



(21)申請案號：100118230

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 10 月 06 日

(51)Int. Cl. : C07D417/10 (2006.01)

A61K31/549 (2006.01)

A61P25/28 (2006.01)

(30)優先權：2009/10/08 美國

61/249,685

(71)申請人：默沙東藥廠(美國) MERCK SHARP & DOHME CORP. (US)

美國

(72)發明人：史考特 傑克 D SCOTT, JACK D. (US)；史丹佛 安德魯 W STAMFORD, ANDREW W. (AU)；吉伯特 艾力克 J GILBERT, ERIC J. (US)；卡門 傑瑞 N CUMMING, JARED N. (US)；愛森華 奧勒歷奇 ISERLOH, ULRICH (US)；米西亞茲克 傑佛瑞 A MISIASZEK, JEFFREY A. (US)；李國青 LI, GUOQING (CN)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

TW 200619203A

TW 201124412A1

審查人員：楊婷雅

申請專利範圍項數：17 項 圖式數：0 共 233 頁

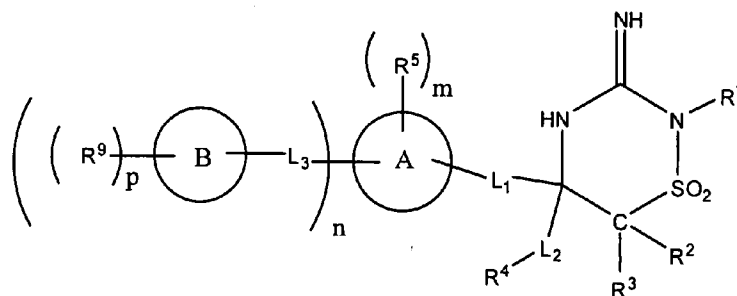
(54)名稱

作為 B A C E 抑制劑之亞胺噻二吡二氧化物化合物，組合物及其用途

IMINOTHIADIAZINE DIOXIDE COMPOUNDS AS BACE INHIBITORS, COMPOSITIONS, AND THEIR USE

(57)摘要

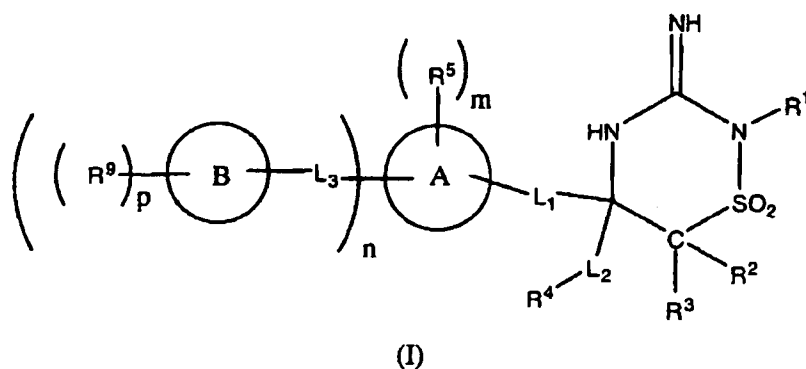
在本發明之許多實施例中，本發明提供某些亞胺噻二吡二氧化物化合物，包括式(I)化合物：



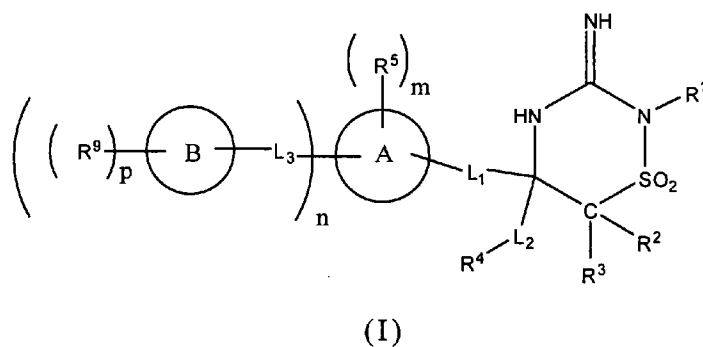
(I)

且包括其立體異構體、及該等化合物之立體異構體的醫藥學上可接受之鹽，其中各 R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁹、環 A、環 B、m、n、p、-L₁-、-L₂-及-L₃-經獨立選擇且如本文所定義。已驚訝地發現本發明之新穎亞胺噻二吡二氧化物化合物展現預期宜作為 BACE 抑制劑及/或用於治療及預防與 β-類澱粉蛋白(「Aβ」)之產生相關之各種病變的性質。亦揭示包含一或多種此類化合物(單獨及與一或多種其他活性劑組合)之醫藥組合物、及其製備方法以及治療與類澱粉 β(Aβ)蛋白相關之病變(包括阿茲海默氏病(Alzheimer's disease))的用途。

In its many embodiments, the present invention provides provides certain iminothiadiazine dioxide compounds, including compounds Formula (I):



and include stereoisomers thereof, and pharmaceutically acceptable salts of said compounds stereoisomers, wherein each of R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^9 , ring A, ring B, m , n , p , $-L_1$ -, $-L_2$ -, and $-L_3$ - is selected independently and as defined herein. The novel iminothiadiazine dioxide compounds of the invention have surprisingly been found to exhibit properties which are expected to render them advantageous as BACE inhibitors and/or for the treatment and prevention of various pathologies related to β -amyloid ("A β ") production. Pharmaceutical compositions comprising one or more such compounds (alone and in combination with one or more other active agents), and methods for their preparation and use in treating pathologies associated with amyloid beta (A β) protein, including Alzheimer's disease, are also disclosed.



發明專利說明書

分割案

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：100118230

※申請日：99.10.6

※IPC 分類：C07D; A61K

原申請案號：099134074

A61K 2/549 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文) C07D417/10 (2006.01)

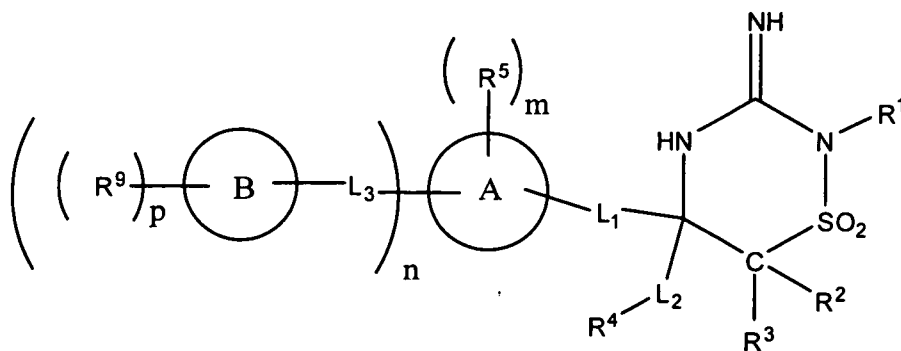
A61P 25/28 (2006.01)

作為BACE抑制劑之亞胺噻二吡二氧化物化合物，組合物及其用途

IMINOTHIADIAZINE DIOXIDE COMPOUNDS AS BACE
INHIBITORS, COMPOSITIONS, AND THEIR USE

二、中文發明摘要：

在本發明之許多實施例中，本發明提供某些亞胺噻二吡二氧化物化合物，包括式(I)化合物：



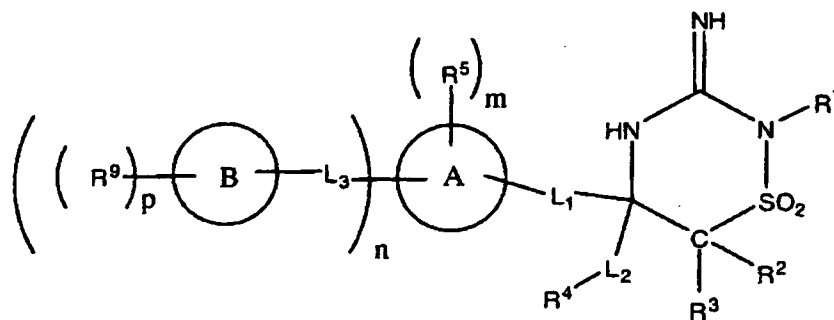
(I)

且包括其立體異構體、及該等化合物之立體異構體的醫學上可接受之鹽，其中各R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁹、環A、環B、m、n、p、-L₁-、-L₂-及-L₃-經獨立選擇且如本文所定義。已驚訝地發現本發明之新穎亞胺噻二吡二氧化物化合物展現預期宜作為BACE抑制劑及/或用於治療及預防與β-類澱粉蛋白(「Aβ」)之產生相關之各種病變的性質。

亦揭示包含一或多種此類化合物(單獨及與一或多種其他活性劑組合)之醫藥組合物、及其製備方法以及治療與類澱粉 β (A β)蛋白相關之病變(包括阿茲海默氏病(Alzheimer's disease))的用途。

三、英文發明摘要：

In its many embodiments, the present invention provides provides certain iminothiadiazine dioxide compounds, including compounds Formula (I):



(I)

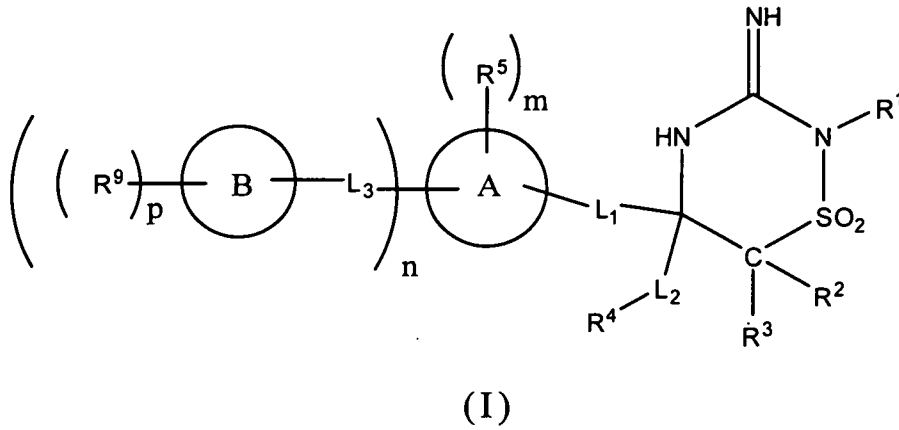
and include stereoisomers thereof, and pharmaceutically acceptable salts of said compounds stereoisomers, wherein each of R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁹, ring A, ring B, m, n, p, -L₁-, -L₂-, and -L₃- is selected independently and as defined herein. The novel iminothiadiazine dioxide compounds of the invention have surprisingly been found to exhibit properties which are expected to render them advantageous as BACE inhibitors and/or for the treatment and prevention of various pathologies related to β -amyloid ("A β ") production. Pharmaceutical compositions comprising one or more such compounds (alone and in combination with one or more other active agents), and methods for their preparation and use in treating pathologies associated with amyloid beta (A β) protein, including Alzheimer's disease, are also disclosed.

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明提供某些亞胺噻二吡二氧化物化合物及包含此等化合物之組合物。已驚訝地發現本發明之新穎亞胺噻二吡二氧化物化合物展示預期使其宜作為BACE抑制劑及/或用於治療及預防與 β -類澱粉蛋白(β -amyloid, 「A β 」)產生相關之各種病變的性質。

本申請案主張2009年10月8日申請之美國臨時申請案第61/249,685號之優先權，該案以引用的方式併入本文中。

【先前技術】

類澱粉 β 肽(「A β 」)為 β 類澱粉原纖維及斑塊之主要組分，其被視為具有增加病變數目之作用。此等病變之實例包括(但不限於)阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)、唐氏症候群(Down's syndrome)、帕金森氏病(Parkinson's disease)、記憶力喪失(包括與阿茲海默氏病及帕金森氏病相關之記憶力喪失)、注意力不足症狀(包括與阿茲海默氏病(「AD」)、帕金森氏病及唐氏症候群相關之注意力不足症狀)、癡呆症(包括初老年期癡呆症、老年癡呆症、與阿茲海默氏病、帕金森氏病及唐氏症候群相關之癡呆症)、進行性核上麻痺、皮質基底核退化、神經退化、嗅覺障礙(包括與阿茲海默氏病、帕金森氏病及唐氏症候群相關之嗅覺障礙)、 β -類澱粉血管病變(包括腦類澱粉血管病變)、遺傳性腦出血、輕度認知障礙(「MCI」)、青光眼、類澱粉變性、第II型糖尿病、血液透析(β 2微球蛋白及由其產生

之併發症)、神經退化性疾病(諸如綿羊搔癢病(scrapie)、牛海綿狀腦炎、庫賈氏病(Creutzfeld-Jakob disease)、創傷性腦損傷及其類似疾病)。

A β 肽為由稱為類澱粉前驅蛋白(「APP」)之跨膜蛋白進行蛋白水解分裂而製得之短肽。A β 肽係在接近A β 之N端之位置附近經由 β -分泌酶活性且在接近A β 之C端之位置處經由 γ -分泌酶活性裂解APP製得。(APP亦經由 α -分泌酶活性而裂解,從而產生稱為可溶性APP α 之分泌性非類澱粉蛋白原性片段。) β 位點APP裂解酶(「BACE-1」)被視為負責經由 β -分泌酶活性產生A β 之主要天冬胺醞基蛋白酶。對BACE-1之抑制已顯示抑制A β 產生。

據估計AD困擾全球兩千萬人以上,且咸信其為癡呆症之最常見病因。AD為一種特徵在於神經元退化及損失以及形成老年斑及神經原纖維纏結之疾病。目前,對阿茲海默氏病的治療侷限於治療其症狀而非潛在病因。經核准用於此目的之症狀改良劑包括例如N-甲基-D-天冬胺酸受體拮抗劑,諸如美金剛(memantine, Namenda®, Forrest Pharmaceuticals, Inc.);膽鹼酯酶抑制劑,諸如冬尼培唑(donepezil, Aricept®, Pfizer)、雷斯替明(rivastigmine, Exelon®, Novartis)、加蘭他敏(galantamine, Razadyne Reminyl®)及塔克林(tacrine, Cognex®)。

在AD中,經由 β -分泌酶及 γ -分泌酶活性形成之A β 肽可形成三級結構,其聚集形成類澱粉原纖維。A β 肽亦已顯示形成A β 寡聚物(有時稱為「A β 聚集體」或「A β 寡聚

物」)。A β 寡聚物為由2至12個結構上不同於A β 原纖維之A β 肽構成的小型多聚結構。類澱粉原纖維可沈積在對記憶及認知而言較重要之腦區域中稱為老年斑、神經炎性斑或彌漫性斑之緻密形成物中的神經元外部。A β 寡聚物在注射於大鼠腦中或細胞培養物中時具細胞毒性。此A β 斑形成及沈積及/或A β 寡聚物形成、及所導致之神經元死亡及認知障礙為AD病理生理學之標誌。AD病理生理學之其他標誌包括包含異常磷酸化 τ 蛋白之細胞內神經原纖維纏結、及神經發炎。

有證據表明A β 、A β 原纖維、聚集體、寡聚物及/或斑塊在AD病理生理學方面起原因性作用(Ohno等人, *Neurobiology of Disease*, 第26期 (2007), 134-145)。已知APP及早老素1/2(presenilin 1/2, PS1/2)之基因突變導致家族性AD, 且42個胺基酸形式之A β 產生增加被視為其原因。A β 已顯示在培養物中及活體內具神經毒性。舉例而言, 原纖維A β 在注射至老年靈長類動物之腦中時導致注射部位周圍神經元細胞死亡。亦已公開A β 在阿茲海默氏病病源學方面之作用的其他直接及間接證據。

BACE-1已成為治療阿茲海默氏病之公認治療標靶。舉例而言, McConlogue等人, *J. Bio. Chem.*, 第282卷, 第36期(2007年9月)已顯示, BACE-1酶活性之部分降低及A β 含量之伴隨降低使得A β 驅動之AD樣病變顯著受抑制, 從而使 β -分泌酶成為AD治療性干預之標靶。Ohno等人 *Neurobiology of Disease*, 第26期 (2007), 134-145報導,

5XFAD小鼠中BACE-1之基因缺失中止A β 產生，阻斷類澱粉蛋白沈積，阻止存在於大腦皮質及下腳(subiculum)(5XFAD小鼠中表現最嚴重類澱粉變性之腦區域)中之神經元損失，且補救5XFAD小鼠之記憶缺失。該小組亦報導A β 最終為造成AD中神經元死亡的原因且斷定BACE-1抑制已經驗證為一種治療AD之方法。Roberds等人，Human Mol. Genetics, 2001, 第10卷, 第12期, 1317-1324確定， β -分泌酶活性抑制或損失儘管誘導A β 伴隨減少，但不會產生顯著表型缺陷。Luo等人，Nature Neuroscience, 第4卷, 第3期, 2001年3月報導，缺乏BACE-1之小鼠具有正常表型且其 β -類澱粉蛋白產生受到中止。

BACE-1亦已經鑑別或暗示為許多其他不同病變之治療標靶，在該等病變中A β 或A β 片段已經鑑別起原因性作用。一個此類實例為治療唐氏症候群患者之AD型症狀。編碼APP之基因存在於染色體21上，染色體21亦為唐氏症候群中以額外複本形式存在之染色體。唐氏症候群患者傾向於在早年患上AD，幾乎所有40歲以上之患者皆顯示阿茲海默氏型病變。據信此係歸因於存在於此等患者中之APP基因的額外複本，其導致APP過度表現且因此使A β 含量增加，從而導致此群體中所見之AD盛行。此外，具有不包括APP基因之染色體21小區域之重複的唐氏患者不會顯現AD病變。因此，據信BACE-1之抑制劑可適用於減輕唐氏症候群患者之阿茲海默氏型病變。

另一實例為治療青光眼(Guo等人, PNAS, 第104卷, 第

33期, 2007年8月14日)。青光眼為眼部視網膜疾病且為全球不可逆失明之主要原因。Guo等人報導A β 在實驗性青光眼中與凋亡性視網膜神經節細胞(RGC)共定位且以劑量及時間依賴性方式誘導活體內RGC細胞顯著損失。該小組報導已證實靶向A β 形成及聚集路徑之不同組分, 包括單獨及與其他方法一起抑制 β -分泌酶, 可有效降低活體內青光眼性RGC凋亡。因此, 藉由抑制BACE-1而減少A β 產生可適用於單獨或與其他方法組合治療青光眼。

另一實例為治療嗅覺障礙。Getchell等人, *Neurobiology of Aging*, 24 (2003), 663-673已觀測到, 嗅上皮(順著鼻腔後脊區域排列之神經上皮)展現許多見於AD患者腦中之相同病理學變化, 尤其包括A β 沈積、過磷酸化 τ 蛋白存在及營養不良性神經突。在此方面之其他證據已由以下文獻報導: Bacon AW等人, *Ann NY Acad Sci* 2002; 855:723-31; Crino PB, Martin JA, Hill WD等人, *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 1995; 104:655-61; Davies DC等人, *Neurobiol Aging*, 1993; 14:353-7; Devanand DP等人, *Am J Psychiatr*, 2000; 157:1399-405; 及 Doty RL等人, *Brain Res Bull*, 1987; 18:597-600。有理由表明, 藉由抑制BACE-1而減少A β 來處理此等變化可有助於恢復AD患者之嗅覺敏感性。

對於作為BACE-2抑制劑之化合物, 另一實例為治療第II型糖尿病, 包括與類澱粉蛋白生成相關之糖尿病。BACE-2於胰臟中表現。BACE-2免疫反應性已在與胰島素及IAPP共儲存但缺乏其他內分泌及外分泌細胞類型之 β 細胞的分

泌顆粒中有所報導。Stoffel等人，WO 2010/063718揭示BACE-2抑制劑治療諸如第II型糖尿病之代謝疾病的用途。在 β 細胞之分泌顆粒中存在BACE-2表明其可能在糖尿病相關之類澱粉蛋白生成方面起作用(Finzi, G. Franzini等人, Ultrastruct Pathol. 2008年11月-12月; 32(6):246-51)。

特徵在於 $A\beta$ 或其片段形成及沈積及/或類澱粉原纖維、寡聚物及/或斑塊存在之其他不同病變包括神經退化性疾病，諸如綿羊搔癢病、牛海綿狀腦炎、創傷性腦損傷(「TBI」)、庫賈氏病及其類似疾病；第II型糖尿病(其特徵在於胰臟之胰島素產生細胞中局部累積細胞毒性類澱粉原纖維)；及類澱粉血管病變。就此而言，可參考專利文獻。舉例而言，Kong等人，US 2008/0015180揭示用抑制 $A\beta$ 肽形成之藥劑治療類澱粉變性之方法及組合物。另舉一例，Loane等人報導靶向作為創傷性腦損傷之治療標靶的類澱粉前驅蛋白分泌酶(Loane等人，「Amyloid precursor protein secretases as therapeutic targets for traumatic brain injury」, Nature Medicine, Advance Online Publication, 2009年3月15日線上公開)。特徵在於 $A\beta$ 或其片段不當形成及沈積及/或類澱粉原纖維存在，及/或BACE-1之抑制劑預期具有治療價值的其他不同病變在下文進一步論述。

抑制 $A\beta$ 沈積之治療潛力已激發許多小組對BACE-1進行表徵並鑑別BACE-1之抑制劑及其他分泌酶抑制劑。專利文獻之實例日益增長且包括WO 2006009653、WO 2007005404、WO 2007005366、WO 2007038271、WO

2007016012、US 2005/0282826、US 2007072925、WO 2007149033、WO 2007145568、WO 2007145569、WO 2007145570、WO 2007145571、WO 2007114771、US 20070299087、WO 2005/016876、WO 2005/014540、WO 2005/058311、WO 2006/065277、WO 2006/014762、WO 2006/014944、WO 2006/138195、WO 2006/138264、WO 2006/138192、WO 2006/138217、WO 2007/050721、WO 2007/053506、WO 2007/146225、WO 2006/138230、WO 2006/138265、WO 2006/138266、WO 2007/053506、WO 2007/146225、WO 2008/073365、WO 2008/073370、WO 2008/103351、US 2009/041201、US 2009/041202及WO 2010/047372。

【發明內容】

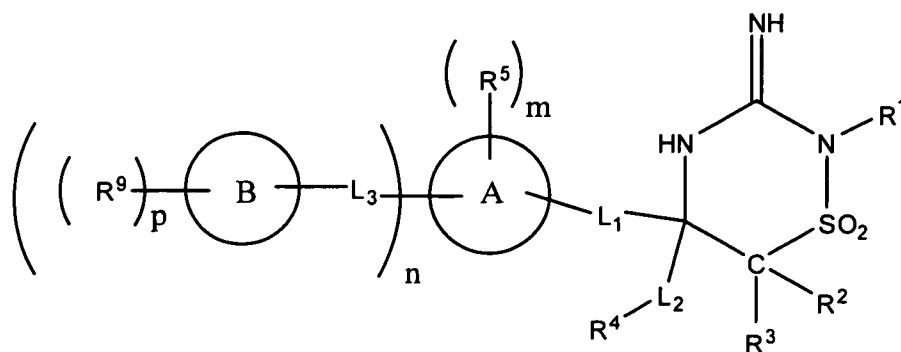
本發明提供某些亞胺噻二吡二氧化物化合物，如本文所述，其在本文中統稱為或個別稱為「本發明化合物」。已驚訝地發現本發明之新穎亞胺噻二吡二氧化物化合物展現預期使其宜作為BACE抑制劑及/或用於治療及預防本文所述之各種病變的性質。

在本文所述之本發明化合物之各種實施例的每一者中，各變數包括式(I)、(IA)、(IA-1)、(IA-2)、(II)、(IIA)、(IIA-1)及(IIA-2)及其各種實施例之變數，除非另有指示，否則各變數係彼此獨立地加以選擇。

在本文所述之本發明化合物之各種實施例的每一者中，包括式(I)、(IA)、(IA-1)、(IA-2)、(II)、(IIA)、(IIA-1)及

(IIA-2)之化合物及其各種實施例及實例之化合物，此等式及實例欲涵蓋所有形式之化合物，諸如該等化合物及其任何醫藥學上可接受之鹽的任何溶劑合物、水合物、立體異構體及互變異構體。

在一個實施例中，本發明化合物具有結構式(I)：



(I)

且包括其互變異構體、溶劑合物、前藥及酯，以及該等化合物、互變異構體、溶劑合物、前藥及酯之醫藥學上可接受之鹽。

其中：

-L₁-表示一鍵或選自由以下組成之群的二價部分：-烷基-、-鹵烷基-、-雜烷基-、-烯基-及-炔基-；

-L₂-表示一鍵或選自由以下組成之群的二價部分：-烷基-、-鹵烷基-、-雜烷基-、-烯基-及-炔基-；

各-L₃-獨立地表示一鍵或獨立地選自由以下組成之群的二價部分：-烷基-、-鹵烷基-、-雜烷基-、-烯基-、-炔基-、-N(R⁷)-、-NHC(O)-、-C(O)NH-、-NHS(O)₂-、-S(O)₂NH-、-O-烷基-、-烷基-O-、-N(R⁷)-烷基-、-烷基-N(R⁷)-、-鹵烷基-NH-、及-NH-鹵烷基-；

m 、 n 及 p 為各自經獨立選擇之整數，其中：

m 為0或大於0；

n 為0或大於0；且

p 為0或大於0，

其中 m 與 n 之總和的最大值為環A上可取代之有效氫原子之最大數目，且其中 p 之最大值為環B上可取代之有效氫原子之最大數目；

R^1 係選自由以下組成之群：H、烷基、鹵烷基、雜烷基、雜鹵烷基、環烷基、環烷基烷基-、雜環烷基、雜環烷基烷基-、芳基、芳基烷基-、雜芳基及雜芳基烷基-，

其中 R^1 之該烷基、鹵烷基、雜烷基、雜鹵烷基、環烷基、環烷基烷基-、雜環烷基、雜環烷基烷基-、芳基、芳基烷基-、雜芳基及雜芳基烷基-中之每一者未經取代或經一或多個經獨立選擇之 R^{10} 基團取代；

R^2 係選自由以下組成之群：H、鹵基、烷基、鹵烷基及雜烷基，

其中 R^2 之該烷基及該鹵烷基中之每一者未經取代或經一或多個經獨立選擇之 R^{10} 基團取代；

R^3 係選自由以下組成之群：H、鹵基、烷基、鹵烷基及雜烷基，

其中 R^3 之該烷基及該鹵烷基中之每一者未經取代或經一或多個經獨立選擇之 R^{10} 基團取代；

R^4 係選自由以下組成之群：烷基、芳基、雜芳基、環烷基、環烯基、雜環烷基及雜環烯基，

其中 R^4 之該烷基、芳基、雜芳基、環烷基、環烯基、雜環烷基及雜環烯基中之每一者未經取代或經一或多個經獨立選擇之 R^{10} 基團取代；

環A係選自由以下組成之群：單環芳基、單環雜芳基、單環環烷基、單環環烯基、單環雜環烷基、單環雜環烯基及多環基團；

各環B(若存在)係獨立地選自由以下組成之群：單環芳基、單環雜芳基、單環環烷基、單環環烯基、單環雜環烷基、單環雜環烯基及多環基團；

各 R^5 (若存在)係獨立地選自由以下組成之群：鹵基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SF}_5$ 、 $-\text{OSF}_5$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{Si}(\text{R}^6)_3$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^7)_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^7)(\text{R}^7)$ 、 $-\text{N}(\text{R}^8)_2$ 、 $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^8\text{S}(\text{O})_2\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^8)_2$ 、 $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}^7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^8)_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^7$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^8)_2$ 、 $-\text{OR}^7$ 、 $-\text{SR}^7$ 、烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、雜烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基，

其中 R^5 (若存在)之該烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、雜烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基中之每一者視情況獨立地未經取代或進一步經一或多個經獨立選擇且選自由以下組成之群的基團取代：低碳烷基、低碳烯基、低碳炔基、低碳雜烷基、鹵基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SF}_5$ 、 $-\text{OSF}_5$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^8)_2$ 、 $-\text{OR}^7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^8)_2$ 及環烷基；

各 R^6 (若存在)係獨立地選自由以下組成之群：烷基、芳

基、芳基烷基-、鹵烷基、環烷基、環烷基烷基-、雜芳基及雜芳基烷基-；

各 R^7 (若存在)係獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、烯基、雜烷基、鹵烷基、芳基、芳基烷基-、雜芳基、雜芳基烷基-、環烷基、環烷基烷基-、雜環烷基及雜環烷基烷基-；

各 R^8 (若存在)係獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、烯基、雜烷基、鹵烷基、鹵烯基、芳基、芳基烷基-、雜芳基、雜芳基烷基-、環烷基、環烷基烷基-、雜環烷基及雜環烷基烷基-；

各 R^9 (若存在)係獨立地選自由以下組成之群：鹵素、-CN、-SF₅、-OSF₅、-NO₂、-Si(R⁶)₃、-P(O)(OR⁷)₂、-P(O)(OR⁷)(R⁷)、-N(R⁸)₂、-NR⁸C(O)R⁷、-NR⁸S(O)₂R⁷、-NR⁸C(O)N(R⁸)₂、-NR⁸C(O)OR⁷、-C(O)R⁷、-C(O)₂R⁷、-C(O)N(R⁸)₂、-S(O)R⁷、-S(O)₂R⁷、-S(O)₂N(R⁸)₂、-OR⁷、-SR⁷、烷基、鹵烷基、雜烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基-、環烷基、雜芳基、雜芳基烷基-及雜環烷基；

各 R^{10} (若存在)係獨立地選自由以下組成之群：鹵基、-CN、-NO₂、-Si(R⁶)₃、-P(O)(OR⁷)₂、-P(O)(OR⁷)(R⁷)、-N(R⁸)₂、-NR⁸C(O)R⁷、-NR⁸S(O)₂R⁷、-NR⁸C(O)N(R⁸)₂、-NR⁸C(O)OR⁷、-C(O)R⁷、-C(O)₂R⁷、-C(O)N(R⁸)₂、-S(O)R⁷、-S(O)₂R⁷、-S(O)₂N(R⁸)₂、-OR⁷、-SR⁷、烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、雜烷基、烯基、炔基及環烷基，

其中 R^{10} (若存在)之該烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、雜烷

基、烯基、炔基及環烷基中之每一者視情況獨立地未經取代或進一步經一或多個經獨立選擇且選自由以下組成之群的基團取代：低碳烷基、低碳烯基、低碳炔基、低碳雜烷基、鹵基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^8)_2$ 、 $-\text{OR}^7$ 及 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^8)_2$ 。

在其他實施例中，本發明提供包含以下之組合物，包括醫藥組合物：一或多種本發明化合物(例如一種本發明化合物)或其互變異構體、或該(該等)化合物及/或該(該等)互變異構體之醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，視情況連同一或多種其他治療劑，視情況於可接受(例如醫藥學上可接受)之載劑或稀釋劑中。

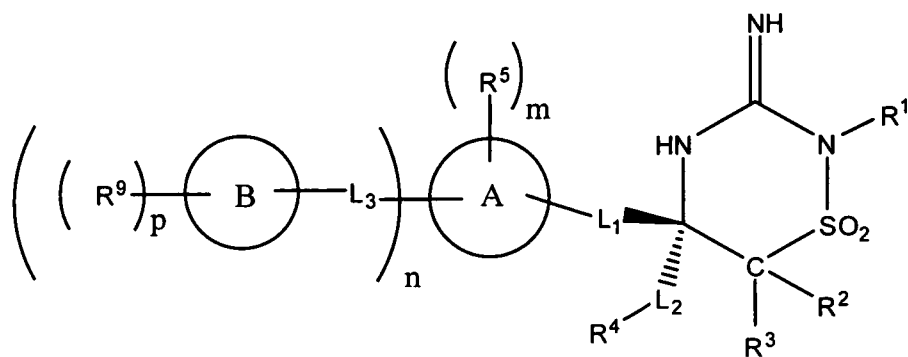
在其他實施例中，本發明提供治療、預防、改善及/或延遲發作類澱粉 β 病變($\text{A}\beta$ 病變)及/或其一或多種症狀的各種方法，其包含向有需要之患者投與包含有效量之一或多種本發明化合物或其互變異構體、或該(該等)化合物及/或該(該等)互變異構體之醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物的組合物。此等方法視情況另外包含投與有效量之一或多種適於治療所治療患者之其他治療劑。

本發明之此等及其他實施例在下文詳細描述或將為一般技術者顯而易知，其納入本發明之範疇內。

【實施方式】

在一個實施例中，本發明化合物具有如上文所述之結構式(I)。

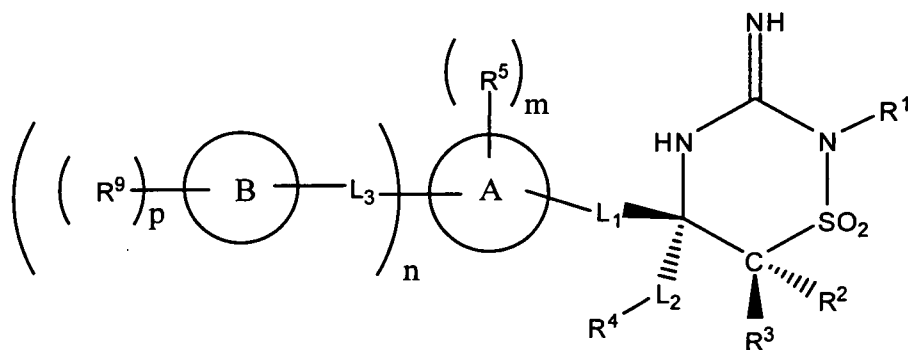
在一個實施例中，本發明化合物具有結構式(IA)：



(IA)

且包括其互變異構體及前藥，以及該等化合物、互變異構體及前藥之醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物，其中 R^1 、 L_1 、 L_2 、 L_3 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^9 、環A、環B、 m 、 n 及 p 各自如式(I)所定義。

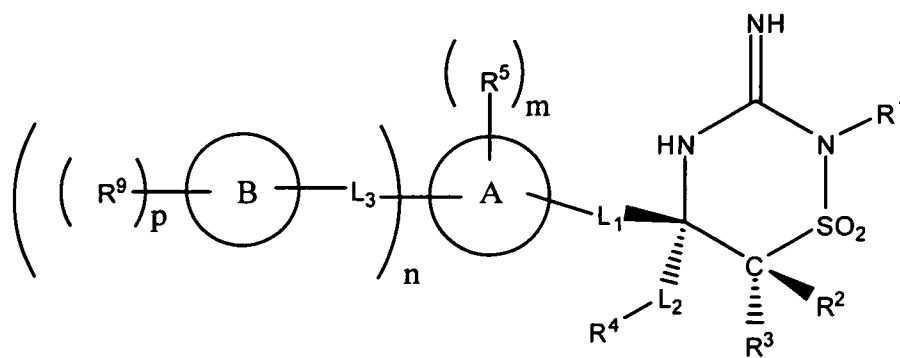
在一個實施例中，本發明化合物具有結構式(IA-1)：



(IA-1)

且包括其互變異構體及前藥，以及該等化合物、互變異構體及前藥之醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物，其中 R^1 、 L_1 、 L_2 、 L_3 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^9 、環A、環B、 m 、 n 及 p 各自如式(I)所定義。

在一個實施例中，本發明化合物具有結構式(IA-2)：



(IA-2)

且包括其互變異構體及前藥，以及該等化合物、互變異構體及前藥之醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物，其中 R^1 、 L_1 、 L_2 、 L_3 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^9 、環A、環B、 m 、 n 及 p 各自如式(I)所定義。

在一個實施例中，在各式(I)、(IA)、(IA-1)及(IA-2)中， R^1 係選自由H、低碳烷基及環丙基組成之群。

在一個實施例中，在各式(I)、(IA)、(IA-1)及(IA-2)中， R^1 係選自由H及甲基組成之群。

在一個實施例中，在各式(I)、(IA)、(IA-1)及(IA-2)中， R^1 為H。

在一個實施例中，在各式(I)、(IA)、(IA-1)及(IA-2)中， R^1 為甲基。

在一個實施例中，在各式(I)、(IA)、(IA-1)及(IA-2)中， R^2 為H。

在一個實施例中，在各式(I)、(IA)、(IA-1)及(IA-2)中：
 R^1 係選自由H、低碳烷基及環丙基組成之群；且

R^2 為H。

在一個實施例中，在各式(I)、(IA)、(IA-1)及(IA-2)中， R^3 為H且 R^2 為H。

在一個實施例中，在各式(I)、(IA)、(IA-1)及(IA-2)中， R^3 係選自由H、烷基、鹵烷基及雜烷基組成之群。

在一個實施例中，在各式(I)、(IA)、(IA-1)及(IA-2)中， R^3 係選自由H、低碳烷基、低碳鹵烷基及低碳烷基醚組成之群。

在一個實施例中，在各式(I)、(IA)、(IA-1)及(IA-2)中， R^3 係選自由H、烷基、鹵烷基及雜烷基組成之群；且 R^2 為H。

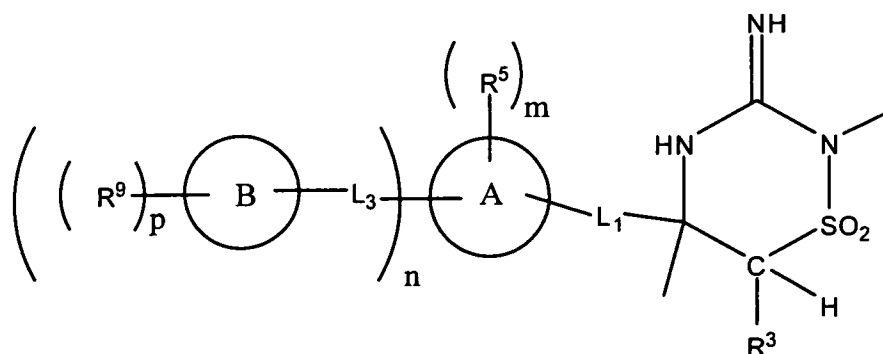
在一個實施例中，在各式(I)、(IA)、(IA-1)及(IA-2)中， R^3 係選自由H、低碳烷基、低碳鹵烷基及低碳烷基醚組成之群；且 R^2 為H。

在一個實施例中，在各式(I)、(IA)、(IA-1)及(IA-2)中， $-L_2-$ 為一鍵且 R^4 為低碳烷基。

在一個實施例中，在各式(I)、(IA)、(IA-1)及(IA-2)中， $-L_2-$ 為一鍵且 R^4 為甲基。

在一個實施例中，在各式(I)、(IA)、(IA-1)及(IA-2)中， R^1 為低碳烷基， R^2 為H， $-L_2-$ 為一鍵，且 R^4 為烷基。

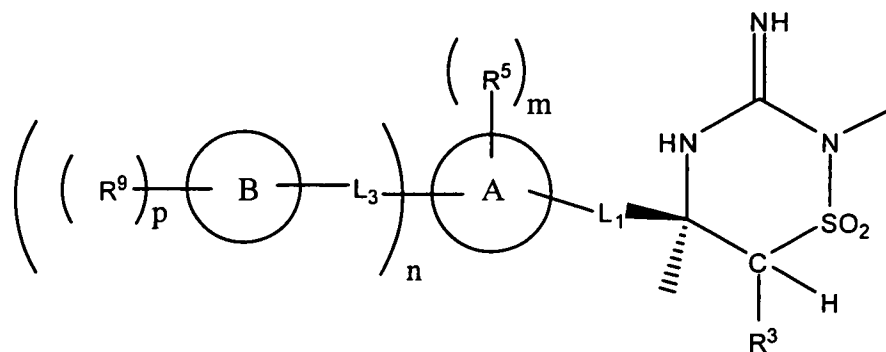
在一個實施例中，本發明化合物具有結構式(II)：



(II)

且包括其互變異構體及前藥，以及該等化合物、互變異構體及前藥之醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物，其中 R^3 、 L_1 、 L_2 、環A、環B、 R^5 、 R^9 、 m 、 n 及 p 各自如式(I)所定義。

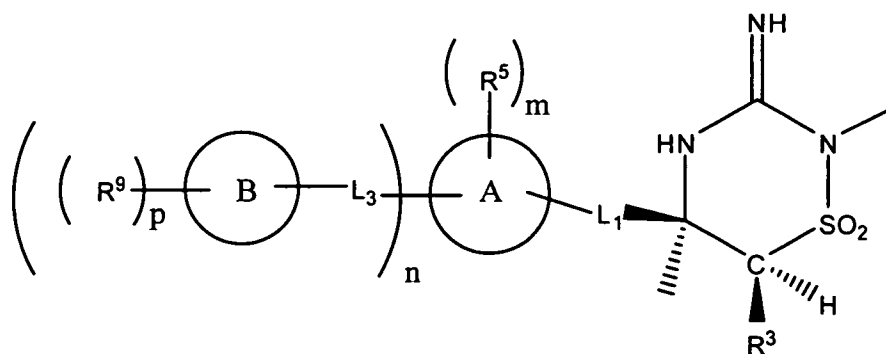
在一個實施例中，本發明化合物具有結構式(IIA)：



(IIA)

且包括其互變異構體及前藥，以及該等化合物、互變異構體及前藥之醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物，其中 R^3 、 L_1 、 L_3 、環A、環B、 R^5 、 R^9 、 m 、 n 及 p 各自如式(I)所定義。

在一個實施例中，本發明化合物具有結構式(IIA-1)：

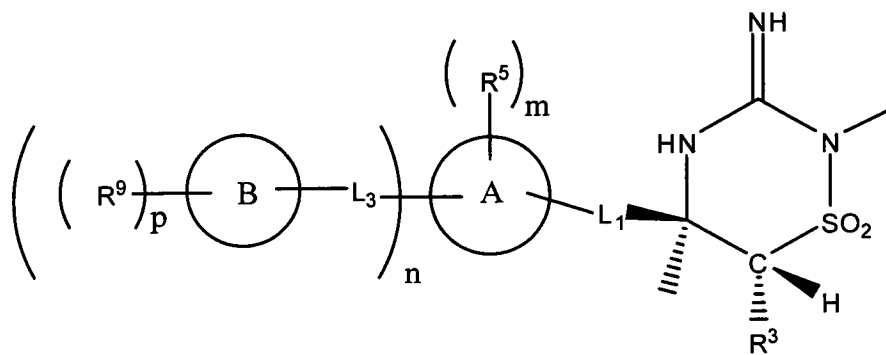


(IIA-1)

且包括其互變異構體及前藥，以及該等化合物、互變異構體及前藥之醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物，其中 R^3 、

L_1 、 L_3 、環 A、環 B、 R^5 、 R^9 、 m 、 n 及 p 各自如式(I)所定義。

在一個實施例中，本發明化合物具有結構式(IIA-2)：



(IIA-2)

且包括其互變異構體及前藥，以及該等化合物、互變異構體及前藥之醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物，其中 R^3 、 L_1 、 L_3 、環 A、環 B、 R^5 、 R^9 、 m 、 n 及 p 各自如式(I)所定義。

在一個實施例中，在各式(II)、(IIA)、(IIA-1)及(II-A2)中， R^3 係選自由H、烷基、鹵烷基及雜烷基組成之群。

在一個實施例中，在各式(II)、(IIA)、(IIA-1)及(IIA-2)中， R^3 係選自由H、低碳烷基、低碳鹵烷基及低碳烷基醚組成之群。

在一個實施例中，在各式(II)、(IIA)、(IIA-1)及(II-A2)中， R^3 為H。

在一個實施例中，在各式(II)、(IIA)、(IIA-1)及(II-A2)中：

- L_1 -表示一鍵或選自由以下組成之群的二價部分：-烷基-、-鹵烷基-、-雜烷基-及-烯基-。

在一個實施例中，在各式(II)、(IIA)、(IIA-1)及(II-A2)中：

-L₁-表示選自由以下組成之群的二價部分：-烷基-、-鹵烷基-、-雜烷基-及烯基-。

-L₁-表示選自由以下組成之群的二價部分：-烷基-及-鹵烷基-。

在一個實施例中，在各式(II)、(IIA)、(IIA-1)及(II-A2)中：

-L₁-表示一鍵或二價低碳烷基部分。

在一個實施例中，在各式(II)、(IIA)、(IIA-1)及(II-A2)中：

-L₁-表示一鍵、-CH₂-或-CH₂CH₂-。

在一個實施例中，在各式(II)、(IIA)、(IIA-1)及(II-A2)中：

-L₁-表示一鍵。

在一個實施例中，在各式(II)、(IIA)、(IIA-1)及(II-A2)中：

-L₁-表示二價低碳烷基部分。

在一個實施例中，在各式(II)、(IIA)、(IIA-1)及(II-A2)中：

-L₁-表示-CH₂-。

在一個實施例中，在各式(II)、(IIA)、(IIA-1)及(II-A2)中：

-L₁-表示-CH₂CH₂-。

在一個實施例中，在各式(I)、(IA)、(IA-1)、(IA-2)、(II)、(IIA)、(IIA-1)及(IIA-2)中， n 為0且 m 為1或大於1。

在一個實施例中，在各式(I)、(IA)、(IA-1)、(IA-2)、(II)、(IIA)、(IIA-1)及(IIA-2)中， n 為1或大於1， p 為0或大於0，且 m 為0。

在一個實施例中，在各式(I)、(IA)、(IA-1)、(IA-2)、(II)、(IIA)、(IIA-1)及(IIA-2)中， n 為1， p 為0或大於0，且 m 為0或大於0。

在一個實施例中，在各式(I)、(IA)、(IA-1)、(IA-2)、(II)、(IIA)、(IIA-1)及(IIA-2)中， n 為1， p 為0或大於0，且 m 為0、1、2或3。

在一個實施例中，在各式(I)、(IA)、(IA-1)、(IA-2)、(II)、(IIA)、(IIA-1)及(IIA-2)中， n 為1， p 為0或大於0，且 m 為0、1或2。

在一個實施例中，在各式(I)、(IA)、(IA-1)、(IA-2)、(II)、(IIA)、(IIA-1)及(IIA-2)中， n 為1， p 為0或大於0，且 m 為0或1。

在一個實施例中，在各式(I)、(IA)、(IA-1)、(IA-2)、(II)、(IIA)、(IIA-1)及(IIA-2)中， n 為1， p 為0或大於0，且 m 為1。

在一個實施例中，在各式(I)、(IA)、(IA-1)、(IA-2)、(II)、(IIA)、(IIA-1)及(IIA-2)中， n 為1， p 為0或大於0，且 m 為2。

在一個實施例中，在各式(I)、(IA)、(IA-1)、(IA-2)、

(II)、(IIA)、(IIA-1)及(IIA-2)中， n 為1， p 為0或大於0，且 m 為3。

在一個實施例中，在各式(I)、(IA)、(IA-1)、(IA-2)、(II)、(IIA)、(IIA-1)及(IIA-2)中： $-L_1-$ 表示一鍵或 $-\text{CH}_2-$ 。

在一個實施例中，在各式(I)、(IA)、(IA-1)、(IA-2)、(II)、(IIA)、(IIA-1)及(IIA-2)中：

環A係選自由以下組成之群：苯基、吡啶基、吡嗪基、咪喃基、噻吩基、嘧啶基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、咪唑基、吡唑基、喹啉基、苯并咪喃基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、萘基、喹啉基、異喹啉基、吲唑基、吲哚基及噻吩并吡唑基。

在一個實施例中，在各式(I)、(IA)、(IA-1)、(IA-2)、(II)、(IIA)、(IIA-1)及(IIA-2)中：

環A係選自由以下組成之群：苯基、吡啶基、噻吩基、噻唑基、萘基、異喹啉基、苯并噻吩基、苯并咪唑基、吲唑基、吲哚基及噻吩并吡唑基。

在一個實施例中，在各式(I)、(IA)、(IA-1)、(IA-2)、(II)、(IIA)、(IIA-1)及(IIA-2)中：

各 $-L_3-$ 獨立地表示一鍵或選自由以下組成之群的二價部分： $-\text{NHC}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{NHCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}-$ 及 $-\text{CH}(\text{CF}_3)\text{NH}-$ 。

在一個實施例中，在各式(I)、(IA)、(IA-1)、(IA-2)、(II)、(IIA)、(IIA-1)及(IIA-2)中：

各 $-L_3-$ 獨立地表示一鍵或選自由以下組成之群的二價部

分：-NHC(O)-及-C(O)NH-。

在一個實施例中，在各式(I)、(IA)、(IA-1)、(IA-2)、(II)、(IIA)、(IIA-1)及(IIA-2)中：

n為1且-L₃-表示一鍵或選自由以下組成之群的二價部分：-NHC(O)-及-C(O)NH-。

在一個實施例中，在各式(I)、(IA)、(IA-1)、(IA-2)、(II)、(IIA)、(IIA-1)及(IIA-2)中：

n為1且-L₃-表示一鍵。

在一個實施例中，在各式(I)、(IA)、(IA-1)、(IA-2)、(II)、(IIA)、(IIA-1)及(IIA-2)中：

n為1且-L₃-為選自由以下組成之群的二價部分：-NHC(O)-及-C(O)NH-。

在一個實施例中，在各式(I)、(IA)、(IA-1)、(IA-2)、(II)、(IIA)、(IIA-1)及(IIA-2)中：

n為1且-L₃-為-C(O)NH-。

在一個實施例中，在各式(I)、(IA)、(IA-1)、(IA-2)、(II)、(IIA)、(IIA-1)及(IIA-2)中：

n為1且-L₃-為-NHC(O)-。

在一個實施例中，在各式(I)、(IA)、(IA-1)、(IA-2)、(II)、(IIA)、(IIA-1)及(IIA-2)中：

n為1或大於1；

p為0或大於0；且

各環B係獨立地選自由以下組成之群：苯基、吡啶基、嘧啶基、噁唑基、異噁唑基、吡嗪基、噻吩基、吡唑基、

呋喃基、噻唑基、噻吩基、異噻唑基、異噁唑基、異噻唑基、吡啶基、吡咯并吡啶基及吡咯并嘧啶基。

在一個實施例中，在各式(I)、(IA)、(IA-1)、(IA-2)、(II)、(IIA)、(IIA-1)及(IIA-2)中：

n為1或大於1；

p為0或大於0；且

各環B係獨立地選自由以下組成之群：苯基、吡啶基、嘧啶基、噁唑基、噻唑基、異噁唑基、異噻唑基、吡啶基、吡咯并吡啶基及吡咯并嘧啶基。

在一個實施例中，在各式(I)、(IA)、(IA-1)、(IA-2)、(II)、(IIA)、(IIA-1)及(IIA-2)中：

m為1或大於1且各 R^5 基團係獨立地選自由以下組成之群：鹵素、-CN、-SF₅、-OSF₅、-N(R⁸)₂、-NR⁸C(O)R⁷、-NR⁸S(O)₂R⁷、-NR⁸C(O)N(R⁸)₂、-NR⁸C(O)OR⁷、-C(O)R⁷、-C(O)₂R⁷、-C(O)N(R⁸)₂、-S(O)R⁷、-S(O)₂R⁷、-S(O)₂N(R⁸)₂、-OR⁷、-SR⁷、低碳烷基、低碳鹵烷基、低碳雜烷基、低碳炔基、環烷基、雜芳基及雜環烷基。

在一個實施例中，在各式(I)、(IA)、(IA-1)、(IA-2)、(II)、(IIA)、(IIA-1)及(IIA-2)中：

m為1或大於1且各 R^5 基團係獨立地選自由以下組成之群：鹵素、-CN、-SF₅、-N(R⁸)₂、-OR⁷、-SR⁷、低碳烷基、低碳鹵烷基、低碳雜烷基、低碳炔基及環烷基。

在一個實施例中，在各式(I)、(IA)、(IA-1)、(IA-2)、(II)、(IIA)、(IIA-1)及(IIA-2)中：

m 為 1 或大於 1 且各 R^5 基團係獨立地選自由以下組成之群：鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SF}_5$ 、 $-\text{N}(\text{R}^8)_2$ 、 $-\text{OR}^7$ 、 $-\text{SR}^7$ 、低碳烷基、低碳鹵烷基、低碳雜烷基、低碳炔基及環丙基。

在一個實施例中，在各式 (I)、(IA)、(IA-1)、(IA-2)、(II)、(IIA)、(IIA-1) 及 (IIA-2) 中：

m 為 0 或大於 0， n 為 1 或大於 1， p 為 1 或大於 1，且各 R^9 基團係獨立地選自由以下組成之群：鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SF}_5$ 、 $-\text{OSF}_5$ 、 $-\text{N}(\text{R}^8)_2$ 、 $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^8\text{S}(\text{O})_2\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^8)_2$ 、 $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}^7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^8)_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^7$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^8)_2$ 、 $-\text{OR}^7$ 、 $-\text{SR}^7$ 、低碳烷基、低碳鹵烷基、低碳雜烷基、低碳炔基、芳基、芳基烷基、環烷基、雜芳基、雜芳基烷基及雜環烷基。

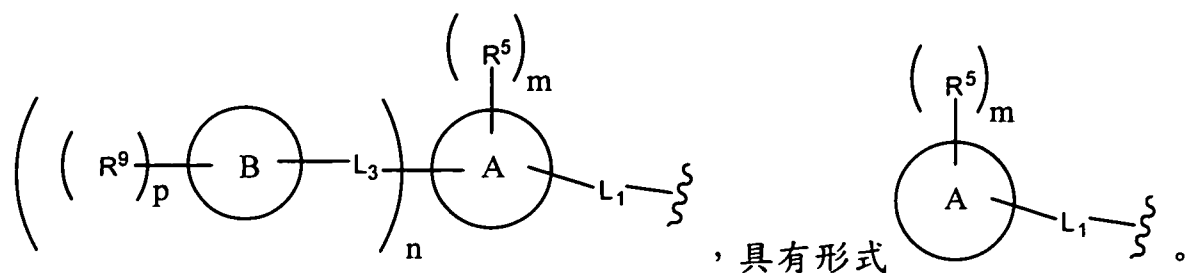
在一個實施例中，在各式 (I)、(IA)、(IA-1)、(IA-2)、(II)、(IIA)、(IIA-1) 及 (IIA-2) 中：

m 為 0 或大於 0， n 為 1 或大於 1， p 為 1 或大於 1，且各 R^9 基團係獨立地選自由以下組成之群：鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SF}_5$ 、 $-\text{N}(\text{R}^8)_2$ 、 $-\text{OR}^7$ 、 $-\text{SR}^7$ 、低碳烷基、低碳鹵烷基、低碳雜烷基、低碳炔基、苯基、苄基及環烷基。

在一個實施例中，在各式 (I)、(IA)、(IA-1)、(IA-2)、(II)、(IIA)、(IIA-1) 及 (IIA-2) 中：

m 為 0 或大於 0， n 為 1 或大於 1， p 為 1 或大於 1，且各 R^9 基團係獨立地選自由以下組成之群：鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SF}_5$ 、 $-\text{N}(\text{R}^8)_2$ 、 $-\text{OR}^7$ 、 $-\text{SR}^7$ 、低碳烷基、低碳鹵烷基、低碳雜烷基、低碳炔基、苯基、苄基及環丙基。

在一個實施例中，在各式(I)、(IA)、(IA-1)、(IA-2)、(II)、(IIA)、(IIA-1)及(IIA-2)中， n 為0，且以下部分：

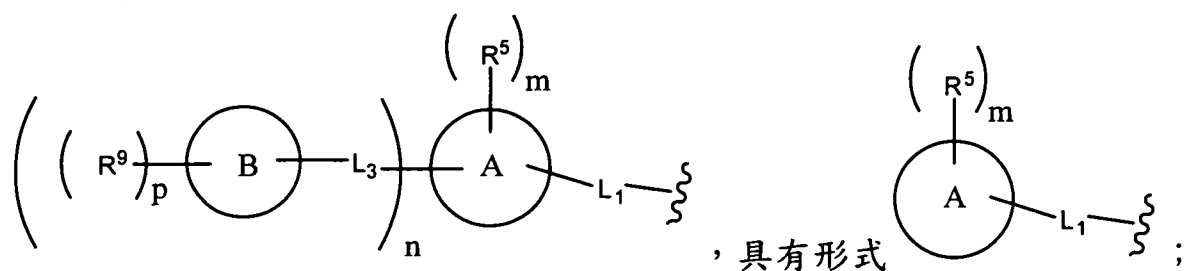


在一個實施例中，在各式(I)、(IA)、(IA-1)、(IA-2)、(II)、(IIA)、(IIA-1)及(IIA-2)中：

n 為0；

m 為1或大於1；

以下部分：



$-L_1-$ 表示一鍵、 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ；

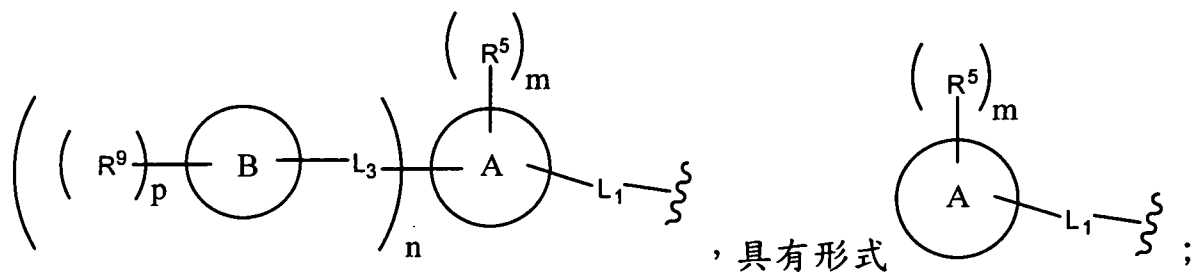
環A係選自由以下組成之群：苯基、吡啶基、吡嗪基、咪喃基、噻吩基、嘧啶基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、苯并噻吩基、苯并咪唑基、吡唑基、吡啶基及噻吩并吡唑基；且

各 R^5 基團係獨立地選自由以下組成之群：鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SF}_5$ 、 $-\text{N}(\text{R}^8)_2$ 、 $-\text{OR}^7$ 、 $-\text{SR}^7$ 、低碳烷基、低碳鹵烷基、低碳雜烷基、低碳炔基及環烷基。

在一個實施例中，在各式(I)、(IA)、(IA-1)、(IA-2)、(II)、(IIA)、(IIA-1)及(IIA-2)中：

n 為 0 ；

以下部分：



-L₁-表示一鍵、-CH₂-或-CH₂CH₂-；

環A係選自由以下組成之群：苯基、吡啶基、吡嗪基、
 咪喃基、噻吩基、嘧啶基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、苯
 并噻吩基、苯并咪唑基、吡唑基、吡啶基及噻吩并吡唑
 基；

m 為 0 或大於 0 ； 且

各 R⁵ 基團 (若存在) 係獨立地選自由以下組成之群：鹵
 素、-CN、-SF₅、-N(R⁸)₂、-OR⁷、-SR⁷、低碳烷基、低碳
 鹵烷基、低碳雜烷基、低碳炔基及環丙基。

在一個實施例中，在各式 (I)、(IA)、(IA-1)、(IA-2)、
 (II)、(IIA)、(IIA-1) 及 (IIA-2) 中：

環A係選自由以下組成之群：苯基、吡啶基、吡嗪基、
 咪喃基、噻吩基、嘧啶基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、苯
 并噻吩基、苯并咪唑基、吡唑基、吡啶基及噻吩并吡唑
 基；

m 為 0 或大於 0 ；

各 R⁵ 基團 (若存在) 係獨立地選自由以下組成之群：鹵
 素、-CN、-SF₅、-N(R⁸)₂、-OR⁷、-SR⁷、低碳烷基、低碳

鹵烷基、低碳雜烷基、低碳炔基及環烷基；

n為1；

-L₃-表示一鍵或選自由以下組成之群的二價部分：-NHC(O)-及-C(O)NH-；

環B係選自由以下組成之群：苯基、吡啶基、吡嗪基、咪喃基、噻吩基、嘧啶基、噻嗪基、噻唑基、噁唑基、異噁唑基、異噻唑基、吡啶基、吡咯并吡啶基及吡咯并嘧啶基；

p為0或大於0；且

各R⁹基團(若存在)係獨立地選自由以下組成之群：鹵素、-CN、-SF₅、-N(R⁸)₂、-OR⁷、-SR⁷、低碳烷基、低碳鹵烷基、低碳雜烷基、低碳炔基、苯基、苄基及環烷基。

在一個實施例中，在各式(I)、(IA)、(IA-1)、(IA-2)、(II)、(IIA)、(IIA-1)及(IIA-2)中：

-L₁-表示一鍵；

環A係選自由以下組成之群：苯基、吡啶基、吡嗪基、咪喃基、噻吩基、嘧啶基、噻嗪基、噻唑基、噁唑基、咪唑基、吡唑基、喹啉基、苯并咪喃基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、萘基、喹啉基、異喹啉基、吡啶基、吡咯基及噻吩并吡啶基；

m為0或大於0；

各R⁵基團(若存在)係獨立地選自由以下組成之群：鹵素、-CN、-SF₅、-N(R⁸)₂、-OR⁷、-SR⁷、低碳烷基、低碳鹵烷基、低碳雜烷基、低碳炔基及環丙基；

n 為 1 ；

-L₃-表示一鍵或選自由以下組成之群的二價部分：-NHC(O)、
、-C(O)NH-、-NHS(O)₂-、-S(O)₂NH-、-O-CH₂-、-CH₂-O-
、-NHCH₂-、-CH₂NH-及-CH(CF₃)NH-；

環B係選自由以下組成之群：苯基、吡啶基、嘓啶基、
噁唑基、異噁唑基、吡咩基、噻吩基、吡唑基、呋喃基、
噻唑基、噻咩基、異噻唑基、異噁唑基、異噻唑基、吡啶
基、吡咯并吡啶基及吡咯并嘓啶基；

p 為 0 或大於 0 ； 且

各 R⁹ 基團 (若存在) 係獨立地選自由以下組成之群：鹵
素、-CN、-SF₅、-OSF₅、-N(R⁸)₂、-NR⁸C(O)R⁷、-NR⁸S(O)₂R⁷
、-NR⁸C(O)N(R⁸)₂、-NR⁸C(O)OR⁷、-C(O)R⁷、-C(O)₂R⁷、
-C(O)N(R⁸)₂、-S(O)R⁷、-S(O)₂R⁷、-S(O)₂N(R⁸)₂、-OR⁷、
-SR⁷、低碳烷基、低碳鹵烷基、低碳雜烷基、低碳炔基、
芳基、芳基烷基-、環烷基、雜芳基、雜芳基烷基-及雜環
烷基。在一個此類實施例中，m 及 p 各自獨立地為 0、1、2
或 3 至可取代氫原子之最大數目。

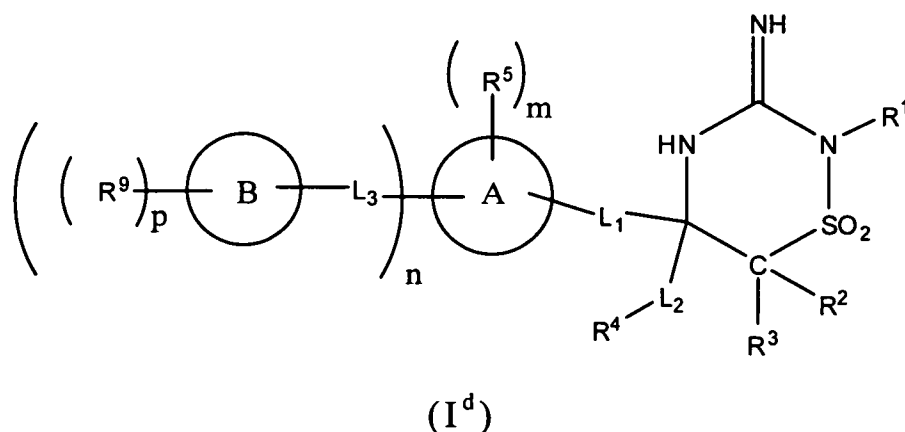
在一個此類實施例中，各 R⁵ (若存在) 係獨立地選自由鹵
基組成之群。

在一個此類實施例中，各 R⁹ (若存在) 係獨立地選自由以
下組成之群：烷基、烯基、炔基、鹵烷基、雜烷基、經鹵
基取代之雜烷基、鹵基、-O-烷基、-O-烷基-OH、-O-氫烷
基、-O-雜烷基、-O-雜烷基-芳基、-O-鹵烷基、雜芳基、
經烷基取代之雜芳基、環烷基、-O-烷基-環烷基、-O-環烷

基、OH、雜環烷基、經鹵基取代之雜芳基、CN、 $-S(F)_5$ 、 $-S$ -烷基及 $-S(O)_2$ 烷基。

在另一實施例中，本發明涵蓋本發明化合物之氘化物(deuterate)或其互變異構體，或該本發明氘化化合物或互變異構體之醫藥學上可接受之鹽。本發明氘化化合物之特定非限制性實例如本文描述及例示且包括式(I^d)、(II^d)及(III^d)之氘化化合物。一般技術者應易瞭解，除所示非限制性實例以外，其他有效氫原子亦可以類似於下文所述之方式加以氘化。此等氘化化合物亦視為本發明化合物。所得化合物在本文中稱為本發明「氘化」化合物或者本發明化合物之「氘化物」。本發明化合物可以一般技術者已知之方式(例如本文所述方式)加以氘化。

因此，在一個非限制性實施例中，本發明氘化化合物具有結構式(I^d)：



其中：

存在於 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 (若存在)及/或 R^9 (若存在)中之一或多個氫原子或存在於環A或環B(若存在)上之一或多個任何有效氫原子經氘置換；且

各其餘變數如式(I)所定義或如本文所述之任何實施例所述，例如式(IA)、(IA-1)、(IA-2)、(II)、(IIA)、(IIA-1)及(IIA-2)及其各種實施例之變數亦在式(I^d)化合物之範疇內。

舉例而言，在一個非限制性實施例中，在式(I^d)中，R¹為-CD₃，且各R²、R³、R⁴、R⁵、R⁹、-L₁-、-L₂-、-L₃-、環A、環B、m、n及p如式(I)或如(IA)、(IA-1)、(IA-2)、(II)、(II-A)、(II-A1)或(II-A2)中之任一者、或本文所述之各種實施例所定義。

另舉一例，在另一非限制性實施例中，在式(I^d)中，R²為D，且各R¹、R³、R⁴、R⁵、R⁹、-L₁-、-L₂-、-L₃-、環A、環B、m、n及p如式(I)或如(IA)、(IA-1)、(IA-2)、(II)、(II-A)、(II-A1)或(II-A2)中之任一者、或本文所述之各種實施例所定義。

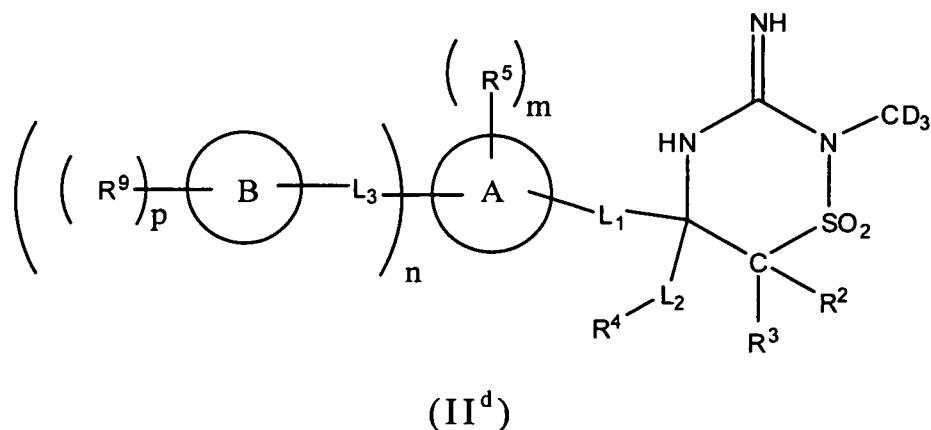
另舉一例，在另一非限制性實施例中，在式(I^d)中，R³為D，且各R¹、R²、R⁴、R⁵、R⁹、-L₁-、-L₂-、-L₃-、環A、環B、m、n及p如式(I)或如(IA)、(IA-1)、(IA-2)、(II)、(II-A)、(II-A1)或(II-A2)中之任一者、或本文所述之各種實施例所定義。

