



(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 I837169 B

(45)公告日：中華民國 113 (2024) 年 04 月 01 日

(21)申請案號：108130298

(22)申請日：中華民國 108 (2019) 年 08 月 23 日

(51)Int. Cl.：

*A61K31/501 (2006.01)**C07D403/10 (2006.01)**C07D413/12 (2006.01)**A61K31/4245(2006.01)**A61K31/422 (2006.01)**A61P3/00 (2006.01)*

(30)優先權：2018/08/24 美國

62/722,312

2019/06/26 美國

62/867,117

(71)申請人：美商拓臻股份有限公司(美國) TERNS, INC. (US)

美國

(72)發明人：科許柏格 索爾斯坦 A KIRSCHBERG, THORSTEN A. (DE)；海克 朗道爾

HALCOMB, RANDALL (US)；徐 英姿 XU, YINGZI (US)；羅梅洛 F 安東

尼 ROMERO, F. ANTHONY (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

EP 1471049A1

WO 2007/009913A1

審查人員：陳瓊如

申請專利範圍項數：19 項 圖式數：0 共 204 頁

(54)名稱

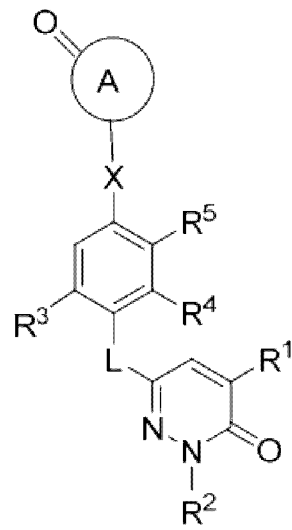
甲狀腺素受體 β 促效劑化合物

(57)摘要

本文提供化合物，較佳甲狀腺素受體 β (THR β) 促效劑化合物、其組合物，及其製備方法，及促效 THR β 之方法，及用於治療 THR β 介導之病症之方法。

Provided herein are compounds, preferably thyroid hormone receptor beta (THR beta) agonist compounds, compositions thereof, and methods of their preparation, and methods of agonizing THR beta and methods for treating disorders mediated by THR beta.

特徵化學式：



(I)



I837169

【發明摘要】

【中文發明名稱】

甲狀腺素受體 β 促效劑化合物

【英文發明名稱】

THYROID HORMONE RECEPTOR BETA AGONIST
COMPOUNDS

【中文】

本文提供化合物，較佳甲狀腺素受體 β (THR β)促效劑化合物、其組合物，及其製備方法，及促效THR β 之方法，及用於治療THR β 介導之病症之方法。

【英文】

Provided herein are compounds, preferably thyroid hormone receptor beta (THR beta) agonist compounds, compositions thereof, and methods of their preparation, and methods of agonizing THR beta and methods for treating disorders mediated by THR beta.

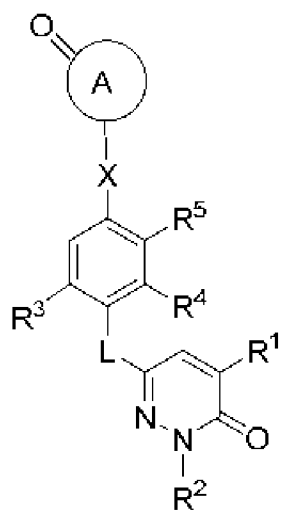
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



(I)

【發明說明書】

【中文發明名稱】

甲狀腺素受體 β 促效劑化合物

【英文發明名稱】

THYROID HORMONE RECEPTOR BETA AGONIST
COMPOUNDS

【技術領域】

【0001】 本發明係關於化合物，較佳甲狀腺素受體 β (THR β)促效劑化合物、其組合物，及其製備方法，及促效THR β 之方法及用於治療由THR β 介導之病症之方法。

【先前技術】

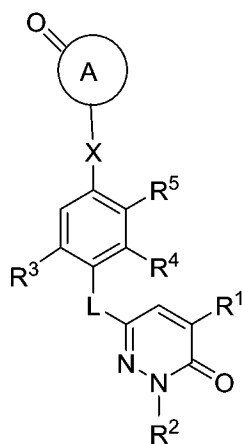
【0002】 產生自治療具有T3/T4內源性配體或此等內源性配體之早期類似物之甲狀腺機能亢進或甲狀腺低能性病患之有利效應已描述於參考文獻(Richardson Hill Jr., S.等人，J. Clin. Invest. 1960, 39, 523-533)中。此等早期研究及類似後續研究建立心臟為用於表現甲狀腺機能亢進症及甲狀腺低能症兩者之副作用之主要器官(Klein, I.等人，Circulation, 2007, 117, 1725-1735)。特定言之，心博過速、心臟肥大(hypertrophism)、心律失常及心房顫動係嚴重之關注點。另外，亦已注意增加之骨翻轉導致降低之骨礦物質密度。在兩個位置(心臟及骨)處之負面影響已與THR α 異型體之促效作用相關聯，而THR促效作用於肝中之有利效應係與THR β 異型體極大地相關聯(Sinha, R. A.等人，Nat. Rev. Endocrinology 2018, 14, 259-269)。

【0003】 與THR β 相關聯之疾病或病症包括非酒精性脂肪性肝炎

(NASH)、非酒精性脂肪肝(NAFLD)、代謝症候群、異常血脂症、高三酸甘油血症及高膽固醇血症。存在甲狀腺素類似物之需求，諸如彼等為THR β 促效劑者，及較佳彼等避免甲狀腺機能亢進症及甲狀腺低能症之非所需效應，並維持甲狀腺素之有利效應者，例如，用於治療患有非酒精性脂肪性肝炎(NASH)之病患。特定言之，存在對研發新穎甲狀腺素類似物之需求，該等新穎甲狀腺素類似物係針對THR β 之選擇性促效劑，及較佳彼等避免與THR α 之促效作用相關聯之非所需效應，並維持甲狀腺素之有利效應者，例如，用於治療患有非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、非酒精性脂肪肝(NAFLD)、代謝症候群、異常血脂症、高三酸甘油血症或高膽固醇血症之病患。

【發明內容】

【0004】 在一項態樣中，本文提供式(I)化合物：



(I)

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

環A與該環內之羰基(酮)基一起形成含有選自由N、O及S組成之群之1至3個環雜原子之5員雜環，其中該雜環係視需要經1至2個C₁-C₃烷基或C₃-C₄環烷基取代，且其中該羰基(酮)基不與結合至X之原子相鄰；

R¹ 係視需要經1至5個鹵基或羥基取代之C₁-C₄烷基、C₃-C₅環烷

基、 $\text{CON}(\text{R}^{10})_2$ 或 $\text{NR}^{10}\text{COR}^{10}$ ；

R^2 係H或 C_1 - C_3 烷基；

L 係O、 CH_2 、S、SO、 SO_2 、CO、CHF、 CF_2 、 $\text{C}(\text{R}^{11})\text{CN}$ 、 CHR^{11} 或 $\text{C}(\text{R}^{11})\text{R}^{11}$ ；

R^3 及 R^4 獨立地係Cl、Br、甲基或乙基；

R^5 係H、鹵基、 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_4 環烷基；

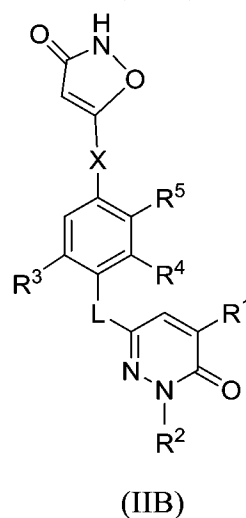
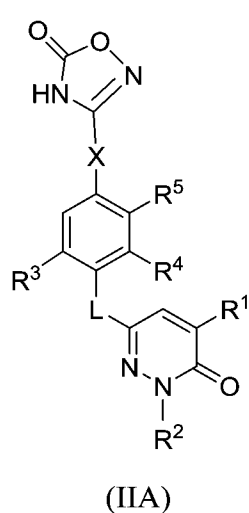
或 R^5 與 R^4 及間插原子一起形成5至7員環烷基或含有1至2個環雜原子之5至7員雜環；

X 係不存在、O、 NR^{12} 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12}$ 、 $\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{CR}^{12}\text{R}^{12}$ 、 $\text{OCR}^{12}\text{R}^{12}$ 、 $\text{CR}^{12}\text{R}^{12}\text{O}$ 、 $\text{NR}^{12}\text{CR}^{12}\text{R}^{12}$ 、 $\text{CR}^{12}\text{R}^{12}\text{NR}^{12}$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{12}$ 或 $\text{NR}^{12}\text{SO}_2$ ；

各 R^{10} 獨立地係 C_1 - C_3 烷基或H；

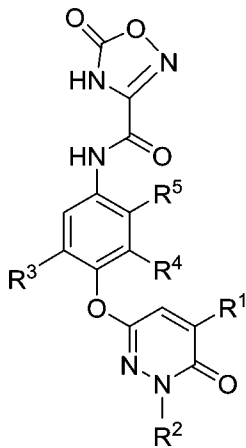
各 R^{11} 獨立地係視需要經1至5個鹵基取代之 C_1 - C_2 烷基，或兩個 R^{11} 基團與其等結合之碳原子一起形成環丙基或環丁基環；及各 R^{12} 獨立地係H或甲基。

【0005】 在一些實施例中，化合物係式(IIA)或(IIB)化合物：



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、X及L係如針對式(I)化合物定義。


【0006】 在一些實施例中，化合物係式(VD)化合物：



(VD)

其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及 R^5 係如技術方案1中定義。

【0007】 在一些實施例中， R^1 係視需要經1至2個鹵基或羥基取代之 C_1 - C_4 烷基，或 C_3 - C_5 環烷基。在一些實施例中， R^1 係異丙基、第三丁基、 $HO-CH(CH_3)-$ 、 $HO-CH(CH_2CH_3)-$ 、 $HO-C(CH_3)_2-$ 、 $HO-CH_2CH(CH_3)-$ 、

環丙基或 。

【0008】 在一些實施例中， R^2 係H或 $-CH_3$ 。

【0009】 在一些實施例中， R^3 係氯或 $-CH_3$ 。

【0010】 在一些實施例中， R^4 係氯或 $-CH_3$ ；或 R^5 與 R^4 及間插原子一起形成5至6員環烷基。在一些實施例中， R^5 與 R^4 及間插原子一起形成環戊基。在一些實施例中， R^5 係H或氟。

【0011】 在一些實施例中，X係鍵。在一些實施例中，X係 $NR^{12}C(O)$ 、 $OCR^{12}R^{12}$ 或 $NR^{12}CR^{12}R^{12}$ ；及各 R^{12} 獨立地係H或甲基。在一些實施例中，X係 $-OCH_2-$ 、 $-NHCH_2-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-N(CH_3)CH_2-$ 或 $-N(H)CH(CH_3)-$ 。

【0012】 在一些實施例中，L係O、 CH_2 、 SO_2 、CO、 CHR^{11} 或

$C(R^{11})R^{11}$ ；及各 R^{11} 獨立地係甲基或乙基。在一些實施例中，L係O、 CH_2 、 SO_2 或CO。

【0013】 在一些實施例中，本文提供選自表1中之化合物之化合物，或其醫藥上可接受之鹽。

【0014】 在一項態樣中，本文提供包含本文提供之化合物及至少一種醫藥上可接受之賦形劑之醫藥組合物。

【0015】 在一項態樣中，本文提供促效甲狀腺素受體 β (THR β)之方法，其包括使有效量之本文提供之化合物或有效量之本文提供之醫藥組合物與該THR β 接觸。

【0016】 在一項態樣中，本文提供治療病患中由THR β 介導之病症之方法，其包括向該病患投與治療有效量之本文提供之化合物，或治療有效量之本文提供之組合物。在一些實施例中，該病症係非酒精性脂肪性肝炎(NASH)。

【實施方式】

相關申請案之交互參照

【0017】 本申請案主張2018年8月24日申請之美國臨時申請案第62/722,312號，及2019年6月26日申請之美國臨時申請案第62/867,117號之優先權，其等中之各者之揭示內容係出於所有目的以全文引用之方式併入本文中。

定義

【0018】 如本文使用，除非本文另有指示，否則下列定義應適用。此外，若本文使用之任何術語或符號非如下文闡述定義，則該術語或符號應具有其在此項技術中之一般含義。

【0019】 「包含」旨在意謂組合物及方法包括本文列舉之要素，但

不排除其他要素。當「基本上由……組成」用以定義組合物及方法時，應意謂排除對組合具有任何重要意義之其他要素。例如，基本上由如本文定義之要素組成之組合物應不排除不實質性影響本文主張之發明之基本及新穎特徵之其他要素。「由……組成」應意謂排除超過痕量之(例如)本文列舉之其他成分及實質性方法步驟。由此等過渡術語中之各者定義之實施例係於本發明之範圍內。

【0020】 化合物或組合物之「有效量」或劑量係指基於本文之揭示內容，該化合物或該組合物之視需要導致預期結果之量。有效量可藉由標準之醫藥程序在細胞培養物或實驗動物中進行測定，例如(但不限於)藉由測定LD₅₀ (使50%之群體致死之劑量)及ED₅₀ (在50%之群體中治療有效之劑量)。

【0021】 如本文使用之術語「賦形劑」意謂可用以產生藥物或藥品(諸如含有本發明之化合物作為活性成分之錠劑)之惰性或非活性物質。術語賦形劑可包括各種物質，包括但不限於用作黏合劑、崩解劑、包衣、壓縮/囊封助劑、乳霜或乳液、潤滑劑、用於非經腸投與之溶液、用於咀嚼錠之材料、甜味劑或調味劑、懸浮/膠凝劑或濕法製粒劑之任何物質。黏合劑包括(例如)卡波姆、聚乙烯吡咯啶酮、三仙膠等；包衣包括(例如)乙酸鄰苯二甲酸纖維素、乙基纖維素、結冷膠、麥芽糊精、腸溶包衣等；壓縮/囊封助劑包括(例如)碳酸鈣、葡萄糖、果糖dc (dc = 「可直接壓縮」)、蜂蜜dc、乳糖(無水或單水合物；視需要與阿斯巴甜、纖維素或微晶纖維素組合)、澱粉dc、蔗糖等；崩解劑包括(例如)交聯羧甲基纖維素鈉、結冷膠、澱粉羥乙酸鈉等；乳霜或乳液包括(例如)麥芽糊精、角叉菜膠等；潤滑劑包括(例如)硬脂酸鎂、硬脂酸、硬脂富馬酸鈉等；用於咀嚼錠之材

料包括(例如)葡萄糖、果糖dc、乳糖(單水合物，視需要與阿斯巴甜或纖維素組合)等；懸浮/膠凝劑包括(例如)角叉菜膠、澱粉羥乙酸鈉、三仙膠等；甜味劑包括(例如)阿斯巴甜、葡萄糖、果糖dc、山梨醇、蔗糖dc等；及濕法製粒劑包括(例如)碳酸鈣、麥芽糊精、微晶纖維素等。

【0022】 「病患」係指哺乳動物且包括人類及非人類哺乳動物。病患之實例包括(但不限於)小鼠、大鼠、倉鼠、天竺鼠、豬、兔、貓、狗、山羊、綿羊、奶牛及人類。在一些實施例中，病患係指人類。

【0023】 「醫藥上可接受之」係指安全且無毒的，較佳用於活體內，更佳地，用於人類投與。

【0024】 「醫藥上可接受之鹽」係指一種鹽，其係醫藥上可接受的。本文描述之化合物可作為醫藥上可接受之鹽投與。

【0025】 「前藥」係指在投與後，係經代謝或以其他方式轉化為生物活性或關於至少一種性質更具活性之化合物(或藥物)之化合物。相對於藥物，前藥係以使該前藥相對於該藥物活性更小或無活性之方式進行化學修飾，但該化學修飾係使得在投與前藥後，藉由代謝或其他生物過程產生相應之藥物。相對於活性藥物，前藥可具有經改變之代謝穩定性或運輸特性、更少之副作用或更低之毒性，或經改善之風味(例如，參見參考文獻 Nogrady, 1985, Medicinal Chemistry A Biochemical Approach, Oxford University Press, New York, 第388至392頁，以引用之方式併入本文中)。除採用相應之藥物外，前藥可使用反應物合成。為闡述而非限制，前藥包括羧酸酯、線性及環形磷酸酯及磷醯胺及胺基磷酸酯、胺甲酸酯，較佳酚系胺甲酸酯(即，胺甲酸酯，其中羥基係芳基或雜芳基部分之一部分，其中該芳基及雜芳基可視需要經取代)，及類似物。

【0026】 「鹽」係指在酸與鹼之間形成的離子化合物。當本文提供之化合物含有酸性官能基時，此等鹽包括(但不限於)鹼金屬、鹼土金屬及銨鹽。如本文使用，銨鹽包括含有質子化氨基及烷化氨基之鹽。基於天然生成之胺基酸，適用於醫藥上可接受之鹽中之例示性及非限制性陽離子包括Na、K、Rb、Cs、NH₄、Ca、Ba、咪唑鎊及銨陽離子。當本文利用之化合物含有鹼性官能基時，此等鹽包括(但不限於)有機酸(諸如羧酸及磺酸)及無機酸(諸如鹵化氫、硫酸、磷酸)及類似物之鹽。適用於醫藥上可接受之鹽中之例示性及非限制性陰離子包括草酸鹽、馬來酸鹽、乙酸鹽、丙酸鹽、琥珀酸鹽、酒石酸鹽(tartrate)、氯化物、硫酸鹽、硫酸氫鹽、單磷酸鹽、二磷酸鹽及三鹽基磷酸鹽、甲磺酸鹽、甲苯磺酸鹽及類似物。

【0027】 化合物或組合物之「治療有效量」或劑量係指該化合物或該組合物導致病患之症狀之減少或抑制或病患之存活之延長之量。該等結果可需要該化合物或該組合物之多個劑量。

【0028】 病患中疾病之「治療(Treating或treatment)」係指1)防止疾病在易患該疾病或尚未顯示該疾病之症狀之病患中發生；2)抑制該疾病或阻止其發展；或3)改善該疾病或引起該疾病之消退。如本文使用，「治療(treatment或treating)」係用於獲得有利或所需結果(包括臨床結果)之方法。出於本發明之目的，有利或所需結果包括(但不限於)下列中之一者或多者：減少產生自該疾病或病症之一或多種症狀、逐漸減小該疾病或病症之程度、穩定該疾病或病症(例如，防止或延遲該疾病或病症之惡化)、延遲該疾病或病症之發生或複發、延遲或減緩該疾病或病症之進展、改善該疾病或病症狀態、提供該疾病或病症之緩解(不論部分或全部)、減少治療該疾病或病症所需之一或多種其他藥物之劑量、增強用以治療該疾病或病

症之另一藥物之效應、延遲該疾病或病症之進展、增加病患之生活品質及/或延長病患之存活。「治療」亦包含該疾病或病症之病理學後果之減少。本發明之方法預期治療之此等態樣中之任何一者或多者。

【0029】 化合物之「同位素異構體」係其中該化合物之一或多個原子已經彼等相同原子之同位素置換之化合物。例如，其中H已經D或T置換，或 ^{12}C 已經 ^{11}C 置換或 ^{14}N 已經 ^{15}N 置換。例如(但不限於)經D置換可在一些實例中導致減小之代謝速率並因此更長半衰期。用T置換H可提供可適用於結合研究中之放射性配體。用短壽命同位素 ^{11}C 置換 ^{12}C 可提供適用於正電子發射斷層(PET)掃描中之配體。用 ^{15}N 置換 ^{14}N 提供可藉由 ^{15}N NMR光譜術偵測/監測之化合物。例如，含有 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 之化合物之同位素異構體係該化合物，但含有 $-\text{CD}_2\text{CD}_3$ 而非 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 。

【0030】 除非在式中指示元素之特定同位素，否則本發明包括本文揭示之該等化合物之所有同位素體，諸如，例如，該等化合物之氘化衍生物(其中H可為 ^2H ，即，D)。同位素體可在結構中之任何位置處或在結構中之所有位置處具有同位素置換，或可在結構中之任何位置處或在結構中之所有位置處具有以天然豐度存在之原子。

【0031】 「立體異構體」係指構成原子之立體異構源性(諸如(但不限於)在一或多個立體中心之對掌性方面)不同或與碳碳雙鍵或碳氮雙鍵之順式或反式構型相關之化合物。立體異構體包括對映異構體及非對映異構體。

【0032】 「互變異構體」係指質子位置不同之化合物之替代形式，諸如烯醇-酮及亞胺-烯胺互變異構體，或含有結合至環-NH-部分及環=N-部分之環原子之雜芳基之互變異構形式，諸如吡啶、咪啶、苯并咪啶、三

啞及四啞。

【0033】「烷基」係指具有1至12個碳原子，較佳1至10個碳原子，及更佳1至6個碳原子之單價飽和脂族烴基。以實例說明之，此術語包括直鏈或分支鏈烴基，諸如甲基(CH₃-)、乙基(CH₃CH₂-)、正丙基(CH₃CH₂CH₂-)、異丙基((CH₃)₂CH-)、正丁基(CH₃CH₂CH₂CH₂-)、異丁基((CH₃)₂CHCH₂-)、第二丁基((CH₃)(CH₃CH₂)CH-)、第三丁基((CH₃)₃C-)、正戊基(CH₃CH₂CH₂CH₂CH₂-)及新戊基((CH₃)₃CCH₂-)。C_x烷基係指具有x數量之碳原子之烷基。

【0034】「烯基」係指具有2至6個碳原子及較佳2至4個碳原子及具有至少1個及較佳1至2個乙烯基(>C=C<)不飽和位點之直鏈或分支鏈單價烴基。此等基團係(例如)由乙烯基、烯丙基及丁-3-烯-1-基例示。此術語內包括順式及反式異構體或此等異構體之混合物。C_x烯基係指具有x數量之碳原子之烯基。

【0035】「炔基」係指具有2至6個碳原子及較佳2至3個碳原子及具有至少1個及較佳1至2個炔屬(-C≡C-)不飽和位點之直鏈或分支鏈單價烴基。此等炔基之實例包括乙炔基(-C≡CH)及炔丙基(-CH₂C≡CH)。C_x炔基係指具有x數量之碳原子之炔基。

【0036】「經取代之烷基」係指具有選自由以下組成之群之1至5，較佳1至3，或更加1至2個取代基之烷基：烷氧基、經取代之烷氧基、醯基、醯基胺基、醯氧基、胺基、經取代之胺基、胺基羰基、胺基硫羰基、胺基羰基胺基、胺基硫羰基胺基、胺基羰氧基、胺基磺醯基、胺基磺醯氧基、胺基磺醯基胺基、甲脒基、芳基、經取代之芳基、芳氧基、經取代之芳氧基、芳基硫基、經取代之芳基硫基、芳基胺基、經取代之芳基胺基、

雜芳基胺基、經取代之雜芳基胺基、環烷基胺基、經取代之環烷基胺基、雜環烷基胺基、經取代之雜環基胺基、羧基、羧基酯、(羧基酯)胺基、(羧基酯)氧基、氰基、環烷基、經取代之環烷基、環烷氧基、經取代之環烷氧基、環烷基硫基、經取代之環烷基硫基、胍基、經取代之胍基、鹵基、羥基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳氧基、經取代之雜芳氧基、雜芳基硫基、經取代之雜芳基硫基、雜環、經取代之雜環、雜環氧基、經取代之雜環氧基、雜環基硫基、經取代之雜環基硫基、硝基、SO₃H、經取代之磺醯基、磺醯氧基、磺醯基胺基、硫基醯基、硫醇基、烷基硫基及經取代之烷基硫基，其中該等取代基係如本文定義。

【0037】 「經取代之烯基」係指具有選自由以下組成之群之1至3個取代基，及較佳1至2個取代基之烯基：烷氧基、經取代之烷氧基、醯基、醯基胺基、醯氧基、胺基、經取代之胺基、胺基羰基、胺基硫羰基、胺基羰基胺基、胺基硫羰基胺基、胺基羰氧基、胺基磺醯基、胺基磺醯氧基、胺基磺醯基胺基、甲脞基、芳基、經取代之芳基、芳氧基、經取代之芳氧基、芳基硫基、經取代之芳基硫基、芳基胺基、經取代之芳基胺基、雜芳基胺基、經取代之雜芳基胺基、環烷基胺基、經取代之環烷基胺基、雜環烷基胺基、經取代之雜環基胺基、羧基、羧基酯、(羧基酯)胺基、(羧基酯)氧基、氰基、環烷基、經取代之環烷基、環烷氧基、經取代之環烷氧基、環烷基硫基、經取代之環烷基硫基、胍基、經取代之胍基、鹵基、羥基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳氧基、經取代之雜芳氧基、雜芳基硫基、經取代之雜芳基硫基、雜環、經取代之雜環、雜環氧基、經取代之雜環氧基、雜環基硫基、經取代之雜環基硫基、硝基、SO₃H、經取代之磺醯基、磺醯氧基、磺醯基胺基、硫基醯基、硫醇基、烷基硫基及經取代之

烷基硫基，其中該等取代基係如本文定義且前提條件為任何羥基或硫醇基取代不結合至乙烯基(不飽和)碳原子。

【0038】 「經取代之炔基」係指具有選自由以下組成之群之1至3個取代基，及較佳1至2個取代基之炔基：烷氧基、經取代之烷氧基、醯基、醯基胺基、醯氧基、胺基、經取代之胺基、胺基羰基、胺基硫羰基、胺基羰基胺基、胺基硫羰基胺基、胺基羰氧基、胺基磺醯基、胺基磺醯氧基、胺基磺醯基胺基、甲脞基、芳基、經取代之芳基、芳氧基、經取代之芳氧基、芳基硫基、經取代之芳基硫基、芳基胺基、經取代之芳基胺基、雜芳基胺基、經取代之雜芳基胺基、環烷基胺基、經取代之環烷基胺基、雜環烷基胺基、經取代之雜環基胺基、羧基、羧基酯、(羧基酯)胺基、(羧基酯)氧基、氰基、環烷基、經取代之環烷基、環烷氧基、經取代之環烷氧基、環烷基硫基、經取代之環烷基硫基、胍基、經取代之胍基、鹵基、羥基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳氧基、經取代之雜芳氧基、雜芳基硫基、經取代之雜芳基硫基、雜環、經取代之雜環、雜環氧基、經取代之雜環氧基、雜環基硫基、經取代之雜環基硫基、硝基、SO₃H、經取代之磺醯基、磺醯氧基、磺醯基胺基、硫基醯基、硫醇基、烷基硫基及經取代之烷基硫基，其中該等取代基係如本文定義且前提條件為任何羥基或硫醇基取代不結合至炔屬碳原子。

【0039】 「烷氧基」係指基團-O-烷基，其中烷基係如本文定義。以實例說明之，烷氧基包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、第三丁氧基、第二丁氧基及正戊氧基。

【0040】 「經取代之烷氧基」係指基團-O-(經取代之烷基)，其中經取代之烷基係如本文定義。-O-(經取代之烷基)中較佳之經取代之烷基包

括鹵化烷基及特定言之鹵化甲基，諸如三氟甲基、二氟甲基、氟甲基及類似物。

【0041】 「醯基」係指基團H-C(O)-、烷基-C(O)-、經取代之烷基-C(O)-、烯基-C(O)-、經取代之烯基-C(O)-、炔基-C(O)-、經取代之炔基-C(O)-、環烷基-C(O)-、經取代之環烷基-C(O)-、芳基-C(O)-、經取代之芳基-C(O)-、雜芳基-C(O)-、經取代之雜芳基-C(O)-、雜環-C(O)-及經取代之雜環-C(O)-，其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、烷氧基、經取代之烷氧基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環及經取代之雜環係如本文定義。醯基包括「乙醯基」CH₃C(O)-。

【0042】 「醯基胺基」係指基團-NR³⁰C(O)烷基、-NR³⁰C(O)經取代之烷基、-NR³⁰C(O)環烷基、-NR³⁰C(O)經取代之環烷基、-NR³⁰C(O)烯基、-NR³⁰C(O)經取代之烯基、烷氧基、經取代之烷氧基-NR³⁰C(O)炔基、-NR³⁰C(O)經取代之炔基、-NR³⁰C(O)芳基、-NR³⁰C(O)經取代之芳基、-NR³⁰C(O)雜芳基、-NR³⁰C(O)經取代之雜芳基、-NR³⁰C(O)雜環及-NR³⁰C(O)經取代之雜環，其中R³⁰係氫、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、環烷基或經取代之環烷基；且其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環及經取代之雜環係如本文定義。

【0043】 「醯氧基」係指基團烷基-C(O)O-、經取代之烷基-C(O)O-、烯基-C(O)O-、經取代之烯基-C(O)O-、炔基-C(O)O-、經取代之炔基-C(O)O-、芳基-C(O)O-、經取代之芳基-C(O)O-、環烷基-C(O)O-、經取

代之環烷基-C(O)O-、雜芳基-C(O)O-、經取代之雜芳基-C(O)O-、雜環-C(O)O-及經取代之雜環-C(O)O-，其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環及經取代之雜環係如本文定義。

【0044】 「胺基」係指基團-NH₂。

【0045】 「經取代之胺基」係指基團-NR³¹R³²，其中R³¹及R³²係獨立地選自由以下組成之群：氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、烷氧基、經取代之烷氧基、炔基、經取代之炔基、芳基、經取代之芳基、環烷基、經取代之環烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環、經取代之雜環、芳基胺基、經取代之芳基胺基、雜芳基胺基、經取代之雜芳基胺基、環烷基胺基、經取代之環烷基胺基、雜環烷基胺基、經取代之雜環基胺基、磺醯基胺基及經取代之磺醯基且其中R³¹及R³²係視需要與其等結合之氮連接在一起以形成雜環或經取代之雜環基，前提條件為R³¹及R³²兩者均不為氫，且其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、烷氧基、經取代之烷氧基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環及經取代之雜環係如本文定義。當R³¹係氫且R³²係烷基時，經取代之胺基在本文中有時被稱為烷基胺基。當R³¹及R³²係烷基時，經取代之胺基在本文中有時被稱為二烷基胺基。當提及經單取代之胺基時，其意謂R³¹或R³²係氫但非兩者均係。當提及經二取代之胺基時，其意謂R³¹或R³²兩者均不為氫。

【0046】 「胺基羰基」係指基團-C(O)NR³³R³⁴，其中R³³及R³⁴係獨立地選自由以下組成之群：氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯

基、烷氧基、經取代之烷氧基、炔基、經取代之炔基、芳基、經取代之芳基、環烷基、經取代之環烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環及經取代之雜環，且其中 R^{33} 及 R^{34} 係視需要與其等結合之氮連接在一起以形成雜環或經取代之雜環基，且其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、烷氧基、經取代之烷氧基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環及經取代之雜環係如本文定義。

【0047】 「胺基硫羰基」係指基團 $-C(S)NR^{33}R^{34}$ ，其中 R^{33} 及 R^{34} 係獨立地選自由以下組成之群：氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、烷氧基、經取代之烷氧基、炔基、經取代之炔基、芳基、經取代之芳基、環烷基、經取代之環烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環及經取代之雜環，且其中 R^{33} 及 R^{34} 係視需要與其等結合之氮連接在一起以形成雜環或經取代之雜環基，且其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、烷氧基、經取代之烷氧基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環及經取代之雜環係如本文定義。

【0048】 「胺基羰基胺基」係指基團 $-NR^{30}C(O)NR^{33}R^{34}$ ，其中 R^{30} 係氫、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、環烷基或經取代之環烷基，且 R^{33} 及 R^{34} 係獨立地選自由以下組成之群：氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、烷氧基、經取代之烷氧基、炔基、經取代之炔基、芳基、經取代之芳基、環烷基、經取代之環烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環及經取代之雜環，且其中 R^{33} 及 R^{34} 係視需要與其等結合之氮連接在一起以形成雜環或經取代之雜環基，

且其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、烷氧基、經取代之烷氧基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環及經取代之雜環係如本文定義。

【0049】 「胺基硫羰基胺基」係指基團- $\text{NR}^{30}\text{C}(\text{S})\text{NR}^{33}\text{R}^{34}$ ，其中 R^{30} 係氫、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、環烷基或經取代之環烷基，且 R^{33} 及 R^{34} 係獨立地選自由以下組成之群：氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、烷氧基、經取代之烷氧基、炔基、經取代之炔基、芳基、經取代之芳基、環烷基、經取代之環烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環及經取代之雜環，且其中 R^{33} 及 R^{34} 係視需要與其等結合之氮連接在一起以形成雜環或經取代之雜環基，且其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、烷氧基、經取代之烷氧基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環及經取代之雜環係如本文定義。

【0050】 「胺基羰氧基」係指基團- $\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{33}\text{R}^{34}$ ，其中 R^{33} 及 R^{34} 係獨立地選自由以下組成之群：氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、烷氧基、經取代之烷氧基、炔基、經取代之炔基、芳基、經取代之芳基、環烷基、經取代之環烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環及經取代之雜環，且其中 R^{33} 及 R^{34} 係視需要與其等結合之氮連接在一起以形成雜環或經取代之雜環基，且其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、烷氧基、經取代之烷氧基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環及經取代之雜環係如本文定義。

【0051】 「胺基磺醯基」係指基團-SO₂NR³³R³⁴，其中R³³及R³⁴係獨立地選自由以下組成之群：氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、烷氧基、經取代之烷氧基、炔基、經取代之炔基、芳基、經取代之芳基、環烷基、經取代之環烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環及經取代之雜環，且其中R³³及R³⁴係視需要與其等結合之氮連接在一起以形成雜環或經取代之雜環基，且其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、烷氧基、經取代之烷氧基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環及經取代之雜環係如本文定義。

【0052】 「胺基磺醯氧基」係指基團-O-SO₂NR³³R³⁴，其中R³³及R³⁴係獨立地選自由以下組成之群：氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、烷氧基、經取代之烷氧基、炔基、經取代之炔基、芳基、經取代之芳基、環烷基、經取代之環烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環及經取代之雜環，且其中R³³及R³⁴係視需要與其等結合之氮連接在一起以形成雜環或經取代之雜環基，且其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、烷氧基、經取代之烷氧基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環及經取代之雜環係如本文定義。

【0053】 「胺基磺醯基胺基」係指基團-NR³⁰-SO₂NR³³R³⁴，其中R³⁰係氫、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、環烷基或經取代之環烷基，且R³³及R³⁴係獨立地選自由以下組成之群：氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、烷氧基、經取代之烷氧基、炔基、經取代之炔基、芳基、經取代之芳基、環烷基、經取

代之環烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環及經取代之雜環，且其中 R^{33} 及 R^{34} 係視需要與其等結合之氮連接在一起以形成雜環或經取代之雜環基，且其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、烷氧基、經取代之烷氧基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環及經取代之雜環係如本文定義。

【0054】 「甲脒基」係指基團 $-C(=NR^{35})NR^{33}R^{34}$ ，其中 R^{33} 、 R^{34} 及 R^{35} 係獨立地選自由以下組成之群：氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、烷氧基、經取代之烷氧基、炔基、經取代之炔基、芳基、經取代之芳基、環烷基、經取代之環烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環及經取代之雜環，且其中 R^{33} 及 R^{34} 係視需要與其等結合之氮連接在一起以形成雜環或經取代之雜環基，且其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、烷氧基、經取代之烷氧基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環及經取代之雜環係如本文定義。

【0055】 「芳基」或「Ar」係指具有6至14個碳原子之單價芳族碳環基，其具有單環(例如，苯基(Ph))或多個稠環(例如，萘基或蒽基)，其等稠環可為或不為芳族的(例如，2-苯并噁唑啉酮、2H-1,4-苯并噁嗪-3(4H)-酮-7-基，及類似物)，前提條件為結合點係於芳族碳原子處。較佳之芳基包括苯基及萘基。

【0056】 「經取代之芳基」係指經選自由以下組成之群之1至5，較佳1至3，或更加1至2個取代基取代之芳基：烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、烷氧基、經取代之烷氧基、醯

基、醯基胺基、醯氧基、胺基、經取代之胺基、胺基羰基、胺基硫羰基、胺基羰基胺基、胺基硫羰基胺基、胺基羰氧基、胺基磺醯基、胺基磺醯氧基、胺基磺醯基胺基、甲脞基、芳基、經取代之芳基、芳氧基、經取代之芳氧基、芳基硫基、經取代之芳基硫基、芳基胺基、經取代之芳基胺基、雜芳基胺基、經取代之雜芳基胺基、環烷基胺基、經取代之環烷基胺基、雜環烷基胺基、經取代之雜環基胺基、羧基、羧基酯、(羧基酯)胺基、(羧基酯)氧基、氰基、環烷基、經取代之環烷基、環烷基氧基、經取代之環烷基氧基、環烷基硫基、經取代之環烷基硫基、胍基、經取代之胍基、鹵基、羥基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳氧基、經取代之雜芳氧基、雜芳基硫基、經取代之雜芳基硫基、雜環、經取代之雜環、雜環氧基、經取代之雜環氧基、雜環基硫基、經取代之雜環基硫基、硝基、SO₃H、經取代之磺醯基、磺醯氧基、磺醯基胺基、硫基醯基、硫醇基、烷基硫基及經取代之烷基硫基，其中該等取代基係如本文定義。

【0057】 「芳氧基」係指基團-O-芳基，其中芳基係如本文定義，以實例說明之，其包括苯氧基及萘氧基。

【0058】 「經取代之芳氧基」係指基團-O-(經取代之芳基)，其中經取代之芳基係如本文定義。

【0059】 「芳基硫基」係指基團-S-芳基，其中芳基係如本文定義。

【0060】 「經取代之芳基硫基」係指基團-S-(經取代之芳基)，其中經取代之芳基係如本文定義。

【0061】 「芳基胺基」係指基團-NR³⁷(芳基)，其中芳基係如本文定義且R³⁷係氫、烷基或經取代之烷基。

【0062】 「經取代之芳基胺基」係指基團-NR³⁷(經取代之芳基)，其中R³⁷係氫、烷基或經取代之烷基，其中經取代之芳基係如本文定義。

【0063】 「羰基」係指二價基團-C(O)-，其係等同於-C(=O)-。

【0064】 「羧基」係指-COOH或其鹽。

【0065】 「羧基酯」或「羧酸酯」係指基團-C(O)O-烷基、-C(O)O-經取代之烷基、-C(O)O-烯基、-C(O)O-經取代之烯基、-C(O)O-炔基、-C(O)O-經取代之炔基、-C(O)O-芳基、-C(O)O-經取代之芳基、-C(O)O-環烷基、-C(O)O-經取代之環烷基、-C(O)O-雜芳基、-C(O)O-經取代之雜芳基、-C(O)O-雜環及-C(O)O-經取代之雜環，其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環及經取代之雜環係如本文定義。

【0066】 「(羧基酯)胺基」係指基團-NR³⁰-C(O)O-烷基、-NR³⁰-C(O)O-經取代之烷基、-NR³⁰-C(O)O-烯基、-NR³⁰-C(O)O-經取代之烯基、-NR³⁰-C(O)O-炔基、-NR³⁰-C(O)O-經取代之炔基、-NR³⁰-C(O)O-芳基、-NR³⁰-C(O)O-經取代之芳基、-NR³⁰-C(O)O-環烷基、-NR³⁰-C(O)O-經取代之環烷基、-NR³⁰-C(O)O-雜芳基、-NR³⁰-C(O)O-經取代之雜芳基、-NR³⁰-C(O)O-雜環及-NR³⁰-C(O)O-經取代之雜環，其中R³⁰係烷基或氫，且其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環及經取代之雜環係如本文定義。

【0067】 「(羧基酯)氧基」係指基團-O-C(O)O-烷基、-O-C(O)O-經取代之烷基、-O-C(O)O-烯基、-O-C(O)O-經取代之烯基、-O-C(O)O-炔

基、-O-C(O)O-經取代之炔基、-O-C(O)O-芳基、-O-C(O)O-經取代之芳基、-O-C(O)O-環烷基、-O-C(O)O-經取代之環烷基、-O-C(O)O-雜芳基、-O-C(O)-經取代之雜芳基、-O-C(O)O-雜環及-O-C(O)O-經取代之雜環，其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環及經取代之雜環係如本文定義。

【0068】 「氰基」係指基團-C≡N。

【0069】 「環烷基」係指具有3至10個碳原子，較佳3至8個碳原子，及更佳3至6個碳原子之飽和或不飽和但非芳族環烷基，其等具有單環或多環形環，包括稠合、橋接及螺環系統。C_x環烷基係指具有x數量之環碳原子之環烷基。合適之環烷基之實例包括(例如)金剛烷基、環丙基、環丁基、環戊基及環辛基。一或多個環可係芳基、雜芳基或雜環，前提條件為結合點係透過非芳族、非雜環飽和碳環形環。「經取代之環烷基」係指具有選自由以下組成之群之1至5或較佳1至3個取代基之環烷基：側氧基、硫酮、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、烷氧基、經取代之烷氧基、醯基、醯基胺基、醯氧基、胺基、經取代之胺基、胺基羰基、胺基硫羰基、胺基羰基胺基、胺基硫羰基胺基、胺基羰氧基、胺基磺醯基、胺基磺醯氧基、胺基磺醯基胺基、甲脒基、芳基、經取代之芳基、芳氧基、經取代之芳氧基、芳基硫基、經取代之芳基硫基、羧基、羧基酯、(羧基酯)胺基、(羧基酯)氧基、氰基、環烷基、經取代之環烷基、環烷氧基、經取代之環烷氧基、環烷基硫基、經取代之環烷基硫基、胍基、經取代之胍基、鹵基、羥基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳氧基、經取代之雜芳氧基、雜芳基硫基、經取代之雜芳基硫基、雜

環、經取代之雜環、雜環氧基、經取代之雜環氧基、雜環基硫基、經取代之雜環基硫基、硝基、SO₃H、經取代之磺醯基、磺醯氧基、硫基醯基、硫醇基、烷基硫基及經取代之烷基硫基，其中該等取代基係如本文定義。

【0070】 「環烷氧基」係指-O-環烷基。

【0071】 「經取代之環烷氧基」係指-O-(經取代之環烷基)。

【0072】 「環烷基胺基」係指基團-NR³⁷(環烷基)，其中R³⁷係氫、烷基或經取代之烷基。

【0073】 「經取代之環烷基胺基」係指基團-NR³⁷(經取代之環烷基)，其中R³⁷係氫、烷基或經取代之烷基及經取代之環烷基係如本文定義。

【0074】 「環烷基硫基」係指-S-環烷基。

【0075】 「經取代之環烷基硫基」係指-S-(經取代之環烷基)。

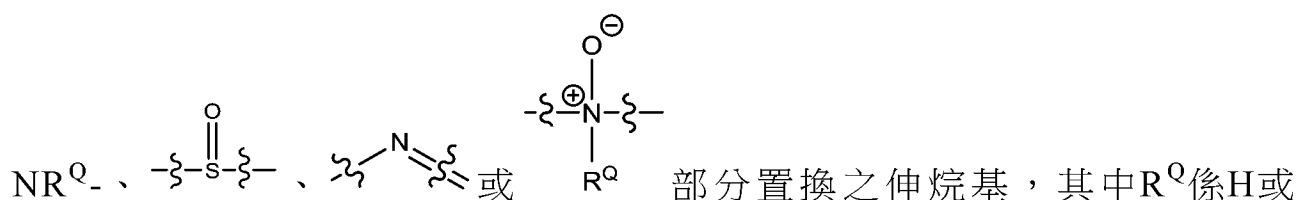
【0076】 「胍基」係指基團-NHC(=NH)NH₂。

【0077】 「經取代之胍基」係指-NR³⁶C(=NR³⁶)N(R³⁶)₂，其中各R³⁶係獨立地選自由以下組成之群：氫、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環及經取代之雜環且結合至共同之胍基氮原子之兩個R³⁶基團係視需要與其等結合之氮連接在一起以形成雜環或經取代之雜環基，前提條件為至少一個R³⁶不為氫，且其中該等取代基係如本文定義。

【0078】 「鹵基」或「鹵素」係指氟、氯、溴及碘且較佳係氟或氯。

【0079】 「羥基」係指基團-OH。

【0080】 「伸雜烷基」係指其中一或多個碳係經-O-、-S-、SO₂、-



【0081】 「雜芳基」係指環內具有1至10個碳原子及選自由氧、氮及硫組成之群之1至4個雜原子之芳族基團。此等雜芳基可具有單環(例如，吡啶基或呋喃基)或多個稠環(例如，吡啶基或苯并噻吩基)，其中該等稠環可為或不為芳族的及/或含有雜原子，前提條件為結合點係透過芳族雜芳基之原子。在一項實施例中，該雜芳基之氮及/或硫環原子係視需要經氧化以提供N-氧化物($\text{N}\rightarrow\text{O}$)、亞磺醯基或磺醯基部分。較佳之雜芳基包括5或6員雜芳基，諸如吡啶基、吡咯基、噻吩基及呋喃基。其他較佳之雜芳基包括9或10員雜芳基，諸如吡啶基、喹啉基、喹啉酮基、異喹啉基及異喹啉酮基。

【0082】 「經取代之雜芳基」係指經選自由針對經取代之芳基定義之取代基之相同組之1至5，較佳1至3，或更加1至2個取代基取代之雜芳基。

【0083】 「雜芳氧基」係指-O-雜芳基。

【0084】 「經取代之雜芳氧基」係指基團-O-(經取代之雜芳基)。

【0085】 「雜芳基硫基」係指基團-S-雜芳基。

【0086】 「經取代之雜芳基硫基」係指基團-S-(經取代之雜芳基)。

【0087】 「雜芳基胺基」係指基團- NR^{37} (雜芳基)，其中 R^{37} 係氫、烷基或經取代之烷基。

【0088】 「經取代之雜芳基胺基」係指基團- NR^{37} (經取代之雜芳

基)，其中R³⁷係氫、烷基或經取代之烷基及經取代之雜芳基係如本文定義。

【0089】 「雜環(Heterocycle)」或「雜環(heterocyclic)」或「雜環烷基」或「雜環基(heterocyclyl)」係指飽和或部分飽和，但非芳族基團，其具有1至10個環碳原子，較佳1至8個碳原子，及更佳1至6個碳原子，及選自由氮、硫或氧組成之群之1至4個環雜原子，較佳1至3個雜原子，及更佳1至2個雜原子。C_x雜環烷基係指具有x數量之環原子(包括環雜原子)之雜環烷基。雜環包含單環或多個稠環，其等包括稠合、橋接及螺環系統。在稠合環系統中，一或多個環可係環烷基、芳基或雜芳基，前提條件為結合點係透過非芳族環。在一項實施例中，該雜環基之氮及/或硫原子係視需要經氧化以提供N-氧化物、亞磺醯基、磺醯基部分。

【0090】 「伸雜環基」係指二價飽和或部分飽和，但非芳族基團，其具有1至10個環碳原子及選自由氮、硫或氧組成之群之1至4個環雜原子。「經取代之伸雜環基」係指經如針對經取代之環烷基定義之相同取代基中之1至5或較佳1至3個取代之伸雜環基。

【0091】 「經取代之雜環」或「經取代之雜環烷基」或「經取代之雜環基」係指經如針對經取代之環烷基定義之相同取代基中之1至5或較佳1至3個取代之雜環基。

【0092】 「雜環氧基」係指基團-O-雜環基。

【0093】 「經取代之雜環氧基」係指基團-O-(經取代之雜環基)。

【0094】 「雜環基硫基」係指基團-S-雜環基。

【0095】 「經取代之雜環基硫基」係指基團-S-(經取代之雜環基)。

【0096】 「雜環基胺基」係指基團-NR³⁷(雜環基)，其中R³⁷係氫、

烷基或經取代之烷基。

【0097】 「經取代之雜環基胺基」係指基團-NR³⁷(經取代之雜環基)，其中R³⁷係氫、烷基或經取代之烷基及經取代之雜環基係如本文定義。

【0098】 雜環基及雜芳基之實例包括(但不限於)氮雜環丁基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、噻嗪基、吡啶基、異吡啶基、吡啶基、二氫吡啶基、吡啶基、嘧啶基、喹啉基、異喹啉基、喹啉基、酞嗪基、萘基吡啶基、喹啉基、喹啉基、噁啉基、噁啉基、噁啉基、吩嗪基、吩嗪基、菲啶基、吡啶基、啡啉基、異噻唑基、吩嗪基、異噻唑基、吩噻嗪基、吩噻嗪基、咪唑啶基、咪唑啉基、哌啶基、哌嗪基、吡啶基、鄰苯二醯亞胺基、1,2,3,4-四氫異喹啉基、4,5,6,7-四氫苯并[b]噻吩基、噻唑基、四氫噻唑基、噻吩基、苯并[b]噻吩基、嗎啉基、硫基嗎啉基(亦稱為硫嗎啉基)、1,1-二側氧基硫基嗎啉基、哌啶基、吡咯啶基及四氫呋喃基。

【0099】 「硝基」係指基團-NO₂。

【0100】 「側氧基」係指原子(=O)或(O)。

【0101】 「螺環系統」係指具有兩個環共有之單環碳原子之雙環系統。

【0102】 「亞磺醯基」係指二價基團-S(O)-或-S(=O)-。

【0103】 「磺醯基」係指二價基團-S(O)₂-或-S(=O)₂-。

【0104】 「經取代之磺醯基」係指基團-SO₂-烷基、-SO₂-經取代之烷基、-SO₂-OH、-SO₂-烯基、-SO₂-經取代之烯基、-SO₂-環烷基、-SO₂-經取代之環烷基、-SO₂-芳基、-SO₂-經取代之芳基、-SO₂-雜芳基、-SO₂-

經取代之雜芳基、 $-\text{SO}_2$ -雜環、 $-\text{SO}_2$ -經取代之雜環，其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環及經取代之雜環係如本文定義。經取代之磺醯基包括諸如甲基- SO_2 -、苯基- SO_2 -及4-甲基苯基- SO_2 -之基團。 $-\text{SO}_2$ -經取代之烷基上之較佳之經取代之烷基包括鹵化烷基及特定言之鹵化甲基，諸如三氟甲基、二氟甲基、氟甲基及類似物。

【0105】 「經取代之亞磺醯基」係指基團- SO -烷基、- SO -經取代之烷基、- SO -烯基、- SO -經取代之烯基、- SO -環烷基、- SO -經取代之環烷基、- SO -芳基、- SO -經取代之芳基、- SO -雜芳基、- SO -經取代之雜芳基、- SO -雜環、- SO -經取代之雜環，其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環及經取代之雜環係如本文定義。經取代之亞磺醯基包括諸如甲基- SO -、苯基- SO -及4-甲基苯基- SO -之基團。經取代之烷基- SO -上之較佳之經取代之烷基包括鹵化烷基及特定言之鹵化甲基，諸如三氟甲基、二氟甲基、氟甲基及類似物。

【0106】 「磺醯氧基」或「經取代之磺醯氧基」係指基團- OSO_2 -烷基、- OSO_2 -經取代之烷基、- OSO_2 - OH 、- OSO_2 -烯基、- OSO_2 -經取代之烯基、- OSO_2 -環烷基、- OSO_2 -經取代之環烷基、- OSO_2 -芳基、- OSO_2 -經取代之芳基、- OSO_2 -雜芳基、- OSO_2 -經取代之雜芳基、- OSO_2 -雜環、- OSO_2 -經取代之雜環，其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環及經取代之雜環係如本文定義。

【0107】 「磺醯基胺基」係指基團-NR³⁷(經取代之磺醯基)，其中R³⁷係氫、烷基或經取代之烷基及經取代之磺醯基係如本文定義。

【0108】 「硫基醯基」係指基團H-C(S)-、烷基-C(S)-、經取代之烷基-C(S)-、烯基-C(S)-、經取代之烯基-C(S)-、炔基-C(S)-、經取代之炔基-C(S)-、環烷基-C(S)-、經取代之環烷基-C(S)-、芳基-C(S)-、經取代之芳基-C(S)-、雜芳基-C(S)-、經取代之雜芳基-C(S)-、雜環-C(S)-及經取代之雜環-C(S)-，其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環及經取代之雜環係如本文定義。

【0109】 「巯基」或「硫醇基」係指基團-SH。

【0110】 「甲醯基」係指基團-C(O)H。

【0111】 「硫羰基」係指二價基團-C(S)-，其係等同於-C(=S)-。

【0112】 「硫酮」係指原子(=S)。

【0113】 「烷基硫基」係指基團-S-烷基，其中烷基係如本文定義。

【0114】 「經取代之烷基硫基」係指基團-S-(經取代之烷基)，其中經取代之烷基係如本文定義。-S-(經取代之烷基)上之較佳之經取代之烷基包括鹵化烷基及特定言之鹵化甲基，諸如三氟甲基、二氟甲基、氟甲基及類似物。

【0115】 「乙烯基」係指衍生自乙烯之不飽和烴基-CH=CH₂。

【0116】 如整個說明書中使用之術語「視需要之」或「視需要」意謂隨後描述之事件或情況可發生但非必須發生，且該描述包括其中該事件或情況發生之實例及其中該事件或情況不發生之實例。例如，「氮原子係視需要經氧化以提供N-氧化物(N→O)部分」意謂該氮原子可經氧化但非

必須經氧化，且該描述包括其中該氮原子未經氧化之情況及其中該氮原子係經氧化之情況。

【0117】 術語「視需要經取代」係指經取代或未經取代之基團。該經取代之基團可經一或多個取代基，諸如例如，1、2、3、4或5個取代基取代。較佳地，該等取代基係選自本文提供之官能基。在某些更佳實施例中，該等取代基係選自側氧基、鹵基、 $-\text{CN}$ 、 NO_2 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{100}$ 、 $-\text{OR}^{100}$ 、 $-\text{SR}^{100}$ 、 $-\text{SOR}^{100}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{100}$ 、 $-\text{NR}^{101}\text{R}^{102}$ 、 $-\text{CONR}^{101}\text{R}^{102}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{101}\text{R}^{102}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基、 $-\text{CR}^{100}=\text{C}(\text{R}^{100})_2$ 、 $-\text{CCR}^{100}$ 、 $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 環烷基、 $\text{C}_4\text{-C}_{10}$ 雜環基、 $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ 芳基及 $\text{C}_5\text{-C}_{12}$ 雜芳基，其中各 R^{100} 獨立地係氫或 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基； $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 環烷基； $\text{C}_4\text{-C}_{10}$ 雜環基； $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ 芳基；或 $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ 雜芳基；其中各烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基係視需要經1至3個鹵基、1至3個 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、1至3個 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵基烷基或1至3個 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基取代。更佳地，該等取代基係選自由以下組成之群：氯、氟、 $-\text{OCH}_3$ 、甲基、乙基、異丙基、環丙基、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 及 $-\text{OCHF}_2$ 。

【0118】 R^{101} 及 R^{102} 獨立地係氫；視需要經 $-\text{CO}_2\text{H}$ 或其酯取代之 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基、側氧基、 $-\text{CR}^{103}=\text{C}(\text{R}^{103})_2$ 、 $-\text{CCR}$ 、 $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 環烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 雜環基、 $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ 芳基或 $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ 雜芳基，其中各 R^{103} 獨立地係氫或 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基； $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 環烷基； $\text{C}_4\text{-C}_{10}$ 雜環基； $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ 芳基；或 $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ 雜芳基；其中各環烷基、雜環基、芳基或雜芳基係視需要經1至3個烷基或1至3個鹵基取代，或 R^{101} 及 R^{102} 與其等結合之氮原子一起形成5至7員雜環。

【0119】 除非本文另有指示，否則本文未明確定義之取代基之命名法係藉由命名官能基之末端部分，接著朝向結合點之相鄰官能基達成。例如，取代基「烷氧基羰基烷基」係指基團(烷氧基)- $\text{C}(\text{O})$ -(烷基)-。

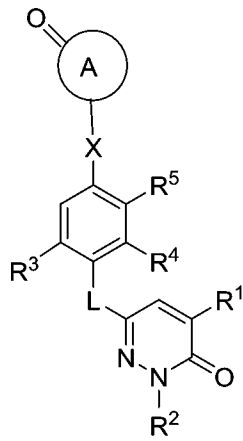
【0120】 應瞭解在上文定義之所有經取代之基團中，藉由用其等本身之其他取代基定義取代基達成之聚合物(例如，具有經取代之芳基作為取代基之經取代之芳基，其本身經經取代之芳基等取代)非旨在包括於本文中。在此等情況下，此等取代基之最大數量係三。換言之，上文定義中之各者均受如下限制約束，例如，經取代之芳基受限於-經取代之芳基-(經取代之芳基)-經取代之芳基。

【0121】 應瞭解上文定義非旨在包括不允許之取代模式(例如，用4個氟基取代甲基)。此等不允許之取代模式係為熟習技工熟知。

【0122】 應認知：為清晰起見，描述於單獨實施例之內文中之本發明之某些特徵亦可組合提供於單一實施例中。相反，為簡潔起見描述於單一實施例之內文中之本發明之各種特徵亦可單獨或以任何合適之子組合提供。關於由變量表示之化學基團之實施例之所有組合係由本發明明確包含且經本文揭示就如同各組合及每個組合係經個別地且明確地揭示，至此等組合包含為穩定化合物(即，可針對生物活性經分離、表徵及測試之化合物)之化合物之程度。另外，描述此等變量之實施例中列舉之化學基團之所有子組合係亦由本發明明確包含且經本文揭示就如同化學基團之各及每個此子組合係經本文個別地且明確地揭示。

化合物

【0123】 在一項態樣中，本文提供式(I)化合物：



(I)

或其互變異構體或N-氧化物，或其各者之同位素異構體，或上文之各者之前藥，或上述之立體異構體，或前述之各者之醫藥上可接受之鹽，或前述之各者之溶劑合物，其中：

環A與該環內之羰基(酮)基一起形成含有選自由N、O及S組成之群之1至3個環雜原子之5員雜環，其中該雜環係視需要經選自由以下組成之群之1至2個取代基取代：C₁-C₃烷基及C₃-C₄環烷基，且其中該羰基(酮)基不與結合至X之原子相鄰；

R¹係C₁-C₄烷基；視需要經1至5個鹵基(較佳氟)或羥基取代之C₁-C₄烷基；C₃-C₅環烷基、CON(R¹⁰)₂或NR¹⁰COR¹⁰，其中各R¹⁰獨立地係C₁-C₃烷基或H；

R²係H或C₁-C₃烷基；

L係O、CH₂、S、SO、SO₂、CO、CHF、CF₂、C(R¹¹)CN(諸如C(Me)CN)、CHR¹¹或C(R¹¹)R¹¹，其中各R¹¹係視需要經1至5個鹵基(較佳氟)取代之C₁-C₂烷基，或2個R¹¹基團與其等結合之碳原子一起形成環丙基或環丁基環；

R³及R⁴中之各者獨立地係Cl、Br、Me或乙基；

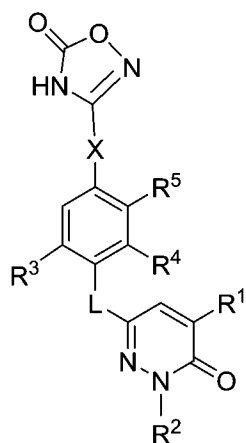
R⁵係H、鹵基、C₁-C₄烷基(較佳CH₃)或C₃-C₄環烷基，或R⁵與R⁴及間

插原子一起形成5至7員環烷基或含有1至2個環雜原子之5至7員雜環；及

X係不存在的(即，X係鍵)，或係O、NR¹²、C(O)NR¹²、NR¹²C(O)、CR¹²R¹²、OCR¹²R¹²、CR¹²R¹²O、NR¹²CR¹²R¹²、CR¹²R¹²NR¹²、SO₂NR¹²或NR¹²SO₂，其中各R¹²獨立地係H或甲基。

【0124】 在一些實施例中，式(I)化合物係其醫藥上可接受之鹽。

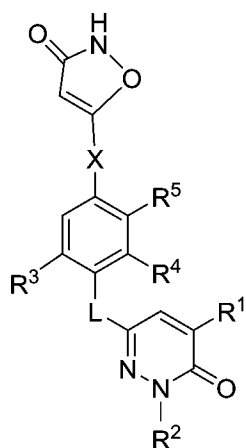
【0125】 在一項實施例中，式(I)化合物係式(IIA)化合物：



(IIA)

其中變量係如式(I)中定義。

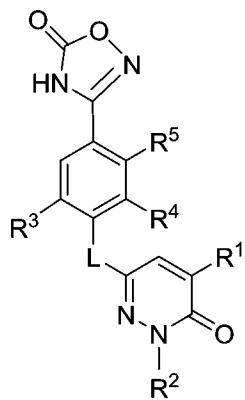
【0126】 在一項實施例中，式(I)化合物係式(IIB)化合物：



(IIB)

其中變量係如式(I)中定義。

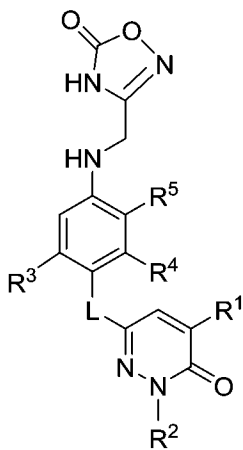
【0127】 在一項實施例中，式(I)化合物係式(IIIA)化合物。



(IIIA)

