



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 202227451 A

(43)公開日：中華民國 111 (2022) 年 07 月 16 日

(21)申請案號：110130151

(22)申請日：中華民國 110 (2021) 年 08 月 16 日

(51)Int. Cl.：

C07D487/10 (2006.01)

C07D403/08 (2006.01)

C07D403/14 (2006.01)

C07D401/14 (2006.01)

C07D471/04 (2006.01)

C07D491/10 (2006.01)

A61K31/519 (2006.01)

A61K31/497 (2006.01)

A61K31/506 (2006.01)

A61P1/16 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

A61P31/20 (2006.01)

(30)優先權：2020/08/17 美國

63/066,689

2021/06/14 美國

63/210,423

(71)申請人：美商艾利格斯醫療公司 (美國) ALIGOS THERAPEUTICS, INC. (US)

美國

(72)發明人：吳 同飛 WU, TONGFEI (BE)；拉博森 皮耶爾 珍 瑪莉 伯納德 RABOISSON, PIERRE JEAN-MARIE BERNARD (FR)；岡薩雷斯 佛蘭寇斯 GONZALVEZ, FRANCOIS (FR)；斯托切瓦 安蒂薩 迪米特羅娃 STOYCHEVA, ANTITSA DIMITROVA (BG)；德瓦爾 傑羅姆 DEVAL, JEROME (FR)；劉程 LIU, CHENG (CN)；張清玲 ZHANG, QINGLING (CN)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：101 項 圖式數：0 共 297 頁

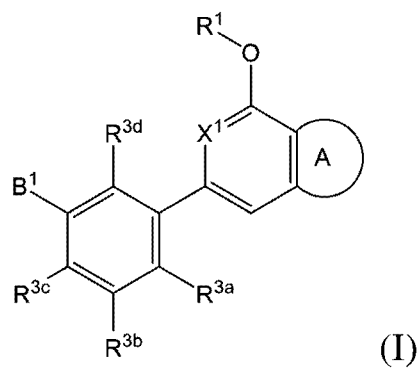
(54)名稱

用於靶向 PD-L1 之方法及組成物

(57)摘要

本揭露係關於可用作為 PD-1、PD-L1、或 PD-1/PD-L1 交互作用之抑制劑的化合物。本文中亦揭示可包括式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽的醫藥組成物、及式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽之用途或使用方法，其用於治療 PD-L1 相關疾病，該等疾病包括但不限於肝臟疾病、癌症、肝細胞癌、病毒疾病、或 B 型肝炎。

The present disclosure related to compounds that can be useful as inhibitors of PD-1, PD-L1 or the PD-1/PD-L1 interaction. Also disclosed herein are pharmaceutical compositions of that can include a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and uses of or methods of using a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for the treatment of PD-L1 related diseases including but not limited to liver diseases, cancer, hepatocellular carcinoma, viral diseases, or hepatitis B. 特徵化學式：



【發明摘要】

【中文發明名稱】 用於靶向PD-L1之方法及組成物

【英文發明名稱】 METHODS AND COMPOSITIONS FOR TARGETING
PD-L1

【中文】

本揭露係關於可用作為PD-1、PD-L1、或PD-1/PD-L1交互作用之抑制劑的化合物。本文中亦揭示可包括式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽的醫藥組成物、及式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽之用途或使用方法，其用於治療PD-L1相關疾病，該等疾病包括但不限於肝臟疾病、癌症、肝細胞癌、病毒疾病、或B型肝炎。

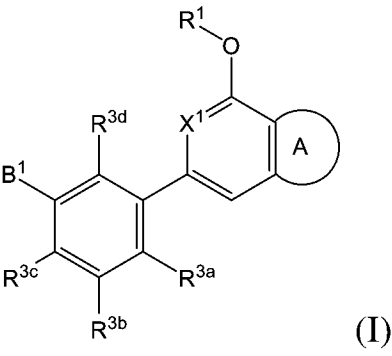
【英文】

The present disclosure related to compounds that can be useful as inhibitors of PD-1, PD-L1 or the PD-1/PD-L1 interaction. Also disclosed herein are pharmaceutical compositions of that can include a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and uses of or methods of using a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for the treatment of PD-L1 related diseases including but not limited to liver diseases, cancer, hepatocellular carcinoma, viral diseases, or hepatitis B.

【指定代表圖】 無

【代表圖之符號簡單說明】 無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】 用於靶向PD-L1之方法及組成物

【英文發明名稱】 METHODS AND COMPOSITIONS FOR TARGETING
PD-L1

【技術領域】

【0001】 本申請案係關於化學、生物化學、分子生物學、及醫學之領域。本揭露係關於可用作為PD-1、PD-L1、或PD-1/PD-L1交互作用之抑制劑的化合物。本文中亦揭示本文所述之化合物之醫藥組成物、及化合物之用途或使用方法，其用於治療PD-L1相關疾病，該等疾病包括但不限於肝臟疾病、癌症、肝細胞癌、病毒疾病、或B型肝炎。

【先前技術】

【0002】 表現於活化CD4⁺及CD8⁺ T細胞之表面上的程式性細胞死亡蛋白1 (programmed cell death 1, PD-1)免疫檢查點控制抑制機制以預防自體免疫。表現於多種細胞類型（包括巨噬細胞、樹突細胞、肥大細胞、以及癌細胞）上的程式性死亡蛋白配體1 (programmed death-ligand 1, PD-L1)與PD-1之接合會誘導T細胞耗竭，其導致效應細胞介素生產（例如IL-2、TNF- α 、IFN- γ ）的減少或損失、及其他抑制性受體及免疫檢查點（例如CTLA-4、LAG-3、及BTLA）的上調、或T細胞凋亡。PD-L1之高度表現係由許多類型的癌症展現以逃脫腫瘤免疫監視(immune surveillance)，且已與較差的預後相關聯。PD-1介導之免疫抑制亦與一些病毒感染（諸如B型肝炎）有關。持續需要PD-1/PD-L1療法及其改良以用於治療疾病。

【發明內容】

【0003】 本文中揭示之一些實施例係關於一種式(I)化合物、或其醫藥上可接受之鹽。

【0004】 本文中揭示之一些實施例係關於一種醫藥組成物，其可含有有效量之式(I)化合物、或其醫藥上可接受之鹽。

【0005】 本文所述之一些實施例係關於一種治療HBV及/或HDV感染之方法，其可包括向經識別為罹患HBV及/或HDV感染之對象投予有效量之如本文所述之化合物或其醫藥上可接受之鹽、或包括有效量之如本文所述之化合物或其醫藥上可接受之鹽的醫藥組成物。本文所述之其他實施例係關於一種如本文所述之化合物或其醫藥上可接受之鹽、或包括有效量之如本文所述之化合物或其醫藥上可接受之鹽的醫藥組成物，其用於治療HBV及/或HDV感染。

【0006】 本文中揭示之一些實施例係關於一種抑制HBV及/或HDV複製之方法，其可包括使感染HBV及/或HDV的細胞與有效量之如本文所述之化合物或其醫藥上可接受之鹽、或包括有效量之如本文所述之化合物或其醫藥上可接受之鹽的醫藥組成物接觸。本文所述之其他實施例係關於一種如本文所述之化合物或其醫藥上可接受之鹽、或包括有效量之如本文所述之化合物或其醫藥上可接受之鹽的醫藥組成物，其用於抑制HBV及/或HDV複製。

【0007】 此等係其他實施例，係更詳細地描述於下文中。

【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

【0008】 肝細胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)係肝癌中最常見的型式。HCC可由各種狀況引起，諸如飲酒、肝硬化、造成肝炎的病毒感染（諸如B型肝炎病毒、C型肝炎病毒、及D型肝炎病毒）。與此等狀況有關的發炎、纖維化、及肝硬化可能在受影響的肝細胞中誘導惡性疾病。HCC的預後相對較差，具有約30%之五年存活率，其取決於腫瘤的完全手術切除是否可能。

【0009】 就早期疾病而言，使用手術切除。然而，因為診斷困難，大多數HCC是在較晚期識別出。在晚期診斷時，腫瘤無法切除，且給予大多數患者全身性療法。目前在前線中的標準照護係多激酶抑制劑（包括例如索拉非尼(sorafenib)及/或樂伐替尼(lenvatinib)）。大多數患者對此等治療係難治或復發，並經歷第二線療法，該等第二線療法具有抗血管新生劑(anti-angiogenic agent)（包括例如瑞戈非尼(Regorafenib)、卡博替尼(Cabozantinib)、及/或雷莫蘆單抗(Ramircirumab)）或免疫檢查點抑制劑（包括例如尼魯單抗(nivolumab)及/或派姆單抗(pembrolizumab)）。然而，大多數患者不會對第一療法及第二療法有反應，且臨床效益不佳，且整體存活期不超過一年。此外，缺乏生物標記驅動療法。因此，需要開發更可耐受且有效的療法，以用於治療HCC及相關肝臟病症。

【0010】 HBV係具約3.2千鹼基(kilobase, kb)對之部分雙股環狀DNA，並被分類成八種基因型，即A至H。HBV複製路徑已經過詳細研究。複製之一部分包括形成共價閉合環狀DNA (covalently closed circular DNA, cccDNA)形式。cccDNA的存在會在宿主生物體的一生中產生病毒再出現的風險。HBV帶原者可傳播疾病多年。估計有3億人遭受B型肝炎病毒感染，且估計每年全世界有超

過750,000人死於B型肝炎。此外，經免疫抑制的個體或經歷化療的個體特別處於HBV感染再活化的風險。HBV可係急性及/或慢性。急性HBV感染可係無症狀或以有症狀的急性肝炎存在。

【0011】 HBV可藉由血液、精液、及/或另一種體液傳播。此可透過直接的血液與血液接觸、不安全性行為、共用針頭、及在分娩過程期間自受感染母體傳給其嬰兒而發生。HBV表面抗原(HBV surface antigen, HBsAg)最常用於篩檢是否存在此感染。目前可用藥物不會治癒HBV及/或HDV感染。相反地，該等藥物抑制病毒複製。

【0012】 D型肝炎病毒(hepatitis D virus, HDV)係DNA病毒，亦屬於肝病病毒科(Hepadnaviridae)病毒。HDV只能在HBV存在下繁殖。HDV的傳播途徑類似於HBV。HDV傳播可經由同時感染HBV（共感染(coinfection)）或在除了慢性B型肝炎或B型肝炎帶原狀態(carrier state)（重複感染(superinfection)）外發生。相較於單獨感染HBV，重複感染及共感染HDV導致更嚴重的併發症。此等併發症包括：有較大可能性在急性感染中經歷肝衰竭及快速進展肝硬化，其中在慢性感染中發展肝癌的風險增加。在與B型肝炎組合下，D型肝炎在所有肝炎感染中致死率最高（為20%）。目前沒有針對D型肝炎之治愈方法或疫苗。

【0013】 程式性細胞死亡蛋白1或程式性死亡蛋白1 (PD-1)係268個胺基酸長的I型跨膜蛋白，其經發現為T細胞及其他免疫細胞上之表面標記。作為免疫檢查點，PD-1用於負調控免疫反應以預防自體免疫病症。PD-1蛋白（NCBI存取號NP_005009.2）係表現自分化簇279 (cluster of differentiation 279, CD279) 基因（NCBI存取號NG_012110.1）或mRNA轉錄本（NCBI存取號NM_005018.3）。在一些較佳實施例中，PD-1係人類PD-1蛋白，且CD279係人

類CD279轉錄本或在2號染色體上之基因。應理解的是，當考慮到核酸（DNA或RNA）或對應的轉譯蛋白質、或其序列時，所屬技術領域中具有通常知識者會將用語PD-1及CD279視為常在名稱上可互換的。

【0014】 程式性細胞死亡蛋白配體1或程式性死亡蛋白配體1 (PD-L1)亦稱為B7同源體1 (B7 homolog 1, B7-H1)，且係272個胺基酸長的I型跨膜蛋白，其經發現為許多不同細胞類型上之表面標記。PD-L1係PD-1之主要配體，並導致T細胞毒性及細胞介素生產受抑制。癌細胞（諸如HCC細胞）藉由上調PD-L1表現來利用此免疫檢查點，導致近端T細胞的抗腫瘤免疫性功能異常。亦已觀察到病毒會調節PD-1/PD-L1路徑以抑制免疫宿主反應。B型肝炎病毒已顯示會上調受感染肝細胞中的PD-L1、及相關T細胞中的PD-1。PD-L1蛋白（NCBI存取號NP_054862.1）係表現自分化簇274 (cluster of differentiation 274, CD274)轉錄本（NCBI存取號NM_014143.4）。在一些較佳實施例中，PD-L1係人類PD-L1蛋白，且CD274係人類CD274轉錄本或在9號染色體上之基因。應理解的是，當考慮到核酸（DNA或RNA）或對應的轉譯蛋白質、或其序列時，所屬技術領域中具有通常知識者會將用語PD-L1及CD274視為常在名稱上可互換的。

定義

【0015】 除非另外定義，否則本文中所使用之所有技術及科學用語具有與所屬技術領域中具有通常知識者所共同理解的相同含義。除非另有說明，本文所引用之所有專利、申請案、公開申請案、及其他出版物之全文均以引用之方式併入本文中。在以引用方式併入之公開案及專利或專利申請案與本說明書所含有之揭露牴觸的情況下，本說明書意欲代替及/或優先於任何此類牴觸材

料。若在本文中之用語具有複數個定義，除非另有說明，否則以此節之定義為主。

【0016】 每當基團經描述為「可選地經取代的(optionally substituted)」時，該基團可未經取代或經一或多個指示取代基取代。同樣地，當基團經描述為「未經取代或經取代的(unsubstituted or substituted)」時，若經取代，則（多個）取代基可選自一或多個指示取代基。若沒有指示取代基，則意味著所指示之「可選地經取代的(optionally substituted)」或「經取代的(substituted)」基團可經一或多個個別地且獨立地選自下列的基團（諸如1、2、或3個）取代：氬、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)、(雜環基)烷基、羥基、烷氧基、鹼基、氰基、鹵素、硫羰基、O-胺甲鹼基、N-胺甲鹼基、O-胺硫甲鹼基、N-胺硫甲鹼基、C-鹼胺基、N-鹼胺基、S-磺鹼胺基、N-磺鹼胺基、C-羧基、O-羧基、異氰酸基、氰硫基、硝基、疊氮基、矽基、次磺鹼基、亞磺鹼基、磺鹼基、鹵烷基、鹵烷氧基、三鹵甲烷磺鹼基、三鹵甲烷磺鹼胺基、胺基、經單-取代的胺、及經二-取代的胺。

【0017】 如本文中所使用，「C_a至C_b」（其中「a」及「b」係整數）係指烷基、烯基、或炔基中的碳原子數目，或是環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、或雜環基之環中的碳原子數目。亦即，烷基、烯基、炔基、環烷基之環、環烯基之環、芳基之環、雜芳基之環、或雜環基之環可含有「a」至「b」個（含）碳原子。因此，「C₁至C₄烷基」係指所有具有1至4個碳之烷基，亦即CH₃-、CH₃CH₂-、CH₃CH₂CH₂-、(CH₃)₂CH-、CH₃CH₂CH₂CH₂-、CH₃CH₂CH(CH₃)-、及(CH₃)₃C-。若未針對烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯

基、芳基、雜芳基、或雜環基指定「a」及「b」，則假定此等定義中所述之最寬廣範圍。

【0018】 如本文中所使用，「烷基(alkyl)」係指包含完全飽和（無雙鍵或三鍵）烴基之直鏈或支鏈烴鏈。烷基可具有1至20個碳原子（每當其出現於本文中時，諸如「1至20」的數值範圍係指在給定範圍內之各個整數；例如，「1至20個碳原子」意指烷基可由1個碳原子、2個碳原子、3個碳原子等、至多且包括20個碳原子所組成，雖然本定義亦涵蓋未指定數值範圍情況下出現之用語「烷基」）。烷基亦可係具有1至10個碳原子之中等大小烷基。烷基亦可係具有1至6個碳原子之低級烷基。化合物之烷基可指定為「C₁-C₄烷基」或類似名稱。僅舉實例而言，「C₁-C₄烷基」指示，在烷基鏈中有一至四個碳原子，即烷基鏈係選自甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、異丁基、二級丁基、及三級丁基。一般烷基包括但絕對不限於甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、三級丁基、戊基、及己基。烷基可係經取代或未經取代的。

【0019】 如本文中所使用，「烯基(alkenyl)」係指在直鏈或支鏈烴鏈中含有一或多個雙鍵的烷基。烯基之長度可有所變化。例如，烯基可係C₂₋₄烯基、C₂₋₆烯基、或C₂₋₈烯基。烯基之實例包括丙二烯基、乙烯甲基、及乙烯基。烯基可係未經取代或經取代的。

【0020】 如本文中所使用，「炔基(alkynyl)」係指在直鏈或支鏈烴鏈中含有一或多個三鍵的烷基。炔基之長度可有所變化。例如，炔基可係C₂₋₄炔基、C₂₋₆炔基、或C₂₋₈炔基。炔基之實例包括乙炔基及丙炔基。炔基可係未經取代或經取代的。

【0021】 如本文中所使用，「環烷基(cycloalkyl)」係指完全飽和的（無雙鍵或三鍵）單環或多環烴環系統。當由二或更多個環構成時，環可以稠合方式連接在一起。環烷基可在（多個）環中含有3至10個原子，在（多個）環中含有3至8個原子，或在（多個）環中含有3至6個原子。環烷基可係未經取代或經取代的。一般環烷基包括但絕不限於環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、及環辛基。

【0022】 如本文中所使用，「環烯基(cycloalkenyl)」係指在至少一個環中含有一或多個雙鍵之單環或多環烴環系統；但是，若存在多於一個，則雙鍵不能在所有環中形成完全離域的 π -電子系統（否則該基團將如本文中所定義為「芳基」）。當由二或更多個環構成時，環可以稠合方式連接在一起。環烯基可在（多個）環中含有3至10個原子，或在（多個）環中含有3至8個原子。環烯基可係未經取代或經取代的。

【0023】 如本文中所使用，「芳基(aryl)」係指碳環（全碳）單環或多環芳環系統（包括兩個碳環共用化學鍵之稠合環系統），其在所有環中具有完全離域的 π -電子系統。芳基中的碳原子數目可有所變化。例如，芳基可係 C_6 - C_{14} 芳基、 C_6 - C_{10} 芳基、或 C_6 芳基。芳基之實例包括但不限於苯、萘、及蒽。芳基可係經取代或未經取代的。

【0024】 如本文中所使用，「雜芳基(heteroaryl)」係指含有一或多個雜原子（例如1至5個雜原子）之單環、雙環、及三環芳環系統（具有完全離域的 π 電子系統之環系統），雜原子即除碳之外的元素，包括但不限於氮、氧、及硫。雜芳基之（多個）環中的原子數目可有所變化。例如，雜芳基可在（多個）環中含有4至14個原子、在（多個）環中含有5至10個原子、或在（多個）

[illegible]

【0025】如本文中所使用，「雜環基(heterocyclyl)」係指單環、雙環、及三環環系統，其中碳原子與1至5個雜原子一起構成該環系統。雜環可以可選地含有一或多個以這種方式定位之不飽和鍵，然而，完全離域的 π 電子系統不會發生在所有環中。雜環基之（多個）環中的原子數目可有所變化。例如，雜環基可在（多個）環中含有4至14個原子，在（多個）環中含有5至10個原子，或在（多個）環中含有5至6個原子。（多個）雜原子係除碳以外的元素，包括但不限於氧、硫、及氮。雜環可進一步含有一或多個羰基或硫羰基官能性，以使定義包括側氧基系統及硫基系統，諸如內醯胺、內酯、環狀醯亞胺、環狀硫醯亞胺、及環狀胺甲酸酯。當由二或更多個環構成時，環可以稠合方式連接在一起。此外，雜環基中之任何氮可為四級銨化的。雜環基可係未經取代或經取代的。此類「雜環基(heterocyclyl group)」之實例包括但不限於1,3-戴奧辛、1,3-二噁烷、1,4-二噁烷、1,2-二氧雜環戊烷、1,3-二氧雜環戊烷、1,4-二氧雜環戊烷、1,3-氧硫雜環己烷(1,3-oxathiane)、1,4-氧硫雜環己二烯(1,4-oxathiin)、1,3-氧硫雜環戊烷(1,3-oxathiolane)、1,3-二硫雜環戊烯(1,3-dithiole)、1,3-二硫雜環戊烷

(1,3-dithiolane)、1,4-氧硫雜環己烷、四氫-1,4-噻吩、2H-1,2-噁吩、馬來醯亞胺、琥珀醯亞胺、巴比妥酸、硫巴比妥酸、二氧哌吩、乙內醯脲、二氫尿嘧啶、三噁烷、六氫-1,3,5-三嗪、咪唑啉、咪唑啶、異噁唑啉、異噁唑啶、噁唑啉、噁唑啶、噁唑啶酮、噻唑啉、噻唑啶、嗎啉、環氧乙烷、哌啶N-氧化物、哌啶、哌吩、吡咯啶、吡咯啶酮、吡咯啶二酮、4-哌啶酮、吡唑啉、吡唑啶、2-氧吡咯啶、四氫吡喃、4H-吡喃、四氫噻喃、硫嗎啉、硫嗎啉亞砷、硫嗎啉砷、及其苯并稠合類似物（例如，苯并咪唑啶酮、四氫喹啉、及3,4-亞甲基二氧基苯基）。

【0026】 如本文中所使用，「芳基(烷基) (aryl(alkyl))」係指經由低級伸烷基連接作為取代基之芳基。芳基(烷基)之低級伸烷基及芳基可係經取代或未經取代的。實例包括但不限於苄基、2-苯基(烷基)、3-苯基(烷基)、及萘基(烷基)。

【0027】 如本文中所使用，「雜芳基(烷基) (heteroaryl(alkyl))」係指經由低級伸烷基連接作為取代基之雜芳基。雜芳基(烷基)之低級伸烷基及雜芳基可係經取代或未經取代的。實例包括但不限於2-噻吩基(烷基)、3-噻吩基(烷基)、呋喃基(烷基)、噻吩基(烷基)、吡咯基(烷基)、吡啶基(烷基)、異噁唑基(烷基)、咪唑基(烷基)、及其苯并稠合類似物。

【0028】 「(雜環基)烷基((heterocyclyl)alkyl)」係指經由低級伸烷基連接作為取代基之雜環基。雜環基(烷基)之低級伸烷基及雜環基可係經取代或未經取代的。實例包括但不限於四氫-2H-哌喃-4-基(甲基)、哌啶-4-基(乙基)、哌啶-4-基(丙基)、四氫-2H-噻喃-4-基(甲基)及1,3-噻嗪-4-基(甲基)(1,3-thiazinan-4-yl(methyl))。

【0029】 「低級伸烷基(lower alkylene group)」係形成鍵以經由其末端碳原子連接分子片段之直鏈-CH₂-繫鏈基團(tethering group)。實例包括但不限於亞甲基(-CH₂-)、伸乙基(-CH₂CH₂-)、伸丙基(-CH₂CH₂CH₂-)、及伸丁基(-CH₂CH₂CH₂CH₂-)。低級伸烷基可藉由以「經取代的(substituted)」的定義所列出的(多個)取代基,置換該低級伸烷基中之一或多個氫來取代。

【0030】 如本文中所使用,「烷氧基(alkoxy)」係指式-OR,其中R係本文中所定義之烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)、或雜環基(烷基)。烷氧基之非限制性列表係甲氧基、乙氧基、正丙氧基、1-甲基乙氧基(異丙氧基)、正丁氧基、異丁氧基、二級丁氧基、三級丁氧基、苯氧基、及苄醯氧基。在一些情況下,烷氧基可係-OR,其中R係未經取代的C₁₋₄烷基。烷氧基可係經取代或未經取代的。

【0031】 如本文中所使用,「醯基(acyl)」係指經由羰基連接作為取代基之氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)、或雜環基(烷基)。實例包括甲醯基、乙醯基、丙醯基、苄醯基、及丙烯醯基。醯基可係經取代或未經取代的。

【0032】 如本文中所使用,「羥烷基(hydroxyalkyl)」係指其中一或多個氫原子經羥基置換的烷基。例示性羥烷基包括但不限於2-羥乙基、3-羥丙基、2-羥丙基、及2,2-二羥乙基。羥烷基可係經取代或未經取代的。

【0033】 如本文中所使用,「鹵烷基(haloalkyl)」係指其中一或多個氫原子經鹵素置換的烷基(例如,單鹵烷基、二鹵烷基、及三鹵烷基)。此類基團包括但不限於氯甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、1-氯-2-氟甲基、及2-氟異丁基。鹵烷基可係經取代或未經取代的。

【0034】 如本文中所使用，「鹵烷氧基(haloalkoxy)」係指其中一或多個氫原子經鹵素置換的O-烷基（例如，單鹵烷氧基、二鹵烷氧基、及三鹵烷氧基）。此類基團包括但不限於氯甲氧基、氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、1-氯-2-氟甲氧基、及2-氟異丁氧基。在一些情況下，鹵烷氧基可係-OR，其中R係經1、2、或3個鹵素取代的C₁₋₄烷基。鹵烷氧基可係經取代或未經取代的。

【0035】 「次磺醯基(sulfenyl)」係指「-SR」基團，其中R可係氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)、或雜環基(烷基)。次磺醯基可係經取代或未經取代的。

【0036】 「亞磺醯基(sulfinyl)」係指「-S(=O)-R」基團，其中R可與關於次磺醯基所定義者相同。亞磺醯基可係經取代或未經取代的。

【0037】 「磺醯基(sulfonyl)」係指「SO₂R」基團，其中R可與關於次磺醯基所定義者相同。磺醯基可係經取代或未經取代的。

【0038】 「O-羧基(O-carboxy)」係指「RC(=O)O-」基團，其中R可係如本文中所定義之氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)、或雜環基(烷基)。O-羧基可係經取代或未經取代的。

【0039】 用語「酯(ester)」及「C-羧基(C-carboxy)」係指「-C(=O)OR」基團，其中R可與關於O-羧基所定義者相同。酯及C-羧基可係經取代或未經取代的。

【0040】 「硫羰基(thiocarbonyl)」係指「-C(=S)R」基團，其中R可與關於O-羧基所定義者相同。硫羰基可係經取代或未經取代的。

【0041】 「三鹵甲烷磺醯基(trihalomethanesulfonyl)」係指「 X_3CSO_2- 」基團，其中各X係鹵素。

【0042】 「三鹵甲烷磺醯胺基(trihalomethanesulfonamido)」係指「 $X_3CS(O)_2N(R_A)-$ 」基團，其中各X係鹵素，且 R_A 係氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)、或雜環基(烷基)。

【0043】 如本文中所使用，用語「胺基(amino)」係指 $-NH_2$ 基團。

【0044】 如本文中所使用，用語「羥基(hydroxy)」係指 $-OH$ 基團。

【0045】 「氰基(cyano)」係指「 $-CN$ 」基團。

【0046】 如本文中所使用，用語「疊氮基(azido)」係指 $-N_3$ 基團。

【0047】 「異氰酸基(isocyanato)」係指「 $-NCO$ 」基團。

【0048】 「氰硫基(thiocyanato)」係指「 $-CNS$ 」基團。

【0049】 「異硫氰基(isothiocyanato)」係指「 $-NCS$ 」基團。

【0050】 「巯基(mercapto)」係指「 $-SH$ 」基團。

【0051】 「羰基(carbonyl)」係指 $-C(=O)-$ 基團。

【0052】 「S-磺醯胺基(S-sulfonamido)」係指「 $-SO_2N(R_AR_B)$ 」基團，其中 R_A 及 R_B 可獨立地係氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)、或雜環基(烷基)。S-磺醯胺基可係經取代或未經取代的。

【0053】 「N-磺醯胺基(N-sulfonamido)」係指「 $RSO_2N(R_A)-$ 」基團，其中R及 R_A 可獨立地係氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳

基、雜環基、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)、或雜環基(烷基)。N-磺醯胺基可係經取代或未經取代的。

【0054】 「O-胺甲醯基(O-carbamyl)」係指「 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_\text{A}\text{R}_\text{B})$ 」基團，其中 R_A 及 R_B 可獨立地係氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)、或雜環基(烷基)。O-胺甲醯基可係經取代或未經取代的。

【0055】 「N-胺甲醯基(N-carbamyl)」係指「 $\text{ROC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_\text{A})-$ 」基團，其中 R 及 R_A 可獨立地係氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)、或雜環基(烷基)。N-胺甲醯基可係經取代或未經取代的。

【0056】 「O-胺硫甲醯基(O-thiocarbamyl)」係指「 $-\text{OC}(=\text{S})\text{N}(\text{R}_\text{A}\text{R}_\text{B})$ 」基團，其中 R_A 及 R_B 可獨立地係氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)、或雜環基(烷基)。O-胺硫甲醯基可係經取代或未經取代的。

【0057】 「N-胺硫甲醯基(N-thiocarbamyl)」係指「 $\text{ROC}(=\text{S})\text{N}(\text{R}_\text{A})-$ 」基團，其中 R 及 R_A 可獨立地係氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)、或雜環基(烷基)。N-胺硫甲醯基可係經取代或未經取代的。

【0058】 「C-醯胺基(C-amido)」係指「 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_\text{A}\text{R}_\text{B})$ 」基團，其中 R_A 及 R_B 可獨立地係氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)、或雜環基(烷基)。C-醯胺基可係經取代或未經取代的。

【0059】 「N-醯胺基(N-amido)」係指「 $\text{RC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_\text{A})-$ 」基團，其中 R 及 R_A 可獨立地係氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)、或雜環基(烷基)。N-醯胺基可係經取代或未經取代的。

【0060】 「經單取代的胺(mono-substituted amine)」係指「 $-\text{NHR}_\text{A}$ 」，其中 R_A 可獨立地係烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)、或雜環基(烷基)。經單-取代的胺可係經取代或未經取代的。在一些情況下，經單-取代的胺可係 $-\text{NHR}_\text{A}$ ，其中 R_A 可係未經取代的 C_{1-6} 烷基或未經取代或經取代的苄基。

【0061】 「經二取代的胺(di-substituted amine)」係指「 $-\text{NR}_\text{A}\text{R}_\text{B}$ 」，其中 R_A 及 R_B 可獨立地係烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)、或雜環基(烷基)。經單-取代的胺可係經取代或未經取代的。在一些情況下，經單-取代的胺可係 $-\text{NR}_\text{A}\text{R}_\text{B}$ ，其中 R_A 及 R_B 可獨立地係未經取代的 C_{1-6} 烷基或未經取代或經取代的苄基。

【0062】 如本文中所使用之用語「鹵素原子(halogen atom)」或「鹵素(halogen)」意指元素周期表第7欄之任一種放射穩定原子，諸如氟、氯、溴、及碘。

【0063】 如果未指定取代基的數目（例如，鹵烷基），則可能存在一或多個取代基。例如，「鹵烷基(haloalkyl)」可包括一或多個相同或不同的鹵素。作為另一個實例，「 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷氧基苯基($\text{C}_1\text{-C}_3$ alkoxyphenyl)」可包括一或多個相同或不同之含有一、二、或三個原子的烷氧基。

【0064】 如本文中所使用，除非另有指示，用於任何保護基、胺基酸及其他化合物的縮寫係根據其常見使用、公認縮寫、或IUPAC-IUB生物化學命名委員會(IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature) (參見，Biochem. 11:942-944 (1972)) 。

【0065】 用語「醫藥上可接受之鹽(pharmaceutically acceptable salt)」係指不會對其所投予至之生物體造成顯著刺激且不會使化合物之生物活性及性質無效化的化合物之鹽。在一些實施例中，鹽係化合物之酸加成鹽。醫藥鹽可藉由使化合物與無機酸反應而獲得，無機酸諸如氫鹵酸（例如，氫氯酸或氫溴酸）、硫酸、硝酸、及磷酸。醫藥鹽亦可藉由使化合物與有機酸反應而獲得，該有機酸諸如脂族或芳族羧酸或磺酸，例如甲酸、乙酸、琥珀酸、乳酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、抗壞血酸、菸鹼酸、甲磺酸、乙磺酸、對甲苯磺酸、水楊酸、或萘磺酸。醫藥鹽亦可藉由使化合物與鹼反應以形成鹽而獲得，該鹽諸如銨鹽（例如銨鹽或三乙基銨鹽）、鹼金屬鹽（諸如鋰鹽、鈉鹽、或鉀鹽）、鹼土金屬鹽（諸如鈣或鎂鹽）、有機鹼（諸如二環己基胺、N-甲基-D-還原葡萄糖胺、參(羥甲基)甲基胺、C₁-C₇烷基胺、環己基胺、三乙醇胺、乙二胺）之鹽、及與胺基酸（諸如精胺酸及離胺酸）之鹽。

【0066】 本申請案及其變體特別是隨附之申請專利範圍中所使用之用語及短語，除非另有明確說明，否則應解讀為開放形式而非限制形式。作為前述之實例，用語「包括(including)」應解讀為意指「包括但不限於(including, without limitation/including but not limited to)」或類似者；如本文中所使用，用語「包含(comprising)」與「包括(including)」、「含有(containing)」、或「其特徵為(characterized by)」係同義詞，且係包括性或開放式且不排除額外、未列

舉之元件或方法步驟；用語「具有(having)」應解讀為「具有至少(having at least)」；用語「包括(include)」應解讀為「包括但不限於」；用語「實例(example)」係用於提供討論項目之例示性例子而非其詳盡或限制性列表。此外，用語「包含(comprising)」應與片語「至少具有(having at least)」或「至少包括(including at least)」同義地解釋。當用於化合物或組成物之上下文中時，用語「包含(comprising)」意指化合物或組成物至少包括所列舉之特徵或組分，但亦可包括額外的特徵或組分。

【0067】 關於在本文中使用的實質上任何複數及/或單數用語，所屬技術領域中具有通常知識者可視適合上下文及/或應用之情況，從複數轉換成單數及/或從單數轉換成複數。各種單數/複數排列組合可在本文中明確闡述以求清晰。不定冠詞「一(a/an)」並不排除複數。

【0068】 應理解的是，在本文所述之具有一或多個掌性中心之任何化合物中，若未明確指示絕對立體化學，則各中心可獨立地具有(R)-組態、或(S)-組態、或其混合物。因此，本文中所提供之化合物可係鏡像異構地純的、鏡像異構地富集的外消旋混合物、非鏡像異構地純的、非鏡像異構地富集的、或立體異構的混合物。此外，應當理解，在具有一或多個雙鍵產生幾何異構物（可定義為E或Z）之任何本文中所述化合物中，各雙鍵可獨立地係E或Z或其混合物。同樣地，應理解，在任何所述化合物中，亦意欲將所有互變異構形式包括在內。

【0069】 應理解，在本文中揭示之化合物具有未填滿價數時，則價數應以氫或其同位素填滿，例如氫-1（氕）及氫-2（氘）。

【0070】 應理解，本文所述之化合物可經同位素標示。以諸如氘之同位素取代可得到由較高代謝穩定性帶來的某些治療優點，例如體內半衰期增長或劑量需求降低。在化合物結構中表示之各化學元素可包括該元素之任何同位素。例如，在化合物結構中，氫原子可明確揭示或理解成存在於化合物中。在化合物之可能存在氫原子的任何位置處，氫原子可為氫之任何同位素，包括但不限於氫-1（氕）及氫-2（氘）。因此，在本文中參照之化合物涵蓋所有潛在同位素形式，除非上下文清楚另行表明。

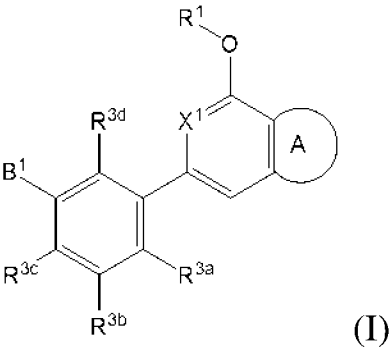
【0071】 當提供數值之範圍時，應理解範圍之上限及下限以及在上限及下限之間的各介入數值皆涵蓋於實施例之中。

化合物

【0072】 本申請案之實施例的實例包括下列：

實施例1

【0073】 一種式(I)化合物、或其醫藥上可接受之鹽，該化合物具有以下結構：



其中：

X^1 可係N（氮）或CH；

環A可選自：

經 R^{2a1} 取代之單環 C_{5-7} 環烷基；

經 R^{2a2} 取代之雙環 C_{6-12} 環烷基；

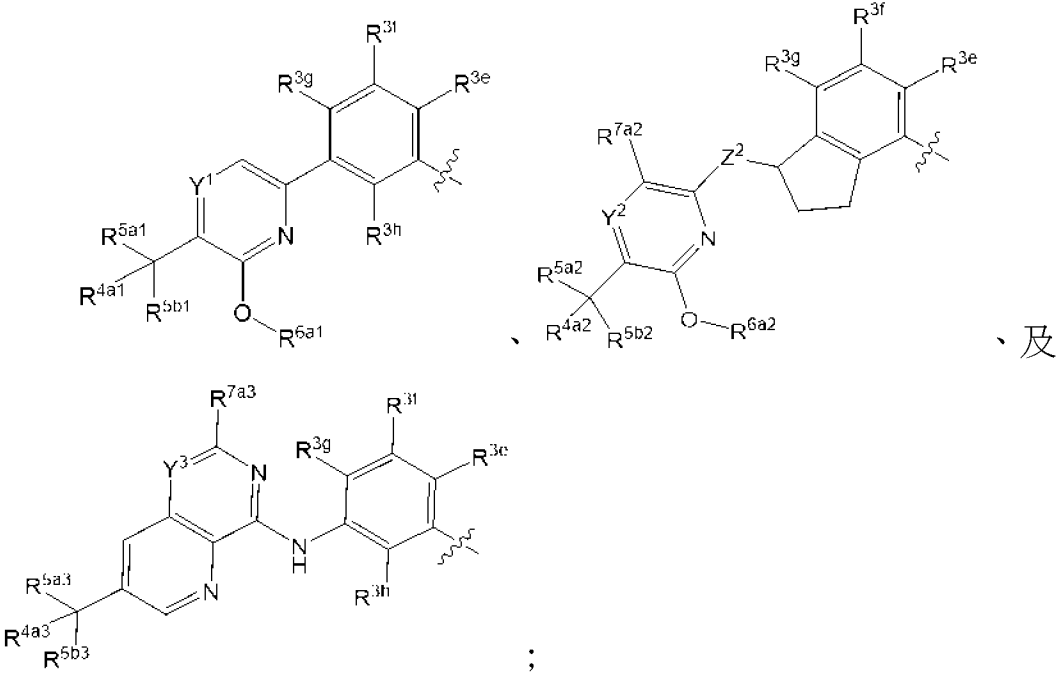
5至7員含氮單環雜環基，其中該5至7員含氮單環雜環基之氮可選地經 R^{2a3} 取代，其中該5至7員含氮單環雜環基之碳可選地經 R^{2a4} 或 R^{2a5} 取代，且其中當 R^{2a5} 存在時， R^{2a5} 係附接在相鄰於該5至7員含氮單環雜環基之氮的碳原子處；

6至12員含氮雙環雜環基，其中該6至12員含氮雙環雜環基之氮可選地經 R^{2a6} 取代；

經 R^{2a7} 或 R^{2a8} 取代之5至7員含氧單環雜環基，其中當 R^{2a8} 存在時， R^{2a8} 係附接在相鄰於該5至7員含氧單環雜環基之氧的碳原子處，且該5至7員含氧單環雜環基不包括任何環氮；且

其中環A可以可選地進一步經取代；

B^1 可選自：



Y¹及Y²可獨立地係N（氮）或-CR⁸，其中R⁸可選自氫、-C₁₋₄烷基、及-C₁₋₄鹵烷基；

Y³可獨立地係N（氮）或CH；

Z²可係O（氧）或NH；

R¹、R^{6a1}、及R^{6a2}可獨立地選自-C₁₋₄烷基、-C₁₋₄鹵烷基、-單環C₃₋₆環烷基、-(C₁₋₄烷基)單環C₃₋₆環烷基、4至6員單環雜環、芳基(C₁₋₄烷基)、及-(C₁₋₄烷基)5或6員單環雜芳基；其中該-C₃₋₆環烷基、該4至6員單環雜環基、該芳基(C₁₋₄烷基)、及該-5或6員單環雜芳基(C₁₋₄烷基)可選地經一或二或三個取代基取代，該取代基係獨立地選自鹵素、CN、C₁₋₄烷基、C₃₋₆單環環烷基、及C₁₋₄烷氧基；

R^{2a1}、R^{2a2}、及R^{2a7}可獨立地選自胺基、-N(R^{m1})Rⁿ¹、-(C₃₋₆單環環烷基)N(R^{m2})Rⁿ²、-R^{x1}、及-(C₁₋₄烷基)R^{x1}，

R^{m1}及R^{m2}可獨立地選自氫、-C₁₋₄烷基、C₃₋₆單環環烷基、C₅₋₁₂雙環環烷基、5或6員單環雜芳基、4至7員單環雜環基、8至11員稠合雜芳基、8至11員稠合雜環基、及-R^{x2}；其中該單環雜芳基、該雙環雜芳基、該單環雜環基、及該雙環

雜環基含有至少一個雜原子，該雜原子係獨立地選自O（氧）、S（硫）、C(=O)、S(=O)、S(=O)₂、及N（氮）；其中該-C₁₋₄烷基可選地經一或二或三個取代基取代，該取代基係獨立地選自鹵素、氰基、羥基、-C₁₋₄烷氧基、-C₁₋₄鹵烷基、-C₁₋₄鹵烷氧基、-C(=O)OR^{Z1}、-C(=O)NHS(=O)₂R^{Z3}、-C(=O)N(R^{Z1})R^{Z2}、-S(=O)₂R^{Z3}、-S(=O)₂N(R^{Z1})R^{Z2}、-N(R^{Z1})C(=O)R^{Z3}、-N(R^{Z1})S(=O)R^{Z3}、-N(R^{Z1})C(=O)N(R^{Z2})R^{Z3}、及-N(R^{Z1})S(=O)N(R^{Z2})R^{Z3}；其中該C₃₋₆單環環烷基、該C₃₋₆單環環烷基(C₁₋₄烷基)、該5或6員單環雜芳基、該4至7員單環雜環基、該8至11員稠合雜芳基、該8至11員稠合雜環基、及該4至7員單環雜環基(CH₂)可選地經一或二或三個取代基取代，該取代基係獨立地選自鹵素、氰基、-C₁₋₄烷基、羥基、-C₁₋₄烷氧基、-C₁₋₄鹵烷基、-C₁₋₄鹵烷氧基、-C(=O)OR^{Z1}、-C(=O)NHS(=O)₂R^{Z3}、-C(=O)N(R^{Z1})R^{Z2}、-S(=O)₂R^{Z3}、-S(=O)₂N(R^{Z1})R^{Z2}、-N(R^{Z1})C(=O)R^{Z3}、-N(R^{Z1})S(=O)R^{Z3}、-N(R^{Z1})C(=O)N(R^{Z2})R^{Z3}、及-N(R^{Z1})S(=O)N(R^{Z2})R^{Z3}；且Rⁿ¹及Rⁿ²可係氫、-C₁₋₄烷基、-C₁₋₄鹵烷基、或C₃₋₆單環環烷基(CH₂)；

R^{2a3}及R^{2a6}可獨立地選自氫、-C₁₋₄烷基、C₃₋₆單環環烷基、C₅₋₁₂雙環環烷基、5或6員單環雜芳基、4至7員單環雜環基、8至11員稠合雜芳基、8至11員稠合雜環基、及-R^{x2}；其中該單環雜芳基及該單環雜環基含有至少一個雜原子，該雜原子係獨立地選自O（氧）、S（硫）、C(=O)、S(=O)、S(=O)₂、及N（氮）；其中該-C₁₋₄烷基、該-C₃₋₆單環環烷基、該-C₃₋₆單環環烷基(C₁₋₄烷基)、該5或6員單環雜芳基、該4至7員單環雜環基、及該4至7員單環雜環基(CH₂)可選地經一或二或三個取代基取代，該取代基係獨立地選自鹵素、氰基、羥基、-C₁₋₄烷氧基、-C₁₋₄鹵烷氧基、-C(=O)OR^{Z1}、-C(=O)NHS(=O)₂R^{Z3}、-

$C(=O)N(R^{Z1})R^{Z2}$ 、 $-S(=O)_2R^{Z3}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{Z1})R^{Z2}$ 、 $-NHC(=O)R^{Z3}$ 、 $-NHC(=O)N(R^{Z1})R^{Z3}$ 、及 $-N(R^{Z1})S(=O)_2N(R^{Z2})R^{Z3}$ ；

R^{2a4} 可選自鹵素、 $-C_{1-4}$ 烷基、 $-C(=O)OR^{Z4}$ 、 $-OR^{Z4}$ 、 $-N(R^{m3})R^{n3}$ 、及 $-C_{3-7}$ 環烷基；其中該 $-C_{1-4}$ 烷基及該 $-C_{3-7}$ 環烷基可選地經一或二或三個取代基取代，該取代基係獨立地選自鹵素、氰基、羥基、 $-C_{1-4}$ 烷氧基、 $-C_{1-4}$ 鹵烷氧基、 $-C(=O)OR^{Z1}$ 、 $-C(=O)NHS(=O)_2R^{Z3}$ 、 $-C(=O)N(R^{Z1})R^{Z2}$ 、 $-S(=O)_2R^{Z3}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{Z1})R^{Z2}$ 、 $-NHC(=O)R^{Z3}$ 、 $-NHC(=O)N(R^{Z1})R^{Z3}$ 、及 $-N(R^{Z1})S(=O)_2N(R^{Z2})R^{Z3}$ ；其中 R^{m3} 及 R^{n3} 可獨立地選自氫、 $-C_{1-4}$ 烷基、及 $-C_{3-6}$ 單環環烷基；且 R^{Z4} 可選自氫、 $-C_{1-4}$ 烷基、 $-C_{1-4}$ 鹵烷基、及 $-C_{3-6}$ 環烷基；

R^{2a5} 及 R^{2a8} 可獨立地選自 $-C_{1-4}$ 烷基、 $-C(=O)OR^{Z5}$ 、 $-C_{3-6}$ 單環環烷基、及 $-(C_{1-4} \text{ 烷基})R^{x1}$ ；其中該 $-C_{1-4}$ 烷基及該 $-C_{3-6}$ 單環環烷基可選地經一或二或三個取代基取代，該取代基係獨立地選自鹵素、氰基、羥基、 $-C_{1-4}$ 烷氧基、 $-C_{1-4}$ 鹵烷氧基、 $-C(=O)OR^{Z1}$ 、 $-C(=O)NHS(=O)_2R^{Z3}$ 、 $-C(=O)N(R^{Z1})R^{Z2}$ 、 $-S(=O)_2R^{Z3}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{Z1})R^{Z2}$ 、 $-NHC(=O)R^{Z3}$ 、 $-NHC(=O)N(R^{Z1})R^{Z3}$ 、及 $-N(R^{Z1})S(=O)_2N(R^{Z2})R^{Z3}$ ；且其中 R^{Z5} 可係氫、 $-C_{1-4}$ 烷基、 $-C_{1-4}$ 鹵烷基、及 $-C_{3-6}$ 環烷基；

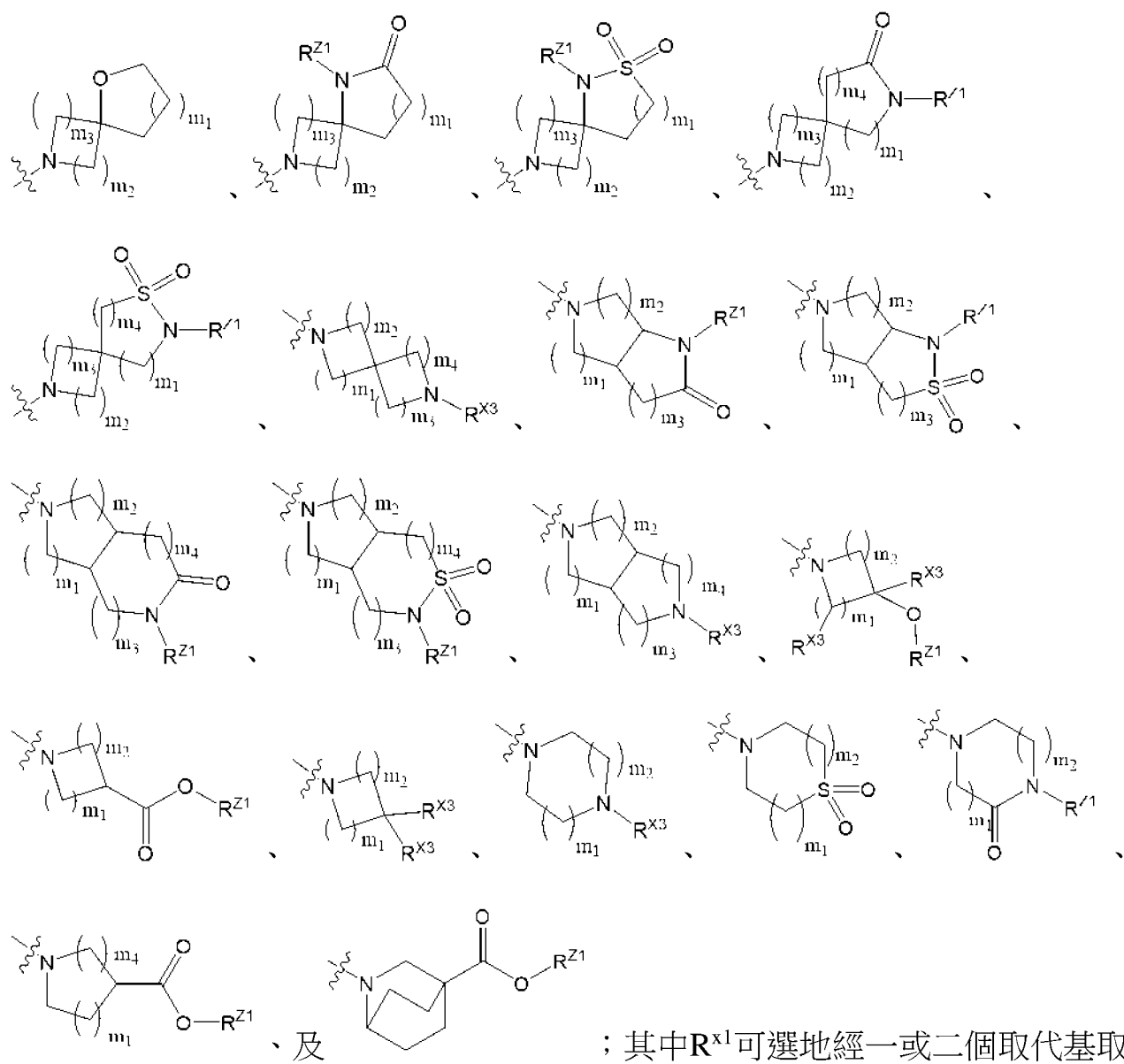
R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3e} 、 R^{3f} 、及 R^{3g} 可獨立地選自氫及鹵素；

R^{3d} 及 R^{3h} 可獨立地選自氫、鹵素、氰基、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-OCH_3$ 、及 $-SCH_3$ ；

R^{4a1} 、 R^{4a2} 、及 R^{4a3} 可獨立地選自胺基、 $-NR^{p1}R^{q1}$ 、 $-(C_{3-6} \text{ 單環環烷基})N(R^{p2})R^{q2}$ 、 $-R^{y1}$ 、及 $-(C_{1-4} \text{ 烷基})R^{y1}$ ；

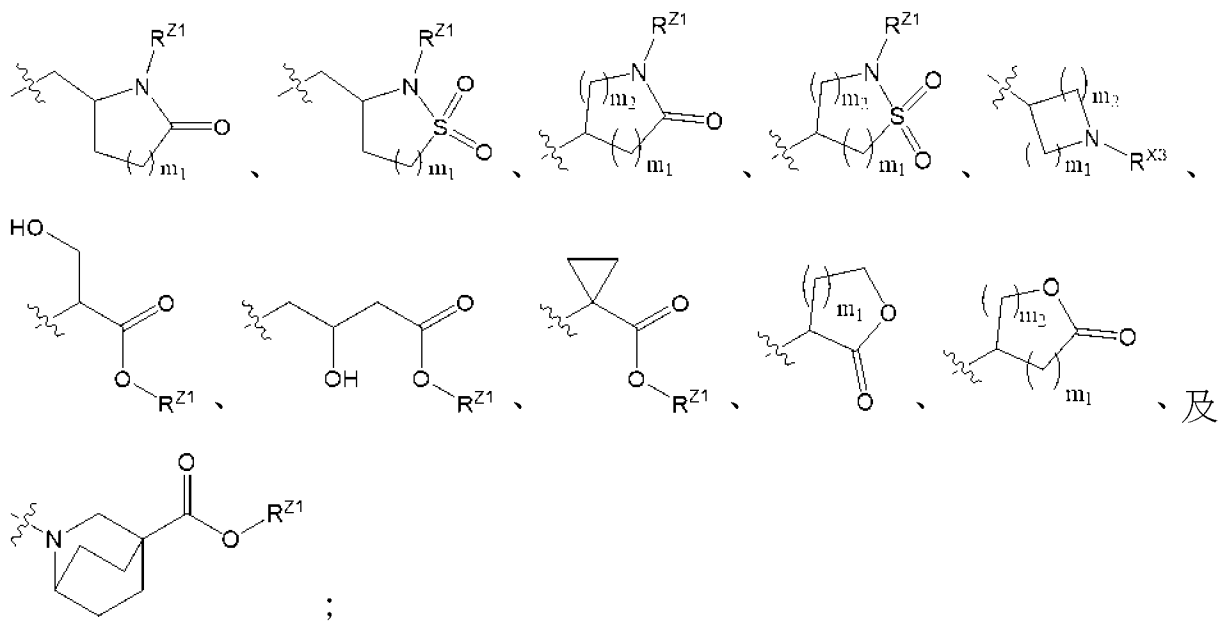
R^{p1} 及 R^{p2} 可獨立地選自氫、 $-C_{1-4}$ 烷基、 C_{3-6} 單環環烷基、 C_{5-12} 雙環環烷基、5或6員單環雜芳基、4至7員單環雜環基、8至11員稠合雜芳基、8至11員稠合雜環基、及 $-R^{y2}$ ；其中該單環雜芳基、該雙環雜芳基、該單環雜環基、及該雙環雜環基含有至少一個雜原子，該雜原子係獨立地選自由下列所組成之群組：O（氧）、S（硫）、 $C(=O)$ 、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、及N（氮）；其中該 $-C_{1-4}$ 烷基可選地經一或二或三個取代基取代，該取代基係獨立地選自鹵素、氰基、-羥基、 $-C_{1-4}$ 烷氧基、 $-C_{1-4}$ 鹵烷基、 $-C_{1-4}$ 鹵烷氧基、 $-C(=O)OR^{W1}$ 、 $-C(=O)NHS(=O)_2R^{W3}$ 、 $-C(=O)N(R^{W1})R^{W2}$ 、 $-S(=O)_2R^{W3}$ 、 $-S(=O)N(R^{W1})R^{W2}$ 、 $-N(R^{W1})C(=O)R^{W3}$ 、 $-N(R^{W1})S(=O)R^{W3}$ 、 $-N(R^{W1})C(=O)N(R^{W2})R^{W3}$ 、及 $-N(R^{W1})S(=O)N(R^{W2})R^{W3}$ ；其中該 C_{3-6} 單環環烷基、該 C_{3-6} 單環環烷基(C_{1-4} 烷基)、該5或6員單環雜芳基、該4至7員單環雜環基、該8至11員稠合雜芳基、該8至11員稠合雜環基、及該4至7員單環雜環基(CH_2)可選地經一或二或三個取代基取代，該取代基係獨立地選自鹵素、氰基、 $-C_{1-4}$ 烷基、羥基、 $-C_{1-4}$ 烷氧基、 $-C_{1-4}$ 鹵烷基、 $-C_{1-4}$ 鹵烷氧基、 $-C(=O)OR^{W1}$ 、 $-C(=O)NHS(=O)_2R^{W3}$ 、 $-C(=O)N(R^{W1})R^{W2}$ 、 $-S(=O)_2R^{W3}$ 、 $-S(=O)N(R^{W1})R^{W2}$ 、 $-N(R^{W1})C(=O)R^{W3}$ 、 $-N(R^{W1})S(=O)R^{W3}$ 、 $-N(R^{W1})C(=O)N(R^{W2})R^{W3}$ 、及 $-N(R^{W1})S(=O)N(R^{W2})R^{W3}$ ；且 R^{p1} 及 R^{q2} 可獨立地係氫、 $-C_{1-4}$ 烷基、 $-C_{1-4}$ 鹵烷基、或 C_{3-6} 單環環烷基(CH_2)；

R^{x1} 可選自：

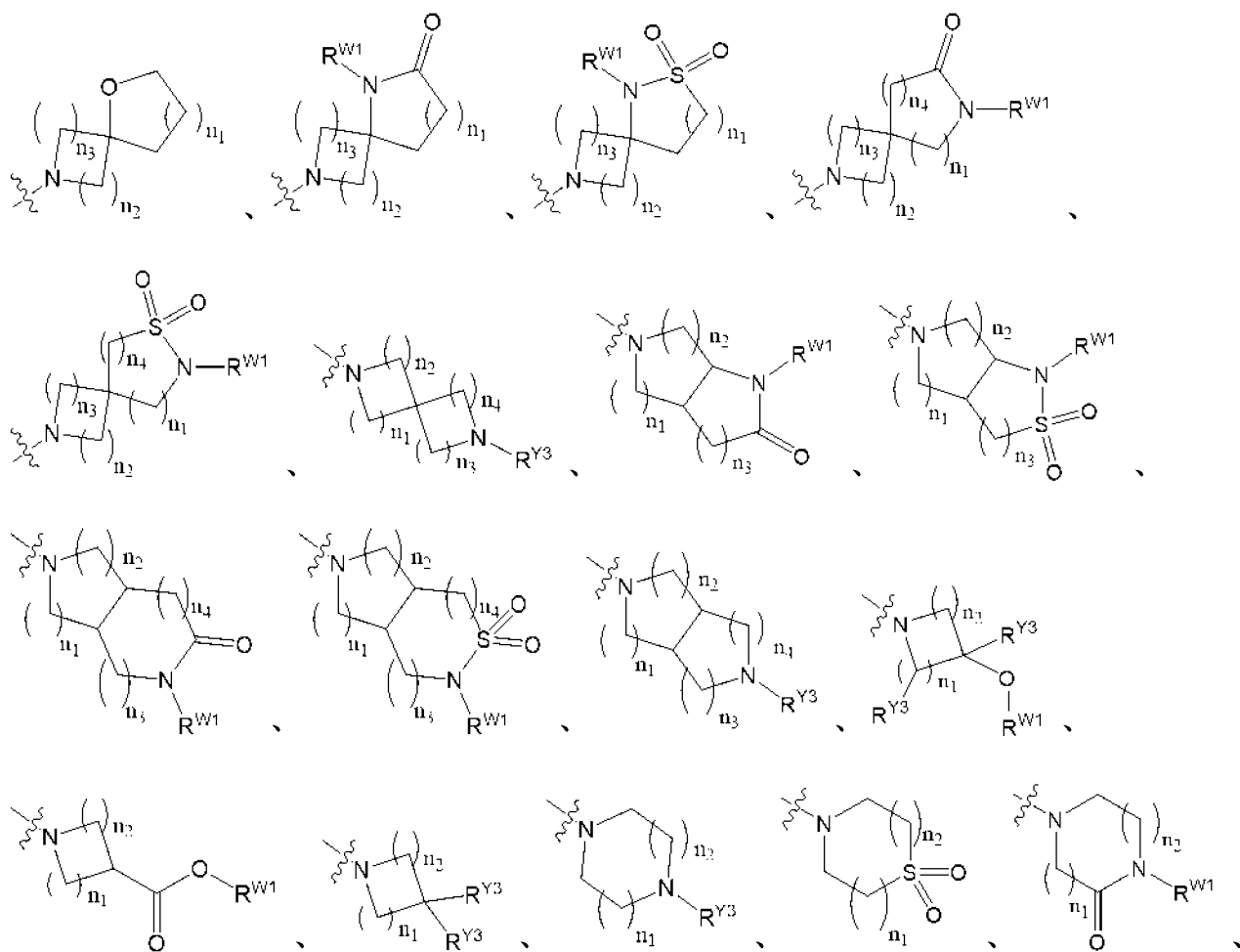


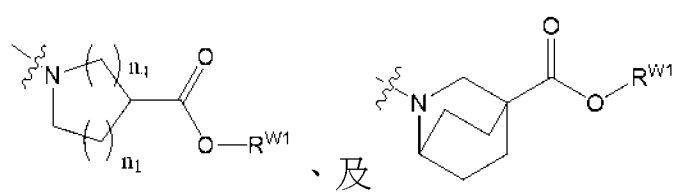
；其中 R^{x1} 可選地經一或二個取代基取代，該取代基係獨立地選自鹵素、氰基、 $-C_{1-4}$ 烷基、羥基、 $-C_{1-4}$ 烷氧基、 $-C_{1-4}$ 鹵烷基、 $-C_{1-4}$ 鹵烷氧基、 $-C(=O)OR^{Z1}$ 、 $-C(=O)NHS(=O)_2R^{Z3}$ 、 $-C(=O)N(R^{Z1})R^{Z2}$ 、 $-S(=O)_2R^{Z3}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{Z1})R^{Z2}$ 、 $-N(R^{Z1})C(=O)R^{Z3}$ 、 $-N(R^{Z1})S(=O)R^{Z3}$ 、 $-N(R^{Z1})C(=O)N(R^{Z1})R^{Z3}$ 、及 $-N(R^{Z1})S(=O)_2N(R^{Z2})R^{Z3}$ ；

R^{x2} 可選自：



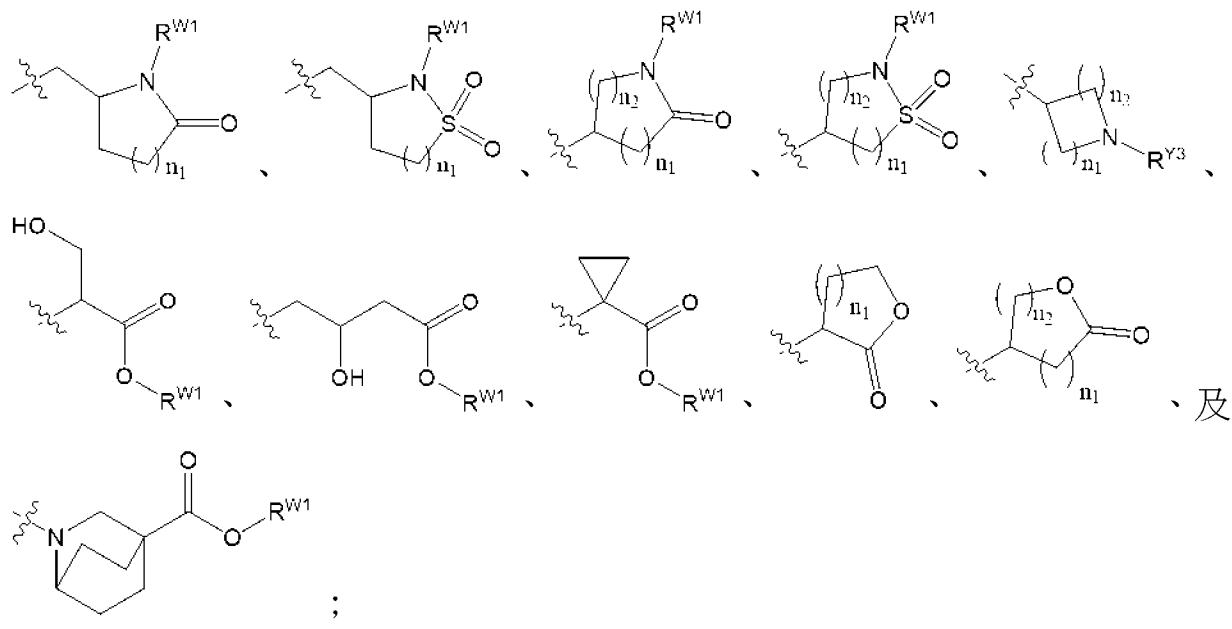
R^{y1} 可選自：





；其中 R^{y1} 可選地經一或二個取代基取代，該取代基係獨立地選自鹵素、氰基、 $-C_{1-4}$ 烷基、羥基、 $-C_{1-4}$ 烷氧基、 $-C_{1-4}$ 鹵烷基、 $-C_{1-4}$ 鹵烷氧基、 $-C(=O)OR^{W1}$ 、 $-C(=O)NHS(=O)_2R^{W3}$ 、 $-C(=O)N(R^{W1})R^{W2}$ 、 $-S(=O)_2R^{W3}$ 、 $-S(=O)N(R^{W1})R^{W2}$ 、 $-N(R^{W1})C(=O)R^{W3}$ 、 $-N(R^{W1})S(=O)R^{W3}$ 、 $-N(R^{W1})C(=O)N(R^{W2})R^{W3}$ 、及 $-N(R^{W1})S(=O)N(R^{W2})R^{W3}$ ；

R^{y2} 可選自：



R^{5a1} 及 R^{5b1} 可獨立地選自氫、 $-C_{1-4}$ 烷基、 $-C_{1-4}$ 鹵烷基、 $-C_{1-4}$ 烷氧基、及 $-C_{1-4}$ 鹵烷氧基；或
 R^{5a1} 及 R^{5b1} 可連同 R^{5a1} 及 R^{5b1} 所附接之原子一起形成單環- C_{3-6} 環烷基或4至6單環雜環基，其中該- C_{3-6} 環烷基或該4至6單環雜環基可選地進一步經取代；
 R^{5a2} 及 R^{5b2} 可獨立地選自氫、 $-C_{1-4}$ 烷基、 $-C_{1-4}$ 鹵烷基、 $-C_{1-4}$ 烷氧基、及 $-C_{1-4}$ 鹵烷氧基；或

R^{5a2} 及 R^{5b2} 可連同 R^{5a2} 及 R^{5b2} 所附接之原子一起形成單環- C_{3-6} 環烷基或4至6單環雜環基，其中該- C_{3-6} 環烷基或該4至6單環雜環基可選地進一步經取代；

R^{5a3} 及 R^{5b3} 可獨立地選自氫、- C_{1-4} 烷基、- C_{1-4} 鹵烷基、- C_{1-4} 烷氧基、及- C_{1-4} 鹵烷氧基；或

R^{5a3} 及 R^{5b3} 可連同 R^{5a3} 及 R^{5b3} 所附接之原子一起形成單環- C_{3-6} 環烷基或4至6單環雜環基，其中該- C_{3-6} 環烷基或該4至6單環雜環基可選地進一步經取代；

R^{7a2} 及 R^{7a3} 可獨立地選自氫、鹵素、氰基、- C_{1-4} 烷基、- C_{1-4} 鹵烷基、- C_{1-4} 烷氧基、及- C_{1-4} 鹵烷氧基；

m_1 、 m_2 、 m_3 、 n_1 、 n_2 、及 n_3 可獨立地係1或2；

m_4 及 n_4 可獨立地係0、1、或2；

各 R^{X3} 可選自氫、鹵素、- C_{1-4} 烷基、- C_{1-4} 鹵烷基、- $C(=O)R^{Z3}$ 、- $C(=O)OR^{Z1}$ 、- $S(=O)_2R^{Z1}$ 、- $C(=O)N(R^{Z1})R^{Z2}$ 、及- $S(=O)N(R^{Z1})R^{Z2}$ ；

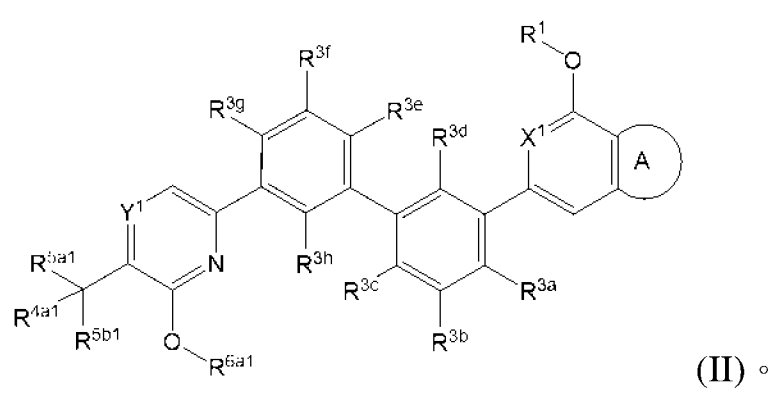
各 R^{Y3} 可選自氫、鹵素、- C_{1-4} 烷基、- C_{1-4} 鹵烷基、- $C(=O)R^{Z3}$ 、- $C(=O)OR^{Z3}$ 、- $S(=O)_2R^{W3}$ 、- $C(=O)N(R^{W1})R^{W2}$ 、及- $S(=O)N(R^{W1})R^{W2}$ ；

R^{Z1} 、 R^{Z2} 、 R^{W1} 、及 R^{W2} 可獨立地選自氫、- C_{1-4} 烷基、及- C_{1-4} 鹵烷基；且

R^{Z3} 及 R^{W3} 可獨立地選自氫、- C_{1-4} 烷基、及- C_{1-4} 鹵烷基。

實施例2

【0074】 實施例1之化合物，其中具有以下結構之式(II)化合物、或其醫藥上可接受之鹽：



實施例3

【0075】 實施例2之化合物，其中 Y^1 可係N。

實施例4

【0076】 實施例2或3之化合物，其中 R^{4a1} 可係 $-R^{y1}$ 。

實施例5

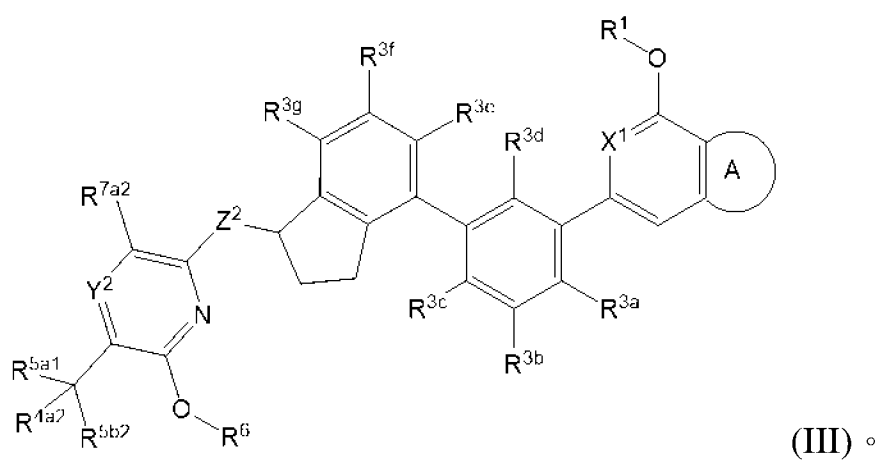
【0077】 實施例2或3之化合物，其中 R^{4a1} 可係 $-NR^{p1}R^{q1}$ 。

實施例6

【0078】 實施例2至5中任一者之化合物，其中 R^{5a1} 及 R^{5b1} 可各係氫。

實施例7

【0079】 實施例1之化合物，其中具有以下結構之式(III)化合物、或其醫藥上可接受之鹽：



實施例8

【0080】 實施例7之化合物，其中Y²可係N。

實施例9

【0081】 實施例7或8之化合物，其中R^{4a2}可係-R^{y1}。

實施例10

【0082】 實施例7或8之化合物，其中R^{4a2}可係-NR^{p1}R^{q1}。

實施例11

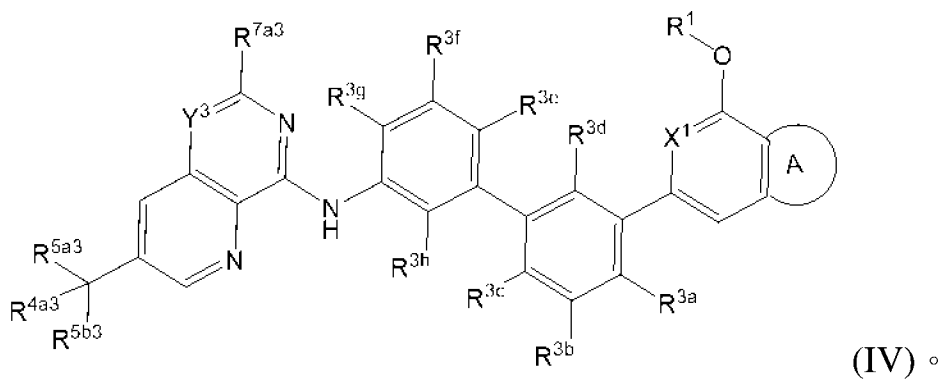
【0083】 實施例7至10中任一者之化合物，其中R^{5a2}及R^{5b2}可各係氫。

實施例12

【0084】 實施例7至11中任一者之化合物，其中R^{7a2}可係-C₁₋₄鹵烷基（諸如-CHF₂及-CF₃）。

實施例13

【0085】 實施例1之化合物，其中具有以下結構之式(IV)化合物、或其醫藥上可接受之鹽：



實施例14

【0086】 實施例13之化合物，其中Y³可係N。

實施例15

【0087】 實施例13或14之化合物，其中R^{4a3}可係-R^{y1}。

實施例16

【0088】 實施例13或14之化合物，其中R^{4a3}可係-NR^{p1}R^{q1}。

實施例17

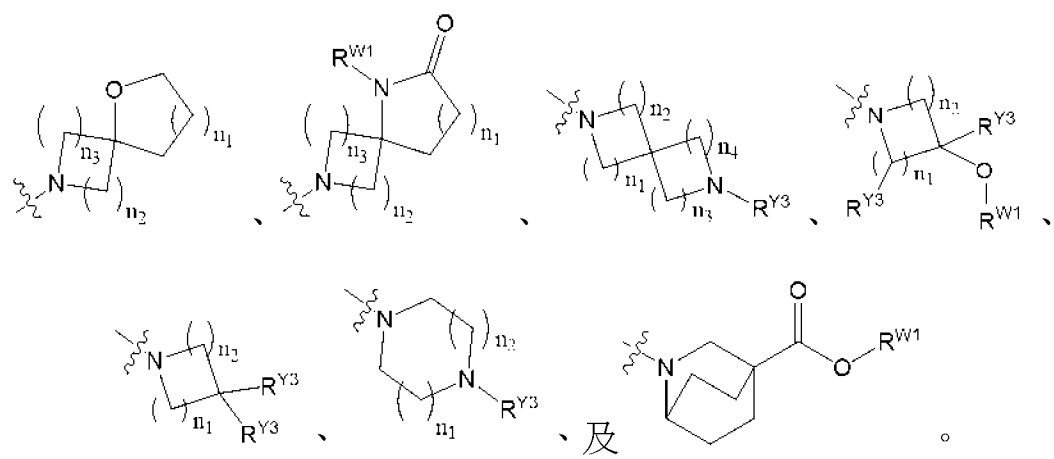
【0089】 實施例13至16中任一者之化合物，其中R^{5a3}及R^{5b3}可各係氫。

實施例18

【0090】 實施例7至11中任一者之化合物，其中 R^{7a2} 可係-C₁₋₄鹵烷基（諸如-CHF₂及-CF₃）。

實施例19

【0091】 實施例4、9、或15之化合物，其中-R^{y1}可選自：



實施例20

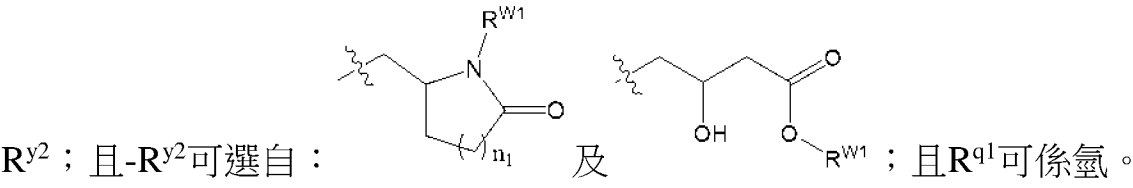
【0092】 實施例19之化合物，其中n₁、n₂、及n₃可各係1。

實施例21

【0093】 實施例19之化合物，其中n₁可係1；且n₂可係2。

實施例22

【0094】 實施例5、10、或16之化合物，其中-NR^{p1}R^{q1}；其中R^{p1}可係-



實施例23

【0095】 實施例19至22中任一者之化合物，其中R^{w1}可係氫或-C₁₋₄烷基。

實施例24

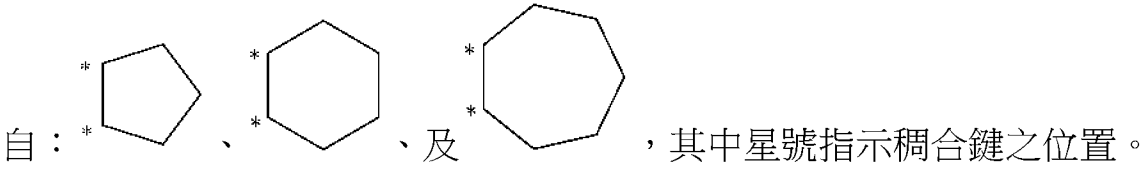
【0096】 實施例22或23之化合物，其中n₁可係1。

實施例25

【0097】 實施例1至24中任一者之化合物，其中環A可係經R^{2a1}取代之單環C₅₋₇環烷基。

實施例26

【0098】 實施例25之化合物，其中該經R^{2a1}取代之單環C₅₋₇環烷基可選



實施例27

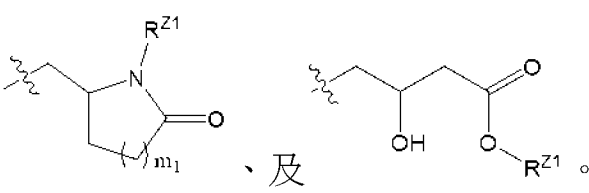
【0099】 實施例25或26之化合物，其中R^{2a1}可係-N(R^{m1})Rⁿ¹。

實施例28

【0100】 實施例27之化合物，其中 R^{2a1} 可係 $-N(C_{1-4}\text{烷基})R^{n1}$ ，其中該 C_{1-4} 烷基可選地經一或二或三個取代基取代，該取代基係獨立地選自鹵素、氰基、羥基、 $-C_{1-4}$ 烷氧基、 $-C_{1-4}$ 鹵烷基、 $-C_{1-4}$ 鹵烷氧基、 $-C(=O)OR^{Z1}$ 、 $-C(=O)NHS(=O)_2R^{Z3}$ 、 $-C(=O)N(R^{Z1})R^{Z2}$ 、 $-S(=O)_2R^{Z3}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{Z1})R^{Z2}$ 、 $-N(R^{Z1})C(=O)R^{Z3}$ 、 $-N(R^{Z1})S(=O)R^{Z3}$ 、 $-N(R^{Z1})C(=O)N(R^{Z2})R^{Z3}$ 、及 $-N(R^{Z1})S(=O)N(R^{Z2})R^{Z3}$ 。

實施例29

【0101】 實施例27之化合物，其中 R^{m1} 可係 $-R^{x2}$ ，其中 $-R^{x2}$ 可選自：



實施例30

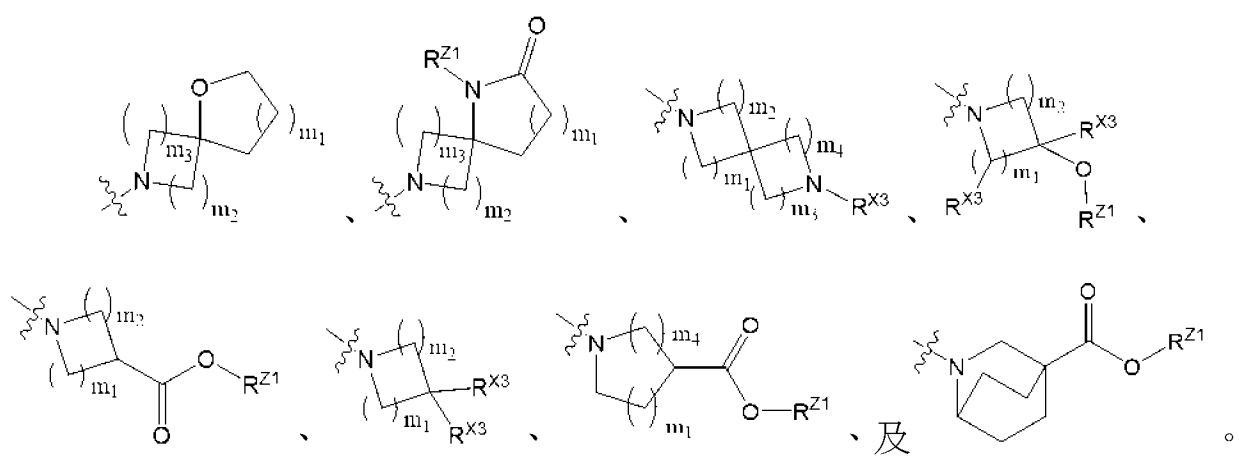
【0102】 實施例29之化合物，其中 m_1 可係1。

實施例31

【0103】 實施例25或26之化合物，其中 R^{2a1} 可係 $-R^{x1}$ 。

實施例32

【0104】 實施例31之化合物，其中 $-R^{x1}$ 可選自：



實施例33

【0105】 實施例32之化合物，其中 m_1 、 m_2 、 m_3 、及 m_4 可各係1。

實施例34

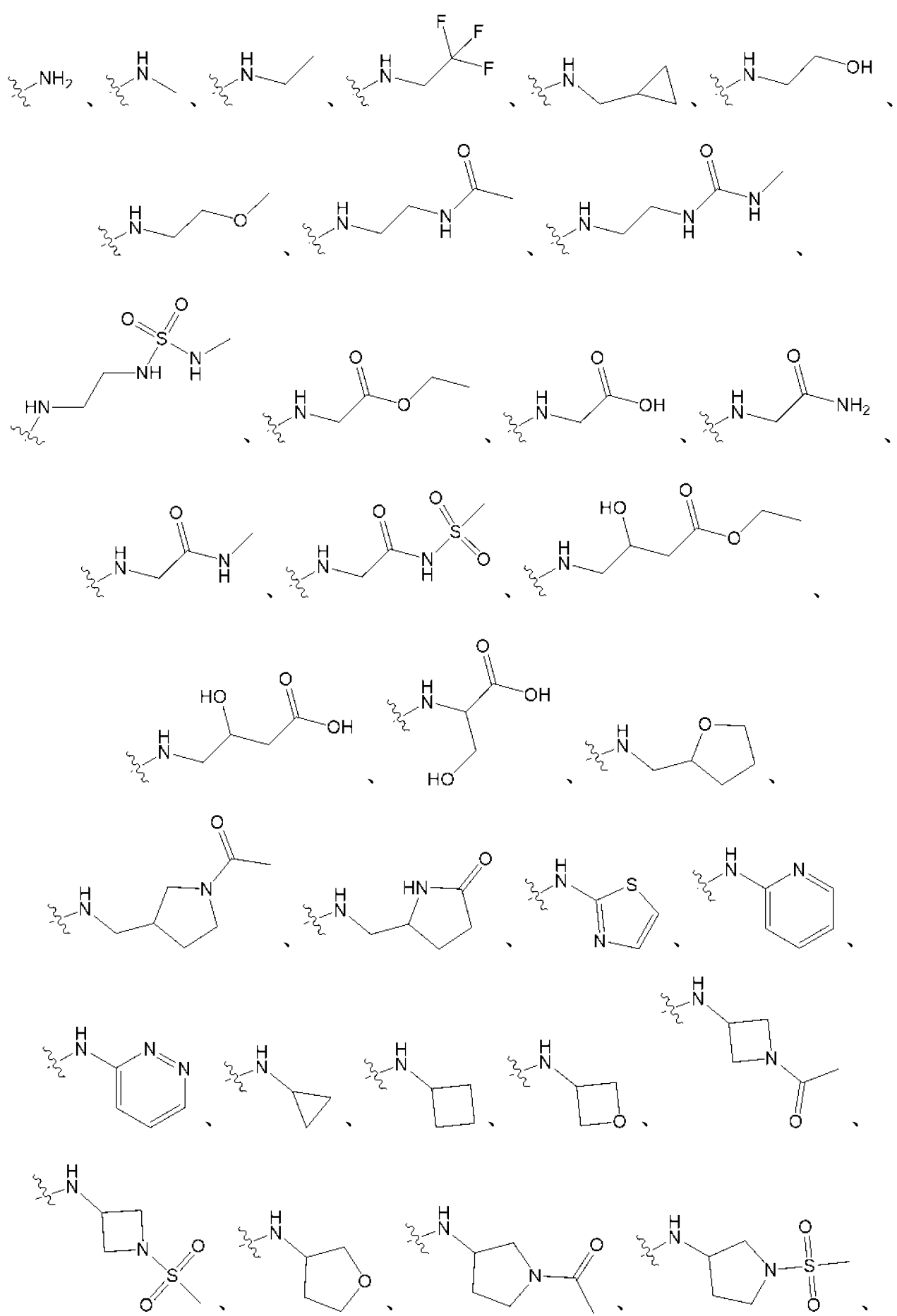
【0106】 實施例29、30、32、或33中任一者之化合物，其中 R^{Z1} 可係氫或 $-C_{1-4}$ 烷基。

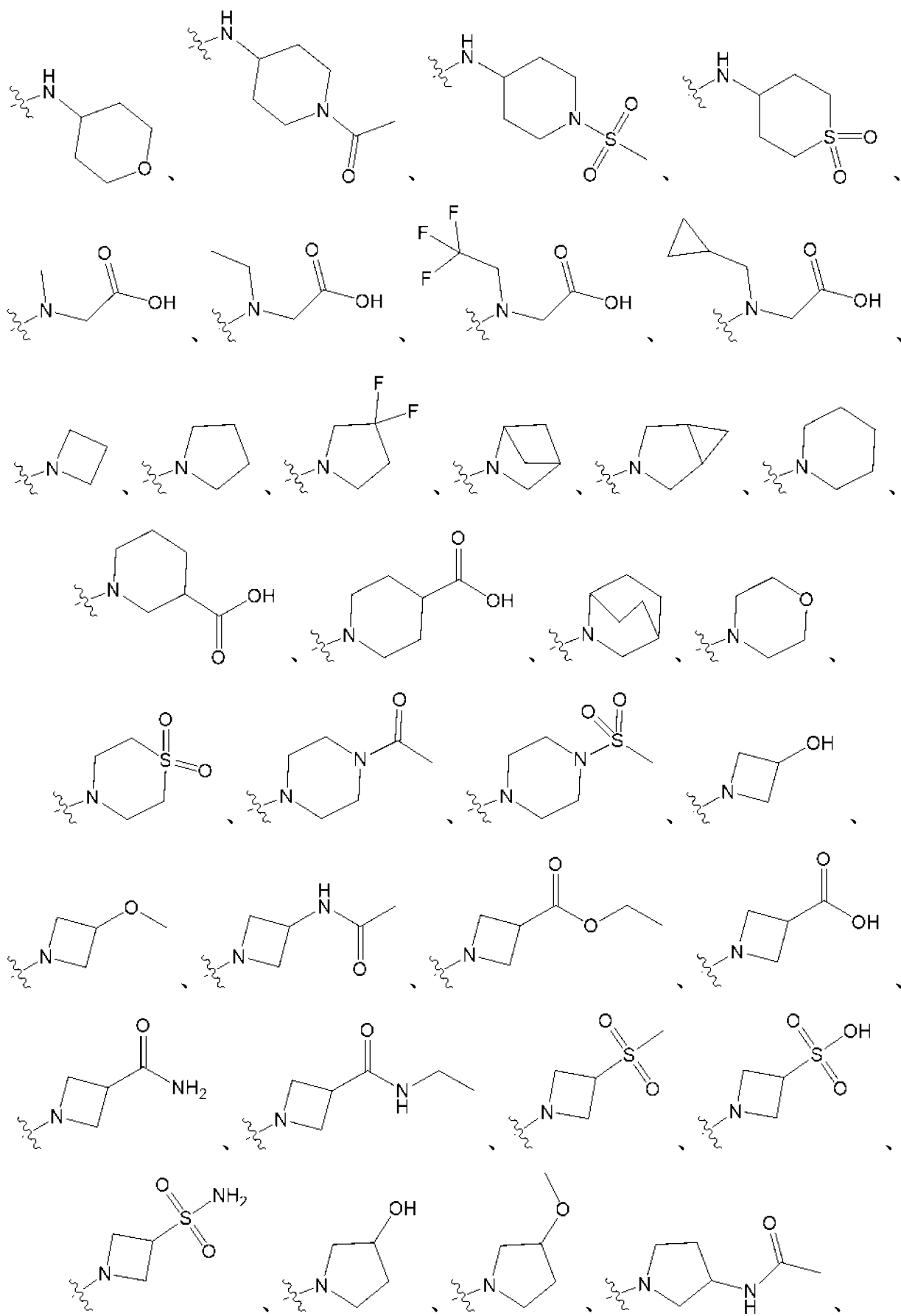
實施例35

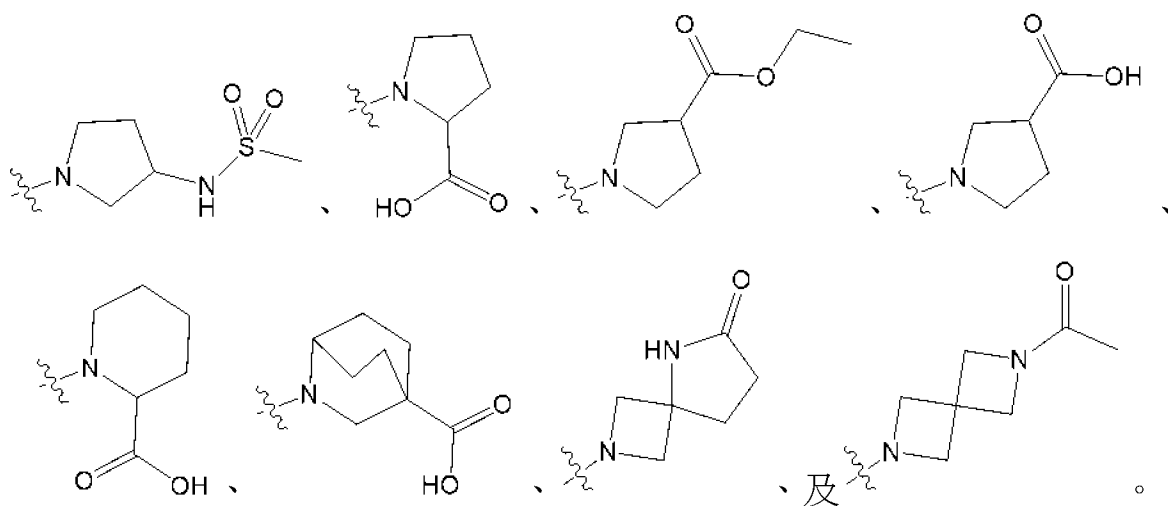
【0107】 實施例25至34中任一者之化合物，其中 R^{n1} 可係氫。

實施例36

【0108】 實施例25或26之化合物，其中 R^{2a1} 可選自：





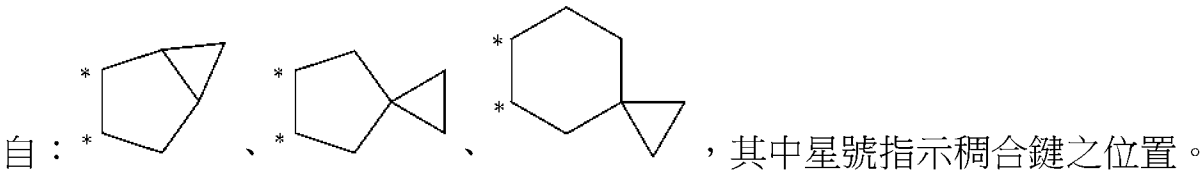


實施例37

【0109】 實施例1至24中任一者之化合物，其中環A可係經 R^{2a2} 取代之雙環 C_{6-12} 環烷基。

實施例38

【0110】 實施例37之化合物，其中該經 R^{2a2} 取代之雙環 C_{6-12} 環烷基可選



實施例39

【0111】 實施例37或38之化合物，其中 R^{2a2} 可係 $-N(R^{m1})R^{n1}$ 。

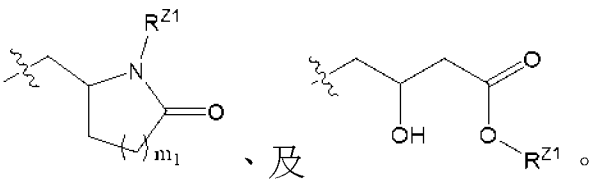
實施例40

【0112】 實施例39之化合物，其中 R^{2a2} 可係 $-N(C_{1-4}\text{烷基})R^{n1}$ ，其中該 C_{1-4} 烷基可選地經一或二或三個取代基取代，該取代基係獨立地選自鹵素、氰基、

經基、-C₁₋₄烷氧基、-C₁₋₄鹵烷基、-C₁₋₄鹵烷氧基、-C(=O)OR^{Z1}、-C(=O)NHS(=O)₂R^{Z3}、-C(=O)N(R^{Z1})R^{Z2}、-S(=O)₂R^{Z3}、-S(=O)₂N(R^{Z1})R^{Z2}、-N(R^{Z1})C(=O)R^{Z3}、-N(R^{Z1})S(=O)R^{Z3}、-N(R^{Z1})C(=O)N(R^{Z2})R^{Z3}、及-N(R^{Z1})S(=O)N(R^{Z2})R^{Z3}。

實施例41

【0113】 實施例39之化合物，其中R^{m1}可係-R^{x2}，其中-R^{x2}可選自：



實施例42

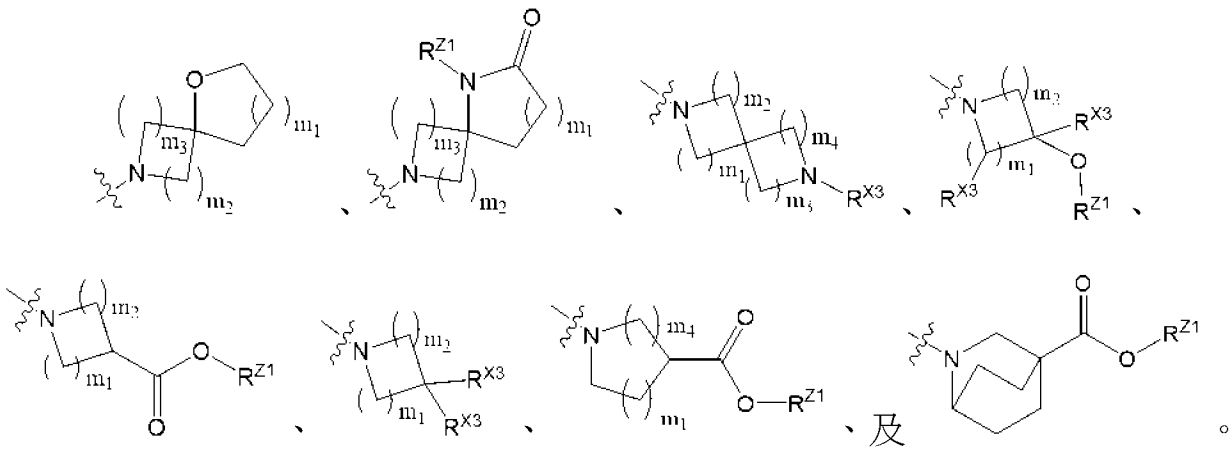
【0114】 實施例41之化合物，其中m₁可係1。

實施例43

【0115】 實施例37或38之化合物，其中R^{2a2}可係-R^{x1}。

實施例44

【0116】 實施例43之化合物，其中-R^{x1}可選自：



實施例45

【0117】 實施例44之化合物，其中 m_1 、 m_2 、 m_3 、及 m_4 可各係1。

實施例46

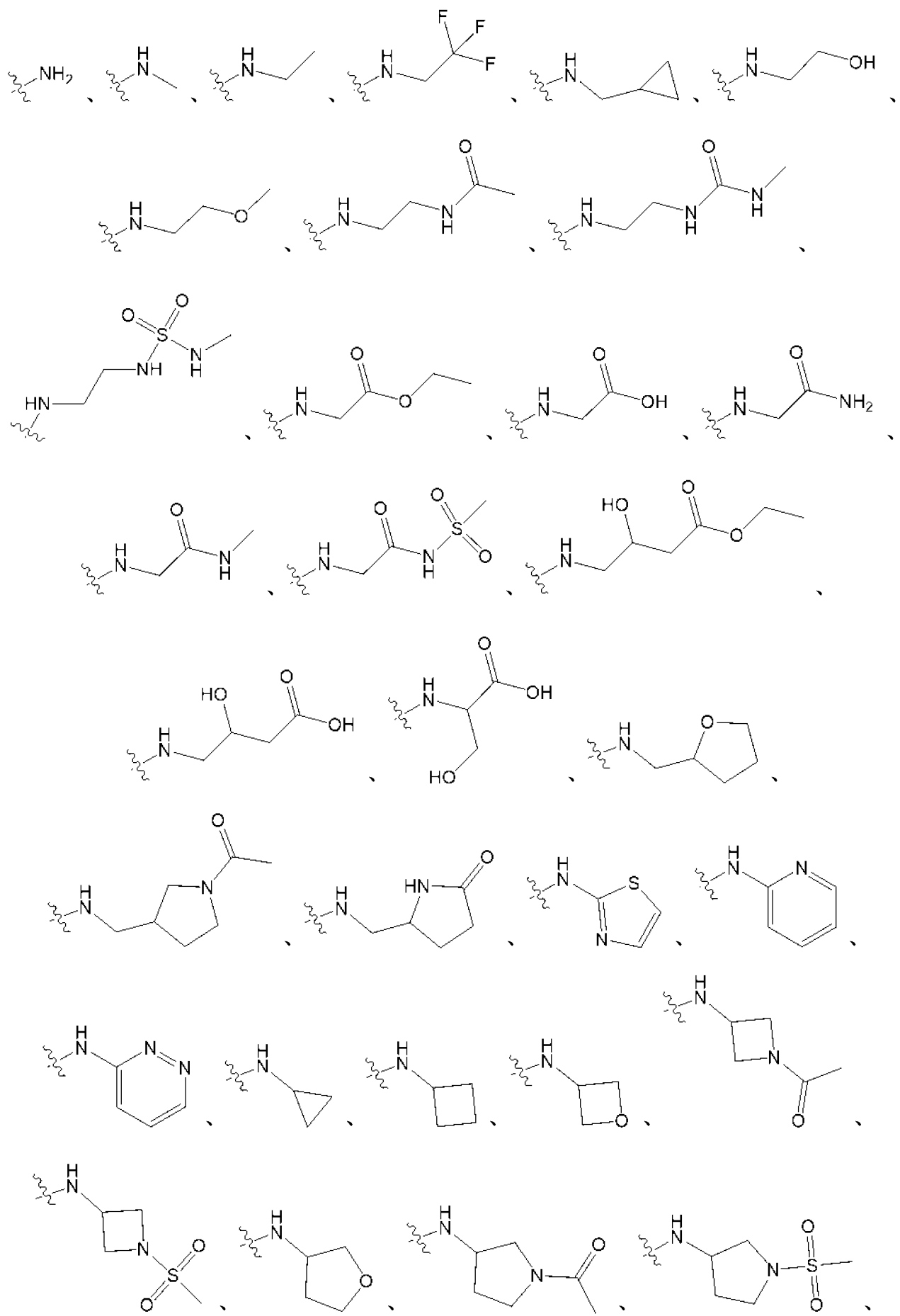
【0118】 實施例41、42、44、或45中任一者之化合物，其中 R^{Z1} 可係氫或-C₁₋₄烷基。

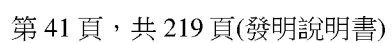
實施例47

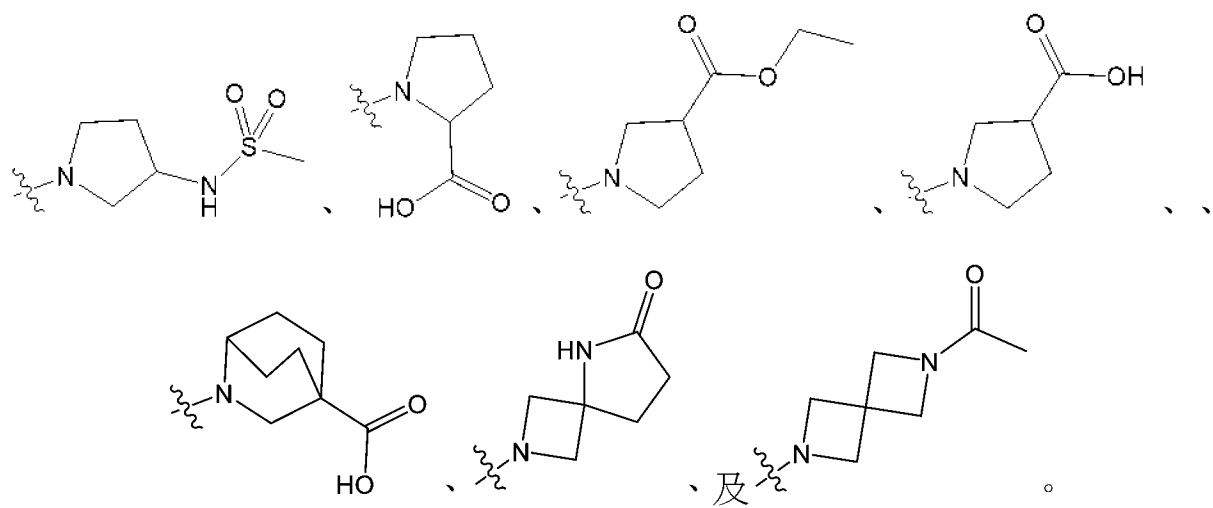
【0119】 實施例39至42中任一者之化合物，其中 R^{n1} 可係氫。

實施例48

【0120】 實施例37或38之化合物，其中 R^{2a2} 可選自：





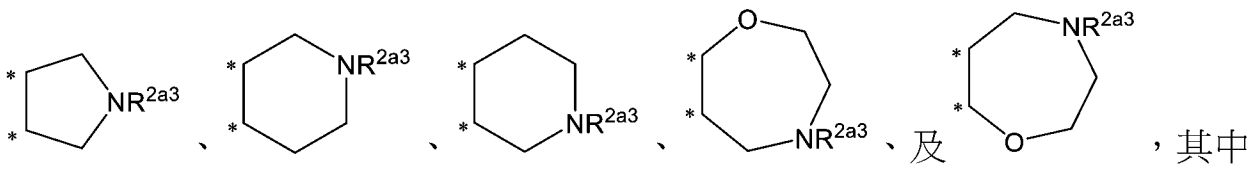


實施例49

【0121】 實施例1至24中任一者之化合物，其中環A可係5至7員含氮單環雜環基，其中該5至7員含氮單環雜環基之氮可選地經 R^{2a3} 取代，其中該5至7員含氮單環雜環基之碳可選地經 R^{2a4} 或 R^{2a5} 取代，且其中當 R^{2a5} 存在時， R^{2a5} 係附接在相鄰於該5至7員含氮單環雜環基之氮的碳原子處。

實施例50

【0122】 實施例49之化合物，其中該5至7員含氮單環雜環基，其中該5至7員含氮單環雜環基之氮可選地經 R^{2a3} 取代，其中該5至7員含氮單環雜環基之碳可選地經 R^{2a4} 或 R^{2a5} 取代，且其中當 R^{2a5} 存在時， R^{2a5} 係附接在相鄰於該5至7員含氮單環雜環基之氮的碳原子處，該5至7員含氮單環雜環基係選自：



星號指示稠合鍵之位置，且 R^{2a4} 及 R^{2a5} 各自可選地存在。

實施例51

【0123】 實施例49或50之化合物，其中 R^{2a3} 可係-C₁₋₄烷基，其中該-C₁₋₄烷基可以可選地經一或二或三個取代基取代，該取代基係獨立地選自鹵素、氰基、羥基、-C₁₋₄烷氧基、-C¹⁻⁴鹵烷氧基、-C(=O)OR^{Z1}、-C(=O)NHS(=O)₂R^{Z3}、-C(=O)N(R^{Z1})R^{Z2}、-S(=O)₂R^{Z3}、-S(=O)₂N(R^{Z1})R^{Z2}、-NHC(=O)R^{Z3}、-NHC(=O)N(R^{Z1})R^{Z3}、及-N(R^{Z1})S(=O)₂N(R^{Z2})R^{Z3}。

實施例52

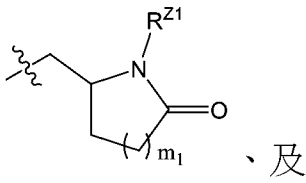
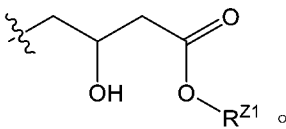
【0124】 實施例51之化合物，其中 R^{2a3} 可選自-(CH₂)₁₋₂-C(=O)OR^{Z1}、-(CH₂)₁₋₂-OH、及-(CH₂)₁₋₂-C₁₋₄烷氧基。

實施例53

【0125】 實施例49或50之化合物，其中 R^{2a3} 可係-R^{x2}。

實施例54

【0126】 實施例53之化合物，其中-R^{x2}可選自：



實施例55

【0127】 實施例54之化合物，其中 m_1 可係1。

實施例55

【0128】 實施例54或55中任一者之化合物，其中 R^{Z1} 可係氫或-C₁₋₄烷基。

實施例57

【0129】 實施例49至55中任一者之化合物，其中 R^{2a4} 可選自-C₁₋₄烷基、-C(=O)OR^{Z4}、-OR^{Z4}、及-N(R^{m3})Rⁿ³。

實施例58

【0130】 實施例57之化合物，其中該-C₁₋₄烷基可經-C(=O)OR^{z1}取代。

實施例59

【0131】 實施例57之化合物，其中 R^{Z4} 可係氫或-C₁₋₄烷基。

實施例60

【0132】 實施例57之化合物，其中 R^{2a4} 可係-NH(R^{m3})，其中R^{m3}可選自-C₁₋₄烷基及-C₃₋₆單環環烷基。

實施例61

【0133】 實施例49至60中任一者之化合物，其中 R^{2a5} 可係-C(=O)OR^{z5}。

實施例62

【0134】 實施例49至60中任一者之化合物，其中 R^{2a5} 可係可選地經一或二或三個取代基取代之 $-C_{1-4}$ 烷基，該取代基係獨立地選自鹵素、氰基、羥基、 $-C_{1-4}$ 烷氧基、 $-C_{1-4}$ 鹵烷氧基、 $-C(=O)OR^{z1}$ 、 $-C(=O)NHS(=O)_2R^{z3}$ 、 $-C(=O)N(R^{z1})R^{z2}$ 、 $-S(=O)_2R^{z3}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{z1})R^{z2}$ 、 $-NHC(=O)R^{z3}$ 、 $-NHC(=O)N(R^{z1})R^{z3}$ 、及 $-N(R^{z1})S(=O)_2N(R^{z2})R^{z3}$ ；且其中 R^{z5} 可選自氫、 $-C_{1-4}$ 烷基、 $-C_{1-4}$ 鹵烷基、及 $-C_{3-6}$ 環烷基。

實施例63

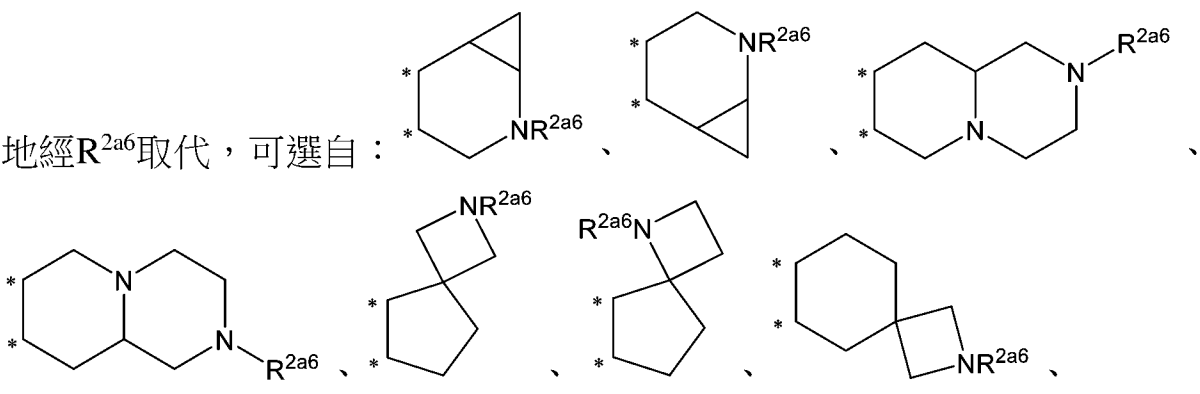
【0135】 實施例62之化合物，其中 R^{2a5} 可係經一或二或三個取代基取代之 $-C_{1-4}$ 烷基，該取代基係獨立地選自羥基及 $-C(=O)OH$ 。