另舉一例，在另一非限制性實施例中，在式(I^d)中，R⁴為部分或完全氙化之低碳烷基，且各R¹、R²、R³、R⁵、R⁹、-L₁-、-L₂-、-L₃-、環A、環B、m、n及p如式(I)或如(IA)、(IA-1)、(IA-2)、(II)、(II-A)、(II-A1)或(II-A2)中之任一者、或本文所述之各種實施例所定義。

另舉一例，在另一非限制性實施例中，在式(I^d)中，R⁵為D，且各R¹、R²、R³、R⁴、R⁹、-L₁-、-L₂-、-L₃-、環A、環B、m、n及p如式(I)或如(IA)、(IA-1)、(IA-2)、(II)、(II-A)、(II-A1)或(II-A2)中之任一者、或本文所述之各種實施例所定義。

另舉一例，在另一非限制性實施例中，在式(I^d)中，R⁹為D，且各R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、-L₁-、-L₂-、-L₃-、環A、環B、m、n及p如式(I)或如(IA)、(IA-1)、(IA-2)、(II)、(II-A)、(II-A1)或(II-A2)中之任一者、或本文所述之各種實施例所定義。

作為進一步說明，在另一非限制性實施例中，本發明氙化化合物具有結構式(II^d)：

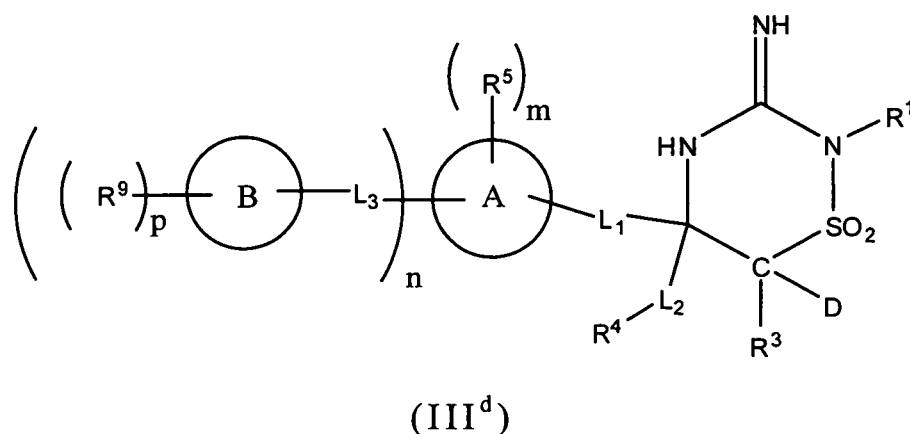


其中：

部分-CD₃表示部分-CH₃之氙化形式；且

各其餘變數如式(I)所定義或如本文所述之任何實施例所述，例如式(IA)、(IA-1)、(IA-2)、(II)、(II-A)、(II-A1)及(II-A2)及其各種實施例之變數亦在式(II^d)化合物之範疇內。

作為進一步說明，在另一非限制性實施例中，本發明氘化化合物具有結構式(III^d)：

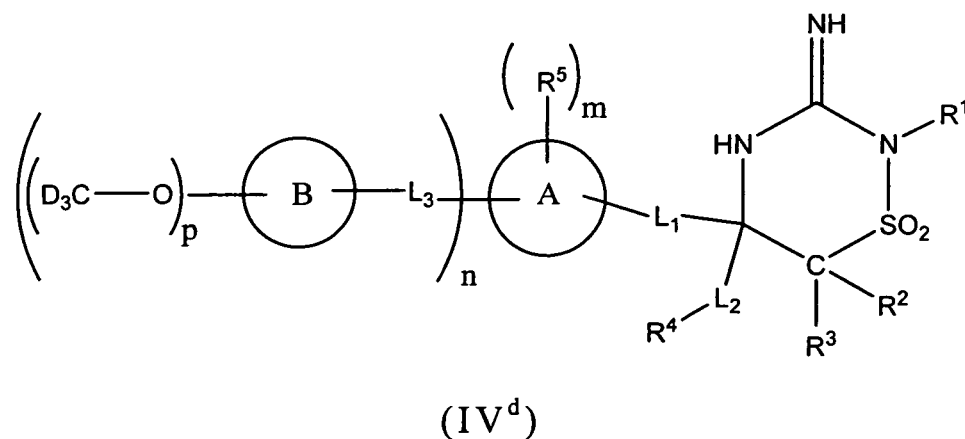


其中：

部分-D表示氘之氘化形式；且

各其餘變數如式(I)所定義或如本文所述之任何實施例所述，例如式(IA)、(IA-1)、(IA-2)、(II)、(II-A)、(II-A1)及(II-A2)及其各種實施例之變數亦在式(III^d)化合物之範疇內。在一個實施例中，在式(III^d)中，R³為D。

作為進一步說明，在另一非限制性實施例中，本發明氘化化合物具有結構式(IV^d)：



其中：

部分-D表示氘之氘化形式；且

各其餘變數如式(I)所定義或如本文所述之任何實施例所述，例如式(IA)、(IA-1)、(IA-2)、(II)、(II-A)、(II-A1)及(II-A2)及其各種實施例之變數亦在式(IV^d)化合物之範疇內。

在另一實施例中，本發明涵蓋本發明化合物或其互變異構體、或該化合物或該互變異構體之醫藥學上可接受之鹽的立體異構體或外消旋混合物。應瞭解，儘管本發明涵蓋本發明化合物之所有立體異構體及外消旋混合物，但結構式及實例中所示之立體構型亦預期在本發明之範疇內。

在另一實施例中，本發明化合物之1至3個碳原子可經1至3個矽原子置換，只要滿足所有價數要求即可。

在另一實施例中，本發明化合物為以下表格中之各化合物且具有針對以下製備實例中之相應實例所示的結構。

本發明包括本發明之各實例化合物之互變異構體及立體異構體，以及該等化合物、該等立體異構體及/或該等互變異構體之醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物。各實例化合物之此等互變異構體及立體異構體，以及該等化合物、該等立體異構體及/或該等互變異構體之醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物各表示本發明之其他實施例。

在另一實施例中，本發明提供一種組合物，其包含至少一種本發明化合物或其互變異構體或立體異構體，或該化合物、該立體異構體或該互變異構體之鹽或溶劑合物，及適合之載劑或稀釋劑。

在另一實施例中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含

至少一種本發明化合物或其互變異構體或立體異構體，或該化合物、該立體異構體或該互變異構體之醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，及醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑。

在另一實施例中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含本發明化合物或其互變異構體或異構體、或該化合物或該互變異構體之醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物的至少一種溶劑合物，及醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑。

在另一實施例中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含本發明化合物或其互變異構體或立體異構體，或該化合物、該立體異構體或該互變異構體之醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物的至少一種醫藥學上可接受之鹽，及醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑。

在另一實施例中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含本發明化合物或其互變異構體或立體異構體，或該化合物、該立體異構體或該互變異構體之醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物的至少一種互變異構體，及醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑。

在另一實施例中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含至少一種本發明化合物或其互變異構體或立體異構體，或該化合物、該立體異構體或該互變異構體之醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，以及至少一種其他治療劑，及醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑。

與本發明化合物組合使用之其他治療劑之非限制性實例包括選自由以下組成之群的藥物：(a)適用於治療阿茲海默

氏病之藥物及/或適用於治療阿茲海默氏病之一或多種症狀之藥物，(b)適用於抑制A β 合成之藥物，及(c)適用於治療神經退化性疾病之藥物。

與本發明化合物組合使用之其他治療劑之其他非限制性實例包括適用於治療、預防、延遲發作、改善與A β 相關之任何病變及/或其症狀的藥物。與A β 相關之病變的非限制性實例包括：阿茲海默氏病、唐氏症候群、帕金森氏病、記憶力喪失、與阿茲海默氏病相關之記憶力喪失、與帕金森氏病相關之記憶力喪失、注意力不足症狀、與阿茲海默氏病、帕金森氏病及/或唐氏症候群相關之注意力不足症狀、癡呆症、中風、微神經膠質細胞增生(microgliosis)及腦炎、初老年期癡呆症、老年癡呆症、與阿茲海默氏病、帕金森氏病及/或唐氏症候群相關之癡呆症、進行性核上麻痺、皮質基底核退化、神經退化、嗅覺障礙、與阿茲海默氏病、帕金森氏病及/或唐氏症候群相關之嗅覺障礙、 β -類澱粉血管病變、腦類澱粉血管病變、遺傳性腦出血、輕度認知障礙(「MCI」)、青光眼、類澱粉變性、第II型糖尿病、血液透析併發症(血液透析患者中之 β_2 微球蛋白及其產生之併發症)、綿羊搔癢病、牛海綿狀腦炎、創傷性腦損傷(「TBI」)及庫賈氏病；方法包含以有效抑制該(該等)病變之量將至少一種本發明化合物或其互變異構體或異構體、或該化合物或該互變異構體之醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物投與該患者。

在包含至少一種其他治療劑之本發明實施例中，與本發

明化合物組合使用之其他治療劑之其他非限制性實例包括：蕁毒鹼拮抗劑(例如 m_1 促效劑(諸如乙醯膽鹼(acetylcholine)、氧化震顫素(oxotremorine)、碳醯膽鹼(carbachol)或McNa343)或 m_2 拮抗劑(諸如阿托品(atropine)、雙環維林(dicycloverine)、托特羅定(tolterodine)、氧基羥丁寧(oxybutynin)、異丙托銨(ipratropium)、美索曲明(methoctramine)、曲匹他明(tripitamine)或加拉明(gallamine)))；膽鹼酯酶抑制劑(例如乙醯膽鹼酯酶及/或丁醯膽鹼酯酶抑制劑，諸如冬尼培啞(Aricept®)、加蘭他敏(Razadyne®)及雷斯替明(Exelon®))；N-甲基-D-天冬胺酸受體拮抗劑(例如 Namenda®(鹽酸美金剛(memantine HCl)，購自 Forrest Pharmaceuticals, Inc.))；膽鹼酯酶抑制劑與N-甲基-D-天冬胺酸受體拮抗劑之組合； γ 分泌酶調節劑； γ 分泌酶抑制劑；非類固醇消炎劑；可減輕神經發炎之消炎劑；抗類澱粉蛋白抗體(諸如巴品珠單抗(bapineuzemab)，Wyeth/Elan)；維生素E；菸鹼型乙醯膽鹼受體促效劑；CB1受體反向促效劑或CB1受體拮抗劑；抗生素；生長激素促泌素；組織胺H3拮抗劑；AMPA促效劑；PDE4抑制劑；GABA_A反向促效劑；類澱粉蛋白聚集抑制劑；肝糖合成酶激酶 β 抑制劑； α 分泌酶活性促進劑；PDE-10抑制劑； τ 蛋白(Tau)激酶抑制劑(例如GSK3 β 抑制劑、cdk5抑制劑或ERK抑制劑)； τ 蛋白聚集抑制劑(例如 Rember®)；RAGE抑制劑(例如TTP 488(PF-4494700))；抗A β 疫苗；APP配位體；胰島素上調劑；膽固醇降低劑，諸

如 HMG-CoA 還原酶抑制劑(例如他汀類(statins)，諸如阿托伐他汀(Atorvastatin)、氟伐他汀(Fluvastatin)、洛伐他汀(Lovastatin)、美伐他汀(Mevastatin)、匹伐他汀(Pitavastatin)、普伐他汀(Pravastatin)、羅素他汀(Rosuvastatin)、辛伐他汀(Simvastatin))，及/或膽固醇吸收抑制劑(諸如依澤替米貝(Ezetimibe))，或 HMG-CoA 還原酶抑制劑與膽固醇吸收抑制劑之組合(諸如 Vytorin®)；纖維酸酯(fibrate)(諸如氯貝特(clofibrate)、氯貝胺(Clofibrade)、依託貝特(Etofibrate)及氯貝酸鋁(Aluminium Clofibrate))；纖維酸酯與膽固醇降低劑及/或膽固醇吸收抑制劑之組合；菸鹼型受體促效劑；菸酸(niacin)；菸酸與膽固醇吸收抑制劑及/或膽固醇降低劑之組合(例如 Simcor®(菸酸/辛伐他汀，購自 Abbott Laboratories, Inc.))；LXR 促效劑；LRP 模擬物；H3 受體拮抗劑；組蛋白去乙酰基酶抑制劑；hsp90 抑制劑；5-HT₄ 促效劑(例如 PRX-03140(Epix Pharmaceuticals))；5-HT₆ 受體拮抗劑；mGluR1 受體調節劑或拮抗劑；mGluR5 受體調節劑或拮抗劑；mGluR2/3 拮抗劑；前列腺素 EP2 受體拮抗劑；PAI-1 抑制劑；可誘導 A β 流出之藥劑，諸如膠溶素(gelsolin)；金屬蛋白衰減化合物(例如 PBT2)；及 GPR3 調節劑；以及抗組織胺劑，諸如地美博林(Dimebolin，例如 Dimebon®，Pfizer)。

在另一實施例中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含有效量之一或多種(例如一種)本發明化合物，及有效量之一或多種膽鹼酯酶抑制劑(例如乙酰膽鹼酯酶及/或丁酰膽

鹼酯酶抑制劑)，及醫藥學上可接受之載劑。

在另一實施例中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含有效量之一或多種(例如一種)本發明化合物，及有效量之一或多種蕈毒鹼促效劑或拮抗劑(例如 m_1 促效劑或 m_2 拮抗劑)，及醫藥學上可接受之載劑。

在一個實施例中，本發明提供如下組合，其包含有效(亦即治療有效)量之一或多種本發明化合物，以及有效(亦即治療有效)量之一或多種選自由以下組成之群的化合物：膽鹼酯酶抑制劑(諸如(±)-2,3-二氫-5,6-二甲氧基-2-[[1-(苯基甲基)-4-哌啶基]甲基]-1H-茛-1-酮鹽酸鹽，亦即鹽酸冬尼培唑(donepezil hydrochloride)，可以鹽酸冬尼培唑之 Aricept® 商標獲得)、N-甲基-D-天冬胺酸受體抑制劑(諸如 Namenda®(鹽酸美金剛))、抗類澱粉蛋白抗體(諸如巴品珠單抗，Wyeth/Elan)、 γ 分泌酶抑制劑、 γ 分泌酶調節劑、及除本發明化合物以外之 β 分泌酶抑制劑。

在一個實施例中，本發明提供如下組合，其包含有效(亦即治療有效)量之一或多種本發明化合物，以及有效(亦即治療有效)量之一或多種選自由以下組成之群的化合物：膽鹼酯酶抑制劑(諸如(±)-2,3-二氫-5,6-二甲氧基-2-[[1-(苯基甲基)-4-哌啶基]甲基]-1H-茛-1-酮鹽酸鹽，亦即鹽酸冬尼培唑，可以鹽酸冬尼培唑之 Aricept® 商標獲得)、N-甲基-D-天冬胺酸受體抑制劑(諸如 Namenda®(鹽酸美金剛))。

在一個實施例中，本發明提供如下組合，其包含有效

(亦即治療有效)量之一或多種本發明化合物，以及有效(亦即治療有效)量之一或多種 γ 分泌酶抑制劑。

在一個實施例中，本發明提供如下組合，其包含有效(亦即治療有效)量之一或多種本發明化合物，以及有效(亦即治療有效)量之一或多種 γ 分泌酶調節劑。

在一個實施例中，本發明提供如下組合，其包含有效(亦即治療有效)量之一或多種本發明化合物或其互變異構體或立體異構體，或該化合物、該立體異構體或該互變異構體之醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，以及有效(亦即治療有效)量之一或多種 γ 分泌酶抑制劑，及另外一或多種 γ 分泌酶調節劑。

在另一實施例中，本發明提供呈純淨形式、呈分離形式及/或呈分離且純淨之形式的本發明化合物或其互變異構體或立體異構體，或該化合物、該立體異構體或該互變異構體之醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

本發明化合物或其互變異構體或立體異構體，或該等化合物、該等立體異構體及/或該等互變異構體之醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物的前藥亦預期包括於本發明之範疇內且在下文更充分地描述。

本發明化合物之氘化物，或該等氘化物之互變異構體或立體異構體，或該等氘化物、該等立體異構體及/或該等互變異構體之醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物亦預期包括於本發明之範疇內且在上文更充分地描述。

在另一實施例中，本發明提供一種製備醫藥組合物之方

法，其包含以下步驟：混合至少一種本發明化合物或其互變異構體或立體異構體，或該化合物、該立體異構體或該互變異構體之醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，與醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑。

在另一實施例中，本發明提供一種抑制 β -分泌酶之方法，其包含使表現 β -分泌酶之細胞群體接觸有效抑制 β -分泌酶之量的至少一種本發明化合物或其互變異構體或立體異構體，或該化合物、該立體異構體或該互變異構體之醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

在另一實施例中，本發明提供一種抑制有需要之患者體內 β -分泌酶之方法，其包含以抑制該患者體內 β -分泌酶之治療有效量投與至少一種本發明化合物或其互變異構體或立體異構體，或該化合物、該立體異構體或該互變異構體之醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

在另一實施例中，本發明提供一種抑制BACE-1之方法，其包含使表現BACE-1之細胞群體接觸有效抑制該等細胞中BACE-1之量的至少一種本發明化合物或其互變異構體或立體異構體，或該化合物或該互變異構體之醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一個此類實施例中，該細胞群體在活體內。在另一個此類實施例中，該細胞群體為離體的。在另一個此類實施例中，該細胞群體在活體外。

在另一實施例中，本發明提供一種抑制BACE-2之方法，其包含使表現BACE-2之細胞群體接觸有效抑制該等細胞中BACE-2之量的至少一種本發明化合物或其互變異

構體或立體異構體，或該化合物或該互變異構體之醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一個此類實施例中，該細胞群體在活體內。在另一個此類實施例中，該細胞群體為離體的。在另一個此類實施例中，該細胞群體在活體外。

在另一實施例中，本發明提供一種抑制有需要之患者體內BACE-1之方法，其包含以抑制該患者體內BACE-1之治療有效量將至少一種本發明化合物或其互變異構體或立體異構體，或該化合物、該立體異構體或該互變異構體之醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物投與該患者。

在另一實施例中，本發明提供一種抑制有需要之患者體內BACE-2之方法，其包含以抑制該患者體內BACE-2之治療有效量將至少一種本發明化合物或其互變異構體或立體異構體，或該化合物、該立體異構體或該互變異構體之醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物投與該患者。

在另一實施例中，本發明提供一種抑制有需要之患者體內自APP形成A β 之方法，其包含以有效抑制該A β 形成之量將至少一種本發明化合物或其互變異構體或立體異構體，或該化合物、該立體異構體或該互變異構體之醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物投與該患者。

在另一實施例中，本發明提供一種抑制有需要之患者體內形成A β 斑塊之方法，其包含以有效抑制該A β 斑塊形成之量將至少一種本發明化合物或其互變異構體或立體異構體，或該化合物、該立體異構體或該互變異構體之醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物投與該患者。

在另一實施例中，本發明提供一種抑制有需要之患者體內形成A β 原纖維之方法，其包含以有效抑制該A β 原纖維形成之量將至少一種本發明化合物或其互變異構體或立體異構體，或該化合物、該立體異構體或該互變異構體之醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物投與該患者。

在另一實施例中，本發明提供一種抑制有需要之患者體內形成A β 寡聚物之方法，其包含以有效抑制該A β 原纖維形成之量將至少一種本發明化合物或其互變異構體或立體異構體，或該化合物、該立體異構體或該互變異構體之醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物投與該患者。

在另一實施例中，本發明提供一種抑制有需要之患者體內形成A β 原纖維及A β 寡聚物之方法，其包含以有效抑制該A β 原纖維形成之量將至少一種本發明化合物或其互變異構體或立體異構體，或該化合物、該立體異構體或該互變異構體之醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物投與該患者。

在另一實施例中，本發明提供一種抑制有需要之患者體內形成老年斑及/或神經原纖維纏結之方法，其包含以有效抑制該A β 原纖維形成之量將至少一種本發明化合物或其互變異構體或立體異構體，或該化合物、該立體異構體或該互變異構體之醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物投與該患者。

在另一實施例中，本發明提供一種治療、預防及/或延遲發作類澱粉 β 病變(「A β 病變」)及/或該病變之一或多種症狀的方法，其包含以有效治療該病變之量將至少一種本

發明化合物或其互變異構體或立體異構體，或該化合物、該立體異構體或該互變異構體之醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物投與有需要之患者。

在另一實施例中，本發明提供一種治療、預防及/或延遲發作一或多種與A β 相關之病變、及/或一或多種與A β 相關之病變之一或多種症狀的方法。與A β 相關之病變的非限制性實例包括：阿茲海默氏病、唐氏症候群、帕金森氏病、記憶力喪失、與阿茲海默氏病相關之記憶力喪失、與帕金森氏病相關之記憶力喪失、注意力不足症狀、與阿茲海默氏病、帕金森氏病及/或唐氏症候群相關之注意力不足症狀、癡呆症、中風、微神經膠質細胞增生及腦炎、初老年期癡呆症、老年癡呆症、與阿茲海默氏病、帕金森氏病及/或唐氏症候群相關之癡呆症、進行性核上麻痺、皮質基底核退化、神經退化、嗅覺障礙、與阿茲海默氏病、帕金森氏病及/或唐氏症候群相關之嗅覺障礙、 β -類澱粉血管病變、腦類澱粉血管病變、遺傳性腦出血、輕度認知障礙(「MCI」)、青光眼、類澱粉變性、第II型糖尿病、糖尿病相關之類澱粉蛋白生成、血液透析併發症(血液透析患者中之 β_2 微球蛋白及由其產生之併發症)、綿羊搔癢病、牛海綿狀腦炎、創傷性腦損傷(「TBI」)及庫賈氏病；方法包含以有效抑制該(該等)病變之量將至少一種本發明化合物或其互變異構體或立體異構體，或該化合物、該立體異構體或該互變異構體之醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物投與該患者。

在一個實施例中，本發明提供一種治療一或多種神經退化性疾病之方法，其包含將有效(亦即治療有效)量之一或多種本發明化合物(或其互變異構體或立體異構體，或該化合物、該立體異構體或該互變異構體之醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物)單獨或視情況與一或多種適用於治療一或多種神經退化性疾病之其他治療劑組合投與需要此治療之患者。

在一個實施例中，本發明提供一種抑制類澱粉蛋白(例如類澱粉 β 蛋白)在神經組織(例如腦)中、之上或周圍沈積之方法，其包含將有效(亦即治療有效)量之一或多種本發明化合物(或其互變異構體或立體異構體，或該化合物、該立體異構體或該互變異構體之醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物)單獨或視情況與一或多種適用於治療一或多種神經退化性疾病之其他治療劑組合投與需要此治療之患者。

在一個實施例中，本發明提供一種治療阿茲海默氏病之方法，其包含將有效(亦即治療有效)量之一或多種本發明化合物(或其互變異構體或立體異構體，或該化合物、該立體異構體或該互變異構體之醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物)單獨或視情況與一或多種適用於治療阿茲海默氏病之其他治療劑組合投與需要此治療之患者。

在一個實施例中，本發明提供一種治療唐氏症候群之方法，其包含將有效(亦即治療有效)量之一或多種本發明化合物(或其互變異構體或立體異構體，或該化合物、該立體異構體或該互變異構體之醫藥學上可接受之鹽或溶劑合

物)單獨或視情況與有效(例如治療有效)量之一或多種適用於治療唐氏症候群之其他活性劑組合投與需要此治療之患者。

在一個實施例中，本發明提供一種治療輕度認知障礙之方法，其包含將有效量之一或多種(例如一種)本發明化合物(或其互變異構體或立體異構體，或該化合物、該立體異構體或該互變異構體之醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物)單獨或視情況與一或多種適用於治療輕度認知障礙之其他活性劑組合投與需要此治療之患者。

在一個實施例中，本發明提供一種治療青光眼之方法，其包含將有效量之一或多種(例如一種)本發明化合物(或其互變異構體或立體異構體，或該化合物、該立體異構體或該互變異構體之醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物)單獨或視情況與一或多種適用於治療青光眼之其他活性劑組合投與需要此治療之患者。

在一個實施例中，本發明提供一種治療腦類澱粉血管病變之方法，其包含將有效量之一或多種(例如一種)本發明化合物(或其互變異構體或立體異構體，或該化合物、該立體異構體或該互變異構體之醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物)單獨或視情況與一或多種適用於治療腦類澱粉血管病變之其他活性劑組合投與需要此治療之患者。

在一個實施例中，本發明提供一種治療中風之方法，其包含將有效量之一或多種(例如一種)本發明化合物(或其互變異構體或立體異構體，或該化合物、該立體異構體或該

互變異構體之醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物)單獨或視情況與一或多種適用於治療中風之其他活性劑組合投與需要此治療之患者。

在一個實施例中，本發明提供一種治療癡呆症之方法，其包含將有效量之一或多種(例如一種)本發明化合物(或其互變異構體或立體異構體，或該化合物、該立體異構體或該互變異構體之醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物)單獨或視情況與一或多種適用於治療癡呆症之其他活性劑組合投與需要此治療之患者。

在一個實施例中，本發明提供一種治療微神經膠質細胞增生之方法，其包含將有效量之一或多種(例如一種)本發明化合物(或其互變異構體或立體異構體，或該化合物、該立體異構體或該互變異構體之醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物)單獨或視情況與一或多種適用於治療微神經膠質細胞增生之其他活性劑組合投與需要此治療之患者。

在一個實施例中，本發明提供一種治療腦炎之方法，其包含將有效量之一或多種(例如一種)本發明化合物(或其互變異構體或立體異構體，或該化合物、該立體異構體或該互變異構體之醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物)單獨或視情況與一或多種適用於治療腦炎之其他活性劑組合投與需要此治療之患者。

在一個實施例中，本發明提供一種治療創傷性腦損傷之方法，其包含將有效量之一或多種(例如一種)本發明化合物(或其互變異構體或立體異構體，或該化合物、該立體

異構體或該互變異構體之醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物)單獨或視情況與一或多種適用於治療創傷性腦損傷之其他活性劑組合投與需要此治療之患者。

在一個實施例中，本發明提供一種治療嗅覺功能喪失之方法，其包含將有效量之一或多種(例如一種)本發明化合物(或其互變異構體或立體異構體，或該化合物、該立體異構體或該互變異構體之醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物)單獨或視情況與一或多種適用於治療嗅覺功能喪失之其他活性劑組合投與需要此治療之患者。

在一個實施例中，在以上所述之各治療方法中，該一或多種其他治療劑係選自一或多種膽鹼酯酶抑制劑(諸如(±)-2,3-二氫-5,6-二甲氧基-2-[[1-(苯基甲基)-4-哌啶基]甲基]-1H-節-1-酮鹽酸鹽，亦即鹽酸冬尼培唑，可以鹽酸冬尼培唑之Aricept®商標獲得)。

在一個實施例中，在以上所述之各治療方法中，該一或多種其他治療劑係選自由以下組成之群：A β 抗體抑制劑、 γ 分泌酶抑制劑、 γ 分泌酶調節劑、及除本發明化合物以外之 β 分泌酶抑制劑。

在一個實施例中，在以上所述之各治療方法中，該一或多種其他治療劑為Exelon(雷斯替明)。

在一個實施例中，在以上所述之各治療方法中，該一或多種其他治療劑係選自Cognex(塔克林)。

在一個實施例中，在以上所述之各治療方法中，該一或多種其他治療劑係選自 τ 蛋白激酶抑制劑(例如GSK3 β 抑制

劑、cdk5抑制劑、ERK抑制劑)。

在一個實施例中，在以上所述之各治療方法中，該一或多種其他治療劑係選自抗A β 疫苗。

在一個實施例中，在以上所述之各治療方法中，該一或多種其他治療劑係選自APP配位體。

在一個實施例中，在以上所述之各治療方法中，該一或多種其他治療劑係選自一或多種上調胰島素降解酶及/或奈溶酶(neprilysin)之藥劑。

在一個實施例中，在以上所述之各治療方法中，該一或多種其他治療劑係選自一或多種膽固醇降低劑。該等膽固醇降低劑之非限制性實例包括：他汀類，諸如阿托伐他汀、氟伐他汀、洛伐他汀、美伐他汀、匹伐他汀、普伐他汀、羅素他汀、辛伐他汀；及膽固醇吸收抑制劑，諸如依澤替米貝及植物營養素(phytonutrient)。

在一個實施例中，在以上所述之各治療方法中，該一或多種其他治療劑係選自一或多種纖維酸酯。該等纖維酸酯之非限制性實例包括氯貝特、氯貝胺、依託貝特及氯貝酸鋁。

在一個實施例中，在以上所述之各治療方法中，該一或多種其他治療劑係選自一或多種LXR促效劑。

在一個實施例中，在以上所述之各治療方法中，該一或多種其他治療劑係選自一或多種LRP模擬物。

在一個實施例中，在以上所述之各治療方法中，該一或多種其他治療劑係選自一或多種5-HT₆受體拮抗劑。

在一個實施例中，在以上所述之各治療方法中，該一或多種其他治療劑係選自一或多種菸鹼型受體促效劑。

在一個實施例中，在以上所述之各治療方法中，該一或多種其他治療劑係選自一或多種H3受體拮抗劑。

在一個實施例中，在以上所述之各治療方法中，該一或多種其他治療劑係選自一或多種組蛋白去乙酰基酶抑制劑。

在一個實施例中，在以上所述之各治療方法中，該一或多種其他治療劑係選自一或多種hsp90抑制劑。

在一個實施例中，在以上所述之各治療方法中，該一或多種其他治療劑係選自一或多種m1蕁毒鹼受體促效劑。

在一個實施例中，在以上所述之各治療方法中，該一或多種其他治療劑係選自一或多種5-HT6受體拮抗劑、mGluR1及mGluR5正向立體異位調節劑或促效劑。

在一個實施例中，在以上所述之各治療方法中，該一或多種其他治療劑係選自一或多種mGluR2/3拮抗劑。

在一個實施例中，在以上所述之各治療方法中，該一或多種其他治療劑係選自一或多種可減輕神經發炎之消炎劑。

在一個實施例中，在以上所述之各治療方法中，該一或多種其他治療劑係選自一或多種前列腺素EP2受體拮抗劑。

在一個實施例中，在以上所述之各治療方法中，該一或多種其他治療劑係選自一或多種PAI-1抑制劑。

在一個實施例中，在以上所述之各治療方法中，該一或多種其他治療劑係選自一或多種可誘導A β 流出之藥劑。可誘導A β 流出之藥劑的一個非限制性實例為膠溶素。

在一個實施例中，本發明提供一種套組，其於單一封裝中之各別容器中包含供組合使用之醫藥組合物，其中一個容器包含有效量之本發明化合物(或其互變異構體或立體異構體，或該化合物、該立體異構體或該互變異構體之醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物)於醫藥學上可接受之載劑中，且視情況存在之另一容器(亦即第二容器)包含有效量之另一醫藥活性成分(如下所述)，本發明化合物與另一醫藥活性成分之組合量對以下有效：(a)治療阿茲海默氏病，或(b)抑制類澱粉蛋白(例如類澱粉 β 蛋白)在神經組織(例如腦)中、之上或周圍沈積，或(c)治療神經退化性疾病，或(d)抑制BACE。

在本發明之各種實施例中，本發明提供上文及下文所揭示之任一方法，其中本發明化合物為選自由以下所述之例示性本發明化合物組成之群的化合物。

在本發明之各種實施例中，本發明提供上文及下文所揭示之任一醫藥組合物，其中本發明化合物為選自由以下所述之例示性本發明化合物組成之群的化合物。

本發明之其他實施例係關於上文或下文針對本發明化合物或本發明化合物之用途的任一實施例(例如針對治療方法、醫藥組合物及套組之實施例)。

在另一實施例中，本發明提供本發明化合物或其互變異

構體或立體異構體，或該化合物、該立體異構體或該互變異構體之醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物的用途，其係用於製造用以治療、延遲發作及/或預防一或多種A β 病變，及/或治療、延遲發作及/或預防一或多種A β 病變之一或多種症狀的藥劑。

定義

本文所用之術語具有其一般含義且此等術語之含義在其每次出現時為獨立的。儘管如此，且除非另有規定，否則以下定義適用於整篇說明書及申請專利範圍。化學名稱、常用名稱及化學結構可互換使用來描述相同結構。除非另有指示，否則不論術語單獨使用抑或與其他術語組合使用，此等定義皆適用。因此，「烷基」之定義適用於「烷基」以及「羥基烷基」、「鹵烷基」、芳基烷基-、烷基芳基-、「烷氧基」等之「烷基」部分。

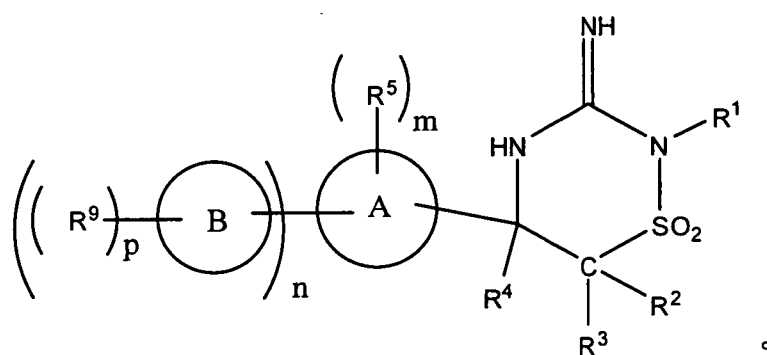
應瞭解，在本文所述之本發明之各種實施例中，在實施例之情形下未特別定義之任何變數皆如式(I)所定義。假定在本文之正文、流程、實例及表格中具有不飽和價數之任何碳以及雜原子皆具有足夠數目之氫原子來使價數飽和。

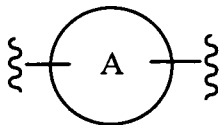
如本文所述，「本發明之實例化合物」(或「實例化合物」或「實例」)總體上及個別地包括製備實例中以實例編號闡述之各化合物。

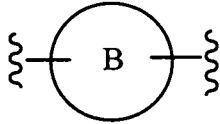
如本文所述，諸如R¹、R²、R³及R⁴之變數可未經取代或經一或多個R⁵基團取代。應瞭解，取代基數目(在片語「一或多個取代基」中提及)之上限為相關部分(R¹、R²、

R^3 或 R^4) 上可用於經會產生化學穩定部分之取代基置換的有效氫原子之數目。

如本文所述，通式之變數 $-L_1-$ 、 $-L_2-$ 及 $-L_3-$ 中之一或多者視情況獨立地表示一鍵。應瞭解，當此類變數表示一鍵時，顯示由彼變數連接之部分係由共價鍵直接連接。因此，作為非限制性說明， $-L_1-$ 、 $-L_2-$ 及 $-L_3-$ 各表示一鍵之式 (I) 化合物可展示為：



如本文所述可視情況經取代之部分  表示在本文中稱為「環 A」之環。

如本文所述可視情況經取代之部分  表示在本文中稱為「環 B」之環。

「至少一個」意謂一個或一個以上，例如 1、2 或 3 個，或在另一實例中為 1 或 2 個，或在另一實例中為 1 個。

在本發明化合物之各種式中，例如在式 (I) 中， m 、 n 及 p 為各自經獨立選擇之整數，其中：

m 為 0 或大於 0；

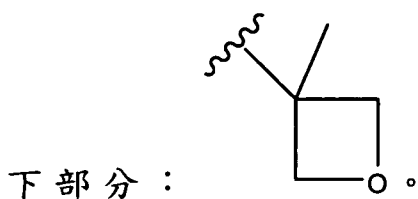
n 為 0 或大於 0；且

如本文所用之術語「單環環烷基」係指3至7員單環環烷基。單環環烷基之非限制性實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基及環庚基。

如本文所用之術語「單環環烯基」係指含有一或多個碳碳雙鍵之非芳族3至7員環烷基。非限制性實例包括環丙烯基、環丁烯基、環戊烯基、環己烯基及環庚烯基。

如本文所用之術語「單環雜環烷基」係指包含1至4個環雜原子之4至7員單環雜環烷基，該等環雜原子係獨立地選自由N、N-氧化物、O、S、S-氧化物、S(O)及S(O)₂組成之群。與母基團之連接點為任何有效環碳或環雜原子。單環雜環烷基之非限制性實例包括哌啶基、氧雜環丁烷基、吡咯啶基、哌啶基、嗎啉基、硫代嗎啉基、噻唑啶基、1,4-二氧雜環己烷基、四氫呋喃基、四氫噻吩基、β-內醯胺、γ-內醯胺、δ-內醯胺、β-內酯、γ-內酯、δ-內酯及吡咯啶酮，及其氧化物。

經低碳烷基取代之氧雜環丁烷基之非限制性實例包括以



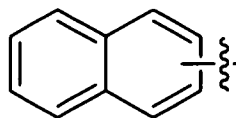
如本文所用之術語「單環雜環烯基」係指包含1至4個環雜原子之4至7員單環雜環烯基，該等環雜原子係獨立地選自由N、N-氧化物、O、S、S-氧化物、S(O)及S(O)₂組成之群。與母基團之連接點為任何有效環碳或環雜原子。單環雜環烯基之非限制性實例包括1,2,3,4-四氫吡啶基、1,2-二

氫吡啶基、1,4-二氫吡啶基、1,2,3,6-四氫吡啶基、1,4,5,6-四氫嘧啶基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、2-咪唑啉基、2-吡唑啉基、二氫咪唑基、二氫噁唑基、二氫噁二唑基、二氫噻唑基、3,4-二氫-2H-哌喃基、二氫呋喃基、氣二氫呋喃基、二氫噻吩基及二氫硫代哌喃基，及其氧化物。

如本文所用之術語「多環基團」係指包含兩個(雙環)、三個(三環)或三個以上稠合環之稠合環系統，其中該稠合環系統之各環係獨立地選自由以下組成之群：苯基、單環雜芳基、單環環烷基、單環環烯基、單環雜環烷基及單環雜環烯基。與母基團之連接點為任何稠合環上之任何有效環碳或(若存在)環雜原子。

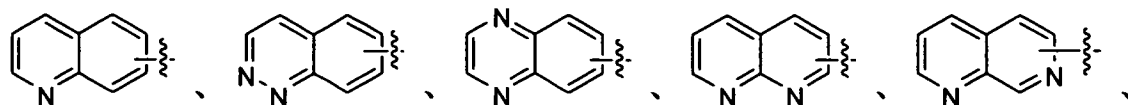
應瞭解，如本文所述，以下所描繪之各多環基團可未經取代或經取代。波形線僅展示與母基團之連接點。

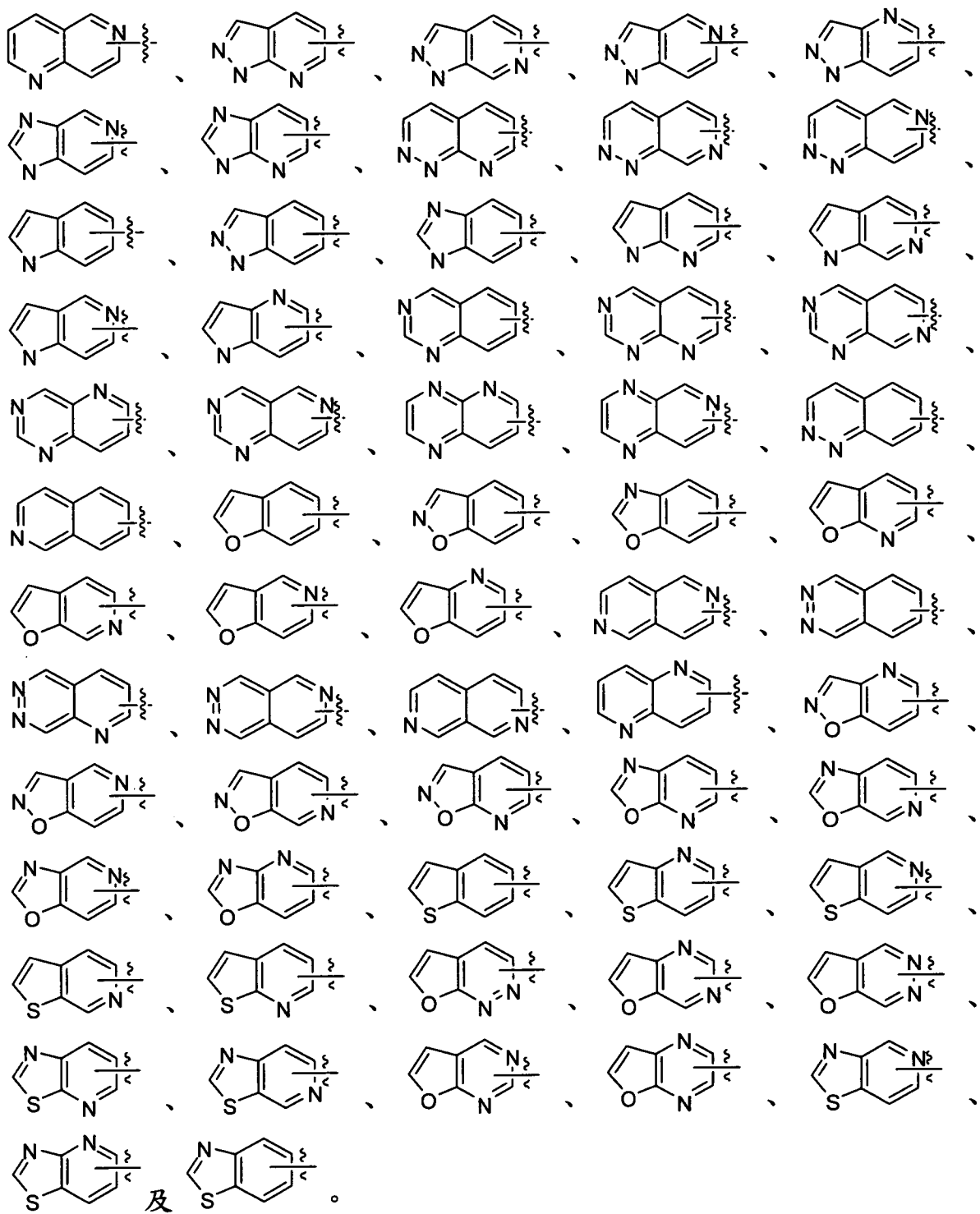
術語多環基團包括雙環芳族基團。作為雙環芳族基團之



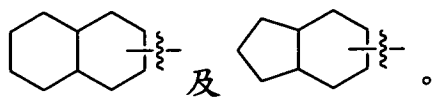
多環基團的非限制性實例包括：

術語多環基團包括包含1至3個或3個以上環雜原子之雙環雜芳族基團及其氧化物，該環雜原子各自獨立地選自由N、O，及S、S(O)、S(O)₂，以及N、O及S之氧化物組成之群。作為包含1至3個環雜原子(該環雜原子各自獨立地選自N、O及S)之雙環雜芳族基團之多環基團的非限制性實例包括以下各者及其氧化物：



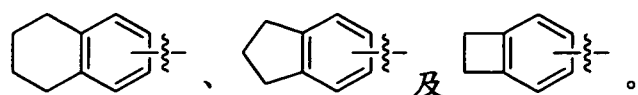


術語多環基團包括飽和雙環環烷基。作為飽和雙環環烷基之多環基團的非限制性實例包括以下各者：

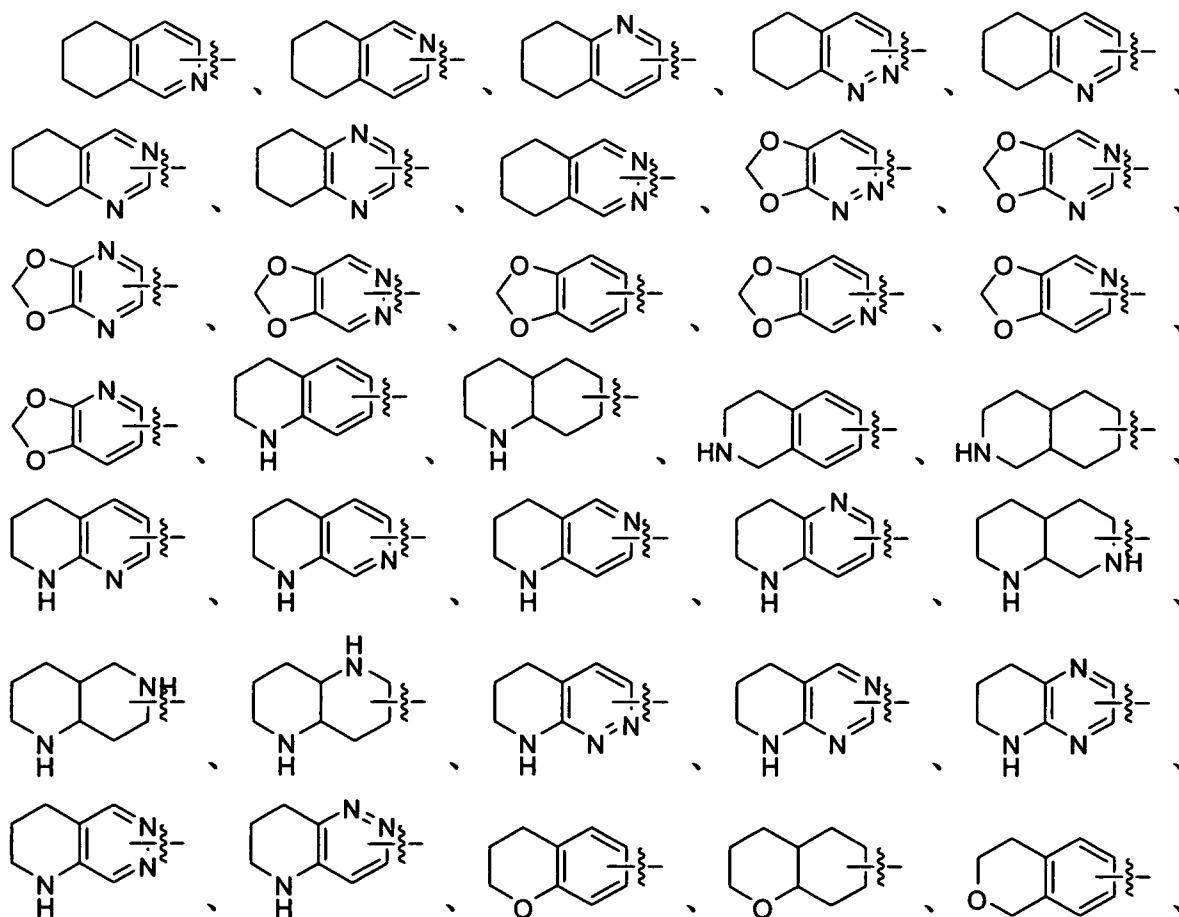


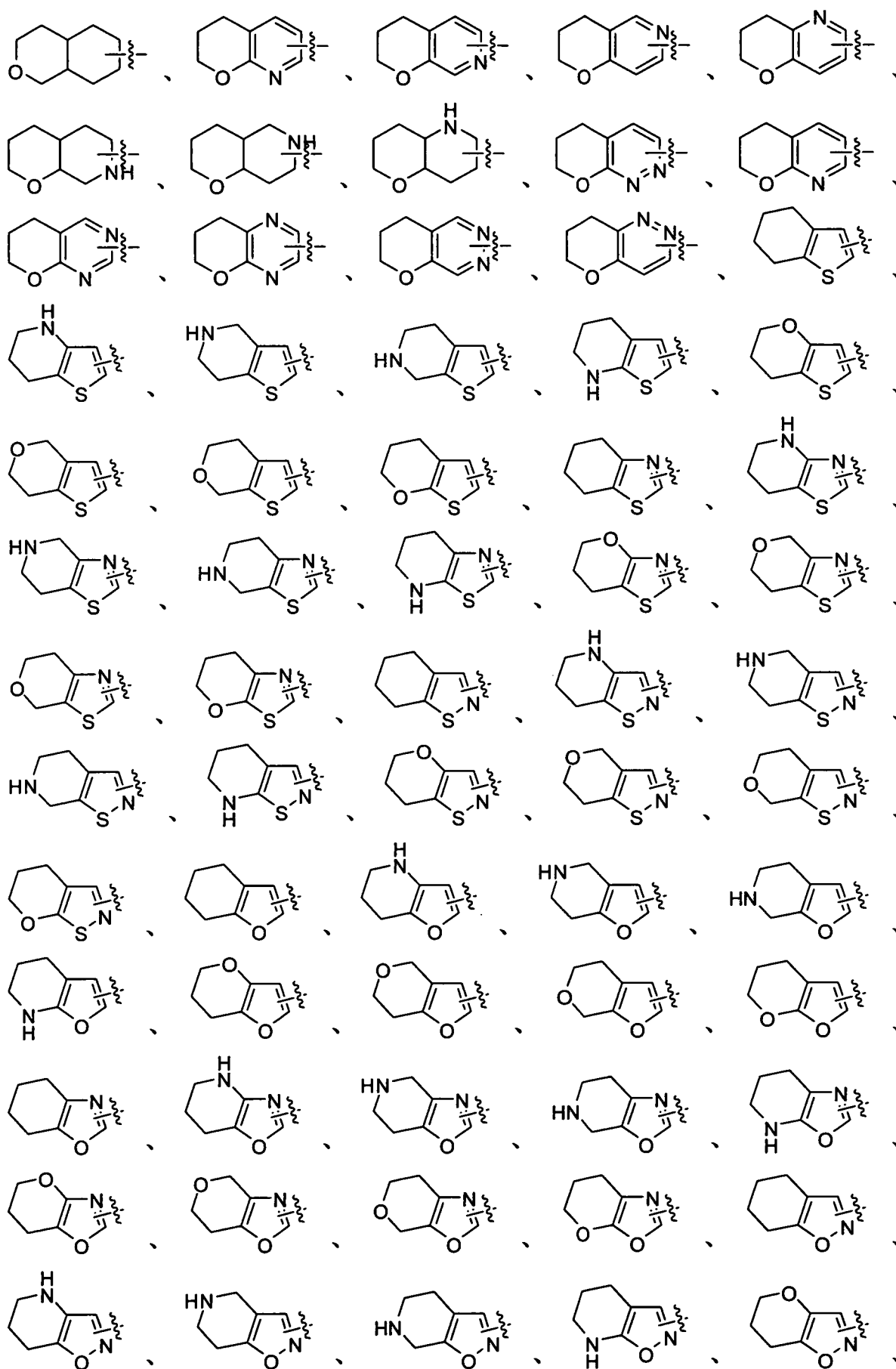
術語多環基團包括部分不飽和雙環環烷基。包含部分不

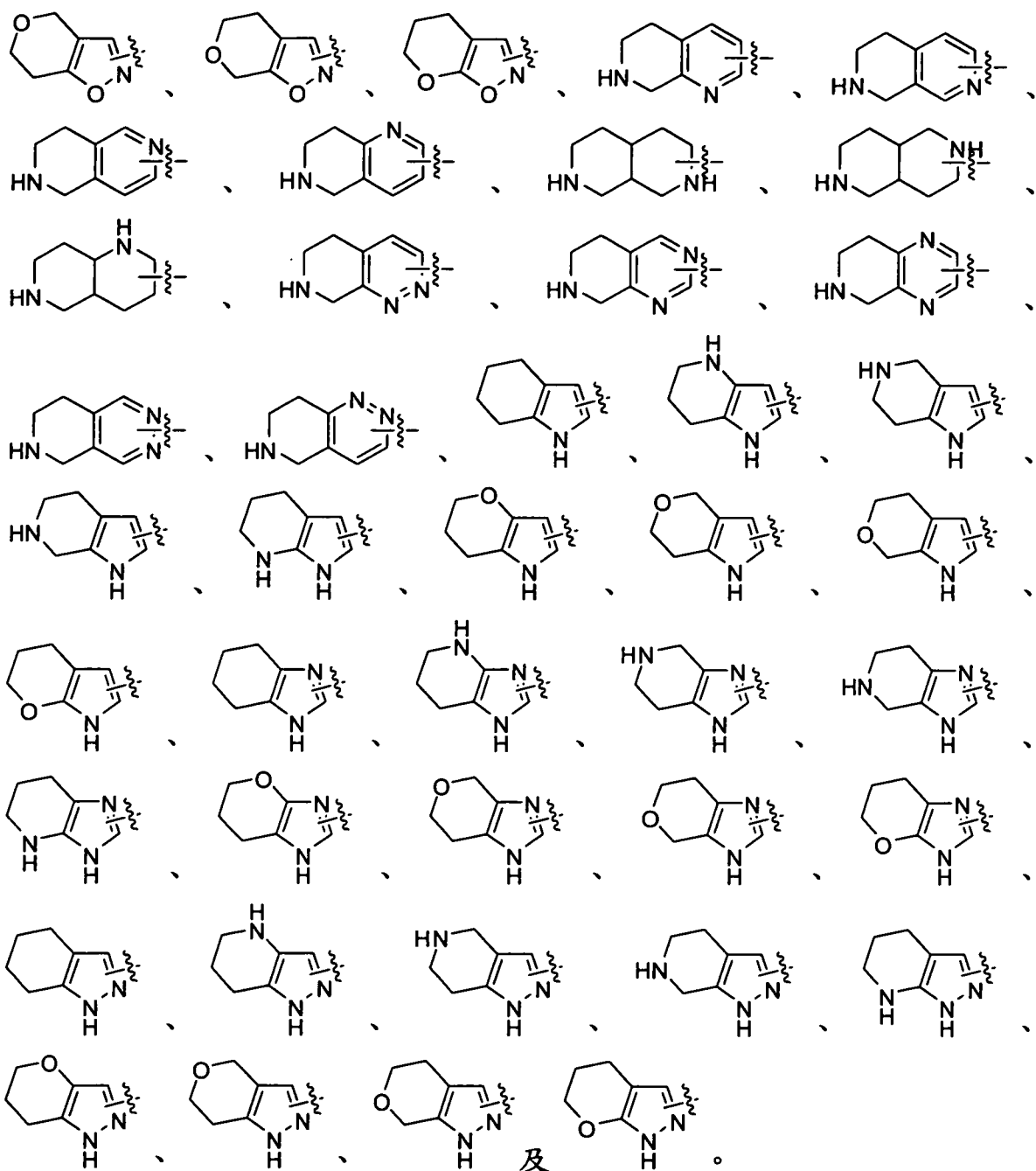
飽和雙環烷基之多環基團之非限制性實例包括以下各者：



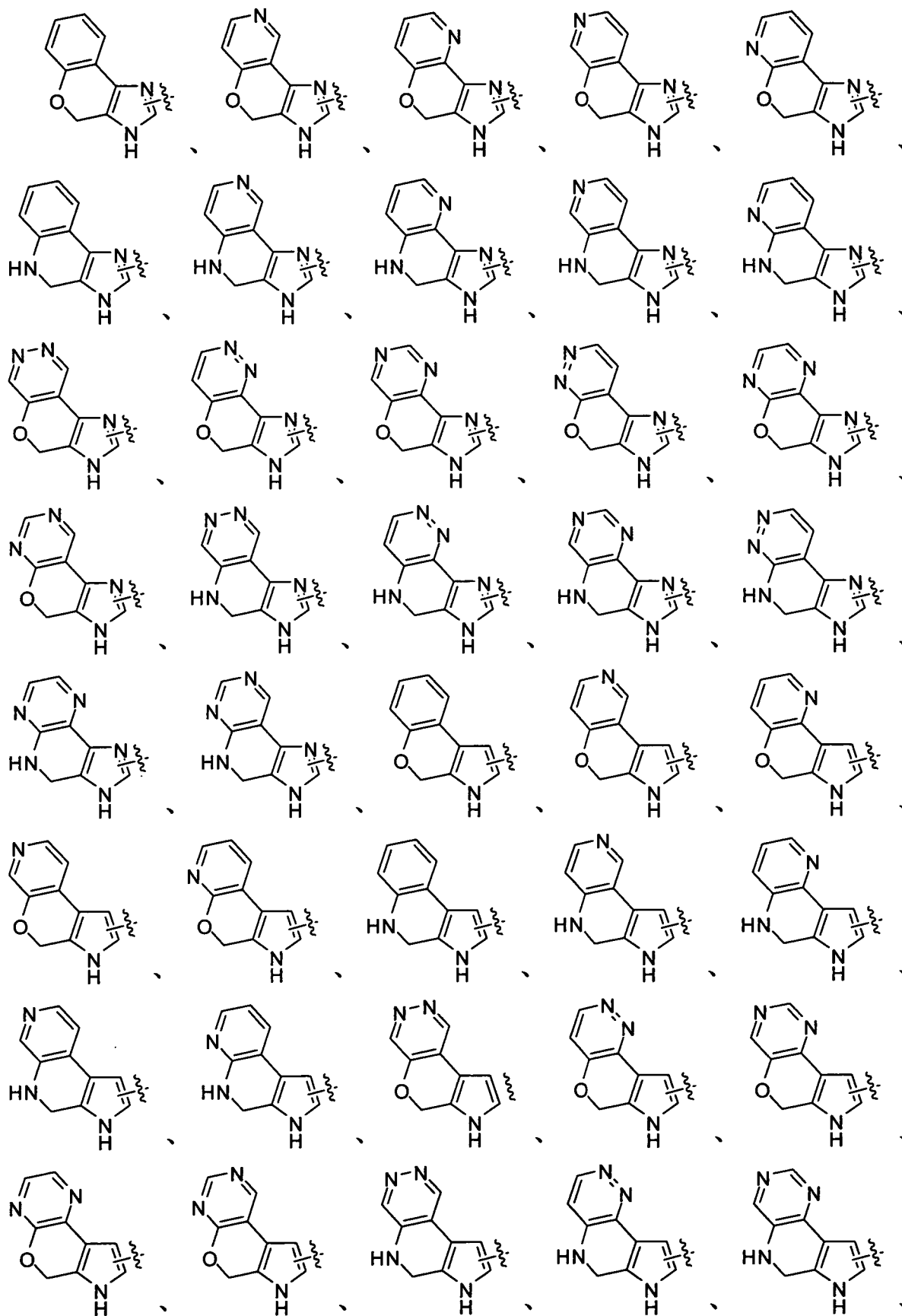
術語多環基團包括包含1至3個環雜原子之部分或完全飽和雙環基團，該環雜原子各自獨立地選自由N、O，及S、S(O)、S(O)₂，以及N及S之氧化物組成之群。此等環亦可視情況含有一或多個如本文所定義之側氧基(oxo)。作為包含1至3個環雜原子(該環雜原子各自獨立地選自N、O及S)之部分或完全飽和雙環基團之多環基團的非限制性實例包括以下各者及其氧化物：

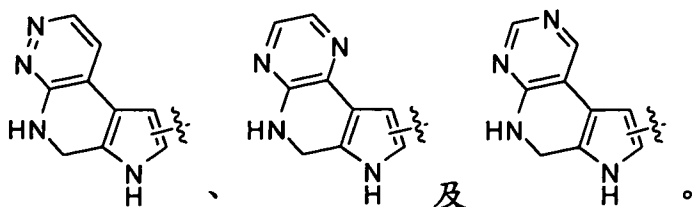






術語多環基團包括芳族三環基團、環烷基三環基團以及雜芳族三環基團及部分與完全飽和三環基團。對於包含環雜原子之三環基團，該等三環基團包含一或多個(例如1至5個)環雜原子，其中該環雜原子各自獨立地選自N、O，及S、S(O)、S(O)₂，以及N、O及S之氧化物。三環多環基團之非限制性實例包括以下各者及(若可能存在)其氧化物：





「患者」包括人類與非人類動物。非人類動物包括彼等研究動物及伴侶動物，諸如小鼠、靈長類動物、猴、巨猿 (great ape)、犬科(例如犬)及貓科(例如家貓)。

「醫藥組合物」(或「醫藥學上可接受之組合物」)意謂適於投與患者之組合物。此等組合物可含有純的本發明化合物或其混合物、或其鹽、溶劑合物、前藥、異構體或互變異構體，或此等組合物可含有一或多種醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑。術語「醫藥組合物」亦欲涵蓋整體組合物與個別劑量單位，其包含一種以上(例如兩種)醫藥活性劑，諸如本發明化合物及選自本文所述之其他藥劑之清單的另一藥劑，以及任何非醫藥活性賦形劑。整體組合物及各個別劑量單位可含有固定量之前述「一種以上醫藥活性劑」。整體組合物為尚未形成個別劑量單位之物質。說明性劑量單位為口服劑量單位，諸如錠劑、丸劑及其類似物。類似地，本文所述之藉由投與本發明之醫藥組合物而治療患者之方法亦欲涵蓋投與前述整體組合物及個別劑量單位。

「鹵素」意謂氟、氯、溴或碘。較佳為氟、氯及溴。

「烷基」意謂可為直鏈或分支鏈且在鏈中包含約1至約20個碳原子之脂族烴基。較佳烷基在鏈中含有約1至約12個碳原子。更佳烷基在鏈中含有約1至約6個碳原子。分支


鏈意謂一或多個諸如甲基、乙基或丙基之低碳烷基與直鏈烷基鏈連接。「低碳烷基」意謂在可為直鏈或分支鏈之鏈中具有約1至約6個碳原子的基團。「烷基」可未經取代或視情況經一或多個可相同或不同之取代基取代，各取代基如本文所述或獨立地選自由以下組成之群：鹵基、烷基、鹵烷基、螺環烷基、芳基、環烷基、氰基、羥基、烷氧基、烷硫基、胺基、-NH(烷基)、-NH(環烷基)、-N(烷基)₂、-O-C(O)-烷基、-O-C(O)-芳基、-O-C(O)-環烷基、羧基及-C(O)O-烷基。適合烷基之非限制實例包括甲基、乙基、正丙基、異丙基及第三丁基。

「鹵烷基」意謂烷基上之一或多個氫原子經上文所定義之鹵基置換的如上文所定義之烷基。

「雜烷基」意謂一或多個碳原子(例如一個、兩個或三個碳原子)經一或多個可相同或不同之雜原子置換的如上文所定義之烷基部分，其中與分子其餘部分之連接點為雜烷基之碳原子。適合之此等雜原子包括O、S、S(O)、S(O)₂，及-NH-、-N(烷基)-。非限制性實例包括醚、硫醚、胺、羥基甲基、3-羥基丙基、1,2-二羥基乙基、2-甲氧基乙基、2-胺基乙基、2-二甲基胺基乙基及其類似基團。

「烯基」意謂含有至少一個碳碳雙鍵且可為直鏈或分支鏈且在鏈中包含約2至約15個碳原子之脂族烴基。較佳烯基在鏈中具有約2至約12個碳原子；且更佳在鏈中具有約2至約6個碳原子。分支鏈意謂一或多個諸如甲基、乙基或

丙基之低碳烷基與直鏈烯基鏈連接。「低碳烯基」意謂在可為直鏈或分支鏈之鏈中具有約2至約6個碳原子。「烯基」可未經取代或視情況經一或多個可相同或不同之取代基取代，各取代基係獨立地選自由鹵基、烷基、芳基、環烷基、氰基、烷氧基及-S(烷基)組成之群。適合烯基之非限制性實例包括乙烯基、丙烯基、正丁烯基、3-甲基丁-2-烯基、正戊烯基、辛烯基及癸烯基。

「伸/亞烷基」意謂藉由自上文所定義之烷基移除一個氫原子而獲得之雙官能基團。伸/亞烷基之非限制性實例包括亞甲基、伸乙基及伸丙基。一般而言，烷基、芳基、雜環烷基等之字首「伸/亞」指示二價部分，例如-CH₂CH₂-為伸乙基，且  為對伸苯基。

「炔基」意謂含有至少一個碳碳參鍵且可為直鏈或分支鏈且在鏈中包含約2至約15個碳原子之脂族烴基。較佳炔基在鏈中具有約2至約12個碳原子；且更佳在鏈中具有約2至約4個碳原子。分支鏈意謂一或多個諸如甲基、乙基或丙基之低碳烷基與直鏈炔基鏈連接。「低碳炔基」意謂在可為直鏈或分支鏈之鏈中具有約2至約6個碳原子。適合炔基之非限制性實例包括乙炔基、丙炔基、2-丁炔基及3-甲基丁炔基。「炔基」可未經取代或視情況經一或多個可相同或不同之取代基取代，各取代基係獨立地選自由烷基、芳基及環烷基組成之群。

「伸烯基」意謂藉由自上文所定義之烯基移除一個氫原子而獲得之雙官能基團。伸烯基之非限制性實例包

括 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-$ 及 $-\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ 。

「芳基」意謂包含約6至約14個碳原子、較佳約6至約10個碳原子之芳族單環或多環環系統。芳基可視情況經一或多個可相同或不同且如本文所定義之「環系統取代基」取代。適合芳基之非限制性實例包括苯基及萘基。

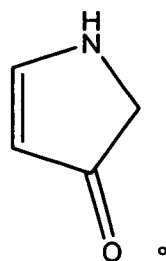
「雜芳基」意謂包含約5至約14個環原子、較佳約5至約10個環原子之芳族單環或多環環系統，其中一或多個環原子為除碳以外之元素，例如單獨或組合之氮、氧或硫。較佳雜芳基含有約5至約6個環原子。「雜芳基」可視情況經一或多個可相同或不同且如本文所定義之「環系統取代基」取代。雜芳基根名前的字首氮雜、氧雜或硫雜分別意謂至少一個氮、氧或硫原子作為環原子而存在。雜芳基之氮原子可視情況氧化成相應N-氧化物。「雜芳基」亦可包括與如上文所定義之芳基稠合的如上文所定義之雜芳基。適合雜芳基之非限制性實例包括吡啶基、吡啶基、呋喃基、噻吩基(thienyl/thiophenyl)、噻吩基、吡啶酮(包括N-取代之吡啶酮)、異噁唑基、異噻唑基、噁唑基、噻唑基、吡唑基、呋咕基、吡咯基、吡唑基、三唑基、1,2,4-噻二唑基、吡啶基、噻吩基、噻吩基、呋喃基、羧吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑并[2,1-b]噻唑基、苯并呋咕基、吡啶基、氮雜吡啶基、苯并咪唑基、苯并噻吩基、噻吩基、咪唑基、噻吩并吡啶基、噻吩基、噻吩并噻吩基、吡咯并吡啶基、咪唑并吡啶基、異噻吩基、苯并氮雜吡啶基、1,2,4-三吡基、苯并噻唑基及其類似基團。術語