其中變量係如式(I)中定義。

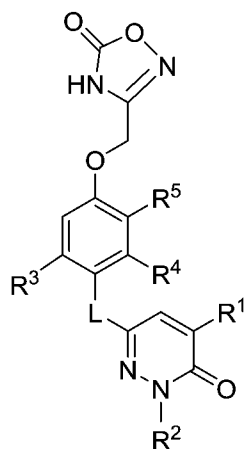
【0128】 在一項實施例中，式(I)化合物係式(IIIB)化合物：



(IIIB)

其中變量係如式(I)中定義。

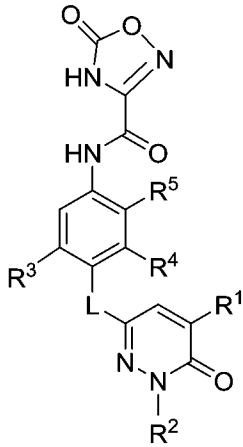
【0129】 在一項實施例中，式(I)化合物係式(IIIC)化合物：



(IIIC)

其中變量係如式(I)中定義。

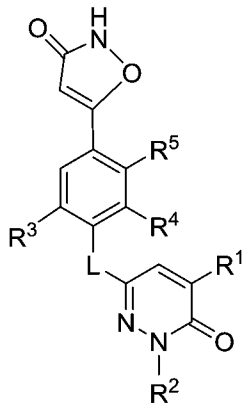
【0130】 在一項實施例中，式(I)化合物係式(IIID)化合物：



(IIID)

其中變量係如式(I)中定義。

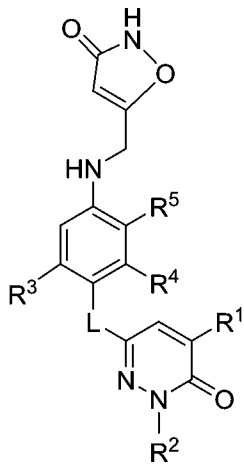
【0131】 在一項實施例中，式(I)化合物係式(IVA)化合物：



(IVA)

其中變量係如式(I)中定義。

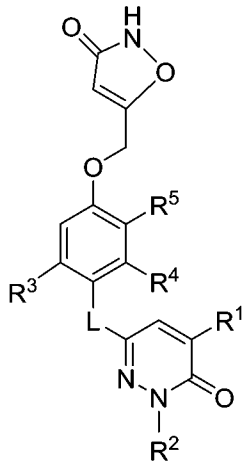
【0132】 在一項實施例中，式(I)化合物係式(IVB)化合物：



(IVB)

其中變量係如式(I)中定義。

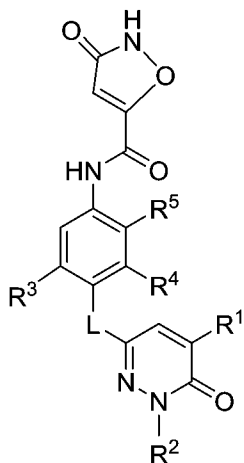
【0133】 在一項實施例中，式(I)化合物係式(IVC)化合物：



(IVC)

其中變量係如式(I)中定義。

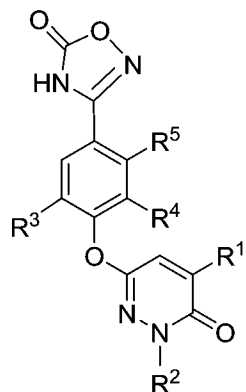
【0134】 在一項實施例中，式(I)化合物係式(IVD)化合物：



(IVD)

其中變量係如式(I)中定義。

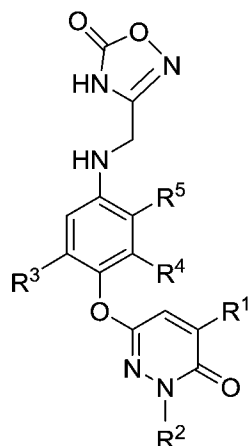
【0135】 在一項實施例中，式(I)化合物係式(VA)化合物：



(VA)

其中變量係如式(I)中定義。

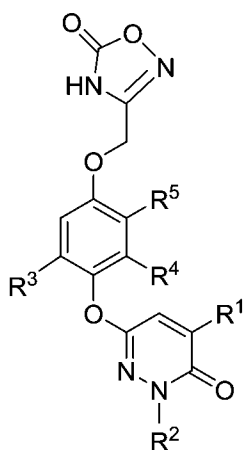
【0136】 在一項實施例中，式(I)化合物係式(VB)化合物：



(VB)

其中變量係如式(I)中定義。

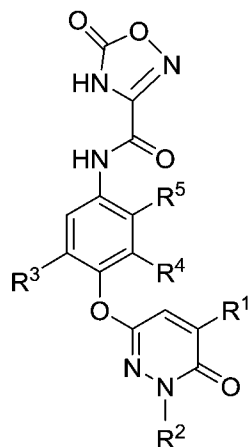
【0137】 在一項實施例中，式(I)化合物係式(VC)化合物：



(VC)

其中變量係如式(I)中定義。

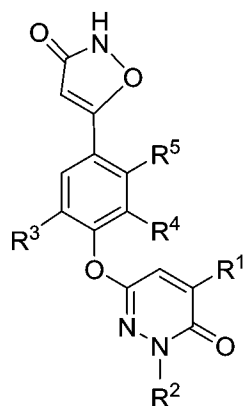
[0138] 在一項實施例中，式(I)化合物係式(VD)化合物：



(VD)

其中變量係如式(I)中定義。

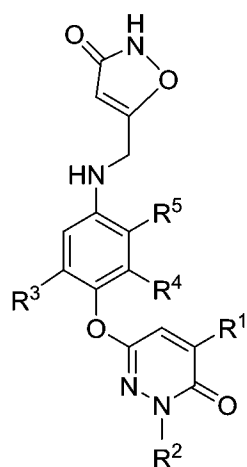
[0139] 在一項實施例中，式(I)化合物係式(VIA)化合物：



(VIA)

其中變量係如式(I)中定義。

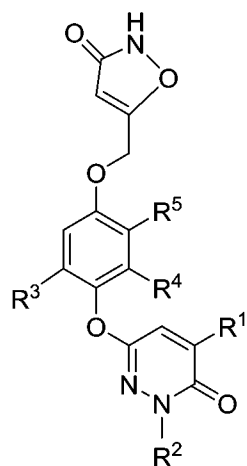
【0140】 在一項實施例中，式(I)化合物係式(VIB)化合物：



(VIB)

其中變量係如式(I)中定義。

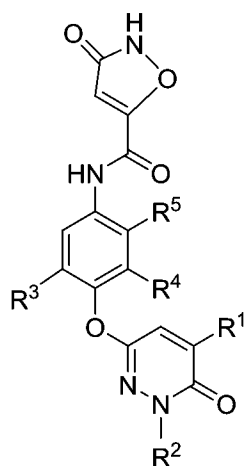
【0141】 在一項實施例中，式(I)化合物係式(VIC)化合物：



(VIC)

其中變量係如式(I)中定義。

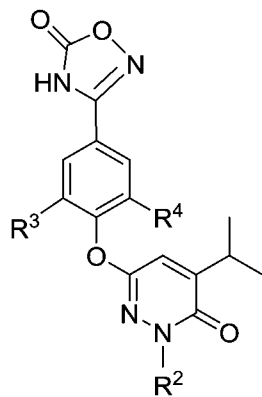
【0142】 在一項實施例中，式(I)化合物係式(VID)化合物：



(VID)

其中變量係如式(I)中定義。

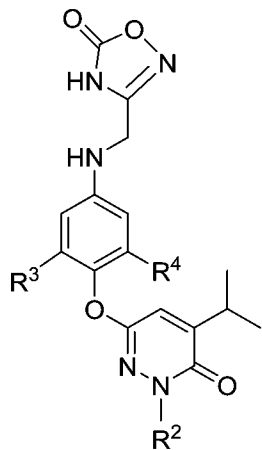
[0143] 在一項實施例中，式(I)化合物係式(VIIA)化合物：



(VIIA)

其中R²係H或甲基，且變量係如式(I)中定義。

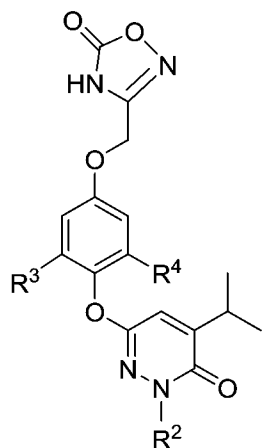
[0144] 在一項實施例中，式(I)化合物係式(VIIB)化合物：



(VIIB)

其中R²係H或甲基，且變量係如式(I)中定義。

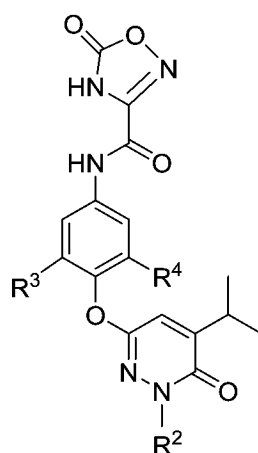
【0145】 在一項實施例中，式(I)化合物係式(VIIC)化合物：



(VIIC)

其中R²係H或甲基，且變量係如式(I)中定義。

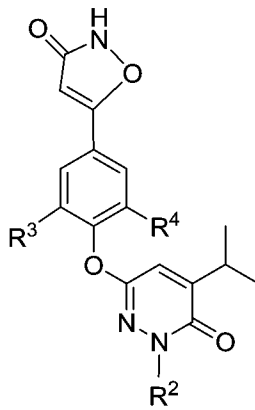
【0146】 在一項實施例中，式(I)化合物係式(VIID)化合物：



(VIID)

其中R²係H或甲基，且變量係如式(I)中定義。

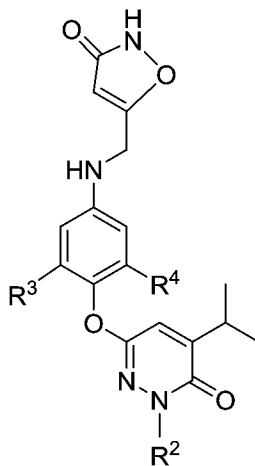
【0147】 在一項實施例中，式(I)化合物係式(VIIIA)化合物：



(VIII A)

其中R²係H或甲基，且變量係如式(I)中定義。

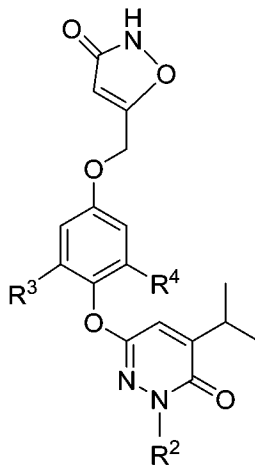
【0148】 在一項實施例中，式(I)化合物係式(VIII B)化合物：



(VIII B)

其中R²係H或甲基，且變量係如式(I)中定義。

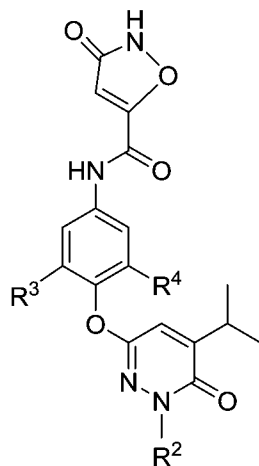
【0149】 在一項實施例中，式(I)化合物係式(VIII C)化合物：



(VIIIIC)

其中R²係H或甲基，且變量係如式(I)中定義。

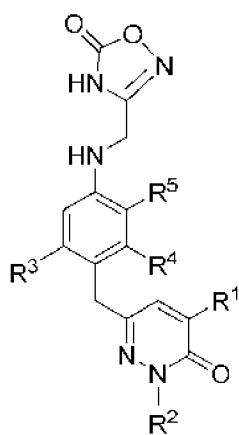
【0150】 在一項實施例中，式(I)化合物係式(VIIIID)化合物：



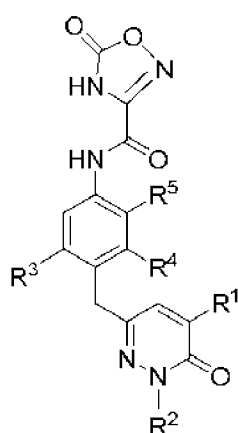
(VIIIID)

其中R²係H或甲基，且變量係如式(I)中定義。

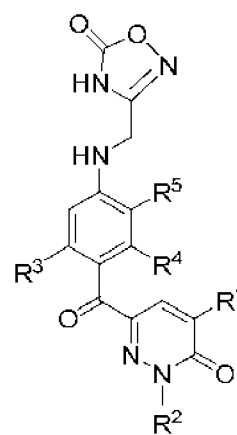
【0151】 在一項實施例中，式(I)化合物係式(IXA)、(IXB)、(IXC)、(IXD)、(IXE)或(IXF)化合物：



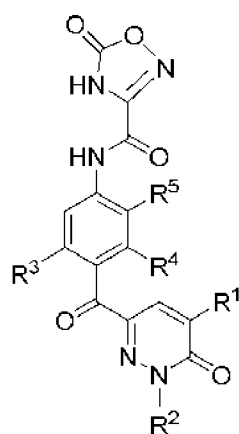
(IXA)



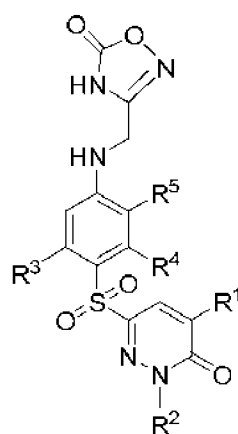
(IXB)



(IXC)

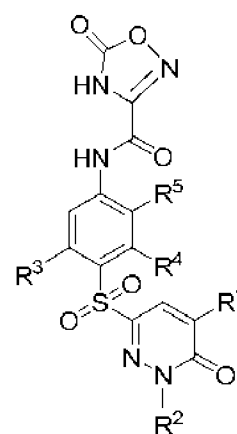


(IXD)



(IXE)

或

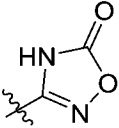
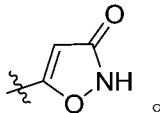


(IXF)

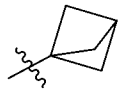
其中變量係如式(I)中定義。在一些實施例中，該化合物係式(IXA)化合物。在一些實施例中，該化合物係式(IXB)化合物。在一些實施例中，該化合物係式(IXC)化合物。在一些實施例中，該化合物係式(IXD)化合物。在一些實施例中，該化合物係式(IXE)化合物。在一些實施例中，該化合物係式(IXF)化合物。

【0152】 在一項實施例中，環A與該環內之羰基(酮)基一起形成含有選自由N、O及S組成之群之1至3個環雜原子之5員雜環，且其中該酮基不與結合至X之原子相鄰。在一項實施例中，環A與該環內之羰基(酮)基一起形成含有選自由N、O及S組成之群之1至3個環雜原子之5員雜環，其

中該雜環係視需要經1至2個C₁-C₃烷基或C₃-C₄環烷基取代，且其中該酮基不與結合至X之原子相鄰。在一項實施例中，該5員雜環含有選自由N及O組成之群之1至3個環雜原子。在一些實施例中，環A與該環內之羰基(酮)

基一起為 。在一些實施例中，環A與該環內之羰基(酮)基一起為 。

【0153】 在一項實施例中，R¹係C₁-C₄烷基。在一些實施例中，R¹係甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基或第三丁基。在一些實施例中，R¹係C₃-C₄烷基。在一項實施例中，R¹係異丙基。在一些實施例中，R¹係第三丁基。在一項實施例中，R¹係視需要經1至5個鹵基(較佳氟)取代之C₁-C₄烷基。在一些實施例中，R¹係視需要經1至2個鹵基(諸如氟或氯)取代之C₁-C₄烷基。在一項實施例中，R¹係視需要經1至5個鹵基或羥基取代之C₁-C₄烷基。在一些實施例中，R¹係視需要經1至5個鹵基或羥基取代之C₂-C₄烷基。在一些實施例中，R¹係視需要經1至2個鹵基或羥基取代之C₁-C₄烷基。在一項實施例中，R¹係視需要經1至5個羥基取代之C₁-C₄烷基。在一些實施例中，R¹係視需要經1至2個羥基取代之C₁-C₄烷基。在一些實施例中，R¹係經1個羥基取代之C₁-C₄烷基。在一些實施例中，R¹係視需要經1至2個鹵基或羥基取代之C₁-C₄烷基。在一些實施例中，R¹係HO-CH(CH₃)-。在一些實施例中，R¹係HO-CH(CH₂CH₃)-。在一些實施例中，R¹係HO-C(CH₃)₂-。在一些實施例中，R¹係HO-CH₂CH(CH₃)-。在一項實施例中，R¹係C₃-C₅環烷基。在一些實施例中，R¹係單環C₃-C₅環烷基。在一些實施例中，R¹係環丙基、環丁基或環戊基。在一些實施例中，R¹係環丙基。在一些實施例中，R¹係稠合雙環C₃-C₅環烷基。在一些實施

例中， R^1 係橋接雙環 C_3 - C_5 環烷基。在一些實施例中， R^1 係 。在一項實施例中， R^1 係 $CON(R^{10})_2$ 。在一項實施例中， R^1 係 $NR^{10}COR^{10}$ 。

【0154】 在一項實施例中，各 R^{10} 獨立地係 C_1 - C_3 烷基。在一些實施例中，各 R^{10} 獨立地係甲基、乙基、正丙基或異丙基。在一些實施例中，各 R^{10} 係甲基。在一項實施例中，各 R^{10} 係H。在一些實施例中，一個 R^{10} 係H且另一個 R^{10} 係 C_1 - C_3 烷基。在一些實施例中，一個 R^{10} 係H且另一個 R^{10} 係甲基。

【0155】 在一項實施例中， R^2 係H。在一項實施例中， R^2 係 C_1 - C_3 烷基。在一些實施例中， R^2 係甲基、乙基、正丙基或異丙基。在一些實施例中， R^2 係甲基。在一些實施例中， R^2 係H或 $-CH_3$ 。

【0156】 在一項實施例中，L係O。在一項實施例中，L係 CH_2 。在一項實施例中，L係S。在一項實施例中，L係SO。在一項實施例中，L係 SO_2 。在一項實施例中，L係CO。在一項實施例中，L係CHF。在一項實施例中，L係 CF_2 。在一項實施例中，L係 $C(R^{11})CN$ 。在一項實施例中，L係 $C(Me)CN$ 。在一項實施例中，L係 CHR^{11} 或 $C(R^{11})R^{11}$ ，其中各 R^{11} 獨立地係視需要經1至5個鹵基(較佳氟)取代之 C_1 - C_2 烷基，或2個 R^{11} 基團與其等結合之碳原子一起形成環丙基或環丁基環。在一項實施例中，L係 CHR^{11} 。在一項實施例中，L係 $C(R^{11})R^{11}$ 。在一項實施例中，各 R^{11} 獨立地係 C_1 - C_2 烷基，即，係甲基或乙基。在一項實施例中，各 R^{11} 獨立地係經1至5個鹵基(較佳氟)取代之 C_1 - C_2 烷基。在一項實施例中，該等2個 R^{11} 基團與其等結合之碳原子一起形成環丙基或環丁基環。在一些實施例中，L係O、 CH_2 、 SO_2 、CO、 CHR^{11} 或 $C(R^{11})R^{11}$ ，且各 R^{11} 獨立地係甲基或乙基。在一些實施例中，L係O、 CH_2 、 SO_2 或CO。

【0157】 在一項實施例中， R^3 係Cl。在一項實施例中， R^3 係Br。在一項實施例中， R^3 係Me。在一項實施例中， R^3 係乙基。在一些實施例中， R^3 係Cl或-CH₃。在一項實施例中， R^4 係Cl。在一項實施例中， R^4 係Br。在一項實施例中， R^4 係Me。在一項實施例中， R^4 係乙基。在一項實施例中， R^3 及 R^4 各為Cl。在一些實施例中， R^3 及 R^4 各為甲基。在一些實施例中， R^3 係Cl及 R^4 係甲基。在一些實施例中， R^3 係甲基及 R^4 係Cl。

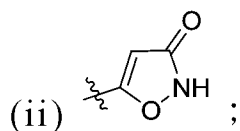
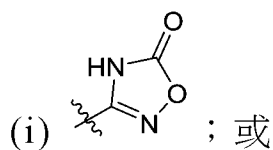
【0158】 在一項實施例中， R^5 係H。在一項實施例中， R^5 係鹵基。在一些實施例中， R^5 係氟、氯或溴。在一些實施例中， R^5 係氟。在一項實施例中， R^5 係C₁-C₄烷基。在一些實施例中， R^5 係C₁-C₃烷基。在一些實施例中， R^5 係甲基、乙基、正丙基或異丙基。在一項實施例中， R^5 係CH₃。在一些實施例中， R^5 係H或-CH₃。在一項實施例中， R^5 係C₃-C₄環烷基。在一些實施例中， R^5 係環丙基。在一些實施例中， R^5 係環丁基。在一項實施例中， R^4 與 R^5 及間插原子一起形成5至7員環烷基。在一些實施例中， R^4 與 R^5 及間插原子一起形成環戊基或環己基。在一些實施例中， R^4 與 R^5 及間插原子一起形成環戊基。在一項實施例中， R^4 與 R^5 及間插原子一起形成含有1至2個環雜原子之5至7員雜環。較佳之雜原子包括N、O及S中之任何一者或多者。

【0159】 在一項實施例中，X係不存在的(即，X係鍵)。在一項實施例中，X係O。在一項實施例中，X係NR¹²。在一項實施例中，X係C(O)NR¹²。在一項實施例中，X係NR¹²C(O)。在一項實施例中，X係NR¹²SO₂。在一項實施例中，X係SO₂NR¹²。在一項實施例中，X係NR¹²C(O)。在一項實施例中，X係CR¹²R¹²。在一項實施例中，X係OCR¹²R¹²。在一項實施例中，X係CR¹²R¹²O。在一項實施例中，X係

$CR^{12}R^{12}NH$ 。在一項實施例中，X係 $NR^{12}CR^{12}R^{12}$ 。在一些實施例中，X係 $NR^{12}C(O)$ 、 $OCR^{12}R^{12}$ 或 $NR^{12}CR^{12}R^{12}$ ，且各 R^{12} 獨立地係H或甲基。在一些實施例中，X係 $N(CH_3)CH_2$ 。在一項實施例中，X係 $CR^{12}R^{12}NR^{12}$ 。在一項實施例中，X係NH。在一項實施例中，X係 CH_2 。在一項實施例中，X係 OCH_2 。在一項實施例中，X係 CH_2O 。在一項實施例中，X係 $NHCH_2$ 。在一項實施例中，X係 CH_2NH 。在一項實施例中，X係 $NHC(O)$ 。在一項實施例中，X係 $C(O)NH$ 。在一項實施例中，X係 SO_2NH 。在一項實施例中，X係 $NHSO_2$ 。在一些實施例中，X係 OCH_2 、 $NHCH_2$ 、 $NHC(O)$ 、 $N(CH_3)CH_2$ 或 $N(H)CH(CH_3)$ 。在一項實施例中， R^{12} 係H。在一項實施例中， R^{12} 係甲基。在一些實施例中，給定部分中之所有 R^{12} 基團(諸如 $OCR^{12}R^{12}$)係H。在一些實施例中，給定部分中之所有 R^{12} 基團(諸如 $OCR^{12}R^{12}$)係甲基。在一些實施例中，給定部分中之 R^{12} 基團(諸如 $OCR^{12}R^{12}$)係H及甲基之組合。

【0160】 在一項態樣中，本文提供式(I)化合物，其中該化合物具有下列特徵中之任何一者或多者：

(I)環A該環內之羰基一起係：



(II) R^1 係：

(iii) 視需要經1至5個鹵基或羥基取代之 C_1 - C_4 烷基；或

(iv) C_3 - C_5 環烷基；

(III) R^2 係H或 C_1 - C_3 烷基；

(IV) R³係Cl或甲基；

(V) R⁴係Cl或甲基；

(VI) R⁵係H、鹵基或C₁-C₄烷基；

(VII) R⁵與R⁴及間插原子一起形成5至7員環烷基或含有1至2個環雜原子之5至7員雜環；

(VIII) X係：

(v)鍵；或

(vi) NR¹²C(O)、OCR¹²R¹²或NR¹²CR¹²R¹²，其中各R¹²獨立地係H或甲基；及

(IX) L係O、CH₂、SO₂或CO。

【0161】 在一種變化中，(I)適用。在一種變化中，(II)適用。在一種變化中，(III)適用。在一種變化中，(IV)適用。在一種變化中，(V)適用。在一種變化中，(VI)適用。在一種變化中，(VII)適用。在一種變化中，(VIII)適用。在一種變化中，(IX)適用。在此變化之一項態樣中，(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VIII)及(IX)適用。在此變化之另一態樣中，(I)、(II)、(III)、(IV)、(VII)、(VIII)及(IX)適用。在一種變化中，(i)、(iii)及(vi)適用。在一種變化中，(ii)、(iii)及(v)適用。在一種變化中，(i)、(iii)及(vi)適用。在一種變化中，(i)、(iv)及(vi)適用。在一種變化中，(i)、(iii)、(VII)及(vi)適用。

【0162】 在一些實施例中，式(I)化合物係THR β之促效劑。在一些實施例中，式(I)化合物係THR β之促效劑且選擇性高於THR α。在一些實施例中，式(I)化合物針對THR β比THR α具有至少2倍選擇性。在一些實施例中，式(I)化合物針對THR β比THR α具有至少5倍選擇性。在一些實

施例中，式(I)化合物針對THR β 比THR α 具有至少10倍選擇性。在一些實施例中，式(I)化合物針對THR β 比THR α 具有至少20倍選擇性。在一些實施例中，式(I)化合物針對THR β 比THR α 具有至少50倍選擇性。在一些實施例中，式(I)化合物針對THR β 比THR α 具有至少75倍選擇性。在一些實施例中，式(I)化合物針對THR β 比THR α 具有至少100倍選擇性。在一些實施例中，式(I)化合物針對THR β 比THR α 具有至少2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、25倍、30倍、35倍、40倍、45倍、50倍、55倍、60倍、65倍、70倍、75倍、80倍、85倍、90倍、95倍或100倍選擇性。在任何此實施例中，在一項態樣中，選擇性係經由生物化學分析，諸如實例B1中描述之TR-FRET分析進行評估。

【0163】 在本文說明書中，應瞭解部分之每種描述、變化、實施例或態樣可與其他部分之每種描述、變化、實施例或態樣組合，該組合之程度就如同描述之各及每種組合係經明確且個別地列舉。例如，本文關於式(I)之環A部分提供之每種描述、變化、實施例或態樣可與 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、X及L之每種描述、變化、實施例或態樣組合，該組合之程度就如同各及每種組合係經明確且個別地列舉。亦應瞭解式(I)之所有描述、變化、實施例或態樣，當適用時，同樣適用於本文詳細描述之其他式，且係經同樣描述，該描述之程度就如同各及每種描述、變化、實施例或態樣係針對所有式經單獨且個別地列舉。例如，式(I)之所有描述、變化、實施例或態樣，當時適用，同樣適用於如本文詳細描述之式之任何一者，諸如式(IIA)、(IIB)、(IIIA)-(IIID)、(IVA)-(IVD)、(VA)-(VD)、(VIA)-(VID)、(VIIA)-(VIID)、(VIII A)-(VI IID)及(IXA)-(IXF)，且係經同樣描述，該描述之程度就如同各及每種描述、變化、實施例或態

樣係針對所有式經單獨且個別地列舉。

【0164】 在一些實施例中，本文提供選自表1中之化合物之化合物，或其醫藥上可接受之鹽。儘管本發明揭示內容中描述之某些化合物(包括表1中之化合物)係作為特定之立體異構體呈現及/或以非立體化學形式呈現，但應瞭解本發明之化合物(包括表1中之化合物)中之任何一者之任何或所有立體化學形式，包括任何對映異構或非對映異構形式，及任何互變異構體或其他形式係經本文描述。

【0165】 在一項實施例中，本文提供選自彼等下文製表於表1中者之化合物：

表1

實例	結構	實例	結構
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	

9		10	
11		12	
13		14	
15		16	
17		18	
19		20	
21		22	

23		24	
25		26	
27		28	
29		30	
31		32	
33		34	
35		36	
37			

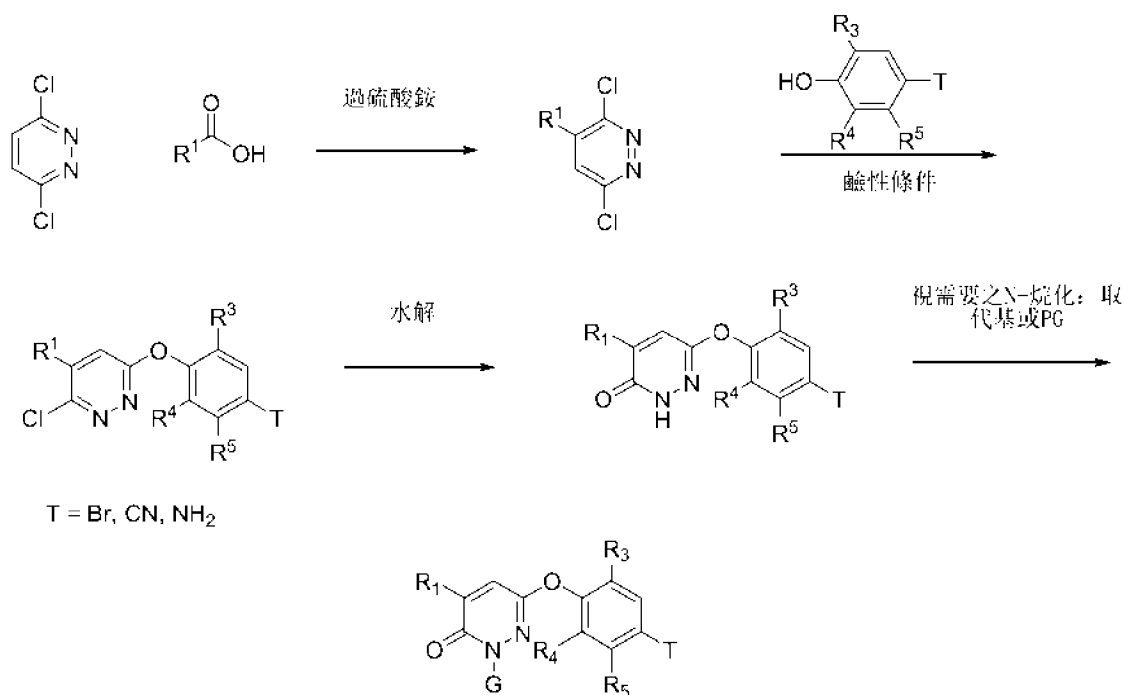
或其互變異構體或N-氧化物，或其各者之同位素異構體，或上文之各者之前藥，或上述之立體異構體，或前述之各者之醫藥上可接受之鹽，或前述之各者之溶劑合物。

【0166】 在一些實施例中，本文提供選自彼等表1中列舉者之化合物或其醫藥上可接受之鹽。

【0167】 本發明亦包括本文提及之化合物之所有鹽，諸如醫藥上可接受之鹽。本發明亦包括本文描述之化合物之立體化學形式(包括任何對映異構或非對映異構形式及任何互變異構體或其他形式，諸如N-氧化物、溶劑合物、前藥或同位素)中之任何一者或所有。除非在化學結構或名稱中明確指示立體化學，否則結構或名稱旨在包含本文描述之化合物之所有可能之立體異構體。另外，在描述特定立體化學形式之情況下，應瞭解其他立體化學形式亦包含於本發明中。化合物之所有形式係亦包含於本發明中，諸如該等化合物之結晶或非結晶形式。亦旨在包含本發明之化合物之組合物，諸如大體上純化合物之組合物，包括其特定立體化學形式。以任何比率包含本發明之化合物之混合物之組合物係亦包含於本發明中，包括以任何比率之本發明之化合物之兩種或更多種立體化學形式之混合物，使得化合物之外消旋、非外消旋、經對映體富集及鱗狀混合物係包含於本發明中。

合成方法

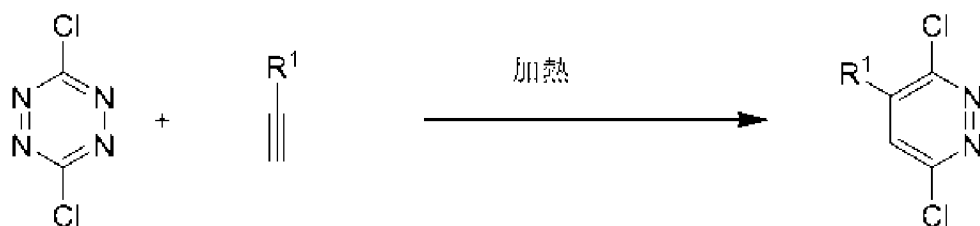
方案1：聯芳-醚核心之一般合成



其中R¹、R³、R⁴及R⁵係如針對式(I)化合物定義；T係Br、CN或NH₂；及PG及G係合適之保護基。

【0168】 本文揭示之化合物之聯芳-醚核心可如方案1中概述進行製備。3,6-二氯噻嗪及通式R¹-CO₂H之化合物與過硫酸銨之反應提供經R¹取代之二氯噻嗪化合物，然後其等可與苯酚衍生物反應，水解，並視需要保護N以提供所需之間插物化合物。

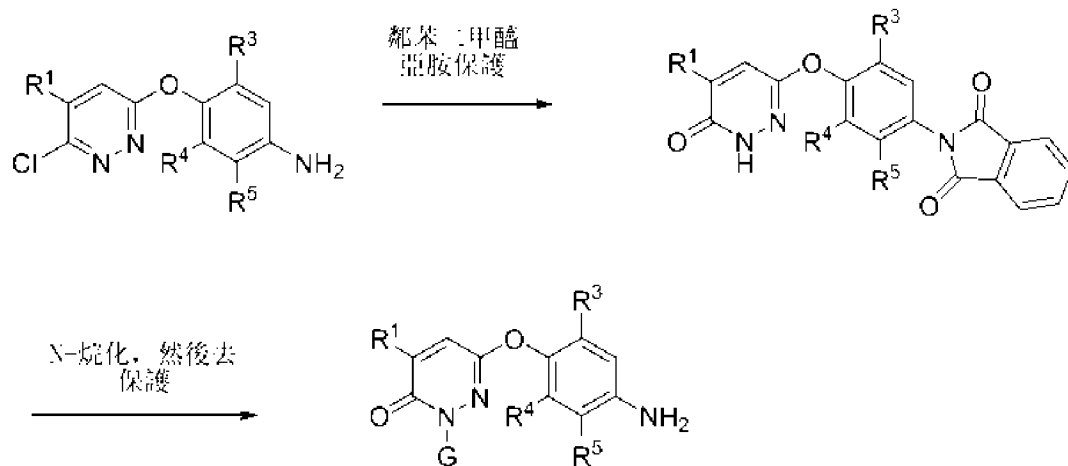
方案1'：替代噻嗪合成



其中R¹係如針對式(I)化合物定義。

【0169】 方案1'提供用於製備本文揭示之式(I)化合物之噻嗪之替代合成。3,6-二氯-1,2,4,5-四噻嗪與經R¹取代之乙炔之反應提供經R¹取代之二氯噻嗪化合物。

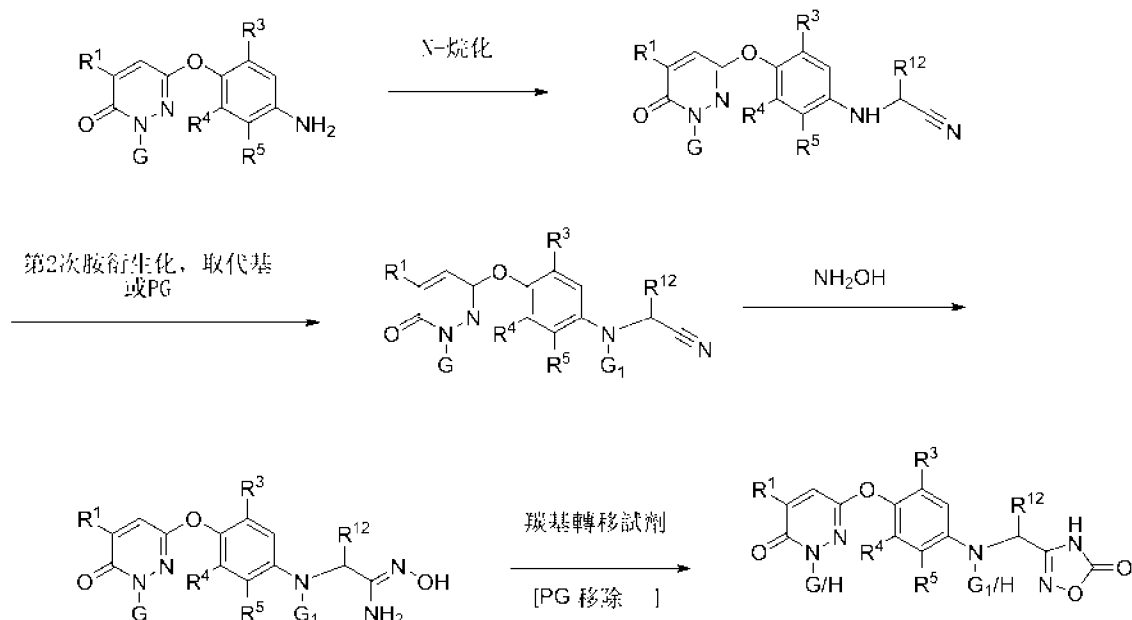
方案1a：達成G = 烷基及T = NH₂



其中R¹、R³、R⁴及R⁵係如針對式(I)化合物定義；及G係合適之保護基。

【0170】 方案1a概述其中G係烷基及T係NH₂之合成。具有具有胺部分之聯芳-醚核心之化合物可經鄰苯二甲醯亞胺保護，N-烷化，並接著去保護以提供所需之中間物化合物。

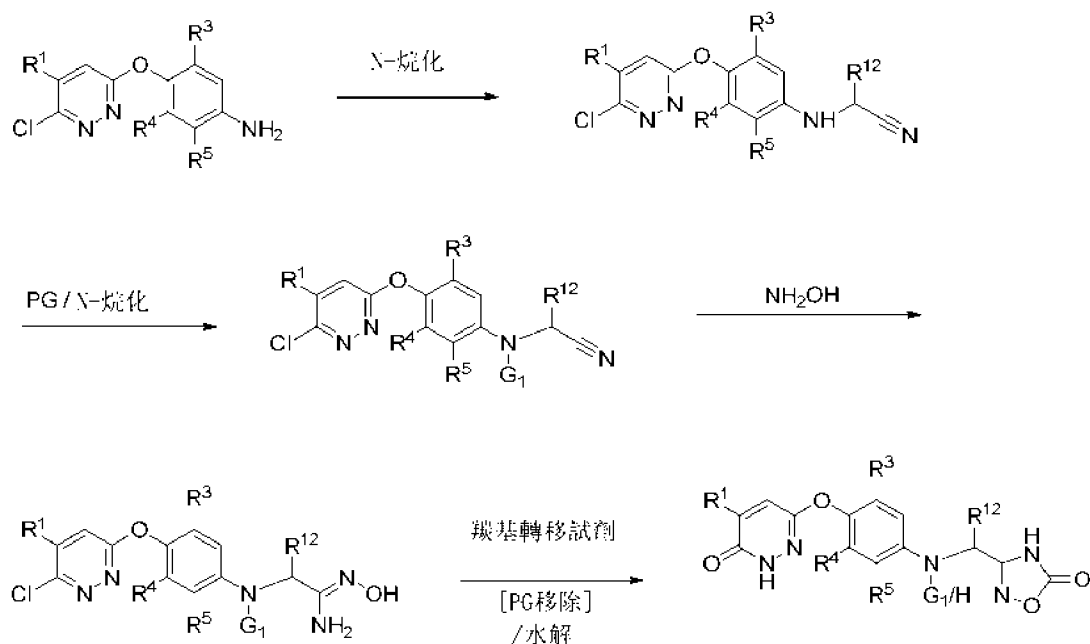
方案2：



其中R¹、R³、R⁴、R⁵及R¹²係如針對式(I)化合物定義；及PG、G及G₁係合適之保護基。

[0171] 方案2概述本文揭示之某些式(I)化合物之合成。例如，如方案1a中提供之具有具有胺部分之聯芳-醚核心之化合物，可經N-烷化及第二次胺衍生化，接著與NH₂OH反應，用羰基轉移試劑處理，並視需要去保護以提供所需之化合物。

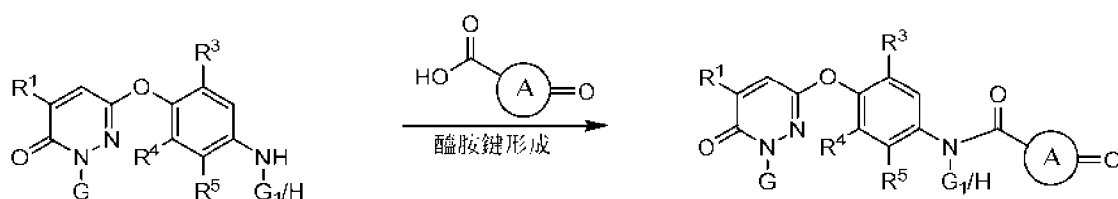
方案2a：



其中R¹、R³、R⁴、R⁵及R¹²係如針對式(I)化合物定義；及PG及G₁係合適之保護基。

[0172] 方案2a概述本文揭示之某些式(I)化合物之替代合成。具有具有胺部分之聯芳-醚核心之化合物可經N-烷化，胺基之保護，與NH₂OH反應，用羰基轉移試劑處理，並視需要去保護或水解以提供所需之化合物。

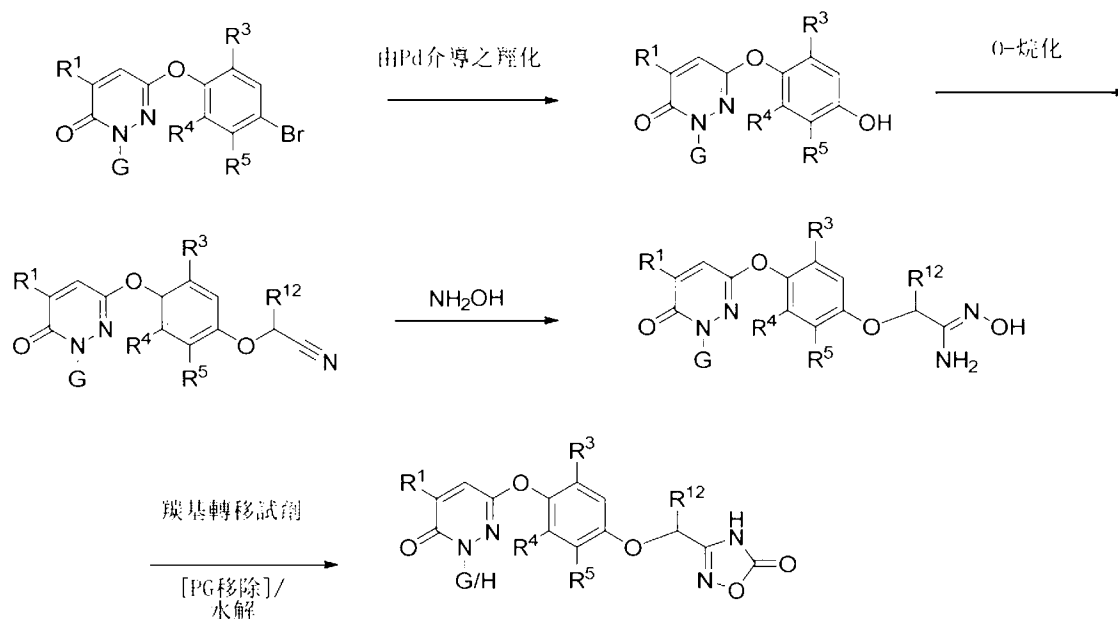
方案3：



其中 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及環A係如針對式(I)化合物定義；及G及 G_1 係合適之保護基。

【0173】 方案3顯示某些式(I)化合物之合成。含有胺部分之聯芳-醚衍生物與環A之羧酸衍生物之反應提供醯胺鍵形成以形成所需之化合物。

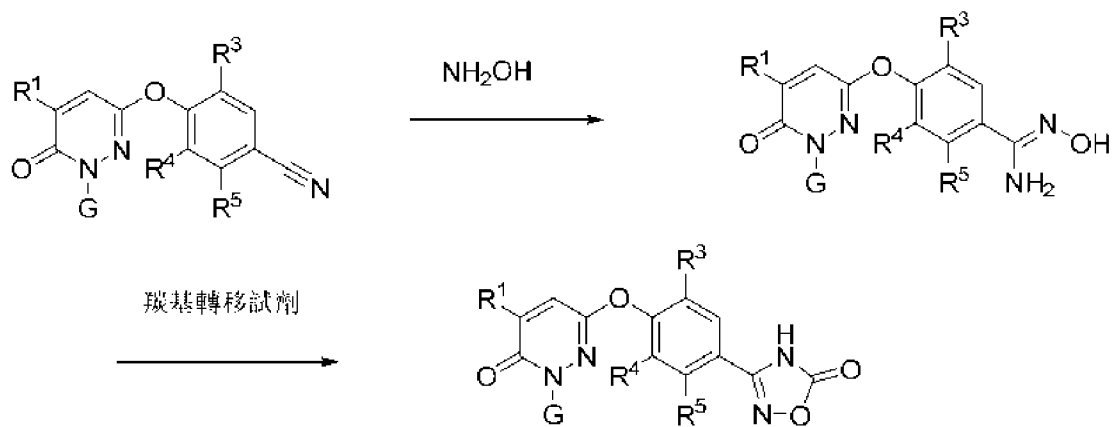
方案4：



其中 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^{12} 係如針對式(I)化合物定義；及G及PG係合適之保護基。

【0174】 方案4顯示某些式(I)化合物之合成。含有溴基之聯芳-醚衍生物之由鈀介導之羥化，接著O-烷化，與 NH_2OH 反應，用羰基轉移試劑處理，並視需要去保護或水解提供所需之化合物。

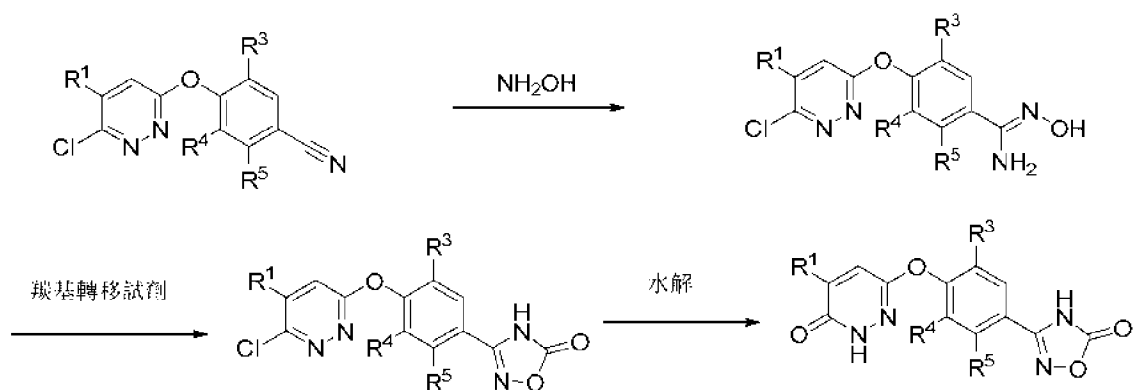
方案5：



其中R¹、R³、R⁴及R⁵係如針對式(I)化合物定義；及G係合適之保護基。

【0175】 方案5顯示某些式(I)化合物之合成。用NH₂OH處理含有氰基之聯芳-醚衍生物，接著用羰基轉移試劑處理提供所需之化合物。

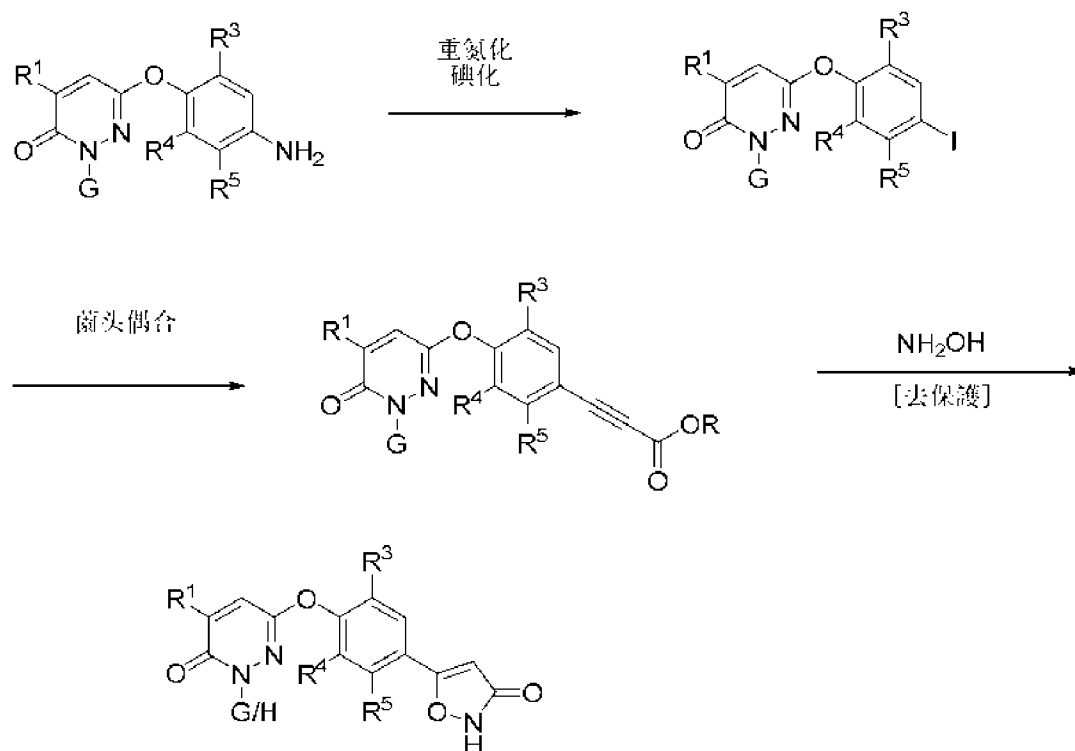
方案6：



其中R¹、R³、R⁴及R⁵係如針對式(I)化合物定義。

【0176】 方案6顯示某些式(I)化合物之合成。用NH₂OH處理含有氰基之聯芳-醚衍生物，接著用羰基轉移試劑處理並水解提供所需之化合物。

方案7：



其中 R^1 、 R^3 、 R^4 及 R^5 係如針對式(I)化合物定義；及 G 係合適之保護基。

【0177】 方案7顯示某些式(I)化合物之合成。含有胺基之聯芳-醚衍生物之重氮化/碘化，接著菌頭偶合，與 NH_2OH 反應，並接著視需要去保護提供所需之化合物。

【0178】 上文示意性闡述本文提供之某些化合物之合成，並提供於下文實例部分中。上文方案中列舉之變量係如針對式(I)化合物或其變化、實施例或態樣進行定義。基於本文提供之指導及基於熟習技工熟知的合成方法，熟習技工將顯而易見本文提供之其他化合物之合成。

【0179】 在需獲得化合物之特定對映異構體之情況下，此可使用用於分離或解析對映異構體之任何合適之習知程序完成自對映異構體之相應混合物。因此，例如，非對映異構衍生物可藉由對映異構體之混合物(例如，外消旋物)及適當之對掌性化合物之反應產生。然後，該等非對映異

構體可藉由任何習知方式分離，例如藉由結晶，並回收所需之對映異構體。在另一解析方法中，外消旋物可使用對掌性高效液相層析術分離。或者，若需要之特定對映異構體可藉由使用適當之對掌性中間物在本文描述之方法之任何一者中獲得。

【0180】 在需獲得化合物之特定異構體或以其他方式純化反應之產物之情況下，層析術、重結晶及其他習知分離程序亦可與中間物或最終產物一起使用。

【0181】 亦預期本文提供之化合物或其醫藥上可接受之鹽之溶劑合物及/或多晶型物。溶劑合物含有化學計量或非化學計量之溶劑，且通常在結晶之過程期間形成。當溶劑係水時，形成水合物，或當溶劑係醇時，形成醇化物。多晶型物包括化合物之相同元素組成之不同結晶堆積排佈。多晶型物通常具有不同之X射線繞射圖案、紅外線頻譜、熔點、密度、硬度、晶形、光學及電學性質、穩定性及/或溶解性。各種因素(諸如重結晶溶劑、結晶速率及儲存溫度)可引起單晶形佔優勢。

【0182】 應瞭解本文揭示之合成方法可經修改以藉由選擇適當之試劑及初始材料達成本發明之各種化合物。亦應瞭解，在需要保護某些活性基團或不相容基團(例如，胺或羧酸)之情況下，(例如)本文提供之方案中之式旨在且包括其中此等活性基團或不相容基團係呈適當之受保護形式之化合物。就保護基之一般描述及其用途而言，參見P.G.M. Wuts及T.W. Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*，第4版，Wiley-Interscience, New York, 2006。

醫藥組合物及調配物

【0183】 本發明包含本文詳細描述之化合物中之任何一者之醫藥組

合物。因此，本發明包括包含本發明之化合物或其醫藥上可接受之鹽及醫藥上可接受之載劑或賦形劑之醫藥組合物。在一項態樣中，該醫藥上可接受之鹽係酸加成鹽，諸如與無機酸或有機酸形成之鹽。根據本發明之醫藥組合物可採取適用於經口、經頰、非經腸、經鼻、局部或直腸投與之形式或適用於藉由吸入投與之形式。

【0184】 在一態樣中，如本文詳細描述之化合物可呈純化形式及本文詳細描述包含呈純化形式之化合物之組合物。本文提供包含如本文詳細描述之化合物或其鹽之組合物，諸如大體上純化合物之組合物。在一些實施例中，含有如本文詳細描述之化合物或其鹽之組合物係呈大體上純形式。在一種變化中，「大體上純」旨在含有不超過35%雜質之組合物，其中該雜質表示除組成組合物之大部分之化合物或其鹽之外之化合物。例如，選自表1之化合物之大體上純化合物之組合物旨在含有不超過35%雜質之組合物，其中該雜質表示除該化合物或其鹽外之化合物。在一種變化中，提供大體上純化合物或其鹽之組合物，其中該組合物含有不超過25%雜質。在另一變化中，提供大體上純化合物或其鹽之組合物，其中該組合物含有或不超過20%雜質。在又另一變化中，提供大體上純化合物或其鹽之組合物，其中該組合物含有或不超過10%雜質。在另一變化中，提供大體上純化合物或其鹽之組合物，其中該組合物含有或不超過5%雜質。在另一變化中，提供大體上純化合物或其鹽之組合物，其中該組合物含有或不超過3%雜質。在又另一變化中，提供大體上純化合物或其鹽之組合物，其中該組合物含有或不超過1%雜質。在另一變化中，本文提供大體上純化合物或其鹽之組合物，其中該組合物含有或不超過0.5%雜質。在又其他變化中，大體上純化合物之組合物意謂該組合物含有不超過15%，

或較佳不超過10%，或更佳不超過5%，或甚至更佳不超過3%，及最佳不超過1%雜質，其中雜質可為呈不同立體化學形式之化合物。例如(且不限於)，大體上純(S)化合物之組合物意謂該組合物含有不超過15%，或不超過10%，或不超過5%，或不超過3%，或不超過1%之該化合物之(R)形式。

【0185】 在一種變化中，本文之化合物係經製備用於投與個體(諸如人類)之合成化合物。在另一變化中，提供含有呈大體上純形式之化合物之組合物。在另一變化中，本發明包括包含本文詳細描述之化合物及醫藥上可接受之載劑或賦形劑之醫藥組合物。在另一變化中，提供投與化合物之方法。經純化之形式、醫藥組合物及投與該等化合物之方法適用於本文詳細描述之任何化合物或其形式。

【0186】 化合物可經調配用於任何可用之遞送途徑，包括經口、黏膜(例如，鼻、舌下、陰道、頰或直腸)、非經腸(例如，肌內、皮下或靜脈內)、局部或透皮遞送形式。化合物可與合適之載劑調配以提供遞送形式，其等包括(但不限於)錠劑、囊片、膠囊(諸如硬質明膠膠囊或軟質可撓性明膠膠囊)、扁膠囊、片劑、含片、膠狀物、分散液、栓劑、軟膏劑、糊劑(膏狀藥)、糊劑、粉末、敷料劑、乳霜、溶液、貼劑、氣溶膠(例如，鼻噴霧劑或吸入器)、膠凝劑、懸浮液(例如，水性或非水性液體懸浮液、水包油乳液或油包水液體乳液)、溶液及酏劑。

【0187】 本文描述之一或數種化合物可用於製備調配物，諸如醫藥調配物，藉由組合作為活性成分之該化合物或該等化合物與醫藥上可接受之載劑，諸如彼等上文提及者。取決於系統之治療形式(例如，透皮貼劑相對於經口錠劑)，該載劑可呈各種形式。另外，醫藥調配物可含有防腐

劑、增溶劑、穩定劑、再濕潤劑、乳化劑、甜味劑、染料、調節物及用於調節滲透壓之鹽、緩衝液、塗層劑或抗氧化劑。包含該化合物之調配物亦可含有具有有價值之治療性質之其他物質。醫藥調配物可藉由已知的醫藥方法製備。合適之調配物可參見(例如)Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Lippincott Williams & Wilkins, 第21版(2005), 其係以引用之方式併入本文中。

【0188】 如本文描述之化合物可以公認之經口組合物之形式諸如錠劑、包衣錠劑及在硬殼或軟殼中之膠凝膠囊、乳液或懸浮液，向個體(例如，人類)投與。可用於製備此等組合物之載劑之實例係乳糖、玉米澱粉或其衍生物、滑石、硬脂酸鹽或其鹽等。用於具有軟殼之膠凝膠囊之可接受之載劑係(例如)植物油、蠟、脂肪、半固體及液體多元醇等等。另外，醫藥調配物可含有防腐劑、增溶劑、穩定劑、再濕潤劑、乳化劑、甜味劑、染料、調節物及用於調節滲透壓、緩衝液、塗層劑或抗氧化劑之鹽。

【0189】 本文描述之化合物中之任何一者可以本文描述之任何劑型調配於錠劑中。

【0190】 本文亦描述包含本文提供之化合物之組合物。在一種變化中，該組合物包含化合物及醫藥上可接受之載劑或賦形劑。在另一變化中，本文提供大體上純化合物之組合物。

使用/治療之方法

【0191】 本文詳細描述之化合物及組合物諸如含有本文提供之任何式之化合物(或其醫藥上可接受之鹽)及醫藥上可接受之載劑或賦形劑之醫藥組合物可用於如本文提供之投與及治療之方法中。出於篩選目的及/或用於進行品質控制分析，該等化合物及組合物亦可用於活體外方法中，諸

如向細胞投與化合物或組合物之活體外方法。

【0192】 在一項態樣中，本文提供促效甲狀腺素受體 β (THR β)之方法，其包括使有效量之本文提供之化合物，或有效量之本文提供之醫藥組合物與THR β 接觸。

【0193】 在一項態樣中，本文提供治療病患中由THR β 介導之病症之方法，其包括向有此需要之該病患投與治療有效量之本文提供之化合物，或治療有效量之本文提供之組合物。

【0194】 治療由THR β 介導之病症(包括但不限於非酒精性脂肪肝、非酒精性脂肪性肝炎，及各其之症狀及表現)之方法為熟習技工熟知的且可適用於用本文提供之化合物或組合物治療此病症。

【0195】 在一項態樣中，本文提供促效甲狀腺素受體 β (THR β)之方法，其包括使有效量之本文提供之化合物或其鹽諸如其醫藥上可接受之鹽或有效量之本文提供之醫藥組合物與THR β 接觸。在一項態樣中，本文提供相對於THR α ，選擇性促效THR β 之方法，其包括使有效量之本文提供之化合物或其醫藥上可接受之鹽或有效量之本文提供之醫藥組合物與THR β 接觸。在一項此態樣中，該方法選擇性促效THR β 比THR α 高至少2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、25倍、30倍、35倍、40倍、45倍、50倍、55倍、60倍、65倍、70倍、75倍、80倍、85倍、90倍、95倍或100倍。在任何此實施例中，在一項態樣中，選擇性係經由生物化學分析諸如實例B1中描述之TR-FRET分析進行評估。

【0196】 在一項態樣中，本文提供治療有此需要之病患中由THR β 介導之疾病或病症之方法，其包括向該病患投與治療有效量之本文提供之

化合物或治療有效量之本文提供之組合物。在一項態樣中，該疾病或病症係肝疾病或病症。在一項態樣中，本文提供治療有此需要之病患中與次優化THR β 促效作用相關聯之肝之疾病或病症之方法，其包括向該病患投與式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物相對於THR α 選擇性促效THR β 。

