



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公告本

(11) 證書號數：TW I887559 B

(45) 公告日：中華民國 114 (2025) 年 06 月 21 日

(21) 申請案號：111128139

(22) 申請日：中華民國 107 (2018) 年 03 月 20 日

(51) Int. Cl. : C07D487/04 (2006.01)

C07D519/00 (2006.01)

A61K31/407 (2006.01)

A61K31/428 (2006.01)

A61K31/436 (2006.01)

A61K31/4439 (2006.01)

A61K31/538 (2006.01)

A61P7/06 (2006.01)

(30) 優先權：2017/03/20 美國

62/473,751

(71) 申請人：瑞士商諾佛 儂迪克保健股份公司 (瑞士) NOVO NORDISK HEALTH CARE AG  
(CH)

瑞士

(72) 發明人：艾瑞克森 安那 ERICSSON, ANNA (US)

(74) 代理人：閻啓泰；林景郁

(56) 參考文獻：

JP 2344453B1

審查人員：吳祖漢

申請專利範圍項數：17 項 圖式數：1 共 152 頁

(54) 名稱

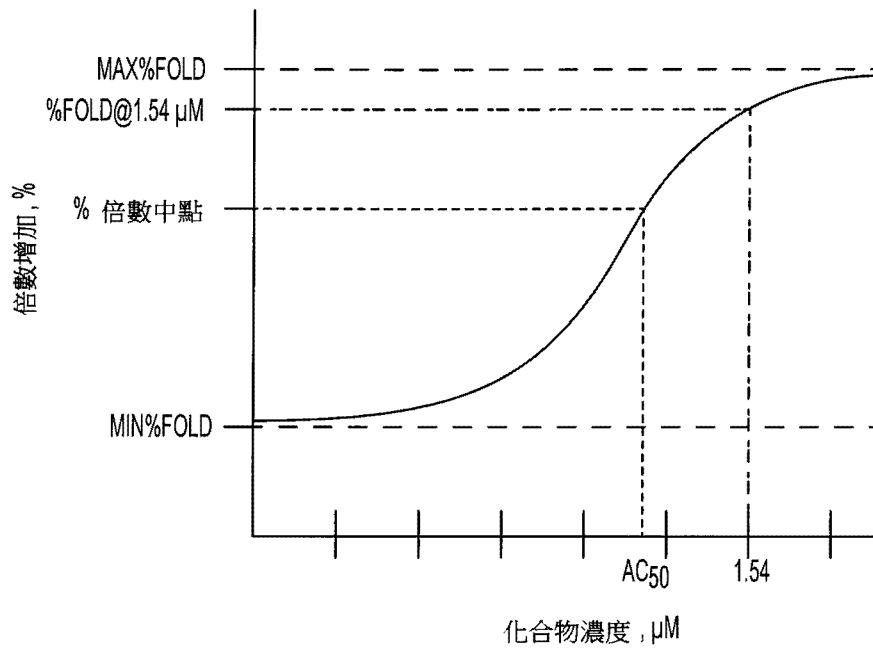
作為丙酮酸激酶 (PKR) 活化劑之吡咯并吡咯組成物

(57) 摘要

本揭露係關於調節丙酮酸激酶，且提供用作 PKR 之活化劑之新穎化學化合物，以及此等化合物 PKR 活化劑化合物用於治療與 PKR 及/或 PKM2 相關之疾病及病症之各種用途。

The disclosure relates to modulating pyruvate kinase and provides novel chemical compounds useful as activators of PKR, as well as various uses of these compounds. PKR activator compounds useful in the treatment of diseases and disorders associated with PKR and/or PKM2.

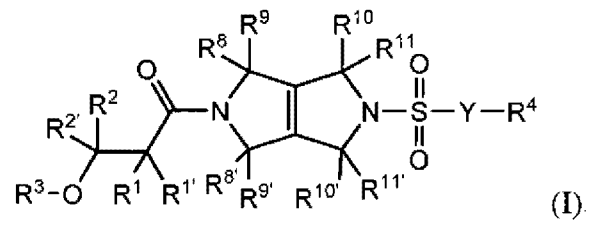
指定代表圖：



【圖 1】

特徵化學式：

式 (I)





I887559

## 【發明摘要】

### 【中文發明名稱】

作為丙酮酸激酶（PKR）活化劑之吡咯并吡咯組成物

### 【英文發明名稱】

PYRROLOPYRROLE COMPOSITIONS AS PYRUVATE KINASE  
(PKR) ACTIVATORS

### 【中文】

本揭露係關於調節丙酮酸激酶，且提供用作PKR之活化劑之新穎化學化合物，以及此等化合物PKR活化劑化合物用於治療與PKR及/或PKM2相關之疾病及病症之各種用途。

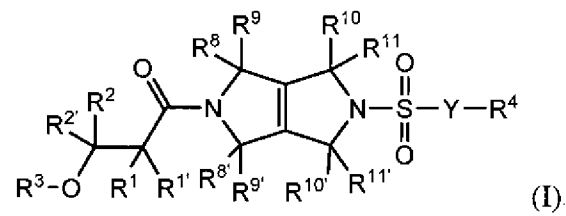
### 【英文】

The disclosure relates to modulating pyruvate kinase and provides novel chemical compounds useful as activators of PKR, as well as various uses of these compounds. PKR activator compounds useful in the treatment of diseases and disorders associated with PKR and/or PKM2.

【指定代表圖】圖 1

【代表圖之符號簡單說明】無

【特徵化學式】式 (I)



## 【發明說明書】

### 【中文發明名稱】

作為丙酮酸激酶（PKR）活化劑之吡咯并吡咯組成物

### 【英文發明名稱】

PYRROLOPYRROLE COMPOSITIONS AS PYRUVATE KINASE (PKR) ACTIVATORS

### 【技術領域】

【0001】本揭露係關於調節丙酮酸激酶，其包括可用作PKR活化劑之新穎化合物。

### 【先前技術】

【0002】丙酮酸激酶(PK)將磷酸烯醇丙酮酸(PEP)及三磷酸腺苷(ADP)分別轉化為丙酮酸及三磷酸腺苷(ATP)，此為糖解之最後一步。在人類中，四種PK同功型由兩種結構基因表現。*PKLR*基因分別編碼類紅血球及肝臟中表現之PKR及PKL組織特異性同功型。*PKM*基因編碼腦及骨骼肌中表現之同功型PKM1、及除類紅血球之外的胎兒及大多數成人組織中表現之PKM2(M2型丙酮酸激酶)(Takenaka等人, Eur J Biochem 1991, 198: 101)。

【0003】*PKLR*基因之突變可導致丙酮酸激酶缺陷(PKD)(體染色體隱性病徵)，此為紅血球中糖解途徑之最

常見的酶缺陷。已經在結構 *PKLR* 基因上鑒定超過 200 種不同的突變 (Bianchi 等人, *Blood Cells Mol Dis* 2000, 26 : 47)。通常, 大多數 PKD 患者與兩種不同的突變對偶基因雜合, 但亦已經描述純合突變 (Diez 等人 *Blood* 2005, 106 : 1851)。PKD 之臨床症狀自輕度至重度貧血顯著變化。突變可減少 PK 酶活性或降低 PK 蛋白質穩定性。病理學表現通常在酶活性低於 25% 正常 PK 活性時有所觀察, 且嚴重疾病一直與高度網狀球增多症相關 (Miwa 等人, *Am J Hematol* 51 : 122)。儘管 PKD 之全球發病率不得而知, 但是已估計在北美每百萬人中有 51 例 (Beutler 等人, *Blood* 2000, 95 : 3585)。

【 0004 】 當前, 對於嚴重 PKD 沒有確定性治療 (Cazzola, *Haematologica* 2005, 90 : 1)。儘管脾切除術可在臨床上用於患有嚴重疾病之患者, 但是在一些情況下, 需要同種異體造血移植 (Tanphaichitr 等人, *Bone Marrow Transplant* 2000, 26 : 689)。在此等患者中, 造血幹細胞 (HSC) 基因療法可為一種良好且更有效的治療。已經在動物模型中解決 PKD 之基因療法策略, 表明使用逆轉錄病毒載體將正確型式之人類 *PKLR* 基因引入至造血幹細胞中可減輕疾病 (Meza 等人, *Hum Gene Ther* 2007, 18 : 502)。儘管骨髓移植 (BMT) 或基因療法策略將為疾病之確定性治療, 但是重要的不利作用係與兩種方法相關 (Aiuti 等人, *Gene Ther* 2007, 14 : 1555)。

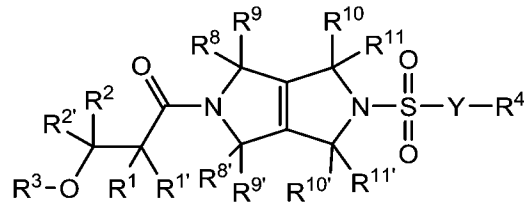
【 0005 】 仍需要改善 PKD 治療之策略, 包括發現 / 開

發PKR活化小分子。PKR以二聚體及四聚體狀態存在，但是作為四聚體最有效地發揮作用。已顯示小分子能夠將PKR平衡轉換為四聚體(最有活性)形式，為其用作PKD相關溶血性貧血之療法提供機制原理。因此，需要用於治療與調節PKR及/或PKM2相關之疾病及病症之PKR活化化合物。

### 【發明內容】

【0006】在本文中揭示活化PKR之化合物。本文中揭示之PKR活化劑化合物可增加生化檢定中野生型及突變PK酶之活性。此等資料說明本文中揭示之化合物恢復PK缺陷患者中糖解途徑活性之可能性，目的為提供臨床益處。本文中揭示之化合物可用於治療與丙酮酸激酶功能相關之疾病或病症。例如，所揭示之PKR活化劑化合物可用於治療包括但不限於以下之疾病：鐮形細胞病、鐮形細胞貧血及地中海貧血(例如 $\beta$ -地中海貧血)。在其他實施例中，化合物可用於治療與丙酮酸激酶調節有關之其他適應症，包括：遺傳性非球形溶血性貧血、溶血性貧血(例如由磷酸甘油酸激酶缺陷引起之慢性溶血性貧血)、遺傳性球形紅血球症、遺傳性橢圓紅血球增多症、無 $\beta$ 脂蛋白血症(或巴-柯二氏症候群(Bassen-Kornzweig syndrome))、陣發性夜間血紅素尿、獲得性溶血性貧血(例如先天性貧血(例如酶病))或慢性疾病貧血。

【0007】本揭露之一個態樣係關於式I化合物：



(I),

及其醫藥學上可接受之鹽，

其中：

Y為鍵、 $-(CR^5R^{5'})_t-$ 、 $-NR^5(CR^5R^{5'})_t-$ 或 $-O-$ ；

各 $R^1$ 、 $R^{1'}$ 、 $R^2$ 及 $R^{2'}$ 獨立地為 $-H$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_2-C_6)$ 烯基、 $-(C_2-C_6)$ 炔基、 $-(C_3-C_8)$ 環烷基、 $-(C_4-C_8)$ 環烯基、雜環基、芳基、雜芳基、鹵素、 $-CN$ 、 $-OR^5$ 、 $-SR^5$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^5R^{5'}$ 、 $-S(O)_2R^5$ 、 $-S(O)_2NR^5R^{5'}$ 、 $-S(O)R^5$ 、 $-S(O)NR^5R^{5'}$ 、 $-NR^5S(O)_2R^{5'}$ 、 $-NR^5S(O)R^{5'}$ 、 $-C(O)R^5$ 或 $-C(O)OR^5$ ，其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、雜環基、芳基或雜芳基視情況經選自由以下所組成之群組之一或多種取代基取代：側氧基、鹵素、 $-CN$ 、 $-R^5$ 、 $-OR^5$ 、 $-SR^5$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^5R^{5'}$ 、 $-S(O)_2R^5$ 、 $-S(O)_2NR^5R^{5'}$ 、 $-S(O)R^5$ 、 $-S(O)NR^5R^{5'}$ 、 $-NR^5S(O)_2R^{5'}$ 、 $-NR^5S(O)R^{5'}$ 、 $-C(O)R^5$ 及 $-C(O)OR^5$ ；

或 $R^1$ 及 $R^{1'}$ 、或 $R^2$ 及 $R^{2'}$ 連同其所連接之原子一起可組合形成 $-(C_3-C_8)$ 環烷基環、雜環、 $(C_5-C_8)$ 螺環或5至8員螺雜環；

或 $R^1$ 及 $R^2$ 連同其所連接之原子一起可組合形成 $-(C_3-C_8)$ 環烷基環或3至8員雜環；

$R^3$ 獨立地為 $-H$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_2-C_6)$ 烯基、 $-(C_2-$

$C_6$ ) 炔基、 $-(C_3-C_8)$ 環烷基、 $-(C_4-C_8)$ 環烯基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-S(O)_2R^5$ 、 $-S(O)_2NR^5R^{5'}$ 、 $-S(O)R^5$ 、 $-S(O)NR^5R^{5'}$ 、 $-C(O)R^5$ 或 $-C(O)OR^5$ ，其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、雜環基、芳基或雜芳基視情況經選自由以下所組成之群組之一或多種取代基取代：側氧基、鹵素、 $-CN$ 、 $-R^5$ 、 $-OR^5$ 、 $-SR^5$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^5R^{5'}$ 、 $-S(O)_2R^5$ 、 $-S(O)_2NR^5R^{5'}$ 、 $-S(O)R^5$ 、 $-S(O)NR^5R^{5'}$ 、 $-NR^5S(O)_2R^{5'}$ 、 $-NR^5S(O)R^{5'}$ 、 $-C(O)R^5$ 及 $-C(O)OR^5$ ；

或 $R^2$ 及 $R^3$ 連同其所連接之原子一起可組合形成5至8員雜環；

或 $R^1$ 及 $R^3$ 連同其所連接之原子一起可組合形成5至8員雜環；

$R^4$ 為 $-H$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_2-C_6)$ 烯基、 $-(C_2-C_6)$ 炔基、 $-(C_3-C_8)$ 環烷基、 $-(C_4-C_8)$ 環烯基、雜環基、芳基、雜芳基、鹵素、 $-CN$ 、 $-OR^5$ 、 $-SR^5$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^5R^{5'}$ 、 $-S(O)_2R^5$ 、 $-S(O)_2NR^5R^{5'}$ 、 $-S(O)R^5$ 、 $-S(O)NR^5R^{5'}$ 、 $-NR^5S(O)_2R^{5'}$ 、 $-NR^5S(O)R^{5'}$ 、 $-C(O)R^5$ 或 $-C(O)OR^5$ ，其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、雜環基、芳基或雜芳基視情況經選自由以下所組成之群組之一或多種取代基取代：側氧基、鹵素、 $-CN$ 、 $-R^5$ 、 $-OR^5$ 、 $-SR^5$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^5R^{5'}$ 、 $-S(O)_2R^5$ 、 $-S(O)_2NR^5R^{5'}$ 、 $-S(O)R^5$ 、 $-S(O)NR^5R^{5'}$ 、 $-NR^5S(O)_2R^{5'}$ 、 $-NR^5S(O)R^{5'}$ 、 $-C(O)R^5$ 及 $-C(O)OR^5$ ；

各 $R^5$ 及 $R^{5'}$ 在每次出現時獨立地為 $-H$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、

- $(C_2-C_6)$ 烯基、 $-(C_2-C_6)$ 炔基、 $-(C_3-C_8)$ 環烷基、 $-(C_4-C_8)$ 環烯基、雜環基、芳基、雜芳基、鹵素、 $-CN$ 、 $-OR^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^6R^{6'}$ 、 $-S(O)_2R^6$ 、 $-S(O)_2NR^6R^{6'}$ 、 $-S(O)R^6$ 、 $-S(O)NR^6R^{6'}$ 、 $-NR^6S(O)_2R^6$ 、 $-NR^6S(O)R^6$ 、 $-C(O)R^6$ 或 $-C(O)OR^6$ ，其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、雜環基、芳基或雜芳基視情況經選自由以下所組成之群組之一或多種取代基取代：側氧基、鹵素、 $-CN$ 、 $-R^6$ 、 $-OR^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^6R^{6'}$ 、 $-S(O)_2R^6$ 、 $-S(O)_2NR^6R^{6'}$ 、 $-S(O)R^6$ 、 $-S(O)NR^6R^{6'}$ 、 $-NR^6S(O)_2R^6$ 、 $-NR^6S(O)R^6$ 、 $-C(O)R^6$ 及 $-C(O)OR^6$ ；

或相鄰原子上之兩個 $R^5$ 連同其所連接之原子一起形成視情況經一或多個 $R^6$ 取代之芳基環；或相鄰原子上之兩個 $R^5$ 連同其所連接之原子一起形成視情況經一或多個 $R^6$ 取代之雜芳基環；或相鄰原子上之兩個 $R^5$ 連同其所連接之原子一起形成視情況經一或多個 $R^6$ 取代之 $(C_3-C_8)$ 環烷基環；或相鄰原子上之兩個 $R^5$ 連同其所連接之原子一起形成視情況經一或多個 $R^6$ 取代之雜環烷基環；

或相鄰原子上之兩個 $R^{5'}$ 連同其所連接之原子一起形成視情況經一或多個 $R^6$ 取代之芳基環；或相鄰原子上之兩個 $R^{5'}$ 連同其所連接之原子一起形成視情況經一或多個 $R^6$ 取代之雜芳基環；或相鄰原子上之兩個 $R^{5'}$ 連同其所連接之原子一起形成視情況經一或多個 $R^6$ 取代之 $(C_3-C_8)$ 環烷基環；或相鄰原子上之兩個 $R^{5'}$ 連同其所連接之原子一起形成視情況經一或多個 $R^6$ 取代之雜環烷基環；

各  $R^6$  及  $R^{6'}$  在每次出現時獨立地為 -H、 $-(C_1-C_6)$  烷基、 $-(C_2-C_6)$  烯基、 $-(C_2-C_6)$  炔基、 $-(C_3-C_8)$  環烷基、 $-(C_4-C_8)$  環烯基、雜環基、芳基、雜芳基、鹵素、-CN、 $-OR^7$ 、 $-SR^7$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^7R^{7'}$ 、 $-S(O)_2R^7$ 、 $-S(O)_2NR^7R^{7'}$ 、 $-S(O)R^7$ 、 $-S(O)NR^7R^{7'}$ 、 $-NR^7S(O)_2R^{7'}$ 、 $-NR^7S(O)R^{7'}$ 、 $-C(O)R^7$  或  $-C(O)OR^7$ ，其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、雜環基、芳基或雜芳基視情況經選自由以下所組成之群組之一或多種取代基取代：側氧基、鹵素、-CN、 $-R^7$ 、 $-OR^7$ 、 $-SR^7$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^7R^{7'}$ 、 $-S(O)_2R^7$ 、 $-S(O)_2NR^7R^{7'}$ 、 $-S(O)R^7$ 、 $-S(O)NR^7R^{7'}$ 、 $-NR^7S(O)_2R^{7'}$ 、 $-NR^7S(O)R^{7'}$ 、 $-C(O)R^7$  及  $-C(O)OR^7$ ；

各  $R^7$  及  $R^{7'}$  在每次出現時獨立地為 -H、 $-(C_1-C_6)$  烷基、 $-(C_2-C_6)$  烯基、 $-(C_2-C_6)$  炔基、 $-(C_3-C_8)$  環烷基、 $-(C_4-C_8)$  環烯基、雜環基、芳基、雜芳基、鹵素、-CN、-OH、-SH、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_2H$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-S(O)H$ 、 $-S(O)NH_2$ 、 $-NHS(O)_2H$ 、 $-NHS(O)H$ 、 $-C(O)H$  或  $-C(O)OH$ ，其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、雜環基、芳基或雜芳基視情況經選自由以下所組成之群組之一或多種取代基取代：側氧基、鹵素、-CN、-OH、-SH、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_2H$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-S(O)H$ 、 $-S(O)NH_2$ 、 $-NHS(O)_2H$ 、 $-NHS(O)H$ 、 $-C(O)H$  及  $-C(O)OH$ ；

各  $R^8$ 、 $R^{8'}$ 、 $R^9$ 、 $R^{9'}$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{10'}$ 、 $R^{11}$  及  $R^{11'}$  在每次出現時獨立地為 -H、 $-(C_1-C_6)$  烷基、 $-(C_2-C_6)$  烯基、 $-(C_2-C_6)$  炔基、 $-(C_3-C_8)$  環烷基或  $-(C_4-C_8)$  環烯基，其中各烷基、烯

基、炔基、環烷基及環烯基視情況經選自由以下所組成之群組之一或多種取代基取代：側氧基、鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{R}^7$ 、 $-\text{OR}^7$ 、 $-\text{SR}^7$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^7\text{R}^{7'}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^7$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^7\text{R}^{7'}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^{7'}$ 、 $-\text{NR}^7\text{S}(\text{O})_2\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^7\text{S}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 及 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$ ；且

$t$ 為0、1、2或3。

**【0008】** 除非本文另外指示，否則 $\text{R}^6$ 、 $\text{R}^{6'}$ 、 $\text{R}^8$ 、 $\text{R}^{8'}$ 、 $\text{R}^9$ 、 $\text{R}^{9'}$ 、 $\text{R}^{10}$ 、 $\text{R}^{10'}$ 、 $\text{R}^{11}$ 及 $\text{R}^{11'}$ 之每一者之本文中揭示之 $\text{R}^7$ 及 $\text{R}^{7'}$ 之每次出現係獨立地選自 $\text{R}^7$ 及 $\text{R}^{7'}$ 之可能敘述值之任一者。例如，除非本文另外指示，否則值 $\text{R}^7$ 可具有 $\text{R}^6$ 、 $\text{R}^{6'}$ 、 $\text{R}^8$ 、 $\text{R}^{8'}$ 、 $\text{R}^9$ 、 $\text{R}^{9'}$ 、 $\text{R}^{10}$ 、 $\text{R}^{10'}$ 、 $\text{R}^{11}$ 及 $\text{R}^{11'}$ 之每一者之不同值。

**【0009】** 在另一態樣中，本揭露提供包含式I化合物及醫藥學上可接受之載劑之醫藥組成物。

**【0010】** 在另一態樣中，本揭露提供治療與調節丙酮酸激酶(PKR)相關之疾病或病症的方法，該方法包含向有需要之患者投與有效量之式I化合物。

**【0011】** 本揭露亦提供治療有需要之受試者中與PKR活性降低相關之疾病的方法，該方法包含向受試者投與有效量之式I化合物。

**【0012】** 本揭露之另一態樣為一種活化PKR之方法，其包含使PKR與有效量之式I化合物接觸。

**【0013】** 本揭露之進一步態樣包括：增加紅血球壽命之方法；調控血液中2,3-二磷酸甘油酸酯水準之方法；及

調控血液中ATP水準之方法；前述方法之每一者包含向有需要之受試者投與有效量之式I化合物。

【0014】本揭露之另一態樣提供治療遺傳性非球形溶血性貧血之方法，其包含向有需要之受試者投與有效量之式I化合物。

【0015】本文中亦提供治療與2,3二磷酸甘油酸酯水準增加相關之疾病或病症之方法，其包含向有需要之受試者投與有效量之式I化合物。

【0016】本文中提供之本揭露之另一態樣包括治療與ATP水準降低相關之疾病或病症之方法，其包含向有需要之受試者投與有效量之式I化合物。

【0017】本揭露之進一步態樣包括治療鐮形細胞貧血之方法，其包含向有需要之受試者投與治療有效量之式I之任一者。

【0018】本揭露之進一步態樣包括治療溶血性貧血之方法，其包含向有需要之受試者投與治療有效量之式I化合物。

【0019】本揭露之另一態樣包括治療 $\beta$ 地中海貧血之方法，其包含向有需要之受試者投與治療有效量之式I化合物。

### 【圖式簡單說明】

【0020】[圖1]顯示本文中揭示之化合物之示範性劑量-反應曲線。劑量-反應曲線可使用ActivityBase XE

Runner 之標準四參數擬合算法來生成，以確定 MAX%Fold、MIN%Fold、斜率及 AC<sub>50</sub>。MAX%Fold 為任何化合物濃度下所觀察到之最高倍數增加%，且 MIN%Fold 為在任何化合物濃度下所觀察到之最低倍數增加%。化合物之 AC<sub>50</sub> 值為沿著四參數邏輯曲線擬合之倍數增加% 介於 MAX%Fold 及 MIN%Fold 之間一半 (倍數中點%) 之濃度 (μM)。用於評估本揭露之化合物之另一有用參數為 %Fold@1.54 μM，其為 1.5 μM (例如，1.54 μM) 之化合物濃度下之倍數增加%。X 軸及 y 軸不一定為按比例的。

### 【實施方式】

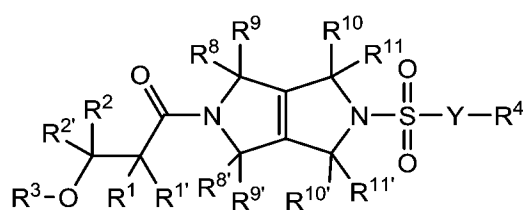
#### 相關申請案之交互參照

【0021】本申請案要求於 2017 年 3 月 20 日提交的美國臨時專利申請案第 62/473,751 號之優先權，該申請案之全部內容特此以引用之方式併入。

【0022】本揭露係關於能夠活化 PKR 及 / 或 PKM2 活性之化合物及組成物。本揭露之特徵在於藉由向有需要之患者投與治療有效量之式 (I) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽來治療 PKR 及 / 或 PKM2 起作用之疾病或病症的方法。本揭露之方法可用於藉由活化 PKR 及 / 或 PKM2 酶之活性來治療各種 PKR 及 / 或 PKM2 依賴性疾病及病症。PKR 及 PKM2 之活化提供治療疾病之新穎方法，該等疾病包括但不限於鐮形細胞病、鐮形細胞貧血、地中海貧血 (例如 β-地中海貧血)、遺傳性非球形溶血性貧血、溶血性貧血 (例如由磷酸

甘油酸激酶缺陷引起之慢性溶血性貧血)、遺傳性球形紅血球症、遺傳性橢圓紅血球增多症、無 $\beta$ 脂蛋白血症(或巴-柯二氏症候群(Bassen-Kornzweig syndrome))、陣發性夜間血紅素尿、獲得性溶血性貧血(例如先天性貧血(例如酶病))或慢性疾病貧血。

【0023】在本揭露之第一態樣中，描述式(I)化合物：



I

及其醫藥學上可接受之鹽，其中Y、 $R^1$ 、 $R^{1'}$ 、 $R^2$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^8$ 、 $R^{8'}$ 、 $R^9$ 、 $R^{9'}$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{10'}$ 、 $R^{11}$ 及 $R^{11'}$ 如本文以上所述。

【0024】本揭露之詳情陳述於以下隨附描述中。儘管與本文所述之彼等方法及材料類似或等效的方法及材料可用於本揭露之實踐或測試，但現在描述說明性方法及材料。本揭露之其他特徵、目標及優勢自描述及申請專利範圍將顯而易見。在說明書及所附申請專利範圍中，單數形式亦包括複數，除非上下文另有清楚指示。除非另外定義，否則本文所用之所有技術及科學術語皆與本揭露所屬之技術中之一般技術人士通常所理解具有相同含義。此說明書中所引用之所有專利及出版物皆以全文引用之方式併入本文中。

## 定義

【0025】冠詞「一(個/種)」在揭露中用於指代一個(種)或多於一個(種)(例如，至少一個(種))的該冠詞之語法客體。舉例而言，「要素」意指一個要素或多於一個要素。

【0026】除非另外說明，否則術語「及/或」在本揭露中用於意指「及」或「或」。

【0027】術語「視情況經取代之」應理解為意指給定化學部分(例如烷基)可(但不必要)鍵結其他取代基(例如雜原子)。例如，視情況經取代之烷基可為完全飽和烷基鏈(例如純烴)。或者，相同的視情況經取代之烷基可使取代基替代一或多個氫原子。例如，該取代基可在沿著鏈上之任何點處結合至鹵素原子、羥基或本文所述之任何其他取代基。因此，術語「視情況經取代之」意指給定化學部分具有含有其他官能基之可能性，但不一定具有任何進一步官能基。所述基團之可選取代中使用之合適取代基包括但不限於鹵素、側氧基、-OH、-CN、-COOH、-CH<sub>2</sub>CN、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)鹵烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)鹵烷氧基、-O-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)烯基、-O-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)炔基、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)烯基、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)炔基、-OP(O)(OH)<sub>2</sub>、-OC(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、-C(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、-OC(O)O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、-NH<sub>2</sub>、-NH((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基)、-N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基)<sub>2</sub>、-NHC(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、-C(O)NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、-S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、-S(O)NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基及S(O)N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基)<sub>2</sub>。取代基本身可視

情況經取代。如本文所使用之「視情況經取代之」亦係指經取代的或未經取代的，其含義如下所述。

**【0028】**如本文所使用，術語「經取代之」意指指定基團或部分帶有一或多個合適之取代基，其中取代基可在一個或多個位置處連接至指定基團或部分。例如，經環烷基取代之芳基可指示環烷基用鍵或藉由與芳基稠合且共享二或更多個共同原子來連接至芳基之一個原子。

**【0029】**如本文所使用，術語「未經取代之」意指指定基團不帶有取代基。

**【0030】**如本文所使用，術語「部分不飽和的」係指包括至少一個雙鍵或三鍵之環部分。術語「部分不飽和的」意欲涵蓋具有多個不飽和位點之環，但不意欲包括如本文所定義之芳基或雜芳基部分。

**【0031】**除非另外具體定義，否則術語「芳基」係指具有1至3個具有總計5至14個環原子之芳環之環狀芳族烴基，包括單環或雙環基團諸如苯基、聯苯基或萘基。當含有兩個芳環(二環等)時，芳基之芳環可在單一點(例如聯苯)或稠合(例如萘基)處連接。在任何連接點處，芳基可視情況經一或多個取代基，例如1至5個取代基取代。示範性取代基包括但不限於-鹵素、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、-O-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)烯基、-O-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)炔基、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)烯基、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)炔基、-OH、-OP(O)(OH)<sub>2</sub>、-OC(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、-C(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、-OC(O)O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、-NH<sub>2</sub>、NH((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基)、N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基)<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、-S(O)NH(C<sub>1</sub>-

C<sub>6</sub>)烷基及-S(O)N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基)<sub>2</sub>。取代基本身可視情況經取代。此外，當含有兩個稠合環時，本文所定義之芳基可具有與完全不飽和環稠合之不飽和或部分飽和之環。此等芳基之示範性環系包括但不限於苯基、聯苯基、萘基、蔥基、非那烯基(phenaleny1)、菲基、茛滿基、茛基、四氫萘基、四氫苯并輪烯基及類似者。

【0032】除非另外具體定義，否則「雜芳基」意指5至24個環原子之單價單環或多環芳族基團，其含有一或多個選自由N、O及S所組成之群組之環雜原子，其餘環原子為C。如本文所定義之雜芳基亦意指雜原子選自由N、O及S所組成之群組之雙環雜芳族基團。芳族基團視情況獨立地經一或多個本文所述之取代基取代。實例包括但不限於呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡啶基、吡啶基、嘧啶基、咪啶基、異噁啶基、噁啶基、噁二啶基、吡嗪基、吡啶基、噻吩-2-基、喹啉基、苯并吡喃基、異噻啶基、噻啶基、噻二啶、吡啶、苯并咪啶基、噻吩并[3,2-b]噻吩、三啶基、三嗪基、咪啶并[1,2-b]吡啶基、呋喃并[2,3-c]吡啶基、咪啶并[1,2-a]吡啶基、吡啶基、吡咯并[2,3-c]吡啶基、吡咯并[3,2-c]吡啶基、吡啶并[3,4-c]吡啶基、噻吩并[3,2-c]吡啶基、噻吩并[2,3-c]吡啶基、噻吩并[2,3-b]吡啶基、苯并噻啶基、吡啶基、吡啶基、吡啶酮基、二氫苯并噻吩基、二氫苯并呋喃基、苯并呋喃、口克啶基、硫口克啶基、四氫喹啉基、二氫苯并噻嗪、二氫苯并噁烷基、喹啉基、異喹啉基、1,6-萘啶基、苯并[de]異喹啉基、吡

啶并[4,3-b][1,6]蔡啶基、噻吩并[2,3-b]吡嗪基、喹啉基、四唑并[1,5-a]吡啶基、[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶基、異吲哚基、吡咯并[2,3-b]吡啶基、吡咯并[3,4-b]吡啶基、吡咯并[3,2-b]吡啶基、咪唑并[5,4-b]吡啶基、吡咯并[1,2-a]嘧啶基、四氫吡咯并[1,2-a]嘧啶基、3,4-二氫-2H-1 $\lambda^2$ -吡咯并[2,1-b]嘧啶、二苯并[b,d]噻吩、吡啶-2-酮、呋喃并[3,2-c]吡啶基、呋喃并[2,3-c]吡啶基、1H-吡啶并[3,4-b][1,4]噻嗪基、苯并噁唑基、苯并異噁唑基、呋喃并[2,3-b]吡啶基、苯并噻吩基、1,5-蔡啶基、呋喃并[3,2-b]吡啶、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶基、苯并[1,2,3]三唑基、咪唑并[1,2-a]嘧啶基、[1,2,4]三唑并[4,3-b]噻嗪基、苯并[c][1,2,5]噻二唑基、苯并[c][1,2,5]噁二唑、1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮、3,4-二氫-2H-吡啶并[1,5-b][1,2]噁嗪基、4,5,6,7-四氫吡啶并[1,5-a]吡啶基、噻唑并[5,4-d]噻唑基、咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑基、噻吩并[2,3-b]吡咯基、3H-吲哚基及其衍生物。此外，當含有兩個稠合環時，本文所定義之雜芳基可具有與完全不飽和環稠合之不飽和或部分飽和之環。此等雜芳基之示範性環系包括吲哚基、吲哚酮基、二氫苯并噻吩基、二氫苯并呋喃、口克皖基、硫口克皖基、四氫喹啉基、二氫苯并噻嗪、3,4-二氫-1H-異喹啉基、2,3-二氫苯并呋喃、吲哚基、吲哚基及二氫苯并噁烷基。

**【0033】** 「鹵素」或「鹵基」係指氟、氯、溴或碘。

**【0034】** 「烷基」係指含有1至12個碳原子之直鏈或

分支鏈飽和烴。(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基之實例包括但不限於甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、異丙基、異丁基、第二丁基、第三丁基、異戊基、新戊基及異己基。烷基可經一或多個取代基取代。

**【0035】**「烷氧基」係指在鏈中含有具有末端「O」之1至12個碳原子的直鏈或分支鏈飽和烴，例如-O(烷基)。烷氧基之實例包括但不限於甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、第三丁氧基或戊氧基。

**【0036】**術語「伸烷基(alkylene或alkylenyl)」係指二價烷基。任何以上所提及單價烷基可藉由從烷基中奪取第二氫原子來成為伸烷基。如本文所定義，伸烷基亦可為C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>伸烷基。伸烷基可進一步為C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>伸烷基。一般伸烷基包括但不限於-CH<sub>2</sub>-、-CH(CH<sub>3</sub>)-、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-、-CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-及類似者。

**【0037】**「環烷基」或「碳環基」意指含有3至18個碳原子之單環或多環飽和環。環烷基之實例包括但不限於環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、降莖基(norboranyl)、norbornyl、二環[2.2.2]辛基或二環[2.2.2]辛基及其衍生物。C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>環烷基為含有介於3與8個之間碳原子之環烷基。環烷基可為稠合的(例如，十氫萘)或橋聯的(例如，降莖烷)。環烷基可經一或多個取代基取代。

**【0038】**「雜環基」或「雜環烷基」意指5至7員單環

或7至10員多環，其含有碳基取自氧、氮或硫之雜原子，其中此類環為飽和的或部分不飽和的。雜環烷基環結構可經一或多種取代基取代。取代基本身可視情況經取代。雜環基環之實例包括但不限於氧雜環丁烷基、氮雜環丁烷基、四氫呋喃基、四氫吡喃基、吡咯啉基、噁唑啉基、噁唑啉基、噻唑啉基、噻唑啉基、吡喃基、硫呋喃基、四氫吡喃基、dioxalinylyl、哌啉基、嗎啉基、硫嗎啉基、硫嗎啉基S氧化物、硫嗎啉基S二氧化物、哌嗪基、氮呋基、氧呋基(oxepinylyl)、二氮呋基、莨菪烷基、噁唑啉酮基及同莨菪烷基(homotropanylyl)。

【0039】術語「羥烷基」意指烷基經一或多個OH基團取代之如以上所定義之烷基。羥烷基之實例包括HO-CH<sub>2</sub>-、HO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-及CH<sub>3</sub>-CH(OH)-。

【0040】如本文所使用之術語「鹵烷基」係指經一或多個鹵素取代之如本文所定義之烷基。鹵烷基之實例包括但不限於三氟甲基、二氟甲基、五氟乙基、三氯甲基等。

【0041】如本文所使用之術語「鹵烷氧基」係指經一或多個鹵素取代之如本文所定義之烷氧基。鹵烷氧基之實例包括但不限於三氟甲氧基、二氟甲氧基、五氟乙氧基、三氯甲氧基等。

【0042】如本文所使用之術語「氰基」意指使碳原子藉由三鍵連接至氮原子之取代基，亦即-C≡N。

【0043】「螺環烷基」或「螺環基」意指兩個環透過單個原子連接之碳生(carbogenic)雙環系統。環之尺寸及

性質可能不同，或尺寸及性質相同。實例包括螺戊烷、螺環己烷、螺庚烷、螺環辛烷、螺壬烷或螺癸烷。螺環中之一個或兩個環可稠合至另一個碳環、雜環、芳族或雜芳族環。(C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>)螺環烷基為含有介於5與12個之間碳原子的螺環。一或多個碳原子可經雜原子取代。

**【0044】**術語「螺雜環烷基」或「螺雜環基」應理解為意指至少一個環為雜環(例如，至少一個環為呋喃基、嗎啉基或哌啶基)之螺環。

**【0045】**術語「異構物」係指具有相同組成及分子量但物理及/或化學特性不同的化合物。結構差異可在於構成(例如，幾何異構物)或旋轉偏極光平面之能力(立體異構物)。關於立體異構物，式(I)化合物可具有一或多個不對稱碳原子且可作為外消旋物、外消旋混合物或作為個別鏡像異構物或非鏡像異構物存在。

**【0046】**本揭露亦包括醫藥組成物，其包含有效量之揭示之化合物及醫藥學上可接受之載劑。

**【0047】**「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，該文獻係以引用之方式併入本文中。代表性醫藥學上可接受之鹽包括例如水溶性及水不溶性鹽，諸如乙酸鹽、氨基磺酸鹽(amsonate)(4,4-二氨基芪-2,2-二磺酸鹽)、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、碳酸氫鹽、硫酸氫鹽、酒石酸氫鹽、硼酸鹽、溴化物、丁酸鹽、鈣鹽、依地酸鈣、樟腦磺酸鹽、

碳酸鹽、氯化物、檸檬酸鹽、克拉維酸鹽、二鹽酸鹽、依地酸鹽、乙二磺酸鹽、硫酸月桂酸鹽、乙磺酸鹽、富馬酸鹽、葡庚糖酸鹽、葡糖酸鹽、谷胺酸鹽、對羥乙醯胺基苯胂酸鹽(glycollylarsanilate)、六氟磷酸鹽、己基間苯二酸鹽(hexylresorcinate)、海巴鹽(hydrabamine)、氫溴酸鹽、鹽酸鹽、羥基萘甲酸鹽、碘化物、異硫磺酸鹽、乳酸鹽、乳糖酸鹽、月桂酸鹽、鎂、蘋果酸鹽、馬來酸鹽、扁桃酸鹽、甲磺酸鹽、甲基溴化物、甲基硝酸鹽、甲基硫酸鹽、黏酸鹽、萘磺酸鹽、硝酸鹽、N-甲基葡糖胺銨鹽、3-羥基-2-萘甲酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、雙羥萘酸鹽(1,1-亞甲基-雙-2-羥基-3-萘甲酸鹽，依伯酸鹽(einbonate))、泛酸鹽、磷酸鹽/二磷酸鹽、苦味酸鹽、聚半乳糖醛酸鹽、丙酸鹽、對甲苯磺酸鹽、水楊酸鹽、硬脂酸鹽、次乙酸鹽、琥珀酸鹽、硫酸鹽、磺基水楊酸鹽、蘇拉明酸鹽(suramate)、單寧酸鹽、酒石酸鹽、茶氯酸鹽(teoclate)、甲苯磺酸鹽、三乙基碘鹽及戊酸鹽。式I化合物可形成亦處於本揭露範疇內之鹽。除非另外指示，否則對本文中式I化合物之提及應理解為包括其鹽。

