑-4-基)吡啶-2-甲酸

標題化合物藉由用實例5B代替實例2C中之實例2B來製備。¹H NMR (300 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm 12.86 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.44-7.51 (m, 1H), 7.40-7.45 (m, 1H), 7.36 (t, 2H), 6.94 (d, 1H), 4.94 (s, 2H), 3.87 (t, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.00 (t, 2H), 1.96-2.05 (m, 1H), 1.26 (d, 6H), 0.96-1.17 (m, 6H), 0.77 (s, 6H)。

實例6

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(1-{[3-羥基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-1H-

吡唑-4-基)吡啶-2-甲酸

實例6A

3-[(4-溴-1H-吡唑-1-基)甲基]三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-醇

標題化合物藉由用4-溴-1H-吡唑代替實例2A中之3,5-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡唑及3-羥基-1-金剛烷甲醇代替1-金剛烷基甲醇來製備。

實例6B

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(1-{[3-羥基三環[3.3.1.1^{3,7}癸-1-基]甲基}-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-甲酸第三丁酯

標題化合物藉由用實例 6A 代替實例 4C 中之實例 4A 來製備。

實例 6C

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(1-{[3-羥基三環[3.3.1.1^{3,7}癸-1-基]甲基}-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-甲酸

標題化合物藉由用實例 6B 代替實例 2C 中之實例 2B 來製備。¹H NMR (300 MHz, 二甲亞碸-d₆) δ ppm 13.06 (s, 1H), 12.86 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.44-7.51 (m, 1H), 7.40-7.44 (m, 1H), 7.35 (t, 2H), 6.93 (d, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.35 (s, 1H), 3.87 (t, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.00 (t, 2H), 2.08 (s, 2H), 1.36-1.56 (m, 6H), 1.33 (s, 6H)。

實例 7

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(1-{[3-甲氧基三環[3.3.1.1^{3,7}癸-1-基]甲基}-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-甲酸

實例 7A

1-[(3-溴三環[3.3.1.1^{3,7}癸-1-基)甲基]-4-碘-1H-吡唑

1-溴-3-(溴甲基)-金剛烷(1.0 g)及 4-碘吡唑(0.63 g)於 N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)中之混合物冷卻至 0°C。向此溶

液中添加60%氫化鈉(0.20 g)。溶液在65℃下攪拌隔夜。反應混合物分配於水與乙酸乙酯之間。水層用另外的乙酸乙酯萃取兩次。合併之有機層用水洗滌三次，用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟管柱層析，用己烷中10%乙酸乙酯溶離來純化，得到標題化合物。

實例 7B

4-碘-1-[(3-甲氧基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-1*H*-吡唑

實例 7A (5 g)、硫酸銀(6 g)及甲醇(15 mL)在微波條件(Biotage, Initiator)下在110℃下加熱60分鐘。冷卻至室溫後，懸浮液過濾。固體殘餘物用乙酸乙酯(3×5 mL)洗滌且過濾。組合之溶液在真空下乾燥。殘餘物溶解於二氯甲烷中且藉由急驟層析(Varian, Superflash SF40-200 g管柱)，用0-70%乙酸乙酯/己烷溶離來純化，得到標題化合物。

實例 7C

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基]-3-(1-{[3-甲氧基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-1*H*-吡唑-4-基)吡啶-2-甲酸第三丁酯

標題化合物藉由用實例 7B 代替實例 4C 中之實例 4A 來製備。

實例 7D

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基]-3-(1-{[3-甲氧基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-1*H*-吡唑-4-基)吡啶-2-甲酸

標題化合物藉由用實例 7C 代替實例 2C 中之實例 2B 來製備。¹H NMR (300 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm 12.85 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.71 (m, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.41 (m, 4H), 6.94 (d, 1H), 4.94 (s, 2H), 3.87 (m, 4H), 3.07 (s, 3H), 3.00 (t, 2H), 2.14 (m, 2H), 1.46 (m, 12H)。

實例 8

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(1-{[3-(2-甲氧基乙氧基)三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-1*H*-吡唑-4-基)吡啶-2-甲酸

實例 8A

4-碘-1-{[3-(2-甲氧基乙氧基)三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-1*H*-吡唑

標題化合物藉由用 2-甲氧基乙醇代替實例 7B 中之甲醇來製備。

實例 8B

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(1-{[3-(2-甲氧基乙氧基)三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-1*H*-吡唑-4-基)吡啶-2-甲酸第三丁酯

標題化合物藉由用實例 8A 代替實例 4C 中之實例 4A 來製備。

實例 8C

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(1-{[3-(2-甲氧基乙氧基)三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-

基]甲基}-1*H*-吡唑-4-基)吡啶-2-甲酸

標題化合物藉由用實例 8B 代替實例 2C 中之實例 2B 來製備。¹H NMR (300 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 12.85 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.40 (m, 5H), 6.94 (d, 1H), 4.94 (s, 2H), 3.86 (m, 4H), 3.42 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 3.21 (s, 3H), 3.00 (t, 2H), 2.13 (m, 2H), 1.46 (m, 12H)。

實例 9

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基]-3-{1-[(3,5,7-三甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-1*H*-吡唑-4-基}吡啶-2-甲酸

實例 9A

3,5,8-三甲基-1-金剛烷甲醇

向 3,5,8-三甲基-1-金剛烷甲酸(0.5 g)於四氫呋喃(3 mL)中之溶液中逐滴添加 BH₃·四氫呋喃(4.50 mL)且混合物在室溫下攪拌 14 小時。反應混合物用甲醇(3 mL)淬滅，濃縮且藉由矽膠層析，使用 0-30% 乙酸乙酯/己烷作為溶離劑來純化，得到標題化合物。

實例 9B

4-碘-1-{[3,5,7-三甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-1*H*-吡唑

標題化合物藉由用實例 9A 代替實例 2A 中之 1-金剛烷甲醇及 4-碘吡唑代替 3,5-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1*H*-吡唑來製備。

實例 9C

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{1-[(3,5,7-三甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-1H-吡唑-4-基}吡啶甲酸第三丁酯

標題化合物藉由用實例 9B 代替實例 4C 中之實例 4A 來製備。

實例 9D

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{1-[(3,5,7-三甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-1H-吡唑-4-基}吡啶-2-甲酸

標題化合物藉由用實例 9C 代替實例 2C 中之實例 2B 來製備。¹H NMR (300 MHz, 二甲亞碸-d₆) δ ppm 12.86 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.48 (t, 1H), 7.40-7.44 (m, 1H), 7.36 (t, 2H), 6.95 (d, 1H), 3.87 (t, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.00 (t, 2H), 1.03 (s, 6H), 0.92-1.01 (m, 6H), 0.78 (s, 9H)。

實例 10

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-2-基甲基)-1H-吡唑-4-基]吡啶-2-甲酸

實例 10A

2-金剛烷甲醇

標題化合物藉由用 2-金剛烷甲酸代替實例 9A 中之 3,5,8-三甲基-1-金剛烷甲酸來製備。

實例 10B

1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-2-基甲基)-4-碘-1H-吡唑

標題化合物藉由用實例 10A 代替實例 2A 中之 1-金剛烷甲醇及 4-碘吡唑代替 3,5-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡唑來製備。

實例 10C

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-2-基甲基)-1H-吡唑-4-基]吡啶-2-甲酸第三丁酯

標題化合物藉由用實例 10B 代替實例 4C 中之實例 4A 來製備。

實例 10D

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-2-基甲基)-1H-吡唑-4-基]吡啶-2-甲酸

標題化合物藉由用實例 10C 代替實例 2C 中之實例 2B 來製備。¹H NMR (300 MHz, 二甲亞碸-d₆) δ ppm 12.84 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.74-7.84 (m, 2H), 7.69 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.40-7.51 (m, 2H), 7.36 (t, 2H), 6.94 (d, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.21 (d, 2H), 3.86 (t, 2H), 3.17 (s, 2H), 3.00 (t, 2H), 2.13-2.24 (m, 1H), 1.98 (d, 2H), 1.44-1.89 (m, 12H), 1.07 (s, 1H)。

實例 11

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-

2(1H)-基]-3-(1-{[3-溴三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-1H-吡
啶-4-基)吡啶-2-甲酸

實例 11A

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲酯基)-3,4-二氫異喹啉-
2(1H)-基]-3-(1-{[3-溴三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-1H-吡
啶-4-基)吡啶-2-甲酸第三丁酯

標題化合物藉由用實例 7A 代替實例 4C 中之實例 4A 來製
備。

實例 11B

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲酯基)-3,4-二氫異喹啉-
2(1H)-基]-3-(1-{[3-溴三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-1H-吡
啶-4-基)吡啶-2-甲酸

標題化合物藉由用實例 11A 代替實例 2C 中之實例 2B 來製
備。¹H NMR (300 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm 12.84 (s,
1H), 8.04 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.61 (d, 1H),
7.56 (s, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.35 (m, 2H), 6.95 (d, 1H), 4.94
(s, 2H), 3.87 (m, 4H), 3.00 (t, 2H), 2.25 (m, 2H), 2.12 (m,
6H), 1.54 (m, 6H)。

實例 12

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲酯基)-3,4-二氫異喹啉-
2(1H)-基]-3-(1-{[3-(丙烷-2-基氧基)三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-
基]甲基}-1H-吡啶-4-基)吡啶-2-甲酸

實例 12A

4-碘-1-{[3-(丙烷-2-基氧基)三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲

基}-1*H*-吡唑

標題化合物藉由用丙-2-醇代替實例 7B 中之甲醇來製備。

實例 12B

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基]-3-(1-{[3-(丙烷-2-基氧基)三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-1*H*-吡唑-4-基)吡啶-2-甲酸第三丁酯

標題化合物藉由用實例 12A 代替實例 4C 中之實例 4A 來製備。

實例 12C

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基]-3-(1-{[3-(丙烷-2-基氧基)三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-1*H*-吡唑-4-基)吡啶-2-甲酸

標題化合物藉由用實例 12B 代替實例 2C 中之實例 2B 來製備。¹H NMR (300 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 12.86 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.41 (m, 4H), 6.94 (d, 2H), 4.94 (s, 2H), 3.86 (m, 4H), 3.00 (t, 2H), 2.11 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.49 (m, 3H), 1.37 (m, 7H), 0.98 (d, 6H)。

實例 13

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基]-3-[1-(2-氧雜三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1*H*-吡唑-4-基]吡啶-2-甲酸

實例 13A

2-氧雜三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基 甲醇

在 0°C 下向 (氧雜三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)-2-甲酸 (0.32 g) 於乙醚 (5 mL) 中之溶液中添加氫化鋰鋁 (1.0M 四氫呋喃溶液, 2.1 mL)。反應物升溫至室溫且攪拌 2 小時。反應物冷卻至 0°C 且用水 (0.24 mL) 淬滅。相繼添加 15% NaOH 水溶液 (0.24 mL) 及更多的水 (0.72 mL)。反應物攪拌 1 小時且添加硫酸鎂。混合物過濾且濃縮, 得到標題化合物。

實例 13B

1-(2-氧雜三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基 甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1*H*-吡啶

標題化合物藉由用實例 13A 代替實例 2A 中之 1-金剛烷 醇及 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1*H*-吡啶代替 3,5-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1*H*-吡啶來製備。

實例 13C

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基 胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基]-3-[1-(2-氧雜三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基 甲基)-1*H*-吡啶-4-基]吡啶-2-甲酸第三丁酯

標題化合物藉由用實例 13B 代替實例 2B 中之實例 2A 來製備。

實例 13D

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基 胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基]-3-[1-(2-氧雜三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基 甲基)-1*H*-吡啶-4-基]吡啶-2-甲酸

標題化合物藉由用實例 13C 代替實例 2C 中之實例 2B 來製備。¹H NMR (300 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm 12.85 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.72 (t, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.42 (m, 4H), 6.94 (d, 1H), 4.94 (s, 2H), 3.99 (s, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.87 (t, 2H), 3.00 (t, 2H), 2.07 (s, 2H), 1.74 (m, 4H), 1.55 (m, 6H)。

實例 14

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-4,4-二甲基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[5-甲基-1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-吡唑-4-基]吡啶-2-甲酸

實例 14A

2-(5-溴-6-(第三丁氧基羰基)吡啶-2-基)-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲酸甲酯

含 4,4-二甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲酸甲酯 (500 mg)、實例 1D (572 mg) 及三乙胺 (0.545 mL) 之無水二甲亞砜 (6.5 mL) 加熱至 100°C，隔夜，且混合物接著冷卻至室溫。反應物藉由添加飽和碳酸氫鈉水溶液 (15 mL) 及乙酸乙酯 (15 mL) 淬滅。分離各層且水層用另外的乙酸乙酯 (2×15 mL) 萃取。合併之有機物經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠層析，使用 0-40% 乙酸乙酯/己烷來純化，得到標題產物。

實例 14B

2-(5-溴-6-(第三丁氧基羰基)吡啶-2-基)-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲酸

向實例 14A (245 mg)於四氫呋喃(2.1 mL)中之周圍溶液中添加LiOH(30.9 mg)於水(0.52 mL)中之溶液。反應物攪拌隔夜，用2 mL水及2 mL乙酸乙酯稀釋且用10% HCl水溶液酸化至約pH 3。分離各層且水層用另外的乙酸乙酯(2×8 mL)萃取。合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到標題化合物。

實例 14C

6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-4,4-二甲基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-溴吡啶甲酸第三丁酯

實例 14B (182 mg)、苯并[d]噻唑-2-胺(71.1 mg)、1-乙基-3-[3-(二甲基胺基)丙基]-碳化二亞胺鹽酸鹽(113 mg)、1-羥基苯并三唑水合物(91 mg)及N-甲基嗎啉(0.065 mL)之周圍溶液攪拌隔夜。再添加各1當量之1-乙基-3-[3-(二甲基胺基)丙基]-碳化二亞胺鹽酸鹽、N-甲基嗎啉、1-羥基苯并三唑水合物及2-胺基苯并噻唑且反應物加熱至40℃，保持4小時。反應混合物冷卻至室溫且藉由添加飽和碳酸氫鹽水溶液及乙酸乙酯淬滅。分離各層且水層用另外的乙酸乙酯萃取2次。合併之有機物經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠層析，使用0-50%乙酸乙酯/己烷來純化，得到標題產物。

實例 14D

6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-4,4-二甲基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-[5-甲基-1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-吡唑-4-基]吡啶甲酸第三丁酯

在裝備有磁性攪拌棒之反應小瓶中實例14C (70 mg)、實例3D(63 mg)、 K_3PO_4 (87 mg)、 $Pd_2(dba)_3$ (2.7 mg)及1,3,5,7-四甲基-6-十四基-2,4,8-三氧雜-6-磷雜金剛烷(4.9 mg)之混合物用氮氣脫氣。在另一小瓶中1,4-二噁烷與水1:1之混合物(0.2 M總濃度)藉由氮氣流脫氣20分鐘。溶劑藉由注射器轉移至含有固體反應物之反應小瓶。反應物加熱至90°C，保持4小時。反應物藉由添加飽和碳酸氫鹽水溶液(5 mL)及乙酸乙酯(5 mL)淬滅。分離各層且水層用另外的乙酸乙酯(2×5 mL)萃取。合併之有機物經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(12 g)，使用0-50%乙酸乙酯/己烷來純化，得到標題產物。

實例14E

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-4,4-二甲基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[5-甲基-1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-吡唑-4-基]吡啶-2-甲酸

標題化合物藉由用實例14D代替實例2C中之實例2B來製備。¹H NMR (300 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm 12.82 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.42 (m, 5H), 7.27 (s, 1H), 7.00 (d, 1H), 4.93 (s, 2H), 3.71 (s, 2H), 2.11 (s, 2H), 1.93 (s, 3H), 1.60 (m, 15H), 1.34 (s, 6H)。

實例15

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(1-{[3-(嗎啉-4-基)三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲

基}-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-甲酸

實例 15A

4-{3-[(4-碘-1H-吡唑-1-基)甲基]三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}

嗎啉

標題化合物藉由用嗎啉代替實例 7B 中之甲醇來製備。

實例 15B

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(1-{[3-(嗎啉-4-基)三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲

基}-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-甲酸第三丁酯

標題化合物藉由用實例 15A 代替實例 4C 中之實例 4A 來製備。

實例 15C

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(1-{[3-(嗎啉-4-基)三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲

基}-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-甲酸

標題化合物藉由用實例 15B 代替實例 2C 中之實例 2B 來製備。¹H NMR (300 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm 12.85 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.71 (m, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.41 (m, 4H), 6.96 (d, 1H), 4.95 (s, 2H), 3.94 (m, 6H), 3.40 (m, 2H), 3.05 (m, 4H), 2.25 (m, 4H), 1.86 (m, 2H), 1.70 (m, 4H), 1.38 (m, 6H)。

實例 16

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(1-{[3-甲氧基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-5-

甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-甲酸

實例 16A

(3-溴三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲醇

在 250 mL 圓底燒瓶中，3-溴金剛烷-1-甲酸 (7.89 g) 溶解於四氫呋喃 (30 mL) 中。緩慢添加硼烷四氫呋喃複合物 (1 M 己烷溶液，60 mL)。混合物在室溫下攪拌隔夜。甲醇 (20 mL) 緩慢添加至溶液中。移除溶劑後，甲醇 (5 mL) 添加至油狀殘餘物中。移除溶劑，得到標題化合物。

實例 16B

1-[(3-溴三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-1H-吡唑

標題化合物藉由用實例 16A 代替實例 2A 中之 1-金剛烷甲醇及吡唑代替 3,5-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡唑來製備。

實例 16C

1-[(3-甲氧基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-1H-吡唑

標題化合物藉由用實例 16B 代替實例 7B 中之實例 7A 來製備。

實例 16D

1-[(3-甲氧基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1H-吡唑

標題化合物藉由用實例 16C 代替實例 3B 中之實例 3A 來製備。

實例 16E

4-碘-1-[(3-甲氧基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-

1H-吡啶

實例 16D (0.116 g)及 N-碘代丁二醯亞胺(0.11 g)於 1 mL DMF 中之混合物攪拌隔夜。混合物溶解於乙酸乙酯中且所得溶液用水及鹽水洗滌三次，接著經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠層析，使用 0-50% 乙酸乙酯/己烷來純化，得到標題化合物。

實例 16F

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(1-{[3-甲氧基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-5-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-2-甲酸第三丁酯

標題化合物藉由用實例 16E 代替實例 4C 中之實例 4A 來製備。

實例 16G

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(1-{[3-甲氧基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-5-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-2-甲酸

標題化合物藉由用實例 16F 代替實例 2C 中之實例 2B 來製備。¹H NMR (300 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm 12.85 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.42 (m, 5H), 7.27 (s, 1H), 6.94 (d, 1H), 4.95 (s, 2H), 3.89 (t, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.08 (s, 3H), 3.01 (t, 2H), 2.12 (m, 5H), 1.49 (m, 12H)。

實例 17

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-{6-[(甲基磺醯基)胺甲醯基]-5-

[5-甲基-1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-吡啶-4-基]吡啶-2-基}-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

實例 3F (220 mg)、甲烷磺醯胺(40 mg)、N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(100 mg)及4-(二甲基胺基)吡啶(80 mg)溶解於二氯甲烷(2.5 mL)中且在室溫下攪拌過週末。反應混合物濃縮且藉由製備型 HPLC，使用 Gilson 系統，用 0.1% 水中 20-80% 乙腈溶離來純化。¹H NMR (400MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm 12.84 (br s, 1H), 11.83 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.36 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 6.96 (d, 1H), 4.95 (s, 2H), 3.92 (t, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.10 (s, 3H), 3.02 (t, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.90 (br s, 3H), 1.61 (br m, 3H), 1.50 (br m, 9H)。

實例 18

N-(1,3-苯并噻啶-2-基)-2-{6-[(環丙基磺醯基)胺甲醯基]-5-[5-甲基-1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-吡啶-4-基]吡啶-2-基}-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

