



(21) 申請案號：111131985

(22) 申請日：中華民國 111 (2022) 年 08 月 25 日

(51) Int. Cl. :

*A61K31/41 (2006.01)**A61K31/435 (2006.01)**A61K31/381 (2006.01)**A61K31/495 (2006.01)**A61K31/34 (2006.01)**A61P35/00 (2006.01)*

(30) 優先權：2021/08/25 美國

63/260,556

(71) 申請人：美商皮克醫療公司 (美國) PIC THERAPEUTICS, INC. (US)

美國

(72) 發明人：范德森 克里斯多夫 L VANDEUSEN, CHRISTOPHER L. (US)

(74) 代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：19 項 圖式數：0 共 227 頁

(54) 名稱

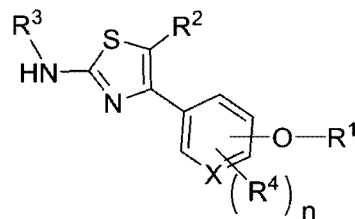
E I F 4 E 抑制劑及其用途

(57) 摘要

本發明提供抑制 eIF4E 活性之化合物以及其組合物及使用方法。

The present invention provides compounds inhibiting eIF4E activity, and compositions and methods of using thereof.

特徵化學式：



(I)

## 【發明摘要】

【中文發明名稱】 EIF4E 抑制劑及其用途

【英文發明名稱】 EIF4E INHIBITORS AND USES THEREOF

【中文】

本發明提供抑制 eIF4E 活性之化合物以及其組合物及使用方法。

【英文】

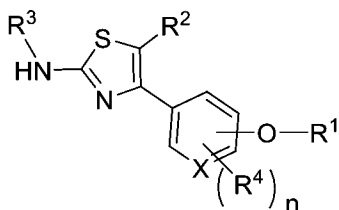
The present invention provides compounds inhibiting eIF4E activity, and compositions and methods of using thereof.

【指定代表圖】 無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



(I)

## 【發明說明書】

【中文發明名稱】 EIF4E 抑制劑及其用途

【英文發明名稱】 EIF4E INHIBITORS AND USES THEREOF

【技術領域】

【0001】 本發明係關於適用於抑制真核起始因子 4E (eukaryotic initiation factor 4E, eIF4E)之化合物及方法。本發明亦提供包含本發明化合物之醫藥學上可接受之組合物及使用該等組合物治療各種病症之方法。

【先前技術】

【0002】 真核起始因子 4E (eIF4E)為在起始所選 mRNA 之轉譯方面起關鍵作用的 24 kDa 蛋白質。在 mRNA 轉譯起始時，eIF4E 在 mRNA 之 5'端處結合至 7-甲基鳥苷帽，且與包括骨架蛋白質 eIF4G 及解螺旋酶 eIF4A 之蛋白質形成複合物(稱為 eIF4F)。帽依賴性轉譯起始需要形成 4F 複合物，且因此 eIF4E 與其同源搭配物之結合為在 eIF4E 介導之轉譯中的關鍵事件。

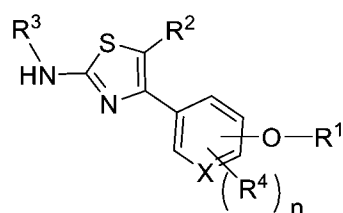
【0003】 多個研究已表明，調節異常的 eIF4E 在一些癌症表型中為重要的，且因此 eIF4E 為腫瘤學領域中之潛在目標。

【發明內容】

相關申請案之交叉引用

【0004】 本申請案主張 2021 年 8 月 25 日提出申請之美國臨時申請案第 63/260,556 號之優先權，該臨時申請案以引用方式整體併入本文中。

【0005】 現已發現，本發明化合物及其醫藥學上可接受之組合物作為 eIF4E 抑制劑為有效的。在一個態樣中，本發明提供一種式(I)化合物：



## (I)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中各變量如本文所定義及描述。

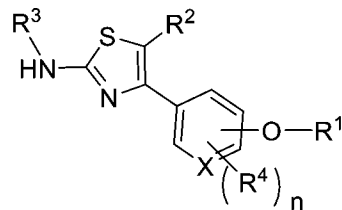
【0006】 本發明化合物及其醫藥學上可接受之組合物適用於治療與 eIF4E 相關之多種疾病、病症或疾患。此類疾病、病症或疾患包括細胞增殖性病變(例如癌症)，諸如本文所述之彼等病症。

## 【實施方式】

## 1. 本發明之某些實施例之一般描述：

【0007】 本發明化合物及其醫藥組合物適用作 eIF4E 抑制劑。不希望受任何特定理論束縛，咸信本發明化合物及其醫藥組合物可抑制 eIF4E 之活性，且因此治療某些疾病，諸如癌症。

【0008】 現已發現，本發明化合物及其醫藥學上可接受之組合物作為 eIF4E 抑制劑為有效的。在一個態樣中，本發明提供一種式 I 化合物：



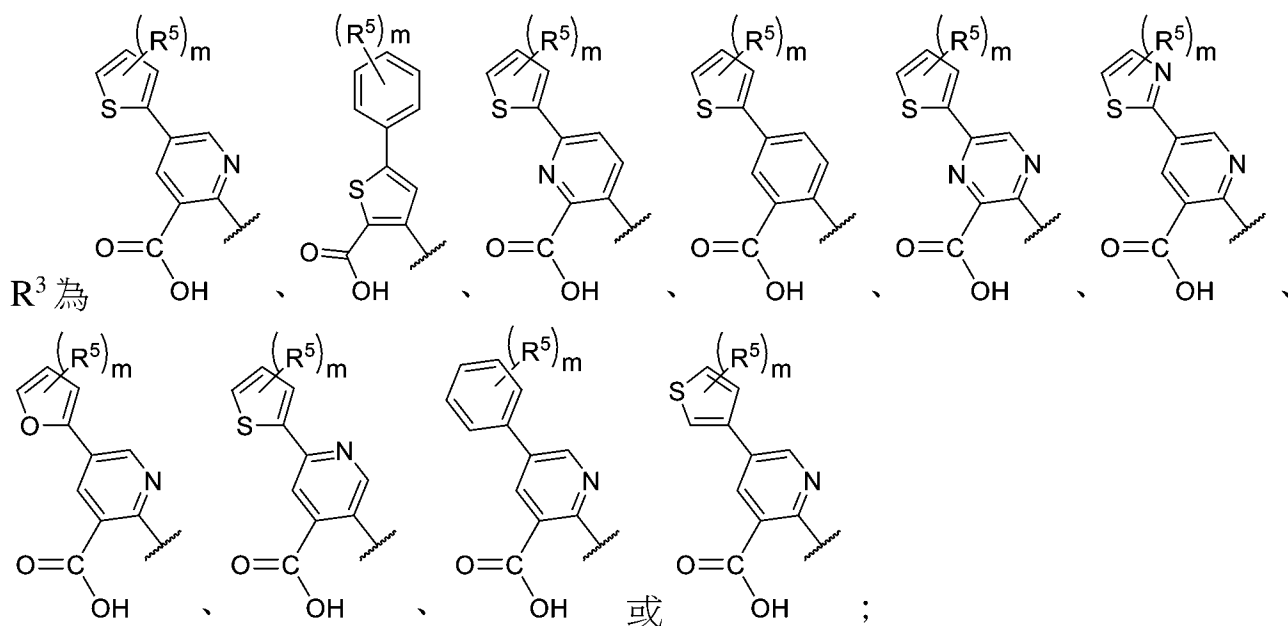
## (I)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

X 為 C、CR<sup>4</sup> 或 N；

R<sup>1</sup> 為 H、視情況經鹵素、-OR、-N(R)<sub>2</sub> 或 -C(O)-N(R)<sub>2</sub> 取代 1-6 次之 C<sub>1-6</sub> 烷基；

R<sup>2</sup> 為視情況經鹵素或 -OR' 取代 1-6 次之 3-6 員單環飽和碳環、視情況經鹵素或 -OR' 取代 1-6 次之 C<sub>1-6</sub> 烷基或視情況經 3-6 員單環飽和碳環或苯環取代 1 次之 C<sub>1-6</sub> 烷基，其中該 3-6 員單環飽和碳環及苯環視情況經鹵素或 -OR' 取代 1-6 次；



各  $R^4$  獨立地為鹵素、 $-OR^1$  或視情況經鹵素取代 1-6 次之  $C_{1-6}$  烷基；

各  $R^5$  獨立地為鹵素或視情況經鹵素取代 1-6 次之  $C_{1-6}$  烷基；

各  $R$  獨立地為 H、視情況經鹵素、 $-OR'$  或  $-N(R')_2$  取代 1-6 次之  $C_{1-6}$  烷基或視情況經鹵素取代 1-6 次之 3-6 員單環飽和碳環；

各  $R'$  獨立地為 H 或視情況經鹵素取代 1-6 次之  $C_{1-6}$  烷基；

$m$  為 0 或 1；且

$n$  為 0、1 或 2。

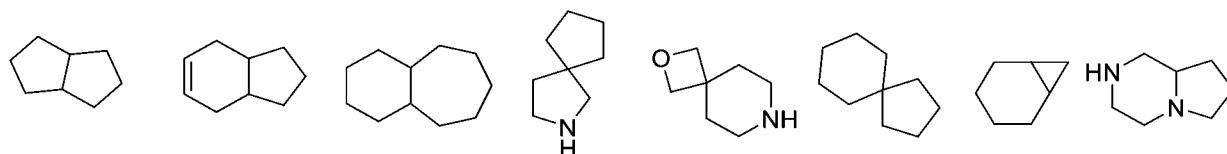
## 2. 化合物及定義：

【0009】 本發明化合物包括在本文中一般描述之彼等化合物，且藉由本文所揭示之類別、子類及種類進一步說明。如本文所用，除非另外指明，否則以下定義應適用。出於本發明之目的，化學元素係根據元素週期表(Periodic Table of the Elements), CAS 版, Handbook of Chemistry and Physics, 第 75 版來鑑別。另外，有機化學之一般原則描述於「Organic Chemistry」, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999，及「March's Advanced Organic Chemistry」, 第 5 版, 編者：Smith, M.B.及 March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001，該等文獻之整體內容以引用方式併入本文。

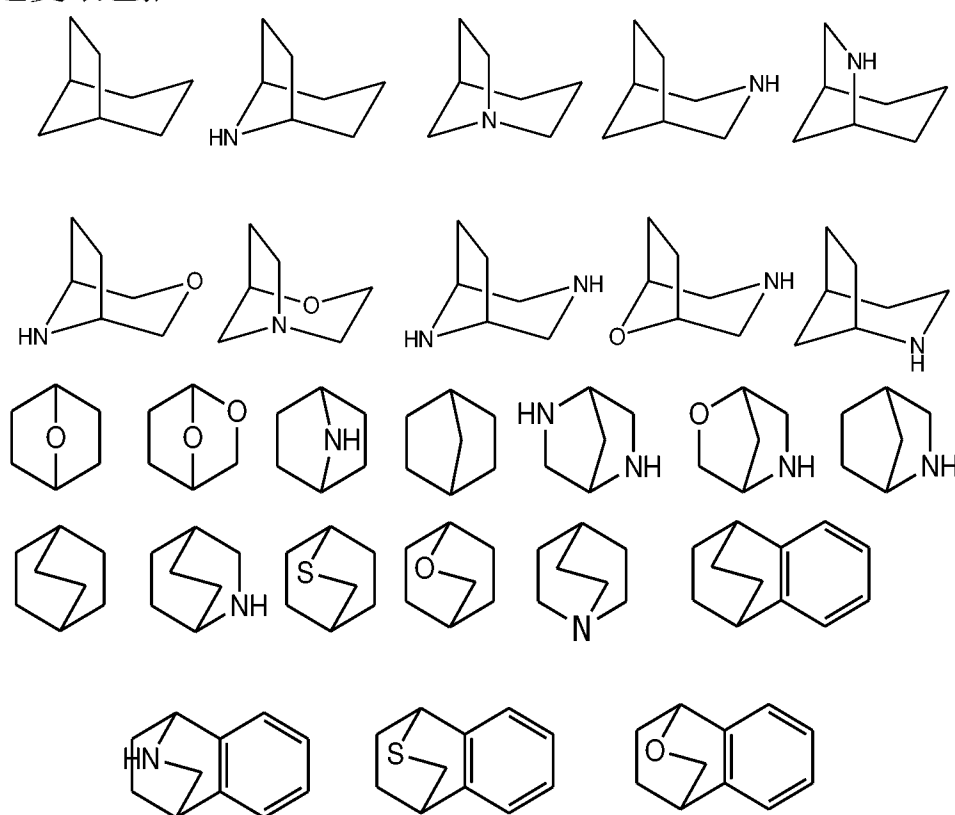
**【0010】** 如本文所用，術語「脂族」或「脂族基團」意謂直鏈(亦即非分支鏈)或分支鏈經取代或未經取代烴鏈，其為完全飽和的或含有一或多個不飽和單元；或與分子剩餘部分具有單一連接點的單環烴或雙環烴，其為完全飽和的或含有一或多個不飽和單元，但其並非芳族(在本文中亦稱為「碳環」、「環脂族」或「環烷基」)。除非另外說明，否則脂族基團含有 1-6 個脂族碳原子。在一些實施例中，脂族基團含有 1-5 個脂族碳原子。在其他實施例中，脂族基團含有 1-4 個脂族碳原子。在其他實施例中，脂族基團含有 1-3 個脂族碳原子，且在又其他實施例中，脂族基團含有 1-2 個脂族碳原子。在一些實施例中，「環脂族」(或「碳環」或「環烷基」)係指完全飽和或含有一或多個不飽和單位，但不為芳族之單環 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 烴，其與分子剩餘部分具有單一連接點。適合脂族基團包括但不限於直鏈或分支鏈、經取代或未經取代之烷基、烯基、炔基及其混合物，諸如(環烷基)烷基、(環烯基)烷基或(環烷基)烯基。

**【0011】** 如本文所用，術語「雙環」或「雙環系統」係指在環系統的兩個環之間具有一或多個共用原子的飽和或具有一或多個不飽和單元之任何雙環系統，亦即，碳環或雜環基團。因此，該術語包括任何容許環稠合，諸如鄰位稠環或螺環。如本文所用，術語「雜雙環」為需要一或多個雜原子存在於雙環之一個或兩個環中的「雙環」亞群。這類雜原子可存在於環接合處，且視情況經取代，且可選自氮(包括氮氧化物)、氧、硫(包括氧化形式，諸如磺及磺酸根)、磷(包括氧化形式，諸如磷酸根)、硼等。在一些實施例中，雙環基團具有 7-12 個環成員及 0-4 個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子。如本文所用，術語「橋連雙環」係指具有至少一個橋鍵的任何雙環系統，亦即碳環或雜環，飽和或部分不飽和。如 IUPAC 所定義，「橋鍵」為多個原子或一個原子之未分支鏈或連接兩個橋頭之價鍵，其中「橋頭」為與三個或更多個骨架原子(除氮以外)鍵合之環系統的任何骨架原子。在一些實施例中，橋連雙環基團具有 7-12 個環成員及 0-4 個獨立地選自氮、氧

或硫之雜原子。此類橋連雙環基團已在此項技術中熟知且包括在下文中闡述之基團，其中各基團在任何可取代碳或氮原子處連接至分子之其餘部分。除非另外規定，否則橋連雙環基團視情況經一或多個如關於脂族基團闡述之取代基取代。另外或替代地，橋連雙環基團之任何可取代氮視情況經取代。示範性雙環包括：



示範性橋連雙環包括：



**【0012】** 術語「低碳烷基」係指  $C_{1-4}$  直鏈或分支鏈烷基。示範性低碳烷基為甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基及三級丁基。

**【0013】** 術語「低碳鹵烷基」係指經一或多個鹵素原子取代之  $C_{1-4}$  直鏈或分支鏈烷基。

**【0014】** 術語「雜原子」意謂氧、硫、氮、磷或矽中之一或多者(包括：氮、硫、磷或矽之任何氧化形式；任何鹼性氮之四級銨化形式；或雜環之可取代氮，例如 N (如在 3,4-二氫-2H-吡咯基中)、NH (如在吡咯啉基中)或  $NR^+$  (如在 N 經取

代之吡咯啉基中))。

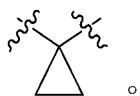
【0015】 如本文所用，術語「不飽和」意指部分具有一或多個不飽和單元。

【0016】 如本文所用，術語「二價 C<sub>1-8</sub>(或 C<sub>1-6</sub>)飽和或不飽和直鏈或分支鏈烴鏈」係指如本文所定義為直鏈或分支鏈之二價伸烷基、伸烯基及伸炔基鏈。

【0017】 術語「伸烷基」係指二價烷基。「伸烷基鏈」係聚亞甲基，亦即-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>，其中 n 為正整數，較佳為 1 至 6、1 至 4、1 至 3、1 至 2 或 2 至 3。經取代之伸烷基鏈為其中一或多個亞甲基氫原子經取代基置換之聚亞甲基。適合的取代基包括下文關於經取代之脂族基團所述之取代基。

【0018】 術語「伸烯基」係指二價烯基基團。經取代之伸烯基鏈為含有至少一個雙鍵之聚亞甲基，其中一或多個氫原子經取代基置換。適合的取代基包括下文關於經取代之脂族基團所述之取代基。

【0019】 如本文所用，術語「環伸丙基」係指具有以下結構之二價環丙基：



【0020】 術語「鹵素」意謂 F、Cl、Br 或 I。

【0021】 單獨使用或作為較大部分如「芳烷基」、「芳烷氧基」或「芳氧基烷基」中的一部分使用之術語「芳基」係指具有總共五至十四個環成員之單環或雙環系統，其中系統中之至少一個環為芳族且其中系統中之各環含有 3 至 7 個環成員。術語「芳基」可與術語「芳環」互換使用。在本發明之某些實施例中，「芳基」係指包括但不限於苯基、聯苯基、萘基、蔥基及其類似基團之可攜帶一或多個取代基之芳環系統。如本文所用，在術語「芳基」範疇內亦包括芳環稠合至一或多個非芳族環中之基團，諸如二氫茛基、鄰苯二甲醯亞胺基、萘醯亞胺基、吡啶基或四氫萘基及其類似基團。

【0022】 單獨使用或作為較大部分(例如「雜芳烷基」或「雜芳烷氧基」)之一





不限於四氫呋喃基、四氫噻吩基、吡咯啉基、哌啶基、吡咯啉基、四氫喹啉基、四氫異喹啉基、十氫喹啉基、咪唑啉基、哌嗪基、二氧雜環己烷基、二氧戊環基、二氮呋基、咪氮呋基、噻氮呋基、嗎啉基及吡啶基。術語「雜環(heterocycle)」、「雜環基(heterocyclyl)」、「雜環基環(heterocyclyl ring)」、「雜環基(heterocyclic group)」、「雜環部分(heterocyclic moiety)」及「雜環基(heterocyclic radical)」在本文中可互換使用，且亦包括雜環基環與一或多個芳基、雜芳基或環脂族環稠合之基團，諸如二氫吡啶基、3*H*-吡啶基、烷基、啡啶基或四氫喹啉基。雜環基可為單環或雙環。術語「雜環基烷基」係指經雜環基取代之烷基基團，其中烷基及雜環基部分獨立地視情況經取代。

**【0025】** 如本文所用，術語「部分不飽和」係指包括至少一個雙鍵或參鍵之環部分。如本文所定義，術語「部分不飽和」意欲包涵具有多個不飽和位點之環，但不意欲包括芳基或雜芳基部分。

**【0026】** 如本文所述，本發明化合物可含有「視情況經取代之」部分。一般而言，術語「經取代」無論前面是否有術語「視情況」均意謂指示部分之一或多個氫經適合之取代基置換。除非另有指示，否則「視情況經取代」之基團可在基團之各可取代位置處具有適合的取代基，且當任何既定結構中之一個以上位置可經一個以上選自指定基團之取代基取代時，在每一位置處之取代基可相同或不同。本發明所預想之取代基的組合較佳為形成穩定或化學可行的化合物之組合。如本文所用，術語「穩定」係指在經歷容許其產生、偵測，且在某些實施例中容許其回收、純化及用於本文所揭示之一或多個目的之條件時不實質上改變之化合物。

**【0027】** 可取代碳上的每個視情況選用之取代基係獨立地選自以下之單價取代基：鹵素； $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{R}^\circ$ ； $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OR}^\circ$ ； $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-4}\text{R}^\circ$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$ ； $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{CH}(\text{OR}^\circ)_2$ ； $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SR}^\circ$ ； $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{Ph}$ ，其可經  $\text{R}^\circ$  取代； $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$ ，其

可經  $R^\circ$  取代； $-\text{CH}=\text{CHPh}$ ，其可經  $R^\circ$  取代； $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}$ -吡啶基，其可經  $R^\circ$  取代； $-\text{NO}_2$ ； $-\text{CN}$ ； $-\text{N}_3$ ； $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)_2$ ； $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$ ； $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{S})\text{R}^\circ$ ； $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$ ； $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{S})\text{NR}^\circ_2$ ； $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$ ； $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$ ； $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$ ； $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$ ； $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$ ； $-\text{C}(\text{S})\text{R}^\circ$ ； $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$ ； $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{SR}^\circ$ ； $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{OSiR}^\circ_3$ ； $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OC}(\text{O})\text{R}^\circ$ ； $-\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SR}^\circ$ ， $\text{SC}(\text{S})\text{SR}^\circ$ ； $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SC}(\text{O})\text{R}^\circ$ ； $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$ ； $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^\circ_2$ ； $-\text{C}(\text{S})\text{SR}^\circ$ ； $-\text{SC}(\text{S})\text{SR}^\circ$ ， $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OC}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$ ； $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OR}^\circ)\text{R}^\circ$ ； $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$ ； $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$ ； $-\text{C}(\text{NOR}^\circ)\text{R}^\circ$ ； $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SSR}^\circ$ ； $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\circ$ ； $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^\circ$ ； $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^\circ$ ； $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\circ_2$ ； $-\text{S}(\text{O})(\text{NR}^\circ)\text{R}^\circ$ ； $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}=\text{C}(\text{NR}^\circ_2)_2$ ； $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})\text{R}^\circ$ ； $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\circ_2$ ； $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\circ$ ； $-\text{N}(\text{OR}^\circ)\text{R}^\circ$ ； $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^\circ_2$ ； $-\text{P}(\text{O})_2\text{R}^\circ$ ； $-\text{P}(\text{O})\text{R}^\circ_2$ ； $-\text{OP}(\text{O})\text{R}^\circ_2$ ； $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^\circ)_2$ ； $\text{SiR}^\circ_3$ ； $-(\text{C}_{1-4}$  直鏈或分支鏈伸烷基) $\text{O}-\text{N}(\text{R}^\circ)_2$ ；或 $-(\text{C}_{1-4}$  直鏈或分支鏈伸烷基) $\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{N}(\text{R}^\circ)_2$ 。

【0028】 各  $R^\circ$  獨立地為氫、 $\text{C}_{1-6}$  脂族、 $-\text{CH}_2\text{Ph}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$ 、 $-\text{CH}_2$ - (5-6 員雜芳環) 或具有獨立地選自氮、氧或硫之 0-4 個雜原子的 5-6 員飽和、部分不飽和或芳環，或不管上文之定義如何，兩個獨立出現之  $R^\circ$  與其間插原子一起形成具有獨立地選自氮、氧或硫之 0-4 個雜原子的 3-12 員飽和、部分不飽和或芳基單環或雙環，其可在  $R^\circ$  之飽和碳原子上經選自  $=\text{O}$  及  $=\text{S}$  之二價取代基取代；或各  $R^\circ$  視情況經獨立地選自以下之單價取代基取代：鹵素、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{R}^\bullet$ 、 $-(\text{鹵基 } \text{R}^\bullet)$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-2}\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{OR}^\bullet$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{CH}(\text{OR}^\bullet)_2$ ； $-\text{O}(\text{鹵基 } \text{R}^\bullet)$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{R}^\bullet$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{OR}^\bullet$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{SR}^\bullet$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{SH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NHR}^\bullet$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NR}^\bullet_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SiR}^\bullet_3$ 、 $-\text{OSiR}^\bullet_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^\bullet$ 、 $-(\text{C}_{1-4}$  直鏈或分支鏈伸烷基) $\text{C}(\text{O})\text{OR}^\bullet$  或  $-\text{SSR}^\bullet$ 。

【0029】 各  $R^\bullet$  獨立地選自  $\text{C}_{1-4}$  脂族、 $-\text{CH}_2\text{Ph}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$  或具有獨立地選自

氮、氧或硫之 0-4 個雜原子的 5-6 員飽和、部分不飽和或芳環，且其中各 R<sup>•</sup>未經取代或當前面有鹵基時僅經一或多個鹵素取代；或其中飽和碳上之視情況選用之取代基為獨立地選自以下之二價取代基： $=O$ 、 $=S$ 、 $=NNR^{*2}$ 、 $=NNHC(O)R^{*}$ 、 $=NNHC(O)OR^{*}$ 、 $=NNHS(O)_2R^{*}$ 、 $=NR^{*}$ 、 $=NOR^{*}$ 、 $-O(C(R^{*}_2))_{2-3}O-$ 或 $-S(C(R^{*}_2))_{2-3}S-$ ，或結合至「視情況經取代之」基團之鄰位可取代碳的二價取代基為 $-O(CR^{*}_2)_{2-3}O-$ ，其中各單獨出現之 R<sup>\*</sup>選自氫、C<sub>1-6</sub>脂族或具有獨立地選自氮、氧或硫之 0-4 個雜原子的未經取代之 5-6 員飽和、部分不飽和或芳環。

**【0030】** 當 R<sup>\*</sup>為 C<sub>1-6</sub>脂族時，R<sup>\*</sup>視情況經鹵素、-R<sup>•</sup>、-(鹵基 R<sup>•</sup>)、-OH、-OR<sup>•</sup>、-O(鹵基 R<sup>•</sup>)、-CN、-C(O)OH、-C(O)OR<sup>•</sup>、-NH<sub>2</sub>、-NHR<sup>•</sup>、-NR<sup>•2</sup>或-NO<sub>2</sub>取代，其中各 R<sup>•</sup>獨立地選自 C<sub>1-4</sub>脂族、-CH<sub>2</sub>Ph、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>Ph 或具有獨立地選自氮、氧或硫之 0-4 個雜原子的 5-6 員飽和、部分不飽和或芳環，且其中各 R<sup>•</sup>未經取代，或當前面有鹵基時僅經一或多個鹵素取代。

**【0031】** 可取代氮上之視情況選用之取代基獨立地為-R<sup>†</sup>、-NR<sup>†2</sup>、-C(O)R<sup>†</sup>、-C(O)OR<sup>†</sup>、-C(O)C(O)R<sup>†</sup>、-C(O)CH<sub>2</sub>C(O)R<sup>†</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>†</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>†2</sup>、-C(S)NR<sup>†2</sup>、-C(NH)NR<sup>†2</sup>或-N(R<sup>†</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>†</sup>；其中各 R<sup>†</sup>獨立地為氫、C<sub>1-6</sub>脂族、未經取代之-OPh，或具有獨立地選自氮、氧或硫之 0-4 個雜原子的未經取代之 5-6 員飽和、部分不飽和或芳環，或兩個獨立出現之 R<sup>†</sup>與其插入原子一起形成具有獨立地選自氮、氧或硫之 0-4 個雜原子的未經取代之 3-12 員飽和、部分不飽和或芳基單環或雙環；其中當 R<sup>†</sup>為 C<sub>1-6</sub>脂族時，R<sup>†</sup>視情況經鹵素、-R<sup>•</sup>、-(鹵基 R<sup>•</sup>)、-OH、-OR<sup>•</sup>、-O(鹵基 R<sup>•</sup>)、-CN、-C(O)OH、-C(O)OR<sup>•</sup>、-NH<sub>2</sub>、-NHR<sup>•</sup>、-NR<sup>•2</sup>或-NO<sub>2</sub>取代，其中各 R<sup>•</sup>獨立地選自 C<sub>1-4</sub>脂族、-CH<sub>2</sub>Ph、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>Ph，或具有獨立地選自氮、氧或硫之 0-4 個雜原子的 5-6 員飽和、部分不飽和或芳環，且其中各 R<sup>•</sup>未經取代，或當前面有鹵基時僅經一或多個鹵素取代。

**【0032】** 如本文所用，術語「醫藥學上可接受之鹽」係指在合理醫學判斷範疇

內適用於與人類及低等動物之組織接觸，而無異常毒性、刺激、過敏反應及其類似情況且與合理益處/風險比相稱的彼等鹽。醫藥學上可接受之鹽為此項技術中熟知的。舉例而言，S. M. Berge 等人在 *J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66, 1-19 中詳細描述了醫藥學上可接受之鹽，該文獻以引用之方式併入本文中。本發明化合物之醫藥學上可接受之鹽包括衍生自適合的無機及有機酸及鹼之鹽。醫藥學上可接受之無毒酸加成鹽之實例為胺基與無機酸(諸如鹽酸、氫溴酸、磷酸、硫酸及過氯酸)或有機酸(諸如乙酸、草酸、順丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、丁二酸或丙二酸)形成之鹽，或藉由使用此項技術中所用之其他方法(諸如離子交換)形成之鹽。其他醫藥學上可接受之鹽包括己二酸鹽、海藻酸鹽、抗壞血酸鹽、天冬胺酸鹽、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、硫酸氫鹽、硼酸鹽、丁酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、檸檬酸鹽、環戊烷丙酸鹽、二葡萄糖酸鹽、十二烷基硫酸鹽、乙烷磺酸鹽、甲酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡庚糖酸鹽、甘油磷酸鹽、葡萄糖酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、氫碘化物、2-羥基-乙烷磺酸鹽、乳糖酸鹽、乳酸鹽、月桂酸鹽、月桂基硫酸鹽、蘋果酸鹽、順丁烯二酸鹽、丙二酸鹽、甲烷磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、雙羥萘酸鹽、果膠酸鹽、過硫酸鹽、3-苯基丙酸鹽、磷酸鹽、特戊酸鹽、丙酸鹽、硬脂酸鹽、丁二酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、對甲苯磺酸鹽、十一烷酸鹽、戊酸鹽及其類似鹽。

**【0033】** 衍生自適當鹼之鹽包括鹼金屬鹽、鹼土金屬鹽、銨鹽及  $N^+(C_{1-4} \text{烷基})_4$  鹽。代表性鹼金屬或鹼土金屬鹽包括鈉鹽、鋰鹽、鉀鹽、鈣鹽、鎂鹽及其類似鹽。其他醫藥學上可接受之鹽包括(適當時)無毒性銨、四級銨及使用相對離子(諸如鹵離子、氫氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、低碳烷基磺酸根及芳基磺酸根)形成之胺陽離子。

**【0034】** 除非另外陳述，否則本文所描繪之結構亦意欲包括該結構之所有異構(例如對映異構、非對映異構及幾何異構(或構形異構))形式；舉例而言，對各

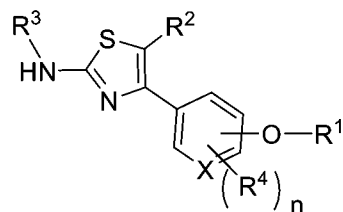
不對稱中心之 R 及 S 組態、Z 及 E 雙鍵異構物及 Z 及 E 構形異構物。因此，本發明化合物之單一立體化學異構物以及對映異構、非對映異構及幾何異構(或構形異構)混合物屬於本發明之範疇內。除非另有說明，否則本發明化合物之所有互變異構形式均屬於本發明之範疇內。此外，除非另外說明，否則本文所述之結構亦意欲包括僅在一或多個同位素富集原子之存在方面不同之化合物。舉例而言，包括氫由氘或氚置換或碳由  $^{13}\text{C}$ -或  $^{14}\text{C}$ -富集之碳置換的具有本發明結構之化合物處於本發明之範疇內。此類化合物適用作例如分析工具、生物分析中之探針或根據本發明之治療劑。在某些實施例中，所提供之化合物的彈頭部分  $\text{R}^1$  包含一或多個氘原子。

**【0035】** 如本文所用，術語「抑制劑」定義為以可量測親和力結合至及/或抑制 eIF4E 的化合物。在某些實施例中，抑制劑之  $\text{IC}_{50}$  及/或結合常數低於約 100  $\mu\text{M}$ 、低於約 50  $\mu\text{M}$ 、低於約 22.5  $\mu\text{M}$ 、低於約 15  $\mu\text{M}$  或低於約 7.5  $\mu\text{M}$ 。

**【0036】** 如本文所用，術語「可量測之親和力」及「以可量測方式抑制」意謂包含本發明化合物或其組合物及 eIF4E 的樣品與在不存在該化合物或其組合物之情況下包含 eIF4E 的等效樣品之間的 eIF4E 活性的可量測性變化。

### 3. 示範性實施例之描述：

**【0037】** 在一個態樣中，本發明提供一種式 **I** 化合物：



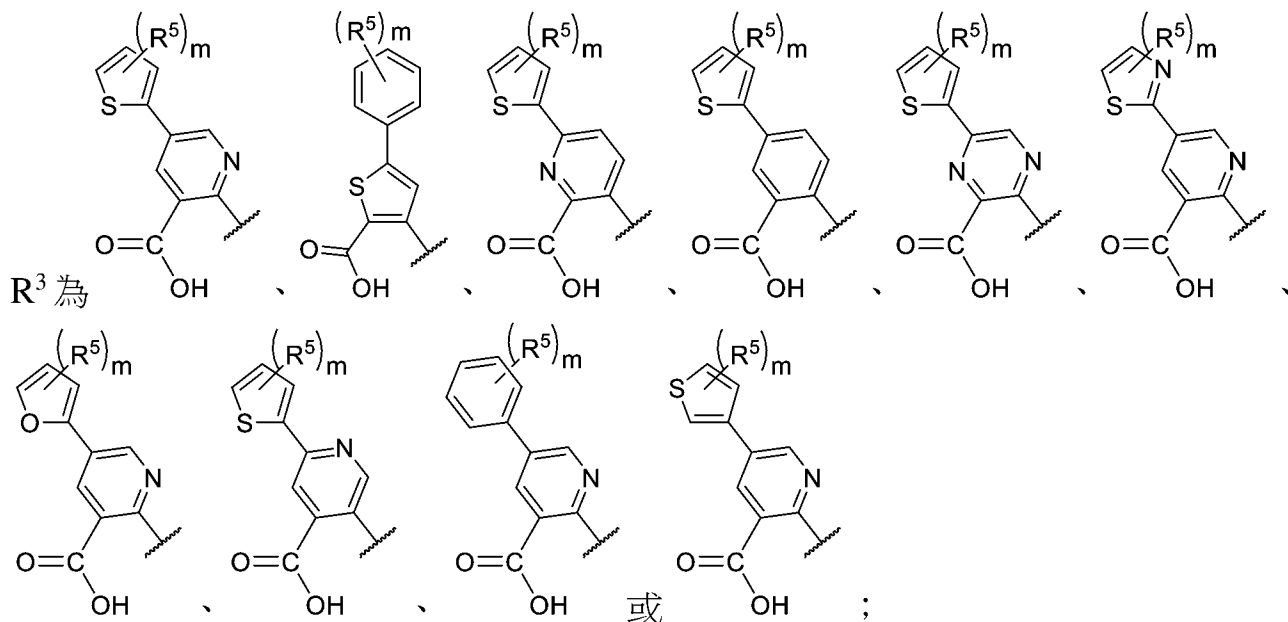
(I),

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

$\text{X}$  為  $\text{C}$ 、 $\text{CR}^4$  或  $\text{N}$ ；

$\text{R}^1$  為  $\text{H}$ 、視情況經鹵素、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{N}(\text{R})_2$  或  $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R})_2$  取代 1-6 次之  $\text{C}_{1-6}$  烷基；

$R^2$  為視情況經鹵素或-OR'取代 1-6 次之 3-6 員單環飽和碳環、視情況經鹵素或-OR'取代 1-6 次之  $C_{1-6}$  烷基或視情況經 3-6 員單環飽和碳環或苯環取代 1 次之  $C_{1-6}$  烷基，其中該 3-6 員單環飽和碳環及苯環視情況經鹵素或-OR'取代 1-6 次；



各  $R^4$  獨立地為鹵素、-OR<sup>1</sup> 或視情況經鹵素取代 1-6 次之  $C_{1-6}$  烷基；

各  $R^5$  獨立地為鹵素或視情況經鹵素取代 1-6 次之  $C_{1-6}$  烷基；

各 R 獨立地為 H、視情況經鹵素、-OR' 或  $N(R')$ <sub>2</sub> 取代 1-6 次之  $C_{1-6}$  烷基或視情況經鹵素取代 1-6 次之 3-6 員單環飽和碳環；

各 R' 獨立地為 H 或視情況經鹵素取代 1-6 次之  $C_{1-6}$  烷基；

m 為 0 或 1；且

n 為 0、1 或 2。

**【0038】** 通常如上文所定義，X 為 C、CR<sup>4</sup> 或 N，其中 R<sup>4</sup> 為如本文實施例中所定義及描述。

**【0039】** 在一些實施例中，X 為 C。在一些實施例中，X 為 CR<sup>4</sup>。在一些實施例中，X 為 N。

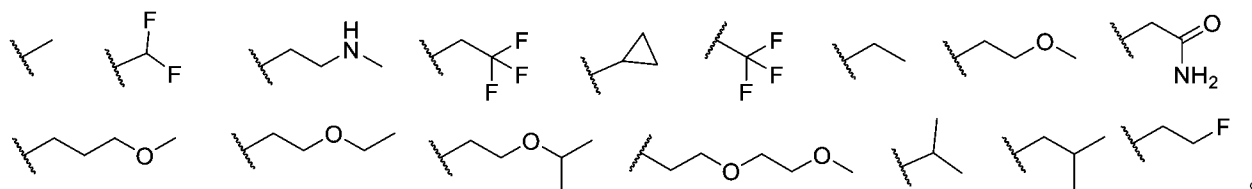
**【0040】** 在一些實施例中，X 選自以下表 1 中描繪之彼等。

**【0041】** 通常如上文所定義，R<sup>1</sup> 為 H、視情況經鹵素、-OR、-N(R)<sub>2</sub> 或-C(O)-

$N(R)_2$  取代 1-6 次之  $C_{1-6}$  烷基，其中各  $R$  獨立地如本文實施例中所定義及描述。

【0042】 在一些實施例中， $R^1$  為  $H$ 。在一些實施例中， $R^1$  為視情況經鹵素、 $-OR$  或  $-N(R)_2$  取代 1、2、3、4、5 或 6 次之  $C_{1-6}$  烷基。在一些實施例中， $R^1$  為未經取代之  $C_{1-6}$  烷基。在一些實施例中， $R^1$  為經鹵素取代 1、2、3、4、5 或 6 次之  $C_{1-6}$  烷基。在一些實施例中， $R^1$  為經  $-OR$  取代 1、2、3、4、5 或 6 次之  $C_{1-6}$  烷基。在一些實施例中， $R^1$  為經  $-N(R)_2$  取代 1、2、3、4、5 或 6 次之  $C_{1-6}$  烷基。在一些實施例中， $R^1$  為經  $-C(O)-N(R)_2$  取代 1、2、3、4、5 或 6 次之  $C_{1-6}$  烷基。

【0043】 在一些實施例中， $R^1$  選自：



【0044】 在一些實施例中， $R^1$  為 或 。

【0045】 在一些實施例中， $R^1$  選自下表 1 中描繪之彼等。

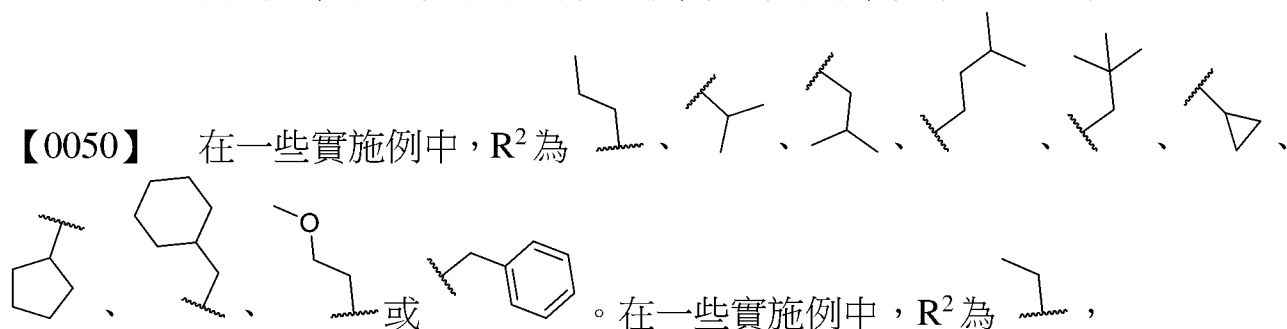
【0046】 通常如上文所定義， $R^2$  為視情況經鹵素或  $-OR'$  取代 1-6 次之 3-6 員單環飽和碳環、視情況經鹵素或  $-OR'$  取代 1-6 次之  $C_{1-6}$  烷基或視情況經 3-6 員單環飽和碳環或苯環取代 1 次之  $C_{1-6}$  烷基，其中該 3-6 員單環飽和碳環及苯環視情況經鹵素或  $-OR'$  取代 1-6 次，其中各  $R'$  獨立地如本文實施例中所定義及描述。

【0047】 在一些實施例中， $R^2$  為視情況經鹵素或  $-OR'$  取代 1、2、3、4、5 或 6 次之 3、4、5 或 6 員單環飽和碳環。在一些實施例中， $R^2$  為未經取代之 3、4、5 或 6 員單環飽和碳環。在一些實施例中， $R^2$  為經  $F$  取代 1、2、3、4、5 或 6 次之 3、4、5 或 6 員單環飽和碳環。

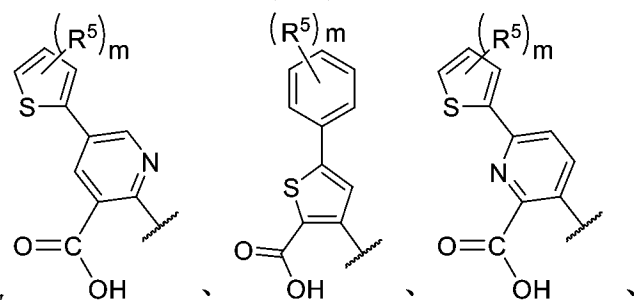
【0048】 在一些實施例中， $R^2$  為視情況經鹵素或  $-OR'$  取代 1、2、3、4、5 或 6 次之  $C_{1-6}$  烷基。在一些實施例中， $R^2$  為未經取代之  $C_{1-6}$  烷基。在一些實施例中， $R^2$  為視情況經  $F$  取代 1、2、3、4、5 或 6 次之  $C_{1-6}$  烷基。



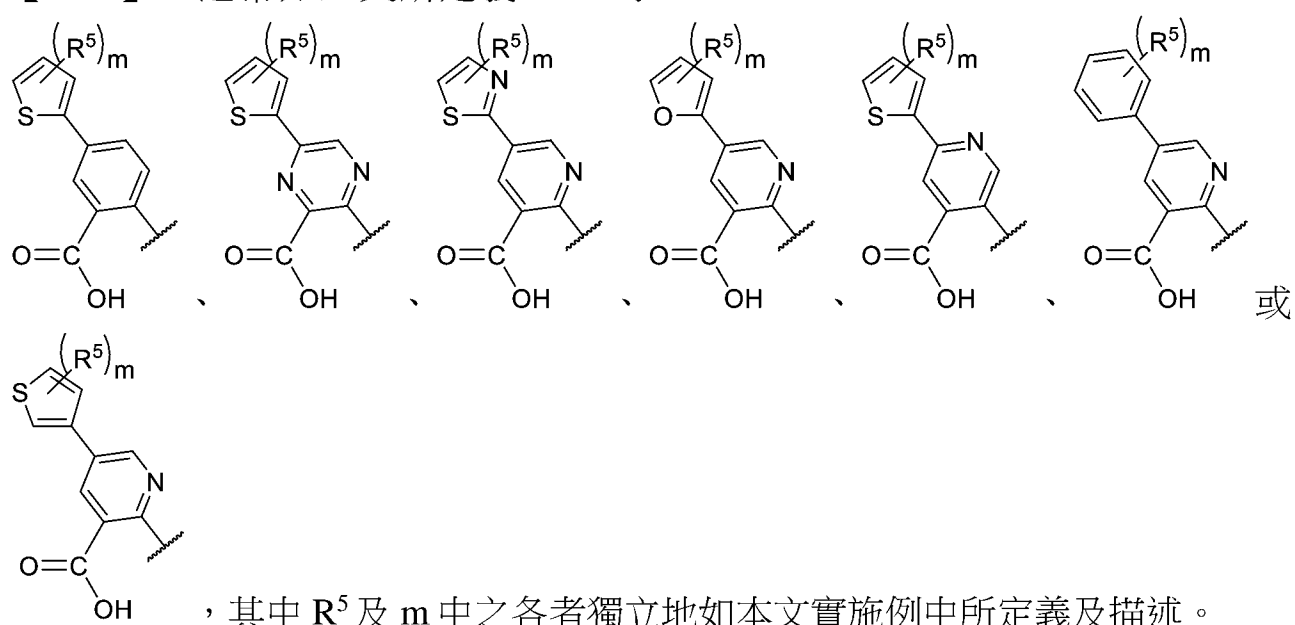
【0049】 在一些實施例中， $R^2$  為視情況經 3、4、5 或 6 員單環飽和碳環或苯環取代 1 次之  $C_{1-6}$  烷基，其中該 3、4、5 或 6 員單環飽和碳環及苯環視情況經鹵素或-OR'取代 1、2、3、4、5 或 6 次。在一些實施例中， $R^2$  為視情況經未經取代之 3、4、5 或 6 員單環飽和碳環或未經取代之苯環取代 1 次之  $C_{1-6}$  烷基。

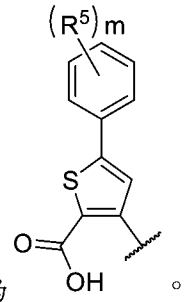
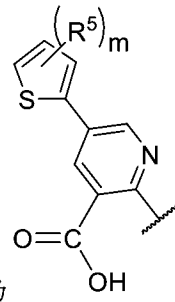


【0051】 在一些實施例中， $R^2$  選自以下表 1 中描繪之彼等。



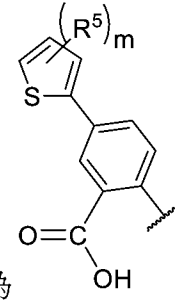
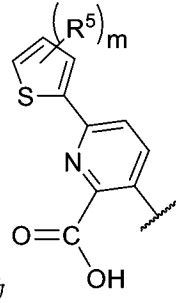
【0052】 通常如上文所定義， $R^3$  為





【0053】 在一些實施例中， $R^3$  為

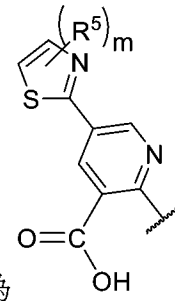
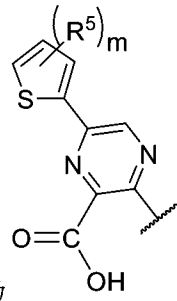
。在一些實施例中， $R^3$  為



在一些實施例中， $R^3$  為

。在一些實施例中， $R^3$  為

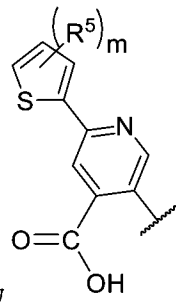
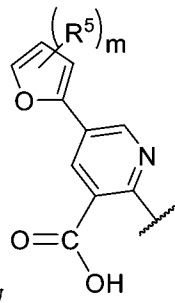
。在一些



實施例中， $R^3$  為

。在一些實施例中， $R^3$  為

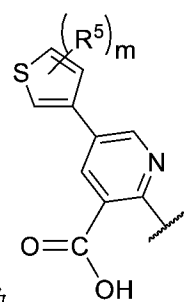
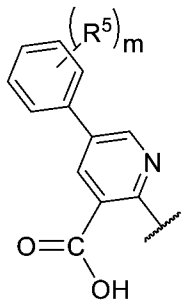
。在一些實施例



中， $R^3$  為

。在一些實施例中， $R^3$  為

。在一些實施例中， $R^3$

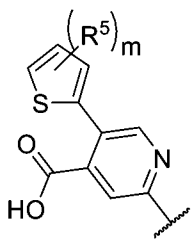
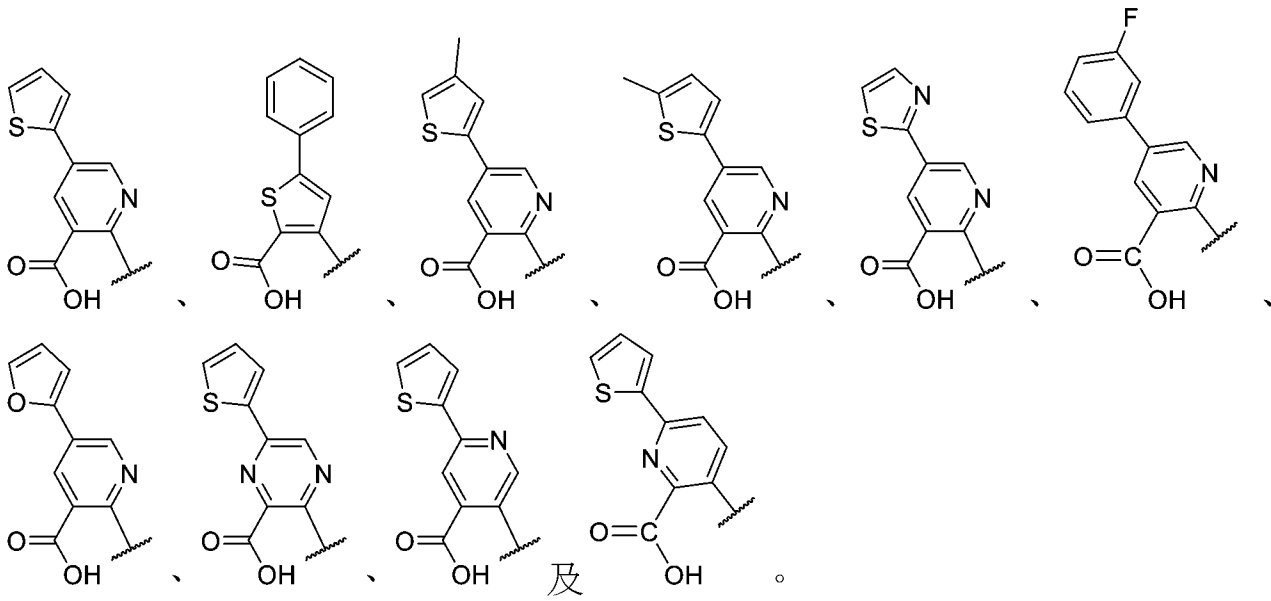


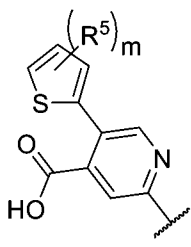
為

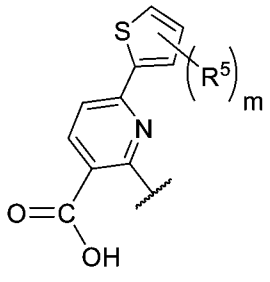
。在一些實施例中， $R^3$  為

。

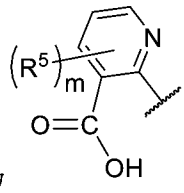
【0054】 在一些實施例中， $R^3$  選自：



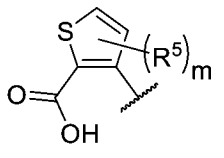
【0055】 在一些實施例中， $R^3$  為 。在一些實施例中， $R^3$  為



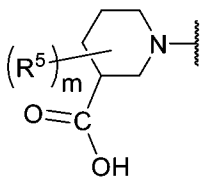
。在一些實施例中， $R^3$  為



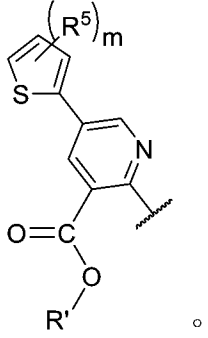
。在一些實施例中， $R^3$  為



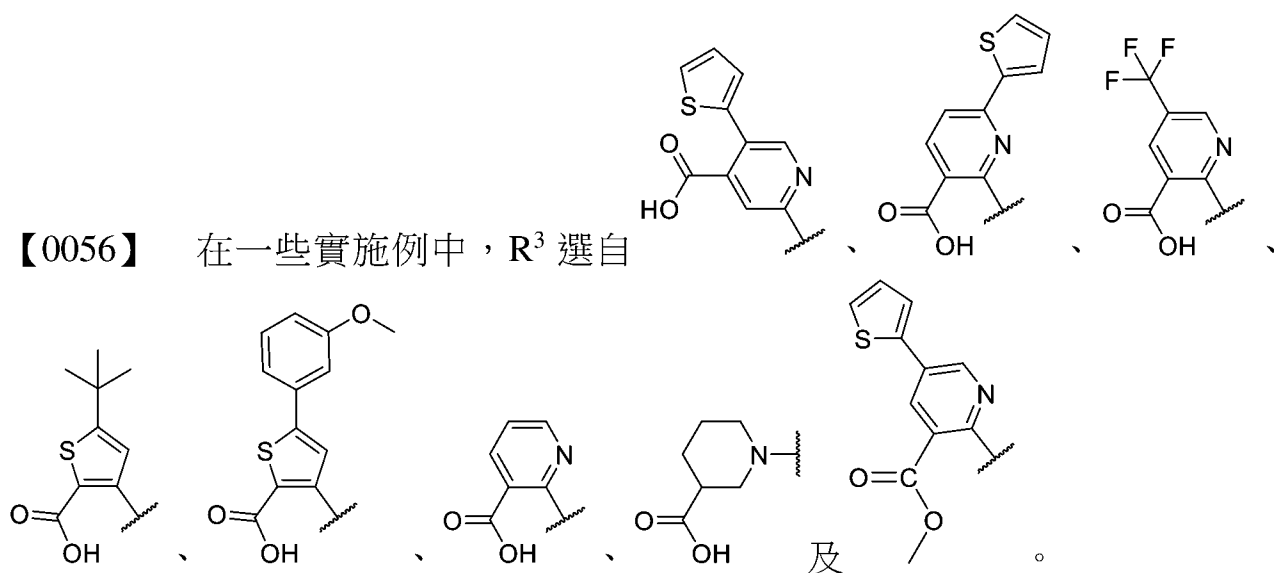
。在一些實施例中， $R^3$  為



。在一些實施例中， $R^3$  為



。



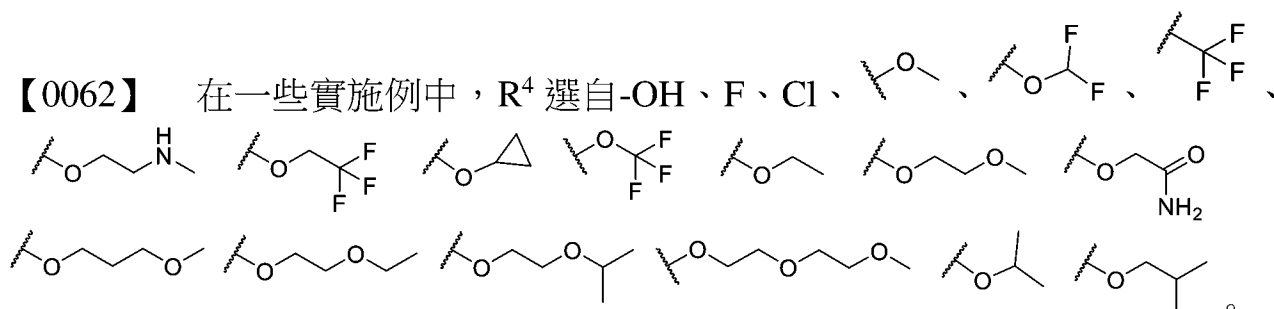
【0057】 在一些實施例中， $R^3$  選自以下表 1 中描繪之彼等。

【0058】 通常如上文所定義，各  $R^4$  獨立地為鹵素、 $-OR^1$  或視情況經鹵素取代 1-6 次之  $C_{1-6}$  烷基，其中  $R^1$  如本文實施例中所定義及描述。

【0059】 在一些實施例中， $R^4$  為鹵素。在一些實施例中， $R^4$  為 F。在一些實施例中， $R^4$  為 Cl。

【0060】 在一些實施例中， $R^4$  為  $-OR^1$ 。在一些實施例中， $R^4$  為  $-OH$ 。在一些實施例中， $R^4$  為  $-OR^1$ ，其中  $R^1$  為視情況經鹵素、 $-OR$ 、 $-N(R)_2$  或  $-C(O)-N(R)_2$  取代 1、2、3、4、5 或 6 次之  $C_{1-6}$  烷基。在一些實施例中， $R^4$  為  $-OR^1$ ，其中  $R^1$  為未經取代之  $C_{1-6}$  烷基。在一些實施例中， $R^4$  為  $-OR^1$ ，其中  $R^1$  為經 F 取代 1、2、3、4、5 或 6 次之  $C_{1-6}$  烷基。

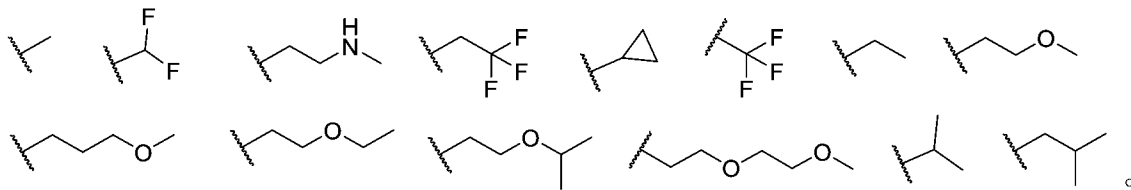
【0061】 在一些實施例中， $R^4$  為視情況經鹵素取代 1、2、3、4、5 或 6 次之  $C_{1-6}$  烷基。在一些實施例中， $R^4$  為未經取代之  $C_{1-6}$  烷基。在一些實施例中， $R^4$  為經 F 取代 1、2、3、4、5 或 6 次之  $C_{1-6}$  烷基。



- 【0063】 在一些實施例中， $R^4$  選自以下表 1 中描繪之彼等。
- 【0064】 通常如上文所定義，各  $R^5$  獨立地為鹵素或視情況經鹵素取代 1-6 次之  $C_{1-6}$  烷基。
- 【0065】 在一些實施例中， $R^5$  為鹵素。在一些實施例中， $R^5$  為 F。在一些實施例中， $R^5$  為 Cl。
- 【0066】 在一些實施例中， $R^5$  為視情況經鹵素取代 1、2、3、4、5 或 6 次之  $C_{1-6}$  烷基。在一些實施例中， $R^5$  為未經取代之  $C_{1-6}$  烷基。在一些實施例中， $R^5$  為經 F 取代 1、2、3、4、5 或 6 次之  $C_{1-6}$  烷基。在一些實施例中， $R^5$  為  $-CH_3$ 。在一些實施例中， $R^5$  為  $-CF_3$ 。在一些實施例中， $R^5$  為三級丁基。
- 【0067】 在一些實施例中， $R^5$  為  $-OR$ 。在一些實施例中， $R^5$  為  $-OCH_3$ 。
- 【0068】 在一些實施例中， $R^5$  選自以下表 1 中描繪之彼等。
- 【0069】 通常如上文所定義，各 R 獨立地為 H、視情況經鹵素、 $-OR'$  或  $-N(R')_2$  取代 1-6 次之  $C_{1-6}$  烷基或視情況經鹵素取代 1-6 次之 3-6 員單環飽和碳環，其中各  $R'$  獨立地如本文實施例中所定義及描述。
- 【0070】 在一些實施例中，R 為 H。
- 【0071】 在一些實施例中，R 為視情況經鹵素、 $-OR'$  或  $-N(R')_2$  取代 1、2、3、4、5 或 6 次之  $C_{1-6}$  烷基。在一些實施例中，R 為未經取代之  $C_{1-6}$  烷基。在一些實施例中，R 為經鹵素取代 1、2、3、4、5 或 6 次之  $C_{1-6}$  烷基。在一些實施例中，R 為經 F 取代 1、2、3、4、5 或 6 次之  $C_{1-6}$  烷基。在一些實施例中，R 為經  $-OR'$  取代 1、2、3、4、5 或 6 次之  $C_{1-6}$  烷基。在一些實施例中，R 為經  $-N(R')_2$  取代 1、2、3、4、5 或 6 次之  $C_{1-6}$  烷基。
- 【0072】 在一些實施例中，R 為視情況經鹵素取代 1、2、3、4、5 或 6 次之 3、4、5 或 6 員單環飽和碳環。在一些實施例中，R 為未經取代之 3、4、5 或 6 員單環飽和碳環。在一些實施例中，R 為經 F 取代 1、2、3、4、5 或 6 次之 3、4、5

或 6 員單環飽和碳環。

【0073】 在一些實施例中，R 選自：



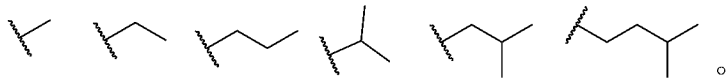
【0074】 在一些實施例中，R 選自以下表 1 中描繪之彼等。

【0075】 通常如上文所定義，各 R' 獨立地為 H 或視情況經鹵素取代 1-6 次之 C<sub>1-6</sub> 烷基。

【0076】 在一些實施例中，R' 為氫。

【0077】 在一些實施例中，R' 為視情況經鹵素取代 1、2、3、4、5 或 6 次之 C<sub>1-6</sub> 烷基。在一些實施例中，R' 為未經取代之 C<sub>1-6</sub> 烷基。在一些實施例中，R' 為經 F 取代 1、2、3、4、5 或 6 次之 C<sub>1-6</sub> 烷基。

【0078】 在一些實施例中，R' 選自：



【0079】 在一些實施例中，R' 選自以下表 1 中描繪之彼等。

【0080】 通常如上文所定義，m 為 0 或 1。

【0081】 在一些實施例中，m 為 0。在一些實施例中，m 為 1。

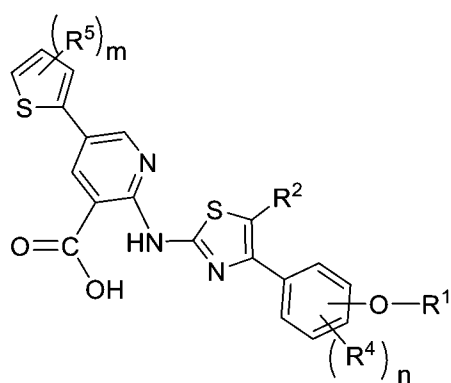
【0082】 在一些實施例中，m 選自以下表 1 中描繪之彼等。

【0083】 通常如上文所定義，n 為 0、1 或 2。

【0084】 在一些實施例中，n 為 0。在一些實施例中，n 為 1。在一些實施例中，n 為 2。

【0085】 在一些實施例中，n 選自以下表 1 中描繪之彼等。

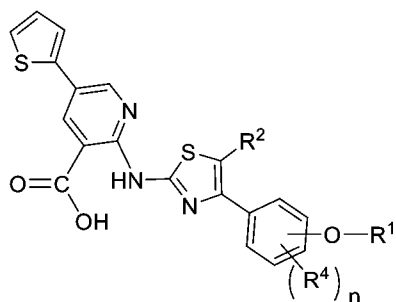
【0086】 在一些實施例中，本發明提供一種式 II 化合物：



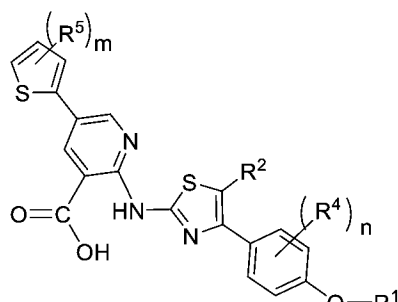
(II)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $m$  及  $n$  中之各者單獨及以組合形式如上文所定義且如本文實施例中所描述。

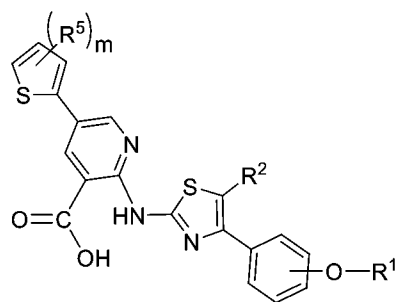
【0087】 在一些實施例中，本發明提供一種式 II-a 至 II-c 之化合物：



(II-a)



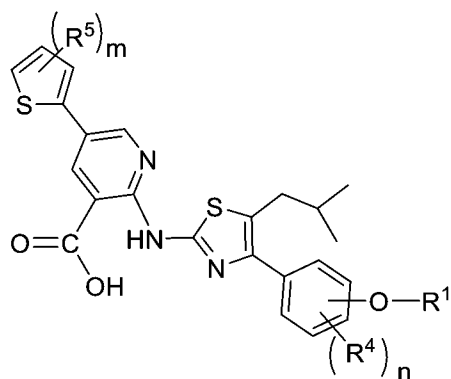
(II-b)



(II-c)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $m$  及  $n$  中之各者單獨及以組合形式如上文所定義且如本文實施例中所描述。

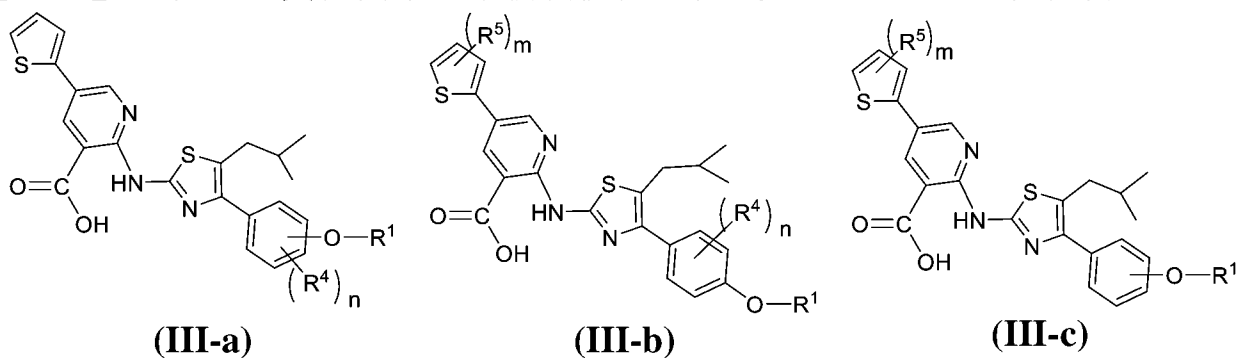
【0088】 在一些實施例中，本發明提供一種式 III 化合物：



(III)

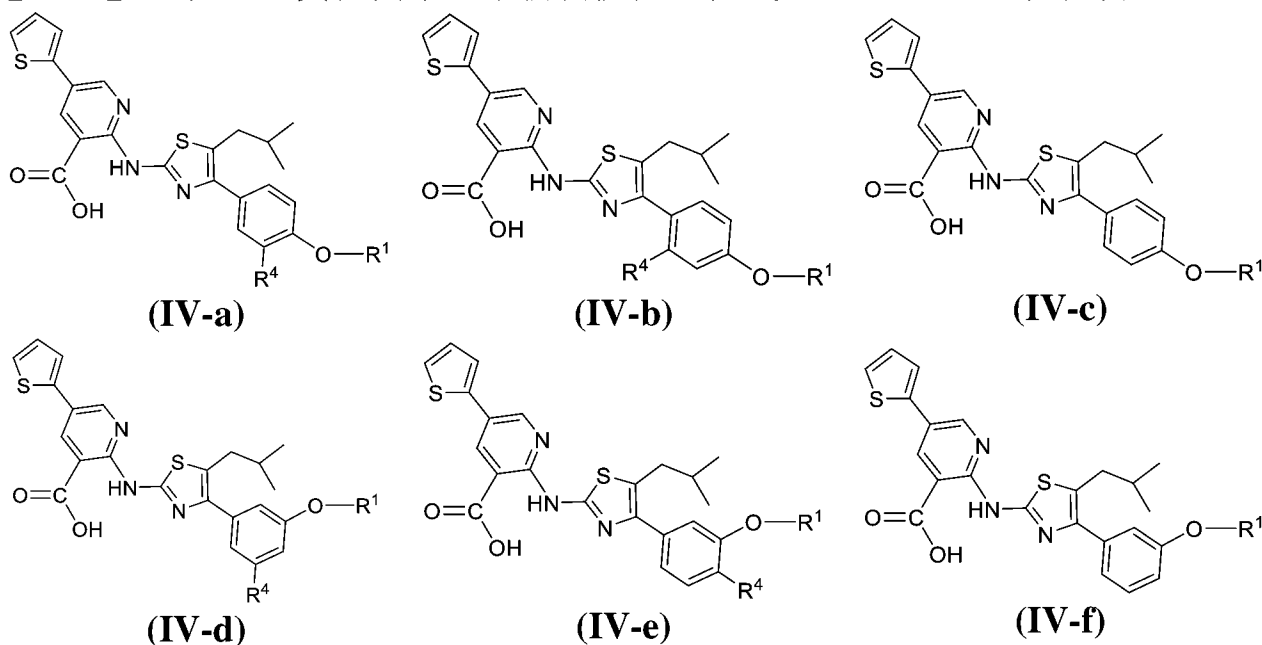
或其醫藥學上可接受之鹽，其中  $R^1$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $m$  及  $n$  中之各者單獨及以組合形式如上文所定義且如本文實施例中所描述。

【0089】 在一些實施例中，本發明提供一種式 III-a 至 III-c 之化合物：



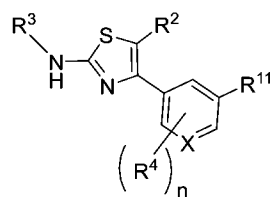
或其醫藥學上可接受之鹽，其中  $R^1$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $m$  及  $n$  中之各者單獨及以組合形式如上文所定義且如本文實施例中所描述。

【0090】 在一些實施例中，本發明提供一種式 IV-a 至 IV-f 之化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中  $R^1$  及  $R^4$  中之各者單獨及以組合形式如上文所定義且如本文實施例中所描述。

【0091】 在一些實施例中，本發明提供一種式 V 化合物：



(V)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中  $R^{11}$  為 H、鹵素、 $C_{1-6}$  烷基、-O-苯基或-O- $C_{1-6}$  烷



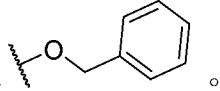
基，其中  $C_{1-6}$  烷基視情況經苯基或-O-苯基取代，其中苯基視情況經取代；且  $X$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  及  $n$  中之各者單獨及以組合形式如上文所定義且如本文實施例中所描述。

【0092】 在一些實施例中， $R^{11}$  為 H。在一些實施例中， $R^{11}$  為視情況經取代之  $C_{1-6}$  烷基。在一些實施例中， $R^{11}$  為未經取代之  $C_{1-6}$  烷基。在一些實施例中， $R^{11}$  為甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基或三級丁基。在一些實施例中， $R^{11}$  為乙基。

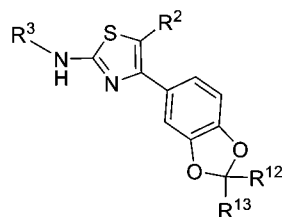
【0093】 在一些實施例中， $R^{11}$  為-O-苯基，其中苯基未經取代。在一些實施例中， $R^{11}$  為-O-苯基，其中苯基經如本文所述之視情況選擇的取代基取代。在一些

實施例中， $R^{11}$  為 

【0094】 在一些實施例中， $R^{11}$  為-O- $C_{1-6}$  烷基，其中  $C_{1-6}$  烷基視情況經苯基取代。在一些實施例中， $R^{11}$  為-O- $C_{1-6}$  烷基，其中  $C_{1-6}$  烷基為視情況經 O-苯基取代。

在一些實施例中， $R^{11}$  為 。

【0095】 在一些實施例中，本發明提供一種式 VI 化合物：



(VI)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中  $R^{12}$  及  $R^{13}$  中之各者獨立地為 H 或視情況經取代之  $C_{1-6}$  烷基；且其中  $R^2$  及  $R^3$  中之各者單獨及以組合形式如上文所定義且如本文實施例中所描述。

【0096】 在一些實施例中， $R^{12}$  為 H。在一些實施例中， $R^{12}$  為視情況經取代之  $C_{1-6}$  烷基。在一些實施例中， $R^{12}$  為未經取代之  $C_{1-6}$  烷基。在一些實施例中， $R^{12}$

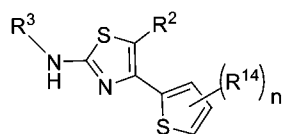
為甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基或三級丁基。在一些實施例中， $R^{12}$  為甲基。

【0097】 在一些實施例中， $R^{13}$  為 H。在一些實施例中， $R^{13}$  為視情況經取代之  $C_{1-6}$  烷基。在一些實施例中， $R^{13}$  為未經取代之  $C_{1-6}$  烷基。在一些實施例中， $R^{13}$  為甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基或三級丁基。在一些實施例中， $R^{13}$  為甲基。

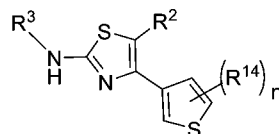
【0098】 在一些實施例中， $R^{12}$  為 H，且  $R^{13}$  為視情況經取代之  $C_{1-6}$  烷基。在一些實施例中， $R^{12}$  及  $R^{13}$  中之各者為視情況經取代之  $C_{1-6}$  烷基。

【0099】 在一些實施例中， $R^{12}$  及  $R^{13}$  中之各者為 H。在一些實施例中， $R^{12}$  及  $R^{13}$  中之各者為甲基。

【0100】 在一些實施例中，本發明提供一種式 VII-a 或 VII-b 之化合物：



(VII-a)

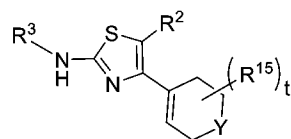


(VII-b)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中各  $R^{14}$  獨立地為 H、-OH、鹵素、- $C_{1-6}$  烷基、-O- $C_{1-6}$  烷基或苯基，其中 - $C_{1-6}$  烷基、-O- $C_{1-6}$  烷基及苯基視情況經取代，且  $R^2$ 、 $R^3$  及  $n$  中之各者單獨及以組合形式如上文所定義且如本文實施例中所描述。

【0101】 在一些實施例中， $R^{14}$  為 H。在一些實施例中， $R^{14}$  為 -OH。在一些實施例中， $R^{14}$  為鹵素。在一些實施例中， $R^{14}$  為視情況經取代之 - $C_{1-6}$  烷基。在一些實施例中， $R^{14}$  為未經取代之 - $C_{1-6}$  烷基。在一些實施例中， $R^{14}$  為甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基或三級丁基。在一些實施例中， $R^{14}$  為 -O- $C_{1-6}$  烷基，其中  $C_{1-6}$  烷基視情況經取代。在一些實施例中， $R^{14}$  為 -O- $C_{1-6}$  烷基，其中  $C_{1-6}$  烷基未經取代。在一些實施例中， $R^{14}$  為視情況經取代之苯基。

【0102】 在一些實施例中，本發明提供一種式 VIII 化合物：



(VIII)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中各  $R^{15}$  獨立地為 H、-OH、鹵素、-C<sub>1-6</sub> 烷基或-O-C<sub>1-6</sub> 烷基，其中-C<sub>1-6</sub> 烷基及-O-C<sub>1-6</sub> 烷基視情況經取代；Y 為 O、CH<sub>2</sub>、CHR<sup>15</sup>；t 為 0、1、2、3 或 4；且  $R^2$  及  $R^3$  中之各者單獨及以組合形式如上文所定義且如本文實施例中所描述。

**【0103】** 在一些實施例中， $R^{15}$  為 H。在一些實施例中， $R^{15}$  為-OH。在一些實施例中， $R^{15}$  為鹵素。在一些實施例中， $R^{15}$  為視情況經取代之-C<sub>1-6</sub> 烷基。在一些實施例中， $R^{15}$  為未經取代之-C<sub>1-6</sub> 烷基。在一些實施例中， $R^{15}$  為甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基或三級丁基。在一些實施例中， $R^{15}$  為-O-C<sub>1-6</sub> 烷基，其中 C<sub>1-6</sub> 烷基視情況經取代。在一些實施例中， $R^{15}$  為-O-C<sub>1-6</sub> 烷基，其中 C<sub>1-6</sub> 烷基未經取代。

**【0104】** 在一些實施例中，Y 為 O、CH<sub>2</sub> 或 CHR<sup>15</sup>。在一些實施例中，Y 為 O。在一些實施例中，Y 為 CH<sub>2</sub>。在一些實施例中，Y 為 CHR<sup>15</sup>。

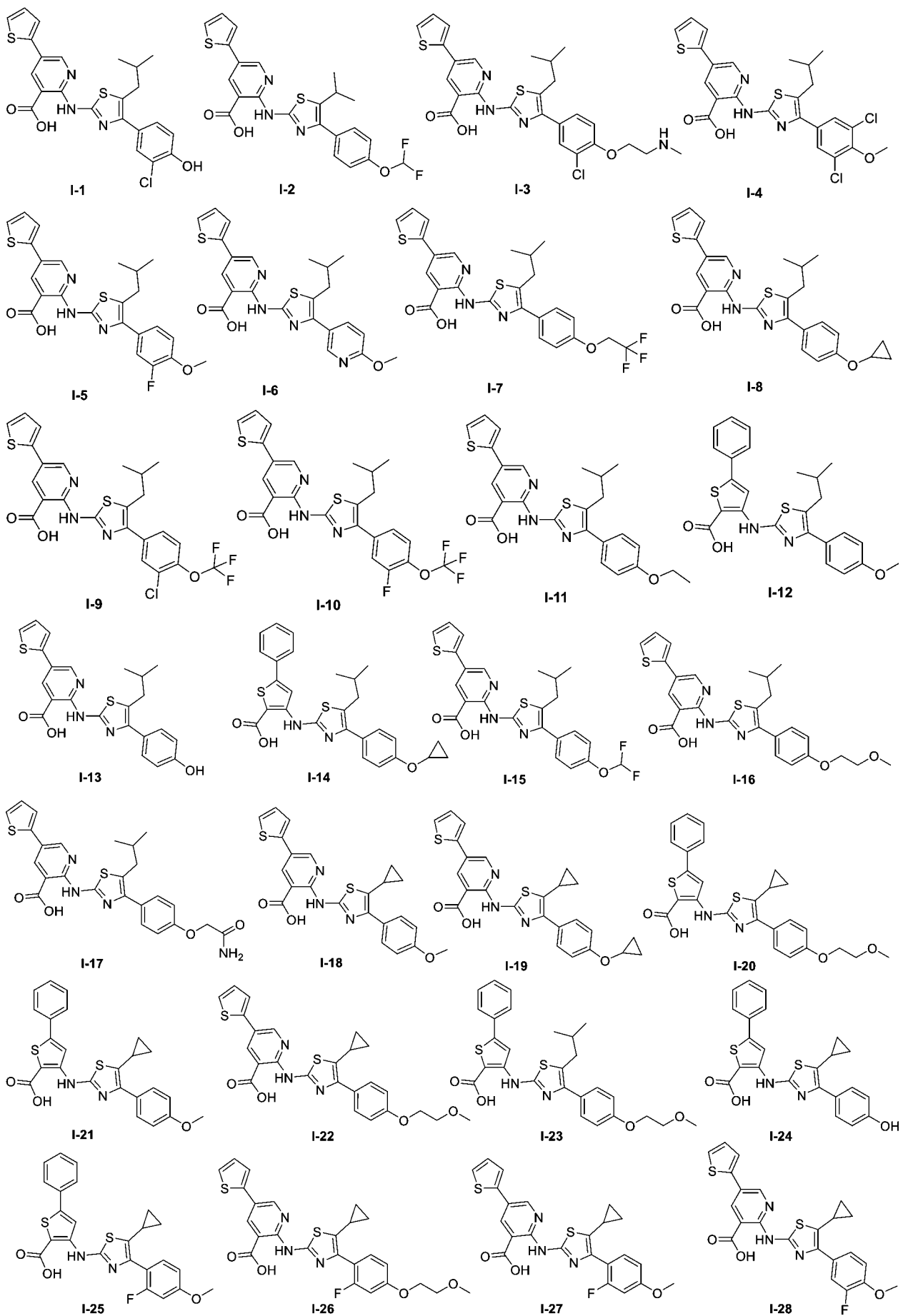
**【0105】** 在一些實施例中，t 為 0。在一些實施例中，t 為 1。在一些實施例中，t 為 2。在一些實施例中，t 為 3。在一些實施例中，t 為 4。

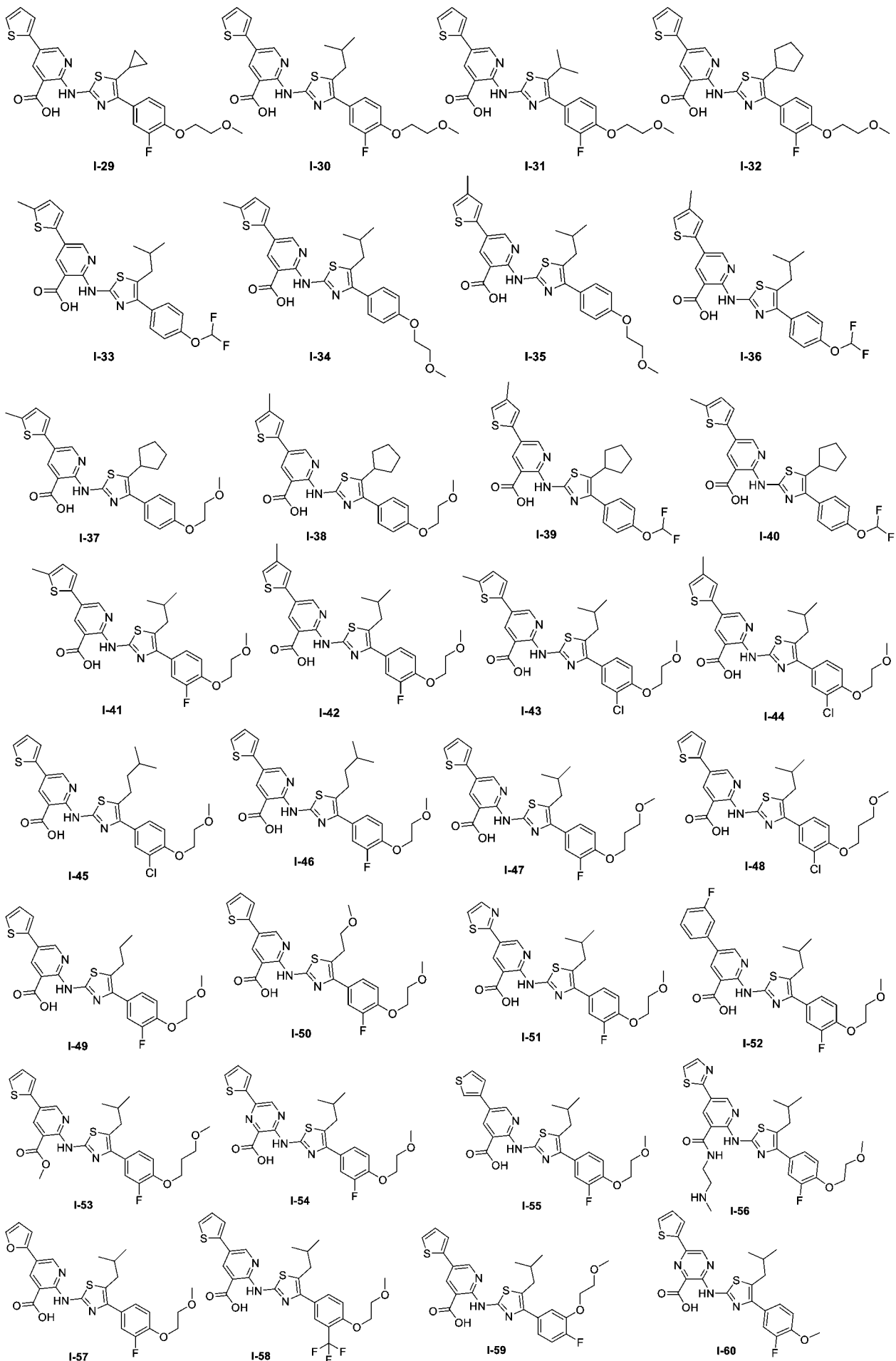
**【0106】** 在一些實施例中，本發明提供一種表 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

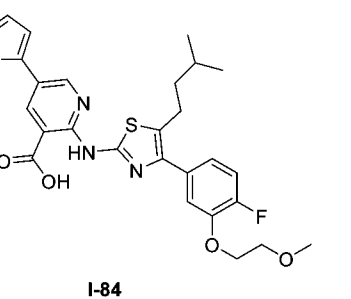
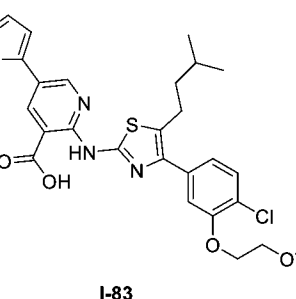
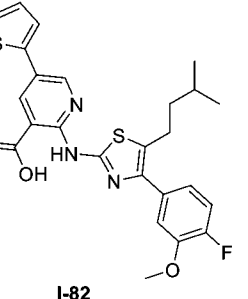
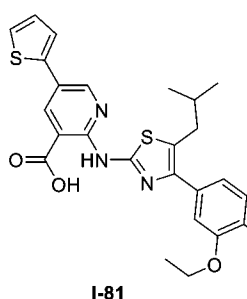
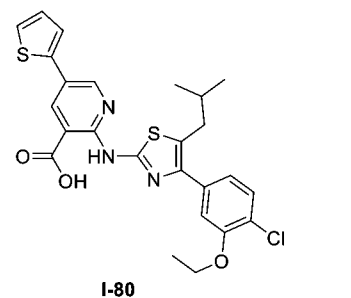
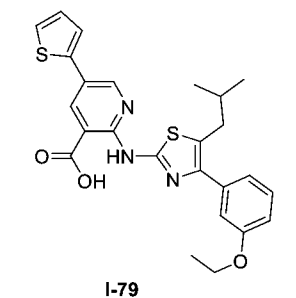
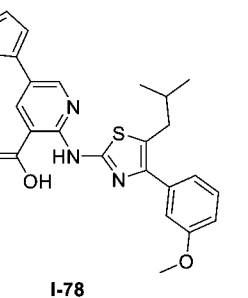
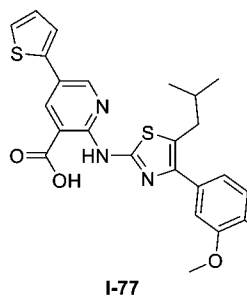
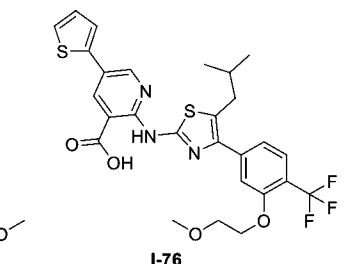
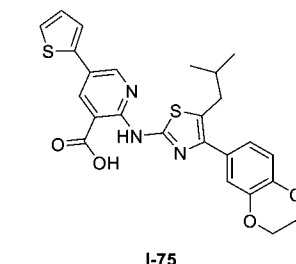
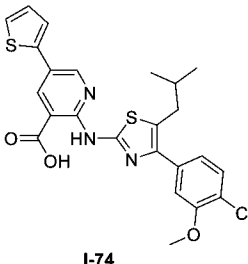
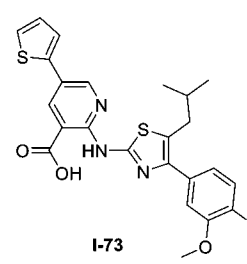
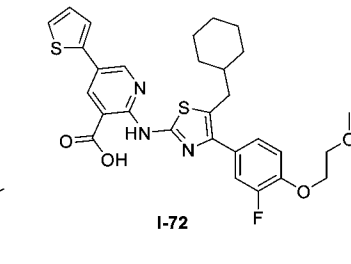
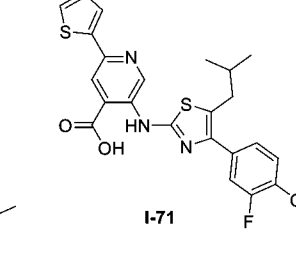
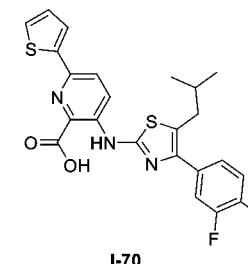
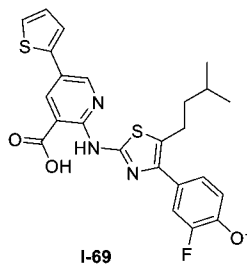
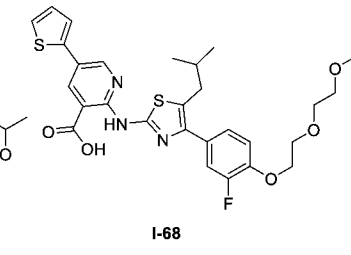
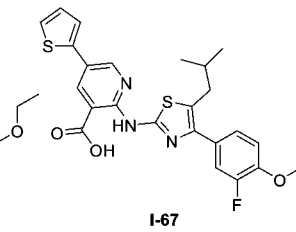
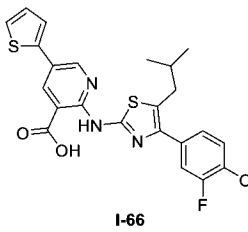
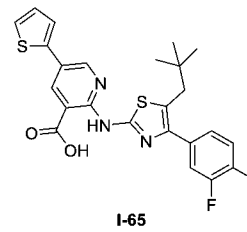
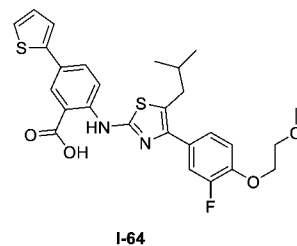
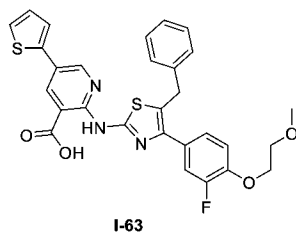
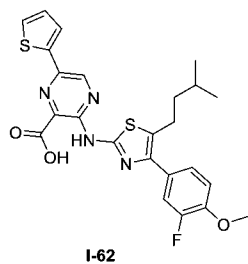
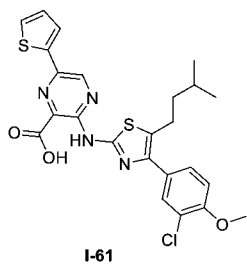
**【0107】** 在一些實施例中，本發明提供一種表 2 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

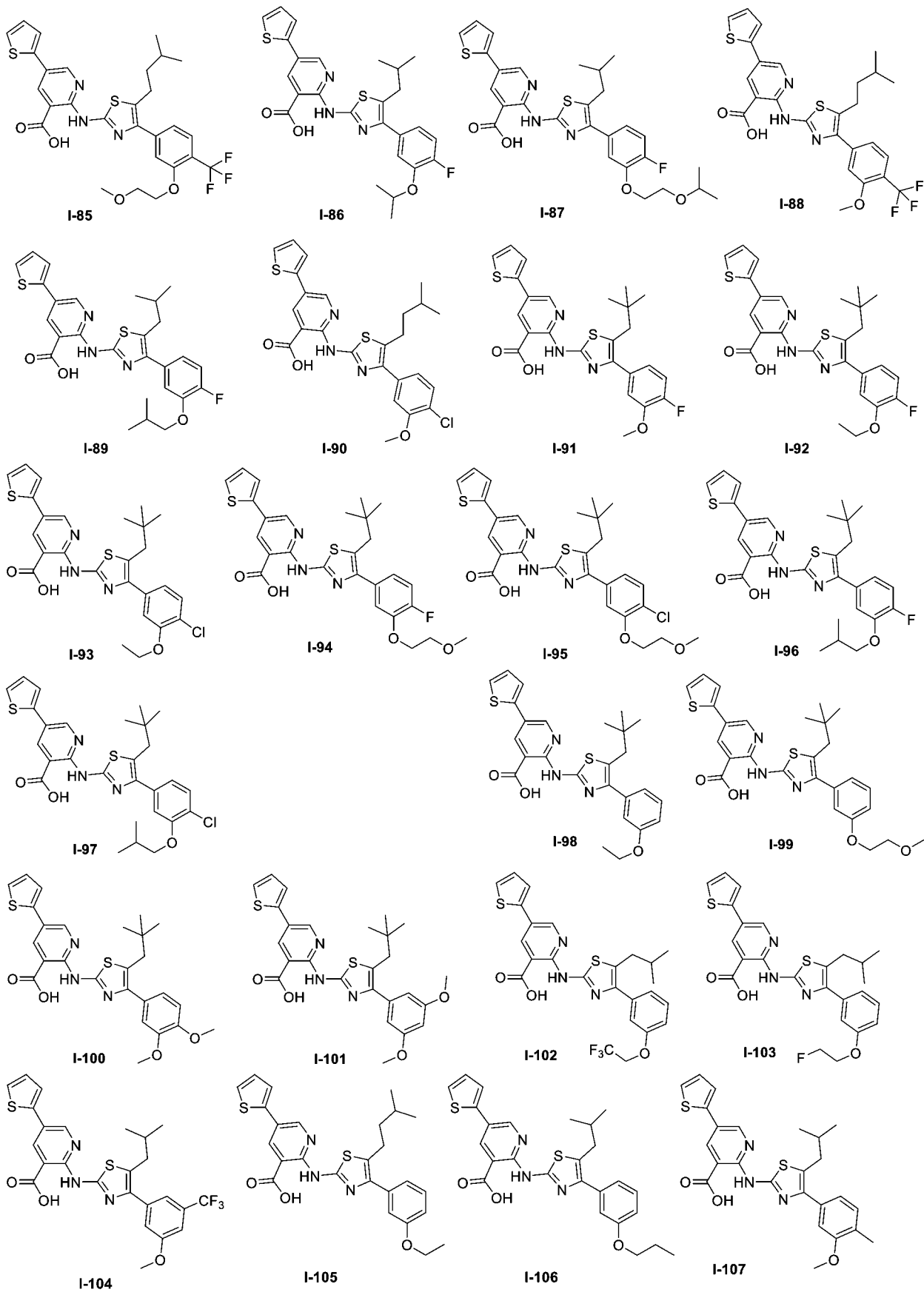
**【0108】** 在一些實施例中，本發明提供一種選自實例部分中描繪之彼等化合物的化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

