201920161

(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 201920161 A

(43)公開日： 中華民國 108 (2019) 年 06 月 01 日

(21)申請案號：107147613 (22)申請日： 中華民國 106 (2017) 年 04 月 06 日

(51)Int. Cl.： *C07D413/14 (2006.01)* *A61K31/5377 (2006.01)*
A61P31/18 (2006.01)

(30)優先權：2016/04/07 美國 62/319,358
2017/02/21 美國 62/461,301
2017/02/22 美國 62/461,975

(71)申請人：英商葛蘭素史克智慧財產發展有限公司 (英國) GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY DEVELOPMENT LIMITED (GB)
英國

(72)發明人：查恩 亞當 CHARNLEY, ADAM KENNETH (US)；董 曉陽 DONG, XIAOYANG (US)；多德森 傑森 DODSON, JASON W. (US)；達西 麥可 DARCY, MICHAEL G. (US)；修斯 泰瑞 HUGHES, TERRY V. (US)；康 建新 KANG, JIANXING (US)；李躍虎 LI, YUE (CN)；連禕謙 LIAN, YIQIAN (CN)；萊斯特 蘿拉 LEISTER, LARA K. (US)；梅爾曼 約翰 MEHLMANN, JOHN F. (US)；芮文斯 奈莎 NEVINS, NEYSA (US)；瑞曼加羅 喬希 RAMANJULU, JOSHI M. (US)；羅曼諾 約瑟夫 ROMANO, JOSEPH J. (US)；王 忠仁 WANG, GREN Z. (US)；葉 國森 YE, GUOSEN (US)；張道華 ZHANG, DAOHUA (CN)

(74)代理人：何愛文；王仁君

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：10 項 圖式數：0 共 453 頁

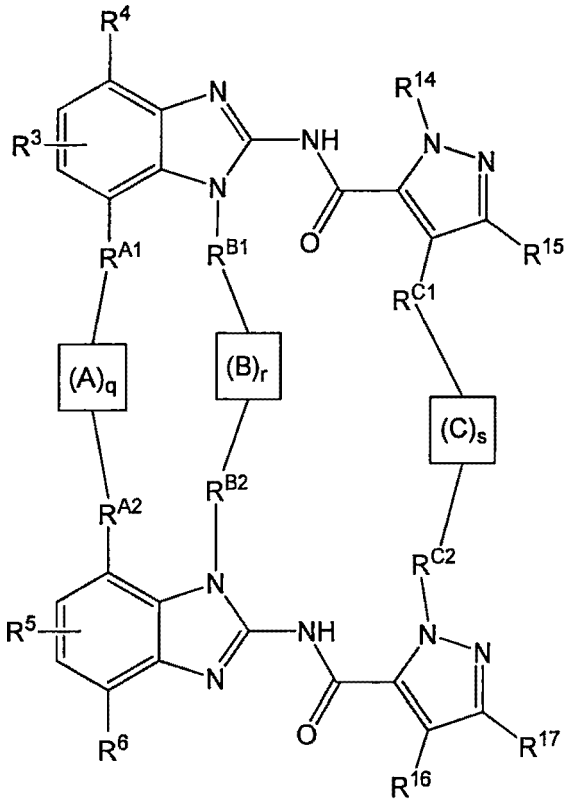
(54)名稱

可作為蛋白質調節劑之雜環醯胺

HETEROCYCLIC AMIDES USEFUL AS PROTEIN MODULATORS

(57)摘要

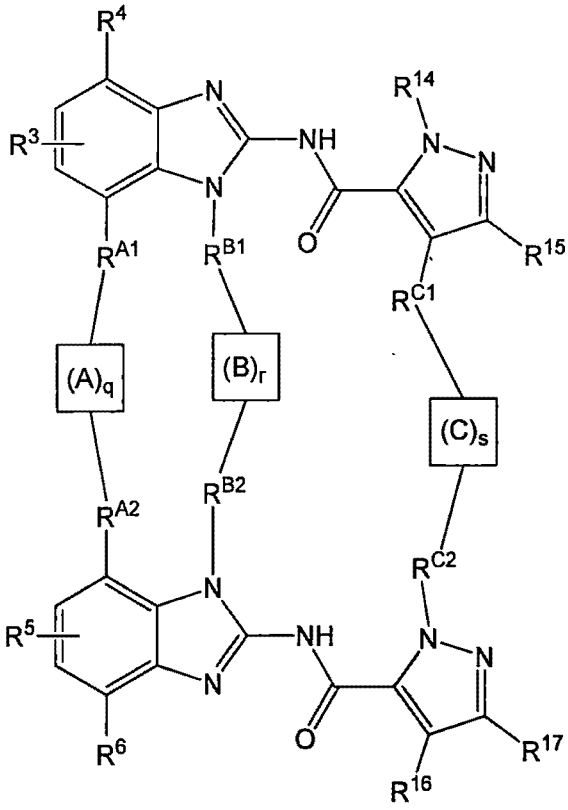
本發明揭示如下式化合物：



(I-N)

其中 q、r、s、A、B、C、R^{A1}、R^{A2}、R^{B1}、R^{B2}、R^{C1}、R^{C2}、R^3、R^4、R^5、R^6、R^{14}、R^{15}、R^{16}、與 R^{17} 係如本文中定義，或其互變異構物或其鹽，特別指其醫藥上可接受之鹽。

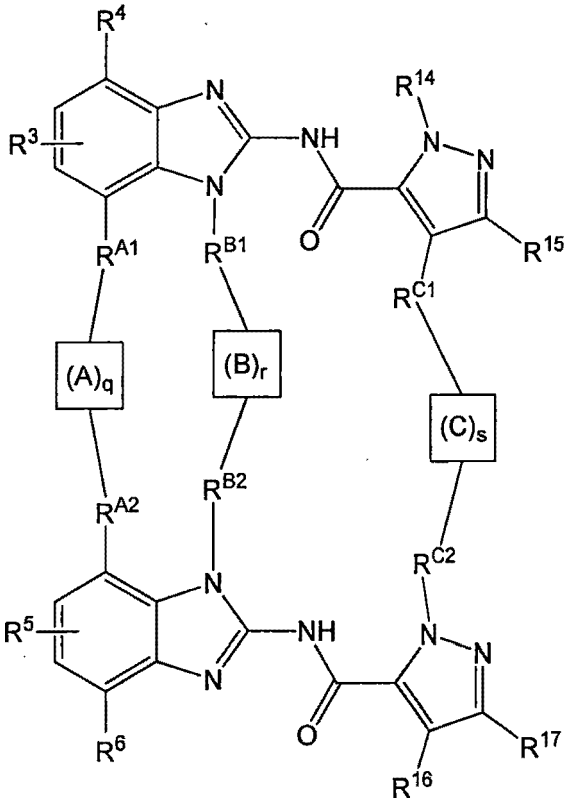
Disclosed are compounds having the formula:



(I-N)

wherein q, r, s, A, B, C, R^{A1},R^{A2}, R^{B1}, R^{B2}, R^{C1}, R^{C2}, R^3, R^4, R^5, R^6, R^{14}, R^{15}, R^{16}, and R^{17}, are as defined herein, or a tautomer thereof, or a salt, particularly a pharmaceutically acceptable salt, thereof.

特徵化學式：


R4
R3
N
NH
R14
N
N
R15
R5
R6
R16
R17
O
R A1
R B1
R C1
R A2
R B2
R C2
(A)q
(B)r
(C)s

(I-N)

發明專利說明書

（本說明書格式、順序，請勿任意更動）

【發明名稱】（中文/英文）

可作為蛋白質調節劑之雜環醯胺

HETEROCYCLIC AMIDES USEFUL AS PROTEIN MODULATORS

相關申請案

本申請案主張 2016 年 4 月 7 日申請之美國臨時申請案案號 62/319358、2017 年 2 月 21 日申請之美國臨時申請案案號 62/461301、與 2017 年 2 月 22 日申請之美國臨時申請案案號 62/461975 之優先權，其完整揭示內容已以引用之方式併入本文中。

【技術領域】

本發明係有關一種適用為穿膜蛋白質 173 (TMEM173)(其亦稱為 STING (干擾素基因刺激劑(Stimulator of Interferon Genes))調節劑之雜環醯胺，及其製造方法。

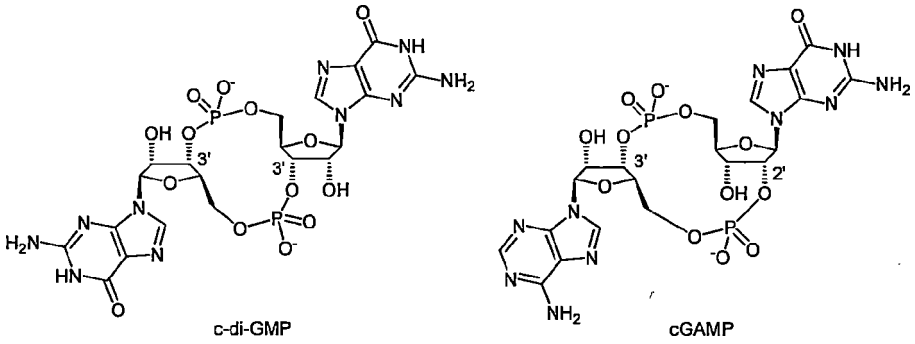
【先前技術】

脊椎動物經常受到微生物入侵的威脅，且已演化出消除感染性病原菌之免疫防衛機制。哺乳動物之這種免疫系統包括兩種分支系統：先天免疫力與後天免疫力。先天免疫系統係由模式識別受體(PRR)啟動之第一道防線，其偵測來自病原菌之配體及與傷害有關之分子模式*(Takeuchi O.* 等人，*Cell, 2010: 140, 805-820)*。有越來越多這種受體已被判別出來，包括 Toll-樣受體(TLR)、C-型凝集素受體、視黃酸誘導基因 I (RIG-I)-樣受體與 NOD-樣受體(NLR)，及雙股 DNA 感受器。PRR 之活化造成上調涉及發炎反應之基因，包括 1 型干擾素、促炎細胞素與壓制病原菌複製及促進後天免疫力之趨化素。

已判別出銜接蛋白質 STING (干擾素基因刺激劑)(亦稱為 TMEM 173、MPYS、MITA 與 ERIS)為針對細胞溶質核酸之先天免

疫反應之中樞訊號分子*(Ishikawa H* 與 *Barber G N, Nature, 2008: 455, 674-678*；WO2013/1666000)。STING 之活化造成上調 IRF3 與 NFκB 途徑，導致誘發干擾素-β 與其他細胞素。STING 對病原菌或宿主之細胞溶質 DNA、及稱為環二核苷酸 (Cyclic Dinucleotides)(CDN)之罕見核酸之反應很重要。

CDN 最早判別為細菌第二信使，負責控制原核生物細胞中許多種反應。細菌 CDN(如：c-di-GMP)為特徵在於兩個 3',5' 磷酸二酯連接基之對稱分子。



近來已透過 X-射線結晶學證實，細菌 CDN 可直接活化 STING*(Burdette D L* 與 *Vance R E, Nature Immunology, 2013: 14, 19-26)*。細菌 CDN 與其類似物因此具有作為疫苗佐劑之潛力而受到重視*(Libanova R.*等人，*Microbial Biotechnology 2012: 5, 168-176*；WO2007/054279、WO2005/087238)。

最近，已闡明對細胞溶質 DNA 之反應，且顯示其涉及藉由稱為環狀 GMP-AMP 合成酶(cGAS，過去稱為 C6orf150 或 MB21D1)，產生新穎之哺乳動物 CDN 訊號分子，稱為 cGAMP，其再活化 STING。不同於細菌 CDN，cGAMP 為特徵在於混合 2',5'與 3',5'磷酸二酯連接基之不對稱分子*(Gao P* 等人，*Cell, 2013: 153, 1094-1107)*。亦已藉由 X-射線結晶學證實 cGAMP (II)與 STING 交互反應*(Cai X* 等人，*Molecular Cell, 2014: 54, 289-296)* 。

干擾素最早被說明為一種可以保護細胞免於病毒感染之物質*(Isaacs & Lindemann, J. Virus Interference. Proc. R. Soc. Lon. Ser. B. Biol. Sci. 1957: 147, 258-267)*。人體中之 I 型干擾素為由染色體 9 上之基因編碼之相關蛋白質家族，且編碼至少 13 種同型干擾素

α(IFNα)與一種同型干擾素 β(IFNβ)。重組 IFNα 為第一個核准之生物醫藥劑，已成為病毒感染與癌症之重要療法。除了對細胞之直接抗病毒活性外，亦已知干擾素為免疫反應之強力調節劑，作用在免疫系統之細胞上。

可以調節先天免疫反應(包括活化或抑制 I 型干擾素產生與其他細胞素)之小分子化合物之投藥將成為治療或預防人類疾病(包括病毒感染與自體免疫疾病)之重要療法。這種免疫調節法有潛力判別化合物，其等不僅適用於感染性疾病先天免疫力，而且適用於癌症*(Zitvogel, L.，等人，Nature Reviews Immunology, 2015 15(7), p405-414)*、過敏性疾病*(Moisan J.*等人，*Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol., 2006: 290, L987-995)*、神經退化性疾病如：肌萎縮性脊髓側索硬化症與多發性硬化症(*Lemos, H.*等人，*J. Immunol., 2014: 192(12), 5571-8*；*Cirulli, E.*等人，*Science, 2015: 347(6229), 1436-41*；*Freischmidt, A.*，等人，*Nat. Neurosci., 18(5), 631-6)*、其他發炎病症，如：腸激躁症*(Rakoff-Nahoum S., Cell., 2004, 23, 118(2): 229-41)*、及作為疫苗佐劑*(Persing* 等人，*Trends Microbiol. 2002: 10(10 Suppl), S32-7*；與 *Dubensky* 等人，*Therapeutic Advances in Vaccines, published on line Sept. 5, 2013)* 。

STING 為抗微生物宿主防衛所必需，包括保護對抗許多種 DNA 與 RNA 病毒與細菌(概述於 *Barber* 等人，*Nat. Rev. Immunol. 2015: 15(2): 87-103, Ma* 與 *Damania, Cell Host & Microbe, 2016: 19(2) 150-158*)。皰疹病毒科(Herpesviridae)、黃病毒科(Flaviviridae)、冠狀病毒科(Coronaviridae)、乳突病毒科(Papillomaviridae)、腺病毒科(Adenoviridae)、肝病毒科(Hepadnaviridae)、正-與副黏液病毒科(ortho-and paramyxoviridae)與桿狀病毒科(rhabdoviridae)已發展出抑制 STING 介導 I 型干擾素產生並迴避宿主免疫控制之機制(*Holm* 等人，*Nat Comm. 2016: 7:10680; Ma* 等人，*PNAS 2015: 112(31) E4306-E4315*；*Wu* 等人，*Cell Host Microbe 2015: 18(3) 333-44*；*Liu* 等人，*J Virol 2016: 90(20) 9406-19*；*Chen* 等人，*Protein Cell 2014:*

5(5) 369-81；*Lau* 等人，*Science 2013: 350(6260) 568-71*；*Ding* 等人，*J Hepatol 2013: 59(1) 52-8*；*Nitta* 等人，*Hepatology 2013 57(1) 46-58*；*Sun* 等人，*PloS One 2012: 7(2) e30802*；*Aguirre* 等人，*PloS Pathog 2012: 8(10) e1002934*；*Ishikawa* 等人，*Nature 2009: 461(7265) 788-92*)。因此，STING 之小分子活化作用將有利於治療此等感染性疾病。

反之，I 型 IFN 之生產增加且延長則與多種不同慢性感染有關，包括分枝桿菌(Mycobacteria)(*Collins* 等人，*Cell Host Microbe 2015: 17(6) 820-8*；*Wassermann* 等人，*Cell Host Microbe 2015: 17(6) 799-810*；*Watson* 等人，*Cell Host Microbe 2015: 17(6) 811-9*)、弗朗西斯氏菌屬(Franciscella) (*Storek* 等人，*J Immunol. 2015: 194(7) 3236-45*；*Jin* 等人，*J Immunol. 2011: 187(5) 2595-601*)、披衣菌(Chlamydia) (*Prantner* 等人，*J Immunol 2010: 184(5) 2551-60*)、瘧原蟲(*Sharma* 等人，*Immunity 2011: 35(2) 194-207*)與 HIV(*Herzner* 等人，*Nat Immunol 2015 16(10) 1025-33*；*Gao* 等人，*Science 2013: 341(6148) 903-6*)。同樣地，已發現罹患複雜型自體免疫疾病之患者中過量產生 I 型干擾素。人體之遺傳證據及動物模式研究均支持抑制 STING 可以減少會驅動自體免疫疾病之 I 型干擾素之假說(*Crow YJ*，等人，*Nat. Genet. 2006*；*38(8) 38917-920, Stetson DB*，等人，*Cell 2008*；*134 587-598*)。因此，STING 之抑制劑將可治療會產生與感染或複雜型自體免疫疾病有關之慢性 I 型干擾素與促炎細胞素之患者。過敏性疾病係與針對過敏原之 Th2-偏移免疫反應有關。Th2 反應與 IgE 含量上升有關，其經由其對肥大細胞之影響，促進對過敏原過度敏感，造成出現例如：過敏性鼻炎與氣喘等症狀。健康患者對過敏原之免疫反應為比較平衡之混合 Th2/Th1 與調節性 T 細胞反應。誘發 1 型干擾素已顯示會降低局部環境之 Th2-型細胞素，並促進 Th1/Treg 反應。此時，藉由例如：活化 STING 來誘發 1 型干擾素，有利於治療如：氣喘與過敏性鼻炎之過敏性疾病(*Huber J.P.* 等人，*J Immunol* 2010: 185, 813-817)。

會與 STING 結合並作為促效劑之化合物當與人類 PBMC 培養時，已顯示會誘發 1 型干擾素與其他細胞素。會誘發人類干擾素之化合物適用於治療各種不同疾患，例如：治療過敏性疾病與其他炎症，例如：過敏性鼻炎與氣喘，治療感染性疾病、神經退化性疾病、癌症前期症候群與癌症，且亦適用為免疫原性組成物或疫苗佐劑。與 STING 結合之化合物可作為拮抗劑，適用於治療例如：自體免疫疾病。已設想利用活化劑或抑制劑靶向 STING，可以成為治療可因調節 1 型 IFN 途徑而受益之疾病與病症之可靠方法，包括發炎、過敏性與自體免疫疾病、感染性疾病、癌症、癌症前期症候群、及作為免疫原性組成物或疫苗佐劑。

皮膚癌與各種不同皮膚病毒感染涉及免疫豁免環境，且針對病灶活化局部免疫反應可能成為一種局部醫療法。STING 促效劑可用於治療病毒疣、表淺皮膚癌與癌前光化性角化病。藉由雙重作用機制，STING 活化作用(例如：經由微針貼片傳送或外用調配物)可用於直接經由產生抗病毒 II 型干擾素及間接加強先天免疫活化作用之後天免疫反應下游來控制 HPV。STING 促效劑可以活化病灶之先天免疫反應並驅動抗-HPV T-細胞反應。

近來的證據已顯示，存在於腫瘤之樹突狀細胞內之 STING 途徑之自發性活化會造成 I 型 IFN 產生及對抗腫瘤之後天免疫反應。此外，活化腫瘤環境內之抗原呈現細胞(APC)中此途徑，會驅動後續 T-細胞啟動來對抗腫瘤-相關抗原。Corrales 與 Gajewski, Clin Cancer Res；*21(21)*；*4774–9, 2015*。

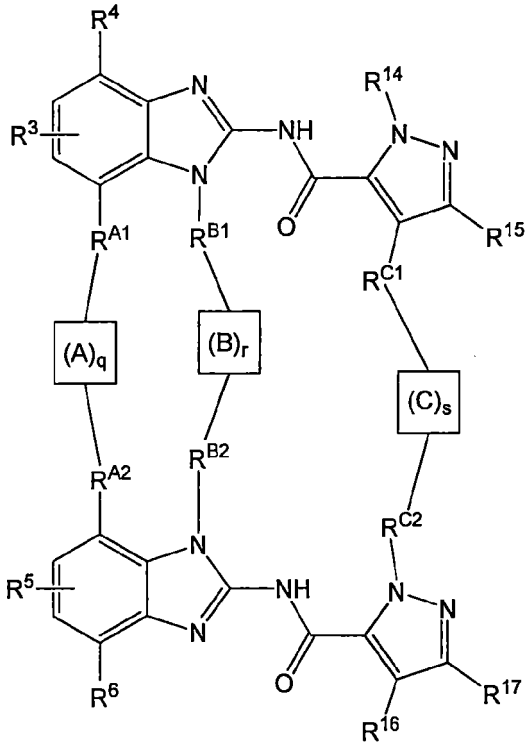
國際專利申請案 WO2014/093936、WO2014/189805、WO2013/185052、U.S.2014/0341976、WO 2015/077354、PCT/EP2015/062281 與 GB 1501462.4 揭示某些環二核苷酸與其在經由活化 STING 來誘發免疫反應上之用途。

本發明化合物調節 STING 之活性，因此可提供一種有利之醫療法，供治療可因調節 STING(干擾素基因調節劑)而受益之疾病、疾

患與/或病症，例如：發炎、過敏性與自體免疫疾病、感染性疾病、癌症、癌症前期症候群，及作為疫苗佐劑。

【發明內容】

本發明係有關一種根據式(I-N)化合物：



(I-N)

其中：

q 為 0 或 1；

r 為 0 或 1；

s 為 0 或 1；

其中 q + r + s = 1 或 2；

當 q 為 0 時，R^{A1} 與 R^{A2} 分別獨立為 H、鹵素、羥基、–O-P(O)(OH)$_2$、-O-P(O)($R^{I}R^{II}$)$_2$、-N(R^{e})(R^{f})、-CO_2R^{f}、-N(R^{f})COR^{b}、-N(R^{g})SO_2(C_1-C_4 烷基)-N(R^{e})(R^{f})、-N(R^{g})CO(C_1-C_4 烷基)-N(R^{h})(R^{f})、可選擇地經取代之(C_1-C_6 烷基)、可選擇地經取代之(C_1-C_6 烷基)氧-、可選擇地經取代之(C_1-C_6 烷基)胺基-、與可選擇地經取代之(C_1-C_6 烷基)(C_1-C_4 烷基)胺基-，

其中該可選擇地經取代之(C_1-C_6烷基)、可選擇地經取代之(C_1-C_6烷基)氧-、可選擇地經取代之(C_1-C_6烷基)胺基-與可選擇地經取代之(C_1-C_6 烷基)(C_1-C_4 烷基)胺基-中之(C_1-C_6烷基)係可選擇地經1至4個分別獨立選自下列之取代基取代：羥基、-O-P(O)$(OH)_2$、-O-P(O)$(R^IR^{II})_2$、C_1-C_4 烷氧基-、-N$(R^e)(R^f)$、-$CO_2(R^f)$、-CON$(R^e)(R^f)$、可選擇地經取代之苯基、可選擇地經取代之 5-6 員雜環烷基與可選擇地經取代之 5-6 員雜芳基，其中該可選擇地經取代之苯基、5-6員雜環烷基或5-6員雜芳基係可選擇地經1至4個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、–O-P(O)$(OH)_2$、–O-P(O)$(R^IR^{II})_2$、胺基、(C_1-C_6 烷基)胺基-、(C_1-C_6 烷基)(C_1-C_6烷基)胺基-、-(C_1-C_6烷基)-NH_2、鹵(C_1-C_6烷基)、羥基-(C_1-C_4 烷基)-、-(C_1-C_4 烷基)-O-P(O)$(OH)_2$、-(C_1-C_4烷基)-O-P(O)$(R^IR^{II})_2$、鹵(C_1-C_4烷氧基)-、C_1-C_4烷氧基-、羥基-(C_2-C_4 烷氧基)-、-(C_2-C_4 烷氧基)-O-P(O)$(OH)_2$、-(C_2-C_4烷氧基)-O-P(O)$(R^IR^{II})_2$、-C_1-C_4烷基-(C_1-C_4烷氧基)或 C_1-C_4烷氧基-(C_1-C_4烷氧基)-；

當 r 為 0 時，R^{B1}與 R^{B2}分別獨立為 H、可選擇地經取代之 C_1-C_6烷基、鹵(C_1-C_6烷基)、可選擇地經取代之 C_2-C_6烯基、可選擇地經取代之 C_2-C_6炔基、可選擇地經取代之 C_3-C_6環烷基、可選擇地經取代之 4-6 員雜環烷基、可選擇地經取代之苯基、可選擇地經取代之 5-6 員雜芳基或可選擇地經取代之 9-10 員雜芳基，

其中該可選擇地經取代之 C_1-C_6 烷基、可選擇地經取代之 C_2-C_6 烯基、可選擇地經取代之 C_2-C_6 炔基、可選擇地經取代之 C_3-C_6環烷基、可選擇地經取代之 4-6 員雜環烷基、可選擇地經取代之苯基、可選擇地經取代之 5-6 員雜芳基或可選擇地經取代之 9-10 員雜芳基係可選擇地經 1 至 4 個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、硝基、-R^c、-OH、–O-P(O)$(OH)_2$、–O-P(O)$(R^IR^{II})_2$、-OR^c、-NH_2、-NR^cR^c、-NR^cR^d、

-$OCOR^c$、-CO_2H、-CO_2R^c、-SOR^c、-SO_2R^c、-$CONH_2$、-$CONR^cR^d$、-SO_2NH_2、-$SO_2NR^cR^d$、-$OCONH_2$、-$OCONR^cR^d$、-NR^dCOR^c、-NR^dSOR^c、-$NR^dCO_2R^c$、與-$NR^dSO_2R^c$；

當 s 為 0 時，R^{C1} 為 H、鹵素或 C_1-C_4 烷基，及 R^{C2} 為可選擇地經取代之 C_1-C_4 烷基，其中該可選擇地經取代之 C_1-C_4 烷基係可選擇地經選自下列之取代基取代：-OR^c、-NR^cR^d、-CO_2R^c、-$CONR^cR^d$、-$SO_2NR^cR^d$、與-$OCONR^cR^d$；

當 q 為 1 時，R^{A1} 與 R^{A2} 分別獨立為-CH_2-、-NR^e-或-O-，及 A 連同 R^{A1} 與 R^{A2}，共同形成一個連接基，其中 A 為-鹵(C_1-C_{12} 烷基)-、可選擇地經取代之-C_1-C_{12} 烷基-、可選擇地經取代之-C_2-C_{12} 烯基-、可選擇地經取代之-C_2-C_{12} 炔基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6 烷基-O-C_1-C_6 烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6 烷基-NR^a-C_1-C_6 烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6 烷基-(C_3-C_6 環烷基)-C_1-C_6 烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6 烷基-苯基-C_1-C_6 烷基-、

可選擇地經取代之-C_1-C_6 烷基-(4-6 員雜環烷基)-C_1-C_6 烷基-或可選擇地經取代之-C_1-C_6 烷基-(5-6 員雜芳基)-C_1-C_6 烷基-，

其中該可選擇地經取代之-C_1-C_{12} 烷基-、可選擇地經取代之-C_2-C_{12} 烯基-、可選擇地經取代之-C_2-C_{12} 炔基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6 烷基-O-C_1-C_6 烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6 烷基-NR^a-C_1-C_6 烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6 烷基-(C_3-C_6 環烷基)-C_1-C_6 烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6 烷基-苯基-C_1-C_6 烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6 烷基-(4-6 員雜環烷基)-C_1-C_6 烷基-或可選擇地經取代之-C_1-C_6 烷基-(5-6 員雜芳基)-C_1-C_6 烷基-中之烷基部份基團係可選擇地經 1 至 4 個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、鹵(C_1-C_4 烷基)、-OH、–O-P(O)$(OH)_2$、–O-P(O)$(R^IR^{II})_2$、-OR^c、-NH_2、-NR^cR^d、-$OCOR^c$、-CO_2H、-CO_2R^c、-SOR^c、-SO_2R^c、-$CONH_2$、-$CONR^cR^d$、-SO_2NH_2、-$SO_2NR^cR^d$、-$OCONH_2$、-$OCONR^cR^d$、-NR^dCOR^c、-NR^dSOR^c、-$NR^dCO_2R^c$、

與-$NR^dSO_2R^c$，

及

該可選擇地經取代之-C_1-C_6 烷基-(C_3-C_6 環烷基)-C_1-C_6 烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6 烷基-苯基-C_1-C_6 烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6 烷基-(4-6 員雜環烷基)-C_1-C_6 烷基-或可選擇地經取代之-C_1-C_6 烷基-(5-6 員雜芳基)-C_1-C_6 烷基-中之 C_3-C_6 環烷基、苯基、4-6 員雜環烷基或 5-6 員雜芳基部份基團係可選擇地經 1 至 4 個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、–O-P(O)$(OH)_2$、–O-P(O)$(R^IR^{II})_2$、胺基、(C_1-C_4 烷基)胺基-、(C_1-C_4 烷基)(C_1-C_4 烷基)胺基-、C_1-C_4 烷基、鹵(C_1-C_4 烷基)、鹵(C_1-C_4 烷氧基)-、C_1-C_4 烷氧基-、羥基-(C_1-C_4 烷氧基)-、-(C_1-C_4 烷氧基)-O-P(O)$(OH)_2$、-(C_1-C_4 烷氧基)-O-P(O)$(R^IR^{II})_2$ 與 C_1-C_4 烷氧基-(C_1-C_4 烷氧基)-；

當 r 為 1 時，R^{B1} 與 R^{B2} 分別獨立為-CH_2-，及 B 連同 R^{B1} 與 R^{B2}，共同形成一個連接基，其中 B 為一個鍵或 B 為-鹵(C_1-C_{10} 烷基)-、可選擇地經取代之-C_1-C_{10} 烷基-、可選擇地經取代之-C_2-C_{10} 烯基-、可選擇地經取代之-C_2-C_{10} 炔基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6 烷基-O-C_1-C_6 烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6 烷基-NR^a-C_1-C_6 烷基-、可選擇地經取代之 C_3-C_6 環烷基、可選擇地經取代之苯基、可選擇地經取代之 4-6 員雜環烷基、可選擇地經取代之 5-6 員雜芳基、可選擇地經取代之-C_1-C_4 烷基-(C_3-C_6 環烷基)-C_1-C_4 烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_4 烷基-苯基-C_1-C_4 烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_4 烷基-(4-6 員雜環烷基)-C_1-C_4 烷基-或可選擇地經取代之-C_1-C_4 烷基-(5-6 員雜芳基)-C_1-C_4 烷基-，

其中該可選擇地經取代之-C_1-C_{10} 烷基-、可選擇地經取代之-C_2-C_{10} 烯基-、可選擇地經取代之-C_2-C_{10} 炔基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6 烷基-O-C_1-C_6 烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6 烷基-NR^a-C_1-C_6 烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_4 烷基-(C_3-C_6 環烷基)-C_1-C_4 烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_4 烷基-苯基

-C_1-C_4烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_4烷基-(4-6員雜環烷基)-C_1-C_4烷基-或可選擇地經取代之-C_1-C_4烷基-(5-6員雜芳基-C_1-C_4烷基)-中之烷基部份基團係可選擇地經1或2個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、鹵(C_1-C_4烷基)、-OH、–O-P(O)$(OH)_2$、–O-P(O)$(R_IR_{II})_2$、-OR^c、-NH_2、-NR^cR^d、-$OCOR^c$、-CO_2H、-CO_2R^c、-SOR^c、-SO_2R^c、-$CONH_2$、-$CONR^cR^d$、-SO_2NH_2、-$SO_2NR^cR^d$、-$OCONH_2$、-$OCONR^cR^d$、-NR^dCOR^c、-NR^dSOR^c、-$NR^dCO_2R^c$、與-$NR^dSO_2R^c$，

及

該可選擇地經取代之C_3-C_6環烷基、可選擇地經取代之苯基、可選擇地經取代之4-6員雜環烷基、可選擇地經取代之5-6員雜芳基、可選擇地經取代之-C_1-C_4烷基-(C_3-C_6環烷基)-C_1-C_4烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_4烷基-苯基-C_1-C_4烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_4烷基-(4-6員雜環烷基)-C_1-C_4烷基-或可選擇地經取代之-C_1-C_4烷基-(5-6員雜芳基)-C_1-C_4烷基-中之C_3-C_6環烷基、苯基、4-6員雜環烷基或5-6員雜芳基部份基團係可選擇地經1至4個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、–O-P(O)$(OH)_2$、–O-P(O)$(R^IR^{II})_2$、胺基、(C_1-C_4烷基)胺基-、(C_1-C_4烷基)(C_1-C_4烷基)胺基-、C_1-C_4烷基、鹵(C_1-C_4烷基)、鹵(C_1-C_4烷氧基)-、C_1-C_4烷氧基-、羥基-(C_2-C_4烷氧基)-、-(C_2-C_4烷氧基) O-P(O)$(OH)_2$、-(C_2-C_4烷氧基)-O-P(O)$(R^IR^{II})_2$、與C_1-C_4烷氧基-(C_1-C_4烷氧基)-；

當s為1時，R^{C1}與R^{C2}分別獨立為-CH_2-，及C連同R^{C1}與R^{C2}，共同形成一個連接基，其中C為-鹵(C_1-C_{12}烷基)-、可選擇地經取代之-C_1-C_{12}烷基-、可選擇地經取代之-C_2-C_{12}烯基-、可選擇地經取代之-C_2-C_{12}炔基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6烷基-O-C_1-C_6烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6烷基-NR^a-C_1-C_6烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6烷基-(C_3-C_6環烷基)-C_1-C_6烷基-、可選擇地經取

代之-C_1-C_6 烷基-苯基-C_1-C_6 烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6 烷基-(4-6 員雜環烷基)-C_1-C_6 烷基-或可選擇地經取代之-C_1-C_6 烷基-(5-6 員雜芳基)-C_1-C_6烷基-，

其中該可選擇地經取代之-C_1-C_{12}烷基-、可選擇地經取代之-C_2-C_{12}烯基-、可選擇地經取代之-C_2-C_{12}炔基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6烷基-O-C_1-C_6烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6烷基-NR^a-C_1-C_6烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6烷基-(C_3-C_6環烷基)-C_1-C_6 烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6 烷基-苯基-C_1-C_6烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6烷基-(4-6 員雜環烷基)-C_1-C_6烷基-或可選擇地經取代之-C_1-C_6烷基-(5-6員雜芳基)-C_1-C_6烷基-中之烷基部份基團係可選擇地經 1 或 2 個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、鹵(C_1-C_4烷基)、-OH、–O-P(O)$(OH)_2$、–O-P(O)$(R^IR^{II})_2$、-OR^c、-NH_2、-NR^cR^d、-$OCOR^c$、-CO_2H、-CO_2R^c、-SOR^c、-SO_2R^c、-$CONH_2$、-$CONR^cR^d$、-SO_2NH_2、-$SO_2NR^cR^d$、-$OCONH_2$、-$OCONR^cR^d$、-NR^dCOR^c、-NR^dSOR^c、-$NR^dCO_2R^c$、與-$NR^dSO_2R^c$，

及

該可選擇地經取代之-C_1-C_6 烷基-(C_3-C_6 環烷基)-C_1-C_6 烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6烷基-苯基-C_1-C_6烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6烷基-(4-6員雜環烷基)-C_1-C_6烷基-或可選擇地經取代之-C_1-C_6 烷基-(5-6 員雜芳基)-C_1-C_6 烷基-中之C_3-C_6環烷基、苯基、4-6 員雜環烷基或 5-6 員雜芳基部份基團係可選擇地經 1 至 4 個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、–O-P(O)$(OH)_2$、–O-P(O)$(R^IR^{II})_2$、胺基、(C_1-C_4烷基)胺基-、(C_1-C_4烷基)(C_1-C_4烷基)胺基-、C_1-C_4烷基、鹵(C_1-C_4烷基)、鹵(C_1-C_4烷氧基)-、C_1-C_4烷氧基-、羥基-(C_2-C_4烷氧基)-、-(C_2-C_4 烷氧基)-O-P(O)$(OH)_2$、-(C_2-C_4 烷氧基)-O-P(O)$(R^IR^{II})_2$、與 C_1-C_4烷氧基-(C_1-C_4烷氧基)-；

R^3 與 R^5 分別獨立為 -CON(R^d)(R^f)，或 R^3 與 R^5 其中之一為-CON(R^d)(R^f)，及 R^3 與 R^5 中另一者為 H、COOH 或-CO_2(R^c)；

R^4 與 R^6 分別獨立選自 H、鹵素、鹵(C_1-C_6 烷基)、鹵(C_1-C_6 烷氧基)-、羥基、–O-P(O)(OH)$_2$、–O-P(O)(R^IR^{II})$_2$、-NH_2、-NR^cR^c、-NR^cR^d、-COR^c、-CO_2R^c、-N(R^d)COR^c、-N(R^d)SO_2R^c、-N(R^g)SO_2(C_1-C_2 烷基)-N(R^h)(R^f)、-N(R^g)CO(C_1-C_2 烷基)-N(R^h)(R^f)、可選擇地經取代之(C_1-C_6 烷基)、可選擇地經取代之(C_1-C_6 烷基)氧-、可選擇地經取代之(C_1-C_6 烷基)胺基-、與可選擇地經取代之(C_1-C_6 烷基)(C_1-C_4 烷基)胺基-，

其中該可選擇地經取代之(C_1-C_6 烷基)、可選擇地經取代之(C_1-C_6 烷基)氧-、可選擇地經取代之(C_1-C_6 烷基)胺基-與可選擇地經取代之(C_1-C_6 烷基)(C_1-C_4 烷基)胺基-中之(C_1-C_6 烷基)係可選擇地經 1 至 4 個分別獨立選自下列之取代基取代：-OH、–O-P(O)(OH)$_2$、–O-P(O)(R^IR^{II})$_2$、-OR^c、-NH_2、-NR^cR^c、-NR^cR^d、-CO_2H、-CO_2R^c、-$OCOR^c$、-CO_2H、-CO_2R^c、-SOR^c、-SO_2R^c、-$CONH_2$、-$CONR^cR^d$、-SO_2NH_2、-$SO_2NR^cR^d$、-$OCONH_2$、-$OCONR^cR^d$、-NR^dCOR^c、-NR^dSOR^c、-$NR^dCO_2R^c$、-$NR^dSO_2R^c$、可選擇地經取代之苯基、可選擇地經取代之 5-6 員雜環烷基與可選擇地經取代之 5-6 員雜芳基，其中該可選擇地經取代之苯基、5-6 員雜環烷基或 5-6 員雜芳基係可選擇地經 1 至 4 個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、–O-P(O)(OH)$_2$、–O-P(O)(R^IR^{II})$_2$、胺基、(C_1-C_4 烷基)胺基-、(C_1-C_4 烷基)(C_1-C_4 烷基)胺基-、C_1-C_4 烷基、鹵(C_1-C_4 烷基)、羥基-(C_1-C_4 烷基)-、-(C_1-C_4 烷基)-O-P(O)(OH)$_2$、-(C_1-C_4 烷基)-O-P(O)(R^IR^{II})$_2$、鹵(C_1-C_4 烷氧基)-、C_1-C_4 烷氧基-、羥基-(C_2-C_4 烷氧基)-、-(C_2-C_4 烷氧基)-O-P(O)(OH)$_2$、-(C_2-C_4 烷氧基)-O-P(O)(R^IR^{II})$_2$、C_1-C_4 烷氧基-(C_1-C_4 烷氧基)-、-COR^d、-CON(R^d)(R^f)、與-CO_2R^d；

R^{14}為可選擇地經取代之 C_1-C_4烷基，其中該可選擇地經取代之 C_1-C_4烷基係可選擇地經選自下列之取代基取代：-OR^c、-NR^cR^d、-CO_2R^c、-$CONR^cR^d$、-$SO_2NR^cR^d$、與-$OCONR^cR^d$；

R^{16}為 H、鹵素或 C_1-C_4烷基；

R^{15}與 R^{17}分別獨立為 H、環丙基或 C_1-C_4烷基；

R^a為 H、

R^c、-COR^c、-CO_2H、-CO_2R^c、-SOR^c、-SO_2R^c、-$CONH_2$、-$CONR^cR^d$、-SO_2NH_2或-$SO_2NR^cR^d$；

各 R^b分別獨立為 C_1-C_4烷基、鹵(C_1-C_4烷基)、-(C_1-C_4烷基)-OH、-(C_1-C_4烷基)-O-P(O)$(OH)_2$、-(C_1-C_4烷基)-O-P(O)$(R^IR^{II})_2$、-(C_1-C_4烷基)-O-(C_1-C_4烷基)、-(C_1-C_4烷基)-N$(R^e)(R^f)$、-(C_1-C_4烷基)-O-CO(C_1-C_4烷基)或-(C_1-C_4烷基)-CO-O-(C_1-C_4烷基)；

各 R^c分別獨立為 C_1-C_4烷基、鹵(C_1-C_4烷基)、-(C_1-C_4烷基)-OH、-(C_1-C_4烷基)-O-P(O)$(OH)_2$、-(C_1-C_4烷基)-O-P(O)$(R^IR^{II})_2$、-(C_1-C_4烷基)-O-(C_1-C_4烷基)、-(C_1-C_4烷基)-N$(R^e)(R^f)$、-(C_1-C_4烷基)-O-CO(C_1-C_4烷基)、-(C_1-C_4烷基)-CO-O-(C_1-C_4烷基)、可選擇地經取代之 C_3-C_6環烷基、可選擇地經取代之苯基、可選擇地經取代之 4-6 員雜環烷基、可選擇地經取代之 5-6 員雜芳基、可選擇地經取代之 9-10 員雜芳基、可選擇地經取代之-C_1-C_4烷基-C_3-C_6環烷基、可選擇地經取代之-C_1-C_4烷基-苯基、可選擇地經取代之-C_1-C_4烷基-4-6 員雜環烷基、可選擇地經取代之-C_1-C_4烷基-5-6 員雜芳基或可選擇地經取代之-C_1-C_4烷基-9-10 員雜芳基，其中該可選擇地經取代之 C_3-C_6環烷基、可選擇地經取代之苯基、可選擇地經取代之 4-6 員雜環烷基、可選擇地經取代之 5-6 員雜芳基、可選擇地經取代之 9-10 員雜芳基、可選擇地經取代之-C_1-C_4烷基-C_3-C_6環烷基、可選擇地經取代之-C_1-C_4烷基-苯基、可選擇地經取代之-C_1-C_4烷基-4-6 員雜環烷基、可選擇地經取代之-C_1-C_4烷基-5-6 員雜芳基或可選擇

地經取代之-C_1-C_4烷基-9-10員雜芳基中之C_3-C_6環烷基、苯基、4-6員雜環烷基、5-6員雜芳基或9-10員雜芳基部份基團係可選擇地經1至4個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、–O-P(O)$(OH)_2$、–O-P(O)$(R^IR^{II})_2$、胺基、-(C_1-C_4烷基)NH_2、(C_1-C_4烷基)胺基-、(C_1-C_4烷基)(C_1-C_4烷基)胺基-、C_1-C_4烷基、鹵(C_1-C_4烷基)、鹵(C_1-C_4烷氧基)-、C_1-C_4烷氧基-、羥基-(C_2-C_4烷氧基)-、-(C_2-C_4烷氧基)-O-P(O)$(OH)_2$、-(C_2-C_4烷氧基)-O-P(O)$(R^IR^{II})_2$、C_1-C_4烷氧基-(C_1-C_4烷氧基)-、-COR^d、-$CON(R^d)(R^f)$、與-CO_2R^d；

各R^d分別獨立為H或C_1-C_4烷基；

各R^e分別獨立為H、(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO_2(C_1-C_4烷基)、-(C_1-C_4烷基)NH_2、-(C_1-C_4烷基)C_1-C_4烷氧基、-CO-(可選擇地經取代之5-6員雜環烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)-(可選擇地經取代之5-6員雜環烷基)、-CO(可選擇地經取代之5-6員雜芳基)、-CO(C_1-C_4烷基)-(可選擇地經取代之5-6員雜芳基)，

其中該可選擇地經取代之5-6員雜環烷基或可選擇地經取代之5-6員雜芳基係可選擇地經1至4個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、–O-P(O)$(OH)_2$、–O-P(O)$(R^IR^{II})_2$、胺基、(C_1-C_4烷基)胺基-、(C_1-C_4烷基)(C_1-C_4烷基)胺基-、C_1-C_4烷基、鹵(C_1-C_4烷基)、鹵(C_1-C_4烷氧基)-、C_1-C_4烷氧基-、羥基-(C_2-C_4烷氧基)-、-(C_2-C_4烷氧基)O-P(O)$(OH)_2$、-(C_2-C_4烷氧基)-O-P(O)$(R^IR^{II})_2$、C_1-C_4烷氧基-(C_1-C_4烷氧基)-、-COR^d、-$CON(R^d)(R^f)$、與-CO_2R^d；

各R^f分別獨立為H或(C_1-C_4烷基)；

R^g與R^h分別獨立為H或(C_1-C_4烷基)或R^g與R^h連同其所附接之原子或原子群一起形成5-6員環；

且每次出現之R^I與R^{II}分別獨立為(C_1-C_6烷基)氧-；

或其互變異構物；

或其鹽，特別指其醫藥上可接受之鹽。

咸了解，本文所提及式(I-N)、(I-P)或(I)化合物、與其鹽涵括式(I-N)、(I-P)或(I)化合物之游離鹼或其鹽，例如：呈其醫藥上可接受之鹽。因此，一項具體實施例中，本發明係有關呈游離鹼之式(I-N)、(I-P)或(I)化合物之。另一項具體實施例中，本發明係有關式(I-N)、(I-P)或(I)化合物、與其鹽。另一項具體實施例中，本發明係有關式(I-N)、(I-P)或(I)化合物、與其醫藥上可接受之鹽。

根據式(I-N)、(I-P)或(I)化合物或其鹽，特定言之醫藥上可接受之鹽，為 STING 之調節劑。因此，本發明提供一種式(I-N)、(I-P)或(I)化合物或其鹽，特別指其醫藥上可接受之鹽，用於醫療。本發明明確言之，提供一種以式(I-N)、(I-P)或(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽作為活性醫療物質之用途，用於治療 STING-介導之疾病或疾患，明確言之，用於治療受 STING 之促效作用或拮抗作用介導之疾病。本發明亦提供一種式(I-N)、(I-P)或(I)化合物或其鹽，特別指其醫藥上可接受之鹽，用於製造醫藥，供治療 STING-介導之疾病或疾患。

本發明亦有關一種調節 STING 之方法，該方法包括由細胞與根據式(I-N)、(I-P)或(I)化合物或其鹽，特別指其醫藥上可接受之鹽接觸。本發明進一步有關一種治療 STING-介導之疾病或疾患之方法，其包括對有需要之患者(人類或其他哺乳動物，特定言之，人類)投與醫療有效量之根據式(I-N)、(I-P)或(I)化合物或其鹽，特別指其醫藥上可接受之鹽。此等 STING-介導之疾病或疾患包括發炎、過敏性與自體免疫疾病、感染性疾病、癌症、與癌症前期症候群。此外，STING 之調節劑適用為免疫原性組成物或疫苗佐劑。