**【0048】**「患者」或「受試者」為哺乳動物，例如人類、小鼠、大鼠、天竺鼠、狗、貓、馬、牛、豬或非人類靈長類動物，諸如猴、黑猩猩、狒狒或恆河猴。

**【0049】**當與化合物結合使用時，「有效量」為有效治療或預防如本文所述之受試者中之疾病的量。

**【0050】**如本揭露中所使用，術語「載劑」涵蓋載

劑、賦形劑及稀釋劑，且意指涉及將醫藥劑從受試者身體之一個器官或部分運載或運輸至身體之另一器官或部分的材料、組成物或媒劑，諸如液體或固體填充劑、稀釋劑、賦形劑、溶劑或包封材料。

【0051】關於受試者之術語「治療」係指改善受試者病症之至少一種症狀。治療包括治癒、改善或至少部分減輕病症。

【0052】除非另外指示，否則術語「病症」在本揭露中用於意指術語疾病、病狀或病患，且可與其互換使用。

【0053】如本揭露中所使用之術語「投與 (administer)」、「投與 (administering)」或「投與 (administration)」係指向受試者直接投與所揭示之化合物、所揭示之化合物之醫藥學上可接受之鹽或組成物，向受試者直接投與化合物之醫藥學上可接受之鹽或組成物，其可在受試者體內形成等效量的活性化合物。

【0054】術語「癌症」包括但不限於以下癌症：膀胱癌、乳癌(例如導管癌)、子宮頸癌(例如鱗狀細胞癌)、結腸直腸癌(例如腺癌)、食道癌(例如鱗狀細胞癌)、胃癌(例如腺癌、神經管胚細胞瘤、結腸癌、絨毛膜癌、鱗狀細胞癌)、頭頸癌、血液癌(例如急性淋巴球性貧血、急性骨髓性白血病、急性淋巴母細胞性B細胞白血病、退行性大細胞淋巴瘤、B細胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、慢性淋巴球性白血病、慢性嗜酸性粒球性白血病/嗜酸性粒球增多症候群、慢性骨髓性白血病、霍奇金淋巴瘤、套細胞淋巴瘤、

多發性骨髓瘤、T細胞急性淋巴母細胞性白血病)、肺癌(例如細支氣管肺泡腺癌、間皮瘤、黏液表皮樣癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、腺癌、鱗狀細胞癌)、肝癌(例如肝細胞癌)、淋巴瘤、神經學癌症(例如神經膠質母細胞瘤、成神經細胞瘤、神經膠質瘤)、卵巢(例如腺癌)、胰腺癌(例如導管癌)、前列腺癌(例如腺癌)、腎癌(例如腎細胞癌、透明細胞腎癌)、肉瘤(例如軟骨肉瘤、尤英氏肉瘤、纖維肉瘤、多潛能肉瘤、骨肉瘤、橫紋肌肉瘤、滑膜肉瘤)、皮膚癌(例如黑色素瘤、表皮樣癌、鱗狀細胞癌)、甲狀腺癌(例如髓質癌)及子宮癌。

**【0055】** 應理解，所有立體異構形式皆包括在本揭露中，包括其混合物。

**【0056】** 本揭露之化合物可含有不對稱或掌性中心，且因此以不同的立體異構形式存在。意欲使本揭露化合物之所有立體異構形式，諸如可由於各種取代基上之不對稱碳原子而存在之彼等立體異構形式，包括鏡像異構形式(其甚至可在不存在不對稱碳之情況下存在)、旋轉異構形式、阻轉異構物及非鏡像異構形式以及其混合物(包括外消旋混合物)形成本揭露之一部分。檢定結果可反映立體化學方面之外消旋形式、鏡像異構純形式或任何其他形式之所收集之資料。本揭露化合物之個別立體異構物可例如實質上不含其他異構物，或可例如作為外消旋物或與其他立體異構物或其他所選立體異構物混合。在本揭露之一些實施例中，式(I)化合物為鏡像異構物。在一些實施例

中，化合物為(*S*)-鏡像異構物。在其他實施例中，化合物為(*R*)-鏡像異構物。在一些實施例中，式(I)化合物可為(+)或(-)鏡像異構物。

**【0057】**非鏡像異構混合物可藉由熟習此項技術者熟知之方法，諸如例如藉由層析法及/或分級結晶，基於其物理化學差異來分離成其個別非鏡像異構物。鏡像異構物可藉由以下方法分離：藉由與適合的光學活性化合物(例如掌性助劑，諸如掌性醇或莫氏酸性氯化物(Mosher's acid chloride))反應，將鏡像異構混合物轉變為非鏡像異構混合物，分離非鏡像異構物，以及將個別非鏡像異構物轉變(例如水解)成相應之純鏡像異構物。此外，本揭露之一些化合物可為阻轉異構物(例如經取代之聯芳)且被認為是本揭露之一部分。鏡像異構物亦可使用掌性HPLC管柱分離。

**【0058】**另外，除非另外指示，否則本揭露囊括所有幾何及位置異構物(諸如，例如4-吡啶基及3-吡啶基)。例如，若本揭露之化合物包含雙鍵或稠環，則順式及反式形式以及混合物皆囊括在本揭露之範疇內。除非另外指示，否則若化合物含有雙鍵，則取代基可為E或Z組態。除非另外指示，否則若化合物含有二取代之環烷基，則環烷基取代基可具有順式或反式組態。

**【0059】**本揭露之化合物及其醫藥學上可接受之鹽以及立體異構物可以其互變異構形式(例如，作為醯胺或亞胺醯)存在。此外，化合物之所有酮-烯醇及亞胺-烯胺形式

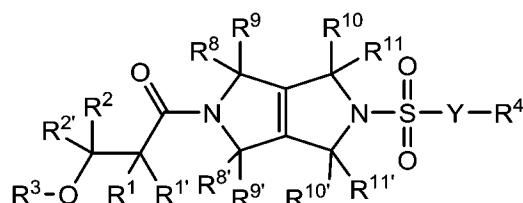
皆包括在本揭露中。所有此類互變異構形式在本文中皆被認為是本揭露之一部分。

【0060】術語「鹽」及類似者之使用意欲同樣適用於本發明化合物之鏡像異構物、立體異構物、旋轉異構物、互變異構物、位置異構物及外消旋物之鹽。

【0061】本揭露係關於能夠活化PKR及/或PKM2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其可用於治療與調節PKR及/或PKM2酶相關之疾病及病症。本揭露進一步係關於可用於活化PKR及/或PKM2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

## 本揭露之化合物

【0062】在本揭露之一個態樣中，提供式(I)化合物：



(I)，

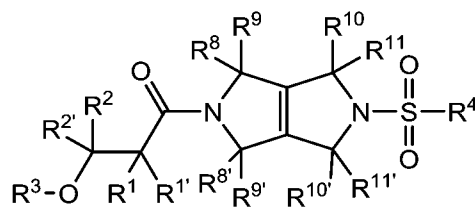
及其醫藥學上可接受之鹽，其中Y、R<sup>1</sup>、R<sup>1'</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>2'</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>8'</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>9'</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>10'</sup>、R<sup>11</sup>及R<sup>11'</sup>如以上所述，且單一及組合描述於本文中之類別及亞類中。

【0063】除非本文另外指示，否則R<sup>6</sup>、R<sup>6'</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>8'</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>9'</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>10'</sup>、R<sup>11</sup>及R<sup>11'</sup>之每一者之本文中揭示之R<sup>7</sup>及R<sup>7'</sup>之每次出現係獨立地選自R<sup>7</sup>及R<sup>7'</sup>之可能敘述值之任一者。例如，除非本文另外指示，否則值R<sup>7</sup>可具有

$R^6$ 、 $R^{6'}$ 、 $R^8$ 、 $R^{8'}$ 、 $R^9$ 、 $R^{9'}$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{10'}$ 、 $R^{11}$ 及 $R^{11'}$ 之每一者之不同值。

【0064】在一些實施例中，式I化合物之如由發光檢定(例如，以下實例47所述者)所判定之PKR活性之 $AC_{50}$ 值 $\leq 1.0 \mu M$ 。在一些實施例中，式I化合物之如由發光檢定(例如，以下實例47所述者)所判定之PKR活性之 $AC_{50}$ 值 $\leq 5.0 \mu M$ 。在一些實施例中，式I化合物之如由發光檢定(例如，以下實例47所述者)所判定之PKR活性之 $AC_{50}$ 值 $\leq 0.1 \mu M$ 。

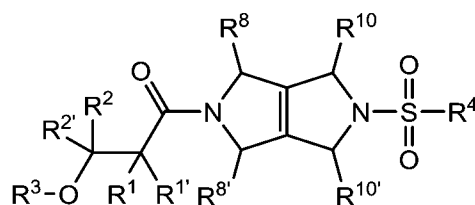
【0065】在一些實施例中，式I化合物具有式(Ia)：



(Ia)，

及其醫藥學上可接受之鹽，其中 $R^1$ 、 $R^{1'}$ 、 $R^2$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^8$ 、 $R^{8'}$ 、 $R^9$ 、 $R^{9'}$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{10'}$ 、 $R^{11}$ 及 $R^{11'}$ 如以上所述，且單一及組合描述於本文中之類別及亞類中。

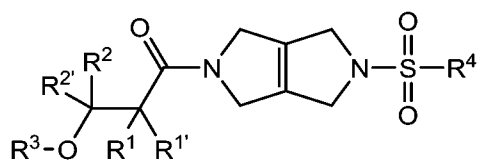
【0066】在一些實施例中，式I化合物具有式(Ib)：



(Ib)，

及其醫藥學上可接受之鹽，其中 $R^1$ 、 $R^{1'}$ 、 $R^2$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^8$ 、 $R^{8'}$ 、 $R^{10}$ 及 $R^{10'}$ 如以上所述，且單一及組合描述於本文中之類別及亞類中。

【0067】 在一些實施例中，式I化合物具有式(Ic)：



(Ic)，

及其醫藥學上可接受之鹽，其中R<sup>1</sup>、R<sup>1'</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>2'</sup>、R<sup>3</sup>及R<sup>4</sup>如以上所述，且單一及組合描述於本文中之類別及亞類中。

【0068】 在一些實施例中，提供式(Ic)化合物，其中：

各R<sup>1</sup>、R<sup>1'</sup>、R<sup>2</sup>及R<sup>2'</sup>獨立地為-H、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、芳基或雜芳基，其中各烷基、芳基或雜芳基視情況經一或多個-OR<sup>5</sup>取代；

或R<sup>1</sup>及R<sup>1'</sup>連同其所連接之原子一起可組合形成-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)環烷基環；

R<sup>3</sup>為-H或-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基；

或R<sup>1</sup>及R<sup>3</sup>連同其所連接之原子一起可組合形成5至8員雜環；

R<sup>4</sup>為芳基或雜芳基，其中各芳基或雜芳基為視情況經選自由以下所組成之群組之一或多種取代基取代：-R<sup>5</sup>及-OR<sup>5</sup>；

各R<sup>5</sup>獨立地為-H或-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基，其中各烷基視情況經一或多個鹵素取代；

或相鄰原子上之兩個R<sup>5</sup>連同其所連接之原子一起形成

視情況經一或多個  $R^6$  取代之雜環烷基環；且

各  $R^6$  為  $-(C_1-C_6)$  烷基。

【0069】 在一些實施例中，提供式 (Ic) 化合物，其中：

各  $R^1$ 、 $R^{1'}$ 、 $R^2$  及  $R^{2'}$  獨立地為視情況經  $-OR^5$  取代之  $-H$ 、苯基、吡啶基、乙基或甲基；

或  $R^1$  及  $R^{1'}$  連同其所連接之原子一起可組合形成環丙基環；

$R^3$  為  $-H$  或甲基；

或  $R^1$  及  $R^3$  連同其所連接之原子一起可組合形成四氫呋喃、四氫吡喃或 2,3-二氫苯并呋喃；

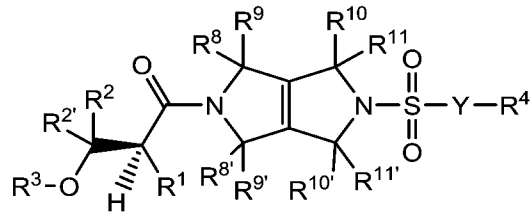
$R^4$  為苯基、吡啶基、苯并噁唑基、苯并呋喃基或苯并噁唑基，其中各苯基、吡啶基或苯并噁唑基視情況經選自由以下所組成之群組之一或兩個取代基取代： $-R^5$  及  $-OR^5$ ；

各  $R^5$  獨立地為視情況經二或更多個鹵素取代之  $-H$  或甲基；

或相鄰原子上之兩個  $R^5$  連同其所連接之原子一起形成視情況經一或兩個  $R^6$  取代之雜環烷基環，其包含選自由 O 及 N 所組成之群組之兩個雜原子；且

各  $R^6$  為甲基。

【0070】 在一些實施例中，式 I 化合物具有式 (Id-1)：



(Id-1),

及其醫藥學上可接受之鹽，其中 Y、R<sup>4</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>8'</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>9'</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>10'</sup>、R<sup>11</sup>及 R<sup>11'</sup>如以上所述，且單一及組合描述於本文中之類別及亞類中；且

R<sup>1</sup>為 -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)烯基、-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)炔基、-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)環烷基、-(C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>)環烯基、雜環基、芳基、雜芳基、鹵素、-CN、-OR<sup>5</sup>、-SR<sup>5</sup>、-NO<sub>2</sub>、-NR<sup>5</sup>R<sup>5'</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>5'</sup>、-S(O)R<sup>5</sup>、-S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>5'</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>5'</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)R<sup>5'</sup>、-C(O)R<sup>5</sup>或 -C(O)OR<sup>5</sup>，其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、雜環基、芳基或雜芳基視情況經選自由以下所組成之群組之一或多種取代基取代：側氧基、鹵素、-CN、-R<sup>5</sup>、-OR<sup>5</sup>、-SR<sup>5</sup>、-NO<sub>2</sub>、-NR<sup>5</sup>R<sup>5'</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>5'</sup>、-S(O)R<sup>5</sup>、-S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>5'</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>5'</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)R<sup>5'</sup>、-C(O)R<sup>5</sup>及 -C(O)OR<sup>5</sup>；

各 R<sup>2</sup>及 R<sup>2'</sup>獨立地為 -H、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)烯基、-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)炔基、-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)環烷基、-(C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>)環烯基、雜環基、芳基、雜芳基、鹵素、-CN、-OR<sup>5</sup>、-SR<sup>5</sup>、-NO<sub>2</sub>、-NR<sup>5</sup>R<sup>5'</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>5'</sup>、-S(O)R<sup>5</sup>、-S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>5'</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>5'</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)R<sup>5'</sup>、-C(O)R<sup>5</sup>或 -C(O)OR<sup>5</sup>，其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、

雜環基、芳基或雜芳基視情況經選自由以下所組成之群組之一或多種取代基取代：側氧基、鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{R}^5$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{SR}^5$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^5\text{R}^{5'}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^{5'}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{5'}$ 、 $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 及 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$ ；

或 $\text{R}^2$ 及 $\text{R}^{2'}$ 連同其所連接之原子一起可組合形成 $-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ 環烷基環、雜環、 $(\text{C}_5-\text{C}_8)$ 螺環或5至8員螺雜環；

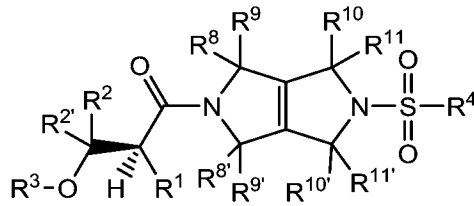
或 $\text{R}^1$ 及 $\text{R}^2$ 連同其所連接之原子一起可組合形成 $-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ 環烷基環或3至8員雜環；

$\text{R}^3$ 獨立地為 $-\text{H}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 烯基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 炔基、 $-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ 環烷基、 $-(\text{C}_4-\text{C}_8)$ 環烯基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^{5'}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{5'}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$ ，其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、雜環基、芳基或雜芳基視情況經選自由以下所組成之群組之一或多種取代基取代：側氧基、鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{R}^5$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{SR}^5$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^5\text{R}^{5'}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^{5'}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{5'}$ 、 $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 及 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$ ；

或 $\text{R}^2$ 及 $\text{R}^3$ 連同其所連接之原子一起可組合形成5至8員雜環；且

或 $\text{R}^1$ 及 $\text{R}^3$ 連同其所連接之原子一起可組合形成5至8員雜環。

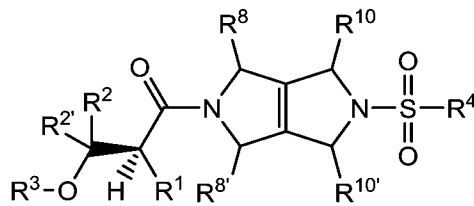
**【0071】** 在一些實施例中，式(Id-1)化合物具有式(Ia-1)：



(Ia-1),

及其醫藥學上可接受之鹽，其中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^8$ 、 $R^{8'}$ 、 $R^9$ 、 $R^{9'}$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{10'}$ 、 $R^{11}$ 及 $R^{11'}$ 如以上所述，且單一及組合描述於本文中之類別及亞類中。

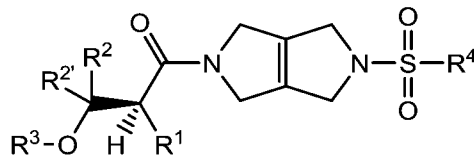
【0072】在一些實施例中，式(Id-1)化合物具有式(Ib-1)：



(Ib-1),

及其醫藥學上可接受之鹽，其中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^8$ 、 $R^{8'}$ 、 $R^{10}$ 及 $R^{10'}$ 如以上所述，且單一及組合描述於本文中之類別及亞類中。

【0073】在一些實施例中，式(Id-1)化合物具有式(Ic-1)：

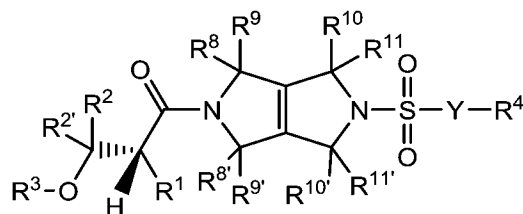


(Ic-1),

及其醫藥學上可接受之鹽，其中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^3$ 及 $R^4$ 如以上所述，且單一及組合描述於本文中之類別及亞類

中。

【0074】 在一些實施例中，式I化合物具有式(Id-2)：



(Id-2)，

及其醫藥學上可接受之鹽，其中 Y、R<sup>4</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>8'</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>9'</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>10'</sup>、R<sup>11</sup>及 R<sup>11'</sup> 如以上所述，且單一及組合描述於本文中之類別及亞類中；且

R<sup>1</sup> 為 -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)烯基、-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)炔基、-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)環烷基、-(C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>)環烯基、雜環基、芳基、雜芳基、鹵素、-CN、-OR<sup>5</sup>、-SR<sup>5</sup>、-NO<sub>2</sub>、-NR<sup>5</sup>R<sup>5'</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>5'</sup>、-S(O)R<sup>5</sup>、-S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>5'</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>5'</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)R<sup>5'</sup>、-C(O)R<sup>5</sup>或 -C(O)OR<sup>5</sup>，其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、雜環基、芳基或雜芳基視情況經選自由以下所組成之群組之一或多種取代基取代：側氧基、鹵素、-CN、-R<sup>5</sup>、-OR<sup>5</sup>、-SR<sup>5</sup>、-NO<sub>2</sub>、-NR<sup>5</sup>R<sup>5'</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>5'</sup>、-S(O)R<sup>5</sup>、-S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>5'</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>5'</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)R<sup>5'</sup>、-C(O)R<sup>5</sup>及 -C(O)OR<sup>5</sup>；

各 R<sup>2</sup> 及 R<sup>2'</sup> 獨立地為 -H、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)烯基、-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)炔基、-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)環烷基、-(C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>)環烯基、雜環基、芳基、雜芳基、鹵素、-CN、-OR<sup>5</sup>、-SR<sup>5</sup>、-NO<sub>2</sub>、-NR<sup>5</sup>R<sup>5'</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>5'</sup>、-S(O)R<sup>5</sup>、

-S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>5'</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>5'</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)R<sup>5'</sup>、-C(O)R<sup>5</sup>或  
 -C(O)OR<sup>5</sup>，其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、  
 雜環基、芳基或雜芳基視情況經選自由以下所組成之群組  
 之一或多種取代基取代：側氧基、鹵素、-CN、-R<sup>5</sup>、  
 -OR<sup>5</sup>、-SR<sup>5</sup>、-NO<sub>2</sub>、-NR<sup>5</sup>R<sup>5'</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>5'</sup>、  
 -S(O)R<sup>5</sup>、-S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>5'</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>5'</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)R<sup>5'</sup>、  
 -C(O)R<sup>5</sup>及-C(O)OR<sup>5</sup>；

或R<sup>2</sup>及R<sup>2'</sup>連同其所連接之原子一起可組合形成-(C<sub>3</sub>-  
 C<sub>8</sub>)環烷基環、雜環、(C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>)螺環或5至8員螺雜環；

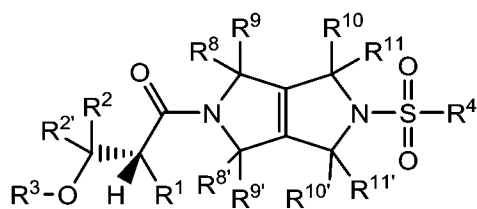
或R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>連同其所連接之原子一起可組合形成-(C<sub>3</sub>-  
 C<sub>8</sub>)環烷基環或3至8員雜環；

R<sup>3</sup>獨立地為-H、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)烯基、-(C<sub>2</sub>-  
 C<sub>6</sub>)炔基、-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)環烷基、-(C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>)環烯基、雜環基、芳  
 基、雜芳基、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>5'</sup>、-S(O)R<sup>5</sup>、  
 -S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>5'</sup>、-C(O)R<sup>5</sup>或-C(O)OR<sup>5</sup>，其中各烷基、烯基、  
 炔基、環烷基、環烯基、雜環基、芳基或雜芳基視情況經  
 選自由以下所組成之群組之一或多種取代基取代：側氧  
 基、鹵素、-CN、-R<sup>5</sup>、-OR<sup>5</sup>、-SR<sup>5</sup>、-NO<sub>2</sub>、-NR<sup>5</sup>R<sup>5'</sup>、  
 -S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>5'</sup>、-S(O)R<sup>5</sup>、-S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>5'</sup>、  
 -NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>5'</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)R<sup>5'</sup>、-C(O)R<sup>5</sup>及-C(O)OR<sup>5</sup>；

或R<sup>2</sup>及R<sup>3</sup>連同其所連接之原子一起可組合形成5至8員  
 雜環；且

或R<sup>1</sup>及R<sup>3</sup>連同其所連接之原子一起可組合形成5至8員  
 雜環。

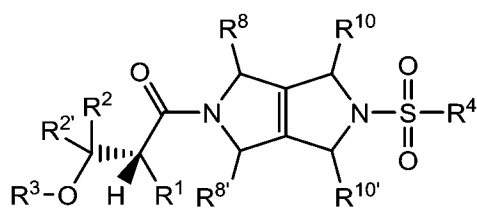
【0075】 在一些實施例中，式(Id-2)化合物具有式(Ia-2)：



(Ia-2)，

及其醫藥學上可接受之鹽，其中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^8$ 、 $R^{8'}$ 、 $R^9$ 、 $R^{9'}$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{10'}$ 、 $R^{11}$ 及 $R^{11'}$ 如以上所述，且單一及組合描述於本文中之類別及亞類中。

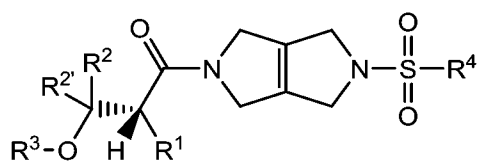
【0076】 在一些實施例中，式(Id-2)化合物具有式(Ib-2)：



(Ib-2)，

及其醫藥學上可接受之鹽，其中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^8$ 、 $R^{8'}$ 、 $R^{10}$ 及 $R^{10'}$ 如以上所述，且單一及組合描述於本文中之類別及亞類中。

【0077】 在一些實施例中，式(Id-2)化合物具有式(Ic)：



(Ic-2)，

及其醫藥學上可接受之鹽，其中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^3$ 及 $R^4$ 如以上所述，且單一及組合描述於本文中之類別及亞類中。

**【0078】** 在式(I)、(Ia)、(Ib)及(Ic)之一些實施例中， $R^1$ 及 $R^{1'}$ 各自獨立地為氫、視情況經取代之 $-(C_1-C_6)$ 烷基(例如，視情況經 $-OR^5$ 取代之甲基或乙基)、視情況經取代之芳基(例如，苯基)或視情況經取代之雜芳基(例如，吡啶基)，或 $R^1$ 及 $R^{1'}$ 連同其所連接之原子一起形成視情況經取代之 $-(C_3-C_4)$ 環烷基(例如，環丙基)。在一些實施例中， $R^1$ 及 $R^{1'}$ 兩者為氫。在一些實施例中， $R^1$ 及 $R^{1'}$ 兩者為視情況經取代之 $-(C_1-C_6)$ 烷基。在一些實施例中， $R^1$ 及 $R^{1'}$ 之一者為視情況經取代之 $-(C_1-C_6)$ 烷基、視情況經取代之芳基或視情況經取代之雜芳基。在一些實施例中， $R^1$ 及 $R^{1'}$ 之一者為視情況經取代之芳基或視情況經取代之雜芳基。在一些實施例中， $R^1$ 及 $R^{1'}$ 之一者為氫。在一些實施例中， $R^1$ 及 $R^{1'}$ 之一者為視情況經取代之 $-(C_1-C_6)$ 烷基。在一些實施例中， $R^1$ 及 $R^{1'}$ 之一者為視情況經取代之芳基。在一些實施例中， $R^1$ 及 $R^{1'}$ 之一者為視情況經取代之雜芳基。在一些實施例中， $R^1$ 及 $R^{1'}$ 連同其所連接之原子一起形成視情況經取代之 $-(C_3-C_4)$ 環烷基。在式(Id-1)、(Ia-1)、(Ib-1)、(Ic-1)、(Id-2)、(Ia-2)、(Ib-2)及(Ic-2)一些實施例中， $R^1$ 為視情況經取代之 $-(C_1-C_6)$ 烷基(例如，視情況經 $-OR^5$ 取代之甲基或乙基)、視情況經取代之芳基(例如，苯基)或視情況經取代之雜芳基(例如，吡啶基)。在一些實施例中， $R^1$

為視情況經取代之 $-(C_1-C_6)$ 烷基。在一些實施例中， $R^1$ 為視情況經取代之芳基。在一些實施例中， $R^1$ 為視情況經取代之雜芳基。

**【0079】** 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id-1)、(Ia-1)、(Ib-1)、(Ic-1)、(Id-2)、(Ia-2)、(Ib-2)及(Ic-2)之一些實施例中， $R^2$ 及 $R^{2'}$ 各自獨立地為氫或視情況經取代之 $-(C_1-C_6)$ 烷基(例如，甲基)。在一些實施例中， $R^2$ 及 $R^{2'}$ 兩者為氫。在一些實施例中， $R^2$ 及 $R^{2'}$ 兩者為視情況經取代之 $-(C_1-C_6)$ 烷基。在一些實施例中， $R^2$ 及 $R^{2'}$ 之一者為氫。在一些實施例中， $R^2$ 及 $R^{2'}$ 之一者為視情況經取代之 $-(C_1-C_6)$ 烷基。

**【0080】** 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id-1)、(Ia-1)、(Ib-1)、(Ic-1)、(Id-2)、(Ia-2)、(Ib-2)及(Ic-2)之一些實施例中， $R^3$ 為氫或視情況經取代之 $-(C_1-C_6)$ 烷基(例如，甲基)。在一些實施例中， $R^3$ 為氫。在一些實施例中， $R^3$ 為視情況經取代之 $-(C_1-C_6)$ 烷基。

**【0081】** 在式(I)、(Ia)、(Ib)及(Ic)之一些實施例中， $R^3$ 及 $R^1$ 或 $R^{1'}$ 之一者連同其所連接之原子一起形成視情況經取代之5至6員雜環(例如，四氫呋喃、四氫吡喃或2,3-二氫苯并呋喃)。在一些實施例中， $R^3$ 及 $R^1$ 組合形成選自由以下所組成之群組之視情況經取代之雜環：四氫呋喃、四氫吡喃、嗎啉、二噁烷及2,3-二氫苯并呋喃。

**【0082】** 在式(Id-1)、(Ia-1)、(Ib-1)、(Ic-1)、(Id-2)、(Ia-2)、(Ib-2)及(Ic-2)之一些實施例中， $R^3$ 及 $R^1$ 連同其所連接之原子一起形成視情況經取代之5至6員雜環(例

如，四氫呋喃、四氫吡喃或2,3-二氫苯并呋喃)。在一些實施例中， $R^3$ 及 $R^1$ 組合形成選自由以下所組成之群組之視情況經取代之雜環：四氫呋喃、四氫吡喃、嗎啉、二噁烷及2,3-二氫苯并呋喃。

【0083】在式(I)、(Ia)、(Ib)及(Ic)之一些實施例中， $R^1$ 及 $R^{1'}$ 各自獨立地為氫或視情況經取代之苯基或吡啶基； $R^2$ 及 $R^{2'}$ 各自獨立地為氫；且 $R^3$ 為氫或視情況經取代之 $-(C_1-C_6)$ 烷基。在一些實施例中， $R^1$ 及 $R^{1'}$ 各自獨立地為氫或視情況經取代之苯基或吡啶基； $R^2$ 及 $R^{2'}$ 各自獨立地為氫；且 $R^3$ 為氫。在一些實施例中， $R^1$ 及 $R^{1'}$ 之一者為氫，且另一者為視情況經取代之苯基； $R^2$ 及 $R^{2'}$ 各自獨立地為氫；且 $R^3$ 為氫或視情況經取代之 $-(C_1-C_6)$ 烷基。在一些實施例中， $R^1$ 及 $R^{1'}$ 之一者為氫，且另一者為視情況經取代之吡啶基； $R^2$ 及 $R^{2'}$ 各自獨立地為氫；且 $R^3$ 為氫或視情況經取代之 $-(C_1-C_6)$ 烷基。在一些實施例中， $R^1$ 及 $R^{1'}$ 各自獨立地為氫或視情況經取代之苯基或吡啶基； $R^2$ 及 $R^{2'}$ 各自獨立地為氫或視情況經取代之 $-(C_1-C_6)$ 烷基；且 $R^3$ 為氫。在一些實施例中， $R^1$ 及 $R^{1'}$ 之一者為氫，且另一者為視情況經取代之苯基； $R^2$ 及 $R^{2'}$ 各自獨立地為氫或視情況經取代之 $-(C_1-C_6)$ 烷基；且 $R^3$ 為氫。在一些實施例中， $R^1$ 及 $R^{1'}$ 之一者為氫，且另一者為視情況經取代之吡啶基； $R^2$ 及 $R^{2'}$ 各自獨立地為氫或視情況經取代之 $-(C_1-C_6)$ 烷基；且 $R^3$ 為氫。

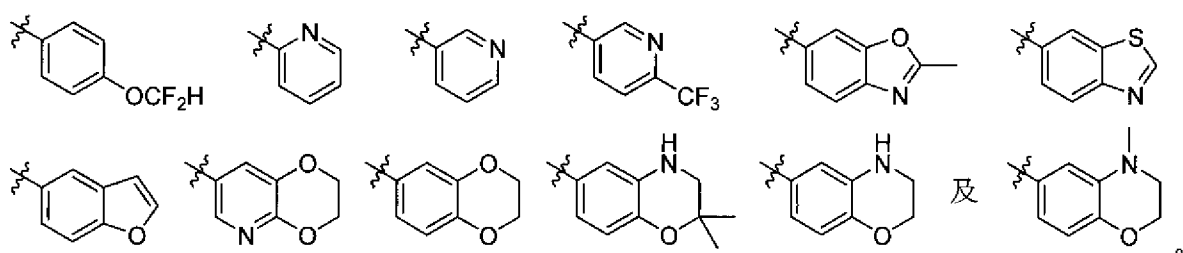
【0084】在式(Id-1)、(Ia-1)、(Ib-1)、(Ic-1)、(Id-

2)、(Ia-2)、(Ib-2)及(Ic-2)之一些實施例中， $R^1$ 為視情況經取代之苯基或吡啶基； $R^2$ 及 $R^{2'}$ 各自獨立地為氫；且 $R^3$ 為氫或視情況經取代之 $-(C_1-C_6)$ 烷基。在一些實施例中， $R^1$ 為視情況經取代之苯基或吡啶基； $R^2$ 及 $R^{2'}$ 各自獨立地為氫；且 $R^3$ 為氫。在一些實施例中， $R^1$ 為視情況經取代之苯基或吡啶基； $R^2$ 及 $R^{2'}$ 各自獨立地為氫或視情況經取代之 $-(C_1-C_6)$ 烷基；且 $R^3$ 為氫。在一些實施例中， $R^1$ 為視情況經取代之苯基； $R^2$ 及 $R^{2'}$ 各自獨立地為氫或視情況經取代之 $-(C_1-C_6)$ 烷基；且 $R^3$ 為氫。在一些實施例中， $R^1$ 為視情況經取代之吡啶基； $R^2$ 及 $R^{2'}$ 各自獨立地為氫或視情況經取代之 $-(C_1-C_6)$ 烷基；且 $R^3$ 為氫。

【0085】在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id-1)、(Ia-1)、(Ib-1)、(Ic-1)、(Id-2)、(Ia-2)、(Ib-2)及(Ic-2)之一些實施例中， $R^4$ 為視情況經取代之芳基(例如，苯基)或雜芳基(例如，吡啶基、苯并呋喃基、苯并噁唑基或苯并噻唑基)。在一些實施例中，芳基或雜芳基視情況經選自由以下所組成之群組之一或多種取代基取代：側氧基、鹵素、 $-CN$ 、 $-R^5$ 、 $-OR^5$ 、 $-SR^5$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^5R^{5'}$ 、 $-S(O)_2R^5$ 、 $-S(O)_2NR^5R^{5'}$ 、 $-S(O)R^5$ 、 $-S(O)NR^5R^{5'}$ 、 $-NR^5S(O)_2R^5$ 、 $-NR^5S(O)R^5$ 、 $-C(O)R^5$ 及 $-C(O)OR^5$ 。在一些實施例中，芳基或雜芳基視情況經選自由以下所組成之群組之一或多種取代基取代：鹵素、側氧基、 $-CN$ 、 $-R^5$ 、 $-OR^5$ 、 $-S(O)_2NR^5R^{5'}$ 、 $-S(O)NR^5R^{5'}$ 及 $-C(O)R^5$ 。在一些實施例中，芳基或雜芳基為視情況經選自由以下所組成之群組之一或

多種取代基取代：-R<sup>5</sup>及-OR<sup>5</sup>。

【0086】在一些實施例中，R<sup>4</sup>為視情況經一或多個-R<sup>5</sup>或-OR<sup>5</sup>取代之芳基或雜芳基，或相鄰原子上之兩個R<sup>5</sup>連同其所連接之原子一起形成視情況經一或多個R<sup>6</sup>取代之雜環烷基環。在一些實施例中，R<sup>4</sup>，包括其任何取代係選自由以下所組成之群組：



【0087】在一些實施例中，各R<sup>5</sup>獨立地為-H、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基(例如，視情況經一或多個鹵素取代之甲基)、鹵素、-CN、-OR<sup>6</sup>、-SR<sup>6</sup>、-NO<sub>2</sub>、-NR<sup>6</sup>R<sup>6'</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>6'</sup>、-S(O)R<sup>6</sup>、-S(O)NR<sup>6</sup>R<sup>6'</sup>、-NR<sup>6</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>6'</sup>、-NR<sup>6</sup>S(O)R<sup>6'</sup>、-C(O)R<sup>6</sup>或-C(O)OR<sup>6</sup>。在一些實施例中，各R<sup>5</sup>獨立地為-H或視情況經取代之-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基。

【0088】在一些實施例中，相鄰原子上之兩個R<sup>5</sup>連同其所連接之原子一起形成視情況經一或多個R<sup>6</sup>取代之芳基環。在一些實施例中，相鄰原子上之兩個R<sup>5</sup>連同其所連接之原子一起形成視情況經一或多個R<sup>6</sup>取代之雜芳基環。在一些實施例中，相鄰原子上之兩個R<sup>5</sup>連同其所連接之原子一起形成視情況經一或多個R<sup>6</sup>取代之(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)環烷基環。在一些實施例中，相鄰原子上之兩個R<sup>5</sup>連同其所連接之原子一起形成視情況經一或多個R<sup>6</sup>取代之雜環烷基環。

【0089】 在一些實施例中，各 $R^6$ 獨立地為-H、-( $C_1$ - $C_6$ )烷基(例如，甲基)、鹵素、-CN、-OR<sup>7</sup>、-SR<sup>7</sup>、-NO<sub>2</sub>、-NR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>、-S(O)R<sup>7</sup>、-S(O)NR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>、-NR<sup>7</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>7'</sup>、-NR<sup>7</sup>S(O)R<sup>7'</sup>、-C(O)R<sup>7</sup>或-C(O)OR<sup>7</sup>。在一些實施例中， $R^6$ 為-( $C_1$ - $C_6$ )烷基。

【0090】 在一些實施例中，Y為鍵。

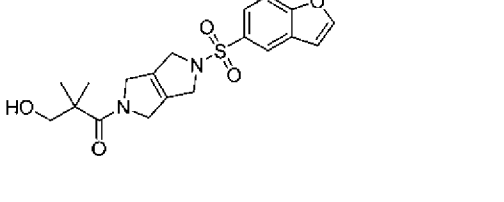
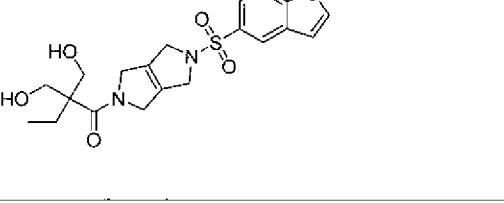
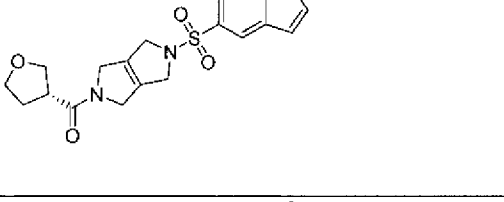
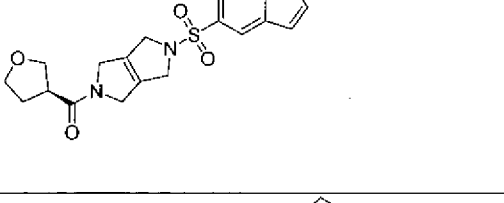
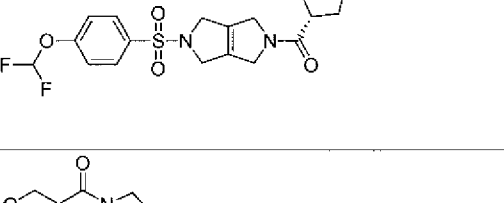
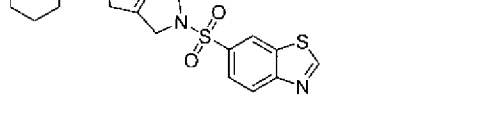
【0091】 在一些實施例中，Y為- $CR^5R^{5'}$ -。