## 表 1. 示範性化合物









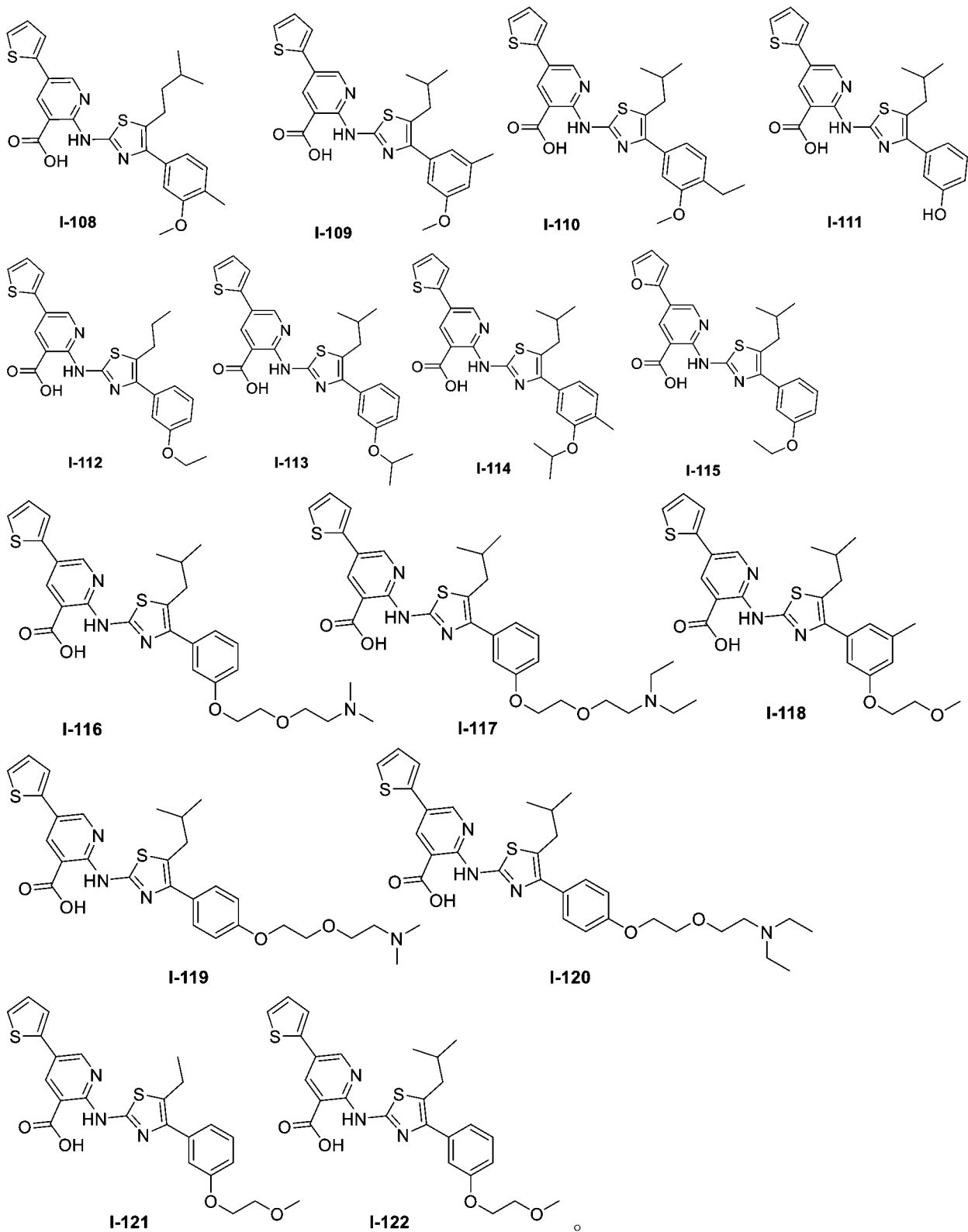
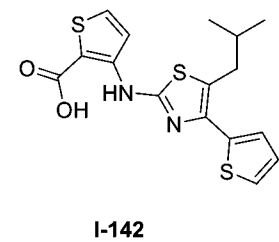
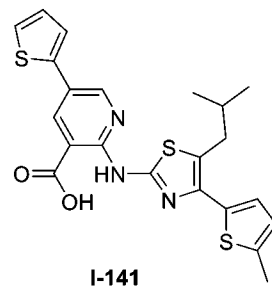
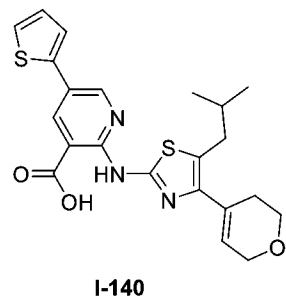
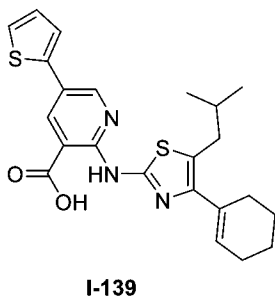
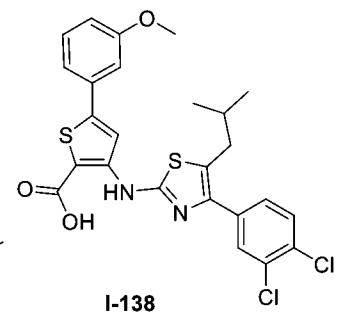
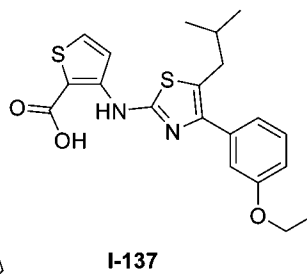
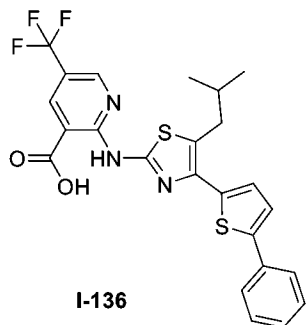
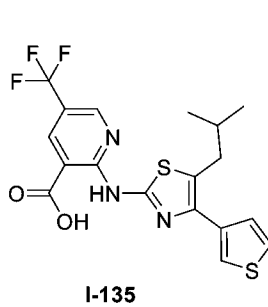
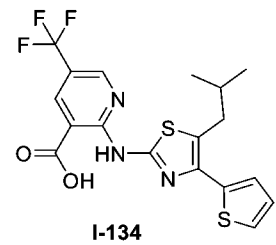
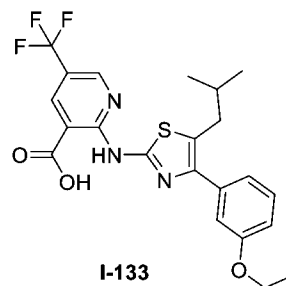
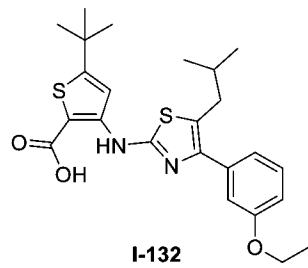
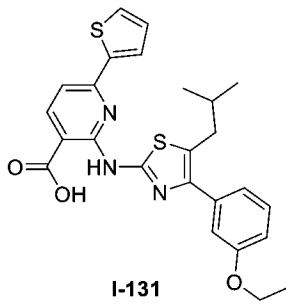
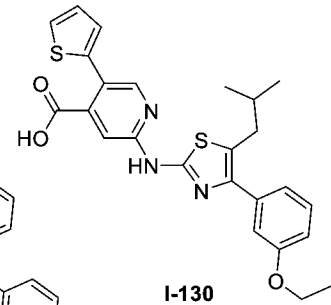
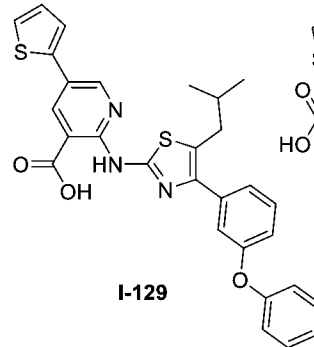
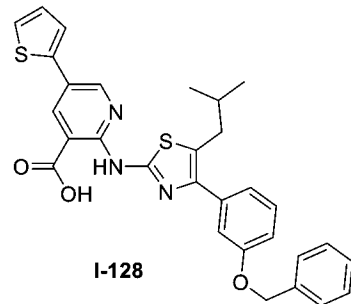
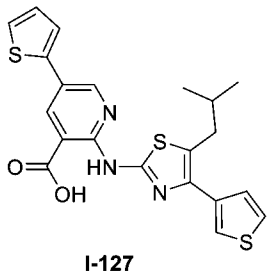
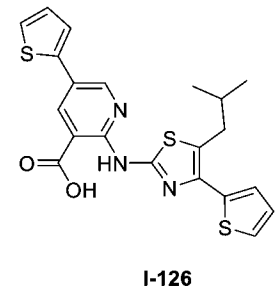
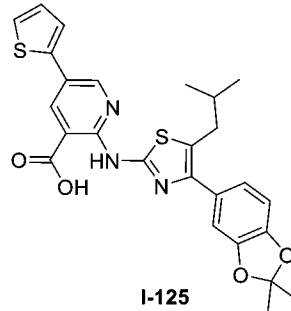
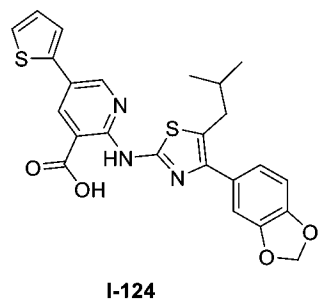
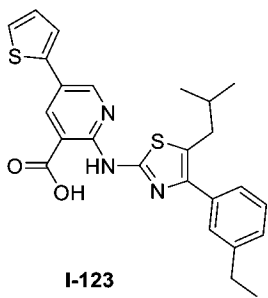
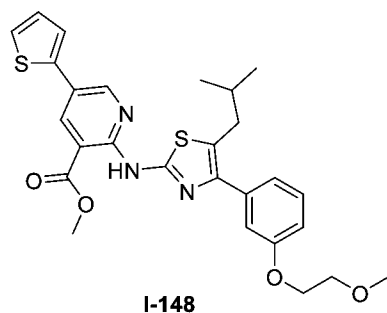
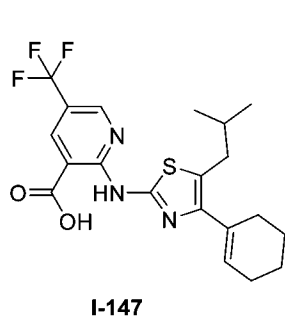
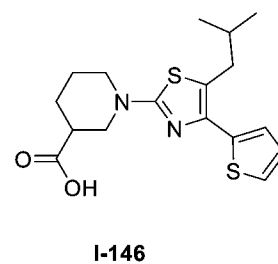
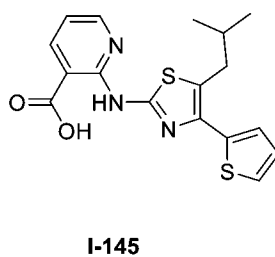
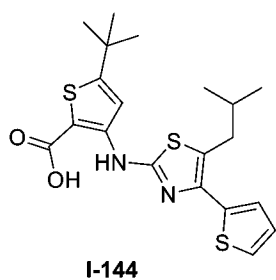
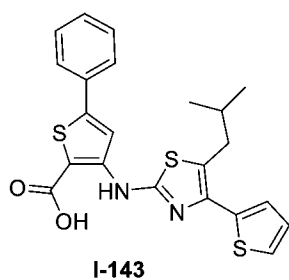


表 2. 示範性化合物







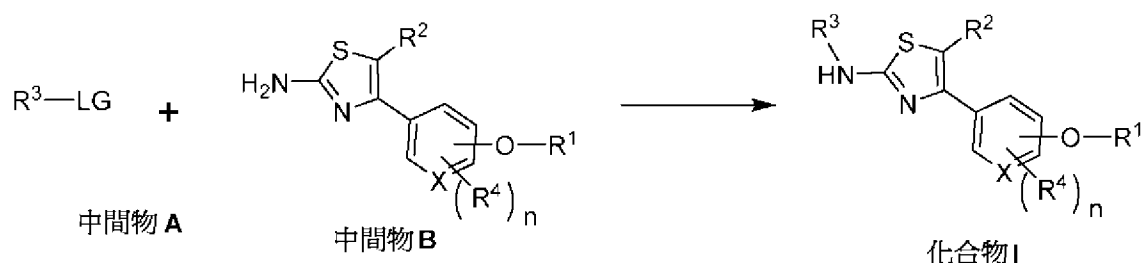
**【0109】** 本發明化合物可通常藉由熟習此項技藝者已知之合成及/或半合成方法、以下方案中繪示之方法及藉由以下實例中詳細描述之方法來製備或分離。本揭露之範疇不應解釋為限制於此等方案中揭示之特定實施例，因此，該等實施例僅為說明性的。考慮在本文中鑑別為「中間物」的至少一些化合物(例如在數字前面有「Int-」之化合物)作為本揭露之化合物。

**【0110】** 在方案中，熟習有機合成技術者應理解，存在於分子各個部分上之官能團應與所提出之試劑及反應相容。熟習此項技藝者將明了不與反應條件相容之取代基，且因此指示替代方法(例如，使用保護基團或替代性反應)。保護基團化學及策略為此項技術中熟知的，例如如「Protecting Groups in Organic Synthesis」, T. W. Greene 及 P. G. M. Wuts, 第 3 版, John Wiley & Sons, 1999 中所描述，該文獻之整體內容以引用方式併入本文中。用於該等方案之起始材料可商購獲得或易於藉由熟習有機合成技術者使用標準方法由已知材料製備。

**【0111】** 此項技術中熟知之有機化學及合成之一般原則描述於例如「Organic Chemistry」, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999；「March's Advanced Organic Chemistry」, 第 5 版, 編者：Smith, M.B.及 March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001；及「Comprehensive Organic Synthesis」, 第 2 版, 編者：

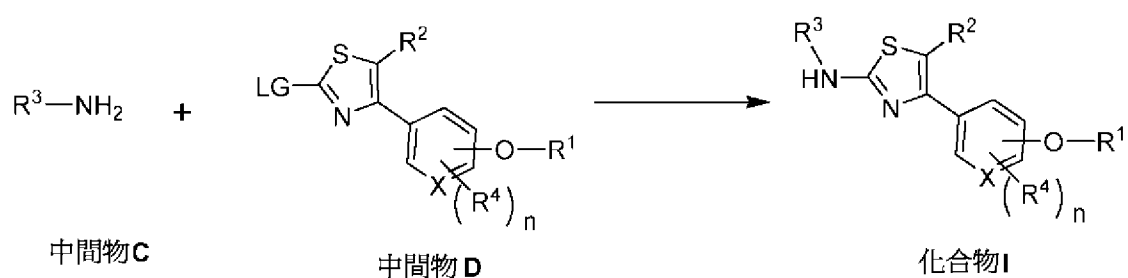
Knochel, P.及 Molander, G.A., Elsevier, Amsterdam: 2014；該等文獻各自之整體內容以引用方式併入本文。舉例而言，下文的某些實施例係指離去基團。合適的離去基團為此項技術中熟知的，如例如前述參考文獻中所述。此類離去基團包括但不限於鹵素、烷氧基、磺醯氧基、視情況經取代之烷基磺醯氧基、視情況經取代之烯基磺醯氧基、視情況經取代之芳基磺醯氧基及重氮部分。合適的離去基團之實例包括氯、碘、溴、氟、甲烷磺醯基(甲磺醯基)、甲苯磺醯基、三氟甲磺酸酯、硝基-苯基磺醯基(硝基苯磺醯基)及溴-苯基磺醯基(對溴苯磺醯基)。

### 方案 1



**【0112】** 在一些實施例中，式 I 化合物係藉由以上方案 1 中描繪之偶合反應製備，其中 LG 為離去基團，且 X、n、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> 及 R<sup>4</sup> 中之各者獨立地如本文實施例中所定義，其中 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> 及 R<sup>4</sup> 中之各者視情況且獨立地包含保護基團。

### 方案 2



**【0113】** 在一些實施例中，式 I 化合物係藉由以上方案 2 中描繪之偶合反應製備，其中 LG 為離去基團，且 X、n、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> 及 R<sup>4</sup> 中之各者獨立地如本文實施例中所定義，其中 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> 及 R<sup>4</sup> 中之各者視情況且獨立地包含保護基團。

## 4. 調配及投與

### 4.1 醫藥學上可接受之組合物

【0114】 根據另一實施例，本發明提供一種組合物，其包含本發明化合物或其醫藥學上可接受之衍生物，及醫藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑。本發明之組合物中化合物之量使得其以可量測方式有效地抑制生物樣品或患者中之 eIF4E 或其突變體。在某些實施例中，本發明之組合物中化合物之量使得其以可量測方式有效地抑制生物樣品或患者中之 eIF4E 或其突變體。在某些實施例中，本發明之組合物經調配以用於投與需要此類組合物之患者。在一些實施例中，本發明之組合物經調配以用於向患者口服投與。

【0115】 在一些實施例中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑。

【0116】 在一些實施例中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含式(II)至(VII)、(II-a)至(VII-a)、(II-b)至(VII-b)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑。

【0117】 在一些實施例中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含表 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑。

【0118】 在一些實施例中，本發明化合物或其醫藥學上可接受之衍生物或組合物係以單一組合物形式作為單一劑型投與。

【0119】 如本文所用，術語「患者」意謂動物，較佳為哺乳動物且最佳為人類。

【0120】 術語「醫藥學上可接受的載劑、佐劑或媒劑」是指不破壞與其一起調配的化合物的藥理學活性的無毒載劑、佐劑或媒劑。可用於本發明之組合物中的醫藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑包括但不限於離子交換劑、氧化鋁、硬脂酸鋁、卵磷脂、血清蛋白(諸如人類血清白蛋白)、緩衝物質(諸如磷酸鹽)、甘胺酸、山梨酸、山梨酸鉀、飽和植物脂肪酸之部分甘油酯混合物、水、鹽或電解質(諸如硫酸魚精蛋白、磷酸氫二鈉、磷酸氫鉀、氯化鈉、鋅鹽)、膠態二氧化矽、三

矽酸鎂、聚乙烯基吡咯啉酮、基於纖維素之物質、聚乙二醇、羧甲基纖維素鈉、聚丙烯酸酯、蠟、聚乙烯-聚氧丙烯-嵌段聚合物、聚乙二醇及羊毛脂。

**【0121】** 「醫藥學上可接受之衍生物」意謂在向接受者投與時能夠直接或間接提供本發明化合物或其抑制活性代謝物或殘餘物的本發明化合物之任何無毒的鹽、酯、酯之鹽或其他衍生物。

**【0122】** 如本文所用，術語「其抑制活性代謝物或殘餘物」意謂著其代謝物或殘餘物亦為 eIF4E 或其突變體之抑制劑。

**【0123】** 本發明組合物可經口、非經腸、藉由吸入噴霧、局部、經直腸、經鼻、經頰、經陰道或藉助於植入式貯器投與。如本文所用，術語「非經腸」包括皮下、靜脈內、肌肉內、關節內、滑膜內、胸骨內、鞘內、肝內、病灶內及顱內注射或輸注技術。較佳地，組合物經口、腹膜內或靜脈內投與。本發明之組合物之無菌可注射形式可為水性或油性懸浮液。此等懸浮液可根據此項技術中已知之技術使用適合的分散劑或濕潤劑及懸浮劑來調配。無菌可注射製劑亦可為於無毒非經腸可接受之稀釋劑或溶劑中之無菌可注射溶液或懸浮液，例如於 1,3-丁二醇中之溶液。在可接受之媒劑及溶劑中，可採用的有水、林格氏溶液及等張氯化鈉溶液。另外，無菌不揮發性油習用作溶劑或懸浮介質。

**【0124】** 出於此目的，可採用任何溫和的不揮發性油，包括合成單甘油酯或二甘油酯。諸如油酸之脂肪酸及其甘油酯衍生物適用於製備可注射劑，如天然醫藥學上可接受之油，諸如橄欖油或蓖麻油，尤其呈其聚氧乙烯化形式。此等油溶液或懸浮液亦可含有長鏈醇稀釋劑或分散劑，諸如羧甲基纖維素或常用於通常用於調配醫藥學上可接受之劑型(包括乳液及懸浮液)的類似分散劑。其他常用界面活性劑(諸如 Tween、Span 及其他乳化劑)或常用於製造醫藥學上可接受之固體、液體或其他劑型之生物可用性增進劑亦可用於調配之目的。

**【0125】** 本發明之醫藥學上可接受之組合物可以任何經口可接受之劑型經口

投與，包括但不限於膠囊、錠劑、水性懸浮液或溶液。在用於經口使用之錠劑的情況下，常用載劑包括乳糖及玉米澱粉。亦典型地添加潤滑劑，諸如硬脂酸鎂。就膠囊形式之經口投與而言，適用的稀釋劑包括乳糖及乾燥玉米澱粉。當需要水性懸浮液用於經口使用時，使活性成分與乳化劑及懸浮劑組合。若需要，亦可添加某些甜味劑、調味劑或著色劑。

**【0126】** 或者，本發明之醫藥學上可接受之組合物可以用於經直腸投與之栓劑形式投與。此等栓劑可藉由將藥劑與適合的非刺激賦形劑混合來製備，該賦形劑在室溫下為固體但在直腸溫度下為液體且因此將在直腸中熔融以釋放藥物。此類材料包括可可脂、蜂蠟及聚乙二醇。

**【0127】** 本發明之醫藥學上可接受之組合物亦可局部投與，尤其當治療目標包括藉由局部施用容易達到之區域或器官(包括眼睛、皮膚或低位腸道之疾病)時。容易製備適合的局部調配物用於此等區域或器官中之各者。

**【0128】** 用於低位腸道之局部施用可以直腸栓劑調配物(參見上文)形式或以適合的灌腸調配物形式實現。亦可使用局部經皮貼片。

**【0129】** 對於局部施用，所提供的醫藥學上可接受之組合物可調配為含有懸浮或溶解於一或多種載劑中之活性組分的適合的軟膏形式。用於本發明化合物之局部投與的載劑包括但不限於礦物油、液體石蠟脂、白石蠟脂、丙二醇、聚氧乙烯、聚氧丙烯化合物、乳化蠟及水。或者，所提供的醫藥學上可接受之組合物可以含有懸浮或溶解於一或多種醫藥學上可接受之載劑中的活性組分的適合的洗劑或乳膏形式調配。適合之載劑包括但不限於礦物油、脫水山梨糖醇單硬脂酸酯、聚山梨醇酯 60、鯨蠟酯蠟、十六醇十八醇、2-辛基十二醇、苯甲醇及水。

**【0130】** 對於經眼使用，所提供的醫藥學上可接受之組合物可調配為具有或不具有防腐劑(諸如苯紮氯銨(benzylalkonium chloride))之於等張 pH 值經調整之無菌生理食鹽水中之微米尺寸化懸浮液，或較佳為於等張 pH 值經調整之無菌生

理食鹽水中的溶液。或者，對於經眼使用，醫藥學上可接受之組合物可在軟膏(諸如石蠟脂)中調配。

**【0131】** 本發明之醫藥學上可接受之組合物亦可藉由經鼻氣霧劑或吸入來投與。此類組合物係根據醫藥調配技術中熟知之技術製備，且可使用苯甲醇或其他適合的防腐劑、增強生物可用性之吸收促進劑、碳氟化合物及/或其他習知溶解劑或分散劑製備成於生理食鹽水中之溶液。

**【0132】** 最佳地，調配本發明之醫藥學上可接受之組合物以用於經口投與。此類調配物可在存在或不存在食品之情況下投與。在一些實施例中，本發明之醫藥學上可接受之組合物在不存在食品之情況下投與。在其他實施例中，本發明之醫藥學上可接受之組合物在存在食品之情況下投與。

**【0133】** 可與載劑材料組合以產生呈單一劑型之組合物的本發明化合物之量將視所治療之宿主、特定投與模式而變化。較佳地，應調配所提供之組合物以使得可向接受此等組合物之患者投與0.01-100毫克/公斤體重/天之間的劑量的抑制劑。

**【0134】** 亦應理解，用於任何特定患者之特定劑量及治療方案將視多種因素而定，該等因素包括所採用之特定化合物的活性、年齡、體重、一般健康狀況、性別、膳食、投與時間、排泄率、藥物組合及治療醫師之判斷及所治療之特定疾病的嚴重強度。本發明化合物在組合物中之量亦視組合物中之特定化合物而定。

#### **4.2. 與一或多種其他治療劑之共投與**

**【0135】** 視待治療之特定疾患或疾病而定，通常投與以治療該疾患之額外治療劑亦可存在於本發明組合物中。如本文所用，通常經投與以治療特定疾病或疾患之額外治療劑被稱為「適於所治療之疾病或疾患」。

**【0136】** 在一些實施例中，本發明提供一種治療所揭示之疾病或疾患的方法，其包含向有需要之患者投與有效量的本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受

之鹽且同時或依序共投與有效量之一或多種額外治療劑，諸如本文所述之治療劑。在一些實施例中，該方法包括共投與一種額外治療劑。在一些實施例中，該方法包括共同投與兩種額外治療劑。在一些實施例中，所揭示化合物與一或多種額外治療劑之組合協同作用。

**【0137】** 本發明化合物亦可與已知治療方法(例如投與激素或輻射)組合使用。在某些實施例中，所提供化合物用作放射增敏劑，尤其用於治療對於放射線療法展現不佳敏感性之腫瘤。

**【0138】** 本發明化合物可單獨或與一或多種其他治療化合物組合投與，可能的組合療法採用的形式為本發明化合物及一或多種其他治療化合物的固定組合或交錯或彼此獨立的投與，或固定組合與一或多種其他治療化合物的組合投與。此外或另外，本發明化合物可與化學療法、放射療法、免疫療法、光療法、手術介入或其組合進行組合，尤其用於腫瘤療法。如上文所述，與其他治療策略之情形下的輔助療法相同，長期療法也是可能的。其他可能的治療為在腫瘤消退後維持患者狀態之療法，或甚至為化學預防療法(例如對處於風險下之患者)。

**【0139】** 一或多種額外治療劑可與本發明之化合物或組合物分開投與，作為多次給藥方案之一部分。或者，一或多種其他治療劑可為在單一組合物中與本發明化合物混合在一起之單一劑型之一部分。若作為多次給藥方案投與，則一或多種其他治療劑及本發明化合物或組合物可同時、依次或彼此間隔一定時間段(例如彼此間隔 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、18、20、21、22、23 或 24 小時)投與。在一些實施例中，一或多種其他治療劑及本發明之化合物或組合物係在間隔超過 24 小時內以多次給藥方案投與。

**【0140】** 如本文所用，術語「組合(combination/combined)」及相關術語係指同時或依次投與根據本發明之治療劑。舉例而言，本發明化合物可與一或多種其他治療劑以獨立單位劑量形式或共同呈單個單位劑量形式同時或依次投與。因此，



本發明提供一種單一單位劑型，其包含本發明化合物、一或多種其他治療劑及醫藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑。

**【0141】** 可與載劑材料組合以產生單一劑型的本發明化合物及一或多種其他治療劑(在包含上文所述之額外治療劑的彼等組合物中)之量將取決於所治療之宿主及特定投與模式而變化。較佳地，應調配本發明組合物以使得可投與劑量介於 0.01-100 毫克/公斤體重/天之間的本發明化合物。

**【0142】** 在包含一或多種其他治療劑之彼等組合物中，該一或多種其他治療劑及本發明化合物可協同作用。因此，此類組合物中一或多種其他治療劑之量可低於僅利用該治療劑之單藥療法中所需的量。在此類組合物中，可投與劑量在 0.01-1,000 微克/公斤體重/天之間的該一或多種其他治療劑。

**【0143】** 本發明之組合物中存在的一或多種其他治療劑之量可不超過包含該治療劑作為唯一活性劑之組合物中通常將投與的量。較佳地，本發明所揭示之組合物中一或多種其他治療劑之量將在包含該藥劑作為唯一治療活性劑之組合物中通常存在之量的約 50%至 100%範圍內。在一些實施例中，一或多種其他治療劑之投與劑量為通常投與該藥劑之量的約 50%、約 55%、約 60%、約 65%、約 70%、約 75%、約 80%、約 85%、約 90%或約 95%。如本文所用，片語「通常投與」意謂經 FDA 批准之治療劑經批准用於根據 FDA 標籤插頁給藥的批准量。

**【0144】** 本發明化合物或其醫藥組合物亦可併入用於包覆可植入醫療裝置的組合物中，該等可植入醫療裝置諸如假體、人工瓣膜、血管移植物、支架及導管。血管內支架例如已用於克服再狹窄(損傷後的血管壁再狹窄)。然而，使用支架或其他可植入裝置之患者具有凝塊形成或血小板活化之風險。可藉由用包含激酶抑制劑之醫藥學上可接受之組合物預包覆該裝置來預防或減輕此等非所需作用。用本發明化合物包覆之可植入裝置為本發明之另一實施例。

#### 4.2.1. 示範性其他治療劑

【0145】 在一些實施例中，一或多種其他治療劑為聚 ADP 核糖聚合酶(PARP)抑制劑。在一些實施例中，PARP 抑制劑選自奧拉帕尼(olaparib)(Lynparza®，阿斯利康(AstraZeneca))；蘆卡帕尼(rucaparib)(Rubraca®，克洛維斯腫瘤學(Clovis Oncology))；尼拉帕尼(niraparib)(Zejula®，特薩羅(Tesaro))；拉唑帕尼(talazoparib)(MDV3800/BMN 673/LT00673，麥迪韋遜(Medivation)/輝瑞(Pfizer)/拜瑪林(Biomarin))；維利帕尼(veliparib)(ABT-888，艾伯維(AbbVie))；及 BGB-290 (貝吉恩公司(BeiGene, Inc.))。

【0146】 在一些實施例中，一或多種其他治療劑為組蛋白脫乙酰基酶(HDAC)抑制劑。在一些實施例中，HDAC 抑制劑選自伏立諾他(vorinostat) (Zolinza®，Merck)；羅米地辛(romidepsin) (Istodax®，Celgene)；帕比諾他(panobinostat)(Farydak®，Novartis)；貝林司他(belinostat) (Beleodaq®，Spectrum Pharmaceuticals)；恩替諾特(entinostat) (SNDX-275，Syndax Pharmaceuticals) (NCT00866333)；及西達本胺(chidamide) (Epidaza®，HBI-8000，Chipscreen Biosciences, China)。

【0147】 在一些實施例中，一或多種其他治療劑為 CDK 抑制劑，諸如 CDK4/CDK6 抑制劑。在一些實施例中，CDK 4/6 抑制劑選自帕柏西利(palbociclib)(Ibrance®，Pfizer)；利波西利(ribociclib)(Kisqali®，Novartis)；阿貝西利(abemaciclib)(Ly2835219，Eli Lilly)；及曲拉西利(trilaciclib)(G1T28，G1 Therapeutics)。

【0148】 在一些實施例中，一或多種其他治療劑為磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)抑制劑。在一些實施例中，PI3K 抑制劑選自艾代拉里斯(idelalisib)(Zydelig®，吉利德(Gilead))、艾培昔布(alpelisib)(BYL719，諾華)、泰尼昔布(taselisib)(GDC-0032，基因泰克/羅氏)、匹替昔布(pictilisib)(GDC-0941，基因泰克/羅氏)、考班昔布(copanlisib)(BAY806946，拜耳)、杜維昔布(duvelisib)(先前稱為 IPI-145，無限製

藥(Infinity Pharmaceuticals))、PQR309(Piqur Therapeutics, 瑞士); 及 TGR1202 (先前稱為 RP5230, TG Therapeutics)。

**【0149】** 在一些實施例中, 一或多種其他治療劑為鉑類治療劑, 又稱為鉑類化合物(platins)。鉑引起 DNA 之交聯, 使得其主要抑制快速再生細胞(諸如癌細胞)中之 DNA 修復及/或 DNA 合成。在一些實施例中, 鉑類治療劑選自順鉑(cisplatin)(Platinol®, 百時美施貴寶(Bristol-Myers Squibb)); 卡鉑(carboplatin)(Paraplatin®, 百時美施貴寶; 又 Teva; Pfizer); 奧沙利鉑(oxaliplatin)(Eloxitin® Sanofi-Aventis); 奈達鉑(nedaplatin)(Aqupla®, Shionogi); 吡鉑(picoplatin)(Poniard Pharmaceuticals); 及賽特鉑(satraplatin)(JM-216, Agennix)。

**【0150】** 在一些實施例中, 一或多種其他治療劑為紫杉烷(taxane)化合物, 其引起微管之破壞, 此為細胞分裂所必需的。在一些實施例中, 紫杉烷化合物選自太平洋紫杉醇(paclitaxel) (Taxol®, 百時美施貴寶)、多西他賽(docetaxel) (Taxotere®, Sanofi-Aventis; Docefrez®, Sun Pharmaceutical)、白蛋白結合之太平洋紫杉醇(Abraxane®; Abraxis/Celgene)、卡巴他賽(cabazitaxel) (Jevtana®, Sanofi-Aventis)及 SID530 (SK Chemicals, Co.) (NCT00931008)。

**【0151】** 在一些實施例中, 一或多種其他治療劑為核苷抑制劑, 或干擾正常 DNA 合成、蛋白質合成、細胞複製或以其他方式抑制快速增殖之細胞的治療劑。

**【0152】** 在一些實施例中, 核苷抑制劑選自曲貝替定(trabectedin)(脈烷基化劑; Yondelis®, Janssen Oncology); 甲氮芥(mechlorethamine)(烷基化劑; Valchlor®, Aktelion Pharmaceuticals); 長春新鹼(vincristine)(Oncovin®, Eli Lilly; Vincasar®, Teva Pharmaceuticals; Marqibo®, Talon Therapeutics); 替莫唑胺(temozolomide)(烷基化劑 5-(3-甲基三氮烯-1-基)-咪唑-4-甲醯胺(MTIC)之前藥; Temodar®, Merck); 阿糖胞苷注射劑(ara-C, 抗代謝胞嘧啶核苷類似物; Pfizer); 洛莫司汀(lomustine)(烷基化劑, CeeNU®, 百時美施貴寶; Gleostine®, NextSource

Biotechnology)；阿紮胞苷(azacitidine)(胞苷之嘧啶核苷類似物；Vidaza®，Celgene)；高三尖杉酯鹼(omacetaxine mepesuccinate)(三尖杉鹼酯)(蛋白質合成抑制劑，Synribo®；Teva Pharmaceuticals)；天冬醯胺酶菊伊文氏桿菌(*Erwinia chrysanthemi*)(用於耗盡天冬醯胺之酶，Elspar®，Lundbeck；ERWINAZE®，EUSA Pharma)；甲磺酸艾瑞布林(eribulin mesylate)(微管抑制劑，基於微管蛋白之抗有絲分裂劑，Halaven®，Eisai)；卡巴他賽(cabazitaxel)(微管抑制劑，基於微管蛋白之抗有絲分裂劑，Jevtana®，Sanofi-Aventis)；卡培他濱(capacetrine)(胸苷酸合成酶抑制劑，Xeloda®，Genentech)；苯達莫司汀(bendamustine)(雙功能甲氮芥衍生物，被認為形成股間 DNA 交聯，Treanda®，Cephalon/Teva)；伊沙匹隆(ixabepilone)(埃坡黴素 B (epothilone B)之半合成類似物，微管抑制劑，基於微管蛋白之抗有絲分裂劑，Ixempra®，百時美施貴寶)；奈拉濱(nelarabine)(脫氧鳥苷類似物之前藥，核苷代謝抑制劑，Arranon®，Novartis)；氯法拉濱(clorafabine)(核糖核苷酸還原酶抑制劑之前藥，脫氧胞苷之競爭性抑制劑，Clolar®，Sanofi-Aventis)；以及曲氟尿苷(trifluridine)及替吡嘧啶(tipiracil)(基於胸苷之核苷類似物及胸苷磷酸化酶抑制劑，Lonsurf®，Taiho Oncology)。

【0153】 在一些實施例中，一或多種其他治療劑為激酶抑制劑或 VEGF-R 拮抗劑。適用於本發明之經批准 VEGF 抑制劑及激酶抑制劑包括：貝伐單抗(bevacizumab)(Avastin®，Genentech/Roche)，一種抗 VEGF 單株抗體；雷莫蘆單抗(ramucirumab)(Cyramza®，Eli Lilly)，一種抗 VEGFR-2 抗體；及阿柏西普(ziv-aflibercept)，亦稱為 VEGF 捕獲劑(Zaltrap®；Regeneron/Sanofi)。VEGFR 抑制劑，諸如瑞戈非尼(regorafenib)(Stivarga®，拜耳公司(Bayer))；凡德他尼(Caprelsa®，阿斯利康公司)；阿昔替尼(axitinib)(Inlyta®，輝瑞公司)；及侖伐替尼(lenvatinib)(Lenvima®，衛材公司(Eisai))；Raf 抑制劑，諸如索拉非尼(Nexavar®，拜耳 AG 及 Onyx)；達拉非尼(Tafinlar®，諾華公司)；基維羅非尼(Zelboraf®，基

因泰克公司/羅氏公司)；MEK 抑制劑，諸如卡比替尼(cobimetanib)(Cotellic®，Exelexis 公司/基因泰克公司/羅氏公司)；曲美替尼(Mekinist®，諾華公司)；Bcr-Abl 酪胺酸激酶抑制劑，諸如伊馬替尼(Gleevec®，諾華公司)；尼洛替尼(Tasigna®，諾華公司)；達沙替尼(Sprycel®，百時美施貴寶公司)；波舒替尼(bosutinib)(Bosulif®，輝瑞公司)；及普納替尼(ponatinib)(Inclusig®，阿瑞雅德製藥公司(Ariad Pharmaceuticals)；Her2 及 EGFR 抑制劑，諸如吉非替尼(Iressa®，阿斯利康公司)；埃羅替尼(Tarceeva®，基因泰克公司/羅氏公司/阿斯泰來公司(Astellas))；拉帕替尼(Tykerb®，諾華公司)；阿法替尼(Gilotrif®，勃林格殷格翰公司)；奧希替尼(osimertinib)(靶向活化之 EGFR，Tagrisso®，阿斯利康公司)；及布格替尼(brigatinib)(Alunbrig®，阿瑞雅德製藥公司)；c-Met 及 VEGFR2 抑制劑，諸如卡博替尼(cabozanitinib)(Cometriq®，Exelexis 公司)；及多激酶抑制劑，諸如舒尼替尼(Sutent®，輝瑞公司)；帕唑帕尼(pazopanib)(Votrient®，諾華公司)；ALK 抑制劑，諸如克唑替尼(crizotinib)(Xalkori®，輝瑞公司)；色瑞替尼(ceritinib)(Zykadia®，諾華公司)；及艾樂替尼(alectinib)(Alecenza®，基因泰克公司/羅氏公司)；布魯東氏酪胺酸激酶抑制劑，諸如依魯替尼(ibrutinib)(Imbruvica®，Pharmacyclics 公司/強生公司(Janssen))；及 Flt3 受體抑制劑，諸如米哌妥林(Rydapt®，諾華公司)。

【0154】 處於研發中且可用於本發明中之其他激酶抑制劑及 VEGF-R 拮抗劑包括替沃紫尼(tivozanib)(愛唯歐製藥(Aveo Pharmaceuticals))；凡塔藍尼(vatalanib)(拜耳/諾華)；魯西坦布(lucitanib)(克洛維斯腫瘤學)；多韋替尼(dovitinib)(TKI258，Novartis)；西奧羅尼(Chiauanib)(微芯生物)；CEP-11981(塞法隆)；立尼法尼(linifanib)(雅培公司)；來那替尼(neratinib)(HKI-272，Puma Biotechnology)；拉多替尼(radotinib)(Supect®，IY5511，Il-Yang Pharmaceuticals，S. Korea)；盧佐替尼(ruxolitinib)(Jakafi®，Incyte 公司)；PTC299 (PTC

Therapeutics)；CP-547,632 (Pfizer)；弗雷替尼(foretinib)(Exelexis，葛蘭素史克)；喹雜替尼(quizartinib) (三共株式會社(Daiichi Sankyo))及莫替沙尼(motesanib)(安進/武田製藥(Takeda))。

**【0155】** 在一些實施例中，一或多種其他治療劑為 mTOR 抑制劑，其抑制細胞增殖、血管生成及葡萄糖吸收。在一些實施例中，mTOR 抑制劑為依維莫司(Afinitor®，諾華)；坦羅莫司(Torisel®，輝瑞)；及西羅莫司(Rapamune®，輝瑞)。

**【0156】** 在一些實施例中，一或多種其他治療劑為蛋白酶體抑制劑。適用於本發明的經批准之蛋白酶體抑制劑包括硼替佐米(bortezomib) (Velcade®, Takeda)；卡非佐米(carfilzomib) (Kyprolis®, Amgen)；及依薩佐米(ixazomib) (Ninlaro®, Takeda)。

**【0157】** 在一些實施例中，一或多種其他治療劑為生長因子拮抗劑，諸如血小板源性生長因子(PDGF)或表皮生長因子(EGF)或其受體(EGFR)之拮抗劑。可用於本發明中之經批准 PDGF 拮抗劑包括奧拉單抗(olaratumab)(Lartruvo®；Eli Lilly)。可用於本發明中的經批准之 EGFR 拮抗劑包括西妥昔單抗(cetuximab)(Erbix®，Eli Lilly)；萊西單抗(necitumumab) (Portrazza®，Eli Lilly)；帕尼單抗(panitumumab) (Vectibix®，Amgen)；及奧希替尼(靶向活化之 EGFR，Tagrisso®，AstraZeneca)。

**【0158】** 在一些實施例中，一或多種其他治療劑為芳香酶抑制劑。在一些實施例中，芳香酶抑制劑選自依西美坦(Aromasin®，輝瑞)；阿那曲唑(Arimidex®，阿斯利康)及來曲唑(Femara®，諾華)。

**【0159】** 在一些實施例中，一或多種其他治療劑為刺蝟路徑之拮抗劑。可用於本發明中之經批准刺蝟路徑抑制劑包括索尼得吉(sonidegib) (Odomzo®，Sun Pharmaceuticals)；及維莫德吉(vismodegib) (Erivedge®，Genentech)，兩者均用於治療基底細胞癌。

【0160】 在一些實施例中，一或多種其他治療劑為葉酸抑制劑。適用於本發明之經批准葉酸抑制劑包括培美曲塞(pemetrexed) (Alimta®，Eli Lilly)。

【0161】 在一些實施例中，一或多種其他治療劑為 CC 趨化因子受體 4 (CCR4) 抑制劑。可適用於本發明中之正在研究的 CCR4 抑制劑包括莫格利珠單抗 (mogamulizumab)(Poteligeo®，協和醱酵麒麟株式會社(Kyowa Hakko Kirin)，日本)。

【0162】 在一些實施例中，一或多種其他治療劑為異檸檬酸去氫酶(IDH)抑制劑。可用於本發明中之正在研究的 IDH 抑制劑包括 AG120 (賽爾基因；NCT02677922)；AG221 (Celgene，NCT02677922；NCT02577406)；BAY1436032 (拜耳(Bayer)，NCT02746081)；IDH305 (諾華，NCT02987010)。

【0163】 在一些實施例中，一或多種其他治療劑為精胺酸酶抑制劑。可用於本發明中之正在研究的精胺酸酶抑制劑包括 AEB1102 (聚乙二醇化重組精胺酸酶，Aeglea Biotherapeutics)，其正在針對急性骨髓白血病及骨髓發育不良症候群 (NCT02732184)及實體腫瘤(NCT02561234)之 1 期臨床試驗中進行研究；及 CB-1158 (卡利特拉生物科學公司(Calithera Biosciences))。

【0164】 在一些實施例中，一或多種其他治療劑為麩醯胺酸酶抑制劑。可用於本發明中之正在研究的麩醯胺酸酶抑制劑包括 CB-839 (卡利特拉生物科學公司)。

【0165】 在一些實施例中，一或多種其他治療劑為結合至腫瘤抗原，亦即，在腫瘤細胞之細胞表面上表現之蛋白質的抗體。可用於本發明中的結合至腫瘤抗原之經批准抗體包括利妥昔單抗(rituximab) (Rituxan®，Genentech/BiogenIdec)；奧伐木單抗(ofatumumab) (抗 CD20，Arzerra®，GlaxoSmithKline)；奧比珠單抗 (obinutuzumab) (抗 CD20，Gazyva®，Genentech)；替伊莫單抗(ibritumomab) (抗 CD20 及釷-90，Zevalin®，Spectrum Pharmaceuticals)；達雷木單抗(daratumumab)

(抗 CD38, Darzalex®, Janssen Biotech); 迪奴圖單抗(dinutuximab) (抗糖脂 GD2, Unituxin®, United Therapeutics); 曲妥珠單抗(trastuzumab) (抗 HER2, Herceptin®, Genentech); 曲妥珠單抗-美坦新偶聯物(ado-trastuzumab emtansine) (抗 HER2, 與美坦新融合, Kadcyla®, Genentech); 及帕妥珠單抗(pertuzumab) (抗 HER2, Perjeta®, Genentech); 及本妥昔單抗維多汀(brentuximab vedotin) (抗 CD30 藥物共軛物, Adcetris®, Seattle Genetics)。

**【0166】** 在一些實施例中, 一或多種其他治療劑為拓樸異構酶抑制劑。適用於本發明的經批准之拓樸異構酶抑制劑包括伊立替康(irinotecan) (Onivyde®, Merrimack Pharmaceuticals); 拓朴替康(topotecan) (Hycamtin®, GlaxoSmithKline)。可用於本發明中之正在研究的拓樸異構酶抑制劑包括匹蔥醌(pixantrone) (Pixuvri®, CTI Biopharma)。

**【0167】** 在一些實施例中, 一或多種其他治療劑為抗凋亡蛋白質, 諸如 BCL-2 之抑制劑。可用於本發明中之經批准抗細胞凋亡劑包括維奈托克(venetoclax) (Venclexta®, AbbVie/Genentech) 及布林莫單抗(blinatumomab) (Blincyto®, Amgen)。已經受臨床測試且可用於本發明中之靶向凋亡蛋白質之其他治療劑包括納維托克(ABT-263, 雅培(Abbott)), 一種 BCL-2 抑制劑(NCT02079740)。

**【0168】** 在一些實施例中, 一或多種其他治療劑為雄激素受體抑制劑。可用於本發明的經批准之雄激素受體抑制劑包括恩雜魯胺(enzalutamide) (Xtandi®, Astellas/Medivation); 經批准之雄激素合成抑制劑包括阿比特龍(abiraterone) (Zytiga®, Centocor/Ortho); 經批准之促性腺激素釋放激素(GnRH)受體拮抗劑(地加瑞克(degaralix), Firmagon®, Ferring Pharmaceuticals)。

**【0169】** 在一些實施例中, 一或多種其他治療劑為選擇性雌激素受體調節劑 (SERM), 其干擾雌激素之合成或活性。適用於本發明的經批准之 SERM 包括雷諾昔芬(raloxifene) (Evista®, Eli Lilly)。



【0170】 在一些實施例中，一或多種其他治療劑為骨骼再吸收抑制劑。抑制骨骼再吸收之經批准治療劑為德諾單抗(Denosumab) (Xgeva®，Amgen)，一種結合至 RANKL、防止與其受體 RANK 結合、發現於蝕骨細胞、其前驅體及蝕骨細胞樣巨細胞之表面上的抗體，其調節有骨性轉移之實體腫瘤中的骨骼病理學。抑制骨骼再吸收之其他經批准治療劑包括雙膦酸鹽，諸如唑來膦酸(Zometa®，Novartis)。

【0171】 在一些實施例中，一或多種其他治療劑為兩種初代 p53 抑制蛋白質 MDMX 及 MDM2 之間之相互作用的抑制劑。可用於本發明中之正在研究的 p53 抑制蛋白質之抑制劑包括 ALRN-6924 (Aileron)，一種等位地與 MDMX 及 MDM2 結合且干擾 MDMX 及 MDM2 與 p53 之相互作用的訂書肽。ALRN-6924 當前正在針對 AML、晚期骨髓發育不良症候群(MDS)及周邊 T 細胞淋巴瘤(PTCL) (NCT02909972；NCT02264613)之治療的臨床試驗中進行評估。

【0172】 在一些實施例中，一或多種其他治療劑為轉型生長因子  $\beta$  (TGF- $\beta$  或 TGF $\beta$ )之抑制劑。可用於本發明中的正在研究之 TGF- $\beta$  蛋白質抑制劑包括 NIS793 (Novartis)，一種在臨床中針對包括乳癌、肺癌、肝細胞癌、大腸直腸癌、胰臟癌、前列腺癌及腎癌在內之各種癌症之治療進行測試的抗 TGF- $\beta$  抗體(NCT 02947165)。在一些實施例中，TGF- $\beta$  蛋白質抑制劑為福萊索單抗(fresolimumab) (GC1008；Sanofi-Genzyme)，其正針對黑素瘤(NCT00923169)、腎細胞癌(NCT00356460)及非小細胞肺癌(NCT02581787)進行研究。另外，在一些實施例中，額外治療劑為 TGF- $\beta$  捕集劑，諸如 Connolly 等人(2012) *Int'l J. Biological Sciences* 8:964-978 中所述之 TGF- $\beta$  捕集劑。當前在針對治療實體腫瘤進行之臨床試驗中的一種治療性化合物為 M7824 (Merck KgaA-先前為 MSB0011459X)，其為一種雙特異性抗 PD-L1/TGF $\beta$  捕集化合物 (NCT02699515)；及 (NCT02517398)。M7824 包含針對與人類 TGF- $\beta$  受體 II 細胞外域融合之 PD-L1

的完全人類 IgG1 抗體，其用作 TGFβ 「捕集劑」。

【0173】 在一些實施例中，一或多種其他治療劑選自格雷巴土木單抗維多汀 (glembatumumab vedotin)-單甲基奧瑞他汀 E (monomethyl auristatin E, MMAE) (Celldex)，即一種連接至細胞毒性 MMAE 之抗糖蛋白 NMB (gpNMB) 抗體 (CR011)。gpNMB 為由多個腫瘤類型過度表現之與癌症細胞之轉移能力相關的蛋白質。

【0174】 在一些實施例中，一或多種其他治療劑為抗增生化合物。此類抗增生化合物包括但不限於芳香酶抑制劑；抗雌激素；拓樸異構酶 I 抑制劑；拓樸異構酶 II 抑制劑；微管活性化合物；烷化化合物；組蛋白脫乙酰基酶抑制劑；誘發細胞分化過程之化合物；環加氧酶抑制劑；MMP 抑制劑；mTOR 抑制劑；抗贅生性抗代謝物；鉑化合物；靶向降低蛋白質或脂質激酶活性之化合物及其他抗血管生成化合物；靶向、降低或抑制蛋白質或脂質磷酸酶活性之化合物；高那瑞林促效劑；抗雄激素；甲硫胺酸胺基肽酶抑制劑；基質金屬蛋白酶抑制劑；雙膦酸鹽；生物反應調節劑；抗增生抗體；肝素酶抑制劑；Ras 致癌同功異型物之抑制劑；端粒酶抑制劑；蛋白酶體抑制劑；用於治療血液科惡性腫瘤之化合物；靶向、降低或抑制 Flt-3 活性之化合物；Hsp90 抑制劑，諸如來自 Conforma Therapeutics 之 17-AAG (17-烯丙基胺基格爾德黴素(allylaminogeldanamycin)，NSC330507)、17-DMAG (17-二甲基胺基乙基胺基-17-去甲氧基-格爾德黴素，NSC707545)、IPI-504、CNF1010、CNF2024、CNF1010；替莫唑胺(Temodal®)；驅動蛋白紡錘體蛋白質抑制劑，諸如來自葛蘭素史克之 SB715992 或 SB743921，或來自 CombinatoRx 之潘他米丁(pentamidine)/氯丙嗪；MEK 抑制劑，諸如來自 Array BioPharma 之 ARRY142886、來自阿斯利康之 AZD6244、來自輝瑞之 PD181461 及甲醯四氫葉酸。

【0175】 如本文所用，術語「芳香酶抑制劑」係指一種抑制雌激素產生，例如

受質雄烯二酮及甾固酮分別轉化為雌酮及雌二醇之化合物。該術語包括但不限於類固醇，尤其阿他美坦(atamestane)、依西美坦及福美司坦(formestane)；及尤其非類固醇，尤其胺魯米特(aminoglutethimide)、羅谷亞胺(roglethimide)、吡魯米特(pyridoglutethimide)、曲洛司坦(trilostane)、睾內酯(testolactone)、酮康唑(ketokonazole)、伏羅唑(vorozole)、法屈唑(fadrozole)、阿那曲唑(anastrozole)及來曲唑(letrozole)。依西美坦以商標名 Aromasin™銷售。福美司坦以商標名 Lentaron™銷售。法屈唑以商標名 Afema™銷售。阿那曲唑以商標名 Arimidex™銷售。來曲唑係以商標名 Femara™或 Femar™銷售。胺魯米特以商標名 Orimeten™銷售。包含作為芳香酶抑制劑之化學治療劑之本發明之組合尤其適用於治療激素受體陽性腫瘤，諸如乳房腫瘤。

**【0176】** 如本文所用，術語「抗雌激素」係指在雌激素受體水準上拮抗雌激素效應之化合物。該術語包括但不限於他莫昔芬(tamoxifen)、氟維司群(fulvestrant)、雷諾昔芬及雷諾昔芬鹽酸鹽。他莫昔芬係以商標名 Nolvadex™銷售。鹽酸雷諾昔芬以商標名 Evista™銷售。氟維司群以商標名 Faslodex™投與。包含作為抗雌激素之化學治療劑之本發明之組合尤其適用於治療雌激素受體陽性腫瘤，諸如乳房腫瘤。

**【0177】** 如本文所用，術語「抗雄激素」係指任何能夠抑制雄激素之生物效應的物質，且包括但不限於比卡魯胺(bicalutamide)(Casodex™)。如本文所用，術語「性腺釋放素促效劑」包括但不限於阿巴瑞克(abarelix)、戈舍瑞林(goserelin)及乙酸戈舍瑞林。戈舍瑞林以商標名 Zoladex™投與。

**【0178】** 如本文所用，術語「拓樸異構酶 I 抑制劑」包括但不限於拓樸替康(topotecan)、吉馬替康(gimatecan)、伊立替康(irinotecan)、喜樹鹼(camptothecin)及其類似物、9-硝基喜樹鹼及大分子喜樹鹼共軛物 PNU-166148。伊立替康可例如以其銷售形式，例如以商標 Camptosar™投與。拓樸替康以商標名 Hycamptin™

銷售。

【0179】 如本文所用，術語「拓樸異構酶 II 抑制劑」包括但不限於蔥環黴素，諸如小紅莓(包括脂質調配物，諸如 Caelyx™)、道諾黴素(daunorubicin)、表柔比星(epirubicin)、艾達黴素(idarubicin)及奈莫柔比星(nemorubicin)，蔥醌米托蔥醌(anthraquinones mitoxantrone)及洛索蔥醌(losoxantrone)及鬼臼毒素依託泊昔(etoposide)及替尼泊忒(teniposide)。依託泊昔係以商標名 Etopophos™銷售。替尼泊忒係以商標名 VM 26-Bristol 銷售。小紅莓係以商標名 Acriblastin™或 Adriamycin™銷售。表柔比星以商標名 Farmorubicin™銷售。艾達黴素以商標名 Zavedos™銷售。米托蔥醌係以商標名 Novantron 銷售。

【0180】 術語「微管活性劑」係指微管穩定化、微管去穩定化化合物及微管聚合抑制劑，包括但不限於紫杉烷，諸如太平洋紫杉醇及多烯紫杉醇；長春花生物鹼，諸如長春鹼或硫酸長春鹼、長春新鹼或硫酸長春新鹼及長春瑞賓(vinorelbine)；迪斯德莫來(discodermolide)；秋水仙鹼(cochicine)及埃博黴素(epothilone)及其衍生物。太平洋紫杉醇係以商標名 Taxol™銷售。多烯紫杉醇以商標名 Taxotere™銷售。硫酸長春鹼係以商標名 Vinblastin R.P™銷售。硫酸長春新鹼係以商標名 Farmistin™銷售。

【0181】 如本文所用，術語「烷基化劑」包括但不限於環磷醯胺、異環磷醯胺(ifosfamide)、美法侖(melphalan)或亞硝基脲(nitrosourea) (BCNU 或 Gliadel)。環磷醯胺係以商標名 Cyclostin™銷售。異環磷醯胺係以商標名 Holoxan™銷售。

【0182】 術語「組蛋白脫乙酰基酶抑制劑」或「HDAC 抑制劑」係關於抑制組蛋白脫乙酰基酶且具有抗增生活性之化合物。此包括但不限於辛二醯苯胺氧肟酸(SAHA)。

【0183】 術語「抗贅生性抗代謝物」包括但不限於 5-氟尿嘧啶或 5-FU、卡培他濱(capecitabine)、吉西他濱(gemcitabine)、DNA 去甲基化合物(諸如 5-氮雜胞苷

(5-azacytidine)及地西他濱(decitabine)、甲胺喋呤(methotrexate)及依達曲沙(edatrexate)以及葉酸拮抗劑(諸如培美曲塞(pemetrexed))。卡培他濱以商標名 Xeloda™銷售。吉西他濱係以商標名 Gemzar™銷售。

【0184】 如本文所用，術語「鉑化合物」包括但不限於卡鉑、順鉑(cis-platin/cisplatin)及奧沙利鉑(oxaliplatin)。卡鉑可例如以其銷售形式，例如以商標 Carboplat™投與。奧沙利鉑可例如以其銷售形式，例如以商標 Eloxatin™投與。

【0185】 如本文所用，術語「靶向/降低蛋白質或脂質激酶活性；或蛋白質或脂質磷酸酶活性之化合物；或其他抗血管生成化合物」包括但不限於蛋白質酪胺酸激酶及/或絲胺酸及/或蘇胺酸激酶抑制劑或脂質激酶抑制劑，諸如：a)靶向、降低或抑制血小板衍生之生長因子受體(PDGFR)之活性的化合物，諸如靶向、降低或抑制 PDGFR 之活性的化合物，尤其抑制 PDGF 受體的化合物，諸如 N-苯基-2-嘧啶-胺衍生物，諸如伊馬替尼、SU101、SU6668 及 GFB-111；b)靶向、降低或抑制纖維母細胞生長因子-受體(FGFR)之活性的化合物；c)靶向、降低或抑制胰島素樣生長因子受體 I (IGF-IR)之活性之化合物，諸如靶向、降低或抑制 IGF-IR 之活性之化合物，尤其為抑制 IGF-I 受體之激酶活性之化合物，或靶向 IGF-I 受體或其生長因子之細胞外域之抗體；d)靶向、降低或抑制 Trk 受體酪胺酸激酶家族之活性之化合物，或 ephrin B4 抑制劑；e)靶向、降低或抑制 AxI 受體酪胺酸激酶家族之活性之化合物；f)靶向、降低或抑制 Ret 受體酪胺酸激酶之活性的化合物；g)靶向、降低或抑制 Kit/SCFR 受體酪胺酸激酶之活性的化合物，諸如伊馬替尼；h)靶向、降低或抑制 C-kit 受體酪胺酸激酶之活性的化合物，該 kit 受體酪胺酸激酶為 PDGFR 家族的一部分，諸如靶向、降低或抑制 c-Kit 受體酪胺酸激酶家族之活性的化合物，尤其抑制 c-Kit 受體的化合物，諸如伊馬替尼；i) 靶向、降低或抑制 c-Abl 家族成員、其基因融合產物(例如，BCR-Abl 激酶)及突

變體之活性的化合物，諸如靶向、降低或抑制 c-Abl 家庭成員及其基因融合產物之活性的化合物，諸如 N-苯基-2-嘓啉-胺衍生物，諸如來自 ParkeDavis 的伊馬替尼或尼羅替尼(AMN107)、PD180970、AG957、NSC 680410、PD173955，或達沙替尼(BMS-354825)；j) 靶向、降低或抑制絲胺酸/蘇胺酸激酶之蛋白激酶 C (PKC) 及 Raf 家族之成員、MEK、SRC、JAK/pan-JAK、FAK、PDK1、PKB/Akt、Ras/MAPK、PI3K、SYK、TYK2、BTK 及 TEC 家族之成員及/或週期素依賴性激酶家族(CDK) 之成員之活性的化合物，包括星形孢菌素衍生物，諸如米哌妥林(midostaurin)，其他化合物之實例包括 UCN-01、沙芬戈(safingol)、BAY 43-9006、苔蘚蟲素(Bryostatin) 1、哌立福新(Perifosine)；伊莫福新(Imofosine)；RO 318220 及 RO 320432；GO 6976；Ispis 3521；LY333531/LY379196；異喹啉化合物；FTI；PD184352 或 QAN697 (P13K 抑制劑)或 AT7519 (CDK 抑制劑)；k) 靶向、降低或抑制蛋白質-酪胺酸激酶抑制劑之活性的化合物，諸如靶向、降低或抑制蛋白質-酪胺酸激酶抑制劑之活性的化合物包括甲磺酸伊馬替尼 (Gleevec™) 或泰福斯汀 (tyrphostin)，諸如 Tyrphostin A23/RG-50810；AG 99；泰福斯汀 AG 213；泰福斯汀 AG 1748；泰福斯汀 AG 490；泰福斯汀 B44；泰福斯汀 B44 (+)對映異構物；泰福斯汀 AG 555；AG 494；泰福斯汀 AG 556、AG957 及阿達斯汀(adaphostin)(4-[[{(2,5-二羥基苯基)甲基]胺基}-苯甲酸金剛烷基酯；NSC 680410，阿達斯汀)；l) 靶向、降低或抑制受體酪胺酸激酶之表皮生長因子家族(EGFR<sub>1</sub>、ErbB2、ErbB3、ErbB4，呈同二聚體或異二聚體)及其突變體之活性的化合物，諸如靶向、降低或抑制表皮生長因子受體家族之活性的化合物尤其為抑制 EGF 受體酪胺酸激酶家族成員，諸如 EGF 受體、ErbB2、ErbB3 及 ErbB4，或與 EGF 或 EGF 相關之配位體 CP 358774、ZD 1839、ZM 105180 結合的化合物、蛋白質或抗體；曲妥珠單抗(Herceptin™)、西妥昔單抗(Erbbitux™)、艾瑞莎(Iressa)、得舒(Tarceva)、OSI-774、CI-1033、EKB-569、GW-2016、E1.1、E2.4、E2.5、E6.2、E6.4、E2.11、E6.3

或 E7.6.3 及 7H-吡咯并-[2,3-d]嘧啶衍生物；m) 靶向、降低或抑制 c-Met 受體之活性的化合物，諸如靶向、降低或抑制 c-Met 之活性的化合物，尤其抑制 c-Met 受體之激酶活性的化合物，或靶向 c-Met 之胞外域或與 HGF 結合的抗體；n) 靶向、降低或抑制一或多個 JAK 家庭成員(JAK1/JAK2/JAK3/TYK2 及/或 pan-JAK)之激酶活性的化合物，包括但不限於 PRT-062070、SB-1578、巴瑞替尼(baricitinib)、帕瑞替尼(pacritinib)、莫羅替尼(momelotinib)、VX-509、AZD-1480、TG-101348、托法替尼(tofacitinib)及盧佐替尼(ruxolitinib)；o) 靶向、降低或抑制 PI3 激酶(PI3K)之激酶活性的化合物，包括但不限於 ATU-027、SF-1126、DS-7423、PBI-05204、GSK-2126458、ZSTK-474、布帕昔布(buparlisib)、皮克特昔布(pictrelisib)、PF-4691502、BYL-719、達妥昔布(dactolisib)、XL-147、XL-765 及艾德昔布(idelalisib)；及 q) 靶向、降低或抑制刺蝟蛋白(Hh)或平滑受體(SMO)路徑之傳訊效果的化合物，包括但不限於環巴胺、維莫德吉(vismodegib)、伊曲康唑(itraconazole)、伊莫德吉(erismodegib)及 IPI-926 (薩瑞德吉(saridegib))。

**【0186】** 如本文所用，術語「PI3K 抑制劑」包括但不限於對磷脂酰肌醇-3-激酶家族中之一或多種酶具有抑制活性之化合物，該等酶包括但不限於 PI3K $\alpha$ 、PI3K $\gamma$ 、PI3K $\delta$ 、PI3K $\beta$ 、PI3K-C2 $\alpha$ 、PI3K-C2 $\beta$ 、PI3K-C2 $\gamma$ 、Vps34、p110- $\alpha$ 、p110- $\beta$ 、p110- $\gamma$ 、p110- $\delta$ 、p85- $\alpha$ 、p85- $\beta$ 、p55- $\gamma$ 、p150、p101 及 p87。適用於本發明之 PI3K 抑制劑的實例包括但不限於 ATU-027、SF-1126、DS-7423、PBI-05204、GSK-2126458、ZSTK-474、布帕昔布、皮克特昔布(pictrelisib)、PF-4691502、BYL-719、達妥昔布、XL-147、XL-765 及艾德昔布。

**【0187】** 如本文所用，術語「Bcl-2 抑制劑」包括但不限於對 B 細胞淋巴瘤 2 蛋白質(Bcl-2)具有抑制活性之化合物，包括但不限於 ABT-199、ABT-731、ABT-737、阿樸棉子酚(apogossypol)、艾森塔(Ascenta)之 pan-Bcl-2 抑制劑、薑黃素(及其類似物)、雙 Bcl-2/Bcl-xL 抑制劑 (Infinity Pharmaceuticals/Novartis

Pharmaceuticals)、根納三思(Genasense) (G3139)、HA14-1 (及其類似物；參見 WO2008118802)、納維克拉(navitoclax) (及其類似物，參見 US7390799)、NH-1 (Shenayng Pharmaceutical University)、奧巴拉西(obatoclax) (及其類似物，參見 WO2004106328)、S-001 (Gloria Pharmaceuticals)、TW 系列化合物(Univ. of Michigan)及凡托克拉(venetoclax)。在一些實施例中，Bcl-2 抑制劑為小分子治療劑。在一些實施例中，Bcl-2 抑制劑為肽模擬物。

**【0188】** 如本文所用，術語「BTK 抑制劑」包括但不限於對布魯頓氏酪胺酸激酶(Bruton's Tyrosine Kinase; BTK)具有抑制活性之化合物，包括但不限於 AVL-292 及依魯替尼。

**【0189】** 如本文所用，術語「SYK 抑制劑」包括但不限於對脾酪胺酸激酶(SYK)具有抑制活性之化合物，包括但不限於 PRT-062070、R-343、R-333、艾塞萊爾(Excellair)、PRT-062607 及福他替尼(fostamatinib)。

**【0190】** BTK 抑制化合物及可藉由此類化合物與本發明化合物之組合治療之疾患的其他實例可見於 WO2008039218 及 WO2011090760 中，該等文獻全部內容以引用之方式併入本文中。

**【0191】** SYK 抑制化合物及可藉由此類化合物與本發明化合物之組合治療之疾患的其他實例可見於 WO2003063794、WO2005007623 及 WO2006078846 中，該等文獻之全部內容以引用之方式併入本文中。

**【0192】** PI3K 抑制化合物及可藉由此類化合物與本發明化合物之組合治療之疾患的其他實例可見於 WO2004019973、WO2004089925、WO2007016176、US8138347、WO2002088112、WO2007084786、WO2007129161、WO2006122806、WO2005113554 及 WO2007044729 中，該等文獻之全部內容以引用之方式併入本文中。

**【0193】** JAK 抑制化合物及可藉由此類化合物與本發明化合物之組合治療之



疾患的其他實例可見於 WO2009114512、WO2008109943、WO2007053452、WO2000142246 及 WO2007070514 中，該等文獻之全部內容以引用之方式併入本文中。

**【0194】** 其他抗血管生成化合物包括具有另一活性機制(例如與蛋白質或脂質激酶抑制無關)之化合物，例如沙立度胺(Thalomid™)及 TNP-470。

**【0195】** 適用於與本發明化合物組合使用之蛋白酶體抑制劑之實例包括但不限於硼替佐米、二硫龍(disulfiram)、表沒食子兒茶素-3-沒食子酸酯(EGCG)、鹽孢菌素 A、卡非佐米、ONX-0912、CEP-18770 及 MLN9708。

**【0196】** 靶向、降低或抑制蛋白質或脂質磷酸酶活性之化合物為例如磷酸酶 1 抑制劑、磷酸酶 2A 抑制劑或 CDC25 抑制劑，諸如岡田井酸(okadaic acid)或其衍生物。

**【0197】** 誘導細胞分化過程之化合物包括但不限於視黃酸、 $\alpha$ - $\gamma$ -生育酚或  $\delta$ -生育酚或  $\alpha$ - $\gamma$ -生育三烯酚或  $\delta$ -生育三烯酚。

**【0198】** 如本文所用，術語環加氧酶抑制劑包括但不限於 Cox-2 抑制劑、經 5-烷基取代之 2-芳胺基苯乙酸及衍生物，諸如塞內昔布(celecoxib)(Celebrex™)、羅非考昔(rofecoxib)(Vioxx™)、依託昔布(etoricoxib)、伐地考昔(valdecoxib)或 5-烷基-2-芳胺基苯乙酸，諸如 5-甲基-2-(2'-氯-6'-氟苯胺基)苯基乙酸、魯米昔布(lumiracoxib)。

**【0199】** 如本文所用，術語「雙磷酸鹽」包括但不限於依替磷酸(etridonic acid)、氯磷酸(clodronic acid)、替魯磷酸(tiludronic acid)、帕米磷酸(pamidronic acid)、阿侖磷酸(alendronic acid)、伊班磷酸(ibandronic acid)、利塞磷酸(risedronic acid)及唑來磷酸(zoledronic acid)。依替酮酸以商標名 Didronel™銷售。氯磷酸係以商標名 Bonfos™銷售。替魯羅酸以商標名 Skelid™銷售。帕米磷酸以商標名 Aredia™銷售。阿侖磷酸以商標名 Fosamax™銷售。伊班磷酸以商標名 Bondranat™銷售。

利塞膦酸係以商標名 Actonel™銷售。唑來膦酸係以商標名 Zometa™銷售。術語「mTOR 抑制劑」係關於抑制哺乳動物雷帕黴素目標(mTOR)且具有抗增生活性之化合物，諸如西羅莫司(Rapamune®)、依維莫司(Certican™)、CCI-779 及 ABT578。

【0200】 如本文所用，術語「肝素酶抑制劑」係指靶向、降低或抑制硫酸肝素降解之化合物。該術語包括但不限於 PI-88。如本文所用，術語「生物反應調節劑」係指淋巴激素或干擾素。

【0201】 如本文所用，術語「Ras 致癌同功異型物之抑制劑」(諸如 H-Ras、K-Ras 或 N-Ras)係指靶向、降低或抑制 Ras 之致癌活性的化合物；例如「法呢基轉移酶抑制劑」，諸如 L-744832、DK8G557 或 R115777 (Zarnestra™)。如本文所用，術語「端粒酶抑制劑」係指靶向端粒酶、降低或抑制其活性之化合物。靶向端粒酶、降低或抑制其活性之化合物尤其為抑制端粒酶受體之化合物，諸如特羅他汀(telomestatin)。

【0202】 如本文所用，術語「甲硫胺酸胺基肽酶抑制劑」係指靶向甲硫胺酸胺基肽酶、降低或抑制其活性之化合物。靶向甲硫胺酸胺基肽酶、降低或抑制其活性之化合物包括但不限於苯胍麥(bengamide)或其衍生物。

【0203】 如本文所用，術語「蛋白酶體抑制劑」係指靶向蛋白酶體、降低或抑制其活性之化合物。靶向、降低或抑制蛋白酶體活性之化合物包括但不限於硼替佐米(Velcade™)及 MLN 341。

【0204】 如本文所用，術語「基質金屬蛋白酶抑制劑」或(「MMP」抑制劑)包括但不限於膠原蛋白肽模擬及非肽模擬抑制劑、四環素衍生物，例如氫草醯胺酸酯肽模擬抑制劑巴馬司他(batimastat)及其經口生物可用類似物馬立馬司他(marimastat) (BB-2516)、普淋司他(prinomastat) (AG3340)、美他司他(metastat) (NSC 683551)、BMS-279251、BAY 12-9566、TAA211、MMI270B 或 AAJ996。

【0205】 如本文所用，術語「用於治療血液科惡性疾病之化合物」包括但不限於 FMS 樣酪胺酸激酶抑制劑，其為靶向、降低或抑制 FMS 樣酪胺酸激酶受體 (Flt-3R) 之活性的化合物；干擾素，1-β-D-阿糖呋喃胞嘧啶 (ara-c) 及白消安 (bisulfan)；及 ALK 抑制劑，其為靶向、降低或抑制多形性淋巴瘤激酶之化合物。

【0206】 靶向 FMS 樣酪胺酸激酶受體 (Flt-3R)、降低或抑制其活性之化合物尤其為抑制 Flt-3R 受體激酶家族成員之化合物、蛋白質或抗體，諸如 PKC412、米喹妥林、星形孢菌素衍生物、SU11248 及 MLN518。

【0207】 如本文所用，術語「HSP90 抑制劑」包括但不限於靶向 HSP90、降低或抑制其固有 ATP 酶活性之化合物；經由泛素蛋白酶體路徑降解、靶向、降低或抑制 HSP90 客戶蛋白質之化合物。靶向、降低或抑制 HSP90 之固有 ATP 酶活性的化合物尤其為抑制 HSP90 之 ATP 酶活性之化合物、蛋白質或抗體，諸如 17-烯丙基胺基、17-去甲氧基格爾德黴素 (17AAG) (一種格爾德黴素衍生物)；其他格爾德黴素相關化合物；根赤殼菌素 (radicicol) 及 HDAC 抑制劑。

【0208】 如本文所用，術語「抗增生性抗體」包括但不限於曲妥珠單抗 (Herceptin™)、曲妥珠單抗-DM1、愛必妥 (erbitux)、貝伐單抗 (bevacizumab) (Avastin™)、利妥昔單抗 (rituximab) (Rituxan®)、PRO64553 (抗-CD40) 及 2C4 抗體。抗體意謂完整單株抗體、多株抗體、由至少 2 種完整抗體形成之多特異性抗體以及只要展現出所需生物活性之抗體片段。

【0209】 為治療急性骨髓白血病 (AML)，本發明化合物可與標準白血病療法組合，尤其與用於治療 AML 之療法組合使用。特定言之，本發明化合物可與例如法呢基轉移酶抑制劑及/或其他適用於治療 AML 之藥物，諸如道諾黴素、阿德力黴素 (Adriamycin)、Ara-C、VP-16、替尼泊昔、米托蒽醌、伊達比星 (Idarubicin)、卡鉑 (Carboplatinum) 及 PKC412 組合投與。

【0210】 其他抗白血病化合物包括例如 Ara-C，即一種嘧啶類似物，其係脫氧

胞苷之 2'- $\alpha$ -羥基核糖(阿拉伯糖苷)衍生物。亦包括次黃嘌呤、6-巯基嘌呤(6-MP)及磷酸氟達拉濱之嘌呤類似物。靶向諸如丁酸鈉及辛二醯苯胺氧肟酸(SAHA)之組蛋白脫乙酰基酶(HDAC)抑制劑、降低或抑制其活性之化合物抑制被稱為組蛋白脫乙酰基酶之酶的活性。特定 HDAC 抑制劑包括 MS275、SAHA、FK228 (以前的 FR901228)、曲古黴素 A (Trichostatin A)及 US 6,552,065 中揭示之化合物，包括但不限於 N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)-乙基]-胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺或其醫藥學上可接受之鹽，及 N-羥基-3-[4-[(2-羥乙基){2-(1H-吡啶-3-基)乙基]-胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺或其醫藥學上可接受之鹽，尤其乳酸鹽。如本文所用，生長抑素(somatostatin)受體拮抗劑係指靶向、處理或抑制生長抑素受體之化合物，諸如奧曲肽(octreotide)及 SOM230。腫瘤細胞損傷方法係指諸如電離輻射之類方法。上文及下文中所提及之術語「電離輻射」意謂以電磁射線(諸如 X 射線及  $\gamma$  射線)或粒子(諸如  $\alpha$  粒子及  $\beta$  粒子)形式發生之電離輻射。電離輻射於(但不限於)輻射療法中提供且在此項技術中已知。參見 Hellman, Principles of Radiation Therapy, Cancer, in Principles and Practice of Oncology, Devita 等人編,第 4 版,第 1 卷,第 248-275 頁(1993)。

【0211】 亦包括 EDG 結合劑及核糖核苷酸還原酶抑制劑。如本文所用，術語「EDG 結合劑」係指調節淋巴細胞再循環之一類免疫抑制劑，諸如 FTY720。術語「核糖核苷酸還原酶抑制劑」係指嘧啶或嘌呤核苷類似物，包括但不限於氟達拉濱及/或胞嘧啶阿拉伯糖苷(ara-C)、6-硫鳥嘌呤、5-氟尿嘧啶、克拉屈濱(cladribine)、6-巯基嘌呤(尤其與 ara-C 組合抵抗 ALL)及/或噴司他汀(pentostatin)。核糖核苷酸還原酶抑制劑尤其為羥基脲或 2-羥基-1H-異吡啶-1,3-二酮衍生物。

【0212】 亦尤其包括 VEGF 之彼等化合物、蛋白質或單株抗體，諸如 1-(4-氯苯胺基)-4-(4-吡啶基甲基)吡嗪或其醫藥學上可接受之鹽；1-(4-氯苯胺基)-4-(4-吡啶基甲基)吡嗪丁二酸鹽；Angiostatin<sup>TM</sup>；Endostatin<sup>TM</sup>；鄰胺基苯甲酸醯胺；



方面具有協同作用。

**【0219】** 免疫腫瘤學藥劑可為例如小分子藥物、抗體或生物分子或小分子。生物免疫腫瘤學藥劑之實例包括但不限於癌症疫苗、抗體及細胞激素。在一些實施例中，抗體為單株抗體。在一些實施例中，單株抗體為人類化或人類抗體。

**【0220】** 在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑為(i)刺激(包括共刺激)受體之促效劑，或(ii) T 細胞上抑制(包括共同抑制)信號之拮抗劑，兩者均引起擴大抗原特異性 T 細胞反應。

**【0221】** 某些刺激及抑制分子為免疫球蛋白超家族(IgSF)成員。結合至共刺激或共抑制受體之膜結合配位體的一個重要家族為 B7 家族，其包括 B7-1、B7-2、B7-H1 (PD-L1)、B7-DC (PD-L2)、B7-H2 (ICOS-L)、B7-H3、B7-H4、B7-H5 (VISTA) 及 B7-H6。結合至共刺激或共抑制受體之另一膜結合配位體家族為結合至同源 TNF 受體家族成員之分子的 TNF 家族，其包括 CD40 及 CD40L、OX-40、OX-40L、CD70、CD27L、CD30、CD30L、4-1BBL、CD137 (4-1BB)、TRAIL/Apo2-L、TRAILR1/DR4、TRAILR2/DR5、TRAILR3、TRAILR4、OPG、RANK、RANKL、TWEAKR/Fn14、TWEAK、BAFFR、EDAR、XEDAR、TACI、APRIL、BCMA、LT $\beta$ R、LIGHT、DcR3、HVEM、VEGI/TL1A、TRAMP/DR3、EDAR、EDA1、XEDAR、EDA2、TNFR1、淋巴毒素  $\alpha$ /TNF $\beta$ 、TNFR2、TNF $\alpha$ 、LT $\beta$ R、淋巴毒素  $\alpha$ 1 $\beta$ 2、FAS、FASL、RELT、DR6、TROY、NGFR。

**【0222】** 在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑為抑制 T 細胞活化之細胞介素(例如 IL-6、IL-10、TGF- $\beta$ 、VEGF 及其他免疫抑制性細胞介素)或刺激 T 細胞活化，以刺激免疫反應之細胞介素。

**【0223】** 在一些實施例中，本發明化合物與免疫腫瘤學藥劑之組合可刺激 T 細胞反應。在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑為：(i)抑制 T 細胞活化之蛋白質的拮抗劑(例如免疫檢查點抑制劑)，諸如 CTLA-4、PD-1、PD-L1、PD-L2、LAG-

3、TIM-3、半乳糖凝集素 9、CEACAM-1、BTLA、CD69、半乳糖凝集素-1、TIGIT、CD113、GPR56、VISTA、2B4、CD48、GARP、PD1H、LAIR1、TIM-1 及 TIM-4；或(ii)刺激 T 細胞活化之蛋白質的促效劑，諸如 B7-1、B7-2、CD28、4-1BB (CD137)、4-1BBL、ICOS、ICOS-L、OX40、OX40L、GITR、GITRL、CD70、CD27、CD40、DR3 及 CD28H。

【0224】 在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑為 NK 細胞上之抑制受體的拮抗劑或 NK 細胞上之活化受體的促效劑。在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑為 KIR 之拮抗劑，諸如利瑞路單抗(lirilumab)。

【0225】 在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑為抑制或耗盡巨噬細胞或單核球之藥劑，包括但不限於 CSF-1R 拮抗劑，諸如 CSF-1R 拮抗性抗體，包括 RG7155 (WO11/70024、WO11/107553、WO11/131407、WO13/87699、WO13/119716、WO13/132044)或 FPA-008(WO11/140249、WO13169264、WO14/036357)。

【0226】 在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑選自接合陽性協同刺激受體之促效劑；經由抑制受體、拮抗劑及一或多種系統地增加抗腫瘤 T 細胞之頻率的藥劑減弱傳訊之阻斷劑；克服腫瘤微環境內之獨特免疫抑制路徑(例如阻斷抑制性受體接合(例如 PD-L1/PD-1 相互作用)、耗盡或抑制 Treg (例如使用抗 CD25 單株抗體(例如達利珠單抗)或藉由離體抗 CD25 珠粒耗盡)、抑制代謝酶，諸如 IDO，或逆轉/阻止 T 細胞能量或耗竭)之藥劑；及在腫瘤位點處觸發先天免疫活化及/或發炎之藥劑。

【0227】 在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑為 CTLA-4 拮抗劑。在一些實施例中，CTLA-4 拮抗劑為拮抗性 CTLA-4 抗體。在一些實施例中，拮抗性 CTLA-4 抗體為 YERVOY (伊匹單抗(ipilimumab))或曲美單抗(tremelimumab)。

【0228】 在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑為 PD-1 拮抗劑。在一些實施例中，PD-1 拮抗劑藉由輸注投與。在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑為特異性結合至

計劃性死亡-1 (PD-1)受體且抑制 PD-1 活性之抗體或其抗原結合部分。在一些實施例中，PD-1 拮抗劑為拮抗性 PD-1 抗體。在一些實施例中，拮抗性 PD-1 抗體為 OPDIVO (納武單抗(nivolumab))、KEYTRUDA (派立珠單抗(pembrolizumab)) 或 MEDI-0680 (AMP-514；WO2012/145493)。在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑可為皮立珠單抗(pidilizumab) (CT-011)。在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑為由 PD-L2 之細胞外域(B7-DC)與 IgG1 之 Fc 部分融合構成的重組蛋白質，稱為 AMP-224。

【0229】 在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑為 PD-L1 拮抗劑。在一些實施例中，PD-L1 拮抗劑為拮抗性 PD-L1 抗體。在一些實施例中，PD-L1 抗體為 MPDL3280A (RG7446；WO2010/077634)、德瓦魯單抗(durvalumab) (MEDI4736)、BMS-936559 (WO2007/005874)及 MSB0010718C (WO2013/79174)。

【0230】 在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑為 LAG-3 拮抗劑。在一些實施例中，LAG-3 拮抗劑為拮抗性 LAG-3 抗體。在一些實施例中，LAG3 抗體為 BMS-986016 (WO10/19570、WO14/08218)或 IMP-731 或 IMP-321 (WO08/132601、WO009/44273)。

【0231】 在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑為 CD137 (4-1BB)促效劑。在一些實施例中，CD137 (4-1BB)促效劑為促效 CD137 抗體。在一些實施例中，CD137 抗體為烏瑞魯單抗(urelumab)或 PF-05082566 (WO12/32433)。

【0232】 在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑為 GITR 促效劑。在一些實施例中，GITR 促效劑為促效 GITR 抗體。在一些實施例中，GITR 抗體為 BMS-986153、BMS-986156、TRX-518 (WO006/105021、WO009/009116) 或 MK-4166 (WO11/028683)。

【0233】 在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑為吡啶胺(2,3)-雙加氧酶(IDO)拮抗劑。在一些實施例中，IDO 拮抗劑選自艾卡噪司他(epacadostat，INCB024360)，



Incyte)；因多莫得(indoximod，NLG-8189，NewLink Genetics Corporation)；卡博替尼(capmanitib，INC280，Novartis)；GDC-0919 (Genentech/Roche)；PF-06840003 (Pfizer)；BMS:F001287 (百時美施貴寶)；Phy906/KD108 (Phytoceutica)；分解犬尿胺酸之酶(Kynase，Kyn Therapeutics)；及 NLG-919 (WO09/73620、WO009/1156652、WO11/56652、WO12/142237)。

【0234】 在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑為 OX40 促效劑。在一些實施例中，OX40 促效劑為促效 OX40 抗體。在一些實施例中，OX40 抗體為 MEDI-6383 或 MEDI-6469。

【0235】 在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑為 OX40L 拮抗劑。在一些實施例中，OX40L 拮抗劑為拮抗性 OX40 抗體。在一些實施例中，OX40L 拮抗劑為 RG-7888 (WO06/029879)。

【0236】 在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑為 CD40 促效劑。在一些實施例中，CD40 促效劑為促效 CD40 抗體。在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑為 CD40 拮抗劑。在一些實施例中，CD40 拮抗劑為拮抗性 CD40 抗體。在一些實施例中，CD40 抗體為魯卡木單抗(lucatumumab)或達西珠單抗(dacetuzumab)。

【0237】 在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑為 CD27 促效劑。在一些實施例中，CD27 促效劑為促效 CD27 抗體。在一些實施例中，CD27 抗體為瓦里木單抗(varlilumab)。

【0238】 在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑為 MGA271 (針對 B7H3) (WO11/109400)。

【0239】 在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑為阿巴伏單抗(abagovomab)、阿達木單抗(adecatumumab)、阿夫妥珠單抗(afutuzumab)、阿侖單抗(alemtuzumab)、麻安莫單抗(anatumomab mafenatox)、阿泊珠單抗(apolizumab)、阿特珠單抗(atezolimab)、阿維魯單抗(avelumab)、布林莫單抗(blinatumomab)、BMS-936559、

卡托莫西單抗(catumaxomab)、德瓦魯單抗(durvalumab)、艾帕斯塔(epacadostat)、依帕珠單抗(epratuzumab)、因多莫得、奧英妥珠單抗(inotuzumab ozogamicin)、伊特魯單抗(intelumumab)、伊匹單抗、伊薩土西單抗(isatuximab)、拉立珠單抗(lambrolizumab)、MED14736、MPDL3280A、納武單抗、奧濱尤妥珠單抗(obinutuzumab)、奧卡拉珠單抗(ocaratuzumab)、奧伐木單抗、奧拉他單抗(olatatumab)、派姆單抗、皮立珠單抗、利妥昔單抗、替西單抗(ticilimumab)、薩馬里珠單抗(samalizumab)或曲美單抗。

【0240】 在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑為免疫刺激劑。舉例而言，阻斷 PD-1 及 PD-L1 抑制軸之抗體可釋放活化之腫瘤反應性 T 細胞，且已在臨床試驗中顯示誘導持久的抗腫瘤反應，增加腫瘤組織結構之數目，包括習知尚未認為對免疫療法敏感之一些腫瘤類型。參見例如 Okazaki, T.等人(2013) Nat. Immunol. 14, 1212-1218；Zou 等人(2016) Sci. Transl. Med. 8。抗 PD-1 抗體納武單抗 (Opdivo<sup>®</sup>，百時美施貴寶，亦稱為 ONO-4538、MDX1106 及 BMS-936558)已展示提高在抗血管生成療法期間或之後經歷疾病進展之 RCC 患者中的總存活率之潛能。

【0241】 在一些實施例中，免疫調節治療劑特異性地誘導腫瘤細胞之細胞凋亡。可用於本發明中之經批准免疫調節治療劑包括泊利度胺(pomalidomide) (Pomalyst<sup>®</sup>，Celgene)；來那度胺(lenalidomide) (Revlimid<sup>®</sup>，Celgene)；巨大戟醇甲基丁烯酸酯(ingenol mebutate) (Picato<sup>®</sup>，LEO Pharma)。

【0242】 在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑為癌症疫苗。在一些實施例中，癌症疫苗選自西普魯塞 -T (sipuleucel-T) (Provenge<sup>®</sup>，Dendreon/Valeant Pharmaceuticals)，已批准其用於治療無症狀或最少症狀之轉移性耐去勢(激素難治性)前列腺癌；及拉赫塔里 (talimogene laherparepvec) (Imlygic<sup>®</sup>，BioVex/Amgen，先前稱為 T-VEC)，一種批准用於治療黑素瘤中不可切除之皮膚、

皮下及結節病變的遺傳修飾之溶瘤病毒療法。在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑選自溶瘤病毒療法，諸如派沙德瓦(pexastimogene devacirepvec) (PexaVec/JX-594, SillaJen/以前為 Jennerex Biotherapeutics)，一種經工程改造以表現 GM-CSF 之缺乏胸苷激酶(TK-)之痘瘡病毒，針對肝細胞癌(NCT02562755)及黑色素瘤(NCT00429312)；派拉瑞(pelareorep) (Reolysin®, Oncolytics Biotech)，一種呼吸道腸道孤兒病毒(里奧病毒(reovirus))變異體，其不會在大量癌症中之未 RAS 活化之細胞中複製，該等癌症包括大腸直腸癌(NCT01622543)、前列腺癌(NCT01619813)、頭頸部鱗狀細胞癌(NCT01166542)、胰臟腺癌(NCT00998322)及非小細胞肺癌(NSCLC) (NCT 00861627)；安德土西(enadenotucirev) (NG-348, PsiOxus，以前稱為 ColoAd1)，一種經工程改造以表現對 T 細胞受體 CD3 蛋白質具有特異性之全長 CD80 及抗體片段的腺病毒，在卵巢癌(NCT02028117)、轉移性或晚期上皮腫瘤、諸如大腸直腸癌、膀胱癌、頭頸部鱗狀細胞癌及唾液腺癌(NCT02636036)中；ONCOS-102 (Targovax/以前為 Oncos)，一種經工程改造以表現 GM-CSF 之腺病毒，在黑色素瘤(NCT03003676)及腹膜疾病、大腸直腸癌或卵巢癌(NCT02963831)中；GL-ONC1 (GLV-1h68/GLV-1h153, Genelux GmbH)，經工程改造以表現  $\beta$ -半乳糖苷酶( $\beta$ -gal)/ $\beta$ -葡萄糖醛酸苷酶或  $\beta$ -gal/人類碘化鈉同向轉運蛋白(hNIS)之痘瘡病毒，分別在腹膜癌(NCT01443260)、輸卵管癌、卵巢癌(NCT 02759588)中研究；或 CG0070 (Cold Genesys)，一種經工程改造以表現 GM-CSF 之腺病毒，在膀胱癌(NCT02365818)中。

**【0243】** 在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑選自 JX-929 (SillaJen/以前為 Jennerex Biotherapeutics)，一種經工程改造以表現胞嘧啶脫胺酶之缺乏 TK 及痘瘡生長因子之痘瘡病毒，其能夠將前藥 5-氟胞嘧啶轉化成細胞毒性藥物 5-氟尿嘧啶；TG01 及 TG02 (Targovax/以前為 Oncos)，靶向難以治療之 RAS 突變的基於肽之免疫治療劑；及 TILT-123 (TILT Biotherapeutics)，一種經工程改造之腺病

毒，其稱為：Ad5/3-E2F- $\delta$ 24-hTNF $\alpha$ -IRES-hIL20；及 VSV-GP (ViraTherapeutics)，一種經工程改造以表現淋巴球性脈絡叢腦膜炎病毒(LCMV)之糖蛋白(GP)的水泡性口炎病毒(VSV)，其可進一步經工程改造以表現經設計以產生抗原特異性 CD8<sup>+</sup> T 細胞反應之抗原。

【0244】 在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑為經工程改造以表現嵌合抗原受體或 CAR 之 T 細胞。經工程改造以表現此類嵌合抗原受體之 T 細胞稱為 CAR-T 細胞。

【0245】 已構築如下 CAR，其由可來源於天然配位體之結合域、來源於對細胞表面抗原具有特異性之單株抗體的單鏈可變片段(scFv)，與作為 T 細胞受體(TCR)之功能末端的胞內域，諸如能夠在 T 淋巴球中產生活化信號之來自 TCR 之 CD3- $\zeta$  傳訊域融合組成。在抗原結合時，此類 CAR 連接至效應細胞中之內源性傳訊路徑且產生類似於由 TCR 複合物引發之彼等活化信號之活化信號。

【0246】 舉例而言，在一些實施例中，CAR-T 細胞為美國專利 8,906,682 (6 月；以全文引用之方式併入本文中)中描述之 CAR-T 細胞之一，該專利揭示經工程改造以包含具有抗原結合域(諸如與 CD19 結合之域)之胞外域與 T 細胞抗原受體複合物  $\zeta$  鏈(諸如 CD3 $\zeta$ )之胞內傳訊域融合的 CAR-T 細胞。當在 T 細胞中表現時，CAR 能夠基於抗原結合特異性重新引導抗原識別。在 CD19 之情況下，抗原表現於惡性 B 細胞上。當前超過 200 個在各種適應症中採用 CAR-T 之臨床試驗正在進展中。[<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=chimeric+antigen+receptors&pg=1>]。

【0247】 在一些實施例中，免疫刺激劑為視黃酸受體相關孤兒受體  $\gamma$  (ROR $\gamma$ t) 之活化劑。ROR $\gamma$ t 為一種在 CD4<sup>+</sup> (Th17)及 CD8<sup>+</sup> (Tc17) T 細胞之類型 17 效應亞群的分化及維持以及表現 IL-17 之先天性免疫細胞亞群(諸如 NK 細胞)之分化中起關鍵作用之轉錄因子。在一些實施例中，ROR $\gamma$ t 之活化劑為 LYC-55716

(Lycera)，當前其正在用於治療實體腫瘤(NCT02929862)之臨床試驗中進行評估。

【0248】 在一些實施例中，免疫刺激劑為 toll 樣受體(TLR)之促效劑或活化劑。適合的 TLR 活化因子包括 TLR9 之促效劑或活化因子，諸如 SD-101 (Dynavax)。SD-101 為一種免疫刺激 CpG，正對其進行研究以供用於 B 細胞淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤及其他淋巴瘤(NCT02254772)。可用於本發明中之 TLR8 的促效劑或活化因子包括莫托莫特(motolimod) (VTX-2337, VentiRx Pharmaceuticals)，正對其進行研究以供用於頭頸部鱗狀細胞癌(NCT02124850)及卵巢癌(NCT02431559)。

【0249】 可用於本發明中之其他免疫腫瘤學藥劑包括烏瑞魯單抗(BMS-663513, 百時美施貴寶)，一種抗 CD137 單株抗體；瓦里木單抗(varlilumab) (CDX-1127, Celldex Therapeutics)，一種抗 CD27 單株抗體；BMS-986178 (百時美施貴寶)，一種抗 OX40 單株抗體；利瑞路單抗(lirilumab) (IPH2102/BMS-986015, Innate Pharma, 百時美施貴寶)，一種抗 KIR 單株抗體；莫利珠單抗(monalizumab) (IPH2201, Innate Pharma, AstraZeneca)，一種抗 NKG2A 單株抗體；安利西單抗(andedaliximab) (GS-5745, Gilead Sciences)，一種抗 MMP9 抗體；MK-4166 (Merck & Co.)，一種抗 GITR 單株抗體。

【0250】 在一些實施例中，免疫刺激劑選自埃羅妥珠單抗(elotuzumab)、米伐木肽(mifamurtide)、toll 樣受體之促效劑或活化劑及 ROR $\gamma$ t 之活化劑。

【0251】 在一些實施例中，免疫刺激治療劑為重組人類介白素 15 (rhIL-15)。rhIL-15 已在臨床中作為黑素瘤及腎細胞癌(NCT01021059 及 NCT01369888)及白血病(NCT02689453)之療法進行測試。在一些實施例中，免疫刺激劑為重組人類介白素 12 (rhIL-12)。在一些實施例中，基於 IL-15 之免疫治療劑為雜二聚體 IL-15 (hetIL-15, 諾華/Admune)，一種由內源性 IL-15 之合成形式與可溶性 IL-15 結合蛋白質 IL-15 受體  $\alpha$  鏈複合構成之融合複合物(IL15:sIL-15RA)，已在 1 期臨床試驗中針對黑色素瘤、腎細胞癌、非小細胞肺癌及頭頸部鱗狀細胞癌

(NCT02452268)進行測試。在一些實施例中，重組人類介白素 12 (rhIL-12)為 NM-IL-12 (Neumedicines, Inc.)、NCT02544724 或 NCT02542124。

【0252】 在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑選自 Jerry L. Adams 等人，「Big opportunities for small molecules in immuno-oncology」, *Cancer Therapy* **2015**, 第 14 卷, 第 603-622 頁中所述之免疫腫瘤學藥劑，該文獻之內容以全文引用的方式併入本文中。在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑選自 Jerry L. Adams 等人之表 1 中所述之實例。在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑選自 Jerry L. Adams 等人之表 2 中所列出之靶向免疫腫瘤學目標之小分子的彼等小分子。在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑選自 Jerry L. Adams 等人之表 2 中所列出之小分子藥劑的彼等小分子藥劑。

【0253】 在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑選自 Peter L. Toogood, 「Small molecule immuno-oncology therapeutic agents」, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2018**, 第 28 卷, 第 319-329 頁中所述之小分子免疫腫瘤學藥劑，該文獻之內容以全文引用的方式併入本文中。在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑為靶向如 Peter L. Toogood 中所述之路徑的藥劑。

【0254】 在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑選自 Sandra L. Ross 等人，「Bispecific T cell engager (BiTE®) antibody constructs can mediate bystander tumor cell killing」, *PLoS ONE* 12(8): e0183390 中所述之彼等免疫腫瘤學藥劑，該文獻之內容以全文引用的方式併入本文中。在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑為雙特異性 T 細胞接合子(BiTE®)抗體構築體。在一些實施例中，雙特異性 T 細胞接合子(BiTE®)抗體構築體為 CD19/CD3 雙特異性抗體構築體。在一些實施例中，雙特異性 T 細胞接合子(BiTE®)抗體構築體為 EGFR/CD3 雙特異性抗體構築體。在一些實施例中，雙特異性 T 細胞接合子(BiTE®)抗體構築體活化 T 細胞。在一些實施例中，雙特異性 T 細胞接合子(BiTE®)抗體構築體活化 T 細胞，其釋放誘導

旁鄰細胞上細胞間黏附分子 1 (ICAM-1)及 FAS 之上調的細胞介素。在一些實施例中，雙特異性 T 細胞接合子(BiTE®)抗體構築體活化 T 細胞，誘導旁鄰細胞溶解。在一些實施例中，旁鄰細胞在實體腫瘤中。在一些實施例中，溶解之旁鄰細胞接近 BiTE®活化之 T 細胞。在一些實施例中，旁鄰細胞包含腫瘤相關抗原 (TAA)陰性癌細胞。在一些實施例中，旁鄰細胞包含 EGFR 陰性癌細胞。在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑為阻斷 PD-L1/PD1 軸及/或 CTLA4 之抗體。在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑為離體擴增之腫瘤浸潤 T 細胞。在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑為將 T 細胞與腫瘤相關之表面抗原(TAA)直接連接的雙特異性抗體構築體或嵌合抗原受體(CAR)。