標題化合物藉由用環丙烷磺醯胺代替實例 17 中之甲烷磺醯胺來製備。¹H NMR (400MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm 12.85 (br s, 1H), 11.74 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.36 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.00 (d, 1H), 4.98 (s, 2H), 3.92 (t, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.02 (t, 2H), 2.77 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.91 (br s, 3H), 1.62 (br m, 3H), 1.51 (br m, 9H), 1.00 (m, 2H), 0.90

(m, 2H)。

實例 19

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-{5-[5-甲基-1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]
癸-1-基甲基)-1H-吡唑-4-基]-6-(2H-四唑-5-基)吡啶-2-基}-
1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

實例 19A

N-(苯并[d]噻唑-2-基)-2-(5-溴-6-氰基吡啶-2-基)-1,2,3,4-
四氫異喹啉-8-甲醯胺

標題化合物藉由用 3-溴-6-氯-2-氰基吡啶代替實例 1E 中之實例 1D 來製備。

實例 19B

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-{5-[5-甲基-1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]
癸-1-基甲基)-1H-吡唑-4-基]-6-[(氰基)-吡啶-2-基]-1,2,3,4-
四氫異喹啉-8-甲醯胺

實例 19A (0.245 g)、實例 3D (0.220 g)、1,3,5,7-四甲基-6-苯基-2,4,8-三氧雜-6-磷雜金剛烷(0.021 g)、磷酸鉀(0.375 g)及參(二亞苄基丙酮)二鈮(0)(0.011 g)之混合物添加至二噁烷(1.3 mL)及水(1.3 mL)中。反應物用氮氣脫氣，密封且加熱至 90°C。2 小時後，反應物冷卻，用氯仿(40 mL)稀釋且用鹽水(30 mL)洗滌。反應物經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。用經 30 分鐘 5% 至 45% 乙酸乙酯/己烷之梯度溶離，進行矽膠層析，得到標題化合物。

實例 19C

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-{5-[5-甲基-1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]

癸-1-基甲基)-1H-吡啶-4-基]-6-(2H-四唑-5-基)吡啶-2-基}-
1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

實例 19B (100 mg) 溶解於 N,N-二甲基甲醯胺 (1.5 mL) 中且添加疊氮化鈉 (96 mg) 及三乙胺鹽酸鹽 (196 mg)。反應物在 110°C 下加熱隔夜。反應混合物冷卻，過濾且藉由製備型 HPLC，使用 Gilson 系統，用含有 0.1% 三氟乙酸之水中 20-80% 乙腈溶離來純化。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm 12.84 (br s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.46 (m, 2H), 7.36 (m, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.05 (d, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.01 (t, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.03 (t, 2H), 1.92 (br s, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.60 (br m, 6H), 1.48 (br m, 6H)。

實例 20

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{2-甲基-4-[三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲氧基]苯基}吡啶-2-甲酸

實例 20A

1-[(4-溴-3-甲基苯氧基)甲基]三環[3.3.1.1^{3,7}]癸烷

標題化合物藉由用 4-溴-3-甲基苯酚代替實例 2A 中之 3,5-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡啶來製備。

實例 20B

3-{2-甲基-4-[三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲氧基]苯基}-6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]吡

啉-2-甲酸第三丁酯

實例 4B (120 mg)、實例 20A (90 mg)、反-二氯雙(三苯基膦)鈹(II)(30 mg)及碳酸銨(280 mg)添加至微波小瓶中。添加 N,N-二甲基甲醯胺(1.0 mL)、1,4-二噁烷(0.7 mL)及水(0.4 mL)。小瓶置放於微波反應器中且經受 120°C 15 分鐘。溶液接著添加至水中且用己烷中 30% 乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌且經無水硫酸鈉乾燥。溶液過濾，濃縮且在矽膠上，使用己烷中 30% 乙酸乙酯來純化。

實例 20C

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{2-甲基-4-[三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲氧基]苯基}吡啉-2-甲酸

標題化合物藉由用實例 20B 代替實例 2C 中之實例 2B 來製備。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm 12.85 (bs, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.51-7.31 (m, 5H), 6.95 (d, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.70 (dd, 1H), 4.97 (s, 2H), 3.91 (t, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.03 (t, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.98 (bs, 3H), 1.78-1.58 (m, 12H)。

實例 21

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{2-甲基-3-[三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲氧基]苯基}吡啉-2-甲酸

實例 21A

1-[(3-溴-2-甲基苯氧基)甲基]三環[3.3.1.1^{3,7}]癸烷

標題化合物藉由用3-溴-2-甲基苯酚代替實例2A中之3,5-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡唑來製備。

實例 21B

3-{2-甲基-3-[三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲氧基]苯基}-6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]吡啶-2-甲酸第三丁酯

標題化合物藉由用實例21A代替實例20B中之實例20A來製備。

實例 21C

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{2-甲基-3-[三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲氧基]苯基}吡啶-2-甲酸

標題化合物藉由用實例21B代替實例2C中之實例2B來製備。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm 12.85 (bs, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.51-7.31 (m, 5H), 7.08 (t, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.62 (d, 1H), 4.98 (s, 2H), 3.92 (t, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.03 (t, 2H), 1.99 (s, 3H), 1.92 (bs, 3H), 1.78-1.59 (m, 12H)。

實例 22

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{3-[三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲氧基]苯基}吡啶-2-甲酸

實例 22A

1-[(3-溴苯氧基)甲基]三環[3.3.1.1^{3,7}]癸烷

標題化合物藉由用3-溴苯酚代替實例2A中之3,5-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡唑來製備。

實例 22B

3-{3-[三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲氧基]苯基}-6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]吡啶-2-

甲酸第三丁酯

標題化合物藉由用實例22A代替實例20B中之實例20A來製備。

實例 22C

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{3-[三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲氧基]苯基}吡啶-2-甲酸

標題化合物藉由用實例22B代替實例2C中之實例2B來製備。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm 12.86 (bs, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.50-7.43 (m, 2H), 7.39-7.33 (m, 2H), 7.29-7.23 (m, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.90-6.83 (m, 3H), 4.98 (s, 2H), 3.90 (t, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.02 (t, 2H), 1.98 (bs, 3H), 1.78-1.59 (m, 12H)。

實例 23

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[5-氰基-2-甲基-1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-吡咯-3-基]吡啶-2-甲酸

實例 23A

4-碘-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酸乙酯

標題化合物藉由根據關於實例 16E 所描述之程序且用 5-甲基-1H-吡咯-2-甲酸乙酯替換實例 16D 來製備。

實例 23B

4-碘-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酸

含實例 23A (1 g) 之四氫呋喃 (30 mL) 及甲醇 (10 mL) 用 2 N NaOH (20 mL) 處理隔夜。反應混合物冷卻至 0°C，酸化至 pH 5，用水 (30 mL) 稀釋且濃縮以移除有機溶劑。沈澱藉由過濾來收集，用水洗滌且經硫酸鈉乾燥，得到標題化合物。

實例 23C

4-碘-5-甲基-1H-吡咯-2-甲醯胺

在 0°C 下向實例 23B (7.7 g) 於四氫呋喃 (20 mL) 中之溶液中添加羰基二咪唑 (14.9 g)。所得混合物在室溫下攪拌 2 小時。反應混合物冷卻至 0°C 且添加氫氧化銨 (3 mL)。混合物在室溫下攪拌 2 小時且濃縮。殘餘物溶解於乙酸乙酯中，用鹽水洗滌且濃縮，得到標題化合物。

實例 23D

4-碘-5-甲基-1H-吡咯-2-甲腈

在 0°C 下向實例 23C (7.89 g) 於 DMF (80 mL) 及吡啶 (5 mL) 中之溶液中逐滴添加乙二醯氯 (5.52 mL)。混合物在 0°C 下攪拌 30 分鐘且添加冰水以淬滅反應。所得混合物用乙酸乙酯稀釋且用 NaHCO₃ 水溶液及水大量洗滌。有機層經

Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱，用二氯甲烷溶離來純化，得到標題化合物。

實例 23E

5-氟基-2-甲基-3-碘-1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-吡咯

在 80°C 下含實例 23D (170 mg)、1-溴甲基金剛烷(840 mg)及溴化四丁基銨(171 mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(20 mL)用氫化鈉(147 mg)處理隔夜。反應混合物冷卻，用乙酸乙酯稀釋且用鹽水洗滌。有機層濃縮。殘餘物藉由急驟層析(己烷中 40% 二氯甲烷)來純化，得到標題化合物。

實例 23F

3-[5-氟基-2-甲基-1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-吡咯-3-基]-6-[8-(苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-吡啶-2-甲酸第三丁酯

標題化合物藉由用實例 23E 代替實例 20B 中之實例 20A 來製備。

實例 23G

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[5-氟基-2-甲基-1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-吡咯-3-基]吡啶-2-甲酸

標題化合物藉由用實例 23F 代替實例 2C 中之實例 2B 來製備。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm 12.86 (s, 2H), 8.04 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.42-7.53 (m, 3H), 7.33-7.39 (m, 2H), 6.95 (d, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.96 (s,

2H), 3.89 (t, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.01 (t, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.62-1.69 (m, 3H), 1.53-1.60 (m, 9H)。

實例 24

3-[5-甲基-1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-吡唑-4-基]-6-[8-([1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]吡啶-2-甲酸

實例 24A

3-[5-甲基-1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-吡唑-4-基]-6-[8-([1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]吡啶-2-甲酸第三丁酯

標題化合物藉由用噻唑并[5,4-b]吡啶-2-胺代替實例 30D 中之噻唑并[4,5-b]吡啶-2-胺來製備。

實例 24B

3-[5-甲基-1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-吡唑-4-基]-6-[8-([1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]吡啶-2-甲酸

標題化合物藉由用實例 24A 代替實例 2C 中之實例 2B 來製備。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm 12.98 (s, 2H), 8.57-8.47 (m, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.56-7.47 (m, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.38 (t, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.96 (d, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.88 (t, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.02 (t, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.92 (s, 3H), 1.71-1.42 (m, 12H)。

實例 25

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-

2(1H)-基]-2'-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲氧基)-3,4'-聯吡啶-
2-甲酸

實例 25A

2-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲氧基)-4-碘-吡啶

在室溫下含 1-金剛烷甲醇(0.820 g)及 2-氟-4-碘吡啶(0.22 g)之四氫呋喃(5 mL)用氫化鈉(60%於礦物油中)(0.057 g)處理 6 小時。反應物用冰水淬滅且用乙酸乙酯(3×10 mL)萃取。有機層經 MgSO₄ 乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由製備型 TLC，用石油醚/乙酸乙酯(20/1)溶離來純化，得到標題化合物。

實例 25B

2'-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲氧基)-6-[8-(苯并噻唑-2-基
胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-[3,4']聯吡啶基-2-甲
酸第三丁酯

標題化合物藉由用實例 25A 代替實例 20B 中之實例 20A 來製備。

實例 25C

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-
2(1H)-基]-2'-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲氧基)-3,4'-聯吡啶-
2-甲酸

標題化合物藉由用實例 25B 代替實例 2C 中之實例 2B 來合成。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm 12.89 (s, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.44-7.49 (m, 2H), 7.34-7.39 (m, 2H), 7.00 (d,

1H), 6.90 (dd, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.01 (s, 2H), 3.92 (t, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.02 (t, 2H), 1.97 (s, 3H), 1.61-1.72 (m, 12H)。

實例 26

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[1-({3-[2-(嗎啉-4-基)乙氧基]三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}甲基)-1H-吡唑-4-基]吡啶-2-甲酸

實例 26A

3-溴三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基-1H-吡唑

標題化合物藉由用吡唑代替實例 2A 中之 3,5-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡唑及 3-溴-1-金剛烷甲醇代替 1-金剛烷甲醇來製備。

實例 26B

3-[2-(嗎啉-4-基)乙氧基]三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基-1H-吡唑

標題化合物藉由用實例 26A 代替實例 7B 中之實例 7A 及 2-嗎啉基乙醇代替甲醇來製備。

實例 26C

4-碘-3-{[2-(嗎啉-4-基)乙氧基]三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基}-1H-吡唑

標題化合物藉由用實例 26B 代替實例 3C 中之實例 3B 及 N-碘代丁二醯亞胺代替 N-溴代丁二醯亞胺來製備。

實例 26D

6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-

2(1H)-基)-3-(1-((3-[2-(嗎啉-4-基)乙氧基]三環[3.3.1.1^{3,7}]
癸-1-基)甲基)-1H-吡啶-4-基)吡啶甲酸第三丁酯

標題化合物藉由用實例26C代替實例4C中之實例4A來製備。

實例26E

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-
2(1H)-基]-3-[1-((3-[2-(嗎啉-4-基)乙氧基]三環[3.3.1.1^{3,7}]
癸-1-基)甲基)-1H-吡啶-4-基]吡啶-2-甲酸

標題化合物藉由用實例26D代替實例2C中之實例2B來製備。¹H NMR (300 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm 12.86 (br. s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.71 (m, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.41 (m, 4H), 6.95 (d, 1H), 4.95 (s, 2H), 3.90 (m, 6H), 3.66 (m, 4H), 3.09 (m, 8H), 2.17 (m, 2H), 1.69 (m, 2H), 1.47 (m, 10H)。

實例27

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-
2(1H)-基]-3'-甲基-2'-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲氧基)-3,4'-
聯吡啶-2-甲酸

實例27A

2-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲氧基)-4-碘-3-甲基-吡啶
1-羥基甲基金剛烷(249 mg)溶解於四氫呋喃(3.5 mL)中
且添加NaH(24 mg)。氣體停止放出後，添加含2-氟-4-碘-
3-甲基吡啶(237 mg)之四氫呋喃(1.5 mL)。反應混合物在
室溫下攪拌0.5小時，用H₂O淬滅且用乙酸乙酯萃取。合併

之有機層用鹽水洗滌且濃縮。殘餘物藉由製備型TLC，用石油醚溶離來純化，得到標題化合物。

實例 27B

2'-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲氧基)-6-[8-(苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3'-甲基-[3,4']聯吡啶基-2-甲酸第三丁酯

標題化合物藉由用實例 27A 代替實例 20B 中之實例 20A 來合成。

實例 27C

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3'-甲基-2'-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲氧基)-3,4'-聯吡啶-2-甲酸

標題化合物藉由用實例 27B 代替實例 2C 中之實例 2B 來合成。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm 7.88 (d, 1H), 7.71-7.73 (m, 1H), 7.44-7.47 (m, 1H), 7.28-7.35 (m, 3H), 7.17-7.25 (m, 3H), 6.95 (d, 1H), 6.52 (d, 1H), 5.07-5.16 (m, 2H), 3.81-3.84 (m, 4H), 3.04-3.05 (m, 2H), 1.89-1.93 (m, 6H), 1.61-1.69 (m, 12H)。

實例 28

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{2-甲基-3-[三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基氧基]苯基}吡啶-2-甲酸

實例 28A

1-(3-溴-2-甲基苯氧基)三環[3.3.1.1^{3,7}]癸烷

3-溴-2-甲基苯酚(1000 mg)及1-溴金剛烷(2013 mg)添加至六甲基磷醯胺(8 mL)中且混合物在微波反應器(Biotage)中在250°C下加熱35分鐘。溶液溶解於乙醚中，用水洗滌兩次，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。粗物質藉由矽膠急驟管柱層析，使用2%乙酸乙酯(己烷)增加至5%乙酸乙酯(己烷)來純化，得到標題化合物。

實例 28B

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{2-甲基-3-[三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基氧基]苯基}

吡啶-2-甲酸第三丁酯

標題化合物藉由用實例28A代替實例20B中之實例20A來製備。

實例 28C

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{2-甲基-3-[三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基氧基]苯基}

吡啶-2-甲酸

標題化合物藉由用實例28B代替實例2C中之實例2B來製備。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm 12.85 (bs, 1H), 12.55 (bs, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.50-7.32 (m, 4H), 7.08-6.95 (m, 3H), 6.73 (d, 1H), 4.98 (bs, 2H), 3.91 (m, 2H), 3.03 (t, 2H), 2.13 (bs, 3H), 1.93 (s, 3H), 1.86 (m, 6H), 1.59 (m, 6H)。

實例 29

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-

2(1H)-基]-3-{5-氰基-1-[三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基]-1H-吡唑-4-基}吡啶-2-甲酸

實例 29A

4-溴-5-氰基-1-[三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基]-1H-吡唑
標題化合物藉由用4-溴-3-氰基-1H-吡唑代替實例2A中之
3,5-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡
唑來製備。

實例 29B

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-
2(1H)-基]-3-{5-氰基-1-[三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基]-1H-
吡唑-4-基}吡啶-2-甲酸第三丁酯

標題化合物藉由用實例29A代替實例20B中之實例20A來
製備。

實例 29C

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-
2(1H)-基]-3-{5-氰基-1-[三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基]-1H-
吡唑-4-基}吡啶-2-甲酸

標題化合物藉由用實例29B代替實例2C中之實例2B來製
備。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d₆) δ ppm 12.86 (bs, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.68 (t, 2H), 7.63 (d, 1H), 7.50-7.38 (m, 4H), 7.06 (d, 1H), 5.01 (bs, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.93 (t, 2H), 3.02 (t, 2H), 1.95 (bs, 3H), 1.68-1.50 (m, 12H)。

實例 30

3-[5-甲基-1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-吡唑-4-基]-6-[8-([1,3]噻唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]吡啶-2-甲酸

實例 30A

2-(5-溴-6-(第三丁氧基羰基)吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲酸甲酯

標題化合物藉由用 1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲酸甲酯代替實例 1E 中之實例 1C 來製備。

實例 30B

2-[6-第三丁氧基羰基-5-(1-三環[3.3.1.1^{3,7}]癸烷-1-基甲基-1吡唑-4-基)-吡啶-2-基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-甲酸甲酯

標題化合物藉由用實例 30A 代替實例 14D 中之實例 14C 來製備。

實例 30C

2-[6-羰基-5-(1-三環[3.3.1.1^{3,7}]癸烷-1-基甲基-1吡唑-4-基)-吡啶-2-基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-甲酸甲酯

實例 30B (2.3 g) 溶解於四氫呋喃 (4.0 mL) 及甲醇 (8.0 mL) 中且添加 1 N LiOH (5.3 mL)。混合物在室溫下攪拌 6 天。反應混合物用水 (50 mL) 稀釋，添加 2 N HCl 水溶液 (2.65 mL) 且混合物攪拌幾分鐘。混合物過濾且固體用水洗滌並在高真空下在 P₂O₅ 存在下乾燥隔夜，得到標題化合物。

實例 30D

3-(5-甲基-1-三環[3.3.1.1^{3,7}]癸烷-1-基甲基-1H-吡唑-4-

基)-6-[8-(噻唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-吡啶-2-甲酸第三丁酯

向實例30C (80 mg)及噻唑并[4,5-b]吡啶-2-胺(21 mg)於二氯甲烷(1.5 mL)中之溶液中添加1-乙基-3-[3-(二甲基胺基)丙基]-碳化二亞胺鹽酸鹽(40 mg)及4-(二甲基胺基)吡啶(26 mg)。混合物在室溫下攪拌隔夜。反應混合物接著濃縮且藉由矽膠層析，使用1/4己烷/乙酸乙酯來純化，得到標題化合物。

實例 30E

3-[5-甲基-1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸烷-1-基甲基)-1H-吡啶-4-基]-6-[8-(噻唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]吡啶-2-甲酸

實例30D (37 mg)溶解於二氯甲烷(1.5 mL)及三氟乙酸(1.5 mL)中。在室溫下攪拌隔夜後，反應混合物濃縮且用乙醚(5 mL)濕磨，得到標題化合物。¹H NMR (500 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm 13.20 (br s, 1H), 8.61 (dd, 1H), 8.56 (dd, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 6.96 (d, 1H), 4.97 (s, 2H), 3.89 (t, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.02 (t, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.92 (br s, 3H), 1.64 (br d, 3H), 1.54 (br m, 9H)。

實例 31

3-[5-甲基-1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-吡啶-4-基]-6-[8-([1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]吡啶-2-甲酸