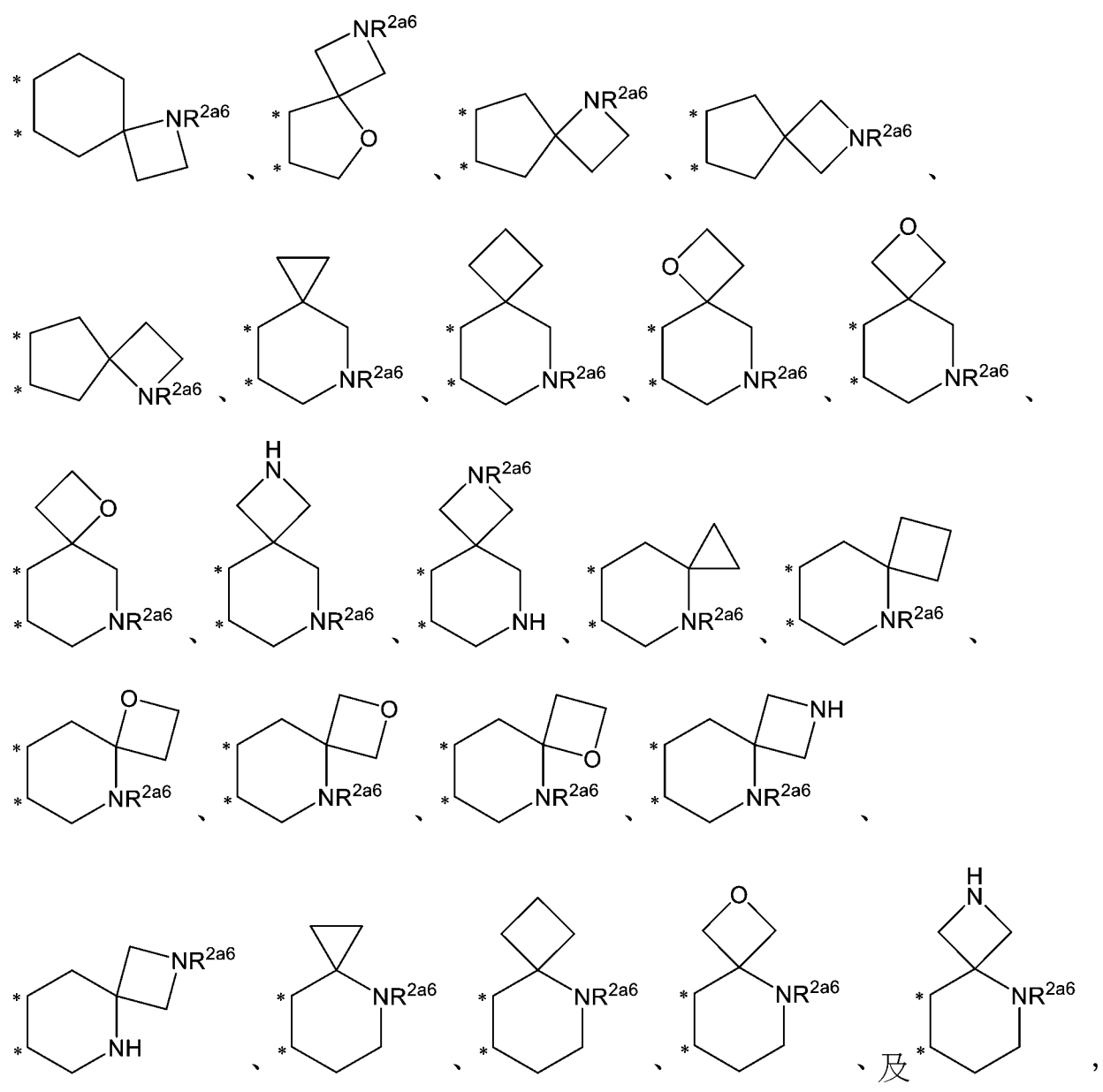
實施例64

【0136】 實施例1至24中任一者之化合物，其中環A可係6至12員含氮雙環雜環基，其中該6至12員含氮雙環雜環基之氮可選地經 R^{2a6} 取代；

實施例65

【0137】 如請求項64之化合物，其中該6至12員含氮雙環雜環基之氮可選





其中星號指示稠合鍵之位置。

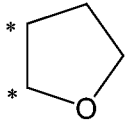
實施例66

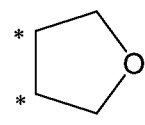
【0138】 實施例1至24中任一者之化合物，其中環A可係經 R^{2a7} 或 R^{2a8} 取代之5至7員含氧單環雜環基，其中當 R^{2a8} 存在時， R^{2a8} 係附接在相鄰於該5至7員含氧單環雜環基之氧的碳原子處，且該5至7員含氧單環雜環基不包括任何環氮。

實施例67

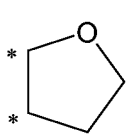
【0139】 實施例66之化合物，其中該經 R^{2a7} 或 R^{2a8} 取代之5至7員含氧單環雜環基；其中 R^{2a8} 係附接在相鄰於該5至7員含氧單環雜環基之氧的碳原子處，

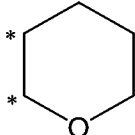
且該5至7員含氧單環雜環基不包括任何環氮，可選自：

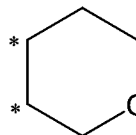


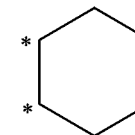


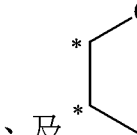
、

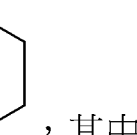




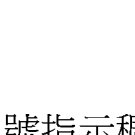








、及



，其中星號指示稠合鍵之位置，且 R^{3a7} 或 R^{3a8} 存在。

實施例68

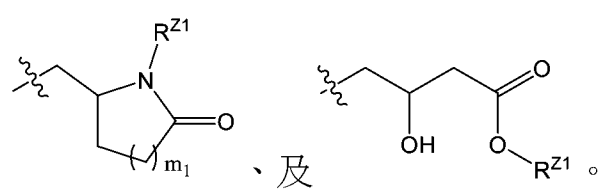
【0140】 實施例66或67之化合物，其中 R^{2a7} 可係 $-N(R^{m1})R^{n1}$ 。

實施例69

【0141】 實施例68之化合物，其中 R^{2a7} 可係 $-N(C_{1-4}\text{烷基})R^{n1}$ ，其中該 C_{1-4} 烷基可選地經一或二或三個取代基取代，該取代基係獨立地選自鹵素、氰基、羥基、 $-C_{1-4}$ 烷氧基、 $-C_{1-4}$ 鹵烷基、 $-C_{1-4}$ 鹵烷氧基、 $-C(=O)OR^{Z1}$ 、 $-C(=O)NHS(=O)_2R^{Z3}$ 、 $-C(=O)N(R^{Z1})R^{Z2}$ 、 $-S(=O)_2R^{Z3}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{Z1})R^{Z2}$ 、 $-N(R^{Z1})C(=O)R^{Z3}$ 、 $-N(R^{Z1})S(=O)R^{Z3}$ 、 $-N(R^{Z1})C(=O)N(R^{Z2})R^{Z3}$ 、及 $-N(R^{Z1})S(=O)N(R^{Z2})R^{Z3}$ 。

實施例70

【0142】 實施例68之化合物，其中 R^{m1} 可係 $-R^{x2}$ ，其中 $-R^{x2}$ 可選自：



實施例71

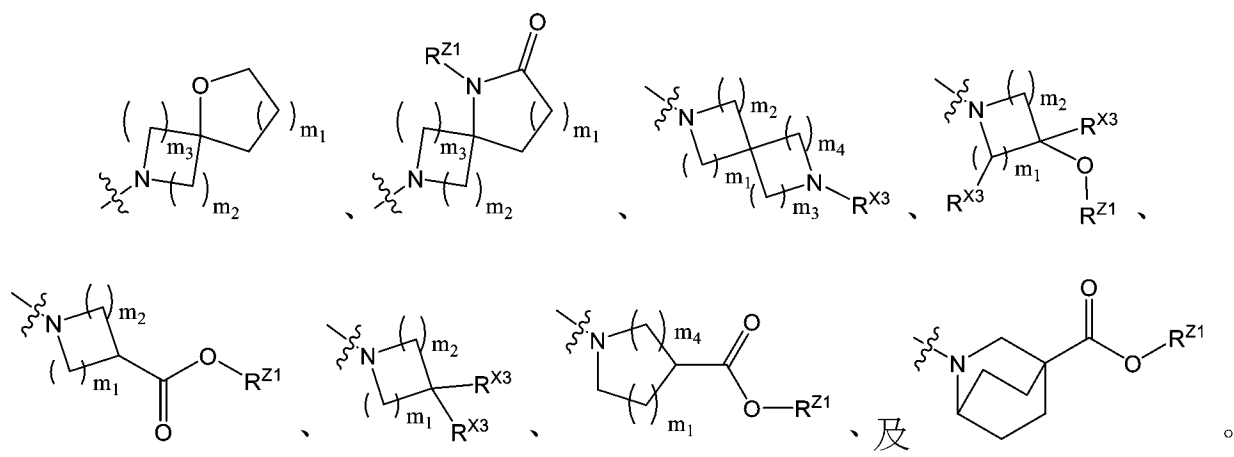
【0143】 實施例70之化合物，其中 m_1 可係1。

實施例72

【0144】 實施例69或70之化合物，其中 R^{2a7} 可係 $-R^{x1}$ 。

實施例73

【0145】 實施例72之化合物，其中 $-R^{x1}$ 可選自：



實施例74

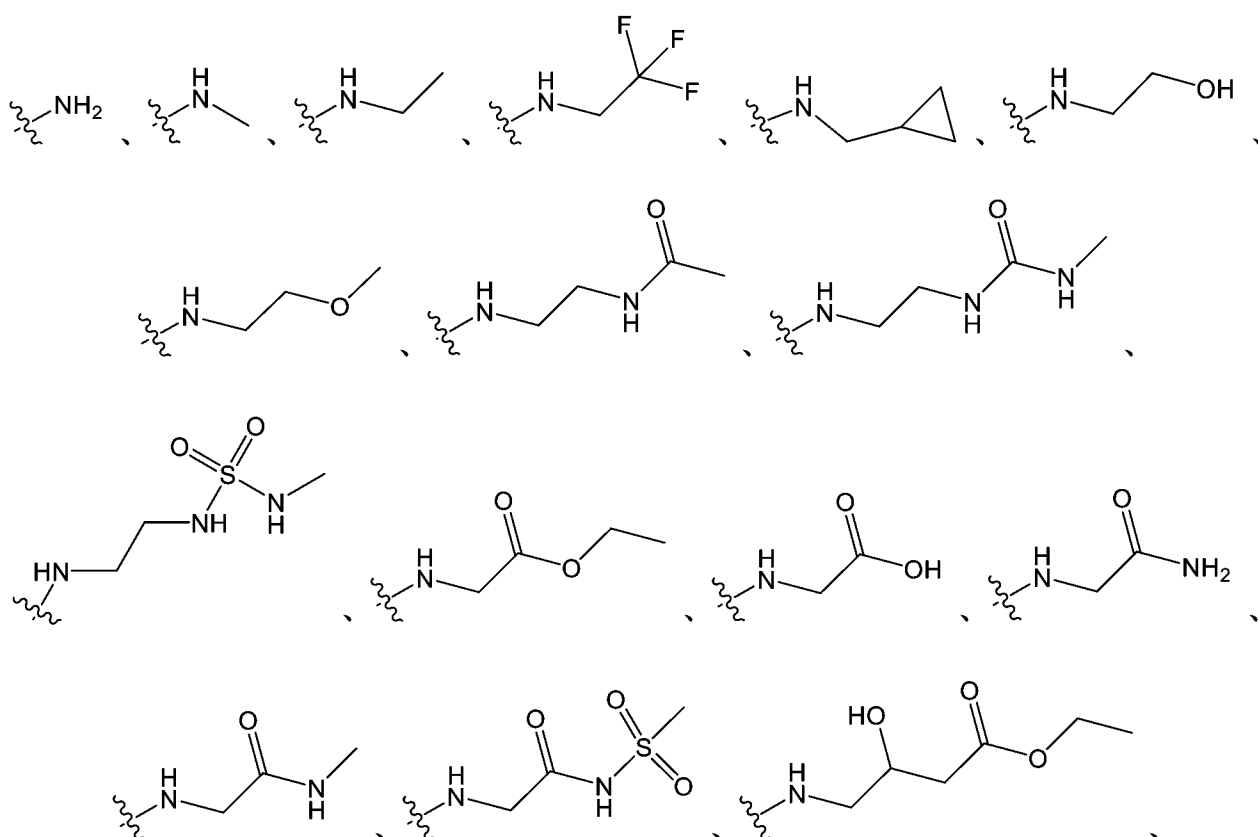
【0146】 實施例73之化合物，其中 m_1 、 m_2 、 m_3 、及 m_4 可各係1。

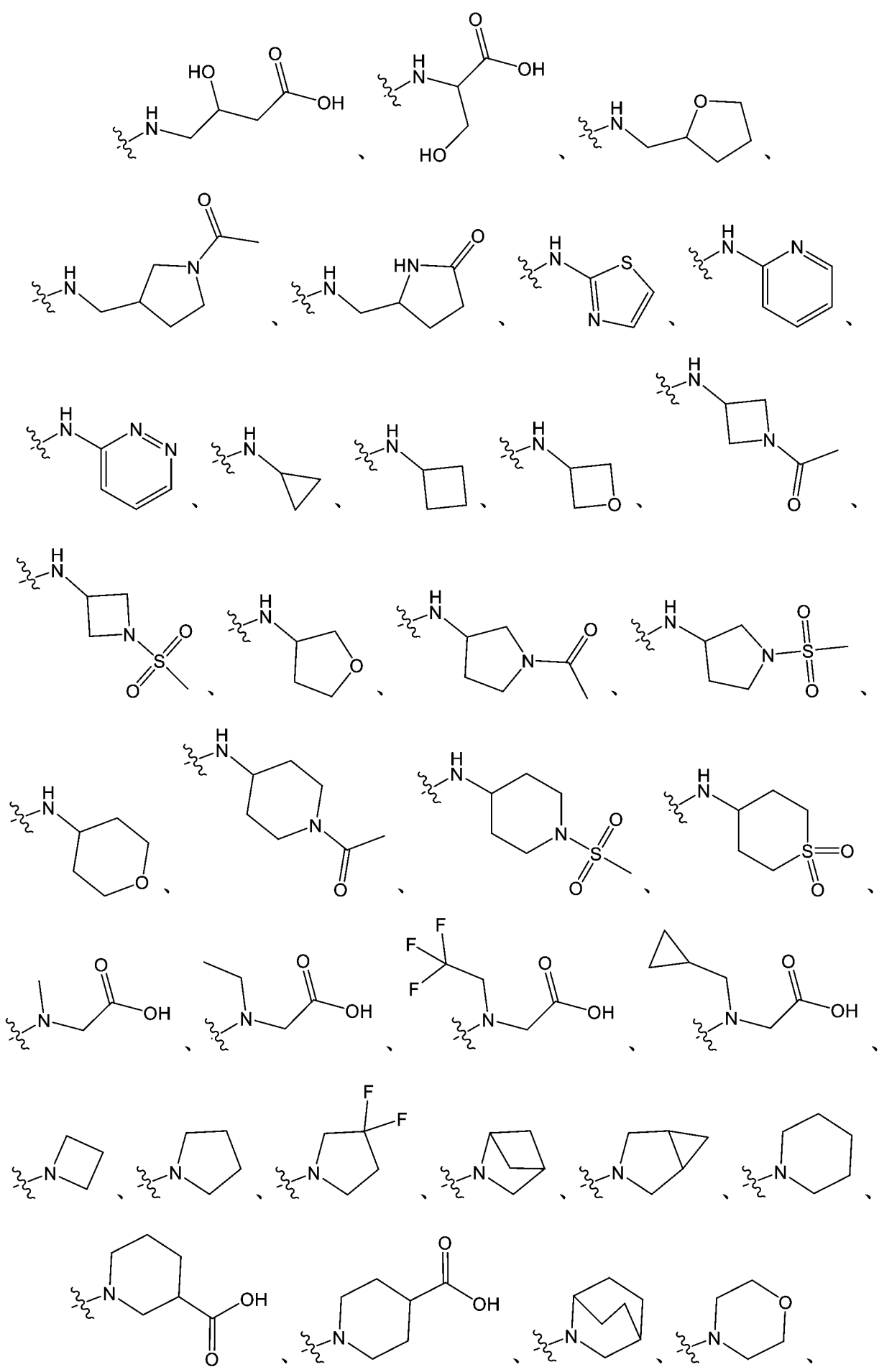
表單編號 A0202

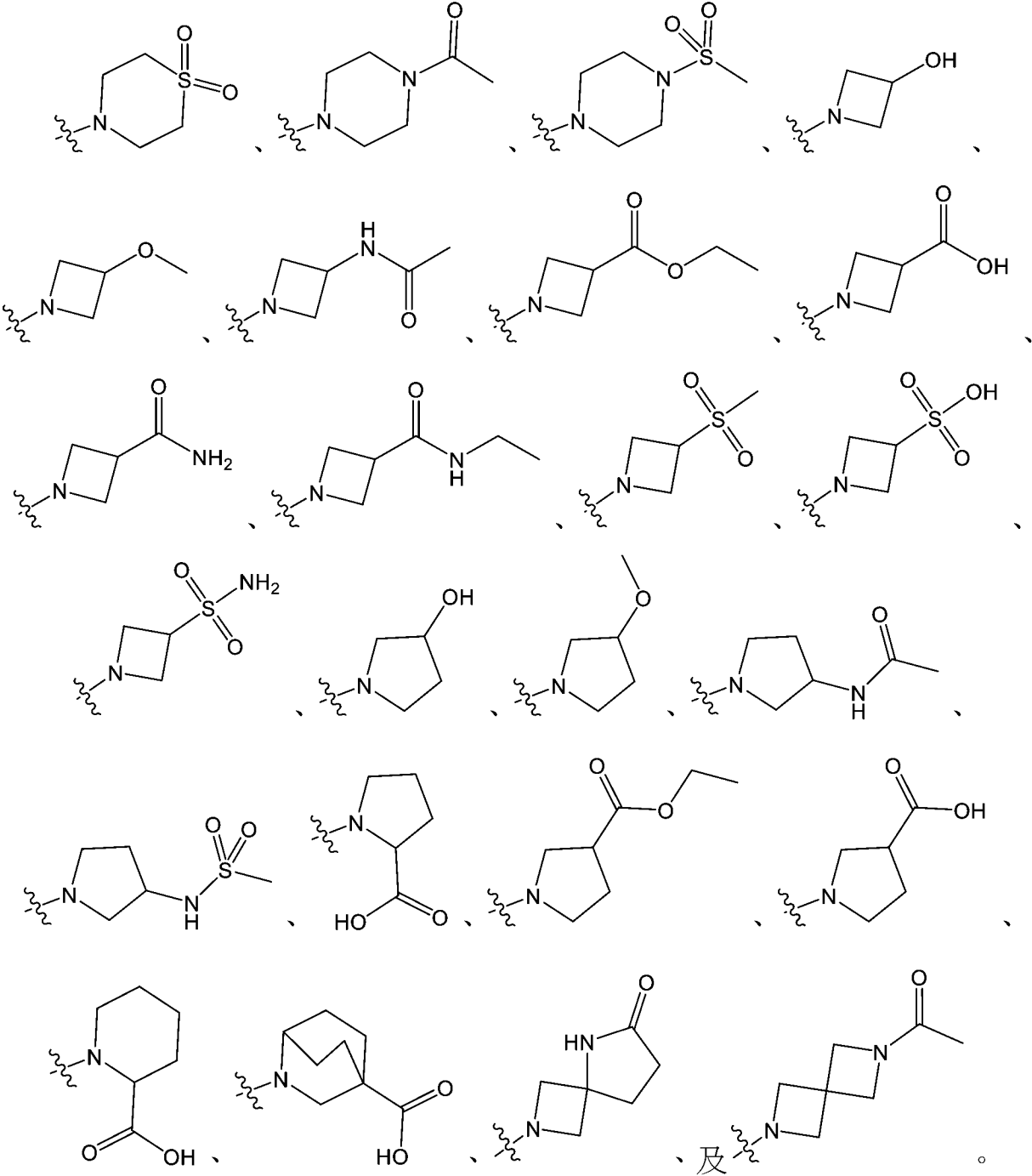
1103307342-0

【0148】 實施例68至71中任一者之化合物，其中Rⁿ¹可係氫。

【0149】 實施例66或67之化合物，其中R^{2a7}可選自：





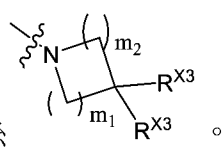


實施例78

【0150】 實施例66至77中任一者之化合物，其中R^{2a8}可係-(C₁₋₄烷基)R^{x1}。

實施例79

【0151】 如請求項78之化合物，其中-R^{x1}係



實施例80

【0152】 如請求項79之化合物，其中m₁及m₂各係1。

實施例81

【0153】 如請求項79或80之化合物，其中R^{Z1}係氫。

實施例82

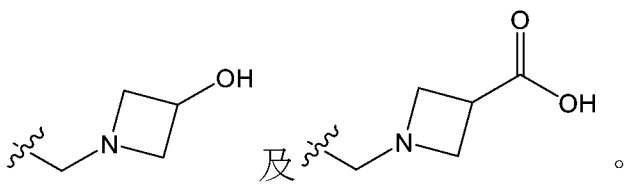
【0154】 如請求項79之化合物，其中R^{x3}係-C(=O)OR^{Z1}。

實施例83

【0155】 如請求項82之化合物，其中R^{Z1}係氫或-C₁₋₄烷基。

實施例84

【0156】 如請求項66至79中任一項之化合物，其中R^{2a8}係選自由下列所組成之群組：



實施例85

【0157】 實施例1至84中任一者之化合物，其中 R^1 可係-C₁₋₄烷基。

實施例86

【0158】 實施例1至84中任一者之化合物，其中 R^1 可係-C₁₋₄鹵烷基。

實施例87

【0159】 實施例1至84中任一者之化合物，其中 R^1 可係-單環C₃₋₆環烷基。

實施例88

【0160】 實施例1至84中任一者之化合物，其中 R^1 可係-(C₁₋₄烷基)單環C₃₋₆環烷基。

實施例89

【0161】 實施例1至84中任一者之化合物，其中 R^1 可係4至6員單環雜環。

實施例90

【0162】 實施例1至84中任一者之化合物，其中 R^1 可係芳基(C₁₋₄烷基)。
舉一實例而言， R^1 可係苄基。

實施例91

【0163】 實施例1至84中任一者之化合物，其中 R^1 可係-(C_{1-4} 烷基)5或6員單環雜芳基。在一些實施例中， R^1 可係含氮-(C_{1-4} 烷基)5或6員單環雜芳基，諸如-(CH_2)吡啶。

實施例92

【0164】 實施例1至91中任一者之化合物，其中 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3e} 、 R^{3f} 、及 R^{3g} 可各係氫。

實施例93

【0165】 實施例1至92中任一者之化合物，其中 R^{3d} 及 R^{3h} 可各係鹵素。

實施例94

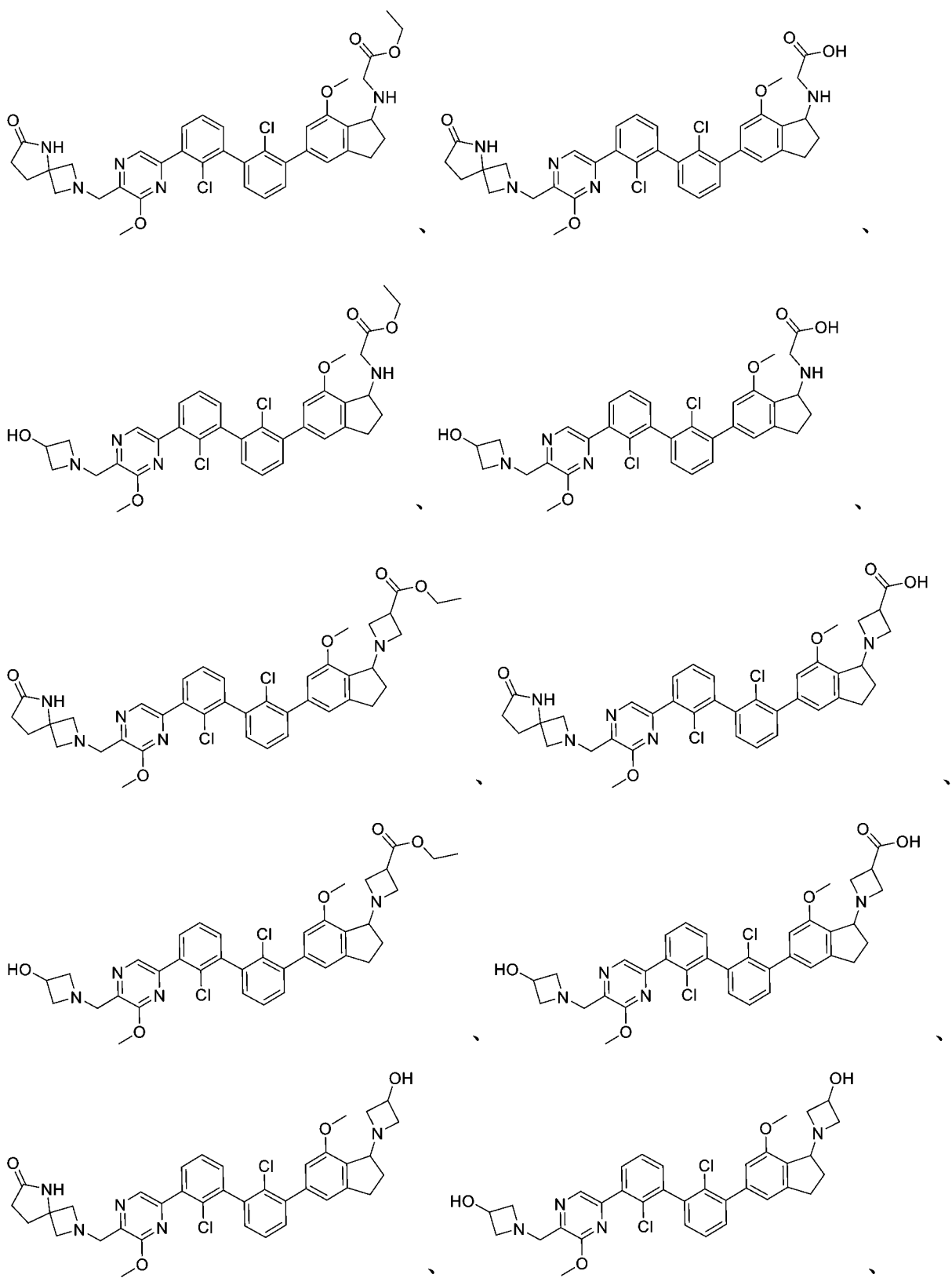
【0166】 實施例1至92中任一者之化合物，其中 R^{3d} 可係鹵素；且 R^{3h} 可係- CH_3 。

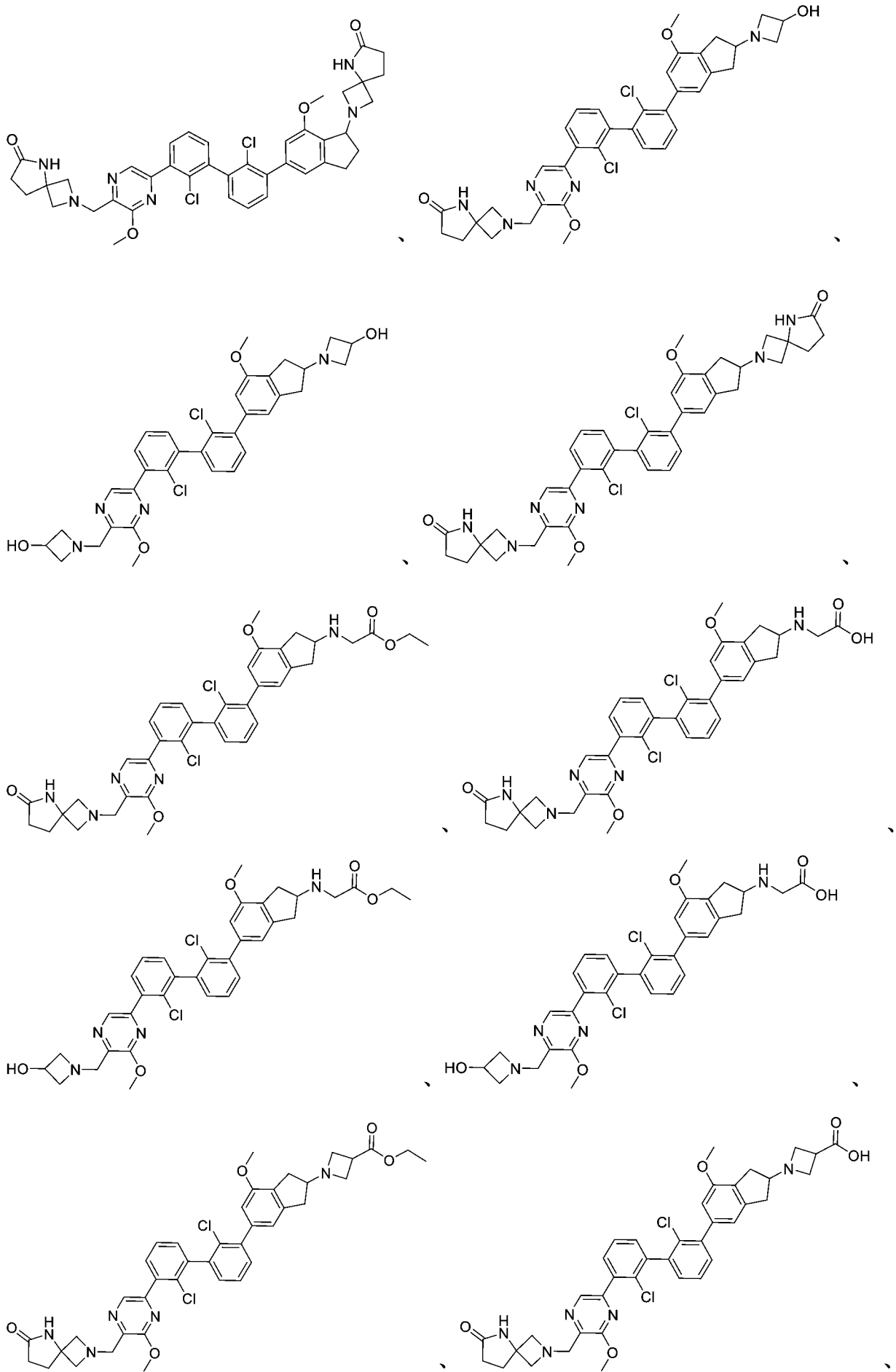
實施例95

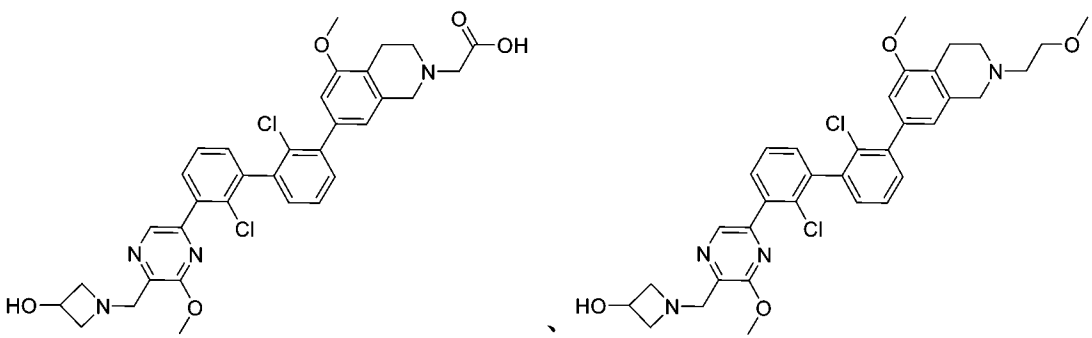
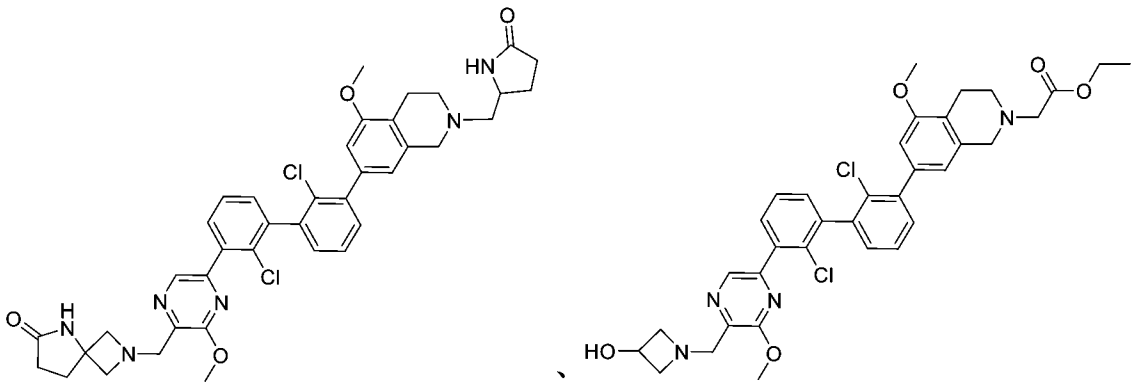
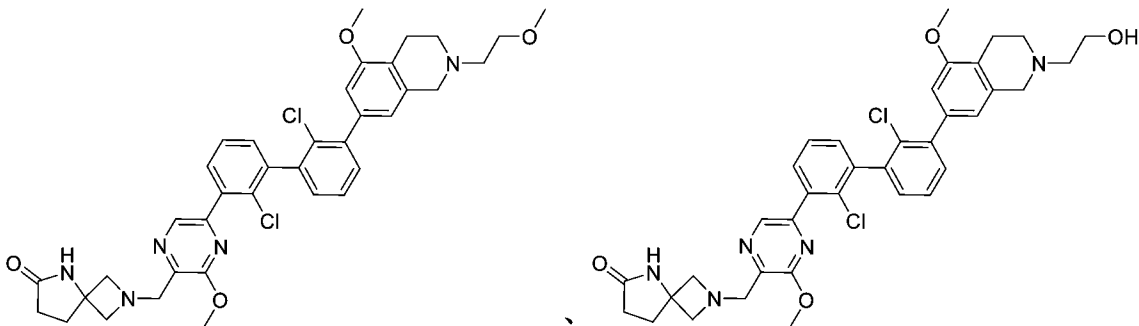
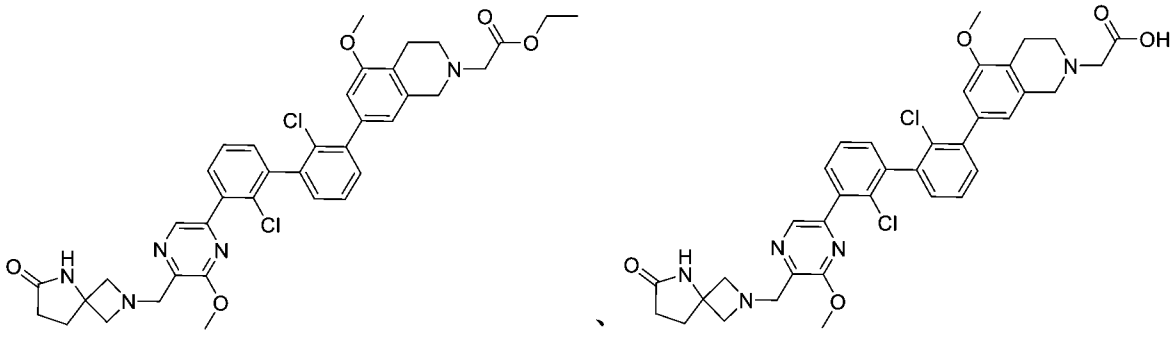
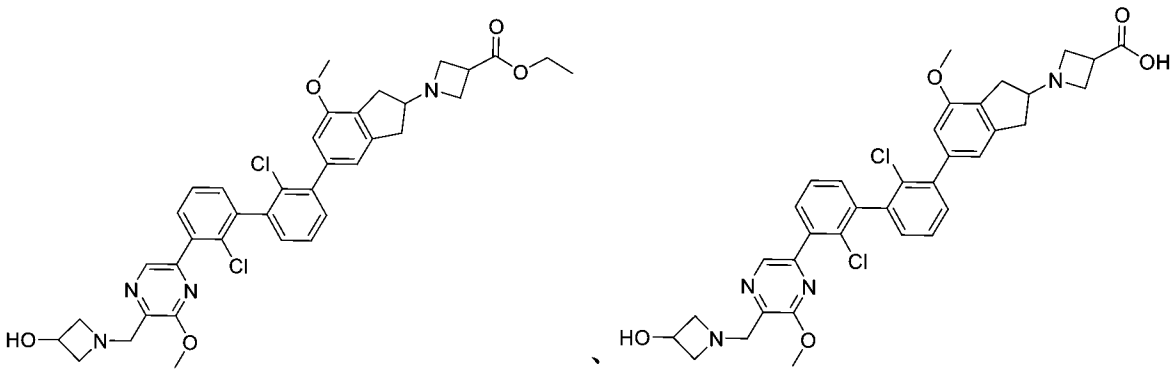
【0167】 實施例93或94之化合物，其中該鹵素可係氯基或氟基。

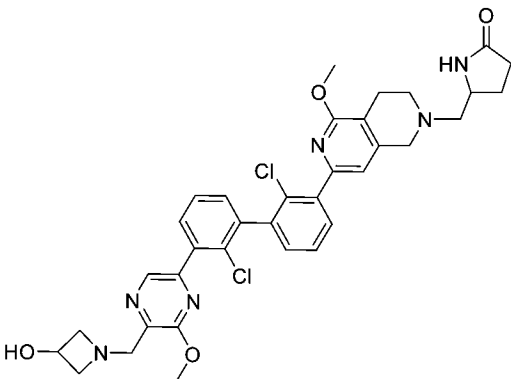
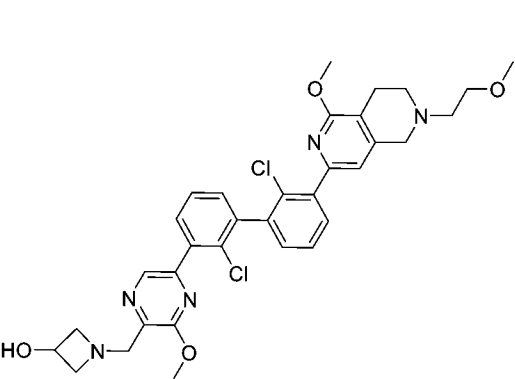
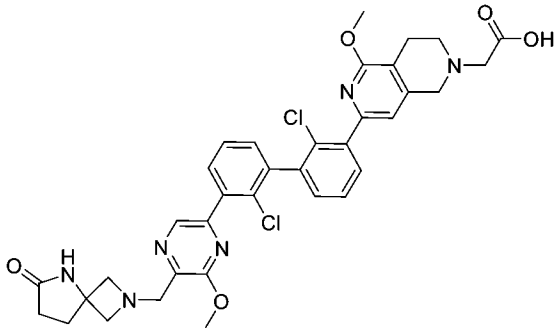
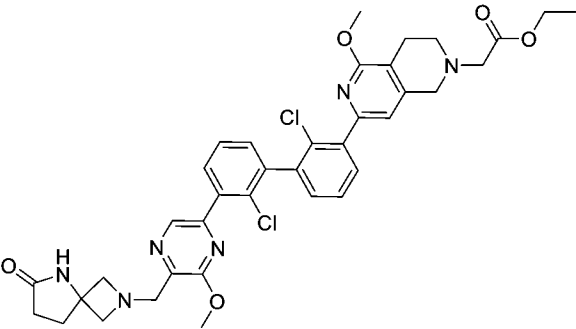
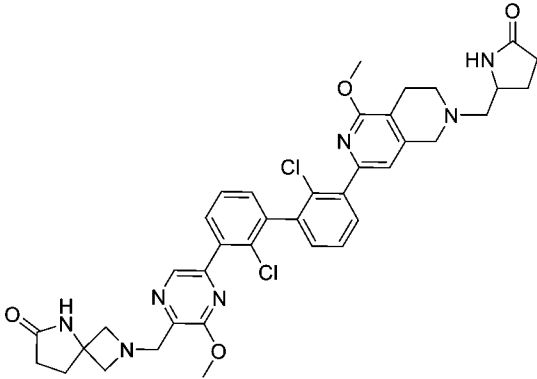
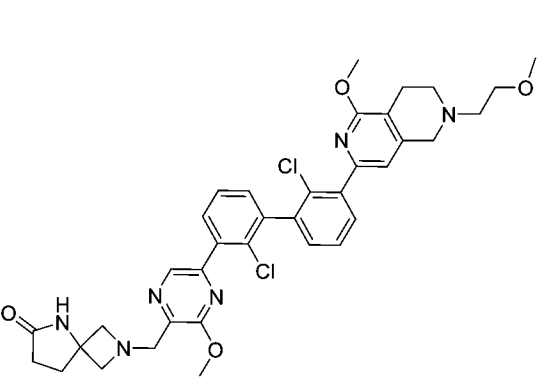
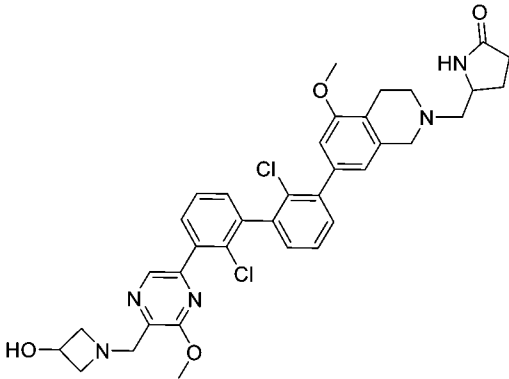
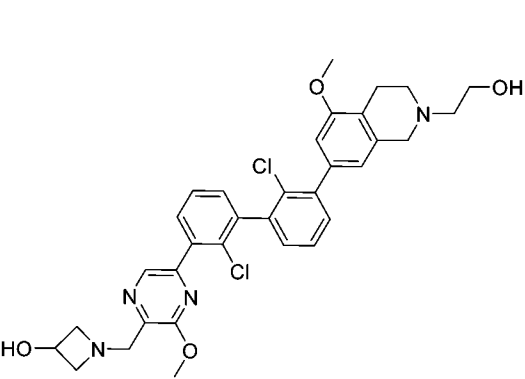
實施例96

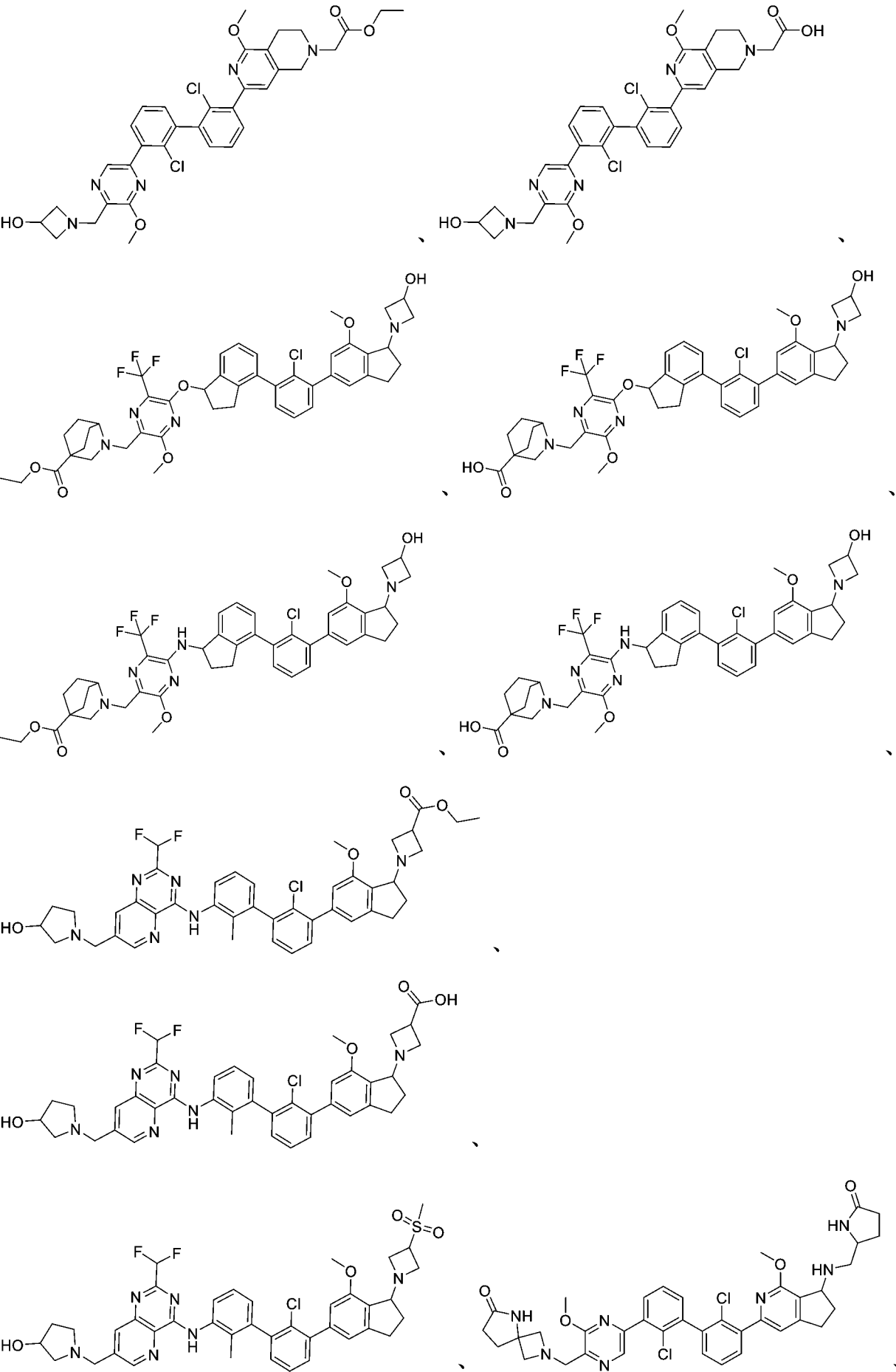
【0168】 實施例1之化合物，其係選自：

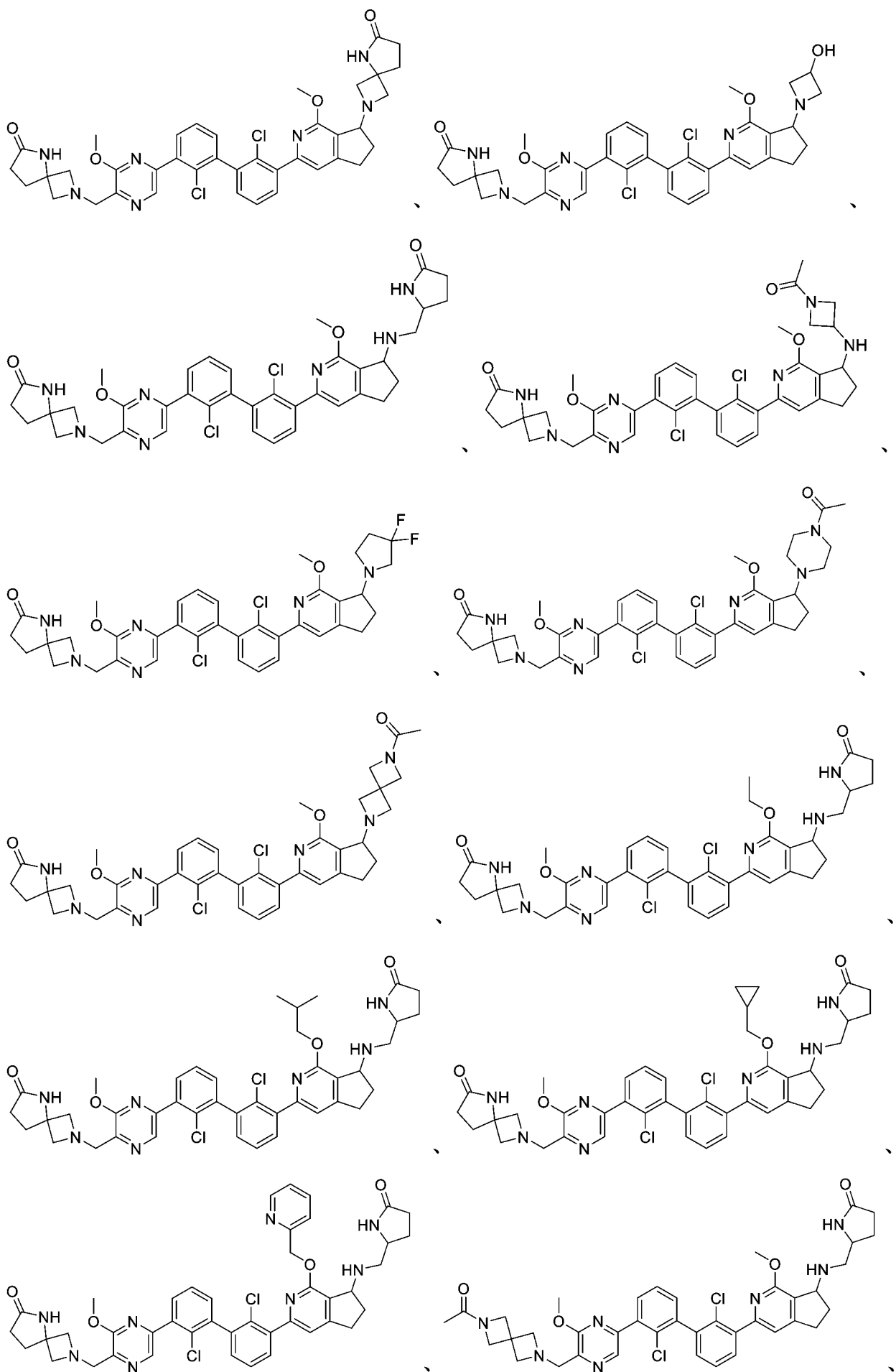


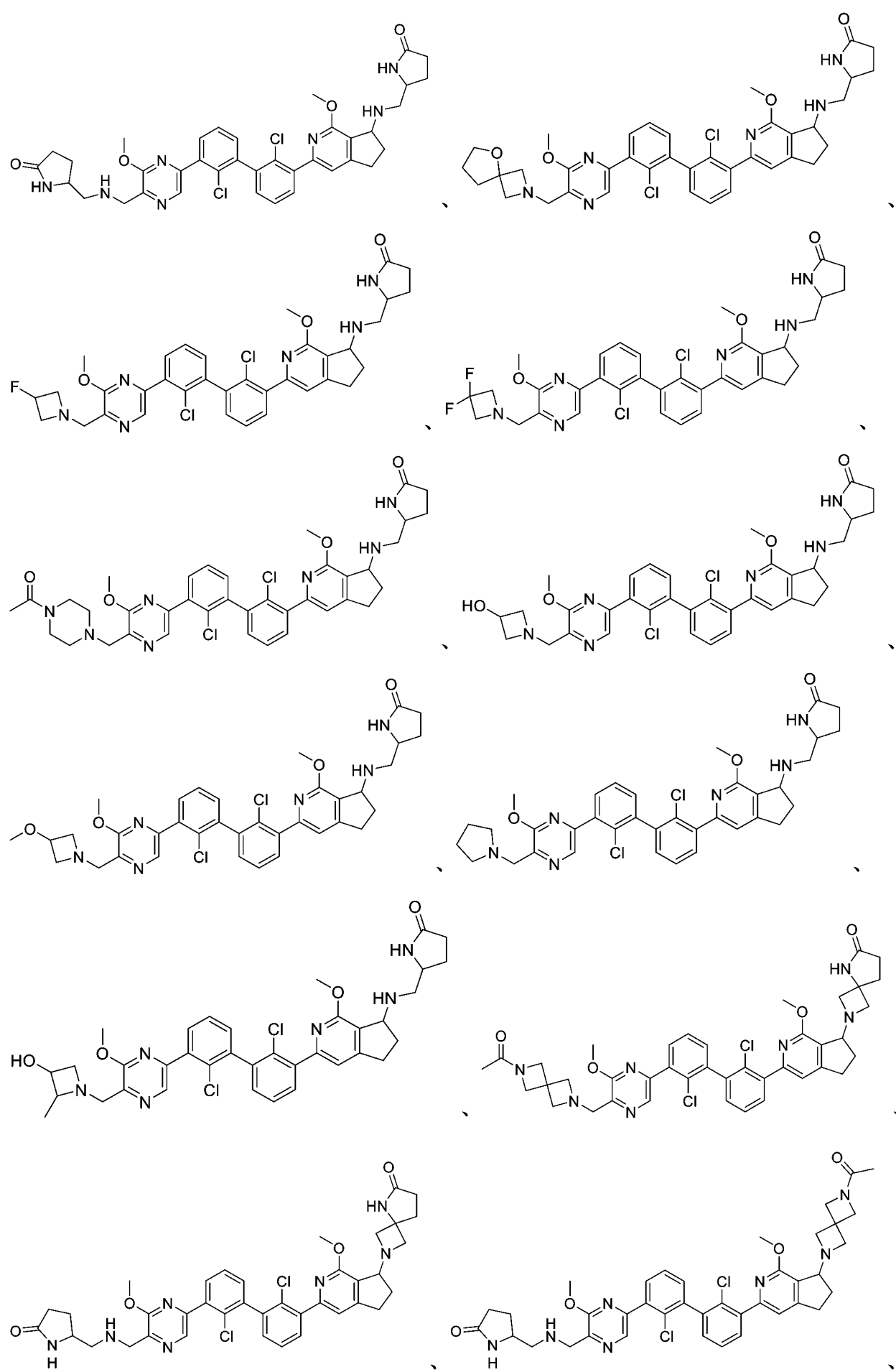


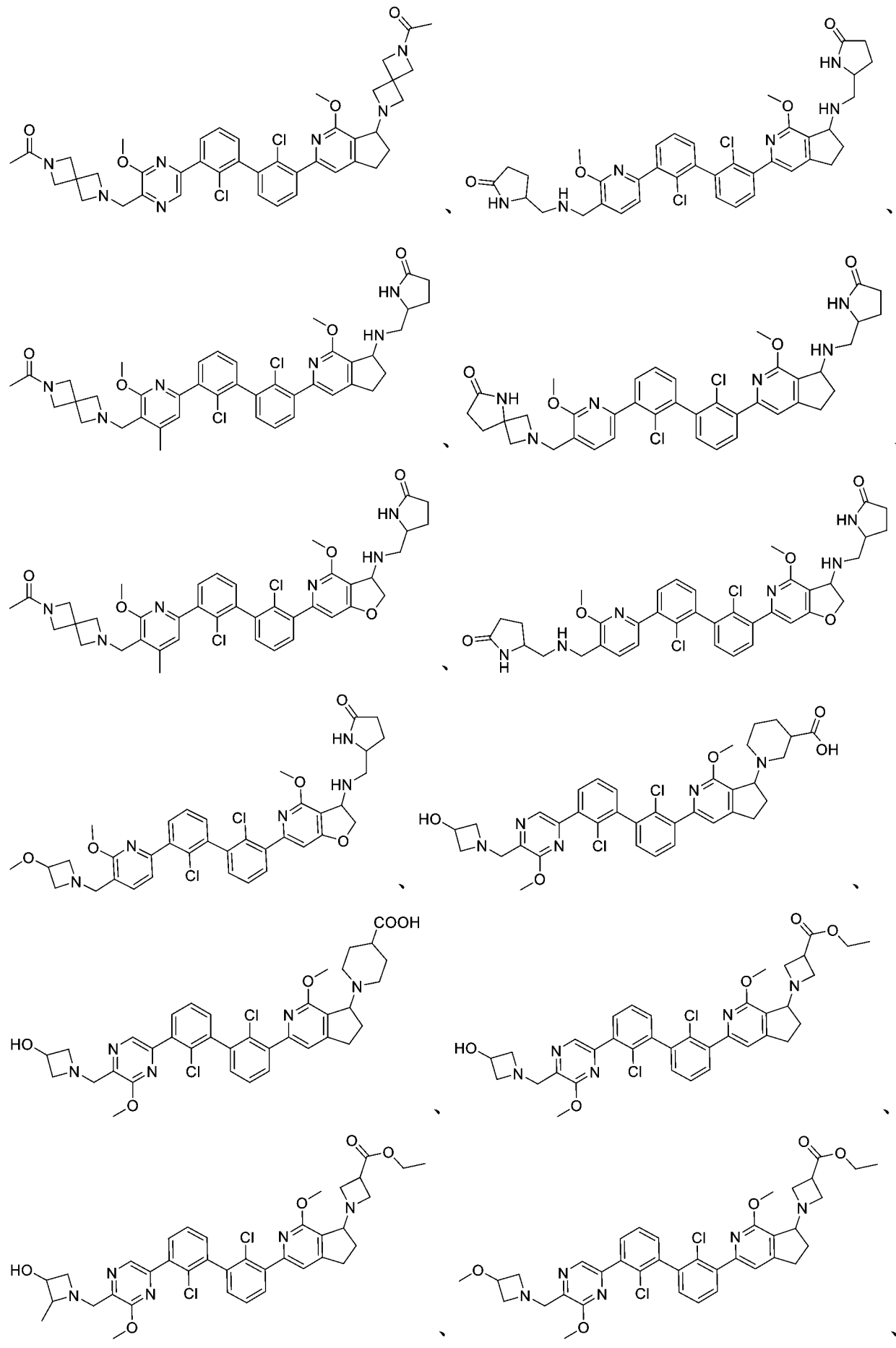


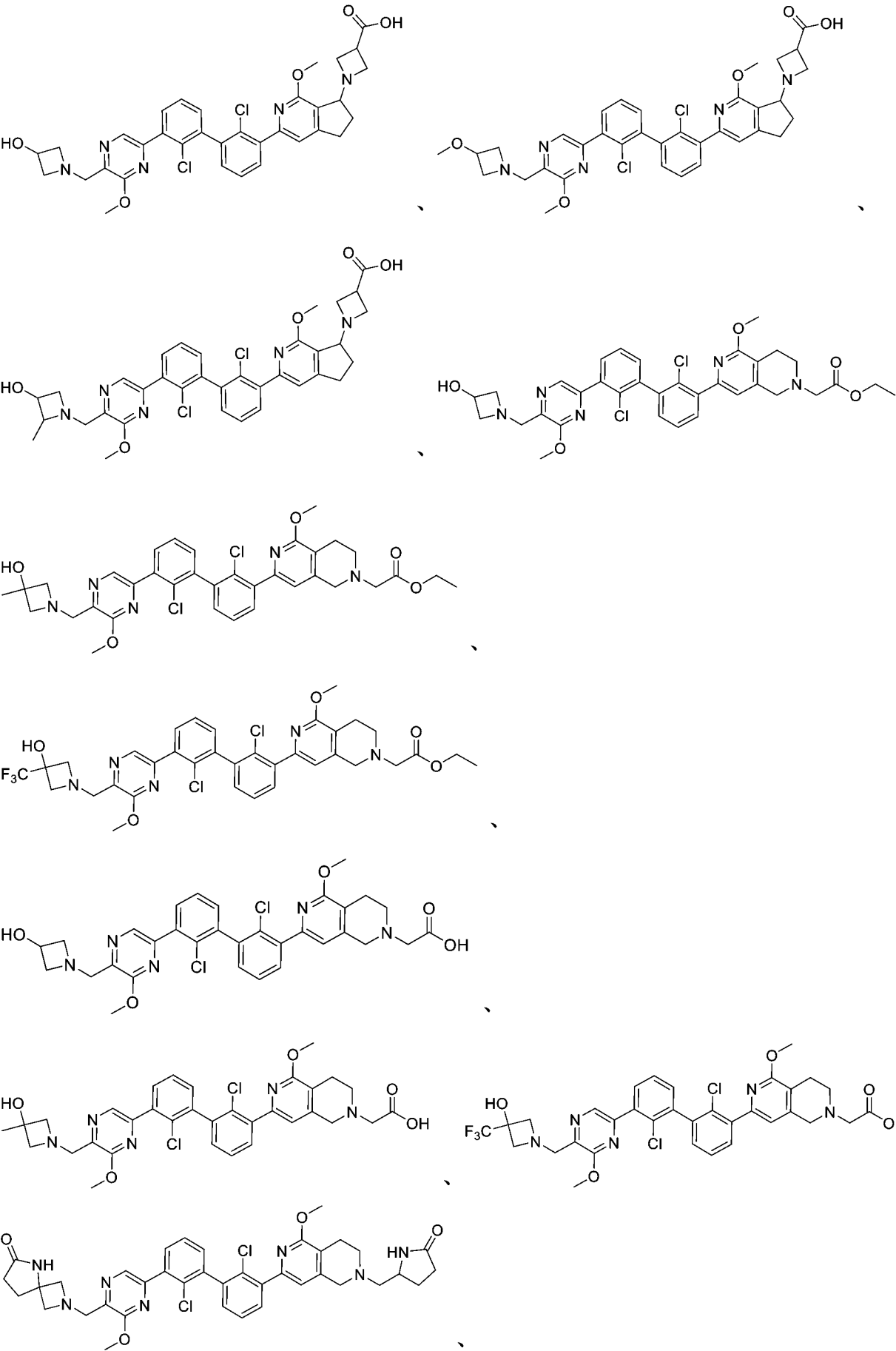


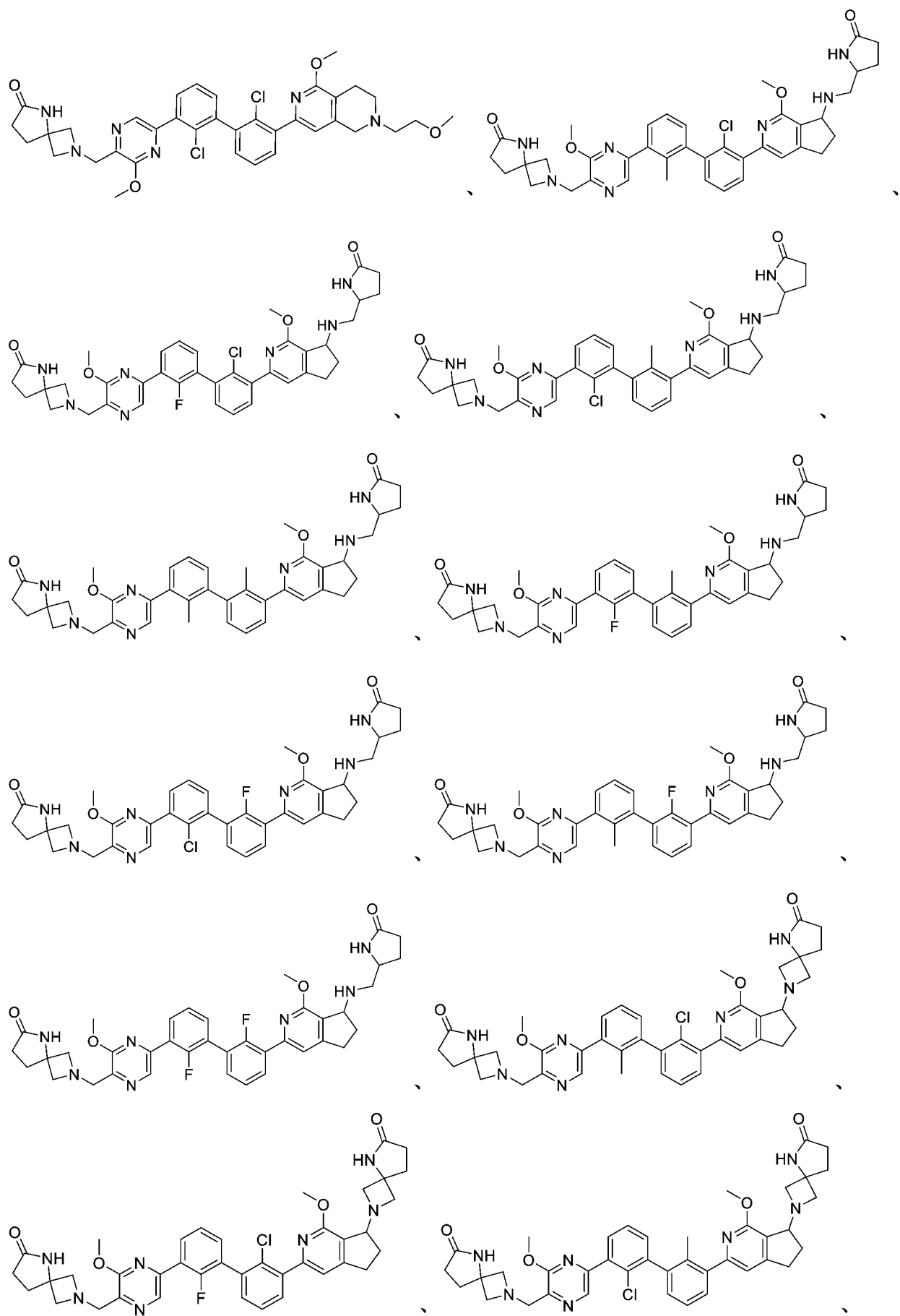


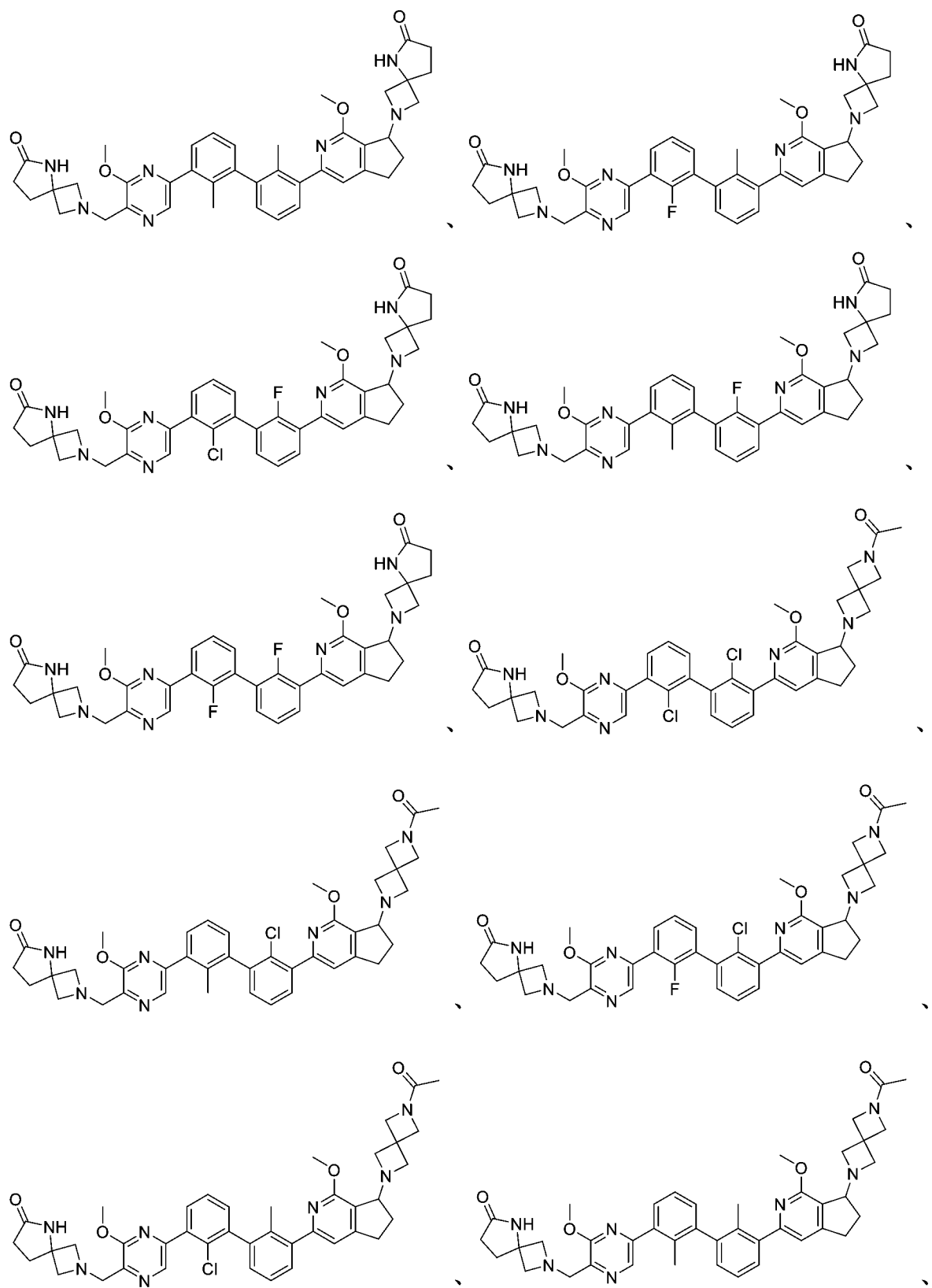


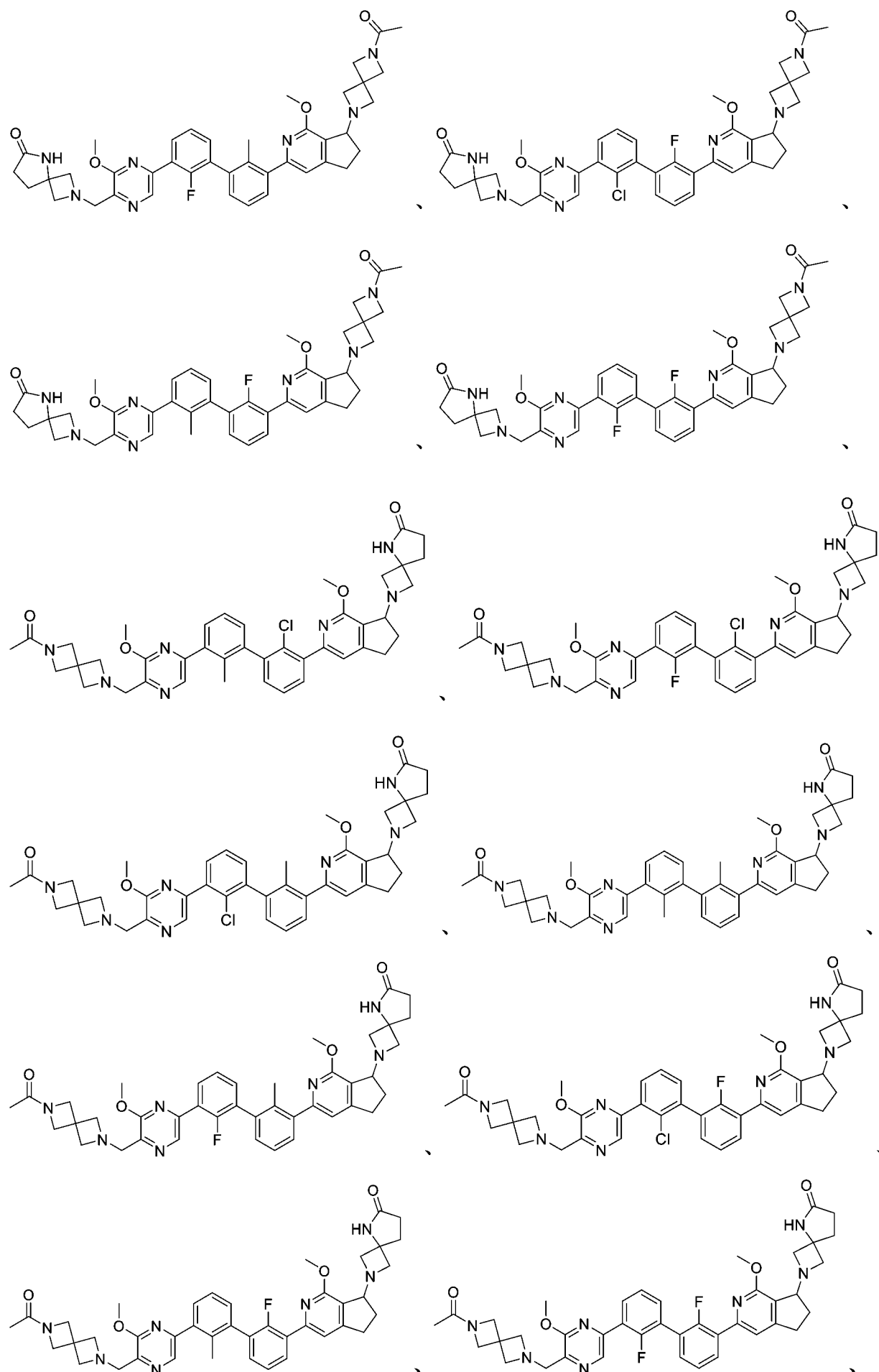


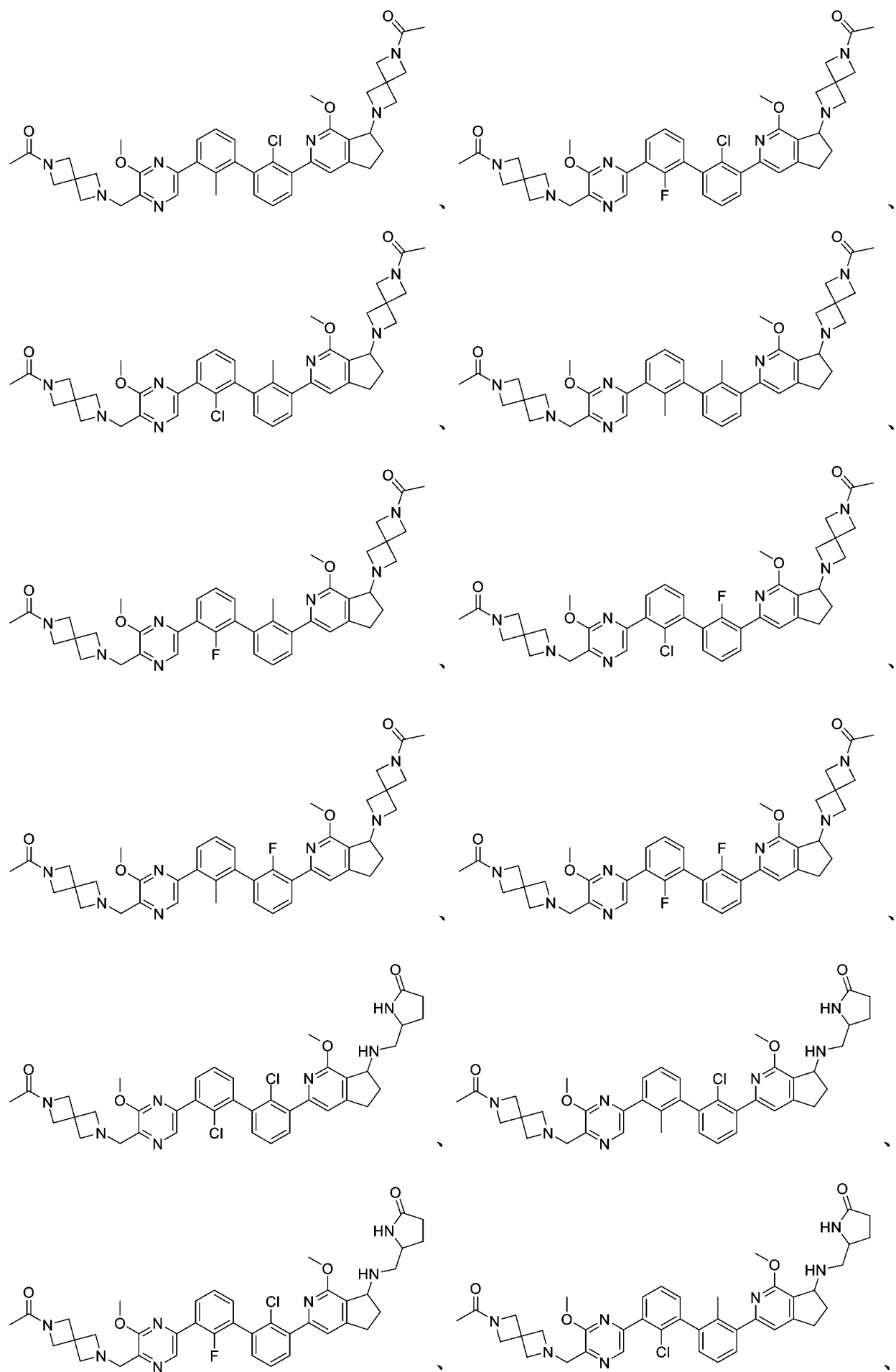


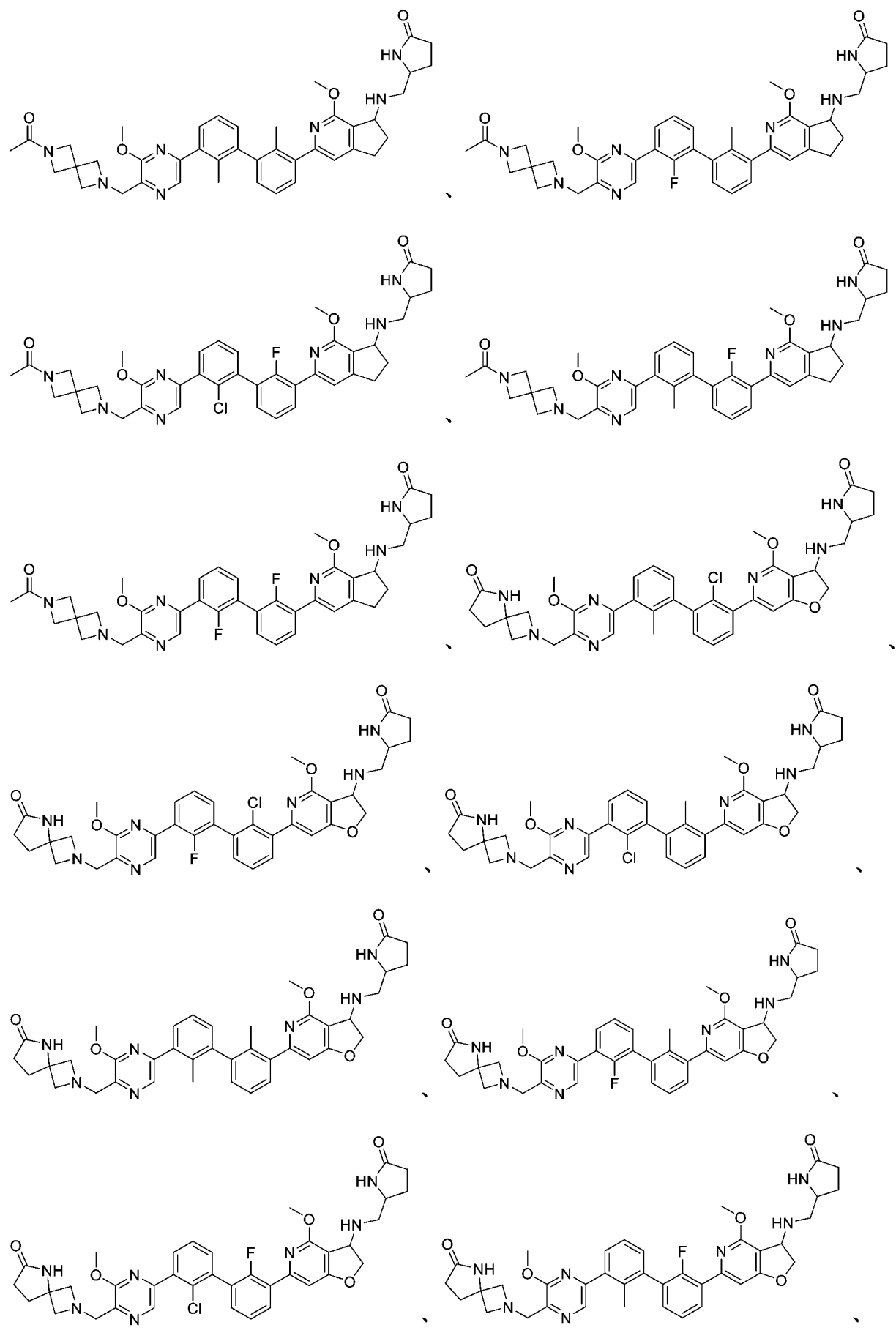


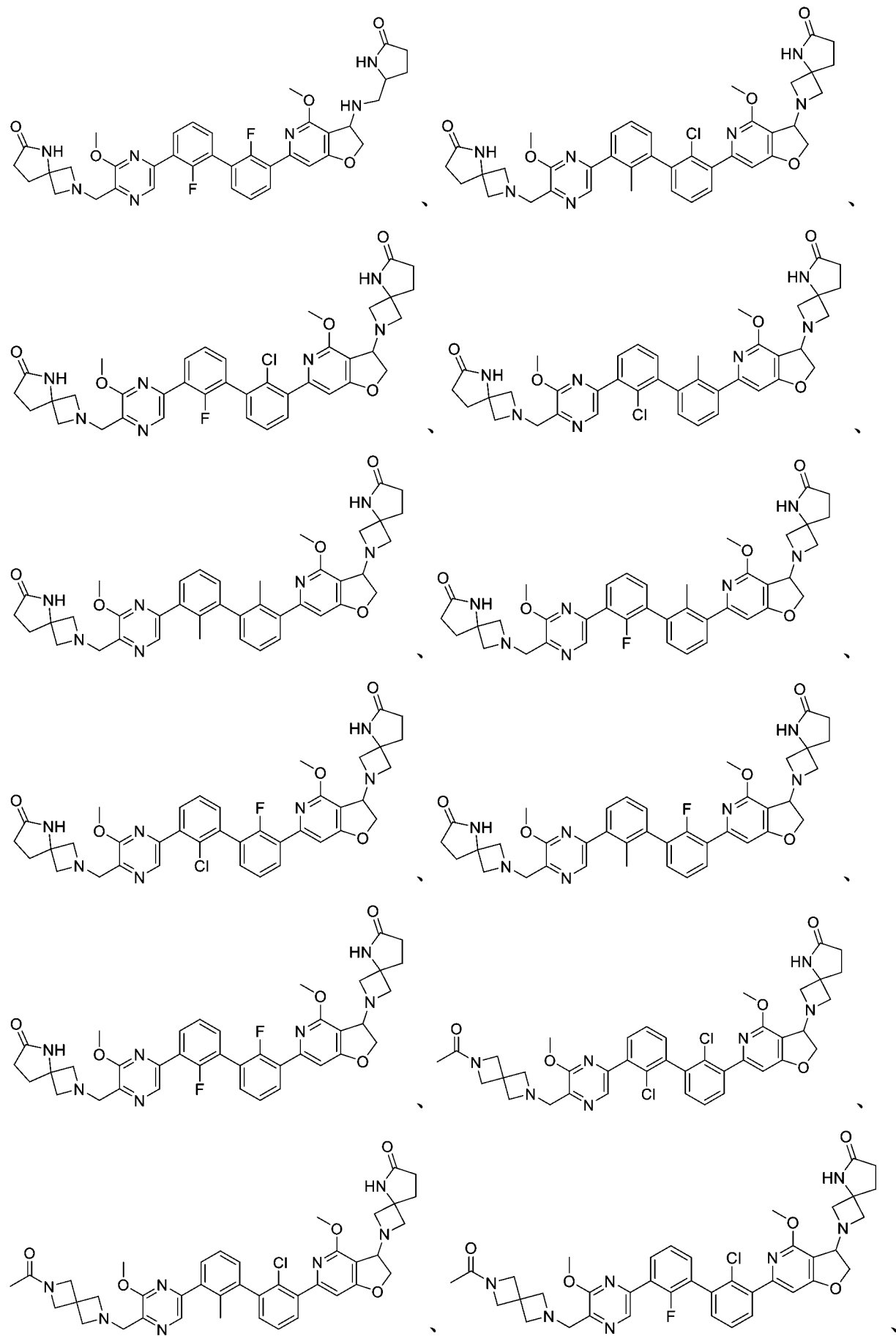


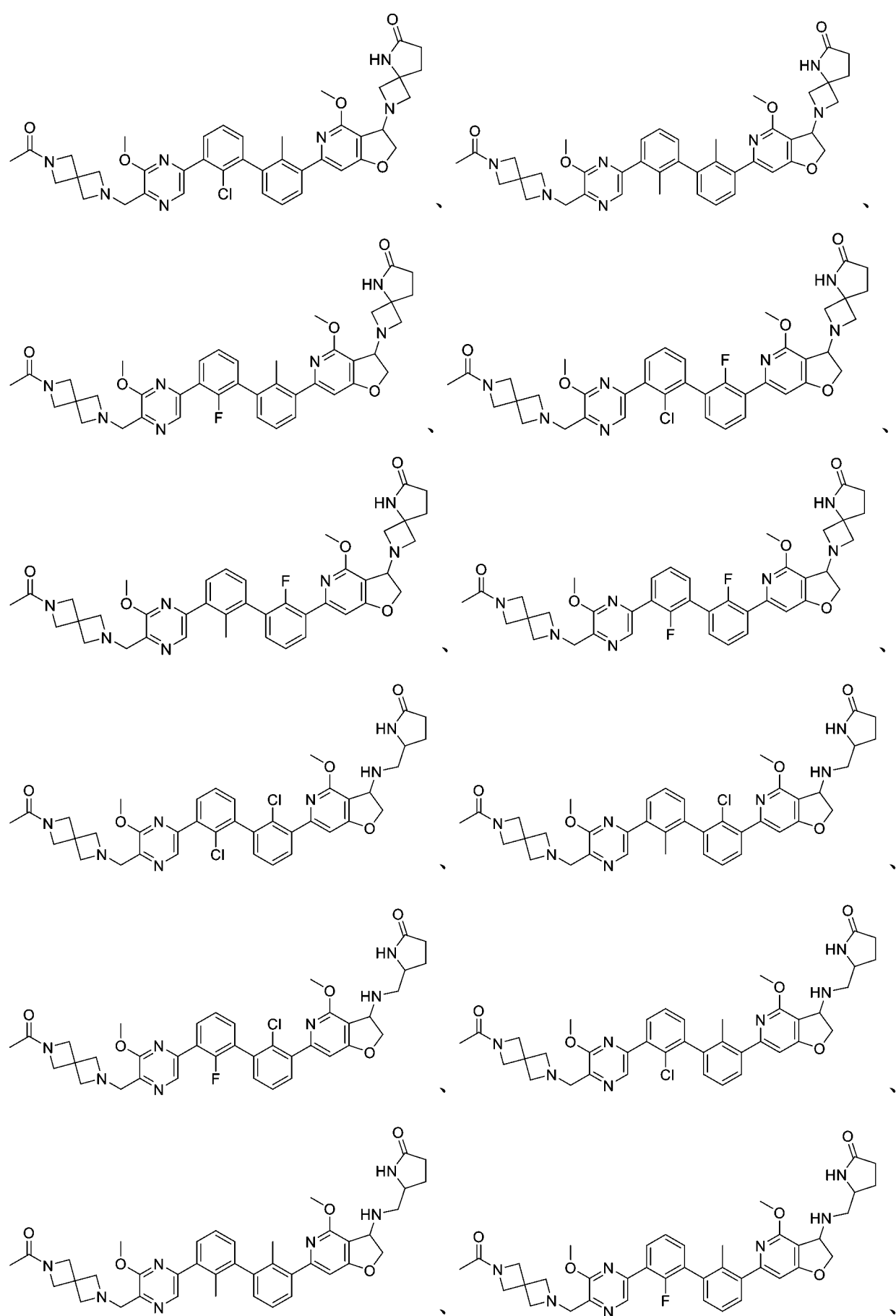


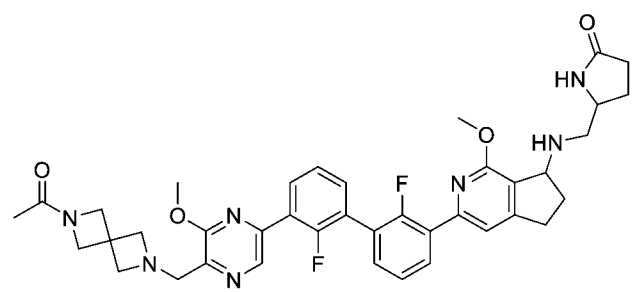
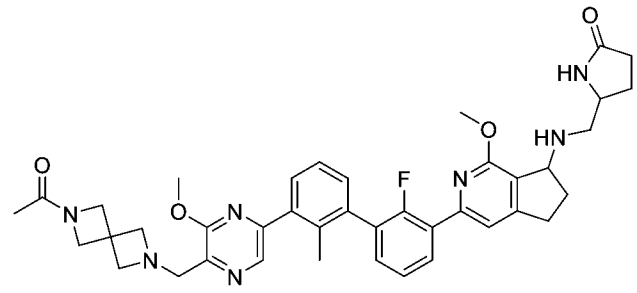
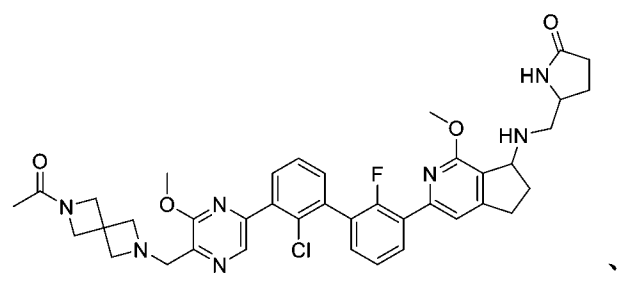










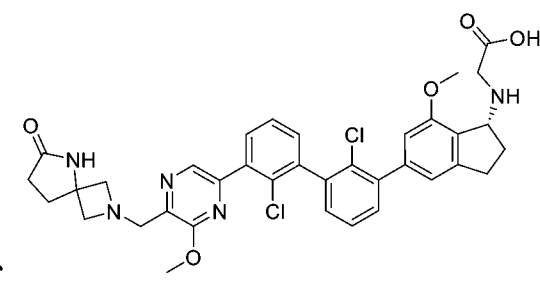
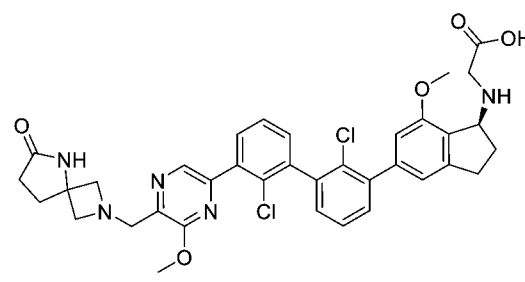
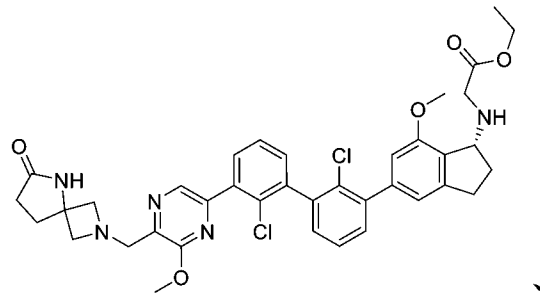
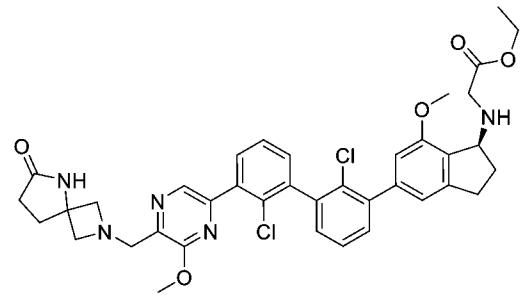


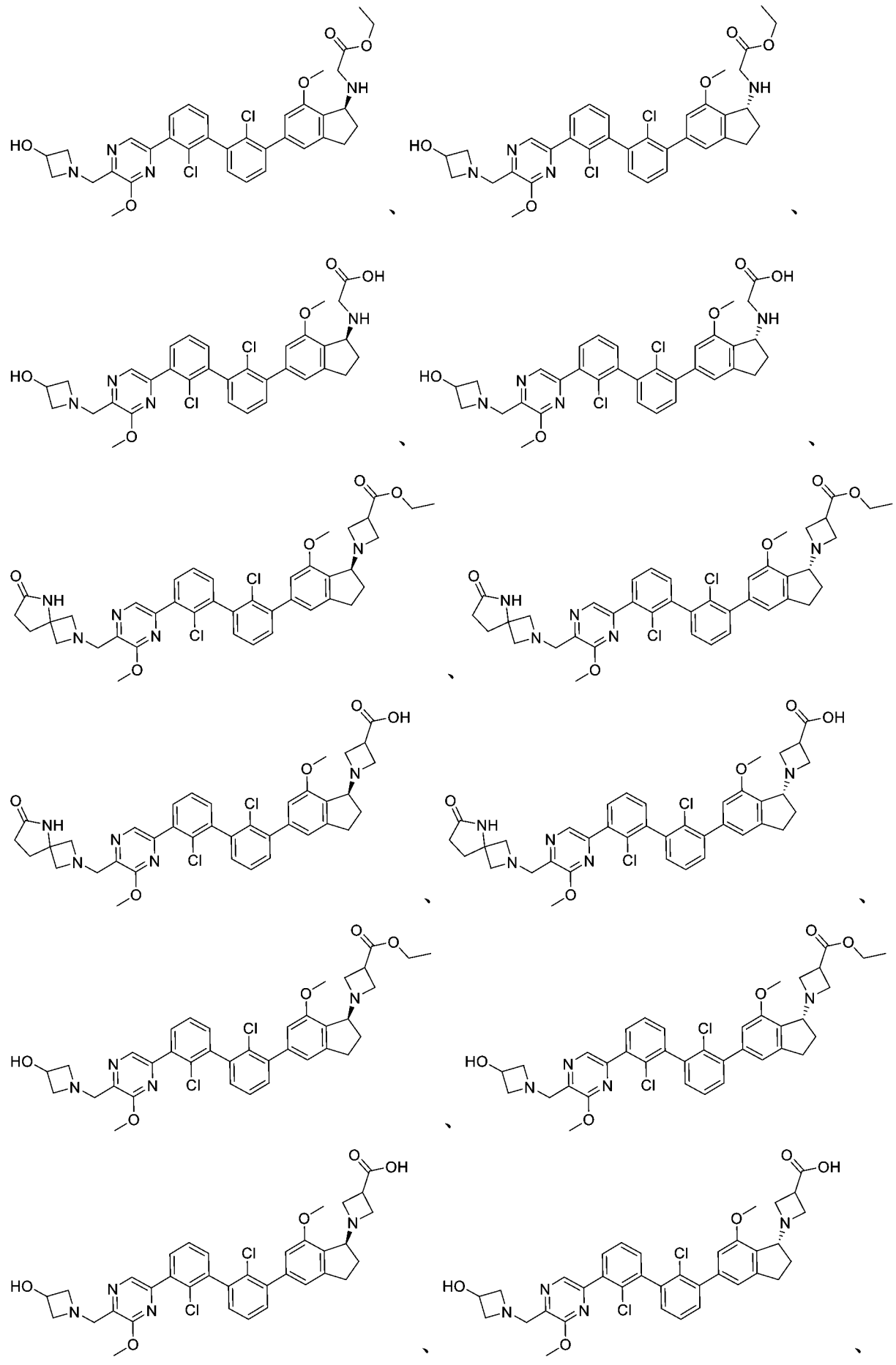
、及

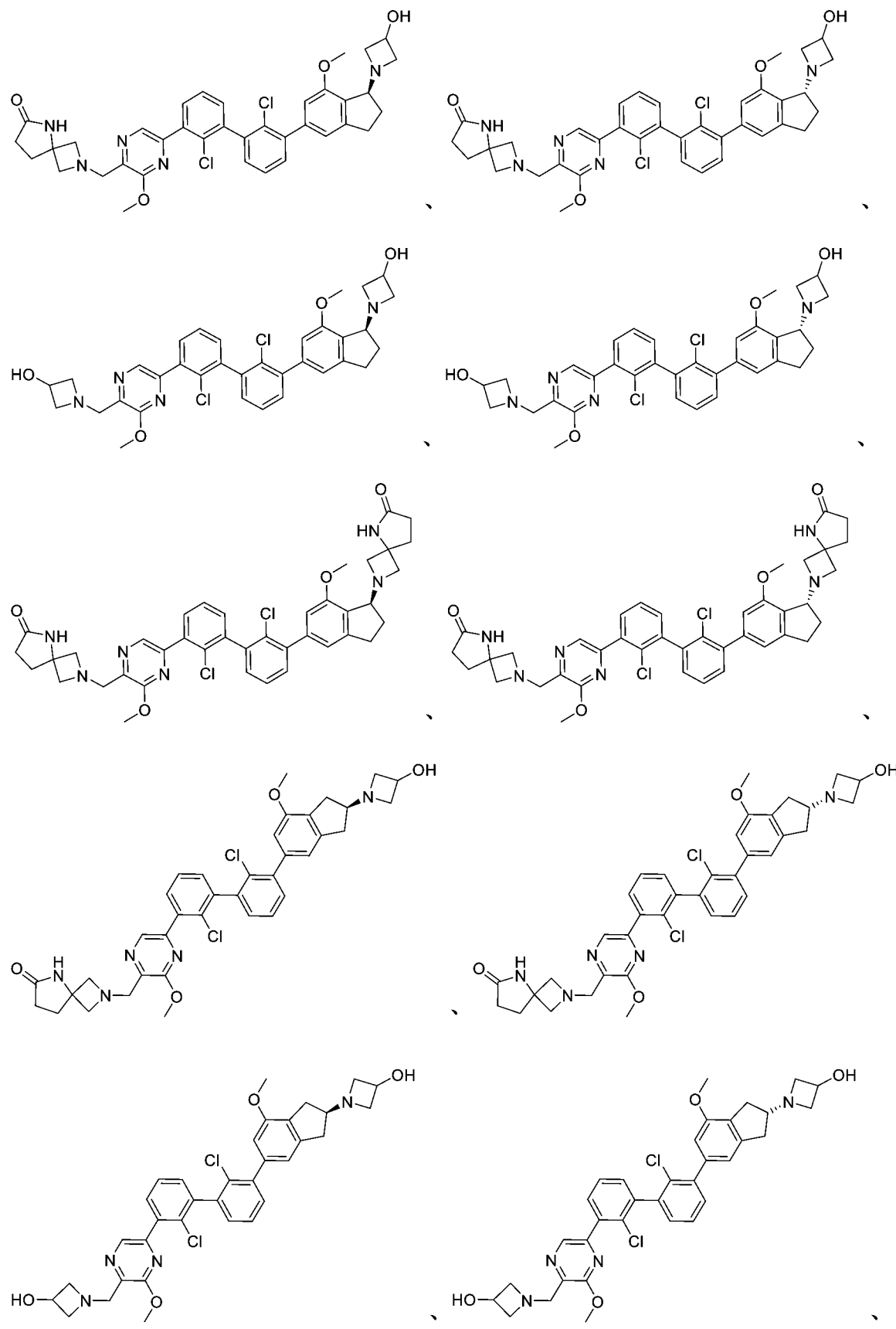
、或任何前述者的醫藥上可接受之鹽。

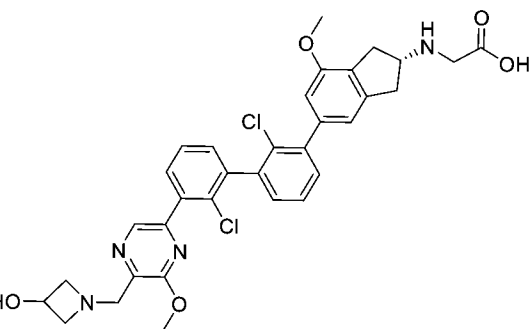
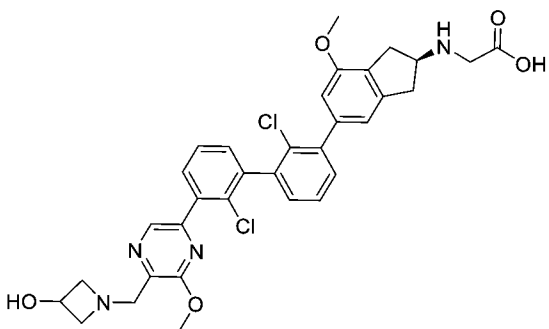
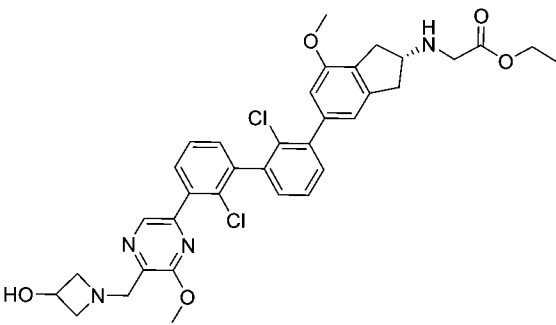
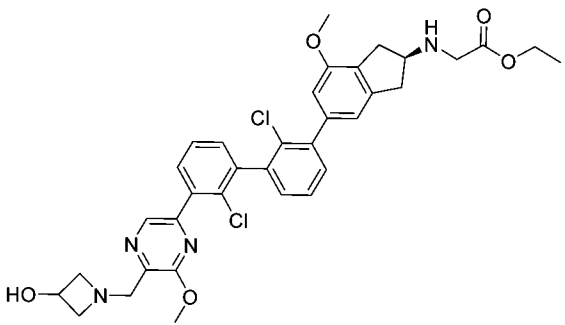
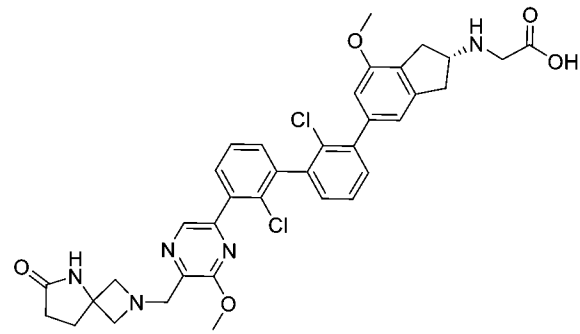
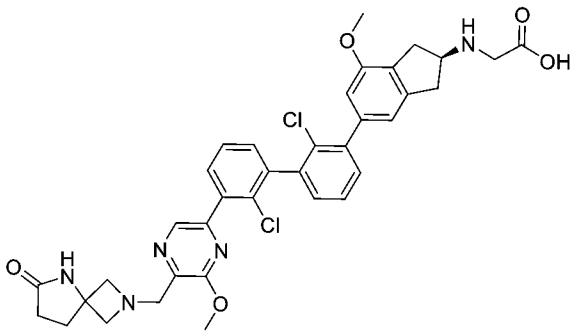
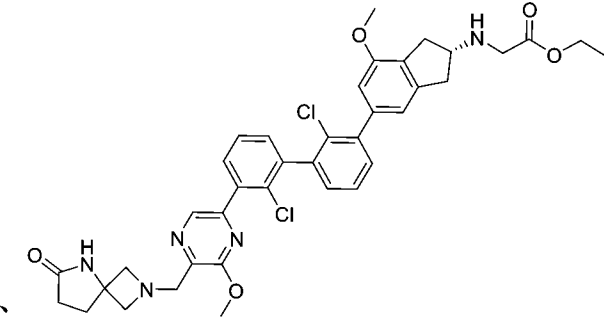
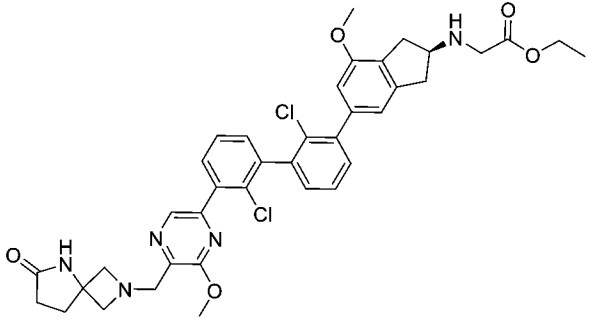
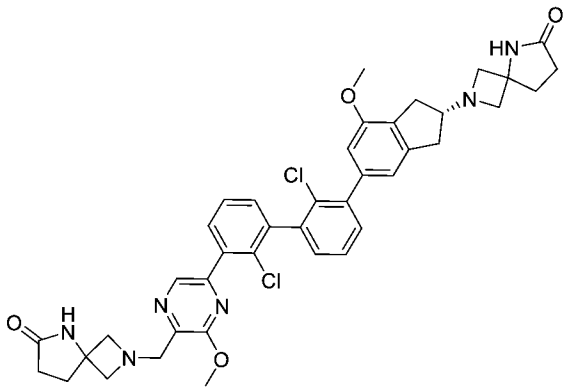
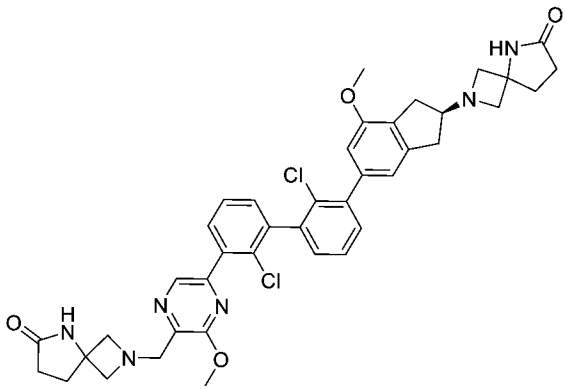
實施例97