戊烯基、環己烯基、環庚-1,3-二烯基及其類似基團。適合多環環烯基之非限制性實例為降萜烯基。

「雜環烷基」(或「雜環基」)意謂包含約3至約10個環原子、較佳約5至約10個環原子之非芳族飽和單環或多環環系統，其中環系統中之一或多個原子為除碳以外之元素，例如單獨或組合之氮、氧或硫。環系統中不存在相鄰氧及/或硫原子。較佳雜環基含有約5至約6個環原子。雜環基根名前的字首氮雜、氧雜或硫雜分別意謂至少一個氮、氧或硫原子作為環原子而存在。雜環基環中之任何-NH可經保護成諸如-N(Boc)、-N(CBz)、-N(Tos)基團及其類似基團；此等保護亦視為本發明之一部分。雜環基可視情況經一或多個可相同或不同且如本文所定義之「環系統取代基」取代。雜環基之氮或硫原子可視情況氧化成相應N-氧化物、S-氧化物或S,S-二氧化物。因此，術語「氧化物」在本文所述通式結構中之變數的定義中出現時，係指相應N-氧化物、S-氧化物或S,S-二氧化物。適合單環雜環基環之非限制性實例包括哌啶基、吡咯啶基、哌啶基、嗎啉基、硫代嗎啉基、噻唑啶基、1,4-二氧雜環己烷基、四氫呋喃基、四氫噻吩基、內醯胺、內酯及其類似基團。「雜環基」亦包括其中=O置換同一碳原子上之兩個有效氫的環(亦即雜環基包括在環中具有羰基之環)。此等=O基團在本文中可稱為如下所述之「側氧基」。

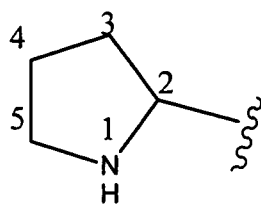
「雜環烯基(heterocycloalkenyl/heterocyclenyl)」意謂包含約3至約10個環原子、較佳約5至約10個環原子且含有至

少一個碳碳雙鍵或碳氮雙鍵的非芳族單環或多環環系統，其中環系統中之一或多個原子為除碳以外之元素，例如單獨或組合之氮、氧或硫原子。環系統中不存在相鄰氧及/或硫原子。較佳雜環烯基環含有約5至約6個環原子。雜環烯基根名前的字首氮雜、氧雜或硫雜分別意謂至少一個氮、氧或硫原子作為環原子而存在。雜環烯基可視情況經一或多個環系統取代基取代，其中「環系統取代基」如上文所定義。雜環烯基之氮或硫原子可視情況氧化成相應N-氧化物、S-氧化物或S,S-二氧化物。適合雜環烯基之非限制性實例包括1,2,3,4-四氫吡啶基、1,2-二氫吡啶基、1,4-二氫吡啶基、1,2,3,6-四氫吡啶基、1,4,5,6-四氫嘧啶基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、2-咪唑啉基、2-吡啶啉基、二氫咪唑基、二氫噁唑基、二氫噁二唑基、二氫噻唑基、3,4-二氫-2H-哌喃基、二氫呋喃基、氟二氫呋喃基、7-氧雜雙環[2.2.1]庚烯基、二氫噻吩基、二氫硫代哌喃基及其類似基團。「雜環烯基」亦包括其中=O置換同一碳原子上之兩個有效氫的環(亦即雜環烯基包括在環中具有羰基之環)。此部分之實例為吡咯啉酮(pyrrolidenone/pyrrolone)：



應注意，在本發明之含雜原子環系統中，與N、O或S相鄰之碳原子上不存在羥基，且與另一雜原子相鄰之碳上不

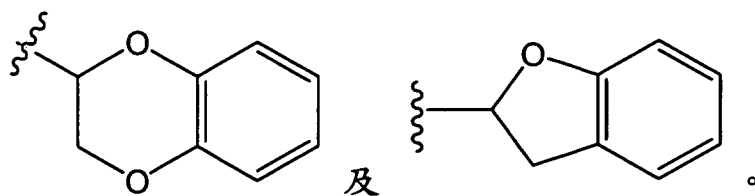
存在N或S基團。因此，舉例而言，在以下環中：



無-OH直接與標記為2及5之碳連接。

「芳基環烷基」(或「芳基稠合環烷基」)意謂源自如本文所定義之稠合芳基及環烷基的基團。較佳芳基環烷基為如下基團：其中芳基為苯基(其可稱為「苯并稠合」)且環烷基由約5至約6個環原子組成。芳基環烷基可視情況如本文所述經取代。適合芳基環烷基之非限制性實例包括茚滿基(苯并稠合環烷基)及1,2,3,4-四氫萘基及其類似基團。與母基團之鍵結係經由非芳族碳原子。

「芳基雜環烷基」(或「芳基稠合雜環烷基」)意謂源自如本文所定義之稠合芳基及雜環烷基的基團。較佳芳基雜環烷基為如下基團：其中芳基為苯基(其可稱為「苯并稠合」)且雜環烷基由約5至約6個環原子組成。如本文所述，芳基雜環烷基可視情況經取代及/或含有氧化物基(oxide)或側氧基。適合芳基稠合雜環烷基之非限制性實例包括：



與母基團之鍵結係經由非芳族碳原子。

亦應瞭解，術語「芳基稠合芳基」、「芳基稠合環烷

基」、「芳基稠合環烯基」、「芳基稠合雜環烷基」、「芳基稠合雜環烯基」、「芳基稠合雜芳基」、「環烷基稠合芳基」、「環烷基稠合環烷基」、「環烷基稠合環烯基」、「環烷基稠合雜環烷基」、「環烷基稠合雜環烯基」、「環烷基稠合雜芳基」、「環烯基稠合芳基」、「環烯基稠合環烷基」、「環烯基稠合環烯基」、「環烯基稠合雜環烷基」、「環烯基稠合雜環烯基」、「環烯基稠合雜芳基」、「雜環烷基稠合芳基」、「雜環烷基稠合環烷基」、「雜環烷基稠合環烯基」、「雜環烷基稠合雜環烷基」、「雜環烷基稠合雜環烯基」、「雜環烷基稠合雜芳基」、「雜環烯基稠合芳基」、「雜環烯基稠合環烷基」、「雜環烯基稠合環烯基」、「雜環烯基稠合雜環烷基」、「雜環烯基稠合雜環烯基」、「雜環烯基稠合雜芳基」、「雜芳基稠合芳基」、「雜芳基稠合環烷基」、「雜芳基稠合環烯基」、「雜芳基稠合雜環烷基」、「雜芳基稠合雜環烯基」及「雜芳基稠合雜芳基」係以類似方式由如先前所述之基團芳基、環烷基、環烯基、雜環烷基、雜環烯基及雜芳基之組合表示。任何此等基團可未經取代或如本文所述在任何有效位置處經一或多個環系統取代基取代。

「芳烷基」或「芳基烷基」意謂芳基-烷基-基團，其中芳基及烷基如先前所述。較佳芳烷基包含低碳烷基。適合芳烷基之非限制性實例包括苄基、2-苯乙基及萘基甲基。與母基團之鍵結係經由烷基。該術語(及類似術語)可寫成

「芳基烷基-」以指示與母基團之連接點。

類似地，「雜芳基烷基」、「環烷基烷基」、「環烯基烷基」、「雜環烷基烷基」、「雜環烯基烷基」等意謂經由烷基與母基團結合的如本文所述之雜芳基、環烷基、環烯基、雜環烷基、雜環烯基等。較佳基團含有低碳烷基。如本文所述，此等烷基可為直鏈或分支鏈，未經取代及/或經取代。

類似地，「芳基稠合芳基烷基-」、「芳基稠合環烷基烷基-」等意謂經由烷基與母基團鍵聯之芳基稠合芳基、芳基稠合環烷基等。較佳基團含有低碳烷基。如本文所述，此等烷基可為直鏈或分支鏈，未經取代及/或經取代。

「烷基芳基」意謂烷基-芳基-基團，其中烷基及芳基如先前所述。較佳烷基芳基包含低碳烷基。適合烷基芳基之非限制性實例為甲苯基。與母基團之鍵結係經由芳基。

「環烷基醚」意謂包含1個氧原子及2至7個碳原子之3至7員非芳族環。環碳原子可經取代，其限制條件為與環氧相鄰之取代基不包括鹵基或經由氧、氮或硫原子與環連接之取代基。

「環烷基烷基」意謂經由烷基部分(上文所定義)與母體核心鍵聯的如上文所定義之環烷基部分。適合環烷基烷基之非限制性實例包括環己基甲基、金剛烷基甲基、金剛烷基丙基及其類似基團。

「環烯基烷基」意謂經由烷基部分(上文所定義)與母體核心鍵聯的如上文所定義之環烯基部分。適合環烯基烷基

之非限制性實例包括環戊烯基甲基、環己烯基甲基及其類似基團。

「雜環基烷基」(或「雜環烷基烷基」)意謂經由烷基部分(上文所定義)與母體核心鍵聯的如上文所定義之雜環基部分。適合雜環基烷基之非限制性實例包括哌啶基甲基、哌啶基甲基及其類似基團。

「雜環烯基烷基」意謂經由烷基部分(上文所定義)與母體核心鍵聯的如上文所定義之雜環烯基部分。

「炔基炔基」意謂炔基-烷基-基團，其中炔基及烷基如先前所述。較佳炔基烷基含有低碳炔基及低碳烷基。與母基團之鍵結係經由烷基。適合炔基烷基之非限制性實例包括炔丙基甲基。

「雜芳烷基」意謂雜芳基-烷基-基團，其中雜芳基及烷基如先前所述。較佳雜芳烷基含有低碳烷基。適合芳烷基之非限制性實例包括吡啶基甲基、2-吡啶基甲基、喹啉基甲基、及喹啉-3-基甲基及其類似基團。經由烷基與母基團鍵結。

「羥基烷基」意謂HO-烷基-基團，其中烷基如先前所定義。較佳羥基烷基含有低碳烷基。適合羥基烷基之非限制性實例包括羥基甲基及2-羥基乙基。

「氰基烷基」意謂NC-烷基-基團，其中烷基如先前所定義。較佳氰基烷基含有低碳烷基。適合氰基烷基之非限制性實例包括氰基甲基及2-氰基乙基。

「醯基」意謂H-C(O)-、烷基-C(O)-或環烷基-C(O)-基

團，其中各個基團如先前所述。與母基團之鍵結係經由羰基。較佳醯基含有低碳烷基。適合醯基之非限制性實例包括甲醯基、乙醯基及丙醯基。

「芳醯基」意謂芳基-C(O)-基團，其中芳基如先前所述。與母基團之鍵結係經由羰基。適合基團之非限制性實例包括苄醯基及1-萘甲醯基。

「雜芳醯基」意謂雜芳基-C(O)-基團，其中雜芳基如先前所述。與母基團之鍵結係經由羰基。適合基團之非限制性實例包括吡啶醯基(pyridoyl)。

「烷氧基」意謂烷基-O-基團，其中烷基如先前所述。適合烷氧基之非限制性實例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基及正丁氧基。與母基團之鍵結係經由醚氧。

「烷氧基烷基」意謂源自如本文所定義之烷氧基及烷基的基團。經由烷基與母基團鍵結。

「芳氧基」意謂芳基-O-基團，其中芳基如先前所述。適合芳氧基之非限制性實例包括苯氧基及萘氧基。經由醚氧與母基團鍵結。

「芳烷氧基」(或「芳基烷氧基」)意謂芳烷基-O-基團(芳基烷基-O-基團)，其中芳烷基如先前所述。適合芳烷氧基之非限制性實例包括苄氧基及1-萘甲氧基或2-萘甲氧基。經由醚氧與母基團鍵結。

「芳基烯基」意謂源自如本文所定義之芳基及烯基的基團。較佳芳基烯基為如下基團：其中芳基為苯基且烯基由約3至約6個原子組成。芳基烯基可視情況經一或多個取代

基取代。經由非芳族碳原子與母基團鍵結。

「芳基炔基」意謂源自如本文所定義之芳基及炔基的基團。較佳芳基炔基為如下基團：其中芳基為苯基且炔基由約3至約6個原子組成。芳基炔基可視情況經一或多個取代基取代。經由非芳族碳原子與母基團鍵結。

「烷硫基」意謂烷基-S-基團，其中烷基如先前所述。適合烷硫基之非限制性實例包括甲硫基及乙硫基。經由硫與母基團鍵結。

「芳硫基」意謂芳基-S-基團，其中芳基如先前所述。適合芳硫基之非限制性實例包括苯硫基及萘硫基。經由硫與母基團鍵結。

「芳烷硫基」意謂芳烷基-S-基團，其中芳烷基如先前所述。適合芳烷硫基之非限制性實例為苄硫基。經由硫與母基團鍵結。

「烷氧基羰基」意謂烷基-O-CO-基團。適合烷氧基羰基之非限制性實例包括甲氧基羰基及乙氧基羰基。經由羰基與母基團鍵結。

「芳氧基羰基」意謂芳基-O-C(O)-基團。適合芳氧基羰基之非限制性實例包括苯氧基羰基及萘氧基羰基。經由羰基與母基團鍵結。

「芳烷氧基羰基」意謂芳烷基-O-C(O)-基團。適合芳烷氧基羰基之非限制性實例為苄氧基羰基。經由羰基與母基團鍵結。

「烷基磺醯基」意謂烷基-S(O₂)-基團。較佳基團為如下

基團：其中烷基為低碳烷基。經由磺醯基與母基團鍵結。

「芳基磺醯基」意謂芳基-S(O₂)-基團。經由磺醯基與母基團鍵結。

「螺環烷基」意謂藉由置換單一碳原子上之兩個有效氫原子而與母基團連接之環烷基。母基團為環烷基之螺環烷基的非限制性實例包括螺[2.5]辛烷、螺[2.4]庚烷等。該部分可視情況如本文所述經取代。非限制性螺環烷基包括螺環丙基、螺環丁基、螺環庚基及螺環己基。

術語「經取代」意謂指定原子上之一或多個氫經自指定群作出之選擇而置換，其限制條件為不超過現有情況下指定原子之正常價數且取代產生穩定化合物。取代基及/或變數之組合僅在此等組合產生穩定化合物時方被允許。「穩定化合物」或「穩定結構」意謂足夠穩固以在自反應混合物分離至適用純度及調配成有效治療劑之後仍存在的化合物。

術語「視情況經取代」意謂視情況經指定基團(group/radical)或部分取代。

在環烷基烷基、雜環烷基烷基、芳基烷基、雜芳基烷基、芳基稠合環烷基烷基-部分或其類似部分上之取代包括在基團之任何環部分上及/或烷基部分上之取代。

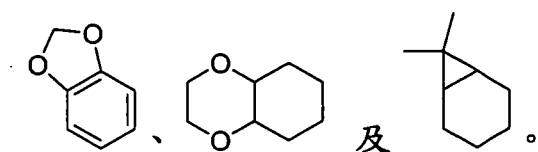
當變數在基團中出現一次以上(例如-N(R⁸)₂中之R⁸)，或變數在本文呈現之結構中出現一次以上時，該等變數可相同或不同。

關於某一化合物中部分(例如取代基、基團或環)之數

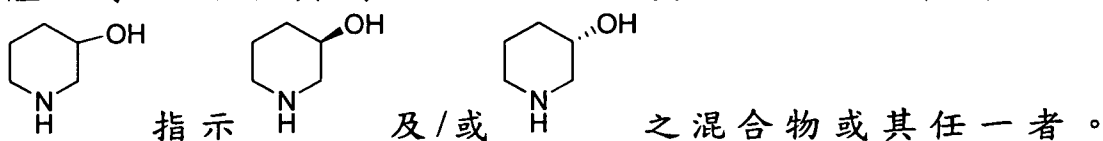
目，除非另有規定，否則片語「一或多個」及「至少一個」意謂可存在多至化學上允許之數目的部分，且此等部分之最大數目的確定完全在熟習此項技術者之知識範圍內。關於包含使用「至少一種本發明化合物(例如式(II)化合物)」之組合物及方法，可同時投與一至三種、較佳一種本發明化合物，例如式(II)化合物。

本發明化合物可含有一或多個具有一或多個環系統取代基之環。「環系統取代基」意謂與芳族或非芳族環系統連接之取代基，其例如置換環系統上之有效氫。環系統取代基可相同或不同，各者如本文所述或獨立地選自由以下組成之群：烷基、烯基、炔基、鹵烷基、雜烷基、芳基、雜芳基、芳烷基、烷基芳基、雜芳烷基、雜芳基烯基、雜芳基炔基、烷基雜芳基、羥基、羥基烷基、烷氧基、芳氧基、芳烷基氧基、醯基、芳醯基、鹵基、硝基、氰基、羧基、烷氧基羰基、芳氧基羰基、芳烷基氧基羰基、烷基磺醯基、芳基磺醯基、雜芳基磺醯基、烷硫基、芳硫基、雜芳硫基、芳烷基硫基、雜芳烷基硫基、環烷基、雜環基、-O-C(O)-烷基、-O-C(O)-芳基、-O-C(O)-環烷基、-C(=N-CN)-NH₂、-C(=NH)-NH₂、-C(=NH)-NH(烷基)、Y₁Y₂N-、Y₁Y₂N-烷基-、Y₁Y₂NC(O)-、Y₁Y₂NSO₂-及-SO₂NY₁Y₂，其中Y₁與Y₂可相同或不同且獨立地選自由氫、烷基、芳基、環烷基及芳烷基組成之群。「環系統取代基」亦可意謂同時置換環系統上兩個相鄰碳原子上之兩個有效氫(每個碳上一個H)的單一部分。此等部分之實例為諸如雜芳基、環

烷基、環烯基、雜環烷基及雜環烯基環之環。其他非限制性實例包括亞甲二氧基、伸乙二氧基、 $-C(CH_3)_2-$ 及其類似基團，其形成諸如以下之部分：

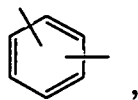


作為一鍵之線——一般指示例如含有(R)-立體化學及(S)-立體化學之可能異構體之混合物或其任一者。舉例而言：



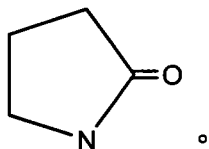
如本文所用之波形線 \sim 指示與化合物其餘部分之連接點。

伸入環系統中之線，諸如：



指示指定線(鍵)可與任何可取代之環碳原子連接。

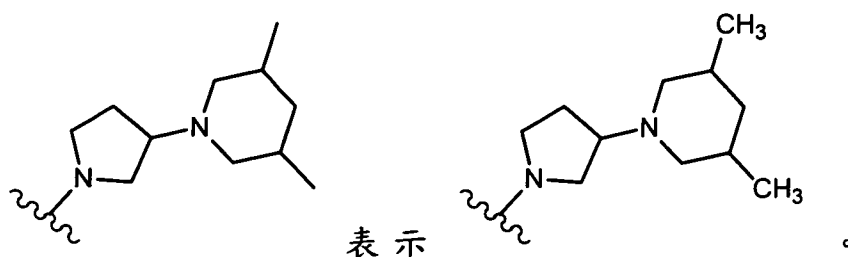
「側氧基」定義為與環烷基、環烯基、雜環基、雜環烯基或本文所述之其他環中之環碳以雙鍵鍵結的氧原子，例如



在本說明書中，當環系統中存在多個氧及/或硫原子時，在該環系統中不可存在任何相鄰氧及/或硫。

應注意，本發明化合物之碳原子可經1至3個矽原子置換，只要滿足所有價數要求即可。

如此項技術中所熟知，除非另有規定，否則自特定原子伸出之鍵(其中未描繪該鍵末端之部分)指示經由彼鍵與原子鍵結之甲基。舉例而言，在式(I)化合物中，



針對化合物之術語「經純化」、「呈經純化形式」或「呈經分離並純化之形式」係指該化合物在自合成過程(例如自反應混合物)或天然來源或其組合分離之後的物理狀態。因此，針對化合物之術語「經純化」、「呈經純化形式」或「呈經分離並純化之形式」係指該化合物(或其互變異構體或立體異構體，或該化合物、該立體異構體或該互變異構體之醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物)以足以適於活體內或醫學用途及/或可由本文所述或熟習此項技術者熟知之標準分析技術表徵的純度自本文所述或熟習此項技術者熟知之純化過程(例如層析、再結晶及其類似過程)獲得之後的物理狀態。

當化合物中之官能基稱為「經保護」時，此意謂該基團呈經改質形式以在化合物進行反應時在經保護位點處阻止發生不合需要之副反應。適合保護基將由一般技術者以及藉由參考諸如 T. W. Greene 等人，*Protective Groups in organic Synthesis* (1991), Wiley, New York 之標準教科書來識別。

如本文所用之術語「組合物」欲涵蓋包含指定量之指定成分的產品，以及由指定量之指定成份之組合直接或間接產生的任何產品。

本發明化合物之前藥及溶劑合物亦涵蓋於本文中。前藥之論述提供於T. Higuchi及V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems* (1987) 14, A.C.S. Symposium Series中及 *Bioreversible Carriers in Drug Design*, (1987) Edward B. Roche編, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press中。術語「前藥」意謂活體內轉化得到本發明化合物或該化合物之醫藥學上可接受之鹽、水合物或溶劑合物的化合物(例如藥物前驅體)。轉化可經由多種機制(例如經由代謝或化學過程)發生，諸如經由於血液中水解。前藥使用之論述係由T. Higuchi及W. Stella, 「Pro-drugs as Novel Delivery Systems,」 第14卷, A.C.S. Symposium Series及 *Bioreversible Carriers in Drug Design*, Edward B. Roche編, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987提供。

舉例而言，若本發明化合物或該化合物之醫藥學上可接受之鹽、水合物或溶劑合物含有羧酸官能基，則前藥可包含藉由以如下基團置換該酸基之氫原子而形成的酯，諸如(C₁-C₈)烷基、(C₂-C₁₂)烷醯氧基甲基、具有4至9個碳原子之1-(烷醯氧基)乙基、具有5至10個碳原子之1-甲基-1-(烷醯氧基)-乙基、具有3至6個碳原子之烷氧基羰氧基甲基、具有4至7個碳原子之1-(烷氧基羰氧基)乙基、具有5至8個

碳原子之1-甲基-1-(烷氧基羰氧基)乙基、具有3至9個碳原子之N-(烷氧基羰基)胺基甲基、具有4至10個碳原子之1-(N-(烷氧基羰基)胺基)乙基、3-酞基、4-巴豆酸內酯基、 γ -丁內酯-4-基、二-N,N-(C₁-C₂)烷基胺基(C₂-C₃)烷基(例如 β -二甲基胺基乙基)、胺甲醯基-(C₁-C₂)烷基、N,N-二(C₁-C₂)烷基胺甲醯基-(C₁-C₂)烷基、及(N-哌啶基)(C₂-C₃)烷基、(N-吡咯啶基)(C₂-C₃)烷基或(N-嗎啶基)(C₂-C₃)烷基，及其類似基團。

類似地，若本發明化合物含有醇官能基，則前藥可藉由以如下基團置換該醇基之氫原子而形成，諸如(C₁-C₆)烷醯氧基甲基、1-((C₁-C₆)烷醯氧基)乙基、1-甲基-1-((C₁-C₆)烷醯氧基)乙基、(C₁-C₆)烷氧基羰氧基甲基、N-(C₁-C₆)烷氧基羰基胺基甲基、丁二醯基、(C₁-C₆)烷醯基、 α -胺基(C₁-C₄)烷醯基、芳基醯基及 α -胺基醯基，或 α -胺基醯基- α -胺基醯基，其中各 α -胺基醯基係獨立地選自天然存在之L-胺基酸、P(O)(OH)₂、-P(O)(O(C₁-C₆)烷基)₂或糖基(藉由移除半縮醛形式之碳水化合物之羥基而產生的基團)及其類似基團。

若本發明化合物中併有胺官能基，則前藥可藉由以如下基團置換該胺基中之氫原子而形成，諸如R-羰基、RO-羰基、NRR'-羰基，其中R及R'各自獨立地為(C₁-C₁₀)烷基、(C₃-C₇)環烷基、苄基，或R-羰基為天然 α -胺基醯基或天然 α -胺基醯基；-C(OH)C(O)OY¹，其中Y¹為H、(C₁-C₆)烷基或苄基；-C(OY²)Y³，其中Y²為(C₁-C₄)烷基且Y³為(C₁-C₆)

烷基、羧基(C₁-C₆)烷基、胺基(C₁-C₄)烷基或單-N-(C₁-C₆)烷基胺基烷基或二-N,N-(C₁-C₆)烷基胺基烷基；-C(Y⁴)Y⁵，其中Y⁴為H或甲基且Y⁵為單-N-(C₁-C₆)烷基胺基或二-N,N-(C₁-C₆)烷基胺基、N-嗎啉基、哌啶-1-基或吡咯啶-1-基；及其類似基團。

一或多種本發明化合物可以非溶劑化形式以及與醫藥學上可接受之溶劑(諸如水、乙醇及其類似物)形成之溶劑化形式存在，且本發明欲涵蓋溶劑化形式與非溶劑化形式。

「溶劑合物」意謂本發明化合物與一或多個溶劑分子之物理締合。此物理締合涉及不同程度之離子鍵結及共價鍵結，包括氫鍵結。在某些情況下，例如當將一或多個溶劑分子併入結晶固體之晶格中時，溶劑合物將能夠分離。

「溶劑合物」涵蓋溶液相與可分離溶劑合物。適合溶劑合物之非限制性實例包括乙醇合物(ethanolate)、甲醇合物(methanolate)及其類似物。「水合物」為溶劑分子為H₂O之溶劑合物。

一或多種本發明化合物可視情況轉化成溶劑合物。溶劑合物之製備一般為已知的。因此，舉例而言，M. Cairra等人，*J. Pharmaceutical Sci.*, **93**(3), 601-611 (2004)描述抗真菌氟康唑(fluconazole)於乙酸乙酯中以及水中之溶劑合物的製備。溶劑合物、半溶劑合物、水合物及其類似物之類似製備係由E. C. van Tonder等人，*AAPS PharmSciTech.*, **5**(1), 第12節 (2004)及A. L. Bingham等人，*Chem. Commun.*, 603-604 (2001)描述。典型的非限制性方法包括在高於周

圍溫度下將本發明化合物溶解於所要量之所要溶劑(有機溶劑或水或其混合物)中，且以足以形成晶體之速率冷卻該溶液，接著由標準方法分離該等晶體。諸如I.R.光譜法之分析技術顯示呈溶劑合物(或水合物)形式之晶體中溶劑(或水)的存在。

「有效量」或「治療有效量」欲描述本發明化合物或組合物有效抑制上述疾病且由此產生所要治療、改善、抑制或預防作用的量。

本發明化合物可形成鹽，其亦在本發明之範疇內。除非另有指示，否則本文所提及本發明化合物應理解為包括其鹽。如本文所用之術語「鹽」表示與無機酸及/或有機酸形成之酸性鹽以及與無機鹼及/或有機鹼形成之鹼性鹽。另外，當本發明化合物含有諸如(但不限於)吡啶或咪唑之鹼性部分與諸如(但不限於)羧酸之酸性部分時，可形成兩性離子(「內鹽」)且其包括在如本文所用之術語「鹽」之內。儘管其他鹽亦適用，但以醫藥學上可接受(亦即無毒且生理上可接受)之鹽較佳。本發明化合物之鹽可例如藉由使本發明化合物與一定量(諸如當量)之酸或鹼，在諸如可讓鹽於其中發生沈澱之介質中或在水性介質中反應，隨後凍乾而形成。

例示性酸加成鹽包括乙酸鹽、抗壞血酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、硫酸氫鹽、硼酸鹽、丁酸鹽、檸檬酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、反丁烯二酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、乳酸鹽、順丁烯二酸鹽、甲烷磺酸鹽、萘磺酸

鹽、硝酸鹽、草酸鹽、磷酸鹽、丙酸鹽、水楊酸鹽、丁二酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、甲苯磺酸鹽 (toluenesulfonate/tosylate) 及其類似物。另外，一般認為適於使鹼性醫藥化合物形成醫藥學上適用之鹽的酸係例如由以下文獻論述：P. Stahl 等人, Camille G. (編) *Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use*. (2002) Zurich: Wiley-VCH；S. Berge 等人, *Journal of Pharmaceutical Sciences* (1977) 66(1) 1-19；P. Gould, *International J. of Pharmaceutics* (1986) 33 201-217；Anderson 等人, *The Practice of Medicinal Chemistry* (1996), Academic Press, New York；及 *The Orange Book* (Food & Drug Administration, Washington, D.C., 在其網站上)。此等揭示案以引用的方式併入本文中。

例示性鹼性鹽包括銨鹽；鹼金屬鹽，諸如鈉鹽、鋰鹽及鉀鹽；鹼土金屬鹽，諸如鈣鹽及鎂鹽；與有機鹼(例如有機胺)，諸如二環己胺、第三丁胺形成之鹽；及與諸如精胺酸、離胺酸及其類似物之胺基酸形成之鹽。可用如下試劑使鹼性含氮基團四級化，諸如低碳烷基鹵化物(例如甲基、乙基及丁基之氯化物、溴化物及碘化物)、硫酸二烷基酯(諸如硫酸二甲酯、硫酸二乙酯及硫酸二丁酯)、長鏈鹵化物(例如癸基、月桂基及硬脂基之氯化物、溴化物及碘化物)、芳烷基鹵化物(例如苄基溴及苯乙基溴)等。

所有此等酸性鹽及鹼性鹽皆欲為本發明範疇內之醫藥學上可接受之鹽，且所有酸性鹽及鹼性鹽皆被視為與用於達

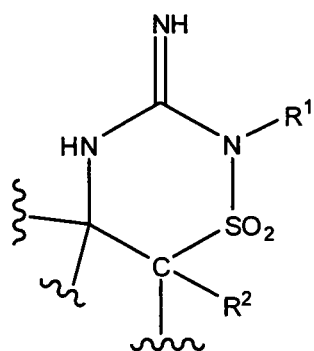
成本發明之目的的呈游離形式之相應化合物等效。

本發明化合物之醫藥學上可接受之酯包括以下基團：
(1)藉由使羥基酯化獲得之羧酸酯，其中酯基之羧酸部分中之非羰基部分係選自直鏈或分支鏈烷基(例如乙醯基、正丙基、第三丁基或正丁基)、烷氧基烷基(例如甲氧基甲基)、芳烷基(例如苄基)、芳氧基烷基(例如苯氧基甲基)、芳基(例如視情況經例如鹵素、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基或胺基取代之苯基)；(2)磺酸酯，諸如烷基磺醯基或芳烷基磺醯基(例如甲烷磺醯基)；(3)胺基酸酯(例如L-纈胺醯基或L-異白胺醯基)；(4)膦酸酯；及(5)單磷酸酯、二磷酸酯或三磷酸酯。磷酸酯可由例如 C_{1-20} 醇或其反應性衍生物或由2,3-二(C_{6-24})醯基甘油進一步酯化。

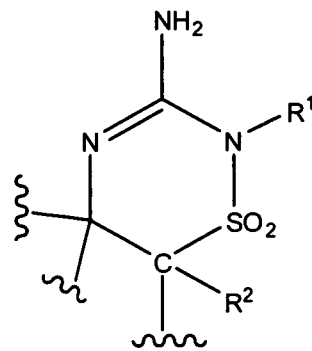
非對映異構體混合物可基於物理化學差異而由熟習此項技術者熟知之方法(諸如層析及/或分步結晶)而分離成其個別非對映異構體。對映異構體可如下進行分離：藉由使對映異構體混合物與適當光學活性化合物(例如對掌性助劑，諸如對掌性醇或莫舍氏酸氯化物(Mosher's acid chloride))反應而轉化成非對映異構體混合物，分離非對映異構體，且使個別非對映異構體轉化(例如水解)成相應純對映異構體。又，一些本發明化合物可為滯轉異構體(例如經取代之聯芳基化物)且視為本發明之一部分。對映異構體亦可藉由使用對掌性HPLC管柱來分離。

本發明化合物亦可能以不同互變異構形式存在，且所有此等形式皆涵蓋於本發明之範疇內。又，舉例而言，該等

化合物之所有酮-烯醇及亞胺-烯胺形式皆包括於本發明中。因此，舉例而言，符合下式之本發明化合物：



，與其互變異構體



，均預期

在本發明化合物之範疇內。

本發明化合物(包括該等化合物之鹽、溶劑合物、酯及前藥，以及前藥之鹽、溶劑合物及酯)之所有立體異構體(例如幾何異構體、光學異構體及其類似物)，諸如可能由於各個取代基上之不對稱碳而存在之立體異構體，包括對映異構形式(其甚至可能在無不對稱碳時仍存在)、旋轉異構形式、滯轉異構體及非對映異構形式，皆如同位置異構體(諸如4-吡啶基及3-吡啶基)一般涵蓋於本發明之範疇中。(舉例而言，若本發明化合物中併有雙鍵或稠合環，則順式形式與反式形式以及混合物均涵蓋於本發明之範疇內。又，舉例而言，該等化合物之所有酮-烯醇及亞胺-烯胺形式皆包括於本發明中。)

本發明化合物之個別立體異構體可例如實質上不含其他異構體，或可例如以外消旋體形式混合或與所有其他立體異構體或其他所選立體異構體混合。本發明之對掌性中心可具有如 *IUPAC* 1974 標準所定義之 S 或 R 構型。術語「鹽」、「溶劑合物」、「酯」、「前藥」及其類似術語

的使用欲同等適用於本發明化合物之對映異構體、立體異構體、旋轉異構體、互變異構體、位置異構體、外消旋體或前藥之鹽、溶劑合物、酯及前藥。

本發明亦涵蓋經同位素標記之本發明化合物，其與本文所述之化合物相同，但其一或多個原子經原子質量或質量數不同於自然界中通常所見之原子質量或質量數的原子置換。可併入本發明化合物中之同位素之實例包括氫、碳、氮、氧、磷、氟及氯之同位素，分別為諸如 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 及 ^{36}Cl 。

某些經同位素標記之本發明化合物(例如經 ^3H 及 ^{14}C 標記之化合物)適用於化合物及/或基質組織分佈檢測法中。氘化(亦即 ^3H)同位素及碳-14(亦即 ^{14}C)同位素因其製備簡易性及可偵測性而尤其較佳。此外，經諸如氘(亦即 ^2H 或D)之較重同位素取代由於代謝穩定性較高而可提供某些治療優勢(例如活體內半衰期延長或劑量需求降低)且因此在一些情況下可能較佳。經同位素標記之本發明化合物一般可藉由遵循類似於下文流程中及/或實例中所揭示之程序，用經同位素標記之適當試劑替代未經同位素標記之試劑來製備。本發明氘化化合物之非限制性實例於下文中描述。

本發明化合物以及本發明化合物之鹽、溶劑合物、酯及前藥的多晶型形式欲包括於本發明中。

本發明化合物適於投與患者之劑量可由熟習此項技術者，例如主治醫師、藥師或其他習此相關技藝之人士輕易地確定，且可隨患者健康狀況、年齡、體重、投藥頻率、

與其他活性成分一起使用之情況及/或投與化合物之適應症而變化。劑量可在每天每公斤體重約0.001至500毫克本發明化合物之範圍內。在一個實施例中，劑量為每天每公斤體重約0.01至約25毫克本發明化合物或該化合物之醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在另一實施例中，活性化合物於單位劑量製劑中之量可根據具體應用而在約1 mg至約100 mg、較佳約1 mg至約50 mg、更佳約1 mg至約25 mg之範圍內變化或調整。在另一實施例中，經口投藥之典型推薦日給藥方案可在約1毫克/天至約500毫克/天、較佳1毫克/天至200毫克/天之範圍內，以2次至4次分次給藥。

如上文所論述，本發明化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽的投藥量及頻率將根據主治臨床醫師考慮諸如患者年齡、病狀及體型以及所治療症狀之嚴重性之因素的判斷來調節。

本發明化合物當與一或多種其他治療劑組合使用時，可一起或依序投與。當依序投與時，本發明化合物可在一或多種其他治療劑之前或之後投與，如熟習此項技術者或患者偏好所決定。

若調配成固定劑量，則此等組合產品採用在本文所述之劑量範圍內的本發明化合物及在劑量範圍內之其他醫藥活性劑或治療。

因此，在一態樣中，本發明包括如下組合，其包含一定量之至少一種本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、酯或前藥，以及有效量之一或多種其他上述藥

劑。

本發明化合物之藥理學性質可由許多藥理學檢測法來確證。某些檢測法在本文獻中於別處例示。

對於自本發明所述之化合物製備醫藥組合物，醫藥學上可接受之惰性載劑可為固體或液體。固體形式製劑包括粉劑、錠劑、可分散顆粒、膠囊、扁囊劑及栓劑。粉劑及錠劑可包含約5%至約95%之活性成分。適合之固體載劑在此項技術中為已知的，例如碳酸鎂、硬脂酸鎂、滑石、糖或乳糖。錠劑、粉劑、扁囊劑及膠囊可以適於經口投藥之固體劑型使用。醫藥學上可接受之載劑的實例及製造各種組合物之方法可見於A. Gennaro (編), *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 第18版, (1990), Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania中。

液體形式製劑包括溶液、懸浮液及乳液。舉例而言，可提及用於非經腸注射之水或水-丙二醇溶液，或用於口服溶液、懸浮液及乳液之甜味劑及遮光劑添加物。液體形式製劑亦可包括用於鼻內投藥之溶液。

適於吸入之氣霧劑製劑可包括溶液及呈粉末形式之固體，其可與醫藥學上可接受之載劑(諸如惰性壓縮氣體，例如氮氣)組合。

亦包括固體形式製劑，其欲在臨用前轉化成液體形式製劑以供經口或非經腸投藥。此等液體形式包括溶液、懸浮液及乳液。

本發明化合物亦可經皮傳遞。經皮組合物可採用乳膏、

洗劑、氣霧劑及/或乳液之形式，且出於此目的，該等組合物可包括於此項技術中習知之基質型或儲集型經皮貼片中。

本發明化合物亦可皮下傳遞。

在一個實施例中，化合物係經口投與。

在一些實施例中，包含一或多種本發明化合物之醫藥製劑宜製備成單位劑型。在此等形式中，製劑細分成經適當尺寸而含有適量(例如有效量)之活性組分的單位劑量以達成所要目的。

製備實例

本發明化合物可使用此項技術中已知之程序製備。以下反應流程展示典型程序，但熟習此項技術者將認識到其他程序亦可能適合。

技術、溶劑及試劑可由其下列縮寫表示：

薄層層析：TLC

二甲基乙醯胺：DMA

高效液相層析：HPLC

二甲基甲醯胺：DMF

乙酸乙酯：AcOEt或EtOAc

二甲亞砷：DMSO

甲醇：MeOH

三乙胺：Et₃N或TEA

乙醚：Et₂O

第三丁氧基羰基：t-Boc或Boc

四氫呋喃：THF

2-(三甲基矽烷基)乙氧基羰基：Teoc

乙腈：MeCN或ACN

基：Teoc

1,2-二甲氧基乙烷：DME

液相層析-質譜分析：LCMS

三氟乙酸：TFA

毫升：mL

毫莫耳：mmol	二異丙基胺化鋰：LDA
微莫耳：μmol	[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二
微升：μl	氯鈀(II)：PdCl ₂ dppf
公克：g	乙酸鈀(II)：Pd(OAc) ₂
毫克：mg	甲烷磺醯氯：MeSO ₂ Cl
N-碘代丁二醯亞胺：NIS	苄基：Bn
室溫(周圍溫度，約25°C)：	4-甲氧基苄基：PMB
rt(或RT)	苯基：Ph
滯留時間：t _R	乙醇：EtOH
N-溴代丁二醯亞胺：NBS	公升：L
溴化甲基鎂：MeMgBr	分鐘：min
乙醯基丙酮酸鐵(III)：	逆相：RP
Fe(acac) ₃	己烷:Hex
二苯基磷醯基疊氮化物：	二氯甲烷:DCM
DPPA	乙酸：HOAc或AcOH
1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基	飽和：Sat(或sat)
碳化二亞胺鹽酸鹽：EDCI	雙(2-側氧基-3-噁唑啉基)次膦
二異丙基乙胺：DIEA或	醯氯：BOPCl
iPr ₂ NEt	4-(二甲基胺基)吡啶：DMAP
二異丙胺：iPr ₂ NH	莫耳濃度：M
2-(三甲基矽烷基)乙醇：TMS-	2-((三甲基矽烷基)乙氧基)甲
乙醇	基：SEM
3-氯過氧苯甲酸：mCPBA	偶氮二甲酸二異丙酯：DIAD
正丁基鋰：nBuLi	三乙基硼烷:Et ₃ B

參(二亞苄基丙酮)二鈀(0)：

唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基錄：

Pd₂dba₃

HATU

吡啶：Pyr

濃：conc.

(2-聯苯)二-第三丁基膦：John-

氟化四丁基銨：TBAF

Phos

2-二環己基膦基-2',6'-二異丙氧

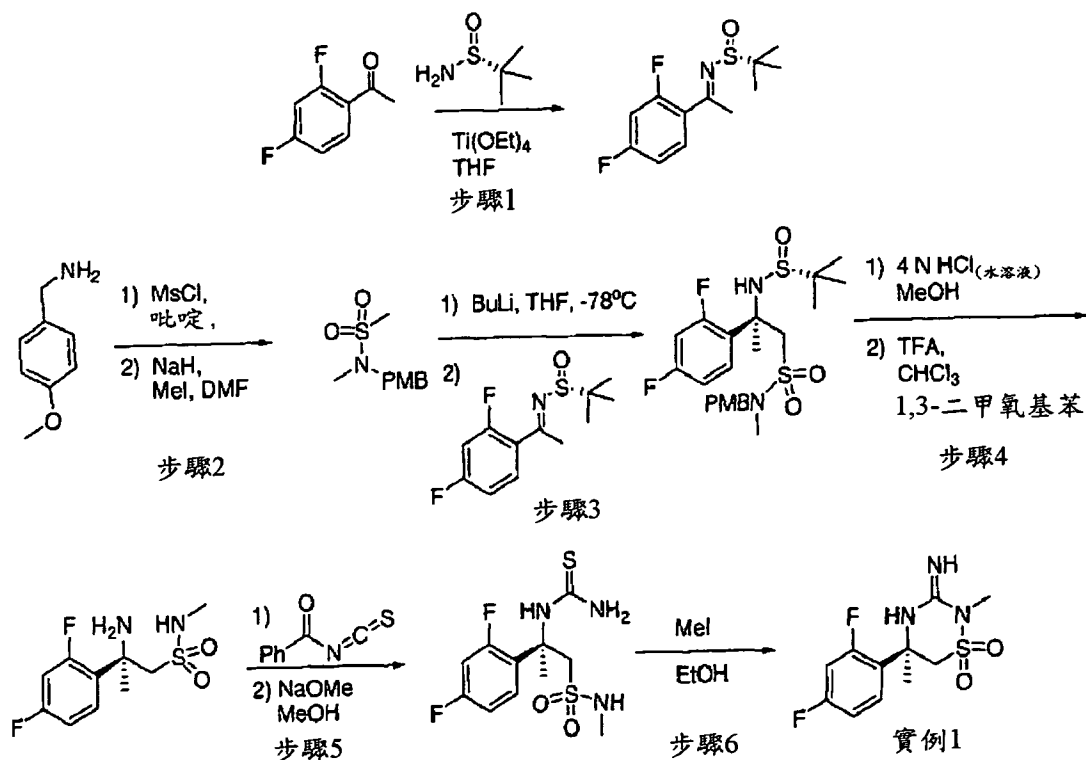
基聯苯：X-Phos

基-1,1'-聯苯：RuPhos

六氟磷酸2-(1H-7-氮雜苯并三

肆(三苯基膦)鈀：Pd(PPh₃)₄

流程 1a



步驟1：向2,4-二氟苯乙酮(15.0 g，96 mmol)於THF(100 mL)中之溶液中添加(R)-2-甲基-2-丙烷亞磺醯胺(12.8 g，106 mmol)及Ti(OEt)₄(32.0 g，120 mmol)。將所得溶液加熱至回流隔夜。此後，使溶液冷卻至室溫且傾倒至冰上。向此混合物中添加CH₂Cl₂，且在室溫下攪拌所得混合物10

分鐘。接著經矽藻土過濾混合物。用 CH_2Cl_2 洗滌濾餅。分離各層。用 CH_2Cl_2 (2×)萃取水層。經 Na_2SO_4 乾燥經合併之有機層，過濾且濃縮。經由急驟層析(SiO_2 ：梯度溶離100:0至45:55己烷:EtOAc)純化粗產物，得到酮亞胺(12.3 g)。

步驟2：在 0°C 下，經由加料漏斗經45分鐘向4-甲氧基苄基胺(198.9 g, 1.45 mol)於無水吡啶(400 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加甲烷磺醯氯(116 mL, 1.45 mol)。添加完成後，移除冷卻浴，且在室溫下攪拌所得溶液隔夜。真空濃縮(水浴 $60\text{-}65^\circ\text{C}$)反應物以移除大部分吡啶。將殘餘物溶解於 CH_2Cl_2 (1 L)中。用1 N HCl (水溶液)(2×1 L)、飽和 NaHCO_3 (水溶液)(2×1 L)及鹽水(1×500 mL)洗滌有機溶液。經 Na_2SO_4 乾燥有機層，過濾且濃縮，得到粗固體。將此固體溶解於95% EtOH(430 mL)中，同時使用蒸汽浴對溶液加溫。冷卻溶液，從而使得產物自溶液中沈澱。藉由過濾移出產物，且用冷EtOH(3×150 mL)洗滌固體。在室溫下攪拌母液隔夜之後，獲得第二批產物。產物之總產量為246.5 g(產率79%)。

將此產物溶解於無水DMF(3.0 L)中，冷卻至 0°C 且置於 N_2 氛圍下。向此溶液中小份添加氫化鈉(60%，於礦物油中，60.2 g, 1.51 mol, 1.3當量)。添加完成後，再攪拌混合物10分鐘。經由加料漏斗向此混合物中逐滴添加碘代甲烷(250 g, 1.76 mol, 1.5當量)。添加完成後，移除冷卻浴，且在室溫下攪拌混合物隔夜。接著真空濃縮($p=10$ 托

(torr)，浴溫 = 55-60°C) 混合物以移除約 2.5 L DMF。一些固體自溶液中沈澱。將剩餘混合物分配於 5 L 冰水、5 L Et₂O 及 500 mL EtOAc 之間。分離有機層。用 Et₂O (2×1 L) 萃取水層。用鹽水 (2×1 L) 洗滌經合併之有機層，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且濃縮。使用線網攪拌槳將固體與己烷一起攪拌以粉化 (powderize) 該固體。藉由過濾移出固體且用己烷 (2×250 mL) 洗滌。將固體溶解於己烷/EtOAc (1:1, 450 mL) 中，同時使用蒸汽浴對混合物加溫。冷卻時形成灰白色沈澱物且濾出其 (182 g)。經由急驟層析 (SiO₂ : 1:1 己烷:EtOAc) 純化剩餘母液，得到另一份產物 (51.8 g)，總產量為 233.8 g (產率 89%)。

步驟 3：在 -78°C、N₂ 氛圍下，向來自步驟 2 之磺醯胺 (4.18 g, 18.2 mmol) 於無水 THF (50 mL) 中之溶液中逐滴添加 *n*-BuLi 溶液 (1.6 M, 於己烷中, 11.4 mL, 18.2 mmol)。在 -78°C 下攪拌所得溶液 30 分鐘。此後，經由套管將於獨立圓底燒瓶中預冷卻至 -78°C 的來自步驟 1 之酮亞胺 (3.15 g, 12.1 mmol) 於 THF (50 mL) 中之溶液轉移至上述溶液中。在 -78°C 下攪拌所得溶液 3.5 小時。添加水且使混合物升溫至室溫。用 EtOAc (3×) 萃取水層。用鹽水洗滌經合併之有機層，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且濃縮。經由急驟層析 (SiO₂ : 梯度溶離 100:0 至 40:60 己烷:EtOAc) 純化粗產物，得到亞磺醯胺 (3.95 g, 產率 67%)。

步驟 4：向來自步驟 3 之亞磺醯胺 (3.80 g, 7.6 mmol) 於 CH₂Cl₂/MeOH (3:1, 80 mL) 中之溶液中添加 4 M HCl (二噁烷)

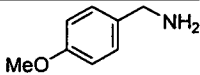

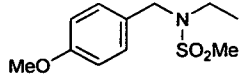
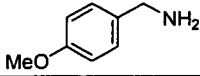

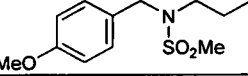
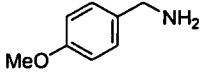
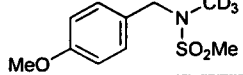
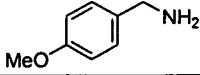
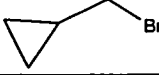
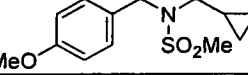
溶液(11.4 mL, 45.4 mmol)。在室溫下攪拌所得溶液1.5小時。濃縮溶液。自甲苯(1×)中再濃縮殘餘物。接著將殘餘物溶解於CHCl₃及TFA(26 mL, 1:1)中。向此溶液中添加1,3-二甲氧基苯(6.5 mL, 50 mmol)。在室溫下攪拌所得溶液隔夜。濃縮所得溶液。將所得油狀物分配於Et₂O與1 M HCl(水溶液)之間。用Et₂O(2×)萃取水層。接著添加飽和Na₂CO₃(水溶液)將水層之pH值調整至10。用CH₂Cl₂(3×)萃取水層。自鹼性水層中萃取有機層，合併，經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮，得到胺(1.88 g, 85%)。

步驟5：向來自步驟4之胺(1.80 g, 6.8 mmol)於CH₂Cl₂(30 mL)中之溶液中添加苄醯基異硫氰酸酯(1.01 mL, 7.49 mmol)。在室溫下攪拌所得溶液隔夜。接著濃縮溶液。將殘餘物再溶解於MeOH(20 mL)中。向此溶液中添加NaOMe於MeOH中之溶液(25%, 3.9 mL)。在室溫下攪拌所得溶液45分鐘。真空濃縮溶液。接著將殘餘物分配於CH₂Cl₂與水之間。添加NaHCO₃(水溶液)將水層之pH值調整至約11。用CH₂Cl₂(3×)萃取水層。經Na₂SO₄乾燥經合併之有機層，過濾且濃縮，得到硫脲(1.90 g, 86%)。

步驟6：向來自步驟5之硫脲(1.90 g, 5.88 mmol)之EtOH(40 mL)溶液中添加碘代甲烷(0.42 mL, 6.7 mmol)。將所得溶液加熱至回流，維持3小時。使溶液冷卻至室溫且真空濃縮。將殘餘物分配於EtOAc與Na₂CO₃(水溶液)之間。用EtOAc(3×)萃取水層。用鹽水洗滌經合併之有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。經由急驟層析(SiO₂：梯度溶

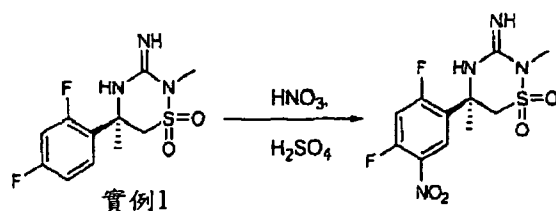
離 100:0 至 92:8 CH₂Cl₂:MeOH) 純化粗產物，得到實例 1 (1.12 g，產率 66%)。LCMS (條件 D)：t_R=1.73 min，m/e=290.2 (M+H)。

表 I：使用類似於流程 1a 步驟 2 中所述之程序製備以下磺醯胺。

條目	胺	烷基鹵化物	磺醯胺
1			
2			
3*		CD ₃ I	
4*			

*對於條目 3 及 4，碳酸鈉替代 NaH 用作鹼。

流程 1b：

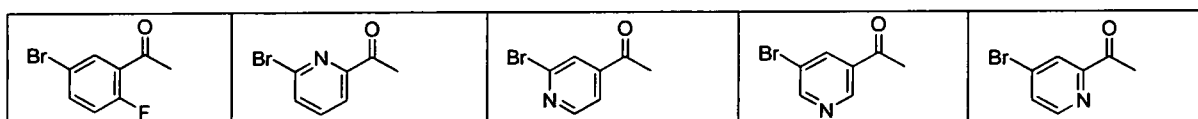


步驟 1：在 0°C 下，向實例 1 (8.00 g，28.0 mmol) 與濃硫酸 (16 mL) 之混合物中添加發煙硝酸 (2.24 mL)。經 2 小時攪拌反應混合物自 0°C 至室溫。此後，用碳酸鈉將反應混合物鹼化至 pH 10 且用乙酸乙酯 (2×200 mL) 萃取。經無水 Na₂SO₄ 乾燥經合併之萃取物，過濾且減壓濃縮，得到硝基化合物 (8.81 g，94%)。

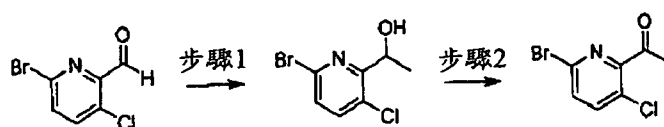
60:40 庚烷:EtOAc) 純化粗殘餘物，得到醯胺 (426 mg，75%)。

步驟 3：在 0°C 下，向來自步驟 2 之醯胺 (4.10 g，17.1 mmol) 於 THF (70 mL) 中之溶液中緩慢添加溴化甲基鎂溶液 (3 M，於 Et₂O 中，7 mL)。在 0°C 下攪拌所得溶液 3 小時。此後，添加 1 M HCl_(水溶液)。接著用 Et₂O 萃取混合物。乾燥有機層，過濾且濃縮。經由急驟層析 (SiO₂：梯度溶離 100:0 至 60:40 戊烷:EtOAc) 純化殘餘物，得到呈無色油狀之酮 (3.22，97%)。

表 Ib：採用類似於流程 2 步驟 2 及 3 中所述之程序，使用適當羧酸製備以下酮。



流程 2b：

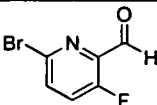
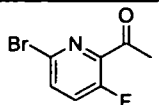


步驟 1：在 -78°C 下、N₂ 下，向 6-溴-3-氯吡啶甲醛 (10.0 g，45.45 mmol) 於 200 mL THF 中之溶液中緩慢添加將溴化甲基鎂 (3.0 M，於乙醚中，16.63 mL，50 mmol)。在此溫度下攪拌反應物 3 小時，接著添加飽和氯化銨。用 EtOAc 萃取混合物。乾燥 (MgSO₄) 經合併之有機層，過濾且真空濃縮。藉由矽膠層析 (0-10% EtOAc/己烷，經 20 分鐘) 純化殘餘物，得到 1-(6-溴-3-氯吡啶-2-基)乙醇 (8.4 g，78%)。

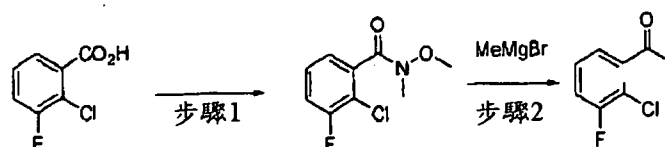
步驟 2：在室溫下，於 100 mL DCM 中將以上所製備之物

質(8.4 g, 35.5 mmol)與氯鉻酸吡錠(15 g, 71 mmol)及約5 g砂藻土一起攪拌隔夜。經砂藻土過濾反應物且用DCM洗滌。在真空中將濾液濃縮至乾燥，且藉由矽膠層析(0-10% EtOAc/己烷，經22分鐘)純化殘餘物，得到1-(6-溴-3-氯吡啶-2-基)乙酮(6.85 g, 82%)。

表 Ic：使用類似於流程 2b 中所述之方法製備以下酮：

條目	醛	酮
1		

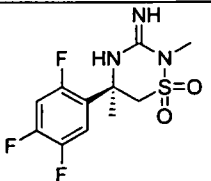
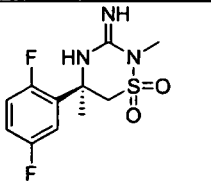
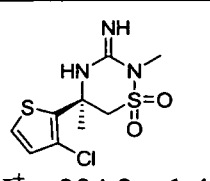
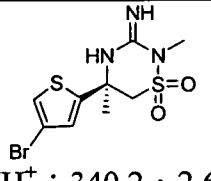
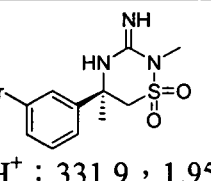
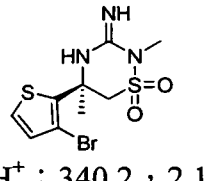
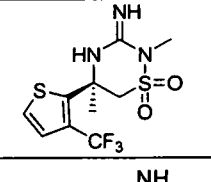
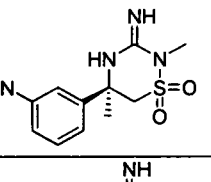
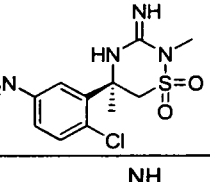
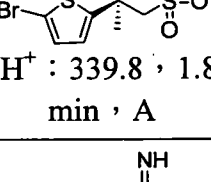
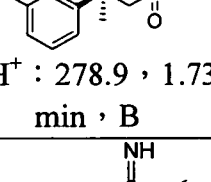
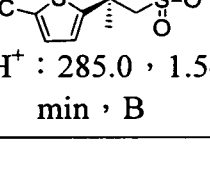
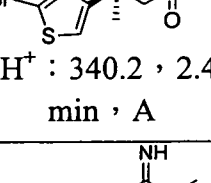
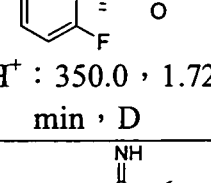
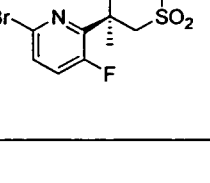
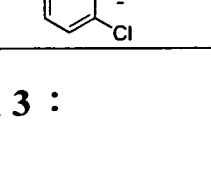
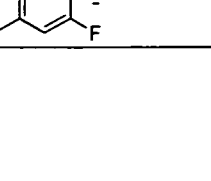
流程 2c：



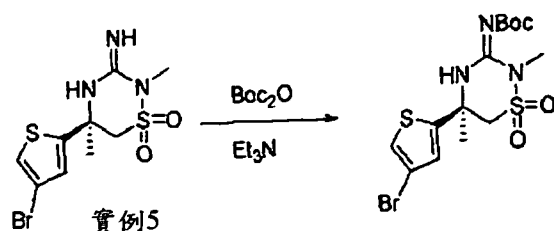
步驟 1：向 2-氯-3-氟苯甲酸(30 g, 172 mmol)於 300 mL DCM 中之溶液中逐份添加羰基二咪唑(CDI)(32.0 g, 198 mmol)。添加完成，接著在室溫下攪拌 1 小時後，將 N,O-二甲基脛胺鹽酸鹽(18.5 g, 189 mmol)、Et₃N(20 mL)依序添加至混合物中。在室溫下攪拌混合物隔夜。用水淬滅反應物之後，用 DCM(2×)萃取水層。用 2 N HCl_(水溶液)、水、飽和 NaHCO₃_(水溶液) 及鹽水洗滌有機層。乾燥(MgSO₄)溶液且濃縮。藉由矽膠層析(用 0-30% EtOAc/己烷溶離)獲得產物 2-氯-3-氟-N-甲氧基-N-甲基苄醯胺(32.0 g)。

步驟 2：根據流程 2 步驟 3 處理上述物質，得到酮產物(產率 89%)。

表 II：採用類似於流程 1a 中所述之程序，使用適當起始物質製備以下實例。

實例 (與各化合物一起列出之 LCMS 數據：所觀測之 MH^+ 、HPLC 滯留時間及 LCMS 方法)					
2		3		4	 MH^+ : 294.2, 1.43 min, A
5		6		7	 MH^+ : 340.2, 2.19 min, A
8		9		10	
11		12		13	 MH^+ : 285.0, 1.54 min, B
14		14a		14b	
14c		14d			

流程 3：



向實例 5 (1.60 g, 5.53 mmol) 於 CH_2Cl_2 中之溶液中添加 Boc_2O (1.24 g, 5.68 mmol) 及 Et_3N (0.82 mL, 5.91 mmol)。在室溫下攪拌所得溶液隔夜。用 1/2 飽和 NaHCO_3 (水溶液) 洗滌溶液。用 CH_2Cl_2 (2 \times) 反萃取水層。經 Na_2SO_4 乾燥經合併之有機層，過濾且濃縮。經由急驟層析 (SiO_2 ：梯度溶離 100:0 至 70:30 己烷:EtOAc) 純化粗產物，得到胺基甲酸第三丁酯 (1.74 g, 產率 84%)。

表 IIb：採用類似於流程 3 中所述之程序，使用適當起始物質製備以下胺基甲酸酯。

條目					
1		2		3	
4		5		6	
7		8		9	
10		11		12	
13		14		15	
16					

表 IIc：採用類似於流程 1b 中所述之程序，使用以下經修改之溫度概況製備以下實例：在 -40°C 下添加硝酸，接著升溫至 0°C 。

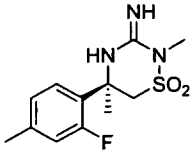
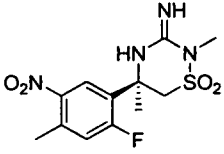
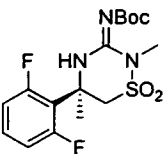
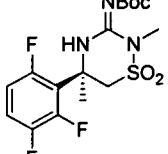
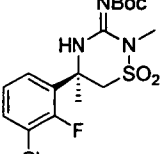
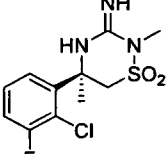
實例	起始物質	產物
14e	 實例 14d	

表 IIId：根據類似於流程 1a 及 3 中之方法製備以下噻二吡二氧化物，例外之處加以註釋：

條目							
1 ^{a,b}		2 ^{a,b}		3 ^c		實例 14 ^{d,e}	

a：在流程 1a 步驟 1 中，使用 (S)-2-甲基-2-丙烷亞磺醯胺替代 (R)-2-甲基-2-丙烷亞磺醯胺。

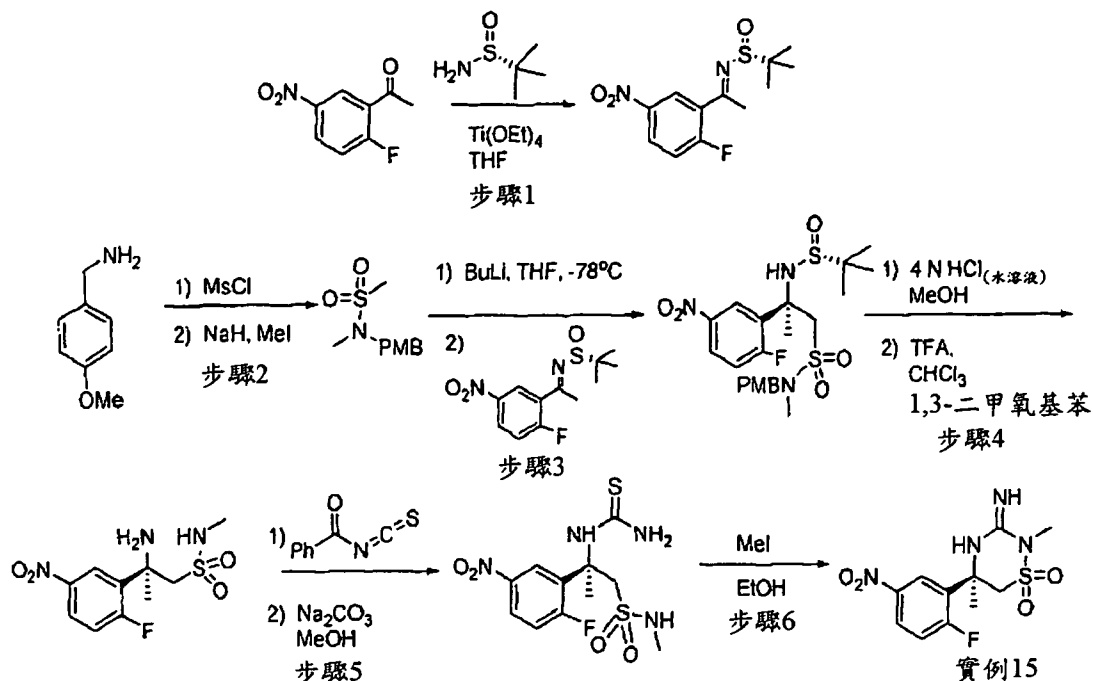
b：在流程 1a 步驟 3 中進行矽膠純化之後，自 95% MeOH/5% 水中再結晶來移除非對映異構體產物。

c：在流程 1a 步驟 3 中進行矽膠純化之後，使用 SFC 層析 (TharSFC80, Chiralpak OD-H, 50×250 mm, $5 \mu\text{m}$, 150 巴 (bar), 含 30% iPrOH, 250 g/min, 40°C) 移除非對映異構體產物。

d：在流程 1a 步驟 3 中進行矽膠純化之後，使用 SFC 層析 (TharSFC80, Chiralpak OJ-H, 50×250 mm, $5 \mu\text{m}$, 150 巴, 含 25% iPrOH, 250 g/min, 40°C) 移除非對映異構體產物。

e：根據流程 3b 處理流程 1a 步驟 4 之產物以直接得到實例 14f，而非採用流程 1a 步驟 5 及 6。

流程 3a：



步驟 1-4：使用類似於流程 1a 步驟 1-4 中所述之程序進行此等步驟。

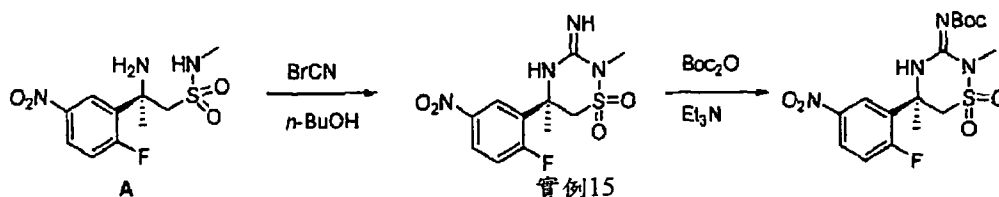
步驟 5：向來自步驟 4 之胺 (10.5 g, 36 mmol) 於 CH_2Cl_2 (200 mL) 中之溶液中添加苄醯基異硫氰酸酯 (4.3 mL, 1.1 當量)。在室溫下攪拌所得溶液 2.5 天。再添加苄醯基異硫氰酸酯 (0.86 mL, 0.2 當量)，且在室溫下再攪拌溶液 2 小時。接著真空濃縮溶液。

將一部分此物質 (6.5 g, 約 14 mmol) 溶解於 MeOH (200 mL) 中。向此溶液中添加 Na_2CO_3 (固體) (1.52 g, 14 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物 45 分鐘。此後，將稍過量之 HOAc 添加至溶液中。接著濃縮混合物。將殘餘物分配於 CH_2Cl_2 與 $\frac{1}{2}$ 飽和 NaHCO_3 (水溶液) 之間。用 CH_2Cl_2 (3×) 萃取水