實例 31A

3-(5-甲基-1-三環[3.3.1.1^{3,7}]癸烷-1-基甲基-1H-吡唑-4-基)-6-[8-(噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-吡啶-2-甲酸第三丁酯

標題化合物藉由用噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺代替實例 30D 中之噻唑并[4,5-b]吡啶-2-胺來製備。

實例 31B

3-[5-甲基-1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸烷-1-基甲基)-1H-吡唑-4-基]-6-[8-(噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]吡啶-2-甲酸

標題化合物藉由用實例 31A 代替實例 30E 中之實例 30D 來製備。¹H NMR (500 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm 13.34 (br s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.45 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.96 (d, 1H), 4.97 (s, 2H), 3.89 (t, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.02 (t, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.92 (br s, 3H), 1.64 (br d, 3H), 1.54 (br m, 9H)。

實例 32

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(1-{[3,5-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-5-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-甲酸

實例 32A

1-((3,5-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基)-1H-吡唑

標題化合物藉由用(3,5-二甲基金剛烷-1-基)甲醇代替實

例 2A 中之 1-金剛烷 甲醇及吡唑代替 3,5-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡唑來製備。

實例 32B

1-((3,5-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡唑

在 -40°C 下向實例 32A (2.44 g) 於四氫呋喃 (25 mL)/ 甲苯 (25 mL) 中之溶液中添加正丁基鋰 (7.49 mL)。反應混合物攪拌 60 分鐘，此時添加 CH₃I (1.873 mL) 且在 -40°C 下繼續攪拌 2 小時。反應混合物用飽和氯化銨溶液淬滅，用乙酸乙酯萃取，經硫酸鎂乾燥，過濾，濃縮且藉由急驟層析 (矽膠，0%-15% 乙酸乙酯/己烷) 來純化。

實例 32C

3-溴-1-((3,5-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡唑

標題化合物藉由用實例 32B 代替實例 3C 中之實例 3B 來製備。

實例 32D

6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(1-((3,5-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶甲酸第三丁酯

標題化合物藉由用實例 32C 代替實例 4C 中之實例 4A 來製備。

實例 32E

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-

2(1H)-基]-3-(1-{[3,5-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-
5-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-甲酸

標題化合物藉由用實例32D代替實例2C中之實例2B來製
備。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm 12.85 (s,
1H), 8.04 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.48 (m, 3H),
7.40-7.31 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 4.95 (s, 2H),
3.88 (d, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.01 (t, 2H), 2.09 (s, 3H), 2.04-
1.97 (m, 1H), 1.33 (s, 2H), 1.24 (s, 4H), 1.21-0.98 (m, 6H),
0.78 (s, 7H)。

實例 33

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-
2(1H)-基]-3-(1-{[3-(1,1-二氧離子基硫代嗎啉-4-基)三環
[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-甲酸

實例 33A

4-(3-((4-碘-1H-吡唑-1-基)甲基)三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)-
1,1-二氧離子基硫代嗎啉

標題化合物藉由用硫代嗎啉-1,1-二氧化物代替實例7B中
之甲醇來製備。

實例 33B

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-
2(1H)-基]-3-(1-{[3-(1,1-二氧離子基硫代嗎啉-4-基)三環
[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-1H-吡唑-4-基)吡啶甲酸第三丁酯

標題化合物藉由用實例33A代替實例4C中之實例4A來製
備。

實例 33C

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(1-{3-(1,1-二氧離子基硫代嗎啉-4-基)三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}甲基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-甲酸

標題化合物藉由用實例 33B 代替實例 2C 中之實例 2B 來製備。¹H NMR (300 MHz, 二甲亞碲-d₆) δ ppm 12.85 (br.s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.71 (m, 2H), 7.59 (m, 2H), 7.41 (m, 4H), 6.95 (d, 1H), 4.95 (s, 2H), 3.88 (m, 4H), 3.01 (m, 2H), 2.72 (m, 2H), 2.43 (m, 2H), 2.21 (m, 4H), 1.61 (m, 12H)

實例 34

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{5-氟基-2-甲基-1-[2-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)乙基]-1H-吡咯-3-基}吡啶-2-甲酸

實例 34A

5-氟基-2-甲基-1-[2-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)乙基]-1H-吡咯

標題化合物藉由用實例 23D 代替實例 2A 中之 3,5-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡唑及金剛烷-1-乙醇代替 1-金剛烷甲醇來合成。

實例 34B

3-[5-氟基-2-甲基-1-[2-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)乙基]-1H-吡咯-3-基]-6-[8-(苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-吡啶-2-甲酸第三丁酯

標題化合物藉由用實例34A代替實例20B中之實例20A來製備。

實例34C

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{5-氰基-2-甲基-1-[2-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)乙基]-1H-吡咯-3-基}吡啶-2-甲酸

標題化合物藉由用實例34B代替實例2C中之實例2B來製備。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞碲-d₆) δ ppm 12.85 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.41-7.51 (m, 3H), 7.33-7.39 (m, 2H), 6.95 (d, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.96-4.04 (m, 2H), 3.89 (t, 2H), 3.01 (t, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.53-1.73 (m, 12H), 1.33-1.44 (m, 2H)。

實例35

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-{5-[5-氰基-2-甲基-1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-吡咯-3-基]-6-[(甲基磺醯基)胺甲醯基]吡啶-2-基}-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

標題化合物藉由用實例23G代替實例17中之實例3F來製備。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞碲-d₆) δ ppm 12.86 (s, 1H), 11.82 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.42-7.50 (m, 2H), 7.32-7.40 (m, 2H), 7.00 (d, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.94 (t, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.13 (s, 3H), 3.03 (t, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.50-1.70 (m, 12H)。

實例36

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-{5-[5-氰基-2-甲基-1-(三環
[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-吡咯-3-基]-6-[(環丙基磺醯基)
胺甲醯基]吡啶-2-基}-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

標題化合物藉由用實例23G代替實例17中之實例3F及環
丙烷磺醯胺代替甲烷磺醯胺來製備。¹H NMR (400 MHz,
二甲亞砷-d₆) δ ppm 12.86 (s, 1H), 11.74 (s, 1H), 8.02 (d,
1H), 7.79 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.42-7.50 (m,
2H), 7.32-7.40 (m, 2H), 7.01 (d, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.99 (s,
2H), 3.93 (t, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.03 (t, 2H), 2.74-2.84 (m,
1H), 2.11 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 1.52-1.68 (m, 12H), 0.99-
1.05 (m, 2H), 0.87-0.95 (m, 2H)。

實例37

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-{5-(1-{[3-甲氧基三環
[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-[(甲
基磺醯基)胺甲醯基]吡啶-2-基}-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

標題化合物藉由用實例16G代替實例17中之實例3F來製
備。¹H NMR (300 MHz, 二甲亞砷-d₆) δ ppm 12.86 (br. s,
1H), 11.81 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.63 (d, 1H),
7.54 (d, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.36 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.00
(d, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.93 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.12 (s,
3H), 3.08 (s, 3H), 3.02 (m, 2H), 2.13 (m, 4H), 1.49 (m,
12H)。

實例38

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-

2(1H)-基]-3-(1-{[3-甲氧基-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-5-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-甲酸

實例 38A

5-溴-3,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸烷-1-甲酸

在 50 mL 圓底燒瓶中，溴(3 mL)冷卻至 0°C 且添加鐵(0.56 g)。混合物在 0°C 下攪拌 30 分鐘。添加 3,5-二甲基金剛烷-1-甲酸(0.5 g)。混合物在室溫下攪拌隔夜。添加冰及 6 N HCl 水溶液(10 mL)後，添加乙酸乙酯(20 mL)及飽和 Na₂SO₃ 水溶液。水層用乙酸乙酯萃取兩次。合併之有機層用飽和 Na₂SO₃(50 mL，3 次)洗滌且經 Na₂SO₄ 乾燥。過濾及移除溶劑後，產物直接用於下一步中。

實例 38B

5-溴-3,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲醇

標題化合物藉由用實例 38A 代替實例 9A 中之 3,5,8-三甲基-1-金剛烷甲酸來製備。

實例 38C

1-(5-溴-3,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)-1H-吡唑

標題化合物藉由用吡唑代替實例 2A 中之 3,5-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡唑及實例 38B 代替 1-金剛烷甲醇來製備。

實例 38D

1-(5-甲氧基-3,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)-1H-吡唑

標題化合物藉由用實例 38C 代替實例 7B 中之實例 7A 來製備。

實例 38E

1-(5-甲氧基-3,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)-5-甲基-1H-吡唑

標題化合物藉由用實例 38C 代替實例 3B 中之實例 3A 來製備。

實例 38F

4-溴-1-(5-甲氧基-3,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)-5-甲基-1H-吡唑

標題化合物藉由用實例 38E 代替實例 3C 中之實例 3B 來製備。

實例 38G

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(1-(5-甲氧基-3,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶甲酸第三丁酯

標題化合物藉由用實例 38F 代替實例 4C 中之實例 4A 來製備。

實例 38H

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(1-(5-甲氧基-3,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-甲酸

標題化合物藉由用實例 38G 代替實例 2C 中之實例 2B 來製備。¹H NMR (300 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm 12.84 (br.s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.42 (m, 5H), 7.28 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 4.95 (s, 2H), 3.89 (t, 2H), 3.82

(s, 2H), 3.08 (s, 3H), 3.01 (t, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.34 (s, 2H), 1.12 (m, 10H), 0.85 (s, 6H)。

實例 39

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-{5-(1-{[3-甲氧基三環
[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-[(嗎啉-
4-基磺醯基)胺甲醯基]吡啶-2-基}-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲
醯胺

標題化合物藉由用實例 16G 代替實例 17 中之實例 3F 及嗎
啉-4-磺醯胺代替甲烷磺醯胺來製備。¹H NMR (300 MHz,
二甲亞砜-d₆) δ ppm 12.85 (br.s, 1H), 11.64 (s, 1H), 8.02
(d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.44 (m, 5H), 7.27 (s,
1H), 7.01 (d, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.91 (t, 2H), 3.79 (s, 2H),
3.12 (m, 4H), 3.08 (s, 3H), 3.02 (t, 2H), 2.12 (m, 5H), 1.48
(m, 12H)。

實例 40

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-[5-(1-{[3-甲氧基三環
[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-{[(三氟
甲基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-
甲醯胺

標題化合物藉由用實例 16G 代替實例 17 中之實例 3F 及三
氟甲烷磺醯胺代替甲烷磺醯胺來製備。¹H NMR (300 MHz,
二甲亞砜-d₆) δ ppm 12.84 (br.s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.79 (d,
1H), 7.64 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.35 (m, 3H),
6.98 (d, 1H), 4.95 (s, 2H), 3.92 (t, 2H), 3.05 (m, 5H), 2.13

(m, 5H), 1.48 (m, 12H)。

實例 41

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-{6-[(環丙基磺醯基)胺甲醯基]-5-(1-{[3-甲氧基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-5-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基}-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

標題化合物藉由用實例 16G 代替實例 17 中之實例 3F 及環丙烷磺醯胺代替甲烷磺醯胺來製備。¹H NMR (300 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm 12.86 (br.s, 1H), 11.74 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.36 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.01 (d, 1H), 4.98 (s, 2H), 3.93 (t, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 3.03 (t, 2H), 2.11 (m, 5H), 1.50 (m, 12H), 0.96 (m, 4H)。

實例 42

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{5-氯-1-[三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基]-1H-吡唑-4-基}吡啶-2-甲酸

實例 42A

5-氯-1-[三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基]-1H-吡唑

標題化合物藉由用六氯乙烷代替實例 3B 中之碘甲烷來製備。

實例 42B

4-溴-5-氯-1-[三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基]-1H-吡唑

標題化合物藉由用實例 42A 代替實例 3C 中之實例 3B 來製備。

實例 42C

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{5-氯-1-[三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基]-1H-吡唑-4-基}吡啶-2-甲酸第三丁酯

標題化合物藉由用實例 42B 代替實例 20B 中之實例 20A 來製備。

實例 42D

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{5-氯-1-[三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基]-1H-吡唑-4-基}吡啶-2-甲酸

標題化合物藉由用實例 42C 代替實例 2C 中之實例 2B 來製備。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d₆) δ ppm 12.85 (bs, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.51-7.43 (m, 3H), 7.37 (m, 2H), 7.00 (d, 1H), 4.98 (bs, 2H), 3.93 (t, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.02 (t, 2H), 1.93 (bs, 3H), 1.68-1.50 (m, 12H)。

實例 43

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-1-甲基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[5-甲基-1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-吡唑-4-基]吡啶-2-甲酸

實例 43A

2-(第三丁氧基羰基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲酸在 -78°C 下向 2-(第三丁氧基羰基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲酸 (2.25 g) 及四甲基乙二胺 (1.347 mL) 於四氫呋喃 (40

mL)中之溶液中逐滴添加第三丁基鋰(1.6M, 15.21 mL)。混合物在-78°C下攪拌40分鐘。向所得混合物中逐滴添加碘甲烷(5.07 mL)且混合物在-78°C下攪拌3小時，接著在室溫下攪拌隔夜。反應混合物用飽和氯化銨淬滅。反應混合物用乙酸乙酯(150 mL)萃取，用鹽水(40 mL×3)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。粗產物藉由急驟層析(矽膠，10%甲醇/二氯甲烷)來純化。

實例 43B

8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-1-甲基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-甲酸第三丁酯

實例 43A (400 mg)、PyBOP (六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基三吡咯啶基磷，714 mg)、三乙胺(0.383 mL)及苯并[d]噻唑-2-胺(247 mg)於二氯甲烷(10 mL)中之混合物在室溫下攪拌隔夜。混合物用乙酸乙酯(100 mL)稀釋，用鹽水(30 mL×3)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾，濃縮且藉由急驟層析(矽膠，石油醚/乙酸乙酯=1/1)來純化。

實例 43C

N-(苯并[d]噻唑-2-基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

實例 43B (150 mg)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液用TFA(1 mL)處理。反應混合物在30°C下攪拌2小時。反應混合物用乙酸乙酯(100 mL)稀釋，用飽和NaHCO₃、鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。粗產物藉由急驟層析(矽膠，二氯甲烷/甲醇=10/1)來純化。

實例 43D

6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲鹽基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫異
喹啉-2(1H)-基)-3-溴吡啶甲酸甲酯

實例 43C (1 g)、3-溴-6-氟吡啶甲酸甲酯(0.715 g)及三乙
胺(0.775 mL)於 12 mL DMSO 中之溶液在 70°C 下加熱隔夜，
接著在 105°C 下加熱 4 小時。反應混合物用乙酸乙酯稀釋，
用水洗滌三次，用鹽水洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且濃
縮。粗物質藉由急驟層析(矽膠，5-25%乙酸乙酯/己烷)來
純化。

實例 43E

6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲鹽基)-1-甲基-3,4-二氫異喹
啉-2(1H)-基)-3-(1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-5-甲基-
1H-吡啶-4-基)吡啶甲酸甲酯

標題化合物藉由用實例 43D 代替實例 4C 中之實例 4A 及實
例 3D 代替實例 4B 來製備。

實例 43F

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-1-甲基-3,4-二氫異喹
啉-2(1H)-基]-3-[5-甲基-1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-
1H-吡啶-4-基]吡啶-2-甲酸

標題化合物藉由用實例 43E 代替實例 14B 中之實例 14A 來
製備。¹H NMR (二甲亞砜-d₆) δ ppm 12.67 (s, 1H), 8.01 (d,
1H), 7.78 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.51-7.39 (m, 3H), 7.34 (dt,
3H), 6.77 (d, 1H), 6.13 (d, 1H), 4.11-3.96 (m, 1H), 3.70 (s,
2H), 3.66-3.54 (m, 2H), 3.06 (t, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.93 (s,

3H), 1.67 (s, 1H), 1.63 (s, 2H), 1.58 (s, 2H), 1.53 (s, 6H), 1.41 (d, 3H)。

實例 44

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-1,1-二氘-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[5-甲基-1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-吡唑-4-基]吡啶-2-甲酸

實例 44A

2-(第三丁氧基羰基)-1,1-二氘-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲酸

在 -78°C 下向 2-(第三丁氧基羰基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲酸 (5 g) 及四甲基乙二胺 (2.99 mL) 之四氫呋喃 (40 mL) 溶液中逐滴添加第三丁基鋰 (1.7 M, 39.4 mL)。混合物在 -78°C 下攪拌 3 小時。向所得混合物中逐滴添加 D₂O (0.979 mL) 且反應混合物在 -78°C 下攪拌 2 小時。混合物用乙酸乙酯 (150 mL) 稀釋，用鹽水洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且濃縮。粗產物未經進一步純化即用於下一步中。此程序對相同物質重複 5 次。

實例 44B

8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-1,1-二氘-1,2,3,4-四氫異喹啉-甲酸第三丁酯

三乙胺 (1.753 g)、六氟磷酸(V)(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基氧基)三吡咯啶-1-基磷 (4.51 g)、實例 44A (2.42 g) 及苯并[d]噻唑-2-胺 (1.952 g) 於二氯甲烷 (50 mL) 中之混合物在 30°C 下攪拌隔夜。反應混合物用二氯甲烷 (200 mL) 稀釋，

用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮。粗產物藉由急驟層析(矽膠，30%~50%乙酸乙酯/石油醚)來純化。

實例 44C

N-(苯并[d]噻唑-2-基)-1,1-二氘-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲
醯胺

標題化合物藉由用實例 44B 代替實例 43C 中之實例 43B 來製備。

實例 44D

6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-1,1-二氘-1,2,3,4-四氫
異喹啉-基)-3-溴吡啶甲酸甲酯

標題化合物藉由用實例 44C 代替實例 43D 中之實例 43C 來製備。

實例 44E

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)(1,1-二氘-1,2,3,4-四
氫異喹啉-2(1H)-基)-3-[5-甲基-1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基
甲基)-1H-吡啶-4-基]吡啶-2-甲酸甲酯

標題化合物藉由用實例 44D 代替實例 4C 中之實例 4A 及實例 3D 代替實例 4B 來製備。

實例 44F

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)(1,1-²H₂)-3,4-二氫異
喹啉-2(1H)-基)-3-[5-甲基-1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-
1H-吡啶-4-基]吡啶-2-甲酸

標題化合物藉由用實例 44E 代替實例 14B 中之實例 14A 來製備。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d₆) δ ppm 12.79 (s,

2H), 8.04 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.52-7.40 (m, 3H), 7.36 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 6.94 (d, 1H), 4.02 (s, 1H), 3.89 (dd, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.01 (t, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.92 (s, 3H), 1.67 (s, 1H), 1.63 (s, 2H), 1.57 (s, 2H), 1.52 (s, 6H)。

實例 45

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(1-{[3-(2-甲氧基乙氧基)三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-5-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-甲酸

實例 45A

1-(5-(2-甲氧基乙氧基)-3,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)-1H-吡唑

標題化合物藉由用實例 26A 代替實例 7B 中之實例 7A 及 2-甲氧基乙醇代替甲醇來製備。

實例 45B

1-((5-(2-甲氧基乙氧基)-3,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)-5-甲基-1H-吡唑

標題化合物藉由用實例 45A 代替實例 3B 中之實例 3A 來製備。

實例 45C

4-溴-1-((5-(2-甲氧基乙氧基)-3,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)-5-甲基-1H-吡唑

標題化合物藉由用實例 45B 代替實例 3C 中之實例 3B 來製備。

實例 45D

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(1-(5-(2-甲氧基乙氧基)-3,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶甲酸第三丁酯

標題化合物藉由用實例 45C 代替實例 4C 中之實例 4A 來製備。

實例 45E

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(1-(5-(2-甲氧基乙氧基)-3,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-甲酸

標題化合物藉由用實例 45D 代替實例 2C 中之實例 2B 來製備。¹H NMR (300 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm 12.86 (br. s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.42 (m, 5H), 7.28 (s, 1H), 6.94 (d, 1H), 4.95 (s, 2H), 3.89 (t, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.21 (s, 3H), 3.01 (t, 2H), 2.11 (m, 5H), 1.50 (m, 12H)。