### 示範性免疫檢查點抑制劑

**【0255】** 在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑為如本文所述之免疫檢查點抑制劑。

**【0256】** 如本文所用，術語「檢查點抑制劑」係關於適用於防止癌細胞避開患者之免疫系統的藥劑。抗腫瘤免疫破壞之主要機制中之一者稱為「T 細胞耗竭」，其由長期暴露於引起抑制受體之上調的抗原引起。此等抑制性受體用作免疫檢查點以便防止不受控制之免疫反應。

**【0257】** PD-1 以及諸如細胞毒性 T 淋巴細胞抗原 4 (CTLA-4)、B 及 T 淋巴細胞衰減因子(BTLA ; CD272)、T 細胞免疫球蛋白及黏蛋白域-3 (Tim-3)、淋巴細胞活化基因-3 (Lag-3 ; CD223)及其他受體之共抑制受體常常稱為檢查點調節因子。其充當使細胞外資訊指示細胞週期進程及其他胞內傳訊過程是否應該進行之分子「守門因子」。

**【0258】** 在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為 PD-1 之抗體。PD-1 結合至計劃性細胞死亡 1 受體(PD-1)以防止受體結合至抑制性配位體 PDL-1，由此壓製腫瘤抑制宿主抗腫瘤免疫反應之能力。

【0259】 在一個態樣中，檢查點抑制劑為生物治療劑或小分子。在另一態樣中，檢查點抑制劑為單株抗體、人類化抗體、完全人類抗體、融合蛋白質或其組合。在另一態樣中，檢查點抑制劑抑制選自以下之檢查點蛋白質：CTLA-4、PDL1、PDL2、PD1、B7-H3、B7-H4、BTLA、HVEM、TIM3、GAL9、LAG3、VISTA、KIR、2B4、CD160、CGEN-15049、CHK 1、CHK2、A2aR、B-7 家族配位體或其組合。在一額外態樣中，檢查點抑制劑與選自以下之檢查點蛋白質之配位體相互作用：CTLA-4、PDL1、PDL2、PD1、B7-H3、B7-H4、BTLA、HVEM、TIM3、GAL9、LAG3、VISTA、KIR、2B4、CD160、CGEN-15049、CHK 1、CHK2、A2aR、B-7 家族配位體或其組合。在一態樣中，檢查點抑制劑為免疫刺激劑、T 細胞生長因子、介白素、抗體、疫苗或其組合。在另一態樣中，介白素為 IL-7 或 IL-15。在一特定態樣中，介白素為糖基化 IL-7。在一額外態樣中，疫苗為樹突狀細胞(DC)疫苗。

【0260】 檢查點抑制劑包括以統計學上顯著之方式阻斷或抑制免疫系統之抑制路徑的任何藥劑。此類抑制劑可包括小分子抑制劑或可包括結合於及阻斷或抑制免疫檢查點受體之抗體或其抗原結合片段，或結合於及阻斷或抑制免疫檢查點受體配位體之抗體。可靶向以進行阻斷或抑制的說明性檢查點分子包括但不限於 CTLA-4、PDL1、PDL2、PD1、B7-H3、B7-H4、BTLA、HVEM、GAL9、LAG3、TIM3、VISTA、KIR、2B4 (屬於分子之 CD2 家族且表現於所有 NK、 $\gamma\delta$  及記憶 CD8<sup>+</sup>( $\alpha\beta$ ) T 細胞上)、CD160 (亦被稱作 BY55)、CGEN-15049、CHK 1 及 CHK2 激酶、A2aR 及各種 B-7 家族配位體。B7 家族配位體包括但不限於 B7-1、B7-2、B7-DC、B7-H1、B7-H2、B7-H3、B7-H4、B7-H5、B7-H6 及 B7-H7。檢查點抑制劑包括抗體或其抗原結合片段、其他結合蛋白質、生物治療劑或小分子，其結合至且阻斷或抑制以下中之一或多者的活性：CTLA-4、PDL1、PDL2、PD1、BTLA、HVEM、TIM3、GAL9、LAG3、VISTA、KIR、2B4、CD 160 及



CGEN-15049。說明性免疫檢查點抑制劑包括曲美單抗(CTLA-4 阻斷抗體)、抗 OX40、PD-L1 單株抗體(抗 B7-H1；MEDI4736)、MK-3475 (PD-1 阻斷劑)、納武單抗(抗 PD1 抗體)、CT-011 (抗 PD1 抗體)、BY55 單株抗體、AMP224 (抗 PDL1 抗體)、BMS-936559 (抗 PDL1 抗體)、MPLDL3280A (抗 PDL1 抗體)、MSB0010718C (抗 PDL1 抗體)及伊匹單抗(抗 CTLA-4 檢查點抑制劑)。檢查點蛋白質配位體包括但不限於 PD-L1、PD-L2、B7-H3、B7-H4、CD28、CD86 及 TIM-3。

**【0261】** 在某些實施例中，免疫檢查點抑制劑選自 PD-1 拮抗劑、PD-L1 拮抗劑及 CTLA-4 拮抗劑。在一些實施例中，檢查點抑制劑選自由以下組成之群：納武單抗(Opdivo®)、伊匹單抗(Yervoy®)及派姆單抗(Keytruda®)。在一些實施例中，檢查點抑制劑選自納武單抗(抗 PD-1 抗體，Opdivo®，百時美施貴寶)；派姆單抗(抗 PD-1 抗體，Keytruda®，Merck)；伊匹單抗(抗 CTLA-4 抗體，Yervoy®，百時美施貴寶)；德瓦魯單抗(抗 PD-L1 抗體，Imfinzi®，AstraZeneca)；及阿特珠單抗(抗 PD-L1 抗體，Tecentriq®，Genentech)。

**【0262】** 在一些實施例中，檢查點抑制劑選自由以下組成之群：拉立珠單抗(lambrolizumab)(MK-3475)、納武單抗(BMS-936558)、皮立珠單抗(CT-011)、AMP-224、MDX-1105、MEDI4736、MPDL3280A、BMS-936559、伊匹單抗、利瑞路單抗、IPH2101、派姆單抗(Keytruda®)及曲美單抗。

**【0263】** 在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為 REGN2810 (再生元)，一種在患有基底細胞癌(NCT03132636)；NSCLC (NCT03088540)；皮膚鱗狀細胞癌(NCT02760498)；淋巴瘤(NCT02651662)及黑素瘤(NCT03002376)之患者中測試之抗 PD-1 抗體；皮立珠單抗(CureTech)，亦稱為 CT-011，一種在臨床試驗中用於彌漫性大 B 細胞淋巴瘤及多發性骨髓瘤的結合至 PD-1 之抗體；阿維魯單抗(Bavencio®，輝瑞/默克公司)，亦稱為 MSB0010718C)，一種在臨床試驗中用於非小細胞肺癌、梅克爾氏細胞癌、間皮瘤、實體腫瘤、腎癌、卵巢癌、膀胱癌、

頭頸癌及胃癌之完全人類 IgG1 抗 PD-L1 抗體；或 PDR001 (諾華)，一種在臨床試驗中用於非小細胞肺癌、黑素瘤、三陰性乳癌及晚期或轉移性實體腫瘤的結合至 PD-1 之抑制性抗體。曲美單抗(CP-675,206；阿斯利康(Astrazeneca))為已在針對多種適應症之臨床試驗中進行研究的針對 CTLA-4 之完全人類單株抗體，該等適應症包括：間皮瘤、大腸直腸癌、腎癌、乳癌、肺癌及非小細胞肺癌、胰管腺癌、胰臟癌、生殖細胞癌、頭頸部鱗狀細胞癌、肝細胞癌、前列腺癌、子宮內膜癌、肝臟中之轉移癌、肝癌、大 B 細胞淋巴瘤、卵巢癌、子宮頸癌、轉移性未分化甲狀腺癌、尿道上皮癌、輸卵管癌、多發性骨髓瘤、膀胱癌、軟組織肉瘤及黑素瘤。AGEN-1884 (Agenus)為在針對晚期實體腫瘤(NCT02694822)之 1 期臨床試驗中研究的抗 CTLA4 抗體。

**【0264】** 在一些實施例中，檢查點抑制劑為含有蛋白質-3 之 T 細胞免疫球蛋白黏蛋白之抑制劑(TIM-3)。本發明中可用之 TIM-3 抑制劑包括 TSR-022、LY3321367 及 MBG453。TSR-022 (Tesaro)為在實體腫瘤(NCT02817633)中研究之抗 TIM-3 抗體。LY3321367 (Eli Lilly)為在實體腫瘤(NCT03099109)中進行研究之抗 TIM-3 抗體。MBG453 (諾華)為在晚期惡性病(NCT02608268)中進行研究之抗 TIM-3 抗體。

**【0265】** 在一些實施例中，檢查點抑制劑為具有 Ig 及 ITIM 域之 T 細胞免疫受體的抑制劑，或 TIGIT，一種在某些 T 細胞及 NK 細胞上之免疫受體。可用於本發明中之 TIGIT 抑制劑包括 BMS-986207 (百時美施貴寶)，一種抗 TIGIT 單株抗體 (NCT02913313)；OMP-313M32 (Oncomed)；及抗 TIGIT 單株抗體 (NCT03119428)。

**【0266】** 在一些實施例中，檢查點抑制劑為淋巴細胞活化基因-3 (LAG-3)之抑制劑。可用於本發明中之 LAG-3 抑制劑包括 BMS-986016 及 REGN3767 以及 IMP321。BMS-986016 (百時美施貴寶)，一種抗 LAG-3 抗體在神經膠母細胞瘤及

神經膠質肉瘤(NCT02658981)中進行研究。REGN3767 (再生元)亦為抗 LAG-3 抗體且在惡性病(NCT03005782)中進行研究。IMP321 (Immutep S.A.)為 LAG-3-Ig 融合蛋白質，在黑素瘤(NCT02676869)、腺癌(NCT02614833)及轉移性乳癌(NCT00349934)中進行研究。

**【0267】** 可用於本發明中之檢查點抑制劑包括 OX40 促效劑。臨床試驗中進行研究之 OX40 促效劑包括：PF-04518600/PF-8600 (輝瑞)，一種轉移性腎癌(NCT03092856)及晚期癌症及腫瘤(NCT02554812；NCT05082566)中之促效性抗 OX40 抗體；GSK3174998 (Merck)，一種 1 期癌症試驗(NCT02528357)中之促效性抗 OX40 抗體；MEDI0562 (Medimmune/阿斯利康)，晚期實體腫瘤(NCT02318394 及 NCT02705482)中之抗 OX40 抗體；MEDI6469，一種患有大腸直腸癌(NCT02559024)、乳癌(NCT01862900)、頭頸癌(NCT02274155)及轉移性前列腺癌(NCT01303705)之患者中的促效性抗 OX40 抗體(Medimmune/阿斯利康)；及 BMS-986178 (百時美施貴寶)，一種晚期癌症(NCT02737475)中之促效性抗 OX40 抗體。

**【0268】** 可用於本發明中之檢查點抑制劑包括 CD137 (亦稱為 4-1BB)促效劑。臨床試驗中進行研究之 CD137 促效劑包括：烏圖木單抗(utomilumab) (PF-05082566, Pfizer)，一種彌漫性大 B 細胞淋巴瘤(NCT02951156)中及晚期癌症及腫瘤(NCT02554812 及 NCT05082566)中之促效性抗 CD137 抗體；烏瑞魯單抗(urelumab) (BMS-663513, 百時美施貴寶)，一種黑素瘤及皮膚癌(NCT02652455)以及神經膠母細胞瘤及神經膠質肉瘤(NCT02658981)中之促效性抗 CD137 抗體。

**【0269】** 可用於本發明中之檢查點抑制劑包括 CD27 促效劑。臨床試驗中進行研究之 CD27 促效劑包括：瓦里木單抗(varlilumab) (CDX-1127, Celldex Therapeutics)，一種頭頸部鱗狀細胞癌、卵巢癌、大腸直腸癌、腎細胞癌及神經膠母細胞瘤(NCT02335918)；淋巴瘤(NCT01460134)；及神經膠質瘤及星形細胞

瘤(NCT02924038)中之促效性抗 CD27 抗體。

**【0270】** 可用於本發明中之檢查點抑制劑包括糖皮質激素誘導之腫瘤壞死因子受體(GITR)促效劑。臨床試驗中進行研究之 GITR 促效劑包括：TRX518 (飛躍製藥(Leap Therapeutics))，一種惡性黑素瘤及其他惡性實體腫瘤(NCT01239134 及 NCT02628574)中之促效性抗 GITR 抗體；GWN323 (諾華)，一種實體腫瘤及淋巴瘤(NCT 02740270)中之促效性抗 GITR 抗體；INCAGN01876 (英賽德/艾吉納斯)，一種晚期癌症(NCT02697591 及 NCT03126110)中之促效性抗 GITR 抗體；MK-4166 (默克)，一種實體腫瘤(NCT02132754)中之促效性抗 GITR 抗體；及 MEDI1873 (Medimmune/阿斯利康)，一種晚期實體腫瘤(NCT02583165)中之具有人類 IgG1 Fc 域之促效性六聚 GITR-配位體分子。

**【0271】** 可用於本發明中之檢查點抑制劑包括誘導性 T 細胞共刺激劑(ICOS，亦稱為 CD278)促效劑。臨床試驗中進行研究之 ICOS 促效劑包括：MEDI-570 (Medimmune)，一種淋巴瘤(NCT02520791)中之促效性抗 ICOS 抗體；GSK3359609 (默克)，一種 1 期(NCT02723955)中之促效性抗 ICOS 抗體；JTX-2011 (Jounce Therapeutics)，一種 1 期(NCT02904226)中之促效性抗 ICOS 抗體。

**【0272】** 可用於本發明中之檢查點抑制劑包括殺傷 IgG 樣受體(KIR)抑制劑。臨床試驗中進行研究之 KIR 抑制劑包括：利瑞路單抗(IPH2102/BMS-986015，Innate Pharma/百時美施貴寶)，一種白血病(NCT01687387、NCT02399917、NCT02481297、NCT02599649)、多發性骨髓瘤(NCT02252263)及淋巴瘤(NCT01592370)中之抗 KIR 抗體；骨髓瘤(NCT01222286 及 NCT01217203)中之 IPH2101 (1-7F9，Innate Pharma)；及 IPH4102 (Innate Pharma)，一種淋巴瘤(NCT02593045)中之與長胞質尾區之三個域結合的抗 KIR 抗體(KIR3DL2)。

**【0273】** 可用於本發明中之檢查點抑制劑包括 CD47 與信號調節蛋白質  $\alpha$  (SIRPa)之間的相互作用之 CD47 抑制劑。臨床試驗中進行研究之 CD47/SIRPa 抑

制劑包括：ALX-148 (Alexo Therapeutics)，一種 1 期(NCT03013218)中與 CD47 結合且防止 CD47/SIRPa 介導之傳訊的(SIRPa)之拮抗性變體；TTI-621 (SIRPa-Fc，Trillium Therapeutics)，一種 1 期臨床試驗(NCT02890368 及 NCT02663518)中的藉由連接 SIRPa 之 CD47 結合域之 N 端與人類 IgG1 之 Fc 域而產生、藉由結合人類 CD47 而起作用且預防其遞送其「不許吞噬(do not eat)」信號至巨噬細胞的可溶性重組融合蛋白質；CC-90002 (Celgene)，一種白血病(NCT02641002)中之抗 CD47 抗體；以及大腸直腸贅瘤及實體腫瘤(NCT02953782)、急性骨髓白血病(NCT02678338)及淋巴瘤(NCT02953509)中之 Hu5F9-G4 (Forty Seven，Inc.)。

【0274】 可用於本發明中之檢查點抑制劑包括 CD73 抑制劑。臨床試驗中進行研究之 CD73 抑制劑包括 MEDI9447 (Medimmune)，一種實體腫瘤(NCT02503774)中之抗 CD73 抗體；及 BMS-986179 (百時美施貴寶)，一種實體腫瘤(NCT02754141)中之抗 CD73 抗體。

【0275】 可用於本發明中之檢查點抑制劑包括干擾素基因蛋白質刺激劑(STING，亦稱為跨膜蛋白質 173 或 TMEM173)之促效劑。臨床試驗中進行研究之 STING 的促效劑包括：MK-1454 (默克)，一種淋巴瘤(NCT03010176)中之促效性合成環狀二核苷酸；及 ADU-S100 (MIW815，Aduro Biotech/諾華)，一種 1 期(NCT02675439 及 NCT03172936)中之促效性合成環狀二核苷酸。

【0276】 可用於本發明中之檢查點抑制劑包括 CSF1R 抑制劑。臨床試驗中進行研究之 CSF1R 抑制劑包括：吡昔替尼(pexidartinib) (PLX3397，Plexxikon)，大腸直腸癌、胰臟癌、轉移性及晚期癌症(NCT02777710)以及黑素瘤、非小細胞肺癌、頭頸部鱗狀細胞癌、胃腸基質瘤(GIST)及卵巢癌(NCT02452424)中之 CSF1R 小分子抑制劑；以及 IMC-CS4 (LY3022855，Lilly)，胰臟癌(NCT03153410)、黑素瘤(NCT03101254)及實體腫瘤(NCT02718911)中之抗 CSF-1R 抗體；以及 BLZ945 (4-[2((1R,2R)-2-羥基環己基胺基)-苯并噻唑-6-基氧基]-吡啶-2-羧酸甲基

醯胺，Novartis)，晚期實體腫瘤(NCT02829723)中之 CSF1R 之經口有效抑制劑。

【0277】 可用於本發明中之檢查點抑制劑包括 NKG2A 受體抑制劑。臨床試驗中進行研究之 NKG2A 受體抑制劑包括莫納珠單抗(monalizumab) (IPH2201，Innate Pharma)，一種頭頸贅瘤 (NCT02643550) 及慢性淋巴球性白血病 (NCT02557516) 中之抗 NKG2A 抗體。

【0278】 在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑選自納武單抗、帕博利珠單抗、伊匹單抗、阿維魯單抗、德瓦魯單抗、阿特珠單抗或皮立珠單抗。

## 5. 用途

【0279】 本文所述的化合物及組合物通常適用於抑制 eIF4E 或其突變體。

【0280】 可在活體外、活體內或細胞株中分析在本發明中用作 eIF4E 或其突變體之抑制劑的化合物之活性。活體外分析包括確定對 eIF4E 或其突變體之抑制的分析。替代的活體外分析對抑制劑結合至 eIF4E 之能力進行定量。用於分析在本發明中用作 eIF4E 或其突變體之抑制劑之化合物的詳細條件闡述於以下實例中。

【0281】 所提供之化合物為 eIF4E 之抑制劑且因此適用於治療與 eIF4E 活性相關之一或多種病症。因此，在某些實施例中，本發明提供一種用於治療 eIF4E 介導之病症的方法，其包含向有需要之患者投與本發明化合物或其醫藥學上可接受之組合物的步驟。在某些實施例中，eIF4E 介導之病症為 eIF4E 介導之癌症。在一些實施例中，eIF4E 介導之癌症選自乳癌、大腸直腸癌、肺癌、神經膠母細胞瘤、肉瘤、黑素瘤、前列腺癌及淋巴瘤。在一些實施例中，eIF4E 介導之癌症為乳癌。

【0282】 如本文所用，術語「治療(treatment/treat/treating)」係指逆轉、減輕如本文所述之疾病或病症或其一或多種症狀，延遲其發作，或抑制其進展。在一些實施例中，可在一或多種症狀已出現之後投與療法。在其他實施例中，治療可在

症狀不存在時投與。舉例而言，治療可在症狀發作之前向易感個體投與(例如，根據症狀病史及/或根據遺傳性或其他易感性因素)。亦可在症狀消退之後繼續治療，例如以預防或延緩其復發。

**【0283】** 如本文所用，術語「eIF4E 介導之」病症、疾病及/或疾患意謂已知 eIF4E 或其突變體起作用的任何疾病或其他有害疾患，包括但不限於細胞增殖性病變。在一些實施例中，細胞增殖性病變為本文所述之癌症。

### 癌症

**【0284】** 在一些實施例中，癌症包括但不限於白血病(例如急性白血病、急性淋巴球性白血病、急性骨髓細胞性白血病、急性骨髓母細胞白血病、急性前髓細胞性白血病、急性骨髓單核細胞性白血病、急性單核細胞性白血病、急性紅白血病、慢性白血病、慢性骨髓細胞性白血病、慢性淋巴細胞性白血病)、真性紅血球增多症、淋巴瘤(例如霍奇金氏病或非霍奇金氏病)、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症、多發性骨髓瘤、重鏈病及實體腫瘤，諸如肉瘤及癌瘤(例如纖維肉瘤、黏液肉瘤、脂肪肉瘤、軟骨肉瘤、骨原性肉瘤、脊索瘤、血管肉瘤、內皮肉瘤、淋巴管肉瘤、淋巴內皮肉瘤、滑膜瘤、間皮瘤、尤文氏腫瘤(Ewing's tumor)、平滑肌肉瘤、橫紋肌肉瘤、結腸癌、胰臟癌、乳癌、卵巢癌、前列腺癌、鱗狀細胞癌、基底細胞癌、腺癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳頭狀癌、乳頭狀腺癌、囊腺癌、髓性癌、支氣管癌、腎細胞癌、肝癌、膽管癌、絨膜癌、精原細胞瘤、胚胎性瘤、威爾姆斯瘤、子宮頸癌、子宮癌、睪丸癌、肺癌、小細胞肺癌、膀胱癌、上皮癌、神經膠質瘤、星形細胞瘤、多形性膠質母細胞瘤(GBM，亦稱為神經膠母細胞瘤)、神經管胚細胞瘤、顱咽管瘤、室管膜瘤、松果體瘤、血管母細胞瘤、聽神經瘤、少突神經膠質瘤、神經鞘瘤、神經纖維肉瘤、腦膜瘤、黑色素瘤、神經母細胞瘤及視網膜母細胞瘤)。

**【0285】** 在一些實施例中，癌症為神經膠質瘤、星形細胞瘤、多形性膠質母細

胞瘤(GBM，亦稱為神經膠母細胞瘤)、神經管胚細胞瘤、顱咽管瘤、室管膜瘤、松果體瘤、血管母細胞瘤、聽神經瘤、少突神經膠質瘤、神經鞘瘤、神經纖維肉瘤、腦膜瘤、黑色素瘤、神經母細胞瘤或視網膜母細胞瘤。

**【0286】** 在一些實施例中，癌症為聽神經瘤、星形細胞瘤(例如 I 級-毛細胞型星形細胞瘤、II 級-低度星形細胞瘤、III 級-多形性星形細胞瘤或 IV 級-神經膠母細胞瘤(GBM))、脊索瘤、CNS 淋巴瘤、顱咽管瘤、腦幹神經膠質瘤、室管膜瘤、混合性神經膠質瘤、視神經神經膠質瘤、室管膜下室管膜瘤、髓母細胞瘤、腦膜瘤、轉移性腦腫瘤、少突神經膠質瘤、垂體腫瘤、原發性神經外胚層(PNET)瘤或神經鞘瘤。在一些實施例中，癌症為在兒童中比成年人中更常見之類型，諸如腦幹神經膠質瘤、顱咽管瘤、室管膜瘤、幼年型毛細胞性星形細胞瘤(JPA)、神經管胚細胞瘤、視神經神經膠質瘤、松果體瘤、原發性神經外胚層腫瘤(PNET)或橫紋肌樣瘤。在一些實施例中，患者為成人。在一些實施例中，患者為兒童或兒科患者。

**【0287】** 在另一實施例中，癌症包括但不限於間皮瘤、肝膽(肝及膽管)癌、骨癌、胰臟癌、皮膚癌、頭部或頸部癌、皮膚或眼內黑素瘤、卵巢癌、結腸癌、直腸癌、肛門區癌、胃癌、胃腸道(胃、大腸直腸及十二指腸)癌、子宮癌、輸卵管癌、子宮內膜癌、子宮頸癌、陰道癌、外陰癌、霍奇金氏病、食道癌、小腸癌、內分泌系統癌、甲狀腺癌、副甲狀腺癌、腎上腺癌、軟組織肉瘤、尿道癌、陰莖癌、前列腺癌、睪丸癌、慢性或急性白血病、慢性骨髓性白血病、淋巴球性淋巴瘤、膀胱癌、腎臟或尿管癌、腎細胞癌、腎盂癌、非霍奇金氏淋巴瘤、脊柱軸腫瘤(spinal axis tumor)、腦幹神經膠質瘤、垂體腺瘤、腎上腺皮質癌、膽囊癌、多發性骨髓瘤、膽管癌、纖維肉瘤、神經母細胞瘤、視網膜母細胞瘤或上述癌症中之一或多者的組合。

**【0288】** 在一些實施例中，癌症選自：肝細胞癌、卵巢癌、卵巢上皮癌或輸卵



管癌；漿液性乳頭狀囊腺瘤(papillary serous cystadenocarcinoma)或子宮乳頭狀漿液性癌(uterine papillary serous carcinoma；UPSC)；前列腺癌；睪丸癌；膽囊癌；膽管肝細胞瘤(hepatocholangiocarcinoma)；軟組織及骨滑膜肉瘤；橫紋肌肉瘤；骨肉瘤；軟骨肉瘤；尤文氏肉瘤；未分化甲狀腺癌；腎上腺皮質腺瘤；胰臟癌；胰管癌或胰臟腺癌；胃腸道/胃(GIST)癌；淋巴瘤；頭頸部鱗狀細胞癌(SCCHN)；唾液腺癌；神經膠質瘤或腦癌；神經纖維瘤-1 相關惡性周邊神經鞘腫瘤(malignant peripheral nerve sheath tumor；MPNST)；瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症或神經管胚細胞瘤。

**【0289】** 在一些實施例中，癌症選自肝細胞癌(HCC)、肝母細胞瘤、結腸癌、直腸癌、卵巢癌、卵巢上皮癌、輸卵管癌、漿液性乳頭狀囊腺瘤、子宮乳頭狀漿液性癌(UPSC)、膽管肝細胞瘤、軟組織及骨滑膜肉瘤、橫紋肌肉瘤、骨肉瘤、未分化甲狀腺癌、腎上腺皮質腺瘤、胰臟癌、胰管癌、胰臟腺癌、神經膠質瘤、神經纖維瘤-1 相關惡性周邊神經鞘腫瘤(MPNST)、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症或髓母細胞瘤。

**【0290】** 在一些實施例中，癌症為實體腫瘤，諸如肉瘤、癌瘤或淋巴瘤。實體腫瘤一般包含通常不包括囊腫或液體區域之異常組織塊。在一些實施例中，癌症選自：腎細胞癌或腎癌；肝細胞癌(HCC)或肝母細胞瘤或肝癌；黑素瘤；乳癌；大腸直腸癌(colorectal carcinoma)或大腸直腸癌(colorectal cancer)；結腸癌；直腸癌；肛門癌；肺癌，諸如非小細胞肺癌(NSCLC)或小細胞肺癌(SCLC)；卵巢癌、卵巢上皮癌、卵巢癌或輸卵管癌；漿液性乳頭狀囊腺瘤或子宮乳頭狀漿液性癌(UPSC)；前列腺癌；睪丸癌；膽囊癌；膽管肝細胞瘤；軟組織及骨滑膜肉瘤；橫紋肌肉瘤；骨肉瘤；軟骨肉瘤；尤文氏肉瘤；未分化甲狀腺癌；腎上腺皮質癌；胰臟癌；胰管癌或胰臟腺癌；胃腸道/胃(GIST)癌；淋巴瘤；頭頸部鱗狀細胞癌(SCCHN)；唾液腺癌；神經膠質瘤或腦癌；神經纖維瘤-1 相關惡性周邊神經鞘腫

瘤(MPNST)；瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症或神經管胚細胞瘤。

【0291】 在一些實施例中，癌症選自腎細胞癌、肝細胞癌(HCC)、肝母細胞瘤、大腸直腸癌、大腸直腸癌、結腸癌、直腸癌、肛門癌、卵巢癌、卵巢上皮癌、卵巢癌、輸卵管癌、漿液性乳頭狀囊腺瘤、子宮乳頭狀漿液性癌(UPSC)、膽管肝細胞瘤、軟組織及骨滑膜肉瘤、橫紋肌肉瘤、骨肉瘤、軟骨肉瘤、未分化甲狀腺癌、腎上腺皮質癌、胰臟癌、胰管癌、胰臟腺癌、神經膠質瘤、腦癌、神經纖維瘤-1 相關惡性周邊神經鞘腫瘤(MPNST)、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症或髓母細胞瘤。

【0292】 在一些實施例中，癌症選自肝細胞癌(HCC)、肝母細胞瘤、結腸癌、直腸癌、卵巢癌、卵巢上皮癌、卵巢癌、輸卵管癌、漿液性乳頭狀囊腺瘤、子宮乳頭狀漿液性癌(UPSC)、膽管肝細胞瘤、軟組織及骨滑膜肉瘤、橫紋肌肉瘤、骨肉瘤、未分化甲狀腺癌、腎上腺皮質癌、胰臟癌、胰管癌、胰臟腺癌、神經膠質瘤、神經纖維瘤-1 相關惡性周邊神經鞘腫瘤(MPNST)、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症或髓母細胞瘤。

【0293】 在一些實施例中，癌症為肝細胞癌(HCC)。在一些實施例中，癌症為肝母細胞瘤。在一些實施例中，癌症為結腸癌。在一些實施例中，癌症為直腸癌。在一些實施例中，癌症為卵巢癌(ovarian cancer/ovarian carcinoma)。在一些實施例中，癌症為卵巢上皮癌。在一些實施例中，癌症為輸卵管癌。在一些實施例中，癌症為漿液性乳頭狀囊腺瘤。在一些實施例中，癌症為子宮乳頭狀漿液性癌(UPSC)。在一些實施例中，癌症為膽管肝細胞瘤。在一些實施例中，癌症為軟組織及骨滑膜肉瘤。在一些實施例中，癌症為橫紋肌肉瘤。在一些實施例中，癌症為骨肉瘤。在一些實施例中，癌症為未分化甲狀腺癌。在一些實施例中，癌症為腎上腺皮質癌。在一些實施例中，癌症為胰臟癌或胰管癌。在一些實施例中，癌症為胰臟腺癌。在一些實施例中，癌症為神經膠質瘤。在一些實施例中，癌症為

惡性周邊神經鞘腫瘤(MPNST)。在一些實施例中，癌症為神經纖維瘤-1 相關之 MPNST。在一些實施例中，癌症為瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症。在一些實施例中，癌症為神經管胚細胞瘤。

**【0294】** 在一些實施例中，癌症為急性淋巴母細胞白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、腎上腺皮質癌、肛門癌、闌尾癌、非典型性畸胎樣/橫紋肌樣瘤、基底細胞癌、膽管癌、膀胱癌、骨癌、腦腫瘤、星形細胞瘤、腦及脊髓腫瘤、腦幹神經膠質瘤、中樞神經系統非典型性畸胎樣/橫紋肌樣瘤、中樞神經系統胚胎腫瘤、乳癌、支氣管腫瘤、伯基特淋巴瘤(Burkitt Lymphoma)、類癌腫瘤、原發灶不明癌、中樞神經系統癌、子宮頸癌、兒童癌症、脊索瘤、慢性淋巴球性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、慢性骨髓增生病、結腸癌、大腸直腸癌、顱咽管瘤、皮膚 T 細胞淋巴瘤、乳腺管原位癌(DCIS)、胚胎腫瘤、子宮內膜癌、室管膜母細胞瘤、室管膜瘤、食道癌、敏感性神經胚細胞瘤、尤文氏肉瘤、顱外生殖細胞腫瘤、性腺外生殖細胞腫瘤、肝外膽管癌、眼癌、骨纖維組織細胞瘤、膽囊癌、胃癌、胃腸道類癌腫瘤、胃腸道基質腫瘤(GIST)、生殖細胞腫瘤、卵巢生殖細胞腫瘤、妊娠性滋養層腫瘤、神經膠質瘤、毛細胞白血病、頭頸癌、心臟癌、肝細胞癌、組織細胞增多病、蘭格漢氏細胞癌(Langerhans Cell Cancer)、霍奇金氏淋巴瘤、下嚥癌、眼內黑色素瘤、胰島細胞瘤、卡波西氏肉瘤(Kaposi Sarcoma)、腎癌、蘭格漢氏細胞組織細胞增多病、喉癌、白血病、唇與口腔癌、肝癌、小葉原位癌(LCIS)、肺癌、淋巴瘤、AIDS 相關之淋巴瘤、巨球蛋白血症、男性乳癌、髓母細胞瘤、髓上皮瘤、黑色素瘤、梅克爾細胞癌(Merkel Cell Carcinoma)、惡性間皮瘤、隱匿性原發性轉移性鱗狀頸癌、涉及 NUT 基因之中線道癌、口腔癌、多發性內分泌瘤症候群、多發性骨髓瘤/漿細胞贅瘤、蕈樣黴菌病、骨髓發育不良症候群、骨髓發育不良/骨髓增生贅瘤、慢性骨髓性白血病(CML)、急性骨髓性白血病(AML)、骨髓瘤、多發性骨髓瘤、慢性骨髓增生病症、

鼻腔癌、鼻竇癌、鼻咽癌、神經母細胞瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、非小細胞肺癌、口部癌、口腔癌、唇癌、口咽癌、骨肉瘤、卵巢癌、胰臟癌、乳頭狀瘤症、副神經節瘤、鼻竇癌、鼻腔癌、副甲狀腺癌、陰莖癌、咽癌、嗜鉻細胞瘤、中度分化型松果體實質性腫瘤、成松果體細胞瘤、垂體腫瘤、漿細胞腫瘤、胸膜肺母細胞瘤、乳癌、原發性中樞神經系統(CNS)淋巴瘤、前列腺癌、直腸癌、腎細胞癌、透明細胞腎細胞癌、腎盂癌、尿管癌、移行細胞癌、視網膜母細胞瘤、橫紋肌肉瘤、唾液腺癌、肉瘤、塞紮萊症候群(Sezary Syndrome)、皮膚癌、小細胞肺癌、小腸癌、軟組織肉瘤、鱗狀細胞癌、隱匿性原發性鱗狀頸癌、頭頸部鱗狀細胞癌(HNSCC)、胃癌、幕上原始神經外胚層腫瘤、T細胞淋巴瘤、睪丸癌、咽喉癌、胸腺瘤、胸腺癌、甲狀腺癌、腎盂及尿管之移行細胞癌、三陰性乳癌(TNBC)、妊娠性滋養層腫瘤、原發灶不明之兒童異常癌症、尿道癌、子宮癌、子宮肉瘤、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症或威爾姆斯腫瘤。

**【0295】** 在某些實施例中，癌症選自膀胱癌、乳癌(包括 TNBC)、宮頸癌、大腸直腸癌、慢性淋巴球性白血病(CLL)、彌漫性大 B 細胞淋巴瘤(DLBCL)、食道腺癌、膠質母細胞瘤、頭頸癌、白血病(急性及慢性)、低級別神經膠瘤、肺癌(包括腺癌、非小細胞肺癌及鱗狀細胞癌)、霍奇金氏淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤(NHL)、黑素瘤、多發性骨髓瘤(MM)、卵巢癌、胰臟癌、前列腺癌、腎癌(包括腎透明細胞癌及腎臟乳頭狀細胞癌)及胃癌。

**【0296】** 在一些實施例中，癌症為小細胞肺癌、非小細胞肺癌、大腸直腸癌、多發性骨髓瘤、急性骨髓白血病(AML)、急性淋巴母細胞白血病(ALL)、胰臟癌、肝癌、肝細胞癌、神經母細胞瘤、其他實體腫瘤或其他血液癌症。

**【0297】** 在一些實施例中，癌症為小細胞肺癌、非小細胞肺癌、大腸直腸癌、多發性骨髓瘤或 AML。

**【0298】** 本發明之特徵進一步在於用於病毒相關癌症之診斷、預後及治療的

方法及組合物，該等癌症包括：人類免疫缺乏病毒(HIV)相關實體腫瘤；人類乳頭狀瘤病毒(HPV)-16 陽性不可治癒實體腫瘤；及成人 T 細胞白血病，其由 I 型人類 T 細胞白血病病毒(human T-cell leukemia virus type I；HTLV-I)引起且為特徵在於 HTLV-I 在白血病細胞中之純系整合的 CD4+ T 細胞白血病之高侵襲性形式(參見 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02631746>)；以及胃癌、鼻咽癌、宮頸癌、陰道癌、外陰癌、頭頸部鱗狀細胞癌及梅克爾細胞癌(Merkel cell carcinoma)中之病毒相關腫瘤。(參見 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02488759>；亦參見 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT0240886>；<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02426892>)

**【0299】** 在一些實施例中，本發明提供一種用於治療有需要之患者之腫瘤的方法，其包含向該患者投與化合物 I 或其醫藥鹽或組合物，及如本文所述之免疫腫瘤學藥劑。在一些實施例中，腫瘤包含本文所述之癌症中之任一者。在一些實施例中，腫瘤包含黑素瘤癌。在一些實施例中，腫瘤包含乳癌。在一些實施例中，腫瘤包含肺癌。在一些實施例中，腫瘤包含小細胞肺癌(SCLC)。在一些實施例中，腫瘤包含非小細胞肺癌(NSCLC)。

**【0300】** 在一些實施例中，腫瘤係藉由遏制腫瘤之進一步生長來治療。在一些實施例中，腫瘤係藉由使腫瘤之尺寸(例如體積或質量)相對於治療前腫瘤之尺寸減小至少 5%、10%、25%、50%、75%、90%或 99%來治療。在一些實施例中，腫瘤係藉由使患者之腫瘤量相對於治療前之腫瘤量降低至少 5%、10%、25%、50%、75%、90%或 99%來治療。

**【0301】** 在一些實施例中，eIF4E 介導之病症、疾病及/或疾患為肥胖症。參見例如 Conn 等人，「The major cap-binding protein eIF4E regulates lipid homeostasis and diet-induced obesity」, Nature Metabolism 第 3 卷, 第 244-257 頁，該文獻之內容以引用方式整體併入本文。

【0302】 在一些實施例中，eIF4E 介導之病症、疾病及/或疾患為纖維疾病。參見例如 Nho 等人，「Translational control of the fibroblast-extracellular matrix association: An application to pulmonary fibrosis」, Translation 2013 ; 1: e23934，該文獻之內容以引用方式整體併入本文。在一些實施例中，eIF4E 介導之病症、疾病及/或疾患為特發性肺纖維化(IPF)。在一些實施例中，eIF4E 介導之病症、疾病及/或疾患為肺高血壓。在一些實施例中，eIF4E 介導之病症、疾病及/或疾患為腎纖維化。在一些實施例中，eIF4E 介導之病症、疾病及/或疾患為肝纖維化。在一些實施例中，eIF4E 介導之病症、疾病及/或疾患為骨發生不全。在一些實施例中，eIF4E 介導之病症、疾病及/或疾患為壞血病。在一些實施例中，eIF4E 介導之病症、疾病及/或疾患為硬皮病或全身性硬化症。在一些實施例中，eIF4E 介導之病症、疾病及/或疾患為癩痕瘤。在一些實施例中，如本文所述之化合物用於控制纖維母細胞-細胞外基質締合。

【0303】 在一些實施例中，eIF4E 介導之病症、疾病及/或疾患為心臟疾病。參見例如 Zeitz 等人，「Translating Translation to Mechanisms of Cardiac Hypertrophy」, J. Cardiovasc. Dev. Dis. 2020, 7, 9 ; doi:10.3390/jcdd7010009，該文獻之內容以引用方式整體併入本文中。在一些實施例中，eIF4E 介導之病症、疾病及/或疾患為心肥大。在一些實施例中，eIF4E 介導之病症、疾病及/或疾患為心臟衰竭。在一些實施例中，eIF4E 介導之病症、疾病及/或疾患為心律不整。在一些實施例中，eIF4E 介導之病症、疾病及/或疾患為缺血。在一些實施例中，eIF4E 介導之病症、疾病及/或疾患為心臟壓力。

【0304】 在一些實施例中，eIF4E 介導之病症、疾病及/或疾患為疼痛或神經炎症。參見例如 Mody 等人，「eIF4E phosphorylation modulates pain and neuroinflammation in the aged」, GeroScience (2020) 42:1663-1674，該文獻之內容以引用方式整體併入本文。在一些實施例中，eIF4E 介導之病症、疾病及/或疾患

為慢性疼痛。在一些實施例中，eIF4E 介導之病症、疾病及/或疾患為急性疼痛。在一些實施例中，eIF4E 介導之病症、疾病及/或疾患為老年人的炎性疼痛。在一些實施例中，eIF4E 介導之病症、疾病及/或疾患為神經性病變疼痛。在一些實施例中，eIF4E 介導之病症、疾病及/或疾患為年齡相關性低級炎症。在一些實施例中，eIF4E 介導之病症、疾病及/或疾患為慢性炎症。在一些實施例中，eIF4E 介導之病症、疾病及/或疾患為急性炎症。

**【0305】** 在一些實施例中，eIF4E 介導之病症、疾病及/或疾患為炎性疾病。參見例如 William 等人, 「eIF4E-Binding Proteins 1 and 2 Limit Macrophage Anti-Inflammatory Responses through Translational Repression of IL-10 and Cyclooxygenase-2」, J Immunol 2018 ; 200:4102-4116, 該文獻之內容以引用方式整體併入本文。在一些實施例中，eIF4E 介導之病症、疾病及/或疾患為自體免疫疾病。

**【0306】** 在一些實施例中，eIF4E 介導之病症、疾病及/或疾患為阿滋海默症 (AD)。參見例如 Ghosh 等人, 「Alzheimer's disease-related dysregulation of mRNA translation causes key pathological features with ageing」, Translational Psychiatry (2020) 10:192, 該文獻之內容以引用方式整體併入本文。在一些實施例中，eIF4E 介導之病症、疾病及/或疾患為神經退化疾患。在一些實施例中，如本文所述之化合物用於減少或去除類澱粉蛋白- $\beta$  (A $\beta$ )斑塊及/或磷酸化 tau 纏結。

### 病毒感染

**【0307】** 在某些實施例中，eIF4E 介導之病症、疾病及/或疾患為病毒感染。因此，在某些實施例中，本發明提供一種用於治療病毒感染之方法，其包含向有需要之患者投與本發明化合物或其醫藥學上可接受之組合物。在一些實施例中，病毒感染為呼吸道之病毒感染。在一些實施例中，病毒感染為上呼吸道感染。在一些實施例中，病毒感染為下呼吸道感染。

【0308】 在一些實施例中，本發明提供一種用於治療與病毒感染相關之疾病或疾患的方法，其包含向有需要之患者投與本發明化合物或其醫藥學上可接受之組合物。在一些實施例中，與病毒感染相關之疾病或疾患為肺炎。

【0309】 在某些實施例中，本發明提供一種用於抑制病毒複製之方法，其包含向有需要之患者投與本發明化合物或其醫藥學上可接受之組合物。

【0310】 如本文所用，術語「病毒」係指在活細胞內繁殖之微觀感染生物體。病毒基本上由經蛋白衣殼包圍之核酸核心組成，且具有僅在活細胞內複製之能力，例如作為病毒感染。

【0311】 如本文所用，術語「病毒複製」係指藉由發生至少一個病毒生命週期來產生額外病毒。例如在病毒感染期間之病毒可破壞宿主細胞之正常功能，從而使得細胞以由病毒決定之方式表現。例如，病毒感染可導致細胞產生細胞介素或回應於細胞介素，而未感染細胞通常並不會如此。許多病毒(例如流感及許多動物病毒)具有覆蓋其蛋白衣殼的病毒套膜。套膜通常源自部分宿主細胞膜(磷脂及蛋白質)，但包括一些病毒糖蛋白。在功能上，病毒套膜用於幫助病毒進入宿主細胞。套膜表面上之糖蛋白用於識別且結合宿主膜上之受體位點。然後病毒套膜與宿主膜融合，允許衣殼及病毒基因組進入並感染宿主。

【0312】 在一些實施例中，病毒為選自以下之有套膜病毒：DNA 病毒，諸如疱疹病毒、牛痘病毒及肝去氧核糖核酸病毒；RNA 病毒，諸如黃病毒、披衣病毒、冠狀病毒、D 型肝炎病毒、正黏液病毒、副黏液病毒、棒狀病毒、崩芽病毒、絲狀病毒及逆轉錄病毒。

【0313】 在一些實施例中，病毒為人類病原體，諸如流感病毒、RSV、HIV、輪狀病毒、新城病病毒、Marek 氏病病毒、間質肺炎病毒、副流感病毒、冠狀病毒(包括例如 SARS-CoV、SARS-CoV-2、HCoV-HKU1、HCoV-NL63 及 TGEV)、C 型肝炎病毒、黃病毒(諸如登革熱病毒、日本腦炎病毒、昆津病毒(Kunjin virus)、



黃熱病病毒及西尼羅病毒(West Nile virus)、絲狀病毒(諸如伊波拉病毒及馬爾堡病毒)、杯狀病毒(包括諾羅病毒及沙波病毒(Sapovirus))、人類乳突狀瘤病毒、艾司坦氏-巴爾氏病毒(Epstein Barr Virus)、巨細胞病毒、水痘帶狀孢狀病毒及阿蒙單純疱疹病毒(Herpes Simplex Virus amon)、雙核糖核酸病毒科(Birnaviridae)、金色病毒科、囊狀噬菌體科(Cystoviridae)、低毒性病毒科(Hypoviridae)、分體病毒科(Partitiviridae)、呼腸孤病毒科(Reoviridae) (諸如輪狀病毒)、整體病毒科(Totiviridae)、網巢病毒目(Nidovirales)、動脈炎病毒科(Arteriviridae)、冠狀病毒科(諸如冠狀病毒及 SARS)、桿狀套病毒科(Roniviridae)、星狀病毒科(Astroviridae)、桿菌狀核糖核酸病毒科(Barnaviridae)、雀麥鑲嵌病毒科(Bromoviridae)、杯狀病毒科(Caliciviridae)、長線形病毒科(Closteroviridae)、豇豆花葉病毒科(Comoviridae)、二順反子病毒科(Dicistroviridae)、黃病毒科(諸如黃熱病病毒、西尼羅病毒、C 型肝炎病毒及登革熱病毒)、彎曲病毒科(Flexiviridae)、肝炎病毒科(諸如 E 型肝炎病毒)、光滑噬菌體科(Leviviridae)、黃症病毒科(Luteoviridae)、海洋 RNA 病毒科(Marnaviridae)、裸露核糖核酸病毒科(Narnaviridae)、野田病毒科(Nodaviridae)、微小核糖核酸病毒科(Picornaviridae) (諸如小兒麻痺病毒、傷風病毒及 A 型肝炎病毒)、馬鈴薯 Y 病毒科(Potyviridae)、隨伴病毒科(Sequiviridae)、四病毒科(Tetraviridae)、披蓋病毒科(Togaviridae) (諸如風疹病毒(Rubella virus)及羅氏河病毒(Ross River virus))、番茄叢矮病毒科(Tombusviridae)及蕪菁發黃鑲嵌病毒科(Tymoviridae)、玻那病毒科(Bornaviridae) (諸如博爾納病病毒(Boma disease virus))、絲狀病毒科(Filoviridae) (諸如伊波拉病毒及馬爾堡病毒)、副黏液病毒科(諸如麻疹病毒及腮腺炎病毒)、炮彈病毒科(諸如狂犬病病毒)、沙粒病毒科(諸如拉薩熱病毒(Lassa fever virus))、布尼亞病毒科(Bunyaviridae) (諸如漢坦病毒(Hantavirus))及正黏液病毒科(Orthomyxoviridae) (諸如流感病毒)。

【0314】 在一些實施例中，病毒為冠狀病毒。在一些實施例中，冠狀病毒選自以下：

- 甲型冠狀病毒(*Alphacoronavirus*)

- 克拉冠狀病毒(*Colacovirus*)

蝙蝠冠狀病毒 CDPHE15

- *Decacovirus*

蝙蝠冠狀病毒 HKU10

馬鐵菊頭蝠甲型冠狀病毒(*Rhinolophus ferrumequinum alphacoronavirus*) HuB-2013

- 杜維納冠狀病毒(*Duvinacovirus*)

人類冠狀病毒 229E

- 盧卡科病毒(*Luchacovirus*)

鹿城褐家鼠冠狀病毒(*Lucheng Rn rat coronavirus*)

- 細小冠狀病毒(*Minacovirus*)

雪貂冠狀病毒(*Ferret coronavirus*)

水鼬冠狀病毒(*Mink coronavirus*) 1

- 長翼蝠屬冠狀病毒(*Minunacovirus*)

長翼蝠冠狀病毒(*Miniopterus bat coronavirus*) 1

長翼蝠冠狀病毒 HKU8

- 鼠耳蝠屬冠狀病毒(*Myotacovirus*)

大足鼠耳蝠甲型冠狀病毒山西(*Myotis ricketti alphacoronavirus Sax*)-2011

- 山蝠屬冠狀病毒(*Nyctacovirus*)

絨山蝠甲型冠狀病毒四川(*Nyctalus velutinus alphacoronavirus SC*)-2013

- 足病毒(*Pedacovirus*)

豬流行性腹瀉病毒(*Porcine epidemic diarrhea virus*)

高頭蝠冠狀病毒(*Scotophilus bat coronavirus*) 512

○ 鼻病毒(*Rhinacovirus*)

菊頭蝠冠狀病毒(*Rhinolophus bat coronavirus*) HKU2

○ 西特拉冠狀病毒(*Setracovirus*)

人類冠狀病毒 NL63

NL63 相關性蝙蝠冠狀病毒株 BtKYNL63-9b

○ *Tegacovirus*

甲型冠狀病毒 1 -類型種類

● 乙型冠狀病毒(*Betacoronavirus*)

○ 厄貝孔冠狀病毒(*Embecovirus*)

乙型冠狀病毒 1

人類冠狀病毒 OC43

中國鼠冠狀病毒(*China Rattus coronavirus*) HKU24

人類冠狀病毒 HKU1

鼠類冠狀病毒 -類型種類

○ 海貝病毒(*Hibecovirus*)

蝙蝠 Hp 乙型冠狀病毒浙江(*Bat Hp-betacoronavirus Zhejiang*) 2013

○ 梅貝冠狀病毒(*Merbecovirus*)

刺蝟冠狀病毒(*Hedgehog coronavirus*) 1

中東呼吸道症候群相關性冠狀病毒(MERS-CoV)

伏翼蝠冠狀病毒(*Pipistrellus bat coronavirus*) HKU5

扁顛蝠冠狀病毒(*Tylonycteris bat coronavirus*) HKU4

○ 諾貝病毒(*Nobecovirus*)

果蝠冠狀病毒(*Rousettus bat coronavirus*) GCCDC1

果蝠冠狀病毒(*Rousettus bat coronavirus*) HKU9

○ 沙貝科冠狀病毒(*Sarbecovirus*)

嚴重急性呼吸道症候群相關性冠狀病毒

嚴重急性呼吸道症候群冠狀病毒(SARS-CoV)

嚴重急性呼吸道症候群冠狀病毒 2 (SARS-CoV-2、COVID-19)

● 丁型冠狀病毒(*Deltacoronavirus*)

○ 腺病毒(*Andecovirus*)

野鴨冠狀病毒(*Wigeon coronavirus*) HKU20

○ 布爾庫病毒(*Buldecovirus*)

鶉冠狀病毒(*Bulbul coronavirus*) HKU11 - 類型種類

豬冠狀病毒(*Porcine coronavirus*) HKU15

文鳥冠狀病毒(*Munia coronavirus*) HKU13

繡眼鳥冠狀病毒(*White-eye coronavirus*) HKU16

○ *Herdecovirus*

夜鷺冠狀病毒(*Night heron coronavirus*) HKU19

○ *Moordecovirus*

紅冠水雞冠狀病毒(*Common moorhen coronavirus*) HKU21

● 丙型冠狀病毒(*Gammacoronavirus*)

○ 鯨豚冠狀病毒(*Cegacovirus*)

白鯨冠狀病毒(*Beluga whale coronavirus*) SW1

○ *Igacovirus*

禽冠狀病毒(*Avian coronavirus*) -類型種類

【0315】 在一些實施例中，冠狀病毒為 SARS-CoV (嚴重急性呼吸道症候群冠

狀病毒)。在一些實施例中，冠狀病毒為 SARS-CoV-2，其為引起 COVID-19 (冠狀病毒疾病-2019)的病毒串。

**【0316】** 在一些實施例中，病毒為人類鼻病毒。在一些實施例中，病毒為流感病毒。在一些實施例中，病毒為微小核糖核酸病毒(例如，鼻病毒)。在一些實施例中，病毒為人類副流感病毒。在一些實施例中，病毒為人類呼吸道融合細胞病毒。在一些實施例中，病毒為腺病毒。在一些實施例中，病毒為腸病毒。在一些實施例中，病毒為間質肺炎病毒。

**【0317】** 在一些實施例中，病毒選自由以下所組成之群：伊波拉及馬爾堡病毒(絲狀病毒科)；羅氏河病毒、屈公病毒、辛得比斯病毒、東方馬腦脊髓炎病毒(披蓋病毒科、 $\alpha$  病毒)、水泡性口炎病毒(炮彈病毒科(Rhabdoviridae)、水泡病毒(Vesiculovirus))、阿馬帕里病毒(Amapari virus)、皮欽德病毒(Pichinde virus)、塔卡里伯病毒(Tacaribe virus)、胡寧病毒(Junin virus)、馬秋波病毒(Machupo virus)(沙粒病毒科、哺乳類沙粒病毒屬(Mammarenavirus))、西尼羅病毒、登革熱病毒、黃熱病病毒(黃病毒科、黃病毒)；1 型人類免疫缺陷病毒(逆轉錄病毒科、慢病毒)；莫洛尼鼠白血病病毒(逆轉錄病毒科、 $\gamma$  逆轉錄病毒)；A 型流感病毒(正黏液病毒科)；呼吸道融合細胞病毒(副黏液病毒科、肺炎病毒科、肺炎病毒)；牛痘病毒(痘病毒科、脊索痘病毒亞科、正痘病毒)；1 型單純疱疹病毒、2 型單純疱疹病毒(疱疹病毒科、甲型疱疹病毒亞科、單純疱疹病毒)；人類巨細胞病毒(疱疹病毒科、乙型疱疹病毒亞科、巨細胞病毒)；苜蓿銀紋夜蛾核多角體病毒(棒狀病毒科、甲型棒狀病毒科(Alphabaculoviridae)) (昆蟲病毒)；伊波拉及馬爾堡病毒(絲狀病毒科)；塞姆利森林病毒、羅氏河病毒、屈公病毒、阿尼昂尼昂病毒(O'nyong-nyong virus)、辛得比斯病毒、東方/西方/委內瑞拉馬腦炎病毒(披蓋病毒科、 $\alpha$  病毒)；風疹(德國麻疹)病毒(披蓋病毒科、風疹病毒屬)；狂犬病病毒、兔頭蝙蝠病毒、蒙古拉病毒(Mokola virus) (炮彈病毒科、麗沙病毒屬(Lyssavirus))；阿馬帕里病

毒、皮欽德病毒、塔卡里伯病毒、胡寧病毒、馬秋波病毒、瓜納瑞托病毒(Guanarito virus)、薩比埃病毒(Sabia virus)、賴薩病毒(Lassa virus) (沙粒病毒科、哺乳類沙粒病毒)；西尼羅病毒、登革熱病毒、黃熱病病毒、茲卡病毒(Zika virus)、日本腦炎病毒、聖路易腦炎病毒、蜚傳腦炎病毒、鄂木斯克出血熱病毒(Omsk hemorrhagic fever virus)、卡薩諾爾森林病病毒(Kyasanur Forest virus) (黃病毒科、黃病毒)；人類 C 型肝炎病毒(黃病毒科、肝炎病毒)；1 型人類免疫缺陷病毒(逆轉錄病毒科、慢病毒)；A/B 型流感病毒(正黏液病毒科、普通流感病毒)；呼吸道融合細胞病毒(副黏液病毒科、肺病毒科、肺病毒)；亨德拉病毒(Hendra virus)、立百病毒(Nipah virus) (副黏液病毒科、副黏液病毒亞科、亨尼帕病毒)；麻疹病毒(副黏液病毒科、副黏液病毒亞科、麻疹病毒屬)；主天花(天花)病毒(痘病毒科、脊索痘病毒亞科、正痘病毒)；人類 B 型肝炎病毒(肝去氧核糖核酸病毒科、正肝去氧核糖核酸病毒)；丁型肝炎病毒(D 型肝炎病毒) (未分配家族、 $\delta$  病毒)；1 型單純疱疹病毒、2 型單純疱疹病毒(疱疹病毒科、甲型疱疹病毒亞科、單純疱疹病毒)；人類巨細胞病毒(疱疹病毒科、乙型疱疹病毒亞科、巨細胞病毒)。

【0318】 在一些實施例中，病毒選自以下病毒家族：

- 腺病毒科(Adenoviridae)、乳頭瘤病毒科(Papillomaviridae)、多瘤病毒科(Polyomaviridae)、疱疹病毒科及痘病毒科；此等包括但不限於：腺病毒、單純疱疹病毒-1、單純疱疹病毒-2、水痘帶狀孢狀病毒、艾司坦氏-巴爾氏病毒、巨細胞病毒、人類疱疹病毒 8、人類乳突狀瘤病毒、BK 病毒、JC 病毒、水痘及天花；
- 肝去氧核糖核酸病毒科，包括但不限於 B 型肝炎病毒；
- 細小病毒科，包括但不限於人類波卡病毒及微小病毒 B19；
- 星狀病毒科、杯狀病毒科、微小核糖核酸病毒科、冠狀病毒科、黃病毒科、逆轉錄病毒科、披蓋病毒科、肝炎病毒科；此等包括但不限於人類星狀病毒、諾瓦克病毒、柯沙奇病毒、A 型肝炎、小兒麻痺病毒、鼻病毒、嚴重急性呼吸道症

候群病毒(SARS)、C型肝炎病毒、黃熱病病毒、登革熱病毒、西尼羅病毒、風疹病毒、E型肝炎病毒、沙粒病毒科、布尼亞病毒科、絲狀病毒科、正黏液病毒科、副黏液病毒科及炮彈病毒科；此等包括但不限於流感病毒、瓜納瑞托病毒、胡寧病毒、賴薩病毒、馬秋波病毒、薩比埃病毒、克里米雅-剛果出血熱病毒(Cimean-Congo hemorrhagic fever virus)、伊波拉病毒、馬爾堡病毒、麻疹病毒、腮腺炎病毒、副流感病毒、呼吸道融合細胞病毒、人類間質肺炎病毒、亨德拉病毒、立百病毒(Hipah virus)、狂犬病病毒、呼腸孤病毒科(包括但不限於輪狀病毒、環狀病毒、科羅拉多壁蝨熱病毒(Coltivirus)、版納病毒(Banna virus))。D型肝炎病毒。額外病毒包括：炮彈病毒科，包括但不限於水泡性口炎病毒；微小核糖核酸病毒科，包括但不限於口蹄疫病毒，瘟病毒科，包括但不限於古典豬瘟病毒及牛病毒性腹瀉病毒。動脈炎病毒科，包括但不限於馬動脈炎病毒、豬繁殖與呼吸症候群病毒、乳酸脫氫酶升高病毒及猿猴出血熱病毒。冠狀病毒科，包括但不限於傳染性支氣管炎病毒、傳染性胃腸炎冠狀病毒、牛冠狀病毒、貓冠狀病毒、犬冠狀病毒、小鼠肝炎病毒，突隆病毒科(Toroviridae)，包括但不限於伯爾尼病毒(Berne virus)、布雷達病毒(Breda virus)。正黏液病毒科，包括但不限於禽流感病毒、豬流感病毒。呼腸孤病毒科，包括但不限於藍舌病毒。冠狀病毒科(Cloviridae)，包括但不限於雞貧血病毒、豬圓環病毒-1、豬圓環病毒-2、鸚鵡喙羽病病毒、鵠圓環病毒、金絲雀圓環病毒及鵝圓環病毒。非洲豬瘟病毒科(Asfarviridae)，包括但不限於非洲豬瘟病毒(African swin fever virus)。逆轉錄病毒科，包括但不限於禽白血病病毒、勞斯肉瘤病毒、小鼠乳腺癌病毒、鼠類白血病病毒、貓白血病病毒、蟒蛇白血病病毒、大眼鱸皮膚肉瘤病毒、猴和貓免疫缺陷病毒、猴泡沫病毒。黃病毒科，包括但不限於蜚傳腦炎病毒、日本腦炎病毒、聖路易腦炎病毒、以色列火雞腦膜腦脊髓炎病毒、Sitiawan 病毒、韋塞爾斯布朗病毒(Wesselsbron virus)及跳躍病病毒。副黏液病毒科，包括但不限於犬瘟熱病毒、海豹瘟熱病毒、鯨麻疹

病毒(cetacean morbillivirus)、新城病病毒、牛瘟病毒。大部分確認之 PS 截取易感之套膜病毒為 RNA 病毒：伊波拉及馬爾堡病毒(絲狀病毒科)；羅氏河病毒、屈公病毒、辛得比斯病毒、東方馬腦脊髓炎病毒(披蓋病毒科、 $\alpha$  病毒)、水泡性口炎病毒(炮彈病毒科、水泡病毒)、阿馬帕里病毒、皮欽德病毒、塔卡里伯病毒、胡寧病毒、馬秋波病毒(沙粒病毒科、哺乳類沙粒病毒)、西尼羅病毒、登革熱病毒、黃熱病病毒(黃病毒科、黃病毒)；人類免疫缺陷病毒 1 型(逆轉錄病毒科、慢病毒)；莫洛尼鼠白血病病毒(逆轉錄病毒科、 $\gamma$  逆轉錄病毒)；A 型流感病毒(正黏液病毒科)；呼吸道融合細胞病毒(副黏液病毒科、肺炎病毒科、肺炎病毒)，經確認之 PS 截取易感之套膜 DNA 病毒為：牛痘病毒(痘病毒科、脊索痘病毒亞科、正痘病毒)；1 型單純疱疹病毒、2 型單純疱疹病毒(疱疹病毒科、甲型疱疹病毒亞科、單純疱疹病毒)；人類巨細胞病毒(疱疹病毒科、乙型疱疹病毒亞科、巨細胞病毒)；苜蓿銀紋夜蛾核多角體病毒(棒狀病毒科、甲型棒狀病毒科)(昆蟲病毒)，所探查之 PS 截取易感的重要套膜 RNA 病毒為：伊波拉及馬爾堡病毒(絲狀病毒科)；塞姆利森林病毒、羅氏河病毒、屈公病毒、阿尼昂尼昂病毒、辛得比斯病毒、東方/西方/委內瑞拉馬腦炎病毒(披蓋病毒科、 $\alpha$  病毒)；風疹(德國麻疹)病毒(披蓋病毒科、風疹病毒屬)；狂犬病病毒、兔頭蝙蝠病毒、蒙古拉病毒(炮彈病毒科、麗沙病毒屬)；阿馬帕里病毒、皮欽德病毒、塔卡里伯病毒、胡寧病毒、馬秋波病毒、瓜納瑞托病毒、薩比埃病毒、賴薩病毒(沙粒病毒科、哺乳類沙粒病毒屬)；西尼羅病毒、登革熱病毒、黃熱病病毒、茲卡病毒、日本腦炎病毒、聖路易腦炎病毒、蜱傳腦炎病毒、鄂木斯克出血熱病毒、卡薩諾爾森林病病毒(黃病毒科、黃病毒)；人類 C 型肝炎病毒(黃病毒科、肝炎病毒)；人類免疫缺陷病毒 1 型(逆轉錄病毒科、慢病毒)；A/B 型流感病毒(正黏液病毒科、普通流感病毒)；呼吸道融合細胞病毒(副黏液病毒科、肺病毒科、肺病毒)；亨德拉病毒、立百病毒(副黏液病毒科、副黏液病毒亞科、亨尼帕病毒)；麻疹病毒(副黏液病毒科、副



黏液病毒亞科、麻疹病毒屬)，所探查之 PS 截取易感的套膜 DNA 病毒為：主天花(天花)病毒(痘病毒科、脊索痘病毒亞科、正痘病毒)；人類 B 型肝炎病毒(肝去氧核糖核酸病毒科、正肝去氧核糖核酸病毒)；丁型肝炎病毒(D 型肝炎病毒)(未分配家族、 $\delta$  病毒)；1 型單純疱疹病毒、2 型單純疱疹病毒(疱疹病毒科、甲型疱疹病毒亞科、單純疱疹病毒)；人類巨細胞病毒(疱疹病毒科、乙型疱疹病毒亞科、巨細胞病毒)。

**【0319】** 在一些實施例中，本發明提供了一種用於治療病毒感染之方法，其包含治療組織中經病毒誘導性或相關性損傷及疾病引起之疾病(壞死、炎症、硬化症)，其包括但不限於眼睛(視網膜、鞏膜、晶狀體、虹膜、瞳孔、角膜、斑點、視網膜血管、視神經)、耳朵(耳道、中耳骨、鼓膜、耳咽管、耳蝸神經、前庭神經、半規管、耳蝸)、鼻子(鼻孔、前庭、鼻甲骨、鼻竇)、口腔及口咽(唇、牙齦、硬齶及軟齶、唾液腺、齶垂、扁桃腺、咽扁桃腺、齒)、中樞神經系統及相關結構(腦、大腦、小腦、嗅球、下視丘、網狀結構、延腦、腦膜、腦室、視丘、松果體)、周圍及腸神經系統(自主神經、交感神經、副交感神經、感覺神經、神經節細胞、神經節)、皮膚(表皮、真皮、附件結構、皮脂腺、毛囊、角質層、粒狀細胞、棘狀細胞、汗腺)、呼吸道(喉、氣管、枝氣管、小氣管、肺、肺泡、胸膜)、消化道(咽、食道、胃、小腸、十二指腸、空腸、迴腸、結腸、直腸、闌尾、肛門)、肝臟(肝內及肝外膽管、膽囊、肝、肝細胞、小管、令氏管(canals of Hering))、胰臟(內分泌胰腺、外分泌胰腺、胰管、胰腺腺泡)、尿道(腎皮質、腎小管、腎盂、腎小球、輸尿管、膀胱、尿道)、男性生殖道(前列腺、睪丸、陰囊、副睪、輸精管、蒂頭、包皮、尿道海綿體、陰莖海綿體、尿道球腺)、女性生殖道(卵巢、纖維毛、輸卵管、子宮、子宮內膜、子宮頸內膜、子宮頸內腺、子宮頸、外子宮頸、陰道、陰唇、胎盤)、內分泌系統(松果腺、腦垂腺、甲狀腺、副甲狀腺、腎上腺、腎上腺皮質、腎上腺髓質)、心血管系統(心臟、心包膜、心肌、心內膜、心房、

心室、冠狀動脈、三尖瓣、主動脈瓣、二尖瓣、肺動脈瓣、主動脈、動脈、小動脈、微血管、小靜脈、靜脈、下大靜脈、上大靜脈、肺動脈、肺靜脈)、骨骼肌系統(骨、肌腱、韌帶、骨骼肌、平滑肌、肌膜)及血液(血小板、紅血球、白血球及其所有前驅物及骨髓)。

**【0320】** 在某些實施例中，本發明之化合物或組合物向患者經鼻投與。在其他實施例中，本發明之化合物或組合物透過肺部向患者吸入投與。

**【0321】** 根據本發明之方法的化合物及組合物可使用對治療或減輕疾病、病症及/或疾患之嚴重程度有效的任何量及任何投與途徑投與。所需之精確量將視個體之物種、年齡及一般狀況、疾病或疾患之嚴重程度、特定藥劑、其投與模式及其類似因素因個體而不同。根據本發明方法之化合物及組合物較佳地以單位劑型調配以易於投與及劑量均勻。如本文所用，表述「單位劑型」係指適於待治療患者之藥劑的物理離散單位。然而，應理解，化合物及組合物之每天總用量可由主治醫師在合理醫學判斷範疇內決定。任何特定患者或生物體之特定有效劑量將視多種因素而定，該等因素包括待治療病症及病症嚴重強度；所用特定化合物之活性；所用特定組合物；患者之年齡、體重、一般健康、性別及膳食；投與時間、投與途徑及所用特定化合物之排泄比率；治療持續時間；與所用特定化合物組合或同時使用之藥物；及如醫學技術中熟知之因素。如本文所用，術語「患者」意謂動物，較佳為哺乳動物，且最佳為人類。

**【0322】** 本發明之醫藥學上可接受之組合物可視所治療之疾病或病症之嚴重程度而經口、經直腸、非經腸、腦池內、陰道內、腹膜內、局部(如藉由粉劑、軟膏或滴劑)、經頰(如經口或鼻噴霧)或其類似方式向人類及其他動物投與。在某些實施例中，本發明化合物可按以下劑量水準經口或非經腸投與以獲得所需治療效應：每天、每天一或多次每公斤個體體重約 0.01 mg 至約 50 mg，且較佳約 1 mg 至約 25 mg。

【0323】 用於經口投與之液體劑型包括但不限於醫藥學上可接受之乳液、微乳液、溶液、懸浮液、糖漿及酞劑。除活性化合物之外，液體劑型可含有此項技術中常用之惰性稀釋劑，諸如水或其他溶劑；增溶劑及乳化劑，諸如乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苯甲酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲醯胺、油(尤其棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄欖油、蓖麻油及芝麻油)、甘油、四氫糠醇、聚乙二醇及脫水山梨糖醇之脂肪酸酯；及其混合物。除惰性稀釋劑之外，經口組合物亦可包括佐劑，諸如濕潤劑、乳化劑及懸浮劑、甜味劑、調味劑及芳香劑。

【0324】 可根據已知技術使用適合之分散劑或潤濕劑及懸浮劑調配可注射製劑，例如無菌可注射水性或油性懸浮液。無菌可注射製劑亦可為於無毒非經腸可接受之稀釋劑或溶劑中之無菌可注射溶液、懸浮液或乳液，例如如於 1,3-丁二醇中之溶液。在可接受之媒劑及溶劑中，可採用的有水、林格氏溶液、U.S.P 及等張氯化鈉溶液。另外，無菌不揮發性油習用作溶劑或懸浮介質。出於此目的，可採用任何溫和的不揮發性油，包括合成單甘油酯或二甘油酯。另外，諸如油酸之脂肪酸用於製備可注射劑。

【0325】 可例如藉由經由細菌截留過濾器過濾或藉由併入呈無菌固體組合物形式之滅菌劑來將可注射調配物滅菌，該等無菌固體組合物可在使用之前即刻溶解或分散於無菌水或其他無菌可注射介質中。

【0326】 為延長本文所述化合物之作用，通常期望減緩來自皮下或肌肉內注射之化合物的吸收。此可藉由使用具有不良水溶性之結晶或非晶形材料之液體懸浮液來達成。則化合物之吸收率視其溶解率而定，溶解率又可視晶體尺寸及結晶形態而定。或者，藉由將化合物溶解或懸浮於油媒劑中來實現非經腸投與之化合物之延遲吸收。藉由在諸如聚丙交酯-聚乙交酯之生物可降解聚合物中形成化合物之微膠囊基質來製造可注射積存形式。視化合物與聚合物之比率及所使用

之特定聚合物的性質而定，可控制化合物釋放速率。其他可生物降解之聚合物的實例包括聚(原酸酯)及聚(酸酐)。亦藉由將化合物覆埋於與身體組織相容之脂質體或微乳液中來製備儲槽式可注射調配物。

**【0327】** 用於經直腸或經陰道投與之組合物較佳為可藉由將本發明化合物與適合的非刺激賦形劑或載劑(諸如可可脂、聚乙二醇)混合而製備之栓劑；或在環境溫度下為固體但在體溫下為液體且因此在直腸或陰道腔中熔融且釋放活性化合物的栓劑蠟。

**【0328】** 用於經口投與之固體劑型包括膠囊、錠劑、丸劑、散劑及粒劑。在此類固體劑型中，活性化合物與以下各者混合：至少一種惰性、醫藥學上可接受之賦形劑或載劑，諸如檸檬酸鈉或磷酸二鈣及/或 a)填充劑或增量劑，諸如澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇及矽酸，b)黏合劑，諸如羧甲基纖維素、海藻酸鹽、明膠、聚乙烯吡咯啉酮、蔗糖及阿拉伯膠；c)保濕劑，諸如甘油，d)崩解劑，諸如瓊脂-瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯或木薯澱粉、褐藻酸、某些矽酸鹽及碳酸鈉，e)阻溶劑，諸如石蠟，f)吸收促進劑，諸如四級銨化合物，g)濕潤劑，諸如鯨蠟醇及單硬脂酸甘油酯，h)吸收劑，諸如高嶺土及膨潤土，及/或 i)潤滑劑，諸如滑石、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固態聚乙二醇、月桂基硫酸鈉及其混合物。在膠囊、錠劑及丸劑之情況下，該劑型亦可包含緩衝劑。

**【0329】** 類似類型之固體組合物亦可用作使用諸如乳糖(lactose 或 milk sugar)以及高分子量聚乙二醇及其類似物之賦形劑之軟填充及硬填充明膠膠囊中的填充劑。錠劑、糖衣藥丸、膠囊、丸劑及粒劑之固體劑型可製備有包衣及外殼，諸如腸溶包衣及醫藥調配技術中熟知之其他包衣。其可視情況含有乳濁劑，且亦可具有僅在或優先在腸道之某一部分中釋放或視情況以延遲方式釋放活性成分之組合物。可使用之包埋組合物之實例包括聚合物質及蠟。類似類型之固體組合物亦可用作使用如乳糖以及高分子量聚乙二醇及其類似物之賦形劑之軟及硬填充

明膠膠囊中之填充劑。

**【0330】** 活性化合物亦可與一或多種如上文所指出之賦形劑一起以微囊封形式存在。錠劑、糖衣藥丸、膠囊、丸劑及顆粒之固體劑型可用包衣及外殼(諸如腸溶包衣、釋放控制包衣及醫藥調配技術中熟知之其他包衣)來製備。在此類固體劑型中，活性化合物可與至少一種惰性稀釋劑(諸如蔗糖、乳糖或澱粉)摻合。如正常實務，此類劑型亦可包含除惰性稀釋劑之外的額外物質，例如製錠潤滑劑及其他製錠助劑，諸如硬脂酸鎂及微晶纖維素。在膠囊、錠劑及丸劑之情況下，劑型亦可包含緩衝劑。其可視情況含有乳濁劑，且亦可具有僅在或優先在腸道之某一部分中釋放或視情況以延遲方式釋放活性成分之組合物。可使用之包埋組合物之實例包括聚合物質及蠟。

**【0331】** 用於局部或經皮投與本發明化合物之劑型包括軟膏、糊劑、乳膏、洗劑、凝膠、散劑、溶液、噴霧劑、吸入劑或貼片。活性組分係在無菌條件下與醫藥學上可接受之載劑及如可為所需之任何所需防腐劑或緩衝劑摻合。眼科調配物、滴耳劑和滴眼劑也涵蓋於本發明的範圍內。另外，本發明涵蓋使用經皮貼片，其具有向身體提供控制遞送化合物之附加優點。此類劑型可藉由在適當介質中溶解或分配化合物來製備。亦可使用吸收強化劑來增加化合物之透皮量。可藉由提供速率控制膜或藉由將化合物分散於聚合物基質或凝膠中來控制速率。

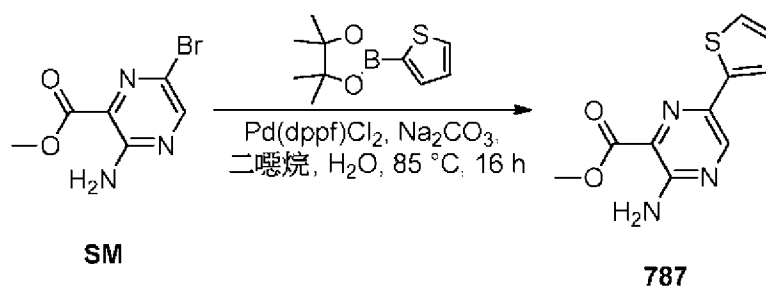
**【0332】** 以下實例僅出於說明之目的提供且不應理解為以任何方式限制本發明。

## 實例

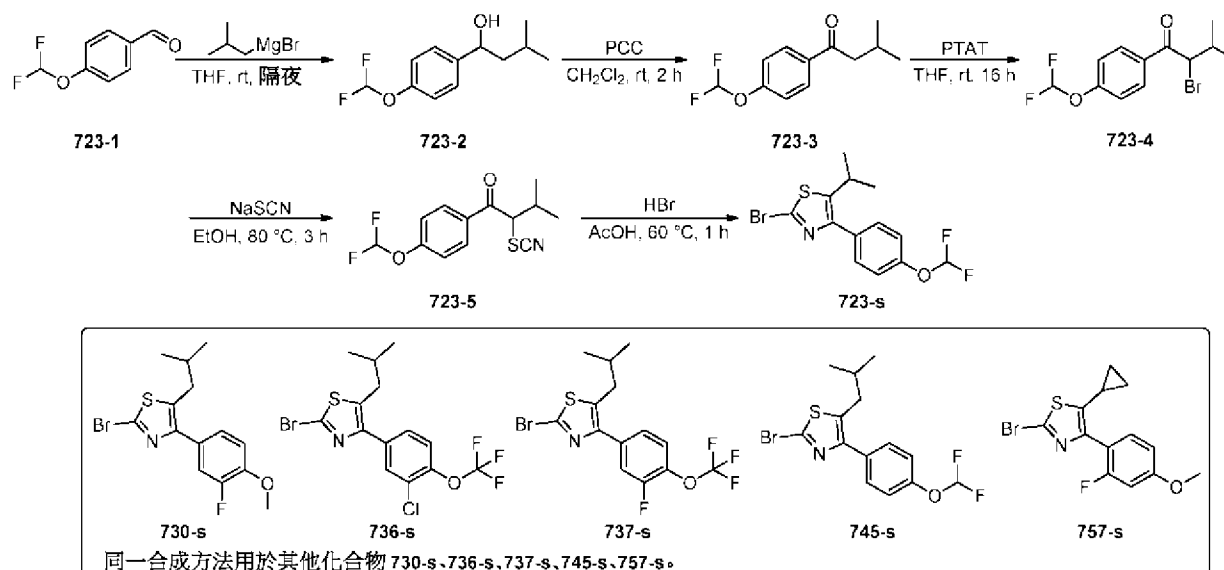
**【0333】** 如在以下實例中所描繪，在某些示範性實施例中，根據以下通用程序來製備化合物。應瞭解，雖然一般方法描繪本發明之某些化合物的合成，但以下一般方法及一般熟習此項技術者已知之其他方法可應用於如本文所述之所有化合物及此等化合物中之各者的子類及種類。

## 實例 1. 某些化合物之合成

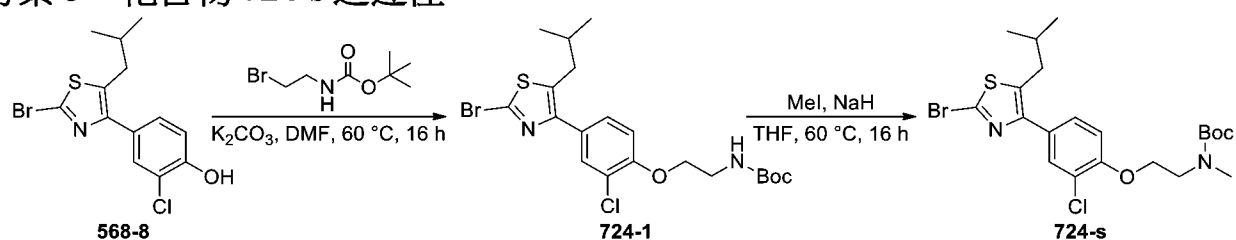
## 方案 1：化合物 787 之途徑



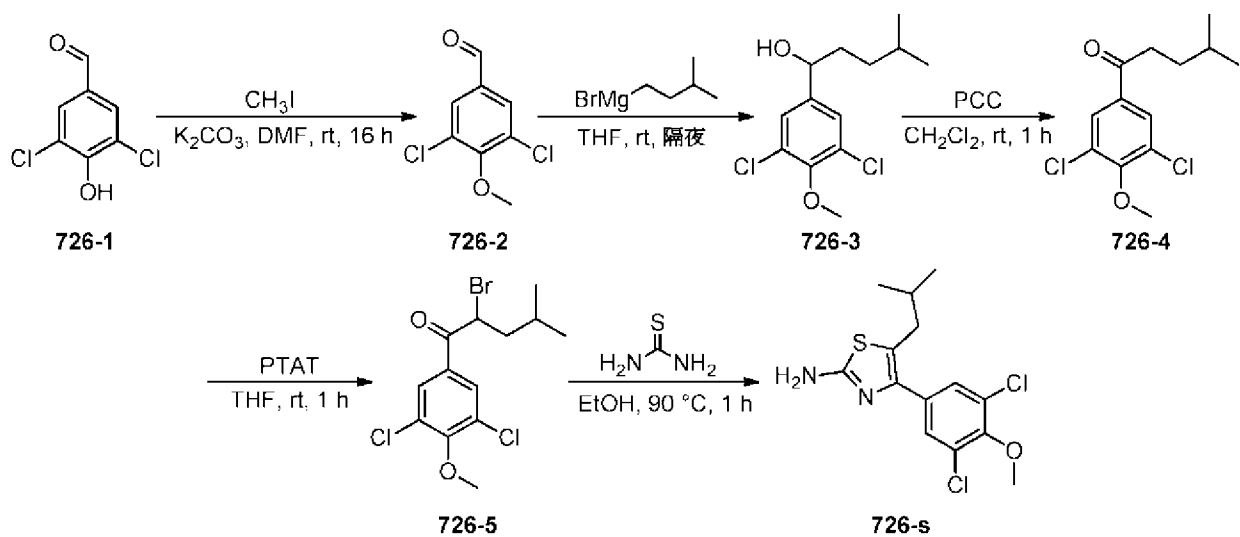
## 方案 2：化合物 723-s、730-s、736-s、737-s、745-s、757-s 之途徑



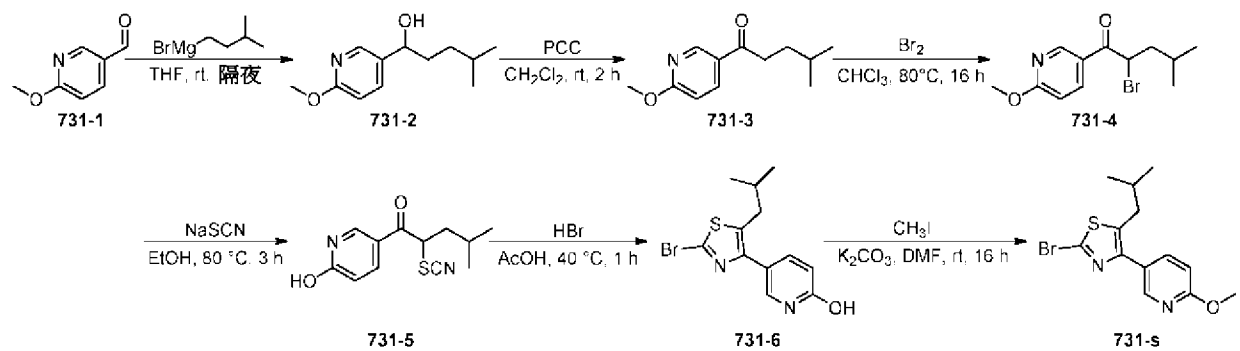
## 方案 3：化合物 724-s 之途徑



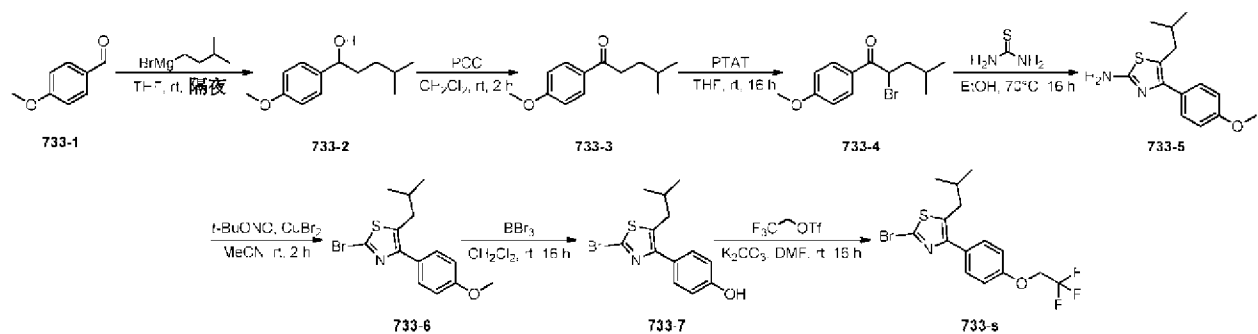
## 方案 4：化合物 726-s 之途徑



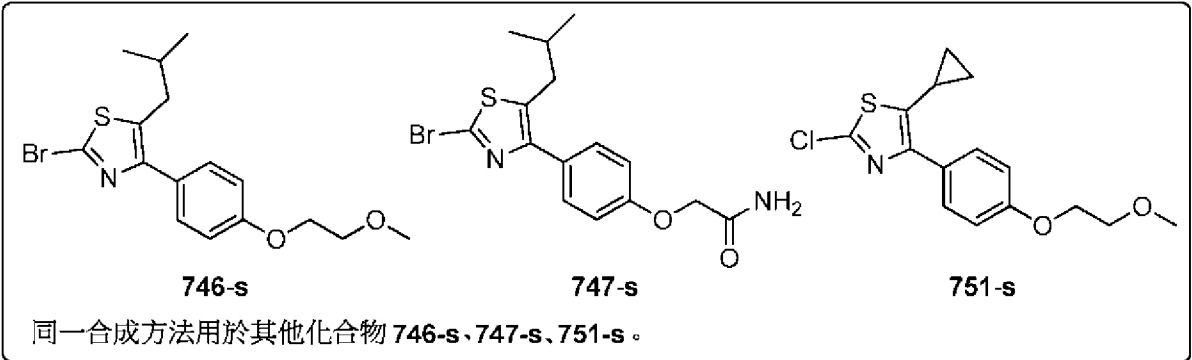
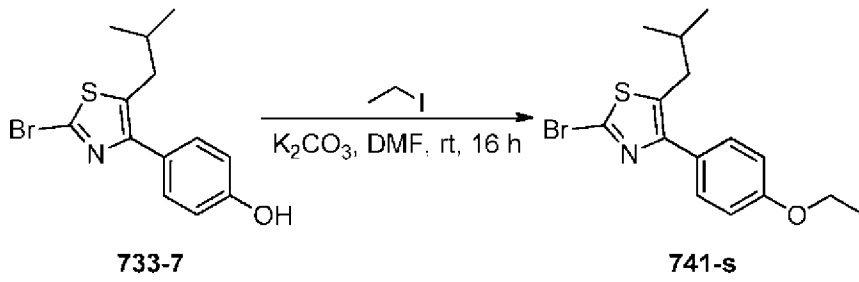
### 方案 5：化合物 731-s 之途徑



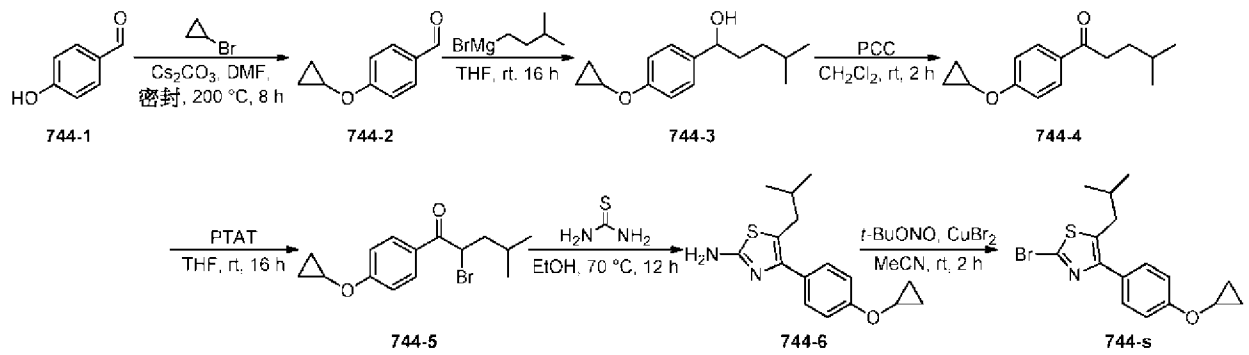
### 方案 6：化合物 733-s 之途徑



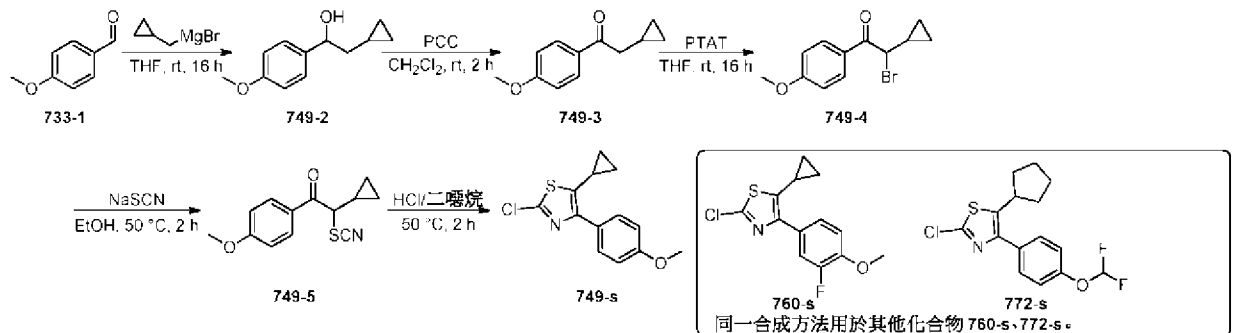
### 方案 7：化合物 711-s、746-s、747-s、751-s 之途徑



方案 8：化合物 744-s 之途徑

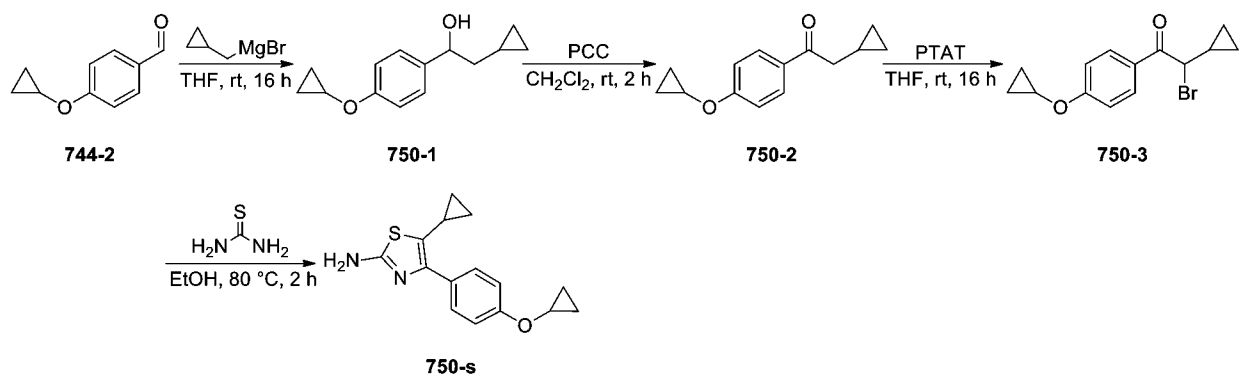


方案 9：化合物 749-s、760-s、772-s 之途徑

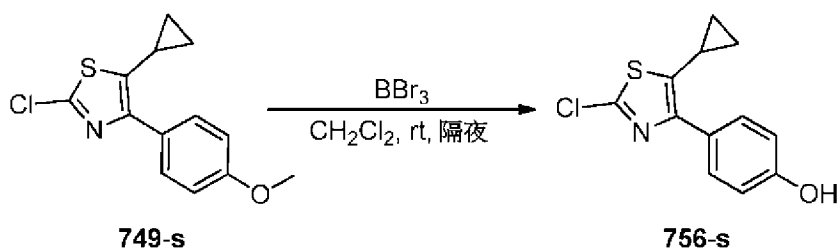


方案 10：化合物 750-s 之途徑

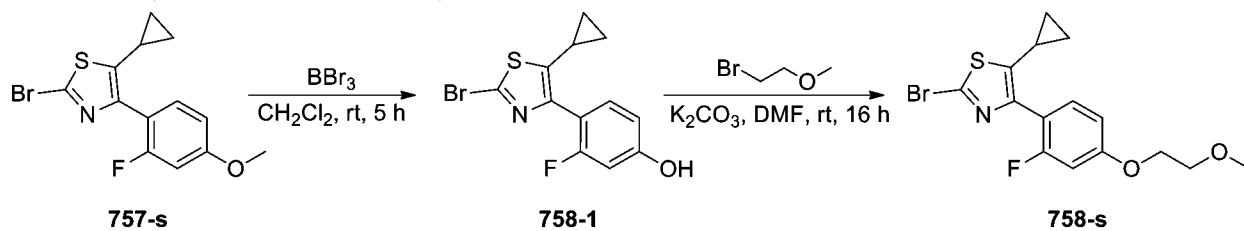




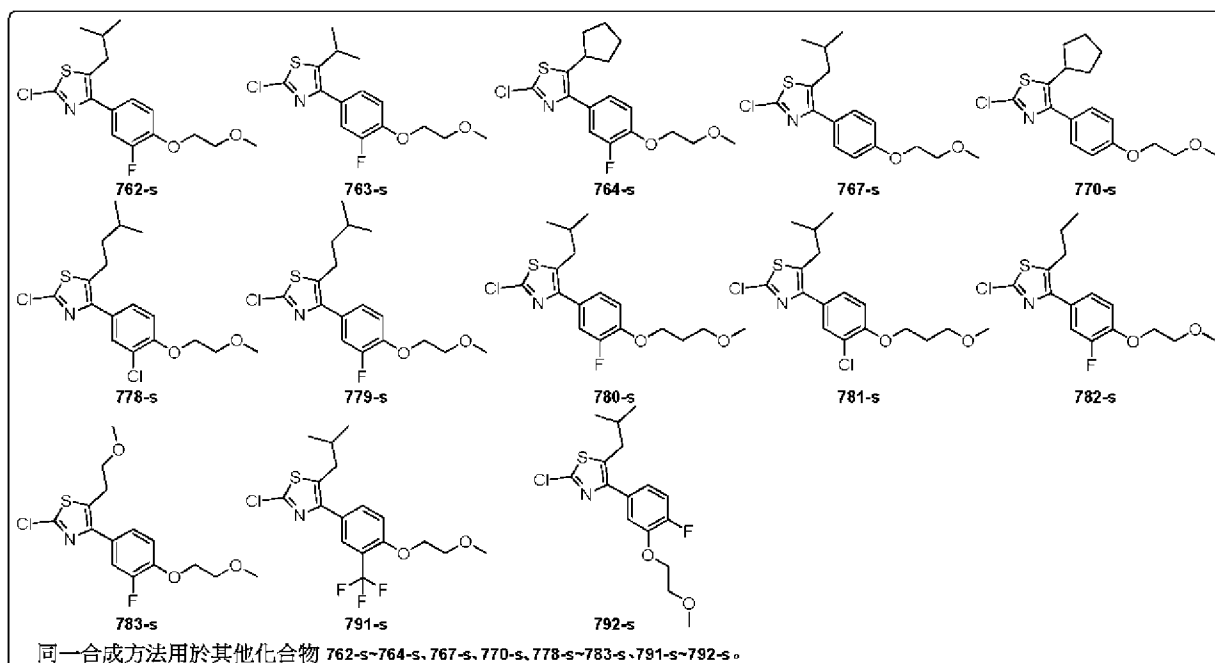
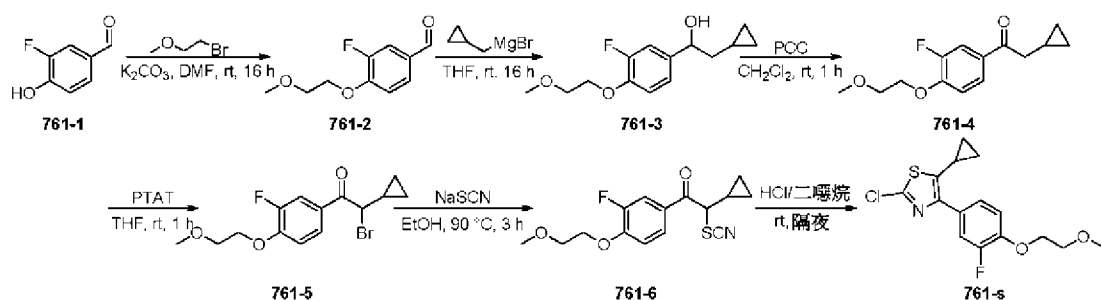
### 方案 11：化合物 756-s 之途徑