層。經 Na_2SO_4 乾燥經合併之有機層，過濾且濃縮。硫脲 (約 4.9 g) 未經進一步純化即用於下一反應。

步驟 6：使用類似於流程 1a 步驟 6 中所述之方法製備實例 15。

流程 3b：

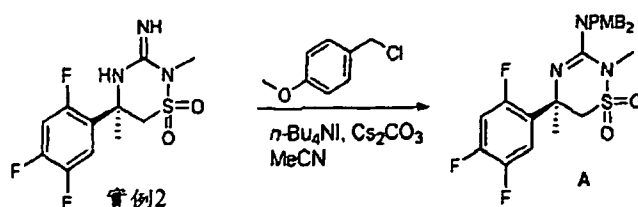


向胺 A (流程 3a 步驟 4) (13.7 公克) 於正丁醇 (150 mL) 中之漿液中添加溴化氰溶液 (5 M, 於 MeCN 中)。將所得混合物加熱至回流，維持 4 小時。將混合物濃縮至原始體積的 1/3。向混合物中添加 Et_2O (200 mL)。經由過濾移出所得固體，且用 Et_2O (2×) 洗滌固體。將固體分配於 EtOAc 與飽和 Na_2CO_3 (水溶液) 之間。用 EtOAc (3×) 萃取水層。用鹽水洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮，得到 10.6 公克實例 15。使用類似於流程 3 中所述之程序將此物質轉化成胺基甲酸第三丁酯。

表 IIe：採用類似於流程 3a (條目 1)、3b (條目 2-5) 及 3 中所述之程序，使用表 I 及流程 1a 中所示之磺醯胺製備以下噻二吡二氧化物。

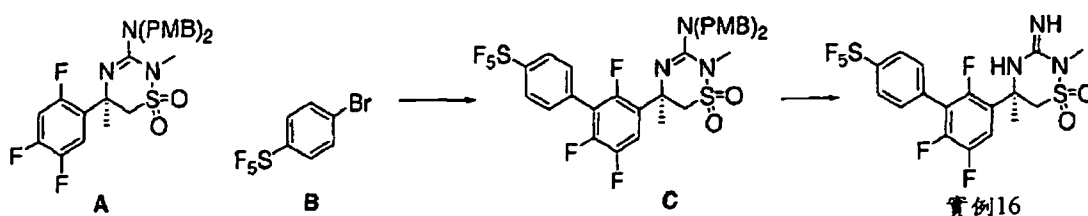
條目				
1	2	3	4	5

流程 4：



向實例2(3.8 g, 12.2 mmol)於MeCN(40 mL)中之溶液中添加4-甲氧基苄基氯(4.6 g, 29 mmol)、Cs₂CO₃(9.9 g, 31 mmol)及n-Bu₄NI(450 mg, 1.2 mmol)。將所得混合物加熱至回流，維持16小時。此後，再添加4-甲氧基苄基氯(1.9 g, 12 mmol)及Cs₂CO₃(4.4 g, 12 mmol)，且將混合物加熱至回流，再維持4小時。接著在室溫下真空濃縮混合物。將殘餘物分配於水與CH₂Cl₂之間。用CH₂Cl₂萃取水層。經Na₂SO₄乾燥經合併之有機層，過濾且濃縮。經由急驟層析(SiO₂：梯度溶離100:0至80:20己烷:EtOAc)純化粗殘餘物，得到雙-PMB化合物A(4.9 g, 73%)。

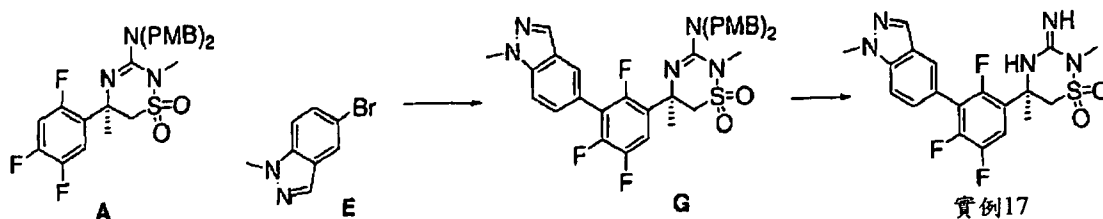
流程 5：



在真空下對20 mL微波容器進行火焰乾燥並冷卻，接著用N₂回填，隨後進行真空/N₂回填之兩個循環。在室溫下，將NaHMDS(1 M，於THF中，2.2 mL, 2.2 mmol)添加至噻二吡二氧化物A((流程4)547 mg, 1.0 mmol)於二噁烷(5 mL)中之溶液中，且攪拌30分鐘。添加新鮮製備之ZnCl₂

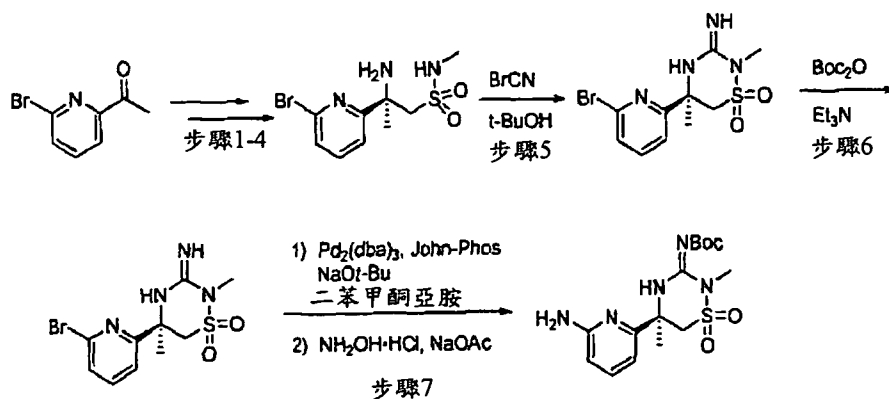
且在室溫下再攪拌反應物2小時。用飽和 NaHCO_3 (水溶液)淬滅反應物，用 EtOAc (1 \times)萃取，經 MgSO_4 乾燥，過濾且減壓濃縮，得到*N*-1甲基化5-溴吲唑**E**與*N*-2甲基化5-溴吲唑**F**之混合物，藉由使用0 \rightarrow 30% EtOAc /己烷進行矽膠層析將其分離。

流程 6b：



如流程 5 中針對實例 16 所述，用芳基溴化物 **E** 替代 **B** 來製備實例 17。LCMS 數據 (方法 C)： $t_R=3.12$ min， $m/e=438.2$ (M+H)。

流程 7a：



步驟 1-4：使用類似於流程 1a 步驟 1-4 中所述之程序進行此等步驟。

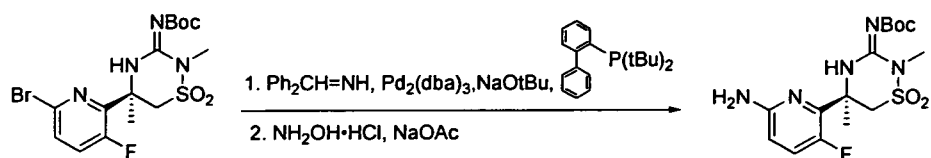
步驟 5：使用類似於流程 3b 中所述之程序進行此步驟，但使用 $t\text{-BuOH}$ 替代 $n\text{-BuOH}$ 作為溶劑。

步驟 6：使用類似於流程 3 中所述之程序製備胺基甲酸第

三丁酯。

步驟 7：將溴化物 (3.00 g, 6.92 mmol)、二苯甲酮亞胺 (1.39 mL, 8.30 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.634 g, 0.692 mmol)、John-Phos (0.413 g, 1.38 mmol)、第三丁醇鈉 (2.13 g, 22.1 mmol) 及甲苯 (51 mL) 之混合物脫氣 (真空/ N_2)。接著在 65°C 、氮氣下攪拌混合物 3 小時。此後，使反應混合物冷卻至室溫，且經矽藻土襯墊過濾並用乙酸乙酯 (100 mL) 沖洗。減壓濃縮濾液。接著將殘餘物溶解於甲醇 (76 mL) 中，且向所得溶液中饋入羥胺鹽酸鹽 (2.16 g, 31.1 mmol) 及乙酸鈉 (2.55 g, 31.1 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物 40 分鐘。此後，減壓濃縮反應混合物。將所得殘餘物溶解於乙酸乙酯 (200 mL) 中，且用飽和碳酸氫鈉水溶液 (100 mL)、水 (100 mL) 及鹽水 (100 mL) 洗滌。接著經無水硫酸鈉乾燥有機層，過濾且減壓濃縮。藉由管柱層析 (二氧化矽，0-100% 乙酸乙酯 / 庚烷) 純化殘餘物，得到胺基吡啶 (0.880 g, 34%)。

流程 7b：



向經火焰乾燥之燒瓶中添加溴化吡啶 (表 IIb, 條目 15, 1.5 g, 3.3 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (305 mg, 0.3 mmol)、(2-聯苯)二-第三丁基膦 (200 mg, 0.7 mmol)、第三丁醇鈉 (1.02 g, 0.011 mmol)、二苯甲酮亞胺 (670 μl , 4 mmol) 及甲苯 (21 mL)。在真空下抽空混合物且用 N_2 (3 \times) 回填。在 60°C 下

攪拌混合物1小時。經矽藻土過濾後，濃縮濾液。將粗殘餘物溶解於36 mL 甲醇中，且添加羥胺鹽酸鹽(458 mg, 6.6 mmol)及乙酸鈉(541 mg, 6.6 mmol)。攪拌反應物35分鐘，接著用飽和碳酸氫鈉水溶液淬滅。用乙酸乙酯萃取混合物，且經硫酸鎂乾燥經合併之有機部分且濃縮。經由急驟矽膠管柱(50%乙酸乙酯/己烷)純化粗殘餘物，得到胺基吡啶產物(730 mg, 68%)。

表 IIIa：採用類似於流程 7a 中所述之程序，使用表 Ib 之適當酮製備以下胺基-吡啶。

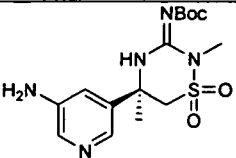
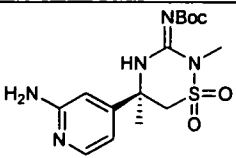
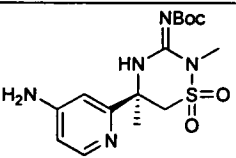
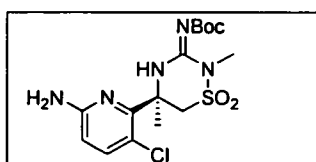
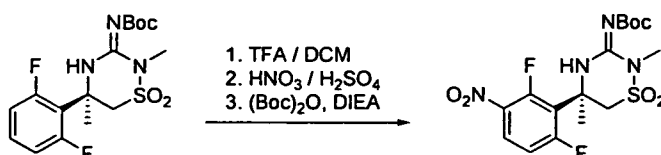
條目			
1		2	
3			

表 IIIb：使用類似於流程 7b 中所述之方法，自溴化物(表 IIb 條目 16)製備以下化合物：



流程 7c：



向鹵苯基噻二吡(表 II d, 條目 1: 2.31 g, 5.9 mmol)於 5 mL DCM 中之溶液中添加 1 mL TFA。攪拌混合物 4 小時，接著濃縮。在 0°C 下，向此粗殘餘物於 4 mL 硫酸中之溶液中小心添加 0.5 mL 發煙硝酸與 1.2 mL 硫酸之混合物。在

0°C 下攪拌混合物 2 小時，接著傾倒至 150 mL 冰中。藉由小心添加飽和碳酸氫鈉溶液及固體氫氧化鈉來中和混合物。用乙酸乙酯萃取所得混合物，且經硫酸鎂乾燥經合併之有機層且濃縮。將此粗殘餘物溶解於 20 mL DCM 中，且添加 (Boc)₂O (1.29 g, 5.9 mmol) 及 DIEA (2.56 mL, 14.75 mmol)。攪拌反應物隔夜，接著用 1 N HCl 淬滅。用 DCM 萃取混合物，合併有機部分，經硫酸鎂乾燥且濃縮。經由急驟矽膠管柱 (25% 乙酸乙酯 / 己烷) 純化粗殘餘物，得到硝基苯基噻二吡產物 (1.93 g, 產率 76%)。

表 IIIc：使用類似於流程 7c 中所述之方法，以表 IIb 中所示之適當起始物質起始來製備以下化合物：

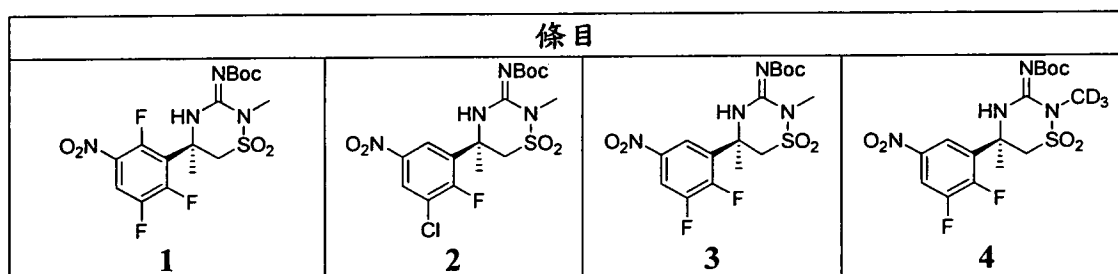
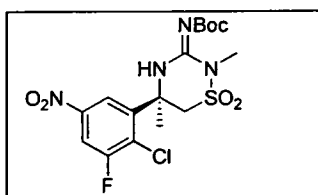
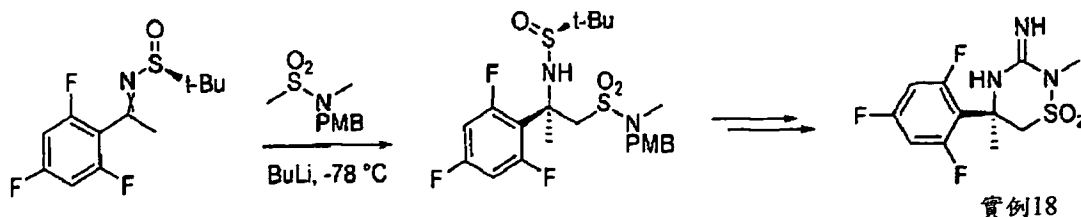


表 IIIId：使用類似於流程 7c 中所述之方法，省略用 TFA 進行初始處理，自實例 14f 製備以下化合物：



流程 8：



在 -78°C 下，經 10 分鐘向 N-(4-甲氧基苄基)-N-甲基甲烷磺醯胺 (26.8 g, 117 mmol) 於 THF (200 mL) 中之溶液中添加正丁基鋰 (2.5 M, 於己烷中, 47 mL, 118 mmol)。添加完成後，在 -78°C 下攪拌混合物 1 小時。

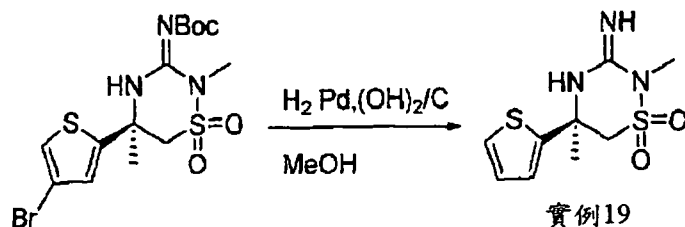
接著在 -78°C 下，向此混合物中添加 (S)-2-甲基-N-(1-(2,4,6-三氟苯基)亞乙基)丙烷-2-亞磺醯胺 (21.6 g, 77.9 mmol, 根據流程 1a 步驟 1, 自 2,4,6-三氟苯乙酮及 (S)-2-甲基-2-丙烷亞磺醯胺製備) 於 THF (150 mL) 中之溶液。在 -78°C 下攪拌所得混合物 4 小時。屆時，藉由用水 (約 400 mL) 快速稀釋來淬滅反應物。接著使混合物升溫至室溫，用 EtOAc 及鹽水進一步稀釋。分離各相，且用 EtOAc (4 \times) 萃取水層。合併有機部分，用鹽水洗滌，經 MgSO_4 乾燥，過濾且濃縮。對此粗殘餘物進行管柱層析 (600 g 二氧化矽, 100 mL/min, 0% 至 60% EtOAc/己烷)，得到 (R)-2-((S)-1,1-二甲基乙基亞磺醯胺基)-N-(4-甲氧基苄基)-N-甲基-2-(2,4,6-三氟苯基)丙烷-1-磺醯胺與其非對映異構體之 4:1 混合物 (總質量 14.5 g, 37%)。

對此物質進一步進行 SFC 層析 (TharSFC80, Chiralpak OJ-H, 21 \times 250 mm, 5 μM , 200 巴, 含 5% MeOH, 55 g/min, 35°C)，得到 (R)-2-((S)-1,1-二甲基乙基亞磺醯胺基)-N-(4-甲氧基苄基)-N-甲基-2-(2,4,6-三氟苯基)丙烷-1-磺醯胺。

根據流程 1a 步驟 4-6 處理上述物質，得到實例 18：二氫-2,5(R)-二甲基-5-(2,4,6-三氟苯基)-2H-1,2,4-噻二吡-3(4H)-亞胺-1,1-二氧化物。LCMS (條件 A)： $t_{\text{R}}=1.45$ min，

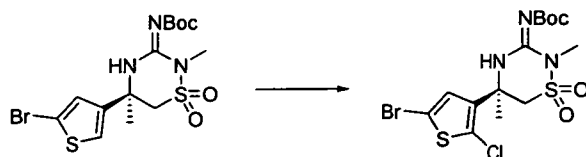
$m/e=308.2$ (M+H)。

流程 9：



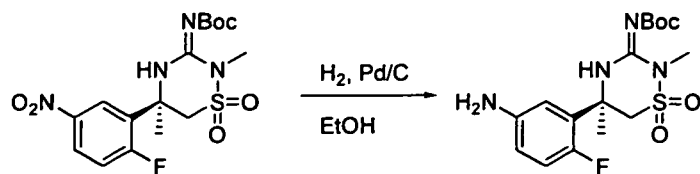
向胺基甲酸第三丁酯(流程 3)(348 mg, 0.794 mmol)於 MeOH(10 mL)中之經脫氣溶液中添加 20% Pd(OH)₂/C(50% 水)(52 mg, 0.074 mmol)。用 H₂ 淨化燒瓶且在室溫、H₂ 氣球下攪拌 2.75 小時。用 N₂ 淨化混合物，經矽藻土過濾且濃縮。經由急驟層析(SiO₂：梯度溶離 100:0 至 95:5 CH₂Cl₂: MeOH)純化粗產物，得到實例 19(69 mg)。LCMS(條件 A)：t_R=2.00 min， $m/e=260.1$ (M+H)。

流程 9a：



向溴化物(表 IIb，條目 13)(0.8 g, 1.8 mmol)之 DMF(6 mL)溶液中添加 *N*-氯代丁二醯亞胺(0.7 g, 5.5 mmol)。使反應物升溫至 60°C 且攪拌 5 小時。添加乙酸乙酯，且用飽和 NaHCO₃(水溶液)、水及鹽水洗滌混合物。乾燥(MgSO₄)有機層，過濾且真空濃縮。藉由矽膠層析(0-30% EtOAc/己烷，經 30 分鐘)純化殘餘物，得到白色泡沫，藉由逆相層析(C18：梯度溶離，90:10:0.1 至 0:100:0.1 水:MeCN:甲酸)將其進一步純化，得到氯噻吩(0.63 g, 1.3 mmol)。

流程 10：

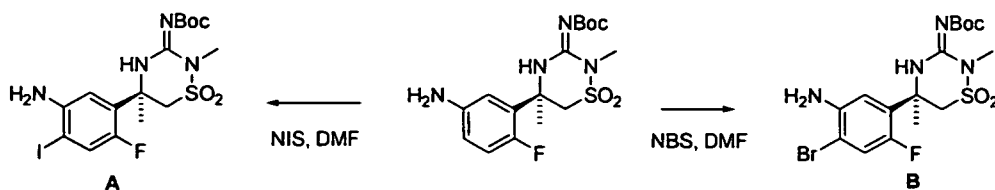


藉由使 N_2 鼓泡通過溶液 3 分鐘，將硝基化合物 (流程 3b) (2.50 g, 6.0 mmol) 於 EtOH (150 mL) 中之溶液脫氣。向此溶液中添加 Pd/C (10% w/w, 50% H_2O , 698 mg)。將混合物置於 N_2 氛圍下。抽空該氛圍且用 H_2 (3 \times) 回填。在室溫、 H_2 氣球下攪拌所得混合物 2 小時。藉由使 N_2 鼓泡通過來淨化混合物，經矽藻土過濾且濃縮。藉由經以 EtOAc 溶離之矽膠管柱之小栓塞過濾來純化產物，得到苯胺 (2.2 g, 97%)。

表 IV：使用類似於流程 10 中所述之程序，自相應硝基化合物製備以下苯胺。

條目				
1	2	3	4	5

流程 10a：

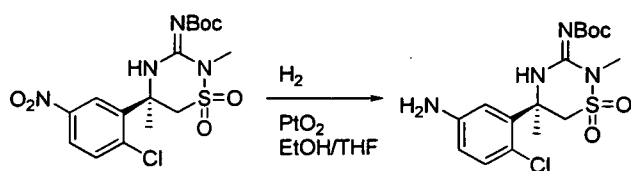


碘苯胺 A 製備：在 $0^\circ C$ 下，將 NIS (2.52 g, 11.2 mmol) 添加至苯胺 (3.6 g, 9.31 mmol, 流程 10) 於 DMF (40 mL) 中之

溶液中。在 0°C 下維持 60 分鐘及在室溫下維持 60 分鐘後，用飽和 NaHCO_3 (水溶液) 水溶液淬滅反應物，用 EtOAc (3×) 萃取，且經 Na_2SO_4 乾燥經合併之有機層。在減壓下移除揮發物之後，對殘餘物進行矽膠層析 (梯度溶離 100:0 至 70:30 己烷: EtOAc)，得到碘苯胺 (3.2 g, 67%)。

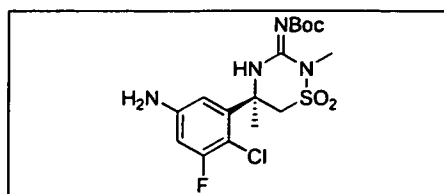
溴苯胺 B 製備：在室溫下，將 NBS (1.05 g, 6.21 mmol) 添加至苯胺 (2.0 g, 5.17 mmol, 流程 10) 於 DMF (21 mL) 中之溶液中。30 分鐘後，用 10% Na_2SO_3 (水溶液) 水溶液淬滅反應物，用 EtOAc 稀釋，且用飽和 NaHCO_3 水溶液 (2×)、鹽水 (1×) 洗滌有機層且經 Na_2SO_4 乾燥。在減壓下移除揮發物之後，對殘餘物 (2.57 g) 進行矽膠層析 (梯度溶離 100:0 至 50:50 己烷: EtOAc)，得到溴苯胺 (2.065 g, 86%)。

流程 11a：

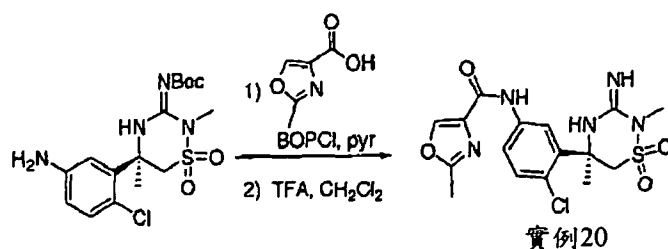


藉由使 N_2 鼓泡通過 5 分鐘，將壓力容器中之硝基化合物 (條目 9, 表 IIb) (515 mg, 1.19 mmol) 於 1:1 $\text{EtOH}:\text{THF}$ (24 mL) 中之溶液脫氣。向此溶液中添加 PtO_2 (27 mg, 0.12 mmol)。將容器密封。接著抽空容器且用 N_2 (3×) 回填。接著抽空容器且用 H_2 (3×) 淨化。用 H_2 將容器加壓至 60 psi 且在室溫下震盪隔夜。此後，用 N_2 淨化容器。接著經矽藻土過濾混合物。在真空中移除溶劑，得到苯胺 (500 mg, 100%)。

表 IVa：根據流程 11a 中所述之方法，自相應硝基化合物 (表 IIIId) 製備以下化合物：



流程 11b：



步驟 1：向含有苯胺(流程 11a)(100 mg, 0.25 mmol)及 2-甲基-1,3-噁唑-4-甲酸(47 mg, 0.37 mmol)之燒瓶中添加 BOPCl(145 mg, 0.57 mmol)。將燒瓶密封且用 N₂ 淨化。向燒瓶中添加吡啶(1.0 mL)。在室溫下攪拌所得溶液 1 小時。此後，將溶液分配於 EtOAc 與水之間。經矽藻土過濾混合物以移除固體。用 EtOAc(3×)萃取水層。用鹽水洗滌經合併之有機層，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且濃縮。經由急驟層析 (SiO₂：梯度溶離 100:0 至 65:35 己烷:EtOAc) 純化粗產物，得到醯胺(81 mg, 64%)。

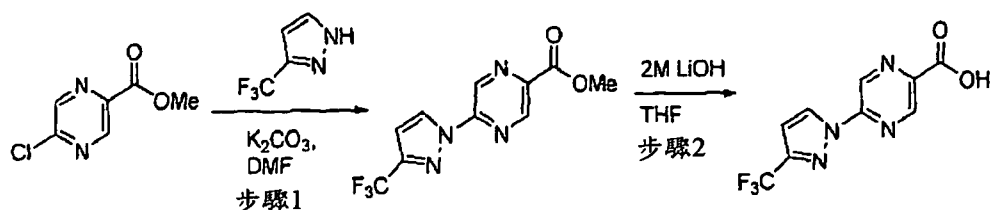
步驟 2：向來自步驟 1 之醯胺(81 mg, 0.16 mmol)於 CH₂Cl₂(1.5 mL)中之溶液中添加 TFA(1.5 mL)。在室溫下攪拌所得溶液 2 小時。真空濃縮溶液，得到呈三氟乙酸鹽形式之實例 20(83 mg)。LCMS 數據(方法 D)：t_R=1.75 min, m/e=412.0 (M+H)。

^a 步驟 1 之修改：經由急驟層析 (SiO₂ 梯度溶離 100:0 至 70:30 己烷:EtOAc) 來純化醚。

^b 步驟 1 之修改：經由急驟層析 (C₁₈ 梯度溶離 90:10:0.1 至 0:100:0.1 水:MeCN:甲酸) 來純化醚。

^c 步驟 2 之修改：經由急驟層析 (C₁₈ 梯度溶離 90:10:0.1 至 0:100:0.1 水:MeCN:甲酸) 來純化吡啶酸。

流程 11d：



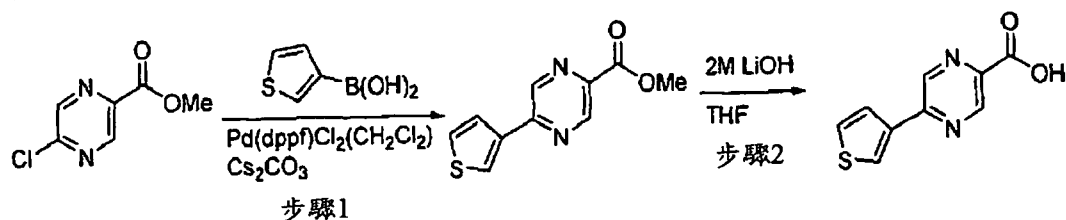
步驟 1：向 5-氯吡啶-2-甲酸甲酯 (500 mg, 2.90 mmol) 及 3-(三氟甲基)-1H-吡唑 (591 mg, 4.35 mmol) 於 DMF (7 mL) 中之溶液中添加碳酸鉀 (591 mg, 4.35 mmol)。在室溫下攪拌所得溶液隔夜。將混合物分配於水與 EtOAc 之間且分離。經 Na₂SO₄ 乾燥有機層，過濾且濃縮，得到聯芳基酯 (560 mg, 71%)。

步驟 2：使用類似於流程 11c 步驟 2 中所述之程序形成酸。

表 IVc：採用類似於流程 11d 中所述之程序，使用適當吡唑來製備以下吡啶羧酸。

條目	
 1	 2

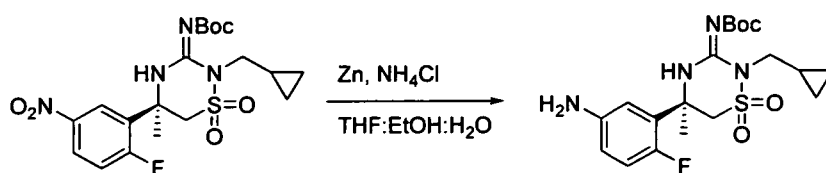
流程 11e :



步驟 1：將 5-氯吡啶-2-甲酸酯 (500 mg, 2.90 mmol)、 Cs_2CO_3 (1.1 g, 3.5 mmol)、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (237 mg, 0.29 mmol) 及 噻吩-3-基硼酸 (445 mg, 3.5 mmol) 於二噁烷 (10 mL) 中之經脫氣混合物加熱至回流，維持 2 小時。濃縮混合物。將殘餘物分配於水與 CH_2Cl_2 之間且經矽藻土過濾。用 CH_2Cl_2 (3 \times) 萃取濾液之水層。經 Na_2SO_4 乾燥經合併之有機層，過濾且濃縮。經由急驟層析 (SiO_2 梯度溶離 100:0 至 10:90 己烷:EtOAc) 純化殘餘物，得到聯芳基酯 (560 mg, 88%)。

步驟 2：使用類似於流程 11c 步驟 2 中所述之程序形成酸。

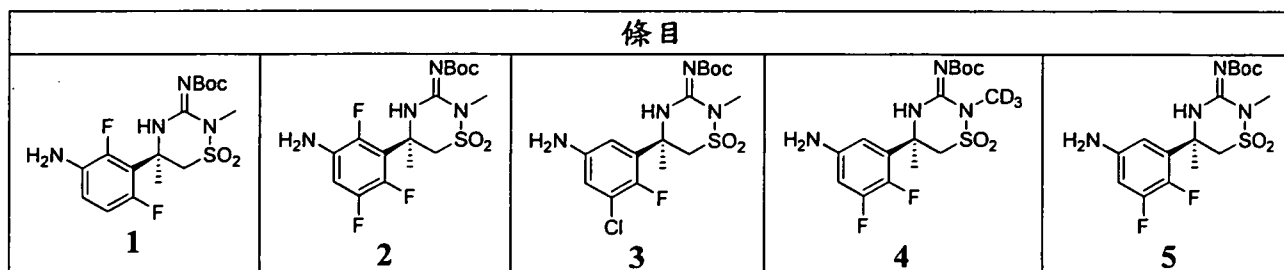
流程 11f :



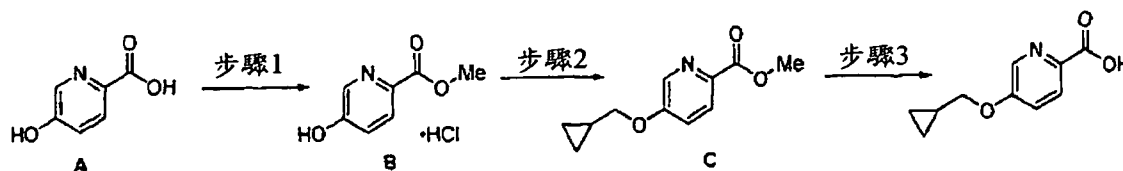
藉由使 N_2 鼓泡通過溶液 3 分鐘，將硝基化合物 (表 IIe, 條目 1, 1.70 g, 3.7 mmol) 於 $\text{THF}:\text{EtOH}:\text{H}_2\text{O}$ (30 mL, 3:1:0.3) 中之溶液脫氣。向溶液中添加 Zn (2.4 g, 37 mmol) 及 NH_4Cl (996 mg, 18 mmol)。在 N_2 氛圍下將所得混合物加熱至回流，維持 3 小時。經矽藻土過濾混合物且濃縮。經由逆相急驟層析 (C_{18} , 梯度溶離 90:10:0.1 至 0:100:0.1 $\text{H}_2\text{O}:\text{MeCN}$:

甲酸)純化殘餘物。將所得甲酸鹽分配於EtOAc與飽和NaHCO₃(水溶液)之間。用EtOAc(3×)萃取水層。經Na₂SO₄乾燥經合併之有機層，過濾且濃縮，得到苯胺(847 mg, 54%)。

表IVd：根據流程11f中所述之方法製備以下化合物，但經由SiO₂急驟層析將其純化：



流程 11g：



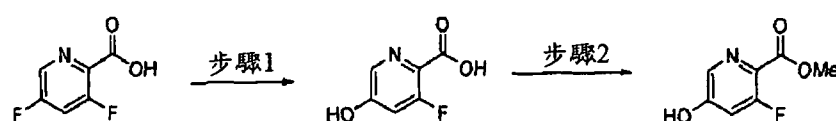
步驟 1：向懸浮於甲醇(77 mL)中之5-羥基吡啶-2-甲酸(4.40 g, 32 mmol)中逐滴添加亞硫酸氯(6.9 mL, 95 mmol)。使反應物升溫至回流且攪拌22小時。冷卻至室溫後，真空濃縮混合物，得到甲酯(5.71 g, 95%)。

步驟 2：向步驟 1 中形成之甲酯(0.40 g, 2.1 mmol)之DMF(3 mL)溶液中添加碳酸鉀(0.88 g, 6.3 mmol)及環丙基甲基溴(0.41 mL, 4.2 mmol)。使反應物升溫至65°C且攪拌18小時。使反應物冷卻至室溫，接著真空濃縮。用EtOAc濕磨殘餘物且在EtOAc洗滌下過濾。真空濃縮濾液，得到粗產物，藉由矽膠層析(0-50% EtOAc/己烷，經30分鐘)純

化該粗產物，得到環丙基甲基醚(0.27 g, 61%)。

步驟3：向步驟2之產物(0.27 g, 1.3 mmol)之THF(2 mL)溶液中添加2 N LiOH_(水溶液)(1.9 mL, 3.9 mmol)。在室溫下攪拌反應物2小時。使用飽和檸檬酸水溶液將pH值調整至pH 4。用EtOAc萃取混合物。用鹽水洗滌經合併之有機層，乾燥(MgSO₄)，過濾且真空濃縮，得到羧酸(0.23 g, 94%)。

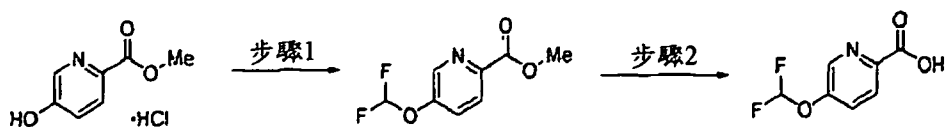
步驟11h：



步驟1：向玻璃管反應容器中之3,5-二氟吡啶-2-甲酸(3.0 g, 19 mmol)之THF(30 mL)溶液中添加2 N LiOH_(水溶液)。將反應混合物封蓋且升溫至100°C。攪拌反應物18小時，接著冷卻至室溫。添加TFA(5 mL)且真空濃縮反應物。藉由逆相層析[C18(360 g)0.1%甲酸/水持續20分鐘；繼之以0-100% 0.1%甲酸/乙腈//0.1%甲酸/水]純化殘餘物，得到呈起始物質與產物之約1:1混合物形式的羥基吡啶(2.1 g)。混合物直接進行使用。

步驟2：向先前步驟中製備之羥基吡啶(2.1 g)之甲醇(20 mL)溶液中添加亞硫酸氯(2.2 mL, 31 mmol)。使反應物升溫至70°C且攪拌18小時。使反應物冷卻至室溫且真空濃縮。藉由逆相層析[C18(205 g), 0-100% 0.1%甲酸/乙腈//0.1%甲酸/水，經20分鐘]純化殘餘物，得到甲酯(1.0 g, 31%，經兩步)。

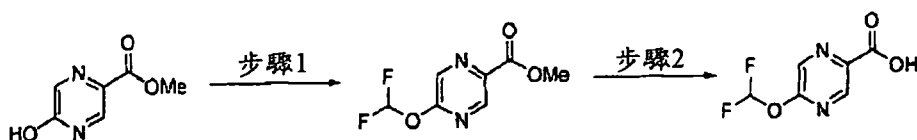
流程 11i :



步驟 1：向玻璃管反應器中的流程 11g 步驟 1 中製備之 5-羥基吡啶甲酸甲酯鹽酸鹽 (0.21 g, 1.1 mmol) 之乙腈 (4 mL) 溶液中添加水 (4 mL)、碳酸鉀 (5.5 g, 40 mmol) 及 2-氯-2,2-二氟苯乙酮 (1.0 g, 5.5 mmol)。將反應容器封蓋且升溫至 80°C。在 80°C 下攪拌反應物 3 小時且冷卻至室溫。在乙醚洗滌下過濾混合物。用乙醚洗滌濾液。將乙醚洗滌液合併且用水及鹽水洗滌，乾燥 (MgSO₄)，過濾且真空濃縮，得到棕褐色油狀物。藉由矽膠層析 (0-40% EtOAc/己烷，經 30 分鐘) 純化該油狀物，得到醚 (0.13 g, 60%)。

步驟 2：使用流程 11g 步驟 3 中所述之程序將步驟 1 之產物轉化成羧酸。

流程 11j :



步驟 1：向玻璃管反應容器中之 5-羥基吡啶-2-甲酸甲酯 (2.0 g, 13 mmol) 之 DMF (26 mL) 溶液中添加碳酸鉀 (5.3 g, 39 mmol) 及 2-氯-2,2-二氟乙酸鈉 (4.0 g, 26 mmol)。將反應容器封蓋且升溫至 100°C。攪拌反應物 30 分鐘且冷卻至室溫。在 EtOAc 洗滌下過濾反應物。真空濃縮濾液。將殘餘物溶解於 EtOAc 中且用鹽水洗滌。乾燥 (MgSO₄) 有機層，過濾且真空濃縮。藉由矽膠層析 (0-40% EtOAc/己烷) 純化

殘餘物，得到5-(二氟甲氧基)吡啶-2-甲酸甲酯(0.09 g，0.46 mmol)(0.40 g，20%)。

步驟2：向步驟1之產物(0.09 g，0.46 mmol)中添加3 N HCl(水溶液)。在密封微波反應器小瓶中將反應物加熱至100°C，維持2小時。真空濃縮反應物，得到羧酸(0.88 g，100%)。

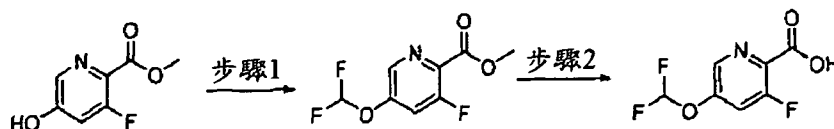
表IVf：使用類似於流程11g步驟2及步驟3中所述之條件，自流程11g之中間物B或流程11h之羥基吡啶製備以下吡啶羧酸。對實驗條件之修改註釋於表格下方。

條目		條目		條目	
1 ^a		2 ^b		3 ^b	
4 ^b		5 ^{c, g}		6 ^{c, g}	
7 ^f		8 ^d		9 ^e	

烷基化條件：a：Cs₂CO₃，NaI，150°C，7小時；b：室溫；c：45°C；d：100°C；e：130°C，微波，1小時；f：70°C。

水解條件：g：參見流程11j步驟2。

流程11k：

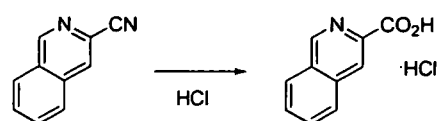


步驟1：向流程11h中製備之羥基吡啶(0.19 g，1.1 mmol)於乙腈(4 mL)及水(4 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(5.5 g，40 mmol)及2-氯-2,2-二氟苯乙酮。將玻璃反應管密封且升溫

至 80°C。3.5 小時後，使反應物冷卻至室溫且在 EtOAc 洗滌下過濾。用乙醚萃取濾液。用水及鹽水洗滌經合併之乙醚層，乾燥 (MgSO₄)，過濾且真空濃縮。藉由矽膠層析 (0-30% EtOAc/己烷，經 30 分鐘) 純化殘餘物，得到產物 (0.15 g, 60%)。

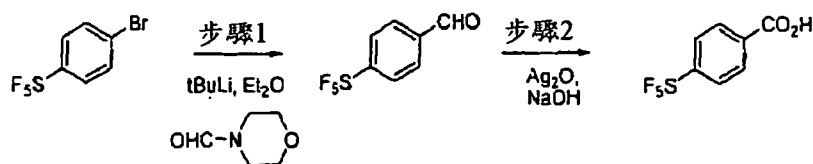
步驟 2：使用見於流程 11g 步驟 3 中之條件將步驟 1 之產物轉化成羧酸。

流程 11l：



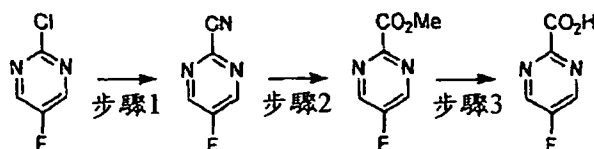
將 3-氰基異喹啉 (1.047 g, 6.79 mmol) 懸浮於 6 M HCl_(水溶液) (50 mL) 中且在 95°C 下回流 18 小時。使反應物冷卻至室溫，且在真空下移除揮發物，得到羧酸 (2.07 g)，其按原樣使用。

流程 11m：



根據 Zarantonello 等人, *J. Fluor. Chem.* 2007, 128, 1449-1453 之文獻程序，自 4-溴苯基五氟化硫經兩步獲得 4-五氟硫苯甲酸。

流程 11n：



步驟1：向250 mL圓底燒瓶中之2-氯-5-氟嘧啶(2 g, 15 mmol)中添加DMA(8 mL)、參(二亞苄基丙酮)二鈣(0.544 g, 0.6 mmol)、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵(0.67 g, 1.2 mmol)、氰化鋅(1.15 g, 9.8 mmol)及鋅粉(0.237 g, 3.62 mmol)。將燒瓶封蓋，用氮氣吹洗，且在100°C下攪拌2.5小時。使反應物冷卻至室溫，經矽藻土過濾且用DCM洗滌。將濾液傾倒至水中且用DCM萃取。乾燥(MgSO₄)經合併之有機層，過濾且真空濃縮。藉由矽膠層析(0-10% EtOAc/己烷，經20分鐘)純化殘餘物，得到腈化合物(0.58 g, 31%)。

步驟2：向步驟1中製備之腈化合物(0.51 g, 4.14 mmol)於5 mL MeOH中之攪拌溶液中添加5 mL濃鹽酸。反應物配備有回流冷凝器且在80°C下加熱2小時，接著冷卻至室溫。添加飽和碳酸氫鈉水溶液且在室溫下攪拌1小時。使用1 N HCl(水溶液)將混合物酸化至pH 4且用EtOAc萃取。乾燥(MgSO₄)經合併之有機層，過濾且真空濃縮，得到甲酯(0.256 g, 40%)。

步驟3：向步驟2中製備之甲酯化合物(0.256 g, 1.64 mmol)於6 mL 1:1:1 THF:H₂O:MeOH中之溶液中添加LiOH水合物(0.272 g, 4.04 mmol)，且在室溫下攪拌混合物1小時。使用1 N HCl(水溶液)將反應酸化至pH 4且用EtOAc萃取。乾燥(MgSO₄)經合併之有機層，過濾且真空濃縮，得到羧酸(0.136 g, 58%)。

表 IVg：採用類似於流程 11n 中所述之方法，使用適當芳基氯化物(條目 1-3)或芳基溴化物(條目 4 及 5)製備以下酸：

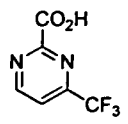
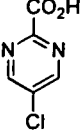
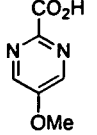
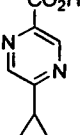
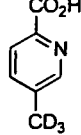
條目									
1		2		3		4		5	

表 IVh：使用類似於流程 11n 步驟 3 中所述之方法製備以下酸：

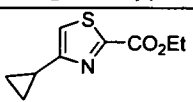
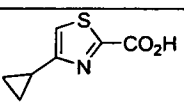
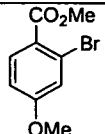
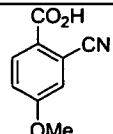
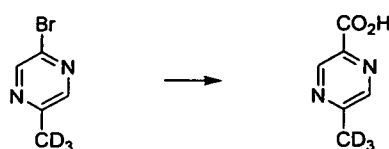
條目	起始物質	酸
1		

表 IVi：根據類似於流程 11n 中所述之方法，依序使用步驟 1 及步驟 3，省略步驟 2 來製備以下酸：

條目	起始物質	酸
1		

流程 11o：



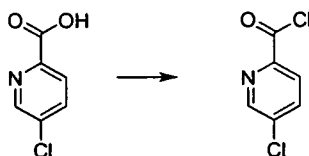
在 -78°C 下、 N_2 氛圍下，向 2-溴-5-(甲基- D_3)-吡啶(400 mg, 2.27 mmol)於 8 mL 無水 THF 中之攪拌溶液中緩慢添加 $n\text{-BuLi}$ (2.5 M, 於己烷中, 1.14 mL, 2.85 mmol)。在此溫度下攪拌反應物 30 分鐘，其後經由套管式針(cannulating needle)使二氧化碳鼓泡通過溶液 15 分鐘。移除冷浴且經 1 小時使反應物緩慢達到室溫。接著添加水且用乙酸乙酯萃取反應物。合併有機物，乾燥(MgSO_4)且真空濃縮，得到

油狀物 (120 mg, 38%)，其未經進一步純化即使用。

使用類似於以上流程 11o 中所述之程序，自 2-溴-3-氟-5-(三氟甲基)吡啶製備 3-氟-5-(三氟甲基)吡啶甲酸。



流程 11p：

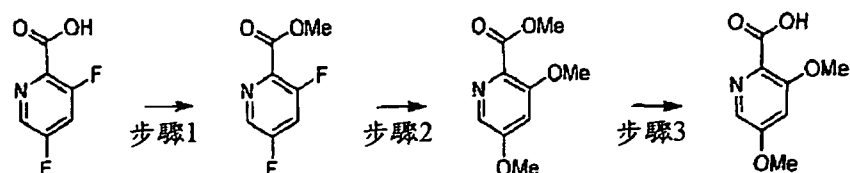


在室溫下，向 5-氯吡啶甲酸 (0.3 g, 1.9 mmol) 於 6 mL THF 及 1 滴 DMF 中之攪拌溶液中緩慢逐滴添加乙二醯氯 (0.48 mL, 5.7 mmol)。觀測到劇烈釋氣。在室溫下攪拌反應物 1.5 小時，接著真空濃縮至乾燥，且產物未經進一步純化即使用。

表 IVj：使用類似於流程 11p 中所述之方法，自適當羧酸製備以下酸氯化物。

條目	
<p>1</p>	<p>2</p>

流程 11q：



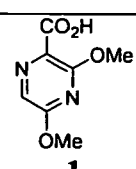
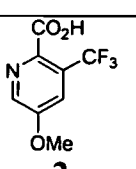
步驟 1：在室溫下，向 3,5-二氟吡啶-2-甲酸 (2 g, 12.6 mmol) 於 20 mL 4:1 甲苯:MeOH 中之攪拌溶液中緩慢逐滴添

加三甲基矽烷基重氮甲烷(2.0 M, 於己烷中, 15.1 mmol, 7.5 mL)。攪拌反應物30分鐘, 接著真空濃縮至乾燥且未經進一步純化即使用。

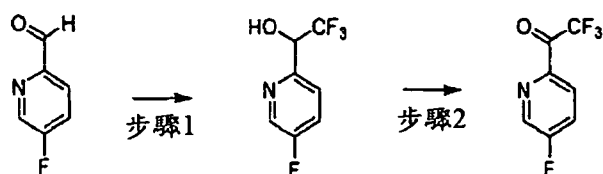
步驟2: 在室溫下, 向350 mL密封容器中的步驟1中製備之甲酯(1.09 g, 6.3 mmol)於20 mL MeOH中之攪拌溶液中添加25重量%甲醇鈉之甲醇溶液(3.4 g 甲醇鈉, 13.6 g 溶液, 63 mmol)。用氮氣吹洗反應物, 密封且在100°C油浴中攪拌16小時。次日, 使反應物冷卻至室溫且使用1 N HCl酸化至pH 4。用1:1 EtOAc:THF(250 mL)萃取溶液。乾燥(MgSO₄)有機層, 過濾且真空濃縮。藉由矽膠層析(0-60% EtOAc/己烷, 經20分鐘)純化殘餘物, 得到所要雙-甲氧基化合物(0.53 g, 43%)。

步驟3: 使用類似於流程11n步驟3中所述之方法將甲酯轉化成羧酸。

表IVk: 採用類似於流程11q中所述之方法, 使用適當芳基氯化物製備以下酸:

條目	
 1	 2

流程11r:

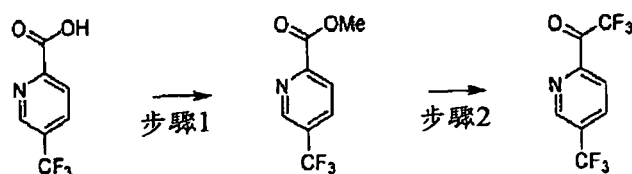


步驟1: 在0°C、氮氣氛圍下, 向2-氟-5-甲酰基吡啶

(1.57 g, 12.55 mmol)於無水THF(20 mL)中之攪拌溶液中緩慢添加(三氟甲基)-三甲基矽烷(2.67 g, 18.78 mmol)。在0°C下攪拌混合物15分鐘，接著緩慢逐滴添加氟化四丁基銨(1.0 M，於THF中，31.38 mL, 31.38 mmol)，其後移除冰浴，且在室溫下攪拌反應物隔夜(總反應時間16小時)。接著將反應物傾倒至水中且用EtOAc萃取。乾燥(MgSO₄)經合併之有機層，過濾且真空濃縮。藉由矽膠層析(0-20% EtOAc/己烷，經20分鐘)純化殘餘物，得到三氟甲基醇產物(2.01 g, 82%)。

步驟2：向步驟1中製備之三氟甲基醇(1 g, 5.12 mmol)於無水DCM(20 mL)中之攪拌溶液中添加戴斯-馬丁高碘烷(Dess-Martin periodinane)(2.63 g, 6.14 mmol)。在室溫下攪拌反應物隔夜(總反應時間16小時)。添加己烷，其後形成沈澱物。濾出固體且用DCM洗滌。獲取濾液且傾倒至飽和碳酸氫鈉水溶液中且用DCM萃取。乾燥(MgSO₄)經合併之有機層，過濾且真空濃縮。藉由矽膠層析(0-20% EtOAc/己烷，經20分鐘)純化殘餘物，得到三氟甲基酮產物(0.453 g, 46%)。

流程 11s：

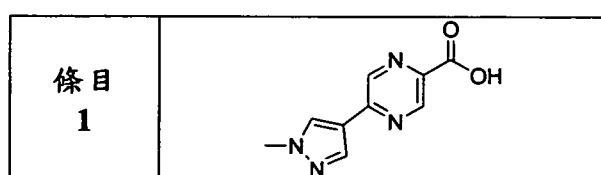


步驟1：使用類似於流程11q步驟1中所述之方法將羧酸(1.5 g, 7.84 mmol)轉化成甲酯。在真空中將粗反應物蒸發

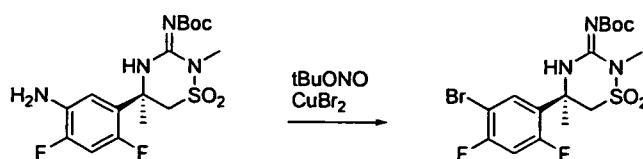
至乾燥，且藉由矽膠層析(0-30% EtOAc/己烷，經20分鐘；30-40% EtOAc/己烷，20-30分鐘)純化，得到呈固體狀之甲酯產物(1.02 g，63%)。

步驟2：在 -78°C 、氮氣氛圍下，向以上所製備之5-(三氟甲基)吡啶-2-甲酸甲酯(0.2 g，0.97 mmol)與(三氟甲基)三甲基矽烷(0.173 g，1.22 mmol)於戊烷(3 mL)中之攪拌混合物中緩慢添加氟化四丁基銨(1.0 M，於THF中，25 μL ，0.024 mmol)。使反應物達到室溫且攪拌隔夜(總反應時間16小時)。屆時，添加2 N HCl，且在室溫下劇烈攪拌混合物2小時。用DCM萃取溶液。乾燥(MgSO_4)經合併之有機層，過濾且真空濃縮。藉由矽膠層析(0-20% EtOAc/己烷，經20分鐘)純化殘餘物，得到三氟甲基酮產物(0.084 g，35%)。

表IVI：使用類似於流程11e中所述之程序製備以下吡啶羧酸。



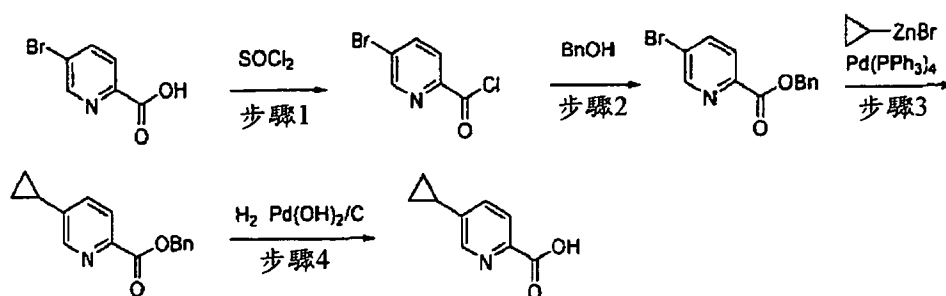
流程11t：



向大微波管中依序饋入MeCN(9 mL)、亞硝酸第三丁酯(0.15 mL，1.2 mmol)及溴化銅(II)(0.331 g，1.48 mmol)。將管壓緊密封(crimp seal)且浸於 60°C 油浴中。經約2分

鐘，經由注射器向所得墨綠色混合物中添加[5(R)-(5-胺基-2,4-二氟苯基)二氫-2,5-二甲基-1,1-二氧離子基-2H-1,2,4-噻二吡-3(4H)-亞基]胺基甲酸1,1-二甲基乙酯(表IV，條目2，500 mg，1.24 mmol)之MeCN(3 mL)溶液。添加完成後，在60°C下攪拌反應物20分鐘。屆時，冷卻反應物，用EtOAc稀釋且經矽藻土過濾。用水及EtOAc稀釋濾液。分離各相且用EtOAc萃取水層2次。合併有機部分，用飽和NaHCO₃水溶液及鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且濃縮。對此粗樣品進行管柱層析(80 g二氧化矽，60 mL/min，0%至50% EtOAc/己烷)，得到產物[5(R)-(5-溴-2,4-二氟苯基)二氫-2,5-二甲基-1,1-二氧離子基-2H-1,2,4-噻二吡-3(4H)-亞基]胺基甲酸1,1-二甲基乙酯(0.30 g，52%)。

流程11u：



步驟1：向5-溴吡啶甲酸(20.2 g，100 mmol)於200 mL 甲苯中之懸浮液中添加亞硫醯氯(11 mL，150 mmol)。在室溫下攪拌混合物20分鐘，接著加熱至回流，維持30分鐘。使所得溶液冷卻至室溫且濃縮至乾燥。粗產物5-溴甲基吡啶醯氯直接用於下一步驟中。

步驟2：將THF(200 mL)及Et₃N(42 mL)添加至上述殘餘物中之後，在冰-水浴中冷卻混合物。緩慢添加苄醇(31.1

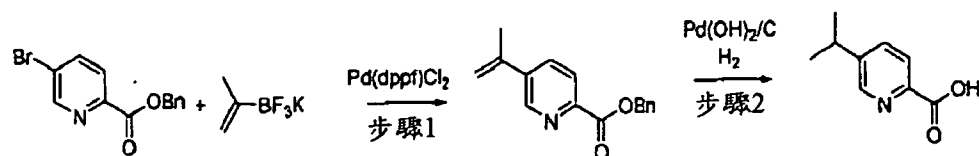
mL, 300 mmol)。使混合物升溫至室溫且攪拌隔夜。

用乙醚稀釋反應混合物，用飽和 NaHCO_3 (水溶液)、 H_2O 、鹽水洗滌，接著乾燥(MgSO_4)。濃縮並結晶後獲得所要產物5-溴吡啶甲酸苄酯(20.6 g)。

步驟3：在 N_2 下，向5-溴吡啶甲酸苄酯(876 mg, 3.0 mmol)於THF(10 mL)中之溶液中添加 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (173 mg, 0.15 mmol)。添加溴化環丙基鋅於THF中之溶液(0.5 M, 10 mL)之後，在 80°C 下加熱混合物3小時，接著冷卻至室溫。用飽和 NH_4Cl (水溶液)淬滅反應混合物且用EtOAc(3×)萃取。用飽和 NaHCO_3 (水溶液)、鹽水洗滌有機層且乾燥(MgSO_4)。藉由矽膠層析(依序用0-15% EtOAc/己烷、15% EtOAc/己烷溶離)獲得產物5-環丙基吡啶甲酸苄酯(510 mg)。

步驟4：向5-環丙基吡啶甲酸苄酯於MeOH(15 mL)中之溶液中添加20% $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (100 mg)。在室溫、 H_2 氣球下用 H_2 進行氫解。過濾並濃縮後獲得所要產物5-環丙基吡啶甲酸(305 mg)。

流程 11v：

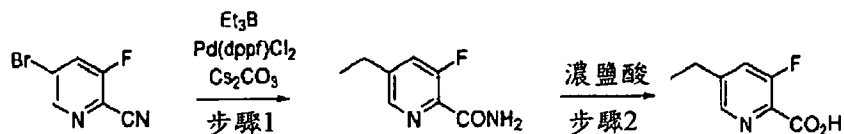


步驟1：用 N_2 將5-溴吡啶甲酸苄酯(2.92 g, 10 mmol)、異丙烯基三氟硼酸鉀(3.05 g, 21 mmol)、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (445 mg, 0.54 mmol)及 Et_3N (1.4 mL)於異丙醇(20 mL)中之混合物脫氣，且在 80°C 下加熱7小時。使混合物冷卻至室溫且

用 EtOAc 稀釋。用 H₂O、5% 檸檬酸、飽和 NaHCO₃(水溶液)及鹽水洗滌有機層，接著乾燥 (MgSO₄) 且濃縮。藉由矽膠層析 (用 0-16% EtOAc/己烷溶離) 獲得產物 5-異丙烯基吡啶甲酸苄酯 (1.27 g)。

步驟 2：在 20% Pd(OH)₂/C (200 mg) 下用 H₂ 氣球使 5-異丙烯基吡啶甲酸苄酯 (1.27 g, 5 mmol) 於 MeOH (25 mL) 中之溶液氫化 2 小時。藉由過濾並濃縮獲得產物 5-異丙烯基吡啶甲酸 (780 mg)。

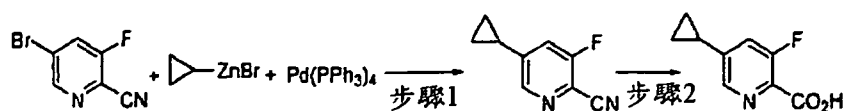
流程 11w：



步驟 1：用 N₂ 將 5-溴-3-氟氰基吡啶 (1.0 g, 5 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (82 mg, 0.1 mmol) 及碳酸鈰 (3.26, 10 mmol) 於 THF (20 mL) 中之混合物脫氣。添加三乙基硼烷溶液 (1.0 M, 於 THF 中, 10 mL) 之後，在 65°C 下加熱混合物 5 小時。使混合物冷卻至室溫，接著於冰浴中進一步冷卻。向混合物中依序添加 NaOH (1.2 g) 於 20 mL H₂O 中之溶液、H₂O₂ (30 % 水溶液, 7 mL)。在 0°C 下攪拌混合物 30 分鐘且用乙醚 (4×) 萃取。用鹽水洗滌有機層，且乾燥 (MgSO₄) 並濃縮。藉由矽膠層析 (用 0-40% EtOAc/己烷溶離) 獲得產物 5-乙基-3-氟吡啶甲醯胺 (370 mg)。

步驟 2：將醯胺 (475 mg, 2.8 mmol) 於 10 mL 濃鹽酸中之混合物在回流下加熱 5 小時。濃縮混合物且真空乾燥，得到產物 5-乙基-3-氟吡啶甲酸。

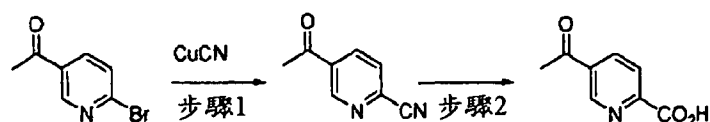
流程 11x :



步驟 1：在 N_2 下，向 5-溴-3-氟氰基吡啶 (603 mg, 3.0 mmol) 及 $Pd(PPh_3)_4$ (173 mg, 0.15 mmol) 於 10 mL THF 中之溶液中添加溴化環丙基鋅 (0.5 M, 10 mL)。在 $80^\circ C$ 加熱 4 小時後，使混合物冷卻至室溫且用飽和 NH_4Cl (水溶液) 淬滅。用 EtOAc (3 \times) 萃取混合物，且用飽和 $NaHCO_3$ (水溶液) 及鹽水洗滌經合併之有機層，乾燥 ($MgSO_4$) 且濃縮。藉由矽膠層析 (用 0-8% EtOAc/己烷溶離) 純化粗產物，得到 5-環丙基-3-氟氰基吡啶 (406 mg)。

步驟 2：在回流下於 10 mL 濃鹽酸中加熱步驟 1 之產物隔夜。濃縮後，用冷水洗滌固體產物 5-環丙基-3-氟吡啶甲酸 (400 mg) 且真空乾燥。

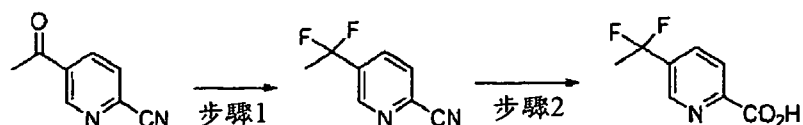
流程 11y :



步驟 1：在 N_2 下，將 1-(6-溴吡啶-3-基)乙酮 (200 mg, 1.0 mmol) 及 $CuCN$ (179 mg, 2.0 mmol) 於無水 DMF (5 mL) 中之混合物在 $110^\circ C$ 下加熱 18 小時。使混合物冷卻至室溫且用水稀釋。添加 EtOAc 並過濾之後，用 EtOAc 萃取水層。用飽和 $NaHCO_3$ (水溶液)、鹽水洗滌有機層，接著乾燥 ($MgSO_4$) 且濃縮。藉由矽膠層析 (用 0-20% EtOAc/己烷溶離) 獲得產物 5-乙醯基氰基吡啶 (120 mg)。

步驟2：將5-乙醯基氰基吡啶(146 mg, 1.0 mmol)於5 mL濃鹽酸中之溶液在回流下加熱2.5小時。濃縮混合物且真空乾燥。粗產物5-乙醯基吡啶甲酸未經進一步純化即使用。

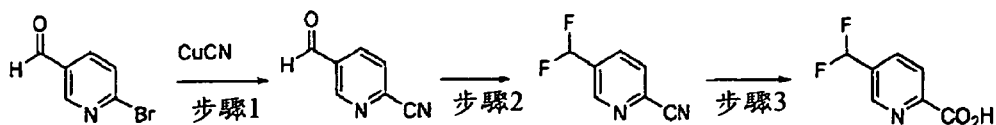
流程11z：



步驟1：在 N_2 下，將5-乙醯基氰基吡啶(146 mg, 1.0 mmol)與Deoxo-FluorTM(1.0 mL, 50%，於甲苯中)之混合物在 $80^\circ C$ 下加熱3小時。使混合物冷卻至室溫且用DCM稀釋。用飽和 $NaHCO_3$ (水溶液)及鹽水洗滌有機層，乾燥($MgSO_4$)且濃縮。藉由矽膠層析(用0-15% EtOAc/己烷溶離)純化殘餘物，得到5-(1,1-二氟乙基)氰基吡啶(120 mg)。

步驟2：將5-(1,1-二氟乙基)氰基吡啶(120 mg, 0.71 mmol)於9 mL濃鹽酸中之溶液在 $110^\circ C$ 下加熱5小時。濃縮混合物。向殘餘物中添加二異丙基乙胺(2 mL)且濃縮混合物。真空乾燥殘餘物且其未經進一步純化即使用。

流程11aa：



步驟1：在 N_2 下，將6-溴菸鹼醛(11.2 g, 60 mmol)及CuCN(8.06 g, 90 mmol)於DMF(100 mL)中之混合物在 $120^\circ C$ 下加熱3小時。使混合物冷卻至室溫且用EtOAc稀釋並經矽藻土襯墊過濾。用水及鹽水洗滌有機層，接著乾燥

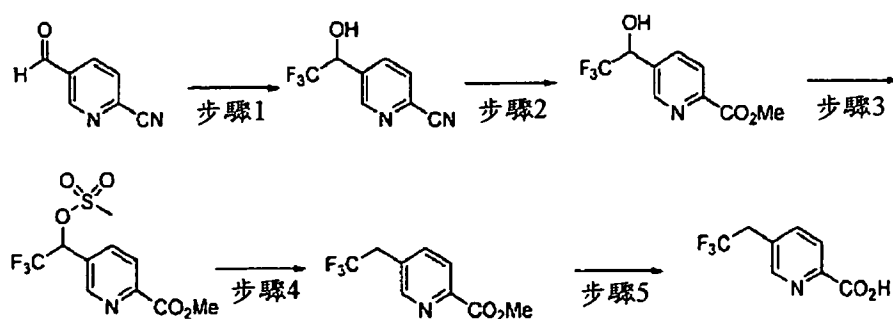
(MgSO₄)且濃縮。藉由矽膠層析(用0-20% EtOAc/己烷溶離)獲得產物5-甲醯基氰基吡啶(4.55 g)。

步驟2：在室溫下，將5-甲醯基氰基吡啶(132 mg, 1.0 mmol)與Deoxo-Fluor®(1.0 mL, 50%，於甲苯中)之混合物攪拌16小時。用DCM稀釋後，用飽和NaHCO₃、鹽水洗滌溶液，接著乾燥(MgSO₄)且濃縮。

藉由矽膠層析(用0-10% EtOAc/己烷溶離)獲得產物5-(二氟甲基)氰基吡啶(118 mg)。

步驟3：將5-(二氟甲基)氰基吡啶(118 mg, 0.75 mmol)於9 mL濃鹽酸中之溶液在110°C下加熱2.5小時。冷卻混合物，濃縮且用二異丙基乙胺(2 mL)處理。再濃縮混合物且真空乾燥，得到5-(二氟甲基)吡啶甲酸，其未經純化即使用。

流程 11ab：



步驟1：向5-甲醯基氰基吡啶(1.0 g, 7.58 mmol)及三苯基二氟矽酸四丁基銨(4.9 g, 9.10 mmol)於60 mL THF中之-78°C溶液中添加三甲基(三氟甲基)矽烷溶液(1.62 g, 114 mmol)。在-78°C下攪拌混合物20分鐘。接著將冷卻浴換成冰浴。再攪拌30分鐘後，用飽和NH₄Cl(水溶液)淬滅反應物。用EtOAc(3×)萃取混合物。用飽和NaHCO₃(水溶液)、鹽

水洗滌有機層，接著乾燥(MgSO₄)且濃縮。藉由矽膠層析(用0-40% EtOAc/己烷溶離)獲得產物5-(2,2,2-三氟-1-羥基乙基)氟基吡啶(600 mg)。