實例 46

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(1-{[1-(2-甲氧基乙基)環辛基]甲基}-5-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-甲酸

實例 46A

環辛烷甲酸甲酯

向環辛烷甲醛(5.0 g)於甲醇(300 mL)中之溶液中添加過

硫酸氫鉀(22 g)。混合物在室溫下攪拌18小時。反應混合物在真空下濃縮且殘餘物用乙酸乙酯(300 mL)稀釋並用1 N HCl水溶液、水及鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到粗產物。

實例 46B

1-(2-甲氧基乙基)環辛烷甲酸甲酯

向冷卻(-78°C)之二異丙基胺基鋰(2.0M, 20 mL)於四氫呋喃(20 mL)中之溶液中添加含實例46A (5.27 g)之四氫呋喃(20 mL)。混合物在 -78°C 下攪拌30分鐘且1-溴-3-甲氧基丙烷(4.3 g)於四氫呋喃(10 mL)中之溶液添加至混合物中。混合物攪拌隔夜且溫度升溫至室溫。混合物用 NH_4Cl 水溶液淬滅且用乙酸乙酯(300 mL)萃取並用水(3次)及鹽水洗滌且經 Na_2SO_4 乾燥。過濾且濃縮溶劑，得到粗產物，其未經進一步純化即用於下一反應中。

實例 46C

(1-(2-甲氧基乙基)環辛基)甲醇

實例 46B (6.5 g)於乙醚(50 mL)中之溶液逐滴添加至 LiAlH_4 (1.2 g)於乙醚(60 mL)中之懸浮液中。添加結束後，混合物回流90分鐘，冷卻至 0°C 且緩慢添加2N NaOH水溶液(50 mL)。混合物接著用乙酸乙酯(300 mL)萃取且有機層用鹽水洗滌並經 Na_2SO_4 乾燥。過濾且蒸發溶劑，得到標題化合物。

實例 46D

1-((1-(2-甲氧基乙基)環辛基)甲基)-1H-吡唑

標題化合物藉由用實例 46C 代替實例 2A 中之 1-金剛烷甲醇及 1H-吡唑代替 3,5-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡唑來製備。

實例 46E

1-((1-(2-甲氧基乙基)環辛基)甲基)-5-甲基-1H-吡唑

標題化合物藉由用實例 46D 代替實例 3B 中之實例 3A 來製備。

實例 46F

4-碘-1-((1-(2-甲氧基乙基)環辛基)甲基)-5-甲基-1H-吡唑

標題化合物藉由用實例 46E 代替實例 16E 中之實例 16D 來製備。

實例 46G

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(1-{[1-(2-甲氧基乙基)環辛基]甲基}-5-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-甲酸

標題化合物藉由用實例 46F 代替實例 4B 中之實例 4A，接著用該產物代替實例 2C 中之實例 2B 來製備。¹H NMR (300 MHz, 二甲亞碸-d₆) δ: ppm 12.85 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.40 (m, 6 H), 7.29 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 4.95 (s, 2H), 3.89 (t, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.44 (t, 2H), 3.21 (s, 3H), 3.00 (t, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.34 (m, 16H)。

實例 47

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-

2(1H)-基]-3-{2-氟基-3-[三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基胺基]苯基}

吡啶-2-甲酸

實例 47A

2-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基胺基)-6-溴-苯甲腈

2-溴-6-氟苯甲腈(300 mg)及1-金剛烷(295 mg)添加至二甲亞碲(5 mL)中。溶液攪拌，直至反應物溶解。溶液接著在微波反應器(Biotage)中在180°C下加熱20分鐘。溶液添加至乙醚中且用1 M HCl水溶液洗滌三次並用鹽水洗滌。合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。粗物質藉由矽膠急驟管柱層析，使用5%乙酸乙酯(己烷)來純化，得到產物。

實例 47B

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{2-氟基-3-[三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基胺基]苯基}

吡啶-2-甲酸第三丁酯

標題化合物藉由用實例47A代替實例20B中之實例20A來製備。

實例 47C

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{2-氟基-3-[三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基胺基]苯基}

吡啶-2-甲酸

標題化合物藉由用實例47B代替實例2C中之實例2B來製備。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞碲-d₆) δ ppm 8.03 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.64-7.58 (m, 2H), 7.49-7.29 (m, 6H), 7.06

(dd, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.52 (d, 1H), 5.01 (bs, 2H), 3.91 (m, 2H), 3.03 (m, 2H), 2.10 (bs, 3H), 1.98 (bs, 6H), 1.68 (m, 6H)。

實例 48

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{2-氰基-3-[三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基硫基]苯基}吡啶-2-甲酸

實例 48A

2-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基硫基)-6-溴-苯甲腈

1-金剛烷硫醇(278 mg)溶解於二甲亞碲(10 mL)中。添加氫化鈉(60%於礦物油中, 42 mg)且溶液在室溫下攪拌20分鐘。添加2-溴-6-氟苯甲腈(300 mg)且溶液加熱至130℃, 保持1小時。溶液冷卻, 添加至乙醚中, 用1 M HCl水溶液洗滌三次, 用鹽水洗滌且經無水硫酸鈉乾燥。過濾後, 溶劑在真空下移除, 得到標題化合物。

實例 48B

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{2-氰基-3-[三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基硫基]苯基}吡啶-2-甲酸第三丁酯

標題化合物藉由用實例48A代替實例20B中之實例20A來製備。

實例 48C

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{2-氰基-3-[三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基硫基]苯基}

吡啶-2-甲酸

標題化合物藉由用實例48B代替實例2C中之實例2B來製備。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm 12.86 (bs, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.68-7.60 (m, 3H), 7.49-7.32 (m, 6H), 7.08 (d, 1H), 5.04 (bs, 2H), 3.98 (t, 2H), 3.05 (t, 2H), 2.00 (bs, 3H), 1.83 (bs, 4H), 1.79-1.72 (m, 2H), 1.60 (m, 6H)。

實例49

6-[8-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[5-甲基-1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-吡唑-4-基]吡啶-2-甲酸

實例49A

6-[8-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[5-甲基-1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-吡唑-4-基]吡啶-2-甲酸第三丁酯

標題化合物藉由用咪唑并[1,2-a]吡啶-2-胺代替實例30D中之噻唑并[4,5-b]吡啶-2-胺來製備。

實例49B

6-[8-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[5-甲基-1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-吡唑-4-基]吡啶-2-甲酸

標題化合物藉由用實例49A代替實例1G中之實例1F來製備。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm 11.66 (br s, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.60 (dd, 1H),

7.55 (dd, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.37 (t, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.24 (t, 1H), 6.93 (d, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.88 (t, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.01 (t, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.93 (br s, 3H), 1.65 (br d, 3H), 1.54 (br m, 9H)。

實例 50

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(2-甲基-3-{[三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基羰基]胺基}苯基)吡啶-2-甲酸

實例 50A

N-(3-溴-2-甲基苯基)三環[3.3.1.1^{3,7}]癸烷-1-甲鹽胺

3-溴-2-甲基苯胺(800 mg)及二異丙基乙胺(1667 mg)添加至二氯甲烷(12 mL)中。添加1-金剛烷羰基氯(940 mg)且溶液在室溫下攪拌16小時。溶液用50%乙酸乙酯(己烷)稀釋，用1 M HCl水溶液洗滌三次，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且過濾。溶劑體積在真空下部分減少且固體物質自溶液沈澱，其藉由過濾分離，得到標題化合物。

實例 50B

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(2-甲基-3-{[三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基羰基]胺基}苯基)吡啶-2-甲酸第三丁酯

標題化合物藉由用實例50A代替實例20B中之實例20A來製備。

實例 50C

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-

2(1H)-基]-3-(2-甲基-3-{[三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基羰基]胺
基}苯基)吡啶-2-甲酸

標題化合物藉由用實例 50B 代替實例 2C 中之實例 2B 來製
備。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm 12.86 (bs,
1H), 8.82 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.62 (d, 1H),
7.49-7.32 (m, 5H), 7.17-7.09 (m, 2H), 7.00 (d, 1H), 6.90
(dd, 1H), 4.99 (bs, 2H), 3.96 (t, 2H), 3.03 (t, 2H), 2.00 (bs,
3H), 1.90 (bs, 9H), 1.69 (bs, 6H)。

實例 51

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-
2(1H)-基]-3-{2-甲基-3-[三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基胺磺醯基]
苯基}吡啶-2-甲酸

實例 51A

3-溴-2-甲基-N-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)苯磺醯胺

3-溴-2-甲基苯-1-磺醯氯(300 mg)及1-金剛烷胺(185 mg)
溶解於二氯甲烷(4 mL)中。添加二異丙基乙胺(432 mg)且
溶液在室溫下攪拌16小時。溶液用70%乙酸乙酯(己烷)稀
釋，用1 M HCl水溶液洗滌三次，用鹽水洗滌且經無水硫
酸鈉乾燥。過濾後，溶劑移除，得到產物。

實例 51B

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-
2(1H)-基]-3-(2-甲基-3-{[三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基羰基]胺
基}苯基)吡啶-2-甲酸第三丁酯

標題化合物藉由用實例 51A 代替實例 20B 中之實例 20A 來

製備。

實例 51C

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{2-甲基-3-[三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基胺磺鹽基]苯基}吡啶-2-甲酸

標題化合物藉由用實例 51B 代替實例 2C 中之實例 2B 來製備。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm 12.86 (bs, 1H), 12.58 (bs, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.89 (dd, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.66-7.58 (m, 1H), 7.51-7.30 (m, 6H), 7.24 (dd, 1H), 7.03 (d, 1H), 5.01 (bs, 2H), 3.95 (t, 2H), 3.04 (t, 2H), 2.32 (bs, 3H), 1.91 (m, 3H), 1.70 (m, 6H), 1.58-1.44 (m, 6H)。

實例 52

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(2-甲基-3-{甲基[三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基羧基]胺基}苯基)吡啶-2-甲酸

實例 52A

N-(3-溴-2-甲基苯基)-*N*-甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸烷-1-甲鹽胺

3-溴-*N*,2-二甲基苯胺(300 mg)及二異丙基乙胺(581 mg)添加至 1,2-二氯乙烷(5 mL)中。添加 1-金剛烷羧基氯(328 mg)且溶液在 50°C 下加熱 3 天。溶液用 70% 乙酸乙酯(己烷)稀釋，用 1 M HCl 水溶液洗滌三次，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。粗物質藉由矽膠急驟管柱層析，使用 10% 乙酸乙酯(己烷)來純化，得到標題化合物。

實例 52B

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(2-甲基-3-{甲基[三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基羰基]胺基}苯基)吡啶-2-甲酸第三丁酯

標題化合物藉由用實例 52A 代替實例 20B 中之實例 20A 來製備。

實例 52C

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(2-甲基-3-{甲基[三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基羰基]胺基}苯基)吡啶-2-甲酸

標題化合物藉由用實例 52B 代替實例 2C 中之實例 2B 來製備。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm 8.03 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.50-7.32 (m, 5H), 7.24-7.14 (m, 2H), 7.04 (dd, 1H), 7.01 (d, 1H), 5.00 (bs, 2H), 3.93 (t, 2H), 3.04 (t, 2H), 2.98 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.82-1.71 (m, 6H), 1.61-1.41 (m, 9H)。

實例 53

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(5-甲基-1-{[3-(四氫-2H-哌喃-4-基甲氧基)三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-1H-吡啶-4-基)吡啶-2-甲酸

實例 53A

1-(5-(四氫哌喃-4-基甲氧基)-3,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)-1H-吡啶

標題化合物藉由用實例 26A 代替實例 7B 中之實例 7A 及

(四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇代替甲醇來製備。

實例 53B

1-(5-(四氫哌喃-4-基甲氧基)-3,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]

癸-1-基)-5-甲基-1H-吡唑

標題化合物藉由用實例 53A 代替實例 3B 中之實例 3A 來製備。

實例 53C

4-溴-1-(5-(四氫哌喃-4-基甲氧基)-3,7-二甲基三環

[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)-5-甲基-1H-吡唑

標題化合物藉由用實例 53B 代替實例 3C 中之實例 3B 來製備。

實例 53D

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-

2(1H)-基]-3-(1-(5-(四氫哌喃-4-基甲氧基)-3,7-二甲基三環

[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶甲酸第三

丁酯

標題化合物藉由用實例 53C 代替實例 4C 中之實例 4A 來製備。

實例 53E

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-

2(1H)-基]-3-(5-甲基-1-{[3-(四氫-2H-哌喃-4-基甲氧基)三

環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-甲酸

標題化合物藉由用實例 53D 代替實例 2C 中之實例 2B 來製備。¹H NMR (300 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm 12.84 (br. s,

1H), 8.03 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.47 (m, 3H), 7.35 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 4.95 (s, 2H), 3.89 (t, 2H), 3.80 (m, 4H), 3.22 (m, 6H), 3.01 (t, 2H), 2.11 (m, 5H), 1.51 (m, $J=4.00$ Hz, 15H)。

實例 54

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{2-甲基-3-[三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基胺甲醯基]苯基}吡啶-2-甲酸

實例 54A

3-溴-2-甲基-苯甲醯氯

3-溴-2-甲基苯甲酸(2000 mg)添加至二氯甲烷(50 mL)及N,N-二甲基甲醯胺(1 mL)中。添加乙二醯氯(649 mg)且溶液攪拌3分鐘。混合物用1 M HCl水溶液洗滌三次，用鹽水洗滌且經無水硫酸鈉乾燥。過濾後，溶劑在真空下移除，得到產物。

實例 54B

3-溴-2-甲基-N-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)苯甲醯胺

標題化合物藉由用1-金剛烷胺代替實例50A中之3-溴-2-甲基苯胺及實例54A代替1-金剛烷羧基氯來製備。

實例 54C

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{2-甲基-3-[三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基胺甲醯基]苯基}吡啶-2-甲酸第三丁酯

標題化合物藉由用實例54B代替實例20B中之實例20A來

製備。

實例 54D

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{2-甲基-3-[三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基胺甲醯基]苯基}吡啶-2-甲酸

標題化合物藉由用實例 54C 代替實例 2C 中之實例 2B 來製備。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm 8.03 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.50-7.32 (m, 5H), 7.17-7.14 (m, 2H), 7.05 (t, 1H), 6.99 (d, 1H), 4.99 (bs, 2H), 3.93 (t, 2H), 3.03 (t, 2H), 2.04 (bs, 12H), 1.64 (bs, 6H)。

實例 55

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(2-甲基-3-{甲基[三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基]胺基}苯基)吡啶-2-甲酸

實例 55A

3-溴-N,2-二甲基-N-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)苯胺
實例 52A (232 mg) 溶解於四氫呋喃 (3 mL) 中且添加硼烷 (1 M 四氫呋喃溶液, 2.6 mL)。溶液在室溫下攪拌 16 小時且用甲醇緩慢淬滅。添加 HCl 水溶液 (4 M, 6 mL) 且溶液在室溫下攪拌 4 小時。pH 值使用碳酸鈉調至 9 且溶液用乙醚萃取。萃取物用鹽水洗滌且經無水硫酸鈉乾燥。過濾後，溶劑在真空下移除，得到產物。

實例 55B

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-

2(1H)-基]-3-(2-甲基-3-{甲基[三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基]
胺基}苯基)吡啶-2-甲酸第三丁酯

標題化合物藉由用實例 55A 代替實例 20B 中之實例 20A 來
製備。

實例 55C

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-
2(1H)-基]-3-(2-甲基-3-{甲基[三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基]
胺基}苯基)吡啶-2-甲酸

標題化合物藉由用實例 55B 代替實例 2C 中之實例 2B 來製
備。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm 12.89 (bs,
1H), 8.03 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.50-7.32 (m,
5H), 7.20-7.05 (m, 2H), 6.98 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 4.98
(bs, 2H), 3.92 (t, 2H), 3.03 (t, 2H), 2.77 (bs, 2H), 2.61 (bs,
3H), 2.07 (bs, 3H), 1.87 (bs, 3H), 1.66-1.50 (m, 6H), 1.43
(bs, 6H)。

實例 56

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-
2(1H)-基]-3-(1-{[2-(2-甲氧基乙基)三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-2-基]
甲基}-1H-吡啶-4-基)吡啶-2-甲酸

實例 56A

三環[3.3.1.1^{3,7}]癸烷-2-甲酸甲酯

向金剛烷-2-甲酸(0.486 g, 2.70 mmol)於乙酸乙酯(10
mL)/甲醇(5 mL)中之溶液中逐滴添加(三甲基矽烷基)重氮
甲烷(1.348 ml, 2.70 mmol)且混合物在室溫下攪拌 14 小

時。反應混合物濃縮且藉由急驟層析(二氧化矽 40 g, 0%-30%乙酸乙酯/己烷)來純化。

實例 56B

2-(2-甲氧基乙基)三環[3.3.1.1^{3,7}]癸烷-2-甲酸甲酯

在-78℃下向實例 56A (0.314 g)於四氫呋喃(5 mL)中之溶液中逐滴添加二異丙基胺基鋰(1.401 mL)。反應混合物攪拌 60分鐘且添加 2-溴乙基甲基醚(0.562 g)。反應混合物緩慢升溫至室溫，在室溫下攪拌隔夜，用飽和 NH₄Cl 水溶液(2 mL)淬滅且用乙醚萃取。合併之有機層經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾，濃縮且藉由急驟層析(二氧化矽 40 g, 0%-30%乙酸乙酯/己烷)來純化。

實例 56C

[2-(2-甲氧基乙基)三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-2-基]甲醇

在室溫下向實例 56B (135 mg)於四氫呋喃(5 mL)中之溶液中逐滴添加氫化鋰鋁(0.535 mL)。反應混合物攪拌 14 小時且小心添加氫氧化鈉(0.324 mL)。反應混合物在室溫下攪拌 60分鐘，過濾且濃縮。

實例 56D

1-{[2-(2-甲氧基乙基)三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-2-基]甲基}-1H-吡唑

標題化合物藉由用實例 56C 代替實例 2A 中之 1-金剛烷甲醇及吡唑代替 3,5-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡唑來製備。

實例 56E

4-溴-1-{[2-(2-甲氧基乙基)三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-2-基]甲基}-1H-吡唑

標題化合物藉由用實例 56D 代替實例 3C 中之實例 3B 來製備。

實例 56F

6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(1-{[2-(2-甲氧基乙基)三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-2-基]甲基}-1H-吡唑-4-基)吡啶甲酸第三丁酯

標題化合物藉由用實例 56E 代替實例 4C 中之實例 4A 來製備。

實例 56G

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(1-{[2-(2-甲氧基乙基)三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-2-基]甲基}-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-甲酸

標題化合物藉由用實例 56F 代替實例 2C 中之實例 2B 來製備。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm 8.04 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.69 (d, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.51-7.45 (m, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.35 (dd, 2H), 6.94 (d, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.86 (t, 2H), 3.47 (d, 2H), 3.29-3.22 (m, 2H), 3.19 (s, 3H), 3.00 (t, 2H), 2.33-2.24 (m, 2H), 2.01 (d, 2H), 1.90 (s, 1H), 1.82 (s, 1H), 1.67 (s, 2H), 1.56 (dd, 8H)。

實例 57

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-

2(1H)-基]-3-[5-甲基-1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-
1,2,3-三唑-4-基]吡啶-2-甲酸

實例 57A

1-(疊氮基甲基)三環[3.3.1.1^{3,7}]癸烷

1-金剛烷甲醇(500 mg)溶解於二氯甲烷(15 mL)中。溶液在冰浴中冷卻且相繼添加三乙胺(0.587 mL)及甲烷磺醯氯(0.258 mL)。反應混合物在0℃下攪拌4小時，接著轉移至分液漏斗中且用1 N HCl水溶液(15 mL)、飽和NaHCO₃水溶液(15 mL)及鹽水(15 mL)清洗。有機萃取物乾燥(Na₂SO₄)，過濾且濃縮。一部分所得粗甲磺酸酯(293 mg)及疊氮化鈉(390 mg)組合在N,N-二甲基甲醯胺(1.2 mL)中且反應混合物加熱至120℃，隔夜，接著冷卻至室溫且分配於乙酸乙酯(3×15 mL)與水(20 mL)之間。有機萃取物乾燥(Na₂SO₄)，過濾且濃縮，得到標題化合物，其未經進一步純化即用於下一步中。