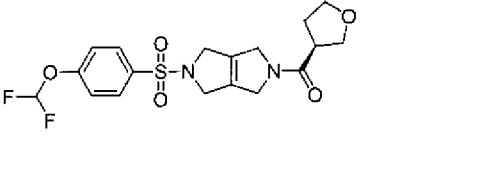
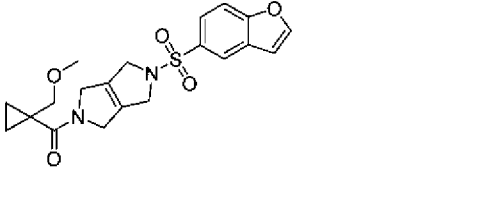
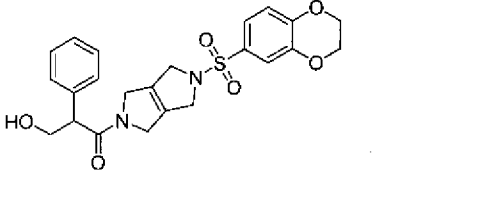
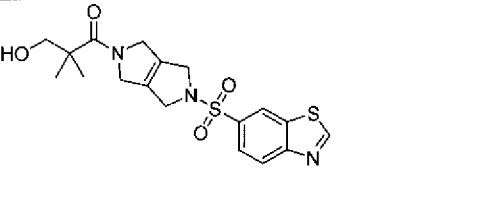
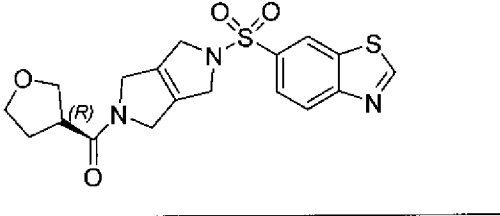
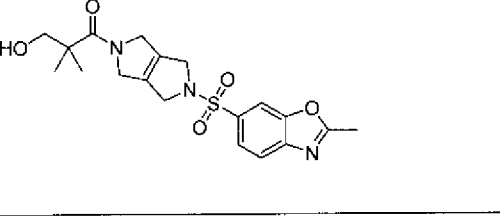
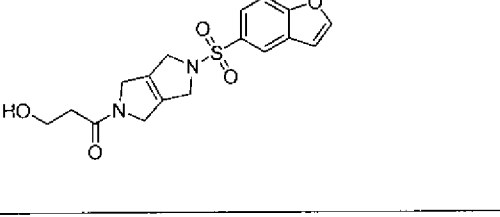
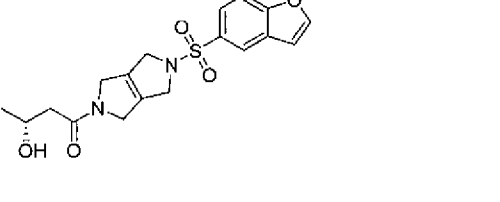
【0092】 在一些實施例中，Y為-NR<sup>5</sup>( $CR^5R^{5'}$ )<sub>t</sub>-。

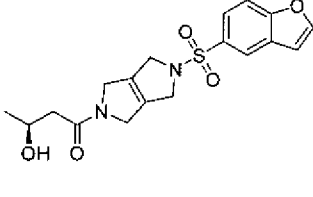
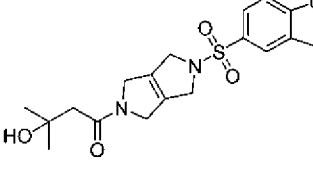
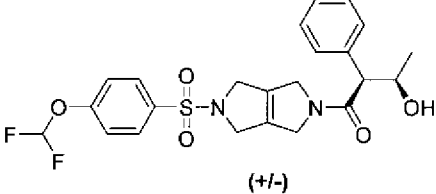
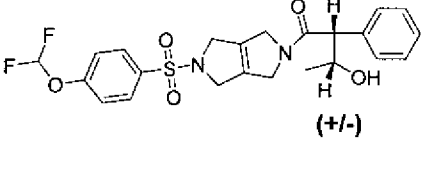
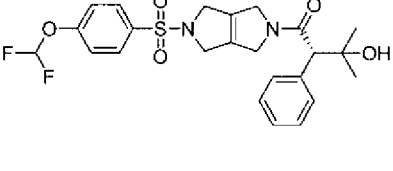
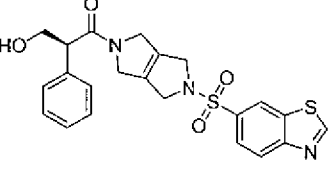
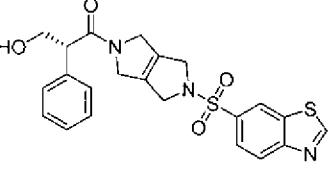
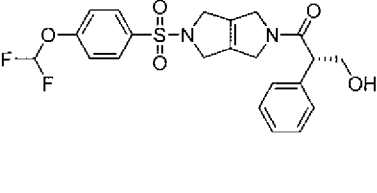
【0093】 在一些實施例中，Y為-O-。

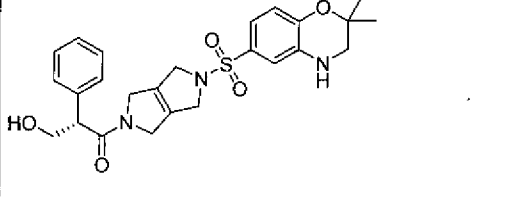
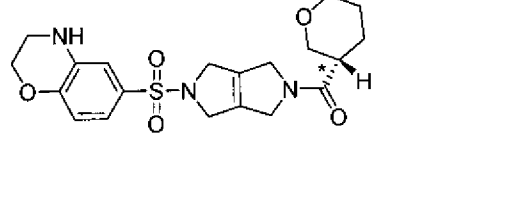
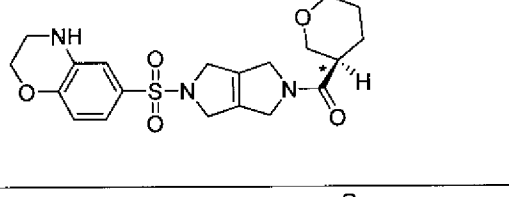
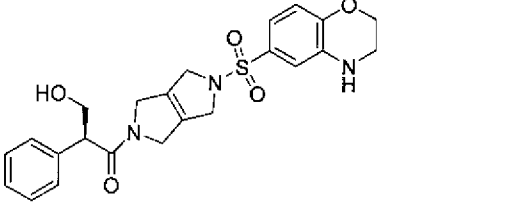
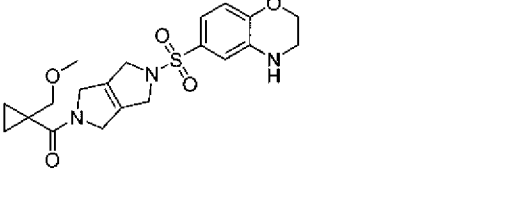
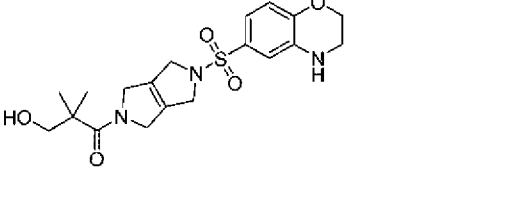
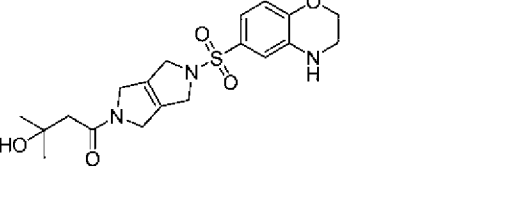
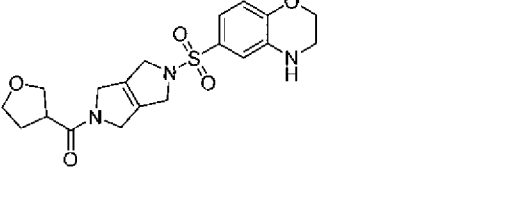
【0094】 本揭露之化合物之非限制性實例包括：

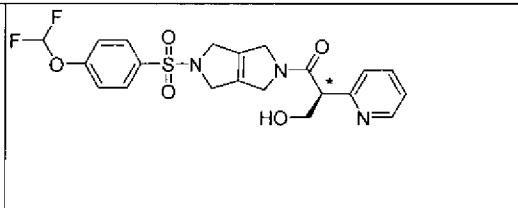
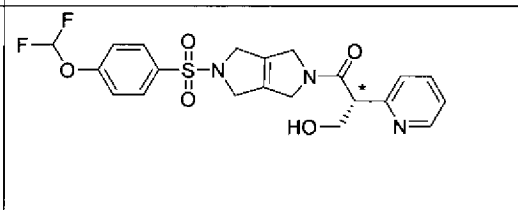
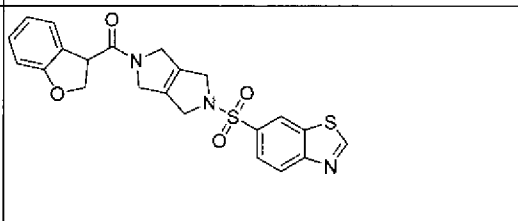
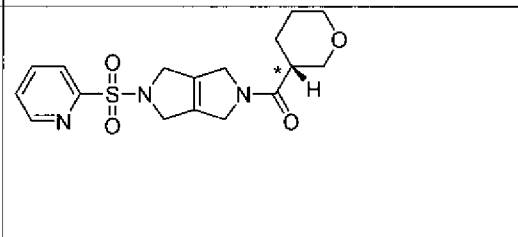
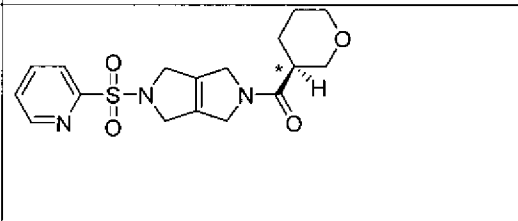
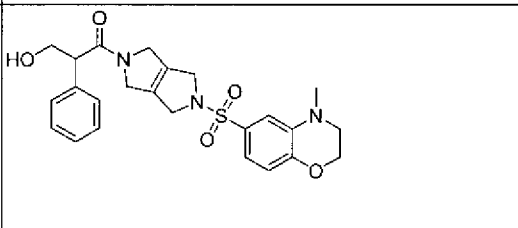
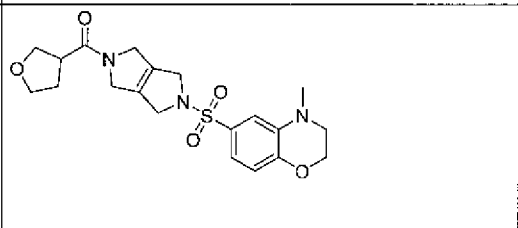
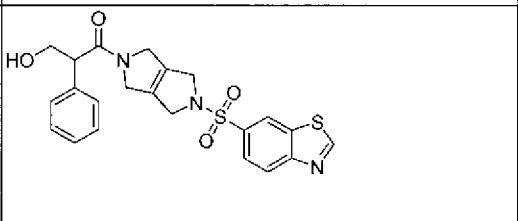
實例	結構	名稱
1		(S)-1-(5-((2,3-二氫-[1,4]戴奧辛并[2,3-b]吡啶-7-基)磺酰基)-3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-3-羥基-2-苯基丙-1-酮
2		(R)-1-(5-((2,3-二氫-[1,4]戴奧辛并[2,3-b]吡啶-7-基)磺酰基)-3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-3-羥基-2-苯基丙-1-酮
3 <sup>a</sup>		(R 或 S)-1-(5-((2,3-二氫-[1,4]戴奧辛并[2,3-b]吡啶-7-基)磺酰基)-3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-3-羥基-2-(吡啶-2-基)丙-1-酮
4 <sup>a</sup>		(S 或 R)-1-(5-((2,3-二氫-[1,4]戴奧辛并[2,3-b]吡啶-7-基)磺酰基)-3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-3-羥基-2-(吡啶-2-基)丙-1-酮
5 <sup>b</sup>		(R 或 S)-5-((2,3-二氫-[1,4]戴奧辛并[2,3-b]吡啶-7-基)磺酰基)-3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(四氫-2H-吡喃-3-基)甲酮
6 <sup>b</sup>		(S 或 R)-5-((2,3-二氫-[1,4]戴奧辛并[2,3-b]吡啶-7-基)磺酰基)-3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(四氫-2H-吡喃-3-基)甲酮
7		1-(5-((4-(二氟甲氧基)苯基)磺酰基)-3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-3-羥基-2,2-二甲基丙-1-酮

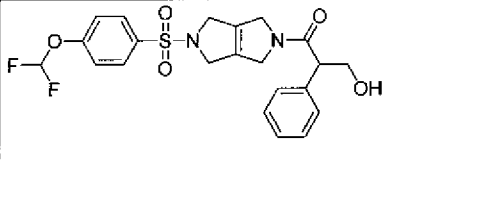
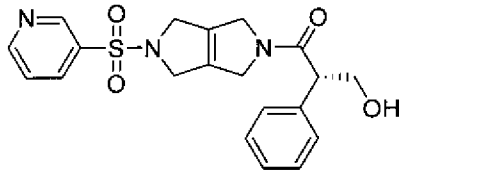
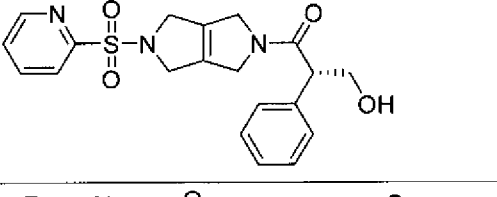
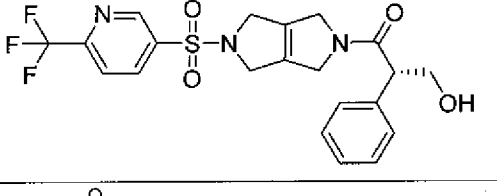
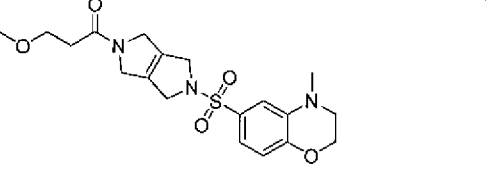
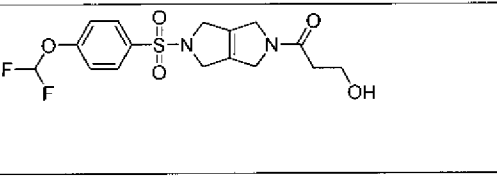
8		1-(5-(苯并呋喃-5-基磺酰基)-3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-3-羥基-2-苯基丙-1-酮
9		1-(5-(苯并呋喃-5-基磺酰基)-3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-3-羥基-2,2-二甲基丙-1-酮
10		1-(5-(苯并呋喃-5-基磺酰基)-3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-3-羥基-2-(羥甲基)-2-甲基丙-1-酮
11		1-(5-(苯并呋喃-5-基磺酰基)-3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-2,2-雙(羥甲基)丁-1-酮
12		(R)-(5-(苯并呋喃-5-基磺酰基)-3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(四氫呋喃-3-基)甲酮
13		(S)-(5-(苯并呋喃-5-基磺酰基)-3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(四氫呋喃-3-基)甲酮
14		(R)-(5-((4-(二氟甲氧基)苯基)磺酰基)-3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(四氫呋喃-3-基)甲酮
15		(5-(苯并[d]噻唑-6-基磺酰基)-3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(四氫-2H-吡喃-3-基)甲酮

16		(S)-5-((4-(二氟甲氧基)苯基)磺醯基)-3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(四氫呋喃-3-基)甲酮
17		(5-(苯并呋喃-5-基磺醯基)-3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(1-(甲氧基甲基)環丙基)甲酮
18		1-(5-((2,3-二氫苯并[b][1,4]戴奧辛-6-基)磺醯基)-3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-3-羥基-2-苯基丙-1-酮
19		1-(5-(苯并[d]噻唑-6-基磺醯基)-3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-3-羥基-2,2-二甲基丙-1-酮
20		(R)-5-(苯并[d]噻唑-6-基磺醯基)-3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(四氫呋喃-3-基)甲酮
21		3-羥基-2,2-二甲基-1-(5-((2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)磺醯基)-3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)丙-1-酮
22		1-(5-(苯并呋喃-5-基磺醯基)-3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-3-羥基丙-1-酮
23		(R)-1-(5-(苯并呋喃-5-基磺醯基)-3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-3-羥基丁-1-酮

24		(S)-1-(5-( 苯并呋喃 -5- 基磺酰基)-3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-3-羥基丁-1-酮
25		1-(5-( 苯并呋喃 -5- 基磺酰基)-3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-3-羥基-3-甲基丁-1-酮
26	 <p style="text-align: center;">(+/-)</p>	(2S,3R 及 2R,3S)-1-(5-((4-(二氟甲氧基)苯基)磺酰基)-3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-3-羥基-2-苯基丁-1-酮
27	 <p style="text-align: center;">(+/-)</p>	(2R,3R 及 2S,3S)-1-(5-((4-(二氟甲氧基)苯基)磺酰基)-3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-3-羥基-2-苯基丁-1-酮
28		(S)-1-(5-((4-(二氟甲氧基)苯基)磺酰基)-3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-3-羥基-3-甲基-2-苯基丁-1-酮
29		(S)-1-(5-( 苯并 [d] 噻唑 -6- 基磺酰基)-3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-3-羥基-2-苯基丙-1-酮
30		(R)-1-(5-( 苯并 [d] 噻唑 -6- 基磺酰基)-3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-3-羥基-2-苯基丙-1-酮
31		(S)-1-(5-((4-(二氟甲氧基)苯基)磺酰基)-3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-3-羥基-2-苯基丙-1-酮

32		(S)-1-(5-((2,2-二甲基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噻嗪-6-基)磺醯基)-3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-3-羥基-2-苯基丙-1-酮
33 <sup>c</sup>		(S 或 R)-5-((3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噻嗪-6-基)磺醯基)-3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(四氫-2H-吡喃-3-基)甲酮
34 <sup>c</sup>		(R 或 S)-5-((3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噻嗪-6-基)磺醯基)-3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(四氫-2H-吡喃-3-基)甲酮
35		(S)-1-(5-((3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噻嗪-6-基)磺醯基)-3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-3-羥基-2-苯基丙-1-酮
36		(5-((3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噻嗪-6-基)磺醯基)-3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(1-(甲氧基甲基)環丙基)甲酮
37		1-(5-((3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噻嗪-6-基)磺醯基)-3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-3-羥基-2,2-二甲基丙-1-酮
38		1-(5-((3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噻嗪-6-基)磺醯基)-3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-3-羥基-3-甲基丁-1-酮
39		(5-((3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噻嗪-6-基)磺醯基)-3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(四氫吡喃-3-基)甲酮

41 <sup>d</sup>		(S 或 R)-1-(5-((4-(二氟甲氧基)苯基)磺醯基)-3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-3-羥基-2-(吡啶-2-基)丙-1-酮
42 <sup>d</sup>		(R 或 S)-1-(5-((4-(二氟甲氧基)苯基)磺醯基)-3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-3-羥基-2-(吡啶-2-基)丙-1-酮
43		(5-(苯并[d]噻唑-6-基)磺醯基)-3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基(2,3-二氫苯并呋喃-3-基)甲酮
44 <sup>e</sup>		(R 或 S)-(5-(吡啶-2-基)磺醯基)-3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基(四氫-2H-吡喃-3-基)甲酮
45 <sup>e</sup>		(S 或 R)-(5-(吡啶-2-基)磺醯基)-3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基(四氫-2H-吡喃-3-基)甲酮
46		3-羥基-1-(5-((4-甲基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基)磺醯基)-3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-2-苯基丙-1-酮
47		(5-((4-甲基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基)磺醯基)-3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(四氫吡喃-3-基)甲酮
48		1-(5-(苯并[d]噻唑-6-基)磺醯基)-3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-3-羥基-2-苯基丙-1-酮

49		1-(5-((4-(二氟甲氧基)苯基)磺酰基)-3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-3-羥基-2-苯基丙-1-酮
50		(2S)-3-羥基-2-苯基-1-[5-(吡啶-3-磺酰基)-1H,2H,3H,4H,5H,6H-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]丙-1-酮
51		(2S)-3-羥基-2-苯基-1-[5-(吡啶-2-磺酰基)-1H,2H,3H,4H,5H,6H-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]丙-1-酮
52		(2S)-3-羥基-2-苯基-1-(5-[[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺酰基]-1H,2H,3H,4H,5H,6H-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基)丙-1-酮
53		3-甲氧基-1-(5-((4-甲基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噻嗪-6-基)磺酰基)-3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)丙-1-酮
54		1-(5-((4-(二氟甲氧基)苯基)磺酰基)-3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-3-羥基丙-1-酮

<sup>a</sup>化合物3及4為鏡像異構物，但是絕對立體化學未經判定(\*)；

<sup>b</sup>化合物5及6為鏡像異構物，但是絕對立體化學未經判定(\*)；

<sup>c</sup>化合物33及34為鏡像異構物，但是絕對立體化學未經判定(\*)；

<sup>d</sup>化合物41及42為鏡像異構物，但是絕對立體化學未經判定(\*)；

<sup>e</sup>化合物44及45為鏡像異構物，但是絕對立體化學未經判定(\*)。

## 合成化合物之方法

【0095】本揭露之化合物可藉由多種方法來製備，該

等方法包括標準化學。合適之合成途徑描述於以下給出之方案中。

【0096】式(I)化合物可藉由如以下合成方案所部分陳述之有機合成之此項技術中已知的方法來製備。在以下描述之方案中，良好理解在必要時根據化學之一般原理採用用於敏感性或反應性基團之保護基團。保護基團係根據有機合成之標準方法(T. W. Greene 及 P. G. M. Wuts, 「Protective Groups in Organic Synthesis」, 第三版, Wiley, New York 1999)來操作。此等基團係在化合物合成之便利階段使用熟習此項技術者顯而易見之方法來去除。選擇過程以及反應條件及其執行順序應與式(I)化合物之製備一致。

【0097】熟習此項技術者將認識到立構中心是否存在於式(I)化合物中。當需要化合物作為單一鏡像異構物或非鏡像異構物時，其可藉由立體特異性合成或藉由拆分最終產物或任何便利中間物來獲得。例如，式(I)鏡像異構純化合物可使用鏡像異構純掌性建構組元來製備。或者，最終化合物之外消旋混合物或高級中間物之外消旋混合物可進行如本文以下所述之掌性純化以遞送所要鏡像異構純中間物或最終化合物。在將高級中間物純化為其個別鏡像異構物之情況下，各個別鏡像異構物可分別進行以遞送最終鏡像異構純式(I)化合物。最終產物、中間物或起始材料之拆分可藉由此項技術中已知的任何合適方法來達成。參見，例如 E. L. Eliel, S. H. Wilen 及 L. N. Mander 之

「 Stereochemistry of Organic Compounds 」（Wiley-Interscience, 1994）。藉由掌性拆分或掌性純化獲得之化合物之絕對立體化學可能或可能未經判定。具有未經判定之絕對立體化學之鏡像異構純化合物已經繪製為任意選擇之單一鏡像異構物且在本文之掌性碳處用星號(\*)標記。

【0098】本文所述之化合物可由商購起始材料製備或使用已知的有機、無機及/或酶促方法來合成。

### 化合物之製備

【0099】本揭露之化合物可以熟習有機合成技術者熟知之許多方式來製備。舉例而言，本揭露之化合物可使用以下描述之方法，連同如熟習此項技術者所理解之合成有機化學技術中已知之合成方法或其變化來合成。較佳方法包括但不限於以下合成實例中描述之彼等方法。

【0100】應當理解，在以上所示之描述及式中，各種基團  $Y$ 、 $R^1$ 、 $R^{1'}$ 、 $R^2$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^8$ 、 $R^{8'}$ 、 $R^9$ 、 $R^{9'}$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{10'}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{11'}$  及其他變量如上所定義，除了另外指示時。

### 使用所揭示之化合物之方法

【0101】在另一態樣中，本揭露係關於一種活化 PKR 之方法，包括藉由投與治療有效量之本文中揭示之 PKR 活化化合物來治療患者中之疾病或病症之方法。例如，方法可包含向有需要之患者投與治療有效量之式 (I) 化合物。在

一些實施例中，疾病或病症係選自由以下所組成之群組：鐮形細胞病、鐮形細胞貧血及地中海貧血(例如 $\beta$ -地中海貧血)。一種治療經診斷患有選自由丙酮酸激酶缺陷(PKD)、鐮形細胞貧血及地中海貧血所組成之群組之疾病的患者之方法包含投與治療有效量之本文中揭示之化合物，包括治療有效量之式(I)之PKR活化劑化合物。一種治療PKD之方法包含投與治療有效量之本文中揭示之化合物，包括式(I)之PKR活化劑化合物。一種治療鐮形細胞貧血之方法包含投與治療有效量之本文中揭示之化合物，包括式(I)之PKR活化劑化合物。一種治療 $\beta$ -地中海貧血之方法包含投與治療有效量之本文中揭示之化合物，包括式(I)之PKR活化劑化合物。

**【0102】** 在其他實施例中，方法包含投與治療有效量之式(I)化合物以治療經診斷患有選自由以下所組成之群組之病狀的患者：遺傳性非球形溶血性貧血、溶血性貧血(例如由磷酸甘油酸激酶缺陷引起之慢性溶血性貧血)、遺傳性球形紅血球症、遺傳性橢圓紅血球增多症、無 $\beta$ 脂蛋白血症(或巴-柯二氏症候群)、陣發性夜間血紅素尿、獲得性溶血性貧血(例如先天性貧血(例如酶病))或慢性疾病貧血。在一些實施例中，疾病或病症為遺傳性非球形溶血性貧血。在一些實施例中，疾病或病症為鐮形細胞貧血。在一些實施例中，疾病或病症為地中海貧血(例如， $\beta$ -地中海貧血)。在一些實施例中，疾病或病症為溶血性貧血。在一些實施例中，疾病或病症為 $\beta$ 地中海貧血。在一些實

施例中，疾病或病症為鐮形細胞病。

【0103】本揭露之另一態樣係關於一種治療與調節PKR及/或PKM2相關之疾病或病症的方法。該方法包含向需要治療與調節PKR及/或PKM2相關之疾病或病症的患者投與有效量之式(I)組成物及/或化合物。在一些實施例中，疾病或病症係選自由以下所組成之群組：鐮形細胞病、鐮形細胞貧血、地中海貧血(例如 $\beta$ -地中海貧血)、遺傳性非球形溶血性貧血、溶血性貧血(例如由磷酸甘油酸激酶缺陷引起之慢性溶血性貧血)、遺傳性球形紅血球症、遺傳性橢圓紅血球增多症、無 $\beta$ 脂蛋白血症(或巴-柯二氏症候群)、陣發性夜間血紅素尿、獲得性溶血性貧血(例如先天性貧血(例如酶病))或慢性疾病貧血。

【0104】在另一態樣中，本揭露係關於一種治療與活化PKR及/或PKM2相關之疾病或病症的方法。該方法包含向需要治療與調節PKR及/或PKM2相關之疾病或病症的患者投與有效量之式(I)組成物及/或化合物。在一些實施例中，疾病或病症係選自由以下所組成之群組：鐮形細胞病、鐮形細胞貧血、地中海貧血(例如 $\beta$ -地中海貧血)、遺傳性非球形溶血性貧血、溶血性貧血(例如由磷酸甘油酸激酶缺陷引起之慢性溶血性貧血)、遺傳性球形紅血球症、遺傳性橢圓紅血球增多症、無 $\beta$ 脂蛋白血症(或巴-柯二氏症候群)、陣發性夜間血紅素尿、獲得性溶血性貧血(例如先天性貧血(例如酶病))或慢性疾病貧血。

【0105】在另一態樣中，本揭露係關於一種活化PKR

及/或PKM2之方法。該方法涉及向有需要之患者投與有效量之式(I)化合物。

**【0106】** 在另一態樣中，本揭露係關於一種增加紅血球壽命之方法。該方法涉及向有需要之患者投與有效量之式(I)化合物。

**【0107】** 在另一態樣中，本揭露係關於一種調控血液中2,3-二磷酸甘油酸酯水準之方法。該方法涉及向有需要之患者投與有效量之式(I)化合物。

**【0108】** 在另一態樣中，本揭露係關於一種調控血液中ATP水準之方法。該方法涉及向有需要之患者投與有效量之式(I)化合物。

**【0109】** 本揭露之另一態樣係關於一種治療患者中之與活化PKR及/或PKM2相關之疾病或病症的方法，該方法包含向有需要之患者投與有效量之式(I)化合物。在一些實施例中，疾病或病症係選自由以下所組成之群組：鐮形細胞病、鐮形細胞貧血、地中海貧血(例如 $\beta$ -地中海貧血)、遺傳性非球形溶血性貧血、溶血性貧血(例如由磷酸甘油酸激酶缺陷引起之慢性溶血性貧血)、遺傳性球形紅血球症、遺傳性橢圓紅血球增多症、無 $\beta$ 脂蛋白血症(或巴-柯二氏症候群)、陣發性夜間血紅素尿、獲得性溶血性貧血(例如先天性貧血(例如酶病))或慢性疾病貧血。

**【0110】** 在另一態樣中，本揭露係關於一種治療癌症之方法。該方法包含向需要治療癌症之患者投與有效量之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

**【0111】** 在另一態樣中，本揭露係關於一種治療有需要之受試者中之與PKR及/或PKM2活性降低相關之疾病或病症的方法，該方法包含向有需要之患者投與有效量之式(I)化合物。在一些實施例中，疾病或病症係選自由以下所組成之群組：鐮形細胞病、鐮形細胞貧血、地中海貧血(例如 $\beta$ -地中海貧血)、遺傳性非球形溶血性貧血、溶血性貧血(例如由磷酸甘油酸激酶缺陷引起之慢性溶血性貧血)、遺傳性球形紅血球症、遺傳性橢圓紅血球增多症、無 $\beta$ 脂蛋白血症(或巴-柯二氏症候群)、陣發性夜間血紅素尿、獲得性溶血性貧血(例如先天性貧血(例如酶病))或慢性疾病貧血。

**【0112】** 在另一態樣中，本揭露係關於一種治療有需要之受試者中之與2,3-二磷酸甘油酸酯水準增加相關之疾病或病症的方法，該方法包含向有需要之患者投與有效量之式(I)化合物。在一些實施例中，疾病或病症係選自由以下所組成之群組：鐮形細胞病、鐮形細胞貧血、地中海貧血(例如 $\beta$ -地中海貧血)、遺傳性非球形溶血性貧血、溶血性貧血(例如由磷酸甘油酸激酶缺陷引起之慢性溶血性貧血)、遺傳性球形紅血球症、遺傳性橢圓紅血球增多症、無 $\beta$ 脂蛋白血症(或巴-柯二氏症候群)、陣發性夜間血紅素尿、獲得性溶血性貧血(例如先天性貧血(例如酶病))或慢性疾病貧血。

**【0113】** 在另一態樣中，本揭露係關於一種治療有需要之受試者中之與ATP水準降低相關之疾病或病症的方

法，該方法包含向有需要之患者投與有效量之式(I)化合物。在一些實施例中，疾病或病症係選自由以下所組成之群組：鐮形細胞病、鐮形細胞貧血、地中海貧血(例如 $\beta$ -地中海貧血)、遺傳性非球形溶血性貧血、溶血性貧血(例如由磷酸甘油酸激酶缺陷引起之慢性溶血性貧血)、遺傳性球形紅血球症、遺傳性橢圓紅血球增多症、無 $\beta$ 脂蛋白血症(或巴-柯二氏症候群)、陣發性夜間血紅素尿、獲得性溶血性貧血(例如先天性貧血(例如酶病))或慢性疾病貧血。

**【0114】** 本揭露之另一態樣係關於用於在藥物中使用之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。本揭露之另一態樣係關於用於在治療與活化PKR及/或PKM2相關之疾病或病症的方法中使用之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，疾病或病症係選自由以下所組成之群組：鐮形細胞病、鐮形細胞貧血、地中海貧血(例如 $\beta$ -地中海貧血)、遺傳性非球形溶血性貧血、溶血性貧血(例如由磷酸甘油酸激酶缺陷引起之慢性溶血性貧血)、遺傳性球形紅血球症、遺傳性橢圓紅血球增多症、無 $\beta$ 脂蛋白血症(或巴-柯二氏症候群)、陣發性夜間血紅素尿、獲得性溶血性貧血(例如先天性貧血(例如酶病))或慢性疾病貧血。

**【0115】** 本揭露之另一態樣係關於式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽在製造用於治療與活化PKR及/或PKM2相關之疾病或病症的藥物中之用途。在一些實施例中，疾

病或病症係選自由以下所組成之群組：鐮形細胞病、鐮形細胞貧血、地中海貧血(例如 $\beta$ -地中海貧血)、遺傳性非球形溶血性貧血、溶血性貧血(例如由磷酸甘油酸激酶缺陷引起之慢性溶血性貧血)、遺傳性球形紅血球症、遺傳性橢圓紅血球增多症、無 $\beta$ 脂蛋白血症(或巴-柯二氏症候群)、陣發性夜間血紅素尿、獲得性溶血性貧血(例如先天性貧血(例如酶病))或慢性疾病貧血。

【0116】在另一實施例中，本揭露係關於PKR及/或PKM2之活化劑用於製備用於治療疾病或病症之藥物的用途。在其他實施例中，本揭露係關於PKR及/或PKM2之活化劑用於製備用於治療與PKR及/或PKM2相關之疾病或病症之藥物的用途。

【0117】本揭露亦係關於PKR及/或PKM2之活化劑用於製備用於治療疾病或病狀之藥物的用途，其中該藥物包含式(I)化合物。在其他實施例中，本揭露係關於PKR及/或PKM2之活化劑用於製備用於治療由PKR及/或PKM2介導之疾病或病狀之藥物的用途，其中該藥物包含式(I)化合物。

【0118】在另一態樣中，本揭露係關於用於製造用於治療由PKR及/或PKM2介導之疾病或病狀之藥物的方法，其中該藥物包含式(I)化合物。

【0119】在另一實施例中，本揭露係關於式(I)化合物或包含本揭露之化合物及醫藥學上可接受之載劑之醫藥組成物，其用於治療鐮形細胞病、鐮形細胞貧血、地中海貧

血(例如 $\beta$ -地中海貧血)、遺傳性非球形溶血性貧血、溶血性貧血(例如由磷酸甘油酸激酶缺陷引起之慢性溶血性貧血)、遺傳性球形紅血球症、遺傳性橢圓紅血球增多症、無 $\beta$ 脂蛋白血症(或巴-柯二氏症候群)、陣發性夜間血紅素尿、獲得性溶血性貧血(例如先天性貧血(例如酶病))或慢性疾病貧血。

**【0120】** 本揭露之另一態樣係關於包含式(I)化合物及醫藥學上可接受之載劑的醫藥組成物。醫藥學上可接受之載劑可進一步包括賦形劑、稀釋劑或界面活性劑。

**【0121】** 在一個實施例中提供治療與調節PKR及/或PKM2相關之疾病或病症的方法，其包含向罹患該等疾病或病症之至少一者之患者投與式(I)化合物。

**【0122】** 本揭露之化合物或組成物之一種治療用途為向罹患以下疾病之患者或受試者提供治療：鐮形細胞病、鐮形細胞貧血、地中海貧血(例如 $\beta$ -地中海貧血)、遺傳性非球形溶血性貧血、溶血性貧血(例如由磷酸甘油酸激酶缺陷引起之慢性溶血性貧血)、遺傳性球形紅血球症、遺傳性橢圓紅血球增多症、無 $\beta$ 脂蛋白血症(或巴-柯二氏症候群)、陣發性夜間血紅素尿、獲得性溶血性貧血(例如先天性貧血(例如酶病))或慢性疾病貧血。

**【0123】** 本揭露之化合物可以有效量投與以治療受試者中之疾病或病症。

**【0124】** 所揭示之化合物之投與可經由治療劑之任何投與模式來完成。此等模式包括全身或局部投與，諸如經

口、經鼻、非經腸、經皮、經皮下、經陰道、經頰、經直腸或局部投與模式。

【0125】根據預期投與模式，所揭示之組成物可為固體、半固體或液體劑型，諸如例如可注射劑、錠劑、栓劑、丸劑、定時釋放膠囊劑、酞劑、酞劑、乳劑、糖漿劑、散劑、液體劑、懸浮液或類似者，有時為單位劑量且與習知藥物實踐一致。同樣，其亦可以靜脈內(推注及輸注兩者)、腹膜內、皮下或肌肉內形式以及熟習醫藥技術者所熟知之所有使用形式來投與。

【0126】說明性醫藥組成物為錠劑及明膠膠囊，其包含本揭露之化合物及醫藥學上可接受之載劑，諸如 a)稀釋劑，例如純化水、三酸甘油酯，諸如氫化或部分氫化植物油或其混合物、玉米油、橄欖油、葵花子油、紅花子油、魚油諸如EPA或DHA或其酯或三酸甘油酯或其混合物、 $\omega$ -3脂肪酸或其衍生物、乳糖、右旋糖、蔗糖、甘露醇、山梨醇、纖維素、鈉、糖精、葡萄糖及/或甘胺酸；b)潤滑劑，例如二氧化矽、滑石、硬脂酸、其鎂或鈣鹽、油酸鈉、硬脂酸鈉、硬脂酸鎂、苯甲酸鈉、乙酸鈉、氯化鈉及/或聚乙二醇；對於錠劑亦然；c)黏合劑，例如矽酸鎂鋁、澱粉糊、明膠、黃蓍膠、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉、碳酸鎂、天然糖諸如葡萄糖或 $\beta$ -乳糖、玉米甜味劑、天然及合成樹膠諸如阿拉伯膠、黃蓍膠或海藻酸鈉、蠟及/或聚乙烯吡咯啶酮，若需要；d)崩解劑，例如澱粉、瓊脂、甲基纖維素、膨潤土、黃原膠、鞣酸或其鈉鹽或發泡混合

物；e)吸收劑、著色劑、調味劑及甜味劑；f)乳化劑或分散劑，諸如Tween 80、Labrasol、HPMC、DOSS、caproyl 909、labrafac、labrafil、peceol、transcutol、capmul MCM、capmul PG-12、captex 355、gelucire、維生素E TGPS或其他可接受之乳化劑；及/或g)增強化合物之吸收之藥劑，諸如環糊精、羥丙基-環糊精、PEG400、PEG200。

【0127】液體(特別是可注射)組成物可例如藉由溶解、分散等來製備。例如，所揭示之化合物溶解於醫藥學上可接受之溶劑中或與其混合，該醫藥學上可接受之溶劑諸如例如水、鹽水、水性右旋糖、甘油、乙醇及類似者，從而形成可注射之等滲溶液或懸浮液。蛋白質諸如白蛋白、乳糜微粒粒子或血清蛋白可用於溶解所揭示之化合物。

【0128】所揭示之化合物亦可配製為可由脂肪乳劑或懸浮液；使用聚伸烷基二醇諸如丙二醇作為載劑製備之栓劑。

【0129】所揭示之化合物亦可以脂質體遞送系統之形式來投與，該脂質體遞送系統諸如小單層囊泡、大單層囊泡及多層囊泡。脂質體可由多種含有膽固醇、硬脂胺或磷脂醯膽鹼之磷脂形成。在一些實施例中，脂質組分之膜與藥物之水性溶液水合形成包封藥物之脂質層，如美國專利第5,262,564號所述，其特此以全文引用之方式併入。

【0130】所揭示之化合物亦可藉由使用單株抗體作為

所揭示之化合物所偶聯之個別載劑來遞送。所揭示之化合物亦可與作為可靶向藥物載劑之可溶性聚合物偶聯。此類聚合物可包括聚乙烯吡咯啉酮、吡喃共聚物、聚羥丙基甲基丙烯酸醯胺-苯酚、polyhydroxyethylaspanamidephenol或經棕櫚醯殘基取代之聚環氧乙烷聚離胺酸。此外，所揭示之化合物可偶聯至用於達成藥物之控制釋放的一類生物可降解聚合物，例如聚乳酸、聚 $\epsilon$ 己內酯、聚羥基丁酸、聚原酸酯、聚縮醛、聚二氫吡喃、聚氰基丙烯酸酯及水凝膠之交聯或兩親性嵌段共聚物。在一個實施例中，所揭示之化合物未共價結合至聚合物，例如聚羧酸聚合物或聚丙烯酸酯。