步驟2：將5-(2,2,2-三氟-1-羥基乙基)氟基吡啶(202 mg, 1.0 mmol)、濃鹽酸(0.5 mL)及濃H₂SO₄(0.25 mL)於10 mL無水MeOH中之混合物在回流下加熱19小時。濃縮溶液且用飽和NaHCO₃(水溶液)中和。用EtOAc萃取，隨後濃縮有機層且藉由矽膠層析(用0-45% EtOAc/己烷溶離)純化殘餘物，得到5-(2,2,2-三氟-1-羥基乙基)吡啶甲酸甲酯(76 mg)。

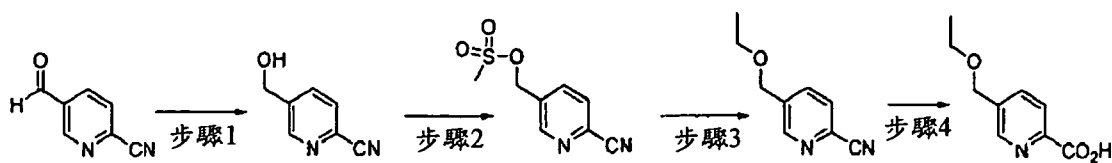
步驟3：向5-(2,2,2-三氟-1-羥基乙基)吡啶甲酸甲酯(76 mg, 0.32 mmol)於3 mL DCM中之溶液中依序添加三乙胺(0.22 mL)、甲烷磺醯氯(45 mg, 0.39 mmol)於1 mL DCM中之溶液。在室溫下攪拌混合物7小時，接著用DCM稀釋。用5%檸檬酸及飽和NaHCO₃(水溶液)洗滌溶液，乾燥(MgSO₄)且濃縮。藉由層析純化產物5-(2,2,2-三氟-1-(甲基磺醯氧基)乙基)吡啶甲酸甲酯(95 mg)。

步驟4：向5-(2,2,2-三氟-1-(甲基磺醯氧基)乙基)吡啶甲酸甲酯(95 mg, 0.3 mmol)於5 mL MeOH中之溶液中添加10% Pd/C(45 mg)。在室溫下用1 atm H₂氫化2小時。藉由過濾移除催化劑之後，濃縮濾液。將殘餘物溶解於DCM中且用飽和NaHCO₃(水溶液)及鹽水洗滌。乾燥(MgSO₄)溶液且濃縮，得到5-(2,2,2-三氟乙基)吡啶甲酸甲酯，其未經純化即使用。

步驟5：在室溫下，將5-(2,2,2-三氟乙基)吡啶甲酸甲酯

(57 mg, 0.26 mmol)及LiOH(12.5 mg, 0.52 mmol)於6 mL MeOH/水(5:1)中之混合物攪拌3.5小時。用5%檸檬酸酸化反應混合物，接著濃縮。用DCM(4×)萃取殘餘物。用鹽水洗滌有機層且乾燥(Na_2SO_4)。濃縮後，真空乾燥產物5-(2,2,2-三氟乙基)吡啶甲酸且其未經進一步純化即使用。

流程 11ac :



步驟 1：向 5-甲醯基氰基吡啶(490 mg, 3.71 mmol)於 15 mL MeOH 中之 0°C 溶液中添加 NaBH_4 (140 mg, 3.71 mmol)。在 0°C 下攪拌反應混合物 1 小時且用 5% 檸檬酸淬滅。藉由濃縮移除大部分 MeOH 之後，將殘餘物分配於 DCM 與飽和 NaHCO_3 (水溶液)之間。用 DCM(10×)萃取水層。用鹽水洗滌有機層且乾燥(Na_2SO_4)。藉由真空濃縮獲得產物 5-(羥基甲基)氰基吡啶(431 mg)。

步驟 2：在 0°C 下，向 5-(羥基甲基)氰基吡啶(1.59 g, 11.9 mmol)於 80 mL DCM 中之溶液中依序添加二異丙基乙胺(3.2 mL)、甲烷磺醯氯(1.49 g, 13.0 mmol)於 20 mL DCM 中之溶液。在 0°C 下攪拌溶液 40 分鐘，且用 5% 檸檬酸、飽和 NaHCO_3 (水溶液)及鹽水洗滌。濃縮後，藉由矽膠層析(用 0-30% EtOAc/己烷溶離)純化殘餘物，得到甲烷磺酸(6-氰基吡啶-3-基)甲酯(2.33 g)。

步驟 3：將甲烷磺酸(6-氰基吡啶-3-基)甲酯(199 mg, 0.94 mmol)於 2 mL 無水 EtOH 中之溶液在 85°C 下於密封管中

加熱 3.5 小時。濃縮混合物且藉由矽膠層析(用 0-25% EtOAc/己烷溶離)純化，得到 5-(乙氧基甲基)氰基吡啶(104 mg)。

步驟 4：將 5-(乙氧基甲基)氰基吡啶(104 mg)於 10 mL 濃鹽酸中之溶液在回流下加熱 3.5 小時。濃縮後，將二異丙基乙胺(3 mL)添加至殘餘物中。濃縮混合物且真空乾燥。產物 5-(乙氧基甲基)吡啶甲酸未經進一步純化即使用。

表 IVm：使用類似於流程 11ac 中所述之程序，在步驟 3 中替代適當醇來製備以下酸。

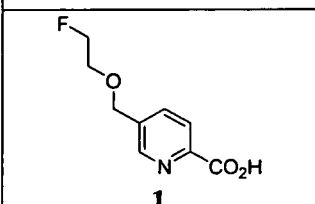
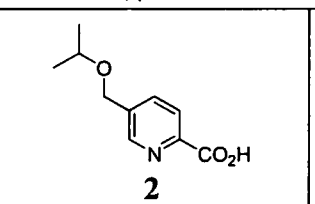
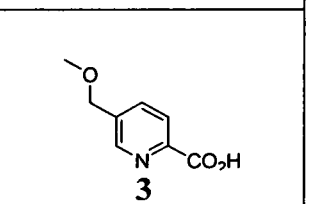
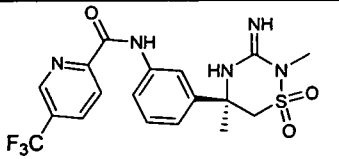
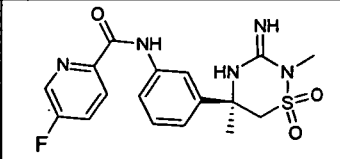
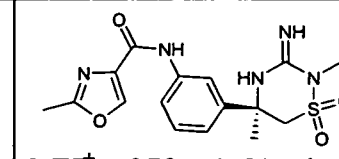
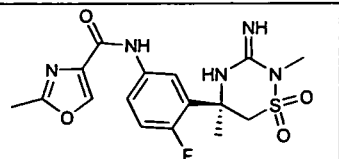
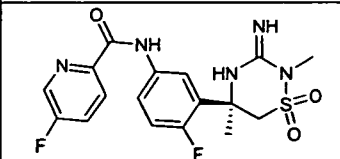
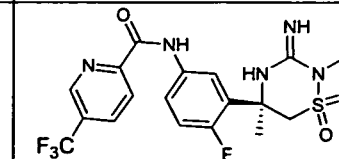
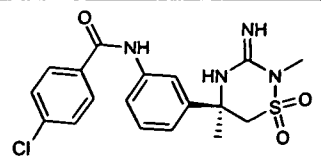
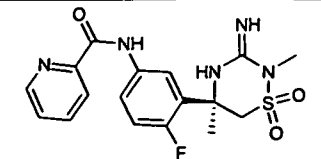
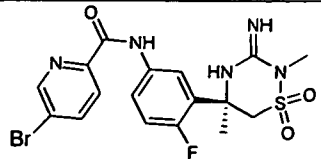
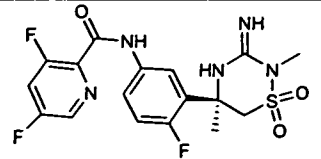
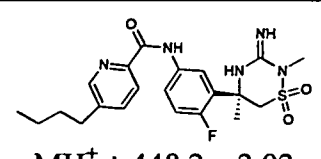
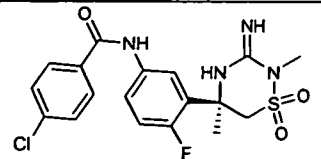
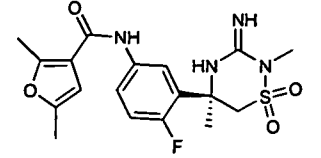
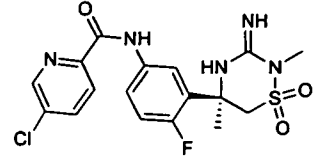
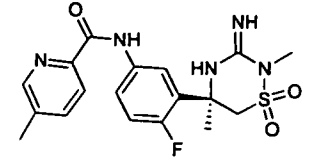
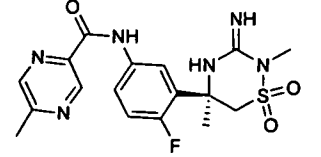
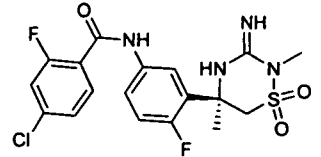
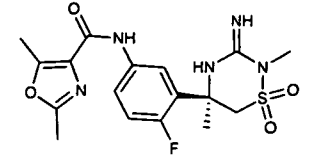
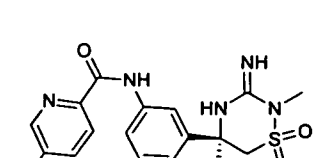
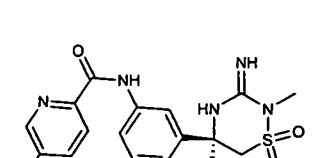
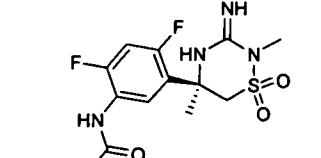
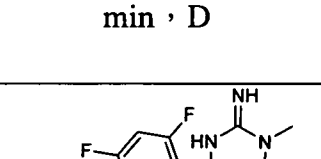
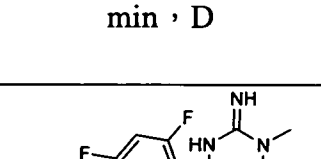
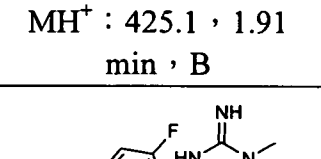
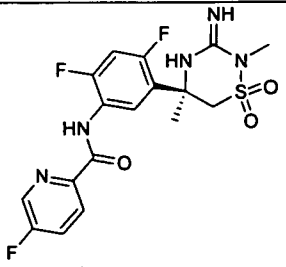
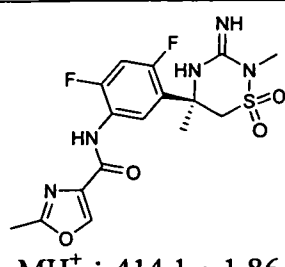
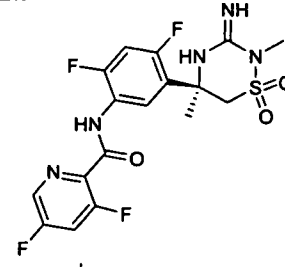
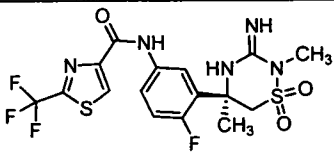
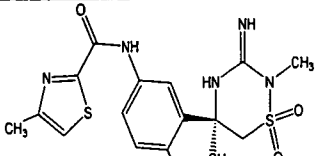
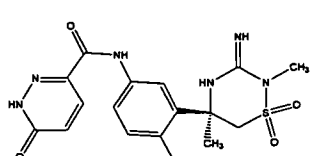
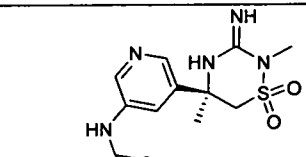
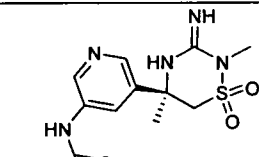
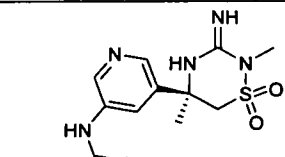
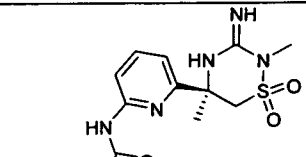
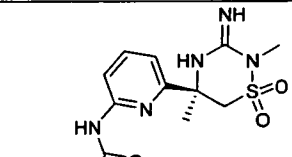
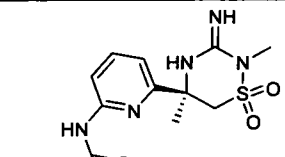
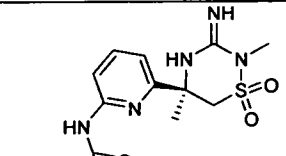
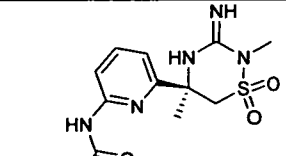
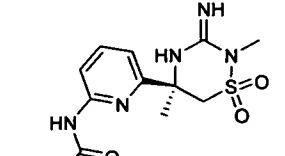
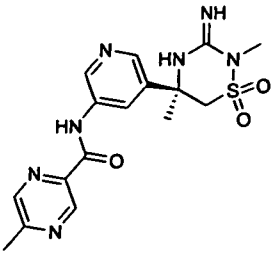
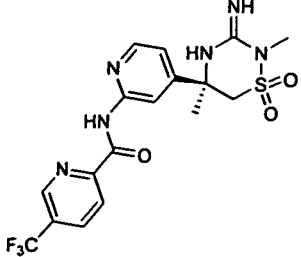
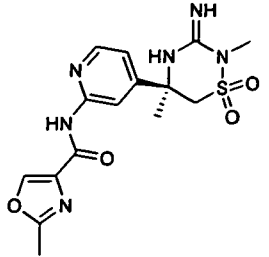
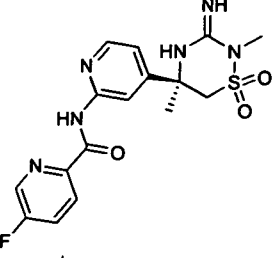
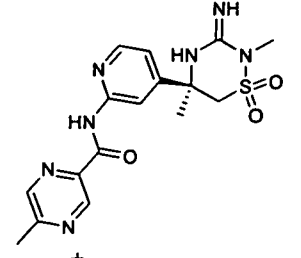
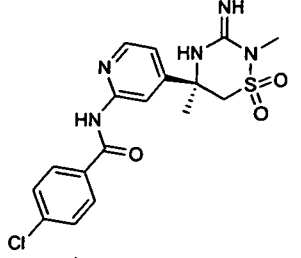
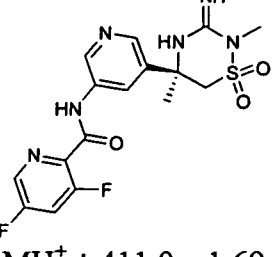
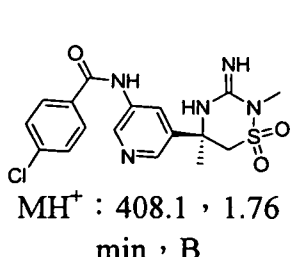
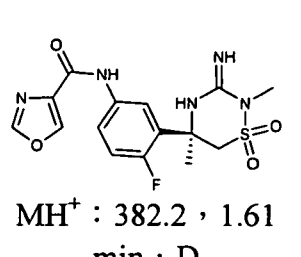
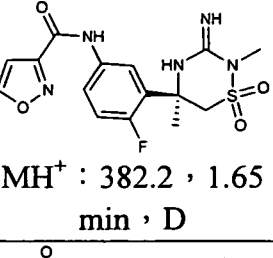
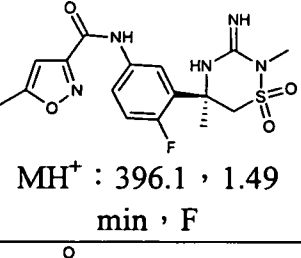
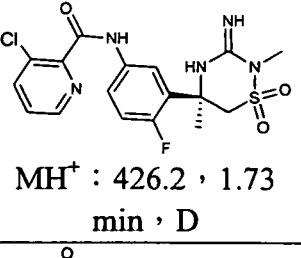
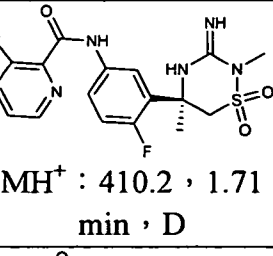
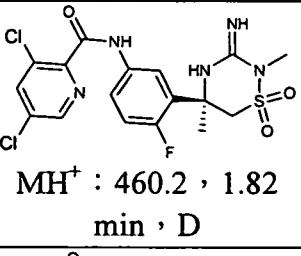
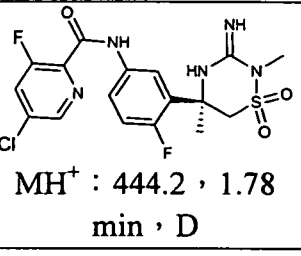
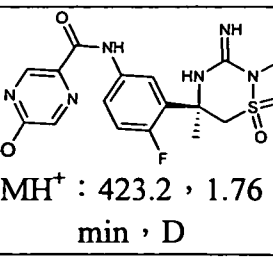
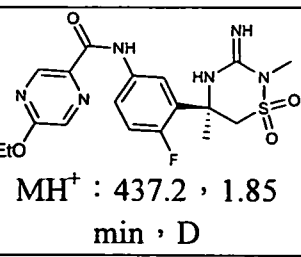
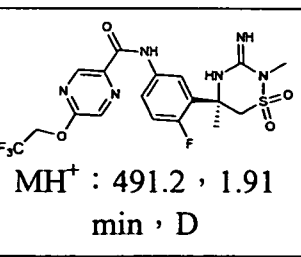
條目		
		
1	2	3

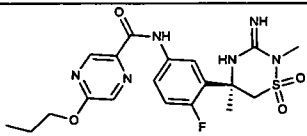
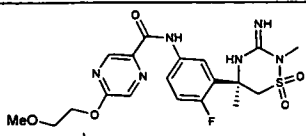
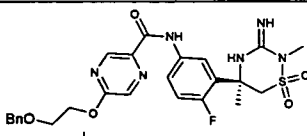
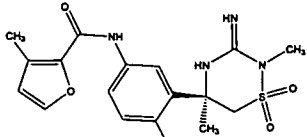
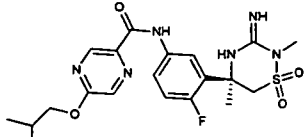
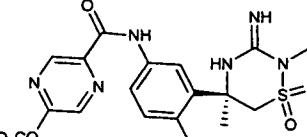
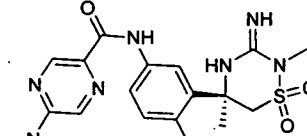
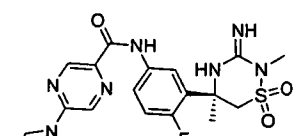
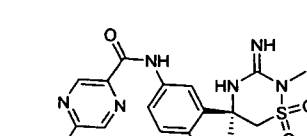
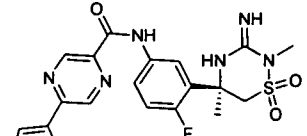
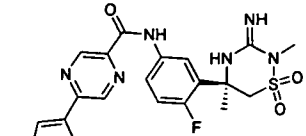
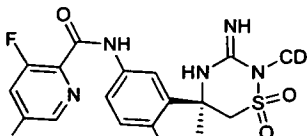
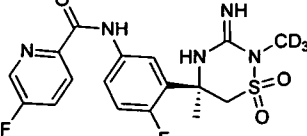
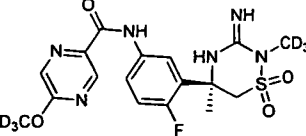
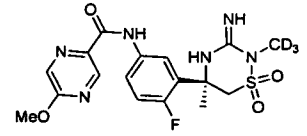
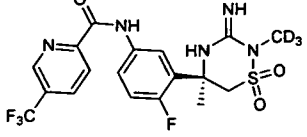
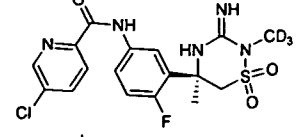
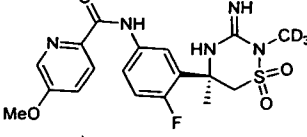
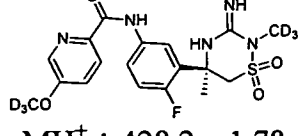
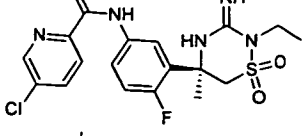
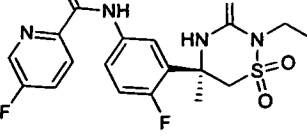
表 V：採用類似於流程 11b 中所述之程序，使用適當芳基胺及羧酸製備以下實例。

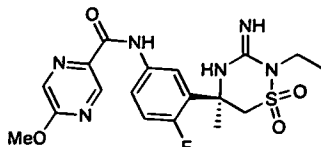
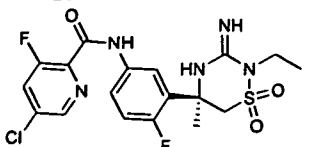
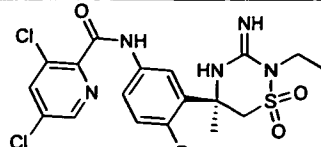
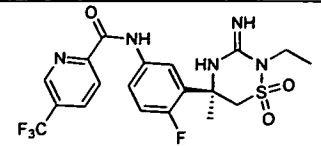
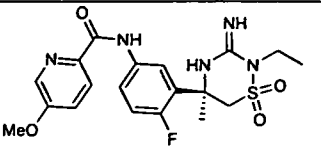
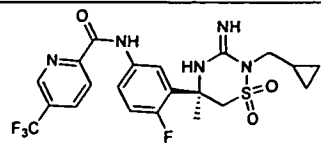
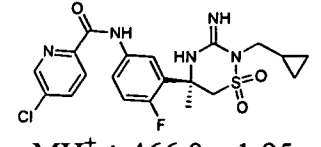
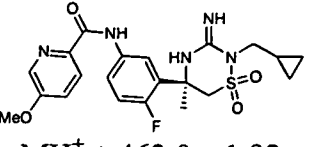
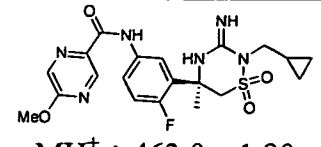
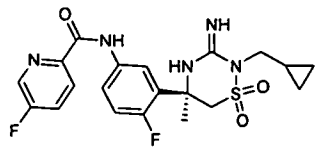
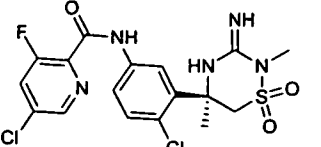
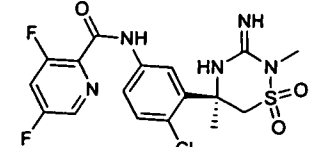
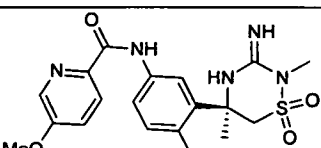
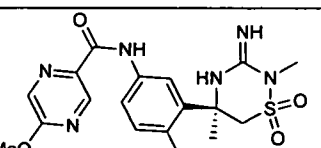
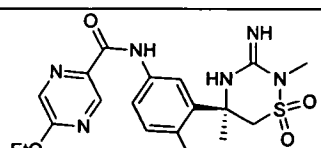
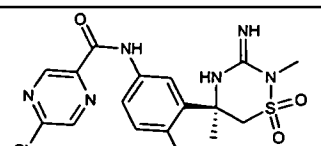
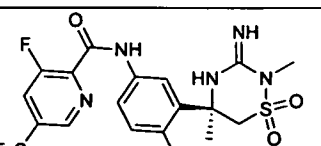
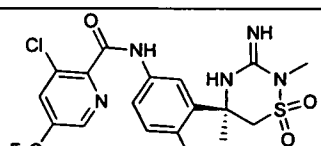
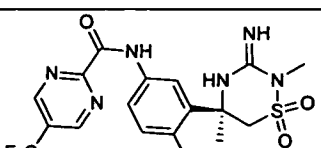
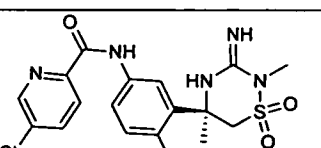
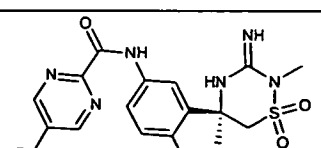
實例 (與各化合物一起列出之 LCMS 數據：所觀測之 MH^+ 、HPLC 滯留時間及 LCMS 方法)					
21	 MH^+ : 442, 1.89 min, D	22	 MH^+ : 392, 1.76 min, D	23	 MH^+ : 378, 1.64 min, D
24	 MH^+ : 396.0, 1.69 min, D	25	 MH^+ : 410.0, 1.79 min, D	26	 MH^+ : 460.0, 1.90 min, D

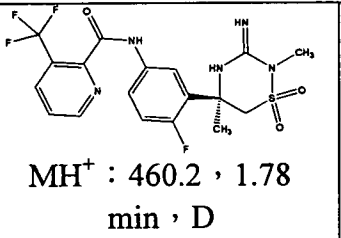
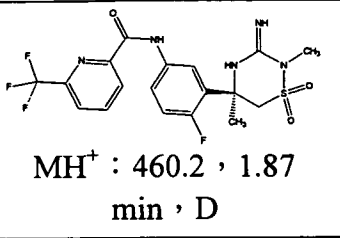
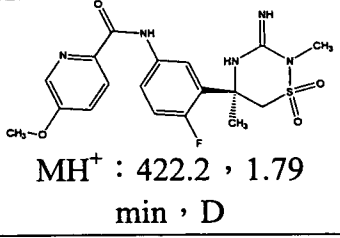
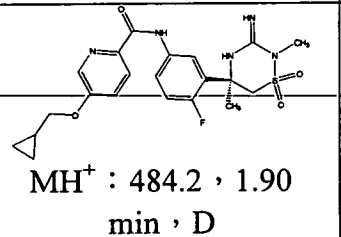
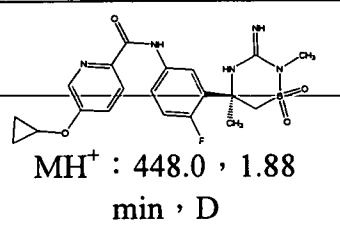
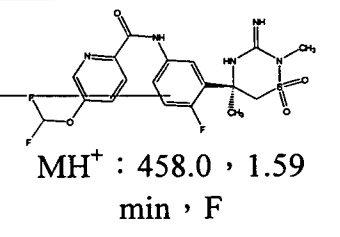
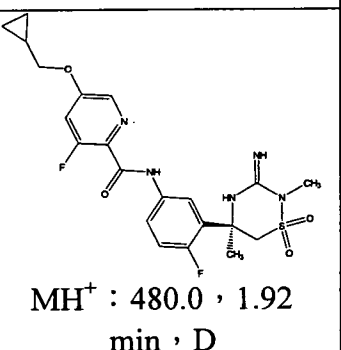
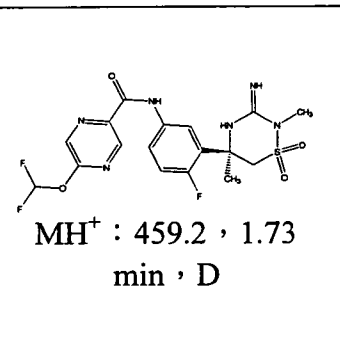
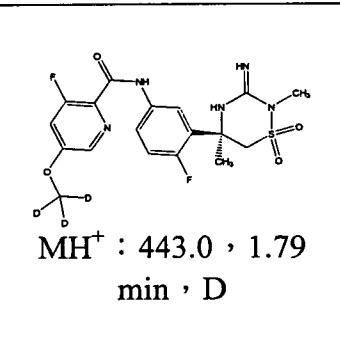
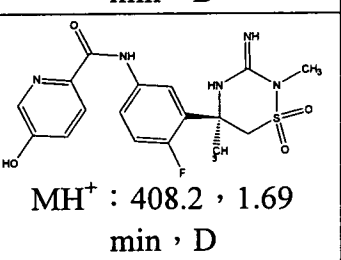
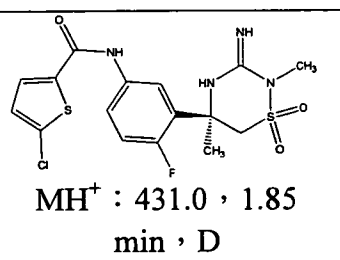
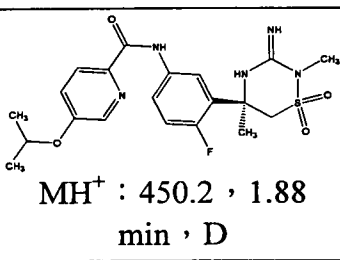
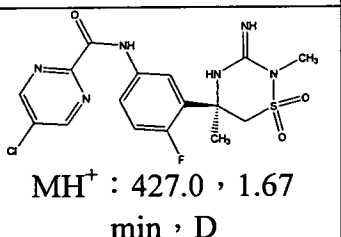
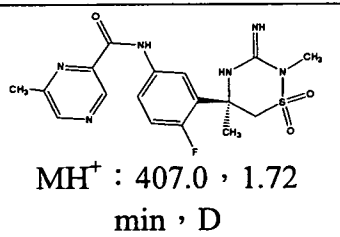
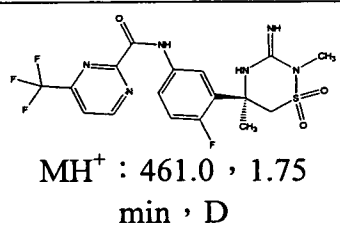
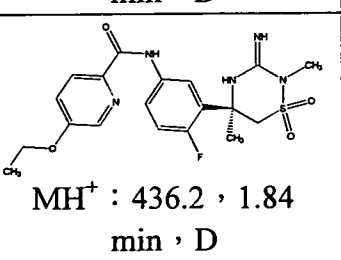
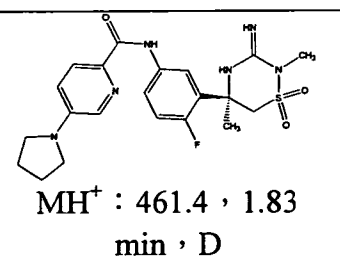
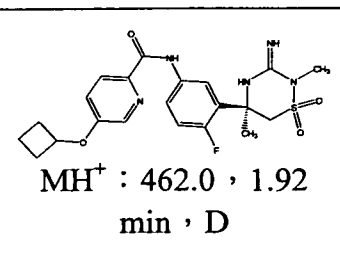
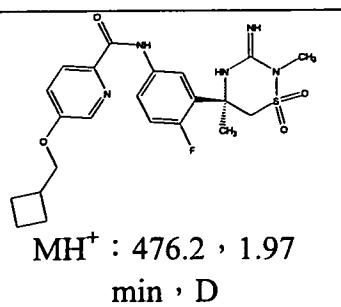
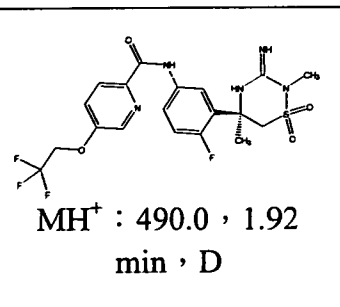
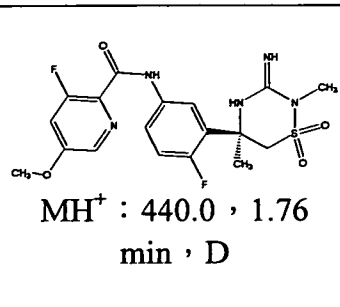
27	 MH ⁺ : 407 , 1.86 min , D	28	 MH ⁺ : 392 , 1.76 min , D	29	 MH ⁺ : 470.0 , 1.87 min , D
30	 MH ⁺ : 428 , 1.76 min , D	31	 MH ⁺ : 448.2 , 2.02 min , D	32	 MH ⁺ : 426 , 1.88 min , D
33	 MH ⁺ : 409.2 , 1.68 min , D	34	 MH ⁺ : 426.2 , 3.25 min , A	35	 MH ⁺ : 406.2 , 1.8 min , D
36	 MH ⁺ : 407.2 , 1.71 min , D	37	 MH ⁺ : 444 , 1.86 min , D	38	 MH ⁺ : 410.2 , 1.78 min , D
39	 MH ⁺ : 476.0 , 1.91 min , D	40	 MH ⁺ : 426.0 , 1.83 min , D	40a	 MH ⁺ : 425.1 , 1.91 min , B
40b	 MH ⁺ : 478 , 2.25 min , B	40c	 MH ⁺ : 443.9 , 2.18 min , B	40d	 MH ⁺ : 410.2 , 2.02 min , B

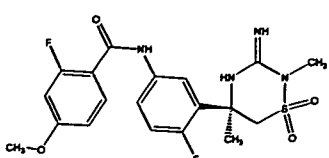
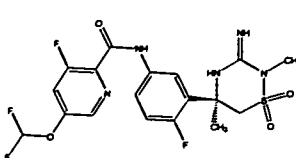
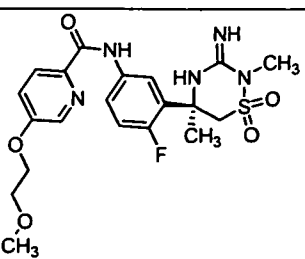
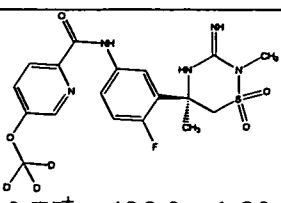
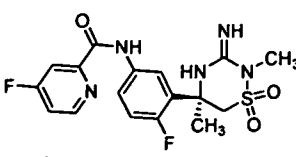
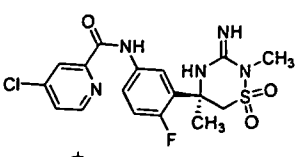
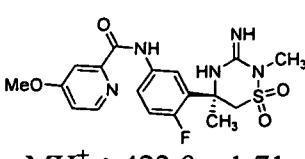
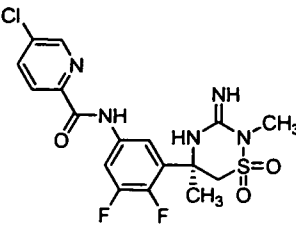
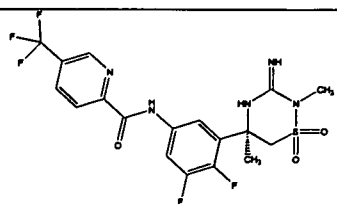
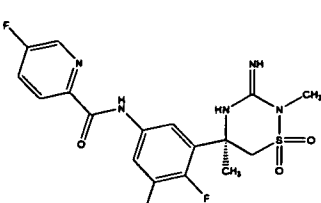
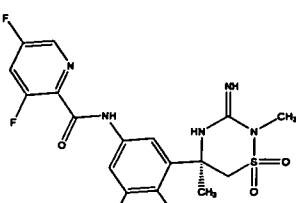
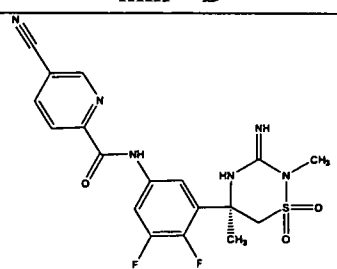
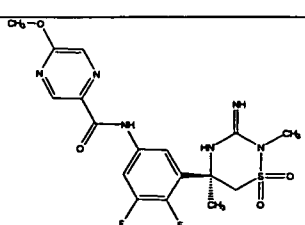
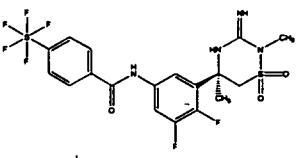
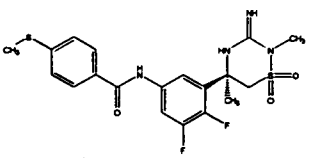
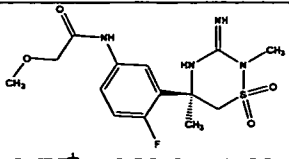
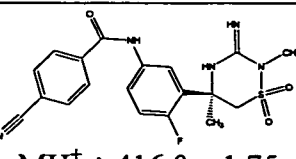
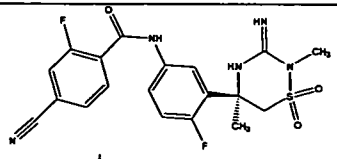
40e	 <p>MH⁺ : 428 , 2.06 min , B</p>	40f	 <p>MH⁺ : 414.1 , 1.86 min , B</p>	40g	 <p>MH⁺ : 446.0 , 2.01 min , B</p>
40h	 <p>MH⁺ : 466.2 , 1.84 min , D</p>	40i	 <p>MH⁺ : 412.2 , 1.77 min , D</p>	40j	 <p>MH⁺ : 409.3 , 1.55 min , D</p>
40k	 <p>MH⁺ : 443.1 , 1.94 min , B</p>	40l	 <p>MH⁺ : 379.1 , 1.49 min , B</p>	40m	 <p>MH⁺ : 393 , 1.73 min , B</p>
40n	 <p>MH⁺ : 443.1 , 2.07 min , B</p>	40o	 <p>MH⁺ : 408.1 , 2.03 min , B</p>	40p	 <p>MH⁺ : 390.2 , 1.66 min , B</p>
40q	 <p>MH⁺ : 393.1 , 1.86 min , B</p>	40r	 <p>MH⁺ : 411.1 , 1.79 min , B</p>	40s	 <p>MH⁺ : 379.2 , 1.64 min , B</p>

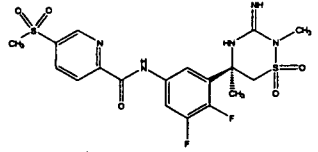
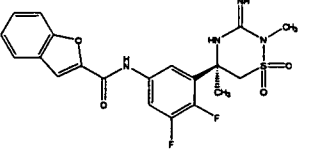
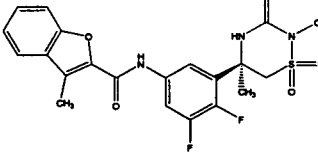
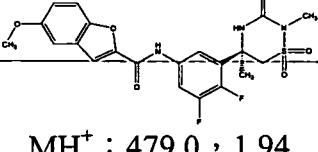
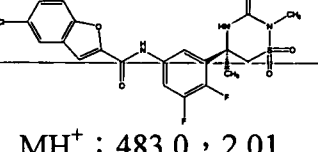
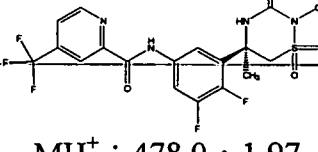
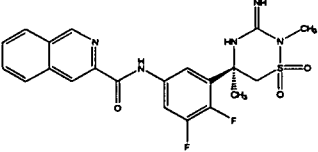
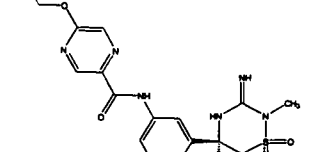
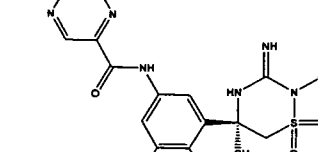
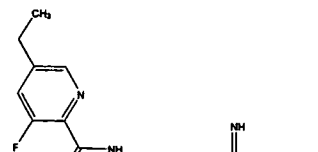
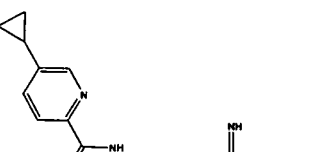
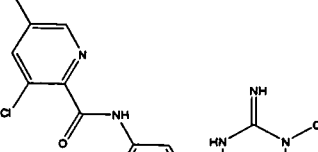
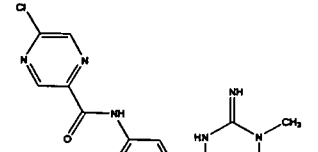
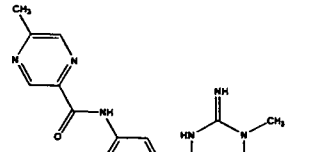
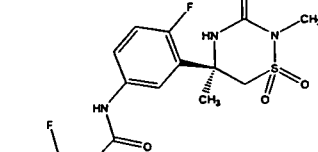
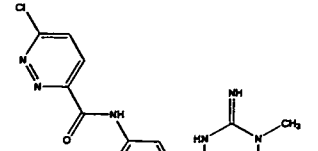
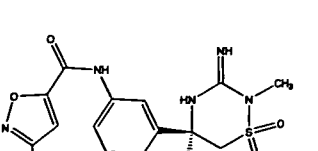
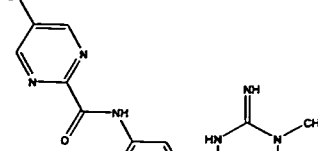
40t		40u		40v	
	MH ⁺ : 390.1 , 1.46 min , B		MH ⁺ : 443.0 , 1.94 min , B		MH ⁺ : 379.1 , 1.55 min , B
40w		40x		40y	
	MH ⁺ : 393.1 , 1.77 min , D		MH ⁺ : 390.2 , 1.53 min , B		MH ⁺ : 408.0 , 1.85 min , B
40z		40aa		40ab	
	MH ⁺ : 411.0 , 1.69 min , B		MH ⁺ : 408.1 , 1.76 min , B		MH ⁺ : 382.2 , 1.61 min , D
40ac		40ad		40ae	
	MH ⁺ : 382.2 , 1.65 min , D		MH ⁺ : 396.1 , 1.49 min , F		MH ⁺ : 426.2 , 1.73 min , D
40af		40ag		40ah	
	MH ⁺ : 410.2 , 1.71 min , D		MH ⁺ : 460.2 , 1.82 min , D		MH ⁺ : 444.2 , 1.78 min , D
40ai		40aj		40ak	
	MH ⁺ : 423.2 , 1.76 min , D		MH ⁺ : 437.2 , 1.85 min , D		MH ⁺ : 491.2 , 1.91 min , D

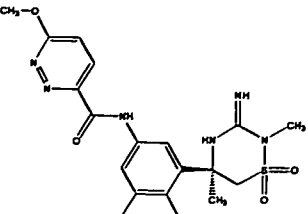
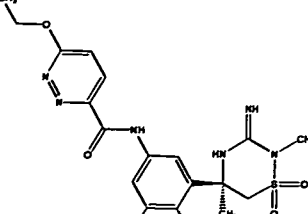
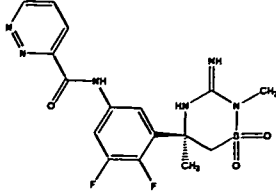
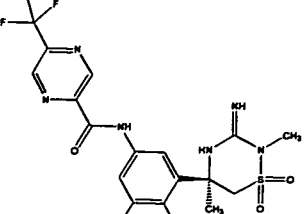
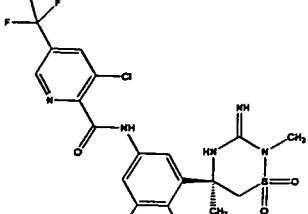
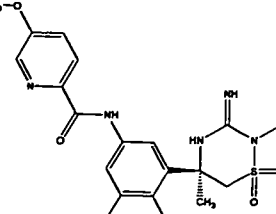
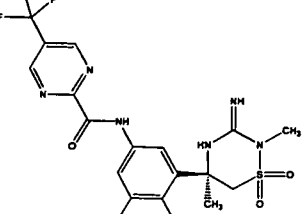
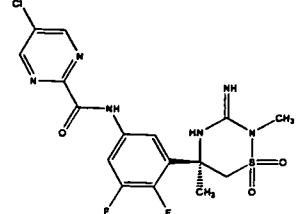
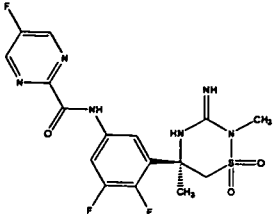
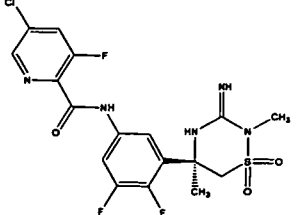
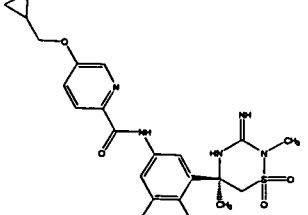
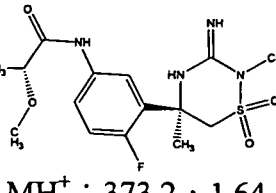
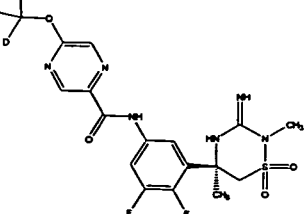
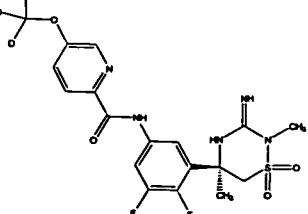
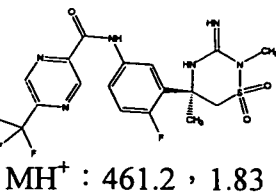
40al	 MH^+ : 451.3 , 1.93 min , D	40am	 MH^+ : 467.2 , 1.79 min , D	40an	 MH^+ : 543.1 , 2.01 min , D
40ao	 MH^+ : 395.2 , 1.81 min , D	40ap	 MH^+ : 465.2 , 1.99 min , D	40aq	 MH^+ : 426.0 , 1.75 min , D
40ar	 MH^+ : 459.0 , 1.86 min , D	40as	 MH^+ : 527.0 , 2.01 min , D	40at	 MH^+ : 473.0 , 1.93 min , D
40au	 MH^+ : 475.0 , 1.93 min , D	40av	 MH^+ : 473.0 , 1.78 min , D	40aw	 MH^+ : 431.2 , 1.75 min , D
40ax	 MH^+ : 413.0 , 1.81 min , D	40ay	 MH^+ : 429.0 , 1.78 min , D	40az	 MH^+ : 426.0 , 1.78 min , D
40ba	 MH^+ : 463.2 , 1.91 min , D	40bb	 MH^+ : 429.0 , 1.87 min , D	40bc	 MH^+ : 425.2 , 1.84 min , D
40bd	 MH^+ : 428.2 , 1.78 min , D	40be	 MH^+ : 440.0 , 1.88 min , D	40bf	 MH^+ : 424.0 , 1.82 min , D

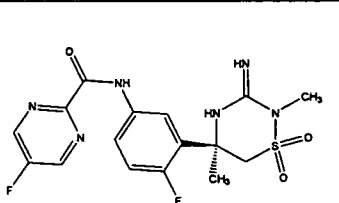
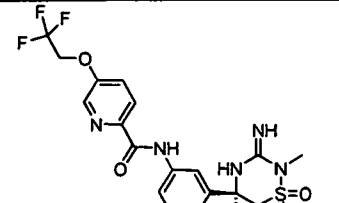
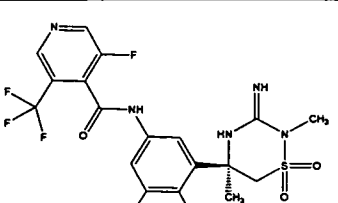
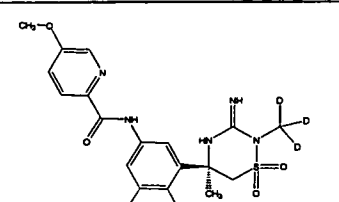
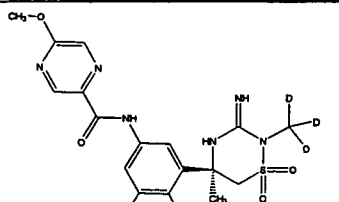
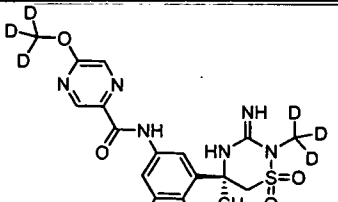
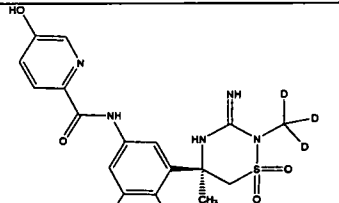
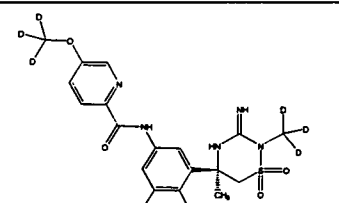
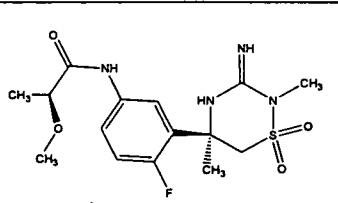
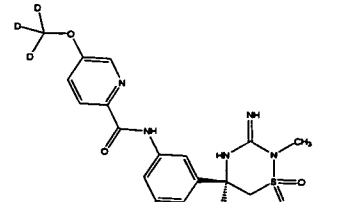
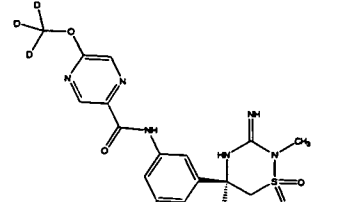
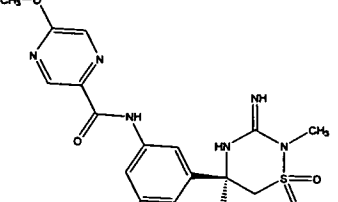
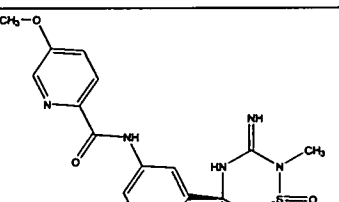
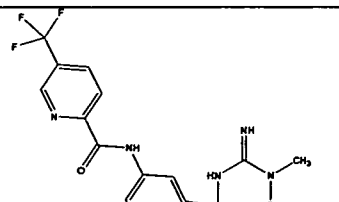
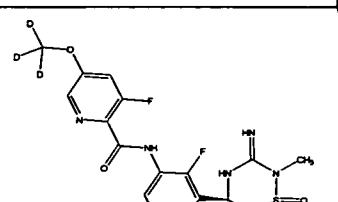
40bg	 MH^+ : 437.0 , 1.82 min , D	40bh	 MH^+ : 458.0 , 1.87 min , D	40bi	 MH^+ : 474.0 , 1.87 min , D
40bj	 MH^+ : 474.2 , 1.95 min , D	40bk	 MH^+ : 436.0 , 1.85 min , D	40bl	 MH^+ : 500.0 , 1.98 min , D
40bm	 MH^+ : 466.0 , 1.95 min , D	40bn	 MH^+ : 462.0 , 1.92 min , D	40bo	 MH^+ : 463.0 , 1.90 min , D
40bp	 MH^+ : 450.0 , 1.91 min , D	40bq	 MH^+ : 460.0 , 1.87 min , D	40br	 MH^+ : 444.0 , 1.81 min , D
40bs	 MH^+ : 438.0 , 1.86 min , D	40bt	 MH^+ : 439.0 , 1.83 min , D	40bu	 MH^+ : 453.0 , 1.92 min , D
40bv	 MH^+ : 427.0 , 1.79 min , D	40bw	 MH^+ : 478.0 , 1.87 min , D	40bx	 MH^+ : 494.2 , 1.81 min , D
40by	 MH^+ : 461.2 , 1.73 min , D	40bz	 MH^+ : 442.0 , 1.86 min , D	40ca	 MH^+ : 473.0 , 1.71 min , D

<p>40cb</p>  <p>MH⁺ : 460.2 , 1.78 min , D</p>	<p>40cc</p>  <p>MH⁺ : 460.2 , 1.87 min , D</p>	<p>40cd</p>  <p>MH⁺ : 422.2 , 1.79 min , D</p>
<p>40ce</p>  <p>MH⁺ : 484.2 , 1.90 min , D</p>	<p>40cf</p>  <p>MH⁺ : 448.0 , 1.88 min , D</p>	<p>40cg</p>  <p>MH⁺ : 458.0 , 1.59 min , F</p>
<p>40ch</p>  <p>MH⁺ : 480.0 , 1.92 min , D</p>	<p>40ci</p>  <p>MH⁺ : 459.2 , 1.73 min , D</p>	<p>40cj</p>  <p>MH⁺ : 443.0 , 1.79 min , D</p>
<p>40ck</p>  <p>MH⁺ : 408.2 , 1.69 min , D</p>	<p>40cl</p>  <p>MH⁺ : 431.0 , 1.85 min , D</p>	<p>40cm</p>  <p>MH⁺ : 450.2 , 1.88 min , D</p>
<p>40cn</p>  <p>MH⁺ : 427.0 , 1.67 min , D</p>	<p>40co</p>  <p>MH⁺ : 407.0 , 1.72 min , D</p>	<p>40cp</p>  <p>MH⁺ : 461.0 , 1.75 min , D</p>
<p>40cq</p>  <p>MH⁺ : 436.2 , 1.84 min , D</p>	<p>40cr</p>  <p>MH⁺ : 461.4 , 1.83 min , D</p>	<p>40cs</p>  <p>MH⁺ : 462.0 , 1.92 min , D</p>
<p>40ct</p>  <p>MH⁺ : 476.2 , 1.97 min , D</p>	<p>40cu</p>  <p>MH⁺ : 490.0 , 1.92 min , D</p>	<p>40cv</p>  <p>MH⁺ : 440.0 , 1.76 min , D</p>

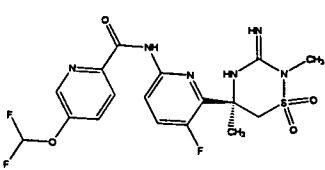
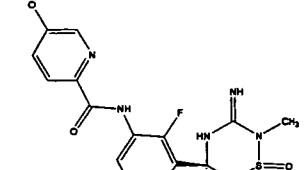
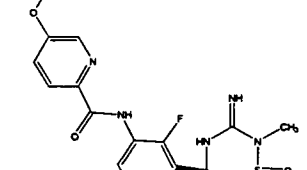
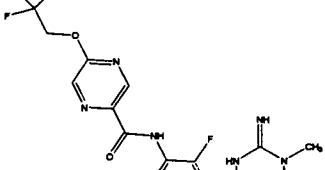
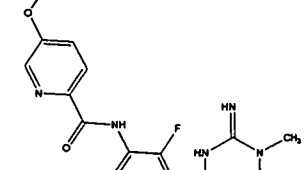
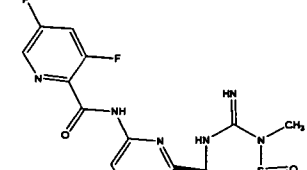
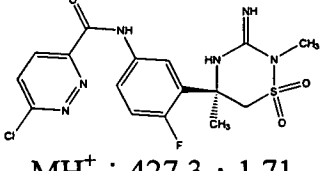
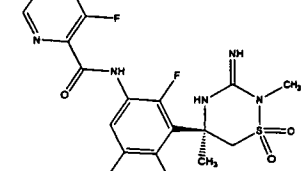
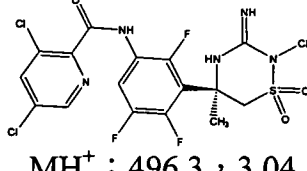
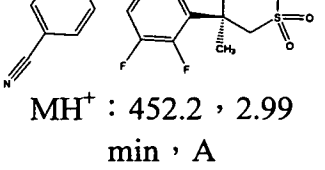
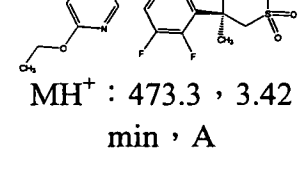
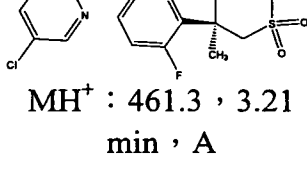
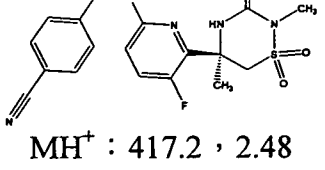
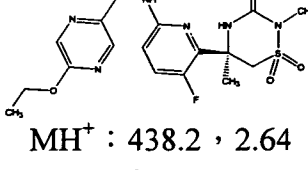
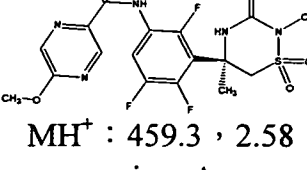
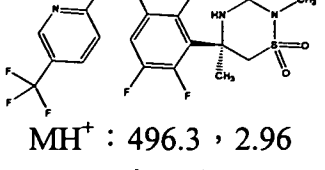
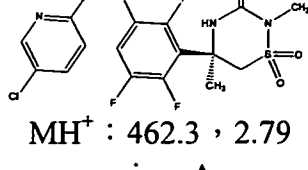
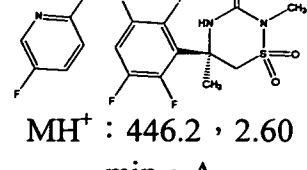
40cw	 <p>MH⁺ : 439.0 , 1.79 min , D</p>	40cx	 <p>MH⁺ : 476.0 , 1.72 min , D</p>	40cy	 <p>MH⁺ : 466.0 , 1.82 min , D</p>
40cz	 <p>MH⁺ : 425.0 , 1.80 min , D</p>	40da	 <p>MH⁺ : 410 , 1.79 min , D</p>	40db	 <p>MH⁺ : 426.0 , 1.83 min , D</p>
40dc	 <p>MH⁺ : 422.0 , 1.71 min , D</p>	40dd	 <p>MH⁺ : 444.0 , 1.94 min , D</p>	40de	 <p>MH⁺ : 478.0 , 2.04 min , D</p>
40df	 <p>MH⁺ : 428.0 , 1.89 min , D</p>	40dg	 <p>MH⁺ : 446.0 , 1.85 min , D</p>	40dh	 <p>MH⁺ : 435.0 , 1.87 min , D</p>
40di	 <p>MH⁺ : 441.0 , 1.85 min , D</p>	40dj	 <p>MH⁺ : 534.8 , 2.04 min , D</p>	40dk	 <p>MH⁺ : 455.0 , 1.95 min , D</p>
40dl	 <p>MH⁺ : 359.0 , 1.58 min , D</p>	40dm	 <p>MH⁺ : 416.0 , 1.75 min , D</p>	40dn	 <p>MH⁺ : 434.0 , 1.75 min , D</p>

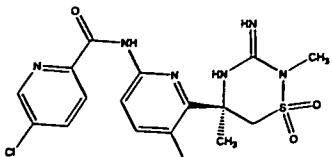
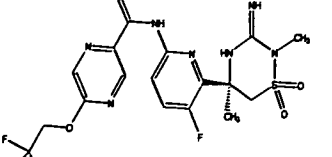
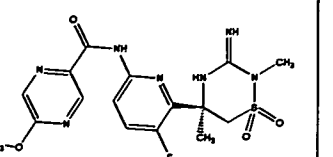
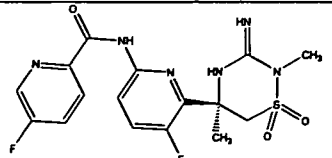
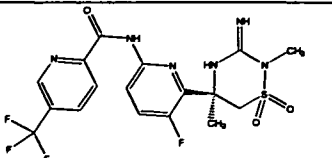
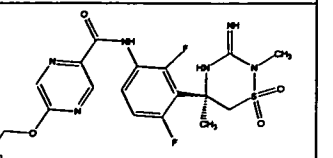
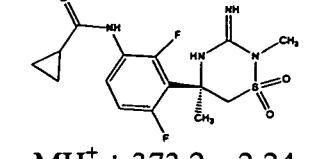
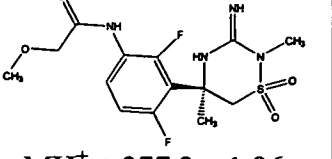
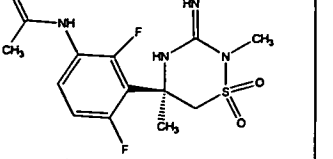
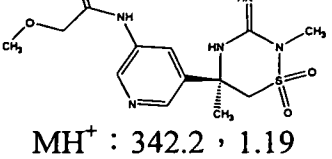
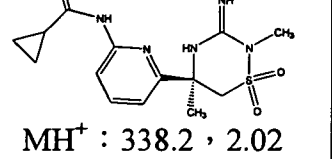
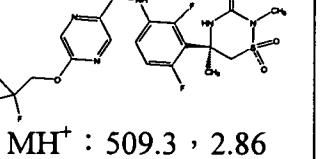
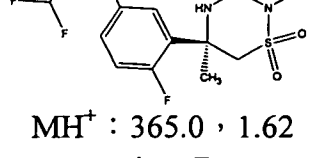
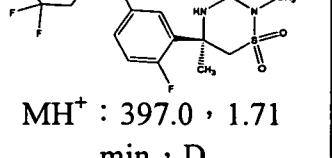
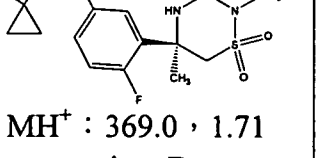
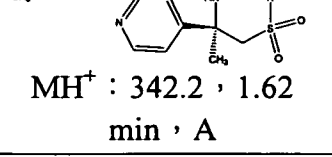
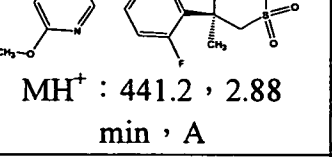
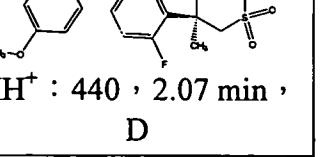
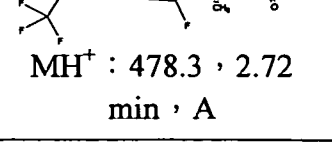
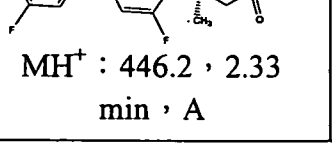
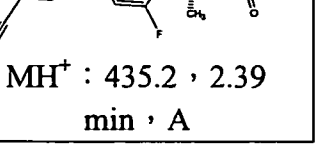
40do		40dp		40dq	
	MH ⁺ : 488.0 , 1.81 min , D		MH ⁺ : 449.0 , 1.93 min , D		MH ⁺ : 463.0 , 2.02 min , D
40dr		40ds		40dt	
	MH ⁺ : 479.0 , 1.94 min , D		MH ⁺ : 483.0 , 2.01 min , D		MH ⁺ : 478.0 , 1.97 min , D
40du		40dv		40dw	
	MH ⁺ : 460 , 1.96 min , D		MH ⁺ : 509.0 , 2.11 min , D		MH ⁺ : 455.2 , 1.90 min , D
40dx		40dy		40dz	
	MH ⁺ : 456.2 , 1.92 min , D		MH ⁺ : 450.2 , 1.95 min , D		MH ⁺ : 478.0 , 1.92 min , D
40ea		40eb		40ec	
	MH ⁺ : 445.0 , 1.87 min , D		MH ⁺ : 425.0 , 1.81 min , D		MH ⁺ : 490.0 , 1.90 min , D
40ed		40ee		40ef	
	MH ⁺ : 445.0 , 1.84 min , D		MH ⁺ : 396.2 , 1.67 min , D		MH ⁺ : 488.8 , 1.80 min , D

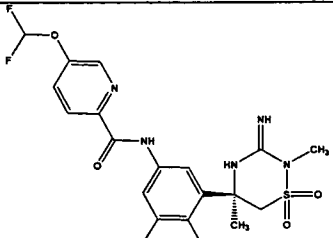
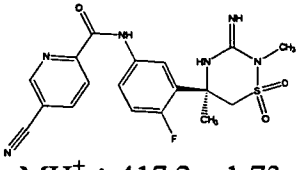
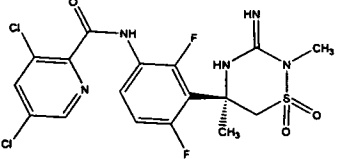
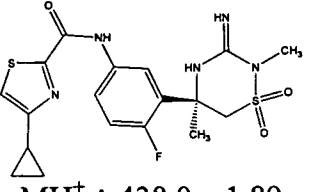
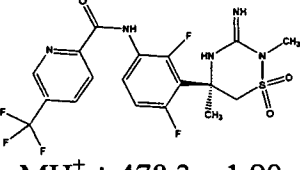
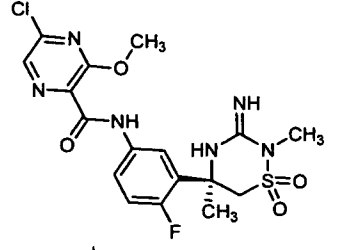
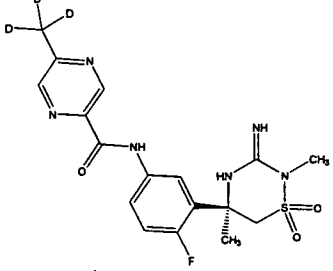
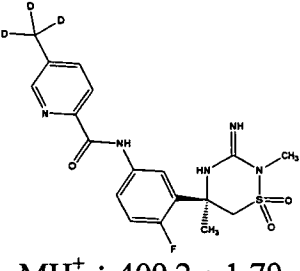
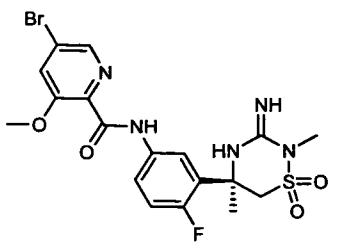
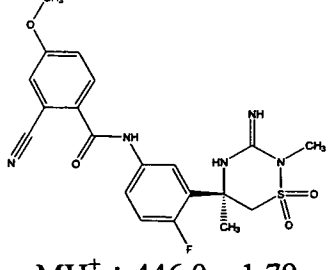
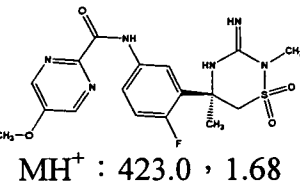
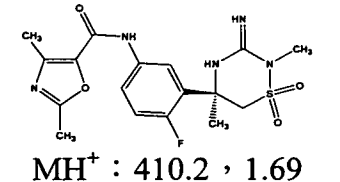
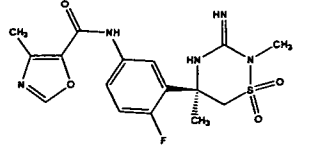
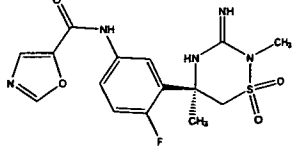
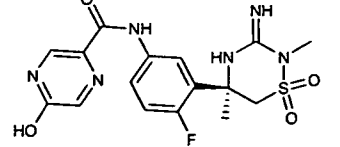
40eg	 <p>MH⁺ : 441.0 , 1.84 min , D</p>	40eh	 <p>MH⁺ : 455.0 , 1.91 min , D</p>	40ei	 <p>MH⁺ : 411.0 , 1.76 min , D</p>
40ej	 <p>MH⁺ : 479.0 , 1.95 min , D</p>	40ek	 <p>MH⁺ : 422.0 , 1.71 min , D</p>	40el	 <p>MH⁺ : 440.0 , 1.88 min , D</p>
40em	 <p>MH⁺ : 422.0 , 1.71 min , D</p>	40en	 <p>MH⁺ : 445.0 , 1.79 min , D</p>	40eo	 <p>MH⁺ : 429.0 , 1.73 min , D</p>
40ep	 <p>MH⁺ : 462.0 , 1.90 min , D</p>	40eq	 <p>MH⁺ : 480.0 , 1.98 min , D</p>	40er	 <p>MH⁺ : 373.2 , 1.64 min , D</p>
40es	 <p>MH⁺ : 444.2 , 1.84 min , D</p>	40et	 <p>MH⁺ : 443.0 , 1.88 min , D</p>	40eu	 <p>MH⁺ : 461.2 , 1.83 min , D</p>