本發明進一步有關一種包含根據式(I-N)、(I-P)或(I)化合物或其鹽，特別指其醫藥上可接受之鹽，與醫藥上可接受之賦形劑之醫藥組成物。特定言之，本發明係有關一種用於治療 STING-介導之疾病或疾患之醫藥組成物，其中該組成物包含根據式(I-N)、(I-P)或(I)化

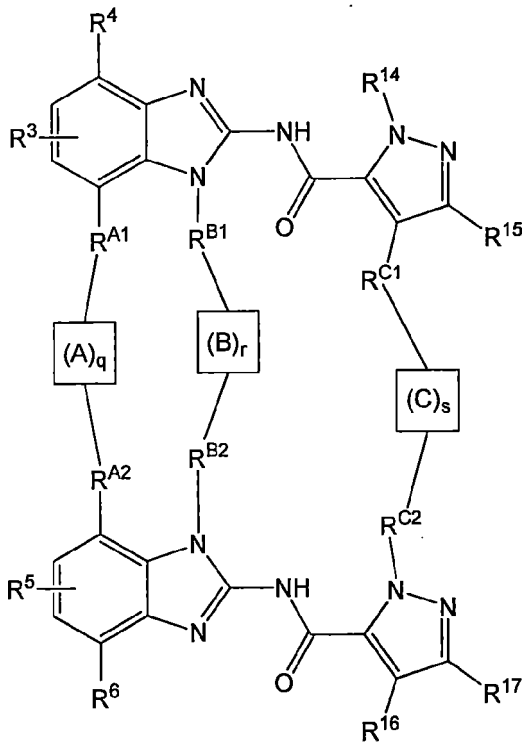
合物或其鹽，特別指其醫藥上可接受之鹽，與醫藥上可接受之賦形劑。

【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

根據本發明一項態樣，本發明係有關一種式(I-N)化合物



(I-N)

其中：

q為0或1；

r為0或1；

s為0或1；

其中q+r+s=1或2；

當q為0時，R^{A1}與R^{A2}分別獨立為H、鹵素、羥基、–O-P(O)(OH)$_2$、–O-P(O)($R^{I}R^{II}$)$_2$、-N(R^{e})(R^{f})、-CO_2R^{f}、-N(R^{f})COR^{b}、-N(R^{g})SO_2(C_1-C_4烷基)-N(R^{e})(R^{f})、-N(R^{g})CO(C_1-C_4烷

基)-N(R^h)(R^f)、可選擇地經取代之(C_1-C_6烷基)、可選擇地經取代之(C_1-C_6烷基)氧-、可選擇地經取代之(C_1-C_6烷基)胺基-、與可選擇地經取代之(C_1-C_6烷基)(C_1-C_4烷基)胺基-，

其中該可選擇地經取代之(C_1-C_6烷基)、可選擇地經取代之(C_1-C_6烷基)氧-、可選擇地經取代之(C_1-C_6 烷基)胺基-與可選擇地經取代之(C_1-C_6烷基)(C_1-C_4烷基)胺基-中之(C_1-C_6烷基)係可選擇地經 1 至 4 個分別獨立選自下列之取代基取代：羥基、–O-P(O)(OH)$_2$、–O-P(O)(R^IR^{II})$_2$、C_1-C_4 烷氧基-、-N(R^e)(R^f)、-CO_2(R^f)、-CON(R^e)(R^f)、可選擇地經取代之苯基、可選擇地經取代之 5-6 員雜環烷基與可選擇地經取代之 5-6 員雜芳基，其中該可選擇地經取代之苯基、5-6 員雜環烷基或 5-6 員雜芳基中之(C_1-C_6烷基)係可選擇地經 1 至 4 個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、–O-P(O)(OH)$_2$、–O-P(O)(R^IR^{II})$_2$、胺基、(C_1-C_6烷基)胺基-、(C_1-C_6 烷基)(C_1-C_6 烷基)胺基-、-(C_1-C_6 烷基)-NH_2、鹵(C_1-C_6 烷基)、羥基-(C_1-C_4烷基)-、-(C_1-C_4烷基)-O-P(O)(OH)$_2$、-(C_1-C_4烷基)-O-P(O)(R^IR^{II})$_2$、鹵(C_1-C_4烷氧基)-、C_1-C_4烷氧基-、羥基-(C_2-C_4烷氧基)-、-(C_2-C_4 烷氧基)-O-P(O)(OH)$_2$、-(C_2-C_4 烷氧基)-O-P(O)(R^IR^{II})$_2$、-C_1-C_4 烷基-(C_1-C_4 烷氧基)與 C_1-C_4 烷氧基-(C_1-C_4烷氧基)-；

當 r 為 0 時，R^{B1} 與 R^{B2} 分別獨立為 H、可選擇地經取代之 C_1-C_6烷基、鹵(C_1-C_6烷基)、可選擇地經取代之 C_2-C_6烯基、可選擇地經取代之 C_2-C_6炔基、可選擇地經取代之 C_3-C_6環烷基、可選擇地經取代之 4-6 員雜環烷基、可選擇地經取代之苯基、可選擇地經取代之 5-6 員雜芳基或可選擇地經取代之 9-10 員雜芳基，

其中該可選擇地經取代之 C_1-C_6烷基、可選擇地經取代之 C_2-C_6烯基、可選擇地經取代之 C_2-C_6炔基、可選擇地經取代之 C_3-C_6環烷基、可選擇地經取代之 4-6 員雜環烷基、可選擇地經取代之苯基、可選擇地經取代之 5-6 員雜芳基或可選擇地經取代之 9-10 員雜芳基係可選擇地經 1 至 4 個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、

硝基、-R^c、-OH、–O-P(O)(OH)$_2$、–O-P(O)(R^IR^{II})$_2$、-OR^c、-NH_2、-NR^cR^c、-NR^cR^d、-$OCOR^c$、-CO_2H、-CO_2R^c、-SOR^c、-SO_2R^c、-$CONH_2$、-$CONR^cR^d$、-SO_2NH_2、-$SO_2NR^cR^d$、-$OCONH_2$、-$OCONR^cR^d$、-NR^dCOR^c、-NR^dSOR^c、-$NR^dCO_2R^c$、與-$NR^dSO_2R^c$；

當 s 為 0 時，R^{C1} 為 H、鹵素或 C_1-C_4 烷基，及 R^{C2} 為可選擇地經取代之 C_1-C_4 烷基，其中該可選擇地經取代之 C_1-C_4 烷基係可選擇地經選自下列之取代基取代：-OR^c、-NR^cR^d、-CO_2R^c、-$CONR^cR^d$、-$SO_2NR^cR^d$、與-$OCONR^cR^d$；

當 q 為 1 時，R^{A1} 與 R^{A2} 分別獨立為-CH_2-、-NR^e-或-O-，及 A 連同 R^{A1} 與 R^{A2}，共同形成一個連接基，其中 A 為-鹵(C_1-C_{12} 烷基)-、可選擇地經取代之-C_1-C_{12} 烷基-、可選擇地經取代之-C_2-C_{12} 烯基-、可選擇地經取代之-C_2-C_{12} 炔基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6 烷基-O-C_1-C_6 烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6 烷基-NR^a-C_1-C_6 烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6 烷基-(C_3-C_6 環烷基)-C_1-C_6 烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6 烷基-苯基-C_1-C_6 烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6 烷基-(4-6 員雜環烷基)-C_1-C_6 烷基-或可選擇地經取代之-C_1-C_6 烷基-(5-6 員雜芳基)-C_1-C_6 烷基-，

其中該可選擇地經取代之-C_1-C_{12} 烷基-、可選擇地經取代之-C_2-C_{12} 烯基-、可選擇地經取代之-C_2-C_{12} 炔基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6 烷基-O-C_1-C_6 烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6 烷基-NR^a-C_1-C_6 烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6 烷基-(C_3-C_6 環烷基)-C_1-C_6 烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6 烷基-苯基-C_1-C_6 烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6 烷基-(4-6 員雜環烷基)-C_1-C_6 烷基-或可選擇地經取代之-C_1-C_6 烷基-(5-6 員雜芳基)-C_1-C_6 烷基-中之烷基部份基團係可選擇地經 1 至 4 個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、鹵(C_1-C_4 烷基)、-OH、–O-P(O)(OH)$_2$、–O-P(O)(R^IR^{II})$_2$、-OR^c、-NH_2、-NR^cR^d、-$OCOR^c$、-CO_2H、-CO_2R^c、-SOR^c、-SO_2R^c、-$CONH_2$、-$CONR^cR^d$、-SO_2NH_2、-$SO_2NR^cR^d$、-$OCONH_2$、-$OCONR^cR^d$、-NR^dCOR^c、-NR^dSOR^c、-$NR^dCO_2R^c$、與-$NR^dSO_2R^c$，及

該可選擇地經取代之-C_1-C_6烷基-(C_3-C_6環烷基)-C_1-C_6烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6烷基-苯基-C_1-C_6烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6烷基-(4-6員雜環烷基)-C_1-C_6烷基-或可選擇地經取代之-C_1-C_6烷基-(5-6員雜芳基)-C_1-C_6烷基-中之C_3-C_6環烷基、苯基、4-6員雜環烷基或5-6員雜芳基部份基團係可選擇地經1至4個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、–O-P(O)$(OH)_2$、–O-P(O)$(R^IR^{II})_2$、胺基、(C_1-C_4烷基)胺基-、(C_1-C_4烷基)(C_1-C_4烷基)胺基-、C_1-C_4烷基、鹵(C_1-C_4烷基)、鹵(C_1-C_4烷氧基)-、C_1-C_4烷氧基-、羥基-(C_1-C_4烷氧基)-、-(C_1-C_4烷氧基)-O-P(O)$(OH)_2$、-(C_1-C_4烷氧基)-O-P(O)$(R^IR^{II})_2$與C_1-C_4烷氧基-(C_1-C_4烷氧基)-；

當r為1時，R^{B1}與R^{B2}分別獨立為-CH_2-，及B連同R^{B1}與R^{B2}，共同形成一個連接基，其中B為一個鍵或B為-鹵(C_1-C_{10}烷基)-、可選擇地經取代之-C_1-C_{10}烷基-、可選擇地經取代之-C_2-C_{10}烯基-、可選擇地經取代之-C_2-C_{10}炔基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6烷基-O-C_1-C_6烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6烷基-NR^a-C_1-C_6烷基-、可選擇地經取代之C_3-C_6環烷基、可選擇地經取代之苯基、可選擇地經取代之4-6員雜環烷基、可選擇地經取代之5-6員雜芳基、可選擇地經取代之-C_1-C_4烷基-(C_3-C_6環烷基)-C_1-C_4烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_4烷基-苯基-C_1-C_4烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_4烷基-(4-6員雜環烷基)-C_1-C_4烷基-或可選擇地經取代之-C_1-C_4烷基-(5-6員雜芳基)-C_1-C_4烷基-，

其中該可選擇地經取代之-C_1-C_{10}烷基-、可選擇地經取代之-C_2-C_{10}烯基-、可選擇地經取代之-C_2-C_{10}炔基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6烷基-O-C_1-C_6烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6烷基-NR^a-C_1-C_6烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_4烷基-(C_3-C_6環烷基)-C_1-C_4烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_4烷基-苯基-C_1-C_4烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_4烷基-(4-6員雜環烷基)-C_1-C_4烷基-或可選擇地經取代之-C_1-C_4烷基-(5-6員雜芳基-C_1-C_4烷基)-中之烷基部份基團係可選擇地經1或2個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、鹵(C_1-C_4

烷基)、-OH、–O-P(O)(OH)$_2$、–O-P(O)(R^IR^{II})$_2$、-OR^c、-NH$_2$、-NR^{c}R^d、-OCOR^c、-CO$_2$H、-CO$_2$R^c、-SOR^c、-SO$_2$R^c、-CONH$_2$、-CONR^{c}R^d、-SO$_2$NH$_2$、-SO$_2$NR^{c}R^d、-OCONH$_2$、-OCONR^{c}R^d、-NR^{d}COR^c、-NR^{d}SOR^c、-NR^{d}CO$_2$R^c、與-NR^{d}SO$_2$R^c，

及

該可選擇地經取代之 C_3-C_6 環烷基、可選擇地經取代之苯基、可選擇地經取代之 4-6 員雜環烷基、可選擇地經取代之 5-6 員雜芳基、可選擇地經取代之-C_1-C_4 烷基-(C_3-C_6 環烷基)-C_1-C_4 烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_4 烷基-苯基-C_1-C_4 烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_4 烷基-(4-6 員雜環烷基)-C_1-C_4 烷基-或可選擇地經取代之-C_1-C_4 烷基-(5-6 員雜芳基)-C_1-C_4 烷基-中之 C_3-C_6 環烷基、苯基、4-6 員雜環烷基或 5-6 員雜芳基部份基團係可選擇地經 1 至 4 個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、–O-P(O)(OH)$_2$、–O-P(O)(R^IR^{II})$_2$、胺基、(C_1-C_4 烷基)胺基-、(C_1-C_4 烷基)(C_1-C_4 烷基)胺基-、C_1-C_4 烷基、鹵(C_1-C_4 烷基)、鹵(C_1-C_4 烷氧基)-、C_1-C_4 烷氧基-、羥基-(C_2-C_4 烷氧基)-、-(C_2-C_4 烷氧基) O-P(O)(OH)$_2$、-(C_2-C_4 烷氧基)-O-P(O)(R^IR^{II})$_2$、與 C_1-C_4 烷氧基-(C_1-C_4 烷氧基)-；

當 s 為 1 時，R^{C1} 與 R^{C2} 分別獨立為-CH$_2$-，及 C 連同 R^{C1} 與 R^{C2}，共同形成一個連接基，其中 C 為-鹵(C_1-C_{12} 烷基)-、可選擇地經取代之-C_1-C_{12} 烷基-、可選擇地經取代之-C_2-C_{12} 烯基-、可選擇地經取代之-C_2-C_{12} 炔基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6 烷基-O-C_1-C_6 烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6 烷基-NR^a-C_1-C_6 烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6 烷基-(C_3-C_6 環烷基)-C_1-C_6 烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6 烷基-苯基-C_1-C_6 烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6 烷基-(4-6 員雜環烷基)-C_1-C_6 烷基-或可選擇地經取代之-C_1-C_6 烷基-(5-6 員雜芳基)-C_1-C_6 烷基-，

其中該可選擇地經取代之-C_1-C_{12} 烷基-、可選擇地經取代之-C_2-C_{12} 烯基-、可選擇地經取代之-C_2-C_{12} 炔基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6 烷基-O-C_1-C_6 烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6 烷基-NR^a-C_1-C_6 烷基

-、可選擇地經取代之-C_1-C_6烷基-(C_3-C_6環烷基)-C_1-C_6烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6 烷基-苯基-C_1-C_6 烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6 烷基-(4-6 員雜環烷基)-C_1-C_6 烷基-或可選擇地經取代之-C_1-C_6烷基-(5-6 員雜芳基)-C_1-C_6烷基-中之烷基部份基團係可選擇地經 1 或 2 個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、鹵(C_1-C_4烷基)、-OH、–O-P(O)(OH)$_2$、–O-P(O)(R^IR^{II})$_2$、-OR^c、-NH_2、-NR^cR^d、-$OCOR^c$、-CO_2H、-CO_2R^c、-SOR^c、-SO_2R^c、-$CONH_2$、-$CONR^cR^d$、-SO_2NH_2、-$SO_2NR^cR^d$、-$OCONH_2$、-$OCONR^cR^d$、-NR^dCOR^c、-NR^dSOR^c、-$NR^dCO_2R^c$、與-$NR^dSO_2R^c$，

及

該可選擇地經取代之-C_1-C_6烷基-(C_3-C_6環烷基)-C_1-C_6烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6 烷基-苯基-C_1-C_6 烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6 烷基-(4-6 員雜環烷基)-C_1-C_6 烷基-或可選擇地經取代之-C_1-C_6烷基-(5-6 員雜芳基)-C_1-C_6烷基中之 C_3-C_6環烷基、苯基、4-6 員雜環烷基或 5-6 員雜芳基部份基團係可選擇地經 1 至 4 個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、–O-P(O)(OH)$_2$、–O-P(O)(R^IR^{II})$_2$、胺基、(C_1-C_4烷基)胺基-、(C_1-C_4烷基)(C_1-C_4烷基)胺基-、C_1-C_4烷基、鹵(C_1-C_4烷基)、鹵(C_1-C_4烷氧基)-、C_1-C_4烷氧基-、羥基-(C_2-C_4烷氧基)-、-(C_2-C_4烷氧基)-O-P(O)(OH)$_2$、-(C_2-C_4烷氧基)-O-P(O)(R^IR^{II})$_2$、與 C_1-C_4烷氧基-(C_1-C_4烷氧基)-；

R^3 與 R^5 分別獨立為 -CON(R^d)(R^f)，或 R^3 與 R^5 其中之一為-CON(R^d)(R^f)，及 R^3 與 R^5 中另一者為 H、COOH 或-CO_2(R^c)；

R^4 與 R^6 分別獨立選自 H、鹵素、鹵(C_1-C_6烷基)、鹵(C_1-C_6烷氧基)-、羥基、–O-P(O)(OH)$_2$、–O-P(O)(R^IR^{II})$_2$、-NH_2、-NR^cR^c、-NR^cR^d、-COR^c、-CO_2R^c、-N(R^d)COR^c、-N(R^d)SO_2R^c、-N(R^g)SO_2(C_1-C_2 烷基)-N(R^h)(R^f)、-N(R^g)CO(C_1-C_2 烷基)-N(R^h)(R^f)、可選擇地經取代之(C_1-C_6烷基)、可選擇地經取代之(C_1-C_6烷基)氧-、可選擇地經取代之(C_1-C_6烷基)胺基-、與可選擇地經取代之(C_1-C_6烷基)(C_1-C_4烷基)胺基-，

其中該可選擇地經取代之(C_1-C_6 烷基)、可選擇地經取代之(C_1-C_6 烷基)氧-、可選擇地經取代之(C_1-C_6 烷基)胺基-與可選擇地經取代之(C_1-C_6烷基)(C_1-C_4烷基)胺基-中之(C_1-C_6烷基)係可選擇地經 1 至 4 個分別獨立選自下列之取代基取代：-OH、–O-P(O)(OH)$_2$、–O-P(O)(R^IR^{II})$_2$、-OR^c、-NH$_2$、-NR^{c}R^c、-NR^{c}R^d、-CO$_2$H、-CO$_2$R^c、-OCOR^c、-CO$_2$H、-CO$_2$R^c、-SOR^c、-SO$_2$R^c、-CONH$_2$、-CONR^{c}R^d、-SO$_2$NH$_2$、-SO$_2$NR^{c}R^d、-OCONH$_2$、-OCONR^{c}R^d、-NR^{d}COR^c、-NR^{d}SOR^c、-NR^{d}CO$_2$R^c、-NR^{d}SO$_2$R^c、可選擇地經取代之苯基、可選擇地經取代之 5-6 員雜環烷基與可選擇地經取代之 5-6 員雜芳基，其中該可選擇地經取代之苯基、5-6 員雜環烷基或 5-6 員雜芳基係可選擇地經 1 至 4 個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、–O-P(O)(OH)$_2$、–O-P(O)(R^IR^{II})$_2$、胺基、(C_1-C_4烷基)胺基-、(C_1-C_4 烷基)(C_1-C_4 烷基)胺基-、C_1-C_4 烷基、鹵(C_1-C_4 烷基)、羥基-(C_1-C_4 烷基)-、-(C_1-C_4 烷基)-O-P(O)(OH)$_2$、-(C_1-C_4 烷基)-O-P(O)(R^IR^{II})$_2$、鹵(C_1-C_4烷氧基)-、C_1-C_4烷氧基-、羥基-(C_2-C_4 烷氧基)-、-(C_2-C_4 烷氧基)-O-P(O)(OH)$_2$、-(C_2-C_4 烷氧基)-O-P(O)(R^IR^{II})$_2$、C_1-C_4 烷氧基-(C_1-C_4 烷氧基)-、-COR^d、-CON(R^d)(R^f)、與-CO$_2$R^d；

R^{14}為可選擇地經取代之 C_1-C_4烷基，其中該可選擇地經取代之 C_1-C_4 烷基 係可選擇地經選自下列之取代基取代： -OR^c、-NR^{c}R^d、-CO$_2$R^c、-CONR^{c}R^d、-SO$_2$NR^{c}R^d、與-OCONR^{c}R^d；

R^{16}為 H、鹵素或 C_1-C_4烷基；

R^{15}與 R^{17}分別獨立為 H、環丙基或 C_1-C_4烷基；

R^{a}為 H、-R^c、-COR^c、-CO$_2$H、-CO$_2$R^c、-SOR^c、-SO$_2$R^c、-CONH$_2$、-CONR^{c}R^d、-SO$_2$NH$_2$或-SO$_2$NR^{c}R^d；

各 R^{b}分別獨立為 C_1-C_4烷基、鹵(C_1-C_4烷基)、-(C_1-C_4烷基)-OH、-(C_1-C_4烷基)-O-P(O)(OH)$_2$、-(C_1-C_4烷基)-O-P(O)(R^IR^{II})$_2$、-(C_1-C_4 烷基)-O-(C_1-C_4 烷基)、-(C_1-C_4 烷基)-N(R^e)(R^f)、-(C_1-C_4 烷基)-O-CO(C_1-C_4烷基)或-(C_1-C_4烷基)-CO-O-(C_1-C_4烷基)；

各 R^c 分別獨立為 C_1-C_4 烷基、鹵(C_1-C_4 烷基)、-(C_1-C_4 烷基)-OH、-(C_1-C_4 烷基)-O-P(O)$(OH)_2$、-(C_1-C_4 烷基)-O-P(O)$(R^IR^{II})_2$、-(C_1-C_4 烷基)-O-(C_1-C_4 烷基)、-(C_1-C_4 烷基)-N$(R^e)(R^f)$、-(C_1-C_4 烷基)-O-CO(C_1-C_4 烷基)、-(C_1-C_4 烷基)-CO-O-(C_1-C_4 烷基)、可選擇地經取代之 C_3-C_6 環烷基、可選擇地經取代之苯基、可選擇地經取代之 4-6 員雜環烷基、可選擇地經取代之 5-6 員雜芳基、可選擇地經取代之 9-10 員雜芳基、可選擇地經取代之-C_1-C_4 烷基-C_3-C_6 環烷基、可選擇地經取代之-C_1-C_4 烷基-苯基、可選擇地經取代之-C_1-C_4 烷基-4-6 員雜環烷基、可選擇地經取代之-C_1-C_4 烷基-5-6 員雜芳基或可選擇地經取代之-C_1-C_4 烷基-9-10 員雜芳基，其中該可選擇地經取代之 C_3-C_6 環烷基、可選擇地經取代之苯基、可選擇地經取代之 4-6 員雜環烷基、可選擇地經取代之 5-6 員雜芳基、可選擇地經取代之 9-10 員雜芳基、可選擇地經取代之-C_1-C_4 烷基-C_3-C_6 環烷基、可選擇地經取代之-C_1-C_4 烷基-苯基、可選擇地經取代之-C_1-C_4 烷基-4-6 員雜環烷基、可選擇地經取代之-C_1-C_4 烷基-5-6 員雜芳基或可選擇地經取代之-C_1-C_4 烷基-9-10 員雜芳基中之 C_3-C_6 環烷基、苯基、4-6 員雜環烷基、5-6 員雜芳基或 9-10 員雜芳基部份基團係可選擇地經 1 至 4 個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、-O-P(O)$(OH)_2$、-O-P(O)$(R^IR^{II})_2$、胺基、-(C_1-C_4 烷基)NH_2、(C_1-C_4 烷基)胺基-、(C_1-C_4 烷基)(C_1-C_4 烷基)胺基-、C_1-C_4 烷基、鹵(C_1-C_4 烷基)、鹵(C_1-C_4 烷氧基)-、C_1-C_4 烷氧基-、羥基-(C_2-C_4 烷氧基)-、-(C_2-C_4 烷氧基)-O-P(O)$(OH)_2$、-(C_2-C_4 烷氧基)-O-P(O)$(R^IR^{II})_2$、C_1-C_4 烷氧基-(C_1-C_4 烷氧基)-、-COR^d、-$CON(R^d)(R^f)$、與-CO_2R^d；

各 R^d 分別獨立為 H 或 C_1-C_4 烷基；

各 R^e 分別獨立為 H、(C_1-C_4 烷基)、-CO(C_1-C_4 烷基)、-OCO(C_1-C_4 烷基)、-CO_2(C_1-C_4 烷基)、-(C_1-C_4 烷基)NH_2、-(C_1-C_4 烷基) C_1-C_4 烷氧基、-CO-(可選擇地經取代之 5-6 員雜環烷基)、-CO(C_1-C_4 烷基)-(可選擇地經取代之 5-6 員雜環烷基)、-CO(可選擇地經取

代之 5-6 員雜芳基)、-CO(C_1-C_4 烷基)-(可選擇地經取代之 5-6 員雜芳基)，

其中該可選擇地經取代之 5-6 員雜環烷基或可選擇地經取代之 5-6 員雜芳基係可選擇地經 1 至 4 個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、–O-P(O)$(OH)_2$、–O-P(O)$(R^IR^{II})_2$、胺基、(C_1-C_4 烷基)胺基-、(C_1-C_4 烷基)(C_1-C_4 烷基)胺基-、C_1-C_4 烷基、鹵(C_1-C_4 烷基)、鹵(C_1-C_4 烷氧基)-、C_1-C_4 烷氧基-、羥基-(C_2-C_4 烷氧基)-、-(C_2-C_4 烷氧基) O-P(O)$(OH)_2$、-(C_2-C_4 烷氧基)-O-P(O)$(R^IR^{II})_2$、C_1-C_4 烷氧基-(C_1-C_4 烷氧基)-、-COR^d、-$CON(R^d)(R^f)$、與-CO_2R^d；

各 R^f 分別獨立為 H 或(C_1-C_4 烷基)；

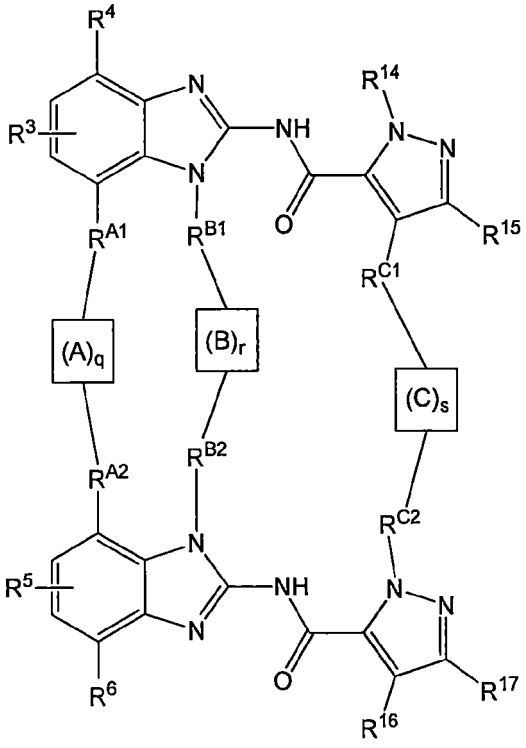
R^g 與 R^h 分別獨立為 H 或(C_1-C_4 烷基)或 R^g 與 R^h 連同其所附接之原子或原子群一起形成 5-6 員環；

且每次出現之 R^I 與 R^{II} 分別獨立為(C_1-C_6 烷基)氧-；

或其互變異構物；

或其鹽，特別指醫藥上可接受之鹽。

本發明係有關一種根據式(I-P)化合物：



(I-P)

其中：

q 為 0 或 1；

r 為 0 或 1；

s 為 0 或 1；

其中 q + r + s = 1 或 2；

當 q 為 0 時，R^{A1} 與 R^{A2} 分別獨立為 H、鹵素、羥基、–O-P(O)(OH)$_2$、–O-P(O)(R^IR^{II})$_2$、-N(R^e)(R^f)、-CO_2R^f、-N(R^f)COR^b、-N(R^g)SO_2(C_1-C_4 烷基)-N(R^e)(R^f)、-N(R^g)CO(C_1-C_4 烷基)-N(R^h)(R^f)、可選擇地經取代之(C_1-C_6 烷基)、可選擇地經取代之(C_1-C_6 烷基)氧-、可選擇地經取代之(C_1-C_6烷基)胺基-、與可選擇地經取代之(C_1-C_6烷基)(C_1-C_4烷基)胺基-，

其中該可選擇地經取代之(C_1-C_6 烷基)、可選擇地經取代之(C_1-C_6 烷基)氧-、可選擇地經取代之(C_1-C_6 烷基)胺基-與可選擇地經取代之(C_1-C_6烷基)(C_1-C_4烷基)胺基-中之(C_1-C_6烷基)係可選擇地經 1 至 4 個分別獨立選自下列之取代基取代：羥基、–O-P(O)(OH)$_2$、–O-P(O)(R^IR^{II})$_2$、C_1-C_4 烷氧基-、-N(R^e)(R^f)、-CO_2(R^f)、-CON(R^e)(R^f)、可選擇地經取代之苯基、可選擇地經取代之 5-6 員雜環烷基與可選擇地經取代之 5-6 員雜芳基，其中該可選擇地經取代之苯基、5-6 員雜環烷基或 5-6 員雜芳基係可選擇地經 1 至 4 個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、–O-P(O)(OH)$_2$、–O-P(O)(R^IR^{II})$_2$、胺基、(C_1-C_6 烷基)胺基-、(C_1-C_6 烷基)(C_1-C_6 烷基)胺基-、-(C_1-C_6 烷基)-NH_2、鹵(C_1-C_6 烷基)、羥基-(C_1-C_4 烷基)-、-(C_1-C_4 烷基)-O-P(O)(OH)$_2$、-(C_1-C_4烷基)-O-P(O)(R^IR^{II})$_2$、鹵(C_1-C_4烷氧基)-、C_1-C_4 烷氧基-、羥基-(C_2-C_4 烷氧基)-、-(C_2-C_4 烷氧基)-O-P(O)(OH)$_2$、-(C_2-C_4 烷氧基)-O-P(O)(R^IR^{II})$_2$ 或 C_1-C_4 烷氧基-(C_1-C_4烷氧基)-；

當 r 為 0 時，R^{B1} 與 R^{B2} 分別獨立為 H、可選擇地經取代之 C_1-C_6烷基、鹵(C_1-C_6烷基)、可選擇地經取代之 C_2-C_6烯基、可選擇地經取代之 C_2-C_6炔基、可選擇地經取代之 C_3-C_6環烷基、可選擇地經取代之 4-6 員雜環烷基、可選擇地經取代之苯基、可選擇地經取代之 5-6 員雜芳基或可選擇地經取代之 9-10 員雜芳基，

其中該可選擇地經取代之 C_1-C_6 烷基、可選擇地經取代之 C_2-C_6 烯基、可選擇地經取代之 C_2-C_6 炔基、可選擇地經取代之 C_3-C_6 環烷基、可選擇地經取代之 4-6 員雜環烷基、可選擇地經取代之苯基、可選擇地經取代之 5-6 員雜芳基或可選擇地經取代之 9-10 員雜芳基係可選擇地經 1 至 4 個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、硝基、$-R^c$、-OH、$-O-P(O)(OH)_2$、$-O-P(O)(R^IR^{II})_2$、$-OR^c$、$-NH_2$、$-NR^cR^c$、$-NR^cR^d$、$-OCOR^c$、$-CO_2H$、$-CO_2R^c$、$-SOR^c$、$-SO_2R^c$、$-CONH_2$、$-CONR^cR^d$、$-SO_2NH_2$、$-SO_2NR^cR^d$、$-OCONH_2$、$-OCONR^cR^d$、$-NR^dCOR^c$、$-NR^dSOR^c$、$-NR^dCO_2R^c$、與$-NR^dSO_2R^c$；

當 s 為 0 時，R^{C1} 為 H、鹵素或 C_1-C_4 烷基，及 R^{C2} 為可選擇地經取代之 C_1-C_4 烷基，其中該可選擇地經取代之 C_1-C_4 烷基係可選擇地經選自下列之取代基取代：$-OR^c$、$-NR^cR^d$、$-CO_2R^c$、$-CONR^cR^d$、$-SO_2NR^cR^d$、與$-OCONR^cR^d$；

當 q 為 1 時，R^{A1} 與 R^{A2} 分別獨立為$-CH_2-$、$-NR^e-$或-O-，及 A 連同 R^{A1} 與 R^{A2}，共同形成一個連接基，其中 A 為-鹵(C_1-C_{12} 烷基)-、可選擇地經取代之-C_1-C_{12} 烷基-、可選擇地經取代之-C_2-C_{12} 烯基-、可選擇地經取代之-C_2-C_{12} 炔基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6 烷基-O-C_1-C_6 烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6 烷基-NR^a-C_1-C_6 烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6 烷基-(C_3-C_6 環烷基)-C_1-C_6 烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6 烷基-苯基-C_1-C_6 烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6 烷基-(4-6 員雜環烷基)-C_1-C_6 烷基-或可選擇地經取代之-C_1-C_6 烷基-(5-6 員雜芳基)-C_1-C_6 烷基-，

其中該可選擇地經取代之-C_1-C_{12} 烷基-、可選擇地經取代之-C_2-C_{12} 烯基-、可選擇地經取代之-C_2-C_{12} 炔基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6 烷基-O-C_1-C_6 烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6 烷基-NR^a-C_1-C_6 烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6 烷基-(C_3-C_6 環烷基)-C_1-C_6 烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6 烷基-苯基-C_1-C_6 烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6 烷基-(4-6 員雜環烷基)-C_1-C_6 烷基-或可選擇地經取代之-C_1-C_6 烷基-(5-6 員雜芳基)-C_1-C_6 烷基-中之烷基部份基團係可選擇地經 1 至 4 個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、鹵(C_1-C_4

烷基)、-OH、–O-P(O)(OH)$_2$、–O-P(O)(R^IR^{II})$_2$、-OR^c、-NH_2、-NR^cR^d、-$OCOR^c$、-CO_2H、-CO_2R^c、-SOR^c、-SO_2R^c、-$CONH_2$、-$CONR^cR^d$、-SO_2NH_2、-$SO_2NR^cR^d$、-$OCONH_2$、-$OCONR^cR^d$、-NR^dCOR^c、-NR^dSOR^c、-$NR^dCO_2R^c$、與-$NR^dSO_2R^c$，

及

該可選擇地經取代之-C_1-C_6烷基-(C_3-C_6環烷基)-C_1-C_6烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6烷基-苯基-C_1-C_6烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6烷基-(4-6 員雜環烷基)-C_1-C_6烷基-或可選擇地經取代之-C_1-C_6烷基-(5-6 員雜芳基)-C_1-C_6烷基-中之 C_3-C_6環烷基、苯基、4-6 員雜環烷基或 5-6 員雜芳基部份基團係可選擇地經 1 至 4 個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、–O-P(O)(OH)$_2$、–O-P(O)(R^IR^{II})$_2$、胺基、(C_1-C_4烷基)胺基-、(C_1-C_4烷基)(C_1-C_4烷基)胺基-、C_1-C_4烷基、鹵(C_1-C_4烷基)、鹵(C_1-C_4烷氧基)-、C_1-C_4烷氧基-、羥基-(C_1-C_4烷氧基)-、-(C_1-C_4烷氧基)-O-P(O)(OH)$_2$、-(C_1-C_4烷氧基)-O-P(O)(R^IR^{II})$_2$與 C_1-C_4烷氧基-(C_1-C_4烷氧基)-；

當 r 為 1 時，R^{B1}與 R^{B2}分別獨立為-CH_2-，及 B 連同 R^{B1}與 R^{B2}，共同形成一個連接基，其中 B 為一個鍵或 B 為-鹵(C_1-C_{10}烷基)-、可選擇地經取代之-C_1-C_{10}烷基-、可選擇地經取代之-C_2-C_{10}烯基-、可選擇地經取代之-C_2-C_{10}炔基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6烷基-O-C_1-C_6烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6烷基-NR^a-C_1-C_6烷基-、可選擇地經取代之 C_3-C_6環烷基、可選擇地經取代之苯基、可選擇地經取代之 4-6 員雜環烷基、可選擇地經取代之 5-6 員雜芳基、可選擇地經取代之-C_1-C_4烷基-(C_3-C_6環烷基)-C_1-C_4烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_4烷基-苯基-C_1-C_4烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_4烷基-(4-6 員雜環烷基)-C_1-C_4烷基-或可選擇地經取代之-C_1-C_4烷基-(5-6 員雜芳基)-C_1-C_4烷基-，

其中該可選擇地經取代之-C_1-C_{10}烷基-、可選擇地經取代之-C_2-C_{10}烯基-、可選擇地經取代之-C_2-C_{10}炔基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6烷基-O-C_1-C_6烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6烷基-NR^a-C_1-C_6烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_4烷基-(C_3-C_6環烷基)-C_1-C_4烷基-、可選

擇地經取代之-C_1-C_4 烷基-苯基-C_1-C_4 烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_4 烷基-(4-6 員雜環烷基)-C_1-C_4 烷基-或可選擇地經取代之-C_1-C_4 烷基-(5-6 員雜芳基-C_1-C_4 烷基)-中之烷基部份基團係可選擇地經 1 或 2 個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、鹵(C_1-C_4 烷基)、-OH、–O-P(O)$(OH)_2$、–O-P(O)$(R_IR_{II})_2$、-OR^c、-NH_2、-NR^cR^d、-$OCOR^c$、-CO_2H、-CO_2R^c、-SOR^c、-SO_2R^c、-$CONH_2$、-$CONR^cR^d$、-SO_2NH_2、-$SO_2NR^cR^d$、-$OCONH_2$、-$OCONR^cR^d$、-NR^dCOR^c、-NR^dSOR^c、-$NR^dCO_2R^c$、與-$NR^dSO_2R^c$，

及

該可選擇地經取代之 C_3-C_6 環烷基、可選擇地經取代之苯基、可選擇地經取代之 4-6 員雜環烷基、可選擇地經取代之 5-6 員雜芳基、可選擇地經取代之-C_1-C_4 烷基-(C_3-C_6 環烷基)-C_1-C_4 烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_4 烷基-苯基-C_1-C_4 烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_4 烷基-(4-6 員雜環烷基)-C_1-C_4 烷基-或可選擇地經取代之-C_1-C_4 烷基-(5-6 員雜芳基)-C_1-C_4 烷基-中之 C_3-C_6 環烷基、苯基、4-6 員雜環烷基或 5-6 員雜芳基部份基團係可選擇地經 1 至 4 個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、–O-P(O)$(OH)_2$、–O-P(O)$(R^IR^{II})_2$、胺基、(C_1-C_4 烷基)胺基-、(C_1-C_4 烷基)(C_1-C_4 烷基)胺基-、C_1-C_4 烷基、鹵(C_1-C_4 烷基)、鹵(C_1-C_4 烷氧基)-、C_1-C_4 烷氧基-、羥基-(C_2-C_4 烷氧基)-、-(C_2-C_4 烷氧基) O-P(O)$(OH)_2$、-(C_2-C_4 烷氧基)-O-P(O)$(R^IR^{II})_2$、與 C_1-C_4 烷氧基-(C_1-C_4 烷氧基)-；

當 s 為 1 時，R^{C1} 與 R^{C2} 分別獨立為-CH_2-，及 C 連同 R^{C1} 與 R^{C2}，共同形成一個連接基，其中 C 為-鹵(C_1-C_{12} 烷基)-、可選擇地經取代之-C_1-C_{12} 烷基-、可選擇地經取代之-C_2-C_{12} 烯基-、可選擇地經取代之-C_2-C_{12} 炔基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6 烷基-O-C_1-C_6 烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6 烷基-NR^a-C_1-C_6 烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6 烷基-(C_3-C_6 環烷基)-C_1-C_6 烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6 烷基-苯基-C_1-C_6 烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6 烷基-(4-6 員雜環烷基)-C_1-C_6 烷基-或可選擇地經取代之-C_1-C_6 烷基-(5-6 員雜芳基)-C_1-C_6 烷基-，

其中該可選擇地經取代之-C_1-C_{12}烷基-、可選擇地經取代之-C_2-C_{12}烯基-、可選擇地經取代之-C_2-C_{12}炔基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6烷基-O-C_1-C_6烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6烷基-NR^a-C_1-C_6烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6烷基-(C_3-C_6環烷基)-C_1-C_6烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6烷基-苯基-C_1-C_6烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6烷基-(4-6員雜環烷基)-C_1-C_6烷基-或可選擇地經取代之-C_1-C_6烷基-(5-6員雜芳基)-C_1-C_6烷基-中之烷基部份基團係可選擇地經1或2個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、鹵(C_1-C_4烷基)、-OH、–O-P(O)$(OH)_2$、–O-P(O)$(R^IR^{II})_2$、-OR^c、-NH_2、-NR^cR^d、-$OCOR^c$、-CO_2H、-CO_2R^c、-SOR^c、-SO_2R^c、-$CONH_2$、-$CONR^cR^d$、-SO_2NH_2、-$SO_2NR^cR^d$、-$OCONH_2$、-$OCONR^cR^d$、-NR^dCOR^c、-NR^dSOR^c、-$NR^dCO_2R^c$、與-$NR^dSO_2R^c$，

及

該可選擇地經取代之-C_1-C_6烷基-(C_3-C_6環烷基)-C_1-C_6烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6烷基-苯基-C_1-C_6烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6烷基-(4-6員雜環烷基)-C_1-C_6烷基-或可選擇地經取代之-C_1-C_6烷基-(5-6員雜芳基)-C_1-C_6烷基-中之C_3-C_6環烷基、苯基、4-6員雜環烷基或5-6員雜芳基部份基團係可選擇地經1至4個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、–O-P(O)$(OH)_2$、–O-P(O)$(R^IR^{II})_2$、胺基、(C_1-C_4烷基)胺基-、(C_1-C_4烷基)(C_1-C_4烷基)胺基-、C_1-C_4烷基、鹵(C_1-C_4烷基)、鹵(C_1-C_4烷氧基)-、C_1-C_4烷氧基-、羥基-(C_2-C_4烷氧基)-、-(C_2-C_4烷氧基)-O-P(O)$(OH)_2$、-(C_2-C_4烷氧基)-O-P(O)$(R^IR^{II})_2$、與C_1-C_4烷氧基-(C_1-C_4烷氧基)-；

R^3與R^5分別獨立為-CON$(R^d)(R^f)$，或R^3與R^5其中之一為-CON$(R^d)(R^f)$，及R^3與R^5中另一者為H、COOH或-$CO_2(R^c)$；

R^4與R^6分別獨立選自H、鹵素、鹵(C_1-C_6烷基)、鹵(C_1-C_6烷氧基)-、羥基、–O-P(O)$(OH)_2$、–O-P(O)$(R^IR^{II})_2$、-NH_2、-NR^cR^c、-NR^cR^d、-COR^c、-CO_2R^c、-$N(R^d)COR^c$、-$N(R^d)SO_2R^c$、-$N(R^g)SO_2$(C_1-C_2烷基)-$N(R^h)(R^f)$、-$N(R^g)CO$(C_1-C_2烷基)-$N(R^h)(R^f)$、可選擇地經取代之

(C_1-C_6 烷基)、可選擇地經取代之(C_1-C_6 烷基)氧-、可選擇地經取代之(C_1-C_6烷基)胺基-、與可選擇地經取代之(C_1-C_6烷基)(C_1-C_4烷基)胺基-，其中該可選擇地經取代之(C_1-C_6 烷基)、可選擇地經取代之(C_1-C_6烷基)氧-、可選擇地經取代之(C_1-C_6 烷基)胺基-與可選擇地經取代之(C_1-C_6烷基)(C_1-C_4烷基)胺基-中之(C_1-C_6烷基)係可選擇地經 1 至 4 個分別獨立選自下列之取代基取代：-OH、–O-P(O)$(OH)_2$、–O-P(O)$(R^IR^{II})_2$、-OR^c、-NH_2、-NR^cR^c、-NR^cR^d、-CO_2H、-CO_2R^c、-$OCOR^c$、-CO_2H、-CO_2R^c、-SOR^c、-SO_2R^c、-$CONH_2$、-$CONR^cR^d$、-SO_2NH_2、-$SO_2NR^cR^d$、-$OCONH_2$、-$OCONR^cR^d$、-NR^dCOR^c、-NR^dSOR^c、-$NR^dCO_2R^c$、-$NR^dSO_2R^c$、可選擇地經取代之苯基、可選擇地經取代之 5-6 員雜環烷基與可選擇地經取代之 5-6 員雜芳基，其中該可選擇地經取代之苯基、5-6 員雜環烷基或 5-6 員雜芳基係可選擇地經 1 至 4 個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、–O-P(O)$(OH)_2$、–O-P(O)$(R^IR^{II})_2$、胺基、(C_1-C_4烷基)胺基-、(C_1-C_4 烷基)(C_1-C_4 烷基)胺基-、C_1-C_4 烷基、鹵(C_1-C_4 烷基)、羥基-(C_1-C_4 烷基)-、-(C_1-C_4 烷基)-O-P(O)$(OH)_2$、-(C_1-C_4 烷基)-O-P(O)$(R^IR^{II})_2$、鹵(C_1-C_4烷氧基)-、C_1-C_4烷氧基-、羥基-(C_2-C_4烷氧基)-、-(C_2-C_4 烷氧基)-O-P(O)$(OH)_2$、-(C_2-C_4 烷氧基)-O-P(O)$(R^IR^{II})_2$、C_1-C_4 烷氧基-(C_1-C_4 烷氧基)-、-COR^d、-$CON(R^d)(R^f)$、與-CO_2R^d；

R^{14} 為可選擇地經取代之 C_1-C_4烷基，其中該可選擇地經取代之 C_1-C_4烷基 係可選擇地經選自下列之取代基取代： -OR^c、-NR^cR^d、-CO_2R^c、-$CONR^cR^d$、-$SO_2NR^cR^d$、與-$OCONR^cR^d$；

R^{16}為 H、鹵素或 C_1-C_4烷基；

R^{15}與 R^{17}分別獨立為 H、環丙基或 C_1-C_4烷基；

R^a為 H、-R^c、-COR^c、-CO_2H、-CO_2R^c、-SOR^c、-SO_2R^c、-$CONH_2$、-$CONR^cR^d$、-SO_2NH_2或-$SO_2NR^cR^d$；

各 R^b分別獨立為 C_1-C_4烷基、鹵(C_1-C_4烷基)、-(C_1-C_4烷基)-OH、-(C_1-C_4烷基)-O-P(O)$(OH)_2$、-(C_1-C_4烷基)-O-P(O)$(R^IR^{II})_2$、-(C_1-C_4烷基)-O-(C_1-C_4

烷基)、-(C_1-C_4烷基)-N(R^e)(R^f)、-(C_1-C_4烷基)-O-CO(C_1-C_4烷基)或-(C_1-C_4烷基)-CO-O-(C_1-C_4烷基)；