**【0131】** 非經腸可注射投與通常用於皮下、肌肉內或靜脈內注射及輸注。可注射劑可以習知形式，作為液體溶液或懸浮液或適於在注射之前溶解在液體中之固體形式來製備。

**【0132】** 組成物可分別根據習知混合、粒化或塗佈方法來製備，且本發明醫藥組成物按重量或體積計可含有約0.1%至約99%、約5%至約90%或約1%至約20%的所揭示之化合物。

**【0133】** 利用所揭示之化合物之劑量方案係根據多種因素來選擇，包括患者之類型、物種、年齡、體重、性別及醫療狀況；欲治療之病狀之嚴重性；投與途徑；患者之腎或肝功能；及所採用之特定揭示之化合物。具有此項技術之一般技術之醫師或獸醫可容易地確定且指定預防、對

抗或阻止病狀進展所需要之藥物之有效量。

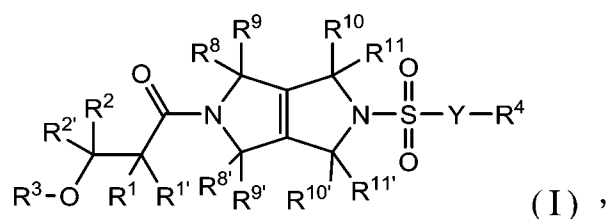
【0134】當用於所指示之效果時，所揭示之化合物之有效劑量之範圍根據需要為約0.5 mg至約5000 mg的所揭示化合物以治療病狀。用於活體內或活體外使用之組成物可含有約0.5、5、20、50、75、100、150、250、500、750、1000、1250、2500、3500或5000 mg的所揭示之化合物，或其範圍為劑量列表中之一個量至另一個量。在一個實施例中，組成物為可記分之錠劑形式。

【0135】本揭露之另一態樣係關於一種鑒定PKR活化劑化合物之方法，該方法包含在根據以下實例47之發光檢定方案測試時鑒定具有以下特徵之一或多者的化合物：(1)AC<sub>50</sub>值小於40 μM；(2)最大倍數%(MAX%Fold)值大於75%；及/或(3)1.54 μM化合物濃度(%Fold@1.54 μM)下之倍數%值為至少75%。在一些實施例中，實例47之發光檢定方案使用野生型(wt)PKR、G332S突變體形式之PKR及R510Q突變體形式之PKR來執行。在一些實施例中，PKR活化劑化合物為式(I)化合物。在一些實施例中，PKR活化劑化合物之(1)AC<sub>50</sub>值小於0.1 μM、0.1-1.0 μM或1.0-5.0 μM；(2)MAX%Fold為75%-250%、250-500%或75%-500%；且/或(3)%Fold@1.54 μM為75%-250%、250-500%或75%-500%。在一些實施例中，PKR活化劑化合物之(1)AC<sub>50</sub>值小於1.0 μM；(2)MAX%Fold為75%-500%；且/或(3)%Fold@1.54 μM為75%-500%。在一些實施例中，PKR活化劑化合物之(1)AC<sub>50</sub>值小於1.0 μM；(2)MAX%Fold為

75%-500%；且/或(3)%Fold@1.54  $\mu\text{M}$ 為75%-500%，其係在發光檢定方案中使用野生型PKR(wt)、G332S突變體形式之PKR或R510Q突變體形式之PKR之任一或多者獲得。在一些實施例中，PKR活化化合物之(1)AC<sub>50</sub>值小於1.0  $\mu\text{M}$ ；(2)MAX%Fold為75%-500%；且/或(3)%Fold@1.54  $\mu\text{M}$ 為75%-500%，其係在發光檢定方案中使用野生型PKR(wt)獲得。在一些實施例中，PKR活化化合物之(1)AC<sub>50</sub>值小於1.0  $\mu\text{M}$ ；(2)MAX%Fold為75%-500%；且/或(3)%Fold@1.54  $\mu\text{M}$ 為75%-500%，其係在發光檢定方案中使用G332S突變體形式之PKR或R510Q突變體形式之PKR之任一或兩者獲得。

【0136】以下經編號之實施例在非限制性時為本揭露之某些態樣之實例：

1. 一種式I化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，

其中：

Y為鍵、 $-(\text{CR}^5\text{R}^{5'})_t-$ 、 $-\text{NR}^5(\text{CR}^5\text{R}^{5'})_t-$ 或 $-\text{O}-$ ；

各 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^{1'}$ 、 $\text{R}^2$ 及 $\text{R}^{2'}$ 獨立地為 $-\text{H}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 烯基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 炔基、 $-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ 環烷基、 $-(\text{C}_4-\text{C}_8)$ 環烯基、雜環基、芳基、雜芳基、鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{SR}^5$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^5\text{R}^{5'}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^{5'}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^5$ 、

-S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>5'</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>5'</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)R<sup>5'</sup>、-C(O)R<sup>5</sup>或  
 -C(O)OR<sup>5</sup>，其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、  
 雜環基、芳基或雜芳基視情況經選自由以下所組成之群組  
 之一或多種取代基取代：側氧基、鹵素、-CN、-R<sup>5</sup>、  
 -OR<sup>5</sup>、-SR<sup>5</sup>、-NO<sub>2</sub>、-NR<sup>5</sup>R<sup>5'</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>5'</sup>、  
 -S(O)R<sup>5</sup>、-S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>5'</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>5'</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)R<sup>5'</sup>、  
 -C(O)R<sup>5</sup>及-C(O)OR<sup>5</sup>；

或R<sup>1</sup>及R<sup>1'</sup>、或R<sup>2</sup>及R<sup>2'</sup>連同其所連接之原子一起可組  
 合形成-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)環烷基環、雜環、(C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>)螺環或5至8員螺  
 雜環；

或R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>連同其所連接之原子一起可組合形成-(C<sub>3</sub>-  
 C<sub>8</sub>)環烷基環或3至8員雜環；

R<sup>3</sup>獨立地為-H、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)烯基、-(C<sub>2</sub>-  
 C<sub>6</sub>)炔基、-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)環烷基、-(C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>)環烯基、雜環基、芳  
 基、雜芳基、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>5'</sup>、-S(O)R<sup>5</sup>、  
 -S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>5'</sup>、-C(O)R<sup>5</sup>或-C(O)OR<sup>5</sup>，其中各烷基、烯基、  
 炔基、環烷基、環烯基、雜環基、芳基或雜芳基視情況經  
 選自由以下所組成之群組之一或多種取代基取代：側氧  
 基、鹵素、-CN、-R<sup>5</sup>、-OR<sup>5</sup>、-SR<sup>5</sup>、-NO<sub>2</sub>、-NR<sup>5</sup>R<sup>5'</sup>、  
 -S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>5'</sup>、-S(O)R<sup>5</sup>、-S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>5'</sup>、  
 -NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>5'</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)R<sup>5'</sup>、-C(O)R<sup>5</sup>及-C(O)OR<sup>5</sup>；

或R<sup>2</sup>及R<sup>3</sup>連同其所連接之原子一起可組合形成5至8員  
 雜環；

或R<sup>1</sup>及R<sup>3</sup>連同其所連接之原子一起可組合形成5至8員

雜環；

$R^4$  為  $-H$ 、 $-(C_1-C_6)$  烷基、 $-(C_2-C_6)$  烯基、 $-(C_2-C_6)$  炔基、 $-(C_3-C_8)$  環烷基、 $-(C_4-C_8)$  環烯基、雜環基、芳基、雜芳基、鹵素、 $-CN$ 、 $-OR^5$ 、 $-SR^5$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^5R^{5'}$ 、 $-S(O)_2R^5$ 、 $-S(O)_2NR^5R^{5'}$ 、 $-S(O)R^5$ 、 $-S(O)NR^5R^{5'}$ 、 $-NR^5S(O)_2R^{5'}$ 、 $-NR^5S(O)R^{5'}$ 、 $-C(O)R^5$  或  $-C(O)OR^5$ ，其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、雜環基、芳基或雜芳基視情況經選自由以下所組成之群組之一或多種取代基取代：側氧基、鹵素、 $-CN$ 、 $-R^5$ 、 $-OR^5$ 、 $-SR^5$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^5R^{5'}$ 、 $-S(O)_2R^5$ 、 $-S(O)_2NR^5R^{5'}$ 、 $-S(O)R^5$ 、 $-S(O)NR^5R^{5'}$ 、 $-NR^5S(O)_2R^{5'}$ 、 $-NR^5S(O)R^{5'}$ 、 $-C(O)R^5$  及  $-C(O)OR^5$ ；

各  $R^5$  及  $R^{5'}$  在每次出現時獨立地為  $-H$ 、 $-(C_1-C_6)$  烷基、 $-(C_2-C_6)$  烯基、 $-(C_2-C_6)$  炔基、 $-(C_3-C_8)$  環烷基、 $-(C_4-C_8)$  環烯基、雜環基、芳基、雜芳基、鹵素、 $-CN$ 、 $-OR^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^6R^{6'}$ 、 $-S(O)_2R^6$ 、 $-S(O)_2NR^6R^{6'}$ 、 $-S(O)R^6$ 、 $-S(O)NR^6R^{6'}$ 、 $-NR^6S(O)_2R^{6'}$ 、 $-NR^6S(O)R^{6'}$ 、 $-C(O)R^6$  或  $-C(O)OR^6$ ，其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、雜環基、芳基或雜芳基視情況經選自由以下所組成之群組之一或多種取代基取代：側氧基、鹵素、 $-CN$ 、 $-R^6$ 、 $-OR^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^6R^{6'}$ 、 $-S(O)_2R^6$ 、 $-S(O)_2NR^6R^{6'}$ 、 $-S(O)R^6$ 、 $-S(O)NR^6R^{6'}$ 、 $-NR^6S(O)_2R^{6'}$ 、 $-NR^6S(O)R^{6'}$ 、 $-C(O)R^6$  及  $-C(O)OR^6$ ；

或相鄰原子上之兩個  $R^5$  連同其所連接之原子一起形成

視情況經一或多個  $R^6$  取代之芳基環；或相鄰原子上之兩個  $R^5$  連同其所連接之原子一起形成視情況經一或多個  $R^6$  取代之雜芳基環；或相鄰原子上之兩個  $R^5$  連同其所連接之原子一起形成視情況經一或多個  $R^6$  取代之  $(C_3-C_8)$  環烷基環；或相鄰原子上之兩個  $R^5$  連同其所連接之原子一起形成視情況經一或多個  $R^6$  取代之雜環烷基環；

或相鄰原子上之兩個  $R^{5'}$  連同其所連接之原子一起形成視情況經一或多個  $R^6$  取代之芳基環；或相鄰原子上之兩個  $R^{5'}$  連同其所連接之原子一起形成視情況經一或多個  $R^6$  取代之雜芳基環；或相鄰原子上之兩個  $R^{5'}$  連同其所連接之原子一起形成視情況經一或多個  $R^6$  取代之  $(C_3-C_8)$  環烷基環；或相鄰原子上之兩個  $R^{5'}$  連同其所連接之原子一起形成視情況經一或多個  $R^6$  取代之雜環烷基環；

各  $R^6$  及  $R^{6'}$  在每次出現時獨立地為  $-H$ 、 $-(C_1-C_6)$  烷基、 $-(C_2-C_6)$  烯基、 $-(C_2-C_6)$  炔基、 $-(C_3-C_8)$  環烷基、 $-(C_4-C_8)$  環烯基、雜環基、芳基、雜芳基、鹵素、 $-CN$ 、 $-OR^7$ 、 $-SR^7$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^7R^{7'}$ 、 $-S(O)_2R^7$ 、 $-S(O)_2NR^7R^{7'}$ 、 $-S(O)R^7$ 、 $-S(O)NR^7R^{7'}$ 、 $-NR^7S(O)_2R^7$ 、 $-NR^7S(O)R^7$ 、 $-C(O)R^7$  或  $-C(O)OR^7$ ，其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、雜環基、芳基或雜芳基視情況經選自由以下所組成之群組之一或多種取代基取代：側氧基、鹵素、 $-CN$ 、 $-R^7$ 、 $-OR^7$ 、 $-SR^7$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^7R^{7'}$ 、 $-S(O)_2R^7$ 、 $-S(O)_2NR^7R^{7'}$ 、 $-S(O)R^7$ 、 $-S(O)NR^7R^{7'}$ 、 $-NR^7S(O)_2R^7$ 、 $-NR^7S(O)R^7$ 、 $-C(O)R^7$  及  $-C(O)OR^7$ ；

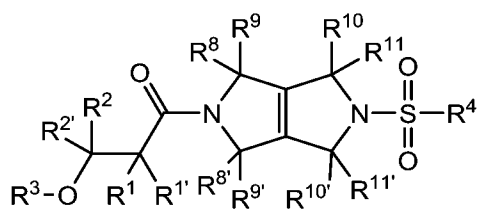
各  $R^7$  及  $R^{7'}$  在每次出現時獨立地為  $-H$ 、 $-(C_1-C_6)$  烷基、 $-(C_2-C_6)$  烯基、 $-(C_2-C_6)$  炔基、 $-(C_3-C_8)$  環烷基、 $-(C_4-C_8)$  環烯基、雜環基、芳基、雜芳基、鹵素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_2H$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-S(O)H$ 、 $-S(O)NH_2$ 、 $-NHS(O)_2H$ 、 $-NHS(O)H$ 、 $-C(O)H$  或  $-C(O)OH$ ，其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、雜環基、芳基或雜芳基視情況經選自由以下所組成之群組之一或多種取代基取代：側氧基、鹵素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_2H$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-S(O)H$ 、 $-S(O)NH_2$ 、 $-NHS(O)_2H$ 、 $-NHS(O)H$ 、 $-C(O)H$  及  $-C(O)OH$ ；

各  $R^8$ 、 $R^{8'}$ 、 $R^9$ 、 $R^{9'}$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{10'}$ 、 $R^{11}$  及  $R^{11'}$  在每次出現時獨立地為  $-H$ 、 $-(C_1-C_6)$  烷基、 $-(C_2-C_6)$  烯基、 $-(C_2-C_6)$  炔基、 $-(C_3-C_8)$  環烷基或  $-(C_4-C_8)$  環烯基，其中各烷基、烯基、炔基、環烷基及環烯基視情況經選自由以下所組成之群組之一或多種取代基取代：側氧基、鹵素、 $-CN$ 、 $-R^7$ 、 $-OR^7$ 、 $-SR^7$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^7R^{7'}$ 、 $-S(O)_2R^7$ 、 $-S(O)_2NR^7R^{7'}$ 、 $-S(O)R^7$ 、 $-S(O)NR^7R^{7'}$ 、 $-NR^7S(O)_2R^{7'}$ 、 $-NR^7S(O)R^{7'}$ 、 $-C(O)R^7$  及  $-C(O)OR^7$ ；

且

$t$  為 0、1、2 或 3。

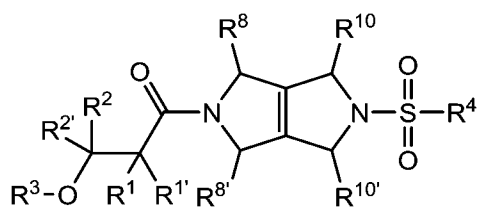
2. 如實施例第 1 項之化合物，其具有式 (Ia)：



(Ia) ;

或其醫藥學上可接受之鹽。

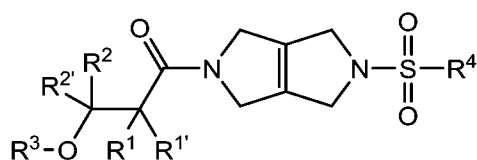
3. 如實施例第1項或第2項之化合物，其具有式 (Ib) :



(Ib) ;

或其醫藥學上可接受之鹽。

4. 如實施例第1項至第3項中任一項之化合物，其具有式 (Ic) :



(Ic) ;

或其醫藥學上可接受之鹽。

5. 如實施例第1項至第4項中任一項之化合物，其中  $R^1$  及  $R^{1'}$  各自獨立地為氫、視情況經取代之  $-(C_1-C_6)$  烷基、視情況經取代之芳基或視情況經取代之雜芳基，或其中  $R^1$  及  $R^{1'}$  連同其所連接之原子一起形成視情況經取代之  $-(C_3-C_4)$  環烷基。

6. 如實施例第1項至第5項中任一項之化合物，其中 $R^2$ 及 $R^{2'}$ 各自獨立地為氫或視情況經取代之 $-(C_1-C_6)$ 烷基。

7. 如實施例第1項至第6項中任一項之化合物，其中 $R^3$ 為氫或視情況經取代之 $-(C_1-C_6)$ 烷基。

8. 如實施例第1項至第7項中任一項之化合物，其中 $R^3$ 為氫。

9. 如實施例第1項至第4項中任一項之化合物，其中 $R^3$ 及 $R^1$ 或 $R^{1'}$ 之一者連同其所連接之原子一起形成視情況經取代之5至6元雜環。

10. 如實施例第1項至第4項中任一項之化合物，其中 $R^1$ 及 $R^{1'}$ 各自獨立地為氫或視情況經取代之苯基或吡啶基； $R^2$ 及 $R^{2'}$ 各自獨立地為氫；且 $R^3$ 為氫或視情況經取代之 $-(C_1-C_6)$ 烷基。

11. 如實施例第1項至第4項中任一項之化合物，其中 $R^1$ 及 $R^{1'}$ 各自獨立地為氫或視情況經取代之苯基或吡啶基； $R^2$ 及 $R^{2'}$ 各自獨立地為氫；且 $R^3$ 為氫。

12. 如實施例第1項至第11項中任一項之化合物，其中 $R^4$ 為視情況經取代之芳基或雜芳基。

13. 如實施例第12項之化合物，其中該芳基或雜芳基視情況經選自由以下所組成之群組之一或多種取代基取代：側氧基、鹵素、 $-CN$ 、 $-R^5$ 、 $-OR^5$ 、 $-S(O)_2NR^5R^{5'}$ 、 $-S(O)NR^5R^{5'}$ 及 $-C(O)R^5$ 。

14. 如實施例第12項之化合物，其中相鄰原子上之兩個 $R^5$ 連同其所連接之原子一起形成視情況經一或多個 $R^6$ 取

代之芳基環。

15. 如實施例第12項之化合物，其中相鄰原子上之兩個 $R^5$ 連同其所連接之原子一起形成視情況經一或多個 $R^6$ 取代之雜芳基環。

16. 如實施例第12項之化合物，其中相鄰原子上之兩個 $R^5$ 連同其所連接之原子一起形成視情況經一或多個 $R^6$ 取代之 $(C_3-C_8)$ 環烷基環。

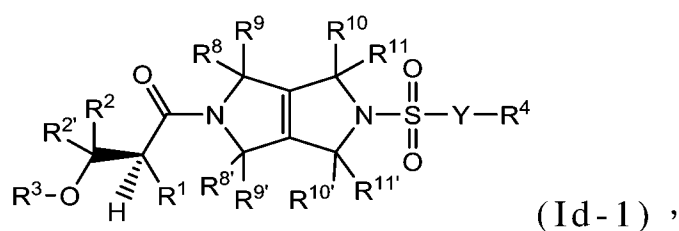
17. 如實施例第12項之化合物，其中相鄰原子上之兩個 $R^5$ 連同其所連接之原子一起形成視情況經一或多個 $R^6$ 取代之雜環烷基環。

18. 如實施例第1項之化合物，其中Y為 $-CR^5R^{5'}$ 。

19. 如實施例第1項之化合物，其中Y為 $-NR^5(CR^5R^{5'})_t-$ 。

20. 如實施例第1項之化合物，其中Y為 $-O-$ 。

21. 一種式(Id-1)化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，

其中：

Y為鍵、 $-(CR^5R^{5'})_t-$ 、 $-NR^5(CR^5R^{5'})_t-$ 或 $-O-$ ；

$R^1$ 為 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_2-C_6)$ 烯基、 $-(C_2-C_6)$ 炔基、 $-(C_3-C_8)$ 環烷基、 $-(C_4-C_8)$ 環烯基、雜環基、芳基、雜芳

基、鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{SR}^5$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^5\text{R}^{5'}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^{5'}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{5'}$ 、 $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{5'}$ 、 $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{R}^{5'}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$ ，其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、雜環基、芳基或雜芳基視情況經選自由以下所組成之群組之一或多種取代基取代：側氧基、鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{R}^5$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{SR}^5$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^5\text{R}^{5'}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^{5'}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{5'}$ 、 $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{5'}$ 、 $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{R}^{5'}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 及 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$ ；

各 $\text{R}^2$ 及 $\text{R}^{2'}$ 獨立地為 $-\text{H}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 烯基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 炔基、 $-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ 環烷基、 $-(\text{C}_4-\text{C}_8)$ 環烯基、雜環基、芳基、雜芳基、鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{SR}^5$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^5\text{R}^{5'}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^{5'}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{5'}$ 、 $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{5'}$ 、 $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{R}^{5'}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$ ，其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、雜環基、芳基或雜芳基視情況經選自由以下所組成之群組之一或多種取代基取代：側氧基、鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{R}^5$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{SR}^5$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^5\text{R}^{5'}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^{5'}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{5'}$ 、 $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{5'}$ 、 $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{R}^{5'}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 及 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$ ；或 $\text{R}^2$ 及 $\text{R}^{2'}$ 連同其所連接之原子一起可組合形成 $-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ 環烷基環、雜環、 $(\text{C}_5-\text{C}_8)$ 螺環或5至8員螺雜環；

或 $\text{R}^1$ 及 $\text{R}^2$ 連同其所連接之原子一起可組合形成 $-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ 環烷基環或3至8員雜環；

$R^3$  獨立地為  $-H$ 、 $-(C_1-C_6)$  烷基、 $-(C_2-C_6)$  烯基、 $-(C_2-C_6)$  炔基、 $-(C_3-C_8)$  環烷基、 $-(C_4-C_8)$  環烯基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-S(O)_2R^5$ 、 $-S(O)_2NR^5R^{5'}$ 、 $-S(O)R^5$ 、 $-S(O)NR^5R^{5'}$ 、 $-C(O)R^5$  或  $-C(O)OR^5$ ，其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、雜環基、芳基或雜芳基視情況經選自由以下所組成之群組之一或多種取代基取代：側氧基、鹵素、 $-CN$ 、 $-R^5$ 、 $-OR^5$ 、 $-SR^5$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^5R^{5'}$ 、 $-S(O)_2R^5$ 、 $-S(O)_2NR^5R^{5'}$ 、 $-S(O)R^5$ 、 $-S(O)NR^5R^{5'}$ 、 $-NR^5S(O)_2R^{5'}$ 、 $-NR^5S(O)R^{5'}$ 、 $-C(O)R^5$  及  $-C(O)OR^5$ ；

或  $R^2$  及  $R^3$  連同其所連接之原子一起可組合形成 5 至 8 員雜環；

或  $R^1$  及  $R^3$  連同其所連接之原子一起可組合形成 5 至 8 員雜環；

$R^4$  為  $-H$ 、 $-(C_1-C_6)$  烷基、 $-(C_2-C_6)$  烯基、 $-(C_2-C_6)$  炔基、 $-(C_3-C_8)$  環烷基、 $-(C_4-C_8)$  環烯基、雜環基、芳基、雜芳基、鹵素、 $-CN$ 、 $-OR^5$ 、 $-SR^5$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^5R^{5'}$ 、 $-S(O)_2R^5$ 、 $-S(O)_2NR^5R^{5'}$ 、 $-S(O)R^5$ 、 $-S(O)NR^5R^{5'}$ 、 $-NR^5S(O)_2R^{5'}$ 、 $-NR^5S(O)R^{5'}$ 、 $-C(O)R^5$  或  $-C(O)OR^5$ ，其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、雜環基、芳基或雜芳基視情況經選自由以下所組成之群組之一或多種取代基取代：側氧基、鹵素、 $-CN$ 、 $-R^5$ 、 $-OR^5$ 、 $-SR^5$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^5R^{5'}$ 、 $-S(O)_2R^5$ 、 $-S(O)_2NR^5R^{5'}$ 、 $-S(O)R^5$ 、 $-S(O)NR^5R^{5'}$ 、 $-NR^5S(O)_2R^{5'}$ 、 $-NR^5S(O)R^{5'}$ 、 $-C(O)R^5$  及  $-C(O)OR^5$ ；

各 $R^5$ 及 $R^{5'}$ 在每次出現時獨立地為-H、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_2-C_6)$ 烯基、 $-(C_2-C_6)$ 炔基、 $-(C_3-C_8)$ 環烷基、 $-(C_4-C_8)$ 環烯基、雜環基、芳基、雜芳基、鹵素、-CN、 $-OR^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^6R^{6'}$ 、 $-S(O)_2R^6$ 、 $-S(O)_2NR^6R^{6'}$ 、 $-S(O)R^6$ 、 $-S(O)NR^6R^{6'}$ 、 $-NR^6S(O)_2R^6$ 、 $-NR^6S(O)R^6$ 、 $-C(O)R^6$ 或 $-C(O)OR^6$ ，其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、雜環基、芳基或雜芳基視情況經選自由以下所組成之群組之一或多種取代基取代：側氧基、鹵素、-CN、 $-R^6$ 、 $-OR^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^6R^{6'}$ 、 $-S(O)_2R^6$ 、 $-S(O)_2NR^6R^{6'}$ 、 $-S(O)R^6$ 、 $-S(O)NR^6R^{6'}$ 、 $-NR^6S(O)_2R^6$ 、 $-NR^6S(O)R^6$ 、 $-C(O)R^6$ 及 $-C(O)OR^6$ ；

或相鄰原子上之兩個 $R^5$ 連同其所連接之原子一起形成視情況經一或多個 $R^6$ 取代之芳基環；或相鄰原子上之兩個 $R^5$ 連同其所連接之原子一起形成視情況經一或多個 $R^6$ 取代之雜芳基環；或相鄰原子上之兩個 $R^5$ 連同其所連接之原子一起形成視情況經一或多個 $R^6$ 取代之 $(C_3-C_8)$ 環烷基環；或相鄰原子上之兩個 $R^5$ 連同其所連接之原子一起形成視情況經一或多個 $R^6$ 取代之雜環烷基環；

或相鄰原子上之兩個 $R^{5'}$ 連同其所連接之原子一起形成視情況經一或多個 $R^6$ 取代之芳基環；或相鄰原子上之兩個 $R^{5'}$ 連同其所連接之原子一起形成視情況經一或多個 $R^6$ 取代之雜芳基環；或相鄰原子上之兩個 $R^{5'}$ 連同其所連接之原子一起形成視情況經一或多個 $R^6$ 取代之 $(C_3-C_8)$ 環烷基環；或相鄰原子上之兩個 $R^{5'}$ 連同其所連接之原子一起形

成視情況經一或多個 $R^6$ 取代之雜環烷基環；

各 $R^6$ 及 $R^{6'}$ 在每次出現時獨立地為-H、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_2-C_6)$ 烯基、 $-(C_2-C_6)$ 炔基、 $-(C_3-C_8)$ 環烷基、 $-(C_4-C_8)$ 環烯基、雜環基、芳基、雜芳基、鹵素、-CN、 $-OR^7$ 、 $-SR^7$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^7R^{7'}$ 、 $-S(O)_2R^7$ 、 $-S(O)_2NR^7R^{7'}$ 、 $-S(O)R^7$ 、 $-S(O)NR^7R^{7'}$ 、 $-NR^7S(O)_2R^7$ 、 $-NR^7S(O)R^7$ 、 $-C(O)R^7$ 或 $-C(O)OR^7$ ，其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、雜環基、芳基或雜芳基視情況經選自由以下所組成之群組之一或多種取代基取代：側氧基、鹵素、-CN、 $-R^7$ 、 $-OR^7$ 、 $-SR^7$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^7R^{7'}$ 、 $-S(O)_2R^7$ 、 $-S(O)_2NR^7R^{7'}$ 、 $-S(O)R^7$ 、 $-S(O)NR^7R^{7'}$ 、 $-NR^7S(O)_2R^7$ 、 $-NR^7S(O)R^7$ 、 $-C(O)R^7$ 及 $-C(O)OR^7$ ；

各 $R^7$ 及 $R^{7'}$ 在每次出現時獨立地為-H、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_2-C_6)$ 烯基、 $-(C_2-C_6)$ 炔基、 $-(C_3-C_8)$ 環烷基、 $-(C_4-C_8)$ 環烯基、雜環基、芳基、雜芳基、鹵素、-CN、-OH、-SH、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_2H$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-S(O)H$ 、 $-S(O)NH_2$ 、 $-NHS(O)_2H$ 、 $-NHS(O)H$ 、 $-C(O)H$ 或 $-C(O)OH$ ，其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、雜環基、芳基或雜芳基視情況經選自由以下所組成之群組之一或多種取代基取代：側氧基、鹵素、-CN、-OH、-SH、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_2H$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-S(O)H$ 、 $-S(O)NH_2$ 、 $-NHS(O)_2H$ 、 $-NHS(O)H$ 、 $-C(O)H$ 及 $-C(O)OH$ ；

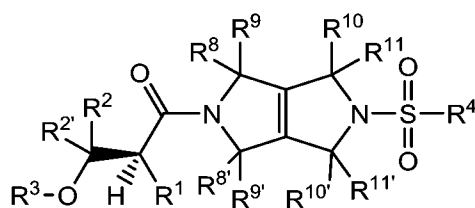
各 $R^8$ 、 $R^{8'}$ 、 $R^9$ 、 $R^{9'}$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{10'}$ 、 $R^{11}$ 及 $R^{11'}$ 在每次出現時獨立地為-H、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_2-C_6)$ 烯基、 $-(C_2-C_6)$

炔基、 $-(C_3-C_8)$ 環烷基或 $-(C_4-C_8)$ 環烯基，其中各烷基、烯基、炔基、環烷基及環烯基視情況經選自由以下所組成之群組之一或多種取代基取代：側氧基、鹵素、 $-CN$ 、 $-R^7$ 、 $-OR^7$ 、 $-SR^7$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^7R^{7'}$ 、 $-S(O)_2R^7$ 、 $-S(O)_2NR^7R^{7'}$ 、 $-S(O)R^7$ 、 $-S(O)NR^7R^{7'}$ 、 $-NR^7S(O)_2R^7$ 、 $-NR^7S(O)R^7$ 、 $-C(O)R^7$ 及 $-C(O)OR^7$ ；

且

t為0、1、2或3。

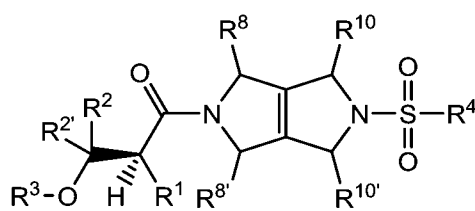
22. 如實施例第21項之化合物，其具有式(Ia-1)：



(Ia-1)；

或其醫藥學上可接受之鹽。

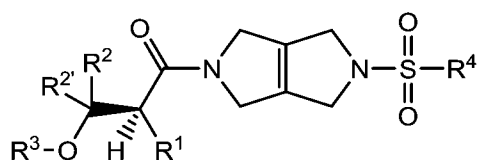
23. 如實施例第21項或第22項之化合物，其具有式(Ib-1)：



(Ib-1)；

或其醫藥學上可接受之鹽。

24. 如實施例第21項至第23項中任一項之化合物，其具有式(Ic-1)：



(Ic-1) ;

或其醫藥學上可接受之鹽。

25. 如實施例第21項至第24項中任一項之化合物，其中R<sup>1</sup>為視情況經取代之-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、視情況經取代之芳基或視情況經取代之雜芳基。

26. 如實施例第21項至第25項中任一項之化合物，其中R<sup>2</sup>及R<sup>2'</sup>各自獨立地為氫或視情況經取代之-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基。

27. 如實施例第21項至第26項中任一項之化合物，其中R<sup>3</sup>為氫或視情況經取代之-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基。

28. 如實施例第21項至第27項中任一項之化合物，其中R<sup>3</sup>為氫。

29. 如實施例第21項至第24項中任一項之化合物，其中R<sup>3</sup>及R<sup>1</sup>連同其所連接之原子一起形成視情況經取代之5至6元雜環。

30. 如實施例第21項至第24項中任一項之化合物，其中R<sup>1</sup>為視情況經取代之苯基或吡啶基；R<sup>2</sup>及R<sup>2'</sup>各自獨立地為氫；且R<sup>3</sup>為氫或視情況經取代之-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基。

31. 如實施例第21項至第24項中任一項之化合物，其中R<sup>1</sup>為視情況經取代之苯基或吡啶基；R<sup>2</sup>及R<sup>2'</sup>各自獨立地為氫；且R<sup>3</sup>為氫。

32. 如實施例第21項至第31項中任一項之化合物，其

中  $R^4$  為視情況經取代之芳基或雜芳基。

33. 如實施例第32項之化合物，其中該芳基或雜芳基視情況經選自由以下所組成之群組之一或多種取代基取代：側氧基、鹵素、 $-CN$ 、 $-R^5$ 、 $-OR^5$ 、 $-S(O)_2NR^5R^{5'}$ 、 $-S(O)NR^5R^{5'}$  及  $-C(O)R^5$ 。

34. 如實施例第32項之化合物，其中相鄰原子上之兩個  $R^5$  連同其所連接之原子一起形成視情況經一或多個  $R^6$  取代之芳基環。

35. 如實施例第32項之化合物，其中相鄰原子上之兩個  $R^5$  連同其所連接之原子一起形成視情況經一或多個  $R^6$  取代之雜芳基環。

36. 如實施例第32項之化合物，其中相鄰原子上之兩個  $R^5$  連同其所連接之原子一起形成視情況經一或多個  $R^6$  取代之  $(C_3-C_8)$  環烷基環。

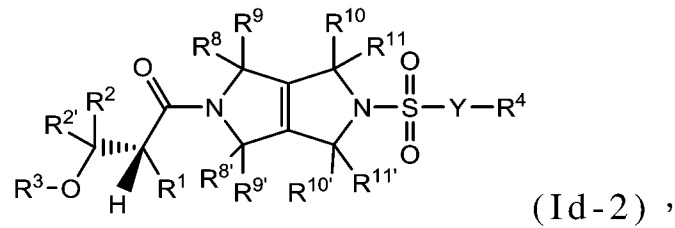
37. 如實施例第32項之化合物，其中相鄰原子上之兩個  $R^5$  連同其所連接之原子一起形成視情況經一或多個  $R^6$  取代之雜環烷基環。

38. 如實施例第21項之化合物，其中  $Y$  為  $-CR^5R^{5'}$ 。

39. 如實施例第21項之化合物，其中  $Y$  為  $-NR^5(CR^5R^{5'})_t-$ 。

40. 如實施例第21項之化合物，其中  $Y$  為  $-O-$ 。

41. 一種式 (Id-2) 化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，

其中：

Y為鍵、 $-(CR^5R^{5'})_t-$ 、 $-NR^5(CR^5R^{5'})_t-$ 或 $-O-$ ；

$R^1$ 為 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_2-C_6)$ 烯基、 $-(C_2-C_6)$ 炔基、 $-(C_3-C_8)$ 環烷基、 $-(C_4-C_8)$ 環烯基、雜環基、芳基、雜芳基、鹵素、 $-CN$ 、 $-OR^5$ 、 $-SR^5$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^5R^{5'}$ 、 $-S(O)_2R^5$ 、 $-S(O)_2NR^5R^{5'}$ 、 $-S(O)R^5$ 、 $-S(O)NR^5R^{5'}$ 、 $-NR^5S(O)_2R^{5'}$ 、 $-NR^5S(O)R^{5'}$ 、 $-C(O)R^5$ 或 $-C(O)OR^5$ ，其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、雜環基、芳基或雜芳基視情況經選自由以下所組成之群組之一或多種取代基取代：側氧基、鹵素、 $-CN$ 、 $-R^5$ 、 $-OR^5$ 、 $-SR^5$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^5R^{5'}$ 、 $-S(O)_2R^5$ 、 $-S(O)_2NR^5R^{5'}$ 、 $-S(O)R^5$ 、 $-S(O)NR^5R^{5'}$ 、 $-NR^5S(O)_2R^{5'}$ 、 $-NR^5S(O)R^{5'}$ 、 $-C(O)R^5$ 及 $-C(O)OR^5$ ；

各 $R^2$ 及 $R^{2'}$ 獨立地為 $-H$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_2-C_6)$ 烯基、 $-(C_2-C_6)$ 炔基、 $-(C_3-C_8)$ 環烷基、 $-(C_4-C_8)$ 環烯基、雜環基、芳基、雜芳基、鹵素、 $-CN$ 、 $-OR^5$ 、 $-SR^5$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^5R^{5'}$ 、 $-S(O)_2R^5$ 、 $-S(O)_2NR^5R^{5'}$ 、 $-S(O)R^5$ 、 $-S(O)NR^5R^{5'}$ 、 $-NR^5S(O)_2R^{5'}$ 、 $-NR^5S(O)R^{5'}$ 、 $-C(O)R^5$ 或 $-C(O)OR^5$ ，其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、雜環基、芳基或雜芳基視情況經選自由以下所組成之群組

之一或多種取代基取代：側氧基、鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{R}^5$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{SR}^5$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^5\text{R}^{5'}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^{5'}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{5'}$ 、 $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 及 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$ ；或 $\text{R}^2$ 及 $\text{R}^{2'}$ 連同其所連接之原子一起可組合形成 $-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ 環烷基環、雜環、 $(\text{C}_5-\text{C}_8)$ 螺環或5至8員螺雜環；

或 $\text{R}^1$ 及 $\text{R}^2$ 連同其所連接之原子一起可組合形成 $-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ 環烷基環或3至8員雜環；

$\text{R}^3$ 獨立地為 $-\text{H}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 烯基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 炔基、 $-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ 環烷基、 $-(\text{C}_4-\text{C}_8)$ 環烯基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^{5'}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{5'}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$ ，其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、雜環基、芳基或雜芳基視情況經選自由以下所組成之群組之一或多種取代基取代：側氧基、鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{R}^5$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{SR}^5$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^5\text{R}^{5'}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^{5'}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{5'}$ 、 $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 及 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$ ；

或 $\text{R}^2$ 及 $\text{R}^3$ 連同其所連接之原子一起可組合形成5至8員雜環；

或 $\text{R}^1$ 及 $\text{R}^3$ 連同其所連接之原子一起可組合形成5至8員雜環；

$\text{R}^4$ 為 $-\text{H}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 烯基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 炔基、 $-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ 環烷基、 $-(\text{C}_4-\text{C}_8)$ 環烯基、雜環基、芳基、雜芳基、鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{SR}^5$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^5\text{R}^{5'}$ 、

-S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>5'</sup>、-S(O)R<sup>5</sup>、-S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>5'</sup>、  
 -NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>5'</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)R<sup>5'</sup>、-C(O)R<sup>5</sup>或-C(O)OR<sup>5</sup>，其中  
 各烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、雜環基、芳基或  
 雜芳基視情況經選自由以下所組成之群組之一或多種取代  
 基取代：側氧基、鹵素、-CN、-R<sup>5</sup>、-OR<sup>5</sup>、-SR<sup>5</sup>、-NO<sub>2</sub>、  
 -NR<sup>5</sup>R<sup>5'</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>5'</sup>、-S(O)R<sup>5</sup>、  
 -S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>5'</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>5'</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)R<sup>5'</sup>、-C(O)R<sup>5</sup>及  
 -C(O)OR<sup>5</sup>；

各R<sup>5</sup>及R<sup>5'</sup>在每次出現時獨立地為-H、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、  
 -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)烯基、-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)炔基、-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)環烷基、-(C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>)環  
 烯基、雜環基、芳基、雜芳基、鹵素、-CN、-OR<sup>6</sup>、  
 -SR<sup>6</sup>、-NO<sub>2</sub>、-NR<sup>6</sup>R<sup>6'</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>6'</sup>、  
 -S(O)R<sup>6</sup>、-S(O)NR<sup>6</sup>R<sup>6'</sup>、-NR<sup>6</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>6'</sup>、-NR<sup>6</sup>S(O)R<sup>6'</sup>、  
 -C(O)R<sup>6</sup>或-C(O)OR<sup>6</sup>，其中各烷基、烯基、炔基、環烷  
 基、環烯基、雜環基、芳基或雜芳基視情況經選自由以下  
 所組成之群組之一或多種取代基取代：側氧基、鹵素、  
 -CN、-R<sup>6</sup>、-OR<sup>6</sup>、-SR<sup>6</sup>、-NO<sub>2</sub>、-NR<sup>6</sup>R<sup>6'</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、  
 -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>6'</sup>、-S(O)R<sup>6</sup>、-S(O)NR<sup>6</sup>R<sup>6'</sup>、-NR<sup>6</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>6'</sup>、  
 -NR<sup>6</sup>S(O)R<sup>6'</sup>、-C(O)R<sup>6</sup>及-C(O)OR<sup>6</sup>；