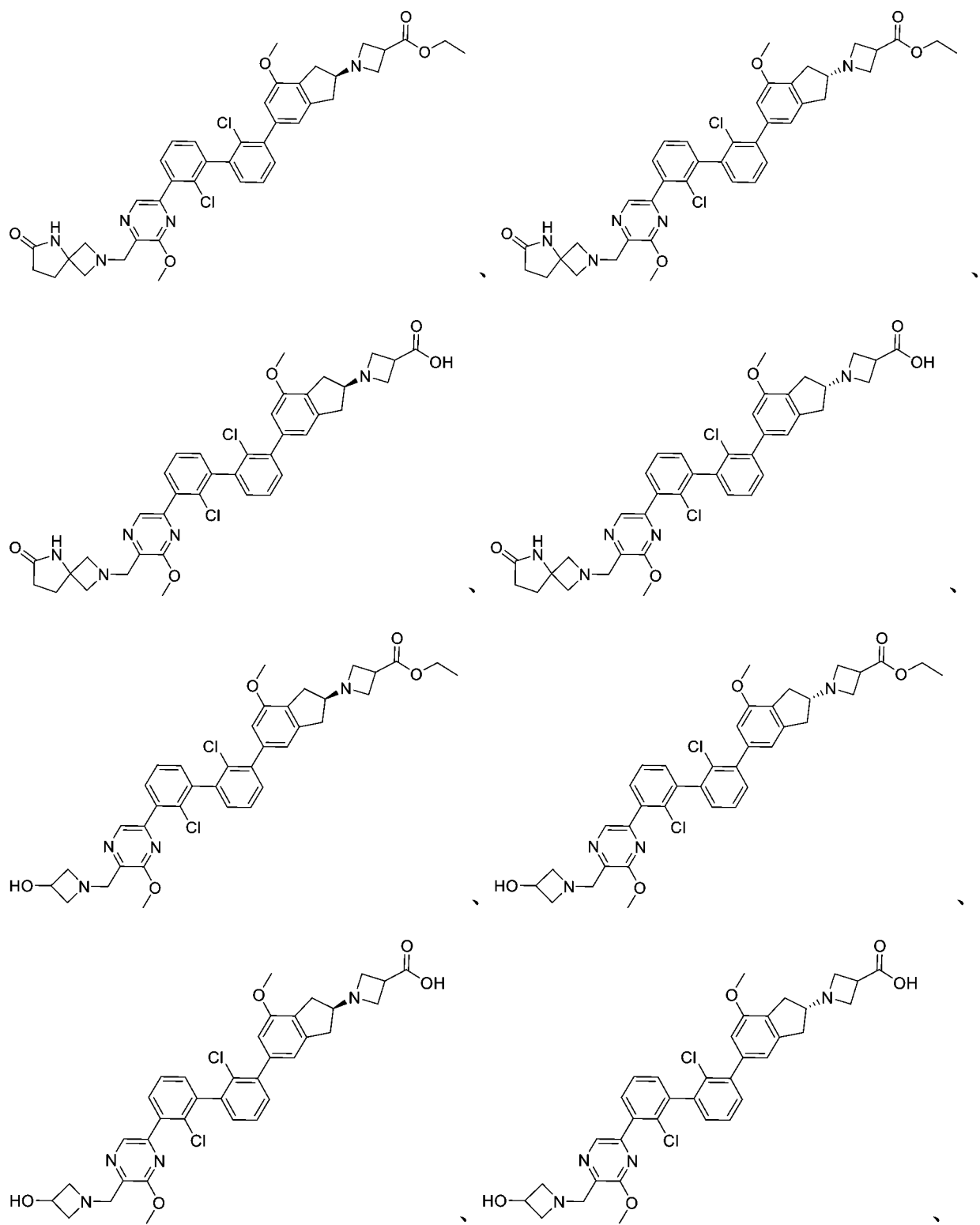
【0169】 實施例1之化合物，其係選自：

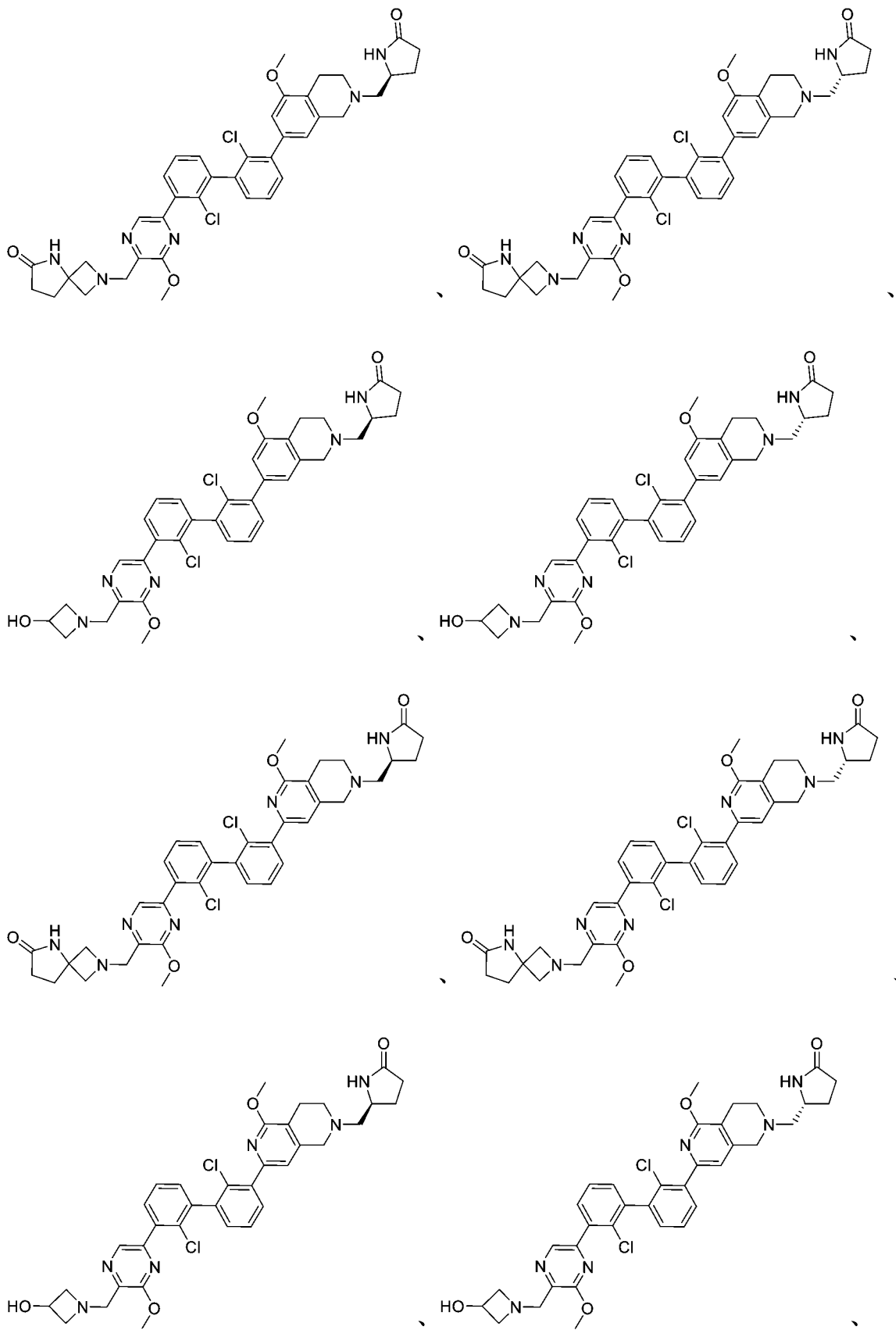


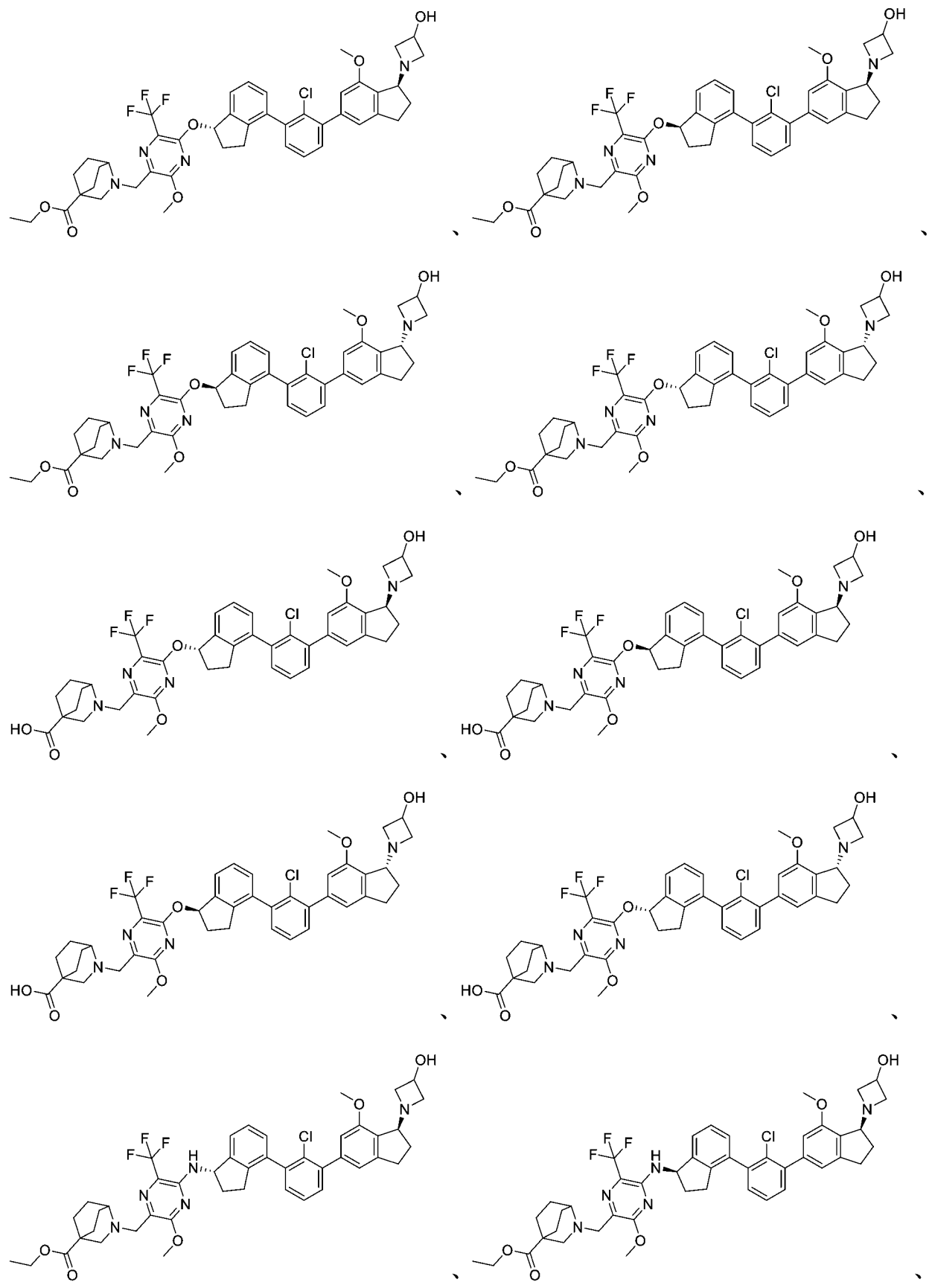


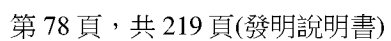


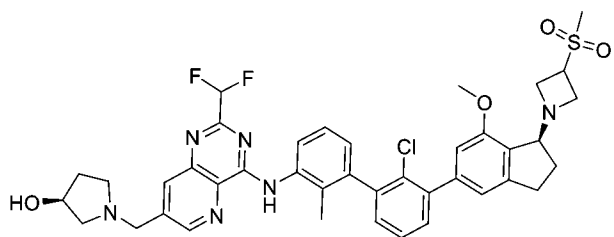
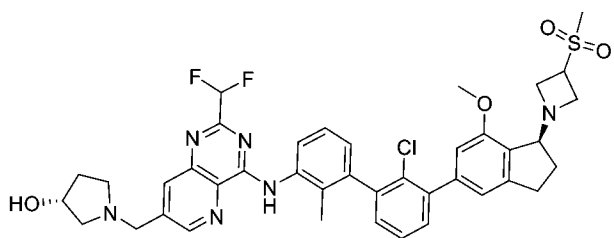
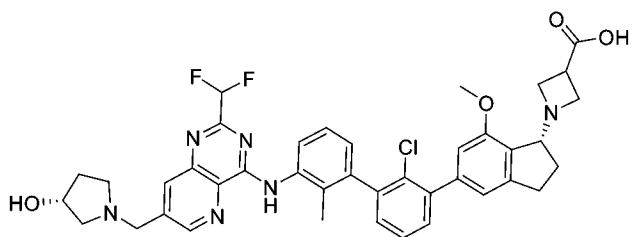
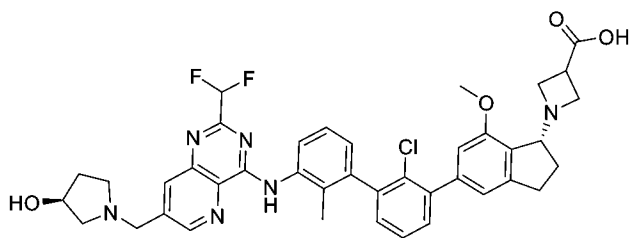
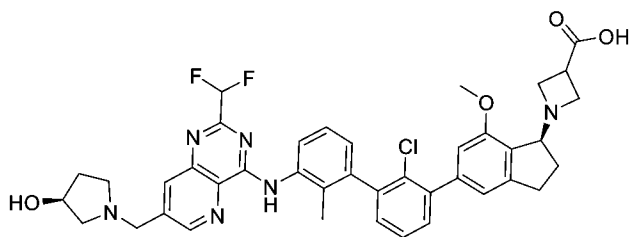
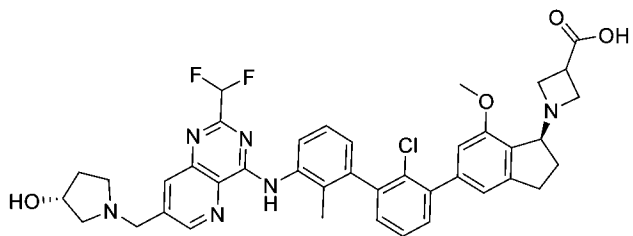
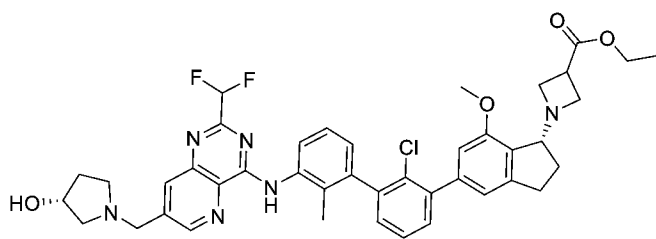


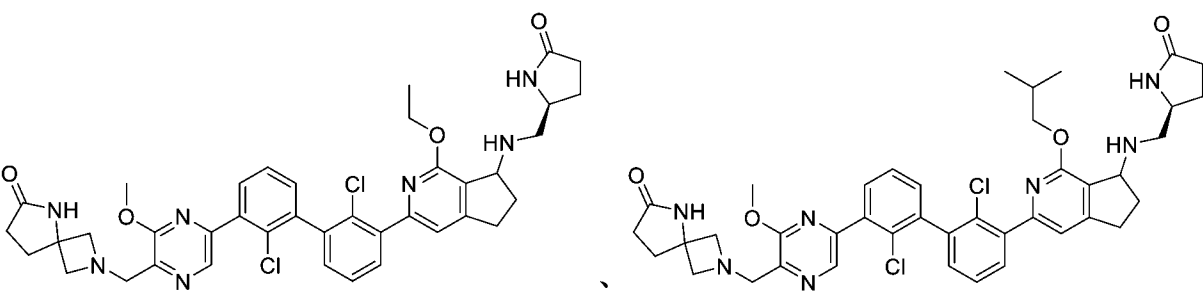
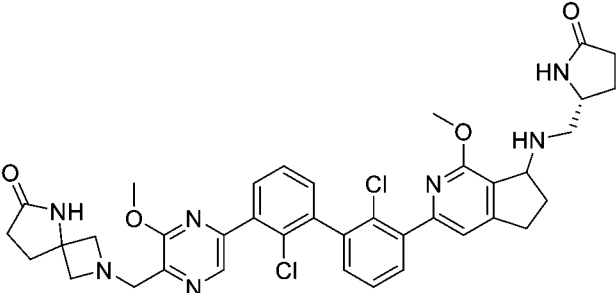
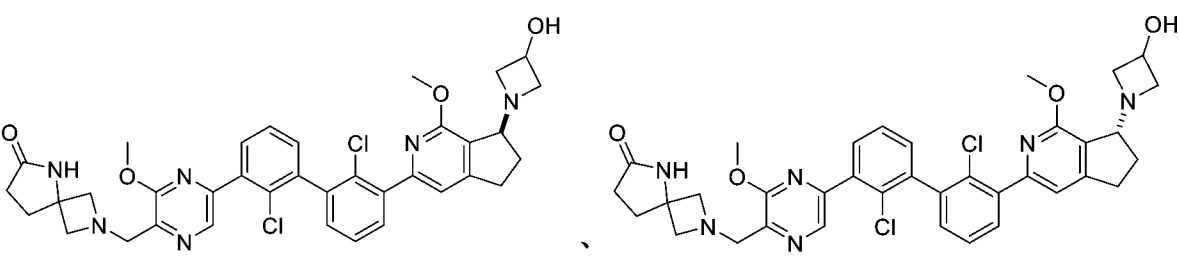
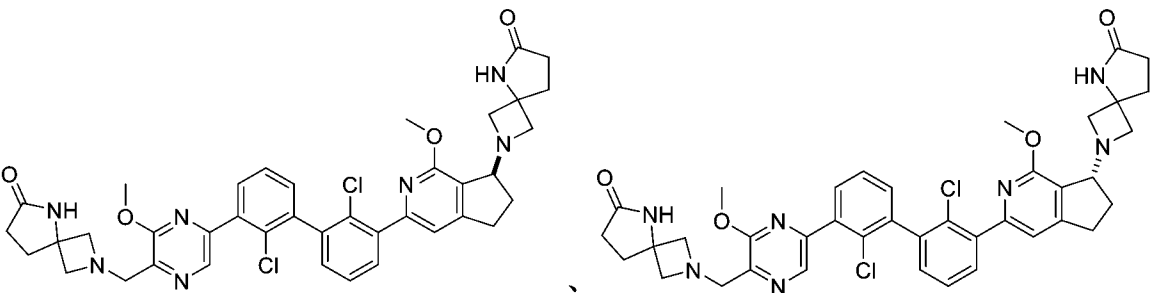
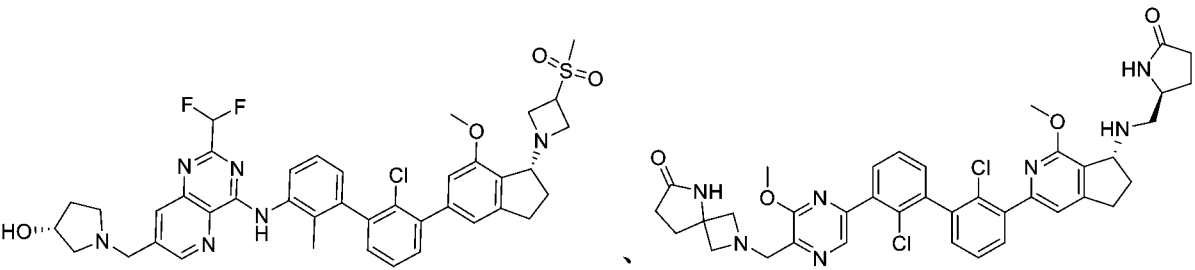
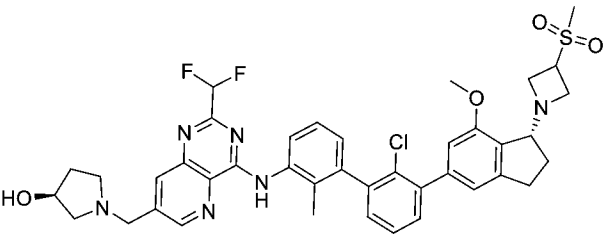


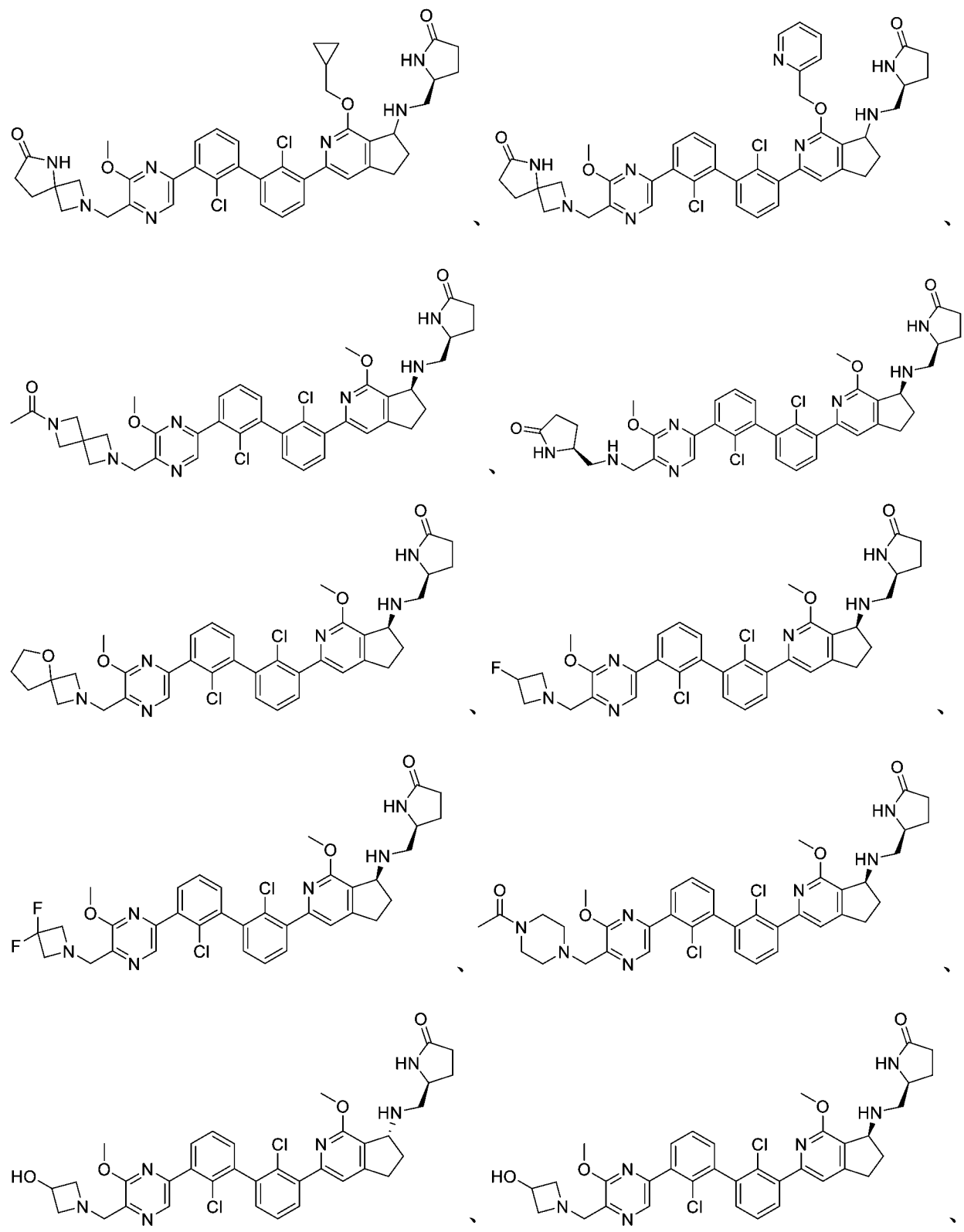


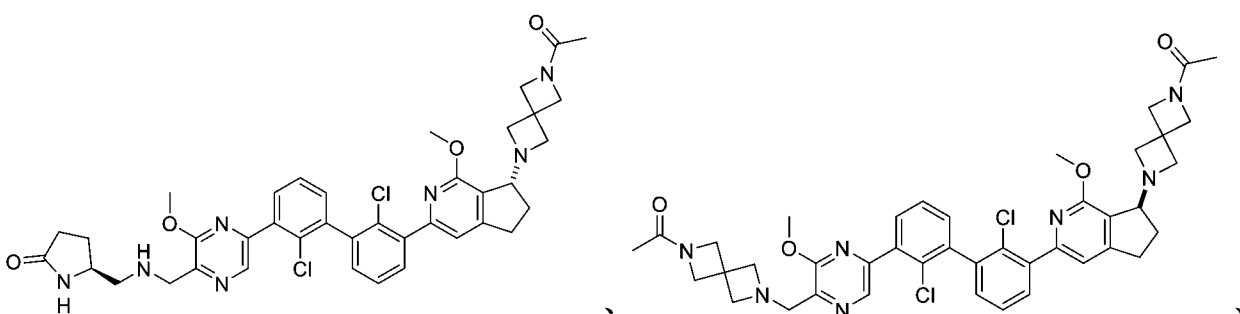
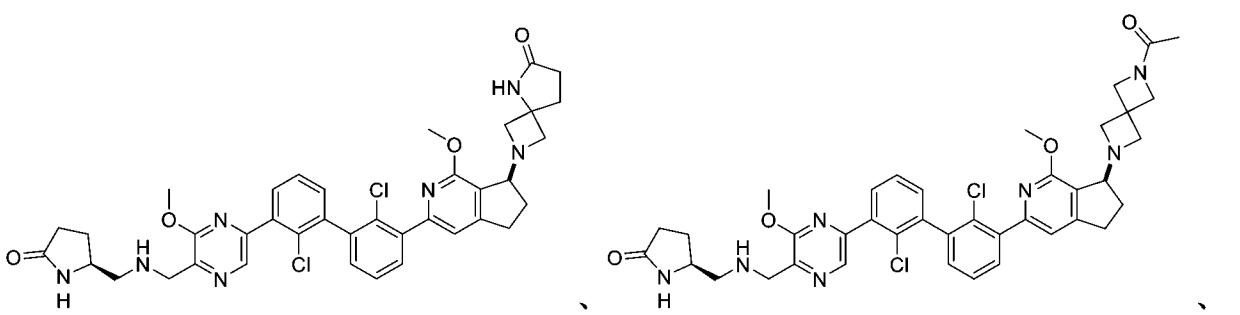
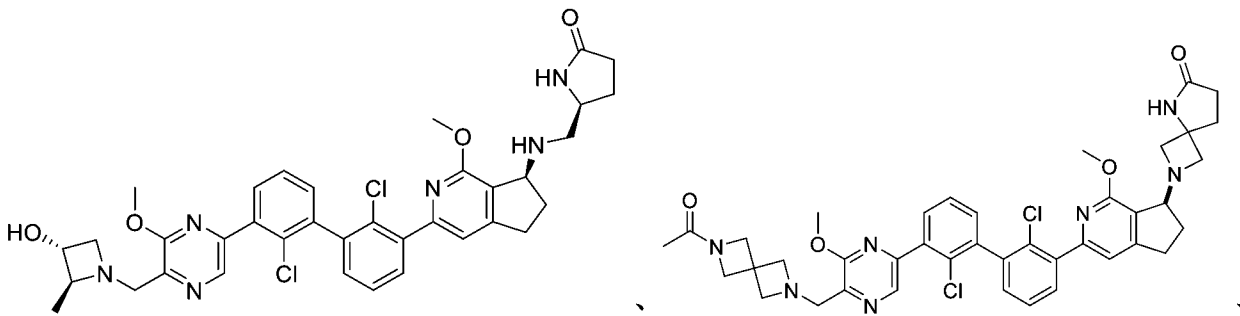
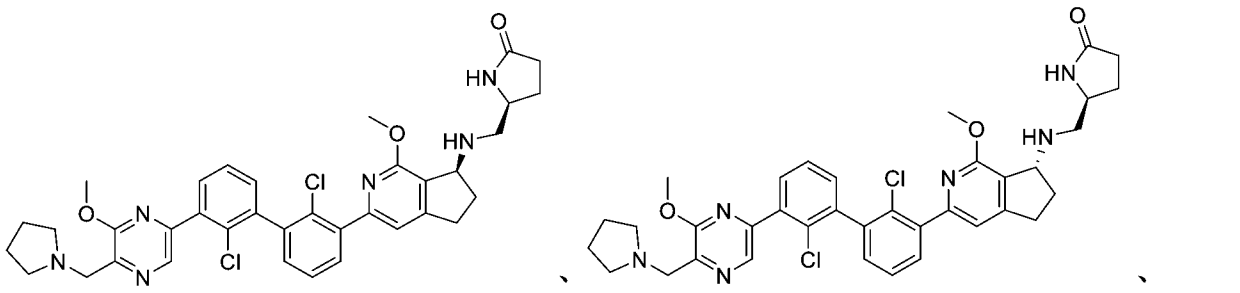
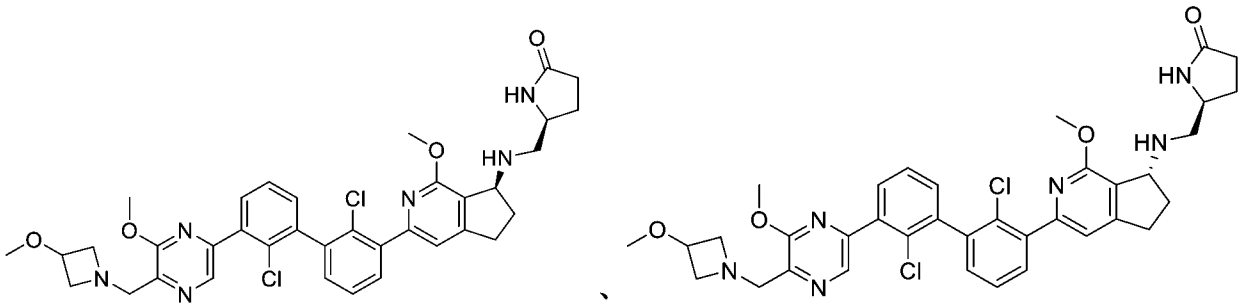


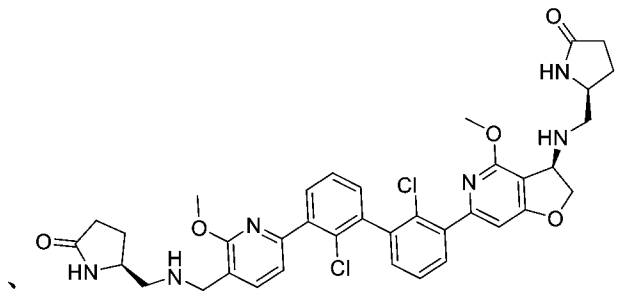
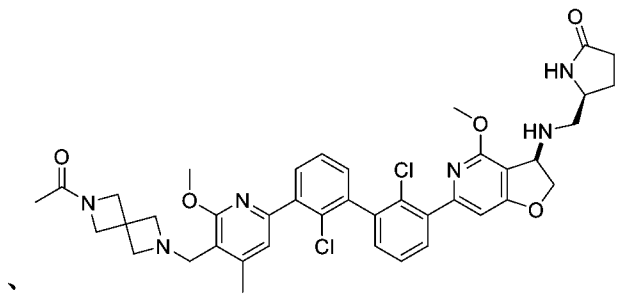
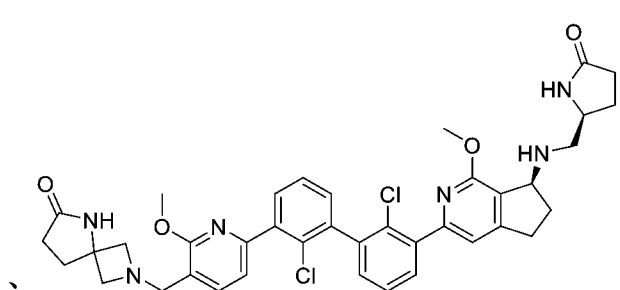
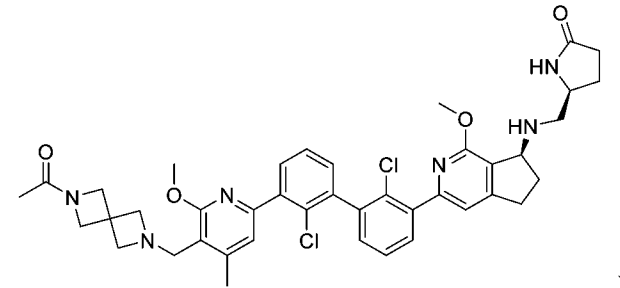
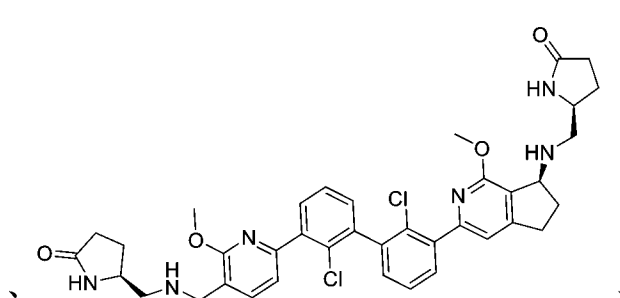


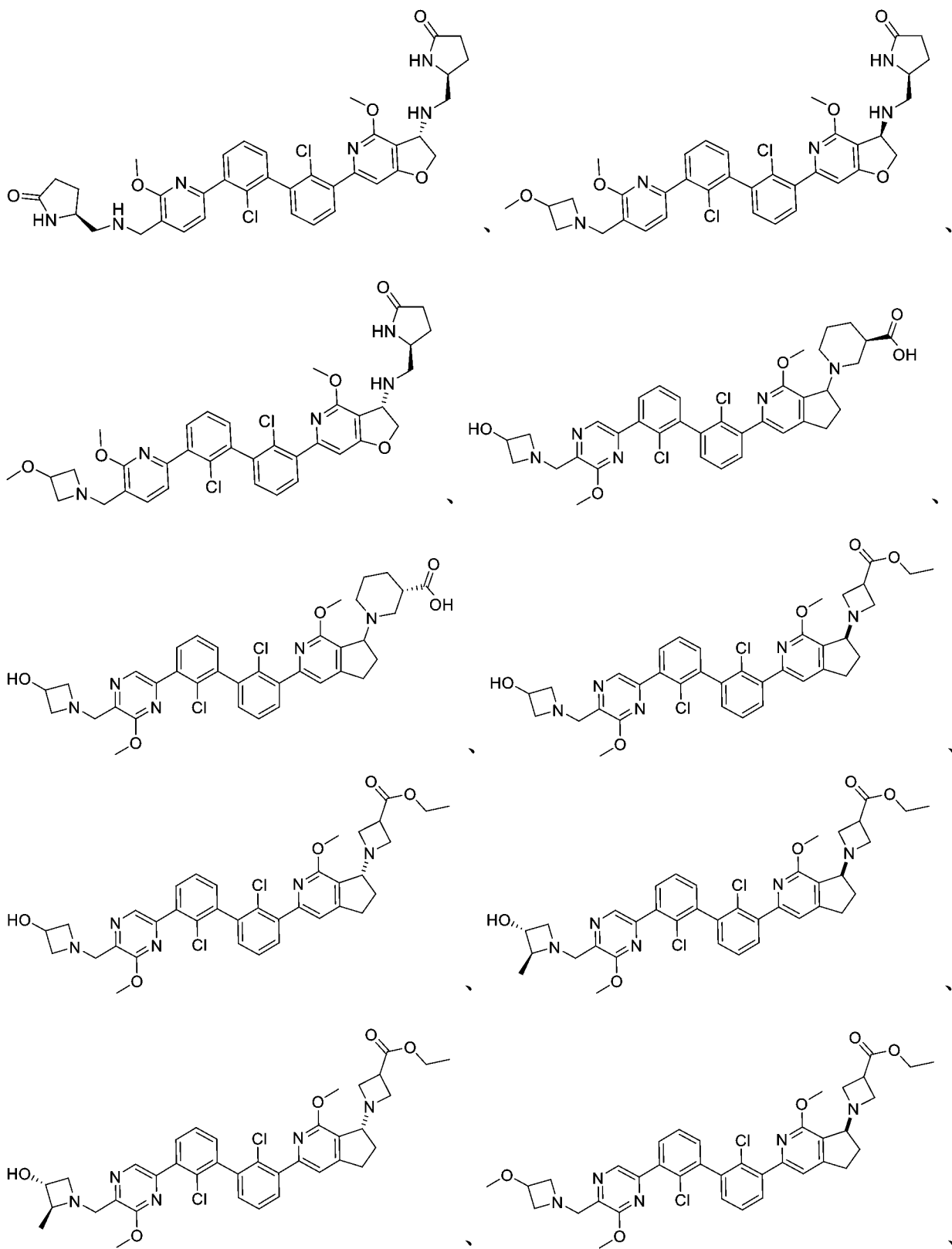


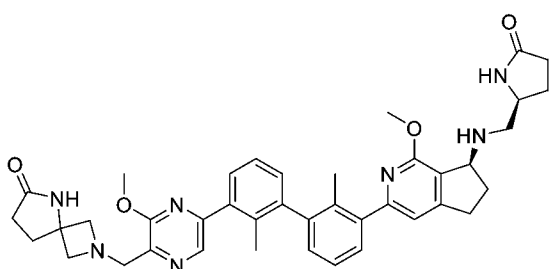
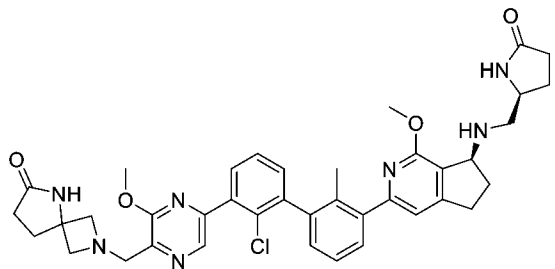
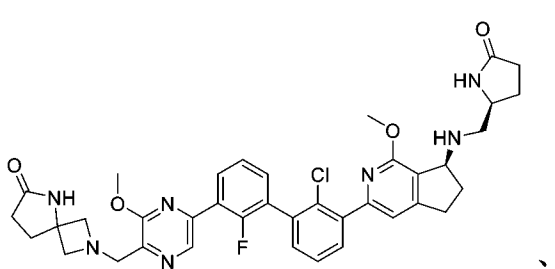
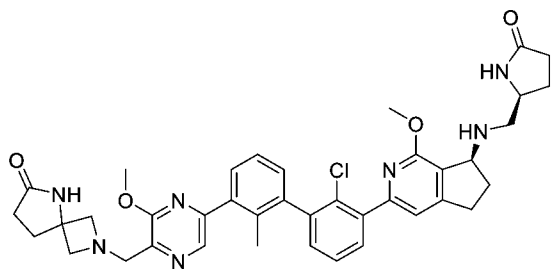
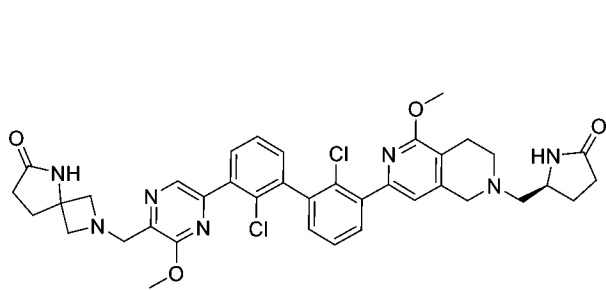
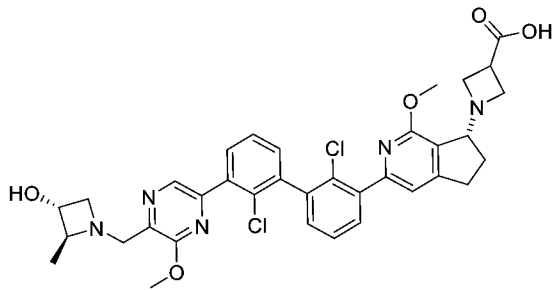
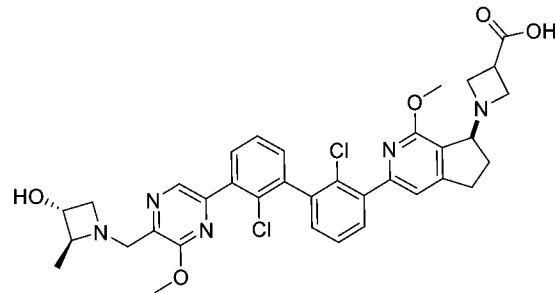
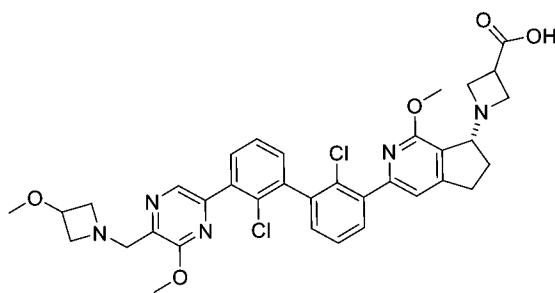
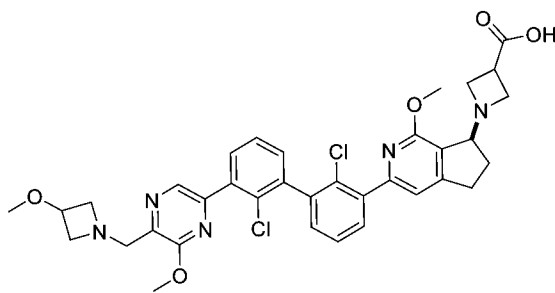
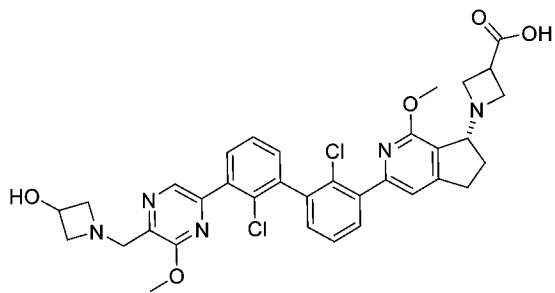
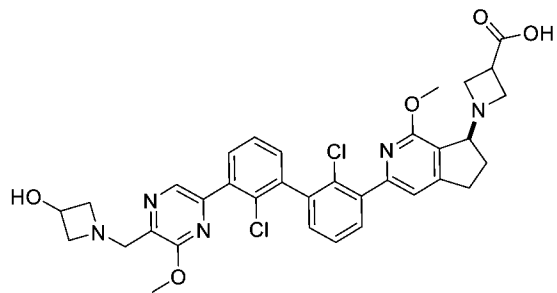
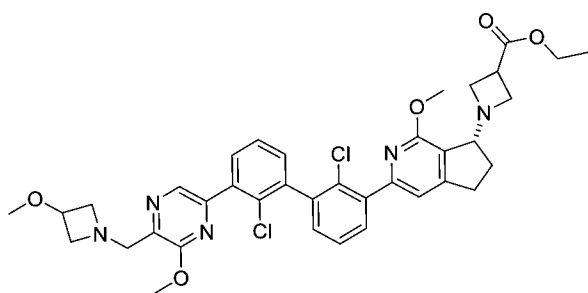


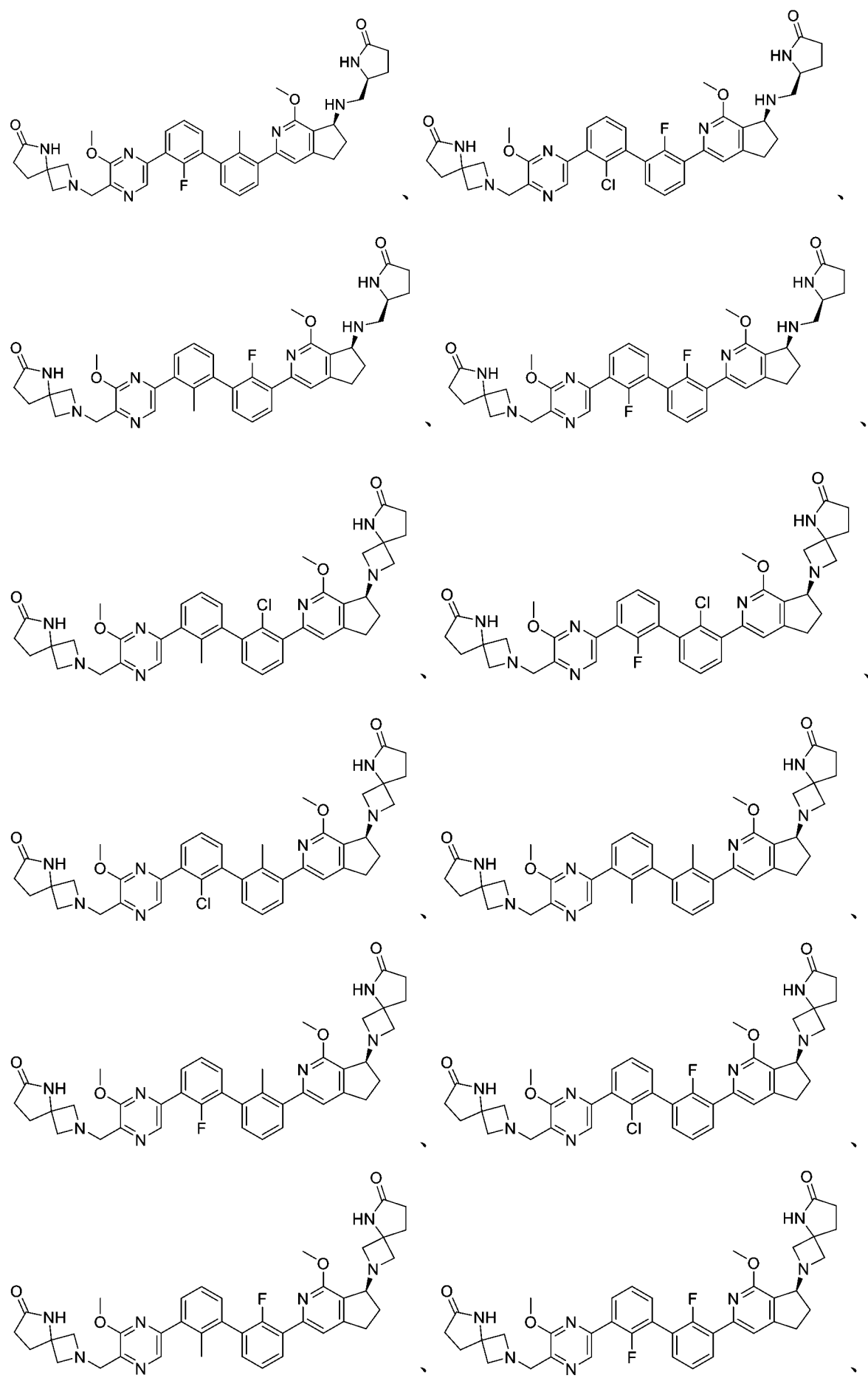


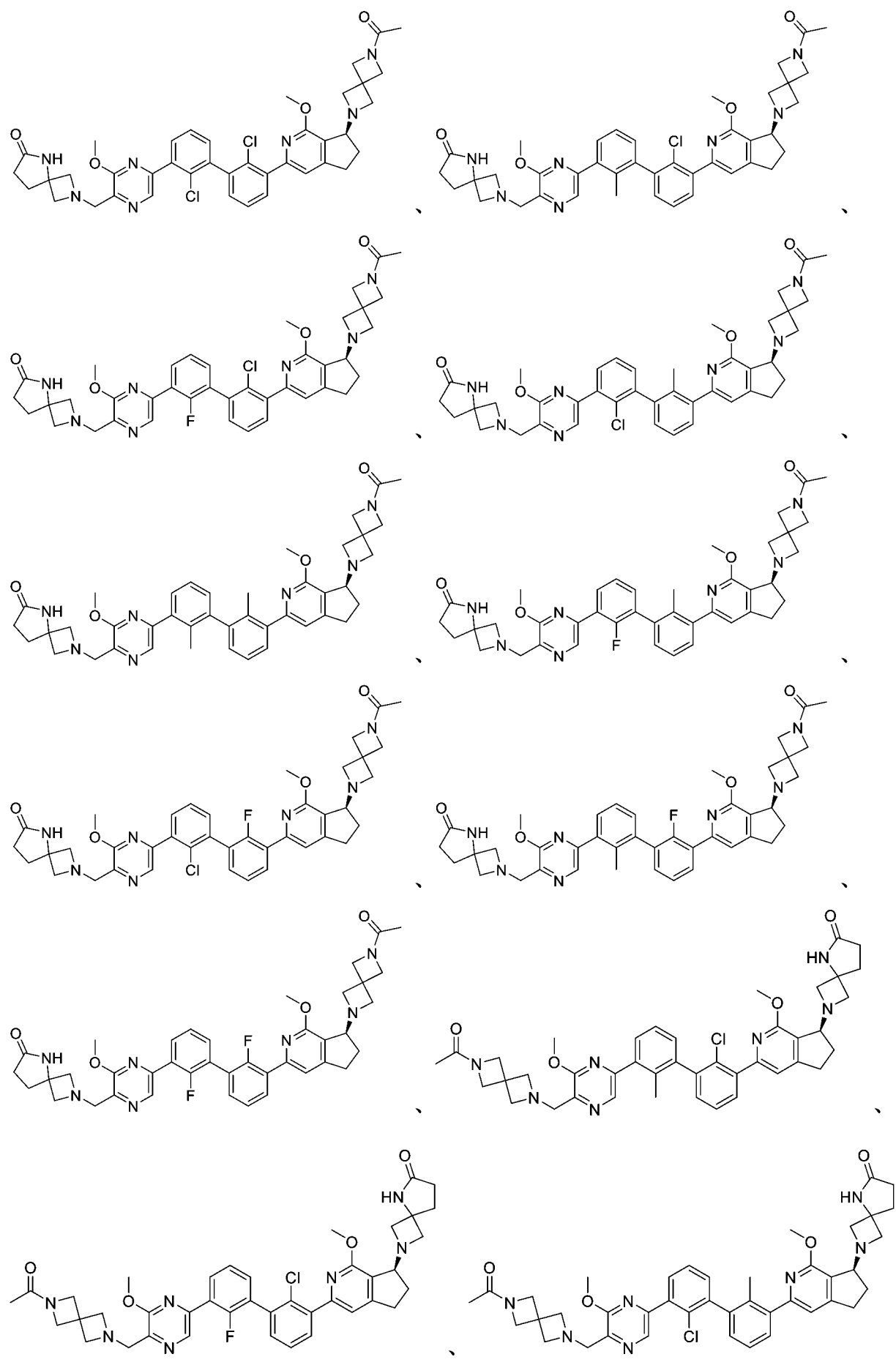


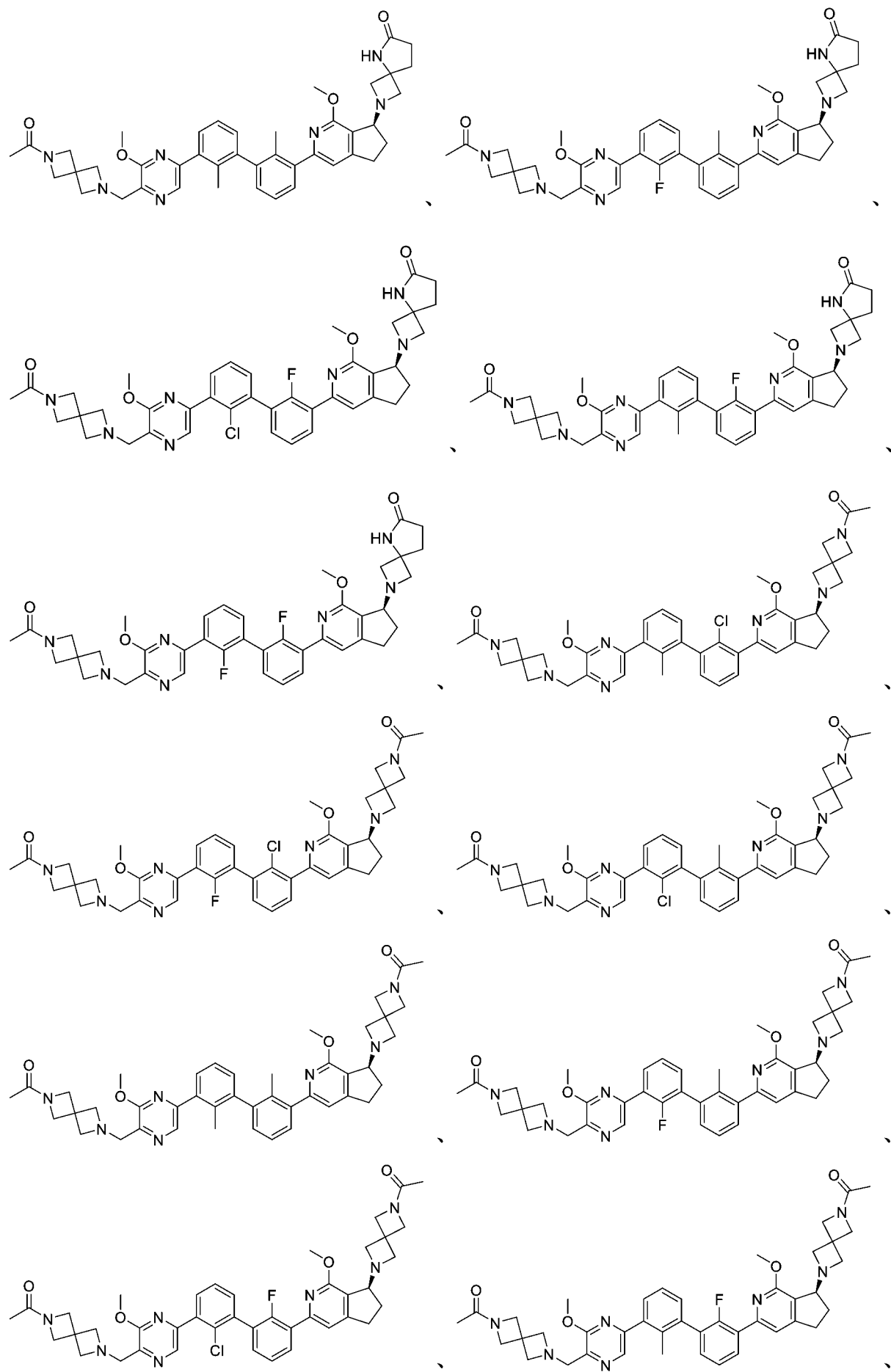


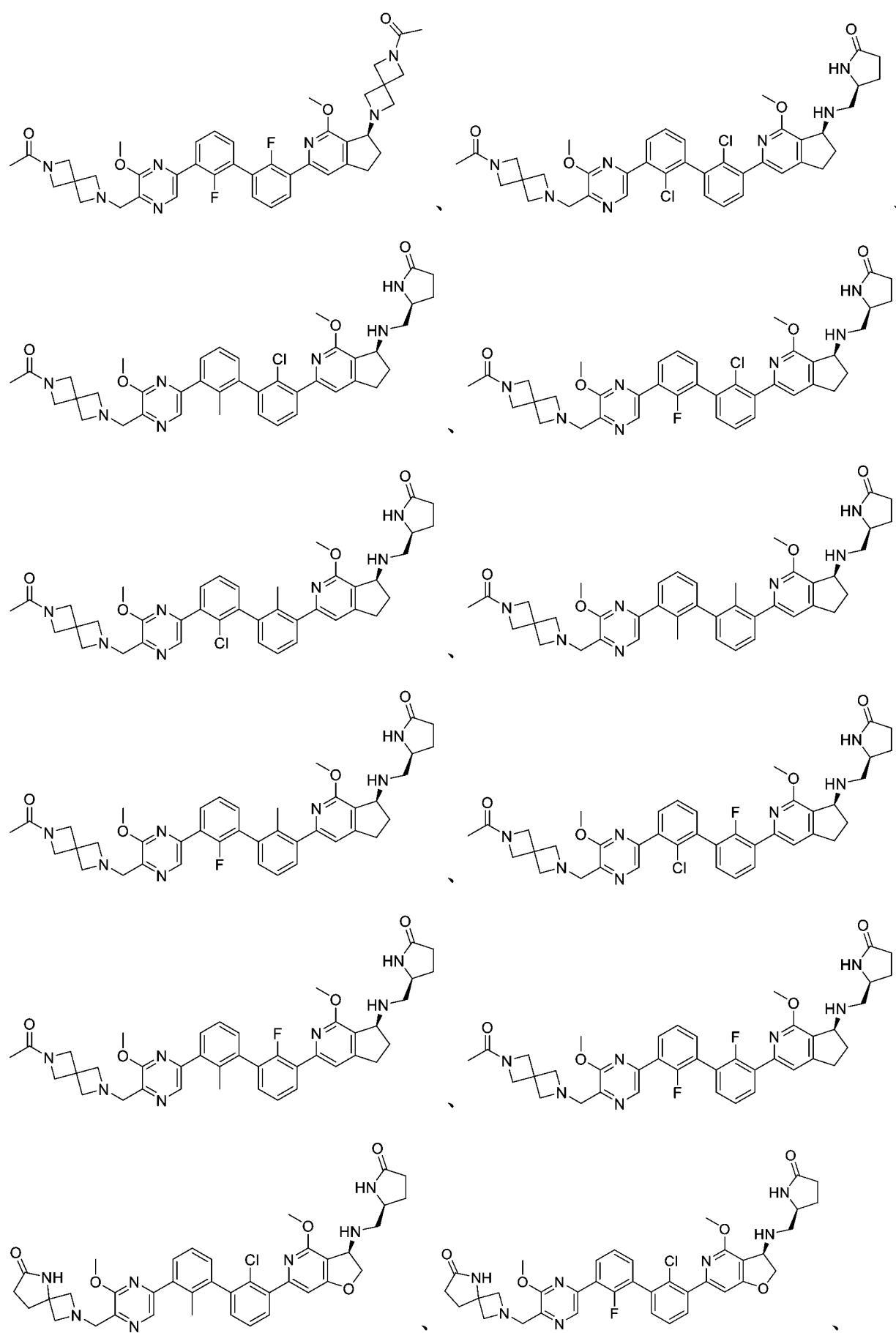


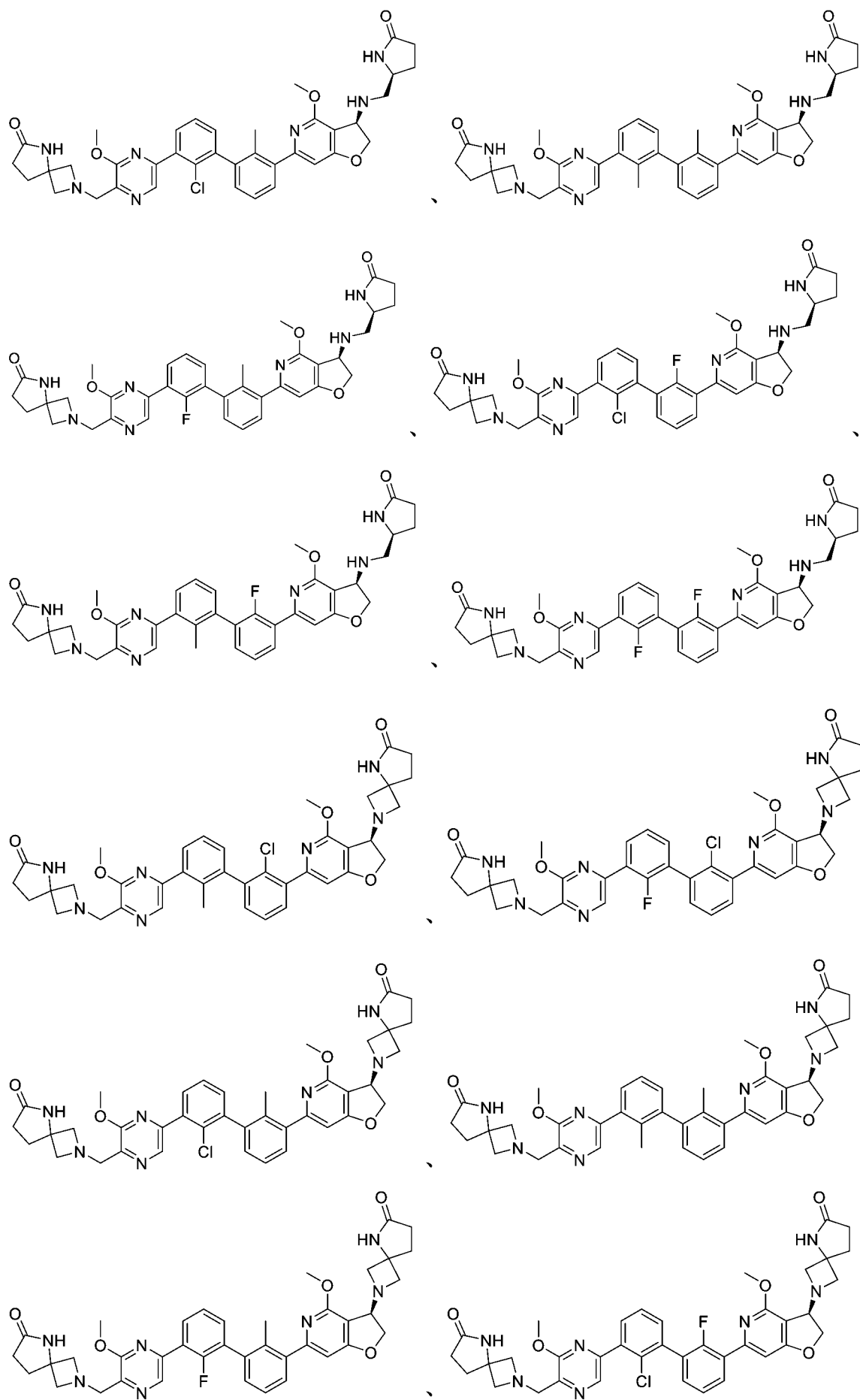


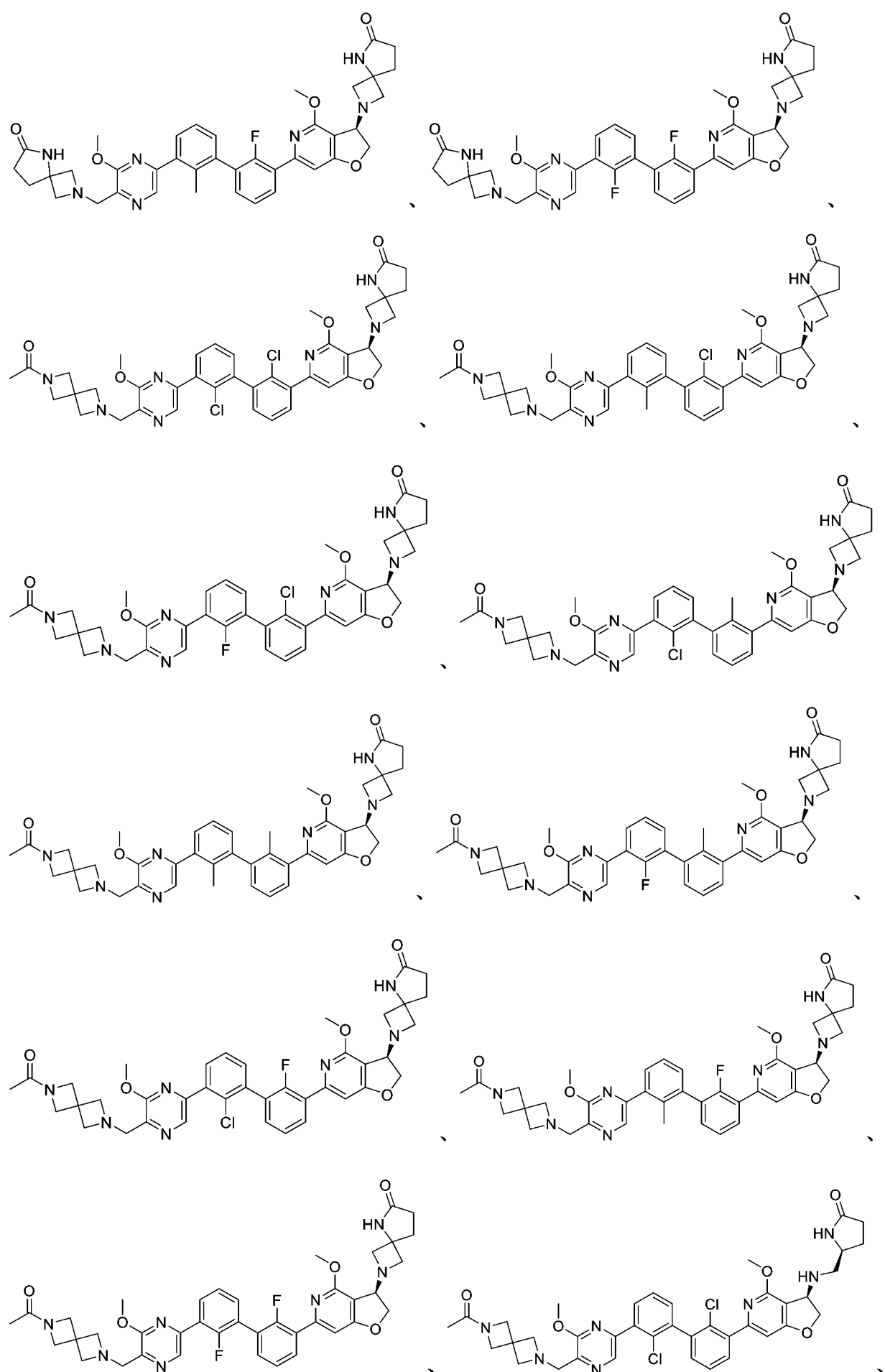


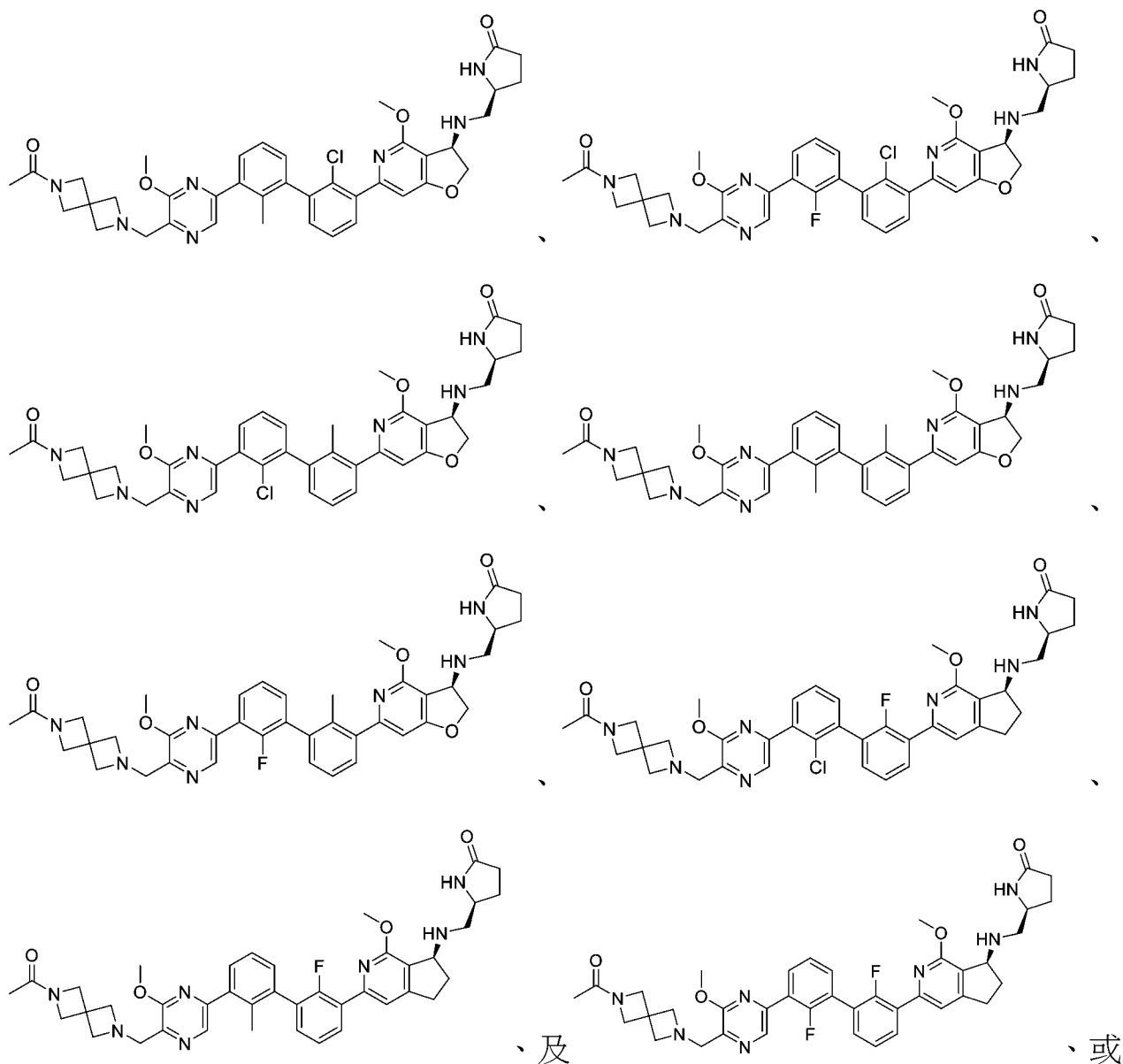












任何前述者的醫藥上可接受之鹽。

實施例98

【0170】 一種醫藥組成物，其可包括有效量之實施例1至97中任一者之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、及賦形劑。

實施例99

【0171】 一種用於治療對象之B型肝炎的方法，其可包括向有需要之對象投予有效量之實施例1至97中任一者之化合物、或其醫藥上可接受之鹽。

實施例100

【0172】 一種用於治療對象之肝細胞癌(HCC)的方法，其可包括向有需要之對象投予有效量之實施例1至97中任一者之化合物、或其醫藥上可接受之鹽。

實施例101

【0173】 實施例99至100中任一者之方法，其可進一步包括投予手術、放射療法、化療、標靶療法、免疫療法、荷爾蒙療法、或抗病毒療法。

實施例102

【0174】 一種用於治療B型肝炎的實施例1至97中任一者之化合物、或其醫藥上可接受之鹽。

實施例103

【0175】 一種用於治療肝細胞癌(HCC)的實施例1至97中任一者之化合物、或其醫藥上可接受之鹽。

實施例104

【0176】 實施例102至103中任一者之化合物，其可進一步包括投予手術、放射療法、化療、標靶療法、免疫療法、荷爾蒙療法、或抗病毒療法。

實施例105

【0177】 一種實施例1至97中任一者之化合物、或其醫藥上可接受之鹽在製備用於治療B型肝炎之藥劑中的用途。

實施例106

【0178】 一種實施例1至97中任一者之化合物、或其醫藥上可接受之鹽在製備用於治療肝細胞癌(HCC)之藥劑中的用途。

實施例107

【0179】 實施例105至106中任一者之用途，其可進一步包括投予手術、放射療法、化療、標靶療法、免疫療法、荷爾蒙療法、或抗病毒療法。

製備方法

【0180】 在此節中，如同所有其他節中（除非上下文另有指示），對式(I)連同其醫藥上可接受之鹽的指涉包括如本文所提供之其所有其他子群及實例。本文描述式(I)化合物之一些代表性實例的一般製劑，且該等製劑通常係由起始材料製備，該等起始材料係市售可得、或由所屬技術領域中具有通常知識者使用標準合成程序製備。

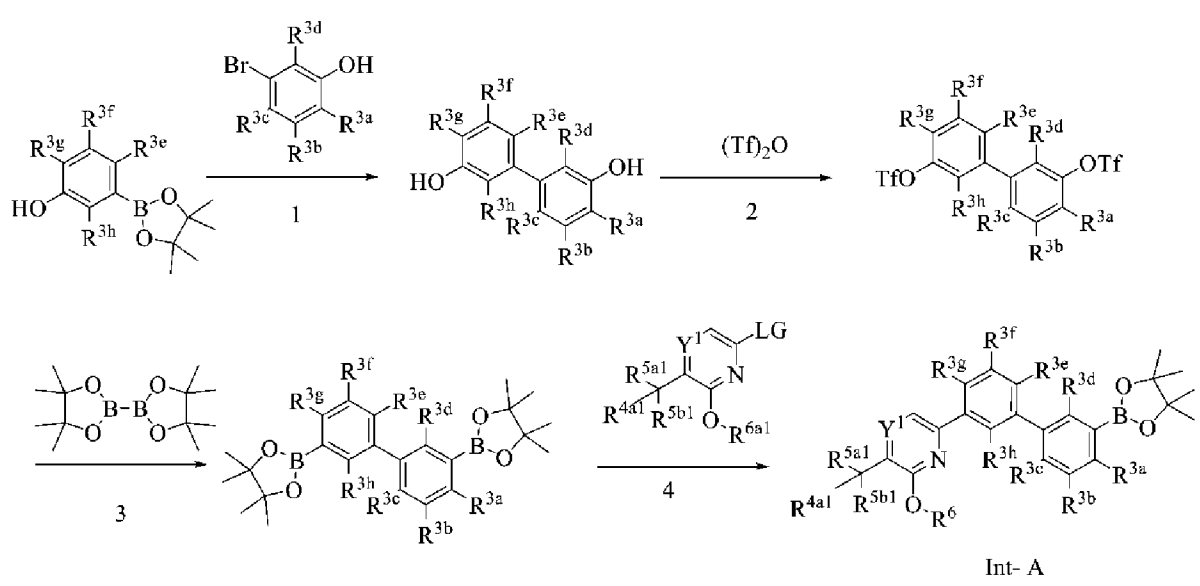
【0181】 在此節中，如同所有其他節中（除非上下文另有指示），對式(I)、式(II)、式(III)、及式(IV)連同其醫藥上可接受之鹽的指涉包括如本文所提供之其所有其他子群及實例。本文描述式(I)、式(II)、式(III)、及式(IV)化合物之一些代表性實例的一般製劑，且該等製劑通常係由起始材料製備，該等起始材料係市售可得、或由所屬技術領域中具有通常知識者使用標準合成程序製備。

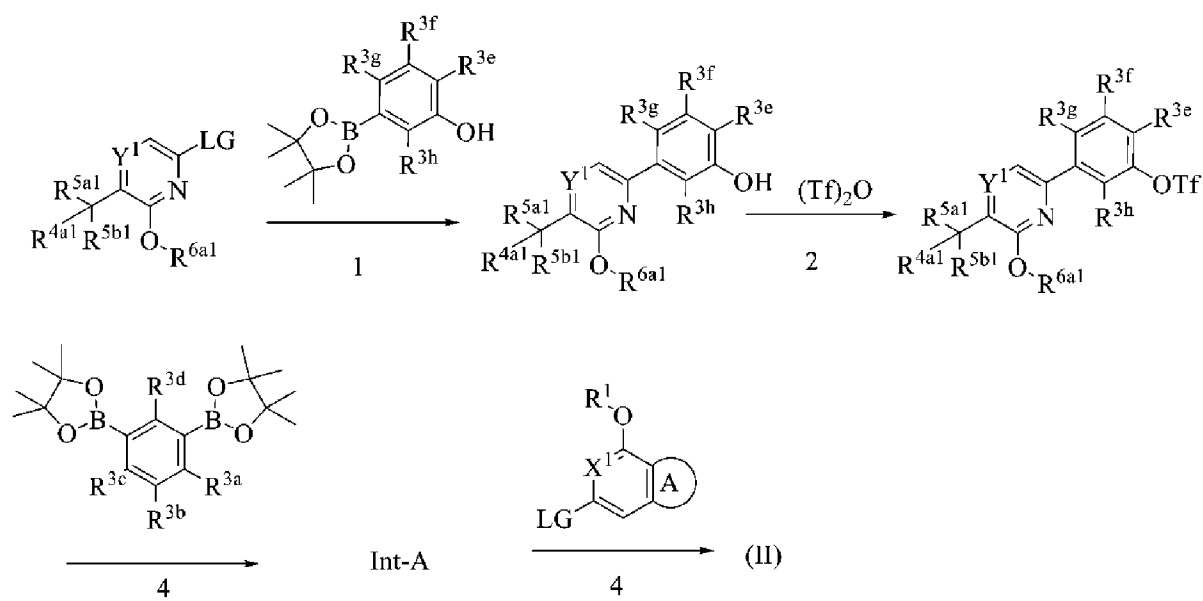
【0182】 下文提出代表性實例製劑式(I)、式(II)、式(III)、及式(IV)化合物連同其醫藥上可接受之鹽。式(I)、式(II)、式(III)、及式(IV)化合物連同其醫藥上可接受之鹽亦可藉由與以下一般方案中所述類似之反應規程、與所屬技術領域中具有通常知識者使用之標準合成程序組合來製備。

【0183】 除非另有指示或自上下文為明確的，否則方案中所示之所有變數係如本文所述定義。

【0184】 式(II)化合物可根據一般方案1製備。

一般方案1

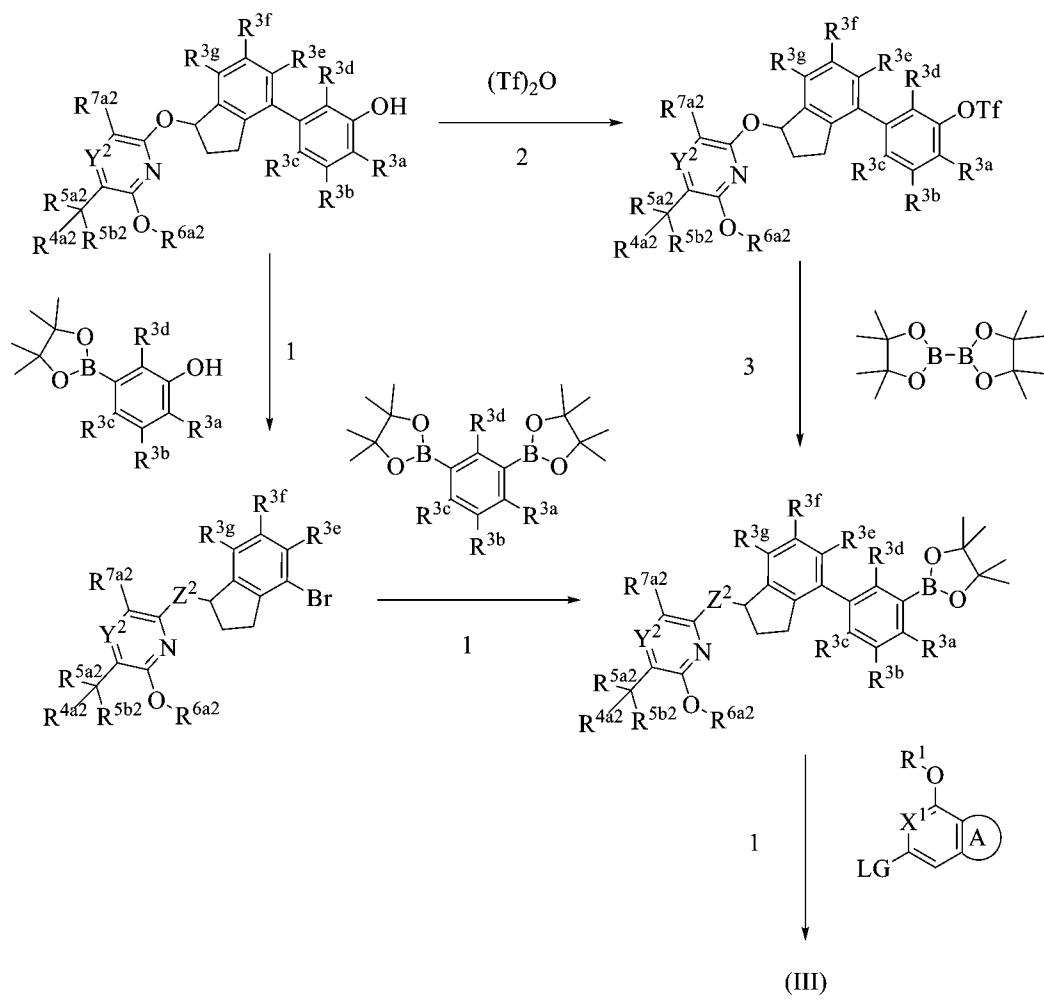




【0185】 在方案1中，LG係定義為Br或Cl。方案1中所有其他變數係根據本文所提供之說明定義。在方案1中，下列反應條件適用：(1)在合適的催化劑（諸如雙(三苯基膦)二氯化鈣(II)）存在下、於合適的溶劑（諸如1,4-二噁烷）與合適的鹼（諸如例如K₃PO₄）中、在合適的溫度（諸如例如90℃）下；(2)在合適的鹼（例如DIPEA）存在下、於合適的溶劑（諸如DCM）中、在合適的溫度（例如20℃）下；(3)在合適的催化劑（例如雙(三苯基膦)二氯化鈣(II)）存在下、於合適的溶劑（諸如1,4-二噁烷）與合適的鹼（例如KOAc）中、在合適的溫度（例如90℃）下；(4)在合適的催化劑（例如雙(三苯基膦)二氯化鈣(II)）存在下、於合適的溶劑（諸如1,4-二噁烷）與合適的鹼（諸如K₂CO₃）中、在合適的溫度（例如90℃）下。

【0186】 大致上，式(III)化合物可根據方案2製備：

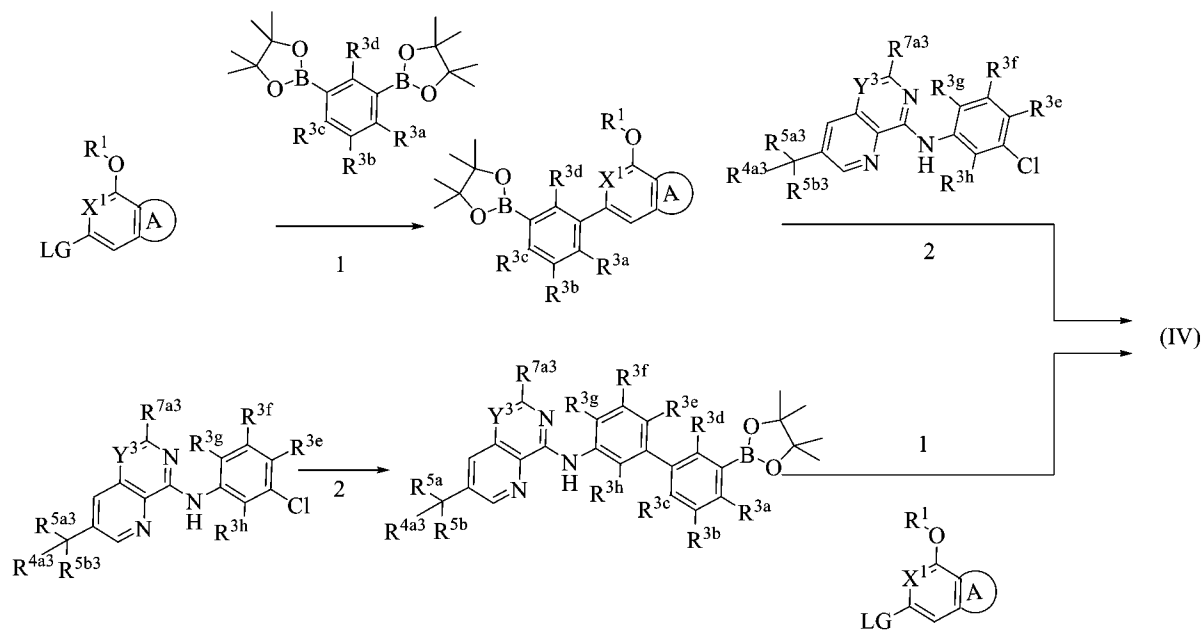
一般方案2



【0187】 在方案2中，LG係定義為Br或Cl。方案2中所有其他變數係根據本文所提供之說明定義。在方案2中，下列反應條件一般適用：(1)在合適的催化劑（諸如雙(三苯基膦)二氯化鈀(II)）存在下、於合適的溶劑（例如1,4-二噁烷）與合適的鹼（諸如K₂CO₃）中、在合適的溫度（例如90℃）下；(2)在合適的鹼（例如DIPEA）存在下、於合適的溶劑（諸如DCM）中、在合適的溫度（例如20℃）下。(3)在合適的催化劑（諸如雙(三苯基膦)二氯化鈀(II)）存在下、於合適的溶劑（例如1,4-二噁烷）與合適的鹼（例如KOAc）中、在合適的溫度（諸如90℃）下。

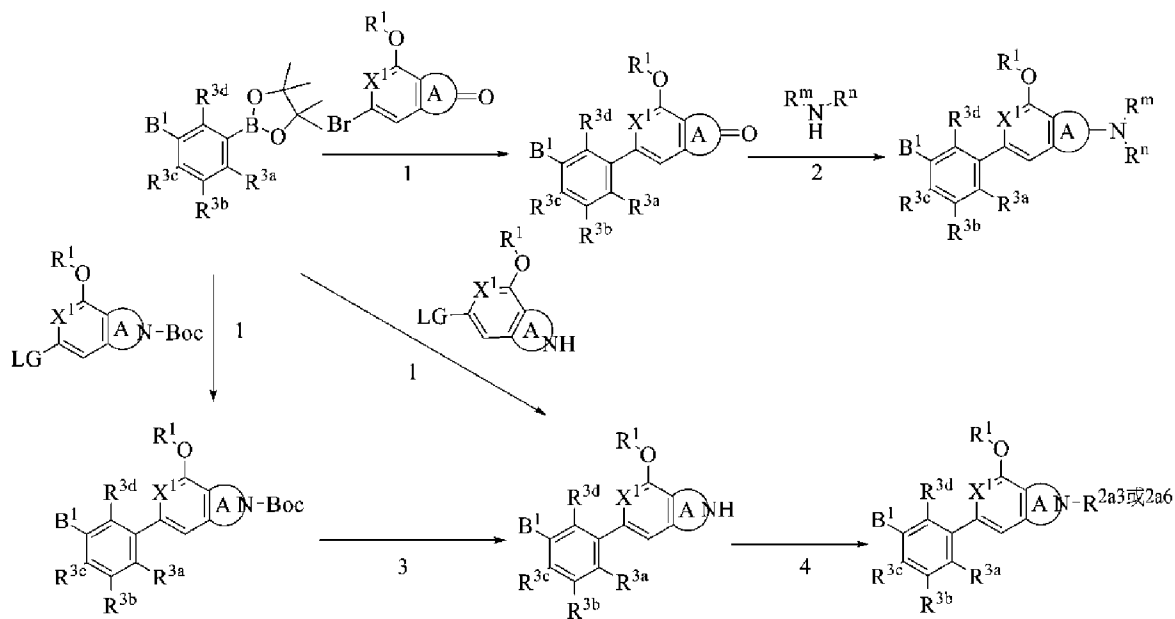
【0188】 大致上，式(IV)化合物可根據方案3製備：

一般方案3



【0189】 在方案3中，LG係定義為Br或Cl。方案3中所有其他變數係根據本文所提供之說明定義。在方案3中，下列反應條件一般適用：(1)在合適的催化劑（例如雙(三苯基膦)二氯化鈣(II)）存在下、於合適的溶劑（諸如1,4-二噁烷）與合適的鹼（例如K₂CO₃）中、在合適的溫度（例如90℃）下；(2)在合適的催化劑（諸如氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈣(II)）存在下、於合適的溶劑（諸如用N₂吹掃的水與1,4-二噁烷之混合物）與合適的鹼（例如K₃PO₄）中、在合適的溫度（諸如100℃）下。

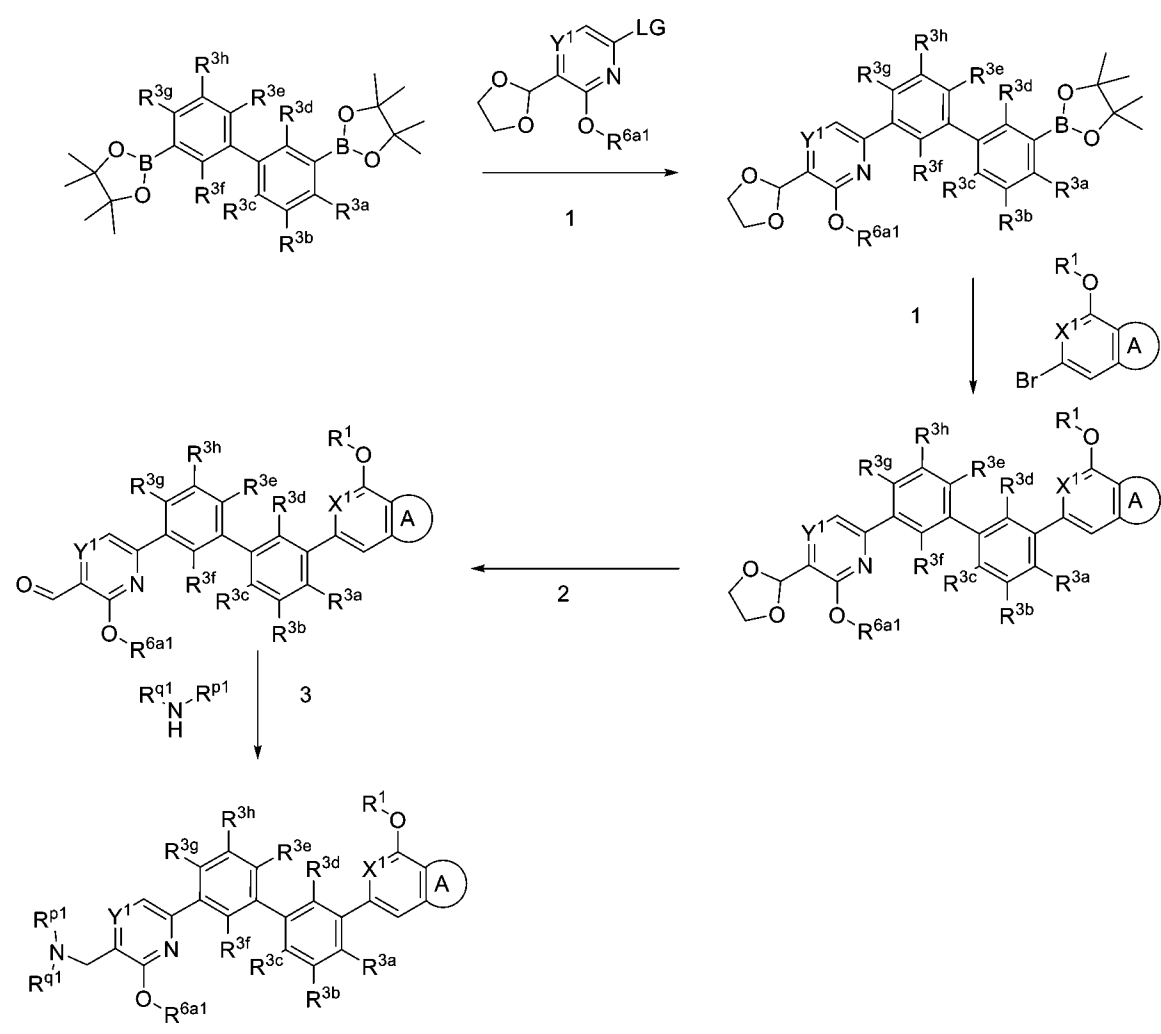
一般方案4



【0190】 在方案4中，LG係定義為Br或Cl。方案4中所有其他變數係根據本文所提供之說明定義。在方案4中，下列反應條件一般適用：(1)在合適的催化劑（例如雙(三苯基膦)二氯化鈣(II)）存在下、於合適的溶劑（諸如1,4-二噁烷）與合適的鹼（例如K₂CO₃）中、在合適的溫度（例如90℃）下；(2)在適當的還原劑（諸如氰基硼氫化鈉或三乙醯氧基硼氫化鈉）存在下、於合適的溶劑（例如DCM或MeOH）中、在合適的溫度（諸如大約20℃）下；(3)在合適的酸（例如TFA或HCl）存在下、於合適的溶劑（例如DCM或二噁烷）中、在合適的溫度（諸如20℃）下；(4)不同組反應條件，其取決於用於引入R^{3a3}或R^{3a6}的偶合試劑：(4a)含有醛或酮作為反應性基團之偶合試劑，其係在適當的還原劑（諸如氰基硼氫化鈉或三乙醯氧基硼氫化鈉）存在下、於合適的溶劑（例如DCM或MeOH）中、在合適的溫度（例如20℃）下；(4b)含有鹵素作為脫離基（連接至相鄰於氮之非芳族碳）之偶合試劑，其係在適當的鹼（諸如TEA或

DIEA) 存在下、在合適的溫度 (例如 50°C) 下 (有或沒有合適的溶劑, 諸如 DCM) ; (4c) 含有鹵素作為脫離基 (連接至相鄰於氮之芳族碳) 之偶合試劑, 其係在適當的鹼 (諸如 TEA 或 DIEA) 存在下、在合適的溫度 (例如 150°C) 下 (有或沒有合適的溶劑, 諸如 NMP) ; (4d) 含有鹵素作為脫離基 (連接至非芳族碳) 之偶合試劑, 偶合反應可在適當的鈀催化劑 (例如 Ruphos-Pd-G3) 與合適的配體 (例如 Ruphos) 與合適的鹼 (諸如例如 Cs_2CO_3) 存在下、於合適的溶劑 (諸如 1,4-二噁烷) 中、在合適的溫度 (例如 100°C) 下進行; (4e) 含有環氧化物作為反應性基團之偶合試劑, 其係在合適的鹼 (諸如 TEA) 存在下、於合適的溶劑 (諸如 EtOH) 中、在合適的溫度 (例如 80°C) 下。

一般方案5



【0191】 在方案5中，LG係定義為Br或Cl。方案5中所有其他變數係根據本文所提供之說明定義。在一般方案5中，下列反應條件可在各個指示反應中使用：(1)在合適的催化劑（諸如雙(三苯基膦)二氯化鈣(II)）存在下、於合適的溶劑（例如1,4-二噁烷）與合適的鹼（諸如K₂CO₃）中、在合適的溫度（例如大約90℃）下；(2)在合適的酸（諸如濃縮HCl酸）存在下、於合適的溶劑（例如H₂O與THF之混合物）中、在合適的溫度（例如大約20℃）下；(3)在適當的還原試劑（諸如氰基硼氫化鈉或三乙醯氧基硼氫化鈉）存在下、於合適的溶劑（例如DCM或MeOH）中、在合適的溫度（諸如大約20℃）下。

【0192】 具有通常知識者將理解，一般在管柱純化之後，可收集所欲流份，並可蒸發溶劑以獲得所欲化合物或中間物。此外，具有通常知識者將理解，在本文所提供之方案描述的反應中，可能必須保護反應性官能基（例如羥基、胺基、或羧基）（在此等反應性官能基在最終產物中係所欲的情況下），以最小化任何副反應。習知保護基可根據標準實務使用。具有通常知識者將理解，在本文之方案描述的反應中，可能建議或必要的是在惰性氣氛下（例如，在 N_2 氣體氣氛下）執行反應。對於具有通常知識者將顯而易見的是，混合物可在反應後處理(work-up)（係指分離及純化化學反應之（多種）產物所需之系列操縱，例如淬熄、管柱層析、及萃取）之前冷卻。具有通常知識者將理解，在攪拌下加熱反應混合物可增強反應結果。在一些反應中，可使用微波加熱代替習知加熱，以縮短整體反應時間。

【0193】 具有通常知識者將理解，本文之方案中所示之化學反應的另一種順序亦可提供本文所述之化合物（諸如式(I)、式(II)、式(III)、及式(IV)、或任何前述者的醫藥上可接受之鹽）。具有通常知識者將理解，本文之方案中所示之中間物及最終化合物可根據所屬技術領域中具有通常知識者已知之方法進一步官能化。例如，一級或二級胺基可藉由與醛或酮在下列條件下反應來還原烷化：在合適的還原試劑（例如三乙醯氧基硼氫化鈉($NaBH(AcO)_3$)）與合適的溶劑（諸如DCM）一起存在下、在合適的溫度（例如室溫）下；或替代地，在 $NaBH_3CN$ 與合適的溶劑（例如MeOH）一起存在下、在合適的溫度（諸如介於室溫與 $50^\circ C$ 之間）下。如果有一種起始材料係以鹽形式取得，具有通常知識者將理解，可較佳地先將鹽用鹼（例如N,N-二異丙基乙胺(DIPEA)）處理。具有通常知識者將理解，本文所述之額外化合物（例如式(I)、式(II)、式(III)、及式

(IV)連同任何前述者的醫藥上可接受之鹽)可藉由使用與本文中之方案所述類似的合成規程製備。

醫藥組成物

【0194】 本文所述之一些實施例係關於醫藥組成物，其包含下列、基本上由下列所組成、或由下列所組成：有效量之本文所述之化合物（諸如式(I)化合物、或其醫藥上可接受之鹽）及醫藥上可接受之載劑、賦形劑、或其組合。本文所述之醫藥組成物適用於人類及/或獸醫應用。

【0195】 如本文中所使用，用語「功能(function)」及「功能性(functional)」係指生物、酶、或治療功能。

【0196】 用語「有效量(effective amount)」或「有效劑量(effective dose)」係用於指示引發指示生物或藥物反應之活性化合物或醫藥製劑的量。例如，化合物之有效量可係減輕或改善疾病之症狀、或延長受治療對象之存活期所需的量。此反應可發生在組織、系統、動物、或人類中，且包括減輕受治療疾病之徵象或症狀。鑒於在本文中提供之揭露，有效量之判定完全在所屬技術領域中具有通常知識者之能力範圍以內。作為劑量所需的本文中揭示之化合物的有效量將取決於投予途徑、受治的動物（包括人類）之類型、及所考慮的特定動物之身體特徵。可調整劑量以達到所預的效果，但是取決於諸如體重、飲食、併用藥物、及所屬醫學領域中具有通常知識者將認識到的其他因素之因素。

【0197】 用語「醫藥上可接受之鹽(pharmaceutically acceptable salt)」包括組成物之相對無毒的無機及有機酸、或鹼加成鹽，組成物包括但不限於止痛

劑、治療劑、其他材料、及類似者。醫藥上可接受之鹽之實例包括衍生自礦酸（諸如鹽酸及硫酸）者、及衍生自有機酸（諸如乙磺酸、苯磺酸、對甲苯磺酸、及類似者）者。用於形成鹽之合適無機鹼之實例包括氨、鈉、鋰、鉀、鈣、鎂、鋁、鋅、及類似物之氫氧化物、碳酸鹽、及碳酸氫鹽。鹽亦可以合適的有機鹼形成，有機鹼包括無毒且強到足以形成此類鹽者。例如，此類有機鹼的類別可包括但不限於：單、二、及三烷基胺，包括甲胺、二甲胺、及三乙胺；單、二、及三羥烷基胺，包括單、二、及三乙醇胺；胺基酸，包括甘胺酸、精胺酸、及離胺酸；胍；N-甲基葡萄糖胺；N-甲基還原葡萄糖胺；L-麩醯胺酸；N-甲基哌啶；嗎啉；乙二胺；N-苄基苯乙胺；三羥甲基胺乙烷。

【0198】 本文中可互換使用的「配方(formulation)」、「醫藥組成物(pharmaceutical composition)」、及「組成物(composition)」係等效用語，其等係指用於向對象投予之物質組成物。

【0199】 用語「醫藥上可接受(pharmaceutically acceptable)」意指與對象（特別是人類）的治療相容。

【0200】 用語「劑(agent)」係指具有生物活性且可用於療法中之活性劑。此外，「劑(agent)」可與「至少一種劑(at least one agent)」、「化合物(compound)」、或「至少一種化合物(at least one compound)」同義，且可指任何形式之劑，諸如衍生物、類似物、鹽、或其前藥。劑可以各種形式、分子複合物(molecular complex)之組分、及醫藥上可接受之鹽（例如鹽酸鹽、氫溴酸鹽、硫酸鹽、磷酸鹽、硝酸鹽、硼酸鹽、乙酸鹽、順丁烯二酸鹽、酒石酸鹽、柳酸鹽）存在。用語「劑(agent)」亦可指任何醫藥分子或化合物、治療分子或

化合物、基質形成分子或化合物、聚合物、合成分子及化合物、天然分子及化合物、及其任何組合。

【0201】 如本文中所使用，用語「對象(subject)」具有其根據本說明書所理解的普通含義，且係指為治療、抑制、或改善、觀察或實驗目標的動物。

「動物(animal)」具有其根據本說明書所理解的普通含義，且包括冷血及溫血脊椎動物及/或無脊椎動物，諸如魚、貝類及甲殼類、或爬蟲類、及特別是哺乳動物。「哺乳動物(mammal)」具有其根據本說明書所理解的普通含義，且包括但不限於小鼠、大鼠、兔、天竺鼠、狗、貓、綿羊、山羊、牛、馬、靈長類動物（諸如人類、猴、黑猩猩、或猿）。在一些實施例中，對象係人類。

【0202】 適當配方取決於選擇的投予途徑。用於本文所述之化合物的配方及投予之技術係所屬技術領域中具有通常知識者已知的。所屬技術領域中存在多種投予化合物之技術，包括但不限於腸內、口服、直腸、局部、舌下、經頰、耳內、硬脊膜外、皮上、氣溶膠、腸胃外遞送，包括肌肉內、皮下、動脈內、靜脈內、門靜脈內、關節內、皮內、腹膜、髓內注射、鞘內、直接室內(direct intraventricular)、腹膜內、鼻內、或眼內注射。醫藥組成物通常將針對特定意圖投予途徑設計。亦可將醫藥組成物投予至來自患者或個體之單離細胞，諸如T細胞、自然殺手細胞、B細胞、巨噬細胞、淋巴球、幹細胞、骨髓細胞、或造血幹細胞。

【0203】 醫藥化合物亦可局部而非全身性方式投予，例如經由將化合物直接注射至器官、組織、癌症、腫瘤、或感染區域中（通常以貯劑(depot)或持續釋放配方）。另外，可以標靶藥物遞送系統（例如塗佈組織特異性抗體之脂

質體) 投予化合物。脂質體可靶向下列且由下列選擇性吸收：器官、組織、癌症、腫瘤、或感染區域。

【0204】 本文中揭示之醫藥組成物可以本身已知之方式製造，例如藉由習知的混合、溶解、造粒、糖衣錠製造、研調、乳化、囊封(encapsulating)、包封(entrapping)、或製錠程序之手段。如本文所述，醫藥組成物中使用之化合物可以具有醫藥上相容的相對離子之鹽提供。

【0205】 如本文中所使用，「載劑(carrier)」係指促進化合物通過(passage)、遞送、及/或併入細胞、組織、及/或身體器官之化合物、粒子、固體、半固體、液體、或稀釋劑。例如但不限於，脂質奈米粒子(lipid nanoparticle, LNP)係一種載劑類型，其可囊封如本文所述之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，以藉此保護如本文所述之化合物、或其醫藥上可接受之鹽在通過血流期間免於降解且/或促進遞送至所欲器官（諸如至肝臟）。

【0206】 如本文中所使用，「稀釋劑(diluent)」係指醫藥組成物中缺乏藥理學活性但可能為醫藥上必需或所欲之成分。例如，稀釋劑可用於增加質量過小而無法用於製造及/或投予之有效藥物的體積。其亦可為用於溶解將藉由注射、攝取或吸入投予之藥物的液體。所屬技術領域中常見的稀釋劑形式係緩衝水溶液，諸如但不限於模擬人類血液組成之磷酸鹽緩衝鹽水。

【0207】 用語「賦形劑(excipient)」具有其根據本說明書所理解的普通含義，且係指添加至醫藥組成物之惰性物質、化合物、或材料，以為組成物提供（但不限於）體積、稠度、穩定性、結合能力、潤滑、崩解能力等。具有所欲性質之賦形劑包括但不限於保存劑、佐劑、穩定劑、溶劑、緩衝液、稀釋劑、助溶劑、清潔劑、界面活性劑、螯合劑、抗氧化劑、醇、酮、醛、乙二胺四乙

酸(EDTA)、檸檬酸、鹽、氯化鈉、碳酸氫鈉、磷酸鈉、硼酸鈉、檸檬酸鈉、氯化鉀、磷酸鉀、硫酸鎂糖、右旋糖、果糖、甘露糖、乳糖、半乳糖、蔗糖、山梨醇、纖維素、血清、胺基酸、聚山梨醇酯20、聚山梨醇酯80、去氧膽酸鈉、牛磺去氧膽酸鈉(sodium taurodeoxycholate)、硬脂酸鎂、辛酚乙氧基化物(octylphenol ethoxylate)、氯化苯索寧(benzethonium chloride)、硫柳汞(thimerosal)、明膠、酯、醚、2-苯氧基乙醇、脲、或維生素、或其任何組合。醫藥組成物中可發現賦形劑的量係0%、0.1%、0.2%、0.3%、0.4%、0.5%、0.6%、0.7%、0.8%、0.9%、1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、100% w/w之百分比、或在前述數字中任二者所定義之範圍內的任何重量百分比。

【0208】 如本文中所使用，用語「佐劑(adjuvant)」係指刺激免疫反應並增加保護性免疫之效力的物質、化合物、或材料，且係與免疫原性抗原、表位、或組成物組合投予。佐劑能夠持續釋放抗原、上調細胞介素及趨化激素、在投予部位進行細胞招募、增加抗原呈現細胞的抗原攝取及呈現、或活化抗原呈現細胞及發炎體(inflammasome)，以用於改善免疫反應。常用佐劑包括但不限於明礬、鋁鹽、硫酸鋁、氫氧化鋁、磷酸鋁、羥磷灰石(calcium phosphate hydroxide)、硫酸鋁鉀、油、礦物油、石蠟油、水包油乳液、清潔劑、MF59®、鯊烯、AS03、 α -生育酚、聚山梨醇酯80、AS04、單磷醯脂質A、病毒體(virosome)、核酸、聚肌胞苷酸(polyinosinic:polycytidylic acid)、皂素、QS-21、蛋白質、鞭毛蛋白、細胞介素、趨化激素、IL-1、IL-2、IL-12、IL-15、IL-21、咪唑并喹啉、CpG寡核苷酸、脂質、磷脂質、二油醯基磷脂醯膽鹼(dioleoyl phosphatidylcholine, DOPC)、海藻糖二黴菌酸酯(trehalose

dimycolate)、肽聚醣、細菌萃取物、脂多醣、或弗氏佐劑(Freund's Adjuvant)、或其任何組合。

【0209】 如本文中所使用，任何給定物質、化合物、或材料的用語「純度(purity)」係指該物質、化合物、或材料相對於預期豐度的實際豐度。例如，物質、化合物、或材料可係至少80、85、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、或100%純的，包括介於其間之所有小數。純度可能受到非所要的雜質影響，包括但不限於副產物、異構物、鏡像異構物、降解產物、溶劑、載劑、媒劑、或污染物、或其任何組合。純度可係測量技術，包括但不限於層析法、液相層析法、氣相層析法、光譜法、UV-可見光光譜法、紅外線光譜法、質譜法、核磁共振、重量分析、或滴定法、或其任何組合。

使用方法

【0210】 本文中揭示之一些實施例係關於選擇有需要之對象或患者。在一些實施例中，選擇需要治療、抑制、改善、預防、或減緩與PD-L1失調相關之疾病或病況的患者。在一些實施例中，與PD-L1失調相關之此類疾病或病況可包括例如癌症、HCC、病毒感染、或HBV。在一些實施例中，可選擇先前已因本文所述之疾病或病症而接受治療之對象。在一些實施例中，可選擇先前已因處於本文所述之疾病或病症的風險而接受治療之對象。在一些實施例中，可選擇本文所述之疾病或病症已再發之對象。在一些實施例中，可選擇已對用於本文所述之疾病或病症的療法發展出抗性之對象。在一些實施例中，可選擇可能具有前述選擇標準之任何組合之對象。

【0211】 可使用已知方法評估本文中揭示之化合物、及其醫藥上可接受之鹽的效力及毒性。本文所述之化合物、或其醫藥上可接受之鹽的潛在優點之非限制性列表包括改善穩定性、提升安全性概況、增加效力、增加與目標的結合、增加針對目標（例如癌細胞或病毒感染細胞）的特異性。

【0212】 如本文中所使用，用語「治療(treating/treatment/therapeutic)」或「療法(therapy)」具有其根據本說明書所理解的普通含義，且不必然意指完全治癒或消除疾病或病況。如本文中所使用（且如所屬技術領域中所充分理解），用語「治療(treating/treatment)」亦意指用於在對象病況中獲得有益或所欲結果（包括臨床結果）之方法。有益或所欲之臨床結果可包括但不限於一或多種症狀或病況的減輕或改善、疾病程度的減小、疾病狀態的穩定（即未惡化）、疾病傳播或擴散的預防、疾病進展的延遲或減緩、疾病狀態的改善或緩和、疾病再發的減少、及緩解（無論部分或完全，且無論可偵測或不可偵測）。如本文中所使用，「治療(treating/treatment)」亦包括疾病預防性治療。治療方法包含向對象投予治療有效量之活性劑。投予步驟可由單次投予所組成，或可包含一系列投予。組成物係以足以治療對象之量及持續時間向對象投予。治療期之長度取決於各種因素，諸如病況之嚴重性、對象之年齡及基因輪廓(genetic profile)、活性劑之濃度、治療中所使用組成物之活性、或其組合。亦將理解的是，在具體治療或疾病預防方案之過程中，用於治療或疾病預防之劑的有效劑量可增加或減少。藉由所屬技術領域中已知之標準診斷檢定，劑量變化可因此發生並變得顯而易見。在一些情況下，可能需要長期投予。

【0213】 本文所述之一些實施例係關於一種治療、抑制、改善、預防、或減緩本文所述之疾病或病症的方法。在一些實施例中，該等方法包括向經識

別為罹患本文所述之疾病或病症之對象投予有效量之如本文所述之化合物或其醫藥上可接受之鹽、或包括有效量之如本文所述之化合物或其醫藥上可接受之鹽的醫藥組成物。本文所述之其他實施例係關於在製造用於治療、抑制、改善、預防、或減緩本文所述之疾病或病症的藥劑中，使用如本文所述之化合物或其醫藥上可接受之鹽。本文所述之又其他實施例係關於一種如本文所述之化合物或其醫藥上可接受之鹽、或包括有效量之如本文所述之化合物或其醫藥上可接受之鹽的醫藥組成物在用於治療、抑制、改善、預防、或減緩本文所述之疾病或病症中的用途。

【0214】 本文所述之一些實施例係關於一種用於抑制癌細胞或病毒複製之方法，其可包括使細胞或病毒與下列接觸或向經識別為罹患癌症或病毒感染之對象投予下列：有效量之本文所述之化合物或其醫藥上可接受之鹽、或包括有效量之本文所述之化合物或其醫藥上可接受之鹽的醫藥組成物。本文所述之其他實施例係關於一種有效量之本文所述之化合物或其醫藥上可接受之鹽、或包括有效量之本文所述之化合物或其醫藥上可接受之鹽的醫藥組成物在製造用於抑制癌細胞或病毒複製之藥劑中的用途。本文所述之又其他實施例係關於一種有效量之本文所述之化合物或其醫藥上可接受之鹽、或包括有效量之本文所述之化合物或其醫藥上可接受之鹽的醫藥組成物，其用於抑制癌細胞或病毒複製。在一些實施例中，癌細胞係HCC細胞。在一些實施例中，病毒係B型肝炎。

【0215】 本文所述之一些實施例係關於一種用於抑制細胞增生（諸如抑制癌細胞或感染病毒之細胞的細胞增生）之方法，其可包括向經識別為罹患其中抑制細胞增生為所欲的疾病之對象投予有效量之本文所述之化合物或其醫藥