實例 57B

1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-5-甲基-4-(三丁基錫烷基)-1H-1,2,3-三唑

實例 57A (224 mg)、三丁基-正丙炔基錫(390 mg)及甲苯(2 mL)組合在密封之反應容器中且加熱至130℃，隔夜。反應混合物置於管柱頂上且藉由矽膠急驟層析，用己烷中0-15%乙酸乙酯溶離來純化，得到標題化合物。

實例 57C

6-胺基-3-溴吡啶甲酸甲酯

向6-胺基-3-溴吡啶甲酸(30 g)於乙酸乙酯(300 mL)及甲醇(300 mL)中之溶液中添加TMS-重氮甲烷(70 mL, 2 M己烷溶液)且反應混合物攪拌3天。混合物濃縮, 溶解於乙醚(500 mL)中且用 Na_2CO_3 水溶液(兩次)洗滌, 接著用鹽水洗滌, 經硫酸鈉乾燥, 過濾且濃縮, 得到標題化合物。

實例 57D

3-溴-6-氟吡啶甲酸甲酯

在5°C下經1小時向四氟硼酸亞硝鎘(17.8 g)於二氯甲烷(100 mL)中之溶液中添加含實例 57C (26.1 g)之二氯甲烷(250 mL)。反應混合物在5°C下再攪拌30分鐘且升溫至室溫, 隔夜。反應混合物用pH 7緩衝液(100 mL)淬滅且用固體碳酸鉀中和。所得混合物用乙醚(兩次)萃取且合併之有機萃取物用鹽水洗滌, 經硫酸鈉乾燥, 過濾且濃縮。使用己烷中1-10%乙酸乙酯, 對殘餘物進行矽膠層析, 得到標題化合物。

實例 57E

3-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-5-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-6-氟吡啶甲酸甲酯

實例 57B (333 mg)、實例 57D (178 mg)及 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (22 mg)與N,N-二甲基甲醯胺(1.3 mL)組合在密封管中且混合物用氮氣充氣, 接著加熱至100°C, 隔夜。添加KF飽和水溶液(2 mL)及乙酸乙酯(2 mL)且混合物攪拌1小時並經由矽藻土過濾, 用乙酸乙酯(20 mL)清洗濾餅。濾液置於分液漏斗中且分離各層。水層用乙酸乙酯(2×25 mL)萃取。

合併之有機萃取物乾燥(Na_2SO_4)，過濾，濃縮且藉由矽膠急驟層析，使用己烷中0至50%乙酸乙酯來純化，得到標題化合物。

實例 57F

6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-5-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶甲酸甲酯

實例 1C (110 mg)、實例 57E (93 mg)及碳酸鉍(394 mg)組合於DMSO(1.2 mL)中且混合物加熱至65°C，隔夜。反應混合物接著分配於乙酸乙酯(3×10 mL)與水(10 mL)之間。有機萃取物乾燥(Na_2SO_4)，過濾且濃縮，接著藉由急驟層析，使用己烷中0至70%乙酸乙酯來純化，得到標題化合物。

實例 57G

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[5-甲基-1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]吡啶-2-甲酸

實例 57F (83 mg)溶解於二噁烷(1 mL)中且添加LiOH(1M水溶液，0.616 mL)。混合物加熱至60°C，保持3小時，接著冷卻至室溫且用1N NaH_2PO_4 (25 mL)稀釋並用乙酸乙酯(三次)萃取。有機萃取物乾燥(Na_2SO_4)，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟層析，用二氯甲烷中0至10%甲醇溶離來純化，得到標題化合物。¹H NMR (300 MHz, 二甲亞砜- d_6) δ ppm 12.68-12.90 (br m, 2H), 8.04 (d, 1H), 7.79 (d,

1H), 7.67 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.42-7.51 (m, 2H), 7.31-7.41 (m, 2H), 7.00 (d, 1H), 5.00 (s, 2H), 3.89-3.97 (m, 4H), 3.02 (t, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 1.53-1.69 (m, 6H), 1.52 (s, 6H)。

實例 58

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(5-氰基-1-{[3-甲氧基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-2-甲基-1H-吡咯-3-基)吡啶-2-甲酸

實例 58A

3-碘-5-氰基-1-{[3-甲氧基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-2-甲基-1H-吡咯

標題化合物藉由用3-甲氧基金剛烷-1-甲醇代替實例2A中之金剛烷-1-乙醇及實例23D代替3,5-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡啶來製備。

實例 58B

6-[8-(苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[5-氰基-1-(3-甲氧基-金剛烷-1-基甲基)-2-甲基-1H-吡咯-3-基]-吡啶-2-甲酸第三丁酯

標題化合物藉由用實例58A代替實例20B中之實例20A來製備。

實例 58C

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(5-氰基-1-{[3-甲氧基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-2-甲基-1H-吡咯-3-基)吡啶-2-甲酸

標題化合物藉由用實例 58B 代替實例 2C 中之實例 2B 來製備。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm 12.86 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.42-7.50 (m, 2H), 7.33-7.39 (m, 2H), 6.95 (d, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.89 (t, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.10 (s, 3H), 3.01 (t, 2H), 2.18 (s, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.40-1.65 (m, 12H)。

實例 59

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[5-甲基-1-(2-氧雜三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-吡唑-4-基]吡啶-2-甲酸

實例 59A

1-(2-氧雜三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-4-氯-1H-吡唑

標題化合物藉由用實例 13A 代替實例 2A 中之 1-金剛烷甲醇及 4-氯-1H-吡唑代替 3,5-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡唑來製備。

實例 59B

1-(2-氧雜三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-4-氯-5-甲基-1H-吡唑

實例 59A (0.25 g) 於四氫呋喃 (3 mL) 中之溶液冷卻至 -78°C，逐滴添加丁基鋰 (0.48 mL)。添加另外的四氫呋喃 (2 mL) 且反應混合物在 -78°C 下攪拌 1 小時。向反應混合物中一次性添加碘甲烷 (0.08 mL) 且反應物升溫至 0°C。30 分鐘後，反應物用乙醚 (50 mL) 稀釋，用水 (30 mL) 及鹽水 (30

mL)洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。用3%至20%乙酸乙酯/己烷之梯度溶離，進行矽膠層析，得到標題化合物。

實例 59C

1-(2-氧雜三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-5-甲基-2-基)-1*H*-吡唑

實例 59B (0.13 g)、4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉(0.13 mL)、三乙胺(0.20 mL)、二環己基(2',6'-二甲氧基聯苯-2-基)膦(0.04 g)及氯化雙(苯甲腈)鈹(II)(6 mg)於二噁烷(2.5 mL)中之溶液在105°C下加熱。2小時後，反應混合物用乙酸乙酯稀釋且用水洗滌並經硫酸鎂乾燥。過濾及濃縮後，用1.5%至15%乙酸乙酯/己烷之梯度溶離，進行矽膠層析，得到標題化合物。

實例 59D

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基]-3-[5-甲基-1-(2-氧雜三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1*H*-吡唑-4-基]吡啶-2-甲酸

二噁烷與水1:1比率之溶液用氮氣脫氣45分鐘。此溶液(5 mL)添加至實例 1E (0.31 g)、實例 59C (0.22 g)、磷酸鉀(0.41 g)、參(二亞苄基丙酮)二鈹(0)氯仿加合物(0.014 g)及1,3,5,7-四甲基-6-十四烷-2,4,8-三氧雜-6-磷雜金剛烷(0.023 g)中。混合物脫氣且在氮氣下加熱至90°C，隔夜。反應混合物冷卻，用乙酸乙酯(100 mL)稀釋且用水(3×50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。用5%至

100%乙酸乙酯/己烷之梯度溶離，進行矽膠層析，得到所需酯。酯溶解於二氯甲烷(0.5 mL)中並添加TFA(0.5 mL)且混合物攪拌隔夜。反應混合物濃縮，負載至矽膠上且用1%至4%甲醇/二氯甲烷之梯度溶離，得到標題化合物。¹H NMR (300 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ: ppm 12.84 (s, 1H), 8.07-7.99 (m, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.53-7.40 (m, 3H), 7.40-7.31 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 4.95 (s, 2H), 3.96 (s, 1H), 3.93-3.82 (m, 4H), 3.01 (t, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.08 (s, 2H), 1.86-1.65 (m, 4H), 1.56 (m, 6H)。

實例 60

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[2-氰基-3-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基磺醯基)苯基]吡啶-2-甲酸

實例 60A

2-溴-6-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基硫基)苯甲腈

在室溫下向金剛烷硫醇(1.01 g)於N,N-二甲基乙醯胺(20 mL)中之溶液中添加NaH(0.24 g, 60%於礦物油中)且反應物攪拌10分鐘。添加2-氟-6-溴苯甲腈(1 g)且混合物加熱至80°C，保持1小時。反應混合物冷卻並用乙醚(400 mL)稀釋且混合物用1 M NaOH溶液洗滌三次並用鹽水洗滌一次，接著經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到粗產物，其未經進一步純化即用於下一步中。

實例 60B

2-溴-6-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基磺醯基)苯甲腈

實例 60A (1.73 g) 及對氯過氧基苯甲酸 (2.46 g) 於 1,2-二氯乙烷 (50 mL) 中之混合物攪拌隔夜。反應物用乙醚 (300 mL) 稀釋，用 Na_2CO_3 溶液及鹽水洗滌，接著經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。使用己烷中 2-50% 乙酸乙酯，對殘餘物進行矽膠層析，得到所需產物。

實例 60C

6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(2-氰基-3-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基磺醯基)苯基)吡啶甲酸第三丁酯

標題化合物藉由用實例 60B 代替實例 19B 中之實例 19A 及實例 4B 代替實例 3D 來製備。

實例 60D

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[2-氰基-3-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基磺醯基)苯基]吡啶-2-甲酸

標題化合物藉由用實例 60C 代替實例 2C 中之實例 2B 來製備。¹H NMR (300 MHz, 二甲亞砜- d_6) δ ppm 12.65 (br s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.94 (d, 2H), 7.77 (m, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.30 (m, 2H), 7.12 (d, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.02 (t, 2H), 3.05 (m, 2H), 2.10 (m, 3H), 1.88 (s, 6H), 1.61 (m, 6H)。

實例 61

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2'-[環辛基(甲基)胺基]-3'-甲基-3,4'-聯吡啶-2-甲

酸

實例 61A

N-環辛基-4-碘-3-甲基吡啶-2-胺

含 2-氟-4-碘-3-甲基吡啶 (700 mg) 之環辛胺 (3.8 g) 在 130°C 下加熱隔夜，冷卻且用二氯甲烷稀釋。所得混合物負載至矽膠濾筒上，用己烷中 0-100% 二氯甲烷溶離，得到標題化合物。

實例 61B

N-環辛基-4-碘-N,3-二甲基吡啶-2-胺

含實例 61A (150 mg)、 Cs_2CO_3 (142 mg) 及 CH_3I (0.027 mL) 之 N,N-二甲基乙醯胺 (2 mL) 在 38°C 下攪拌隔夜。添加更多的 CH_3I (0.5 mL) 及氫化鈉 (52.3 mg, 60% 於礦物油中)。所得混合物在 39°C 下攪拌 2 天，用水淬滅且用乙酸乙酯稀釋。有機層用鹽水洗滌且濃縮。殘餘物藉由製備型 HPLC，使用 Gilson 系統，用 0.1% TFA/水中 20-80% 乙腈溶離來純化，得到標題化合物。

實例 61C

6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-2'-(環辛基(甲基)胺基)-3'-甲基-3,4'-聯吡啶-2-甲

酸第三丁酯

標題化合物藉由用實例 61B 代替實例 20B 中之實例 20A 來製備。

實例 61D

6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-

2(1H)-基)-2'-(環辛基(甲基)胺基)-3'-甲基-3,4'-聯吡啶-2-
甲酸

標題化合物藉由用實例61C代替實例2C中之實例2B來製備。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm 12.88 (s, 2H), 8.01-8.07 (m, 2H), 7.79 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.43-7.50 (m, 2H), 7.32-7.41 (m, 2H), 7.07 (d, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.03 (s, 2H), 3.96 (t, 2H), 3.04 (t, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.36-1.87 (m, 15 H)。

實例 62

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-
2(1H)-基]-3-[5-甲基-1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-2-基甲基)-1H-
吡啶-4-基]吡啶-2-甲酸

實例 62A

1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-2-基甲基)-1H-吡啶

標題化合物藉由用實例10A代替實例2A中之1-金剛烷甲醇及吡啶代替3,5-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡啶來製備。

實例 62B

5-甲基-1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-2-基甲基)-1H-吡啶

在0°C下向實例62A (0.192 g, 0.888 mmol)於四氫呋喃(1 mL)/甲苯(1 mL)中之溶液中添加正丁基鋰(1.6 M, 0.721 mL)。反應混合物攪拌60分鐘。接著添加CH₃I (0.166 mL)且在0°C下繼續攪拌3小時。反應混合物用水淬滅，用乙醚萃取，經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。

實例 62C

4-溴-5-甲基-1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-2-基甲基)-1H-吡唑

標題化合物藉由用實例 62B 代替實例 3C 中之實例 3B 來製備。

實例 62D

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[5-甲基-1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-2-基甲基)-1H-吡唑-4-基]吡啶-2-甲酸第三丁酯

標題化合物藉由用實例 62C 代替實例 4C 中之實例 4A 來製備。

實例 62E

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[5-甲基-1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-2-基甲基)-1H-吡唑-4-基]吡啶-2-甲酸

標題化合物藉由用實例 62D 代替實例 2C 中之實例 2B 來製備。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d₆) δ ppm 12.85 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.53-7.40 (m, 3H), 7.40-7.31 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 6.94 (d, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.13 (d, 2H), 3.91-3.85 (m, 2H), 3.02 (t, 2H), 2.18 (t, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.00 (d, 2H), 1.90-1.73 (m, 4H), 1.74-1.59 (m, 6H), 1.53 (d, 2H)。

實例 63

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[1-({3-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基]}三環

[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基]吡啶-2-甲
酸

實例 63A

1-({3-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基]三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-
基}甲基)-1H-吡啶

標題化合物藉由用實例 26A 代替實例 7B 中之實例 7A 及 2-
(2-甲氧基乙氧基)乙醇代替甲醇來製備。

實例 63B

1-({3-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基]三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-
基}甲基)-5-甲基-1H-吡啶

標題化合物藉由用實例 63A 代替實例 3B 中之實例 3A 來製
備。

實例 63C

4-溴-1-({3-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基]三環[3.3.1.1^{3,7}]
癸-1-基}甲基)-5-甲基-1H-吡啶

標題化合物藉由用實例 63B 代替實例 3C 中之實例 3B 來製
備，其中改變為標題化合物藉由 RP-HPLC，在 Gilson 系統
上，用含有 0.1% v/v 三氟乙酸之水中 20% 至 100% 乙腈之梯
度溶離來純化。

實例 63D

6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-
2(1H)-基)-3-[1-({3-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基]三環
[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基]吡啶甲酸

第三丁酯

標題化合物藉由用實例63C代替實例4C中之實例4A來製備。

實例63E

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[1-({3-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基]三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基]吡啶-2-甲酸

標題化合物藉由用實例63D代替實例2C中之實例2B來製備。¹H NMR (300 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm 12.84 (bs, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.48 (m, 3H), 7.36 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 6.94 (d, 1H), 4.95 (s, 2H), 3.89 (t, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.48 (m, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.02 (t, 2H), 2.10 (m, 5H), 1.54 (m, 12H)。

實例64

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(2-甲基-3-{甲基[(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-2-基]胺甲醯基}苯基)吡啶-2-甲酸

實例64A

3-溴-N,2-二甲基-N-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-2-基)苯甲醯胺

標題化合物藉由用N-金剛烷-2-基-N-甲基-胺代替實例50A中之1-金剛烷胺及3-溴-2-甲基苯甲醯氯代替1-金剛烷羧基氯來製備。

實例64B

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-

2(1H)-基]-3-(2-甲基-3-{甲基[三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-2-基]胺甲
醯基}苯基)吡啶-2-甲酸第三丁酯

標題化合物藉由用實例 64A 代替實例 20B 中之實例 20A 來
製備。

實例 64C

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-
2(1H)-基]-3-(2-甲基-3-{甲基[三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-2-基]胺甲
醯基}苯基)吡啶-2-甲酸

標題化合物藉由用實例 64B 代替實例 2C 中之實例 2B 來製
備。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm 8.03 (d, 1H),
7.79 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.50-7.32 (m, 6H), 7.20 (t, 1H),
7.08-6.95 (m, 2H), 4.99 (bs, 2H), 3.92 (t, 2H), 3.03 (t, 2H),
2.94 (bs, 3H), 2.22 (bs, 3H), 2.05-1.60 (m, 15H)。

實例 65

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-
2(1H)-基]-3-[5-甲基-1-({1-[2-(甲基磺醯基)乙氧基]環辛
基}甲基)-1H-吡唑-4-基]吡啶-2-甲酸

實例 65A

1-((5-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基)環辛醇

經由注射器向冷卻(-78°C)之正丁基鋰(10 mL, 2.5M)於
四氫呋喃(20 mL)中之溶液中逐滴添加含 1,5-二甲基-1H-吡
唑(2.0 g)之四氫呋喃(10 mL)。1 小時後，逐滴添加含環辛
酮(2.63 g)之四氫呋喃(5 mL)且反應混合物升溫至室溫。混
合物藉由添加飽和氯化銨溶液及乙酸乙酯淬滅。分離各層

且水層用另外的乙酸乙酯萃取兩次。合併之有機物經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮，得到標題化合物。

實例 65B

5-甲基-1-((1-(2-(甲基磺醯基)乙氧基)環辛基)甲基)-1H-吡唑

氫化鈉(於礦物油中 60% 分散液，200 mg)添加至實例 65A (667 mg) 於四氫呋喃(10 mL)中之攪拌溶液中且混合物在室溫下攪拌 30 分鐘，接著添加甲基乙烯基矽(1.27 g)。混合物在室溫下攪拌 3 小時。添加 NH_4Cl 水溶液以淬滅反應且混合物用乙酸乙酯(三次)萃取，且合併之有機層用水及鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥且過濾。濾液濃縮，得到粗產物。

實例 65C

4-碘-5-甲基-1-((1-(2-(甲基磺醯基)乙氧基)環辛基)甲基)-1H-吡唑

標題化合物藉由用實例 65B 代替實例 16E 中之實例 16D 來製備。

實例 65D

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[5-甲基-1-({1-[2-(甲基磺醯基)乙氧基]環辛基}甲基)-1H-吡唑-4-基]吡啶-2-甲酸

標題化合物藉由用實例 65C 代替實例 4B 中之實例 4A，接著用該產物代替實例 2C 中之實例 2B 來製備。 ^1H NMR (300 MHz, 二甲亞砜- d_6) δ ppm 12.86 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.42 (m, 6 H), 7.31 (s, 1H), 6.95 (d,

1H), 4.95 (s, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.89 (t, 2H), 3.74 (t, 2H), 3.26 (t, 2H), 3.02 (t, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.15 (m, 3H), 1.58 (m, 14 H)。

實例 66

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[5-甲基-1-(2-氧雜三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]吡啶-2-甲酸

實例 66A

1-(疊氮基甲基)-2-氧雜三環[3.3.1.1^{3,7}]癸烷

標題化合物藉由用 1-(2-氧雜三環[3.3.1.1^{3,7}]癸基)-甲醇代替實例 57A 中之 1-金剛烷甲醇來製備。

實例 66B

1-(2-氧雜三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-5-甲基-4-(三丁基錫烷基)-1H-1,2,3-三唑