或相鄰原子上之兩個R<sup>5</sup>連同其所連接之原子一起形成  
 視情況經一或多個R<sup>6</sup>取代之芳基環；或相鄰原子上之兩個  
 R<sup>5</sup>連同其所連接之原子一起形成視情況經一或多個R<sup>6</sup>取代之  
 雜芳基環；或相鄰原子上之兩個R<sup>5</sup>連同其所連接之原子  
 一起形成視情況經一或多個R<sup>6</sup>取代之(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)環烷基環；或

相鄰原子上之兩個 $R^5$ 連同其所連接之原子一起形成視情況經一或多個 $R^6$ 取代之雜環烷基環；

或相鄰原子上之兩個 $R^{5'}$ 連同其所連接之原子一起形成視情況經一或多個 $R^6$ 取代之芳基環；或相鄰原子上之兩個 $R^5$ 連同其所連接之原子一起形成視情況經一或多個 $R^6$ 取代之雜芳基環；或相鄰原子上之兩個 $R^{5'}$ 連同其所連接之原子一起形成視情況經一或多個 $R^6$ 取代之 $(C_3-C_8)$ 環烷基環；或相鄰原子上之兩個 $R^5$ 連同其所連接之原子一起形成視情況經一或多個 $R^6$ 取代之雜環烷基環；

各 $R^6$ 及 $R^{6'}$ 在每次出現時獨立地為 $-H$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_2-C_6)$ 烯基、 $-(C_2-C_6)$ 炔基、 $-(C_3-C_8)$ 環烷基、 $-(C_4-C_8)$ 環烯基、雜環基、芳基、雜芳基、鹵素、 $-CN$ 、 $-OR^7$ 、 $-SR^7$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^7R^{7'}$ 、 $-S(O)_2R^7$ 、 $-S(O)_2NR^7R^{7'}$ 、 $-S(O)R^7$ 、 $-S(O)NR^7R^{7'}$ 、 $-NR^7S(O)_2R^{7'}$ 、 $-NR^7S(O)R^{7'}$ 、 $-C(O)R^7$ 或 $-C(O)OR^7$ ，其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、雜環基、芳基或雜芳基視情況經選自由以下所組成之群組之一或多種取代基取代：側氧基、鹵素、 $-CN$ 、 $-R^7$ 、 $-OR^7$ 、 $-SR^7$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^7R^{7'}$ 、 $-S(O)_2R^7$ 、 $-S(O)_2NR^7R^{7'}$ 、 $-S(O)R^7$ 、 $-S(O)NR^7R^{7'}$ 、 $-NR^7S(O)_2R^{7'}$ 、 $-NR^7S(O)R^{7'}$ 、 $-C(O)R^7$ 及 $-C(O)OR^7$ ；

各 $R^7$ 及 $R^{7'}$ 在每次出現時獨立地為 $-H$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_2-C_6)$ 烯基、 $-(C_2-C_6)$ 炔基、 $-(C_3-C_8)$ 環烷基、 $-(C_4-C_8)$ 環烯基、雜環基、芳基、雜芳基、鹵素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-S(O)_2H$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-S(O)H$ 、 $-S(O)NH_2$ 、

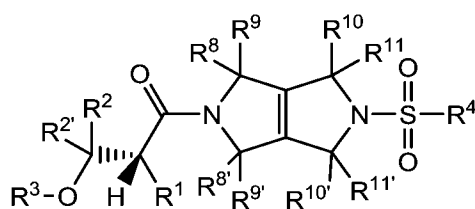
-NHS(O)<sub>2</sub>H、-NHS(O)H、-C(O)H或-C(O)OH，其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、雜環基、芳基或雜芳基視情況經選自由以下所組成之群組之一或多種取代基取代：側氧基、鹵素、-CN、-OH、-SH、-NO<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>H、-S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-S(O)H、-S(O)NH<sub>2</sub>、-NHS(O)<sub>2</sub>H、-NHS(O)H、-C(O)H及-C(O)OH；

各R<sup>8</sup>、R<sup>8'</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>9'</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>10'</sup>、R<sup>11</sup>及R<sup>11'</sup>在每次出現時獨立地為-H、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)烯基、-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)炔基、-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)環烷基或-(C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>)環烯基，其中各烷基、烯基、炔基、環烷基及環烯基視情況經選自由以下所組成之群組之一或多種取代基取代：側氧基、鹵素、-CN、-R<sup>7</sup>、-OR<sup>7</sup>、-SR<sup>7</sup>、-NO<sub>2</sub>、-NR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>、-S(O)R<sup>7</sup>、-S(O)NR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>、-NR<sup>7</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>7'</sup>、-NR<sup>7</sup>S(O)R<sup>7'</sup>、-C(O)R<sup>7</sup>及-C(O)OR<sup>7</sup>；

且

t為0、1、2或3。

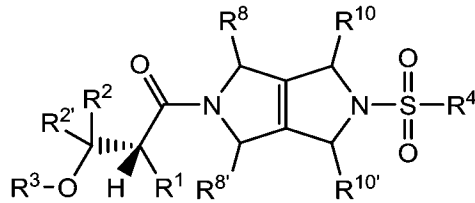
42. 如實施例第41項之化合物，其具有式(Ia-2)：



(Ia-2)；

或其醫藥學上可接受之鹽。

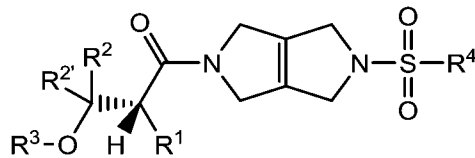
43. 如實施例第41項或第42項之化合物，其具有式(Ib-2)：



(Ib-2) ;

或其醫藥學上可接受之鹽。

44. 如實施例第41項至第43項中任一項之化合物，其具有式(Ic-2)：



(Ic-2) ;

或其醫藥學上可接受之鹽。

45. 如實施例第41項至第44項中任一項之化合物，其中 $R^1$ 為視情況經取代之 $-(C_1-C_6)$ 烷基、視情況經取代之芳基或視情況經取代之雜芳基。

46. 如實施例第41項至第45項中任一項之化合物，其中 $R^2$ 及 $R^{2'}$ 各自獨立地為氫或視情況經取代之 $-(C_1-C_6)$ 烷基。

47. 如實施例第41項至第46項中任一項之化合物，其中 $R^3$ 為氫或視情況經取代之 $-(C_1-C_6)$ 烷基。

48. 如實施例第41項至第47項中任一項之化合物，其中 $R^3$ 為氫。

49. 如實施例第41項至第44項中任一項之化合物，其中 $R^3$ 及 $R^1$ 連同其所連接之原子一起形成視情況經取代之5至6元雜環。

50. 如實施例第41項至第44項中任一項之化合物，其中 $R^1$ 為視情況經取代之苯基或吡啶基； $R^2$ 及 $R^{2'}$ 各自獨立地為氫；且 $R^3$ 為氫或視情況經取代之 $-(C_1-C_6)$ 烷基。

51. 如實施例第41項至第44項中任一項之化合物，其中 $R^1$ 為視情況經取代之苯基或吡啶基； $R^2$ 及 $R^{2'}$ 各自獨立地為氫；且 $R^3$ 為氫。

52. 如實施例第41項至第51項中任一項之化合物，其中 $R^4$ 為視情況經取代之芳基或雜芳基。

53. 如實施例第52項之化合物，其中該芳基或雜芳基視情況經選自由以下所組成之群組之一或多種取代基取代：側氧基、鹵素、 $-CN$ 、 $-R^5$ 、 $-OR^5$ 、 $-S(O)_2NR^5R^{5'}$ 、 $-S(O)NR^5R^{5'}$ 及 $-C(O)R^5$ 。

54. 如實施例第52項之化合物，其中相鄰原子上之兩個 $R^5$ 連同其所連接之原子一起形成視情況經一或多個 $R^6$ 取代之芳基環。

55. 如實施例第52項之化合物，其中相鄰原子上之兩個 $R^5$ 連同其所連接之原子一起形成視情況經一或多個 $R^6$ 取代之雜芳基環。

56. 如實施例第52項之化合物，其中相鄰原子上之兩個 $R^5$ 連同其所連接之原子一起形成視情況經一或多個 $R^6$ 取代之 $(C_3-C_8)$ 環烷基環。

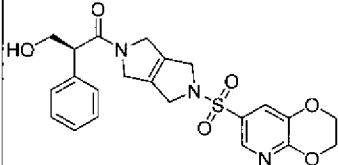
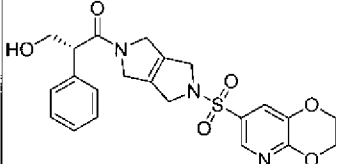
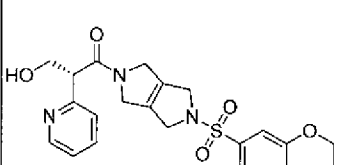
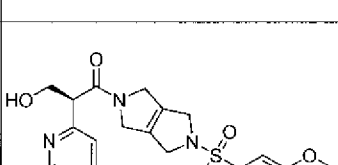
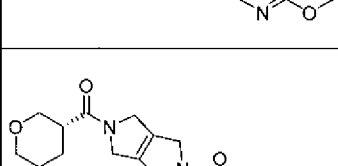
57. 如實施例第52項之化合物，其中相鄰原子上之兩個 $R^5$ 連同其所連接之原子一起形成視情況經一或多個 $R^6$ 取代之雜環烷基環。

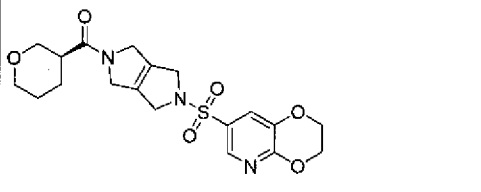
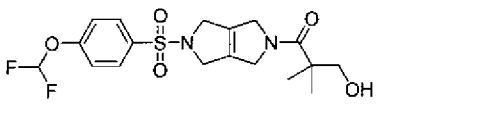
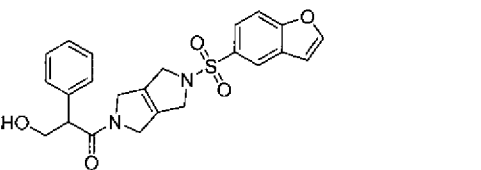
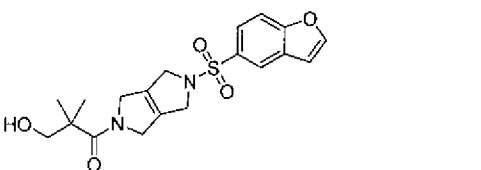
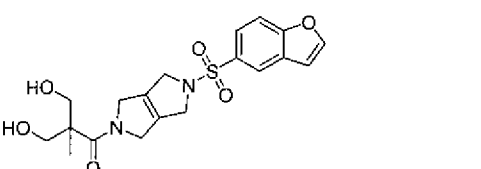
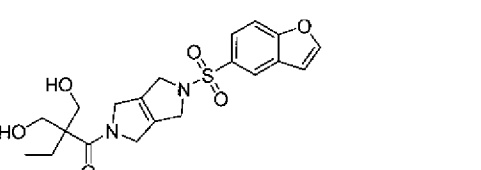
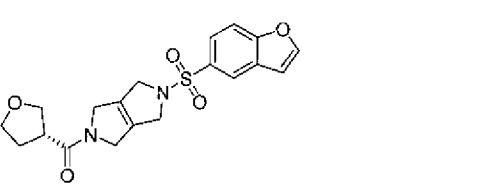
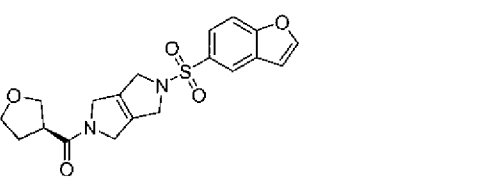
58. 如實施例第41項之化合物，其中Y為 $-\text{CR}^5\text{R}^{5'}$ -。

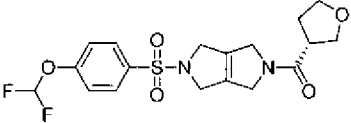
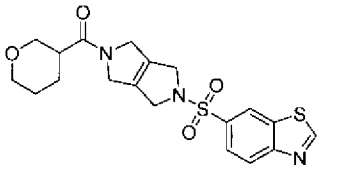
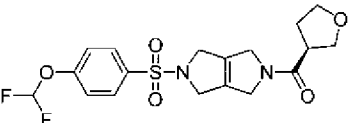
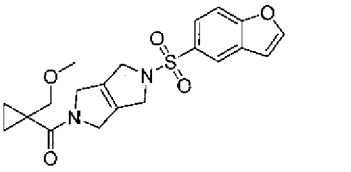
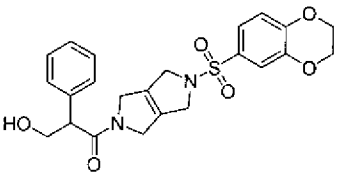
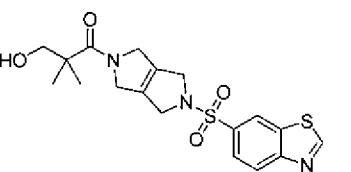
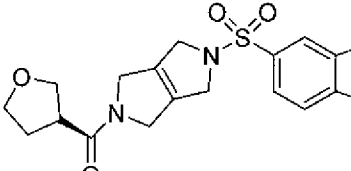
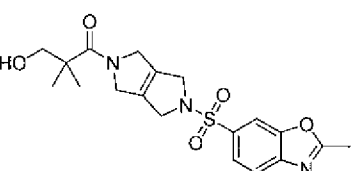
59. 如實施例第41項之化合物，其中Y為 $-\text{NR}^5(\text{CR}^5\text{R}^{5'})_t-$ 。

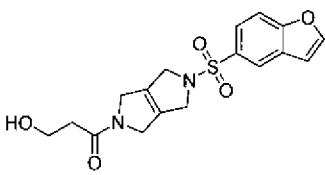
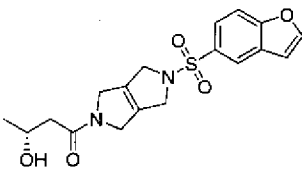
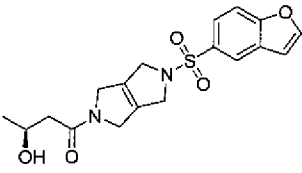
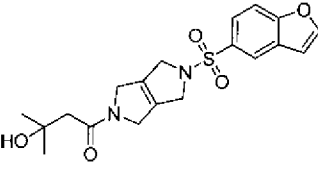
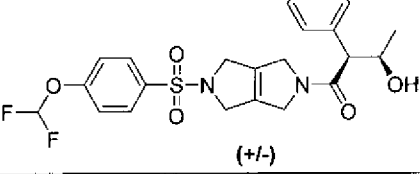
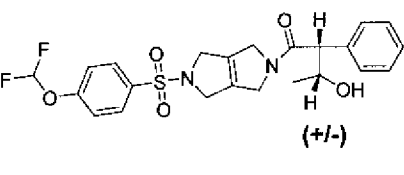
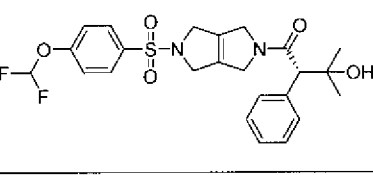
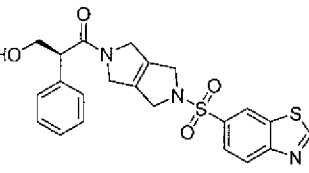
60. 如實施例第41項之化合物，其中Y為 $-\text{O}-$ 。

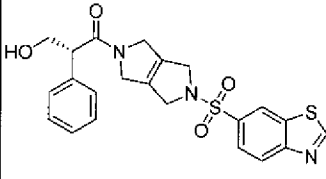
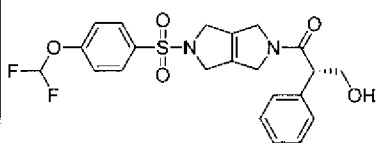
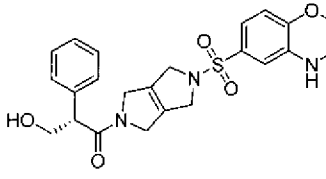
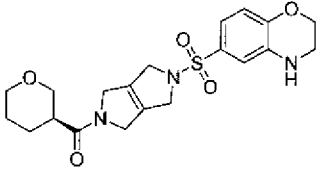
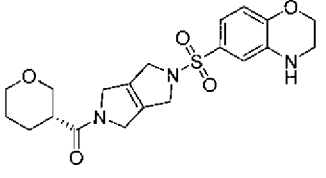
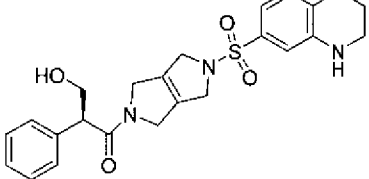
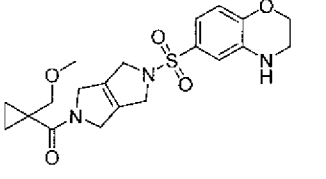
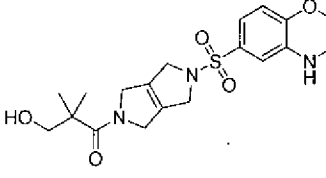
61. 一種化合物，其選自由以下所組成之群組：

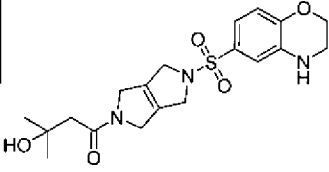
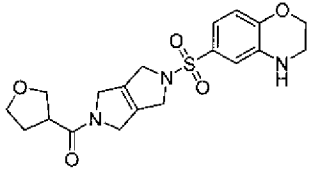
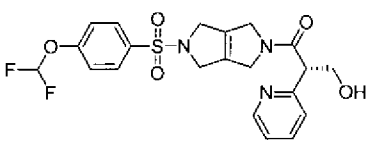
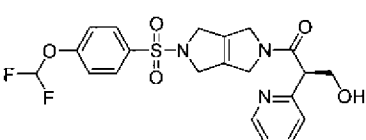
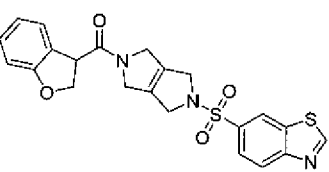
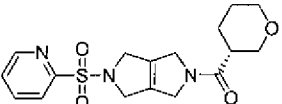
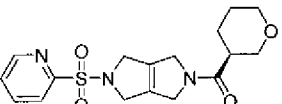
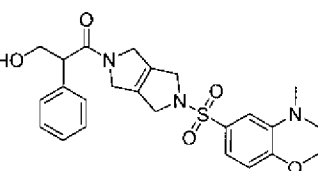
實例	結構	名稱
1		(S)-1-(5-((2,3-二氫-[1,4]戴奧辛并[2,3-b]吡啶-7-基)磺醯基)-3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-3-羥基-2-苯基丙-1-酮
2		(R)-1-(5-((2,3-二氫-[1,4]戴奧辛并[2,3-b]吡啶-7-基)磺醯基)-3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-3-羥基-2-苯基丙-1-酮
3		(R)-1-(5-((2,3-二氫-[1,4]戴奧辛并[2,3-b]吡啶-7-基)磺醯基)-3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-3-羥基-2-(吡啶-2-基)丙-1-酮
4		(S)-1-(5-((2,3-二氫-[1,4]戴奧辛并[2,3-b]吡啶-7-基)磺醯基)-3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-3-羥基-2-(吡啶-2-基)丙-1-酮
5		(R)-5-((2,3-二氫-[1,4]戴奧辛并[2,3-b]吡啶-7-基)磺醯基)-3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(四氫-2H-吡喃-3-基)甲酮

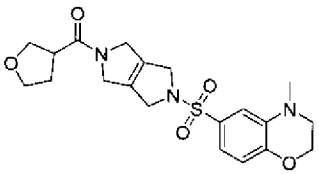
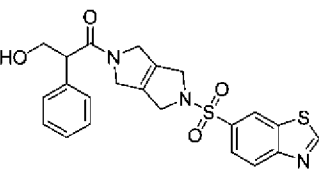
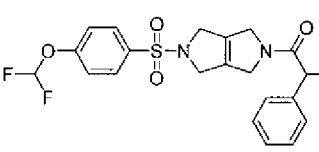
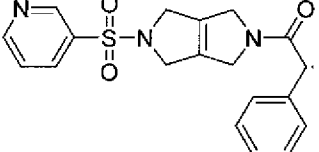
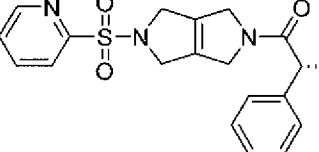
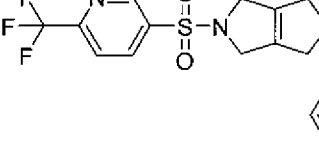
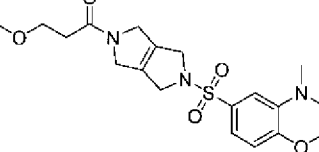
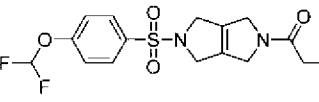
6		(S)-5-((2,3-二氫-[1,4]戴奧辛并[2,3-b]吡啶-7-基)磺醯基)-3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(四氫-2H-吡喃-3-基)甲酮
7		1-(5-((4-(二氟甲氧基)苯基)磺醯基)-3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-3-羥基-2,2-二甲基丙-1-酮
8		1-(5-(苯并呋喃-5-基磺醯基)-3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-3-羥基-2-苯基丙-1-酮
9		1-(5-(苯并呋喃-5-基磺醯基)-3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-3-羥基-2,2-二甲基丙-1-酮
10		1-(5-(苯并呋喃-5-基磺醯基)-3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-3-羥基-2-(羥甲基)-2-甲基丙-1-酮
11		1-(5-(苯并呋喃-5-基磺醯基)-3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-2,2-雙(羥甲基)丁-1-酮
12		(R)-5-(苯并呋喃-5-基磺醯基)-3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(四氫呋喃-3-基)甲酮
13		(S)-5-(苯并呋喃-5-基磺醯基)-3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(四氫呋喃-3-基)甲酮

14		(R)-5-((4-(二氟甲氧基)苯基)磺醯基)-3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(四氫咪喃-3-基)甲酮
15		(5-(苯并[d]噻唑-6-基磺醯基)-3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(四氫-2H-吡喃-3-基)甲酮
16		(S)-5-((4-(二氟甲氧基)苯基)磺醯基)-3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(四氫咪喃-3-基)甲酮
17		(5-(苯并咪喃-5-基磺醯基)-3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(1-(甲氧基甲基)環丙基)甲酮
18		1-(5-((2,3-二氫苯并[b][1,4]戴奧辛-6-基)磺醯基)-3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-3-羥基-2-苯基丙-1-酮
19		1-(5-(苯并[d]噻唑-6-基磺醯基)-3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-3-羥基-2,2-二甲基丙-1-酮
20		(R)-5-(苯并[d]噻唑-6-基磺醯基)-3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(四氫咪喃-3-基)甲酮
21		3-羥基-2,2-二甲基-1-(5-((2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)磺醯基)-3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)丙-1-酮

22		1-(5-(苯并呋喃-5-基磺酰基)-3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-3-羥基丙-1-酮
23		(R)-1-(5-(苯并呋喃-5-基磺酰基)-3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-3-羥基丁-1-酮
24		(S)-1-(5-(苯并呋喃-5-基磺酰基)-3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-3-羥基丁-1-酮
25		1-(5-(苯并呋喃-5-基磺酰基)-3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-3-羥基-3-甲基丁-1-酮
26	 <p style="text-align: center;">(+/-)</p>	(2S,3R 及 2R,3S)-1-(5-((4-(二氟甲氧基)苯基)磺酰基)-3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-3-羥基-2-苯基丁-1-酮
27	 <p style="text-align: center;">(+/-)</p>	(2R,3R 及 2S,3S)-1-(5-((4-(二氟甲氧基)苯基)磺酰基)-3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-3-羥基-2-苯基丁-1-酮
28		(S)-1-(5-((4-(二氟甲氧基)苯基)磺酰基)-3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-3-羥基-3-甲基-2-苯基丁-1-酮
29		(S)-1-(5-(苯并[d]噻唑-6-基磺酰基)-3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-3-羥基-2-苯基丙-1-酮

30		(R)-1-(5-( 苯并 [d] 噁唑 -6- 基磺酰基)-3,4,5,6- 四氫吡咯并 [3,4-c] 吡咯-2(1H)-基)-3-羥基-2-苯基丙-1-酮
31		(S)-1-(5-((4-( 二氟甲氧基 ) 苯基 ) 磺酰基)-3,4,5,6- 四氫吡咯并 [3,4-c] 吡咯-2(1H)-基)-3-羥基-2-苯基丙-1-酮
32		(S)-1-(5-((2,2- 二甲基-3,4- 二氫-2H- 苯并 [b][1,4] 噁嗪-6- 基) 磺酰基)-3,4,5,6- 四氫吡咯并 [3,4-c] 吡咯-2(1H)-基)-3-羥基-2- 苯基丙-1-酮
33		(S)-5-((3,4- 二氫-2H- 苯并 [b][1,4] 噁嗪-6- 基) 磺酰基)-3,4,5,6- 四氫吡咯并 [3,4-c] 吡咯-2(1H)-基)(四氫-2H-吡喃-3-基)甲酮
34		(R)-5-((3,4- 二氫-2H- 苯并 [b][1,4] 噁嗪-6- 基) 磺酰基)-3,4,5,6- 四氫吡咯并 [3,4-c] 吡咯-2(1H)-基)(四氫-2H-吡喃-3-基)甲酮
35		(S)-1-(5-((3,4- 二氫-2H- 苯并 [b][1,4] 噁嗪-6- 基) 磺酰基)-3,4,5,6- 四氫吡咯并 [3,4-c] 吡咯-2(1H)-基)-3-羥基-2- 苯基丙-1-酮
36		(5-((3,4- 二氫-2H- 苯并 [b][1,4] 噁嗪-6- 基) 磺酰基)-3,4,5,6- 四氫吡咯并 [3,4-c] 吡咯-2(1H)-基)(1-( 甲氧基 甲基 ) 環丙基) 甲酮
37		1-(5-((3,4- 二氫-2H- 苯并 [b][1,4] 噁嗪-6- 基) 磺酰基)-3,4,5,6- 四氫吡咯并 [3,4-c] 吡咯-2(1H)-基)-3-羥基-2,2- 二甲基丙-1-酮

38		1-(5-((3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基)磺醯基)-3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-3-羥基-3-甲基丁-1-酮
39		(5-((3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基)磺醯基)-3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(四氫咪喃-3-基)甲酮
41		(S)-1-(5-((4-(二氟甲氧基)苯基)磺醯基)-3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-3-羥基-2-(吡啶-2-基)丙-1-酮
42		(R)-1-(5-((4-(二氟甲氧基)苯基)磺醯基)-3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-3-羥基-2-(吡啶-2-基)丙-1-酮
43		(5-(苯并[d]噻唑-6-基磺醯基)-3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(2,3-二氫苯并呋喃-3-基)甲酮
44		(R)-(5-(吡啶-2-基磺醯基)-3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(四氫-2H-咪喃-3-基)甲酮
45		(S)-(5-(吡啶-2-基磺醯基)-3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(四氫-2H-咪喃-3-基)甲酮
46		3-羥基-1-(5-((4-甲基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基)磺醯基)-3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-2-苯基丙-1-酮

47		(5-((4-甲基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基)磺醯基)-3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(四氫呋喃-3-基)甲酮
48		1-(5-(苯并[d]噁唑-6-基磺醯基)-3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-3-羥基-2-苯基丙-1-酮
49		1-(5-((4-(二氟甲氧基)苯基)磺醯基)-3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-3-羥基-2-苯基丙-1-酮
50		(2S)-3-羥基-2-苯基-1-[5-(吡啶-3-磺醯基)-1H,2H,3H,4H,5H,6H-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]丙-1-酮
51		(2S)-3-羥基-2-苯基-1-[5-(吡啶-2-磺醯基)-1H,2H,3H,4H,5H,6H-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]丙-1-酮
52		(2S)-3-羥基-2-苯基-1-(5-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1H,2H,3H,4H,5H,6H-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基)丙-1-酮
53		3-甲氧基-1-(5-((4-甲基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基)磺醯基)-3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)丙-1-酮；及
54		1-(5-((4-(二氟甲氧基)苯基)磺醯基)-3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-3-羥基丙-1-酮。

62. 一種醫藥組成物，其包含如實施例第1項至第61項中任一項之化合物及醫藥學上可接受之載劑。

63. 一種治療與調節丙酮酸激酶(PKR)相關之疾病或病症之方法，其包含向有需要之患者投與有效量之如實施例第1項至第61項中任一項之化合物或如實施例第62項之組成物。

64. 一種治療有需要之受試者中之與PKR活性降低相關之疾病之方法，其包含向該受試者投與有效量之如實施例第1項至第61項中任一項之化合物或如實施例第62項之組成物。

65. 一種活化PKR之方法，其包含向有需要之受試者投與有效量之如實施例第1項至第61項中任一項之化合物或如實施例第62項之組成物。

66. 一種增加紅血球壽命之方法，其包含向有需要之受試者投與有效量之如實施例第1項至第61項中任一項之化合物或如實施例第62項之組成物。

67. 一種調控血液中2,3-二磷酸甘油酸酯水準之方法，其包含向有需要之受試者投與有效量之如實施例第1項至第61項中任一項之化合物或如實施例第62項之組成物。

68. 一種調控血液中ATP水準之方法，其包含向有需要之受試者投與有效量之如實施例第1項至第61項中任一項之化合物或如實施例第62項之組成物。

69. 一種治療遺傳性非球形溶血性貧血之方法，其包含向有需要之受試者投與有效量之如實施例第1項至第61項中任一項之化合物或如實施例第62項之組成物。

70. 一種治療與2,3-二磷酸甘油酸酯水準增加相關之疾病或病症之方法，其包含向有需要之受試者投與有效量之如實施例第1項至第61項中任一項之化合物或如實施例第62項之組成物。

71. 一種治療與ATP水準降低相關之疾病或病症之方法，其包含向有需要之受試者投與有效量之如實施例第1項至第61項中任一項之化合物或如實施例第62項之組成物。

72. 如實施例第63項至第64項或第70項至第71項中任一項之方法，其中該疾病或病症係選自由以下所組成之群組：鐮形細胞病、鐮形細胞貧血、地中海貧血(例如 $\beta$ -地中海貧血)、遺傳性非球形溶血性貧血、溶血性貧血(例如由磷酸甘油酸激酶缺陷引起之慢性溶血性貧血)、遺傳性球形紅血球症、遺傳性橢圓紅血球增多症、無 $\beta$ 脂蛋白血症(或巴-柯二氏症候群)、陣發性夜間血紅素尿、獲得性溶血性貧血(例如先天性貧血(例如酶病))及慢性疾病貧血。

73. 一種治療疾病或病症之方法，其包含向有需要之患者投與有效量之如實施例第1項至第61項中任一項之化合物或如實施例第62項之組成物。

74. 如實施例第73項之方法，其中該疾病或病症係選自由以下所組成之群組：鐮形細胞病、鐮形細胞貧血、地中海貧血(例如 $\beta$ -地中海貧血)、遺傳性非球形溶血性貧血、溶血性貧血(例如由磷酸甘油酸激酶缺陷引起之慢性溶血性貧血)、遺傳性球形紅血球症、遺傳性橢圓紅血球

增多症、無 $\beta$ 脂蛋白血症(或巴-柯二氏症候群)、陣發性夜間血紅素尿、獲得性溶血性貧血(例如先天性貧血(例如酶病))及慢性疾病貧血。

75. 如實施例第74項之方法，其中該疾病或病症為鐮形細胞貧血。

76. 如實施例第74項之方法，其中該疾病或病症為溶血性貧血。

77. 如實施例第74項之方法，其中該疾病或病症為 $\beta$ 地中海貧血。

## 實例

**【0137】** 本揭露藉由以下實例及合成方案來進一步說明，該等實例及合成方案不應解釋為將本揭露之範疇或精神限於本文所述之特定程序。應當理解，提供該等實例以說明某些實施例，且因此不意欲限制本揭露之範疇。應當進一步理解，在不脫離本揭露之精神及/或所附申請專利範圍權利要求之範疇之情況下，可採取各種其他實施例、修改及其等效物，該等實施例、修改及其等效物可向熟習此項技術者提出。

**【0138】** 以下為本揭露之某些實施例之說明性但非限制性實例。提出合成方案以合成本文中揭示之某些化合物。

**【0139】** 以下方案及本文中別處使用之定義為：

ACN                      乙腈

AcOH	乙酸
AIBN	偶氮雙異丁腈
AlCl <sub>3</sub>	三氯化鋁
Boc <sub>2</sub> O	二碳酸二-第三丁酯
NaBH <sub>4</sub>	硼氫化鈉
BOP	4-(3-(吡啶-3-基甲基)脲基)苯亞磺酸鉍
Brine	飽和氯化鈉水溶液
CDCl <sub>3</sub>	氘化氯仿
δ	化學位移
DCM	二氯甲烷或氯化甲烷
DCE	二氯乙烷
DIEA	<i>N,N</i> -二異丙基乙胺
DMA	<i>N,N</i> -二甲基乙醯胺
DMF	<i>N,N</i> -二甲基甲醯胺
DMSO	二甲亞砜
DMT	二巯基三嗪
EDCI	<i>N</i> 1-((乙基亞胺基)亞甲基)- <i>N</i> 3, <i>N</i> 3-二甲基丙-1,3-二胺鹽酸鹽
equiv	當量
EtOAc、EA	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
h	小時
HCl	鹽酸
<sup>1</sup> H NMR	質子核磁共振

HOAc	乙酸
HATU	2-(3 <i>H</i> -[1,2,3]三唑并[4,5- <i>b</i> ]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基異脲六氟磷酸酯
HBTU	O-(苯并三唑-基) <i>N,N,N',N'</i> -四甲基脲六氟磷酸酯
HOBT	1 <i>H</i> -苯并[ <i>d</i> ][1,2,3]三唑-1-醇水合物
HPLC	高效液相層析術
Hz	赫茲
KOAc	乙酸鉀
LCMS	液相層析術/質譜
LDA	二異丙基醯胺鋰
(M+1)	質量 + 1
<i>m</i> -CPBA	間氯過苯甲酸
MeOH	甲醇
min	分鐘
<i>n</i> -BuLi	正丁基鋰
NCS	<i>N</i> -氯琥珀醯亞胺
NaH	氫化鈉
NaHCO <sub>3</sub>	碳酸氫鈉
NaOH	氫氧化鈉
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	硫酸鈉
Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)
PFA	多聚甲醛
PTLC	製備型薄層層析術

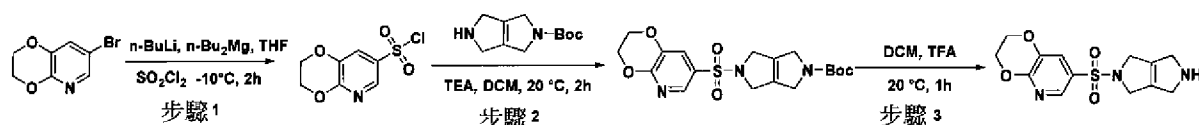
RT	室溫
Rt	滯留時間
SFC	超臨界流體層析術
SPE	固相萃取
TEA	三乙胺
TFAA	三氟乙酸酐
TMSCN	三甲基矽烷基氰化物
THF	四氫呋喃
TLC	薄層層析術
Xantphos	4,5-雙(二苯基膦基)-9,9-二甲基吡啶
ZnI <sub>2</sub>	碘化鋅

## 材料

【0140】除非另外指出，否則所有材料皆獲自商業供應商，且不經進一步純化即使用。無水溶劑獲自 Sigma-Aldrich(Milwaukee, WI)且直接使用。涉及空氣或濕度敏感試劑之所有反應皆在氮氣氛下執行。

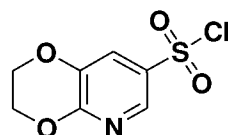
### 【0141】

中間物 1：2-[2*H*,3*H*-[1,4]戴奧辛并[2,3-*b*]吡啶-7-磺醯基]-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,5*H*,6*H*-吡咯并[3,4-*c*]吡咯



### 【0142】

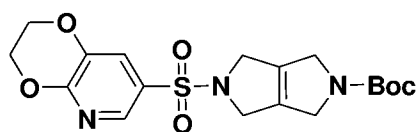
步驟 1. 2*H*,3*H*-[1,4]戴奧辛并[2,3-*b*]吡啶-7-磺醯基



【0143】向用惰性氮氣氛吹掃且維持之100 mL圓底燒瓶中放置 *n*-BuLi 於己烷中之溶液 (2.5 M, 2 mL, 5.0 mmol, 0.54當量) 及 *n*-Bu<sub>2</sub>Mg 於庚烷中之溶液 (1.0 M, 4.8 mL, 4.8 mmol, 0.53當量)。將所得溶液在室溫 (20°C) 下攪拌 10 min。接著滴加 7-溴-2*H*,3*H*-[1,4]戴奧辛并 [2,3-*b*]吡啶 (2 g, 9.26 mmol, 1.00當量) 於四氫呋喃 (16 mL) 中之溶液，在 -10°C 下攪拌 10分鐘。將所得混合物在 -10°C 下攪拌 1 h。在 -10°C 下將反應混合物緩慢添加至亞硫醯氯溶液 (16 mL) 中。所得混合物在 -10°C 下攪拌 0.5 h。隨後藉由在 0°C 下小心添加 30 mL 飽和氯化銨溶液來將反應淬滅。將所得混合物用 3×50 mL 二氯甲烷萃取。將有機層合併，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空下濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析術純化，用乙酸乙酯/石油醚 (1:3) 溶離。此得到呈白色固體狀之 1.3 g (60%) 2*H*,3*H*-[1,4]戴奧辛并 [2,3-*b*]吡啶-7-磺醯氯。LCMS *m/z*：針對 C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>ClNO<sub>4</sub>S 之計算值：235.64；實驗值：236 [M+H]<sup>+</sup>。

【0144】

步驟 2. 5-[2*H*,3*H*-[1,4]戴奧辛并 [2,3-*b*]吡啶-7-磺醯基]-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,5*H*,6*H*-吡咯并 [3,4-*c*]吡咯-2-羧酸第三丁酯

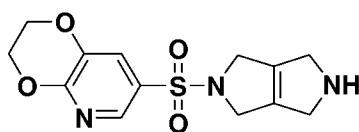


【0145】向 100-mL 圓底燒瓶中放置 2*H*,3*H*-[1,4]戴奧

辛并[2,3-*b*]吡啶-7-磺醯氯(1.3 g, 5.52 mmol, 1.00當量)、1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,5*H*,6*H*-吡咯并[3,4-*c*]吡咯-2-羧酸第三丁酯(1.16 g, 5.52 mmol)、二氯甲烷(40 mL)及三乙胺(1.39 g, 13.74 mmol, 2.49當量)。將溶液在20°C下攪拌2 h,隨後用40 mL水稀釋。將所得混合物用3×30 mL二氯甲烷萃取。將有機層合併,經無水硫酸鈉乾燥,過濾且在真空下濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析術純化,用二氯甲烷/甲醇(10:1)溶離。此得到呈黃色固體狀之1.2 g(53%)5-[2*H*,3*H*-[1,4]戴奧辛并[2,3-*b*]吡啶-7-磺醯基]-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,5*H*,6*H*-吡咯并[3,4-*c*]吡咯-2-羧酸第三丁酯。LCMS *m/z*: 針對C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S之計算值: 409.46; 實驗值: 410 [M+H]<sup>+</sup>。