上可接受之鹽、或包括有效量之本文所述之化合物或其醫藥上可接受之鹽的醫藥組成物。本文所述之其他實施例係關於一種有效量之本文所述之化合物或其醫藥上可接受之鹽、或包括有效量之本文所述之化合物或其醫藥上可接受之鹽的醫藥組成物在製造用於抑制細胞增生（諸如抑制癌細胞或感染病毒之細胞的細胞增生）之藥劑中的用途。本文所述之又其他實施例係關於一種有效量之本文所述之化合物或其醫藥上可接受之鹽、或包括有效量之本文所述之化合物或其醫藥上可接受之鹽的醫藥組成物，其用於抑制細胞增生（諸如抑制癌細胞或感染病毒之細胞的細胞增生）。在一些實施例中，癌細胞係HCC細胞。在一些實施例中，感染病毒之細胞係感染B型肝炎病毒。

【0216】 本文所述之一些實施例係關於一種誘導細胞（例如癌細胞或感染病毒之細胞）之細胞凋亡的方法，其可包括使細胞與有效量之本文所述之化合物或其醫藥上可接受之鹽、或包括有效量之如本文所述之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽的醫藥組成物接觸。本文所述之其他實施例係關於在製造用於誘導細胞（諸如癌細胞或感染病毒之細胞）之細胞凋亡的藥劑中，使用有效量之如本文所述之化合物或其醫藥上可接受之鹽、或包括有效量之本文所述之化合物或其醫藥上可接受之鹽的醫藥組成物。本文所述之又其他實施例係關於一種有效量之如本文所述之化合物或其醫藥上可接受之鹽、或包括有效量之如本文所述之化合物或其醫藥上可接受之鹽的醫藥組成物在用於誘導細胞（諸如癌細胞或感染病毒之細胞）之細胞凋亡中的用途。在一些實施例中，癌細胞係HCC細胞。在一些實施例中，感染病毒之細胞係感染B型肝炎病毒。

【0217】 本文所述之一些實施例係關於一種降低細胞（例如癌細胞或感染病毒之細胞）之活力的方法，其可包括使細胞與有效量之本文所述之化合物

或其醫藥上可接受之鹽、或包括有效量之如本文所述之化合物或其醫藥上可接受之鹽的醫藥組成物接觸。本文所述之其他實施例係關於在製造用於降低細胞（諸如癌細胞或感染病毒之細胞）之活力的藥劑中，使用如本文所述之化合物或其醫藥上可接受之鹽。本文所述之又其他實施例係關於一種有效量之如本文所述之化合物或其醫藥上可接受之鹽、或包括有效量之如本文所述之化合物或其醫藥上可接受之鹽的醫藥組成物在用於降低細胞（諸如癌細胞或感染病毒之細胞）之活力中的用途。在一些實施例中，癌細胞係HCC細胞。在一些實施例中，感染病毒之細胞係感染B型肝炎病毒。

【0218】 對此類疾病治療具有通常知識者可由測試結果判定每日有效治療量。每日有效治療量會是約0.005 mg /kg至50 mg/kg，特別是0.01 mg/kg至50 mg/kg體重，更特別是0.01 mg/kg至25 mg/kg體重，較佳的是約0.01 mg/kg至約15 mg/kg，更佳的是約0.01 mg/kg至約10 mg/kg，甚至更佳的是約0.01 mg/kg至約1 mg/kg，最佳的是約0.05 mg/kg至約1 mg/kg體重。

【0219】 在一些實施例中，有效量之本文所述之化合物或其醫藥上可接受之鹽係給藥多於一次。在一些實施例中，本文所述之化合物或其醫藥上可接受之鹽可每1、2、3、4、5、6、7天、或1、2、3、4週、或1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12個月、或1、2、3、4、5年、或其任何期間或組合（在任兩個前述時間所定義之範圍內）投予一次。在一些實施例中，向對象投予至少一次負載劑量(loading dose)及至少一次維持劑量，其中該至少一次負載劑量係較該至少一次維持劑量高的本文所述之化合物或其醫藥上可接受之鹽的劑量。

【0220】 如本文中所使用，用語「組合療法(combination therapy)」意欲定義包含使用二或更多種醫藥化合物/劑或療法之組合的療法。因此，本申請案中對「組合療法」、「組合(combination)」及「組合(in combination)」使用化合物/劑的指涉可指作為相同整體治療方案之部分投予的化合物/劑。因此，二或更多種化合物/劑之各者的劑量或時機可不同：各者可在相同時間或不同時間投予。因此，組合之化合物/劑可以相同醫藥配方（即一起）或以不同醫藥配方（即分開）依序（例如之前或之後）或同時投予。組合療法中二或更多種化合物/劑之各者亦可在投予途徑方面不同。

【0221】 如本文中所使用，用語「抑制劑(inhibitor)」係指一種酶抑制劑或受體抑制劑，其係結合至酶或受體並降低且/或阻斷其活性之分子。該用語可關於可逆或不可逆抑制劑。

【0222】 癌症可用手術、放射療法、化療、標靶療法、免疫療法、或荷爾蒙療法治療。任何此等所述療法可與另一種療法組合使用，作為組合療法。化療化合物包括但不限於：阿侖單抗(alemtuzumab)、六甲蜜胺(altretamine)、阿扎胞苷(azacitidine)、苯達莫司汀(bendamustine)、博來黴素(bleomycin)、硼替佐米(bortezomib)、白消安(busulfan)、卡巴他賽(cabazitaxel)、卡培他濱(capecitabine)、卡鉑(carboplatin)、卡莫氟(carmofur)、卡莫司汀(carmustine)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、氮芥(chlormethine)、順鉑(cisplatin)、克拉屈濱(cladribine)、克羅拉濱(clofarabine)、環磷醯胺(cyclophosphamide)、阿糖胞苷(cytarabine)、達卡巴仁(dacarbazine)、放線菌素(dactinomycin)、道諾黴素(daunorubicin)、地西他濱(decitabine)、地諾單抗(denosumab)、歐洲紫杉醇(docetaxel)、阿黴素(doxorubicin)、表柔比星(epirubicin)、雌莫司汀

(estramustine)、依託泊苷(etoposide)、依維莫司(everolimus)、氟尿苷(floxuridine)、氟達拉濱(fludarabine)、氟尿嘧啶、福莫司汀(fotemustine)、吉西他濱(gemcitabine)、吉妥單抗(gemtuzumab)、羥基脲(hydroxycarbamide)、替伊莫單抗(ibritumomab)、伊達比星(idarubicin)、異環磷醯胺(ifosfamide)、愛萊諾迪肯(irinotecan)、伊沙匹隆(ixabepilone)、洛莫司汀(lomustine)、美法侖(melphalan)、巯嘌呤、胺甲喋呤、絲裂黴素、米托蒽醌(mitoxantrone)、奈達鉑(nedaplatin)、奈拉濱(nelarabine)、奧法木單抗(ofatumumab)、奧沙利鉑(oxaliplatin)、紫杉醇(paclitaxel)、培美曲塞(pemetrexed)、噴司他丁(pentostatin)、帕妥珠單抗(pertuzumab)、丙卡巴肼(procarbazine)、雷替曲塞(raltitrexed)、鏈脲佐菌素(streptozotocin)、替加氟(tegafur)、替莫唑胺(temozolomide)、坦西莫司(temsirolimus)、替尼泊苷(teniposide)、硫鳥嘌呤(tioguanine)、托泊替康(topotecan)、托西莫單抗(tositumomab)、戊柔比星(valrubicin)、長春鹼(vinblastine)、長春新鹼(vincristine)、長春地辛(vindesine)、長春氟寧(vinflunine)、或長春瑞濱(vinorelbine)、或其任何組合。

【0223】 如本文中所使用，用語「蛋白質激酶抑制劑(protein kinase inhibitor)」係指用於治療癌症或其他疾病的蛋白質激酶、絲胺酸/蘇胺酸激酶、酪胺酸激酶、或雙特異性激酶之抑制劑。在一些實施例中，蛋白質激酶抑制劑係小分子、化合物、多醣、脂質、肽、多肽、蛋白質、抗體、核苷、核苷類似物、核苷酸、核苷酸類似物、核酸、或寡核苷酸。在一些實施例中，蛋白質激酶抑制劑包括但不限於阿卡替尼(acalabrutinib)、阿達替布(adavosertib)、阿法替尼(afatinib)、艾樂替尼(alectinib)、阿西替尼(axitinib)、畢尼替尼(binimetinib)、伯舒替尼(bosutinib)、布加替尼(brigatinib)、西地尼布(cediranib)、色瑞替尼

(ceritinib)、西妥昔單抗(cetuximab)、考比替尼(cobimetinib)、克唑替尼(crizotinib)、卡博替尼(cabozantinib)、達克替尼(dacomitinib)、達沙替尼(dasatinib)、恩曲替尼(entrectinib)、厄達替尼(erdafitinib)、厄洛替尼(erlotinib)、福他替尼(fostamatinib)、吉非替尼(gefitinib)、依魯替尼(ibrutinib)、伊馬替尼(imatinib)、拉帕替尼(lapatinib)、樂伐替尼(lenvatinib)、來他替尼(lestaurtinib)、勞他替尼(lortatinib)、馬賽替尼(masitinib)、莫羅替尼(momelotinib)、木利替尼(mubritinib)、來那替尼(neratinib)、尼羅替尼(nilotinib)、尼達尼布(nintedanib)、奧莫替尼(olmutinib)、奧希替尼(osimertinib)、帕瑞替尼(pacritinib)、帕尼單抗(panitumumab)、帕唑帕尼(pazopanib)、哌加他尼(pegaptanib)、普納替尼(ponatinib)、拉多替尼(radotinib)、瑞戈非尼(regorafenib)、羅西替尼(rociletinib)、魯索替尼(ruxolitinib)、司美替尼(selumetinib)、司馬沙尼(semaxanib)、索拉非尼(sorafenib)、舒尼替尼(sunitinib)、SU6656、替沃紫尼(tivozanib)、托西尼布(toceranib)、曲美替尼(trametinib)、曲妥珠單抗(trastuzumab)、凡德他尼(vandetanib)、或維羅非尼(vemurafenib)、或其任何組合。

【0224】 如本文中所使用，用語「檢查點抑制劑(checkpoint inhibitor)」係指靶向免疫檢查點以刺激免疫功能的免疫療法。在一些實施例中，檢查點抑制劑係小分子、化合物、多醣、脂質、肽、多肽、蛋白質、抗體、核苷、核苷類似物、核苷酸、核苷酸類似物、核酸、或寡核苷酸。在一些實施例中，免疫檢查點係PD-1/PD-L1檢查點。在一些實施例中，PD-1檢查點包括但不限於尼魯單抗(nivolumab)、派姆單抗(pembrolizumab)、斯巴達利珠單抗(spartalizumab)、賽米單抗(cemiplimab)、卡瑞利珠單抗(camrelizumab)、信迪利單抗(sintilimab)、

替雷利珠單抗(tislelizumab)、特瑞普利單抗(toripalimab)、AMP-224、或AMP-514、或其任何組合。在一些實施例中，PD-L1檢查點抑制劑包括但不限於阿替珠單抗(atezolizumab)、阿維單抗(avelumab)、德瓦魯單抗(durvalumab)、KN035、AUNP12、CA-170、或BMS-986189、或其任何組合。在一些實施例中，免疫檢查點係CTLA-4檢查點。在一些實施例中，CTLA-4檢查點抑制劑包括但不限於伊匹單抗(ipilimumab)、或曲美木單抗(tremilimumab)、或其任何組合。

【0225】 如本文中所使用，用語「VEGF抑制劑(VEGF inhibitor)」係指血管內皮生長因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)或VEGF受體(VEGFR)之抑制劑。在一些實施例中，VEGF抑制劑係小分子、化合物、多醣、脂質、肽、多肽、蛋白質、抗體、核苷、核苷類似物、核苷酸、核苷酸類似物、核酸、或寡核苷酸。在一些實施例中，VEGF抑制劑包括但不限於阿柏西普(aflibercept)、阿西替尼(axitinib)、貝伐單抗(bevacizumab)、布立尼布(brivanib)、卡博替尼(cabozantinib)、西地尼布(cediranib)、樂伐替尼(lenvatinib)、利尼伐尼(linifanib)、尼達尼布(nintedanib)、帕唑帕尼(pazopanib)、普納替尼(ponatinib)、雷莫蘆單抗(ramucirumab)、瑞戈非尼(regorafenib)、司馬沙尼(semaxanib)、索拉非尼(sorafenib)、舒尼替尼(sunitinib)、替沃紫尼(tivozanib)、托西尼布(toceranib)、或凡德他尼(vandetanib)、或其任何組合。

【0226】 如本文中所使用，用語「抗病毒藥物(antiviral medication)」係指經投予以治療病毒感染之醫藥組成物。在一些實施例中，病毒感染係由下列引起：腺病毒、伊波拉病毒、冠狀病毒、EB病毒(Epstein-Barr virus, EBV)、弗林德病毒(Friend virus)、漢他病毒(hantavirus)、B型肝炎病毒(hepatitis B virus,

HBV)、C型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)、單純疱疹病毒、人類免疫不全病毒病毒(human immunodeficiency virus, HIV)、人類間質肺炎病毒(human metapneumovirus)、人類乳突病毒(human papillomavirus, HPV)、流感病毒、日本腦炎病毒、卡波西氏肉瘤相關疱疹病毒(Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus)、淋巴球性脈絡叢腦膜炎病毒、副流感病毒、狂犬病病毒、呼吸道融合病毒、鼻病毒、水痘帶狀疱疹病毒。在一些實施例中，抗病毒藥物係小分子、化合物、多醣、脂質、肽、多肽、蛋白質、抗體、核苷、核苷類似物、核苷酸、核苷酸類似物、核酸、或寡核苷酸。在一些實施例中，抗病毒藥物係干擾素、殼體組裝調節劑(capsid assembly modulator)、序列特異性寡核苷酸、進入抑制劑(entry inhibitor)、或小分子免疫調節劑。在一些實施例中，抗病毒藥物包括但不限於AB-423、AB-506、ABI-H2158、ABI-HO731、阿昔洛韋(acyclovir)、金剛丙胺(adapromine)、阿德福韋(adefovir)、艾拉酚胺(alafenamide)、金剛烷胺(amantadine)、阿孫普韋(asunaprevir)、巴洛沙韋瑪波西酯(baloxavir marboxil)、貝卡布韋(beclabuvir)、波西普韋(boceprevir)、溴夫定(brivudine)、西多福韋(cidofovir)、西魯瑞韋(ciluprevir)、克來夫定(clevudine)、阿糖胞苷(cytarabine)、達卡他韋(daclatasvir)、丹諾普韋(danoprevir)、達薩布韋(dasabuvir)、得利奧布韋(deleobuvir)、二吡呋酯(dipivoxil)、依度尿苷(edoxudine)、艾爾巴韋(elbasvir)、恩替卡韋(entecavir)、法達端韋(faldaprevir)、泛昔洛韋(famciclovir)、法匹拉韋(favipiravir)、非利布韋(filibuvir)、福米韋生(fomivirsen)、膦甲酸(foscarnet)、加利德韋(galidesivir)、更昔洛韋(ganciclovir)、格卡瑞韋(glecaprevir)、GLS4、格佐普韋(grazoprevir)、碘苷、咪喹莫特(imiquimod)、IFN- α 、干擾素 α 2b、JNJ-440、JNJ-6379、拉米夫定(lamivudine)、

拉尼米韋(laninamivir)、雷迪帕韋(ledipasvir)、美西他濱(mericitabine)、甲吡嘧啶(methisazone)、MK-608、嗎啉胍(moroxydine)、那拉匹韋(narlaprevir)、NITD008、NZ-4、奧達拉韋(odalasvir)、奧比他韋(ombitasvir)、奧司他韋(oseltamivir)、帕利瑞韋(paritaprevir)、聚乙二醇化干擾素 α -2a (peginterferon alfa-2a)、噴昔洛韋(penciclovir)、帕拉米韋(peramivir)、哌倫他韋(pibrentasvir)、吡莫地韋(pimodivir)、普利康那利(pleconaril)、鬼臼毒素(podophyllotoxin)、普沙托韋(presatovir)、瑞達布韋(radalbuvir)、瑞維達韋(ravidasvir)、瑞德西韋(remdesivir)、REP 2139、REP 2165、雷西莫特(resquimod)、RG7907、利巴韋林(ribavirin)、利福平(rifampicin)、金剛乙胺(rimantadine)、如雜斯韋(ruzasvir)、薩馬他韋(samatasvir)、西卓布韋(setrobuvir)、司美匹韋(simeprevir)、索非布韋(sofosbuvir)、索立夫定(sorivudine)、索瓦普韋(sovaprevir)、塔利韋林(taribavirin)、特拉匹韋(telaprevir)、替比夫定(telbivudine)、替諾福韋(tenofovir)、替諾福韋二吡呋酯(tenofovir disoproxil)、三氮雜韋林(triazavirin)、三氟胸苷(trifluridine)、曲金剛胺(tromantadine)、烏芬諾韋(umifenovir)、烏普立布韋(uprifosbuvir)、伐昔洛韋(valaciclovir)、纈更昔洛韋(valgancicovir)、伐尼瑞韋(vaniprevir)、維多普韋(vedroprevir)、維帕他韋(velpatasvir)、阿糖腺苷(vidarabine)、伏西瑞韋(voxilaprevir)、或扎那米韋(zanamivir)、或其任何組合。

【0227】 如本文中所使用，用語「% w/w」或「% wt/wt」具有其根據本說明書所理解的普通含義，且係指就成分或劑之重量除以組成物之總重量乘以100表示之百分比。如本文中所使用，用語「% v/v」或「% vol/vol」具有其根據本說明書所理解的普通含義，且係指就化合物、物質、成分、或劑之液體體積除以組成物之總液體體積乘以100表示之百分比。

實例

【0228】 上文所討論之實施例的一些態樣係在下列實例中進一步詳細揭示，其並非以任何方式意欲限制本揭露之範疇。所屬技術領域中者將理解，許多其他實施例亦落入本發明之範疇內，如其係描述於上文及申請專利範圍中。

【0229】 在下文中，用語「rt」、「r.t.」、或「RT」意指室溫；「Me」意指甲基；「MeOH」意指甲醇(methanol)；「Et」意指乙基；「EtOH」意指乙醇；「NaH」意指氫化鈉；「NaBH(AcO)₃」或「NaBH(OAc)₃」意指三乙醯氧基硼氫化鈉；「EtOAc」意指乙酸乙酯；「TEA」或「Et₃N」意指三乙胺；「DCM」意指二氯甲烷；「MeCN」或「ACN」意指乙腈；「DMF」意指二甲基甲醯胺；「DMA」意指二甲基乙醯胺；「Pd(dppf)Cl₂」意指[1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]-二氯化鈰(II)；「THF」意指四氫呋喃；「i-PrOH」或「iPrOH」意指2-丙醇；「LC」意指液相層析法；「LCMS」意指液相層析法/質譜法(Liquid Chromatography/Mass spectrometry)；「HPLC」意指高效液相層析法；「prep-HPLC」意指製備型高效液相層析法；「TFA」意指三氟乙酸；「RP」意指逆相(reversed phase)；「min」意指分鐘；「h」意指小時；「PE」意指石油醚；「v/v」意指體積/體積；「Celite®」意指矽藻土；「DMSO」意指二甲基亞砜；「SFC」意指超臨界流體層析法(Supercritical Fluid Chromatography)；「DIPE」意指二異丙基醚；「DIPEA」或「DIEA」意指N,N-二異丙基乙基胺；「Pd₂(dba)₃」意指參(二亞苺基丙酮)-二鈰；「Pd(OAc)₂」意指乙酸鈰(II)；「AcOH」意指乙酸；「DMAP」意指4-(二甲基胺基)吡啶；「t-BuOK」、 「BuO」、或「KOtBu」意指三級丁醇鉀(potassium tert-butoxide)；「TLC」意

指薄層層析法(thin layer chromatography)；「prep-TLC」意指製備型TLC；

「KOAc」意指乙酸鉀。

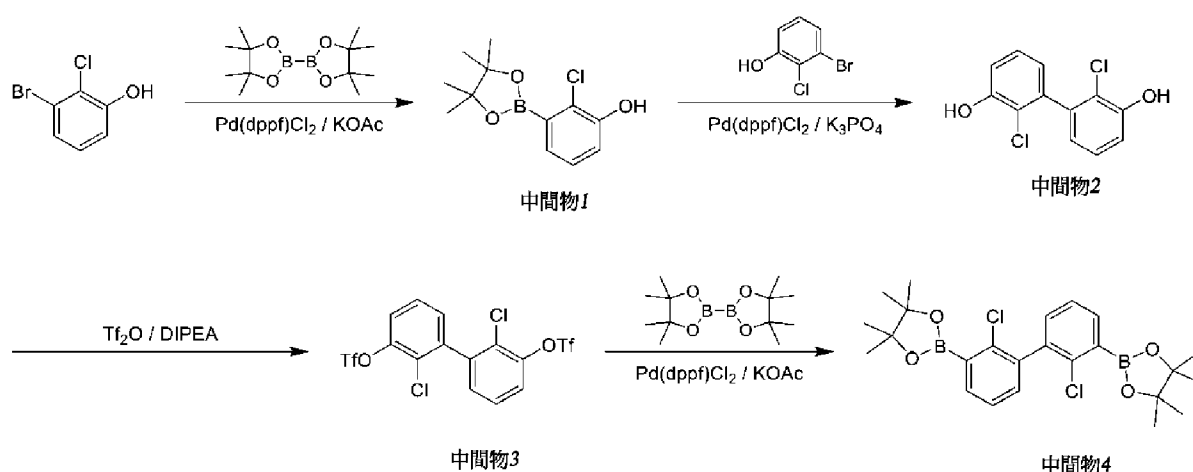
【0230】 針對中間物（其等係以粗製物或部分純化之中間物用於下一個反應步驟中），在下文所述之反應規程中指示估計mol量（在一些情況下以~指示），或替代地指示理論mol量。

【0231】 核磁共振光譜中縮寫的意義係提供如下：s = 單峰(singlet)，d = 二重峰(doublet)，dd = 雙二重峰(double doublet)，dt = 雙三重峰(double triplet)，ddd = 雙二重峰(double doublet)，Sept = 七重峰(septet)，t = 三重峰(triplet)，m = 多重峰(multiplet)，br = 寬峰(broad)，brs = 寬單峰(broad singlet)，q = 四重峰(quartet)。

中間物之製備

實例A1

中間物4之製備



【0232】 步驟1：將3-溴-2-氯酚(110 g, 530 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (38.8 g, 53.0 mmol)、KOAc (146 g, 1.48 mol)、及雙(頻哪醇根基)二硼(bis(pinacolato)diboron) (148 g, 583 mmol)於二噁烷(1220 mL)中之混合物除氣並用N₂吹掃(3x)。將混合物在90°C下攪拌16 h。將兩個相同反應批次合併，以進行後處理。將反應冷卻至20°C，然後過濾。將濾餅用DCM (2 × 1000 mL)洗滌。將濾液濃縮以給出粗產物，將粗產物藉由用PE:EtOAc (1:0至20:1)洗提的管柱層析法(100至200篩目矽膠)純化以給出殘餘物(240 g)，將殘餘物用PE (500 mL)研製(triturated) 2 h，然後過濾。將濾餅在真空中乾燥，以給出呈白色固體之中間物1 (172 g)。¹H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.02 (s, 1H), 7.17-7.08 (m, 1H), 7.08 - 6.98 (m, 2H), 1.30 (s, 12H)。

【0233】 步驟2：將中間物1 (81.0 g, 318 mmol)、3-溴-2-氯酚(72.6 g, 350 mmol)、K₃PO₄ (203 g, 955 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (11.6 g, 15.9 mmol)於二噁烷(1620 mL)及H₂O (540 mL)之溶液中之混合物除氣並用N₂吹掃(3x)。將混合物在90°C下攪拌16 h。將反應冷卻至20°C並濃縮，以給出殘餘物。將殘餘物溶解於EtOAc (1000 mL)及H₂O (500 mL)中，然後將混合物過濾。將濾餅用EtOAc (2 × 100 mL)洗滌，然後分離。將水相用6 N HCl調整至pH = 3，並用DCM (2 × 500 mL)萃取。將合併的有機層濃縮，以給出呈棕色固體之中間物2 (91.0 g，粗製)。¹H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.22 (br s, 2H), 7.21-7.15 (m, 2H), 7.02-6.97 (m, 2H), 6.69 (dd, *J* = 1.4, 7.5 Hz, 2H)。

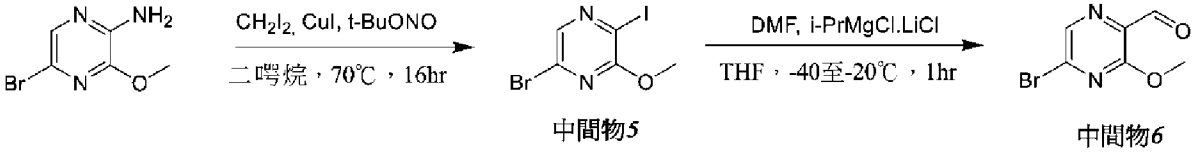
【0234】 步驟3：在0°C至5°C下向中間物2 (91.0 g, 357 mmol)及DIPEA (173 g, 1.34 mol, 234 mL)於DCM (2200 mL)中之溶液中，緩慢添加Tf₂O (237 g, 838 mmol, 138 mL)。將反應溫熱至20°C並攪拌2 h。TLC (PE:EtOAc = 5:1, R_f =

0.64)顯示起始材料完全消耗。將反應用飽和NaHCO₃水溶液(1000 mL)、鹽水(500 mL)洗滌，以MgSO₄乾燥，並濃縮以給出粗產物。將粗產物藉由用THF:PE (0:1至1:9)洗提的管柱層析法(100至200篩目矽膠)純化，以給出呈黃色固體之中間物3 (100.3 g)。¹H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.86 (dd, *J* = 1.3, 8.3 Hz, 2H), 7.74 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.66 (dd, *J* = 1.4, 7.7 Hz, 2H)。

【0235】 步驟4：將中間物3 (95.3 g, 184 mmol)、KOAc (90.1 g, 918 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (20.2 g, 27.5 mmol)、及雙(頻哪醇根基)二硼(117 g, 459 mmol)於二噁烷(1300 mL)中之混合物除氣並用N₂吹掃(3x)。將混合物在90°C下攪拌16 h。TLC (PE:EtOAc = 5:1, R_f = 0.60)顯示起始材料完全消耗。將混合物冷卻至20°C，然後將混合物過濾。將濾餅用DCM (2 × 100 mL)洗滌。將濾液濃縮以給出粗產物。將粗產物藉由用THF:PE (0:1至1:20)洗提的管柱層析法(100至200篩目矽膠)純化以給出殘餘物(110 g)，將殘餘物用PE (500 mL)研製16 h，然後過濾。將濾餅在真空中乾燥，以給出呈白色固體之中間物4 (55.0 g, 62%產率)。¹H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.65 (dd, *J* = 1.8, 7.2 Hz, 2H), 7.51-7.27 (m, 4H), 1.32 (s, 24H)。

實例A2

中間物6之製備

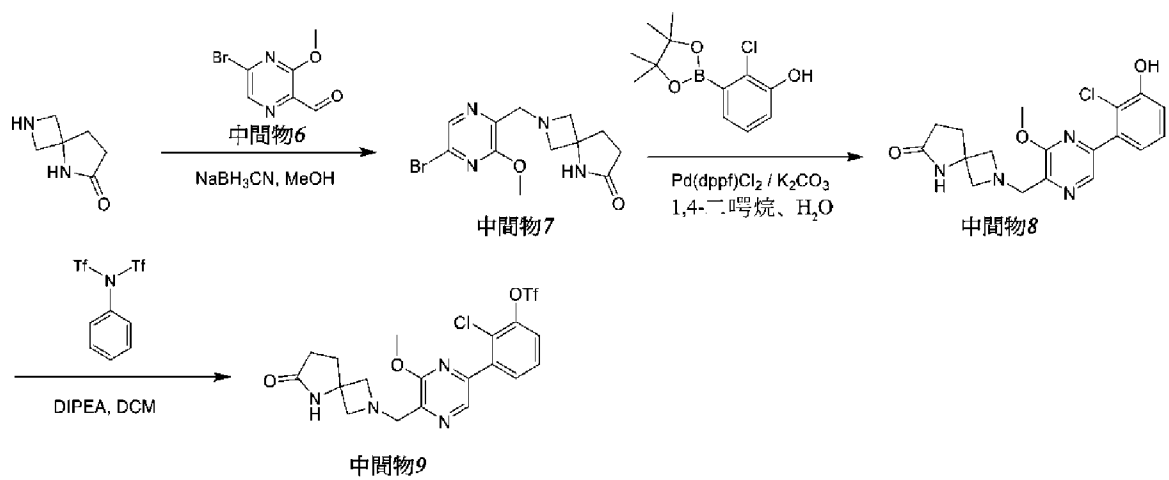


【0236】 步驟1：將化合物2-胺基-3,5-二溴吡啶 (150 g, 0.73 mol)、 CH_2I_2 (118 g, 0.36 mol, 35.6 mL)、 CuI (28.0 g, 0.15 mol)、及二噁烷(700 mL)之混合物在70°C下攪拌0.5 h。然後，將 $t\text{-BuONO}$ (113 g, 1.10 mol, 131 mL)在70°C下逐滴添加至混合物中。將棕色混合物在70°C下攪拌15.5 h。將反應平行運行2次。TLC (PE:EtOAc = 10: 1, R_f = 0.8)顯示反應完成。將混合物冷卻至25°C。將混合物通過矽藻土墊過濾，並將濾液在減壓下濃縮以給出殘餘物。將粗產物在0至5°C下用甲醇(500 mL)研製3 h。將沉澱物過濾並在真空中乾燥，以給出呈黃色固體之**中間物5** (251 g，粗製)。 ^1H NMR: (400 MHz, CDCl_3) δ 8.26 (s, 1H), 4.03 - 3.92 (m, 3H)。

【0237】 步驟2：在- 40°C下向**中間物5** (60 g, 0.19 mol)於THF (480 mL)中之溶液中，添加 $i\text{-PrMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (168 mL, 0.23 mol)。將混合物在- 40°C下攪拌0.5 h。在- 40°C下向所得溶液中逐滴添加DMF (55.7 g, 0.76 mol)。將混合物在-20°C下攪拌0.5 h。TLC (PE:EtOAc = 5:1, R_f = 0.3)顯示反應完成。將反應藉由添加檸檬酸水溶液(5%, 500 mL)淬熄，在20°C下攪拌10 min，並用EtOAc (2 $\times$ 500 mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(500 mL)洗滌，以 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮（在真空中），以給出殘餘物。將殘餘物藉由快速矽膠層析法(flash silica gel chromatography) (ISCO®; 330 g SepaFlash® Silica Flash管柱，洗提液為0至6% EtOAc:PE，梯度@ 100 mL/min)純化，以給出呈黃色固體之**中間物6** (116 g，56%產率)。 ^1H NMR: (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.15-10.00 (m, 1H), 8.64 (s, 1H), 4.04 (s, 3H)。

實例A3

中間物9之製備



【0238】 步驟1：向中間物6 (55.0 g, 0.25 mol)及2,5-二氮雜螺[3.4]辛-6-酮TFA鹽(89.2 g, 0.28 mol)於DCM (800 mL)中之溶液中，添加MgSO₄ (122 g, 1.01 mol)及Et₃N (51.3 g, 0.51 mol, 70.5 mL)。將混合物在15℃下攪拌30 min，接著在0℃下添加NaBH(OAc)₃ (161 g, 0.76 mol)。將混合物在15℃下攪拌1 h。將反應平行運行2次。TLC (DCM : MeOH =10 : 1, R_f = 0.4)顯示反應完成。將混合物用DCM (800 mL)及飽和NaHCO₃溶液(800 mL)稀釋。將水相分離並用(CHCl₃:i-PrOH = 3:1)萃取。將合併的有機層用鹽水(1000 mL)洗滌，以Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮（在真空中），以給出殘餘物。將粗產物藉由在25℃下自EtOAc (300 mL)再結晶純化，以給出呈白色固體之中間物7（120 g，69%產率）。¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ 8.24-8.17 (m, 1H), 6.52 (br s, 1H), 4.06-3.97 (m, 3H), 3.81-3.71 (m, 2H), 3.58 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 3.39 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 2.47-2.32 (m, 4H)。

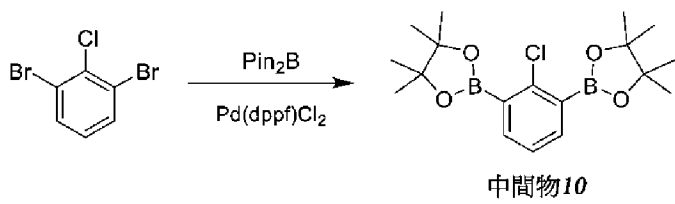
【0239】 步驟2：向化合物2-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)酚(94.1 g, 370 mmol)、中間物7 (110 g, 336 mmol)、及K₂CO₃ (139 g, 1.01

mol)於二噁烷(1100 mL)及H₂O (220 mL)中之混合物中，添加Pd(dppf)Cl₂ (24.6 g, 33.6 mmol)。將棕色混合物用N₂吹掃3次，並在100°C下攪拌1 h。將混合物倒入H₂O (1000 mL)中，並用EtOAc (3 × 1000 mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(1000 mL)洗滌，以Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮（在真空中），以給出殘餘物。將殘餘物藉由快速矽膠層析法（ISCO®；330 g SepaFlash® Silica Flash管柱，洗提液為0至5% MeOH / DCM@ 100 mL/min）純化，以給出呈棕色固體之**中間物8**（123 g，97%產率）。¹H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.38 (br s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.39 - 7.17 (m, 1H), 7.06 (br dd, *J* = 7.8, 13.7 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.72 (s, 2H), 3.44 (br d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.25 (br d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.28-2.07 (m, 4H)。

【0240】 步驟2：在15°C下向**中間物8** (123 g, 328 mmol)及N-苯基-雙(三氟甲烷磺醯亞胺) (123 g, 344 mmol)於DCM (2260 mL)中之混合物中，逐滴添加DIEA (127 g, 984 mmol, 171 mL)。將棕色混合物在15°C下攪拌16 h。將殘餘物用冰水(2000 mL)稀釋，並用DCM (2 × 1000 mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(2 × 1000 mL)洗滌，以MgSO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮以給出殘餘物。將粗產物用EtOAc (600 mL)研製2 h並過濾，以給出呈黃色固體之**中間物9**（136 g，81%產率）。¹H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.54-8.39 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.90-7.60 (m, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.75 (s, 2H), 3.45 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.25 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.30-2.06 (m, 4H)。

實例A4

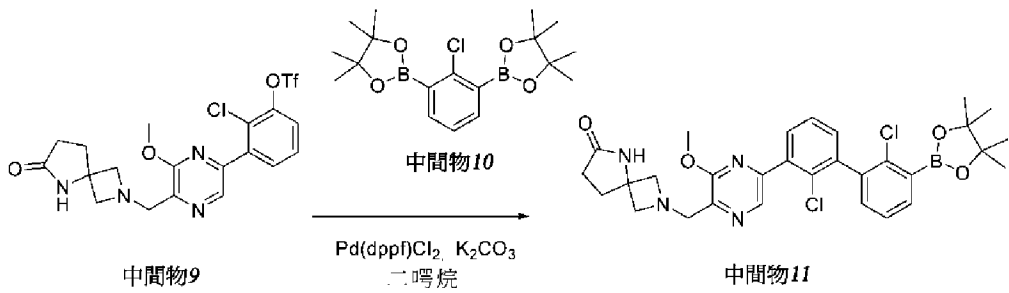
中間物10之製備



【0241】 在25℃下在N₂下，向1,3-二溴-2-氯-苯(50 g, 184.95 mmol, 1 eq.)及4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(93.93 g, 369.89 mmol, 2 eq.)於二噁烷(400 mL)中之混合物中，添加KOAc (90.76 g, 924.73 mmol, 5 eq.)及Pd(dppf)Cl₂ (13.53 g, 18.49 mmol, 0.1 eq.)。將反應在110℃下攪拌12 h。將反應蒸發，並用水(500 mL)稀釋。將混合物用MTBE (2 × 500 mL)萃取。將有機層蒸發以給出粗產物。將粗產物用MeOH (150 mL)研製，以給出呈白色固體之中間物10 (41.31 g, 61%產率)。¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ 7.59 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.13 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 1.29 (s, 24H)。

實例A5

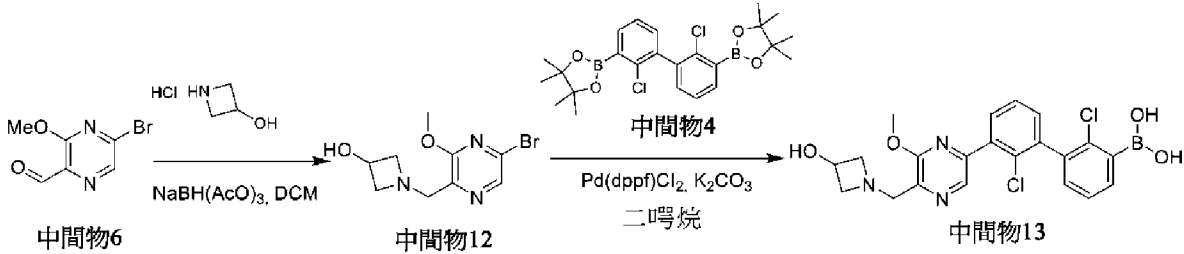
中間物11之製備



【0242】 將中間物9 (4.0 g, 7.89 mmol)及中間物10 (8.63 g, 23.7 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (577 mg, 789 μmol)、KBr (939 mg, 7.89 mmol)、及K₂CO₃ (4.36 g, 31.6 mmol)於二噁烷(40 mL)中之混合物除氣並用N₂吹掃3次。將混合物在100℃下在N₂氣氛下攪拌18 h。將混合物用H₂O (200 mL)稀釋，並用EtOAc (3 × 200 mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(300 mL)洗滌，以無水Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮以給出殘餘物，將殘餘物藉由快速矽膠層析法 (ISCO®; 120 g SepaFlash® Silica Flash管柱，0至5% MeOH/ DCM) 純化，以給出呈棕色固體之粗中間物11 (基於LCMS為~80%純度)。LCMS (C₃₀H₃₄BCl₂N₄O₄⁺) (ES, m/z): 595.1 [M+H]⁺。

實例A6

中間物13之製備



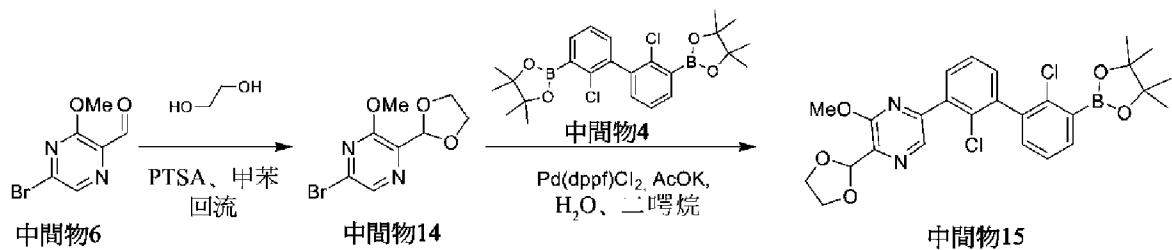
【0243】 步驟1：將化合物中間物6 (2 g, 9.22 mmol)及3-羥基吡唑鹽酸鹽 (3-hydroxyazetidine hydrochloride) (1.51 g, 13.82 mmol)於DCM (20 mL)中之混合物在20℃下攪拌15 h，接著添加NaBH(OAc)₃ (5.86 g, 27.65 mmol)。將混合物在20℃下再攪拌1 h。將混合物分配在水(50 mL)與EtOAc (100 mL)之間。將有機相分離，用鹽水(20 mL)洗滌，以Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮以給出殘餘物，將殘餘物藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex luna C18 250*80 mm*10 μm；條件：

水(0.225%FA)-ACN；開始B：0；結束B：30；梯度時間(min)：10；100% B維持時間(min)：3；流速(mL/min)：250；注射：1) 純化，以給出呈黃色油液之中間物12 (800 mg，32%產率)。LCMS ($C_9H_{13}BrN_3O_2^+$) (ES, m/z): 273.8 [M+H]⁺。

【0244】 步驟2：將中間物12 (400 mg, 1.46 mmol)、中間物4 (1.04 g, 2.19 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (107 mg, 146 μmol)、K₂CO₃ (605 mg, 4.38 mmol)於二噁烷 (20 mL)中之混合物除氣並用N₂吹掃3次，接著將混合物在95℃下在N₂氣氛下攪拌16 h。將混合物過濾並濃縮以給出殘餘物，將殘餘物藉由快速矽膠層析法 (ISCO®；4 g SepaFlash® Silica Flash管柱，0至100% EtOAc:PE) 及製備型 HPLC (管柱：Xtimate C18 150*40 mm*10um；條件：水(0.225%FA)-ACN；開始B：15；結束B：45；梯度時間(min)：10；100%B維持時間(min)：2；流速 (mL/min)：90；注射：5) 純化，以給出呈黃色固體之中間物13 (70 mg)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.46 (s, 1H), 7.67 (dd, J=1.3, 7.7 Hz, 1H), 7.54 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.41 (br d, J=4.5 Hz, 3H), 7.36-7.28 (m, 1H), 5.49 (s, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.44-4.35 (m, 2H), 4.10 (s, 3H), 3.92 (br dd, J=5.6, 10.9 Hz, 2H), 3.73 (br t, J=6.6 Hz, 1H), 3.35 (s, 1H), 2.66 (s, 1H)。LCMS ($C_{21}H_{21}BrCl_2N_3O_4^+$) (ES, m/z): 460.3 [M+H]⁺。

實例A7

中間物15之製備



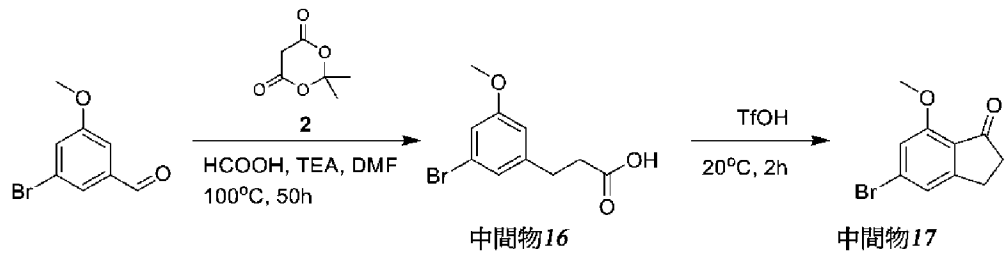
【0245】 步驟1：將化合物**中間物6** (5 g, 23.04 mmol)、乙二醇(2.58 mL, 46.08 mmol)、及PTSA (397 mg, 2.30 mmol)於甲苯(50 mL)中之混合物在100℃下在N₂氣氛下攪拌12 h。將反應用飽和NaHCO₃ (400 mL)淬熄，然後用EtOAc (2 × 300 mL)萃取。將合併的有機層以Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮以給出殘餘物，將殘餘物藉由快速矽膠層析法 (ISCO®；80 g SepaFlash® Silica Flash管柱，0至30% EtOAc:PE) 純化，以給出呈黃色油液之**中間物14** (5.91 g)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.24 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.27 - 4.18 (m, 2H), 4.14-4.06 (m, 2H), 4.04 (s, 3H)。

【0246】 步驟2：在25℃下向**中間物14** (2 g, 4.21 mmol, 1 eq.)及**中間物4** (1.10 g, 4.21 mmol)於二噁烷(30 mL)及H₂O (2 mL)中之溶液中，添加Pd(dppf)Cl₂ (308.08 mg, 421.04 μmol)及AcOK (1.24 g, 12.63 mmol, 3 eq.)。將混合物在110℃下在N₂下攪拌2 h。將所得混合物過濾並濃縮。將殘餘物用H₂O (150 mL)稀釋，並用EtOAc (3 × 150 mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(100 mL)洗滌，以無水Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮以給出殘餘物，將殘餘物藉由快速矽膠層析法 (ISCO®；20 g SepaFlash® Silica Flash管柱，0至40% EtOAc:PE) 純化，以給出呈黃色油液之**中間物15** (820 mg, 37%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ

8.54 (s, 1H), 7.76-7.33 (m, 6H), 6.28 (s, 1H), 4.35 - 4.27 (m, 2H), 4.18-4.11 (m, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.75 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 2.05 (s, 1H), 1.86 (td, J = 3.2, 6.6 Hz, 2H), 1.44-1.13 (m, 11H)。

實例A8

中間物17之製備

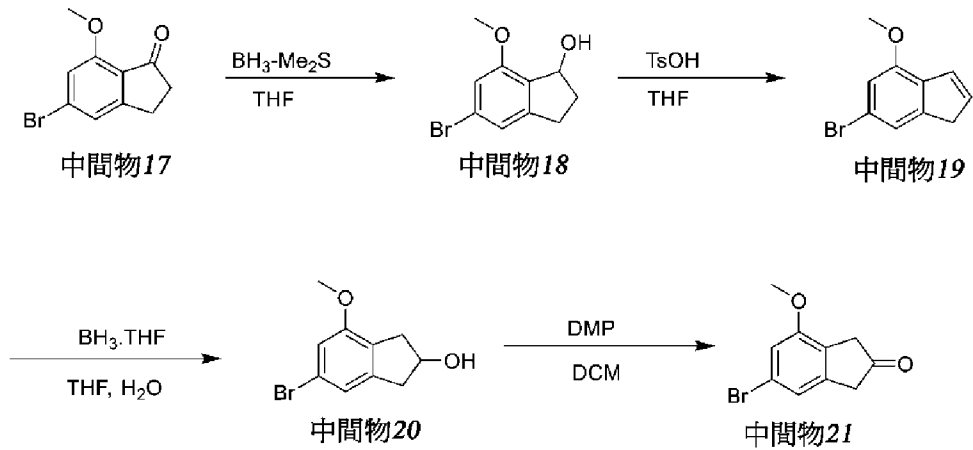


【0247】 步驟1：在0°C下向0°C之HCOOH (16.5 mL, 419 mmol)中逐滴添加TEA (23.3 mL, 167.41 mmol)。將混合物在0°C下攪拌30 min。在25°C下向混合物逐滴添加於DMF (180 mL)中之3-溴-5-甲氧基苯甲醛(30 g, 140 mmol)及亞異丙基丙二酸酯(20.1 g, 140 mmol)。將混合物在100°C下攪拌50小時。將反應冷卻至0°C，用濃HCl (120 mL)淬熄並用水(800 mL)稀釋。將混合物用DCM (2 × 400 mL)萃取。將合併的有機層用NaOH (1N, 2 × 800 mL)洗滌。將合併的水相用濃HCl酸化至pH ~2，然後用EtOAc (2 × 300 mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(2 × 300 mL)洗滌，以Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮，以給出呈粉紅色固體之中間物16 (70 g, 97%產率)，其不經進一步純化即用於下一步驟。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.96 (s, 1H), 6.91 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.95-2.88 (m, 2H), 2.70-2.62 (m, 2H)。

【0248】 步驟2：將中間物16 (70 g, 270 mmol)於TfOH (150 mL)中之溶液在25℃下攪拌2 h。將反應藉由在0℃下添加冰水(1500 mL)淬熄，然後用DCM (3 × 600 mL)萃取。將合併的有機層用NaHCO₃ (2 × 800 mL)洗滌，以無水Na₂SO₄乾燥，並濃縮以給出殘餘物，將殘餘物藉由快速矽膠層析法 (ISCO®; 220 g SepaFlash® Silica Flash管柱，0至15% DCM:PE) 純化，以給出呈黃色固體之中間物17 (12.6 g, 19%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.19 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.11-2.97 (m, 2H), 2.73-2.59 (m, 2H)。

實例A9

中間物19之製備



【0249】 步驟1：在-10℃下向化合物中間物17 (3.7 g, 15.4 mmol)於THF (120 mL)中之溶液中，添加BH₃-Me₂S (10 M, 2.61 mL)。將混合物在25℃下攪拌2 h。將反應藉由在0℃下添加冰水(200 mL)淬熄，並用EtOAc (3 × 200 mL)萃取。將合併的有機層用NaHCO₃ (2 × 150 mL)洗滌，以無水Na₂SO₄乾燥，並濃縮以給出殘餘物，將殘餘物藉由快速矽膠層析法 (ISCO®; 20 g SepaFlash®

Silica Flash管柱，0至10% EtOAc:PE) 純化，以給出呈白色固體之**中間物18**

(3.68 g)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.02 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.41 (dd, J = 4.4, 7.1 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.17-2.98 (m, 1H), 2.93-2.72 (m, 1H), 2.56 - 2.35 (m, 2H), 2.15-1.93 (m, 1H)。

【0250】 步驟2：在25°C下向**中間物18** (3.68 g, 15.1 mmol)於THF (350 mL)中之溶液中，添加TsOH (782 mg, 4.54 mmol)。將混合物在60°C下攪拌16 h。將混合物用H₂O (200 mL)稀釋，並用EtOAc (3 × 150 mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(200 mL)洗滌，以Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮以給出殘餘物，將殘餘物藉由快速矽膠層析法 (ISCO®; 40 g SepaFlash® Silica Flash管柱，0至5% EtOAc:PE) 純化，以給出呈白色固體之**中間物19** (3.16 g, 93%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.26 (s, 1H), 7.01 - 6.90 (m, 2H), 6.45 (td, J = 1.9, 5.6 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.40 (s, 2H)；

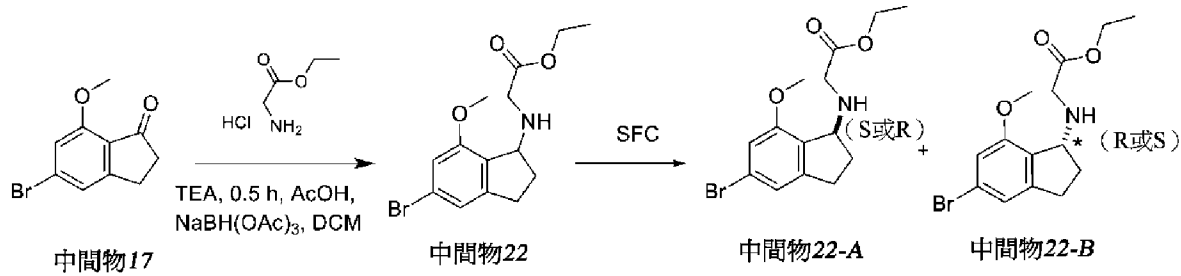
【0251】 步驟3：在0°C下向**中間物19** (3.16 g, 14.0 mmol)於THF (60 mL)中之溶液中，添加BH₃•THF (1 M, 42.12 mL)。將混合物在25°C下攪拌2 h。將反應藉由在0°C下添加冰水(100 mL)淬熄，並用EtOAc (3 × 100 mL)萃取。將合併的有機層用NaHCO₃ (2 × 80 mL)洗滌，以無水Na₂SO₄乾燥，並濃縮以給出殘餘物，將殘餘物藉由快速矽膠層析法 (ISCO®; 40 g SepaFlash® Silica Flash管柱，0至10% EtOAc:PE) 純化，以給出呈黃色油液之**中間物20** (2.86 g, 84%產率)。

【0252】 步驟4：在25°C下向**中間物20**於DCM (40 mL)中之溶液中，添加戴斯-馬丁過碘烷(Dess-Martin periodinane) (7.48 g, 17.7 mmol)。將混合物在25°C下攪拌1 h。將混合物用Na₂SO₃ (100 mL)稀釋，並用DCM (3 × 80 mL)萃取。將

合併的有機層用鹽水(100 mL)洗滌，以Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮以給出殘餘物，將殘餘物藉由快速矽膠層析法（ISCO®；12 g SepaFlash® Silica Flash管柱，0至10% EtOAc:PE）純化，以給出呈白色固體之**中間物21**（1.4 g，49%產率）。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.08 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.53 (s, 2H), 3.40 (s, 2H)。

實例A10

中間物22-A及中間物22-B之製備



【0253】 步驟1：向甘胺酸乙酯鹽酸鹽(637 mg, 4.56 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液中，添加TEA (721 μL, 5.18 mmol)。將混合物在40°C下攪拌0.5 h。將**中間物17** (500 mg, 2.07 mmol)及AcOH (119 μL, 2.07 mmol)添加至混合物中。將混合物在40°C下攪拌1.5 h。將NaBH(OAc)₃ (1.32 g, 6.22 mmol)添加至混合物中。將混合物在40°C下攪拌12 h。將混合物用H₂O (20 mL)稀釋，並用DCM (2 × 25 mL)萃取。將合併的有機層以Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮以給出殘餘物，將殘餘物藉由快速矽膠層析法（ISCO®；12 g SepaFlash® Silica Flash管柱，0至30% EtOAc:PE）純化，以給出呈綠色油液之**中間物22**（600 mg，87%產率）。

【0254】 步驟2：將中間物22 (600.00 mg)之混合物藉由SFC（管柱：DAICEL CHIRALPAK AD (250 mm*30 mm, 10 μ m)，流動相：A：CO₂；B：乙醇(0.1%NH₃H₂O)；梯度：20% B；流速(mL/min)：80；注射：230 min（每次注射2.5 ml；週期時間：~5.1 min）；管柱溫度：40°C）純化，以給出：230 mg鏡像異構地純的中間物22-A（分析型SFC方法A r.t = 1.98分鐘），其呈棕色油液；及270 mg鏡像異構地純的化合物中間物22-B（分析型SFC方法A：r.t = 2.76），其呈棕色油液。

【0255】 藉由與用於製備中間物22-A及中間物22-B類似的反應規程，使用適當的起始材料，製備表1中所示之中間物。

【0256】 以下分析型SFC方法係用於表徵對應中間物：

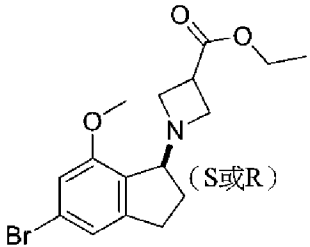
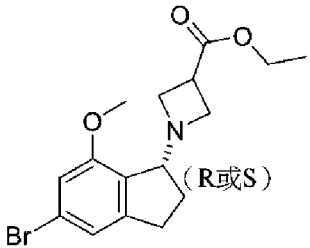
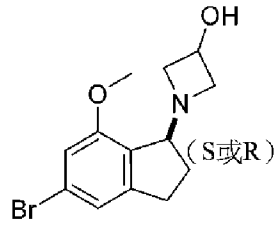
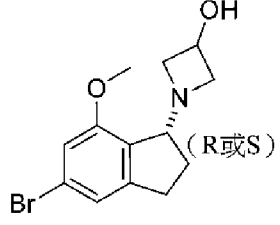
【0257】 SFC方法A：管柱：掌性NY 100×4.6 mm I.D., 3 μ m；流動相：A：CO₂；B：乙醇(0.05% DEA)；梯度：在4.5 min內自5%至40%的B，並保持40%達2.5 min，接著保持5%的B達1 min；流速：2.8 mL/min；管柱溫度：40°C。

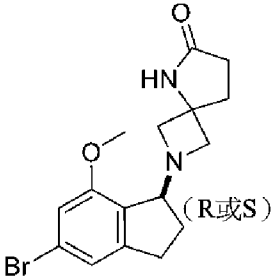
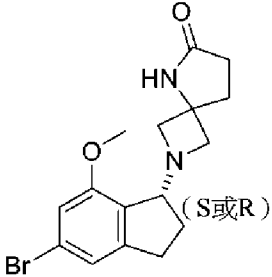
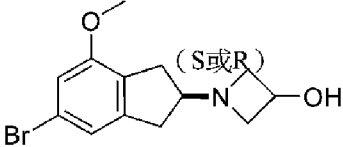
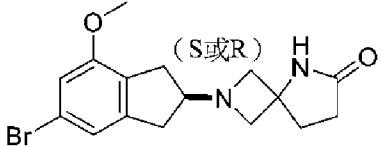
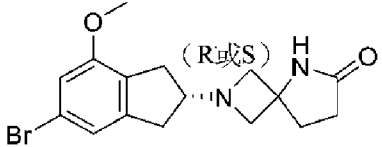
【0258】 SFC方法B：管柱：Chiralpak ND-3 100 × 4.6 mm I.D., 3 μ m；流動相：A：CO₂；B：乙醇(0.05% DEA)；梯度：在4 min內自5%至40%的B，並保持40%達2.5 min，接著保持5%的B達1.5 min；流速：2.8 mL/min；管柱溫度：35°C；ABPR：1500 psi。

【0259】 SFC方法C：管柱：Chiralpak ND-3 100 × 4.6 mm I.D., 3 μ m；流動相：A：CO₂；B：乙醇(0.05% DEA)；梯度：在4.5 min內自5%至40%的B，並保持40%達0.5 min，接著保持5%的B達1 min；流速：2.8 mL/min；管柱溫度：35°C；ABPR：1500 psi。

【0260】 SFC方法D：管柱：Chiralpak ND-3 100 × 4.6 mm I.D., 3um；流動相：A：CO₂；B：異丙醇(0.05% DEA)；梯度：在4.5 min內自5%至40%的B，並保持40%達2.5 min，接著保持5%的B達1 min；流速：2.8 mL/min；管柱溫度：35℃；ABPR：1500 psi。

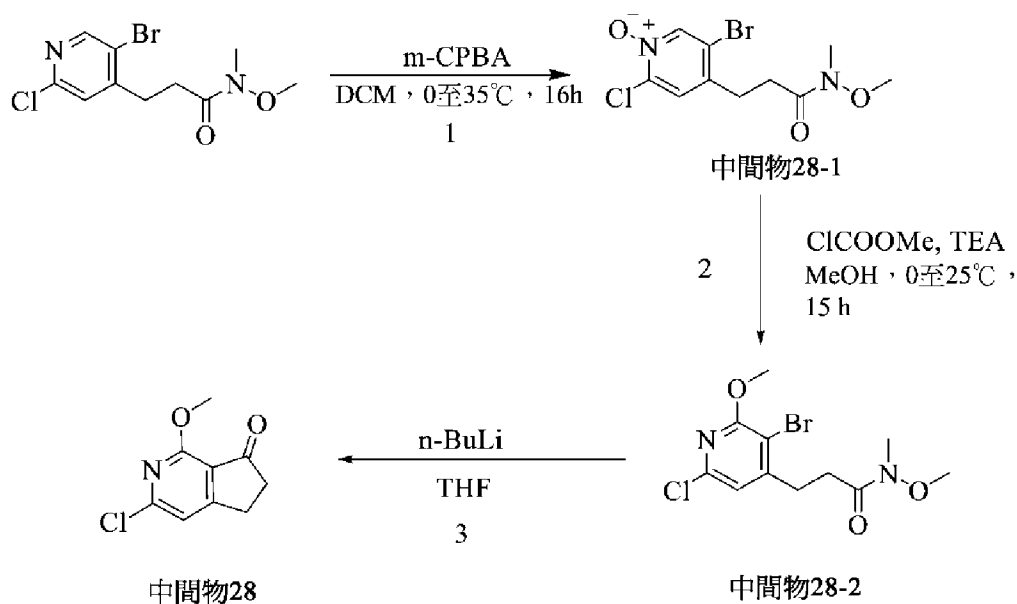
〔表1〕

中間物編號	結構	SFC 方法	滯留時間 (分鐘)	起始材料
23-A		A	1.96	中間物-17 吡啶-3-羧酸乙酯鹽酸鹽
23-B		B	2.51	中間物-17 吡啶-3-羧酸乙酯鹽酸鹽
24-A		B	2.14	中間物-17 3-羥基吡啶鹽酸鹽
24-B		B	2.34	中間物-17 3-羥基吡啶鹽酸鹽

中間物編號	結構	SFC 方法	滯留時間 (分鐘)	起始材料
25-A		B	3.52	中間物-17 2,5-二氮雜螺-[3.4]辛-6-酮 鹽酸鹽
25-B		B	4.16	中間物-17 2,5-二氮雜螺-[3.4]辛-6-酮 鹽酸鹽
26-A		C	2.18	中間物-21 3-羟基吡唑鹽酸鹽
26-B		C	2.39	中間物-21 3-羟基吡唑鹽酸鹽
27-A		D	2.90	中間物-21 2,5-二氮雜螺-[3.4]辛-6-酮 鹽酸鹽
27-B		D	4.45	中間物-21 2,5-二氮雜螺-[3.4]辛-6-酮 鹽酸鹽

實例A11

中間物28之製備



【0261】 在0°C下向3-(5-溴-2-氯-4-吡啶基)-N-甲氧基-N-甲基-丙醯胺(27.5 g, 89.4 mmol)於DCM (400 mL)中之溶液中，添加m-CPBA (46.3 g, 268 mmol)。將混合物在55°C下攪拌16小時，倒入飽和Na₂S₂O₄水溶液(300 mL)中，並用DCM (2 × 100 mL)萃取。將合併的有機相在真空中濃縮。將殘餘物藉由快速矽膠層析法純化，以提供呈黃色固體之中間物28-1。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.50 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 3.06-2.99 (m, 2H), 2.81-2.75 (m, 2H)。

【0262】 在0°C下向中間物28-1 (26.8 g, 82.8 mmol)及氯碳酸甲酯(methyl carbonochloridate) (26.9 g, 285 mmol)於MeOH (150 mL)中之溶液中，逐滴添加TEA (41.91 g, 414 mmol)，並將混合物在0°C下攪拌1.5 h。在0°C下添加額外的氯碳酸甲酯(26.9 g, 285 mmol)，接著逐滴添加TEA (41.91 g, 414 mmol)。將混合物在30°C下攪拌15 h，然後在減壓下濃縮。將混合物用1M NaOH水溶液(300

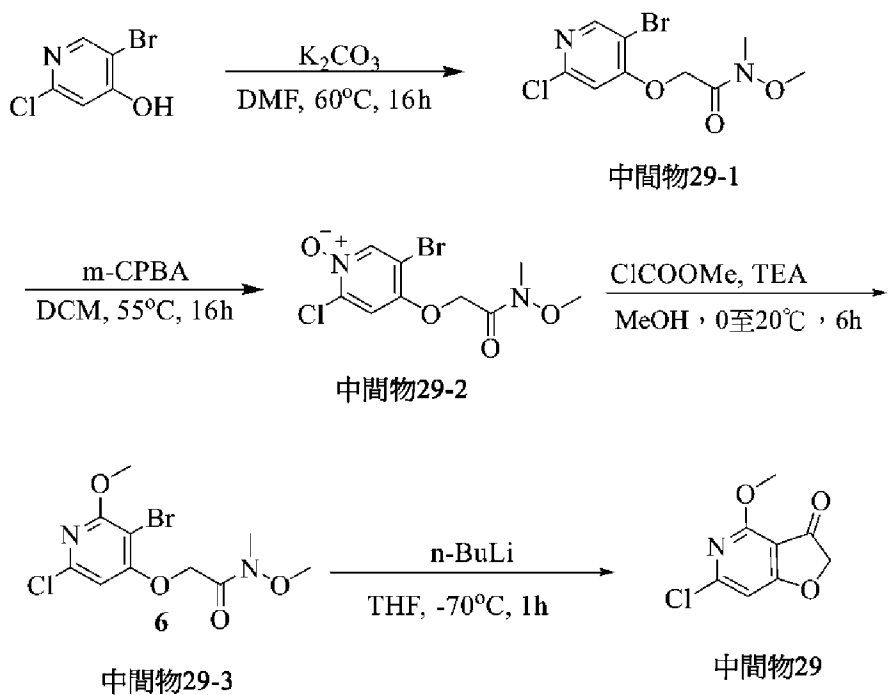
mL)稀釋，並用EtOAc (2 × 200 mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(2 × 100 mL)洗滌，以無水Na₂SO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮以給出殘餘物。將殘餘物藉由快速矽膠層析法純化，以提供呈白色固體之**中間物28-2** (17 g, 61%產率)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.87 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 3.06-3.01 (m, 2H), 2.74 (br t, 2H)。

【0263】 在-70℃下向**中間物28-2** (3.4 g, 10.1 mmol)於THF (40 mL)中之溶液中，添加n-BuLi (2.5 M, 6.04 mL)。將混合物在-70℃下攪拌0.5 h，倒入飽和NH₄Cl水溶液(80 mL)中，並用EtOAc (2 × 100 mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(2 × 80 mL)洗滌，以無水Na₂SO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮以給出殘餘物。將殘餘物藉由快速矽膠層析法純化，以提供呈白色固體之**中間物28** (1.45 g, 73%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.03 (s, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.20-2.97 (m, 2H), 2.79-2.52 (m, 2H)。

實例A12

中間物29之製備



【0264】 將5-溴-2-氯-吡啶-4-醇(3 g, 14.4 mmol)、2-溴-N-甲氧基-N-甲基-乙醯胺(3.93 g, 21.6 mmol)、K₂CO₃ (5.97 g, 43.2 mmol)於DMF (30 mL)中之混合物在60°C下攪拌16 h。將混合物過濾並在減壓下濃縮以給出殘餘物，將殘餘物藉由快速矽膠層析法純化，以給出呈白色固體之**中間物29-1** (3.5 g, 78%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.38 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.26 (s, 3H)。

【0265】 將**中間物29-1** (2 g, 6.46 mmol)、m-CPBA (6.69 g, 38.8 mmol)於DCM (50 mL)中之混合物在55°C下攪拌16 h。將粗混合物倒入飽和Na₂S₂O₃水溶液(100 mL)中，用DCM (2 × 50 mL)萃取，用鹽水(50 mL)洗滌，以無水Na₂SO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮以給出殘餘物，將殘餘物藉由快速矽膠層析法純

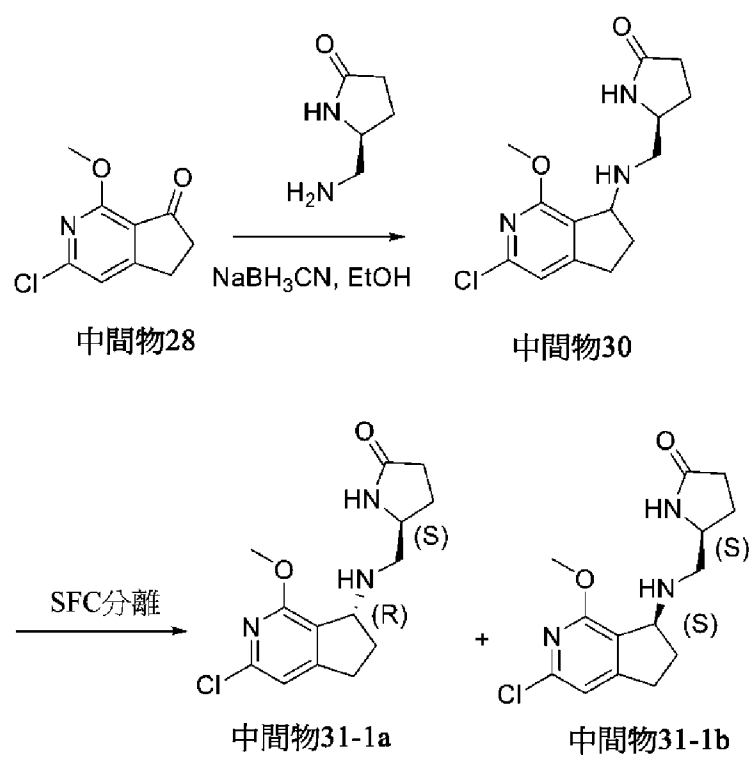
化，以給出**中間物29-2**（1 g，48%產率）。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.50 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.25 (s, 3H)。

【0266】 在0°C下向**中間物29-2** (1.7 g, 5.22 mmol)及氯碳酸甲酯(1.21 mL, 15.67 mmol)於MeOH (20 mL)中之溶液中，逐滴添加TEA (1.59 g, 15.7 mmol, 2.18 mL)。添加之後，將混合物在20°C下攪拌1 h。在20°C下添加額外的氯碳酸甲酯(1.21 mL, 15.67 mmol)，接著在0°C下逐滴添加TEA (2.18 mL, 15.67 mmol)。將混合物在20°C下攪拌3 h，然後在減壓下濃縮。將殘餘物用H₂O (40 mL)稀釋，並用EtOAc (2 × 50 mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(30 mL × 2)洗滌，以無水Na₂SO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮以給出殘餘物，將殘餘物藉由快速矽膠層析法純化，以給出呈白色固體之**中間物29-3**（1.3 g，73%產率）。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.44 (s, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.25 (s, 3H)。

【0267】 在-70°C下在N₂下向**中間物29-3** (1.3 g, 3.83 mmol)於THF (15 mL)中之溶液中，添加n-BuLi (2.5 M, 2.30 mL)。將混合物在-70°C下攪拌1 h。接著將反應藉由在0°C下添加飽和NH₄Cl水溶液(10 mL)淬熄，然後用EtOAc (3 × 20 mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(20 mL)洗滌，以無水Na₂SO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮以給出殘餘物，將殘餘物藉由快速矽膠層析法純化，以給出呈黃色固體之**中間物29**（534 mg，70%產率）。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.75 (s, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.12 (s, 3H)。

實例A13

中間物31-a及31-b之製備



【0268】 將中間物28 (1.45 g, 7.34 mmol)及(5S)-5-(胺基甲基)吡咯啉-2-酮HCl鹽(2.21 g, 14.7 mmol)於EtOH (20 mL)中之混合物在20至45℃下攪拌1 h。在20℃下添加NaBH₃CN (1.38 g, 22 mmol)。將混合物在20至45℃下攪拌15 h，過濾並在減壓下濃縮以給出殘餘物。將殘餘物用H₂O (80 mL)稀釋，並用EtOAc (2 × 100 mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(2 × 80 mL)洗滌，以無水Na₂SO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮以給出殘餘物。將殘餘物藉由快速矽膠層析法純化，以給出呈黃色油液之中間物30 (2.2 g，92%純度)。

【0269】 中間物30係進一步藉由SFC (管柱：DAICEL CHIRALPAK IC (250 mm*50 mm, 10um)，流動相：A：CO₂；B：IPA (0.1% NH₃H₂O)；梯度：55% B；流速(mL/min)：140；注射：300 min (每次注射3 mL；週期時間：~6.8

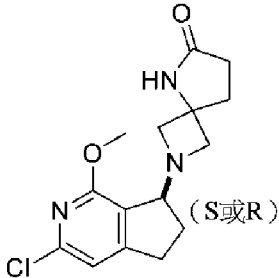
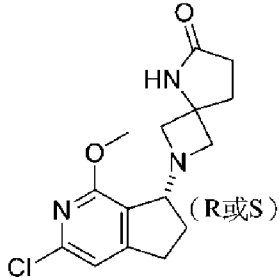
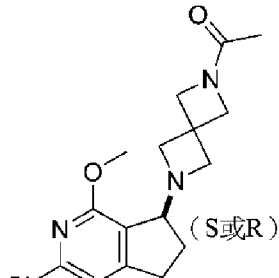
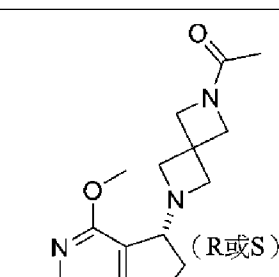
min)；管柱溫度：40℃)分離，以給出純的鏡像異構物**中間物31-1a**及**中間物31-b**。中間物之絕對掌性中心係基於**中間物31-1b**之單晶結構指派。

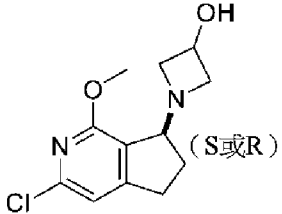
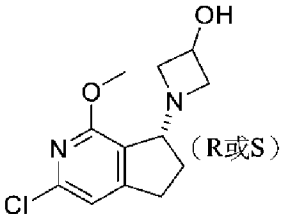
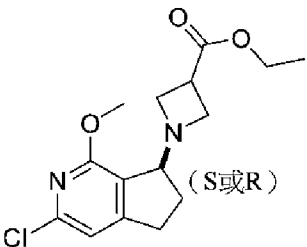
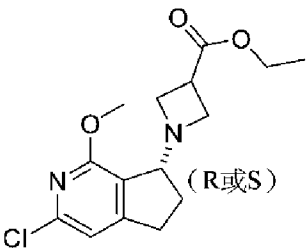
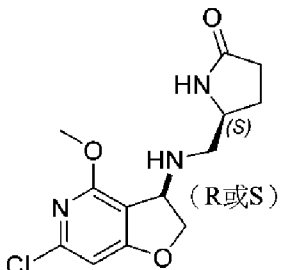
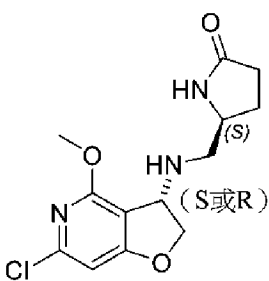
【0270】 **中間物31-1a** (800 mg)係用SFC獲得，呈黃色油液。Rt = 3.44分鐘 (SFC分析儀器：CAS-QD-ANA-SFC-SD (Agilent 1260，配有DAD偵測器)；方法：管柱：Chiralpak IC-3 100×4.6 mm I.D., 3 μm；流動相：40%的IPA (0.05%)於CO₂中；流速：2.8 mL/min；管柱溫度：40℃)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 6.96 (s, 1H), 4.51 (dd, *J* = 3.9, 7.7 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.91-3.80 (m, 1H), 3.61 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.18-3.02 (m, 1H), 2.95-2.74 (m, 3H), 2.52-2.40 (m, 1H), 2.39 - 2.25 (m, 3H), 2.08 (tdd, *J* = 4.4, 8.9, 13.4 Hz, 1H), 1.92-1.76 (m, 1H)。

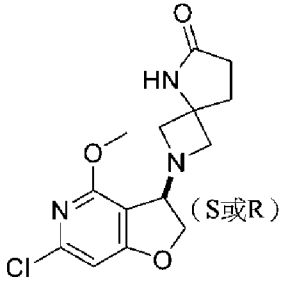
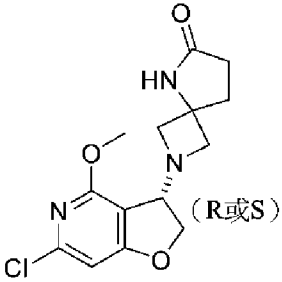
【0271】 **中間物31-1b** (1.14 g)係用SFC獲得，呈黃色固體。Rt = 4.74分鐘 (SFC分析儀器：CAS-QD-ANA-SFC-SD (Agilent 1260，配有DAD偵測器)；方法：管柱：Chiralpak IC-3 100×4.6 mm I.D., 3 μm；流動相：40%的IPA (0.05%)於CO₂中；流速：2.8 mL/min；管柱溫度：40℃)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 6.91 (s, 1H), 4.37 (dd, *J* = 4.8, 7.5 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.86-3.74 (m, 1H), 3.05 (ddd, *J* = 5.9, 8.8, 17.1 Hz, 1H), 2.89-2.68 (m, 2H), 2.59 (dd, *J* = 7.1, 11.9 Hz, 1H), 2.46-2.19 (m, 4H), 1.97 (tdd, *J* = 5.3, 8.4, 13.5 Hz, 1H), 1.89-1.72 (m, 1H)。獲得**中間物31-b**之甲酸鹽的單晶。晶體係具有下列尺寸之無色針狀物：0.30 × 0.04 × 0.04 mm³。晶體結構之對稱性係指派為單斜晶空間群P2₁，其具有下列參數：a = 20.8793(7) Å，b = 5.8084(2) Å，c = 28.1836(9) Å，α = 90°，β = 102.238(3)°，γ = 90°，V = 3340.3(2) Å³，Z = 8，Dc = 1.359 g/cm³，F(000) = 1440.0，μ(CuKα) = 2.236 mm⁻¹，及T = 149.99(10) K。圖1A及圖1B顯示**中間物31-1b**之甲酸鹽的絕對構形結構及ORTEP晶體結構。

【0272】 藉由與用於製備中間物31-1b類似的反應規程，使用適當的起始材料，製備表2中所示之中間物。

[表2]

中間物編號	結構	SFC 方法	滯留時間 (分鐘)	起始材料
31-2a		E	3.33	中間物 28 2,5-二氮雜螺[3.4]辛-6-酮鹽酸鹽
31-2b		E	4.00	中間物 28 2,5-二氮雜螺[3.4]辛-6-酮鹽酸鹽
31-3a		F	1.19	中間物 28 1-(2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基)乙-1-酮
31-3b		F	1.34	中間物 28 1-(2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基)乙-1-酮

中間物編號	結構	SFC 方法	滯留時間 (分鐘)	起始材料
31-4a		H	3.23	中間物 28 吡啶-3-醇鹽酸鹽
31-4b		H	3.54	中間物 28 吡啶-3-醇鹽酸鹽
31-5a		E	1.59	中間物 28 吡啶-3-羧酸乙酯鹽酸鹽
31-5b		E	1.90	中間物 28 吡啶-3-羧酸乙酯鹽酸鹽
32-1a		I	1.36	中間物 29 (5S)-5-(胺基甲基)吡咯 啉-2-酮 HCl
32-1b		I	1.67	中間物 29 (5S)-5-(胺基甲基)吡咯 啉-2-酮 HCl

中間物編號	結構	SFC 方法	滯留時間 (分鐘)	起始材料
32-2a		G	1.51	中間物 29 2,5-二氯雜螺[3.4]辛-6- 酮鹽酸鹽
32-2b		G	2.10	中間物 29 2,5-二氯雜螺[3.4]辛-6- 酮鹽酸鹽

【0273】 SFC方法E：管柱：UniChiral ND 100×4.6 mm I.D., 5 μm；流動相：A：CO₂；B：異丙醇(0.05% DEA)；梯度：在4.5min內自5%至40%的B，並保持40%達0.5 min，接著保持5%的B達1 min；流速：2.8 mL/min；管柱溫度：40℃。

【0274】 SFC方法F：管柱：Chiralpak AD-3 100×4.6 mm I.D., 3 μm；流動相：A：CO₂，B：乙醇(0.05% DEA)；梯度：在4.5min內自5%至40%的B，並保持40%達2.5 min，接著保持5%的B達1 min；流速：2.8 mL/min；管柱溫度：40℃。

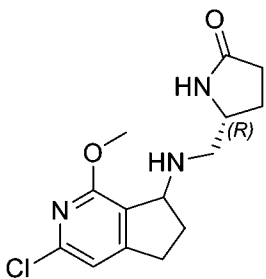
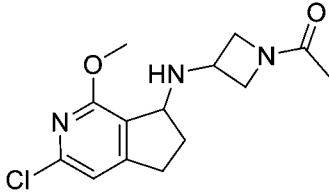
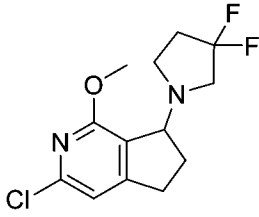
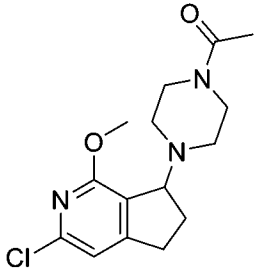
【0275】 SFC方法G：管柱：Chiralpak AD-3 50×4.6 mm I.D., 3 μm；流動相：A：CO₂，B：乙醇(0.05% DEA)；梯度：在2.5min內自5%至40%的B，並保持40%達0.5 min，接著保持5%的B達1 min；流速：4 mL/min；管柱溫度：35℃。

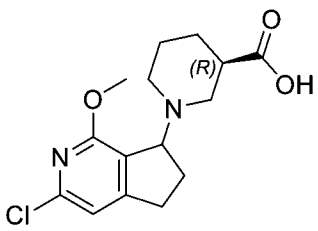
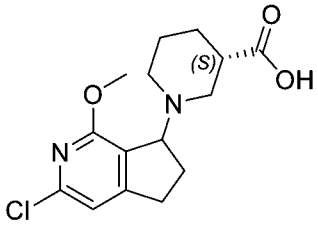
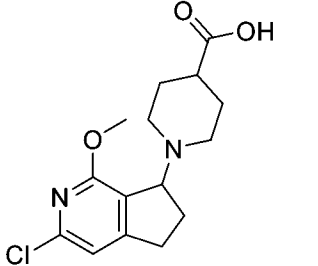
mL)洗滌，以無水Na₂SO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮以給出殘餘物。將殘餘物藉由快速矽膠層析法純化，以提供呈粉紅色固體之中間物**33-1** (900 mg)。

LCMS (C₁₆H₂₁ClN₃O₂⁺) (ES, m/z): 322.1 [M+H]⁺。

【0279】 藉由與用於製備**中間物33-1**類似的反應規程，使用適當的起始材料，製備表3中所示之中間物。

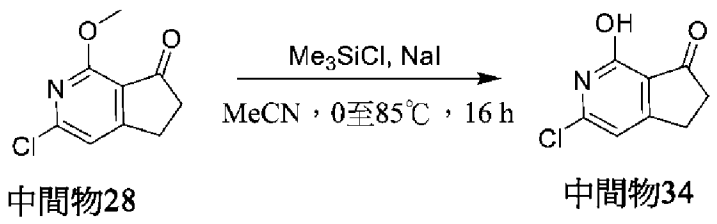
[表3]

中間物編號	結構	起始材料
33-2		中間物 28 (5R)-5-(胺基甲基)吡咯啉-2-酮 HCl 鹽
33-3		中間物 28 1-(3-胺基吡啶-1-基)乙酮鹽 酸鹽
33-4		中間物 28 3,3-二氟吡咯啉
33-5		中間物 28 1-(哌啶-1-基)乙酮

中間物編號	結構	起始材料
33-6		中間物 28 (R)-哌啶-3-羧酸
33-7		中間物 28 (S)-哌啶-3-羧酸
33-8		中間物 28 哌啶-4-羧酸

實例15

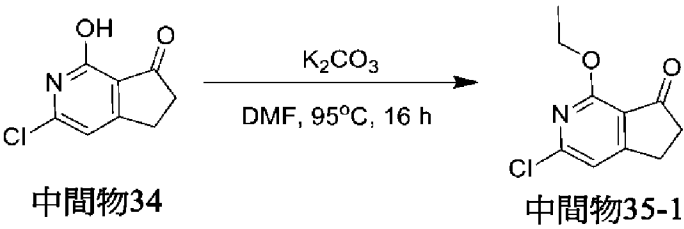
中間物34之製備



【0280】 在0℃下向**中間物28** (4.00 g, 20.2 mmol)及NaI (9.10 g, 60.7 mmol)於MeCN (150 mL)中之溶液中，逐滴添加氯(三甲基)矽烷(6.60 g, 60.7 mmol, 7.71 mL)。將混合物在85℃下攪拌16 h。將混合物過濾並濃縮以給出殘餘物，將殘餘物藉由製備型HPLC純化，以給出呈黃色固體之**中間物34** (2.8 g，95%純度)。LCMS (C₈H₇ClNO₂⁺) (ES, m/z): 184.1 [M+H]⁺。

實例16

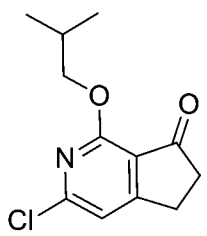
中間物35-1之製備

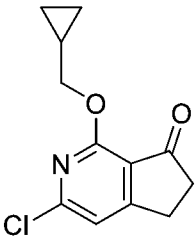
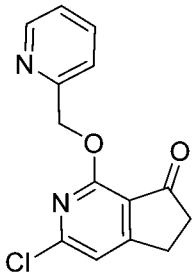


【0281】 向**中間物34** (150 mg, 817 μmol)及碘乙烷(153 mg, 980 μmol)於DMF (3 mL)中之溶液中，添加 K_2CO_3 (169 mg, 1.63 mmol)。將混合物在 95°C 下攪拌16 h，過濾並在減壓下濃縮以給出殘餘物，將殘餘物藉由快速矽膠層析法純化，以給出呈黃色固體之**中間物35-1**（70 mg，38%產率）。LCMS ($\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{ClNO}_2^+$) (ES, m/z): 212.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0282】 藉由與用於製備**中間物35-1**類似的反應規程，使用適當的起始材料，製備表4中所示之中間物。

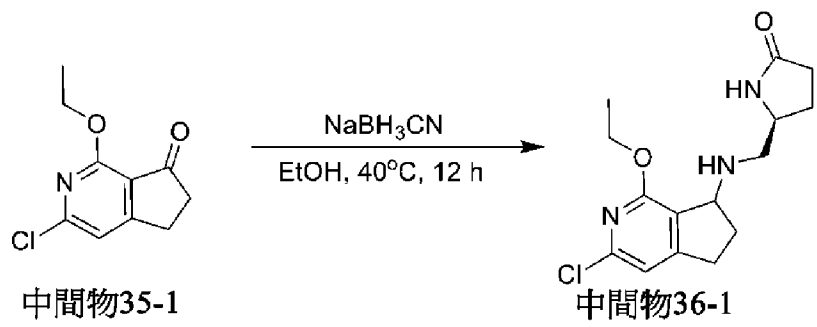
[表4]

中間物編號	結構	起始材料
35-2		中間物 34 1-碘-2-甲基-丙烷

中間物編號	結構	起始材料
35-3		中間物 34 (溴甲基)環丙烷
35-4		中間物 34 2-(氯甲基)吡啶鹽酸鹽

實例17

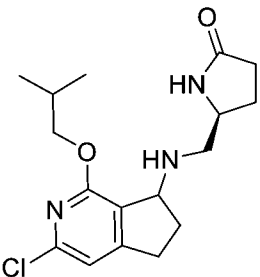
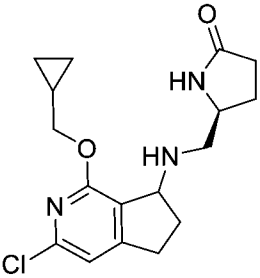
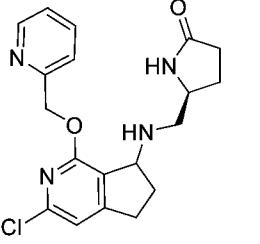
中間物36-1之製備



【0283】 將**中間物35-1** (25 mg, 118 μ mol)及(5S)-5-(胺基甲基)吡咯啉-2-酮 (27 mg, 179 μ mol)於MeOH (0.5 mL)中之溶液在40℃下攪拌1 h。將NaBH₃CN (22 mg, 354 μ mol)添加至混合物中。將混合物在40℃下攪拌15 h，過濾並在減壓下濃縮，以給出呈黃色液體之**中間物36-1**（38 mg，粗製）。

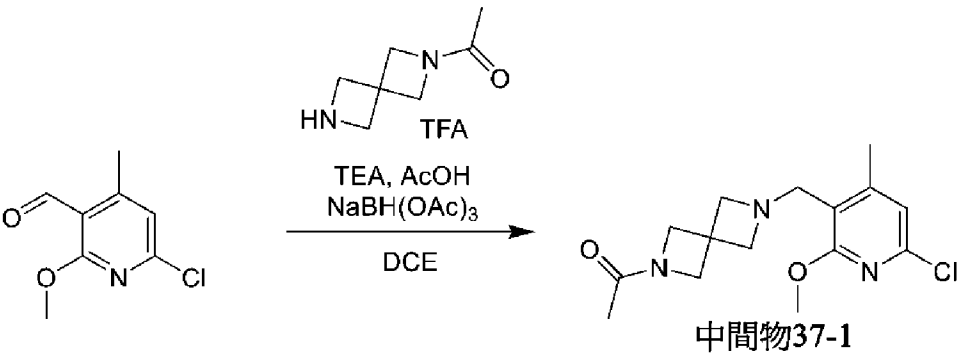
【0284】 藉由與用於製備**中間物36-1**類似的反應規程，使用適當的起始材料，製備表5中所示之中間物。

[表5]

中間物編號	結構	起始材料
36-2		中間物 35-2 (5S)-5-(胺基甲基)吡咯啉-2-酮 HCl 鹽
36-3		中間物 35-3 (5S)-5-(胺基甲基)吡咯啉-2-酮 HCl 鹽
36-4		中間物 35-4 (5S)-5-(胺基甲基)吡咯啉-2-酮 HCl 鹽

實例18

中間物37-1之製備

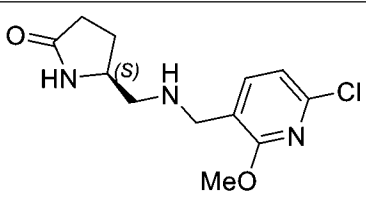
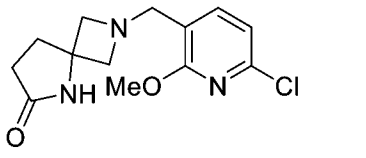


【0285】 向1-(2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基)乙酮三氟乙酸酯(1:1) (85.0 g)於DCE (1000 mL)中之溶液中，添加TEA (34.0 g, 335 mmol)，接著將混合物在15

℃下攪拌30分鐘。將(6-氯-2-甲氧基-4-甲基菸鹼醛(methylnicotinaldehyde) (21.5 g, 116 mmol)添加至混合物中，接著添加AcOH (6.72 g, 112 mmol)。將混合物在15℃下攪拌3 h。在0℃下將NaBH(OAc)₃ (71.1 g, 335 mmol)添加至混合物中。將混合物在15℃下攪拌16 h。將反應用MeOH (50 mL)淬熄，用飽和NaHCO₃ (1000 mL)稀釋，並用DCM (3 × 1000 mL)萃取。將合併的有機層用Na₂SO₄乾燥並過濾。將濾液在減壓下濃縮以給出殘餘物。將殘餘物藉由快速矽膠層析法純化，以提供呈白色固體之**中間物37-1**（22.4 g，98%純度）。¹H NMR: (400 MHz, MeOD) δ 6.88 (s, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.80 (br s, 2H), 3.65 (br s, 4H), 2.36 (s, 3H), 1.83 (s, 3H)。

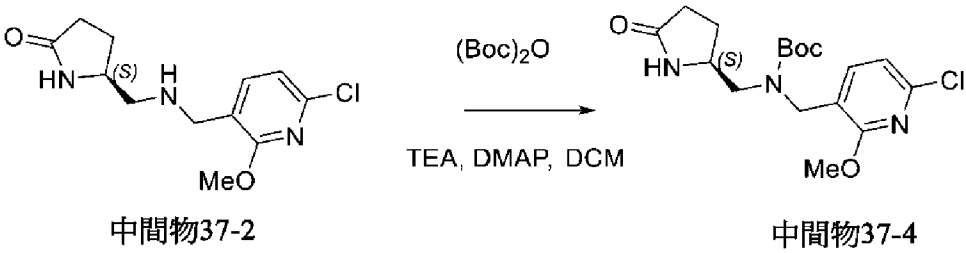
【0286】 藉由與用於製備**中間物37-1**類似的反應規程，使用適當的起始材料，製備表6中所示之中間物。

[表6]

中間物編號	結構	起始材料
37-2		6-氯-2-甲氧基-吡啶-3-甲醛 (5S)-5-(胺基甲基)吡咯啉-2-酮 HCl 鹽
37-3		6-氯-2-甲氧基-吡啶-3-甲醛 1-(2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基)乙-1-酮

實例19

中間物37-4之製備

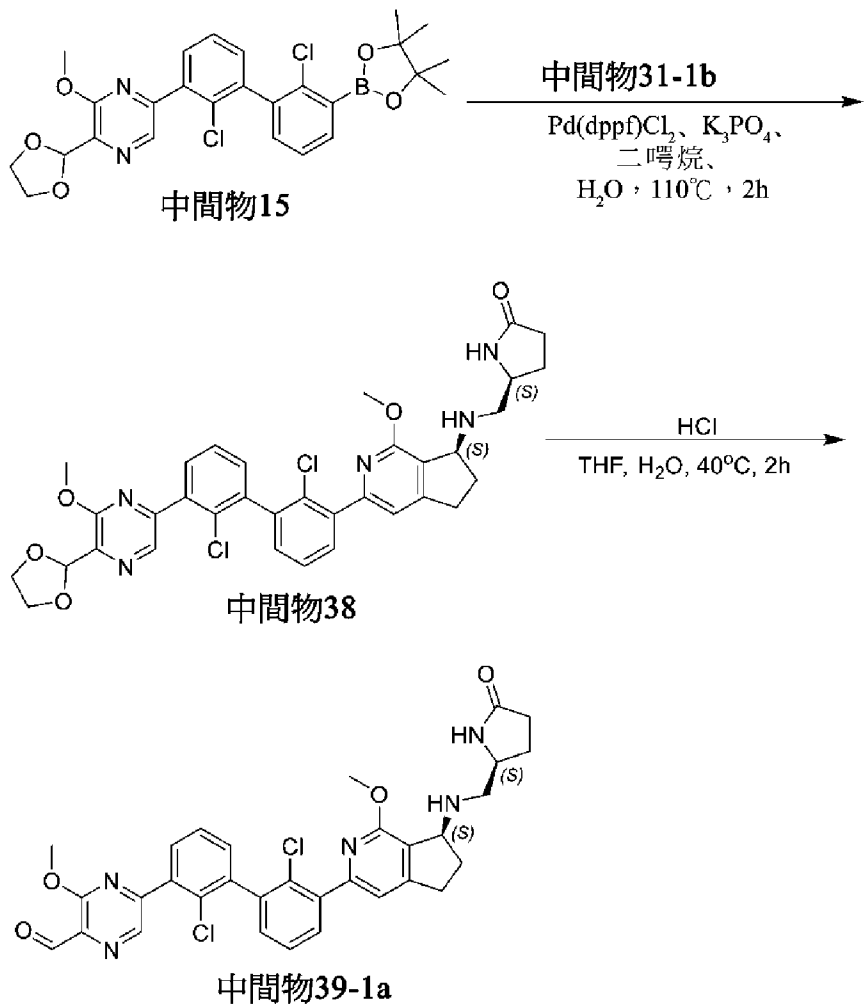


【0287】 將中間物37-2 (4.72 g, 17.5 mmol)、(Boc)₂O (8.44 mL, 36.75 mmol)、TEA (7.31 mL, 52.50 mmol)、及DMAP (449 mg, 3.67 mmol)於DCM (100 mL)中之混合物在20℃下攪拌1 h。將混合物在減壓下濃縮以移除DCM。將殘餘物用H₂O (50 mL)稀釋，並用EtOAc (3 × 50 mL)萃取。將合併的有機層用鹽水50 mL洗滌，以Na₂SO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮以給出殘餘物。將殘餘物藉由快速矽膠層析法純化，以提供呈無色油液之中間物37-4 (2.55 g, 39%產率)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.74 (s, 1H), 7.40 (br dd, J=7.6, 13.7 Hz, 1H), 7.10 (br s, 1H), 4.39-4.21 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.71 (br d, J=6.1 Hz, 1H), 3.22 (br d, J=19.5 Hz, 2H), 2.20-2.00 (m, 3H), 1.68 (br s, 1H), 1.43-1.26 (m, 9H), 1.47-1.23 (m, 1H)。

實例20

中間物39-1a之製備



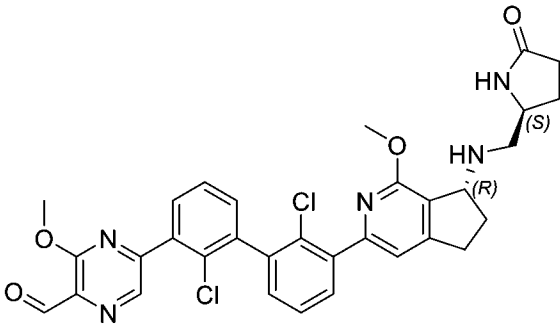
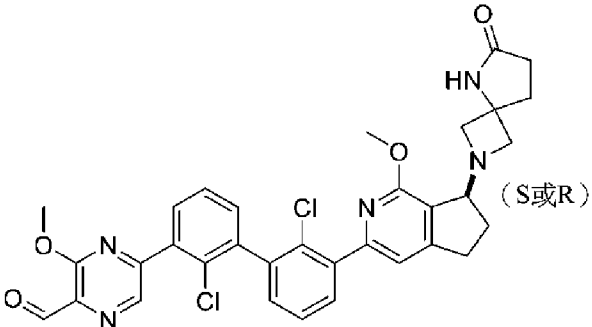
【0288】 將中間物15 (1.18 g, 2.23 mmol)、中間物31-1b (600 mg, 2.03 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (148 mg, 203 μmol)、及K₂CO₃ (841 mg, 6.09 mmol)於二噁烷 (15 mL)及H₂O (1.5 mL)中之混合物除氣並用N₂吹掃(3x)。將混合物在110°C下在N₂氣氛下攪拌2 h。將混合物過濾並在真空中濃縮。將殘餘物用H₂O (100 mL)稀釋，並用EtOAc (2 × 100 mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(2 × 100 mL)洗滌，以Na₂SO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮以給出殘餘物。將殘餘物藉由快速矽膠層

析法純化，以給出呈棕色固體之**中間物38**（1.03 g，54%產率）。LCMS (C₃₄H₃₄Cl₂N₅O₅⁺) (ES, m/z): 662.2 [M+H]⁺。

【0289】 向**中間物38** (600 mg, 906 μmol)於THF (3.5 mL)中之溶液中，添加鹽酸水溶液(12 M, 1 mL)及H₂O (3 mL)。將混合物在40℃下攪拌2 h。將溶液倒入飽和NaHCO₃水溶液(60 mL)中，然後用DCM (3 × 60 mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(2 × 80 mL)洗滌，以無水Na₂SO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮，以給出呈棕色固體之**中間物39-1a**（600 mg，粗製）。LCMS (C₃₂H₃₀Cl₂N₅O₄⁺) (ES, m/z): 618.2 [M+H]⁺。

【0290】 藉由與用於製備**中間物39-1a**類似的反應規程，使用適當的起始材料，製備表7中所示之中間物。

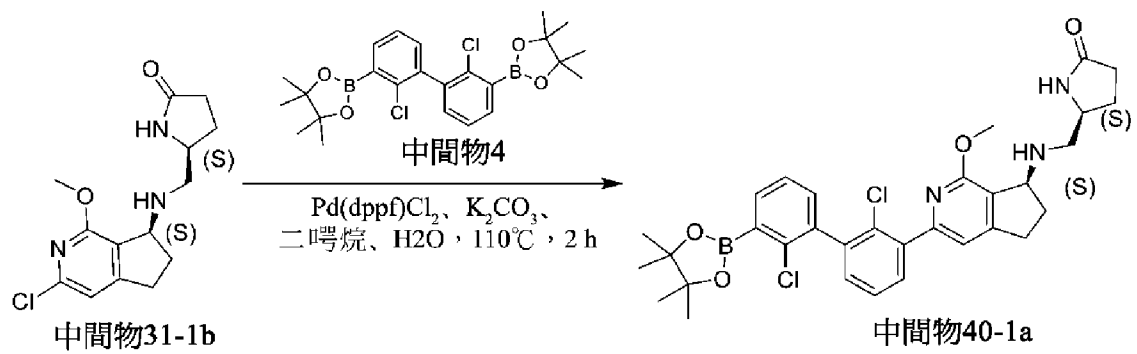
[表7]

中間物編號	結構	起始材料
39-1b		中間物 15 中間物 31-1a
39-2a		中間物 15 中間物 31-2a

中間物編號	結構	起始材料
39-2b		中間物 15 中間物 31-2b
39-3a		中間物 15 中間物 31-3a
39-3b		中間物 15 中間物 31-3b

實例21

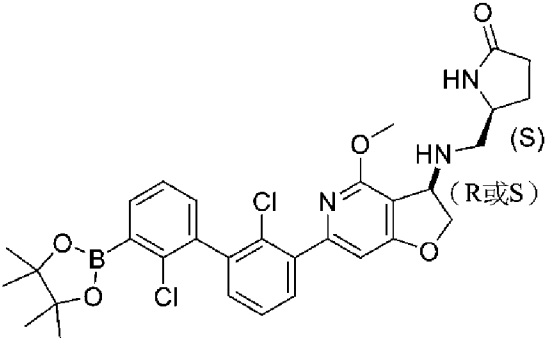
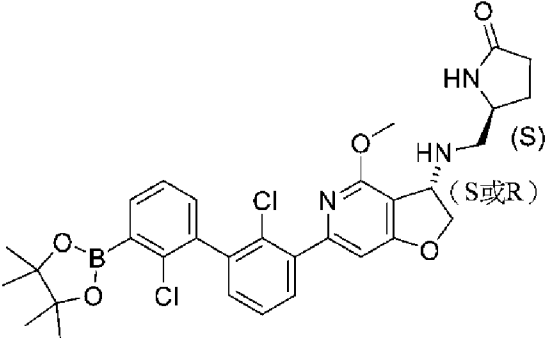
中間物40-1a之製備



【0291】 將中間物**31-1b** (778 mg, 2.63 mmol)、中間物**4** (500 mg, 1.05 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (77 mg, 105 μmol)、及K₂CO₃ (436 mg, 3.16 mmol)於二噁烷 (6 mL)及H₂O (0.6 mL)中之混合物除氣並用N₂吹掃(3x)。將混合物在110°C下在N₂氣氛下攪拌2 h。將混合物過濾並在真空中濃縮。將殘餘物用H₂O (100 mL)稀釋，並用EtOAc (3 × 80 mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(2 × 100 mL)洗滌，以無水Na₂SO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮以給出殘餘物。將殘餘物藉由製備型HPLC純化，以提供呈棕色固體之中間物**40-1a** (270 mg)。LCMS (C₄₀H₄₃Cl₂N₆O₄⁺) (ES, m/z): 743.3 [M+H]⁺。

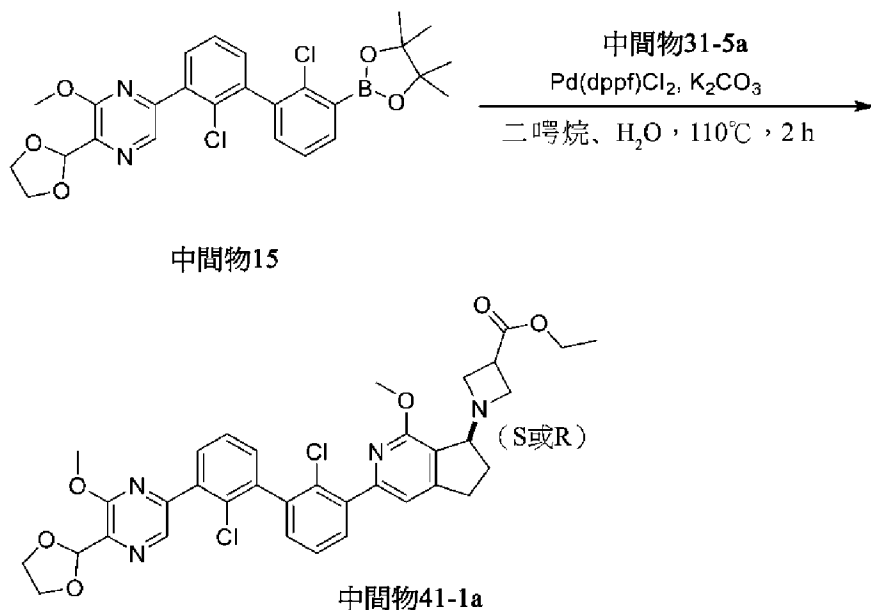
【0292】 藉由與用於製備中間物**40-1a**類似的反應規程，使用適當的起始材料，製備表8中所示之中間物。

[表8]

中間物編號	結構	起始材料
40-2a		中間物 4 中間物 32-1a
40-2b		中間物 4 中間物 32-1b

實例22

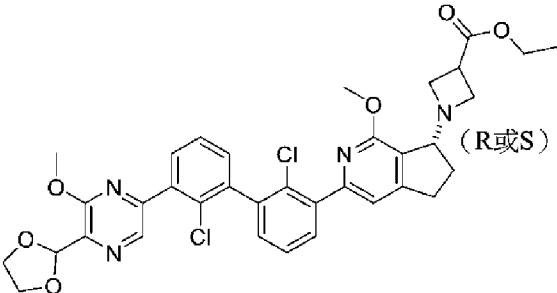
中間物41-1a之製備



【0293】 向**中間物15** (300 mg, 567 μmol)於二噁烷(7 mL)及 H_2O (0.5 mL)中之溶液中，添加**中間物31-5a** (160 mg, 515 μmol)、 Pd(dppf)Cl_2 (38 mg, 51.5 μmol)、及 K_2CO_3 (214 mg, 1.55 mmol)。將混合物除氣並用 N_2 吹掃。將混合物在 110°C 下在 N_2 氣氛下攪拌2 h。將混合物用 H_2O (60 mL)稀釋，並用EtOAc (3 x 40 mL)萃取。將合併的有機層以 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮以給出殘餘物，將殘餘物藉由快速矽膠層析法純化，以給出呈棕色固體之**中間物41-4a** (400 mg，92% 產率)。LCMS ($\text{C}_{35}\text{H}_{35}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_6^+$) (ES, m/z): 677.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

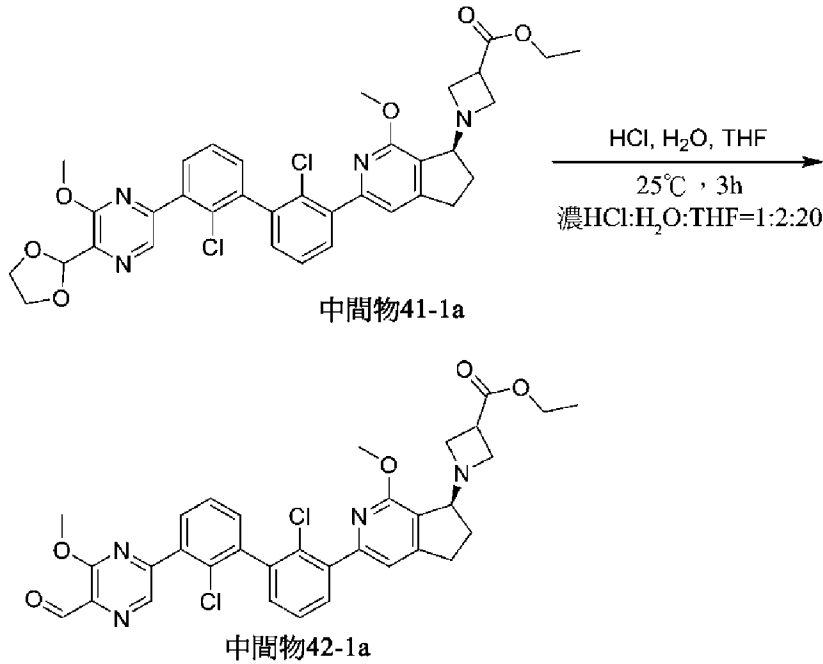
【0294】 藉由與用於製備**中間物41-1a**類似的反應規程，使用適當的起始材料，製備表9中所示之中間物。

[表9]

中間物編號	結構	起始材料
41-1b		中間物 15 中間物 31-5b

實例23

中間物42-1a之製備

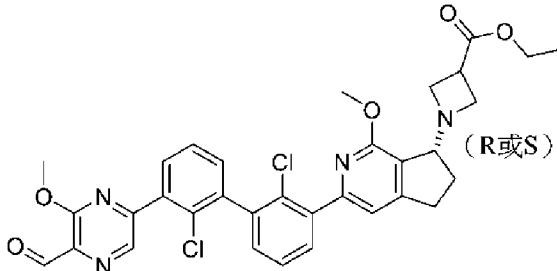


【0295】 向中間物41-1a (200 mg, 295 μmol)於THF (2 mL)中之溶液中，添加鹽酸(12 M, 0.2 mL)於H₂O (0.4 mL)中之溶液。將混合物在25℃下攪拌3 h。將溶液倒入飽和NaHCO₃水溶液(20 mL)中，然後用DCM (3 × 20 mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(2 × 20 mL)洗滌，以無水Na₂SO₄乾燥，過濾並在減壓下濃

縮，以給出呈黃色固體之**中間物42-1a**（180 mg，粗製）。LCMS
(C₃₃H₃₁Cl₂N₄O₅⁺) (ES, m/z): 633.2 [M+H]⁺。

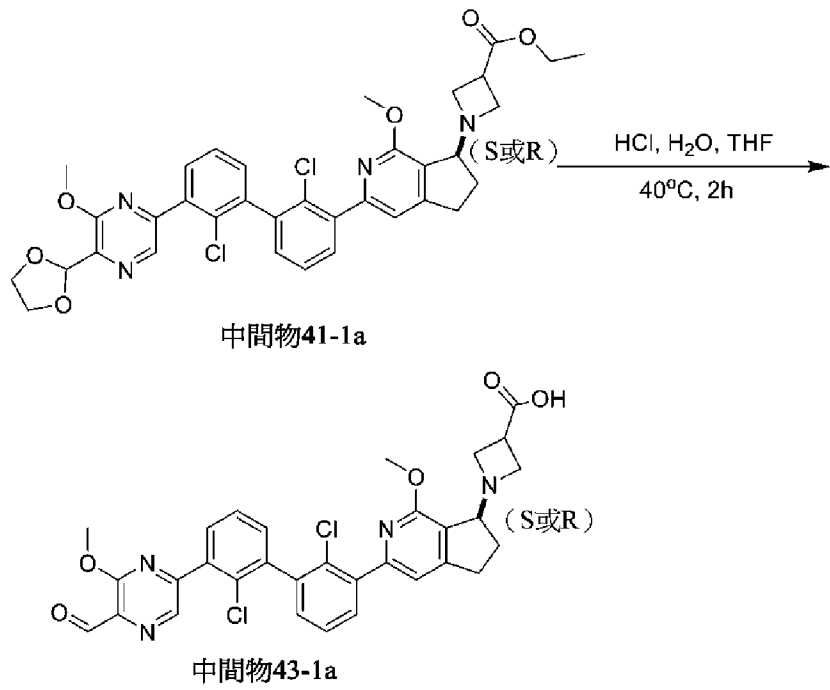
【0296】 藉由與用於製備**中間物42-1a**類似的反應規程，使用適當的起始材料，製備表10中所示之中間物。

[表10]

中間物編號	結構	起始材料
42-1b		中間物 41-1b

實例24

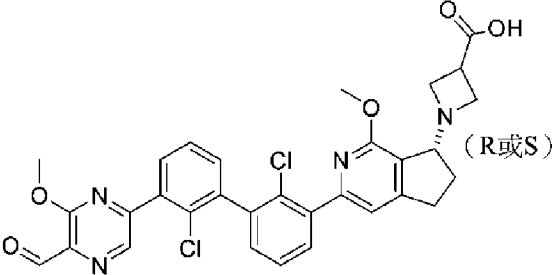
中間物43-1a之製備



【0297】 向中間物**41-1a** (50 mg, 73.8 μ mol)於THF (0.7 mL)中之溶液中，添加HCl水溶液(12 M, 0.3 mL)及H₂O (0.6 mL)。在40℃下攪拌2 h之後，將混合物倒入飽和NaHCO₃水溶液(15 mL)中，然後用DCM (3 $\times$ 15 mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(2 $\times$ 15 mL)洗滌，以無水Na₂SO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮，以給出呈棕色油液之中間物**43-1a** (85 mg，粗製)。LCMS (C₃₁H₂₇Cl₂N₄O₅⁺) (ES, m/z): 605.1 [M+H]⁺。

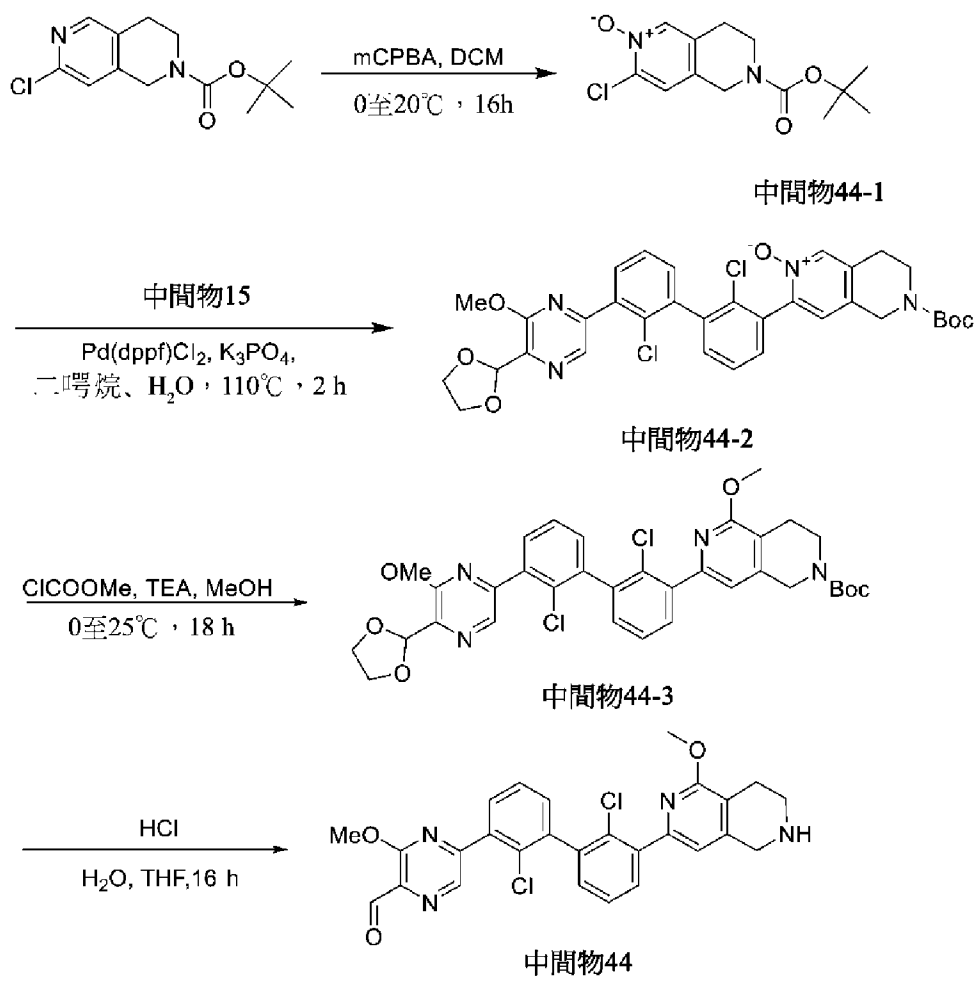
【0298】 藉由與用於製備中間物**43-1a**類似的反應規程，使用適當的起始材料，製備表11中所示之中間物。

[表11]

中間物編號	結構	起始材料
43-1b		中間物 41-1b

實例25

中間物44之製備



【0299】 在0℃下向三級丁基-7-氯-3,4-二氫-2,6-嘧啶-2(1h)-羧酸酯(10 g, 37.2 mmol)於DCM (200 mL)中之溶液中，添加m-CPBA (9.82 g，48.4 mmol，85%純度)。在20℃下攪拌16 h之後，將混合物倒入飽和NaHCO₃水溶液(300 mL)中，然後用DCM (2 × 200 mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(2 × 200 mL)洗滌，以無水Na₂SO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮以給出殘餘物。將殘餘物藉由快速矽膠層析法純化，以提供呈黃色固體之**中間物44-1** (8.6 g，81%產率)。¹H

NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.20 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.66 (br t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.77 (br t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 1.49 (s, 9H)。

【0300】 將中間物44-1 (3.92 g, 13.8 mmol)、中間物15 (8.01 g, 15.1 mmol)、 Pd(dppf)Cl_2 (1.01 g, 1.38 mmol)、及 K_3PO_4 (8.77 g, 41.3 mmol)於二噁烷 (80 mL)及 H_2O (4 mL)中之混合物除氣並用 N_2 吹掃(3x)。將混合物在 100°C 下在 N_2 氣氛下攪拌2 h，並將混合物過濾並在真空中濃縮。將殘餘物用 H_2O (350 mL)稀釋，並用EtOAc (3×300 mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(2×200 mL)洗滌，以 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在減壓下濃縮以給出殘餘物。將殘餘物藉由快速矽膠層析法純化，以提供呈棕色固體之中間物44-2 (6.3 g, 70%產率)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.54 (s, 1H), 8.46-8.10 (m, 1H), 7.74-7.36 (m, 7H), 6.28 (s, 1H), 4.83-4.44 (m, 3H), 4.35-4.25 (m, 2H), 4.19-4.13 (m, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.86-3.61 (m, 2H), 3.03 - 2.67 (m, 3H), 1.50 (d, $J = 4.5$ Hz, 9H)。

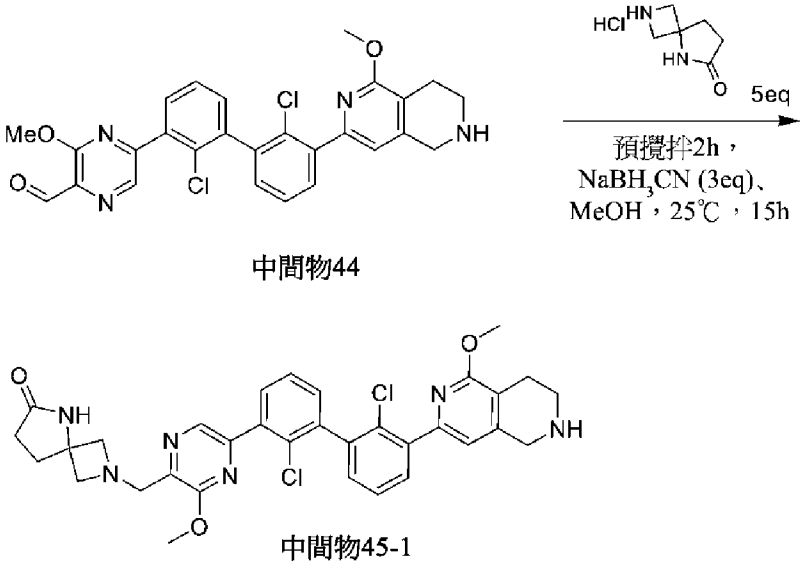
【0301】 在 0°C 下向中間物44-2 (6.3 g, 9.67 mmol)於MeOH (100 mL)中之溶液中，添加氯碳酸甲酯(3.15 mL, 40.7 mmol)及TEA (6.30 mL, 45.26 mmol)。將混合物在 25°C 下攪拌3 h。在 0°C 下向混合物中添加額外的氯碳酸甲酯(3.15 mL, 40.7 mmol)及TEA (6.30 mL, 45.26 mmol)。將混合物在 25°C 下攪拌15 h，然後在減壓下濃縮。將殘餘物用飽和NaOH水溶液(200 mL)稀釋，並用EtOAc (2×300 mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(2×200 mL)洗滌，以 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在減壓下濃縮以給出殘餘物。將殘餘物藉由快速矽膠層析法純化，以提供呈白色固體之中間物44-3 (2.3 g, 35.7%產率)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.56 (s, 1H), 7.72-7.57 (m, 2H), 7.52-7.38 (m, 3H), 7.34 (dd, $J = 1.4, 7.6$ Hz, 1H),

7.04 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.37-4.27 (m, 2H), 4.18-4.13 (m, 2H), 4.10 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 3.71 (br t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 2.81-2.70 (m, 2H), 1.50 (s, 9H) .