各 R^c 分別獨立為 C_1-C_4烷基、鹵(C_1-C_4烷基)、-(C_1-C_4烷基)-OH、-(C_1-C_4烷基)-O-P(O)$(OH)_2$、-(C_1-C_4烷基)-O-P(O)$(R^IR^{II})_2$、-(C_1-C_4烷基)-O-(C_1-C_4烷基)、-(C_1-C_4烷基)-N(R^e)(R^f)、-(C_1-C_4烷基)-O-CO(C_1-C_4烷基)、-(C_1-C_4烷基)-CO-O-(C_1-C_4烷基)、可選擇地經取代之 C_3-C_6環烷基、可選擇地經取代之苯基、可選擇地經取代之 4-6 員雜環烷基、可選擇地經取代之 5-6 員雜芳基、可選擇地經取代之 9-10 員雜芳基、可選擇地經取代之 -C_1-C_4烷基-C_3-C_6環烷基、可選擇地經取代之-C_1-C_4烷基-苯基、可選擇地經取代之-C_1-C_4 烷基-4-6 員雜環烷基、可選擇地經取代之-C_1-C_4 烷基-5-6 員雜芳基或可選擇地經取代之-C_1-C_4烷基-9-10 員雜芳基，

其中該可選擇地經取代之 C_3-C_6環烷基、可選擇地經取代之苯基、可選擇地經取代之 4-6 員雜環烷基、可選擇地經取代之 5-6 員雜芳基、可選擇地經取代之 9-10 員雜芳基、可選擇地經取代之-C_1-C_4烷基-C_3-C_6環烷基、可選擇地經取代之-C_1-C_4烷基-苯基、可選擇地經取代之-C_1-C_4烷基-4-6 員雜環烷基、可選擇地經取代之-C_1-C_4烷基-5-6 員雜芳基或可選擇地經取代之-C_1-C_4 烷基-9-10 員雜芳基中之 C_3-C_6環烷基、苯基、4-6 員雜環烷基、5-6 員雜芳基或 9-10 員雜芳基部份基團係可選擇地經1至4個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、–O-P(O)$(OH)_2$、–O-P(O)$(R^IR^{II})_2$、胺基、-(C_1-C_4烷基)NH_2、(C_1-C_4烷基)胺基-、(C_1-C_4烷基)(C_1-C_4烷基)胺基-、C_1-C_4烷基、鹵(C_1-C_4烷基)、鹵(C_1-C_4烷氧基)-、C_1-C_4烷氧基-、羥基-(C_2-C_4烷氧基)-、-(C_2-C_4烷氧基)-O-P(O)$(OH)_2$、-(C_2-C_4烷氧基)-O-P(O)$(R^IR^{II})_2$、C_1-C_4烷氧基-(C_1-C_4烷氧基)-、-COR^d、-$CON(R^d)(R^f)$、與-CO_2R^d；

各 R^d 分別獨立為 H 或 C_1-C_4烷基；

各 R^e 分別獨立為 H、(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO_2(C_1-C_4烷基)、-(C_1-C_4烷基)NH_2、-(C_1-C_4烷基) C_1-C_4烷氧基、-CO-(可選擇地經取代之 5-6 員雜環烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)-(可選擇地經取代之

5-6 員雜環烷基)、-CO(可選擇地經取代之 5-6 員雜芳基)、-CO(C_1-C_4烷基)-(可選擇地經取代之 5-6 員雜芳基)，

其中該可選擇地經取代之 5-6 員雜環烷基或可選擇地經取代之 5-6 員雜芳基係可選擇地經 1 至 4 個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、–O-P(O)$(OH)_2$、–O-P(O)$(R^IR^{II})_2$、胺基、(C_1-C_4烷基)胺基-、(C_1-C_4烷基)(C_1-C_4烷基)胺基-、C_1-C_4烷基、鹵(C_1-C_4烷基)、鹵(C_1-C_4烷氧基)-、C_1-C_4烷氧基-、羥基-(C_2-C_4烷氧基)-、-(C_2-C_4烷氧基) O-P(O)$(OH)_2$、-(C_2-C_4烷氧基)-O-P(O)$(R^IR^{II})_2$、C_1-C_4烷氧基-(C_1-C_4烷氧基)-、-COR^d、-$CON(R^d)(R^f)$、與-CO_2R^d；

各 R^f 分別獨立為 H 或(C_1-C_4烷基)；

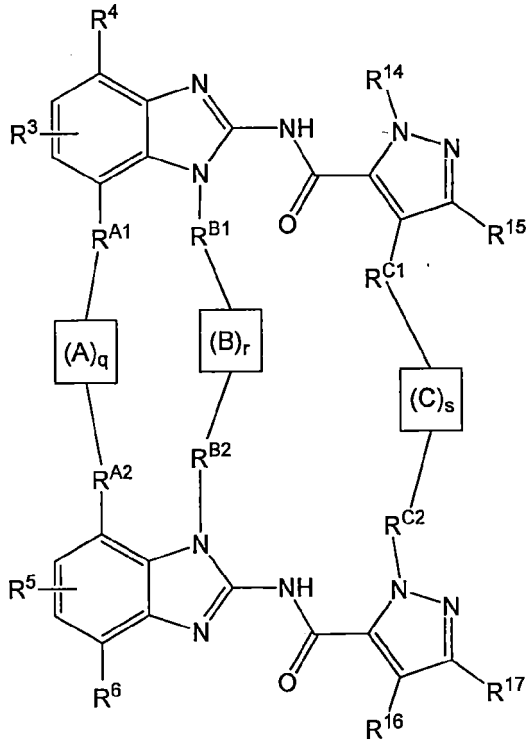
R^g 與 R^h 分別獨立為 H 或(C_1-C_4烷基)或 R^g 與 R^h 連同其所附接之原子或原子群一起形成 5-6 員環；

且每次出現之 R^I 與 R^{II} 分別獨立為(C_1-C_6烷基)氧-；

或其互變異構物；

或其鹽，特別指其醫藥上可接受之鹽。

本發明另一態樣係有關一種式(I)化合物



(I)

其中：

q 為 0 或 1；

r 為 0 或 1；

s 為 0 或 1；

其中 q + r + s = 1 或 2；

當 q 為 0 時，R^{A1} 與 R^{A2} 分別獨立為 H、鹵素、羥基、-N(R^e)(R^f)、-CO_2R^f、-N(R^f)COR^b、-N(R^g)SO_2(C_1-C_4 烷基)-N(R^e)(R^f)、-N(R^g)CO(C_1-C_4 烷基)-N(R^h)(R^f)、可選擇地經取代之(C_1-C_6烷基)、可選擇地經取代之(C_1-C_6烷基)氧-、可選擇地經取代之(C_1-C_6 烷基)胺基-、與可選擇地經取代之(C_1-C_6烷基)(C_1-C_4烷基)胺基-，

其中該可選擇地經取代之(C_1-C_6 烷基)、可選擇地經取代之(C_1-C_6烷基)氧-、可選擇地經取代之(C_1-C_6 烷基)胺基-與可選擇地經取代之(C_1-C_6烷基)(C_1-C_4烷基)胺基-中之(C_1-C_6烷基)係可選擇地經 1 至 4 個分別獨立選自下列各物所組成群中之取代基取代：羥基、C_1-C_4烷氧基-、-N(R^e)(R^f)、-CO_2(R^f)、-CON(R^e)(R^f)、可選擇地經取代之苯基、可選擇地經取代之 5-6 員雜環烷基與可選擇地經取代之 5-6 員雜芳基，其中該可選擇地經取代之苯基、5-6 員雜環烷基或 5-6 員雜芳基中之(C_1-C_6烷基)係可選擇地經 1 至 4 個分別獨立選自下列各物所組成群中之取代基取代：鹵素、羥基、胺基、(C_1-C_6烷基)胺基-、(C_1-C_6烷基)(C_1-C_6烷基)胺基-、鹵(C_1-C_6烷基)、羥基-(C_1-C_4烷基)-、鹵(C_1-C_4烷氧基)-、C_1-C_4烷氧基-、羥基-(C_2-C_4烷氧基)-、與 C_1-C_4烷氧基-(C_1-C_4烷氧基)-；

當 r 為 0 時，R^{B1} 與 R^{B2} 分別獨立為 H、可選擇地經取代之 C_1-C_6烷基、鹵(C_1-C_6烷基)、可選擇地經取代之 C_2-C_6烯基、可選擇地經取代之 C_2-C_6炔基、可選擇地經取代之 C_3-C_6環烷基、可選擇地經取代之 4-6 員雜環烷基、可選擇地經取代之苯基、可選擇地經取代之 5-6 員雜芳基或可選擇地經取代之 9-10 員雜芳基，

其中該可選擇地經取代之 C_1-C_6烷基、可選擇地經取代之 C_2-C_6烯基、可選擇地經取代之 C_2-C_6炔基、可選擇地經取代之 C_3-C_6環烷基、可選擇地經取代之 4-6 員雜環烷基、可選擇地經取代之苯基、

可選擇地經取代之 5-6 員雜芳基或可選擇地經取代之 9-10 員雜芳基係可選擇地經 1 至 4 個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、硝基、$-R^c$、-OH、$-OR^c$、$-NH_2$、$-NR^cR^c$、$-NR^cR^d$、$-OCOR^c$、$-CO_2H$、$-CO_2R^c$、$-SOR^c$、$-SO_2R^c$、$-CONH_2$、$-CONR^cR^d$、$-SO_2NH_2$、$-SO_2NR^cR^d$、$-OCONH_2$、$-OCONR^cR^d$、$-NR^dCOR^c$、$-NR^dSOR^c$、$-NR^dCO_2R^c$、與$-NR^dSO_2R^c$；

當 s 為 0 時，R^{C1} 為 H、鹵素或 C_1-C_4 烷基，及 R^{C2} 為可選擇地經取代之 C_1-C_4 烷基，其中該可選擇地經取代之 C_1-C_4 烷基係可選擇地經選自下列之取代基取代：$-OR^c$、$-NR^cR^d$、$-CO_2R^c$、$-CONR^cR^d$、$-SO_2NR^cR^d$、與$-OCONR^cR^d$；

當 q 為 1 時，R^{A1} 與 R^{A2} 分別獨立為$-CH_2-$、$-NR^e-$或-O-，及 A 連同 R^{A1} 與 R^{A2}，共同形成一個連接基，其中 A 為-鹵(C_1-C_{12} 烷基)-、可選擇地經取代之-C_1-C_{12} 烷基-、可選擇地經取代之-C_2-C_{12} 烯基-、可選擇地經取代之-C_2-C_{12} 炔基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6 烷基-O-C_1-C_6 烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6 烷基-NR^a-C_1-C_6 烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6 烷基-(C_3-C_6 環烷基)-C_1-C_6 烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6 烷基-苯基-C_1-C_6 烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6 烷基-(4-6 員雜環烷基)-C_1-C_6 烷基-或可選擇地經取代之-C_1-C_6 烷基-(5-6 員雜芳基)-C_1-C_6 烷基-，

其中該可選擇地經取代之-C_1-C_{12} 烷基-、可選擇地經取代之-C_2-C_{12} 烯基-、可選擇地經取代之-C_2-C_{12} 炔基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6 烷基-O-C_1-C_6 烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6 烷基-NR^a-C_1-C_6 烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6 烷基-(C_3-C_6 環烷基)-C_1-C_6 烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6 烷基-苯基-C_1-C_6 烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6 烷基-(4-6 員雜環烷基)-C_1-C_6 烷基-或可選擇地經取代之-C_1-C_6 烷基-(5-6 員雜芳基)-C_1-C_6 烷基-中之烷基部份基團係可選擇地經 1 至 4 個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、鹵(C_1-C_4 烷基)、-OH、$-OR^c$、$-NH_2$、$-NR^cR^d$、$-OCOR^c$、$-CO_2H$、$-CO_2R^c$、$-SOR^c$、$-SO_2R^c$、$-CONH_2$、$-CONR^cR^d$、$-SO_2NH_2$、$-SO_2NR^cR^d$、$-OCONH_2$、$-OCONR^cR^d$、$-NR^dCOR^c$、$-NR^dSOR^c$、$-NR^dCO_2R^c$、

與-$NR^dSO_2R^c$，

及

該可選擇地經取代之-C_1-C_6烷基-(C_3-C_6環烷基)-C_1-C_6烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6烷基-苯基-C_1-C_6烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6烷基-(4-6 員雜環烷基)-C_1-C_6烷基-或可選擇地經取代之-C_1-C_6烷基-(5-6 員雜芳基)-C_1-C_6烷基-中之 C_3-C_6環烷基、苯基、4-6 員雜環烷基或 5-6 員雜芳基部份基團係可選擇地經 1 至 4 個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、胺基、(C_1-C_4烷基)胺基-、(C_1-C_4烷基)(C_1-C_4烷基)胺基-、C_1-C_4烷基、鹵(C_1-C_4烷基)、鹵(C_1-C_4烷氧基)-、C_1-C_4烷氧基-、羥基-(C_2-C_4烷氧基)-、與 C_1-C_4烷氧基-(C_1-C_4烷氧基)-；

當 r 為 1 時，R^{B1}與 R^{B2}分別獨立為-CH_2-，及 B 連同 R^{B1}與 R^{B2}，共同形成一個連接基，其中 B 為一個鍵或 B 為-鹵(C_1-C_{10}烷基)-、可選擇地經取代之-C_1-C_{10}烷基-、可選擇地經取代之-C_2-C_{10}烯基-、可選擇地經取代之-C_2-C_{10}炔基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6烷基-O-C_1-C_6烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6烷基-NR^a-C_1-C_6烷基-、可選擇地經取代之 C_3-C_6環烷基、可選擇地經取代之苯基、可選擇地經取代之 4-6 員雜環烷基、可選擇地經取代之 5-6 員雜芳基、可選擇地經取代之-C_1-C_4烷基-(C_3-C_6環烷基)-C_1-C_4烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_4烷基-苯基-C_1-C_4烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_4烷基-(4-6 員雜環烷基)-C_1-C_4烷基-或可選擇地經取代之-C_1-C_4烷基-(5-6 員雜芳基)-C_1-C_4烷基-，

其中該可選擇地經取代之-C_1-C_{10}烷基-、可選擇地經取代之-C_2-C_{10}烯基-、可選擇地經取代之-C_2-C_{10}炔基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6烷基-O-C_1-C_6烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6烷基-NR^a-C_1-C_6烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_4烷基-(C_3-C_6環烷基)-C_1-C_4烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_4烷基-苯基-C_1-C_4烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_4烷基-(4-6 員雜環烷基)-C_1-C_4烷基-或可選擇地經取代之-C_1-C_4烷基-(5-6 員雜芳基-C_1-C_4烷基)-中之烷基部份基團係可選擇地經 1 或 2 個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、鹵(C_1-C_4

烷基)、-OH、-OR^c、-NH_2、-NR^cR^d、-$OCOR^c$、-CO_2H、-CO_2R^c、-SOR^c、-SO_2R^c、-$CONH_2$、-$CONR^cR^d$、-SO_2NH_2、-$SO_2NR^cR^d$、-$OCONH_2$、-$OCONR^cR^d$、-NR^dCOR^c、-NR^dSOR^c、-$NR^dCO_2R^c$、與-$NR^dSO_2R^c$，

及

該可選擇地經取代之 C_3-C_6 環烷基、可選擇地經取代之苯基、可選擇地經取代之 4-6 員雜環烷基、可選擇地經取代之 5-6 員雜芳基、可選擇地經取代之-C_1-C_4 烷基-(C_3-C_6 環烷基)-C_1-C_4 烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_4 烷基-苯基-C_1-C_4 烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_4 烷基-(4-6 員雜環烷基)-C_1-C_4 烷基-或可選擇地經取代之-C_1-C_4 烷基-(5-6 員雜芳基)-C_1-C_4 烷基-中之 C_3-C_6 環烷基、苯基、4-6 員雜環烷基或 5-6 員雜芳基部份基團係可選擇地經 1 至 4 個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、胺基、(C_1-C_4 烷基)胺基-、(C_1-C_4 烷基)(C_1-C_4 烷基)胺基-、C_1-C_4 烷基、鹵(C_1-C_4 烷基)、鹵(C_1-C_4 烷氧基)-、C_1-C_4 烷氧基-、羥基-(C_2-C_4 烷氧基)-、與 C_1-C_4 烷氧基-(C_1-C_4 烷氧基)-；

當 s 為 1 時，R^{C1} 與 R^{C2} 分別獨立為-CH_2-，及 C 連同 R^{C1} 與 R^{C2}，共同形成一個連接基，其中 C 為-鹵(C_1-C_{12} 烷基)-、可選擇地經取代之-C_1-C_{12} 烷基-、可選擇地經取代之-C_2-C_{12} 烯基-、可選擇地經取代之-C_2-C_{12} 炔基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6 烷基-O-C_1-C_6 烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6 烷基-NR^a-C_1-C_6 烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6 烷基-(C_3-C_6 環烷基)-C_1-C_6 烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6 烷基-苯基-C_1-C_6 烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6 烷基-(4-6 員雜環烷基)-C_1-C_6 烷基-或可選擇地經取代之-C_1-C_6 烷基-(5-6 員雜芳基)-C_1-C_6 烷基-，

其中該可選擇地經取代之-C_1-C_{12} 烷基-、可選擇地經取代之-C_2-C_{12} 烯基-、可選擇地經取代之-C_2-C_{12} 炔基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6 烷基-O-C_1-C_6 烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6 烷基-NR^a-C_1-C_6 烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6 烷基-(C_3-C_6 環烷基)-C_1-C_6 烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6 烷基-苯基-C_1-C_6 烷基-、可選擇地經取代之

-C_1-C_6 烷基-(4-6 員雜環烷基)-C_1-C_6 烷基-或可選擇地經取代之-C_1-C_6烷基-(5-6 員雜芳基)-C_1-C_6烷基-中之烷基部份基團係可選擇地經 1 或 2 個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、鹵(C_1-C_4烷基)、-OH、-OR^c、-NH_2、-NR^cR^d、-$OCOR^c$、-CO_2H、-CO_2R^c、-SOR^c、-SO_2R^c、-$CONH_2$、-$CONR^cR^d$、-SO_2NH_2、-$SO_2NR^cR^d$、-$OCONH_2$、-$OCONR^cR^d$、-NR^dCOR^c、-NR^dSOR^c、-$NR^dCO_2R^c$、與-$NR^dSO_2R^c$，

及

該可選擇地經取代之-C_1-C_6烷基-(C_3-C_6環烷基)-C_1-C_6烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6 烷基-苯基-C_1-C_6 烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6 烷基-(4-6 員雜環烷基)-C_1-C_6 烷基-或可選擇地經取代之-C_1-C_6烷基-(5-6 員雜芳基)-C_1-C_6烷基-中之 C_3-C_6環烷基、苯基、4-6 員雜環烷基或 5-6 員雜芳基部份基團係可選擇地經 1 至 4 個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、胺基、(C_1-C_4 烷基)胺基-、(C_1-C_4烷基)(C_1-C_4烷基)胺基-、C_1-C_4烷基、鹵(C_1-C_4烷基)、鹵(C_1-C_4烷氧基)-、C_1-C_4烷氧基-、羥基-(C_2-C_4烷氧基)-、與 C_1-C_4烷氧基-(C_1-C_4烷氧基)-；

R^3與 R^5分別獨立為-$CON(R^d)(R^f)$，或 R^3與 R^5其中之一為-$CON(R^d)(R^f)$，及 R^3與 R^5中另一者為 H 或-$CO_2(R^c)$；

R^4與 R^6分別獨立選自 H、鹵素、鹵(C_1-C_6烷基)、鹵(C_1-C_6烷氧基)-、羥基、-NH_2、-NR^cR^c、-NR^cR^d、-COR^c、-CO_2R^c、-$N(R^d)COR^c$、-$N(R^d)SO_2R^c$、-$N(R^g)SO_2$(C_1-C_2 烷基)-$N(R^h)(R^f)$、-$N(R^g)CO$(C_1-C_2 烷基)-$N(R^h)(R^f)$、可選擇地經取代之(C_1-C_6烷基)、可選擇地經取代之(C_1-C_6烷基)氧-、可選擇地經取代之(C_1-C_6 烷基)胺基-、與可選擇地經取代之(C_1-C_6 烷基)(C_1-C_4烷基)胺基-，

其中該可選擇地經取代之(C_1-C_6 烷基)、可選擇地經取代之(C_1-C_6烷基)氧-、可選擇地經取代之(C_1-C_6 烷基)胺基-與可選擇地經取代之(C_1-C_6烷基)(C_1-C_4烷基)胺基-中之(C_1-C_6烷基)係可選擇地經 1 至 4 個分別獨立選自下列之取代基取代：-OH、-OR^c、-NH_2、-NR^cR^c、

$-NR^cR^d$、$-CO_2H$、$-CO_2R^c$、$-OCOR^c$、$-CO_2H$、$-CO_2R^c$、$-SOR^c$、$-SO_2R^c$、$-CONH_2$、$-CONR^cR^d$、$-SO_2NH_2$、$-SO_2NR^cR^d$、$-OCONH_2$、$-OCONR^cR^d$、$-NR^dCOR^c$、$-NR^dSOR^c$、$-NR^dCO_2R^c$、$-NR^dSO_2R^c$、可選擇地經取代之苯基、可選擇地經取代之 5-6 員雜環烷基與可選擇地經取代之 5-6 員雜芳基，其中該可選擇地經取代之苯基、5-6 員雜環烷基或 5-6 員雜芳基係可選擇地經 1 至 4 個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、胺基、(C_1-C_4 烷基)胺基-、(C_1-C_4 烷基)(C_1-C_4 烷基)胺基-、C_1-C_4 烷基、鹵(C_1-C_4 烷基)、羥基-(C_1-C_4 烷基)-、鹵(C_1-C_4 烷氧基)-、C_1-C_4 烷氧基-、羥基-(C_2-C_4 烷氧基)-、C_1-C_4 烷氧基-(C_1-C_4 烷氧基)-、$-COR^d$、$-CON(R^d)(R^f)$、與$-CO_2R^d$；

R^{14} 為可選擇地經取代之 C_1-C_4 烷基，其中該可選擇地經取代之 C_1-C_4 烷基係可選擇地經選自下列之取代基取代：$-OR^c$、$-NR^cR^d$、$-CO_2R^c$、$-CONR^cR^d$、$-SO_2NR^cR^d$、與$-OCONR^cR^d$；

R^{16} 為 H、鹵素或 C_1-C_4 烷基；

R^{15} 與 R^{17} 分別獨立為 H、環丙基或 C_1-C_4 烷基；

R^a 為 H、$-R^c$、$-COR^c$、$-CO_2H$、$-CO_2R^c$、$-SOR^c$、$-SO_2R^c$、$-CONH_2$、$-CONR^cR^d$、$-SO_2NH_2$ 或$-SO_2NR^cR^d$；

各 R^b 分別獨立為 C_1-C_4 烷基、鹵(C_1-C_4 烷基)、-(C_1-C_4 烷基)-OH、-(C_1-C_4 烷基)-O-(C_1-C_4 烷基)、-(C_1-C_4 烷基)-$N(R^e)(R^f)$、-(C_1-C_4 烷基)-O-CO(C_1-C_4 烷基)或-(C_1-C_4 烷基)-CO-O-(C_1-C_4 烷基)；

各 R^c 分別獨立為 C_1-C_4 烷基、鹵(C_1-C_4 烷基)、-(C_1-C_4 烷基)-OH、-(C_1-C_4 烷基)-O-(C_1-C_4 烷基)、-(C_1-C_4 烷基)-$N(R^e)(R^f)$、-(C_1-C_4 烷基)-O-CO(C_1-C_4 烷基)、-(C_1-C_4 烷基)-CO-O-(C_1-C_4 烷基)、可選擇地經取代之 C_3-C_6 環烷基、可選擇地經取代之苯基、可選擇地經取代之 4-6 員雜環烷基、可選擇地經取代之 5-6 員雜芳基、可選擇地經取代之 9-10 員雜芳基、可選擇地經取代之-C_1-C_4 烷基-C_3-C_6 環烷基、可選擇地經取代之-C_1-C_4 烷基-苯基、可選擇地經取代之-C_1-C_4 烷基-4-6 員雜環烷基、可選擇地經取代之-C_1-C_4 烷基-5-6 員雜芳基或可選擇地經取代之-C_1-C_4 烷基-9-10 員雜芳基，

其中該經取代之 C_3-C_6 環烷基、可選擇地經取代之苯基、可選擇地經取代之 4-6 員雜環烷基、可選擇地經取代之 5-6 員雜芳基、可選擇地經取代之 9-10 員雜芳基 可選擇地經取代之-C_1-C_4 烷基-C_3-C_6 環烷基、可選擇地經取代之-C_1-C_4 烷基-苯基、可選擇地經取代之-C_1-C_4 烷基-4-6 員雜環烷基、可選擇地經取代之-C_1-C_4 烷基-5-6 員雜芳基或可選擇地經取代之-C_1-C_4 烷基-9-10 員雜芳基中之 C_3-C_6 環烷基、苯基、4-6 員雜環烷基、5-6 員雜芳基或 9-10 員雜芳基部份基團係可選擇地經 1 至 4 個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、胺基、(C_1-C_4 烷基)胺基-、(C_1-C_4 烷基)(C_1-C_4 烷基)胺基-、C_1-C_4 烷基、鹵(C_1-C_4 烷基)、鹵(C_1-C_4 烷氧基)-、C_1-C_4 烷氧基-、羥基-(C_2-C_4 烷氧基)-、C_1-C_4 烷氧基-(C_1-C_4 烷氧基)-、-COR^d、-$CON(R^d)(R^f)$、與-CO_2R^d；

各 R^d 分別獨立為 H 或 C_1-C_4 烷基；

各 R^e 分別獨立為 H、(C_1-C_4 烷基)、-CO(C_1-C_4 烷基)、-OCO(C_1-C_4 烷基)、-CO_2(C_1-C_4 烷基)、-CO-(可選擇地經取代之 5-6 員雜環烷基)、-CO(C_1-C_4 烷基)-(可選擇地經取代之 5-6 員雜環烷基)、-CO(可選擇地經取代之 5-6 員雜芳基)、-CO(C_1-C_4 烷基)-(可選擇地經取代之 5-6 員雜芳基)，

其中該可選擇地經取代之 5-6 員雜環烷基或可選擇地經取代之 5-6 員雜芳基係可選擇地經 1 至 4 個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、胺基、(C_1-C_4 烷基)胺基-、(C_1-C_4 烷基)(C_1-C_4 烷基)胺基-、C_1-C_4 烷基、鹵(C_1-C_4 烷基)、鹵(C_1-C_4 烷氧基)-、C_1-C_4 烷氧基-、羥基-(C_2-C_4 烷氧基)-、C_1-C_4 烷氧基-(C_1-C_4 烷氧基)-、-COR^d、-$CON(R^d)(R^f)$、與-CO_2R^d；

各 R^f 分別獨立為 H 或(C_1-C_4 烷基)；

R^g 與 R^h 分別獨立為 H 或(C_1-C_4 烷基)或 R^g 與 R^h 連同其所附接之原子或原子群一起形成 5-6 員環；

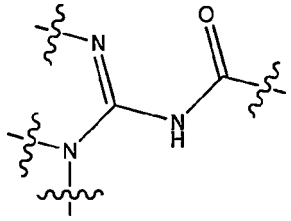
或其互變異構物；

或其鹽，特別指醫藥上可接受之鹽。

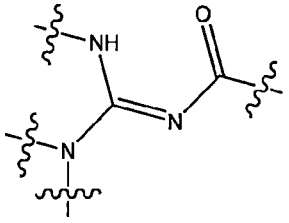
本說明書全文所提供式(I-N)、(I)或式(I-P)之各種不同基團與取代基基團之替代定義係計畫特別個別說明本文揭示之各種化合物，及一或多種化合物之組群。本發明範圍包括此等基團與取代基基團定義之任何組合。習此相關技藝之人士咸了解，本發明化合物僅指彼等被認為「化學上安定」者。

彼等習此相關技藝之人士咸了解，本發明化合物可能出現其他互變異構型(包括兩性離子型)或異構型。本文所說明化學式與化合物之所有互變異構型(包括兩性離子型)與異構型均計畫涵括在本發明範圍內。

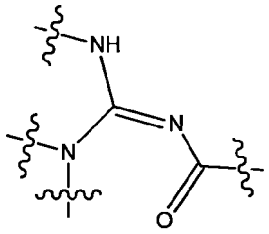
習此相關技藝之人士亦咸了解，本發明化合物可能呈互變異構型，包括(但不限於)：式(A)、式(B)與/或式(C)，或兩性離子型，包括(但不限於)：式(D)或式(E)。



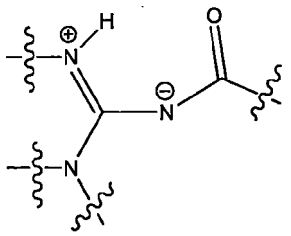
式(A)



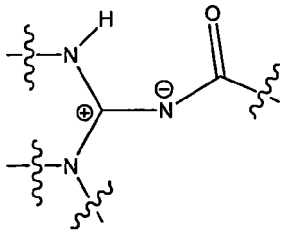
式(B)



式(C)



式(D)



式(E)

本文所說明中間物化合物與/或本發明化合物提供之化學名稱可能指此等化合物(有時候提供其他實驗名稱)之任一種互變異構性代表物。咸了解，任何提及之命名化合物(中間化合物或本發明化合物)或結構式化合物(中間化合物或本發明化合物)計畫涵括此等化合物之所有互變異構型(包括兩性離子型)，及其任何混合物。

本文所採用術語「烷基」代表具有指定碳原子數之飽和直鏈或分支之烴基。術語「C_1-C_4烷基」係指包含 1 至 4 個碳原子之直鏈或分支之烷

基部份基團。烷基實例包括(但不限於)：甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基與己基。

當如：「烷基」之取代基術語與另一個取代基術語(例如：「羥基(C_1-C_4烷基)」組合使用時，該連接取代基術語(例如：烷基)計畫包括二價部份基團，其中該附接點係利用該連接取代基附接。「羥基(C_1-C_4烷基)」基團實例包括(但不限於)：羥基甲基、羥基乙基、與羥基異丙基。

本文所採用術語「鹵(烷基)」代表具有指定碳原子數與一或多個(至多 2n+1 個)鹵原子之飽和之直鏈或分支之烴基。例如：術語「鹵(C_1-C_4烷基)」代表在包含 1 至 4 個碳原子之烷基部份基團之一或多個碳原子上具有一或多個可能相同或相異之鹵原子之基團。「鹵(C_1-C_4烷基)」基團實例包括(但不限於)：-CF_3 (三氟甲基)、-CCl_3 (三氯甲基)、1,1-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、與六氟異丙基。

「烯基」係指具有指定碳原子數與至少 1 個與至多 3 個碳-碳雙鍵之直鏈或分支之烴基。其實例包括乙烯基與丙烯基。

「炔基」係指具有指定碳原子數與至少 1 個與至多 3 個碳-碳參鍵之直鏈或分支之烴基。其實例包括乙炔基與丙炔基。

「烷氧基-」或「(烷基)氧-」係指「烷基-氧-」基團，其包含具有指定碳原子數之烷基部份基團，利用氧連接原子附接。例如：術語「C_1-C_4烷氧基-」代表具有至少 1 個與至多 4 個碳原子之飽和直鏈或分支之烴部份基團，利用氧連接原子附接。「C_1-C_4烷氧基-」或「(C_1-C_4烷基)氧-」基團實例包括(但不限於)：甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、第二丁氧基、與第三丁氧基。

本文所採用術語「鹵(烷氧基)-」代表具有具有指定碳原子數與一或多個(至多 2n+1 個)鹵原子之飽和直鏈或分支之烴基，利用一個氧連接原子附接。例如：術語「鹵(C_1-C_4烷氧基)-」係指「鹵烷基-氧-」基團，其包含利用氧連接原子附接之「鹵(C_1-C_4烷基)」部份基團。「鹵(C_1-C_4烷氧基)-」基團實例包括(但不限於)：-$OCHF_2$ (二氟甲氧基)、-OCF_3 (三氟甲氧基)、-OCH_2CF_3 (三氟乙氧基)、與-$OCH(CF_3)_2$ (六氟異丙氧基)。

碳環基團或部份基團為其中環組員為碳原子之環狀基團或部份基團，其可能為飽和、部份不飽和(非芳香系)或完全不飽和(芳香系)。

「環烷基」係指環中包含指定碳原子數之非芳香系飽和烴環基團。例如：術語「C_3-C_6環烷基」係指具有 3 至 6 個環碳原子之環狀基團。「C_3-C_6環烷基」基團實例包括環丙基、環丁基、環戊基、與環己基。

雜環基團或部份基團為具有至少兩種不同元素之原子作為環組員之環狀基團或部份基團，該環狀基團或部份基團可為飽和、部份不飽和(非芳香系)或完全不飽和(芳香系)。

「雜原子」係指氮、硫或氧原子，例如：氮原子或氧原子。

「雜環烷基」係指包含 3-10 個環原子且包含一或多個(通常一或兩個)分別獨立選自：氧、硫、與氮中雜原子環組員之非芳香系單環或雙環狀基團。雜環烷基之附接點可為任何合適碳或氮原子。

「雜環烷基」基團實例包括(但不限於)：氮雜環丙烷基、硫雜環丙烷基、氧雜環丙烷基、氮雜環丁烷基、氧雜環丁烷基、硫雜環丁烷基、吡咯啶基、四氫呋喃基、四氫噻吩基、1,3-二氧雜環戊烷基、哌啶基、哌咔基、四氫哌喃基、二氫哌喃基、四氫硫哌喃基、1,3-二氧雜環己烷基、1,4-二氧雜環己烷基、1,3-氧硫雜環戊烷基、1,3-氧硫雜環己烷基、1,3-二硫雜環己烷基、1,4-氧硫雜環戊烷基、1,4-氧硫雜環己烷基、1,4-二硫雜環己烷基、嗎啉基、硫嗎啉基、與六氫-1*H*-1,4-二氮環庚烯基。

「4-員雜環烷基」基團包括氧雜環丁烷基、硫雜環丁烷基與氮雜環丁烷基。

術語「5-6 員雜環烷基」代表包含 5 或 6 個環原子之飽和單環基團，其包括一或兩個分別獨立選自氧、硫、與氮之雜原子。5-6 員雜環烷基實例包括(但不限於)：吡咯啶基、四氫呋喃基、四氫噻吩基、四氫哌喃基、四氫硫哌喃基、哌啶基、哌咔基、嗎啉基、與硫嗎啉基。

「雜芳基」係指包含 5 至 10 個環原子之芳香系單環或雙環基團，其包括 1 至 4 個分別獨立選自：氮、氧與硫之雜原子，其中至少一部份基團為芳香系。例如：此術語包括雙環雜環-芳基基團，其包含與雜環部份基

團稠合之苯基環或與碳環部份基團稠合之雜芳基環部份基團。雜芳基之附接點可為任何合適碳或氮原子。

術語「5-6 員雜芳基」代表包含 5 或 6 個環原子之芳香系單環基團，其包括至少一個碳原子與 1 至 4 個分別獨立選自：氮、氧與硫之雜原子。選定之 5-員雜芳基包含一個氮、氧或硫環雜原子，且可選擇地再包含 1、2 或 3 個氮環原子。選定之 6-員雜芳基包含 1、2 或 3 個氮環雜原子。5-員雜芳基實例包括呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、噻唑基、異噻唑基、噻二唑基、噁唑基、異噁唑基、與噁二唑基。選定之 6-員雜芳基包括吡啶基、吡哄基、嘧啶基、嗒哄基與三哄基。

術語「9-10 員雜芳基」係指包含 9 或 10 個環原子之芳香系雙環基團，其包括 1 至 4 個分別獨立選自：氮、氧與硫之雜原子。9-員雜芳基(6,5-稠合雜芳基)基團實例包括苯并噻吩基、苯并呋喃基、吲哚基、吲哚啉基(二氫吲哚基)、異吲哚基、異吲哚啉基、吲唑基、異苯并呋喃基、2,3-二氫苯并呋喃基、苯并噁唑基、苯并異噁唑基、苯并噻唑基、苯并異噻唑基、苯并咪唑基、苯并噁二唑基、苯并噻二唑基、苯并三唑基、嘌呤基、咪唑吡啶基、吡唑并吡啶基、三唑并吡啶基與 1,3-苯并二氧雜環戊烯基。

10-員雜芳基(6,6-稠合雜芳基)基團實例包括喹啉基、異喹啉基、酞哄基、萘啶基(1,5-萘啶基、1,6-萘啶基、1,7-萘啶基、1,8-萘啶基)、喹唑啉基、喹喔啉基、4H-喹哄基、1,2,3,4-四氫喹啉基(四氫喹啉基)、1,2,3,4-四氫異喹啉基(四氫異喹啉基)、噌啉基、蝶啶基、與 2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯基。

術語「鹵素」與「鹵」係指鹵素基團。例如：氟、氯、溴或碘取代基。

「側氧基」代表雙鍵結之氧部份基團；例如：若直接附接碳原子時，形成羰基部份基團 (C = O)。

「羥基」意指基團-OH。

本文所採用術語「氰基」係指腈基團-C≡N。

本文所採用術語「可選擇地經取代」係指該基團(如：烷基、環烷基、烷氧基，雜環烷基、芳基或雜芳基)或環或部份基團可能未經取代，或該

基團、環或部份基團可能經一或多個如本文所提供取代基定義(A、R^3，等等)中所定義之取代基(群)取代。若該等基團可能選自許多基團選項時，該等選定之基團可能相同或相異。

術語「分別獨立」意指當從許多可能取代基中選出超過一個取代基時，彼等取代基可能相同或相異。

術語「醫藥上可接受」意指彼等化合物、材料、組成物、與劑型在合理之醫學範圍判斷下，適用於與人類及動物之組織接觸，不會有過度毒性、刺激性或其他問題或併發症，並具有相稱之合理效益/風險比值。

本文所採用術語「本發明化合物」或「本發明化合物群」意指如本文定義之式(I-N)、式(I)或式(I-P)化合物之任何型式，亦即任何互變異構形、任何異構形、任何鹽或非鹽型(例如：呈游離酸或鹼型或其鹽，特別指其醫藥上可接受之鹽)與其任何物理型式(例如：包括非固體型(例如：液體或半固體型)、與固體型(例如：非晶型或結晶型，明確言之多型物、溶劑合物型，包括水合物型(例如：單-、二-與半-水合物))、與各種不同型式之混合物。

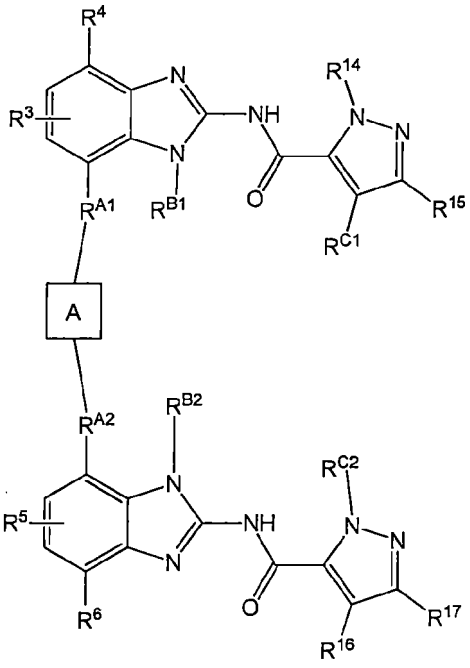
因此，本發明包括如本文定義之式(I-N)、(I-P)或(I)化合物之任何鹽型或非鹽型及其任何物理型式、與各種不同型式之混合物。雖然其等均包括在本發明內，但咸了解，如本文定義之式(I-N)、(I-P)或(I)化合物之任何鹽型或非鹽型及其任何物理型式均可能具有不同活性程度、不同生體可用率、及針對調配物目的之不同操作性質。

本發明化合物之一項具體實施例中，R^3 與 R^5 分別獨立為-CON(R^d)(R^f)，或 R^3 與 R^5 其中之一為-CON(R^d)(R^f)，及 R^3 與 R^5 中另一者為 H 或-CO_2(R^c)。一項具體實施例中，R^3 與 R^5 分別獨立為-CON(R^d)(R^f)。另一項具體實施例中，R^3 與 R^5 其中之一為-CON(R^d)(R^f)，及 R^3 與 R^5 中另一者為 H。一項明確具體實施例中，R^3 與 R^5 各為-$CONH_2$。

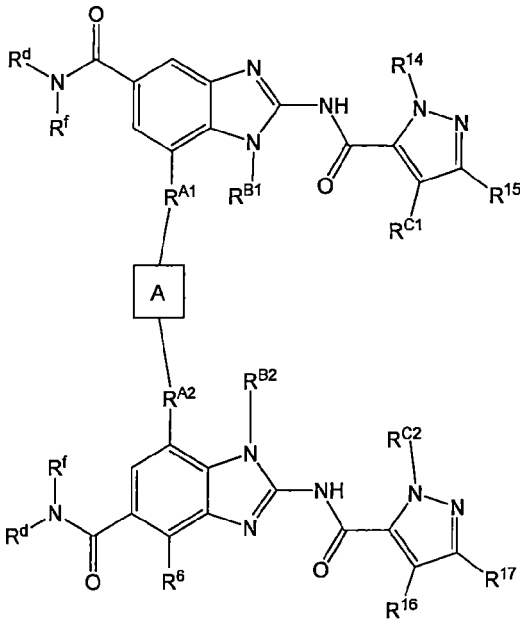
咸了解，當 q 為 0 時，A 不存在，及 R^{A1} 與 R^{A2} 不相連。同樣地，咸了解，當 r 為 0 時，B 不存在，及 R^{B1} 與 R^{B2} 不相連。同樣地，咸了解，當 s 為 0 時，C 不存在，及 R^{C1} 與 R^{C2} 不相連。

本發明化合物之一項具體實施例中，q 為 1，r 為 0，及 s 為 0

(q+r+s=1)，且化合物具有式(I-A)或(I-a)：

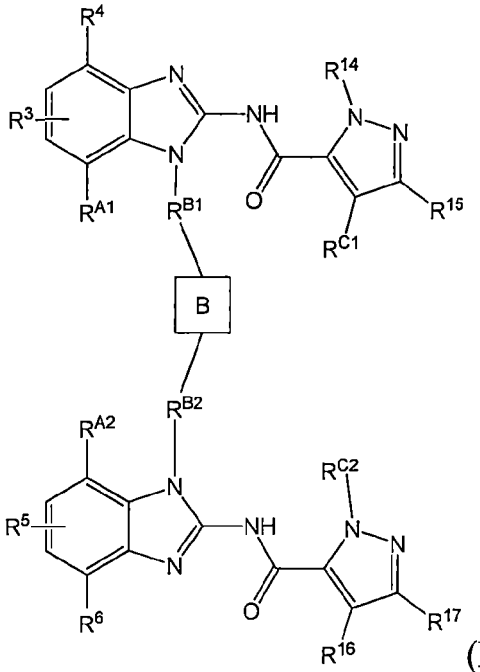


(I-A)

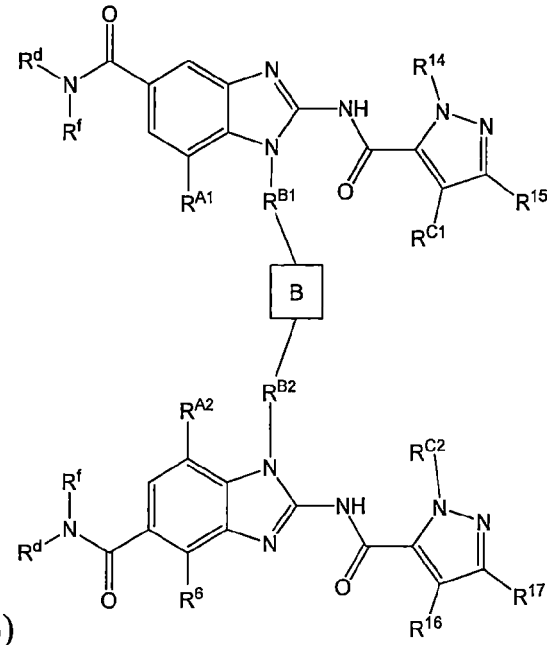


(I-a)

本發明化合物之一項具體實施例中，q 為 0，r 為 1，及 s 為 0 (q+r+s=1)，且化合物具有式(I-B)或(I-b)：

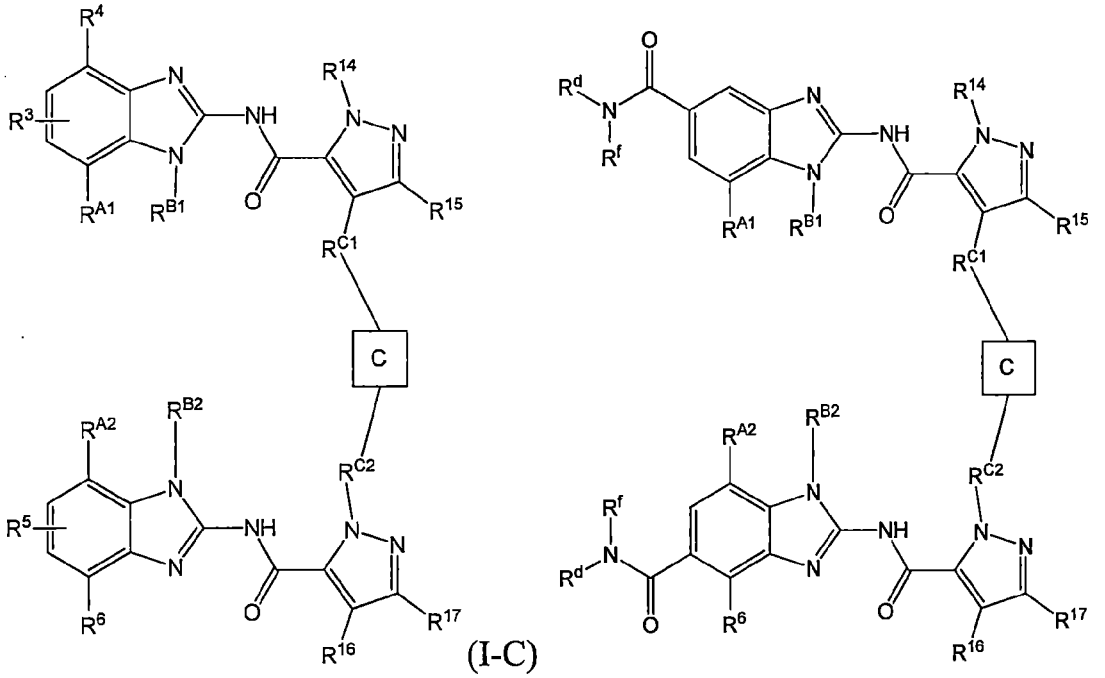


(I-B)



(I-b)

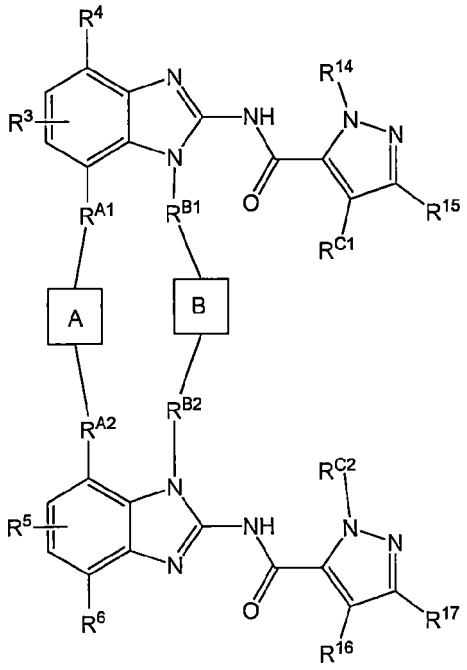
本發明化合物之一項具體實施例中，q 為 0，r 為 0，及 s 為 1(q+r+s=1)，且化合物具有式(I-C)或(I-c)：