標題化合物藉由用實例 66A 代替實例 57B 中之實例 57A 來製備。

實例 66C

第三丁基-3-溴-6-氟吡啶甲酸酯

標題化合物藉由用 3-溴-6-氟吡啶甲酸代替實例 1D 中之 3-溴-6-氟吡啶甲酸來製備。

實例 66D

3-(1-(2-氧雜三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-5-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-6-氟吡啶甲酸第三丁酯

標題化合物藉由用實例 66B 代替實例 57E 中之實例 57B 及

實例 66C 代替 實例 57D 來製備。

實例 66E

6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(1-(2-氧雜三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-5-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶甲酸第三丁酯

標題化合物藉由用 實例 66D 代替 實例 57F 中之 實例 57E 來製備。

實例 66F

6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(1-(2-氧雜三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-5-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶甲酸酯

標題化合物藉由用 實例 66E 代替 實例 2C 中之 實例 2B 來製備。¹H NMR (300 MHz, 二甲亞碸-d₆) δ ppm 12.85 (s, 1H), 12.72 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.59-7.67 (m, 2H), 7.41-7.51 (m, 2H), 7.32-7.40 (m, 2H), 7.00 (d, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.96 (s, 1H), 3.93 (t, 2H), 3.03 (t, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.10 (s, 2H), 1.68-1.84 (m, 4H), 1.51-1.66 (m, 6H)。

實例 67

3-[5-甲基-1-(2-氧雜三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-吡啶-4-基]-6-[8-([1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]吡啶-2-甲酸

實例 67A

2-(5-溴-6-(第三丁氧基羰基)吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異

喹啉-8-甲酸

1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲酸甲酯鹽酸鹽(13.6 g)、3-溴-6-氯吡啶甲酸第三丁酯(17.4 g)及碳酸鉍(39 g)於N,N-二甲基乙醯胺(110 mL)中之溶液一起攪拌且在氮氣下在120°C下加熱隔夜。反應混合物冷卻，用水稀釋且用乙酸乙酯萃取。有機層用鹽水洗滌且合併之水層用乙酸乙酯反萃取。合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。使用己烷中20-100%乙酸乙酯，進行矽膠層析，得到標題化合物。

實例 67B

3-溴-6-(8-(噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)吡啶甲酸第三丁酯

標題化合物藉由用噻唑并[5,4-b]吡啶-2-胺代替實例 1B 中之苯并[d]噻唑-2-胺及實例 67A 代替 2-(第三丁氧基羰基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲酸來製備。

實例 67C

3-[5-甲基-1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-吡啶-4-基]-6-[8-([1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]吡啶-2-甲酸

標題化合物藉由用實例 67B 代替實例 59D 中之實例 1E 來製備。¹H NMR (300 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm 12.98 (s, 1H), 12.76 (s, 1H), 8.52 (dd, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.57-7.42 (m, 3H), 7.37 (t, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.96 (d, 1H), 4.95 (s, 2H), 3.96 (s, 1H), 3.92-3.82 (m, 4H), 3.02 (t, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.08 (s, 2H), 1.73 (m, 4H), 1.56 (m,

6H)。

實例 68

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{2-甲基-3-[甲基(2-氧雜三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基羰基)胺基]苯基}吡啶-2-甲酸

實例 68A

N-(3-溴-2-甲基苯基)-N-甲基-2-氧雜三環[3.3.1.1^{3,7}]癸基-1-甲醯胺

氧雜三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)-2-甲酸(137 mg)及乙二醯氯(0.132 mL)於二氯甲烷(3 mL)中之混合物攪拌4天。添加3-溴-N,2-二甲基苯胺(451 mg)及三乙胺(0.2 mL)且反應混合物攪拌24小時。使用己烷中1-10%乙酸乙酯，對混合物進行矽膠層析，得到所需產物。

實例 68B

6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(2-甲基-3-(N-甲基-2-氧雜三環[3.3.1.1^{3,7}]癸基-1-甲醯胺基)苯基)吡啶甲酸第三丁酯

標題化合物藉由用實例 68A 代替實例 20B 中之實例 20A 來製備。

實例 68C

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{2-甲基-3-[甲基(2-氧雜三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基羰基)胺基]苯基}吡啶-2-甲酸

標題化合物藉由用實例 68B 代替實例 2C 中之實例 2B 來製

備。¹H NMR (300 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm 12.65 (br s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.40 (m, 5H), 7.09 (m, 2H), 6.96 (m, 3H), 4.99 (s, 2H), 3.91 (t, 2H), 3.48 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.18 (m, 2H), 1.75-2.01 (m, 9H), 1.69 (m, 2H), 1.51 (m, 1H), 1.33 (m, 2H)。

實例 69

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(2-甲基-3-{甲基[三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-2-基]胺磺醯基}苯基)吡啶-2-甲酸

實例 69A

3-溴-N,2-二甲基-N-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-2-基)苯磺醯胺
標題化合物藉由用N-甲基金剛烷-2-基胺代替實例 51A 中之1-金剛烷胺來製備。

實例 69B

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(2-甲基-3-{甲基[三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-2-基]胺磺醯基}苯基)吡啶-2-甲酸第三丁酯

標題化合物藉由用實例 69A 代替實例 20B 中之實例 20A 來製備。

實例 69C

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(2-甲基-3-{甲基[三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-2-基]胺磺醯基}苯基)吡啶-2-甲酸

標題化合物藉由用實例 69B 代替實例 2C 中之實例 2B 來製

備。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm 12.85 (bs, 1H), 12.63 (bs, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.78 (m, 2H), 7.63 (d, 1H), 7.49-7.34 (m, 6H), 7.31 (td, 1H), 7.03 (d, 1H), 5.01 (bs, 2H), 3.94 (t, 2H), 3.04 (t, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.17 (bs, 2H), 1.81-1.69 (m, 9H), 1.63 (bs, 2H), 1.45 (d, 2H)。

實例 70

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3'-甲基-2'-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基磺醯基)-3,4'-聯吡啶-2-甲酸

向冷卻(0°C)之實例 74B (150 mg)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中添加對氯過氧基苯甲酸(100 mg, 77%)。混合物在 0°C 下攪拌 30 分鐘。混合物用乙酸乙酯(200 mL)稀釋且用 Na₂S₂O₃ 水溶液、NaHCO₃ 水溶液、水及鹽水洗滌並經 Na₂SO₄ 乾燥。過濾後，混合物濃縮且粗產物負載於管柱上並用二氯甲烷中 20% 乙酸乙酯溶離，得到所預期之產物。純酯接著溶解於二氯甲烷/TFA(1:1, 10 mL)中且在室溫下攪拌隔夜。過濾後，混合物濃縮且殘餘物溶解於二氯甲烷中且負載於管柱上並用二氯甲烷中 5% 甲醇溶離，得到標題化合物。¹H NMR (300 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm 12.86 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.40 (m, 6 H), 7.09 (d, 1H), 5.03 (s, 3H), 3.96 (t, 2H), 3.04 (t, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.07 (m, 4H), 1.97 (m, 6 H), 1.60 (m, 6 H)。

實例 71

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[5-氟基-2-甲基-1-(2-氧雜三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-吡咯-3-基]吡啶-2-甲酸

實例 71A

5-甲基-1-(2-氧雜-三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-吡咯-2-甲脞

標題化合物藉由用 1-羥基甲基-2-氧雜金剛烷代替實例 2A 中之 1-金剛烷甲醇及 2-氟基-5-甲基吡咯代替 3,5-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡啶來製備。

實例 71B

4-溴-5-甲基-1-(2-氧雜-三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-吡咯-2-甲脞

標題化合物藉由用實例 71A 代替實例 3C 中之實例 3B 來製備。

實例 71C

6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-溴吡啶甲酸甲酯

標題化合物藉由用 3-溴-6-氟吡啶甲酸甲酯代替實例 1E 中之實例 1D 來製備。

實例 71D

6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)吡啶甲酸甲酯

向實例 71C (500 mg)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈹(II)二氯甲烷(46.8 mg)及三乙胺(0.399 mL)於乙腈(7 mL)及四氫呋喃(3.5 mL)中之溶液中添加 4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉(0.416 mL)。混合物在 Biotage Initiator 微波反應器中在 100°C 下加熱 30 分鐘，冷卻，用乙酸乙酯稀釋且用鹽水洗滌。有機層濃縮。殘餘物藉由急驟層析，用二氯甲烷中 0-17% 乙酸乙酯溶離來純化，得到標題化合物。

實例 71E

6-[8-(苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[5-氟基-2-甲基-1-(2-氧雜-三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-吡咯-3-基]-吡啶-2-甲酸甲酯

標題化合物藉由用實例 71D 代替實例 20B 中之實例 4B 及實例 71B 代替實例 20A 來製備。

實例 71F

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[5-氟基-2-甲基-1-(2-氧雜三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-吡咯-3-基]吡啶-2-甲酸

標題化合物藉由用實例 71E 代替實例 72D 中之實例 72C 來製備。¹H NMR (500 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm 12.86 (s, 2H), 8.04 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.42-7.50 (m, 3H), 7.33-7.39 (m, 2H), 6.95 (d, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.97 (s, 1H), 3.85-3.92 (m, 4H), 3.01 (t, 2H), 2.12 (s, 5 H), 1.69-1.85 (m, 4H), 1.52-1.65 (m, 6 H)。

實例 72

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{5-氰基-2-甲基-1-[(3-甲基-2-氧雜三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-1H-吡咯-3-基}吡啶-2-甲酸

實例 72A

5-甲基-1-(3-甲基-2-氧雜-三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-吡咯-2-甲腈

標題化合物藉由用 1-羥基甲基-3-甲基-2-氧雜金剛烷代替實例 2A 中之 1-金剛烷甲醇及 2-氰基-5-甲基吡咯代替 3,5-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡啶來製備。

實例 72B

4-溴-5-甲基-1-(3-甲基-2-氧雜-三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-吡咯-2-甲腈

標題化合物藉由用實例 72A 代替實例 3C 中之實例 3B 來製備。

實例 72C

6-[8-(苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[5-氰基-2-甲基-1-(3-甲基-2-氧雜-三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-吡咯-3-基]-吡啶-2-甲酸甲酯

標題化合物藉由用實例 71D 代替實例 20B 中之實例 4B 及實例 72B 代替實例 20A 來製備。

實例 72D

6-[8-(苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[5-氰基-2-甲基-1-(3-甲基-2-氧雜-三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-

1-基甲基)-1H-吡咯-3-基]吡啶-2-甲酸

含實例 72C (80 mg) 之四氫呋喃 (8 mL) 及甲醇 (3 mL) 用 2 N NaOH 水溶液 (3 mL) 處理隔夜。反應混合物濃縮且殘餘物藉由逆相層析，使用 Gilson 系統，用 0.1% TFA 水溶液中 40%-100% 乙腈溶離來純化，得到標題化合物。¹H NMR (500 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm 12.86 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.42-7.49 (m, 3H), 7.36 (q, 2H), 6.95 (d, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.87-3.91 (m, 4H), 3.01 (t, 2H), 2.11-2.17 (m, 5 H), 1.63-1.74 (m, 2H), 1.56 (d, 2H), 1.38-1.51 (m, 6 H), 1.00 (s, 3H)。

實例 73

6-[8-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[5-甲基-1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-吡啶-4-基]吡啶-2-甲酸

實例 73A

咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-胺

2,2,2-三氟-N-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)乙醯胺 (如 WO 2004/058266A1 中所述製備，520 mg) 溶解於 7N NH₃ 之甲醇溶液 (4.0 mL) 中且在密封管中在 68°C 下加熱 6 小時。反應混合物接著冷卻且濃縮，得到標題化合物。

實例 73B

6-[8-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[5-甲基-1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-吡啶-4-基]吡啶-2-甲酸第三丁酯

標題化合物藉由用實例 73A 代替實例 30D 中之噻唑并 [4,5-*b*]吡啶-2-胺來製備，其中例外為使用 1/1 CH₂Cl₂/乙酸乙酯、接著 100% 乙酸乙酯用作溶離劑來製備。

實例 73C

6-[8-(咪唑并 [1,2-*a*]吡嗪-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[5-甲基-1-(三環 [3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-吡唑-4-基]吡啶-2-甲酸

實例 73B (85 mg) 溶解於二氯甲烷 (1.5 mL) 及三氟乙酸 (1.5 mL) 中。在室溫下攪拌隔夜後，反應混合物濃縮，接著溶解於 CH₂Cl₂ (10 mL) 中且用水 (5×15 mL) 洗滌。有機層經 Na₂SO₄ 乾燥。過濾及濃縮後，殘餘物用 CH₃CN (10 mL) 濕磨，得到標題化合物。¹H NMR (500 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 11.49 (br s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.64 (dd, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.37 (d, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.90 (d, 1H), 4.92 (s, 2H), 3.88 (t, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.02 (t, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.92 (br s, 3H), 1.64 (br d, 3H), 1.54 (br m, 9H)。

實例 74

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3'-甲基-2'-(三環 [3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基硫基)-3,4'-聯吡啶-2-甲酸

實例 74A

6-(8-(苯并 [d] 噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-2'-氟-3'-甲基-3,4'-聯吡啶-2-甲酸第三丁酯

標題化合物藉由用2-氟-4-碘-3-甲基吡啶代替實例20B中之實例20A來製備。

實例 74B

6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-2'-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-烷-3-基硫基)-3'-甲基-3,4'-聯吡啶-2-甲酸第三丁酯

向實例74A (130 mg)於N,N-二甲基乙醯胺(4 mL)中之溶液中添加1-金剛烷硫醇(111 mg)及Cs₂CO₃ (215 mg)。混合物在微波條件(Biotage)下在120°C下攪拌2小時。混合物用乙酸乙酯(200 mL)稀釋且用水及鹽水洗滌並經Na₂SO₄乾燥。過濾且蒸發溶劑後，粗物質負載於管柱上且用二氯甲烷中20%乙酸乙酯溶離，得到標題化合物。

實例 74C

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3'-甲基-2'-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基硫基)-3,4'-聯吡啶-2-甲酸

標題化合物藉由用實例74B代替實例2C中之實例2B來製備。¹H NMR (300 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm 12.85 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.43 (m, 5 H), 7.03 (d, 1H), 6.83 (d, 1H), 5.00 (s, 2H), 3.93 (t, 2H), 3.03 (t, 2H), 2.26 (m, 5 H), 2.01 (m, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.71 (m, 6 H)。

實例 75

2-{6-[(甲基磺醯基)胺甲醯基]-5-[5-甲基-1-(三環

[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-吡啶-4-基]吡啶-2-基}-N-([1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

標題化合物藉由用實例24B代替實例17中之實例3F來製備，其中例外為使用70/30/1己烷/乙酸乙酯/乙酸之矽膠層析用於純化。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm 11.82 (br s, 1H), 8.52 (dd, 1H), 8.15 (dd, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.38 (t, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.02 (d, 1H), 4.97 (s, 2H), 3.93 (t, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.12 (s, 3H), 3.03 (t, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.92 (br s, 3H), 1.64 (br d, 3H), 1.54 (br m, 9H)。

實例 76

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3'-甲基-2'-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基胺基)-3,4'-聯吡啶-2-甲酸

實例 76A

4-碘-3-甲基-N-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)吡啶-2-胺

標題化合物藉由用金剛烷-1-胺代替實例61A中之環辛胺來製備。

實例 76B

2'-(金剛烷-1-基胺基)-6-[8-(苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3'-甲基-[3,4']聯吡啶基-2-甲酸第三丁酯

標題化合物藉由用實例76A代替實例20B中之實例20A來製備。

實例 76C

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3'-甲基-2'-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基胺基)-3,4'-聯吡啶-2-甲酸

在 50°C 下含實例 76B (100 mg) 之四氫呋喃 (8 mL) 及甲醇 (5 mL) 用 2 N NaOH 水溶液 (5 mL) 處理 5 天，冷卻且酸化至 pH 1。混合物濃縮且殘餘物藉由逆相層析，使用 Gilson 系統，用 0.1 TFA/水中 30%-70% 乙腈溶離來純化，得到標題化合物。¹H NMR (500 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm 12.87 (s, 2H), 8.03 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.44-7.52 (m, 3H), 7.33-7.40 (m, 2H), 7.07 (d, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.03 (s, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.03 (t, 2H), 1.93 (s, 3H), 1.71-1.81 (m, 3H), 1.63-1.70 (m, 3H)。

實例 77

6-[8-(咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[5-甲基-1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-吡啶-4-基]吡啶-2-甲酸

實例 77A

6-[8-(咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[5-甲基-1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-吡啶-4-基]吡啶-2-甲酸第三丁酯

標題化合物藉由用咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-胺代替實例 30D 中之噻唑并[4,5-b]吡啶-2-胺來製備，其中例外為 CHCl₃ 中 45-60% 乙酸乙酯用作溶離劑。

實例 77B

6-[8-(咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹
啉-2(1H)-基]-3-[5-甲基-1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-
1H-吡唑-4-基]吡啶-2-甲酸

標題化合物藉由用實例 77A 代替實例 1G 中之實例 1F 來製
備。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm 11.41 (br s, 1H), 8.50 (dd, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.37 (d, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.25 (dd, 1H), 6.92 (d, 1H), 4.92 (s, 2H), 3.88 (t, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.00 (t, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.93 (br s, 3H), 1.64 (br d, 3H), 1.54 (br m, 9H)。

實例 78

3-[5-甲基-1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-吡唑-4-
基]-6-[8-([1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫
異喹啉-2(1H)-基]吡啶-2-甲酸

實例 78A

3-[5-甲基-1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-吡唑-4-
基]-6-[8-([1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫
異喹啉-2(1H)-基]吡啶-2-甲酸第三丁酯

標題化合物藉由用噻唑并[5,4-c]吡啶-2-胺代替實例 30D
中之噻唑并[4,5-b]吡啶-2-胺來製備。

實例 78B

3-[5-甲基-1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-吡唑-4-
基]-6-[8-([1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫

異喹啉-2(1H)-基]吡啶-2-甲酸

標題化合物藉由用實例78A代替實例2C中之實例2B來製備。¹H NMR (300 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm 13.77-13.39 (s, 1H), 12.75 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.71-7.64 (m, 1H), 7.55-7.45 (m, 2H), 7.40 (t, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.97 (d, 1H), 4.98 (s, 2H), 3.89 (m, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.02 (t, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.92 (s, 3H), 1.60 (m, 12H)。

實例 79

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{1-[(5-甲氧基螺[2.5]辛-5-基)甲基]-5-甲基-1H-吡唑-4-基}吡啶-2-甲酸

實例 79A

螺[2.5]辛-5-酮

3-乙氧基環己-2-烯酮(25 g)溶解於乙醚(500 mL)中且添加四異丙氧基鈦(55 mL)，接著經30分鐘添加溴化乙基鎂(3.0 M乙醚溶液，180 mL)。反應物在室溫下再攪拌2小時且藉由小心添加水(250 mL)淬滅。混合物經由矽藻土過濾且用乙醚清洗。濾液轉移至分液漏斗中，吸去水層且對甲苯磺酸單水合物(2 g)添加至有機層中，在室溫下攪拌2天。反應混合物用飽和NaHCO₃水溶液及鹽水洗滌，接著經Na₂SO₄乾燥。混合物過濾且濃縮並使用93/7己烷/乙酸乙酯，進行矽膠層析，得到標題化合物。

實例 79B

5-((5-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基)螺[2.5]辛-5-醇

四氫呋喃(50 mL)冷卻至 -76°C ，添加正丁基鋰(2.5 M四氫呋喃溶液，7.0 mL)且溶液冷卻回 -76°C 。逐滴添加1,5-二甲基-1H-吡唑(1.5 g)且反應物攪拌75分鐘。逐滴添加實例79A (2.15 g)且混合物再攪拌15-20分鐘。反應混合物升溫至室溫且分配於飽和 NH_4Cl 與乙酸乙酯之間。有機層用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮。使用4/1己烷/乙酸乙酯，進行矽膠層析，得到標題化合物。