【0302】 向中間物44-3 (1 g, 1.50 mmol)於THF (7 mL)中之溶液中，添加溶液H₂O (6 mL)及HCl水溶液(12M, 3 mL)。將混合物在25℃下攪拌16 h。將溶液倒入飽和NaHCO₃水溶液(80 mL)中，並用DCM (3 × 100 mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(2 × 80 mL)洗滌，以無水Na₂SO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮，以給出呈黃色固體之中間物44 (830 mg，粗製)。

實例26

中間物45-1之製備

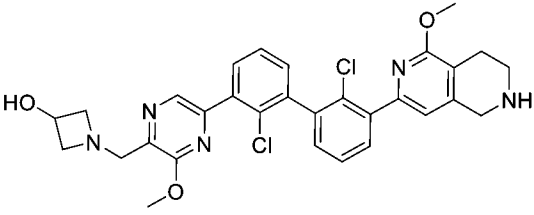
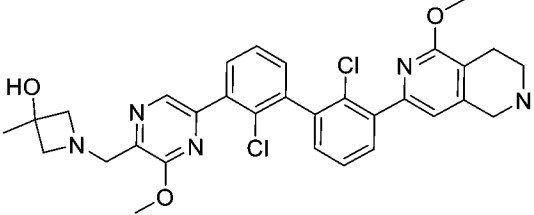
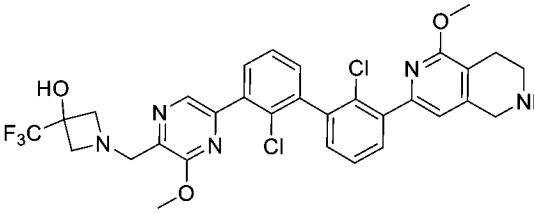


【0303】 將中間物44 (400 mg, 767 μ mol)及2,5-二氮雜螺[3.4]辛-6-酮HCl鹽(624 mg, 3.84 mmol)於MeOH (10 mL)中之溶液在25 $^{\circ}$ C下攪拌2 h。在25 $^{\circ}$ C下向預攪拌溶液中添加NaBH₃CN (241 mg, 3.84 mmol)。將混合物在25 $^{\circ}$ C下攪拌15 h，過濾並在減壓下濃縮以給出殘餘物。將殘餘物藉由製備型HPLC純化，以提

供呈黃色固體之**中間物45-1**（85 mg，99%純度）。LCMS (C₃₃H₃₃Cl₂N₆O₃⁺) (ES, m/z): 631.2 [M+H]⁺。

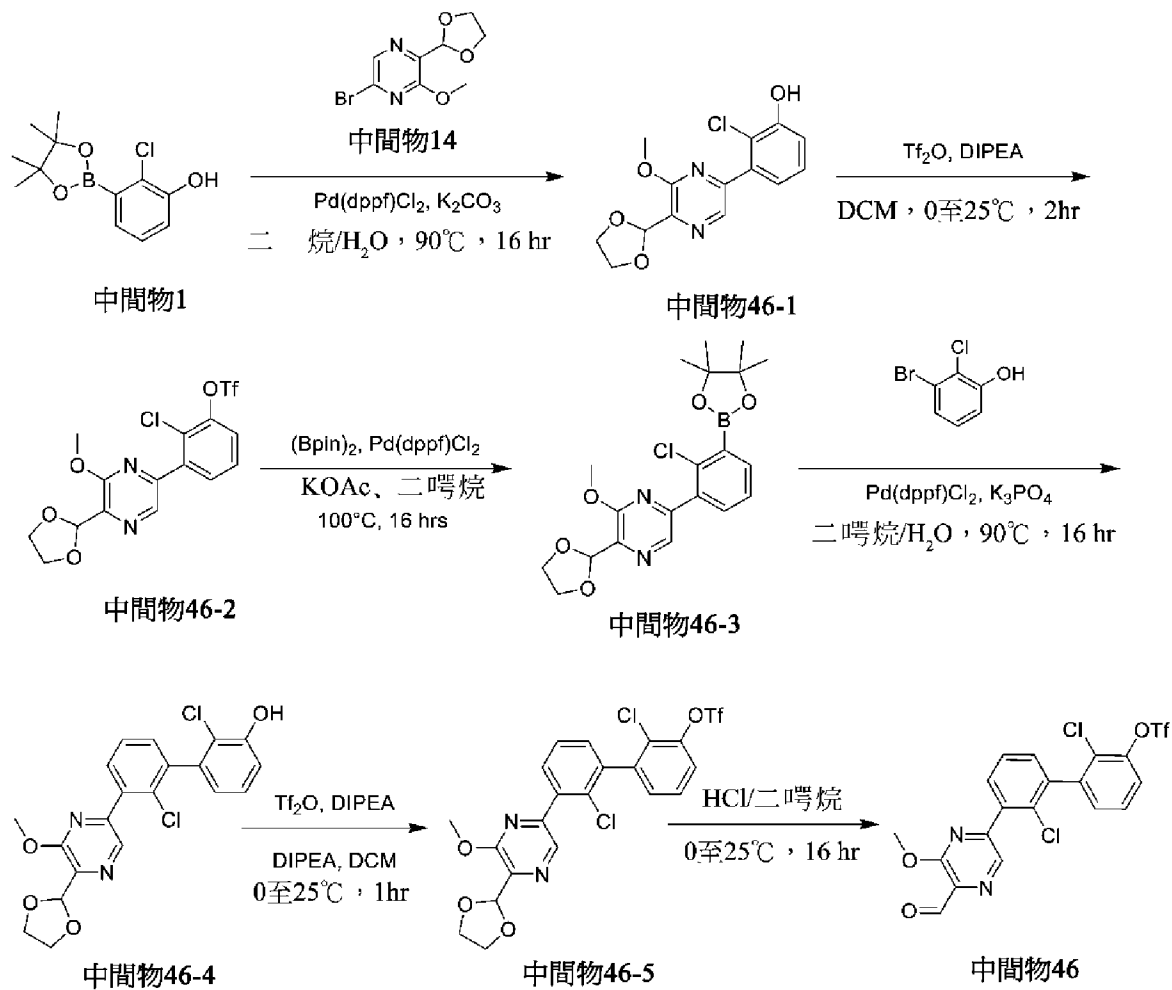
【0304】 藉由與用於製備**中間物45-1**類似的反應規程，使用適當的起始材料，製備表12中所示之中間物。

〔表12〕

中間物編號	結構	起始材料
45-2		中間物 44 吡啶-3-醇鹽酸鹽
45-3		中間物 44 3-甲基吡啶-3-醇鹽酸鹽
45-4		中間物 44 3-(三氟甲基)吡啶-3-醇 鹽酸鹽

實例27

中間物46之製備



【0305】 向中間物1 (128 g, 490 mmol)、中間物14 (124.8 g, 490.3 mmol, 1.0 eq.)、K₂CO₃ (203 g, 1.47 mol)於二噁烷(1300 mL)及H₂O (130 mL)中之混合物中，添加Pd(dppf)Cl₂ (17.9 g, 24.5 mmol)。將混合物除氣並用N₂吹掃(3x)。將混合物在90°C下攪拌1 h，倒入H₂O (1000 mL)中，並用EtOAc (2 × 1000 mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(1000 mL)洗滌，以MgSO₄乾燥並過濾。將濾液濃縮成粗產物。將粗產物藉由管柱層析法在矽膠上純化，以給出呈黃色油液之中間物46-1。¹H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.44 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.28 (s, 1H),

7.16-7.02 (m, 2H), 6.13 (s, 1H), 4.21-4.14 (m, 2H), 4.02 (br d, $J = 1.0$ Hz, 3H), 3.97 (s, 3H)。

【0306】 在0至5°C下向中間物**46-1** (150 g, 485.9 mmol, 1.0 eq.)、DIPEA (188.4 g, 1.46 mol, 253.9 mL, 3.0 eq.)於DCM (1500 mL)中之溶液中，添加Tf₂O (157.6 g, 558.8 mmol, 92.2 mL, 1.15 eq.)。將混合物在25°C下攪拌2 h，接著用飽和NaHCO₃(1500 mL)洗滌。將水層用DCM (1000 mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(1000 mL)洗滌，以MgSO₄乾燥並濃縮以給出粗產物。將粗產物藉由矽膠層析法純化，以給出呈棕色固體之中間物**46-2** (150 g)。¹H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.52 (s, 1H), 7.86 (dd, $J = 1.6, 7.7$ Hz, 1H), 7.83-7.78 (m, 1H), 7.75-7.69 (m, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.21-4.13 (m, 2H), 4.08-4.01 (m, 2H), 3.99 (s, 3H)。

【0307】 向中間物**46-2** (90 g, 204.2 mmol, 1.0 eq.)、(Bpin)₂ (77.8 g, 306.3 mmol, 1.5 eq.)、KOAc (60.1 g, 612.5 mmol, 3.0 eq.)於二噁烷(900 mL)中之溶液中，添加Pd(dppf)Cl₂ (7.47 g, 10.2 mmol, 0.05 eq.)，然後除氣並用N₂吹掃(3x)。將混合物在100°C下攪拌16 h，過濾並濃縮以給出殘餘物。將粗產物藉由管柱層析法在矽膠上純化，以給出殘餘物。將殘餘物用PE (1000 mL)研製1 h，然後過濾。將濾餅在減壓下乾燥，以提供呈白色固體之中間物**46-3**。¹H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.43 (s, 1H), 7.81-7.61 (m, 2H), 7.59-7.35 (m, 1H), 4.20-4.14 (m, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 1.34 (s, 12H)。

【0308】 向中間物**46-3** (82.0 g, 196 mmol)、3-溴-2-甲酚(40.6 g, 195.8 mmol)、及K₃PO₄ (125 g, 588 mmol, 3.0 eq.)於二噁烷(820 mL)及H₂O (82 mL)中之混合物中，添加Pd(dppf)Cl₂ (7.17 g, 9.79 mmol)。將混合物除氣並用N₂吹掃(3x)。在90°C下攪拌16 h之後，將混合物冷卻至25°C，並過濾。將濾液倒入H₂O

(500 mL)中，並用EtOAc (2 × 1000 mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(500 mL)洗滌，以MgSO₄乾燥並過濾。將濾液濃縮成粗產物。將粗產物藉由矽膠層析法純化，以提供呈白色固體之**中間物46-4**。¹H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.38-10.29 (m, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.71 (dd, *J* = 1.7, 7.7 Hz, 1H), 7.57 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.44 (dd, *J* = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.29-7.16 (m, 1H), 7.05 (dd, *J* = 1.4, 8.2 Hz, 1H), 6.81 (dd, *J* = 1.4, 7.5 Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.20-4.14 (m, 2H), 4.03 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.99 (s, 3H)。

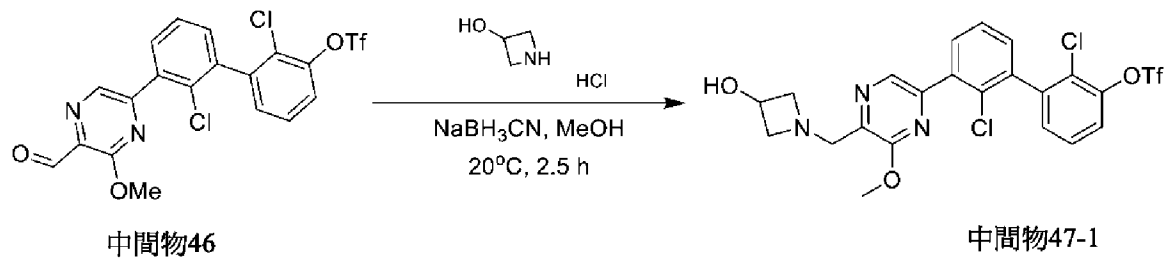
【0309】 在0至5°C下向**中間物46-4** (136 g, 324 mmol)及DIPEA (170 mL, 973 mmol)於DCM (1400 mL)中之溶液中，逐滴添加Tf₂O (64.2 mL, 389 mmol.)。將混合物在25°C下攪拌1 h，用飽和NaHCO₃水溶液(1000 mL)洗滌，並分離。將水層用DCM (500 mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(500 mL)洗滌，以MgSO₄乾燥並濃縮以給出粗產物。將粗產物藉由矽膠層析法純化，以給出呈白色固體之**中間物46-5** (126 g)。¹H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.49 (s, 1H), 7.86-7.73 (m, 2H), 7.72-7.59 (m, 3H), 7.59-7.53 (m, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.20-4.14 (m, 2H), 4.06-4.01 (m, 2H), 3.99 (s, 3H)。

【0310】 在0至10°C下向**中間物46-5** (25.0 g, 45.3 mmol)於二噁烷(260 mL)及H₂O (50 mL)中之溶液中，逐滴添加HCl/二噁烷(4.0 M, 1000 mL)。將混合物在25°C下攪拌16 h。將反應用H₂O (500 mL)淬熄，並將混合物用EtOAc (2 × 500 mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(500 mL)洗滌，以MgSO₄乾燥並過濾。將濾液濃縮成粗產物。將粗產物藉由管柱層析法在矽膠上純化，以給出呈黃色油液之**中間物46** (17.8 g)。¹H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.18 (s, 1H), 10.25-10.13

(m, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.88 (dd, $J = 1.8, 7.6$ Hz, 1H), 7.78 (dd, $J = 1.5, 8.3$ Hz, 1H), 7.72-7.65 (m, 2H), 7.65-7.58 (m, 2H), 4.09 (s, 3H)。

實例28

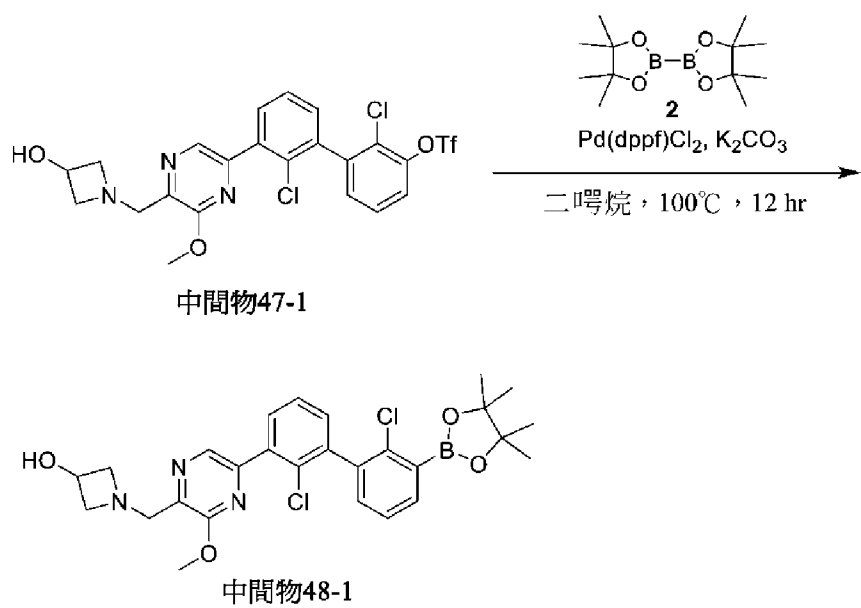
中間物47-1之製備



【0311】 將中間物46 (6 g, 11.83 mmol)及3-羥基吡嗪鹽酸鹽(2.59 g, 23.7 mmol)於MeOH (60 mL)中之混合物在20°C下攪拌30 min。將NaBH₃CN (2.23 g, 35.5 mmol)添加至混合物中。將混合物在20°C下攪拌2 h，過濾並濃縮以給出殘餘物，將殘餘物藉由快速管柱(flash column)純化，以給出呈紅色固體之中間物47-1 (6.3 g)。LCMS (C₂₂H₁₉Cl₂F₃N₃O₅S⁺) (ES, m/z): 565.9 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.47 (s, 1H), 7.69 (dd, $J = 1.7, 7.7$ Hz, 1H), 7.52-7.42 (m, 3H), 7.41-7.32 (m, 2H), 4.40 (dt, $J = 2.6, 4.6$ Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.96 (s, 2H), 3.13-3.04 (m, 1H), 2.96-2.82 (m, 2H), 2.69-2.61 (m, 1H), 2.23 (tdd, $J = 6.7, 8.4, 13.6$ Hz, 1H), 1.88-1.77 (m, 1H)。

實例29

中間物48-1之製備

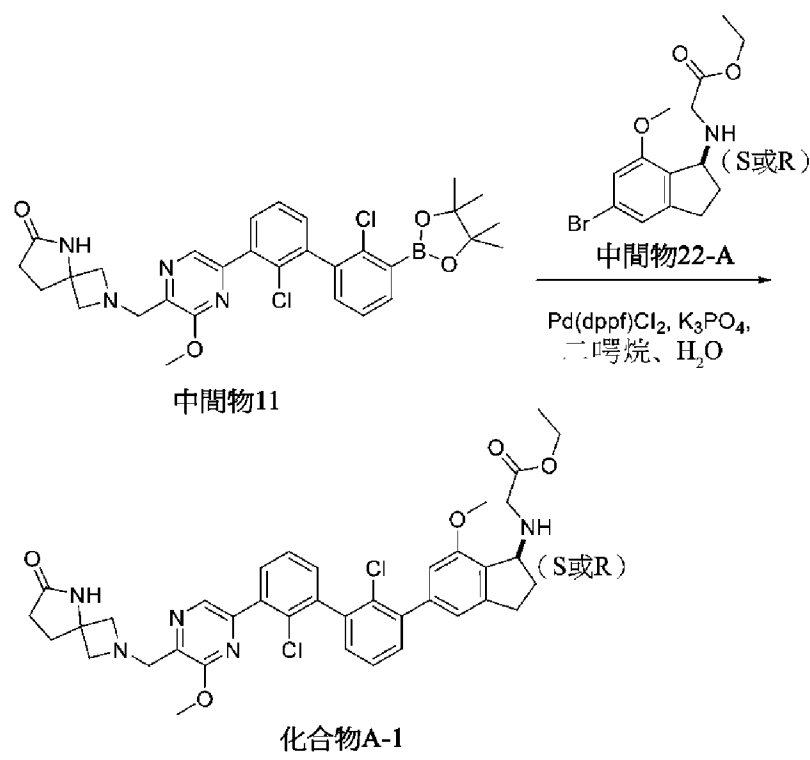


【0312】 將中間物47-1 (360 mg, 638 μmol)、(Bpin)₂ (486 mg, 1.91 mmol)、Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (52.09 mg, 63.79 μmol)、及KOAc (250 mg, 2.55 mmol)於二噁烷(7.2 mL)中之混合物在80°C下在N₂氣氛下攪拌12 h。將混合物過濾並濃縮以給出殘餘物，將殘餘物藉由快速管柱純化，以給出呈黑棕色固體之中間物48-1 (280 mg)。LCMS (C₂₇H₃₁BCl₂N₃O₄⁺) (ES, m/z): 542.3 [M+H]⁺。

化合物之製備

實例1

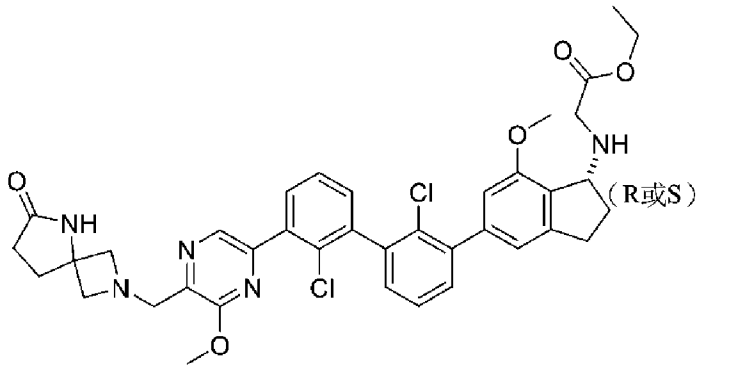
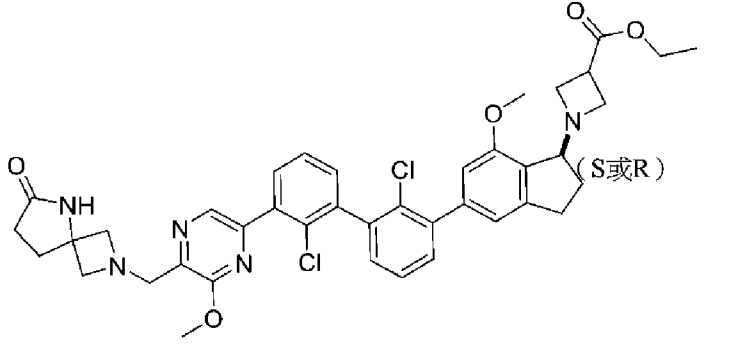
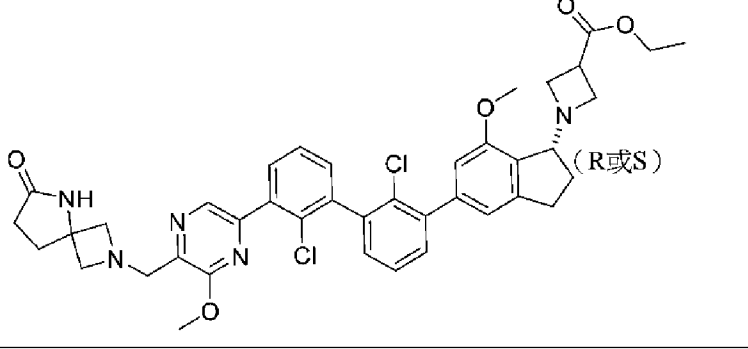
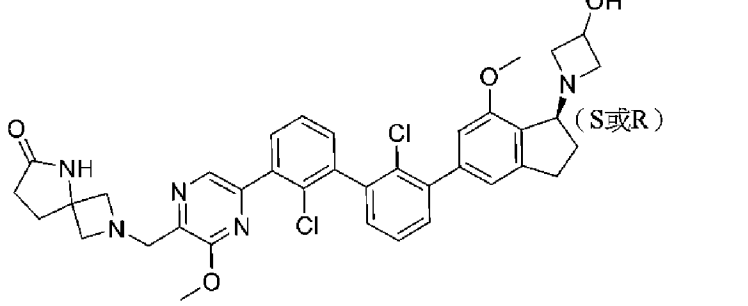
化合物A-1之製備

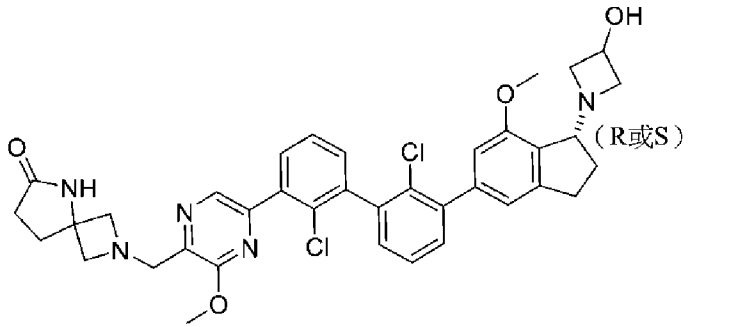
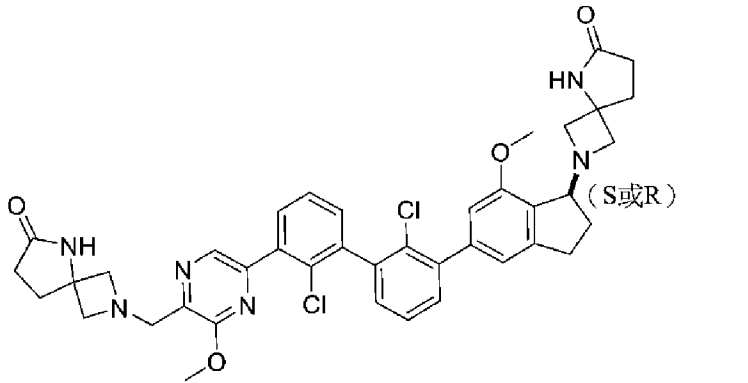
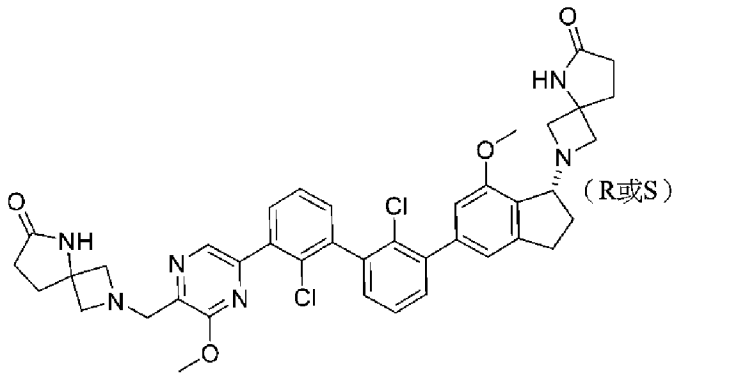
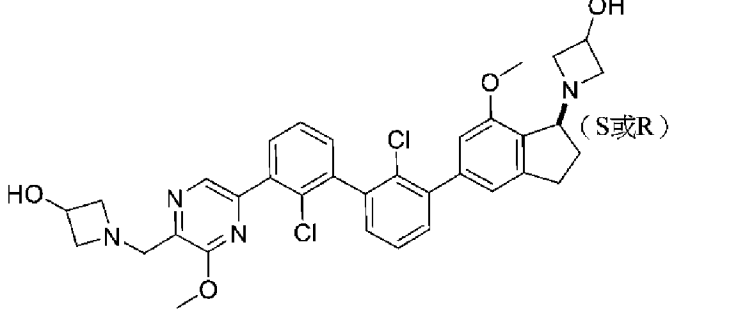
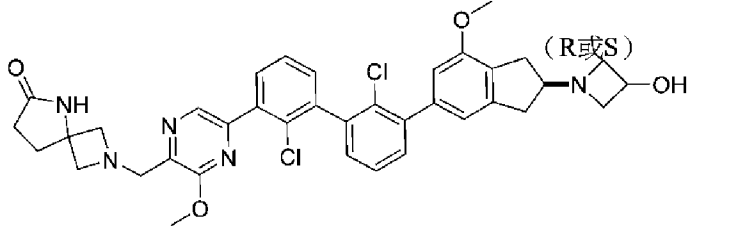


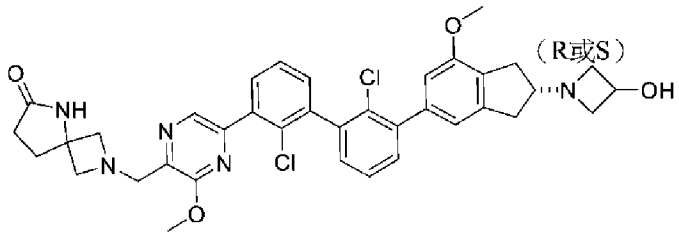
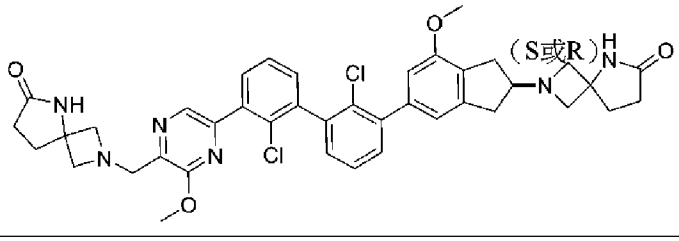
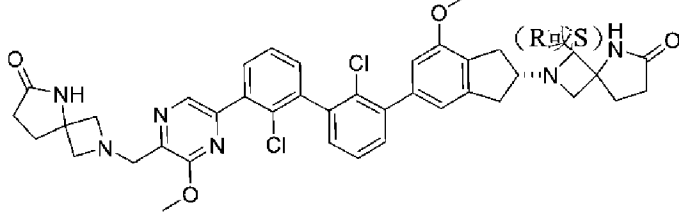
【0313】 將化合物中間物22-A (50 mg, 152 μmol)、中間物11 (119 mg，80%純度)、Pd(dppf)Cl₂ (11.15 mg, 15 μmol)、及K₃PO₄ (97 mg, 457 μmol)於二噁烷(0.5 mL)及H₂O (0.05 mL)中之混合物在110°C下在N₂氣氛下攪拌2 h。將混合物過濾並濃縮以給出殘餘物，將殘餘物藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Gemini-NX C18 75*30 mm*3um；移動相：水(10 mM NH₄HCO₃)-ACN；B%：40%至80%，14 min；100% B維持時間(2 min)；流速(25 mL/min)；注射：1) 純化，以給出呈灰白色固體之化合物A-1 (40 mg，96%純度)。

【0314】 藉由與用於製備化合物A-1類似的反應規程，使用適當的起始材料，製備下表2中所示之化合物。

[表2]

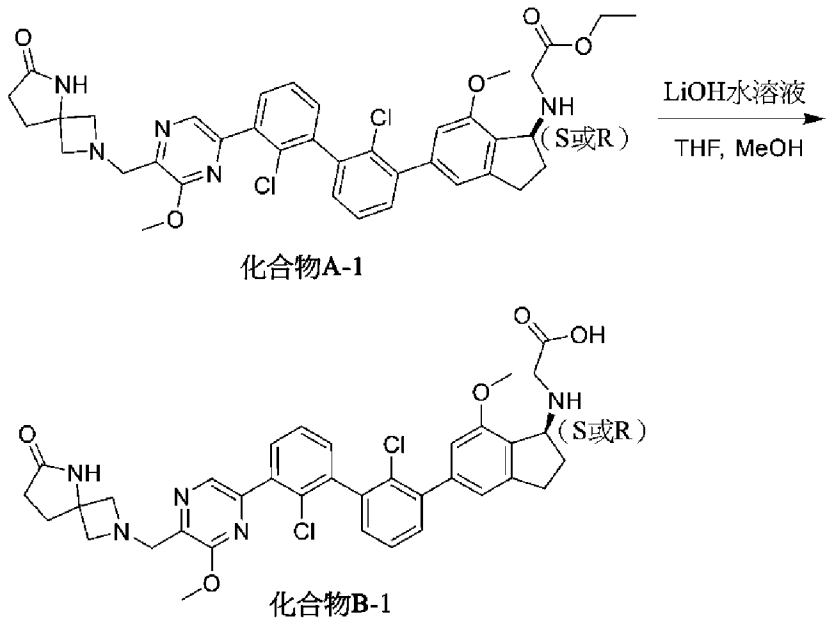
化合物編號	結構	起始材料
A-2		中間物 11 中間物 22-B
A-3		中間物 11 中間物 23-A
A-4		中間物 11 中間物 23-B
A-5		中間物 11 中間物 24-A

化合物編號	結構	起始材料
A-6		中間物 11 中間物 24-B
A-7		中間物 11 中間物 25-A
A-8		中間物 11 中間物 25-B
A-9		中間物 13 中間物 24-A
A-10		中間物 11 中間物 26-A

化合物編號	結構	起始材料
A-11		中間物 11 中間物 26-B
A-12		中間物 11 中間物 27-A
A-13		中間物 11 中間物 27-B

實例2

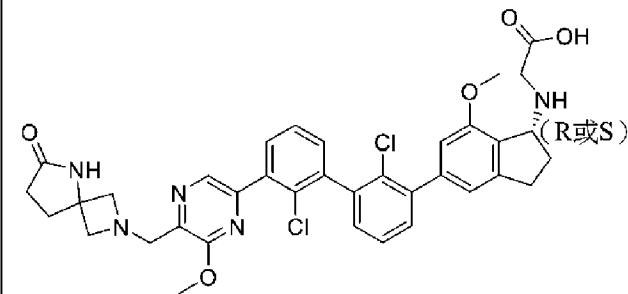
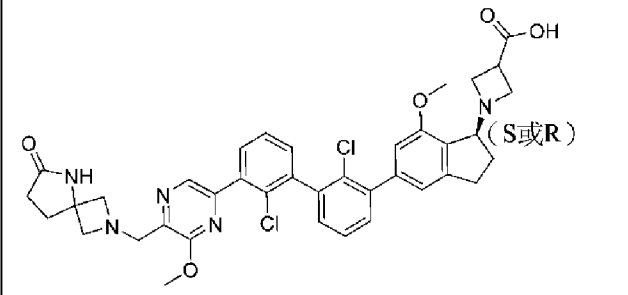
化合物B-1之製備



【0315】 將化合物A-1 (20 mg, 27.9 μmol)及LiOH•H₂O (5 mg, 112 μmol)於H₂O (0.5 mL)、MeOH (1.5 mL)、及THF (1 mL)中之混合物在40℃下攪拌2 H。將混合物濃縮。將殘餘物用1N HCl水溶液調整至pH 5至6，然後藉由製備型HPLC（管柱：Phenomenex Gemini-NX C18 75*30 mm*3um；移動相：水(10 mM NH₄HCO₃)-ACN；B%：13%至53%，14min；100% B維持時間(2 min)；流速(25 mL/min)；注射：1）純化，以給出呈白色固體之化合物B-1（18 mg，93%產率，99%純度）。

【0316】 藉由與用於製備化合物B-1類似的反應規程，使用適當的起始材料，製備下表3中所示之化合物。

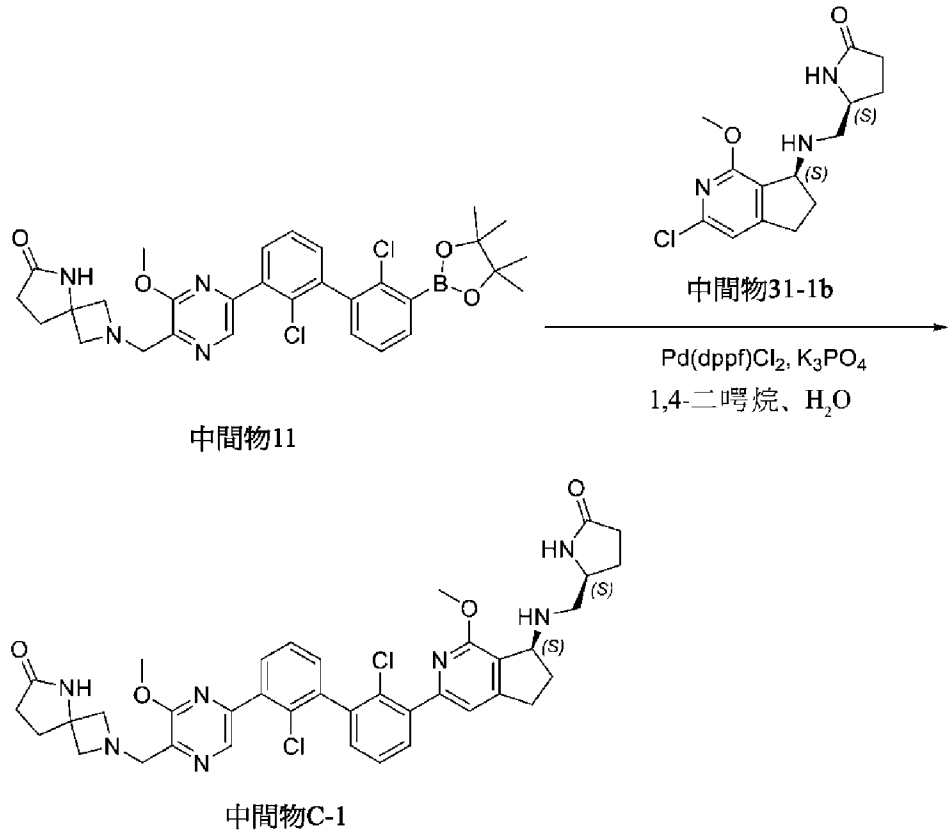
[表3]

化合物編號	結構	起始材料
B-2		化合物 A-2
B-3		化合物 A-3

化合物編號	結構	起始材料
B-4		化合物 A-4

實例3

化合物C-1之製備

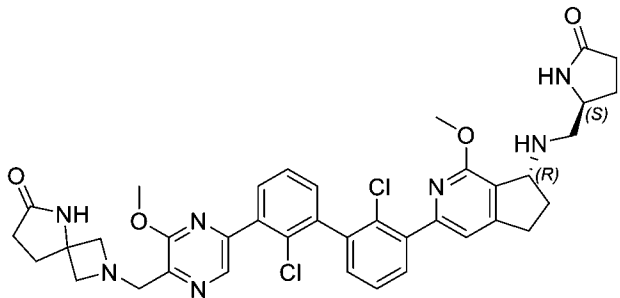
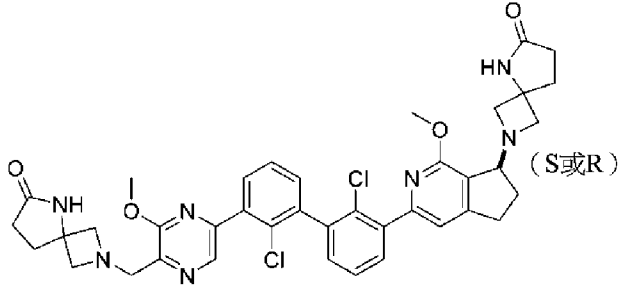
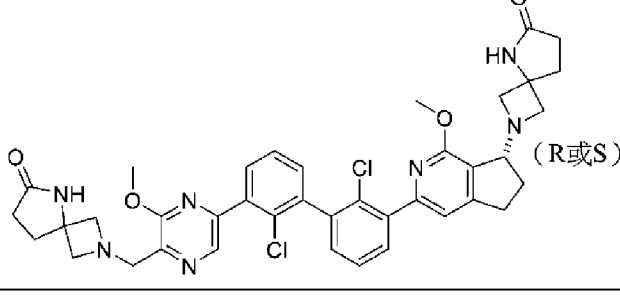


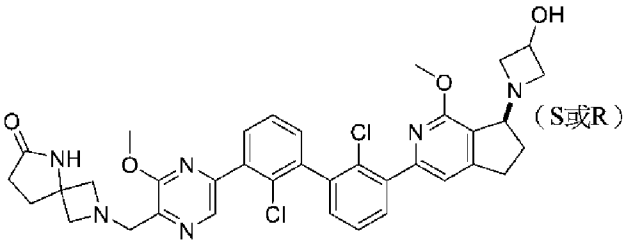
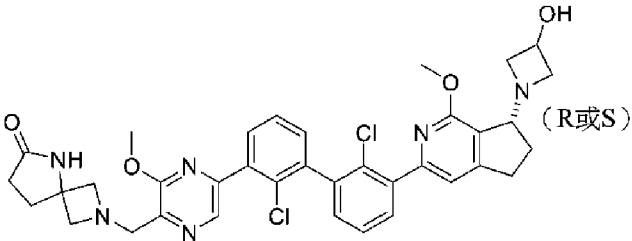
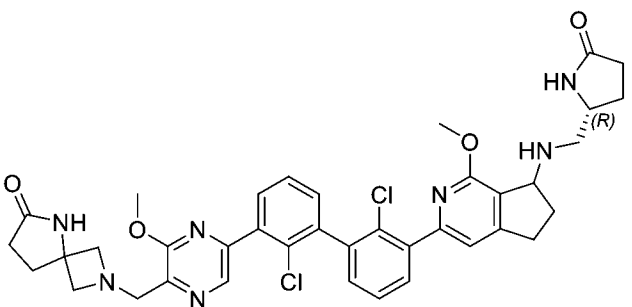
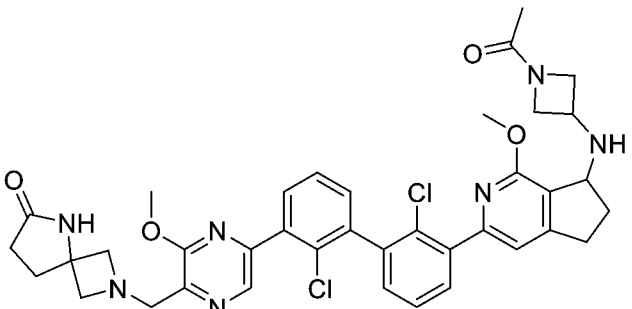
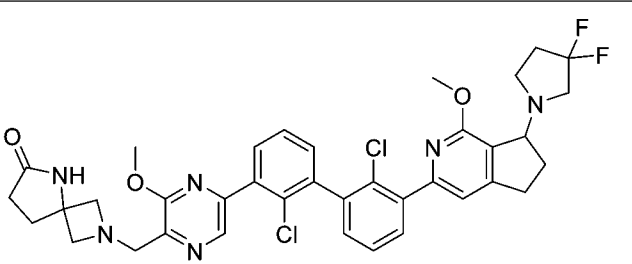
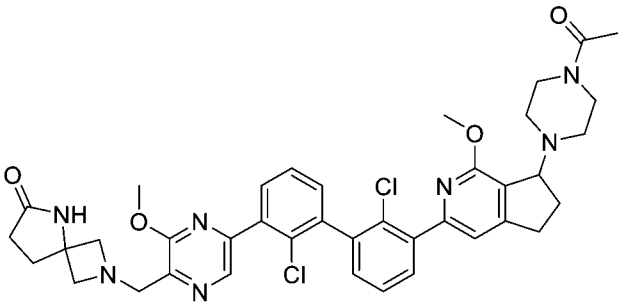
【0317】 將中間物31-1b (1.0 g, 3.38 mmol)、中間物11 (2.3 g, 3.86 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (247 mg, 338 μmol)、及K₃PO₄ (2.15 g, 10 mmol)於1,4-二噁烷(35 mL)及H₂O (3.5 mL)中之混合物除氣並用N₂吹掃(3x)。在110°C下在N₂氣氛下攪拌2 h之後，將混合物過濾並在真空中濃縮，以給出殘餘物。將殘餘物用

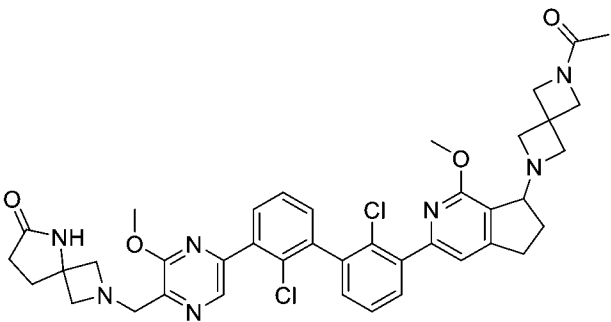
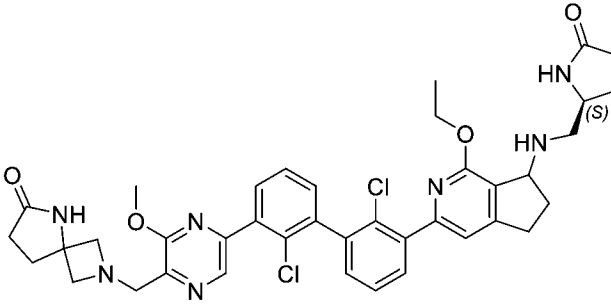
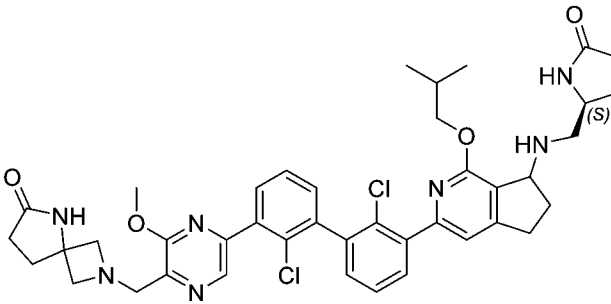
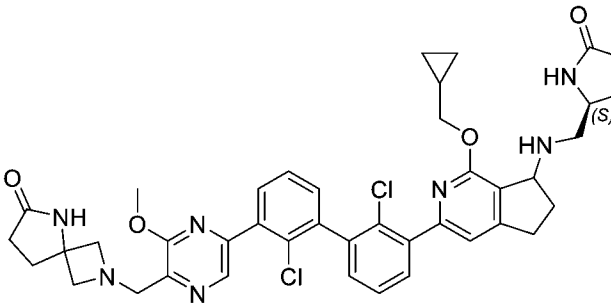
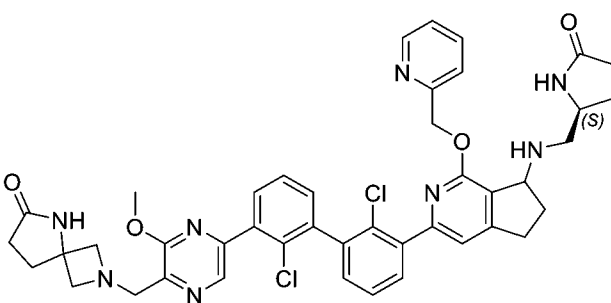
H₂O (150 mL)稀釋，並用EtOAc (3 × 120 mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(100 mL)洗滌，以無水Na₂SO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮以給出殘餘物，將殘餘物藉由製備型HPLC純化，以提供呈白色固態甲酸鹽之**化合物C-1**。LCMS (C₃₈H₄₀Cl₂N₇O₄⁺) (ES, m/z): 728.5 [M+H]⁺。

【0318】 藉由與用於製備**化合物C-1**類似的反應規程，使用適當的起始材料，製備表13中所示之化合物。

[表13]

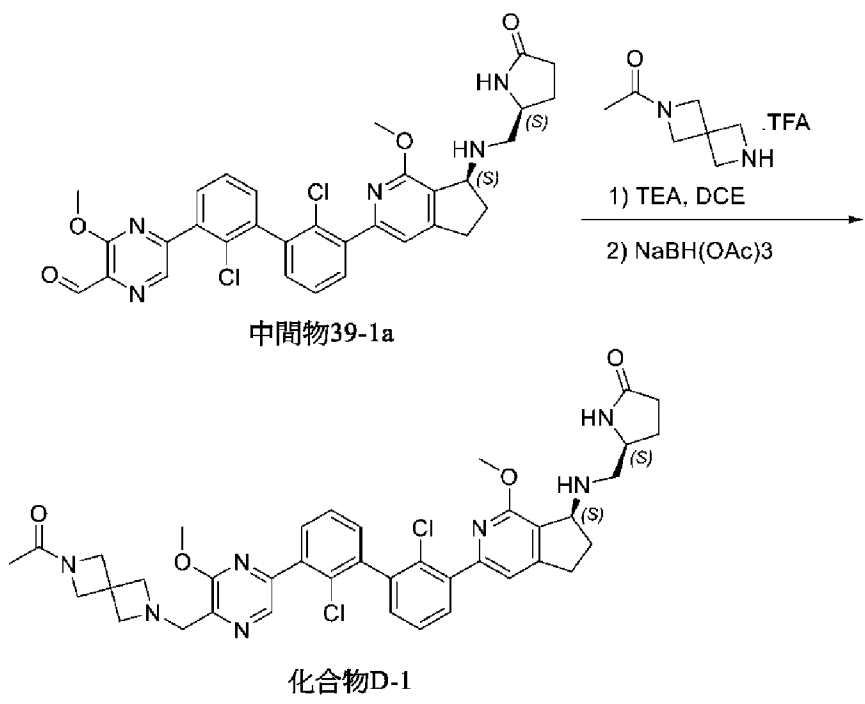
化合物編號	結構	鹽	起始材料
C-2			中間物 11 中間物 31-1a
C-3			中間物 11 中間物 31-2a
C-4			中間物 11 中間物 31-2b

化合物編號	結構	鹽	起始材料
C-5			中間物 11 中間物 31-4a
C-6			中間物 11 中間物 31-4b
C-7			中間物 11 中間物 33-2
C-8			中間物 11 中間物 33-3
C-9			中間物 11 中間物 33-4
C-10			中間物 11 中間物 33-5

化合物編號	結構	鹽	起始材料
C-11		1 eq.的 甲酸鹽	中間物 11 中間物 33-1
C-12		1 eq.的 甲酸鹽	中間物 11 中間物 36-1
C-13		1 eq.的 甲酸鹽	中間物 11 中間物 36-2
C-14		1 eq.的 甲酸鹽	中間物 11 中間物 36-3
C-15		1 eq.的 甲酸鹽	中間物 11 中間物 36-4

實例4

化合物D-1之製備



【0319】 將中間物39-1a (90 mg, 146 μmol)、1-(2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基) 乙烯酮TFA鹽(111 mg, 437 μmol)、TEA (61 μL , 437 μmol)於DCE (1 mL)中之混合物在25°C下攪拌1 h。將NaBH(OAc)₃ (93 mg, 437 μmol)添加至混合物中。在25°C下攪拌3 h之後，將反應用H₂O (5 mL)淬熄，並用DCM (3 $\times$ 6 mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(2 $\times$ 5 mL)洗滌，以Na₂SO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮以給出殘餘物，將殘餘物藉由製備型HPLC純化，以給出呈白色固體之化合物D-1 (3.40 mg)。LCMS (C₃₉H₄₂Cl₂N₇O₄⁺) (ES, m/z): 742.6 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.49 (s, 1H), 7.63 (dd, J = 1.0, 7.6 Hz, 2H), 7.50-7.37 (m, 3H), 7.33 (dd, J = 1.7, 7.6 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.09 (br s, 1H), 4.42 (dd, J = 4.9, 6.9 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 4.08 (s, 2H), 4.04 (d, J = 0.8 Hz, 6H), 3.83 (s, 3H), 3.67-3.60 (m, 2H), 3.59-3.52 (m, 2H), 3.15-3.04 (m, 1H), 2.97-2.81 (m, 2H), 2.58 (dd, J =

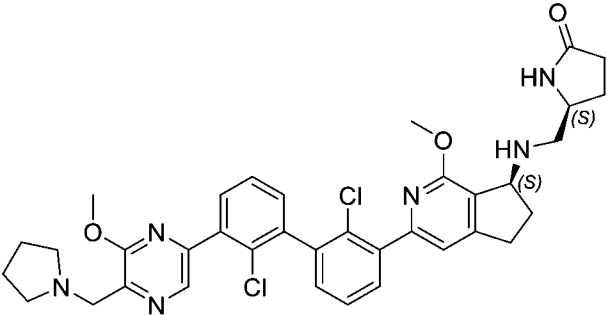
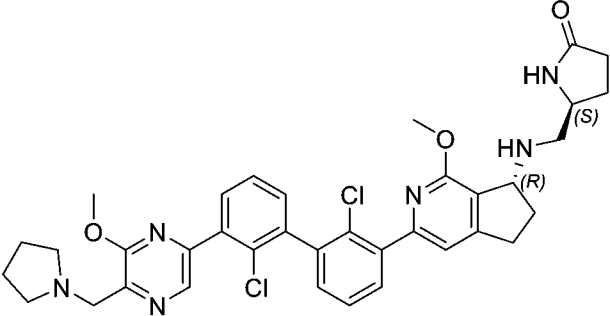
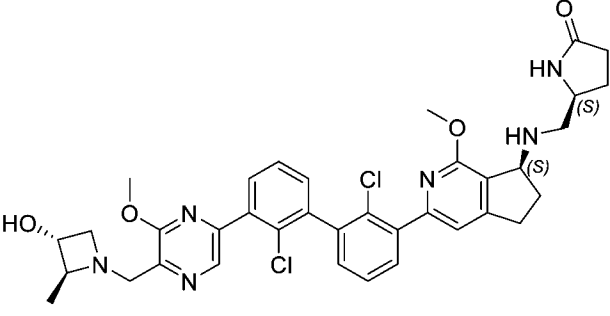
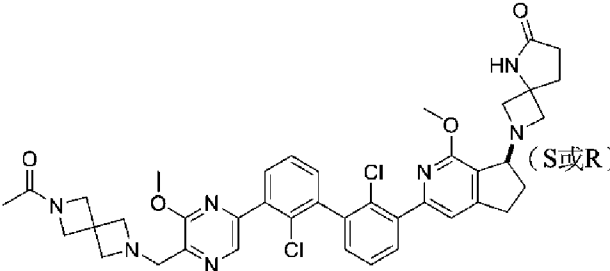
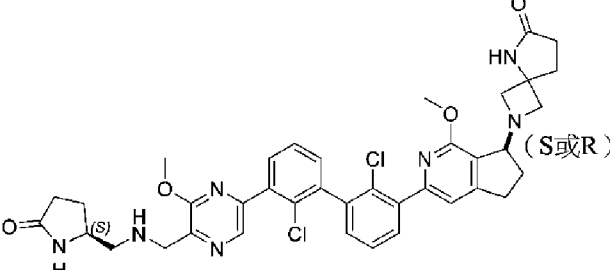
8.9, 11.8 Hz, 1H), 2.44-2.21 (m, 4H), 1.97 (ddd, J = 4.7, 8.7, 13.5 Hz, 2H), 1.85 (s, 3H), 1.82-1.74 (m, 2H)。

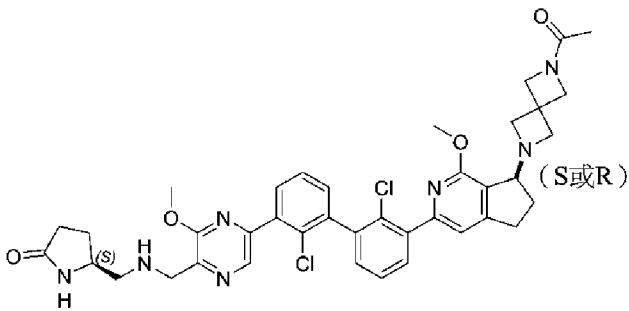
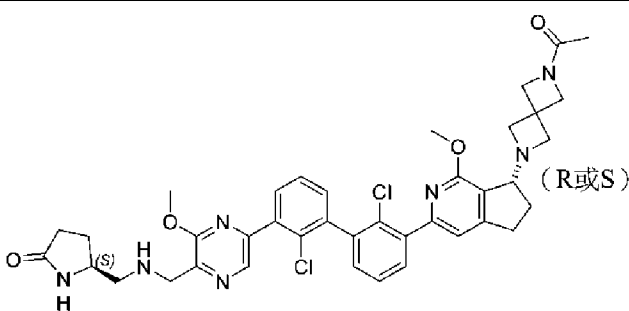
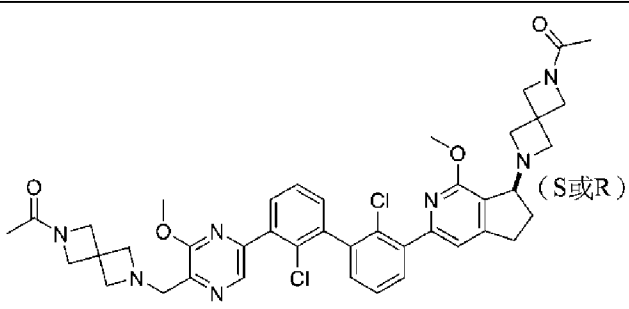
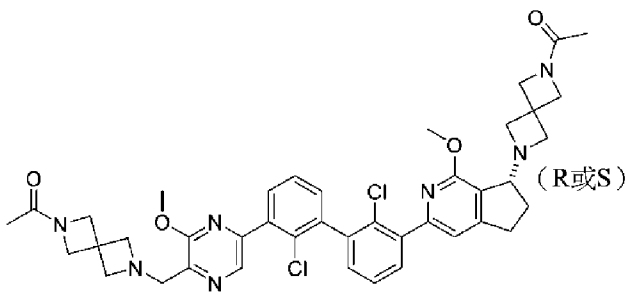
【0320】 藉由與用於製備化合物D-1類似的反應規程，使用適當的起始材料，製備表14中所示之化合物。

[表14]

化合物編號	結構	鹽	起始材料
D-2		1 eq.的 甲酸鹽	中間物 39-1a (5S)-5-(胺基甲基) 吡咯啉-2-酮 HCl 鹽
D-3		1 eq.的 甲酸鹽	中間物 39-1a 5-氧雜-2-氮雜螺 [3.4]辛烷鹽酸鹽
D-4		1 eq.的 甲酸鹽	中間物 39-1a 3-氟吡坦鹽酸鹽
D-5			中間物 39-1a 3,3-二氟吡坦鹽酸 鹽

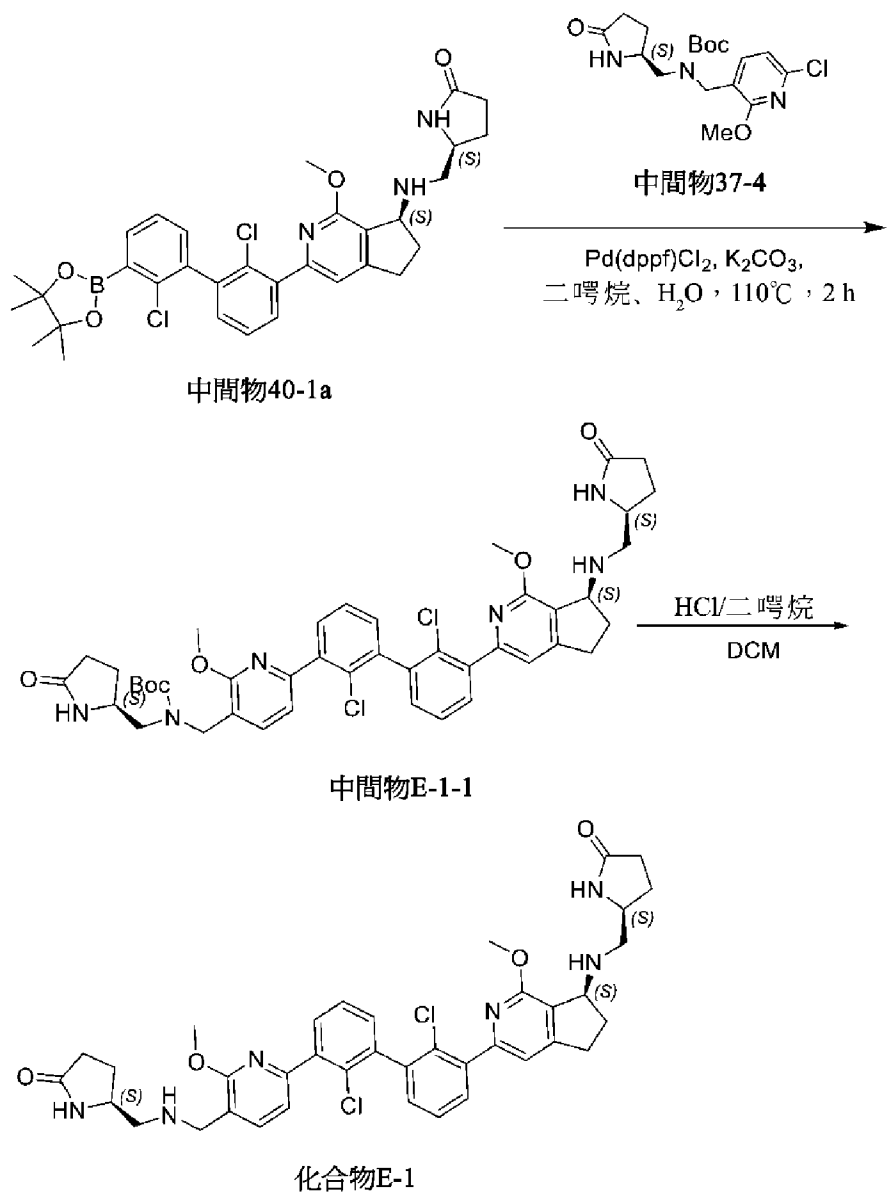
化合物編號	結構	鹽	起始材料
D-6			中間物 39-1a 1-乙醯基哌啶
D-7		1 eq.的 甲酸鹽	中間物 39-1b 3-羥基吡啶鹽酸鹽
D-8		1 eq.的 甲酸鹽	中間物 39-1a 3-羥基吡啶鹽酸鹽
D-9		1 eq.的 甲酸鹽	中間物 39-1a 3-甲氧基吡啶鹽酸鹽
D-10		1 eq.的 甲酸鹽	中間物 39-1b 3-甲氧基吡啶鹽酸鹽

化合物編號	結構	鹽	起始材料
D-11		1 eq.的 甲酸鹽	中間物 39-1a 吡咯啉
D-12		1 eq.的 甲酸鹽	中間物 39-1b 吡咯啉
D-13		1 eq.的 甲酸鹽	中間物 39-1a (2S,3R)-2-甲基吡 啉-3-醇
D-14			中間物 39-2a 1-(2,6-二氮雜螺 [3.3]庚-2-基)乙-1- 酮三氟乙酸
D-15			中間物 39-2a (5S)-5-(胺基甲基) 吡咯啉-2-酮 HCl 鹽

化合物編號	結構	鹽	起始材料
D-16			中間物 39-3a (5S)-5-(胺基甲基) 吡咯啉-2-酮 HCl 鹽
D-17			中間物 39-3b (5S)-5-(胺基甲基) 吡咯啉-2-酮 HCl 鹽
D-18			中間物 39-3a 1-(2,6-二氮雜螺 [3.3]庚-2-基)乙-1- 酮三氟乙酸
D-19			中間物 39-3b 1-(2,6-二氮雜螺 [3.3]庚-2-基)乙-1- 酮三氟乙酸

實例5

化合物E-1之製備

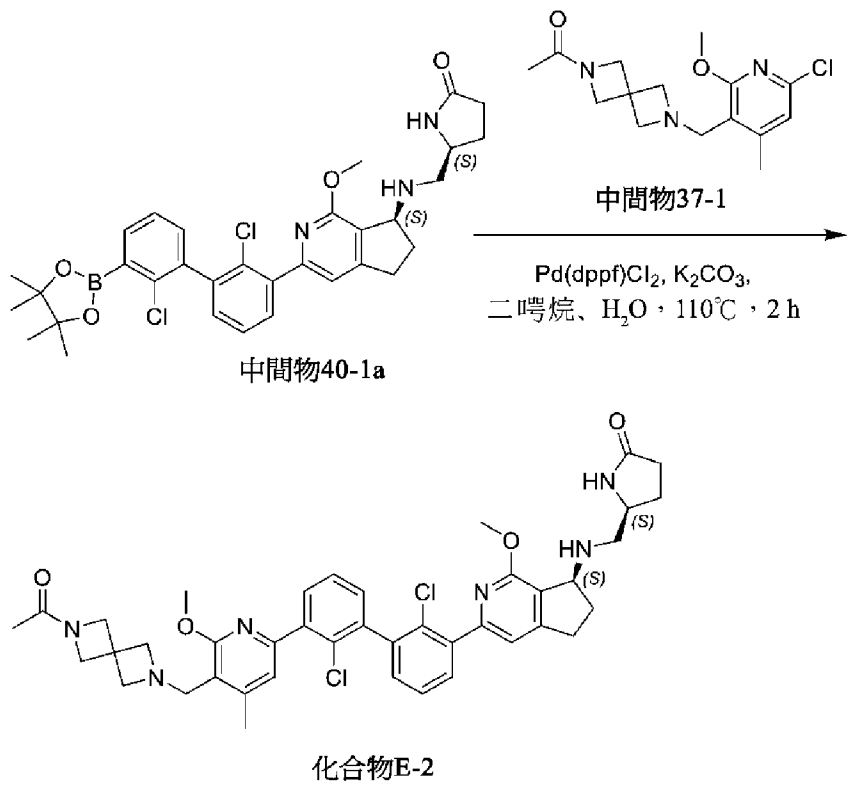


【0321】 將中間物40-1a (50 mg, 82 μmol)、中間物37-4 (36 mg, 99 μmol)、Pd(dppf)Cl₂ (6.0 mg, 8.2 μmol)、及K₂CO₃ (34 mg, 247 μmol)於二噁烷(1 mL)及H₂O (0.1 mL)中之混合物在110°C下在N₂氣氛下攪拌2 h。將混合物過濾並濃縮以給出殘餘物，將殘餘物藉由製備型HPLC純化，以給出呈灰白色固體之中間物E-1-1 (15 mg)。LCMS (C₄₃H₄₉Cl₂N₆O₆⁺) (ES, m/z): 817.5 [M+H]⁺。

【0322】 向中間物E-1-1 (15 mg, 18.4 μ mol)於DCM (2 mL)中之混合物中，添加HCl於二噁烷中之溶液(6 M, 1.0 mL)。在將混合物在25 $^{\circ}$ C下攪拌2 h之後，將混合物過濾並濃縮以給出殘餘物，將殘餘物藉由製備型HPLC純化，以給出呈灰白色固態甲酸鹽之化合物E-1 (1.12 mg)。LCMS ($C_{38}H_{41}Cl_2N_6O_4^+$) (ES, m/z): 716.9 [M+H] $^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.54 (s, 1H), 7.73 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.66-7.57 (m, 2H), 7.48 (dt, J = 3.7, 7.6 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 4.61 (s, 4H), 4.49 (dd, J = 4.9, 7.5 Hz, 1H), 4.02 (s, 6H), 3.89-3.81 (m, 4H), 3.16-3.10 (m, 1H), 2.97-2.85 (m, 1H), 2.80 (dd, J = 4.7, 11.9 Hz, 1H), 2.74-2.62 (m, 3H), 2.48-2.39 (m, 1H), 2.38-2.31 (m, 4H), 2.31-2.22 (m, 2H), 2.09-1.96 (m, 1H), 1.90-1.75 (m, 2H)。

實例6A

化合物E-2之製備

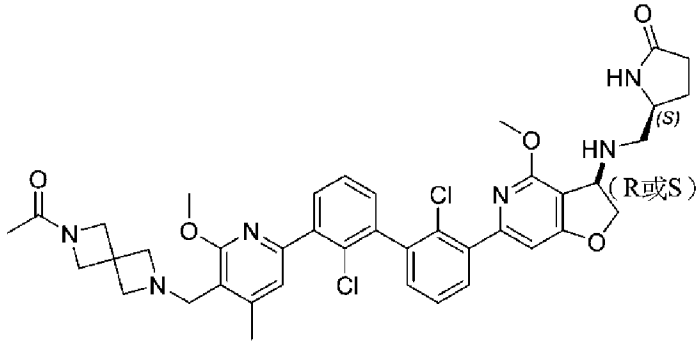
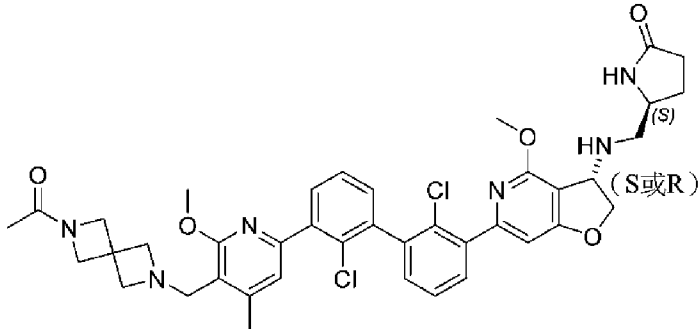


【0323】 向中間物**40-1a** (50 mg, 82 μ mol)及中間物**37-1** (31 mg, 99 μ mol) 於二噁烷(1 mL)中之反應混合物中，添加H₂O (0.1 mL)、Pd(dppf)Cl₂ (6.0 mg, 8.2 μ mol)、及K₂CO₃ (34 mg, 247 μ mol)。將混合物在110°C下在N₂氣氛下攪拌2 h。將混合物過濾並濃縮以給出殘餘物。將殘餘物藉由製備型HPLC純化，以給出呈灰白色固體之化合物**E-2** (2.33 mg)。LCMS (C₄₁H₄₅Cl₂N₆O₄⁺) (ES, m/z): 757.0 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.63 (tt, J = 1.8, 5.7 Hz, 2H), 7.42 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.36-7.30 (m, 2H), 7.23-7.13 (m, 2H), 6.10-5.98 (m, 1H), 4.47-4.38 (m, 1H), 4.32-4.14 (m, 2H), 4.06 (br s, 2H), 4.05-4.02 (m, 3H), 4.00 (s, 3H), 3.88-3.61 (m, 4H), 3.61-3.37 (m, 3H), 3.16-3.05 (m, 1H), 2.95 (dd, J = 3.8, 11.9 Hz, 1H), 2.91-2.82 (m, 1H), 2.64-2.53 (m, 1H), 2.49-2.20 (m, 8H), 2.04-1.92 (m, 1H), 1.85 (s, 3H), 1.82-1.74 (m, 1H)。

【0324】 藉由與用於製備化合物**E-2**類似的反應規程，使用適當的起始材料，製備表15中所示之化合物。

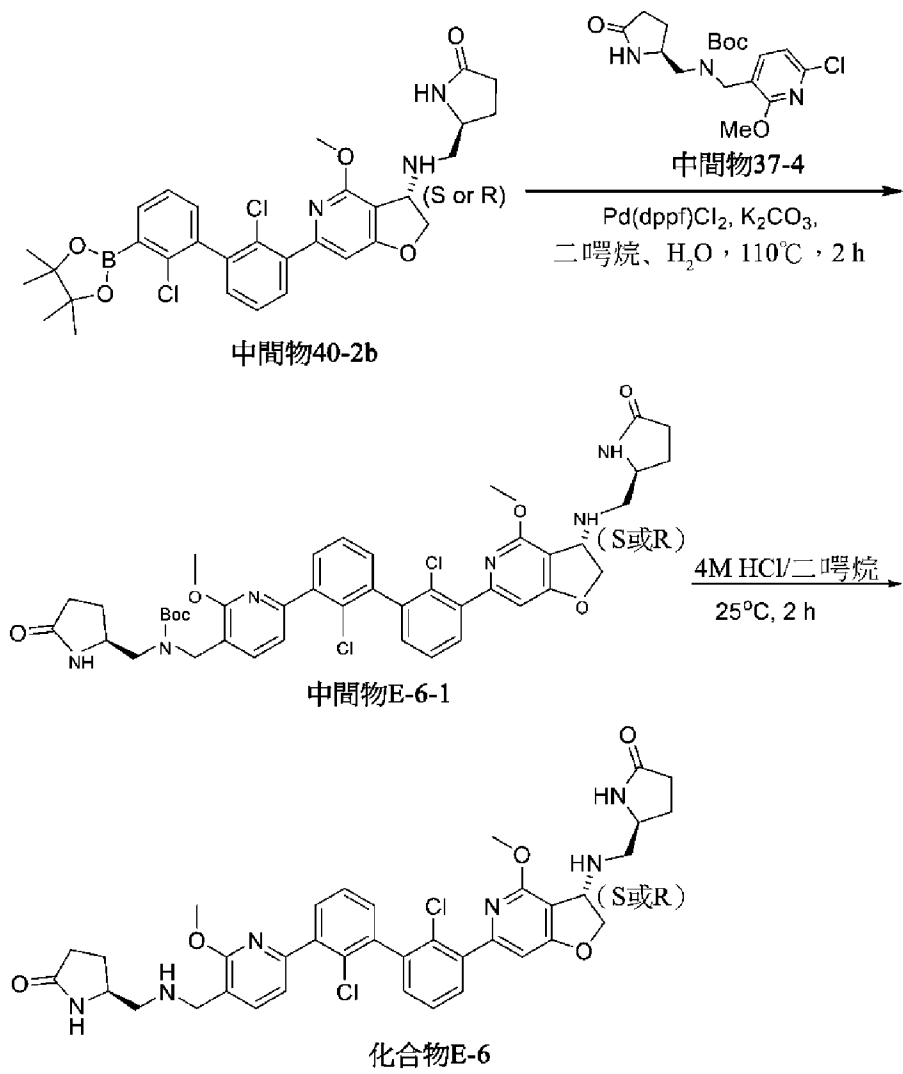
[表15]

化合物編號	結構	鹽	起始材料
E-3		1 eq.的 甲酸鹽	中間物 40-1a 中間物 37-3

化合物編號	結構	鹽	起始材料
E-4		1 eq.的 甲酸鹽	中間物 40-2a 中間物 37-1
E-5		1 eq.的 甲酸鹽	中間物 40-2b 中間物 37-1

實例6B

化合物E-6之製備

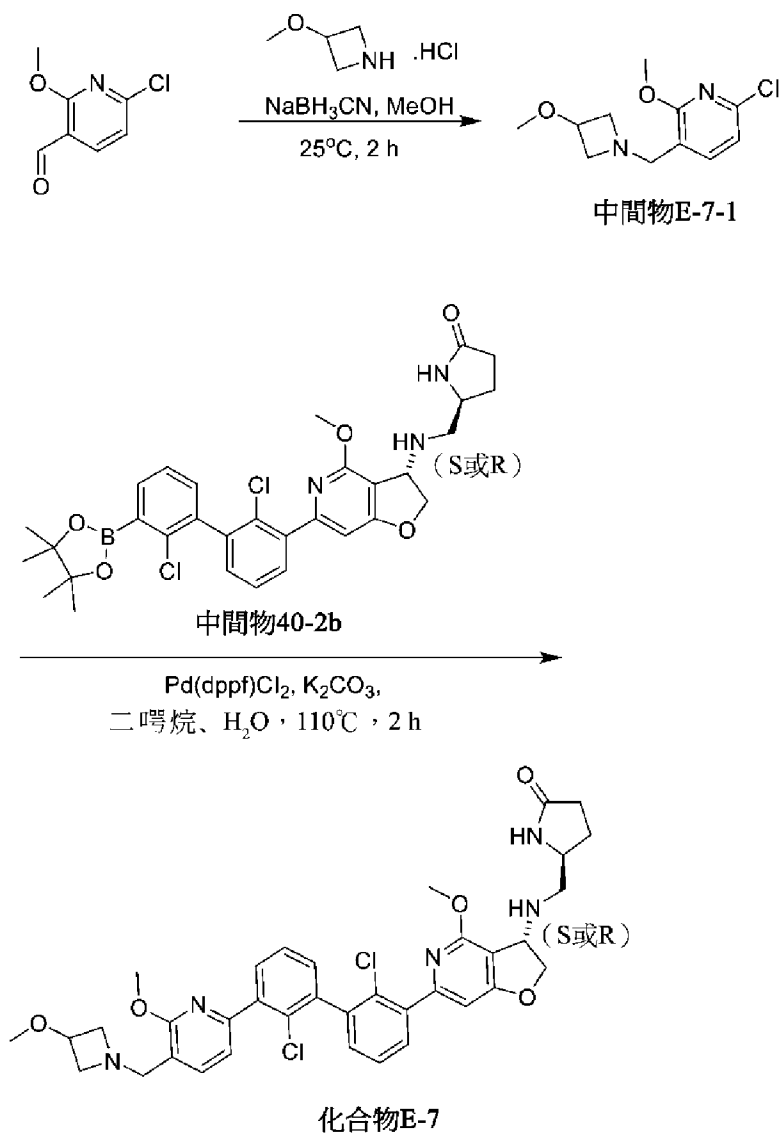


【0325】 將中間物40-2b (40 mg, 66 μmol)、中間物37-4 (36 mg, 98 μmol)、Pd(dppf)Cl₂ (4.8 mg, 6.6 μmol)、K₂CO₃ (27 mg, 197 μmol)於二噁烷(1 mL)及H₂O (0.1 mL)中之混合物除氣並用N₂吹掃(3x)。將混合物在110°C下在N₂氣氛下攪拌2 h。將混合物過濾並在減壓下濃縮，以給出呈黑色液體之中間物E-6-1 (75 mg，粗製)，其不經進一步純化即用於下一步驟。LCMS (C₄₂H₄₇Cl₂N₆O₇⁺) (ES, m/z): 817.2 [M+H]⁺。

【0326】 將中間物E-6-1 (75 mg)於HCl/二噁烷(4 M, 2 mL)中之混合物在25°C下攪拌2 h。在將混合物之pH用飽和NaHCO₃水溶液調整至~8之後，將混合物在減壓下濃縮以給出殘餘物，將殘餘物藉由製備型HPLC純化，以給出呈白色固體之化合物E-6 (1.97 mg)。LCMS (C₃₇H₃₉Cl₂N₆O₅⁺) (ES, m/z): 717.5 [M+H]⁺。

實例6C

化合物E-7之製備

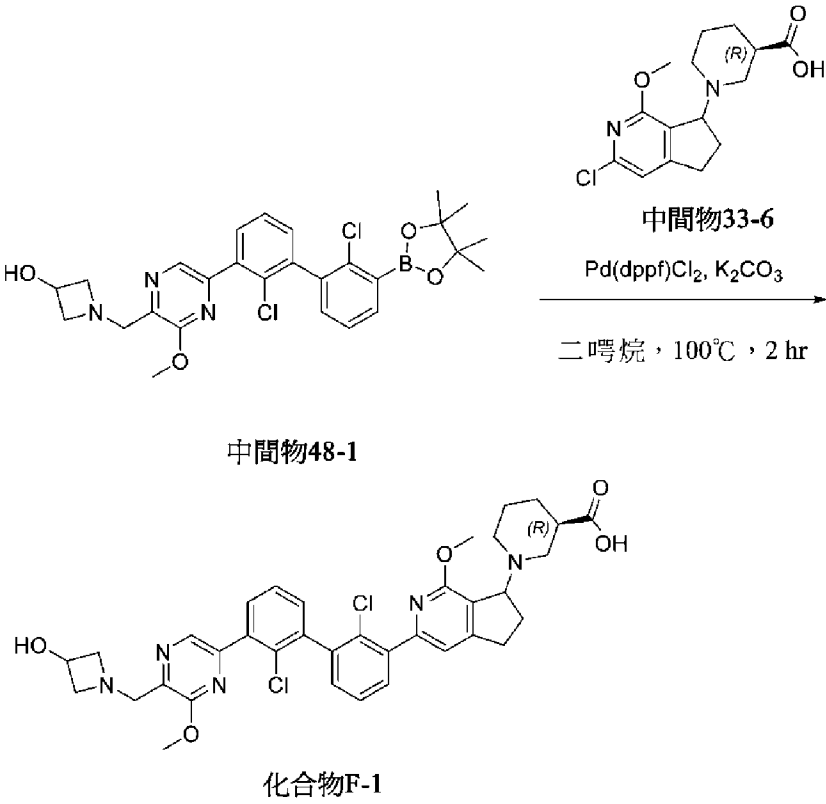


【0327】 將6-氯-2-甲氧基-吡啶-3-甲醛(250 mg, 1.46 mmol)、3-甲氧基吡啶•HCl鹽(270 mg, 2.19 mmol)、及NaBH₃CN (275 mg, 4.37 mmol)於MeOH (5 mL)中之混合物在25°C下攪拌2 h。將反應藉由在25°C下添加水(20 mL)淬熄。將混合物用乙酸乙酯(2 × 20 mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(20 mL)洗滌，以無水Na₂SO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮以給出殘餘物，將殘餘物藉由快速矽膠層析法純化，以給出呈無色液體之**中間物E-7-1** (80 mg)。LCMS (C₁₁H₁₆ClN₂O₂⁺) (ES, m/z): 243.2 [M+H]⁺。

【0328】 將**中間物E-7-1** (40 mg, 66 μmol)、**中間物40-2b** (28.40 mg, 98 μmol)、Pd(dppf)Cl₂ (4.8 mg, 6.6 μmol)、K₂CO₃ (27 mg, 197 μmol)於二噁烷(1 mL)及H₂O (0.1 mL)中之混合物除氣並用N₂吹掃(3x)。將混合物在110°C下在N₂氣氛下攪拌2 h。將混合物過濾並在減壓下濃縮以給出殘餘物，將殘餘物藉由製備型HPLC純化，以給出呈灰白色固體之**化合物E-7** (3.99 mg)。LCMS (C₃₆H₃₈Cl₂N₅O₅⁺) (ES, m/z): 690.5 [M+H]⁺。

實例7

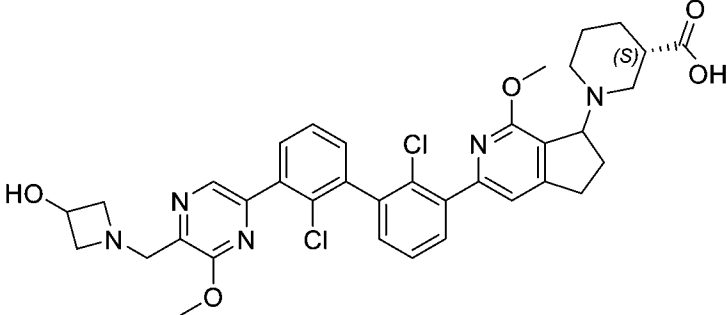
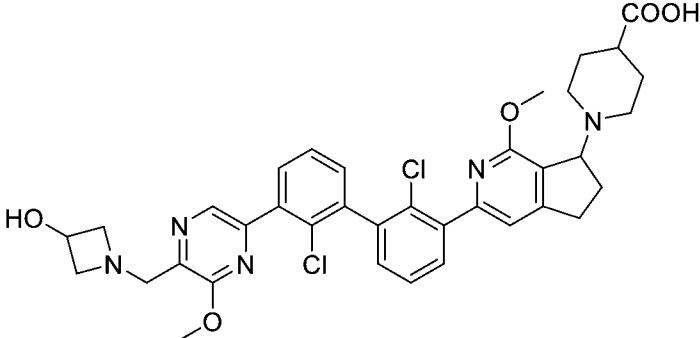
化合物F-1之製備



【0329】 將化合物中間物33-6 (30 mg, 97 μ mol)、中間物48 -1 (55 mg, 101 μ mol)、K₂CO₃ (40 mg, 290 μ mol)、及Pd(dppf)Cl₂ (7.1 mg, 9.7 μ mol)於二噁烷(1 mL)及H₂O (0.1 mL)中之混合物，在110°C下在N₂氣氛下攪拌2 h。將混合物過濾並濃縮以給出殘餘物，將殘餘物藉由製備型HPLC純化，以給出呈白色固體之化合物F-1 (3.0 mg)。LCMS (C₃₆H₃₈Cl₂N₅O₅⁺) (ES, m/z): 690.4 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.52 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.70-7.62 (m, 2H), 7.57-7.37 (m, 4H), 7.29 (s, 1H), 4.55 (s, 4H), 4.14-4.08 (m, 5H), 4.06 (s, 3H), 4.04-3.97 (m, 2H), 3.44 (br d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.26-2.92 (m, 6H), 2.79-2.63 (m, 1H), 2.54 (br d, J = 9.0 Hz, 2H), 1.85 (br s, 4H)。

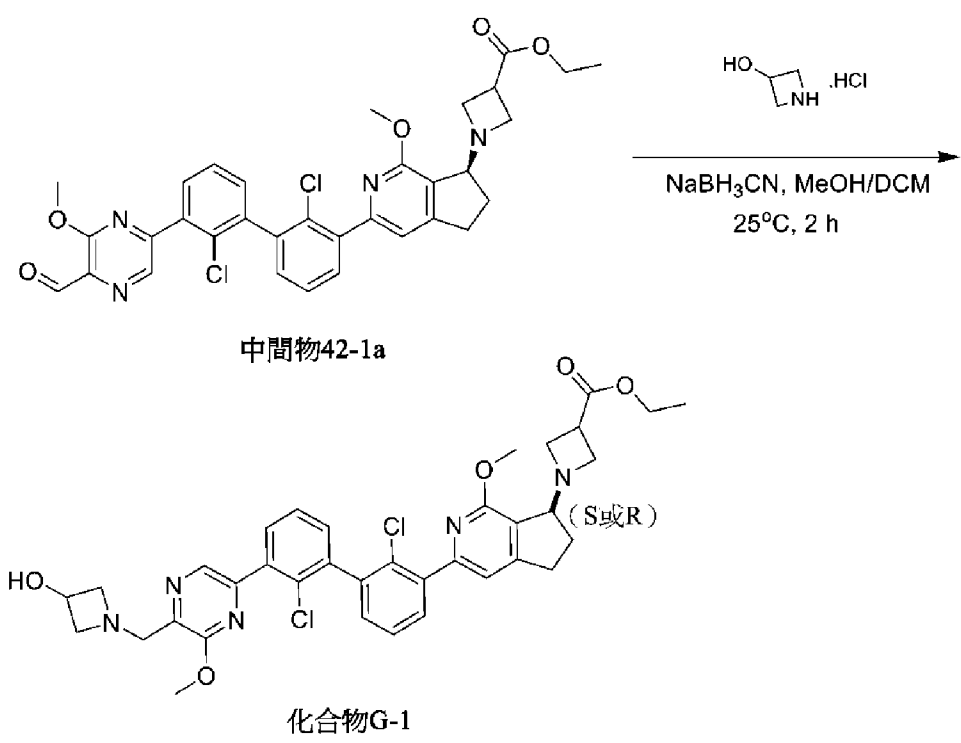
【0330】 藉由與用於製備化合物**F-1**類似的反應規程，使用適當的起始材料，製備表16中所示之化合物。

[表16]

化合物編號	結構	鹽	起始材料
F-2		1 eq.的 甲酸鹽	中間物 48-1 中間物 33-7
F-3		1 eq.的 甲酸鹽	中間物 48-1 中間物 33-8

實例8

化合物G-1之製備

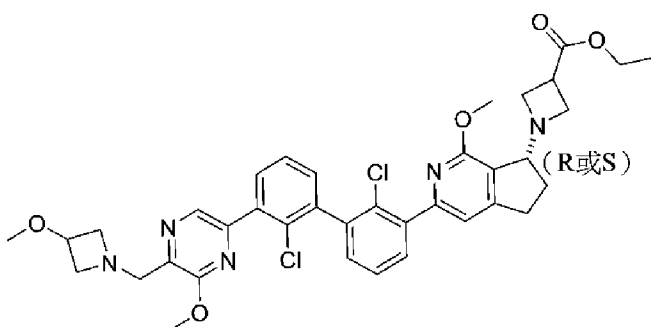


【0331】 將中間物42-1a (90 mg, 142 μmol)及吡啶-3-醇HCl鹽(47 mg, 426 μmol)於MeOH (2 mL)及DCM (0.5 mL)中之混合物在25°C下攪拌0.5 h。在將NaBH₃CN (27 mg, 426 μmol)在25°C下添加至混合物中之後，將混合物在25°C下攪拌1.5 h。將混合物過濾並在減壓下濃縮以給出殘餘物。將殘餘物藉由製備型HPLC純化，以提供呈白色固態甲酸鹽之化合物G-1 (12.9 mg)。LCMS (C₃₆H₃₈Cl₂N₅O₅⁺) (ES, m/z): 690.4 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.53 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.68-7.59 (m, 2H), 7.51-7.38 (m, 3H), 7.33 (dd, J = 1.7, 7.6 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.63-4.50 (m, 1H), 4.24-4.18 (m, 2H), 4.16 (s, 3H), 4.12-3.98 (m, 9H), 3.97-3.91 (m, 2H), 3.86 (br s, 1H), 3.82-3.76 (m, 1H), 3.70 (br t, J = 7.1 Hz, 1H), 3.58 (br t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.44-3.30 (m, 1H), 3.18 (td, J = 8.3, 16.7 Hz, 1H), 2.88-2.74 (m, 1H), 2.25-1.96 (m, 2H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

【0332】 藉由與用於製備**化合物G-1**類似的反應規程，使用適當的起始材料，製備表17中所示之化合物。

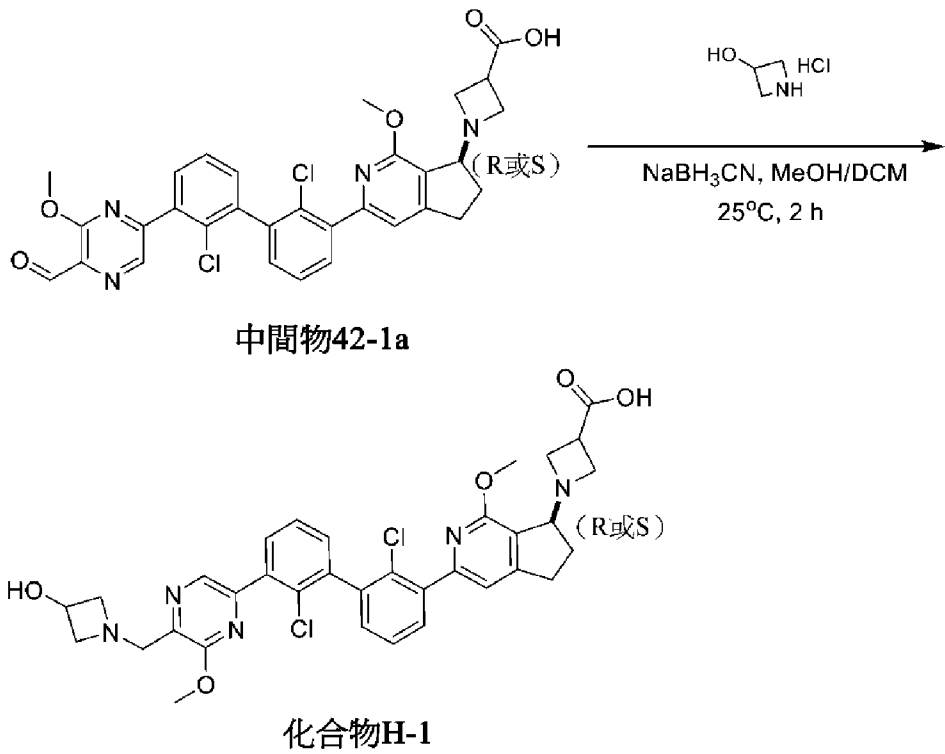
[表17]

化合物編號	結構	鹽	起始材料
G-2		1 eq.的 甲酸鹽	中間物 42-1b 3-羥基吡唑鹽 酸鹽
G-3		1 eq.的 甲酸鹽	中間物 42-1a (2S,3R)-2-甲基 吡唑-3-醇
G-4		1 eq.的 甲酸鹽	中間物 42-1b (2S,3R)-2-甲基 吡唑-3-醇
G-5		1 eq.的 甲酸鹽	中間物 42-1a 3-甲氧基吡唑 鹽酸鹽

化合物編號	結構	鹽	起始材料
G-6		1 eq.的 甲酸鹽	中間物 42-1b 3-甲氧基吡啶 鹽酸鹽

實例9

化合物H-1之製備

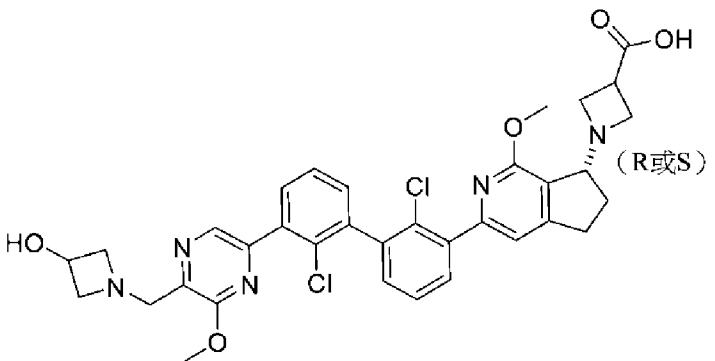
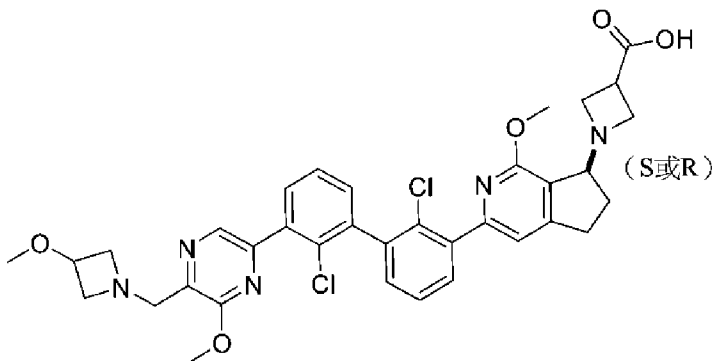


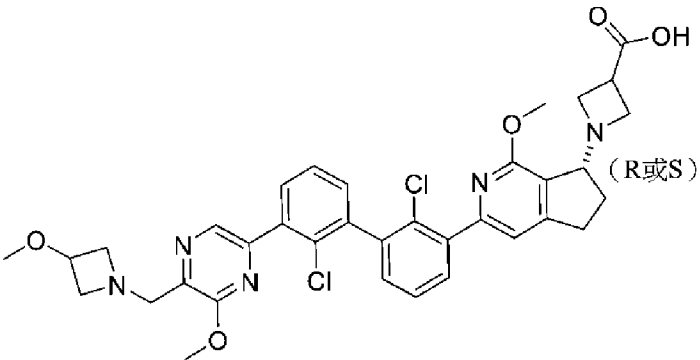
【0333】 向中間物42-1a (90 mg, 149 μmol)於MeOH (1.5 mL)及DCM (0.5 mL)中之溶液中，添加吡啶-3-醇HCl鹽(49 mg, 446 μmol)。將混合物在25℃下攪拌0.5 h。在混合物中添加NaBH₃CN (28 mg, 446 μmol)之後，將混合物在25℃下攪拌1.5 h。將混合物過濾並在減壓下濃縮以給出殘餘物。將殘餘物藉由製備型

HPLC純化，以提供呈白色固態甲酸鹽之**化合物H-1** (19 mg)。LCMS (C₃₄H₃₄Cl₂N₅O₅⁺) (ES, m/z): 662.4 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.51 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.37-8.29 (m, 1H), 8.33 (br s, 1H), 7.69-7.58 (m, 2H), 7.49-7.42 (m, 2H), 7.41-7.37 (m, 1H), 7.35-7.30 (m, 1H), 7.20 (br d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.60-4.54 (m, 1H), 4.44 (br s, 1H), 4.30 (br d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 4.12 (br d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.09 (br s, 2H), 4.07-4.04 (m, 3H), 4.01 (br s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.85 (br s, 2H), 3.74 (br d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.39-3.18 (m, 2H), 2.82 (br dd, *J* = 8.7, 16.8 Hz, 1H), 2.45-2.15 (m, 2H)。

【0334】 藉由與用於製備**化合物H-1**類似的反應規程，使用適當的起始材料，製備表18中所示之化合物。

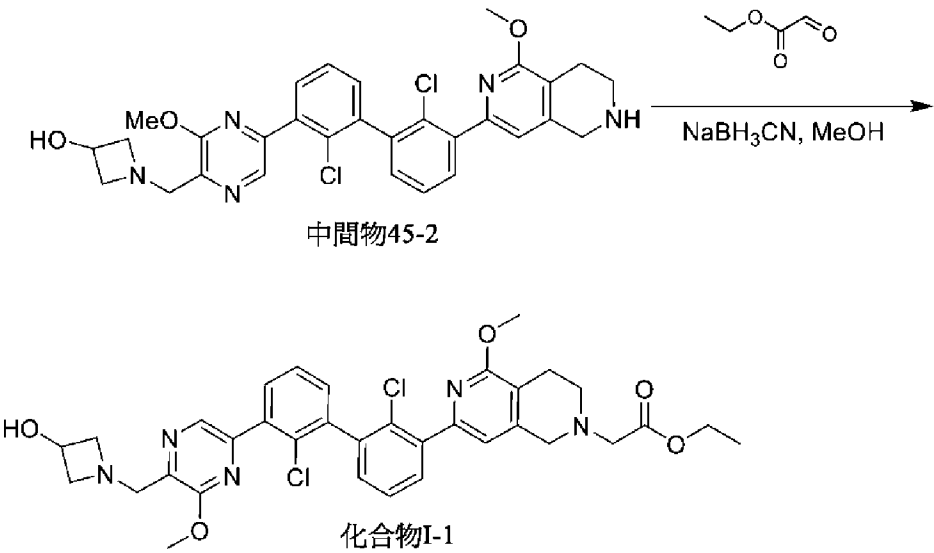
[表18]

化合物編號	結構	鹽	起始材料
H-2		1 eq.的 甲酸鹽	中間物 42-1b 吡啶-3-醇 HCl 鹽
H-3		1 eq.的 甲酸鹽	中間物 42-1a 3-甲氧基吡 啶鹽酸鹽

化合物編號	結構	鹽	起始材料
H-4		1 eq.的 甲酸鹽	中間物 42-1b 3-甲氧基吡 啶鹽酸鹽

實例10

化合物I-1之製備

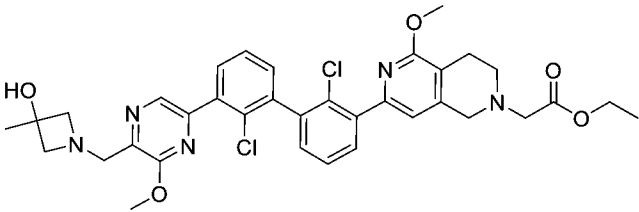
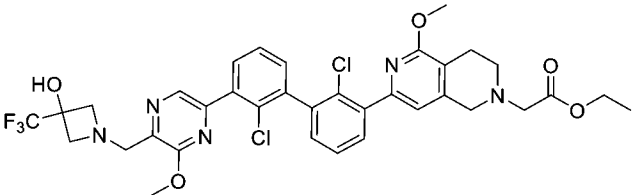


【0335】 將中間物45-2 (10 mg, 17 μ mol)及2-氧代乙酸乙酯(18 mg, 172 μ mol)於MeOH (1 mL)中之混合物在20 $^{\circ}$ C下攪拌1 h。在將NaBH₃CN (3.3 mg, 52 μ mol)在20 $^{\circ}$ C下添加至混合物中之後，將混合物在20 $^{\circ}$ C下攪拌2 h。將混合物過濾並在減壓下濃縮以給出殘餘物。將殘餘物藉由製備型HPLC純化，以提供呈白色固體之化合物I-1 (2.1 mg)。LCMS (C₃₄H₃₆Cl₂N₅O₅⁺) (ES, m/z): 664.4 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.40 (s, 1H), 7.72-7.31 (m, 6H), 6.96 (s,

1H), 4.39 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.21 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.89 (s, 2H), 3.84-3.76 (m, 4H), 3.47 (s, 2H), 3.20-3.11 (m, 2H), 3.00-2.89 (m, 2H), 2.85-2.71 (m, 2H), 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。

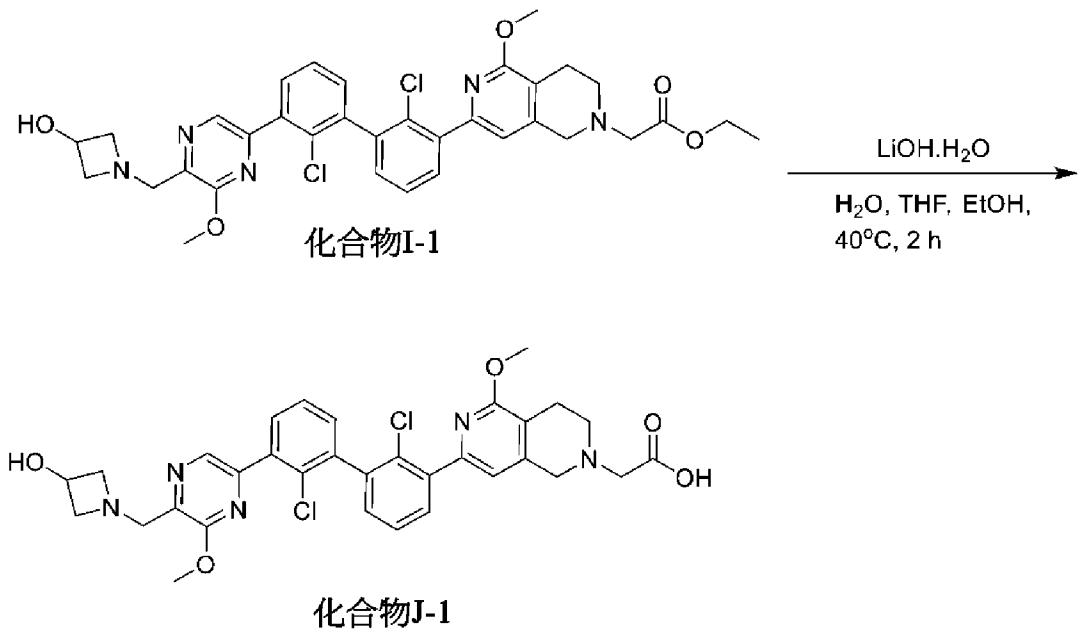
【0336】 藉由與用於製備化合物**I-1**類似的反應規程，使用適當的起始材料，製備表19中所示之化合物。