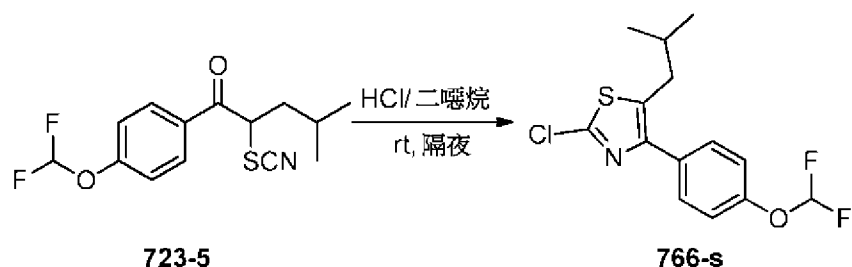
### 方案 12：化合物 758-s 之途徑



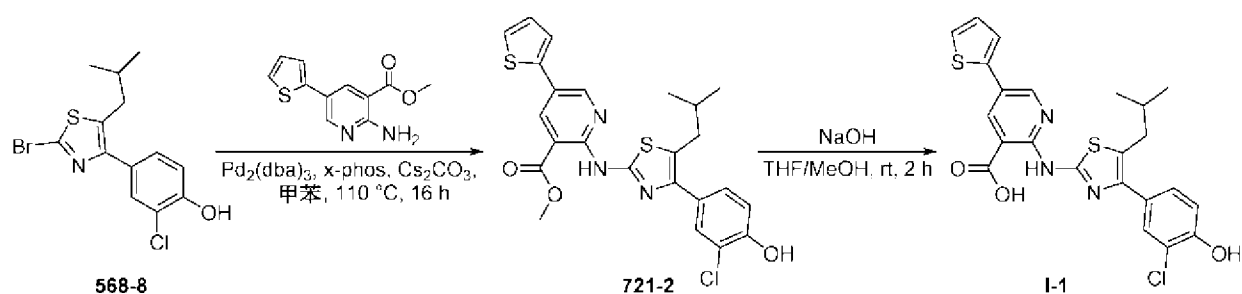
### 方案 13：化合物 761-s~764-s、767-s、770-s、778-s~783-s、791-s~792-s 之途徑



### 方案 14：化合物 766-s 之途徑

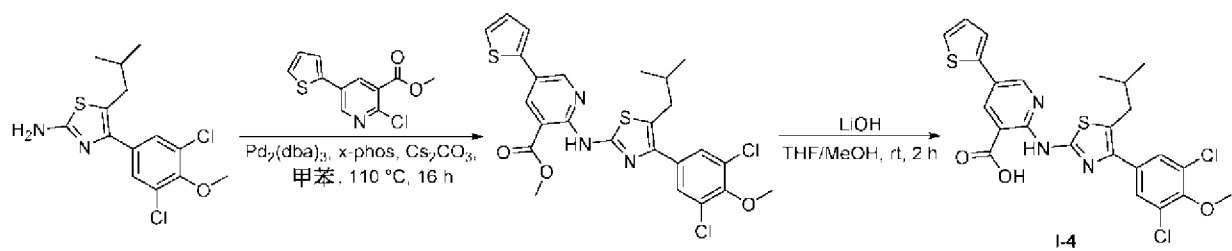


### 方案 15：化合物 I-1、I-2、I-5 至 I-16、I-18、I-20 至 I-52、I-54、I-55、I-57 至 I-59 之途徑

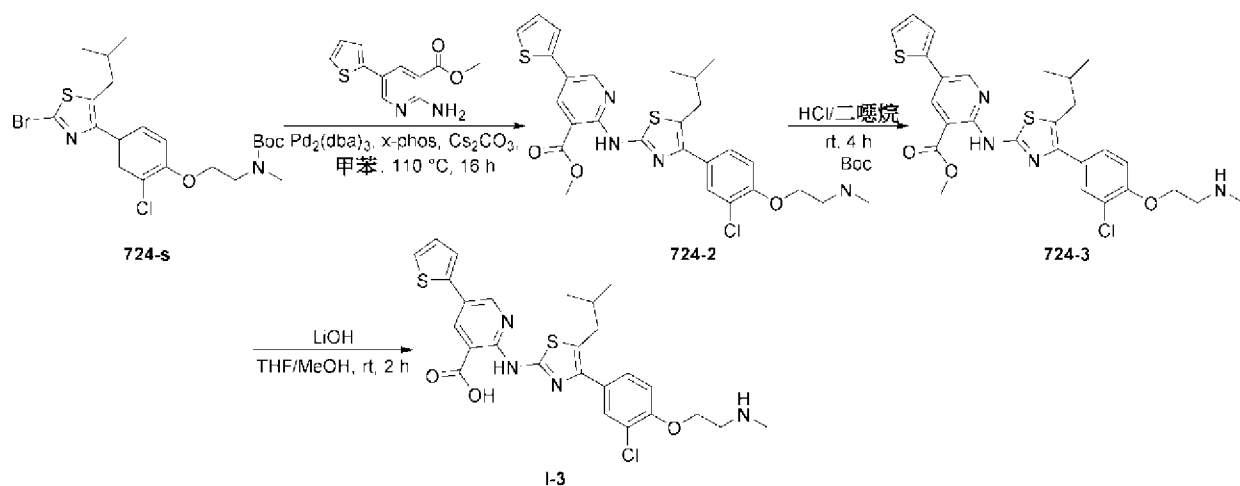


同一合成方法用於其他化合物 I-2、I-5 至 I-16、I-18、I-20 至 I-52、I-54、I-55、I-57 至 I-59。

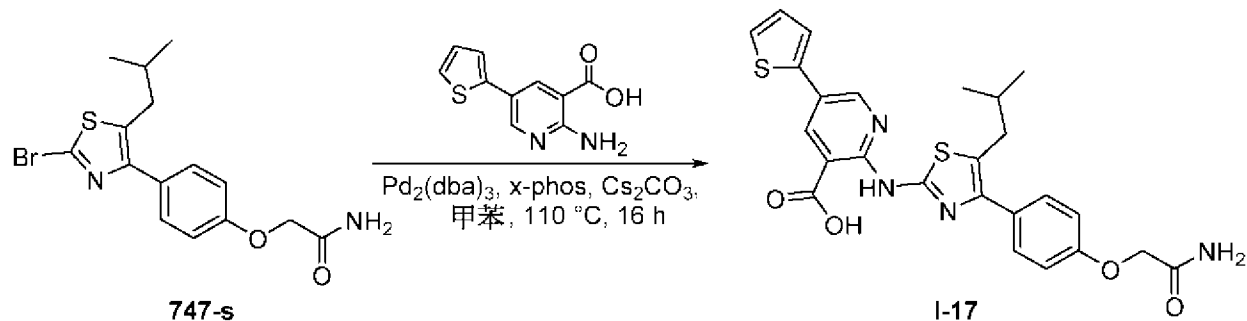
### 方案 16：化合物 I-4 及 I-19 之途徑



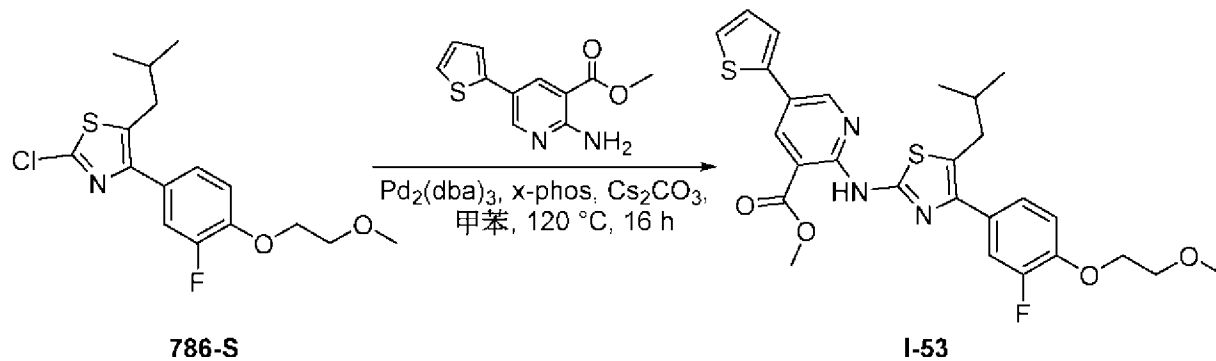
### 方案 17：化合物 I-3 之途徑



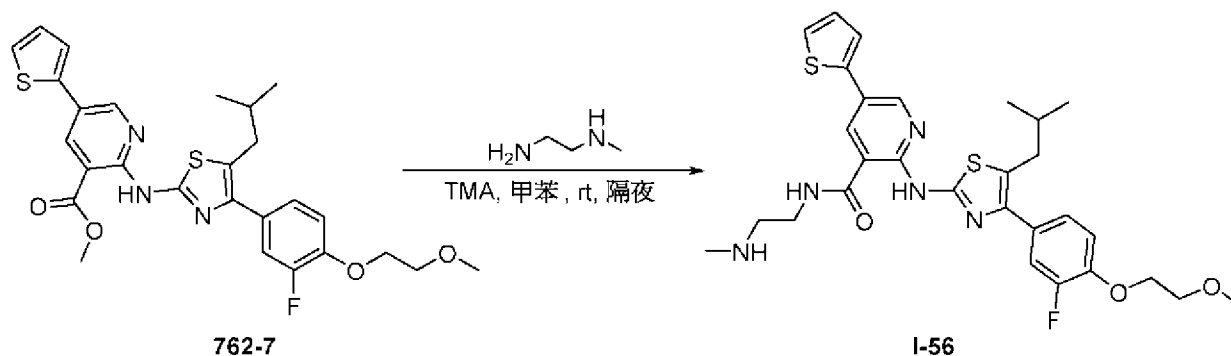
### 方案 18：化合物 I-17 之途徑



### 方案 19：化合物 I-53 之途徑



### 方案 20：化合物 I-56 之途徑



**【0334】 總體資訊：**所有蒸發均使用旋轉式蒸發器在真空中進行。在 rt 下，在真空(1-5 mmHg)中乾燥分析樣品。在矽膠板上進行薄層層析(TLC)，藉由 UV 光(214 及 254 nm)觀測斑點。使用矽膠(200-300 目)，進行管柱及急驟層析純化。溶劑系統報告為按體積計之混合物。所有 NMR 光譜均在 Bruker 400 (400 MHz) 光譜儀上記錄。<sup>1</sup>H 化學位移以 ppm 之  $\delta$  值形式報告，其中氘化溶劑作為內標。資料如下報告：化學位移、多重性(s = 單峰，d = 雙重峰，t = 三重峰，q = 四重峰，br = 寬峰，m = 多重峰)、偶合常數(Hz)，積分值。

**【0335】 總體資訊：**所有蒸發均使用旋轉式蒸發器在真空中進行。在 rt 下，在真空(1-5 mmHg)中乾燥分析樣品。在矽膠板上進行薄層層析(TLC)，藉由 UV 光(214 及 254 nm)觀測斑點。使用矽膠(200-300 目)，進行管柱及急驟層析純化。溶劑系統報告為按體積計之混合物。所有 NMR 光譜均在 Bruker 400 (400 MHz) 光譜儀上記錄。<sup>1</sup>H 化學位移以 ppm 之  $\delta$  值形式報告，其中氘化溶劑作為內標。資料如下報告：化學位移、多重性(s = 單峰，d = 雙重峰，t = 三重峰，q = 四重峰，br = 寬峰，m = 多重峰)、偶合常數(Hz)，積分值。

**【0336】** 在具有電噴霧電離之 Agilent 1200 系列 6110 或 6120 質譜儀上得到 LCMS 光譜，且除非另外規定，否則通用 LCMS 條件如下：

**方法 A** (Agilent LCMS 1200-6110，管柱：Waters X-Bridge C18 (50 mm x 4.6 mm x 3.5  $\mu$ m)；管柱溫度：40°C；流量：3.0 mL/min；移動相：自 95% [水+ 0.05% TFA] 及 5% [CH<sub>3</sub>CN + 0.05% TFA]至 0% [水+ 0.05% TFA]及 100% [CH<sub>3</sub>CN + 0.05%

TFA]於 0.8 min 內，隨後在此條件下 0.4 min，最後變成 95% [水+ 0.05% TFA]及 5% [CH<sub>3</sub>CN + 0.05% TFA]於 0.01 min 內)。

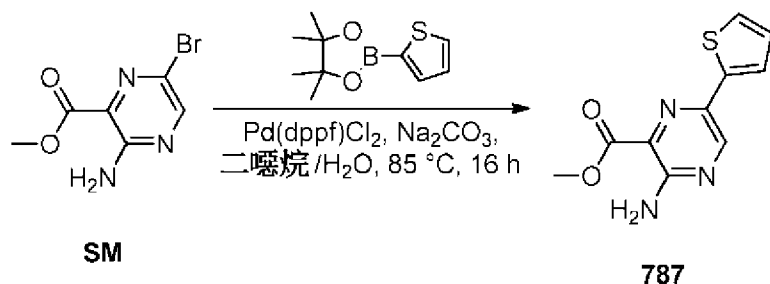
**方法 B** (Agilent LCMS 1200-6110，管柱：Waters X-Bridge C18 (50 mm x 4.6 mm x 3.5 μm)；管柱溫度：40°C；流量：2.0 mL/min；移動相：自 95% [水+ 0.05% TFA]及 5% [CH<sub>3</sub>CN + 0.05% TFA]至 0% [水+ 0.05% TFA]及 100% [CH<sub>3</sub>CN + 0.05% TFA]於 1.6 min 內，隨後在此條件下 1.4 min，最後變成 95% [水+ 0.05% TFA]及 5% [CH<sub>3</sub>CN + 0.05% TFA]於 0.05 min 內，且在此條件下 0.7 min)。

**方法 C** (Agilent LCMS 1200-6120，管柱：Waters X-Bridge C18 (50 mm x 4.6 mm x 3.5 μm)；管柱溫度：40°C；流量：2.0 mL/min；移動相：自 95% [水+ 10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>]及 5% [CH<sub>3</sub>CN]至 0% [水+ 10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>]及 100% [CH<sub>3</sub>CN]於 1.6 min 內，隨後在此條件下 1.4 min，最後變成 95% [水+ 10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>]及 5% [CH<sub>3</sub>CN]於 0.1 min 內，且在此條件下 0.7 min。)

**方法 D** (Agilent LCMS 1200-6120，管柱：Waters X-Bridge C18 (50 mm x 4.6 mm x 3.5 μm)；管柱溫度：45°C；流量：2.3 mL/min；移動相：自 95% [水+ 10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>]及 5% [CH<sub>3</sub>CN]至 0% [水+ 10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>]及 100% [CH<sub>3</sub>CN]於 1.75 min 內，隨後在此條件下 0.8 min，最後變成 95% [水+ 10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>]及 5% [CH<sub>3</sub>CN]於 0.1 min 內，且在此條件下 0.1 min。)

## 實驗部分

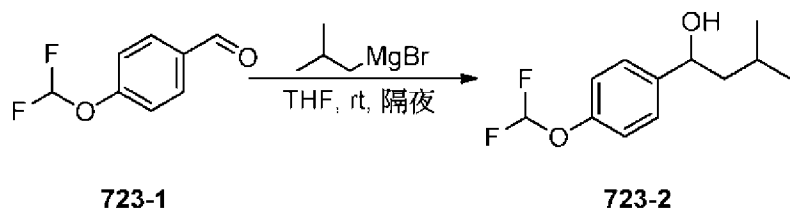
3-胺基-6-(噻吩-2-基)吡嗪-2-甲酸甲酯(**787**)之合成



**[0337]** 將 **SM** (1.0 g, 4.31 mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(噻吩-2-基)-1,3,2-二氧雜

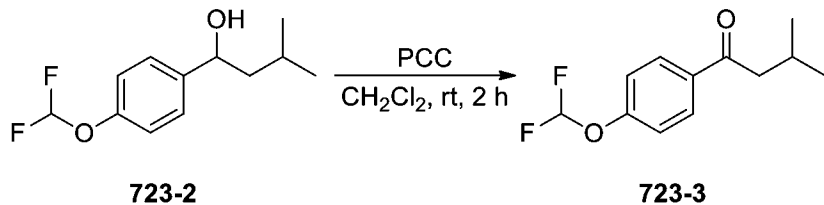
硼雜環戊烷(1.36 g, 6.47 mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (315 mg, 0.431 mmol)及 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.84 g, 8.62 mmol)於二噁烷/H<sub>2</sub>O (v/v = 5/1, 10.0 mL)中之混合物在 N<sub>2</sub> 氛圍下在 85°C 下攪拌 16 h。當反應完成時，將其濃縮且藉由矽膠管柱層析(石油醚/乙酸乙酯= 3/1)純化，得到呈棕色固體之 **787** (670 mg, 66.1%產率)。

1-(4-(二氟甲氧基)苯基)-3-甲基丁-1-醇(**723-2**)之合成



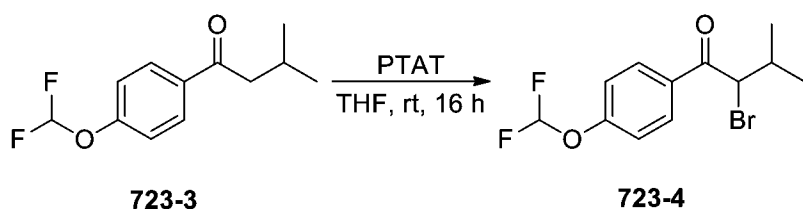
【0338】 向 **723-1** (2.0 g, 11.6 mmol)於 THF (20.0 mL)中之溶液中添加異丁基溴化鎂(1.0 M 於 THF 中, 17.4 mL, 17.4 mmol)。將反應物在室溫下攪拌隔夜。當反應完成時，將其傾入 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液(飽和, 50.0 mL)中且用 EtOAc (80.0 mL×3)萃取。合併有機相，且將其用 H<sub>2</sub>O (50.0 mL)及鹽水(80.0 mL)洗滌，隨後經無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，濃縮，得到粗產物，其未經進一步純化即直接用於下一步驟中，得到呈黃色油狀物之 **723-2** (1.30 g, 48.6%產率)。

1-(4-(二氟甲氧基)苯基)-3-甲基丁-1-酮(**723-3**)之合成



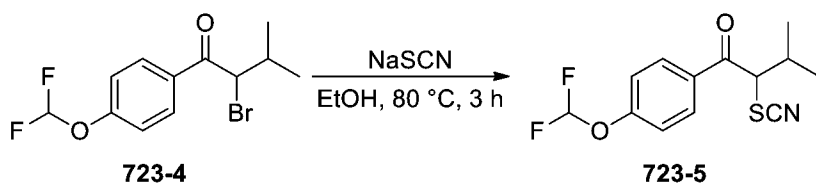
【0339】 向 **723-2** (1.30 g, 5.65 mmol)於 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL)中之溶液中添加 PCC (2.43 g, 11.3 mmol)。在室溫下攪拌反應物 2 h。當反應完成時，將其濃縮，且藉由矽膠管柱層析(石油醚/乙酸乙酯= 50/1)純化，得到呈無色油狀物之 **723-3** (1.20 g, 93.1%產率)。

2-溴-1-(4-(二氟甲氧基)苯基)-3-甲基丁-1-酮(**723-4**)之合成



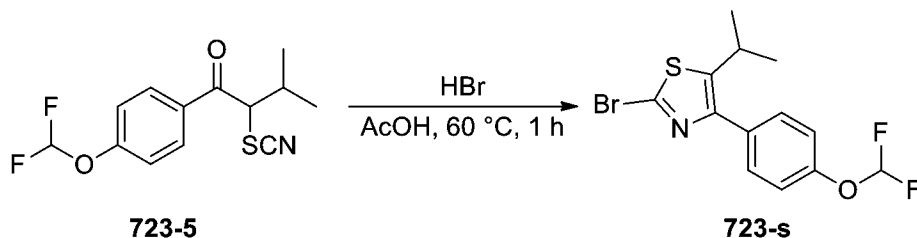
**【0340】** 將 **723-3** (1.20 g, 5.26 mmol)及 PTAT (2.96 g, 7.89 mmol)於 THF (50.0 mL)中之混合物在室溫下攪拌 16 h。當反應完成時，將其濃縮，且將殘餘物溶解於 H<sub>2</sub>O (30.0 mL)中，且隨後用 EtOAc (50.0 mL×2)萃取。合併有機層，且將其用 H<sub>2</sub>O (30.0 mL×2)及鹽水(30.0 mL)洗滌，隨後藉由無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥。濃縮溶液得到粗產物，其未經進一步純化即直接用於下一步驟中，得到呈棕色油狀物之 **723-4** (1.61 g, 100%產率)。

1-(4-(二氟甲氧基)苯基)-3-甲基-2-氰硫基丁-1-酮(**723-5**)之合成



**【0341】** 將 **723-4** (1.61 g, 5.24 mmol)及 NaSCN (849 mg, 10.5 mmol)於 EtOH (50.0 mL)中之混合物在 80°C下攪拌 3 h。當反應完成時，將其濃縮且藉由矽膠管柱層析(石油醚/乙酸乙酯=3/1)純化，得到呈黃色固體之 **723-5** (1.10 g, 73.5%產率)。

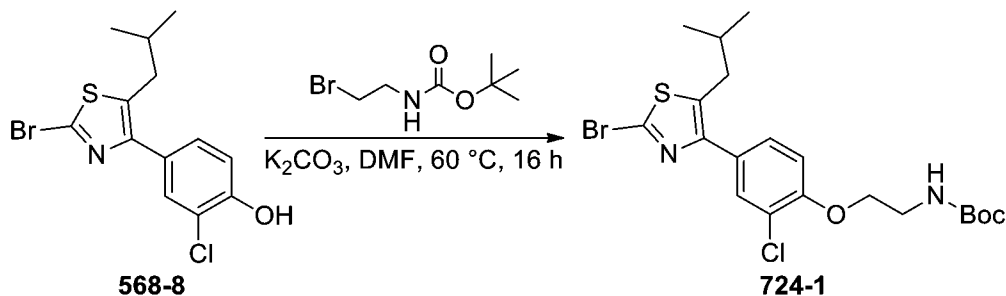
2-溴-4-(4-(二氟甲氧基)苯基)-5-異丙基噻唑(**723-s**)之合成



**【0342】** 將 **723-5** (1.10 g, 3.86 mmol)及 HBr (2.0 M 於 AcOH 中, 5.0 mL)於 AcOH (10.0 mL)中之混合物在 60°C下攪拌 1 h。當反應完成時，將其傾入 H<sub>2</sub>O (100 mL)中且用 EtOAc (100 mL×3)萃取。合併有機相，且將其用 H<sub>2</sub>O (80.0 mL)及鹽水(80.0 mL)洗滌，隨後經無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，濃縮且藉由矽膠管柱層析(石油

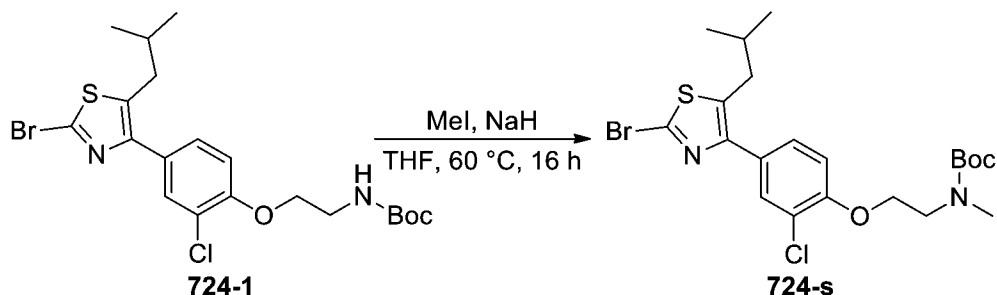
醚/乙酸乙酯= 10/1)純化，得到呈黃色油狀物之 **723-s** (1.0 g, 74.5%產率)。

(2-(4-(2-溴-5-異丁基噻唑-4-基)-2-氯苯氧基)乙基)胺甲酸三級丁酯(**724-1**)之合成



**【0343】** 將 **568-8** (300 mg, 0.865 mmol)、(2-溴乙基)胺甲酸三級丁酯(233 mg, 1.04 mmol)及  $K_2CO_3$  (239 mg, 1.73 mmol)於 DMF (5.0 mL)中之混合物在 60°C下攪拌 16 h。當反應完成時，將其傾入  $H_2O$  (80.0 mL)中，且用 EtOAc (80.0 mL x 3)萃取。合併有機相，且將其用  $H_2O$  (50.0 mL)及鹽水(50.0 mL)洗滌，隨後經無水  $Na_2SO_4$  乾燥，濃縮且藉由矽膠管柱層析(石油醚/乙酸乙酯= 8/1)純化，得到呈無色油狀物之 **724-1** (290 g, 68.4%產率)。

(2-(4-(2-溴-5-異丁基噻唑-4-基)-2-氯苯氧基)乙基)(甲基)胺甲酸三級丁酯(**724-s**)之合成

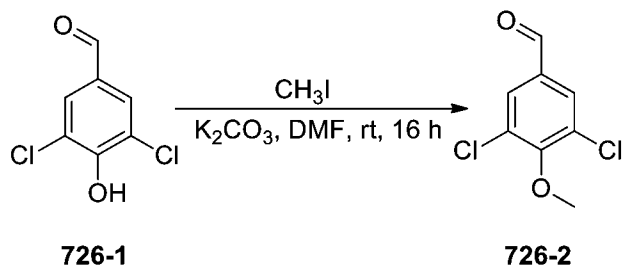


**【0344】** 將 **724-1** (200 mg, 0.408 mmol)及 NaH (於礦物油中之 60%, 24.5 mg, 0.612 mmol)於 THF (8.0 mL)中之混合物在室溫下攪拌 1 h。隨後將 MeI (69.6 mg, 0.490 mmol)添加到反應物中。在 60°C下攪拌混合物 16 h。當反應完成時，將其用  $H_2O$  (50.0 mL)淬滅，且用 EtOAc (80.0 mLx3)萃取。合併有機相，且將其用  $H_2O$  (50.0 mL)及鹽水(50.0 mL)洗滌，隨後經無水  $Na_2SO_4$  乾燥，濃縮，得到粗產物，其未經進一步純化即直接用於下一步驟中，得到呈無色油狀物之 **724-s** (180



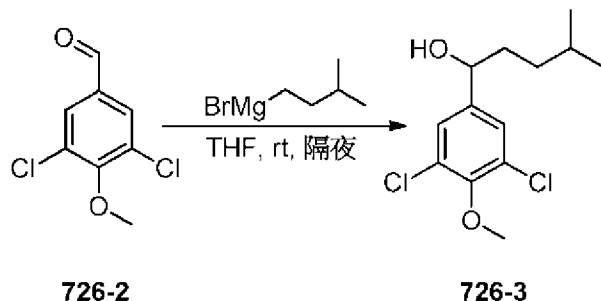
mg，87.5%產率)。

### 3,5-二氯-4-甲氧基苯甲醛(**726-2**)之合成



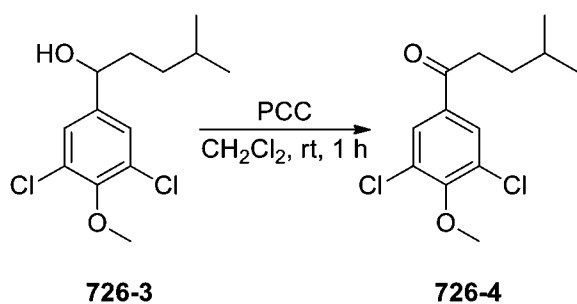
**【0345】** 將 **726-1** (3.0 g, 15.7 mmol)、 $\text{CH}_3\text{I}$  (3.34 g, 23.6 mmol)及  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (4.33 g, 31.4 mmol)於 DMF (10.0 mL)中之混合物在室溫下攪拌 16 h。當反應完成時，將其傾入  $\text{H}_2\text{O}$  (100 mL)中且用 EtOAc (100 mL×3)萃取。合併有機相，且將其用  $\text{H}_2\text{O}$  (80.0 mL)及鹽水(80.0 mL)洗滌，隨後經無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，濃縮，得到粗產物，其未經進一步純化即直接用於下一步驟中，得到呈黃色油狀物之 **726-2** (2.10 g, 65.2%產率)。

### 1-(3,5-二氯-4-甲氧基苯基)-4-甲基戊-1-醇(**726-3**)之合成



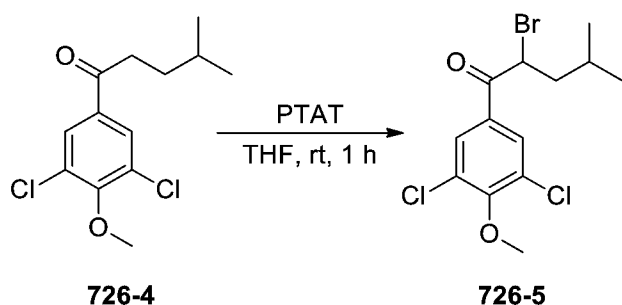
**【0346】** 向 **726-2** (2.10 g, 10.2 mmol)於 THF (20.0 mL)中之溶液中添加異戊基溴化鎂(1.0 M 於 THF 中, 15.4 mL, 15.4 mmol)。將反應物在室溫下攪拌隔夜。當反應完成時，將其傾入  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液(飽和, 50.0 mL)中且用 EtOAc (80.0 mL×3)萃取。合併有機相，且將其用  $\text{H}_2\text{O}$  (50.0 mL)及鹽水(50.0 mL)洗滌，隨後經無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，濃縮且藉由矽膠管柱層析(石油醚/乙酸乙酯= 8/1)純化，得到呈黃色油狀物之 **726-3** (1.60 g, 59.4%產率)。

### 1-(3,5-二氯-4-甲氧基苯基)-4-甲基戊-1-酮(**726-4**)之合成



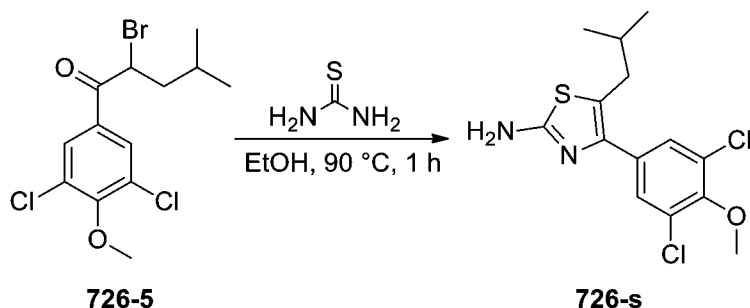
【0347】 向 **726-3** (1.60 g, 5.77 mmol)於  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (80.0 mL)中之溶液中添加 PCC (2.49 g, 11.5 mmol)。在室溫下攪拌反應物 1 h。當反應完成時，將其濃縮，且藉由矽膠管柱層析(石油醚/乙酸乙酯= 20/1)純化，得到呈黃色固體之 **726-4** (1.30 g, 81.8%產率)。

2-溴-1-(3,5-二氯-4-甲氧基苯基)-4-甲基戊-1-酮(**726-5**)之合成



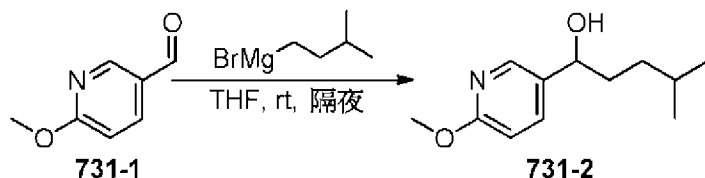
【0348】 將 **726-4** (1.30 g, 4.73 mmol)及 PTAT (2.66 g, 7.09 mmol)於 THF (100 mL)中之混合物在室溫下攪拌 1 h。當反應完成時，將其濃縮，且將殘餘物溶解於  $\text{H}_2\text{O}$  (50.0 mL)中，且隨後用 EtOAc (80.0 mL $\times$ 2)萃取。合併有機層，且將其用  $\text{H}_2\text{O}$  (30.0 mL $\times$ 2)及鹽水(50.0 mL)洗滌，隨後藉由無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥。濃縮溶液得到粗產物，其未經進一步純化即直接用於下一步驟中，得到呈棕色油狀物之 **726-5** (1.60 g, 100%產率)。

4-(3,5-二氯-4-甲氧基苯基)-5-異丁基噻唑-2-胺(**726-s**)之合成



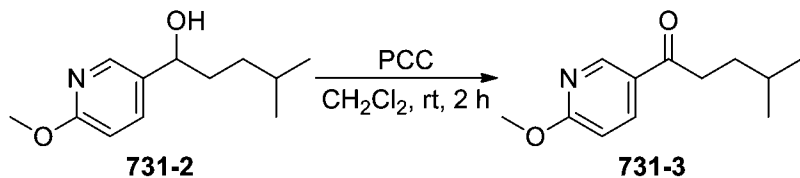
【0349】 將 **726-5** (1.60 g, 4.51 mmol) 及 硫脲 (687 mg, 9.04 mmol) 於 EtOH (20.0 mL) 中之混合物在 90°C 下攪拌 1 h。當反應完成時，將其濃縮且藉由矽膠管柱層析(石油醚/乙酸乙酯= 3/1)純化，得到呈黃色固體之 **726-s** (800 mg, 53.4% 產率)。

1-(6-甲氧基吡啶-3-基)-4-甲基戊-1-醇(**731-2**)之合成



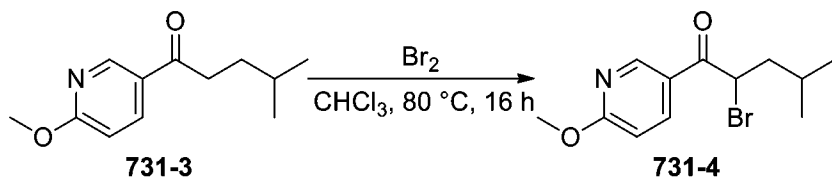
【0350】 向 **731-1** (4.0 g, 29.2 mmol) 於 THF (40.0 mL) 中之溶液中添加異丁基溴化鎂(1.0 M 於 THF 中, 43.8 mL, 43.8 mmol)。將反應物在室溫下攪拌隔夜。當反應完成時，將其傾入 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液(飽和, 100 mL)中且用 EtOAc (80.0 mL×3) 萃取。合併有機相，且將其用 H<sub>2</sub>O (50.0 mL) 及鹽水(80.0 mL)洗滌，隨後經無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，濃縮且藉由矽膠管柱層析(石油醚/乙酸乙酯= 8/1)純化，得到呈黃色油狀物之 **731-2** (4.30 g, 70.4% 產率)。

1-(6-甲氧基吡啶-3-基)-4-甲基戊-1-酮(**731-3**)之合成



【0351】 向 **731-2** (4.30 g, 20.5 mmol) 於 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (150 mL) 中之溶液中添加 PCC (8.86 g, 41.1 mmol)。在室溫下攪拌反應物 2 h。當反應完成時，將其濃縮，且藉由矽膠管柱層析(石油醚/乙酸乙酯= 20/1)純化，得到呈黃色固體之 **731-3** (4.0 g, 93.9% 產率)。

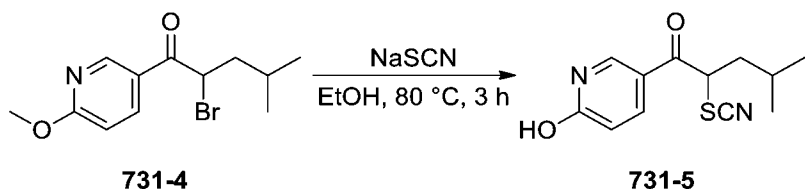
2-溴-1-(6-甲氧基吡啶-3-基)-4-甲基戊-1-酮(**731-4**)之合成



【0352】 將 **731-3** (2.0 g, 9.66 mmol) 及 Br<sub>2</sub> (1.68 g, 10.6 mmol) 於 CHCl<sub>3</sub> (100

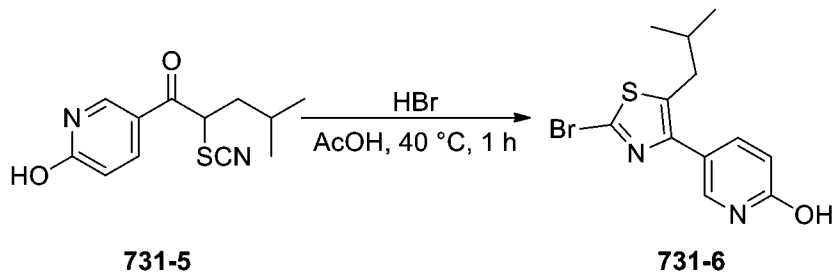
mL)中之混合物在 80°C 下攪拌 16 h。當反應完成時，可將其濃縮並用 EtOAc (100 mL) 解決。將有機相用 H<sub>2</sub>O (50.0 mL) 及鹽水 (50.0 mL) 洗滌，隨後經無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，並濃縮，得到粗產物，其未經進一步純化即直接用於下一步驟中，得到呈棕色油狀物之 **731-4** (2.76 g, 100% 產率)。

#### 1-(6-羥基吡啶-3-基)-4-甲基-2-氰硫基戊-1-酮(**731-5**)之合成



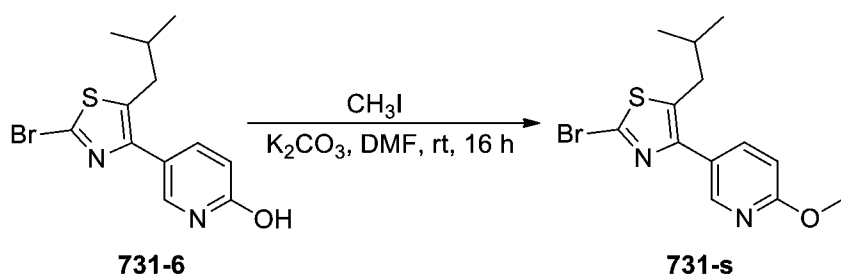
**【0353】** 將 **731-4** (2.76 g, 9.66 mmol) 及 NaSCN (1.57 g, 19.3 mmol) 於 EtOH (80.0 mL) 中之混合物在 80°C 下攪拌 3 h。當反應完成時，將其濃縮且藉由矽膠管柱層析(石油醚/乙酸乙酯= 1/1)純化，得到呈黃色固體之 **731-5** (540 mg, 22.4% 產率)。

#### 5-(2-溴-5-異丁基噻唑-4-基)吡啶-2-醇(**731-6**)之合成



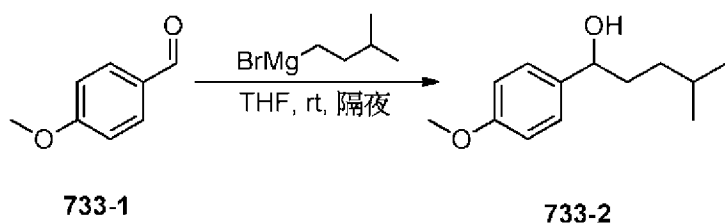
**【0354】** 將 **731-5** (540 mg, 2.16 mmol) 及 HBr (2.0 M 於 AcOH 中, 2.0 mL) 於 AcOH (5.0 mL) 中之混合物在 40°C 下攪拌 1 h。當反應完成時，將其傾入 H<sub>2</sub>O (50.0 mL) 中且用 EtOAc (80.0 mL×3) 萃取。合併有機相，且將其用 H<sub>2</sub>O (50.0 mL) 及鹽水 (50.0 mL) 洗滌，隨後經無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，濃縮且藉由矽膠管柱層析(石油醚/乙酸乙酯= 6/1)純化，得到呈黃色油狀物之 **731-6** (230 g, 34.0% 產率)。

#### 2-溴-5-異丁基-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)噻唑(**731-s**)之合成



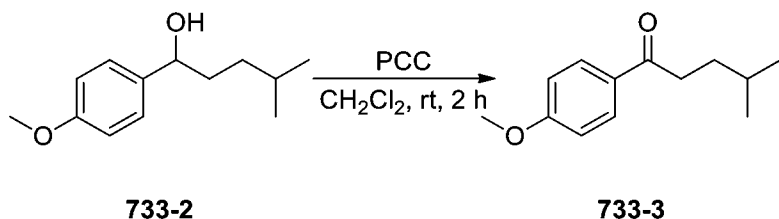
**【0355】** 將 **731-6** (230 mg, 0.734 mmol)、 $\text{CH}_3\text{I}$  (156 mg, 1.10 mmol) 及  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (203 mg, 1.47 mmol) 於 DMF (3.0 mL) 中之混合物在室溫下攪拌 16 h。當反應完成時，將其傾入  $\text{H}_2\text{O}$  (50.0 mL) 中且用 EtOAc (80.0 mL x 3) 萃取。合併有機相，且將其用  $\text{H}_2\text{O}$  (50.0 mL) 及鹽水 (50.0 mL) 洗滌，隨後經無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，濃縮且藉由矽膠管柱層析(石油醚/乙酸乙酯= 10/1) 純化，得到呈黃色油狀物之 **731-s** (165 mg, 68.7% 產率)。

1-(4-甲氧基苯基)-4-甲基戊-1-醇(**733-2**)之合成



**【0356】** 向 **733-1** (10.0 g, 73.4 mmol) 於 THF (100 mL) 中之溶液中添加異戊基溴化鎂(1.0 M 於 THF 中, 110 mL, 110 mmol)。將反應物在室溫下攪拌隔夜。當反應完成時，將其傾入  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液(飽和, 200 mL) 中且用 EtOAc (150 mL x 3) 萃取。合併有機相，且將其用  $\text{H}_2\text{O}$  (100 mL) 及鹽水 (100 mL) 洗滌，隨後經無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，濃縮且藉由矽膠管柱層析(石油醚/乙酸乙酯= 12/1) 純化，得到呈黃色油狀物之 **733-2** (13.5 g, 88.3% 產率)。

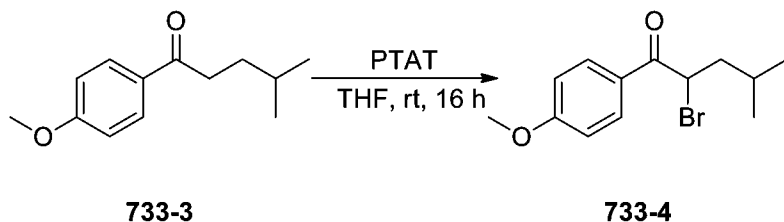
1-(4-甲氧基苯基)-4-甲基戊-1-酮(**733-3**)之合成



**【0357】** 向 **733-2** (13.5 g, 65.5 mmol) 於  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (500 mL) 中之溶液中添加 PCC

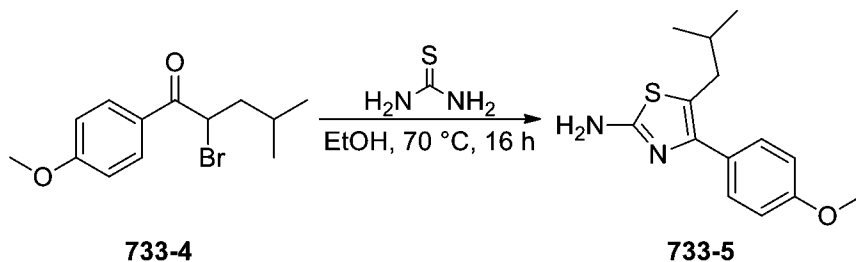
(28.3 g, 13.1 mmol)。在室溫下攪拌反應物 2 h。當反應完成時，將其濃縮，且藉由矽膠管柱層析(石油醚/乙酸乙酯= 30/1)純化，得到呈黃色固體之 **733-3** (13.3 g, 99.5%產率)。

2-溴-1-(4-甲氧基苯基)-4-甲基戊-1-酮(**733-4**)之合成



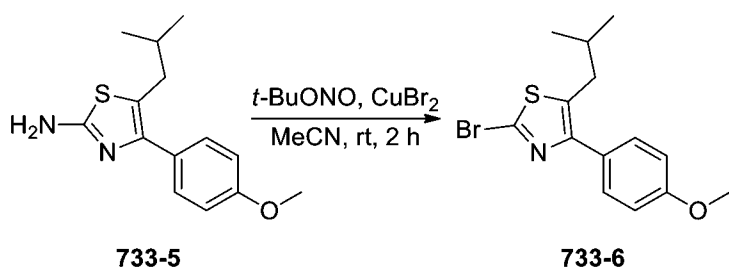
【0358】 將 **733-3** (11.0 g, 53.4 mmol)及 PTAT (30.0 g, 80.1 mmol)於 THF (300 mL)中之混合物在室溫下攪拌 16 h。當反應完成時，將其濃縮，且將殘餘物溶解於 H<sub>2</sub>O (150 mL)中，且隨後用 EtOAc (200 mL×2)萃取。合併有機層，且將其用 H<sub>2</sub>O (100 mL×2)及鹽水(150 mL)洗滌，隨後藉由無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥。濃縮溶液得到粗產物，其未經進一步純化即直接用於下一步驟中，得到呈棕色油狀物之 **733-4** (15.2 g, 100%產率)。

5-異丁基-4-(4-甲氧基苯基)噻唑-2-胺(**733-5**)之合成



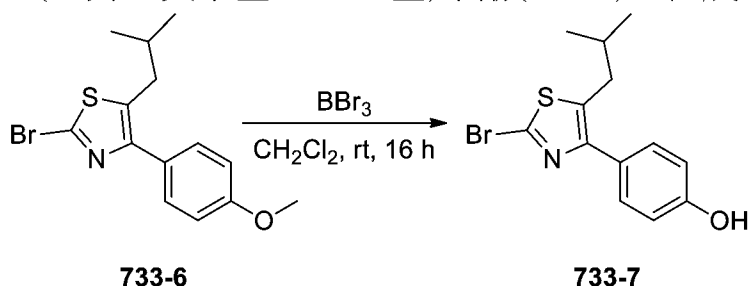
【0359】 將 **733-4** (15.2 g, 53.4 mmol)及硫脲(8.12 g, 106.8 mmol)於 EtOH (200 mL)中之混合物在 70°C下攪拌 16 h。當反應完成時，將其濃縮且藉由矽膠管柱層析(石油醚/乙酸乙酯= 3/1)純化，得到呈黃色固體之 **733-5** (14.0 g, 100%產率)。

2-溴-5-異丁基-4-(4-甲氧基苯基)噻唑(**733-6**)之合成



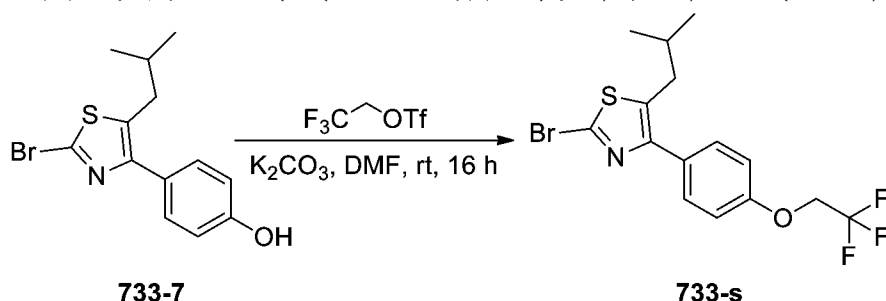
【0360】 將 **733-5** (14.0 g, 53.4 mmol)、*t*-BuONO (8.25 g, 80.0 mmol)及 CuBr<sub>2</sub> (17.9 g, 80.0 mmol)於 CH<sub>3</sub>CN (200 mL)中之混合物在室溫下攪拌 2 h。當反應完成時，將其濃縮以得到粗產物，將該粗產物藉由矽膠管柱層析(石油醚/乙酸乙酯 = 20/1)純化，得到呈黃色油狀物之 **733-6** (4.80 g, 27.6%產率)。

4-(2-溴-5-異丁基噻唑-4-基)苯酚(**733-7**)之合成



【0361】 將 **733-6** (2.40 g, 7.36 mmol)及 BBr<sub>3</sub> (17%於 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中, 18.4 mL, 18.4 mmol)於 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (80.0 mL)中之混合物在室溫下攪拌 16 h。當反應完成時，將其用 H<sub>2</sub>O (50.0 mL x 3)洗滌。濃縮有機層且藉由矽膠管柱層析(石油醚/乙酸乙酯 = 6/1)純化，得到呈黃色油狀物之 **733-7** (800 mg, 34.8%產率)。

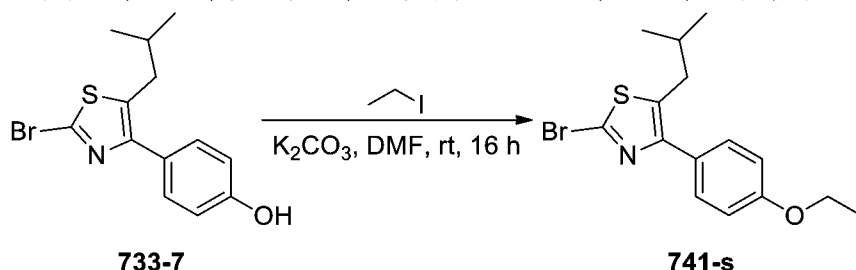
2-溴-5-異丁基-4-(4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)噻唑(**733-s**)之合成



【0362】 將 **733-7** (200 mg, 0.641 mmol)、三氟甲磺酸 2,2,2-三氟乙酯(223 mg, 0.961 mmol)及 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (177 mg, 1.28 mmol)於 DMF (3.0 mL)中之混合物在室溫下攪拌 16 h。當反應完成時，將其傾入 H<sub>2</sub>O (50.0 mL)中且用 EtOAc (80.0 mL x 3)

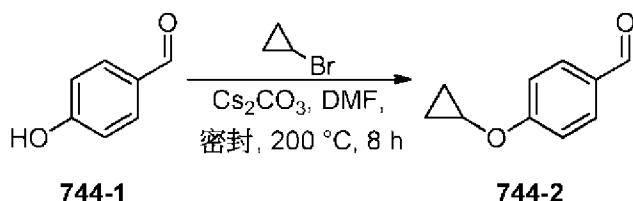
萃取。合併有機相，且將其用 H<sub>2</sub>O (50.0 mL)及鹽水(50.0 mL)洗滌，隨後經無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，濃縮且藉由矽膠管柱層析(石油醚/乙酸乙酯= 10/1)純化，得到呈黃色油狀物之 **733-s** (183 mg, 72.5%產率)。

#### 2-溴-4-(4-乙氧基苯基)-5-異丁基噻唑(**741-s**)之合成



**【0363】** 將 **733-7** (180 mg, 0.576 mmol)、碘乙烷(135 mg, 0.865 mmol)及 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (159 mg, 1.15 mmol)於 DMF (3.0 mL)中之混合物在室溫下攪拌 16 h。當反應完成時，將其傾入 H<sub>2</sub>O (50.0 mL)中且用 EtOAc (80.0 mL x 3)萃取。合併有機相，且將其用 H<sub>2</sub>O (50.0 mL)及鹽水(50.0 mL)洗滌，隨後經無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，濃縮且藉由矽膠管柱層析(石油醚/乙酸乙酯= 10/1)純化，得到呈無色油狀物之 **741-s** (170 mg, 86.7%產率)。

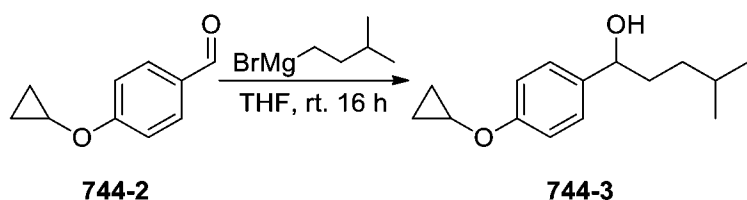
#### 4-環丙氧基苯甲醛(**744-2**)之合成



**【0364】** 將 **744-1** (5.0 g, 40.9 mmol)、溴環丙烷(9.91 g, 81.9 mmol)及 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (26.7 g, 81.9 mmol)於 DMF (30.0 mL)中之混合物在 200°C下攪拌密封 8 h。當反應完成時，將其傾入 H<sub>2</sub>O (300 mL)中，且用 EtOAc (200 mL x 3)萃取。合併有機相，且將其用 H<sub>2</sub>O (100 x 2 mL)及鹽水(150 mL)洗滌，隨後經無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，濃縮，得到粗產物，其未經進一步純化即直接用於下一步驟中，得到呈無色油狀物之 **744-2** (3.40 g, 51.2%產率)。

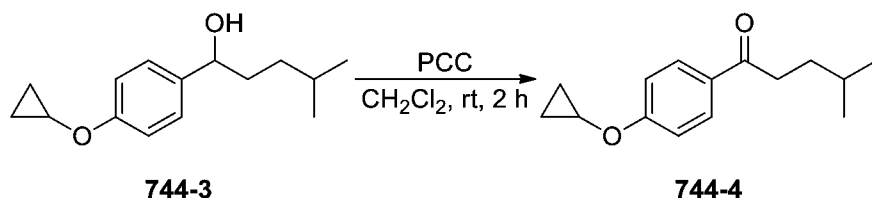
#### 1-(4-環丙氧基苯基)-4-甲基戊-1-醇(**744-3**)之合成





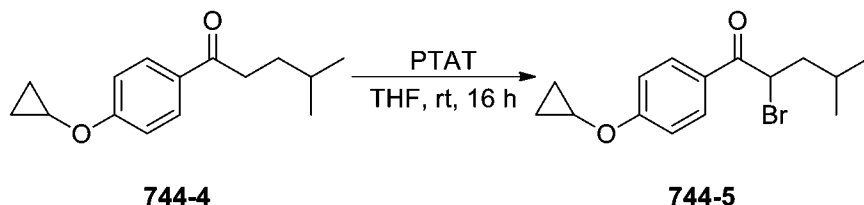
【0365】 向 **744-2** (4.0 g, 24.7 mmol) 於 THF (30.0 mL) 中之溶液中添加異丁基溴化鎂(1.0 M 於 THF 中, 37.0 mL, 37.0 mmol)。在室溫下攪拌反應物 16 h。當反應完成時, 將其傾入 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液(飽和, 100 mL)中且用 EtOAc (80.0 mL×3) 萃取。合併有機相, 且將其用 H<sub>2</sub>O (50.0 mL) 及鹽水(80.0 mL)洗滌, 隨後經無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥, 濃縮, 得到粗產物, 其未經進一步純化即直接用於下一步驟中, 得到呈黃色油狀物之 **744-3** (3.80 g, 65.8%產率)。

1-(4-環丙氧基苯基)-4-甲基戊-1-酮(**744-4**)之合成



【0366】 向 **744-3** (3.80 g, 16.2 mmol) 於 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 mL) 中之溶液中添加 PCC (6.99 g, 32.4 mmol)。在室溫下攪拌反應物 2 h。當反應完成時, 將其濃縮, 且藉由矽膠管柱層析(石油醚/乙酸乙酯= 20/1)純化, 得到呈黃色固體之 **744-4** (3.50 g, 92.8%產率)。

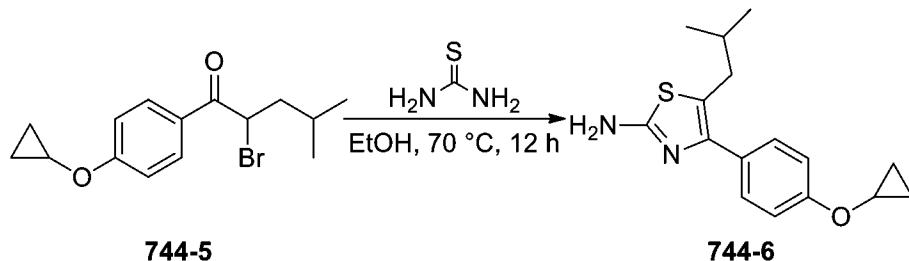
2-溴-1-(4-環丙氧基苯基)-4-甲基戊-1-酮(**744-5**)之合成



【0367】 將 **744-4** (3.50 g, 15.1 mmol) 及 PTAT (8.49 g, 22.6 mmol) 於 THF (200 mL) 中之混合物在室溫下攪拌 16 h。當反應完成時, 將其濃縮, 且將殘餘物溶解於 H<sub>2</sub>O (100 mL) 中, 且隨後用 EtOAc (100 mL×2) 萃取。合併有機層, 且將其用 H<sub>2</sub>O (50.0 mL×2) 及鹽水(80.0 mL)洗滌, 隨後藉由無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥。濃縮溶液得

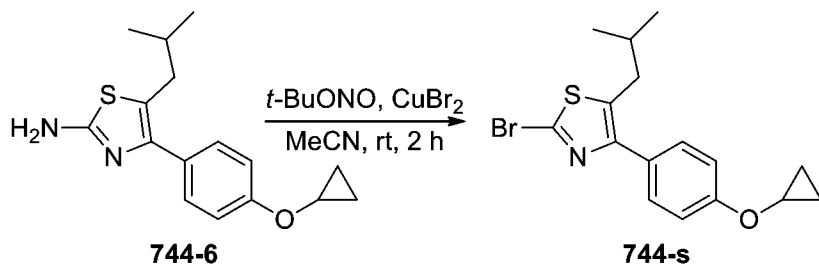
到粗產物，其未經進一步純化即直接用於下一步驟中，得到呈棕色油狀物之 **744-5** (4.69 g, 100%產率)。

4-(4-環丙氧基苯基)-5-異丁基噻唑-2-胺(**744-6**)之合成



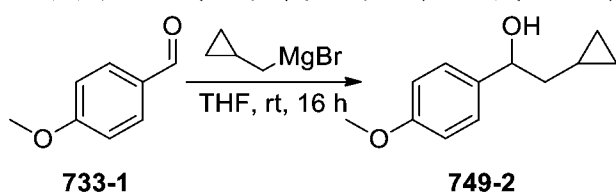
**【0368】** 將 **744-5** (4.69 g, 15.1 mmol)及硫脲(2.29 g, 30.2 mmol)於 EtOH (100 mL)中之混合物在 70°C下攪拌 12 h。當反應完成時，將其濃縮且藉由矽膠管柱層析(石油醚/乙酸乙酯= 3/1)純化，得到呈黃色固體之 **744-6** (2.80 g, 64.4%產率)。

2-溴-4-(4-環丙氧基苯基)-5-異丁基噻唑(**744-s**)之合成



**【0369】** 將 **744-6** (2.80 g, 9.71 mmol)、*t*-BuONO (1.50 g, 14.6 mmol)及 CuBr<sub>2</sub> (3.26 g, 14.6 mmol)於 CH<sub>3</sub>CN (100 mL)中之混合物在室溫下攪拌 2 h。當反應完成時，將其濃縮以得到粗產物，將該粗產物藉由矽膠管柱層析(石油醚/乙酸乙酯 = 20/1)純化，得到呈黃色油狀物之 **744-s** (1.20 g, 35.1%產率)。

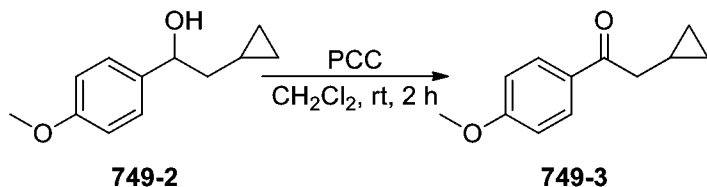
2-環丙基-1-(4-甲氧基苯基)乙醇(**749-2**)之合成



**【0370】** 向 **733-1** (5.0 g, 36.7 mmol)於 THF (50.0 mL)中之溶液中添加(環丙基甲基)溴化鎂(1.0 M 於 THF 中, 55.1 mL, 55.1 mmol)。在室溫下攪拌反應物 16 h。當反應完成時，將其傾入 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液(飽和, 150 mL)中且用 EtOAc (100

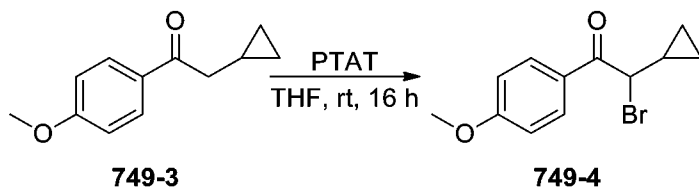
mL×3)萃取。合併有機相，且將其用 H<sub>2</sub>O (80.0 mL)及鹽水(80.0 mL)洗滌，隨後經無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，濃縮，得到粗產物，其未經進一步純化即直接用於下一步驟中，得到呈黃色油狀物之 **749-2** (5.50 g, 77.9%產率)。

#### 2-環丙基-1-(4-甲氧基苯基)乙酮(**749-3**)之合成



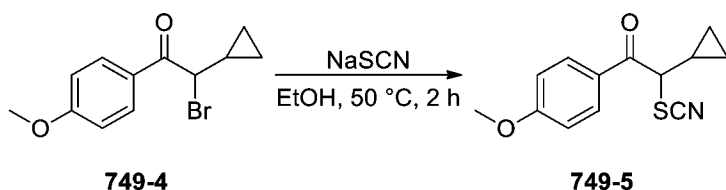
**【0371】** 向 **749-2** (5.50 g, 28.6 mmol)於 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL)中之溶液中添加 PCC (12.3 g, 57.2 mmol)。在室溫下攪拌反應物 2 h。當反應完成時，將其濃縮，且藉由矽膠管柱層析(石油醚/乙酸乙酯= 30/1)純化，得到呈黃色固體之 **749-3** (4.50 g, 82.7%產率)。

#### 2-溴-2-環丙基-1-(4-甲氧基苯基)乙酮(**749-4**)之合成



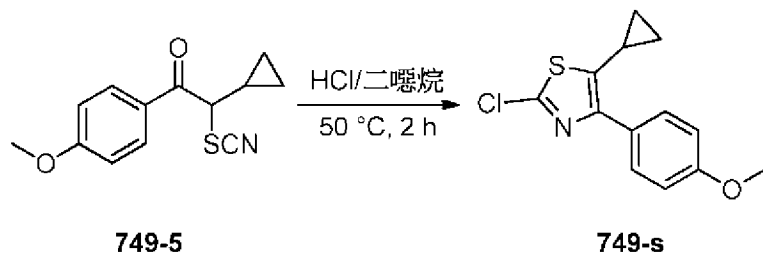
**【0372】** 將 **749-3** (4.50 g, 23.7 mmol)及 PTAT (13.3 g, 35.5 mmol)於 THF (150 mL)中之混合物在室溫下攪拌 16 h。當反應完成時，將其濃縮，且將殘餘物溶解於 H<sub>2</sub>O (100 mL)中，且隨後用 EtOAc (100 mL×2)萃取。合併有機層，且將其用 H<sub>2</sub>O (50.0 mL)及鹽水(80.0 mL)洗滌，隨後藉由無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥。濃縮溶液得到粗產物，其未經進一步純化即直接用於下一步驟中，得到呈黃色油狀物之 **749-4** (6.37 g, 100%產率)。

#### 2-環丙基-1-(4-甲氧基苯基)-2-氰硫基乙酮(**749-5**)之合成



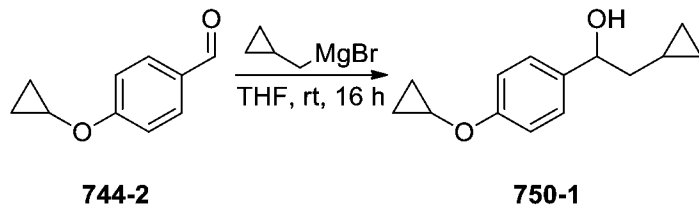
【0373】 將 **749-4** (2.50 g, 9.29 mmol) 及 NaSCN (1.50 g, 18.6 mmol) 於 EtOH (80.0 mL) 中之混合物在 50°C 下攪拌 2 h。當反應完成時，將其濃縮且藉由矽膠管柱層析(石油醚/乙酸乙酯=3/1)純化，得到呈黃色固體之 **749-5** (1.50 g, 65.3% 產率)。

2-氯-5-環丙基-4-(4-甲氧基苯基)噻唑(**749-s**)之合成



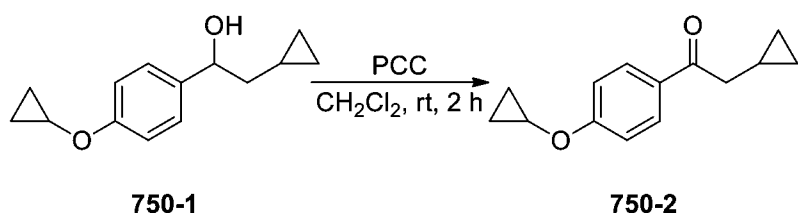
【0374】 將 **749-5** (1.0 g, 4.04 mmol) 於 HCl/二噁烷(4.0 M, 10.0 mL) 中之混合物在 50°C 下攪拌 2 h。當反應完成時，將其濃縮且藉由矽膠管柱層析(石油醚/乙酸乙酯=10/1)純化，得到呈黃色油狀物之 **749-s** (400 mg, 37.2% 產率)。

1-(4-環丙氧基苯基)-2-環丙基乙醇(**750-1**)之合成



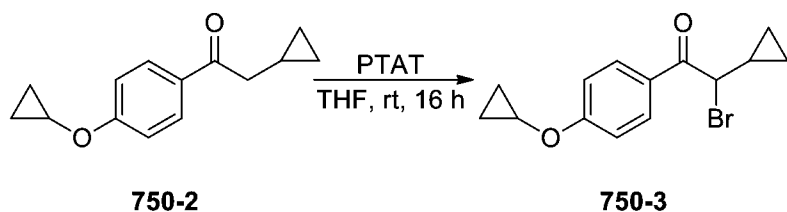
【0375】 向 **744-2** (2.0 g, 12.3 mmol) 於 THF (20.0 mL) 中之溶液中添加異丁基溴化鎂(1.0 M 於 THF 中, 18.5 mL, 18.5 mmol)。在室溫下攪拌反應物 16 h。當反應完成時，將其傾入 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液(飽和, 100 mL)中且用 EtOAc (80.0 mL×3) 萃取。合併有機相，且將其用 H<sub>2</sub>O (50.0 mL) 及鹽水(80.0 mL)洗滌，隨後經無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，濃縮，得到粗產物，其未經進一步純化即直接用於下一步驟中，得到呈黃色油狀物之 **750-1** (2.30 g, 85.4% 產率)。

1-(4-環丙氧基苯基)-2-環丙基乙酮(**750-2**)之合成



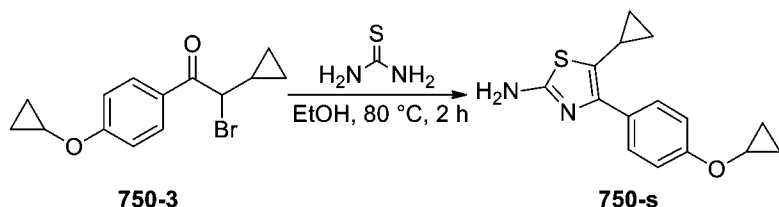
【0376】 向 **750-1** (2.30 g, 10.5 mmol)於 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL)中之溶液中添加 PCC (4.54 g, 21.1 mmol)。在室溫下攪拌反應物 2 h。當反應完成時，將其濃縮，且藉由矽膠管柱層析(石油醚/乙酸乙酯= 20/1)純化，得到呈黃色固體之 **750-2** (2.0 g, 87.8%產率)。

2-溴-1-(4-環丙氧基苯基)-2-環丙基乙酮(**750-3**)之合成



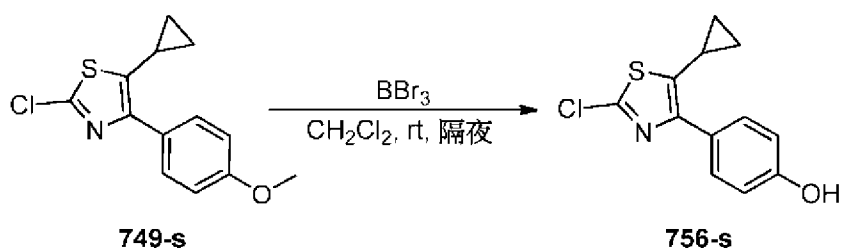
【0377】 將 **750-2** (2.0 g, 9.26 mmol)及 PTAT (5.21 g, 13.9 mmol)於 THF (100 mL)中之混合物在室溫下攪拌 16 h。當反應完成時，將其濃縮，且將殘餘物溶解於 H<sub>2</sub>O (80.0 mL)中，且隨後用 EtOAc (100 mL×2)萃取。合併有機層，且將其用 H<sub>2</sub>O (50.0 mL)及鹽水(80.0 mL)洗滌，隨後藉由無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥。濃縮溶液得到粗產物，其未經進一步純化即直接用於下一步驟中，得到呈棕色油狀物之 **750-3** (2.73 g, 100%產率)。

4-(4-環丙氧基苯基)-5-環丙基噻唑-2-胺(**750-s**)之合成



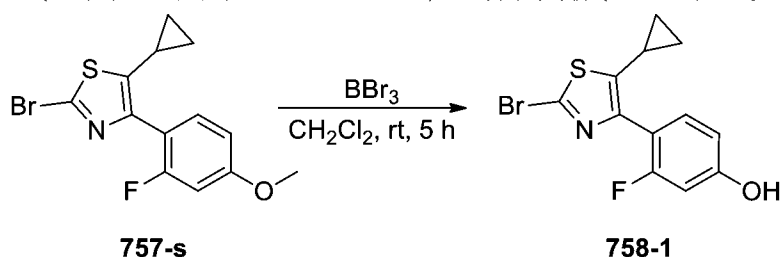
【0378】 將 **750-3** (2.73 g, 9.25 mmol)及硫脲(1.41 g, 18.5 mmol)於 EtOH (50.0 mL)中之混合物在 80°C下攪拌 2 h。當反應完成時，將其濃縮且藉由矽膠管柱層析(石油醚/乙酸乙酯= 3/1)純化，得到呈黃色固體之 **750-s** (2.30 g, 91.3%產率)。

4-(2-氯-5-環丙基噻唑-4-基)苯酚(**756-s**)之合成



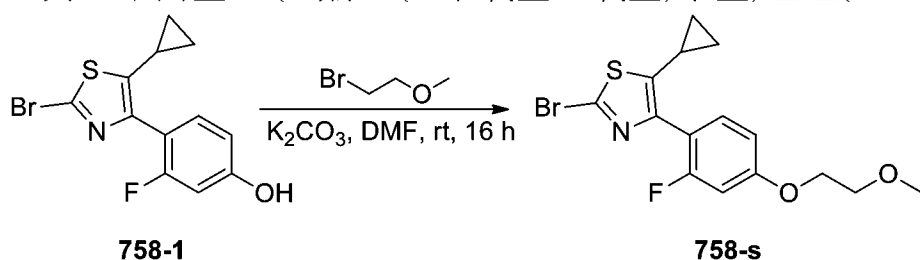
**【0379】** 將 **749-s** (2.60 g, 9.78 mmol)及  $\text{BBr}_3$  (17%於  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中, 19.6 mL, 19.6 mmol)於  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (80.0 mL)中之混合物在室溫下攪拌隔夜。當反應完成時, 將其用  $\text{H}_2\text{O}$  (50.0 mL x 3)洗滌。濃縮有機層且藉由矽膠管柱層析(石油醚/乙酸乙酯= 6/1)純化, 得到呈黃色油狀物之 **756-s** (900 mg, 36.5%產率)。

#### 4-(2-溴-5-環丙基噻唑-4-基)-3-氟苯酚(**758-1**)之合成



**【0380】** 將 **757-s** (400 mg, 1.22 mmol)及  $\text{BBr}_3$  (17%於  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中, 2.44 mL, 2.44 mmol)於  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10.0 mL)中之混合物在室溫下攪拌 5 h。當反應完成時, 將其用  $\text{H}_2\text{O}$  (20.0 mL x 2)洗滌。濃縮有機層且藉由矽膠管柱層析(石油醚/乙酸乙酯 = 6/1)純化, 得到呈黃色油狀物之 **758-1** (250 mg, 65.3%產率)。

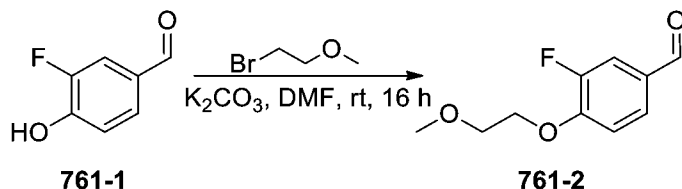
#### 2-溴-5-環丙基-4-(2-氟-4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)噻唑(**758-s**)之合成



**【0381】** 將 **758-1** (250 mg, 0.796 mmol)、1-溴-2-甲氧基乙烷(166 mg, 1.19 mmol)及  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (220 mg, 1.59 mmol)於 DMF (3.0 mL)中之混合物在室溫下攪拌 16 h。當反應完成時, 將其傾入  $\text{H}_2\text{O}$  (50.0 mL)中且用 EtOAc (80.0 mL x 3)萃取。合併有機相, 且將其用  $\text{H}_2\text{O}$  (50.0 mL)及鹽水(50.0 mL)洗滌, 隨後經無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$

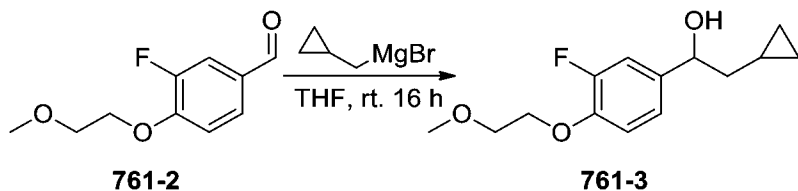
乾燥，濃縮且藉由矽膠管柱層析(石油醚/乙酸乙酯= 10/1)純化，得到呈無色油狀物之 **758-s** (300 mg，100%產率)。

3-氟-4-(2-甲氧基乙氧基)苯甲醛(**761-2**)之合成



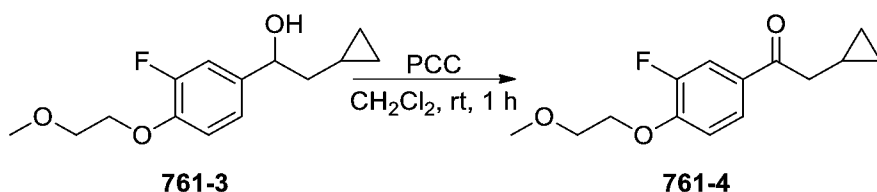
**【0382】** 將 **761-1** (20.0 g，143 mmol)、1-溴-2-甲氧基乙烷(29.8 g，214 mmol)及  $K_2CO_3$  (39.5 g，286 mmol)於 DMF (200 mL)中之混合物在室溫下攪拌 16 h。當反應完成時，將其傾入  $H_2O$  (2.0 L)中且用 EtOAc (800 mL x 3)萃取。合併有機相，且將其用  $H_2O$  (500 mL)及鹽水(800 mL)洗滌，隨後經無水  $Na_2SO_4$  乾燥，濃縮，得到粗產物，其未經進一步純化即直接用於下一步驟中，得到呈無色油狀物之 **761-2** (28.0 g，99.0%產率)。

2-環丙基-1-(3-氟-4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)乙醇(**761-3**)之合成



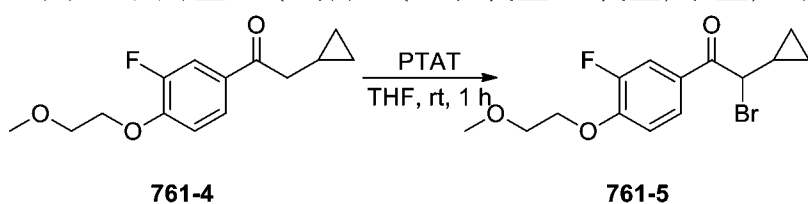
**【0383】** 向 **761-2** (3.0 g，15.1 mmol)於 THF (20.0 mL)中之溶液中添加異丁基溴化鎂(1.0 M 於 THF 中，22.7 mL，22.7 mmol)。在室溫下攪拌反應物 16 h。當反應完成時，將其傾入  $NH_4Cl$  水溶液(飽和，80.0 mL)中且用 EtOAc (80.0 mLx3)萃取。合併有機相，且將其用  $H_2O$  (50.0 mL)及鹽水(80.0 mL)洗滌，隨後經無水  $Na_2SO_4$  乾燥，濃縮且藉由矽膠管柱層析(石油醚/乙酸乙酯= 8/1)純化，得到呈黃色油狀物之 **761-3** (2.10 g，54.6%產率)。

甲基 2-環丙基-1-(3-氟-4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)乙酮(**761-4**)之合成



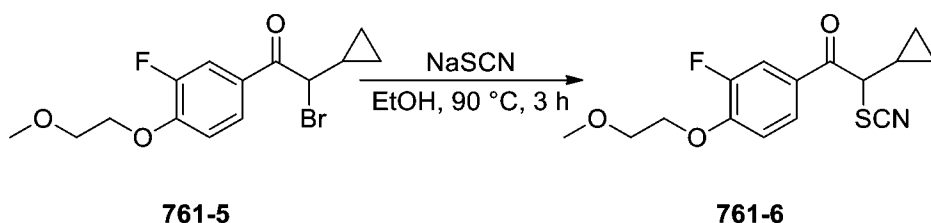
**【0384】** 向 **761-3** (2.10 g, 8.26 mmol)於  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 mL)中之溶液中添加 PCC (3.56 g, 16.5 mmol)。在室溫下攪拌反應物 1 h。當反應完成時，將其濃縮，且藉由矽膠管柱層析(石油醚/乙酸乙酯= 20/1)純化，得到呈黃色固體之 **761-4** (2.0 g, 96.0%產率)。

2-溴-2-環丙基-1-(3-氟-4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)乙酮(**761-5**)之合成



**【0385】** 將 **761-4** (2.0 g, 7.94 mmol)及 PTAT (4.46 g, 11.9 mmol)於 THF (100 mL)中之混合物在室溫下攪拌 1 h。當反應完成時，將其濃縮，且將殘餘物溶解於  $\text{H}_2\text{O}$  (50.0 mL)中，且隨後用 EtOAc (80.0 mL $\times$ 2)萃取。合併有機層，且將其用  $\text{H}_2\text{O}$  (30.0 mL $\times$ 2)及鹽水(50.0 mL)洗滌，隨後藉由無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥。濃縮溶液得到粗產物，其未經進一步純化即直接用於下一步驟中，得到呈棕色油狀物之 **761-5** (2.63 g, 100%產率)。

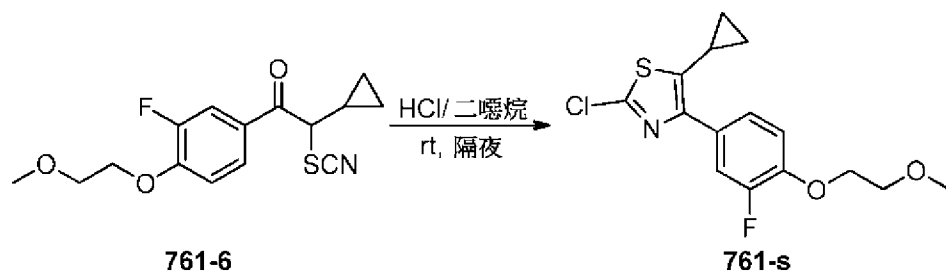
2-環丙基-1-(3-氟-4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)-2-氰硫基乙酮(**761-6**)之合成



**【0386】** 將 **761-5** (2.63 g, 7.94 mmol)及 NaSCN (1.29 g, 15.9 mmol)於 EtOH (80.0 mL)中之混合物在 90 $^\circ\text{C}$ 下攪拌 3 h。當反應完成時，將其濃縮且藉由矽膠管柱層析(石油醚/乙酸乙酯= 3/1)純化，得到呈黃色固體之 **761-6** (2.0 g, 81.4%產率)。

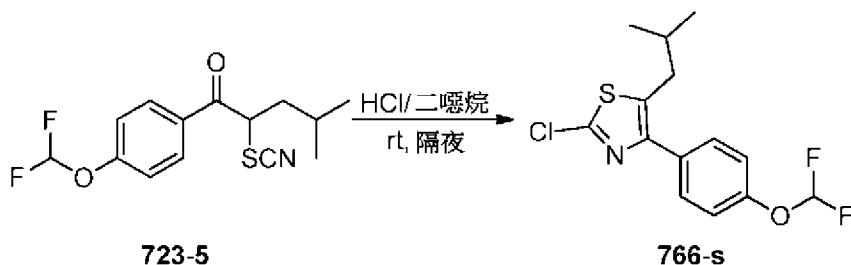


## 2-氯-5-環丙基-4-(3-氟-4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)噻唑(761-s)之合成



【0387】 將 **761-6** (2.0 g, 6.46 mmol)於 HCl/二噁烷(20.0 mL)中之混合物在室溫下攪拌隔夜。當反應完成時，將其濃縮且藉由矽膠管柱層析(石油醚/乙酸乙酯=10/1)純化，得到呈黃色油狀物之 **761-s** (1.80 g, 84.9%產率)。

## 2-氯-4-(4-(二氟甲氧基)苯基)-5-異丁基噻唑(766-s)之合成



【0388】 將 **723-5** (2.0 g, 6.68 mmol)於 HCl/二噁烷(20.0 mL)中之混合物在室溫下攪拌隔夜。當反應完成時，將其濃縮且藉由矽膠管柱層析(石油醚/乙酸乙酯=10/1)純化，得到呈黃色油狀物之 **766-s** (1.60 g, 75.4%產率)。

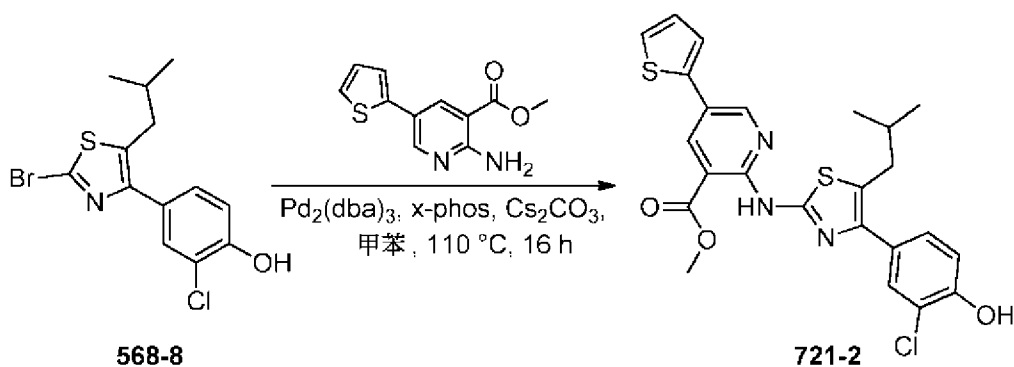
表 1-1：化合物之表徵資料

編號	化學結構	LCMS
<b>723-s</b>		方法 A，純度為 52.4%，Rt = 0.913 min；MS 計算值：347.0；MS 實測值：347.9 [M + H] <sup>+</sup> 。
<b>724-s</b>		方法 B，純度為 86.2%，Rt = 2.467 min；MS 計算值：502.1；無 MS 實測值。
<b>726-s</b>		方法 A，純度為 100%，Rt = 0.676 min；MS 計算值：330.0；MS 實測值：331.0 [M + H] <sup>+</sup> 。

<b>731-s</b>		方法 B，純度為 85.1%，Rt = 1.801 min；MS 計算值：326.0；MS 實測值：326.9 [M + H] <sup>+</sup> 。
<b>733-s</b>		方法 A，純度為 51.3%，Rt = 0.974 min；MS 計算值：393.0；MS 實測值：393.9 [M + H] <sup>+</sup> 。
<b>736-s</b>		方法 A，純度為 98.6%，Rt = 1.046 min；MS 計算值：413.0；MS 實測值：413.8 [M + H] <sup>+</sup> 。
<b>744-s</b>		方法 A，純度為 79.2%，Rt = 1.024 min；MS 計算值：351.0；MS 實測值：352.0 [M + H] <sup>+</sup> 。
<b>747-s</b>		方法 B，純度為 56.4%，Rt = 1.918 min；MS 計算值：368.0；MS 實測值：368.9 [M + H] <sup>+</sup> 。
<b>750-s</b>		方法 A，純度為 89.2%，Rt = 0.576 min；MS 計算值：272.1；MS 實測值：273.2 [M + H] <sup>+</sup> 。
<b>751-s</b>		方法 B，純度為 96.5%，Rt = 2.162 min；MS 計算值：309.1；MS 實測值：310.0 [M + H] <sup>+</sup> 。
<b>756-s</b>		方法 A，純度為 97.5%，Rt = 0.767 min；MS 計算值：251.0；MS 實測值：252.2 [M + H] <sup>+</sup> 。
<b>757-s</b>		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 3.44 (2H, dd, J = 6.4, 1.2 Hz), 3.83 (3H, s), 5.09-5.17 (2H, m), 5.89 (1H, dd, J = 16.8, 10.0 Hz), 6.68 (1H, dd, J = 11.6, 2.4 Hz), 6.76 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 7.38 (1H, t, J = 8.8 Hz)。
<b>758-s</b>		方法 A，純度為 52.9%，Rt = 0.905 min；MS 計算值：371.0；MS 實測值：371.9 [M + H] <sup>+</sup> 。
<b>760-s</b>		方法 B，純度為 100%，Rt = 2.145 min；MS 計算值：283.0；MS 實測值：284.0 [M + H] <sup>+</sup> 。
<b>761-s</b>		方法 B，純度為 98.7%，Rt = 2.142 min；MS 計算值：327.0；MS 實測值：328.0 [M + H] <sup>+</sup> 。

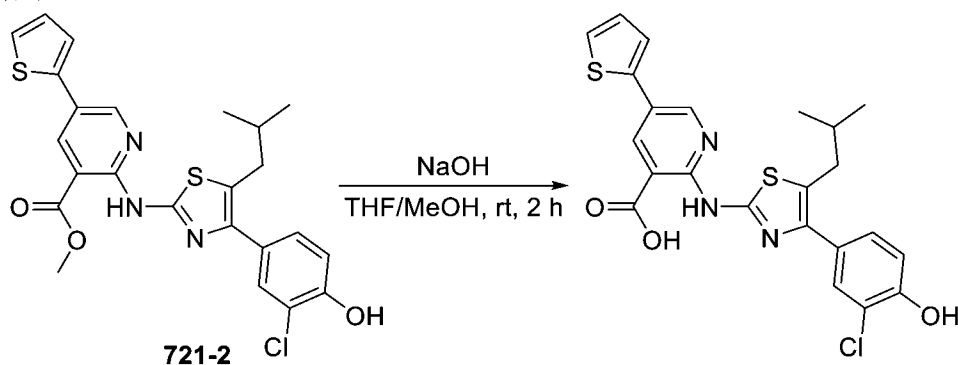
<b>762-s</b>		方法 B，純度為 77.6%，Rt = 1.946 min；MS 計算值：343.0；MS 實測值：344.0 [M + H] <sup>+</sup> 。
<b>763-s</b>		方法 B，純度為 98.6%，Rt = 2.171 min；MS 計算值：329.0；MS 實測值：330.0 [M + H] <sup>+</sup> 。
<b>764-s</b>		方法 A，純度為 60.9%，Rt = 0.982 min；MS 計算值：355.1；MS 實測值：356.0 [M + H] <sup>+</sup> 。
<b>767-s</b>		方法 B，純度為 98.8%，Rt = 2.220 min；MS 計算值：325.1；MS 實測值：326.0 [M + H] <sup>+</sup> 。
<b>772-s</b>		方法 B，純度為 96.6%，Rt = 2.297 min；MS 計算值：329.0；MS 實測值：330.0 [M + H] <sup>+</sup> 。
<b>780-s</b>		方法 A，純度為 96.0%，Rt = 0.992 min；MS 計算值：357.0；MS 實測值：358.0 [M + H] <sup>+</sup> 。
<b>781-s</b>		方法 A，純度為 93.7%，Rt = 1.032 min；MS 計算值：373.1；MS 實測值：374.0 [M + H] <sup>+</sup> 。
<b>782-s</b>		方法 A，純度為 90.6%，Rt = 0.921 min；MS 計算值：329.1；MS 實測值：330.0 [M + H] <sup>+</sup> 。
<b>783-s</b>		方法 A，純度為 70.4%，Rt = 0.825 min；MS 計算值：345.1；MS 實測值：346.0 [M + H] <sup>+</sup> 。
<b>791-s</b>		方法 B，純度為 90.2%，Rt = 2.303 min；MS 計算值：393.1；MS 實測值：394.1 [M + H] <sup>+</sup> 。
<b>792-s</b>		方法 A，純度為 94.4%，Rt = 0.940 min；MS 計算值：343.1；MS 實測值：344.0 [M + H] <sup>+</sup> 。

2-((4-(3-氯-4-羥基苯基)-5-異丁基噻唑-2-基)胺基)-5-(噻吩-2-基)菸鹼酸甲酯(**721-2**)之合成



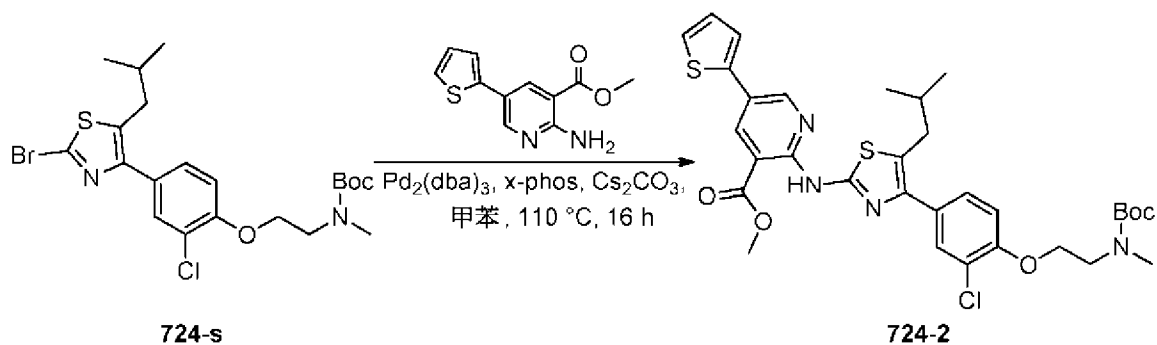
【0389】 將 **568-8** (150 mg, 0.433 mmol)、2-氨基-5-(噻吩-2-基)菸鹼酸甲酯(102 mg, 0.433 mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (40.3 mg, 0.0433 mmol)、X-phos (37.5 mg, 0.065 mmol)及 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (282 mg, 0.866 mmol)於甲苯(5.0 mL)中之混合物在 N<sub>2</sub> 氛圍下在 110°C 下攪拌 16 h。當反應完成時，將其濃縮且藉由矽膠管柱層析(石油醚/乙酸乙酯= 8/1)純化，得到呈黃色固體之 **721-2** (100 mg, 46.2%產率)。

2-((4-(3-氯-4-羥基苯基)-5-異丁基噻唑-2-基)氨基)-5-(噻吩-2-基)菸鹼酸(**I-1**)之合成

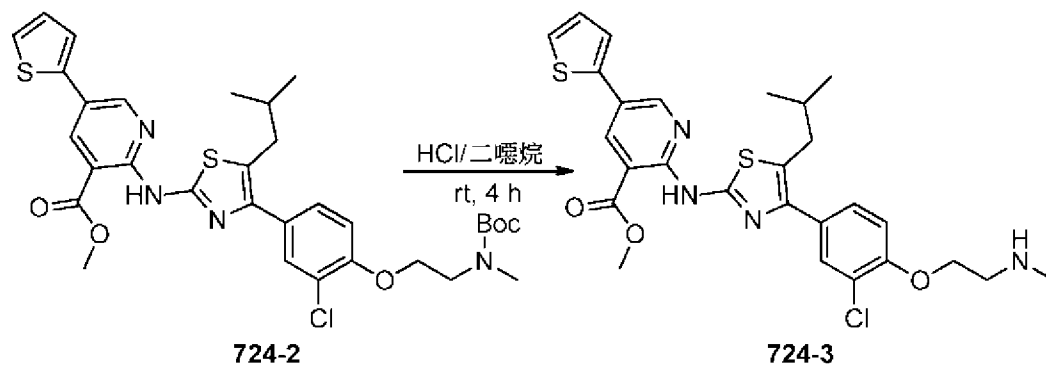


【0390】 向 **721-2** (100 mg, 0.20 mmol)於 MeOH/THF/ H<sub>2</sub>O (v/v/v = 4/1/1, 5.0 mL)中之溶液中添加 NaOH (2.0 M 於 H<sub>2</sub>O 中, 1.0 mL)。在室溫下攪拌反應物 2 h。當反應完成時，濃縮所得反應物，隨後將其用 H<sub>2</sub>O (15.0 mL)稀釋，且用 HCl (1.0 M)將 pH 調節至 4-5。將混合物用 EtOAc (10.0 mL x 2)萃取，且將經合併有機相用鹽水(10.0 mL)洗滌，經無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥且濃縮，將殘餘物藉由用 MeOH 洗滌來純化，得到呈白色固體之 **I-1** (20.0 mg, 20.6%產率)。

2-((4-(4-(2-((三級丁氧基羰基)(甲基)氨基)乙氧基)-3-氯苯基)-5-異丁基噻唑-2-基)

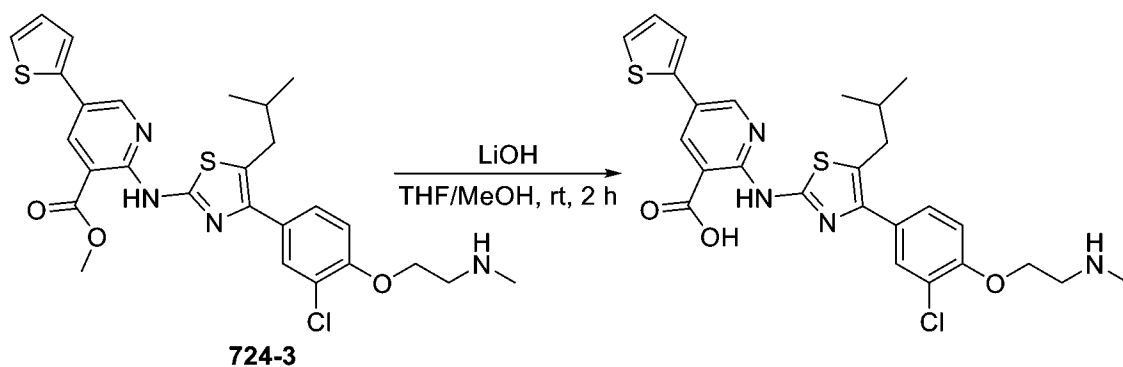
胺基)-5-(噻吩-2-基)菸鹼酸甲酯(**724-2**)之合成

【0391】 將 **724-s** (186 mg, 0.369 mmol)、2-胺基-5-(噻吩-2-基)菸鹼酸甲酯(86.7 mg, 0.369 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (34.3 mg, 0.0369 mmol)、X-phos (32.0 mg, 0.0554 mmol)及  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (240 mg, 0.738 mmol)於甲苯(5.0 mL)中之混合物在  $\text{N}_2$  氛圍下在  $110^\circ\text{C}$ 下攪拌 16 h。當反應完成時，將其濃縮且藉由矽膠管柱層析(石油醚/乙酸乙酯= 6/1)純化，得到呈黃色固體之 **724-2** (135 mg, 55.6%產率)。

2-((4-(3-氯-4-(2-(甲基胺基)乙氧基)苯基)-5-異丁基噻唑-2-基)胺基)-5-(噻吩-2-基)菸鹼酸甲酯(**724-3**)之合成

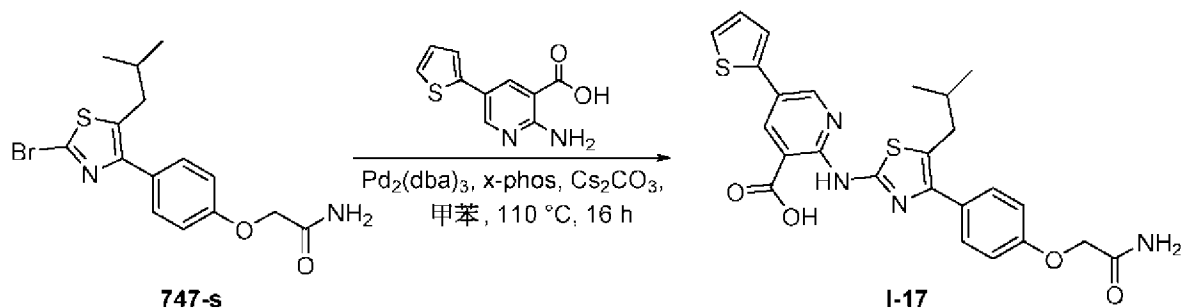
【0392】 將 **724-2** (135 mg, 0.205 mmol)於 HCl/二噁烷(5.0 mL)中之混合物在室溫下攪拌 4 h。當反應完成時，將其過濾並將固體乾燥，得到粗產物，其未經進一步純化即直接用於下一步驟，得到呈黃色固體之 **724-3** (85.0 mg, 74.3%產率)。