【0197】 在一項態樣中，本文提供治療有此需要之病患中非酒精性脂肪肝之方法，其包括向該病患投與治療有效量之本文提供之化合物或治療有效量之本文提供之組合物。在一項態樣中，本文提供治療有此需要之病患中非酒精性脂肪性肝炎(NASH)之方法，其包括向該病患投與治療有效量之本文提供之化合物或治療有效量之本文提供之組合物。在一項態樣中，本文提供治療有此需要之病患中代謝症候群之方法，其包括向該病患投與治療有效量之本文提供之化合物或治療有效量之本文提供之組合物。在一項態樣中，本文提供治療有此需要之病患中異常血脂症之方法，其包括向該病患投與治療有效量之本文提供之化合物或治療有效量之本文提供之組合物。在一項態樣中，本文提供治療有此需要之病患中高三酸甘油脂血症之方法，其包括向該病患投與治療有效量之本文提供之化合物或治療有效量之本文提供之組合物。在一項態樣中，本文提供治療有此需要之病患中高膽固醇血症之方法，其包括向該病患投與治療有效量之本文提供之化合物或治療有效量之本文提供之組合物。

【0198】 在本文描述之實施例之任何一者中，患有與THR β 促效作用相關聯之疾病或病症之病患可包括(但不限於)患有潛在之甲狀腺低能性病症之病患。

【0199】 在另一態樣中提供延遲處於發展疾病或病症之風險下之病

患(諸如人類)中由THR β 介導之疾病或病症之發作及/或發展之方法。應認知經延遲之發展可包含在個體不發展該疾病或病症之情況下之預防。在一項態樣中，處於發展由THR β 介導之疾病或病症之風險下之個體具有發展該疾病或病症之一或多種風險因子，諸如年齡、增加之腰圍、高身體質量指數或相關聯之合併症之存在。

【0200】 在一項態樣中，本文提供延遲有此需要之病患中非酒精性脂肪肝之發作及/或發展之方法，其包括向該病患投與治療有效量之本文提供之化合物或治療有效量之本文提供之組合物。在一項態樣中，本文提供延遲有此需要之病患中非酒精性脂肪性肝炎(NASH)之發作及/或發展之方法，其包括向該病患投與治療有效量之本文提供之化合物或治療有效量之本文提供之組合物。在一項態樣中，本文提供延遲有此需要之病患中代謝症候群之發作及/或發展之方法，其包括向該病患投與治療有效量之本文提供之化合物或治療有效量之本文提供之組合物。在一項態樣中，本文提供延遲有此需要之病患中異常血脂症之發作及/或發展之方法，其包括向該病患投與治療有效量之本文提供之化合物或治療有效量之本文提供之組合物。在一項態樣中，本文提供延遲有此需要之病患中高三酸甘油脂血症之發作及/或發展之方法，其包括向該病患投與治療有效量之本文提供之化合物或治療有效量之本文提供之組合物。在一項態樣中，本文提供延遲有此需要之病患中高膽固醇血症之發作及/或發展之方法，其包括向該病患投與治療有效量之本文提供之化合物或治療有效量之本文提供之組合物。

【0201】 在一項態樣中，本文提供式(I)化合物或其任何變化，或其醫藥上可接受之鹽，以用於治療中。在一些實施例中，本文提供式(I)化

合物或其任何變化，或其醫藥上可接受之鹽或包含此化合物之醫藥組合物或其醫藥上可接受之鹽，以用於治療非酒精性脂肪肝。在一些實施例中，本文提供式(I)化合物或其任何變化，或其醫藥上可接受之鹽或包含此化合物之醫藥組合物或其醫藥上可接受之鹽，以用於非酒精性脂肪性肝炎(NASH)之治療中。在一些實施例中，提供式(I)化合物或其任何變化，或其醫藥上可接受之鹽，或包含此化合物之醫藥組合物或其醫藥上可接受之鹽，以用於代謝症候群之治療中。在一些實施例中，提供式(I)化合物或其任何變化，或其醫藥上可接受之鹽，或包含此化合物之醫藥組合物或其醫藥上可接受之鹽，以用於異常血脂症之治療中。在一些實施例中，提供式(I)化合物或其任何變化，或其醫藥上可接受之鹽，或包含此化合物之醫藥組合物或其醫藥上可接受之鹽，以用於高三酸甘油血症之治療中。在一些實施例中，提供式(I)化合物或其任何變化，或其醫藥上可接受之鹽，或包含此化合物之醫藥組合物或其醫藥上可接受之鹽，以用於高膽固醇血症之治療中。

【0202】 在另一實施例中，本文提供式(I)化合物或其任何變化，或其醫藥上可接受之鹽，用以製造用於治療非酒精性脂肪肝之藥劑。在另一實施例中，本文提供式(I)化合物或其任何變化，或其醫藥上可接受之鹽，用以製造用於治療非酒精性脂肪性肝炎(NASH)之藥劑。在另一實施例中，本文提供式(I)化合物或其任何變化，或其醫藥上可接受之鹽，用以製造用於治療代謝症候群之藥劑。在一些實施例中，該藥劑用於治療異常血脂症。在一些實施例中，該藥劑用於治療高三酸甘油血症。在一些實施例中，該藥劑用於治療異常血脂症。在一些實施例中，該藥劑用於治療高膽固醇血症。

【0203】 在一些實施例中，個體係哺乳動物。在一些實施例中，該個體係靈長類動物、狗、貓、兔或啮齒類動物。在一些實施例中，該個體係靈長類動物。在一些實施例中，該個體係人類。在一些實施例中，該人類係至少約或係約18、21、30、50、60、65、70、75、80或85歲中之任何一者。在一些實施例中，該人類係兒童。在一些實施例中，該人類係小於約或約21、18、15、10、5、4、3、2或1歲中之任何一者。

給藥及投與方法

【0204】 向個體(諸如人類)投與之本文描述之化合物，或其立體異構體、互變異構體、溶劑合物或鹽之劑量可隨特定化合物或其鹽、投與方法及治療中之特定疾病或病症，諸如非酒精性脂肪肝、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、代謝症候群、高三酸甘油血症、異常血脂症或高膽固醇血症而變化。在一些實施例中，該化合物或其立體異構體、互變異構體、溶劑合物或鹽之量係治療有效量。

【0205】 本文提供之化合物或其鹽可經由各種途徑向個體投與，包括(例如)靜脈內、肌內、皮下，經口及透皮。

【0206】 在一項態樣中，化合物之有效量可係在約0.01與約100 mg/kg之間的劑量。本發明之化合物之有效量或劑量可藉由例行方法確定，諸如建模、劑量遞增或臨床試驗，應考慮例行因素，例如，投與或藥物遞送之模式或途徑、藥劑之藥物動力學、待治療之疾病之嚴重性及進程、個體之健康狀況、病症及體重。例示性劑量係在約0.7 mg至7 g每天，或約7 mg至350 mg每天，或約350 mg至1.75 g每天，或約1.75至7 g每天之範圍內。

【0207】 在一項態樣中，本文提供之方法中之任何一者可包括向個

體投與含有有效量之本文提供之化合物，或其立體異構體、互變異構體、溶劑合物或鹽，及醫藥上可接受之賦形劑之醫藥組合物。

【0208】 本文提供之化合物或組合物可根據有效之給藥方案向個體投與所需之時間週期或持續時間，諸如至少約一個月、至少約2個月、至少約3個月、至少約6個月或至少約12個月或更長，在一些變化中其可係該個體之生命之持續時間。在一種變化中，該化合物係每天或間歇性時間表進行投與。該化合物可向個體連續(例如，至少每天一次)投與一定時間週期。給藥頻率亦可小於每天一次，例如，約每週一次給藥。給藥頻率可大於每天一次，例如，每天兩次或三次。給藥頻率亦可為間歇性的，包括「休藥期」(例如，每天一次給藥7天，接著停止給藥7天，重複任何14天時間週期，諸如約2個月、約4個月、約6個月或更多)。該等給藥頻率中之任何一者可採用本文描述之化合物中之任何一者連同本文描述之劑量中之任何一者一起。

製品及套組

【0209】 本發明進一步提供以合適之包裝包含本文描述之化合物或其鹽、本文描述之組合物或一或多種本文描述之單位劑量之製品。在某些實施例中，製品係用於本文描述之方法之任何一者中。合適之包裝係此項技術中已知且包括(例如)小瓶、容器、安瓿、瓶子、廣口瓶、軟質包裝及類似物。製品可進一步經滅菌及/或密封。

【0210】 本發明進一步提供用於進行本發明之方法之套組，該套組包含一或多種本文描述之化合物或包含本文描述之化合物之組合物。該等套組可採用本文揭示之化合物中之任何一者。在一種變化中，該套組採用本文描述之化合物或其醫藥上可接受之鹽。該等套組可用於本文描述之用

途中之任何一或多者，且因此，可含有用於治療本文描述之任何疾病(例如用於治療非酒精性脂肪性肝炎(NASH))之說明書。

【0211】 套組一般包含合適之包裝。該等套組可包含包含本文描述之任何化合物之一或多個容器。各組分(若存在不止一種組分)可包裝於獨立容器中，或在交叉反應性及儲存壽命允許之情況下，一些組分可組合於一個容器中。

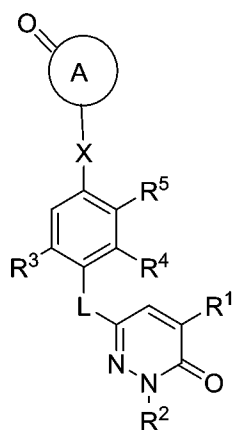
【0212】 套組可以單位劑量形式、散裝(例如，多劑量包裝)或亞單位劑量。例如，本文可提供套組，該等套組含有足夠劑量之如本文揭示之化合物及/或適用於本文詳細描述之疾病之額外醫藥活性化合物，以在延長之週期(諸如一週、2週、3週、4週、6週、8週、3個月、4個月、5個月、7個月、8個月、9個月或更多中之任何一者)為個體提供有效之治療。套組亦可包括多單位劑量之化合物及針對用途之使用說明及以足夠儲存並在藥房(例如，醫院藥房和復方藥房)中使用之量進行包裝。

【0213】 套組可視需要包括一組使用說明(一般為書面使用說明)，儘管含有使用說明之電子儲存媒體(例如，磁盤或光碟)亦可接受，涉及本發明之方法之組分之用途。該套組包括之使用說明一般包括有關組分及其等對個體之投與之資訊。

例示性實施例

【0214】 本發明係由下列實施例進一步描述。在適當且實用之情況下，該等實施例中之各者之特徵可與其他實施例中之任何一者組合。

【0215】 實施例1：一種式(I-a)化合物：



(I-a)

或其互變異構體或N-氧化物，或其各者之同位素異構體，或上文之各者之前藥，或上述之立體異構體，或前述之各者之醫藥上可接受之鹽，或前述之各者之溶劑合物，其中：

環A與該環內之羰基(酮)基一起形成含有選自N、O及S之1至3個環雜原子之5員雜環，其中該雜環係視需要經1至2個C₁-C₃烷基或C₃-C₄環烷基取代，且其中該羰基(酮)基不與結合至X之原子相鄰；

R¹係C₁-C₄烷基；視需要經1至5個鹵基(較佳氟)取代之C₁-C₄烷基；C₃-C₅環烷基、CON(R¹⁰)₂或NR¹⁰COR¹⁰，其中各R¹⁰獨立地係C₁-C₃烷基或H；

R²係H或C₁-C₃烷基；

L係O、CH₂、S、SO、SO₂、CO、CHF、CF₂、C(R¹¹)CN、CHR¹¹或C(R¹¹)R¹¹，其中各R¹¹係視需要經1至5個鹵基(較佳氟)取代之C₁-C₂烷基，或2個R¹¹基團與其等結合之碳原子一起形成環丙基或環丁基環；

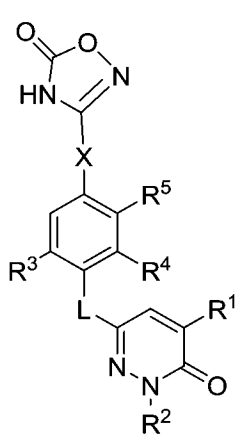
R³及R⁴中之各者獨立地係Cl、Br、Me或乙基；

R⁵係H、鹵基、C₁-C₄烷基或C₃-C₄環烷基，或R⁵與R⁴及間插原子一起形成5至7員環烷基或含有1至2個環雜原子之5至7員雜環；

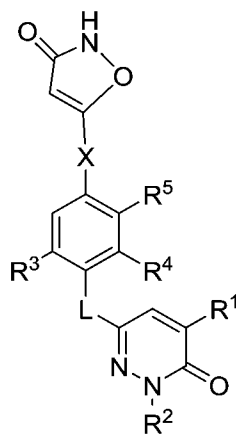
X係不存在的(即，X係鍵)，或係O、NR¹²、C(O)NR¹²、NR¹²C(O)、

$CR^{12}R^{12}$ 、 $OCR^{12}R^{12}$ 、 $CR^{12}R^{12}O$ 、 $NR^{12}CR^{12}R^{12}$ 、 $CR^{12}R^{12}NR^{12}$ 、
 SO_2NR^{12} 、 $NR^{12}SO_2$ ，其中各 R^{12} 獨立地係H或甲基。

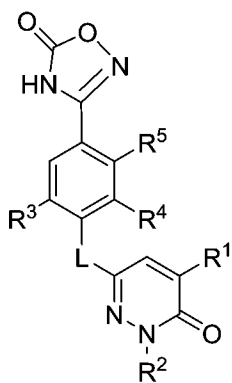
【0216】 實施例2：如實施例1之化合物，其為式(IIA)、(IIB)、
 (IIIA)、(IIIB)、(IIIC)、(IVA)、(IVB)、(IVC)、(IVA)、(VB)、(VC)、
 (VIA)、(VIB)或(VIC)化合物：



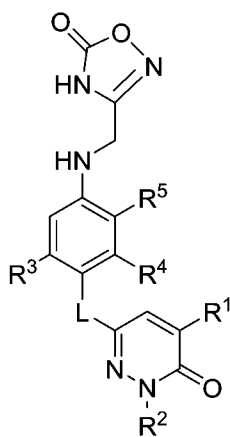
(IIA)



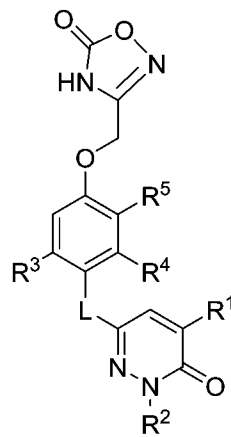
(IIB)



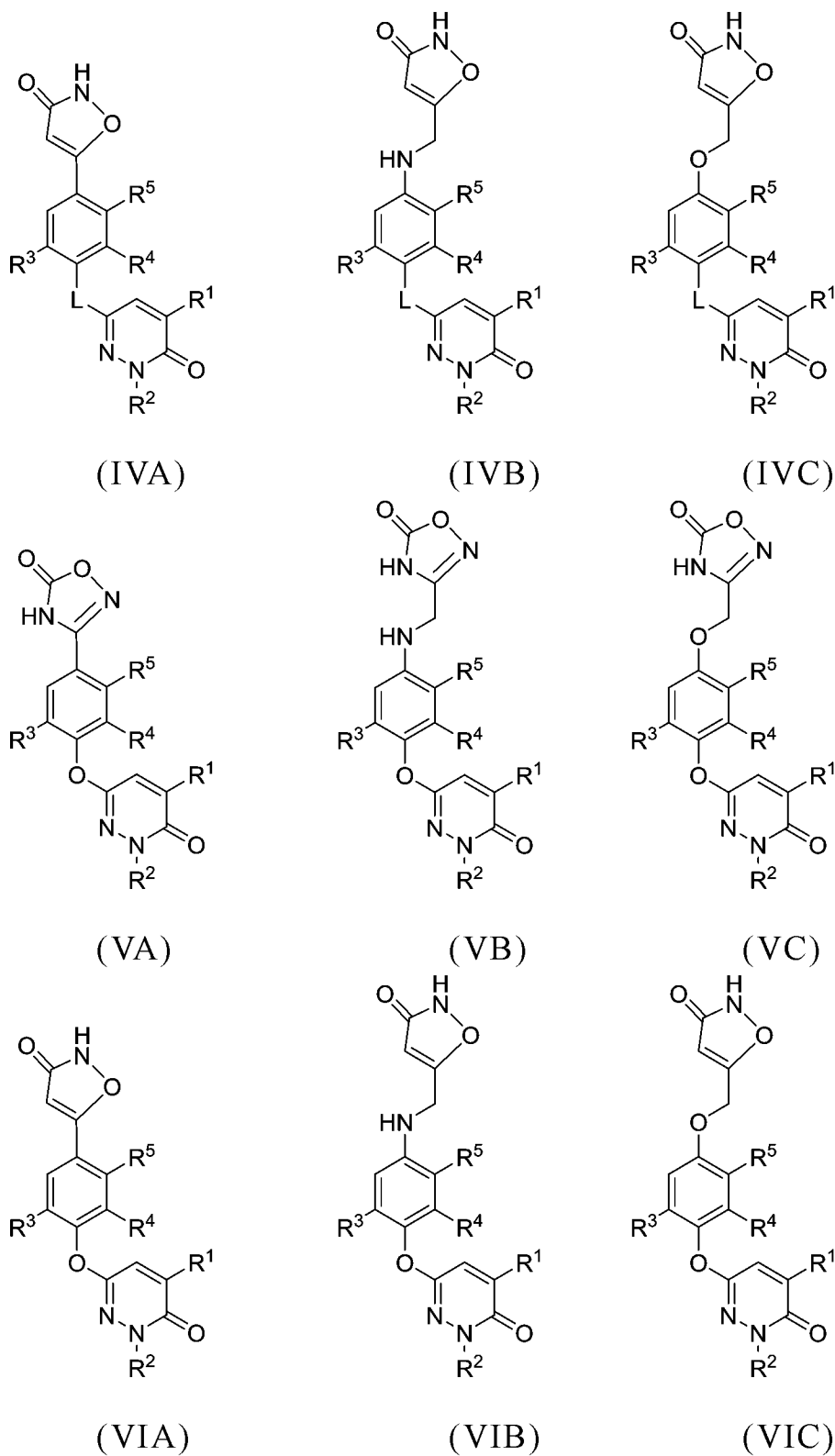
(IIIA)



(IIIB)

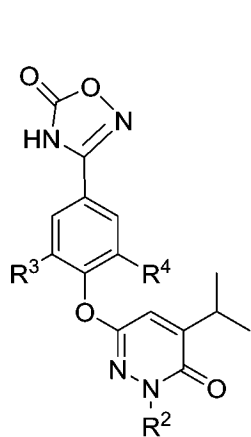


(IIIC)

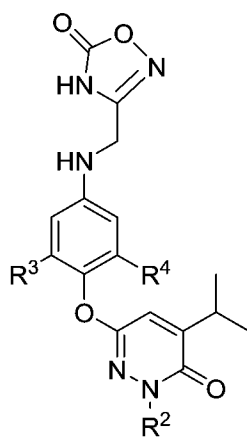


其中變量係如實施例1中定義。

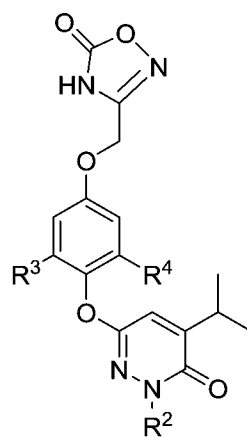
【0217】 實施例3：如實施例1之化合物，其為式(VIIA)、(VIIB)、(VIIC)、(VIIIA)、(VIIIB)或(VIIIC)化合物：



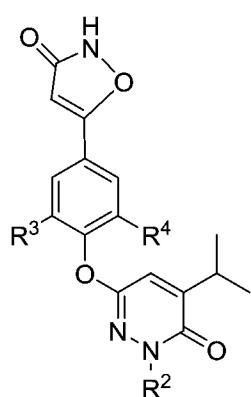
(VIIA)



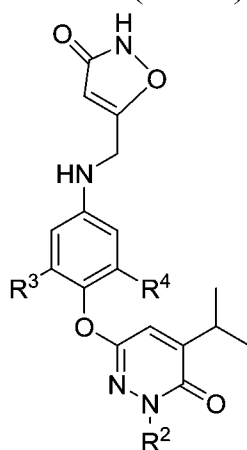
(VIIB)



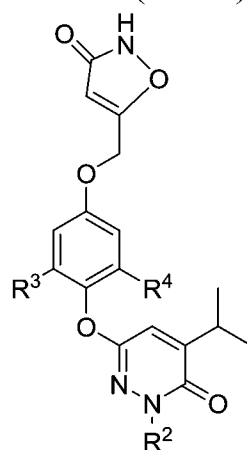
(VIIC)



(VIIIA)



(VIIIB)



(VIIIC)

其中 R^2 係H或甲基，且剩餘之變量係如實施例1中定義。

【0218】 實施例4：如實施例1之化合物，其中 R^1 係異丙基。

【0219】 實施例5：如實施例1之化合物，其中 R^2 係H。

【0220】 實施例6：如實施例1之化合物，其中 R^3 係氯。

【0221】 實施例7：如實施例1之化合物，其中 R^4 係氯。

【0222】 實施例8：如實施例1之化合物，其中 R^5 係氫。

【0223】 實施例9：如實施例1之化合物，其中X係鍵。

【0224】 實施例10：如實施例1之化合物，其中X係 CHR^{11} 、 OCHR^{11} 、 $\text{NR}^{11}\text{CHR}^{11}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{CH}_2$ 、 CHR^{11}NH 、 $\text{CHR}^{11}\text{NR}^{11}$ 、 $\text{NHCR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12}$ 、 $\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{12}$ 或 $\text{NR}^{12}\text{SO}_2$ ，其中 R^{12} 係如

實施例1中定義。

【0225】 實施例11：如實施例1之化合物，其中X係NH、CH₂、OCH₂、CH₂O、NHCH₂、CH₂NH、C(O)NH、NHC(O)、SO₂NH或NH₂SO₂。

【0226】 實施例12：如實施例1之化合物，其中-X-係-NH-CH₂-、-NHC(O)-或-O-CH₂-。

【0227】 實施例13：如實施例1之化合物，其中-L-係O。

【0228】 實施例14：一種化合物，其選自彼等表1中列表者。

【0229】 實施例15：一種醫藥組合物，其包含實施例1之化合物及至少一種醫藥上可接受之賦形劑。

【0230】 實施例16：一種促效甲狀腺素受體β (THR β)之方法，其包括使有效量之實施例1之化合物或有效量之實施例15之組合物與THR β接觸。

【0231】 實施例17：一種治療病患中由THR β介導之病症之方法，其包括向該病患投與治療有效量之實施例1之化合物或治療有效量之實施例15之組合物。

實例

【0232】 應瞭解本發明已僅以實例說明之，且熟習此項技術者可利用部分之組合及佈置中之許多變化，而不背離本發明之精神及範圍。

【0233】 本文描述之實例中之化學反應可容易適用於製備許多本文揭示之其他化合物，及用於製備本發明之化合物之替代方法被視為在本發明之範圍內。例如，根據本發明之非例示性化合物之合成可藉由熟習此項技術者顯而易見之修飾成功進行，例如，藉由適當地保護干擾基團、藉由

利用除彼等本文描述者外之此項技術中已知的其他合適之試劑，或藉由作出反應條件、試劑及初始材料之例行修飾。或者，本文描述或此項技術中已知的其他反應將公認為具有用於製備本發明之其他化合物之適用性。

【0234】 下列縮寫可與本申請案相關。

縮寫

Ac：乙醯基

ACN：乙腈

Boc：第三丁氧基羰基

Bu：丁基

DBA：二苯亞甲基丙酮

DMAP：二甲基胺基吡啶

DMF：二甲基甲醯胺

DMF-DMA：二甲基甲醯胺二甲縮醛

DMSO：二甲基亞砜

DSC：二琥珀醯亞胺基碳酸脂

Et：乙基

Me：甲基

Pr：丙基

Py或Pyr：吡啶

rt：室溫

SEMCI：2-(三甲基矽基)乙氧基甲基氯

SFC：超臨界流體層析術

TEA：三乙胺

THF：四氫呋喃

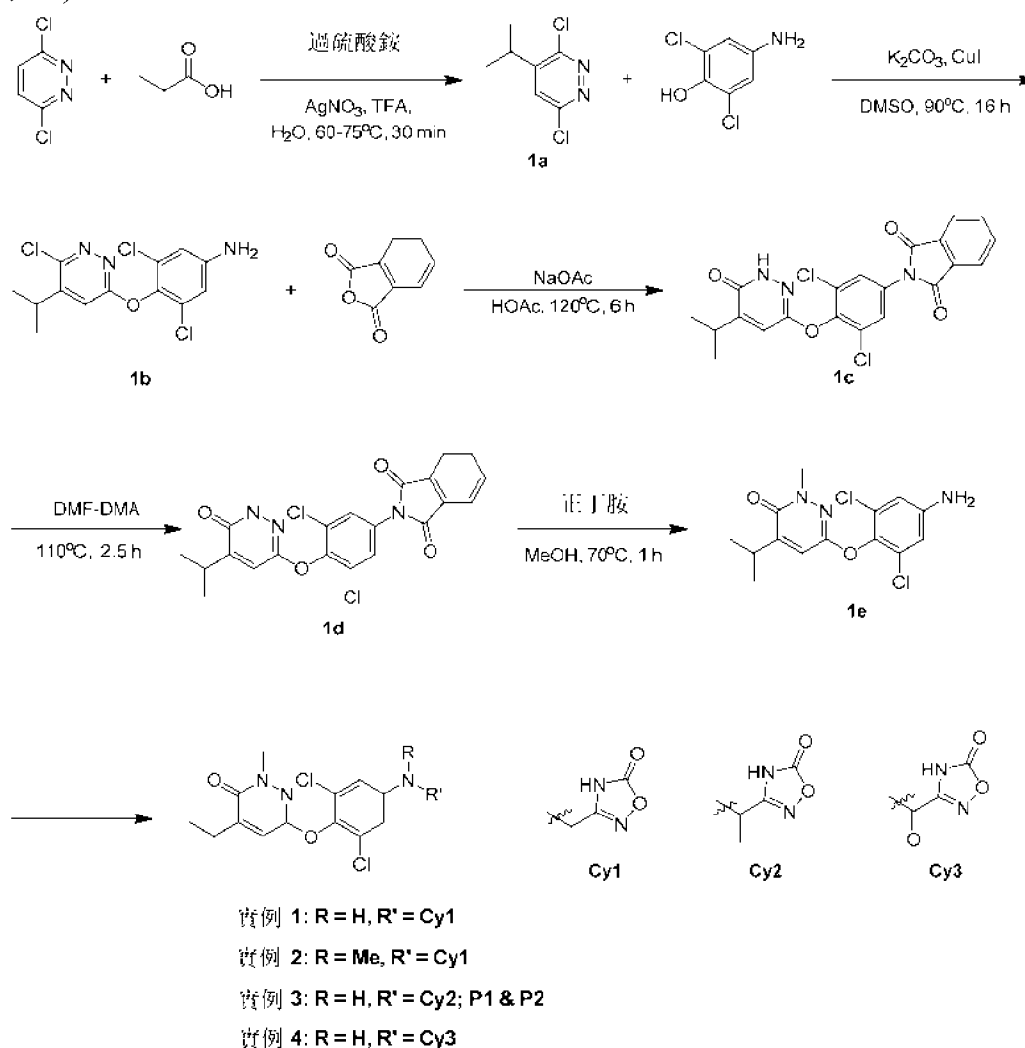
TFA：三氟乙酸

t-Bu Xphos：2-二-第三丁基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯

合成實例

方案A：6-(4-胺基-2,6-二氯苯氧基)-4-異丙基-2-甲基噻嗪-3(2H)-酮

(化合物1e)



【0235】 3,6-二氯-4-異丙基噻嗪(1a)。在60°C下將硫酸(19.75 g，201.37 mmol，10.73 mL)添加至3,6-二氯噻嗪(10 g，67.12 mmol)、2-甲基丙酸(6.21 g，70.48 mmol，6.54 mL)及 AgNO_3 (5.70 g，33.56 mmol，5.64 mL)於 H_2O (200 mL)中之混合物。然後在75°C下藉由滴加將過硫酸

鉍(45.95 g, 201.37 mmol)於H₂O (100 mL)中之溶液添加至該混合物，在75°C下將所得之混合物攪拌30 min。TLC顯示該反應已完成。冷卻後，用NH₃.H₂O將該混合物調整至pH = 9~10，該混合物用乙酸乙酯(200 mL*2)萃取，有機相用鹽水(100 mL)清洗，於Na₂SO₄上乾燥，過濾並濃縮以產生1a。該產物可直接用於下一步驟中。針對[M+1]⁺ (C₇H₈Cl₂N₂)計算之MS質量要求值m/z 191.1，LCMS實測值m/z 191.1；¹H NMR (400MHZ, CDCl₃) δ 7.38 (s, 1H), 3.24 - 3.31 (m, 1H), 1.31 (d, J = 6.8 HZ, 6H)。

【0236】 3,5-二氯-4-((6-氯-5-異丙基噁嗪-3-基)氧基)苯胺(1b)。向4-胺基-2,6-二氯苯酚(3 g, 16.85 mmol)及3,6-二氯-4-異丙基噁嗪(1a) (3.22 g, 16.85 mmol)於DMSO (30 mL)中之溶液添加K₂CO₃ (9.32 g, 67.41 mmol)及CuI (1.93 g, 10.11 mmol)。然後將該混合物脫氣並用N₂沖洗3次，及在90°C下在N₂氣氛下攪拌16小時。TLC及LCMS顯示初始材料係完全消耗且所需之MS係經偵測。在真空中濃縮該混合物。將殘餘物分配於乙酸乙酯(1000 mL*2)與H₂O (500 mL)之間。經組合之有機相用鹽水(50 mL*3)清洗，用無水Na₂SO₄乾燥，過濾並在真空中濃縮。殘餘物係藉由管柱層析術(SiO₂，石油醚/乙酸乙酯= 10:1至3:1，根據TLC)純化以產生1b。針對[M+1]⁺ (C₁₃H₁₂Cl₃N₃O)計算之MS質量要求值m/z 332.0，LCMS實測值m/z 332.0；¹H NMR (400MHZ, DMSO) δ 7.66 (s, 1H), 6.67 - 6.76 (m, 2H), 5.67 (s, 2H), 3.11 - 3.21 (m, 1H), 1.28 (d, J = 6.85 HZ, 6H)。

【0237】 2-(3,5-二氯-4-((5-異丙基-6-側氧基-1,6-二氫噁嗪-3-基)氧基)苯基)異吡啶啉-1,3-二酮(1c)。向3,5-二氯-4-((6-氯-5-異丙基噁嗪-3-基)氧基)苯胺(1b) (2.6 g, 7.82 mmol)及異苯并呋喃-1,3-二酮(1.16 g,

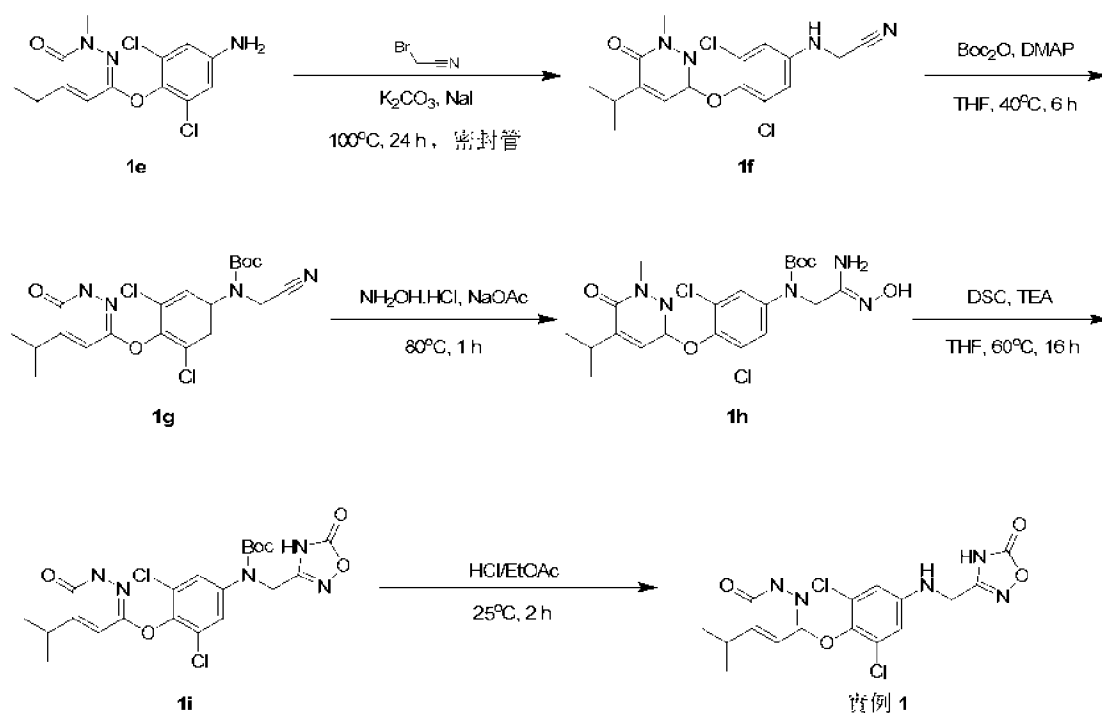
7.82 mmol)於HOAc (5 mL)中之混合物添加NaOAc (3.21 g, 39.08 mmol)。在120°C下將該混合物攪拌6小時。LCMS顯示初始材料係完全消耗且所需之MS係經偵測。在減壓下濃縮該反應混合物以移除AcOH。將固體溶解於水中並用飽和NaHCO₃溶液(10 mL)將pH調整至9。然後將該混合物分配於乙酸乙酯(30 mL * 2)與H₂O (30 mL)之間。經組合之有機相用鹽水(10 mL*3)清洗，用無水Na₂SO₄乾燥，過濾並在真空中濃縮。將該固體稀釋於乙酸乙酯(10 mL)中，然後分批將石油醚(50 mL)添加至該混合物中。過濾該混合物以收集固體。乾燥該固體以產生1c。針對[M+1]⁺ (C₂₁H₁₅Cl₂N₃O₄)計算之MS質量要求值m/z 444.0，LCMS實測值m/z 444.1；¹H NMR (400MHZ, DMSO) δ 12.21 (s, 1H), 7.98 - 8.06 (m, 2H), 7.90 - 7.97 (m, 2H), 7.78 - 7.83 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 3.03 - 3.10 (m, 1H), 1.20 (d, J = 6.85 HZ, 6H)。

【0238】 2-(3,5-二氯-4-((5-異丙基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫噁嗪-3-基)氧基)苯基)異吡啶-1,3-二酮(1d)。在110°C下將2-(3,5-二氯-4-((5-異丙基-6-側氧基-1,6-二氫噁嗪-3-基)氧基)苯基)異-吡啶-1,3-二酮(1c) (500 mg, 1.13 mmol)於DMF-DMA (4 mL)中之溶液攪拌2.5小時。TLC顯示初始材料係完全消耗並形成兩個新斑點。在真空中濃縮該混合物。將殘餘物分配於乙酸乙酯(10 mL*2)與H₂O (3 mL)之間。經組合之有機相用鹽水(5 mL*3)清洗，用無水Na₂SO₄乾燥，過濾並在真空中濃縮以產生1d。該產物無需進一步純化即可直接用於下一步驟中。

【0239】 6-(4-胺基-2,6-二氯苯氧基)-4-異丙基-2-甲基噁嗪-3(2H),-酮(1e)。在70°C下將2-(3,5-二氯-4-((5-異丙基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫噁嗪-3-基)氧基)苯基)異吡啶-1,3-二酮(1d) (700 mg, 1.53 mmol)及丁-

1-胺(335.13 mg, 4.58 mmol)於MeOH (10 mL)中之混合物攪拌1小時。TLC (石油醚:乙酸乙酯= 1:1, P1: R_f = 0.6)及LCMS顯示初始材料係完全消耗且所需之MS係經偵測。在真空中濃縮該混合物以產生殘餘物。殘餘物係藉由製備型TLC (石油醚:乙酸乙酯= 1:1, P1: R_f = 0.6)純化以產生1e。針對 $[M+1]^+$ ($C_{14}H_{15}Cl_2N_3O_2$)計算之MS質量要求值 m/z 328.1, LCMS實測值 m/z 328.2; 1H NMR (400MHZ, CD_3OD) δ 7.22 (s, 1 H) 6.70 (s, 1 H) 3.52 (s, 3 H) 3.17 (dt, $J=13.81, 7.13$ Hz, 1 H) 1.43 (s, 2 H) 1.25 (d, $J=6.58$ Hz, 6 H)。

實例1: 3-(((3,5-二氯-4-((5-異丙基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-基)氧基)苯基)胺基)甲基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮



【0240】 2-(((3,5-二氯-4-((5-異丙基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-基)氧基)苯基)胺基)-乙腈(1f)。向6-(4-胺基-2,6-二氯苯氧基)-4-異丙基-2-甲基噻嗪-3(2H)-酮(1e) (240 mg, 731.28 μmol)於ACN (4 mL)中之溶液添加2-溴乙腈(438.58 mg, 3.66 mmol, 243.65 μL)、NaI (219.23

mg, 1.46 mmol)及 K_2CO_3 (202.13 mg, 1.46 mmol)。然後將該混合物密封於管中，並在 $100^\circ C$ 下攪拌16小時。LCMS顯示初始材料係完全消耗且所需之MS係經偵測。使該懸浮液瀘過矽藻土墊及瀘餅用EtOAc (5 mL*3)清洗。將經組合之瀘液濃縮至乾燥以產生殘餘物。殘餘物係藉由製備型TLC (石油醚:乙酸乙酯= 1:1, P1: R_f = 0.5)純化以產生呈黃色油之1f。針對 $[M+1]^+$ ($C_{16}H_{16}Cl_2N_4O_2$)計算之MS質量要求值 m/z 367.1, LCMS實測值 m/z 366.8; 1H NMR (400MHZ, $CDCl_3$) δ 7.04 (s, 1H), 6.72 (s, 2H), 4.13 (d, J = 6.85 HZ, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.21 - 3.28 (m, 1H), 1.26 (d, J = 6.85 HZ, 5H)。

【0241】 (氰基甲基)(3,5-二氯-4-((5-異丙基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫噁嗪-3-基)氧基)-苯基)胺甲酸第三丁酯(1g)。向2-((3,5-二氯-4-((5-異丙基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫噁嗪-3-基)氧基)苯基)胺基)乙腈(1f) (210 mg, 571.85 μ mol)於THF (3 mL)中之溶液添加 Boc_2O (374.41 mg, 1.72 mmol, 394.12 μ L)及DMAP (69.86 mg, 571.85 μ mol)。在 $40^\circ C$ 下將該混合物攪拌3小時。TLC (石油醚:乙酸乙酯= 1:1, P1: R_f = 0.9)及LCMS顯示初始材料係完全消耗且所需之MS係經偵測。將該混合物分配於乙酸乙酯(10 mL*2)與 H_2O (3 mL)之間，進行兩次。經組合之有機相用鹽水(5 mL*3)清洗，用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空中濃縮以產生殘餘物。殘餘物係藉由製備型TLC (SiO_2 , 石油醚:乙酸乙酯= 3:1, P1: R_f = 0.5)純化以產生1g。針對 $[M+1]^+$ ($C_{21}H_{24}Cl_2N_4O_4$)計算之MS質量要求值 m/z 467.1, LCMS實測值 m/z 467.0; 1H NMR (400MHZ, $CDCl_3$) δ 7.45 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.13 (dt, J = 13.8, 6.8 HZ, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.22 (d, J = 6.8 HZ, 6H)。

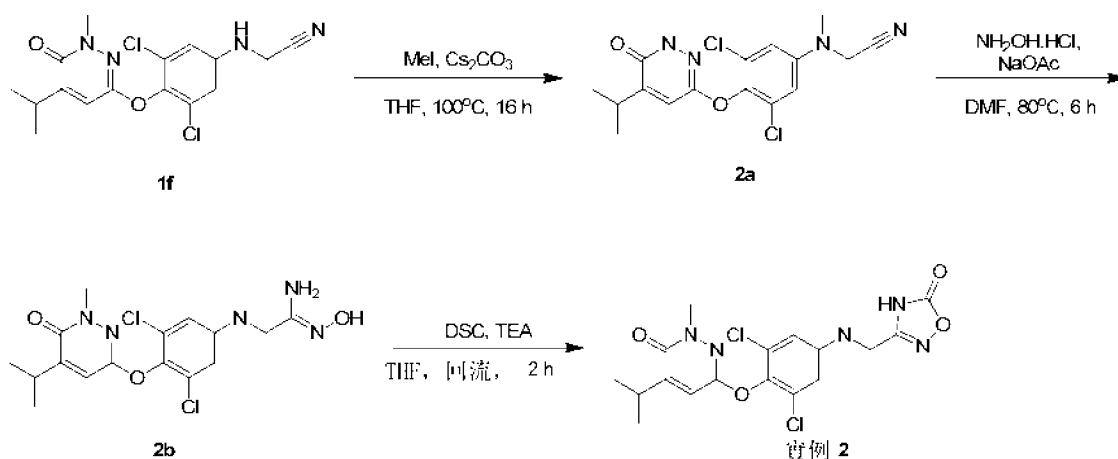
【0242】 (Z)-(2-胺基-2-(羥基亞胺基)乙基)(3,5-二氯-4-((5-異丙基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫噁嗪-3-基)氧基)苯基)胺甲酸第三丁酯(1h)。向(氰基甲基)(3,5-二氯-4-((5-異丙基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫噁嗪-3-基)氧基)苯基)胺甲酸第三丁酯(1g) (250 mg, 534.94 μmol)於DMF (3 mL)中之溶液添加 $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (297.39 mg, 4.28 mmol)及 NaOAc (351.06 mg, 4.28 mmol)。在 80°C 下將該混合物攪拌1小時。LCMS顯示初始材料係完全消耗且所需之MS係經偵測。在減壓下濃縮該反應混合物以移除DMF。將殘餘物分配於乙酸乙酯(10 mL*2)與 H_2O (3 mL)之間。經組合之有機相用鹽水(5 mL*3)清洗，用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空中濃縮以產生呈黃色固體之1h (260 mg, 粗)。該產物無需進一步純化即可直接用於下一步驟中。針對 $[\text{M}+1]^+$ ($\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_5$)計算之MS質量要求值 m/z 500.1，LCMS實測值 m/z 500.1。

【0243】 (3,5-二氯-4-((5-異丙基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫噁嗪-3-基)氧基)苯基)((5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)胺甲酸第三丁酯(1i)。向(2-胺基-2-(羥基亞胺基)乙基)(3,5-二氯-4-((5-異丙基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫噁嗪-3-基)氧基)苯基)-胺甲酸(Z/E)-第三丁酯(1h) (260 mg, 519.61 μmol)於THF (3 mL)中之溶液添加DSC (173.04 mg, 675.49 μmol , 1.3當量)及TEA (105.16 mg, 1.04 mmol, 144.65 μL)。在 60°C 下將該混合物攪拌16小時。TLC (二氯甲烷:甲醇= 10:1, P1: R_f = 0.3)及LCMS顯示初始材料經完全消耗且所需之MS係經偵測。將該混合物分配於乙酸乙酯(10 mL*2)與 H_2O (3 mL)之間。經組合之有機相用鹽水(5 mL*3)清洗，用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空中濃縮以產生殘餘物。殘餘物係藉由製備型TLC (SiO_2 , DCM: MeOH = 10:1, P1: R_f = 0.3)純

化以產生1i。針對[M+1]⁺ (C₂₂H₂₅Cl₂N₅O₆)計算之MS質量要求值m/z 526.1，LCMS實測值m/z 526.2；¹H NMR (400MHZ, CD₃OD)δ 7.54 (s, 2H)，7.32 (s, 1H)，4.77 (s, 2H)，3.48 (s, 3H)，3.18 (dt, J = 13.6, 6.84 HZ, 1H)，1.46 (s, 9H)，1.27 (d, J = 6.8 HZ, 6H)。

【0244】 3-(((3,5-二氯-4-((5-異丙基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫噁嗪-3-基)氧基)苯基)胺基)甲基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮(實例1)。在25°C下將(3,5-二氯-4-((5-異丙基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫噁嗪-3-基)氧基)苯基)((5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)胺甲酸第三丁酯(1i) (170 mg, 322.97 umol)於HCl/EtOAc (2 mL)中之溶液攪拌2小時。LCMS及HPLC顯示初始材料係完全消耗且所需之MS係經偵測。該混合物用水(0.5 mL)稀釋並用NaHCO₃ (5 mL)將pH調整至8。然後將該混合物分配於乙酸乙酯10 mL之間，進行兩次。經組合之有機相用鹽水(5 mL*3)清洗，用無水Na₂SO₄乾燥，過濾並在真空中濃縮以產生殘餘物。殘餘物係藉由製備型HPLC (FA)管柱：Luna C18 100*30 5u；流動相：[水(0.2%FA)-ACN]；B%：25%至60%，12 min]純化以產生實例1。針對[M+1]⁺ (C₁₇H₁₇Cl₂N₅O₄)計算之MS質量要求值m/z 426.1，LCMS實測值m/z 426.0；¹H NMR (400 MHZ, CD₃OD)δ 7.23 (s, 1H)，6.76 (s, 2H)，4.88 (s, 139H)，4.28 (s, 2H)，3.50 (s, 3H)，3.12 - 3.21 (m, 1H)，1.25 (d, J = 7.06 HZ, 6H)。

實例2：3-(((3,5-二氯-4-((5-異丙基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫噁嗪-3-基)氧基)苯基)(甲基)胺基)甲基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮



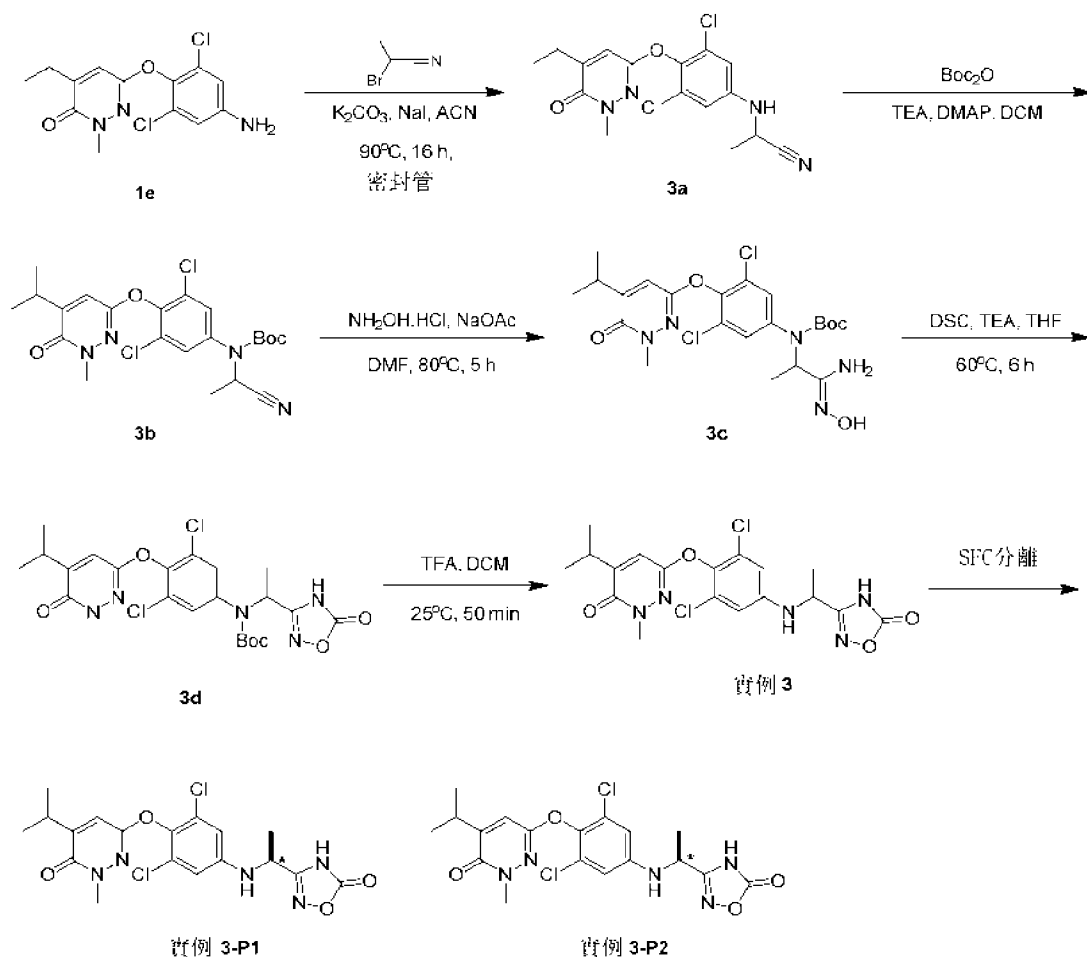
【0245】 2-((3,5-二氯-4-((5-異丙基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫噁嗪-3-基)氧基)苯基)(甲基)胺基)乙腈(2a)。向2-((3,5-二氯-4-((5-異丙基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫噁嗪-3-基)氧基)苯基)胺基)乙腈(1f) (50 mg, 136.15 μmol)於THF (2 mL)中之溶液添加Cs₂CO₃ (66.54 mg, 204.23 μmol)及MeI (193.26 mg, 1.36 mmol, 84.76 μL)。在100°C下在密封管下將該混合物攪拌16小時。TLC及LCMS顯示剩餘~30%之反應物1f且所需之MS係經偵測。使該懸浮液濾過矽藻土墊及濾餅用EtOAc (5 mL*3)清洗。將經組合之濾液濃縮至乾燥以產生殘餘物。殘餘物係藉由製備型TLC (SiO₂, 石油醚:乙酸乙酯= 1:1, 根據TLC)純化以產生2a。針對[M+1]⁺(C₁₇H₁₈Cl₂N₄O₂)計算之MS質量要求值m/z 381.1, LCMS實測值m/z 381.0。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.03 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 6.82 (s, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.28 - 3.20 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 1.27 - 1.25 (m, 6H)。

【0246】 (Z)-2-((3,5-二氯-4-((5-異丙基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫噁嗪-3-基)氧基)苯基)(甲基)-胺基)-N'-羥基乙脒(2b)。向2-((3,5-二氯-4-((5-異丙基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫噁嗪-3-基)氧基)苯基)(甲基)胺基)乙腈(2a) (52 mg, 136.39 μmol)於DMF (2 mL)中之溶液添加NH₂OH.HCl

(75.82 mg, 1.09 mmol)及NaOAc (89.51 mg, 1.09 mmol)。在80°C下將該混合物攪拌6小時。TLC顯示反應物2a係完全消耗，LCMS顯示一個具有所需MS之主峰。使該懸浮液瀘過矽藻土墊及瀘餅用EtOAc (5 mL*3)清洗。經組合之瀘液用鹽水(10 mL)清洗，於Na₂SO₄上乾燥，過濾並在減壓下濃縮以產生殘餘物。殘餘物係藉由製備型TLC (SiO₂, DCM: MeOH = 10:1, 根據TLC)純化以產生2b。針對[M+1]⁺(C₁₇H₂₁Cl₂N₅O₃)計算之MS質量要求值m/z 414.1, LCMS實測值m/z 414.1。

【0247】 3-(((3,5-二氯-4-((5-異丙基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-基)氧基)苯基)(甲基)胺基)甲基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮(實例2)。向(Z/E)-2-(((3,5-二氯-4-((5-異丙基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-基)氧基)苯基)(甲基)胺基)-N'-羥基乙脒(2b) (30 mg, 65.17 μmol)於THF (2 mL)中之溶液添加DSC (21.70 mg, 84.72 μmol)及TEA (33.97 mg, 335.75 μmol, 46.73 μL)。在80°C下將該混合物攪拌2小時。TLC及LCMS顯示2b係完全消耗且所需之MS係經偵測。在減壓下濃縮該反應混合物以產生殘餘物。殘餘物係藉由HPLC檢查及然後藉由製備型HPLC (管柱: Waters Atlantis T3 150*30*5 μm; 流動相: [水(0.225%FA)-ACN]; B%: 40%至70%, 13 min)純化以產生實例2。針對[M+1]⁺(C₁₈H₁₉Cl₂N₅O₄)計算之MS質量要求值m/z 440.1, LCMS實測值m/z 440.1。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.24 (s, 1H), 6.92 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.17 (td, J = 7.2, 13.9 Hz, 1H), 3.05 (s, 3H), 1.26 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。

實例3: P1及P2: 3-(1-(((3,5-二氯-4-((5-異丙基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-基)氧基)苯基)胺基)乙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮



【0248】 2-((3,5-二氯-4-((5-異丙基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-基)氧基)苯基)胺基)丙腈(3a)。將6-(4-胺基-2,6-二氯苯氧基)-4-異丙基-2-甲基噻嗪-3(2H)-酮(1e) (0.2 g, 609.40 μmol, 1當量)、K₂CO₃ (168.44 mg, 1.22 mmol)、NaI (182.69 mg, 1.22 mmol)及2-溴丙腈(816.44 mg, 6.09 mmol)於CH₃CN (5 mL)中之混合物添加至密封管並加熱至90°C，歷時16小時。LCMS顯示1e之所需MS及STM，過濾該混合物並用乙酸乙酯(10 mL*2)清洗。經組合之濾液用鹽水(20 mL)清洗，並濃縮有機相以產生3a (0.25 g, 粗)，該粗產物可直接用於下一步驟中。針對[M+1]⁺ (C₁₇H₁₈Cl₂N₄O₂)計算之MS質量要求值m/z 381.1，LCMS實測值m/z 381.0。

【0249】 (1-氰基乙基)(3,5-二氯-4-((5-異丙基-1-甲基-6-側氧基-

1,6-二氫噁嗪-3-基)氧基)苯基)胺甲酸第三丁酯(3b)。將2-((3,5-二氯-4-((5-異丙基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫噁嗪-3-基)氧基)苯基)胺基)丙腈(3a) (0.25 g, 655.73 μmol)、 Boc_2O (429.33 mg, 1.97 mmol, 451.93 μL)及DMAP (80.11 mg, 655.73 μmol)於THF (5 mL)中之混合物加熱至50°C，歷時1小時。LCMS顯示所需之MS，及TLC顯示新斑點。濃縮該混合物，且殘餘物係藉由製備型TLC (石油醚:乙酸乙酯= 3:1)純化以產生3b。針對 $[\text{M}+1]^+$ ($\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_4$)計算之MS質量要求值 m/z 481.1，LCMS實測值 m/z 481.3； ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.31 (s, 2H)，7.07 (s, 1H)，3.51 (s, 3H)，3.30 - 3.23 (m, 1H)，3.20 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H)，2.03 (s, 3H)，1.75 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H)，1.57 (s, 4H)，1.51 - 1.43 (m, 9H)，1.28 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H)。

【0250】 (1-胺基-1-(羥基亞胺基)丙-2-基)(3,5-二氯-4-((5-異丙基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫噁嗪-3-基)氧基)苯基)胺甲酸(Z/E)-第三丁酯(3c)。將(1-氰基乙基)(3,5-二氯-4-((5-異丙基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫噁嗪-3-基)氧基)苯基)胺甲酸第三丁酯(3b) (80 mg, 166.19 μmol)、 $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (92.39 mg, 1.33 mmol)及 NaOAc (109.07 mg, 1.33 mmol)於DMF (3 mL)中之混合物加熱至80°C，歷時5小時。LCMS顯示所需之MS，TLC (石油醚:乙酸乙酯= 1:1， $R_f = 0.47$)顯示新點，過濾該混合物並用乙酸乙酯(10 mL*2)清洗，濾液用鹽水(10 mL*2)清洗，有機相於 Na_2SO_4 上乾燥，過濾並濃縮，殘餘物係藉由製備型TLC (石油醚:乙酸乙酯= 1:1)純化以產生3c。針對 $[\text{M}+1]^+$ ($\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_5$)計算之MS質量要求值 m/z 514.2，LCMS實測值 m/z 514.0；

【0251】 (3,5-二氯-4-((5-異丙基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫噁嗪-3-

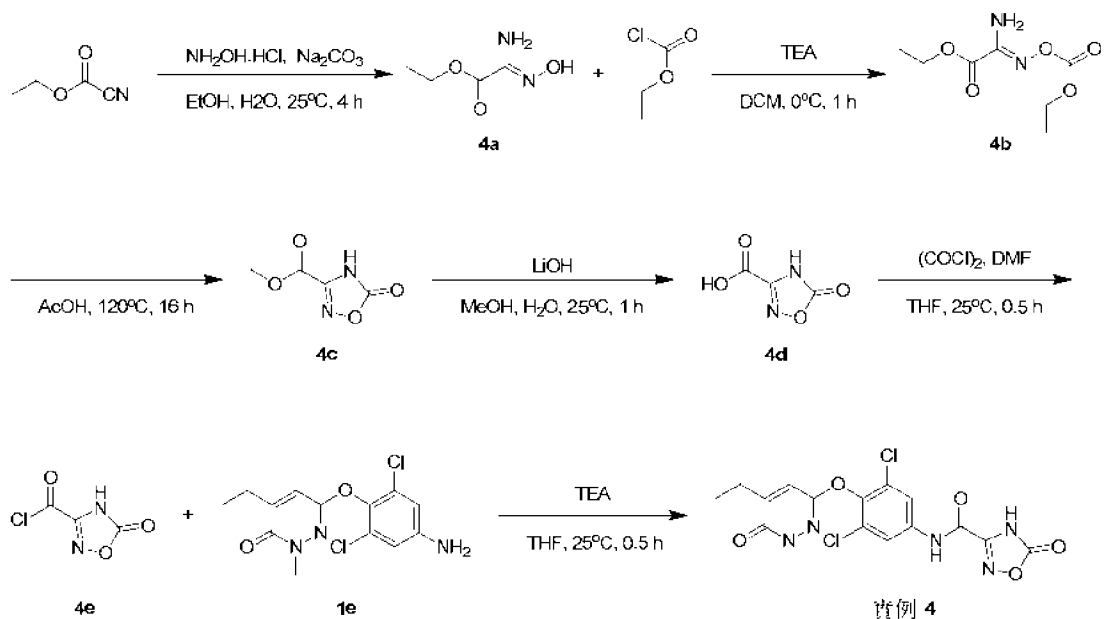
基)氧基)苯基)(1-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)乙基)胺甲酸第三丁酯(3d)。將(1-胺基-1-(羥基亞胺基)丙-2-基)(3,5-二氯-4-((5-異丙基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-基)氧基)苯基)胺甲酸(Z/E)-第三丁酯(3c) (39 mg, 75.82 μmol)、DSC (25.25 mg, 98.56 μmol)及TEA (15.34 mg, 151.63 μmol , 21.11 μL)於THF (4 mL)中之混合物加熱至60°C, 歷時2小時。然後將該混合物加熱至回流, 再歷時4小時。TLC (石油醚:乙酸乙酯=1:1, $R_f = 0$)顯示反應已完成, 並濃縮該混合物以產生3d (70 mg, 粗), 其可直接用於下一步驟中。針對 $[M+1]^+$ ($\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_6$)計算之MS質量要求值 m/z 540.1, LCMS實測值 m/z 540.2;

【0252】 3-(1-((3,5-二氯-4-((5-異丙基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-基)氧基)苯基)胺基)乙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮(實例3)。向(3,5-二氯-4-((5-異丙基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-基)氧基)苯基)(1-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)乙基)胺甲酸第三丁酯(3d) (70 mg, 129.53 μmol)於DCM (2 mL)中之溶液添加TFA (0.5 mL), 並在25°C下將該混合物攪拌50 min。LCMS顯示反應已完成, 且所需之MS係經偵測。然後在真空中濃縮該混合物。殘餘物係藉由製備型HPLC (FA) (管柱: Waters Atlantis T3 150*30*5 μm ; 流動相: [水(0.225%FA)-ACN]; B%: 40%至80%, 13 min)純化以產生3-(1-((3,5-二氯-4-((5-異丙基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-基)氧基)苯基)胺基)乙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮實例3。針對 $[M+1]^+$ ($\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_4$)計算之MS質量要求值 m/z 440.0, LCMS實測值 m/z 440.1; ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.25 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 6.78 (s, 2H), 4.55 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.23 - 3.13 (m, 1H), 1.60 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.27 (d, $J = 7.0$ Hz,