〔 表19 〕

化合物編號	結構	鹽	起始材料
I-2			中間物 45-3 3-甲基吡啶-3-醇 鹽酸鹽
I-3			中間物 45-4 3-(三氟甲基)吡 啶-3-醇鹽酸鹽

實例11

化合物J-1之製備



【0337】 在25°C下向**化合物I-1** (10 mg, 15 μmol)於EtOH (0.6 mL)中於THF (0.4 mL)及H₂O (0.2 mL)中之溶液中，添加LiOH•H₂O (6.3 mg, 150 μmol)。將混合物在40°C下攪拌2 h。將混合物用HCl (2M)調整至pH~6，並過濾以給出殘餘物。將殘餘物藉由製備型HPLC純化，以提供呈白色固體之**化合物J-1** (5.7 mg)。LCMS (C₃₂H₃₂Cl₂N₅O₅⁺) (ES, m/z): 636.1 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.53 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.65 (ddd, *J* = 1.6, 7.7, 18.0 Hz, 2H), 7.58-7.46 (m, 2H), 7.44 (dd, *J* = 1.8, 7.6 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J* = 1.7, 7.6 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.51 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.17 (s, 4H), 4.11-3.94 (m, 7H), 3.58 (s, 2H), 3.53-3.45 (m, 2H), 3.39 (br t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.96 (br t, *J* = 6.1 Hz, 2H)。

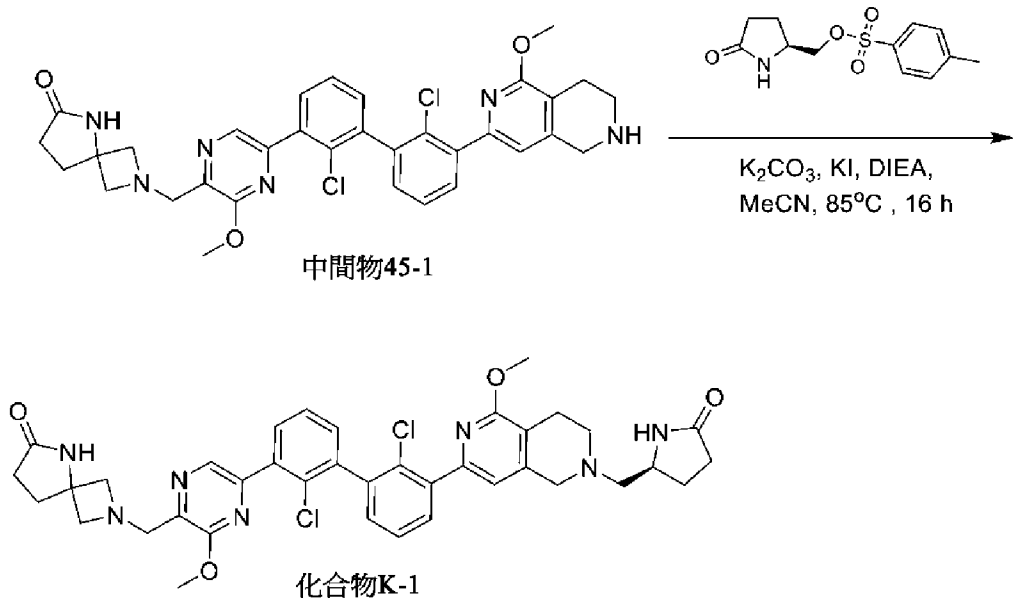
【0338】 藉由與用於製備**化合物J-1**類似的反應規程，使用適當的起始材料，製備表20中所示之化合物。

[表20]

化合物編號	結構	鹽	起始材料
J-2			化合物 I-2
J-3			化合物 I-3
H-5			化合物 G-3
H-6			化合物 G-4

實例12

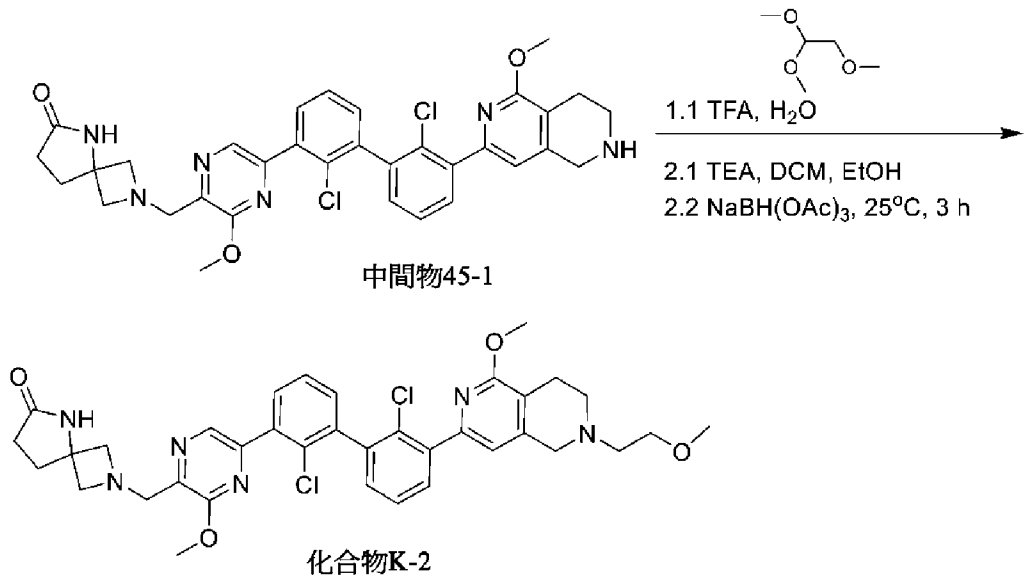
化合物K-1之製備



【0339】 將中間物45-1 (60 mg, 95 μmol)、[(2S)-5-氧吡咯啉-2-基]甲基4-甲基苯磺酸酯(77 mg, 285 μmol)、KI (63 mg, 380 μmol)、及DIEA (66 μL , 380 μmol)於MeCN (3 mL)中之混合物在85°C下攪拌16 h。在將K₂CO₃ (39 mg, 285 μmol)在25°C下添加至混合物中之後，將混合物在85°C下攪拌16 h。將混合物過濾並在減壓下濃縮以給出殘餘物。將殘餘物藉由製備型HPLC純化，以提供呈白色固體之化合物K-1 (6.0 mg)。LCMS (C₃₈H₄₀Cl₂N₇O₄⁺) (ES, m/z): 728.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.39 (s, 1H), 7.73-7.29 (m, 6H), 6.97 (s, 1H), 4.05 (s, 3H), 4.02-3.93 (m, 4H), 3.90 (s, 2H), 3.81-3.71 (m, 1H), 3.70-3.58 (m, 3H), 3.46 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 3.00-2.86 (m, 1H), 2.85-2.71 (m, 3H), 2.70-2.52 (m, 2H), 2.47-2.21 (m, 7H), 1.89-1.74 (m, 1H), 1.56-1.54 (m, 1H)。

實例13

化合物K-2之製備

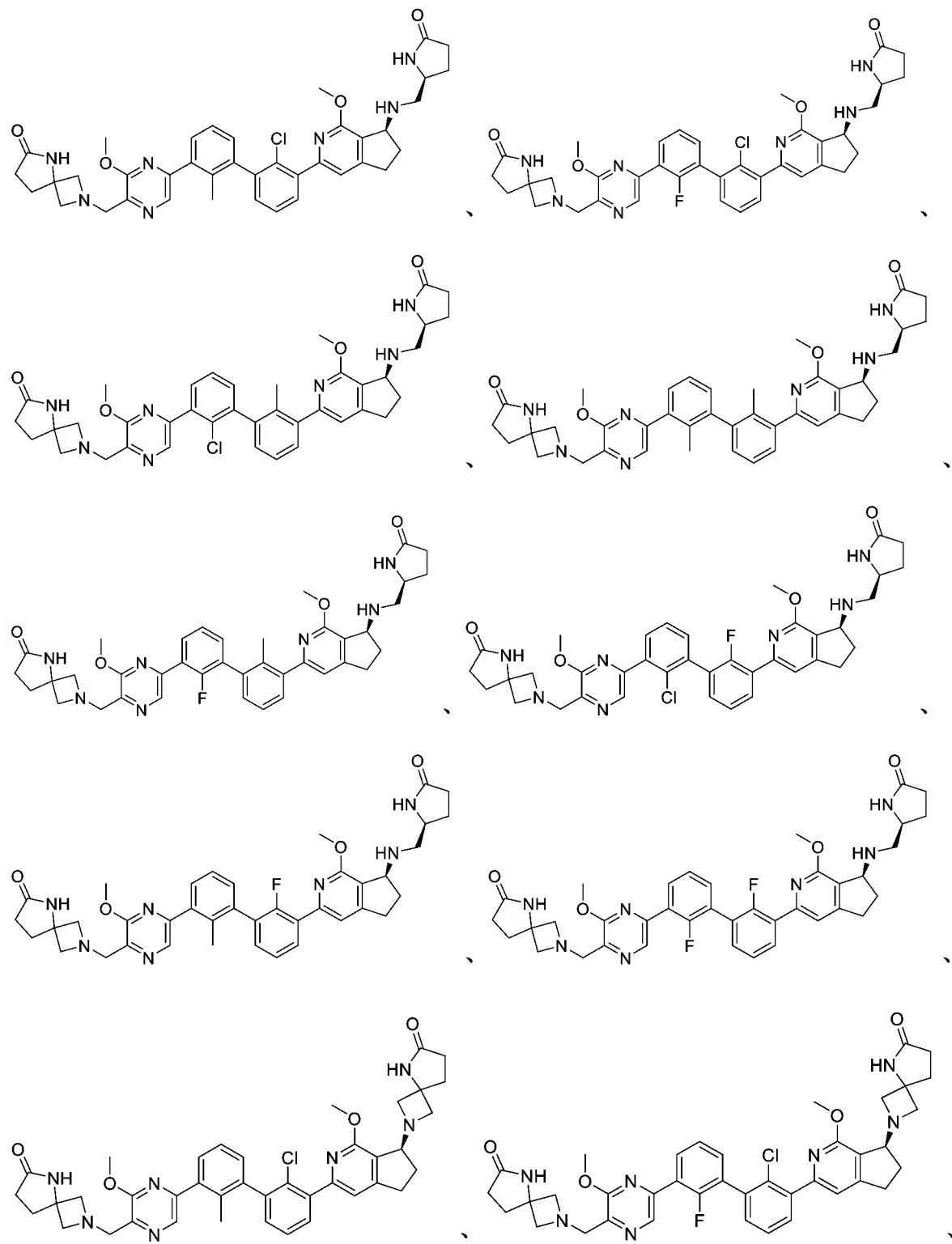


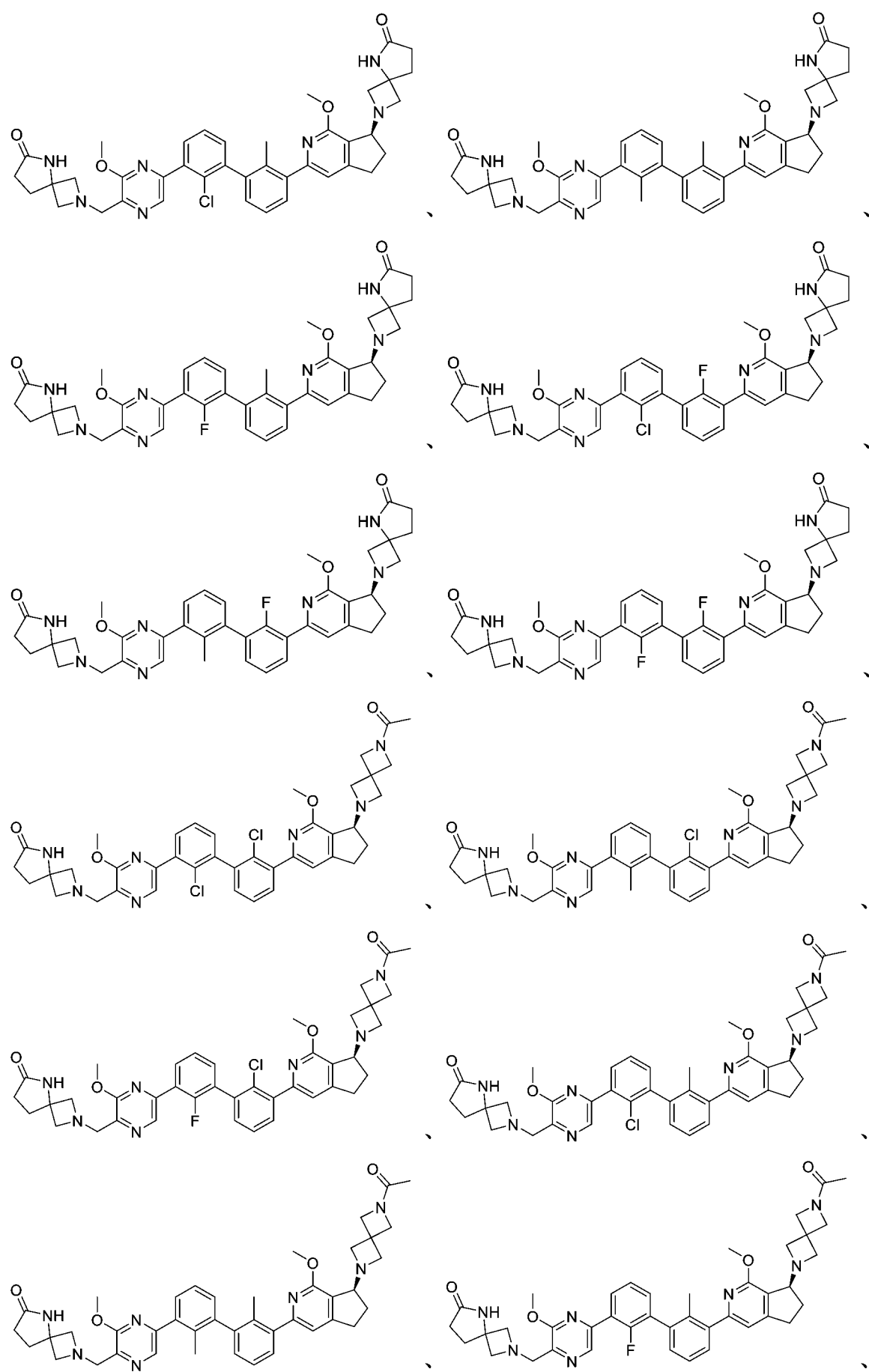
【0340】 將1,1,2-三甲氧基乙烷(11 μ L, 83 μ mol)及TFA (8 μ L)於H₂O (8 μ L)中之混合物在50°C下攪拌15 min。在混合物冷卻至rt之後，將TEA (15 μ L, 111 μ mol)及中間物45-1 (35 mg, 55 μ mol)於DCM (0.25 mL)及EtOH (0.25 mL)之混合物中之溶液添加至混合物中。在將NaBH(OAc)₃ (47 mg, 222 μ mol)添加至混合物中之後，將混合物在25°C下攪拌3 h。將混合物過濾並在減壓下濃縮以給出殘餘物。將殘餘物藉由製備型HPLC純化，以提供呈黃色固體之化合物K-2 (15 mg)。LCMS (C₃₆H₃₉Cl₂N₆O₄⁺) (ES, m/z): 684.4 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.40 (s, 1H), 7.70-7.32 (m, 6H), 6.96 (s, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.90 (s, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.67-3.59 (m, 4H), 3.45 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.92-2.83 (m, 2H), 2.82-2.71 (m, 4H), 2.48 - 2.30 (m, 4H)。

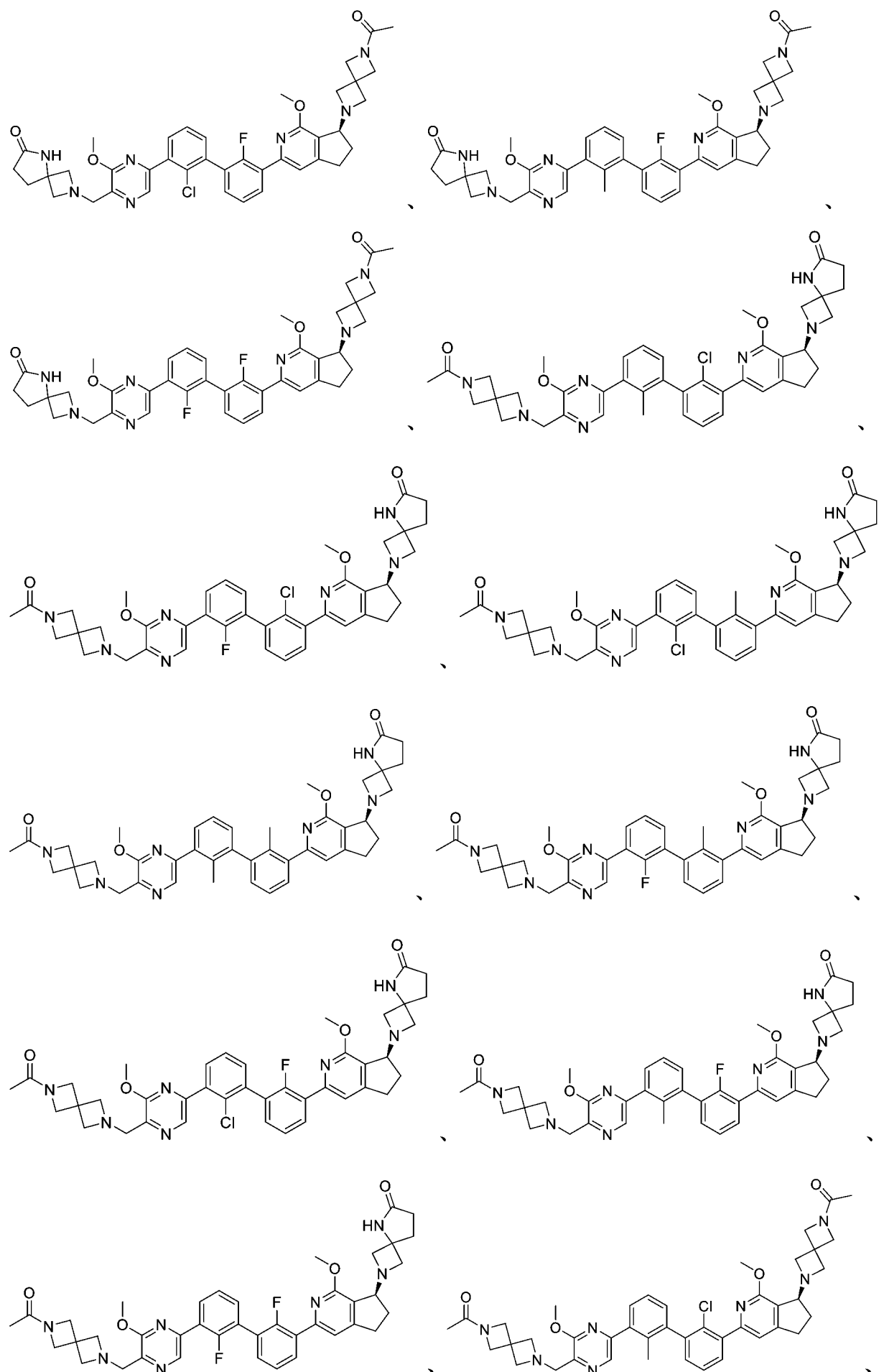
實例14

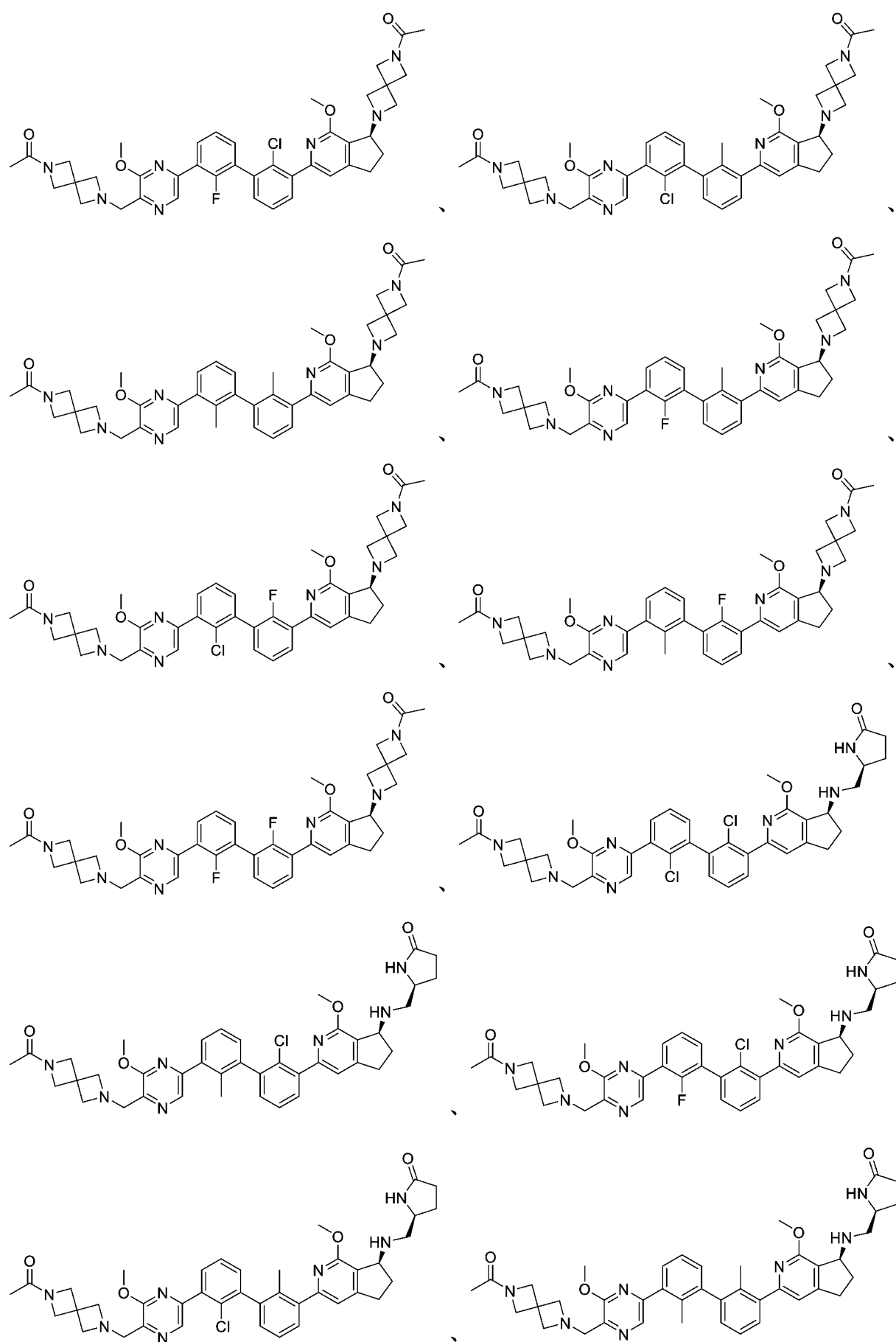
額外化合物

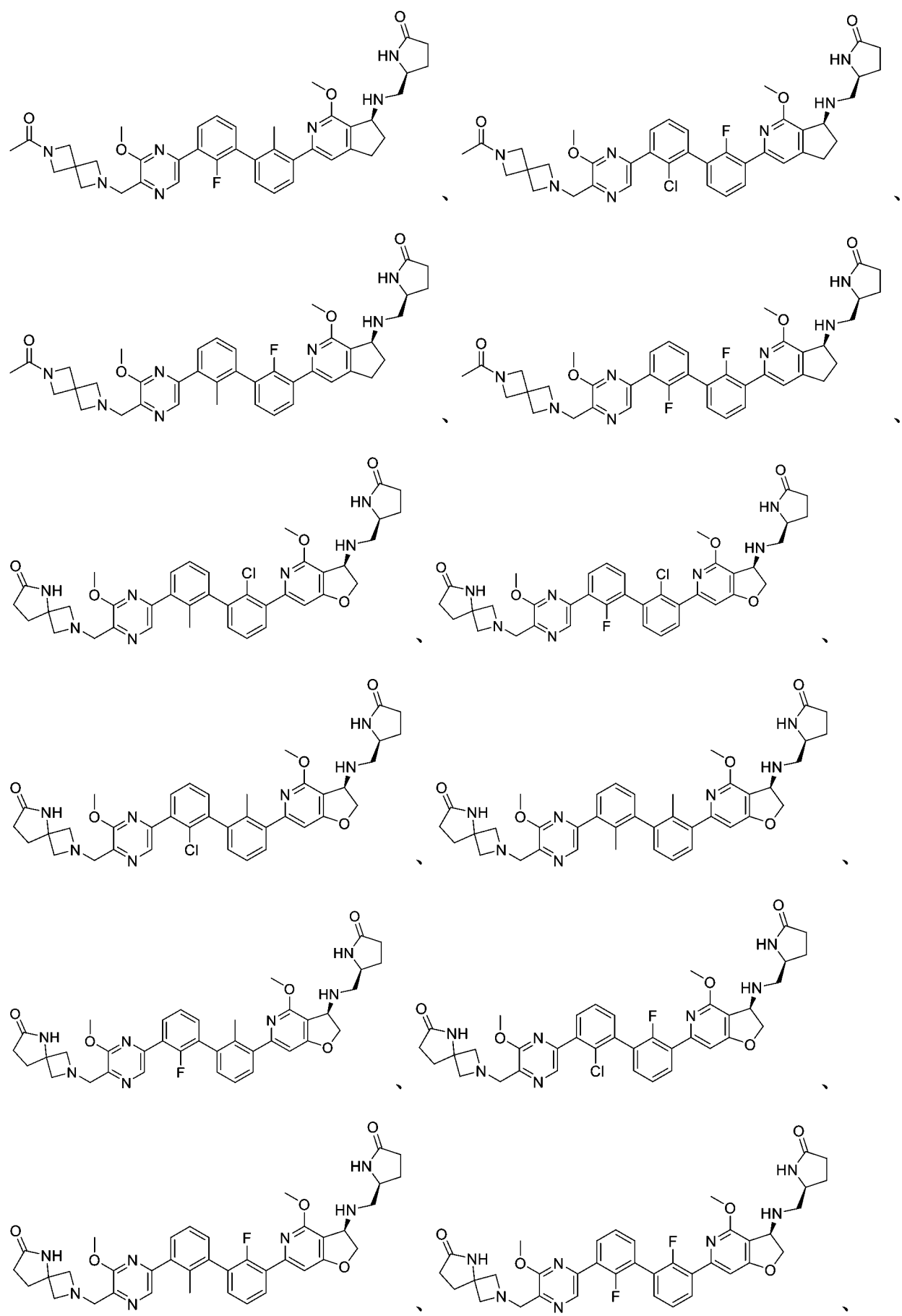
【0341】 可應用與本文所述者類似之程序來製備的其他化合物。



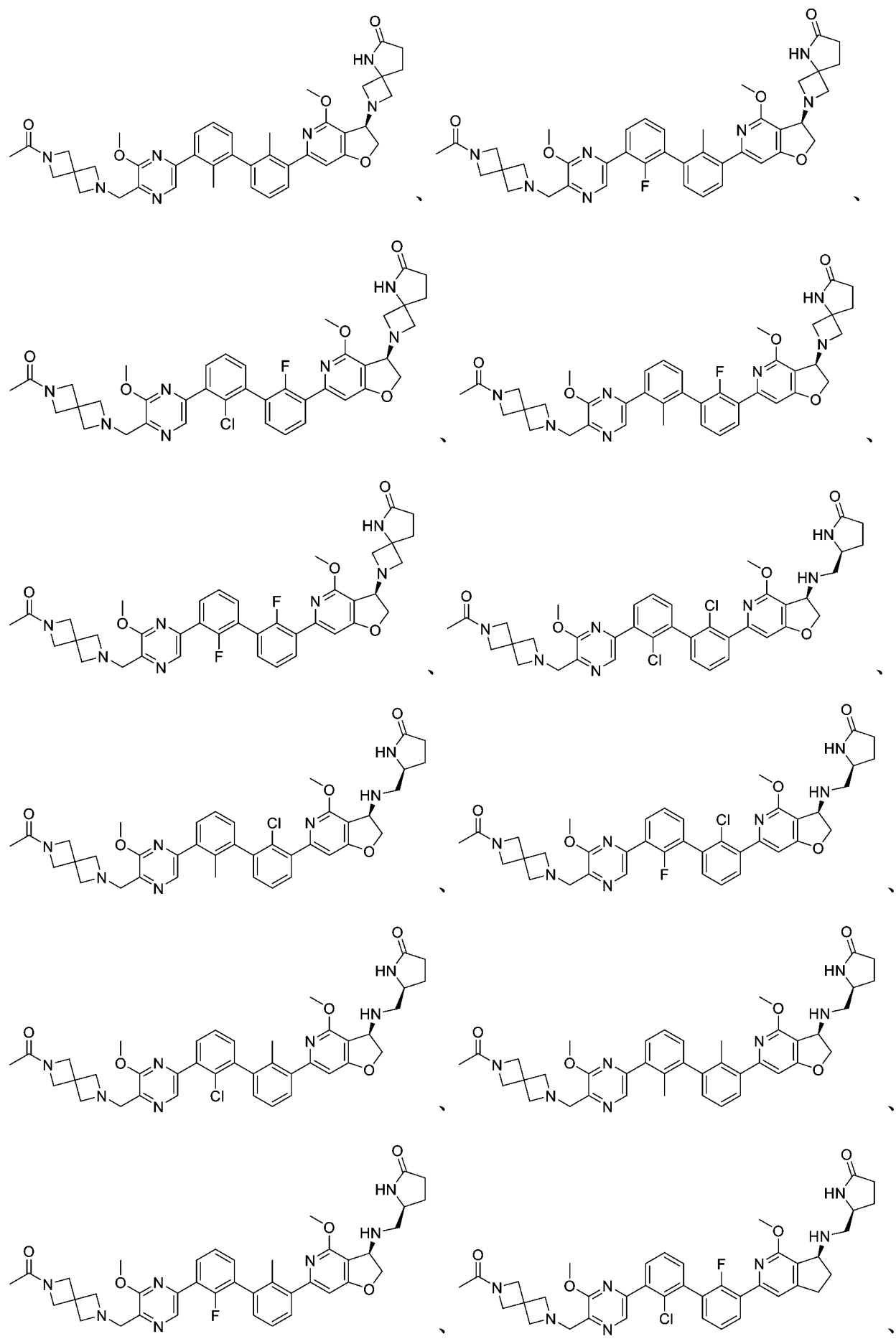


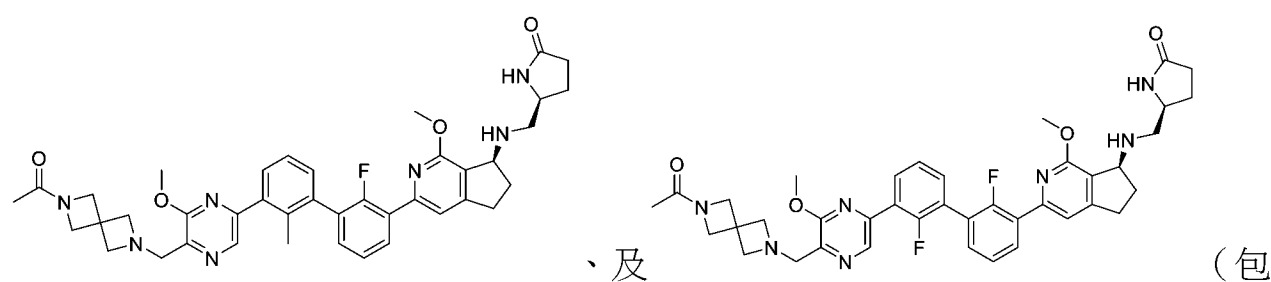












括任何前述者的醫藥上可接受之鹽）。

實例A

LCMS（液相層析法/質譜法）

【0342】 高效液相層析法(HPLC)測量係使用LC泵、二極體陣列(DAD)或UV偵測器、及管柱（如各別方法中所指明）執行。若有必要，則包括額外偵測器（參見下表方法）。將來自管柱的流帶至質譜儀(MS)，質譜儀經組態具有大氣壓離子源。設定微調(tune)參數（例如掃描範圍、駐留時間(dwell time)）以獲得允許識別化合物之標稱單同位素分子量(MW)的離子係在所屬技術領域中具有通常知識者的知識內。用適當軟體執行數據擷取。化合物係藉由其實驗滯留時間(retention time, Rt)及離子來描述。若數據表中沒有不同地指定，則所記述之分子離子對應於[M+H]⁺（質子化分子）及/或[M-H]⁻（去質子化分子）。在化合物不可直接離子化的情況下，加成物類型經指定（即[M+NH₄]⁺、[M+Na]⁺、[M+HCOO]⁻等）。對於具有多種同位素模式的分子(Br, Cl)，所記述之值係針對最低同位素質量獲得之值。所有結果的獲得皆具實驗不確定性（通常與所使用方法相關）。在下文中，「SQD」意指單一四極偵測器(Single Quadrupole Detector)，「MSD」意指質量選擇偵測器(Mass Selective Detector)，「RT」意指室溫，「BEH」意指橋接乙基矽氧烷/二氧化矽混成(bridged

ethylsiloxane/silica hybrid)，「DAD」意指二極體陣列偵測器(Diode Array Detector)，「HSS」意指高強度二氧化矽(High Strength silica)，「Q-Tof」意指四極飛行時間式質譜儀(Quadrupole Time-of-flight mass spectrometer)，「CLND」意指化學發光氮偵測器(ChemiLuminescent Nitrogen Detector)，「ELSD」意指蒸發光掃描偵測器(Evaporative Light Scanning Detector)。

〔表A〕：LCMS方法代碼

方法代碼	儀器	管柱	流動相	梯度	流T	運行時間
1	Shimadzu LCMS2020	Chromolith® Flash RP-18e 25-3 mm	A：水(4L)+TFA(1.5 mL) B：乙腈(4L)+TFA (0.75 mL)	在 0.7 分鐘內自 95% A 至 5% A 並保持在 5%達 0.4 分鐘，在 0.01 min 內至 95% A 並保持 0.49 min	1.5 50	1.5
2	Shimadzu LC20-MS2020	Agilent Pursit 5 C18 20*2.0 mm	A：水(4L)+TFA(1.5 mL) B：乙腈(4L)+TFA (0.75 mL)	在 0.7 分鐘內自 95% A 至 5% A 並保持在 5%達 0.4 分鐘，在 0.01 min 內至 95% A 並保持 0.39 min	1.5 50	1.5
3	Shimadzu LCMS2020	Xbrige Shield RP-18,5um,2.1*50 mm	A：水(4L)+NH ₃ H ₂ O (0.8 mL) B：乙腈 (4L)	在 3 分鐘內自 90% A 至 20% A 並保持在 20%達 0.5 分鐘，在 0.01 min 內至 90% A 並保持 0.49 min	1.0 50	4.0
4	Shimadzu LCMS2020	Xtimate® C18 2.1*30 mm,3um	A：水(4L)+TFA(1.5 mL) B：乙腈 (4L)+TFA (0.75 mL)	在 3 分鐘內自 95% A 至 5% A 並保持在 5%達 0.5 分鐘，在 0.01 min 內至 95% A 並保持 0.49 min	1.0 50	4.0
5	Shimadzu LCMS2020	Xtimate® C18 2.1*30 mm,3um	A：水(4L)+TFA(1.5 mL) B：乙腈 (4L)+TFA (0.75 mL)	在 3 分鐘內自 95% A 至 5% A 並保持在 5%達 0.5 分鐘，在 0.01 min 內至 95% A 並保持 0.49 min	1.2 50	4.0

方法代碼	儀器	管柱	流動相	梯度	流T	運行時間
6	Shimadzu LCMS2020	Xtimate C18 2.1*30 mm,3um	A：水(4L)+TFA(1.5 mL) B：乙腈(4L)+TFA (0.75 mL)	在 3 分鐘內自 90% A 至 20% A 並保持在 20%達 0.5 分鐘，在 0.01 min 內至 90% A 並保持 0.49 min	1.0 50	4.0
7	Shimadzu LCMS2020	Xtimate® C18 2.1*30 mm,3um	A：水(4L)+TFA(1.5 mL) B：乙腈(4L)+TFA (0.75 mL)	在 3 分鐘內自 90% A 至 20% A 並保持在 20%達 0.5 分鐘，在 0.01 min 內至 90% A 並保持 0.49 min	1.2 50	4.0
8	Shimadzu LCMS2020	Xtimate C18 2.1*30 mm,3um	A：水(4L)+TFA(1.5 mL) B：乙腈(4L)+TFA (0.75 mL)	在 3 分鐘內自 90% A 至 20% A 並保持在 20%達 0.5 分鐘，在 0.01 min 內至 90% A 並保持 0.49 min	1.0 50	4.0
9	Shimadzu LCMS2020	Xtimate® C18 2.1*30 mm,3um	A：水(4L)+TFA(1.5 mL) B：乙腈(4L)+TFA (0.75 mL)	在 3 分鐘內自 90% A 至 20% A 並保持在 20%達 0.5 分鐘，在 0.01 min 內至 90% A 並保持 0.49 min	1.2 50	4.0
10	Shimadzu LCMS2020	Xtimate C18 2.1*30 mm,3um	A：水(4L)+TFA(1.5 mL) B：乙腈(4L)+TFA (0.75 mL)	在 3 分鐘內自 90% A 至 20% A 並保持在 20%達 0.5 分鐘，在 0.01 min 內至 90% A 並保持 0.49 min	1.0 50	4.0
11	Shimadzu LCMS2020	Xtimate C18 2.1*30 mm,3um	A：水(4L)+TFA(1.5 mL) B：乙腈(4L)+TFA (0.75 mL)	在 3 分鐘內自 100% A 至 40% A，在 0.01 min 內至 10% A，並保持在 10%達 0.49 min，在 0.01 min 內至 100% A 並保持 0.49 min	1.0 50	4.0

流以mL/min表示；管柱溫度(T)以℃表示；運行時間以分鐘表示

〔表B〕：LCMS

化合物編號	R _t	LC/MS	LCMS方法	化合物編號	R _t	LC/MS	LCMS方法
A-1	1.56	716.2	7	A-4	1.59	742.2	7
A-2	1.55	716.2	7	A-5	1.29	686.4	6
A-3	1.59	742.3	7	A-6	1.30	686.4	6

化合物 編號	R _t	LC/MS	LCMS 方法
A-7	1.27	739.4	6
A-8	1.26	739.4	6
A-9	1.31	633.4	6
A-10	1.25	686.4	6
A-11	1.25	686.4	6
A-12	1.24	739.5	6
A-13	1.24	739.5	6
B-1	1.49	613.0	7
B-2	1.49	613.0	7
B-3	1.48	714.3	7
B-4	1.47	714.1	7
C-1	1.25	728.5	10
C-2	1.07	728.5	10
C-3	1.16	740.5	10
C-4	1.13	740.5	6
C-5	1.15	687.5	6
C-6	1.17	687.5	6
C-7	2.04	728.3	3
C-8	2.00	728.3	3
C-9	2.77	721.3	3
C-10	2.19	742.4	3
C-11	1.28	754.5	6
C-12	1.24	742.5	6
C-13	1.53	770.6	6
C-14	1.43	768.6	6
C-15	1.15	805.5	6
D-1	1.27	742.6	6
D-2	1.23	716.5	6
D-3	1.36	715.5	6
D-4	1.16	677.1	6
D-5	1.23	695.2	6
D-6	1.13	730.2	6
D-7	1.09	675.4	6

化合物 編號	R _t	LC/MS	LCMS 方法
D-8	1.07	675.4	6
D-9	1.14	689.4	6
D-10	1.15	689.5	6
D-11	1.13	673.5	6
D-12	1.16	673.4	6
D-13	1.09	689.4	6
D-14	1.27	754.6	6
D-15	1.25	728.5	6
D-16	1.27	742.6	6
D-17	1.27	742.5	6
D-18	1.28	768.6	6
D-19	1.28	768.6	6
E-1	1.15	715.2	6
E-2	1.51	757.0	6
E-3	1.85	727.6	6
E-4	1.87	757.5	11
E-5	1.86	757.5	11
E-6	1.25	717.5	10
E-7	1.34	690.5	10
F-1	1.42	690.4	6
F-2	1.23	690.4	6
F-3	1.38	690.5	6
G-1	1.23	690.4	6
G-2	1.22	690.4	6
G-3	1.25	704.4	6
G-4	1.25	704.4	6
G-5	1.28	704.5	6
G-6	1.27	704.5	6
H-1	1.11	662.4	6
H-2	1.23	687.4	6
H-3	1.17	676.4	6
H-4	1.16	676.4	6
I-1	2.65	664.4	3

化合物 編號	R _t	LC/MS	LCMS 方法
I-3	2.97	732.0	3
J-1	1.19	636.1	6
J-2	1.27	650.0	3
J-3	1.47	704.0	3

化合物 編號	R _t	LC/MS	LCMS 方法
H-5	1.17	676.4	6
H-6	1.15	676.4	6
K-1	2.25	728.2	3
K-2	2.49	689.4	3

滯留時間（R_t）以min表示；LC/MS：未指示，質量對應於[M+H]⁺

實例B

PDL1/PD1結合檢定

【0343】 將待測試之化合物連續稀釋於DMSO中，並進一步稀釋於檢定緩衝液(25 mM Hepes pH 7.4, 150 mM NaCl, 0.005% Tween 20, BSA 0.01%)中。將稀釋化合物添加至孔中，其中DMSO的最終濃度為1%。將PDL1-6xHis蛋白添加至孔中，與化合物充分混合。將盤在室溫下培養30 min。將PD1-Fc-Avi-生物素蛋白添加至孔中。PDL1及PD1蛋白的最終濃度分別為0.3 nM及2.5 nM。在室溫下30 min的結合時間之後，將抗6xHis受體珠（最終濃度20 ug/ml）添加至孔中，並繼續培養1 h。在弱光下，添加鏈黴親和素供體珠（最終濃度20 ug/mL）。將盤用箔密封，並在黑暗中再培養1 h或整夜，之後在Envision讀取儀上讀取。使用Graphpad Prism 8中之四參數方程式擬合曲線來判定IC₅₀值。

實例C

PDL1二聚化檢定

【0344】 將經連續稀釋之化合物添加至盤孔中，其中DMSO的最終濃度為1%。將PDL1-6xHis及PDL1-strep蛋白稀釋於檢定緩衝液(25 mM Hepes pH 7.4, 150 mM NaCl, 0.005% Tween 20, BSA 0.01%)中，將其添加至孔中，並與化合物充分混合。將盤在室溫下培養2 h。將抗6xHis受體珠添加至孔中，並在室溫下將盤進一步培養1 h。在弱光下，將Strep-tactin供體珠添加至孔中。在黑暗中再培養1 h之後，在Envision讀取儀上讀盤。最終濃度為0.5 nM PDL1-6xHis、0.5 nM PDL1-strep、20 ug/mL抗6xHis受體珠、20 ug/mL Strep-tactin供體珠。使用Graphpad Prism 8中之四參數方程式擬合曲線來判定EC₅₀值。

實例D

PD-1/PD-L1 NFAT報導子檢定

【0345】 使用共培養報導子檢定評估化合物之細胞活性，其中Jurkat T細胞之TCR介導NF-AT活性因PD-L1表現性CHO細胞與PD-1接合而受到組成性抑制。阻斷PD-1/PD-L1交互作用將釋放抑制信號並導致TCR信號傳導及NFAT介導之螢光素酶活性。

【0346】 首先將表現表面結合之抗CD3抗體及PD-L1的CHO細胞接種整夜，並用化合物處理。接著，立即將過度表現PD-1及螢光素酶建構體（在NF-AT啟動子下）的Jurkat細胞接種在單層CHO細胞上。接著，將共培養物在37°C下培養6 hr。添加ONE-Glo試劑並用盤讀取儀測量發光，以評估螢光素酶活

性。自劑量反應曲線的擬合判定EC50值。Emax (%)對應於給定化合物相對於陽性對照組（10 nM阿替珠單抗）達到的最大NFAT活化水平。

【0347】 本文所述之化合物（如實例中所例示）顯示在下列範圍內的EC50或IC50值：A：IC50或EC50 ≤10 nM；B：10 nM < IC50或EC50 ≤100 nM；C：100 nM < IC50或EC50 ≤1000 nM；D：1000 nM < IC50或EC50 ≤10000 nM；E：IC50或EC50 > 10000 nM；n.d.=未判定；n.r.= EC50未達到（在自1 nM開始至10000 nM之測試濃度範圍內）。

〔表C〕：

化合物編號	PD-1/PD-L1 PPI IC50	PD-L1 二聚化 EC50	Jurkat NFAT EC50	Jurkat NFAT Emax (%)
A-1	A	F	nd	33
A-2	A	F	C	85
A-3	A	F	C	84
A-4	A		nd	18
A-5	A		C	102
A-6	A		nd	32
A-7	A	F	nd	24
A-8	A	D	C	145
A-9	A	D	C	105
A-10	A		B	172
A-11	A		D	84
A-12	A		B	191
A-13	A		D	58
B-1	A	D	D	89
B-2	A	D	C	107

化合物編號	PD-1/PD-L1 PPI IC ₅₀	PD-L1 二聚化 EC ₅₀	Jurkat NFAT EC ₅₀	Jurkat NFAT Emax (%)
B-3	A		C	112
B-4	A	F	D	65

nd =指示未判定。

〔表D〕：

化合物編號	PD-1/PD-L1 PPI IC ₅₀	Jurkat NFAT EC ₅₀
C-1	A	A
C-2	A	C
C-3	A	A
C-4	A	n.r.
C-5	A	A
C-6	A	C
C-7	A	B
C-8	A	B
C-9	A	C
C-10	A	B
C-11	A	B
C-12	A	B
C-13		B
C-14	A	B
C-15	A	B
D-1	A	A
D-2	A	A
D-3	A	A
D-4	A	B
D-5	A	B
D-6	A	A
D-7	A	C

化合物編號	PD-1/PD-L1 PPI IC ₅₀	Jurkat NFAT EC ₅₀
D-8	A	A
D-9	A	A
D-10	A	D
D-11	A	A
D-12	A	n.r.
D-13	A	A
D-14	A	A
D-15	A	B
D-16	A	n.r.
D-17	A	B
D-18	A	n.r.
D-19	A	A
E-1	A	A
E-2	A	A
E-3	A	A
E-4	A	A
E-5	A	n.r.
E-6	A	n.r.
E-7	A	n.r.
F-1	A	B
F-2	A	B
F-3	A	B

化合物編號	PD-1/PD-L1 PPI IC ₅₀	Jurkat NFAT EC ₅₀
G-1	A	B
G-2	A	n.r
G-3		n.r.
G-4		D
G-5	A	B
G-6	A	D
H-1	A	B
H-2	A	C
H-3	A	B
H-4	A	C

化合物編號	PD-1/PD-L1 PPI IC ₅₀	Jurkat NFAT EC ₅₀
I-1	A	C
I-3		D
J-1	A	B
J-2	A	B
J-3	A	D
H-5	A	B
H-6	A	C
K-1	A	B
K-2	A	B

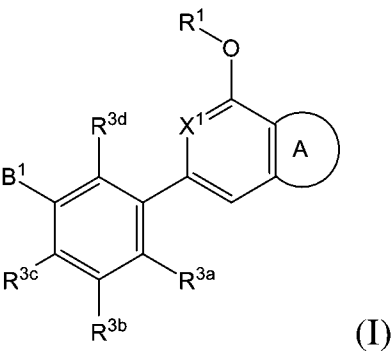
【0348】 雖然前述已藉由說明及示例之方式稍微詳細地描述以達清晰及理解之目的，所屬技術領域中具有通常知識者將理解可進行許多及各種修改而不悖離本揭露之精神。因此，應清楚理解在本文中揭示之形式僅為示範，且並非意圖限制本揭露之範圍，而是亦涵蓋伴隨本發明之真實範圍及精神而來的所有改良及替代方案。

【符號說明】

無

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種式(I)化合物、或其醫藥上可接受之鹽，該化合物具有以下結構：



其中：

X¹ 係 N 或 CH；

環 A 係選自由下列所組成之群組：

經 R^{2a1} 取代之單環 C₅₋₇ 環烷基；

經 R^{2a2} 取代之雙環 C₆₋₁₂ 環烷基；

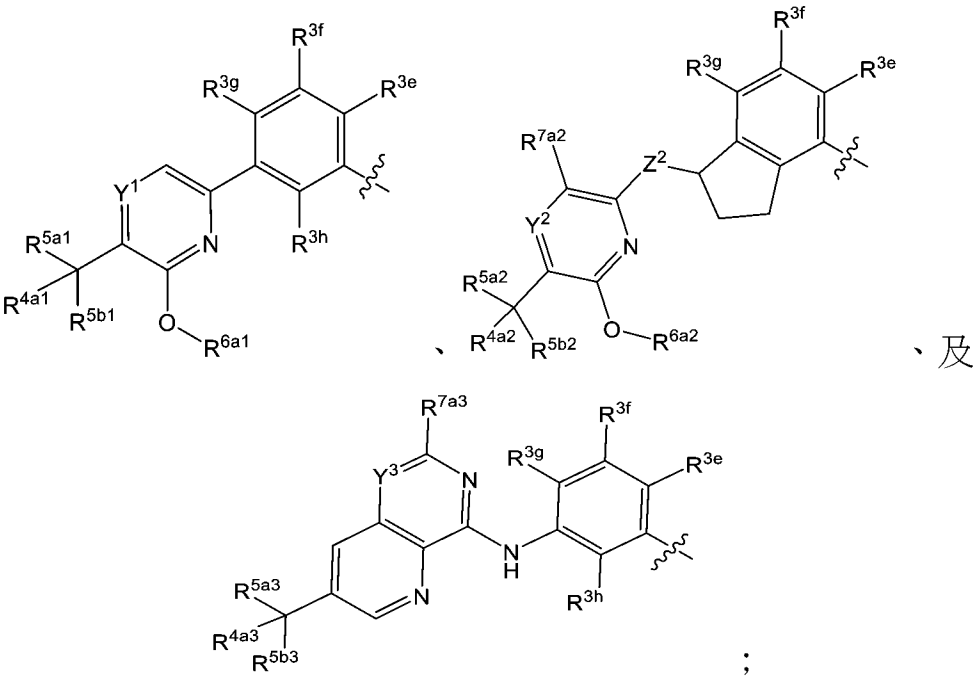
5 至 7 員含氮單環雜環基，其中該 5 至 7 員含氮單環雜環基之氮可選地經 R^{2a3} 取代，其中該 5 至 7 員含氮單環雜環基之碳可選地經 R^{2a4} 或 R^{2a5} 取代，且其中當 R^{2a5} 存在時，R^{2a5} 係附接在相鄰於該 5 至 7 員含氮單環雜環基之氮的碳原子處；

6 至 12 員含氮雙環雜環基，其中該 6 至 12 員含氮雙環雜環基之氮可選地經 R^{2a6} 取代；

經 R^{2a7} 或 R^{2a8} 取代之 5 至 7 員含氧單環雜環基，其中當 R^{2a8} 存在時， R^{2a8} 係附接在相鄰於該 5 至 7 員含氧單環雜環基之氧的碳原子處，且該 5 至 7 員含氧單環雜環基不包括任何環氮；且

其中環 A 可選地進一步經取代；

B^1 係選自由下列所組成之群組：



Y^1 及 Y^2 獨立地係 N 或 $-CR^8$ ，其中 R^8 係選自由氫、 $-C_{1-4}$ 烷基、及 $-C_{1-4}$ 鹵烷基所組成之群組；

Y^3 獨立地係 N 或 CH；

Z^2 係 O 或 NH；

R^1 、 R^{6a1} 、及 R^{6a2} 係獨立地選自由下列所組成之群組： $-C_{1-4}$ 烷基、 $-C_{1-4}$ 鹵烷基、-單環 C_{3-6} 環烷基、 $-(C_{1-4}$ 烷基)單環 C_{3-6} 環烷基、4 至 6 員單環雜環、芳基(C_{1-4} 烷基)、及 $-(C_{1-4}$ 烷基)5 或 6 員單環雜芳基；其中該 $-C_{3-6}$ 環烷基、該 4

至 6 員單環雜環基、該芳基(C₁₋₄ 烷基)、及該-5 或 6 員單環雜芳基(C₁₋₄ 烷基)可選地經一或二或三個取代基取代，該取代基係獨立地選自由鹵素、CN、C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 單環環烷基、及 C₁₋₄ 烷氧基所組成之群組；

R^{2a1}、R^{2a2}、及 R^{2a7} 係獨立地選自由下列所組成之群組：胺基、-N(R^{m1})Rⁿ¹、-(C₃₋₆ 單環環烷基)N(R^{m2})Rⁿ²、-R^{x1}、及-(C₁₋₄ 烷基)R^{x1}，

R^{m1} 及 R^{m2} 係獨立地選自由下列所組成之群組：氫、-C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 單環環烷基、C₅₋₁₂ 雙環環烷基、5 或 6 員單環雜芳基、4 至 7 員單環雜環基、8 至 11 員稠合雜芳基、8 至 11 員稠合雜環基、及-R^{x2}；其中該單環雜芳基、該雙環雜芳基、該單環雜環基、及該雙環雜環基含有至少一個雜原子，該雜原子係獨立地選自由下列所組成之群組：O、S、C(=O)、S(=O)、S(=O)₂、及 N；其中該-C₁₋₄ 烷基可選地經一或二或三個取代基取代，該取代基係獨立地選自由下列所組成之群組：鹵素、氰基、羥基、-C₁₋₄ 烷氧基、-C₁₋₄ 鹵烷基、-C₁₋₄ 鹵烷氧基、-C(=O)OR^{Z1}、-C(=O)NHS(=O)₂R^{Z3}、-C(=O)N(R^{Z1})R^{Z2}、-S(=O)₂R^{Z3}、-S(=O)₂N(R^{Z1})R^{Z2}、-N(R^{Z1})C(=O)R^{Z3}、-N(R^{Z1})S(=O)R^{Z3}、-N(R^{Z1})C(=O)N(R^{Z2})R^{Z3}、及-N(R^{Z1})S(=O)N(R^{Z2})R^{Z3}；其中該 C₃₋₆ 單環環烷基、該 C₃₋₆ 單環環烷基(C₁₋₄ 烷基)、該 5 或 6 員單環雜芳基、該 4 至 7 員單環雜環基、該 8 至 11 員稠合雜芳基、該 8 至 11 員稠合雜環基、及該 4 至 7 員單環雜環基(CH₂)可選地經一或二或三個取代基取代，該取代基係獨立地選自由下列所組成之群組：鹵素、氰基、-C₁₋₄ 烷基、羥基、-C₁₋₄ 烷氧基、-C₁₋₄ 鹵烷基、-C₁₋₄ 鹵烷氧基、-C(=O)OR^{Z1}、-C(=O)NHS(=O)₂R^{Z3}、-C(=O)N(R^{Z1})R^{Z2}、-S(=O)₂R^{Z3}、-S(=O)₂N(R^{Z1})R^{Z2}、-N(R^{Z1})C(=O)R^{Z3}、-N(R^{Z1})S(=O)R^{Z3}、-

$N(R^{Z1})C(=O)N(R^{Z2})R^{Z3}$ 、及 $-N(R^{Z1})S(=O)N(R^{Z2})R^{Z3}$ ；且 R^{n1} 及 R^{n2} 係氫、 $-C_{1-4}$ 烷基、 $-C_{1-4}$ 鹵烷基、或 C_{3-6} 單環環烷基(CH_2)；

R^{2a3} 及 R^{2a6} 係獨立選自由下列所組成之群組：氫、 $-C_{1-4}$ 烷基、 C_{3-6} 單環環烷基、 C_{5-12} 雙環環烷基、5 或 6 員單環雜芳基、4 至 7 員單環雜環基、8 至 11 員稠合雜芳基、8 至 11 員稠合雜環基、及 $-R^{x2}$ ；其中該單環雜芳基及該單環雜環基含有至少一個雜原子，該雜原子係獨立地選自由下列所組成之群組：O、S、 $C(=O)$ 、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、及 N；其中該 $-C_{1-4}$ 烷基、該 $-C_{3-6}$ 單環環烷基、該 $-C_{3-6}$ 單環環烷基(C_{1-4} 烷基)、該 5 或 6 員單環雜芳基、該 4 至 7 員單環雜環基、及該 4 至 7 員單環雜環基(CH_2)可選地經一或二或三個取代基取代，該取代基係獨立地選自由下列所組成之群組：鹵素、氰基、羥基、 $-C_{1-4}$ 烷氧基、 $-C_{1-4}$ 鹵烷氧基、 $-C(=O)OR^{Z1}$ 、 $-C(=O)NHS(=O)_2R^{Z3}$ 、 $-C(=O)N(R^{Z1})R^{Z2}$ 、 $-S(=O)_2R^{Z3}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{Z1})R^{Z2}$ 、 $-NHC(=O)R^{Z3}$ 、 $-NHC(=O)N(R^{Z1})R^{Z3}$ 、及 $-N(R^{Z1})S(=O)_2N(R^{Z2})R^{Z3}$ ；

R^{2a4} 係選自由下列所組成之群組：鹵素、 $-C_{1-4}$ 烷基、 $-C(=O)OR^{Z4}$ 、 $-OR^{Z4}$ 、 $-N(R^{m3})R^{n3}$ 、及 $-C_{3-7}$ 環烷基；其中該 $-C_{1-4}$ 烷基及該 $-C_{3-7}$ 環烷基可選地經一或二或三個取代基取代，該取代基係獨立地選自由下列所組成之群組：鹵素、氰基、羥基、 $-C_{1-4}$ 烷氧基、 $-C_{1-4}$ 鹵烷氧基、 $-C(=O)OR^{Z1}$ 、 $-C(=O)NHS(=O)_2R^{Z3}$ 、 $-C(=O)N(R^{Z1})R^{Z2}$ 、 $-S(=O)_2R^{Z3}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{Z1})R^{Z2}$ 、 $-NHC(=O)R^{Z3}$ 、 $-NHC(=O)N(R^{Z1})R^{Z3}$ 、及 $-N(R^{Z1})S(=O)_2N(R^{Z2})R^{Z3}$ ；其中 R^{m3} 及 R^{n3} 係獨立地選自由下列所組成之群組：氫、 $-C_{1-4}$ 烷基、及 $-C_{3-6}$ 單環環烷基；且 R^{Z4} 係選自由下列所組成之群組：氫、 $-C_{1-4}$ 烷基、 $-C_{1-4}$ 鹵烷基、及 $-C_{3-6}$ 環烷基；

R^{2a5} 及 R^{2a8} 係獨立地選自由下列所組成之群組： $-C_{1-4}$ 烷基、 $-C(=O)OR^{Z5}$ 、 $-C_{3-6}$ 單環環烷基、及 $-(C_{1-4} \text{ 烷基})R^{x1}$ ；其中該 $-C_{1-4}$ 烷基及該 $-C_{3-6}$ 單環環烷基可選地經一或二或三個取代基取代，該取代基係獨立地選自由下列所組成之群組：鹵素、氰基、羥基、 $-C_{1-4}$ 烷氧基、 $-C_{1-4}$ 鹵烷氧基、 $-C(=O)OR^{Z1}$ 、 $-C(=O)NHS(=O)_2R^{Z3}$ 、 $-C(=O)N(R^{Z1})R^{Z2}$ 、 $-S(=O)_2R^{Z3}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{Z1})R^{Z2}$ 、 $-NHC(=O)R^{Z3}$ 、 $-NHC(=O)N(R^{Z1})R^{Z3}$ 、及 $-N(R^{Z1})S(=O)_2N(R^{Z2})R^{Z3}$ ；且其中 R^{Z5} 係氫、 $-C_{1-4}$ 烷基、 $-C_{1-4}$ 鹵烷基、及 $-C_{3-6}$ 環烷基；

R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3e} 、 R^{3f} 、及 R^{3g} 係獨立地選自由氫及鹵素所組成之群組；

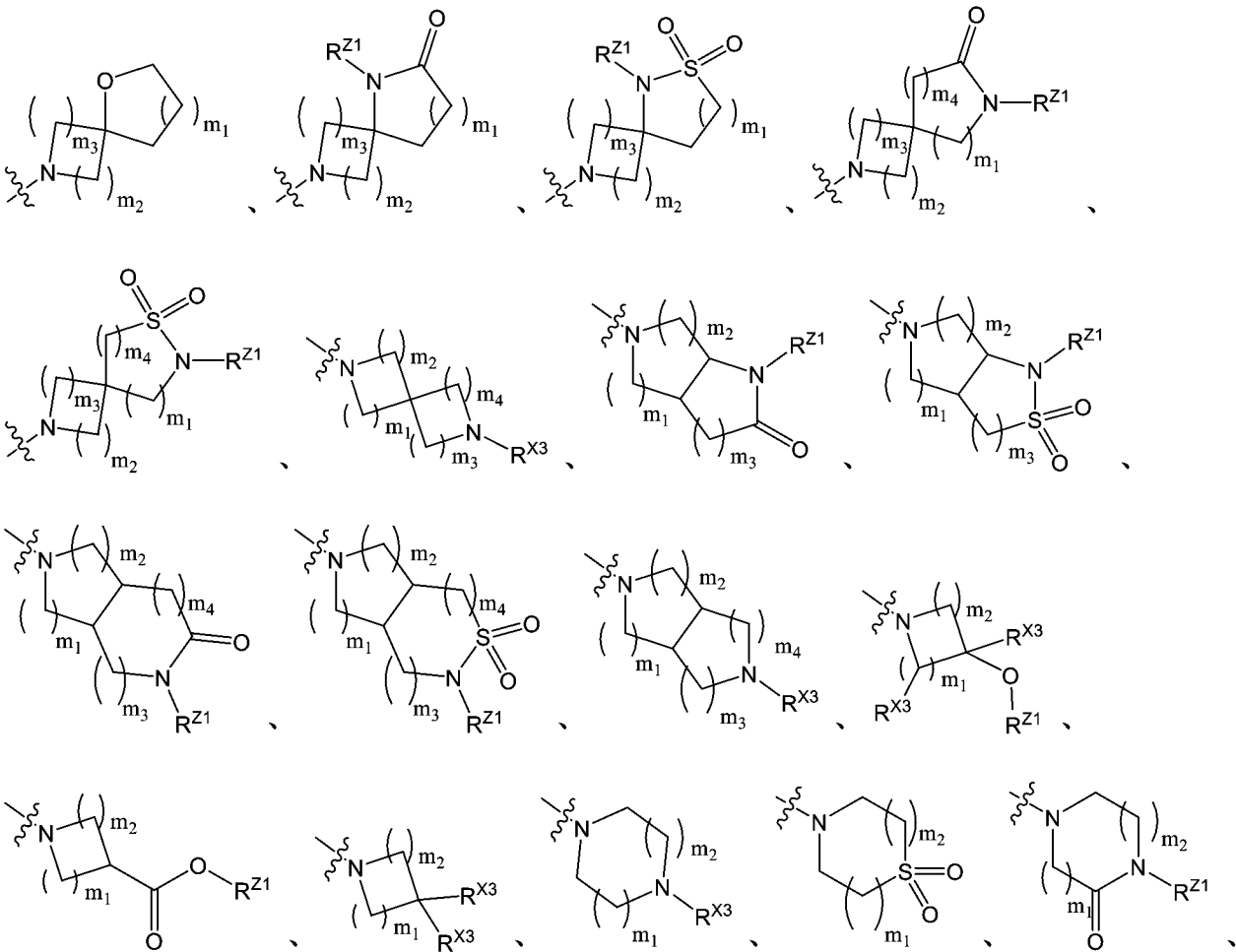
R^{3d} 及 R^{3h} 係獨立地選自由下列所組成之群組：氫、鹵素、氰基、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-OCH_3$ 、及 $-SCH_3$ ；

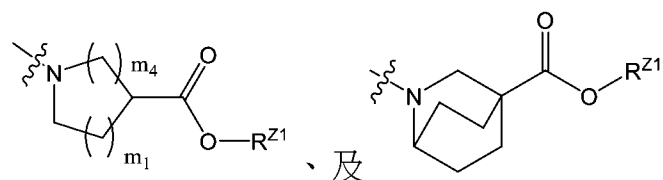
R^{4a1} 、 R^{4a2} 、及 R^{4a3} 係獨立地選自由下列所組成之群組：胺基、 $-NR^{p1}R^{q1}$ 、 $-(C_{3-6} \text{ 單環環烷基})N(R^{p2})R^{q2}$ 、 $-R^{y1}$ 、及 $-(C_{1-4} \text{ 烷基})R^{y1}$ ；

R^{p1} 及 R^{p2} 係獨立地選自由下列所組成之群組：氫、 $-C_{1-4}$ 烷基、 C_{3-6} 單環環烷基、 C_{5-12} 雙環環烷基、5 或 6 員單環雜芳基、4 至 7 員單環雜環基、8 至 11 員稠合雜芳基、8 至 11 員稠合雜環基、及 $-R^{y2}$ ；其中該單環雜芳基、該雙環雜芳基、該單環雜環基、及該雙環雜環基含有至少一個雜原子，該雜原子係獨立地選自由下列所組成之群組：O、S、 $C(=O)$ 、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 及 N；其中該 $-C_{1-4}$ 烷基可選地經一或二或三個取代基取代，該取代基係獨立地選自由下列所組成之群組：鹵素、氰基、羥基、 $-C_{1-4}$ 烷氧基、 $-C_{1-4}$ 鹵烷基、 $-C_{1-4}$ 鹵烷氧基、 $-C(=O)OR^{W1}$ 、 $-C(=O)NHS(=O)_2R^{W3}$ 、 $-C(=O)N(R^{W1})R^{W2}$ 、 $-S(=O)_2R^{W3}$ 、 $-S(=O)N(R^{W1})R^{W2}$ 、 $-N(R^{W1})C(=O)R^{W3}$ 、 $-N(R^{W1})S(=O)R^{W3}$ 、 $-N(R^{W1})C(=O)N(R^{W2})R^{W3}$ 、及 $-N(R^{W1})S(=O)N(R^{W2})R^{W3}$ ；其中該 C_{3-6} 單環環烷

基、該 C₃₋₆單環環烷基(C₁₋₄烷基)、該 5 或 6 員單環雜芳基、該 4 至 7 員單環雜環基、該 8 至 11 員稠合雜芳基、該 8 至 11 員稠合雜環基、及該 4 至 7 員單環雜環基(CH₂)可選地經一或二或三個取代基取代，該取代基係獨立地選自由下列所組成之群組：鹵素、氰基、-C₁₋₄烷基、羥基、-C₁₋₄烷氧基、-C₁₋₄鹵烷基、-C₁₋₄鹵烷氧基、-C(=O)OR^{W1}、-C(=O)NHS(=O)₂R^{W3}、-C(=O)N(R^{W1})R^{W2}、-S(=O)₂R^{W3}、-S(=O)N(R^{W1})R^{W2}、-N(R^{W1})C(=O)R^{W3}、-N(R^{W1})S(=O)R^{W3}、-N(R^{W1})C(=O)N(R^{W2})R^{W3}、及-N(R^{W1})S(=O)N(R^{W2})R^{W3}；且 R^{p1} 及 R^{q2}獨立地係氫、-C₁₋₄烷基、-C₁₋₄鹵烷基、或 C₃₋₆單環環烷基(CH₂)；

R^{x1}係選自由下列所組成之群組：





；其中 R^{x1} 可選地經一或二個取代基取

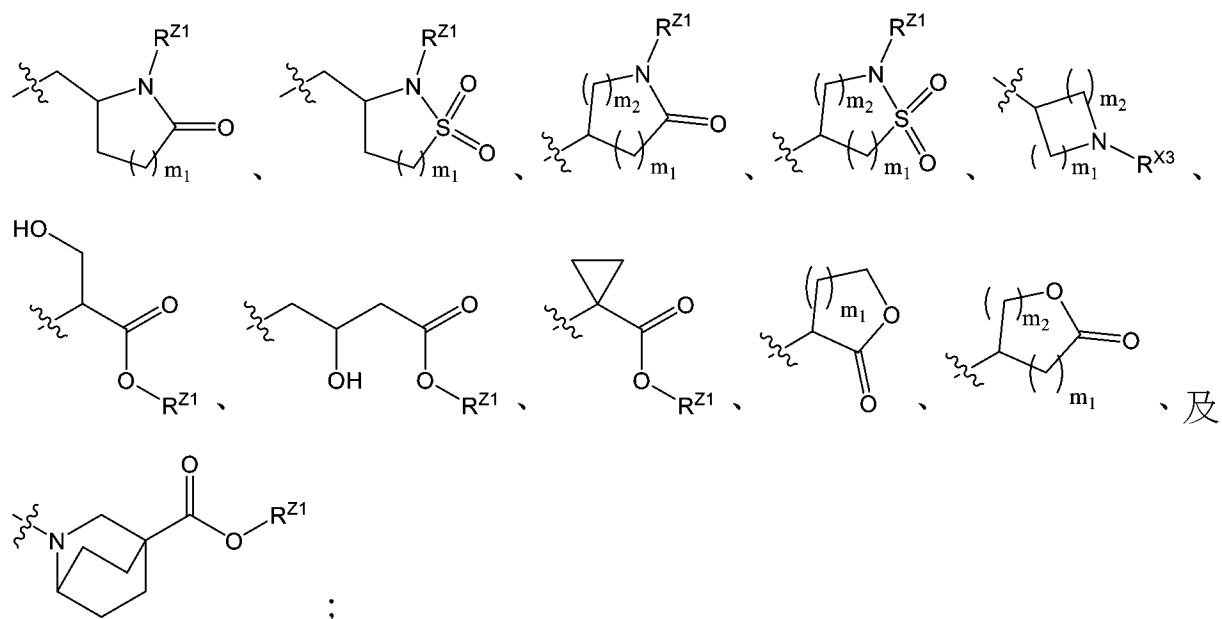
代，該取代基係獨立地選自由下列所組成之群組：鹵素、氰基、-C₁₋₄烷基、羥基、-C₁₋₄烷氧基、-C₁₋₄鹵烷基、-C₁₋₄鹵烷氧基、-C(=O)OR^{Z1}、-

$$\text{C(=O)NHS(=O)}_2\text{R}^{\text{Z3}} \text{、} -\text{C(=O)N(R}^{\text{Z1}}\text{)R}^{\text{Z2}} \text{、} -\text{S(=O)}_2\text{R}^{\text{Z3}} \text{、} -\text{S(=O)}_2\text{N(R}^{\text{Z1}}\text{)R}^{\text{Z2}} \text{、} -$$

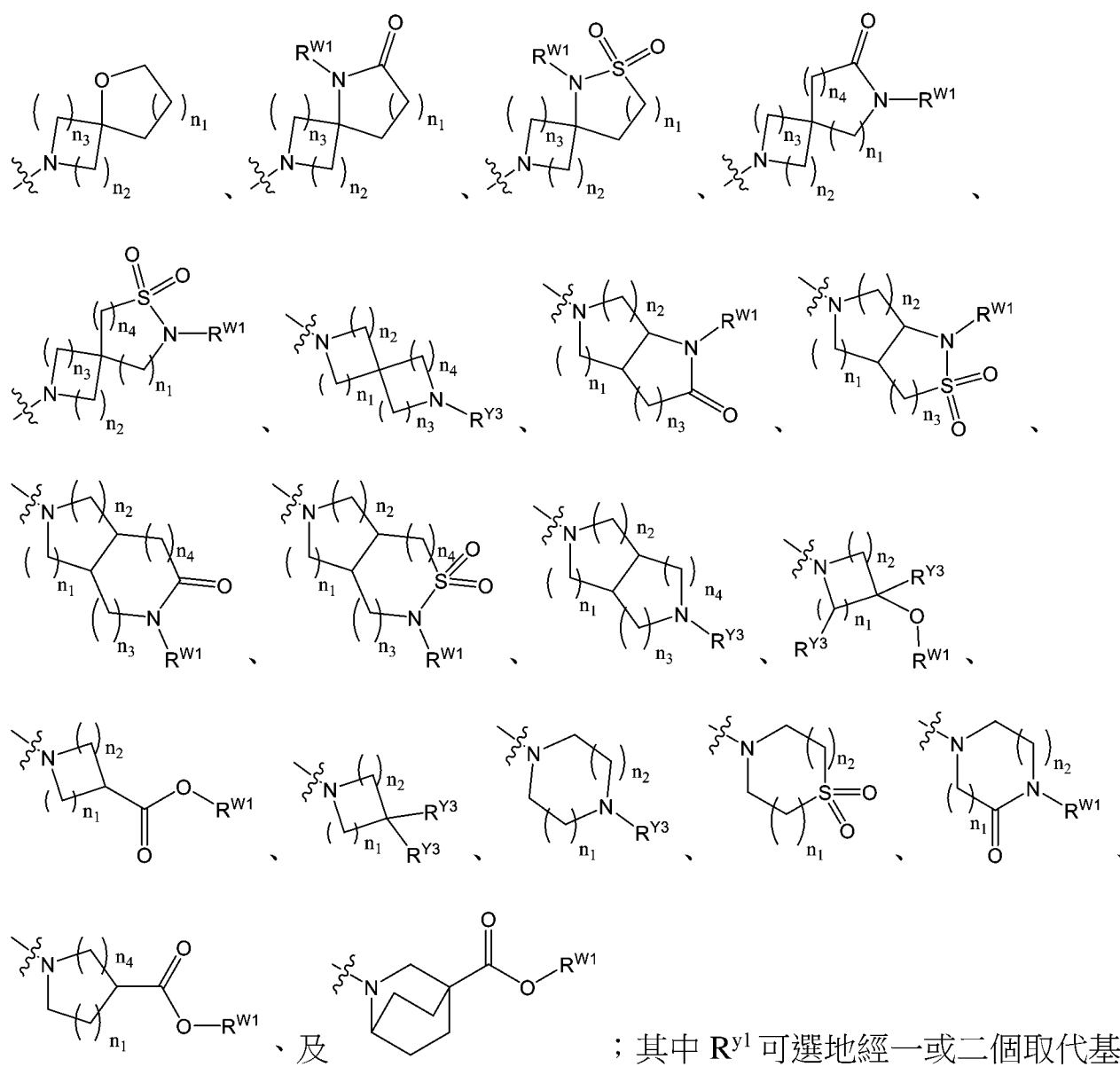
$\text{N}(\text{R}^{\text{Z1}})\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{Z3}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{Z1}})\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{Z3}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{Z1}})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{Z1}})\text{R}^{\text{Z3}}$ 、及-

$$\text{N}(\text{R}^{\text{Z1}})\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{Z2}})\text{R}^{\text{Z3}} ;$$

R^{x^2} 係選自由下列所組成之群組：

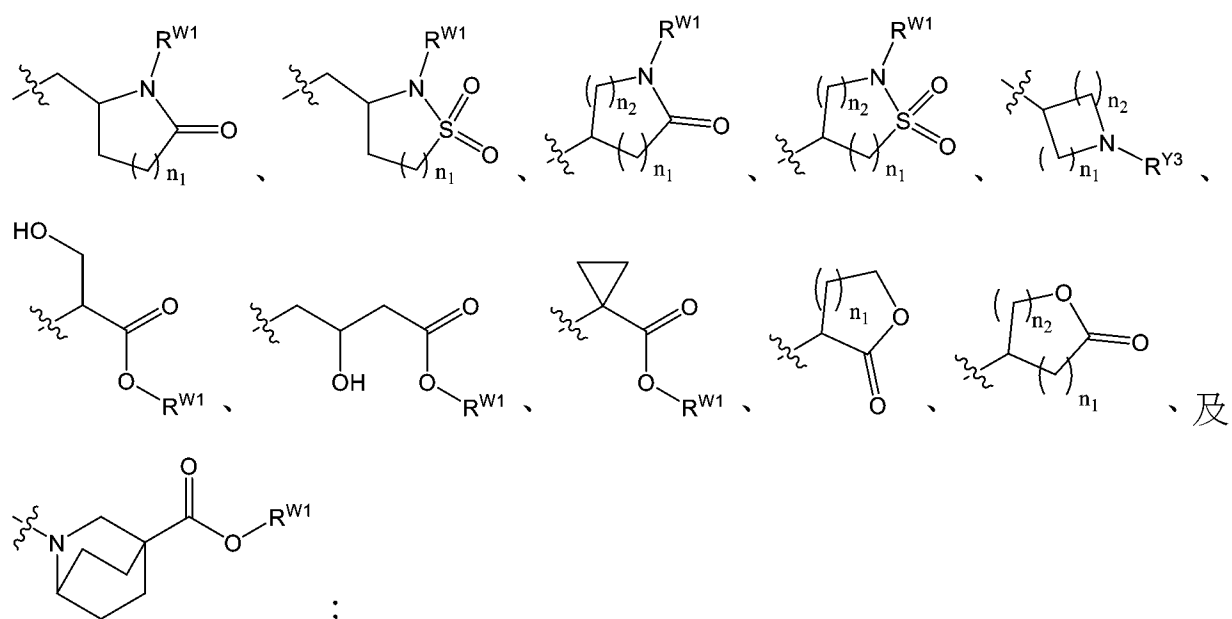


R^{y1} 係選自由下列所組成之群組：



；其中 R^{y1} 可選地經一或二個取代基取代，該取代基係獨立地選自由下列所組成之群組：鹵素、氰基、 $-C_{1-4}$ 烷基、羥基、 $-C_{1-4}$ 烷氧基、 $-C_{1-4}$ 鹵烷基、 $-C_{1-4}$ 鹵烷氧基、 $-C(=O)OR^{W1}$ 、 $-C(=O)NHS(=O)_2R^{W3}$ 、 $-C(=O)N(R^{W1})R^{W2}$ 、 $-S(=O)_2R^{W3}$ 、 $-S(=O)N(R^{W1})R^{W2}$ 、 $-N(R^{W1})C(=O)R^{W3}$ 、 $-N(R^{W1})S(=O)R^{W3}$ 、 $-N(R^{W1})C(=O)N(R^{W2})R^{W3}$ 、及 $-N(R^{W1})S(=O)N(R^{W2})R^{W3}$ ；

R^{y2} 係選自由下列所組成之群組：



R^{5a1} 及 R^{5b1} 係獨立地選自由下列所組成之群組：氫、-C₁₋₄ 烷基、-C₁₋₄ 鹵烷基、-C₁₋₄ 烷氧基、及 -C₁₋₄ 鹵烷氧基；或

R^{5a1} 及 R^{5b1} 連同 R^{5a1} 及 R^{5b1} 所附接之原子一起形成單環-C₃₋₆ 環烷基或 4 至 6 單環雜環基，其中該-C₃₋₆ 環烷基或該 4 至 6 單環雜環基可選地進一步經取代；

R^{5a2} 及 R^{5b2} 係獨立地選自由下列所組成之群組：氫、-C₁₋₄ 烷基、-C₁₋₄ 鹵烷基、-C₁₋₄ 烷氧基、及 -C₁₋₄ 鹵烷氧基；或

R^{5a2} 及 R^{5b2} 連同 R^{5a2} 及 R^{5b2} 所附接之原子一起形成單環-C₃₋₆ 環烷基或 4 至 6 單環雜環基，其中該-C₃₋₆ 環烷基或該 4 至 6 單環雜環基可選地進一步經取代；

R^{5a3} 及 R^{5b3} 係獨立地選自由下列所組成之群組：氫、-C₁₋₄ 烷基、-C₁₋₄ 鹵烷基、-C₁₋₄ 烷氧基、及 -C₁₋₄ 鹵烷氧基；或

R^{5a3} 及 R^{5b3} 連同 R^{5a3} 及 R^{5b3} 所附接之原子一起形成單環- C_{3-6} 環烷基或 4 至 6 單環雜環基，其中該- C_{3-6} 環烷基或該 4 至 6 單環雜環基可選地進一步經取代；

R^{7a2} 及 R^{7a3} 係獨立地選自由下列所組成之群組：氫、鹵素、氰基、- C_{1-4} 烷基、- C_{1-4} 鹵烷基、- C_{1-4} 烷氧基、及- C_{1-4} 鹵烷氧基；

m_1 、 m_2 、 m_3 、 n_1 、 n_2 、及 n_3 獨立地係 1 或 2；

m_4 及 n_4 獨立地係 0、1、或 2；

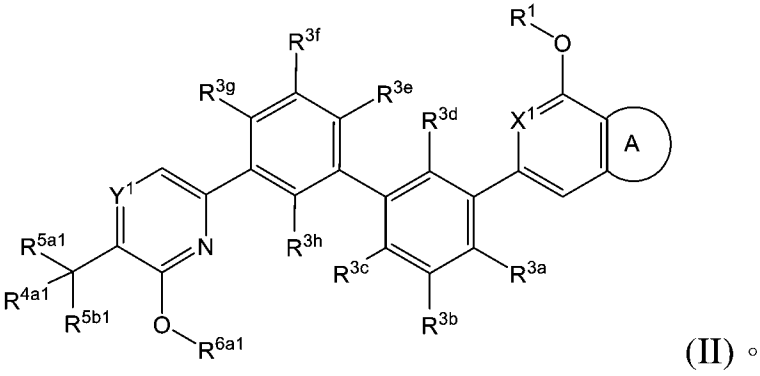
R^{X3} 係選自由下列所組成之群組：氫、鹵素、- C_{1-4} 烷基、- C_{1-4} 鹵烷基、- $C(=O)R^{Z3}$ 、- $C(=O)OR^{Z1}$ 、- $S(=O)_2R^{Z1}$ 、- $C(=O)N(R^{Z1})R^{Z2}$ 、及- $S(=O)N(R^{Z1})R^{Z2}$ ；

R^{Y3} 係選自由下列所組成之群組：氫、鹵素、- C_{1-4} 烷基、- C_{1-4} 鹵烷基、- $C(=O)R^{Z3}$ 、- $C(=O)OR^{Z3}$ 、- $S(=O)_2R^{W3}$ 、- $C(=O)N(R^{W1})R^{W2}$ 、及- $S(=O)N(R^{W1})R^{W2}$ ；

R^{Z1} 、 R^{Z2} 、 R^{W1} 、及 R^{W2} 係獨立地選自由氫、- C_{1-4} 烷基、及- C_{1-4} 鹵烷基所組成之群組；且

R^{Z3} 及 R^{W3} 係獨立地選自由氫、- C_{1-4} 烷基、及- C_{1-4} 鹵烷基所組成之群組。

【請求項2】 如請求項1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物係具有以下結構之式(II)化合物：



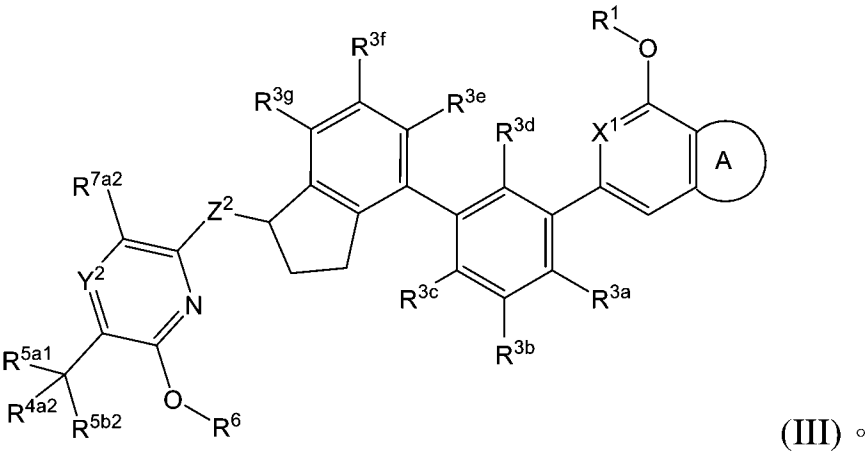
【請求項3】 如請求項2之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中Y¹係N。

【請求項4】 如請求項2或3之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R^{4a1}係-R^{y1}。

【請求項5】 如請求項2或3之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R^{4a1}係-NR^{p1}R^{q1}。

【請求項6】 如請求項2至5中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R^{5a1}及R^{5b1}各係氫。

【請求項7】 如請求項1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物係具有以下結構之式(III)化合物：



【請求項8】 如請求項7之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中Y²係N。

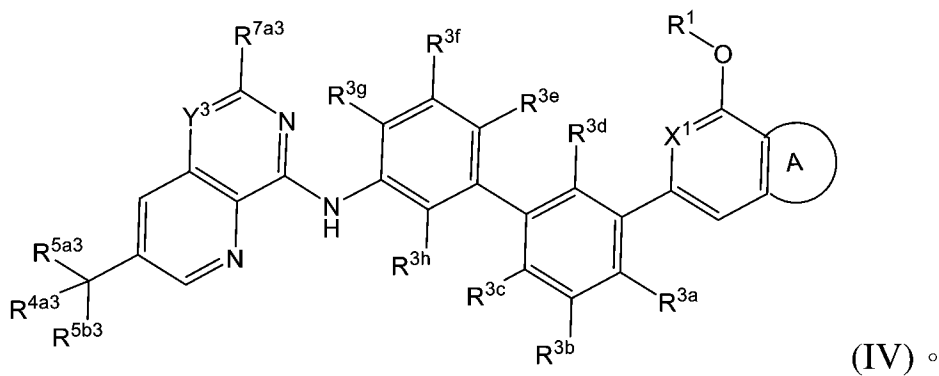
【請求項9】 如請求項7或8之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R^{4a2}係-R^{y1}。

【請求項10】 如請求項7或8之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R^{4a2}係-NR^{p1}R^{q1}。

【請求項11】 如請求項7至10中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R^{5a2}及R^{5b2}各係氫。

【請求項12】 如請求項7至11中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R^{7a2}係-C₁₋₄鹵烷基。

【請求項13】 如請求項1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中具有以下結構之式(IV)化合物、或其醫藥上可接受之鹽：



【請求項14】 如請求項13之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中Y³係N。

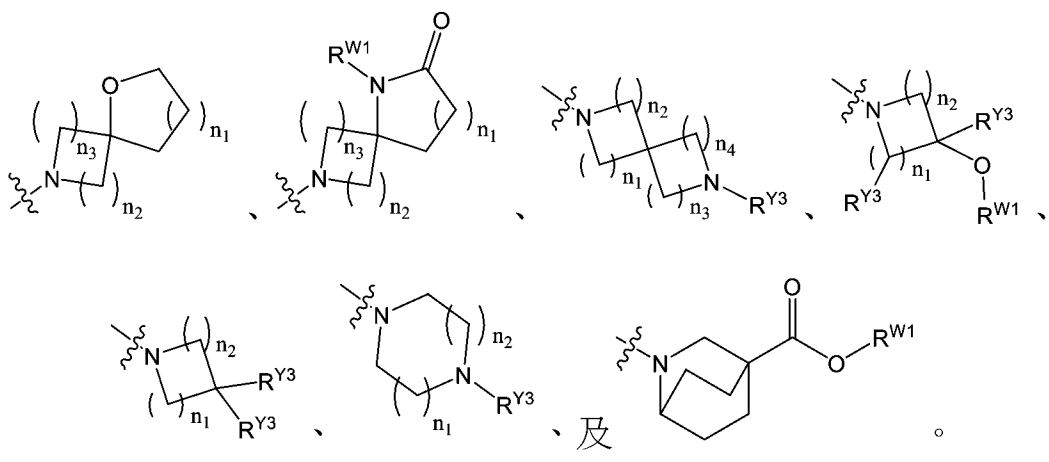
【請求項15】 如請求項13或14之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R^{4a3}係-R^{y1}。

【請求項16】 如請求項13或14之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^{4a3} 係- $NR^{p1}R^{q1}$ 。

【請求項17】 如請求項13至16中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^{5a3} 及 R^{5b3} 各係氫。

【請求項18】 如請求項13至17中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^{7a3} 係- C_{1-4} 鹵烷基。

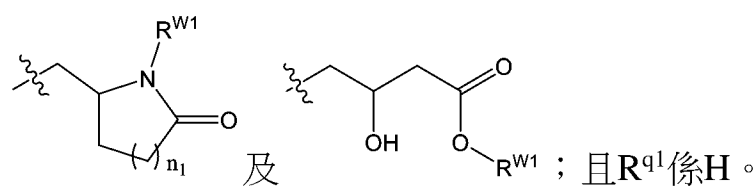
【請求項19】 如請求項4、9、或15之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中- R^{y1} 係選自由下列所組成之群組：



【請求項20】 如請求項19之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 n_1 、 n_2 、及 n_3 各係1。

【請求項21】 如請求項19之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 n_1 係1；且 n_2 係2。

【請求項22】 如請求項5、10、或16之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中-NR^{p1}R^{q1}；其中R^{p1}係-R^{y2}；其中-R^{y2}係選自由下列所組成之群組：

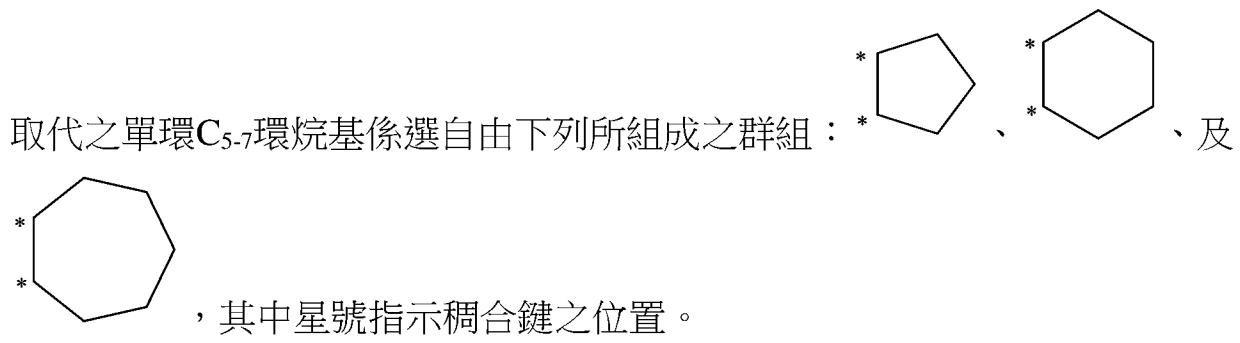


【請求項23】 如請求項19至22中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R^{w1}係氫或-C₁₋₄烷基。

【請求項24】 如請求項22或23之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中n₁係1。

【請求項25】 如請求項1至24中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中環A係經R^{2a1}取代之單環C₅₋₇環烷基。

【請求項26】 如請求項25之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中該經R^{2a1}

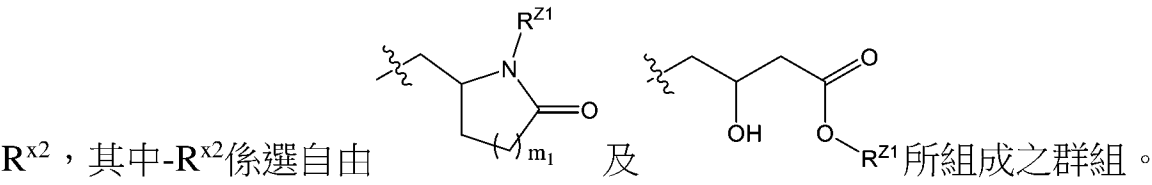


【請求項27】 如請求項25或26之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R^{2a1}係-N(R^{m1})Rⁿ¹。

【請求項28】 如請求項27之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R^{2a1}係-N(C₁₋₄烷基)Rⁿ¹，其中該C₁₋₄烷基可選地經一或二或三個取代基取代，該取代基係獨立地選自由下列所組成之群組：鹵素、氰基、羥基、-C₁₋₄烷氧基、-C₁₋₄鹵烷基、-C₁₋₄鹵烷氧基、-C(=O)OR^{Z1}、-C(=O)NHS(=O)₂R^{Z3}、-C(=O)N(R^{Z1})R^{Z2}、-

$S(=O)_2R^{Z3}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{Z1})R^{Z2}$ 、 $-N(R^{Z1})C(=O)R^{Z3}$ 、 $-N(R^{Z1})S(=O)R^{Z3}$ 、 $-N(R^{Z1})C(=O)N(R^{Z2})R^{Z3}$ 、及 $-N(R^{Z1})S(=O)N(R^{Z2})R^{Z3}$ 。

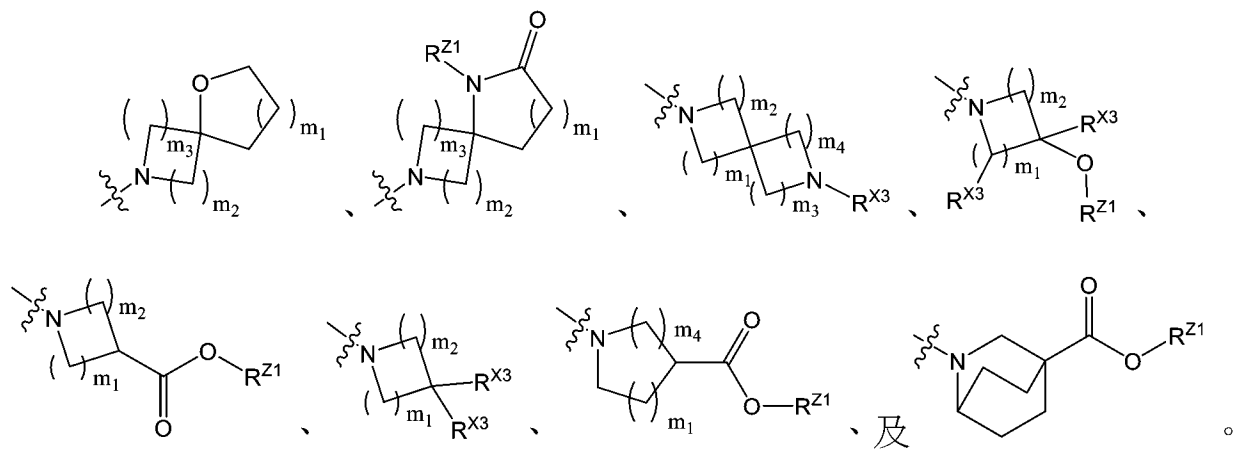
【請求項29】 如請求項27之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^{m1} 係-



【請求項30】 如請求項29之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 m_1 係1。

【請求項31】 如請求項25或26之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^{2a1} 係 $-R^{x1}$ 。

【請求項32】 如請求項31之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 $-R^{x1}$ 係選自由下列所組成之群組：

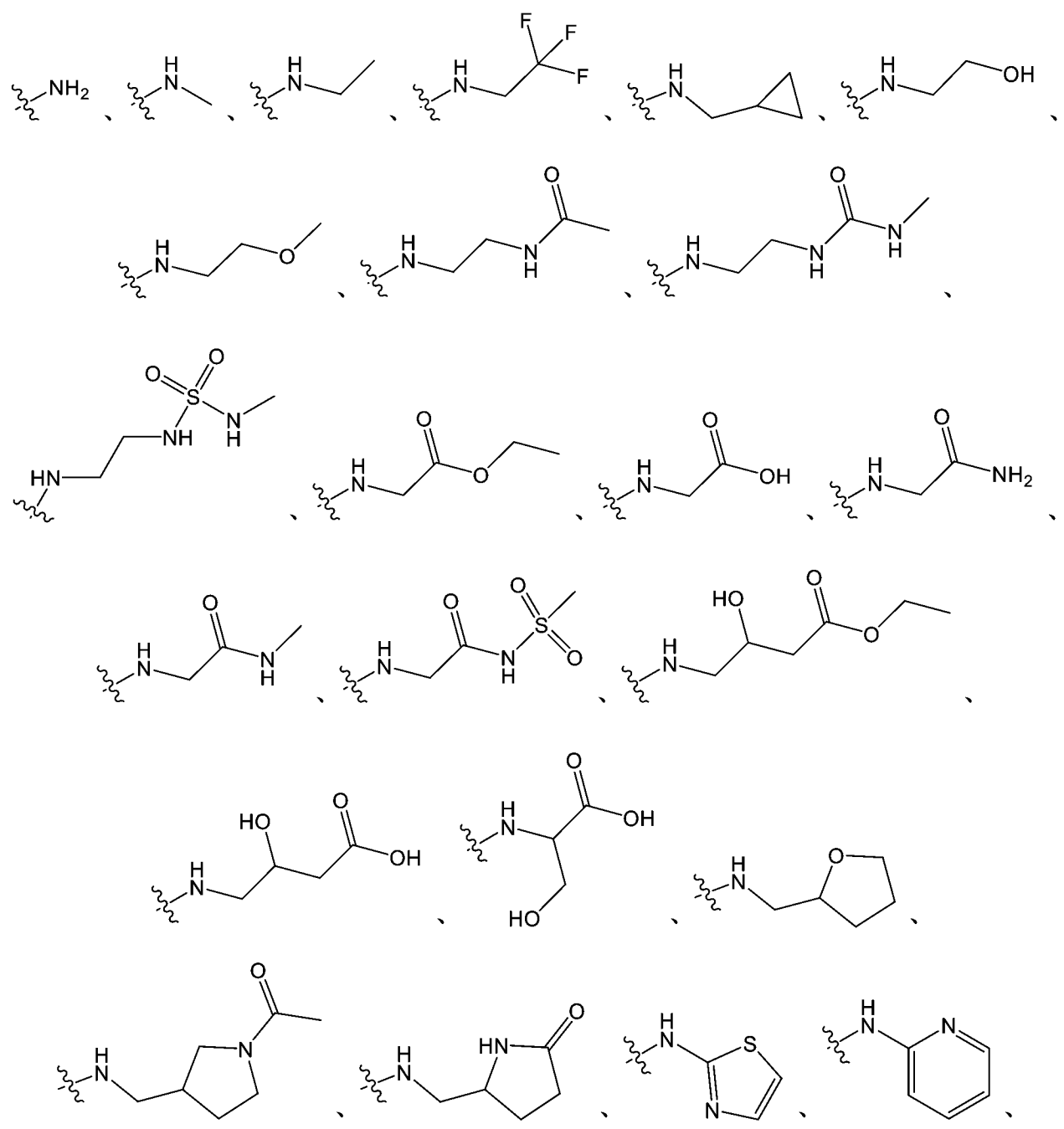


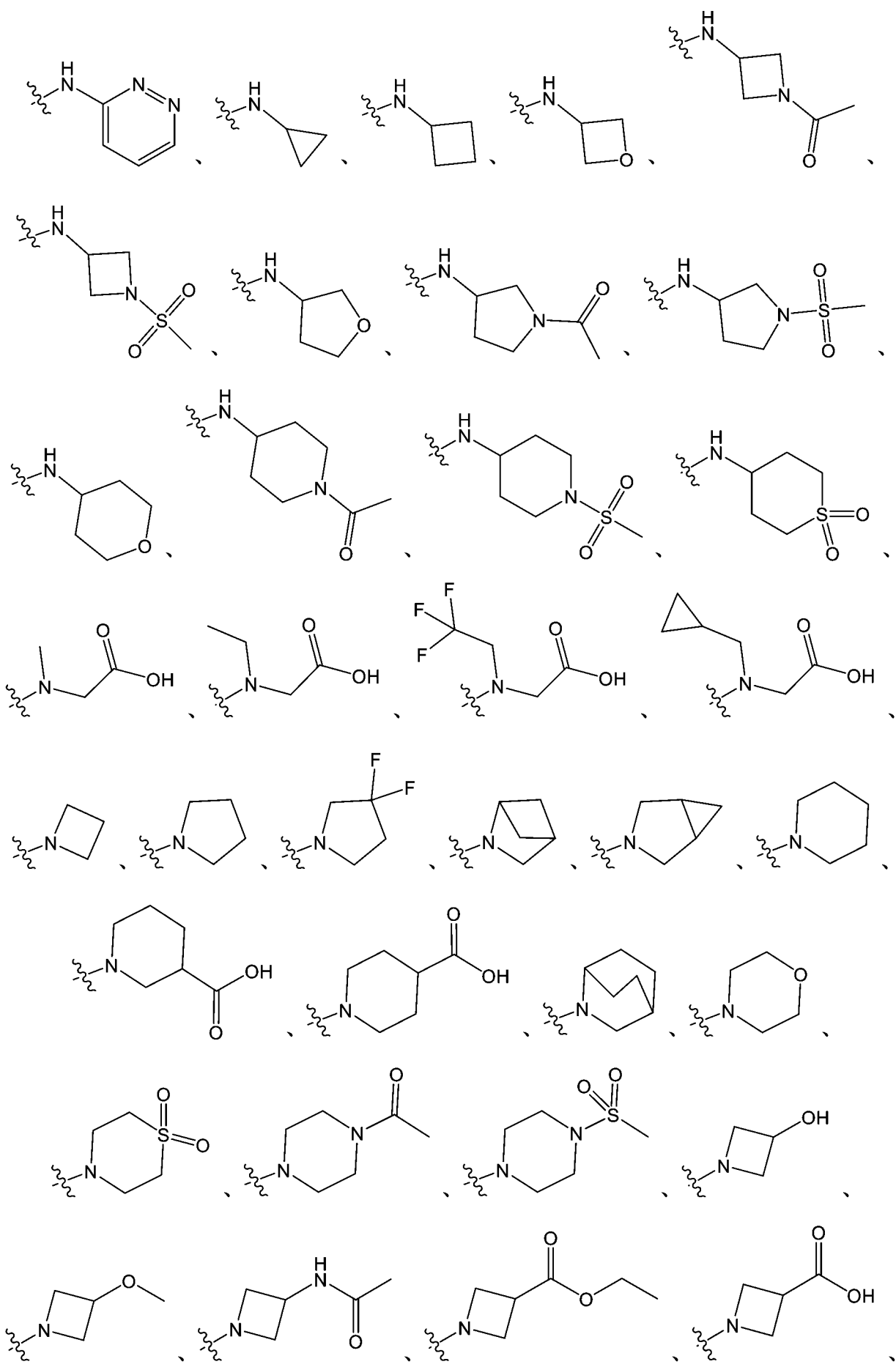
【請求項33】 如請求項32之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 m_1 、 m_2 、 m_3 、及 m_4 各係1。

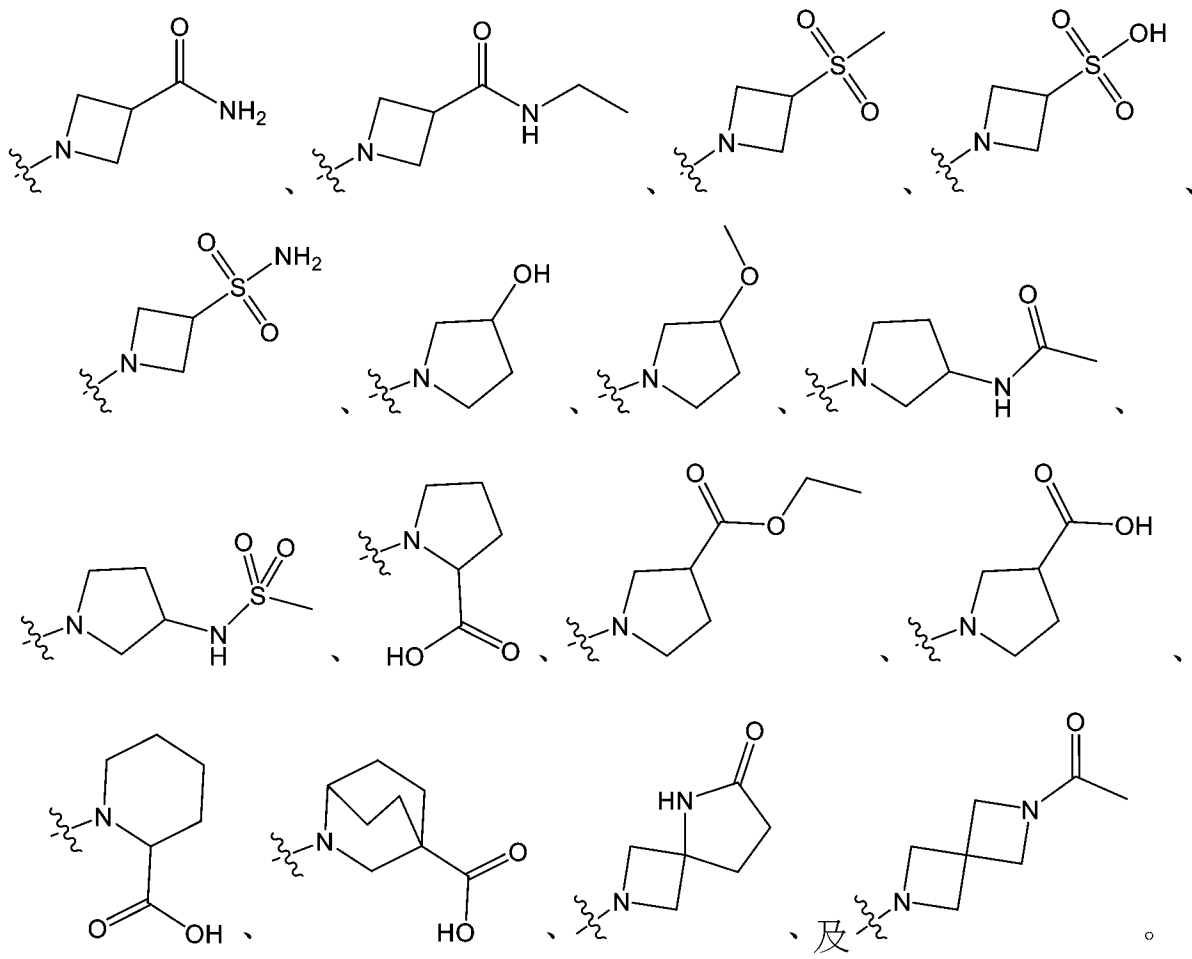
【請求項34】 如請求項29、30、32、或33中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^{Z1} 係氫或 $-C_{1-4}$ 烷基。

【請求項35】 如請求項25至34中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中Rⁿ¹係氫。

【請求項36】 如請求項25或26之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R^{2a1}係選自由下列所組成之群組：



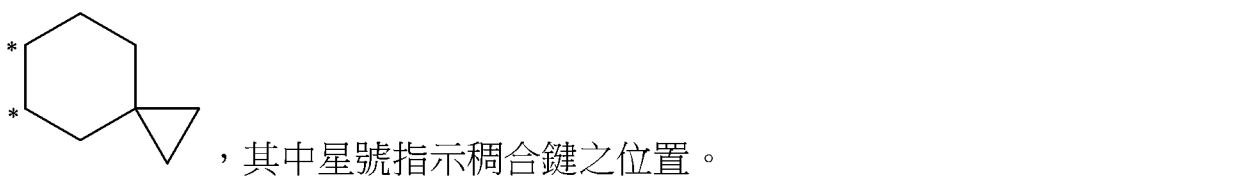




【請求項37】 如請求項1至24中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中環A係經 R^{2a2} 取代之雙環 C_{6-12} 環烷基。

【請求項38】 如請求項37之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中該經 R^{2a2}

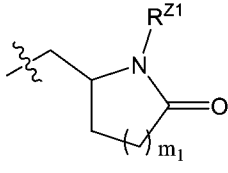
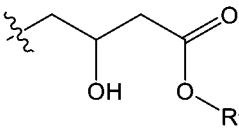
取代之雙環 C_{6-12} 環烷基係選自由下列所組成之群組：



，其中星號指示稠合鍵之位置。

【請求項39】 如請求項37或38之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^{2a2} 係 $-N(R^{m1})R^{n1}$ 。