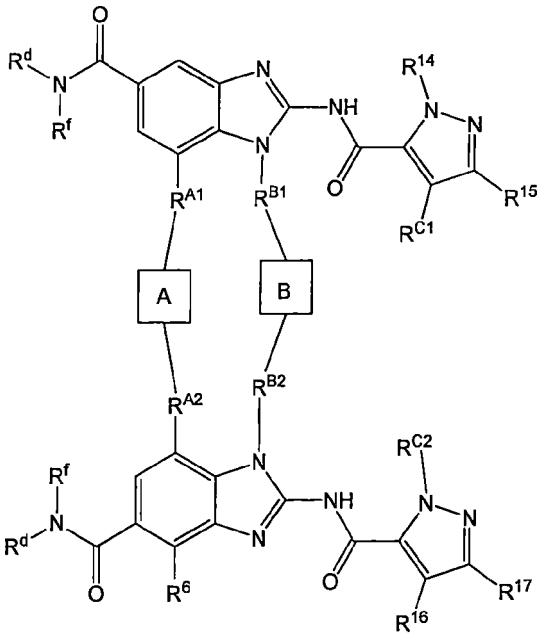
(I-C)

(I-c)

本發明化合物之一項具體實施例中，q 為 1，r 為 1，及 s 為 0 (q+r+s=2)，且化合物具有式(I-AB)或(I-ab)：

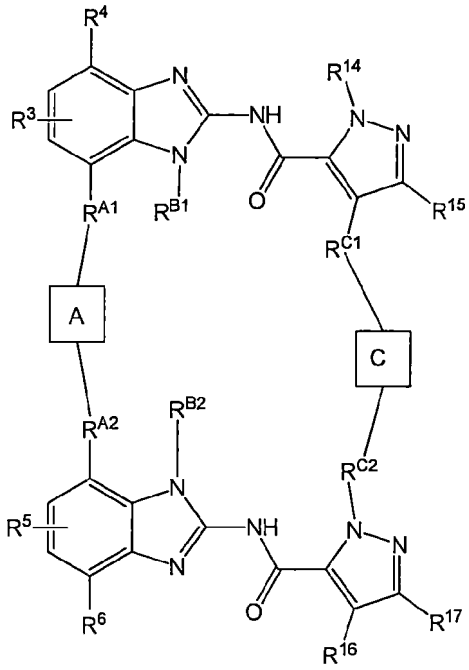


(I-AB)

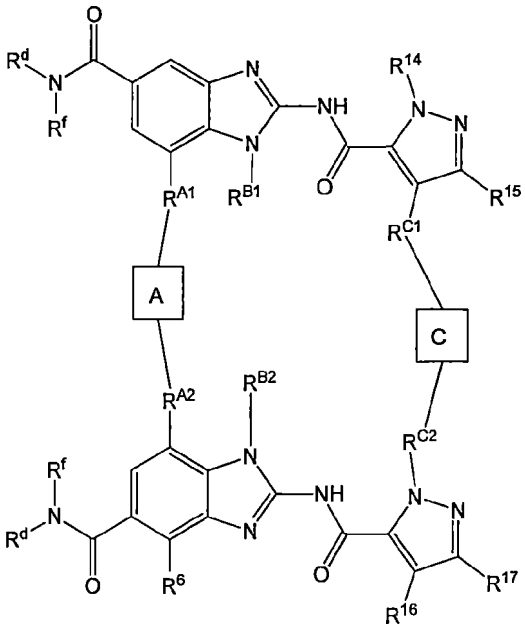


(I-ab)

本發明化合物之一項具體實施例，q 為 1，r 為 0，及 s 為 1(q+r+s=2)，且化合物具有式(I-AC)或(I-ac)；

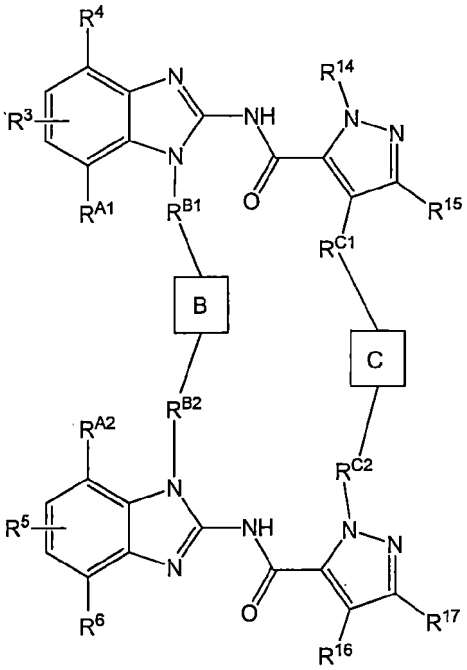


(I-AC)

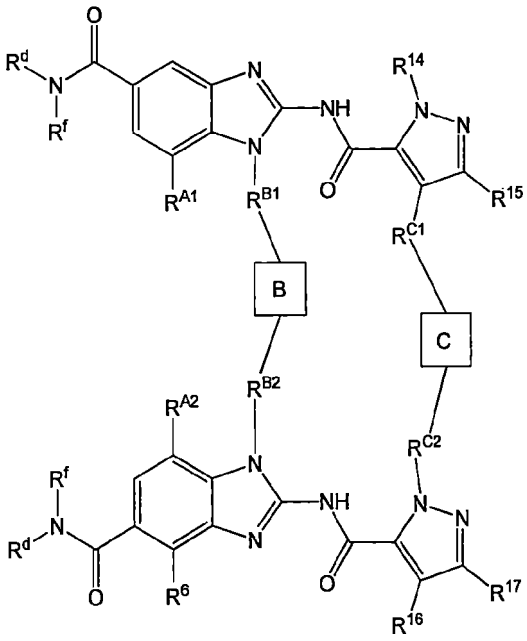


(I-ac)

本發明化合物之一項具體實施例中，q 為 0，r 為 1，及 s 為 1 (q+r+s=2)，且化合物具有式(I-BC)或(I-bc)：



(I-BC)



(I-bc)

本發明化合物之一項具體實施例中，q 為 0，及 R^{A1} 與 R^{A2} 分別獨立為 H、鹵素、羥基、-N(R^e)(R^f)、-CO_2R^f、-N(R^f)COR^b、-N(R^g)SO_2(C_1-C_4 烷基)-N(R^e)(R^f)、-N(R^g)CO(C_1-C_4 烷基)-N(R^h)(R^f)、可選擇地經取代之(C_1-C_6 烷基)、可選擇地經取代之(C_1-C_6 烷基)氧-、可選擇地經取代之(C_1-C_6 烷基)胺基-、與可選擇地經取代之(C_1-C_6 烷基)(C_1-C_4 烷基)胺基-，

其中該可選擇地經取代之(C_1-C_6 烷基)、可選擇地經取代之(C_1-C_6 烷基)氧-、可選擇地經取代之(C_1-C_6 烷基)胺基-與可選擇地經取代之(C_1-C_6烷基)(C_1-C_4烷基)胺基-中之(C_1-C_6烷基)係可選擇地經 1 至 4 個分別獨立選自下列之取代基取代：羥基、C_1-C_4 烷氧基-、$-N(R^e)(R^f)$、$-CO_2(R^f)$、$-CON(R^e)(R^f)$、可選擇地經取代之苯基、可選擇地經取代之 5-6 員雜環烷基與可選擇地經取代之 5-6 員雜芳基，其中該可選擇地經取代之苯基、5-6 員雜環烷基或 5-6 員雜芳基係可選擇地經 1 至 4 個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、胺基、(C_1-C_6 烷基)胺基-、(C_1-C_6 烷基)(C_1-C_6 烷基)胺基-、鹵(C_1-C_6烷基)、羥基-(C_1-C_4烷基)-、鹵(C_1-C_4烷氧基)-、C_1-C_4烷氧基-、羥基-(C_2-C_4烷氧基)-、與 C_1-C_4烷氧基-(C_1-C_4烷氧基)-。

本發明化合物之一項具體實施例中，q 為 0，及 R^{A1} 與 R^{A2} 分別獨立為 H、鹵素、羥基、$-O-P(O)(OH)_2$、$-O-P(O)(R^IR^{II})_2$、$-N(R^e)(R^f)$、$-CO_2R^f$、$-N(R^f)COR^b$、$-N(R^g)SO_2(C_1$-C_4 烷基$)-N(R^e)(R^f)$、$-N(R^g)CO(C_1$-C_4 烷基$)-N(R^h)(R^f)$、可選擇地經取代之(C_1-C_6烷基)、可選擇地經取代之(C_1-C_6烷基)氧-、可選擇地經取代之(C_1-C_6 烷基)胺基-、與可選擇地經取代之(C_1-C_6烷基)(C_1-C_4烷基)胺基-，

其中該可選擇地經取代之(C_1-C_6 烷基)、可選擇地經取代之(C_1-C_6烷基)氧-、可選擇地經取代之(C_1-C_6 烷基)胺基-與可選擇地經取代之(C_1-C_6烷基)(C_1-C_4烷基)胺基-中之(C_1-C_6烷基)係可選擇地經 1 至 4 個分別獨立選自下列之取代基取代：羥基、$-O-P(O)(OH)_2$、$-O-P(O)(R^IR^{II})_2$、C_1-C_4烷氧基-、$-N(R^e)(R^f)$、$-CO_2(R^f)$、$-CON(R^e)(R^f)$、可選擇地經取代之苯基、可選擇地經取代之 5-6 員雜環烷基與可選擇地經取代之 5-6 員雜芳基，其中該可選擇地經取代之苯基、5-6 員雜環烷基或 5-6 員雜芳基係可選擇地經 1 至 4 個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、$-O-P(O)(OH)_2$、$-O-P(O)(R^IR^{II})_2$、胺基、(C_1-C_6 烷基)胺基-、(C_1-C_6 烷基)(C_1-C_6 烷基)胺基-、$-(C_1$-C_6烷基$)-NH_2$、鹵(C_1-C_6 烷基)、羥基-(C_1-C_4 烷基)-、$-(C_1$-C_4 烷基$)-O-P(O)(OH)_2$、$-(C_1$-C_4烷基$)-O-P(O)(R^IR^{II})_2$、鹵(C_1-C_4烷氧基)-、

C_1-C_4 烷氧基-、羥基-(C_2-C_4 烷氧基)-、-(C_2-C_4 烷氧基)-O-P(O)$(OH)_2$、-(C_2-C_4 烷氧基)-O-P(O)$(R^IR^{II})_2$、與 C_1-C_4 烷氧基-(C_1-C_4烷氧基)-。

本發明化合物之一項具體實施例中，q 為 0，及 R^{A1} 與 R^{A2} 分別獨立為 H、羥基、胺基、(C_1-C_4烷基)胺基-、(C_1-C_4烷基)(C_1-C_4烷基)胺基-、(C_1-C_4烷基)、羥基(C_1-C_4 烷基)-、胺基(C_1-C_4 烷基)-、(C_1-C_4 烷基)胺基(C_1-C_4 烷基)-、(C_1-C_4烷基)(C_1-C_4烷基)胺基(C_1-C_4烷基)-、C_1-C_4烷氧基-、羥基(C_2-C_4烷氧基)-、胺基(C_2-C_4 烷氧基)-、(C_1-C_4 烷基)胺基(C_2-C_4 烷氧基)-、(C_1-C_4烷基)(C_1-C_4 烷基)胺基(C_2-C_4 烷氧基)-、6-員雜環烷基-(C_1-C_4 烷基)-、苯基(C_1-C_4烷氧基)-、(C_1-C_4烷基)OCONH(C_1-C_4烷基)-、羥基(C_1-C_4烷基)胺基-、(C_1-C_4烷基)CONH-、(C_1-C_4烷基)CON(C_1-C_4烷基)-、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)、胺基(C_1-C_4 烷基)CONH-、(C_1-C_4 烷基)胺基(C_1-C_4 烷基)CONH-、(C_1-C_4 烷基)(C_1-C_4 烷基)胺基(C_1-C_4 烷基)CONH-、胺基(C_1-C_4 烷基)CON(C_1-C_4烷基)-、(C_1-C_4烷基)胺基(C_1-C_4烷基)CON(C_1-C_4烷基)-、羥基(C_1-C_4烷基)CONH-、(C_1-C_4烷基)(C_1-C_4烷基)胺基(C_1-C_4烷基)CON(C_1-C_4烷基)-、羥基(C_1-C_4烷基)CON(C_1-C_4烷基)-、HO_2C(C_1-C_4烷氧基)-、(C_1-C_4烷基)OCO(C_1-C_4 烷氧基)-、H_2NCO(C_1-C_4 烷氧基)-、(C_1-C_4 烷基)HNCO(C_1-C_4烷氧基)-、(C_1-C_4烷基)(C_1-C_4烷基)NCO(C_1-C_4烷氧基)-、與-$NHSO_2$(C_1-C_4烷基)。

本發明化合物之一項具體實施例中，q 為 0，及 R^{A1} 與 R^{A2} 分別獨立為 H、羥基、–O-P(O)$(OH)_2$、–O-P(O)$(R^IR^{II})_2$、胺基、(C_1-C_4烷基)胺基-、(C_1-C_4烷基)(C_1-C_4 烷基)胺基-、(C_1-C_4 烷基)、羥基(C_1-C_4 烷基)-、胺基(C_1-C_4 烷基)-、(C_1-C_4 烷基)胺基(C_1-C_4 烷基)-、(C_1-C_4 烷基)(C_1-C_4 烷基)胺基(C_1-C_4烷基)-、C_1-C_4烷氧基-、羥基(C_2-C_4烷氧基)-、-(C_2-C_4烷氧基)-O-P(O)$(OH)_2$、-(C_2-C_4 烷氧基)-O-P(O)$(R^IR^{II})_2$、胺基(C_2-C_4 烷氧基)-、(C_1-C_4 烷基)胺基(C_2-C_4烷氧基)-、(C_1-C_4烷基)(C_1-C_4烷基)胺基(C_2-C_4烷氧基)-、6-員雜環烷基-(C_1-C_4烷基)-、苯基(C_1-C_4烷氧基)-、(C_1-C_4烷基)OCONH(C_1-C_4烷基)-、羥基(C_1-C_4 烷基)胺基-、-胺基(C_1-C_4 烷基)-O-P(O)$(OH)_2$、-胺基(C_1-C_4 烷基)-O-P(O)$(R^IR^{II})_2$、(C_1-C_4烷基)CONH-、(C_1-C_4烷基)CON(C_1-C_4烷基)-、

-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)、胺基(C_1-C_4烷基)CONH-、(C_1-C_4烷基)胺基(C_1-C_4烷基)CONH-、(C_1-C_4烷基)(C_1-C_4烷基)胺基(C_1-C_4烷基)CONH-、胺基(C_1-C_4烷基)CON(C_1-C_4烷基)-、(C_1-C_4烷基)胺基(C_1-C_4烷基)CON(C_1-C_4烷基)-、羥基(C_1-C_4烷基)CONH-、-NHCO(C_1-C_4烷基)-O-P(O)$(OH)_2$、-NHCO(C_1-C_4烷基)-O-P(O)$(R^IR^{II})_2$、(C_1-C_4烷基)(C_1-C_4烷基)胺基(C_1-C_4烷基)CON(C_1-C_4烷基)-、羥基(C_1-C_4烷基)CON(C_1-C_4烷基)-、-(C_1-C_4烷基)NCO(C_1-C_4烷基)-O-P(O)$(OH)_2$、-(C_1-C_4烷基)NCO(C_1-C_4烷基)-O-P(O)$(R^IR^{II})_2$、HO_2C(C_1-C_4烷氧基)-、(C_1-C_4烷基)OCO(C_1-C_4烷氧基)-、H_2NCO(C_1-C_4烷氧基)-、(C_1-C_4烷基)HNCO(C_1-C_4烷氧基)-、(C_1-C_4烷基)(C_1-C_4烷基)NCO(C_1-C_4烷氧基)-、與-$NHSO_2$(C_1-C_4烷基)。

一項具體實施例中，q為0，及R^{A1}與R^{A2}分別獨立為H、(C_1-C_6烷基)氧-或羥基(C_2-C_6烷基)氧-。一項具體實施例中，q為0，及R^{A1}與R^{A2}分別獨立為H、(C_1-C_6烷基)氧-、羥基(C_2-C_6烷基)氧-、-(C_2-C_4烷氧基)-O-P(O)$(OH)_2$、-(C_2-C_4烷氧基)-O-P(O)$(R^IR^{II})_2$。一項具體實施例中，q為0，及R^{A1}與R^{A2}各為H。選定之具體實施例中，q為0，及R^{A1}與R^{A2}分別獨立選自H、-$OCH_2CH_2CH_2OH$與-OCH_3。

一項具體實施例中，q為0，及R^{A2}與R^{A1}分別獨立為H、可選擇地經取代之(C_1-C_6烷基)或可選擇地經取代之(C_1-C_6烷基)氧-，其中該可選擇地經取代之(C_1-C_6烷基)或可選擇地經取代之(C_1-C_6烷基)氧-中之C_1-C_6烷基可選擇地經1-4個分別獨立選自下列所組成群中之取代基取代：羥基、–O-P(O)$(OH)_2$、–O-P(O)$(R^IR^{II})_2$、C_1-C_4烷氧基、-N$(R^e)(R^f)$、-COOH、可選擇地經取代之苯基、與可選擇地經取代之5-6員雜環烷基，及各R^e分別獨立選自H、C_1-C_4烷基、-CO(C_1-C_4烷基)、-OCO(C_1-C_4烷基)、-(C_1-C_4烷基)NH_2、-(C_1-C_4烷基)C_1-C_4烷氧基或-CO_2(C_1-C_4烷基)。

一項具體實施例中，q為0，及R^{A2}與R^{A1}分別獨立為H、可選擇地經取代之(C_1-C_6烷基)或可選擇地經取代之(C_1-C_6烷基)氧-，且該可選擇地經取代之(C_1-C_6烷基)、可選擇地經取代之(C_1-C_6烷基)氧-中之C_1-C_6烷基係可選擇地經1-4個分別獨立選自下列所組成群中之取代基取代：羥基、–O-P(O)$(OH)_2$、–O-P(O)$(R^IR^{II})_2$、-N$(R^e)(R^f)$、C_1-C_4烷氧基、苯基、與包含

至少一個氮或氧作為環組員之可選擇地經取代之 5-6 員雜環烷基，及各 R^e 係分別獨立選自 H、C_1-C_4 烷基、-(C_1-C_4 烷基)NH_2 或-(C_1-C_4 烷基)C_1-C_4 烷氧基。

一項具體實施例中，q 為 0，及 R^{A2} 或 R^{A1} 中至少一者分別獨立為 H、可選擇地經取代之(C_1-C_6 烷基)或可選擇地經取代之(C_1-C_6 烷基)氧-，且該可選擇地經取代之(C_1-C_6 烷基)、可選擇地經取代之(C_1-C_6 烷基)氧-中之 C_1-C_6 烷基係可選擇地經 1-4 個分別獨立選自下列之取代基取代：-$N(R^e)(R^f)$、四氫哌喃、吡咯啶基、哌啡基、哌啶基與嗎啉基，及各 R^e 係分別獨立選自 H、C_1-C_4 烷基、-(C_1-C_4 烷基)NH_2 或-(C_1-C_4 烷基)C_1-C_4 烷氧基。

一項具體實施例中，q 為 0，及 R^{A2} 或 R^{A1} 中至少一者分別獨立為 H、可選擇地經取代之(C_1-C_6 烷基)或可選擇地經取代之(C_1-C_6 烷基)氧-，且該可選擇地經取代之(C_1-C_6 烷基)、可選擇地經取代之(C_1-C_6 烷基)氧-中之 C_1-C_6 烷基係可選擇地經 1-4 個分別獨立選自下列之取代基取代：四氫哌喃、吡咯啶基、哌啡基、哌啶基與嗎啉基，及各 R^e 係分別獨立選自 H 或 C_1-C_4 烷基。

本發明化合物之一項具體實施例中，r 為 0，及 R^{B1} 與 R^{B2} 分別獨立為 H、可選擇地經取代之 C_1-C_6 烷基、鹵(C_1-C_6 烷基)、可選擇地經取代之 C_2-C_6 烯基、可選擇地經取代之 C_2-C_6 炔基、可選擇地經取代之 C_3-C_6 環烷基、可選擇地經取代之 4-6 員雜環烷基、可選擇地經取代之苯基、可選擇地經取代之 5-6 員雜芳基或可選擇地經取代之 9-10 員雜芳基，

其中該可選擇地經取代之 C_1-C_6 烷基、可選擇地經取代之 C_2-C_6 烯基、可選擇地經取代之 C_2-C_6 炔基、可選擇地經取代之 C_3-C_6 環烷基、可選擇地經取代之 4-6 員雜環烷基、可選擇地經取代之苯基、可選擇地經取代之 5-6 員雜芳基或可選擇地經取代之 9-10 員雜芳基係可選擇地經 1 至 4 個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、硝基、-R^c、-OH、-OR^c、-NH_2、-NR^cR^c、-NR^cR^d、-$OCOR^c$、-CO_2H、-CO_2R^c、-SOR^c、-SO_2R^c、-$CONH_2$、-$CONR^cR^d$、-SO_2NH_2、-$SO_2NR^cR^d$、-$OCONH_2$、-$OCONR^cR^d$、-NR^dCOR^c、

$-NR^dSOR^c$、$-NR^dCO_2R^c$、與$-NR^dSO_2R^c$。

一項具體實施例中，r 為 0，及 R^{B1} 與 R^{B2} 各為 H。

另一項具體實施例中，r 為 0，及 R^{B1} 與 R^{B2} 分別獨立為 H、可選擇地經取代之 C_1-C_6 烷基、鹵(C_1-C_6 烷基)、可選擇地經取代之 C_2-C_6 烯基、可選擇地經取代之 C_2-C_6 炔基、可選擇地經取代之 C_3-C_6 環烷基、可選擇地經取代之 4-6 員雜環烷基、可選擇地經取代之 5-6 員雜芳基或可選擇地經取代之 9 員雜芳基。

本發明化合物之一項具體實施例中，s 為 0，及 R^{C1} 為 H、鹵素或 C_1-C_4 烷基，及 R^{C2} 為可選擇地經取代之 C_1-C_4 烷基，其中該可選擇地經取代之 C_1-C_4 烷基係可選擇地經選自下列之取代基取代： $-OR^c$、$-NR^cR^d$、$-CO_2R^c$、$-CONR^cR^d$、$-SO_2NR^cR^d$、與$-OCONR^cR^d$。

本發明化合物之一項具體實施例中，當 s 為 0 時，R^{C1} 與 R^{C2} 分別獨立為 H 或 C_1-C_4 烷基。另一項具體實施例中，當 s 為 0 時，R^{C1} 為 C_1-C_3 烷基，明確言之甲基。另一項具體實施例中，當 s 為 0 時，R^{C2} 為 C_1-C_3 烷基，明確言之甲基或乙基。選定之具體實施例中，當 s 為 0 時，R^{C2} 為乙基。

本發明化合物之一項具體實施例中，q 為 1，及 R^{A1} 與 R^{A2} 分別獨立為$-CH_2-$、$-NR^e-$或-O-，及 A 連同 R^{A1} 與 R^{A2}，共同形成一個連接基，其中 A 為-鹵(C_1-C_{12} 烷基)-、可選擇地經取代之-C_1-C_{12} 烷基-、可選擇地經取代之-C_2-C_{12} 烯基-、可選擇地經取代之-C_2-C_{12} 炔基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6 烷基-O-C_1-C_6 烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6 烷基-NR^a-C_1-C_6 烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6 烷基-(C_3-C_6 環烷基)-C_1-C_6 烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6 烷基-苯基-C_1-C_6 烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6 烷基-(4-6 員雜環烷基)-C_1-C_6 烷基-或可選擇地經取代之-C_1-C_6 烷基-(5-6 員雜芳基)-C_1-C_6 烷基-，

其中該可選擇地經取代之-C_1-C_{12} 烷基-、可選擇地經取代之-C_2-C_{12} 烯基-、可選擇地經取代之-C_2-C_{12} 炔基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6 烷基-O-C_1-C_6 烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6 烷基-NR^a-C_1-C_6 烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6 烷基-(C_3-C_6 環烷基)-C_1-C_6 烷基-、可選

擇地經取代之-C_1-C_6 烷基-苯基-C_1-C_6 烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6 烷基-(4-6 員雜環烷基)-C_1-C_6 烷基-或可選擇地經取代之-C_1-C_6烷基-(5-6 員雜芳基)-C_1-C_6烷基-中之烷基部份基團係可選擇地經 1 至 4 個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、鹵(C_1-C_4 烷基)、-OH、–OR^c、-NH_2、-NR^cR^d、-$OCOR^c$、-CO_2H、-CO_2R^c、-SOR^c、-SO_2R^c、-$CONH_2$、-$CONR^cR^d$、-SO_2NH_2、-$SO_2NR^cR^d$、-$OCONH_2$、-$OCONR^cR^d$、-NR^dCOR^c、-NR^dSOR^c、-$NR^dCO_2R^c$、與-$NR^dSO_2R^c$，

及

該可選擇地經取代之-C_1-C_6烷基-(C_3-C_6環烷基)-C_1-C_6烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6 烷基-苯基-C_1-C_6 烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6 烷基-(4-6 員雜環烷基)-C_1-C_6 烷基-或可選擇地經取代之-C_1-C_6烷基-(5-6 員雜芳基)-C_1-C_6烷基-中之 C_3-C_6環烷基、苯基、4-6 員雜環烷基或 5-6 員雜芳基部份基團係可選擇地經 1 至 4 個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、胺基、(C_1-C_4 烷基)胺基-、(C_1-C_4烷基)(C_1-C_4烷基)胺基-、C_1-C_4烷基、鹵(C_1-C_4烷基)、鹵(C_1-C_4烷氧基)-、C_1-C_4烷氧基-、羥基-(C_2-C_4烷氧基)-、與 C_1-C_4 烷氧基-(C_1-C_4烷氧基)-。

本發明化合物之一項具體實施例中，q 為 1，及 R^{A1} 與 R^{A2} 分別獨立為-CH_2-、-NR^e-或-O-，及 A 連同 R^{A1} 與 R^{A2}，共同形成連接基團，其中 A 為-鹵(C_1-C_{12} 烷基)-、可選擇地經取代之-C_1-C_{12} 烷基-、可選擇地經取代之-C_2-C_{12} 烯基-、可選擇地經取代之-C_2-C_{12} 炔基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6 烷基-O-C_1-C_6烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6烷基-NR^a-C_1-C_6烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6 烷基-(C_3-C_6 環烷基)-C_1-C_6 烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6 烷基-苯基-C_1-C_6 烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6 烷基-(4-6 員雜環烷基)-C_1-C_6烷基-或可選擇地經取代之-C_1-C_6烷基-(5-6 員雜芳基)-C_1-C_6烷基-，

其中該可選擇地經取代之-C_1-C_{12} 烷基-、可選擇地經取代之-C_2-C_{12} 烯基-、可選擇地經取代之-C_2-C_{12} 炔基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6

烷基-O-C_1-C_6烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6烷基-NR^a-C_1-C_6烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6烷基-(C_3-C_6環烷基)-C_1-C_6烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6 烷基-苯基-C_1-C_6 烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6 烷基-(4-6 員雜環烷基)-C_1-C_6 烷基-或可選擇地經取代之-C_1-C_6烷基-(5-6 員雜芳基)-C_1-C_6烷基-中之烷基部份基團係可選擇地經 1 至 4 個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、鹵(C_1-C_4烷基)、-OH、–O-P(O)$(OH)_2$、–O-P(O)$(R_IR_{II})_2$、-OR^c、-NH_2、-NR^cR^d、-$OCOR^c$、-CO_2H、-CO_2R^c、-SOR^c、-SO_2R^c、-$CONH_2$、-$CONR^cR^d$、-SO_2NH_2、-$SO_2NR^cR^d$、-$OCONH_2$、-$OCONR^cR^d$、-NR^dCOR^c、-NR^dSOR^c、-$NR^dCO_2R^c$、與-$NR^dSO_2R^c$，

及

該可選擇地經取代之-C_1-C_6烷基-(C_3-C_6環烷基)-C_1-C_6烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6 烷基-苯基-C_1-C_6 烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6 烷基-(4-6 員雜環烷基)-C_1-C_6 烷基-或可選擇地經取代之-C_1-C_6烷基-(5-6 員雜芳基)-C_1-C_6烷基-中之 C_3-C_6環烷基、苯基、4-6 員雜環烷基或 5-6 員雜芳基部份基團係可選擇地經 1 至 4 個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、羥基，–O-P(O)$(OH)_2$、–O-P(O)$(R^IR^{II})_2$、胺基、(C_1-C_4烷基)胺基-、(C_1-C_4烷基)(C_1-C_4烷基)胺基-、C_1-C_4烷基、鹵(C_1-C_4烷基)、鹵(C_1-C_4烷氧基)-、C_1-C_4烷氧基-、羥基-(C_2-C_4烷氧基)-、-(C_2-C_4烷氧基)-O-P(O)$(OH)_2$、-(C_2-C_4烷氧基)-O-P(O)$(R^IR^{II})_2$、與 C_1-C_4烷氧基-(C_1-C_4烷氧基)-。

一項具體實施例中，q 為 1，及 A 連同 R^{A1} 與 R^{A2}，共同形成 4-8 員連接基。另一項具體實施例中，q 為 1，及 A 連同 R^{A1} 與 R^{A2}，共同形成 4-6 員連接基。再另一項具體實施例中，q 為 1，及 A 連同 R^{A1} 與 R^{A2}，共同形成 5 員連接基。

另一項具體實施例中，q 為 1，R^{A1} 與 R^{A2} 分別獨立為-CH_2-、-NR^e-或-O-，及 A 為經取代之-C_2-C_{10}烷基-基團或為未經取代之-C_2-C_{10}烷基-、-C_2-C_{10} 烯基-、-C_2-C_{10} 炔基-、-C_1-C_4 烷基-O-C_1-C_4 烷基-或-C_1-C_4 烷基-NR^a-C_1-C_4烷基-基團，該經取代之-C_2-C_{10}烷基-基團係經 1-4 個分別獨

立選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、胺基、(C_1-C_4烷基)胺基-、(C_1-C_4烷基)(C_1-C_4烷基)胺基-、鹵(C_1-C_4烷基)、鹵(C_1-C_4烷氧基)-、與C_1-C_4烷氧基-。

另一項具體實施例中，q 為 1，R^{A1} 與 R^{A2} 分別獨立為-CH_2-、-NR^e-或-O-，及 A 為經取代之-C_2-C_{10}烷基-基團或為未經取代之-C_2-C_{10}烷基-、-C_2-C_{10}烯基-、-C_2-C_{10}炔基-、-C_1-C_4烷基-O-C_1-C_4烷基-或-C_1-C_4烷基-NR^a-C_1-C_4烷基-基團，該經取代之-C_2-C_{10}烷基-基團係經 1-4 個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、–O-P(O)$(OH)_2$、–O-P(O)$(R^IR^{II})_2$、胺基、(C_1-C_4烷基)胺基-、(C_1-C_4烷基)(C_1-C_4烷基)胺基-、鹵(C_1-C_4烷基)、鹵(C_1-C_4烷氧基)-、與C_1-C_4烷氧基-。

另一項具體實施例中，q 為 1，R^{A1} 與 R^{A2} 分別獨立為-CH_2-、-NR^e-或-O-，及 A 為經取代之-C_2-C_8烷基-基團或為未經取代之-C_2-C_8烷基-、-C_2-C_8烯基-、-C_2-C_8炔基-、-C_1-C_2烷基-O-C_1-C_2烷基-或-C_1-C_2烷基-NR^a-C_1-C_2烷基-基團，該經取代之-C_2-C_8烷基-基團係經 1-2 個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、胺基、(C_1-C_4烷基)胺基-、(C_1-C_4烷基)(C_1-C_4烷基)胺基-、鹵(C_1-C_4烷基)、鹵(C_1-C_4烷氧基)-、與C_1-C_4烷氧基-。

另一項具體實施例中，q 為 1，R^{A1} 與 R^{A2} 分別獨立為-CH_2-、-NR^e-或-O-，及 A 為經取代之-C_2-C_8烷基-基團或為未經取代之-C_2-C_8烷基-、-C_2-C_8烯基-、-C_2-C_8炔基-、-C_1-C_2烷基-O-C_1-C_2烷基-或-C_1-C_2烷基-NR^a-C_1-C_2烷基-基團，該經取代之-C_2-C_8烷基-基團係經 1-2 個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、–O-P(O)$(OH)_2$、–O-P(O)$(R^IR^{II})_2$、胺基、(C_1-C_4烷基)胺基-、(C_1-C_4烷基)(C_1-C_4烷基)胺基-、鹵(C_1-C_4烷基)、鹵(C_1-C_4烷氧基)-、與C_1-C_4烷氧基-。

另一項具體實施例中，q 為 1，R^{A1} 與 R^{A2} 分別獨立為-CH_2-、-NR^e-或-O-，及 A 為經取代之-C_2-C_6烷基-基團或為未經取代之-C_2-C_6烷基-、-C_2-C_6烯基-、-C_2-C_6炔基-、-C_1-C_2烷基-O-C_1-C_2烷基 -或-C_1-C_2烷基-NR^a-C_1-C_2烷基-基團，該經取代之-C_2-C_6烷基-基團係經 1-2 個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、胺基、(C_1-C_4烷基)胺基-、(C_1-C_4

烷基)(C_1-C_4烷基)胺基-、鹵(C_1-C_4烷基)、鹵(C_1-C_4烷氧基)-、與C_1-C_4烷氧基-。

另一項具體實施例中，q 為 1，R^{A1} 與 R^{A2} 分別獨立為-CH_2-、-NR^e-或-O-，及 A 為經取代之-C_2-C_6烷基-基團或為未經取代之-C_2-C_6烷基-、-C_2-C_6 烯基-、-C_2-C_6 炔基-、-C_1-C_2 烷基-O-C_1-C_2 烷基 -或-C_1-C_2 烷基-NR^a-C_1-C_2烷基-基團，該經取代之-C_2-C_6烷基-基團係經 1-2 個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、–O-P(O)$(OH)_2$、–O-P(O)$(R^IR^{II})_2$、胺基、(C_1-C_4烷基)胺基-、(C_1-C_4烷基)(C_1-C_4烷基)胺基-、鹵(C_1-C_4烷基)、鹵(C_1-C_4烷氧基)-、與C_1-C_4烷氧基-。

另一項具體實施例中，q 為 1，R^{A1} 與 R^{A2} 分別獨立為-CH_2-或-O-，及 A 為-C_2-C_4烷基-、-C_2-C_4烯基-或-C_2-C_4炔基-基團。

選定之具體實施例中，q 為 1，R^{A1} 與 R^{A2} 各為-O-，及 A 為 -$CH_2CH_2CH_2$-，其中 A 連同 R^{A1} 與 R^{A2}，共同形成-$OCH_2CH_2CH_2O$-基團。

另一項具體實施例中，q 為 1，R^{A1} 與 R^{A2} 各為-O-，及 A 為 -CH_2-苯基-CH_2-，其中 A 連同 R^{A1} 與 R^{A2}，共同形成-OCH_2-苯基-CH_2O-基團。一項明確具體實施例中，q 為 1，A 連同 R^{A1} 與 R^{A2}，共同形成-OCH_2-苯基-CH_2O-基團，其中該-OCH_2-基團位於苯基環部份基團之 1, 4 位置。

本文所定義連接基團之長度代表由-R^{A1}-A-R^{A2}-與/或-R^{B1}-B-R^{B2}-與/或-R^{C1}-C-R^{C2}-所組成直接鏈中最低原子數。例如：當 B 為可選擇地經取代之苯基時，該連接基團-R^{B1}-B-R^{B2}-可由-(CH_2)-苯基-(CH_2)-代表。當 2 個-(CH_2)-部份基團位於苯基環之相鄰碳原子上時(1,2 經取代之苯基)，此連接基團之特徵為 4-員連接基團。另一項具體實施例中，當 2 個-(CH_2)-部份基團取代在苯基環上對位時(1,4 經取代之苯基)，此連接基團之特徵為 6-員連接基團。咸了解，A、B 或 C 之任何烷基、烯基或炔基或部份基團為直鏈或分支之烷基、烯基或炔基或部份基團。例如：-R^{B1}-B-R^{B2}-連接基團，其中 B 為-C_1-C_{10}烷基-，可能包含具有(C_1-C_4烷基)分支基團或 2-4 個(C_1-C_3烷基)分支基團之 8-員連接基團，例如：4 個分支甲基基團(2 個接在同一碳上之二甲基基團)或 2 個分支甲基基團。

本發明化合物之一項具體實施例中，r 為 1，及 R^{B1} 與 R^{B2} 分別獨立為-CH_2-，及 B 連同 R^{B1} 與 R^{B2}，共同形成一個連接基，其中 B 為一個鍵或 B 為-鹵(C_1-C_{10} 烷基)-、可選擇地經取代之-C_1-C_{10} 烷基-、可選擇地經取代之-C_2-C_{10} 烯基-、可選擇地經取代之-C_2-C_{10} 炔基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6 烷基-O-C_1-C_6 烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6 烷基-NR^a-C_1-C_6 烷基-、可選擇地經取代之 C_3-C_6 環烷基、可選擇地經取代之苯基、可選擇地經取代之 4-6 員雜環烷基、可選擇地經取代之 5-6 員雜芳基、可選擇地經取代之-C_1-C_4 烷基-(C_3-C_6 環烷基)-C_1-C_4 烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_4 烷基-苯基-C_1-C_4 烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_4 烷基-(4-6 員雜環烷基)-C_1-C_4 烷基-或可選擇地經取代之-C_1-C_4 烷基-(5-6 員雜芳基)-C_1-C_4 烷基-，

其中該可選擇地經取代之-C_1-C_{10} 烷基-、可選擇地經取代之-C_2-C_{10} 烯基-、可選擇地經取代之-C_2-C_{10} 炔基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6 烷基-O-C_1-C_6 烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6 烷基-NR^a-C_1-C_6 烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_4 烷基-(C_3-C_6 環烷基)-C_1-C_4 烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_4 烷基-苯基-C_1-C_4 烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_4 烷基-(4-6 員雜環烷基)-C_1-C_4 烷基-或可選擇地經取代之-C_1-C_4 烷基-(5-6 員雜芳基-C_1-C_4 烷基)-中之烷基部份基團係可選擇地經 1 或 2 個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、鹵(C_1-C_4 烷基)、-OH、-OR^c、-NH_2、-NR^cR^d、-$OCOR^c$、-CO_2H、-CO_2R^c、-SOR^c、-SO_2R^c、-$CONH_2$、-$CONR^cR^d$、-SO_2NH_2、-$SO_2NR^cR^d$、-$OCONH_2$、-$OCONR^cR^d$、-NR^dCOR^c、-NR^dSOR^c、-$NR^dCO_2R^c$、與-$NR^dSO_2R^c$，

及

該可選擇地經取代之 C_3-C_6 環烷基、可選擇地經取代之苯基、可選擇地經取代之 4-6 員雜環烷基、可選擇地經取代之 5-6 員雜芳基、可選擇地經取代之-C_1-C_4 烷基-(C_3-C_6 環烷基)-C_1-C_4 烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_4 烷基-苯基-C_1-C_4 烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_4 烷基-(4-6 員雜環烷基)-C_1-C_4 烷基-或可選擇地經取代之-C_1-C_4 烷基-(5-6 員雜芳基)-C_1-C_4 烷基-中之 C_3-C_6 環烷基、苯基、4-6 員雜

環烷基或5-6員雜芳基部份基團係可選擇地經1至4個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、胺基、(C_1-C_4烷基)胺基-、(C_1-C_4烷基)(C_1-C_4烷基)胺基-、C_1-C_4烷基、鹵(C_1-C_4烷基)、鹵(C_1-C_4烷氧基)-、C_1-C_4烷氧基-、羥基-(C_2-C_4烷氧基)-、與C_1-C_4烷氧基-(C_1-C_4烷氧基)-。

本發明化合物之一項具體實施例中，r為1，及R^{B1}與R^{B2}分別獨立為-CH_2-，及B連同R^{B1}與R^{B2}，共同形成一個連接基，其中B為一個鍵或B為-鹵(C_1-C_{10}烷基)-、可選擇地經取代之-C_1-C_{10}烷基-、可選擇地經取代之-C_2-C_{10}烯基-、可選擇地經取代之-C_2-C_{10}炔基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6烷基-O-C_1-C_6烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6烷基-NR^a-C_1-C_6烷基-、可選擇地經取代之C_3-C_6環烷基、可選擇地經取代之苯基、可選擇地經取代之4-6員雜環烷基、可選擇地經取代之5-6員雜芳基、可選擇地經取代之-C_1-C_4烷基-(C_3-C_6環烷基)-C_1-C_4烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_4烷基-苯基-C_1-C_4烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_4烷基-(4-6員雜環烷基)-C_1-C_4烷基-或可選擇地經取代之-C_1-C_4烷基-(5-6員雜芳基)-C_1-C_4烷基-，

其中該可選擇地經取代之-C_1-C_{10}烷基-、可選擇地經取代之-C_2-C_{10}烯基-、可選擇地經取代之-C_2-C_{10}炔基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6烷基-O-C_1-C_6烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6烷基-NR^a-C_1-C_6烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_4烷基-(C_3-C_6環烷基)-C_1-C_4烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_4烷基-苯基-C_1-C_4烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_4烷基-(4-6員雜環烷基)-C_1-C_4烷基-或可選擇地經取代之-C_1-C_4烷基-(5-6員雜芳基-C_1-C_4烷基)-中之烷基部份基團係可選擇地經1或2個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、鹵(C_1-C_4烷基)、-OH、–O-P(O)$(OH)_2$、–O-P(O)$(R^IR^{II})_2$、-OR^c、-NH_2、-NR^cR^d、-$OCOR^c$、-CO_2H、-CO_2R^c、-SOR^c、-SO_2R^c、-$CONH_2$、-$CONR^cR^d$、-SO_2NH_2、-$SO_2NR^cR^d$、-$OCONH_2$、-$OCONR^cR^d$、-NR^dCOR^c、-NR^dSOR^c、-$NR^dCO_2R^c$、與-$NR^dSO_2R^c$，

及

該可選擇地經取代之C_3-C_6環烷基、可選擇地經取代之苯基、可選

擇地經取代之 4-6 員雜環烷基、可選擇地經取代之 5-6 員雜芳基、可選擇地經取代之-C_1-C_4 烷基-(C_3-C_6 環烷基)-C_1-C_4 烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_4 烷基-苯基-C_1-C_4 烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_4 烷基-(4-6 員雜環烷基)-C_1-C_4 烷基-或可選擇地經取代之-C_1-C_4 烷基-(5-6 員雜芳基)-C_1-C_4 烷基-中之 C_3-C_6 環烷基、苯基、4-6 員雜環烷基或 5-6 員雜芳基部份基團係可選擇地經 1 至 4 個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、–O-P(O)(OH)$_2$、–O-P(O)(R^IR^{II})$_2$、胺基、(C_1-C_4 烷基)胺基-、(C_1-C_4 烷基)(C_1-C_4 烷基)胺基-、C_1-C_4 烷基、鹵(C_1-C_4 烷基)、鹵(C_1-C_4 烷氧基)-、C_1-C_4 烷氧基-、羥基-(C_2-C_4 烷氧基)-、與 C_1-C_4 烷氧基-(C_1-C_4 烷氧基)-。

本發明化合物之一項具體實施例中，r 為 1，R^{B1} 與 R^{B2} 分別獨立為-CH_2-，及 B 連同 R^{B1} 與 R^{B2}，共同形成 2 至 6 員連接基。另一項具體實施例中，r 為 1，R^{B1} 與 R^{B2} 分別獨立為-CH_2-，及 B 連同 R^{B1} 與 R^{B2}，共同形成 3-6 員連接基。再另一項具體實施例中，r 為 1，R^{B1} 與 R^{B2} 分別獨立為-CH_2-，及 B 連同 R^{B1} 與 R^{B2}，共同形成 4-5 員連接基。

一項具體實施例中，B 為一個鍵。

另一項具體實施例中，r 為 1，R^{B1} 與 R^{B2} 分別獨立為-CH_2-，及 B 為經取代之-C_1-C_{10} 烷基-基團或為未經取代之-C_1-C_{10} 烷基-、-C_2-C_{10} 烯基-、-C_2-C_{10} 炔基-、-C_1-C_6 烷基-O-C_1-C_6 烷基-或-C_1-C_6 烷基-NR^a-C_1-C_6 烷基-基團，該經取代之-C_1-C_{10} 烷基-基團係經 1-4 個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、胺基、(C_1-C_6 烷基)胺基-、(C_1-C_6 烷基)(C_1-C_6 烷基)胺基-、鹵(C_1-C_6 烷基)、鹵(C_1-C_4 烷氧基)-、C_1-C_4 烷氧基-、羥基-(C_2-C_4 烷氧基)-、C_1-C_4 烷氧基-(C_1-C_4 烷氧基)-、-NHCO(C_1-C_4 烷基)、可選擇地經取代之苯基、可選擇地經取代之 5-6 員雜環烷基與可選擇地經取代之 5-6 員雜芳基，其中該可選擇地經取代之苯基、5-6 員雜環烷基或 5-6 員雜芳基係可選擇地經 1 至 4 個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、胺基、(C_1-C_6 烷基)胺基-、(C_1-C_6 烷基)(C_1-C_6 烷基)胺基-、鹵(C_1-C_6 烷基)、鹵(C_1-C_4 烷氧基)-、C_1-C_4 烷氧基-、羥基-(C_2-C_4 烷氧基)-、與 C_1-C_4 烷氧基-(C_1-C_4 烷氧基)-。

另一項具體實施例中，r 為 1，R^{B1} 與 R^{B2} 分別獨立為-CH_2-，及 B 為經取代之-C_1-C_{10} 烷基-基團或為未經取代之-C_1-C_{10} 烷基-、-C_2-C_{10} 烯基-、-C_2-C_{10} 炔基-、-C_1-C_6 烷基-O-C_1-C_6 烷基-或-C_1-C_6 烷基-NR^a-C_1-C_6 烷基-基團，該經取代之-C_1-C_{10} 烷基-基團係經 1-4 個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、–O-P(O)$(OH)_2$、–O-P(O)$(R^IR^{II})_2$、胺基、(C_1-C_6 烷基)胺基-、(C_1-C_6 烷基)(C_1-C_6 烷基)胺基-、鹵(C_1-C_6 烷基)、鹵(C_1-C_4 烷氧基)-、C_1-C_4 烷氧基-、羥基-(C_2-C_4 烷氧基)-、C_1-C_4 烷氧基-(C_1-C_4 烷氧基)-、-NHCO(C_1-C_4 烷基)、可選擇地經取代之苯基、可選擇地經取代之 5-6 員雜環烷基與可選擇地經取代之 5-6 員雜芳基，其中該可選擇地經取代之苯基、5-6 員雜環烷基或 5-6 員雜芳基係可選擇地經 1 至 4 個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、–O-P(O)$(OH)_2$、–O-P(O)$(R^IR^{II})_2$、胺基、(C_1-C_6 烷基)胺基-、(C_1-C_6 烷基)(C_1-C_6 烷基)胺基-、鹵(C_1-C_6 烷基)、鹵(C_1-C_4 烷氧基)-、C_1-C_4 烷氧基-、羥基-(C_2-C_4 烷氧基)-、與 C_1-C_4 烷氧基-(C_1-C_4 烷氧基)-。