6H)。

【0253】 SFC分離：3-(1-((3,5-二氯-4-((5-異丙基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-基)氧基)苯基)胺基)乙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮(實例3) (17.17 mg, 39.00 μmol , 1當量)係藉由SFC ([監測]儀器：Thar SFC80製備型SFC；管柱：Chiralpak AS-H, 250*30 mm i.d. 10 μ ；流動相：A為CO₂及B為MeOH (0.1%氨)；梯度：B%=40%；流動速率：70 g/min；波長：220 nm；管柱溫度：40°C；系統背壓：100 bar)分離以產生實例-P1；針對[M+1]⁺ (C₁₈H₁₉Cl₂N₅O₄)計算之MS質量要求值m/z 440.1，LCMS實測值m/z 440.0；¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.23 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 6.75 (s, 2H), 4.48 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.17 (td, J = 6.6, 13.6 Hz, 1H), 1.58 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.26 (d, J = 7.2 Hz, 6H)及實例-P2；針對[M+1]⁺ (C₁₈H₁₉Cl₂N₅O₄)計算之MS質量要求值m/z 440.1，LCMS實測值m/z 440.0；¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.23 (s, 1H), 6.75 (s, 2H), 4.48 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.17 (五重峰, J = 6.8 Hz, 1H), 1.58 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.26 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。

實例4：N-(3,5-二氯-4-((5-異丙基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-基)氧基)苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-甲醯胺



【0254】 (Z/E)-2-胺基-2-(羥基亞胺基)乙酸乙酯(4a)。向氰基甲酸乙酯(2.5 g, 25.23 mmol, 2.48 mL)於 EtOH (25 mL)中之溶液添加 $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (2.63 g, 37.85 mmol)及 Na_2CO_3 (2.67 g, 25.23 mmol)。在 25°C 下將該混合物攪拌2小時。TLC顯示該反應已完成。LCMS顯示一個具有所需MS之主峰。在減壓下濃縮該反應混合物以移除 EtOH 。殘餘物用 H_2O (5 mL)稀釋並用 EtOAc (20 mL * 5)萃取。經組合之有機層用鹽水(5 mL)清洗，於 Na_2SO_4 上乾燥，過濾並在減壓下濃縮以產生殘餘物。殘餘物係藉由在 70°C 下自 MTBE :石油醚=1:1 (20 mL)重結晶進行純化以產生4a。針對 $[\text{M}+1]^+$ ($\text{C}_4\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_3$)計算之MS質量要求值 m/z 133.1，LCMS實測值 m/z 133.1； ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.90 (br s, 1H), 5.12 (br s, 2H), 4.34 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.36 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

【0255】 (Z)-2-胺基-2-(((乙氧基羰基)氧基)亞胺基)乙酸乙酯(4b)。向(Z/E)-2-胺基-2-(羥基亞胺基)乙酸乙酯(4a) (1 g, 7.57 mmol)於 DCM (5 mL)中之溶液添加TEA (2.30 g, 22.71 mmol, 3.16 mL)及氯甲酸乙酯 (903.56 mg, 8.33 mmol, 792.59 μL)。在 0°C 下將該混合物攪拌1小時。

TLC指示5a係完全消耗且形成一個新點。根據TLC，該反應係完全的。在減壓下濃縮該反應混合物以產生4b (1.34 g，粗)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 5.44 (br s, 2H), 4.40 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.34 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.42 - 1.38 (m, 3H), 1.38 - 1.34 (m, 3H)。

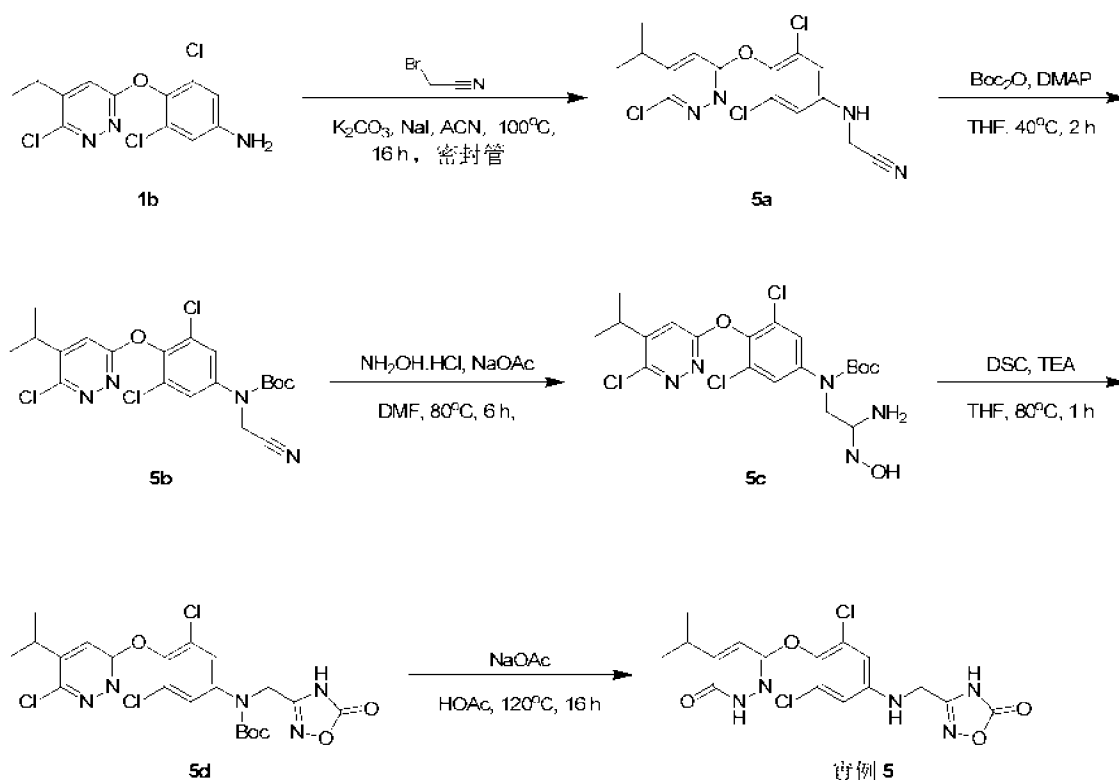
【0256】 5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-羧酸乙酯(4c)。將(Z/E)-2-胺基-2-(((乙氧基羰基)氧基)亞胺基)乙酸乙酯(4b) (1.34 g, 6.56 mmol)於AcOH (5 mL)中之溶液脫氣並用N₂沖洗3次，及然後在120°C下在N₂氣氛下將該混合物攪拌10小時。LCMS顯示4b係完全消耗且一個具有所需MS之主峰係經偵測。在減壓下濃縮該反應混合物以移除AcOH及然後產生4c (1.03 g，粗)。該粗產物無需進一步純化即可用於下一步驟中。針對[M-1]⁻(C₅H₆N₂O₄)計算之MS質量要求值m/z 157.0，LCMS實測值m/z 157.0。

【0257】 5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-羧酸(4d)。向5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-羧酸乙酯(4c) (200 mg, 1.26 mmol, 1當量)於MeOH (1 mL)及H₂O (0.2 mL)中之溶液添加LiOH (36.35 mg, 1.52 mmol, 1.2當量)。在25°C下將該混合物攪拌1小時。TLC顯示反應物4係經完全消耗且形成一個新點。在減壓下濃縮該反應混合物以產生殘餘物。殘餘物用HCl (1M, 5 mL)稀釋以調整pH = 4~6及然後用EtOAc (5 mL * 4)萃取。經組合之有機層用鹽水(5 mL)清洗，於Na₂SO₄上乾燥，過濾並在減壓下濃縮以產生4d (114 mg，粗)。該粗產物無需進一步純化即可用於下一步驟中。針對[M+1]⁺(C₅H₆N₂O₄)計算之MS質量要求值m/z 159.0，LCMS未實測m/z；¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 4.35 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.28 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

【0258】 5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-光氣(4e)。向5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-羧酸(4d) (110 mg, 845.77 μmol)於THF (3 mL)中之溶液添加 $(\text{COCl})_2$ (128.82 mg, 1.01 mmol, 88.84 μL)及DMF (6.18 mg, 84.58 μmol , 6.51 μL)。在25 $^{\circ}\text{C}$ 將該混合物攪拌1小時。幾滴反應混合物用MeOH淬滅用於監測。TLC指示4d完全消耗且形成一個新點，在減壓下濃縮該混合物，產生4e (155 mg, 粗)。該粗產物未進一步純化即用於下一步驟中。

【0259】 N-(3,5-二氯-4-((5-異丙基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-基)氧基)苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-甲醯胺(實例4)。向6-(4-胺基-2,6-二氯苯氧基)-4-異丙基-2-甲基噻嗪-3(2H)-酮(1e) (20 mg, 60.94 μmol)於THF (3 mL)中之溶液添加TEA (18.50 mg, 182.82 μmol , 25.45 μL)及5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-光氣(4e) (13.57 mg, 91.41 μmol)。在25 $^{\circ}\text{C}$ 下將該混合物攪拌0.5小時。LCMS顯示1e係完全消耗且所需之MS係經偵測。該反應混合物係藉由在25 $^{\circ}\text{C}$ 下添加MeOH (1 mL)淬滅，及然後在減壓下濃縮以產生殘餘物。殘餘物係藉由HPLC檢查並藉由製備型HPLC (管柱：Xtimate C18 150*25mm*5 μm ；流動相：[水 (10 mm NH_4HCO_3)-ACN]；B%：30%至55%，10 min)純化以產生實例4。針對 $[\text{M}+1]^+$ ($\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_5$)計算之MS質量要求值m/z 440.0，LCMS實測值m/z 440.0。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.93 (s, 2H), 7.31 (s, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.19 (quind, J = 7.0, 13.8 Hz, 1H), 1.27 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。

實例5：3-(((3,5-二氯-4-((5-異丙基-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-基)氧基)苯基)胺基)甲基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮



【0260】 2-((3,5-二氯-4-((6-氯-5-異丙基噻嗪-3-基)氧基)苯基)胺基)乙腈(5a)。向3,5-二氯-4-((6-氯-5-異丙基噻嗪-3-基)氧基)苯胺(1b) (180 mg, 432.94 μmol)及2-溴乙腈(259.65 mg, 2.16 mmol, 144.25 μL)於ACN (2 mL)中之溶液添加 K_2CO_3 (119.67 mg, 865.87 μmol)及NaI (129.79 mg, 865.87 μmol)。在 100°C 下在密封管下將該混合物攪拌16小時。LCMS顯示反應物1b係完全消耗且所需之MS係經偵測。在減壓下濃縮該反應混合物以產生殘餘物。殘餘物係藉由製備型TLC (SiO_2 , 石油醚:乙酸乙酯= 1:1, 根據TLC)純化以產生4a。針對 $[\text{M}+1]^+$ ($\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{Cl}_3\text{N}_4\text{O}$)計算之MS質量要求值 m/z 371.0, LCMS實測值 m/z 371.0。 ^1H NMR (400MHz, CD_3Cl) δ 7.25 (s, 1H), 6.66 (s, 2H), 4.83 - 4.77 (m, 1H), 4.05 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.29 (td, $J = 6.8, 13.6$ Hz, 1H), 1.37 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H)。

【0261】 (氰基甲基)(3,5-二氯-4-((6-氯-5-異丙基噻嗪-3-基)氧基)苯基)胺甲酸第三丁酯(5b)。向2-((3,5-二氯-4-((6-氯-5-異丙基噻嗪-3-基)氧基)苯基)胺基)乙腈(5a)。

第 92 頁(發明說明書)

基)苯基)胺基)乙腈(5a) (172 mg, 379.50 μmol)於THF (10 mL)中之溶液添加DMAP (51.00 mg, 417.45 μmol)及Boc₂O (248.48 mg, 1.14 mmol, 261.55 μL)。在40°C下將該混合物攪拌2小時。TLC指示反應物5a係完全消耗且形成一個新點。在減壓下濃縮該反應混合物以產生殘餘物。殘餘物係藉由製備型TLC (SiO₂, 石油醚:乙酸乙酯= 1:1, 根據TLC)純化以產生5b。針對[M+1]⁺(C₂₀H₂₁Cl₃N₄O₃)計算之MS質量要求值m/z 471.1, LCMS實測值m/z 471.1。¹H NMR (400MHz, CD₃Cl) δ 7.38 (s, 2H), 7.24 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.29 (td, J = 6.7, 13.6 Hz, 1H), 1.53 (s, 9H), 1.37 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。

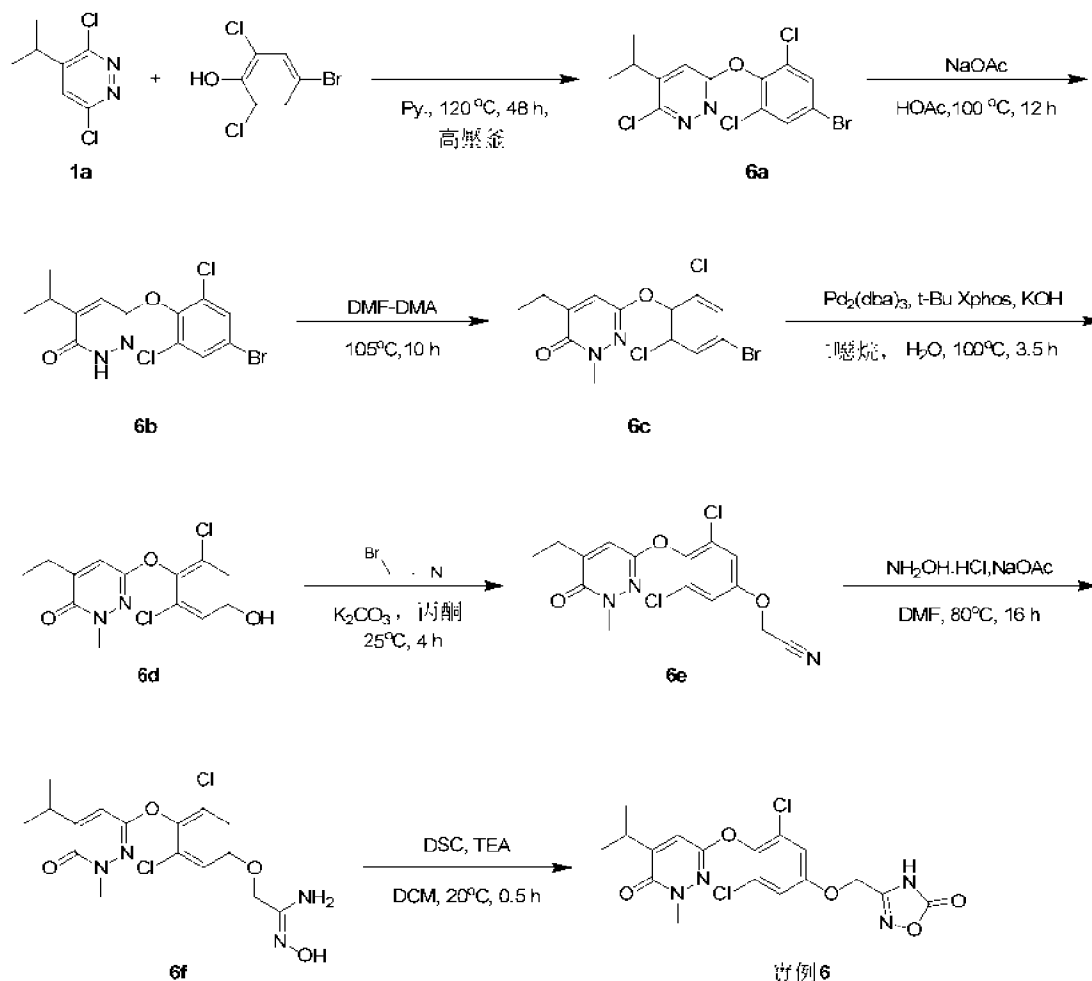
【0262】 (2-胺基-2-(羥基亞胺基)乙基)(3,5-二氯-4-((6-氯-5-異丙基噁嗪-3-基)氧基)苯基)胺甲酸(Z/E)-第三丁酯(5c)。向(氰基甲基)(3,5-二氯-4-((6-氯-5-異丙基噁嗪-3-基)氧基)苯基)胺甲酸第三丁酯(5b) (145 mg, 307.36 μmol)於DMF (2 mL)中之溶液添加NH₂OH.HCl (170.87 mg, 2.46 mmol)及NaOAc (201.70 mg, 2.46 mmol)。在80°C下將該混合物攪拌6小時。TLC顯示反應物5b係完全消耗。LCMS顯示一個具有所需MS之主峰。使該懸浮液瀘過矽藻土墊及瀘餅用EtOAc (5 ml*3)清洗。經組合之瀘液用鹽水(10 mL)清洗, 於Na₂SO₄上乾燥, 過濾並在減壓下濃縮以產生殘餘物。殘餘物係藉由製備型TLC (SiO₂, 石油醚:乙酸乙酯= 1:1, 根據TLC)純化以產生5c。針對[M+1]⁺(C₂₀H₂₄Cl₃N₅O₄)計算之MS質量要求值m/z 504.1, LCMS實測值m/z 504.1。¹H NMR (400MHz, CD₃Cl) δ 7.37 (s, 2H), 7.21 (s, 1H), 5.11 (br s, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.28 (td, J = 7.0, 13.8 Hz, 1H), 2.09 (s, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.36 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。

【0263】 (3,5-二氯-4-((6-氯-5-異丙基噁嗪-3-基)氧基)苯基)((5-側

氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)胺甲酸第三丁酯(5d)。向(2-胺基-2-(羥基亞胺基)乙基)(3,5-二氯-4-((6-氯-5-異丙基噻嗪-3-基)氧基)苯基)胺甲酸(Z/E)-第三丁酯(5c) (50 mg, 89.15 μmol)於THF (2 mL)中之溶液添加DSC (29.69 mg, 115.89 μmol)及TEA (33.97 mg, 335.75 μmol , 46.73 μL)。在80°C下將該混合物攪拌1小時。LCMS顯示5c係完全消耗且所需之MS係經偵測。在減壓下濃縮該反應混合物以產生殘餘物。殘餘物係藉由製備型TLC (二氯甲烷:甲醇= 10:1, 根據TLC)純化以產生5d。針對 $[M+1]^+$ ($\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{Cl}_3\text{N}_5\text{O}_5$)計算之MS質量要求值 m/z 530.1, LCMS實測值 m/z 530.1。

【0264】 3-(((3,5-二氯-4-((5-異丙基-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-基)氧基)苯基)胺基)甲基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮(實例5)。向((3,5-二氯-4-((6-氯-5-異丙基噻嗪-3-基)氧基)苯基)((5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)胺甲酸第三丁酯) 5d (68 mg, 115.30 μmol)於AcOH (3 mL)中之溶液添加NaOAc (75.66 mg, 922.40 μmol)。在110°C下將該混合物攪拌3小時。LCMS顯示反應物5d係消耗且所需之MS係經偵測。在減壓下濃縮該反應混合物以移除AcOH且然後產生殘餘物。殘餘物係藉由HPLC檢查並藉由製備型HPLC (管柱: Waters Xbridge製備型OBD C18 150*30 5 μ ; 流動相: [水(0.225%FA)-ACN]; B%: 30%至65%, 13 min)純化以產生實例5。針對 $[M+1]^+$ ($\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_4$)計算之MS質量要求值 m/z 412.0, LCMS實測值 m/z 412.0。 ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 12.11 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.79 (s, 2H), 6.66 (br t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.27 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.02 (td, $J = 7.0, 13.6$ Hz, 1H), 1.17 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H)。

實例6：3-((3,5-二氯-4-((5-異丙基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-基)氧基)苯氧基)甲基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮



【0265】 6-(4-溴-2,6-二氯苯氧基)-3-氯-4-異丙基噻嗪(6a)。在130 °C下在100 mL高壓釜中將4-溴-2,6-二氯-苯酚(3.04 g, 12.56 mmol)及3,6-二氯-4-異丙基-噻嗪(1a) (2 g, 10.47 mmol)於吡啶(10 mL)中之混合物攪拌48小時。LCMS顯示1a之初始材料係完全消耗且所需之MS係經實測。該混合物用甲苯 (30 mL)稀釋並在真空中濃縮。將殘餘物分配於乙酸乙酯(30 mL*2)與H₂O (10 mL)之間。經組合之有機相用鹽水(10 mL*3)清洗，用無水Na₂SO₄乾燥，過濾並在真空中濃縮。殘餘物係藉由管柱層析術(SiO₂，石油醚:乙酸乙酯= 1:0至100:1)純化以產生6a。針對[M+1]⁺ (C₁₃H₁₀BrCl₃N₂O)計算之MS質量要求值m/z 394.9，LCMS實測值m/z

394.9。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ ppm 7.98 - 8.04 (m, 1 H) 7.92 - 7.97 (m, 1 H) 7.84 (s, 1 H) 3.11 - 3.29 (m, 1 H) 1.23 - 1.47 (m, 6 H)。

【0266】 6-(4-溴-2,6-二氯苯氧基)-4-異丙基噻嗪-3(2H)-酮(6b)。在120°C下將6-(4-溴-2,6-二氯-苯氧基)-3-氯-4-異丙基-噻嗪(6a) (1 g, 2.52 mmol)及NaOAc (827.59 mg, 10.09 mmol)於AcOH (10 mL)中之混合物攪拌18小時。LCMS顯示初始材料係完全消耗且所需之MS係經實測。在真空中濃縮該混合物。將固體溶解於水中並用飽和NaHCO₃ (2 mL)將pH調整至9。然後該混合物用乙酸乙酯(10 mL*2)萃取。經組合之有機相用鹽水(5 mL*3)清洗，用無水Na₂SO₄乾燥，過濾並在真空中濃縮以產生6b。該產物無需進一步純化即可直接用於下一步驟中。[M+1]⁺ (C₁₃H₁₁BrCl₂N₂O₂)計算之MS質量要求值m/z 376.9，LCMS實測值m/z 376.9。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ ppm 12.22 (br s, 1 H) 7.91 - 8.02 (m, 2 H) 7.39 (s, 1 H) 2.97 - 3.11 (m, 1 H) 2.87 - 2.95 (m, 1 H) 1.29 (d, J=6.72 Hz, 1 H) 1.15 - 1.23 (m, 6 H)。

【0267】 6-(4-溴-2,6-二氯苯氧基)-4-異丙基-2-甲基噻嗪-3(2H)-酮(6c)。在105°C下將3-(4-溴-2,6-二氯-苯氧基)-5-異丙基-1H-噻嗪-6-酮(6b) (500 mg, 1.32 mmol)於DMF-DMA (22.42 g, 188.19 mmol, 25.00 mL)中之混合物攪拌16小時。LCMS顯示初始材料係完全消耗且所需之MS係經偵測。在真空中濃縮該混合物。將殘餘物分配於乙酸乙酯(10 mL*2)與H₂O (3 mL)之間。經組合之有機相用鹽水(5 mL*3)清洗，用無水Na₂SO₄乾燥，過濾並在真空中濃縮。殘餘物係藉由管柱層析術(SiO₂，石油醚/乙酸乙酯=1:0至30:1)純化以產生6c。[M+1]⁺ (C₁₄H₁₃BrCl₂N₂O₂)計算之MS質量要求值m/z 391.0，LCMS實測值m/z 391.0。¹H NMR (400MHz,

DMSO) δ ppm 7.96 (s, 2 H) 7.41 (s, 1 H) 3.32 (s, 1 H) 3.08 (dt, $J=13.67$, 6.84 Hz, 1 H) 2.50 (br d, $J=3.53$ Hz, 8 H) 1.18 (d, $J=7.06$ Hz, 5 H) 1.23 (br s, 1 H)。

【0268】 6-(2,6-二氯-4-羥基苯氧基)-4-異丙基-2-甲基噁嗪-3(2H)-酮(6d)。將6-(4-溴-2,6-二氯苯氧基)-4-異丙基-2-甲基噁嗪-3(2H)-酮(6c) (170 mg, 433.59 μmol)、KOH (31.63 mg, 563.67 μmol)、t-Bu Xphos (27.62 mg, 65.04 μmol)及Pd₂(dba)₃ (39.70 mg, 43.36 μmol)於二噁烷(8 mL)及H₂O (8 mL)中之混合物脫氣並用N₂沖洗3次，及然後在100°C下在N₂氣氛下將該混合物攪拌3.5小時。TLC顯示6c係完全消耗，及LCMS偵測所需之MS。使該懸浮液濾過矽藻土墊及濾餅用EtOAc (5 mL*3)清洗。濃縮經組合之濾液以產生殘餘物。殘餘物係藉由製備型TLC (SiO₂, 乙酸乙酯:石油醚= 1:1, 根據TLC)純化以產生6d。針對[M+1]⁺ (C₁₄H₁₄Cl₂N₂O₃)計算之MS質量要求值m/z 329.0, MS實測值m/z 329.0。1H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.06 (s, 1H), 6.93 (s, 2H), 6.45 (br s, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.25 (td, $J = 6.8, 13.6$ Hz, 1H), 1.27 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H)。

【0269】 2-(3,5-二氯-4-((5-異丙基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫噁嗪-3-基)氧基)苯氧基)乙腈(6e)。向6-(2,6-二氯-4-羥基苯氧基)-4-異丙基-2-甲基噁嗪-3(2H)-酮(6d) (40 mg, 121.51 μmol)於丙酮(2 mL)中之溶液添加K₂CO₃ (50.38 mg, 364.54 μmol)及2-溴乙腈(21.86 mg, 182.27 μmol , 12.15 μL)。在20°C下將該混合物攪拌2小時。TLC顯示6d係完全消耗且形成一個新點。使該懸浮液濾過矽藻土墊及濾餅用EtOH (5 mL*3)清洗。將經組合之濾液濃縮至乾燥以產生殘餘物。殘餘物係藉由製備型TLC

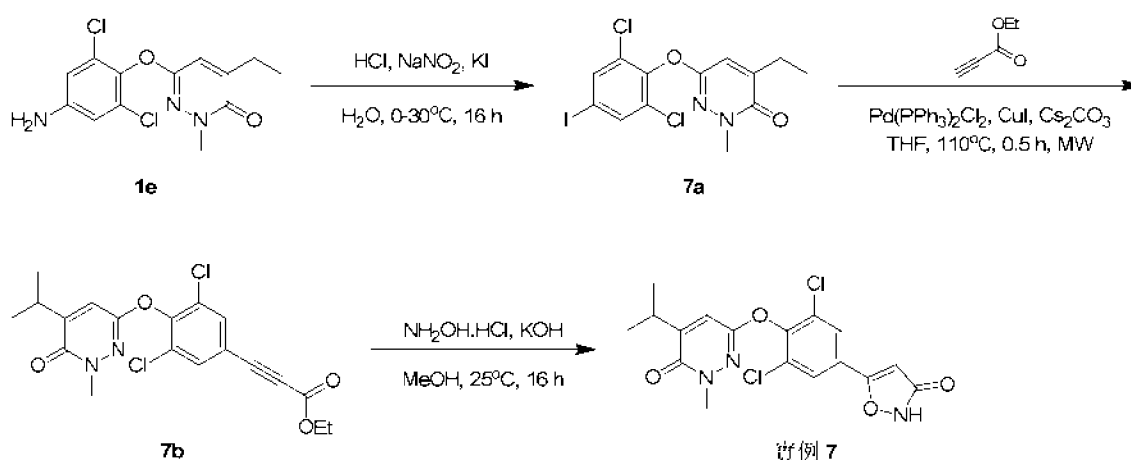
(SiO₂，乙酸乙酯:石油醚= 1:1)純化以產生呈黃色固體之6e。針對[M+1]⁺(C₁₆H₁₅Cl₂N₃O₃)計算之MS質量要求值m/z 368.0，MS實測值m/z 368.0。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.04 (s, 3H)，4.80 (s, 2H)，3.53(s, 3H)，3.25 (td, J = 6.8, 13.4 Hz, 1H)，1.27 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。

【0270】 (Z/E)-2-(3,5-二氯-4-((5-異丙基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-基)氧基)苯氧基)-N'-羥基乙脒(6f)。向2-(3,5-二氯-4-((5-異丙基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-基)氧基)苯氧基)乙腈(6e) (38 mg，103.20 umol)於DMF (2 mL)中之溶液添加NH₂OH.HCl (57.37 mg，825.61 umol)及NaOAc (67.72 mg，825.61 umol)。在80°C下將該混合物攪拌6小時。TLC顯示6e係完全消耗，及LCMS顯示一個具有所需MS之主峰。在減壓下濃縮該反應混合物以移除DMF。殘餘物用鹽水(5 mL)稀釋並用EtOAc (5 mL * 3)萃取。經組合之有機層係於Na₂SO₄上乾燥，過濾並在減壓下濃縮以產生6f (66.3 mg，粗)。該產物無需進一步純化即可用於下一步驟中。針對[M+1]⁺(C₁₆H₁₈Cl₂N₄O₄)計算之MS質量要求值m/z 401.0，LCMS實測值m/z 401.2。

【0271】 3-((3,5-二氯-4-((5-異丙基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-基)氧基)苯氧基)甲基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮(實例6)。向(Z/E)-2-(3,5-二氯-4-((5-異丙基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-基)氧基)苯氧基)-N'-羥基乙脒(6f) (66.3 mg，132.19 umol)於THF (2 mL)中之溶液添加DSC (44.02 mg，171.85 umol)及TEA (26.75 mg，264.38 umol，36.80 μL)。在60°C下將該混合物攪拌4小時。LCMS顯示6f係完全消耗且所需之MS係經偵測。在減壓下濃縮該反應混合物以產生殘餘物。殘餘物係藉由製備型HPLC (管柱：Waters Xbridge製備型OBD C18 150*30 5u；流動相：[水

(0.04% NH₃H₂O)-ACN]；B%：5%至35%，10 min)純化以產生實例6。針對[M+1]⁺(C₁₇H₁₆Cl₂N₄O₅)計算之MS質量要求值m/z 427.1，LCMS實測值m/z 427.1。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.30 (s, 1H)，7.24 (s, 2H)，5.10 (s, 2H)，3.49 (s, 3H)，3.19 (quind, J = 7.0, 13.8 Hz, 1H)，1.27 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。

實例7：5-(3,5-二氯-4-((5-異丙基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-基)氧基)苯基)異噁唑-3(2H)-酮



【0272】 6-(2,6-二氯-4-碘苯氧基)-4-異丙基-2-甲基噻嗪-3(2H)-酮 (7a)。在0°C下向6-(4-胺基-2,6-二氯苯氧基)-4-異丙基-2-甲基噻嗪-3(2H)-酮(1e) (50 mg, 152.35 μmol)於HCl (5 M, 304.70 μL)中之溶液添加NaNO₂ (12.61 mg, 182.82 μmol)。然後在0°C下將該混合物攪拌0.5小時。然後將KI (50.58 mg, 304.70 μmol)於H₂O (1.5 mL)中之溶液添加至該混合物，並在20°C下將該混合物再攪拌16小時。TLC指示反應物1e係完全消耗。LCMS顯示反應物1e係完全消耗且形成一個具有所需MS之主峰。該反應混合物用EtOAc (5 mL*4)萃取。經組合之有機層用鹽水(5 mL)清洗，於Na₂SO₄上乾燥，過濾並在減壓下濃縮以產生殘餘物。殘餘物係藉由製備型TLC (SiO₂，石油醚:乙酸乙酯= 1:1，產物R_f = 0.80，根據

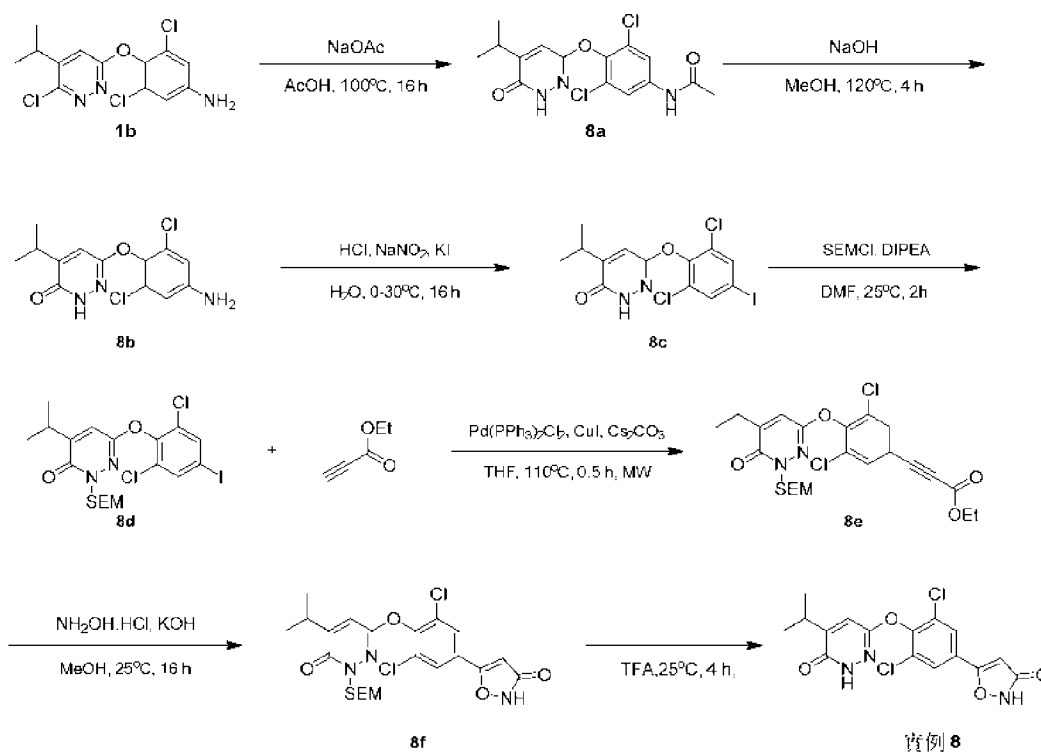
TLC)純化以產生7a。針對[M+1]⁺(C₁₄H₁₂Cl₂N₂O₂)計算之MS質量要求值m/z 438.9，LCMS實測值m/z 438.9。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.71 (s, 2H), 7.04 (s, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.25 (td, J = 7.0, 13.4 Hz, 1H), 1.26 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。

【0273】 3-(3,5-二氯-4-((5-異丙基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-基)氧基)苯基)丙炔酸乙酯(7b)。將6-(2,6-二氯-4-碘苯氧基)-4-異丙基-2-甲基噻嗪-3(2H)-酮(7a) (25 mg, 56.94 μmol)、丙炔酸乙酯(12.29 mg, 125.26 μmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (4.00 mg, 5.69 μmol)、CuI (2.17 mg, 11.39 μmol)及Cs₂CO₃ (37.10 mg, 113.88 μmol)於THF (5 mL)中之混合物脫氣並用N₂沖洗3次。然後在110°C下在微波下將該混合物攪拌0.5小時。TLC指示反應物7a係完全消耗且形成許多點。使該懸浮液瀘過矽藻土墊及瀘餅用EtOAc (5 mL*3)清洗。濃縮經組合之瀘液以產生殘餘物。殘餘物係藉由製備型TLC (SiO₂, 石油醚:乙酸乙酯= 3:1, 根據TLC)純化以產生7b。針對[M+1]⁺(C₁₉H₁₈Cl₂N₂O₄)計算之MS質量要求值m/z 409.1，LCMS實測值m/z 409.1。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.61 (s, 2H), 7.06 (s, 1H), 4.32 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.51 (s, 3H), 3.25 (quind, J = 6.8, 13.8 Hz, 1H), 1.37 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.27 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。

【0274】 5-(3,5-二氯-4-((5-異丙基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-基)氧基)苯基)異噁唑-3(2H)-酮(實例7)。向3-(3,5-二氯-4-((5-異丙基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-基)氧基)苯基)丙炔酸乙酯(7b) (27 mg, 48.56 μmol)於MeOH (3 mL)中之溶液添加NH₂OH.HCl (13.50 mg, 194.22 μmol)及KOH (16.35 mg, 291.33 μmol)。在25°C下將該混合物攪拌16小時。TLC顯示反應物7b係完全消耗。在減壓下濃縮該反應混合物以

移除MeOH。殘餘物用H₂O (5 mL)稀釋並用EtOAc (5 mL * 3)萃取。經組合之有機層用鹽水(5 mL)清洗，於Na₂SO₄上乾燥，過濾並在減壓下濃縮以產生殘餘物。殘餘物係藉由HPLC檢查並藉由製備型HPLC (管柱：Waters Xbridge製備型OBD C18 150*30 5u；流動相：[水(0.04%NH₃H₂O)-ACN]；B%：5%至35%，10 min)純化以產生實例7。針對[M+1]⁺(C₁₇H₁₅Cl₂N₃O₄)計算之MS質量要求值m/z 396.0，LCMS實測值m/z 396.0。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.76 (s, 2H)，7.08 (s, 1H)，6.25 (s, 1H)，3.52 (s, 3H)，3.31 - 3.22 (m, 1H)，1.28 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。

實例8：5-(3,5-二氯-4-((5-異丙基-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-基)氧基)苯基)異噁唑-3(2H)-酮



【0275】 N-(3,5-二氯-4-((5-異丙基-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-基)氧基)苯基)異噁唑-3(2H)-酮(8a)。向3,5-二氯-4-((6-氯-5-異丙基噻嗪-3-基)氧基)苯胺(1b) (1 g, 3.01 mmol)於AcOH (10 mL)中之溶液添加NaOAc (863.18

mg, 10.52 mmol)。在100°C下將該混合物攪拌16小時。LCMS顯示一個具有所需MS之主峰。在減壓下濃縮該反應混合物以移除AcOH。殘餘物用水(20 mL)稀釋並添加1N NaOH以調整pH = 9~10。該懸浮液用EtOAc (10mL*4)萃取，經組合之有機層係於Na₂SO₄上乾燥，過濾並在減壓下濃縮以產生8a (1.55 g, 粗)。該產物無需進一步純化即可用於下一步驟中。針對[M+1]⁺ (C₁₅H₁₅Cl₂N₃O₃)計算之MS質量要求值m/z 356.1，LCMS實測值m/z 356.1。

【0276】 6-(4-胺基-2,6-二氯苯氧基)-4-異丙基噁嗪-3(2H)-酮(8b)。向N-(3,5-二氯-4-((5-異丙基-6-側氧基-1,6-二氫噁嗪-3-基)氧基)苯基)乙醯胺(8a) (1.55 g, 3.48 mmol)於MeOH (20 mL)中之溶液添加NaOH水溶液 (1 M, 21.26 mL)。在120°C下將該混合物攪拌4小時。LCMS顯示一個具有所需MS之主峰。在減壓下濃縮該反應混合物以移除MeOH。殘餘物用水(20 mL)稀釋並用EtOAc (10mL*4)萃取。經組合之有機層係於Na₂SO₄上乾燥，過濾並在減壓下濃縮以產生殘餘物。殘餘物係藉由管柱層析術 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯= 5:1至1:5, 根據TLC)純化以產生8b。針對[M+1]⁺ (C₁₃H₁₃Cl₂N₃O₂)計算之MS質量要求值m/z 314.0，LCMS實測值m/z 314.0。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 12.11 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.64 (s, 2H), 5.60 (s, 2H), 3.07 - 2.94 (m, 1H), 1.19 - 1.12 (m, 7H)。

【0277】 6-(2,6-二氯-4-碘苯氧基)-4-異丙基噁嗪-3(2H)-酮(8c)。在0°C下向6-(4-胺基-2,6-二氯苯氧基)-4-異丙基噁嗪-3(2H)-酮(8b) (250 mg, 795.76 umol)於HCl (967.11 mg, 7.96 mmol, 948.14 μL, 30%純度)中之溶液添加NaNO₂ (65.89 mg, 954.91 umol)，將該混合物攪拌0.5小時。然後向該混合物添加KI (264.19 mg, 1.59 mmol)於H₂O (5 mL)中

之溶液。然後在20°C下將該混合物再攪拌16小時。LCMS顯示一個具有所需MS之主峰。該反應混合物用EtOAc (10 mL*4)萃取。清洗經組合之有機層，於Na₂SO₄上乾燥，過濾並在減壓下濃縮以產生殘餘物。殘餘物係藉由製備型TLC (SiO₂，石油醚:乙酸乙酯= 3:1，產物R_f = 0.60，根據TLC)純化以產生8c。針對[M+1]⁺ (C₁₃H₁₁Cl₂IN₂O₂)計算之MS質量要求值m/z 424.9，LCMS實測值m/z 424.9。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.50 - 10.29 (m, 1H)，7.75 - 7.69 (m, 2H)，7.13 - 7.08 (m, 1H)，3.30 - 3.14 (m, 1H)，1.28 - 1.25 (m, 6H)。

【0278】 6-(2,6-二氯-4-碘苯氧基)-4-異丙基-2-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)噁嗪-3(2H)-酮(8d)。向6-(2,6-二氯-4-碘苯氧基)-4-異丙基噁嗪-3(2H)-酮(8c) (50 mg, 117.63 μmol)、DIPEA (30.41 mg, 235.27 μmol, 40.98 μL)於DMF (4 mL)中之混合物添加2-(氯甲氧基)乙基-三甲基矽烷(58.84 mg, 352.90 μmol, 62.46 μL)。將該混合物脫氣並用N₂沖洗3次，在25°C下在N₂氣氛下將該混合物攪拌2小時。TLC指示8c係完全消耗。LCMS顯示一個具有所需MS之主峰。該反應混合物係藉由添加水(5 mL)淬滅，及然後用EtOAc (6 mL *3)萃取。在減壓下濃縮經組合之有機層以產生殘餘物。殘餘物係藉由製備型TLC (SiO₂，石油醚:乙酸乙酯= 5:1，根據TLC)純化以產生8d。針對[M+1]⁺ (C₁₉H₂₅Cl₂IN₂O₃Si)計算之MS質量要求值m/z 555.0，LCMS實測值m/z 555.0。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.78 - 7.61 (m, 2H)，7.13 - 7.00 (m, 1H)，5.28 - 5.16 (m, 2H)，3.58 - 3.50 (m, 2H)，3.32 - 3.18 (m, 1H)，1.31 - 1.23 (m, 6H)，0.91 - 0.83 (m, 2H)，0.01 - 0.11 (m, 9H)。

【0279】 3-(3,5-二氯-4-((5-異丙基-6-側氧基-1-((2-(三甲基矽基)乙

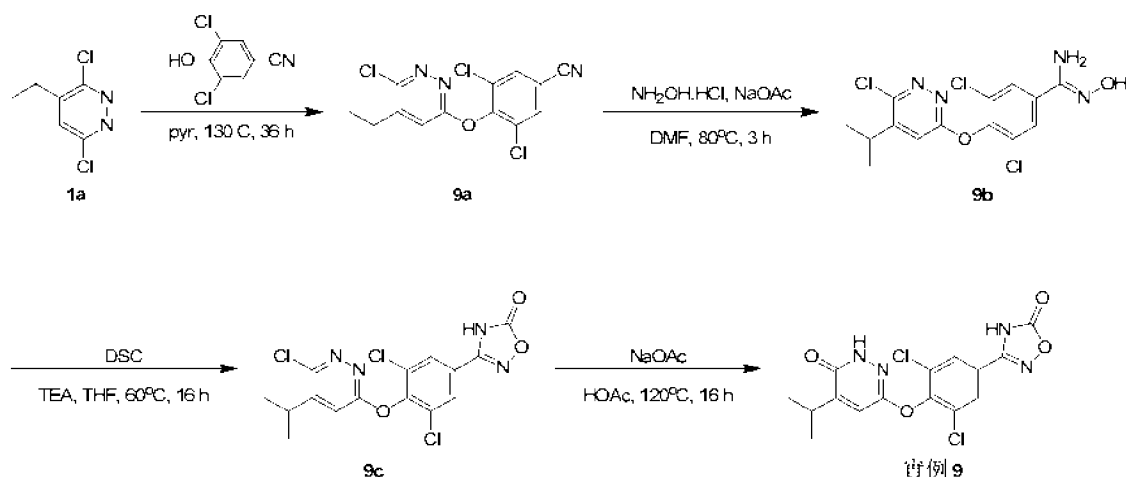
氧基)甲基)-1,6-二氫噻嗪-3-基)氧基)苯基)丙炔酸乙酯(8e)。將6-(2,6-二氯-4-碘苯氧基)-4-異丙基-2-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)噻嗪-3(2H)-酮(8d) (18 mg, 32.41 μmol)、丙炔酸乙酯(7.00 mg, 71.31 μmol , 7.00 μL)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (2.28 mg, 3.24 μmol)、CuI (1.23 mg, 6.48 μmol)及Cs₂CO₃ (21.12 mg, 64.83 μmol)於THF (4 mL)中之混合物脫氣並用N₂沖洗3次，及然後在110°C下在微波下將該混合物攪拌0.5小時。TLC指示8d係完全消耗且形成許多點。LCMS顯示形成一個具有所需MS之主峰。使該懸浮液濾過矽藻土墊及濾餅用EtOAc (5 mL*3)清洗。將經組合之濾液濃縮至乾燥以產生殘餘物。殘餘物係藉由製備型TLC (SiO₂, 石油醚:乙酸乙酯= 8:1, 根據TLC)純化以產生8e。針對[M+1]⁺ (C₂₄H₃₀Cl₂N₂O₅Si)計算之MS質量要求值m/z 525.1, LCMS實測值m/z 525.1。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.61 - 7.57 (m, 2H), 7.08 - 7.06 (m, 1H), 5.19 - 5.17 (m, 2H), 4.35 - 4.28 (m, 2H), 3.57 - 3.50 (m, 2H), 3.31 - 3.19 (m, 1H), 1.38 - 1.34 (m, 3H), 1.28 - 1.25 (m, 6H), 0.89 - 0.84 (m, 2H), -0.03 - 0.06 (m, 9H)。

【0280】 5-(3,5-二氯-4-((5-異丙基-6-側氧基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1,6-二氫噻嗪-3-基)氧基)苯基)異噁唑-3(2H)-酮(8f)。向3-(3,5-二氯-4-((5-異丙基-6-側氧基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1,6-二氫噻嗪-3-基)氧基)苯基)丙炔酸乙酯(8e) (5 mg, 9.51 μmol)於MeOH (2 mL)中之溶液添加NH₂OH.HCl (2.64 mg, 38.06 μmol)及KOH (3.20 mg, 57.09 μmol)。在25°C下將該混合物攪拌5小時。TLC指示8e係完全消耗。LCMS顯示形成一個具有所需MS之主峰。在減壓下濃縮該反應混合物以移除MeOH。殘餘物用H₂O (5 mL)稀釋並用EtOAc (5 mL * 3)萃取。經組

合之有機層用鹽水(5 mL)清洗，於Na₂SO₄上乾燥，過濾並在減壓下濃縮以產生殘餘物。殘餘物係藉由製備型TLC (SiO₂，石油醚:乙酸乙酯=3:2，根據TLC)純化以產生8f。針對[M+1]⁺ (C₂₂H₂₇Cl₂N₃O₅Si)計算之MS質量要求值m/z 512.1，LCMS實測值m/z 512.1。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.78 - 7.73 (m, 2H), 7.12 - 7.08 (m, 1H), 6.29 - 6.24 (m, 1H), 5.23 - 5.20 (m, 2H), 3.59 - 3.52 (m, 2H), 3.33 - 3.22 (m, 1H), 1.30 - 1.27 (m, 6H), 0.90 - 0.85 (m, 2H), -0.05 - 0.10 (m, 9H)。

【0281】 5-(3,5-二氯-4-((5-異丙基-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-基)氧基)苯基)異噁唑-3(2H)-酮(實例8)。在25°C下將5-(3,5-二氯-4-((5-異丙基-6-側氧基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1,6-二氫噻嗪-3-基)氧基)苯基)異噁唑-3(2H)-酮(8f) (4 mg, 7.81 μmol)於TFA (2 mL)中之溶液攪拌4小時。LCMS顯示8f係完全消耗且所需之MS係經偵測。然後在真空中濃縮該混合物。殘餘物係藉由HPLC檢查並藉由製備型HPLC (管柱:Luna C18 100*30 5μ; 流動相:[水(0.2%FA)-ACN]; B%:30%至60%, 12 min)純化以產生實例8。針對[M+1]⁺ (C₁₆H₁₃Cl₂N₃O₄)計算之MS質量要求值m/z 382.0，LCMS實測值m/z 382.0。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.91 - 7.86 (m, 2H), 7.37 - 7.35 (m, 1H), 6.48 - 6.46 (m, 1H), 3.20 - 3.14 (m, 1H), 1.33 - 1.24 (m, 6H)。

實例9: 3-[3,5-二氯-4-[(5-異丙基-6-側氧基-1H-噻嗪-3-基)氧基]苯基]-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮



【0282】 3,5-二氯-4-(6-氯-5-異丙基-噻嗪-3-基)氧基-苯甲脒(9a)。
 在130°C下將3,5-二氯-4-羥基-苯甲脒(1a) (100 mg, 531.88 μmol)及3,6-二氯-4-異丙基-噻嗪(101.62 mg, 531.88 μmol)於Py (3 mL)中之混合物攪拌36小時。LCMS顯示1a係完全消耗且所需之MS係經偵測。該混合物用甲苯 (5 mL*3)稀釋並在真空中濃縮以產生殘餘物。殘餘物係藉由製備型TLC (石油醚:乙酸乙酯= 5:1)純化以產生9a。針對 $[M+1]^+$ ($\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}$)計算之MS質量要求值 m/z 342.0, LCMS實測值 m/z 342.1; $^1\text{HNMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 8.02 (s, 2H), 7.67 (s, 1H), 3.47 - 3.50 (m, 1H), 3.32 - 3.39 (m, 1H), 1.37 (d, $J = 6.84$ Hz, 6H)。

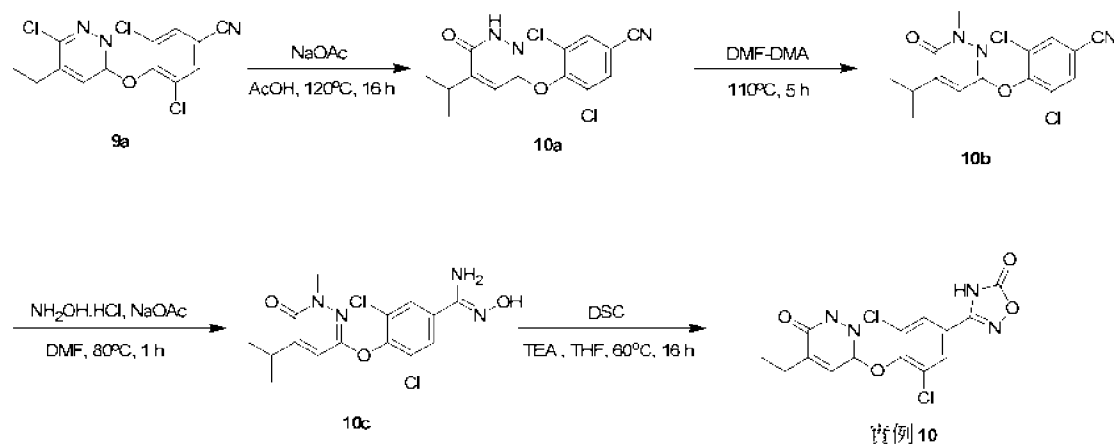
【0283】 (Z/E)-3,5-二氯-4-((6-氯-5-異丙基噻嗪-3-基)氧基)-N'-羥基苯甲脒(9b)。
 向3,5-二氯-4-(6-氯-5-異丙基-噻嗪-3-基)氧基-苯甲脒(9a) (60 mg, 175.13 μmol)於DMF (2 mL)中之溶液添加 $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (97.36 mg, 1.40 mmol)及NaOAc (114.93 mg, 1.40 mmol)。在80°C下將該混合物攪拌1小時。LCMS顯示初始材料係完全消耗且所需之MS係經偵測。在減壓下濃縮該反應混合物以移除DMF。將殘餘物分配於乙酸乙酯(10 mL*2)與 H_2O (3 mL)之間。經組合之有機相用鹽水(5 mL*3)清洗,用無水 Na_2SO_4 乾燥,過濾並在真空中濃縮以產生殘餘物。殘餘物係藉由製備型

TLC (石油醚:乙酸乙酯= 5:1)純化以產生9b。針對[M+1]⁺ (C₁₄H₁₃Cl₃N₄O₂)計算之MS質量要求值m/z 375.0，LCMS實測值m/z 375.0。

【0284】 3-(3,5-二氯-4-((6-氯-5-異丙基噻嗪-3-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮(9c)。向(Z/E)-3,5-二氯-4-((6-氯-5-異丙基噻嗪-3-基)氧基)-N'-羥基苯甲脒(9b) (60 mg, 159.73 μmol)於THF (3 mL)中之溶液添加DSC (53.19 mg, 207.65 μmol)及TEA (32.33 mg, 319.46 μmol, 44.46 μL)。在60°C下將該混合物攪拌16小時。LCMS顯示初始材料係完全消耗且所需之MS係經偵測。在真空中濃縮該混合物以產生9c (60 mg, 粗)。該產物無需進一步純化即可直接用於下一步驟中。針對[M+1]⁺ (C₁₅H₁₁Cl₃N₄O₃)計算之MS質量要求值m/z 401.0，LCMS實測值m/z 401.0。

【0285】 3-(3,5-二氯-4-((5-異丙基-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮(實例9)。向3-(3,5-二氯-4-((6-氯-5-異丙基噻嗪-3-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮(9c) (60 mg, 149.39 μmol)於HOAc (3 mL)中之溶液添加NaOAc (49.02 mg, 597.56 μmol)。在120°C下將該混合物攪拌16小時。LCMS顯示初始材料係完全消耗且所需之MS係經偵測。在真空中濃縮該混合物以產生殘餘物。殘餘物係藉由製備型HPLC (管柱: Waters Atlantis T3 150*30*5 μm; 流動相: [水 (0.225%FA)-ACN]; B%: 35%至75%, 13 min)純化以產生實例9。針對[M+1]⁺ (C₁₅H₁₂Cl₂N₄O₄)計算之MS質量要求值m/z 383.0，LCMS實測值m/z 383.0; ¹H NMR (400MHZ, CD₃OD) δ 7.93 (s, 2H), 7.38 (d, J = 0.8 HZ, 1H), 3.17 (spt, J = 6.8 HZ, 1H), 1.29 (d, J = 6.8 HZ, 6H)。

實例10：3-(3,5-二氯-4-((5-異丙基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮



【0286】 3,5-二氯-4-((5-異丙基-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-基)氧基)苯甲腈(10a)。向3,5-二氯-4-((6-氯-5-異丙基噻嗪-3-基)氧基)苯甲腈(9a) (40 mg, 116.75 μmol)於HOAc (4 mL)中之溶液添加NaOAc (38.31 mg, 467.01 μmol)。在120°C下將該混合物攪拌16小時。LCMS顯示初始材料係完全消耗且所需之MS係經實測。在真空中濃縮該混合物。將固體溶解於水中並用NaHCO₃ (4 mL)將pH調整至9。然後將該混合物分配於乙酸乙酯10 mL之間，進行兩次。經組合之有機相用鹽水(5 mL*3)清洗，用無水Na₂SO₄乾燥，過濾並在真空中濃縮以產生10a (34 mg, 粗)。針對[M+1]⁺ (C₁₄H₁₁Cl₂N₃O₂)計算之MS質量要求值m/z 324.0，LCMS實測值m/z 324.2；¹H NMR (400MHZ, DMSO) δ 12.28 (s, 1H), 8.27 - 8.35 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 3.27 - 3.44 (m, 25H), 2.98 - 3.10 (m, 1H), 1.15 - 1.23 (m, 6H)。

【0287】 3,5-二氯-4-((5-異丙基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-基)氧基)苯甲腈(10b)。在110°C下在回流下將3,5-二氯-4-((5-異丙基-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-基)氧基)苯甲腈(10a) (34 mg, 104.89 μmol)於DMF-DMA (2 mL)中之混合物攪拌5小時。LCMS顯示初始材料係完全消

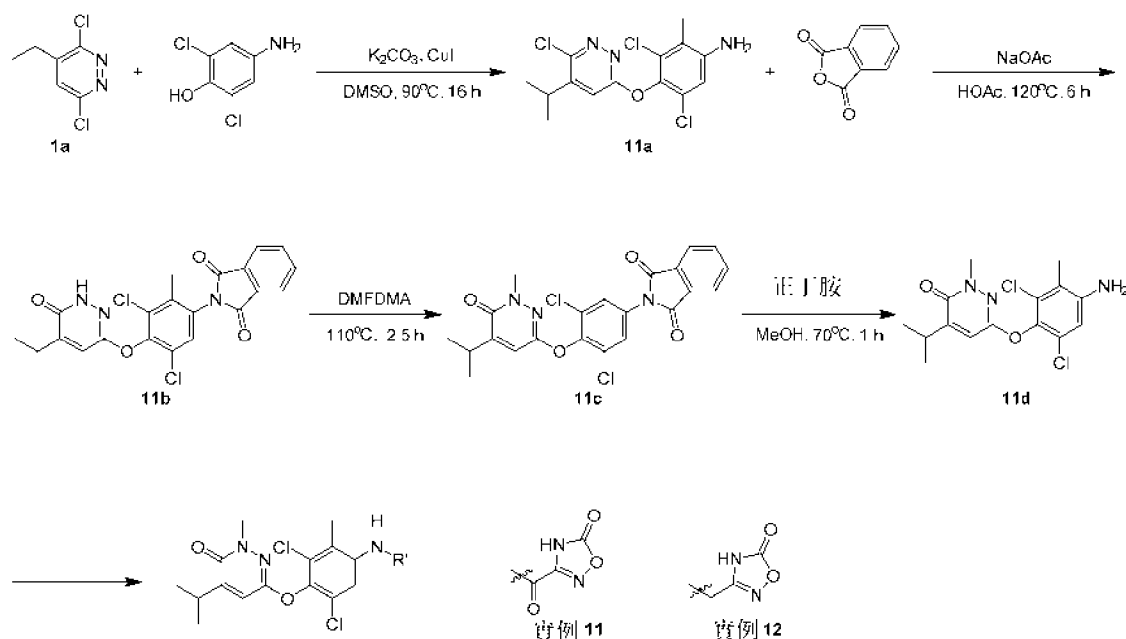
耗且所需之MS係經偵測。在真空中濃縮該混合物。將殘餘物分配於乙酸乙酯(10 mL)與H₂O (3 mL)之間，進行兩次。經組合之有機相用鹽水(5 mL*3)清洗，用無水Na₂SO₄乾燥，過濾並在真空中濃縮以產生殘餘物。殘餘物係藉由製備型TLC (石油醚:乙酸乙酯= 5:1)純化以產生10b。針對[M+1]⁺ (C₁₅H₁₃Cl₂N₃O₂)計算之MS質量要求值m/z 338.0，LCMS實測值m/z 338.0；¹H NMR (400MHZ, CD₃OD) δ 8.00 (s, 2H)，7.38 (s, 1H)，3.48 (s, 3H)，3.14 - 3.25 (m, 1H)，1.28 (d, J = 6.85 HZ, 6H)。

(Z)-3,5-二氯-N'-羥基-4-((5-異丙基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-基)氧基)苯甲脒(10c)。向3,5-二氯-4-((5-異丙基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-基)氧基)苯甲脒(10b) (25 mg，73.92 umol)於DMF (2 mL)中之溶液添加NH₂OH.HCl (41.10 mg，591.39 umol)及NaOAc (48.51 mg，591.39 umol)。在80°C下將該混合物攪拌1小時。LCMS顯示10b係完全消耗且所需之MS係經偵測。在減壓下濃縮該反應混合物以移除DMF。將殘餘物分配於乙酸乙酯(10 mL)與H₂O (3 mL)之間。經組合之有機相用鹽水(5 mL*3)清洗，用無水Na₂SO₄乾燥，過濾並在真空中濃縮以產生10c (25 mg，粗)。該產物無需進一步純化即可直接用於下一步驟中。針對[M+1]⁺ (C₁₅H₁₆Cl₂N₄O₃)計算之MS質量要求值m/z 371.1，LCMS實測值m/z 371.2。

【0288】 3-(3,5-二氯-4-((5-異丙基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮(實例10)。向(Z)-3,5-二氯-N'-羥基-4-((5-異丙基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3yl)氧基)苯甲脒(10c) (25 mg，67.35 umol)於THF (3 mL)中之溶液添加DSC (22.43 mg，87.55 umol)及TEA (13.63 mg，134.69 umol，18.75 μL)。在60°C下將該混合物

攪拌16小時。LCMS顯示初始材料係完全消耗且所需之MS係經偵測。在真空中濃縮該混合物以產生殘餘物。殘餘物係藉由製備型HPLC (管柱：Waters Atlantis T3 150*30*5 μm ；流動相：[水(0.225%FA)-ACN]；B%：30%至70%，13 min)純化以產生實例10。針對 $[M+1]^+$ ($\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_4$)計算之MS質量要求值 m/z 397.0，LCMS實測值 m/z 397.0； ^1H NMR (400MHZ, CD_3OD) δ 7.92 - 7.98 (m, 2H)，7.37 (d, $J = 0.73$ HZ, 1H)，3.48 (s, 3H)，3.12 - 3.26 (m, 1H)，1.28 (d, $J = 6.85$ HZ, 6H)。

方案B：6-(4-胺基-2,6-二氯-3-甲基苯氧基)-4-異丙基-2-甲基噻嗪-3(2H)-酮(化合物11d)