2-((4-(3-氯-4-(2-(甲基胺基)乙氧基)苯基)-5-異丁基噻唑-2-基)胺基)-5-(噻吩-2-基)菸鹼酸(**I-3**)之合成



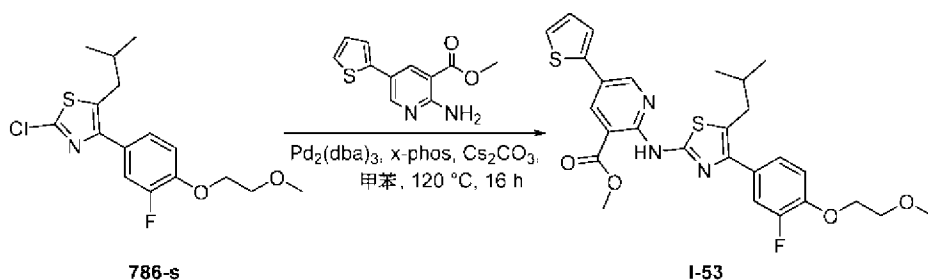
【0393】 向 **724-3** (85.0 mg, 0.153 mmol) 於 MeOH/THF/ H<sub>2</sub>O (v/v/v = 4/1/1, 3.0 mL) 中之溶液中添加 LiOH (2.0 M 於 H<sub>2</sub>O 中, 1.0 mL)。在室溫下攪拌反應物 2 h。當反應完成時, 濃縮所得反應物, 隨後將其用 H<sub>2</sub>O (15.0 mL) 稀釋, 且用 HCl (1.0 M) 將 pH 調節至 4-5。將混合物用 EtOAc (10.0 mL×2) 萃取, 且將經合併有機相用鹽水(10.0 mL)洗滌, 經無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥且濃縮, 將殘餘物藉由製備型 HPLC 且用 MeOH 洗滌來純化, 得到呈棕色固體之 **I-3** (25.0 mg, 30.2% 產率)。

2-((4-(4-(2-胺基-2-側氧基乙氧基)苯基)-5-異丁基噻唑-2-基)胺基)-5-(噻吩-2-基)菸鹼酸(**I-17**)之合成



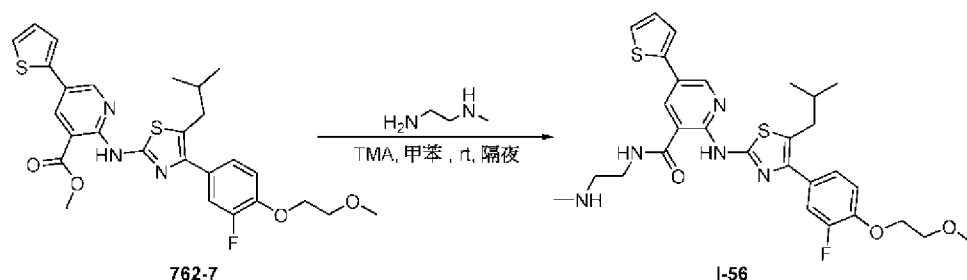
【0394】 將 **747-s** (130 mg, 0.352 mmol)、2-胺基-5-(噻吩-2-基)菸鹼酸(93.0 mg, 0.422 mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (32.7 mg, 0.0352 mmol)、X-phos (30.5 mg, 0.0528 mmol) 及 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (172 mg, 0.528 mmol) 於甲苯(5.0 mL)中之混合物在 N<sub>2</sub> 氛圍下在 110°C 下攪拌 16 h。當反應完成時, 將其濃縮且藉由製備型 HPLC 純化, 得到呈黃色固體之 **I-17** (4.0 mg, 2.23% 產率)。

2-((4-(3-氟-4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)-5-異丁基噻唑-2-基)胺基)-5-(噻吩-2-基)菸鹼酸甲酯(**I-53**)之合成



**【0395】** 將 **786-s** (200 mg, 0.547 mmol)、2-氯-5-(三氟甲基)菸鹼酸(148 mg, 0.657 mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (50.9 mg, 0.0547 mmol)、X-phos (47.4 mg, 0.0821 mmol) 及 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (267 mg, 0.821 mmol)於甲苯(5.0 mL)中之混合物在 N<sub>2</sub> 氛圍下在 110°C 下攪拌 16 h。當反應完成時，將其濃縮且藉由製備型 HPLC 純化，得到呈黃色固體之 **I-53** (30.0 mg, 9.52%產率)。

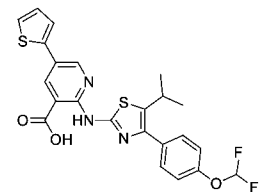
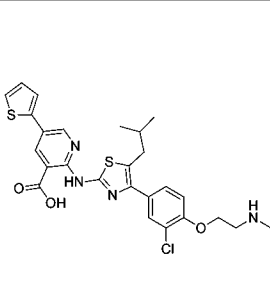
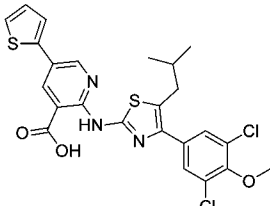
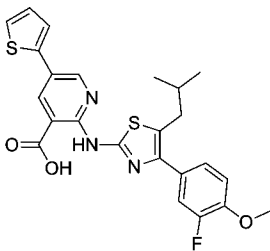
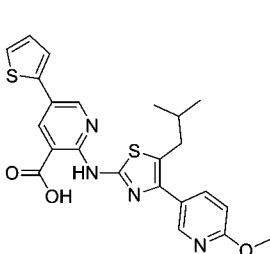
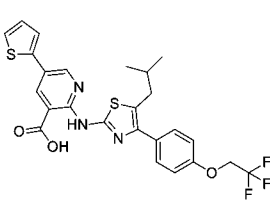
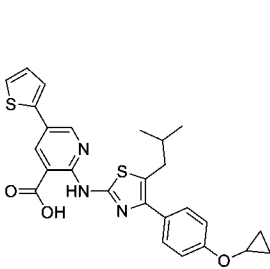
2-((4-(3-氟-4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)-5-異丁基噻唑-2-基)胺基)-N-(2-(甲基胺基)乙基)-5-(噻吩-2-基)菸鹼醯胺(**I-56**)之合成



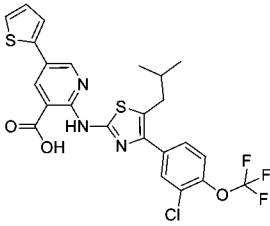
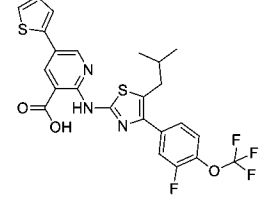
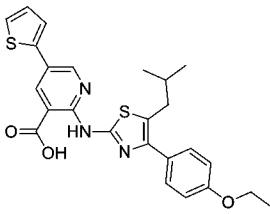
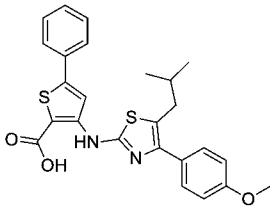
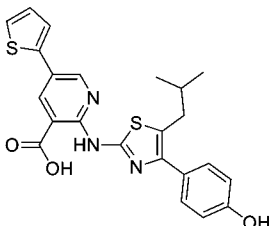
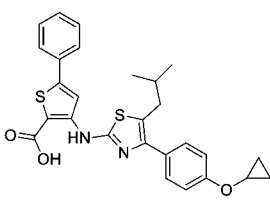
**【0396】** 向 **762-7** (200 mg, 0.369 mmol)及 N<sup>1</sup>-甲基乙烷-1,2-二胺(32.8 mg, 0.443 mmol)於甲苯(5.0 mL)中之溶液中添加(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Al (2.5 M 於甲苯中, 0.369 mL, 0.923 mmol)。將反應物在室溫下攪拌隔夜。當反應完成時，將其濃縮且藉由製備型 HPLC 純化，得到呈黃色固體之 **I-56** (25.0 mg, 11.6%產率)。

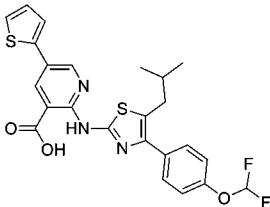
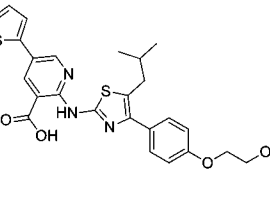
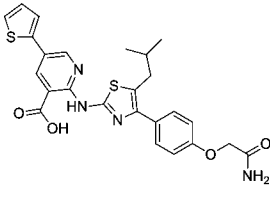
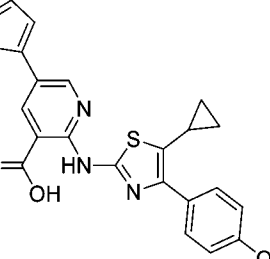
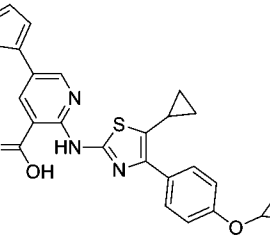
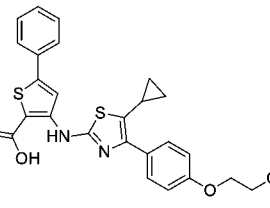
### 示範性化合物之表徵資料

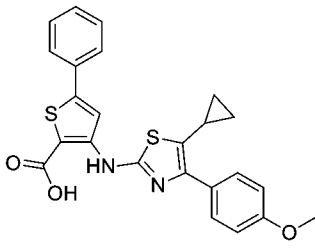
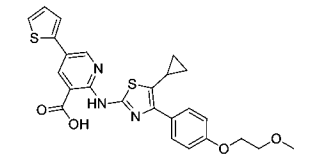
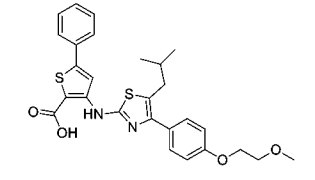
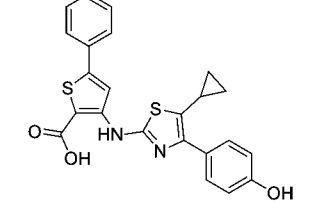
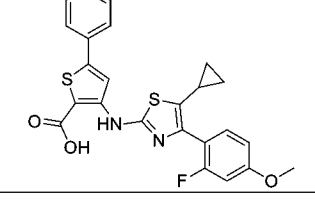
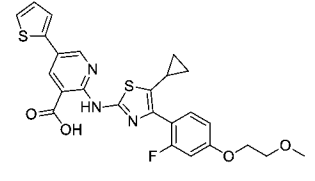
I 編號	化學結構	LCMS	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO)
<b>1</b>		方法 C, 純度為 88.0%, Rt = 2.014 min; MS 計算值: 485.0; MS 實測值: 485.9 [M + H] <sup>+</sup> 。	δ: 0.93 (6H, d, J = 6.4 Hz), 1.86-1.89 (1H, m), 2.72 (2H, d, J = 7.2 Hz), 7.04 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.18 (1H, t, J = 4.0 Hz), 7.37-7.40 (1H, m), 7.53 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.60-7.63 (2H, m), 8.45 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.92 (1H, d, J = 2.4 Hz), 10.37 (1H, s), 11.69 (1H, s), 14.27 (1H, s)。

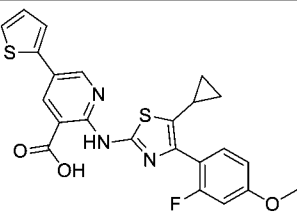
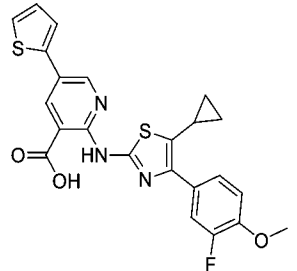
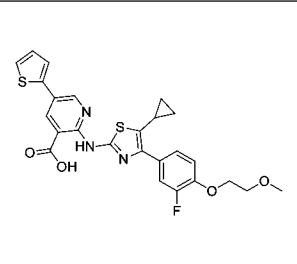
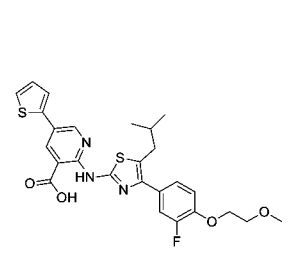
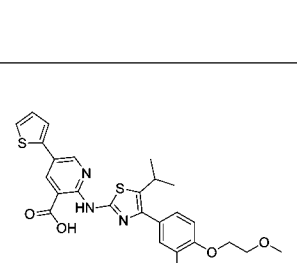
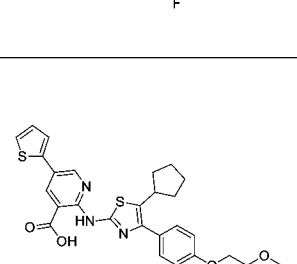
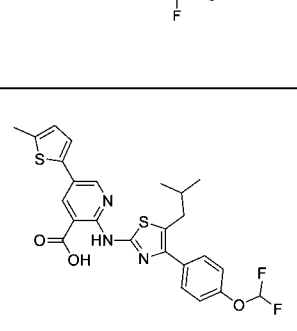
2		<p>方法 C，純度為 94.1%，Rt = 1.884 min；MS 計算值：487.0；MS 實測值：488.0 [M + H]<sup>+</sup>。</p>	<p>δ: 1.33 (6H, d, J = 6.8 Hz), 3.34-3.39 (1H, m), 7.12-7.27 (4H, m), 7.60-7.65 (1H, m), 8.46 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.96 (1H, d, J = 2.0 Hz), 11.60 (1H, s), 14.26 (1H, s)。</p>
3		<p>方法 C，純度為 90.6%，Rt = 2.024 min；MS 計算值：542.0；MS 實測值：542.9 [M + H]<sup>+</sup>。</p>	<p>δ: 0.90 (6H, d, J = 6.8 Hz), 1.79-1.98 (2 H, m), 2.34 (3 H, s), 2.69 (2H, d, J = 7.2 Hz), 2.83-2.87 (1.5 H, m), 4.12 (1.5 H, t, J = 5.6 Hz), 7.10-7.13 (1H, m), 7.19 (1 H, d, J = 8.4 Hz), 7.47-7.50 (3 H, m), 7.59 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.36 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.60 (1H, d, J = 2.4 Hz), 14.61 (1 H, brs)。</p>
4		<p>方法 C，純度為 100%，Rt = 2.233 min；MS 計算值：533.0；MS 實測值：533.8 [M + H]<sup>+</sup>。</p>	<p>δ: 0.92 (6H, d, J = 6.8 Hz), 1.84-1.88 (1H, m), 2.74 (2H, d, J = 7.2 Hz), 3.85 (3H, s), 7.15 (1H, t, J = 4.0 Hz), 7.56-7.60 (2H, m), 7.64 (2H, s), 8.43 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.87 (1H, d, J = 2.4 Hz)。</p>
5		<p>方法 C，純度為 100%，Rt = 2.089 min；MS 計算值：483.0；MS 實測值：483.9 [M + H]<sup>+</sup>。</p>	<p>δ: 0.92 (6H, d, J = 6.4 Hz), 1.86-1.90 (1H, m), 2.75 (2H, d, J = 7.2 Hz), 3.89 (3H, s), 7.17-7.26 (2H, m), 7.37-7.44 (2H, m), 7.60-7.64 (2H, m), 8.45 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.93 (1H, d, J = 2.4 Hz), 11.53 (1H, brs), 14.34 (1H, brs)。</p>
6		<p>方法 C，純度為 96.5%，Rt = 1.811 min；MS 計算值：465.0；MS 實測值：466.9 [M + H]<sup>+</sup>。</p>	<p>δ: 0.93 (6H, d, J = 6.8 Hz), 1.85-1.89 (1H, m), 2.71 (2H, d, J = 7.2 Hz), 3.51 (3H, s), 6.46 (2H, d, J = 9.6 Hz), 7.18 (1H, dd, J = 4.8, 3.6 Hz), 7.60-7.70 (3H, m), 7.95 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.46 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.93 (1H, d, J = 2.4 Hz), 11.54 (1H, brs), 14.35 (1H, brs)。</p>
7		<p>方法 C，純度為 100%，Rt = 1.956 min；MS 計算值：533.0；MS 實測值：533.9 [M + H]<sup>+</sup>。</p>	<p>δ: 0.88 (6H, d, J = 6.4 Hz), 1.83-1.90 (1H, m), 2.70 (2H, d, J = 6.4 Hz), 4.76-4.82 (2H, m), 7.09-7.15 (3H, m), 7.52-7.60 (4H, m), 8.42 (1H, s), 8.89 (1H, s), 11.51 (1H, s), 14.24 (1H, s)。</p>
8		<p>方法 C，純度為 98.4%，Rt = 1.956 min；MS 計算值：491.1；MS 實測值：492.0 [M + H]<sup>+</sup>。</p>	<p>δ: 0.67-0.71 (2H, m), 0.79-0.84 (2H, m), 0.93 (6H, d, J = 6.8 Hz), 1.87-1.91 (1H, m), 2.73 (2H, d, J = 7.2 Hz), 3.87-3.90 (1H, m), 7.12 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.18 (1H, dd, J = 4.8, 3.6 Hz), 7.53 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.61-7.65 (2H, m), 8.46 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.94 (1H, d, J = 2.4 Hz), 11.52 (1H, brs)。</p>

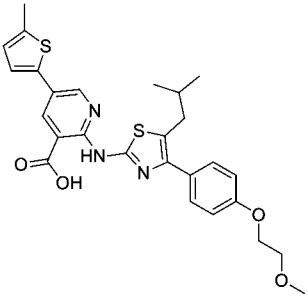
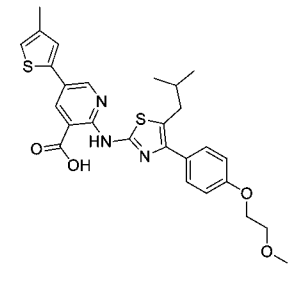
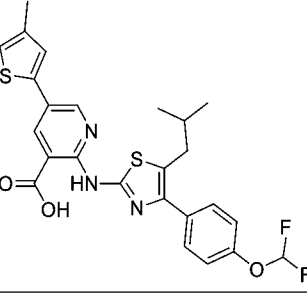
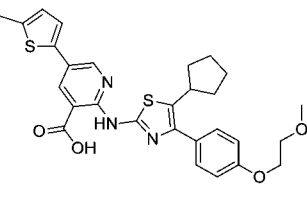
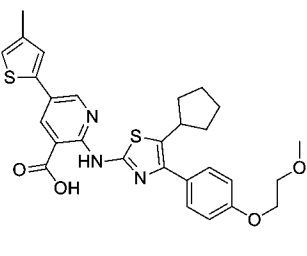


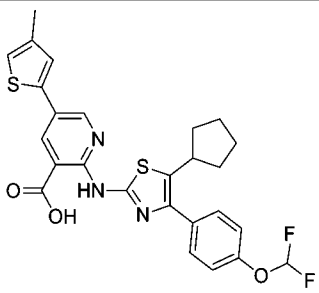
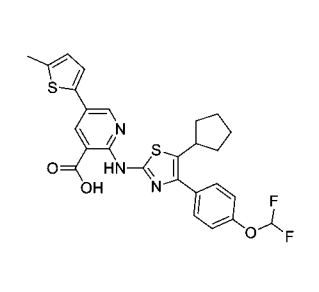
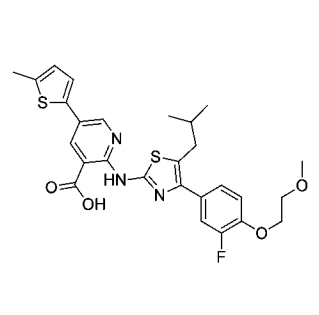
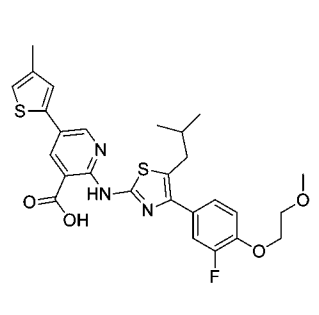
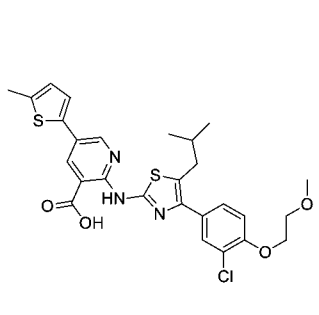
9		<p>方法 C，純度為 100%，Rt = 2.054 min；MS 計算值：553.1；MS 實測值：553.8 [M + H]<sup>+</sup>。</p>	<p>δ: 0.91 (6H, d, J = 6.4 Hz), 1.83-1.90 (1H, m), 2.75 (2H, d, J = 7.2 Hz), 7.15 (2H, dd, J = 4.8, 3.6 Hz), 7.57-7.62 (3H, m), 7.67 (1H, dd, J = 8.4, 2.0 Hz), 7.83 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.41 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.89 (1H, d, J = 2.4 Hz), 11.53 (1H, brs), 14.31 (1H, brs)。</p>
10		<p>方法 C，純度為 100%，Rt = 2.206 min；MS 計算值：537.1；MS 實測值：537.8 [M + H]<sup>+</sup>。</p>	<p>δ: 0.90 (6H, d, J = 6.4 Hz), 1.83-1.90 (1H, m), 2.77 (2H, d, J = 7.2 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 5.2, 3.6 Hz), 7.51-7.68 (5H, m), 8.42 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.89 (1H, d, J = 2.4 Hz), 11.67 (1H, brs)。</p>
11		<p>方法 C，純度為 95.4%，Rt = 2.122 min；MS 計算值：479.0；MS 實測值：480.0 [M + H]<sup>+</sup>。</p>	<p>δ: 0.88 (6H, d, J = 6.4 Hz), 1.32 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.83-1.86 (1H, m), 2.69 (2H, d, J = 6.8 Hz), 4.03 (2H, q, J = 6.8 Hz), 6.96 (2H, d, J = 4.8 Hz), 7.14-7.16 (1H, m), 7.48 (2H, d, J = 4.8 Hz), 7.56-7.61 (2H, m), 8.42 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.90 (1H, d, J = 2.4 Hz), 11.51 (1H, brs), 14.28 (1H, brs)。</p>
12		<p>方法 C，純度為 92.1%，Rt = 1.858 min；MS 計算值：464.0；MS 實測值：465.0 [M + H]<sup>+</sup>。</p>	<p>δ: 0.88 (6H, d, J = 6.4 Hz), 1.78-1.81 (1H, m), 2.68 (2H, d, J = 6.8 Hz), 3.77 (3H, s), 7.00 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.40-7.48 (3H, m), 7.53 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.66 (2H, d, J = 7.2 Hz), 8.34 (1H, s), 10.27 (1H, s), 13.20 (1H, s)。</p>
13		<p>方法 C，純度為 100%，Rt = 1.939 min；MS 計算值：451.0；MS 實測值：451.9 [M + H]<sup>+</sup>。</p>	<p>δ: 0.88 (6H, d, J = 6.4 Hz), 1.88-1.90 (1H, m), 2.67 (2H, d, J = 6.4 Hz), 6.82 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.15 (1H, q, J = 4.4 Hz), 7.36 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.57-7.61 (2H, m), 8.42 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.89 (1H, d, J = 2.4 Hz), 9.71 (1H, brs), 11.52 (1H, brs)。</p>
14		<p>方法 C，純度為 93.4%，Rt = 2.105 min；MS 計算值：490.0；MS 實測值：490.9 [M + H]<sup>+</sup>。</p>	<p>δ: 0.66-0.70 (2H, m), 0.78-0.83 (2H, m), 0.92 (6H, d, J = 6.4 Hz), 1.81-1.85 (1H, m), 2.71 (2H, d, J = 7.2 Hz), 3.87-3.90 (1H, m), 7.14 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.41-7.49 (3H, m), 7.56 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.69 (2H, d, J = 7.2 Hz), 8.36 (1H, s), 10.29 (1H, s), 13.26 (1H, s)。</p>

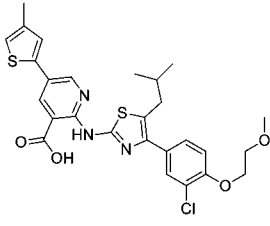
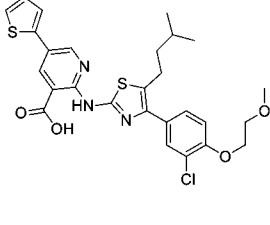
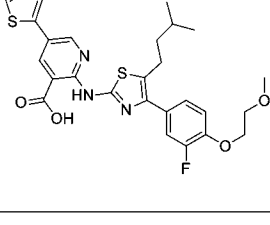
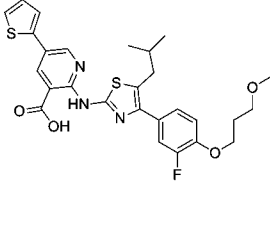
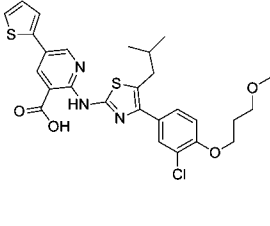
15		<p>方法 C，純度為 93.6%，<math>R_t = 1.923</math> min；MS 計算值：501.1；MS 實測值：502.0 <math>[M + H]^+</math>。</p>	<p><math>\delta</math>: 0.89 (6H, d, <math>J = 6.8</math> Hz), 1.84-1.88 (1H, m), 2.72 (2H, d, <math>J = 7.2</math> Hz), 7.10-7.28 (4H, m), 7.47-7.64 (4H, m), 8.43 (1H, d, <math>J = 2.4</math> Hz), 8.91 (1H, d, <math>J = 2.4</math> Hz), 11.53 (1H, brs), 14.31 (1H, brs)。</p>
16		<p>方法 C，純度為 100%，<math>R_t = 2.060</math> min；MS 計算值：509.1；MS 實測值：510.0 <math>[M + H]^+</math>。</p>	<p><math>\delta</math>: 0.89 (6H, d, <math>J = 6.4</math> Hz), 1.83-1.87 (1H, m), 2.70 (2H, d, <math>J = 6.8</math> Hz), 3.32 (3H, s), 3.66 (2H, t, <math>J = 3.6</math> Hz), 6.99 (2H, d, <math>J = 8.4</math> Hz), 7.15 (1H, dd, <math>J = 5.2, 3.6</math> Hz), 7.49 (2H, d, <math>J = 8.8</math> Hz), 7.57-7.62 (2H, m), 8.43 (1H, d, <math>J = 2.4</math> Hz), 8.91 (1H, d, <math>J = 2.4</math> Hz), 11.49 (1H, brs), 14.30 (1H, brs)。</p>
17		<p>方法 C，純度為 99.6%，<math>R_t = 1.869</math> min；MS 計算值：508.1；MS 實測值：508.9 <math>[M + H]^+</math>。</p>	<p><math>\delta</math>: 0.92 (6H, d, <math>J = 6.8</math> Hz), 1.87-1.90 (1H, m), 2.72 (2H, d, <math>J = 7.2</math> Hz), 4.47 (2H, s), 7.01 (2H, d, <math>J = 8.8</math> Hz), 7.14-7.16 (1H, m), 7.43 (1H, s), 7.53-7.55 (4H, m), 7.59 (1H, s), 8.41 (1H, d, <math>J = 2.4</math> Hz), 8.69 (1H, d, <math>J = 2.4</math> Hz), 13.99 (1H, brs)。</p>
18		<p>方法 C，純度為 90.9%，<math>R_t = 1.970</math> min；MS 計算值：449.1；MS 實測值：449.9 <math>[M + H]^+</math>。</p>	<p><math>\delta</math>: 3.59 (2H, d, <math>J = 4.8</math> Hz), 3.77 (3H, s), 5.13-5.18 (2H, m), 6.01-6.08 (1H, m), 6.99 (2H, d, <math>J = 8.4</math> Hz), 7.15 (1H, t, <math>J = 3.6</math> Hz), 7.52-7.61 (4H, m), 8.43 (1H, d, <math>J = 2.4</math> Hz), 8.90 (1H, d, <math>J = 2.0</math> Hz), 11.57 (1H, brs)。</p>
19		<p>方法 B，純度為 100%，<math>R_t = 2.136</math> min, 2.262 min；MS 計算值：475.1；MS 實測值：475.9 <math>[M + H]^+</math>。</p>	<p><math>\delta</math>: 0.65-0.66 (2H, m), 0.77-0.79 (2H, m), 1.20 (0.67H, s), 1.83 (1H, dd, <math>J = 6.8, 1.2</math> Hz), 3.58 (1H, d, <math>J = 6.0</math> Hz), 3.82-3.88 (1H, m), 5.13-5.18 (1H, m), 5.92-6.08 (1H, m), 6.54-6.58 (1H, m), 7.08-7.16 (3H, m), 7.50-7.63 (4H, m), 8.43 (1H, t, <math>J = 3.6</math> Hz), 8.90-8.92 (1H, m)。</p>
20		<p>方法 B，純度為 96.2%，<math>R_t = 2.199</math> min；MS 計算值：492.1；MS 實測值：492.9 <math>[M + H]^+</math>。</p>	<p><math>\delta</math>: 1.85 (2H, dd, <math>J = 6.4, 1.6</math> Hz), 3.31-3.34 (3H, m), 3.67-3.70 (2H, m), 4.14-4.16 (2H, m), 5.84-5.90 (1H, m), 6.58 (1H, dd, <math>J = 15.6, 2.4</math> Hz), 7.04-7.07 (2H, m), 7.44-7.58 (5H, m), 7.70-7.72 (2H, m), 8.39 (1H, s), 13.35 (1H, brs)。</p>

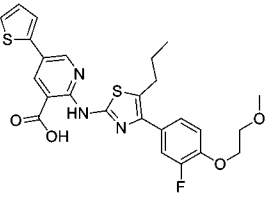
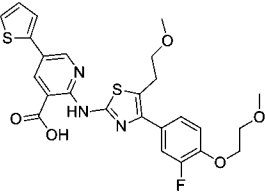
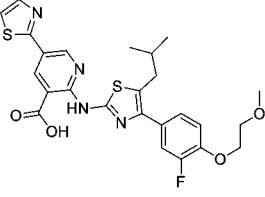
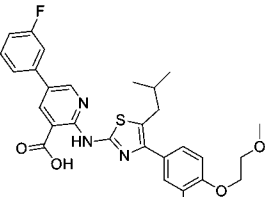
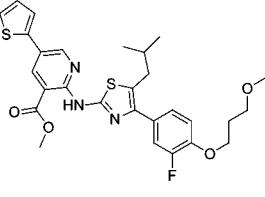
21		<p>方法 C，純度為 100%，<math>R_t = 1.944</math> min, 1.986 min；MS 計算值：448.1；MS 實測值：448.9 [M + H]<sup>+</sup>。</p>	<p><math>\delta</math>: 1.82 (1H, dd, <math>J = 6.4, 1.6</math> Hz), 3.55 (1.38H, d, <math>J = 5.67.2</math> Hz), 3.81 (3H, d, <math>J = 5.6</math> Hz), 5.13-5.20 (1.34H, m), 5.75-5.81 (0.34H, m), 5.99-6.12 (1H, m), 6.54-6.58 (1H, m), 7.01-7.06 (2H, m), 7.31-7.35 (1H, m), 7.44 (2H, t, <math>J = 7.6</math> Hz), 7.57-7.62 (2H, m), 8.10 (1H, d, <math>J = 2.0</math> Hz)。</p>
22		<p>方法 C，純度為 91.7%，<math>R_t = 1.833</math> min；MS 計算值：493.0；MS 實測值：494.0 [M + H]<sup>+</sup>。</p>	<p><math>\delta</math>: 1.84 (2H, d, <math>J = 5.6</math> Hz), 1.96 (1H, t, <math>J = 6.0</math> Hz), 3.33 (3H, s), 3.69 (2H, s), 4.13 (2H, d, <math>J = 4.4</math> Hz), 5.92-5.97 (1H, m), 6.47-6.57 (1H, m), 7.01 (2H, t, <math>J = 5.2</math> Hz), 7.17 (1H, t, <math>J = 4.0</math> Hz), 7.50-7.64 (4H, m), 8.43-8.45 (1H, m), 8.89-8.92 (1H, m), 10.81 (1H, s), 14.36 (1H, s)。</p>
23		<p>方法 C，純度為 95.6%，<math>R_t = 1.826</math> min；MS 計算值：508.0；MS 實測值：509.0 [M + H]<sup>+</sup>。</p>	<p><math>\delta</math>: 0.91 (6H, d, <math>J = 6.4</math> Hz), 1.81-1.84 (1H, m), 2.71 (2H, d, <math>J = 7.2</math> Hz), 3.32 (3H, s), 3.67-3.69 (2H, m), 4.12-4.15 (1H, m), 7.03 (2H, d, <math>J = 8.8</math> Hz), 7.41-7.56 (5H, m), 7.68-7.70 (2H, d, <math>J = 7.6</math> Hz), 8.38 (1H, s), 10.22 (1H, s), 13.28 (1H, s)。</p>
24		<p>方法 C，純度為 100%，<math>R_t = 1.789</math> min, 1.807 min；MS 計算值：434.1；MS 實測值：435.0 [M + H]<sup>+</sup>。</p>	<p><math>\delta</math>: 1.83 (3H, dd, <math>J = 6.4, 1.6</math> Hz), 5.80 (1H, dd, <math>J = 15.2, 6.8</math> Hz), 6.57 (1H, dd, <math>J = 15.2, 1.6</math> Hz), 6.87 (2H, dd, <math>J = 6.4, 1.6</math> Hz), 7.39 (1H, t, <math>J = 7.2</math> Hz), 7.44-7.50 (4H, m), 7.66 (2H, d, <math>J = 7.2</math> Hz), 7.80-7.84 (1H, m), 9.68 (1H, brs)。</p>
25		<p>方法 C，純度為 90.3%，<math>R_t = 1.968</math> min；MS 計算值：466.1；MS 實測值：466.9 [M + H]<sup>+</sup>。</p>	<p><math>\delta</math>: 1.78-1.82 (3H, m), 3.83 (1H, s), 5.82-5.87 (1H, m), 6.26 (1H, d, <math>J = 15.6</math> Hz), 6.89-7.00 (2H, m), 7.41-7.51 (1H, s), 10.39 (1H, brs), 13.36 (1H, brs)。</p>
26		<p>方法 C，純度為 95.6%，<math>R_t = 1.966</math> min, 1.999 min；MS 計算值：511.1；MS 實測值：511.8 [M + H]<sup>+</sup>。</p>	<p><math>\delta</math>: 1.80 (2H, dd, <math>J = 6.4, 1.2</math> Hz), 1.97 (0.26H, dd, <math>J = 7.2, 1.2</math> Hz), 3.32 (3H, d, <math>J = 1.6</math> Hz), 3.67-3.70 (2H, m), 4.14-4.18 (2H, m), 4.81-4.87 (0.46H, m), 5.06-5.17 (0.66H, m), 5.82-5.98 (1H, m), 6.21-6.26 (0.73 H, m), 6.84-6.89 (1H, m), 6.91-6.97 (1H, m), 7.13-7.17 (1H, m), 7.35-7.41 (1H, m), 7.52-7.56 (2H, m), 8.42-8.44 (1H, m), 8.66-8.70 (1H, m)。</p>

27		方法 C，純度為 94.3%，Rt = 2.015 min；MS 計算值：467.1；MS 實測值：467.9 [M + H] <sup>+</sup> 。	δ: 1.80 (3H, dd, <i>J</i> = 6.8, 1.6 Hz), 3.83 (3H, s), 5.90-5.96 (1H, m), 6.23-6.27 (1H, m), 6.87-6.98 (2H, m), 7.17-7.19 (1H, m), 7.40 (1H, t, <i>J</i> = 8.8 Hz), 7.59-7.64 (2H, m), 8.45 (1H, d, <i>J</i> = 2.4 Hz), 8.90 (1H, brs)
28		方法 C，純度為 92.2%，Rt = 1.977 min；MS 計算值：467.0；MS 實測值：468.0 [M + H] <sup>+</sup> 。	δ: 3.69 (2H, t, <i>J</i> = 6.0 Hz), 3.95 (1H, d, <i>J</i> = 4.4 Hz), 5.21-5.26 (2H, m), 6.10-6.17 (1H, s), 7.22-7.32 (2H, m), 7.45-7.52 (2H, m), 7.66-7.70 (2H, m), 8.51 (1H, d, <i>J</i> = 2.4 Hz), 8.98 (1H, d, <i>J</i> = 2.4 Hz), 11.71 (1H, s)。
29		方法 C，純度為 100%，Rt = 1.973 min；MS 計算值：511.0；MS 實測值：511.9 [M + H] <sup>+</sup> 。	δ: 3.33 (3H, s), 3.63-3.71 (4H, m), 4.20-4.23 (2H, t, <i>J</i> = 4.4 Hz), 5.15-5.20 (2H, m), 6.04-6.11 (1H, m), 7.16-7.26 (2H, m), 7.37-7.46 (2H, m), 7.60-7.63 (2H, m), 8.45 (1H, d, <i>J</i> = 2.4 Hz), 8.91 (1H, d, <i>J</i> = 2.4 Hz), 11.60 (1H, s), 14.32 (1H, s)。
30		方法 C，純度為 97.0%，Rt = 2.608 min；MS 計算值：527.0；MS 實測值：527.8 [M + H] <sup>+</sup> 。	δ: 0.92 (6H, d, <i>J</i> = 6.8 Hz), 1.86-1.90 (1H, m), 2.75 (2H, d, <i>J</i> = 7.2 Hz), 3.71 (2H, t, <i>J</i> = 4.4 Hz), 4.22 (2H, t, <i>J</i> = 4.4 Hz), 7.17-7.18 (1H, m), 7.19-7.26 (1H, m), 7.34-7.37 (1H, m), 7.42 (3H, dd, <i>J</i> = 12.4, 2.0 Hz), 7.60-7.64 (2H, m), 8.45 (2H, d, <i>J</i> = 2.4 Hz), 8.93 (1H, d, <i>J</i> = 2.4 Hz), 11.52 (1H, brs)。
31		方法 C，純度為 95.8%，Rt = 2.001 min；MS 計算值：513.0；MS 實測值：513.9 [M + H] <sup>+</sup> 。	δ: 1.33 (6H, d, <i>J</i> = 6.8 Hz), 3.37-3.40 (4H, m), 3.71 (2H, q, <i>J</i> = 3.6 Hz), 4.23 (2H, t, <i>J</i> = 4.4 Hz), 7.17-7.41 (4H, m), 7.60-7.66 (2H, m), 8.46 (1H, d, <i>J</i> = 2.4 Hz), 8.96 (1H, d, <i>J</i> = 2.4 Hz), 11.59 (1H, brs), 14.33 (1H, brs)。
32		方法 B，純度為 91.2%，Rt = 2.199 min；MS 計算值：539.0；MS 實測值：539.8 [M + H] <sup>+</sup> 。	δ: 1.63-1.65 (4H, m), 1.81-1.82 (3H, m), 2.14-2.15 (2H, m), 3.39-3.41 (2H, m), 3.71 (2H, d, <i>J</i> = 3.2 Hz), 4.23 (2H, d, <i>J</i> = 3.6 Hz), 7.18-7.27 (2H, m), 7.32-7.41 (2H, m), 7.60-7.64 (2H, m), 8.45 (1H, d, <i>J</i> = 2.4 Hz), 8.94 (1H, s), 11.67 (1H, brs), 14.12 (1H, brs)。
33		方法 C，純度為 97.5%，Rt = 2.165 min；MS 計算值：515.1；MS 實測值：516.0 [M + H] <sup>+</sup> 。	δ: 0.92 (6H, d, <i>J</i> = 6.8 Hz), 1.85-1.90 (1H, m), 2.45-2.49 (3H, m), 2.75 (2H, d, <i>J</i> = 7.2 Hz), 6.86 (1H, dd, <i>J</i> = 3.6, 1.2 Hz), 7.14-7.51 (4H, m), 7.65 (2H, d, <i>J</i> = 8.8 Hz), 8.38 (1H, d, <i>J</i> = 2.8 Hz), 8.85 (1H, d, <i>J</i> = 2.4 Hz), 11.56 (1H, brs)。

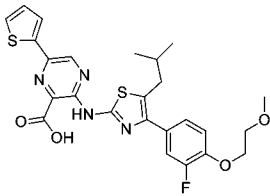
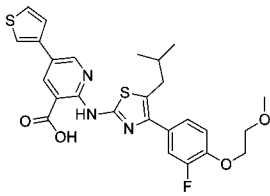
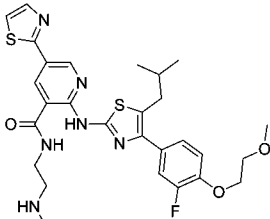
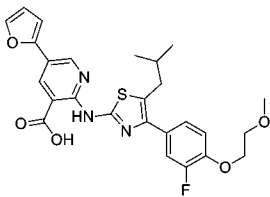
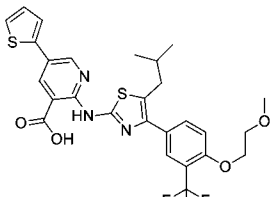
34		<p>方法 C，純度為 96.4%，Rt = 1.900 min；MS 計算值：523.0；MS 實測值：524.0 [M + H]<sup>+</sup>。</p>	<p>δ: 0.91 (6H, d, J = 6.4 Hz), 1.86-1.89 (1H, m), 2.48-2.51 (3H, m), 2.72 (2H, d, J = 7.2 Hz), 3.33 (3H, s), 3.67-3.69 (2H, m), 4.12-4.14 (2H, m), 6.84-6.85 (1H, m), 7.01 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.39 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.51 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.37 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.80 (1H, d, J = 2.8 Hz), 11.92 (1H, s), 14.23 (1H, s)。</p>
35		<p>方法 C，純度為 98.9%，Rt = 1.892 min；MS 計算值：523.0；MS 實測值：524.0 [M + H]<sup>+</sup>。</p>	<p>δ: 0.91 (6H, d, J = 6.4 Hz), 1.86-1.89 (1H, m), 2.25 (3H, s), 2.72 (2H, d, J = 7.2 Hz), 3.38 (3H, s), 3.67-3.69 (2H, m), 4.12-4.14 (2H, m), 6.84-6.85 (1H, m), 7.01 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.16 (1H, s), 7.44 (1H, s), 7.51 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.41 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.85 (1H, d, J = 2.4 Hz), 11.57 (1H, s), 14.24 (1H, s)。</p>
36		<p>方法 C，純度為 96.4%，Rt = 2.164 min；MS 計算值：515.1；MS 實測值：515.9 [M + H]<sup>+</sup>。</p>	<p>δ: 0.92 (6H, d, J = 6.4 Hz), 1.87-1.90 (1H, m), 2.25 (3H, s), 2.75 (2H, d, J = 6.4 Hz), 7.13-7.17 (1H, m), 7.25 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.31-7.50 (2H, m), 7.65 (2H, dd, J = 6.8, 2.0 Hz), 8.42 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.86 (1H, d, J = 2.8 Hz), 11.54 (1H, brs)。</p>
37		<p>方法 C，純度為 98.6%，Rt = 2.136 min；MS 計算值：535.1；MS 實測值：535.9 [M + H]<sup>+</sup>。</p>	<p>δ: 1.58-1.63 (4H, m), 1.80-1.81 (2H, m), 2.11-2.13 (2H, m), 2.49 (3H, s), 2.51 (1H, s), 3.33 (3H, s), 3.67-3.70 (2H, m), 4.12-4.15 (2H, m), 6.86 (1H, dd, J = 4.0, 1.2 Hz), 7.02 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.41 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.49 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.38 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.85 (1H, d, J = 2.4 Hz)。</p>
38		<p>方法 C，純度為 99.1%，Rt = 2.129 min；MS 計算值：535.1；MS 實測值：535.9 [M + H]<sup>+</sup>。</p>	<p>δ: 1.58-1.63 (4H, m), 1.80-1.81 (2H, m), 2.10-2.11 (2H, m), 2.24 (3H, s), 2.51 (1H, s), 3.32 (3H, s), 3.67-3.69 (2H, m), 4.12-4.15 (2H, m), 7.01 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.08 (1H, s), 7.31 (1H, d, J = 0.8 Hz), 7.49 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.35 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.57 (1H, d, J = 2.4 Hz), 14.53 (1H, brs)。</p>

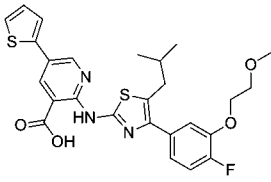
39		<p>方法 C，純度為 97.2%，<math>R_t = 2.184</math> min；MS 計算值：527.1；MS 實測值：527.9 <math>[M + H]^+</math>。</p>	<p><math>\delta</math>: 1.61-1.64 (4H, m), 1.82 (2H, s), 2.16 (2H, m), 2.25 (3H, s), 3.35 (1H, m), 7.31 (1H, d, <math>J = 37</math> Hz), 7.18 (1H, s), 7.26 (2H, d, <math>J = 8.4</math> Hz), 7.45 (1H, d, <math>J = 1.2</math> Hz), 7.62-7.64 (2H, m), 8.42 (2H, d, <math>J = 2.4</math> Hz), 8.89 (1H, d, <math>J = 2.4</math> Hz), 11.53 (1H, brs)。</p>
40		<p>方法 C，純度為 94.6%，<math>R_t = 2.184</math> min；MS 計算值：527.1；MS 實測值：528.0 <math>[M + H]^+</math>。</p>	<p><math>\delta</math>: 1.61-1.64 (4H, m), 1.82 (2H, s), 2.16 (2H, s), 2.48 (3H, s), 3.35 (1H, m), 6.86 (1H, q, <math>J = 1.3</math> Hz), 7.31 (1H, d, <math>J = 37</math> Hz), 7.25 (2H, d, <math>J = 8.4</math> Hz), 7.41 (1H, d, <math>J = 3.6</math> Hz), 7.62-7.64 (2H, m), 8.38 (1H, d, <math>J = 2.4</math> Hz), 8.86 (1H, d, <math>J = 2.8</math> Hz), 11.54 (1H, brs), 14.33 (1H, brs)。</p>
41		<p>方法 C，純度為 96.1%，<math>R_t = 1.917</math> min；MS 計算值：541.0；MS 實測值：542.0 <math>[M + H]^+</math>。</p>	<p><math>\delta</math>: 0.92 (6H, d, <math>J = 6.4</math> Hz), 1.86-1.87 (1H, m), 2.49 (3H, d, <math>J = 6.0</math> Hz), 2.74 (2H, d, <math>J = 7.2</math> Hz), 3.33 (3H, s), 3.69-3.71 (2H, m), 4.21-4.23 (2H, m), 6.86 (1H, d, <math>J = 2.8</math> Hz), 7.21-7.26 (1H, m), 7.34-7.43 (3H, m), 8.38 (1H, d, <math>J = 2.4</math> Hz), 8.83 (1H, d, <math>J = 2.0</math> Hz), 11.54 (1H, s), 14.28 (1H, s)。</p>
42		<p>方法 C，純度為 97.9%，<math>R_t = 2.137</math> min；MS 計算值：541.1；MS 實測值：541.9 <math>[M + H]^+</math>。</p>	<p><math>\delta</math>: 0.92 (6H, d, <math>J = 6.8</math> Hz), 1.86-1.90 (1H, m), 2.25 (3H, s), 2.758 (2H, d, <math>J = 6.8</math> Hz), 3.33 (3H, s), 3.70 (2H, t, <math>J = 4.4</math> Hz), 4.22 (2H, t, <math>J = 4.4</math> Hz), 7.18 (1H, s), 7.24 (1H, t, <math>J = 8.8</math> Hz), 7.36 (1H, d, <math>J = 8.4</math> Hz), 7.40 (1H, d, <math>J = 2.0</math> Hz), 7.43-7.46 (1H, m), 8.42 (1H, d, <math>J = 2.4</math> Hz), 8.86 (1H, d, <math>J = 2.4</math> Hz)。</p>
43		<p>方法 C，純度為 100%，<math>R_t = 1.954</math> min；MS 計算值：557.0；MS 實測值：557.9 <math>[M + H]^+</math>。</p>	<p><math>\delta</math>: 0.92 (6H, d, <math>J = 6.8</math> Hz), 1.86-1.89 (1H, m), 2.50 (3H, s), 2.73 (2H, d, <math>J = 7.2</math> Hz), 3.35 (3H, s), 3.71-3.73 (2H, m), 4.22-4.25 (2H, m), 6.86 (1H, d, <math>J = 2.4</math> Hz), 7.23 (1H, d, <math>J = 8.8</math> Hz), 7.40 (1H, d, <math>J = 3.6</math> Hz), 7.50-7.52 (1H, m), 7.62 (1H, d, <math>J = 2.0</math> Hz), 8.38 (1H, d, <math>J = 2.4</math> Hz), 8.82 (1H, d, <math>J = 2.4</math> Hz), 11.68 (1H, s), 14.20 (1H, s)。</p>

44		<p>方法 C，純度為 97.4%，Rt = 2.180 min；MS 計算值：557.1；MS 實測值：557.9 [M + H]<sup>+</sup>。</p>	<p>δ: 0.93 (6H, d, J = 6.8 Hz), 1.86-1.90 (1H, m), 2.25 (3H, s), 2.74 (2H, d, J = 6.8 Hz), 3.36 (3H, s), 3.72 (2H, t, J = 4.4 Hz), 4.24 (2H, t, J = 4.4 Hz), 7.17 (1H, s), 7.23 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.45 (1H, s), 7.52 (1H, dd, J = 8.8, 2.0 Hz), 7.63 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.42 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.85 (1H, d, J = 2.4 Hz)。</p>
45		<p>方法 C，純度為 95.3%，Rt = 2.177 min；MS 計算值：557.1；MS 實測值：557.9 [M + H]<sup>+</sup>。</p>	<p>CDCl<sub>3</sub> δ: 0.92 (6H, d, J = 6.4 Hz), 1.54-1.63 (3H, m), 2.68 (2H, s), 3.46 (3H, s), 3.78 (2H, s), 4.15 (2H, s), 6.94 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.05 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.22 (1H, s), 7.26 (1H, s), 7.43 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.52 (1H, d, J = 6.0 Hz), 8.39 (1H, s), 8.59 (1H, s)。</p>
46		<p>方法 C，純度為 100%，Rt = 1.914 min；MS 計算值：541.0；MS 實測值：542.0 [M + H]<sup>+</sup>。</p>	<p>δ: 0.89 (6H, d, J = 6.4 Hz), 1.52-1.63 (3H, m), 2.85-2.89 (2H, m), 3.33 (3H, s), 3.69-3.71 (2H, m), 4.21-4.23 (2H, m), 7.16-7.44 (4H, m), 7.59-7.61 (2H, m), 8.45 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.88 (1H, d, J = 2.4 Hz), 12.05 (1H, s)。</p>
47		<p>方法 C，純度為 99.6%，Rt = 2.117 min；MS 計算值：541.0；MS 實測值：541.9 [M + H]<sup>+</sup>。</p>	<p>δ: 0.92 (6H, d, J = 6.8 Hz), 1.85-1.90 (1H, m), 1.96-2.02 (2H, m), 2.74 (2H, d, J = 7.2 Hz), 3.27 (3H, s), 3.48-3.51 (2H, m), 4.13-4.16 (2H, m), 7.17-7.25 (2H, m), 7.34-7.43 (2H, m), 7.60-7.64 (2H, m), 8.45 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.92 (1H, d, J = 2.4 Hz), 11.52 (1H, s), 14.30 (1H, s)。</p>
48		<p>方法 C，純度為 98.5%，Rt = 2.164 min；MS 計算值：557.0；MS 實測值：557.9 [M + H]<sup>+</sup>。</p>	<p>δ: 0.93 (6H, d, J = 6.8 Hz), 1.86-1.90 (1H, m), 1.97-2.03 (2H, m), 2.73 (2H, d, J = 7.2 Hz), 3.27 (3H, s), 3.51-3.54 (2H, m), 4.14-4.17 (2H, m), 7.17-7.23 (2H, m), 7.50-7.50 (1H, m), 7.60-7.64 (3H, m), 8.45 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.92 (1H, d, J = 2.8 Hz), 11.60 (1H, s), 14.27 (1H, s)。</p>

49		<p>方法 C，純度為 100%，Rt = 2.023 min；MS 計算值：513.1；MS 實測值：513.9 [M + H]<sup>+</sup>。</p>	<p>δ: 0.96 (3H, t, <i>J</i> = 7.2 Hz), 1.68 (2H, q, <i>J</i> = 7.2 Hz), 2.85 (2H, t, <i>J</i> = 7.6 Hz), 3.33 (3H, s), 3.69-3.72 (2H, m), 4.22 (2H, t, <i>J</i> = 4.4 Hz), 7.18 (1H, dd, <i>J</i> = 4.2, 3.6 Hz), 7.25 (1H, t, <i>J</i> = 8.8 Hz), 7.37 (1H, d, <i>J</i> = 8.4 Hz), 7.44 (1H, dd, <i>J</i> = 12.4, 2.0 Hz), 7.59-7.64 (2H, m), 8.46 (1H, d, <i>J</i> = 2.4 Hz), 8.92 (1H, d, <i>J</i> = 2.4 Hz), 11.62 (1H, brs)。</p>
50		<p>方法 C，純度為 100%，Rt = 1.865 min；MS 計算值：529.1；MS 實測值：529.9 [M + H]<sup>+</sup>。</p>	<p>δ: 3.08 (2H, t, <i>J</i> = 2.0 Hz), 3.30 (3H, s), 3.33 (3H, s), 3.61 (2H, t, <i>J</i> = 6.0 Hz), 3.71 (2H, t, <i>J</i> = 4.4 Hz), 4.22 (2H, t, <i>J</i> = 4.4 Hz), 7.18 (1H, dd, <i>J</i> = 4.8, 3.6 Hz), 7.24 (1H, t, <i>J</i> = 8.8 Hz), 7.40 (1H, d, <i>J</i> = 8.4 Hz), 7.47 (1H, dd, <i>J</i> = 12.8, 2.0 Hz), 7.60-7.65 (2H, m), 8.46 (1H, d, <i>J</i> = 2.4 Hz), 8.92 (1H, d, <i>J</i> = 2.8 Hz), 11.634 (1H, brs)。</p>
51		<p>方法 C，純度為 96.5%，Rt = 1.947 min；MS 計算值：528.1；MS 實測值：528.8 [M + H]<sup>+</sup>。</p>	<p>δ: 0.92 (6H, d, <i>J</i> = 6.4 Hz), 1.87-1.90 (1H, m), 2.75 (2H, d, <i>J</i> = 6.8 Hz), 3.34-3.36 (3H, m), 3.71 (2H, t, <i>J</i> = 4.4 Hz), 4.22 (2H, t, <i>J</i> = 4.4 Hz), 7.24 (2H, t, <i>J</i> = 8.4 Hz), 7.34-7.44 (2H, m), 7.83 (1H, d, <i>J</i> = 2.8 Hz), 7.96 (1H, d, <i>J</i> = 3.2 Hz), 8.76 (1H, d, <i>J</i> = 2.4 Hz), 9.08 (1H, d, <i>J</i> = 2.4 Hz), 11.65 (1H, brs)。</p>
52		<p>方法 C，純度為 100%，Rt = 2.081 min；MS 計算值：539.1；MS 實測值：540.0 [M + H]<sup>+</sup>。</p>	<p>δ: 0.93 (6H, d, <i>J</i> = 6.8 Hz), 1.85-1.92 (1H, m), 2.75 (2H, d, <i>J</i> = 7.2 Hz), 3.33 (3H, s), 3.71 (2H, t, <i>J</i> = 4.4 Hz), 4.22 (2H, t, <i>J</i> = 4.4 Hz), 7.20-7.26 (2H, m), 7.35-7.41 (1H, m), 7.44 (1H, d, <i>J</i> = 1.6 Hz), 7.54 (1H, q, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.60-7.67 (2H, m), 8.58 (1H, d, <i>J</i> = 2.4 Hz), 8.94 (1H, d, <i>J</i> = 2.4 Hz), 11.57 (1H, brs), 14.24 (1H, brs)。</p>
53		<p>方法 C，純度為 100%，Rt = 2.586 min；MS 計算值：541.0；MS 實測值：542.0 [M + H]<sup>+</sup>。</p>	<p>δ: 0.92 (6H, d, <i>J</i> = 6.4 Hz), 1.86-1.90 (1H, m), 2.75 (2H, d, <i>J</i> = 6.8 Hz), 3.34 (3H, s), 3.70-3.70 (2H, m), 4.00 (3H, s), 4.21-4.23 (2H, m), 7.17-7.26 (2H, m), 7.35-7.44 (2H, m), 7.61-7.65 (2H, m), 8.44 (1H, d, <i>J</i> = 2.4 Hz), 8.95 (1H, d, <i>J</i> = 2.4 Hz), 11.16 (1H, s)。</p>

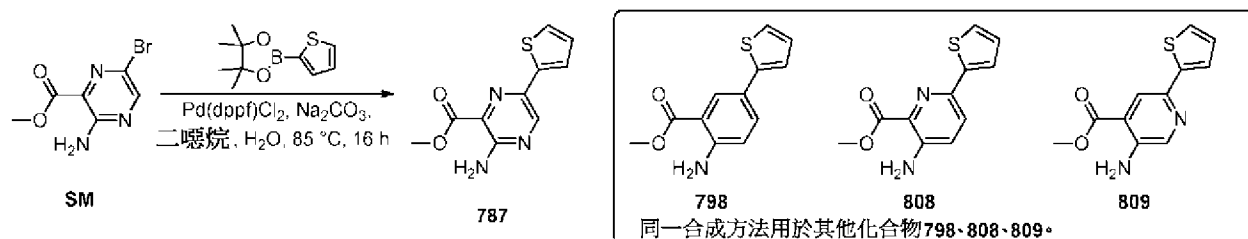


54		<p>方法 C，純度為 96.4%，Rt = 1.998 min；MS 計算值：528.0；MS 實測值：528.8 [M + H]<sup>+</sup>。</p>	<p>δ: 0.92 (6H, d, <i>J</i> = 6.4 Hz), 1.84-1.91 (1H, m), 2.76 (2H, d, <i>J</i> = 7.2 Hz), 3.70-3.72 (2H, m), 4.21-4.24 (2H, m), 7.20-7.25 (2H, m), 7.35-7.45 (2H, m), 7.68 (1H, q, <i>J</i> = 0.8 Hz), 7.90-7.91 (1H, m), 9.20 (1H, m), 11.56 (1H, brs), 14.18 (1H, brs)。</p>
55		<p>方法 C，純度為 95.2%，Rt = 2.046 min；MS 計算值：527.1；MS 實測值：527.9 [M + H]<sup>+</sup>。</p>	<p>δ: 0.93 (6H, d, <i>J</i> = 6.4 Hz), 1.85-1.92 (1H, m), 2.75 (2H, d, <i>J</i> = 7.2 Hz), 3.33 (3H, s), 3.71 (2H, t, <i>J</i> = 4.4 Hz), 4.22 (2H, t, <i>J</i> = 4.4 Hz), 7.22-7.27 (1H, m), 7.35-7.44 (2H, m), 7.67-7.71 (2H, m), 8.04 (1H, q, <i>J</i> = 1.2 Hz), 8.60 (1H, d, <i>J</i> = 2.4 Hz), 9.00 (1H, d, <i>J</i> = 2.4 Hz), 11.54 (1H, brs), 14.22 (1H, brs)。</p>
56		<p>方法 C，純度為 96.8%，Rt = 9.337 min；MS 計算值：583.0；MS 實測值：584.2 [M + H]<sup>+</sup>。</p>	<p>δ: 0.92 (6H, d, <i>J</i> = 6.4 Hz), 1.86-1.89 (1H, m), 2.35 (3H, s), 2.72-2.75 (4H, m), 3.33 (5H, s), 2.69-2.71 (3H, m), 4.21-4.23 (2H, m), 7.19-7.26 (2H, m), 7.35-7.44 (2H, m), 7.60-7.61 (2H, m), 8.52 (1H, d, <i>J</i> = 2.4 Hz), 8.79 (1H, d, <i>J</i> = 2.4 Hz), 9.24 (1H, s)。</p>
57		<p>方法 C，純度為 96.4%，Rt = 2.024 min；MS 計算值：511.1；MS 實測值：511.9 [M + H]<sup>+</sup>。</p>	<p>δ: 0.92 (6H, d, <i>J</i> = 6.4 Hz), 1.86-1.90 (1H, m), 2.75 (2H, d, <i>J</i> = 7.2 Hz), 3.33 (3H, s), 3.69-3.72 (2H, m), 4.21-4.33 (2H, m), 6.64 (1H, dd, <i>J</i> = 3.2, 2.0 Hz), 7.09 (1H, d, <i>J</i> = 3.2 Hz), 7.24 (1H, t, <i>J</i> = 8.8 Hz), 7.36 (1H, d, <i>J</i> = 8.4 Hz), 7.43 (1H, dd, <i>J</i> = 12.8, 2.0 Hz), 7.80 (1H, d, <i>J</i> = 1.2 Hz), 8.54 (1H, t, <i>J</i> = 2.4 Hz), 8.95 (1H, d, <i>J</i> = 2.4 Hz), 11.54 (1H, brs), 14.29 (1H, brs)。</p>
58		<p>方法 C，純度為 98.1%，Rt = 2.149 min；MS 計算值：577.1；MS 實測值：577.8 [M + H]<sup>+</sup>。</p>	<p>δ: 0.94 (6H, d, <i>J</i> = 6.8 Hz), 1.88-1.91 (1H, m), 2.74 (2H, d, <i>J</i> = 6.8 Hz), 3.33-3.34 (3H, m), 3.71 (2H, t, <i>J</i> = 4.4 Hz), 4.30 (2H, t, <i>J</i> = 4.4 Hz), 7.18 (1H, dd, <i>J</i> = 4.8, 3.6 Hz), 7.36 (1H, t, <i>J</i> = 8.8 Hz), 7.60-7.64 (2H, m), 7.80-7.85 (2H, m), 8.46 (1H, d, <i>J</i> = 2.4 Hz), 8.93 (1H, d, <i>J</i> = 2.8 Hz), 11.55 (1H, brs), 14.30 (1H, brs)。</p>

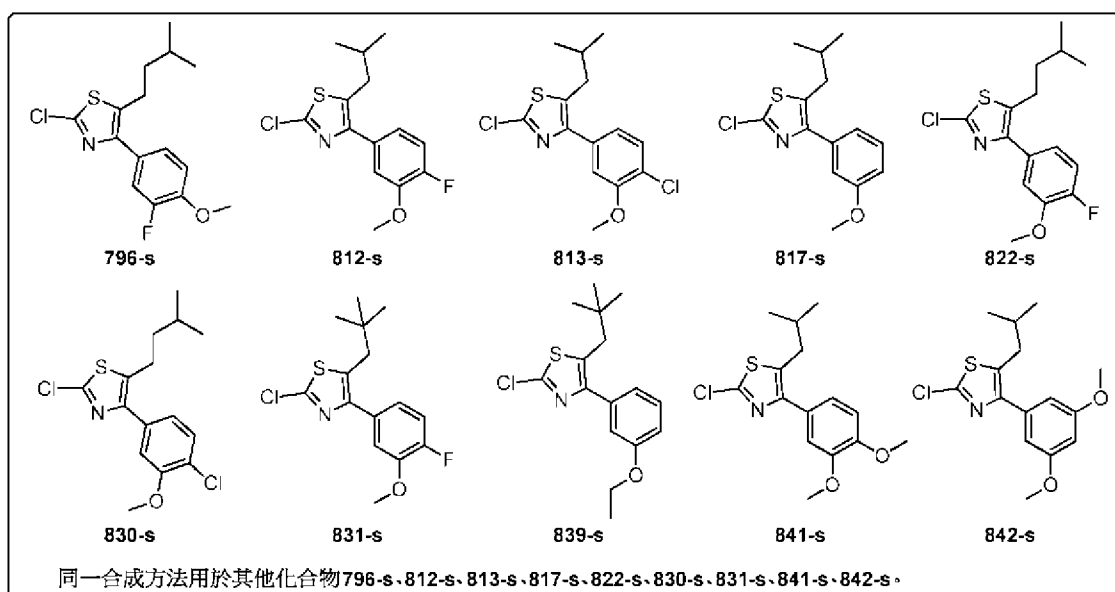
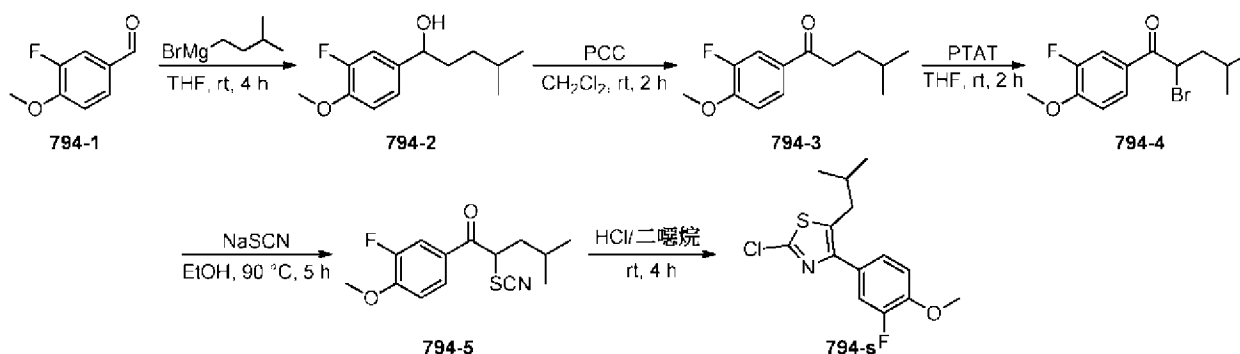
59		<p>方法 C，純度為 97.7%，Rt = 2.073 min；MS 計算值：527.1；MS 實測值：527.9 [M + H]<sup>+</sup>。</p>	<p>δ: 0.93 (6H, d, J = 6.8 Hz), 1.85-1.92 (1H, m), 7.25 (2H, d, J = 7.2 Hz), 3.69-3.71 (2H, m), 4.22-4.25 (2H, m), 7.12-7.19 (2H, m), 7.26-7.34 (2H, m), 7.60-7.64 (2H, m), 8.46 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.92 (1H, d, J = 2.4 Hz), 11.66 (1H, brs), 14.24 (1H, brs)。</p>
----	---	---	---

## 實例 2. 某些化合物之合成

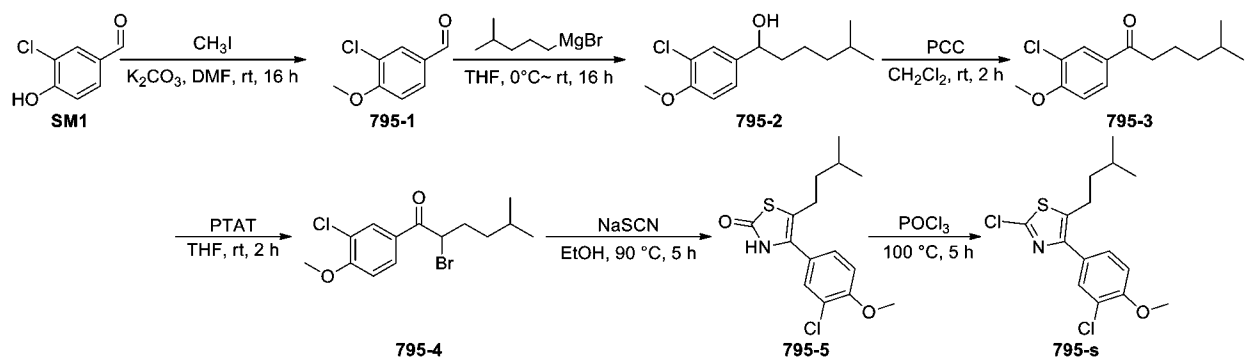
### 方案 1：化合物 787、798、808、809 之途徑



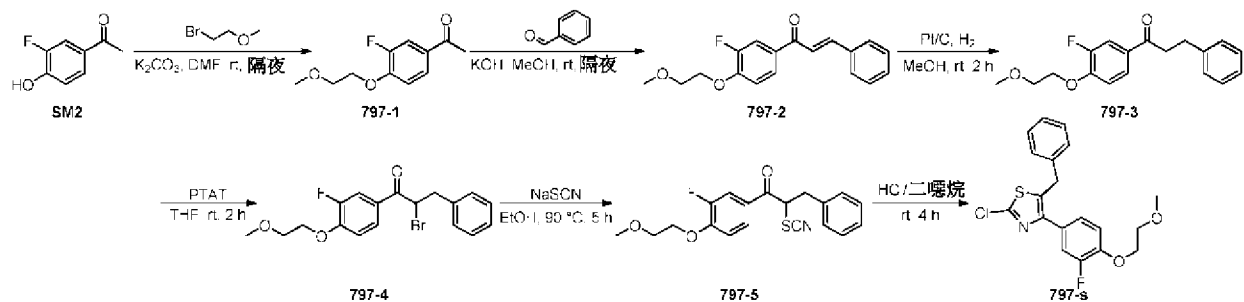
### 方案 2：化合物 794-s、796-s、812-s、813-s、817-s、822-s、830-s、831-s、841-s、842-s 之途徑



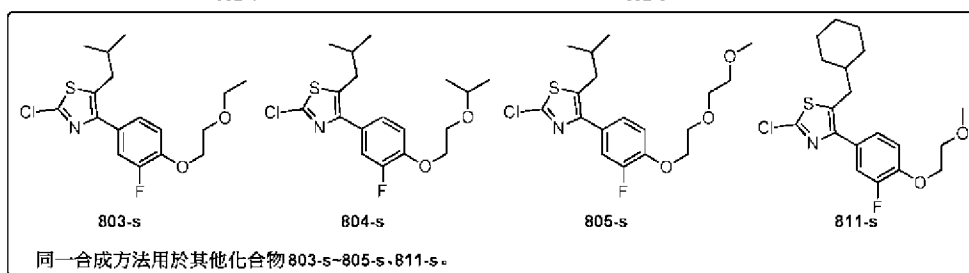
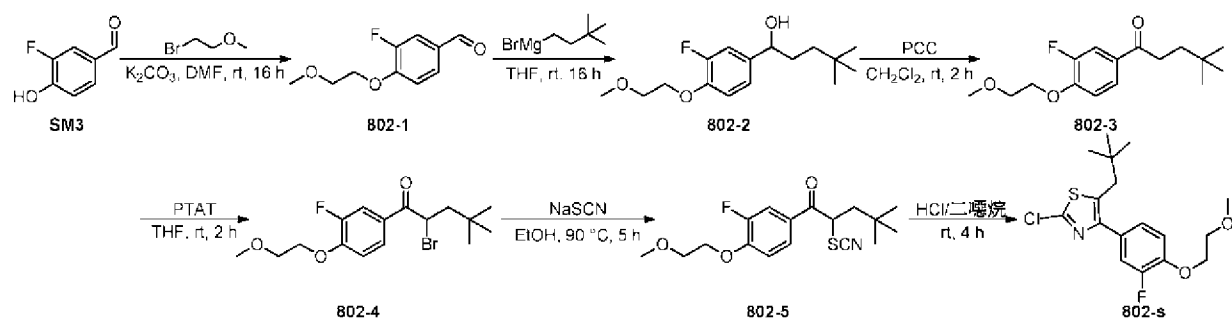
### 方案 3：化合物 795-s 之途徑



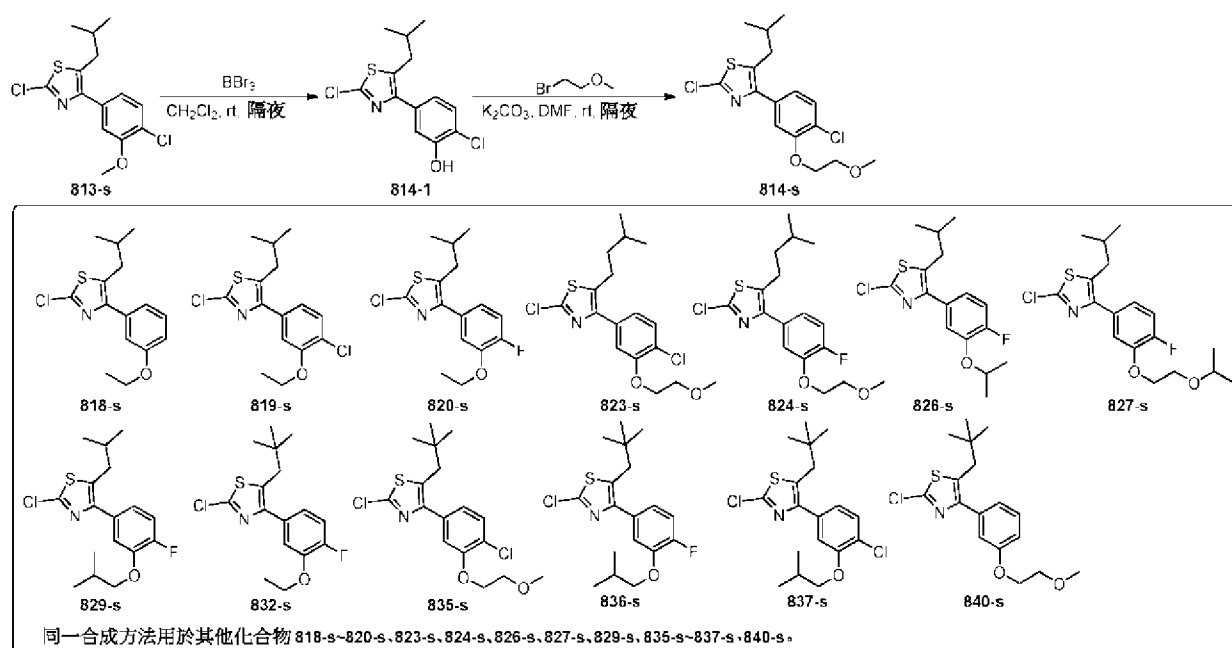
#### 方案 4：化合物 797-s 之途徑



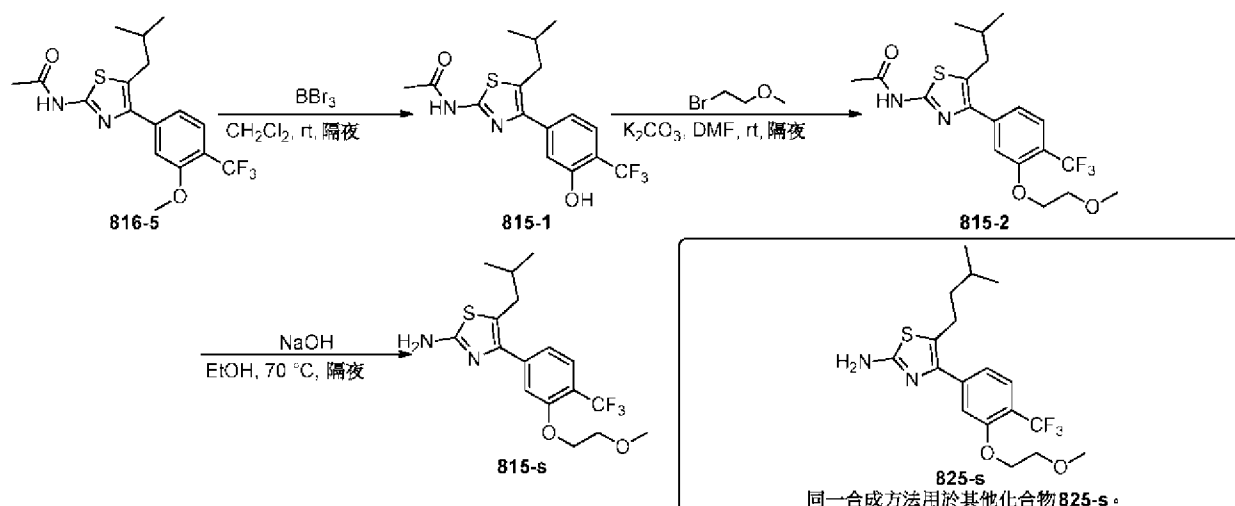
#### 方案 5：化合物 802-s~805-s、811-s 之途徑



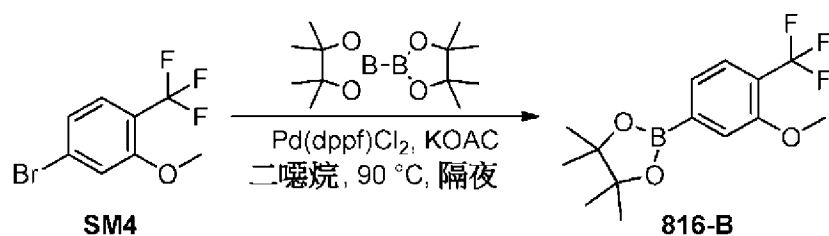
#### 方案 6：化合物 814-s、818-s~820-s、823-s、824-s、826-s、827-s、829-s、835-s~837-s、840-s 之途徑



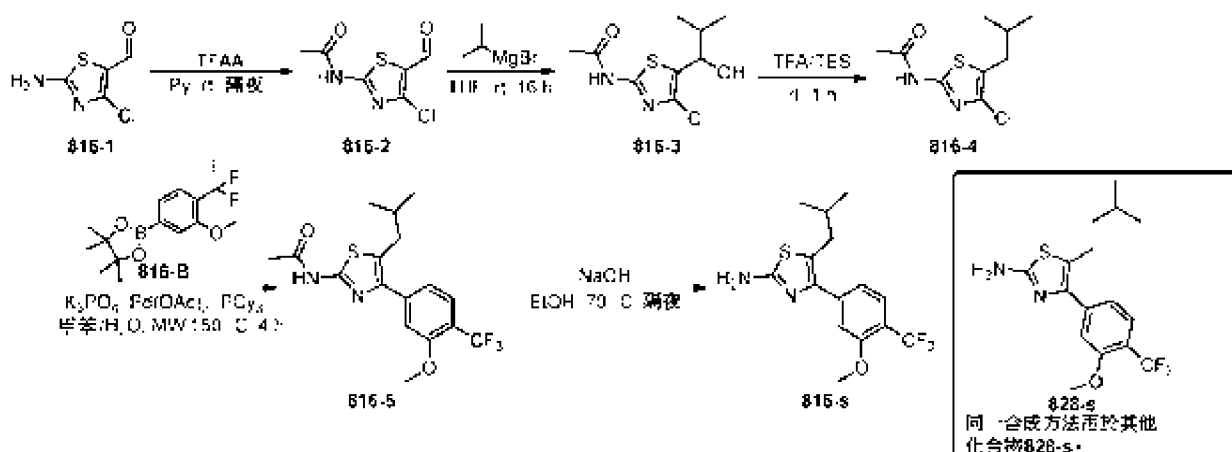
### 方案 7：化合物 815-s、825-s 之途徑



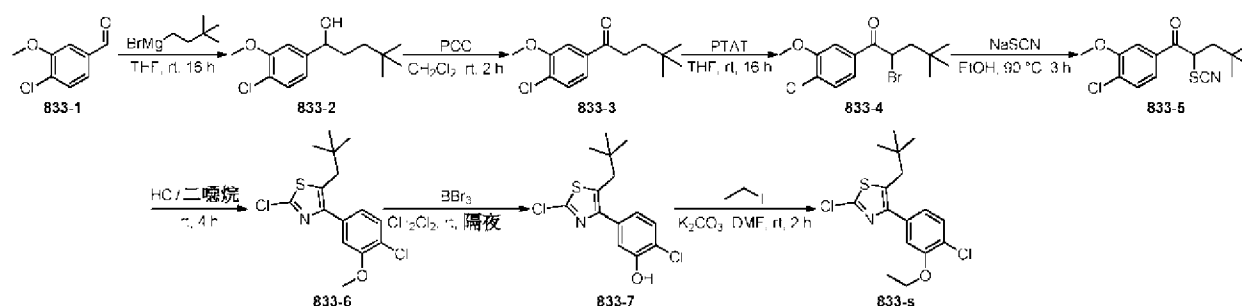
### 方案 8：化合物 816-B 之途徑



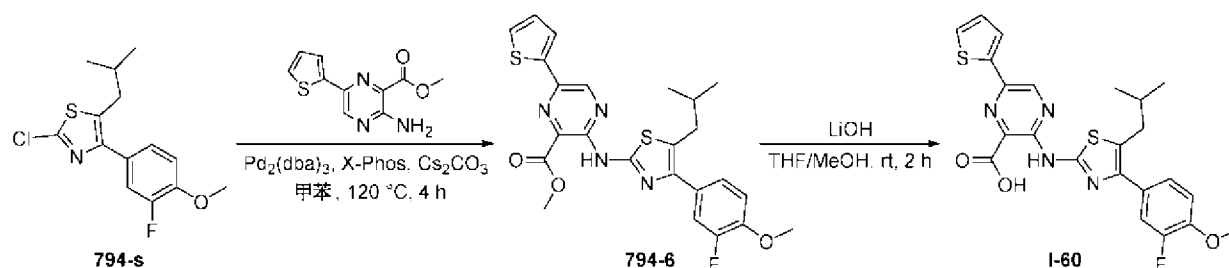
### 方案 9：化合物 816-s、828-s 之途徑



### 方案 10：化合物 833-s 之途徑

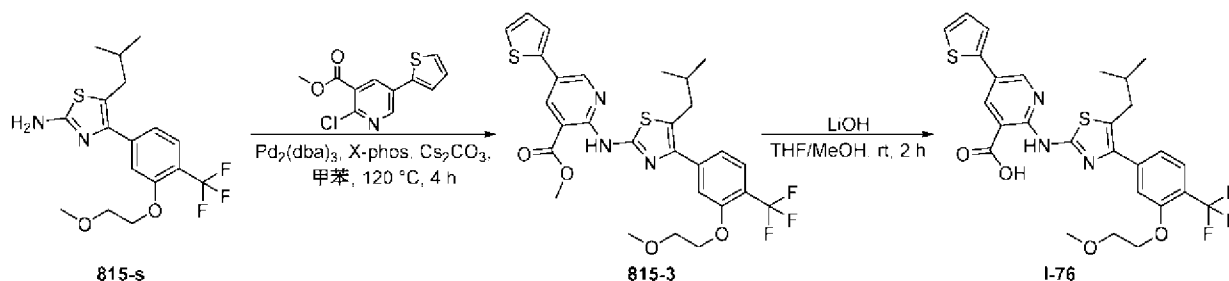


### 方案 11：化合物 I-60 至 I-75、I-78 至 I-84、I-86、I-87、I-89 至 I-101 之途徑



同一合成方法用於其他化合物 I-61 至 I-75、I-78 至 I-84、I-86、I-87、I-89 至 I-101。

### 方案 12：化合物 I-76、I-77、I-85、I-88 之途徑



同一合成方法用於其他化合物 I-77、I-85、I-88。

**【0397】 總體資訊：**所有蒸發均使用旋轉式蒸發器在真空中進行。在 rt 下，在真空(1-5 mmHg)中乾燥分析樣品。在矽膠板上進行薄層層析(TLC)，藉由 UV

光(214 及 254 nm)觀測斑點。使用矽膠(200-300 目)，進行管柱及急驟層析純化。溶劑系統報告為按體積計之混合物。所有 NMR 光譜均在 Bruker 400 (400 MHz) 光譜儀上記錄。<sup>1</sup>H 化學位移以 ppm 之  $\delta$  值形式報告，其中氘化溶劑作為內標。資料如下報告：化學位移、多重性(s = 單峰，d = 雙重峰，t = 三重峰，q = 四重峰，br = 寬峰，m = 多重峰)、偶合常數(Hz)，積分值。

**【0398】** 在具有電噴霧電離之 Agilent 1200 系列 6110 或 6120 質譜儀上得到 LCMS 光譜，且除非另外規定，否則通用 LCMS 條件如下：

**方法 A** (Agilent LCMS 1200-6110，管柱：Waters X-Bridge C18 (50 mm x 4.6 mm x 3.5  $\mu$ m)；管柱溫度：40°C；流量：3.0 mL/min；移動相：自 95% [水+ 0.05% TFA] 及 5% [CH<sub>3</sub>CN + 0.05% TFA]至 0% [水+ 0.05% TFA]及 100% [CH<sub>3</sub>CN + 0.05% TFA]於 0.8 min 內，隨後在此條件下 0.4 min，最後變成 95% [水+ 0.05% TFA]及 5% [CH<sub>3</sub>CN + 0.05% TFA]於 0.01 min 內)。

**方法 B** (Agilent LCMS 1200-6110，管柱：Waters X-Bridge C18 (50 mm x 4.6 mm x 3.5  $\mu$ m)；管柱溫度：40°C；流量：2.0 mL/min；移動相：自 95% [水+ 0.05% TFA] 及 5% [CH<sub>3</sub>CN + 0.05% TFA]至 0% [水+ 0.05% TFA]及 100% [CH<sub>3</sub>CN + 0.05% TFA]於 1.6 min 內，隨後在此條件下 1.4 min，最後變成 95% [水+ 0.05% TFA]及 5% [CH<sub>3</sub>CN + 0.05% TFA]於 0.05 min 內，且在此條件下 0.7 min)。

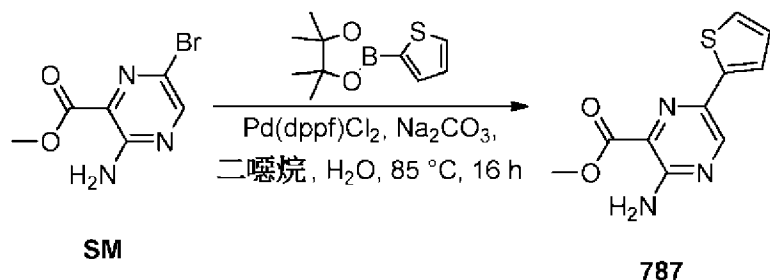
**方法 C** (Agilent LCMS 1200-6120，管柱：Waters X-Bridge C18 (50 mm x 4.6 mm x 3.5  $\mu$ m)；管柱溫度：40°C；流量：2.0 mL/min；移動相：自 95% [水+ 10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>]及 5% [CH<sub>3</sub>CN]至 0% [水+ 10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>]及 100% [CH<sub>3</sub>CN]於 1.6 min 內，隨後在此條件下 1.4 min，最後變成 95% [水+ 10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>]及 5% [CH<sub>3</sub>CN]於 0.1 min 內，且在此條件下 0.7 min。)

**方法 D** (Agilent LCMS 1200-6120，管柱：Waters X-Bridge C18 (50 mm x 4.6 mm x 3.5  $\mu$ m)；管柱溫度：45°C；流量：2.3 mL/min；移動相：自 95% [水+ 10 mM

$\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ]及 5%  $[\text{CH}_3\text{CN}]$ 至 0% [水+ 10 mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ]及 100%  $[\text{CH}_3\text{CN}]$ 於 1.75 min 內，隨後在此條件下 0.8 min，最後變成 95% [水+ 10 mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ]及 5%  $[\text{CH}_3\text{CN}]$ 於 0.1 min 內，且在此條件下 0.1 min。)

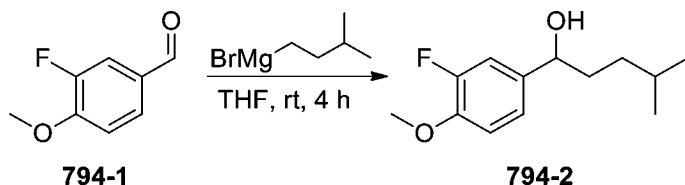
## 實驗部分

### 3-氨基-6-(噻吩-2-基)吡嗪-2-甲酸甲酯(**787**)之合成



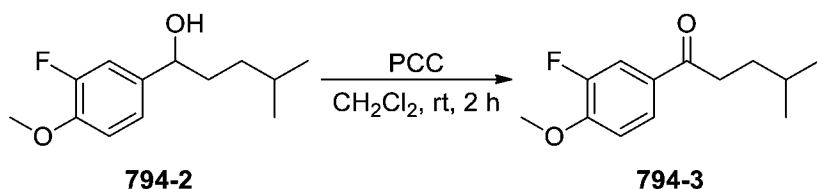
**【0399】** 將 **SM** (1.0 g, 4.31 mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(噻吩-2-基)-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(1.36 g, 6.47 mmol)、 $\text{Pd(dppf)Cl}_2$  (315 mg, 0.431 mmol)及  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (1.84 g, 8.62 mmol)於二噁烷/ $\text{H}_2\text{O}$  (v/v = 5/1, 10.0 mL)中之混合物在  $\text{N}_2$  氛圍下在  $85^\circ\text{C}$  下攪拌 16 h。當反應完成時，將其濃縮且藉由矽膠管柱層析(石油醚/乙酸乙酯= 3/1)純化，得到呈黃色固體之 **787** (670 mg, 66.1%產率)。

### 1-(3-氟-4-甲氧基苯基)-4-甲基戊-1-醇(**794-2**)之合成



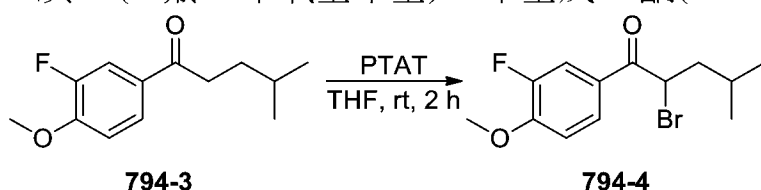
**【0400】** 向 **794-1** (2.0 g, 13.0 mmol)於 THF (20.0 mL)中之溶液中添加異戊基溴化鎂(1.0 M 於 THF 中, 19.5 mL, 19.5 mmol)。在室溫下攪拌反應物 4 h。當反應完成時，將其傾入  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液(飽和, 50.0 mL)中且用 EtOAc (80.0 mL×3)萃取。合併有機相，且將其用  $\text{H}_2\text{O}$  (50.0 mL)及鹽水(80.0 mL)洗滌，隨後經無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，濃縮且藉由矽膠管柱層析(石油醚/乙酸乙酯= 10/1)純化，得到呈黃色油狀物之 **794-2** (2.50 g, 85.1%產率)。

### 1-(3-氟-4-甲氧基苯基)-4-甲基戊-1-酮(**794-3**)之合成



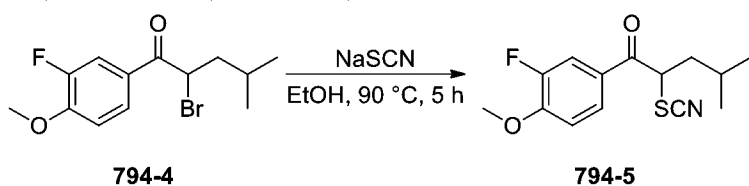
【0401】 向 **794-2** (2.50 g, 11.0 mmol)於  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 mL)中之溶液中添加 PCC (4.76 g, 22.1 mmol)。在室溫下攪拌反應物 2 h。當反應完成時，將其濃縮，且藉由矽膠管柱層析(石油醚/乙酸乙酯= 30/1)純化，得到呈無色油狀物之 **794-3** (2.30 g, 92.8%產率)。

2-溴-1-(3-氟-4-甲氧基苯基)-4-甲基戊-1-酮(**794-4**)之合成



【0402】 將 **794-3** (2.30 g, 10.3 mmol)及 PTAT (5.78 g, 15.4 mmol)於 THF (50.0 mL)中之混合物在室溫下攪拌 2 h。當反應完成時，將其濃縮，且將殘餘物溶解於  $\text{H}_2\text{O}$  (30.0 mL)中，且隨後用 EtOAc (50.0 mL $\times$ 2)萃取。合併有機層，且將其用  $\text{H}_2\text{O}$  (30.0 mL $\times$ 2)及鹽水(30.0 mL)洗滌，隨後藉由無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥。濃縮溶液得到粗產物，其未經進一步純化即直接用於下一步驟中，得到呈棕色油狀物之 **794-4** (3.30 g, 100%產率)。

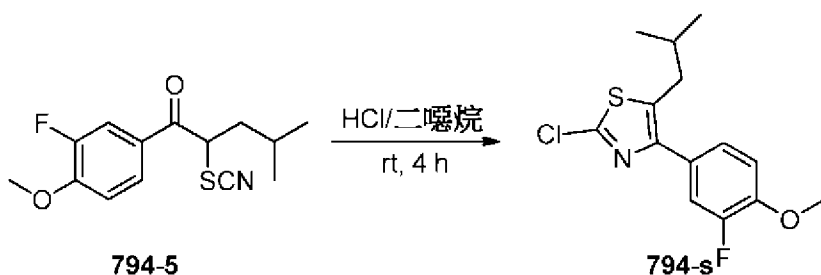
1-(3-氟-4-甲氧基苯基)-4-甲基-2-氰硫基戊-1-酮(**794-5**)之合成



【0403】 將 **794-4** (3.30 g, 10.9 mmol)及 NaSCN (1.76 g, 21.8 mmol)於 EtOH (50.0 mL)中之混合物在  $90^\circ\text{C}$ 下攪拌 5 h。當反應完成時，將其濃縮且藉由矽膠管柱層析(石油醚/乙酸乙酯= 3/1)純化，得到呈黃色固體之 **794-5** (2.50 g, 81.6%產率)。

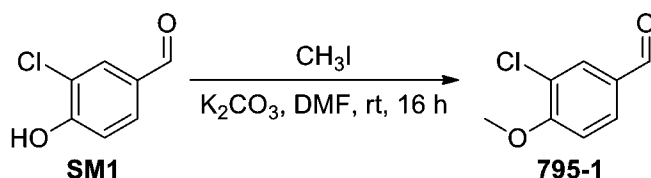
2-氯-4-(3-氟-4-甲氧基苯基)-5-異丁基噻唑(**794-s**)之合成





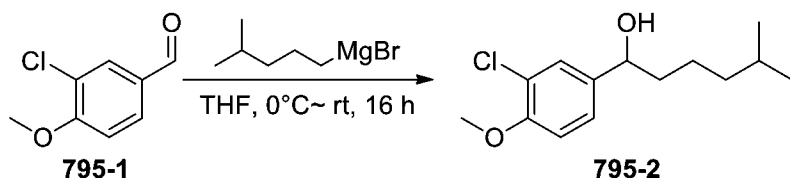
【0404】 將 **794-5** (2.50 g, 8.90 mmol) 於 HCl/二噁烷(4.0 M, 30.0 mL)中之混合物在室溫下攪拌 4 h。當反應完成時，將其濃縮且藉由矽膠管柱層析(石油醚/乙酸乙酯=10/1)純化，得到呈黃色油狀物之 **794-s** (2.30 g, 86.3%產率)。

3-氯-4-甲氧基苯甲醛(**795-1**)之合成



【0405】 將 **SM1** (3.0 g, 19.2 mmol)、CH<sub>3</sub>I (4.08 g, 28.7 mmol) 及 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5.29 g, 38.3 mmol) 於 DMF (10.0 mL) 中之混合物在室溫下攪拌 16 h。當反應完成時，將其傾入 H<sub>2</sub>O (100 mL) 中且用 EtOAc (100 mL×3) 萃取。合併有機相，且將其用 H<sub>2</sub>O (80.0 mL) 及鹽水(80.0 mL)洗滌，隨後經無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，濃縮且藉由矽膠管柱層析(石油醚/乙酸乙酯= 30/1)純化，得到呈無色油狀物之 **795-1** (3.10 g, 94.8%產率)。

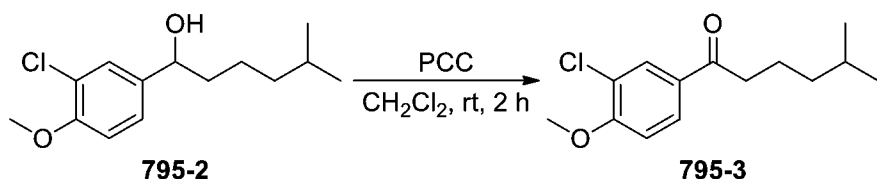
1-(3-氯-4-甲氧基苯基)-5-甲基己-1-醇(**795-2**)之合成



【0406】 在 0°C 下向 **795-1** (3.10 g, 18.2 mmol) 於 THF (30.0 mL) 中之溶液中添加(4-甲基戊基)溴化鎂(1.0 M 於 THF 中, 27.4 mL, 27.4 mmol)。將反應物在室溫下攪拌 16 h。當反應完成時，將其傾入 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液(飽和, 50.0 mL)中並用 EtOAc (80.0 mL x 3) 萃取。合併有機相，且將其用 H<sub>2</sub>O (50.0 mL) 及鹽水(80.0 mL)洗滌，隨後經無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，濃縮且藉由矽膠管柱層析(石油醚/乙酸乙酯= 10/1)純

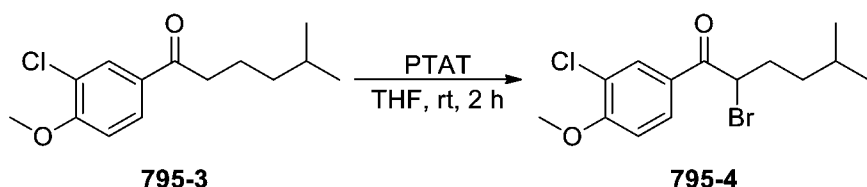
化，得到呈無色油狀物之 **795-2** (3.0 g, 64.1%產率)。

1-(3-氯-4-甲氧基苯基)-5-甲基己-1-酮(**795-3**)之合成



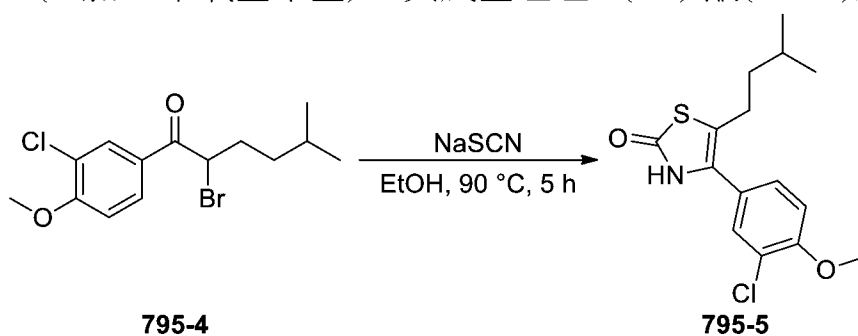
**【0407】** 向 **795-2** (3.0 g, 9.74 mmol)於  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 mL)中之溶液中添加 PCC (4.20 g, 19.5 mmol)。在室溫下攪拌反應物 2 h。當反應完成時，將其濃縮，且藉由矽膠管柱層析(石油醚/乙酸乙酯= 30/1)純化，得到呈白色固體之 **795-3** (2.50 g, 84.0%產率)。