另一項具體實施例中，r 為 1，R^{B1} 與 R^{B2} 分別獨立為-CH_2-，及 B 為經取代之-C_1-C_{10} 烷基-基團或為未經取代之-C_1-C_{10} 烷基-、-C_2-C_{10} 烯基-、-C_2-C_{10} 炔基-、-C_1-C_6 烷基-O-C_1-C_6 烷基-或-C_1-C_6 烷基-NR^a-C_1-C_6 烷基-基團，該經取代之-C_1-C_{10} 烷基-基團係經 1-4 個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、胺基、(C_1-C_4 烷基)胺基-、(C_1-C_4 烷基)(C_1-C_4 烷基)胺基-、鹵(C_1-C_4 烷基)、鹵(C_1-C_4 烷氧基)-、與 C_1-C_4 烷氧基-。

另一項具體實施例中，r 為 1，R^{B1} 與 R^{B2} 分別獨立為-CH_2-，及 B 為經取代之-C_1-C_{10} 烷基-基團或為未經取代之-C_1-C_{10} 烷基-、-C_2-C_{10} 烯基-、-C_2-C_{10} 炔基-、-C_1-C_6 烷基-O-C_1-C_6 烷基-或-C_1-C_6 烷基-NR^a-C_1-C_6 烷基-基團，該經取代之-C_1-C_{10} 烷基-基團係經 1-4 個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、–O-P(O)$(OH)_2$、–O-P(O)$(R^IR^{II})_2$、胺基、(C_1-C_4 烷基)胺基-、(C_1-C_4 烷基)(C_1-C_4 烷基)胺基-、鹵(C_1-C_4 烷基)、鹵(C_1-C_4 烷氧基)-、與 C_1-C_4 烷氧基-。

另一項具體實施例中，r 為 1，R^{B1} 與 R^{B2} 分別獨立為-CH_2-，及 B 為經取代之-C_1-C_8 烷基-基團或為未經取代之-C_1-C_8 烷基-、-C_2-C_8 烯基-、

-C_2-C_8 炔基-、-C_1-C_4 烷基-O-C_1-C_4 烷基-或-C_1-C_4 烷基-NR^a-C_1-C_4 烷基-基團，該經取代之-C_1-C_8 烷基-基團係經 1-4 個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、胺基、(C_1-C_4 烷基)胺基-、(C_1-C_4 烷基)(C_1-C_4 烷基)胺基-、鹵(C_1-C_4 烷基)、鹵(C_1-C_4 烷氧基)-、與 C_1-C_4 烷氧基-。

另一項具體實施例中，r 為 1，R^{B1} 與 R^{B2} 分別獨立為-CH_2-，及 B 為經取代之-C_1-C_8 烷基-基團或為未經取代之-C_1-C_8 烷基-、-C_2-C_8 烯基-、-C_2-C_8 炔基-、-C_1-C_4 烷基-O-C_1-C_4 烷基-或-C_1-C_4 烷基-NR^a-C_1-C_4 烷基-基團，該經取代之-C_1-C_8 烷基-基團係經 1-4 個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、–O-P(O)$(OH)_2$、–O-P(O)$(R^IR^{II})_2$、胺基、(C_1-C_4 烷基)胺基-、(C_1-C_4 烷基)(C_1-C_4 烷基)胺基-、鹵(C_1-C_4 烷基)、鹵(C_1-C_4 烷氧基)-、與 C_1-C_4 烷氧基-。

另一項具體實施例中，r 為 1，R^{B1} 與 R^{B2} 分別獨立為-CH_2-，及 B 為經取代之-C_1-C_6 烷基-基團或為未經取代之-C_1-C_6 烷基-、-C_2-C_6 烯基-、-C_2-C_6 炔基-、-C_1-C_2 烷基-O-C_1-C_2 烷基-或-C_1-C_2 烷基-NR^a-C_1-C_2 烷基-基團，該經取代之-C_1-C_6 烷基-基團係經 1-2 個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、胺基、(C_1-C_4 烷基)胺基-、(C_1-C_4 烷基)(C_1-C_4 烷基)胺基-、鹵(C_1-C_4 烷基)、鹵(C_1-C_4 烷氧基)-、與 C_1-C_4 烷氧基-。

另一項具體實施例中，r 為 1，R^{B1} 與 R^{B2} 分別獨立為-CH_2-，及 B 為經取代之-C_1-C_6 烷基-基團或為未經取代之-C_1-C_6 烷基-、-C_2-C_6 烯基-、-C_2-C_6 炔基-、-C_1-C_2 烷基-O-C_1-C_2 烷基-或-C_1-C_2 烷基-NR^a-C_1-C_2 烷基-基團，該經取代之-C_1-C_6 烷基-基團係經 1-2 個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、–O-P(O)$(OH)_2$、–O-P(O)$(R^IR^{II})_2$、胺基、(C_1-C_4 烷基)胺基-、(C_1-C_4 烷基)(C_1-C_4 烷基)胺基-、鹵(C_1-C_4 烷基)、鹵(C_1-C_4 烷氧基)-、與 C_1-C_4 烷氧基-。

另一項具體實施例中，r 為 1，R^{B1} 與 R^{B2} 分別獨立為-CH_2-，及 B 為經取代之-C_2-C_4 烷基-基團或為未經取代之-C_2-C_4 烷基-、-C_2-C_4 烯基-、-C_2-C_4 炔基-、-C_1 烷基-O-C_1 烷基-或-C_1 烷基-NR^a-C_1 烷基-基團，該經取代之-C_2-C_4 烷基-基團係經 1-2 個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、胺基、(C_1-C_4 烷基)胺基-、(C_1-C_4 烷基)(C_1-C_4 烷基)胺基-、鹵(C_1-C_4 烷

基)、鹵(C_1-C_4烷氧基)-、與C_1-C_4烷氧基-。

另一項具體實施例中，r為1，R^{B1}與R^{B2}分別獨立為-CH_2-，及B為經取代之-C_2-C_4烷基-基團或為未經取代之-C_2-C_4烷基-、-C_2-C_4烯基-、-C_2-C_4炔基-、-C_1烷基-O-C_1烷基-或-C_1烷基-NR^a-C_1烷基-基團，該經取代之-C_2-C_4烷基-基團係經1-2個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、–O-P(O)$(OH)_2$、–O-P(O)$(R^IR^{II})_2$、胺基、(C_1-C_4烷基)胺基-、(C_1-C_4烷基)(C_1-C_4烷基)胺基-、鹵(C_1-C_4烷基)、鹵(C_1-C_4烷氧基)-、與C_1-C_4烷氧基-。

選定之具體實施例中，r為1，R^{B1}與R^{B2}分別獨立為-CH_2-，及B為-CH=CH-、-CH_2CH_2-、-CH(OH)CH(OH)-或-$CH_2N(CH_3)CH_2$-。此等具體實施例中，r為1，B連同R^{B1}與R^{B2}，共同形成-CH_2CH=$CHCH_2$-、-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-、-$CH_2CH(OH)CH(OH)CH_2$-或-$CH_2CH_2N(CH_3)CH_2CH_2$-基團。此等具體實施例中，r為1，B連同R^{B1}與R^{B2}，共同形成-CH_2CH=$CHCH_2$-。

本發明化合物之一項具體實施例中，s為1，及R^{C1}與R^{C2}分別獨立為-CH_2-，及C連同R^{C1}與R^{C2}，共同形成一個連接基，其中C為-鹵(C_1-C_{12}烷基)-、可選擇地經取代之-C_1-C_{12}烷基-、可選擇地經取代之-C_2-C_{12}烯基-、可選擇地經取代之-C_2-C_{12}炔基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6烷基-O-C_1-C_6烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6烷基-NR^a-C_1-C_6烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6烷基-(C_3-C_6環烷基)-C_1-C_6烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6烷基-苯基-C_1-C_6烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6烷基-(4-6員雜環烷基)-C_1-C_6烷基-或可選擇地經取代之-C_1-C_6烷基-(5-6員雜芳基)-C_1-C_6烷基-，

其中該可選擇地經取代之-C_1-C_{12}烷基-、可選擇地經取代之-C_2-C_{12}烯基-、可選擇地經取代之-C_2-C_{12}炔基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6烷基-O-C_1-C_6烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6烷基-NR^a-C_1-C_6烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6烷基-(C_3-C_6環烷基)-C_1-C_6烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6烷基-苯基-C_1-C_6烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6烷基-(4-6員雜環烷基)-C_1-C_6烷基-或可選擇地經取代之-C_1-C_6烷基-(5-6員雜芳基)-C_1-C_6烷基-中之烷基部份基團係可選擇地經1或2個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、鹵(C_1-C_4

烷基)、-OH、-OR^c、-NH_2、-NR^cR^d、-$OCOR^c$、-CO_2H、-CO_2R^c、-SOR^c、-SO_2R^c、-$CONH_2$、-$CONR^cR^d$、-SO_2NH_2、-$SO_2NR^cR^d$、-$OCONH_2$、-$OCONR^cR^d$、-NR^dCOR^c、-NR^dSOR^c、-$NR^dCO_2R^c$、與-$NR^dSO_2R^c$，

及

該可選擇地經取代之-C_1-C_6烷基-(C_3-C_6環烷基)-C_1-C_6烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6 烷基-苯基-C_1-C_6 烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6 烷基-(4-6 員雜環烷基)-C_1-C_6 烷基-或可選擇地經取代之-C_1-C_6烷基-(5-6 員雜芳基)-C_1-C_6烷基-中之 C_3-C_6環烷基、苯基、4-6 員雜環烷基或 5-6 員雜芳基部份基團係可選擇地經 1 至 4 個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、胺基、(C_1-C_4 烷基)胺基-、(C_1-C_4烷基)(C_1-C_4烷基)胺基-、C_1-C_4烷基、鹵(C_1-C_4烷基)、鹵(C_1-C_4烷氧基)-、C_1-C_4烷氧基-、羥基-(C_2-C_4烷氧基)-、與 C_1-C_4烷氧基-(C_1-C_4烷氧基)-。

本發明化合物之一項具體實施例中，s 為 1，及 R^{C1} 與 R^{C2} 分別獨立為-CH_2-，及 C 連同 R^{C1} 與 R^{C2}，共同形成一個連接基，其中 C 為-鹵(C_1-C_{12}烷基)-、可選擇地經取代之-C_1-C_{12}烷基-、可選擇地經取代之-C_2-C_{12}烯基-、可選擇地經取代之-C_2-C_{12} 炔基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6 烷基-O-C_1-C_6烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6 烷基-NR^a-C_1-C_6 烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6 烷基-(C_3-C_6 環烷基)-C_1-C_6 烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6 烷基-苯基-C_1-C_6烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6烷基-(4-6員雜環烷基)-C_1-C_6烷基-或可選擇地經取代之-C_1-C_6烷基-(5-6 員雜芳基)-C_1-C_6烷基-，

其中該可選擇地經取代之-C_1-C_{12}烷基-、可選擇地經取代之-C_2-C_{12}烯基-、可選擇地經取代之-C_2-C_{12}炔基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6烷基-O-C_1-C_6烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6烷基-NR^a-C_1-C_6烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6烷基-(C_3-C_6環烷基)-C_1-C_6烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6 烷基-苯基-C_1-C_6 烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6 烷基-(4-6 員雜環烷基)-C_1-C_6 烷基-或可選擇地經取代之-C_1-C_6烷基-(5-6 員雜芳基)-C_1-C_6烷基-中之烷基部份基團係可選擇

地經 1 或 2 個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、鹵(C_1-C_4 烷基)、-OH、–O-P(O)(OH)$_2$、–O-P(O)(R^IR^{II})$_2$、-OR^c、-NH_2、-NR^cR^d、-$OCOR^c$、-CO_2H、-CO_2R^c、-SOR^c、-SO_2R^c、-$CONH_2$、-$CONR^cR^d$、-SO_2NH_2、-$SO_2NR^cR^d$、-$OCONH_2$、-$OCONR^cR^d$、-NR^dCOR^c、-NR^dSOR^c、-$NR^dCO_2R^c$、與-$NR^dSO_2R^c$，

及

該可選擇地經取代之-C_1-C_6 烷基-(C_3-C_6 環烷基)-C_1-C_6 烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6 烷基-苯基-C_1-C_6 烷基-、可選擇地經取代之-C_1-C_6 烷基-(4-6 員雜環烷基)-C_1-C_6 烷基-或可選擇地經取代之-C_1-C_6 烷基-(5-6 員雜芳基)-中之 C_1-C_6 烷基- C_3-C_6 環烷基、苯基、4-6 員雜環烷基或 5-6 員雜芳基部份基團係可選擇地經 1 至 4 個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、–O-P(O)(OH)$_2$、–O-P(O)(R^IR^{II})$_2$、胺基、(C_1-C_4 烷基)胺基-、(C_1-C_4 烷基)(C_1-C_4 烷基)胺基-、C_1-C_4 烷基、鹵(C_1-C_4 烷基)、鹵(C_1-C_4 烷氧基)-、C_1-C_4 烷氧基-、羥基-(C_2-C_4 烷氧基)-、-(C_2-C_4 烷氧基)-O-P(O)(OH)$_2$、-(C_2-C_4 烷氧基)-O-P(O)(R^IR^{II})$_2$、與 C_1-C_4 烷氧基-(C_1-C_4 烷氧基)-。

本發明化合物之一項具體實施例中，s 為 1，R^{C1} 與 R^{C2} 分別獨立為-CH_2-，及 C 連同 R^{C1} 與 R^{C2}，共同形成 4-8 員連接基。另一項具體實施例中，s 為 1，及 C 連同 R^{C1} 與 R^{C2}，共同形成 4-6 員連接基。再另一項具體實施例中，s 為 1，及 C 連同 R^{C1} 與 R^{C2}，共同形成 5 員連接基。

另一項具體實施例中，s 為 1，R^{C1} 與 R^{C2} 分別獨立為-CH_2-，及 C 為經取代之-C_2-C_{10} 烷基-基團或為未經取代之-C_2-C_{10} 烷基-、-C_2-C_{10} 烯基-、-C_2-C_{10} 炔基-、-C_1-C_4 烷基-O-C_1-C_4 烷基-或-C_1-C_4 烷基-NR^a-C_1-C_4 烷基-基團，該經取代之-C_2-C_{10} 烷基-基團係經 1-4 個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、胺基、(C_1-C_4 烷基)胺基-、(C_1-C_4 烷基)(C_1-C_4 烷基)胺基-、鹵(C_1-C_4 烷基)、鹵(C_1-C_4 烷氧基)-、與 C_1-C_4 烷氧基-。

另一項具體實施例中，s 為 1，R^{C1} 與 R^{C2} 分別獨立為-CH_2-，及 C 為經取代之-C_2-C_{10} 烷基-基團或為未經取代之-C_2-C_{10} 烷基-、-C_2-C_{10} 烯基-、-C_2-C_{10} 炔基-、-C_1-C_4 烷基-O-C_1-C_4 烷基-或-C_1-C_4 烷基-NR^a-C_1-C_4 烷基-基

團，該經取代之-C_2-C_{10} 烷基-基團係經 1-4 個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、–O-P(O)(OH)$_2$、–O-P(O)(R^IR^{II})$_2$、胺基、(C_1-C_4 烷基)胺基-、(C_1-C_4 烷基)(C_1-C_4 烷基)胺基-、鹵(C_1-C_4 烷基)、鹵(C_1-C_4 烷氧基)-、與 C_1-C_4 烷氧基-。

另一項具體實施例中，s 為 1，R^{C1} 與 R^{C2} 分別獨立為-CH_2-，及 C 為經取代之-C_2-C_8 烷基-基團或為未經取代之-C_2-C_8 烷基-、-C_2-C_8 烯基-、-C_2-C_8 炔基-、-C_1-C_2 烷基-O-C_1-C_2 烷基-或-C_1-C_2 烷基-NR^a-C_1-C_2 烷基-基團，該經取代之-C_2-C_8 烷基-基團係經 1-2 個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、胺基、(C_1-C_4 烷基)胺基-、(C_1-C_4 烷基)(C_1-C_4 烷基)胺基-、鹵(C_1-C_4 烷基)、鹵(C_1-C_4 烷氧基)-、與 C_1-C_4 烷氧基-。

另一項具體實施例中，s 為 1，R^{C1} 與 R^{C2} 分別獨立為-CH_2-，及 C 為經取代之-C_2-C_8 烷基-基團或為未經取代之-C_2-C_8 烷基-、-C_2-C_8 烯基-、-C_2-C_8 炔基-、-C_1-C_2 烷基-O-C_1-C_2 烷基-或-C_1-C_2 烷基-NR^a-C_1-C_2 烷基-基團，該經取代之-C_2-C_8 烷基-基團係經 1-2 個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、–O-P(O)(OH)$_2$、–O-P(O)(R^IR^{II})$_2$、胺基、(C_1-C_4 烷基)胺基-、(C_1-C_4 烷基)(C_1-C_4 烷基)胺基-、鹵(C_1-C_4 烷基)、鹵(C_1-C_4 烷氧基)-、與 C_1-C_4 烷氧基-。

另一項具體實施例中，s 為 1，R^{C1} 與 R^{C2} 分別獨立為-CH_2-，及 C 為經取代之-C_2-C_6 烷基-基團或為未經取代之-C_2-C_6 烷基-、-C_2-C_6 烯基-、-C_2-C_6 炔基-、-C_1-C_2 烷基-O-C_1-C_2 烷基 -或-C_1-C_2 烷基-NR^a-C_1-C_2 烷基-基團，該經取代之-C_2-C_6 烷基-基團係經 1-2 個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、胺基、(C_1-C_4 烷基)胺基-、(C_1-C_4 烷基)(C_1-C_4 烷基)胺基-、鹵(C_1-C_4 烷基)、鹵(C_1-C_4 烷氧基)-、與 C_1-C_4 烷氧基-。

另一項具體實施例中，s 為 1，R^{C1} 與 R^{C2} 分別獨立為-CH_2-，及 C 為經取代之-C_2-C_6 烷基-基團或為未經取代之-C_2-C_6 烷基-、-C_2-C_6 烯基-、-C_2-C_6 炔基-、-C_1-C_2 烷基-O-C_1-C_2 烷基 -或-C_1-C_2 烷基-NR^a-C_1-C_2 烷基-基團，該經取代之-C_2-C_6 烷基-基團係經 1-2 個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、–O-P(O)(OH)$_2$、–O-P(O)(R^IR^{II})$_2$、胺基、(C_1-C_4 烷基)胺基-、(C_1-C_4 烷基)(C_1-C_4 烷基)胺基-、鹵(C_1-C_4 烷基)、鹵(C_1-C_4 烷氧基)-、

與 C_1-C_4 烷氧基-。

另一項具體實施例中，s 為 1，R^{C1} 與 R^{C2} 分別獨立為-CH_2-，及 C 為-C_2-C_4 烷基-、-C_2-C_4 烯基-或-C_2-C_4 炔基-基團。

選定之具體實施例中，s 為 1，R^{C1} 與 R^{C2} 分別獨立為-CH_2-，及 C 為-$CH_2CH_2CH_2$-，其中 C 連同 R^{C1} 與 R^{C2}，共同形成-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-基團。

本發明化合物之一項具體實施例中，R^4 與 R^6 分別獨立選自 H、鹵素、鹵(C_1-C_6 烷基)、鹵(C_1-C_6 烷氧基)-、羥基、-NH_2、-NR^cR^c、-NR^cR^d、-COR^c、-CO_2R^c、-$N(R^d)COR^c$、-$N(R^d)SO_2R^c$、-$N(R^g)SO_2$(C_1-C_2 烷基)-$N(R^h)(R^f)$、-$N(R^g)CO$(C_1-C_2 烷基)-$N(R^h)(R^f)$、可選擇地經取代之(C_1-C_6 烷基)、可選擇地經取代之(C_1-C_6 烷基)氧-、可選擇地經取代之(C_1-C_6 烷基)胺基-、與可選擇地經取代之(C_1-C_6 烷基)(C_1-C_4 烷基)胺基-，

其中該可選擇地經取代之(C_1-C_6 烷基)、可選擇地經取代之(C_1-C_6 烷基)氧-、可選擇地經取代之(C_1-C_6 烷基)胺基-與可選擇地經取代之(C_1-C_6 烷基)(C_1-C_4 烷基)胺基-中之(C_1-C_6 烷基)係可選擇地經 1 至 4 個分別獨立選自下列之取代基取代：-OH、-OR^c、-NH_2、-NR^cR^c、-NR^cR^d、-CO_2H、-CO_2R^c、-$OCOR^c$、-CO_2H、-CO_2R^c、-SOR^c、-SO_2R^c、-$CONH_2$、-$CONR^cR^d$、-SO_2NH_2、-$SO_2NR^cR^d$、-$OCONH_2$、-$OCONR^cR^d$、-NR^dCOR^c、-NR^dSOR^c、-$NR^dCO_2R^c$、-$NR^dSO_2R^c$、可選擇地經取代之苯基、可選擇地經取代之 5-6 員雜環烷基與可選擇地經取代之 5-6 員雜芳基，其中該可選擇地經取代之苯基、5-6 員雜環烷基或 5-6 員雜芳基係可選擇地經 1 至 4 個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、胺基、(C_1-C_4 烷基)胺基-、(C_1-C_4 烷基)(C_1-C_4 烷基)胺基-、C_1-C_4 烷基、鹵(C_1-C_4 烷基)、羥基-(C_1-C_4 烷基)-、鹵(C_1-C_4 烷氧基)-、C_1-C_4 烷氧基-、羥基-(C_2-C_4 烷氧基)-、C_1-C_4 烷氧基-(C_1-C_4 烷氧基)-、-COR^d、-$CON(R^d)(R^f)$、與-CO_2R^d。

本發明化合物之一項具體實施例中，R^4 與 R^6 分別獨立選自 H、鹵素、鹵(C_1-C_6 烷基)、鹵(C_1-C_6 烷氧基)-、羥基、–O-P(O)$(OH)_2$、–O-P(O)$(R^IR^{II})_2$、-NH_2、-NR^cR^c、-NR^cR^d、-COR^c、-CO_2R^c、-$N(R^d)COR^c$、

-$N(R^d)SO_2R^c$、-$N(R^g)SO_2$(C_1-C_2 烷基)-$N(R^h)(R^f)$、-$N(R^g)CO$(C_1-C_2 烷基)-$N(R^h)(R^f)$、可選擇地經取代之(C_1-C_6 烷基)、可選擇地經取代之(C_1-C_6 烷基)氧-、可選擇地經取代之(C_1-C_6烷基)胺基-、與可選擇地經取代之(C_1-C_6 烷基)(C_1-C_4烷基)胺基-，

其中該可選擇地經取代之(C_1-C_6 烷基)、可選擇地經取代之(C_1-C_6 烷基)氧-、可選擇地經取代之(C_1-C_6 烷基)胺基-與可選擇地經取代之(C_1-C_6烷基)(C_1-C_4烷基)胺基-中之(C_1-C_6烷基)係可選擇地經 1 至 4 個分別獨立選自下列之取代基取代：-OH、–O-P(O)$(OH)_2$、–O-P(O)$(R^IR^{II})_2$、-OR^c、-NH_2、-NR^cR^c、-NR^cR^d、-CO_2H、-CO_2R^c、$OCOR^c$、-CO_2H、-CO_2R^c、-SOR^c、-SO_2R^c、-$CONH_2$、-$CONR^cR^d$、-SO_2NH_2、-$SO_2NR^cR^d$、-$OCONH_2$、-$OCONR^cR^d$、-NR^dCOR^c、-NR^dSOR^c、-$NR^dCO_2R^c$、-$NR^dSO_2R^c$、可選擇地經取代之苯基、可選擇地經取代之 5-6 員雜環烷基與可選擇地經取代之 5-6 員雜芳基，其中該可選擇地經取代之苯基、5-6 員雜環烷基或 5-6 員雜芳基係可選擇地經 1 至 4 個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、胺基、(C_1-C_4 烷基)胺基-、(C_1-C_4 烷基)(C_1-C_4 烷基)胺基-、C_1-C_4 烷基、鹵(C_1-C_4 烷基)、羥基-(C_1-C_4 烷基)-、-(C_1-C_4 烷基)-O-P(O)$(OH)_2$、-(C_1-C_4烷基)-O-P(O)$(R^IR^{II})_2$、鹵(C_1-C_4烷氧基)-、C_1-C_4 烷氧基-、羥基-(C_2-C_4 烷氧基)-、-(C_2-C_4 烷氧基)-O-P(O)$(OH)_2$、-(C_2-C_4 烷氧基)-O-P(O)$(R^IR^{II})_2$、C_1-C_4 烷氧基-(C_1-C_4烷氧基)-、-COR^d、-$CON(R^d)(R^f)$、與-CO_2R^d。

一項具體實施例中，R^4 與 R^6 各為 H。

本發明化合物之一項具體實施例中，R^{14} 為可選擇地經取代之 C_1-C_4 烷基，其中該可選擇地經取代之 C_1-C_4烷基係可選擇地經選自下列之取代基取代：-OR^c、-NR^cR^d、-CO_2R^c、-$CONR^cR^d$、-$SO_2NR^cR^d$、與-$OCONR^cR^d$。

本發明化合物之一項具體實施例中，R^{16} 為 H、鹵素或 C_1-C_4烷基。

本發明化合物之一項具體實施例中，R^{15} 與 R^{17} 分別獨立為 H、環丙基或 C_1-C_4烷基。

本發明化合物之一項具體實施例中，R^{14}、R^{15}、R^{16}、與 R^{17} 分別獨

立為 H 或 C_1-C_4 烷基。

本發明一項具體實施例中，R^{16} 為 H。

另一項具體實施例中，R^{14}、R^{15}、與 R^{17} 分別獨立為 C_1-C_4 烷基。

另一項具體實施例中，R^{14}、R^{15}、與 R^{17} 分別獨立為 C_1-C_3 烷基，明確言之甲基或乙基。選定之具體實施例中，R^{14} 為乙基。

另一項具體實施例中，R^{15} 與 R^{17} 各為甲基。

本發明化合物之一項具體實施例中，R^a 為 H、$-R^c$、$-COR^c$、$-CO_2H$、$-CO_2R^c$、$-SOR^c$、$-SO_2R^c$、$-CONH_2$、$-CONR^cR^d$、$-SO_2NH_2$ 或 $-SO_2NR^cR^d$。

另一項具體實施例中，R^a 為 H、C_1-C_4 烷基、$-CO(C_1$-C_4 烷基)、$-CO(C_1$-C_4 烷基)-OH、$-CO(C_1$-C_4 烷基)-O-(C_1-C_4 烷基)、$-CO(C_1$-C_4 烷基)-NH_2、$-CO(C_1$-C_4 烷基)-NH(C_1-C_4 烷基)或 $-CO(C_1$-C_4 烷基)-N(C_1-C_4 烷基)(C_1-C_4 烷基)。

本發明一項具體實施例係有關一種式(I-N)、式(I)或式(I-P)化合物，其中：

q + r + s = 1 或 2；

q 為 0，及 R^{A1} 與 R^{A2} 分別獨立選自 H、$-OCH_2CH_2CH_2OH$ 與 $-OCH_3$；或

q 為 1，R^{A1} 與 R^{A2} 各為-O-，及 A 為 $-CH_2CH_2CH_2-$；

r 為 0，及 R^{B1} 與 R^{B2} 各為 H；或

r 為 1，R^{B1} 與 R^{B2} 分別獨立為$-CH_2-$，及 B 為 $-CH=CH-$、$-CH_2CH_2-$、$-CH(OH)CH(OH)-$或$-CH_2N(CH_3)CH_2-$；

s 為 0，R^{C1} 為甲基，及 R^{C2} 為乙基；或

s 為 1，R^{C1} 與 R^{C2} 分別獨立為$-CH_2-$，及 C 為$-CH_2CH_2CH_2-$；

R^3 與 R^5 各為$-CONH_2$；

R^4 與 R^6 各為 H；

R^{14} 為乙基；

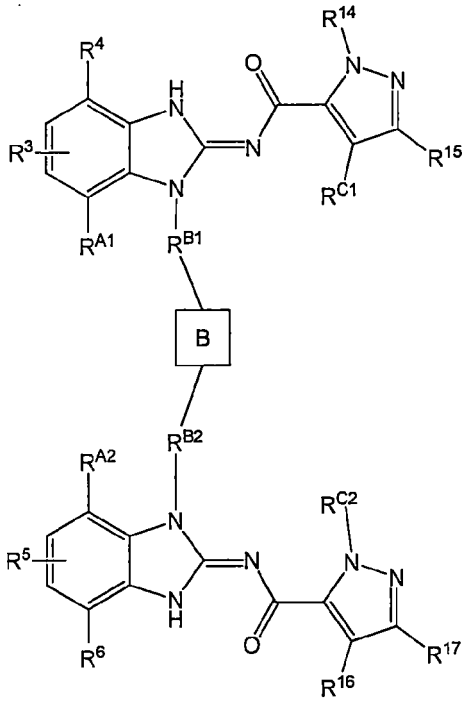
R^{15} 為甲基；

R^{16} 為 H；

R^{17} 為甲基；

或其鹽，特別指醫藥上可接受之鹽。

本發明一項具體實施例中，本發明化合物具有式(I-N-B')



其中

R^3 與 R^5 分別獨立為 -CON(R^d)(R^f)，或 R^3 與 R^5 其中之一為-CON(R^d)(R^f)，及 R^3 與 R^5 中另一者為 H、COOH 或-CO_2(R^c)；

R^c 為 C_1-C_4 烷基；

R^{B1} 與 R^{B2} 分別獨立為–CH_2-；

B 為-鹵(C_1-C_5 烷基)、未經取代之–C_1-C_5 烷基或未經取代之–C_2-C_5 烯基-；

R^{A2} 與 R^{A1} 分別獨立為 H、鹵素、羥基、–O-P(O)$(OH)_2$、–O-P(O)$(R^IR^{II})_2$、可選擇地經取代之(C_1-C_6 烷基)或可選擇地經取代之(C_1-C_6 烷基)氧-，

其中該可選擇地經取代之(C_1-C_6 烷基)或可選擇地經取代之(C_1-C_6 烷基)氧-中之 C_1-C_6 烷基可選擇地經 1-4 個分別獨立選自下列各物所組成群中之取代基取代：羥基、–O-P(O)$(OH)_2$、–O-P(O)$(R^IR^{II})_2$、C_1-C_4 烷氧基、-N(R^e)(R^f)、-CO_2(R^f)、可選擇地經取代之苯基、與可選擇地經取代之 5-6 員雜環烷基；其中該可選擇地經取代之苯基或 5-6 員雜環烷基係可選擇地經 1 至 4

個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、–O-P(O)(OH)$_2$、–O-P(O)(R^IR^{II})$_2$、胺基、(C_1-C_6烷基)胺基-、(C_1-C_6烷基)(C_1-C_6烷基)胺基-、鹵(C_1-C_6烷基)、羥基-(C_1-C_4烷基)-、-(C_1-C_4烷基)-O-P(O)(OH)$_2$、-(C_1-C_4烷基)-O-P(O)(R^IR^{II})$_2$、鹵(C_1-C_4烷氧基)-、C_1-C_4烷氧基-、羥基-(C_2-C_4烷氧基)-、-(C_2-C_4烷氧基)-O-P(O)(OH)$_2$、-(C_2-C_4烷氧基)-O-P(O)(R^IR^{II})$_2$、-(C_1-C_6烷基)-NH_2、-C_1-C_4烷基-(C_1-C_4烷氧基)與 C_1-C_4烷氧基-(C_1-C_4烷氧基)-；

各 R^d 分別獨立為 H 或 C_1-C_4烷基；

R^e 係選自 H、(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-OCO(C_1-C_4烷基)、-(C_1-C_4烷基)-NH_2、-(C_1-C_4烷基) C_1-C_4烷氧基或-CO_2(C_1-C_4烷基)，

每次出現之 R^f 為 H 或(C_1-C_4烷基)；

R^4 與 R^6 為 H；

R^{14} 為 C_1-C_4烷基；

R^{C1} 為 H 或 C_1-C_4烷基；

R^{C2} 為 C_1-C_4烷基；

R^{15} 為 H 或 C_1-C_4烷基；

R^{16} 為 H 或 C_1-C_4烷基；

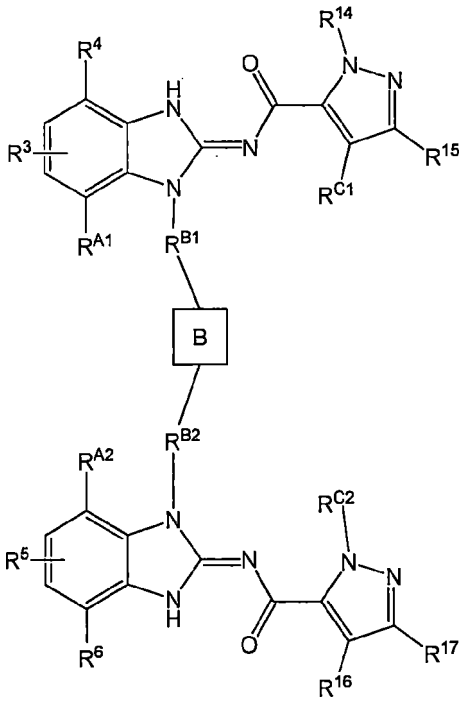
R^{17} 為 H 或 C_1-C_4烷基；及

每次出現之 R^I 與 R^{II} 分別獨立為(C_1-C_6烷基)氧-，

或其互變異構物，

或其鹽，特別指其醫藥上可接受之鹽。

本發明一項具體實施例中，本發明化合物具有式(I-P-B')



其中

R^3 與 R^5 分別獨立為 -CON(R^d)(R^f)，或 R^3 與 R^5 其中之一為-CON(R^d)(R^f)，及 R^3 與 R^5 中另一者為 H、COOH 或-CO_2(R^c)；

R^c 為 C_1-C_4 烷基；

R^{B1} 與 R^{B2} 分別獨立為–CH_2-；

B 為-鹵(C_1-C_5 烷基)、未經取代之–C_1-C_5 烷基或未經取代之–C_2-C_5 烯基-；

R^{A2} 與 R^{A1} 分別獨立為 H、鹵素、羥基、–O-P(O)$(OH)_2$、–O-P(O)$(R^IR^{II})_2$、可選擇地經取代之(C_1-C_6 烷基)或可選擇地經取代之(C_1-C_6 烷基)氧-，

其中該可選擇地經取代之(C_1-C_6 烷基)或可選擇地經取代之(C_1-C_6烷基)氧-中之C_1-C_6烷基可選擇地經 1-4 個分別獨立選自下列各物所組成群中之取代基取代：羥基、–O-P(O)$(OH)_2$、–O-P(O)$(R^IR^{II})_2$、C_1-C_4 烷氧基、-N(R^e)(R^f)、-CO_2(R^f)、可選擇地經取代之苯基、與可選擇地經取代之 5-6 員雜環烷基；其中該可選擇地經取代之苯基或 5-6 員雜環烷基係可選擇地經 1 至 4 個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、–O-P(O)$(OH)_2$、–O-P(O)$(R^IR^{II})_2$、胺基、(C_1-C_6 烷基)胺基-、(C_1-C_6

烷基)(C_1-C_6烷基)胺基-、鹵(C_1-C_6烷基)、羥基-(C_1-C_4烷基)-、-(C_1-C_4 烷基)-O-P(O)$(OH)_2$、-(C_1-C_4 烷基)-O-P(O)$(R^IR^{II})_2$、鹵(C_1-C_4烷氧基)-、C_1-C_4烷氧基-、羥基-(C_2-C_4烷氧基)-、-(C_2-C_4烷氧基)-O-P(O)$(OH)_2$、-(C_2-C_4烷氧基)-O-P(O)$(R^IR^{II})_2$、-(C_1-C_6烷基)-NH_2、與C_1-C_4烷氧基-(C_1-C_4烷氧基)-；

各R^d分別獨立為H或C_1-C_4烷基；

R^e係選自 H、(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-OCO(C_1-C_4烷基)、-(C_1-C_4烷基)-NH_2、-(C_1-C_4烷基)C_1-C_4烷氧基或-CO_2(C_1-C_4烷基)，

每次出現之R^f為H或(C_1-C_4烷基)；

R^4與R^6為H；

R^{14}為C_1-C_4烷基；

R^{C1}為H或C_1-C_4烷基；

R^{C2}為C_1-C_4烷基；

R^{15}為H或C_1-C_4烷基；

R^{16}為H或C_1-C_4烷基；

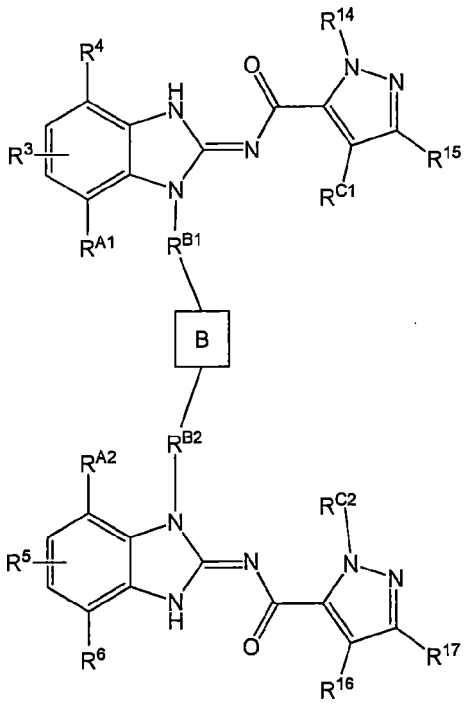
R^{17}為H或C_1-C_4烷基；及

每次出現之R^I與R^{II}分別獨立為(C_1-C_6烷基)氧-，

或其互變異構物，

或其鹽，特別指其醫藥上可接受之鹽。

本發明一項具體實施例中，本發明化合物為式(I-B')



其中

R^3 與 R^5 分別獨立為 -CON(R^d)(R^f)，或 R^3 與 R^5 其中之一為-CON(R^d)(R^f)，及 R^3 與 R^5 中另一者為 H 或-CO_2(R^c)；

R^c 為 C_1-C_4 烷基；

R^{B1} 與 R^{B2} 分別獨立為–CH_2-；

B 為-鹵(C_1-C_5 烷基)、未經取代之–C_1-C_5 烷基或未經取代之–C_2-C_5 烯基-；

R^{A2} 與 R^{A1} 分別獨立為 H、鹵素、羥基、可選擇地經取代之(C_1-C_6 烷基)或可選擇地經取代之(C_1-C_6 烷基)氧-，

其中該可選擇地經取代之(C_1-C_6 烷基)或可選擇地經取代之(C_1-C_6烷基)氧-中之 C_1-C_6烷基可選擇地經 1-4 個分別獨立選自下列各物所組成群中之取代基取代：羥基、C_1-C_4 烷氧基、-N(R^e)(R^f)、-CO_2(R^f)、可選擇地經取代之苯基、與可選擇地經取代之 5-6 員雜環烷基；其中該可選擇地經取代之苯基或 5-6 員雜環烷基係可選擇地經 1 至 4 個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、–O-P(O)(OH)$_2$、–O-P(O)(R^IR^{II})$_2$、胺基、(C_1-C_6 烷基)胺基-、(C_1-C_6 烷基)(C_1-C_6 烷基)胺基-、鹵(C_1-C_6 烷基)、羥基-(C_1-C_4 烷基)-、鹵(C_1-C_4 烷氧基)-、C_1-C_4 烷氧基-、

羥基-(C_2-C_4烷氧基)-、與C_1-C_4烷氧基-(C_1-C_4烷氧基)-；

各R^d分別獨立為H或C_1-C_4烷基；

R^e係選自 H、(C_1-C_4 烷基)、-CO(C_1-C_4 烷基)、-OCO(C_1-C_4 烷基)或-CO_2(C_1-C_4烷基)；

各R^f為H或(C_1-C_4烷基)；

R^4與R^6為H；

R^{14}為C_1-C_4烷基；

R^{C1}為H或C_1-C_4烷基；

R^{C2}為C_1-C_4烷基；

R^{15}為H或C_1-C_4烷基；

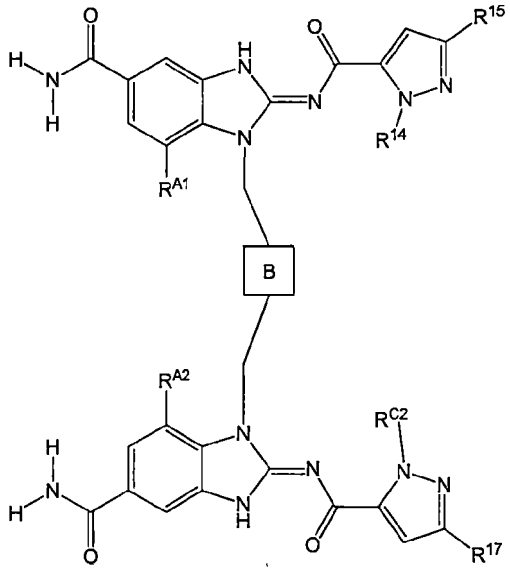
R^{16}為H或C_1-C_4烷基；

R^{17}為H或C_1-C_4烷基；及

每次出現之R^I與R^{II}分別獨立為(C_1-C_6烷基)氧-、

其互變異構物、鹽或前藥。

本發明一項具體實施例中，本發明化合物為式(I-N-b')，



式(I-N-b')

其中

B為-鹵(C_1-C_5烷基)、未經取代之–C_1-C_5烷基或未經取代之–C_2-C_5烯基-；

R^{A2}與R^{A1}分別獨立為H、鹵素、羥基、–O-P(O)$(OH)_2$、–

O-P(O)(R^IR^{II})$_2$、可選擇地經取代之(C_1-C_6 烷基)或可選擇地經取代之(C_1-C_6 烷基)氧-，

其中該可選擇地經取代之(C_1-C_6 烷基)或可選擇地經取代之(C_1-C_6烷基)氧-中之C_1-C_6烷基可選擇地經 1-4 個分別獨立選自下列各物所組成群中之取代基取代：羥基、C_1-C_4 烷氧基、-N(R^e)(R^f)、-CO_2(R^f)、可選擇地經取代之苯基、與可選擇地經取代之 5-6 員雜環烷基，且其中該可選擇地經取代之苯基或 5-6 員雜環烷基可選擇地經 1 至 4 個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、–O-P(O)($OH)_2$、–O-P(O)(R^IR^{II})$_2$、胺基、(C_1-C_6 烷基)胺基-、(C_1-C_6 烷基)(C_1-C_6 烷基)胺基-、鹵(C_1-C_6 烷基)、羥基-(C_1-C_4烷基)-、-(C_1-C_4烷基)-O-P(O)($OH)_2$、-(C_1-C_4 烷基)-O-P(O)(R_IR_{II})$_2$、鹵(C_1-C_4 烷氧基)-、C_1-C_4 烷氧基-、羥基-(C_2-C_4 烷氧基)-、-(C_2-C_4 烷氧基)-O-P(O)($OH)_2$、-(C_2-C_4 烷氧基)-O-P(O)(R^IR^{II})$_2$、-(C_1-C_6 烷基)-NH_2、-C_1-C_4 烷基-(C_1-C_4 烷氧基)與 C_1-C_4烷氧基-(C_1-C_4烷氧基)-；

R^e 係選自 H、(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-OCO(C_1-C_4烷基)、-(C_1-C_4烷基)-NH_2、-(C_1-C_4烷基) C_1-C_4烷氧基或-CO_2(C_1-C_4烷基)，

各 R^f為 H 或(C_1-C_4烷基)；

R^{14}為 C_1-C_4烷基；

R^{C2}為 C_1-C_4烷基；

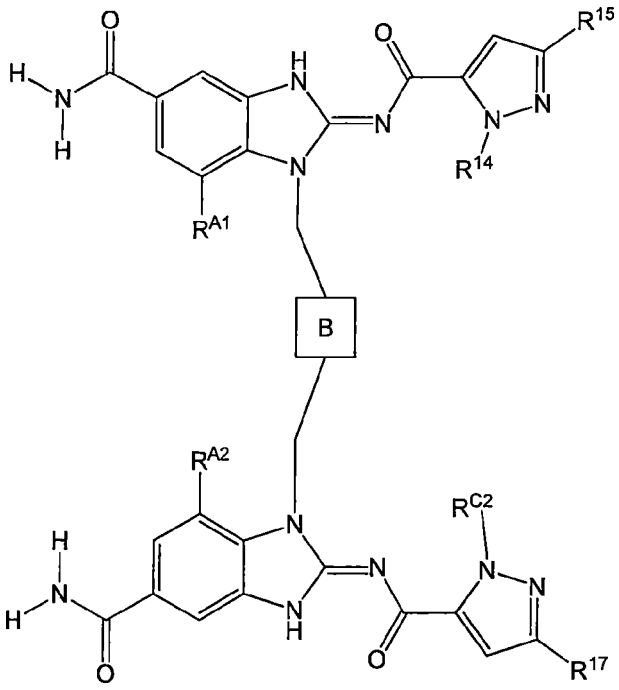
R^{15}為 C_1-C_4烷基；與

R^{17}為 C_1-C_4烷基；

每次出現之 R^I與 R^{II}分別獨立為(C_1-C_6烷基)氧-，

其互變異構物、鹽或前藥。

本發明一項具體實施例中，本發明化合物具有式(I-P-b')，



式(I-P-b')

其中

B 為-鹵(C_1-C_5烷基)、未經取代之–C_1-C_5烷基或未經取代之–C_2-C_5烯基-；

R^{A2} 與 R^{A1} 分別獨立為 H、鹵素、羥基、–O-P(O)$(OH)_2$、–O-P(O)$(R^IR^{II})_2$、可選擇地經取代之(C_1-C_6烷基)或可選擇地經取代之(C_1-C_6烷基)氧-，

其中該可選擇地經取代之(C_1-C_6烷基)或可選擇地經取代之(C_1-C_6烷基)氧-中之C_1-C_6烷基可選擇地經 1-4 個分別獨立選自下列各物所組成群中之取代基取代：羥基、C_1-C_4烷氧基、-N$(R^e)(R^f)$、-$CO_2(R^f)$、可選擇地經取代之苯基、與可選擇地經取代之 5-6 員雜環烷基，且其中該可選擇地經取代之苯基或 5-6 員雜環烷基可選擇地經 1 至 4 個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、–O-P(O)$(OH)_2$、–O-P(O)$(R^IR^{II})_2$、胺基、(C_1-C_6烷基)胺基-、(C_1-C_6烷基)(C_1-C_6烷基)胺基-、鹵(C_1-C_6烷基)、羥基-(C_1-C_4烷基)-、-(C_1-C_4烷基)-O-P(O)$(OH)_2$、-(C_1-C_4烷基)-O-P(O)$(R_IR_{II})_2$、鹵(C_1-C_4烷氧基)-、C_1-C_4烷氧基-、羥