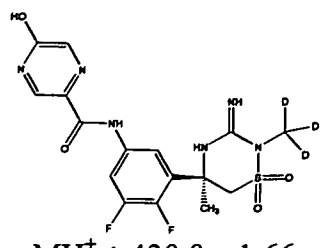
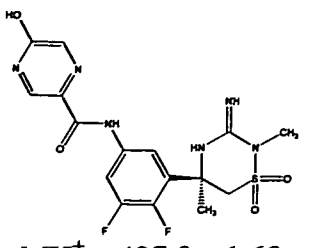
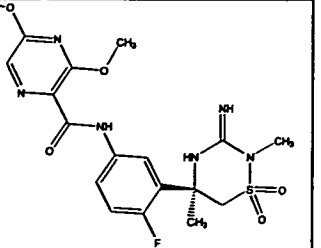
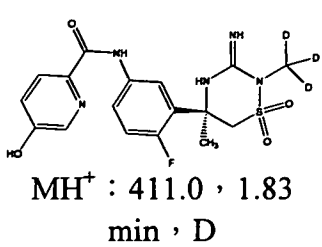
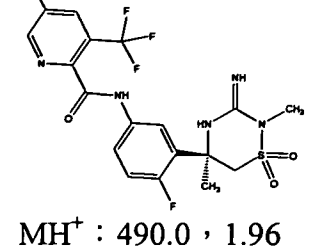
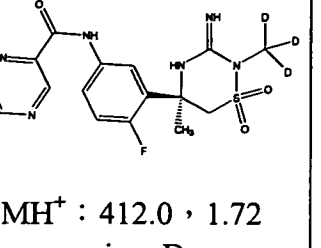
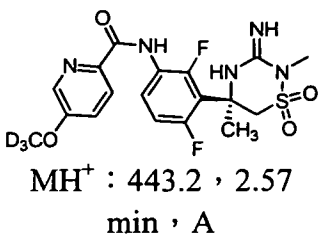
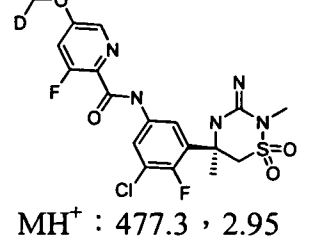
<p>40ev</p>  <p>MH⁺ : 411.2 , 1.61 min , D</p>	<p>40ew</p>  <p>MH⁺ : 508.0 , 1.99 min , D</p>	<p>40ex</p>  <p>MH⁺ : 496.0 , 1.88 min , D</p>
<p>40ez</p>  <p>MH⁺ : 443.0 , 1.85 min , D</p>	<p>40fa</p>  <p>MH⁺ : 444.0 , 1.84 min , D</p>	<p>40fb</p>  <p>MH⁺ : 447.0 , 1.83 min , D</p>
<p>40fc</p>  <p>MH⁺ : 429.0 , 1.75 min , D</p>	<p>40fd</p>  <p>MH⁺ : 446.0 , 1.84 min , D</p>	<p>40fe</p>  <p>MH⁺ : 373.4 , 1.66 min , D</p>
<p>40ff</p>  <p>MH⁺ : 459.3 , 1.78 min , A</p>	<p>40fg</p>  <p>MH⁺ : 460.3 , 2.72 min , A</p>	<p>40fh</p>  <p>MH⁺ : 457.3 , 2.71 min , A</p>
<p>40fi</p>  <p>MH⁺ : 456.3 , 2.76 min , A</p>	<p>40fj</p>  <p>MH⁺ : 494.3 , 3.08 min , A</p>	<p>40fk</p>  <p>MH⁺ : 461.3 , 2.83 min , A</p>

40fl	 MH ⁺ : 444.2 , 2.87 min , A	40fm	 MH ⁺ : 441.2 , 2.80 min , A	40fn	 MH ⁺ : 461.3 , 2.88 min , A
40fo	 MH ⁺ : 426.2 , 2.68 min , A	40fp	 MH ⁺ : 462.3 , 3.09 min , A	40fq	 MH ⁺ : 444.2 , 2.82 min , A
40fr	 MH ⁺ : 427.2 , 2.85 min , A	40fs	 MH ⁺ : 423.2 , 2.46 min , A	40ft	 MH ⁺ : 445.2 , 3.04 min , A
40fu	 MH ⁺ : 480.3 , 2.68 min , A	40fv	 MH ⁺ : 447.2 , 2.04 min , A	40fw	 MH ⁺ : 497.3 , 2.84 min , A
40fx	 MH ⁺ : 464.3 , 2.90 min , A	40fy	 MH ⁺ : 479.3 , 2.70 min , A	40fz	 MH ⁺ : 462.3 , 2.68 min , A

40ga	 MH^+ : 459.3 , 2.67 min , A	40gb	 MH^+ : 498.3 , 3.83 min , A	40gc	 MH^+ : 494.3 , 3.46 min , A
40gd	 MH^+ : 527.3 , 3.75 min , A	40ge	 MH^+ : 458.3 , 3.23 min , A	40gf	 MH^+ : 429.2 , 2.51 min , A
40gg	 MH^+ : 427.3 , 1.71 min , D	40gh	 MH^+ : 464.3 , 2.68 min , A	40gi	 MH^+ : 496.3 , 3.04 min , A
40gj	 MH^+ : 452.2 , 2.99 min , A	40gk	 MH^+ : 473.3 , 3.42 min , A	40gl	 MH^+ : 461.3 , 3.21 min , A
40gm	 MH^+ : 417.2 , 2.48 min , A	40gn	 MH^+ : 438.2 , 2.64 min , A	40go	 MH^+ : 459.3 , 2.58 min , A
40gp	 MH^+ : 496.3 , 2.96 min , A	40gq	 MH^+ : 462.3 , 2.79 min , A	40gr	 MH^+ : 446.2 , 2.60 min , A

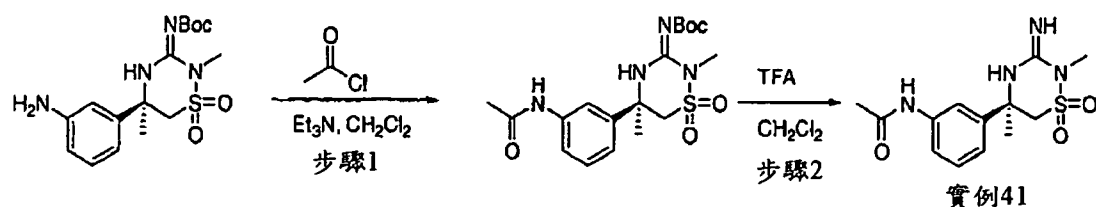
40gs	 MH ⁺ : 427.2 , 2.74 min , A	40gt	 MH ⁺ : 492.3 , 2.99 min , A	40gu	 MH ⁺ : 424.2 , 2.92 min , A
40gv	 MH ⁺ : 411.2 , 2.89 min , A	40gw	 MH ⁺ : 461.3 , 3.40 min , A	40gx	 MH ⁺ : 455.3 , 2.61 min , A
40gy	 MH ⁺ : 373.2 , 2.24 min , A	40gz	 MH ⁺ : 377.2 , 1.96 min , A	40ha	 MH ⁺ : 347.2 , 1.76 min , A
40hb	 MH ⁺ : 342.2 , 1.19 min , A	40hc	 MH ⁺ : 338.2 , 2.02 min , A	40hd	 MH ⁺ : 509.3 , 2.86 min , A
40he	 MH ⁺ : 365.0 , 1.62 min , D	40hf	 MH ⁺ : 397.0 , 1.71 min , D	40hg	 MH ⁺ : 369.0 , 1.71 min , D
40hh	 MH ⁺ : 342.2 , 1.62 min , A	40hi	 MH ⁺ : 441.2 , 2.88 min , A	40hj	 MH ⁺ : 440 , 2.07 min , D
40hk	 MH ⁺ : 478.3 , 2.72 min , A	40hl	 MH ⁺ : 446.2 , 2.33 min , A	40hm	 MH ⁺ : 435.2 , 2.39 min , A

<p>40hn</p>	 <p>MH⁺ : 476.0 , 1.92 min , D</p>	<p>40ho</p>	 <p>MH⁺ : 417.2 , 1.73 min , D</p>	<p>40hp</p>  <p>MH⁺ : 478.3 , 2.68 min , A</p>
<p>40hq</p>	 <p>MH⁺ : 438.0 , 1.89 min , D</p>	<p>40hr</p>	 <p>MH⁺ : 478.3 , 1.99 min , A</p>	<p>40hs</p>  <p>MH⁺ : 457.0 , 1.79 min , D</p>
<p>40ht</p>	 <p>MH⁺ : 410.0 , 1.71 min , D</p>	<p>40hu</p>	 <p>MH⁺ : 409.2 , 1.79 min , D</p>	<p>40hv</p>  <p>MH⁺ : 500.0 , 1.81 min , D</p>
<p>40hw</p>	 <p>MH⁺ : 446.0 , 1.79 min , D</p>	<p>40hx</p>	 <p>MH⁺ : 423.0 , 1.68 min , D</p>	<p>40hy</p>  <p>MH⁺ : 410.2 , 1.69 min , D</p>
<p>40hz</p>	 <p>MH⁺ : 396.2 , 1.65 min , D</p>	<p>40ia</p>	 <p>MH⁺ : 382.2 , 1.58 min , D</p>	<p>40ib^a</p>  <p>MH⁺ : 409.0 , 1.58 min , D</p>

40ic ^a	 MH ⁺ : 430.0 , 1.66 min , D	40id ^a	 MH ⁺ : 427.0 , 1.68 min , D	40ie	 MH ⁺ : 453.2 , 1.60 min , D
40if	 MH ⁺ : 411.0 , 1.83 min , D	40ig	 MH ⁺ : 490.0 , 1.96 min , D	40ih ^a	 MH ⁺ : 412.0 , 1.72 min , D
40ii	 MH ⁺ : 443.2 , 2.57 min , A	40ij	 MH ⁺ : 477.3 , 2.95 min , A		

^a 在流程 11b 步驟 1 中使用環丙基甲基醚吡啶酸 (條目 5 , 表 IVb) 替代 1,3-噁唑-4-甲酸來形成羥基吡啶醯胺。

流程 12 :

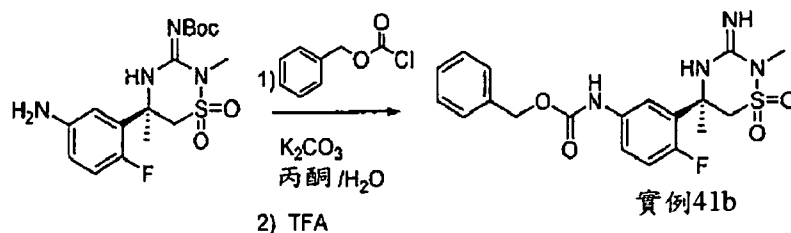


步驟 1 : 向表 IV 條目 1 之苯胺 (80 mg) 及 Et₃N (50 μL) 於 CH₂Cl₂ (2 mL) 中之溶液中添加乙醯氯 (1.2 當量)。在室溫下攪拌所得溶液 2 小時。添加水, 且用 CH₂Cl₂ 萃取水層, 經 Na₂SO₄ 乾燥, 過濾且濃縮。經由急驟層析 (SiO₂ : 0 至 60%

EtOAc之己烷溶液)純化粗殘餘物。

步驟2：使用類似於流程11b步驟2中所述之方法，自步驟1之產物製備呈三氟乙酸鹽形式之實例41。LCMS數據(方法D)： $t_R=0.91$ min， $m/e=311$ (M+H)。

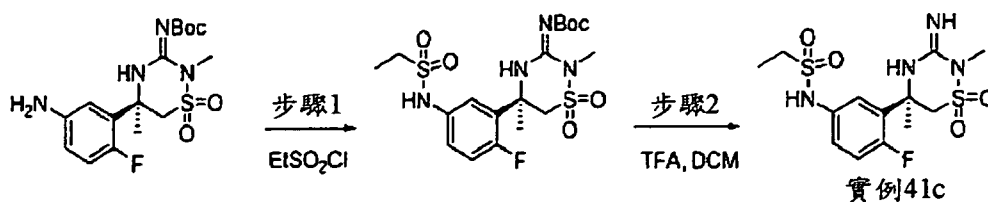
流程12b：



向來自流程10之苯胺(50 mg，0.13 mmol)及碳酸鉀(18 mg，0.13 mmol)於1:1丙酮:水(4 mL)中之混合物中添加氯甲酸苄酯(0.028 mL，0.19 mmol)。在室溫下攪拌混合物30分鐘。添加水且用CH₂Cl₂(3×)萃取混合物。經Na₂SO₄乾燥經合併之有機層，過濾且濃縮。經由急驟層析(SiO₂：梯度溶離100:0至70:30己烷:EtOAc)純化粗產物，得到胺基甲酸酯。

使用類似於流程11b步驟2中所述之方法，自上述胺基甲酸酯製備呈三氟乙酸鹽形式之實例41b。LCMS數據(方法D)： $t_R=1.88$ min， $m/e=421.0$ (M+H)。

流程12c：

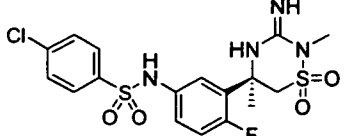
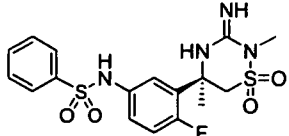


步驟1：在室溫下，向苯胺(200 mg，0.517 mmol，流程10)及DIEA(0.36 mL，2.07 mmol)於CH₂Cl₂(2 mL)中之混合

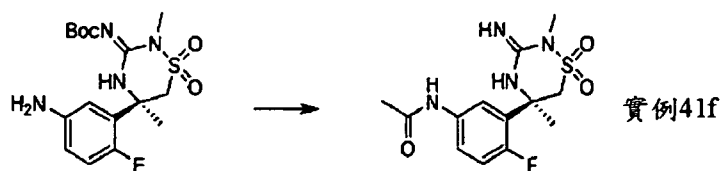
物中逐滴添加乙磺醯氯(0.074 mL, 0.775 mmol)。18小時後，用1 M HCl淬滅反應物且用DCM萃取水層。經MgSO₄乾燥經合併之有機層且減壓濃縮。

步驟2：使用類似於流程11b步驟2中所述之方法，自上述物質製備實例41c。在脫除保護基之後，藉由逆相層析(C18：梯度溶離，90:10:0.1至0:100:0.1水:MeCN:TFA)純化所得殘餘物，得到呈三氟乙酸鹽形式之實例41c。LCMS(條件D)：t_R=1.64 min，m/e=379.0 (M+H)。

表Va：使用類似於流程12c中所述之方法製備以下實例。

實例 (與各化合物一起列出之LCMS數據：所觀測之MH ⁺ 、HPLC滯留時間及LCMS方法)			
41d		41e	
	MH ⁺ : 460.8, 1.86 min, D		MH ⁺ : 427.0, 1.78 min, D

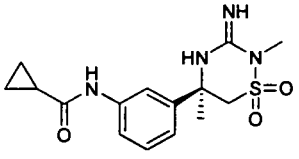
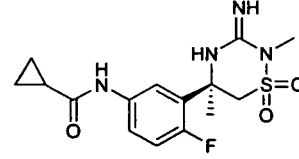
流程12d：



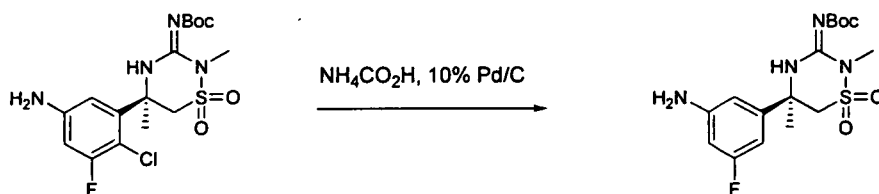
向苯胺(流程10, 70 mg, 0.18 mmol)於2 mL DCM中之溶液中添加乙酸酐(19 μL, 0.2 mmol)及三乙胺(29 μL, 0.2 mmol)。在室溫下攪拌反應物3小時，接著傾倒至水中。用DCM萃取混合物。乾燥(MgSO₄)經合併之有機層，過濾且真空濃縮。藉由矽膠層析(0-50% EtOAc/己烷，經30分鐘)純化殘餘物，得到甲基醯胺產物。在2 mL 20% TFA/DCM中攪拌此物質1小時，接著真空濃縮，得到呈三氟乙酸鹽

形式之實例 41f(0.041 g, 69%)。LCMS 數據(方法 A)：
 $t_R=2.96$ min, $m/e=379.2$ (M+H)。

表 VI：採用類似於流程 12 中所述之方法，使用適當酸氯化物及芳基胺製備以下實例。

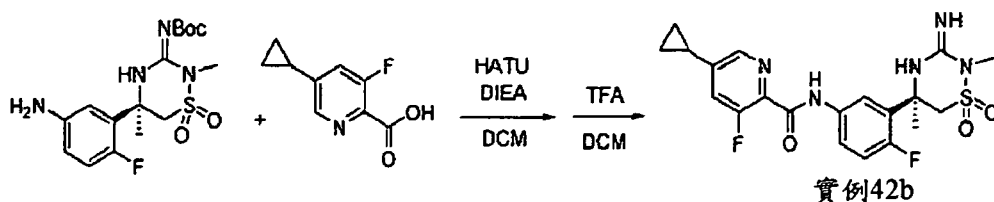
實例 (與各化合物一起列出之 LCMS 數據：所觀測之 MH^+ 、HPLC 滯留時間及 LCMS 方法)			
42		42a	
	MH^+ : 337, 1.57 min, D		MH^+ : 335.0, 1.66 min, D

流程 12e：



將 2-氯-3-氟苯胺(252 mg, 0.60 mmol)、甲酸銨(5.0 g, 79 mmol)於 25 mL 異丙醇中之混合物在 70°C 下加熱隔夜。過濾並濃縮後，藉由矽膠層析(用 0-30% EtOAc/己烷溶離)純化殘餘物，得到 3-氟苯胺產物(150 mg)。

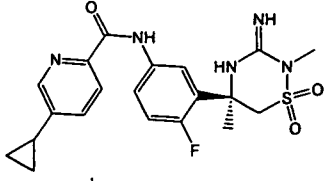
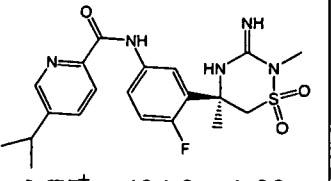
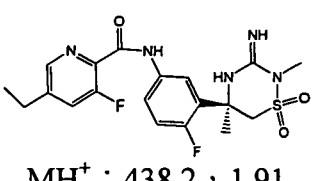
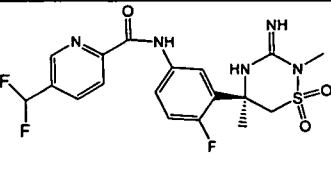
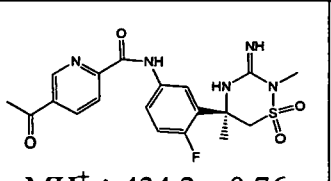
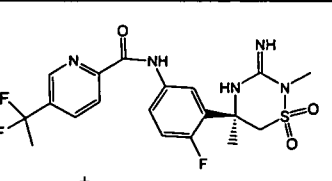
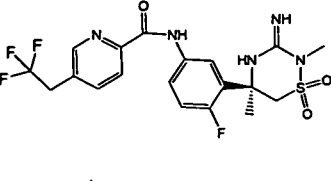
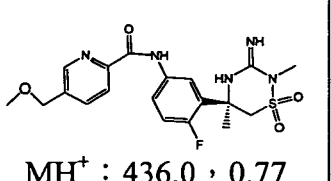
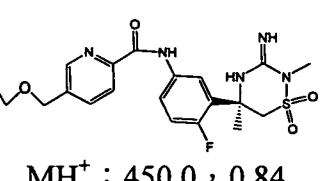
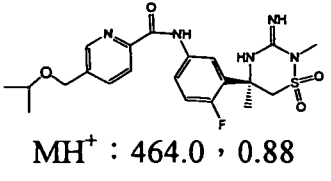
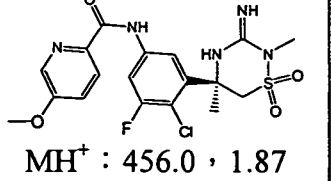
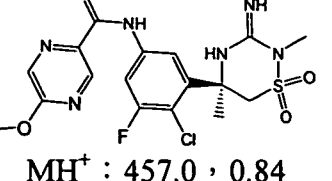
流程 12f：



在室溫下，將苯胺(96 mg, 0.25 mmol, 流程 10)、酸(流程 11x, 81 mg, 0.45 mmol)、HATU(230 mg, 0.60 mmol)及 DIEA(0.36 mL, 2.0 mmol)於 5 mL DCM 中之混合物攪拌隔夜。用 DCM 稀釋反應混合物，用 5% 檸檬酸、飽和

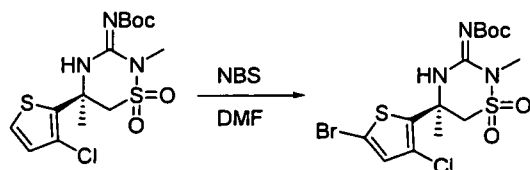
NaHCO₃及鹽水洗滌。乾燥(MgSO₄)並濃縮後，對殘餘物進行矽膠層析(用0-25% EtOAc/己烷溶離)。將所得產物溶解於6 mL 25% TFA/DCM中且在室溫下攪拌1小時。濃縮並真空乾燥，得到呈三氟乙酸鹽形式之實例42b(143 mg)。LCMS(條件D)：t_R=1.91 min，m/e=450.2 (M+H)。

表VIb：使用類似於流程12f中所述之程序，自相應苯胺及羧酸製備以下實例。

實例 (與各化合物一起列出之LCMS數據：所觀測之MH ⁺ 、HPLC滯留時間及LCMS方法)					
42c		42d		42e	
	MH ⁺ : 432.2, 1.95 min, D		MH ⁺ : 434.2, 1.99 min, D		MH ⁺ : 438.2, 1.91 min, D
42f		42g		42h	
	MH ⁺ : 442.2, 0.81 min, E		MH ⁺ : 434.2, 0.76 min, E		MH ⁺ : 432.2, 1.95 min, D
42i		42j		42k	
	MH ⁺ : 474.0, 0.84 min, E		MH ⁺ : 436.0, 0.77 min, E		MH ⁺ : 450.0, 0.84 min, E
42l		42m		42n	
	MH ⁺ : 464.0, 0.88 min, E		MH ⁺ : 456.0, 1.87 min, D		MH ⁺ : 457.0, 0.84 min, E

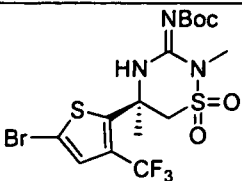
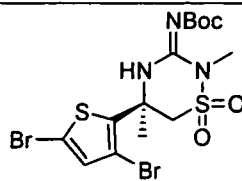
42o		42p		42q	
	MH ⁺ : 459.0, 0.84 min, E		MH ⁺ : 460.0, 0.84 min, E		MH ⁺ : 493.9, 0.88 min, E
42r		42s		42t	
	MH ⁺ : 444.0, 0.82 min, E		MH ⁺ : 459.9, 0.88 min, E		MH ⁺ : 468.0, 0.79 min, E
42u		42v			
	MH ⁺ : 432.0, 0.78 min, E		MH ⁺ : 410.0, 0.79 min, E		

流程 13 :

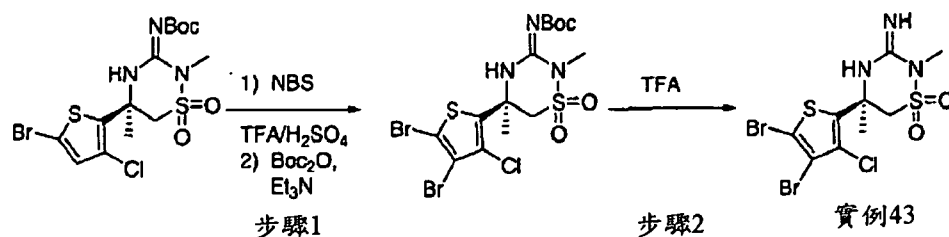


在 N₂ 氛圍下，向鋁箔包裹之圓底燒瓶中的表 IIb 條目 3 之噻吩 (2.2 g, 5.6 mmol) 之 DMF 溶液中添加 NBS (2.7 g, 15 mmol)。在攪拌下將所得溶液加熱至 50°C，維持 8 小時。使溶液冷卻至室溫。向溶液中添加 NaHCO₃ 及 Na₂S₂O₅ 之水溶液。用 EtOAc 萃取水層。用飽和 NaHCO₃ (水溶液) (2×) 洗滌有機層。經 Na₂SO₄ 乾燥有機層，過濾且濃縮。經由急驟層析 (SiO₂ : 梯度溶離 100:0 至 83:17 己烷:EtOAc) 純化粗產物，得到溴噻吩 (1.7 g, 產率 63%)。

表 VII：採用類似於流程 13 中所述之程序，使用適當起始物質製備以下化合物。

條目	2-溴噻吩	條目	2-溴噻吩
1		2	

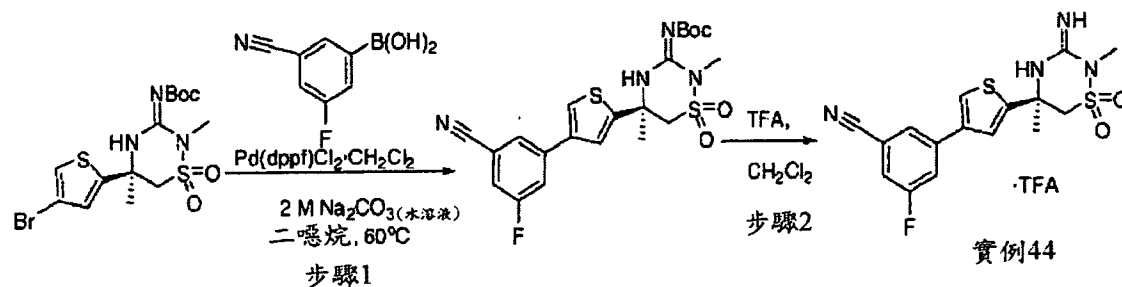
流程 14：



步驟 1：向來自流程 13 之噻吩 (100 mg, 0.21 mmol) 於 TFA (約 2 mL) 中之溶液中添加 NBS (94 mg, 0.53 mmol) 及 H₂SO₄ (4 滴)。在室溫下攪拌溶液 30 分鐘。此後，再添加 NBS (80 mg) 且再攪拌溶液 30 分鐘。接著用飽和 NaHCO₃ (水溶液) 及 Na₂S₂O₅ (固體) 淬滅混合物。用 EtOAc 萃取水層。用飽和 NaHCO₃ (水溶液) (2×) 洗滌有機層，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且濃縮。將粗產物於 CH₂Cl₂ 中製漿。向此混合物中添加二碳酸二-第三丁酯 (96 mg, 0.21 mmol) 及 Et₃N (25 mg, 0.23 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物隔夜。接著濃縮溶液且經由製備型 TLC (SiO₂ : 3:1 己烷:EtOAc) 純化粗殘餘物，得到二溴噻吩 (49 mg)。

步驟 2：使用類似於流程 11b 步驟 2 中所述之方法製備實例 43。LCMS (條件 A)：t_R = 3.07 min, m/e = 452.2 (M+H)。

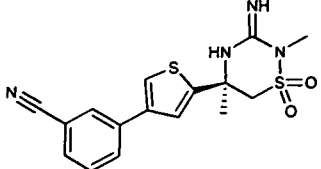
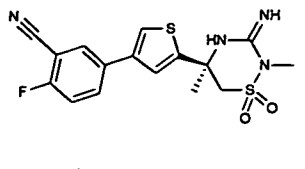
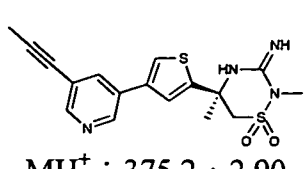
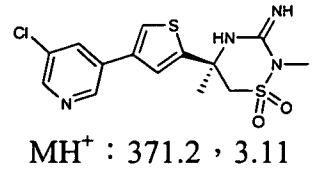
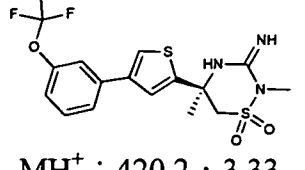
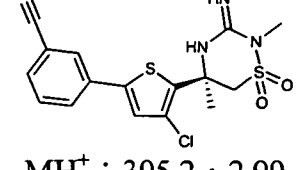
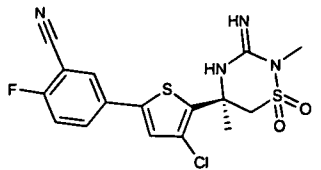
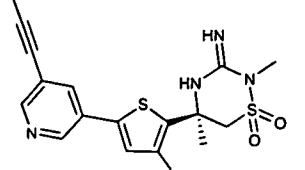
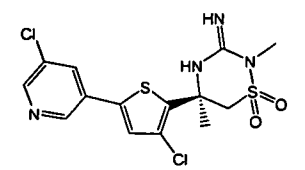
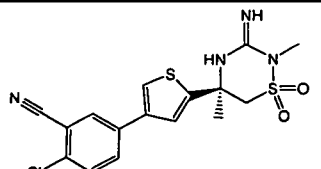
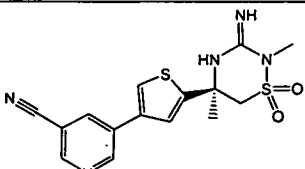
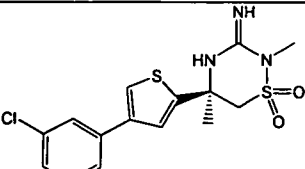
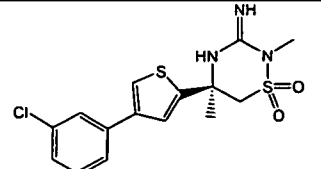
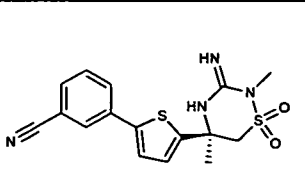
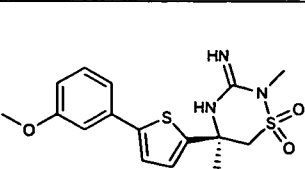
流程 15：

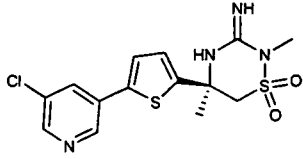
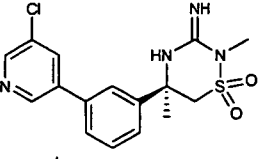
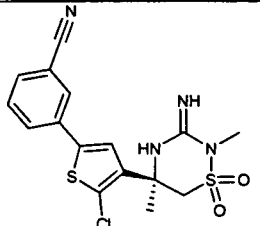
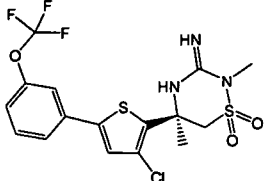
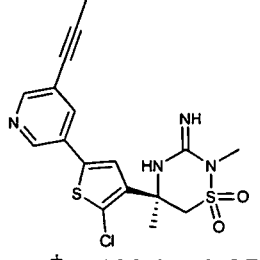
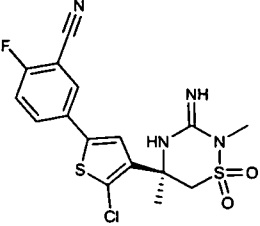
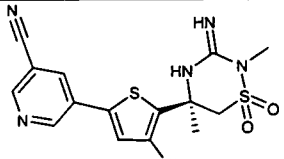
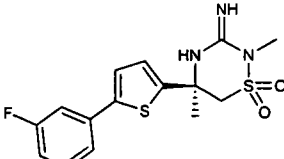
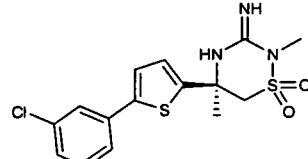
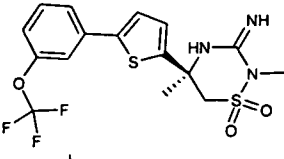
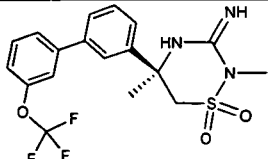
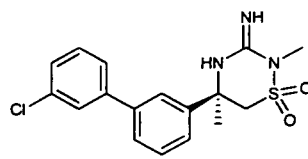
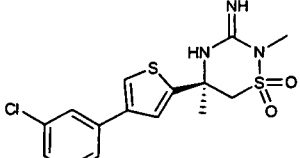
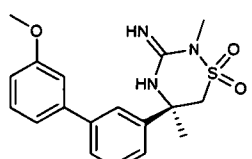
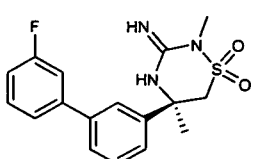
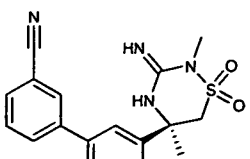
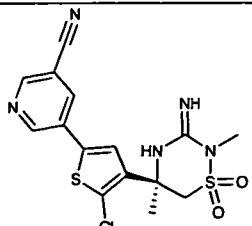
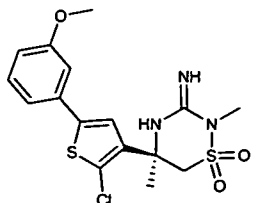


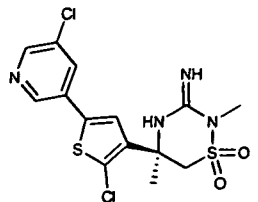
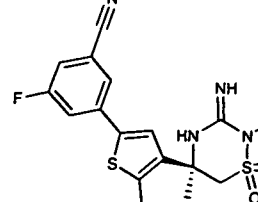
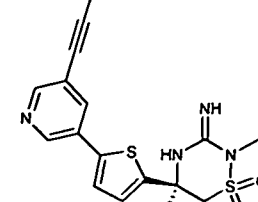
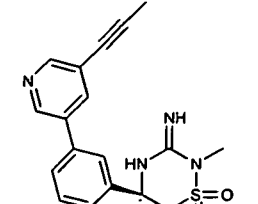
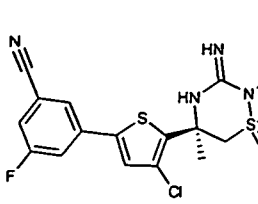
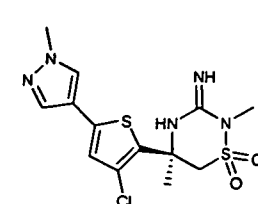
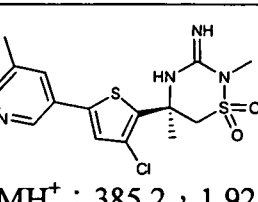
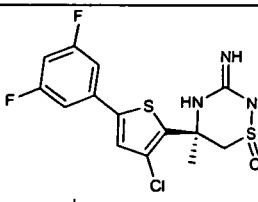
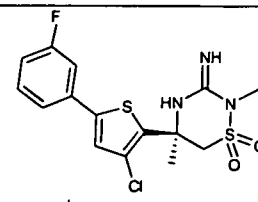
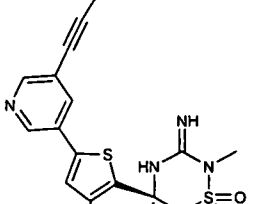
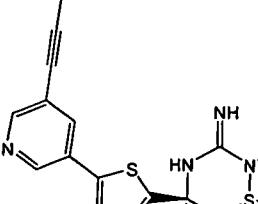
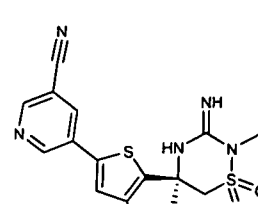
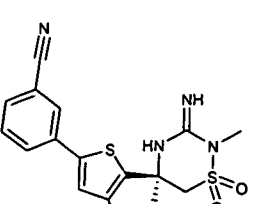
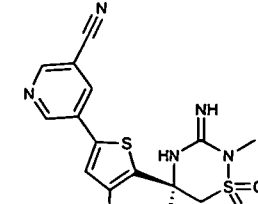
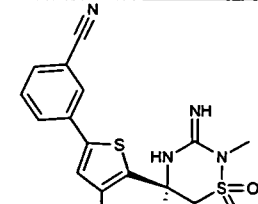
步驟1：向含有溴化噻吩(流程3)(149 mg, 0.34 mmol)之微波小瓶中添加3-氰基-5-氟苯基硼酸(146 mg, 0.88 mmol)、2 M Na₂CO₃(水溶液)(0.31 mL)及二噁烷(2.5 mL)。藉由使N₂鼓泡通過5分鐘來將混合物脫氣。向此混合物中添加[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鉑(II)錯合物與CH₂Cl₂(60 mg, 0.074 mmol)。將小瓶封蓋且用氮氣淨化氛圍。在攪拌下將混合物加熱至60°C，維持2小時。使混合物冷卻至室溫且用EtOAc稀釋。接著經矽藻土過濾混合物。用鹽水洗滌有機層。用EtOAc(3×)反萃取水層。經Na₂SO₄乾燥經合併之有機層，過濾且濃縮。經由製備型TLC(SiO₂：3:1己烷:EtOAc)純化粗產物，得到聯芳基化合物(105 mg)。

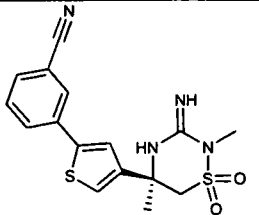
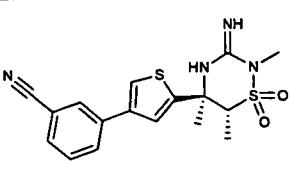
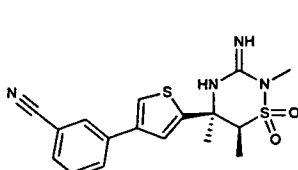
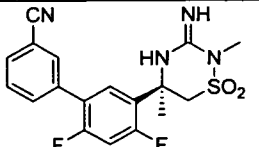
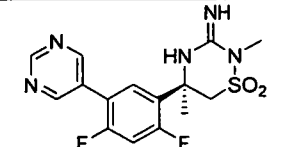
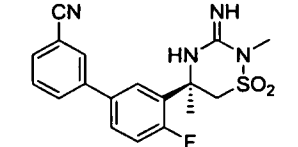
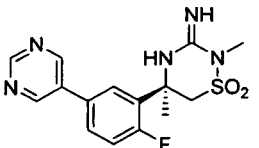
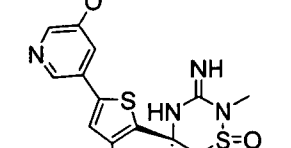
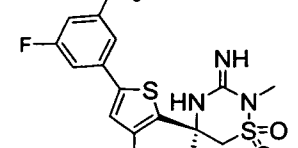
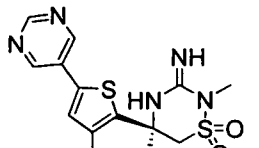
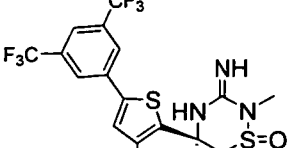
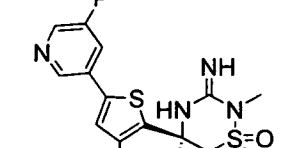
步驟2：向來自步驟1之聯芳基化合物於CH₂Cl₂(1.0 mL)中之溶液中添加TFA(1.0 mL)。在室溫下攪拌所得溶液1.5小時。在真空中移除溶劑，得到呈三氟乙酸鹽形式之實例44。LCMS數據(方法A)：t_R=2.96 min，m/e=379.2 (M+H)。

表 VIII：採用類似於流程 15 中所述之程序，使用適當芳基
 溴化物及酮酸/酯製備以下實例。

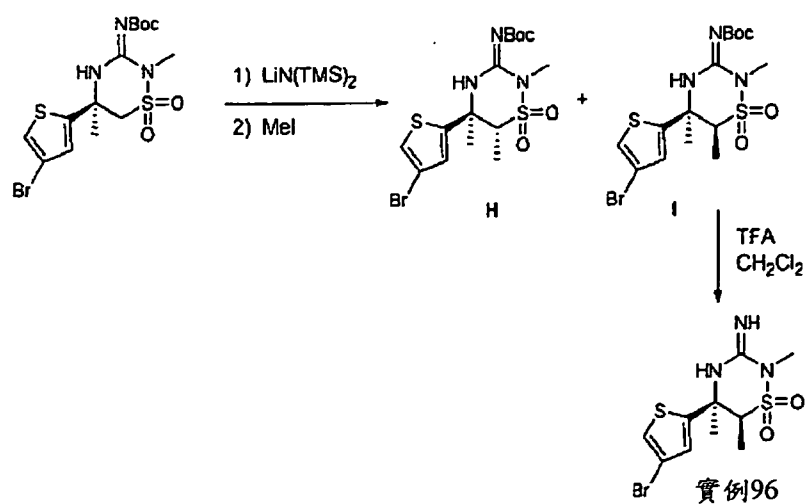
實例 (與各化合物一起列出之 LCMS 數據：所觀測之 MH^+ 、HPLC 滯留時間及 LCMS 方法)					
45	 MH^+ : 361.2, 2.66 min, A	46	 MH^+ : 379.2, 3.43 min, A	47	 MH^+ : 375.2, 2.90 min, A
48	 MH^+ : 371.2, 3.11 min, A	49	 MH^+ : 420.2, 3.33 min, A	50	 MH^+ : 395.2, 2.99 min, A
51	 MH^+ : 413.2, 3.11 min, A	52	 MH^+ : 409.2, 2.83 min, A	53	 MH^+ : 405.2, 2.80 min, A
54	 MH^+ : 395.2, 3.00 min, A	55	 MH^+ : 362.2, 2.37 min, A	56	 MH^+ : 370.2, 3.15 min, A
57	 MH^+ : 404.2, 3.27 min, A	58	 MH^+ : 360.8, 2.09 min, B	59	 MH^+ : 365.9, 2.19 min, B

60	 MH ⁺ : 370.9 , 1.95 min , B	61	 MH ⁺ : 364.9 , 1.98 min , B	62	 MH ⁺ : 361.2 , 2.66 min , A
63	 MH ⁺ : 454.2 , 3.36 min , A	64	 MH ⁺ : 409.2 , 2.87 min , A	65	 MH ⁺ : 413.2 , 3.16 min , A
66	 MH ⁺ : 396.2 , 2.49 min , A	67	 MH ⁺ : 353.9 , 2.20 min , B	68	 MH ⁺ : 369.9 , 2.27 min , B
69	 MH ⁺ : 419.9 , 2.36 min , B	70	 MH ⁺ : 413.9 , 2.42 min , B	71	 MH ⁺ : 363.9 , 2.28 min , B
72	 MH ⁺ : 386.2 , 3.09 min , A	73	 MH ⁺ : 359.2 , 2.17 min , B	74	 MH ⁺ : 348.0 , 2.38 min , B
75	 MH ⁺ : 355.0 , 2.30 min , B	76	 MH ⁺ : 396.2 , 2.56 min , A	77	 MH ⁺ : 400.2 , 3.10 min , A

78	 <p>MH⁺ : 406.2 , 2.88 min , A</p>	79	 <p>MH⁺ : 413.2 , 3.17 min , A</p>	80	 <p>MH⁺ : 375.0 , 1.94 min , B</p>
81	 <p>MH⁺ : 369.0 , 1.95 min , B</p>	82	 <p>MH⁺ : 413.2 , 2.96 min , A</p>	83	 <p>MH⁺ : 374.2 , 2.59 min , A</p>
84	 <p>MH⁺ : 385.2 , 1.92 min , A</p>	85	 <p>MH⁺ : 406.2 , 3.22 min , A</p>	86	 <p>MH⁺ : 388.2 , 3.15 min , A</p>
87	 <p>MH⁺ : 442.9 , 2.06 min , B</p>	88	 <p>MH⁺ : 455.3 , 2.99 min , A</p>	89	 <p>MH⁺ : 440.2 , 2.77 min , A</p>
90	 <p>MH⁺ : 441.2 , 3.10 min , A</p>	91	 <p>MH⁺ : 361.2 , 2.66 min , B</p>	92	 <p>MH⁺ : 428.9 , 2.34 min , B</p>

93		94		95	
	MH ⁺ : 361.2 , 2.80 min , A		MH ⁺ : 375.2 , 2.84 min , A		MH ⁺ : 375.2 , 2.94 min , A
95a		95b		95c	
	MH ⁺ : 391.0 , 3.09 min , C		MH ⁺ : 368.0 , 2.32 min , C		MH ⁺ : 373.0 , 2.98 min , C
95d		95e		95f	
	MH ⁺ : 350.0 , 2.15 min , C		MH ⁺ : 401.0 , 1.78 min , D		MH ⁺ : 456.0 , 2.16 min , D
95g		95h		95i	
	MH ⁺ : 372.0 , 1.77 min , D		MH ⁺ : 506.0 , 2.23 min , D		MH ⁺ : 389.0 , 1.90 min , D

流程 16 :

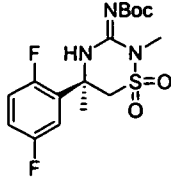

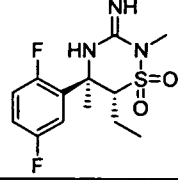
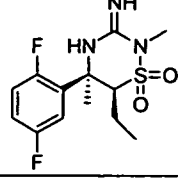
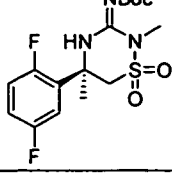
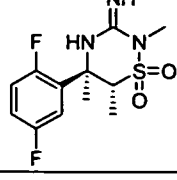


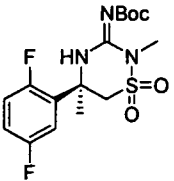
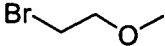
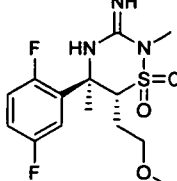
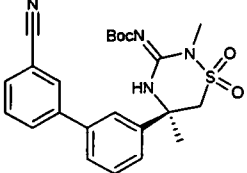
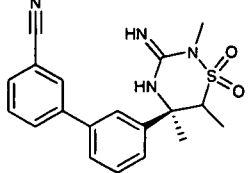
步驟 1 : 在 -78°C 下 , 向噻吩(流程 3)(238 mg , 0.54 mmol)
於無水 THF(2.5 mL)中之溶液中添加 LHMDs 溶液 (1.0 M ,

於 THF 中，1.63 mL)。在 -78°C 下攪拌所得溶液 1 小時。向此溶液中添加碘代甲烷 (0.086 mL, 1.36 mmol)。在 -78°C 下再攪拌所得溶液 1.25 小時。此後，添加水且使混合物升溫至室溫。接著用 EtOAc (3 \times) 萃取水層。用鹽水洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮。經由急驟層析 (SiO_2 ：梯度溶離 100:0 至 80:20 己烷:EtOAc) 純化粗產物，得到溶離較快之反式異構體 **H** (20 mg, 8.1%) 及溶離較慢之順式異構體 **I** (168 mg, 68%)。

步驟 2：向 **I** (16 mg, 0.035 mmol) 於 CH_2Cl_2 (1 mL) 中之溶液中添加 TFA (1 mL)。在室溫下攪拌所得溶液 1.5 小時。濃縮溶液，得到呈三氟乙酸鹽形式之實例 **96** (15 mg)。LCMS 數據 (方法 A)： $t_{\text{R}}=2.79$ min, $m/e=354.2$ (M+H)。

表 IX：使用類似於流程 16 中所述之方法，但在步驟 1 中使用 NaHMDS 替代 LHMDS 來製備以下實例。

核心	烷基鹵化物	實例	LCMS 所觀測之 MH^+	LCMS 滯留時間 (min)	lcms 方法
		97 	318.1	2.02	B
		98 	318.0	2.44	B
	MeI	99 	304.0	1.77	B

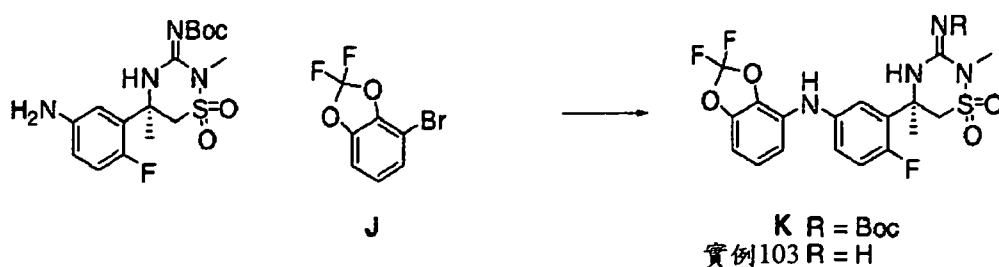
		100		348.1	2.12	B
	MeI	101		369.0	2.16	B

流程 17：



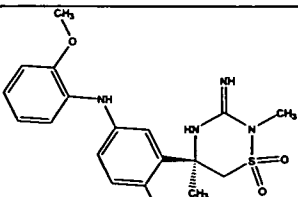
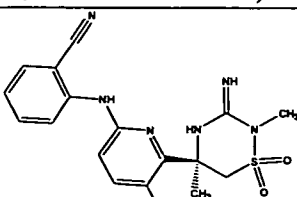
藉由使 N₂ 鼓泡通過混合物 5 分鐘，將含有來自流程 13 之噻吩 (74 mg, 0.16 mmol)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (19 mg, 0.023 mmol)、鋅 (8.2 mg, 0.12 mmol)、氰化鋅 (11 mg, 0.094 mmol) 於 N,N-二甲基乙醯胺 (2.0 mL) 中之漿液的密封微波小瓶脫氣。接著在攪拌下將混合物加熱至 85°C，維持 2 小時。使混合物冷卻至室溫且用 Et₂O 稀釋。用水 (2×) 洗滌有機層，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且濃縮。藉由製備型 TLC (SiO₂ : 95:5 CH₂Cl₂:MeOH) 純化粗殘餘物，得到實例 102 (15 mg)。LCMS 數據 (方法 A) : t_R = 2.22 min, m/e = 319.2 (M+H)。

流程 18：

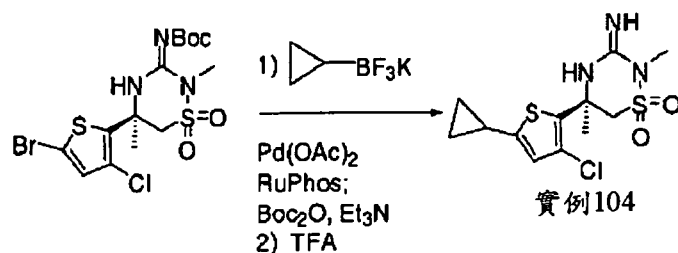


在真空下對 20 mL 微波容器進行火焰乾燥並冷卻，接著用 N₂ 回填，隨後進行真空/N₂ 回填之兩個循環。將苯胺(流程 10)(55 mg, 142 μmol)、Pd₂dba₃-CHCl₃(17 mg, 19 μmol)、二-第三丁基膦基-2-聯苯(15 mg, 50 μmol)、第三丁醇鈉(31 mg, 322 μmol)及 4-溴-2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯 J(48 mg, 202 μmol)懸浮於無水甲苯(2 mL)中，將微波小瓶密封且置於經預熱之 65°C 油浴中。攪拌 18 小時後，用 EtOAc 稀釋反應混合物，用飽和 NaHCO₃ 水溶液(1×)洗滌，經 MgSO₄ 乾燥，過濾且減壓濃縮，得到黃色油狀物，使用 0→20% EtOAc/己烷作為溶離劑對其進行矽膠層析，得到呈薄膜狀之中間物 K(39 mg)。在室溫下用 TFA(2 mL)之 CH₂Cl₂(3 mL)溶液脫除此中間物之保護基，接著用甲苯(5 mL)稀釋，減壓濃縮，且進行 RP-HPLC(C18, 30 ml/min, 含 0.1% TFA 之 10%-100% MeCN/H₂O)，得到實例 103(24.9 mg, 三氟乙酸鹽)，產率 32%。LCMS(條件 C)：t_R=3.44 min, m/e=443.2 (M+H)。

表 IXa：使用流程 18 中所述之方法製備以下實例，具有如下修改：在 80°C 下進行偶合反應。

實例 (LCMS數據：所觀測之MH ⁺ 、HPLC滯留時間及LCMS方法)			
103a		103b	
	MH ⁺ : 393, 2.01 min, D		MH ⁺ : 389, 1.88 min, D

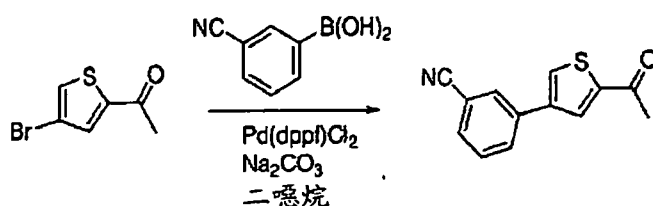
流程 19：



步驟 1：向含有 3 mL 甲苯/水(3:1)之微波小瓶中添加來自流程 13 之溴噻吩(50 mg、0.11 mmol)、Pd(OAc)₂(5 mg, 0.02 mmol)、RuPhos(21 mg, 0.04 mmol)、環丙基三氟硼酸鉀(17 mg, 0.12 mmol)及 Cs₂CO₃(108 mg, 0.33 mmol)。將小瓶密封且用 N₂ 淨化小瓶。接著在 70°C 下加熱混合物 12 小時。再添加 Pd(OAc)₂(5 mg, 0.02 mmol)、RuPhos(21 mg, 0.04 mmol)、環丙基三氟硼酸鉀(17 mg, 0.12 mmol)，且在 N₂ 氛圍下將混合物加熱至 70°C，再維持 12 小時。使混合物冷卻至室溫，經矽藻土過濾且用 CH₂Cl₂ 萃取。經 Na₂SO₄ 乾燥水層，過濾且濃縮。接著將粗混合物溶解於 CH₂Cl₂ 中。向此溶液中添加 Boc₂O(24 mg, 0.11 mmol) 及 Et₃N(13 mg, 0.13 mmol)。在室溫下攪拌所得溶液隔夜。濃縮溶液且經由製備型 TLC(SiO₂; 70:30 己烷:EtOAc) 純化粗產物。

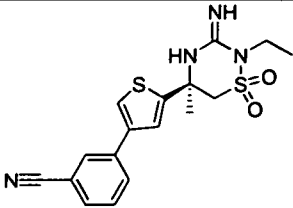
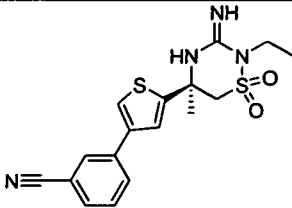
步驟 2：使用類似於流程 11b 步驟 2 中所述之方法，自上述物質製備實例 104。LCMS 數據(方法 A)：t_R=2.85 min, m/e=334.2 (M+H)。

流程 20：

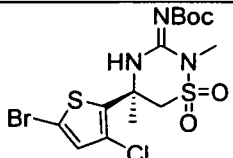
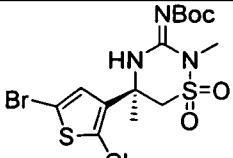


使用類似於流程15步驟1中所述之方法形成聯芳基酮。

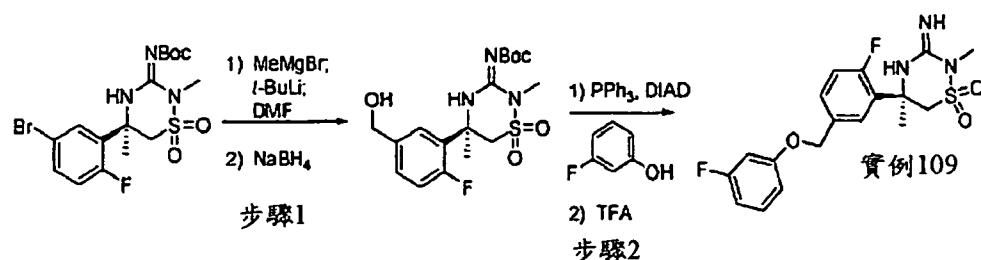
表X：使用類似於流程1a中所述之方法，以流程20中之酮及表I之適當磺醯胺起始來形成以下實例。

實例 (LCMS數據：所觀測之MH ⁺ 、HPLC滯留時間及LCMS方法)	
105	 MH ⁺ : 374.9, 2.13 min, B
106	 MH ⁺ : 388.9, 2.22 min, B

表XI：使用類似於流程11b步驟2中所述之方法製備以下實例。

胺基甲酸酯	實例	LCMS 所觀測之 MH ⁺	LCMS 滯留時間 (min)	LCMS 方法
	107	374.2	2.81	A
	108	374.2	2.69	A

流程 21：



步驟1：在-20℃下，向溴化物(表IIb，條目14)(500 mg，1.11 mmol)於THF(7 mL)中之溶液中添加MeMgBr溶液(3 M，於Et₂O中，0.48 mL，1.4 mmol)。在-20℃下攪拌溶液

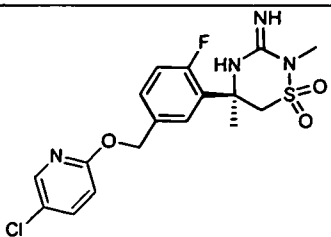
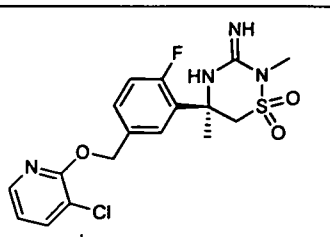
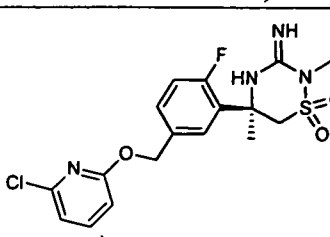
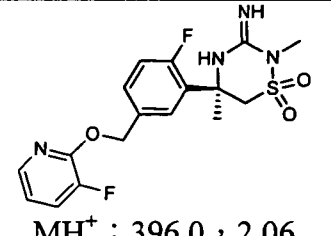
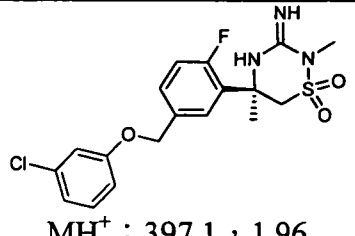
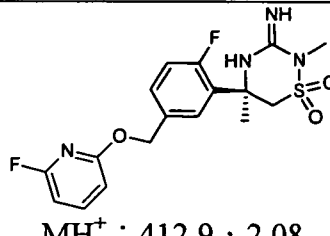
30分鐘。接著使溶液冷卻至 -78°C 。向溶液中添加 $t\text{-BuLi}$ (1.7 M, 於戊烷中, 1.6 mL, 2.8 mmol)。在 -78°C 下攪拌溶液2小時。向溶液中添加DMF(0.13 mL, 1.7 mmol)。經2.5小時使溶液緩慢升溫至室溫。接著向溶液中添加飽和 NH_4Cl (水溶液)(20 mL), 且用EtOAc(3 \times)萃取混合物。經 Na_2SO_4 乾燥經合併之有機層, 過濾且濃縮。經由急驟層析(SiO_2 : 3:1庚烷:EtOAc)純化粗產物, 得到醛(237 mg, 54%)。

在 0°C 下, 經3分鐘向醛(1.04 g, 2.60 mmol)於MeOH(10 mL)中之溶液中逐份添加 NaBH_4 (197 mg, 5.21 mmol)。攪拌所得混合物20分鐘。接著向溶液中添加飽和 NH_4Cl (水溶液)(30 mL), 且用 CH_2Cl_2 (3 \times)萃取混合物。經 Na_2SO_4 乾燥經合併之有機層, 過濾且濃縮。經由急驟層析(SiO_2 : 1:1庚烷:EtOAc)純化粗產物, 得到醇(949 mg, 91%)。

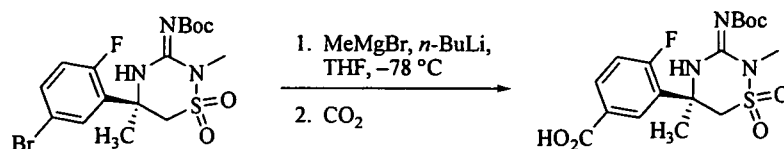
步驟2: 向來自步驟1之醇(105 mg, 0.26 mmol)及三苯基膦(102 mg, 0.39 mmol)於THF(3 mL)中之溶液中添加3-氟苯酚(0.030 mL, 0.33 mmol)。向此溶液中逐滴添加DIAD(0.075 mL, 0.39 mmol), 且攪拌所得溶液2小時。將反應物裝載至 SiO_2 急驟管柱上且純化(梯度溶離100:0至0:100庚烷:EtOAc), 得到醚(73 mg, 56%)。

使用類似於流程11b步驟2中所述之方法, 自上述物質製備實例109。LCMS(條件B): $t_{\text{R}}=2.10$ min, $m/e=396.0$ (M+H)。

表 XII：採用類似於流程 21 步驟 2 中所述之方法，使用適當芳基醇，自流程 21 步驟 1 中所述之苄醇製備以下實例。

實例 (與各化合物一起列出之 LCMS 數據：所觀測之 MH^+ 、HPLC 滯留時間及 LCMS 方法)					
110		111		112	
	MH^+ : 412.0, 2.17 min, B		MH^+ : 413.0, 2.02 min, B		MH^+ : 397.0, 1.99 min, B
113		114		115	
	MH^+ : 396.0, 2.06 min, B		MH^+ : 397.1, 1.96 min, B		MH^+ : 412.9, 2.08 min, B

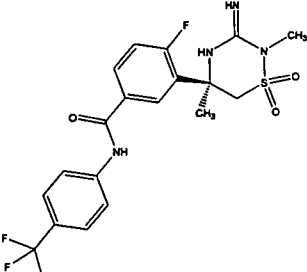
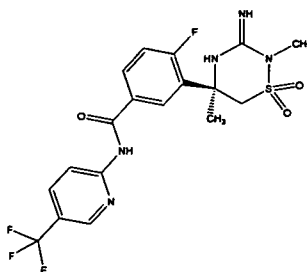
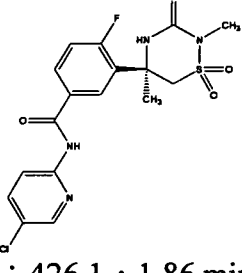
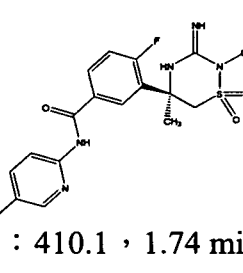
流程 22：



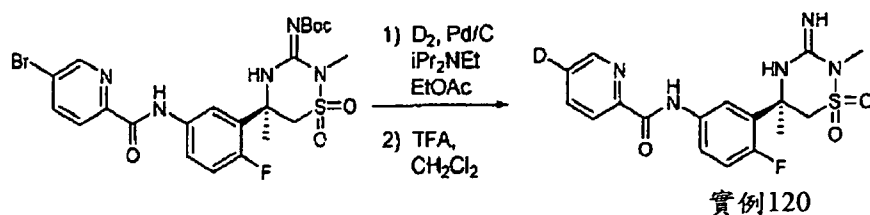
在 -78°C 、氮氣下，向溴化物(表 IIb，條目 14，2.55 g，5.66 mmol)於無水 THF(45 mL)中之攪拌溶液中添加 MeMgBr 溶液(3 M，於 Et_2O 中，2.4 mL，7.20 mmol)。添加完成後，攪拌反應混合物 20 分鐘。此後，經 5 分鐘逐滴添加 *n*-BuLi 溶液(2.5 M，於己烷中，5.1 mL，12.8 mmol)之溶液。接著在 -78°C 下攪拌反應混合物 50 分鐘且移除冷卻浴。將 CO_2 氣體鼓入反應混合物中，維持 50 分鐘。此後，用飽和 NH_4Cl 水溶液(50 mL)及 1 N 鹽酸(水溶液)(100 mL)淬滅反應物。用 EtOAc (3×100 mL)萃取所得混合物。用鹽水

(100 mL)洗滌經合併之萃取物，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且減壓濃縮。藉由管柱層析(二氧化矽，10%甲醇/二氯甲烷)純化殘餘物，得到羧酸(1.49 g, 53%)。

表 XIII：採用類似於流程 11b 中所述之程序，使用來自流程 22 之酸及適當芳基胺製備以下實例。酸、胺及 BOPCl 所用之莫耳比分別為 1:1.3:1.5。

實例 (LCMS數據：所觀測之MH ⁺ 、HPLC滯留時間及LCMS方法)			
116		117	
	MH ⁺ : 459.0, 2.35 min, B		MH ⁺ : 460.1, 2.02 min, B
118		119	
	MH ⁺ : 426.1, 1.86 min, B		MH ⁺ : 410.1, 1.74 min, B

流程 23：

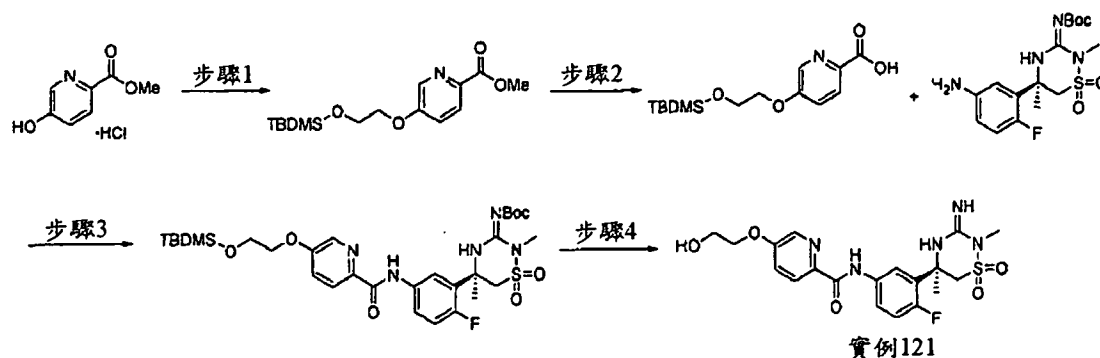


在 N₂ 氛圍下，向含有溴化物(表 V：實例 29 之 Boc 中間物)(48 mg, 0.084 mmol)於 EtOAc(4 mL)中之溶液的密封圓底燒瓶中添加 iPr₂NEt(22 μL, 0.13 mmol)及 10% 德固賽型 (Degussa type) Pd/C(9.0 mg, 0.0042 mmol)。抽空燒瓶且用

D₂(3×)回填。在D₂氛圍下攪拌混合物4.5小時。用N₂淨化混合物，過濾且濃縮。將殘餘物分配於EtOAc與1/2飽和NaHCO₃(水溶液)之間。用EtOAc(3×)萃取水層。用鹽水洗滌經合併之有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮，得到呈白色固體狀之氫化物(38 mg, 92%)。