**【0146】**

步驟3. 2-[2*H*,3*H*-[1,4]戴奧辛并[2,3-*b*]吡啶-7-磺醯基]-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,5*H*,6*H*-吡咯并[3,4-*c*]吡咯

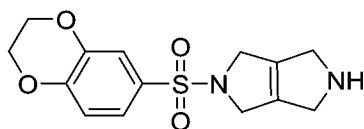


**【0147】** 向100-mL圓底燒瓶中放置5-[2*H*,3*H*-[1,4]戴奧辛并[2,3-*b*]吡啶-7-磺醯基]-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,5*H*,6*H*-吡咯并[3,4-*c*]吡咯-2-羧酸第三丁酯(1.2 g, 2.93 mmol, 1.00當量)、二氯甲烷(30 mL)及三氟乙酸(6 mL)。將溶液在20°C下攪拌1 h。將所得混合物在真空下濃縮。將殘餘物溶解於10 mL甲醇中,且將pH用碳酸氫鈉(2 mol/L)調整至8。將所得溶液用3×10 mL二氯甲烷萃取。將有機層合併,經

無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空下濃縮。將粗產物藉由矽膠管柱層析術純化，用二氯甲烷/甲醇(10：1)溶離。此得到呈黃色固體狀之 650 mg(72%)2-[2*H*,3*H*-[1,4]戴奧辛并[2,3-*b*]吡啶-7-磺醯基]-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,5*H*,6*H*-吡咯并[3,4-*c*]吡咯。LCMS  $m/z$ ：針對  $C_{13}H_{15}N_3O_4S$  之計算值：309.34；實驗值：310  $[M+H]^+$ 。

**【0148】**

中間物 2：2-((2,3-二氫苯并[b][1,4]戴奧辛-6-基)磺醯基)-1,2,3,4,5,6-六氫吡咯并[3,4-*c*]吡咯



**【0149】** 如對於中間物 1(步驟 2 及步驟 3)所述，使用適當合成前驅物來製備。

**【0150】**

步驟 2：5-(2,3-二氫-1,4-苯并戴奧辛-6-磺醯基)-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,5*H*,6*H*-吡咯并[3,4-*c*]吡咯-2-羧酸第三丁酯

**【0151】** 此產生呈褐色固體狀之 170 mg(98%)5-(2,3-二氫-1,4-苯并戴奧辛-6-磺醯基)-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,5*H*,6*H*-吡咯并[3,4-*c*]吡咯-2-羧酸第三丁酯。LCMS： $m/z$ = 409  $[M+H]^+$ 。

**【0152】**

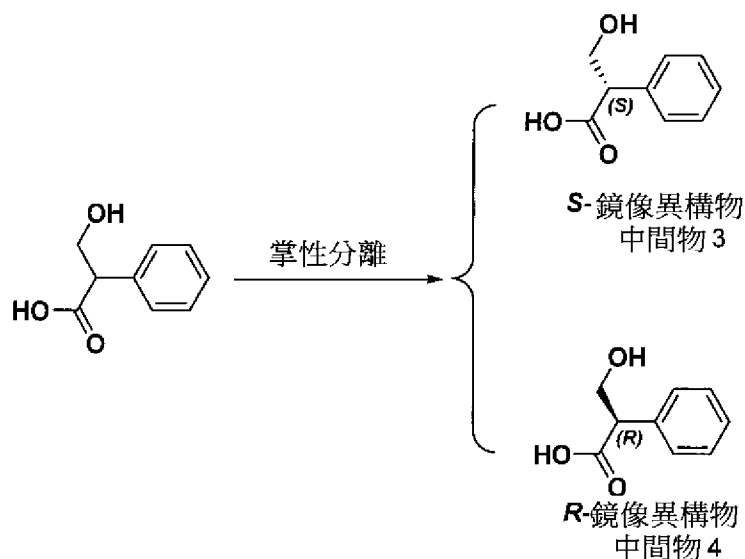
步驟 3：2-(2,3-二氫-1,4-苯并戴奧辛-6-磺醯基)-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,5*H*,6*H*-吡咯并[3,4-*c*]吡咯

**【0153】** 此產生呈褐色油狀之 200 mg(91%)2-(2,3-二

氫-1,4-苯并戴奧辛-6-磺醯基)-1H,2H,3H,4H,5H,6H-吡咯并  
[3,4-c]吡咯。LCMS： $m/z = 309 [M+H]^+$ 。

【0154】

中間物3及4。(S)-3-羥基-2-苯丙酸及(R)-3-羥基-2-苯丙酸



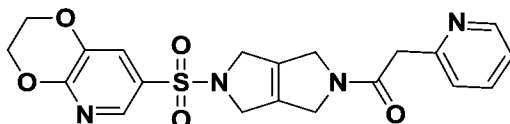
【0155】將材料3-羥基-2-苯丙酸(1 g)藉由具有以下條件之製備型SFC來分離：儀器名稱：SHIMADZU LC-20AD，LC參數：泵模式：二元梯度，泵B之啟動濃度：100.0%，總流量：170 mL/min，相A，相B：MeOH(0.1% HAC)，管柱名稱：CHIRALPAK AD-H，長度：100 mm，內徑：4.6 mm，粒度：5  $\mu\text{m}$ ，管柱溫度：20 $^{\circ}\text{C}$ ，PDA型號：SPD-M20A，波長：190 nm至500 nm。此得到峰1：(Rt = 5.76 min)呈白色固體狀之380 mg(S)-3-羥基-2-苯丙酸、及峰2：(Rt = 6.87 min)呈白色固體狀之370 mg(R)-3-羥基-2-苯丙酸。

【0156】 $^1\text{H}$  NMR(300MHz, DMSO- $d_6$ )： $\delta$  ppm

12.31(br s, 1H), 7.40-7.20(m, 5H), 4.94(br s, 1H), 3.92(t, J = 9 Hz, 1H), 3.67-3.54(m, 2H)。S-鏡像異構物： $\alpha_D^{16.7} = -110$  (C 0.02, 水)；[文獻：-79] R-鏡像異構物： $\alpha_D^{16.7} = +125$  (C 0.02, 水)。

【0157】

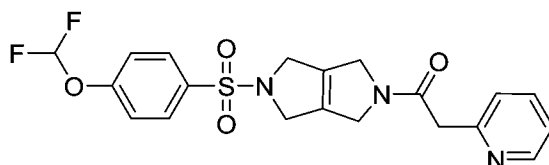
中間物 5：1-(5-((2,3-二氫-[1,4]戴奧辛并[2,3-b]吡啶-7-基)磺醯基)-3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-2-(吡啶-2-基)乙-1-酮



【0158】根據對於實例 1 所述之反應條件由適當試劑來製備。分離呈白色固體狀之 1-(5-((2,3-二氫-[1,4]戴奧辛并[2,3-b]吡啶-7-基)磺醯基)-3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-2-(吡啶-2-基)乙-1-酮 (300 mg, 76%)。LC-MS： $m/z$ ：針對  $C_{20}H_{20}N_4O_5S$  之計算值：428.12；實驗值為 429.10  $[M+H]^+$ 。

【0159】

中間物 6：1-(5-((4-(二氟甲氧基)苯基)磺醯基)-3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-2-(吡啶-2-基)乙-1-酮



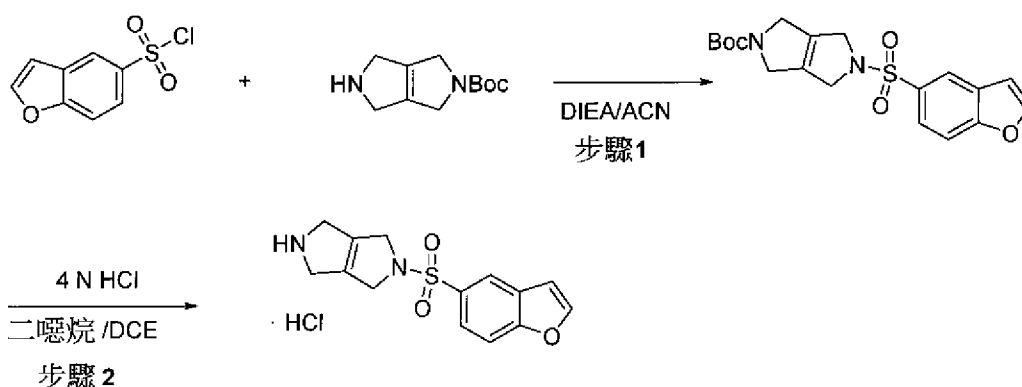
【0160】根據對於實例 7 所述之反應條件由適當試劑來製備。將粗材料藉由以下製備型 HPLC 來純化：管柱：

SunFire Prep C18 5  $\mu\text{m}$  19\*150 mm；流動相：水(含有 0.1% TFA) 及  $\text{CH}_3\text{CN}$ ，其梯度為 7 min 內 43% 至 73%  $\text{CH}_3\text{CN}$ ；偵測器 UV 波長：220 nm。此產生呈白色固體狀之 25.6 mg (21%) 1-(5-((4-(二氟甲氧基)苯基)磺醯基)-3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-2-(吡啶-2-基)乙-1-酮。

【0161】  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , ppm) :  $\delta$  8.50-8.51 (d,  $J = 4.2$  Hz, 1H), 7.84-7.89 (m, 2H), 7.71-7.76 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.44-7.46 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.23-7.29 (m, 3H), 6.37-6.85 (t,  $J = 72.6$  Hz, 1H), 4.40 (br, 2H), 3.97-4.14 (br, 6H), 3.90-3.94 (br, 2H)。LC-MS  $m/z$  : 針對  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$  之計算值：435.11；實驗值：436  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0162】

中間物 7：2-(苯并呋喃-5-基磺醯基)-1,2,3,4,5,6-六氫吡咯并[3,4-c]吡咯鹽酸鹽



【0163】

步驟 1. 5-(苯并呋喃-5-基磺醯基)-3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸第三丁酯

【0164】向3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-*c*]吡咯-2(1*H*)-羧酸第三丁酯(0.7 g, 3.33 mmol)於乙腈(20 mL)及DIEA(1.70 mL, 9.76 mmol)中之溶液中添加1,4-二噁烷(17 mL)中之苯并呋喃-5-磺醯氯(17.48 ml, 3.50 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌隔夜。將反應混合物用飽和氯化銨溶液及EtOAc處理。將合併之有機物用鹽水洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈油狀之5-(苯并呋喃-5-基磺醯基)-3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-*c*]吡咯-2(1*H*)-羧酸第三丁酯(1.3 g, 3.33 mmol, 100%)。LCMS： $m/z = 413$  [M+Na]<sup>+</sup>。

【0165】

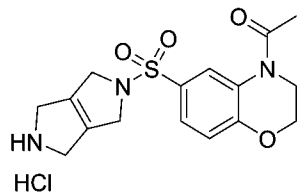
步驟2. 2-(苯并呋喃-5-基磺醯基)-1,2,3,4,5,6-六氫吡咯并[3,4-*c*]吡咯鹽酸鹽

【0166】將5-(苯并呋喃-5-基磺醯基)-3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-*c*]吡咯-2(1*H*)-羧酸第三丁酯(1.3 g, 3.33 mmol)溶解於甲醇(3.0 mL)、DCE(10.0 mL)及4 M HCl於1,4-二噁烷(5.0 mL)中之混合物中。將反應物在50°C下加熱2 h。將溶劑在減壓下蒸發，且將反應混合物用甲苯共沸乾燥，且在真空下進一步乾燥隔夜，得到2-(苯并呋喃-5-基磺醯基)-1,2,3,4,5,6-六氫吡咯并[3,4-*c*]吡咯鹽酸鹽(0.95 mg, 3.33 mmol, 100%)。LCMS： $m/z = 291$  [M+H]<sup>+</sup>。

【0167】

中間物8：1-(6-((3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-*c*]吡咯-2(1*H*)-基)磺醯基)-2,3-二氫-4*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪-4-基)乙-1-酮鹽酸

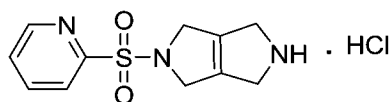
鹽。



【0168】如對於中間物7所述，使用適當合成前驅物來製備。94 %總收率。LCMS： $m/z = 350 [M+H]^+$ 。

【0169】

中間物9：2-(吡啶-2-基磺醯基)-1,2,3,4,5,6-六氫吡咯并[3,4-*c*]吡咯，鹽酸鹽



【0170】如對於中間物7所述，使用適當合成前驅物來製備。

【0171】

步驟1. 5-(吡啶-2-磺醯基)-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,5*H*,6*H*-吡咯并[3,4-*c*]吡咯-2-羧酸第三丁酯。

【0172】分離為橙色固體(570 mg, 36%)。材料不經進一步純化即使用。LCMS： $m/z = 352 [M+H]^+$ 。

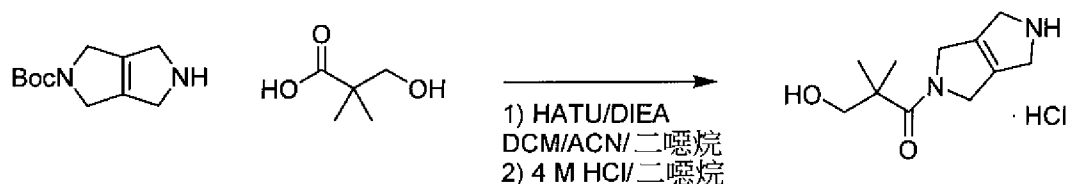
【0173】

步驟2. 2-(吡啶-2-基磺醯基)-1,2,3,4,5,6-六氫吡咯并[3,4-*c*]吡咯，鹽酸鹽

【0174】分離為白色固體(467 mg, 定量收率)。LCMS： $m/z = 252 [M+H]^+$ 。

【0175】

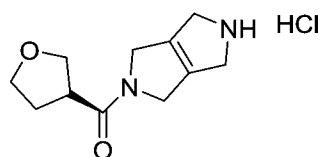
中間物 10：3-羥基-2,2-二甲基-1-(3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-*c*]吡咯-2(1*H*)-基)丙-1-酮鹽酸鹽



【0176】向 3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-*c*]吡咯-2(1*H*)-羧酸第三丁酯 (50.5 mg, 0.24 mmol) 於 DCM (1.2 mL) 及 DIEA (105  $\mu$ L, 0.60 mmol) 中之溶液中添加 1,4-二噁烷 (1.2 mL) 中之 3-羥基-2,2-二甲基丙酸 (28.4 mg, 0.240 mmol), 接著添加 HATU (630  $\mu$ l, 0.252 mmol) 於乙腈 (1.3 mL) 中之溶液。將反應混合物在室溫下攪拌 3 小時, 且用 1 N NaOH (水性) 及 EtOAc 處理。將所得材料溶解於 DCM (0.9 mL) 中, 且添加 1,4-二噁烷 (0.36 mL) 中之 4 M HCl。將混合物在室溫下攪拌隔夜。將反應物濃縮, 用甲苯共沸乾燥, 且在真空下進一步乾燥, 得到 3-羥基-2,2-二甲基-1-(3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-*c*]吡咯-2(1*H*)-基)丙-1-酮鹽酸鹽 (44.4 mg, 0.180 mmol, 75.0 % 收率)。

【0177】

中間物 11：(R)-(四氫呋喃-3-基)(3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-*c*]吡咯-2(1*H*)-基)甲酮鹽酸鹽

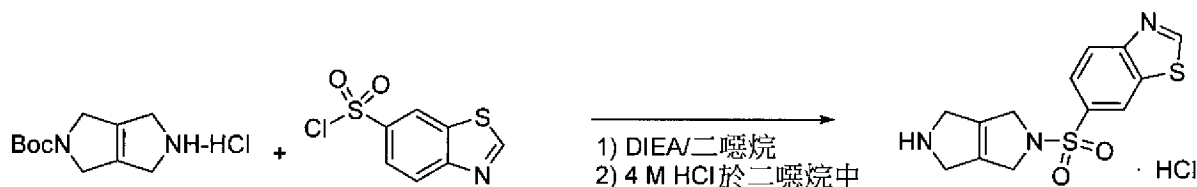


【0178】根據中間物 10 之程序, 使用適當合成前驅物

來製備

【0179】

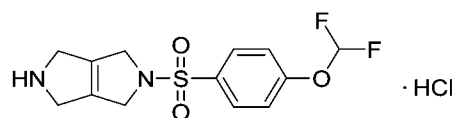
中間物 12：6-((3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-*c*]吡咯-2(1*H*)-基)磺醯基)苯并[*d*]噻唑鹽酸鹽



【0180】向 50 mL 圓底燒瓶中添加 3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-*c*]吡咯-2(1*H*)-羧酸第三丁酯鹽酸鹽 (0.5 g, 2.026 mmol)、DIEA (1.059 ml, 6.08 mmol) 及二噁烷 (10 mL)，得到褐色懸浮液。添加苯并[*d*]噻唑-6-磺醯氯 (0.497 g, 2.128 mmol)。將反應物在 50°C 下攪拌加熱 2 小時。在減壓下去除揮發物。將殘餘物再懸浮於二噁烷 (10 mL) 中，且添加二噁烷 (5.07 ml, 20.26 mmol) 中之 4 M HCl。將反應物在 50°C 下攪拌加熱 2 小時。在減壓下去除揮發物，得到呈褐色油狀之 6-((3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-*c*]吡咯-2(1*H*)-基)磺醯基)苯并[*d*]噻唑鹽酸鹽 (0.640 g, 1.865 mmol, 92%)，且不經進一步純化即使用。LCMS： $m/z = 307.9$  [M+H]<sup>+</sup>。

【0181】

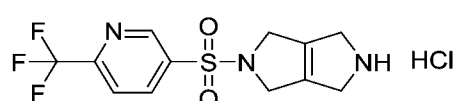
中間物 13：2-[[4-(二氟甲氧基)苯]磺醯基]-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,5*H*,6*H*-吡咯并[3,4-*c*]吡咯鹽酸鹽



【0182】根據中間物12之程序，使用適當合成前驅物來製備。獲得0.652 g(1.848 mmol, 91%)。LCMS： $m/z = 317.1 [M+H]^+$ 。

【0183】

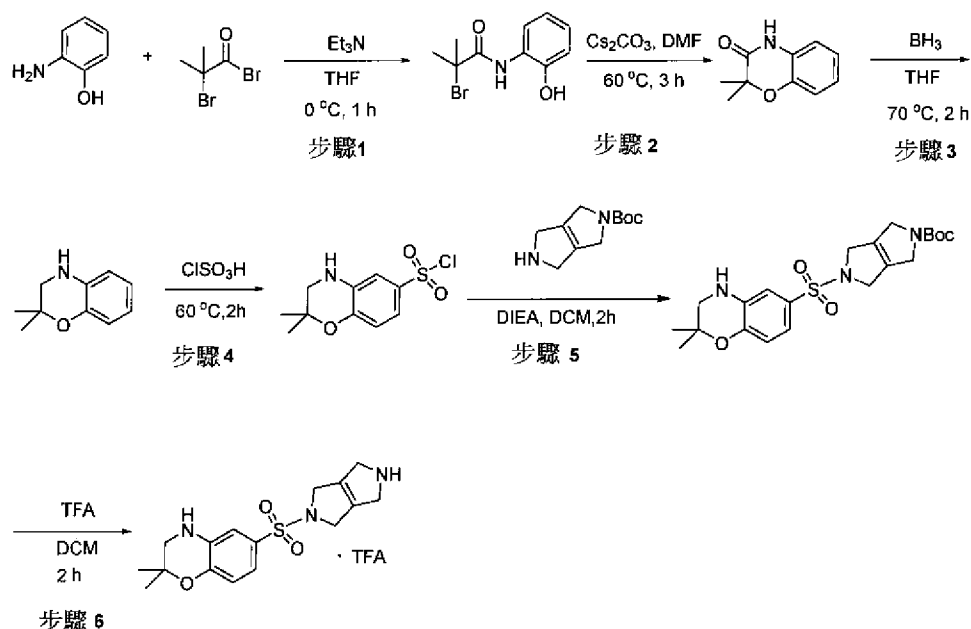
中間物14：2-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)磺醯基)-1,2,3,4,5,6-六氫吡咯并[3,4-c]吡咯HCl鹽



【0184】根據中間物12之程序，使用適當合成前驅物來製備。LCMS： $m/z = 319.9 [M+H]^+$ 。

【0185】

中間物15：2,2-二甲基-6-[1H,2H,3H,4H,5H,6H-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-磺醯基]-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪，TFA鹽



【0186】

步驟1. 2-溴-N-(2-經苯基)-2-甲基丙醯胺

【0187】向500-mL 3頸圓底燒瓶中添加2-胺苯酚(5 g, 45.82 mmol, 1.00當量)、THF(150 mL)及TEA(5.1 g, 50.40 mmol)之混合物。隨後滴加2-溴-2-甲基丙醯溴(11.6 g, 50.46 mmol, 1.10當量)。將溶液在0°C下攪拌1 h。隨後藉由添加水(15 mL)來將反應淬滅。將溶液用乙酸乙酯(3×200 mL)萃取，隨後將萃取物用鹽水(2×150 mL)洗滌，且經無水硫酸鈉乾燥，得到呈黃色油狀之2-溴-N-(2-羥苯基)-2-甲基丙醯胺(11.0 g, 93%)。LCMS： $m/z = 259$  [M+H]<sup>+</sup>。

【0188】

步驟2. 2,2-二甲基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-3-酮

【0189】向250-mL 3頸圓底燒瓶中添加2-溴-N-(2-羥苯基)-2-甲基丙醯胺(6 g, 23.25 mmol, 1.00當量)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(9.85 g, 30.23 mmol, 1.30當量)及DMF(180 mL)。將反應混合物60°C下攪拌3 h，隨後藉由添加水(200 mL)來淬滅。將混合物用乙酸乙酯(3×200 mL)萃取，且將萃取物用鹽水(2×150 mL)洗滌，且經無水硫酸鈉乾燥，得到呈白色固體狀之2,2-二甲基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-3-酮(2.2 g, 53%)。LCMS： $m/z = 178$  [M+H]<sup>+</sup>。

【0190】

步驟3. 2,2-二甲基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪

【0191】在100 mL 3頸圓底燒瓶中製備2,2-二甲基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-3-酮(2.76 g, 15.58 mmol, 1.00當量)及THF(10 mL)之混合物。將混合物冷卻至0°C，隨後

攪拌滴加  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$  (1 M, 23.4 mL, 1.50 當量)。將反應混合物在  $70^\circ\text{C}$  下攪拌 2 h。將反應藉由添加甲醇 (4 mL) 來淬滅，隨後在真空下濃縮。將 pH 用 1 N HCl 水溶液調整至 6.0，且在室溫下攪拌 30 分鐘。隨後將其用飽和碳酸鈉水溶液中和，且將 pH 調整至 8.0。將溶液萃取用乙酸乙酯 (50 mL) 萃取，隨後將有機相用鹽水 (30 mL) 洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空下乾燥，得到呈無色油狀之 2,2-二甲基-3,4-二氫-2*H*-1,4-苯并噁嗪 (2.90 g)。材料不經進一步純化即使用。LCMS:  $m/z = 164$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

**【0192】****步驟 4. 2,2-二甲基-3,4-二氫-2*H*-1,4-苯并噁嗪-6-磺醯氯**

**【0193】** 將 2,2-二甲基-3,4-二氫-2*H*-1,4-苯并噁嗪 (500 mg, 3.06 mmol, 1.00 當量) 放置於 100-mL 3 頸圓底燒瓶中，且冷卻至  $0^\circ\text{C}$ 。滴加氯磺酸 (5 g, 42.91 mmol, 14.01 當量)。將溶液在  $60^\circ\text{C}$  下攪拌 2 h。隨後將反應藉由添加水 (50 mL) 來淬滅，且用二氯甲烷 (50 mL) 萃取。將有機相用鹽水 (3×20 mL) 洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮，得到呈黃色油狀之 2,2-二甲基-3,4-二氫-2*H*-1,4-苯并噁嗪-6-磺醯氯 (0.14 g, 17%)。

**【0194】****步驟 5. 5-(2,2-二甲基-3,4-二氫-2*H*-1,4-苯并噁嗪-6-磺醯基)-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,5*H*,6*H*-吡咯并 [3,4-*c*] 吡咯-2-羧酸第三丁酯**

**【0195】** 向 25-mL 圓底燒瓶中添加 2,2-二甲基-3,4-二

氫-2*H*-1,4-苯并噁嗪-6-磺醯基(124 mg, 0.47 mmol, 1.00當量)及二氯甲烷(2 mL), 接著添加1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,5*H*,6*H*-吡咯并[3,4-*c*]吡咯-2-羧酸第三丁酯(100 mg, 0.48 mmol, 1.00當量)及DIEA(110 mg, 0.85 mmol, 2.00當量)。將溶液在25°C下攪拌2 h。隨後藉由添加乙酸乙酯(20 mL)來將反應淬滅。將混合物用鹽水(3×10 mL)洗滌, 經無水硫酸鈉乾燥, 過濾且在真空下乾燥。將殘餘物藉由急驟層析術在矽膠上用二氯甲烷/乙酸乙酯(10:1)來純化, 得到呈淡黃色油狀之5-(2,2-二甲基-3,4-二氫-2*H*-1,4-苯并噁嗪-6-磺醯基)-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,5*H*,6*H*-吡咯并[3,4-*c*]吡咯-2-羧酸第三丁酯(0.102 g, 49%)。LCMS:  $m/z = 436 [M+H]^+$ 。

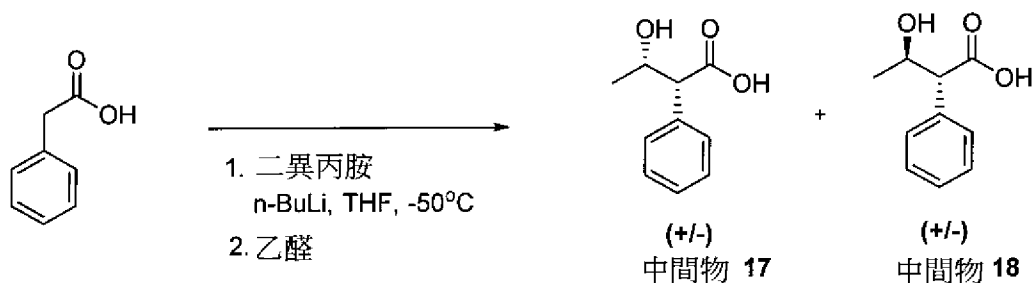
**【0196】**

**步驟6. 2,2-二甲基-6-[1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,5*H*,6*H*-吡咯并[3,4-*c*]吡咯-2-磺醯基]-3,4-二氫-2*H*-1,4-苯并噁嗪, TFA鹽**

**【0197】**向5-(2,2-二甲基-3,4-二氫-2*H*-1,4-苯并噁嗪-6-磺醯基)-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,5*H*,6*H*-吡咯并[3,4-*c*]吡咯-2-羧酸第三丁酯(102 mg, 0.23 mmol, 1.00當量)於二氯甲烷(3 mL)中之溶液中添加TFA(600 mg, 5.31 mmol, 23.00當量)。將溶液在25°C下在氮氣氛下攪拌2 h。將反應混合物在真空下濃縮, 得到呈淡黃色油狀之2,2-二甲基-6-[1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,5*H*,6*H*-吡咯并[3,4-*c*]吡咯-2-磺醯基]-3,4-二氫-2*H*-1,4-苯并噁嗪, TFA鹽(85 mg)。材料不經進一步純化即使用。LCMS:  $m/z = 336 [M+H]^+$ 。

**【0198】**

中間物 17 及 18：(2R,3S 及 2S,3R)-3-羥基-2-苯丁酸及 (2S,3S 及 2R,3R)-3-羥基-2-苯丁酸



【0199】向用惰性氮氣氛吹掃且維持之 250-mL 3 頸圓底燒瓶中添加 2-苯乙酸 (2 g, 14.69 mmol, 1.00 當量) 及四氫呋喃 (50 mL)。在 -50°C 下攪拌添加 LDA (3.00 當量, 22 mL, 2 N 於 THF 中)。將反應混合物在 -50°C 下攪拌 1 h, 隨後添加乙醛 (1.94 g, 3.00 當量)。將反應物攪拌在 -50°C 下攪拌 1 h, 且隨後在室溫下攪拌 1 h。添加 3 N 氯化氫水溶液 (3 N, 20 mL), 且將混合物用乙酸乙酯 (2×100 mL) 萃取。將有機相經無水硫酸鈉乾燥, 過濾且在真空下濃縮。將殘餘物藉由急驟管柱層析術在矽膠上純化, 用二氯甲烷/甲醇 (10:1) 溶離。此得到:

【0200】

中間物 17：(2R,3S 及 2S,3R)-3-羥基-2-苯丁酸 (假定之立體化學組態) 之混合物。獲得呈油狀之 700 mg (3.89 mmol, 26%)。LCMS:  $m/z = 222 [M+1]^+$ 。

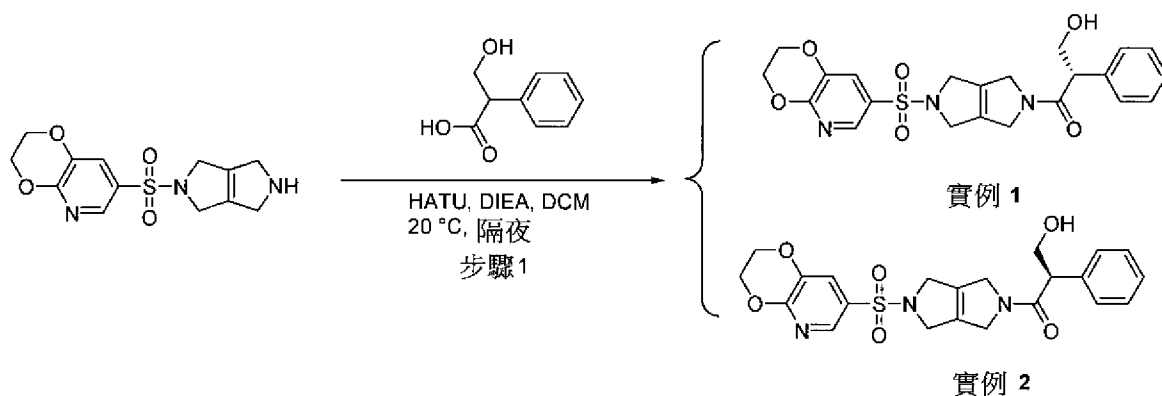
【0201】

中間物 18：(2R,3R 及 2S,3S)-3-羥基-2-苯丁酸 (假定之立體化學組態) 之混合物。獲得呈白色固體狀之 700 mg (3.89

mmol, 26%)。LCMS:  $m/z = 222 [M+1]^+$ 。

【0202】

實例 1 及 2: (2*S*)-1-(5-[2*H*,3*H*-[1,4]戴奧辛并[2,3-*b*]吡啶-7-磺醯基]-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,5*H*,6*H*-吡咯并[3,4-*c*]吡咯-2-基)-3-羥基-2-苯基丙-1-酮(實例 1)及(2*R*)-1-(5-[2*H*,3*H*-[1,4]戴奧辛并[2,3-*b*]吡啶-7-磺醯基]-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,5*H*,6*H*-吡咯并[3,4-*c*]吡咯-2-基)-3-羥基-2-苯基丙-1-酮(實例 2)



【0203】向 100 mL 圓底燒瓶中放置 2-[2*H*,3*H*-[1,4]戴奧辛并[2,3-*b*]吡啶-7-磺醯基]-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,5*H*,6*H*-吡咯并[3,4-*c*]吡咯 (150 mg, 0.48 mmol, 1.00 當量)、3-羥基-2-苯基丙酸 (97 mg, 0.58 mmol, 1.20 當量)、二氯甲烷 (10 mL)、HATU (369 mg, 0.97 mmol, 2.00 當量) 及 DIEA (188 mg, 1.46 mmol, 3.00 當量)。將所得溶液在 20°C 下攪拌隔夜。將反應混合物用 20 mL 水稀釋，且隨後用 3×20 mL 二氯甲烷萃取。將有機層合併，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空下濃縮。將殘餘物藉由製備型 TLC 純化，用二氯甲烷/甲醇 (20:1) 溶離，且藉由製備型 HPLC (管柱: XBridge C18 OBD 製備型管柱, 100 Å, 5 μm, 19 mm × 250 mm; 流動

相 A：水 (10 mmol/L  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ )，流動相 B：MeCN；梯度：在 8 min 內 15% B 至 45% B；流速：20 mL/min；UV 偵測器：254 nm) 來進一步純化。且隨後將兩種鏡像異構物藉由製備型掌性 HPLC (管柱，Daicel CHIRALPAK® IF，2.0 cm × 25 cm，5  $\mu\text{m}$ ；流動相 A：DCM，相 B：MeOH (在 15 min 內保持 60% MeOH)；流速：16 ml/min；偵測器，UV 254 及 220 nm) 來分離。此產生峰 1 (實例 2， $R_t$ ：8.47 min) 呈黃色固體狀之 9.0 mg (4%) (2R)-1-(5-[2H,3H-[1,4]戴奧辛并 [2,3-b]吡啶-7-磺醯基]-1H,2H,3H,4H,5H,6H-吡咯并 [3,4-c]吡咯-2-基)-3-羥基-2-苯基丙-1-酮。及峰 2 (實例 1， $R_t$ ：11.83 min) 呈黃色固體狀之 10.6 mg (5%) (2S)-1-(5-[2H,3H-[1,4]戴奧辛并 [2,3-b]吡啶-7-磺醯基]-1H,2H,3H,4H,5H,6H-吡咯并 [3,4-c]吡咯-2-基)-3-羥基-2-苯基丙-1-酮。

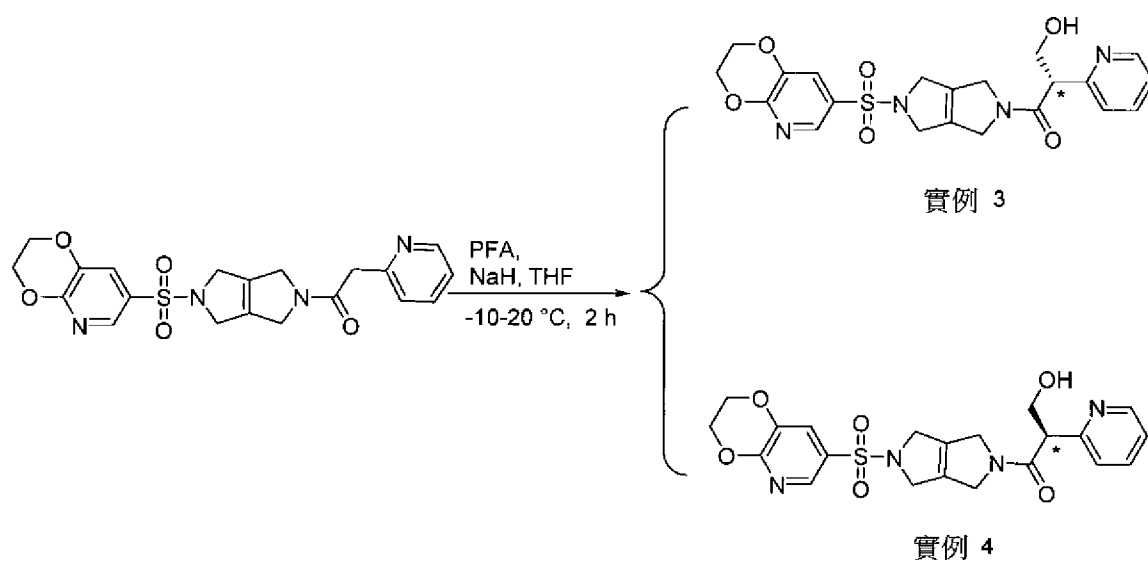
【0204】實例 2  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.13 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.60 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.31-7.18 (m, 5H), 4.75 (t,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 4.52-4.45 (m, 2H), 4.40-4.36 (m, 1H), 4.34-4.26 (m, 2H), 4.11-3.87 (m, 8H), 3.80-3.78 (m, 1H), 3.44-3.43 (m, 1H)。LC-MS (ESI)  $m/z$ ：針對  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$  之計算值：457.13；實驗值：458.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0205】實例 1  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.13 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.61 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.31-7.20 (m, 5H), 4.75 (t,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 4.50-4.47 (m, 2H), 4.40-4.36 (m, 1H), 4.32-4.29 (m, 2H), 4.11-3.87 (m, 8H), 3.80-3.77 (m,

1H), 3.44-3.41(m, 1H)。LC-MS(ESI)m/z : 針對  $C_{22}H_{23}N_3O_6S$ 之計算值 : 457.13 ; 實驗值 : 458.0  $[M+H]^+$ 。

【0206】

實例3及4 : (2*S*或2*R*)-1-(5-[2*H*,3*H*-[1,4]戴奧辛并[2,3-*b*]吡啶-7-磺醯基]-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,5*H*,6*H*-吡咯并[3,4-*c*]吡咯-2-基)-3-羥基-2-(吡啶-2-基)丙-1-酮(實例4)及(2*R*或2*S*)-1-(5-[2*H*,3*H*-[1,4]戴奧辛并[2,3-*b*]吡啶-7-磺醯基]-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,5*H*,6*H*-吡咯并[3,4-*c*]吡咯-2-基)-3-羥基-2-(吡啶-2-基)丙-1-酮(實例3)



【0207】向25 mL圓底燒瓶中放置1-(5-((2,3-二氫-[1,4]戴奧辛并[2,3-*b*]吡啶-7-基)磺醯基)-3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-*c*]吡咯-2(1*H*)-基)-2-(吡啶-2-基)乙-1-酮(80 mg, 0.17 mmol, 1.00當量)及四氫呋喃(10 mL)。添加氫化鈉(60%分散體於礦物油中, 8 mg, 0.20 mmol, 1.18當量)。將溶液在20°C下攪拌10 min, 隨後在-10°C下攪拌滴加多

聚甲醛(8.8 mg)於四氫呋喃(1 mL)中之溶液。將混合物在20°C下攪拌2 h，隨後在真空下濃縮。將殘餘物藉由製備型HPLC(管柱：XBridge C18 OBD製備型管柱，100 Å，5 μm，19 mm × 250 mm；流動相A：水(0.05% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O)，流動相B：MeCN；梯度：在8 min內20% B至45% B；流速：20 mL/min；UV偵測器：254 nm)來純化。將鏡像異構物藉由製備型掌性HPLC(管柱，Daicel CHIRALPAK® ID，2.0 cm × 25 cm，5 μm；流動相A：MeOH，相B：DCM(在23 min內保持30% DCM)；偵測器，流速：15 ml/min；偵測器，UV 254及220 nm)來分離，得到呈黃色固體狀之(2*S*或2*R*)-1-(5-[2*H*,3*H*-[1,4]戴奧辛并[2,3-*b*]吡啶-7-磺醯基]-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,5*H*,6*H*-吡咯并[3,4-*c*]吡咯-2-基)-3-羥基-2-(吡啶-2-基)丙-1-酮(實例4，R<sub>t</sub>：12.14 min.，19 mg，24%收率)及呈黃色固體狀之(2*R*或2*S*)-1-(5-[2*H*,3*H*-[1,4]戴奧辛并[2,3-*b*]吡啶-7-磺醯基]-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,5*H*,6*H*-吡咯并[3,4-*c*]吡咯-2-基)-3-羥基-2-(吡啶-2-基)丙-1-酮(實例3，R<sub>t</sub>：18.44 min.，19.3 mg，25%收率)。絕對立體化學未經判定(\*)。