實例 79C

1-((5-甲氧基螺[2.5]辛烷-5-基)甲基)-5-甲基-1H-吡唑

實例 79B (1 g)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(15 mL)中，接著添加碘甲烷(0.85 mL)及95%氫化鈉(340 mg)。反應物在室溫下攪拌2.5小時，接著用水稀釋且用乙酸乙酯萃取。有機層用鹽水洗滌且經硫酸鈉乾燥。過濾且濃縮，得到標題化合物。

實例 79D

4-溴-1-((5-甲氧基螺[2.5]辛烷-5-基)甲基)-5-甲基-1H-吡唑

實例 79C (1.1 g)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(12 mL)中且添加N-溴代丁二醯亞胺(840 mg)。反應混合物在室溫下攪拌2.5小時且用水稀釋並用乙酸乙酯萃取。有機層用20% Na_2SO_3 水溶液及鹽水洗滌。有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮，得到標題化合物。

實例 79E

1-((5-甲氧基螺[2.5]辛烷-5-基)甲基)-5-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡唑

標題化合物藉由用實例 79D 代替實例 3D 中之實例 3C 來製備。

實例 79F

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{1-[(5-甲氧基螺[2.5]辛-5-基)甲基]-5-甲基-1H-吡唑-4-基}吡啶-2-甲酸第三丁酯

標題化合物藉由用實例 79E 代替實例 14D 中之實例 3D 及實例 1E 代替實例 14C 來製備。

實例 79G

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{1-[(5-甲氧基螺[2.5]辛-5-基)甲基]-5-甲基-1H-吡唑-4-基}吡啶-2-甲酸

實例 79F (40 mg) 溶解於四氫呋喃 (0.2 mL) 及甲醇 (0.3 mL) 中。向混合物中添加 1 N LiOH (0.35 mL) 且反應混合物在 60°C 下攪拌隔夜。冷卻至室溫後，混合物用水 (5 mL) 稀釋，添加 2 N HCl 水溶液 (0.18 mL) 且溶液用乙酸乙酯萃取並濃縮。殘餘物藉由製備型 HPLC，使用 Gilson 系統，用 0.1% 水中 20-80% 乙腈溶離來純化。所需溶離份合併且冷凍乾燥，得到標題化合物。¹H NMR (500 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm 12.85 (v br s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.19 (d, 1H), 4.09 (d,

1H), 3.89 (t, 2H), 3.09 (s, 3H), 3.01 (t, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.58 (br m, 3H), 1.43 (br m, 3H), 1.20 (br m, 2H), 0.31 (br m, 2H), 0.23 (br m, 2H)。

實例 80

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(1-{[3-{2-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-5-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-甲酸

實例 80A

1-[(3-{2-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-1H-吡唑

標題化合物藉由用實例 26A 代替實例 7B 中之實例 7A 及 2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙醇代替甲醇來製備。

實例 80B

1-1-{[3-{2-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-5-甲基-1H-吡唑

標題化合物藉由用實例 80A 代替實例 3B 中之實例 3A 來製備。

實例 80C

1-{[3-{2-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-4-溴-5-甲基-1H-吡唑

標題化合物藉由用實例 80B 代替實例 3C 中之實例 3B 來製備，其中改變為標題化合物藉由 RP-HPLC，在 Gilson 系統上，用含有 0.1% v/v 三氟乙酸之水中 20% 至 100% 乙腈之梯

度溶離來純化。

實例 80D

6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(1-{[3-{2-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-5-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶甲酸第三丁酯

標題化合物藉由用實例 80C 代替實例 4C 中之實例 4A 來製備。

實例 80E

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(1-{[3-{2-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基]乙氧基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-5-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-甲酸

標題化合物藉由用實例 80D 代替實例 2C 中之實例 2B 來製備。¹H NMR (300 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm 12.84 (bs, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.41 (m, 5H), 7.27 (s, 1H), 6.94 (d, 1H), 4.95 (s, 2H), 3.89 (t, 2H), 3.78 (s, 1H), 3.49 (m, 6H), 3.43 (m, 6H), 3.22 (s, 3H), 3.02 (t, 2H), 2.11 (m, 5H), 1.53 (m, 12H)。

實例 81

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(5-甲基-1-{[3-(甲基磺醯基)三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-甲酸

實例 81A

3-(1*H*-吡唑-1-基甲基)三環[3.3.1.1^{3,7}]癸烷-1-硫醇

實例 26A (2.0 g)及硫脲(2.0 g)於乙酸(20 mL)與 48% HBr 水溶液(10 mL)之溶劑混合物中之溶液加熱至 100°C，保持 24 小時。反應物濃縮至乾且殘餘物溶解於含 20% v/v 乙醇之水(100 mL)中。添加固體氫氧化鈉(10 g)且混合物攪拌隔夜。溶液用濃 HCl 溶液酸化至 pH 1 且用乙酸乙酯(100 mL)稀釋。分離各層且水層用另外的乙酸乙酯(2×100 mL)萃取。合併之有機層用水洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析，用己烷中 10-50% 乙酸乙酯之梯度溶離來純化，得到標題產物。

實例 81B

1-{[3-(甲基硫基)三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-1*H*-吡唑
向實例 81A (300 mg)於甲醇(2 mL)中之溶液中添加甲醇鈉(4 mL，0.5 M 甲醇溶液)。添加碘甲烷(0.5 mL)且反應物加熱至回流，保持 3 小時。反應物冷卻至室溫且濃縮至乾。殘餘物藉由逆相 HPLC，用含有 0.1% v/v 三氟乙酸之水中 30% 至 100% 乙腈之梯度溶離來純化，得到標題產物。

實例 81C

5-甲基-1-{[3-(甲基硫基)三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-
1*H*-吡唑

標題化合物藉由用實例 81B 代替實例 3B 中之實例 3A 來製備。

實例 81D

4-溴-5-甲基-1-{[3-(甲基磺基)三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]

甲基}-1*H*-吡唑

向實例 81C (98 mg)於水(2 mL)中之溶液中添加N-溴代丁二醯亞胺(150 mg)且反應混合物加熱至回流，保持3小時。添加另外的N-溴代丁二醯亞胺(50 mg)且反應物加熱至回流，保持24小時。反應混合物冷卻至室溫且用二氯甲烷稀釋。分離各層且水層用另外的二氯甲烷(兩次)萃取。合併之有機層用水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟層析，用己烷中0-50%乙酸乙酯之梯度溶離來純化，得到標題化合物。

實例 81E

6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(5-甲基-1-{[3-(甲基磺醯基)三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-1*H*-吡唑-4-基)吡啶甲酸第三丁酯

標題化合物藉由用實例 81D代替實例 4C中之實例 4A來製備。

實例 81F

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基]-3-(5-甲基-1-{[3-(甲基磺醯基)三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-1*H*-吡唑-4-基)吡啶-2-甲酸

標題化合物藉由用實例 81E代替實例 2C中之實例 2B來製備。¹H NMR (300 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 12.85 (bs, 1H), 8.04 (d, 5, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.48 (m, 3H), 7.36 (d, 2H), 7.30 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 4.95 (s, 2H), 3.89 (t, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.02 (d, 2H), 2.19 (m, 11H), 1.57

(m, 6H)。

實例 82

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[1-({3,5-二甲基-7-[2-(甲基胺基)乙氧基]三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基]吡啶-2-甲酸

實例 82A

2-({3,5-二甲基-7-(1H-吡唑-1-基甲基)三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙醇

在氮氣下向實例 38C (4.5 g)於乙-1,2-二醇(12 mL)中之溶液中添加三乙胺(3 mL)。混合物在微波條件(Biotage)下加熱至 150°C，保持 45 分鐘。混合物傾倒至水(100 mL)上且用乙酸乙酯(3×200 mL)萃取。合併之有機層用水及鹽水洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析，用己烷中 20% 乙酸乙酯(1 L)、接著二氯甲烷中 5% 甲醇(1 L)溶離來純化，得到標題產物。

實例 82B

2-({3,5-二甲基-7-[(5-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙醇

在氮氣下向冷卻(-78°C)之實例 82A (3.69 g)於四氫呋喃(50 mL)中之溶液中添加 n-BuLi(20 mL, 2.5 M 己烷溶液)。混合物在 -78°C 下攪拌 1.5 小時。碘甲烷(10 mL)藉由注射器添加且混合物再攪拌 3 小時。反應混合物接著藉由添加氯化銨水溶液淬滅且用乙酸乙酯(2×200 mL)萃取。合併之有

機層用水(60 mL)及鹽水(60 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用二氯甲烷中5%甲醇溶離來純化，得到標題化合物。

實例 82C

1-({3,5-二甲基-7-[2-(羥基)乙氧基]三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}甲基)-4-碘-5-甲基-1H-吡唑

標題化合物藉由用實例 82B 代替實例 16E 中之實例 16D 來製備。

實例 82D

甲烷磺酸 2-({3-[(4-碘-5-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙酯

向實例 82C (2.1 g)於二氯甲烷(30 mL)中之冷(0°C)溶液中添加三乙胺(1.42 g)，接著添加甲烷磺醯氯(0.542 g)。混合物在室溫下攪拌 1.5 小時，接著用乙酸乙酯(300 mL)稀釋。分離各層且有機層用水(60 mL)及鹽水(60 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮，得到標題化合物，其未經進一步純化即用於下一步中。

實例 82E

1-({3,5-二甲基-7-[2-(甲基胺基)乙氧基]三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}甲基)-4-碘-5-甲基-1H-吡唑

實例 82D (2.5 g)於 2 M 甲胺之甲醇溶液(15 mL)中之溶液在微波條件(Biotage)下加熱至 100°C，保持 20 分鐘。反應混合物濃縮且殘餘物用乙酸乙酯(400 mL)稀釋。有機層用飽和 NaHCO₃ 水溶液(60 mL)、水(60 mL)及鹽水(60 mL)洗

滌。有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮，得到標題化合物，其未經進一步純化即用於下一反應中。

實例 82F

[2-({3-[(4-碘-5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙基]甲基胺基甲酸第三丁酯

向實例 82E (2.2 g)於四氫呋喃(30 mL)中之溶液中添加 Boc_2O (1.26 g)及催化量之4-二甲基胺基吡啶。混合物在室溫下攪拌1.5小時且用乙酸乙酯(300 mL)稀釋。溶液用飽和 NaHCO_3 水溶液、水(60 mL)及鹽水(60 mL)洗滌。有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析，用二氯甲烷中20%乙酸乙酯溶離來純化，得到標題化合物。

實例 82G

{2-[(3,5-二甲基-7-{[5-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)-1*H*-吡唑-1-基]甲基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)氧基]乙基}甲基胺基甲酸第三丁酯

標題化合物藉由用實例 82F代替實例 59C中之實例 59B來製備。

實例 82H

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基]-3-{1-[(3-{2-[(第三丁氧基羰基)(甲基)胺基]乙氧基}-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-5-甲基-1*H*-吡唑-4-基}吡啶-2-甲酸第三丁酯

二噁烷與水3:1比率之溶液(40 mL)用氮氣脫氣45分鐘。此溶液添加至實例 1E (1.5 g)、實例 82G (1.48 g)、磷酸鉀

(2.82 g)、參(二亞苺基丙酮)二鈹(0)氯仿加合物(0.121 g)及1,3,5,7-四甲基-6-十四烷-2,4,8-三氧雜-6-磷雜金剛烷(0.194 g)中。混合物脫氣且在氮氣下加熱至90°C，隔夜。反應混合物冷卻，用乙酸乙酯(100 mL)稀釋，用水(3×50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析，用二氯甲烷中20%至40%乙酸乙酯之梯度溶離來純化，得到標題化合物。

實例 82I

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[1-({3,5-二甲基-7-[2-(甲基胺基)乙氧基]三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基]吡啶-2-

甲酸

標題化合物藉由用實例 82H 代替實例 2C 中之實例 2B 來製備。¹H NMR (300 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm 12.85 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.43 (m, 4H), 6.96 (d, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.89 (m, 6H), 3.54 (m, 2H), 3.01 (t, 4 H), 2.55 (t, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.42 (s, 2H), 1.31 (m, 4 H), 1.08 (m, 6 H), 0.87 (s, 6H)。

實例 83

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(5-甲基-1-{[3-(2-{2-[2-(甲基胺基)乙氧基]乙氧基}乙氧基)三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-1H-吡唑-4-基)

吡啶-2-甲酸

實例 83A

2-[2-(2-{[3-(1*H*-吡啶-1-基)甲基]三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙氧基)乙氧基]乙醇

標題化合物藉由用實例 26A 代替實例 7B 中之實例 7A 及 2,2'-(乙-1,2-二基雙(氧基))二乙醇代替甲醇來製備，其中改變為標題化合物藉由 RP-HPLC，在 Gilson 系統上，用含有 0.1% v/v 三氟乙酸之水中 20% 至 100% 乙腈之梯度溶離來純化。

實例 83B

2-{2-[2-({3-[(5-甲基-1*H*-吡啶-1-基)甲基]三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙氧基]乙氧基}乙醇

向冷卻(-78°C)之實例 83A (1.0 g)於四氫呋喃(10 mL)中之溶液中添加 n-BuLi (5 mL, 2.5 M 己烷溶液)。反應混合物攪拌 90 分鐘且添加碘甲烷(1 mL)。反應混合物在 -78°C 下攪拌 90 分鐘且藉由添加 1 滴三氟乙酸淬滅。反應混合物升溫至室溫且濃縮至乾。殘餘物未經進一步純化即用於隨後步驟中。

實例 83C

2-{2-[2-({3-[(4-碘-5-甲基-1*H*-吡啶-1-基)甲基]三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙氧基]乙氧基}乙醇

向實例 83B (0.54 g)於 N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)中之周圍溶液中添加 N-碘代丁二醯亞胺(0.35 g)。反應混合物攪拌 2 小時且粗反應溶液藉由 RP-HPLC，在 Gilson 系統上，用含有 0.1% v/v 三氟乙酸之水中 20% 至 100% 乙腈之梯度溶離來純化，得到標題化合物。

實例 83D

2-{2-[2-({3-[(4-碘-5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)甲基]三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙氧基]乙氧基}-*N*-甲基乙胺
 向實例 83C (0.445 g)及三乙胺(0.5 mL)於四氫呋喃(10 mL)中之冷(0°C)溶液中添加甲烷磺醯氯(0.07 mL)。混合物攪拌3小時且轉移至20 mL微波反應容器中。添加甲胺(4 mL, 2 M 甲醇溶液)且混合物在微波(Biotage)條件下加熱至100°C, 保持20分鐘。反應混合物濃縮至乾且殘餘物藉由逆相層析(Analogix system, C18 SF40-300 g管柱), 用含有0.1% v/v三氟乙酸之水中40-100%乙腈之梯度溶離來純化, 得到標題產物。

實例 83E

(2-{2-[2-({3-[(4-碘-5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)甲基]三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙氧基]乙氧基}乙基)甲基胺基甲酸第三丁酯

標題化合物藉由用實例 83D代替實例 82F中之實例 82E來製備。

實例 83F

甲基[2-(2-{2-[(3-{[5-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)-1*H*-吡唑-1-基]甲基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)氧基]乙氧基}乙氧基)乙基]胺基甲酸第三丁酯

標題化合物藉由用實例 83E代替實例 59C中之實例 59B來製備。

實例 83G

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基]-3-[5-甲基-1-({3-[(2,2,5-三甲基-4-側氧基-3,8,11-三氧雜-5-氮雜十三烷-13-基)氧基]三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}甲基)-1*H*-吡唑-4-基]吡啶-2-甲酸第三丁酯
 標題化合物藉由用實例83F代替實例4C中之實例4A來製備。

實例 83H

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基]-3-(5-甲基-1-{{3-[(2-{2-[2-(甲基胺基)乙氧基]乙氧基}乙氧基)三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}甲基)-1*H*-吡唑-4-基)吡啶-2-甲酸

標題化合物藉由用實例83G代替實例2C中之實例2B來製備。¹H NMR (300 MHz, 二甲亞碸-*d*₆) δ ppm 12.86 (bs, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.36 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 4.96 (s, 1H), 3.88 (dd, 2H), 3.56 (m, 4H), 3.46 (m, 3H), 3.06 (m, 4H), 2.55 (m, 3H), 2.09 (m, 5H), 1.48 (m, 12H)。

實例 84

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基]-3-[1-({8-[(苯甲氧基)羰基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}甲基)-1*H*-吡唑-4-基]吡啶-2-甲酸

實例 84A

8-氮雜螺[雙環[3.2.1]辛烷-3,2'-環氧乙烷]-8-甲酸苯甲酯
 向裝備有磁性攪拌棒、溫度計及冷凝器之500 mL三頸圓

底燒瓶中饋入四氫呋喃(163 mL)、第三丁醇鉀(6.6 g, 95% 純)及三甲基氧化銻碘(13.0 g)。混合物加熱至回流且攪拌3小時。3-側氧基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸苯甲酯(10.0 g)於四氫呋喃(37 mL)中之溶液一次性添加。反應混合物再回流2小時。混合物冷卻至室溫且用甲苯(100 mL)及水稀釋。水層分離且用甲苯(2×50 mL)萃取。合併之有機層用水(3×40 mL)洗滌且在真空下濃縮，得到標題化合物。

實例 84B

3-甲醯基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸苯甲酯

向實例 84A (3.5 g)於四氫呋喃(40 mL)中之冷(0°C)溶液中添加三氟化硼乙醚複合物(0.82 mL)。混合物在3-5°C下攪拌3小時。相繼添加飽和NaHCO₃水溶液及乙酸乙酯(200 mL)。有機層分離，用水(兩次)洗滌且濃縮至乾。添加甲苯且混合物在真空下濃縮，得到標題化合物。

實例 84C

3-(羥基甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸苯甲酯

向實例 84B (3.4 g)於四氫呋喃(40 mL)中之溶液中添加NaBH₄(0.5 g)。混合物攪拌隔夜。蒸發溶劑且殘餘物添加至乙酸乙酯(300 mL)及水(50 mL)中。有機層用水及鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且過濾。蒸發溶劑，得到粗標題化合物。

實例 84D

3-((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡唑-1-

基)甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸苯甲酯

標題化合物藉由用實例84C代替實例2A中之1-金剛烷甲醇及4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡唑代替3,5-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡唑來製備。

實例84E

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[1-({8-[(苯甲氧基)羰基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}甲基)-1H-吡唑-4-基]吡啶-2-甲酸

標題化合物藉由用實例84D代替實例1F中之實例1A，接著用該產物代替實例2C中之實例2B來製備。¹H NMR (300 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm 12.85 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.49 (m, 16 H), 6.94 (d, 1H), 5.06 (m, 2H), 4.94 (s, 2H), 3.89 (m, 3H), 3.00 (m, 2H), 1.84 (m, 3H), 1.59 (m, 2H), 1.29 (m, 6H)。

實例85

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-6'-側氧基-1'-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1',6'-二氫-3,3'-聯吡啶-2-甲酸

實例85A

1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-5-溴吡啶-2(1H)-酮

向NaH(185 mg, 4.63 mmol, 於礦物油中60%分散液)於N,N-二甲基甲醯胺(30 mL)中之周圍懸浮液中添加5-溴吡啶-2(1H)-酮(700 mg, 4.02 mmol)。反應混合物攪拌15分

鐘且添加1-(溴甲基)金剛烷(968 mg, 4.22 mmol)。混合物加熱至120°C，隔夜，冷卻至室溫且藉由添加水及乙醚淬滅。分離各層且水溶液用另外的乙醚(兩次)萃取。合併之有機物用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且過濾。用己烷中5至30%乙酸乙酯之梯度溶離，進行矽膠層析，得到標題化合物。

實例 85B

1'-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-6'-側氧基-1',6'-二氫-[3,3'-聯吡啶]-2-甲酸第三丁酯

標題化合物藉由用實例 85A 代替實例 4C 中之實例 4A 來製備。

實例 85C

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-6'-側氧基-1'-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1',6'-二氫-3,3'-聯吡啶-2-甲酸