使用類似於流程11b步驟2中所述之程序，自上述物質製備呈三氟乙酸鹽形式之實例120。LCMS數據(方法D)：
t_R=1.76 min, m/e=393.0 (M+H)。

流程 24：



步驟1：向流程11h中製備之5-羥基吡啶甲酸甲酯鹽酸鹽(0.40 g, 2.1 mmol)之DMF(1 mL)溶液中添加碳酸鉀(0.88 g, 6.3 mmol)及(2-溴乙氧基)-第三丁基二甲基矽烷(0.68 mL, 3.2 mmol)。使反應物升溫至70°C且攪拌18小時。再添加1當量之(2-溴乙氧基)-第三丁基二甲基矽烷，且在90°C下再攪拌反應物1.5小時。使反應物冷卻至室溫且添加水。用EtOAc萃取混合物。用水及鹽水洗滌經合併之有機層，乾燥(MgSO₄)，過濾且真空濃縮。藉由矽膠層析(0-30% EtOAc/己烷)經30分鐘純化殘餘物，得到產物(0.31 g, 47%)。

步驟2：向步驟1中製備之化合物(0.31 g, 1.0 mmol)之THF(1.5 mL)溶液中添加2 N LiOH(1.5 mL, 3 mmol)。在室溫下攪拌反應物4小時。使用飽和檸檬酸水溶液將反應物之pH值調整至約pH 4。用EtOAc萃取混合物。用水及鹽水洗滌經合併之有機層，乾燥(MgSO₄)，過濾且真空濃縮，得到羧酸(0.18 g, 60%)。

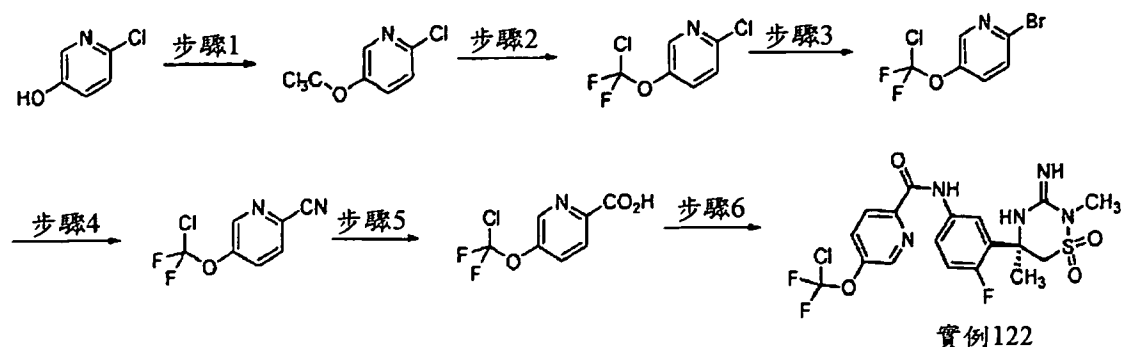
步驟3：向流程10中製備之苯胺(0.15 g, 0.39 mmol)之吡啶(1.5 mL)溶液中依序添加步驟2中製備之羧酸(0.17 g, 0.58 mmol)、BOPCl(0.23 g, 0.89 mmol)。在室溫下攪拌反應物4.5小時。接著真空濃縮反應，且將殘餘物溶解於EtOAc中並用水及鹽水洗滌，乾燥(MgSO₄)，過濾且真空濃縮。藉由矽膠層析(0-30% EtOAc/己烷，經30分鐘)純化殘餘物，得到醯胺產物(0.14 g, 54%)。

步驟4：向步驟3之產物(0.20 g, 0.30 mmol)之THF(1 mL)溶液中添加TBAF(1.0 M, 於THF中, 0.33 mL, 0.33 mmol)。在室溫下攪拌反應物24小時。將EtOAc添加至反應混合物中，且用水及鹽水洗滌混合物，乾燥(MgSO₄)，過濾且真空濃縮。藉由矽膠層析(0-70% EtOAc/己烷，經30分鐘)純化殘餘物，得到醇(0.14 g, 85%)。

向彼產物(0.14 g, 0.25 mmol)之DCM(2 mL)溶液中添加TFA(2 mL)。在室溫下攪拌反應物1小時且真空濃縮。接著將反應物與甲醇(1 mL)及7 N NH₃/MeOH(0.5 mL)一起攪拌1小時。接著真空濃縮反應物且溶解於EtOAc中。用飽和NaHCO₃、水及鹽水洗滌混合物，乾燥(MgSO₄)，過濾且真

空濃縮，得到實例 121(0.10 g, 88%)。LCMS 數據(方法 D)： $t_R=1.68$ min, $m/e=452.0$ (M+H)。

流程 25



步驟 1：在 0°C 下，向 2-氯-5-羥基吡啶(10 g, 80 mmol)於 1.5 M NaOH_(水溶液)(67 mL)中之溶液中逐滴添加硫光氣(6.0 mL, 79 mmol)之氯仿(46 mL)溶液。添加後，攪拌反應物 2 小時。接著用 CHCl₃ 萃取混合物。用 1 N HCl_(水溶液) 及水洗滌經合併之 CHCl₃ 層，乾燥(MgSO₄)，且過濾。向此溶液中鼓入 Cl₂ 氣體，直至反應物變得溫熱(約 1 分鐘)。在室溫下攪拌反應物 2 小時，接著使 Cl₂ 氣體再次鼓泡通過混合物。接著攪拌反應物 18 小時。接著使氮氣鼓泡通過反應混合物以移除殘留 Cl₂ 氣體。接著真空濃縮反應物。藉由逆相層析[C18(800 g)5%(2 管柱體積(CV))，5-100%(10 CV)，100(2 CV)；0.1% 甲酸/水//0.1% 甲酸/乙腈]純化殘餘物，得到三氯甲基醚(4.0 g, 21%)。

步驟 2：在 120°C 下，向三氯化銻(4.1 g, 22.7 mmol)及五氯化銻(0.22 mL, 1.7 mmol)中添加步驟 1 中製備之三氯甲基醚(2.8 g, 11.3 mmol)。使混合物升溫至 150°C，攪拌 1 小時，接著冷卻至室溫。添加 DCM 及飽和 NaHCO₃_(水溶液)，且

用 DCM 萃取水層。用 20% KF_(水溶液)、水及鹽水洗滌合併物，乾燥 (MgSO₄)，過濾且真空濃縮，得到產物 (2.0 g，83%)。

步驟 3：向步驟 2 中製備之氯二氟甲基醚 (2.0 g，9.3 mmol) 之丙腈 (11 mL) 溶液中添加溴三甲基矽烷 (2.8 mL，21 mmol)。使反應物升溫至 100°C 且攪拌 6.5 小時。使反應物冷卻至室溫且添加飽和 NaHCO₃。用 EtOAc 萃取混合物。用水及鹽水洗滌經合併之有機物，乾燥 (MgSO₄)，過濾且真空濃縮，得到產物 (2.1 g)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

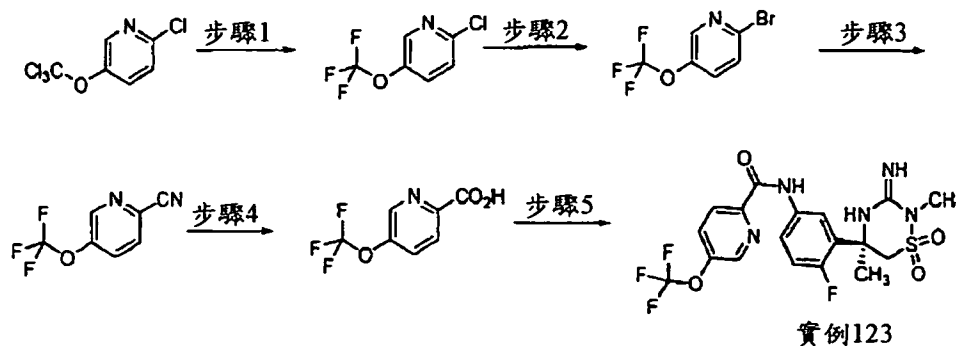
步驟 4：向微波反應小瓶中的步驟 3 中製備之溴吡啶 (0.33 g，1.3 mmol) 之 DMF (2.7 mL) 溶液中鼓入 N₂ 氣體 5 分鐘。添加 Zn(CN)₂ (0.22 g，1.9 mmol)，且使氮氣鼓泡通過反應混合物 5 分鐘。添加 Pd(PPh₃)₄ (0.078 g，0.07 mmol)，且使氮氣鼓泡通過反應物 5 分鐘。將反應容器封蓋且升溫至 100°C，接著攪拌 2.5 小時且冷卻至室溫。添加水及 EtOAc，接著在 EtOAc 洗滌下經矽藻土襯墊過濾合併物。接著用 EtOAc 萃取濾液。接著合併有機物且用水及鹽水洗滌，乾燥 (MgSO₄)，過濾且真空濃縮，接著藉由矽膠層析 (0-8% EtOAc/己烷，經 30 分鐘) 純化，得到產物 (0.21 g，81%)。

步驟 5：向步驟 4 中製備之腈 (0.21 g，1.0 mmol) 之乙醇 (2 mL) 溶液中添加 2 N LiOH_(水溶液) (2.7 mL)。使反應物升溫至 100°C 且攪拌 2 小時。使反應物冷卻至室溫且在真空中移除乙醇。使用飽和檸檬酸水溶液將水溶液之 pH 值調整至約

pH 4。添加固體氯化鈉且用 EtOAc 萃取混合物。用鹽水洗滌經合併之有機層，乾燥 (MgSO_4)，過濾且真空濃縮，得到白色固體 (0.14 g, 62%)。

步驟 6：在 0°C 下，向流程 10 中製備之苯胺 (0.20 g, 0.52 mmol) 之 THF (0.84 mL) 溶液中分別添加步驟 5 中製備之羧酸 (0.14 g, 0.63 mmol)、*N,N*-二異丙基乙胺 (0.27 mL, 1.6 mmol)、及 50% 1-丙烷膦酸環酐之乙酸乙酯溶液 (0.42 mL, 0.71 mmol)。接著在 0°C 下攪拌反應混合物 1 小時，接著在室溫下再攪拌 1 小時。將水添加至反應物中，且劇烈攪拌混合物 20 分鐘。接著用 EtOAc 萃取混合物。用水及鹽水洗滌經合併之有機層，乾燥 (MgSO_4)，過濾且真空濃縮。藉由矽膠層析 (0-30% EtOAc/己烷，經 30 分鐘) 純化殘餘物，得到醯胺 (0.26 g, 84%)。在室溫下，向醯胺 (0.26 g, 0.44 mmol) 之 DCM (1 mL) 溶液中添加 TFA (0.68 mL, 8.8 mmol)。攪拌反應物 18 小時，接著真空濃縮。將殘餘物溶解於 DCM 中且與飽和 NaHCO_3 (水溶液) 一起攪拌。用 DCM 萃取混合物。用水及鹽水洗滌經合併之 DCM 層，乾燥 (MgSO_4)，過濾且真空濃縮，得到實例 122。LCMS 數據 (方法 D)： $t_R=2.06$ min, $m/e=492$ (M+H)。

流程 26



步驟1：在120℃下，向三氯化錒(4.05 g, 23 mmol)及五氯化錒(0.22 mL, 1.7 mmol)中添加流程25步驟1中製備之三氯甲基醚(2.80 g, 11 mmol)。在氮氣下使反應物升溫至165℃且攪拌14小時，接著升溫至175℃且再攪拌4小時。使反應物冷卻至室溫。將所得固體塊與飽和NaHCO₃(水溶液)[氣體逸出!]及EtOAc一起劇烈攪拌。在EtOAc洗滌下經矽藻土栓塞過濾混合物。用EtOAc萃取濾液。用水及鹽水洗滌經合併之有機層，乾燥(MgSO₄)，過濾且真空濃縮。藉由矽膠層析(0-10% EtOAc/己烷，經30分鐘)純化殘餘物(0.90 g, 40%)。

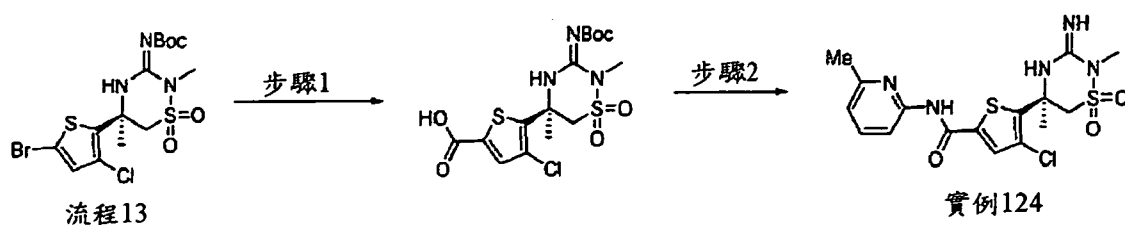
步驟2：根據流程25步驟3中之程序將步驟1中製備之三氯甲基醚轉化成溴吡啶。

步驟3：根據流程25步驟4中之程序將步驟2中製備之溴吡啶轉化成氰基吡啶。

步驟4：根據流程25步驟5中之程序將步驟3中製備之氰基吡啶轉化成吡啶基羧酸。

步驟5：根據流程25步驟6中之程序將步驟4中製備之吡啶基羧酸轉化成實例123。LCMS(條件D)：t_R=2.04 min，m/e=476.0 (M+H)。

流程27

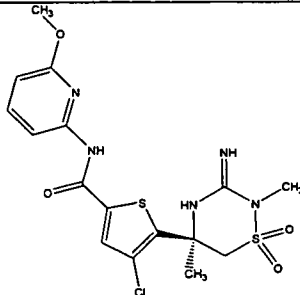
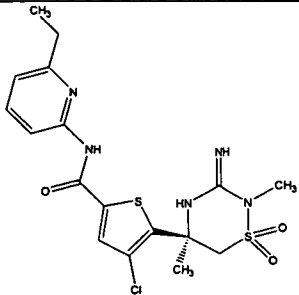
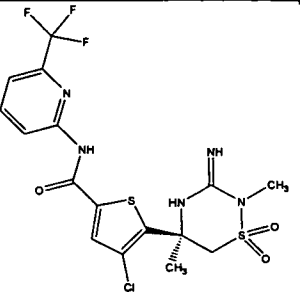
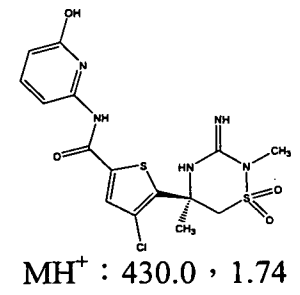
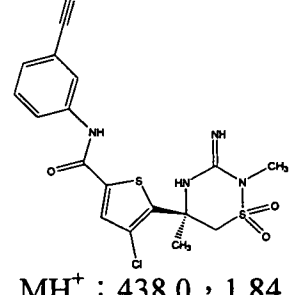
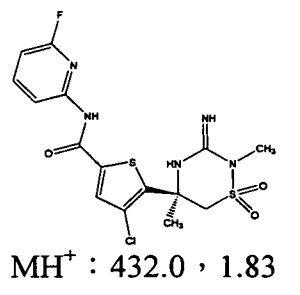
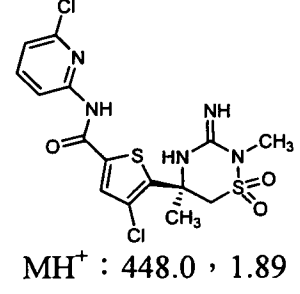
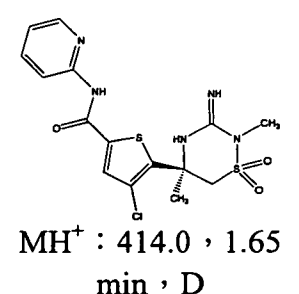


步驟1：在0℃下，向流程13中製備之溴噻吩(1.34 g，

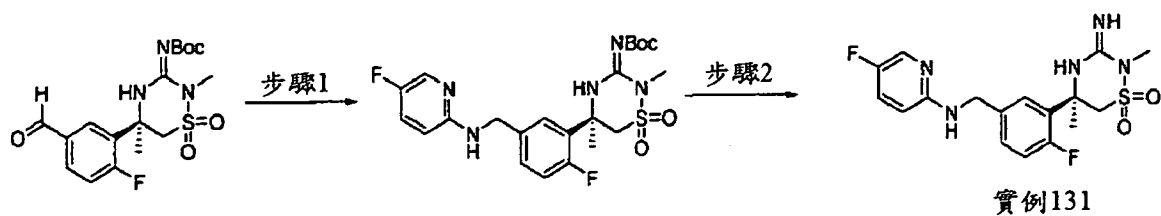
2.83 mmol)之 THF(9.2 mL)溶液中添加氯化甲基鎂(3.0 M, 於 THF 中, 1.18 mL, 3.54 mmol)。在 0°C 下攪拌反應物 30 分鐘, 接著冷卻至 -78°C。經 10 分鐘添加正丁基鋰(2.5 M, 於 己烷 中, 2.55 mL, 6.38 mmol)。在 -78°C 下攪拌反應物 1 小時, 接著使 CO₂ 氣體鼓泡通過反應物。移走冷浴且使反應物升溫至室溫, 同時繼續使 CO₂ 氣體鼓泡通過混合物。向混合物中添加 1 N HCl(水溶液), 且用 EtOAc 萃取混合物。用水及鹽水洗滌經合併之有機層, 乾燥(MgSO₄), 過濾且真空濃縮。藉由矽膠層析(0-80% EtOAc/己烷, 經 30 分鐘)純化殘餘物, 得到羧酸(0.97 g, 78%)。

步驟 2: 向步驟 1 中製備之羧酸(0.027 g, 0.06 mmol)之吡啶(0.25 mL)溶液中添加 2-胺基-6-甲基吡啶(0.013 g, 0.12 mmol)及雙(2-側氧基-3-噁唑啉基)次膦醯氯(0.024 g, 0.09 mmol)。在室溫下攪拌反應物 18 小時, 接著真空濃縮。添加水且用 EtOAc 萃取混合物。用鹽水洗滌經合併之有機層, 乾燥(MgSO₄), 過濾且真空濃縮。藉由製備型矽膠 TLC(1000 μm SiO₂, 30% EtOAc/己烷)純化殘餘物, 得到產物(13 mg, 40%)。向醯胺(0.065 g, 0.14 mmol)之 DCM(0.4 mL)溶液中添加 TFA(0.2 mL)。在室溫下攪拌反應物 20 小時, 接著真空濃縮, 得到呈三氟乙酸鹽形式之實例 124。LCMS 數據(方法 D): t_R=1.59 min, m/e=428.0 (M+H)。

表 XIV：採用類似於流程 27 中所述之程序，使用適當芳基胺製備以下實例。

實例 (LCMS數據：所觀測之MH ⁺ 、HPLC滯留時間及LCMS方法)		
<p>125</p>  <p>MH⁺ : 466.0 , 1.82 min , D</p>	<p>126</p>  <p>MH⁺ : 482.0 , 2.21 min , D</p>	<p>127</p>  <p>MH⁺ : 442.0 , 1.70 min , D</p>
<p>128</p>  <p>MH⁺ : 430.0 , 1.74 min , D</p>	<p>129</p>  <p>MH⁺ : 438.0 , 1.84 min , D</p>	<p>130</p>  <p>MH⁺ : 432.0 , 1.83 min , D</p>
<p>130a</p>  <p>MH⁺ : 448.0 , 1.89 min , D</p>	<p>130b</p>  <p>MH⁺ : 414.0 , 1.65 min , D</p>	

流程 28

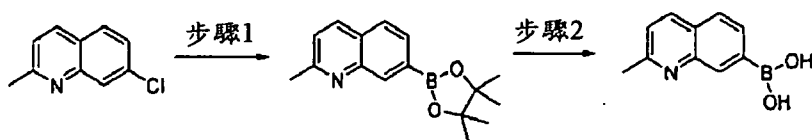


步驟 1：向醛(流程 21 步驟 1 中用 NaBH₄ 處理之前的中間物)(0.10 g , 0.2 mmol)於甲醇(1.5 mL)及吡啶(0.5 mL)中之

溶液中添加 4 Å mol篩 (100 mg)、2-胺基-5-氟吡啶 (0.056 g, 0.5 mmol) 及乙酸 (0.02 mL, 0.35 mmol)。使反應物升溫至 50°C 且攪拌 18 小時。冷卻至室溫後，添加飽和碳酸氫鈉 (0.5 mL) 且攪拌混合物 10 分鐘。接著過濾混合物且真空濃縮濾液。藉由矽膠層析 (0-35% EtOAc/己烷，經 30 分鐘) 純化殘餘物，得到產物 (0.077 g, 78%)。

步驟 2：向步驟 1 中製備之物質 (0.077 g, 0.16 mmol) 之 DCM (0.4 mL) 溶液中添加 TFA (0.24 mL, 3.1 mmol)。在室溫下攪拌反應物 2 小時，接著真空濃縮。將殘餘物溶解於 DCM 中，且用飽和 NaHCO₃ (水溶液)、水及鹽水洗滌。乾燥 (MgSO₄) DCM 層，過濾且真空濃縮。接著將殘餘物溶解於 DCM 中且添加過量 2 N HCl/乙醚。濃縮混合物，得到呈鹽酸鹽形式之實例 131 (57 mg)。LCMS 數據 (方法 D)：t_R=1.56 min, m/e=396.2 (M+H)。

流程 29：

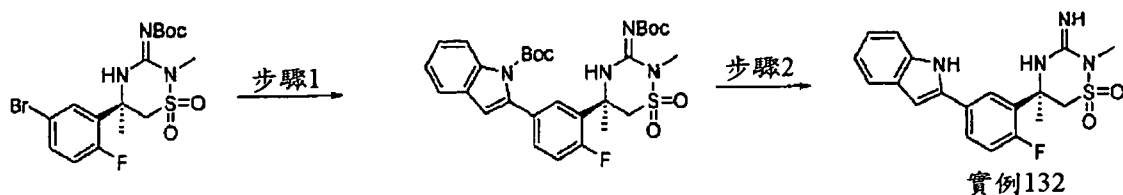


步驟 1：向 7-氯喹哪啶 (7-chloroquinoline, 1.2 g, 6.5 mmol) 之 THF (80 mL) 溶液中添加雙 (頻哪醇根基) 二硼 (bis(pinacolato)diboron, 1.9 g, 7.6 mmol)、1,3-雙 (2,6-二異丙基苯基) 咪唑-2-亞基鹽酸鹽 (0.17 g, 0.4 mmol) 及乙酸鉀 (1.6 g, 16 mmol)。使氮氣鼓泡通過反應物 10 分鐘。添加乙酸鈣 (0.044 g, 0.20 mmol)，且使反應物升溫至回流並攪拌 6 小時。在 EtOAc 洗滌下經矽膠栓塞過濾反應物。真空

濃縮濾液。藉由矽膠層析(0-30% EtOAc/己烷，經30分鐘)純化濾液，得到酰胺酯(0.97 g，55%)。

步驟2：向步驟1中製備之酰胺酯(0.78 g，2.9 mmol)之THF(6 mL)溶液中添加水(24 mL)及偏過碘酸鈉(0.93 g，4.4 mmol)。攪拌反應物1小時，接著添加3 M HCl_(水溶液)(19 mL)。攪拌混合物45分鐘，接著用EtOAc萃取。接著用飽和NaHCO₃_(水溶液)鹼化水層且用EtOAc萃取。用水及鹽水洗滌有機層，乾燥(MgSO₄)，過濾且真空濃縮，得到酰胺(0.34 g，63%)。

流程 30：

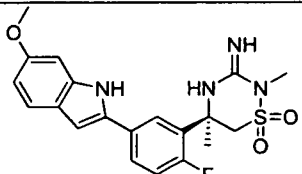
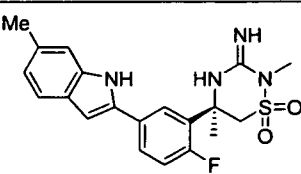
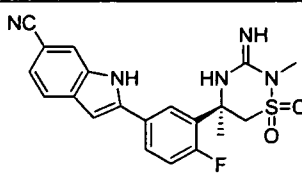
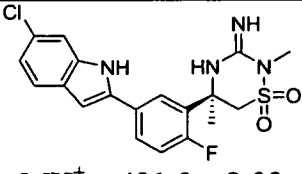
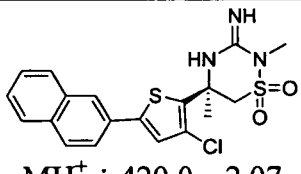
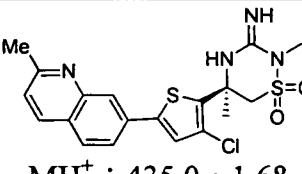
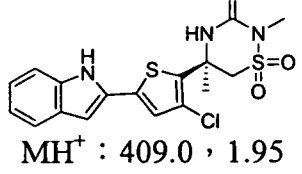
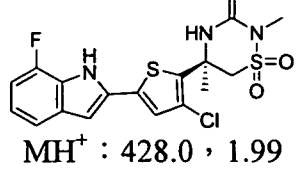
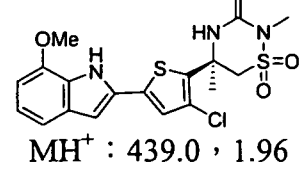
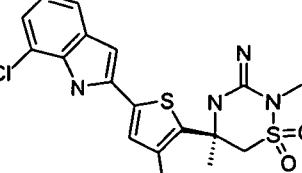


步驟1：向微波反應小瓶中之溴化物(表 IIb，條目 14)(0.15 g，0.33 mmol)中添加第三丁醇(1.5 mL)、1-(第三丁氧基羰基)-吲哚-2-酰胺(0.16 g，0.60 mmol)及碳酸鉀水溶液(2 M，0.25 mL，0.50 mmol)。使氮氣鼓泡通過反應混合物10分鐘。添加PdCl₂(dppf)(0.054 g，0.066 mmol)，且使氮氣鼓泡通過反應物5分鐘。將反應容器封蓋，升溫至65°C且攪拌3小時。使反應物冷卻至室溫且添加EtOAc。用水及鹽水洗滌混合物，乾燥(MgSO₄)，過濾且真空濃縮。藉由矽膠層析(0-20% EtOAc/己烷，經30分鐘)純化殘餘物，得到聯芳基產物(0.12 g，60%)。

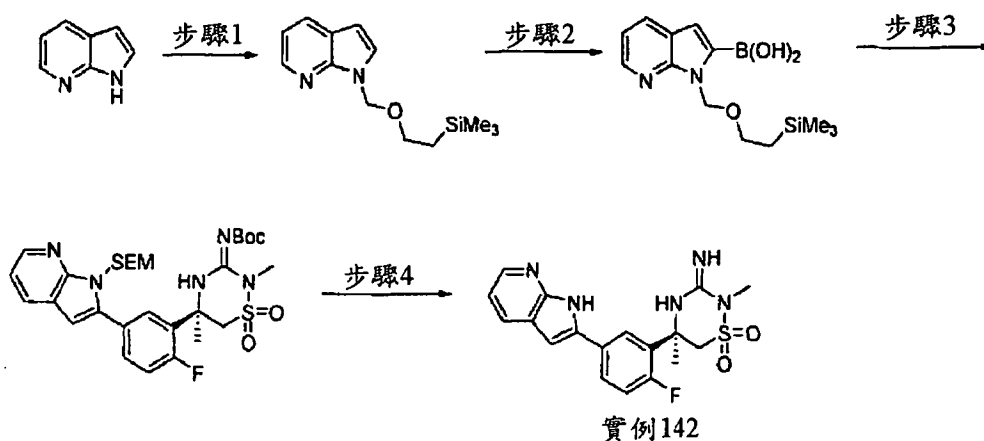
步驟2：向步驟1中製備之產物(0.12 g，0.20 mmol)之

DCM(2 mL)溶液中添加TFA(2 mL)。在室溫下攪拌反應物1小時，接著真空濃縮，得到呈三氟乙酸鹽形式之實例132(0.078 g, 78%)。LCMS數據(方法D)： $t_R=1.96$ min, $m/e=387.0$ (M+H)。必要時，藉由逆相層析[C18 5%(2管柱體積(CV))，5-100%(10 CV)，100(2 CV)；0.1%甲酸/水//0.1%甲酸/乙腈]進一步純化殘餘物。

表 XV：採用類似於流程30中所述之程序，使用適當芳基溴化物及醯酸製備以下實例。

實例 (LCMS數據：所觀測之MH ⁺ 、HPLC滯留時間及LCMS方法)					
133		134		135	
	MH ⁺ : 417.0, 1.93 min, D		MH ⁺ : 401.0, 2.01 min, D		MH ⁺ : 412.0, 1.93 min, D
136		137		138	
	MH ⁺ : 421.0, 2.03 min, D		MH ⁺ : 420.0, 2.07 min, D		MH ⁺ : 435.0, 1.68 min, D
139		140		141	
	MH ⁺ : 409.0, 1.95 min, D		MH ⁺ : 428.0, 1.99 min, D		MH ⁺ : 439.0, 1.96 min, D
141a		**	**	**	**
	MH ⁺ : 443.0, 2.13 min, D				

流程 31：



步驟 1：在 0°C 下，向 7-氮雜吲哚 (1.5 g, 12.7 mmol) 之 DMF (30 mL) 溶液中添加 NaH (60% 分散液，於礦物油中，0.56 g, 14 mmol)。在室溫下攪拌反應物 15 分鐘，接著冷卻至 -40°C (EtOAc/CO₂ 冷卻浴)。接著添加 (2-(氯甲氧基)乙基)三甲基矽烷 (2.5 mL, 14 mmol)，且使反應物升溫至室溫。在室溫下攪拌反應物 18 小時。添加 EtOAc，且用水及鹽水洗滌混合物，乾燥 (MgSO₄)，過濾且真空濃縮。藉由矽膠層析 (0-10% EtOAc/己烷，經 30 分鐘) 純化殘餘物，得到經 SEM 保護之吲哚 (2.9 g, 91%)。

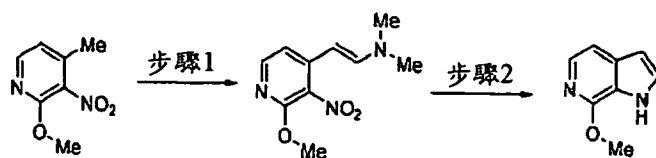
步驟 2：在 -40°C 下，向步驟 1 中製備的經 SEM 保護之吲哚 (0.99 g, 4.0 mmol) 之 THF (10 mL) 溶液中添加 *n*-BuLi (2.5 M，於己烷中，1.9 mL, 4.8 mmol)。在 -40°C 下攪拌混合物 1 小時，接著添加硼酸三異丙酯 (1.2 mL, 5.2 mmol)。使混合物升溫至室溫，同時攪拌 18 小時。向反應混合物中添加 1 N HCl_(水溶液)。在室溫下攪拌混合物 30 分鐘。接著使用飽和 NaHCO₃_(水溶液) 將混合物之 pH 值調整至約 5。用乙醚萃取混合物。用水及鹽水洗滌經合併之乙醚萃取物，乾燥

(Na_2SO_4)，過濾且真空濃縮。藉由矽膠層析(0-50% EtOAc/己烷，經30分鐘)純化殘餘物，得到吡啶酮酸(0.20 g，17%)。

步驟3：向微波反應小瓶中之溴化物(表 IIb，條目 14)(0.21 g，0.46 mmol)之第三丁醇(3 mL)溶液中添加步驟 2 中製備之酮酸(0.20 g，0.68 mmol)及 2 M K_2CO_3 (水溶液)(0.34 mL，0.68 mmol)。使氮氣鼓泡通過反應物 10 分鐘。添加 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0.075 g，0.092 mmol)，且將反應物密封並加熱至 65°C 。3 小時後，使反應物冷卻至室溫且添加 EtOAc。用水及鹽水(MgSO_4)洗滌混合物，過濾且真空濃縮。藉由矽膠層析(0-20% EtOAc/己烷，經30分鐘)純化殘餘物，得到偶合產物(0.21 g，74%)。

步驟4：向步驟3中製備之偶合產物(0.086 g，0.14 mmol)中添加 4 M HCl 之乙醇(6 mL)溶液。使反應物升溫至 60°C 且攪拌 20 小時。真空濃縮反應物，接著藉由逆相層析(C18：梯度溶離，90:10:0.1 至 0:100:0.1 水:MeCN:甲酸)純化，得到實例 142(0.030 g)。LCMS 數據(方法 D)： $t_R=1.67$ min， $m/e=388.0$ (M+H)。

流程 32：

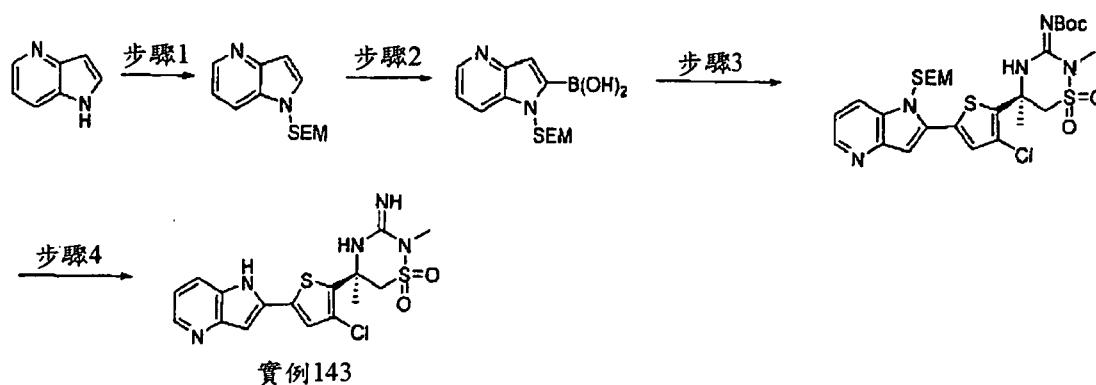


步驟1：向硝基吡啶(5.1 g，30 mmol)之 DMF(5 mL)溶液中添加 1,1-甲氧基-*N,N*-二甲基甲胺(15 mL，110 mmol)。使反應物升溫至 130°C 且攪拌 16 小時。使反應物冷卻至室

溫，接著添加至一燒杯冰中。藉由過濾分離所得固體，得到產物 (5.9 g, 88%)。

步驟2：向步驟1中製備之烯胺 (5.9 g, 26 mmol) 之乙醇 (275 mL) 溶液中添加 10% 德固賽型鈣/碳 (1.5 g)。在氫氣氛圍下 (15 psi) 下震盪反應混合物 15 分鐘。在 DCM 洗滌下經矽藻土床過濾反應物。真空濃縮濾液，得到吲哚 (4.3 g, 61%)。

流程 33：



步驟1：根據流程 31 步驟 1 中所述之程序用 SEM 基團保護 4-氮雜吲哚。

步驟2：根據流程 31 步驟 2 中所述之程序將步驟 1 中製備經 SEM 保護之吲哚轉化成 2-硼酸。

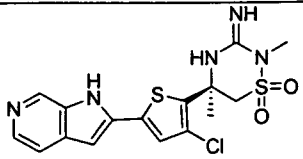
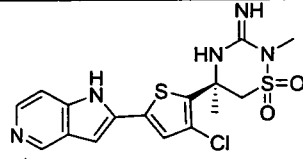
步驟3：向微波反應小瓶中的步驟 2 中製備之經 SEM 保護之吲哚 2-硼酸 (0.40 g, 1.37 mmol) 之第三丁醇 (3 mL) 溶液中添加碳酸鉀 (2 M, 0.6 mL, 1.1 mmol) 及流程 13 中製備之溴噻吩 (0.36 g, 0.76 mmol)。使氫氣鼓泡通過反應混合物 10 分鐘，此後添加 PdCl₂(dppf) (0.12 g, 0.15 mmol)。將反應容器封蓋且升溫至 65°C。攪拌反應物 16 小時，接著冷卻至室溫。添加 EtOAc，且用水及鹽水洗滌混合物，乾燥

(MgSO₄)，過濾且真空濃縮。將殘餘物溶解於DCM(2 mL)中且添加(Boc)₂O(166 mg)。在室溫下攪拌反應物18小時。真空濃縮反應物，得到殘餘物，藉由矽膠層析(0-40% EtOAc/己烷)純化該殘餘物，得到所要產物與雙-boc產物之混合物(360 mg)。該混合物直接用於下一步驟。

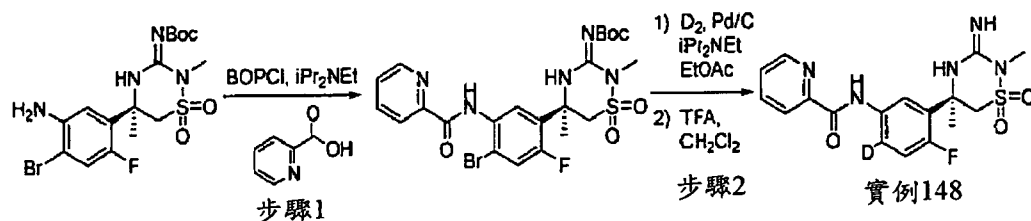
步驟4：將步驟3中製備之聯芳基化物(0.28 g, 0.43 mmol)於4 N HCl之乙醇(12 mL)溶液中加熱至65°C，維持12小時。真空濃縮反應物，得到所要物質及*N*-羥基甲基吡啶中間物。將混合物溶解於丙酮(2 mL)及乙醇(1 mL)中，且添加碳酸鉀(0.15 g, 1.1 mmol)。在室溫下攪拌混合物1小時，接著添加至飽和NH₄Cl(水溶液)中。用EtOAc萃取混合物。用水及鹽水洗滌經合併之有機層，乾燥(MgSO₄)，過濾且真空濃縮。藉由製備型矽膠TLC(10% MeOH/DCM)純化殘餘物，得到實例143(0.10 g, 57%)。LCMS數據(方法D)：t_R=1.67 min, m/e=410.0 (M+H)。(或者，可藉由逆相層析[C18 5%(2管柱體積(CV))，5-100%(10 CV)，100(2 CV)；0.1%甲酸/水//0.1%甲酸/乙腈]純化殘餘物。)

表XVI：使用流程33中所述之條件，自適當芳基溴化物及芳基酰胺製備以下實例。

實例 (LCMS數據：所觀測之MH ⁺ 、HPLC滯留時間及LCMS方法)			
144		145	
	MH ⁺ : 440.0, 1.65 min, D		MH ⁺ : 410.0, 1.78 min, D

146	 <p>MH⁺ : 410.0 , 1.70 min , D</p>	147	 <p>MH⁺ : 410.0 , 1.67 min , D</p>
-----	--	-----	---

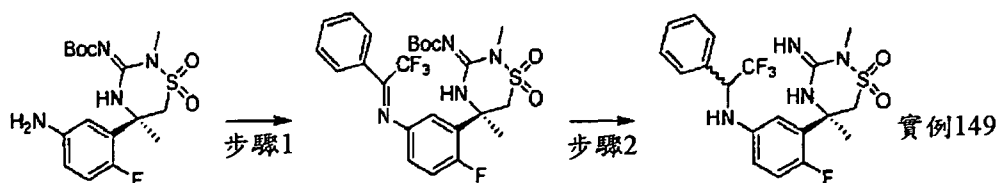
流程 34 :



步驟 1：在 0°C 下，向來自流程 10a 之苯胺 (95 mg, 0.20 mmol)、吡啶甲酸 (30 mg, 0.25 mmol) 及 BOPCl (78 mg, 0.31 mmol) 於 CH₂Cl₂ (4 mL) 中之漿液中添加 iPr₂NEt (89 μL, 0.51 mmol)。使所得混合物升溫至室溫且攪拌 16 小時。將混合物分配於 CH₂Cl₂ 與水之間。用 CH₂Cl₂ (3×) 萃取水層。經 Na₂SO₄ 乾燥經合併之有機層，過濾且濃縮。經由製備型 TLC (SiO₂ : 1:1 己烷:EtOAc) 純化粗產物，得到呈白色固體狀之醯胺 (47 mg, 40%)。

步驟 2：使用類似於流程 23 中所述之程序，自上述物質製備呈三氟乙酸鹽形式之實例 148。LCMS 數據 (方法 D) : t_R = 1.75 min, m/e = 393.0 (M+H)。

流程 35 :



步驟 1：向苯胺 (流程 10, 0.1 g, 0.26 mmol)、2 mL DCM、二異丙基乙胺 (45 μL, 0.26 mmol) 及三氟苯乙酮 (0.045 g, 0.26 mmol) 之室溫混合物中緩慢逐滴添加四氯化

鈦(1.0 M, 於DCM中, 0.26 mL, 0.26 mmol)。攪拌反應物2小時。接著將飽和碳酸氫鈉水溶液傾倒至反應物中, 從而形成白色沈澱物, 接著將其經矽藻土過濾。用DCM洗滌矽藻土且用DCM萃取濾液。乾燥(MgSO₄)經合併之有機層, 過濾且真空濃縮。藉由矽膠層析(0-30% EtOAc/己烷, 經20分鐘)純化殘餘物, 得到亞胺化合物(0.051 g, 36%)。

步驟2: 向步驟1中製備之亞胺(0.051 g, 0.09 mmol)於2 mL MeOH中之攪拌溶液中添加硼氫化鈉(0.007 g, 0.18 mmol)。在室溫下攪拌反應物1小時, 接著真空濃縮至乾燥。藉由製備型RP HPLC(含0.1%甲酸之10-100%乙腈/含0.1%甲酸之水, 經22分鐘)純化反應物, 得到胺產物。用2 mL 20% TFA/DCM處理此物質1小時, 接著真空濃縮, 得到呈三氟乙酸鹽形式之實例149(非對映異構體之1:1混合物)(39 mg, 75%)。LCMS數據(方法D): $t_R=1.97$ min, $m/e=445.0$ (M+H)。

表 XVII: 根據流程35中所述之方法製備以下實例:

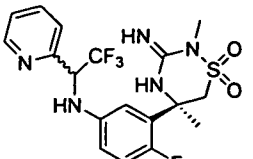
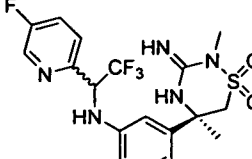
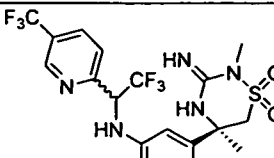
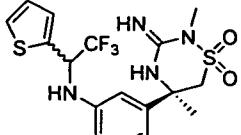
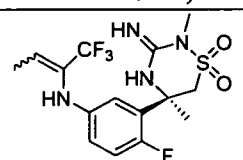
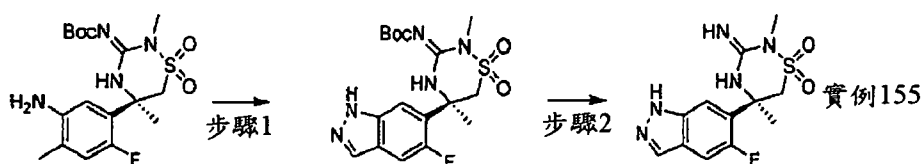
實例 (LCMS數據: 所觀測之MH ⁺ 、HPLC滯留時間及LCMS方法)			
150		151	
	MH ⁺ : 446.0, 1.87 min, D		MH ⁺ : 464.0, 1.93 min, D
152		153	
	MH ⁺ : 514.0, 1.99 min, D		MH ⁺ : 451.0, 1.93 min, D

表 XVIII：使用如下順序製備呈非對映異構體混合物形式之以下實例：(1)流程 35 步驟 1，(2)流程 11b 步驟 2：

實例 (LCMS數據：所觀測之MH ⁺ 、 HPLC滯留時間及LCMS方法)	
154	 MH ⁺ : 395.0, 1.89 min, D

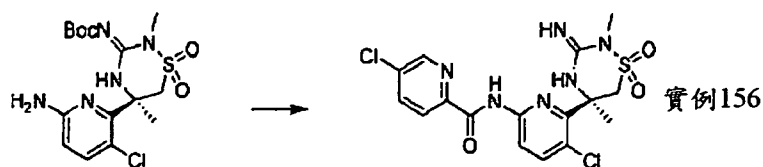
流程 36：



步驟 1：在室溫下，向苯胺(表 IV，條目 5，0.2 g，0.5 mmol)於冰醋酸(5 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加亞硝酸鈉(0.035 g，0.5 mmol)於水(0.25 mL)中之溶液。在室溫下攪拌反應物 6 小時，接著真空濃縮至乾燥。藉由矽膠層析(0-100% EtOAc/己烷，經 30 分鐘)純化殘餘物，得到呈固體狀之吡啶化合物(0.060 g，29%)。

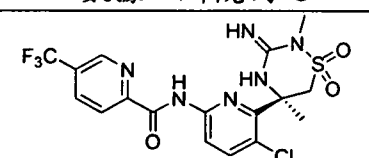
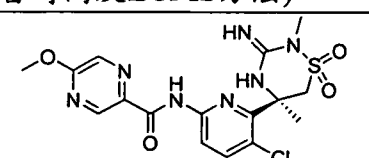
步驟 2：根據流程 11b 步驟 2 處理來自步驟 1 之物質(0.005 g，0.012 mmol)，得到呈三氟乙酸鹽形式之實例 155(0.005 g，97%)。LCMS 數據(方法 D)： $t_R=1.63$ min， $m/e=312.0$ (M+H)。

流程 37：

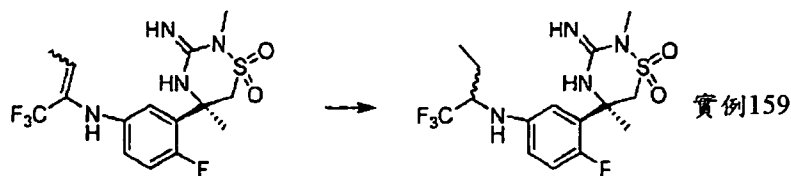


在室溫下，向胺基吡啶化合物(表 IIIb, 0.068 g, 0.17 mmol)於 1.68 mL 4:1 DMF:二異丙基乙胺中之攪拌溶液中添加 5-氯甲基吡啶醯氯(流程 11p)及 1 塊 DMAP 晶體。將反應物加熱至 50°C 且攪拌 48 小時。使反應物冷卻至室溫且真空濃縮。藉由矽膠層析(0-60% EtOAc/己烷, 經 20 分鐘; 接著 60-100% EtOAc/己烷, 20-30 分鐘)純化殘餘物, 得到醯胺產物(0.014 g, 15%)。根據流程 11b 步驟 2 處理此物質, 得到呈三氟乙酸鹽形式之實例 156(0.014 g, 97%)。LCMS 數據(方法 D): $t_R=1.91$ min, $m/e=443.0$ (M+H)。

表 XIX: 根據流程 37 中所述之方法, 使用表 IVj 之酸氯化物製備以下實例:

實例 (LCMS數據: 所觀測之MH ⁺ 、HPLC滯留時間及LCMS方法)			
157		158	
	MH ⁺ : 477.0, 1.93 min, D		MH ⁺ : 440.0, 1.84 min, D

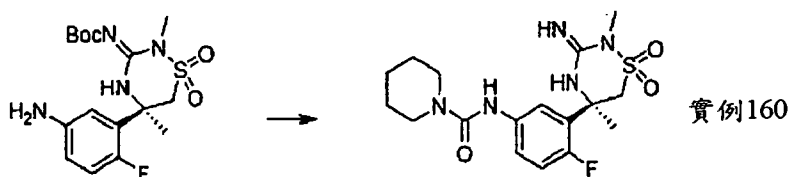
流程 38:



向實例 154(0.020 g, 0.04 mmol)於 2 mL EtOH 中之攪拌溶液中添加 10% 鈀/碳(0.010 g)。使此溶液經歷氫氣氛圍(氣球)且攪拌 16 小時。經矽藻土過濾反應物且用 MeOH 洗滌。將濾液真空濃縮至乾燥且藉由製備型 RP HPLC(含 0.1% 甲酸之 10-100% 乙腈/含 0.1% 甲酸之水, 經 22 分鐘)純

化，得到呈甲酸鹽形式且呈非對映異構體混合物形式之實例 159 (0.013 g, 65%)。LCMS 數據 (方法 D)： $t_R=1.92$ min， $m/e=397.0$ (M+H)。

流程 39：

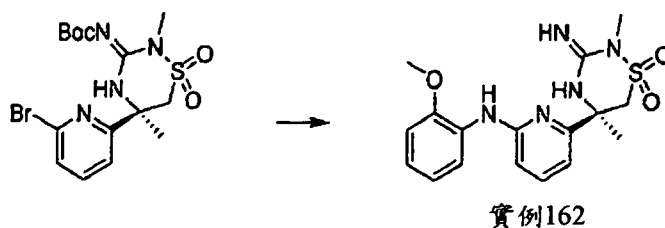


步驟 1：向苯胺 (流程 10, 0.1 g, 0.26 mmol) 於 3 mL DCM 中之攪拌溶液中添加三乙胺 (54 μ L, 0.39 mmol) 及 1-哌啶羰基氯 (34 μ L, 0.27 mmol)，且在室溫下攪拌混合物 3 天。將反應物傾倒至水中且用 DCM 萃取。乾燥 ($MgSO_4$) 經合併之有機層，過濾且真空濃縮。藉由矽膠層析 (0-80% EtOAc/己烷，經 20 分鐘) 純化殘餘物，得到脲產物 (0.093 g, 72%)。接著根據流程 11b 步驟 2 處理此化合物，得到呈三氟乙酸鹽形式之實例 160 (0.094 g, 98%)。LCMS 數據 (方法 D)： $t_R=1.75$ min， $m/e=398.2$ (M+H)。

表 XX：根據流程 39 中所述之方法，使用適當羰基氯製備以下實例：

實例 (LCMS 數據：所觀測之 MH^+ 、HPLC 滯留時間及 LCMS 方法)			
161		161a	
	MH^+ : 384.2, 1.61 min, D		MH^+ : 400.0, 1.47 min, D

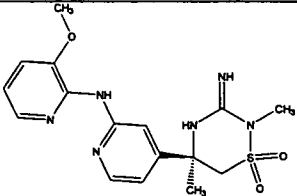
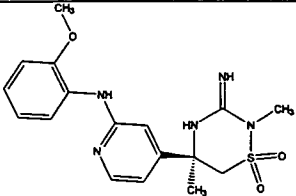
流程 40：



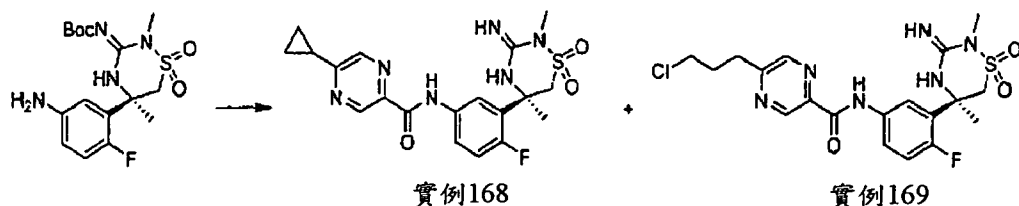
在 80°C 下，在經氮氣吹洗之經火焰乾燥且密封之微波小瓶中，將溴吡啶化合物(流程 7a，步驟 6)(0.07 g，0.16 mmol)以及鄰甲氧基苯胺(22 μ L，0.19 mmol)、參(二亞苄基丙酮)二鈣(0.003 g，0.003 mmol)、外消旋 2,2'-雙(二苯基磷基)-1,1'-聯萘(0.004 g，0.006 mmol)及第三丁醇鈉(0.022 g，0.22 mmol)於 2 mL 無水甲苯中攪拌 3.5 小時。使反應混合物冷卻至室溫，傾倒至水中且用 DCM 萃取。乾燥(MgSO₄)經合併之有機層，過濾且真空濃縮。藉由矽膠層析(0-60% EtOAc/己烷，經 20 分鐘)純化殘餘物，得到聯芳基胺產物(0.007 g，9%)。根據流程 11b 步驟 2 處理此物質，得到呈三氟乙酸鹽形式之實例 162(0.007 g，97%)。LCMS 數據(方法 D)： t_R =1.80 min， m/e =376.2 (M+H)。

表 XXI：根據流程 40 中之方法製備以下實例：

實例 (LCMS數據：所觀測之MH ⁺ 、HPLC滯留時間及LCMS方法)					
163	<p style="text-align: center;">MH⁺ : 426.0, 2.05 min, D</p>	164	<p style="text-align: center;">MH⁺ : 372.0, 1.83 min, D</p>	165	<p style="text-align: center;">MH⁺ : 377.0, 1.65 min, D</p>

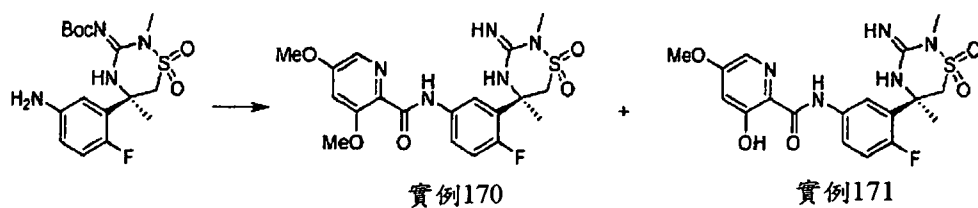
166	 <p>MH⁺ : 377.0, 1.18 min, D</p>	167	 <p>MH⁺ : 376.0, 1.38 min, D</p>	**
-----	--	-----	---	----

流程 41 :



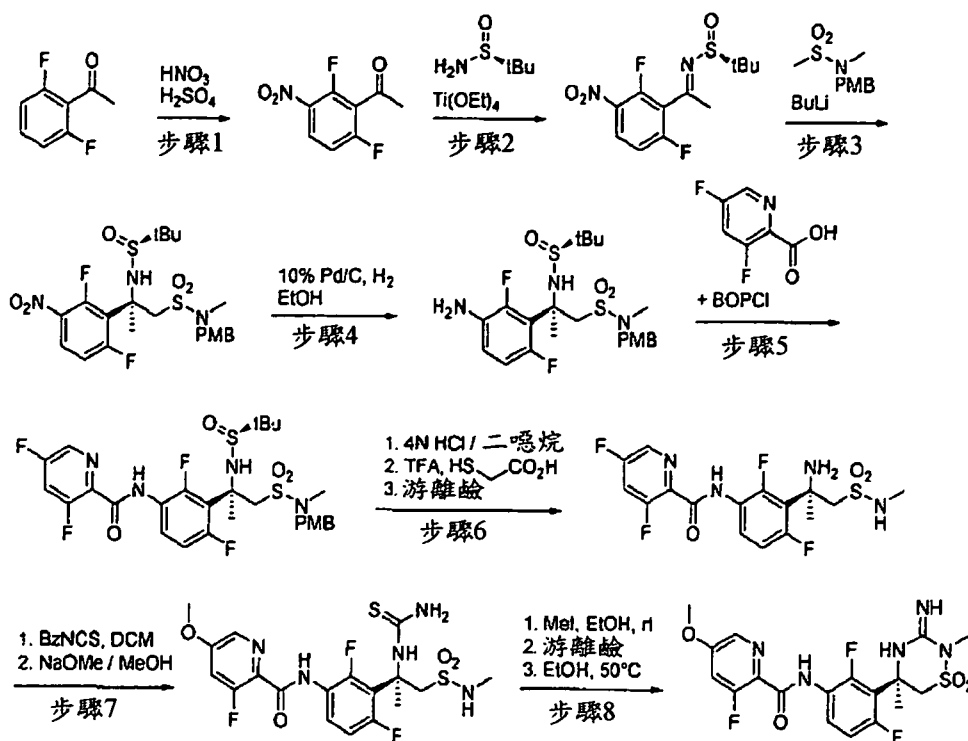
根據流程 11b，使用 5-環丙基吡啶-2-甲酸(表 IVg，條目 4)處理所示苯胺(流程 10)，在分離後得到均呈三氟乙酸鹽形式之實例 169[LCMS 數據(方法 D)： $t_R=1.80$ min， $m/e=433.0$ (M+H)]與實例 168[LCMS 數據(方法 D)： $t_R=1.83$ min， $m/e=469.0$ (M+H)]。

流程 42 :



根據流程 11b，使用 3,5-二甲氧基吡啶-2-甲酸(流程 11q)處理所示苯胺(流程 10)，在分離後得到均呈三氟乙酸鹽形式之實例 170[LCMS 數據(方法 D)： $t_R=1.73$ min， $m/e=452.0$ (M+H)]與實例 171[LCMS 數據(方法 D)： $t_R=1.85$ min， $m/e=438.0$ (M+H)]。

流程 43 :



實例 172

步驟 1：向濃 H_2SO_4 (100 mL) 與發煙 HNO_3 (100 mL) 之 -40°C 混合物中逐滴添加 1-(2,6-二氟苯基)乙酮 (20 g, 128 mmol)。在 -40°C 下攪拌所得混合物 2 小時，接著緩慢傾倒至冰上。用 DCM 稀釋彼混合物且分離各相。用飽和 NaHCO_3 水溶液中和水層，接著用 DCM 萃取。合併所有有機部分，經 MgSO_4 乾燥，過濾且濃縮，得到 1-(2,6-二氟-3-硝基苯基)乙酮 (26.3 g, 131 mmol, >理論值)，其未經進一步純化即使用。

步驟 2：根據流程 1a 步驟 1 [用 (S)-2-甲基-2-丙烷亞磺醯胺替代 (R)-2-甲基-2-丙烷亞磺醯胺] 處理來自先前步驟之硝基苯基酮，得到酮亞胺產物 (17.1 g, 44%，以來自步驟 1 之 1-(2,6-二氟苯基)乙酮計)。

步驟3：根據流程1a步驟3處理來自步驟2之酮亞胺(17.1 g, 56.2 mmol)，得到所要同式加成產物(6 g, 20%)以及同式與逆式非對映異構體之混合物(6 g, 3:1, 20%)。

步驟4：向來自步驟3之同式加成產物(2.71 g, 5.1 mmol)於25 mL乙醇中之溶液中添加10% Pd/C(298 mg)。將混合物置於H₂氣球氛圍下隔夜。經矽藻土過濾後，濃縮濾液。經由急驟矽膠管柱(60%-100% EtOAc/己烷)純化粗殘餘物，得到苯胺產物(1.75 g, 產率68%)。

步驟5：將來自步驟4之苯胺(453 mg, 0.9 mmol)、3,5-二氟吡啶甲酸(215 mg, 1.4 mmol)及BOPCl(527 mg, 2.07 mmol)於4 mL吡啶中之混合物攪拌隔夜。用1 N HCl(水溶液)淬滅之後，用乙酸乙酯萃取混合物。合併有機部分，經MgSO₄乾燥且濃縮。經由急驟矽膠管柱(40% EtOAc/己烷)純化粗殘餘物，得到醯胺產物(431 mg, 產率74%)。

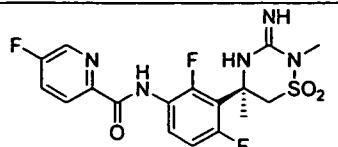
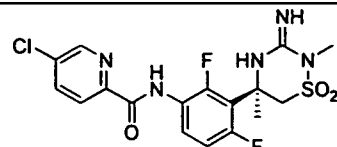
步驟6：向上述物質(431 mg, 0.67 mmol)於3 mL DCM及1 mL甲醇中之溶液中添加4 N HCl之二噁烷溶液(1 mL, 4.0 mmol)。攪拌混合物1小時後，將其濃縮。用TFA(4 mL)與硫代乙醇酸(0.46 mL, 6.7 mmol)之混合物處理此樣品。攪拌混合物4小時後，將其濃縮。藉由小心添加飽和碳酸氫鈉溶液來中和粗殘餘物。用乙酸乙酯萃取所得混合物，合併有機部分，經硫酸鎂乾燥且濃縮得到胺產物，其未經進一步純化即用於後續步驟中。

步驟7：向來自步驟6之物質(假定為0.67 mmol)於5 mL DCM中之溶液中添加苄醯基異硫氰酸酯(0.12 mL, 0.87

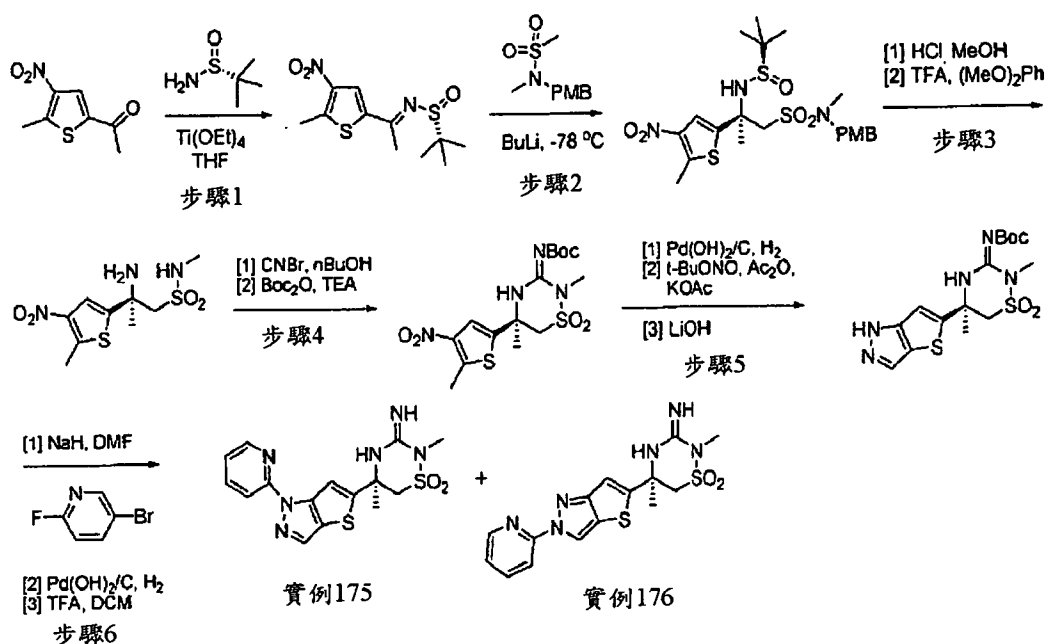
mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜。濃縮該混合物之後，將殘餘物溶解於5 mL甲醇中，且添加甲醇鈉(25%，於甲醇中，0.37 mL)。在室溫下攪拌混合物2小時。用2滴乙酸將其淬滅。濃縮混合物之後，用飽和碳酸鈉稀釋粗物質且用DCM萃取。經硫酸鎂乾燥經合併之有機部分且濃縮，得到異硫脲產物，其未經純化即用於後續步驟中。

步驟8：向來自步驟7之物質(假定為0.67 mmol)於5 mL乙醇中之溶液中添加碘代甲烷(0.05 mL, 0.8 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜，接著用飽和碳酸氫鈉稀釋。用乙酸乙酯萃取混合物之後，合併有機層，經硫酸鎂乾燥且濃縮。將粗殘餘物溶解於5 mL乙醇中，且在50°C下加熱混合物2小時。接著用飽和碳酸氫鈉稀釋混合物，且用乙酸乙酯萃取。合併有機部分，經硫酸鎂乾燥且濃縮。藉由逆相HPLC(C18徑向壓縮，含0.1% TFA之10%至100% MeCN/水)純化粗殘餘物，得到呈三氟乙酸鹽形式之實例172(40.3 mg, 14%，以步驟5之產物計)。LCMS(條件A)： $t_R=2.43$ min, $m/e=458.3$ (M+H)。

表XXII：使用類似於流程43中所述之方法，在步驟5中替代適當酸，自1-(2,6-二氟苯基)乙酮製備以下實例：

實例 (LCMS數據：所觀測之 MH^+ 、HPLC滯留時間及LCMS方法)	
173	 MH^+ : 428.2, 2.46 min, A
174	 MH^+ : 442.2, 3.17 min, A

流程 44 :



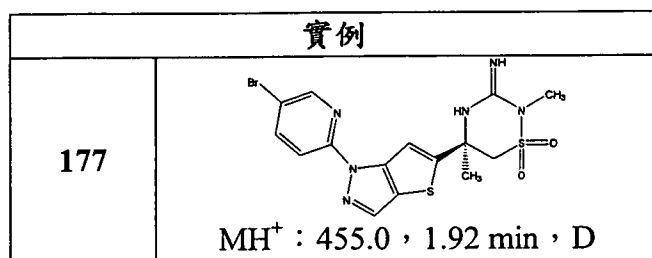
步驟 1-4：使用按以下順序之類似程序，將根據文獻程序(E. Campaigne, J. L. Diedrich, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 5240-5243)藉由使 1-(5-甲基噻吩-2-基)乙酮硝化而獲得之 1-(5-甲基-4-硝基噻吩-2-基)乙酮轉化成步驟 4 之產物：(i)流程 1a 步驟 1-4，(ii)流程 3b。

步驟 5：向步驟 4 之產物 (570 mg, 1.37 mmol) 於 MeOH (25 mL) 中之溶液中添加 10% $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (250 mg)，且在 H_2 氛圍 (50 psi) 下於帕爾震盪器 (Parr-shaker) 中攪拌反應物 18 小時。經矽藻土襯墊過濾反應物，用 MeOH 沖洗濾渣且減壓濃縮經合併之有機層，得到殘餘物 (423 mg, 80%)。向此殘餘物 (423 mg, 1.08 mmol) 於甲苯 (3 mL) 中之溶液中添加 KOAc (85 mg, 0.86 mmol)、乙酸酐 (0.205 mL, 2.16 mmol) 及亞硝酸第三丁酯 (0.145 mL, 1.2 mmol)。在 90°C 下攪拌反應物 4.5 小時，接著冷卻至室溫且用 EtOAc 稀釋。經矽藻

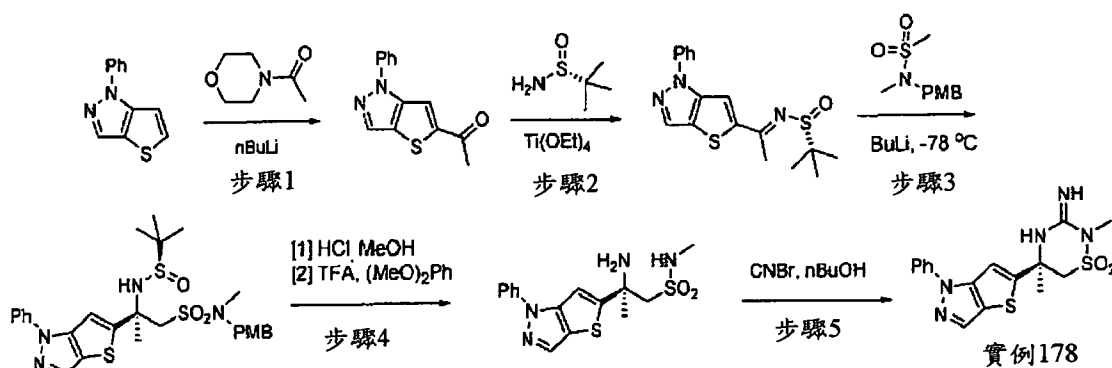
土過濾之後，減壓濃縮濾液，得到殘餘物，對其進行矽膠層析(梯度溶離100:0至70:30己烷:EtOAc)。將乙醯化物質與去乙醯化物質之所得混合物(298 mg)溶解於THF(5 mL)中，且在室溫下用1 M LiOH水溶液(2 mL)處理30分鐘。用EtOAc稀釋反應物，分離各層且用EtOAc(1×)萃取水層。用鹽水洗滌經合併之有機層，經MgSO₄乾燥且真空濃縮，得到步驟5之產物(282 mg, 65%)。