【0289】 3,5-二氯-4-((6-氯-5-異丙基噻嗪-3-基)氧基)-2-甲基苯胺 (11a)。在 25°C 下向4-胺基-2,6-二氯-3-甲基-苯酚(0.2 g, 1.04 mmol)及3,6-二氯-4-異丙基-噻嗪(1a) (198.97mg, 1.04 mmol)於 DMSO (5 mL)中之混合物添加 K_2CO_3 (575.75 mg, 4.17 mmol)及 CuI (119.01 mg, 624.86 μmol)。然後在 90°C 下將該混合物攪拌16小時。將該混合物添加至 H_2O

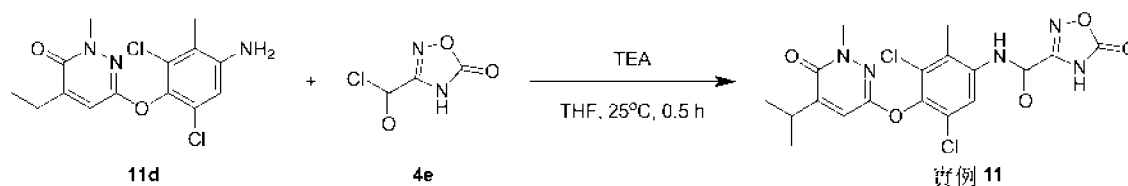
(25 mL)並用乙酸乙酯(20 mL*2)萃取。經組合之有機相用鹽水(20 mL*2)清洗，用無水Na₂SO₄乾燥，過濾並在真空中濃縮。該混合物用石油醚(5 mL)清洗，過濾。在真空中濃縮濾餅以產生11a。

【0290】 2-(3,5-二氯-4-((5-異丙基-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-基)氧基)-2-甲基苯基)異吡啶啉-1,3-二酮(11b)。在25°C下向3,5-二氯-4-(6-氯-5-異丙基-噻嗪-3-基)氧基-2-甲基-苯胺(11a) (0.4 g, 1.15 mmol)及異苯并呋喃-1,3-二酮(170.92 mg, 1.15 mmol)於AcOH (10 mL)中之混合物添加NaOAc (378.63 mg, 4.62 mmol)。然後在120°C下將該混合物攪拌12小時。LCMS顯示該反應已完成。濃縮該混合物以獲得殘餘物，向該殘餘物添加H₂O (20 mL)並用乙酸乙酯(50 mL*2)萃取。經組合之有機相用鹽水(50 mL*2)清洗，用無水Na₂SO₄乾燥，過濾並在真空中濃縮。殘餘物用MTBE (5 mL)清洗並過濾。濃縮濾餅以產生11b。針對[M+1]⁺ (C₂₂H₁₇Cl₂N₃O₄)計算之MS質量要求值m/z 458.1，LCMS實測值m/z 458.1。

【0291】 2-(3,5-二氯-4-((5-異丙基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-基)氧基)苯基)異吡啶啉-1,3-二酮(11c)。在105°C下將2-[3,5-二氯-4-[(5-異丙基-6-側氧基-1H-噻嗪-3-基)氧基]-2-甲基-苯基]異吡啶啉-1,3-二酮(11b) (0.37 g, 807.34 μmol)於DMF-DMA (5 mL)中之混合物攪拌4小時。LCMS顯示該反應已完成。將該混合物添加至H₂O (20 mL)並用乙酸乙酯(20 mL*2)萃取。經組合之有機相用鹽水(20 mL*2)清洗，用無水Na₂SO₄乾燥，過濾並在真空中濃縮以產生11c。該粗產物可直接用於下一步驟中。針對[M+1]⁺ (C₂₂H₁₇Cl₂N₃O₄)計算之MS質量要求值m/z 472.1，LCMS實測值m/z 472.1。

【0292】 6-(4-胺基-2,6-二氯-3-甲基苯氧基)-4-異丙基-2-甲基噻嗪-3(2H)-酮(11d)。在70°C下向2-[3,5-二氯-4-(5-異丙基-1-甲基-6-側氧基-噻嗪-3-基)氧基-2-甲基-苯基]異吡啶啉-1,3-二酮(11c) (440 mg, 931.57 μmol)於MeOH (1 mL)中之溶液添加丁-1-胺(2 M, 1.40 mL)。在70°C下將該混合物攪拌1小時。在真空中濃縮該混合物。殘餘物係藉由製備型TLC (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯= 1:1)純化以產生11d。針對[M+1]⁺ (C₂₂H₁₇Cl₂N₃O₄)計算之MS質量要求值m/z 342.1, LCMS實測值m/z 342.1。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.22 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.20 - 3.14 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.25 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。

實例11：N-(3,5-二氯-4-((5-異丙基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-基)氧基)-2-甲基苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-甲醯胺

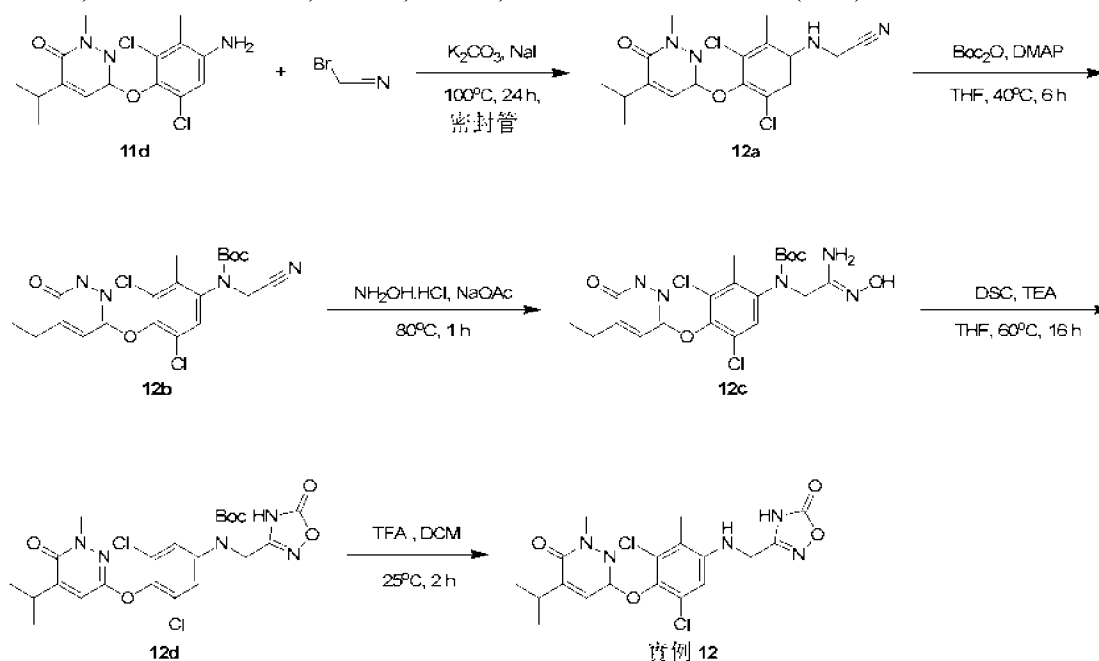


【0293】 N-(3,5-二氯-4-((5-異丙基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-基)氧基)-2-甲基苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-甲醯胺(實例11)。向6-(4-胺基-2,6-二氯-3-甲基苯氧基)-4-異丙基-2-甲基噻嗪-3(2H)-酮(11d) (20.85 mg, 60.94 μmol)於THF (3 mL)中之溶液添加TEA (18.50 mg, 182.82 μmol)及5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-光氣(4e) (13.57 mg, 91.41 μmol)。在25°C下將該混合物攪拌0.5小時。TLC顯示11d係消耗。該反應混合物係藉由在25°C下添加MeOH (1 mL)淬滅, 及然後在減壓下濃縮以產生殘餘物。殘餘物係藉由製備型HPLC (管柱: Xtimate C18 150*25mm*5 μm ; 流動相: [水(10 mm NH₄HCO₃)-ACN]; B%: 20%至50%, 10 min)純化以產生實例11。針對[M+1]⁺ (C₁₈H₁₇Cl₂N₅O₅)計算之

第 112 頁(發明說明書)

MS質量要求值m/z 454.1，LCMS實測值m/z 454.1；¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.77 (s, 1H)，7.31 (d, J = 0.7 Hz, 1H)，3.49 (s, 3H)，3.23 - 3.11 (m, 1H)，2.38 (s, 3H)，1.27 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。

實例12：3-(((3,5-二氯-4-((5-異丙基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-基)氧基)-2-甲基苯基)胺基)甲基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮



【0294】 2-[3,5-二氯-4-(5-異丙基-1-甲基-6-側氧基-噻嗪-3-基)氧基-2-甲基-苯胺基]乙腈(12a)。向6-(4-胺基-2,6-二氯-3-甲基苯氧基)-4-異丙基-2-甲基噻嗪-3(2H)-酮(11d) (50 mg，146.10 μmol)於ACN (1 mL)中之溶液添加2-溴乙腈(87.62 mg，730.52 μmol，48.68 μL)、NaI (43.80 mg，292.21 μmol)及K₂CO₃ (40.39 mg，292.21 μmol)。在100°C下將該混合物攪拌16小時。使該懸浮液瀘過矽藻土墊及瀘餅用EtOAc (5 mL*3)清洗。濃縮經組合之瀘液以產生殘餘物。殘餘物係藉由製備型TLC (SiO₂，石油醚:乙酸乙酯= 1:1)純化以產生(12a)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.04 (s, 1H)，6.71 (s, 1H)，4.20 (d, J = 6.6 Hz, 2H)，4.13 (q, J = 7.2 Hz, 1H)，4.08 - 4.01 (m, 1H)，3.53 (s, 3H)，3.31 - 3.16 (m,

1H), 2.27 (s, 3H), 1.59 (br s, 4H), 1.38 - 1.15 (m, 8H)。

【0295】 N-(氰基甲基)-N-[3,5-二氯-4-(5-異丙基-1-甲基-6-側氧基-噁嗪-3-基)氧基-2-甲基-苯基]胺甲酸第三丁酯(12b)。向2-[3,5-二氯-4-(5-異丙基-1-甲基-6-側氧基-噁嗪-3-基)氧基-2-甲基-苯胺基]乙腈(12a) (55 mg, 144.26 μmol)於THF (1 mL)中之溶液添加Boc₂O (94.45 mg, 432.78 μmol , 99.42 μL)及DMAP (17.62 mg, 144.26 μmol)。在40°C下將該混合物攪拌1小時。LCMS顯示初始材料係完全消耗且所需之MS係經偵測。將該混合物分配於乙酸乙酯(10 mL)與H₂O (3 mL)之間，進行兩次。經組合之有機相用鹽水(5 mL*3)清洗，用無水Na₂SO₄乾燥，過濾並在真空中濃縮以產生殘餘物。殘餘物係藉由製備型TLC (SiO₂, 石油醚:乙酸乙酯= 3:1)純化以產生12b。針對[M+1]⁺ (C₂₂H₂₆Cl₂N₄O₄)計算之MS質量要求值 m/z 481.1, LCMS實測值 m/z 481.1; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.04 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 4.57 - 4.27 (m, 2H), 3.48 (br s, 3H), 3.28 - 3.16 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.66 - 1.47 (m, 10H), 1.38 (br s, 6H)。

【0296】 N-[(2Z)-2-胺基-2-羥基亞胺基-乙基]-N-[3,5-二氯-4-(5-異丙基-1-甲基-6-側氧基-噁嗪-3-基)氧基-2-甲基-苯基]胺甲酸第三丁酯(12c)。向N-(氰基甲基)-N-[3,5-二氯-4-(5-異丙基-1-甲基-6-側氧基-噁嗪-3-基)氧基-2-甲基-苯基]胺甲酸第三丁酯(12b) (40 mg, 83.10 μmol)於DMF (1 mL)中之溶液添加NH₂OH.HCl (46.19 mg, 664.77 μmol)及NaOAc (54.53 mg, 664.77 μmol)。在80°C下將該混合物攪拌1小時。將殘餘物分配於乙酸乙酯(10 mL)與H₂O (3 mL)之間，進行兩次。經組合之有機相用鹽水(5 mL*3)清洗，用無水Na₂SO₄乾燥，過濾並在真空中濃縮。殘餘物係藉由製備型TLC (SiO₂, 石油醚:乙酸乙酯= 1:1)純化以產生

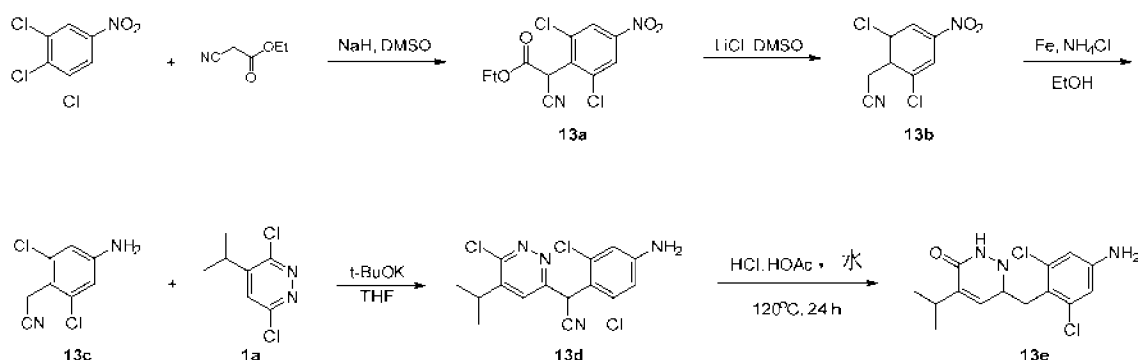
12c。針對 $[M+1]^+$ ($C_{22}H_{29}Cl_2N_5O_5$)計算之MS質量要求值 m/z 514.2，LCMS實測值 m/z 514.2； 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.16 (s, 1H)，7.05 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H)，5.27 (br s, 2H)，3.50 (s, 3H)，3.33 - 3.17 (m, 1H)，2.25 (s, 4H)，1.39 (s, 8H)，1.28 - 1.26 (m, 7H)。

【0297】 N-[3,5-二氯-4-(5-異丙基-1-甲基-6-側氧基-噻嗪-3-基)氧基-2-甲基-苯基]-N-[(5-側氧基-4H-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基]胺甲酸第三丁酯(12d)。向N-[(2Z)-2-胺基-2-羥基亞胺基-乙基]-N-[3,5-二氯-4-(5-異丙基-1-甲基-6-側氧基-噻嗪-3-基)氧基-2-甲基-苯基]胺甲酸第三丁酯(12c) (40 mg, 77.76 μ mol)於THF (1 mL)中之溶液添加DSC (25.90 mg, 101.09 μ mol)及TEA (15.74 mg, 155.52 μ mol, 21.65 μ L)。在60°C下將該混合物攪拌16小時。LCMS顯示初始材料係完全消耗且所需之MS係經偵測。將該混合物分配於乙酸乙酯(10 mL)與 H_2O (3 mL)之間，進行兩次。經組合之有機相用鹽水(5 mL*3)清洗，用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空中濃縮以產生殘餘物。殘餘物係藉由製備型TLC (SiO_2 , DCM: MeOH= 5:1)純化以產生12d。針對 $[M+1]^+$ ($C_{22}H_{29}Cl_2N_5O_5$)計算之MS質量要求值 m/z 540.1，LCMS實測值 m/z 540.1。

【0298】 3-[[3,5-二氯-4-(5-異丙基-1-甲基-6-側氧基-噻嗪-3-基)氧基-2-甲基-苯胺基]甲基]-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮(實例12)。在25°C下向N-[3,5-二氯-4-(5-異丙基-1-甲基-6-側氧基-噻嗪-3-基)氧基-2-甲基-苯基]-N-[(5-側氧基-4H-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基]胺甲酸第三丁酯(12d) (30 mg, 55.51 μ mol)於EtOAc (1 mL)中之溶液添加HCl/EtOAc (2 M, 27.76 μ L)。在25°C下將該混合物攪拌1小時。在減壓下濃縮該反應混合物以產生殘餘物。殘餘物係藉由製備型HPLC (HCl條件)純化以產生實例12。針

對 $[M+1]^+$ ($C_{22}H_{29}Cl_2N_5O_5$)計算之MS質量要求值 m/z 440.1，LCMS實測值 m/z 440.2。 1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.24 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.23 - 3.11 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.26 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H)。

方案C：6-(4-胺基-2,6-二氯苯基)-4-異丙基噁嗪-3(2H)-酮(化合物 13e)



【0299】 2-氰基-2-(2,6-二氯-4-硝基苯基)乙酸乙酯(13a)。在 $0^\circ C$ 下向NaH (1.41 g, 35.33 mmol, 60%純度)於DMSO (40 mL)中之懸浮液滴加2-氰基乙酸乙酯(4.00 g, 35.33 mmol)並在 $15^\circ C$ 下攪拌30分鐘，然後添加1,2,3-三氯-5-硝基苯(4 g, 17.66 mmol)，在 $15^\circ C$ 下將所得之混合物攪拌16小時。然後該混合物用水(100 mL)淬滅並用1 M HCl調整至 $pH=1$ 。且藉由過濾收集白色沈澱並在真空中乾燥。固體用石油醚(40 mL)清洗並在真空中乾燥以產生13a。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.32 (s, 2H), 5.72 (s, 1H), 4.38 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.37 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

【0300】 2-(2,6-二氯-4-硝基苯基)乙腈(13b)。將2-氰基-2-(2,6-二氯-4-硝基苯基)乙酸乙酯(13a) (1.7 g, 5.61 mmol)及LiCl (285.33 mg, 6.73 mmol)於DMSO (6 mL)、 H_2O (2.5 mL)中之混合物加熱至 $165^\circ C$ ，歷時1小時。冷卻後，該混合物用水(50 mL)淬滅並用乙酸乙酯(20 mL*2)萃

取，有機相用鹽水清洗，於 Na_2SO_4 上乾燥，過濾並濃縮以產生13b。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.21 (s, 2H), 4.03 (s, 2H)。

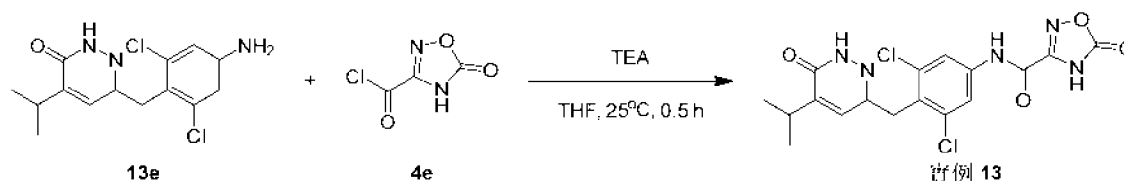
【0301】 2-(4-胺基-2,6-二氯苯基)乙腈(13c)。將2-(2,6-二氯-4-硝基苯基)乙腈(13b) (1 g, 4.33 mmol)及Fe (1.21 g, 21.64 mmol)於HOAc (10 mL)中之混合物加熱至 15°C ，歷時1小時。TLC顯示新點，過濾該混合物，向濾液添加水(100 mL)並用乙酸乙酯(50 mL)萃取，有機相用飽和 NaHCO_3 (20 mL*2)中和，用鹽水(20 mL)清洗，於 Na_2SO_4 上乾燥，過濾並濃縮以產生13c。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.67 (s, 2H), 3.88 (s, 4H)。

【0302】 2-(4-胺基-2,6-二氯苯基)-2-(6-氯-5-異丙基噁嗪-3-基)乙腈(13d)。在 60°C 下向2-(4-胺基-2,6-二氯苯基)乙腈(13c) (0.43 g, 2.14 mmol)及3,6-二氯-4-異丙基噁嗪(1a) (408.62 mg, 2.14 mmol)於THF (5 mL)中之溶液滴加t-BuOK (1 M, 4.28 mL)，將所得之混合物加熱至 60°C ，歷時40分鐘。冷卻後，該混合物用乙酸乙酯(20 mL)稀釋並用鹽水(20 mL)清洗。分離有機層，用 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮，殘餘物係藉由矽膠層析術(石油醚:乙酸乙酯= 5:1)純化以產生13d。針對 $[\text{M}+1]^+$ ($\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{Cl}_3\text{N}_4$)計算之MS質量要求值m/z 355.0，LCMS實測值m/z 355.1； ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.60 (s, 1H), 6.69 (s, 2H), 6.33 (s, 1H), 3.99 (br s, 2H), 3.33 (td, J = 6.8, 13.6 Hz, 1H), 1.32 (dd, J = 4.0, 6.8 Hz, 6H)。

【0303】 6-(4-胺基-2,6-二氯苯基)-4-異丙基噁嗪-3(2H)-酮(13e)。將2-(4-胺基-2,6-二氯苯基)-2-(6-氯-5-異丙基噁嗪-3-基)乙腈(13d) (0.15 g, 421.76 μmol)於HOAc (0.6 mL)、 H_2O (0.6 mL)及濃HCl (2.4

mL)中之溶液加熱至120°C，歷時32小時。LCMS顯示所需之MS。冷卻後，在0°C下用4M NaOH將該混合物調整至pH~7，過濾固體並乾燥以產生呈灰白色固體之13e，該固體可直接用於下一步驟中。針對[M+1]⁺ (C₁₄H₁₅Cl₂N₃O)計算之MS質量要求值m/z 311.0，LCMS實測值m/z 311.1。

實例13：N-(3,5-二氯-4-((5-異丙基-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-基)甲基)苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-甲醯胺

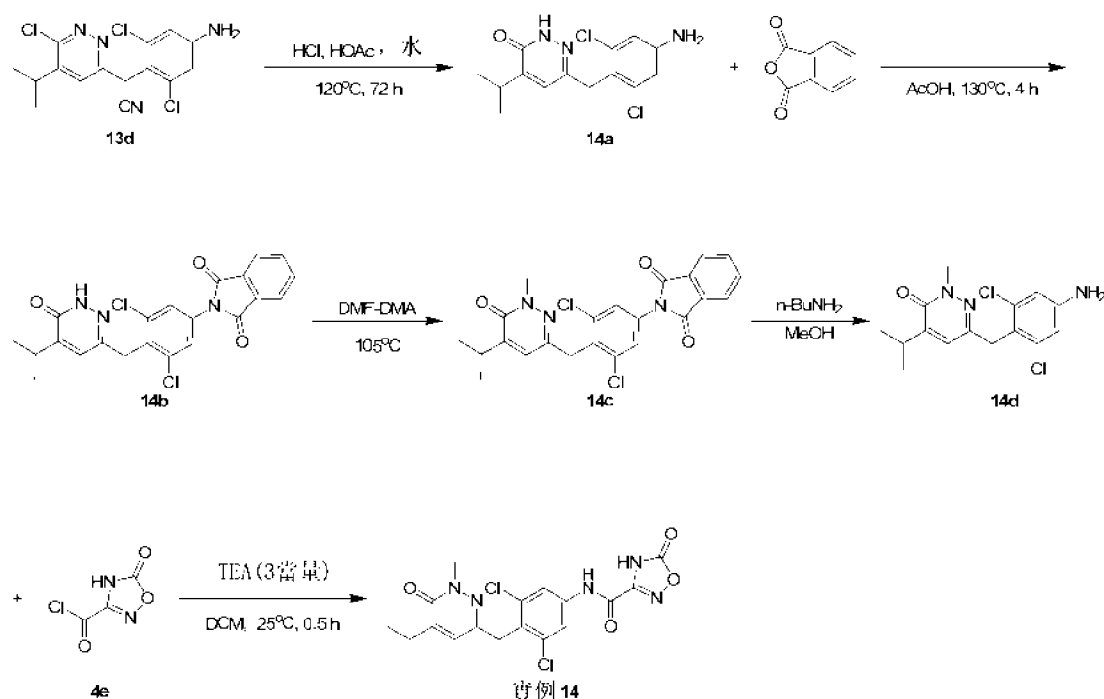


【0304】 N-(3,5-二氯-4-((5-異丙基-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-基)氧基)苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-甲醯胺(實例13)。向6-(4-胺基-2,6-二氯苯甲基)-4-異丙基噻嗪-3(2H)-酮(13e) (20 mg, 64.06 μmol)於THF (3 mL)中之溶液添加TEA (19.45 mg, 192.19 μmol)及5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-光氣(4e) (14.27 mg, 96.09 μmol, 1.5當量)。在25°C下將該混合物攪拌0.5小時。TLC顯示13e係完全消耗。該反應混合物係藉由在25°C下添加MeOH (1 mL)淬滅，及然後在減壓下濃縮以產生殘餘物。殘餘物係藉由HPLC檢查並藉由製備型HPLC (管柱：Waters Xbridge 150*25 5u；流動相：[水(10 mm NH₄HCO₃)-ACN]；B%：5%至35%，10 min)純化以產生實例13。針對[M+1]⁺ (C₁₇H₁₅Cl₂N₅O₄)計算之MS質量要求值m/z 424.0，LCMS實測值m/z 424.0。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.87 (s, 2H), 7.23 (s, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.16 - 3.04 (m, 1H), 1.20 (d, J = 7.1 Hz, 6H)。

實例14：N-(3,5-二氯-4-((5-異丙基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-

第 118 頁(發明說明書)

3-(3-基)甲基)苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-甲醯胺



【0305】 6-(4-胺基-2,6-二氯苯甲基)-4-異丙基噁嗪-3(2H)-酮 (14a)。向2-(4-胺基-2,6-二氯苯基)-2-(6-氯-5-異丙基噁嗪-3-基)乙腈(13d) (1.5 g, 4.22 mmol)於濃HCl (16 mL)及HOAc (2 mL)中之溶液添加H₂O (2 mL)。在120°C下將該混合物攪拌72小時。LCMS顯示所需之質量。藉由添加6 M氫氧化鈉水溶液將該混合物調整至pH= 7。將該懸浮液攪拌15分鐘。過濾所得之固體並用H₂O及石油醚清洗。殘餘物係藉由管柱層析術(石油醚:乙酸乙酯= 5:1至1:1)純化以產生14a。¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.59 (s, 1H), 7.12 - 7.10 (m, 1H), 6.62 (s, 2H), 5.60 (s, 2H), 3.99 (s, 2H), 2.96 (td, J = 6.9, 13.5 Hz, 1H), 1.11 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。

【0306】 2-(3,5-二氯-4-((5-異丙基-6-側氧基-1,6-二氫噁嗪-3-基)甲基)苯基)異吡啶啉-1,3-二酮(14b)。向6-(4-胺基-2,6-二氯苯甲基)-4-異丙基噁嗪-3(2H)-酮(14a) (450 mg, 1.44 mmol)於AcOH (5 mL)中之溶液添

加異苯并呋喃-1,3-二酮(213.50 mg, 1.44 mmol)。在130°C下將該混合物攪拌4小時。LCMS顯示所需之質量。在減壓下濃縮該反應混合物以移除AcOH。此混合物用水(50 mL)及乙酸乙酯(50 mL)萃取，及然後用NaHCO₃ (20 mL*3)清洗，於Na₂SO₄上乾燥，過濾並在減壓下濃縮以產生14b。該產物無需進一步純化即可用於下一步驟中。針對[M+1]⁺(C₂₂H₁₇Cl₂N₃O₃)計算之MS質量要求值m/z 442.1，LCMS實測值m/z 442.1。

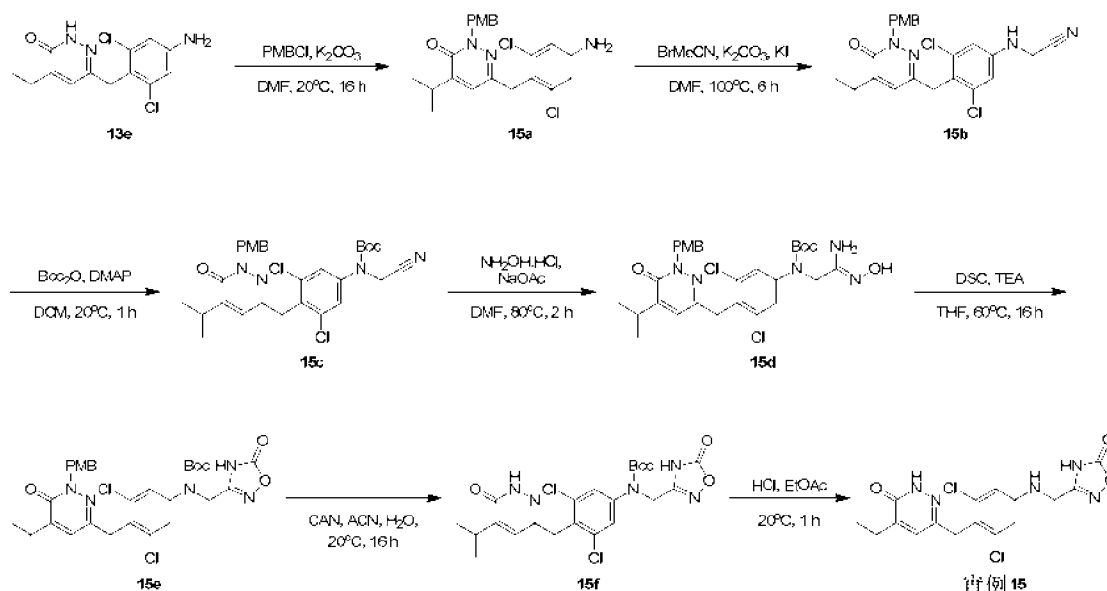
【0307】 2-(3,5-二氯-4-((5-異丙基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-基)甲基)苯基)異吲哚啉-1,3-二酮(14c)。將2-(3,5-二氯-4-((5-異丙基-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-基)甲基)苯基)異吲哚啉-1,3-二酮(14b) (600 mg, 1.36 mmol)及DMF-DMA (5 mL)之混合物加熱至105°C，歷時3小時。LCMS顯示所需之質量。在減壓下濃縮該反應混合物以產生14c。該產物無需進一步純化即可用於下一步驟中。針對[M+1]⁺(C₂₃H₁₉Cl₂N₃O₃)計算之MS質量要求值m/z 456.1，LCMS實測值m/z 456.1。

【0308】 6-(4-胺基-2,6-二氯苯基)-4-異丙基-2-甲基噻嗪-3(2H)-酮(14d)。將2-(3,5-二氯-4-((5-異丙基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-基)甲基)苯基)異吲哚啉-1,3-二酮(14c) (600 mg, 1.31 mmol)於正丁胺(981.11 mg, 6.57 mmol)及MeOH (3 mL)中之溶液加熱至70°C，歷時3小時。TLC顯示反應係完全的。LCMS顯示所需之質量。在減壓下濃縮該反應混合物。殘餘物係藉由管柱層析術(石油醚:乙酸乙酯= 3:1至2:1)純化以產生14d。針對[M+1]⁺(C₁₈H₁₇Cl₂N₅O₄)計算之MS質量要求值m/z 326.1，LCMS實測值m/z 326.0。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.08 - 7.04 (m, 1H), 6.72 - 6.69 (m, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.14 - 3.06 (m,

1H), 1.15 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。

【0309】 N-(3,5-二氯-4-((5-異丙基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-基)甲基)苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-甲醯胺(實例14)。向6-(4-胺基-2,6-二氯苯甲基)-4-異丙基-2-甲基噻嗪-3(2H)-酮(14d) (19.43 mg, 59.78 μmol)於DCM (2 mL)中之溶液添加TEA (18.15 mg, 179.33 μmol , 3當量)及5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-光氣(4e) (8.88 mg, 59.78 μmol)。將該混合物脫氣並用 N_2 沖洗3次,在 25°C 下攪拌0.5小時。在減壓下濃縮該反應混合物以產生殘餘物。殘餘物係藉由製備型HPLC (NH_4CO_3)純化以產生實例14。針對 $[\text{M}+1]^+$ ($\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_4$)計算之MS質量要求值 m/z 438.1, LCMS實測值 m/z 438.0; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.89 (s, 2H), 7.18 (s, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.69 - 3.63 (m, 3H), 3.13 (td, J = 7.0, 13.8 Hz, 1H), 1.19 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。

實例15: 3-(((3,5-二氯-4-((5-異丙基-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-基)甲基)苯基)胺基)甲基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮



【0310】 6-(4-胺基-2,6-二氯苯甲基)-4-異丙基-2-(4-甲氧基苯基)噻嗪-3(2H)-酮(15a)。向6-(4-胺基-2,6-二氯苯甲基)-4-異丙基噻嗪-3(2H)-

酮(13e) (200 mg, 640.63 μmol)於DMF (5 mL)中之溶液添加PMB-Cl (120.39 mg, 768.75 μmol)、 K_2CO_3 (106.25 mg, 768.75 μmol)。在20°C下將該混合物攪拌16小時。使該懸浮液瀘過矽藻土墊及瀘餅用EtOH (5 mL*3)清洗。將經組合之瀘液濃縮至乾燥以產生殘餘物。殘餘物係藉由製備型TLC純化以產生15a。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.17 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.04 (s, 1H), 6.85 - 6.80 (m, 2H), 6.65 (s, 2H), 5.63 (s, 2H), 5.02 (s, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.97 (td, $J = 6.8, 13.5$ Hz, 1H), 1.07 (d, $J = 7.1$ Hz, 6H)。

【0311】 2-((3,5-二氯-4-((5-異丙基-1-(4-甲氧基苯甲基)-6-側氧基-1,6-二氫噁嗪-3-基)甲基)苯基)胺基)乙腈(15b)。向6-(4-胺基-2,6-二氯苯甲基)-4-異丙基-2-(4-甲氧基苯甲基)噁嗪-3(2H)-酮(15a) (150 mg, 346.95 μmol)及2-溴乙腈(416.16 mg, 3.47 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液添加 K_2CO_3 (57.54 mg, 416.34 μmol)及KI (28.80 mg, 173.47 μmol)。在100°C下將該混合物攪拌6小時。該反應混合物係藉由添加水5 mL淬滅，及然後用EtOAc (5 mL * 3)萃取。經組合之有機層用鹽水(5 mL)清洗，於 Na_2SO_4 上乾燥，過濾並在減壓下濃縮以產生殘餘物。殘餘物係藉由製備型TLC (SiO_2 ，石油醚:乙酸乙酯= 1:1，根據TLC)純化以產生15b。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.15 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.12 (s, 1H), 6.87 (s, 2H), 6.83 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.76 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.37 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.99 (td, $J = 6.7, 13.7$ Hz, 1H), 1.08 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H)。

【0312】 (氰基甲基)(3,5-二氯-4-((5-異丙基-1-(4-甲氧基苯甲基)-6-側氧基-1,6-二氫噁嗪-3-基)甲基)苯基)胺甲酸第三丁酯(15c)。向2-

((3,5-二氯-4-((5-異丙基-1-(4-甲氧基苯甲基)-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-基)甲基)苯基)胺基)乙腈(15 b) (133 mg, 282.15 μmol)於THF (3 mL)中之溶液添加DMAP (34.47 mg, 282.15 μmol)及 Boc_2O (184.74 mg, 846.45 μmol)。在20°C將該混合物攪拌1小時。根據TLC該反應係完全的。LCMS顯示一個具有所需MS之主峰。在減壓下濃縮該反應混合物，產生殘餘物。殘餘物係藉由製備型TLC (SiO_2 ，石油醚:乙酸乙酯= 1:1，根據TLC)純化，產生15c。針對 $[\text{M}+1]^+$ ($\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_4$)計算之MS質量要求值 m/z 571.2，LCMS實測值 m/z 471.1/571.1； ^1H NMR (400 MHz, CD_3Cl) δ 7.35 - 7.33 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.82 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.13 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.16 (五重峰, $J = 6.9$ Hz, 1H), 1.51 (s, 9H), 1.15 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H)。

【0313】 (Z)-(2-胺基-2-(羥基亞胺基)乙基)(3,5-二氯-4-((5-異丙基-1-(4-甲氧基苯甲基)-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-基)甲基)苯基)胺甲酸第三丁酯(15d)。向(氰基甲基)(3,5-二氯-4-((5-異丙基-1-(4-甲氧基苯甲基)-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-基)甲基)苯基)胺甲酸第三丁酯(15c) (100 mg, 174.98 μmol)於DMF (3 mL)中之溶液添加 $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (97.27 mg, 1.40 mmol)及 NaOAc (114.83 mg, 1.40 mmol)。在80°C將該混合物攪拌6小時。LCMS顯示一個具有所需MS之主峰。使該懸浮液瀘過矽藻土墊及瀘餅用 EtOAc (5 mL*3)洗。合併之瀘液用鹽水10 mL洗，於 Na_2SO_4 上乾燥，過濾並在減壓下濃縮，產生呈灰白色膠狀物之15d，其未進一步純化即用於下一步驟中。針對 $[\text{M}+1]^+$ ($\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2$)計算之MS質量要求值 m/z 604.2，LCMS實測值 m/z 504.2/604.2； ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.15 (s, 1H), 7.51 (s, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.11 (d, $J = 8.6$ Hz,

2H), 6.82 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 5.40 (s, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.99 (td, $J = 6.8, 13.5$ Hz, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.09 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H)。

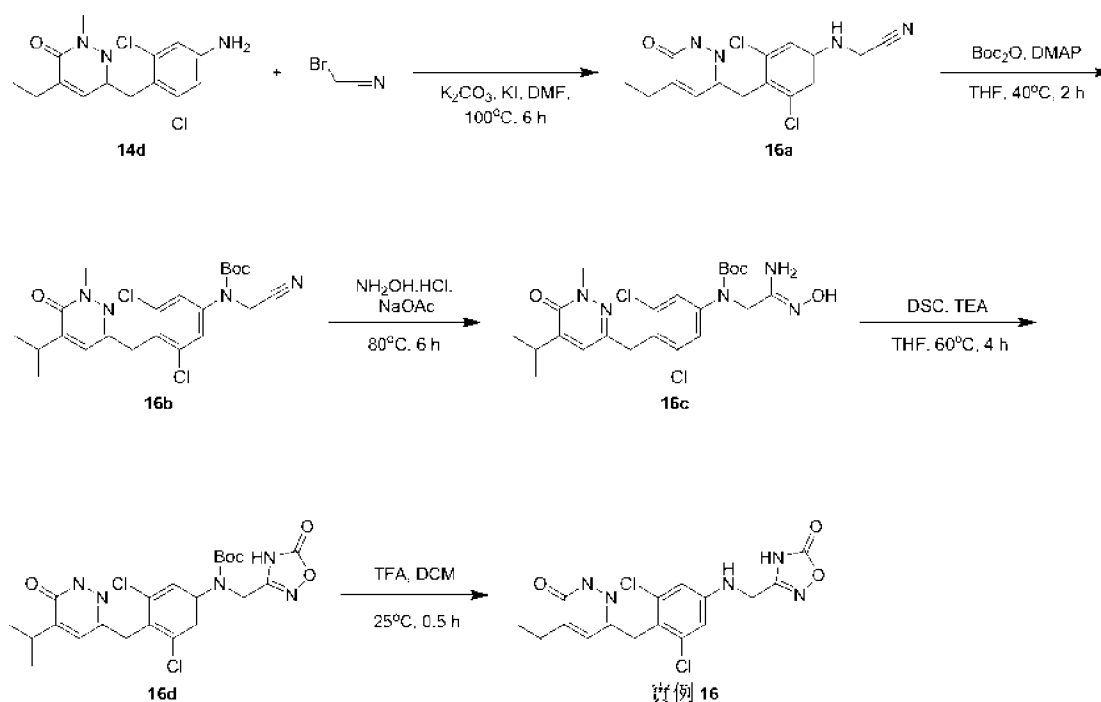
【0314】 (3,5-二氯-4-((5-異丙基-1-(4-甲氧基苯甲基)-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-基)甲基)苯基)((5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)胺甲酸第三丁酯(15e)。在 0°C 向(Z)-(2-胺基-2-(羥基亞胺基)乙基)(3,5-二氯-4-((5-異丙基-1-(4-甲氧基苯甲基)-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-基)甲基)苯基)胺甲酸第三丁酯(15d) (40.00 mg, 66.17 μmol)於THF (3 mL)中之溶液添加TEA (13.39 mg, 132.34 μmol)及DSC (22.04 mg, 86.02 μmol)。在 65°C 將該混合物攪拌16小時。LCMS顯示一個具有所需MS之主峰。在減壓下濃縮該反應混合物，產生殘餘物。殘餘物係藉由製備型TLC (二氯甲烷:甲醇= 10:1)純化，產生15e。針對 $[\text{M}+1]^+$ ($\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_6$)計算之MS質量要求值 m/z 630.1，LCMS實測值 m/z 630.1。

【0315】 (3,5-二氯-4-((5-異丙基-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-基)甲基)苯基)((5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)胺甲酸第三丁酯(15f)。向(3,5-二氯-4-((5-異丙基-1-(4-甲氧基苯甲基)-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-基)甲基)苯基)((5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)胺甲酸第三丁酯(15e) (17 mg, 21.57 μmol)於ACN (2 mL)及 H_2O (0.5 mL)中之溶液添加CAN (47.30 mg, 86.28 μmol)。在 20°C 下將該混合物攪拌4小時。TLC顯示15e剩餘~10%且形成一個新點。在減壓下濃縮該反應混合物以移除CAN。殘餘物用鹽水5 mL稀釋並用EtOAc 30 mL (10 mL *3)萃取。經組合之有機層用鹽水10 mL清洗，於 Na_2SO_4 上乾燥，過濾並在減壓

下濃縮以產生15f。針對[M+1]⁺ (C₂₂H₂₅Cl₂N₅O₅)計算之MS質量要求值m/z 510.1，LCMS實測值m/z 510.1。

【0316】 3-(((3,5-二氯-4-((5-異丙基-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-基)甲基)苯基)胺基)甲基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮(實例15)。在20°C下將(3,5-二氯-4-((5-異丙基-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-基)甲基)苯基)((5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)胺甲酸第三丁酯(15f) (33 mg, 64.66 μmol)於EtOAc (2 mL)及HCl/EtOAc (2 M, 161.65 μL)中之溶液攪拌1小時。TLC指示初始材料係完全消耗且形成一個新點。LCMS偵測所需之MS。在減壓下濃縮該反應混合物以移除EtOAc。殘餘物係藉由製備型HPLC (管柱：Luna C18 100*30 5u；流動相：[水(0.04% HCl)-ACN]；B%：25%至50%，12 min)純化以產生實例15。針對[M+1]⁺ (C₁₇H₁₇Cl₂N₅O₃)計算之MS質量要求值m/z 410.0，LCMS實測值m/z 410.0。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.12 (s, 1H), 6.76 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.08 (td, J = 6.9, 13.6 Hz, 1H), 1.17 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。

實例16：3-(((3,5-二氯-4-((5-異丙基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-基)甲基)苯基)胺基)甲基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮



【0317】 2-((3,5-二氯-4-((5-異丙基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-基)甲基)苯基)胺基)乙腈(16a)。向6-(4-胺基-2,6-二氯苯甲基)-4-異丙基-2-甲基噻嗪-3(2H)-酮(14d) (150 mg, 459.81 μ mol)及2-溴乙腈(551.53 mg, 4.60 mmol)於DMF (5 mL)中之溶液添加KI (38.16 mg, 229.91 μ mol)及K₂CO₃ (76.26 mg, 551.77 μ mol)。在100°C下將該混合物攪拌8小時。LCMS顯示所需之質量。冷卻後，將該反應混合物分配於乙酸乙酯(20 mL)與H₂O (20 mL)之間。分離有機相，用鹽水(10 mL)清洗，於Na₂SO₄上乾燥，過濾並在減壓下濃縮以產生殘餘物。殘餘物係藉由製備型TLC (石油醚:乙酸乙酯= 2:1)純化以產生16a。¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.10 (s, 1H), 6.85 (s, 2H), 6.75 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.01 (td, J = 7.0, 13.7 Hz, 1H), 1.10 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。

【0318】 (氰基甲基)(3,5-二氯-4-((5-異丙基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-基)甲基)苯基)胺甲酸第三丁酯(16b)。在20°C下將2-((3,5-二氯-4-((5-異丙基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-基)甲基)苯基)胺基)乙腈

第 126 頁(發明說明書)

脞(16a) (20 mg, 54.76 μmol)、DMAP (6.69 mg, 54.76 μmol)及 Boc_2O (119.50 mg, 547.56 μmol)於THF (2 mL)中之混合物攪拌0.5小時。在減壓下濃縮該反應混合物以產生殘餘物。殘餘物係藉由製備型TLC (石油醚:乙酸乙酯= 2:1)純化以產生16b。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.45 (s, 2H), 7.22 - 7.19 (m, 1H), 4.67 - 4.64 (m, 2H), 4.35 - 4.32 (m, 2H), 3.66 - 3.62 (m, 3H), 3.17 - 3.09 (m, 1H), 1.51 - 1.47 (m, 9H), 1.19 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H)。

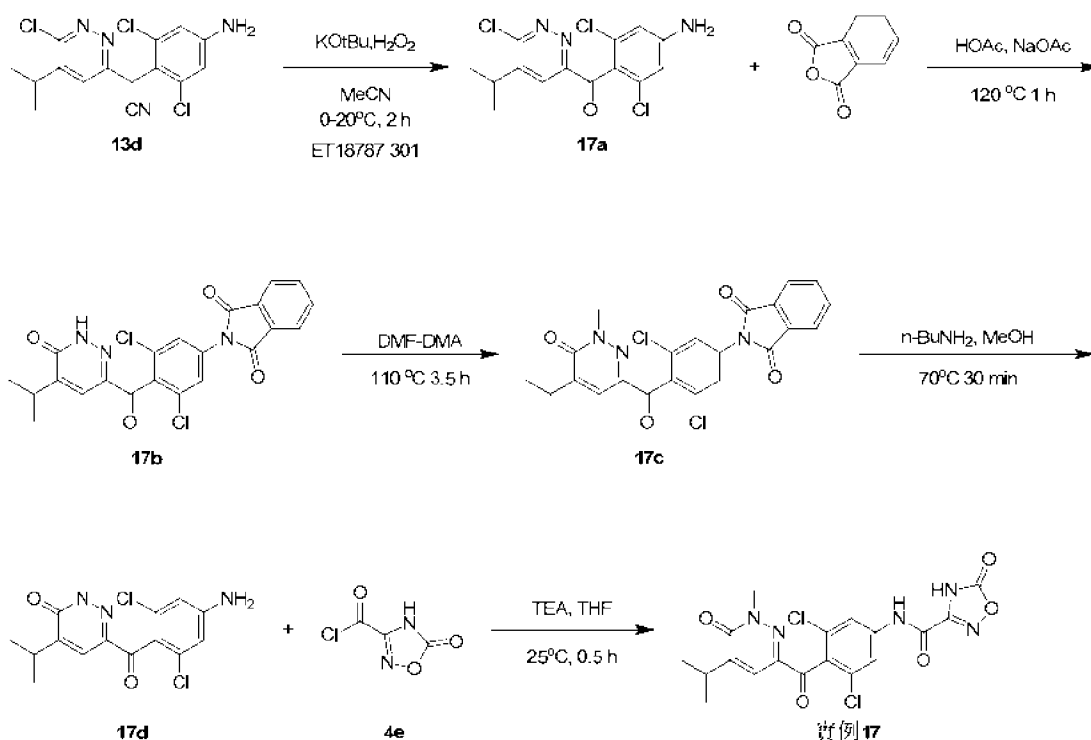
【0319】 (Z)-(2-胺基-2-(羥基亞胺基)乙基)(3,5-二氯-4-((5-異丙基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫噁嗪-3-基)甲基)苯基)胺甲酸第三丁酯(16c)。向(氰基甲基)(3,5-二氯-4-((5-異丙基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫噁嗪-3-基)甲基)苯基)胺甲酸第三丁酯(16b) (50 mg, 107.44 μmol)於DMF (2 mL)中之溶液添加 $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (37.33 mg, 537.20 μmol)及 NaOAc (44.07 mg, 537.20 μmol)。在 80°C 下將該混合物攪拌1小時。LCMS顯示所需之質量。將該反應混合物分配於乙酸乙酯(20 mL)與 H_2O (20 mL)之間。分離有機相，用鹽水(20 mL)清洗，於 Na_2SO_4 上乾燥，過濾並在減壓下濃縮以產生16c，無需進一步純化。針對 $[\text{M}+1]^+$ ($\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_4$)計算之MS質量要求值 m/z 498.2，LCMS實測值 m/z 498.2。

【0320】 (3,5-二氯-4-((5-異丙基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫噁嗪-3-基)甲基)苯基)((5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)胺甲酸第三丁酯(16d)。向(Z)-(2-胺基-2-(羥基亞胺基)乙基)(3,5-二氯-4-((5-異丙基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫噁嗪-3-基)甲基)苯基)胺甲酸第三丁酯(16c) (26 mg, 52.17 μmol)於THF (2 mL)中之溶液添加DSC (17.37 mg, 67.82 μmol)及TEA (10.56 mg, 104.33 μmol)。在 60°C 下將該混合物攪拌16小

時。冷卻至室溫後，在減壓下濃縮該反應混合物。殘餘物係藉由製備型 TLC (二氯甲烷:甲醇= 10:1)純化以產生16d。針對[M+1]⁺ (C₂₃H₂₇Cl₂N₅O₅)計算之MS質量要求值m/z 524.1，LCMS實測值m/z 524.1。

【0321】 3-(((3,5-二氯-4-((5-異丙基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-基)甲基)苯基)胺基)甲基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮(實例16)。向(3,5-二氯-4-((5-異丙基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-基)甲基)苯基)((5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)胺甲酸第三丁酯(16d) (24 mg, 45.77 μmol)於EtOAc (1 mL)中之溶液添加EtOAc/HCl (4 M, 11.44 μL)。在20°C下將該混合物攪拌2小時。LCMS顯示所需之質量。在減壓下濃縮該反應混合物以產生殘餘物。殘餘物係藉由製備型HPLC (FA)純化以產生實例16。針對[M+1]⁺ (C₁₈H₁₉Cl₂N₅O₃)計算之MS質量要求值m/z 424.1，LCMS實測值m/z 424.1。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.10 - 7.06 (m, 1H), 6.76 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.70 - 3.67 (m, 3H), 3.14 - 3.06 (m, 1H), 1.15 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。

實例17：N-(3,5-二氯-4-(5-異丙基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-羰基)苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-甲醯胺



【0322】 (4-胺基-2,6-二氯苯基)(6-氯-5-異丙基噻嗪-3-基)甲酮 (17a)。在20°C下向2-(4-胺基-2,6-二氯-苯基)-2-(6-氯-5-異丙基-噻嗪-3-基)乙腈(13d) (0.9 g, 2.53 mmol)於CH₃CN (20 mL)中之溶液添加t-BuOK (1 M, 2.40 mL)。且在20°C下將該混合物攪拌0.5小時。然後將該混合物冷卻至0°C並將H₂O₂ (573.85 mg, 5.06 mmol, 486.31 μL, 30%純度)滴加至該混合物中。然後在0°C下將該混合物攪拌0.5小時，並在20°C下再攪拌2小時。然後將飽和Na₂SO₃溶液(5 mL)添加至該混合物中，並在20°C下將該混合物攪拌1小時。然後在真空中濃縮該混合物以移除CH₃CN。殘餘物用EtOAc (10 mL*2)萃取。經組合之有機層用鹽水(5 mL)清洗，於Na₂SO₄上乾燥，過濾並在真空中濃縮。殘餘物係藉由管柱矽膠層析術(石油醚:乙酸乙酯=30:1至5:1)純化以產生17a。針對[M+1]⁺(C₁₄H₁₂Cl₃N₃O)計算之MS質量要求值m/z 344.0，LCMS實測值m/z 344.0/346.0；¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.24 (s, 1 H) 6.67 (s, 2 H) 6.21 (s, 2 H) 3.18 - 3.31 (m, 1 H) 2.50 (br s, 5 H) 1.27 - 1.39 (m, 6 H)。

【0323】 2-(3,5-二氯-4-(5-異丙基-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-羰基)苯基)異吡啶啉-1,3-二酮(17b)。向(4-胺基-2,6-二氯苯基)(6-氯-5-異丙基噻嗪-3-基)甲酮(17a) (260 mg, 797.11 μmol)於HOAc (10 mL)中之溶液添加NaOAc (326.94 mg, 3.99 mmol)及異苯并呋喃-1,3-二酮(129.87 mg, 876.82 μmol)。在120°C下將該混合物攪拌1小時。LCMS顯示所需之質量。在真空中濃縮該混合物，將殘餘物稀釋於H₂O (50 mL*2)及NaHCO₃ (50 mL*2)中。然後該混合物用乙酸乙酯(30 mL*2)萃取。在真空中濃縮經組合之有機層。殘餘物係藉由製備型TLC純化以產生17b。針對[M+1]⁺(C₂₂H₁₅Cl₂N₃O₄)計算之MS質量要求值m/z 456.0，LCMS實測值m/z 456.0。

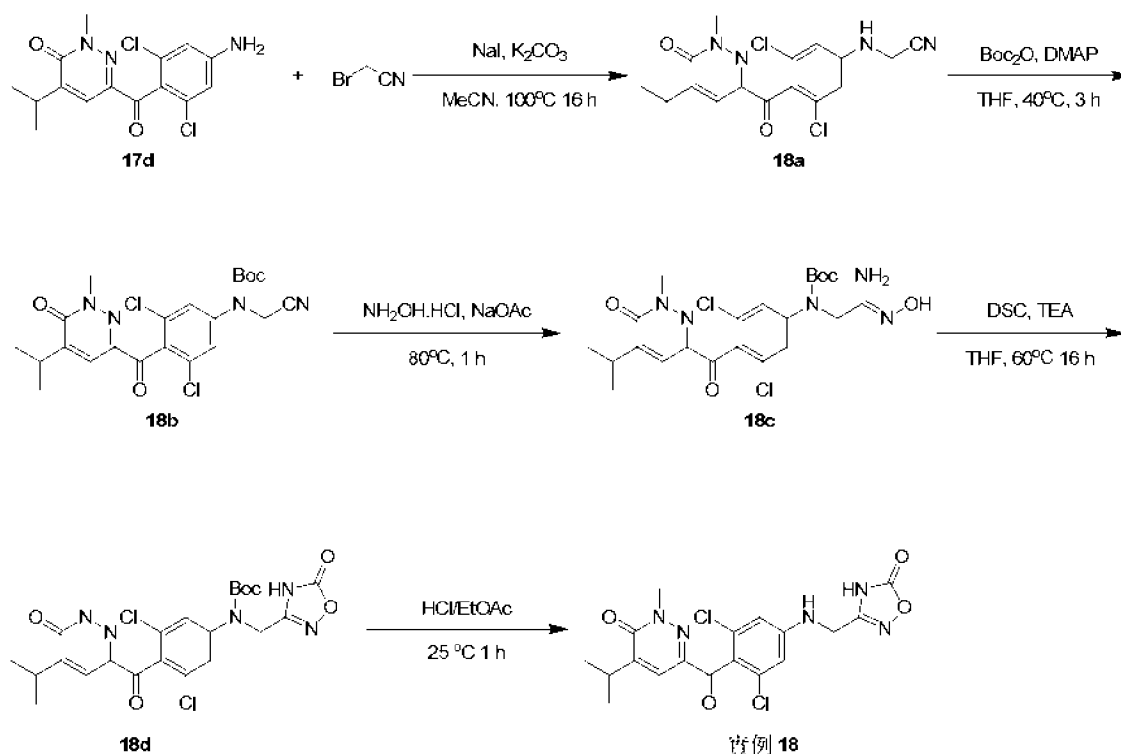
【0324】 2-(3,5-二氯-4-(5-異丙基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-羰基)苯基)異吡啶啉-1,3-二酮(17c)。向於DMF-DMA (30 mL)中之2-(3,5-二氯-4-(5-異丙基-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-羰基)苯基)異吡啶啉-1,3-二酮(17b) (250 mg, 547.91 μmol)，在110°C下將該混合物攪拌3.5小時。LCMS顯示所需之質量。將該反應混合物分配於H₂O 30 mL*2與EtOAc 30 mL*2之間。在減壓下濃縮有機相以產生17c。該粗產物無需進一步純化即可用於下一步驟中。針對[M+1]⁺(C₂₃H₁₇Cl₂N₃O₄)計算之MS質量要求值m/z 470.1，LCMS實測值m/z 470.1。

【0325】 6-(4-胺基-2,6-二氯苯甲醯基)-4-異丙基-2-甲基噻嗪-3(2H)-酮(17d)。向2-(3,5-二氯-4-(5-異丙基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-羰基)苯基)異吡啶啉-1,3-二酮(17c) (200 mg, 425.26 μmol)於MeOH (2 mL)中之溶液添加正丁胺(190.39 mg, 1.28 mmol, 204.72 μL)。在70°C下將該混合物攪拌0.5小時。LCMS顯示所需之質量。在真空下濃縮該

混合物。殘餘物係藉由製備型TLC純化以產生17d。針對[M+1]⁺ (C₁₅H₁₅Cl₂N₃O₂)計算之MS質量要求值m/z 340.1，LCMS實測值m/z 340.1；¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.85 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 6.64 (s, 2H), 3.76 - 3.72 (m, 4H), 3.22 - 3.14 (m, 1H), 1.29 - 1.26 (m, 7H)。

【0326】 N-(3,5-二氯-4-(5-異丙基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-羰基)苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-甲醯胺(實例17)。向6-(4-胺基-2,6-二氯苯甲醯基)-4-異丙基-2-甲基噻嗪-3(2H)-酮(17d) (20 mg, 58.79 μmol)於THF (5 mL)中之溶液添加TEA (17.85 mg, 176.36 μmol)及5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-光氣(4e) (13.10 mg, 88.18 μmol)。在25°C下將該混合物攪拌0.5小時。LCMS顯示所需之MS係經偵測。該反應混合物係藉由在25°C下添加MeOH 1 mL淬滅，及然後在減壓下濃縮以產生殘餘物。殘餘物係藉由HPLC檢查並藉由製備型HPLC (管柱：Waters Xbridge 150*25 5μ; 流動相：[水(10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; B%：20%至40%，10 min)純化以產生實例17。針對[M+1]⁺ (C₁₈H₁₅Cl₂N₅O₅)計算之MS質量要求值m/z 452.0，LCMS實測值m/z 452.0；¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.94 (br s, 2H), 7.93 (br d, J = 2.9 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.26 - 3.11 (m, 1H), 1.30 (br d, J = 6.7 Hz, 6H)。

實例18：3-(((3,5-二氯-4-(5-異丙基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-羰基)苯基)胺基)甲基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮



【0327】 2-((3,5-二氯-4-(5-異丙基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-羰基)苯基)胺基)乙腈(18a)。向6-(4-胺基-2,6-二氯苯甲醯基)-4-異丙基-2-甲基噻嗪-3(2H)-酮(72 mg, 211.64 μmol) (17d)於MeCN (2 mL)中之溶液添加2-溴乙腈(126.93 mg, 1.06 mmol, 70.52 μL)、NaI (63.45 mg, 423.28 μmol)及K₂CO₃ (58.50 mg, 423.28 μmol)。在100°C下將該混合物攪拌13小時。該反應混合物用乙酸乙酯(20 mL*2)及H₂O (20 mL*2)萃取。經組合之有機層用鹽水(20 mL)清洗，於Na₂SO₄上乾燥，過濾並在減壓下濃縮以產生殘餘物。殘餘物係藉由製備型TLC (石油醚:乙酸乙酯=1:1)純化以產生18a。針對[M+1]⁺ (C₁₇H₁₆Cl₂N₄O₂)計算之MS質量要求值m/z 379.1，LCMS實測值m/z 379.2；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.84 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 6.68 (s, 2H), 4.16 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.27 - 3.19 (m, 1H), 1.28 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。

【0328】 (氰基甲基)(3,5-二氯-4-(5-異丙基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-羰基)苯基)胺甲酸第三丁酯(18b)。向2-((3,5-二氯-4-(5-異丙基-

1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-羰基)苯基)胺基)-乙腈(18a) (53 mg, 139.75 μmol)於THF (3 mL)中之溶液添加DMAP (17.07 mg, 139.75 μmol)及Boc₂O (274.51 mg, 1.26 mmol, 288.95 μL)。在25°C下將該混合物攪拌5分鐘。將該混合物分配於乙酸乙酯(10 mL*2)與H₂O (10 mL*2)之間。經組合之有機相用鹽水(10 mL*2)清洗，用無水Na₂SO₄乾燥，過濾並在真空中濃縮以產生殘餘物。殘餘物係藉由製備型TLC (石油醚:乙酸乙酯= 1:1)純化以產生18b。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.87 - 7.84 (m, 1H), 7.35 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.28 - 3.19 (m, 1H), 1.54 (s, 9H), 1.29 (d, J = 7.0 Hz, 6H)。