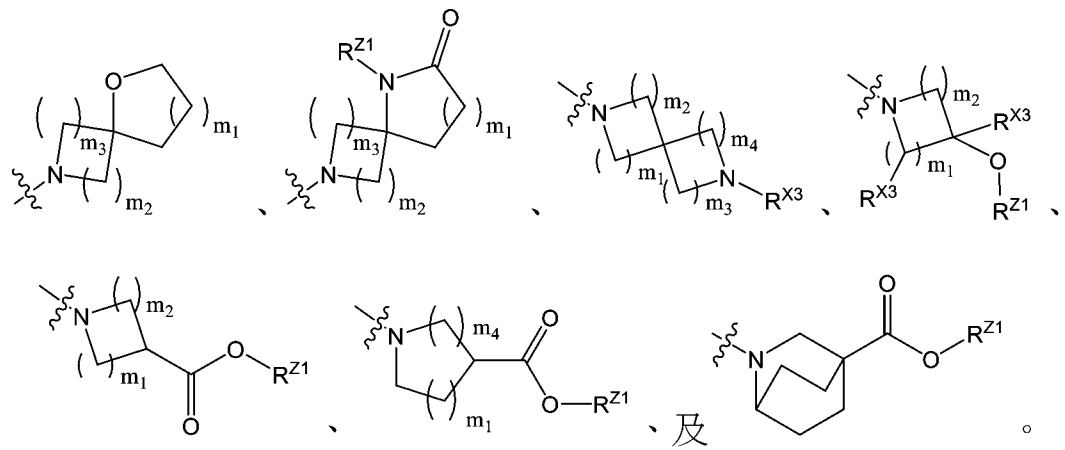
【請求項40】 如請求項39之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^{2a2} 係- $N(C_{1-4}\text{烷基})R^{n1}$ ，其中該 C_{1-4} 烷基可選地經一或二或三個取代基取代，該取代基係獨立地選自由下列所組成之群組：鹵素、氰基、羥基、- C_{1-4} 烷氧基、- C_{1-4} 鹵烷基、- C_{1-4} 鹵烷氧基、- $C(=O)OR^{Z1}$ 、- $C(=O)NHS(=O)_2R^{Z3}$ 、- $C(=O)N(R^{Z1})R^{Z2}$ 、- $S(=O)_2R^{Z3}$ 、- $S(=O)_2N(R^{Z1})R^{Z2}$ 、- $N(R^{Z1})C(=O)R^{Z3}$ 、- $N(R^{Z1})S(=O)R^{Z3}$ 、- $N(R^{Z1})C(=O)N(R^{Z2})R^{Z3}$ 、及- $N(R^{Z1})S(=O)N(R^{Z2})R^{Z3}$ 。

【請求項41】 如請求項39之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^{m1} 係- R^{x2} ，其中- R^{x2} 係選自由  及  所組成之群組。

【請求項42】 如請求項41之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 m_1 係1。

【請求項43】 如請求項37或38之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^{2a2} 係- R^{x1} 。

【請求項44】 如請求項43之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中- R^{x1} 係選自由下列所組成之群組：

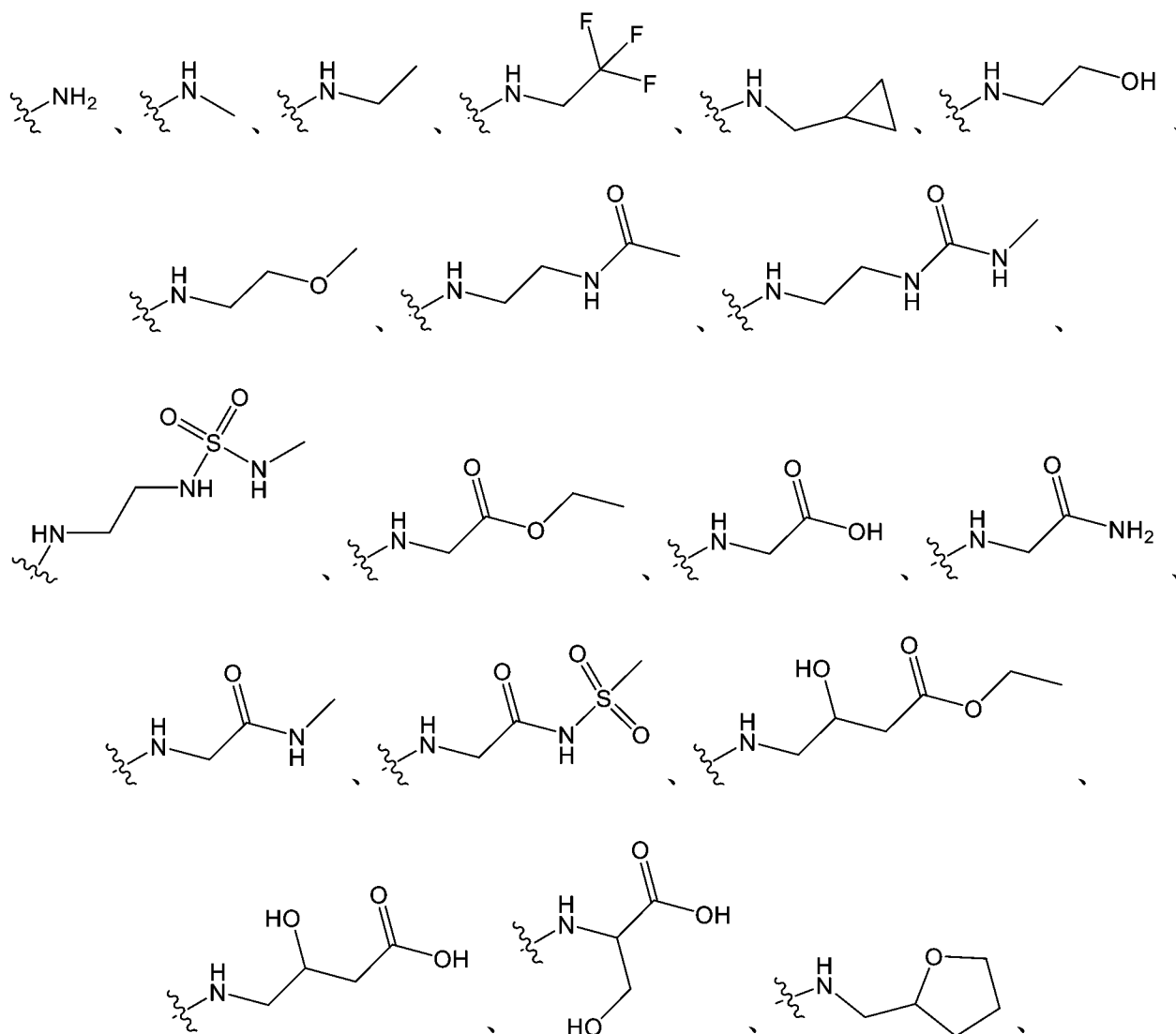


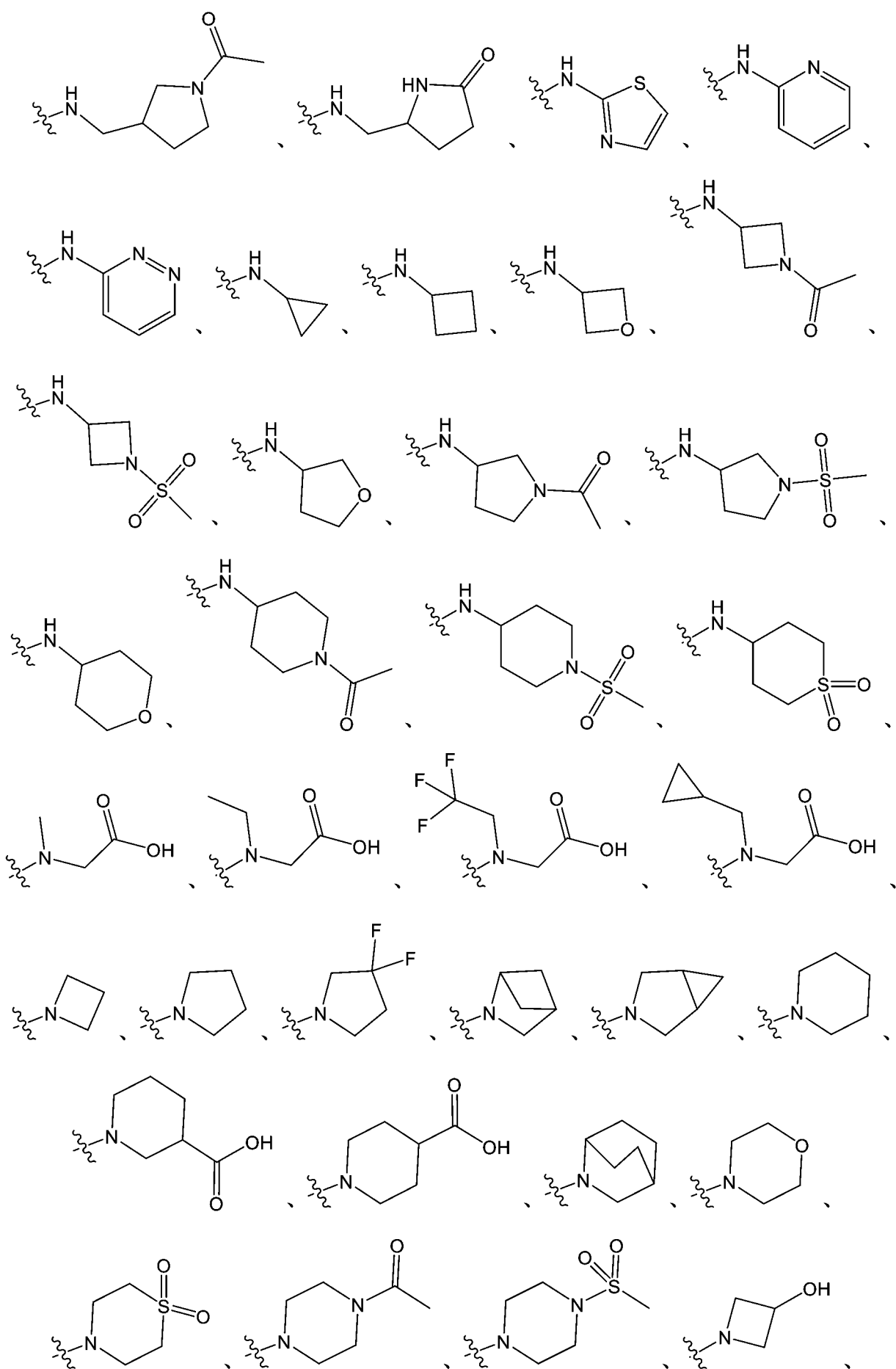
【請求項45】如請求項44之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 m_1 、 m_2 、 m_3 、及 m_4 各係1。

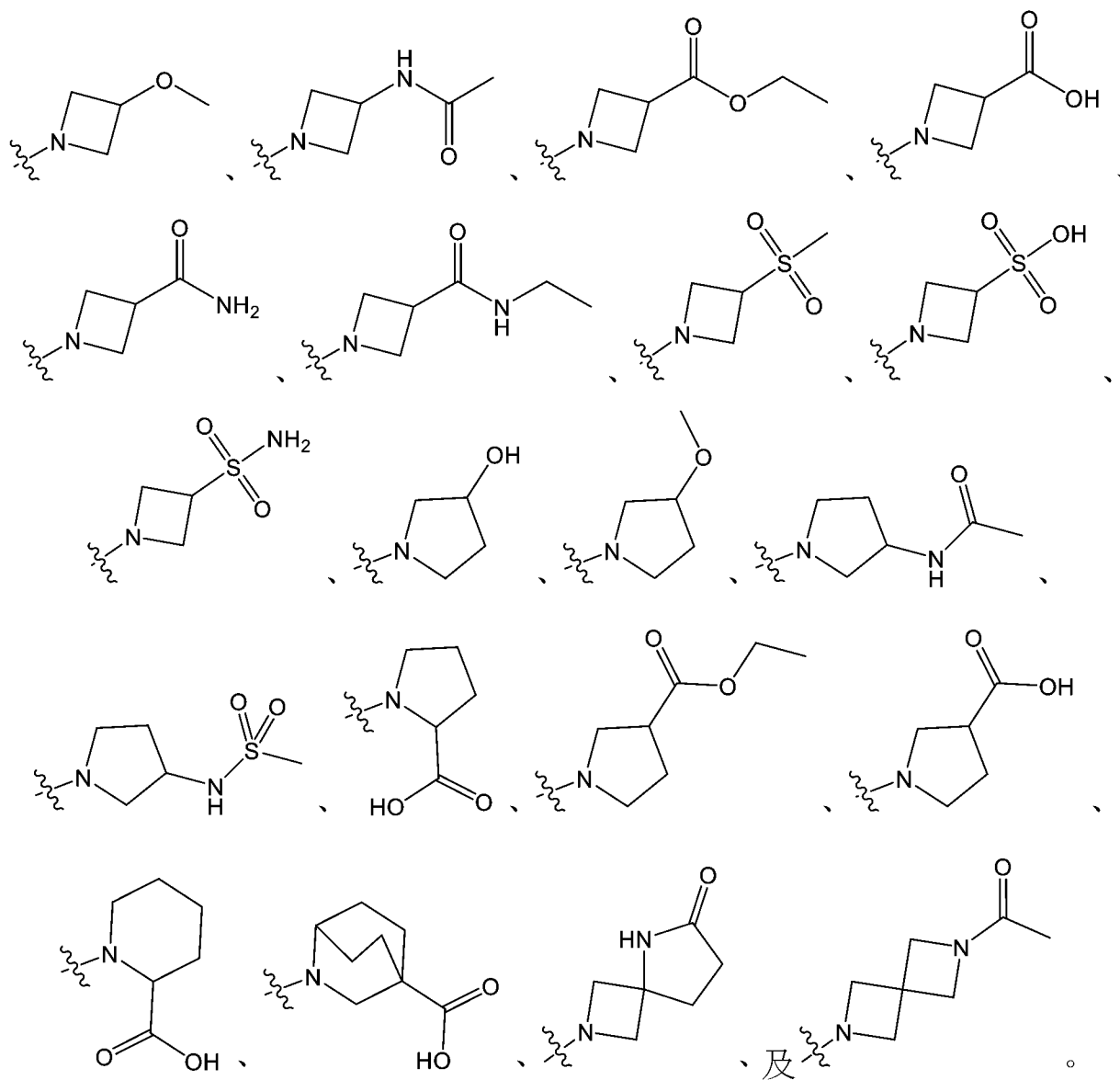
【請求項46】如請求項41、42、44、或45中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R^{Z1}係氫或-C₁₋₄烷基。

【請求項47】如請求項39至42中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中Rⁿ¹係氫。

【請求項48】 如請求項37或38之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^{2a2} 係選自由下列所組成之群組：





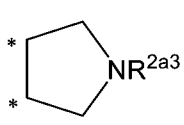


【請求項49】 如請求項1至24中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中環A係5至7員含氮單環雜環基，其中該5至7員含氮單環雜環基之氮可選地經 R^{2a3} 取代，其中該5至7員含氮單環雜環基之碳可選地經 R^{2a4} 或 R^{2a5} 取代，且其中當 R^{2a5} 存在時， R^{2a5} 係附接在相鄰於該5至7員含氮單環雜環基之氮的碳原子處。

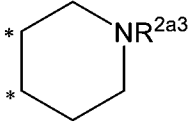
【請求項50】 如請求項49之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中該5至7員含氮單環雜環基，其中該5至7員含氮單環雜環基之氮可選地經 R^{2a3} 取代，其

中該5至7員含氮單環雜環基之碳可選地經 R^{2a4} 或 R^{2a5} 取代，且其中當 R^{2a5} 存在時， R^{2a5} 係附接在相鄰於該5至7員含氮單環雜環基之氮的碳原子處，該5至7員

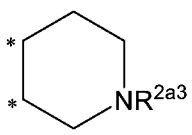
含氮單環雜環基係選自由下列所組成之群組：



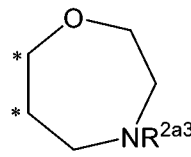
、



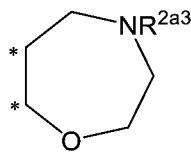
、



、



、及



，其中星號指示稠合鍵之位置，且 R^{2a4} 及 R^{2a5} 各自可選地存在。

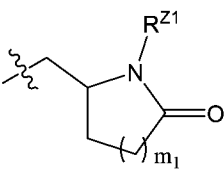
【請求項51】 如請求項49或50之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^{2a3} 係-C₁₋₄烷基，其中該-C₁₋₄烷基可選地經一或二或三個取代基取代，該取代基係獨立地選自由下列所組成之群組：鹵素、氰基、羥基、-C₁₋₄烷氧基、-C₁₋₄鹵烷氧基、-C(=O)OR^{Z1}、-C(=O)NHS(=O)₂R^{Z3}、-C(=O)N(R^{Z1})R^{Z2}、-S(=O)₂R^{Z3}、-S(=O)₂N(R^{Z1})R^{Z2}、-NHC(=O)R^{Z3}、-NHC(=O)N(R^{Z1})R^{Z3}、及-N(R^{Z1})S(=O)₂N(R^{Z2})R^{Z3}。

【請求項52】 如請求項51之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^{2a3} 係選自由-(CH₂)₁₋₂-C(=O)OR^{Z1}、-(CH₂)₁₋₂-OH、及-(CH₂)₁₋₂-C₁₋₄烷氧基所組成之群組。

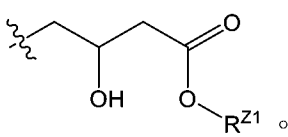
【請求項53】 如請求項49或50之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^{2a3} 係-R^{x2}。

【請求項54】 如請求項53之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中-R^{x2}係選

自由下列所組成之群組：



、及



【請求項55】 如請求項54之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 m_1 係1。

【請求項56】 如請求項54或55中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^{Z1} 係氫或 $-C_{1-4}$ 烷基。

【請求項57】 如請求項49至56中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^{2a4} 係選自由下列所組成之群組： $-C_{1-4}$ 烷基、 $-C(=O)OR^{Z4}$ 、 $-OR^{Z4}$ 、及 $-N(R^{m3})R^{n3}$ 。

【請求項58】 如請求項57之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中該 $-C_{1-4}$ 烷基經 $-C(=O)OR^{Z1}$ 取代。

【請求項59】 如請求項57之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^{Z4} 係氫或 $-C_{1-4}$ 烷基。

【請求項60】 如請求項57之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^{2a4} 係 $-NH(R^{m3})$ ，其中 R^{m3} 係選自由 $-C_{1-4}$ 烷基及 $-C_{3-6}$ 單環環烷基所組成之群組。

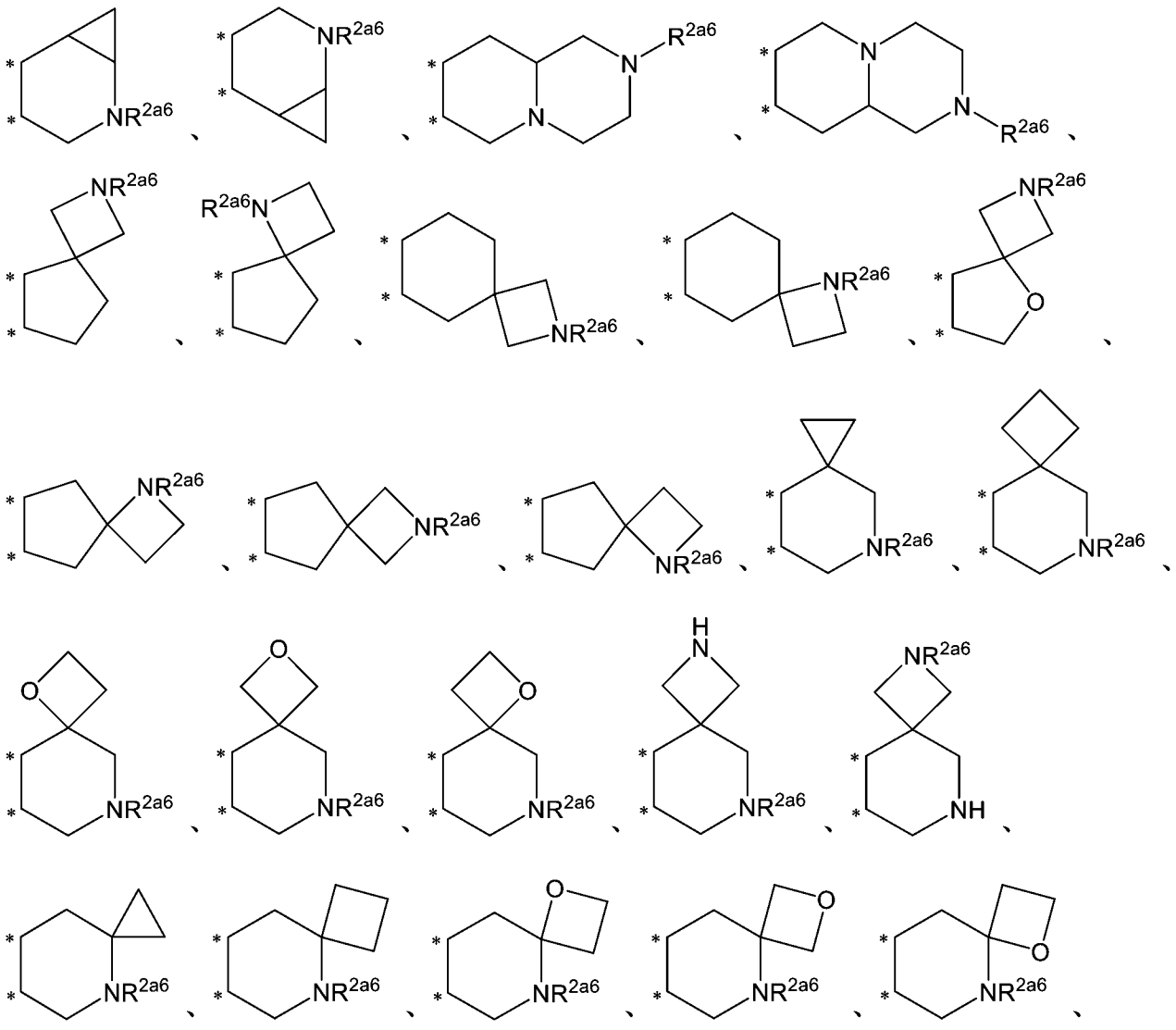
【請求項61】 如請求項49至60中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^{2a5} 係 $-C(=O)OR^{Z5}$ 。

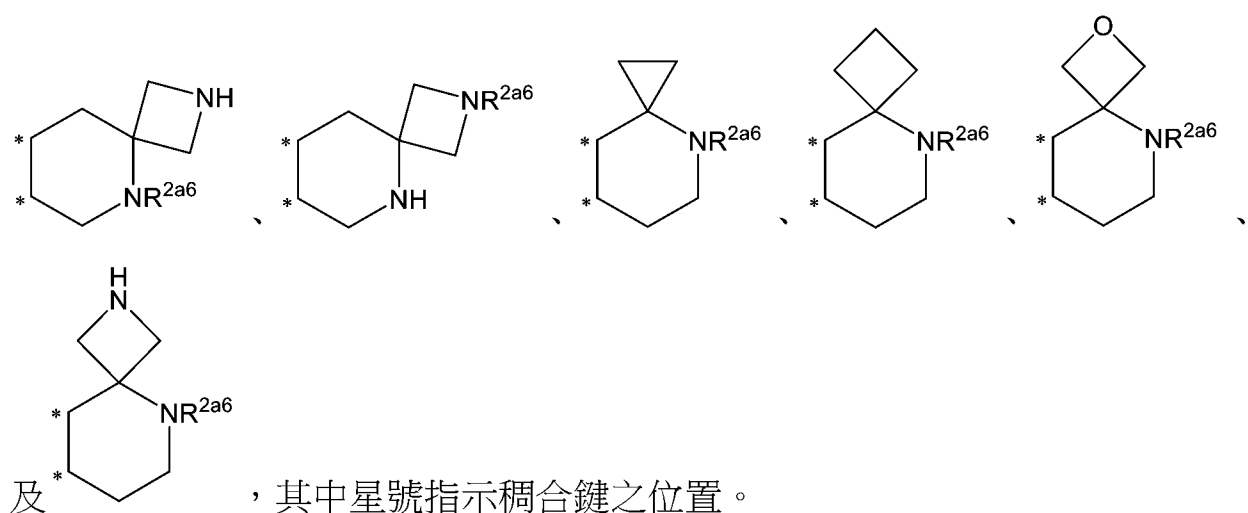
【請求項62】 如請求項49至60中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^{2a5} 係可選地經一或二或三個取代基取代之 $-C_{1-4}$ 烷基，該取代基係獨立地選自由下列所組成之群組：鹵素、氰基、羥基、 $-C_{1-4}$ 烷氧基、 $-C_{1-4}$ 鹵烷氧基、 $-C(=O)OR^{Z1}$ 、 $-C(=O)NHS(=O)_2R^{Z3}$ 、 $-C(=O)N(R^{Z1})R^{Z2}$ 、 $-S(=O)_2R^{Z3}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{Z1})R^{Z2}$ 、 $-NHC(=O)R^{Z3}$ 、 $-NHC(=O)N(R^{Z1})R^{Z3}$ 、及 $-N(R^{Z1})S(=O)_2N(R^{Z2})R^{Z3}$ ；且其中 R^{Z5} 係選自由下列所組成之群組：氫、 $-C_{1-4}$ 烷基、 $-C_{1-4}$ 鹵烷基、及 $-C_{3-6}$ 環烷基。

【請求項63】 如請求項62之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R^{2a5}係經一或二或三個取代基取代之-C₁₋₄烷基，該取代基係獨立地選自由羥基及-C(=O)OH所組成之群組。

【請求項64】 如請求項1至24中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中環A係6至12員含氮雙環雜環基，其中該6至12員含氮雙環雜環基之氮可選地經R^{2a6}取代。

【請求項65】 如請求項64之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中該6至12員含氮雙環雜環基之氮可選地經R^{2a6}取代，係選自由下列所組成之群組：

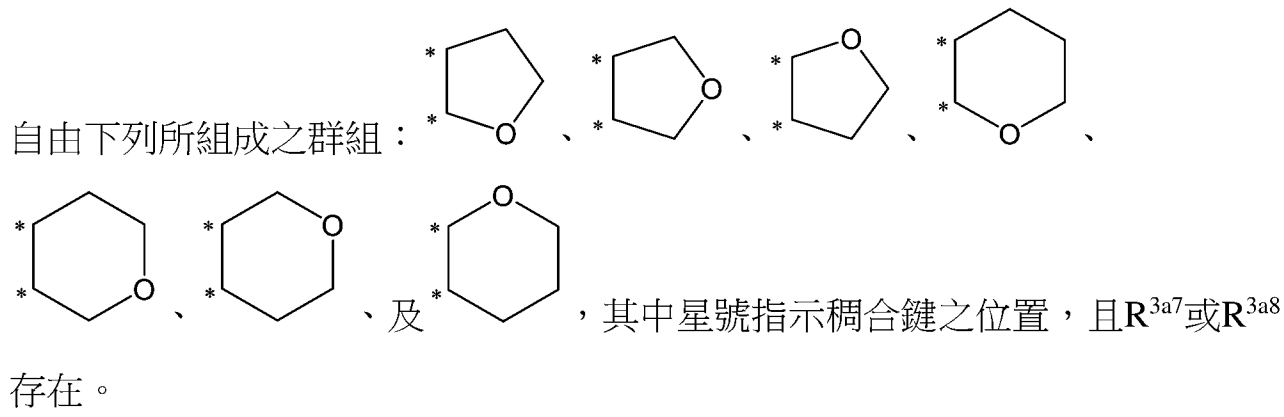




，其中星號指示稠合鍵之位置。

【請求項66】 如請求項1至24中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中環A係經 R^{2a7} 或 R^{2a8} 取代之5至7員含氧單環雜環基，其中當 R^{2a8} 存在時， R^{2a8} 係附接在相鄰於該5至7員含氧單環雜環基之氧的碳原子處，且該5至7員含氧單環雜環基不包括任何環氮。

【請求項67】 如請求項66之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中該經 R^{2a7} 或 R^{2a8} 取代之5至7員含氧單環雜環基；其中 R^{2a8} 係附接在相鄰於該5至7員含氧單環雜環基之氧的碳原子處，且該5至7員含氧單環雜環基不包括任何環氮，係選

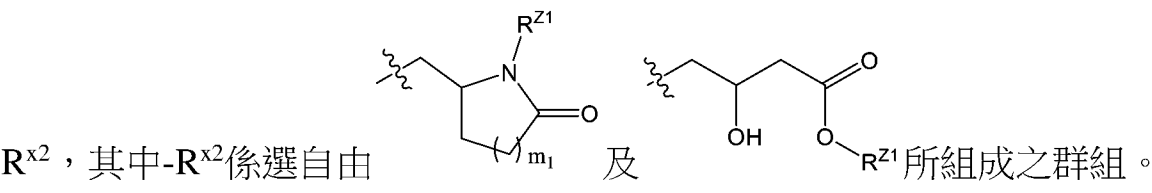


【請求項68】 如請求項66或67之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^{2a7} 係-N(R^{m1}) R^{n1} 。

【請求項69】 如請求項68之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^{2a7} 係-N(C_{1-4} 烷基) R^{n1} ，其中該 C_{1-4} 烷基可選地經一或二或三個取代基取代，該取代基

係獨立地選自由下列所組成之群組：鹵素、氰基、羥基、-C₁₋₄烷氧基、-C₁₋₄鹵烷基、-C₁₋₄鹵烷氧基、-C(=O)OR^{Z1}、-C(=O)NHS(=O)₂R^{Z3}、-C(=O)N(R^{Z1})R^{Z2}、-S(=O)₂R^{Z3}、-S(=O)₂N(R^{Z1})R^{Z2}、-N(R^{Z1})C(=O)R^{Z3}、-N(R^{Z1})S(=O)R^{Z3}、-N(R^{Z1})C(=O)N(R^{Z2})R^{Z3}、及-N(R^{Z1})S(=O)N(R^{Z2})R^{Z3}。

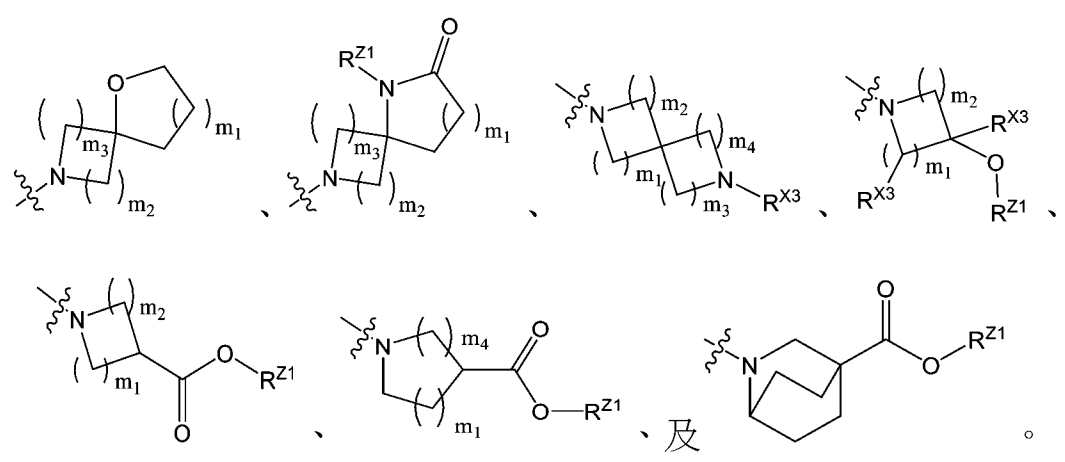
【請求項70】 如請求項68之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R^{m1}係-



【請求項71】 如請求項70之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中m₁係1。

【請求項72】 如請求項69或70之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R^{2a7}係-R^{x1}。

【請求項73】 如請求項72之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中-R^{x1}係選自由下列所組成之群組：

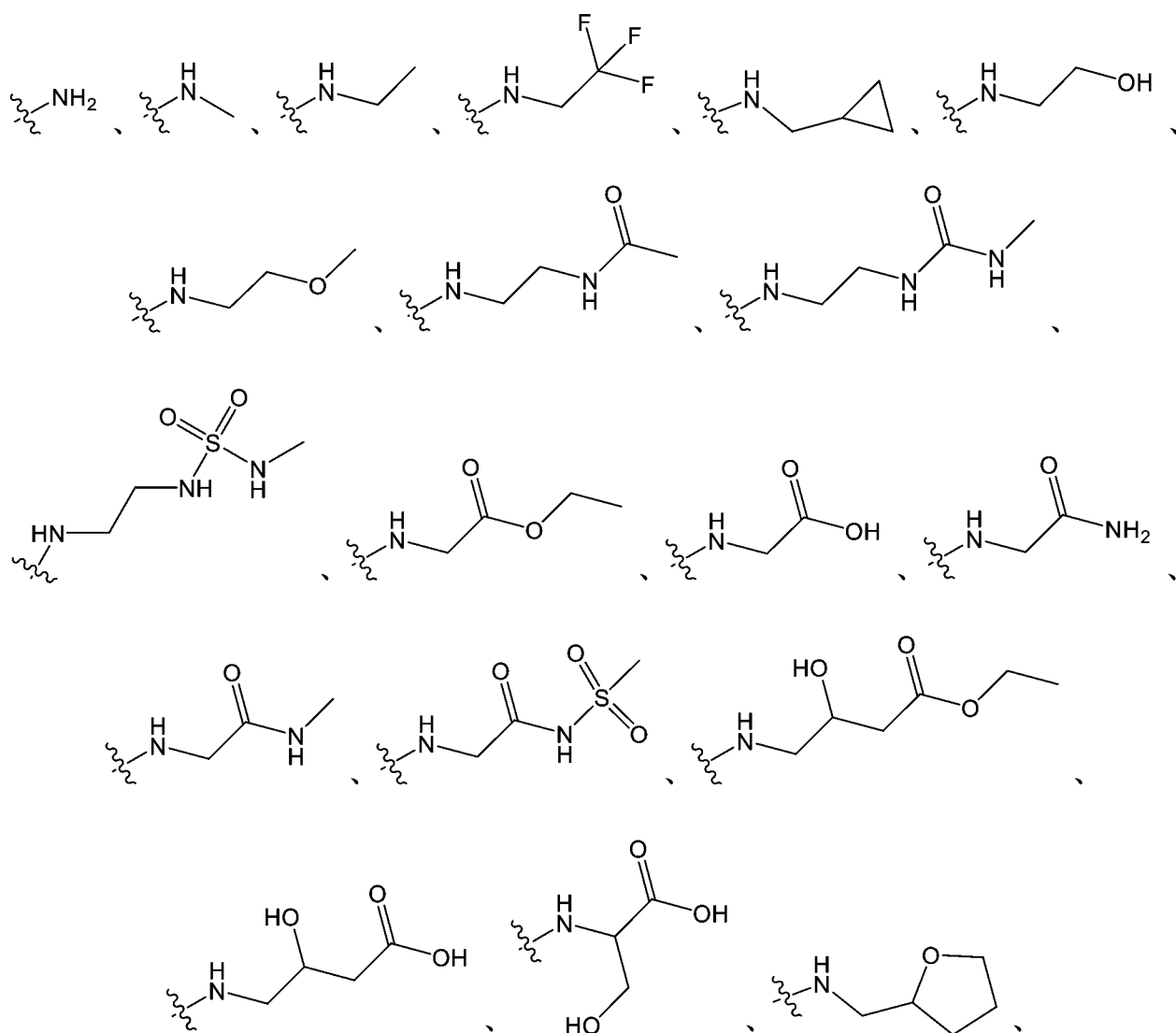


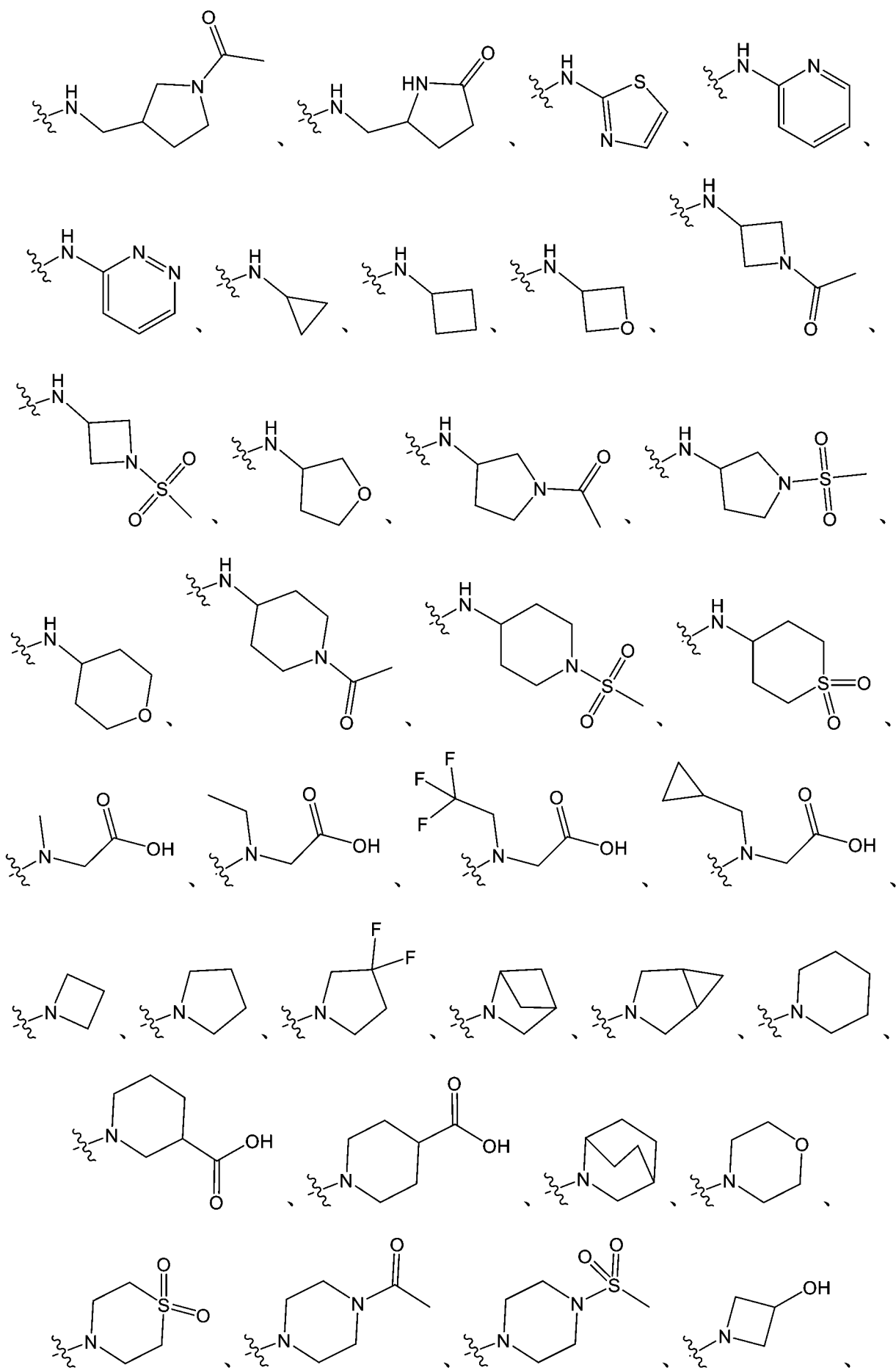
【請求項74】 如請求項73之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中m₁、m₂、m₃、及m₄各係1。

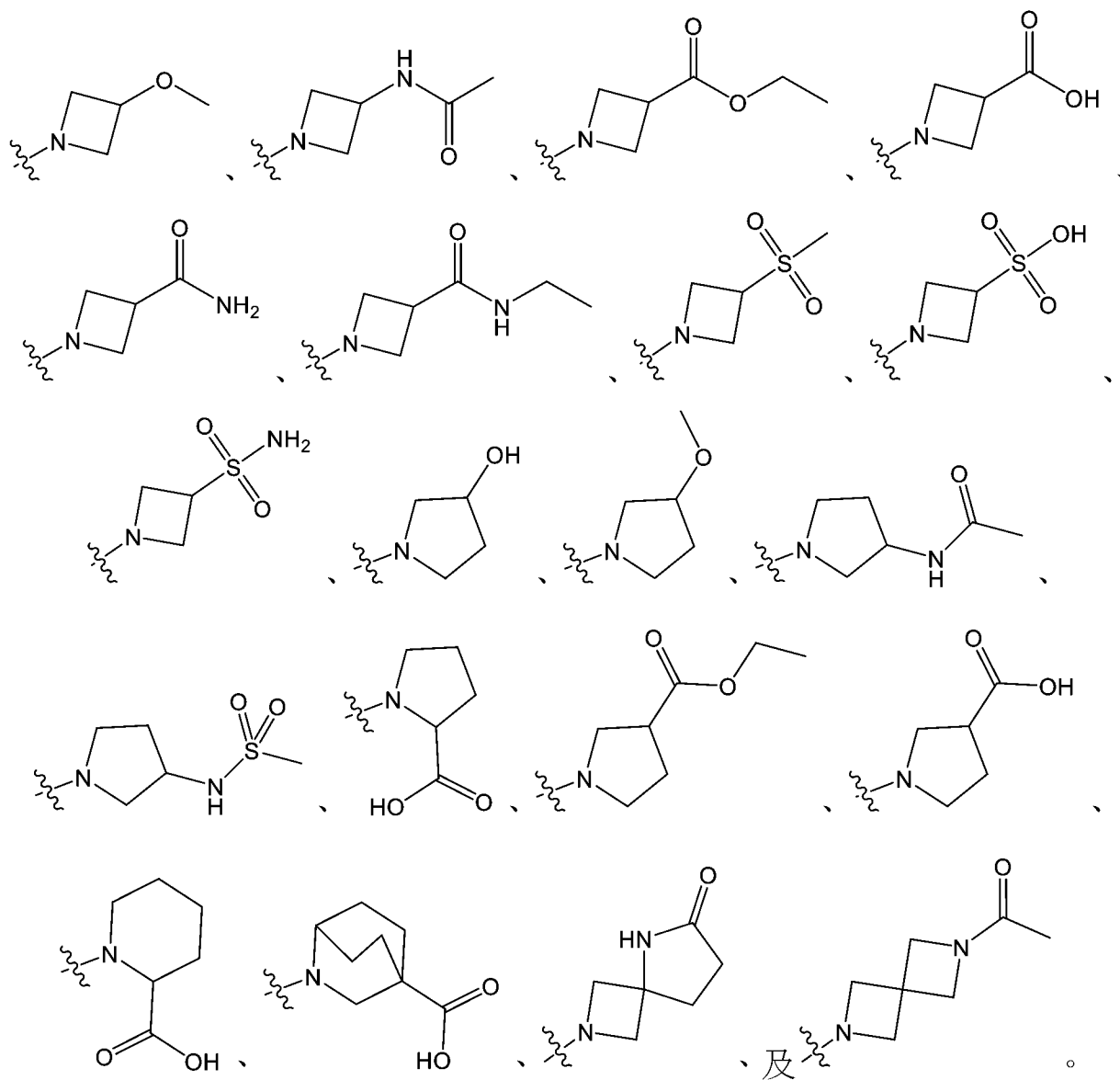
【請求項75】如請求項70、71、73、或74中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R^{Z1}係氫或-C₁₋₄烷基。

【請求項76】如請求項68至71中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中Rⁿ¹係氫。

【請求項77】 如請求項66或67之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^{2a7} 係選自由下列所組成之群組：

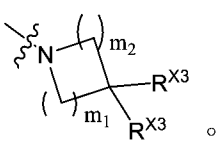






【請求項78】 如請求項66至77中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^{2a8} 係-(C₁₋₄烷基) R^{x1} 。

【請求項79】 如請求項78之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中-R^{x1}係



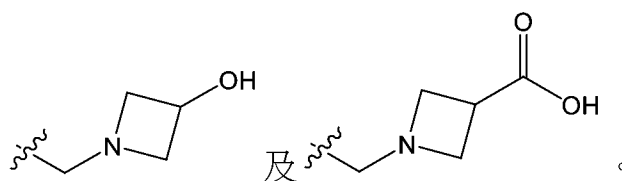
【請求項80】 如請求項79之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 m_1 及 m_2 各係1。

【請求項81】 如請求項79或80之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^{Z1} 係氫。

【請求項82】 如請求項79之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^{X3} 係- $C(=O)OR^{Z1}$ 。

【請求項83】 如請求項82之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^{Z1} 係氫或-C₁₋₄烷基。

【請求項84】 如請求項66至79中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^{2a8} 係選自由下列所組成之群組：



【請求項85】 如請求項1至84中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^1 係-C₁₋₄烷基。

【請求項86】 如請求項1至84中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^1 係-C₁₋₄鹵烷基。

【請求項87】 如請求項1至84中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^1 係-單環C₃₋₆環烷基。

【請求項88】 如請求項1至84中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^1 係-(C₁₋₄烷基)單環C₃₋₆環烷基。

【請求項89】如請求項1至84中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^1 係4至6員單環雜環。

【請求項90】如請求項1至84中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^1 係芳基(C_{1-4} 烷基)。

【請求項91】如請求項1至84中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^1 係-(C_{1-4} 烷基)5或6員單環雜芳基。

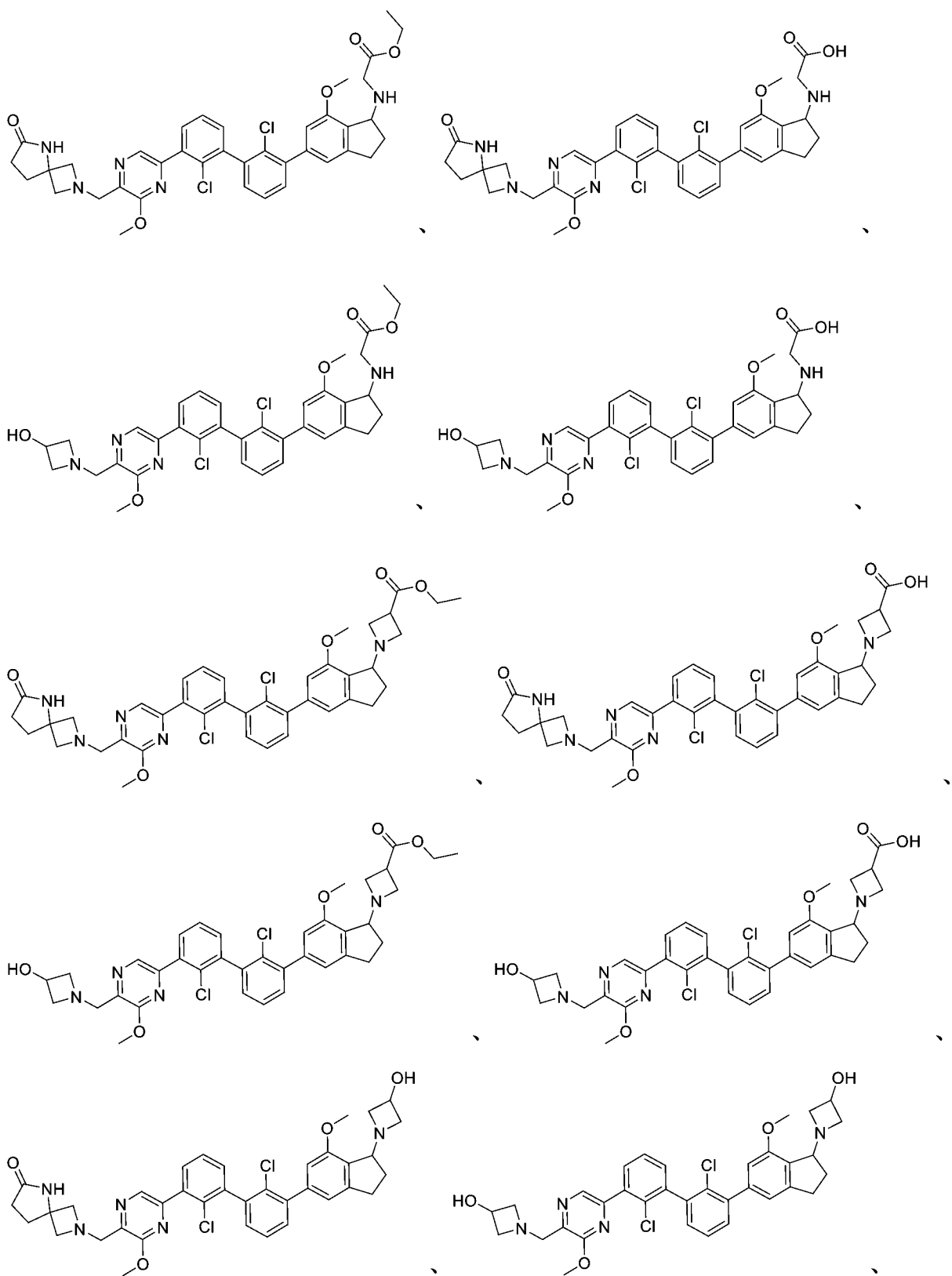
【請求項92】如請求項1至91中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3e} 、 R^{3f} 、及 R^{3g} 各係氫。

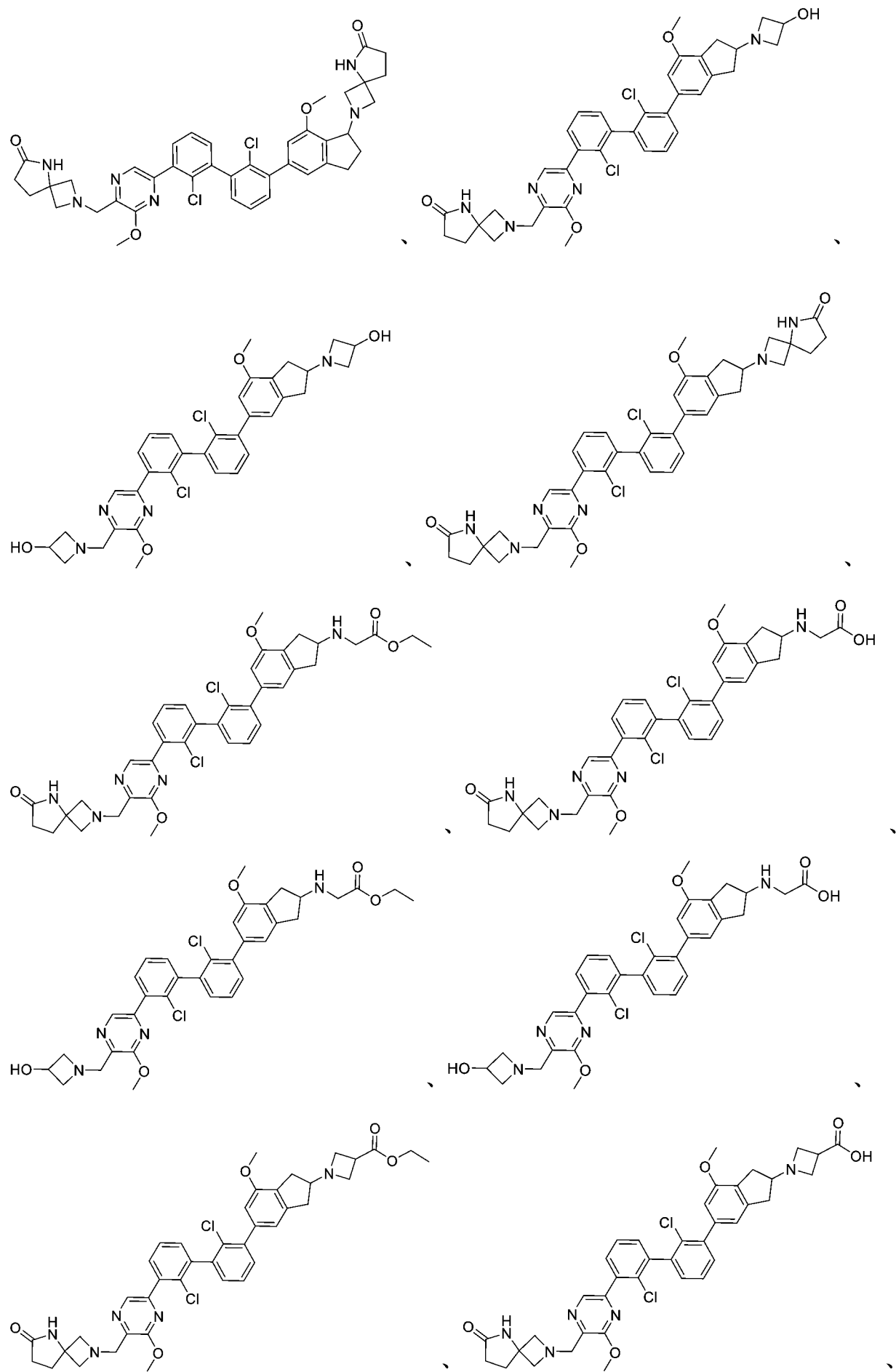
【請求項93】如請求項1至92中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^{3d} 及 R^{3h} 各係鹵素。

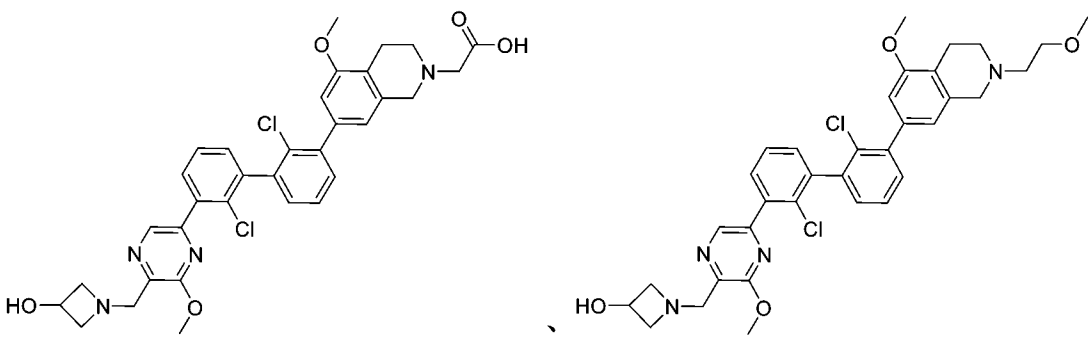
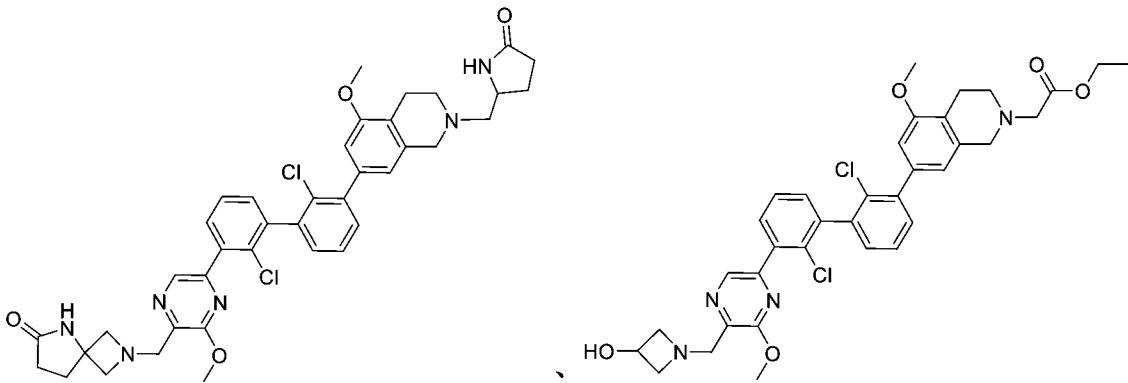
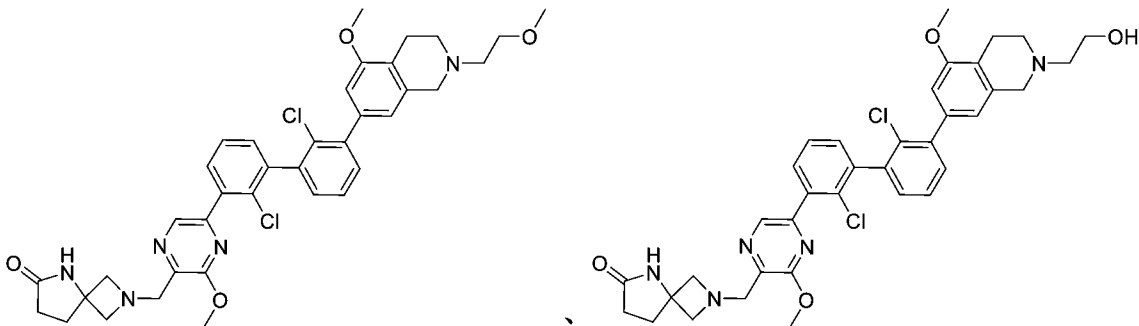
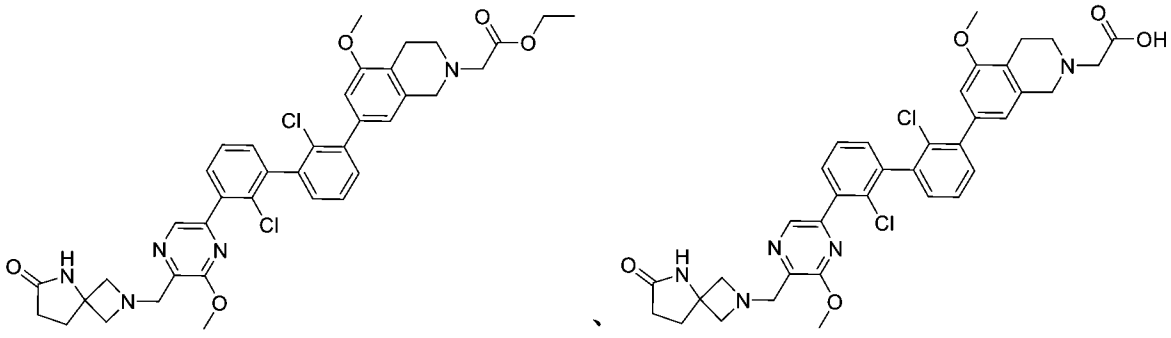
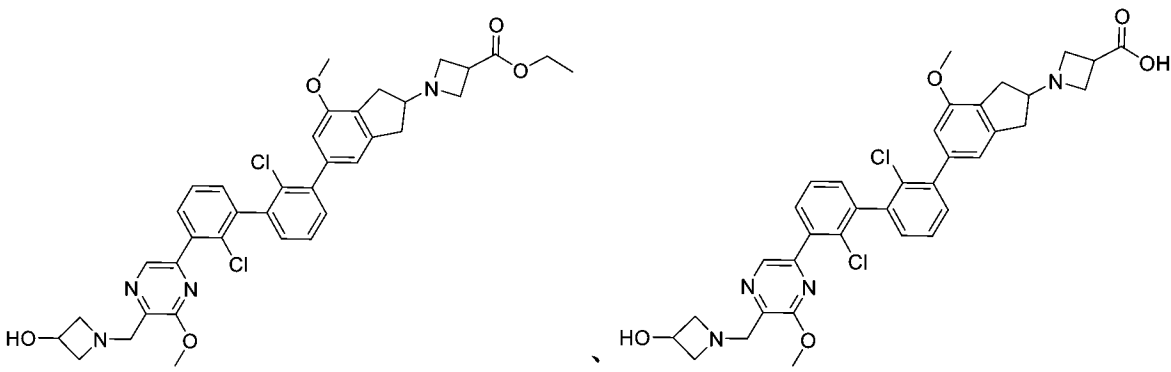
【請求項94】如請求項1至92中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^{3d} 係鹵素；且 R^{3h} 係- CH_3 。

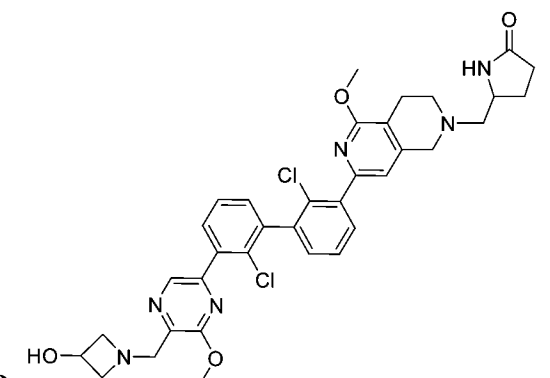
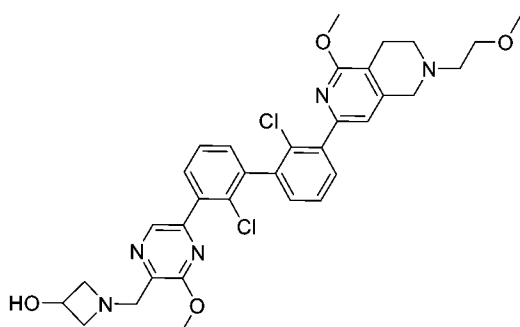
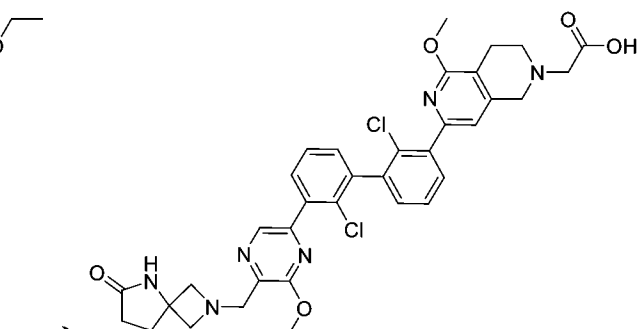
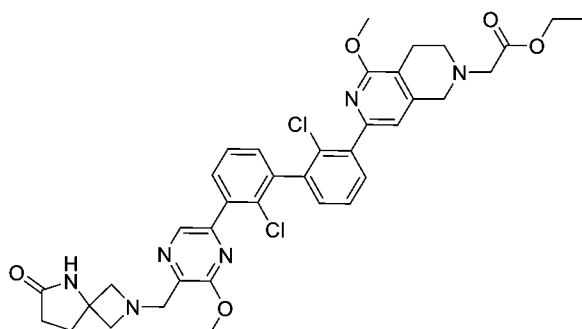
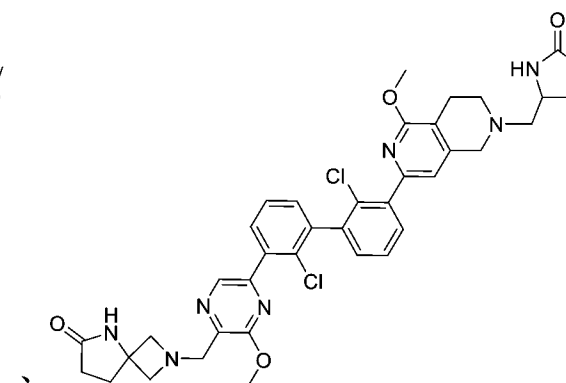
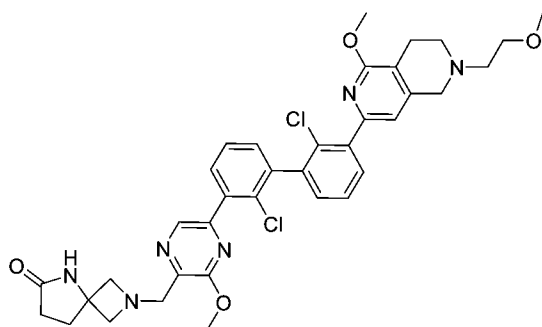
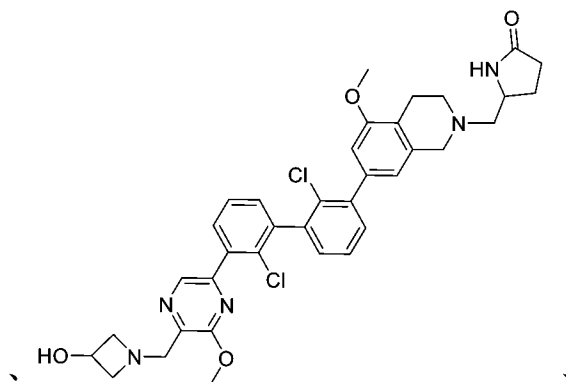
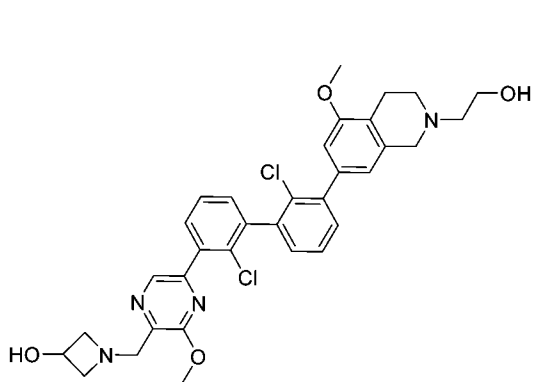
【請求項95】如請求項93或94之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中該鹵素係氯基或氟基。

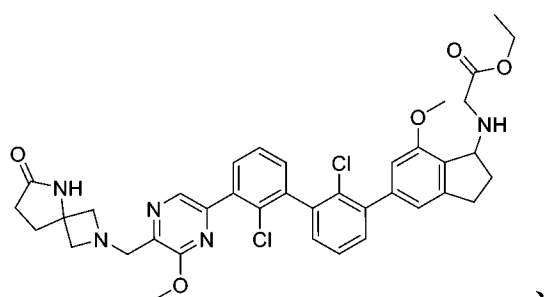
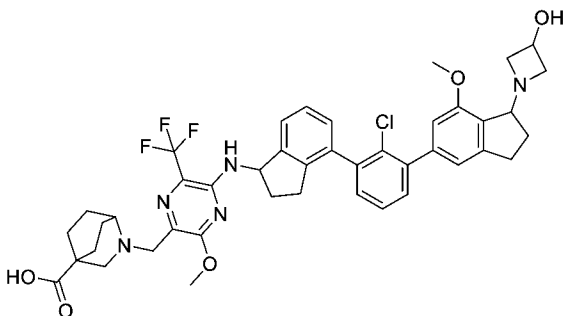
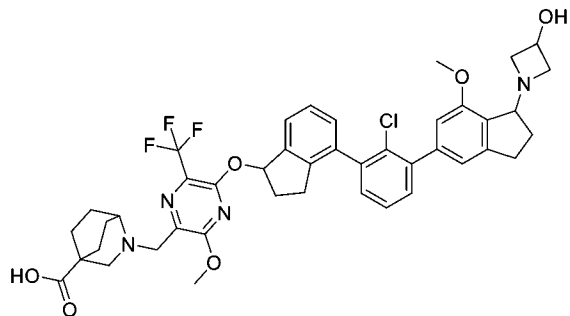
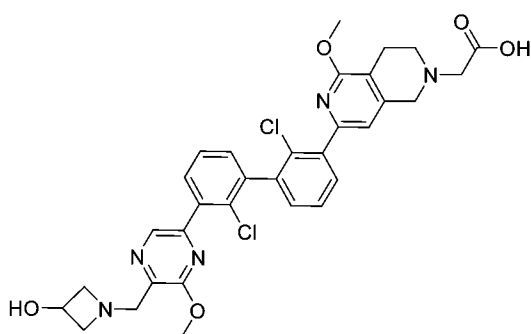
【請求項96】如請求項1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其係選自由下列所組成之群組：

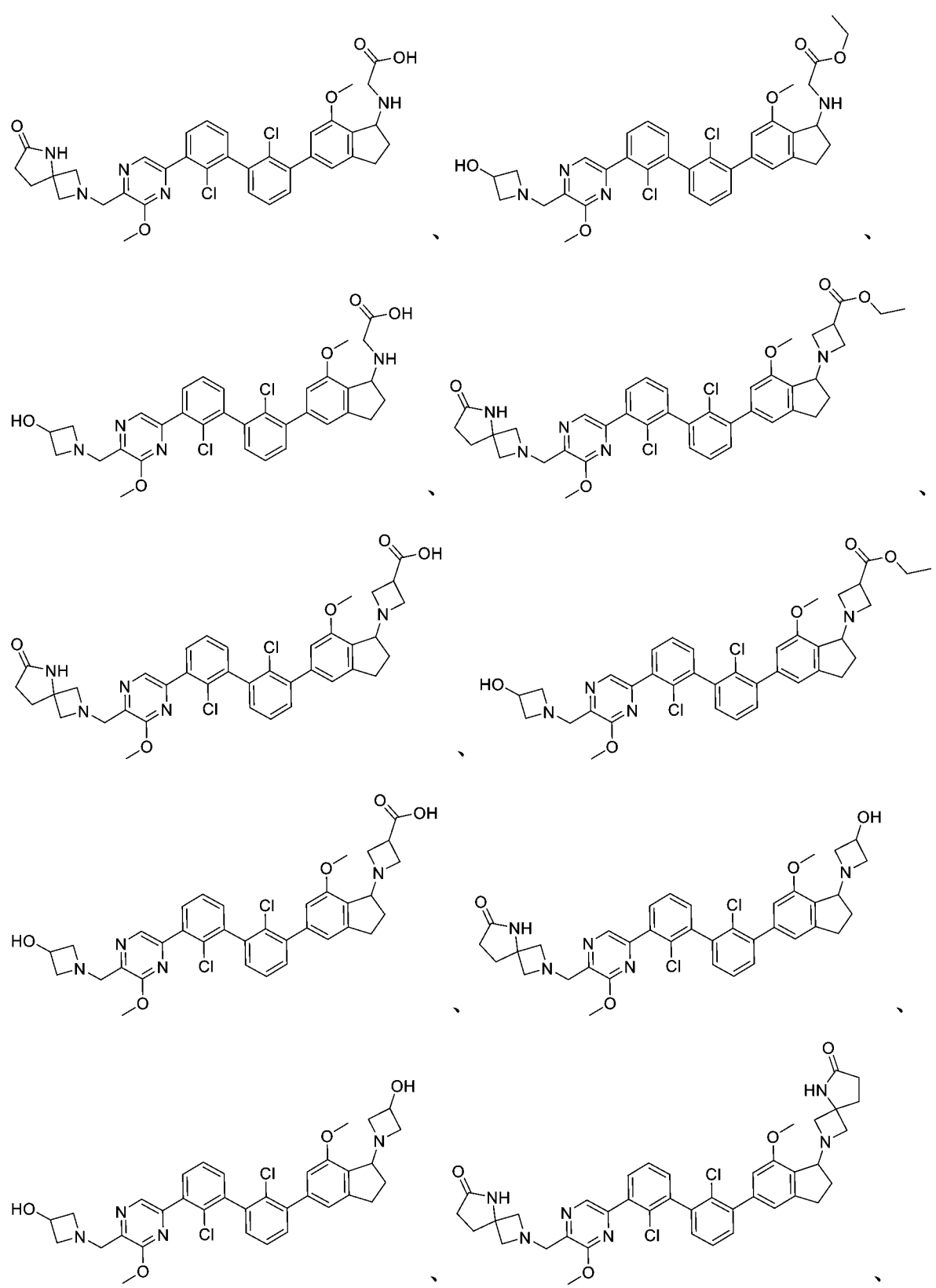


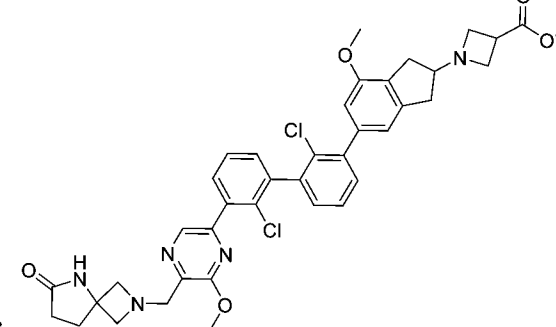
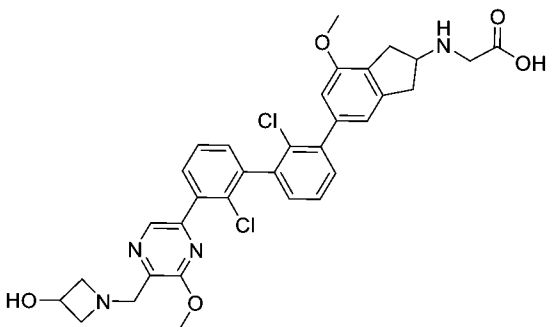
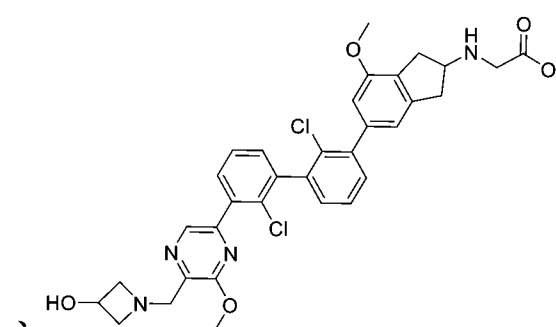
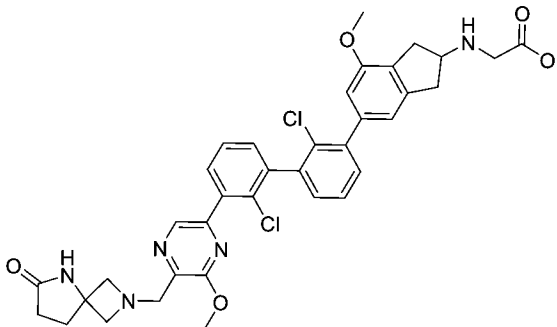
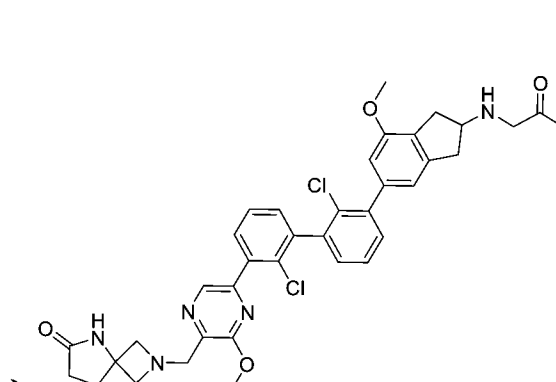
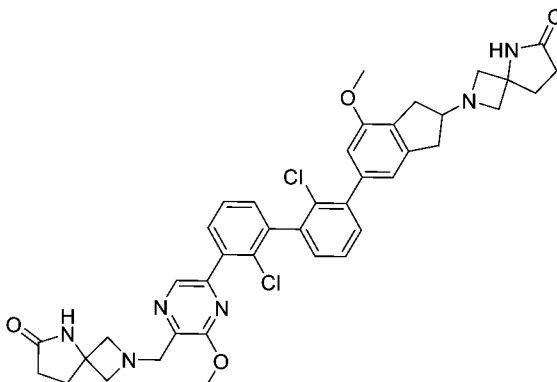
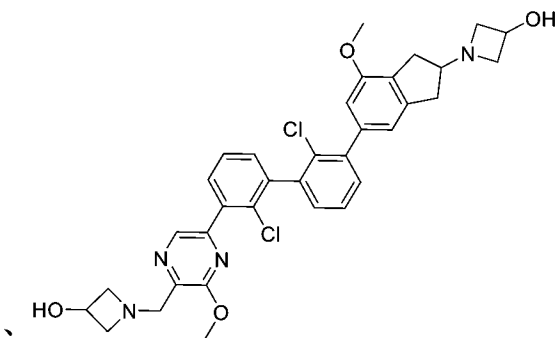
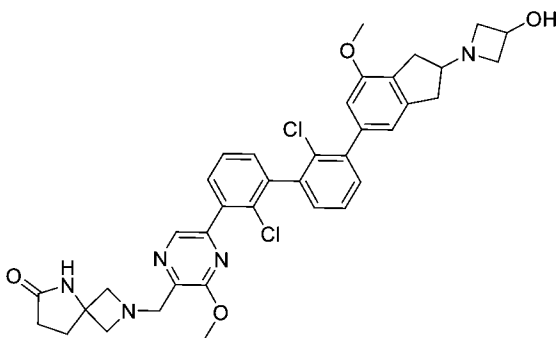


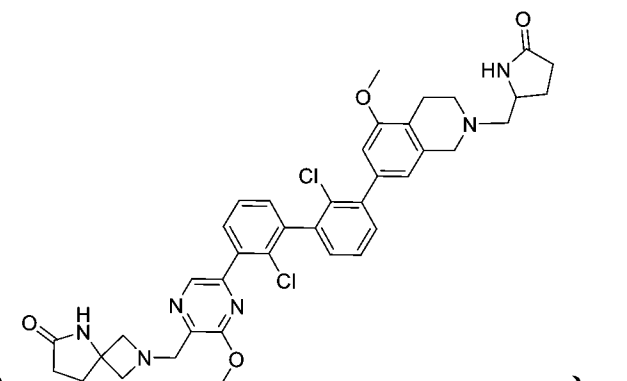
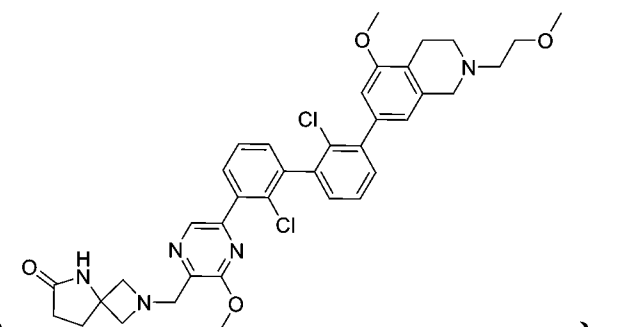
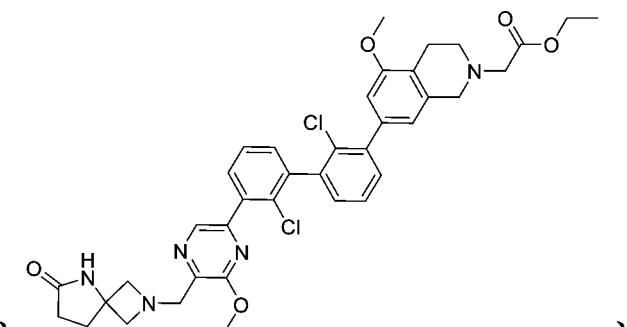
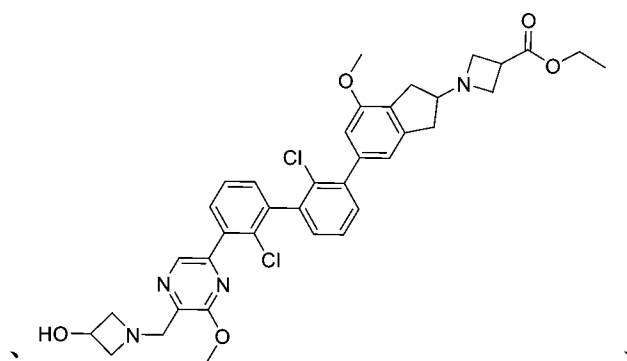


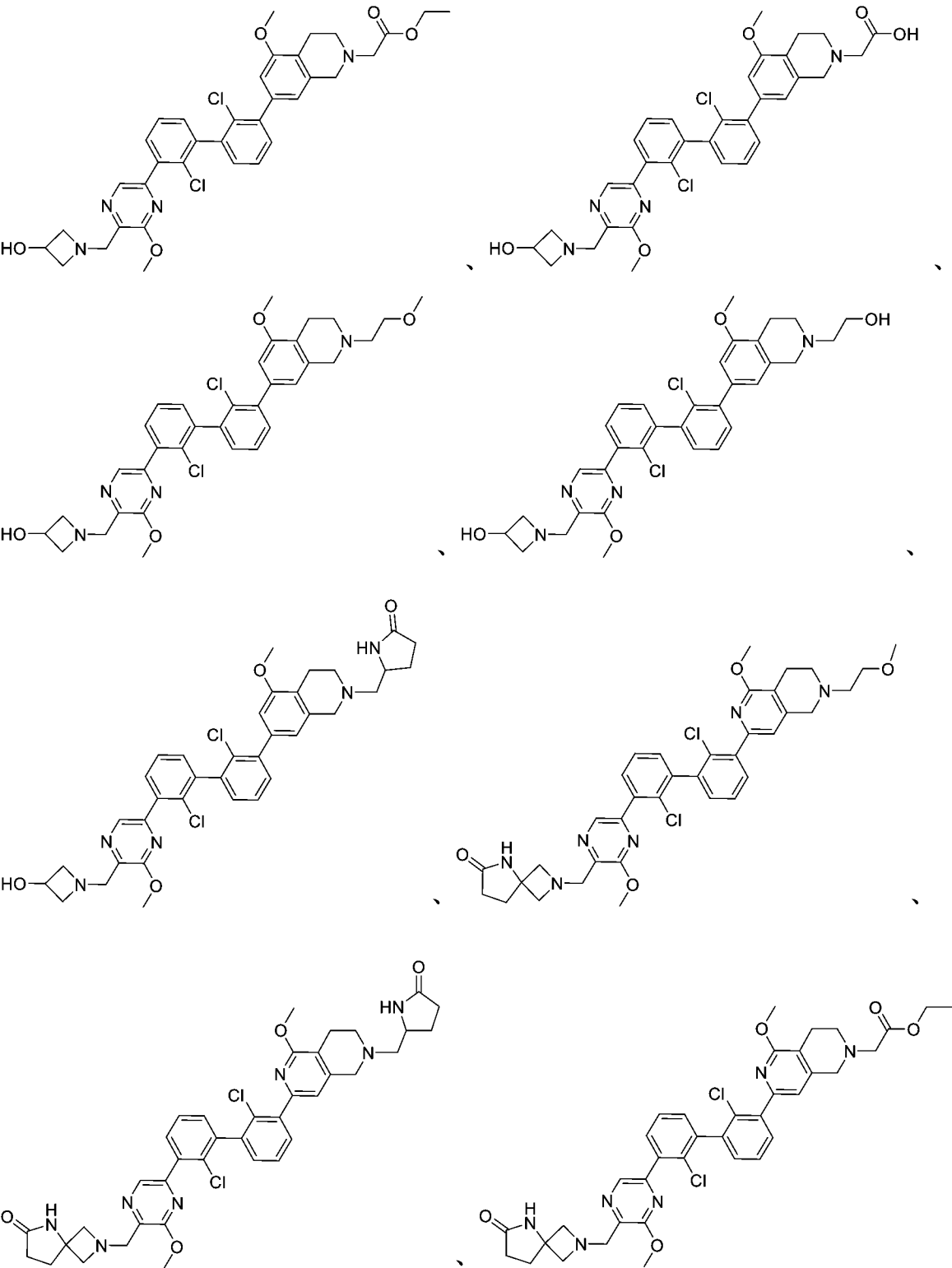


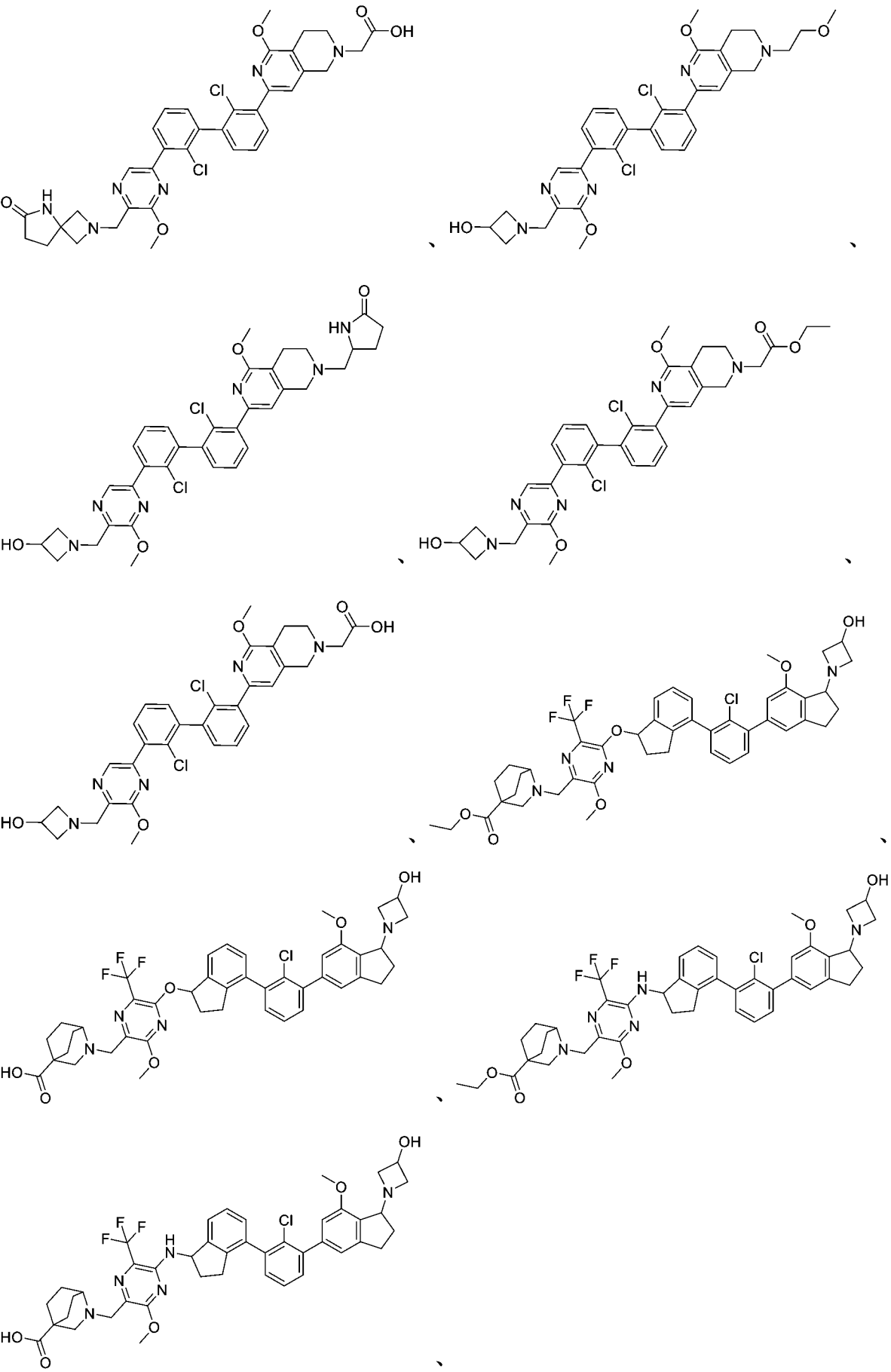


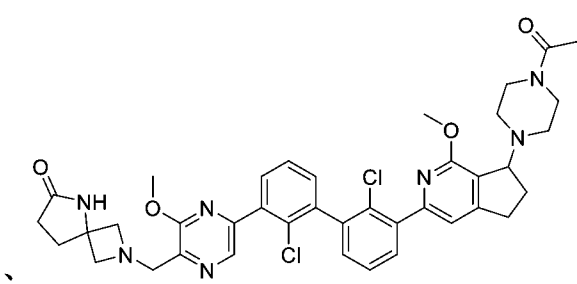
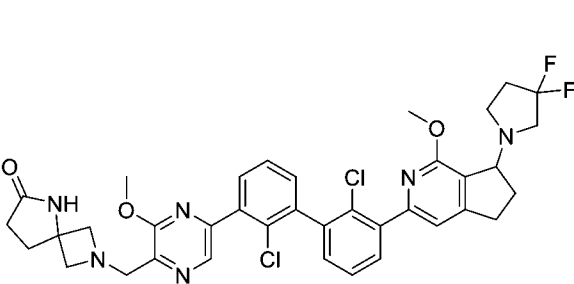
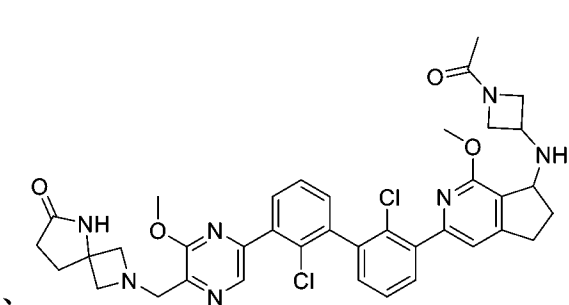
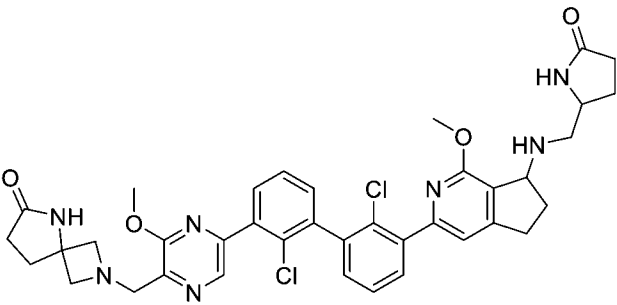
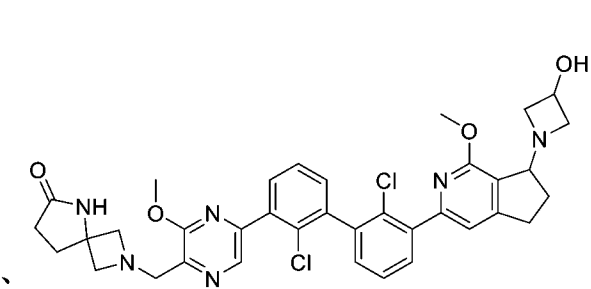
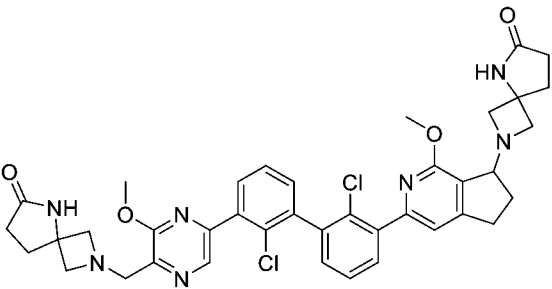
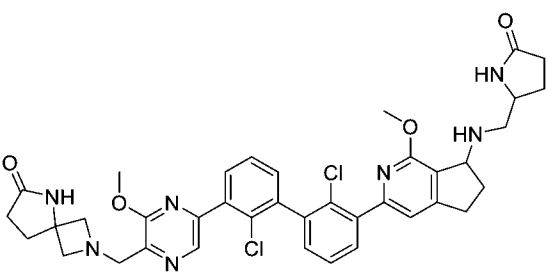
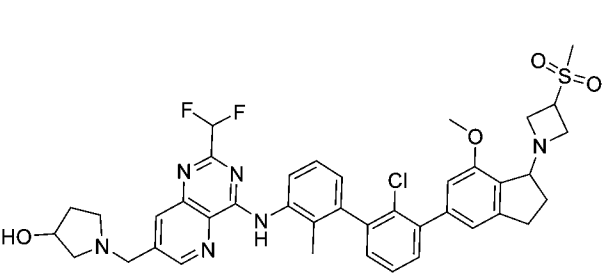
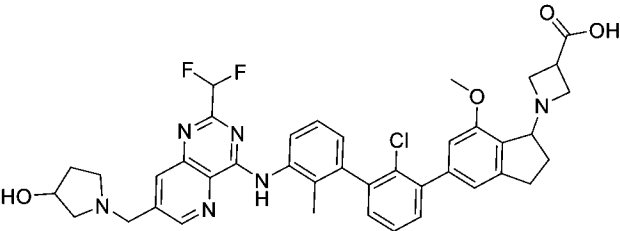
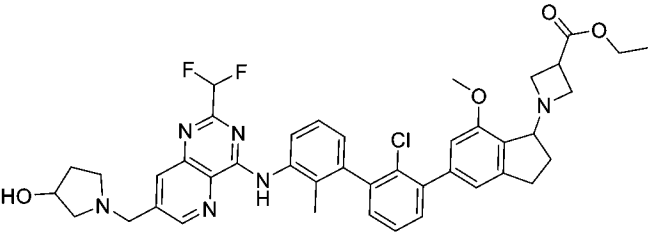