2-溴-1-(3-氯-4-甲氧基苯基)-5-甲基己-1-酮(**795-4**)之合成



**【0408】** 將 **795-3** (2.50 g, 9.81 mmol)及 PTAT (5.52 g, 14.7 mmol)於 THF (50.0 mL)中之混合物在室溫下攪拌 2 h。當反應完成時，將其濃縮，且將殘餘物溶解於  $\text{H}_2\text{O}$  (30.0 mL)中，且隨後用 EtOAc (50.0 mL×2)萃取。合併有機層，且將其用  $\text{H}_2\text{O}$  (30.0 mL×2)及鹽水(30.0 mL)洗滌，隨後藉由無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥。濃縮溶液得到粗產物，其未經進一步純化即直接用於下一步驟中，得到呈棕色油狀物之 **795-4** (3.30 g, 100%產率)。

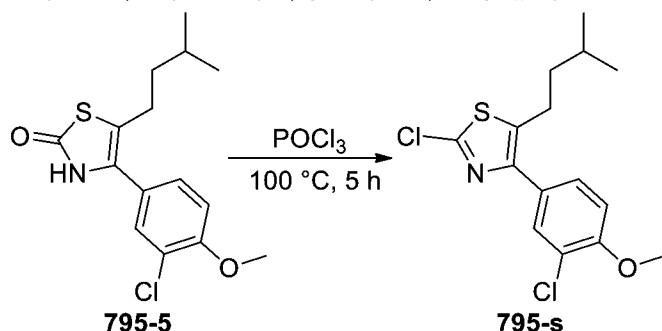
4-(3-氯-4-甲氧基苯基)-5-異戊基噻唑-2(3H)-酮(**795-5**)之合成



**【0409】** 將 **795-4** (3.30 g, 9.89 mmol)及 NaSCN (1.60 g, 19.8 mmol)於 EtOH

(50.0 mL)中之混合物在 90°C 下攪拌 5 h。當反應完成時，將其濃縮且藉由矽膠管柱層析(石油醚/乙酸乙酯= 10/1)純化，得到呈黃色固體之 **795-5** (800 mg, 25.9% 產率)。

2-氯-4-(3-氯-4-甲氧基苯基)-5-異戊基噻唑(**795-s**)之合成



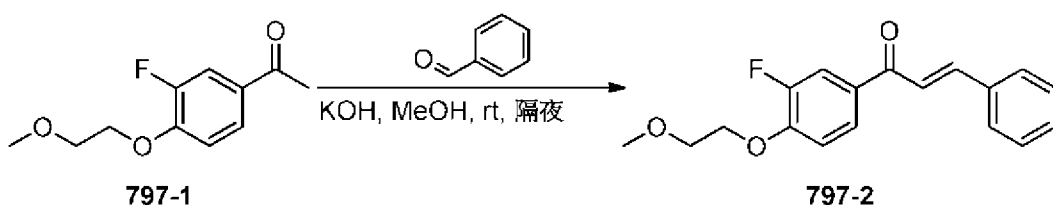
【0410】 將 **795-5** (800 mg, 0.865 mmol) 於 POCl<sub>3</sub> (10.0 mL) 中之混合物在 100°C 下攪拌 5 h。當反應完成時，將其濃縮，傾入 H<sub>2</sub>O (80.0 mL) 中且用 EtOAc (80.0 mL×3) 萃取。合併有機相，且將其用 H<sub>2</sub>O (50.0 mL) 及鹽水(50.0 mL)洗滌，隨後經無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，濃縮且藉由矽膠管柱層析(石油醚/乙酸乙酯= 20/1)純化，得到呈無色油狀物之 **795-s** (450 mg, 53.1% 產率)。

1-(3-氟-4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)乙酮(**797-1**)之合成



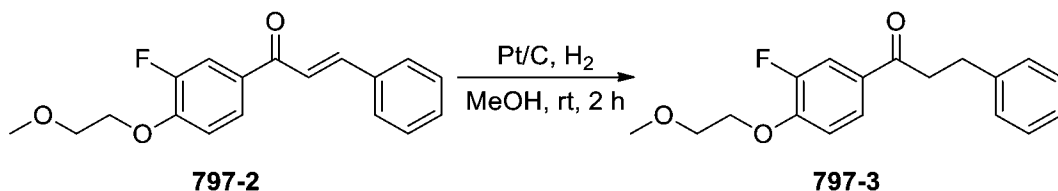
【0411】 將 **SM2** (5.0 g, 32.4 mmol)、1-溴-2-甲氧基乙烷(5.41 g, 38.9 mmol) 及 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (8.96 g, 64.9 mmol) 於 DMF (20.0 mL) 中之混合物在室溫下攪拌隔夜。當反應完成時，將其傾入 H<sub>2</sub>O (200 mL) 中且用 EtOAc (150 mL×3) 萃取。合併有機相，且將其用 H<sub>2</sub>O (100 mL) 及鹽水(100 mL)洗滌，隨後經無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，濃縮，得到粗產物，其未經進一步純化即直接用於下一步驟中，得到呈無色油狀物之 **797-1** (6.0 g, 87.1% 產率)。

(*E*)-1-(3-氟-4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)-3-苯基丙-2-烯-1-酮(**797-2**)之合成



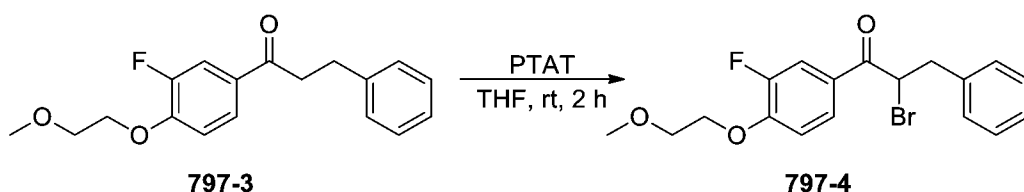
【0412】 向 **797-1** (6.0 g, 28.3 mmol)及苯甲醛(3.00 g, 28.3 mmol)於 MeOH (750 mL)中之溶液中添加 KOH (6.0 M 於 H<sub>2</sub>O 中, 110 mL)。將反應物在室溫下攪拌隔夜。當反應完成時,將其過濾且將殘餘物用 H<sub>2</sub>O (5.0 mL)及冷 MeOH (10.0 mL)洗滌,得到呈白色固體之 **797-2** (2.00 g, 23.6%產率)。

1-(3-氟-4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)-3-苯基丙-1-酮(**797-3**)之合成

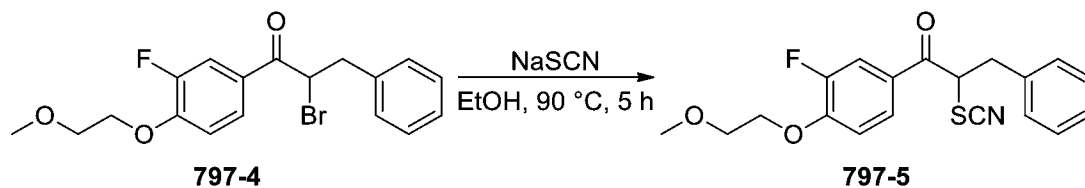


【0413】 將 **797-2** (2.00 g, 6.66 mmol)及 Pt/C (200 mg)於 MeOH (50.0 mL)中之混合物在 H<sub>2</sub> 氛圍下在室溫下攪拌 2 h。當反應完成時,將其過濾且濃縮濾液,得到粗產物,其未經進一步純化即直接用於下一步驟中,得到呈無色油狀物之 **797-3** (1.60 g, 79.5%產率)。

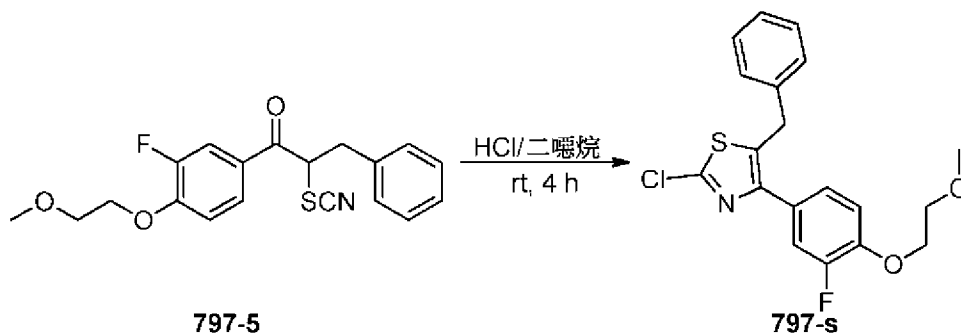
2-溴-1-(3-氟-4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)-3-苯基丙-1-酮(**797-4**)之合成



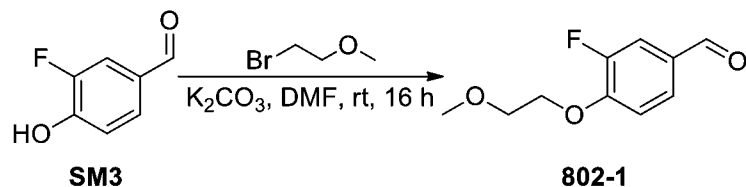
【0414】 將 **797-3** (1.60 g, 6.62 mmol)及 PTAT (3.72 g, 9.92 mmol)於 THF (50.0 mL)中之混合物在室溫下攪拌 2 h。當反應完成時,將其濃縮,且將殘餘物溶解於 H<sub>2</sub>O (30.0 mL)中,且隨後用 EtOAc (50.0 mL×2)萃取。合併有機層,且將其用 H<sub>2</sub>O (30.0 mL×2)及鹽水(30.0 mL)洗滌,隨後藉由無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥。濃縮溶液得到粗產物,其未經進一步純化即直接用於下一步驟中,得到呈棕色油狀物之 **797-4** (2.00 g, 100%產率)。

1-(3-氟-4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)-3-苄基-2-氰硫基丙-1-酮(**797-5**)之合成

**【0415】** 將 **797-4** (2.00 g, 5.25 mmol)及 NaSCN (850 mg, 10.5 mmol)於 EtOH (50.0 mL)中之混合物在 90°C下攪拌 5 h。當反應完成時，將其濃縮且藉由矽膠管柱層析(石油醚/乙酸乙酯= 3/1)純化，得到呈黃色固體之 **797-5** (1.00 g, 53.0%產率)。

5-苄基-2-氯-4-(3-氟-4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)噻唑(**797-s**)之合成

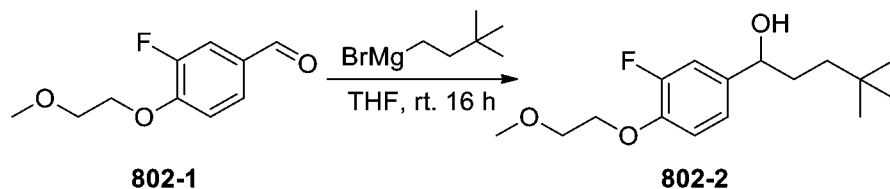
**【0416】** 將 **797-5** (1.00 g, 2.78 mmol)於 HCl/二噁烷(4.0 M, 10.0 mL)中之混合物在室溫下攪拌 4 h。當反應完成時，將其濃縮且藉由矽膠管柱層析(石油醚/乙酸乙酯=10/1)純化，得到呈無色油狀物之 **797-s** (600 mg, 57.1%產率)。

3-氟-4-(2-甲氧基乙氧基)苯甲醛(**802-1**)之合成

**【0417】** 將 **SM3** (1.50 g, 10.7 mmol)、1-溴-2-甲氧基乙烷(1.79 g, 12.8 mmol)及  $K_2CO_3$  (2.96 g, 21.4 mmol)於 DMF (10.0 mL)中之混合物在室溫下攪拌 16 h。當反應完成時，將其傾入  $H_2O$  (100 mL)中且用 EtOAc (100 mL x 3)萃取。合併有機相，且將其用  $H_2O$  (80.0 mL)及鹽水(80.0 mL)洗滌，隨後經無水  $Na_2SO_4$  乾燥，

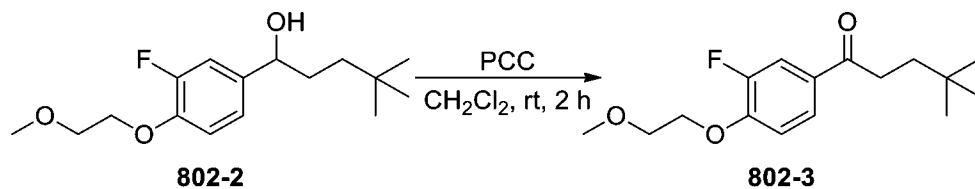
濃縮，得到粗產物，其未經進一步純化即直接用於下一步驟中，得到呈無色油狀物之 **802-1** (2.00 g, 94.3%產率)。

1-(3-氟-4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)-4,4-二甲基戊-1-醇(**802-2**)之合成



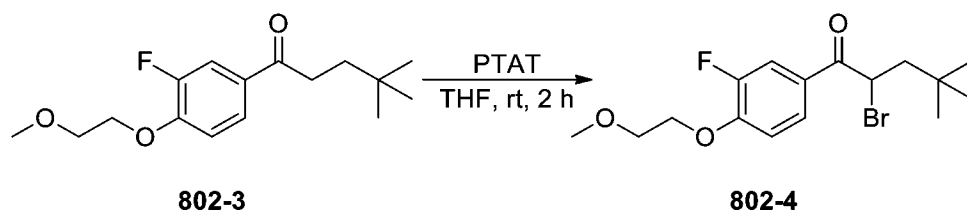
**【0418】** 向 **802-1** (2.00 g, 10.1 mmol)於 THF (20.0 mL)中之溶液中添加(3,3-二甲基丁基)溴化鎂(1.0 M 於 THF 中, 15.1 mL, 15.1 mmol)。在室溫下攪拌反應物 16 h。當反應完成時，將其傾入 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液(飽和, 50.0 mL)中且用 EtOAc (80.0 mL×3)萃取。合併有機相，且將其用 H<sub>2</sub>O (50.0 mL)及鹽水(80.0 mL)洗滌，隨後經無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，濃縮且藉由矽膠管柱層析(石油醚/乙酸乙酯= 8/1)純化，得到呈黃色油狀物之 **802-2** (2.90 g, 100%產率)。

1-(3-氟-4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)-4,4-二甲基戊-1-酮(**802-3**)之合成



**【0419】** 向 **802-2** (2.90 g, 10.2 mmol)於 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL)中之溶液中添加 PCC (4.40 g, 20.4 mmol)。在室溫下攪拌反應物 2 h。當反應完成時，將其濃縮，且藉由矽膠管柱層析(石油醚/乙酸乙酯= 30/1)純化，得到呈無色油狀物之 **802-3** (2.40 g, 83.4%產率)。

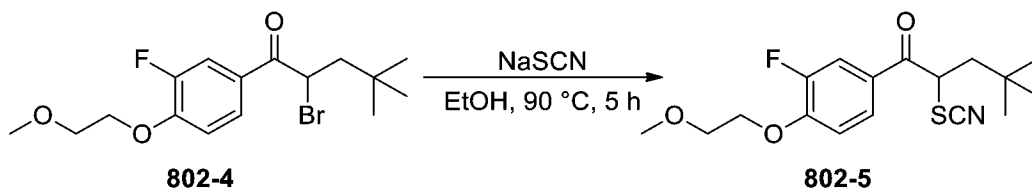
2-溴-1-(3-氟-4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)-4,4-二甲基戊-1-酮(**802-4**)之合成



**【0420】** 將 **802-3** (2.40 g, 8.50 mmol)及 PTAT (4.78 g, 12.8 mmol)於 THF (50.0

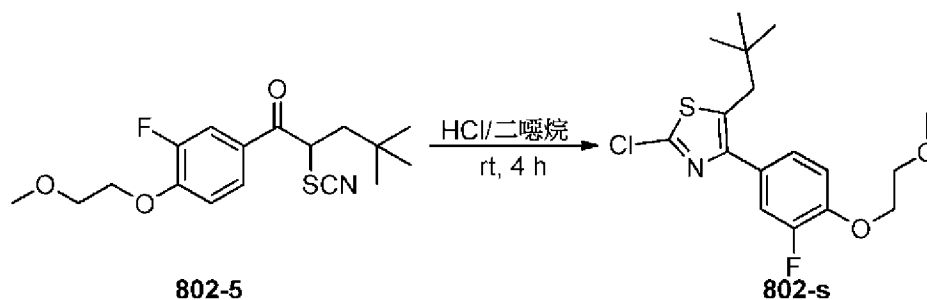
mL)中之混合物在室溫下攪拌 2 h。當反應完成時，將其濃縮，且將殘餘物溶解於 H<sub>2</sub>O (30.0 mL)中，且隨後用 EtOAc (50.0 mL×2)萃取。合併有機層，且將其用 H<sub>2</sub>O (30.0 mL×2)及鹽水(30.0 mL)洗滌，隨後藉由無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥。濃縮溶液得到粗產物，其未經進一步純化即直接用於下一步驟中，得到呈棕色油狀物之 **802-4** (3.10 g, 100%產率)。

1-(3-氟-4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)-4,4-二甲基-2-氰硫基戊-1-酮(**802-5**)之合成



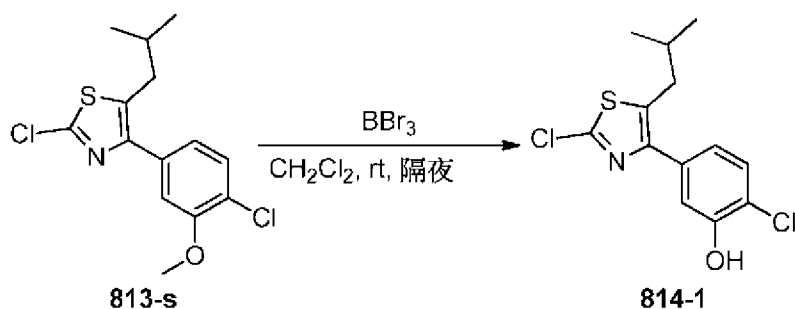
【0421】 將 **802-4** (3.10 g, 8.58 mmol)及 NaSCN (1.39 g, 17.2 mmol)於 EtOH (80.0 mL)中之混合物在 90°C下攪拌 5 h。當反應完成時，將其濃縮且藉由矽膠管柱層析(石油醚/乙酸乙酯= 3/1)純化，得到呈黃色固體之 **802-5** (1.70 g, 42.9%產率)。

2-氯-4-(3-氟-4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)-5-新戊基噻唑(**802-s**)之合成



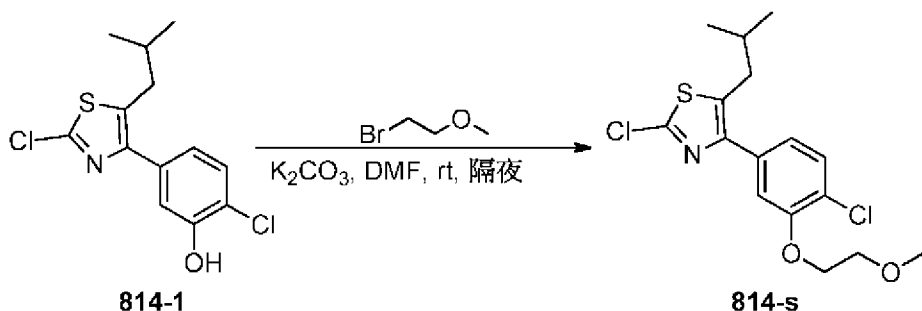
【0422】 將 **802-5** (1.70 g, 5.01 mmol)於 HCl/二噁烷(4.0 M, 10.0 mL)中之混合物在室溫下攪拌 4 h。當反應完成時，將其濃縮且藉由矽膠管柱層析(石油醚/乙酸乙酯=10/1)純化，得到呈黃色油狀物之 **802-s** (1.50 g, 83.7%產率)。

2-氯-5-(2-氯-5-異丁基噻唑-4-基)苯酚(**814-1**)之合成



【0423】 將 **813-s** (4.70 g, 14.9 mmol) 及  $\text{BBr}_3$  (17% 於  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中, 22.3 mL, 22.3 mmol) 於  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (80.0 mL) 中之混合物在室溫下攪拌隔夜。當反應完成時, 將其用  $\text{H}_2\text{O}$  (50.0 mL x 3) 洗滌。濃縮有機層且藉由矽膠管柱層析(石油醚/乙酸乙酯= 6/1)純化, 得到呈黃色油狀物之 **814-1** (1.70 g, 37.8% 產率)。

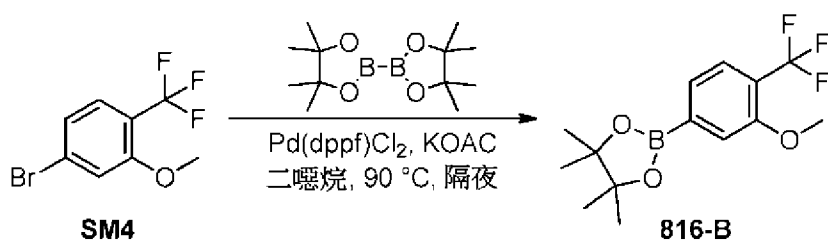
2-氯-4-(4-氯-3-(2-甲氧基乙氧基)苯基)-5-異丁基噻唑(**814-s**)之合成



【0424】 將 **814-1** (850 mg, 2.81 mmol)、1-溴-2-甲氧基乙烷(469 mg, 3.38 mmol) 及  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (776 mg, 5.63314 mmol) 於 DMF (8.0 mL) 中之混合物在室溫下攪拌隔夜。當反應完成時, 將其傾入  $\text{H}_2\text{O}$  (100 mL) 中且用 EtOAc (100 mL x 3) 萃取。合併有機相, 且將其用  $\text{H}_2\text{O}$  (80.0 mL) 及鹽水(80.0 mL)洗滌, 隨後經無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥, 濃縮且藉由矽膠管柱層析(石油醚/乙酸乙酯= 20/1)純化, 得到呈黃色油狀物之 **814-s** (1.00 g, 98.7% 產率)。

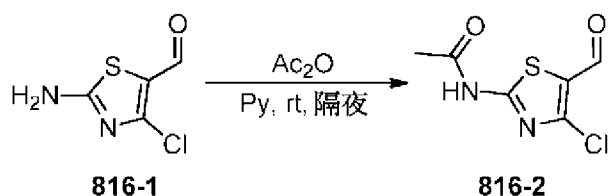
2-(3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(**816-B**)之合成





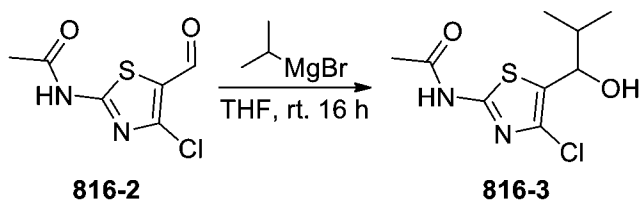
【0425】 將 **SM4** (5.0 g, 19.6 mmol)、(Pin)<sub>2</sub>B (7.47 g, 29.4 mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (1.43 g, 1.96 mmol)及 KOAc (3.84 g, 39.2 mmol)於二噁烷(50.0 mL)中之混合物在 N<sub>2</sub> 氛圍下在 90°C 下攪拌隔夜。當反應完成時，將其濃縮且藉由矽膠管柱層析(石油醚/乙酸乙酯=5/1)純化，得到呈黃色固體之 **816-B** (5.50 g, 100%產率)。

*N*-(4-氯-5-甲醯基噻唑-2-基)乙醯胺(**816-2**)之合成



【0426】 向 **816-1** (5.00 g, 30.8 mmol)於吡啶(20.0 mL)中之混合物中添加 Ac<sub>2</sub>O (4.70 g, 46.1 mmol)。將反應物在室溫下攪拌隔夜。當反應完成時，將其傾入 H<sub>2</sub>O (200 mL)中且用 EtOAc (150 mL×3)萃取。合併有機相，且將其用 H<sub>2</sub>O (100 mL)及鹽水(80.0 mL)洗滌，隨後經無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，濃縮且藉由矽膠管柱層析(石油醚/乙酸乙酯= 10/1)純化，得到呈白色固體之 **816-2** (5.50 g, 87.4%產率)。

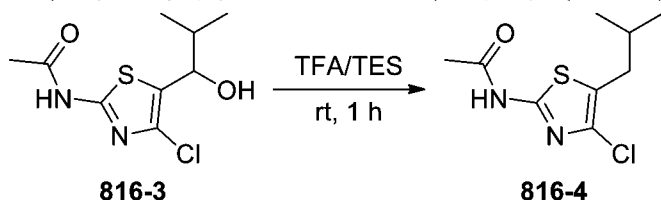
*N*-(4-氯-5-(1-羥基-2-甲基丙基)噻唑-2-基)乙醯胺(**816-3**)之合成



【0427】 向 **816-2** (5.50 g, 26.9 mmol)於 THF (40.0 mL)中之溶液中添加異丙基溴化鎂(1.0 M 於 THF 中, 40.3 mL, 40.3 mmol)。在室溫下攪拌反應物 16 h。當反應完成時，將其傾入 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液(飽和, 100 mL)中且用 EtOAc (80.0 mL×3)萃取。合併有機相，且將其用 H<sub>2</sub>O (80.0 mL)及鹽水(80.0 mL)洗滌，隨後經無水

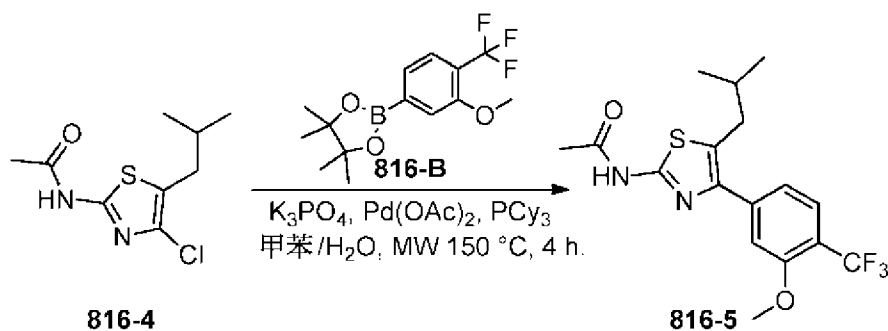
$\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，濃縮且藉由矽膠管柱層析(石油醚/乙酸乙酯= 3/1)純化，得到呈黃色固體之 **816-3** (4.50 g, 67.3%產率)。

*N*-(4-氯-5-異丁基噻唑-2-基)乙醯胺(**816-4**)之合成



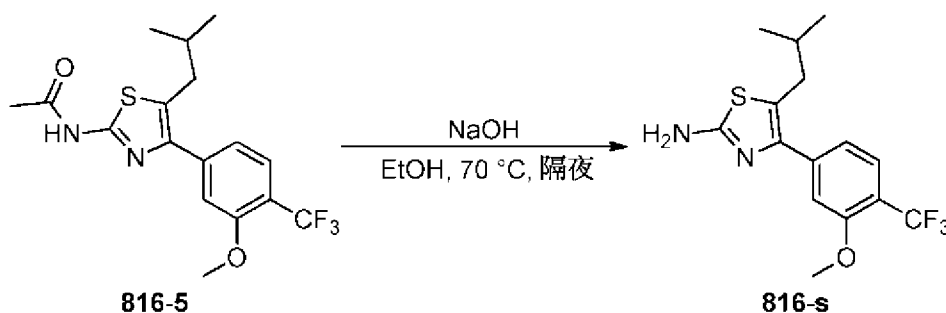
**[0428]** 將 **816-3** (4.50 g, 18.1 mmol) 於 TFA/TES (v/v = 4/1, 50.0 mL) 中之溶液在室溫下攪拌 1 h。當反應完成時，將其濃縮且藉由矽膠管柱層析(石油醚/乙酸乙酯= 8/1)純化，得到呈白色固體之 **816-4** (4.00 g, 95.0%產率)。

*N*-(5-異丁基-4-(3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基)噻唑-2-基)乙醯胺(**816-5**)之合成



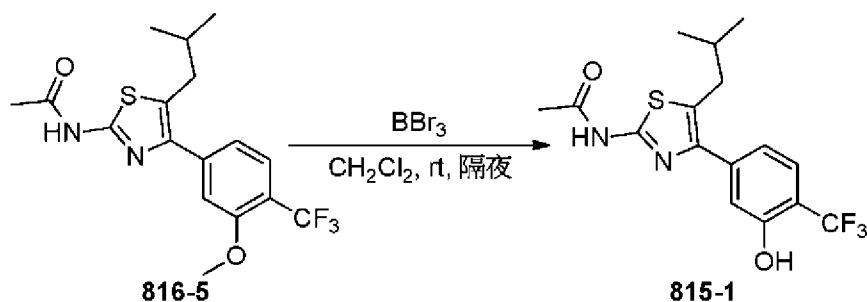
**[0429]** 將 **816-4** (1.00 g, 4.30 mmol)、**816-B** (1.95 g, 6.45 mmol)、Pd(OAc)<sub>2</sub> (96.5 mg, 0.430 mmol)、PCy<sub>3</sub> (241 mg, 0.860 mmol) 及 K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (1.83 g, 8.60 mmol) 於甲苯/H<sub>2</sub>O (v/v = 10/1, 50.0 mL) 中之混合物在 N<sub>2</sub> 氛圍下在 150°C 下在微波下攪拌 4 h。當反應完成時，將其濃縮並藉由矽膠管柱層析(石油醚/乙酸乙酯= 10/1)純化，得到呈黃色固體之 **816-5** (700 mg, 43.7%產率)。

5-異丁基-4-(3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基)噻唑-2-胺(**816-s**)之合成



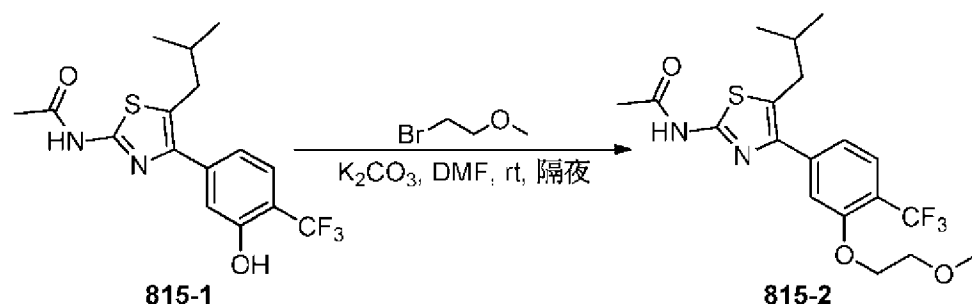
【0430】 將 **816-5** (400 mg, 1.07 mmol) 及 NaOH (2.0 M 於 H<sub>2</sub>O 中, 3.0 mL) 於 EtOH (10.0 mL) 中之混合物在 70°C 下攪拌隔夜。當反應完成時, 將其濃縮且藉由矽膠管柱層析(石油醚/乙酸乙酯= 3/1)純化, 得到呈黃色固體之 **816-s** (300 mg, 84.5%產率)。

*N*-(4-(3-羥基-4-(三氟甲基)苯基)-5-異丁基噻唑-2-基)乙醯胺(**815-1**)之合成



【0431】 將 **816-5** (900 mg, 2.42 mmol) 及 BBr<sub>3</sub> (17% 於 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中, 3.63 mL, 3.63 mmol) 於 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30.0 mL) 中之混合物在室溫下攪拌隔夜。當反應完成時, 將其用 H<sub>2</sub>O (20.0 mL x 3) 洗滌。濃縮有機層且藉由矽膠管柱層析(石油醚/乙酸乙酯= 10/1)純化, 得到呈黃色固體之 **815-1** (440 mg, 50.8%產率)。

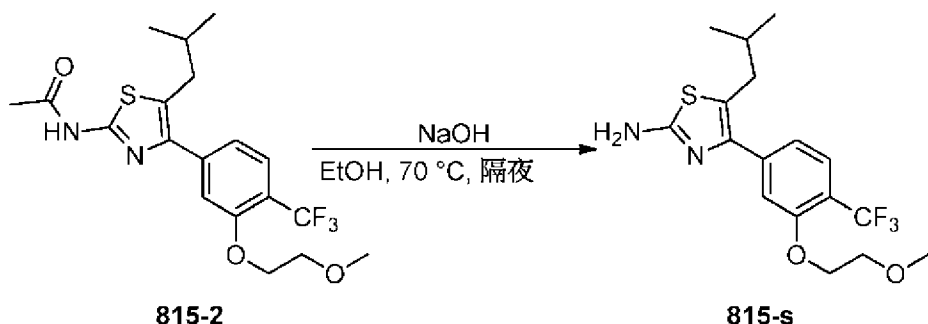
*N*-(5-異丁基-4-(3-(2-甲氧基乙氧基)-4-(三氟甲基)苯基)噻唑-2-基)乙醯胺(**815-2**)之合成



【0432】 將 **815-1** (440 mg, 1.23 mmol)、1-溴-2-甲氧基乙烷(205 mg, 1.47 mmol) 及 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (339 mg, 2.46 mmol) 於 DMF (5.0 mL) 中之混合物在室溫下攪拌隔夜。當反應完成時, 將其傾入 H<sub>2</sub>O (80.0 mL) 中且用 EtOAc (80.0 mL x 3) 萃取。合併有機相, 且將其用 H<sub>2</sub>O (50.0 mL) 及鹽水(50.0 mL)洗滌, 隨後經無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥, 濃縮且藉由矽膠管柱層析(石油醚/乙酸乙酯= 8/1)純化, 得到呈黃色固體之 **815-2**

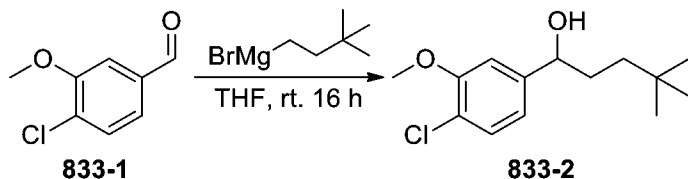
(240 mg, 46.9%產率)。

5-異丁基-4-(3-(2-甲氧基乙氧基)-4-(三氟甲基)苯基)噻唑-2-胺(**815-s**)之合成



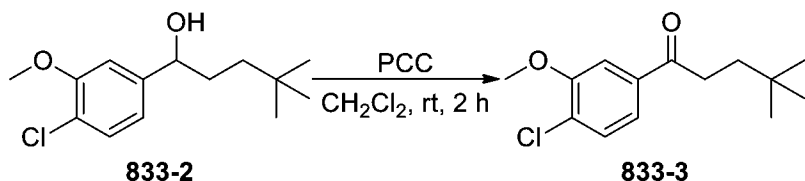
【0433】 將 **815-2** (240 mg, 0.576 mmol)及 NaOH (2.0 M 於 H<sub>2</sub>O 中, 2.0 mL) 於 EtOH (5.0 mL)中之混合物在 70°C下攪拌隔夜。當反應完成時, 將其濃縮且藉由矽膠管柱層析(石油醚/乙酸乙酯= 3/1)純化, 得到呈黃色固體之 **815-s** (160 mg, 74.2%產率)。

1-(4-氯-3-甲氧基苯基)-4,4-二甲基戊-1-醇(**833-2**)之合成



【0434】 向 **833-1** (2.50 g, 14.7 mmol)於 THF (20.0 mL)中之溶液中添加(3,3-二甲基丁基)溴化鎂(1.0 M 於 THF 中, 22.0 mL, 22.0 mmol)。在室溫下攪拌反應物 16 h。當反應完成時, 將其傾入 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液(飽和, 50.0 mL)中且用 EtOAc (80.0 mL×3)萃取。合併有機相, 且將其用 H<sub>2</sub>O (50.0 mL)及鹽水(80.0 mL)洗滌, 隨後經無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥, 濃縮且藉由矽膠管柱層析(石油醚/乙酸乙酯= 8/1)純化, 得到呈黃色油狀物之 **833-2** (3.00 g, 79.7%產率)。

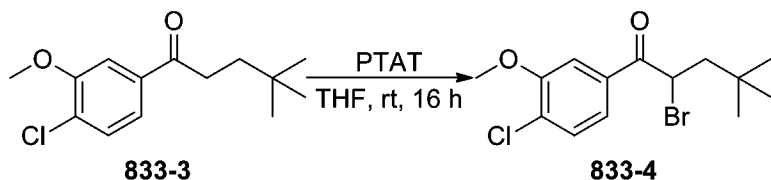
1-(4-氯-3-甲氧基苯基)-4,4-二甲基戊-1-酮(**833-3**)之合成



【0435】 向 **833-2** (3.00 g, 11.7 mmol)於 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL)中之溶液中添加 PCC

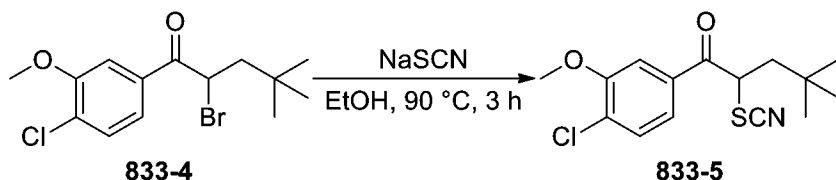
(5.04 g, 23.4 mmol)。在室溫下攪拌反應物 2 h。當反應完成時，將其濃縮，且藉由矽膠管柱層析(石油醚/乙酸乙酯= 50/1)純化，得到呈無色油狀物之 **833-3** (2.80 g, 94.1%產率)。

2-溴-1-(4-氯-3-甲氧基苯基)-4,4-二甲基戊-1-酮(**833-4**)之合成



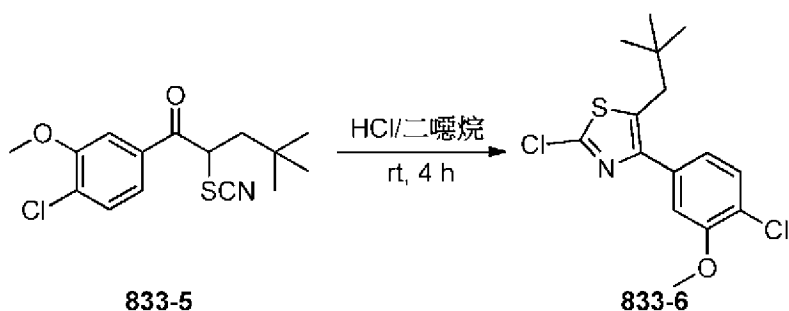
**【0436】** 將 **833-3** (2.80 g, 11.0 mmol)及 PTAT (6.18 g, 16.5 mmol)於 THF (50.0 mL)中之混合物在室溫下攪拌 16 h。當反應完成時，將其濃縮，且將殘餘物溶解於 H<sub>2</sub>O (30.0 mL)中，且隨後用 EtOAc (50.0 mL×2)萃取。合併有機層，且將其用 H<sub>2</sub>O (30.0 mL×2)及鹽水(30.0 mL)洗滌，隨後藉由無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥。濃縮溶液得到粗產物，其未經進一步純化即直接用於下一步驟中，得到呈棕色油狀物之 **833-4** (3.70 g, 100%產率)。

1-(4-氯-3-甲氧基苯基)-4,4-二甲基-2-氰硫基戊-1-酮(**833-5**)之合成



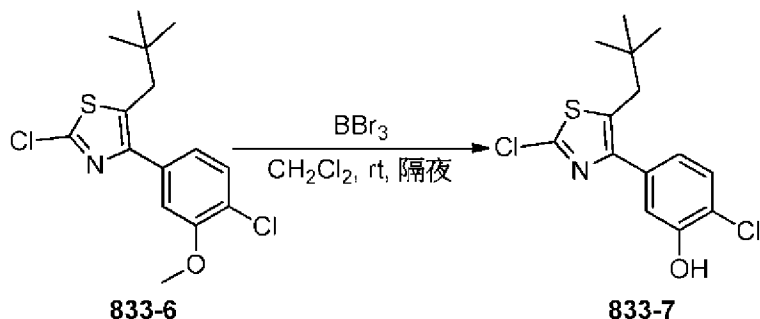
**【0437】** 將 **833-4** (3.70 g, 11.0 mmol)及 NaSCN (1.80 g, 22.2 mmol)於 EtOH (80.0 mL)中之混合物在 90°C下攪拌 3 h。當反應完成時，將其濃縮且藉由矽膠管柱層析(石油醚/乙酸乙酯= 3/1)純化，得到呈黃色固體之 **833-5** (2.20 g, 63.6%產率)。

2-氯-4-(4-氯-3-甲氧基苯基)-5-新戊基噻唑(**833-6**)之合成



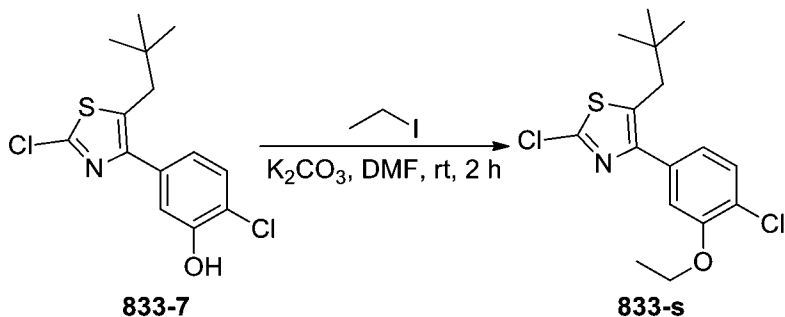
【0438】 將 **833-5** (2.20 g, 4.04 mmol) 於 HCl/二噁烷(4.0 M, 20.0 mL)中之混合物在室溫下攪拌 4 h。當反應完成時，將其濃縮且藉由矽膠管柱層析(石油醚/乙酸乙酯=10/1)純化，得到呈黃色油狀物之 **833-6** (1.30 g, 60.1%產率)。

2-氯-5-(2-氯-5-新戊基噻唑-4-基)苯酚(**833-7**)之合成



【0439】 將 **833-6** (1.30 g, 3.94 mmol) 及  $\text{BBr}_3$  (17% 於  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中, 5.90 mL, 5.90 mmol) 於  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30.0 mL) 中之混合物在室溫下攪拌隔夜。當反應完成時，將其用  $\text{H}_2\text{O}$  (20.0 mL x 3) 洗滌。濃縮有機層且藉由矽膠管柱層析(石油醚/乙酸乙酯=6/1)純化，得到呈黃色油狀物之 **833-7** (560 mg, 45.0%產率)。

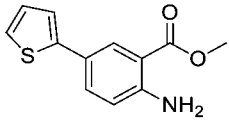
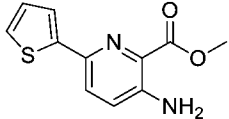
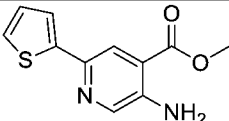
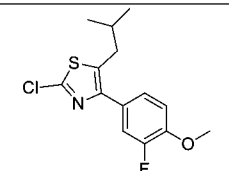
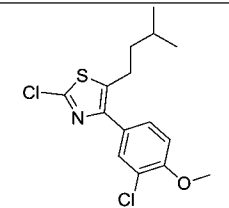
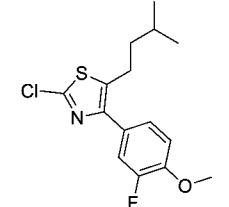
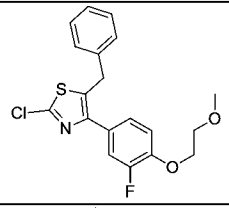
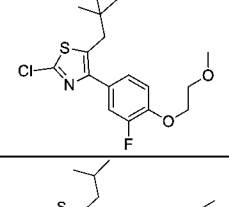
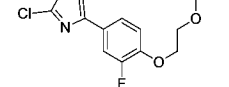
2-氯-4-(4-氯-3-乙氧基苯基)-5-新戊基噻唑(**833-s**)之合成

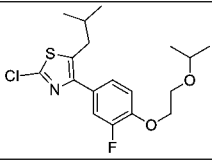
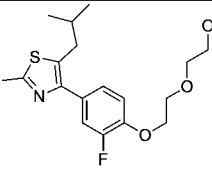
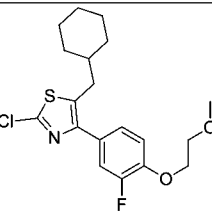
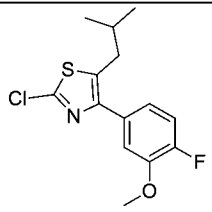
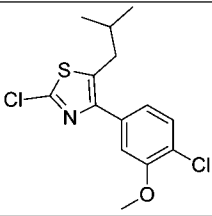
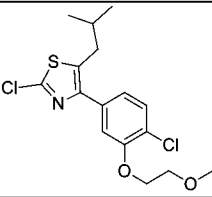
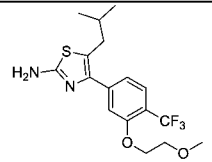
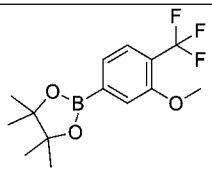
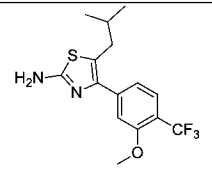
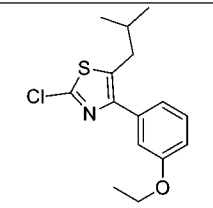


【0440】 將 **833-7** (180 mg, 0.569 mmol)、EtI (133 mg, 0.854 mmol) 及  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (157 mg, 1.14 mmol) 於 DMF (5.0 mL) 中之混合物在室溫下攪拌 16 h。當反應完成時，將其傾入  $\text{H}_2\text{O}$  (80.0 mL) 中且用 EtOAc (80.0 mL x 3) 萃取。合併有機相，

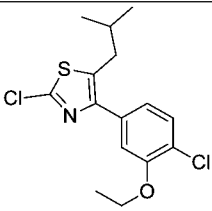
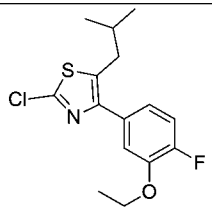
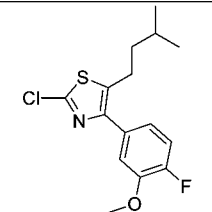
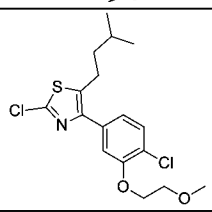
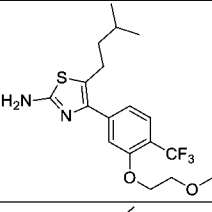
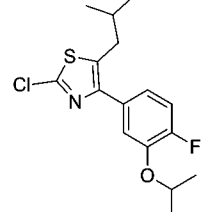
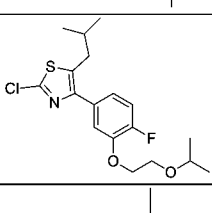
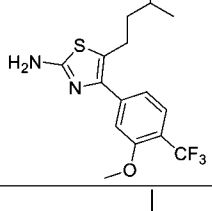
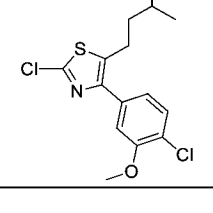
且將其用 H<sub>2</sub>O (50.0 mL)及鹽水(50.0 mL)洗滌，隨後經無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，濃縮且藉由矽膠管柱層析(石油醚/乙酸乙酯= 10/1)純化，得到呈黃色油狀物之 **833-s** (140 mg，71.4%產率)。

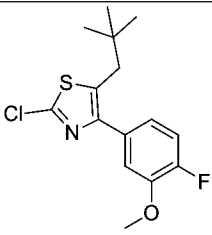
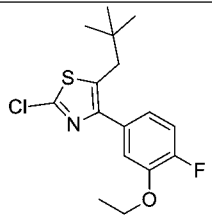
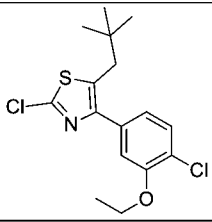
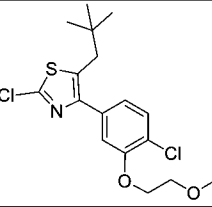
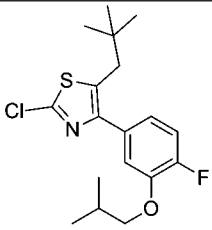
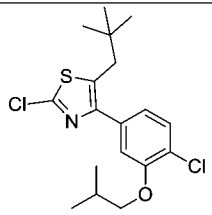
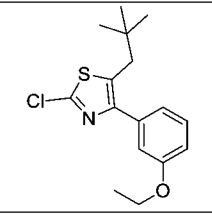
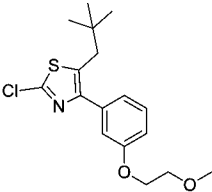
## 化合物之表徵資料

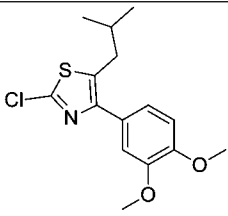
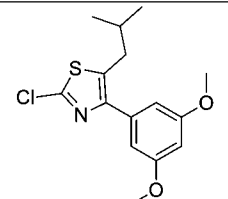
編號	化學結構	LCMS
798		方法 A，純度為 83.3%，Rt = 0.765 min；MS 計算值：233.1；MS 實測值：234.2 [M + H] <sup>+</sup> 。
808		方法 B，純度為 100%，Rt = 1.652 min；MS 計算值：234.1；MS 實測值：235.1 [M + H] <sup>+</sup> 。
809		方法 B，純度為 100%，Rt = 1.660 min；MS 計算值：234.1；MS 實測值：235.1 [M + H] <sup>+</sup> 。
794-s		方法 A，純度為 73.4%，Rt = 0.961 min；MS 計算值：299.1；MS 實測值：300.0 [M + H] <sup>+</sup> 。
795-s		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0.91 (6H, d, J = 6.4 Hz), 1.52-1.67 (3H, m), 2.85 (2H, dd, J = 8.0, 2.0 Hz), 3.94 (3H, s), 6.97 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.44 (1H, dd, J = 8.4, 2.0 Hz), 7.61 (1H, d, J = 2.0 Hz)。
796-s		方法 B，純度為 54.5%，Rt = 2.319 min；MS 計算值：313.1；MS 實測值：314.1 [M + H] <sup>+</sup> 。
797-s		方法 A，純度為 92.7%，Rt = 0.925 min；MS 計算值：377.1；MS 實測值：378.0 [M + H] <sup>+</sup> 。
802-s		方法 A，純度為 97.1%，Rt = 0.962 min；MS 計算值：357.1；MS 實測值：358.0 [M + H] <sup>+</sup> 。
803-s		方法 B，純度為 94.5%，Rt = 2.285 min；MS 計算值：357.1；MS 實測值：358.1 [M + H] <sup>+</sup> 。

804-s		方法 A，純度為 90.9%，Rt = 1.005 min；MS 計算值：371.1；MS 實測值：372.0 [M + H] <sup>+</sup> 。
805-s		方法 B，純度為 90.2%，Rt = 2.211 min；MS 計算值：387.1；MS 實測值：388.1 [M + H] <sup>+</sup> 。
811-s		方法 A，純度為 90.9%，Rt = 1.030 min；MS 計算值：383.1；MS 實測值：384.0 [M + H] <sup>+</sup> 。
812-s		方法 A，純度為 81.3%，Rt = 0.954 min；MS 計算值：299.1；MS 實測值：300.0 [M + H] <sup>+</sup> 。
813-s		方法 A，純度為 64.4%，Rt = 0.994 min；MS 計算值：315.0；MS 實測值：316.0 [M + H] <sup>+</sup> 。
814-s		方法 A，純度為 98.8%，Rt = 0.976 min；MS 計算值：359.1；MS 實測值：360.0 [M + H] <sup>+</sup> 。
815-s		方法 B，純度為 90.9%，Rt = 1.919 min；MS 計算值：374.1；MS 實測值：375.3 [M + H] <sup>+</sup> 。
816-B		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.35 (12H, d, J = 4.4 Hz), 3.95 (3H, s), 7.40 (4H, s), 7.44 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.56 (1H, d, J = 7.6 Hz)。
816-s		方法 B，純度為 95.4%，Rt = 1.890 min；MS 計算值：330.1；MS 實測值：331.1 [M + H] <sup>+</sup> 。
818-s		方法 B，純度為 100%，Rt = 2.324 min；MS 計算值：295.1；MS 實測值：296.2 [M + H] <sup>+</sup> 。

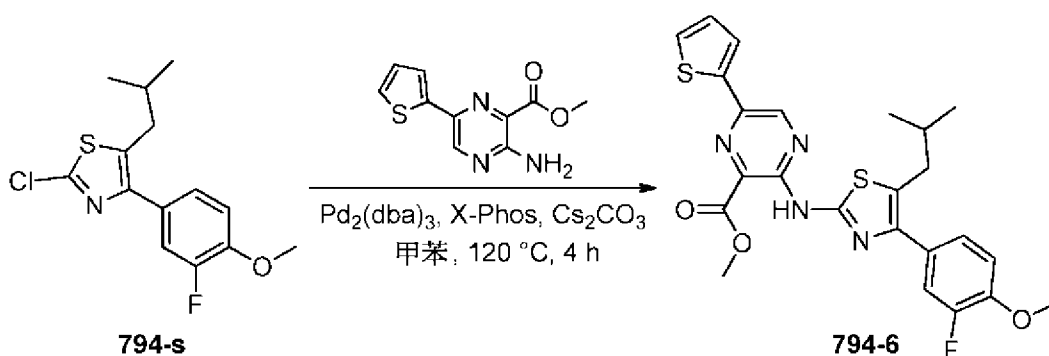


819-s		<p>方法 A，純度為 96.9%，Rt = 1.026 min；MS 計算值：329.0；MS 實測值：330.0 [M + H]<sup>+</sup>。</p>
820-s		<p>方法 A，純度為 94.9%，Rt = 0.988 min；MS 計算值：313.0；MS 實測值：314.0 [M + H]<sup>+</sup>。</p>
822-s		<p>方法 B，純度為 96.1%，Rt = 2.315 min；MS 計算值：313.1；MS 實測值：314.2 [M + H]<sup>+</sup>。</p>
823-s		<p>方法 A，純度為 62.8%，Rt = 1.012 min；MS 計算值：373.1；MS 實測值：374.0 [M + H]<sup>+</sup>。</p>
825-s		<p>方法 B，純度為 95.3%，Rt = 2.005 min；MS 計算值：388.1；MS 實測值：389.2 [M + H]<sup>+</sup>。</p>
826-s		<p>方法 A，純度為 98.9%，Rt = 1.011 min；MS 計算值：327.1；MS 實測值：328.0 [M + H]<sup>+</sup>。</p>
827-s		<p>方法 B，純度為 52.3%，Rt = 2.326 min；MS 計算值：371.1；MS 實測值：372.1 [M + H]<sup>+</sup>。</p>
828-s		<p>方法 B，純度為 88.9%，Rt = 2.019 min；MS 計算值：344.1；MS 實測值：345.2 [M + H]<sup>+</sup>。</p>
830-s		<p>方法 A，純度為 97.1%，Rt = 1.025 min；MS 計算值：329.0；MS 實測值：333.0 [M + H]<sup>+</sup>。</p>

831-s		方法 B，純度為 91.4%，Rt = 2.269 min；MS 計算值：313.1；MS 實測值：314.1 [M + H] <sup>+</sup> 。
832-s		方法 B，純度為 97.5%，Rt = 2.321 min；MS 計算值：327.1；MS 實測值：328.1 [M + H] <sup>+</sup> 。
833-s		方法 A，純度為 96.2%，Rt = 1.032 min；MS 計算值：343.1；MS 實測值：344.0 [M + H] <sup>+</sup> 。
835-s		方法 A，純度為 97.1%，Rt = 0.984 min；MS 計算值：373.1；MS 實測值：374.0 [M + H] <sup>+</sup> 。
836-s		方法 B，純度為 84.7%，Rt = 2.455 min；MS 計算值：355.1；MS 實測值：356.2 [M + H] <sup>+</sup> 。
837-s		方法 A，純度為 97.8%，Rt = 1.103 min；MS 計算值：371.1；MS 實測值：372.0 [M + H] <sup>+</sup> 。
839-s		方法 B，純度為 87.3%，Rt = 2.355 min；MS 計算值：309.1；MS 實測值：310.2 [M + H] <sup>+</sup> 。
840-s		方法 A，純度為 85.8%，Rt = 0.950 min；MS 計算值：339.1；MS 實測值：340.0 [M + H] <sup>+</sup> 。

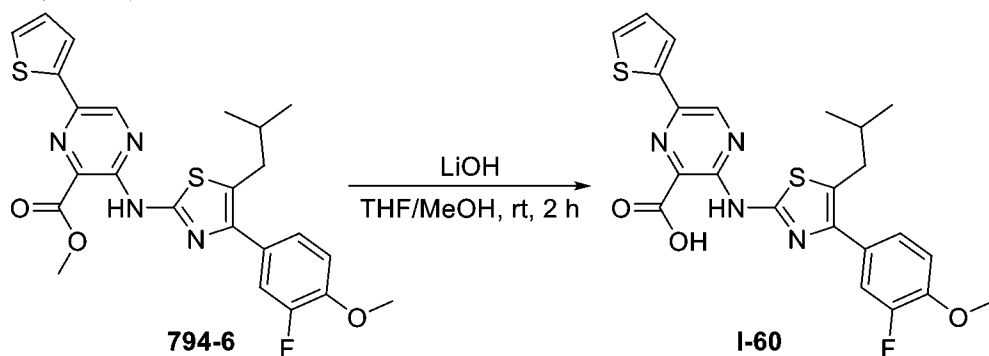
841-s		<p>方法 B，純度為 99.2%，Rt = 1.803 min；MS 計算值：311.1；MS 實測值：294.3 [M + H]<sup>+</sup>。</p>
842-s		<p>方法 B，純度為 93.5%，Rt = 2.244 min；MS 計算值：311.1；MS 實測值：312.1 [M + H]<sup>+</sup>。</p>

3-((4-(3-氟-4-甲氧基苯基)-5-異丁基噻唑-2-基)胺基)-6-(噻吩-2-基)吡嗪-2-甲酸甲酯(**794-6**)之合成



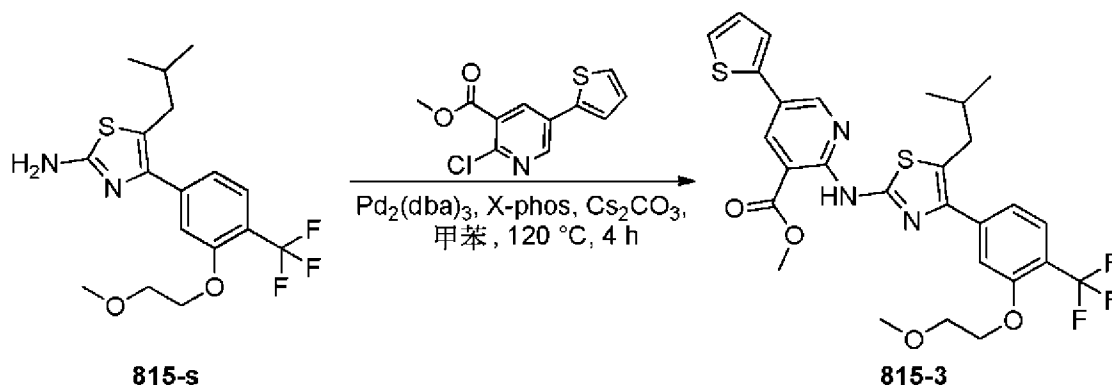
**[0441]** 將 **794-s** (200 mg, 0.667 mmol)、3-胺基-6-(噻吩-2-基)吡嗪-2-甲酸甲酯(157 mg, 0.667 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (62.0 mg, 0.0667 mmol)、X-phos (57.8 mg, 0.100 mmol)及  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (326 mg, 1.00 mmol)於甲苯(10.0 mL)中之混合物在  $\text{N}_2$  氛圍下在 120°C下攪拌 4 h。當反應完成時，將其濃縮且藉由矽膠管柱層析(石油醚/乙酸乙酯= 8/1)純化，得到呈黃色固體之 **794-6** (120 mg, 36.1%產率)。

3-((4-(3-氟-4-甲氧基苯基)-5-異丁基噻唑-2-基)胺基)-6-(噻吩-2-基)吡嗪-2-甲酸(**I-60**)之合成



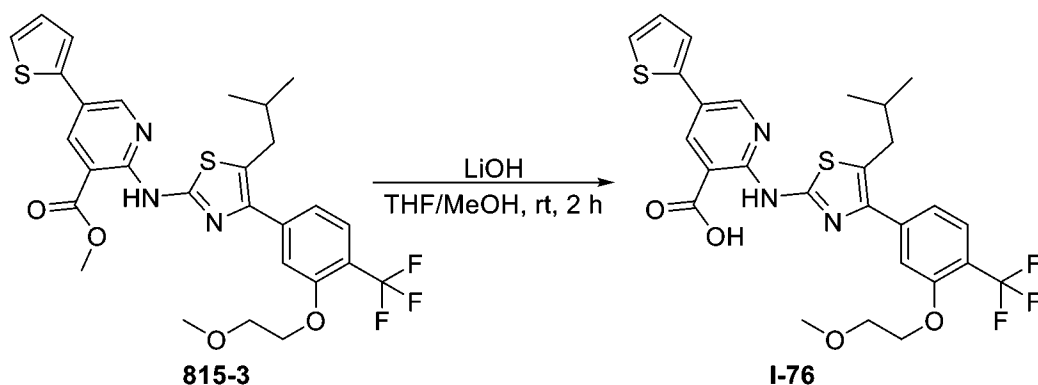
【0442】 向 794-6 (120 mg, 0.241 mmol)於 MeOH/THF/ H<sub>2</sub>O (v/v/v = 4/1/1, 5.0 mL)中之溶液中添加 LiOH (2.0 M 於 H<sub>2</sub>O 中, 1.0 mL)。在室溫下攪拌反應物 2 h。當反應完成時,濃縮所得反應物,隨後將其用 H<sub>2</sub>O (15.0 mL)稀釋,且用 HCl (1.0 M)將 pH 調節至 4-5。將混合物用 EtOAc (10.0 mL×2)萃取,且將經合併有機相用鹽水(10.0 mL)洗滌,經無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且濃縮,將殘餘物藉由用 MeOH 洗滌來純化,得到呈黃色固體之 **I-60** (55.0 mg, 47.2%產率)。

2-((5-異丁基-4-(3-(2-甲氧基乙氧基)-4-(三氟甲基)苯基)噻唑-2-基)胺基)-5-(噻吩-2-基)菸鹼酸甲酯(**815-3**)之合成



【0443】 將 **815-s** (160 mg, 0.427 mmol)、2-氯-5-(噻吩-2-基)菸鹼酸甲酯(108 mg, 0.427 mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (39.7 mg, 0.0427 mmol)、X-phos (37.0 mg, 0.0641 mmol)及 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (209 mg, 0.641 mmol)於甲苯(10.0 mL)中之混合物在 N<sub>2</sub> 氛圍下在 120°C下攪拌 4 h。當反應完成時,將其濃縮且藉由矽膠管柱層析(石油醚/乙酸乙酯= 8/1)純化,得到呈黃色固體之 **815-3** (100 mg, 39.6%產率)。

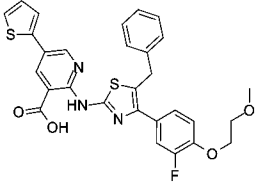
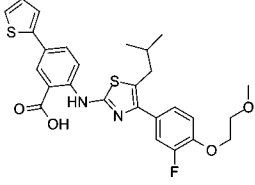
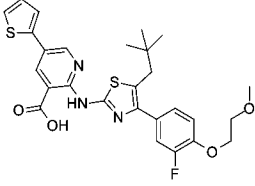
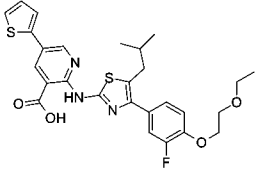
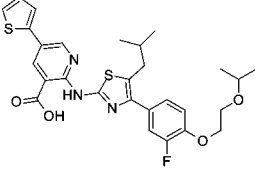
2-((5-異丁基-4-(3-(2-甲氧基乙氧基)-4-(三氟甲基)苯基)噻唑-2-基)胺基)-5-(噻吩-2-基)菸鹼酸(**I-76**)之合成

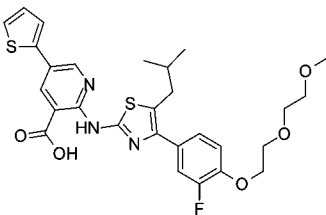
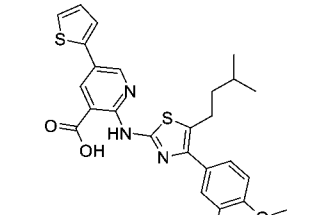
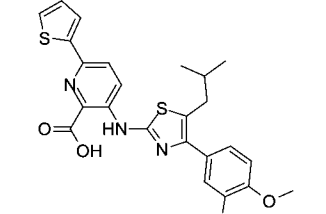
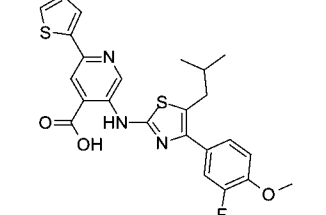
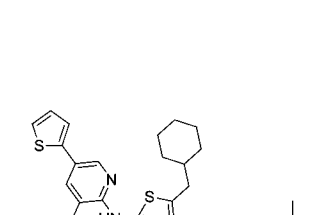
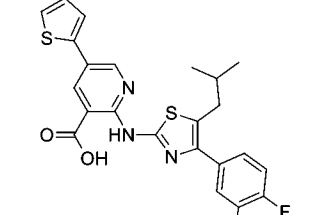


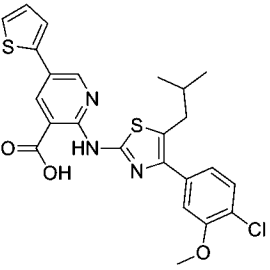
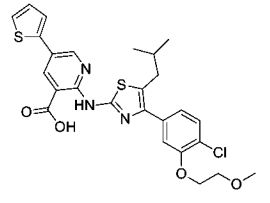
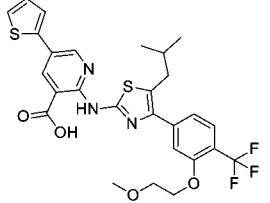
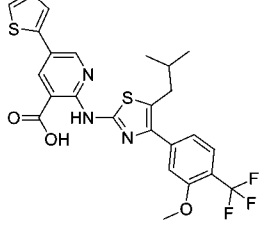
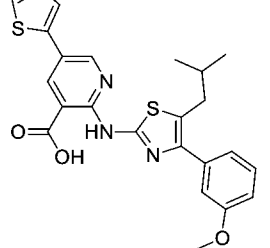
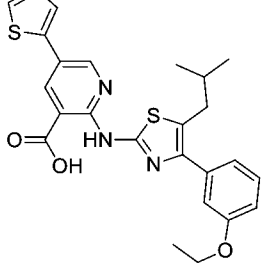
**【0444】** 向 **815-3** (100 mg, 0.169 mmol) 於 MeOH/THF/ H<sub>2</sub>O (v/v/v = 4/1/1, 3.0 mL) 中之溶液中添加 LiOH (2.0 M 於 H<sub>2</sub>O 中, 1.0 mL)。在室溫下攪拌反應物 2 h。當反應完成時, 濃縮所得反應物, 隨後將其用 H<sub>2</sub>O (15.0 mL) 稀釋, 且用 HCl (1.0 M) 將 pH 調節至 4-5。將混合物用 EtOAc (10.0 mL×2) 萃取, 且將經合併有機相用鹽水 (10.0 mL) 洗滌, 經無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥且濃縮, 將殘餘物藉由用 MeOH 洗滌來純化, 得到呈灰白色固體之 **I-76** (60.0 mg, 61.5% 產率)。

### 示範性化合物之表徵資料

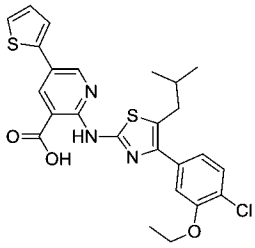
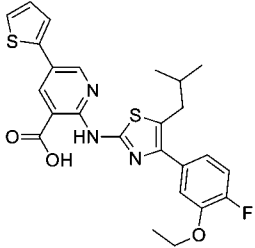
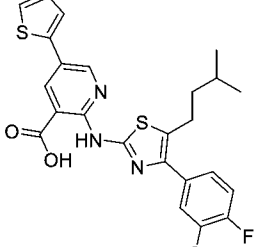
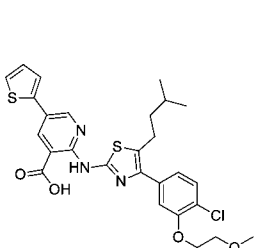
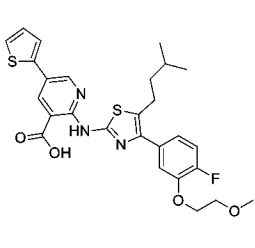
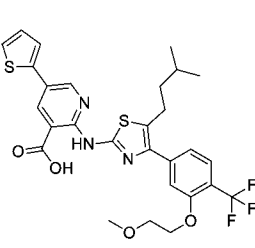
I 編號	化學結構	LCMS	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO)
<b>60</b>		方法 C, 純度為 100%, Rt = 2.008 min; MS 計算值: 484.1; MS 實測值: 484.9 [M + H] <sup>+</sup>	δ: 0.93 (6H, d, J = 6.4 Hz), 1.86-1.89 (1H, m), 2.76 (2H, d, J = 7.2 Hz), 3.89 (3H, s), 7.20-7.27 (2H, m), 7.38-7.45 (2H, m), 7.68 (1H, dd, J = 5.2, 1.2 Hz), 7.91 (1H, dd, J = 3.6, 1.2 Hz), 9.21 (1H, s), 11.50 (1H, brs)。
<b>61</b>		方法 C, 純度為 98.9%, Rt = 2.113 min; MS 計算值: 514.1; MS 實測值: 514.9 [M + H] <sup>+</sup> 。	δ: 0.90 (6H, d, J = 6.4 Hz), 1.53-1.64 (3H, m), 2.88 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.91 (3H, s), 7.19-7.25 (2H, m), 7.56 (1H, dd, J = 8.4, 2.0 Hz), 7.64-7.68 (2H, m), 7.90 (1H, d, J = 3.6 Hz), 9.19 (1H, s), 11.69 (1H, brs)。
<b>62</b>		方法 C, 純度為 97.3%, Rt = 2.070 min; MS 計算值: 498.1; MS 實測值: 499.0 [M + H] <sup>+</sup>	δ: 0.89 (6H, d, J = 6.4 Hz), 1.52-1.62 (3H, m), 2.87 (2H, t, J = 8.0 Hz), 3.89 (3H, s), 7.19-7.26 (2H, m), 7.37-7.45 (2H, m), 7.68 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.90 (1H, d, J = 2.8 Hz), 9.18 (1H, s), 11.54 (1H, brs)。

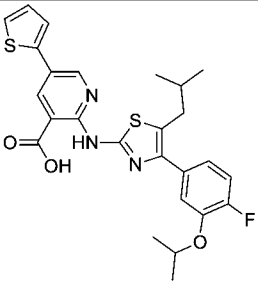
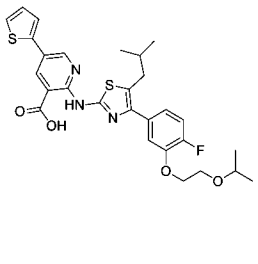
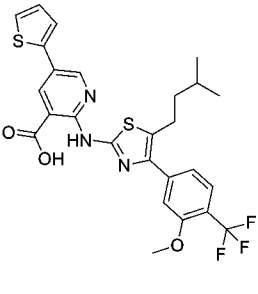
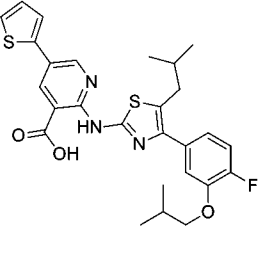
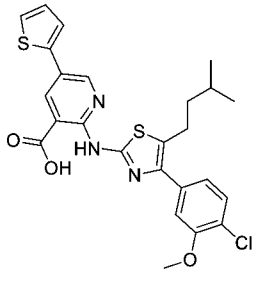
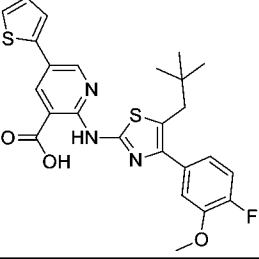
63		<p>方法 C，純度為 95.8%，Rt = 2.024 min；MS 計算值：561.1；MS 實測值：561.8 [M + H]<sup>+</sup>。</p>	<p>δ: 3.37 (3H, s), 3.69 (2H, t, <i>J</i> = 4.4 Hz), 4.21 (2H, t, <i>J</i> = 4.4 Hz), 4.26 (2H, s), 7.16 (1H, dd, <i>J</i> = 4.8, 4.0 Hz), 7.21-7.26 (4H, m), 7.34 (2H, d, <i>J</i> = 7.2 Hz), 7.36-7.41 (1H, m), 7.47 (1H, dd, <i>J</i> = 12.8, 2.0 Hz), 7.58-7.61 (2H, m), 8.44 (1H, d, <i>J</i> = 2.4 Hz), 8.85 (1H, d, <i>J</i> = 2.0 Hz), 11.57 (1H, brs), 14.31 (1H, brs)。</p>
64		<p>方法 C，純度為 95.5%，Rt = 2.018 min；MS 計算值：526.1；MS 實測值：526.9 [M + H]<sup>+</sup>。</p>	<p>δ: 0.92 (6H, d, <i>J</i> = 6.8 Hz), 1.81-1.84 (1H, m), 2.73 (2H, d, <i>J</i> = 7.2 Hz), 3.34 (3H, s), 3.69-3.72 (2H, m), 4.22-4.24 (2H, m), 7.13 (1H, dd, <i>J</i> = 4.8, 3.6 Hz), 7.26 (1H, t, <i>J</i> = 8.8 Hz), 7.36-7.53 (4H, m), 7.96 (1H, dd, <i>J</i> = 8.8, 2.4 Hz), 8.19 (1H, d, <i>J</i> = 2.4 Hz), 8.55 (1H, d, <i>J</i> = 8.8 Hz), 11.35 (1H, brs), 13.87 (1H, brs)。</p>
65		<p>方法 C，純度為 100%，Rt = 1.936 min；MS 計算值：541.0；MS 實測值：541.9 [M + H]<sup>+</sup>。</p>	<p>δ: 0.86 (9H, s), 2.81 (2H, s), 3.33 (3H, s), 3.69-3.71 (2H, m), 4.20-4.23 (2H, m), 7.16-7.24 (2H, m), 7.32-7.41 (2H, m), 7.59-7.65 (2H, m), 8.45 (1H, d, <i>J</i> = 2.4 Hz), 8.94 (1H, d, <i>J</i> = 2.4 Hz), 11.54 (1H, s)。</p>
66		<p>方法 C，純度為 94.6%，Rt = 2.112 min；MS 計算值：541.1；MS 實測值：541.9 [M + H]<sup>+</sup>。</p>	<p>δ: 0.92 (6H, d, <i>J</i> = 6.8 Hz), 1.14 (3H, t, <i>J</i> = 7.2 Hz), 1.86-1.90 (1H, m), 2.75 (2H, d, <i>J</i> = 6.8 Hz), 3.52 (2H, q, <i>J</i> = 7.2 Hz), 3.73-3.75 (2H, m), 4.20-4.23 (2H, m), 7.17-7.19 (1H, m), 7.25 (1H, t, <i>J</i> = 8.8 Hz), 7.34-7.37 (1H, m), 7.42 (1H, dd, <i>J</i> = 12.8, 2.0 Hz), 7.60-7.64 (2H, m), 8.46 (1H, d, <i>J</i> = 2.4 Hz), 8.93 (1H, d, <i>J</i> = 2.8 Hz), 11.55 (1H, brs), 14.31 (1H, brs)。</p>
67		<p>方法 C，純度為 99.2%，Rt = 2.165 min；MS 計算值：555.2；MS 實測值：556.2 [M + H]<sup>+</sup>。</p>	<p>δ: 0.92 (6H, d, <i>J</i> = 6.4 Hz), 1.12 (6H, d, <i>J</i> = 6.4 Hz), 1.84-1.91 (1H, m), 2.74 (2H, d, <i>J</i> = 7.2 Hz), 3.61-3.68 (1H, m), 3.73 (2H, t, <i>J</i> = 4.8 Hz), 4.19 (2H, t, <i>J</i> = 4.8 Hz), 7.18 (1H, dd, <i>J</i> = 4.8, 4.0 Hz), 7.24 (1H, t, <i>J</i> = 8.8 Hz), 7.33-7.36 (1H, m), 7.42 (1H, dd, <i>J</i> = 8.8, 2.0 Hz), 7.59-7.63 (2H, m), 8.45 (1H, d, <i>J</i> = 2.4 Hz), 8.91 (1H, d, <i>J</i> = 2.4 Hz), 11.51 (1H, brs), 14.28 (1H, brs)。</p>

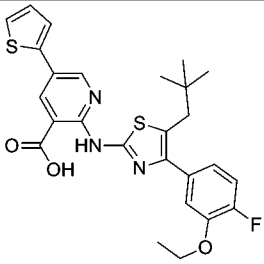
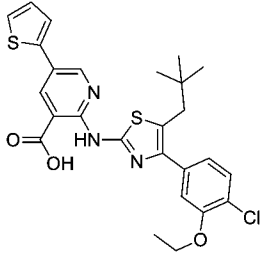
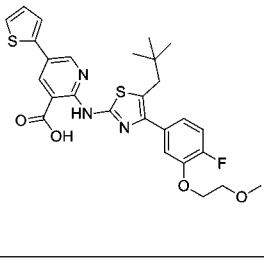
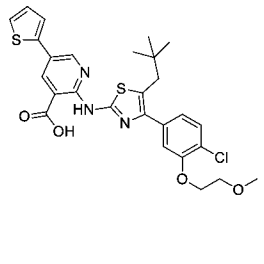
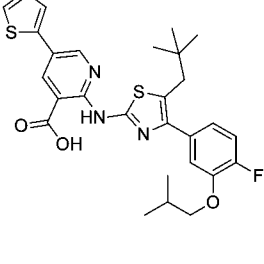
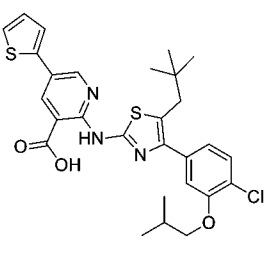
68		<p>方法 C，純度為 99.7%，<math>R_t = 2.057</math> min；MS 計算值：571.2；MS 實測值：572.2 <math>[M + H]^+</math></p>	<p><math>\delta</math>: 0.92 (6H, d, <math>J = 6.4</math> Hz), 1.86-1.90 (1H, m), 2.74 (2H, d, <math>J = 6.4</math> Hz), 3.26 (3H, s), 3.48 (2H, dd, <math>J = 5.2, 3.6</math> Hz), 3.61 (2H, dd, <math>J = 5.2, 3.6</math> Hz), 3.77 (2H, t, <math>J = 4.4</math> Hz), 4.22 (2H, t, <math>J = 4.8</math> Hz), 7.17-7.19 (1H, m), 7.24 (1H, t, <math>J = 8.4</math> Hz), 7.34-7.44 (2H, m), 7.60-7.63 (2H, m), 8.45 (1H, d, <math>J = 2.4</math> Hz), 8.92 (1H, d, <math>J = 2.4</math> Hz), 11.53 (1H, brs), 14.32 (1H, brs)。</p>
69		<p>方法 C，純度為 97.1%，<math>R_t = 2.133</math> min；MS 計算值：497.0；MS 實測值：497.9 <math>[M + H]^+</math></p>	<p><math>\delta</math>: 0.89 (6H, d, <math>J = 6.4</math> Hz), 1.53-1.66 (3H, m), 2.87 (2H, t, <math>J = 8.0</math> Hz), 3.89 (3H, s), 7.17-7.19 (1H, m), 7.24 (1H, t, <math>J = 8.4</math> Hz), 7.38-7.45 (2H, m), 7.60-7.64 (2H, m), 8.45 (1H, d, <math>J = 2.4</math> Hz), 8.92 (1H, d, <math>J = 2.4</math> Hz), 11.53 (1H, brs), 14.33 (1H, brs)。</p>
70		<p>方法 C，純度為 96.5%，<math>R_t = 1.961</math> min；MS 計算值：483.1；MS 實測值：484.1 <math>[M + H]^+</math>。</p>	<p><math>\delta</math>: 0.92 (6H, d, <math>J = 6.4</math> Hz), 1.76-1.83 (1H, m), 2.73 (2H, d, <math>J = 7.2</math> Hz), 3.89 (3H, s), 7.14-7.46 (4H, m), 7.61 (1H, d, <math>J = 4.4</math> Hz), 7.77 (1H, d, <math>J = 2.4</math> Hz), 8.14 (1H, d, <math>J = 8.8</math> Hz), 9.01 (1H, d, <math>J = 8.8</math> Hz), 11.58 (1H, s), 13.53 (1H, s)。</p>
71		<p>方法 C，純度為 100%，<math>R_t = 1.949</math> min；MS 計算值：483.1；MS 實測值：484.1 <math>[M + H]^+</math>。</p>	<p><math>\delta</math>: 0.92 (6H, d, <math>J = 6.8</math> Hz), 1.79-1.85 (1H, m), 2.72 (2H, d, <math>J = 7.2</math> Hz), 3.89 (3H, s), 7.13-7.46 (4H, m), 7.58-7.59 (1H, m), 7.73 (1H, t, <math>J = 2.8</math> Hz), 8.18 (1H, s), 9.71 (1H, d, <math>J = 8.8</math> Hz), 10.74 (1H, s)。</p>
72		<p>方法 C，純度為 99.1%，<math>R_t = 2.196</math> min；MS 計算值：567.2；MS 實測值：568.2 <math>[M + H]^+</math>。</p>	<p><math>\delta</math>: 0.90-0.96 (2H, m), 1.09-1.20 (3H, m), 1.52-1.66 (4H, m), 1.72-1.76 (2H, m), 2.75 (2H, d, <math>J = 6.8</math> Hz), 3.33 (3H, s), 3.69-3.72 (2H, m), 4.21-4.23 (2H, m), 7.18 (1H, dd, <math>J = 4.8, 3.6</math> Hz), 7.25 (1H, t, <math>J = 8.8</math> Hz), 7.33-7.36 (1H, m), 7.42 (1H, dd, <math>J = 12.4, 2.0</math> Hz), 7.61 (1H, dd, <math>J = 5.2, 1.2</math> Hz), 7.64 (1H, dd, <math>J = 3.6, 0.8</math> Hz), 8.46 (1H, d, <math>J = 2.4</math> Hz), 8.93 (1H, d, <math>J = 2.4</math> Hz), 11.54 (1H, brs), 14.27 (1H, brs)。</p>
73		<p>方法 C，純度為 98.6%，<math>R_t = 2.090</math> min；MS 計算值：483.1；MS 實測值：484.1 <math>[M + H]^+</math>。</p>	<p><math>\delta</math>: 0.93 (6H, d, <math>J = 6.4</math> Hz), 1.86-1.93 (1H, m), 2.75 (2H, d, <math>J = 6.8</math> Hz), 3.89 (3H, s), 7.11-7.33 (4H, m), 7.58-7.61 (1H, m), 8.46 (1H, d, <math>J = 2.4</math> Hz), 8.88 (1H, d, <math>J = 2.8</math> Hz), 12.21 (1H, s)。</p>

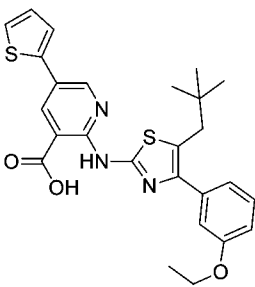
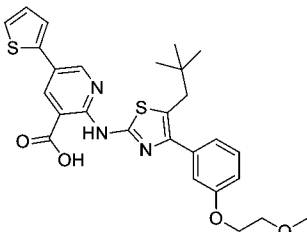
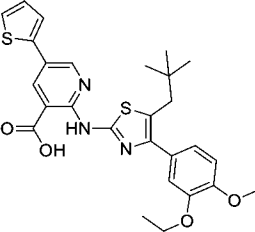
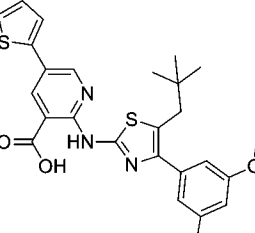
74		<p>方法 C，純度為 98.2%，Rt = 2.137 min；MS 計算值：499.1；MS 實測值：500.2 [M + H]<sup>+</sup>。</p>	<p>δ: 0.94 (6H, d, J = 6.4 Hz), 1.88-1.92 (1H, m), 2.78 (2H, d, J = 6.8 Hz), 3.92 (3H, s), 7.16-7.20 (2H, m), 7.30 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.49 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.60-7.64 (2H, m), 8.46 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.93 (1H, d, J = 2.4 Hz), 11.57 (1H, brs)。</p>
75		<p>方法 C，純度為 96.6%，Rt = 2.131 min；MS 計算值：543.1；MS 實測值：544.0 [M + H]<sup>+</sup>。</p>	<p>δ: 0.93 (6H, d, J = 6.8 Hz), 1.87-1.91 (1H, m), 2.75 (2H, d, J = 7.2 Hz), 3.35 (3H, s), 3.72 (2H, t, J = 4.4 Hz), 4.25 (2H, t, J = 4.4 Hz), 7.13-7.19 (2H, m), 7.31 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.47 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.50-7.54 (2H, m), 8.42 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.66 (1H, d, J = 2.4 Hz), 14.27 (1H, brs)。</p>
76		<p>方法 C，純度為 100%，Rt = 2.183 min；MS 計算值：577.1；MS 實測值：578.2 [M + H]<sup>+</sup>。</p>	<p>δ: 0.93 (6H, d, J = 6.4 Hz), 1.88-1.93 (1H, m), 2.81 (2H, d, J = 7.2 Hz), 3.34 (3H, s), 3.71 (2H, d, J = 4.4 Hz), 4.31 (2H, d, J = 4.4 Hz), 7.19 (1H, dd, J = 5.2, 3.6 Hz), 7.33 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.42 (1H, s), 7.61-7.69 (3H, m), 8.47 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.94 (1H, d, J = 2.4 Hz), 11.57 (1H, brs)。</p>
77		<p>方法 C，純度為 98.9%，Rt = 2.173 min；MS 計算值：533.1；MS 實測值：534.1 [M + H]<sup>+</sup>。</p>	<p>δ: 0.94 (6H, d, J = 6.4 Hz), 1.91-1.94 (1H, m), 2.82 (2H, d, J = 7.2 Hz), 3.96 (3H, s), 7.19 (1H, dd, J = 5.2, 3.6 Hz), 7.33 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.41 (1H, s), 7.61-7.69 (3H, m), 8.47 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.94 (1H, d, J = 2.4 Hz), 11.56 (1H, brs)。</p>
78		<p>方法 C，純度為 90.8%，Rt = 2.065 min；MS 計算值：465.1；MS 實測值：465.9 [M + H]<sup>+</sup>。</p>	<p>δ: 0.93 (6H, d, J = 6.8 Hz), 1.88-1.91 (1H, m), 2.76 (1H, d, J = 7.2 Hz), 3.81 (3H, s), 6.94 (1H, dd, J = 8.2, 2.4 Hz), 7.11-7.20 (3H, m), 7.37 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.60-7.64 (2H, m), 8.46 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.93 (1H, d, J = 2.8 Hz), 11.55 (1H, brs), 14.31 (1H, brs)。</p>
79		<p>方法 C，純度為 100%，Rt = 2.121 min；MS 計算值：479.1；MS 實測值：480.2 [M + H]<sup>+</sup>。</p>	<p>δ: 0.93 (6H, d, J = 6.4 Hz), 1.35 (3H, t, J = 6.8 Hz), 1.86-1.93 (1H, m), 2.76 (2H, d, J = 7.2 Hz), 4.08 (2H, q, J = 6.8 Hz), 6.92 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.09-7.20 (3H, m), 7.35 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.62 (2H, dd, J = 12.4, 4.4 Hz), 8.46 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.94 (1H, d, J = 2.4 Hz), 11.55 (1H, brs)。</p>



80		<p>方法 C，純度為 99.0%，<math>R_t = 2.182</math> min；MS 計算值：513.1；MS 實測值：514.1 <math>[M + H]^+</math>。</p>	<p><math>\delta</math>: 0.93 (6H, d, <math>J = 6.4</math> Hz), 1.39 (3H, t, <math>J = 6.8</math> Hz), 1.87-1.91 (1H, m), 2.77 (2H, d, <math>J = 6.8</math> Hz), 4.18 (2H, q, <math>J = 6.8</math> Hz), 7.15-7.20 (2H, m), 7.28 (1H, d, <math>J = 1.6</math> Hz), 7.48 (1H, d, <math>J = 8.0</math> Hz), 7.60-7.65 (2H, m), 8.46 (1H, d, <math>J = 2.4</math> Hz), 8.93 (1H, d, <math>J = 2.4</math> Hz), 11.54 (1H, brs), 14.31 (1H, brs)。</p>
81		<p>方法 C，純度為 99.2%，<math>R_t = 2.130</math> min；MS 計算值：497.1；MS 實測值：498.1 <math>[M + H]^+</math>。</p>	<p><math>\delta</math>: 0.93 (6H, d, <math>J = 6.8</math> Hz), 1.37 (3H, t, <math>J = 6.8</math> Hz), 1.86-1.90 (1H, m), 2.74 (2H, d, <math>J = 7.2</math> Hz), 4.13-4.19 (2H, m), 7.11-7.30 (4H, m), 7.60-7.64 (2H, m), 8.46 (1H, d, <math>J = 2.4</math> Hz), 8.93 (1H, d, <math>J = 2.4</math> Hz), 11.60 (1H, s)。</p>
82		<p>方法 C，純度為 93.8%，<math>R_t = 2.152</math> min；MS 計算值：497.1；MS 實測值：498.1 <math>[M + H]^+</math>。</p>	<p><math>\delta</math>: 0.89 (6H, d, <math>J = 6.4</math> Hz), 1.55-1.62 (1H, m), 2.88 (2H, t, <math>J = 7.6</math> Hz), 3.90 (3H, s), 7.12-7.19 (2H, m), 7.26-7.34 (2H, m), 7.60-7.65 (2H, m), 8.46 (1H, d, <math>J = 2.4</math> Hz), 8.94 (1H, d, <math>J = 2.8</math> Hz), 11.55 (1H, brs)。</p>
83		<p>方法 C，純度為 96.9%，<math>R_t = 2.182</math> min；MS 計算值：557.1；MS 實測值：558.1 <math>[M + H]^+</math>。</p>	<p><math>\delta</math>: 0.89 (6H, d, <math>J = 6.4</math> Hz), 1.54-1.64 (3H, m), 2.88-2.92 (2H, m), 3.73 (2H, t, <math>J = 4.4</math> Hz), 4.26 (2H, t, <math>J = 4.4</math> Hz), 7.17-7.20 (2H, m), 7.32 (1H, d, <math>J = 2.0</math> Hz), 7.50 (1H, d, <math>J = 8.0</math> Hz), 7.60-7.64 (2H, m), 8.46 (1H, d, <math>J = 2.4</math> Hz), 8.94 (1H, d, <math>J = 2.4</math> Hz), 11.52 (1H, brs), 14.29 (1H, brs)。</p>
84		<p>方法 C，純度為 91.7%，<math>R_t = 2.135</math> min；MS 計算值：541.1；MS 實測值：542.2 <math>[M + H]^+</math>。</p>	<p><math>\delta</math>: 0.88 (6H, d, <math>J = 6.4</math> Hz), 1.53-1.63 (3H, m), 2.88 (2H, t, <math>J = 7.6</math> Hz), 3.68-3.71 (2H, m), 4.22-4.25 (2H, m), 7.13-7.20 (2H, m), 7.26-7.35 (1H, m), 7.60-7.64 (2H, m), 8.46 (1H, d, <math>J = 2.4</math> Hz), 8.93 (1H, d, <math>J = 2.4</math> Hz), 11.55 (1H, brs)。</p>
85		<p>方法 C，純度為 99.1%，<math>R_t = 2.218</math> min；MS 計算值：591.0；MS 實測值：592.1 <math>[M + H]^+</math>。</p>	<p><math>\delta</math>: 0.90 (6H, d, <math>J = 6.4</math> Hz), 1.57-1.64 (3H, m), 2.93 (2H, t, <math>J = 7.2</math> Hz), 3.71 (2H, t, <math>J = 7.2</math> Hz), 4.31 (2H, t, <math>J = 4.4</math> Hz), 7.18-7.19 (1H, m), 7.32 (1H, d, <math>J = 8.4</math> Hz), 7.43 (1H, s), 7.61-7.69 (3H, m), 8.46 (1H, d, <math>J = 2.4</math> Hz), 8.93 (1H, d, <math>J = 2.4</math> Hz), 11.55 (1H, brs)。</p>

86		<p>方法 C，純度為 99.2%，Rt = 2.161 min；MS 計算值：511.3；MS 實測值：512.3 [M + H]<sup>+</sup>。</p>	<p>δ: 0.92 (6H, d, J = 6.4 Hz), 1.32 (6H, d, J = 6.0 Hz), 1.86-1.89 (1H, m), 2.74 (2H, d, J = 7.2 Hz), 4.67-4.70 (1H, m), 7.12-7.31 (4H, m), 7.60-7.64 (2H, m), 8.46 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.93 (1H, d, J = 2.4 Hz), 11.56 (1H, s)。</p>
87		<p>方法 C，純度為 97.0%，Rt = 2.165 min；MS 計算值：555.1；MS 實測值：556.2 [M + H]<sup>+</sup>。</p>	<p>δ: 0.92 (6H, d, J = 6.8 Hz), 1.11 (6H, d, J = 6.0 Hz), 1.87-1.91 (1H, m), 2.75 (2H, d, J = 7.2 Hz), 3.32-3.34 (1H, m), 3.61-3.68 (2H, m), 4.21 (2H, t, J = 4.4 Hz), 7.13-7.20 (2H, m), 7.26-7.35 (2H, m), 7.60-7.65 (2H, m), 8.46 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.94 (1H, d, J = 2.4 Hz), 11.55 (1H, brs), 14.32 (1H, brs)。</p>
88		<p>方法 C，純度為 98.1%，Rt = 2.220 min；MS 計算值：547.1；MS 實測值：548.2 [M + H]<sup>+</sup>。</p>	<p>δ: 0.90 (6H, d, J = 6.8 Hz), 1.56-1.66 (3H, m), 2.94 (2H, t, J = 8.0 Hz), 3.96 (3H, s), 7.18 (1H, dd, J = 4.8, 3.6 Hz), 7.32 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.42 (1H, s), 7.61-7.64 (2H, m), 7.68 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.46 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.94 (1H, d, J = 2.4 Hz), 11.54 (1H, brs), 14.36 (1H, brs)。</p>
89		<p>方法 C，純度為 95.5%，Rt = 2.228 min；MS 計算值：525.1；MS 實測值：526.2 [M + H]<sup>+</sup>。</p>	<p>δ: 0.93 (6H, d, J = 6.4 Hz), 1.00 (6H, d, J = 6.8 Hz), 1.87-1.91 (1H, m), 2.03-2.08 (1H, m), 2.74 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.88 (2H, q, J = 6.4 Hz), 7.11-7.19 (2H, m), 7.25-7.31 (2H, m), 7.60-7.64 (2H, m), 8.46 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.93 (1H, d, J = 2.4 Hz), 11.53 (1H, brs), 14.31 (1H, brs)。</p>
90		<p>方法 C，純度為 98.7%，Rt = 2.188 min；MS 計算值：513.1；MS 實測值：514.2 [M + H]<sup>+</sup>。</p>	<p>δ: 0.90 (6H, d, J = 6.4 Hz), 1.54-1.65 (3H, m), 2.90 (2H, t, J = 8.0 Hz), 3.92 (3H, s), 7.16-7.19 (2H, m), 7.31 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.49 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.60-7.64 (2H, m), 8.46 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.93 (1H, d, J = 2.4 Hz), 11.54 (1H, brs), 14.28 (1H, brs)。</p>
91		<p>方法 C，純度為 91.7%，Rt = 2.120 min；MS 計算值：497.1；MS 實測值：498.1 [M + H]<sup>+</sup>。</p>	<p>δ: 0.88 (9H, s), 2.82 (2H, s), 3.88 (3H, s), 7.11-7.13 (1H, m), 7.17-7.19 (1H, m), 7.24-7.30 (2H, m), 7.60-7.66 (2H, m), 8.46 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.95 (1H, d, J = 2.4 Hz), 11.59 (1H, brs)。</p>

92		<p>方法 C，純度為 100%，Rt = 2.167 min；MS 計算值：511.2；MS 實測值：512.2 [M + H]<sup>+</sup>。</p>	<p>δ: 0.87 (9H, s), 1.36 (3H, t, <i>J</i> = 6.8 Hz), 2.80 (1H, s), 4.14-4.17 (2H, m), 4.67-4.70 (1H, m), 7.10-7.27 (4H, m), 7.55-7.57 (2H, m), 8.44 (1H, s), 8.80 (1H, s), 13.10 (1H, s)。</p>
93		<p>方法 C，純度為 98.3%，Rt = 2.206 min；MS 計算值：527.1；MS 實測值：528.2 [M + H]<sup>+</sup>。</p>	<p>δ: 0.87 (9H, s), 1.38 (3H, t, <i>J</i> = 7.2 Hz), 2.84 (2H, s), 4.17 (2H, dd, <i>J</i> = 14.0, 6.8 Hz), 7.13-7.19 (2H, m), 7.25 (1H, d, <i>J</i> = 1.2 Hz), 7.47 (1H, d, <i>J</i> = 8.4 Hz), 7.60-7.66 (2H, m), 8.46 (1H, d, <i>J</i> = 2.4 Hz), 8.95 (1H, d, <i>J</i> = 2.4 Hz), 11.56 (1H, brs), 14.33 (1H, brs)。</p>
94		<p>方法 C，純度為 100%，Rt = 2.100 min；MS 計算值：547.1；MS 實測值：548.2 [M + H]<sup>+</sup>。</p>	<p>δ: 0.87 (9H, s), 2.81 (2H, s), 3.68-3.70 (2H, m), 4.21-4.32 (2H, m), 7.10-7.13 (1H, m), 7.13-7.19 (1H, m), 7.25-7.31 (2H, m), 7.60 (1H, dd, <i>J</i> = 5.2, 0.8 Hz), 7.65 (1H, dd, <i>J</i> = 3.2, 0.8 Hz), 8.46 (1H, d, <i>J</i> = 2.4 Hz), 8.95 (1H, d, <i>J</i> = 2.4 Hz), 11.56 (1H, brs)。</p>
95		<p>方法 C，純度為 96.4%，Rt = 2.157 min；MS 計算值：557.1；MS 實測值：558.1 [M + H]<sup>+</sup>。</p>	<p>δ: 0.87 (9H, s), 2.84 (2H, s), 3.35 (3H, s), 3.70-3.72 (2H, m), 4.24 (2H, t, <i>J</i> = 4.4 Hz), 7.14-7.19 (2H, m), 7.28 (1H, d, <i>J</i> = 1.6 Hz), 7.48 (1H, d, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.61 (1H, dd, <i>J</i> = 4.8, 1.2 Hz), 7.65 (1H, dd, <i>J</i> = 3.6, 1.2 Hz), 8.46 (1H, d, <i>J</i> = 2.4 Hz), 8.95 (1H, d, <i>J</i> = 2.4 Hz), 11.57 (1H, brs)。</p>
96		<p>方法 C，純度為 95.9%，Rt = 2.259 min；MS 計算值：539.1；MS 實測值：540.2 [M + H]<sup>+</sup>。</p>	<p>δ: 0.87 (9H, s), 1.00 (6H, d, <i>J</i> = 6.8 Hz), 2.03-2.07 (1H, m), 2.80 (1H, s), 3.87 (2H, d, <i>J</i> = 6.4 Hz), 7.08-7.12 (1H, m), 7.18 (1H, q, <i>J</i> = 4.0 Hz), 7.25-7.29 (2H, m), 7.63 (2H, dd, <i>J</i> = 16.2, 3.6 Hz), 7.60-7.64 (2H, m), 8.46 (1H, d, <i>J</i> = 2.4 Hz), 8.94 (1H, d, <i>J</i> = 2.4 Hz), 11.71 (1H, brs)。</p>
97		<p>方法 C，純度為 100%，Rt = 2.300 min；MS 計算值：555.1；MS 實測值：556.2 [M + H]<sup>+</sup>。</p>	<p>δ: 0.88 (9H, s), 1.02 (6H, d, <i>J</i> = 6.8 Hz), 2.04-2.09 (1H, m), 2.83 (2H, s), 3.90 (2H, d, <i>J</i> = 6.4 Hz), 7.14 (1H, dd, <i>J</i> = 8.0, 1.6 Hz), 7.18 (1H, dd, <i>J</i> = 5.2, 3.6 Hz), 7.25 (1H, d, <i>J</i> = 1.6 Hz), 7.47 (1H, d, <i>J</i> = 8.4 Hz), 7.61 (1H, dd, <i>J</i> = 4.8, 1.2 Hz), 7.65 (1H, dd, <i>J</i> = 3.6, 1.2 Hz), 8.46 (1H, d, <i>J</i> = 2.4 Hz), 8.95 (1H, d, <i>J</i> = 2.4 Hz), 11.56 (1H, brs)。</p>

98		方法 C，純度為 100%，Rt = 2.169 min；MS 計算值：493.2；MS 實測值：494.1 [M + H] <sup>+</sup> 。	$\delta$ : 0.87 (9H, s), 1.35 (3H, t, $J = 6.8$ Hz), 2.82 (2H, s), 4.07 (2H, q, $J = 6.8$ Hz), 6.92 (1H, dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz), 7.06 (1H, s), 7.11 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.18 (1H, t, $J = 4.4$ Hz), 7.34 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.60 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 7.64 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 8.46 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.93 (1H, d, $J = 2.0$ Hz)。
99		方法 C，純度為 98.0%，Rt = 2.083 min；MS 計算值：523.2；MS 實測值：524.2 [M + H] <sup>+</sup> 。	$\delta$ : 0.87 (9H, s), 2.83 (2H, s), 3.32 (3H, s), 3.67 (2H, t, $J = 4.4$ Hz), 4.14 (2H, t, $J = 4.4$ Hz), 6.94 (1H, dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz), 7.08 (1H, s), 7.13 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.18 (1H, dd, $J = 4.8, 4.0$ Hz), 7.35 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.60 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 7.65 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 8.46 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.95 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 11.60 (1H, brs)。
100		方法 C，純度為 99.4%，Rt = 2.019 min；MS 計算值：496.1；MS 實測值：496.2 [M + H] <sup>+</sup> 。	$\delta$ : 0.94 (6H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.88-1.92 (1H, m), 2.75 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 3.81 (6H, s), 7.03 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.10-7.20 (3H, m), 7.63 (2H, dd, $J = 12.4, 3.6$ Hz), 8.47 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.95 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 11.82 (1H, brs)。
101		方法 C，純度為 98.6%，Rt = 2.071 min；MS 計算值：495.1；MS 實測值：496.2 [M + H] <sup>+</sup> 。	$\delta$ : 0.94 (6H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.87-1.92 (1H, m), 2.76 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 3.85 (6H, s), 6.52 (1H, s), 6.71 (2H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.18 (1H, t, $J = 4.0$ Hz), 7.61-7.65 (2H, m), 8.46 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.94 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 11.76 (1H, brs)。

### 實例 3. 人類 eIF4E/4G2 結合分析中之化合物測試

**【0445】** 具有 C 端 His 標籤之人類 eIF4E (aa 28-217) 在大腸桿菌中在包涵體中表現。將蛋白質經 8 M 脲溶解且在變性條件下使用帶有鎳的 HisTrap HP 管柱(GE Healthcare)純化。將經純化蛋白質藉由在 20 mM HEPES pH 7.0、0.5 M NaCl、1 mM DTT、1 mM EDTA、0.5 M 精胺酸加 6 M 脲中稀釋，且隨後在不含脲之相同緩衝液中透析隔夜而再摺疊。將蛋白質進一步滲析至 20 mM HEPES、pH 6.5、50 mM NaCl、1 mM EDTA、1 mM DTT，且使用 Hitrap SP 瓊脂糖 FF 管柱(GE Healthcare)濃縮。將經濃縮蛋白質滲析至 20 mM HEPES、pH 7.0、0.5M NaCl、5

mM DTT 及 10%丙三醇，且在-80°C下儲存直至使用。

**【0446】** 將測試化合物(3.43 mM 於 DMSO 中之儲備液)在 DMSO (10 個濃度點)中連續稀釋 2 倍。將化合物溶液(1.2 µl/孔)添加至黑色 384 孔聚丙烯微量板 (Matrix, Thermal Scientific)中。在分析緩衝液中添加二十二微升每孔之分析緩衝液(50 mM NaPi, pH 6.5, 50 mM KCl, 1 mM DTT 及 0.5 mg/ml γ 球蛋白)及八微升每孔之 82.5 nM 經純化 eIF4E。在室溫(20°C至 23°C)下培育樣品 4 小時。將生物素標記之 4G2 肽(Ac-Lys-Gln-Tyr-Asp-Arg-Glu-Phe-Leu-Leu-Asp-Phe-Gln-Phe-Met-Pro-Lys(Aha-Bio)-NH<sub>2</sub>, 1.75 µM 於 DMSO 中之儲備液)稀釋至含 0.14 µM 之分析緩衝液(不含 DTT)，且添加 5 µl/孔。在室溫下培育樣品 20 min。隨後在分析緩衝液(不含 DTT)中添加五微升每孔之 6.4 nM Eu-抗生蛋白鏈菌素(Eu-SA, Perkin Elmer)及 80 nM 別藻藍蛋白(APC)-抗 His 抗體(Columbia Biosciences)，且在室溫下培育樣品 20 min。

**【0447】** 藉由在 Envision reader (Perkin Elmer)上讀取 340 nm 下之激發及 615 nm 及 665 nm 下之發射螢光來監測分析信號。藉由下式計算標準化 TR-FRET (時差式螢光共振能量轉移)分析信號(Rn)：

$$Rn = [(A-Ba-C \times D)/(D-Bd)] \times (Dc - Bd)$$

其中 A 為樣品在 665 nm 下之螢光強度，

D 為在 615 nm 下樣品之螢光強度，

Ba 及 Bd 為分別在 665 nm 及 615 nm 下之板背景，

Dc 為在 615 nm 下在分析緩衝液中 0.78 nM Eu-SA 之螢光強度

藉由下式確定串擾因子(C)：

$$C = (Ac - Ba)/(Dc - Bd)$$

其中 Ac 為在 665 nm 下在分析緩衝液中 0.78 nM Eu-SA 之螢光強度。

**【0448】** 使用 xLFit 程式(IDBS)計算 IC<sub>50</sub> 值。下表 2 列舉了一些化合物之

EC50，其中 A 表示  $IC_{50} \leq 0.5 \mu M$ ；B 表示  $0.5 \mu M < IC_{50} \leq 1 \mu M$ ；且 C 表示  $IC_{50} > 1 \mu M$ 。

表 2. 某些示範性化合物之 IC50.