基-(C_2-C_4 烷氧基)-、-(C_2-C_4 烷氧基)-O-P(O)$(OH)_2$、-(C_2-C_4 烷氧基)-O-P(O)$(R^IR^{II})_2$、-(C_1-C_6 烷基)-NH_2、與 C_1-C_4 烷氧基-(C_1-C_4烷氧基)-；

R^e係選自 H、(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-OCO(C_1-C_4烷基)、-(C_1-C_4烷基)-NH_2、-(C_1-C_4烷基) C_1-C_4烷氧基或-CO_2(C_1-C_4烷基)，

各 R^f為 H 或(C_1-C_4烷基)；

R^{14}為 C_1-C_4烷基；

R^{C2}為 C_1-C_4烷基；

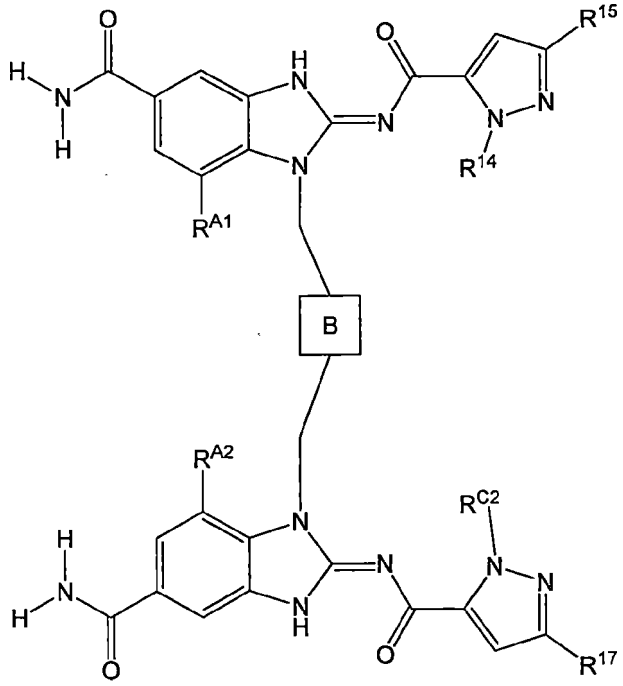
R^{15}為 C_1-C_4烷基；與

R^{17}為 C_1-C_4烷基；

每次出現之 R^I與 R^{II}分別獨立為(C_1-C_6烷基)氧-，

其互變異構物、鹽或前藥。

本發明一項具體實施例中，本發明化合物具有式(I-b')，



其中

B 為-鹵(C_1-C_5烷基)、未經取代之–C_1-C_5烷基或未經取代之–C_2-C_5烯基-；

R^{A2}與 R^{A1}分別獨立為 H、鹵素、可選擇地經取代之(C_1-C_6烷基)或可選擇地經取代之(C_1-C_6烷基)氧-，

其中該可選擇地經取代之(C_1-C_6 烷基)或可選擇地經取代之(C_1-C_6烷基)氧-中之C_1-C_6烷基可選擇地經 1-4 個分別獨立選自下列各物所組成群中之取代基取代：羥基、C_1-C_4烷氧基、-$N(R^e)(R^f)$、-$CO_2(R^f)$、可選擇地經取代之苯基、與可選擇地經取代之 5-6 員雜環烷基，且其中該可選擇地經取代之苯基或 5-6 員雜環烷基可選擇地經 1 至 4 個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、胺基、(C_1-C_6 烷基)胺基-、(C_1-C_6 烷基)(C_1-C_6烷基)胺基-、鹵(C_1-C_6烷基)、羥基-(C_1-C_4烷基)-、鹵(C_1-C_4烷氧基)-、C_1-C_4烷氧基-、羥基-(C_2-C_4烷氧基)-、與 C_1-C_4烷氧基-(C_1-C_4烷氧基)-；

R^e 為 H、(C_1-C_4 烷基)、-CO(C_1-C_4 烷基)、-OCO(C_1-C_4 烷基)或-CO_2(C_1-C_4烷基)，

每次出現之 R^f 為 H 或(C_1-C_4烷基)；

R^{14} 為 C_1-C_4烷基；

R^{C2} 為 C_1-C_4烷基；

R^{15} 為 C_1-C_4烷基；與

R^{17} 為 C_1-C_4烷基；

每次出現之 R^I 與 R^{II} 分別獨立為(C_1-C_6烷基)氧-，

其互變異構物、鹽或前藥。

一項具體實施例中，式(I-N-B')、(I-P-B')、(I-N-b')或(I-P-b')化合物中，R^{A2} 與 R^{A1} 分別獨立為 H、鹵素、可選擇地經取代之(C_1-C_6烷基)或可選擇地經取代之(C_1-C_6烷基)氧-，及該可選擇地經取代之(C_1-C_6烷基)、可選擇地經取代之(C_1-C_6烷基)氧-中之C_1-C_6烷基可選擇地經 1-4 個分別獨立選自下列各物所組成群中之取代基取代：羥基、–O-P(O)$(OH)_2$、–O-P(O)$(R^IR^{II})_2$、-$N(R^e)(R^f)$、C_1-C_4烷氧基、苯基、包含至少一個氮或氧作為環組員之可選擇地經取代之 5-6 員雜環烷基，各 R^e 分別獨立選自 H、(C_1-C_4烷基)、-(C_1-C_4烷基)-NH_2或-(C_1-C_4烷基) C_1-C_4烷氧基，及各 R^f 分別獨立為 H 或(C_1-C_4烷基)。

一項具體實施例中，式(I-N-B')、(I-P-B')、(I-B')、(I-N-b')、(I-P-b')

或(I-b')化合物中，R^{A2}與R^{A1}分別獨立為H、鹵素、可選擇地經取代之(C_1-C_6烷基)或可選擇地經取代之(C_1-C_6烷基)氧-，且該可選擇地經取代之(C_1-C_6烷基)、可選擇地經取代之(C_1-C_6烷基)氧-中之C_1-C_6烷基係可選擇地經1-4個分別獨立選自下列各物所組成群中之取代基取代：羥基、-N(R^e)(R^f)、C_1-C_4烷氧基、苯基、包含至少一個氮或氧作為環組員之可選擇地經取代之5-6員雜環烷基，及R^e與R^f分別獨立為H或(C_1-C_4烷基)。

一項具體實施例中，式(I-N-B')、(I-P-B')、(I-N-b')或(I-P-b')化合物中，R^{A2}或R^{A1}中至少一者分別獨立為H、鹵素、可選擇地經取代之(C_1-C_6烷基)或可選擇地經取代之(C_1-C_6烷基)氧-，及該可選擇地經取代之(C_1-C_6烷基)、可選擇地經取代之(C_1-C_6烷基)氧-中之C_1-C_6烷基可選擇地經1-4個分別獨立選自下列之取代基取代：-N(R^e)(R^f)、四氫哌喃、吡咯啶基、哌咁基、哌啶基與嗎啉基，各R^e分別獨立選自H、(C_1-C_4烷基)、-(C_1-C_4烷基)-NH_2或-(C_1-C_4烷基)C_1-C_4烷氧基，及各R^f分別獨立為H或(C_1-C_4烷基)。

一項具體實施例中，式(I-N-B')、(I-P-B')、(I-B')、(I-N-b')、(I-P-b')或(I-b')化合物中，R^{A2}或R^{A1}中至少一者分別獨立為H、鹵素、可選擇地經取代之(C_1-C_6烷基)或可選擇地經取代之(C_1-C_6烷基)氧-，及該可選擇地經取代之(C_1-C_6烷基)、可選擇地經取代之(C_1-C_6烷基)氧-中之C_1-C_6烷基可選擇地經1-4個分別獨立選自下列之取代基取代：-N(R^e)(R^f)、四氫哌喃、吡咯啶基、哌咁基、哌啶基或嗎啉基，及R^e與R^f分別獨立為H或(C_1-C_4烷基)。

一項具體實施例中，式(I-N-B')、(I-P-B')、(I-B')、(I-N-b')、(I-P-b')或(I-b')化合物中，

B為未經取代之–C_1-C_5烷基或未經取代之–C_2-C_5烯基-；

R^{A2}與R^{A1}分別獨立為H、鹵素、可選擇地經取代之(C_1-C_6烷基)或可選擇地經取代之(C_1-C_6烷基)氧-，

其中該可選擇地經取代之(C_1-C_6烷基)或可選擇地經取代之(C_1-C_6烷基)氧-中之C_1-C_6烷基可選擇地經1-2個分別獨立選自下列各物所組成群中之取代基取代：羥基、C_1-C_4烷氧基、-N(R^e)(R^f)、-CO_2(R^f)、未經取代之苯基與未經取代之5-6員雜

環烷基，

R^e 為 H、(C_1-C_4 烷基)、-CO(C_1-C_4 烷基)、-OCO(C_1-C_4 烷基)或-CO_2(C_1-C_4烷基)，

每次出現之 R^f 為 H 或(C_1-C_4烷基)；

R^{14} 為 C_1-C_4烷基；

R^{C2} 為 C_1-C_4烷基；

R^{15} 為 C_1.C_4烷基；與

R^{17} 為 C_1.C_4烷基；

每次出現之 R^I 與 R^{II} 分別獨立為(C_1-C_6烷基)氧-，

或其互變異構物，

或其鹽，

或其前藥。

一項具體實施例中，式(I-b')化合物中，

B 為未經取代之–C_2-C_5烯基-；

R^{A2} 與 R^{A1} 分別獨立為 H、可選擇地經取代之(C_1-C_6烷基)或可選擇地經取代之(C_1-C_6烷基)氧-，

其中該可選擇地經取代之(C_1-C_6 烷基)或可選擇地經取代之(C_1-C_6烷基)氧-中之 C_1-C_6烷基可選擇地經 1 個分別獨立選自下列各物所組成群中之取代基取代：羥基、C_1-C_4烷氧基、未經取代之 5-6 員雜環烷基，

R^{14} 為 C_1-C_4烷基；

R^{C2} 為 C_1-C_4烷基；

R^{15} 為 C_1.C_4烷基；與

R^{17} 為 C_1.C_4烷基；

或其互變異構物，

或其鹽，

或其前藥。

一項具體實施例中，式(I-b')化合物中，

B 為未經取代之乙烯基；

R^{A2} 與 R^{A1} 分別獨立為 H 或可選擇地經取代之(C_1-C_6 烷基)氧-，

其中該可選擇地經取代之(C_1-C_6 烷基)氧-中之 C_1-C_6 烷基可選擇地經選自羥基或未經取代之嗎啉基中之一個取代基取代；

R^{14} 為甲基或乙基；

R^{C2} 為甲基或乙基；

R^{15} 為甲基或乙基；與

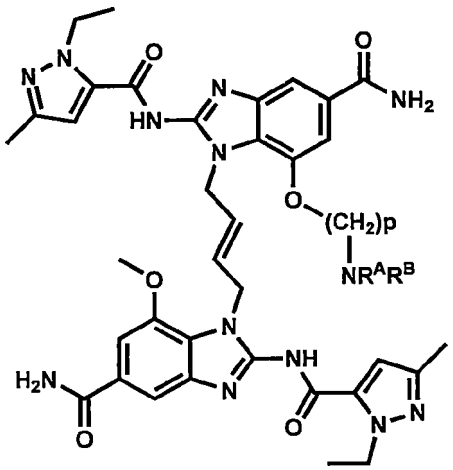
R^{17} 為甲基或乙基；

或其互變異構物，

或其鹽，

或其前藥。

一項具體實施例中，式 A 化合物，



其中

p 為 1 至 6 之間之整數，

R^A 與 R^B 分別獨立為 H、(C_1-C_4 烷基)或 N，R^A 與 R^B 形成可選擇地經取代之 5 或 6 員雜環，

其中該雜環係選自下列各物組成之群中：嗎啉基、哌啶基、哌咔基與吡咯啶基，及

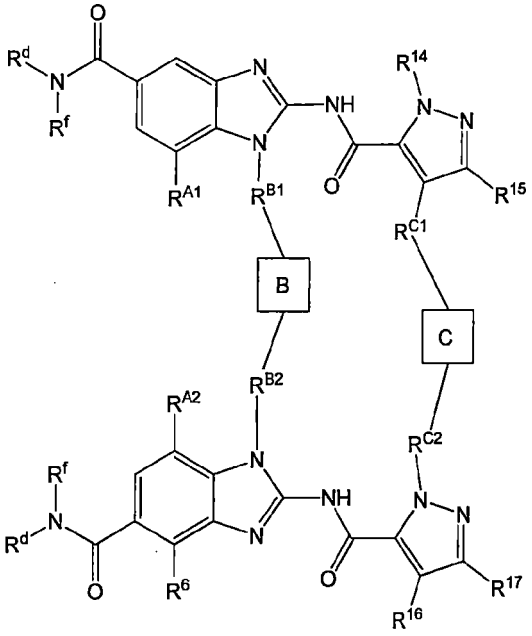
該雜環可選擇地經一或兩個選自下列各物組成之群中之取代基取代：羥基與可選擇地經一或兩個羥基或 C_1-C_3 烷氧基取代基取代之 C_1-C_3 烷基，

或其互變異構物，

或其鹽，

或其前藥。

一項具體實施例中，本發明化合物具有式(I-P-bc)



其中

R^{C1} 與 R^{C2} 分別獨立為–CH_2-，

C 為-鹵(C_1-C_5 烷基)、未經取代之–C_1-C_5 烷基或未經取代之–C_2-C_5 烯基-；

R^{B1} 與 R^{B2} 分別獨立為–CH_2-；

B 為-鹵(C_1-C_5 烷基)、未經取代之–C_1-C_5 烷基或未經取代之–C_2-C_5 烯基-；

R^{A2} 與 R^{A1} 分別獨立為 H、鹵素、羥基、–O-P(O)$(OH)_2$、–O-P(O)$(R^IR^{II})_2$、可選擇地經取代之(C_1-C_6 烷基)或可選擇地經取代之(C_1-C_6 烷基)氧-，

其中該可選擇地經取代之(C_1-C_6 烷基)或可選擇地經取代之(C_1-C_6烷基)氧-中之C_1-C_6烷基可選擇地經 1-4 個分別獨立選自下列各物所組成群中之取代基取代：羥基、–O-P(O)$(OH)_2$、–O-P(O)$(R^IR^{II})_2$、C_1-C_4 烷氧基、-N$(R^e)(R^f)$、-$CO_2(R^f)$、可選擇地經取代之苯基、與可選擇地經取代之 5-6 員雜環烷基；其中該可選擇地經取代之苯基或 5-6 員雜環烷基可選擇地經 1 至 4 個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、–

O-P(O)(OH)$_2$、–O-P(O)(R^IR^{II})$_2$、胺基、(C_1-C_6烷基)胺基-、(C_1-C_6烷基)(C_1-C_6烷基)胺基-、鹵(C_1-C_6烷基)、羥基-(C_1-C_4烷基)-、-(C_1-C_4烷基)-O-P(O)(OH)$_2$、-(C_1-C_4烷基)-O-P(O)(R^IR^{II})$_2$、鹵(C_1-C_4烷氧基)-、C_1-C_4烷氧基-、羥基-(C_2-C_4烷氧基)-、-(C_2-C_4烷氧基)-O-P(O)(OH)$_2$、-(C_2-C_4烷氧基)-O-P(O)(R^IR^{II})$_2$、-(C_1-C_6烷基)-NH_2、與C_1-C_4烷氧基-(C_1-C_4烷氧基)-；

各R^d分別獨立為H或C_1-C_4烷基；

R^e係選自 H、(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-OCO(C_1-C_4烷基)、-(C_1-C_4烷基)-NH_2、-(C_1-C_4烷基)C_1-C_4烷氧基或-CO_2(C_1-C_4烷基)，

各R^f為H或(C_1-C_4烷基)；

R^6為H；

R^{14}為C_1-C_4烷基；

R^{15}為C_1.C_4烷基；

R^{16}為C_1.C_4烷基；

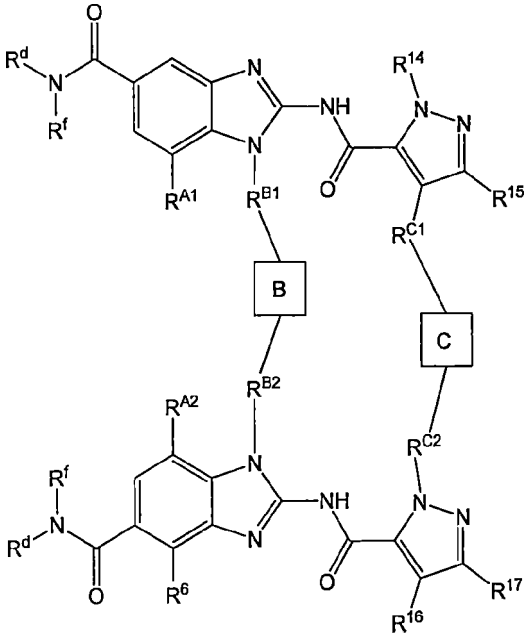
R^{17}為C_1.C_4烷基；及

每次出現之R^I與R^{II}分別獨立為(C_1-C_6烷基)氧-，

或其互變異構物；

或其鹽，特別指其醫藥上可接受之鹽。

一項具體實施例中，本發明化合物具有式(I-bc)



其中

R^{C1} 與 R^{C2} 分別獨立為–CH_2-，

C 為-鹵(C_1-C_5 烷基)、未經取代之–C_1-C_5 烷基或未經取代之–C_2-C_5 烯基-；

R^{B1} 與 R^{B2} 分別獨立為–CH_2-；

B 為-鹵(C_1-C_5 烷基)、未經取代之–C_1-C_5 烷基或未經取代之–C_2-C_5 烯基-；

R^{A2} 與 R^{A1} 分別獨立為 H、鹵素、羥基、可選擇地經取代之(C_1-C_6 烷基)或可選擇地經取代之(C_1-C_6 烷基)氧-，

其中該可選擇地經取代之(C_1-C_6 烷基)或可選擇地經取代之(C_1-C_6 烷基)氧-中之 C_1-C_6 烷基可選擇地經 1-4 個分別獨立選自下列各物所組成群中之取代基取代：羥基、C_1-C_4 烷氧基、-$N(R^e)(R^f)$、-$CO_2(R_f)$、可選擇地經取代之苯基、與可選擇地經取代之 5-6 員雜環烷基；其中該可選擇地經取代之苯基或 5-6 員雜環烷基可選擇地經 1 至 4 個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、胺基、(C_1-C_6 烷基)胺基-、(C_1-C_6 烷基)(C_1-C_6 烷基)胺基-、鹵(C_1-C_6 烷基)、羥基-(C_1-C_4 烷基)-、鹵(C_1-C_4 烷氧基)-、C_1-C_4 烷氧基-、羥基-(C_2-C_4 烷氧基)與 C_1-C_4 烷氧基-(C_1-C_4 烷氧基)-；

各 R^d 分別獨立為 H 或 C_1-C_4 烷基；

R^e 係選自 H、(C_1-C_4 烷基)、-CO(C_1-C_4 烷基)、-OCO(C_1-C_4 烷基)或-CO_2(C_1-C_4 烷基)，

各 R^f 為 H 或(C_1-C_4 烷基)；

R^6 為 H；

R^{14} 為可選擇地經取代之 C_1-C_4 烷基；

R^{15} 為 C_1-C_4 烷基；

R^{16} 為 C_1-C_4 烷基；

R^{17} 為 C_1-C_4 烷基；及

每次出現之 R^I 與 R^{II} 分別獨立為(C_1-C_6 烷基)氧-，

或其互變異構物，

或其鹽，特別指其醫藥上可接受之鹽。

一項具體實施例中，式(I-P-bc)化合物中，R^{A2}與R^{A1}分別獨立為H、鹵素、可選擇地經取代之(C_1-C_6烷基)或可選擇地經取代之(C_1-C_6烷基)氧-，且該可選擇地經取代之(C_1-C_6烷基)、可選擇地經取代之(C_1-C_6烷基)氧-中之C_1-C_6烷基可選擇地經1-4個分別獨立選自下列各物所組成群中之取代基取代：羥基、–O-P(O)$(OH)_2$、–O-P(O)$(R^IR^{II})_2$、-N$(R^e)(R^f)$、C_1-C_4烷氧基、苯基、包含至少一個氮或氧作為環組員之可選擇地經取代之5-6員雜環烷基，各R^e分別獨立選自H、(C_1-C_4烷基)、-(C_1-C_4烷基)-NH_2或-(C_1-C_4烷基)C_1-C_4烷氧基，及各R^f分別獨立為H或(C_1-C_4烷基)。

一項具體實施例中，式(I-P-bc)或(I-bc)化合物中，R^{A2}與R^{A1}分別獨立為H、鹵素、可選擇地經取代之(C_1-C_6烷基)或可選擇地經取代之(C_1-C_6烷基)氧-，且該可選擇地經取代之(C_1-C_6烷基)、可選擇地經取代之(C_1-C_6烷基)氧-中之C_1-C_6烷基可選擇地經1-4個分別獨立選自下列各物所組成群中之取代基取代：羥基、-N$(R^e)(R^f)$、C_1-C_4烷氧基、苯基、包含至少一個氮或氧作為環組員之可選擇地經取代之5-6員雜環烷基，及R^e與R^f分別獨立為H或(C_1-C_4烷基)。

一項具體實施例中，式(I-P-bc)化合物中，至少一個R^{A2}或R^{A1}分別獨立為H、鹵素、可選擇地經取代之(C_1-C_6烷基)或可選擇地經取代之(C_1-C_6烷基)氧-，且該可選擇地經取代之(C_1-C_6烷基)、可選擇地經取代之(C_1-C_6烷基)氧-中之C_1-C_6烷基係可選擇地經1-4個分別獨立選自下列之取代基取代：-N$(R^e)(R^f)$、四氫哌喃、吡咯啶基、哌啡基、哌啶基與嗎啉基，各R^e分別獨立選自H、(C_1-C_4烷基)、-(C_1-C_4烷基)-NH_2或-(C_1-C_4烷基)C_1-C_4烷氧基，及各R^f分別獨立為H或(C_1-C_4烷基)。

一項具體實施例中，式(I-P-bc)或(I-bc)化合物中，至少一個R^{A2}或R^{A1}係分別獨立為H、鹵素、可選擇地經取代之(C_1-C_6烷基)或可選擇地經取代之(C_1-C_6烷基)氧-，且該可選擇地經取代之(C_1-C_6烷基)、可選擇地經取代之(C_1-C_6烷基)氧-中之C_1-C_6烷基係可選擇地經1-4個分別獨立選自下列之取代基取代：-N$(R^e)(R^f)$、四氫哌喃、吡咯啶基、哌啡基、哌啶基或嗎

啉基，及 R^e 與 R^f 分別獨立為 H 或(C_1-C_4 烷基)。

本發明代表性化合物包括實例化合物。咸了解，本發明涵括式(I-N)、式(I)與式(I-P)化合物之游離鹼與其鹽，例如：其醫藥上可接受之鹽。一項本發明具體實施例係有關一種呈游離鹼型之式(I-N)、式(I)與式(I-P)化合物。另一項本發明具體實施例係有關一種呈鹽型(特定言之，醫藥上可接受之鹽)之式(I-N)、式(I)與式(I-P)化合物。亦咸了解，一項具體實施例中，本發明係有關呈游離鹼型之化合物實例。另一項本發明具體實施例係有關呈鹽型(特定言之，醫藥上可接受之鹽)之化合物實例。

本發明化合物之明確具體實施例包括：

1,1'-((2R,3R)-2,3-二羥基丁烷-1,4-二基)雙(2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺)；

(E)-1,1'-(丁-2-烯-1,4-二基)雙(2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺)；

1,1'-((甲基脲二基)雙(乙烷-2,1-二基))雙(2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-羧醯胺基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-羧醯胺)；

1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-羧酸甲基酯；

1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺；

(E)-1,1'-(丁-2-烯-1,4-二基)雙(2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-(3-羥基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺)；

8-乙基-10,18-二甲基-7,20-二側氧基-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-十四氫苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]苯并[4,5]咪唑并[2,1-p]二吡唑并[5,1-e:4',3'-1][1,3,6,15,17]五氮雜環廿一烯-3,24-二羧醯胺；

8-乙基-10,18,30-三甲基-7,20-二側氧基-7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31,32-十四氫-1*H*-苯并[4,5]咪唑并[2,1-b]

苯并[4,5]咪唑并[1,2-i]二吡唑并[5,1-m:4',3'-*t*][1,3,6,9,11,14]六氮雜環廿二烯-3,24-二羧醯胺；與

1,15-雙(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-8,9,16,17,18,19-六氫-7H-6,10-二氧雜-2,14,15a,19a-四氮雜環十五并[1,2,3-cd:11,10,9-c'd']二茚-4,12-二羧醯胺；

呈游離鹼，

或其互變異構物；

或其鹽，特別指其醫藥上可接受之鹽。

本發明化合物之其他具體實施例包括：

(*E*)-1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-(3-羥基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺；

(*E*)-1,1'-(丁-2-烯-1,4-二基)雙(2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-(3-嗎啉基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺)；

(*E*)-1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-(3-嗎啉基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺；

(*E*)-1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-(3-嗎啉基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺；

(E)-1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-((4-甲氧基苯甲基)氧)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺；

(*E*)-1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-羥基-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺；

1,1'-(2,2,3,3-四氟丁烷-1,4-二基)雙(2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺)；

(3-(((*Z*)-6-胺甲醯基-3-((*E*)-4-((*Z*)-5-胺甲醯基-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡

唑-5-羰基)亞胺基)-7-甲氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亞胺基)-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-4-基)氧)丙基)磷酸二-第三丁基酯；

二氫磷酸 3-(((*Z*)-6-胺甲醯基-3-((*E*)-4-((*Z*)-5-胺甲醯基-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亞胺基)-7-甲氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亞胺基)-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-4-基)氧)丙基酯；

(*E*)-7-溴-1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-(3-甲氧基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺；

(*E*)-3-(5-胺甲醯基-1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-(3-甲氧基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-7-基)丙酸乙基酯；

乙基(*E*)-3-(5-胺甲醯基-1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-(3-甲氧基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-7-基)丙酸；

1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧酸甲基酯；

1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧酸甲基酯；

1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧酸；

(*E*)-1,1'-(丁-2-烯-1,4-二基)雙(2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺)；

1,1'-(丁烷-1,4-二基)雙(2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-(3-羥基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺)；

(*E*)-8-乙基-4,26-雙(3-羥基丙氧基)-10,18-二甲基-7,20-二側氧基-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,31-十二氫苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]苯并[4,5]咪唑并[2,1-p]二吡唑并[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]五氮雜環廿一烯-2,24-二羧醯胺；

(*E*)-1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-(3-羥基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-(3-甲氧基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺；

(*E*)-1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H 苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-(2-甲氧基乙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺；

(*E*)-1,1'-(丁-2-烯-1,4-二基)雙(2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-異丙氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺)；

(*E*)-7-(苯甲基氧)-1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺；

(*E*)-1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H 苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-甲基-1H 苯并[d]咪唑-5-羧醯胺；

(*E*)-1,1'-(丁-2-烯-1,4-二基)雙(7-丁氧基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺)；

(*E*)-1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H 苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-異丙氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺；

(*E*)-1,1'-(丁-2-烯-1,4-二基)雙(2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-(3-異丙氧基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺)；

(*E*)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1-(4-(2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-(嗎啉基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺；

呈游離鹼，

或其互變異構物；

或其鹽，特別指其醫藥上可接受之鹽。

本發明化合物之一項具體實施例包括：

(*E*)-1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-(3-羥基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺；

(E)-1-((E)-4-((E)-5-胺甲醯基-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亞胺基)-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亞胺基)-7-(3-羥基丙氧基)-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺；

(Z)-1-((E)-4-((Z)-5-胺甲醯基-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亞胺基)-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亞胺基)-7-(3-羥基丙氧基)-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺；

(*E*)-1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-(3-羥基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺；

(E)-1-((E)-4-((E)-5-胺甲醯基-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亞胺基)-7-(3-羥基丙氧基)-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亞胺基)-7-甲氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺；

(Z)-1-((E)-4-((Z)-5-胺甲醯基-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亞胺基)-7-(3-羥基丙氧基)-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亞胺基)-7-甲氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺；

(*E*)-1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-(3-嗎啉基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺；

(E)-1-((E)-4-((E)-5-胺甲醯基-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亞

胺基)-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亞胺基)-7-(3-嗎啉基丙氧基)-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺；

(Z)-1-((E)-4-((Z)-5-胺甲醯基-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亞胺基)-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亞胺基)-7-(3-嗎啉基丙氧基)-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺；

(*E*)-1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-(3-嗎啉基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺；

(E)-1-((E)-4-((E)-5-胺甲醯基-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亞胺基)-7-(3-嗎啉基丙氧基)-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亞胺基)-7-甲氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺；

(Z)-1-((E)-4-((Z)-5-胺甲醯基-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亞胺基)-7-(3-嗎啉基丙氧基)-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亞胺基)-7-甲氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺；

二氫磷酸 3-(((*Z*)-6-胺甲醯基-3-((*E*)-4-((*Z*)-5-胺甲醯基-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亞胺基)-7-甲氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亞胺基)-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-4-基)氧)丙基酯；

二氫磷酸(E)-3-((5-胺甲醯基-1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-7-基)氧)丙基酯；

二氫磷酸 3-(((Z)-6-胺甲醯基-3-((E)-4-((Z)-5-胺甲醯基-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亞胺基)-7-甲氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亞胺基)-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-4-基)氧)丙基酯；

或其互變異構物；

或其鹽，特別指其醫藥上可接受之鹽。

一項具體實施例中，式(I-N)、式(I)或式(I-P)化合物不為下列化合物：

(*E*)-1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-(3-羥基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺；

(E)-1-((E)-4-((E)-5-胺甲醯基-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亞胺基)-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亞胺基)-7-(3-羥基丙氧基)-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺；

(Z)-1-((E)-4-((Z)-5-胺甲醯基-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亞胺基)-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亞胺基)-7-(3-羥基丙氧基)-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺；

(*E*)-1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-(3-羥基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺；

(E)-1-((E)-4-((E)-5-胺甲醯基-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亞胺基)-7-(3-羥基丙氧基)-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亞胺基)-7-甲氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺；

(Z)-1-((E)-4-((Z)-5-胺甲醯基-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亞胺基)-7-(3-羥基丙氧基)-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亞胺基)-7-甲氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺；

(*E*)-1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-(3-嗎啉基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺；

(E)-1-((E)-4-((E)-5-胺甲醯基-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亞

胺基)-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亞胺基)-7-(3-嗎啉基丙氧基)-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺；

(Z)-1-((E)-4-((Z)-5-胺甲醯基-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亞胺基)-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亞胺基)-7-(3-嗎啉基丙氧基)-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺；

(*E*)-1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-(3-嗎啉基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺；

(E)-1-((E)-4-((E)-5-胺甲醯基-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亞胺基)-7-(3-嗎啉基丙氧基)-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亞胺基)-7-甲氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺；

(Z)-1-((E)-4-((Z)-5-胺甲醯基-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亞胺基)-7-(3-嗎啉基丙氧基)-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亞胺基)-7-甲氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺；

二氫磷酸 3-(((*Z*)-6-胺甲醯基-3-((*E*)-4-((*Z*)-5-胺甲醯基-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亞胺基)-7-甲氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亞胺基)-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-4-基)氧)丙基酯；

二氫磷酸(E)-3-((5-胺甲醯基-1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-7-基)氧)丙基酯；

二氫磷酸 3-(((Z)-6-胺甲醯基-3-((E)-4-((Z)-5-胺甲醯基-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亞胺基)-7-甲氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亞胺基)-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-4-基)氧)丙基酯；

或其互變異構物；

或其鹽，特別指其醫藥上可接受之鹽。

一項具體實施例中，式(I-N)、式(I)或式(I-P)化合物不為下列化合物：

(*E*)-1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-(3-羥基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺；

(E)-1-((E)-4-((E)-5-胺甲醯基-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亞胺基)-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亞胺基)-7-(3-羥基丙氧基)-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺；

(Z)-1-((E)-4-((Z)-5-胺甲醯基-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亞胺基)-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亞胺基)-7-(3-羥基丙氧基)-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺；

或其互變異構物；

或其鹽，特別指其醫藥上可接受之鹽。

一項具體實施例中，式(I-N)、式(I)或式(I-P)化合物不為下列化合物：

(*E*)-1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-(3-羥基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺；

(E)-1-((E)-4-((E)-5-胺甲醯基-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亞胺基)-7-(3-羥基丙氧基)-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亞胺基)-7-甲氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺；

(Z)-1-((E)-4-((Z)-5-胺甲醯基-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亞胺基)-7-(3-羥基丙氧基)-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亞胺基)-7-甲氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺；

或其互變異構物；

或其鹽，特別指其醫藥上可接受之鹽。

一項具體實施例中，式(I-N)、式(I)或式(I-P)化合物不為下列化合物：

(*E*)-1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-(3-嗎啉基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺；

(E)-1-((E)-4-((E)-5-胺甲醯基-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亞胺基)-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亞胺基)-7-(3-嗎啉基丙氧基)-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺；

(Z)-1-((E)-4-((Z)-5-胺甲醯基-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亞胺基)-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亞胺基)-7-(3-嗎啉基丙氧基)-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺；

或其互變異構物；

或其鹽，特別指其醫藥上可接受之鹽。

一項具體實施例中，式(I-N)、式(I)或式(I-P)化合物不為下列化合物：

(*E*)-1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-(3-嗎啉基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺；

(E)-1-((E)-4-((E)-5-胺甲醯基-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亞胺基)-7-(3-嗎啉基丙氧基)-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亞胺基)-7-甲氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺；

(Z)-1-((E)-4-((Z)-5-胺甲醯基-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亞胺基)-7-(3-嗎啉基丙氧基)-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亞胺基)-7-甲氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺；

或其互變異構物；

或其鹽，特別指其醫藥上可接受之鹽。

一項具體實施例中，式(I-N)、式(I)或式(I-P)化合物不為下列化合物：

二氫磷酸 3-(((*Z*)-6-胺甲醯基-3-((*E*)-4-((*Z*)-5-胺甲醯基-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亞胺基)-7-甲氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亞胺基)-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-4-基)氧)丙基酯；

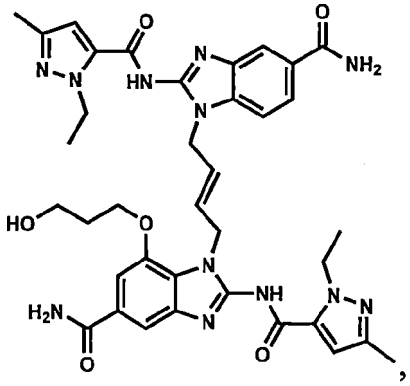
二氫磷酸(E)-3-((5-胺甲醯基-1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-7-基)氧)丙基酯；

二氫磷酸 3-(((Z)-6-胺甲醯基-3-((E)-4-((Z)-5-胺甲醯基-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亞胺基)-7-甲氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亞胺基)-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-4-基)氧)丙基酯；

或其互變異構物；

或其鹽，特別指其醫藥上可接受之鹽。

一項具體實施例中，式(I-N)、式(I)或式(I-P)化合物為(*E*)-1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-(3-羥基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺

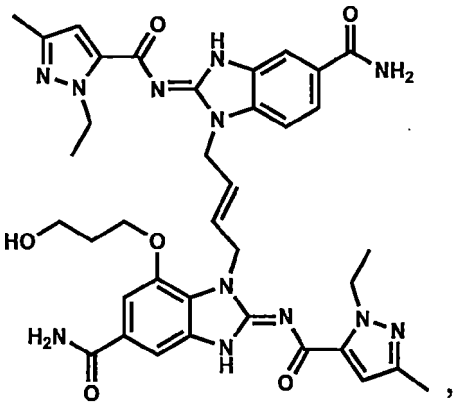


或其互變異構物；

或其鹽，特別指其醫藥上可接受之鹽。

一項具體實施例中，式(I-N)、式(I)或式(I-P)化合物為(E)-1-((E)-4-((E)-5-胺甲醯基-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亞胺基)-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亞胺基)-7-(3-

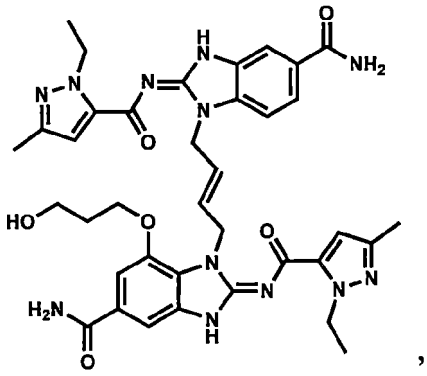
羥基丙氧基)-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺



或其互變異構物；

或其鹽，特別指其醫藥上可接受之鹽。

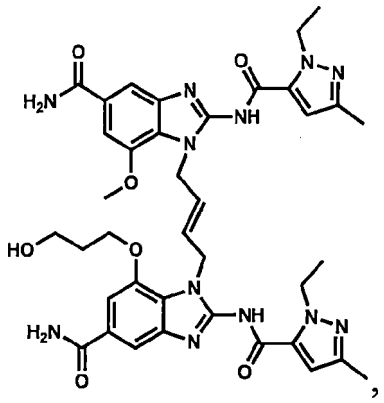
一項具體實施例中，式(I-N)、式(I)或式(I-P)化合物為(Z)-1-((E)-4-((Z)-5-胺甲醯基-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亞胺基)-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亞胺基)-7-(3-羥基丙氧基)-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺



或其互變異構物；

或其鹽，特別指其醫藥上可接受之鹽。

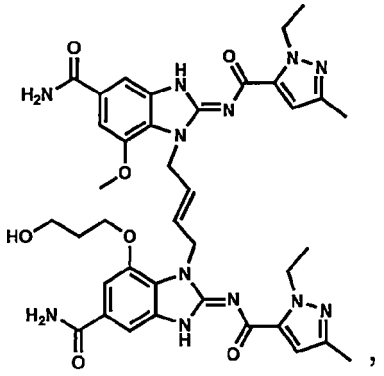
一項具體實施例中，式(I-N)、式(I)或式(I-P)化合物為(*E*)-1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-(3-羥基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺



或其互變異構物；

或其鹽，特別指其醫藥上可接受之鹽。

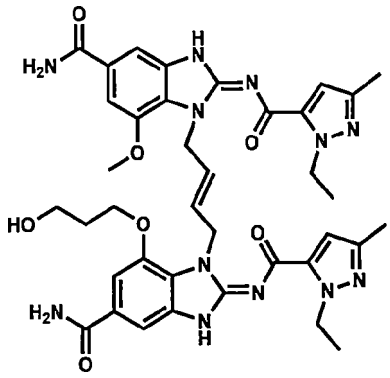
一項具體實施例中，式(I-N)、式(I)或式(I-P)化合物為(E)-1-((E)-4-((E)-5-胺甲醯基-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亞胺基)-7-(3-羥基丙氧基)-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亞胺基)-7-甲氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺



或其互變異構物；

或其鹽，特別指其醫藥上可接受之鹽。

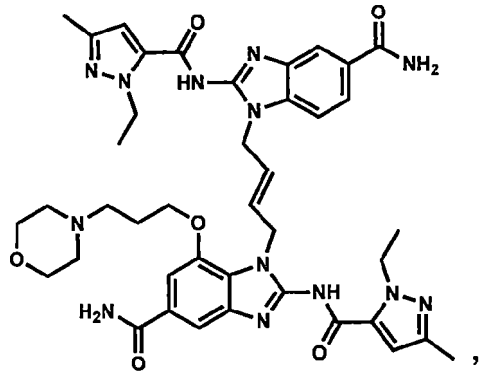
一項具體實施例中，式(I-N)、式(I)或式(I-P)化合物為(Z)-1-((E)-4-((Z)-5-胺甲醯基-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亞胺基)-7-(3-羥基丙氧基)-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亞胺基)-7-甲氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺



或其互變異構物；

或其鹽，特別指其醫藥上可接受之鹽。

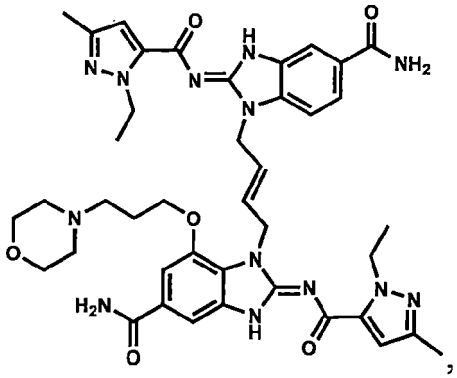
一項具體實施例中，式(I-N)、式(I)或式(I-P)化合物為(*E*)-1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-(3-嗎啉基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺



或其互變異構物；

或其鹽，特別指其醫藥上可接受之鹽。

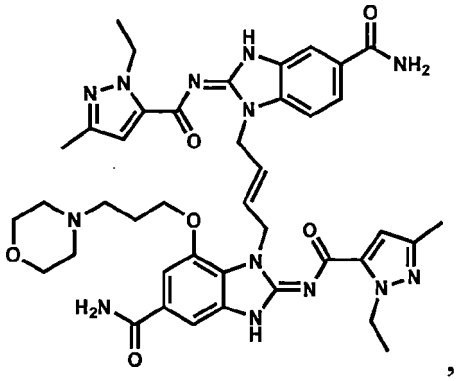
一項具體實施例中，式(I-N)、式(I)或式(I-P)化合物為(E)-1-((E)-4-((E)-5-胺甲醯基-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亞胺基)-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亞胺基)-7-(3-嗎啉基丙氧基)-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺



或其互變異構物；

或其鹽，特別指其醫藥上可接受之鹽。

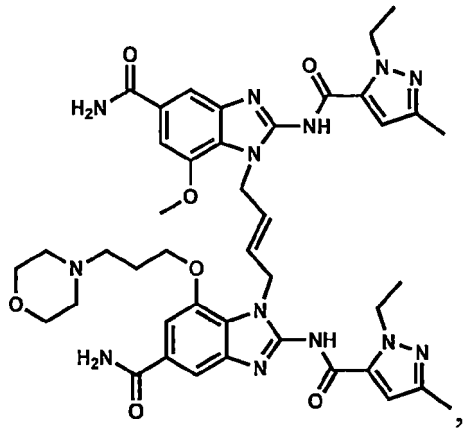
一項具體實施例中，式(I-N)、式(I)或式(I-P)化合物為(Z)-1-((E)-4-((Z)-5-胺甲醯基-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亞胺基)-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亞胺基)-7-(3-嗎啉基丙氧基)-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺



或其互變異構物；

或其鹽，特別指其醫藥上可接受之鹽。

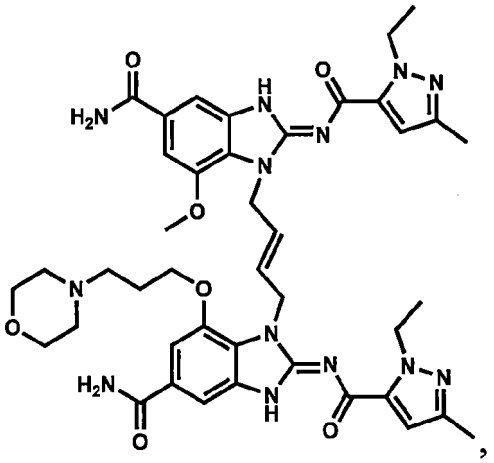
一項具體實施例中，式(I-N)、式(I)或式(I-P)化合物為(*E*)-1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-(3-嗎啉基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺



或其互變異構物；

或其鹽，特別指其醫藥上可接受之鹽。

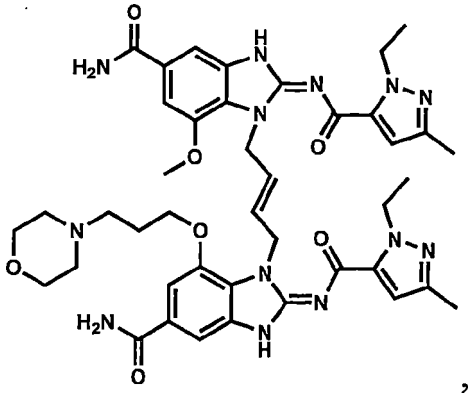
一項具體實施例中，式(I-N)、式(I)或式(I-P)化合物為(E)-1-((E)-4-((E)-5-胺甲醯基-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亞胺基)-7-(3-嗎啉基丙氧基)-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亞胺基)-7-甲氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺



或其互變異構物；

或其鹽，特別指其醫藥上可接受之鹽。

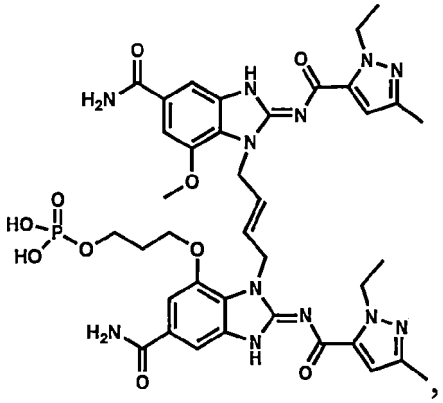
一項具體實施例中，式(I-N)、式(I)或式(I-P)化合物為(Z)-1-((E)-4-((Z)-5-胺甲醯基-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亞胺基)-7-(3-嗎啉基丙氧基)-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亞胺基)-7-甲氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺



或其互變異構物；

或其鹽，特別指其醫藥上可接受之鹽。

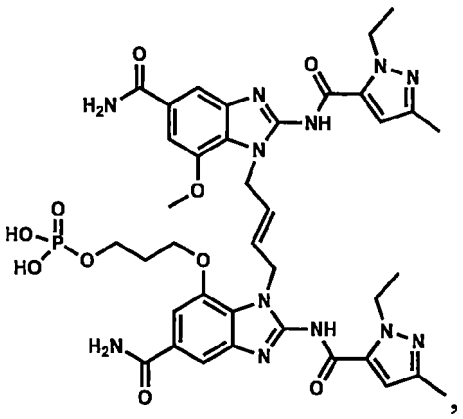
一項具體實施例中，式(I-N)、式(I)或式(I-P)化合物為二氫磷酸 3-(((*Z*)-6-胺甲醯基-3-((*E*)-4-((*Z*)-5-胺甲醯基-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亞胺基)-7-甲氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亞胺基)-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-4-基)氧)丙基酯



或其互變異構物；

或其鹽，特別指其醫藥上可接受之鹽。

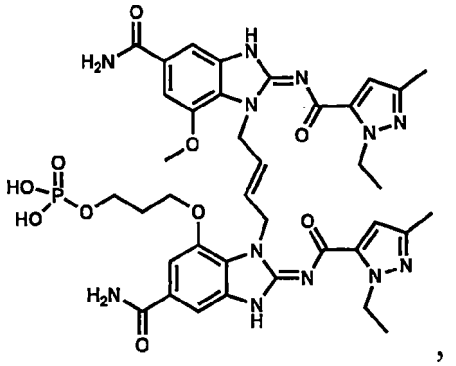
一項具體實施例中，式(I-N)、式(I)或式(I-P)化合物為二氫磷酸(E)-3-((5-胺甲醯基-1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-7-基)氧)丙基酯