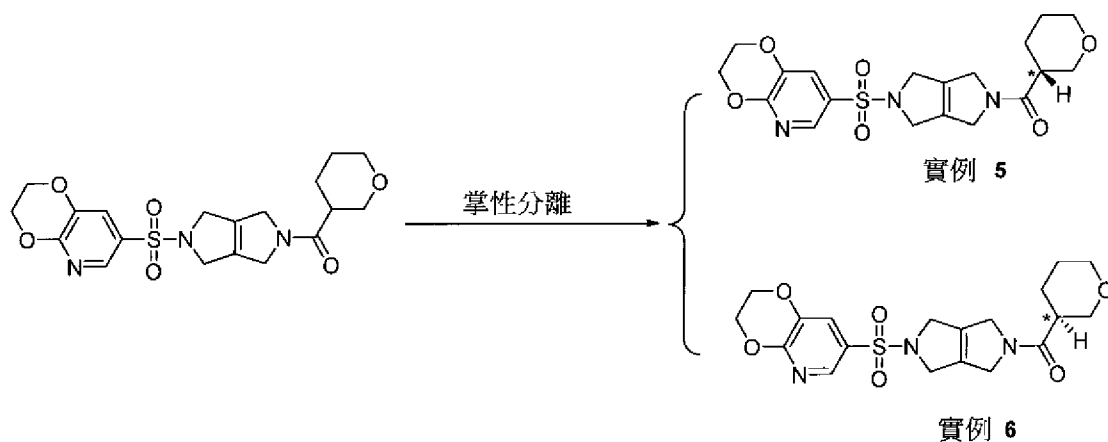
**【0208】(實例4)：**<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)：δ 8.45-8.43(m, 1H), 8.14(d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.74-7.62(m, 1H), 7.62(d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.30-7.22(m, 2H), 4.80(t, *J* = 5.20Hz, 1H), 4.50-4.48(m, 2H), 4.40-4.37(m, 1H), 4.32-4.30(m, 2H), 4.05-3.91(m, 9H), 3.70-3.65(m, 1H)。LC-MS(ESI)*m/z*：針對C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S之計算值：458.49；實驗

值：459.0 [M+H]<sup>+</sup>。

【0209】(實例3)：<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)：δ 8.45-8.43(m, 1H), 8.14(d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.74-7.62(m, 1H), 7.61(d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.30-7.22(m, 2H), 4.80(t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.50-4.48(m, 2H), 4.40-4.37(m, 1H), 4.32-4.30(m, 2H), 4.05-3.91(m, 9H), 3.70-3.65(m, 1H)。LC-MS(ESI)*m/z*：針對C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S之計算值：458.49；實驗值：459.0 [M+H]<sup>+</sup>。

【0210】

實例5及6：(R或S)-(5-((2,3-二氫-[1,4]戴奧辛并[2,3-*b*]吡啶-7-基)磺醯基)-3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-*c*]吡咯-2(1H)-基)(四氫-2H-吡喃-3-基)甲酮(實例5)及(S或R)-(5-((2,3-二氫-[1,4]戴奧辛并[2,3-*b*]吡啶-7-基)磺醯基)-3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-*c*]吡咯-2(1H)-基)(四氫-2H-吡喃-3-基)甲酮(實例6)



【0211】使用對於實例1所述之反應條件由適當試劑

來製備(5-((2,3-二氫-[1,4]戴奧辛并[2,3-*b*]吡啶-7-基)磺醯基)-3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-*c*]吡咯-2(1*H*)-基)(四氫-2*H*-吡喃-3-基)甲酮。將殘餘物藉由矽膠層析術來純化，用二氯甲烷/甲醇(20:1)溶離，且藉由製備型HPLC(管柱：XBridge BEH C18 OBD製備型管柱，130 Å，5 μm，19 mm × 150 mm；流動相：水(10 mmol NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)、MeCN(在8 min內1% MeCN至40%)；流速：20 mL/min；偵測器：254及220 nm)來進一步純化。將兩種鏡像異構物藉由掌性製備型HPLC(管柱，Daicel CHIRALPAK® IB，2.0 cm × 25 cm，5 μm；流動相A：DCM，相B：乙醇(在13 min內保持75% DCM)；流速：14 ml/min；偵測器，UV 254及220 nm；滯留時間：實例5：9.22 min，實例6：11.57 min)來分離，得到呈白色固體狀之(R或S)-(5-((2,3-二氫-[1,4]戴奧辛并[2,3-*b*]吡啶-7-基)磺醯基)-3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-*c*]吡咯-2(1*H*)-基)(四氫-2*H*-吡喃-3-基)甲酮(5.3 mg，2%)及呈白色固體狀之(S或R)-(5-((2,3-二氫-[1,4]戴奧辛并[2,3-*b*]吡啶-7-基)磺醯基)-3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-*c*]吡咯-2(1*H*)-基)(四氫-2*H*-吡喃-3-基)甲酮(4.9 mg，2%)。絕對立體化學未經判定(\*)。

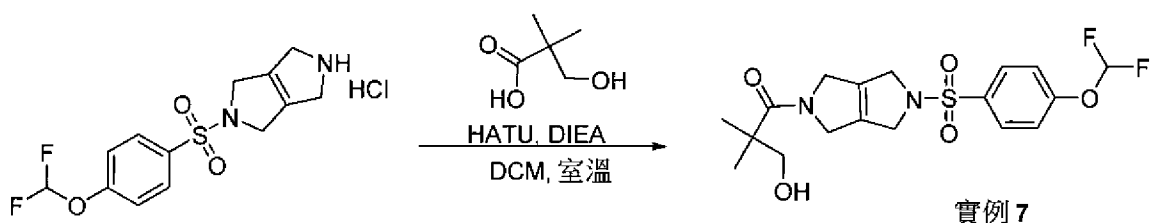
【0212】實例5 <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)：δ 8.31(s, 1H), 7.60(s, 1H), 4.57-4.50(m, 2H), 4.36-4.25(m, 4H), 4.15-4.09(m, 6H), 3.94-3.88(m, 2H), 3.56-3.50(m, 1H), 3.49-3.33(m, 1H), 2.63-2.60(m, 1H), 1.95-1.78(m, 2H), 1.67-1.61(m, 2H)。LC-MS(ESI)*m/z*：針對

$C_{19}H_{23}N_3O_6S$ 之計算值：421.13；實驗值：422  $[M+H]^+$ 。

【0213】實例6  $^1H$  NMR(400 MHz,  $CDCl_3$ )： $\delta$  8.30(s, 1H), 7.61(s, 1H), 4.54-4.52(m, 2H), 4.35-4.27(m, 4H), 4.15-4.09(m, 6H), 3.95-3.90(m, 2H), 3.56-3.50(m, 1H), 3.42-3.35(m, 1H), 2.65-2.60(m, 1H), 1.95-1.78(m, 2H), 1.67-1.62(m, 2H)。LC-MS(ESI) $m/z$ ：針對  $C_{19}H_{23}N_3O_6S$ 之計算值：421.13；實驗值：422  $[M+H]^+$ 。

【0214】

實例7：1-(5-[[4-(二氟甲氧基)苯]磺醯基]-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,5*H*,6*H*-吡咯并[3,4-*c*]吡咯-2-基)-3-羥基-2,2-二甲基丙-1-酮



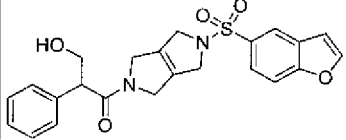
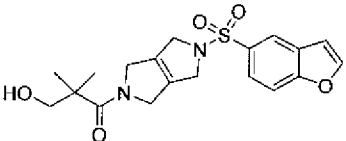
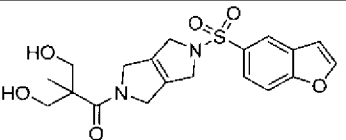
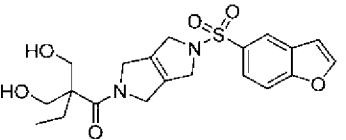
【0215】向50-mL圓底燒瓶中放置2-[[4-(二氟甲氧基)苯]磺醯基]-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,5*H*,6*H*-吡咯并[3,4-*c*]吡咯鹽酸鹽(113 mg, 0.32 mmol, 1.00當量)、二氯甲烷(10 mL)、3-羥基-2,2-二甲基丙酸(41 mg, 0.35 mmol, 1.10當量)、DIEA(123 mg, 0.95 mmol, 3.00當量)及HATU(241 mg, 0.63 mmol, 2.00當量)。將溶液在室溫下攪拌2 h，隨後在真空下濃縮。將粗產物藉由製備型HPLC(Water I：管柱：Xbridge Prep C18 5  $\mu$ m 19 $\times$ 150mm；流動相梯度： $CH_3CN/$

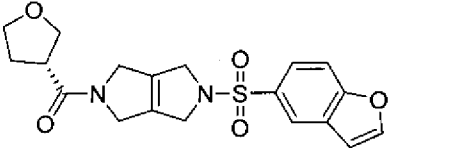
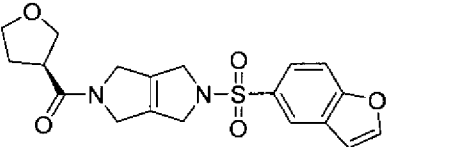
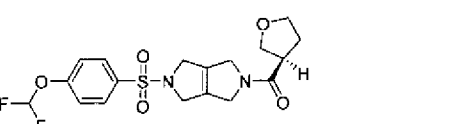
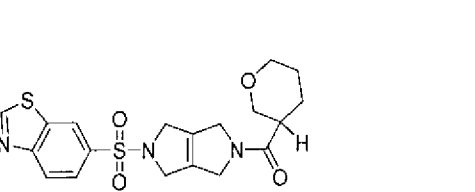
水(0.05% NH<sub>4</sub>OH)，在7分鐘運行內為32%至47%；偵測器UV波長：254 nm.)來純化，得到呈白色固體狀之25.3 mg(19%)1-(5-[[4-(二氟甲氧基)苯]磺醯基]-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,5*H*,6*H*-吡咯并[3,4-*c*]吡咯-2-基)-3-羥基-2,2-二甲基丙-1-酮。

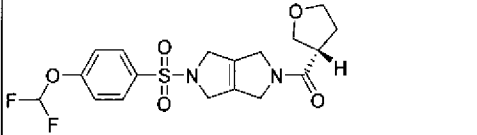
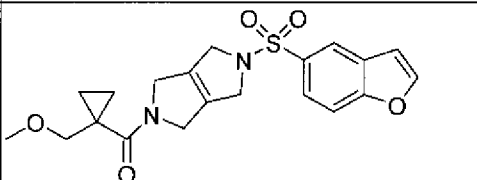
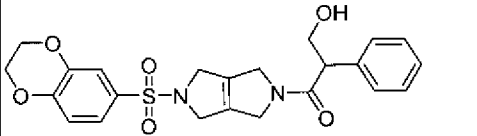
【0216】<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)： δ ppm 7.89-7.92(m, 2H), 7.39-7.42(d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.17-7.66(t, *J* = 73.2 Hz, 1H), 4.68-4.72(t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 3.90-4.50(m, 8H), 3.40-3.42(d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 1.09(s, 6H)。LC-MS(ESI)*m/z*：針對C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S之計算值：416.12；實驗值：417 [M+H]<sup>+</sup>。

【0217】根據以上對於**實例7**所概述之程序，使用適當合成前驅物製備下表1中之實例。

表 1.

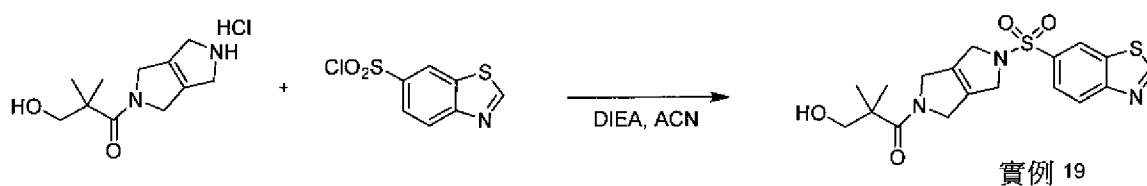
實例	結構，名稱	LCMS	<sup>1</sup> H NMR
8	 <p>1-(5-(苯并呋喃-5-基磺酰基)-3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-<i>c</i>]吡咯-2(1<i>H</i>)-基)-3-羥基-2-苯基丙-1-酮</p>	<i>m/z</i> : 439	
9	 <p>1-(5-(苯并呋喃-5-基磺酰基)-3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-<i>c</i>]吡咯-2(1<i>H</i>)-基)-3-羥基-2,2-二甲基丙-1-酮</p>	<i>m/z</i> : 391	
10	 <p>1-(5-(苯并呋喃-5-基磺酰基)-3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-<i>c</i>]吡咯-2(1<i>H</i>)-基)-3-羥基-2-(羥甲基)-2-甲基丙-1-酮</p>	<i>m/z</i> : 407	
11	 <p>1-(5-(苯并呋喃-5-基磺酰基)-3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-<i>c</i>]吡咯-2(1<i>H</i>)-基)-2,2-雙(羥甲基)丁-1-酮</p>	<i>m/z</i> : 421	

12	 <p>2-(1-苯并呋喃-5-磺酰基)-5-[(3R)-氧雜環戊烷-3-羰基]-1H,2H,3H,4H,5H,6H-吡咯并[3,4-c]吡咯</p>	<i>m/z</i> : 389.1	
13	 <p>2-(1-苯并呋喃-5-磺酰基)-5-[(3S)-氧雜環戊烷-3-羰基]-1H,2H,3H,4H,5H,6H-吡咯并[3,4-c]吡咯</p>	<i>m/z</i> : 389.1	
14	 <p>(R)-5-((4-(二氟甲氧基)苯基)磺酰基)-3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基(四氫呋喃-3-基)甲酮</p>	<i>m/z</i> : 415	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ ppm 7.89-7.94 (m, 2H), 7.40- 7.42 (d, 2H), 7.18-7.66 (t, <i>J</i> = 72 Hz, 1H) 3.83-4.29 (m, 9H), 3.62-3.74 (m, 3H), 3.06-3.16 (m, 1H), 1.94-2.07 (m, 2H) °
15	 <p>(5-(苯并[d]噻唑-6-基磺酰基)-3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(四氫-2H-吡喃-3-基)甲酮</p>	<i>m/z</i> : 420	(300MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ ppm 9.22 (s, 1H), 8.54 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 8.29 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1 H), 7.97 (dd, <i>J</i> = 8.7 Hz, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 4.24-4.12 (m, 8H), 3.94-3.90 (m, 2H), 3.54-3.41 (m, 2H), 2.65-2.55 (m, 1H), 1.86-1.81 (m, 2H), 1.67-1.49 (m, 2H) °

16	 <p>(S)-5-((4-(二氟甲氧基)苯基)磺醯基)-3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基(四氫呋喃-3-基)甲酮</p>	<i>m/z</i> : 415	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ ppm 7.95-7.98 (m, 2H), 7.35- 7.42 (m, 2H), 6.79-7.28 (t, <i>J</i> = 72 Hz, 1H) 3.80-4.32 (m, 14H), 3.24-3.40 (m, 1H), 2.22 (m, 2H)。
17	 <p>(5-(苯并呋喃-5-基磺醯基)-3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(1-(甲氧基甲基)環丙基)甲酮</p>	<i>m/z</i> : 403	
18	 <p>1-(5-((2,3-二氫苯并[b][1,4]戴奧辛-6-基)磺醯基)-3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-3-羥基-2-苯基丙-1-酮</p>	<i>m/z</i> : 457	

## 【 0218 】

實例 19：1-(5-(苯并[d]噻唑-6-基磺醯基)-3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-3-羥基-2,2-二甲基丙-1-酮

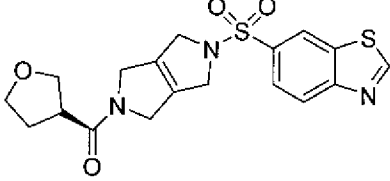
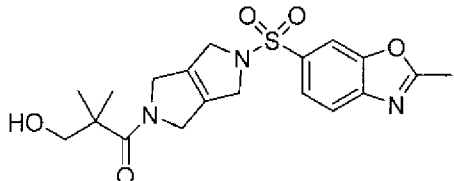
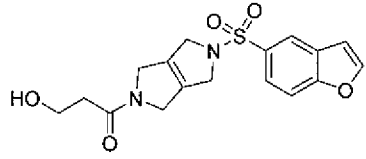
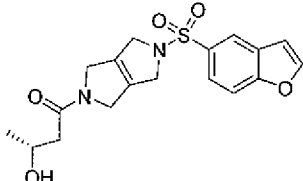


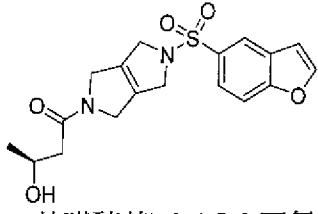
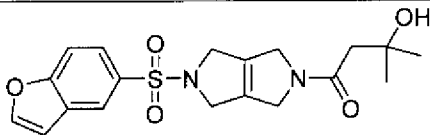
【 0219 】 向 0.2 M 3-羥基-2,2-二甲基-1-(3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)丙-1-酮鹽酸鹽 (300 μl, 0.060 mmol) 於具有 10% DIEA 之 CH<sub>3</sub>CN 中之溶液中添加 0.2 M 苯并[d]噻唑-6-磺醯氯 (300 μl, 0.06 mmol) 於具有 3% DIEA 之 CH<sub>3</sub>CN 中之溶液。將反應物在室溫下攪拌 5 小時，隨後濃縮且分配於乙酸乙酯與 NaOH 水溶液 (1 N) 之間。將有機相

在減壓下濃縮，且將粗材料藉由製備型 HPLC 來純化，得到 1-(5-(苯并[d]噻唑-6-基磺醯基)-3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-3-羥基-2,2-二甲基丙-1-酮(2.6 mg, 10% 收率)。LCMS:  $m/z$  408  $[M+H]^+$ 。

【0220】根據以上對於實例 19 所概述之程序，使用適當合成前驅物製備下表 2 中之實例。

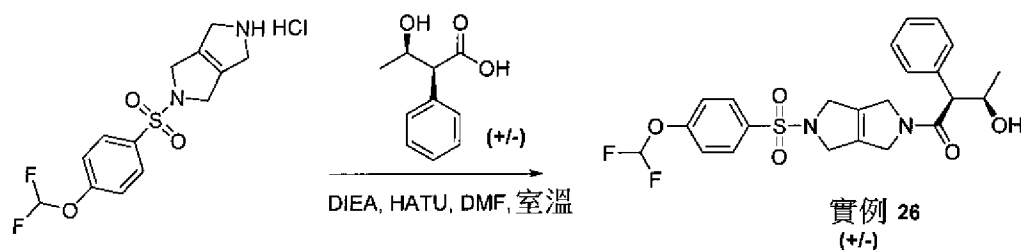
表 2.

實例	結構，名稱	LCMS
20	 <p>(R)-1-(5-(苯并[d]噻唑-6-基磺醯基)-3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(四氫呋喃-3-基)甲酮</p>	$m/z$ : 406
21	 <p>3-羥基-2,2-二甲基-1-(5-((2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)磺醯基)-3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)丙-1-酮</p>	$m/z$ : 406
22	 <p>1-(5-(苯并呋喃-5-基磺醯基)-3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-3-羥基丙-1-酮</p>	$m/z$ : 363
23	 <p>(R)-1-(5-(苯并呋喃-5-基磺醯基)-3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-3-羥基丁-1-酮</p>	$m/z$ : 377

24	 <p>(S)-1-(5-(苯并呋喃-5-基磺酰基)-3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-3-羥基丁-1-酮</p>	m/z: 377
25	 <p>(5-(苯并呋喃-5-基磺酰基)-3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(1-(甲氧基甲基)環丙基)甲酮</p>	m/z: 391.14

## 【0221】

實例 26：(2*S*,3*R* 及 2*R*,3*S*)-1-(5-[[4-(二氟甲氧基)苯]磺酰基]-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,5*H*,6*H*-吡咯并[3,4-*c*]吡咯-2-基)-3-羥基-2-苯基丁-1-酮

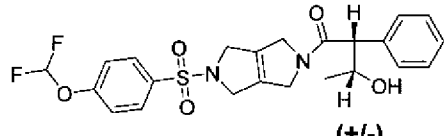
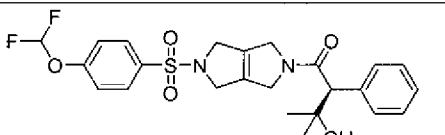
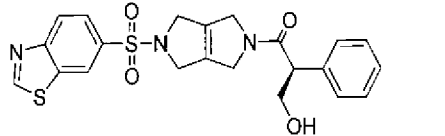
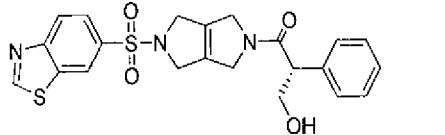
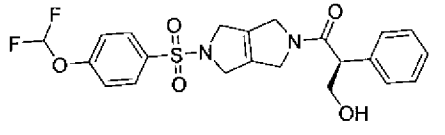


【0222】向 8-mL 小瓶中添加 2-((4-(二氟甲氧基)苯基)磺酰基)-1,2,3,4,5,6-六氫吡咯并[3,4-*c*]吡咯鹽酸鹽 (64 mg, 0.18 mmol, 1.00 當量)、DMF (1.50 mL)、DIEA (58 mg, 0.45 mmol, 2.50 當量)、(2*S*,3*R* 及 2*R*,3*S*)-3-羥基-2-苯基丁酸 (40 mg, 0.22 mmol, 1.20 當量) 及 HATU (84 mg, 0.22 mmol, 1.20 當量)。將溶液在室溫下攪拌 16 h。將溶液用 50 mL 乙酸乙酯稀釋，用 4×15 mL 鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。將粗產物藉由製備型

TLC(DCM/EA = 1/2)純化，得到呈白色固體狀之(2*S*,3*R*及2*R*,3*S*)-1-(5-[[4-(二氟甲氧基)苯]磺醯基]-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,5*H*,6*H*-吡咯并[3,4-*c*]吡咯-2-基)-3-羥基-2-苯基丁-1-酮(41 mg, 47%)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 7.85-7.80(m, 2H), 7.37-7.23(m, 7H), 6.59(t, *J* = 72.6 Hz, 1 H), 4.45-4.37(m, 1H), 4.25-3.95(m, 7H), 3.78-3.74(m, 1H), 3.39(d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 1.05(d, *J* = 6.3 Hz, 3 H)。LCMS: *m/z* = 479.0 [M+H]<sup>+</sup>。

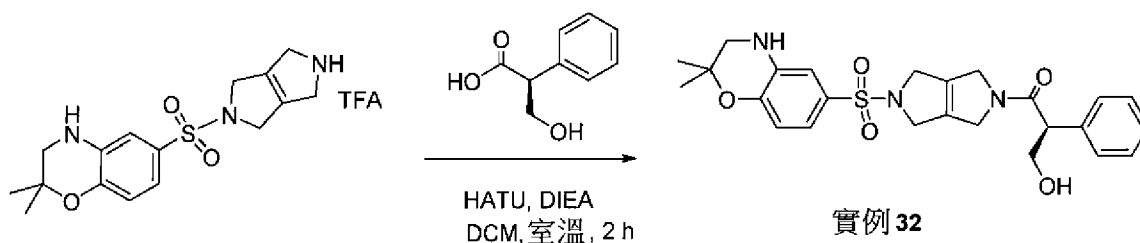
【0223】根據以上對於**實例26**所概述之程序，使用適當合成前驅物製備下表3中之實例。

表 3.

實例	結構, 名稱	LCMS	<sup>1</sup> H NMR
27	 <p>(+/-) (2R,3R 及 2S,3S)-1-(5-[[4-(二氟甲氧基) 苯 ] 磺 醯 基 ]-1H,2H,3H,4H,5H,6H- 吡 咯 并 [3,4-c]吡 咯-2-基)-3-羥基-2-苯基丁-1-酮</p>	<i>m/z</i> : 479	(300MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ ppm 7.84-7.81 (m, 2H), 7.35-7.26 (m, 7H), 6.59 (t, <i>J</i> = 72.6 Hz, 1 H), 4.35-3.97 (m, 8H), 3.76-3.71 (m, 1H), 3.36-3.34 (m, 1H), 1.06 (dd, <i>J</i> = 13.2 Hz, <i>J</i> = 6.3 Hz, 3H)
28	 <p>(2S)-1-(5-[[4-(二氟甲氧基) 苯 ] 磺 醯 基 ]-1H,2H,3H,4H,5H,6H- 吡 咯 并 [3,4-c]吡 咯-2-基)-3-羥基-3-甲基-2-苯基丁-1-酮</p>	<i>m/z</i> : 493	(300MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ ppm 7.83 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.36-7.23 (m, 7H), 6.59 (t, <i>J</i> = 72.6 Hz, 1H), 4.28-3.85 (m, 8H), 3.32 (s, 1H), 1.39 (s, 3H), 0.92 (s, 3H)
29	 <p>(2S)-1-[5-(1,3- 苯 并 噁 唑 -6- 磺 醯 基 )-1H,2H,3H,4H,5H,6H- 吡 咯 并 [3,4-c]吡 咯-2-基]-3-羥基-2-苯基丙-1-酮</p>	<i>m/z</i> : 456	(300MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ ppm 9.20 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.25 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.31-7.20 (m, 5H), 4.26-4.03 (m, 8H), 3.73-3.64 (m, 3H)
30	 <p>(2R)-1-[5-(1,3- 苯 并 噁 唑 -6- 磺 醯 基 )-1H,2H,3H,4H,5H,6H- 吡 咯 并 [3,4-c]吡 咯-2-基]-3-羥基-2-苯基丙-1-酮</p>	<i>m/z</i> : 456	(300MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ ppm 9.22 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.26 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.94 (dd, <i>J</i> = 8.4 Hz, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.34-7.20 (m, 5H), 4.30-4.03 (m, 8H), 3.75-3.69 (m, 3H)
31	 <p>(2S)-1-(5-[[4-(二氟甲氧基) 苯 ] 磺 醯 基 ]-1H,2H,3H,4H,5H,6H- 吡 咯 并 [3,4-c]吡 咯-2-基)-3-羥基-2-苯基丙-1-酮</p>	<i>m/z</i> : 465	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ ppm 7.89-7.85 (m, 2H), 7.64 -7.15(m, 8H), 4.76 (t, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 4.40-4.36 (m, 1H), 4.04-3.82 (m, 8H), 3.80-3.77 (m, 1H), 3.48-3.41 (m, 1H)

## 【 0224 】

實例 32：(2*S*)-1-[5-(2,2-二甲基-3,4-二氫-2*H*-1,4-苯并噁嗪-6-磺醯基)-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,5*H*,6*H*-吡咯并[3,4-*c*]吡咯-2-基]-3-羥基-2-苯基丙-1-酮

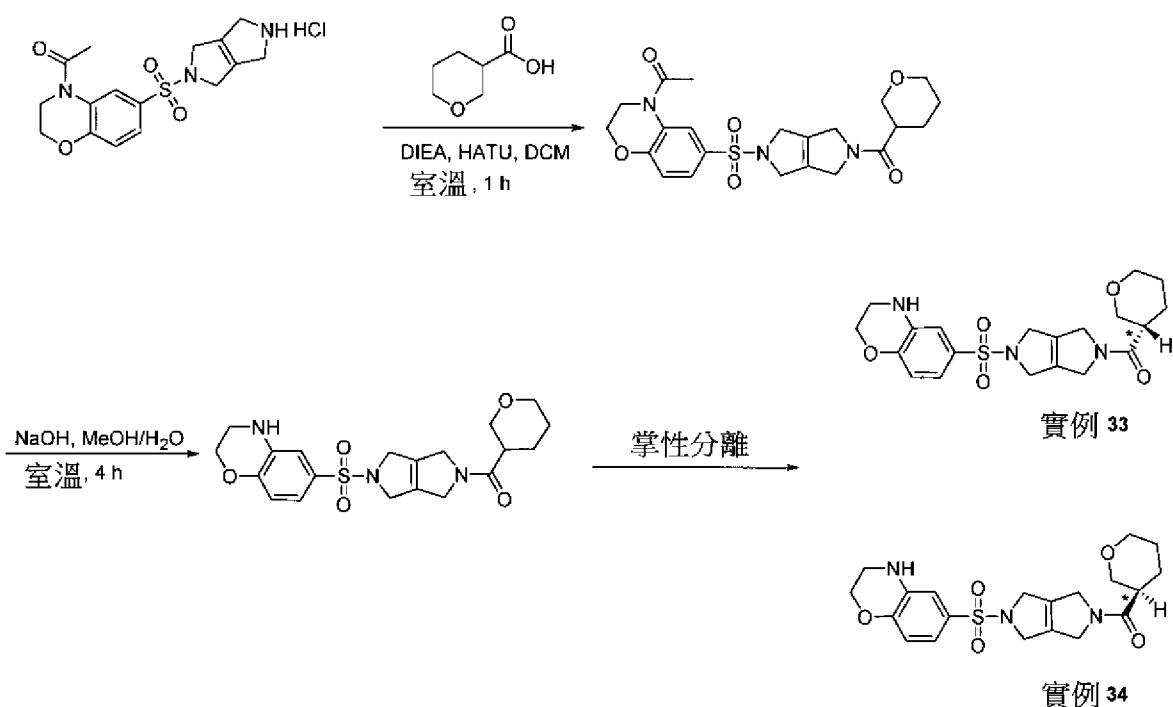


【 0225 】 向 25-mL 圓底燒瓶 中 添 加 2,2-二 甲 基 -6-[1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,5*H*,6*H*-吡 咯 并 [3,4-*c*]吡 咯 -2-磺 醯 基 ]-3,4-二 氫 -2*H*-1,4-苯 并 噁 嗪 TFA 鹽 (112 mg, 0.25 mmol, 1.00 當 量)、(2*S*)-3-羥 基 -2-苯 丙 酸 (42 mg, 0.25 mmol, 1.00 當 量)、HATU(80 mg, 0.21 mmol, 0.84 當 量)、DCM(2.00 mL) 及 DIEA(58 mg, 0.45 mmol, 2.00 當 量)。將 溶 液 在 25°C 下 攪 拌 2 h, 隨 後 用 20 mL 乙 酸 乙 酯 萃 取。將 有 機 相 用 20 mL 鹽 水 洗 滌, 經 無 水 硫 酸 鈉 乾 燥, 且 在 真 空 下 濃 縮。將 殘 餘 物 藉 由 矽 膠 管 柱 層 析 術 純 化, 用 二 氯 甲 烷 / 甲 醇 (20/1) 溶 離, 得 到 呈 白 色 固 體 狀 之 (2*S*)-1-[5-(2,2-二 甲 基 -3,4-二 氫 -2*H*-1,4-苯 并 噁 嗪 -6-磺 醯 基 )-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,5*H*,6*H*-吡 咯 并 [3,4-*c*]吡 咯 -2-基 ]-3-羥 基 -2-苯 基 丙 -1-酮 (18.7 mg, 15%)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ ppm 7.29-7.28(m, 5H), 7.04(s, 1H), 6.90-6.85(m, 1H), 6.76(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.35(s, 1H), 4.85-4.70(m, 1H), 4.50-4.30(m, 1H), 3.97-3.93(m, 8H), 3.90-3.80(m, 1H), 3.35-3.50(m, 1H), 3.02(d,

$J = 2.1 \text{ Hz}$ , 2H), 1.24(s, 6H)。LCMS :  $m/z = 484.0$   
 $[M+H]^+$ 。

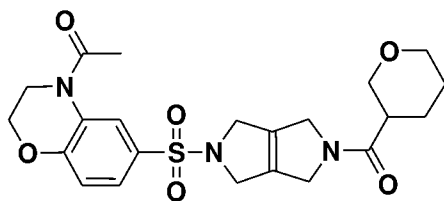
## 【 0226 】

實例 33 及 34 : 6-(5-[[*(3S* 或 *3R)*-噁烷-3-基]羰基]-*1H,2H,3H,4H,5H,6H*-吡咯并[3,4-*c*]吡咯-2-磺醯基)-*3,4*-二氫-*2H*-*1,4*-苯并噁嗪(實例 33)及 6-(5-[[*(3R*或 *3S)*-噁烷-3-基]羰基]-*1H,2H,3H,4H,5H,6H*-吡咯并[3,4-*c*]吡咯-2-磺醯基)-*3,4*-二氫-*2H*-*1,4*-苯并噁嗪(實例 34)



## 【 0227 】

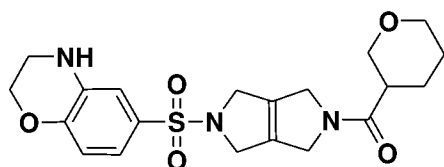
步驟 1. 1-(6-[5-[(噁烷-3-基)羰基]-*1H,2H,3H,4H,5H,6H*-吡咯并[3,4-*c*]吡咯-2-磺醯基]-*3,4*-二氫-*2H*-*1,4*-苯并噁嗪-4-基)乙-1-酮



【0228】向用惰性氮氣氛吹掃且維持之 8-mL 小瓶中添加噁烷-3-羧酸 (62.4 mg, 0.48 mmol, 1.20 當量)、DIEA (154.8 mg, 1.20 mmol, 3.00 當量)、1-(6-((3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-*c*]吡咯-2(1*H*)-基)磺醯基)-2,3-二氫-4*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪-4-基)乙-1-酮鹽酸鹽 (154.4 mg, 0.40 mmol, 1.00 當量)、HATU (167.2 mg, 0.44 mmol, 1.10 當量) 及二氯甲烷 (4 ml)。將溶液在室溫下攪拌 4 h, 隨後在真空下濃縮。將粗產物藉由製備型 TLC (DCM/MeOH = 15/1) 純化, 得到呈白色固體狀之 100 mg (54%) 1-(6-[5-[(噁烷-3-基)羰基]-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,5*H*,6*H*-吡咯并[3,4-*c*]吡咯-2-磺醯基]-3,4-二氫-2*H*-1,4-苯并噁嗪-4-基)乙-1-酮。LCMS (ESI)  $m/z$ : 針對  $C_{22}H_{27}N_3O_6S$  之計算值: 461.16; 實驗值: 462.0  $[M + H]^+$ 。

【0229】

步驟 2. 6-[5-[(噁烷-3-基)羰基]-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,5*H*,6*H*-吡咯并[3,4-*c*]吡咯-2-磺醯基]-3,4-二氫-2*H*-1,4-苯并噁嗪

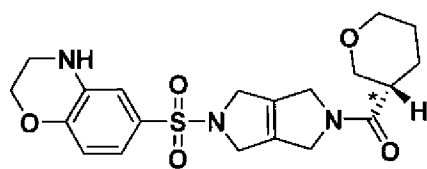


【0230】向 8-mL 小瓶中放置 1-(6-[5-[(噁烷-3-基)羰基]-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,5*H*,6*H*-吡咯并[3,4-*c*]吡咯-2-磺醯基]-3,4-二氫-2*H*-1,4-苯并噁嗪-4-基)乙-1-酮 (92 mg, 0.20

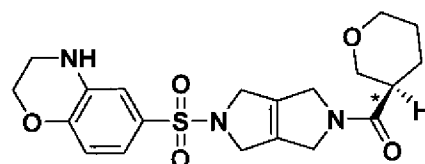
mmol, 1.00當量)及氫氧化鈉(32 mg, 0.80 mmol, 4.00當量)於甲醇(2 ml)及水(0.5 ml)中之溶液。將溶液在室溫下攪拌4 h, 隨後將pH用鹽酸(2 mol/L)調整至9。將混合物在真空下濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析術純化, 用二氯甲烷/甲醇(50/1)溶離。將粗產物(100 mg)藉由製備型HPLC(管柱: Xbridge Prep C18 5 $\mu$ m 19 $\times$ 150mm; 流動相: 水(含有0.05% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O)及CH<sub>3</sub>CN, 其梯度為10 min內16%至34% CH<sub>3</sub>CN; 偵測器UV波長220及254 nm)來進一步純化, 得到呈白色固體狀之80 mg(96%)6-[5-[(噁烷-3-基)羰基]-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,5*H*,6*H*-吡咯并[3,4-*c*]吡咯-2-磺醯基]-3,4-二氫-2*H*-1,4-苯并噁嗪。LCMS(ESI)*m/z*: 針對C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S之計算值: 419.15; 實驗值: 420 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0231】

步驟3. 實例33及34: 6-(5-[[*(3S*或*3R*)-噁烷-3-基]羰基]-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,5*H*,6*H*-吡咯并[3,4-*c*]吡咯-2-磺醯基)-3,4-二氫-2*H*-1,4-苯并噁嗪及6-(5-[[*(3R*或*3S*)-噁烷-3-基]羰基]-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,5*H*,6*H*-吡咯并[3,4-*c*]吡咯-2-磺醯基)-3,4-二氫-2*H*-1,4-苯并噁嗪



實例 33



實例 34

【0232】藉由掌性製備型HPLC(SHIMADZU LC-

20AT：管柱，CHIRALPAK IC；流動相A：乙醇[含有0.1% DEA]，相B：甲醇；偵測器UV波長：220 nm)來進行外消旋6-[5-[(噁烷-3-基)羰基]-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,5*H*,6*H*-吡咯并[3,4-*c*]吡咯-2-磺醯基]-3,4-二氫-2*H*-1,4-苯并噁嗪(80 mg)之掌性分離，得到呈白色固體狀之22.3 mg(28%)6-(5-[[*(3S*或*3R*)-噁烷-3-基]羰基]-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,5*H*,6*H*-吡咯并[3,4-*c*]吡咯-2-磺醯基)-3,4-二氫-2*H*-1,4-苯并噁嗪(實例33)及呈白色固體狀之18.9 mg(24%)6-(5-[[*(3S*或*3R*)-噁烷-3-基]羰基]-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,5*H*,6*H*-吡咯并[3,4-*c*]吡咯-2-磺醯基)-3,4-二氫-2*H*-1,4-苯并噁嗪(實例34)。絕對立體化學未經判定(\*)。

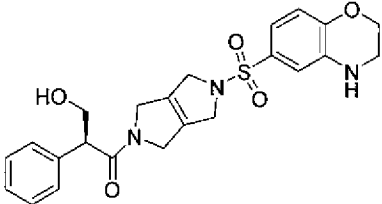
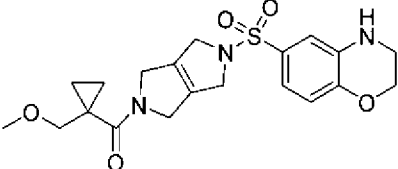
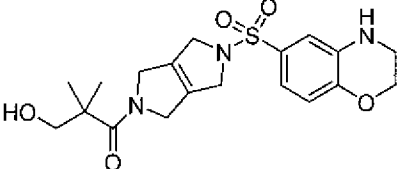
【0233】實例33. 製備型掌性HPLC  $R_t = 24.2$  min。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)： $\delta$  ppm 7.24-7.19(m, 2H), 6.89(d,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 4.44-4.34(d, 2H), 4.25-4.18(m, 2H), 4.12(s, 6H), 3.95-3.91(m, 2H), 3.56-3.37(m, 4H), 2.66-2.62(m, 1H), 1.89-1.68(m, 4H)。LC-MS(ESI) $m/z$ ：針對C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S之計算值：419.15；實驗值：420 [M+H]<sup>+</sup>。

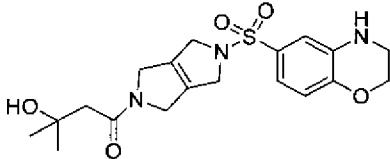
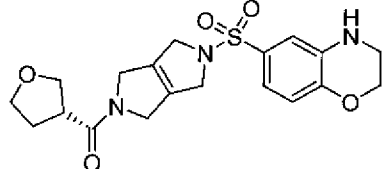
【0234】實例34 製備型掌性HPLC  $R_t = 30.4$  min。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)： $\delta$  ppm 7.17-7.11(m, 2H), 6.88(d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 4.33-4.25(m, 4H), 4.12(s, 6H), 3.95-3.91(m, 2H), 3.56-3.37(m, 4H), 2.67-2.57(m, 1H), 1.89-1.66(m, 4H)。LC-MS(ESI) $m/z$ ：針對C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S之計算值：419.15；實驗值：420 [M+H]<sup>+</sup>。

【0235】根據以上對於實例33及34、步驟1及2所概述

之程序，使用適當合成前驅物製備下表4中之實例。

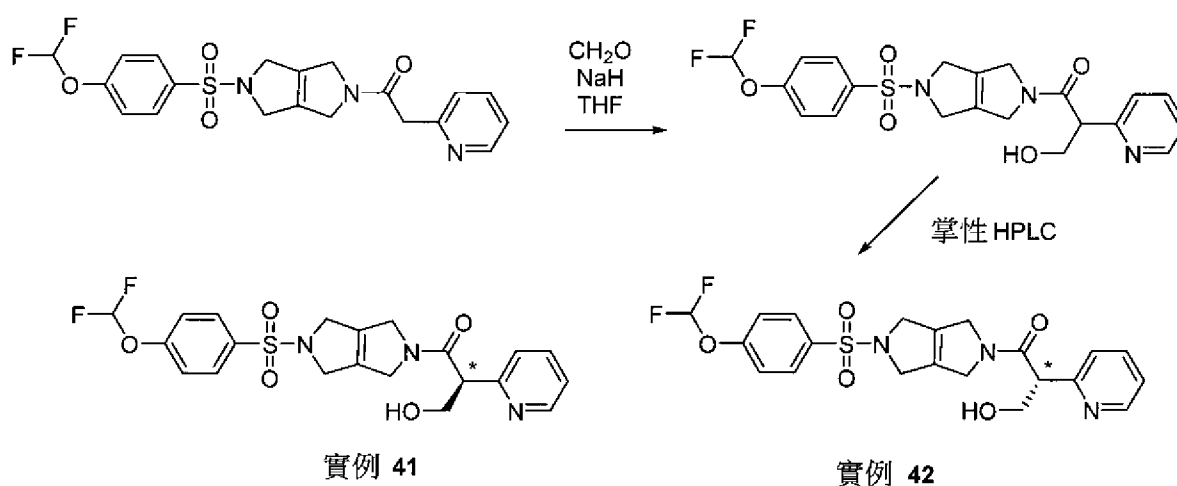
表4.