標題化合物藉由用實例 85B 代替實例 2C 中之實例 2B 來製備。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ ppm 12.85 (bs, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.66-7.54 (m, 3H), 7.50-7.31 (m, 5H), 7.01 (d, 1H), 6.39 (d, 1H), 4.98 (s, 2H), 3.90 (t, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.01 (t, 2H), 1.92 (bs, 3H), 1.68-1.46 (m, 12H)。

實例 86

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-

2(1H)-基]-3-(1-{[3,5-二甲基-7-(2-{2-[2-(甲基胺基)乙氧基]乙氧基}乙氧基)三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-5-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-甲酸

實例 86A

1-{[3,5-二甲基-7-(2-{2-[2-(羥基)乙氧基]乙氧基}乙氧基)三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-1H-吡唑

標題化合物藉由用實例 38C 代替實例 7B 中之實例 7A 及 2,2'-(乙-1,2-二基雙(氧基))二乙醇代替甲醇來製備，其中改變為標題化合物藉由 RP-HPLC，在 Gilson 系統上，用含有 0.1% v/v 三氟乙酸之水中 20% 至 100% 乙腈之梯度溶離來純化。

實例 86B

1-{[3,5-二甲基-7-(2-{2-[2-(羥基)乙氧基]乙氧基}乙氧基)三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-5-甲基-1H-吡唑

標題化合物藉由用實例 86A 代替實例 83B 中之實例 83A 來製備。

實例 86C

1-{[3,5-二甲基-7-(2-{2-[2-(羥基)乙氧基]乙氧基}乙氧基)三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-4-碘-5-甲基-1H-吡唑

標題化合物藉由用實例 86B 代替實例 83C 中之實例 83B 來製備。

實例 86D

1-{[3,5-二甲基-7-(2-{2-[2-(甲基胺基)乙氧基]乙氧基}乙氧基)三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-4-碘-5-甲基-1H-吡唑

標題化合物藉由用實例 86C 代替實例 83D 中之實例 83C 來製備。

實例 86E

(2-{2-[2-({3-[(4-碘-5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)甲基]-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}氧基)乙氧基]乙氧基}乙基)甲基胺基甲酸第三丁酯

標題化合物藉由用實例 86D 代替實例 82F 中之實例 82E 來製備。

實例 86F

[2-(2-{2-[(3,5-二甲基-7-{[5-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)-1*H*-吡唑-1-基]甲基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)氧基]乙氧基}乙氧基)乙基]甲基胺基甲酸第三丁酯

標題化合物藉由用實例 86E 代替實例 59C 中之實例 59B 來製備。

實例 86G

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基]-3-[1-({3,5-二甲基-7-[(2,2,5-三甲基-4-側氧基-3,8,11-三氧雜-5-氮雜十三烷-13-基)氧基]三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}甲基)-5-甲基-1*H*-吡唑-4-基]吡啶-2-甲酸第三丁酯

標題化合物藉由用實例 86F 代替實例 4C 中之實例 4A 來製備。

實例 86H

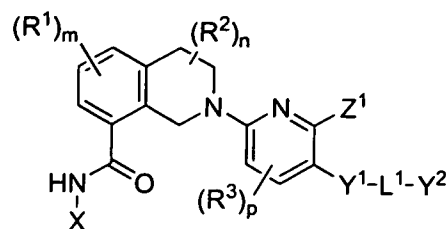
6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基]-3-(1-{[3,5-二甲基-7-(2-{2-[2-(甲基胺基)乙氧

基]乙氧基}乙氧基)三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-5-甲基-
1H-吡唑-4-基)吡啶-2-甲酸

標題化合物藉由用實例 86G 代替實例 2C 中之實例 2B 來製備。¹H NMR (300 MHz, 二甲亞碸-d₆) δ ppm 12.85 (bs, 1H), 8.33 (bs, 2H), 8.03 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.48 (m, 3H), 7.36 m, 2H), 7.28 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 4.95 (s, 2H), 3.86 (m, 4H), 3.63 (m, 2H), 3.55 (s, 4H), 3.05 (d, 4H), 2.56 (t, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.27 (m, 6H), 1.06 (m, 6H), 0.85 (s, 6H)。

七、申請專利範圍：

1. 一種具有式(I)之化合物或其治療上可接受之鹽，



式(I)，

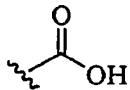
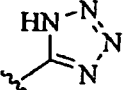
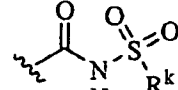
其中

X為苯并[d]噻唑基、噻唑并[5,4-b]吡啶基、噻唑并[4,5-c]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、噻唑并[5,4-c]吡啶基、噻唑并[4,5-b]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡嗪基或咪唑并[1,2-b]噻嗪基；

Y¹為吡咯基、吡啶基、三唑基或吡嗪基；其中Y¹視情況經1或2個獨立地選自由R⁵、CN、F、Cl、Br及I組成之群之取代基取代；

L¹係選自由(CR⁶R⁷)_q、(CR⁶R⁷)_s-O-(CR⁶R⁷)_r、(CR⁶R⁷)_s-S-(CR⁶R⁷)_r、(CR⁶R⁷)_s-S(O)₂-(CR⁶R⁷)_r、(CR⁶R⁷)_s-NR^{6A}C(O)-(CR⁶R⁷)_r、(CR⁶R⁷)_s-C(O)NR^{6A}-(CR⁶R⁷)_r、(CR⁶R⁷)_s-NR^{6A}-(CR⁶R⁷)_r及(CR⁶R⁷)_s-S(O)₂NR^{6A}-(CR⁶R⁷)_r組成之群；

Y²為C₈₋₁₄環烷基或C₈₋₁₄雜環烷基；其中Y²視情況經1、2或3個獨立地選自由R⁸、OR⁸、SO₂R⁸、CO(O)R⁸、OH、F、Cl、Br及I組成之群之取代基取代；

Z¹係選自由 、、及  組成之群；

R¹係不存在；

R^2 在每次出現時獨立地為氫或 C_{1-6} 烷基；

R^3 係不存在；

R^5 在每次出現時獨立地為 C_{1-6} 烷基；

R^{6A} 獨立地選自由氫及 C_{1-6} 烷基組成之群；

R^6 及 R^7 在每次出現時各獨立地為氫；

R^8 在每次出現時獨立地選自由 C_{1-6} 烷基、雜環基及環烷基組成之群；其中該 R^8 C_{1-6} 烷基視情況經1個獨立地選自由 R^{16} 、 OR^{16} 、 SO_2R^{16} 及 NHR^{16} 組成之群之取代基取代；

R^k 在每次出現時獨立地選自由 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 雜環烷基、 C_{3-7} 環烷基及 C_{1-6} 鹵烷基組成之群；

R^{16} 在每次出現時獨立地選自由 C_{1-4} 烷基、苯基及雜環烷基組成之群；其中該 R^{16} C_{1-4} 烷基視情況經1個獨立地選自由 OCH_3 、 $OCH_2CH_2OCH_3$ 及 $OCH_2CH_2NHCH_3$ 組成之群之取代基取代；

q 為1或2；

s 為0或1；

r 為0或1；

其中 s 與 r 之和為0或1；

m 為0；

n 為0、1或2；且

p 為0。

2. 如請求項1之化合物或其治療上可接受之鹽，其中

Y^1 為吡咯基、吡唑基或三唑基。

3. 如請求項1之化合物或其治療上可接受之鹽，其中
 Y^1 為吡啶基。
4. 如請求項2之化合物或其治療上可接受之鹽，其中
 L^1 為 $(CR^6R^7)_q$ ；且
 Y^2 係選自由 C_{8-14} 環烷基及 C_{8-14} 雜環烷基組成之群；
 其中
 R^6 及 R^7 在每次出現時為氫；且
 q 為1或2。
5. 如請求項3之化合物或其治療上可接受之鹽，其中
 L^1 為 $(CR^6R^7)_q$ ；且
 Y^2 係選自由 C_{8-14} 環烷基及 C_{8-14} 雜環烷基組成之群；
 其中
 R^6 及 R^7 在每次出現時為氫；且
 q 為1或2。
6. 如請求項2之化合物或其治療上可接受之鹽，其中
 L^1 係選自由 $(CR^6R^7)_s-S(O)_2-(CR^6R^7)_r$ 、 $(CR^6R^7)_s-C(O)NR^{6A}$ -
 $(CR^6R^7)_r$ 及 $(CR^6R^7)_s-S(O)_2NR^{6A}-(CR^6R^7)_r$ 組成之群；
 Y^2 係選自由 C_{8-14} 環烷基及 C_{8-14} 雜環烷基組成之群；
 s 為0； r 為0或1；
 R^{6A} 獨立地選自由氫及 C_{1-6} 烷基組成之群；且
 R^6 及 R^7 在每次出現時為氫。
7. 如請求項3之化合物或其治療上可接受之鹽，其中
 L^1 係選自由 $(CR^6R^7)_s-O-(CR^6R^7)_r$ 、 $(CR^6R^7)_s-S-(CR^6R^7)_r$ 、
 $(CR^6R^7)_s-S(O)_2-(CR^6R^7)_r$ 、 $(CR^6R^7)_s-NR^{6A}C(O)-(CR^6R^7)_r$ 、

$(\text{CR}^6\text{R}^7)_s\text{-C(O)NR}^{6A}\text{-(CR}^6\text{R}^7)_r$ 、 $(\text{CR}^6\text{R}^7)_s\text{-NR}^{6A}\text{-(CR}^6\text{R}^7)_r$ 及 $(\text{CR}^6\text{R}^7)_s\text{-S(O)}_2\text{NR}^{6A}\text{-(CR}^6\text{R}^7)_r$ 組成之群；

Y^2 係選自由 C_{8-14} 環烷基及 C_{8-14} 雜環烷基組成之群；

s 為 0； r 為 0 或 1；

R^{6A} 獨立地選自由氫及 C_{1-6} 烷基組成之群；且

R^6 及 R^7 在每次出現時為氫。

8. 如請求項 1 之化合物或其治療上可接受之鹽，其係選自由以下組成之群：

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{1-[三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基]-1H-吡唑-4-基}吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[3,5-二甲基-1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-吡唑-4-基]吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[5-甲基-1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-吡唑-4-基]吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[1-(螺[3.5]壬-7-基甲基)-1H-吡唑-4-基]吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(1-{[3,5-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-

2(1H)-基]-3-(1-{[3-羥基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(1-{[3-甲氧基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(1-{[3-(2-甲氧基乙氧基)三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{1-[(3,5,7-三甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-1H-吡唑-4-基}吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-2-基甲基)-1H-吡唑-4-基]吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(1-{[3-溴三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(1-{[3-(丙烷-2-基氧基)三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[1-(2-氧雜三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-吡唑-4-基]吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-4,4-二甲基-3,4-二

氮異喹啉-2(1H)-基]-3-[5-甲基-1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-吡唑-4-基]吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(1-{[3-(嗎啉-4-基)三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(1-{[3-甲氧基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-5-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-甲酸；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-{6-[(甲基磺醯基)胺甲醯基]-5-[5-甲基-1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-吡唑-4-基]吡啶-2-基}-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-{6-[(環丙基磺醯基)胺甲醯基]-5-[5-甲基-1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-吡唑-4-基]吡啶-2-基}-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-{5-[5-甲基-1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-吡唑-4-基]-6-(2H-四唑-5-基)吡啶-2-基}-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[5-氰基-2-甲基-1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-吡咯-3-基]吡啶-2-甲酸；

3-[5-甲基-1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-吡唑-4-基]-6-[8-([1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-

2(1H)-基]-2'-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲氧基)-3,4'-聯吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[1-({3-[2-(嗎啉-4-基)乙氧基]三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}甲基)-1H-吡啶-4-基]吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3'-甲基-2'-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲氧基)-3,4'-聯吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{5-氰基-1-[三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基]-1H-吡啶-4-基}吡啶-2-甲酸；

3-[5-甲基-1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-吡啶-4-基]-6-[8-([1,3]噻唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]吡啶-2-甲酸；

3-[5-甲基-1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-吡啶-4-基]-6-[8-([1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(1-{[3,5-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-5-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(1-{[3-(1,1-二氧離子基硫代嗎啉-4-基)三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-1H-吡啶-4-基)吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-

2(1H)-基]-3-{5-氰基-2-甲基-1-[2-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)乙基]-1H-吡咯-3-基}吡啶-2-甲酸；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-{5-[5-氰基-2-甲基-1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-吡咯-3-基]-6-[(甲基磺醯基)胺甲醯基]吡啶-2-基}-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-{5-[5-氰基-2-甲基-1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-吡咯-3-基]-6-[(環丙基磺醯基)胺甲醯基]吡啶-2-基}-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-{5-(1-{[3-甲氧基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-[(甲基磺醯基)胺甲醯基]吡啶-2-基}-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(1-{[3-甲氧基-5,7-二甲基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-5-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-甲酸；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-{5-(1-{[3-甲氧基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-[(嗎啉-4-基磺醯基)胺甲醯基]吡啶-2-基}-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-[5-(1-{[3-甲氧基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-{[(三氟甲基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-{6-[(環丙基磺醯基)胺甲醯

基]-5-(1-{[3-甲氧基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-5-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基}-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{5-氯-1-[三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基]-1H-吡唑-4-基}吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-1-甲基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[5-甲基-1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-吡唑-4-基]吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)(1,1-²H₂)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[5-甲基-1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-吡唑-4-基]吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(1-{[3-(2-甲氧基乙氧基)三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-5-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(1-{[1-(2-甲氧基乙基)環辛基]甲基}-5-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-甲酸；

6-[8-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[5-甲基-1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-吡唑-4-基]吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(5-甲基-1-{[3-(四氫-2H-嘧喃-4-基甲氧基)三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(1-{[2-(2-甲氧基乙基)三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-2-基]甲基}-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[5-甲基-1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(5-氟基-1-{[3-甲氧基三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-2-甲基-1H-吡咯-3-基)吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[5-甲基-1-(2-氧雜三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-吡唑-4-基]吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-2'-[環辛基(甲基)胺基]-3'-甲基-3,4'-聯吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[5-甲基-1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-2-基甲基)-1H-吡唑-4-基]吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[1-({3-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基]三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基]吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[5-甲基-1-({1-[2-(甲基磺醯基)乙氧基]環辛

基}甲基)-1H-吡唑-4-基]吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲酰基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[5-甲基-1-(2-氧雜三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]吡啶-2-甲酸；

3-[5-甲基-1-(2-氧雜三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-吡唑-4-基]-6-[8-([1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基胺甲酰基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲酰基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3'-甲基-2'-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基磺酰基)-3,4'-聯吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲酰基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[5-氰基-2-甲基-1-(2-氧雜三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-吡咯-3-基]吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲酰基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{5-氰基-2-甲基-1-[(3-甲基-2-氧雜三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)甲基]-1H-吡咯-3-基}吡啶-2-甲酸；

6-[8-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基胺甲酰基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[5-甲基-1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-吡唑-4-基]吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲酰基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3'-甲基-2'-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基硫基)-3,4'-聯吡啶-2-甲酸；

2-{6-[(甲基磺酰基)胺甲酰基]-5-[5-甲基-1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-吡唑-4-基]吡啶-2-基}-N-

([1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲
醯胺；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-
2(1H)-基]-3'-甲基-2'-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基胺基)-3,4'-
聯吡啶-2-甲酸；

6-[8-(咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹
啉-2(1H)-基]-3-[5-甲基-1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-
1H-吡唑-4-基]吡啶-2-甲酸；

3-[5-甲基-1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-吡唑-4-
基]-6-[8-([1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基胺甲醯基)-3,4-二
氫異喹啉-2(1H)-基]吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-
2(1H)-基]-3-{1-[(5-甲氧基螺[2.5]辛-5-基)甲基]-5-甲基-
1H-吡唑-4-基}吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-
2(1H)-基]-3-(1-{[3-{2-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基]乙氧
基}三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-5-甲基-1H-吡唑-4-基)
吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-
2(1H)-基]-3-(5-甲基-1-{[3-(甲基磺醯基)三環[3.3.1.1^{3,7}]
癸-1-基]甲基}-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-
2(1H)-基]-3-[1-({3,5-二甲基-7-[2-(甲基胺基)乙氧基]三
環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基}甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基]吡啶-

2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(5-甲基-1-{[3-(2-{2-[2-(甲基胺基)乙氧基]乙氧基}乙氧基)三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-1H-吡啶-4-基)吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[1-({8-[(苯甲氧基)羰基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}甲基)-1H-吡啶-4-基]吡啶-2-甲酸；及

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(1-{[3,5-二甲基-7-(2-{2-[2-(甲基胺基)乙氧基]乙氧基}乙氧基)三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基]甲基}-5-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-2-甲酸。

9. 一種化合物或其治療上可接受之鹽，其中該化合物係選自由以下組成之群：

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{2-甲基-4-[三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲氧基]苯基}吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{2-甲基-3-[三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲氧基]苯基}吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{3-[三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲氧基]苯基}吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-

2(1H)-基]-3-{2-甲基-3-[三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基氧基]苯基}吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{2-氰基-3-[三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基胺基]苯基}吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{2-氰基-3-[三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基硫基]苯基}吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(2-甲基-3-{[三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基羰基]胺基}苯基)吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{2-甲基-3-[三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基胺磺鹽基]苯基}吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(2-甲基-3-{甲基[三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基羰基]胺基}苯基)吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{2-甲基-3-[三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基胺甲鹽基]苯基}吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(2-甲基-3-{甲基[三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基]胺基}苯基)吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲鹽基)-3,4-二氫異喹啉-

2(1H)-基]-3-[2-氰基-3-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基磺醯基)苯基]吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(2-甲基-3-{甲基[(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-2-基]胺甲醯基}苯基)吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{2-甲基-3-[甲基(2-氧雜三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基羰基)胺基]苯基}吡啶-2-甲酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(2-甲基-3-{甲基[三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-2-基]胺磺醯基}苯基)吡啶-2-甲酸；及

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-6'-側氧基-1'-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1',6'-二氫-3,3'-聯吡啶-2-甲酸。

10. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[5-甲基-1-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-1H-吡啶-4-基]吡啶-2-甲酸或其治療上可接受之鹽。

11. 一種用於治療以下疾病之醫藥組合物：膀胱癌、腦癌、乳癌、骨髓癌、子宮頸癌、慢性淋巴細胞性白血病、結腸直腸癌、食道癌、肝細胞癌、淋巴母細胞性白血病、濾泡性淋巴瘤、T細胞或B細胞源性淋巴惡性疾病、黑色素瘤、骨髓性白血病、骨髓瘤、口腔癌、卵巢癌、非小細胞肺癌、前列腺癌、小細胞肺癌或脾癌，該組合物包含賦形劑及治療有效量之如請求項1至10中任一項之化

合物或其治療上可接受之鹽。

12. 一種如請求項1至10中任一項之化合物或其治療上可接受之鹽之用途，其係用於製備用以治療患者之以下疾病之藥物：膀胱癌、腦癌、乳癌、骨髓癌、子宮頸癌、慢性淋巴細胞性白血病、結腸直腸癌、食道癌、肝細胞癌、淋巴母細胞性白血病、濾泡性淋巴瘤、T細胞或B細胞源性淋巴惡性疾病、黑色素瘤、骨髓性白血病、骨髓瘤、口腔癌、卵巢癌、非小細胞肺癌、前列腺癌、小細胞肺癌或脾癌。

13. 一種如請求項1至10中任一項之化合物或其治療上可接受之鹽之用途，其係用於製備用以治療患者之以下疾病之藥物：膀胱癌、腦癌、乳癌、骨髓癌、子宮頸癌、慢性淋巴細胞性白血病、結腸直腸癌、食道癌、肝細胞癌、淋巴母細胞性白血病、濾泡性淋巴瘤、T細胞或B細胞源性淋巴惡性疾病、黑色素瘤、骨髓性白血病、骨髓瘤、口腔癌、卵巢癌、非小細胞肺癌、前列腺癌、小細胞肺癌或脾癌，其中該藥物另包含一種額外治療劑或一種以上額外治療劑，或該藥物與一種額外治療劑或一種以上額外治療劑合併使用。