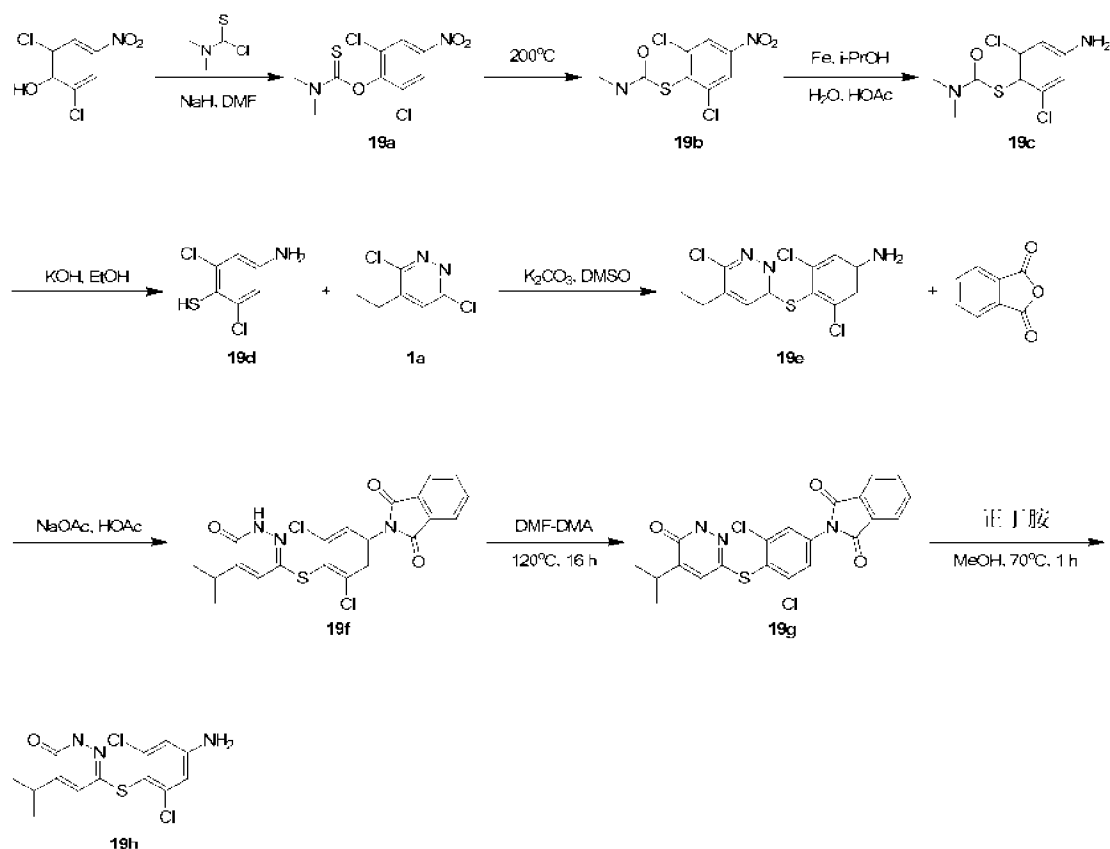
【0329】 (Z)-(2-胺基-2-(羥基亞胺基)乙基)(3,5-二氯-4-(5-異丙基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-羰基)苯基)胺甲酸第三丁酯(18c)。向(羥基甲基)(3,5-二氯-4-(5-異丙基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-羰基)苯基)胺甲酸第三丁酯(18b) (32 mg, 66.76 μmol)於DMF (3 mL)中之溶液添加NH₂OH.HCl (37.11 mg, 534.05 μmol)及NaOAc (27.38 mg, 333.78 μmol)。在80°C下將該混合物攪拌1小時。冷卻至室溫後，在減壓下濃縮該反應混合物以移除DMF。將殘餘物分配於乙酸乙酯(10 mL)與H₂O (3 mL)之間，進行兩次。經組合之有機相用鹽水(5 mL*3)清洗，用無水Na₂SO₄乾燥，過濾並在真空中濃縮以產生18c。該產物無需進一步純化即可直接用於下一步驟中。

【0330】 (3,5-二氯-4-(5-異丙基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-羰基)苯基)((5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)胺甲酸第三丁酯(18d)。向(Z)-(2-胺基-2-(羥基亞胺基)乙基)(3,5-二氯-4-(5-異丙基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-羰基)苯基)胺甲酸第三丁酯(32 mg, 62.45

umol) (18c)於THF (3 mL)中之溶液添加DSC (20.80 mg, 81.19 umol)及TEA (12.64 mg, 124.91 umol, 17.39 μ L)。在60°C下將該混合物攪拌13小時。LCMS顯示所需之質量。該反應混合物用乙酸乙酯20 mL*2及H₂O 20 mL*2萃取。經組合之有機層用鹽水20 mL清洗，於Na₂SO₄上乾燥，過濾並在減壓下濃縮以產生呈黃色固體之18d。該粗產物無需進一步純化即可用於下一步驟中。針對[M+1]⁺ (C₂₃H₂₅Cl₂N₅O₆)計算之MS質量要求值m/z 538.1，LCMS實測值m/z 438.2/538.2。

【0331】 3-(((3,5-二氯-4-(5-異丙基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫噁嗪-3-羰基)苯基)胺基)甲基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮(實例18)。3,5-二氯-4-(5-異丙基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫噁嗪-3-羰基)苯基(((5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)胺甲酸第三丁酯(18d) (22 mg, 40.86 umol)於EtOAc/HCl (2 M, 2 mL)中之溶液。在25°C下將該混合物攪拌1小時。LCMS顯示所需之質量。在真空中濃縮該混合物。殘餘物係藉由製備型HPLC (FA)純化以產生實例18。針對[M+1]⁺ (C₁₈H₁₇Cl₂N₅O₄)計算之MS質量要求值m/z 438.1，LCMS實測值m/z 438.2；¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.86 (s, 1H), 6.78 - 6.71 (m, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.18 (td, J = 6.8, 13.7 Hz, 1H), 1.27 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。

方案D：6-((4-胺基-2,6-二氯苯基)硫基)-4-異丙基-2-甲基噁嗪-3(2H)-酮(19h)



【0332】 二甲基硫代胺甲酸O-(2,6-二氯-4-硝基苯基)酯(19a)。向2,6-二氯-4-硝基苯酚(1 g, 4.81 mmol)於DMF (20 mL)中之溶液添加NaH (288.44 mg, 7.21 mmol, 60%純度)。然後在20°C下將該混合物攪拌1小時。然後將N,N-二甲基硫胺基甲醯氯(950.81 mg, 7.69 mmol)添加至該混合物中。在20°C下將該混合物攪拌16小時。該混合物用EtOAc (20 mL*2)萃取。經組合之有機層用鹽水(15 mL)清洗，於Na₂SO₄上乾燥，過濾並在真空中濃縮。殘餘物係藉由管柱矽膠層析術(石油醚:乙酸乙酯=20:1至5:1)純化以產生19a。¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.28 (s, 2H) 3.50 (s, 3H) 3.44 (s, 3H)。

【0333】 二甲基硫代胺甲酸S-(2,6-二氯-4-硝基苯基)酯(19b)。將二甲基硫代胺甲酸O-(2,6-二氯-4-硝基苯基)酯(19a) (0.9 g, 3.05 mmol)添加至燒瓶中並在200°C下攪拌4小時。LCMS顯示所需之MS。將該混合物冷

卻至20°C以產生19b。該粗反應產物可直接用於下一步驟中。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.44 (s, 2H) 3.13 (br s, 3H) 2.95 (br s, 3H)。

【0334】二甲基硫代胺甲酸O-(2,6-二氯-4-硝基苯基)酯(19c)。向二甲基硫代胺甲酸S-(2,6-二氯-4-硝基苯基)酯(19b) (0.8 g, 2.71 mmol)於AcOH (10 mL)、2-丙醇(20 mL)及H₂O (10 mL)中之溶液添加Fe (1.06 g, 18.97 mmol)。然後在95°C下將該混合物攪拌2小時。將該混合物冷卻至20°C，及將飽和NaHCO₃溶液添加至該混合物中直至pH= 8~9並過濾。然後在真空中濃縮濾液以移除大部分溶劑。然後殘餘物用H₂O (50 mL)及EtOAc (50 mL*2)萃取。經組合之有機層係於Na₂SO₄上乾燥，在真空中過濾並濃縮以產生19c。該產物可直接用於下一步驟中。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.73 (s, 2H) 3.98 (br s, 2H) 2.90 - 3.25 (m, 6H)。

【0335】4-胺基-2,6-二氯苯硫酚(19d)。向二甲基硫代胺甲酸O-(2,6-二氯-4-硝基苯基)酯(19c) (0.7 g, 2.64 mmol)於EtOH (20 mL)中之溶液添加KOH (3 M, 20 mL)。然後在100°C下使該混合物回流16小時。LCMS顯示該反應已完成。將該混合物冷卻至20°C，並將HCl溶液(1M)添加至該混合物中直至pH= 2~3。該混合物用EtOAc (50 mL)萃取。有機層係於Na₂SO₄上乾燥，過濾並在真空中濃縮以產生19d。該產物可直接用於下一步驟中。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.27 (s, 2H) 6.70 (s, 2H) 4.23 (s, 1H) 3.70 (br s, 2H)。

【0336】3,5-二氯-4-((6-氯-5-異丙基噻嗪-3-基)硫基)苯胺(19e)。向4-胺基-2,6-二氯苯硫酚(19d) (520 mg, 2.68 mmol)及3,6-二氯-4-異丙基噻嗪(1a) (511.90 mg, 2.68 mmol)於DMSO (15 mL)中之溶液添加K₂CO₃ (1.11 g, 8.04 mmol)。然後在95°C下將該混合物攪拌16小時。冷卻至室

溫後，該混合物用水(50 mL)稀釋並用EtOAc (50 mL*2)萃取。經組合之有機層用鹽水(30 mL)清洗，於Na₂SO₄上乾燥，過濾並在真空中濃縮。殘餘物係藉由製備型TLC (石油醚:乙酸乙酯=2:1)純化以產生19e。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.01 (s, 1H) 6.78 (s, 2H) 4.10 (br s, 2H) 3.14 - 3.27 (m, 1H) 1.23 (d, J = 6.84 Hz, 6H)。

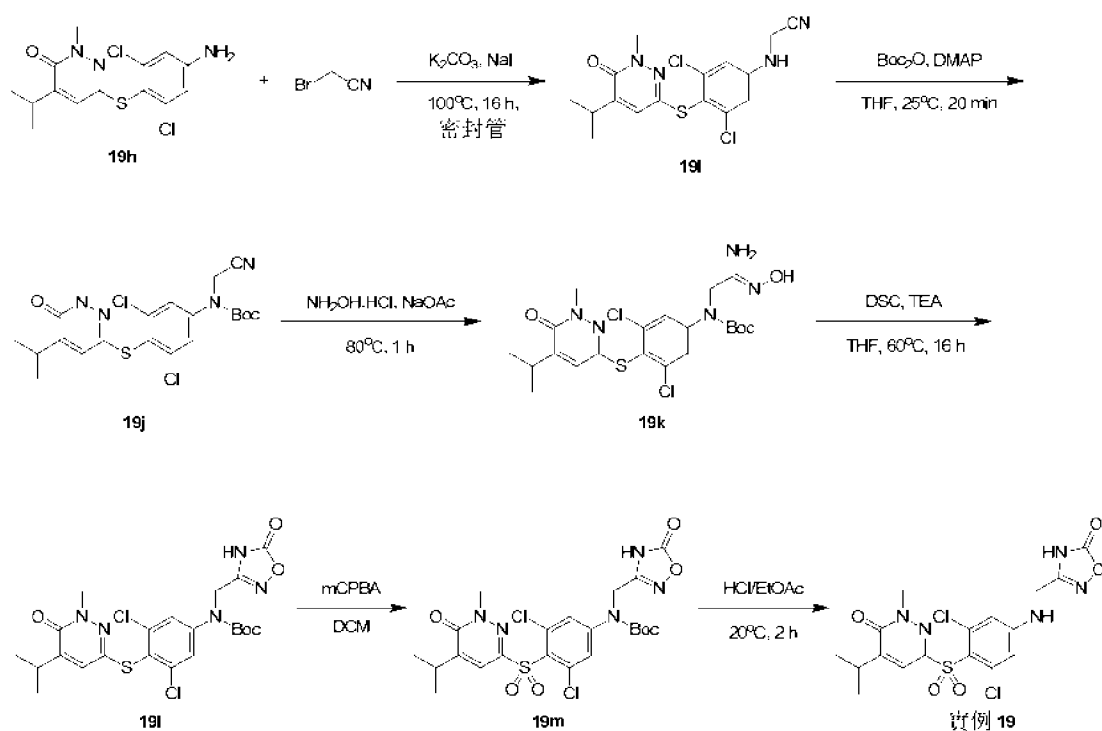
【0337】 2-(3,5-二氯-4-((5-異丙基-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-基)硫基)苯基)異吡啶-1,3-二酮(19f)。向3,5-二氯-4-((6-氯-5-異丙基噻嗪-3-基)硫基)苯胺(19e) (1 g, 2.87 mmol)及異苯并呋喃-1,3-二酮(424.79 mg, 2.87 mmol)於HOAc (8 mL)中之混合物添加NaOAc (1.18 g, 14.34 mmol)。在120°C下將該混合物攪拌16小時。在減壓下濃縮該反應混合物以移除AcOH。將固體溶解於水中並NaHCO₃ (10 mL)將pH調整至9。然後將該混合物分配於乙酸乙酯(30 mL)之間，進行兩次。經組合之有機相用鹽水(10 mL*3)清洗，用無水Na₂SO₄乾燥，過濾並在真空中濃縮。將固體攪拌於乙酸乙酯(10 mL)及石油醚(50 mL)中，然後過濾並乾燥以產生19f。該產物無需進一步純化即可直接用於下一步驟中。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.00 - 8.05 (m, 2 H) 7.93 - 7.97 (m, 2 H) 7.84 (s, 2 H) 7.32 (d, J = 0.86 Hz, 1 H) 3.01 (五重峰, J = 6.79 Hz, 1 H) 1.14 (d, J = 6.85 Hz, 6 H)。

【0338】 2-(3,5-二氯-4-((5-異丙基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-基)硫基)-苯基)異吡啶-1,3-二酮(19g)。在120°C下將2-(3,5-二氯-4-((5-異丙基-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-基)硫基)苯基)異吡啶-1,3-二酮(19f) (955 mg, 2.07 mmol)於DMF-DMA (8 mL)中之溶液攪拌16 hr。在真空中濃縮該混合物以產生殘餘物。將殘餘物分配於乙酸乙酯(10 mL)與

H₂O (3 mL)之間，進行兩次。經組合之有機相用鹽水(5 mL*3)清洗，用無水Na₂SO₄乾燥，過濾並在真空中濃縮以產生19g。該產物無需進一步純化即可直接用於下一步驟中。針對[M+1]⁺ (C₂₂H₁₇Cl₂N₃O₃S)計算之MS質量要求值m/z 474.0，LCMS實測值m/z 474.0。

【0339】 6-((4-胺基-2,6-二氯苯基)硫基)-4-異丙基-2-甲基噻嗪-3(2H)-酮(19h)。在70°C下將2-(3,5-二氯-4-((5-異丙基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-基)硫基)-苯基)異吡啶-1,3-二酮(19g) (980 mg, 2.07 mmol)及丁-1-胺(453.29 mg, 6.20 mmol, 612.55 μL)於MeOH (2 mL)中之混合物攪拌1小時。在真空中濃縮該混合物以產生殘餘物。殘餘物係藉由製備型TLC (石油醚:乙酸乙酯=1:1)純化以產生19h。針對[M+1]⁺ (C₁₄H₁₅Cl₂N₃OS)計算之MS質量要求值m/z 344.0，LCMS實測值m/z 344.1；¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 6.85 (d, J = 0.73 Hz, 1 H) 6.80 (s, 2 H) 3.64 (s, 3 H) 3.09 (qd, J = 7.01, 6.48 Hz, 1 H) 1.12 (d, J = 6.97 Hz, 6 H)。

實例19：3-(((3,5-二氯-4-((5-異丙基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-基)磺醯基)苯基)胺基)甲基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮



【0340】 2-((3,5-二氯-4-((5-異丙基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-基)硫基)苯基)胺基)乙腈(19i)。向6-((4-胺基-2,6-二氯苯基)硫基)-4-異丙基-2-甲基噻嗪-3(2H)-酮(19h) (420 mg, 1.22 mmol)於ACN (3 mL)中之溶液添加2-溴乙腈(731.69 mg, 6.10 mmol, 406.49 μL)、 K_2CO_3 (337.23 mg, 2.44 mmol)及NaI (365.75 mg, 2.44 mmol)。在 100°C 下將該混合物攪拌16小時。使該懸浮液濾過矽藻土墊及濾餅用EtOAc (10 mL*3)清洗。將經組合之濾液濃縮至乾燥以產生殘餘物。殘餘物係藉由製備型TLC (石油醚:乙酸乙酯=1:1)純化以產生19i。針對 $[\text{M}+1]^+$ ($\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{OS}$)計算之MS質量要求值m/z 383.3, LCMS實測值m/z 383.0; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.82 (s, 2H) 6.79 (d, J = 0.73 Hz, 1H) 4.39 (d, J = 6.85 Hz, 1H) 4.12 - 4.24 (m, 2H) 3.77 (s, 1H) 3.67 (s, 3H) 3.11 - 3.20 (m, 1H) 1.16 (d, J = 6.85 Hz, 6H)。

【0341】 (氰基甲基)(3,5-二氯-4-((5-異丙基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-基)硫基)苯基)胺甲酸第三丁酯(19j)。在 25°C 下向2-((3,5-二氯

-4-((5-異丙基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-基)硫基)苯基)胺基)乙腈 (19i) (420 mg, 1.10 mmol)於THF (3 mL)中之溶液添加DMAP (133.87 mg, 1.10 mmol)及Boc₂O (717.45 mg, 3.29 mmol)。在25°C下將該混合物攪拌20分鐘。將該混合物分配於乙酸乙酯10 mL與H₂O 3 mL之間，進行兩次。經組合之有機相用鹽水(5 mL*3)清洗，用無水Na₂SO₄乾燥，過濾並在真空中濃縮。殘餘物係藉由製備型TLC (SiO₂，石油醚:乙酸乙酯= 3:1)純化以產生19j。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.46 (s, 2H) 6.84 (s, 1H) 4.53 (s, 2H) 3.64 (s, 3H) 3.18 (dt, J = 13.66, 6.80 Hz, 1H) 1.53 (s, 9H) 1.18 (d, J = 6.85 Hz, 6H)。

【0342】 (Z)-(2-胺基-2-(羥基亞胺基)乙基)(3,5-二氯-4-((5-異丙基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-基)硫基)苯基)胺甲酸第三丁酯(19k)。在25°C下向(氰基甲基)(3,5-二氯-4-((5-異丙基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-基)硫基)苯基)胺甲酸第三丁酯(19j) (250 mg, 517.16 μmol, 1當量)於DMF (3 mL)中之溶液添加NH₂OH.HCl (287.50 mg, 4.14 mmol, 8當量)及NaOAc (339.38 mg, 4.14 mmol, 8當量)。在80°C下將該混合物攪拌1小時。在減壓下濃縮該反應混合物以移除DMF。殘餘物用水(5 mL)稀釋並用乙酸乙酯(15 mL, 兩次)萃取。經組合之有機相用鹽水(5 mL*3)清洗，用無水Na₂SO₄乾燥，過濾並在真空中濃縮以產生殘餘物。殘餘物係藉由製備型TLC (SiO₂，石油醚:乙酸乙酯= 1:1)純化以產生19k。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.99 (s, 1H) 7.60 (s, 2H) 7.05 (d, J = 0.66 Hz, 1H) 4.31 (s, 2H) 3.59 (s, 3H) 3.11 (dt, J = 13.67, 6.84 Hz, 1H) 1.49 (s, 9H) 1.17 (d, J = 7.06 Hz, 6H)。

【0343】 (3,5-二氯-4-((5-異丙基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-

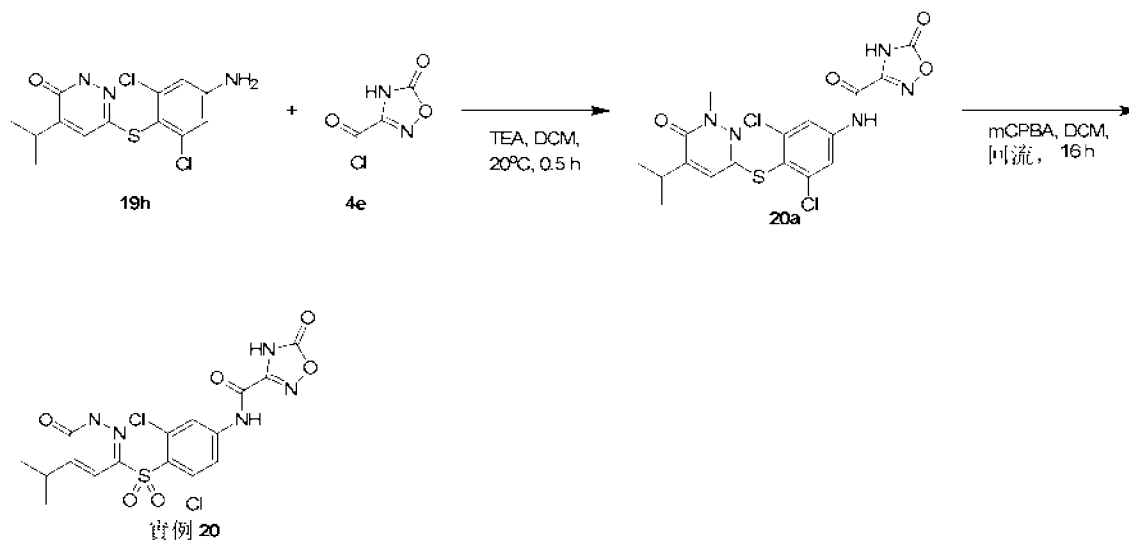
基)硫基)苯基)((5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)胺甲酸第三丁酯(19l)。向(Z)-(2-胺基-2-(羥基亞胺基)乙基)(3,5-二氯-4-((5-異丙基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-基)硫基)苯基)胺甲酸第三丁酯(19k) (220 mg, 425.99 μmol)於THF (4 mL)中之溶液添加DSC (141.86 mg, 553.79 μmol)及TEA (86.21 mg, 851.99 μmol , 118.59 μL)。在60°C下將該混合物攪拌16小時。在真空中濃縮該混合物以產生殘餘物。殘餘物係藉由製備型TLC (SiO₂, DCM: MeOH = 10:1)純化以產生19l。針對[M+1]⁺ (C₂₂H₂₅Cl₂N₅O₅S)計算之MS質量要求值m/z 542.4, LCMS實測值m/z 542.1; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.63 (s, 2H) 7.04 (d, J = 0.73 Hz, 1H) 4.82 (s, 2H) 3.58 (s, 3H) 3.07 - 3.15 (m, 1H) 1.48 (s, 9H) 1.16 (d, J = 6.85 Hz, 6H)。

【0344】 (3,5-二氯-4-((5-異丙基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-基)磺醯基)苯基)((5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)胺甲酸第三丁酯(19m)。向(3,5-二氯-4-((5-異丙基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-基)硫基)苯基)((5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)胺甲酸第三丁酯(19l) (20 mg, 36.87 μmol)於DCM (2 mL)中之溶液添加間CPBA (37.43 mg, 184.35 μmol , 85%純度)。然後在60°C下將該混合物攪拌48小時。該反應混合物係藉由在20°C下添加Na₂SO₃ (23 mg)淬滅並攪拌30分鐘。然後在減壓下濃縮該混合物以產生19m。針對[M+1]⁺ (C₂₂H₂₅Cl₂N₅O₇S)計算之MS質量要求值m/z 574.4, LCMS實測值m/z 574.1。該產物無需進一步純化即可直接用於下一步驟中。

【0345】 3-(((3,5-二氯-4-((5-異丙基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-基)磺醯基)苯基)胺基)甲基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮(實例19)。在20

°C 下將(3,5-二氯-4-((5-異丙基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-基)磺醯基)苯基)((5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)胺甲酸第三丁酯 (19m) (20 mg, 34.82 μmol)於HCl/EtOAc (4 M, 2 mL)中之溶液攪拌2小時。在真空中濃縮該混合物以產生殘餘物。殘餘物係藉由製備型HPLC (管柱:Luna C18 100*30 5 μ ; 流動相:[水(0.04%HCl)-ACN]; B%: 20%至50%, 11 min)純化以產生實例19。針對[M+1]⁺ (C₁₇H₁₇Cl₂N₅O₅S) 計算之MS質量要求值m/z 474.3, LCMS實測值m/z 474.0; ¹HNMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.74 (s, 1H) 6.83 (s, 2H) 4.38 (s, 2H) 3.72 (s, 3H) 3.13 (br d, J = 1.71 Hz, 1H) 1.24 (d, J = 6.85 Hz, 6H)。

實例20: N-(3,5-二氯-4-((5-異丙基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-基)磺醯基)苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-甲醯胺

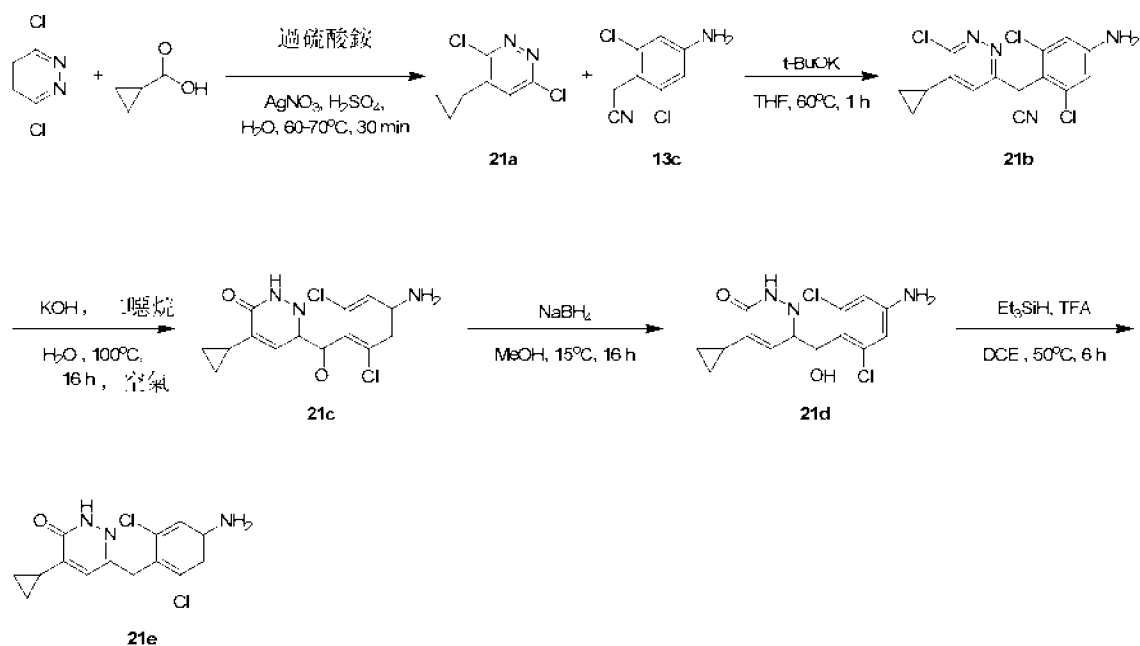


【0346】 N-(3,5-二氯-4-((5-異丙基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-基)硫基)苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-甲醯胺(20a)。向6-((4-氨基-2,6-二氯苯基)硫基)-4-異丙基-2-甲基噻嗪-3(2H)-酮(19h) (20 mg, 58.10 μmol)於DCM (5 mL)中之混合物添加TEA (29.39 mg, 290.48 μmol)及5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基光氣(4e) (8.63 mg, 40.43 μmol)。

58.10 μmol)，在 25°C 下將該混合物攪拌0.2小時。將該反應混合物分配於 H_2O (5 mL)與 EtOAc (5 mL)之間。分離有機相，用鹽水(5 mL*3)清洗，於 Na_2SO_4 上乾燥，過濾並在減壓下濃縮以產生殘餘物。該粗產物係藉由逆相HPLC (0.1% FA條件)純化以產生20a。針對 $[\text{M}+1]^+$ ($\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$)計算之MS質量要求值 m/z 456.0，LCMS實測值 m/z 456.1； ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.94 - 8.14 (m, 2H) 7.07 (s, 1H) 3.52 - 3.64 (m, 3H) 3.05 - 3.18 (m, 1H) 1.17 (d, $J = 6.85$ Hz, 6H)。

【0347】 N-(3,5-二氯-4-((5-異丙基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-基)磺醯基)-苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-甲醯胺(實例20)。向N-(3,5-二氯-4-((5-異丙基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-基)硫基)苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-甲醯胺(20a) (8 mg, 17.53 μmol)於DCM (1 mL)中之混合物添加MCPBA (21.36 mg, 105.19 μmol , 85%純度)，在 50°C 下將該混合物攪拌16小時。在減壓下濃縮該反應混合物以產生殘餘物。殘餘物係藉由製備型HPLC (乙腈水溶液w/ TFA)純化以產生實例20。針對 $[\text{M}+1]^+$ ($\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_6\text{S}$)計算之MS質量要求值 m/z 488.0，LCMS實測值 m/z 488.1； ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.40 - 11.66 (m, 1 H) 8.09 - 8.13 (m, 2 H) 7.72 - 7.75 (m, 1 H) 3.62 - 3.65 (m, 3 H) 3.08 - 3.11 (m, 1 H) 1.16 - 1.21 (m, 6 H)。

方案E：6-(4-胺基-2,6-二氯苯甲基)-4-環丙基噻嗪-3(2H)-酮(21e)



【0348】 3,6-二氯-4-環丙基噁嗪(21a)。在60°C下將H₂SO₄ (9.88 g, 100.69 mmol)添加至3,6-二氯噁嗪(5 g, 33.56 mmol)、環丙烷羧酸(2.89 g, 33.56 mmol)及AgNO₃ (5.70 g, 33.56 mmol)於H₂O (100 mL)中之溶液，然後在70°C下將於H₂O (100 mL)中之過硫酸銨(22.98 g, 100.69 mmol)添加至該混合物，在70°C下將所得之混合物攪拌30分鐘。該混合物用乙酸乙酯(100 mL*2)萃取，經組合之有機相用鹽水(100 mL)清洗，於Na₂SO₄上乾燥，過濾並濃縮，殘餘物係藉由MPLC (矽膠，石油醚:乙酸乙酯= 5:1)純化以產生21a。¹H NMR (400 MHz, CD₃Cl) δ 6.94 (s, 1H), 2.27 - 2.14 (m, 1H), 1.37 - 1.23 (m, 2H), 0.91 - 0.77 (m, 2H)。

【0349】 2-(4-胺基-2,6-二氯苯基)-2-(6-氯-5-環丙基噁嗪-3-基)乙腈(21b)。在60°C下向3,6-二氯-4-環丙基噁嗪(21a) (0.4 g, 2.12 mmol)及2-(4-胺基-2,6-二氯苯基)乙腈(13c) (467.96 mg, 2.33 mmol)於THF (10 mL)中之溶液滴加t-BuOK (1 M, 4.23 mL)，在60°C下將所得之混合物攪拌40分鐘。冷卻後，該混合物用乙酸乙酯(20 mL)稀釋，用鹽水(20 mL)清洗，有機相係於Na₂SO₄上乾燥，過濾並濃縮，殘餘物係藉由矽膠層析

術(石油醚:乙酸乙酯= 2:1)純化以產生21b。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.00 (s, 1H), 6.71 - 6.68 (m, 2H), 6.46 (s, 1H), 6.02 (s, 2H), 2.22 - 2.14 (m, 1H), 1.25 - 1.19 (m, 2H), 0.88 - 0.75 (m, 2H)。

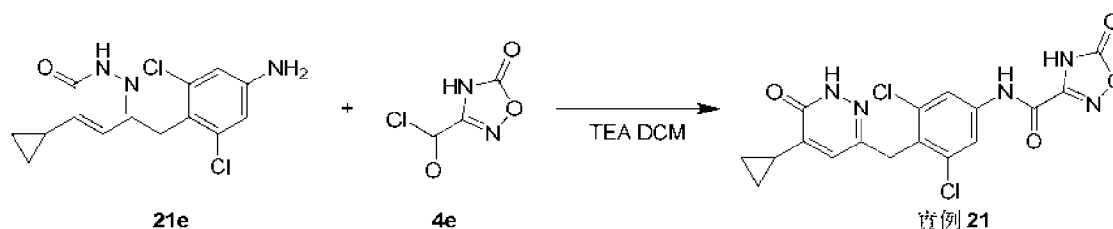
【0350】 6-(4-胺基-2,6-二氯苯甲醯基)-4-環丙基噻嗪-3(2H)-酮(21c)。向2-(4-胺基-2,6-二氯苯基)-2-(6-氯-5-環丙基噻嗪-3-基)乙腈(21b) (365 mg, 1.03 mmol)於二噁烷(5 mL)及H₂O (10 mL)中之溶液添加KOH (1.16 g, 20.64 mmol)。在100°C下在O₂下將該混合物攪拌16小時。LCMS顯示一個具有所需MS之主峰。在減壓下濃縮該反應混合物以移除二噁烷。殘餘物用HCl水溶液2M稀釋以調整pH=5至7並用EtOAc (20 mL * 4)萃取。經組合之有機層用鹽水20 mL清洗，於Na₂SO₄上乾燥，過濾並在減壓下濃縮以產生21c。針對[M+1]⁺(C₁₄H₁₁Cl₂N₃O₂)計算之MS質量要求值m/z 324.0，LCMS實測值m/z 324.1。

【0351】 6-((4-胺基-2,6-二氯苯基)(羥基)甲基)-4-環丙基噻嗪-3(2H)-酮(21d)。在0°C下向6-(4-胺基-2,6-二氯苯甲醯基)-4-環丙基噻嗪-3(2H)-酮(21c) (100 mg, 308.49 μmol)於MeOH (5 mL)中之溶液添加NaBH₄ (116.70 mg, 3.08 mmol)。在15°C下將該混合物攪拌16小時。LCMS偵測所需之MS。在減壓下濃縮該反應混合物以移除MeOH。殘餘物用水(5 mL)稀釋並用EtOAc (10 mL * 3)萃取。經組合之有機層用鹽水(5 mL)清洗，於Na₂SO₄上乾燥，過濾並在減壓下濃縮以產生殘餘物。殘餘物係藉由製備型TLC (SiO₂, 乙酸乙酯:石油醚= 2:1, TLC)純化以產生21d。針對[M+1]⁺ (C₁₄H₁₃Cl₂N₃O₂)計算之MS質量要求值m/z 326.1，LCMS實測值m/z 326.1；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.58 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.54 (s, 2H), 6.07 - 6.05 (m, 1H), 6.02 - 6.00 (m,

1H), 5.64 (s, 2H), 2.12 - 2.07 (m, 1H), 1.01 (br dd, J = 2.8, 8.5 Hz, 2H), 0.81 (br t, J = 6.0 Hz, 2H)。

【0352】 6-(4-胺基-2,6-二氯苯基)-4-環丙基噁嗪-3(2H)-酮 (21e)。向6-((4-胺基-2,6-二氯苯基)(羥基)甲基)-4-環丙基噁嗪-3(2H)-酮 (21d) (50 mg, 153.29 μmol)於TFA (1 mL)及DCE (5 mL)中之溶液添加 Et_3SiH (89.12 mg, 766.46 μmol)。在50°C下將該混合物攪拌6小時。LCMS顯示一個具有所需MS之主峰。該反應混合物用飽和 NaHCO_3 (5 mL)稀釋並用DCM (10 mL * 2)萃取。經組合之有機層用鹽水(5 mL)清洗，於 Na_2SO_4 上乾燥，過濾並在減壓下濃縮以產生殘餘物。殘餘物係藉由製備型TLC (SiO_2 , 乙酸乙酯:石油醚= 2:1; TLC)純化以產生21e。針對 $[\text{M}+1]^+$ ($\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}$)計算之MS質量要求值 m/z 310.0, LCMS實測值 m/z 310.1; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.39 (br s, 2H), 6.68 (s, 2H), 6.64 (s, 1H), 4.10 (s, 2H), 2.19 - 2.14 (m, 1H), 1.12 - 1.06 (m, 2H), 0.85 - 0.79 (m, 2H)。

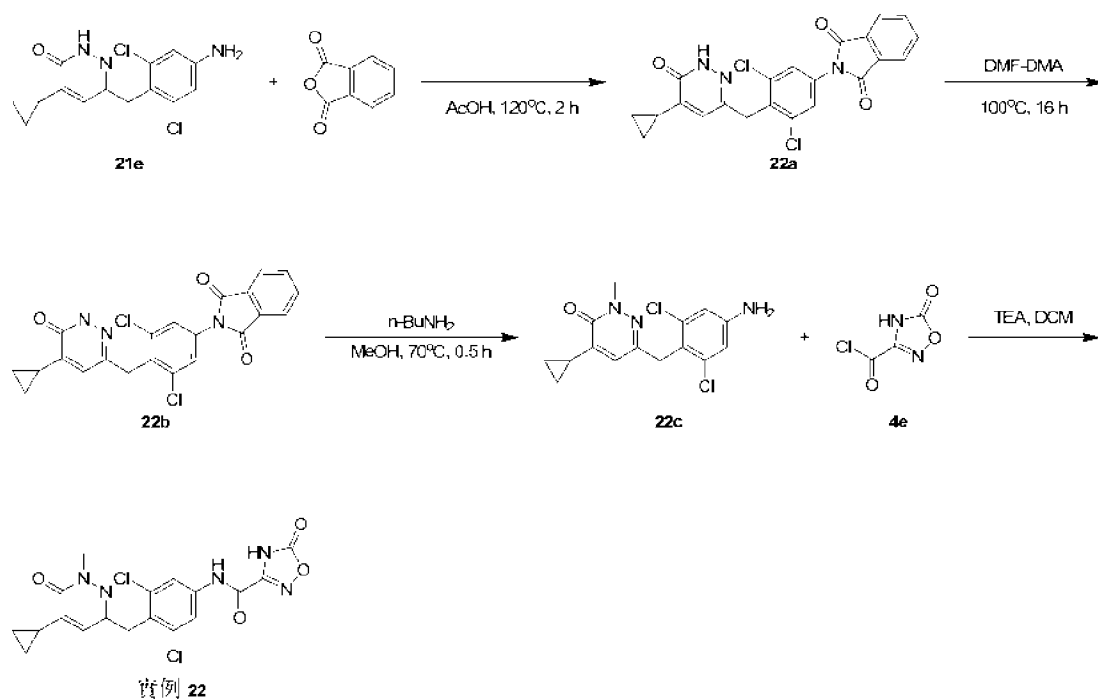
實例21: N-(3,5-二氯-4-((5-環丙基-6-側氧基-1,6-二氫噁嗪-3-基)甲基)苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-甲醯胺



【0353】 N-(3,5-二氯-4-((5-環丙基-6-側氧基-1,6-二氫噁嗪-3-基)甲基)苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-甲醯胺(實例21)。向6-(4-胺基-2,6-二氯苯基)-4-環丙基噁嗪-3(2H)-酮(21e) (16 mg, 51.58 μmol)於DCM (2 mL)中之溶液添加TEA (15.66 mg, 154.75 μmol)及5-側氧基-4H-

1,2,4-噁二唑-3-光氣(4e) (11.49 mg, 77.37 μmol)。在25°C下將該混合物攪拌0.5小時。LCMS顯示所需之MS。在減壓下濃縮該反應混合物以產生殘餘物。殘餘物係藉由製備型HPLC (管柱: Xtimate C18 150*25mm*5 μm ; 流動相: [水(10 mm NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 20%至40%, 10 min)純化以產生實例21。針對 $[M+1]^+$ ($\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_4$)計算之MS質量要求值 m/z 422.0, LCMS實測值 m/z 422.0; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.86 (s, 2H), 6.88 (s, 1H), 4.23 (s, 2H), 2.15 - 2.06 (m, 1H), 1.10 - 1.04 (m, 2H), 0.85 - 0.79 (m, 2H)。

實例22: N-(3,5-二氯-4-((5-環丙基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫噁嗪-3-基)甲基)苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-甲醯胺



【0354】 2-(3,5-二氯-4-((5-環丙基-6-側氧基-1,6-二氫噁嗪-3-基)甲基)苯基)異吡啶啉-1,3-二酮(22a)。向6-(4-胺基-2,6-二氯苯基)-4-環丙基噁嗪-3(2H)-酮(21e) (44 mg, 141.85 μmol)於AcOH (3 mL)中之溶液添加異吡啶啉-1,3-二酮(22.06 mg, 148.95 μmol)。在120°C下將該混合物

攪拌2小時。TLC顯示形成一個新點。在減壓下濃縮該反應混合物以移除AcOH。殘餘物用水2 mL稀釋並添加飽和NaHCO₃水溶液至經修飾之pH=9~10。該懸浮液用EtOAc 20 mL (5mL*4)萃取，經組合之有機層係於Na₂SO₄上乾燥，過濾並在減壓下濃縮以產生呈淡黃色油之22a，其無需進一步純化即可用於下一步驟中。針對[M+1]⁺ (C₂₂H₁₅Cl₂N₃O₃)計算之MS質量要求值m/z 440.1，LCMS實測值m/z 440.1。

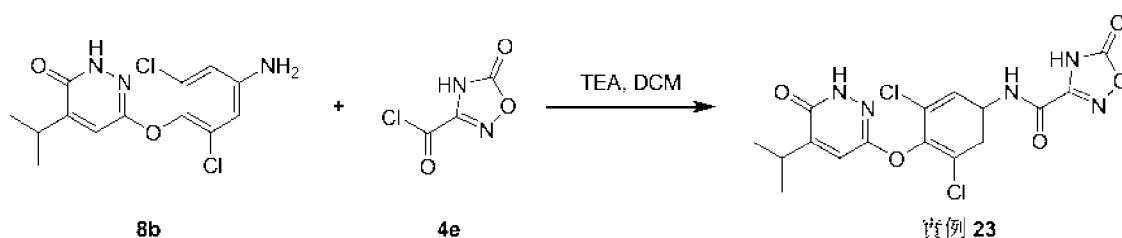
【0355】 2-(3,5-二氯-4-((5-環丙基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-基)甲基)苯基)異吡啶啉-1,3-二酮(22b)。將2-(3,5-二氯-4-((5-環丙基-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-基)甲基)苯基)異吡啶啉-1,3-二酮(22a) (70 mg, 158.99 μmol)於DMF-DMA (5 mL)中之溶液脫氣並用N₂沖洗3次，及然後在100°C下在N₂氣氛下將該混合物攪拌3 hr。LCMS顯示22a係經完全消耗及一個具有所需MS之主峰。在減壓下濃縮該反應混合物以移除DMF-DMA，及然後該混合物以產生殘餘物。殘餘物用H₂O 5 mL稀釋並用EtOAc 20 mL (5 mL * 4)萃取。經組合之有機層用鹽水5 mL清洗，於Na₂SO₄上乾燥，過濾並在減壓下濃縮以產生呈淡黃色膠狀物之22b，其無需進一步純化即可用於下一步驟中。針對[M+1]⁺ (C₂₃H₁₇Cl₂N₃O₃)計算之MS質量要求值m/z 454.1，LCMS實測值m/z 454.0。

【0356】 6-(4-胺基-2,6-二氯苯基)-4-環丙基-2-甲基噻嗪-3(2H)-酮(22c)。向2-(3,5-二氯-4-((5-環丙基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-基)甲基)苯基)異吡啶啉-1,3-二酮(22b) (100 mg, 154.08 μmol)於MeOH (3 mL)中之溶液添加正丁胺(33.81 mg, 462.24 μmol)。在70°C下將該混合物攪拌0.5 hr。LCMS偵測所需之MS。在減壓下濃縮該反應混合物以移除溶劑。殘餘物係藉由製備型TLC (SiO₂, 石油醚:乙酸乙酯; TLC)純化

以產生22c。針對 $[M+1]^+$ ($C_{15}H_{15}Cl_2N_3O$)計算之MS質量要求值 m/z 324.1，LCMS實測值 m/z 324.0； 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.70 - 6.65 (m, 2H)，6.48 (s, 1H)，4.07 (s, 2H)，3.79 (br s, 2H)，3.74 (s, 3H)，2.24 - 2.13 (m, 1H)，1.07 - 0.99 (m, 2H)，0.75 - 0.66 (m, 2H)。

【0357】 N-(3,5-二氯-4-((5-環丙基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫噁嗪-3-基)甲基)苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-甲醯胺(實例22)。向6-(4-胺基-2,6-二氯苯基)-4-環丙基-2-甲基噁嗪-3(2H)-酮(22c) (10 mg, 30.84 μ mol)於DCM (2 mL)中之溶液添加TEA (9.36 mg, 92.53 μ mol, 12.88 μ L)及5-側氧基-4H-1,2,4-噁二唑-3-光氣(4e) (6.87 mg, 46.27 μ mol)。在25 $^\circ$ C下將該混合物攪拌0.5小時。LCMS顯示所需之MS。在減壓下濃縮該反應混合物以產生殘餘物。殘餘物係藉由HPLC檢查並藉由製備型HPLC (管柱：Waters Xbridge 150*25 5 μ ；流動相：[水(10 mm NH_4HCO_3)-ACN]；B%：5%至35%，14 min)純化以產生呈白色固體之實例22。針對 $[M+1]^+$ ($C_{18}H_{15}Cl_2N_5O_4$)計算之MS質量要求值 m/z 436.0，LCMS實測值 m/z 436.0； 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.87 (s, 2H)，6.85 (s, 1H)，4.24 (s, 2H)，3.65 (s, 3H)，2.20 - 2.09 (m, 1H)，1.11 - 1.04 (m, 2H)，0.83 - 0.75 (m, 2H)。

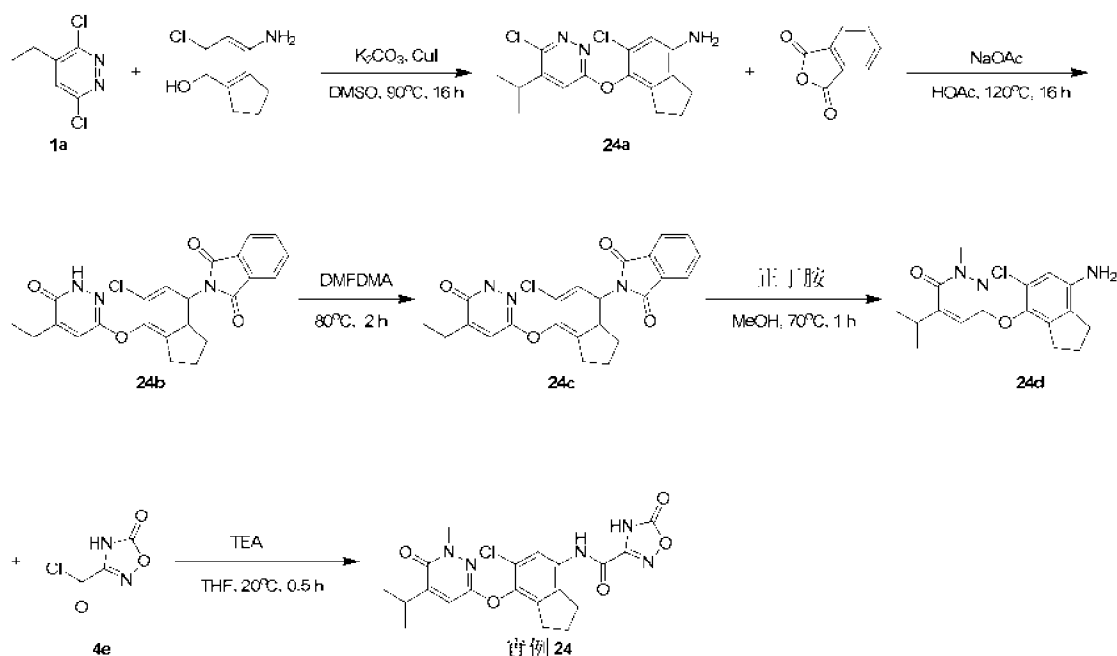
實例23：N-(3,5-二氯-4-((5-異丙基-6-側氧基-1,6-二氫噁嗪-3-基)甲基)苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-甲醯胺



【0358】 N-(3,5-二氯-4-((5-異丙基-6-側氧基-1,6-二氫噁嗪-3-基)氧

基)苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-甲醯胺(實例23)。向3-(4-胺基-2,6-二氯-苯氧基)-5-異丙基-1H-噁嗪-6-酮(8b) (13.7 g, 43.61 mmol) 於THF (140 mL)中之溶液添加TEA (13.24 g, 130.82 mmol)及5-側氧基-4H-1,2,4-噁二唑-3-光氣(4e) (9.71 g, 65.41 mmol)。在20°C下將該混合物攪拌0.5小時。LCMS顯示具有所需MS之峰。在減壓下濃縮該反應混合物以產生粗產物。在80°C下用EtOAc (100 mL)將該粗產物研磨30 min, 及然後冷卻至20°C。過濾該懸浮液且濾餅用EtOAc (5 mL*3)清洗並濃縮至乾燥以產生實例23。針對[M+1]⁺(C₁₆H₁₃Cl₂N₅O₅)計算之MS質量要求值m/z 426.0, LCMS實測值m/z 426.0; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.92 (s, 2H), 7.33 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 3.21 - 3.13 (m, 1H), 1.29 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。

實例24：N-(6-氯-7-((5-異丙基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫噁嗪-3-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茛-4-基)-5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-甲醯胺



【0359】 6-氯-7-(6-氯-5-異丙基-噁嗪-3-基)氧基-茛滿-4-胺(24a)。用N₂將 於DMA (15 mL)中之7-胺基-5-氯-茛滿-4-醇(0.39 g, 2.12

mmol)、3,6-二氯-4-異丙基-噻嗪(1a) (405.77 mg, 2.12 mmol)、CuI (40.45 mg, 212.38 μ mol)及 K_2CO_3 (440.28 mg, 3.19 mmol)脫氣及然後在 N_2 下加熱至 $100^\circ C$ ，歷時16小時。LCMS顯示反應已完成，且所需之MS係經偵測。使該混合物瀘過矽藻土墊，用乙酸乙酯(20 mL*2)清洗。經組合之有機相用鹽水(20 mL)清洗，於 Na_2SO_4 上乾燥，過濾並濃縮。殘餘物係藉由矽膠層析術(石油醚:乙酸乙酯= 3:1)純化以產生24a。針對 $[M+1]^+$ ($C_{16}H_{17}Cl_2N_3O$)計算之MS質量要求值 m/z 338.1，LCMS實測值 m/z 338.1。 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7.53 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.15 (br s, 2H), 3.14 (td, $J = 6.8, 13.6$ Hz, 1H), 2.68 (br t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.60 (br t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.03 - 1.95 (m, 2H), 1.27 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H)。

【0360】 2-[6-氯-7-[(5-異丙基-6-側氧基-1H-噻嗪-3-基)氧基]茚滿-4-基]異吡啶啉-1,3-二酮(24b)。向6-氯-7-(6-氯-5-異丙基-噻嗪-3-基)氧基-茚滿-4-胺(24a) (120 mg, 354.79 μ mol)及異苯并呋喃-1,3-二酮(52.55 mg, 354.79 μ mol)於NaOAc (101.87 mg, 1.24 mmol)中之混合物添加AcOH (1 mL)。在 $120^\circ C$ 下將該混合物攪拌16小時。在減壓下濃縮該反應混合物以移除AcOH。將固體溶解於水中並用 $NaHCO_3$ (10 mL)將pH調整至9。然後將該混合物分配於乙酸乙酯(30 mL)之間。進行兩次。經組合之有機相用鹽水(10 mL*3)清洗，用無水 Na_2SO_4 乾燥，在真空中過濾並濃縮以產生24b。該產物無需進一步純化即可直接用於下一步驟中。針對 $[M+1]^+$ ($C_{24}H_{20}ClN_3O_4$)計算之MS質量要求值 m/z 450.1，LCMS實測值 m/z 450.2。

【0361】 2-[6-氯-7-(5-異丙基-1-甲基-6-側氧基-噻嗪-3-基)氧基-茚

滿-4-基]異吡啶啉-1,3-二酮(24c)。在80°C下將2-[6-氯-7-[(5-異丙基-6-側氧基-1H-噻嗪-3-基)氧基]莛滿-4-基]異吡啶啉-1,3-二酮(24b) (150 mg, 333.42 μmol)於DMFDMA (2 mL)中之溶液攪拌2小時。在真空中濃縮該混合物。將殘餘物分配於乙酸乙酯10 mL與H₂O 3 mL之間，進行兩次。經組合之濾液用鹽水(20 mL)清洗，並濃縮有機相以產生24c，該粗產物可直接用於下一步驟中。針對[M+1]⁺ (C₂₅H₂₂ClN₃O₄)計算之MS質量要求值m/z 464.1，LCMS實測值m/z 464.2。

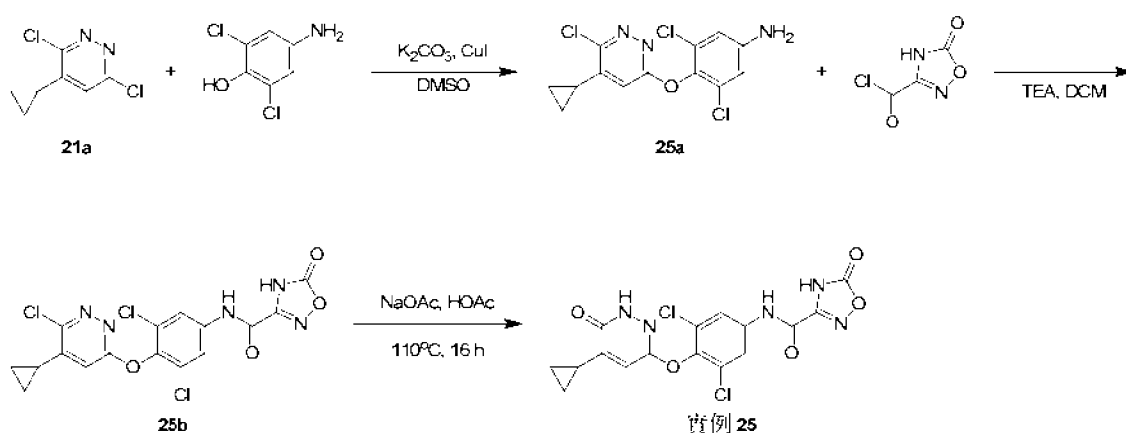
【0362】 6-(7-胺基-5-氯-莛滿-4-基)氧基-4-異丙基-2-甲基-噻嗪-3-酮(24d)。在25°C下將2-[6-氯-7-(5-異丙基-1-甲基-6-側氧基-噻嗪-3-基)氧基-莛滿-4-基]異吡啶啉-1,3-二酮(24c) (100 mg, 215.56 μmol)及正丁胺 (15.77 mg, 215.56 μmol)於MeOH (2 mL)中之混合物攪拌1小時。在真空中濃縮該混合物。殘餘物係藉由製備型TLC (SiO₂，石油醚/乙酸乙酯=1:1)純化以產生24d。針對[M+1]⁺ (C₁₇H₂₀ClN₃O₂)計算之MS質量要求值m/z 334.1，LCMS實測值m/z 334.1。

【0363】 N-(6-氯-7-((5-異丙基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-基)氧基)-2,3-二氫-1H-莛-4-基)-5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-甲醯胺

(實例24)：向24d (10 mg, 29.96 μmol ，1當量)於THF (5 mL)中之溶液添加TEA (9.09 mg, 89.87 μmol ，12.51 μL)及5-側氧基-4H-1,2,4-噁二唑-3-光氣(4e) (6.67 mg, 44.94 μmol)。在25°C下將該混合物攪拌0.5小時。該反應混合物係藉由在25°C下添加MeOH (1 mL)淬滅，及然後在減壓下濃縮以產生殘餘物。殘餘物係藉由HPLC檢查及然後係藉由製備型HPLC (管柱：Luna C18 100*30 5 μ ；流動相：[水(0.04% HCl)-ACN]；

B% : 35%至60% , 12 min) 純化以產生實例24。針對[M+1]⁺ (C₂₀H₂₀ClN₅O₅) 計算之MS質量要求值m/z 446.1 , LCMS實測值m/z 446.2 ; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.55 (s, 1H) , 7.27 (s, 1H) , 3.50 (s, 3H) , 3.20 - 3.12 (m, 1H) , 2.94 (br t, J = 7.4 Hz, 2H) , 2.87 (br t, J = 7.3 Hz, 2H) , 2.17 - 2.12 (m, 2H) , 1.27 (d, J = 6.8 Hz, 6H) 。

實例25 : N-(3,5-二氯-4-((5-環丙基-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-基)氧基)苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-甲醯胺



【0364】 3,5-二氯-4-((6-氯-5-環丙基噻嗪-3-基)氧基)苯胺(25a)。

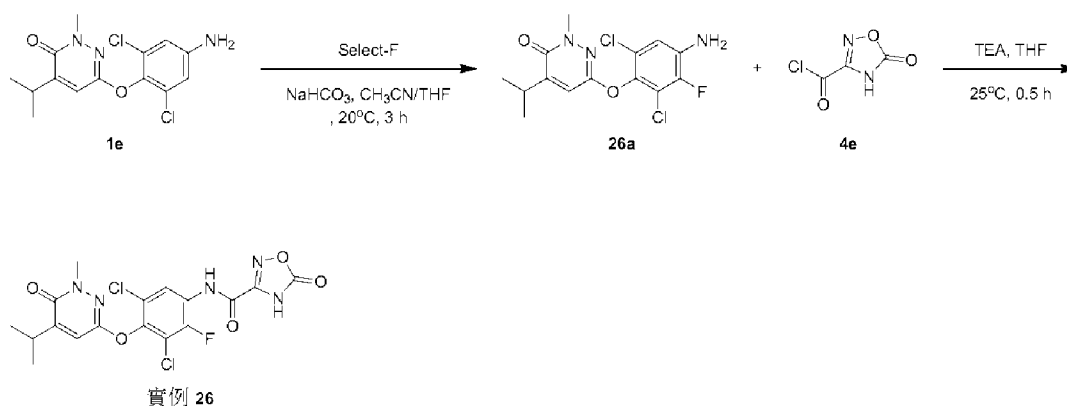
將於DMA (5 mL)中之3,6-二氯-4-環丙基-噻嗪(1 g, 5.29 mmol) (21a)、4-胺基-2,6-二氯-苯酚(941.67 mg, 5.29 mmol)、K₂CO₃ (1.10 g, 7.93 mmol)及CuI (201.49 mg, 1.06 mmol)脫氣及然後在N₂下加熱至100 °C , 歷時16小時。濾除固體並向濾液添加水(20 mL)及用乙酸乙酯(15 mL*2)萃取。經組合之有機層用鹽水(20 mL)清洗, 於Na₂SO₄上乾燥, 過濾並濃縮。殘餘物係藉由矽膠層析術(石油醚:乙酸乙酯= 5:1)純化以產生25a。針對[M+1]⁺ (C₁₃H₁₀Cl₃N₃O) 計算之MS質量要求值m/z 330.0 , LCMS實測值m/z 329.9/331.9 ;

【0365】 N-(3,5-二氯-4-((5-環丙基-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-基)氧基)苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-甲醯胺(25b)。向5-側氧基-

4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-羧酸(11.80 mg, 90.75 μmol)於THF (2 mL)中之溶液添加一滴DMF，然後在0°C下添加(COCl)₂ (11.52 mg, 90.75 μmol , 7.94 μL , 1.5當量)，在25°C下將該混合物攪拌1小時，在25°C下將該溶液添加至3,5-二氯-4-((6-氯-5-環丙基噁嗪-3-基)氧基)苯胺(25a) (20 mg, 60.50 μmol)及TEA (18.37 mg, 181.50 μmol , 25.26 μL)於DCM (3 mL)中之混合物，在25°C下將所得之混合物攪拌30分鐘。濃縮該混合物，殘餘物係藉由製備型TLC (二氯甲烷:甲醇= 10:1)純化以產生25b。針對[M+1]⁺ (C₁₆H₁₀Cl₃N₅O₄)計算之MS質量要求值m/z 442.0，LCMS實測值m/z 442.0。

【0366】 N-(3,5-二氯-4-((5-環丙基-6-側氧基-1,6-二氫噁嗪-3-基)氧基)苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-甲醯胺(實例25)。將N-(3,5-二氯-4-((6-氯-5-環丙基噁嗪-3-基)氧基)苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-甲醯胺(25b) (30 mg, 67.78 μmol)及NaOAc (33.36 mg, 406.65 μmol)於HOAc (3 mL)中之混合物加熱至110°C，歷時16小時。濃縮該混合物。殘餘物係藉由製備型HPLC (中性)純化以產生實例25。針對[M+1]⁺ (C₁₆H₁₁Cl₂N₅O₅)計算之MS質量要求值m/z 424.2，LCMS實測值m/z 424.2；¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.92 (s, 2H), 7.03 (s, 1H), 2.28 - 2.18 (m, 1H), 1.23 - 1.14 (m, 2H), 1.04 - 0.94 (m, 2H)。

實例26：N-(3,5-二氯-2-氟-4-((5-異丙基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫噁嗪-3-基)氧基)苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-甲醯胺