實例	結構，名稱	LCMS
35	 <p>(S)-1-(5-(((3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基)磺醯基)-3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-3-羥基-2-苯基丙-1-酮</p>	m/z: 456
36	 <p>(5-(((3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基)磺醯基)-3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(1-(甲氧基甲基)環丙基)甲酮</p>	m/z: 420
37	 <p>1-(5-(((3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基)磺醯基)-3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-3-羥基-2,2-二甲基丙-1-酮</p>	m/z:408

38	 <p>1-(5-((3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基)磺醯基)-3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-3-羥基-3-甲基丁-1-酮</p>	m/z: 408
39	 <p>(R)-5-((3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基)磺醯基)-3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基(四氫咪喃-3-基)甲酮</p>	m/z: 406

## 【 0236 】

實例 41 及 42：(S 或 R)-1-(5-(4-(二氟甲氧基)苯基磺醯基)-4,5-二氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H,3H,4H)-基)-3-羥基-2-(吡啶-2-基)丙-1-酮(實例 41) 及 (R 或 S)-1-(5-(4-(二氟甲氧基)苯基磺醯基)-4,5-二氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H,3H,4H)-基)-3-羥基-2-(吡啶-2-基)丙-1-酮(實例 42)



【 0237 】 向 100-mL 3 頸圓底燒瓶中添加 1-(5-[[4-(二氟甲氧基)苯]磺醯基]-1H,2H,3H,4H,5H,6H-吡咯并[3,4-c]吡

咯-2-基)-2-(吡啶-2-基)乙-1-酮鹽酸鹽(80 mg, 0.18 mmol, 1.00當量)及四氫呋喃(10 mL)中之氫化鈉(60%油分散體, 4.4 mg, 0.18 mmol, 1.00當量)。將反應混合物冷卻至-10°C, 且滴加甲醛(5.5 mg, 0.18 mmol, 1.00當量, 0.2 mL於THF中)。將混合物在25°C下攪拌4小時, 隨後藉由添加水(20 mL)來淬滅。將溶液用二氯甲烷(3×20 mL)萃取。將合併之有機層在減壓下蒸發, 且將粗材料藉由具有以下條件之製備型HPLC純化: 管柱, X-bridge RP18, 5 μm, 19×150 mm; 流動相: 水(其含有0.03%氨)及CH<sub>3</sub>CN, 其梯度為5 min內45%至60% CH<sub>3</sub>CN; 流速: 20 mL/min; 偵測器UV波長: 254 nm。此得到呈白色固體狀之外消旋1-(5-(4-(二氟甲氧基)苯基磺醯基)-4,5-二氫吡咯并[3,4-*c*]吡咯-2(1*H*,3*H*,4*H*)-基)-3-羥基-2-(吡啶-2-基)丙-1-酮(76 mg, 89%)。將鏡像異構物藉由具有以下條件之掌性製備型HPLC(SHIMADZU LC-20AD)來分離: 管柱, DAICEL掌性PAK OD-H, 20×250 mm, 5 μm; 流動相: 相A: 乙醇, 相B: 甲醇(含有0.1% DEA), 其具有60%乙醇之等度溶離; 流速: 15 mL/min; 偵測器波長: 220 nm。絕對立體化學未經判定(\*)。此得到:

**【0238】實例41:** (*S*或*R*)-1-(5-(4-(二氟甲氧基)苯基磺醯基)-4,5-二氫吡咯并[3,4-*c*]吡咯-2(1*H*,3*H*,4*H*)-基)-3-羥基-2-(吡啶-2-基)丙-1-酮分離為黃色固體(11.3 mg, 15%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ ppm 8.45-8.47(m, 1H), 7.90-7.87(m, 2H), 7.70-7.75(m, 1H), 7.37(t, *J*

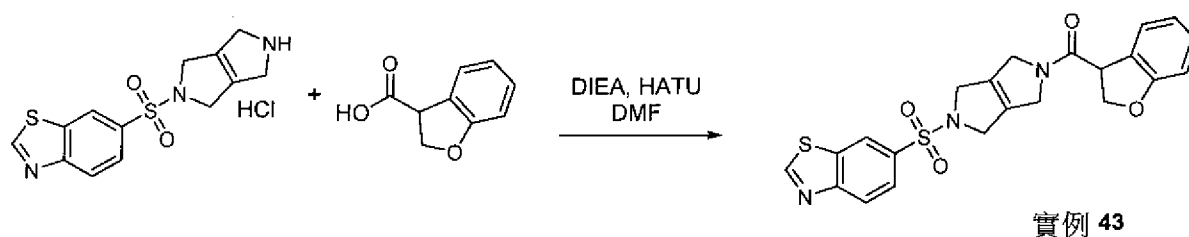
= 73.2 Hz, 1H), 7.23-7.37(m, 4H), 4.70-4.85(m, 1H), 4.37-4.42(m, 1H), 4.03-4.06(m, 9H), 3.70-3.72(m, 1H)。  
LCMS:  $m/z = 466 [M+H]^+$ 。

【0239】實例 42: (*R* 或 *S*)-1-(5-(4-(二氟甲氧基)苯基磺醯基)-4,5-二氫吡咯并[3,4-*c*]吡咯-2(1*H*,3*H*,4*H*)-基)-3-羥基-2-(吡啶-2-基)丙-1-酮

分離為黃色固體 (14.2 mg, 19%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  ppm 8.45-8.47(m, 1H), 7.90-7.87(m, 2H), 7.70-7.75(m, 1H), 7.31(t,  $J = 73.2$  Hz, 1H), 7.23-7.31(m, 4H), 4.70-4.85(m, 1H), 4.38-4.42(m, 1H), 4.03-4.06(m, 9H), 3.69-3.72(m, 1H)。LCMS:  $m/z = 466 [M+H]^+$ 。

【0240】

實例 43: (5-(苯并[*d*]噻唑-6-基磺醯基)-3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-*c*]吡咯-2(1*H*)-基)(2,3-二氫苯并呋喃-3-基)甲酮

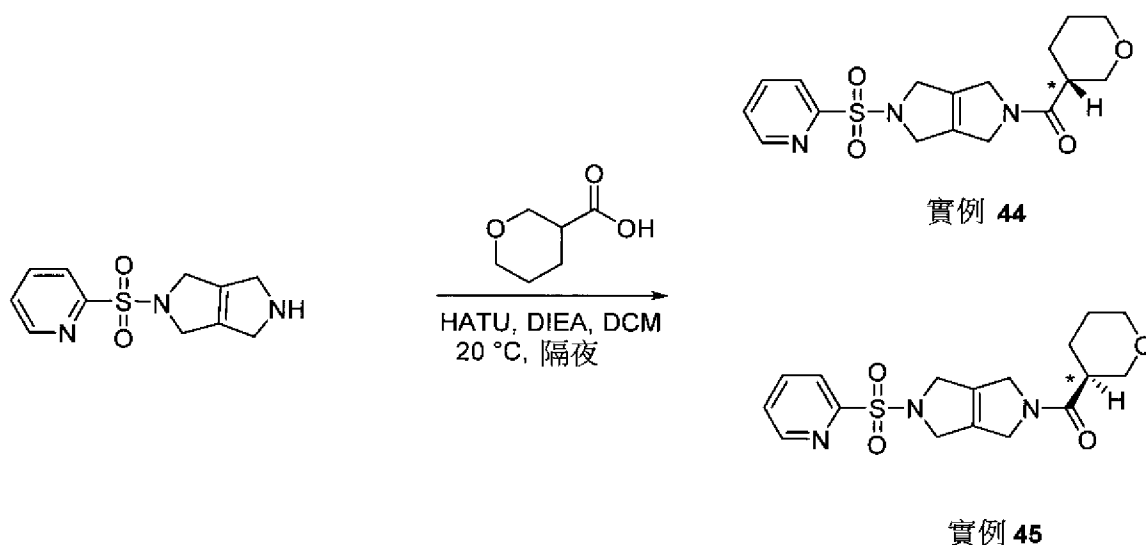


【0241】向用惰性氮氣氛吹掃且維持之 8-mL 小瓶中添加 6-((3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-*c*]吡咯-2(1*H*)-基)磺醯基)苯并[*d*]噻唑鹽酸鹽 (50 mg, 0.15 mmol, 1.00 當量)、2,3-二氫-1-苯并呋喃-3-羧酸 (29 mg, 0.18 mmol, 1.20 當量)、DIEA (68 mg, 0.53 mmol, 3.50 當量)、HATU (65 mg, 0.17

mmol, 1.20當量)及DMF(1.00 mL)。將溶液在室溫下攪拌16 h。滴加水(2 mL)。藉由過濾來收集固體。將濾餅用H<sub>2</sub>O(0.5 mL)及MeOH(1.0 mL)洗滌,且將濾液收集且在真空下乾燥,得到呈灰白色固體狀之(5-(苯并[d]噻唑-6-基磺醯基)-3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(2,3-二氫苯并呋喃-3-基)甲酮(30 mg, 45%)。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ ppm 9.66(s, 1H), 8.84(d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.32(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.99(dd, *J*<sub>1</sub> = 8.7 Hz, *J*<sub>2</sub> = 1.8 Hz, 1H), 7.14-7.09(m, 2H), 6.80-6.75(m, 2H), 4.67-4.38(m, 5H), 4.18(s, 4H), 4.01(m, 2H)。LCMS: *m/z* = 454 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0242】

實例44及45: (*R*或*S*)-(5-(吡啶-2-基磺醯基)-3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-*c*]吡咯-2(1H)-基)(四氫-2H-吡喃-3-基)甲酮(實例44)及(*S*或*R*)-(5-(吡啶-2-基磺醯基)-3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-*c*]吡咯-2(1H)-基)(四氫-2H-吡喃-3-基)甲酮(實例45)



【0243】向50-mL圓底燒瓶中添加2-(吡啶-2-基磺醯基)-1,2,3,4,5,6-六氫吡咯并[3,4-c]吡咯(100 mg, 0.40 mmol, 1.00當量)、噁烷-3-羧酸(52 mg, 0.40 mmol, 1.00當量)、HATU(302 mg, 0.79 mmol, 1.97當量)、DCM(10 mL)及DIEA(154 mg, 1.19 mmol, 2.99當量)。將溶液在20°C下攪拌隔夜。將混合物用20 mL DCM, 用2×20 mL水洗滌, 經無水硫酸鈉乾燥, 過濾且在真空下濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析術純化, 用乙酸乙酯/石油醚(10/1)溶離。將鏡像異構物藉由具有以下條件之製備型掌性HPLC來分離: 管柱, Daicel CHIRALPAK® IA 21.2 × 250 mm, 5 μm; 流動相A = 己烷, 相B = EtOH(在42 min內保持50.0% EtOH); 流速, 20 mL/min; 偵測器, UV 254及220 nm。絕對立體化學未經判定(\*)。此得到:

【0244】

實例 44. (*R* 或 *S*)-(5-(吡啶-2-基磺醯基)-3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1*H*)-基)(四氫-2*H*-吡喃-3-基)甲酮(假定之立體化學組態)。

【0245】分離為白色固體(12.1 mg, 8%)。製備型掌性HPLC  $R_t = 24.472$  min。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.73-8.69(m, 1H), 8.03-7.88(m, 2H), 7.56-7.42(m, 1H), 4.43-4.26(m, 6H), 4.16(d,  $J = 3.6$  Hz, 2H), 3.98-3.87(m, 2H), 3.54(t,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 3.50-3.34(m, 1H), 2.68-2.49(m, 1H), 1.96-1.76(m, 2H), 1.69-1.48(m, 2H)。LCMS:  $m/z = 364.0$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

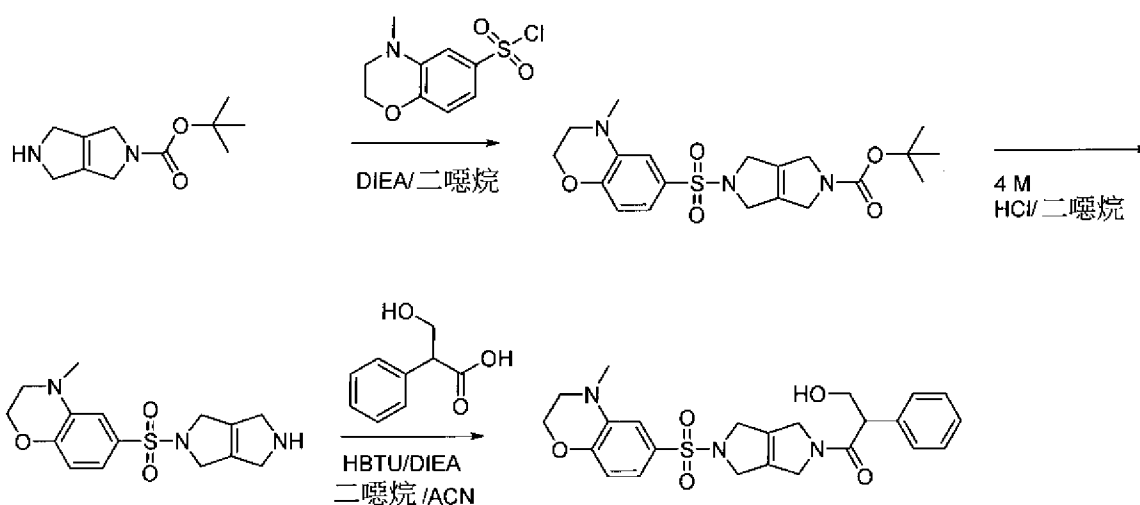
## 【 0246 】

實例 45. (*S* 或 *R*)-(5-(吡啶-2-基磺醯基)-3,4,5,6-四氫吡咯并 [3,4-*c*]吡咯-2(1*H*)-基)(四氫-2*H*-吡喃-3-基)甲酮(假定之立體化學組態)。

【 0247 】 分離為白色固體 (7.3 mg, 5%)。製備型掌性 HPLC  $R_t = 33.498$  min。 $^1\text{H}$  NMR(400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.75-8.67(m, 1H), 8.04-7.88(m, 2H), 7.58-7.39(m, 1H), 4.43-4.26(m, 6H), 4.18-4.16(m, 2H), 4.00-3.89(m, 2H), 3.54(t,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 3.48-3.29(m, 1H), 2.69-2.48(m, 1H), 1.95-1.76(m, 2H), 1.72-1.58(m, 2H)。LCMS:  $m/z = 364.2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

## 【 0248 】

實例 46: 3-羥基-1-(5-((4-甲基-3,4-二氫-2*H*-苯并 [*b*][1,4]噁嗪-6-基)磺醯基)-3,4,5,6-四氫吡咯并 [3,4-*c*]吡咯-2(1*H*)-基)-2-苯基丙-1-酮



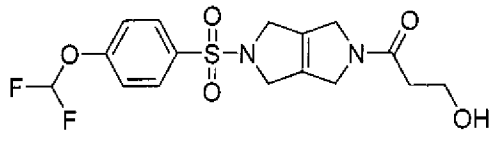
實例 46

【0249】向1.5 mL小瓶中添加0.2 M 3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-*c*]吡咯-2(1*H*)-羧酸第三丁酯鹽酸鹽(100  $\mu$ L, 20  $\mu$ mol)於二噁烷及純DIEA(10  $\mu$ L, 57  $\mu$ mol)中之溶液，得到褐色懸浮液。添加0.2 M 4-甲基-3,4-二氫-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪-6-磺醯氯(105  $\mu$ L, 20  $\mu$ mol)於二噁烷中之溶液。將反應物在50°C下震盪加熱2小時。隨後添加二噁烷(50.0  $\mu$ L, 0.200 mmol)中之4 M HCl。將反應物在50°C下額外震盪加熱2小時。在減壓下去除揮發物。將ACN(200  $\mu$ L)添加至小瓶中。將小瓶震盪15分鐘，以再懸浮殘餘物。將純DIEA(25  $\mu$ L, 0.143 mmol)及0.2 M 3-羥基-2-苯丙酸(110  $\mu$ L, 22  $\mu$ mol)於二噁烷中之溶液添加至小瓶中，接著添加0.2 M HBTU(110  $\mu$ L, 22  $\mu$ mol)於ACN中之溶液。將反應物在50°C下額外震盪加熱2小時。在減壓下去除揮發物。將殘餘物與1 N NaOH(0.5 mL)混合，且用3:1 EtOAc/ACN (2  $\times$  0.5 mL)萃取。在減壓下去除揮發物。使用質量引發之HPLC純化化合物，得到3-羥基-1-(5-((4-甲基-3,4-二氫-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪-6-基)磺醯基)-3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-*c*]吡咯-2(1*H*)-基)-2-苯基丙-1-酮。LCMS： $m/z = 470.2 [M+H]^+$ 。

【0250】根據以上對於**實例 46**所概述之程序，使用適當合成前驅物製備下表5中之實例。

表 5.

實例	名稱	結構	LCMS
47	4-甲基-6-{[5-(氧雜環戊烷-3-羰基)-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,5 <i>H</i> ,6 <i>H</i> -吡咯并[3,4- <i>c</i> ]吡咯-2-基]磺醯基}-3,4-二氫-2 <i>H</i> -1,4-苯并噁嗪		<i>m/z</i> : 420.2
48	1-[5-(1,3-苯并噻唑-6-磺醯基)-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,5 <i>H</i> ,6 <i>H</i> -吡咯并[3,4- <i>c</i> ]吡咯-2-基]-3-羥基-2-苯基丙-1-酮		<i>m/z</i> : 456.1
49	1-{5-[4-(二氟甲氧基)苯磺醯基]-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,5 <i>H</i> ,6 <i>H</i> -吡咯并[3,4- <i>c</i> ]吡咯-2-基}-3-羥基-2-苯基丙-1-酮		<i>m/z</i> : 465.1
50	(2 <i>S</i> )-3-羥基-2-苯基-1-[5-(吡啶-3-磺醯基)-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,5 <i>H</i> ,6 <i>H</i> -吡咯并[3,4- <i>c</i> ]吡咯-2-基]丙-1-酮		<i>m/z</i> : 400.3
51	(2 <i>S</i> )-3-羥基-2-苯基-1-[5-(吡啶-2-磺醯基)-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,5 <i>H</i> ,6 <i>H</i> -吡咯并[3,4- <i>c</i> ]吡咯-2-基]丙-1-酮		<i>m/z</i> : 400.3
52	(2 <i>S</i> )-3-羥基-2-苯基-1-(5-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,5 <i>H</i> ,6 <i>H</i> -吡咯并[3,4- <i>c</i> ]吡咯-2-基)丙-1-酮		<i>m/z</i> : 468.2
53	3-甲氧基-1-{5-[(4-甲基-3,4-二氫-2 <i>H</i> -1,4-苯并噁嗪-6-基)磺醯基]-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,5 <i>H</i> ,6 <i>H</i> -吡咯并[3,4- <i>c</i> ]吡咯-2-基}丙-1-酮		<i>m/z</i> : 408.2

54	1-{5-[4-(二氟甲氧基)苯磺醯基]-1H,2H,3H,4H,5H,6H-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基}-3-羥基丙-1-酮		<i>m/z</i> : 391.1
----	--	--	--------------------

**實例 47：PKR(具有/沒有 FBP)、PKR(G332S/具有 FBP)、PKR(R510Q/沒有 FBP)**

**發光檢定方案**

【0251】在一些實施例中，「PKR活化化合物」係指在根據使用野生型(wt)PKR及/或G332S突變體形式之PKR或R510Q突變體形式之PKR之任一或多者執行的實例47之以下發光檢定方案測試時具有以下一或多種特徵之化合物：(1)AC<sub>50</sub>值小於40 μM(例如，化合物之AC<sub>50</sub>值為表6中之「+」、「++」或「+++」)；(2)最大倍數%(MAX%Fold)值大於75%；及/或(3)1.54 μM化合物濃度(%Fold@1.54 μM)下之倍數%值為至少75%。在一些實施例中，PKR活化化合物之：(1)AC<sub>50</sub>值小於0.1 μM(例如，化合物之AC<sub>50</sub>值為表6中之「+++」)、0.1-1.0 μM(例如，化合物之AC<sub>50</sub>值為表6中之「++」)或1.0-5.0 μM(例如，化合物之AC<sub>50</sub>值為表6中之「+」)；(2)MAX%Fold為75%-250%、250-500%或75%-500%；且/或(3)%Fold@1.54 μM為75%-250%、250-500%或75%-500%。在一些實施例中，PKR活化化合物之(1)AC<sub>50</sub>值小於1.0 μM；(2)MAX%Fold為75%-500%；且/或(3)%Fold@1.54 μM為75%-500%，其係在發光檢定方案中使用野生型PKR(wt)、G332S突變體形式之PKR或R510Q突

變體形式之PKR之任一或多者獲得。在一些實施例中，PKR活化化合物之(1)AC<sub>50</sub>值小於1.0 μM；(2)MAX%Fold為75%-500%；且/或(3)%Fold@1.54 μM為75%-500%，其係在發光檢定方案中使用野生型PKR(wt)獲得。在一些實施例中，PKR活化化合物之(1)AC<sub>50</sub>值小於1.0 μM；(2)MAX%Fold為75%-500%；且/或(3)%Fold@1.54 μM為75%-500%，其係在發光檢定方案中使用G332S突變體形式之PKR或R510Q突變體形式之PKR之任一或兩者獲得。

【0252】藉由激酶Glo加檢定法(Promega)在存在或不存在FBP [D-果糖-1,6-二磷酸；BOC Sciences, CAS：81028-91-3]之情況下如下判定各種PKR突變體之腺苷-5'-二磷酸(ADP)之磷酸化。除非另外指示，否則所有試劑皆購自Sigma-Aldrich。在含有50 mM Tris-HCl、100 mM KCl、5 mM MgCl<sub>2</sub>及0.01% Triton X100、0.03% BSA及1 mM DTT之緩衝液中製備所有試劑。將酶及PEP [磷酸(烯醇)丙酮酸]以2倍添加至含有連續稀釋的測試化合物或DMSO媒劑之易於檢定之板之所有孔中。PKR(wt)、PKR(R510Q)、PKR(G332S)之最終酶濃度分別為0.8 nM、0.8 nM及10 nM。最終PEP濃度為100 μM。在添加2×ADP [腺苷-5'-二磷酸]及KinaseGloPlus之情況下開始檢定之前，在室溫下，將酶/PEP混合物與化合物一起培育30分鐘。ADP之最終濃度為100 μM。KinaseGloPlus之最終濃度為12.5%。對於含有FBP之檢定，在反應開始時以30 μM添加試劑。使反應在室溫下進行45分鐘，直至藉由BMG

PHERASTAR FS多標記讀數器記錄發光。將所有化合物在0.83% DMSO中以範圍為42.5  $\mu\text{M}$ 至2.2 nM之濃度一式三份進行測試。

【0253】藉由正規化為DMSO對照之平均值且乘以100來將發光值轉化為FOLD%活化。藉由ActivityBase XE Runner之標準四參數擬合算法確定最大值、最小值、斜率及 $\text{AC}_{50}$ 。用三個參數— $\text{AC}_{50}$ 、MAX%Fold及%Fold@1.54  $\mu\text{M}$ 來評估化合物(圖1)。化合物之 $\text{AC}_{50}$ 值為沿著四參數邏輯曲線擬合之倍數增加%介於MAX%Fold及MIN%Fold之間一半(倍數中點%)之濃度( $\mu\text{M}$ )，MAX%Fold為任何化合物濃度下所觀察到之最高倍數增加，且%Fold@1.54  $\mu\text{M}$ 為在1.54  $\mu\text{M}$ 之化合物濃度下之倍數增加。

【0254】如下表6中所陳述， $\text{AC}_{50}$ 值(列A、D、G)定義如下： $\leq 0.1 \mu\text{M}$ (+++) $;$   $> 0.1 \mu\text{M}$ 且 $\leq 1.0 \mu\text{M}$ (++) $;$   $> 1.0 \mu\text{M}$ 且 $\leq 40 \mu\text{M}$ (+) $;$  且 $> 40 \mu\text{M}$ (0)。Max%FOLD值(列B、E、H)定義如下： $\leq 75\%$ (+) $;$   $> 75\%$ 且 $\leq 250\%$ (++) $;$   $> 250\%$ 且 $\leq 500\%$ (+++) $;$  %Fold@1.54  $\mu\text{M}$ 值(列C、F、I)定義如下： $\leq 75\%$ (+) $;$   $> 75\%$ 且 $\leq 250\%$ (++) $;$   $> 250\%$ 且 $\leq 500\%$ (+++) $;$

表 6 - 生物學資料

實例	PKRG332S			PKRR510Q			WT		
	條件 <sup>1</sup>			條件 <sup>1</sup>			條件 <sup>1</sup>		
	A	B	C	D	E	F	G	H	I
1	++	++	++	+++	+++	+++	+++	++	++
2	+	++	++	+	+++	++	+	++	++
3 <sup>a</sup>	+	++	++	++	+++	++	+++	++	++
4 <sup>a</sup>				+	++	++	+	++	++
5 <sup>b</sup>	+	++	++	+	+++	++	++	++	++
6 <sup>b</sup>	0			0			+	++	++
7	+++			++			++	++	++
8							+++	+++	+++
9							+++	++	++
10							+++	+++	++
11							++	+++	++
12							++	+++	+++
13							++	+++	++
14	++	++	++	+	+++	++	++	+++	+++
15	0	++	++	+	+++	++	++	++	++
16	++	++	++	+	+++	++	++	+++	++

實例	PKRG332S			PKRR510Q			WT		
	條件 <sup>1</sup>			條件 <sup>1</sup>			條件 <sup>1</sup>		
	A	B	C	D	E	F	G	H	I
17							++	++	++
18	0	++	++	+++	++	++			
19	0	++	++	++	+++	++	++	++	++
20	++	++	++	+	+++	++	++	+++	++
21							+	++	++
22							++	+++	+++
23							++	+++	+++
24							++	+++	++
25							++	+++	++
26	+++	++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
27	+++	++	++	++	+++	+++	+++	+++	+++
28	+++	++	++	+	+++	++	++	+++	++
29	+++	++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
30	++	++	++	++	+++	+++	++	+++	+++
31	+++	++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
32	0	++	++	+++	++	++	+++	++	++
33 <sup>c</sup>	0	++	++	+	+++	++	+	++	++

實例	PKRG332S			PKRR510Q			WT		
	條件 <sup>1</sup>			條件 <sup>1</sup>			條件 <sup>1</sup>		
	A	B	C	D	E	F	G	H	I
34 <sup>c</sup>	++	++	++	+++	+++	+++	+++	++	++
35	+++	++	++	+++	+++	+++	+++	++	++
36	0	++	++	+	++	++	++	++	++
37	0	++	++	+++	+++	+++	++	++	++
38									
39	+++	++	++	++	+++	+++	++	+++	+++
41 <sup>d</sup>	+++	++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
42 <sup>d</sup>	+++	++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
43	++	++	++	+	+++	+++	++	+++	+++
44 <sup>e</sup>	+	++	++	0	++	++	+	++	++
45 <sup>e</sup>	++	++	++	+	+++	++	++	+++	++
46	0	++	++	0	++	++	+++	++	++
47	0	++	++	+	+++	++	++	++	++
48	+++	++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
49	+++	++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
50	++	++	++	++	+++	+++	++	+++	++
51	++	++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++

實例	PKRG332S			PKRR510Q			WT		
	條件 <sup>1</sup>			條件 <sup>1</sup>			條件 <sup>1</sup>		
	A	B	C	D	E	F	G	H	I
52	++	++	++	+	+++	++	++	++	++
53	0	++	++	+	++	++	++	++	++
54				+	+++	++	+	+++	++

<sup>a</sup>化合物**3**及**4**為鏡像異構物，但是絕對立體化學未經判定；<sup>b</sup>化合物**5**及**6**為鏡像異構物，但是絕對立體化學未經判定；<sup>c</sup>化合物**33**及**34**為鏡像異構物，但是絕對立體化學未經判定；<sup>d</sup>化合物**41**及**42**為鏡像異構物，但是絕對立體化學未經判定；<sup>e</sup>化合物**44**及**45**為鏡像異構物，但是絕對立體化學未經判定。

<sup>1</sup>A - AC50 LUM KGP FBP AC<sub>50</sub> μM幾何平均值；

B - AC50 LUM KGP FBP MAX%FOLD平均值；

C - AC50 LUM KGP FBP %Fold@1.54 μM平均值；

D - AC50 LUM KGP woFBP AC<sub>50</sub> μM幾何平均值；

E - AC50 LUM KGP woFBP MAX%FOLD平均值；

F - AC50 LUM KGP woFBP %Fold@1.54 μM平均值；

G - AC50 LUM KGP woFBP AC<sub>50</sub> μM幾何平均值；

H - AC50 LUM KGP woFBP MAX%FOLD平均值；

I - AC50 LUM KGP woFBP %Fold@1.54 μM平均值。

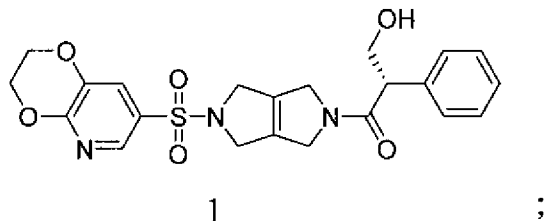
## 等效物

【0255】熟習此項技術者將認識到或僅僅使用常規實驗即能夠探悉本文中具體描述之特定實施例之許多等效

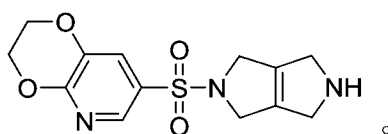
物。此類等效物意欲涵蓋於以下申請專利範圍之範疇中。

## 【發明申請專利範圍】

【請求項 1】一種混合物，包含化合物 1：



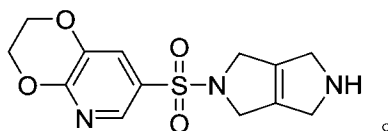
及 3-羥基-2-苯基丙酸或/及下式之化合物：



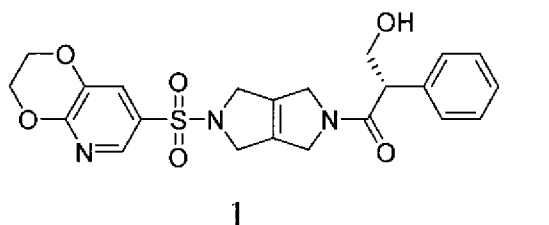
【請求項 2】如請求項 1 之混合物，其中，該混合物包含 3-羥基-2-苯基丙酸。

【請求項 3】如請求項 2 之混合物，其中，該 3-羥基-2-苯基丙酸為 (S)-3-羥基-2-苯基丙酸。

【請求項 4】如請求項 1 至 3 中任一項之混合物，其中，該混合物包含下式之化合物：



【請求項 5】一種醫藥組成物，包含化合物 1：

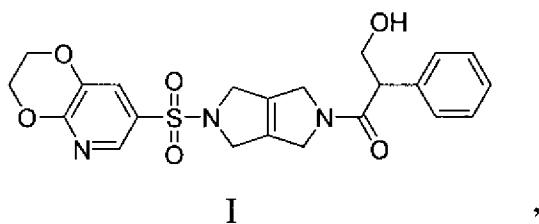


或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之載劑，其中，該組成物按重量或體積計包含約 0.1% 至約 99% 之化合物 1。

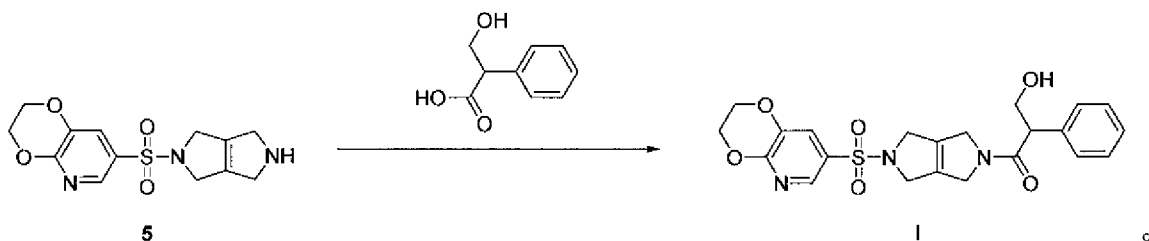
【請求項 6】如請求項 5 之醫藥組成物，其中，該組成物按重量或體積計包含約 5% 至約 90% 之化合物 1。

【請求項 7】如請求項 5 之醫藥組成物，其中，該組成物為錠劑或明膠膠囊。

【請求項 8】一種製備式 I 之化合物之方法：



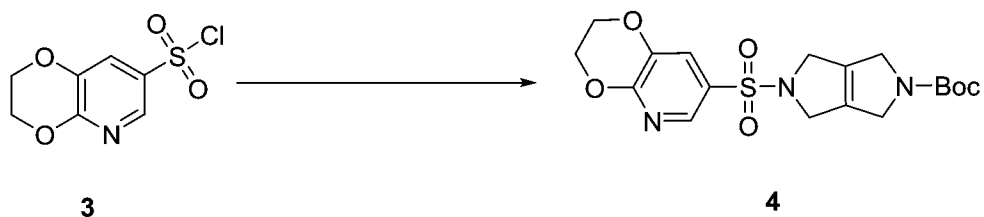
包含將化合物 5 與 3-羥基 -2-苯基丙酸偶合，以提供該式 I 之化合物：



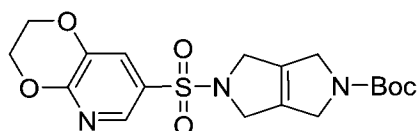
【請求項 9】如請求項 8 之方法，其中，化合物 5 係藉由包含將化合物 4 脫保護，以提供化合物 5 的方法獲得：



【請求項 10】如請求項 9 之方法，其中，化合物 4 係藉由包含將化合物 3 與 1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,5*H*,6*H*-吡咯并 [3,4-*c*] 吡咯 -2-羧酸第三丁酯偶合，以提供化合物 4 的方法獲得：

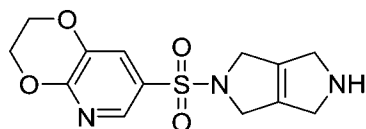


【請求項 11】一種選自由下述所組成之群組之化合物：



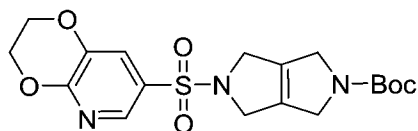
**4**

；以及



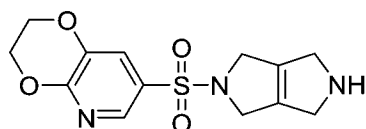
**5**

【請求項 12】如請求項 11 之化合物，其中，該化合物為：



**4**

【請求項 13】如請求項 11 之化合物，其中，該化合物為：



**5**

【請求項 14】一種反應混合物組成物，包含：

2-[2H,3H-[1,4]戴奧辛并[2,3-b]吡啶-7-磺酰基]-1H,2H,3H,4H,5H,6H-吡咯并[3,4-c]吡咯；

3-羥基-2-苯基丙酸；以及

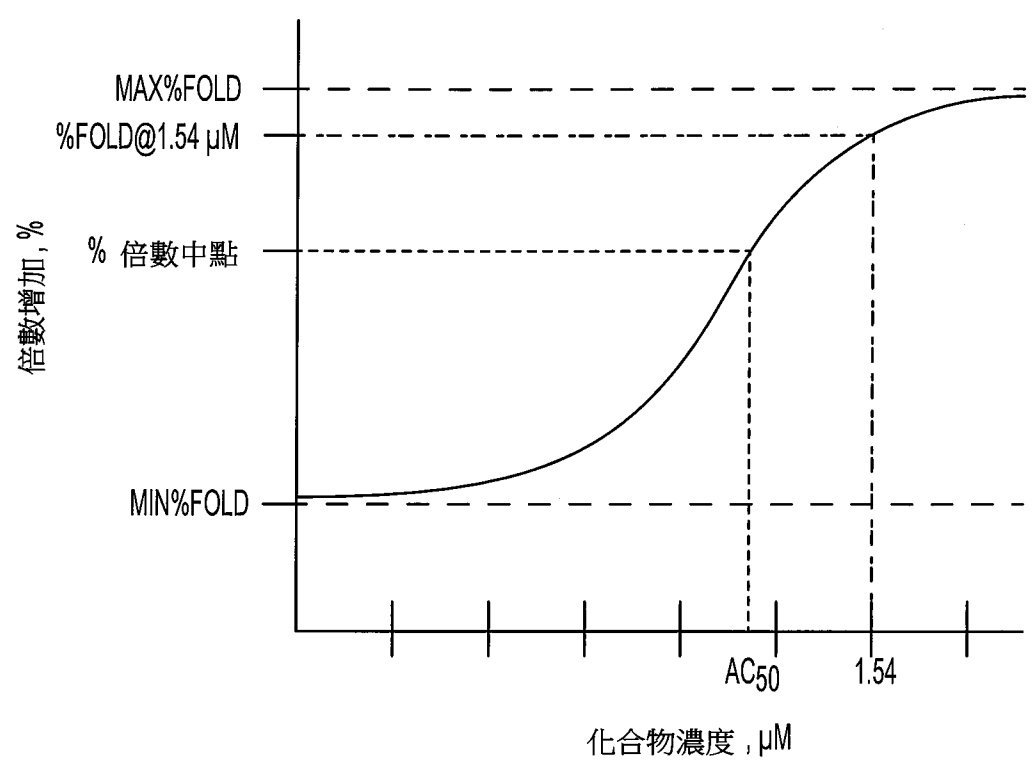
1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶3-氧化物六氟磷酸酯(HATU)。

【請求項 15】如請求項 14 之反應混合物組成物，其中，該 2-[2H,3H-[1,4]戴奧辛并[2,3-b]吡啶-7-磺醯基]-1H,2H,3H,4H,5H,6H-吡咯并[3,4-c]吡咯及 1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶3-氧化物六氟磷酸酯(HATU)以莫耳比為 1.0：2.0 組合。

【請求項 16】如請求項 14 之反應混合物組成物，其中，該 2-[2H,3H-[1,4]戴奧辛并[2,3-b]吡啶-7-磺醯基]-1H,2H,3H,4H,5H,6H-吡咯并[3,4-c]吡咯、3-羥基-2-苯基丙酸；與 1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶3-氧化物六氟磷酸酯(HATU)以莫耳比為 1.0：1.2：2.0 組合。

【請求項 17】如請求項 14 之反應混合物組成物，進一步包含(S)-1-(5-((2,3-二氫-[1,4]戴奧辛并[2,3-b]吡啶-7-基)磺醯基)-3,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-3-羥基-2-苯基丙-1-酮(化合物 1)。

【發明圖式】



【圖 1】