步驟6：在室溫下，將氫化鈉(60%，於礦物油中，20 mg, 0.5 mmol)添加至步驟5之產物(78 mg, 0.195 mmol)於DMF(2 mL)中之溶液中。5分鐘後，添加2-氟-5-溴吡啶(54 mg, 0.306 mmol)，且在室溫下攪拌反應物19小時，接著用水及EtOAc淬滅。用飽和NaHCO₃(水溶液)水溶液、鹽水洗滌有機層，接著經MgSO₄乾燥且真空濃縮。向此殘餘物之MeOH溶液中添加10% Pd(OH)₂/C(110 mg)，且在H₂氣球氛圍下攪拌反應物72小時。藉由經矽藻土過濾而移除催化劑，且減壓濃縮濾液，得到區位異構體中間物之混合物，藉由矽膠層析(用己烷:EtOAc進行梯度溶離)將其分離。根據流程11b步驟2中所述之程序脫除各區位異構物之保護基，接著進行逆相層析(C18：梯度溶離，90:10:0.1至0:100:0.1水:MeCN:TFA)，得到呈三氟乙酸鹽形式之實例175及實例176。實例175之LCMS(條件D)：t_R=1.80 min，m/e=377.0 (M+H)；實例176之LCMS(條件D)：t_R=1.78 min，m/e=377.0 (M+H)。

表 XXIII：使用類似於流程 44 中所述之程序，省略步驟 6 之氫化部分來製備以下實例。



流程 45：

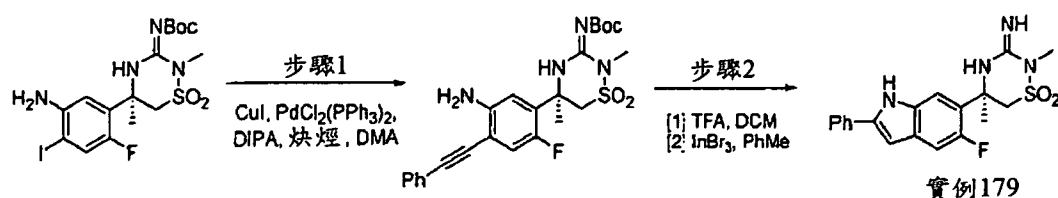


步驟 1：經 5 分鐘，向根據文獻程序 (Lebedev 等人, *J. Org. Chem.* 2005, 70, 596-602) 自 3-溴噻吩-2-甲醛獲得之 1-苯基-1H-噻吩并 [3,2-c] 吡唑 (1.94 g, 9.68 mmol) 之 -78°C 溶液中添加 nBuLi (4.25 mL, 2.5 M 溶液，於己烷中，10.65 mmol)。在 -78°C 下維持 30 分鐘後，添加 N-乙醯基嗎啉 (2.3 mL, 20 mmol)，且在 -78°C 下攪拌反應物 60 分鐘，接著在緩慢升溫至室溫下攪拌 6 小時。用飽和 NH_4Cl 水溶液淬滅反應物且用 EtOAc 稀釋。用飽和 NaHCO_3 水溶液及鹽水洗滌有機層，經 MgSO_4 乾燥且減壓濃縮。對殘餘物進行矽膠層析 (梯度溶離 100:0 至 85:15 己烷:EtOAc)，得到 1-(1-苯基-1H-噻吩并 [3,2-c] 吡唑-5-基) 乙酮 (682 mg, 2.81 mmol, 29%) 以及經回收之起始物質 (823 mg, 4.13 mmol, 43%)。

步驟 2-5：使用類似於以下順序之程序進行此等步驟：

(i) 流程 1a 步驟 1-4，(ii) 流程 3b，省略轉化成胺基甲酸第三丁酯。對最終中間物進行逆相層析 (C18：梯度溶離，90:10:0.1 至 0:100:0.1 水:MeCN:TFA)，得到呈三氟乙酸鹽形式之實例 178。實例 178 之 LCMS (條件 D)： $t_R=1.82$ min， $m/e=376.0$ (M+H)。

流程 46：

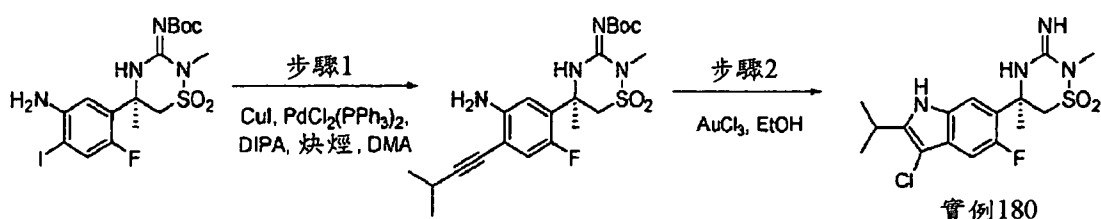


步驟 1：將 CuI (7.6 mg, 0.04 mmol) 添加至碘苯胺 (200 mg, 0.39 mmol, 流程 10a)、二異丙胺 (0.169 mL, 1.2 mmol)、PdCl₂(PPh₃)₂ (28 mg, 0.04 mmol) 及苯基乙炔 (0.132 mL, 1.2 mmol) 於二甲基乙醯胺 (2 mL) 中之溶液中，且在 40°C 下攪拌反應物 6 小時。用飽和 NaHCO₃ 水溶液及 EtOAc 稀釋反應物，接著經矽藻土過濾反應物。用 EtOAc 沖洗殘餘物之後，用 EtOAc (3×) 萃取水層。經 Na₂SO₄ 乾燥經合併之有機層，過濾且濃縮，得到殘餘物，隨後對其進行矽膠層析 (10→20% EtOAc/己烷)，得到苯胺基乙炔中間物 (181 mg, 95%)。

步驟 2：在室溫下，將三氟乙酸 (0.2 mL) 添加至步驟 1 之產物 (181 mg, 0.37 mmol) 之 DCM (1 mL) 溶液中。2 小時後，真空濃縮反應物。向一部分殘餘物 (50 mg, 0.13 mmol) 之甲苯 (1 mL) 溶液中添加 InBr₃ (46 mg, 0.13

mmol)，且將反應物加熱至115℃，維持2小時。在減壓下移除揮發物之後，將殘餘物懸浮於MeOH中，經PTFE過濾器過濾且對濾液進行逆相層析(C18：梯度溶離，90:10:0.1至0:100:0.1水:MeCN:TFA)，得到呈三氟乙酸鹽形式之實例179(11.7 mg，30%)。實例179之LCMS(條件D)： $t_R=1.98$ min， $m/e=387.2$ (M+H)。

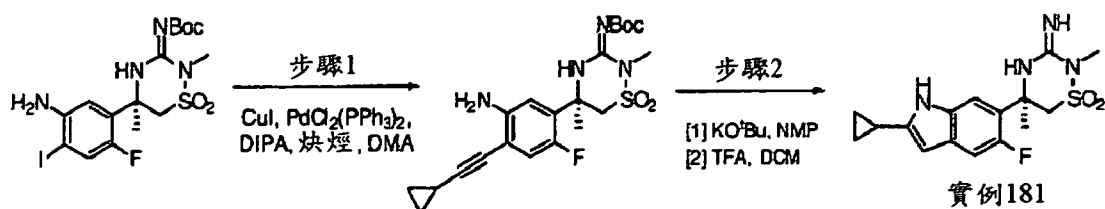
流程 47：



步驟1：以與流程46步驟1相同之方式製備苯胺基乙炔中間物，但使用異丙基乙炔替代苯基乙炔。

步驟2：向來自步驟1之苯胺基乙炔中間物(100 mg，0.22 mmol)之EtOH(1 mL)溶液中添加AuCl₃(133 mg，0.44 mmol)，且將反應物加熱至70℃，維持3小時。在減壓下移除揮發物之後，將殘餘物懸浮於MeOH中，經PTFE過濾器過濾且對濾液進行逆相層析(C18：梯度溶離，90:10:0.1至0:100:0.1水:MeCN:TFA)，得到呈三氟乙酸鹽形式之實例180(17.2 mg，20%)。實例180之LCMS(條件D)： $t_R=2.04$ min， $m/e=387.0$ (M+H)。

流程 48：

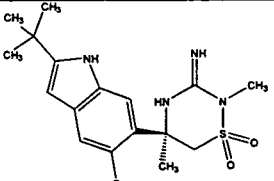
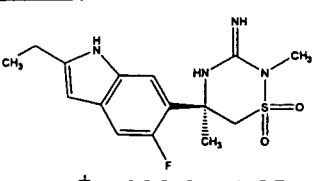


步驟1：以與流程46步驟1相同之方式製備苯胺基乙炔中間物，但使用環丙基乙炔替代苯基乙炔。

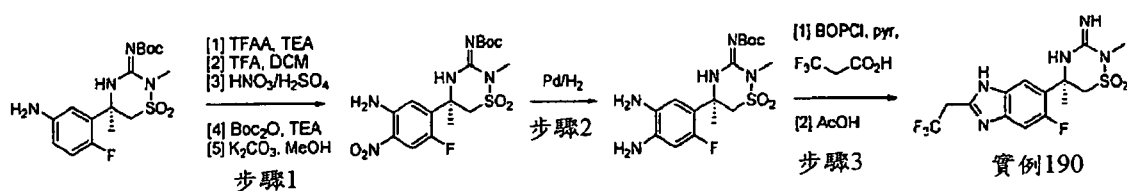
步驟2：向來自步驟1之苯胺基乙炔中間物(54 mg, 0.11 mmol)之NMP(1 mL)溶液中添加第三丁醇鉀(37 mg, 0.33 mmol)，且在室溫下攪拌反應物18小時。接著用水及EtOAc稀釋混合物，經Na₂SO₄乾燥有機層，過濾且濃縮，得到殘餘物，隨後對其進行矽膠層析(10→25% EtOAc/己烷)，得到經Boc保護之吲哚中間物(35 mg, 70%)。根據流程11b步驟2中所述之程序脫除此中間物之保護基，接著進行逆相層析(C₁₈：梯度溶離，90:10:0.1至0:100:0.1水:MeCN:TFA)，得到呈三氟乙酸鹽形式之實例181。實例181之LCMS(條件D)：t_R=1.91 min，m/e=351.2 (M+H)。

表XXIV：使用類似於流程46、47及48中所述之程序製備以下實例。

實例 (LCMS數據：所觀測之MH ⁺ 、HPLC滯留時間及LCMS方法)					
182		183		184	
	MH ⁺ : 421.2, 2.07 min, D		MH ⁺ : 353.2, 1.96 min, D		MH ⁺ : 401.2, 2.01 min, D
185		186		187	
	MH ⁺ : 353.0, 1.98 min, D		MH ⁺ : 325.0, 1.85 min, D		MH ⁺ : 388.0, 1.74 min, D

<p>188</p>  <p>MH⁺ : 367.0 , 2.02 min , D</p>	<p>189</p>  <p>MH⁺ : 339.0 , 1.87 min , D</p>		
---	---	--	--

流程 49 :



步驟 1：在 0°C 下，將三氟乙酸酐 (2.34 mL, 16.85 mmol) 逐滴添加至苯胺 (5.5 g, 14.24 mmol, 流程 10) 及三乙胺 (2.39 mL, 17.1 mmol) 於 DCM (30 mL) 中之溶液中。在室溫下攪拌 2 小時後，用飽和 NaHCO₃ 水溶液淬滅反應物且用 EtOAc 稀釋。經 Na₂SO₄ 乾燥有機層且減壓濃縮，得到固體 (6.0 g)，將該固體溶解於 DCM (10 mL) 中且在室溫下與 TFA (2 mL) 一起攪拌 1 小時。減壓濃縮反應物，且將殘餘物溶解於濃 H₂SO₄ (9 mL) 中。冷卻至 0°C 之後，經由加料漏斗緩慢添加發煙 HNO₃/濃 H₂SO₄ (1.26 mL/3 mL) 之混合物。40 分鐘後，用飽和 NaHCO₃ 水溶液小心淬滅反應物且用 EtOAc 稀釋。用 EtOAc (3×) 萃取水層，且經 Na₂SO₄ 乾燥經合併之有機層並減壓濃縮。將所得殘餘物溶解於 DCM (100 mL) 中，且添加三乙胺 (7.93 mL, 56.56 mmol) 及碳酸二-第三丁酯 (3.09 g, 28.28 mmol)。在室溫下攪拌 18 小時後，用飽和 NH₄Cl 水溶液淬滅反應物且用 EtOAc 稀釋。經 Na₂SO₄ 乾燥有機層，減壓濃縮，且對所得殘餘物進行矽膠層析 (梯度溶離 80:20 至 75:25 己烷:EtOAc)，得到乙醯化物質與去乙

醯化物質之混合物。在室溫下向此混合物於MeOH(100 mL)中之溶液中添加 K_2CO_3 (5 g, 36 mmol)於水(20 mL)中之溶液，且在室溫下攪拌反應物2小時。用1 M HCl_(水溶液)淬滅反應物且用EtOAc稀釋。經 Na_2SO_4 乾燥有機層且減壓濃縮，得到產物(3.3 g, 54%)。

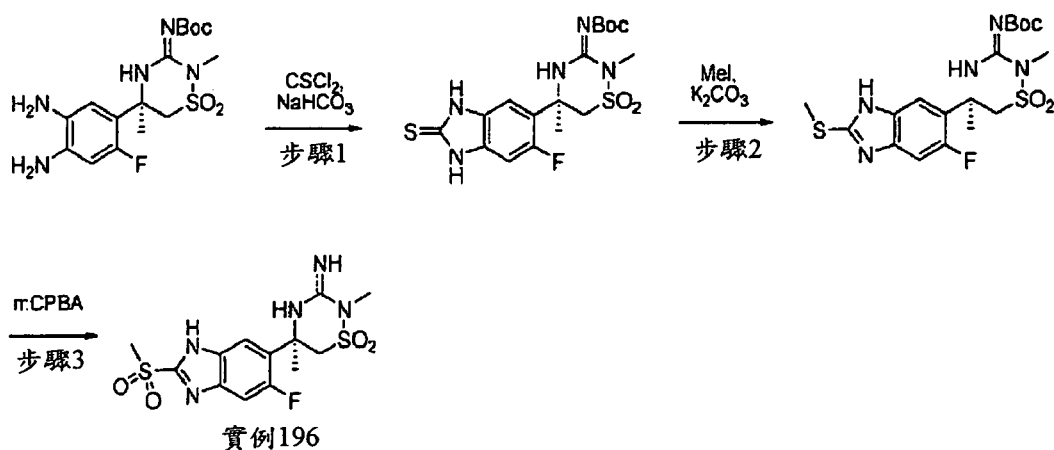
步驟2：向步驟1之產物(600 mg, 1.39 mmol)於EtOAc/EtOH(10 mL/10 mL)中之溶液中添加5% Pd/C(300 mg)，且在45 psi H_2 氛圍下於帕爾震盪器中攪動所得混合物4小時。經矽藻土濾除催化劑，用EtOAc沖洗殘餘物，且減壓濃縮有機層。對所得殘餘物進行矽膠層析(梯度溶離95:5至90:10己烷:EtOAc)，得到產物(377 mg, 68%)。

步驟3：向步驟2之產物(150 mg, 0.37 mmol)於吡啶(3 mL)中之溶液中添加3,3,3-三氟丙酸(0.032 mL, 0.37 mmol)及雙(2-側氧基-3-噁唑啉基)次膦醯氯(188 mg, 0.74 mmol)。在室溫下攪拌18小時後，在真空下移除揮發物，且對殘餘物進行矽膠層析(梯度溶離60:40至30:70己烷:EtOAc)，得到醯胺混合物(102 mg, 54%)。將此混合物溶解於冰醋酸(2 mL)中，且加熱至 $130^\circ C$ ，維持1小時。在減壓下移除揮發物，且藉由逆相層析(C18：梯度溶離，90:10:0.1至0:100:0.1水:MeCN:TFA)純化所得殘餘物，得到呈三氟乙酸鹽形式之實例190。實例190之LCMS(條件D)： $t_R=1.29$ min, $m/e=394.2$ (M+H)。

表 XXV：使用類似於流程 49 中所述之程序製備以下實例。

實例 (LCMS數據：所觀測之MH ⁺ 、HPLC滯留時間及LCMS方法)					
191		192		193	
	MH ⁺ : 380.2 , 1.10 min , D		MH ⁺ : 403.2 , 1.18 min , D		MH ⁺ : 366.2 , 1.18 min , D
194		195			
	MH ⁺ : 354.0 , 0.97 min , D		MH ⁺ : 368.0 , 1.44 min , D		

流程 50：



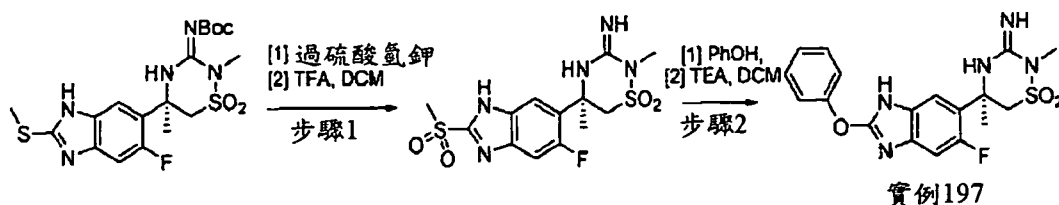
步驟 1：將硫光氣(0.320 mL，4.21 mmol)緩慢添加至飽和NaHCO₃水溶液與雙苯胺(1.566 g，3.90 mmol，流程 49 步驟 2)之DCM(15 mL)溶液的兩相混合物中。在室溫下維持1小時後，分離各相且用DCM萃取水層。用飽和NaHCO₃水溶液、鹽水洗滌經合併之有機層，接著經Na₂SO₄乾燥，過濾且減壓濃縮，得到硫脲(1.604 g，93%)。

步驟 2：在室溫下，將碳酸鉀(750 mg，5.43 mmol)添加

至來自步驟1之硫脲(1.604 g, 3.62 mmol)於DMF(18 mL)中之溶液中。10分鐘後，經10分鐘添加碘代甲烷(0.23 mL, 3.68 mmol)於DMF(2 mL)中之溶液，且攪拌反應物90分鐘。用飽和NaHCO₃水溶液淬滅反應物且用EtOAc稀釋，且用鹽水洗滌有機層，經MgSO₄乾燥並減壓濃縮(1.725 g)。對殘餘物進行矽膠層析(梯度溶離100:0至60:40己烷:EtOAc)，得到硫甲基脲(846 mg, 51%)。

步驟3：在室溫下，將間氯過氧苯甲酸(72%，150 mg, 0.63 mmol)添加至來自步驟2之硫甲基脲(100 mg, 0.21 mmol)於DCM(5 mL)中之溶液中。1小時後，用EtOAc稀釋混合物且用飽和NaHCO₃水溶液(2×)、鹽水洗滌，且經MgSO₄乾燥並減壓濃縮，得到殘餘物(150 mg)，對其進一步進行逆相層析(C18：梯度溶離，90:10:0.1至0:100:0.1水:MeCN:TFA)，得到呈三氟乙酸鹽形式之實例196。實例196之LCMS(條件D)：t_R=1.41 min, m/e=390.0 (M+H)。

流程 51：

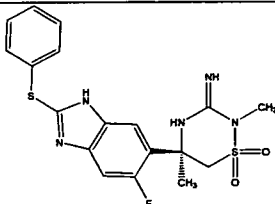
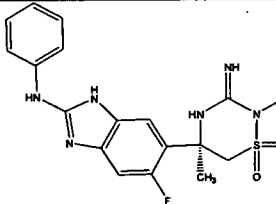


步驟1：在室溫下，將過硫酸氫鉀(oxone)(過氧硫酸鉀，3.2 g, 5.20 mmol)於水(10 mL)中之溶液添加至來自流程50步驟2之硫甲基脲(755 mg, 1.65 mmol)於MeOH(10 mL)中之溶液中。1小時後，經矽藻土過濾混合物，用EtOAc沖洗濾餅，且用EtOAc稀釋濾液。用飽和NaHCO₃水溶液洗滌經

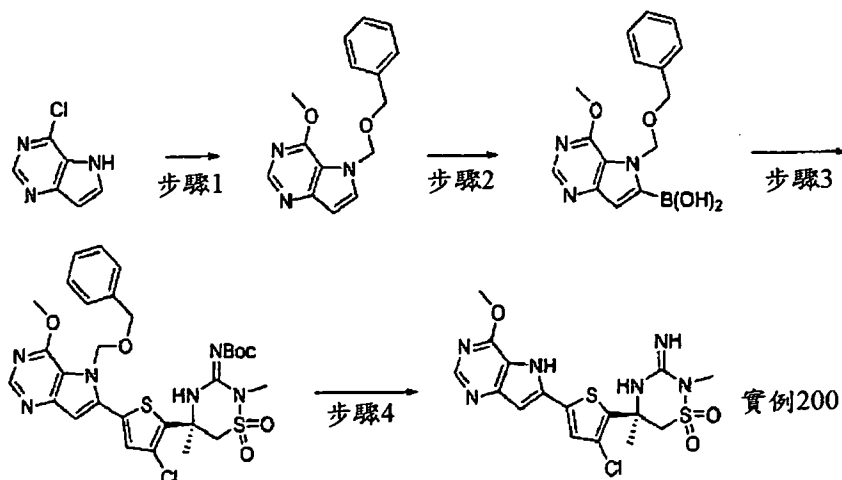
合併之有機層，經MgSO₄乾燥且減壓濃縮，得到中間物(681 mg)，產率84%。

步驟2：使用類似於流程11b步驟2中所述之方法脫除步驟1之產物(93 mg, 0.19 mmol)的保護基。脫除保護基之後，真空濃縮所得殘餘物，且添加三乙胺(0.132 mL, 0.95 mmol)及苯酚(90 mg, 0.95 mmol)。在120°C下加熱混合物22小時，接著冷卻至室溫。對殘餘物進行逆相層析(C18：梯度溶離，90:10:0.1至0:100:0.1水:MeCN:TFA)，得到呈三氟乙酸鹽形式之實例197。實例197之LCMS(條件D)： $t_R=1.78$ min, $m/e=404.2$ (M+H)。

表XXVI：使用類似於流程51中所述之程序，在步驟2中以硫酚或苯胺分別替代苯酚來製備以下實例。

實例 (與各化合物一起列出之LCMS數據：所觀測之MH ⁺ 、HPLC滯留時間及LCMS方法)			
198	 MH ⁺ : 420.0, 1.76 min, D	199	 MH ⁺ : 403.2, 1.64 min, D

流程52：

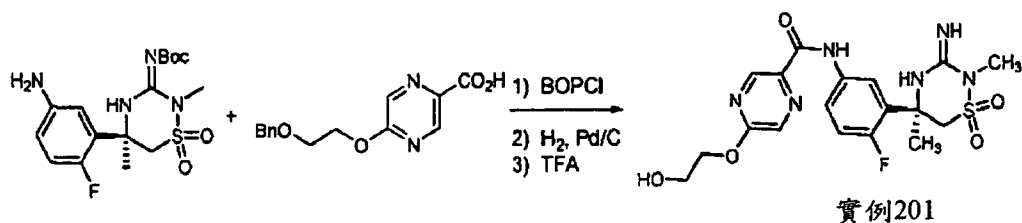


步驟1：在N₂下，向4-氯-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶(1.53 g，10.0 mmol)於30 mL THF中之懸浮液中逐份添加NaH(560 mg，14.0 mmol，60%，於礦物油中)。使混合物冷卻至0°C之後，添加苄基氯甲基醚(1.71 mL，13.0 mmol)。接著在室溫下攪拌混合物1小時(由TLC監測，40% EtOAc/己烷)。將8 mL無水MeOH添加至反應混合物中，隨後逐份添加NaH(400 mg，10.0 mmol，60%礦物油)。在室溫下攪拌所得混合物隔夜。用飽和NH₄Cl淬滅之後，用EtOAc(3×)萃取混合物。用飽和NaHCO₃(水溶液)、鹽水洗滌有機層，接著乾燥(MgSO₄)且濃縮。矽膠層析(用0-30% EtOAc/己烷溶離)得到產物5-(苄氧基甲基)-4-甲氧基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶(2.36 g)。

步驟2及3：根據流程31步驟2及3處理5-(苄氧基甲基)-4-甲氧基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶，得到聯芳基產物。

步驟4：向來自步驟3之物質(26 mg，0.039 mmol)於8 mL DCM中之溶液中添加AlCl₃(52 mg，0.39 mmol)於4 mL DCM中之懸浮液。在室溫下攪拌混合物1.5小時後，添加3 mL水。用NaHCO₃鹼化反應混合物且用DCM(3×)萃取。用鹽水洗滌有機層且乾燥(Na₂SO₄)並濃縮。藉由製備型TLC(10% 2 N NH₃ MeOH之DCM溶液)純化粗殘餘物，得到實例200(10 mg)。LCMS(條件E)：t_R=0.60 min，m/e=441.0 (M+H)。

流程 53 :



步驟 1：使用類似於流程 11b 步驟 1 中所述之程序將來自流程 10 之苯胺與酸 (條目 3, 表 IVb) 偶合。

步驟 2：向含有來自步驟 1 之醯胺 (181 mg, 0.28 mmol) 之 EtOH (15 mL) 溶液的壓力容器中添加 10% Pd/C (50% 水 - 德國賽型)。將容器密封，抽空且用 N₂ (3×) 回填。接著抽空容器且用 H₂ (3×) 回填。用 H₂ 將容器加壓至 50 psi 且在室溫下震盪 6 小時。用 N₂ 淨化混合物，經矽藻土過濾且濃縮。經由急驟層析 (SiO₂：梯度溶離 100:0 至 1:1 己烷:EtOAc) 純化粗產物，得到羥基化合物 (24 mg, 15%)。

步驟 3：使用類似於流程 11b 步驟 2 中所述之程序，自步驟 2 之產物 (24 mg) 製備實例 201。經由逆相急驟層析 (C₁₈；梯度溶離 95:5:0.1 至 0:100:0.1 H₂O:MeCN:甲酸) 純化粗產物，得到呈甲酸鹽形式之實例 201 (11 mg, 51%)。

LC/MS 條件

方法 A：

管柱：Gemini C-18, 50×4.6 mm, 5 微米，購自 Phenomenex。

移動相：A：0.05% 三氟乙酸之水溶液

B：0.05% 三氟乙酸之乙腈溶液

梯度：90:10 至 5:95 (A:B)，經 5 分鐘。

流動速率：1.0 mL/min

UV偵測：254 nm

ESI-MS：電噴霧電離液相層析-質譜分析(ESI-LC/MS)係於PE SCIEX API-150EX單四極桿質譜儀上進行。

方法 B：

管柱：Waters SunFire C-18 4.6 mm×50 mm

移動相：A：0.05%三氟乙酸之水溶液

B：0.05%三氟乙酸之乙腈溶液

梯度：90:10(A:B)維持1分鐘，經4分鐘90:10至0:100(A:B)，0:100(A:B)維持2分鐘。

流動速率：1.0 mL/min

UV偵測：254 nm

質譜儀：Finnigan LCQ Duo電噴霧。

方法 C：

管柱：Agilent Zorbax SB-C18(3.0×50 mm)1.8 μM

移動相：A：0.05%三氟乙酸之水溶液

B：0.05%三氟乙酸之乙腈溶液

梯度：90:10(A:B)維持0.3分鐘，經5.1分鐘90:10至5:95(A:B)，5:95(A:B)維持1.2分鐘。

流動速率：1.0 mL/min

UV偵測：254及220 nm

質譜儀：Agilent 6140四極桿

方法 D：

管柱：Agilent Zorbax SB-C18(3.0×50 mm)1.8 μM

移動相： A：0.05%三氟乙酸之水溶液

B：0.05%三氟乙酸之乙腈溶液

梯度：90:10(A:B)維持0.3分鐘，經1.2分鐘90:10至5:95
(A:B)，5:95(A:B)維持1.2分鐘。

流動速率：1.0 mL/min

UV偵測：254及220 nm

質譜儀：Agilent 6140四極桿

方法 E：

管柱：Agilent Zorbax SB-C18(3.0×50 mm)1.8 μM

移動相： A：0.05%三氟乙酸之水溶液

B：0.05%三氟乙酸之乙腈溶液

梯度：90:10(A:B)維持0.1分鐘，經1.0分鐘90:10至5:95
(A:B)，5:95(A:B)維持0.36分鐘。

流動速率：2.0 mL/min

UV偵測：254及220 nm

質譜儀：Agilent 6140四極桿

方法 F：

管柱：Agilent Zorbax SB-C18(3.0×50 mm)1.8 μM

移動相： A：0.05%甲酸之水溶液

B：0.05%甲酸之乙腈溶液

梯度：經1.5分鐘90:10至5:95(A:B)，5:95(A:B)維持1.2
分鐘。

流動速率：1.0 mL/min

UV偵測：254及220 nm

質譜儀：Agilent 6140四極桿

檢測法

用於測定所述值之方案描述如下。

BACE1 HTRF FRET檢測法

試劑

乙酸钠，pH 5.0

1% Brij-35

甘油

二甲亞砜(DMSO)

重組人類可溶性BACE1催化域(純度>95%)

APP Swedish 突變肽受質 (QSY7-APP^{swc}-Eu)：QSY7-EISEVNLDAEFC-鎔-醯胺

使用均相時差式FRET檢測法來測定可溶性人類BACE1催化域之抑制劑的IC₅₀值。此檢測法監測由APPswedish APP^{swc}突變肽FRET受質(QSY7-EISEVNLDAEFC-鎔-醯胺)之BACE1裂解所引起的620 nm螢光增強。此受質含有N端QSY7部分，其充當C端鎔螢光團(620 nm Em)之抑止子。在無酶活性之情況下，檢測法中之620 nm螢光較弱；且在未受抑制之BACE1酶存在下，620 nm螢光在3小時時間內依線性增強。抑制劑對QSY7-APP^{swc}-Eu受質之BACE1裂解的抑制作用係以620 nm螢光之抑制程度來表示。

在30°C下，將體積為10 μL的不同濃度(3×最終所要濃度)之抑制劑與經純化之人類BACE1催化域(3 nM，10 μL)一起在含有20 mM乙酸钠(pH 5.0)、10%甘油、0.1% Brij-35

及 7.5% DSMO 之反應緩衝液中預培育 30 分鐘。藉由向 384 孔 Nunc HTRF 盤中添加 10 μL 600 nM QSY7-APP^{swc}-Eu 受質 (最終濃度 200 nM)，以使最終反應體積為 30 μL 來引發反應。在 30°C 下培育反應物 1.5 小時。接著依序利用 50 μs 延遲、400 毫秒擷取時間窗，在 Rubystar HTRF 盤讀取器 (BMG Labtechnologies) 上讀取 620 nm 螢光。由濃度反應曲線之非線性回歸分析獲得抑制劑 IC₅₀ 值。接著使用先前在 BACE1 下針對 QSY7-APP^{swc}-Eu 受質測定之 8 μM 值 (μm)，使用 Cheng-Prusoff 方程由 IC₅₀ 值計算 K_i 值。

在此 BACE-1 檢測法中測試所有本發明實例化合物 (實例 8、9、10、14b、14c、14d、14e 及 14f 除外)，且在此檢測法中展現 K_i 值小於約 7.5 μM 且大於約 0.5 nM。除實例 19、40x、98、101 及 189 以外之所有實例化合物在此檢測法中皆展現 K_i 值小於約 5 μM 。一些實例化合物在此檢測法中展現 K_i 值小於約 4 μM ；其他實例化合物在此檢測法中展現 K_i 值小於約 3 μM ；其他實例化合物在此檢測法中為小於約 2 μM ；其他實例化合物在此檢測法中為小於約 1 μM ；其他實例化合物在此檢測法中為小於約 500 nM；其他實例化合物在此檢測法中為小於約 300 nM；其他實例化合物在此檢測法中為小於約 200 nM；其他實例化合物在此檢測法中為小於約 100 nM；其他實例化合物在此檢測法中為小於約 50 nM；其他實例化合物在此檢測法中為小於約 10 nM；其他實例化合物在此檢測法中為小於約 5 nM。實例 45 之化合物在此檢測法中展現 K_i 值為約 26 nM。實例 47 之化合物在此

檢測法中展現 K_i 值為約6.5 nM。

BACE-2檢測法

在量測 QSY7-EISEVNLDAEFC-Eu-醯胺 FRET 肽受質之水解的時差式終點蛋白水解檢測法 (BACE-HTRF 檢測法) 中測定抑制劑對經純化人類 autoBACE-2 之 IC_{50} 。BACE 介導之此肽水解使得以 320 nm 光激發之後 620 nm 下之相對螢光 (RFU) 增強。在 30°C 下，將於補充有 7.5% DMSO 之 1×BACE 檢測緩衝液 (20 mM 乙酸鈉 (pH 5.0)，10% 甘油，0.1% Brij-35) 中以 3× 所要最終濃度製備的抑制劑化合物與等體積的以 1× BACE 檢測緩衝液稀釋之 autoBACE-2 酶 (最終酶濃度 1 nM) 一起在黑色 384 孔 NUNC 盤中預培育 30 分鐘。藉由添加等體積的於補充有 7.5% DMSO 之 1×BACE 檢測緩衝液中製備之 QSY7-EISEVNLDAEFC-Eu-醯胺受質 (最終濃度 200 nM，對於 4 μ M autoBACE-2， $K_m=8 \mu$ M) 來引發檢測，且在 30°C 下培育 90 分鐘。在該檢測法中 DMSO 以 5% 最終濃度存在。在 320 nm 下雷射激發樣品孔之後，於 RUBYstar HTRF 盤讀取器 (BMG Labtechnologies) 上在 50 μ s 延遲後收集 620 nm 下之螢光信號，持續 400 ms。將原始 RFU 數據針對最大 (1.0 nM BACE/DMSO) 及最小 (無酶/DMSO) RFU 值進行校正。藉由在將最小值及最大值分別設定為 0 及 100% 下，對抑制百分比數據進行非線性回歸分析 (S 形劑量反應，可變斜率) 來確定 IC_{50} 。使用原始 RFU 數據時獲得類似 IC_{50} 。使用 Cheng-Prusoff 方程由 IC_{50} 計算 K_i 值。

在此 BACE-2 檢測法中測試所有本發明實例化合物，以

下實例除外：2、3、4、6、7、8、9、10、11、12、13、14、14b、14c、14d、14e、14f、15、16、17、19、40a、40b、40ea、40h、40o、40p、40q、40u、40w、40x、40y、40aa、40au、40cc、40co、40cp、40cy、40dj、40gy、40gz、40ha、40hb、40hc、40ih、41、43、45、49、60、61、67、68、69、70、71、73、74、75、77、85、86、88、89、90、91、96、97、98、99、100、101、102、103、105、108、109、109、115、116、117、122、123、125、130b、137、138、143、145、161b、176、179、182、189、192、194、195、199。在此BACE-2檢測法中測試之本發明實例化合物中，所有化合物在此檢測法中皆展現 K_i 值小於約900 nM且大於0.04 nM。實例40ex、40do、160、161a、164及197除外，在此檢測法中測試之所有實例化合物於此檢測法中皆展現 K_i 值小於約500 nM。一些實例化合物在此檢測法中展現 K_i 值小於約200 nM；其他實例化合物在此檢測法中展現 K_i 值小於約100 nM、小於約50 nM、小於約25 nM、小於約10 nM、小於約5 nM、小於約1 nM、小於約0.5 nM。實例47之化合物在此檢測法中展現 K_i 值為約1 nM。

已驚訝地發現本發明之新穎亞胺噻二吡二氧化物化合物展現預期使其宜作為BACE抑制劑及/或用於各種本文所用方法的性質。

皮質 $A\beta_{40}$

已驚訝且有利地發現本發明之亞胺噻二吡二氧化物化合

物相較於其亞胺嘧啶酮類似物，在降低大腦皮質中之 $A\beta_{40}$ 產生方面展現功效改良。使用以下程序。結果展示於下表中。

大鼠組織收集

使雄性CD大鼠(約100 g; Crl:CD(SD); Charles River Laboratories, Kingston, NY)群居(group house)且在用於研究之前馴化5-7天以適應人工飼養(vivarium)。於20%羥基丙基- β -環糊精中調配化合物且以每公斤大鼠5毫升之給藥體積經口投與。投與藥物3小時後，以過量 CO_2 使大鼠安樂死。自頭顱中移出腦且即刻冷凍於乾冰上。將所有組織儲存在 $-70^\circ C$ 下直至對 $A\beta$ 進行定量。

由ELISA測定大鼠皮質中 $A\beta_{40}$ 之含量

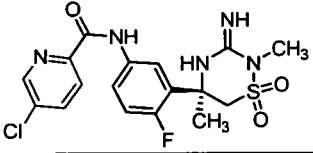
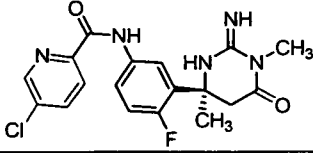
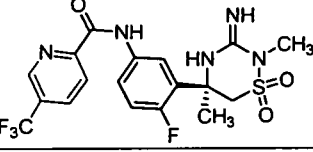
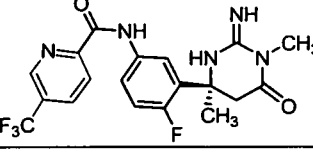
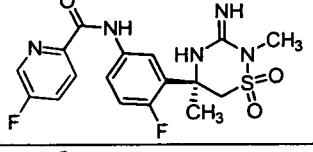
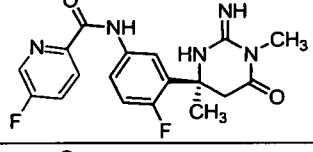
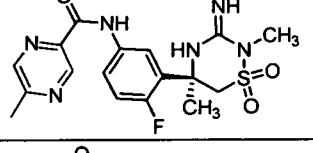
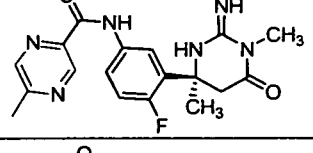
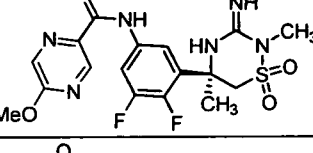
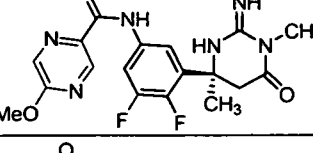
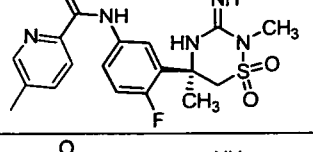
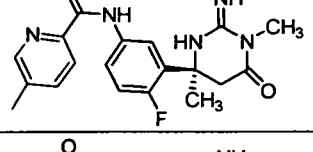
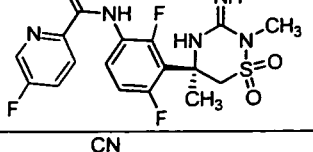
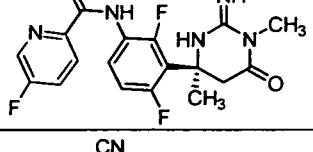
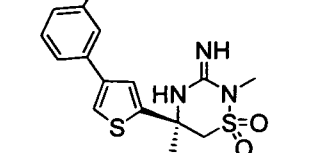
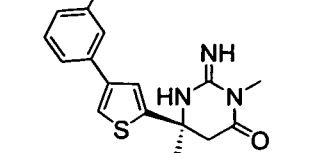
對皮質中內源性大鼠 $A\beta_{1-40}$ ($A\beta_{40}$)之量測依賴於特異性識別齧齒動物 $A\beta_{40}$ 之N端序列的585抗體(Ab585, BioSource, 目錄號NONO585)及特異性識別 $A\beta_{40}$ 之游離C端的單株抗體G2-10。藉由首先相對於PBS(pH 7.8)充分透析抗體樣品以移除雜質，隨後稀釋至蛋白質濃度介於1 mg/mL與2 mg/mL之間來用生物素標記Ab585(b-Ab585)。在即將使用之前，將EZ-Link Sulfo-NHS-LC-生物素(Pierce)以1 mg/mL之濃度溶解於PBS(pH 7.8)中。藉由在室溫下培育1小時，用EZ-Link Sulfo-NHS-LC-生物素以10:1生物素:抗體比率標記Ab585。藉由添加1.0 M甘胺酸使最終濃度達到0.1 M，隨後在室溫下培育10分鐘來淬滅標記反應。藉由相對於PBS充分透析來移除甘胺酸。

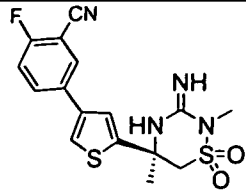
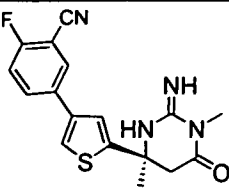
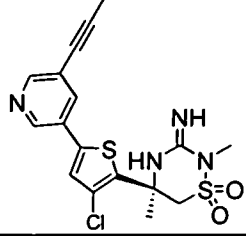
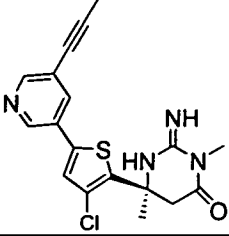
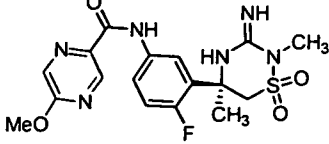
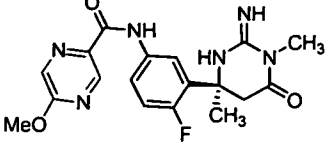
使用基於Luminex之免疫檢測法量測大鼠皮質A β 40需要用Bio-Plex COOH珠粒25(Bio-Rad laboratories, 目錄號171506025)標記G2-10抗體。按照製造商之推薦, 使用Bio-Plex胺偶合套組(Bio-Rad)將抗體與珠粒偶合。

使用基於Luminex之免疫偵測檢測法, 自個別大鼠皮質之鹽酸胍提取物量測大鼠皮質A β 40含量。在37°C下將大鼠腦短暫解凍且移除中腦與後腦區域。對主要由皮質(約800 mg)組成之剩餘物質進行胍提取程序。將皮質以及6.35 mm 經鉻塗覆之鋼球及1.0 ml蔗糖均質化緩衝液(20 mM HEPES [pH 7.5]、50 mM KCl、50 mM蔗糖、2 mM EDTA、2 mM EGTA, 補充有完全蛋白酶抑制劑[Roche, 不含EDTA])一起添加至2 ml BioPur管(Eppendorf)中。接著藉由在MM300組織混合器(Retsch[®])中以30個循環/秒攪動1.5分鐘來使樣品均質化。藉由混合67 μ l勻漿與133 μ l 5 M鹽酸胍、50 mM Tris HCl(pH 8.0)來用鹽酸胍提取所得皮質勻漿。為使A β 提取效率最大化, 使樣品渦旋, 接著使用功率設定為8之Ultrasonics XL杯狀探頭式音波處理器(cup horn sonicator, Heat Systems, Inc.)於冰浴中音波處理2分鐘。藉由在TL-100台式離心機(Beckman)中使用TLA-55轉子以100,000 \times g超離心30分鐘來移除不溶性物質。接著用5 M鹽酸胍、0.05 M Tris HCl(pH 8.0)以1:10稀釋所得上清液以供蛋白質分析(BCA蛋白質檢測法, Pierce Biochemicals), 或以純的形式檢測A β 40含量。如下進行Luminex齧齒動物A β 40檢測法。首先, 藉由在Millipore 96孔歧管上進行真空過濾來用

100 μ l 1 \times LA β 40緩衝液(0.05 M HEPES [pH 7.5], 0.2% BSA, 0.2% Tween-20, 0.15 M NaCl)潤濕96孔過濾結合盤(Millipore, 目錄號MSBVN12)。將盤底部密封且將100 μ l 1 \times LA β 40緩衝液添加至各孔中, 隨後添加各50 μ l之G2-10:COOH珠粒(1000個珠粒/孔)及50 μ l含0.5 μ g/ml b-Ab585之1 \times LA β 40緩衝液。將鹽酸胍添加至合成齧齒動物A β 40標準物中以控制腦提取物中胍對檢測效能的影響。將10微升皮質提取物、齧齒動物A β 40標準物或來自類澱粉前驅蛋白基因剔除小鼠之皮質提取物(以界定背景免疫反應性)添加至各孔中。將盤覆蓋且在4 $^{\circ}$ C下培育隔夜。培育後, 真空清理各孔且在Millipore歧管上用100 μ l 1 \times LA β 40緩衝液洗滌兩次。用1 \times LA β 40緩衝液中將用於偵測經結合之b-Ab585的藻紅素結合抗生蛋白鏈菌素(phycoerythrin-conjugated streptavidin, PE-抗生蛋白鏈菌素, BioRad)稀釋100倍, 且將50 μ l添加至各孔中並在室溫、震盪下培育1小時。藉由用細胞激素檢測緩衝液(BioRad)洗滌3次(每次100 μ l)來移除未結合之PE-抗生蛋白鏈菌素。藉由在微量盤震盪器上震盪來將洗下之珠粒再懸浮於125 μ l細胞激素檢測緩衝液中。在目標區域珠粒設定為40個珠粒/區域且DD閘之上端設定為10,000之BioPlex懸浮陣列系統(BioRad)上讀取盤數據。使用非線性回歸分析來分析原始螢光數據, 且使用GraphPad Prism 4.0.2自標準曲線外推絕對A β 40含量。A β 1-40之絕對量表示為每微克蛋白質之皮克數。藉由將各化合物處理組中之平均絕對皮質A β 1-40含量

針對媒劑組中之平均絕對皮質A β 1-40含量來計算各化合物之百分比變化值。比較結果展示於下表中。「NT」意謂未測試。

10 mg/kg化合物經口給藥之後3小時大鼠中皮質A β 40之變化					
亞胺噻二吡二氧化物			亞胺嘧啶酮		
實例編號	結構	BACE-1 Ki(nM) ----- BACE-2 Ki(nM)	大鼠皮質A β 40 之變化	結構	大鼠皮質A β 40 之變化
34		0.949 ----- 0.22	-51%		-19%
26		1.261 ----- 2.46	-33%		0%
25		1.753 ----- 0.37	-49%		-11%
36		10 ----- 4.85	-25%		NT
40di		1.05 ----- 2.15	-38%		+5%
35		3.0 ----- 0.45	NT		NT
173		4.88 ----- 0.47	-27%		-3%
45		25.6 ----- NT	NT		-5%

46		46 ----- 8.23	NT		NT
52		2.387 ----- 0.37	-53%		-54%
40ai		1.64 ----- 1.99	-51%		

Caco-2雙向滲透性

已發現本發明化合物相對於具有亞胺嘧啶酮部分且在結構上其他方面相同之化合物，對P-糖蛋白(P-gp)流出意外地展現較低敏感性。P-gp尤其存在於血腦障壁處，且對此蛋白質流出之敏感性較低為中樞作用型化合物合乎需要的特徵(A. Schinkel *Advanced Drug Delivery Reviews* 1999, 36, 179-194)。使用以下程序。結果展示於下表中。

Caco-2雙向滲透性

使用Caco-2細胞株評估所選本發明化合物相對於在結構上其他方面相同之亞胺嘧啶酮(統稱為測試化合物，展示於下表中)之雙向滲透性與流出潛力。在約37°C下於5% CO₂氛圍及約90%相對濕度中在培育箱中將Caco-2細胞維持於含有10%胎牛血清、1%非必需胺基酸、2 mM L-麩醯胺酸及1%青黴素-鏈黴素的DMEM(達爾伯克氏改良伊格爾培養基(Dulbecco's Modified Eagle Medium))中。每週更換細胞培養基3次。使用24孔BD Falcon™細胞培養插入式盤

(插入面積 0.33 cm^2 ，孔徑 $1 \text{ }\mu\text{m}$ ；BD BioSciences, Bedford, MA) 在聚對苯二甲酸伸乙酯過濾器上生長 Caco-2 細胞單層。每隔一天更換該盤之培養基，直至用於轉運實驗(接種後 21-28 天)。

轉運緩衝液(TM)為供給藥用之含有 10 mM HEPES 及 25 mM 葡萄糖的漢克氏平衡鹽溶液(Hank's balanced salt solution, HBSS)(pH 7.4)及供接受者用之含有 4% 牛血清白蛋白的 TM(pH 7.4)。以 1 、 10 及 $100 \text{ }\mu\text{M}$ 之濃度測試測試化合物之雙向滲透性，在 2 小時培育下一式三份進行量測。在 1 小時培育下，以實驗前後跨上皮電阻及實驗後螢光黃(Lucifer Yellow, LY)滲透性來監測細胞單層完整性。使用 LC-MS/MS 分析測試物樣品，且使用 Perkin Elmer HTS 7000 Plus Bio 檢測讀取器(Waltham, MA)，在激發及發射波長分別為 485 nm 及 538 nm 下量測 LY 濃度。

表觀滲透率、回收率及流出比率之值係使用以下方程來計算：

$$P_{\text{app}} (\text{nm/s}) = \frac{dM/dt}{S \times C_0} = \frac{dC_R/dt \times V_R}{S \times C_0} \times 10^7$$

$$\text{流出比率} = \frac{P_{\text{app_BLtoAP}}}{P_{\text{app_APtoBL}}}$$

$$\text{總回收率}(\%) = \frac{C_{D, \text{最終}}}{C_0} \times 100 + \frac{\text{接收者累積量}}{C_0 \times V_D} \times 100$$

其中，

dC_R/dt ：接受者區室中之累積濃度相對於培育時間之斜率 ($\mu\text{M} \cdot \text{s}^{-1}$)

- C_{0hr} : 給藥後即刻之供體濃度(μM)
- $C_{D, \text{最終}}$: 培育結束時之供體濃度(μM)
- S : 膜表面積(cm^2)
- V_D : 供體區室之體積(mL)
- V_R : 接受者區室之體積(mL)
- P_{app_BLtoAP} : 自基側(BL)向頂端(AP)轉運之滲透性
- P_{app_APtoBL} : 自AP向BL轉運之滲透性

使用 Caco-2 雙向滲透性檢測法評估 P-gp 流出抑制

使用 Caco-2 雙向轉運檢測法進行初步研究來評估下表中作為潛在 P-gp 受質之化合物。使用地高辛(digoxin)作為探針 P-gp 受質。藉由用 TM 及 / 或抑制劑溶液稀釋地高辛 DMSO 儲備液且用 ^3H -地高辛滴定來製備 ^3H -地高辛給藥溶液(最終地高辛濃度為 $5 \mu\text{m}$, 放射能為 $0.5 \mu\text{Ci/mL}$ 之)。藉由用 TM(pH 7.4)稀釋 DMSO 儲備溶液來製備兩種濃度之測試化合物 ($5 \mu\text{m}$ 及 $50 \mu\text{m}$)。如 Caco-2 雙向滲透性章節中所述, 量測在存在或不存在測試化合物作為抑制劑下 ^3H -地高辛之 Caco-2 雙向滲透性。使用 Packard 2250CA Tri-Carb 液體閃爍分析儀對各樣品之總放射能進行計數。

地高辛流出抑制百分比係使用以下方程來計算：

$$\% \text{抑制} = \left(1 - \frac{P_{app_BLtoAP}^{\text{抑制劑}} - P_{app_APtoBL}^{\text{抑制劑}}}{P_{app_BLtoAP} - P_{app_APtoBL}} \right) \times 100$$

其中，

P_{app_BLtoAP} : 自 BL 向 AP 轉運之地高辛滲透性

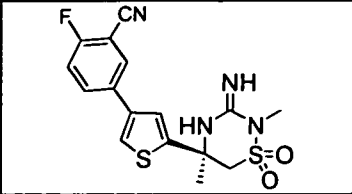
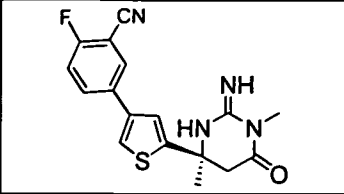
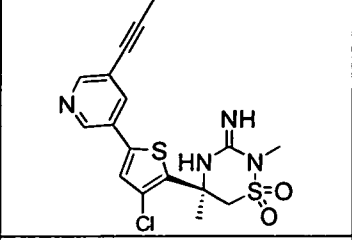
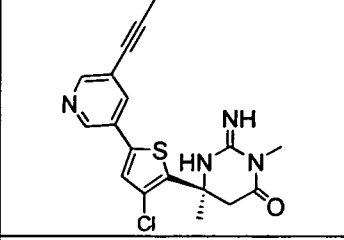
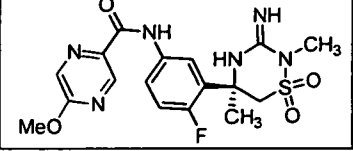
P_{app_APtoBL} : 自 AP 向 BL 轉運之地高辛滲透性

P_{app}抑制劑
app_{BLtoAP} :

在抑制劑存在下自BL向AP轉運之地高辛滲透性

在抑制劑存在下自AP向BL轉運之地高辛滲透性

Caco-2細胞中之滲透性(AP→BL)及流出比率 (AP = 頂端, BL = 基側)						
亞胺噻二吡二氧化物				亞胺嘧啶酮		
實例 編號	結構	Caco-2 AP→BL (nm/s)	Caco-2 流出 比率	化合物號	Caco-2 AP→BL (nm/s)	Caco-2 流出 比率
34		118	3.1		0	NA
26		89	2.9		17	11.3
25		128	2.4		22	10.6
36		54	3.3		11	12.9
40di		136	2.0		65	3.2
35		151	2.1		0	NA
173		126	2.2		25	6.1
45		226	1.4		174	2.6

46		189	1.9		136	2.6
52		278	1.6		153	2.4
40ai		133	1.8	NA		

溶液穩定性

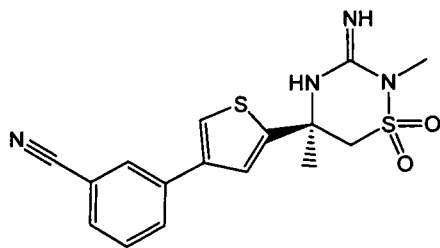
已驚訝且有利地發現本發明之亞胺噻二吡二氧化物化合物相較於結構上類似之亞胺嘧啶酮展現改良之溶液穩定性(例如抗水解性)。使用以下比較程序。由以下實例A及實例B報導結果。

製備 1.05 mg/mL 實例 45 於 MeOH 中之儲備溶液 (5 mL)。取出 1.25 mL 儲備溶液，且藉由添加 23.75 mL 10 mM 磷酸鹽緩衝液 (pH 7.4)/MeOH (70/30 v/v) 而稀釋至 25 mL。將此新溶液分成 3 份。在 4°C 下培育一份溶液，在 25°C 下培育另一份溶液，且在 40°C 下培育第三份溶液。在第 1 天、第 2 天及第 6 天之後由 LC/MS 分析各溶液，且與實例 45 之標準校準曲線相比較。

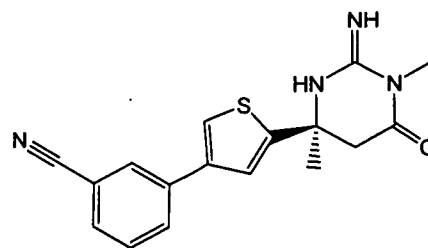
實例 A：比較實例 45 與化合物 Z 之穩定性研究：

在以下研究中，量測實例 45 之化合物的溶液穩定性且與化合物 Z 之溶液穩定性相比較。實例 45 之化合物為本發明之亞胺噻二吡二氧化物化合物。化合物 Z 為相應亞胺嘧啶

酮化合物。實例45之化合物及化合物Z之結構如下所示。在4°C、25°C及40°C下於含有甲醇之pH 7.4水性緩衝液中進行研究。在4°C下，實例45之化合物在6天後展示0.93%降解，而化合物Z在1天後展示18.3%降解。在25°C下，實例45之化合物在6天後展示7.4%降解，而化合物Z展示53.87%降解。在40°C下，實例45之化合物在6天後展示30.71%降解，而化合物Z在1天後展示79.93%降解。



實例 45



化合物 Z(US 20060111370)

實例45在pH 7.4溶液中之穩定性					
條件	4°C				
批數	7				
時間, 天數	初始	1	2	6	
檢測(面積%)	99.82	99.69	99.04	98.89	
條件	25°C				
檢測(面積%)	99.82	98.45	96.07	92.43	
條件	40°C				
檢測(面積%)	99.82	96.32	89.70	69.11	-
a: 經面積校正之結果					
ND=未偵測。(-)表示> 20%降解					

化合物Z在pH 7.4溶液中之穩定性					
條件	4°C				
批數	7				
時間, 天數	初始	1	2	6	
檢測(面積%)	88.15	69.84	-	-	-
條件	25°C				
檢測(面積%)	88.15	34.28	-	-	-
條件	40°C				
檢測(面積%)	88.15	8.22	-	-	-
a: 相關化合物之近似RRT。經面積校正之結果 ND=未偵測。(-)表示> 20%降解					

藉由將約3 mg各化合物溶解於3 mL乙腈中來製備測試化合物之儲備溶液。藉由再用4 mL乙腈稀釋1 mL儲備溶液來製備測試化合物之標準物。將此等標準物儲存在4°C下。藉由用4 mL 50 mM pH 7.4磷酸鹽緩衝液稀釋1 mL儲備溶液來製備樣品。將此等樣品避光儲存在25°C下。初始及在第1天、第4天及第6天由LC/MS分析標準物及樣品。

HPLC條件：

移動相A： 10 mM pH 5 乙酸銨緩衝液: 甲醇(90:10)

移動相B： 10 mM pH 5 乙酸銨緩衝液: 甲醇(10:90)

管柱： Zorbax SB-Phenyl 4.6×50 mm, 1.8 μm

管柱溫度： 40°C

流動速率： 0.8 mL/min

梯度：

時間(分鐘)	% B
0	40
9	100
11	100

偵測器：220 nm及236 nm下之UV偵測器

MS、ES電離，正離子模式，僅在最終時間點處鑑別。

下表中所報導之術語具有以下含義：

面積%為如 Waters Empower II軟體所報導之HPLC峰的積分。

RRT為新產物相較於測試化合物之標準物的相對滯留時間。

RRT之公式為：

$$\frac{\text{新產物之滯留時間}}{\text{標準物之滯留時間}}$$

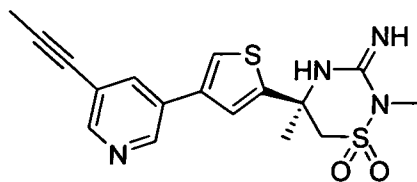
M+1為所觀測的包括質子化(+1質量單位)之質量。

ND表示UV偵測器未偵測到峰。

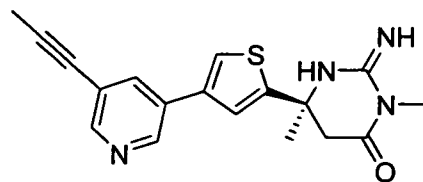
*表示質譜儀未偵測到離子。

實例B：比較實例47與化合物Y之穩定性研究：

在以下研究中，量測實例47之化合物的溶液穩定性且與化合物Y之溶液穩定性相比較。實例47之化合物為本發明之亞胺噻二吡二氧化物化合物。化合物Y為相應亞胺嘧啶酮化合物。實例47之化合物及化合物Z之結構如下所示。在25°C下於pH 7.4緩衝液中進行研究。在此等條件下，實例47之化合物在6天後展示0%水解產物，而化合物Z展示12.45%水解產物。



實例 47



化合物 Y(US 20070287692)

實例 20：游離鹼 MW=374.09

	峰描述	RRT	M + 1	初始面積%	第1天面積%	第4天面積%	第6天面積%
標準物	實例47	1.00	375.10	98.53	98.55	98.52	98.52
	未知	1.49	*	1.47	1.45	1.48	1.48
pH 7.4下之樣品	實例47	1.00	375.10	98.55	98.56	98.53	98.53
	未知	1.49	*	1.45	1.44	1.47	1.47

化合物 Y：游離鹼 MW=338.12

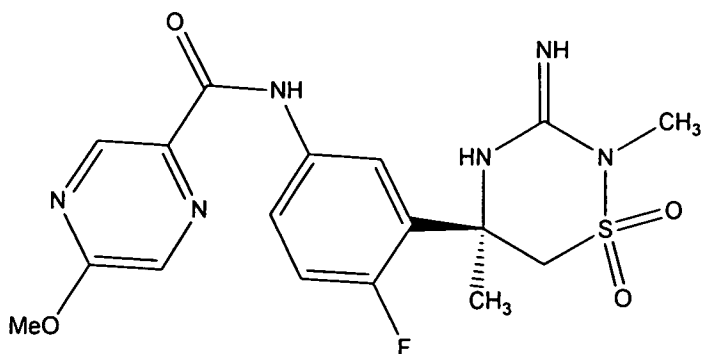
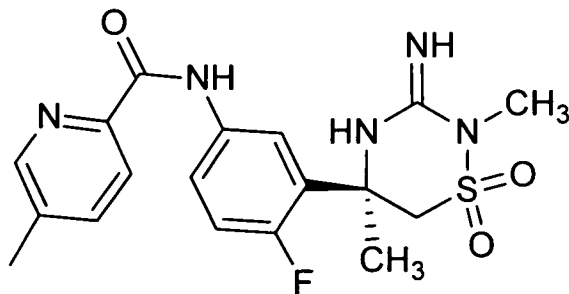
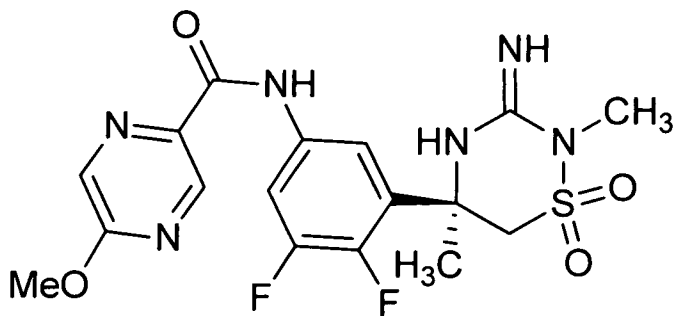
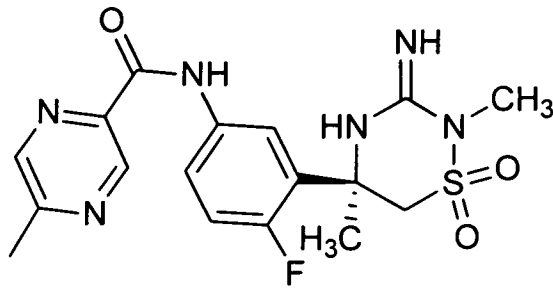
	峰描述	RRT	M + 1	初始面積%	第1天面積%	第4天面積%	第6天面積%
標準物	化合物Y	1.00	339.15	100.0	100.0	100.0	100.0
pH 7.4下之樣品	化合物Y	1.00	339.10	99.36	96.89	93.02	87.55
	水解產物	0.76	357.10	0.64	3.11	6.98	12.45

儘管已鑒於上述特定實施例描述本發明，但其許多替代物、修改及其他變化將為一般技術者顯而易知。所有此等替代物、修改及變化欲處於本發明之精神及範疇內。

七、申請專利範圍：

103. 11. 14

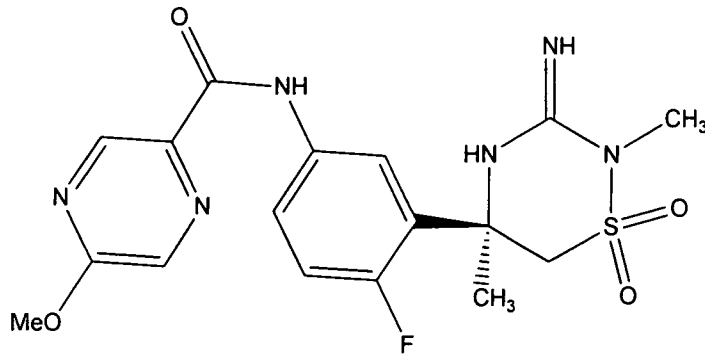
1. 一種化合物或其互變異構體或該化合物或該互變異構體之醫藥學上可接受之鹽，該化合物具有選自由以下所組成之群之結構式：



及

2. 如請求項 1 之化合物或其互變異構體或該化合物或該互變異構體之醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物具有以

下結構：



3. 如請求項1或2之化合物或其互變異構體或該化合物或該互變異構體之醫藥學上可接受之鹽，其中該鹽係選自由乙酸鹽、抗壞血酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、硫酸氫鹽、硼酸鹽、丁酸鹽、檸檬酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、反丁烯二酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、乳酸鹽、順丁烯二酸鹽、甲烷磺酸鹽、萘磺酸鹽、硝酸鹽、草酸鹽、磷酸鹽、丙酸鹽、水楊酸鹽、丁二酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽及甲苯磺酸鹽所組成之群。
4. 如請求項1或2之化合物或其互變異構體或該化合物或該互變異構體之醫藥學上可接受之鹽，其中該鹽為鹽酸鹽。
5. 如請求項1或2之化合物或其互變異構體或該化合物或該互變異構體之醫藥學上可接受之鹽，其中該鹽為甲苯磺酸鹽。
6. 一種醫藥組合物，其包含醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑與如請求項1至5中任一項之化合物或其互變異構體或該化合物或該互變異構體之醫藥學上可接受之鹽。

7. 一種如請求項1至5中任一項之化合物或其互變異構體或該化合物或該互變異構體之醫藥學上可接受之鹽的用途，其係用於製造用以治療選自由以下所組成之群之適應症的藥劑：

阿茲海默氏病 (Alzheimer's disease)、唐氏症候群 (Down's syndrome)、帕金森氏病 (Parkinson's disease)、中風、微神經膠質細胞增生 (microgliosis)、腦炎、初老年期癡呆症、老年癡呆症、進行性核上麻痺、皮質基底核退化、與阿茲海默氏病相關之嗅覺障礙、與帕金森氏病相關之嗅覺障礙、與唐氏症候群相關之嗅覺障礙、 β -類澱粉血管病變、腦類澱粉血管病變、遺傳性腦出血、輕度認知障礙、青光眼、類澱粉變性、第II型糖尿病、糖尿病相關之類澱粉蛋白生成、綿羊搔癢病 (scrapie)、牛海綿狀腦炎、創傷性腦損傷及庫賈氏病 (Creutzfeldt-Jakob disease)。

8. 如請求項7之用途，其中該適應症為阿茲海默氏病。
9. 如請求項7之用途，其中該適應症為與阿茲海默氏病相關之嗅覺障礙。
10. 如請求項7之用途，其中該適應症為唐氏症候群。
11. 如請求項7之用途，其中該適應症為與唐氏症候群相關之嗅覺障礙。
12. 如請求項7之用途，其中該適應症為初老年期癡呆症。
13. 如請求項7之用途，其中該適應症為 β -類澱粉血管病變。
14. 如請求項7之用途，其中該適應症為腦類澱粉血管病

變。

15. 如請求項7之用途，其中該適應症為輕度認知障礙。
16. 如請求項7之用途，其中該適應症為第II型糖尿病。
17. 如請求項7之用途，其中該適應症為創傷性腦損傷。