或其互變異構物；

或其鹽，特別指其醫藥上可接受之鹽。

一項具體實施例中，式(I-N)、式(I)或式(I-P)化合物為二氫磷酸3-(((Z)-6-胺甲醯基-3-((E)-4-((Z)-5-胺甲醯基-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亞胺基)-7-甲氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亞胺基)-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-4-基)氧)丙基酯



或其互變異構物；

或其鹽，特別指其醫藥上可接受之鹽。

本發明化合物可包含一或多個不對稱中心(亦稱為對掌性中心)，如：對掌性碳或對掌性-SO-部份基團。包含一或多個對掌性中心之本發明化合物可能呈消旋性混合物、非對映異構性混合物、富集對映異構性混合物、富集非對映異構性混合物或呈純對映異構性或非對映異構性之個別立體異構物。

本發明化合物之對掌性中心之立體化學通常會以本文說明之化合物名稱與/或化學結構代表。若本發明化合物或本文說明之任何化學結構沒有

指明對掌性中心之立體化學時，該結構計畫包括任何立體異構物與其所有混合物。因此，本發明涵括式(I-N)、(I-P)或(I)化合物、與其鹽之所有異構物，不論是否單離成個別異構物，如：實質上不含其他異構物(亦即純物質)或混合物(亦即消旋物與消旋性混合物)。單離之個別異構物，如：實質上不含其他異構物(亦即純物質)，可能單離至其他異構物含量低於10%，特定言之低於約1%，例如：低於約0.1%。

可以採用彼等習此相關技藝之人士已知之方法解析本發明化合物之個別立體異構物(或可富集立體異構物之混合物)。例如：此等解析法之進行方式可為(1)形成非對映異構性鹽、複合物或其他衍生物；(2)與立體異構物專一性試劑進行選擇性反應，例如：酶促氧化法或還原法；或(3)於對掌性環境中，例如：於對掌性擔體(如：已結合對掌性配體之矽石)或於對掌性溶劑之存在下進行氣相-液相或液相層析法。咸了解，若採用上述一種分離法轉化所需之立體異構物形成另一種化學實體時，需要再一個步驟來釋出所需之型式。或者，可採用光學活性試劑、受質、觸媒或溶劑進行不對稱合成法，合成特定立體異構物，或由一種對映異構物採用不對稱轉形法轉化成另一種對映異構物。

本發明亦包括各種不同氘化型之本發明化合物。附接在碳原子上之每個可利用之氫原子均可分別獨立被氘原子置換。習此相關技藝之人士咸了解如何合成氘化型之本發明化合物。例如：α-氘化 α-胺基酸可自商品取得或可採用傳統技術製備(參見例如：*Elemes, Y.*與 *Ragnarsson, U. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1996, 6, 537-40*)。採用此等化合物可以製得其中對掌性中心上之氫原子被氘原子置換之化合物。可使用其他自商品取得之氘化起始物來製備本發明化合物之氘化類似物(參見例如：得自 Aldrich Chemical Co., Milwaukee, WI 之甲基-d_3-胺)，或其等可使用氘化試劑，利用傳統技術合成(例如：使用氘化鋰鋁或氘硼化鈉還原或採用金屬-鹵素交換法，然後使用 D_2O 或甲醇-d_3 中止反應)。

式(I-N)、(I-P)或(I)化合物之合適之醫藥上可接受之鹽可包括酸加成鹽或鹼加成鹽。有關合適之醫藥上可接受之鹽之說明可參見 Berge 等人，*J. Pharm. Sci.*, 66:1-19, (1977)與 P. H. Stahl 與 C. G. Wermuth, Eds., *Handbook*

of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, Weinheim/Zürich:Wiley-VCH/VHCA (2002)。

包含鹼性胺或其他鹼性官能基之式(I-N)、(I-P)或(I)化合物之鹽可採用相關技藝上已知之任何合適方法製備，如：使用合適之無機或有機酸處理游離鹼。所形成之醫藥上可接受之鹽實例包括：乙酸鹽、己二酸鹽、抗壞血酸鹽、天冬胺酸鹽、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽(camsylate)、癸酸鹽(caprate)、己酸鹽(caproate)、辛酸鹽(caprylate)、碳酸鹽、碳酸氫鹽、肉桂酸鹽、檸檬酸鹽、環己胺磺酸鹽、十二烷基硫酸鹽(estolate)、乙烷-1,2-二磺酸鹽(edisylate)、乙磺酸鹽(esylate)、甲酸鹽、富馬酸鹽(半富馬酸鹽，等等)、黏酸鹽(galactarate)、2,5-二羥基苯甲酸鹽(gentisate)、葡庚酸鹽(gluceptate)、葡糖酸鹽、葡糖醛酸鹽、麩胺酸鹽、戊二酸鹽、甘油磷酸鹽、乙醇酸鹽、馬尿酸鹽、氫溴酸鹽、鹽酸鹽(二鹽酸鹽，等等)、氫碘酸鹽、異丁酸鹽、乳酸鹽、乳糖醛酸鹽、月桂酸鹽、馬來酸鹽、蘋果酸鹽、丙二酸鹽、扁桃酸鹽、甲磺酸鹽(mesylate)、萘-1,5-二磺酸鹽(napadisylate)、萘磺酸鹽(napsylate)、菸酸鹽、硝酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、雙羥萘酸鹽、磷酸鹽(二磷酸鹽，等等)、丙酸鹽、焦麩胺酸鹽、水楊酸鹽、癸二酸鹽、硬脂酸鹽、琥珀酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、對甲苯磺酸鹽(tosylate)、十一碳烯酸鹽、1-羥基-2-萘酸鹽、2,2-二氯乙酸鹽、2-羥基乙磺酸鹽(isethionate)、2-側氧基戊二酸鹽、4-乙醯胺基苯甲酸鹽、與4-胺基水楊酸鹽。

包含羧酸或其他酸性官能基之本揭露化合物之鹽可與合適之鹼反應製得。此等醫藥上可接受之鹽可使用可提供醫藥上可接受之陽離子之鹼製造，其包括鹼金屬鹽類(尤指鈉與鉀)、鹼土金屬鹽類(尤指鈣與鎂)、鋁鹽類與銨鹽類，及由生理上可接受之有機鹼類製成之鹽類，如：三甲基胺、三乙基胺、嗎啉、吡啶、哌啶、皮考啉、二環己基胺、*N,N'*-二苯甲基乙二胺、2-羥基乙基胺、雙-(2-羥基乙基)胺、三-(2-羥基乙基)胺、普魯卡因、二苯甲基哌啶、脫氫松香胺、*N,N'*-雙脫氫松香胺、葡糖胺、*N*-甲基葡糖胺、三甲基吡啶、膽鹼、奎寧、喹啉，及鹼性胺基酸，如：離胺酸與精胺酸。

本發明範圍內包括式(I-N)、(I-P)或(I)化合物之鹽類(例如：氫溴酸鹽、二氫溴酸鹽、富馬酸鹽、半富馬酸鹽，等等)之所有可能之化學計量型與非化學計量型。

當所揭露化合物或其鹽以結構式命名或出示時，咸了解，該化合物或其鹽，包括溶劑合物(特定言之，水合物)，可能呈結晶型、非結晶型或其混合物。化合物或其鹽或溶劑合物(特定言之，水合物)亦可能出現多型物(亦即有能力發生不同結晶型)。此等不同結晶型通常稱為「多型物」。咸了解，本發明包括任何本發明化合物之所有多型物，例如：在本文中以結構式命名或出示之任何化合物之所有多型物，包括其任何鹽類與/或溶劑合物(特定言之，水合物)。

多型物具有相同化學組成，但在結晶固體狀態之堆疊、幾何排列及其他特性上出現差異。因此多型物可能具有不同物理性質，如：形狀、密度、硬度、變形性、安定性及溶解性。多型物通常具有不同熔點、IR 光譜及 X-射線繞射型態，可用於判別。咸了解，可能因例如：改變或調整化合物結晶/再結晶時使用之條件或試劑，產生不同多型物。可使用許多傳統分析技術判別及區分多型物(包括(但不限於)：X-射線粉末繞射(XRPD)圖案、紅外線(IR)光譜、拉曼光譜(Raman spectra)、差示掃描量熱法(DSC)、熱重分析法(TGA)與固態核磁共振(SSNMR)。

習此相關技藝者咸了解，溶劑分子在結晶期間進入晶格中時，即可能形成式(I-N)、(I-P)或(I)化合物之醫藥上可接受溶劑合物(特定言之，水合物)，包括式(I-N)、(I-P)或(I)化合物之醫藥上可接受之鹽之醫藥上可接受溶劑合物。溶劑合物可能涉及非水性溶劑，如：乙醇，或其等可能涉及使用水作為溶劑，進入晶格中。其中水為進入晶格中之溶劑時之溶劑合物通常稱為「水合物」。

本發明範圍內包括所有可能之化學計量型與非化學計量型鹽與/或水合型。

適用於醫學之本發明化合物之鹽類與溶劑合物(例如：水合物與鹽之水合物)為彼等其中該抗衡離子或聯合溶劑為醫藥上可接受者。具有醫藥上不可接受之抗衡離子之鹽類亦在本發明範圍內，例如：用於作為製備其

他本發明化合物之中間物。

通常，醫藥上可接受之鹽很容易使用適當之所需酸或鹼製備。所得鹽可以從溶液中結晶或沉澱，或採用磨製法形成，並可藉由過濾或蒸發溶劑後回收。

由於本發明化合物計畫用於醫藥組成物中，因此咸了解，其等較佳係分別呈實質上純型提供，例如：至少60%純度，更適宜為至少75%純度，及較佳係至少85%，尤指至少98%純度(%係依重量計之重量百分比)。不純之化合物製劑可用於製備更純型，以用於醫藥組成物中。

本發明涵括本發明化合物之所有前藥，當投與接受者時，可以(直接或間接)提供本發明化合物或其代謝物或殘質。習此相關技藝之人士無需過度實驗即可辨識此等衍生物。儘管如此，仍可參考Burger之「Medicinal Chemistry and Drug Discovery」，第5版，第1冊：Principles and Practice之教示，其已以教示此等衍生物之程度，以引用之方式併入本文中。

亦咸了解，本發明範圍內包括本發明化合物之任何游離鹼型之所有互變異構型或異構物型，及所有可能之化學計量與非化學計量鹽型。本發明化合物適用於治療或預防可因調節 STING 而受益之疾病與疾患。此等 STING 介導之疾病與疾患包括發炎、過敏性與自體免疫疾病、感染性疾病、癌症與癌症前期症候群。本發明化合物亦適用為免疫原性組成物或疫苗佐劑。因此，本發明係有關一種方法調節 STING 之方法，其包括由細胞與本發明化合物接觸。

本發明一項態樣提供一種治療或預防 STING 介導之疾病與疾患之方法，其中可因激動 STING 而受益。該疾病/疾患實例包括(但不限於)：癌症、感染性疾病(例如：HIV、HBV、HCV、HPV、與流感)、疫苗佐劑。

一項具體實施例中，本發明提供一種本發明化合物，用於醫療。本發明亦提供一種式(I-N)、(I-P)或(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，用於醫療。本發明特別提供一種式(I-N)、(I-P)或(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，用於治療 STING-介導之疾病或疾患。

本發明亦提供一種式(I-N)、(I-P)或(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，用作為疫苗佐劑。因此亦提供一種包含式(I-N)、(I-P)或(I)化合物或其

醫藥上可接受之鹽之免疫原性組成物或疫苗佐劑。

本發明另一項具體實施例中， 提供一種包含式(I-N)、(I-P)或(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、與一或多種免疫刺激劑之組成物。

另一項具體實施例中，本發明提供一種本發明化合物，用於治療STING-介導之疾病或疾患與/或用作為免疫原性組成物或疫苗佐劑。另一項具體實施例中，本發明提供一種式(I-N)、(I-P)或(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，用於緩解因 STING-介導之疾病或疾患所致之器官損傷或持續之傷害。

本發明進一步提供一種以本發明化合物於製造醫藥上之用途，用於治療 STING-介導之疾病或疾患。本發明進一步提供一種以式(I-N)、(I-P)或(I)化合物或其鹽，特別指其醫藥上可接受之鹽，於製造醫藥上之用途，治療 STING-介導之疾病或疾患，例如：本文所述及之疾病與疾患。

本發明進一步提供一種以式(I-N)、(I-P)或(I)化合物或其鹽，特別指其醫藥上可接受之鹽，於製造疫苗上之用途。其進一步提供一種以式(I-N)、(I-P)或(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，於製造包含抗原或抗原形成性組成物之免疫原性組成物上之用途，用於治療或預防疾病。進一步提供一種式(I-N)、(I-P)或(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽之用途，用於製造包含抗原或抗原形成性組成物之疫苗組成物，用於治療或預防疾病。

另一項具體實施例中，本發明係有關一種治療 STING-介導之疾病或疾患之方法，其包括對有此需要之人類投與醫療有效量之本發明化合物。另一項具體實施例中，本發明係有關一種治療 STING-介導之疾病或疾患之方法，其包括對有此需要之人類投與醫療有效量之式(I-N)、(I)或(I-P)化合物，或其鹽，特別指其醫藥上可接受之鹽。

另一項具體實施例中，本發明係有關一種治療或預防疾病之方法，其包括對已罹患或容易罹患疾病之人類個體投與包含抗原或抗原形成性組成物與式(I-N)、(I-P)或(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽之免疫原性組成物。另一項具體實施例中，本發明係有關一種治療或預防疾病之方法，其包括對已罹患或容易罹患疾病之人類個體投與包含抗原或抗原形成性組成物與式(I-N)、(I-P)或(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽之疫苗組成物。

一項具體實施例中，本發明係有關一種式(I-N)、(I-P)或(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，用於治療發炎。在另一態樣中，提供一種治療發炎之方法，其包括對有此需要之人類投與醫療有效量之式(I-N)、(I-P)或(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽。在另一態樣中，提供一種(I-N)、(I-P)或(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，用於製造供治療發炎之醫藥。

一項具體實施例中，本發明係有關一種式(I-N)、(I-P)或(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，用於治療過敏性疾病。在另一態樣中，提供一種治療過敏性疾病之方法，其包括對有此需要之人類投與醫療有效量之式(I-N)、(I-P)或(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽。在另一態樣中，提供一種式(I-N)、(I-P)或(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，用於製造醫藥，供治療過敏性疾病。

一項具體實施例中，本發明係有關一種式(I-N)、(I-P)或(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，用於治療自體免疫疾病。在另一態樣中，提供一種治療自體免疫疾病之方法，其包括對有此需要之人類投與醫療有效量之式(I-N)、(I-P)或(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽。在另一態樣中，提供一種式(I-N)、(I-P)或(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，用於製造醫藥，供治療自體免疫疾病。

一項具體實施例中，本發明係有關一種式(I-N)、(I-P)或(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，用於治療感染性疾病。在另一態樣中，提供一種治療感染性疾病之方法，其包括對有此需要之人類投與醫療有效量之式(I-N)、(I-P)或(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽。在另一態樣中，提供一種式(I-N)、(I-P)或(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，用於製造醫藥，供治療感染性疾病。

一項具體實施例中，本發明係有關一種治療人類之 HIV 感染之方法，其係對該人類投與醫療有效量之式(I-N)、(I-P)或(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽。一項具體實施例中，本發明係有關一種為已感染或有感染風險之人類治療 HIV 感染之方法，其係對該人類投與醫療有效量之式(I-N)、(I-P)或(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽。另一項具體實施例中，本發明係有關一種為已感染之人類治療 AIDS 感染之方法，其係對該人類投與醫療

有效量之式(I-N)、(I-P)或(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽。

一項具體實施例中，本發明係有關一種治療人類之 HBV 感染之方法，其係對該人類投與醫療有效量之式(I-N)、(I-P)或(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽。一項具體實施例中，本發明係有關一種為已感染或有感染風險之人類治療 HBV 感染之方法，其係對該人類投與醫療有效量之式(I-N)、(I-P)或(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽。一項具體實施例中，本發明係有關一種治療人類之 HCV 感染之方法，其係對該人類投與醫療有效量之式(I-N)、(I-P)或(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽。一項具體實施例中，本發明係有關一種為已感染或有感染風險之人類治療 HCV 感染之方法，其係對該人類投與醫療有效量之式(I-N)、(I-P)或(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽。

一項具體實施例中，本發明係有關一種治療人類之流感之方法，其係對該人類投與醫療有效量之式(I-N)、(I-P)或(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽。一項具體實施例中，本發明係有關一種為已感染或有感染風險之人類治療流感之方法，其係對該人類投與醫療有效量之式(I-N)、(I-P)或(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽。

一項具體實施例中，本發明係有關一種治療人類乳突病毒(HPV)感染之方法，其係對該人類投與醫療有效量之式(I-N)、(I-P)或(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽。一項具體實施例中，本發明係有關一種為已感染或有感染風險之人類治療 HPV 感染之方法，其係對該人類投與醫療有效量之式(I-N)、(I-P)或(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽。

本文所採用術語「癌症」、「新生贅瘤」、與「腫瘤」可交換使用，且呈單數型或複數型，係指進行惡性轉化之細胞，使其等對宿主生物體產生病變。原發性癌細胞很容易藉由已完整確立之技術(特定言之組織學檢測)，與非癌細胞區分。本文所採用癌細胞之定義不僅包括原發癌細胞，亦包括任何衍生自癌細胞始組之細胞。其包括轉移之癌細胞、及活體外培養物與衍生自癌細胞之細胞株。當提及通常呈實體腫瘤表徵之癌症型態時，「臨床上可檢測」之腫瘤為一種可依據腫瘤質量檢測之腫瘤；例如：採用如：電腦斷層(CT)掃瞄、磁共振顯影(MRI)、X-射線、超音波或身體

檢查時之觸診，及/或因為自患者取得之檢體中表現一或多種癌症專一性抗原而檢測到者。腫瘤可為造血性(或血液性或血液學性或血液相關性)癌症，例如：衍生自血液細胞或免疫細胞之癌症，其等可稱為「液體腫瘤」。基於血液性腫瘤之臨床病症之明確實例包括白血病，如：慢性骨髓細胞白血病、急性骨髓細胞白血病、慢性淋巴細胞白血病與急性淋巴細胞白血病；漿細胞惡性病，如：多發性骨髓瘤、MGUS 與華氏巨球蛋白血症(Waldenstrom's macroglobulinemia)；淋巴瘤，如：非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma)、霍奇金氏淋巴瘤，等等。

癌症可為其中出現異常數量之芽母細胞或不需要的細胞增生之任何癌症或經診斷為血液性癌症者，包括類淋巴球性與骨髓性惡性病。骨髓性惡性病包括(但不限於)：急性骨髓性(或骨髓細胞性或骨髓性或骨髓母細胞性) 白血病(未分化型或分化型)、急性前骨髓性(或前骨髓細胞性或前骨髓性或前骨髓母細胞性)白血病、急性骨髓單核球性(或骨髓單母細胞性)白血病、急性單核球性(或單母細胞性)白血病、紅血球性白血病與巨核細胞性(或巨核母細胞性)白血病。此等白血病可統稱為急性骨髓性(或骨髓細胞性或骨髓性)白血病(AML)。骨髓性惡性病亦包括骨髓增生性疾患(MPD)，其包括(但不限於)：慢性骨髓性(或骨髓性)白血病(CML)、慢性骨髓單核球性白血病(CMML)、原發性血小板過多症(或血小板增多症)、與真性多血症(PCV)。骨髓性惡性病亦包括骨髓發育不良(或骨髓發育不良症候群或MDS)，其可稱為頑抗性貧血(RA)、併有芽母細胞過多之頑抗性貧血(RAEB)、及併有轉形之芽母細胞過多之頑抗性貧血(RAEBT)；及併有或沒有原因不明性骨髓外化生之骨髓纖維化(MFS)。

造血性癌症亦包括類淋巴球性惡性病，其可能影響淋巴球、脾臟、骨髓、周邊血液、與/或結節外部位。類淋巴球性癌症包括 B-細胞惡性病，其包括(但不限於)：B-細胞非霍奇金氏淋巴瘤(B-NHL)。B-NHL 可為和緩性(或低惡性)、中惡性(或侵襲性)或高惡性(高度侵襲性)。和緩性 B 細胞淋巴瘤包括濾泡淋巴瘤(FL)；小淋巴細胞淋巴瘤(SLL)；邊緣區淋巴瘤(MZL)，包括結節 MZL、結節外 MZL、脾 MZL 及併有絨毛樣淋巴球之脾 MZL；淋巴漿細胞淋巴瘤(LPL)；及黏膜相關性類淋巴球性組織(MALT 或

結節外邊緣區)淋巴瘤。中惡性 B-NHL 包括併有或沒有涉及白血病之套細胞淋巴瘤(MCL)、擴散性大細胞淋巴瘤(DLBCL)、濾泡大細胞(或第 3 級或第 3B 級)淋巴瘤、與原發性縱隔淋巴瘤(PML)。高度惡性 B-NHL 包括勃奇氏淋巴瘤(Burkitt's lymphoma)(BL)、勃奇氏樣淋巴瘤、小無核裂細胞淋巴瘤(SNCCL)與淋巴母細胞淋巴瘤。其他 B-NHL 包括免疫母細胞淋巴瘤(或免疫細胞瘤)、原發滲出性淋巴瘤、HIV 相關性(或 AIDS 相關性)淋巴瘤、及移植後淋巴增生性疾患(PTLD)或淋巴瘤。B-細胞惡性病亦包括(但不限於)：慢性淋巴細胞白血病(CLL)、前淋巴細胞白血病(PLL)、華氏巨球蛋白血症(Waldenstrom's macroglobulinemia) (WM)、毛細胞白血病(HCL)、大粒淋巴細胞(LGL)白血病、急性類淋巴球性(或淋巴細胞性或淋巴芽母細胞性)白血病、及城堡人疾病(Castleman's disease)。NHL 亦可包括 T-細胞非霍奇金氏淋巴瘤(T-NHL)，其包括(但不限於)：未分類(NOS)T-細胞非霍奇金氏淋巴瘤、周邊 T-細胞淋巴瘤(PTCL)、未分化大細胞淋巴瘤(ALCL)、血管免疫母細胞類淋巴球性疾患(AILD)、鼻部天然殺手(NK)細胞/ T-細胞淋巴瘤、γ/δ 淋巴瘤、皮膚 T 細胞淋巴瘤、蕈狀肉芽腫、與 Sezary 氏症候群。

造血性癌症亦包括霍奇金氏淋巴瘤(或疾病)，包括典型霍奇金氏淋巴瘤、結節硬化性霍奇金氏淋巴瘤、混合細胞性霍奇金氏淋巴瘤、以淋巴球為主(LP)之霍奇金氏淋巴瘤、結節性 LP 霍奇金氏淋巴瘤、與無淋巴球性霍奇金氏淋巴瘤。造血性癌症亦包括漿細胞疾病或癌症，如：多發性骨髓瘤(MM)，包括緩增生 MM、重要性未定(或未知或不明)之單株伽瑪球蛋白症(MGUS)、漿細胞瘤(骨、髓外)、淋巴漿細胞淋巴瘤(LPL)、華氏巨球蛋白血症、漿細胞白血病、與原發澱粉樣變性病(AL)。造血性癌症亦可包括其他造血性細胞之癌症，包括多型核白血球(或嗜中性球)、嗜鹼性球、嗜伊紅白血球、樹狀細胞、血小板、紅血球與天然殺手細胞。包括造血性細胞之組織在本文中稱為「造血性細胞組織」，包括骨髓；周邊血液；胸腺；與周邊類淋巴球性組織，如：脾臟、淋巴球、與黏膜有關之類淋巴球性組織(如：與腸有關之類淋巴球性組織)、扁桃體、派爾集合淋巴結(Peyer's patches)與盲腸、及與其他黏膜(例如：支氣管內壁)有關之類淋巴球性組織。

一項具體實施例中，本發明係有關一種式(I-N)、(I-P)或(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，用於治療癌症與癌症前期症候群。在另一態樣中，提供一種治療癌症與癌症前期症候群之方法，其包括對有此需要之人類投與醫療有效量之式(I-N)、(I-P)或(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽。在另一態樣中，提供一種式(I-N)、(I-P)或(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，用於製造醫藥，供治療癌症與癌症前期症候群。

自體免疫相關疾病包括(但不限於)：嬰兒期發作之 STING 相關之脈管炎(SAVI)、Aicardi Goutieres 症候群(AGS)、凍瘡樣狼瘡、共濟失調微血管擴張症候群(亦稱為 Louis-Bar 症候群)、伴有大腦白質腦病之視網膜血管病變(RCVL)、全身性紅斑狼瘡(SLE)、皮膚狼瘡、狼瘡腎炎、乾癬、糖尿病(包括胰島素依賴性糖尿病(IDDM))、皮肌炎、人類免疫缺乏症病毒(HIV)、AIDS、多肌炎、全身性硬化(硬皮症)、與修格連氏症候群(Sjögren's syndrome)(SS)、類風濕關節炎、乾癬性關節炎、多關節炎、重症肌無力、多發性結節性動脈炎、脈管炎、皮膚脈管炎、抗嗜中性球細胞質抗體(ANCA)相關之脈管炎、過敏性紫癜(Henoch-Schönlein purpura)、自體免疫肝炎、原發硬化性膽管炎、韋格納肉芽腫(Wegener's granulomatosis)、顯微性多血管炎、貝賽特氏症(Behcet's disease)、脊椎炎、巨細胞動脈炎、風濕性多發性肌痛症、雷諾氏徵候群(Raynaud's phenomenon)、原發膽汁性硬化、中樞神經系統顯微型多血管炎之原發性血管炎、視神經脊髓炎與混合結遞組織疾病。

發炎代表一群血管、細胞與神經對創傷之反應。發炎之特徵可在於發炎細胞(如：單核球、嗜中性球與粒細胞)移動至組織中。此點通常與內皮障壁功能下降有關，水腫進入組織中。發炎可分成急性與慢性。急性發炎為身體對有害刺激物的初始反應，並藉由提高漿液與白血球從血液移動至受傷組織處來達成。讓發炎反應傳播及成熟之一連串生化事件涉及局部血管系統、免疫系統、及受傷組織內各種不同細胞。長期發炎，稱為慢性發炎，造成出現在發炎部位之細胞型態逐漸轉變，其特徵在於發炎過程之組織同時破壞及癒合。

當對感染發生部份免疫反應或對創傷發生急性反應時，發炎係有利

且通常會自我限制。然而，發炎可在各種不同病症下有害。其包括對感染劑產生過度發炎反應，會造成嚴重器官傷害與死亡(例如：敗血症狀態)。此外，慢性發炎通常有害，且為許多慢性疾病之根源，造成嚴重且不可逆之組織傷害。此等情況下，免疫反應經常直接對抗自體組織(自體免疫)，但對外來物體之慢性反應亦會對自體組織造成近鄰傷害。

因此抗發炎醫療劑之目的在於降低此發炎，抑制出現之自體免疫，及讓生理過程或癒合及組織修復得以進行。

本發明化合物可用於治療任何組織及身體器官之發炎，包括肌與骨骼發炎、血管發炎、神經發炎、消化系統發炎、眼睛發炎、生殖系統發炎、與其他發炎，如下文所例舉。

肌與骨骼發炎係指肌與骨骼系統之任何發炎病症，特定言之彼等侵犯骨骼關節(包括手、腕、肘、肩、顎、脊椎、頸、臀、膝、踝、與足部之關節)之病症，及侵犯連接肌肉與骨頭之組織(如：肌腱)之病症。可使用本發明化合物治療之肌與骨骼發炎實例包括關節炎(包括例如：骨關節炎、類風濕關節炎、乾癬性關節炎、僵直性脊椎炎、急性與慢性感染性關節炎、與痛風及假痛風有關之關節炎、及幼年特發性關節炎)、肌腱炎、滑膜炎、肌腱滑膜炎、黏液囊炎、纖維組織炎(纖維肌痛)、上髁炎、肌炎、與骨炎(包括例如：柏哲德氏症(Paget's disease)、耻骨骨炎、與囊性纖維性骨炎)。

眼睛發炎係指任何眼睛結構之發炎，包括眼瞼。可使用本發明化合物治療之眼睛發炎實例包括瞼緣炎、眼瞼鬆弛、結膜炎、淚腺炎、角膜炎、乾性角膜結膜炎(乾眼症)、鞏膜炎、倒睫症、與葡萄膜炎。

可使用本發明化合物治療之神經系統發炎實例包括腦炎、格林-巴利症候群(Guillain-Barre syndrome)、腦膜炎、神經性肌強直、猝睡症、多發性硬化、脊髓炎、CNS 脈管炎、與精神分裂症。

可使用本發明化合物治療之血管或淋巴系統發炎實例包括動脈硬化症、關節炎、靜脈炎、脈管炎、與淋巴管炎。

可使用本發明化合物治療之消化系統炎症實例包括膽管炎、膽囊炎、腸炎、大腸直腸炎、胃炎、胃腸炎、發炎性腸部疾病(如：克隆氏症

(Crohn's disease)與潰瘍性結腸炎)、迴腸炎、與直腸炎。

可使用本發明化合物治療之生殖系統炎症實例包括子宮頸炎、絨毛膜羊膜炎、子宮內膜炎、附睪炎、臍炎、卵巢炎、睪丸炎、輸卵管炎、輸卵管卵巢膿瘍、尿道炎、陰道炎、外陰炎、與外陰疼痛。

本發明化合物可用於治療具有發炎成份之自體免疫病症。此等病症包括急性散發性全身性禿髮症、貝賽特氏症(Behcet's disease)、查加斯病(Chagas' disease)、嬰兒期發作之 STING 相關之脈管炎(SAVI)、Aicardi Goutieres 症候群(AGS)、凍瘡樣狼瘡、共濟失調微血管擴張症候群(亦稱為 Louis-Bar 症候群)、伴有大腦白質腦病之視網膜血管病變(RCVL)、ANCA)-相關脈管炎、慢性疲勞症候群、自主神經障礙、腦脊髓炎、僵直性脊椎炎、再生不良性貧血、化膿性汗腺炎、自體免疫肝炎、自體免疫卵巢炎、乳糜瀉、克隆氏症(Crohn's disease)、1 型糖尿病、巨細胞動脈炎、古帕斯捷氏症候群(Goodpasture syndrome)、葛瑞夫茲氏症(Graves'disease)、格林-巴利症候群(Guillain-Barre syndrome)、橋本氏症(Hashimoto's disease)、過敏性紫癜(Henoch-Schönlein purpura)、川崎氏病(Kawasaki disease)、紅斑狼瘡、微性結腸炎、顯微性多血管炎、混合結締組織疾病、多發性硬化、重症肌無力、肌肉抽搐之神經症候群、視神經炎、奧德甲狀腺炎(Ord's thyroiditis)、天皰瘡、多發性結節性動脈炎、多發性肌痛症、類風濕關節炎、萊特氏症候群(Reiter's syndrome)、修格蘭氏症候群(Sjogren's syndrome)、顳動脈炎、韋格納肉芽腫(Wegener's granulomatosis)、溫性自體免疫溶血性貧血、間質性膀胱炎、萊姆病、硬斑病、乾癬、類肉瘤病、硬皮病、潰瘍性結腸炎、與白斑病。

本發明化合物可用於治療 T-細胞介導之具有發炎成份之過度敏感疾病。此等病症包括接觸性過度敏感症、接觸性皮膚炎(包括因野葛引起者)、蕁麻疹、皮膚過敏、呼吸過敏(花粉熱、過敏性鼻炎)與麩質敏感性腸疾(乳糜瀉)。

可使用本發明化合物治療之其他炎症包括例如：闌尾炎、皮膚炎、皮肌炎、心內膜炎、纖維組織炎、牙齦炎、舌炎、肝炎、化膿性汗腺炎、虹膜炎、喉炎、乳腺炎、心肌炎、腎炎、耳炎、胰臟炎、腮腺炎、心包膜

炎、腹膜炎、咽喉炎、胸膜炎、局限性肺炎、攝護腺炎、腎盂腎炎、與口腔炎、移植排斥(涉及器官如：腎臟、肝臟、心臟、肺臟、胰臟(例如：胰島細胞)、骨髓、角膜、小腸、皮膚異種移植物、皮膚同種移植物、與心臟異種移植瓣膜、血清病、與移植物對抗宿主疾病)、急性胰臟炎、慢性胰臟炎、急性呼吸窘迫症候群、Sezary 氏症候群、先天性腎上腺增生、非化膿性甲狀腺炎、與癌症相關之高鈣血、天皰瘡、庖疹樣大泡皮膚炎、嚴重多形性紅斑、剝脫性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、季節性或常年性過敏性鼻炎、支氣管性氣喘、接觸性皮膚炎、異位性皮膚炎、藥物過敏反應、過敏性結膜炎、角膜炎、帶狀皰疹病毒眼症、虹膜炎與虹膜睫狀體炎、脈絡膜網膜炎、視神經炎、症狀性類肉瘤病、猛爆型或瀰漫型肺結核化療、成人原因不明血小板減少紫斑症、成人續發血小板減少、後天(自體免疫)溶血性貧血、成人白血病與淋巴瘤、兒童急性白血病、局部性腸炎、自體免疫脈管炎、多發性硬化、慢性阻塞性肺病、固體器官移植排斥、敗血症。較佳治療包括治療移植排斥、類風濕關節炎、乾癬性關節炎、多發性硬化、1 型糖尿病、氣喘、發炎性腸部疾病、全身性紅斑狼瘡、乾癬、慢性肺病、及伴有感染性病症之發炎(例如：敗血症)。一項具體實施例中，本發明化合物可用於治療氣喘。

本發明化合物可能具有抗腫瘤效力之癌症疾病與病症實例包括(但不限於)：肺臟、骨頭、胰臟、皮膚、頭、頸、子宮、卵巢、胃、結腸、乳房、食道、小腸、大腸、內分泌系統、甲狀腺、副甲狀腺、腎上腺、尿道、攝護腺、陰莖、睪丸、輸尿管、膀胱、腎臟或肝臟之癌症；直腸癌症；肛門區域之癌症；輸卵管、子宮內膜、子宮頸、陰道、陰唇、腎盂、腎細胞之癌瘤；軟組織肉瘤；黏液瘤；橫紋肌瘤；纖維瘤；脂肪瘤；畸胎瘤；膽管癌；肝母細胞瘤；血管肉瘤；血管瘤；肝腫瘤；纖維肉瘤；軟骨肉瘤；骨髓瘤；慢性或急性白血病；淋巴細胞淋巴瘤；原發 CNS 淋巴瘤；CNS 之新生贅瘤；脊柱腫瘤；鱗狀細胞癌瘤；滑膜肉瘤；惡性胸膜間皮瘤；腦幹膠質瘤；垂體腺瘤；支氣管腺瘤；軟骨瘤型錯構瘤；間皮瘤；霍奇金氏症或上述一或多種癌症之組合。

本發明宜有關一種治療或減輕選自下列各物所組成群中之癌症之嚴

重性之方法：腦(膠質細胞瘤)、膠質母細胞瘤、星狀細胞瘤、多形性膠質母細胞瘤、Bannayan-Zonana 氏症候群、高登氏症(Cowden disease)、Lhermitte-Duclos 氏症、威爾姆氏腫瘤(Wilm's tumor)、尤文氏肉瘤(Ewing's sarcoma)、橫紋肌肉瘤、室管膜瘤、髓母細胞瘤、頭與頸、腎臟、肝臟、黑色素瘤、卵巢、胰臟、腺細胞癌瘤、管腺細胞癌瘤、腺鱗狀癌、腺泡細胞瘤、胰高血糖素瘤、胰島素瘤、攝護腺、肉瘤、骨肉瘤、骨頭之巨細胞瘤、甲狀腺、淋巴母細胞 T 細胞型白血病、慢性骨髓性白血病、慢性淋巴細胞性白血病、毛細胞白血病、急性淋巴母細胞性白血病、急性骨髓性白血病、慢性中性粒細胞白血病、急性淋巴母細胞 T 細胞型白血病、漿細胞瘤、免疫母細胞大細胞白血病、套細胞白血病、多發性骨髓瘤、巨核細胞母細胞性白血病、多發性骨髓瘤、急性巨核細胞白血病、前骨髓細胞白血病、紅血球性白血病、惡性淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、淋巴母細胞 T 細胞淋巴瘤、勃奇氏淋巴瘤(Burkitt's lymphoma)、濾泡淋巴瘤、神經母細胞瘤、膀胱癌、泌尿上皮細胞癌、陰門癌、子宮頸癌、子宮內膜癌、腎癌、間皮瘤、食道癌、唾液腺癌、肝細胞癌、胃癌、鼻咽癌、臉頰癌、口部癌症、GIST (胃腸道基質瘤)、神經內分泌癌與睪丸癌。有些具體實施例中，本發明化合物可用於治療固體或液體腫瘤。有些具體實施例中，本發明化合物可用於治療肉瘤、乳癌、結腸直腸癌、胃食道癌、黑色素瘤、非小細胞肺癌(NSCLC)、亮細胞腎細胞癌瘤(RCC)、淋巴瘤、頭與頸之鱗狀細胞癌(SCCHN)、肝細胞癌瘤(HCC)、與/或非霍奇金氏淋巴瘤(*NHL*)。本發明宜有關一種治療或減輕哺乳動物(包括人類)之癌症前期症候群嚴重性之方法，其中該癌症前期症候群係選自：子宮頸上皮內瘤、意義不明單株伽瑪球蛋白症(MGUS)、骨髓化生不良症候群、再生不良性貧血、子宮頸損傷、皮膚痣(黑色素瘤前期)、前列腺上皮內(管內)瘤(PIN)、原位導管癌(DCIS)、大腸息肉與嚴重肝炎或硬化。

在一態樣中，人類患有實體腫瘤。在一態樣中，該腫瘤係選自：頭與頸癌、胃癌、黑色素瘤、腎細胞癌瘤(RCC)、食道癌、非小細胞肺癌瘤、攝護腺癌、結腸直腸癌、卵巢癌與胰臟癌。在一態樣中，人類罹患以下一或多種：結腸直腸癌(CRC)、食道、子宮頸、膀胱、乳房、頭與頸、卵巢、

黑色素瘤、腎細胞癌瘤(RCC)、EC 鱗狀細胞、非小細胞肺癌瘤、間皮瘤、與攝護腺癌。另一態樣中，人類罹患液體腫瘤，如：擴散性大型 B 細胞淋巴瘤(DLBCL)、多發性骨髓瘤、慢性淋巴母細胞白血病(CLL)、濾泡淋巴瘤、急性骨髓性白血病與慢性骨髓性白血病。

一項具體實施例中，本發明化合物適用於治療皮膚癌(例如：非黑色素瘤皮膚癌、鱗狀細胞癌、基底細胞癌)或光化性角化症。本發明化合物除了清除表淺皮膚癌之場效應外，還可為接受治療之患者預防後續之皮膚癌與前期惡性光化性角化症之發展。

本發明化合物亦適用於治療罹患一或多種特徵在於與新生血管及/或血管通透性有關之疾患區域之細胞增生之疾病(包括血管增生性疾患)之哺乳動物，包括關節炎(類風濕關節炎)與術後再狹窄；纖維化疾患，包括肝硬化與動脈粥樣硬化；間質細胞增生性疾患包括腎小球腎炎、糖尿病性腎病、惡性腎硬化、栓塞性微血管病變症候群、增生性視網膜病變、器官移植排斥與腎小球病變；與代謝疾患，包括乾癬、糖尿病、慢性傷口癒合、發炎與神經退化性疾病。

本發明化合物可用於治療神經退化性疾病。神經退化性疾病實例包括(但不限於)：多發性硬化、亨丁頓氏症(Huntington's disease)、阿茲海默氏症(Alzheimer's disease)、帕金森氏症(Parkinson's disease)、肌萎縮性脊髓側索硬化症(ALS)。

本發明化合物可用於治療感染性疾病，其係由病原菌之感染鼓動或同時發生之任何疾病。病原菌廣泛定義為人類組織環境之任何外來微生物物種。常見之致病病原菌包括細菌(許多諸如 TB)、病毒(許多諸如 HBV、HIV、流感)與寄生性原蟲(諸如造成瘧疾之瘧原蟲(P falciparum))。本發明化合物可用於治療細菌所衍生之感染性疾病，如：TB 感染(結核桿菌*(Mycobacterium tuberculosis)*)、披衣菌(Chlamydia)、兔熱病感染(土倫病法蘭西斯氏菌*(Francisella tularensis)*)、瘧原蟲感染或來自 DNA 或 RNA 病毒之感染。本發明化合物可用於治療來自 DNA 病毒家族之感染性疾病：皰疹病毒科(Herpesviridae) (單純皰疹病毒-1、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)-相關病毒與艾-巴二氏(Epstein-Barr)病毒)、乳突病毒科

(Papillomaviridae) (人類乳突病毒)、腺病毒與肝病毒科(Hepadnaviridae) (B型肝炎病毒)。RNA 病毒家族實例，包括反轉錄病毒科(人類免疫缺乏症病毒)、黃病毒科(Flaviviridae) (登格熱病毒、C 型肝炎病毒)、正黏液病毒科(Orthomyxoviridae))(流感)、與冠狀病毒科(Coronaviridae) (人類冠狀病毒與SARS 冠狀病毒)。

本發明化合物可以單獨使用或與其他醫療劑組合使用。本發明化合物亦可用於單方療法或與另一種醫療劑組合用為免疫反應調節劑，供治療可因調節 STING 而受益之疾病與病症。因此根據本發明之組合療法包括投與式(I-N)、(I-P)或(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、與至少一種其他醫療活性劑。一項具體實施例中，根據本發明之組合療法包括投與至少一種式(I-N)、(I-P)或(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、與至少一種其他醫療活性劑。式(I-N)、(I-P)或(I)化合物(群)與其醫藥上可接受之鹽，及其他醫療劑(群)可共同呈單一醫藥組成物投與或分開投與，當分開投藥時，可以同時或依任何順序依序投與。可以選擇式(I-N)、(I-P)或(I)化合物(群)與其醫藥上可接受之鹽，與其他醫療劑(群)之用量，及相對投藥次數，以達到所需之組合醫療效力。因此，在另一態樣中，提供一種組合，其包含式(I-N)、(I-P)或(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，連同一或多種其他醫療劑。

式(I-N)、(I-P)或(I)化合物與其醫藥上可接受之鹽可用於與適用於預防或治療過敏性疾病、發炎疾病或自體免疫疾病之一或多種其他醫療劑組合，例如：抗原免疫醫療劑、抗組織胺、類固醇、NSAID、支氣管擴張劑(例如：β2 促效劑、腎上腺激導性促效劑、抗膽鹼激導性劑、茶鹼)、胺甲蝶呤(methotrexate)、白三烯調節劑與類似藥劑；單株抗體醫療劑，如：抗-IgE、抗-TNF、抗-IL-5、抗-IL-6、抗-IL-12、抗-IL-1 與類似藥劑；受體醫療劑，例如：恩博(etanercept)與類似藥劑；抗原非專一性免疫醫療劑(例如：干擾素或其他細胞素/趨化素、細胞素/趨化素受體調節劑、細胞素促效劑或拮抗劑、TLR 促效劑與類似藥劑)。

式(I-N)、(I-P)或(I)化合物與其醫藥上可接受之鹽可用於與放射療法與/或手術與/或至少一種適用於治療癌症與癌症前期症候群之其他醫療劑組合。任何對所要治療之感受性腫瘤活性之抗新生贅瘤劑均可組合使用。

適用之典型抗新生贅瘤劑包括(但不限於)：抗微小管劑，如：二萜烯類與長春花生物鹼類；鉑配位錯合物；烷化劑，如：氮芥類、氧氮雜膦類(oxazaphosphorines)、烷基磺酸酯類、亞硝基脲類、及三咔類；抗生素劑，如：蒽環類、放線菌素與博來黴素；拓樸異構酶 II 抑制劑，如：表鬼臼毒素；抗代謝物，如：嘌呤與嘧啶類似物與抗葉酸鹽化合物；拓樸異構酶 I 抑制劑，如：喜樹鹼；激素與激素類似物；訊號轉導途徑抑制劑；非受體酪胺酸激酶血管新生抑制劑；免疫醫療劑；促細胞凋亡劑；細胞周期訊號轉導抑制劑；免疫-腫瘤劑與免疫刺激劑。

抗微小管或抗有絲分裂劑為期相專一性製劑，其有活性在細胞周期之 M 期或有絲分裂期之期間對抗腫瘤細胞之微小管。抗微小管劑實例包括(但不限於)：二萜烯類與長春花生物鹼類。

天然衍生之二萜烯類為針對細胞周期 G_2/M 期之期相專一性抗癌劑。咸信二萜烯類藉由與微小管之β-微管蛋白子單位結合來安定此蛋白質。因此當有絲分裂遏止時，則蛋白質之解體亦似乎受到抑制，隨後細胞即死亡。二萜烯類實例包括(但不限於)：太平洋紫杉醇(paclitaxel)與其類似物歐洲紫杉醇(docetaxel)。

太平洋紫杉醇(paclitaxel)：與(2*R*,3*S*)-*N*-苯甲醯基-3-苯基異絲胺酸形成之 5β,20-環氧-1,2α,4,7β,10β,13α-六羥基紫杉-11-烯-9-酮 4,10-二乙酸鹽 2-苯甲酸鹽 13-酯；其係自太平洋紫杉(*Taxus brevifolia)*中單離出之天然二萜烯產物，可自商品取得注射液 TAXOL®。其屬於萜烯之紫杉烷家族。美國已核准太平洋紫杉醇用於臨床治療頑固性卵巢癌(Markman 等人之 Yale Journal of Biology and Medicine, 64：583, 1991；McGuire 等人之 Ann. Int. Med., 111：273,1989)，及用於治療乳癌(Holmes 等人之 J. Nat. Cancer Inst., 83：1797,1991)。其係治療皮膚新生贅瘤(Einzig 等人，Proc. Am. Soc. Clin. Oncol., 20：46)與頭頸癌瘤(Forastire 等人，Sem. Oncol., 20：56, 1990)之可能候選藥物。該等化合物亦具有治療多囊性腎病(Woo 等人，Nature, 368：750. 1994)、肺癌與瘧疾之潛力。接受太平洋紫杉醇治療之患者在投藥超過閥值濃度(50nM)期間(Kearns, C.M.等人，Seminars in Oncology, 3(6)p.16-23, 1995)會抑制骨髓(多重細胞系，Ignoff, R.J.等人， Cancer

Chemotherapy Pocket Guide，1998)。

歐洲紫杉醇(docetaxel)：與 5β-20-環氧基-1,2α,4,7β,10β,13α-六羥基紫杉-11-烯-9-酮 4-乙酸鹽 2-苯甲酸鹽形成之(2*R*,3*S*)-*N*-羧基-3-苯基異絲胺酸 *N*-第三丁酯 13-酯，三水合物；可自商品取得注射液 TAXOTERE®。歐洲紫杉醇適用於治療乳癌。歐洲紫杉醇係太平洋紫杉醇(參見上文)之半合成性衍生物，其係使用從歐洲紫杉醇(European Yew tree)之針葉萃取之天然前體(10-去乙醯基-漿果赤霉素(baccatin)III)製備。