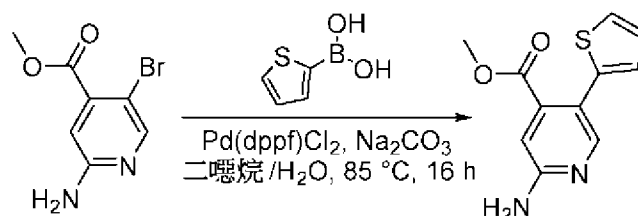
化合物編號	IC50	化合物編號	IC50	化合物編號	IC50
I-1	A	I-36	A	I-71	B
I-2		I-37	A	I-72	A
I-3	C	I-38	B	I-73	B
I-4	A	I-39	A	I-74	A
I-5		I-40	A	I-75	
I-6		I-41	A	I-76	A
I-7	A	I-42	A	I-77	A
I-8	A	I-43	A	I-78	A
I-9	A	I-44	A	I-79	A
I-10	A	I-45	A	I-80	A
I-11	A	I-46	A	I-81	A
I-12	B	I-47	A	I-82	A
I-13	C	I-48	A	I-83	A
I-14	B	I-49	B	I-84	A
I-15	B	I-50	B	I-85	
I-16	A	I-51	A	I-86	A
I-17	A	I-52	A	I-87	A
I-18	B	I-53	C	I-88	A
I-19	B	I-54	A	I-89	A
I-20	B	I-55	B	I-90	A
I-21	B	I-56	C	I-91	A
I-22	B	I-57	B	I-92	A
I-23	B	I-58	A	I-93	A
I-24	C	I-59	B	I-94	A
I-25	B	I-60	A	I-95	A
I-26	C	I-61	A	I-96	A
I-27	B	I-62	A	I-97	A
I-28	B	I-63	A	I-98	A
I-29	B	I-64	A	I-99	
I-30	B	I-65	A	I-100	
I-31	B	I-66	A	I-101	
I-32	B	I-67	A	I-102	A
I-33	C	I-68	B	I-103	A
I-34	A	I-69	A		
I-35	A	I-70	A		

化合物編號	IC50	化合物編號	IC50	化合物編號	IC50
I-104	A	I-113	A	I-125	A
I-105	A	I-114	A	I-126	A
I-106	A	I-115	A	I-127	A
I-107	A	I-116	C	I-128	A
I-108	A	I-117	C	I-129	A

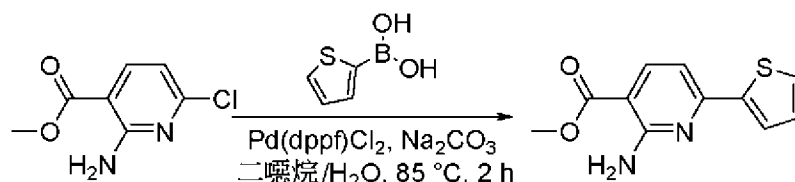
I-109	A	I-118	A	I-130	B
I-110	A	I-122	A	I-141	A
I-111	B	I-123	A	I-148	C
I-112	A	I-124	A		

#### 實例 4. 某些化合物之合成

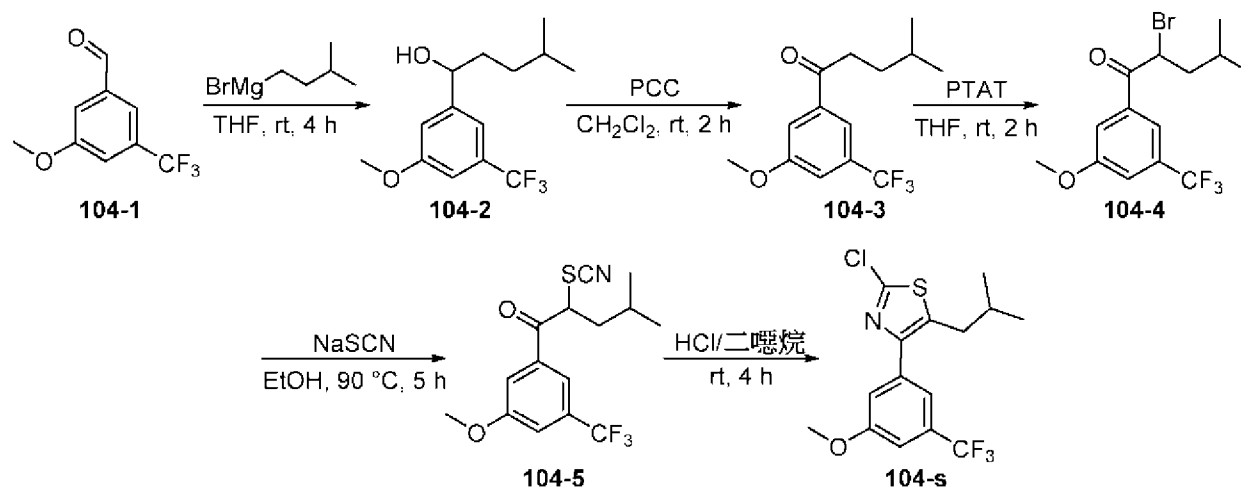
##### 方案 1：化合物 I-130 之途徑

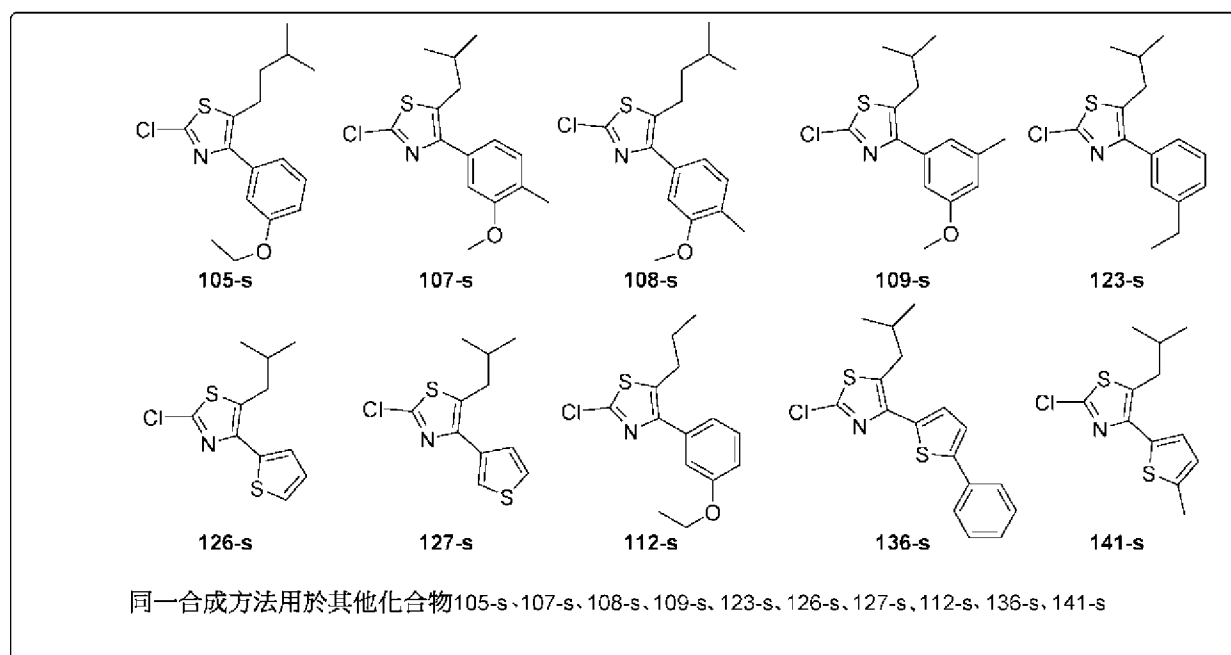


##### 方案 2：化合物 I-131 之途徑

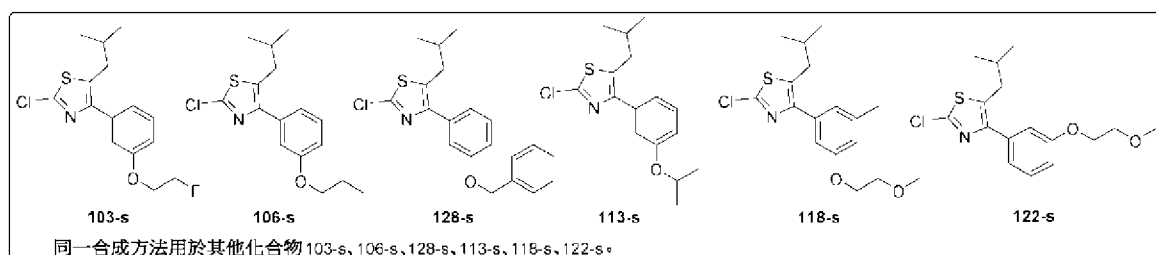
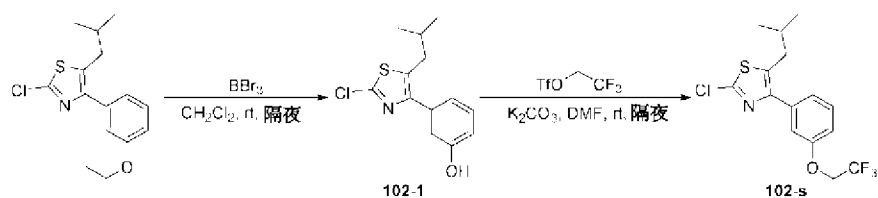


##### 方案 3：化合物 104-s、105-s、107-s、108-s、109-s、123-s、126-s、127-s、112-s、136-s、141-s 之途徑

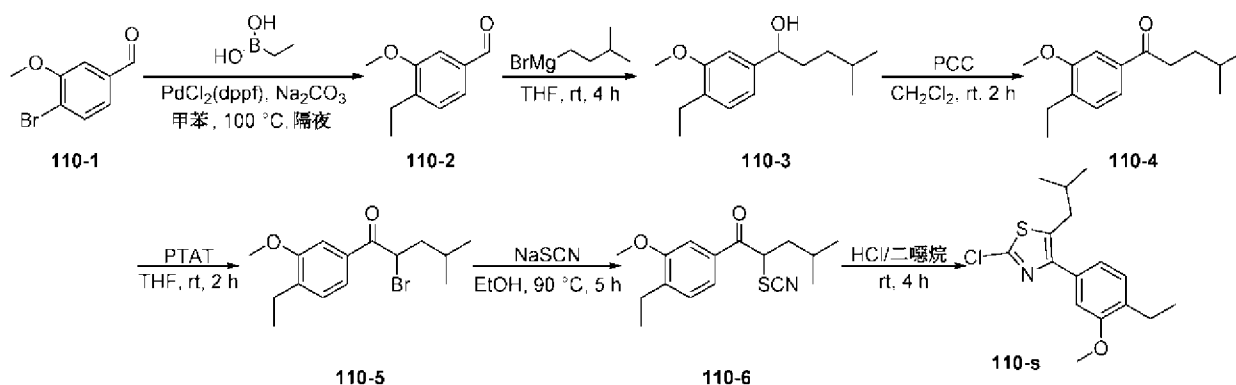




#### 方案 4：化合物 102-s、103-s、106-s、128-s、113-s、118-s、122-s 之途徑

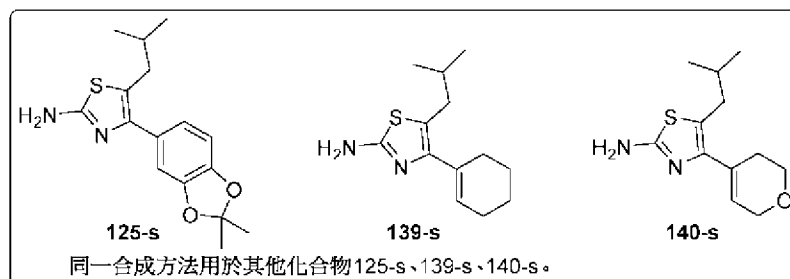
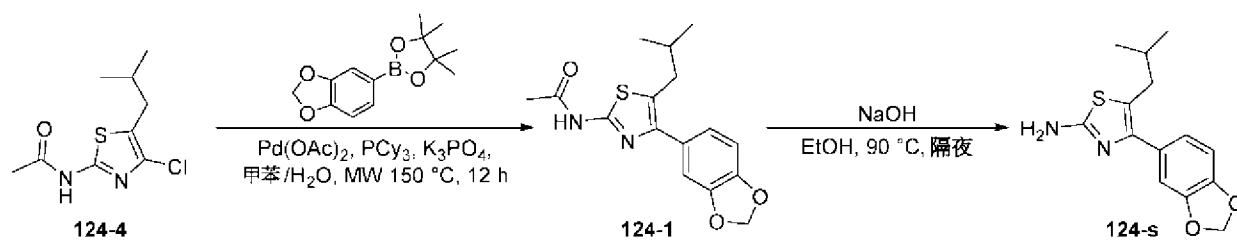


#### 方案 5：化合物 110-s 之途徑

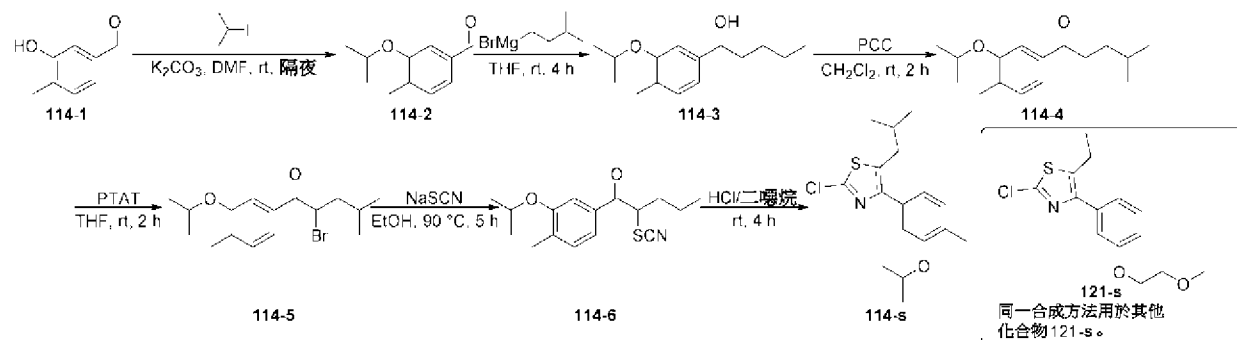


#### 方案 6：化合物 124-s、125-s、139-s、140-s 之途徑

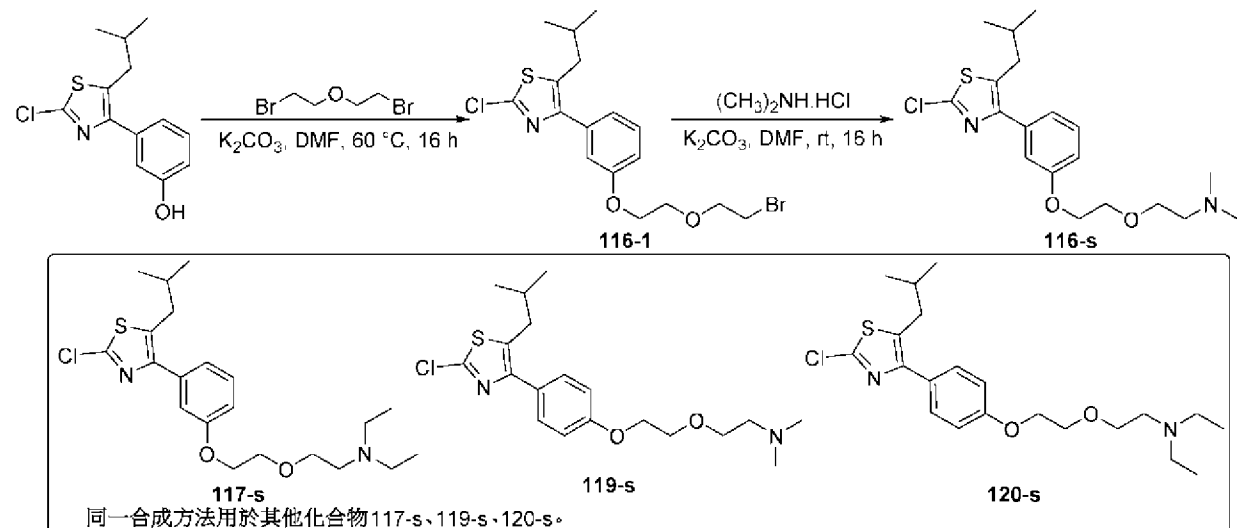




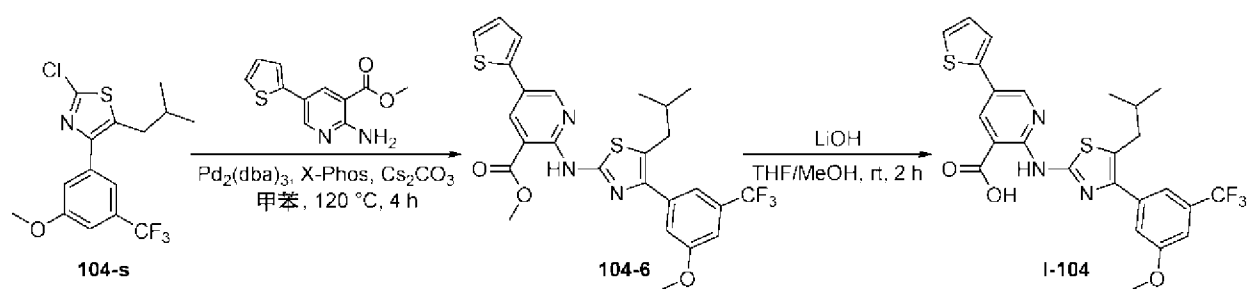
### 方案 7：化合物 114-s、121-s 之途徑



### 方案 8：化合物 116-s、117-s、119-s、120-s 之途徑

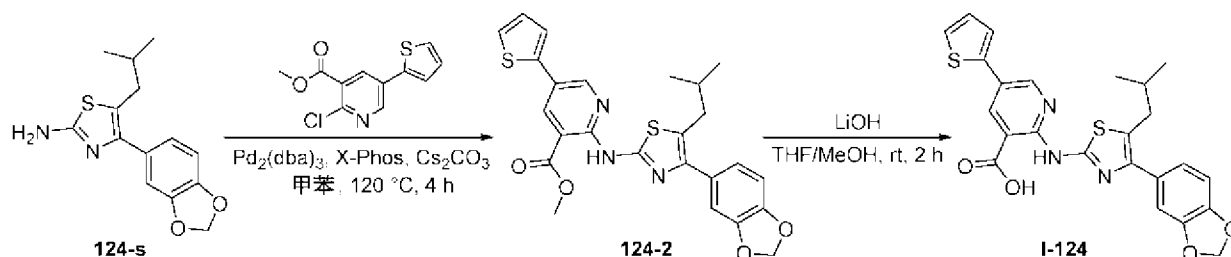


### 方案 9：化合物 I-102 至 I-121、I-123、I-126 至 I-128、I-141 之途徑



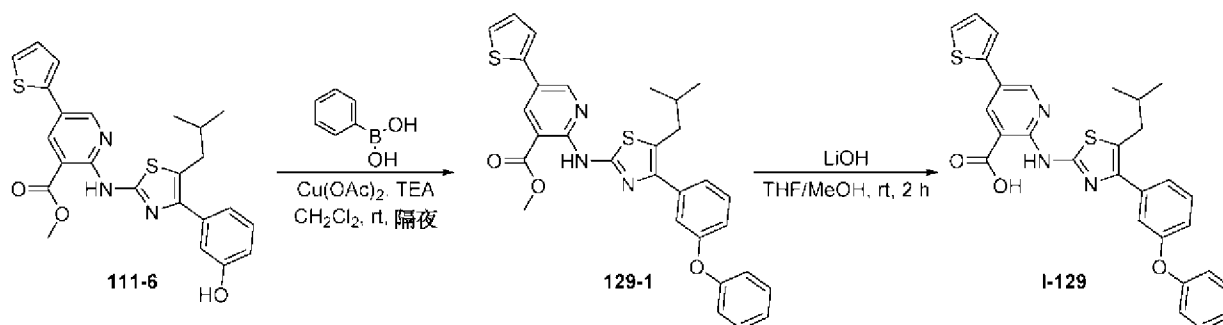
同一合成方法用於其他化合物 I-102、I-103、I-105 至 I-121、I-123、I-126 至 I-128、I-141。

### 方案 10：化合物 I-124、I-125、I-139、I-140 之途徑

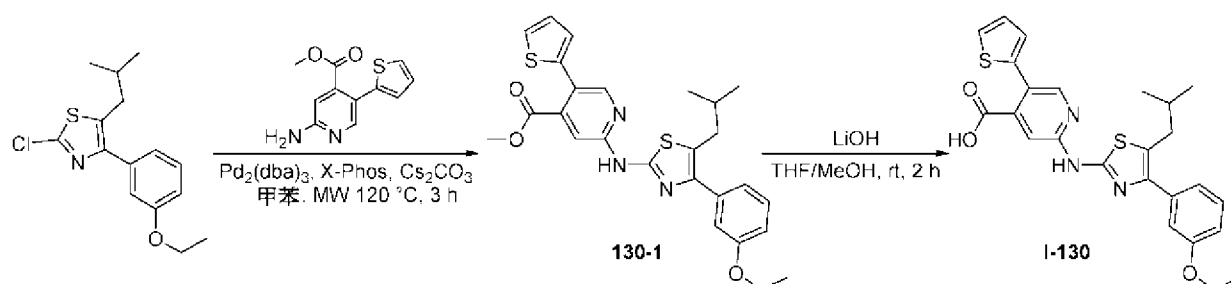


同一合成方法用於其他化合物 I-125、I-139、I-140。

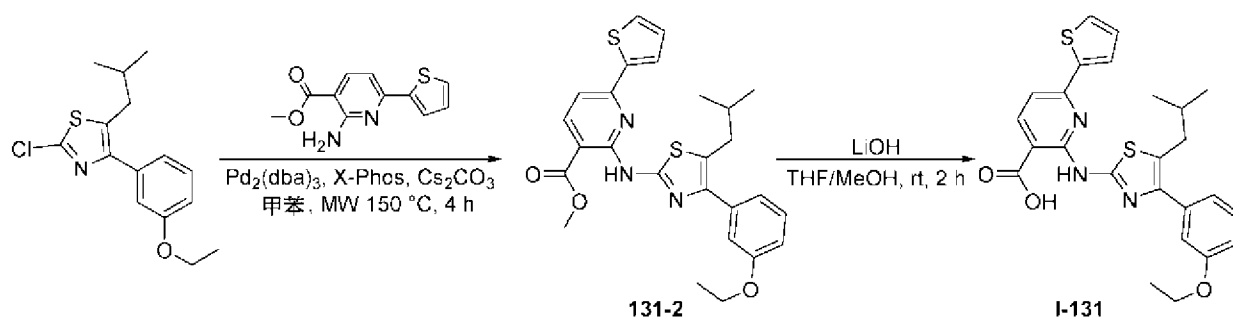
### 方案 11：化合物 I-129 之途徑



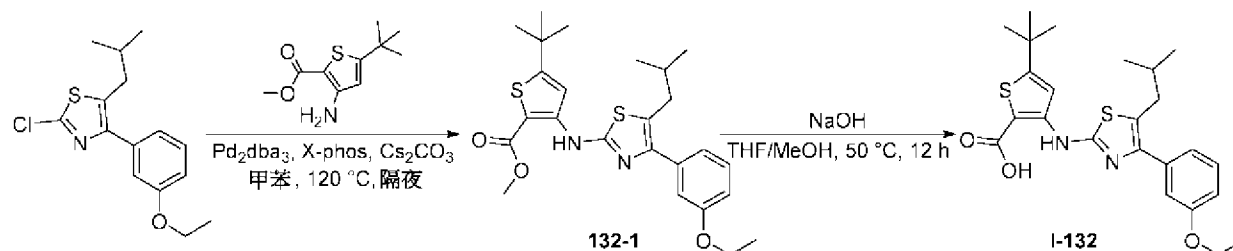
### 方案 12：化合物 I-130 之途徑



### 方案 13：化合物 I-131 之途徑

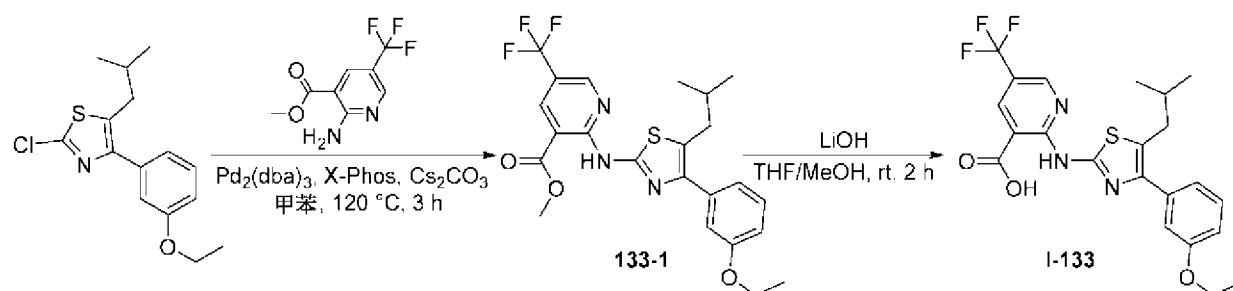


### 方案 14：化合物 I-132、I-137、I-142 至 I-144 之途徑



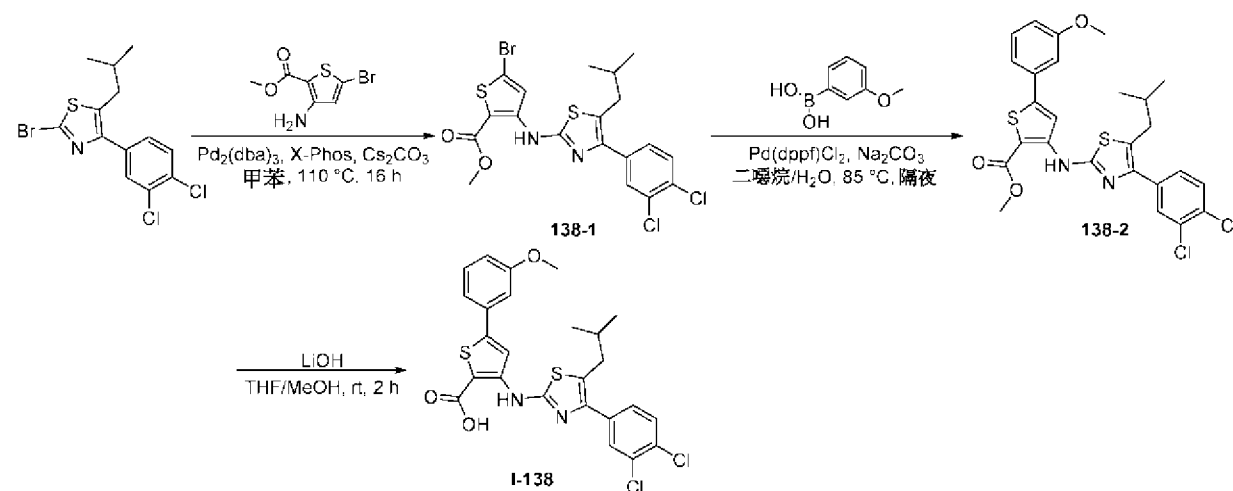
同一合成方法用於其他化合物 I-137、I-142 至 I-144。

### 方案 15：化合物 I-133 至 I-136 之途徑

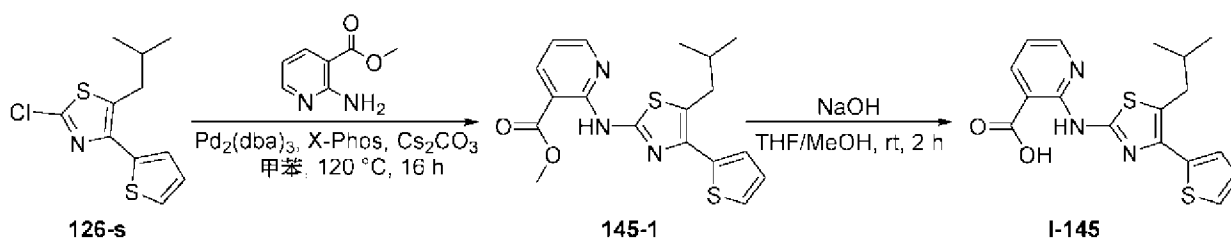


同一合成方法用於其他化合物 I-134 至 I-136

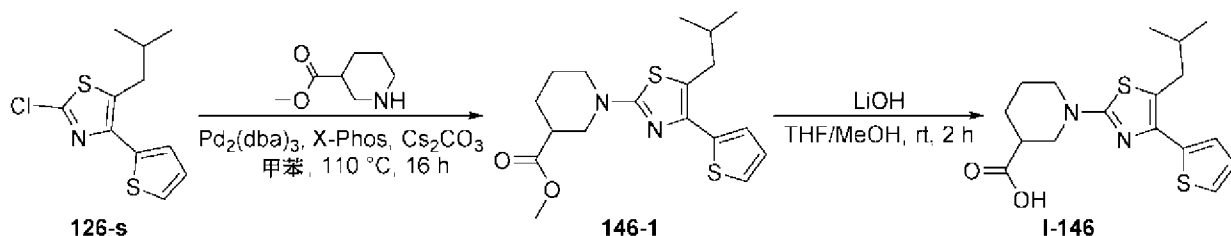
### 方案 16：化合物 I-138 之途徑



### 方案 17：化合物 I-145 之途徑

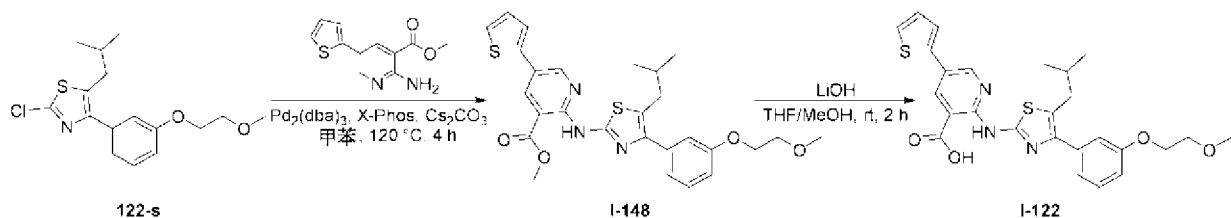


### 方案 18：化合物 I-146 之途徑



### 方案 19：化合物 I-147 之途徑

### 方案 20：化合物 I-122 及 I-148 之途徑



**【0449】 總體資訊：**所有蒸發均使用旋轉式蒸發器在真空中進行。在 rt 下，在真空(1-5 mmHg)中乾燥分析樣品。在矽膠板上進行薄層層析(TLC)，藉由 UV 光(214 及 254 nm)觀測斑點。使用矽膠(200-300 目)，進行管柱及急驟層析純化。溶劑系統報告為按體積計之混合物。所有 NMR 光譜均在 Bruker 400 (400 MHz) 光譜儀上記錄。<sup>1</sup>H 化學位移以 ppm 之  $\delta$  值形式報告，其中氘化溶劑作為內標。資料如下報告：化學位移、多重性(s=單峰，d=雙重峰，t=三重峰，q=四重峰，br=寬峰，m=多重峰)、偶合常數(Hz)，積分值。

**【0450】** 在具有電噴霧電離之 Agilent 1200 系列 6110 或 6120 質譜儀上得到

LCMS 光譜，且除非另外規定，否則通用 LCMS 條件如下：

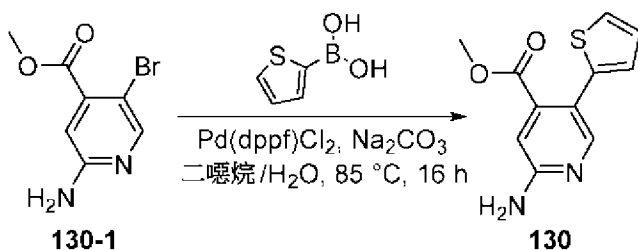
**方法 A** (Agilent LCMS 1200-6110，管柱：Waters X-Bridge C18 (50 mm x 4.6 mm x 3.5  $\mu$ m)；管柱溫度：40°C；流量：3.0 mL/min；移動相：自 95% [水+0.05% TFA] 及 5% [CH<sub>3</sub>CN + 0.05% TFA] 至 0% [水+ 0.05% TFA] 及 100% [CH<sub>3</sub>CN + 0.05% TFA] 於 0.8 min 內，隨後在此條件下 0.4 min，最後變成 95% [水+ 0.05% TFA] 及 5% [CH<sub>3</sub>CN + 0.05% TFA] 於 0.01 min 內)。

**方法 B** (Agilent LCMS 1200-6110，管柱：Waters X-Bridge C18 (50 mm x 4.6 mm x 3.5  $\mu$ m)；管柱溫度：40°C；流量：2.0 mL/min；移動相：自 95% [水+0.05% TFA] 及 5% [CH<sub>3</sub>CN + 0.05% TFA] 至 0% [水+ 0.05% TFA] 及 100% [CH<sub>3</sub>CN + 0.05% TFA] 於 1.6 min 內，隨後在此條件下 1.4 min，最後變成 95% [水+ 0.05% TFA] 及 5% [CH<sub>3</sub>CN + 0.05% TFA] 於 0.05 min 內，且在此條件下 0.7 min)。

**方法 C** (Agilent LCMS 1200-6120，管柱：Waters X-Bridge C18 (50 mm x 4.6 mm x 3.5  $\mu$ m)；管柱溫度：40°C；流量：2.0 mL/min；移動相：自 95% [水+ 10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>] 及 5% [CH<sub>3</sub>CN] 至 0% [水+ 10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>] 及 100% [CH<sub>3</sub>CN] 於 1.6 min 內，隨後在此條件下 1.4 min，最後變成 95% [水+ 10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>] 及 5% [CH<sub>3</sub>CN] 於 0.1 min 內，且在此條件下 0.7 min。)

## 實驗部分

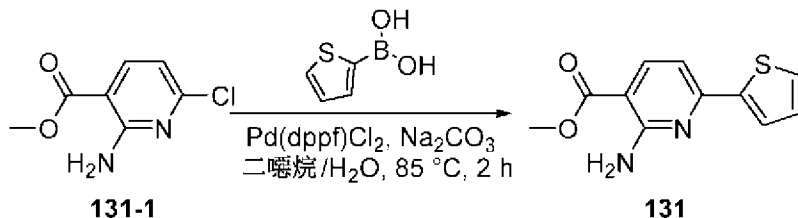
2-胺基-5-(噻吩-2-基)異菸鹼酸甲酯(**130**)之合成



**【0451】** 將 **130-1** (1.00 g, 4.33 mmol)、噻吩-2-基硼酸(831 mg, 6.49 mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (316 mg, 0.433 mmol) 及 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (918 mg, 8.66 mmol) 於二噁烷/H<sub>2</sub>O

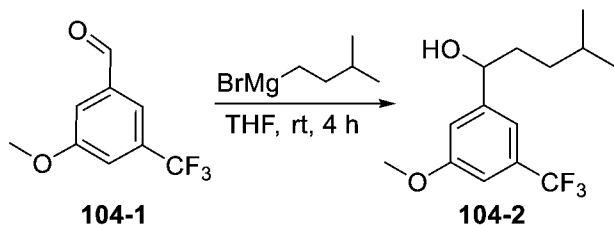
(v/v = 5/1, 30.0 mL)中之混合物在 N<sub>2</sub> 氛圍下在 85°C 下攪拌 16 h。當反應完成時，將其濃縮且藉由矽膠管柱層析(石油醚/乙酸乙酯=3/1)純化，得到呈黃色固體之 **130** (600 mg, 59.2%產率)。

#### 2-胺基-6-(噻吩-2-基)菸鹼酸甲酯(**131**)之合成



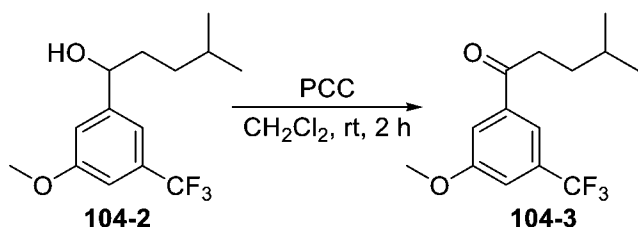
**【0452】** 將 **131-1** (300 mg, 1.61 mmol)、噻吩-2-基硼酸(309 mg, 2.41 mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (118 mg, 0.161 mmol)及 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (341 mg, 3.22 mmol)於二噁烷/H<sub>2</sub>O (v/v = 5/1, 10.0 mL)中之混合物在 N<sub>2</sub> 氛圍下在 85°C 下攪拌 2 h。當反應完成時，將其濃縮且藉由矽膠管柱層析(石油醚/乙酸乙酯= 3/1)純化，得到呈黃色固體之 **131** (200 mg, 53.2%產率)。

#### 1-(3-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基)-4-甲基戊-1-醇(**104-2**)之合成



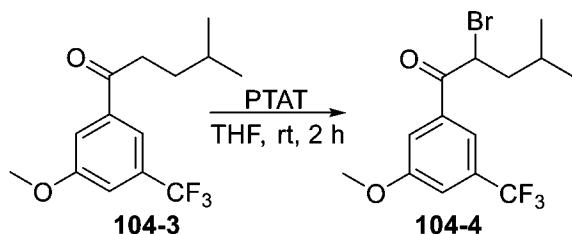
**【0453】** 向 **104-1** (2.00 g, 9.80 mmol)於 THF (15.0 mL)中之溶液中添加異戊基溴化鎂(1.0 M 於 THF 中, 14.7 mL, 14.7 mmol)。在室溫下攪拌反應物 4 h。當反應完成時，將其傾入 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液(飽和, 30.0 mL)中且用 EtOAc (60.0 mL×3)萃取。合併有機相，且將其用 H<sub>2</sub>O (50.0 mL)及鹽水(50.0 mL)洗滌，隨後經無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，濃縮且藉由矽膠管柱層析(石油醚/乙酸乙酯= 10/1)純化，得到呈黃色油狀物之 **104-2** (1.80 g, 66.5%產率)。

#### 1-(3-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基)-4-甲基戊-1-酮(**104-3**)之合成



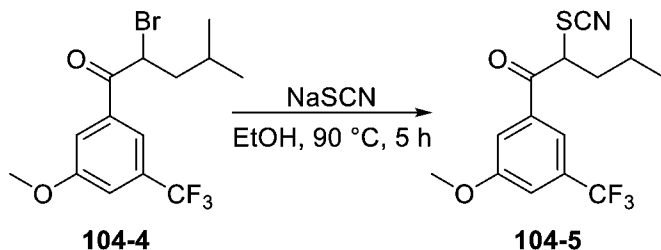
**【0454】** 向 **104-2** (1.80 g, 6.51 mmol)於  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 mL)中之溶液中添加 PCC (2.81 g, 13.0 mmol)。在室溫下攪拌反應物 2 h。當反應完成時，將其濃縮，且藉由矽膠管柱層析(石油醚/乙酸乙酯= 20/1)純化，得到呈無色油狀物之 **104-3** (1.40 g, 78.3%產率)。

2-溴-1-(3-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基)-4-甲基戊-1-酮(**104-4**)之合成



**【0455】** 將 **104-3** (1.40 g, 5.10 mmol)及 PTAT (2.87 g, 7.66 mmol)於 THF (50.0 mL)中之混合物在室溫下攪拌 2 h。當反應完成時，將其濃縮，且將殘餘物溶解於  $\text{H}_2\text{O}$  (30.0 mL)中，且隨後用 EtOAc (50.0 mL $\times$ 2)萃取。合併有機層，且將其用  $\text{H}_2\text{O}$  (30.0 mL $\times$ 2)及鹽水(30.0 mL)洗滌，隨後藉由無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥。濃縮溶液得到粗產物，其未經進一步純化即直接用於下一步驟中，得到呈棕色油狀物之 **104-4** (1.80 g, 100%產率)。

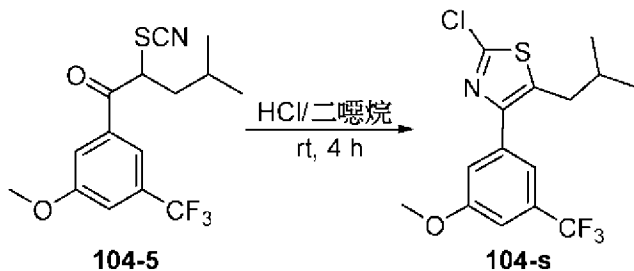
1-(3-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基)-4-甲基-2-氰硫基戊-1-酮(**104-5**)之合成



**【0456】** 將 **104-4** (1.80 g, 5.11 mmol)及 NaSCN (828 mg, 10.2 mmol)於 EtOH (30.0 mL)中之混合物在  $90^\circ\text{C}$ 下攪拌 5 h。當反應完成時，將其濃縮且藉由矽膠管柱層析(石油醚/乙酸乙酯= 3/1)純化，得到呈黃色固體之 **104-5** (1.20 g, 70.9%產

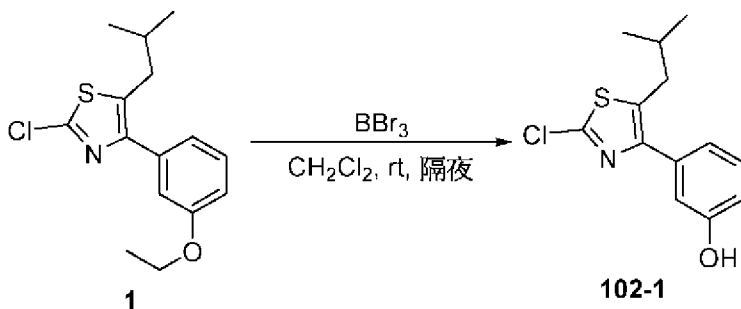
率)。

### 2-氯-5-異丁基-4-(3-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基)噻唑(104-s)之合成



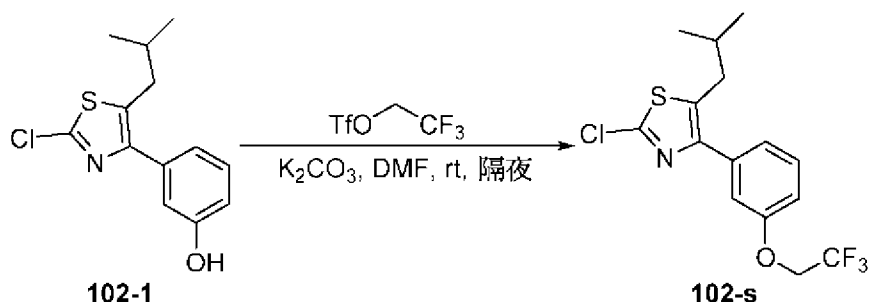
**【0457】** 將 **104-5** (1.20 g, 3.63 mmol)於 HCl/二噁烷(4.0 M, 10.0 mL)中之混合物在室溫下攪拌 4 h。當反應完成時，將其濃縮且藉由矽膠管柱層析(石油醚/乙酸乙酯=10/1)純化，得到呈黃色油狀物之 **104-s** (1.00 g, 79.0%產率)。

### 3-(2-氯-5-異丁基噻唑-4-基)苯酚(102-1)之合成



**【0458】** 將 **1** (1.10 g, 3.73 mmol)及 BBr<sub>3</sub> (17%於 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中, 9.32 mL, 9.32 mmol)於 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30.0 mL)中之混合物在室溫下攪拌隔夜。當反應完成時，將其用 H<sub>2</sub>O (50.0 mL x 3)洗滌。濃縮有機層且藉由矽膠管柱層析(石油醚/乙酸乙酯=4/1)純化，得到呈黃色固體之 **102-1** (600 mg, 60.3%產率)。

### 2-氯-5-異丁基-4-(3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)噻唑(102-s)之合成

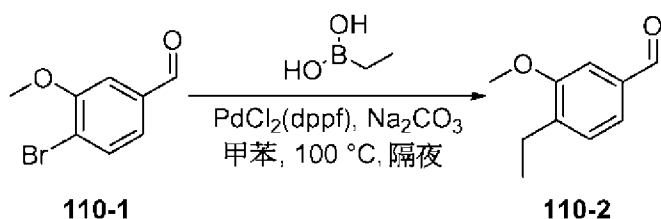


**【0459】** 將 **102-1** (250 mg, 0.936 mmol)、三氟甲磺酸 2,2,2-三氟乙酯(326 mg,



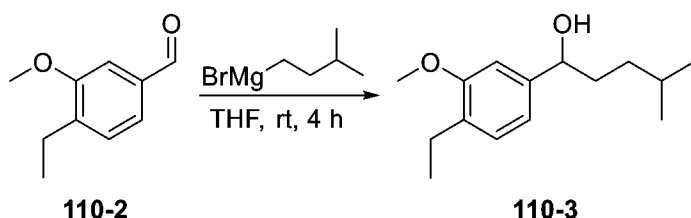
1.40 mmol)及  $K_2CO_3$  (388 mg, 2.81 mmol)於 DMF (5.0 mL)中之混合物在室溫下攪拌隔夜。當反應完成時，將其傾入  $H_2O$  (80.0 mL)中且用 EtOAc (50.0 mL $\times$ 3)萃取。合併有機相，且將其用  $H_2O$  (50.0 mL)及鹽水(50.0 mL)洗滌，隨後經無水  $Na_2SO_4$  乾燥，濃縮且藉由矽膠管柱層析(石油醚/乙酸乙酯= 15/1)純化，得到呈無色油狀物之 **102-s** (310 mg, 94.9%產率)。

#### 4-乙基-3-甲氧基苯甲醛(**110-2**)之合成



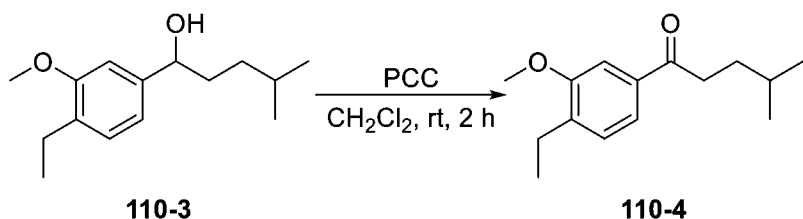
**【0460】** 將 **110-1** (4.00 g, 18.6 mmol)、乙基硼酸(2.07 g, 27.9 mmol)、 $Pd(dppf)Cl_2$  (1.36g, 1.86 mmol)及  $Na_2CO_3$  (3.94 g, 37.2 mmol)於甲苯(30.0 mL)中之混合物在  $N_2$  氛圍下在  $100^\circ C$ 下攪拌隔夜。當反應完成時，將其濃縮且藉由矽膠管柱層析(石油醚/乙酸乙酯= 20/1)純化，得到呈黑色油狀物之 **110-2** (1.80 g, 59.0%產率)。

#### 1-(4-乙基-3-甲氧基苯基)-4-甲基戊-1-醇(**110-3**)之合成



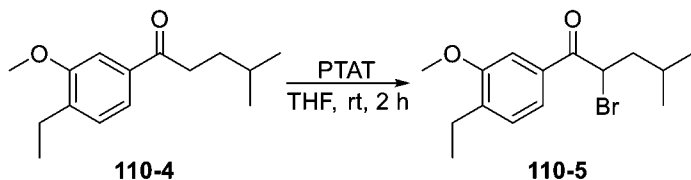
**【0461】** 向 **110-2** (1.80 g, 11.0 mmol)於 THF (20.0 mL)中之溶液中添加異戊基溴化鎂(1.0 M 於 THF 中, 16.5 mL, 16.5 mmol)。在室溫下攪拌反應物 4 h。當反應完成時，將其傾入  $NH_4Cl$  水溶液(飽和, 50.0 mL)中且用 EtOAc (80.0 mL $\times$ 3)萃取。合併有機相，且將其用  $H_2O$  (50.0 mL)及鹽水(80.0 mL)洗滌，隨後經無水  $Na_2SO_4$  乾燥，濃縮且藉由矽膠管柱層析(石油醚/乙酸乙酯= 10/1)純化，得到呈無色油狀物之 **110-3** (1.90 g, 73.4%產率)。

#### 1-(4-乙基-3-甲氧基苯基)-4-甲基戊-1-酮(**110-4**)之合成



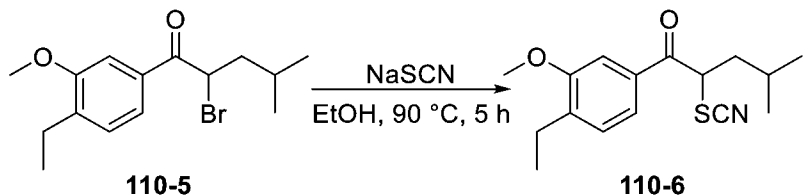
**【0462】** 向 **110-3** (1.90 g, 8.05 mmol)於  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 mL)中之溶液中添加 PCC (3.47 g, 16.1 mmol)。在室溫下攪拌反應物 2 h。當反應完成時，將其濃縮，且藉由矽膠管柱層析(石油醚/乙酸乙酯= 20/1)純化，得到呈無色油狀物之 **110-4** (1.70 g, 90.2%產率)。

2-溴-1-(4-乙基-3-甲氧基苯基)-4-甲基戊-1-酮(**110-5**)之合成



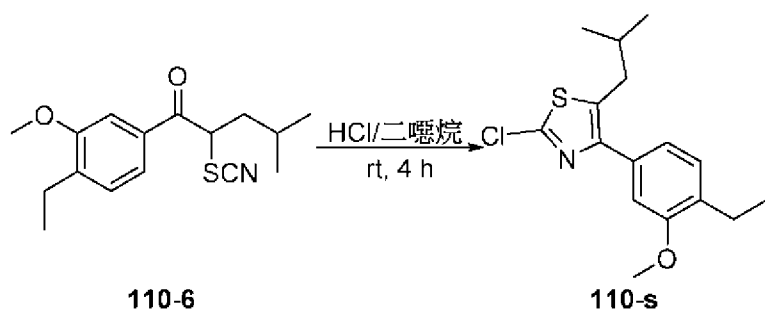
**【0463】** 將 **110-4** (1.70 g, 7.26 mmol)及 PTAT (4.09 g, 10.9 mmol)於 THF (50.0 mL)中之混合物在室溫下攪拌 2 h。當反應完成時，將其濃縮，且將殘餘物溶解於  $\text{H}_2\text{O}$  (30.0 mL)中，且隨後用 EtOAc (50.0 mL $\times$ 2)萃取。合併有機層，且將其用  $\text{H}_2\text{O}$  (30.0 mL $\times$ 2)及鹽水(30.0 mL)洗滌，隨後藉由無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥。濃縮溶液得到粗產物，其未經進一步純化即直接用於下一步驟中，得到呈棕色油狀物之 **110-5** (2.30 g, 100%產率)。

1-(4-乙基-3-甲氧基苯基)-4-甲基-2-氰硫基戊-1-酮(**110-6**)之合成



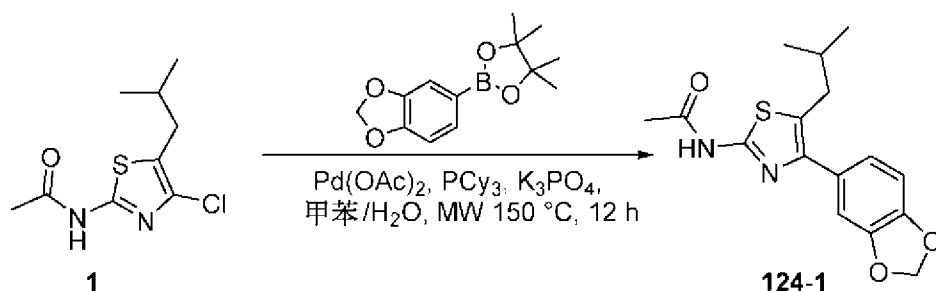
**【0464】** 將 **110-5** (2.30 g, 7.37 mmol)及 NaSCN (1.19 g, 14.7 mmol)於 EtOH (60.0 mL)中之混合物在  $90^\circ\text{C}$ 下攪拌 5 h。當反應完成時，將其濃縮且藉由矽膠管柱層析(石油醚/乙酸乙酯= 3/1)純化，得到呈黃色固體之 **110-6** (1.40 g, 65.3%產率)。

## 2-氯-4-(4-乙基-3-甲氧基苯基)-5-異丁基噻唑(110-s)之合成



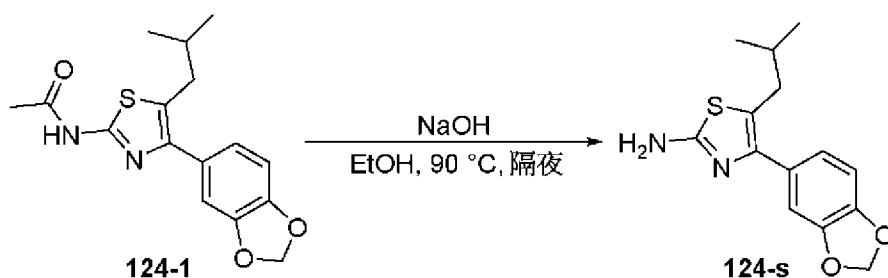
**[0465]** 將 **110-6** (1.40 g, 4.81 mmol)於 HCl/二噁烷(4.0 M, 30.0 mL)中之混合物在室溫下攪拌 4 h。當反應完成時，將其濃縮且藉由矽膠管柱層析(石油醚/乙酸乙酯=10/1)純化，得到呈黃色油狀物之 **110-s** (1.20 g, 80.6%產率)。

## N-(4-(苯并[d][1,3]二噁呋-5-基)-5-異丁基噻唑-2-基)乙醯胺(124-1)之合成



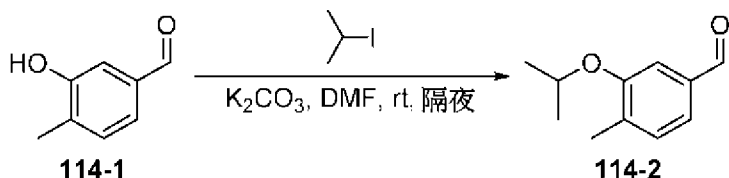
**[0466]** 將 **1** (600 mg, 2.59 mmol)、2-(苯并[d][1,3]二噁呋-5-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(962 mg, 3.88 mmol)、Pd(OAc)<sub>2</sub> (58.1 mg, 0.259 mmol)、PCy<sub>3</sub> (145 mg, 0.518 mmol)及 K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (1.10 g, 5.18 mmol)於甲苯/H<sub>2</sub>O (v/v = 10/1, 10.0 mL)中之混合物在 N<sub>2</sub> 氛圍下在 150°C下在微波下攪拌 12 h。當反應完成時，將其濃縮並藉由矽膠管柱層析(石油醚/乙酸乙酯= 3/1)純化，得到呈黃色固體之 **124-1** (600 mg, 73.0%產率)。

## 4-(苯并[d][1,3]二噁呋-5-基)-5-異丁基噻唑-2-胺(124-s)之合成



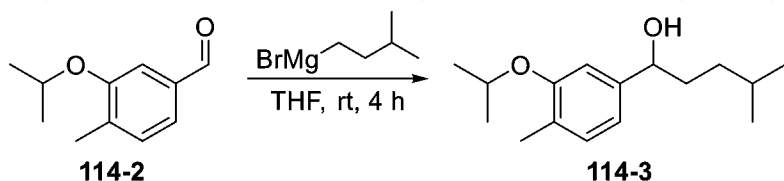
【0467】 將 **124-1** (600 mg, 1.89 mmol) 及 NaOH (2.0 M 於 H<sub>2</sub>O 中, 4.0 mL) 於 EtOH (20.0 mL) 中之混合物在 90°C 下攪拌隔夜。當反應完成時, 將其濃縮且藉由矽膠管柱層析(石油醚/乙酸乙酯= 1/1) 純化, 得到呈黃色固體之 **124-s** (300 mg, 57.6% 產率)。

3-異丙氧基-4-甲基苯甲醛(**114-2**)之合成



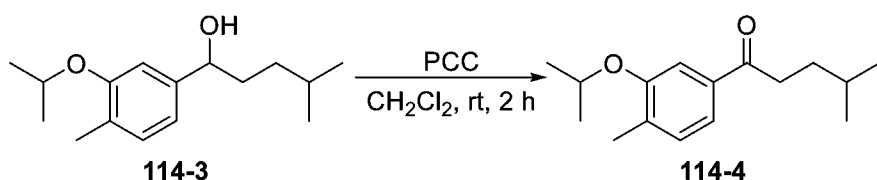
【0468】 將 **114-1** (3.00 g, 22.1 mmol)、2-碘丙烷(5.62 g, 33.1 mmol) 及 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (9.13 g, 66.2 mmol) 於 DMF (15.0 mL) 中之混合物在室溫下攪拌隔夜。當反應完成時, 將其傾入 H<sub>2</sub>O (200 mL) 中且用 EtOAc (100 mL×3) 萃取。合併有機相, 且將其用 H<sub>2</sub>O (80.0 mL) 及鹽水(80.0 mL) 洗滌, 隨後經無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥, 濃縮且藉由矽膠管柱層析(石油醚/乙酸乙酯= 30/1) 純化, 得到呈無色油狀物之 **114-2** (3.40 g, 86.6% 產率)。

1-(3-異丙氧基-4-甲基苯基)-4-甲基戊-1-醇(**114-3**)之合成



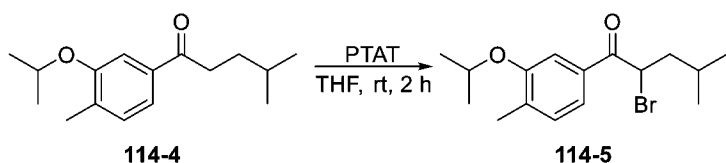
【0469】 向 **114-2** (3.40 g, 19.1 mmol) 於 THF (30.0 mL) 中之溶液中添加異戊基溴化鎂(1.0 M 於 THF 中, 28.7 mL, 28.7 mmol)。在室溫下攪拌反應物 4 h。當反應完成時, 將其傾入 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液(飽和, 50.0 mL) 中且用 EtOAc (80.0 mL×3) 萃取。合併有機相, 且將其用 H<sub>2</sub>O (50.0 mL) 及鹽水(80.0 mL) 洗滌, 隨後經無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥, 濃縮且藉由矽膠管柱層析(石油醚/乙酸乙酯= 10/1) 純化, 得到呈無色油狀物之 **114-3** (3.10 g, 64.9% 產率)。

1-(3-異丙氧基-4-甲基苯基)-4-甲基戊-1-酮(**114-4**)之合成



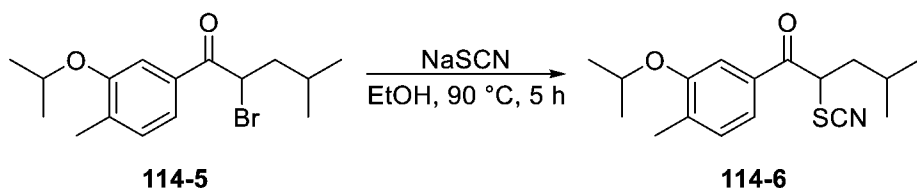
**【0470】** 向 **114-3** (3.10 g, 12.4 mmol) 於  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200 mL) 中之溶液中添加 PCC (5.35 g, 24.8 mmol)。在室溫下攪拌反應物 2 h。當反應完成時，將其濃縮，且藉由矽膠管柱層析(石油醚/乙酸乙酯= 20/1)純化，得到呈無色油狀物之 **114-4** (3.00 g, 97.6%產率)。

2-溴-1-(3-異丙氧基-4-甲基苯基)-4-甲基戊-1-酮(**114-5**)之合成



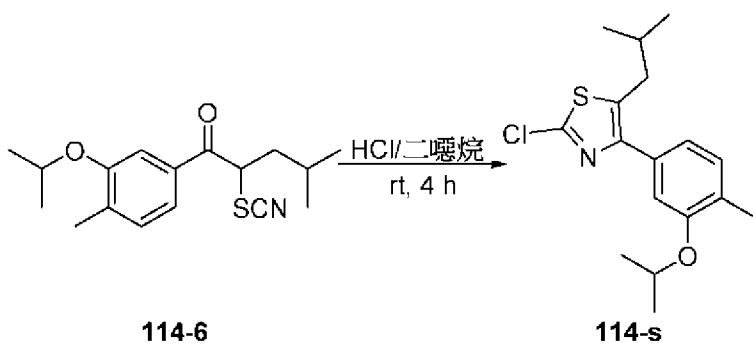
**【0471】** 將 **114-4** (3.00 g, 12.1 mmol) 及 PTAT (6.80 g, 18.1 mmol) 於 THF (100 mL) 中之混合物在室溫下攪拌 2 h。當反應完成時，將其濃縮，且將殘餘物溶解於  $\text{H}_2\text{O}$  (80.0 mL) 中，且隨後用 EtOAc (80.0 mL $\times$ 2) 萃取。合併有機層，且將其用  $\text{H}_2\text{O}$  (30.0 mL $\times$ 2) 及鹽水(30.0 mL)洗滌，隨後藉由無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥。濃縮溶液得到粗產物，其未經進一步純化即直接用於下一步驟中，得到呈棕色油狀物之 **114-5** (3.94 g, 100%產率)。

1-(3-異丙氧基-4-甲基苯基)-4-甲基-2-氰硫基戊-1-酮(**114-6**)之合成



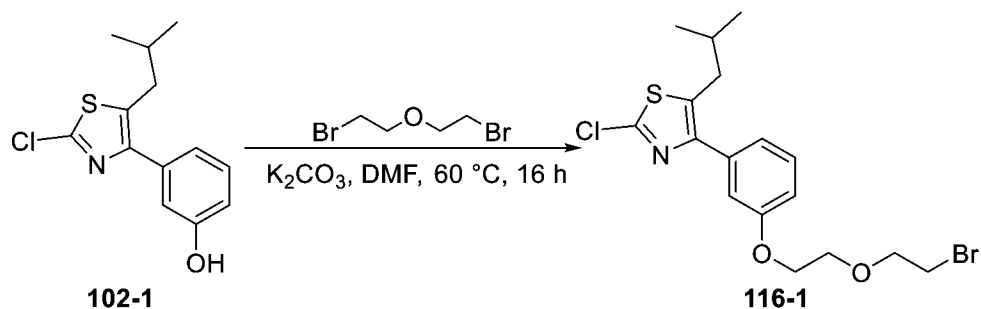
**【0472】** 將 **114-5** (3.94 g, 12.1 mmol) 及 NaSCN (1.96 g, 24.2 mmol) 於 EtOH (80.0 mL) 中之混合物在  $90^\circ\text{C}$  下攪拌 5 h。當反應完成時，將其濃縮且藉由矽膠管柱層析(石油醚/乙酸乙酯= 3/1)純化，得到呈黃色固體之 **114-6** (2.50 g, 67.8%產率)。

2-氯-5-異丁基-4-(3-異丙氧基-4-甲基苯基)噻唑(**114-s**)之合成



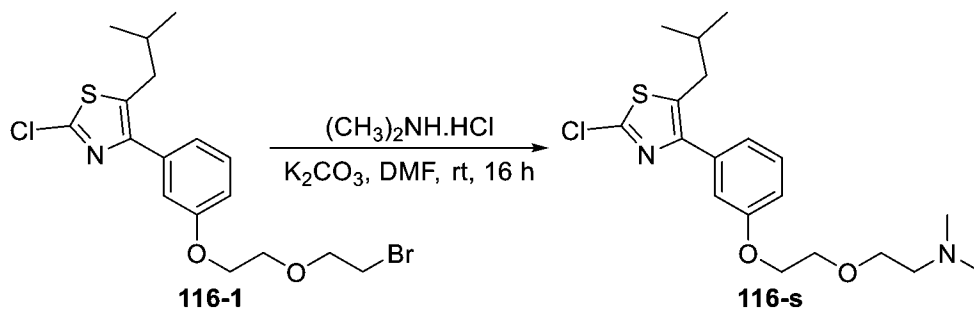
【0473】 將 **114-6** (2.50 g, 8.20 mmol)於 HCl/二噁烷(4.0 M, 30.0 mL)中之混合物在室溫下攪拌 4 h。當反應完成時，將其濃縮且藉由矽膠管柱層析(石油醚/乙酸乙酯=10/1)純化，得到呈黃色油狀物之 **114-s** (1.50 g, 56.6%產率)。

4-(3-(2-(2-溴乙氧基)乙氧基)苯基)-2-氯-5-異丁基噻唑(**116-1**)之合成



【0474】 將 **102-1** (600 mg, 2.25 mmol)、1-溴-2-(2-溴乙氧基)乙烷(1.41 g, 3.37 mmol)及  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (930 mg, 6.74 mmol)於 DMF (10.0 mL)中之混合物在  $60^\circ\text{C}$ 下攪拌 16 h。當反應完成時，將其傾入  $\text{H}_2\text{O}$  (100 mL)中且用 EtOAc (100 mL x 3)萃取。合併有機相，且將其用  $\text{H}_2\text{O}$  (80.0 mL)及鹽水(80.0 mL)洗滌，隨後經無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥，濃縮且藉由矽膠管柱層析(石油醚/乙酸乙酯= 10/1)純化，得到呈無色油狀物之 **116-1** (400 mg, 61.3%產率)。

2-(2-(3-(2-氯-5-異丁基噻唑-4-基)苯氧基)乙氧基)-*N,N*-二甲基乙胺(**116-s**)之合成

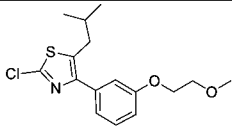


【0475】 將 **116-1** (400 mg, 0.957 mmol)、 $(\text{CH}_3)_2\text{NH}\cdot\text{HCl}$  (117 mg, 1.44 mmol) 及  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (396 mg, 2.87 mmol) 於 DMF (10.0 mL) 中之混合物在室溫下攪拌 16 h。當反應完成時，將其傾入  $\text{H}_2\text{O}$  (100 mL) 中且用 EtOAc (100 mL $\times$ 3) 萃取。合併有機相，且將其用  $\text{H}_2\text{O}$  (80.0 mL) 及鹽水 (80.0 mL) 洗滌，隨後經無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，濃縮且藉由矽膠管柱層析(石油醚/乙酸乙酯= 30/1)純化，得到呈黃色油狀物之 **116-s** (280 mg, 76.6%產率)。

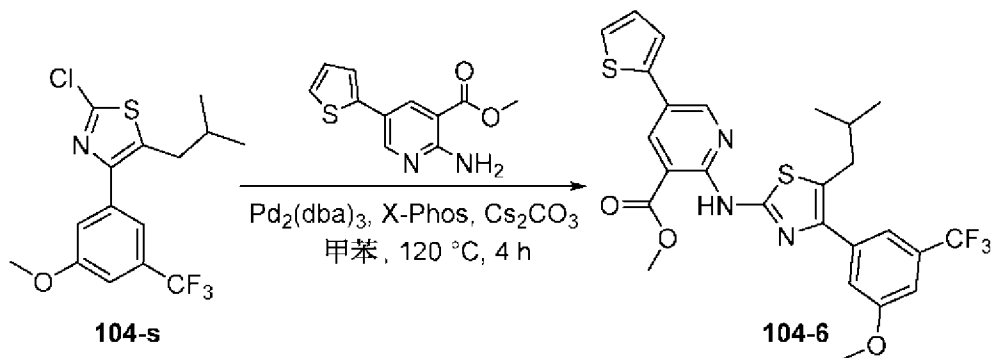
編號	化學結構	LCMS
131		方法 B，純度為 98.0%，Rt = 1.685 min；MS 計算值：234.1；MS 實測值：235.1 [M + H] <sup>+</sup> 。
102-s		方法 A，純度為 97.5%，Rt = 0.971 min；MS 計算值：349.1；MS 實測值：350.0 [M + H] <sup>+</sup> 。
103-s		方法 A，純度為 88.5%，Rt = 0.925 min；MS 計算值：313.1；MS 實測值：314.0 [M + H] <sup>+</sup> 。
106-s		方法 A，純度為 95.6%，Rt = 1.030 min；MS 計算值：309.1；MS 實測值：310.0 [M + H] <sup>+</sup> 。
107-s		方法 A，純度為 92.3%，Rt = 1.008 min；MS 計算值：295.1；MS 實測值：296.0 [M + H] <sup>+</sup> 。
108-s		方法 A，純度為 84.8%，Rt = 1.043 min；MS 計算值：309.1；MS 實測值：310.0 [M + H] <sup>+</sup> 。
109-s		方法 B，純度為 94.9%，Rt = 2.302 min；MS 計算值：295.1；MS 實測值：296.2 [M + H] <sup>+</sup> 。
123-s		方法 B，純度為 70.6%，Rt = 2.400 min；MS 計算值：279.1；MS 實測值：280.1 [M + H] <sup>+</sup> 。

編號	化學結構	LCMS
110-s		方法 B，純度為 81.7%，Rt = 2.410 min；MS 計算值：309.1；MS 實測值：310.1 [M + H] <sup>+</sup> 。
125-s		方法 A，純度為 84.8%，Rt = 0.641 min；MS 計算值：304.1；MS 實測值：305.1 [M + H] <sup>+</sup> 。
126-s		方法 A，純度為 68.3%，Rt = 0.959 min；MS 計算值：257.0；MS 實測值：258.2 [M + H] <sup>+</sup> 。
127-s		方法 B，純度為 85.6%，Rt = 2.260 min；MS 計算值：257.0；MS 實測值：258.1 [M + H] <sup>+</sup> 。
136-s		方法 A，純度為 65.9%，Rt = 0.953 min；MS 計算值：333.0；MS 實測值：334.2 [M + H] <sup>+</sup> 。
116-s		方法 B，純度為 94.4%，Rt = 1.783 min；MS 計算值：382.2；MS 實測值：383.2 [M + H] <sup>+</sup> 。
117-s		方法 B，純度為 96.1%，Rt = 1.811 min；MS 計算值：410.2；MS 實測值：411.3 [M + H] <sup>+</sup> 。
139-s		方法 A，純度為 78.8%，Rt = 0.614 min；MS 計算值：236.1；MS 實測值：237.4 [M + H] <sup>+</sup> 。
140-s		方法 C，純度為 90.3%，Rt = 1.834 min；MS 計算值：238.1；MS 實測值：239.4 [M + H] <sup>+</sup> 。
119-s		方法 B，純度為 83.1%，Rt = 1.778 min；MS 計算值：382.2；MS 實測值：383.2 [M + H] <sup>+</sup> 。
120-s		方法 B，純度為 78.0%，Rt = 1.845 min；MS 計算值：410.2；MS 實測值：411.4 [M + H] <sup>+</sup> 。
121-s		方法 A，純度為 88.9%，Rt = 0.839 min；MS 計算值：297.1；MS 實測值：298.2 [M + H] <sup>+</sup> 。



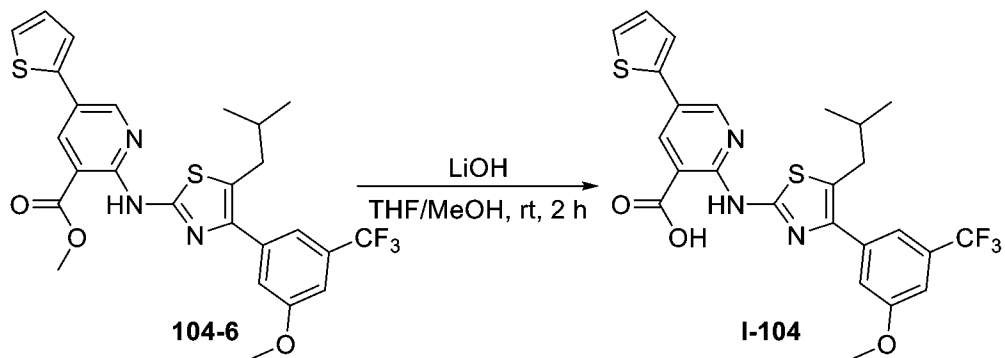
編號	化學結構	LCMS
122-s		方法 A，純度為 84.6%，Rt = 0.925 min；MS 計算值：325.1；MS 實測值：326.3 [M + H] <sup>+</sup> 。

2-((5-異丁基-4-(3-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基)噻唑-2-基)胺基)-5-(噻吩-2-基)菸鹼酸甲酯(**104-6**)之合成



【0476】 將 **104-s** (250 mg, 0.716 mmol)、2-胺基-5-(噻吩-2-基)菸鹼酸甲酯(168 mg, 0.716 mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (66.6 mg, 0.0716 mmol)、X-Phos (62.1 mg, 0.107 mmol)及 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (467 mg, 1.43 mmol)於甲苯(10.0 mL)中之混合物在 N<sub>2</sub> 氛圍下在 120°C 下攪拌 4 h。當反應完成時，將其濃縮且藉由矽膠管柱層析(石油醚/乙酸乙酯= 8/1)純化，得到呈黃色固體之 **104-6** (300 mg, 76.6%產率)。

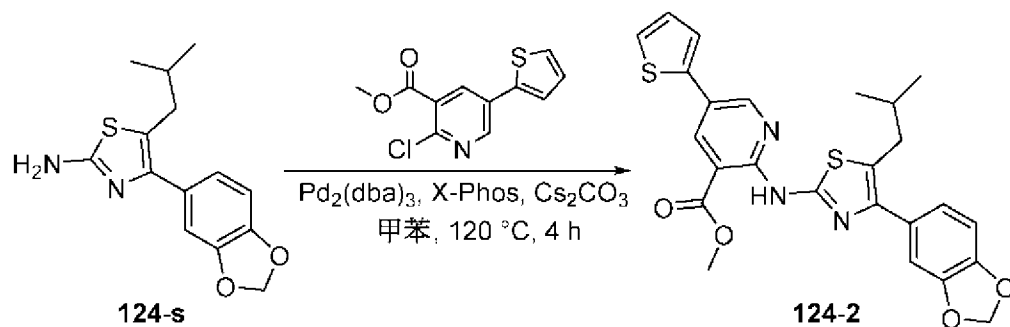
2-((5-異丁基-4-(3-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基)噻唑-2-基)胺基)-5-(噻吩-2-基)菸鹼酸(**I-104**)之合成



【0477】 向 **104-6** (300 mg, 0.548 mmol)於 THF/MeOH (v/v = 4/1, 10.0 mL)中之溶液中添加 LiOH (2.0 M 於 H<sub>2</sub>O 中, 2.0 mL)。在室溫下攪拌反應物 2 h。當反應完成時，濃縮所得反應物，隨後將其用 H<sub>2</sub>O (15.0 mL)稀釋，且用 HCl (1.0 M)

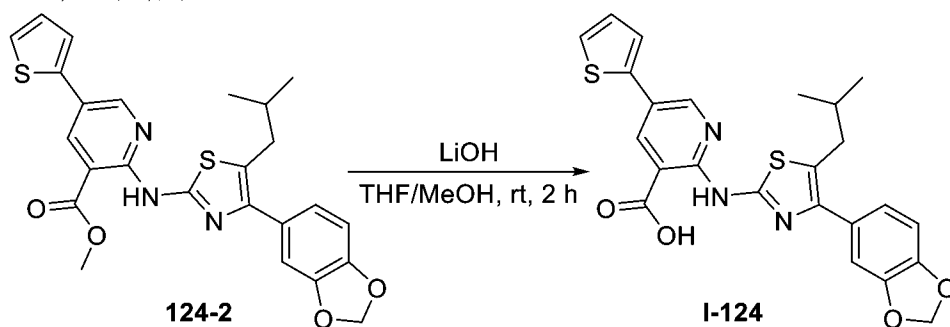
將 pH 調節至 4-5。將混合物用 EtOAc (10.0 mL×2) 萃取，且將經合併有機相用鹽水(10.0 mL)洗滌，經無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥且濃縮，將殘餘物藉由用 MeOH 洗滌來純化，得到呈黃色固體之 **I-104** (250 mg, 85.5% 產率)。

2-((4-(苯并[d][1,3]二噁呢-5-基)-5-異丁基噻唑-2-基)胺基)-5-(噻吩-2-基)菸鹼酸甲酯(**124-2**)之合成



【0478】 將 **124-s** (300 mg, 1.09 mmol)、2-氯-5-(噻吩-2-基)菸鹼酸甲酯(276 mg, 1.09 mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (101 mg, 0.109 mmol)、X-Phos (94.5 mg, 0.164 mmol)及 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (533 mg, 1.64 mmol)於甲苯(20.0 mL)中之混合物在 N<sub>2</sub> 氛圍下在 120°C 下攪拌 4 h。當反應完成時，將其濃縮且藉由矽膠管柱層析(石油醚/乙酸乙酯= 8/1)純化，得到呈黃色固體之 **124-2** (150 mg, 28.0% 產率)。

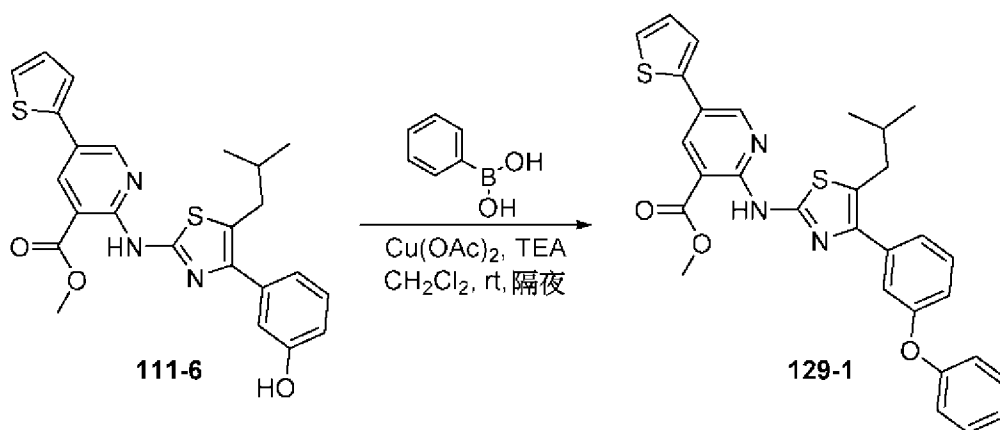
2-((4-(苯并[d][1,3]二噁呢-5-基)-5-異丁基噻唑-2-基)胺基)-5-(噻吩-2-基)菸鹼酸(**I-124**)之合成



【0479】 向 **124-2** (150 mg, 0.304 mmol)於 THF/MeOH (v/v = 4/1, 5.0 mL)中之溶液中添加 LiOH (2.0 M 於 H<sub>2</sub>O 中, 1.0 mL)。在室溫下攪拌反應物 2 h。當反應完成時，濃縮所得反應物，隨後將其用 H<sub>2</sub>O (15.0 mL)稀釋，且用 HCl (1.0 M)

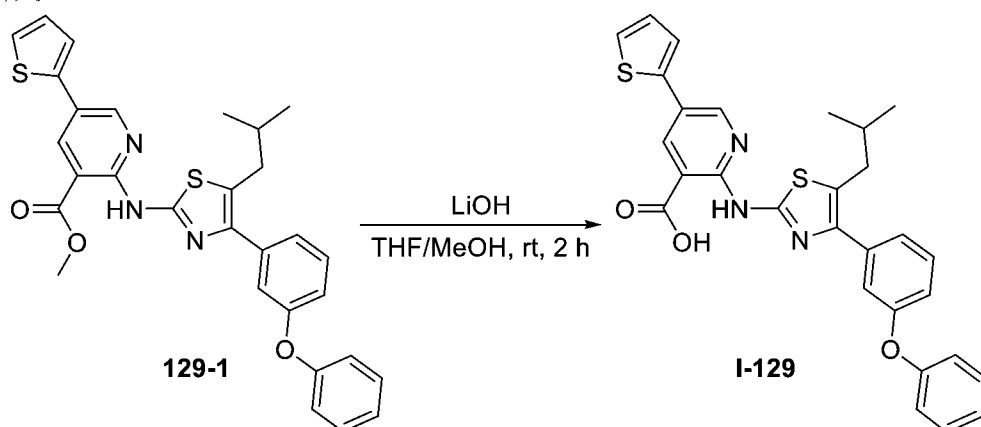
將 pH 調節至 4-5。將混合物用 EtOAc (10.0 mL×2) 萃取，且將經合併有機相用鹽水(10.0 mL)洗滌，經無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥且濃縮，將殘餘物藉由用 MeOH 洗滌來純化，得到呈黃色固體之 **I-124** (30.0 mg, 20.6% 產率)。

2-((5-異丁基-4-(3-苯氧基苯基)噻唑-2-基)胺基)-5-(噻吩-2-基)菸鹼酸甲酯(**129-1**)之合成



**【0480】** 將 **111-6** (120 mg, 0.258 mmol)、苯基硼酸(94.3 mg, 0.773 mmol)、Cu(OAc)<sub>2</sub> (77.2 mg, 0.387 mmol) 及 TEA (130 mg, 1.29 mmol) 於 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10.0 mL) 中之混合物在室溫下在 N<sub>2</sub> 氛圍下攪拌隔夜。當反應完成時，將其濃縮且藉由矽膠管柱層析(石油醚/乙酸乙酯= 3/1)純化，得到呈黃色固體之 **129-1** (40.0 mg, 28.7% 產率)。

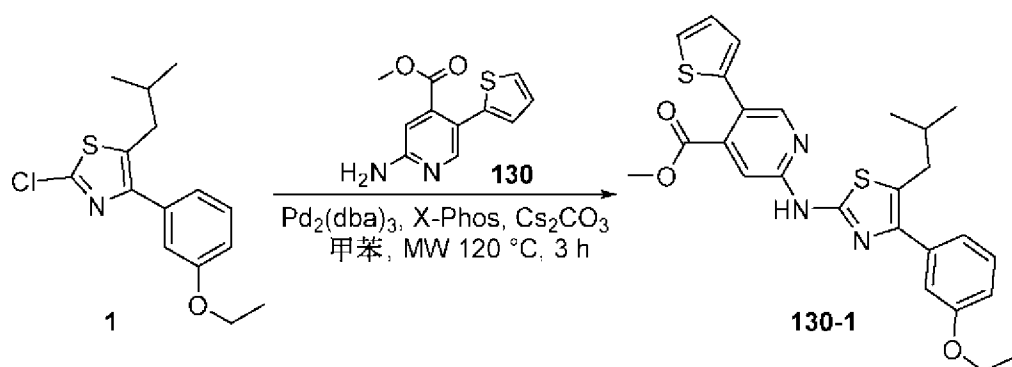
2-((5-異丁基-4-(3-苯氧基苯基)噻唑-2-基)胺基)-5-(噻吩-2-基)菸鹼酸(**I-129**)之合成



**【0481】** 向 **129-1** (40.0 mg, 0.0738 mmol) 於 THF/MeOH (v/v = 4/1, 3.0 mL) 中

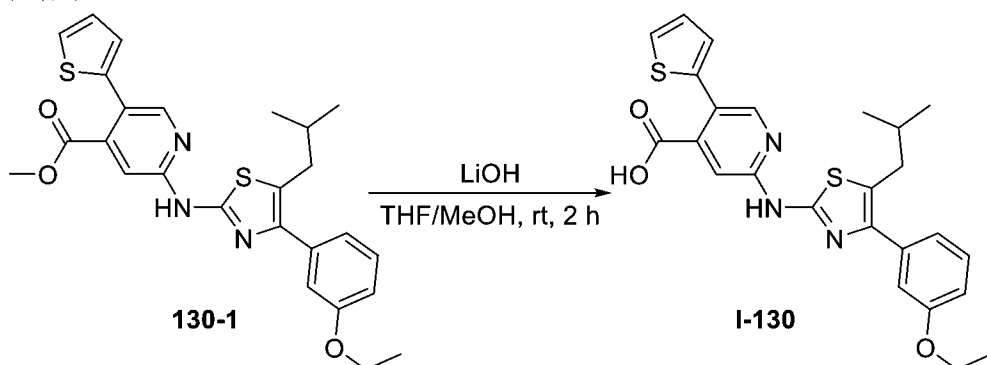
之溶液中添加 LiOH (2.0 M 於 H<sub>2</sub>O 中, 1.0 mL)。在室溫下攪拌反應物 2 h。當反應完成時, 濃縮所得反應物, 隨後將其用 H<sub>2</sub>O (15.0 mL) 稀釋, 且用 HCl (1.0 M) 將 pH 調節至 4-5。將混合物用 EtOAc (10.0 mL×2) 萃取, 且將經合併有機相用鹽水 (10.0 mL) 洗滌, 經無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥且濃縮, 將殘餘物藉由用 MeOH 洗滌來純化, 得到呈黃色固體之 **I-129** (20.0 mg, 51.3% 產率)。

2-((4-(3-乙氧基苯基)-5-異丁基噻唑-2-基)胺基)-5-(噻吩-2-基)異菸鹼酸甲酯(**130-1**)之合成



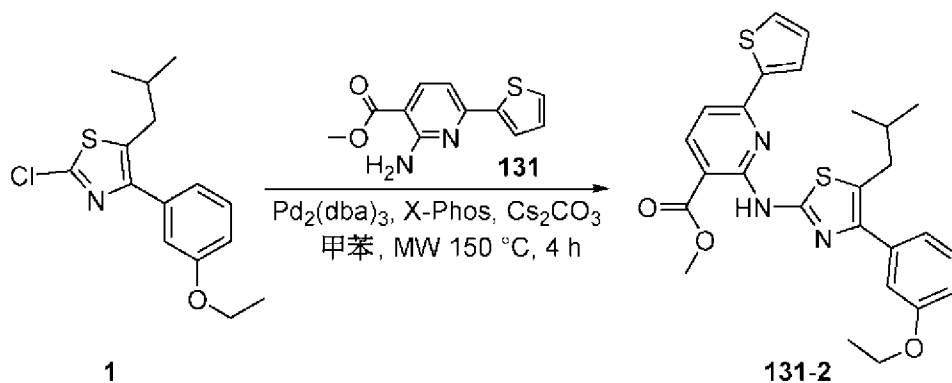
【0482】 將 **1** (300 mg, 1.02 mmol)、**130** (239 mg, 1.02 mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (94.9 mg, 0.102 mmol)、X-Phos (88.4 mg, 0.153 mmol) 及 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (499 mg, 1.53 mmol) 於 甲苯 (10.0 mL) 中之混合物在 N<sub>2</sub> 氛圍下在 120 °C 下在微波下攪拌 3 h。當反應完成時, 將其濃縮且藉由矽膠管柱層析 (石油醚/乙酸乙酯 = 8/1) 純化, 得到呈黃色固體之 **130-1** (120 mg, 23.9% 產率)。