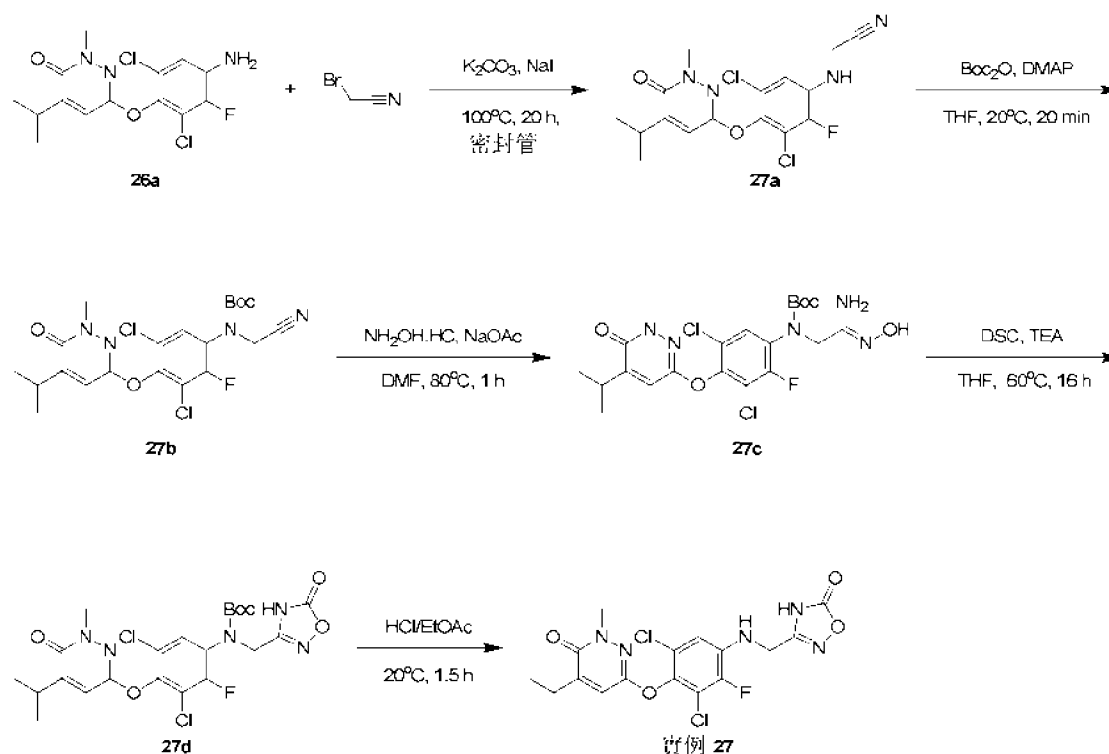


【0367】 6-(4-胺基-2,6-二氯-3-氟苯氧基)-4-異丙基-2-甲基噻嗪-3(2H)-酮(26a)。在氮氣氛下向6-(4-胺基-2,6-二氯-苯氧基)-4-異丙基-2-甲基-噻嗪-3-酮(1e) (20 g, 60.94 mmol)於CH₃CN (200 mL)及THF (60 mL)中之懸浮液添加NaHCO₃ (15.36 g, 182.82 mmol)。藉由分批添加向所得之溶液添加Select F (21.59 g, 60.94 mmol)，歷時30 min。在20°C下將該混合物攪拌16小時。將該反應混合物分配於H₂O 200 mL與EtOAc 300 mL之間。分離有機相，用鹽水(100 mL)清洗，於Na₂SO₄上乾燥，過濾並在減壓下濃縮以產生殘餘物。殘餘物係藉由管柱層析術(SiO₂，石油醚/乙酸乙酯=4/1至1/1; TLC)純化以產生26a。針對[M+1]⁺ (C₁₄H₁₄Cl₂FN₃O₂)計算之MS質量要求值m/z 346.0，LCMS實測值m/z 346.0；¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.02 (s, 1H)，6.80 (d, J = 8.8 Hz, 1H)，3.89 (br s, 2H)，3.53 (s, 3H)，3.24 (quind, J = 6.8, 13.5 Hz, 1H)，1.26 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。

【0368】 N-(3,5-二氯-2-氟-4-((5-異丙基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-基)氧基)苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-甲醯胺(實例 26)。向6-(4-胺基-2,6-二氯-3-氟-苯氧基)-4-異丙基-2-甲基-噻嗪-3-酮(26a) (13 g, 37.55 mmol)於THF (130 mL)中之溶液添加TEA (11.40 g, 112.66 mmol)及5-側氧基-4H-1,2,4-噁二唑-3-光氣(4e) (8.37 g, 56.33

mmol)。在20°C下將該混合物攪拌0.5小時。LCMS顯示具有所需MS之峰。用1M HCl將該混合物稀釋至經修飾之pH 6至7並用EtOAc 300 mL (100 mL * 3)萃取。經組合之有機層用鹽水150 mL清洗，於Na₂SO₄上乾燥，過濾以產生淡黃色液體。在減壓下濃縮該淡黃色液體以移除溶劑且直至該固體完全溶解。在20°C下將該混合物攪拌1小時並過濾以產生實例26。針對[M+1]⁺ (C₁₇H₁₄Cl₂FN₅O₅)計算之MS質量要求值m/z 458.0，LCMS實測值m/z 458.0；¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.30 (d, J = 7.5 Hz, 1H)，7.35 (s, 1H)，3.51 (s, 3H)，3.24 - 3.12 (m, 1H)，1.28 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。

實例27：3-(((3,5-二氯-2-氟-4-((5-異丙基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-基)氧基)苯基)胺基)甲基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮



【0369】 2-(((3,5-二氯-2-氟-4-((5-異丙基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-基)氧基)苯基)胺基)乙腈(27a)。向6-(4-胺基-2,6-二氯-3-氟苯氧基)-4-異丙基-2-甲基噻嗪-3(2H)-酮(26a) (20 mg, 57.77 μmol)於ACN (2

mL)中之溶液添加2-溴乙腈(52.26 mg, 435.72 μmol , 29.03 μL)、 K_2CO_3 (24.09 mg, 174.29 μmol)及NaI (26.12 mg, 174.29 μmol)。在100°C下將該混合物攪拌20小時。使該懸浮液濾過矽藻土墊及濾餅用EtOAc (5 mL*3)清洗。將經組合之濾液濃縮至乾燥以產生殘餘物。殘餘物係藉由製備型TLC (石油醚:乙酸乙酯=1:1)純化以產生27a。針對 $[\text{M}+1]^+$ ($\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{FN}_4\text{O}_2$)計算之MS質量要求值 m/z 385.2, LCMS實測值 m/z 385.0; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.04 (s, 1H) 6.81 (d, $J = 8.16$ Hz, 1H) 4.38 - 4.50 (m, 1H) 4.21 (d, $J = 7.06$ Hz, 2H) 3.54 (s, 3H) 3.24 (dt, $J = 13.62, 6.75$ Hz, 1H) 1.26 - 1.28 (m, 6H)。

【0370】 (氰基甲基)(3,5-二氯-2-氟-4-((5-異丙基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫噁嗪-3-基)氧基)苯基)胺甲酸第三丁酯(27b)。在20°C下向2-((3,5-二氯-2-氟-4-((5-異丙基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫噁嗪-3-基)氧基)苯基)胺基)乙腈(27a) (20 mg, 51.92 μmol)於THF (3 mL)中之溶液添加DMAP (6.34 mg, 51.92 μmol)及 Boc_2O (33.99 mg, 155.76 μmol , 35.78 μL)。在20°C下將該混合物攪拌20分鐘。在真空中濃縮該混合物以產生殘餘物。殘餘物係藉由製備型TLC (SiO_2 , 石油醚:乙酸乙酯= 2:1)純化以產生27b。針對 $[\text{M}+1]^+$ ($\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{FN}_4\text{O}_4$)計算之MS質量要求值 m/z 485.3, LCMS實測值 m/z 485.2;

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.43 (br s, 1H) 7.07 (s, 1H) 4.52 (br s, 2H) 3.52 (s, 3H) 3.26 (dt, $J = 13.66, 6.92$ Hz, 1H) 1.25 - 1.47 (m, 15H)。

【0371】 (Z)-(2-胺基-2-(羥基亞胺基)乙基)(3,5-二氯-2-氟-4-((5-異丙基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫噁嗪-3-基)氧基)苯基)胺甲酸第三丁酯

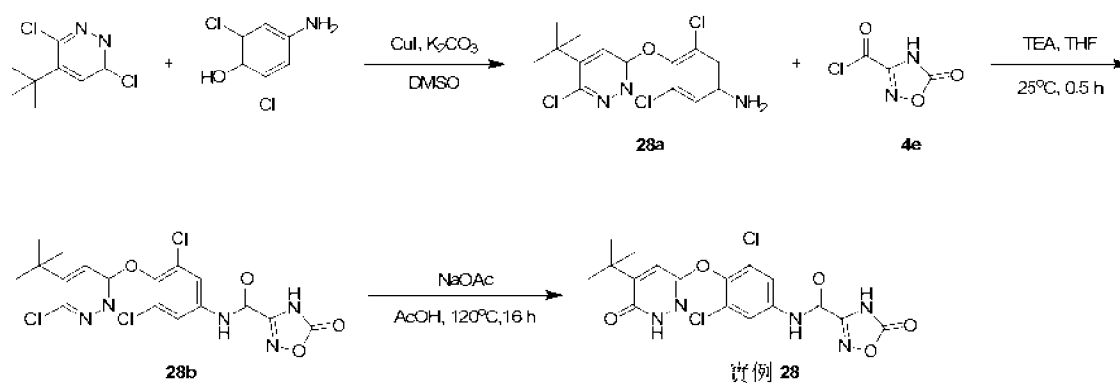
(27c)。在20°C下向(氰基甲基)(3,5-二氯-2-氟-4-((5-異丙基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-基)氧基)苯基)胺甲酸第三丁酯(27b) (20 mg, 41.21 μmol)於DMF (2 mL)中之溶液添加 $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (22.91 mg, 329.67 μmol)及 NaOAc (27.04 mg, 329.67 μmol)。在80°C下將該混合物攪拌1小時。在減壓下濃縮該反應混合物以移除DMF。將殘餘物分配於乙酸乙酯10 mL與 H_2O 5 mL之間，進行兩次。經組合之有機相用鹽水(5 mL*3)清洗，用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空中濃縮。殘餘物係藉由製備型TLC (SiO_2 ，石油醚:乙酸乙酯= 1:1)純化以產生27c。針對 $[\text{M}+1]^+$ ($\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{FN}_5\text{O}_5$)計算之MS質量要求值 m/z 518.4，LCMS實測值 m/z 518.0。

【0372】 (3,5-二氯-2-氟-4-((5-異丙基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-基)氧基)苯基)((5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)胺甲酸第三丁酯(27d)。向(Z)-(2-胺基-2-(羥基亞胺基)乙基)(3,5-二氯-2-氟-4-((5-異丙基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-基)氧基)苯基)胺甲酸第三丁酯(27c) (20 mg, 38.58 μmol)於THF (3 mL)中之溶液添加DSC (12.85 mg, 50.16 μmol)及TEA (7.81 mg, 77.17 μmol , 10.74 μL)。在60°C下將該混合物攪拌16小時。在真空中濃縮該混合物以產生殘餘物。殘餘物係藉由製備型TLC (SiO_2 ，DCM: MeOH = 10:1，P1: R_f = 0.3)純化以產生27d。針對 $[\text{M}+1]^+$ ($\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{FN}_5\text{O}_6$)計算之MS質量要求值 m/z 544.4，LCMS實測值 m/z 544.0。

【0373】 3-(((3,5-二氯-2-氟-4-((5-異丙基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-基)氧基)苯基)胺基)甲基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮(實例27)。在20°C下將(3,5-二氯-2-氟-4-((5-異丙基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-

基)氧基)苯基)((5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)胺甲酸第三丁酯(27d) (8 mg, 14.70 μmol)於HCl/EtOAc (2 mL)中之溶液攪拌1.5小時。在真空中濃縮該混合物以產生殘餘物。殘餘物係藉由製備型HPLC (管柱:Luna C18 100*30 5 μ ; 流動相:[水(0.04%HCl)-ACN]; B%: 30%至60%, 12 min)純化以產生實例27。針對[M+1]⁺ (C₁₇H₁₆Cl₂FN₅O₄)計算之MS質量要求值m/z 444.2, LCMS實測值m/z 444.0; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.27 (s, 1H) 6.91 (d, J = 8.33 Hz, 1H) 4.38 (s, 2H) 3.49 (s, 3H) 3.13 - 3.21 (m, 1H) 1.26 (d, J = 7.02 Hz, 6H)。

實例28: N-(4-((5-(第三丁基)-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-基)氧基)-3,5-二氯苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-甲醯胺



【0374】 4-((5-(第三丁基)-6-氯噻嗪-3-基)氧基)-3,5-二氯苯胺 (28a)。向4-(第三丁基)-3,6-二氯噻嗪(200 mg, 0.975 mmol)於DMSO (5 mL)中之溶液添加4-胺基-2,6-二氯苯酚(173.61 mg, 0.975 mmol)、K₂CO₃ (404.34 mg, 2.93 mmol)及CuI (111.44 mg, 0.585 mmol), 在90 °C下在N₂氣氛下將該混合物攪拌16小時。溶劑用EtOAc (10 mL)及H₂O (10 mL)稀釋, 用EA (10 mL*2)萃取, 有機層用鹽水(20 mL*2)清洗, 於Na₂SO₄上乾燥, 有機層於Na₂SO₄上乾燥, 在真空中濃縮以獲得粗產物。該粗產物係用製備型TLC (石油醚:乙酸乙酯=5:1)純化以產生28a。針對

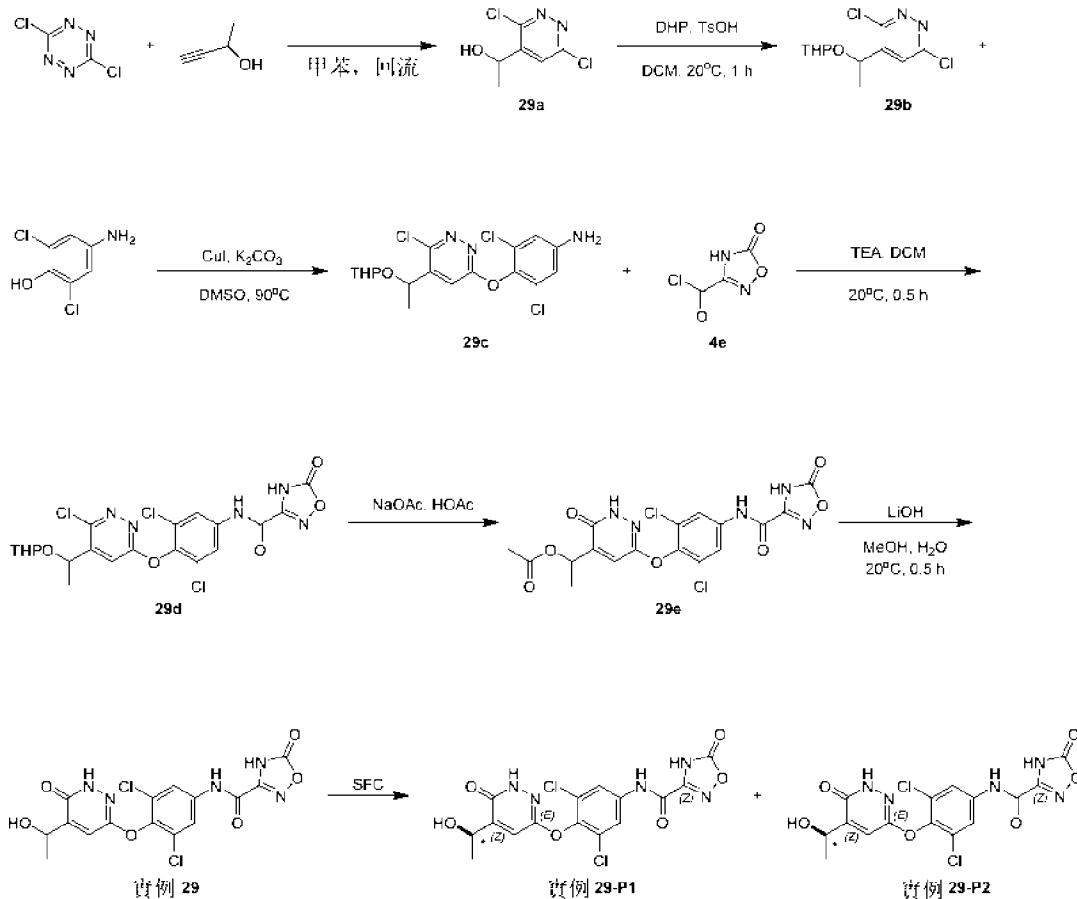
$[M+1]^+$ ($C_{14}H_{14}Cl_3N_3O$)計算之MS質量要求值 m/z 346.6，LCMS實測值 m/z 346.6； 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.51 (s, 9H)，6.67 (s, 2H)，7.24(s, 1H)。

【0375】 N-(4-((5-(第三丁基)-6-氯噻嗪-3-基)氧基)-3,5-二氯苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-甲醯胺(28b)。在 N_2 氣氛下向4-((5-(第三丁基)-6-氯噻嗪-3-基)氧基)-3,5-二氯苯胺(28a) (100 mg，288.48 mmol)於THF (2 mL)中之混合物添加於DCM (2 mL)中之TEA (87.58 mg，865.45 μ mol)、5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-光氣(4e) (64.26 mg，432.73 μ mol)。在20°C下在 N_2 下將該混合物攪拌0.5小時。將該混合物倒入 H_2O (10 mL)中且所得之混合物用EtOAc (10 mL*3)萃取，有機層用鹽水(20 mL*2)清洗，於 Na_2SO_4 上乾燥，過濾，在真空中濃縮以獲得粗產物28c。該粗產物無需進一步純化即可用於下一步驟中。針對 $[M+1]^+$ ($C_{17}H_{14}Cl_3N_5O_4$)計算之MS質量要求值 m/z 458.1，LCMS實測值 m/z 458.1。

【0376】 N-(4-((5-(第三丁基)-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-基)氧基)-3,5-二氯苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-甲醯胺(實例28)。向N-(4-((5-(第三丁基)-6-氯噻嗪-3-基)氧基)-3,5-二氯苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-甲醯胺(140 mg，305.2 μ mol)於HOAc (10 mL)中之混合物添加NaOAc (125.19 mg，1.53 mmol)。然後在120°C下將該混合物攪拌16小時。在真空中移除溶劑以獲得粗產物。該粗產物係用製備型HPLC (CH_3CN 於 H_2O 中，40%)純化。以獲得實例28 (9.9 mg，7.4%產率)。針對 $[M+1]^+$ ($C_{17}H_{15}Cl_2N_5O_5$)計算之MS質量要求值 m/z 440.2，LCMS實測值 m/z 440.2； 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.44 (s, 9H)，7.32 (s, 1H)，

7.92 (s, 2H)。

實例29 (P1及P2)：N-(3,5-二氯-4-((5-(1-羟基乙基)-6-侧氧基-1,6-二氢噻嗪-3-基)氧基)苯基)-5-侧氧基-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺



【0377】 1-(3,6-二氯噻嗪-4-基)乙醇(29a)。向3,6-二氯-1,2,4,5-四噻(500 mg, 3.31 mmol)於甲苯 (3 mL)中之溶液添加丁-3-炔-2-醇(278.59 mg, 3.97 mmol)。在110°C下在密封管下將該混合物攪拌16小時。在減壓下濃縮該反應混合物以產生殘餘物。殘餘物係藉由製備型TLC (SiO₂, 石油醚:乙酸乙酯= 1:1, TLC)純化以產生29a。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.82 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 5.14 (dq, J = 4.2, 6.3 Hz, 1H), 2.38 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 1.56 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。

【0378】 3,6-二氯-4-(1-((四氫-2H-嘓喃-2-基)氧基)乙基)噻嗪 (29b)。向1-(3,6-二氯噻嗪-4-基)乙醇(29a) (300 mg, 1.55 mmol)及DHP

(653.68 mg, 7.77 mmol, 710.52 μ L)於DCM (10 mL)中之溶液添加TsOH (13.38 mg, 77.71 μ mol)。在20 $^{\circ}$ C下將該混合物攪拌1小時。在減壓下濃縮該反應混合物以產生殘餘物。殘餘物係藉由製備型TLC (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=5:1, 根據TLC)純化以產生29b。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.77 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 5.10 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 4.98 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 4.81 (br d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.47 (br s, 1H), 3.99 - 3.90 (m, 1H), 3.67 - 3.53 (m, 2H), 3.47 - 3.40 (m, 1H), 1.95 - 1.55 (m, 12H), 1.53 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.46 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。

【0379】 3,5-二氯-4-((6-氯-5-(1-((四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)乙基)噻嗪-3-基)氧基)苯胺(29c)。向4-胺基-2,6-二氯-苯酚(167.00 mg, 938.13 μ mol)及3,6-二氯-4-(1-((四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)乙基)噻嗪(29b) (200 mg, 721.64 μ mol)於DMSO (5 mL)中之溶液添加K₂CO₃ (299.21 mg, 2.16 mmol)及CuI (82.46 mg, 432.98 μ mol), 將該溶液脫氣並用N₂沖洗3次, 及然後在90 $^{\circ}$ C下在N₂氣氛下將該混合物攪拌2小時。LCMS偵測一個具有所需MS之主峰。該反應混合物用H₂O 5 mL稀釋並用乙基乙酸鹽30 mL (10 mL * 3)萃取。經組合之有機層用鹽水10 mL清洗, 於Na₂SO₄上乾燥, 過濾並在減壓下濃縮以產生殘餘物。殘餘物係藉由製備型TLC (SiO₂, 石油醚:乙酸乙酯= 1:1, TLC)純化以產生29c。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.55 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.68 (s, 4H), 5.10 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 5.00 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.90 - 4.85 (m, 1H), 4.52 (t, J = 3.6 Hz, 1H), 3.96 (ddd, J = 3.8, 7.5, 11.2 Hz, 1H), 3.81 (br d, J = 2.4 Hz, 4H), 3.65 (ddd, J = 3.2, 8.0, 11.3 Hz, 1H), 3.61 - 3.54 (m, 1H), 3.47 - 3.40 (m, 1H), 1.96 - 1.60 (m, 12H), 1.55 (d, J = 6.5 Hz, 3H),

1.49 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。

【0380】 N-(3,5-二氯-4-((6-氯-5-(1-((四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)乙基)噻嗪-3-基)氧基)苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-甲醯胺 (29d)。向3,5-二氯-4-((6-氯-5-(1-((四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)乙基)噻嗪-3-基)氧基)苯胺(29c) (250 mg, 597.08 μmol)於DCM (5 mL)中之溶液添加TEA (181.26 mg, 1.79 mmol, 249.32 μL)及5-側氧基-4H-1,2,4-噁二唑-3-光氣(4e) (133.00 mg, 895.63 μmol)。在25°C下將該混合物攪拌0.5小時。在減壓下濃縮該反應混合物以產生殘餘物。殘餘物係藉由製備型TLC (SiO_2 , DCM: MeOH = 10:1, 根據TLC)純化以產生29d。針對[M+1]⁺ ($\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{Cl}_3\text{N}_5\text{O}_6$)計算之MS質量要求值m/z 530.0, LCMS實測值m/z 529.9。

【0381】 1-(6-(2,6-二氯-4-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-甲醯胺基)苯氧基)-3-側氧基-2,3-二氫噻嗪-4-基)乙酸乙酯(29e)。向N-(3,5-二氯-4-((6-氯-5-(1-((四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)乙基)噻嗪-3-基)氧基)苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-甲醯胺(29d) (60 mg, 90.44 μmol)於AcOH (3 mL)中之溶液添加NaOAc (37.09 mg, 452.19 μmol)。在120°C下將該混合物攪拌16小時。在減壓下濃縮該反應混合物以移除AcOH且然後產生29e, 其無需進一步純化即可用於下一步驟中。針對[M+1]⁺ ($\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_7$)計算之MS質量要求值m/z 470.0, LCMS實測值m/z 470.0。

【0382】 N-(3,5-二氯-4-((5-(1-羥基乙基)-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-基)氧基)苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-甲醯胺(實例29)。向1-(6-(2,6-二氯-4-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-甲醯胺基)苯氧基)-

3-側氧基-2,3-二氫噻嗪-4-基)乙酸乙酯(29 e) (105 mg, 223.30 μmol)於 MeOH (3 mL)及 H_2O (0.5 mL)中之溶液添加 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (18.74 mg, 446.60 μmol)。在 25°C 下將該混合物攪拌1小時。LCMS偵測所需之MS。在減壓下濃縮該反應混合物以移除MeOH。用6 M HCl將殘餘物稀釋至經修飾之 $\text{pH} = 6$ 至 8 並用EtOAc (5 mL * 4)萃取，於 Na_2SO_4 上乾燥，過濾並在減壓下濃縮以產生殘餘物。殘餘物係藉由製備型HPLC (管柱：Luna C18 100*30 5 μ ；流動相：[水(10 mm NH_4HCO_3)-ACN]；B%：1%至40%，12 min)純化以產生實例29。針對 $[\text{M}+1]^+$ ($\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_6$)計算之MS質量要求值 m/z 428.0，LCMS實測值 m/z 428.0； ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.28 (s, 1H), 11.31 (s, 1H), 7.99 (s, 2H), 7.40 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 5.49 (br s, 1H), 4.70 (q, $J = 6.1$ Hz, 1H), 1.33 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H)。

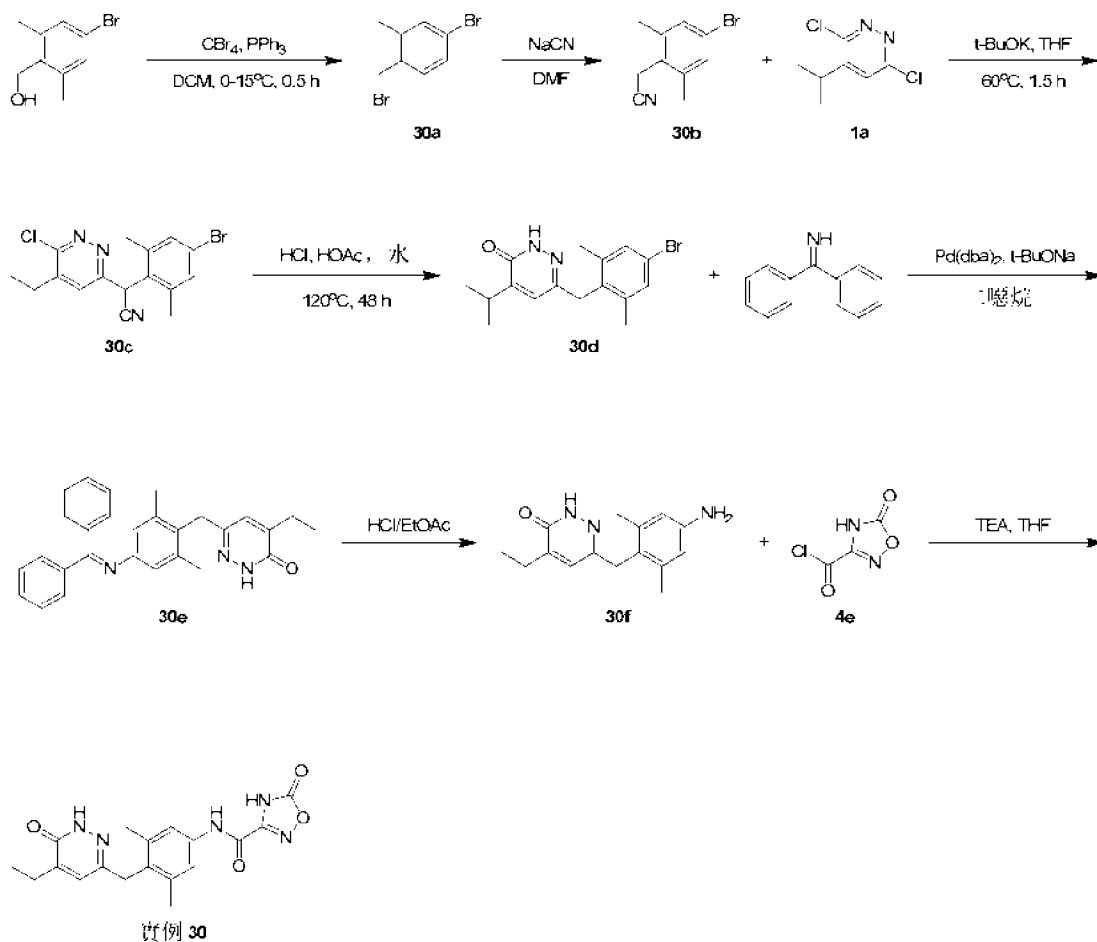
【0383】 (R)-N-(3,5-二氯-4-((5-(1-羥基乙基)-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-基)氧基)苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-甲醯胺(實例29-P1)及(S)-N-(3,5-二氯-4-((5-(1-羥基乙基)-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-基)氧基)苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-甲醯胺(實例29-P2)。N-(3,5-二氯-4-((5-(1-羥基乙基)-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-基)氧基)苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-甲醯胺(實例29)係經檢查並藉由對掌性SFC (管柱：DAICEL CHIRALPAK AD (250 mm*30 mm, 10 μm)；流動相：[0.1% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ MeOH]；B%：40%至40%，10 min)純化以產生實例29-P1及實例29-P2。

【0384】 實例29-P1：針對 $[\text{M}+1]^+$ ($\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_6$)計算之MS質量要求值 m/z 428.0，LCMS實測值 m/z 428.0； ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-$

d_6) δ 12.26 (s, 1H), 10.71 (br s, 1H), 8.06 (s, 2H), 7.39 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 5.49 (br d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 4.74 - 4.66 (m, 1H), 1.33 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H)。

【0385】 實例29-P2：針對[M+1]⁺($C_{15}H_{11}C_{12}N_5O_6$)計算之MS質量要求值m/z 428.0，LCMS實測值m/z 427.9；¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.26 (s, 1H), 10.74 (br s, 1H), 8.05 (s, 2H), 7.39 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 5.49 (br d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 4.75 - 4.66 (m, 1H), 1.33 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H)。

實例30：N-(4-((5-異丙基-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-基)甲基)-3,5-二甲基苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-甲醯胺



【0386】 5-溴-2-(溴甲基)-1,3-二甲基苯(30a)。向(4-溴-2,6-二甲基

苯基)甲醇於DCM (30 mL)中之溶液添加PPh₃ (1.83 g, 6.97 mmol)。然後將該混合物冷卻至0至5°C。然後將CBr₄ (2.31 g, 6.97 mmol)分批添加至該混合物中。然後在15°C下在N₂下將該混合物攪拌0.5小時。在真空中濃縮該混合物以產生殘餘物。殘餘物係藉由管柱層析術(SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯= 1/0至10:1, TLC)純化以產生30a。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.21 (s, 2H) 4.50 (s, 2H) 2.39 (s, 6H)。

【0387】 2-(4-溴-2,6-二甲基苯基)乙腈(30b)。在15°C下向5-溴-2-(溴甲基)-1,3-二甲基苯(30a) (1.26 g, 4.53 mmol)於DMF (30 mL)中之溶液添加NaCN (244.35 mg, 4.99 mmol)。然後在15°C下將該混合物攪拌16小時。將該混合物分配於乙酸乙酯(50 mL)與NH₄Cl水溶液(20 mL)之間，進行兩次。經組合之有機相用鹽水(20 mL*3)清洗，用無水Na₂SO₄乾燥，過濾並在真空中濃縮以產生殘餘物。殘餘物係藉由管柱層析術(SiO₂, 石油醚:乙酸乙酯= 10:1至3:1, TLC)純化以產生30b。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.28 (s, 2H) 3.79 (s, 2H) 2.38 (s, 6H)。

【0388】 2-(4-溴-2,6-二甲基苯基)-2-(6-氯-5-異丙基噁嗪-3-基)乙腈(30c)。在60°C下向2-(4-溴-2,6-二甲基苯基)乙腈(30b) (800 mg, 3.57 mmol)及3,6-二氯-4-異丙基噁嗪(1a) (682.05 mg, 3.57 mmol)於THF (10 mL)中之溶液滴加t-BuOK (1 M, 7.14 mL, 2當量)，將所得之混合物加熱至60°C，歷時1小時。該混合物用水(20 mL)稀釋並用乙酸乙酯(50 mL, 2x)萃取。經組合之有機相用鹽水(10 mL*3)清洗，用無水Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮。殘餘物係藉由管柱層析術(SiO₂, 石油醚:乙酸乙酯= 10:1至3:1, TLC)純化以產生30c。針對[M+1]⁺ (C₁₇H₁₇BrClN₃)計算之MS質量要求值m/z 378.0，LCMS實測值m/z 378.2；¹H NMR (400 MHz,

CD₃OD) δ 7.34 (s, 3H) 7.21 (s, 1H) 6.28 (s, 1H) 3.01 (dt, J = 13.54, 6.74 Hz, 1H) 2.89 (dt, J = 13.72, 6.89 Hz, 1H) 2.27 (s, 6H) 1.27 - 1.30 (m, 6H)。

【0389】 6-(4-溴-2,6-二甲基苯基)-4-異丙基噻嗪-3(2H)-酮(30d)。將2-(4-溴-2,6-二甲基苯基)-2-(6-氯-5-異丙基噻嗪-3-基)乙腈(30c) (1 g, 2.78 mmol)於AcOH (10 mL)、H₂O (10 mL)及HCl (40 mL)中之溶液加熱至120°C，歷時48小時。LCMS顯示初始材料係消耗且所需之MS係經偵測。3M NaOH在15°C下將該混合物調整至pH~7，過濾固體並乾燥以產生30d。該產物無需進一步純化即可直接用於下一步驟中。針對[M+1]⁺ (C₁₆H₁₉BrN₂O)計算之MS質量要求值m/z 335.1，LCMS實測值m/z 335.2；¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.56 (s, 1H) 7.24 (s, 2H) 7.11 (s, 1H) 3.90 (s, 2H) 2.97 (五重峰，J = 6.82 Hz, 1H) 2.21 (s, 6H) 1.11 (d, J = 6.85 Hz, 6H)。

【0390】 6-(4-((二苯基亞甲基)胺基)-2,6-二甲基苯基)-4-異丙基噻嗪-3(2H)-酮(30e)。向6-(4-溴-2,6-二甲基苯基)-4-異丙基噻嗪-3(2H)-酮(30d) (100 mg, 298.30 μ mol)及二苯甲酮亞胺(54.06 mg, 298.30 μ mol, 50.06 μ L)於二噁烷(5 mL)中之溶液添加t-BuONa (43.00 mg, 447.44 μ mol)、Pd₂(dba)₃ (27.32 mg, 29.83 μ mol)及Xantphos (17.26 mg, 29.83 μ mol)。將該混合物脫氣且用N₂沖洗3次並在80°C下攪拌16小時。將該混合物分配於DCM (20 mL)與飽和NH₄Cl水溶液(10 mL)之間並用DCM萃取第二次。經組合之有機層用鹽水(10 mL*3)清洗，用無水Na₂SO₄乾燥，過濾並在真空中濃縮以產生30e。針對[M+1]⁺ (C₂₉H₂₉N₃O)計算之MS質量要求值m/z 436.2，LCMS實測值m/z 436.4。該殘餘物無需

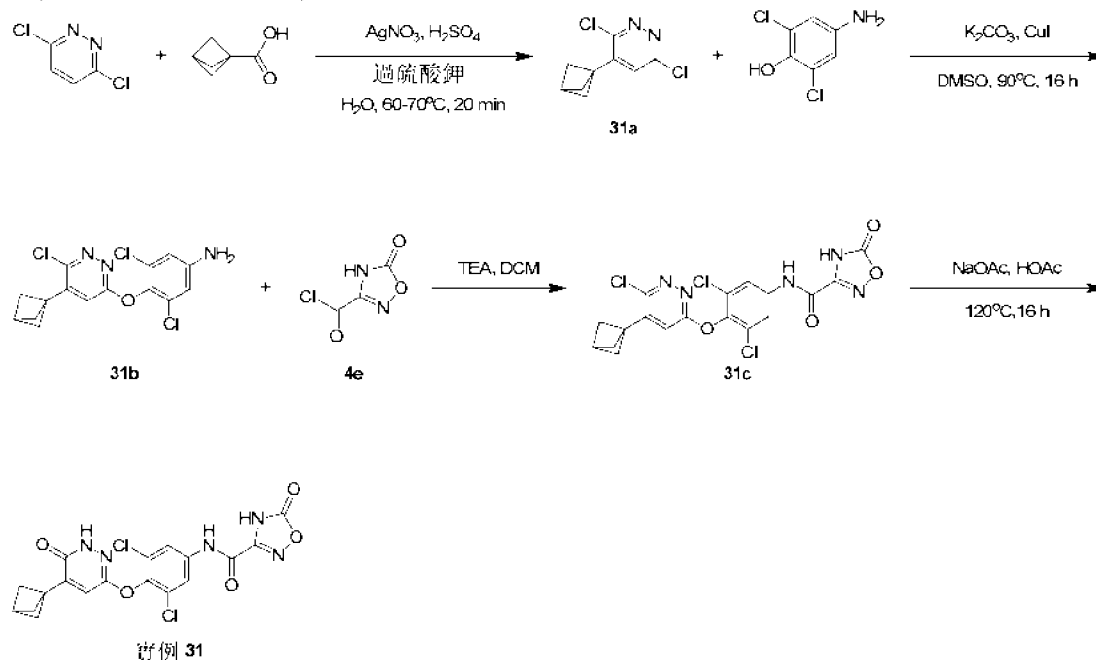
進一步純化即可直接用於下一步驟中。

【0391】 6-(4-胺基-2,6-二甲基苯甲基)-4-異丙基噻嗪-3(2H)-酮(30f)。在15°C下將6-(4-((二苯基亞甲基)胺基)-2,6-二甲基苯甲基)-4-異丙基噻嗪-3(2H)-酮(30e) (100 mg, 229.59 μmol)於HCl/EtOAc (5 mL)中之溶液攪拌16 hr。LCMS顯示所需之MS係經偵測。該混合物用水5 mL稀釋並添加NaHCO₃飽和水溶液至經修飾之pH = 9~10。該懸浮液用EtOAc (15 mL*3)萃取，經組合之有機層係於Na₂SO₄上乾燥，在減壓下過濾並濃縮以產生殘餘物。殘餘物係藉由製備型TLC (SiO₂, 石油醚:乙酸乙酯)純化以產生30f。針對[M+1]⁺ (C₁₆H₂₁N₃O)計算之MS質量要求值m/z 272.2, LCMS實測值m/z 272.3; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 6.89 (s, 1H) 6.48 (s, 2H) 3.89 (s, 2H) 3.04 (dt, J = 13.69, 6.72 Hz, 1H) 2.18 (s, 5H) 1.11 (d, J = 6.97 Hz, 6H)。

【0392】 N-(4-((5-異丙基-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-基)甲基)-3,5-二甲基苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-甲醯胺(實例30)。在15°C下向6-(4-胺基-2,6-二甲基苯甲基)-4-異丙基噻嗪-3(2H)-酮(30f) (10 mg, 36.85 μmol)於THF (1 mL)中之混合物添加TEA (14.92 mg, 147.41 μmol , 20.52 μL)及5-側氧基-4H-1,2,4-噁二唑-3-光氣(4e) (10.95 mg, 73.70 μmol)。在15°C下將該混合物攪拌0.5小時。在真空中濃縮該混合物以產生殘餘物。殘餘物係藉由製備型HPLC (管柱: Nano-micro Kromasil C18 100*30 mm 5 μm ; 流動相: [水(0.225%FA)-ACN]; B%: 30%至50%, 12 min)純化以產生實例30。針對[M+1]⁺ (C₁₉H₂₁N₅O₄)計算之MS質量要求值m/z 384.2, LCMS實測值m/z 384.2; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.41 (s, 2H) 7.02 (s, 1H) 4.86 (s, 19H) 4.02 (s, 2H) 3.07 (dt, J

= 13.72, 6.77 Hz, 1H) 2.30 (s, 6H) 1.15 (d, J = 6.85 Hz, 6H)。

實例31：N-(4-((5-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-基)氧基)-3,5-二氯苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-甲醯胺



【0393】 4-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-3,6-二氯噻嗪(31a)。在60°C下在N₂下向3,6-二氯噻嗪(170 mg, 1.14 mmol)及雙環[1.1.1]戊烷-1-羧酸(134.35 mg, 1.20 mmol)於H₂O (5 mL)中之混合物分批添加於H₂O (2.5 mL)中之AgNO₃ (193.84 mg, 1.14 mmol)及過硫酸銨(286.44 mg, 1.26 mmol)及H₂SO₄ (335.75 mg, 3.42 mmol, 182.48 μL)。在70°C下將該混合物攪拌20分鐘。冷卻後，該混合物用乙酸乙酯(5 mL*2)萃取，有機相用NaHCO₃ (2 mL)，鹽水(5 mL)清洗，然後於Na₂SO₄上乾燥，過濾並濃縮。殘餘物係藉由管柱層析術(SiO₂，石油醚:乙酸乙酯= 5:1)純化以產生31a。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.62 (s, 1H)，2.66 (s, 1H)，2.34 (s, 6H)。

【0394】 4-((5-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-6-氯噻嗪-3-基)氧基)-3,5-二氯苯胺(31b)。在25°C下在N₂下向於DMSO (9 mL)中之4-(雙環[1.1.1]戊-1-

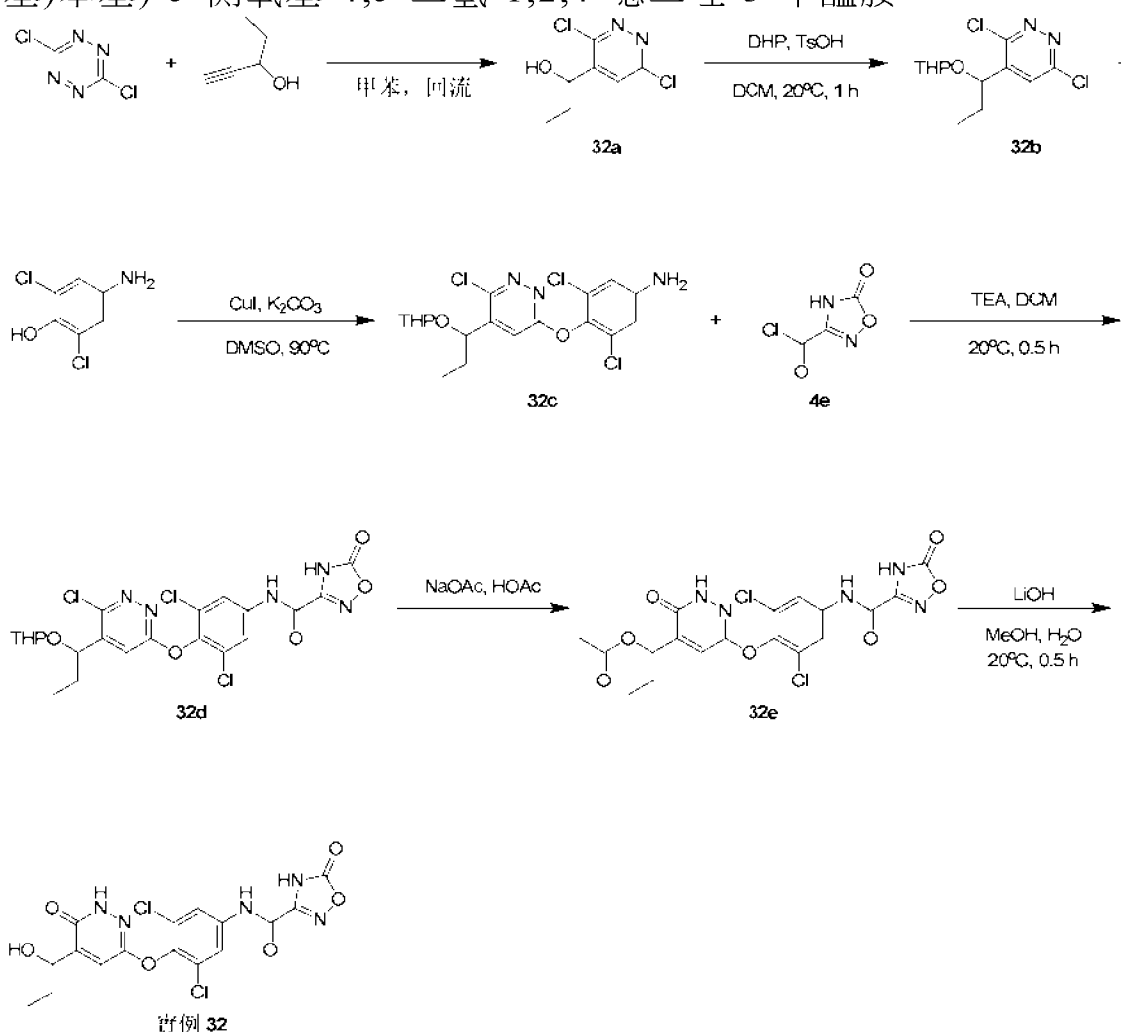
基)-3,6-二氯噻嗪(31a) (150 mg, 697.42 μmol)及4-胺基-2,6-二氯苯酚 (124.15 mg, 697.42 μmol)分批添加 K_2CO_3 (385.55 mg, 2.79 mmol)及 CuI (79.69 mg, 418.45 μmol)。在 90°C 下將該混合物攪拌16小時。將殘餘物分配於乙酸乙酯(20 mL)與 H_2O (5 mL*2)之間。經組合之有機相用鹽水(5 mL*3)清洗，用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空中濃縮。該固體係藉由製備型TLC (石油醚:乙酸乙酯= 3:1)純化以產生31b。針對 $[\text{M}+1]^+$ ($\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}$)計算之MS質量要求值 m/z 356.0，LCMS實測值 m/z 355.9。

【0395】 N-(4-((5-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-6-氯噻嗪-3-基)氧基)-3,5-二氯苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-甲醯胺(31c)。在 0°C 下在 N_2 下向4-((5-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-6-氯噻嗪-3-基)氧基)-3,5-二氯苯胺(31b) (30 mg, 84.12 μmol)於DCM (5 mL)中之混合物一次性添加TEA (25.54 mg, 252.36 μmol , 35.13 μL)及5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-光氣(4e) (18.74 mg, 126.18 μmol)，並在 0°C 下將該反應攪拌30分鐘。殘餘物用水(5 mL)稀釋並用DCM (10 mL, 2x)萃取。經組合之有機層用鹽水(5 mL*3)清洗，用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空中濃縮。該固體係藉由製備型TLC (石油醚:乙酸乙酯= 1:1)純化以產生31c。

【0396】 N-(4-((5-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-基)氧基)-3,5-二氯苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-甲醯胺(實例31)。向N-(4-((5-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-6-氯噻嗪-3-基)氧基)-3,5-二氯苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-甲醯胺(31c) (18 mg, 38.41 μmol)於AcOH (3 mL)中之混合物一次性添加NaOAc (15.75 mg, 192.03 μmol)。然後在 120°C 下在 N_2 下將該混合物攪拌16小時。濃縮該混合物。

殘餘物係藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Luna C18 100*30 mm*5 μm ；流動相：[水(0.225% FA)-ACN]；B%：45%至75%，10 min)純化以產生實例31。針對 $[M+1]^+$ ($\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_5$)計算之MS質量要求值 m/z 450.0，LCMS實測值 m/z 450.0； ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.91 (s, 2H)，7.19 (s, 1H)，2.60 (s, 1H)，2.25 (s, 6H)。

實例32：N-(3,5-二氯-4-((5-(1-羥基丙基)-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-基)氧基)苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-甲醯胺



【0397】 1-(3,6-二氯噻嗪-4-基)丙-1-醇(32a)。在 20°C 下向3,6-二氯-1,2,4,5-四噻(1 g, 6.62 mmol)於甲苯 (10 mL)中之溶液添加戊-1-炔-3-醇 (1.11 g, 13.25 mmol, 1.14 mL)。在 110°C 下在密封管下將該混合物攪拌

16小時。LCMS顯示所需之MS。在減壓下濃縮該反應混合物以產生殘餘物。殘餘物係藉由製備型TLC (SiO₂，石油醚:乙酸乙酯= 1:1)純化以產生32a。針對[M+1]⁺ (C₇H₈Cl₂N₂O)計算之MS質量要求值m/z 207.1，LCMS實測值m/z 207.0; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.79 (s, 1H) 4.94 (dt, J = 7.73, 3.77 Hz, 1H) 2.72 (d, J = 4.03 Hz, 1H) 1.94 (dq, J = 14.52, 7.39, 7.39, 3.55 Hz, 1H) 1.60 - 1.72 (m, 1H) 1.06 (t, J = 7.34 Hz, 3H)。

【0398】 3,6-二氯-4-(1-((四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)丙基)噁嗪(32b)。向1-(3,6-二氯噁嗪-4-基)丙-1-醇(32a) (140 mg, 676.14 μmol)及DHP (284.37 mg, 3.38 mmol, 309.10 μL)於DCM (5 mL)中之溶液添加TsOH (5.82 mg, 33.81 μmol)。在20°C下將該混合物攪拌1小時。LCMS顯示所需之MS。在減壓下濃縮該反應混合物以產生殘餘物。殘餘物係藉由製備型TLC (SiO₂，石油醚/乙酸乙酯=2:1，TLC)純化以產生32b。針對[M+1]⁺ (C₁₂H₁₆Cl₂N₂O₂)計算之MS質量要求值m/z 291.2，LCMS實測值m/z 291.1; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.71 (s, 1H) 7.56 (s, 1H) 4.95 - 5.00 (m, 1H) 4.78 (dd, J = 7.06, 3.97 Hz, 1H) 4.69 (dd, J = 5.40, 2.09 Hz, 1H) 4.40 (t, J = 3.42 Hz, 1H) 3.85 - 4.03 (m, 2H) 3.54 - 3.55 (m, 1H) 3.45 - 3.62 (m, 2H) 3.33 - 3.41 (m, 1H) 2.04 - 2.10 (m, 1H) 1.47 - 1.94 (m, 24H) 1.05 (t, J = 7.39 Hz, 3H) 0.95 (t, J = 7.39 Hz, 3H)。

【0399】 3,5-二氯-4-((6-氯-5-(1-((四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)丙基)噁嗪-3-基)氧基)苯胺(32c)。向3,6-二氯-4-(1-((四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)丙基)噁嗪(32b) (130 mg, 446.47 μmol)及4-胺基-2,6-二氯苯酚(79.48 mg, 446.47 μmol)於DMSO (5 mL)中之溶液添加K₂CO₃ (246.83 mg, 1.79 mmol)及CuI (51.02 mg, 267.88 μmol)，將該溶液脫氣並用N₂沖洗3

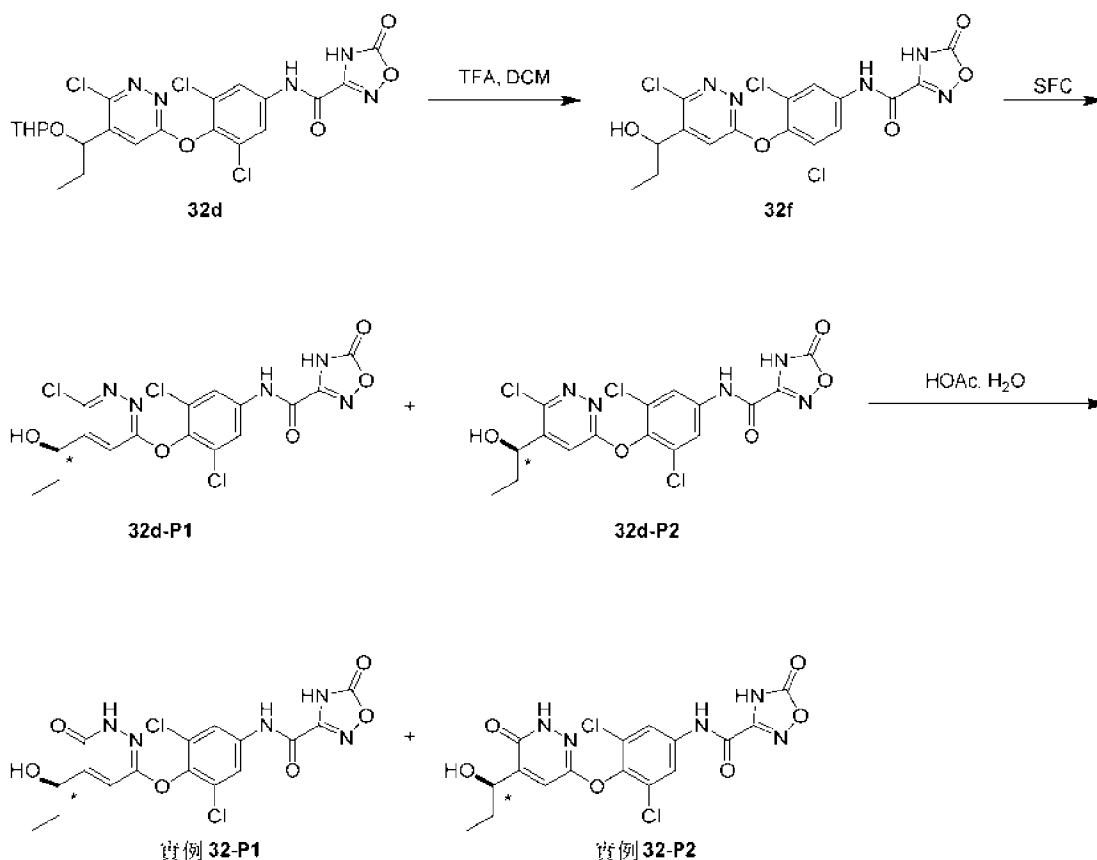
次，及然後在90°C下在N₂氣氛下將該混合物攪拌16小時。LCMS顯示所需之MS。將該混合物稀釋於EtOAc (5 mL)中並過濾，且將過濾物分配於乙酸乙酯(5 mL)與H₂O 3 mL之間。分離有機相，且水相用EtOAc (5 mL)萃取。經組合之有機相用鹽水(10 mL*2)清洗，用無水Na₂SO₄乾燥，過濾並在真空中濃縮。殘餘物係藉由製備型TLC (石油醚:乙酸乙酯=2:1)純化以產生32c。針對[M+1]⁺ (C₁₈H₂₀Cl₃N₃O₃)計算之MS質量要求值m/z 432.7，LCMS實測值m/z 432.1；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.48 (s, 1H) 7.29 (s, 1H) 6.68 (s, 2H) 4.97 (dd, J = 7.46, 3.79 Hz, 1H) 4.76 - 4.83 (m, 1H) 4.46 (t, J = 3.30 Hz, 1H) 3.93 - 4.02 (m, 1H) 3.80 (br s, 2H) 3.54 - 3.62 (m, 1H) 3.33 - 3.41 (m, 1H) 1.85 - 1.99 (m, 2H) 1.66 - 1.83 (m, 4H) 1.06 (t, J = 7.34 Hz, 2H) 0.96 (t, J = 7.34 Hz, 2H)。

【0400】 N-(3,5-二氯-4-((6-氯-5-(1-((四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)丙基)噻嗪-3-基)氧基)苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-甲醯胺(32d)。向3,5-二氯-4-((6-氯-5-(1-((四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)丙基)噻嗪-3-基)氧基)苯胺(32c) (110 mg, 254.20 μmol)於DCM (5 mL)中之溶液添加TEA (77.17 mg, 762.60 μmol, 106.15 μL)及5-側氧基-4H-1,2,4-噁二唑-3-光氣(56.63 mg, 381.30 μmol)。在20°C下將該混合物攪拌0.5小時。LCMS顯示所需之MS。在減壓下濃縮該反應混合物以產生殘餘物。殘餘物係藉由製備型TLC (SiO₂, 石油醚:乙酸乙酯= 1:1)純化以產生32d。針對[M+1]⁺ (C₂₁H₂₀Cl₃N₅O₆)計算之MS質量要求值m/z 544.8，LCMS實測值m/z 544.6；¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.97 (s, 2H) 7.64 (s, 1H) 4.83 (dd, J = 8.05, 3.20 Hz, 1H) 3.92 (s, 1H) 1.87 - 1.97 (m, 2H) 1.59 - 1.69 (m, 1H) 1.06 (t, J = 7.28 Hz, 3H)。

【0401】 乙酸1-(6-(2,6-二氯-4-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-甲醯胺基)苯氧基)-3-側氧基-2,3-二氫噻嗪-4-基)丙酯(32e)。向N-(3,5-二氯-4-((6-氯-5-(1-((四氫-2H-嘓喃-2-基)氧基)丙基)噻嗪-3-基)氧基)苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-甲醯胺(32d) (130 mg, 238.63 μmol , 1當量)於HOAc (5 mL)中之溶液添加NaOAc (97.88 mg, 1.19 mmol)。在120°C下將該混合物攪拌16小時。在減壓下濃縮該反應混合物以移除AcOH以產生32e。針對 $[M+1]^+$ ($\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_7$)計算之MS質量要求值 m/z 484.2, LCMS實測值 m/z 484.1。該粗產物無需進一步純化即可用於下一步驟中。

【0402】 N-(3,5-二氯-4-((5-(1-羥基丙基)-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-基)氧基)苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-甲醯胺(實例32)。向乙酸1-(6-(2,6-二氯-4-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-甲醯胺基)苯氧基)-3-側氧基-2,3-二氫噻嗪-4-基)丙酯(32e) (115 mg, 237.48 μmol)於MeOH (3 mL)及 H_2O (0.5 mL)中之溶液添加LiOH· H_2O (1 M, 474.97 μL)。在25°C下將該混合物攪拌1小時。在減壓下濃縮該反應混合物以移除AcOH。殘餘物用水5 mL稀釋。該懸浮液用EtOAc (30 mL*3)萃取, 經組合之有機層係於 Na_2SO_4 上乾燥, 過濾並在減壓下濃縮以產生殘餘物。殘餘物係藉由製備型HPLC (管柱: Phenomenex Luna C18 100*30 mm*5 μm ; 流動相: [水(0.225%FA)-ACN]; B%: 30%至60%, 10 min)純化以產生實例32。針對 $[M+1]^+$ ($\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_6$)計算之MS質量要求值 m/z 442.2, LCMS實測值 m/z 442.0; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.92 (s, 2H) 7.47 (s, 1H) 4.85 (s, 29H) 4.74 (br d, $J = 4.77$ Hz, 1H) 1.88 - 2.02 (m, 1H) 1.51 - 1.64 (m, 1H) 1.02 (t, $J = 7.40$ Hz, 3H)。

實例32：P1及P2：N-(3,5-二氯-4-((5-(1-羥基丙基)-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-基)氧基)苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-甲醯胺



【0403】 N-(3,5-二氯-4-((6-氯-5-(1-羥基丙基)噻嗪-3-基)氧基)苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-甲醯胺(32f)。在20°C下將N-(3,5-二氯-4-((6-氯-5-(1-((四氫-2H-嘓喃-2-基)氧基)丙基)噻嗪-3-基)氧基)苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-甲醯胺(32d) (160 mg, 293.70 μmol)於TFA (1 mL)及DCM (3 mL)中之溶液攪拌2小時。在減壓下濃縮該反應混合物以產生殘餘物。殘餘物係藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Luna C18 100*30 mm*5 μm ；流動相：[水(0.2%FA)-ACN]；B%：35%至65%，10 min)純化以產生32f。針對[M+1]⁺ (C₁₆H₁₂Cl₃N₅O₅)計算之MS質量要求值m/z 460.0，LCMS實測值m/z 460.1。

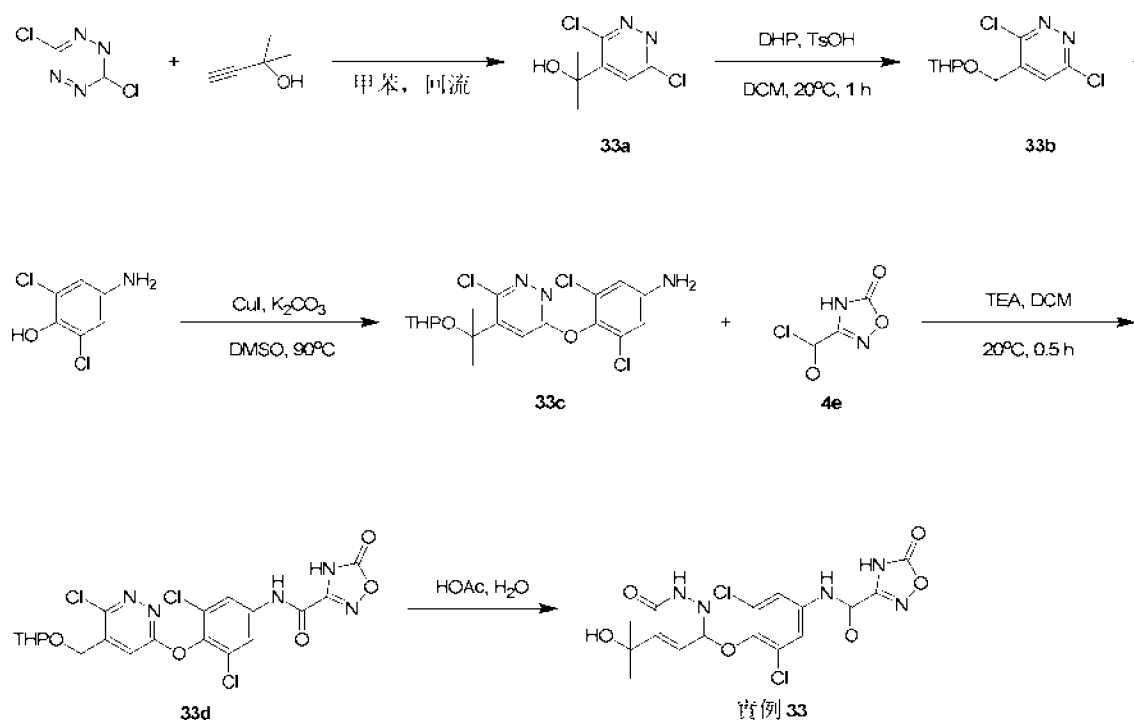
【0404】 SFC分離：N-(3,5-二氯-4-((6-氯-5-(1-羥基丙基)噻嗪-3-基)氧基)苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-甲醯胺(32f) (95 mg, 206.23 μmol)係藉由SFC (管柱：DAICEL CHIRALCEL OJ (250 mm*30 mm, 10 μm); 流動相：[0.1% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ MeOH]; B%：30%至30%，5min)進行分離以產生32f-P1及32f-P2。