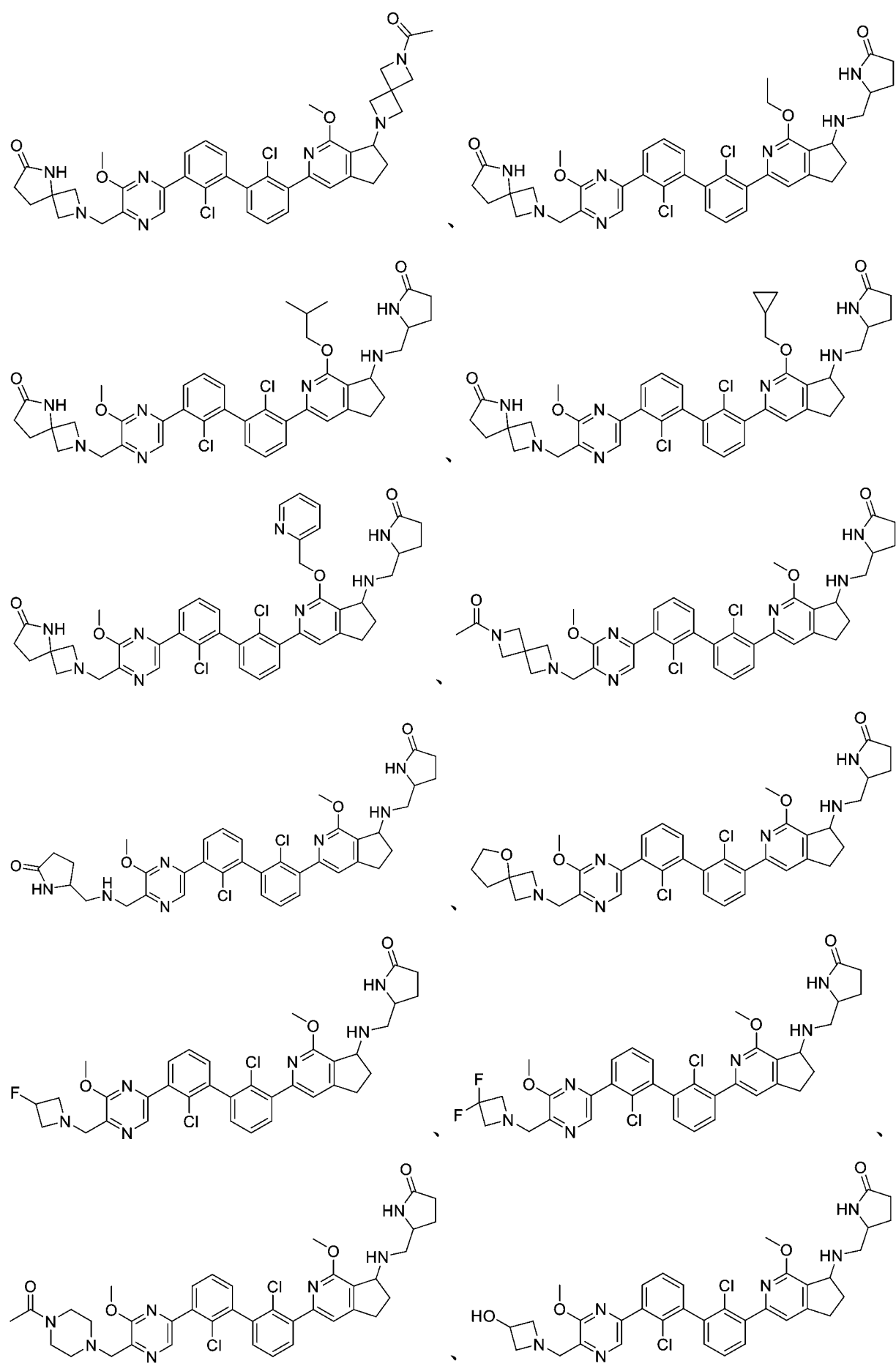


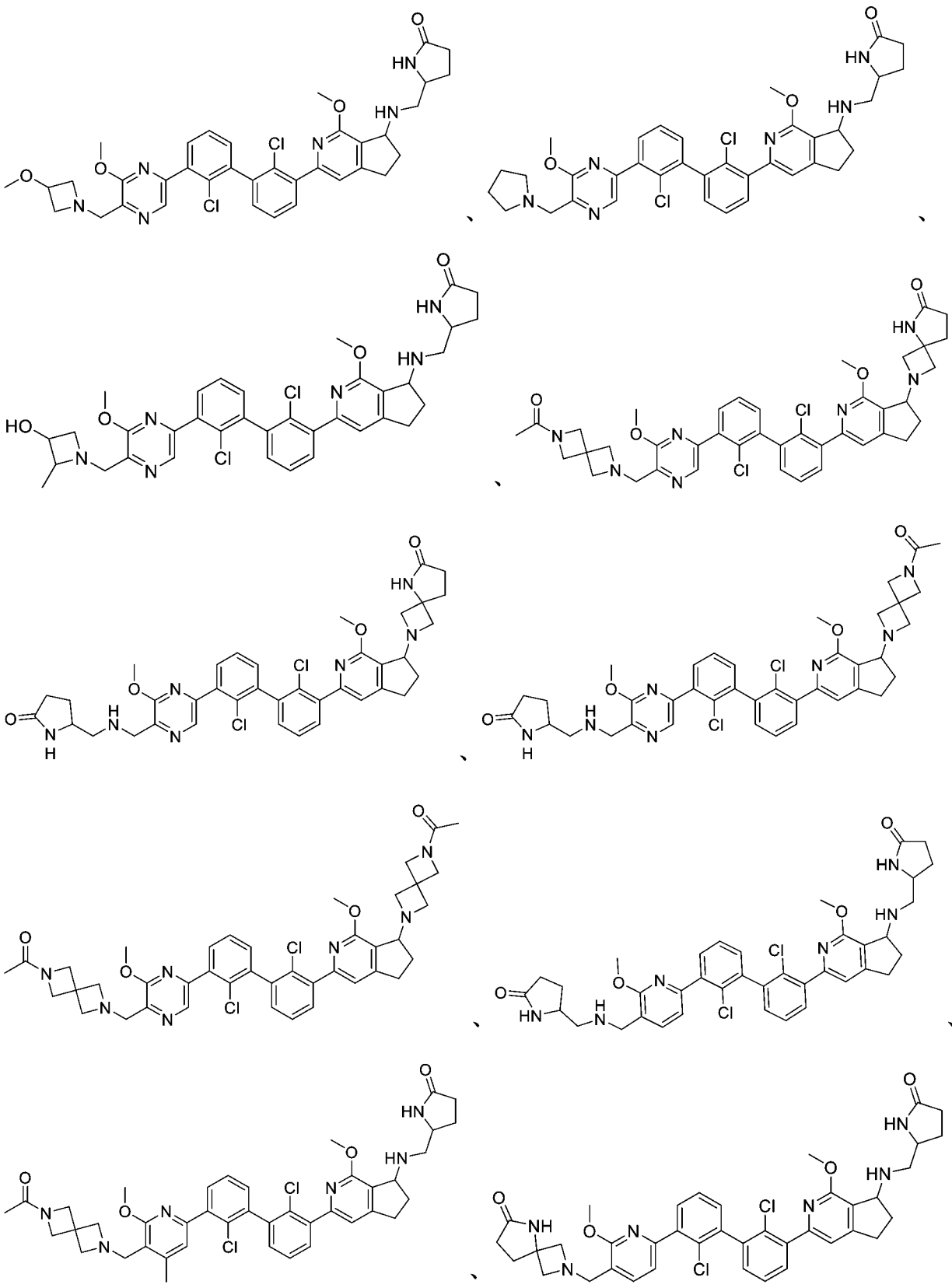


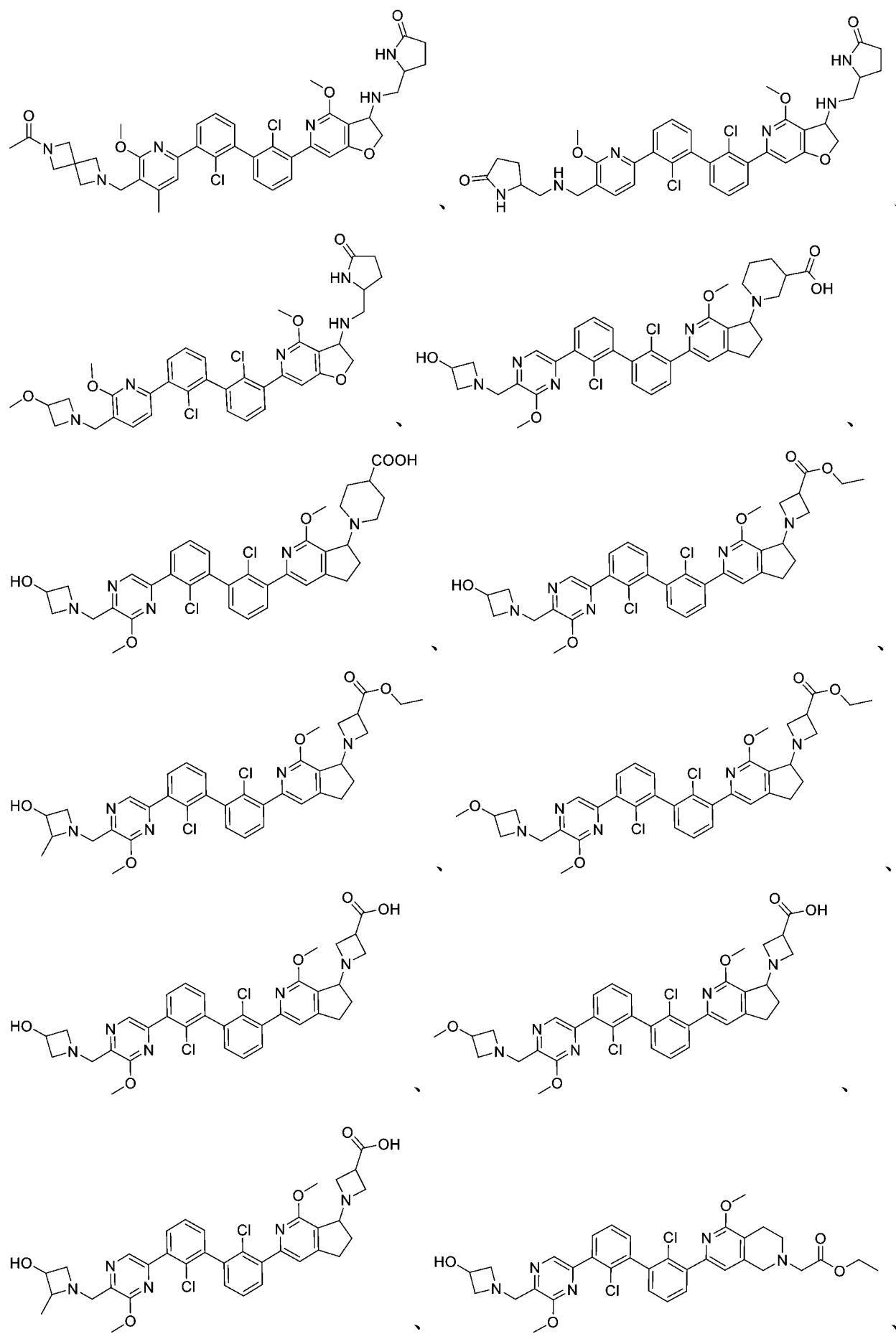


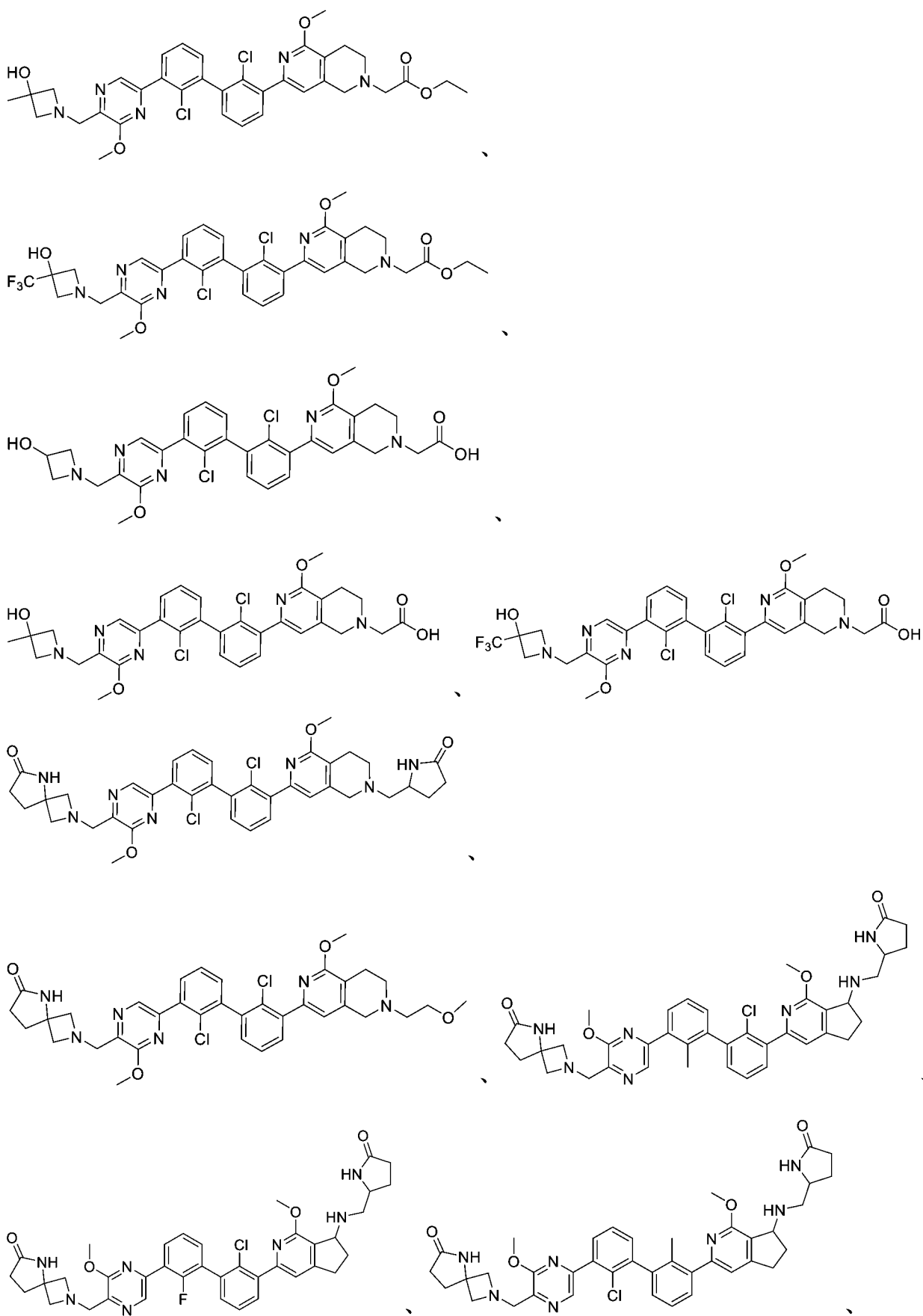


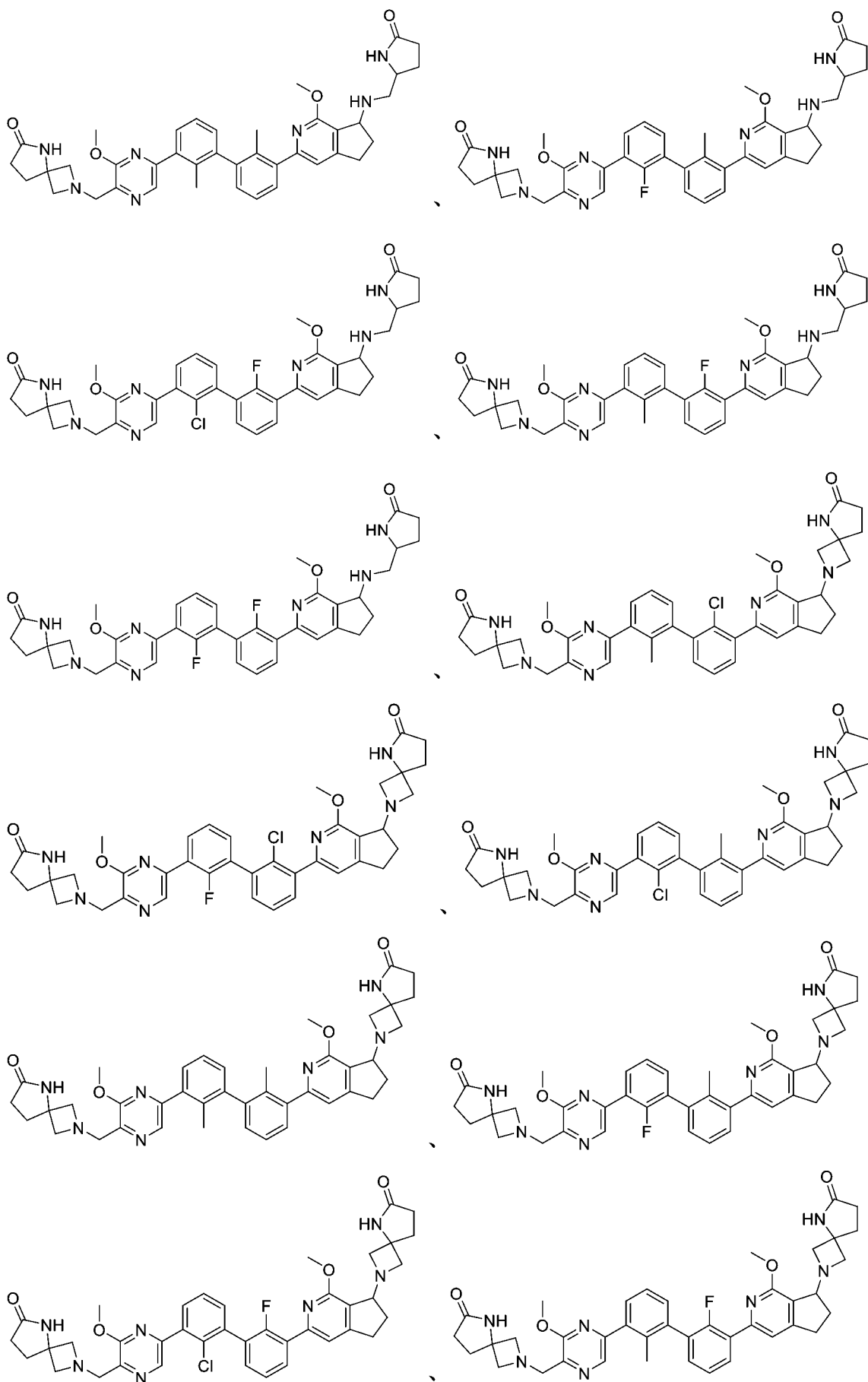


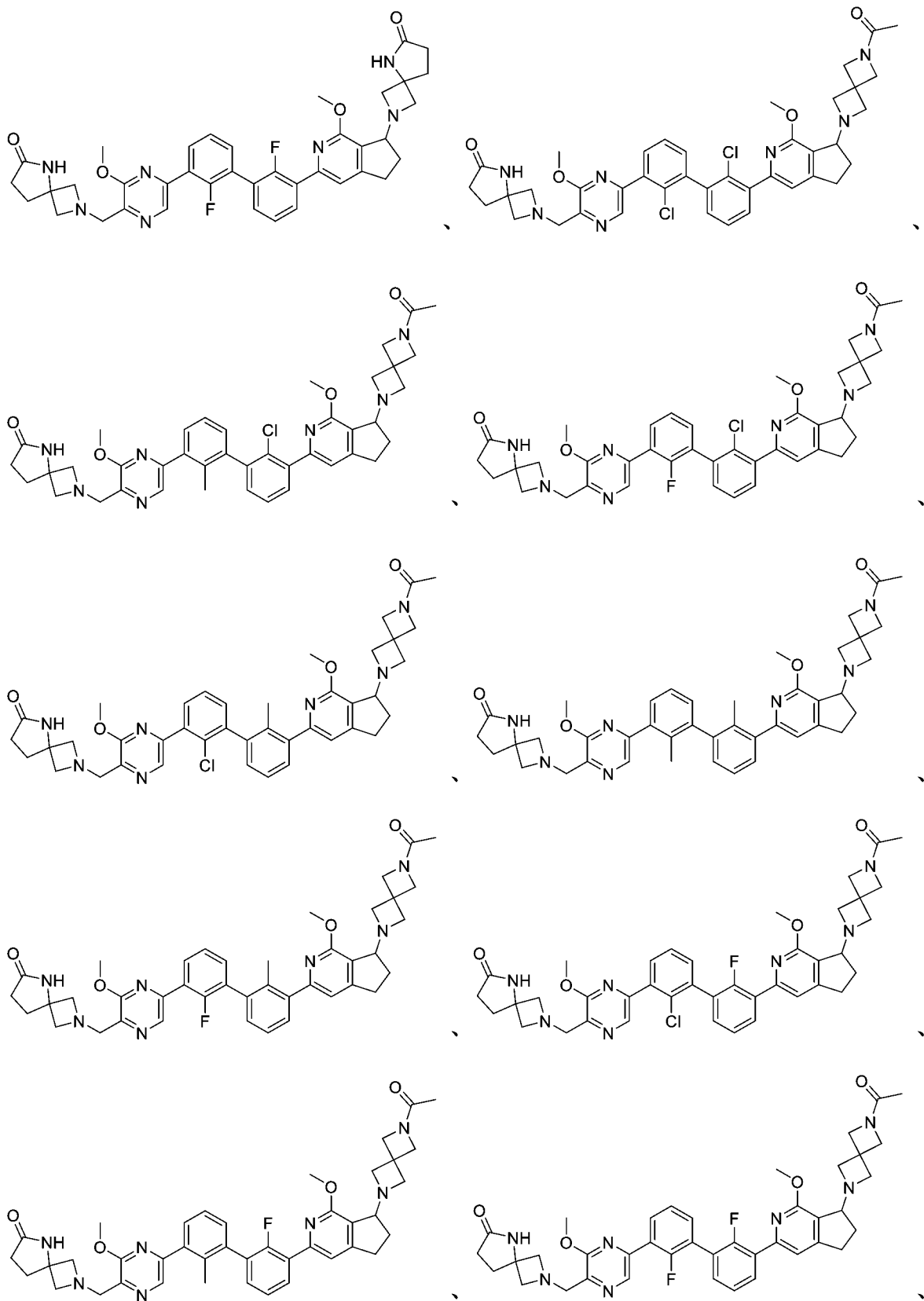


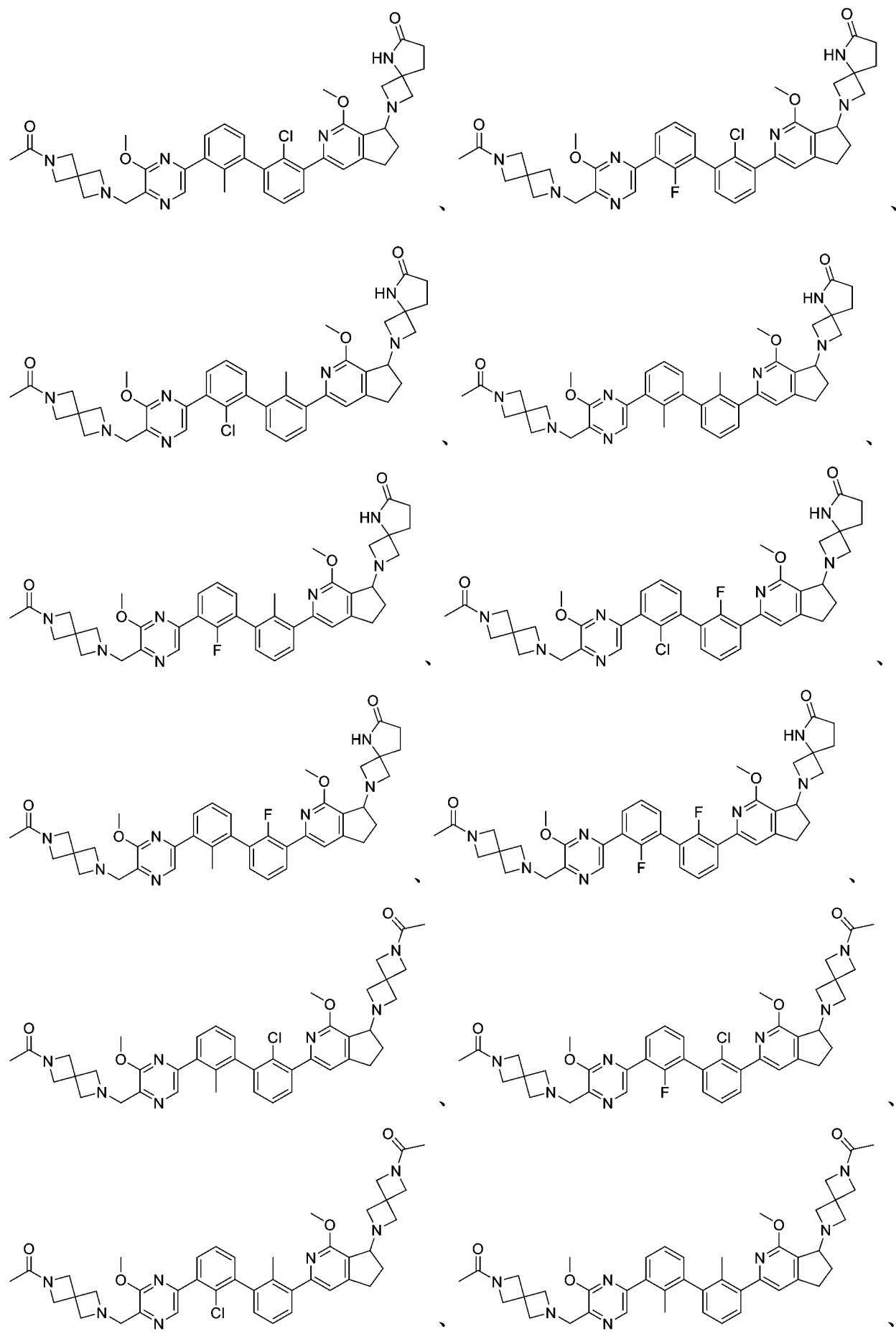


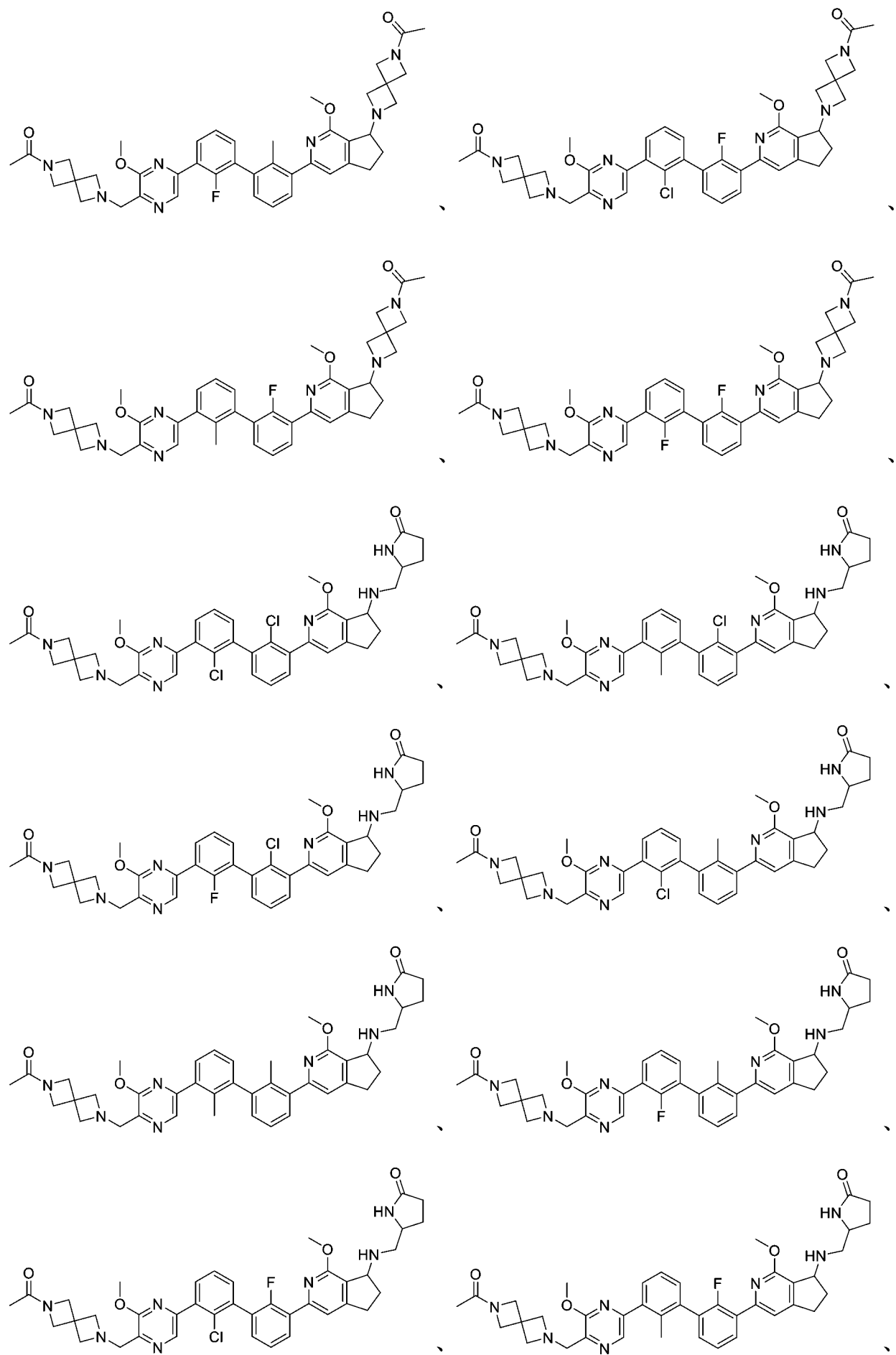


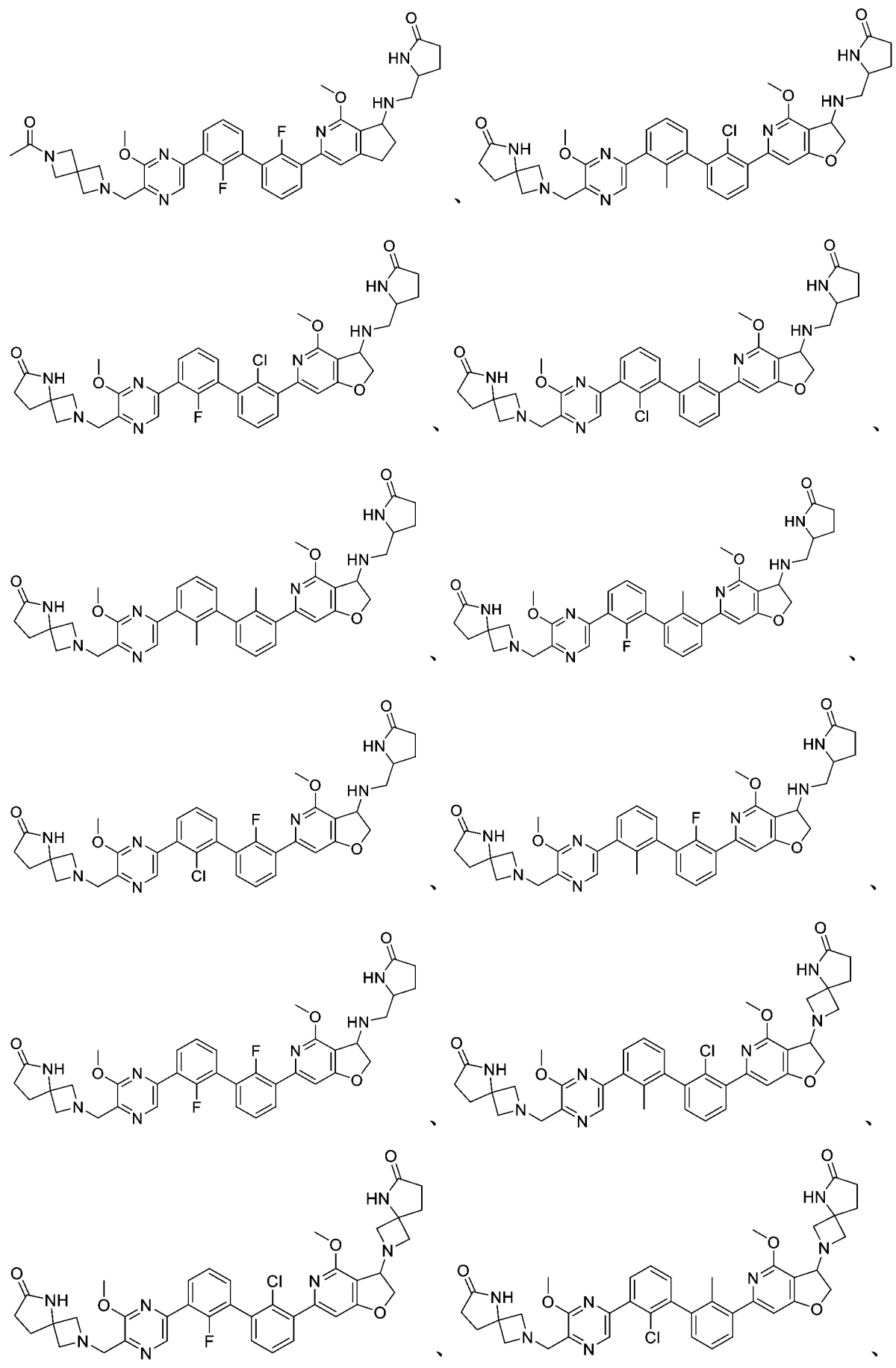


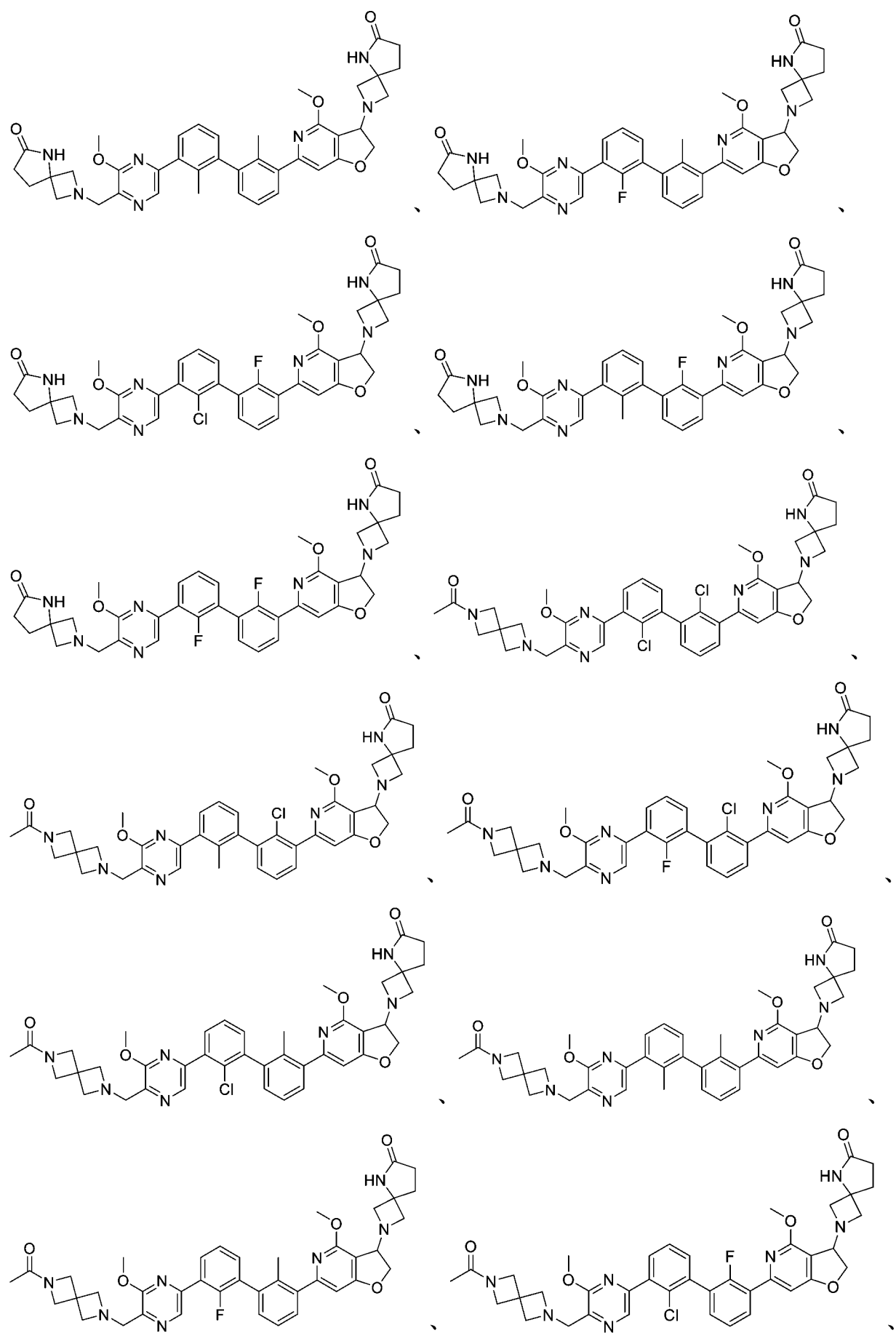


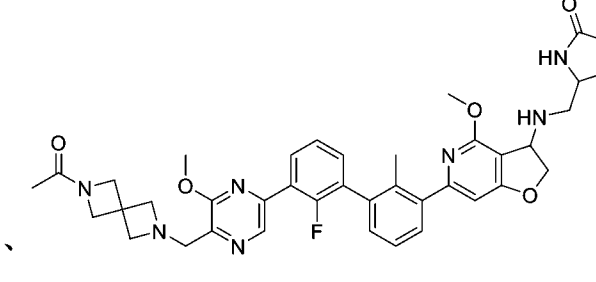
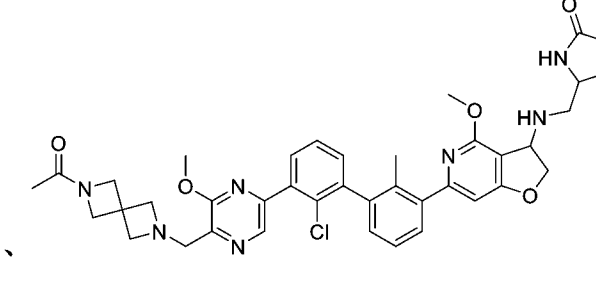
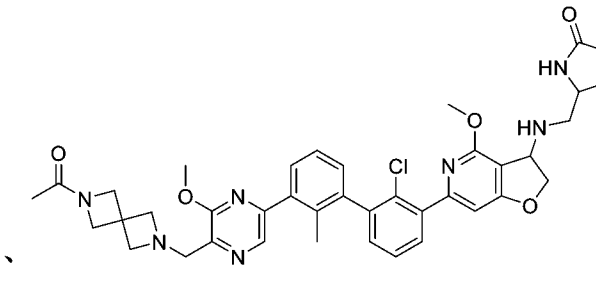
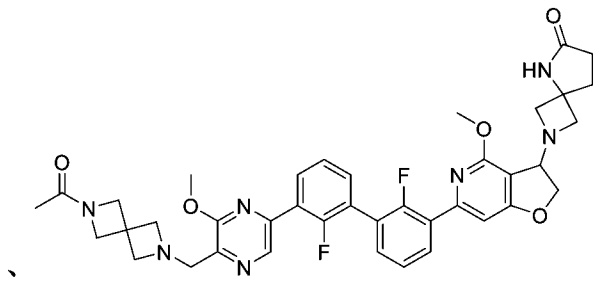


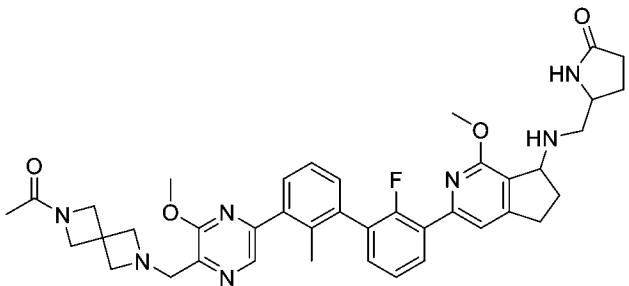




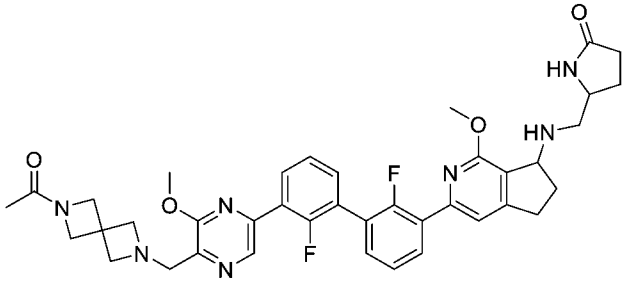






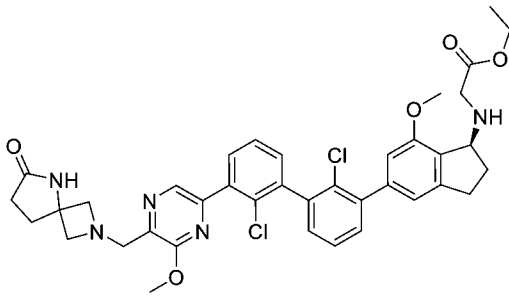


、及

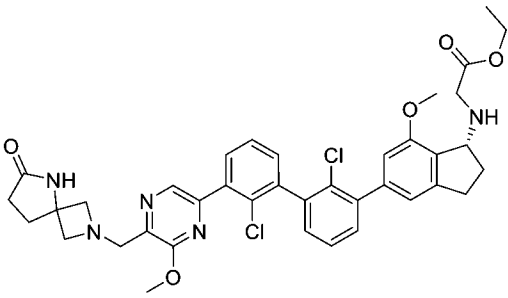


、或任何前述者的醫藥上可接受之鹽。

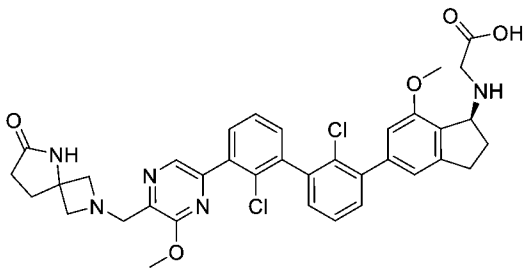
【請求項97】 如請求項1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其係選自由下列所組成之群組：



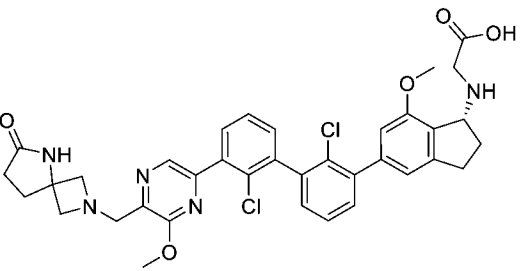
、



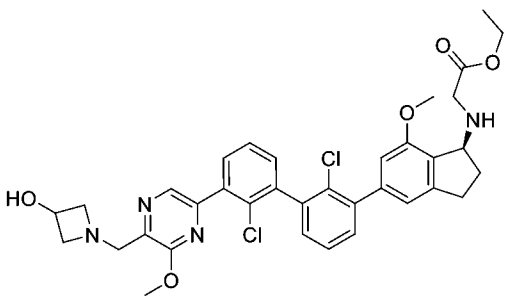
、



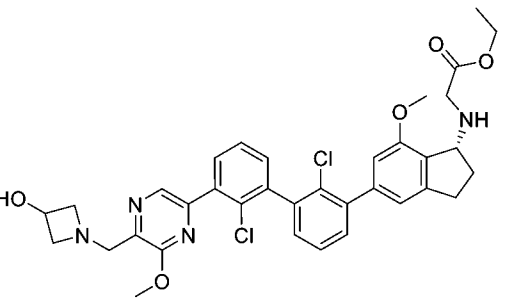
、



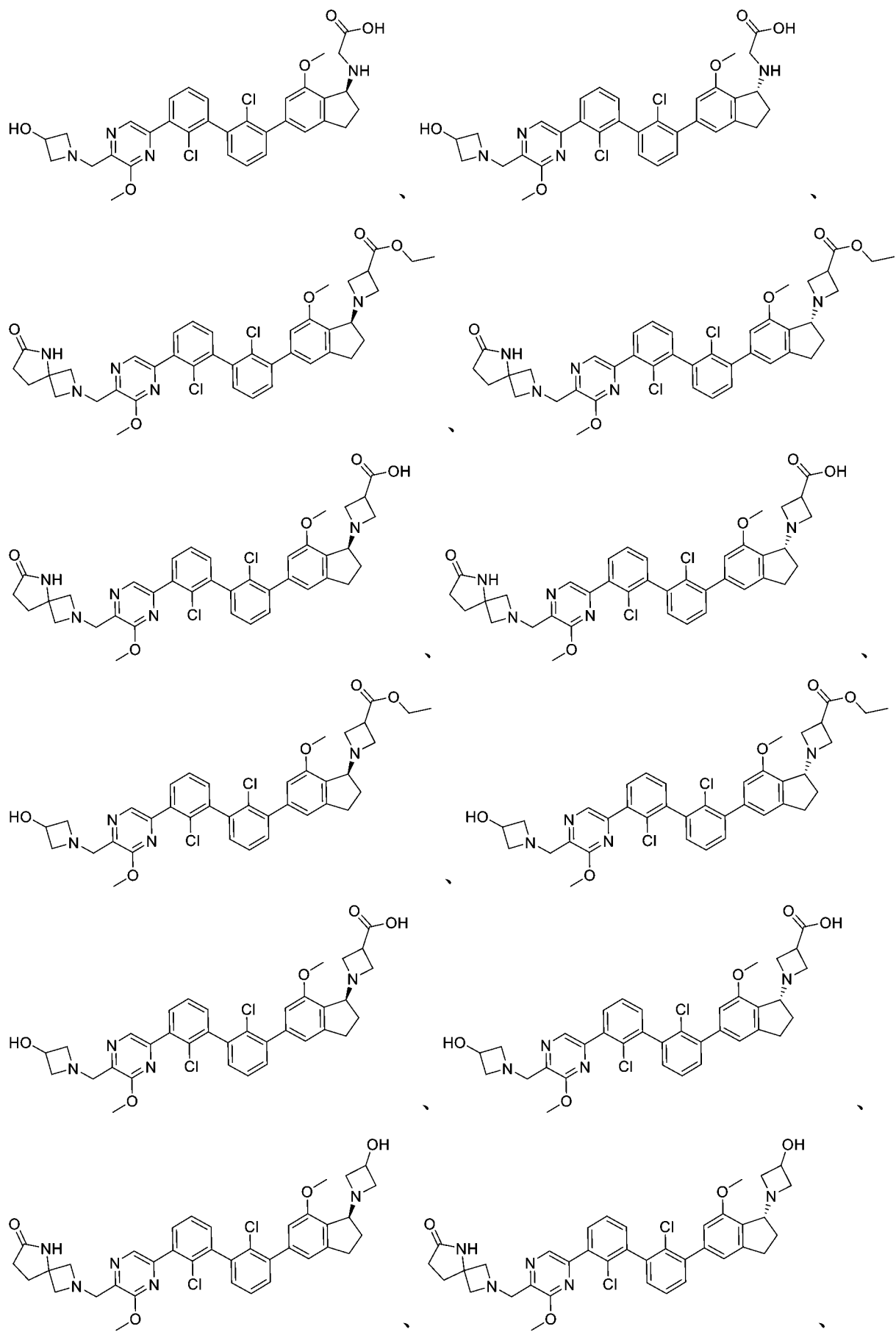
、

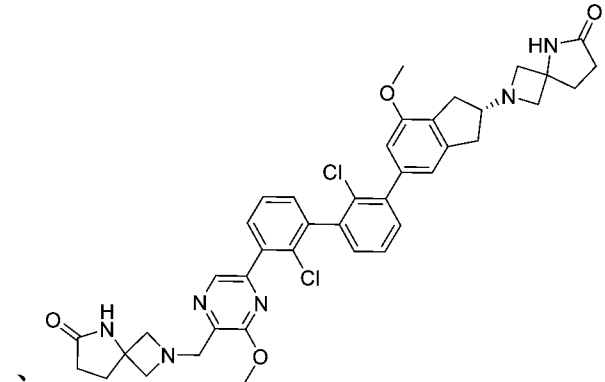
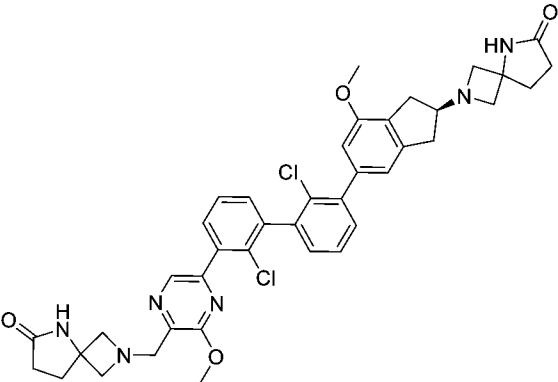
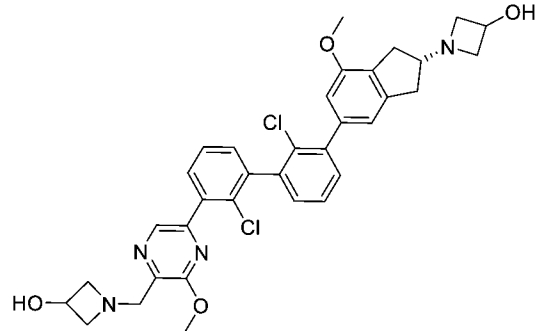
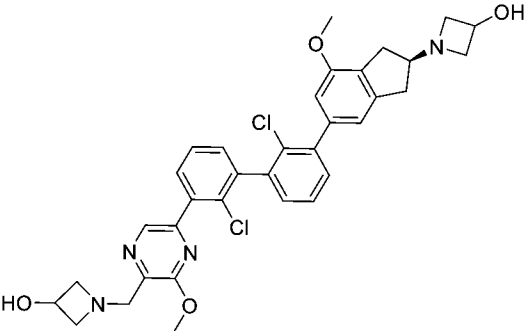
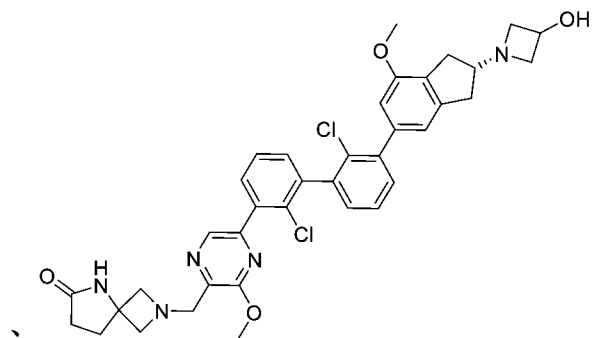
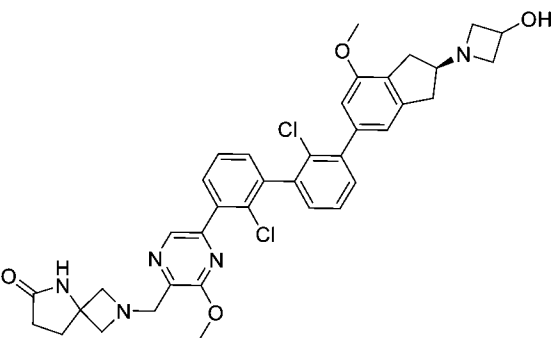
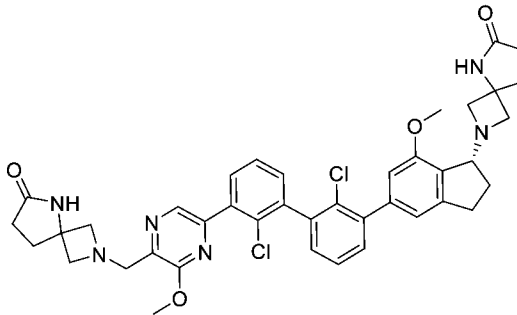
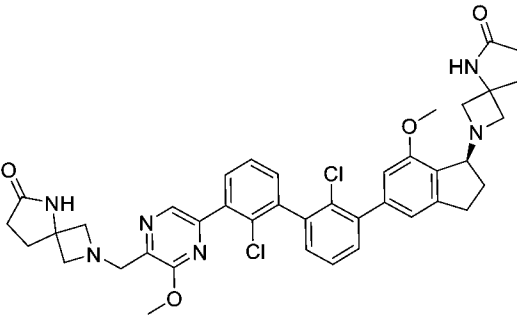
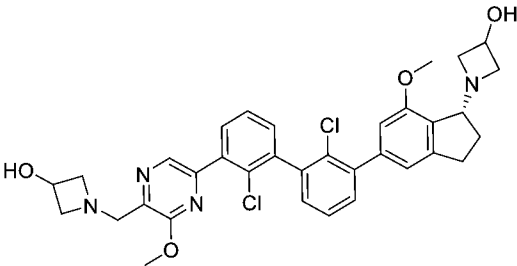
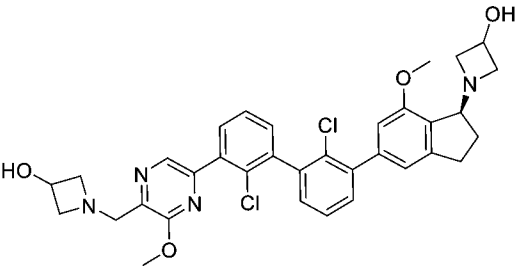


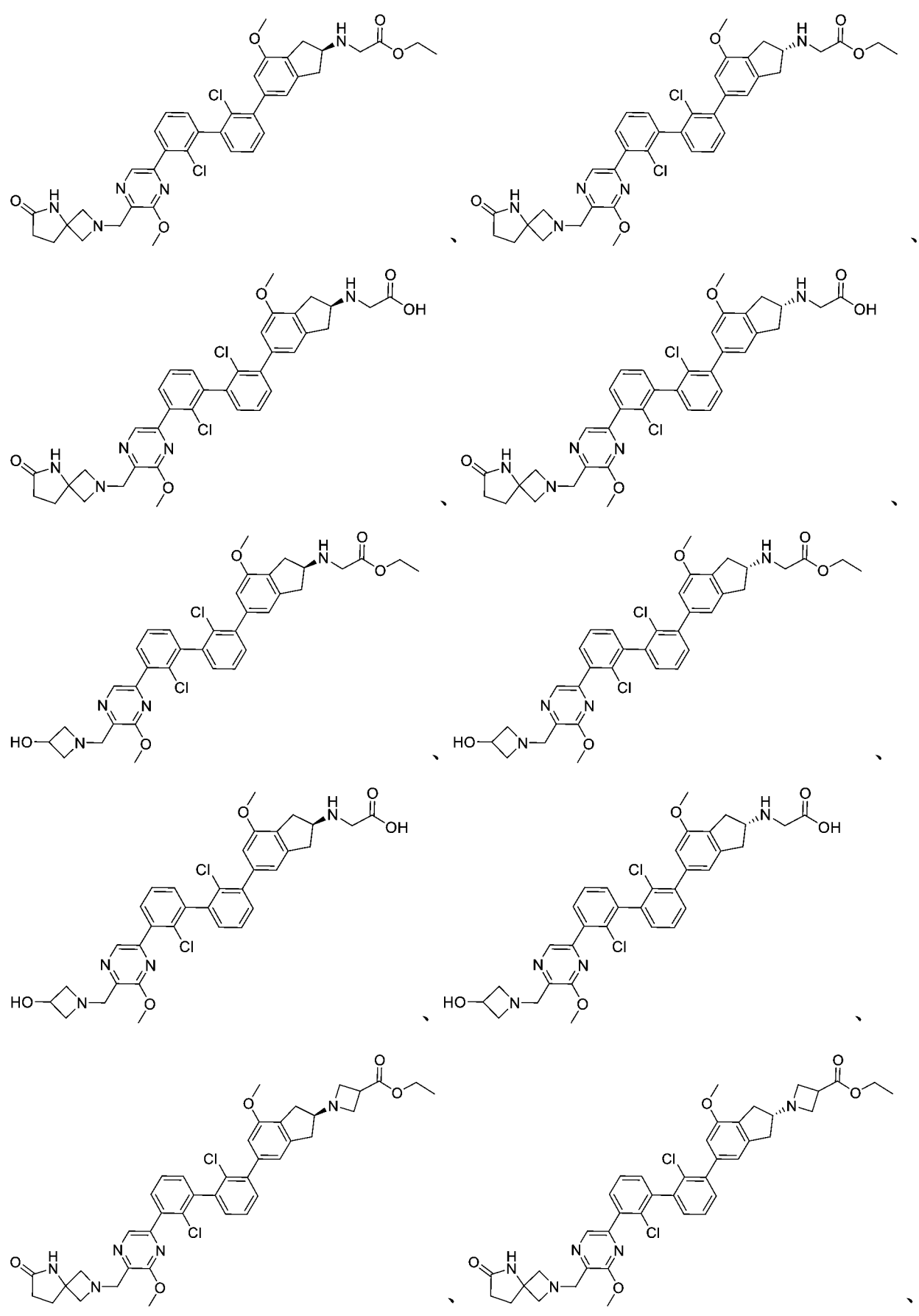
、

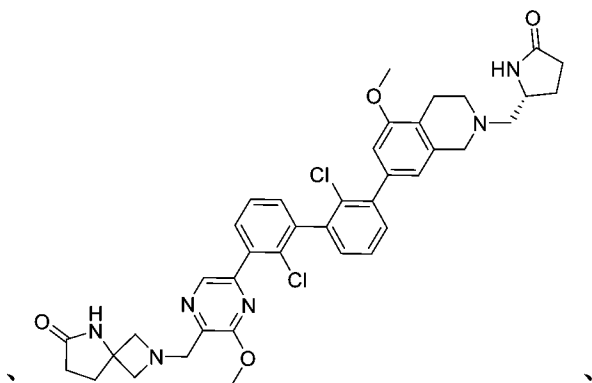
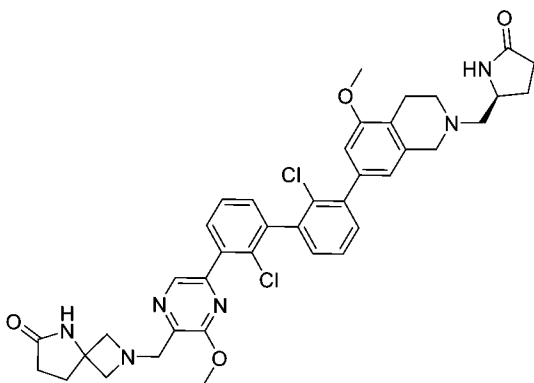
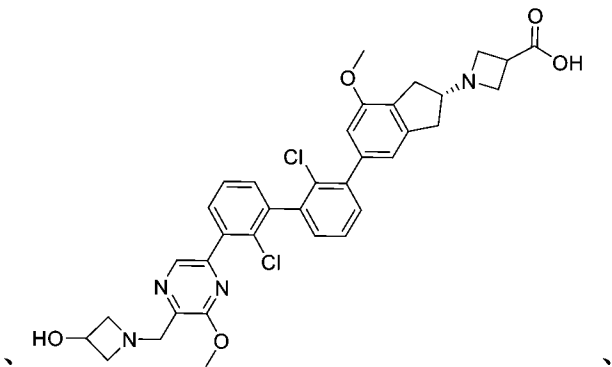
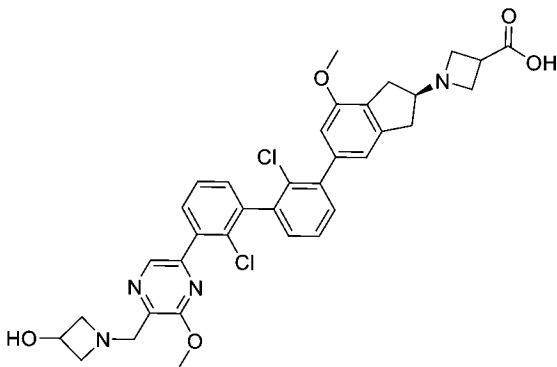
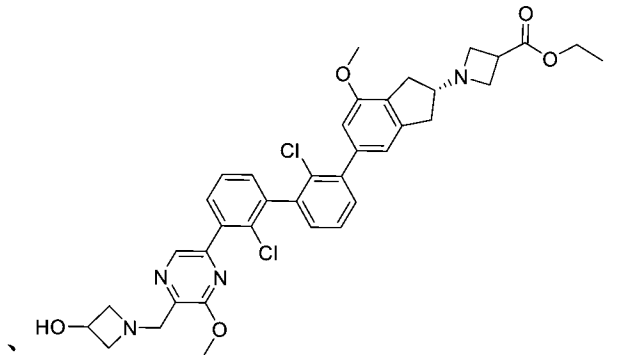
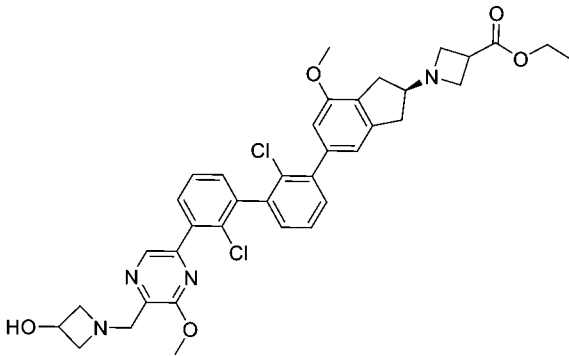
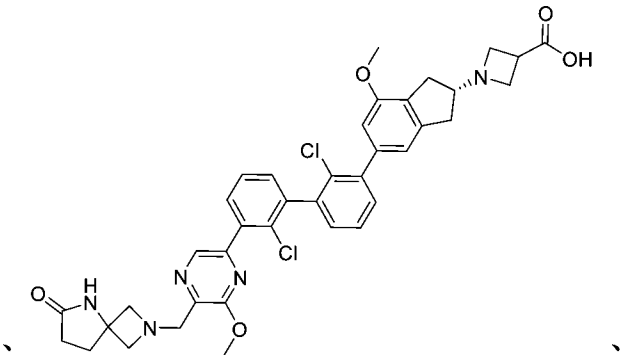
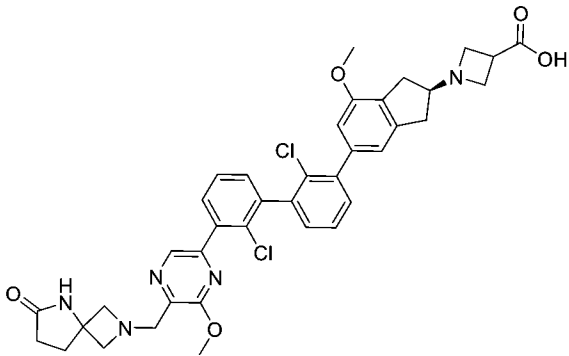


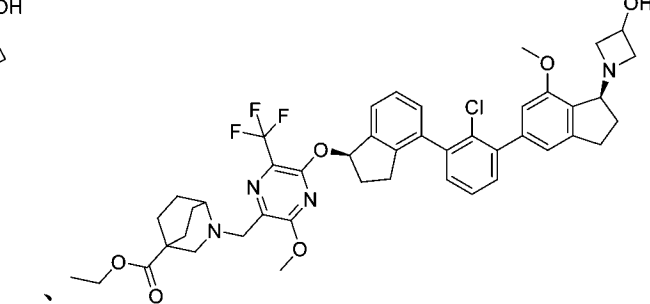
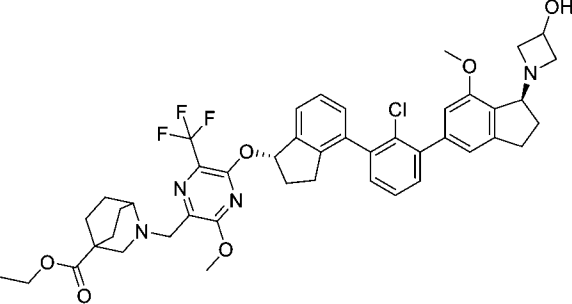
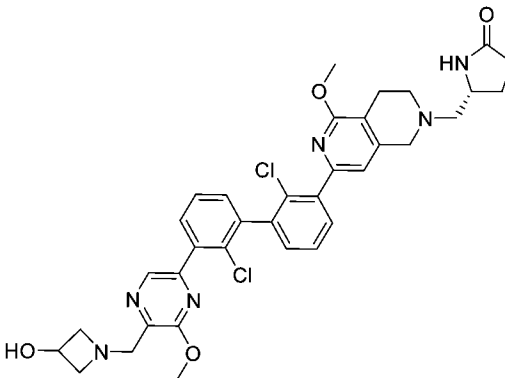
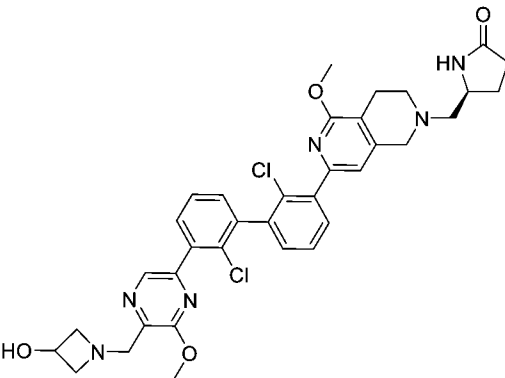
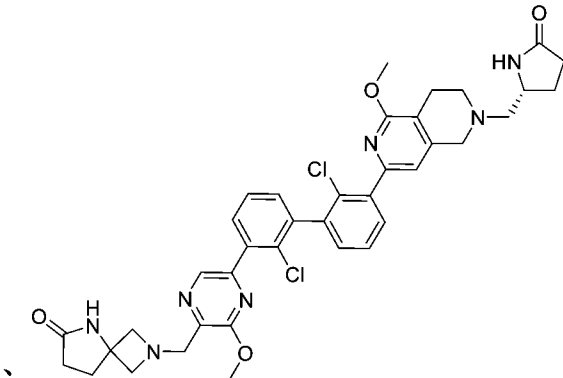
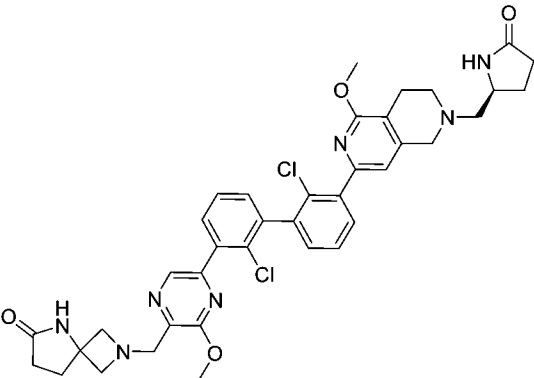
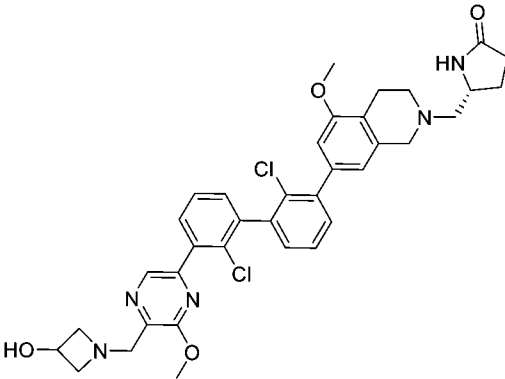
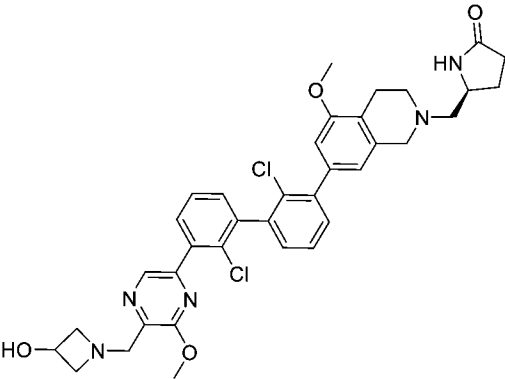
、

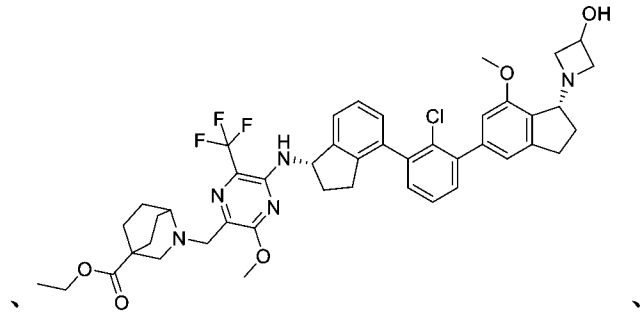
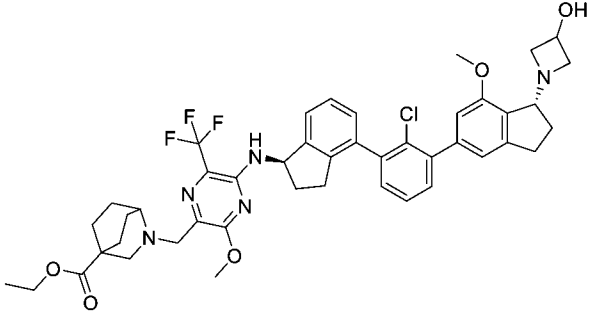
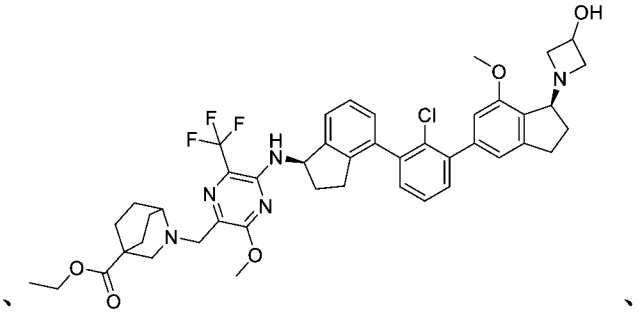
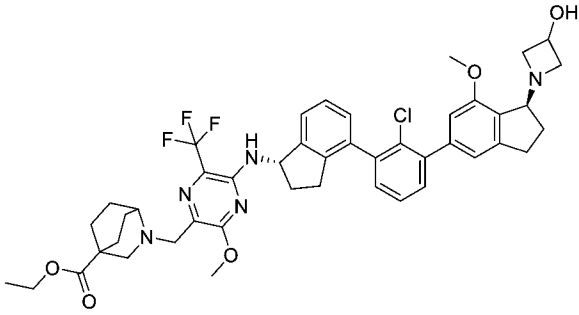
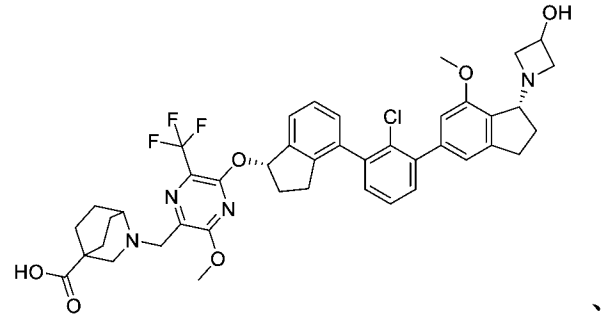
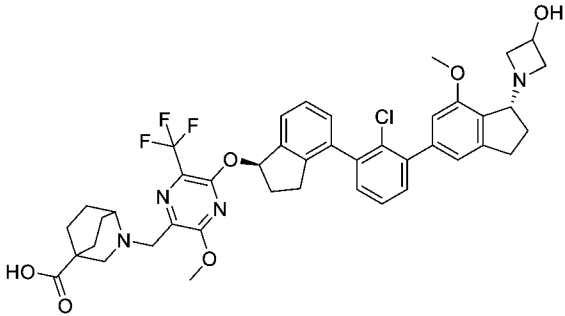
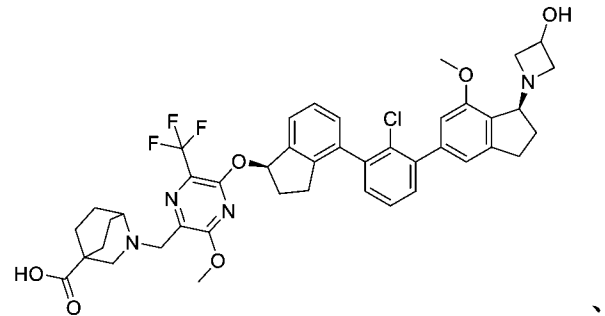
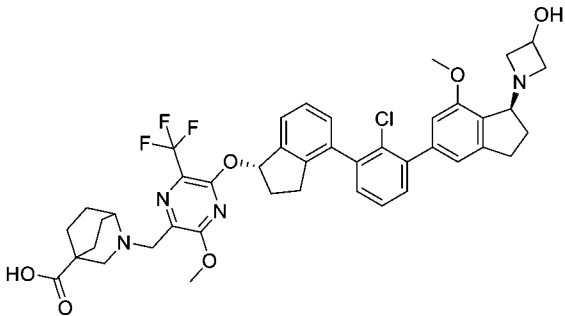
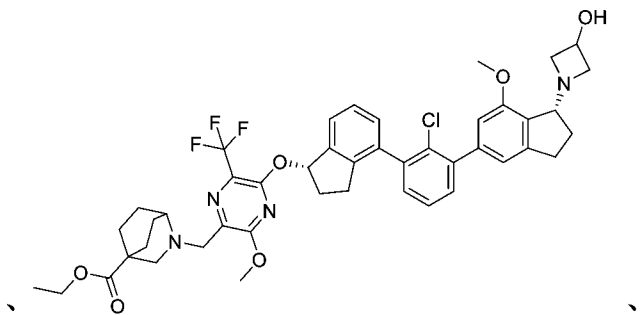
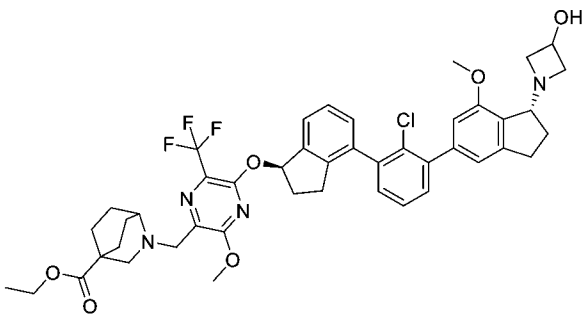


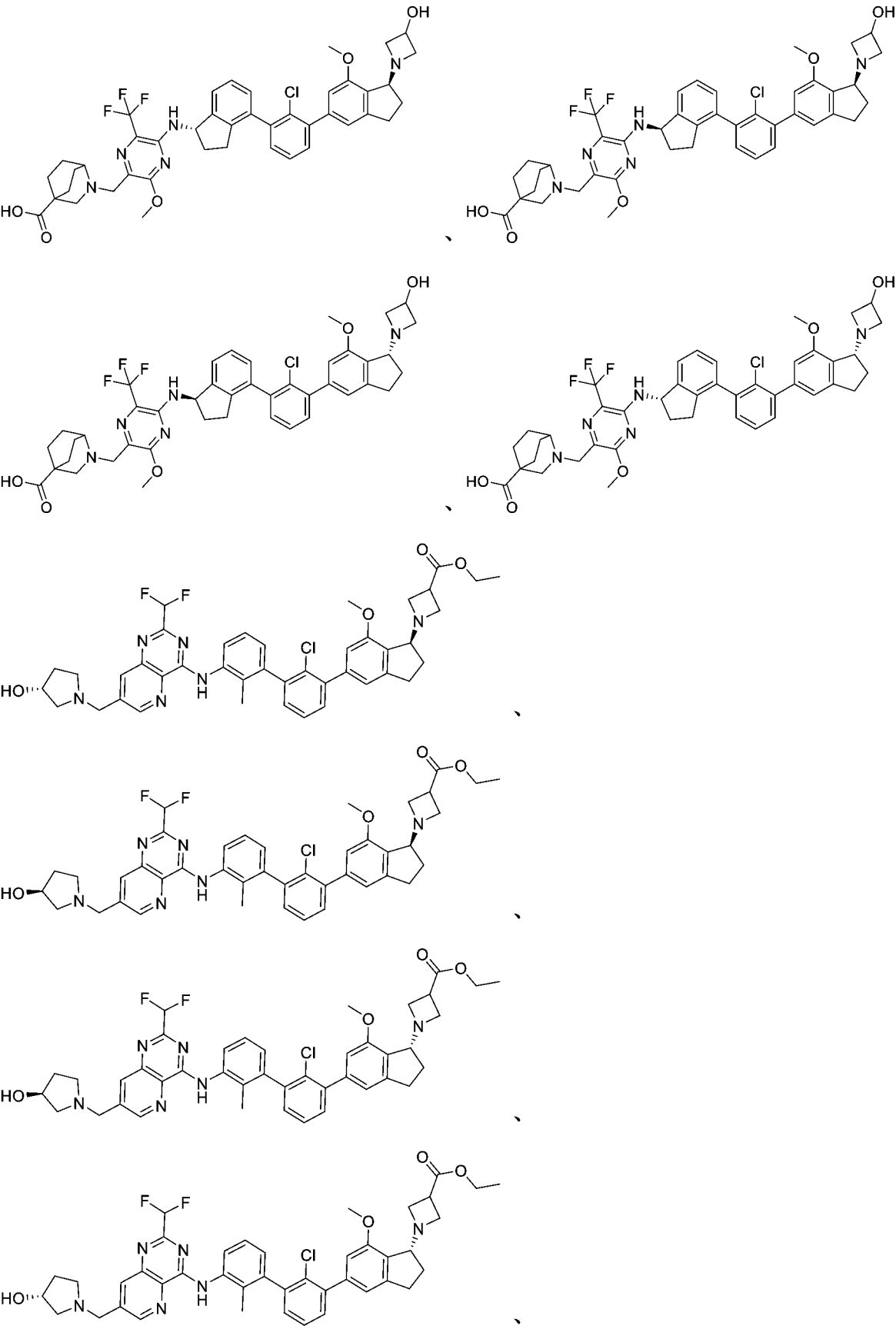


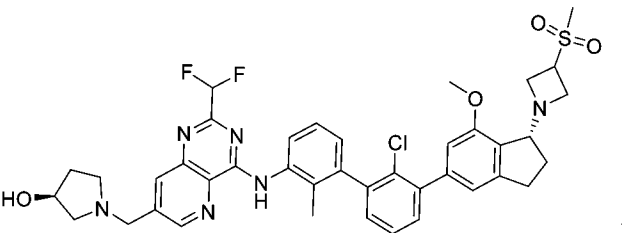
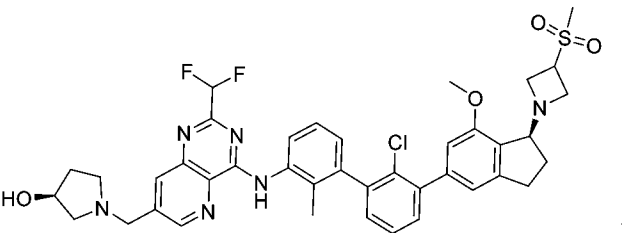
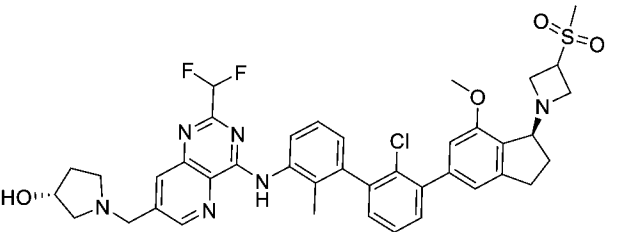
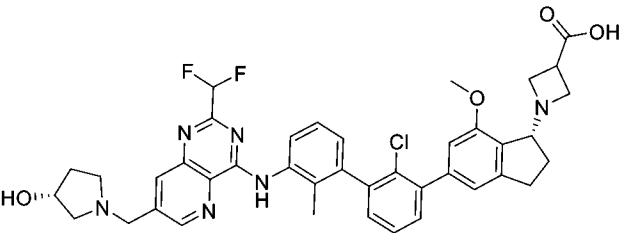
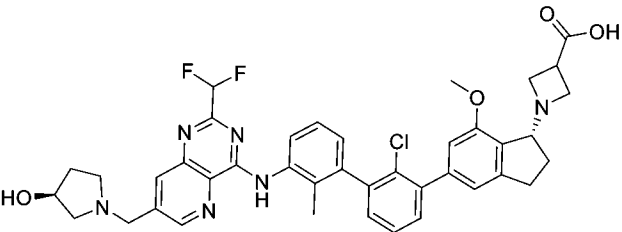
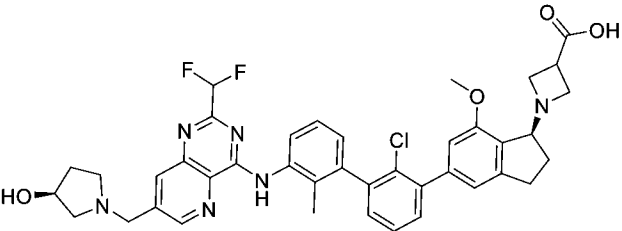
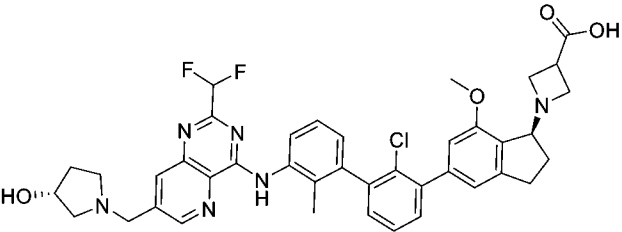


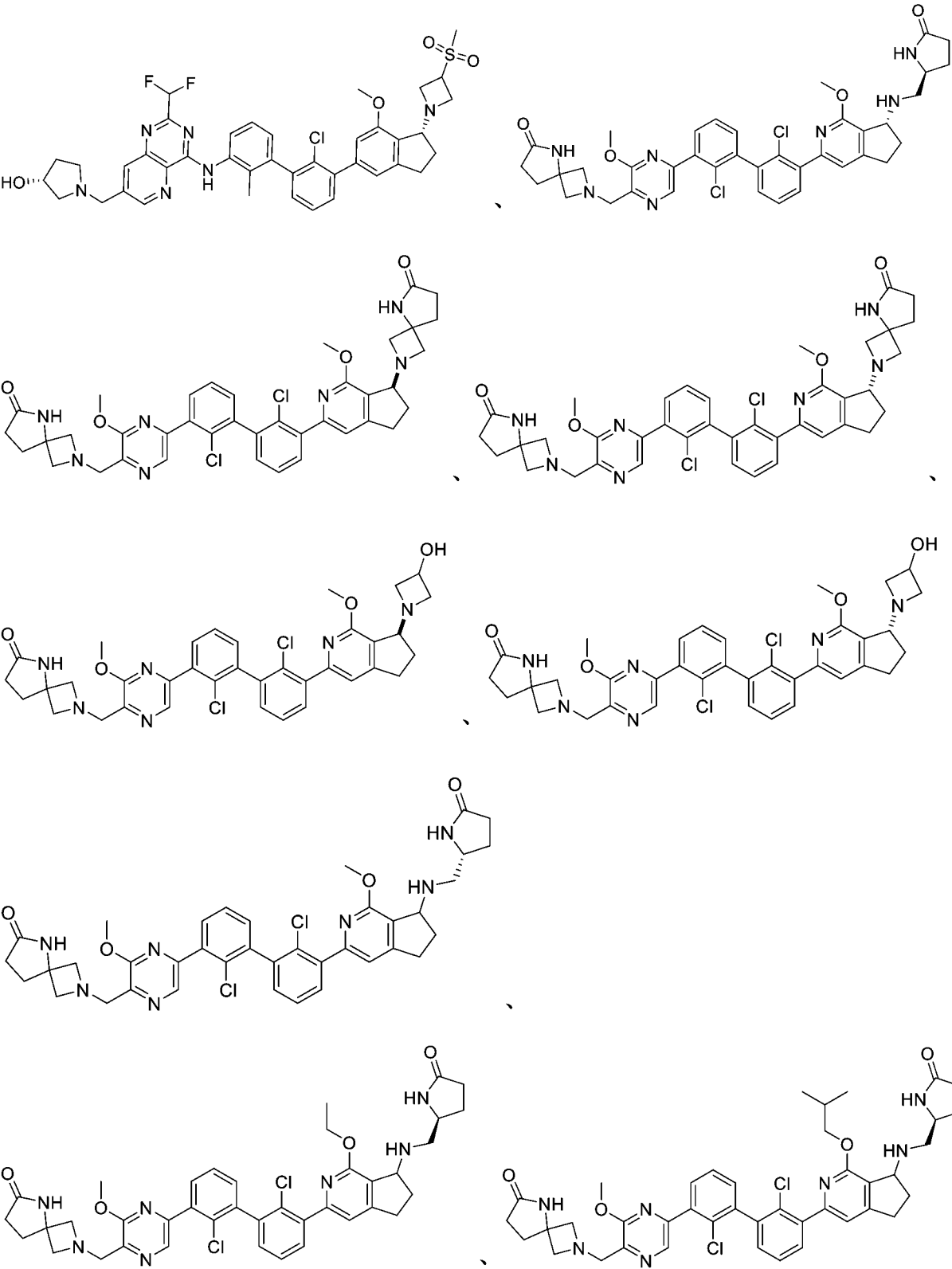


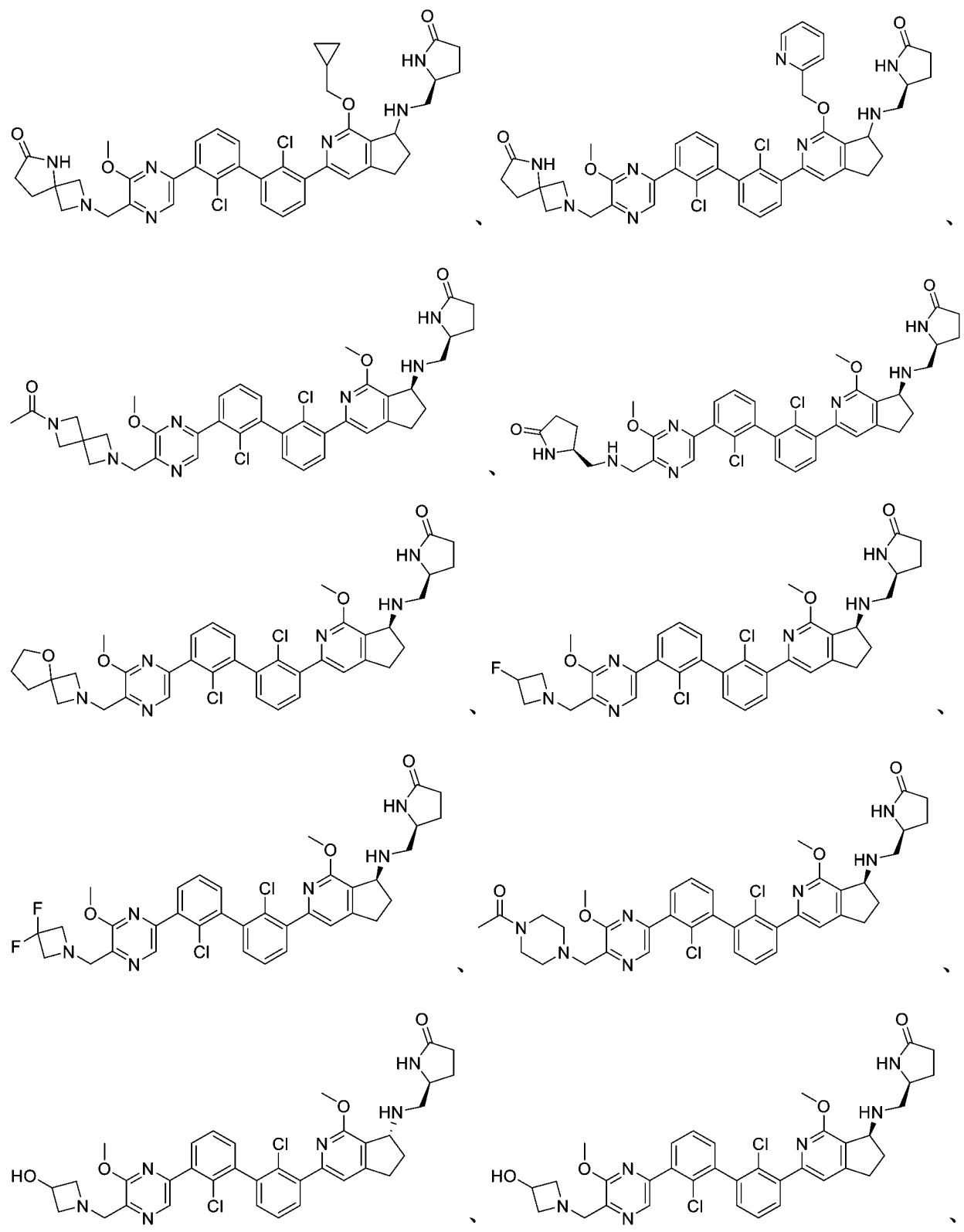


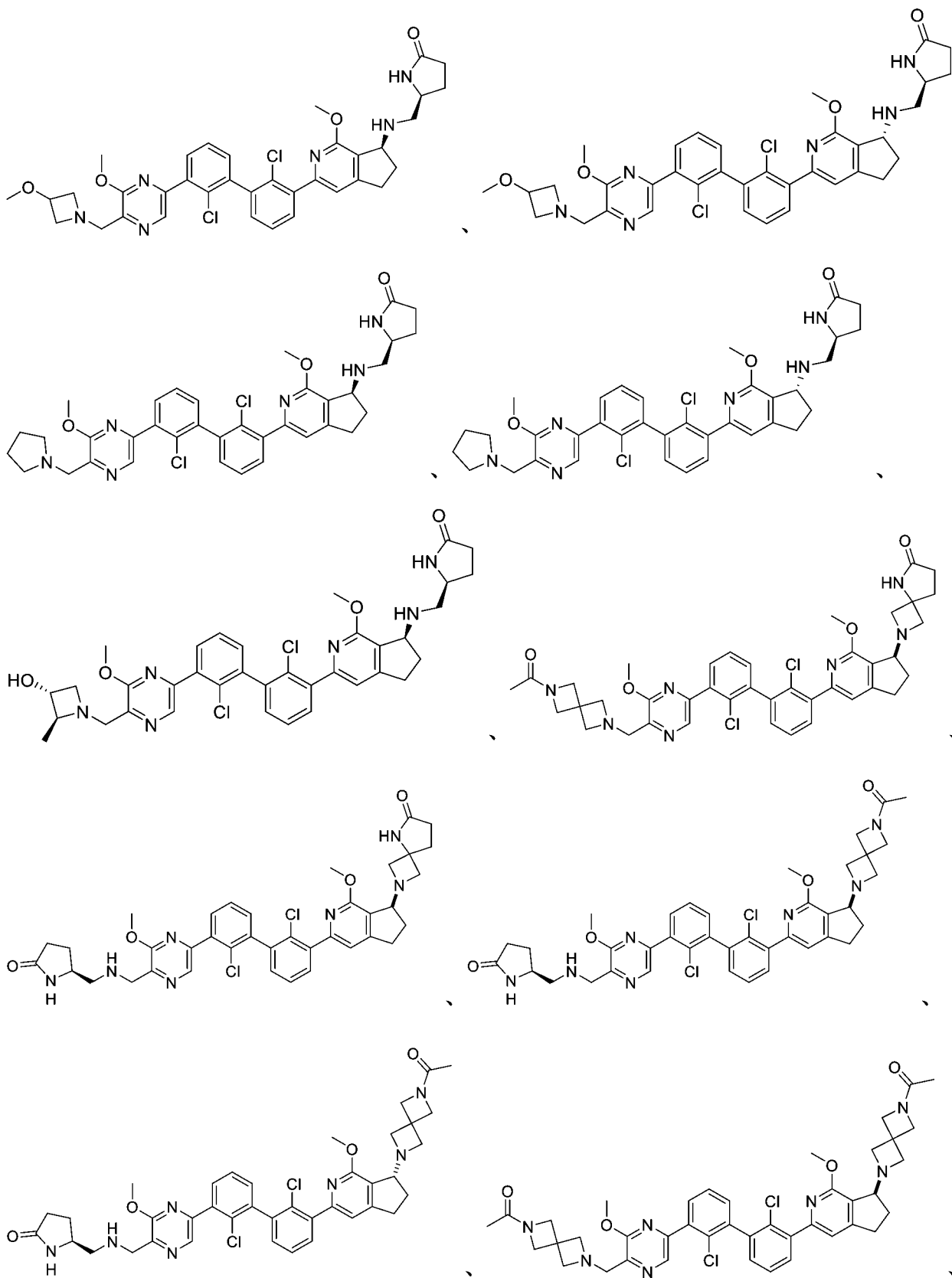


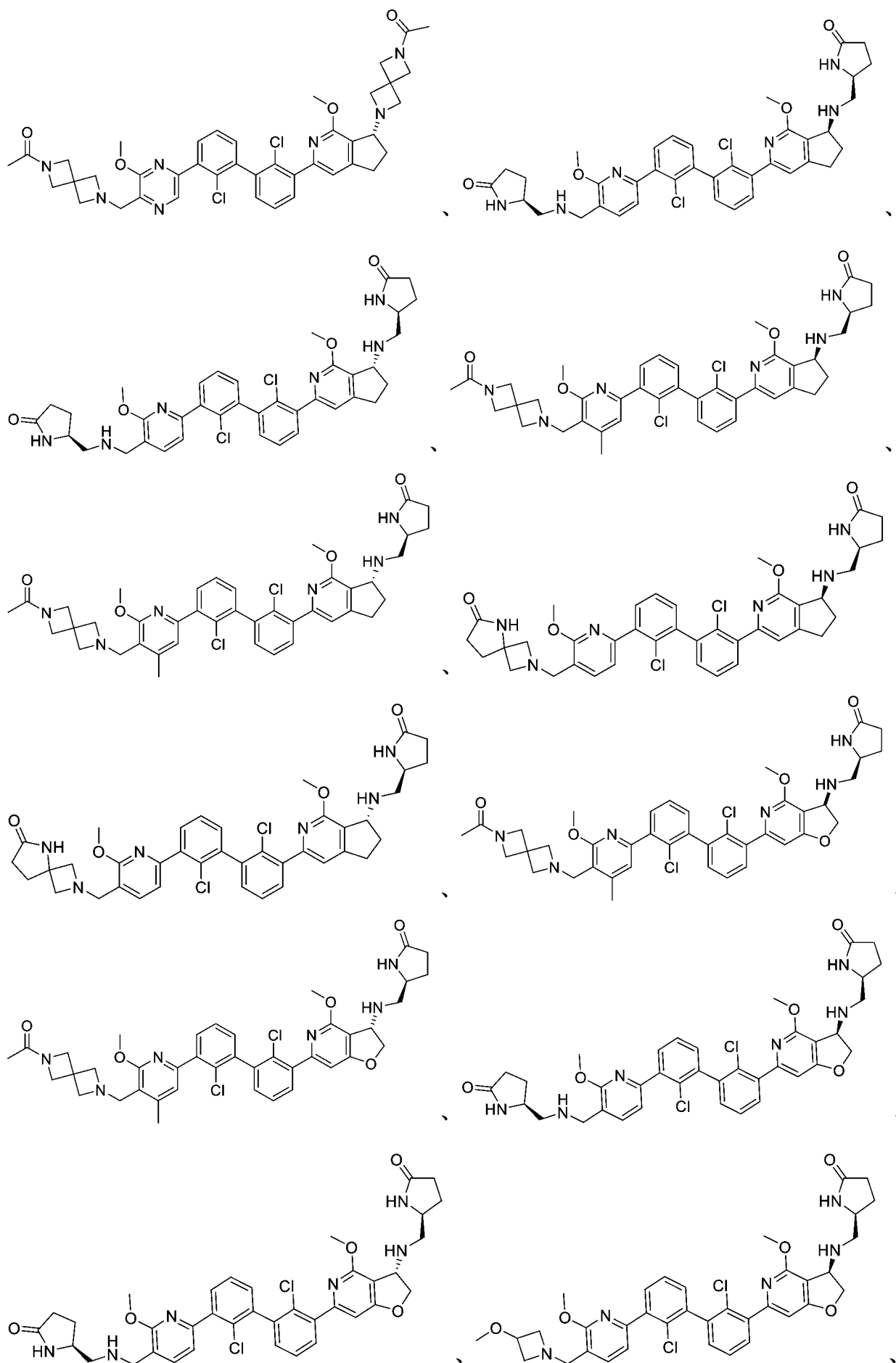


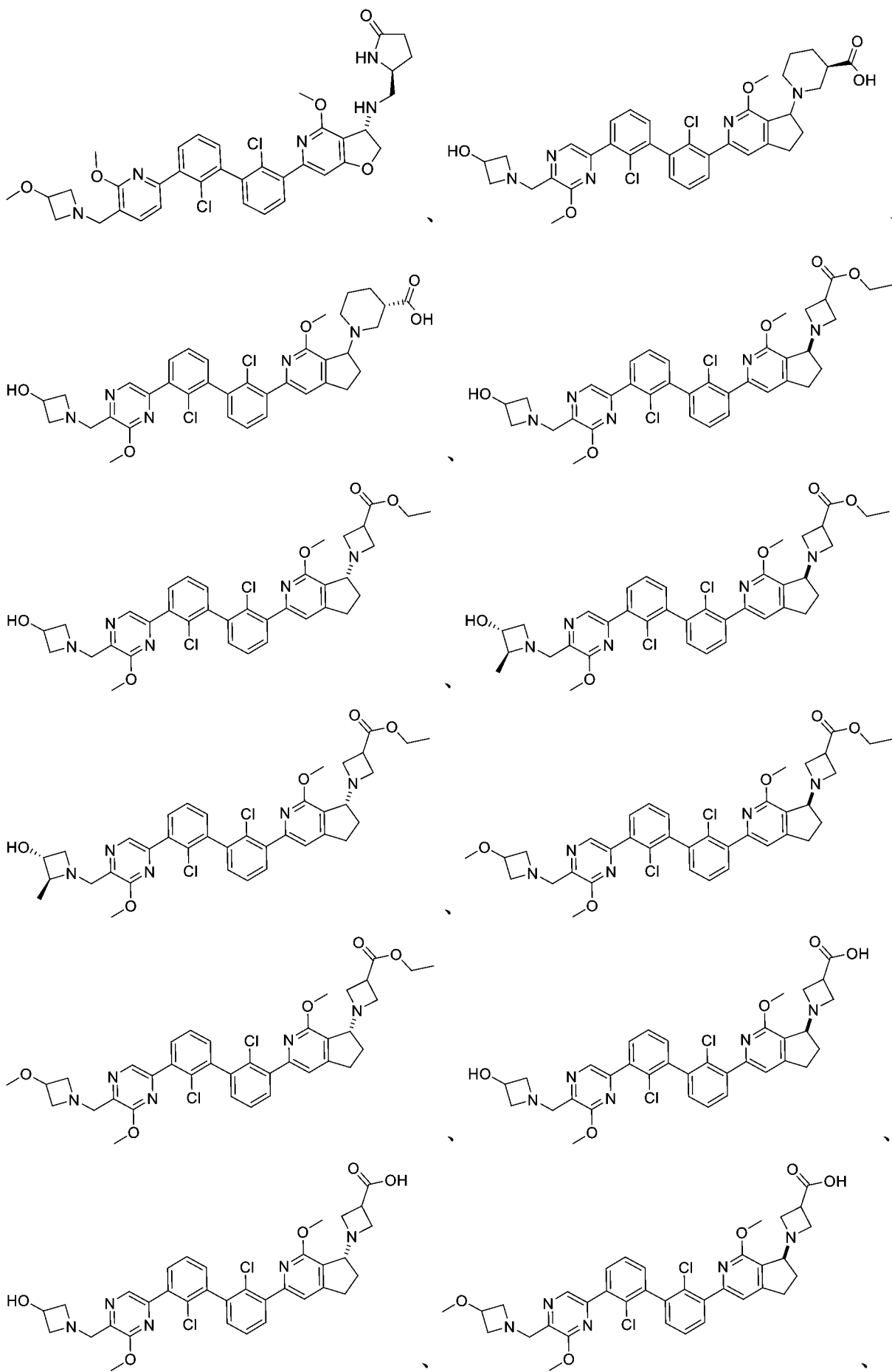


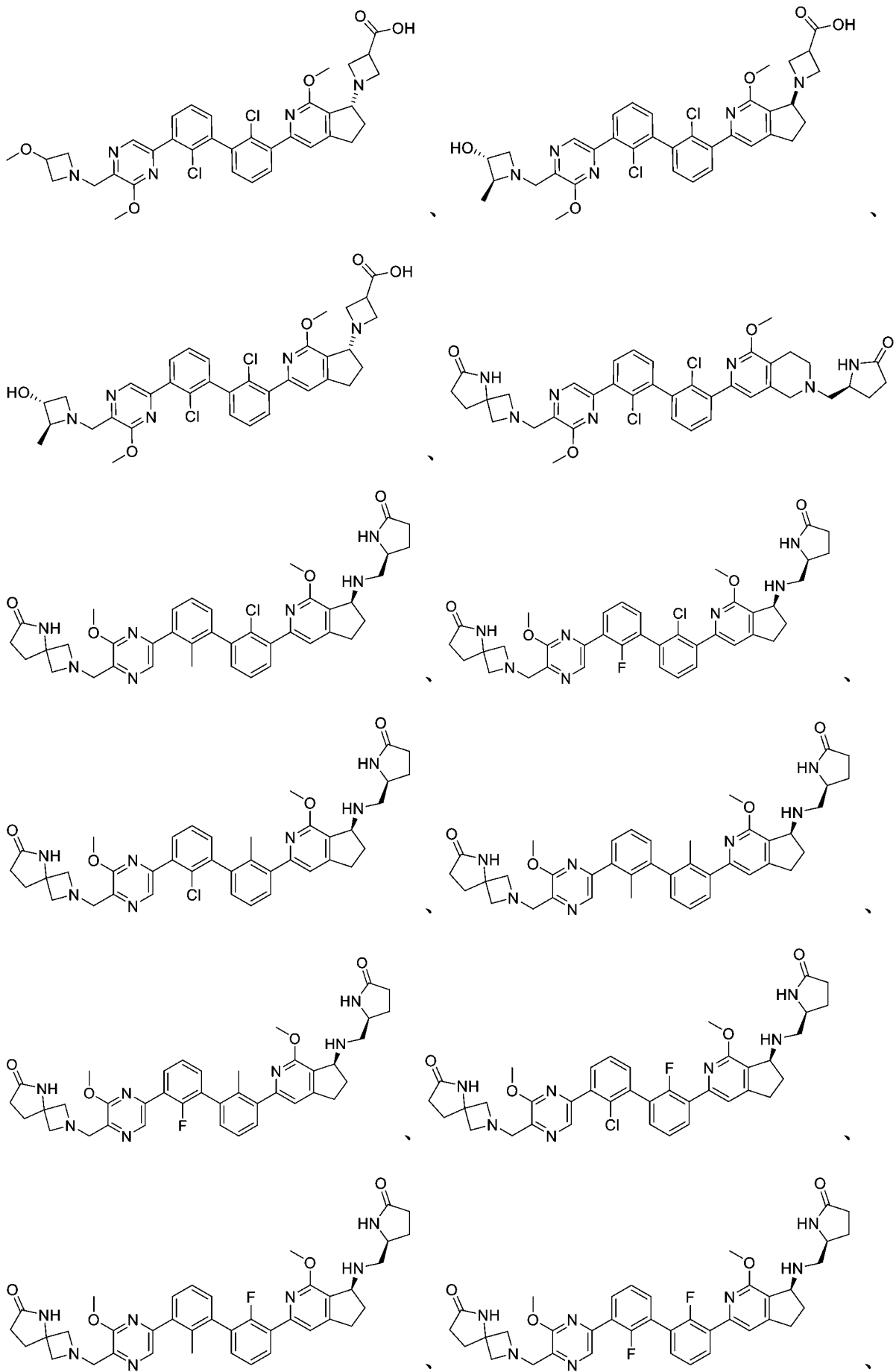


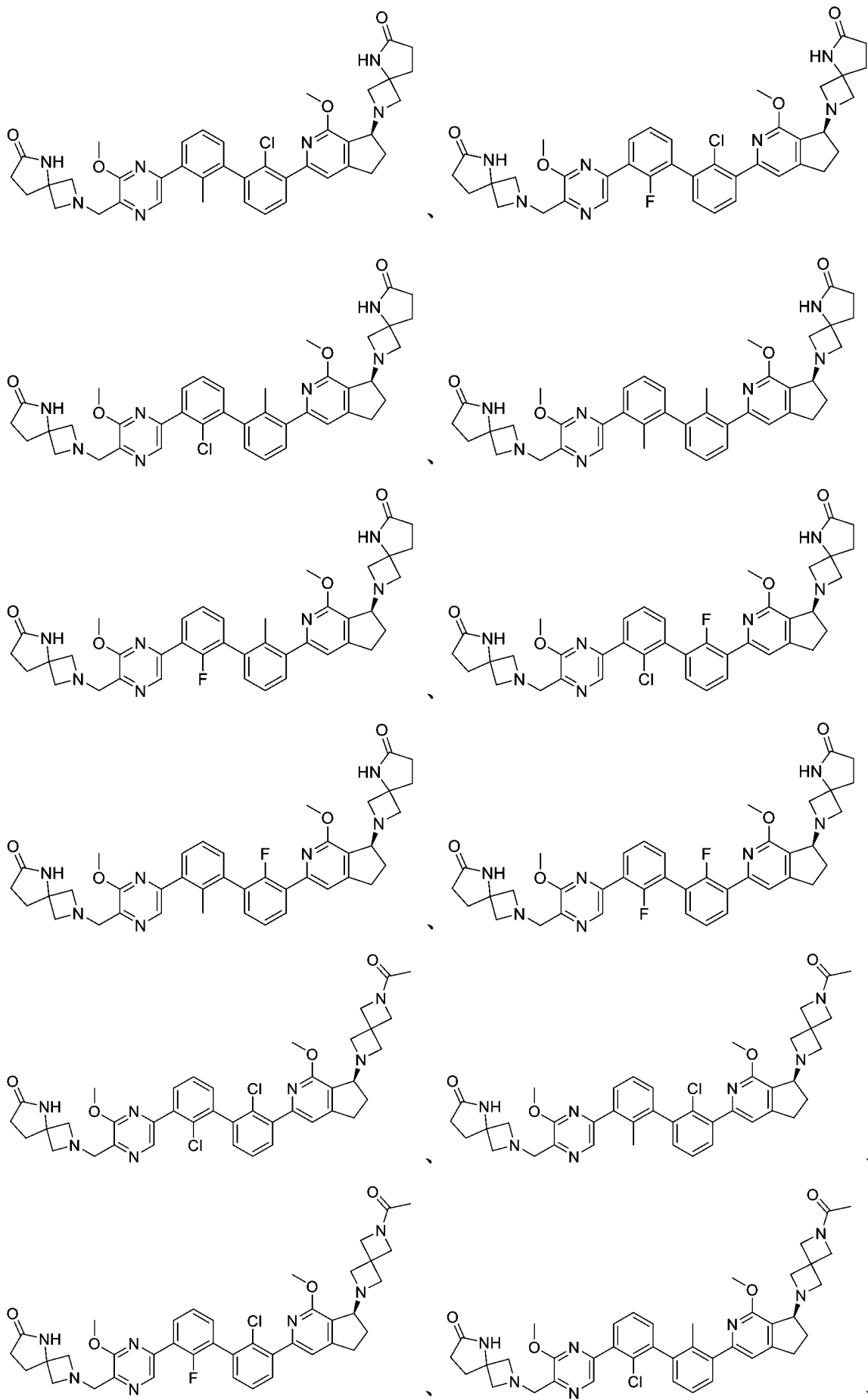


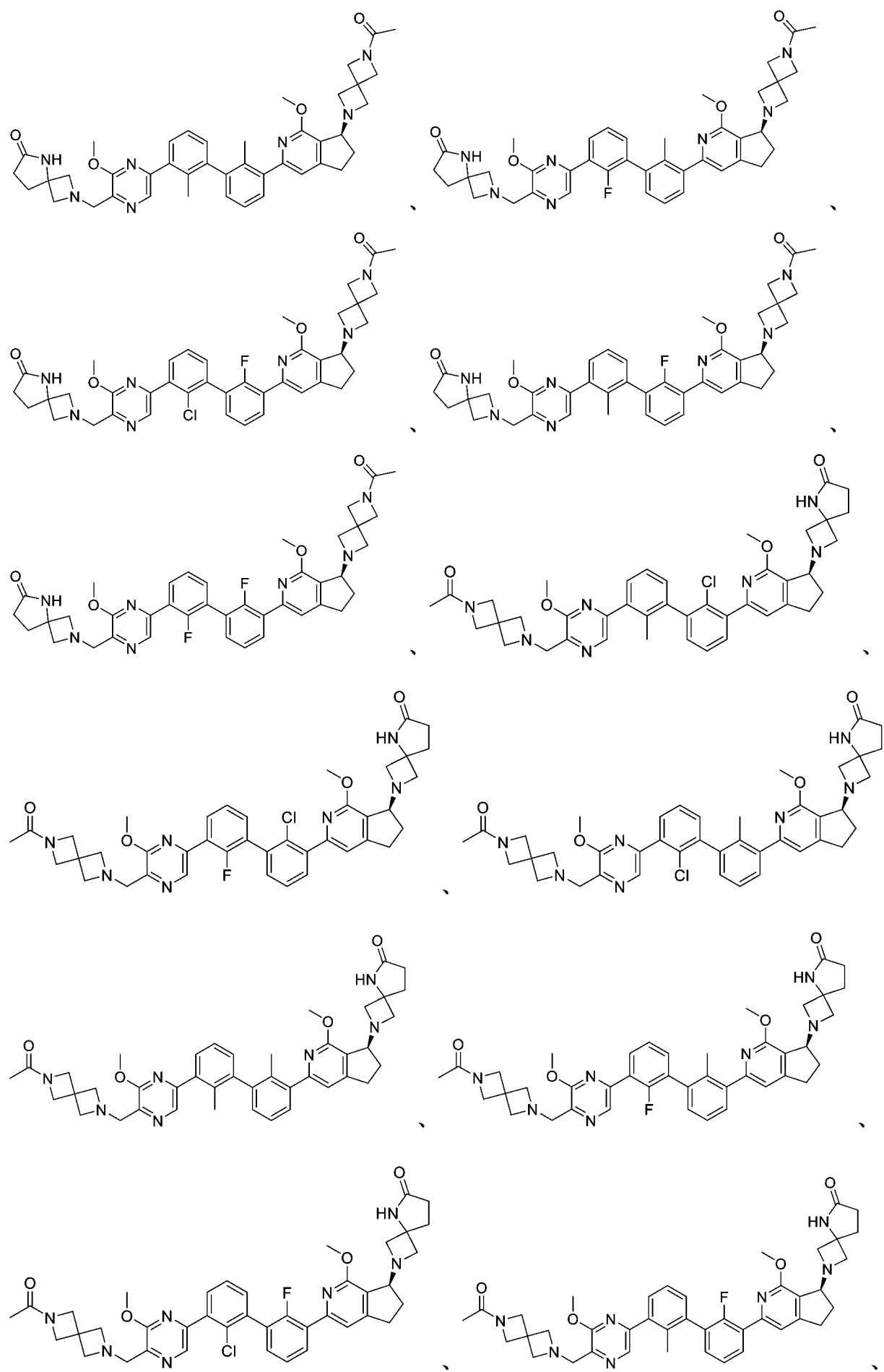


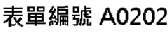


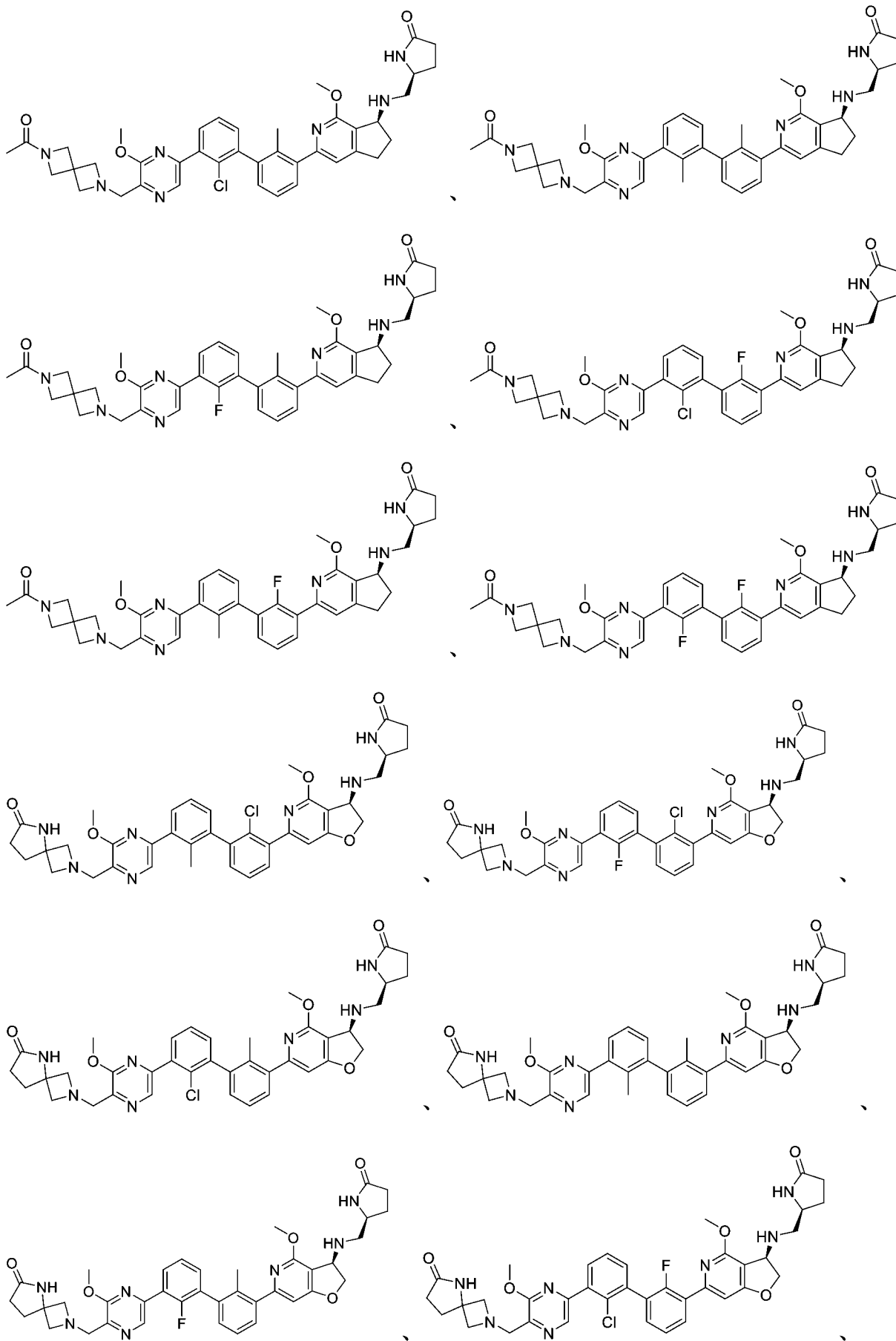


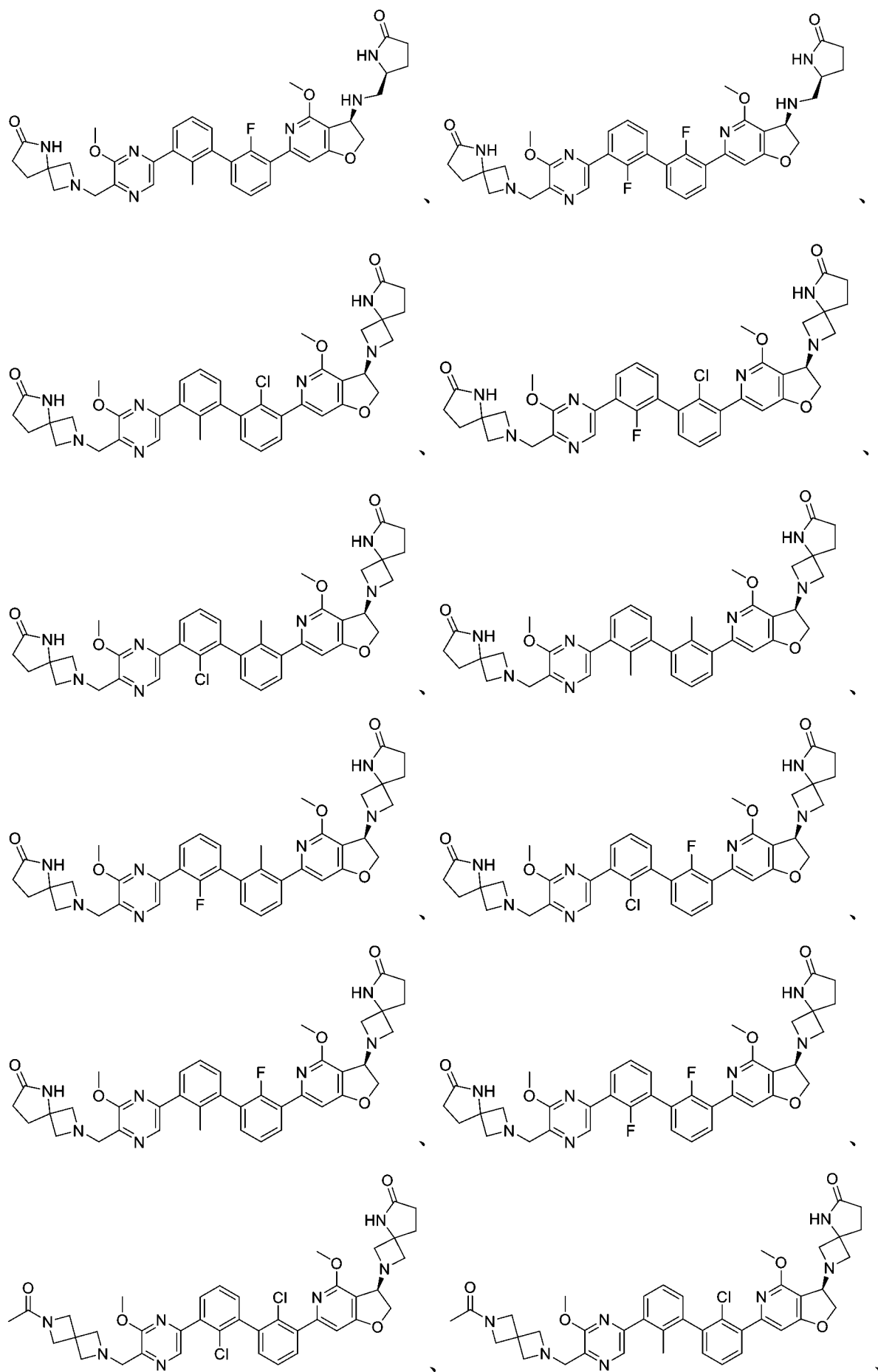


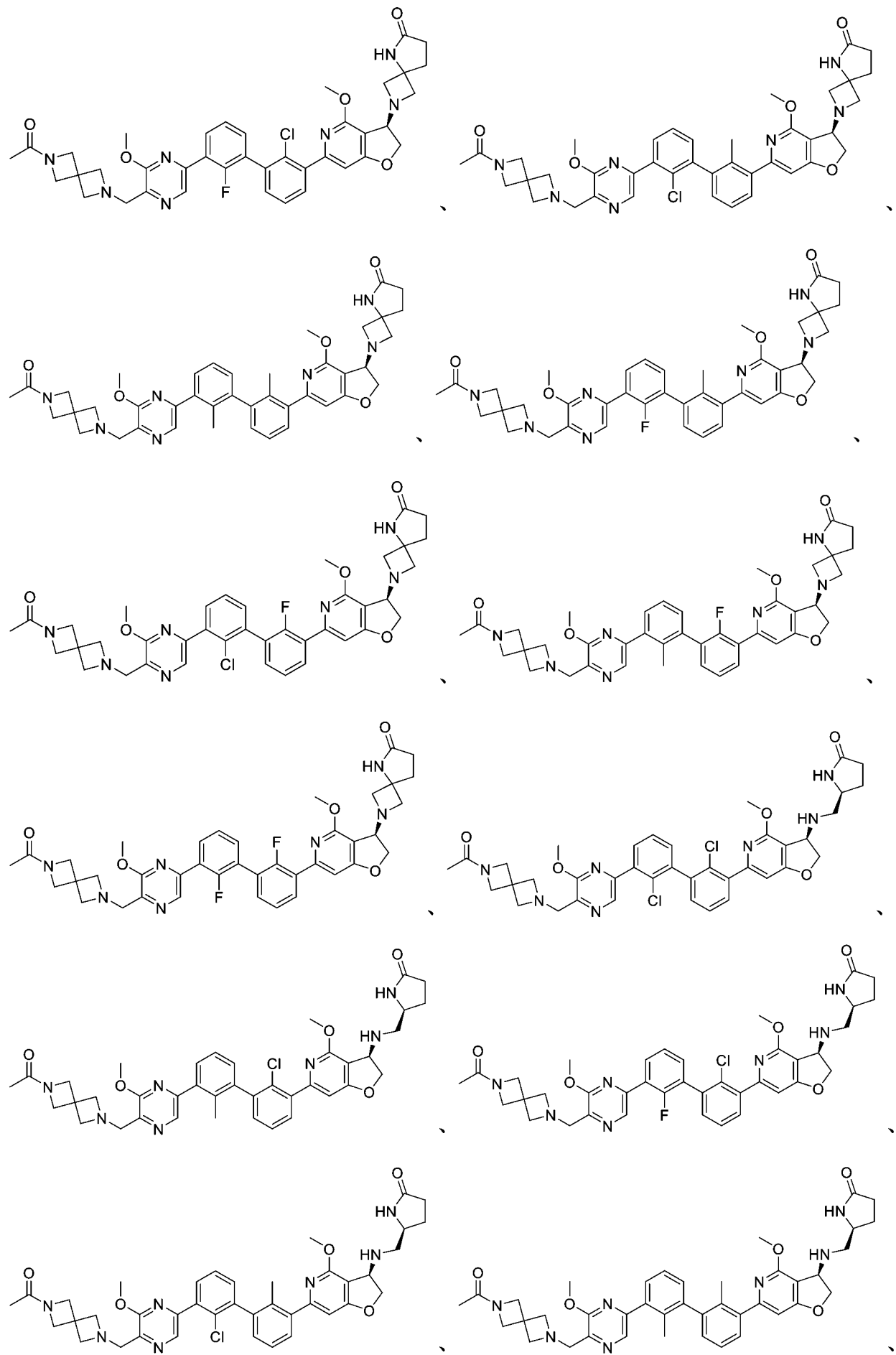


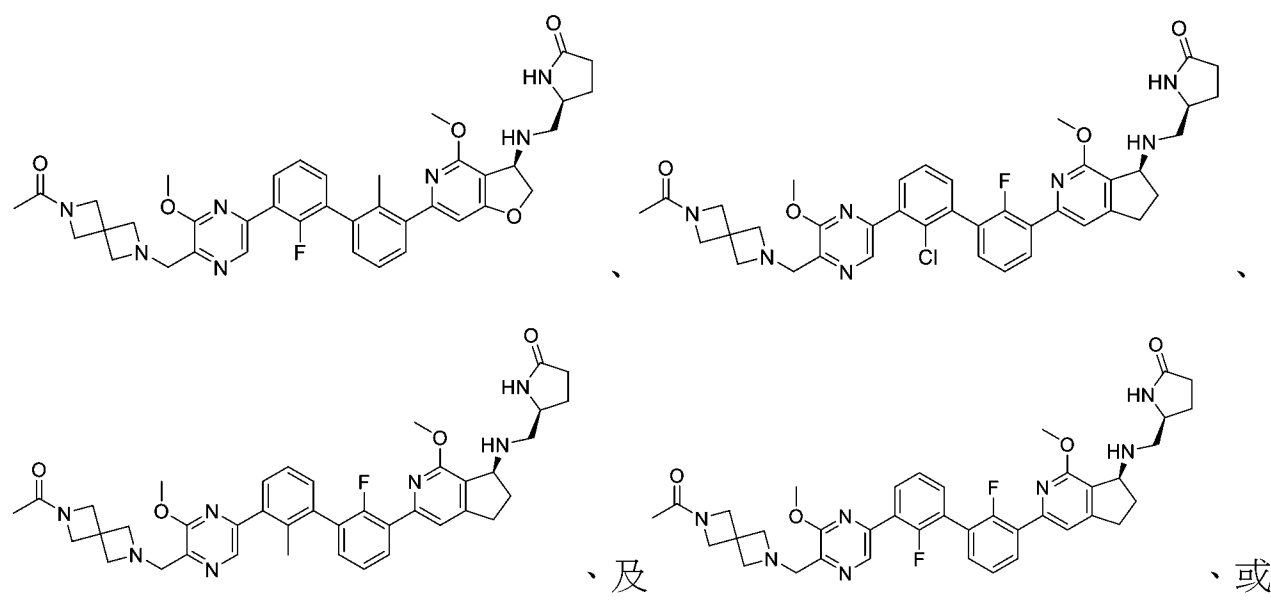












任何前述者的醫藥上可接受之鹽。

【請求項98】 一種醫藥組成物，其包含有效量之如請求項1至97中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、及賦形劑。

【請求項99】 一種如請求項1至97中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽在製備用於治療B型肝炎之藥劑中的用途。

【請求項100】 一種如請求項1至97中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽在製備用於治療肝細胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)之藥劑中的用途。

【請求項101】 如請求項105至106中任一項之用途，其中該藥劑係用於與下列組合使用：手術、放射療法、化療、標靶療法、免疫療法、荷爾蒙療法、或抗病毒療法。