2-((4-(3-乙氧基苯基)-5-異丁基噻唑-2-基)胺基)-5-(噻吩-2-基)異菸鹼酸(**I-130**)之合成



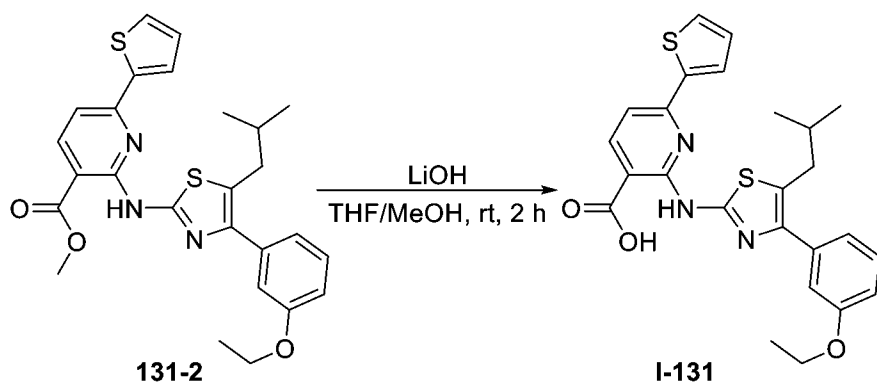
【0483】 向 **130-1** (120 mg, 0.243 mmol)於 THF/MeOH (v/v = 4/1, 5.0 mL)中之溶液中添加 LiOH (2.0 M 於 H<sub>2</sub>O 中, 1.0 mL)。在室溫下攪拌反應物 2 h。當反應完成時, 濃縮所得反應物, 隨後將其用 H<sub>2</sub>O (15.0 mL)稀釋, 且用 HCl (1.0 M)將 pH 調節至 4-5。將混合物用 EtOAc (10.0 mL×2)萃取, 且將經合併有機相用鹽水(10.0 mL)洗滌, 經無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且濃縮, 將殘餘物藉由用 MeOH 洗滌來純化, 得到呈黃色固體之 **I-130** (60.0 mg, 51.5%產率)。

2-((4-(3-乙氧基苯基)-5-異丁基噻唑-2-基)胺基)-6-(噻吩-2-基)菸鹼酸甲酯(**131-2**)之合成



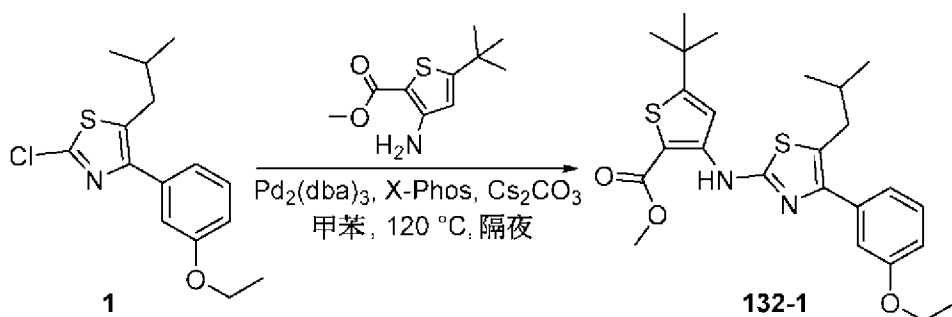
【0484】 將 **1** (250 mg, 0.847 mmol)、2-胺基-6-(噻吩-2-基)菸鹼酸甲酯(198 mg, 0.847 mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (78.8 mg, 0.0847 mmol)、X-Phos (73.4 mg, 0.127 mmol)及 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (414 mg, 1.27 mmol)於甲苯(10.0 mL)中之混合物在 N<sub>2</sub> 氛圍下在 150°C 下在微波下攪拌 4 h。當反應完成時, 將其濃縮且藉由矽膠管柱層析(石油醚/乙酸乙酯= 8/1)純化, 得到呈黃色固體之 **131-2** (80.0 mg, 19.1%產率)。

2-((4-(3-乙氧基苯基)-5-異丁基噻唑-2-基)胺基)-6-(噻吩-2-基)菸鹼酸(**I-131**)之合成



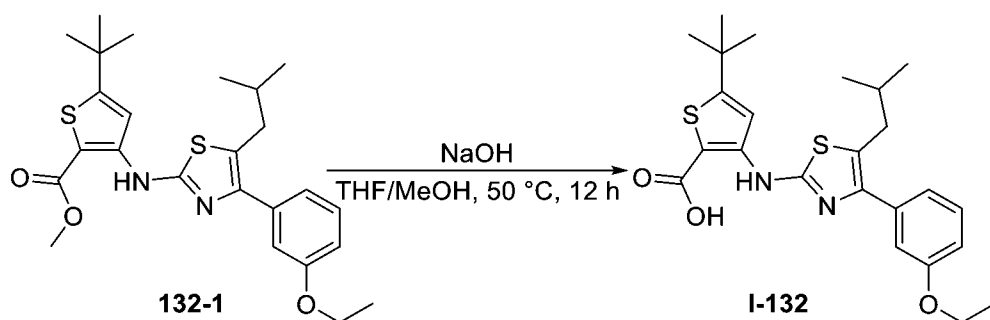
【0485】 向 **131-2** (80.0 mg, 0.162 mmol) 於 THF/MeOH (v/v = 4/1, 3.0 mL) 中之溶液中添加 LiOH (2.0 M 於 H<sub>2</sub>O 中, 1.0 mL)。在室溫下攪拌反應物 2 h。當反應完成時, 濃縮所得反應物, 隨後將其用 H<sub>2</sub>O (15.0 mL) 稀釋, 且用 HCl (1.0 M) 將 pH 調節至 4-5。將混合物用 EtOAc (10.0 mL×2) 萃取, 且將經合併有機相用鹽水 (10.0 mL) 洗滌, 經無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥且濃縮, 將殘餘物藉由用 MeOH 洗滌來純化, 得到呈灰白色固體之 **I-131** (30.0 mg, 38.6% 產率)。

5-(三級丁基)-3-((4-(3-乙氧基苯基)-5-異丁基噻唑-2-基)胺基)噻吩-2-甲酸甲酯 (**132-1**) 之合成



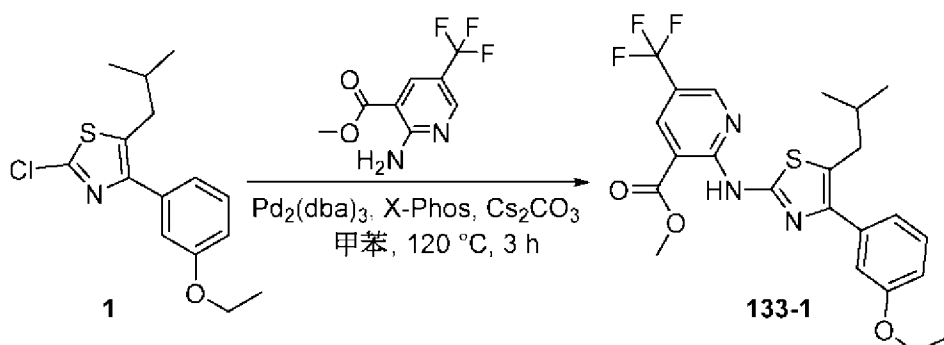
【0486】 將 **1** (250 mg, 0.847 mmol)、3-胺基-6-(噻吩-2-基)吡嗪-2-甲酸甲酯 (181 mg, 0.847 mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (78.8 mg, 0.0847 mmol)、X-Phos (73.4 mg, 0.127 mmol) 及 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (414 mg, 1.27 mmol) 於甲苯 (10.0 mL) 中之混合物在 N<sub>2</sub> 氛圍下在 120°C 下攪拌隔夜。當反應完成時, 將其濃縮且藉由矽膠管柱層析 (石油醚/乙酸乙酯 = 8/1) 純化, 得到呈黃色固體之 **132-1** (100 mg, 25.0% 產率)。

5-(三級丁基)-3-((4-(3-乙氧基苯基)-5-異丁基噻唑-2-基)胺基)噻吩 e-2-甲酸 (**I-132**) 之合成



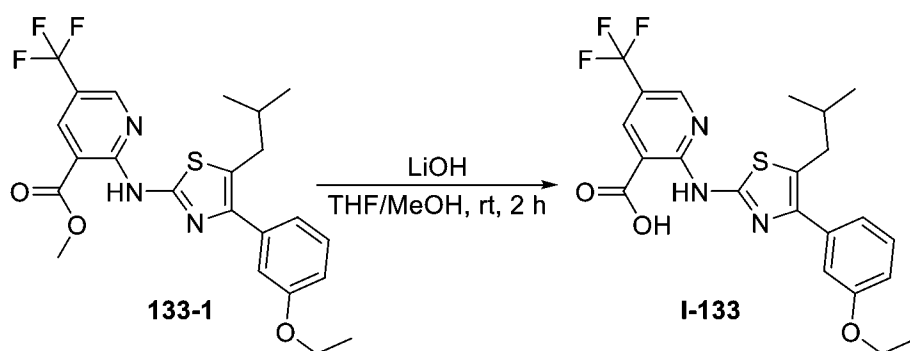
【0487】 向 **132-1** (100 mg, 0.212 mmol)於 THF/MeOH (v/v = 4/1, 5.0 mL)中之溶液中添加 LiOH (2.0 M 於 H<sub>2</sub>O 中, 1.0 mL)。在 50°C 下攪拌反應物 12 h。當反應完成時, 濃縮所得反應物, 隨後將其用 H<sub>2</sub>O (15.0 mL)稀釋, 且用 HCl (1.0 M)將 pH 調節至 4-5。將混合物用 EtOAc (10.0 mL×2)萃取, 且將經合併有機相用鹽水(10.0 mL)洗滌, 經無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且濃縮, 將殘餘物藉由用 MeOH 洗滌來純化, 得到呈黃色固體之 **I-132** (50.0 mg, 51.5%產率)。

2-((4-(3-乙氧基苯基)-5-異丁基噻唑-2-基)胺基)-5-(三氟甲基)菸鹼酸甲酯(**133-1**)之合成



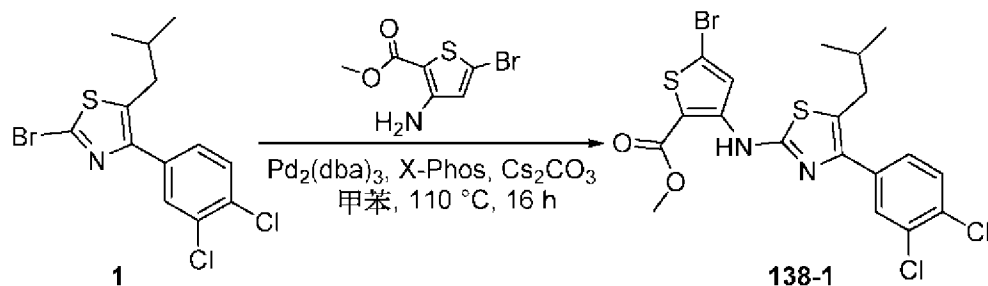
【0488】 將 **1** (250 mg, 0.847 mmol)、2-胺基-5-(三氟甲基)菸鹼酸甲酯(186 mg, 0.847 mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (78.8 mg, 0.0847 mmol)、X-Phos (73.4 mg, 0.127 mmol)及 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (414 mg, 1.27 mmol)於甲苯(10.0 mL)中之混合物在 N<sub>2</sub> 氛圍下在 120°C 下攪拌 3 h。當反應完成時, 將其濃縮且藉由矽膠管柱層析(石油醚/乙酸乙酯= 8/1)純化, 得到呈黃色固體之 **133-1** (150 mg, 37.0%產率)。

2-((4-(3-乙氧基苯基)-5-異丁基噻唑-2-基)胺基)-5-(三氟甲基)菸鹼酸(**I-133**)之合成



【0489】 向 **133-1** (150 mg, 0.313 mmol) 於 THF/MeOH (v/v = 4/1, 5.0 mL) 中之溶液中添加 LiOH (2.0 M 於 H<sub>2</sub>O 中, 1.0 mL)。在室溫下攪拌反應物 2 h。當反應完成時, 濃縮所得反應物, 隨後將其用 H<sub>2</sub>O (15.0 mL) 稀釋, 且用 HCl (1.0 M) 將 pH 調節至 4-5。將混合物用 EtOAc (10.0 mL×2) 萃取, 且將經合併有機相用鹽水 (10.0 mL) 洗滌, 經無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥且濃縮, 將殘餘物藉由用 MeOH 洗滌來純化, 得到呈白色固體之 **I-133** (80.0 mg, 54.9% 產率)。

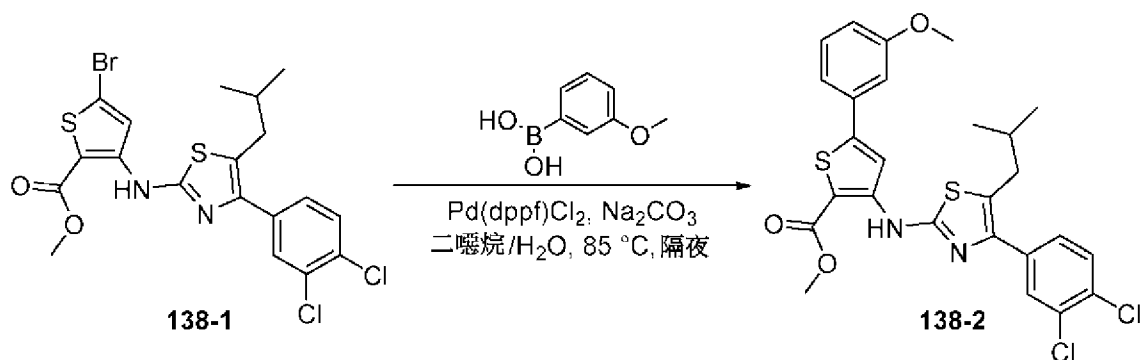
5-溴-3-((4-(3,4-二氯苯基)-5-異丁基噻唑-2-基)胺基)噻吩-2-甲酸甲酯(**138-1**)之合成



【0490】 將 **1** (3.50 g, 9.59 mmol)、3-胺基-5-溴噻吩-2-甲酸甲酯 (2.26 g, 9.59 mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (891 mg, 0.959 mmol)、X-Phos (831 mg, 1.44 mmol) 及 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4.68 g, 14.4 mmol) 於甲苯 (100 mL) 中之混合物在 N<sub>2</sub> 氛圍下在 110 °C 下攪拌 16 h。當反應完成時, 將其濃縮且藉由矽膠管柱層析 (石油醚/乙酸乙酯 = 6/1) 純化, 得到呈黃色固體之 **138-1** (1.50 g, 30.1% 產率)。

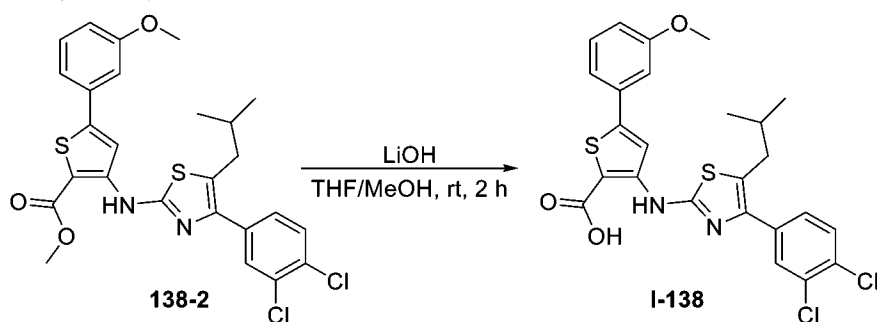
3-((4-(3,4-二氯苯基)-5-異丁基噻唑-2-基)胺基)-5-(3-甲氧基苯基)噻吩-2-甲酸甲酯 (**138-2**) 之合成





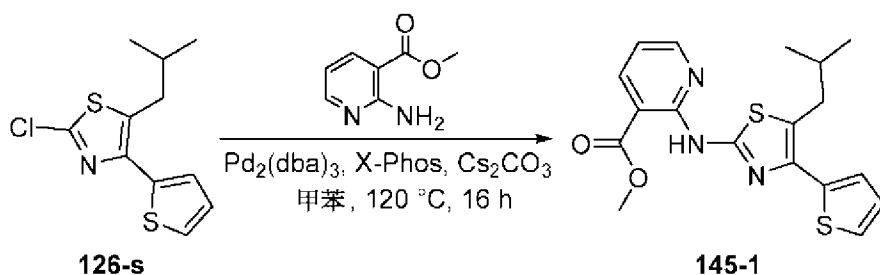
【0491】 將 **138-1** (200 mg, 0.384 mmol)、(3-甲氧基苯基)硼酸(87.6 mg, 0.577 mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (28.1 mg, 0.0384 mmol)及 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (81.4 mg, 0.768 mmol)於二噁烷/H<sub>2</sub>O (v/v = 5/1, 10.0 mL)中之混合物在 N<sub>2</sub> 氛圍下在 85°C 下攪拌隔夜。當反應完成時，將其濃縮且藉由矽膠管柱層析(石油醚/乙酸乙酯=3/1)純化，得到呈黃色固體之 **138-2** (70.0 mg, 33.3%產率)。

3-((4-(3,4-二氯苯基)-5-異丁基噻唑-2-基)胺基)-5-(3-甲氧基苯基)噻吩-2-甲酸(**I-138**)之合成



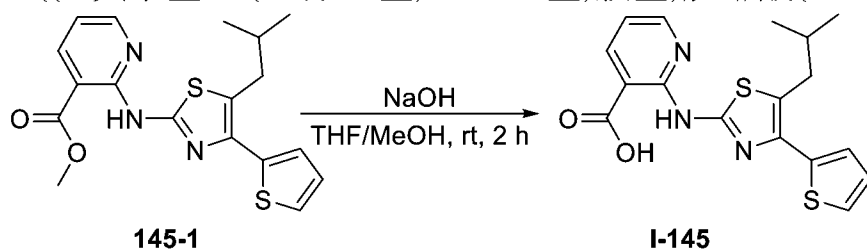
【0492】 向 **138-2** (70.0 mg, 0.128 mmol)於 THF/MeOH (v/v = 4/1, 3.0 mL)中之溶液中添加 LiOH (2.0 M 於 H<sub>2</sub>O 中, 1.0 mL)。在室溫下攪拌反應物 2 h。當反應完成時，濃縮所得反應物，隨後將其用 H<sub>2</sub>O (15.0 mL)稀釋，且用 HCl (1.0 M)將 pH 調節至 4-5。將混合物用 EtOAc (10.0 mL×2)萃取，且將經合併有機相用鹽水(10.0 mL)洗滌，經無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且濃縮，將殘餘物藉由用 MeOH 洗滌來純化，得到呈黃色固體之 **I-138** (25.0 mg, 36.7%產率)。

2-((5-異丁基-4-(噻吩-2-基)噻唑-2-基)胺基)菸鹼酸甲酯(**145-1**)之合成



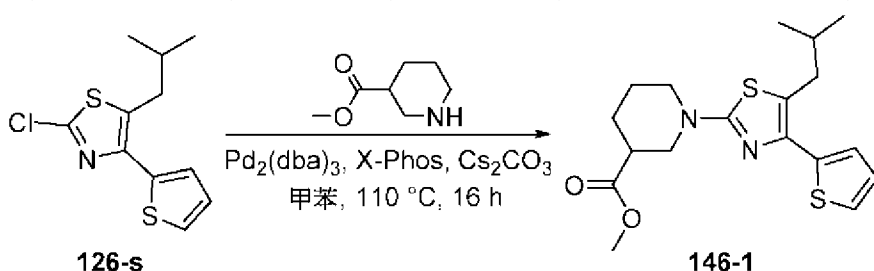
【0493】 將 **126-s** (250 mg, 0.970 mmol)、2-氨基菸鹼酸甲酯(148 mg, 0.970 mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (90.1 mg, 0.097 mmol)、X-Phos (84.1 mg, 0.146 mmol)及 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (474 mg, 1.46 mmol)於甲苯(20.0 mL)中之混合物在 N<sub>2</sub> 氛圍下在 120°C下攪拌 16 h。當反應完成時，將其濃縮且藉由矽膠管柱層析(石油醚/乙酸乙酯= 8/1)純化，得到呈白色固體之 **145-1** (180 mg, 49.7%產率)。

2-((5-異丁基-4-(噻吩-2-基)噁唑-2-基)胺基)菸鹼酸(**I-145**)之合成



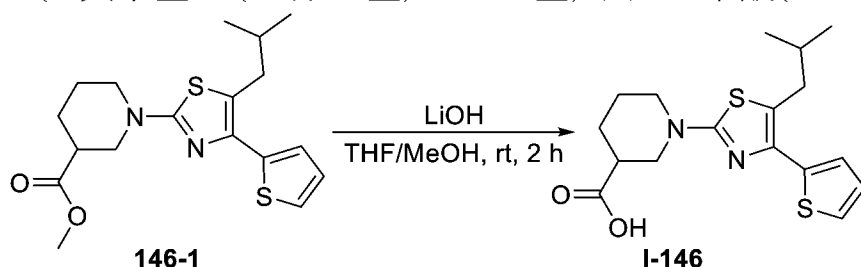
【0494】 向 **145-1** (180 mg, 0.482 mmol)於 THF/MeOH (v/v = 4/1, 5.0 mL)中之溶液中添加 NaOH (2.0 M 於 H<sub>2</sub>O 中, 1.0 mL)。在室溫下攪拌反應物 2 h。當反應完成時，濃縮所得反應物，隨後將其用 H<sub>2</sub>O (15.0 mL)稀釋，且用 HCl (1.0 M)將 pH 調節至 4-5。將混合物用 EtOAc (10.0 mL×2)萃取，且將經合併有機相用鹽水(10.0 mL)洗滌，經無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且濃縮，將殘餘物藉由用 MeOH 洗滌來純化，得到呈黃色固體之 **I-145** (150 mg, 86.6%產率)。

1-(5-異丁基-4-(噻吩-2-基)噁唑-2-基)哌啶-3-甲酸甲酯(**146-1**)之合成



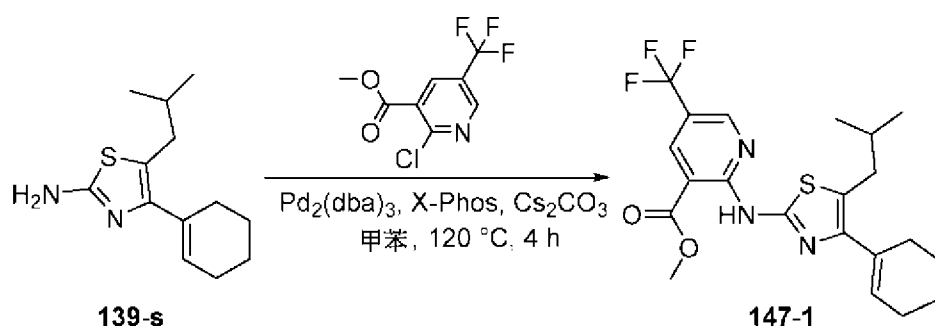
【0495】 將 **126-s** (300 mg, 1.16 mmol)、哌啶-3-甲酸甲酯(167 mg, 1.16 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (108 mg, 0.116 mmol)、X-Phos (101 mg, 0.174 mmol)及  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (567 mg, 1.74 mmol)於甲苯(20.0 mL)中之混合物在  $\text{N}_2$  氛圍下在  $110^\circ\text{C}$ 下攪拌 16 h。當反應完成時，將其濃縮且藉由矽膠管柱層析(石油醚/乙酸乙酯= 8/1)純化，得到呈黃色固體之 **146-1** (160 mg, 37.7%產率)。

1-(5-異丁基-4-(噻吩-2-基)噁唑-2-基)哌啶-3-甲酸(**I-146**)之合成



【0496】 向 **883-1** (160 mg, 0.438 mmol)於 THF/MeOH (v/v = 4/1, 3.0 mL)中之溶液中添加 LiOH (2.0 M 於  $\text{H}_2\text{O}$  中, 1.0 mL)。在室溫下攪拌反應物 2 h。當反應完成時，濃縮所得反應物，隨後將其用  $\text{H}_2\text{O}$  (15.0 mL)稀釋，且用 HCl (1.0 M)將 pH 調節至 4-5。將混合物用 EtOAc (10.0 mL $\times$ 2)萃取，且將經合併有機相用鹽水(10.0 mL)洗滌，經無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥且濃縮，將殘餘物藉由用 MeOH 洗滌來純化，得到呈黃色固體之 **I-146** (120 mg, 78.0%產率)。

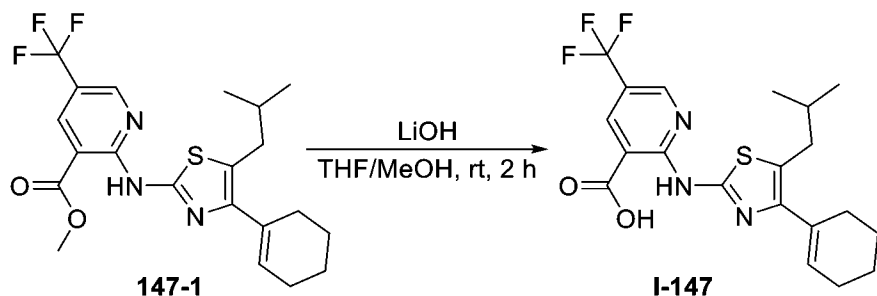
2-((4-(環己-1-烯-1-基)-5-異丁基噁唑-2-基)胺基)-5-(三氟甲基)菸鹼酸甲酯(**147-1**)之合成



【0497】 將 **139-s** (175 mg, 0.740 mmol)、2-氯-5-(三氟甲基)菸鹼酸甲酯(177 mg, 0.740 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (68.8 mg, 0.074 mmol)、X-Phos (64.2 mg, 0.111 mmol)

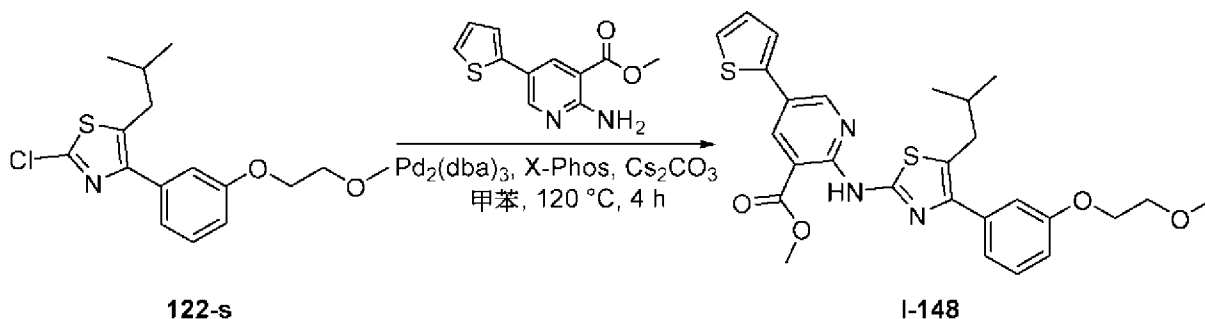
及  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (362 mg, 1.11 mmol) 於甲苯(20.0 mL)中之混合物在  $\text{N}_2$  氛圍下在  $120^\circ\text{C}$  下攪拌 4 h。當反應完成時，將其濃縮且藉由矽膠管柱層析(石油醚/乙酸乙酯=8/1)純化，得到呈黃色固體之 **147-1** (120 mg, 36.9%產率)。

2-((4-(環己-1-烯-1-基)-5-異丁基噻唑-2-基)胺基)-5-(三氟甲基)菸鹼酸(**I-147**)之合成



**【0498】** 向 **147-1** (120 mg, 0.273 mmol) 於 THF/MeOH (v/v = 4/1, 3.0 mL) 中之溶液中添加 LiOH (2.0 M 於  $\text{H}_2\text{O}$  中, 1.0 mL)。在室溫下攪拌反應物 2 h。當反應完成時，濃縮所得反應物，隨後將其用  $\text{H}_2\text{O}$  (15.0 mL) 稀釋，且用 HCl (1.0 M) 將 pH 調節至 4-5。將混合物用 EtOAc (10.0 mL $\times$ 2) 萃取，且將經合併有機相用鹽水(10.0 mL)洗滌，經無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥且濃縮，將殘餘物藉由用 MeOH 洗滌來純化，得到呈黃色固體之 **I-147** (100 mg, 86.1%產率)。

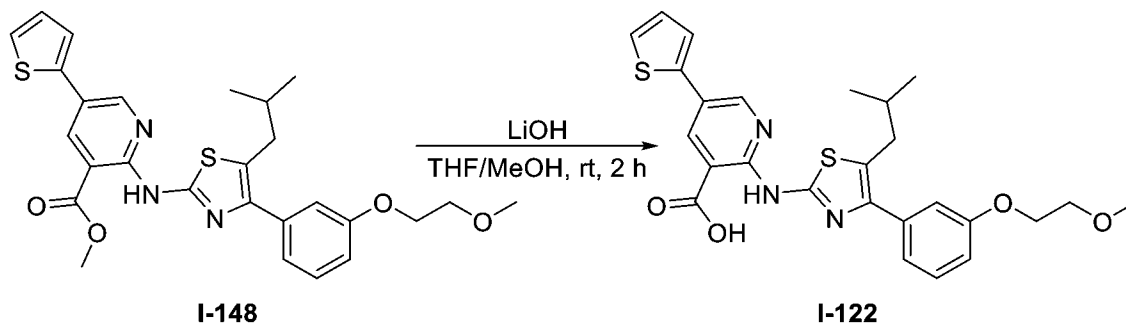
2-((5-異丁基-4-(3-(2-甲氧基乙氧基)苯基)噻唑-2-基)胺基)-5-(噻吩-2-基)菸鹼酸甲酯(**I-148**)之合成



**【0499】** 將 **122-s** (1.50 g, 4.60 mmol)、2-胺基-5-(噻吩-2-基)菸鹼酸甲酯(1.08 g, 4.60 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (428 mg, 0.460 mmol)、X-Phos (399 mg, 0.691 mmol) 及  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (2.25 g, 6.91 mmol) 於甲苯(100 mL)中之混合物在  $\text{N}_2$  氛圍下在  $120^\circ\text{C}$

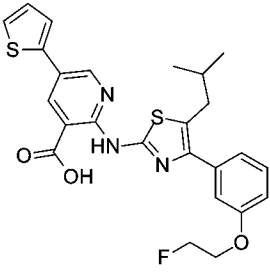
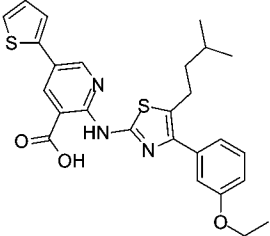
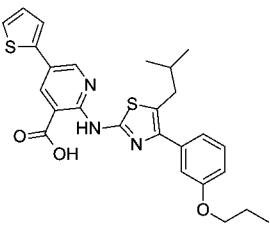
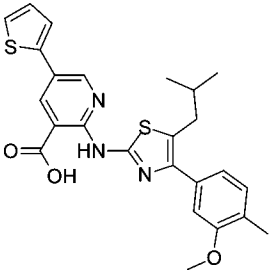
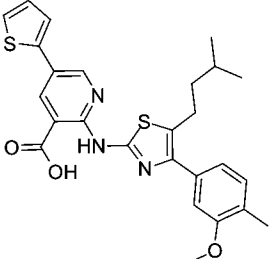
下攪拌 4 h。當反應完成時，將其濃縮且藉由矽膠管柱層析(石油醚/乙酸乙酯=8/1)純化，得到呈黃色固體之 **I-148** (1.00 g, 41.5%產率)。

2-((5-異丁基-4-(3-(2-甲氧基乙氧基)苯基)噻唑-2-基)胺基)-5-(噻吩-2-基)菸鹼酸(**I-122**)之合成

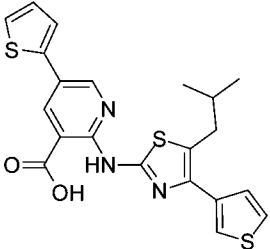
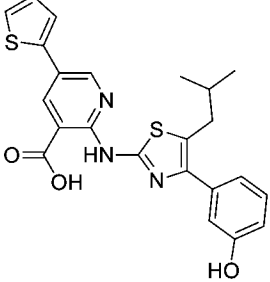
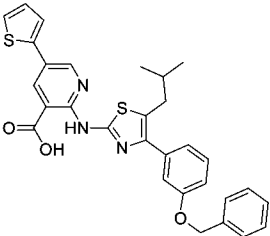
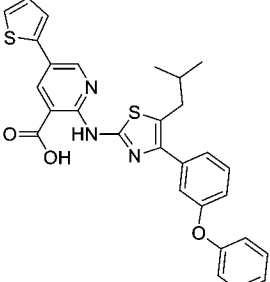
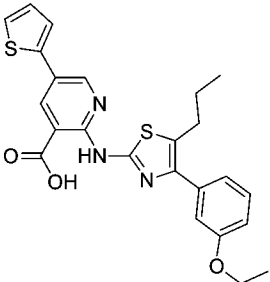
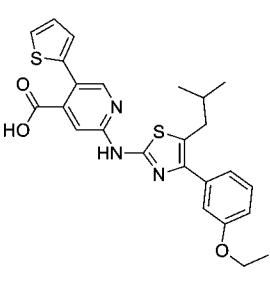


**【0500】** 向 **I-148** (200 mg, 0.382 mmol)於 THF/MeOH (v/v = 4/1, 5.0 mL)中之溶液中添加 LiOH (2.0 M 於 H<sub>2</sub>O 中, 1.0 mL)。在室溫下攪拌反應物 2 h。當反應完成時，濃縮所得反應物，隨後將其用 H<sub>2</sub>O (15.0 mL)稀釋，且用 HCl (1.0 M)將 pH 調節至 4-5。將混合物用 EtOAc (10.0 mL×2)萃取，且將經合併有機相用鹽水(10.0 mL)洗滌，經無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且濃縮，將殘餘物藉由用 MeOH 洗滌來純化，得到呈黃色固體之 **I-122** (150 mg, 77.1%產率)。

I-編號	化學結構	LCMS	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO)
<b>104</b>		方法 C，純度為 99.2%，Rt = 2.191 min；MS 計算值：533.1；MS 實測值：534.1 [M + H] <sup>+</sup> 。	δ: 0.94 (6H, d, J = 6.8 Hz), 1.87-1.91 (1H, m), 2.75 (2H, d, J = 7.2 Hz), 3.89 (1H, s), 7.16-7.18 (1H, m), 7.23 (1H, s), 7.39 (1H, s), 7.46 (1H, s), 7.59-7.61 (2H, m), 8.43 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.89 (1H, d, J = 2.4 Hz), 11.52 (1H, brs), 14.28 (1H, brs)。
<b>102</b>		方法 C，純度為 99.1%，Rt = 2.120 min；MS 計算值：533.1；MS 實測值：534.2 [M + H] <sup>+</sup> 。	δ: 0.92 (6H, d, J = 6.4 Hz), 1.85-1.92 (1H, m), 2.76 (2H, d, J = 7.2 Hz), 7.05-7.07 (1H, m), 7.07-7.19 (1H, m), 7.23-7.27 (2H, m), 7.42 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.60-7.64 (2H, m), 8.46 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.92 (1H, d, J = 2.4 Hz), 11.55 (1H, brs), 14.28 (1H, brs)。

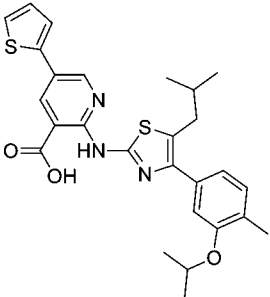
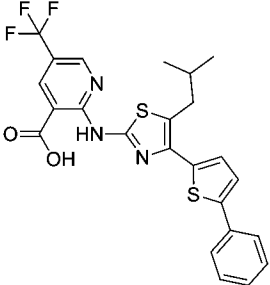
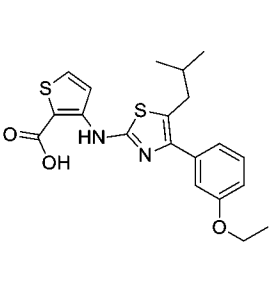
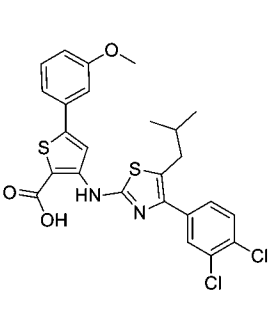
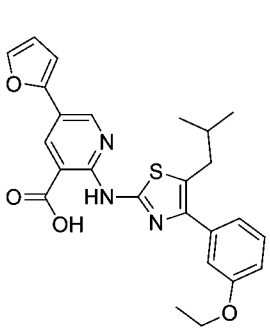
I-編號	化學結構	LCMS	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO)
103		方法 C，純度為 98.4%，Rt = 2.064 min；MS 計算值：497.1；MS 實測值：498.2 [M + H] <sup>+</sup> 。	δ: 0.93 (6H, d, J = 6.4 Hz), 1.87-1.91 (1H, m), 2.77 (2H, d, J = 7.2 Hz), 4.30 (2H, dt, J = 30.4, 3.6 Hz), 4.77 (2H, dt, J = 48.0, 3.6 Hz), 6.98 (1H, dd, J = 8.0, 2.0 Hz), 7.15-7.19 (3H, m), 7.36-7.40 (1H, m), 7.60-7.64 (2H, m), 8.46 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.93 (1H, d, J = 2.4 Hz), 11.55 (1H, brs)。
105		方法 C，純度為 92.6%，Rt = 2.180 min；MS 計算值：493.2；MS 實測值：494.2 [M + H] <sup>+</sup> 。	δ: 0.89 (6H, d, J = 6.4 Hz), 1.35 (3H, t, J = 6.8 Hz), 1.53-1.65 (3H, m), 2.85-2.91 (2H, m), 4.08 (2H, q, J = 6.8 Hz), 6.92 (1H, dd, J = 8.4, 2.0 Hz), 7.11 (1H, s), 7.14-7.19 (2H, m), 7.35 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.59-7.63 (2H, m), 8.45 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.92 (1H, d, J = 2.4 Hz), 11.51 (1H, brs), 14.19 (1H, brs)。
106		方法 C，純度為 98.4%，Rt = 2.175 min；MS 計算值：493.2；MS 實測值：494.2 [M + H] <sup>+</sup> 。	δ: 0.93 (6H, d, J = 6.4 Hz), 1.00 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.76 (2H, q, J = 6.8 Hz), 1.86-1.91 (1H, m), 2.76 (2H, d, J = 7.2 Hz), 3.98 (2H, t, J = 6.4 Hz), 6.92 (1H, dd, J = 8.0, 2.0 Hz), 7.11 (1H, s), 7.13-7.19 (2H, m), 7.35 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.60-7.64 (2H, m), 8.46 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.93 (1H, d, J = 2.4 Hz), 11.54 (1H, brs), 14.27 (1H, brs)。
107		方法 C，純度為 96.0%，Rt = 2.133 min；MS 計算值：479.1；MS 實測值：480.2 [M + H] <sup>+</sup> 。	δ: 0.94 (6H, d, J = 6.8 Hz), 1.86-1.92 (1H, m), 2.19 (3H, s), 2.75 (2H, d, J = 7.2 Hz), 3.84 (3H, s), 7.05-7.21 (4H, m), 7.59-7.63 (2H, m), 8.45 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.92 (1H, d, J = 2.4 Hz), 11.55 (1H, brs)。
108		方法 C，純度為 96.5%，Rt = 2.196 min；MS 計算值：493.1；MS 實測值：494.3 [M + H] <sup>+</sup> 。	δ: 0.89 (6H, d, J = 6.4 Hz), 1.54-1.64 (3H, m), 2.19 (1H, s), 2.87 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.84 (1H, s), 7.05-7.22 (2H, m), 7.16-7.21 (2H, m), 7.59-7.62 (2H, m), 8.45 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.91 (1H, d, J = 2.4 Hz), 11.53 (1H, brs)。

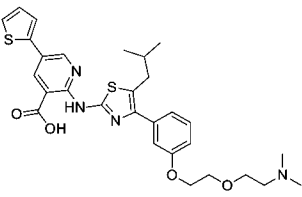
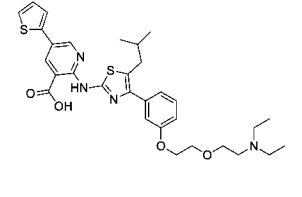
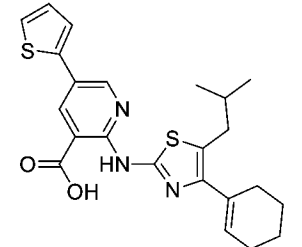
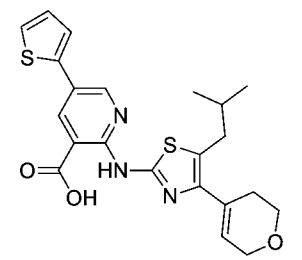
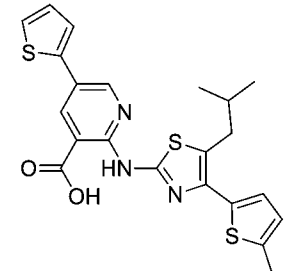
I-編號	化學結構	LCMS	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, <i>d</i> <sub>6</sub> -DMSO)
109		方法 C，純度為 97.8%，Rt = 2.118 min；MS 計算值：479.1；MS 實測值：480.2 [M + H] <sup>+</sup> 。	δ: 0.93 (6H, d, <i>J</i> = 6.4 Hz), 1.88-1.91 (1H, m), 2.35 (3H, s), 2.75 (2H, d, <i>J</i> = 7.2 Hz), 3.79 (3H, s), 6.77 (1H, s), 6.90 (1H, s), 6.99 (1H, s), 7.18 (1H, dd, <i>J</i> = 5.2, 3.6 Hz), 7.60-7.64 (2H, m), 8.46 (1H, d, <i>J</i> = 2.8 Hz), 8.93 (1H, d, <i>J</i> = 2.4 Hz), 11.53 (1H, brs)。
123		方法 C，純度為 98.9%，Rt = 2.161 min；MS 計算值：463.2；MS 實測值：464.2 [M + H] <sup>+</sup> 。	δ: 0.93 (6H, d, <i>J</i> = 6.4 Hz), 1.23 (3H, t, <i>J</i> = 7.6 Hz), 1.88-1.91 (1H, m), 2.67 (2H, q, <i>J</i> = 7.2 Hz), 2.75 (2H, d, <i>J</i> = 7.2 Hz), 7.17-7.22 (2H, m), 7.36-7.44 (3H, m), 7.62 (1H, dd, <i>J</i> = 11.6, 3.6 Hz), 8.46 (1H, d, <i>J</i> = 2.8 Hz), 8.93 (1H, d, <i>J</i> = 2.4 Hz), 11.54 (1H, brs)。
110		方法 C，純度為 98.1%，Rt = 2.182 min；MS 計算值：493.2；MS 實測值：494.3 [M + H] <sup>+</sup> 。	δ: 0.95 (6H, d, <i>J</i> = 6.4 Hz), 1.14-1.19 (3H, m), 1.89-1.93 (1H, m), 2.60 (2H, q, <i>J</i> = 7.2 Hz), 2.76 (2H, d, <i>J</i> = 7.2 Hz), 3.84 (3H, s), 7.09-7.22 (4H, m), 7.62 (2H, dd, <i>J</i> = 10.6, 3.2 Hz), 8.46 (1H, d, <i>J</i> = 2.4 Hz), 8.93 (1H, d, <i>J</i> = 2.4 Hz), 11.54 (1H, brs), 14.25 (1H, brs)。
124		方法 C，純度為 94.1%，Rt = 2.036 min；MS 計算值：479.1；MS 實測值：480.2 [M + H] <sup>+</sup> 。	δ: 0.88-0.92 (6H, m), 1.85-1.89 (1H, m), 2.72 (2H, d, <i>J</i> = 7.2 Hz), 6.07 (1H, s), 6.98 (1H, d, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.05-7.11 (2H, m), 7.16-7.18 (1H, m), 7.58-7.61 (2H, m), 8.45 (1H, d, <i>J</i> = 2.4 Hz), 8.87 (1H, d, <i>J</i> = 2.4 Hz), 12.24 (1H, brs)。
125		方法 C，純度為 91.8%，Rt = 2.139 min；MS 計算值：507.1；MS 實測值：508.2 [M + H] <sup>+</sup> 。	δ: 0.93 (6H, d, <i>J</i> = 6.8 Hz), 1.68 (6H, s), 1.84-1.92 (1H, m), 2.72 (2H, d, <i>J</i> = 6.8 Hz), 6.89 (1H, d, <i>J</i> = 8.4 Hz), 6.99-7.02 (2H, m), 7.18 (1H, dd, <i>J</i> = 4.8, 4.0 Hz), 8.45 (1H, d, <i>J</i> = 2.4 Hz), 8.92 (1H, d, <i>J</i> = 2.4 Hz), 11.51 (1H, brs), 14.30 (1H, brs)。
126		方法 C，純度為 98.2%，Rt = 2.071 min；MS 計算值：441.1；MS 實測值：442.2 [M + H] <sup>+</sup> 。	δ: 1.00 (6H, d, <i>J</i> = 6.8 Hz), 1.92-1.99 (1H, m), 2.84 (2H, d, <i>J</i> = 7.2 Hz), 7.13-7.19 (2H, m), 7.36 (1H, d, <i>J</i> = 2.8 Hz), 7.53-7.55 (1H, m), 7.61-7.64 (2H, m), 8.46 (1H, d, <i>J</i> = 2.4 Hz), 8.93 (1H, d, <i>J</i> = 2.4 Hz), 11.51 (1H, brs), 14.33 (1H, brs)。

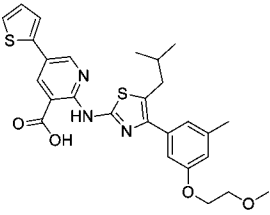
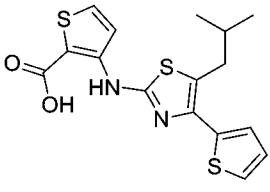
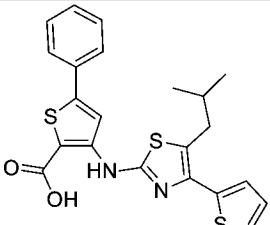
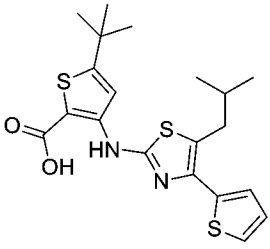
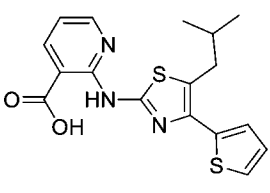
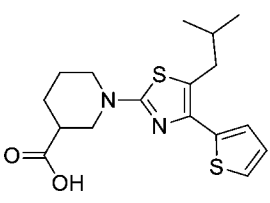
I-編號	化學結構	LCMS	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, <i>d</i> <sub>6</sub> -DMSO)
127		方法 C，純度為 98.9%，Rt = 2.024 min；MS 計算值：441.1；MS 實測值：442.2 [M + H] <sup>+</sup> 。	$\delta$ : 0.96 (6H, d, <i>J</i> = 6.8 Hz), 1.89-1.92 (1H, m), 2.80 (2H, d, <i>J</i> = 6.8 Hz), 7.18 (1H, dd, <i>J</i> = 4.8, 3.6 Hz), 7.45 (1H, dd, <i>J</i> = 4.8, 1.2 Hz), 7.60-7.71 (3H, m), 7.71 (1H, s), 8.46 (1H, d, <i>J</i> = 2.4 Hz), 8.93 (1H, d, <i>J</i> = 2.0 Hz), 11.53 (1H, brs)。
111		方法 C，純度為 100%，Rt = 1.969 min；MS 計算值：451.1；MS 實測值：452.2 [M + H] <sup>+</sup> 。	$\delta$ : 0.93 (6H, d, <i>J</i> = 6.8 Hz), 1.88-1.91 (1H, m), 2.75 (2H, d, <i>J</i> = 6.8 Hz), 6.75 (1H, d, <i>J</i> = 7.2 Hz), 7.01-7.02 (2H, m), 7.17-7.26 (2H, m), 7.60-7.64 (2H, m), 8.46 (1H, d, <i>J</i> = 2.4 Hz), 8.93 (1H, d, <i>J</i> = 2.4 Hz), 9.48 (1H, brs), 11.54 (1H, brs)。
128		方法 C，純度為 92.3%，Rt = 2.202 min；MS 計算值：459.2；MS 實測值：460.3 [M + H] <sup>+</sup> 。	$\delta$ : 0.90 (6H, d, <i>J</i> = 6.4 Hz), 1.86-1.88 (1H, m), 2.73 (2H, d, <i>J</i> = 7.2 Hz), 5.17 (2H, s), 7.02 (1H, d, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.16-7.20 (3H, m), 7.33-7.42 (4H, m), 7.48 (2H, d, <i>J</i> = 7.2 Hz), 7.62 (2H, dd, <i>J</i> = 10.6, 3.2 Hz), 8.46 (1H, d, <i>J</i> = 2.4 Hz), 8.93 (1H, d, <i>J</i> = 2.4 Hz), 11.57 (1H, brs)。
129		方法 C，純度為 96.0%，Rt = 2.205 min；MS 計算值：527.1；MS 實測值：528.3 [M + H] <sup>+</sup> 。	$\delta$ : 0.86 (6H, d, <i>J</i> = 6.4 Hz), 1.80-1.84 (1H, m), 2.69 (2H, d, <i>J</i> = 7.2 Hz), 7.04-7.13 (4H, m), 7.17-7.20 (2H, m), 7.38-7.50 (4H, m), 7.60-7.64 (2H, m), 8.45 (1H, d, <i>J</i> = 2.4 Hz), 8.92 (1H, d, <i>J</i> = 2.4 Hz), 11.54 (1H, brs)。
112		方法 C，純度為 97.6%，Rt = 2.084 min；MS 計算值：465.1；MS 實測值：466.2 [M + H] <sup>+</sup> 。	$\delta$ : 0.96 (3H, t, <i>J</i> = 7.2 Hz), 1.35 (3H, t, <i>J</i> = 7.2 Hz), 1.65-1.71 (2H, m), 2.85 (2H, t, <i>J</i> = 7.6 Hz), 4.05-4.10 (2H, m), 6.90-6.93 (1H, m), 7.10-7.19 (3H, m), 7.35 (1H, t, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.59-7.62 (2H, m), 8.45 (1H, d, <i>J</i> = 2.8 Hz), 8.90 (1H, d, <i>J</i> = 2.8 Hz), 11.54 (1H, brs)。
130		方法 C，純度為 98.9%，Rt = 1.771 min；MS 計算值：479.1；MS 實測值：480.1 [M + H] <sup>+</sup> 。	$\delta$ : 0.92 (6H, d, <i>J</i> = 6.8 Hz), 1.35 (3H, t, <i>J</i> = 7.2 Hz), 1.86-1.90 (1H, m), 2.75 (2H, d, <i>J</i> = 7.2 Hz), 4.03-4.08 (2H, m), 6.80-6.90 (1H, m), 7.01-7.16 (4H, m), 7.21-7.22 (1H, m), 7.34 (1H, t, <i>J</i> = 8.0 Hz), 8.56-7.58 (1H, m), 8.41 (1H, s), 11.53 (1H, brs)。

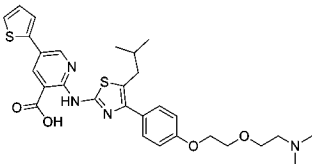
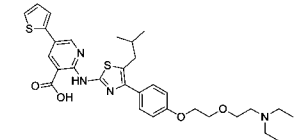
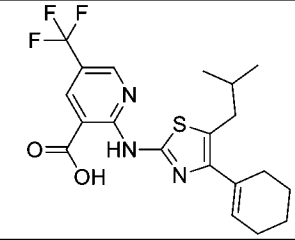
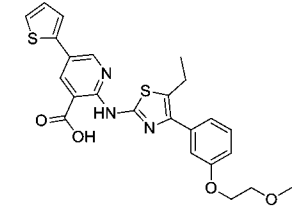
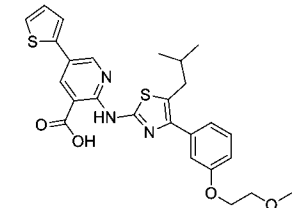
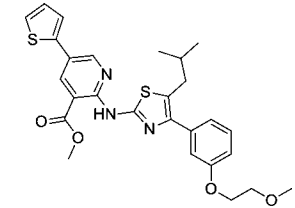


I-編號	化學結構	LCMS	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO)
131		方法 C，純度為 100%，Rt = 2.042 min；MS 計算值：479.1；MS 實測值：480.4 [M + H] <sup>+</sup> 。	δ: 0.98 (6H, d, J = 6.8 Hz), 1.36 (3H, t, J = 6.8 Hz), 1.92-1.99 (1H, m), 2.81 (2H, d, J = 7.2 Hz), 4.08 (2H, dd, J = 14.0, 6.8 Hz), 6.91-6.93 (1H, m), 7.10 (1H, s), 7.16 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.27 (1H, dd, J = 4.8, 3.6 Hz), 7.36 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.62 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.89 (1H, dd, J = 5.2, 0.8 Hz), 8.03-8.05 (1H, m), 8.35 (1H, d, J = 8.0 Hz), 11.72 (1H, brs), 13.96 (1H, brs)。
132		方法 C，純度為 97.3%，Rt = 2.082 min；MS 計算值：458.2；MS 實測值：459.3 [M + H] <sup>+</sup> 。	δ: 0.92 (6H, d, J = 6.8 Hz), 1.32-1.36 (12H, m), 1.79-1.87 (1H, m), 2.75 (2H, d, J = 6.8 Hz), 4.07 (2H, q, J = 6.8 Hz), 6.89-6.92 (1H, m), 7.15-7.18 (2H, m), 7.35 (1H, t, J = 8.0 Hz), 8.01 (1H, s), 10.18 (1H, brs), 13.03 (1H, brs)。
133		方法 C，純度為 99.0%，Rt = 2.081 min；MS 計算值：465.1；MS 實測值：466.3 [M + H] <sup>+</sup> 。	δ: 0.91 (6H, d, J = 6.4 Hz), 1.35 (3H, t, J = 6.8 Hz), 1.86-1.89 (1H, m), 2.76 (2H, d, J = 6.8 Hz), 4.05-4.10 (2H, m), 6.91-6.94 (1H, m), 7.09-7.15 (2H, m), 7.35 (1H, t, J = 8.0 Hz), 8.49 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.93 (1H, d, J = 1.6 Hz), 11.96 (1H, brs)。
134		方法 C，純度為 100%，Rt = 2.064 min；MS 計算值：427.1；MS 實測值：428.2 [M + H] <sup>+</sup> 。	δ: 0.99 (6H, d, J = 6.4 Hz), 1.91-1.98 (1H, m), 2.85 (2H, d, J = 7.2 Hz), 7.14 (1H, dd, J = 4.8, 3.6 Hz), 7.37 (1H, dd, J = 3.6, 0.8 Hz), 7.55 (1H, dd, J = 4.8, 1.2 Hz), 8.51 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.96 (1H, d, J = 1.6 Hz), 11.79 (1H, brs)。
135		方法 C，純度為 98.9%，Rt = 2.024 min；MS 計算值：441.1；MS 實測值：442.2 [M + H] <sup>+</sup> 。	δ: 0.95 (6H, d, J = 6.8 Hz), 1.88-1.91 (1H, m), 2.81 (2H, d, J = 7.2 Hz), 7.45 (1H, dd, J = 4.8, 1.2 Hz), 7.63 (1H, dd, J = 4.8, 3.2 Hz), 7.73 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.50 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.95 (1H, d, J = 1.6 Hz), 11.81 (1H, brs)。
113		方法 C，純度為 91.3%，Rt = 2.137 min；MS 計算值：493.2；MS 實測值：494.2 [M + H] <sup>+</sup> 。	δ: 0.92 (6H, d, J = 6.8 Hz), 1.29 (6H, d, J = 6.0 Hz), 1.83-1.94 (1H, m), 2.76 (2H, d, J = 6.8 Hz), 4.64-4.68 (1H, m), 6.90-6.93 (1H, m), 7.08 (1H, s), 7.19-7.12 (2H, m), 7.34 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.60-7.65 (2H, m), 8.46 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.93 (1H, d, J = 2.4 Hz), 11.61 (1H, brs)。

I-編號	化學結構	LCMS	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, <i>d</i> <sub>6</sub> -DMSO)
114		方法 C，純度為 93.4% ， Rt = 2.203 min； MS 計算值：507.4； MS 實測值：508.4 [M + H] <sup>+</sup> 。	δ: 0.92 (6H, d, <i>J</i> = 6.8 Hz), 1.31 (6H, d, <i>J</i> = 5.6 Hz), 1.85-1.92 (1 H, m), 2.17 (3H, s), 2.75 (2H, d, <i>J</i> = 7.2 Hz), 4.57-4.66 (1H, m), 7.04-7.09 (2H, m), 7.17-7.22 (2H, m), 7.60-7.64 (2H, m), 8.46 (1H, d, <i>J</i> = 2.4 Hz), 8.93 (1H, d, <i>J</i> = 2.4 Hz), 11.54 (1H, brs)。
136		方法 C，純度為 96.7% ， Rt = 2.200 min； MS 計算值：503.1； MS 實測值：504.5 [M + H] <sup>+</sup> 。	δ: 1.02 (6H, d, <i>J</i> = 6.4 Hz), 1.94-2.01 (1H, m), 2.89 (2H, d, <i>J</i> = 7.2 Hz), 7.30-7.34 (1H, m), 7.37 (1H, d, <i>J</i> = 4.0 Hz), 7.43 (2H, t, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.53 (1H, d, <i>J</i> = 4.0 Hz), 7.72 (2H, d, <i>J</i> = 7.2 Hz), 8.51 (1H, d, <i>J</i> = 2.4 Hz), 8.96 (1H, d, <i>J</i> = 1.2 Hz), 11.82 (1H, brs)。
137		方法 C，純度為 96.0% ， Rt = 1.888 min； MS 計算值：402.1； MS 實測值：403.3 [M + H] <sup>+</sup> 。	δ: 0.91 (6H, d, <i>J</i> = 6.4 Hz), 1.35 (3H, t, <i>J</i> = 6.8 Hz), 1.80-1.83 (1H, m), 2.72 (2H, d, <i>J</i> = 6.8 Hz), 4.04-4.09 (2H, m), 6.90-6.93 (1H, m), 7.09 (1H, s), 7.15 (1H, d, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.35 (1H, t, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.85 (1H, d, <i>J</i> = 5.6 Hz), 8.06 (1H, d, <i>J</i> = 5.6 Hz), 10.22 (1H, s), 13.19 (1H, brs)。
138		方法 C，純度為 90.9% ， Rt = 2.174 min； MS 計算值：532.0； MS 實測值：533.2 [M + H] <sup>+</sup> 。	δ: 0.92 (6H, d, <i>J</i> = 6.4 Hz), 1.82-1.85 (1H, m), 2.75 (2H, d, <i>J</i> = 7.2 Hz), 3.83 (3H, s), 7.01 (1H, dd, <i>J</i> = 8.0, 2.0 Hz), 7.22 (1H, s), 7.27 (1H, d, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.40 (1H, t, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.63 (1H, dd, <i>J</i> = 8.4, 2.0 Hz), 7.71 (1H, d, <i>J</i> = 8.4 Hz), 7.91 (1H, d, <i>J</i> = 1.6 Hz), 8.45 (1H, s), 10.28 (1H, brs)。
115		方法 C，純度為 100% ， Rt = 2.067 min； MS 計算值：463.2； MS 實測值：464.2 [M + H] <sup>+</sup> 。	δ: 0.93 (6H, d, <i>J</i> = 6.4 Hz), 1.35 (3H, t, <i>J</i> = 6.8 Hz), 1.87-1.91 (1H, m), 2.76 (2H, d, <i>J</i> = 6.8 Hz), 4.08 (2H, q, <i>J</i> = 6.8 Hz), 6.64 (1H, dd, <i>J</i> = 3.2, 1.6 Hz), 6.92 (1H, d, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.09-7.16 (2H, m), 7.35 (1H, t, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.81 (1H, d, <i>J</i> = 1.2 Hz), 8.54 (1H, d, <i>J</i> = 2.4 Hz), 8.96 (1H, d, <i>J</i> = 2.4 Hz), 11.57 (1H, brs), 14.25 (1H, brs)。

I-編號	化學結構	LCMS	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, <i>d</i> <sub>6</sub> -DMSO)
116		方法 C，純度為 100% ， Rt = 1.893 min； MS 計算值：566.3； MS 實測值：567.4 [M + H] <sup>+</sup> 。	δ: 0.93 (6H, d, <i>J</i> = 6.8 Hz), 1.87-1.91 (1H, m), 2.66 (6H, s), 2.74 (2H, d, <i>J</i> = 7.2 Hz), 3.13 (2H, s), 3.76-3.83 (4H, m), 4.20 (2H, d, <i>J</i> = 4.8 Hz), 6.90 (1H, dd, <i>J</i> = 8.0, 2.0 Hz), 7.13-7.20 (3H, m), 7.34 (1H, t, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.50 (2H, m), 8.40 (1H, d, <i>J</i> = 2.4 Hz), 8.63 (1H, d, <i>J</i> = 2.4 Hz), 15.01 (1H, brs)。
117		方法 C，純度為 100% ， Rt = 1.940 min； MS 計算值：594.3； MS 實測值：595.2 [M + H] <sup>+</sup> 。	δ: 0.92 (6H, d, <i>J</i> = 6.8 Hz), 1.19 (6H, d, <i>J</i> = 7.2 Hz), 1.87-1.90 (1H, m), 2.74 (2H, d, <i>J</i> = 7.2 Hz), 3.14 (4H, d, <i>J</i> = 7.2 Hz), 3.28-3.34 (2H, m), 3.83 (4H, t, <i>J</i> = 4.4 Hz), 4.19 (2H, t, <i>J</i> = 1.0 Hz), 3.69 (1H, dd, <i>J</i> = 8.0, 2.0 Hz), 7.14-7.21 (3H, m), 7.33 (1H, t, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.50-7.54 (2H, m), 8.41 (1H, d, <i>J</i> = 2.4 Hz), 8.66 (1H, d, <i>J</i> = 2.8 Hz), 14.25 (1H, brs)。
139		方法 C，純度為 99.1% ， Rt = 2.050 min； MS 計算值：439.1； MS 實測值：440.3 [M + H] <sup>+</sup> 。	δ: 0.93 (6H, d, <i>J</i> = 4.8 Hz), 1.66 (4H, m), 1.82 (1H, s), 2.16 (2H, s), 2.29 (2H, s), 2.64 (2H, d, <i>J</i> = 4.8 Hz), 5.84 (1H, s), 7.16-7.27 (1H, m), 7.59 (2H, s), 8.43 (1H, s), 8.84 (1H, s), 12.34 (1H, brs)。
140		方法 C，純度為 99.4% ， Rt = 1.917 min； MS 計算值：441.1； MS 實測值：442.2 [M + H] <sup>+</sup> 。	δ: 0.95 (6H, d, <i>J</i> = 6.4 Hz), 1.82-1.88 (1H, m), 2.42 (2H, d, <i>J</i> = 2.0 Hz), 2.69 (2H, d, <i>J</i> = 7.2 Hz), 3.79 (2H, t, <i>J</i> = 5.6 Hz), 4.21 (2H, d, <i>J</i> = 2.4 Hz), 5.97 (1H, s), 7.18 (1H, dd, <i>J</i> = 5.2, 3.6 Hz), 7.60-7.63 (2H, m), 8.44 (1H, d, <i>J</i> = 2.4 Hz), 8.91 (1H, d, <i>J</i> = 2.4 Hz), 11.43 (1H, brs), 14.28 (1H, brs)。
141		方法 B，純度為 97.8% ， Rt = 2.324 min； MS 計算值：455.1； MS 實測值：456.1 [M + H] <sup>+</sup> 。	δ: 0.99 (6H, d, <i>J</i> = 6.8 Hz), 1.89-1.96 (1H, m), 2.49 (3H, m), 2.79 (2H, d, <i>J</i> = 7.2 Hz), 6.80 (1H, d, <i>J</i> = 2.4 Hz), 7.12-7.18 (2H, m), 7.59-7.62 (2H, m), 8.44 (1H, d, <i>J</i> = 2.4 Hz), 8.90 (1H, d, <i>J</i> = 2.4 Hz), 11.48 (1H, brs), 14.32 (1H, brs)。

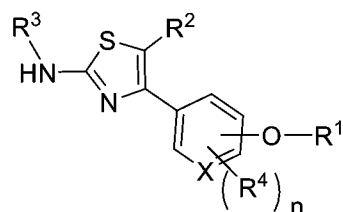
I-編號	化學結構	LCMS	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO)
118		方法 C，純度為 94.6%，Rt = 1.996 min；MS 計算值：523.2；MS 實測值：524.2 [M + H] <sup>+</sup> 。	δ: 0.93 (6H, d, J = 6.4 Hz), 1.87-1.91 (1H, m), 2.34 (3H, s), 2.75 (2H, d, J = 6.8 Hz), 3.32 (3H, s), 3.67 (2H, t, J = 4.4 Hz), 4.12 (2H, t, J = 4.4 Hz), 6.77 (1H, s), 6.90 (1H, s), 7.18 (1H, t, J = 4.4 Hz), 7.59-7.64 (2H, m), 8.46 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.92 (1H, d, J = 2.4 Hz), 11.61 (1H, brs), 14.25 (1H, brs)。
142		方法 C，純度為 99.9%，Rt = 1.758 min；MS 計算值：364.0；MS 實測值：365.0 [M + H] <sup>+</sup> 。	δ: 0.99 (6H, d, J = 6.4 Hz), 1.85-1.92 (1H, m), 2.79-2.81 (2H, d, J = 7.2 Hz), 7.12-7.14 (1H, m), 7.35-7.36 (1H, m), 7.52-7.53 (1H, m), 7.89 (1H, d, J = 5.6 Hz), 8.13 (1H, d, J = 5.6 Hz), 10.23 (1H, s), 13.21 (1H, brs)。
143		方法 C，純度為 100%，Rt = 2.023 min；MS 計算值：440.1；MS 實測值：441.3 [M + H] <sup>+</sup> 。	δ: 0.99 (6H, d, J = 6.4 Hz), 1.89-1.92 (1H, m), 2.82 (2H, d, J = 7.2 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 5.2, 3.6 Hz), 7.37-7.38 (1H, m), 7.46-7.57 (4H, m), 7.73-7.75 (2H, m), 8.55 (1H, s), 10.29 (1H, s), 13.30 (1H, brs)。
144		方法 C，純度為 1001%，Rt = 2.025 min；MS 計算值：420.1；MS 實測值：421.3 [M + H] <sup>+</sup> 。	δ: 0.99 (6H, d, J = 6.4 Hz), 1.39 (9H, s), 1.87-1.91 (1H, m), 2.81 (2H, d, J = 7.2 Hz), 7.13 (1H, dd, J = 5.2, 4.4 Hz), 7.35 (1H, dd, J = 3.6, 0.8 Hz), 7.55 (1H, dd, J = 5.2, 0.8 Hz), 8.13 (1H, s), 10.20 (1H, s), 12.99 (1H, brs)。
145		方法 C，純度為 86.5%，Rt = 1.834 min；MS 計算值：359.1；MS 實測值：360.2 [M + H] <sup>+</sup> 。	δ: 0.99 (6H, d, J = 6.4 Hz), 1.93-1.99 (1H, m), 2.83 (2H, d, J = 7.2 Hz), 7.08-7.14 (2H, m), 7.35 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.53 (1H, d, J = 4.4 Hz), 8.36 (1H, dd, J = 7.8, 1.6 Hz), 8.57 (1H, dd, J = 4.8, 2.0 Hz), 11.53 (1H, brs), 14.03 (1H, brs)。
146		方法 C，純度為 98.5%，Rt = 1.676 min；MS 計算值：440.1；MS 實測值：441.3 [M + H] <sup>+</sup> 。	δ: 0.95 (6H, d, J = 6.4 Hz), 1.57-1.62 (2H, m), 1.63-1.74 (1H, m), 1.82-7.85 (1H, m), 1.95-1.98 (1H, m), 2.71 (2H, d, J = 7.2 Hz), 3.08-3.19 (2H, m), 3.61-3.88 (1H, m), 3.88-3.92 (H, m), 7.08 (1H, dd, J = 5.2, 3.6 Hz), 7.26 (1H, dd, J = 3.6, 1.2 Hz), 7.46 (1H, dd, J = 5.2, 0.8 Hz), 12.51 (1H, brs)。

I-編號	化學結構	LCMS	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, <i>d</i> <sub>6</sub> -DMSO)
119		方法 C，純度為 100%，Rt = 2.044 min；MS 計算值：566.2；MS 實測值：567.3 [M + H] <sup>+</sup> 。	$\delta$ : 0.92 (6H, d, <i>J</i> = 6.4 Hz), 1.86-1.89 (2H, m), 2.67-2.72 (2H, m), 2.79 (6H, s), 3.12 (1H, s), 3.28-3.29 (2H, m), 3.81-3.83 (4H, m), 4.17 (2H, s), 6.98 (2H, d, <i>J</i> = 8.4 Hz), 7.15 (1H, t, <i>J</i> = 4.4 Hz), 7.51-7.54 (4H, m), 8.41 (1H, d, <i>J</i> = 2.4 Hz), 8.67 (1H, d, <i>J</i> = 2.0 Hz)。
120		方法 B，純度為 100%，Rt = 1.887 min；MS 計算值：584.2；MS 實測值：595.3 [M + H] <sup>+</sup> 。	$\delta$ : 0.92 (6H, d, <i>J</i> = 6.4 Hz), 1.15-1.21 (6H, m), 1.86-1.89 (2H, m), 2.67-2.72 (2H, m), 3.11 (4H, s), 3.15-3.22 (2H, m), 3.83-3.84 (4H, m), 4.15-4.17 (2H, m), 6.99 (2H, d, <i>J</i> = 8.4 Hz), 7.15 (1H, dd, <i>J</i> = 4.8, 3.6 Hz), 7.51-7.54 (4H, m), 8.40 (1H, d, <i>J</i> = 2.8 Hz), 8.66 (1H, d, <i>J</i> = 2.4 Hz), 14.18 (1H, brs)。
147		方法 C，純度為 99.9%，Rt = 2.043 min；MS 計算值：425.0；MS 實測值：426.3 [M + H] <sup>+</sup> 。	$\delta$ : 0.92 (6H, d, <i>J</i> = 6.4 Hz), 1.59-1.71 (4H, m), 1.80-1.83 (1H, m), 2.15 (2H, d, <i>J</i> = 2.4 Hz), 2.29 (2H, d, <i>J</i> = 2.0 Hz), 2.64 (2H, d, <i>J</i> = 6.8 Hz), 5.84 (1H, s), 8.44 (1H, d, <i>J</i> = 2.0 Hz), 8.82 (1H, s), 12.93 (1H, brs)。
121		方法 B，純度為 99.9%，Rt = 1.925 min；MS 計算值：481.1；MS 實測值：482.2 [M + H] <sup>+</sup> 。	$\delta$ : 1.30 (3H, t, <i>J</i> = 7.6 Hz), 2.88-2.94 (2H, m), 3.33 (3H, s), 3.67-3.70 (2H, m), 4.15-4.17 (1H, m), 7.14-7.20 (3H, m), 7.39 (1H, t, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.62-7.66 (2H, m), 8.47 (1H, d, <i>J</i> = 2.4 Hz), 8.94 (1H, d, <i>J</i> = 2.4 Hz), 11.85 (1H, brs)。
122		方法 C，純度為 99.0%，Rt = 2.025 min；MS 計算值：509.1；MS 實測值：510.3 [M + H] <sup>+</sup> 。	$\delta$ : 0.93 (6H, d, <i>J</i> = 6.8 Hz), 1.87-1.91 (1H, m), 2.76 (2H, d, <i>J</i> = 6.8 Hz), 3.33 (3H, s), 3.67-3.70 (2H, m), 4.13-4.16 (2H, m), 6.95 (1H, dd, <i>J</i> = 8.4, 2.0 Hz), 7.11-7.20 (3H, m), 7.36 (1H, t, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.61 (1H, dd, <i>J</i> = 5.2, 0.8 Hz), 7.64 (1H, dd, <i>J</i> = 5.2, 0.8 Hz), 8.46 (1H, d, <i>J</i> = 2.4 Hz), 8.93 (1H, d, <i>J</i> = 2.4 Hz), 11.56 (1H, brs), 14.33 (1H, brs)。
148		方法 B，純度為 100%，Rt = 2.262 min；MS 計算值：523.2；MS 實測值：524.2 [M + H] <sup>+</sup> 。	$\delta$ : 0.92 (6H, d, <i>J</i> = 6.8 Hz), 1.86-1.90 (1H, m), 2.76 (2H, d, <i>J</i> = 7.2 Hz), 3.33 (3H, s), 3.67-3.70 (2H, m), 3.95 (3H, s), 4.13-4.16 (2H, m), 6.94 (1H, dd, <i>J</i> = 8.4, 2.0 Hz), 7.12-7.20 (3H, m), 7.36 (1H, t, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.61-7.64 (2H, m), 8.42 (1H, d, <i>J</i> = 2.4 Hz), 8.94 (1H, d, <i>J</i> = 2.8 Hz), 11.15 (1H, brs)。

**【0501】** 儘管描述本發明之多個實施例，但顯而易見，可更改基本實例以提供利用本發明之化合物及方法的其他實施例。因此，應瞭解，本發明範疇應由說明書及隨附申請專利範圍而非以實例方式表示之特定實施例來界定。

## 【發明申請專利範圍】

【請求項 1】 一種式 I 化合物，



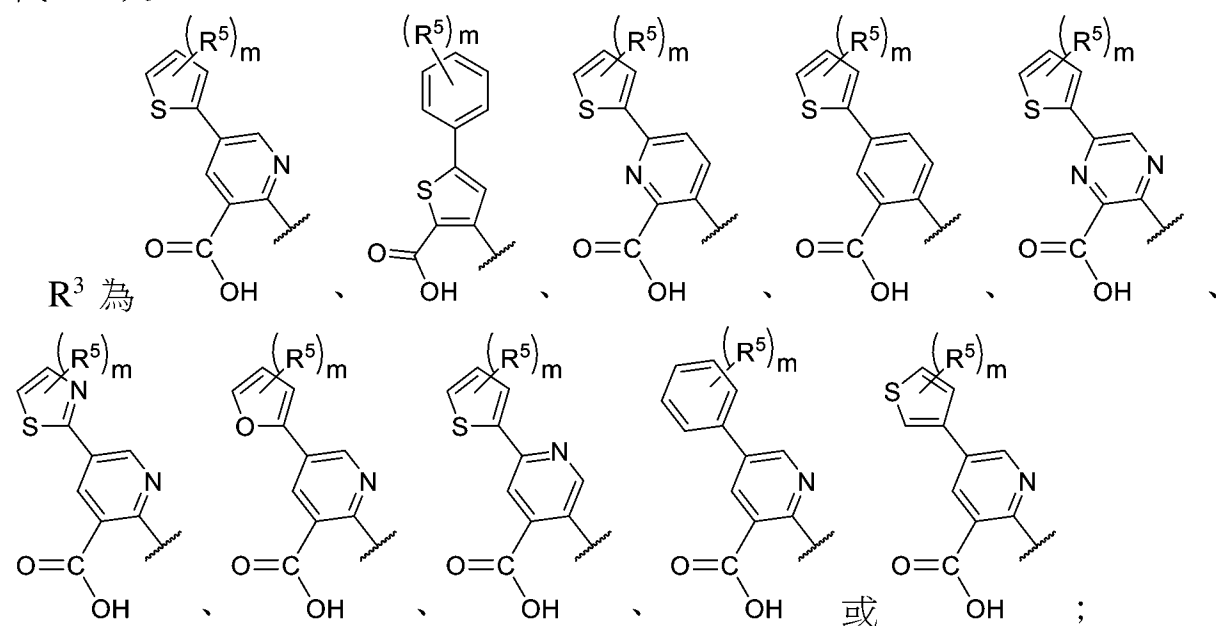
(I)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

X 為 C 或 N；

R<sup>1</sup> 為 H、視情況經鹵素、-OR、-N(R)<sub>2</sub> 或 -C(O)-N(R)<sub>2</sub> 取代 1-6 次之 C<sub>1-6</sub> 烷基；

R<sup>2</sup> 為視情況經鹵素或 -OR' 取代 1-6 次之 3-6 員單環飽和碳環、視情況經鹵素或 -OR' 取代 1-6 次之 C<sub>1-6</sub> 烷基或視情況經 3-6 員單環飽和碳環或苯環取代 1 次之 C<sub>1-6</sub> 烷基，其中該 3-6 員單環飽和碳環及苯環視情況經鹵素或 -OR' 取代 1-6 次；



各 R<sup>4</sup> 獨立地為鹵素、-OR<sup>1</sup> 或視情況經鹵素取代 1-6 次之 C<sub>1-6</sub> 烷基；

各 R<sup>5</sup> 獨立地為鹵素或視情況經鹵素取代 1-6 次之 C<sub>1-6</sub> 烷基；

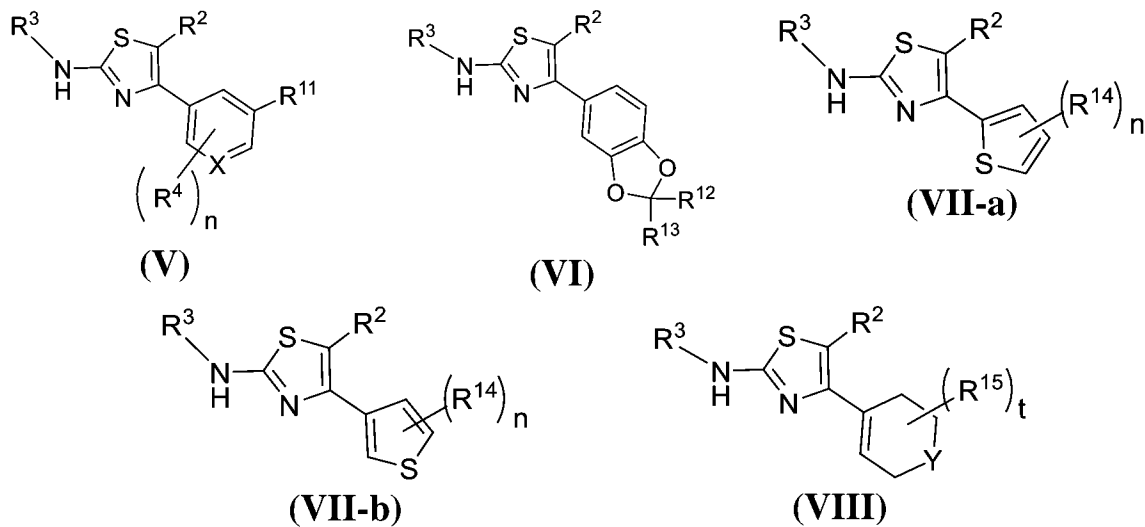
各 R 獨立地為 H、視情況經鹵素、-OR' 或-N(R')<sub>2</sub> 取代 1-6 次之 C<sub>1-6</sub> 烷基或視情況經鹵素取代 1-6 次之 3-6 員單環飽和碳環；

各 R' 獨立地為 H 或視情況經鹵素取代 1-6 次之 C<sub>1-6</sub> 烷基；

m 為 0 或 1；且

n 為 0、1 或 2。

【請求項 2】 一種式 V、VI、VII-a、VII-b 或 VIII 化合物，



或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R<sup>11</sup> 為 H、鹵素、C<sub>1-6</sub> 烷基、-O-苯基或-O-C<sub>1-6</sub> 烷基，其中 C<sub>1-6</sub> 烷基視情況經苯基或-O-苯基取代，其中苯基視情況經取代；

R<sup>12</sup> 及 R<sup>13</sup> 中之各者獨立地為 H 或視情況經取代之 C<sub>1-6</sub> 烷基；

各 R<sup>14</sup> 獨立地為 H、-OH、鹵素、-C<sub>1-6</sub> 烷基、-O-C<sub>1-6</sub> 烷基或苯基，其中-C<sub>1-6</sub> 烷基、-O-C<sub>1-6</sub> 烷基及苯基視情況經取代；

各 R<sup>15</sup> 獨立地為 H、-OH、鹵素、-C<sub>1-6</sub> 烷基或-O-C<sub>1-6</sub> 烷基，其中-C<sub>1-6</sub> 烷基及-O-C<sub>1-6</sub> 烷基視情況經取代；

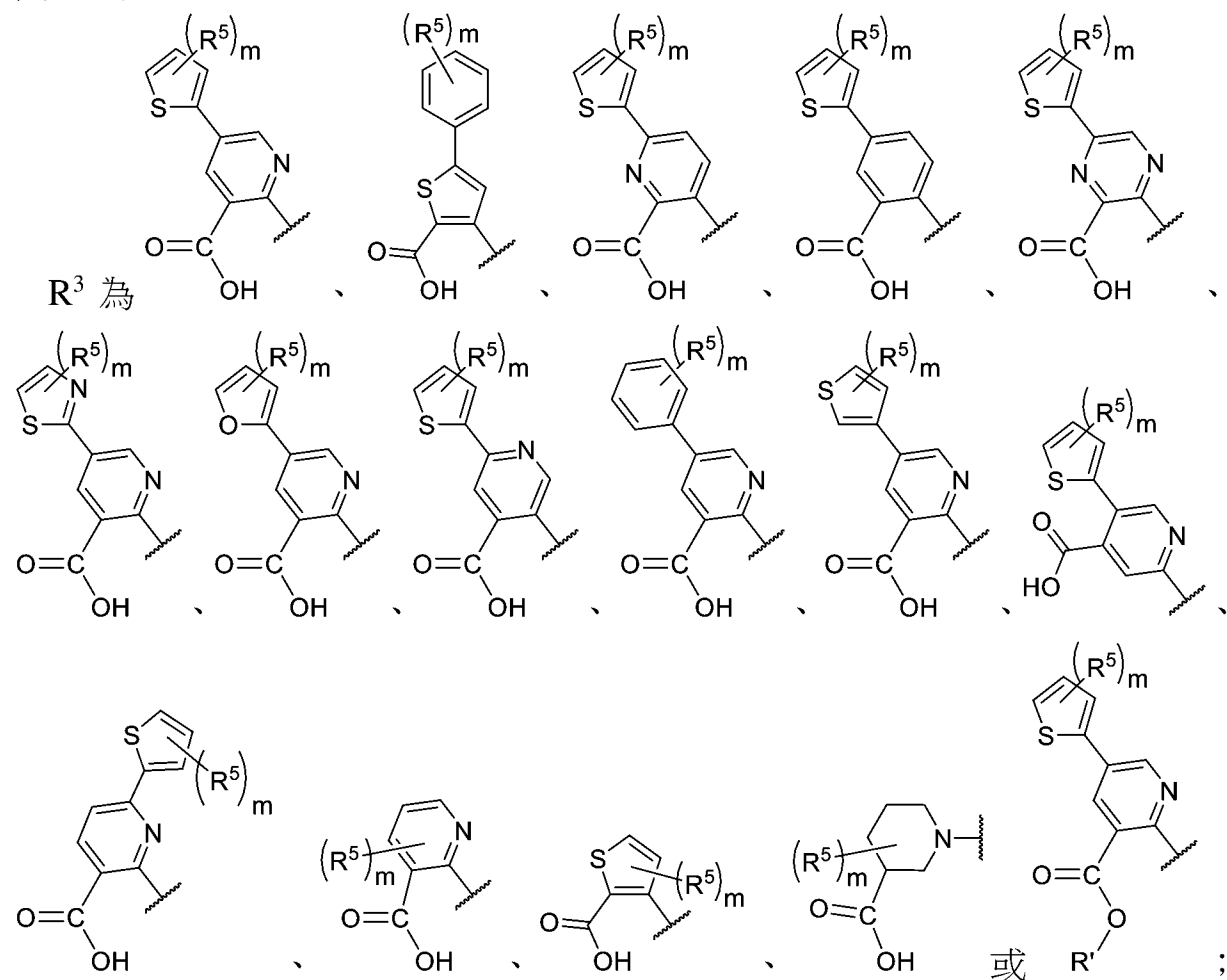
Y 為 O、CH<sub>2</sub> 或 CHR<sup>15</sup>；

t 為 0、1、2、3 或 4；

X 為 C 或 N；



$R^2$  為視情況經鹵素或-OR'取代 1-6 次之 3-6 員單環飽和碳環、視情況經鹵素或-OR'取代 1-6 次之  $C_{1-6}$  烷基或視情況經 3-6 員單環飽和碳環或苯環取代 1 次之  $C_{1-6}$  烷基，其中該 3-6 員單環飽和碳環及苯環視情況經鹵素或-OR'取代 1-6 次；



各  $R^4$  獨立地為鹵素、-OR<sup>1</sup> 或視情況經鹵素取代 1-6 次之  $C_{1-6}$  烷基；

各  $R^5$  獨立地為鹵素或視情況經鹵素取代 1-6 次之  $C_{1-6}$  烷基；

各 R 獨立地為 H、視情況經鹵素、-OR' 或-N(R')<sub>2</sub> 取代 1-6 次之  $C_{1-6}$  烷基或視情況經鹵素取代 1-6 次之 3-6 員單環飽和碳環；

各 R' 獨立地為 H、-OR 或視情況經鹵素取代 1-6 次之  $C_{1-6}$  烷基；

m 為 0 或 1；且

n 為 0、1 或 2。

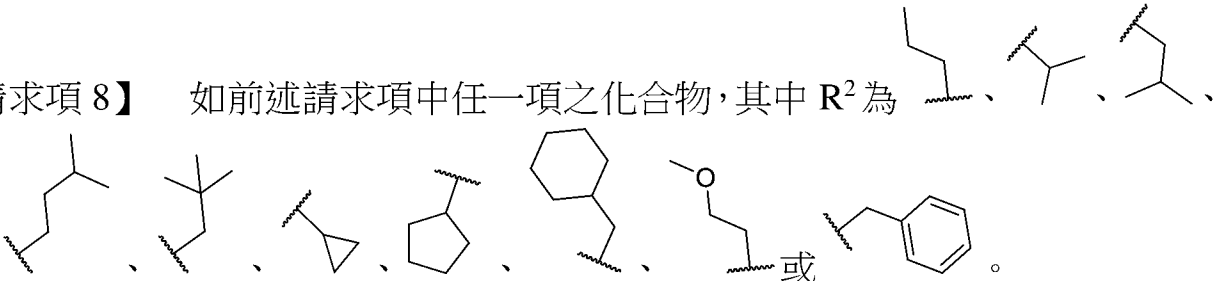
**【請求項 3】** 如請求項 1 或 2 之化合物，其中 X 為 C 或 CR<sup>4</sup>。

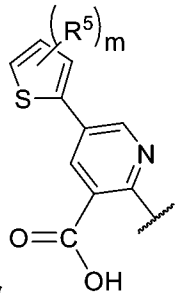
【請求項 4】 如請求項 1 至 3 中任一項之化合物，其中  $R^1$  為視情況經鹵素、-OR 或-N(R)<sub>2</sub> 取代 1-6 次之 C<sub>1-6</sub> 烷基。

【請求項 5】 如請求項 4 之化合物，其中  $R^1$  為未經取代之 C<sub>1-6</sub> 烷基。

【請求項 6】 如請求項 1 至 5 中任一項之化合物，其中  $R^2$  為視情況經鹵素或-OR' 取代 1-6 次之 C<sub>1-6</sub> 烷基。

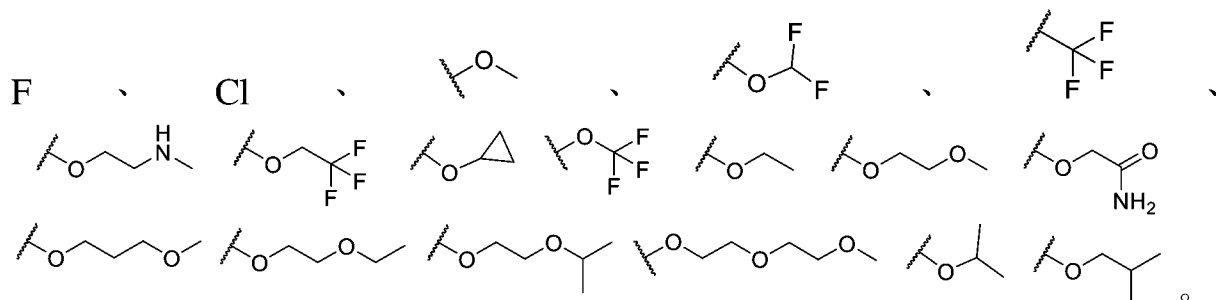
【請求項 7】 如請求項 1 至 5 中任一項之化合物，其中  $R^2$  為視情況經 3-6 員單環飽和碳環取代 1 次之 C<sub>1-6</sub> 烷基，其中該 3-6 員單環飽和碳環視情況經鹵素或-OR' 取代 1-6 次。

【請求項 8】 如前述請求項中任一項之化合物，其中  $R^2$  為  。

【請求項 9】 如前述請求項中任一項之化合物，其中  $R^3$  為  。

【請求項 10】 如前述請求項中任一項之化合物，其中各  $R^4$  獨立地為鹵素或-OR<sup>1</sup>。

【請求項 11】 如前述請求項中任一項之化合物，其中各  $R^4$  獨立地選自-OH、

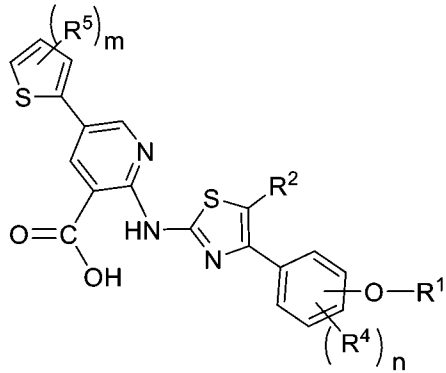


【請求項 12】 如前述請求項中任一項之化合物，其中 m 為 0。

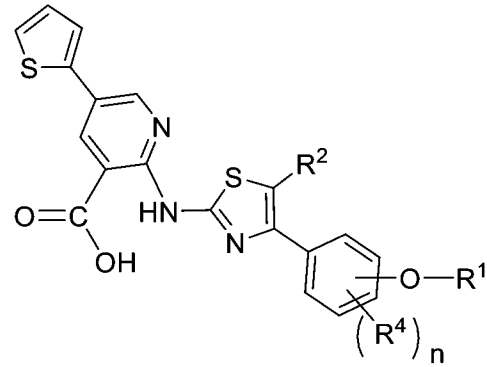
【請求項 13】 如前述請求項中任一項之化合物，其中  $n$  為 1。

【請求項 14】 如請求項 1 之化合物，其中該化合物具有式 **II**、**II-a**、**II-b** 或 **II-c**：

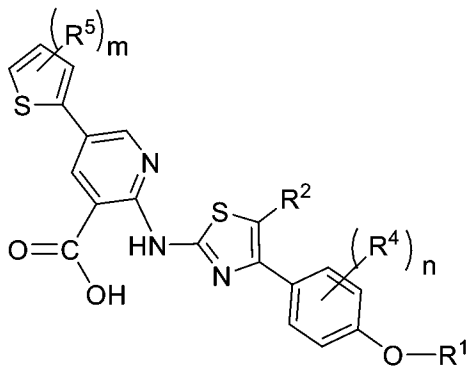
**c**：



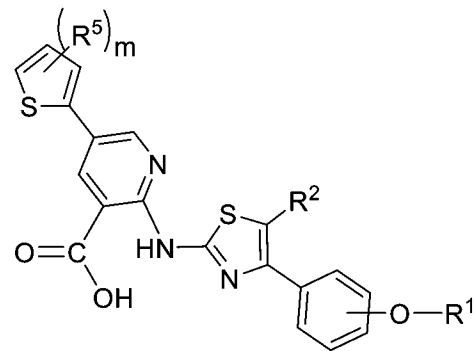
**(II)**



**(II-a)**



**(II-b)**

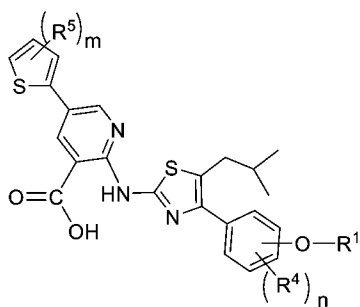


**(II-c)**

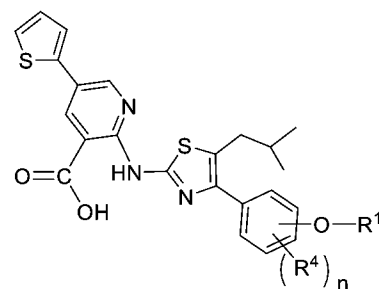
或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項 15】 如請求項 1 之化合物，其中該化合物具有式 **III**、**III-a**、**III-b** 或 **III-c**：

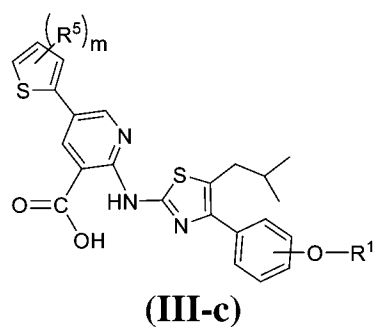
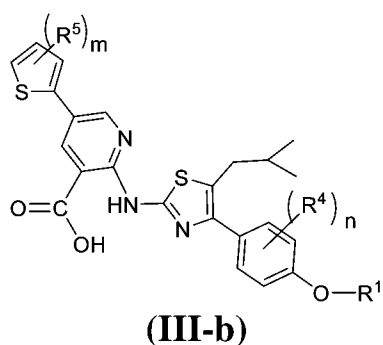
**III-c**：



**(III)**

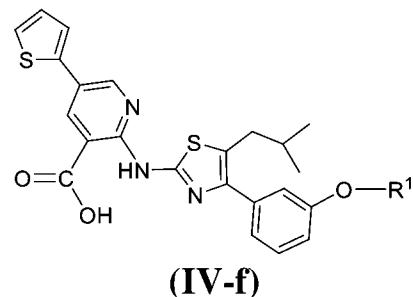
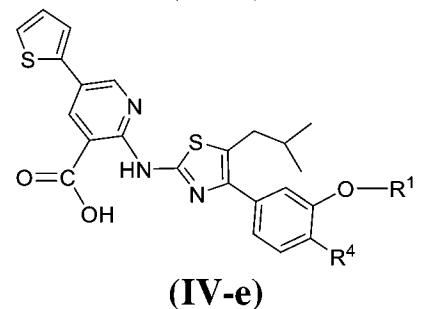
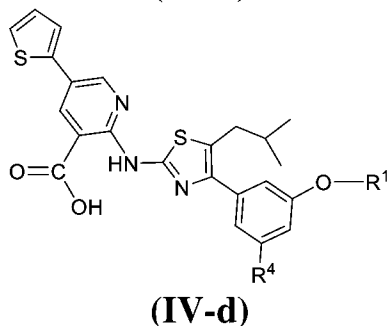
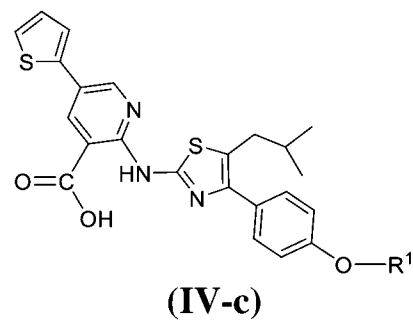
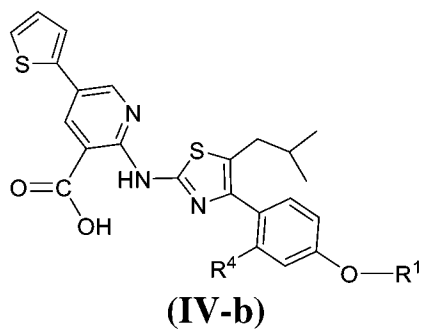
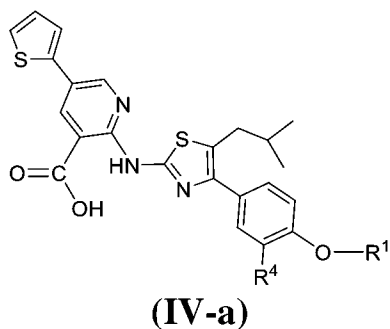


**(III-a)**



或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項 16】 如請求項 1 之化合物，其中該化合物具有式 IV-a 至 IV-f：



或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項 17】 如請求項 1 或 2 之化合物，其中該化合物選自表 1 或表 2 中之彼等化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項 18】 一種醫藥組合物，其包含如請求項 1 至 17 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及醫藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑。

【請求項 19】 一種治療患者之 eIF4E 介導之疾病、病症及/或疾患的方法，該方法包含向該患者投與如請求項 1 至 17 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。