【0405】 (R)-N-(3,5-二氯-4-((5-(1-羥基丙基)-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-基)氧基)苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-甲醯胺(實例32-P1)。在120 $^{\circ}\text{C}$ 下將(R)-N-(3,5-二氯-4-((6-氯-5-(1-羥基丙基)噻嗪-3-基)氧基)苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-甲醯胺(32f-P1) (10.00 mg, 21.71 μmol)於HOAc (2 mL)及 H_2O (0.1 mL)中之溶液攪拌16小時。在減壓下濃縮該反應混合物以產生殘餘物。殘餘物係藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Luna C18 200*40 mm*10 μm ; 流動相：[水(0.225%FA)-ACN]; B%：20%至50%，12 min)純化以產生實例32-P1。針對 $[\text{M}+1]^+$ ($\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_6$)計算之MS質量要求值 m/z 442.0，LCMS實測值 m/z 442.0； ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.92 (s, 2H) 7.47 (d, $J = 0.98$ Hz, 1H) 4.87 (s, 40H) 4.73 (br d, $J = 4.03$ Hz, 1H) 1.90 - 1.98 (m, 1H) 1.58 (dt, $J = 14.15, 7.29$ Hz, 1H) 1.02 (t, $J = 7.40$ Hz, 3H)。

【0406】 (S)-N-(3,5-二氯-4-((5-(1-羥基丙基)-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-基)氧基)苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-甲醯胺(實例32-P2)。在120 $^{\circ}\text{C}$ 下將(S)-N-(3,5-二氯-4-((6-氯-5-(1-羥基丙基)噻嗪-3-基)氧基)苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-甲醯胺(32f-P2) (10.00 mg, 21.71 μmol)於HOAc (2 mL)及 H_2O (0.1 mL)中之溶液攪拌16 hr。在減壓下濃縮該反應混合物以產生殘餘物。殘餘物係藉由製備型HPLC (管柱：

Phenomenex Luna C18 100*30 mm*5 μm ; 流動相:[水(0.2%FA)-ACN]; B%: 20%至50%, 10 min)純化以產生實例32-P2。針對 $[\text{M}+1]^+$ ($\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_6$)計算之MS質量要求值 m/z 442.0, LCMS實測值 m/z 442.0; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.91 (s, 2H) 7.47 (d, $J = 1.10$ Hz, 1H) 4.87 (s, 19H) 4.73 (dd, $J = 7.09, 3.06$ Hz, 1H) 1.95 (ddd, $J = 13.91, 7.43, 3.48$ Hz, 1H) 1.52 - 1.63 (m, 1H) 1.02 (t, $J = 7.34$ Hz, 3H)。

實例33: N-(3,5-二氯-4-((5-(2-羥基丙-2-基)-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-基)氧基)苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-甲醯胺



【0407】 2-(3,6-二氯噻嗪-4-基)丙-2-醇(33a)。在 20°C 下向3,6-二氯-1,2,4,5-四噻(500 mg, 3.31 mmol)於甲苯 (5 mL)中之溶液添加2-甲基丁-3-炔-2-醇。在 115°C 下在密封管下將該混合物攪拌16小時。LCMS顯示所需之MS。在減壓下濃縮該反應混合物以產生殘餘物。殘餘物係藉由管柱層析術(SiO_2 , 石油醚:乙酸乙酯= 10:1至4:1, TLC)純化以產生33a。針對 $[\text{M}+1]^+$ ($\text{C}_7\text{H}_8\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$)計算之MS質量要求值 m/z 207.0, LCMS實測值 m/z

207.0 ; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.98 (s, 1H) 2.17 (s, 1H) 1.77 (s, 6H)。

【0408】 3,6-二氯-4-(2-((四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)丙-2-基)噻嗪(33b)。向2-(3,6-二氯噻嗪-4-基)丙-2-醇(33a) (70 mg, 338.07 μmol)於DCM (5 mL)中之溶液添加DHP (142.19 mg, 1.69 mmol, 154.56 μL)及PPTS (16.99 mg, 67.61 μmol)。在20 $^\circ\text{C}$ 下將該混合物攪拌16小時。該混合物用水(5 mL)稀釋並用乙酸乙酯(15 mL, 2x)萃取。經組合之有機層用鹽水(10 mL*3)清洗，用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空中濃縮以產生殘餘物。殘餘物係藉由製備型TLC (SiO_2 , 石油醚:乙酸乙酯= 5:1, TLC)純化以產生33b。針對 $[\text{M}+1]^+$ ($\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$)計算之MS質量要求值 m/z 291.1, LCMS實測值 m/z 291.1 ; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.85 (s, 1H) 4.84 (dd, $J = 5.62, 2.81$ Hz, 1H) 4.01 - 4.08 (m, 1H) 3.88 - 3.95 (m, 1H) 3.57 (dt, $J = 11.13, 5.44$ Hz, 1H) 3.47 (dt, $J = 11.37, 5.69$ Hz, 1H) 1.83 - 1.96 (m, 2H) 1.78 (s, 3H) 1.75 (s, 3H) 1.56 - 1.73 (m, 6H)。

【0409】 3,5-二氯-4-((6-氯-5-(2-((四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)丙-2-基)噻嗪-3-基)氧基)苯胺(33c)。向3,6-二氯-4-(2-((四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)丙-2-基)噻嗪(33b) (40 mg, 137.38 μmol)及4-胺基-2,6-二氯苯酚(24.45 mg, 137.38 μmol)於DMSO (4 mL)中之溶液添加 K_2CO_3 (75.94 mg, 549.50 μmol)及CuI (15.70 mg, 82.43 μmol)，將該溶液脫氣並用 N_2 沖洗3次，及然後在90 $^\circ\text{C}$ 下在 N_2 氣氛下將該混合物攪拌16小時。LCMS顯示所需之MS。將該混合物稀釋於EtOAc (5 mL)中並過濾。將濾液分配於乙酸乙酯(5 mL)與 H_2O (3 mL)之間。分離有機相，且水相用EtOAc (5 mL)萃取。經組合之有機相用鹽水(10 mL*2)清洗，用無水 Na_2SO_4 乾燥，

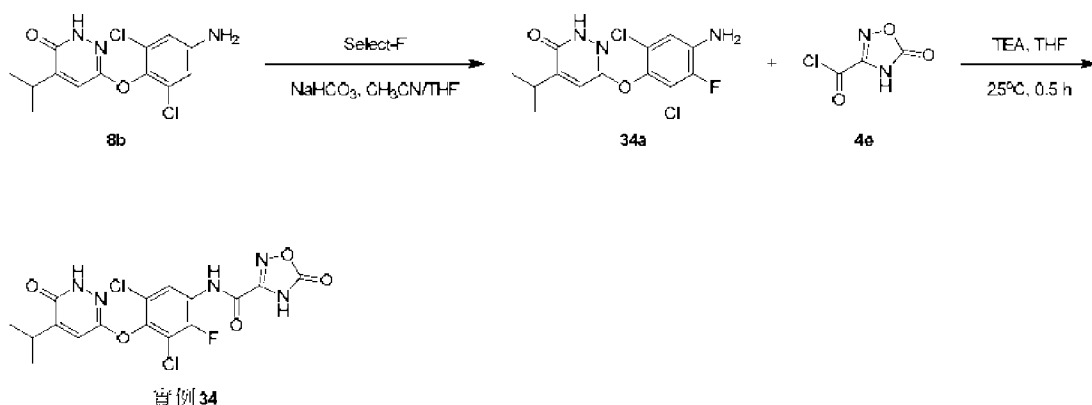
過濾並在真空中濃縮。該混合物係藉由製備型TLC (石油醚:乙酸乙酯=3:1)純化以產生33c。針對 $[M+1]^+$ ($C_{18}H_{20}Cl_3N_3O_3$)計算之MS質量要求值m/z 432.1, LCMS實測值m/z 432.1。

【0410】 N-(3,5-二氯-4-((6-氯-5-(2-((四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)丙-2-基)噻嗪-3-基)氧基)苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-甲醯胺(33d)。向3,5-二氯-4-((6-氯-5-(2-((四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)丙-2-基)噻嗪-3-基)氧基)苯胺(33c) (25 mg, 57.77 μmol)於DCM (1.5 mL)中之溶液添加TEA (17.54 mg, 173.32 μmol , 24.12 μL)及5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-光氣(4e) (12.87 mg, 86.66 μmol)。在20°C下將該混合物攪拌0.5小時。LCMS顯示所需之MS。在減壓下濃縮該反應混合物以產生殘餘物。殘餘物係藉由製備型TLC (SiO_2 , 石油醚:乙酸乙酯)純化以產生33d。針對 $[M+1]^+$ ($C_{21}H_{20}Cl_3N_5O_6$)計算之MS質量要求值m/z 544.0, LCMS實測值m/z 544.1; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.98 (s, 2H) 7.76 (s, 1H) 4.36 - 4.41 (m, 6H) 3.93 (s, 3H) 3.83 - 3.89 (m, 1H) 3.62 - 3.65 (m, 2H) 3.59 (t, J = 6.60 Hz, 5H) 3.48 (dt, J = 7.73, 6.22 Hz, 9H) 1.92 (dt, J = 6.14, 3.10 Hz, 4H) 1.78 - 1.88 (m, 16H) 1.66 - 1.75 (m, 9H)。

【0411】 N-(3,5-二氯-4-((5-(2-羥基丙-2-基)-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-基)氧基)苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-甲醯胺(實例33)。在120°C下將N-(3,5-二氯-4-((6-氯-5-(2-((四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)丙-2-基)噻嗪-3-基)氧基)苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-甲醯胺(33d) (25 mg, 45.89 μmol)於HOAc (2 mL)及 H_2O (0.1 mL)中之溶液攪拌16小時。在減壓下濃縮該反應混合物以產生殘餘物。殘餘物係藉由製備型HPLC (管柱: Phenomenex Luna C18 200*40 mm*10 μm ; 流動相: [水

(0.225%FA)-ACN]；B%：20%至55%，12 min)純化以產生實例33。針對 $[M+1]^+$ ($C_{16}H_{13}Cl_2N_5O_6$)計算之MS質量要求值 m/z 442.0，LCMS實測值 m/z 441.9； 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.91 (s, 2H) 7.58 (s, 1H) 4.85 (br s, 126H) 1.62 (s, 6H)。

實例34：N-(3,5-二氯-2-氟-4-((5-異丙基-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-基)氧基)苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-甲醯胺

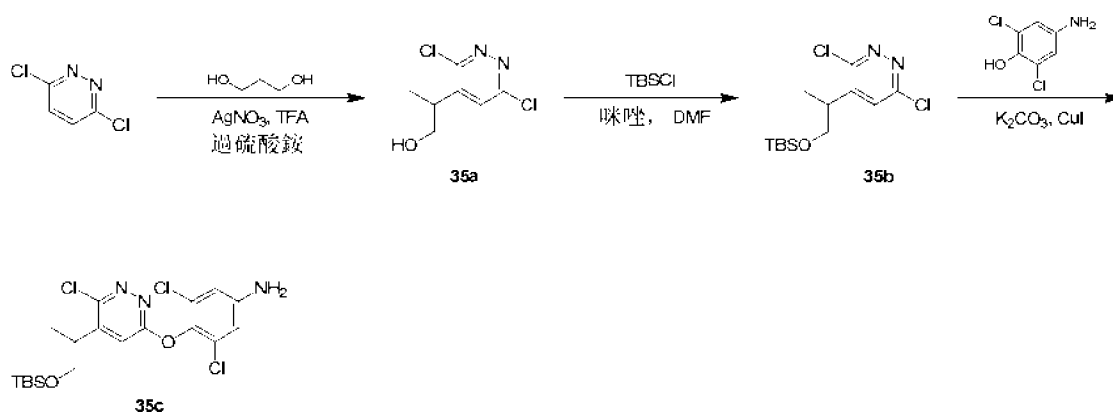


【0412】 6-(4-胺基-2,6-二氯-3-氟苯氧基)-4-異丙基噻嗪-3(2H)-酮 (34a)。向6-(4-胺基-2,6-二氯苯氧基)-4-異丙基噻嗪-3(2H)-酮(8b) (300 mg, 954.91 μ mol)於 CH_3CN (10 mL)及THF (10 mL)中之溶液添加 $NaHCO_3$ (240.66 mg, 2.86 mmol, 111.41 μ L)。然後在 $20^\circ C$ 下將Select F (372.11 mg, 1.05 mmol)分批添加至該混合物。然後在 $20^\circ C$ 下將該混合物攪拌2小時。該混合物用EtOAc (30 mL)及 H_2O (30 mL)稀釋。有機層用鹽水(10 mL)清洗，在真空中乾燥。殘餘物係藉由製備型TLC (石油醚:乙酸乙酯=1:1)純化以產生34a。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.29 (d, J = 0.86 Hz, 1H) 6.89 (d, J = 8.44 Hz, 1H) 3.10 - 3.23 (m, 1H) 1.25 - 1.33 (m, 6H)。

【0413】 N-(3,5-二氯-2-氟-4-((5-異丙基-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-基)氧基)苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-甲醯胺(實例34)。向6-

(4-胺基-2,6-二氯-3-氟苯氧基)-4-異丙基噻嗪-3(2H)-酮(34a) (100 mg, 301.06 μmol)於DCM (4 mL)中之溶液添加TEA (91.39 mg, 903.19 μmol , 125.71 μL)及5-側氧基-4H-1,2,4-噁二唑-3-光氣(4e) (67.06 mg, 451.59 μmol)。在20°C下將該混合物攪拌0.5小時。LCMS顯示所需之MS。在減壓下濃縮該反應混合物以產生殘餘物。殘餘物係藉由製備型TLC (SiO_2 , 石油醚:乙酸乙酯)純化以產生所需之材料。該所需之化合物係藉由製備型HPLC (管柱: Phenomenex Luna C18 200*40 mm*10 μm ; 流動相: [水(0.225%FA)-ACN]; B%: 20%至60%, 12 min)重純化以產生實例34。針對 $[\text{M}+1]^+$ ($\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{FN}_5\text{O}_5$)計算之MS質量要求值 m/z 444.0, LCMS實測值 m/z 443.9; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.97 (br d, $J = 6.72$ Hz, 1H) 7.37 (s, 1H) 4.87 (br s, 13H) 3.12 - 3.22 (m, 1H) 1.28 (br d, $J = 6.60$ Hz, 6H)。

方案F: 4-((5-(1-((第三丁基二甲基矽基)氧基)丙-2-基)-6-氯噻嗪-3-基)氧基)-3,5-二氯苯胺(化合物35c)



【0414】 2-(3,6-二氯噻嗪-4-基)丙-1-醇(35a)。在50°C下向 H_2O (25 mL)添加TFA (4.97 g, 43.63 mmol, 3.23 mL), 然後將2-甲基丙烷-1,3-二醇(6.65 g, 73.8 mmol, 6.59 mL)添加至該混合物中, 接著添加3,6-二氯噻嗪(5 g, 33.6 mmol)及 AgNO_3 (7.70 g, 45.3 mmol)。然後在50°C下

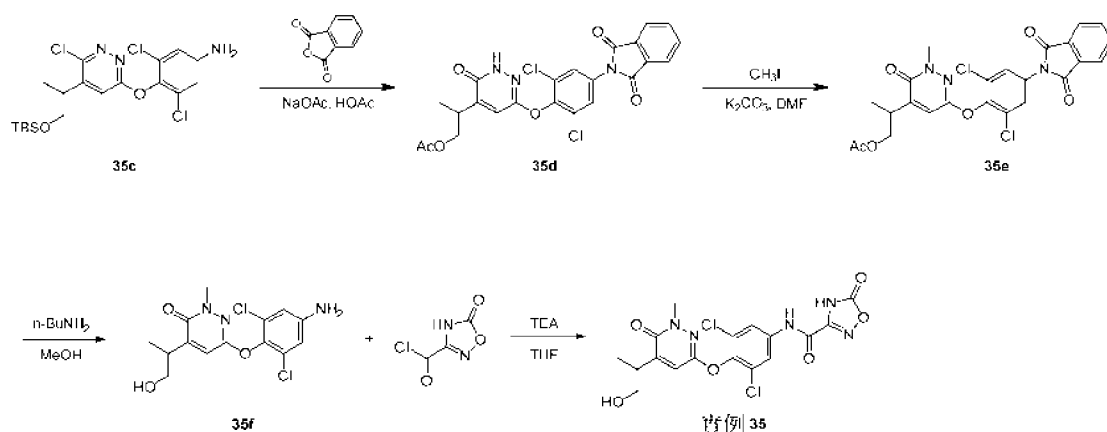
將硫代硫酸氫銨(15.3 g, 67.1 mmol, 14.6 mL)於H₂O (15 mL)中之溶液分批添加至該混合物中，並在50°C下將所得之混合物攪拌0.5小時。將該反應混合物分配於H₂O (45 mL)與EtOAc (50 mL)之間。分離有機相，用H₂O (50 mL* 3)清洗，於Na₂SO₄上乾燥，過濾並在減壓下濃縮以產生殘餘物。殘餘物係藉由管柱層析術(SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯)純化以產生35a。針對[M+1]⁺ (C₇H₈Cl₂N₂O)計算之MS質量要求值m/z 207.0, LCMS實測值m/z 207.0; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.52 (s, 1H), 3.93 - 3.84 (m, 2H), 3.45 - 3.30 (m, 1H), 1.35 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。

【0415】 4-(1-((第三丁基二甲基矽基)氧基)丙-2-基)-3,6-二氯噻嗪(35b)。向2-(3,6-二氯噻嗪-4-基)丙-1-醇(35a) (3.4 g, 16.4 mmol)及第三丁基-氯-二甲基-矽烷(2.47 g, 16.4 mmol, 2.01 mL)於DMF (25 mL)中之溶液添加咪唑(1.34 g, 19.7 mmol)。在25°C下在N₂氣氛下將該混合物攪拌1 hr。該反應混合物用水(100 mL)稀釋並用EtOAc (100 mL* 3)萃取。經組合之有機相用鹽水(50 mL* 2)清洗，用無水Na₂SO₄乾燥，過濾並在真空中濃縮以產生35b。該產物無需進一步純化即可直接用於下一步驟中。針對[M+1]⁺ (C₁₃H₂₂Cl₂N₂OSi)計算之MS質量要求值m/z 321.1, LCMS實測值m/z 321.0; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.48 (s, 1H), 3.77 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 3.38 - 3.29 (m, 1H), 1.32 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.88 - 0.79 (m, 9H), 0.04 - 0.02 (m, 3H), 0.02 - 0.08 (m, 3H)。

【0416】 4-((5-(1-((第三丁基二甲基矽基)氧基)丙-2-基)-6-氯噻嗪-3-基)氧基)-3,5-二氯苯胺(35c)。向4-(1-((第三丁基二甲基矽基)氧基)丙-2-基)-3,6-二氯噻嗪(35b) (1 g, 3.11 mmol)於DMSO (15 mL)中之溶液添加4-胺基-2,6-二氯苯酚(752.84 mg, 3.11 mmol)、K₂CO₃ (1.29 g, 9.34

mmol)及CuI (355.63 mg, 1.87 mmol)。在90°C下在N₂氣氛下將該混合物攪拌5小時。使該懸浮液濾過矽藻土墊及濾餅用EtOAc (50 mL)清洗。該反應混合物係藉由添加H₂O (30 mL)淬滅，及然後用乙酸乙酯(50 mL)萃取並用EtOAc (50 mL * 5)萃取。經組合之有機層用鹽水(50 mL * 2)清洗，於Na₂SO₄上乾燥，過濾並在減壓下濃縮。殘餘物係藉由管柱層析術(SiO₂, 石油醚:乙酸乙酯)純化以產生35c。針對[M+1]⁺(C₁₉H₂₆Cl₃N₃O₂Si)計算之MS質量要求值m/z 462.1, LCMS實測值m/z 462.1。

實例35：N-(3,5-二氯-4-((5-(1-羥基丙-2-基)-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫噁嗪-3-基)氧基)苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-甲醯胺



【0417】 乙酸2-(6-(2,6-二氯-4-(1,3-二側氧基異吡啶-2-基)苯氧基)-3-側氧基-2,3-二氫噁嗪-4-基)丙酯(35d)。向4-((5-(1-((第三丁基二甲基矽基)氧基)丙-2-基)-6-氯噁嗪-3-基)氧基)-3,5-二氯苯胺(35c) (510 mg, 1.10 mmol)於HOAc (8 mL)中之溶液添加異苯并呋喃-1,3-二酮(244.8 mg, 1.65 mmol)及NaOAc (271.2 mg, 3.31 mmol)。在120°C下將該混合物攪拌16小時。在減壓下濃縮該反應混合物以移除HOAc。殘餘物用H₂O (30 mL)稀釋並用EtOAc (30 mL * 3)萃取。經組合之有機層用鹽水(30 mL)清洗，於Na₂SO₄上乾燥，過濾並在減壓下濃縮以產生殘餘物。殘餘物係藉

由管柱層析術(SiO_2 ，石油醚:乙酸乙酯)純化以產生35d。針對 $[\text{M}+1]^+$ ($\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_6$)計算之MS質量要求值 m/z 502.0，LCMS實測值 m/z 502.1。

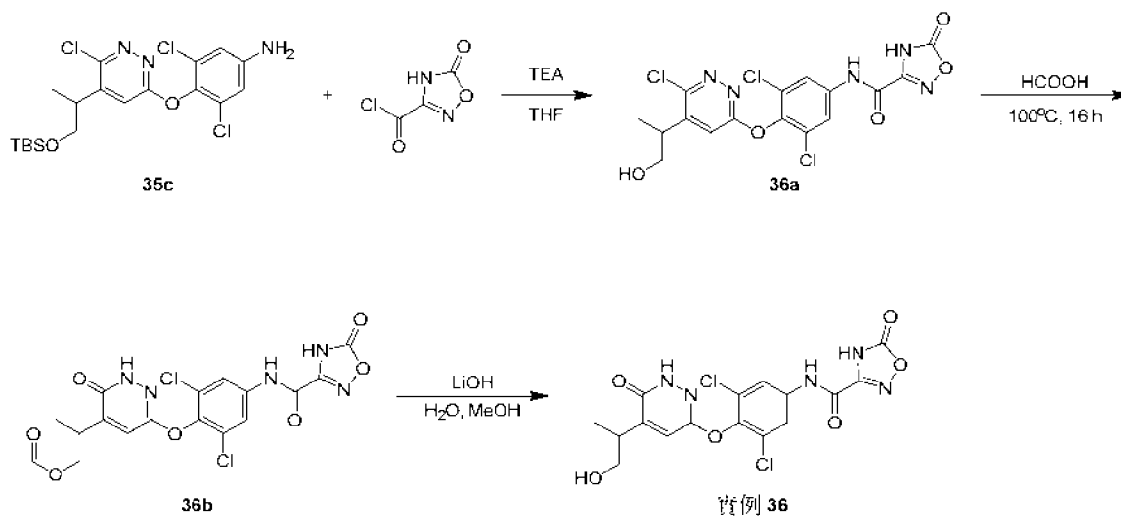
【0418】 乙酸2-(6-(2,6-二氯-4-(1,3-二側氧基異吡啶-2-基)苯氧基)-2-甲基-3-側氧基-2,3-二氫噁嗪-4-基)丙酯(35e)。向乙酸2-(6-(2,6-二氯-4-(1,3-二側氧基異吡啶-2-基)苯氧基)-3-側氧基-2,3-二氫噁嗪-4-基)丙酯(35d) (230 mg, 457.9 μmol)於DMF (3 mL)中之溶液添加 K_2CO_3 (107.6 mg, 778.4 μmol)及MeI (130.0 mg, 915.8 μmol , 57.0 μL)。在25°C下將該混合物攪拌3小時。該反應混合物係藉由在25°C下添加 H_2O (15 mL)淬滅，及然後用EtOAc (15 mL* 3)萃取。經組合之有機層用鹽水(30 mL)清洗，於 Na_2SO_4 上乾燥，過濾並在減壓下濃縮以產生35e。該混合物無需進一步純化即可用於下一步驟中。針對 $[\text{M}+1]^+$ ($\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_6$)計算之MS質量要求值 m/z 516.1，LCMS實測值 m/z 516.1。

【0419】 6-(4-胺基-2,6-二氯苯氧基)-4-(1-羥基丙-2-基)-2-甲基噁嗪-3(2H)-酮(35f)。向乙酸2-(6-(2,6-二氯-4-(1,3-二側氧基異吡啶-2-基)苯氧基)-2-甲基-3-側氧基-2,3-二氫噁嗪-4-基)丙酯(35e) (223 mg, 431.89 μmol)於MeOH (5 mL)中之溶液添加丁-1-胺(1.11 g, 15.2 mmol, 1.5 mL)。在70°C下將該混合物攪拌1 hr。在減壓下濃縮該反應混合物以移除MeOH。殘餘物係藉由製備型TLC (SiO_2 ，石油醚:乙酸乙酯)純化以產生35f。針對 $[\text{M}+1]^+$ ($\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3$)計算之MS質量要求值 m/z 344.0，LCMS實測值 m/z 344.0。

【0420】 N-(3,5-二氯-4-((5-(1-羥基丙-2-基)-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫噁嗪-3-基)氧基)苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-甲醯胺(實

例35)。向6-(4-胺基-2,6-二氯苯氧基)-4-(1-羥基丙-2-基)-2-甲基噻嗪-3(2H)-酮(35f) (50 mg, 145.3 μmol)於THF (3 mL)中之溶液添加TEA (44.1 mg, 435.8 μmol , 60.7 μL)及5-側氧基-4H-1,2,4-噁二唑-3-光氣 (32.4 mg, 217.9 μmol)。在25°C下將該混合物攪拌5分鐘。TLC及LCMS顯示35f係完全消耗且所需之質量+ Ac係經偵測。該反應混合物係藉由在25°C下添加MeOH (5 mL)淬滅。然後用LiOH·H₂O將pH調整至10~12，並在25°C下將所得之混合物攪拌1小時。LCMS顯示在主峰中實測所需之MS。然後在真空中濃縮該混合物，且殘餘物係藉由製備型HPLC (管柱：Waters Xbridge製備型OBD C18 150*40 mm*10 μm ；流動相：[水(10 mm NH₄HCO₃)-MeCN])純化以產生實例35。針對[M+1]⁺ (C₁₇H₁₅Cl₂N₅O₆)計算之MS質量要求值m/z 456.0，LCMS實測值m/z 456.1；¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.93 (s, 2H), 7.34 (s, 1H), 3.80 (dd, J = 6.0, 10.6 Hz, 1H), 3.73 - 3.66 (m, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.29 - 3.23 (m, 1H), 1.29 (d, J = 7.0 Hz, 3H)。

實例36：N-(3,5-二氯-4-((5-(1-羥基丙-2-基)-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-基)氧基)苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-甲醯胺



【0421】 N-(3,5-二氯-4-((6-氯-5-(1-羥基丙-2-基)噻嗪-3-基)氧基)

第 185 頁(發明說明書)

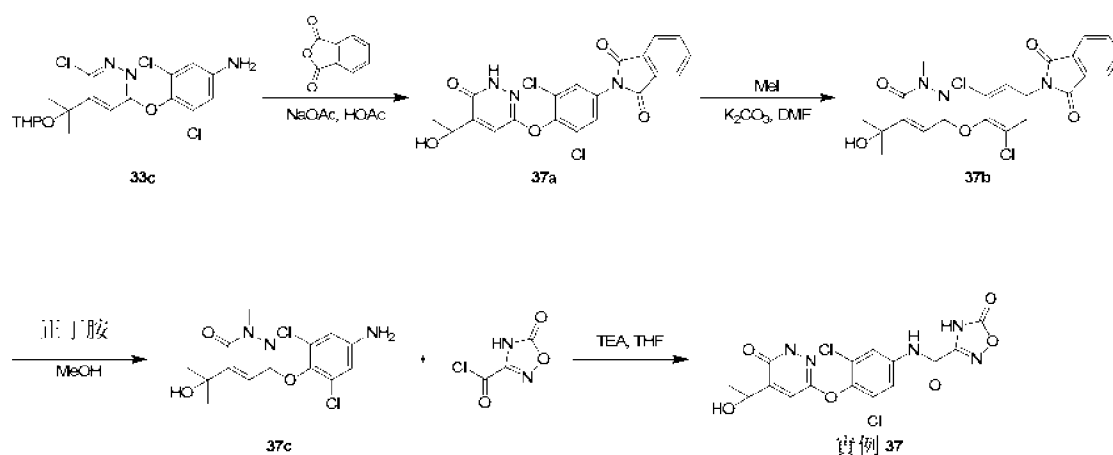
苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-甲醯胺(36a)。向4-((5-(1-((第三丁基二甲基矽基)氧基)丙-2-基)-6-氯嘧啶-3-基)氧基)-3,5-二氯苯胺(35c) (50 mg, 108.0 μmol)於THF (2 mL)中之溶液添加TEA (32.8 mg, 324.0 μmol , 45.1 μL)及5-側氧基-4H-1,2,4-噁二唑-3-光氣(24.1 mg, 162.0 μmol)。在25°C下將該混合物攪拌5分鐘。該反應混合物係藉由在25°C下添加MeOH (25 mL)淬滅，並在減壓下濃縮該反應混合物以產生殘餘物。殘餘物係藉由製備型TLC (SiO₂, 石油醚:乙酸乙酯)純化以產生36a。針對[M+1]⁺ (C₁₆H₁₂Cl₃N₅O₅)計算之MS質量要求值m/z 460.0, LCMS實測值m/z 460.0。

【0422】 甲酸2-(6-(2,6-二氯-4-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-甲醯胺基)苯氧基)-3-側氧基-2,3-二氫嘧啶-4-基)丙酯(36b)。在100°C下將N-(3,5-二氯-4-((6-氯-5-(1-羥基丙-2-基)嘧啶-3-基)氧基)苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-甲醯胺(36a) (40 mg, 86.8 μmol)於HCOOH (5 mL)中之溶液攪拌16小時。在減壓下濃縮該反應混合物以移除HCOOH。殘餘物係藉由製備型TLC (SiO₂, 乙酸乙酯:石油醚)純化以產生36b。針對[M+1]⁺ (C₁₇H₁₃Cl₂N₅O₇)計算之MS質量要求值m/z 470.0, LCMS實測值m/z 470.0。

【0423】 N-(3,5-二氯-4-((5-(1-羥基丙-2-基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-3-基)氧基)苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-甲醯胺(實例36)。向甲酸2-(6-(2,6-二氯-4-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-甲醯胺基)苯氧基)-3-側氧基-2,3-二氫嘧啶-4-基)丙酯(36b) (35 mg, 74.4 μmol)於MeOH (4 mL)中之溶液添加於H₂O (1 mL)中之LiOH.H₂O (3.8 mg, 89.3 μmol)。在25°C下將該混合物攪拌1小時。在減壓下濃縮該反應混合物以

移除MeOH。殘餘物係藉由製備型HPLC (管柱：Waters Xbridge BEH C18 100*30 mm*10 μm；流動相：[水(10 mm NH₄HCO₃)-MeCN])純化以產生實例36。針對[M+1]⁺ (C₁₆H₁₃Cl₂N₅O₆)計算之MS質量要求值m/z 442.0，LCMS實測值m/z 442.1，¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.91 (s, 1H)，7.36 (s, 1H)，3.84 - 3.78 (m, 1H)，3.73 - 3.67 (m, 1H)，3.26 - 3.20 (m, 1H)，1.30 (d, J = 7.0 Hz, 3H)。

實例37：N-(3,5-二氯-4-((5-(2-羥基丙-2-基)-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-基)氧基)苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-甲醯胺



【0424】2-(3,5-二氯-4-((5-(2-羥基丙-2-基)-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-基)氧基)苯基)異吡啶啉-1,3-二酮(37a)。在N₂下向3,5-二氯-4-((6-氯-5-(2-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)丙-2-基)噻嗪-3-基)氧基)苯胺(33c) (100 mg, 231.1 μmol)及異苯并呋喃-1,3-二酮(37.7 mg, 254.2 μmol)於HOAc (2 mL)中之混合物添加NaOAc (94.8 mg, 1.16 mmol)。在120°C下將該混合物攪拌16小時。將殘餘物倒入水(5 mL)中。水相用乙酸乙酯(10 mL*3)萃取。經組合之有機相用鹽水(10 mL*2)清洗，用無水Na₂SO₄乾燥，過濾並在真空中濃縮。殘餘物係藉由製備型TLC (SiO₂，石油醚/乙酸乙酯)純化以產生37a。針對[M+1]⁺(C₂₁H₁₅Cl₂N₃O₅)計算之MS質量要求值m/z

460.0，MS質量實測值m/z 460.0；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.91 (br s, 2H)，8.11 - 7.93 (m, 2H)，7.92 - 7.74 (m, 3H)，7.61 (d, J = 1.6 Hz, 3H)，7.30 - 7.28 (m, 1H)，2.16 - 2.00 (m, 3H)，1.90 - 1.84 (m, 2H)，1.68 (br d, J = 6.0 Hz, 1H)，1.67 - 1.65 (m, 1H)，1.67 - 1.65 (m, 1H)，1.66 (s, 1H)。

【0425】 2-(3,5-二氯-4-((5-(2-羥基丙-2-基)-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-基)氧基)苯基)異吡啶啉-1,3-二酮(37b)。在N₂下向2-(3,5-二氯-4-((5-(2-羥基丙-2-基)-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-基)氧基)苯基)異吡啶啉-1,3-二酮(37a) (50 mg, 108.6 μmol)於DMF (3 mL)中之混合物添加K₂CO₃ (30.0 mg, 217.3 μmol)及MeI (30.8 mg, 217.3 μmol, 13.53 μL)。在20°C下將該混合物攪拌1小時。將該反應倒入水(5 mL)中。水相用EtOAc (15 mL* 2)萃取。經組合之有機相用鹽水(10 mL* 2)清洗，用無水Na₂SO₄乾燥，過濾並在真空中濃縮。殘餘物係藉由製備型TLC (SiO₂，石油醚:乙酸乙酯)純化以產生37b。針對[M+1]⁺ (C₂₂H₁₇Cl₂N₃O₅)計算之MS質量要求值m/z 474.1，MS質量實測值m/z 474.1。

【0426】 6-(4-胺基-2,6-二氯苯氧基)-4-(2-羥基丙-2-基)-2-甲基噻嗪-3(2H)-酮(37c)。在N₂下向2-(3,5-二氯-4-((5-(2-羥基丙-2-基)-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-基)氧基)苯基)異吡啶啉-1,3-二酮(37b) (30 mg, 63.3 μmol)於MeOH (1.5 mL)中之混合物添加正丁胺(11.6 mg, 158.1 μmol, 15.63 μL)。在70°C下將該混合物攪拌1.5小時。在減壓下濃縮該反應混合物以產生殘餘物。殘餘物係藉由製備型TLC (SiO₂，石油醚:乙酸乙酯)純化且獲得之粗產物係藉由製備型HPLC (管柱：Waters Xbridge BEH C18 100*30 mm*10 μm；流動相：[水(10 mM NH₄HCO₃)-MeCN])重純化

以產生37c。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.20 - 7.08 (m, 1H), 6.75 - 6.62 (m, 2H), 5.68 - 5.51 (m, 1H), 3.85 - 3.71 (m, 2H), 3.63 - 3.50 (m, 3H), 1.62 (s, 6H)。

【0427】 N-(3,5-二氯-4-((5-(2-羥基丙-2-基)-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-3-基)氧基)苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-甲醯胺(實例37)。在N₂下向6-(4-胺基-2,6-二氯苯氧基)-4-(2-羥基丙-2-基)-2-甲基噻嗪-3(2H)-酮(37c) (10 mg, 29.05 μmol)於THF (2 mL)中之混合物添加TEA (8.82 mg, 87.12 μmol, 12.1 μL)及5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-光氣(12.9 mg, 87.2 μmol)。在20°C下將該混合物攪拌2小時。在減壓下濃縮該反應混合物以產生殘餘物。殘餘物係藉由製備型HPLC (管柱: Welch Ultimate AQ-C18 150*30 mm*5 μm; 流動相: [水(0.1%TFA)-MeCN])純化以產生實例37。針對[M+1]⁺ (C₁₇H₁₅Cl₂N₅O₆)計算之MS質量要求值m/z 456.0, MS質量實測值m/z 456.0; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.96 - 7.88 (m, 2H), 7.60 - 7.52 (m, 1H), 4.46 - 4.37 (m, 1H), 3.68 - 3.59 (m, 1H), 3.53 - 3.47 (m, 1H), 3.50 - 3.47 (m, 1H), 3.49 (s, 1H), 1.94 - 1.84 (m, 1H), 1.66 - 1.54 (m, 6H)。

生物實例：生物篩選

實例B1：用於甲狀腺素受體促效劑篩選之時間分辨螢光共振能量轉移(TR-FRET)分析

LanthaScreen™ TR-FRET甲狀腺受體α共活化劑分析套組(ThermoFisher)及LanthaScreen™ TR-FRET甲狀腺受體β共活化劑分析套組(ThermoFisher)係用於促效劑化合物篩選。使用ECHO液體處理器(Labcyte Inc.)以10點3倍系列一式兩份(5 μM最終最高濃度)將於DMSO中

之化合物稀釋於384盤中。將緩衝液C (ThermoFisher)添加至各孔，然後添加螢光素-SCR2-2共活化劑(200 nM最終濃度)、經鈾標記之抗GST抗體(2 nM最終濃度)及TR α -LBD (0.4 nM最終濃度)或TR β -LBD (1.0 nM最終濃度)之4x混合物。在室溫下在黑暗中培養2小時後，TR-FRET信號係於EnVision盤讀數器(PerkinElmer)上以在340 nm下之激發及在495及520 nm下之雙發射讀數以100微秒之延遲時間及200微秒之整合時間進行量測。使用在520下及在495下之發射信號之比率以使用GraphPad Prism (GraphPad軟體)計算EC₅₀。在每批化合物篩選中，使用T3 (L-3,3',5-三碘甲狀腺胺酸鈉鹽，>95%) (Calbiochem)作為參考化合物。經量測之T3之EC₅₀係於由分析套組製造商(ThermoFisher Scientific)提供之參考值之3倍內。在使用T3作為高百分比效應(HPE)對照及0.5% DMSO作為零百分比效應(ZPE)對照之每批篩選中量測之Z'因子係在0.5至0.8之範圍內。化合物之THR- β 選擇性值係推導自T3-選擇性標準化資料。使用TR-FRET分析針對本文揭示之某些化合物獲得之資料係列舉於表2中。

表2：

實例	EC ₅₀ THR β -FRET [nM] ^a	EC ₅₀ THR α -FRET [nM] ^a	THR β -選擇性
1	7.6	49.5	17.2
2	>5000	>5000	n.a.
3-P1	276.6	75.9	1.0
3-P2	732.1	817.4	4.2
4	27.1	313.8	31.7
5	74.2	469.3	27.8
6	58.1	78.0	3.6
7	60.9	472.6	13.1
8	896.1	2298	7
9	290.2	125.5	0.7
11	115.8	192.4	4.8
12	71.2	151.8	6.2
13	53.6	1632	86.5

實例	EC ₅₀ THRβ-FRET [nM] ^a	EC ₅₀ THRα-FRET [nM] ^a	THRβ-選擇性
14	46.6	548.7	48
15	31.5	102	11.7
16	44.2	82.4	6.7
17	2112	>5000	>7.2
18	271.2	550	6.1
19	>5000	1926	n. a.
20	>5000	>5000	n.a.
21	180	>5000	>113
22	180.8	897.7	19.5
23	87.3	1323	67.3
24	188.2	2049	39.5
25	230.6	2419	42.1
26	58.1	699.1	44.6
27	26.8	143.8	21.5
28	286.1	4265	67
29	234.9	4339	88.9
29P1	2642	>5000	>10.4
29P2	91.3	1761	80.8
30	821.4	3109	14.3
31	600.5	>5000	>34.8
32	86.4	1546	77.9
32P1	450.5	4231	27.9
32P2	43.3	1154	81
33	212.2	>5000	>84.3
34	165.9	577	10.9
35	761.8	2601	15.8
36	468.5	>5000	>15.7
37	34.5	212.4	15.5

n.a.表示不適用；^a所有化合物均一式兩份運行多次，並記錄平均資料

【0428】 本說明書中提及之所有公開案(包括專利案、專利申請案及科學文章)係出於所有目的以全文引用之方式併入本文中，該引用之程度就如同各個別之公開案(包括專利案、專利申請案或科學文章)係明確且個別地以引用之方式併入本文中。

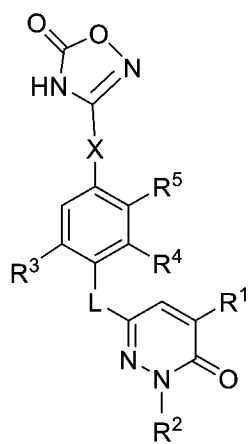
【0429】 儘管出於清楚瞭解之目的，以描述及實例說明之，已相當

詳細地描述前述發明，但熟習此項技術者顯而易見，鑒於上文教義，某些微小變化及修飾將經實踐。因此，描述及實例不應視為限制本發明之範圍。

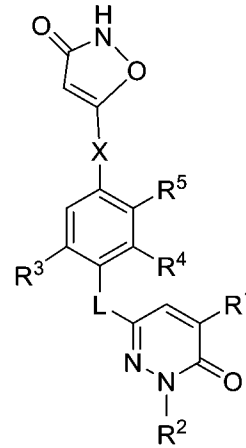
【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種式(IIA)或(IIB)化合物或其醫藥上可接受之鹽，



(IIA)



(IIB)

其中：

R^1 係 C_1 - C_4 烷基，其中該 C_1 - C_4 烷基未經取代或經1至5個鹵基或羥基取代， C_3 - C_5 環烷基、 $CON(R^{10})_2$ 或 $NR^{10}COR^{10}$ ；

R^2 係H或 C_1 - C_3 烷基；

L 係O、 CH_2 、S、SO、 SO_2 、CO、CHF、 CF_2 、 $C(R^{11})CN$ 、 CHR^{11} 或 $C(R^{11})R^{11}$ ；

R^3 及 R^4 獨立地係Cl、Br、甲基或乙基；

R^5 係H、鹵基、 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_4 環烷基；

或 R^5 與 R^4 及間插原子一起形成5至7員環烷基或含有1至2個環雜原子之5至7員雜環；

X 係不存在、O、 NR^{12} 、 $C(O)NR^{12}$ 、 $NR^{12}C(O)$ 、 $CR^{12}R^{12}$ 、 $OCR^{12}R^{12}$ 、 $CR^{12}R^{12}O$ 、 $NR^{12}CR^{12}R^{12}$ 、 $CR^{12}R^{12}NR^{12}$ 、 SO_2NR^{12} 或 $NR^{12}SO_2$ ；

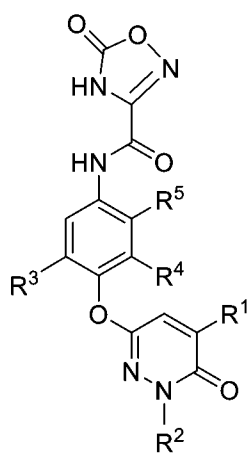
各 R^{10} 獨立地係 C_1 - C_3 烷基或H；

各 R^{11} 獨立地係 C_1 - C_2 烷基，其中該 C_1 - C_2 烷基未經取代或經1至5個鹵基取代，或兩個 R^{11} 基團與其等結合之碳原子一起形成環丙基或環丁基環；及

各 R^{12} 獨立地係H或甲基。

【請求項2】

如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物係式(VD)化合物：



(VD)

其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及 R^5 係如請求項1中定義。

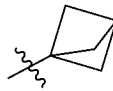
【請求項3】

如請求項1或2之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R^1 係 C_1 - C_4 烷基，其中該 C_1 - C_4 烷基未經取代或經1至2個鹵基或羥基，或 C_3 - C_5 環烷基。

【請求項4】

如請求項3之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R^1 係異丙基、第三丁基、 $HO-CH(CH_3)-$ 、 $HO-CH(CH_2CH_3)-$ 、 $HO-C(CH_3)_2-$ 、 $HO-CH_2CH(CH_3)-$ 、環丙基或 。

【請求項5】

如請求項1或2之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R^2 係H或 $-CH_3$ 。

【請求項6】

如請求項1或2之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R^3 係氯或 $-CH_3$ 。

【請求項7】

如請求項1或2之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R^4 係氯或 $-CH_3$ ；

或 R^5 與 R^4 及間插原子一起形成5至6員環烷基。

【請求項8】

如請求項7之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R^5 與 R^4 及間插原子一起形成環戊基。

【請求項9】

如請求項1或2之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R^5 係H或氟。

【請求項10】

如請求項1或2之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：

X 係鍵。

【請求項11】

如請求項1或2之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：

X 係 $NR^{12}C(O)$ 、 $OCR^{12}R^{12}$ 或 $NR^{12}CR^{12}R^{12}$ ；及

各 R^{12} 獨立地係H或甲基。

【請求項12】

如請求項11之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：

X 係-OCH₂-、-NHCH₂-、-NHC(O)-、-N(CH₃)CH₂-或-N(H)CH(CH₃)-。

【請求項13】

如請求項1或2之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：

L 係O、CH₂、SO₂、CO、CHR¹¹或C(R¹¹)R¹¹；及

各R¹¹獨立地係甲基或乙基。

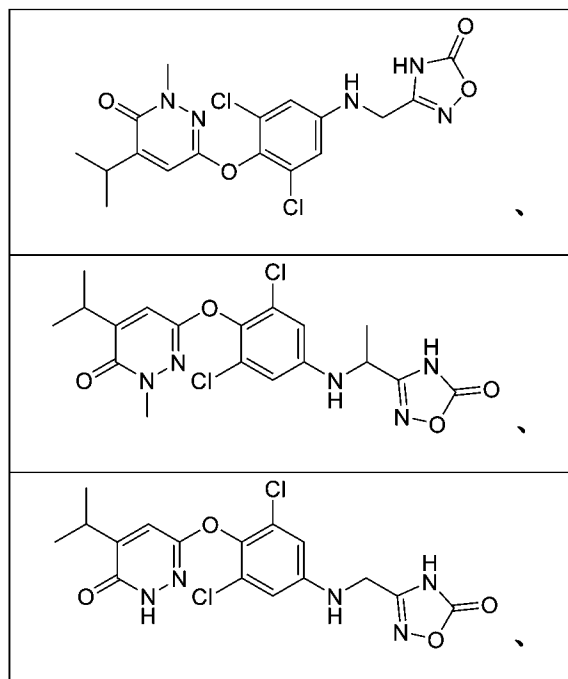
【請求項14】

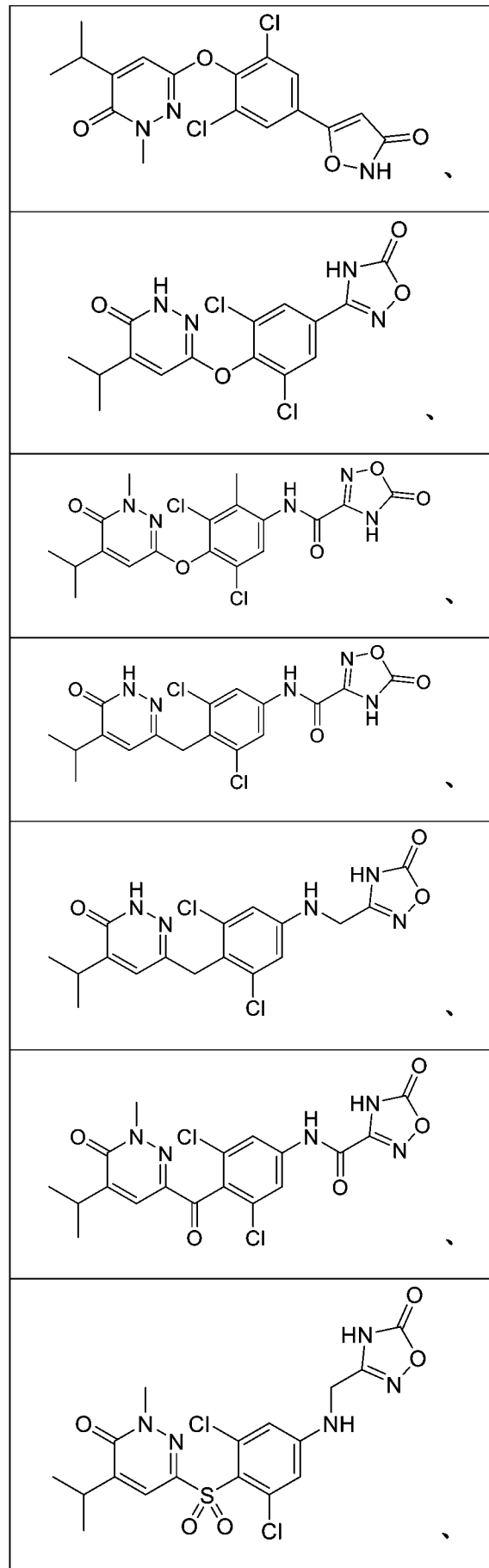
如請求項13之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：

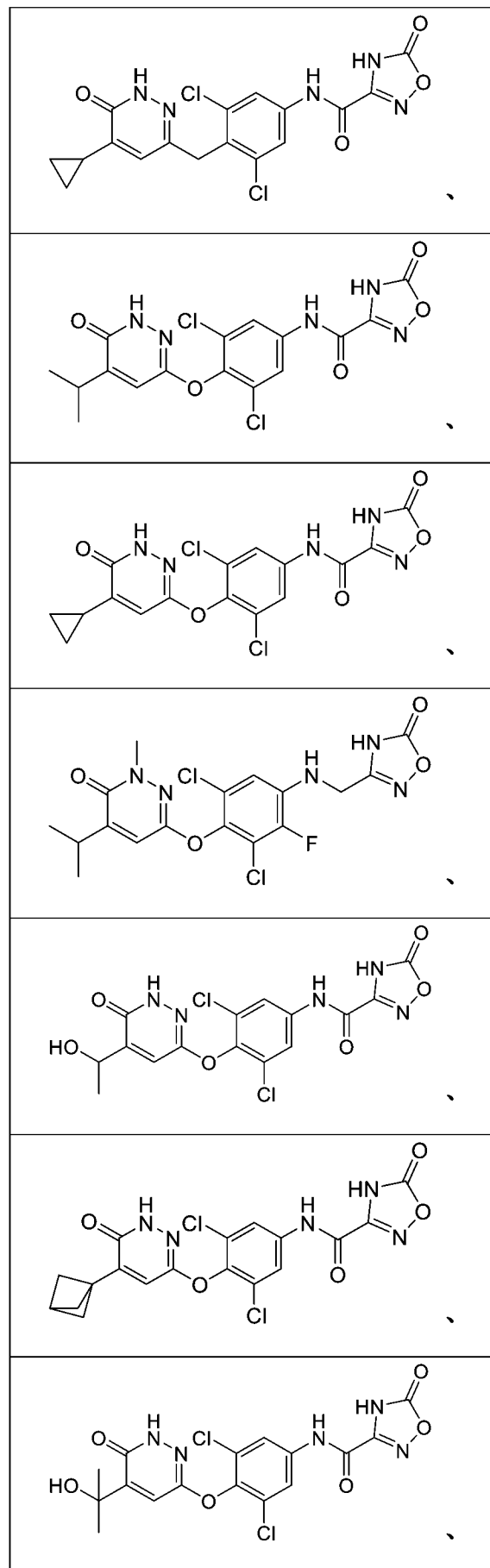
L 係O、CH₂、SO₂或CO。

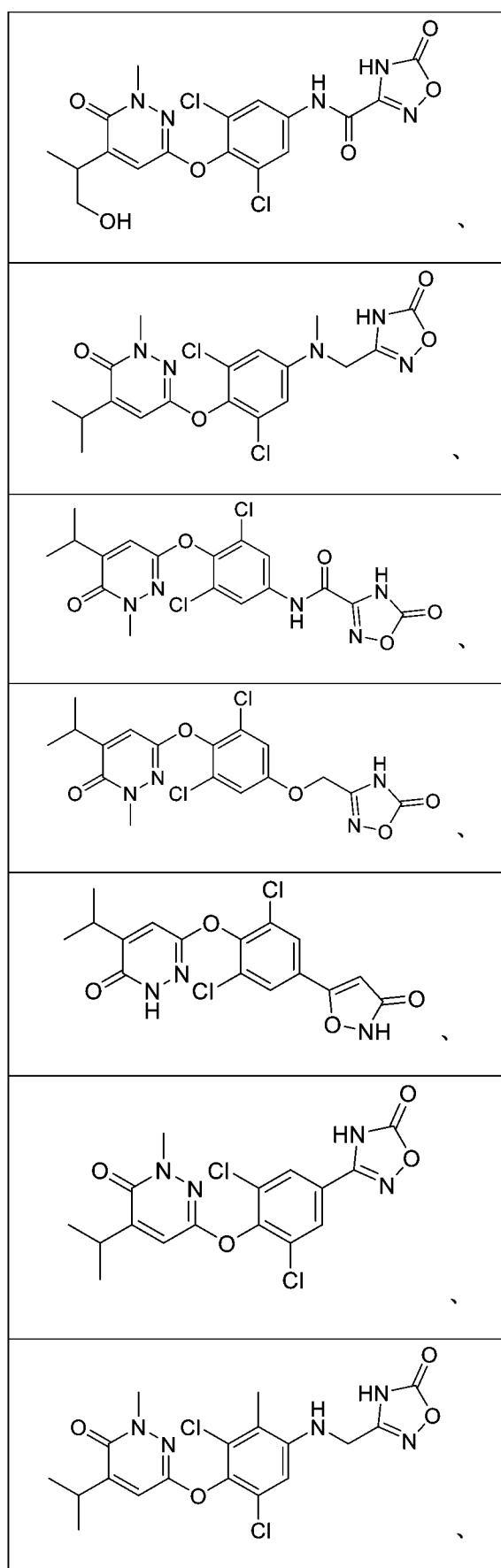
【請求項15】

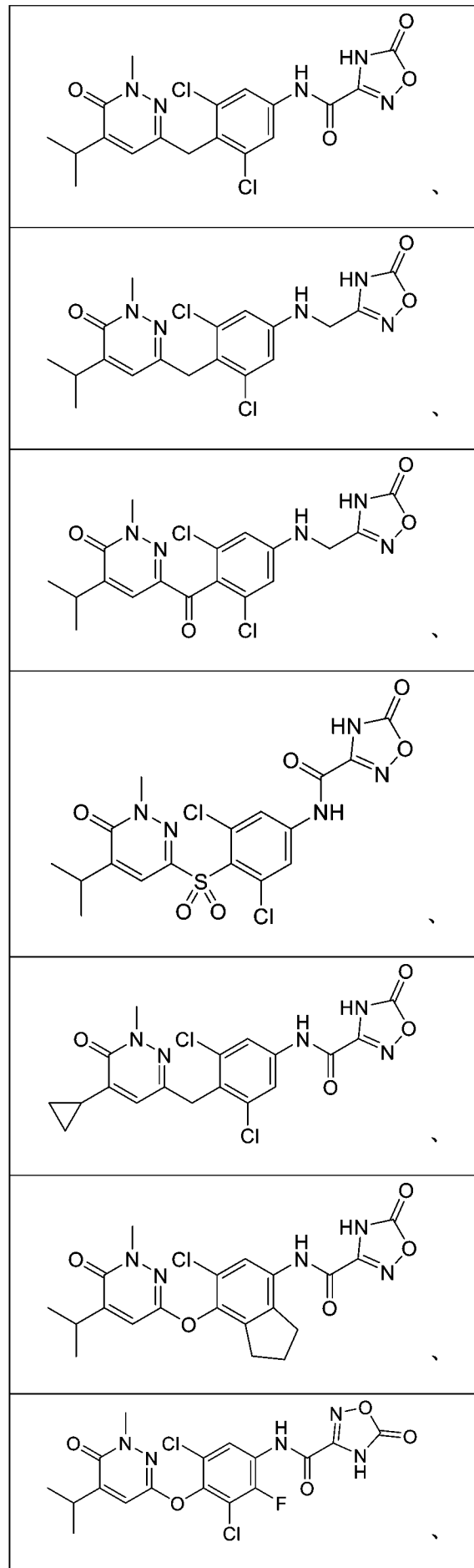
一種化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物具有下列任一結構：

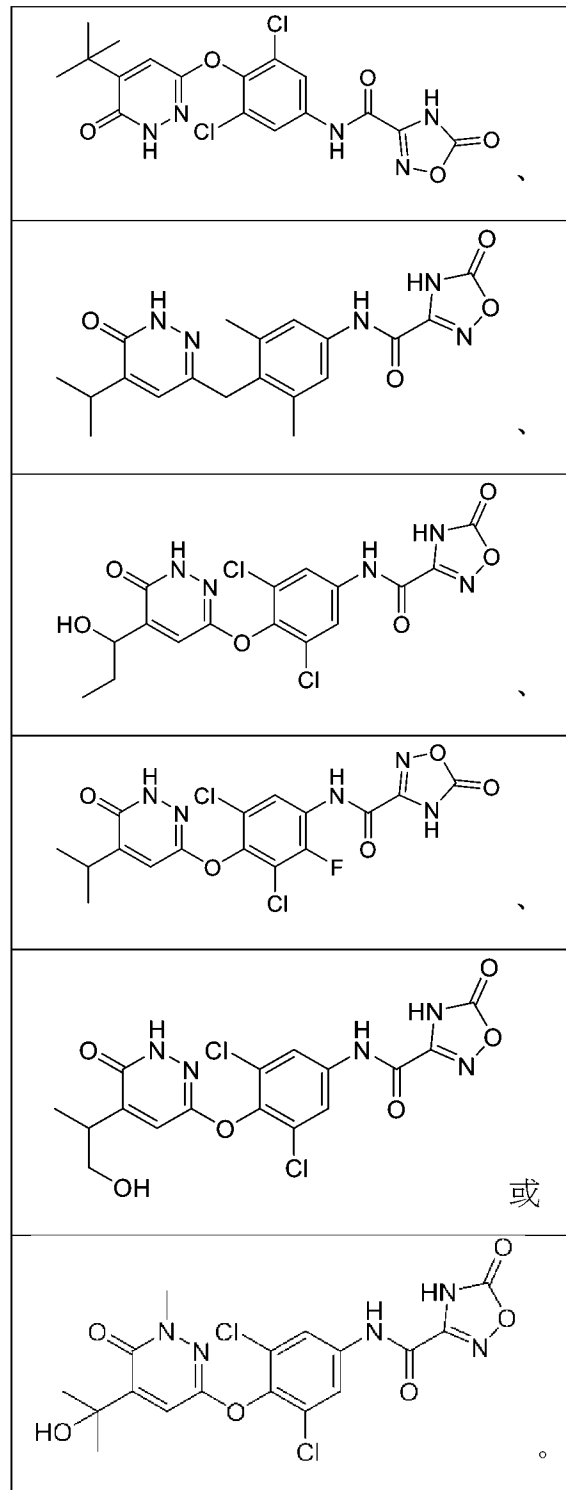












【請求項16】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至15中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，及至少一種醫藥上可接受之賦形劑。

【請求項17】

一種如請求項1至15中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽或如請

求項16之醫藥組合物之用途，其係用於製備促效甲狀腺素受體 β (THR β) 之醫藥品。

【請求項18】

一種如請求項1至15中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽或如請求項16之醫藥組合物之用途，其係用於製備治療由THR β 介導之病症之醫藥品。

【請求項19】

如請求項18之用途，其中該病症係非酒精性脂肪性肝炎 (steatohepatitis)(NASH)。