長春花生物鹼類為衍生自長春花植物之期相專一性抗新生贅瘤劑 。長春花生物鹼類藉由專一性結合微管蛋白而作用在細胞周期之 M 期(有絲分裂)。結果使已結合之微管蛋白分子無法聚合形成微小管。咸信有絲分裂在中期遏止，隨後細胞即死亡。長春花生物鹼類實例包括(但不限於)：長春鹼(vinblastine)、長春花新鹼(vincristine)、及長春瑞濱(vinorelbine)。

長春鹼(vinblastine)：長春花鹼(vincaleukoblastine)硫酸鹽，可自商品取得 VELBAN®注射液。雖然其可能作為各種不同實體腫瘤之第二線療法，但其主要適用於治療睪丸癌與各種不同淋巴瘤，包括霍奇金氏症；及淋巴細胞性與組織細胞性淋巴瘤。長春鹼之限制劑量副作用為骨髓抑制性。

長春花新鹼(Vincristine)：長春花鹼(vincaleukoblastine)，22-側氧基-，硫酸鹽，可自商品取得 ONCOVIN®注射液。長春花新鹼適用於治療急性白血病，亦已發現可用於治療霍奇金氏與非霍奇金氏惡性淋巴瘤。長春花新鹼之最常見副作用為脫髮與神經效應，及程度較輕之骨髓抑制性與胃腸黏膜炎。

長春瑞濱(Vinorelbine)：3',4'-二去氫-4'-去氧-C'-去甲基長春花鹼[R-(R*,R*)-2,3-二羥基丁二酸鹽(1：2)]，可自商品取得長春瑞濱酒石酸鹽之注射液(NAVELBINE®)，為半合成性長春花生物鹼。長春瑞濱適用於呈單一製劑或與其他化療劑(如：順鉑(cisplatin))組合，用於治療各種不同實體腫瘤，特定言之非小細胞肺癌、晚期乳癌、及激素頑固性攝護腺癌。長春瑞濱之最常見限制劑量副作用為骨髓抑制性。

鉑配位錯合物為非期相專一性抗癌劑，其會與 DNA 交互作用。鈀

錯合物在水合下進入腫瘤細胞中，與 DNA 形成股內及股間交鏈，對腫瘤造成負面生物效應。鈀配位錯合物實例包括(但不限於)：草酸鉑(oxaliplatin)、順鉑(cisplatin)與卡鉑(carboplatin)。

順鉑(cisplatin)：順式-二胺二氯鉑，可自商品取得 PLATINOL®注射液。順鉑主要適用於治療轉移性睪丸與卵巢癌與晚期膀胱癌。

卡鉑(carboplatin)：二胺[1,1-環丁烷-二羧酸鹽(2-)-O,O']鉑，可自商品取得 PARAPLATIN®注射液。卡鉑主要適用於第一線與第二線治療晚期卵巢癌瘤。

烷化劑為非期相專一性抗癌劑，但為強力親電子物。通常，烷化劑會透過 DNA 分子之親核性部份基團(如：磷酸根、胺基、氫硫基、羥基、羧基、及咪唑基)，與 DNA 進行烷基化，而形成共價鏈結。此等烷基化會破壞核酸功能，造成細胞死亡。烷化劑實例包括(但不限於)：氮芥類，如：環磷醯胺、美法侖(melphalan)、及苯丁酸氮芥(chlorambucil)；烷基磺酸酯類，如：白消安(busulfan)；亞硝基脲類，如：卡氮芥(carmustine)；與三咔類，如：達卡巴嗪(dacarbazine) 。

環磷醯胺：2-[雙(2-氯乙基)胺基]四氫-2H-1,3,2-氧氮雜膦 2-氧化物單水合物，可自商品取得注射液或錠劑之 CYTOXAN®。環磷醯胺適用於呈單一製劑或與其他化療劑組合，用於治療惡性淋巴瘤、多重骨髓瘤、及白血病。

美法侖(Melphalan)：4-[雙(2-氯乙基)胺基]-L-苯基丙胺酸，可自商品取得注射液或錠劑之 ALKERAN®。美法侖適用於紓緩治療多重骨髓瘤及無法切除之卵巢上皮癌瘤。美法侖之最常見限制劑量副作用為骨髓抑制性。

苯丁酸氮芥(chlorambucil)：4-[雙(2-氯乙基)胺基]苯丁酸，可自商品取得 LEUKERAN®錠劑。苯丁酸氮芥適用於紓緩治療慢性淋巴細胞性白血病、及惡性淋巴瘤，如：淋巴肉瘤、巨濾泡性淋巴瘤、及霍奇金氏症。

白消安(Busulfan)：1,4-丁二醇二甲磺酸鹽，可自商品取得 MYLERAN®錠劑。白消安適用於紓緩治療慢性骨髓性白血病。

卡氮芥(carmustine)：1,3-[雙(2-氯乙基)-1-硝基脲，可自商品取得單瓶

劑之冷冷凍乾燥燥物 BiCNU®。卡氮芥適用於呈單一藥劑或與其他藥劑組合，供紓緩治療腦腫瘤、多重骨髓瘤、霍奇金氏症、非霍奇金氏淋巴瘤。

達卡巴嗪(Dacarbazine)：5-(3,3-二甲基-1-三氮烯基)-咪唑-4-羧醯胺，可自商品取得單瓶材料之 DTIC-Dome®。達卡巴嗪適用於治療轉移性惡性黑色素瘤，並可與用於第二線治療霍奇金氏症之其他藥劑組合使用。

抗生素性抗新生贅瘤劑為非期相專一性藥劑，其會與 DNA 結合或交互螯合。通常，此等作用會產生安定之 DNA 複合物或造成股斷裂，破壞核酸之正常功能，造成細胞死亡。抗生素性抗新生贅瘤劑實例包括(但不限於)：放線菌素(actinomycin)(如：更生黴素(dactinomycin))、蒽環素類(如：柔紅黴素(daunorubicin)與小紅莓(doxorubicin))；與博來黴素(bleomycin)。

更生黴素(dactinomycin)亦稱為放線菌素 D(Actinomycin D)，可自商品取得注射型之 COSMEGEN®。更生黴素適用於治療威爾姆氏腫瘤(Wilm's tumor)與橫紋肌肉瘤。

柔紅黴素(daunorubicin)：(8S-順式-)-8-乙醯基-10-[(3-胺基-2,3,6-三去氧-α-L-來蘇糖-哌喃己糖基)-氧]-7,8,9,10-四氫-6,8,11-三羥基-1-甲氧基-5,12 萘二酮鹽酸鹽，可自商品取得脂質體注射型之 DAUNOXOME®或供注射之 CERUBIDINE®。柔紅黴素適用於在治療急性非淋巴細胞性白血病與晚期 HIV 相關性卡波希氏肉瘤時誘導緩解。

小紅莓(doxorubicin)：(8S,10S)-10-[(3-胺基-2,3,6-三去氧-α-L-來蘇糖-哌喃己糖基)氧]-8-羥乙醯基，7,8,9,10-四氫-6,8,11-三羥基-1-甲氧基-5,12 萘二酮鹽酸鹽，可自商品取得注射型之 RUBEX®或 ADRIAMYCIN RDF®。小紅莓主要適用於治療急性淋巴母細胞性白血病與急性骨髓母細胞性白血病，但亦為適用於治療某些實體腫瘤與淋巴瘤之組分。

博來黴素(Bleomycin)係從輪枝鏈黴菌(*Streptomyces verticillus*)中單離出之細胞毒性配糖肽抗生素之混合物，可自商品取得 BLENOXANE®。博來黴素適用於呈單一製劑或與其他製劑組合，用於紓緩治療鱗狀細胞癌瘤、淋巴瘤、及睪丸癌瘤。

拓樸異構酶 II 抑制劑包括(但不限於)：表鬼臼毒素。表鬼臼毒素為

衍生自曼德拉草(mandrake plant)之期相專一性抗新生贅瘤劑。表鬼臼毒素通常影響細胞中細胞周期 S 與 G2 期，藉由與拓樸異構酶 II 及 DNA 形成三元複合物，造成 DNA 股斷裂。股斷裂累積後，即造成細胞死亡。表鬼臼毒素實例包括(但不限於)：依托泊苷(etoposide)與替尼泊苷(teniposide)。

依托泊苷(etoposide)：4'-去甲基-表鬼臼毒素 9[4,6-0-(R)-亞乙基-β-D-哌喃葡糖苷，可自商品取得注射液或膠囊之 VePESID®，通常稱為 VP-16。依托泊苷適用於呈單一藥劑或與其他化療劑組合，用於治療睪丸與非小細胞肺癌。

替尼泊苷(teniposide)：4'-去甲基-表鬼臼毒素 9[4,6-0-(R)-噻吩亞基-β-D-哌喃葡糖苷]可自商品取得注射液之 VUMON®，通常稱為 VM-26。替尼泊苷適用於呈單一藥劑或與其他化療劑組合，用於治療幼兒急性白血病。

抗代謝物抗新生贅瘤劑為期相專一性抗新生贅瘤劑，其藉由抑制 DNA 合成而作用在細胞周期之 S 期(DNA 合成)或藉由抑制嘌呤或嘧啶鹼基合成，藉以限制 DNA 合成。因此 S 期無法進行，隨後細胞即死亡。抗代謝物抗新生贅瘤劑實例包括(但不限於)：氟尿嘧啶、甲胺蝶呤(methotrexate)、阿糖胞苷(cytarabine)、氫硫基嘌呤、硫鳥嘌呤、及吉西他濱(gemcitabine)

5-氟尿嘧啶：5-氟-2,4-(1H,3H)嘧啶二酮，可自商品取得氟尿嘧啶。投與 5-氟尿嘧啶會抑制胸苷酸合成，且亦進入 RNA 與 DNA 中。典型結果為細胞死亡。5-氟尿嘧啶適用於呈單一藥劑或與其他化療劑組合，用於治療乳房、結腸、直腸、胃與胰臟癌瘤。其他氟嘧啶類似物包括 5-氟去氧尿苷(氟苷(floxuridine))與 5-氟去氧尿苷單磷酸。

阿糖胞苷(cytarabine)：4-胺基-1-β-D-呋喃阿拉伯糖基-2(1*H*)-嘧啶酮，可自商品取得 CYTOSAR-U®，通常稱為 Ara-C。咸信阿糖胞苷對 S-期具有細胞期相專一性，阿糖胞苷會進入延長中之 DNA 鏈末端，抑制 DNA 鏈延長。阿糖胞苷適用於呈單一藥劑或與其他化療劑組合，用於治療急性白血病。其他胞苷類似物包括 5-氮雜胞苷與 2',2'-二氟去氧胞苷(吉西他濱(gemcitabine))。

氫硫基嘌呤：1,7-二氫-6H-嘌呤-6-硫酮單水合物，可自商品取得 PURINETHOL®。氫硫基嘌呤對 S-期具有細胞期相專一性，抑制 DNA 合成，但其機轉尚不明確。氫硫基嘌呤適用於呈單一藥劑或與其他化療劑組合，用於治療急性白血病。適用之氫硫基嘌呤類似物為硫唑嘌呤(azathioprine)。

硫鳥嘌呤：2-胺基-1,7-二氫-6H-嘌呤-6-硫酮，可自商品取得 TABLOID®。硫鳥嘌呤對 S-期具有細胞期相專一性，抑制 DNA 合成，但其機轉尚不明確。硫鳥嘌呤適用於呈單一藥劑或與其他化療劑組合，用於治療急性白血病。其他嘌呤類似物包括噴司他汀(pentostatin)、紅羥基壬烷基腺嘌呤(erythrohydroxynonyladenine)、氟達拉濱磷酸鹽(fludarabine 磷酸酯)、及克拉屈濱(cladribine)。

吉西他濱(Gemcitabine)，2'-去氧-2', 2'-二氟胞苷單鹽酸鹽(β-異構物)，可從商品取得 GEMZAR®。吉西他濱對 S-期具有細胞期相專一性，且藉由 G1/S 屏障而阻斷細胞前進。吉西他濱適用於與順鉑(cisplatin)組合局部治療晚期非小細胞肺癌，用於單獨局部治療晚期胰臟癌。

胺甲蝶呤(Methotrexate)，N-[4[[(2,4-二胺基-6-蝶啶基)甲基]甲基胺基]苯甲醯基]-L-麩胺酸，可從商品取得胺甲蝶呤鈉(Methotrexate sodium)。胺甲蝶呤藉由透過抑制二氫葉酸還原酶(其係合成嘌呤核苷酸與胸苷單磷酸所必需)來抑制 DNA 合成、修復與/或複製，而針對 S-期具有細胞期相效應。胺甲蝶呤適用於呈單一製劑或與其他化療劑組合用於治療絨毛膜癌、腦膜白血病、非霍奇金氏淋巴瘤、及乳房、頭、頸、卵巢與膀胱等癌瘤。

喜樹鹼(包括喜樹鹼與喜樹鹼衍生物)可得到或發展出拓樸異構酶(Topoisomerase) I 抑制劑。咸信喜樹鹼細胞毒性活性與其拓樸異構酶(Topoisomerase) I 抑制活性有關。喜樹鹼實例包括(但不限於)：伊立替康(irinotecan)、拓扑替康(topotecan)，及下文說明之 7-(4-甲基哌啡基-亞甲基)-10, 11-伸乙基二氧-20-喜樹鹼之各種不同光學型。

伊立替康(irinotecan) HCl，(4S)-4,11-二乙基-4-羥基-9-[(4-哌啶并哌啶基)羰基氧]-1H-哌喃并[3',4',6,7]吲哚啡并[1,2-b]喹啉-3,14(4H,12H)-二酮鹽酸鹽，可從商品取得注射液 CAMPTOSAR®。伊立替康為喜樹鹼之衍生

物，其連同其活性代謝物 SN-38，一起結合拓樸異構酶 I－DNA 複合物。咸信，由拓樸異構酶 I：DNA：伊立替康或 SN-38 三元複合物與複製酵素交互作用，導致雙股出現無法修復之破裂，而產生細胞毒性。伊立替康適用於治療結腸或直腸之轉移性癌症。

拓扑替康(topotecan) HCl，(S)-10-[(二甲基胺基)甲基]-4-乙基-4,9-二羥基-1H-哌喃并[3',4',6,7]吲哚啉并[1,2-b]喹啉-3,14-(4H,12H)-二酮單鹽酸鹽，可從商品取得注射液 HYCAMTIN®。拓扑替康為喜樹鹼衍生物，其會結合拓樸異構酶 I–DNA 複合物，防止拓樸異構酶 I 受到 DNA 分子扭應變力所造成之斷裂單股重新黏合。拓扑替康適用於第二線治療卵巢與小細胞肺癌之轉移性癌瘤。

激素與激素類似物為適用於治療激素(群)與癌症之生長之間/或缺乏激素(群)與癌症之生長之間有關係之癌症中之化合物。適用於治療癌症之激素與激素類似物實例包括(但不限於)：腎上腺皮質類固醇類如：潑尼松(prednisone)與潑尼松龍(prednisolone)，其適用於治療兒童惡性淋巴瘤與急性白血病；胺格魯米特(aminoglutethimide)與其他芳構酶抑制劑，如：安納柔(anastrozole)、來曲唑(letrozole)、伏羅唑(vorozole)、與依西美坦(exemestane)，其適用於治療腎上腺皮質癌瘤與包含雌激素受體之激素依賴性乳癌；助孕素，如：醋酸甲地孕酮(megestrol acetate)，其適用於治療激素依賴性乳癌與子宮內膜癌瘤；雌激素、與抗-雌激素，如：氟維司群(fulvestrant)、氟他胺(flutamide)、尼魯米特(nilutamide)、比卡魯胺(bicalutamide)、醋酸環丙孕酮(cyproterone acetate)與 5α-還原酶，如：菲那雄胺(finasteride)與度他雄胺(dutasteride)，其適用於治療攝護腺癌瘤與良性攝護腺肥大；抗雌激素，如：泰莫西芬(tamoxifen)、托瑞米芬(toremifene)、雷洛西芬(raloxifene)、德洛西芬(droloxifene)、艾德西芬(iodoxyfene)，及選擇性雌激素受體調節劑(SERMS)，如彼等說明於美國專利案案號 5,681,835、5,877,219、與 6,207,716 中者，其適用於治療激素依賴性乳癌與其他感受性癌症；及促性腺素釋素(GnRH)與其類似物，其可刺激釋放黃體成長激素(LH)與/或濾泡刺激素(FSH)，用於治療攝護腺癌瘤，例如：LHRH 促效劑與拮抗劑，如：醋酸戈舍瑞林(goserelin acetate)與亮丙瑞林

(luprolide)。

訊號轉導途徑抑制劑為彼等阻斷或抑制會引發細胞內變化之化學過程之抑制劑。本文所採用此變化係細胞增生或分化。適用於本發明之訊號轉導抑制劑包括受體酪胺酸激酶、非受體酪胺酸激酶、SH2/SH3 功能域阻斷劑、絲胺酸/蘇胺酸激酶、磷脂醯基肌醇-3 激酶、肌-肌醇訊號轉導、與 Ras 致癌基因之抑制劑。

有數種蛋白質酪胺酸激酶會催化涉及調節細胞生長之各種不同蛋白質中之特定酪胺醯基殘基之磷酸化。此等蛋白質酪胺酸激酶可廣義分成受體或非受體激酶。

受體酪胺酸激酶為具有細胞外配體結合功能域、穿膜功能域、與酪胺酸激酶功能域之穿膜蛋白質。受體酪胺酸激酶涉及調節細胞生長，通常稱為生長因子受體。許多此等激酶之活化作用不當或失控，亦即激酶生長因子受體活性異常，例如：過度表現或突變，已顯示會造成失控之細胞生長。因此，此等激酶之異常活性已與惡性組織生長有關。因此，此等激酶之抑制劑可以提供治療癌症之方法。生長因子受體包括例如：上皮生長因子受體(EGFr)、血小板衍生生長因子受體(PDGFr)、erbB2、erbB4、ret、血管內皮生長因子受體(VEGFr)、具有免疫球蛋白樣與上皮生長因子同源功能域(TIE-2)之酪胺酸激酶、胰島素生長因子-I(IGFI)受體、巨噬細胞群落刺激因子(cfms)、BTK、ckit、cmet、纖維母細胞生長因子(FGF)受體、Trk 受體(TrkA、TrkB、與 TrkC)、ephrin(eph)受體，及 RET 原致癌基因。數種生長受體之抑制劑正在發展中，且包括配體拮抗劑、抗體、酪胺酸激酶抑制劑與反義寡核苷酸。生長因子受體與抑制生長因子受體功能之製劑已說明於例如：Kath, John C., Exp. Opin. Ther. Patents (2000) 10(6):803-818；Shawver 等人 DDT Vol 2, No. 2 February 1997；與 Lofts, F. J. 等人"Growth factor receptors as targets", New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy, ed. Workman, Paul and Kerr, David, CRC press 1994, London。

不為生長因子受體激酶之酪胺酸激酶稱為非受體酪胺酸激酶。適用於本發明且為抗癌藥之標靶或可能標靶之非受體酪胺酸激酶包括 cSrc、

Lck、Fyn、Yes、Jak、cAbl、FAK(焦點附著激酶)、Brutons 酪胺酸激酶、與 Bcr-Abl。此等非受體激酶與抑制非受體酪胺酸激酶功能之製劑說明於 Sinh, S.與 Corey, S.J., (1999) Journal of Hematotherapy and Stem Cell Research 8 (5): 465 – 80；及 Bolen, J.B., Brugge, J.S., (1997) Annual review of Immunology. 15: 371-404。

SH2/SH3 功能域阻斷劑為破壞各種不同酵素或適體蛋白質(包括 PI3-K p85 亞單位、Src 家族激酶、適體分子(Shc、Crk、Nck、Grb2)與 Ras-GAP)之 SH2 或 SH3 功能域結合性之製劑。作為抗癌藥標靶之 SH2/SH3 功能域說明於 Smithgall, T.E. (1995), Journal of Pharmacological and Toxicological Methods. 34(3) 125-32。

絲胺酸/蘇胺酸激酶之抑制劑包括 MAP 激酶級聯阻斷劑，其包括 Raf 激酶(rafk)、促细胞分裂劑或細胞外調節激酶(MEK)、與细胞外調節激酶(ERK)之阻斷劑；及蛋白質激酶 C 家族成員阻斷劑，包括 PKC(α、β、γ、ε、μ、λ、ι、ζ)、IkB 激酶家族(IKKa、IKKb)、PKB 家族激酶、akt 激酶家族成員、與 TGFβ 受體激酶之阻斷劑。此等絲胺酸/蘇胺酸激酶與其抑制劑說明於 Yamamoto, T., Taya, S., Kaibuchi, K., (1999), Journal of Biochemistry. 126 (5) 799-803; Brodt, P, Samani, A., and Navab, R. (2000), Biochemical Pharmacology, 60. 1101-1107; Massague, J., Weis-Garcia, F. (1996) Cancer Surveys. 27:41-64; Philip, P.A., and Harris, A.L. (1995), Cancer Treatment and Research. 78: 3-27, Lackey, K. et al Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, (10), 2000, 223-226; 美國專利案案號 6,268,391; and Martinez-Iacaci, L., et al, Int. J. Cancer (2000), 88(1), 44-52。

磷脂醯基肌醇-3 激酶家族成員之抑制劑包括 PI3-激酶、ATM、DNA-PK、與 Ku 之阻斷劑，亦適用於本發明。此等激酶討論於 Abraham, R.T. (1996), Current Opinion in Immunology. 8 (3) 412-8; Canman, C.E., Lim, D.S. (1998), Oncogene 17 (25) 3301-3308; Jackson, S.P. (1997), International Journal of Biochemistry and Cell Biology. 29 (7):935-8; and Zhong, H. et al, Cancer res, (2000) 60(6), 1541-1545。

亦適用於本發明者為肌-肌醇訊號轉導抑制劑，如：磷脂酶 C 阻斷劑

與肌-肌醇類似物。此等訊號抑制劑說明於 Powis, G., 與 Kozikowski A., (1994) New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy ed., Paul Workman and David Kerr, CRC press 1994, London。

另一種訊號轉導途徑抑制劑為 Ras 致癌基因之抑制劑。此等抑制劑包括法呢基轉化酶抑制劑、香葉基-香葉基轉化酶、與 CAAX 蛋白酶，及反義寡核苷酸、核酶與免疫醫療劑。此等抑制劑已顯示可阻斷細胞中 ras(包含野生型突變 ras)活化，藉以具有作為抗增生劑之作用。Ras 致癌基因抑制作用討論於 Scharovsky, O.G., Rozados, V.R., Gervasoni, S.I. Matar, P. (2000), Journal of Biomedical Science. 7(4) 292-8; Ashby, M.N. (1998), Current Opinion in Lipidology. 9 (2) 99 - 102；與 BioChim. Biophys. Acta, (19899) 1423(3):19-30。

如上述，針對受體激酶配體結合性之抗體拮抗劑亦可作為訊號轉導抑制劑。此類訊號轉導途徑抑制劑包括使用針對受體酪胺酸激酶之細胞外配體結合功能域之人類化抗體。例如：Imclone C225 EGFR 專一性抗體(參見 Green, M.C.等人，Monoclonal Antibody Therapy for Solid Tumors, Cancer Treat. Rev., (2000), 26(4), 269-286)；Herceptin ® erbB2 抗體(參見 Tyrosine Kinase Signaling in Breast cancer:erbB Family Receptor Tyrosine Kinases, Breast cancer Res., 2000, 2(3), 176-183)；及 2CB VEGFR2 專一性抗體(參見 Brekken, R.A.等人，Selective Inhibition of VEGFR2 Activity by a monoclonal Anti-VEGF antibody blocks tumor growth in mice, Cancer Res. (2000) 60, 5117-5124)。

亦可使用抗新血管形成醫療劑，包括非受體 MEK 新血管形成抑制劑。抗新血管形成劑，如：彼等抑制血管內皮生長因子(例如：抗血管內皮細胞生長因子抗體貝伐珠單抗(bevacizumab)[Avastin™])、及經由其他機轉產生作用之化合物(例如：三羧胺基喹啉(linomide)、整合素 αvβ3 功能之抑制劑、血管內皮抑制素(endostatin)與血管生長抑制素(angiostatin))。

用於免疫療法之製劑亦適用於與式(I-N)、(I-P)或(I)化合物組合。免疫醫療法包括例如提高患者腫瘤細胞之免疫原性之活體外與活體內方法，如：使用細胞素(如：間白素 2、間白素 4 或粒細胞-巨噬細胞群落刺

激因子)轉染、降低 T-細胞能量之方法、使用經轉染之免疫細胞(如：經細胞素轉染之樹狀細胞抗體)之方法、使用經細胞素轉染之腫瘤細胞株之方法、及使用抗特應型抗體之方法。

促細胞凋亡療法中所使用之醫療劑(例如：bcl-2 反義寡核苷酸)亦可用於與本發明組合。

細胞周期訊號轉導抑制劑抑制涉及控制細胞周期之分子。一種稱為周期蛋白依賴性激酶(CDK)之蛋白質激酶家族及其與稱為周期蛋白之蛋白質家族之交互作用會透過真核細胞周期來控制演進。不同周期蛋白/CDK 複合物循環之協調性活化作用與失活作用係透過細胞周期進行正常演進所必需。細胞周期訊號轉導之數種抑制劑正在發展中。例如：周期蛋白依賴性激酶之實例包括 CDK2、CDK4、與 CDK6，且其等抑制劑說明於例如：fRosania 等人，Exp. Opin. Ther. Patents (2000) 10(2):215-230。

一項具體實施例中，本發明之組合包含式(I-N)、(I-P)或(I)化合物或其鹽，特別指其醫藥上可接受之鹽、與至少一種選自下列之抗新生贅瘤劑：抗微管劑、鉑配位錯合物、烷化劑、抗生素劑、拓樸異構酶 II 抑制劑、抗代謝物、拓樸異構酶 I 抑制劑、激素與激素類似物、訊號轉導途徑抑制劑、非受體酪胺酸 MEK 新血管形成抑制劑、免疫醫療劑、促細胞凋亡劑、與細胞周期訊號轉導抑制劑。

一項具體實施例中，本發明之組合包含式(I-N)、(I-P)或(I)化合物或其鹽，特別指其醫藥上可接受之鹽、與至少一種抗新生贅瘤劑，其係選自：二萜類與長春花生物鹼之抗微管劑。

另一項具體實施例中，至少一種抗新生贅瘤劑為二萜類。另一項具體實施例中，至少一種抗新生贅瘤劑為長春花生物鹼。

一項具體實施例中，本發明之組合包含式(I-N)、(I-P)或(I)化合物或其鹽，特別指其醫藥上可接受之鹽、與至少一種抗新生贅瘤劑，其係鉑配位錯合物。

另一項具體實施例中，至少一種抗新生贅瘤劑為太平洋紫杉醇、卡鉑(carboplatin)或長春瑞濱。另一項具體實施例中，至少一種抗新生贅瘤劑為卡鉑。另一項具體實施例中，至少一種抗新生贅瘤劑為長春瑞濱。另一

項具體實施例中，至少一種抗新生贅瘤劑為太平洋紫杉醇。一項具體實施例中，本發明之組合包含式(I-N)、(I-P)或(I)化合物或其鹽，特別指其醫藥上可接受之鹽、與至少一種抗新生贅瘤劑，其係訊號轉導途徑抑制劑。

另一項具體實施例中，訊號轉導途徑抑制劑為生長因子受體激酶VEGFR2、TIE2、PDGFR、BTK、erbB2、EGFr、IGFR-1、TrkA、TrkB、TrkC 或 c-fms 之抑制劑。另一項具體實施例中，訊號轉導途徑抑制劑為絲胺酸/蘇胺酸激酶 rafk、akt 或 PKC-ζ 之抑制劑。另一項具體實施例中，訊號轉導途徑抑制劑為選自 src 激酶家族之非受體酪胺酸激酶之抑制劑。另一項具體實施例中，訊號轉導途徑抑制劑為 c-src 之抑制劑。另一項具體實施例中，訊號轉導途徑抑制劑為選自法呢基轉化酶與香葉基香葉基轉化酶之抑制劑之 Ras 致癌基因之抑制劑。另一項具體實施例中，訊號轉導途徑抑制劑為由 PI3K 所組成群中之絲胺酸/蘇胺酸激酶之抑制劑。

另一項具體實施例中，訊號轉導途徑抑制劑為雙重 EGFr/erbB2 抑制劑，例如：N-{3-氯-4-[(3-氟苯甲基)氧]苯基}-6-[5-({[2-(甲磺醯基)乙基]胺基}甲基)-2-呋喃基]-4-喹唑啉胺。

一項具體實施例中，本發明之組合包含式(I-N)、(I-P)或(I)化合物或其鹽，特別指其醫藥上可接受之鹽、與至少一種抗新生贅瘤劑，其係細胞周期訊號轉導抑制劑。另一項具體實施例中，細胞周期訊號轉導抑制劑為 CDK2、CDK4 或 CDK6 之抑制劑。

用於與式(I-N)、(I-P)或(I)化合物組合或共同投藥之其他醫療劑(例如：抗新生贅瘤劑)之其他實例為免疫調節劑。

本文所採用「免疫調節劑」係指包括會影響免疫系統之單株抗體之任何物質。免疫調節劑可作為抗新生贅瘤劑用於治療癌症。例如：免疫調節劑包括(但不限於)：抗-CTLA-4 抗體，如：伊匹單抗(ipilimumab)(YERVOY)與抗-PD-1 抗體(Opdivo/尼路單抗(nivolumab)與Keytruda/培布羅單抗(pembrolizumab))。其他免疫調節劑包括(但不限於)：ICOS 抗體、OX-40 抗體、PD-L1 抗體、LAG3 抗體、TIM-3 抗體、41BB 抗體與 GITR 抗體。

用於與本發明化合物組合或共同投藥之其他醫療劑(例如：抗新生贅

瘤劑)之其他實例為抗-PD-L1 劑。抗-PD-L1 抗體與其製造方法係相關技藝上已知。針對 PD-L1 之此等抗體可為多株或單株、與/或重組體、與/或人類化。PD-L1 抗體實例揭示於美國專利案案號 8,217,149、8,383,796、8,552,154、9,212,224、與 8,779,108，及美國專利申請公告案案號 20110280877、2014/0341902 與 20130045201。其他針對 PD-L1 之抗體實例 (亦稱為 CD274 或 B7-H1)與其製造方法揭示於美國專利案案號 7,943,743、 8,168,179；與 7,595,048 WO2014055897、WO2016007235 與美國專利申請公告案案號 20130034559, 20130034559 與 20150274835。PD-L1 抗體正在發展成為治療癌症之免疫調控劑或免疫調節劑。

一項具體實施例中，針對 PD-L1 之抗體為揭示於美國專利案案號 8,217,149 之抗體。另一項具體實施例中，抗-PD-L1 抗體包含揭示於美國專利案案號 8,217,149 之抗體之 CDR。另一項具體實施例中，針對 PD-L1 之抗體為揭示於美國專利案案號 8,779,108 之抗體。另一項具體實施例中，抗-PD-L1 抗體包含揭示於美國申請案案號 8,779,108 之抗體之 CDR。另一項具體實施例中，針對 PD-L1 之抗體為揭示於美國專利申請公告案案號 20130045201 之抗體。另一項具體實施例中，抗-PD-L1 抗體包含揭示於美國專利申請公告案案號 20130045201 之抗體之 CDR。一項具體實施例中，抗-PD-L1 抗體為 BMS-936559 (MDX-1105)，其已說明於 WO 2007/005874。另一項具體實施例中，抗-PD-L1 抗體為 MPDL3280A (RG7446)。另一項具體實施例中，抗-PD-L1 抗體為 MEDI4736，其係說明於 WO 2011/066389 與 US 2013/034559 之抗-PD-L1 單株抗體。另一項具體實施例中，抗-PD-L1 抗體為 TECENTRIQ™ (阿特珠單抗 (atezolizumab))，其係抗-PDL1 癌症免疫醫療劑，已由美國於 2016 年五月核准用於特定型態之膀胱癌。另一項具體實施例中，抗-PD-L1 抗體為 YW243.55.S70，其係說明於 WO 2010/077634 與美國專利案案號 8,217,149 之抗-PD-L1。適用於本發明方法之抗-PD-L1 抗體實例及其製造方法說明於 PCT 專利申請案 WO 2010/077634、WO 2007/005874、WO 2011/066389、美國專利案案號 8,217,149、與 US 2013/034559。

其他會結合人類 PD-L1 且適用於本發明治療方法、醫藥與用法之其

他 mAbs 實例說明於 WO2013/019906、W02010/077634 A1 與 US8383796。在本發明治療方法、醫藥與用法中適用為 PD-1 拮抗劑之明確抗人類 PD-L1 mAb 包括 MPDL3280A、BMS-936559、MEDI4736、MSB0010718C。

用於與本發明化合物組合或共同投藥之其他醫療劑(例如：抗新生贅瘤劑)之其他實例為 PD-1 拮抗劑。

「PD-1 拮抗劑」意指會阻斷表現在癌細胞上之 PD-L1 與表現在免疫細胞(T 細胞、B 細胞或 NKT 細胞)上之 PD-1 結合之任何化學化合物或生物分子，其較佳亦阻斷癌細胞所表現之 PD-L2 與免疫細胞表現之 PD-1 結合。PD-1 與其配體之其他名稱或同義字包括：PD-1 之 PDCD1、PD1、CD279 與 SLEB2；PD-L1 之 PDCD1L1、PDL1、B7H1、B7-4、CD274 與 B7-H；與 PD-L2 之 PDCD1L2、PDL2、B7-DC、Btdc 與 CD273。其中治療人類個體之本發明之態樣或具體實施例之任何具體實施例中，PD-1 拮抗劑阻斷人類 PD-L1 與人類 PD-1 之結合，較佳係阻斷人類 PD-L1 及 PD-L2 二者與人類 PD-1 之結合。人類 PD-1 胺基酸序列可參見 NCBI Locus No.: NP_005009。人類 PD-L1 與 PD-L2 胺基酸序列可分別參見 NCBI Locus No.: NP_054862 與 NP_079515。

適用於本發明任何態樣之 PD-1 拮抗劑包括單株抗體(mAb)或其抗原結合片段，其專一性結合 PD-1 或 PD-L1，較佳係專一性結合人類 PD-1 或人類 PD-L1。mAb 可能為人類抗體、人類化抗體或嵌合抗體，且可能包括人類恆定區。有些具體實施例中，人類恆定區係選自下列各物組成之群中：IgG1、IgG2、IgG3 與 IgG4 恆定區，在較佳具體實施例中，人類恆定區為 IgG1 或 IgG4 恆定區。有些具體實施例中，抗原結合性片段係選自下列各物組成之群中：Fab、Fab'-SH、F(ab')2、scFv 與 Fv 片段。

會與人類 PD-1 結合且適用於本發明各種不同態樣與具體實施例之 mAb 實例說明於 US7488802、US7521051、US8008449、US8354509、US8168757、WO2004/004771、WO2004/072286、WO2004/056875、與 US2011/0271358。

適用於本發明任何態樣與具體實施例中之 PD-1 拮抗劑之明確之抗-

人類 PD-1 mAb 包括：MK-3475，係一種人類化 IgG4 mAb，其結構說明於 *WHO Drug Information*, Vol. 27, No. 2, p.161-162 (2013)，且其包含如圖 6 所示之重鏈與輕鏈胺基酸序列；尼路單抗(nivolumab)，係一種人類 IgG4 mAb，其結構說明於 *WHO Drug Information*, Vol. 27, No. 1, p.68-69 (2013)，且其包含如圖 7 所示之重鏈與輕鏈胺基酸序列；人類化抗體 h409A11、h409A16 與 h409A17(其說明於 WO2008/156712)、與 AMP-514(其已由 Medimmune 發展中)。

適用於本發明任何態樣與具體實施例之其他 PD-1 拮抗劑包括專一性結合 PD-1 之免疫黏附素，且較佳係專一性結合人類 PD-1，例如：包含 PD-L1 或 PD-L2 之細胞外或 PD-1 結合部份與恆定區(如：免疫球蛋白分子 Fc 區)融合之融合蛋白質。專一性結合 PD-1 之免疫黏附分子實例說明於 WO2010/027827 與 WO2011/066342。適用於本發明之治療方法、醫藥、與用法之 PD-1 拮抗劑之明確融合蛋白質包括 AMP-224 (亦稱為 B7-DCIg)，其係 PD-L2-FC 融合蛋白質，會與人類 PD-1 結合。

KEYTRUDA/培布羅單抗(pembrolizumab)為一種由 Merck 上市用於治療肺癌之抗-PD-1 抗體。培布羅單抗之胺基酸序列與其使用方法揭示於美國專利案案號 8,168,757.

Opdivo/尼路單抗(nivolumab)為一種由 Bristol Myers Squibb 上市之完全人類單株抗體，其直接針對負向免疫調節人類細胞表面受體 PD-1(計畫性死亡-1 或計畫性細胞死亡-1/PCD-1)，具有免疫加強活性。尼路單抗會藉由其配體 PD-L1 與 PD-L2 來結合並阻斷 PD-1(係 Ig 超級家族穿膜蛋白質)之活化，造成 T-細胞與細胞所介導對抗腫瘤細胞或病原菌之免疫反應活化。活化之 PD-1 會透過壓制 PI3K/Akt 途徑活化作用而負向調節 T-細胞活化作用與效應子功能。尼路單抗之其他名稱包括：BMS-936558、MDX-1106、與 ONO-4538。尼路單抗之胺基酸序列與其製造方法揭示於美國專利案案號 US 8,008,449。

用於與式(I-N)、(I-P)或(I)化合物組合或共同投藥之其他醫療劑(抗新生贅瘤劑)之其他實例為 ICOS 之抗體。

ICOS 為一種在結構與功能上均與 CD28/CTLA-4-Ig 超級家族相關

之共同刺激性 T 細胞受體 (Hutloff，等人，"ICOS is an inducible T-cell co-stimulator structurally and functionally related to CD28", Nature, 397: 263-266 (1999)。ICOS 透過 ICOS-L(B7RP-1/B7-H2)之結合而活化。不論 B7-1 或B7-2 (CD28與CTLA4之配體)均會結合或活化ICOS。然而，ICOS-L 已顯示對 CD28 與 CTLA-4 二者之結合性較弱(Yao S 等人，"B7-H2 is a costimulatory ligand for CD28 in human", Immunity, 34(5); 729-40 (2011))。ICOS 之表現似乎受到 T 細胞之限制。ICOS 表現程度隨不同 T 細胞亞群之間及隨 T 細胞活化狀態變化。ICOS 表現已出現在休止 TH17、T 濾泡助手(TFH)與調節性 T(Treg)細胞上；然而，不同於 CD28；其並未高度表現在原始 T_H1 與 T_H2 效應子 T 細胞族群上(Paulos CM 等人，"The inducible costimulat 或(ICOS) is critical for the development of human Th17 cells", Sci Transl Med, 2(55); 55ra78 (2010))。ICOS 透過 TCR 接合而活化後，會誘發高度表現在 CD4+與 CD8+效應子 T 細胞上(Wakamatsu E，等人，"Convergent and divergent effects of costimulatory molecules in conventional and regulatory CD4+ T cells", Proc Natal Acad Sci USA, 110(3); 1023-8 (2013))。

具有促效劑活性之針對人類 ICOS 之鼠類抗體之 CDR 已示於 PCT/EP2012/055735 (WO 2012/131004)。針對 ICOS 之抗體亦揭示於 WO 2008/137915、WO 2010/056804、EP 1374902、EP1374901、與 EP1125585。

針對 ICOS 或 ICOS 結合性蛋白質之促效劑抗體揭示於 WO2012/13004、WO 2014/033327、WO2016/120789、US20160215059、與 US20160304610。一項具體實施例中，針對 ICOS 之促效劑抗體包括 ICOS 結合性蛋白質或其抗原結合性部份，其包含一或多個：CDRH1，如 SEQ ID NO:1 所示；CDRH2，如 SEQ ID NO:2 所示；CDRH3，如 SEQ ID NO:3 所示；CDRL1，如 SEQ ID NO:4 所示；CDRL2，如 SEQ ID NO:5 所示；與/或 CDRL3，如 SEQ ID NO:6 所示；或各 CDR 之直接等效物，其中直接等效物在該 CDR 中沒有超過兩個胺基酸取代，如揭示於 WO2016/120789，其完整揭示內容已以引用之方式併入本文中。一項具體實施例中，ICOS 結合性蛋白質或其抗原結合性部份為針對 ICOS 之促效

劑抗體，如 WO2016/120789 所示，其所包含 V_H 功能域之胺基酸序列與 SEQ ID NO:7 所示胺基酸序列具有至少 90%同一性，及/或其 V_L 功能域之胺基酸序列與 SEQ ID NO:8 所示胺基酸序列具有至少 90%同一性，其中該 ICOS 結合性蛋白質專一性結合人類 ICOS。一項具體實施例中，ICOS 結合性蛋白質為針對 ICOS 之促效劑抗體，如 WO2016/120789 所示，其所包含 V_H 功能域包含如 SEQ ID NO:7 所示之胺基酸序列，及其 V_L 功能域包含如 SEQ ID NO:8 所示之胺基酸序列。

Yervoy (伊匹單抗(ipilimumab))為一種由 Bristol Myers Squibb 上市之完全人類 CTLA-4 抗體。伊匹單抗之蛋白質結構與使用方法說明於美國專利案案號 6,984,720 與 7,605,238。

CD134 亦稱為 OX40，不同於 CD28，其為不會連續表現在休止之原始 T 細胞上之受體之 TNFR-超級家族成員。OX40 為二級共同刺激分子，在活化 24 至 72 小時後表現；其配體 OX40L 亦不會表現在休止之抗原呈現細胞上，但會在其活化後表現。OX40 之表現依賴 T 細胞之完整活化作用；沒有 CD28 時，OX40 之表現會延遲，且下降四倍。OX-40 抗體、OX-40 融合蛋白質與其使用方法揭示於美國專利案案號：US 7,504,101；US 7,758,852；US 7,858,765；US 7,550,140；US 7,960,515；WO2012027328；WO2013028231。

一項具體實施例中，OX40 抗原結合性蛋白質已揭示於 WO2012/027328 (PCT/US2011/048752)(國際申請日為 2011 年 8 月 23 日)。另一項具體實施例中，抗原結合性蛋白質包含揭示於 WO2012/027328 (PCT/US2011/048752)(國際申請日為 2011 年 8 月 23 日)之抗體之 CDR 或與所揭示 CDR 序列具有 90%同一性之 CDR。另一項具體實施例中，抗原結合性蛋白質包含揭示於 WO2012/027328 (PCT/US2011/048752)(國際申請日為 2011 年 8 月 23 日)之抗體之 VH、VL 或二者或與所揭示 VH 或 VL 序列具有 90%同一性之 VH 或 VL。

另一項具體實施例中，OX40 抗原結合性蛋白質揭示於 WO2013/028231 (PCT/US2012/024570)(國際申請日為 2012 年 2 月 9 日)，其完整揭示內容已以引用之方式併入本文中。另一項具體實施例中，抗原

結合性蛋白質包含揭示於 WO2013/028231 (PCT/US2012/024570)(國際申請日 2012 年 2 月 9 日)之抗體之 CDR 或與所揭示 CDR 序列具有 90%同一性之 CDR。另一項具體實施例中，抗原結合性蛋白質包含揭示於 WO2013/028231 (PCT/US2012/024570)(國際申請日 2012 年 2 月 9 日)之抗體之 VH、VL 或二者或與所揭示 VH 或 VL 序列具有 90%同一性之 VH 或 VL。一項具體實施例中，OX40 抗原結合性蛋白質為針對 OX40 之單離促效劑抗體，其包含輕鏈可變區(其具有與如 WO2013/028231 所示 SEQ ID NO:10 胺基酸序列至少 90%同一性之序列)與重鏈可變區(其具有與如 WO2013/028231 所示 SEQ ID NO:4 胺基酸序列至少 90%同一性之序列)。一項具體實施例中，OX40 抗原結合性蛋白質為單離抗體，其包含輕鏈可變區(其包含如 WO2013/028231 所示 SEQ ID NO:10 胺基酸序列)與重鏈可變區(其包含如 WO2013/028231 所示 SEQ ID NO:4 胺基酸序列)。

因此在一項具體實施例中提供一種為有需要之人類治療之方法，其包括投與式(I-N)、(I-P)或(I)化合物或其鹽與至少一種免疫調節劑。一項具體實施例中，免疫調節劑係選自：ICOS 促效劑抗體、OX-40 抗體或 PD-1 抗體。一項具體實施例中，該人類患有癌症。本文亦提供一種以式(I-N)、(I-P)或(I)化合物或其鹽與至少一種免疫調節劑組合之用法，供治療有此需要之人類。

用於與式(I-N)、(I-P)或(I)化合物或其鹽組合或共同投藥之其他醫療劑之其他實例為免疫刺激劑。

本文所採用「免疫刺激劑」係指任何可刺激免疫系統之製劑。本文所採用免疫刺激劑包括(但不限於)：疫苗佐劑，如：Toll-樣受體促效劑、T-細胞檢查點阻斷劑，如：針對 PD-1 與 CTL4 之 mAb，與 T-細胞檢查點促效劑，如：針對 OX-40 與 ICOS 之促效劑 mAb。本文所採用「免疫刺激劑」係指任何可刺激免疫系統之製劑。本文所採用免疫刺激劑包括(但不限於)：疫苗佐劑。

本文所採用術語「Toll-樣受體」(或「TLR」)係指可感受微生物產物及/或啟動後天免疫反應之蛋白質或其片段之 Toll-樣受體家族成員。一項具體實施例中，TLR 活化樹狀細胞(DC)。Toll-樣受體(TLR)為模式識別受

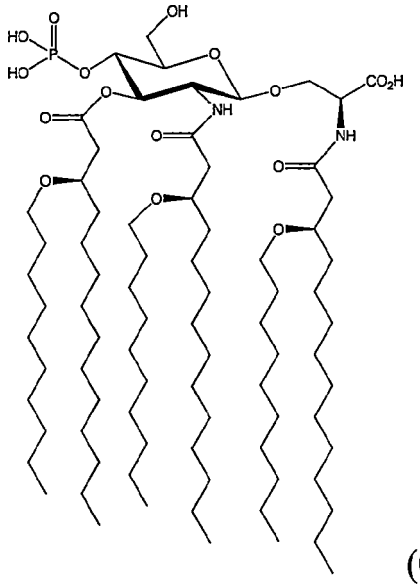
體之家族，其最早被判別為可辨識微生物病原菌之先天免疫系統之感受器。TLR 辨識微生物之獨特結構，通常稱為「PAMP」(病原菌相關分子型態)。與 TLR 結合之配體引發一連串細胞內訊號轉導途徑，其誘發產生涉及發炎與免疫力之因子。已在人體中判別出十種 TLR。表現在細胞表面上之 TLR 包括 TLR-1、-2、-4、-5、與-6，而 TLR-3、-7/8、與-9 則利用 ER 區室表現。可依據獨特之 TLR 表現型態判別人類 DC 亞群。例如，DC 之骨髓性或「傳統」亞群(mDC)當受到刺激時，會表現 TLR1-8，產生一連串活化作用標記物(例如：CD80、CD86、MHC I 與 II 級、CCR7)、促炎細胞素、與趨化素。此刺激結果及所造成之表現為促發抗原專一性 CD4+與 CD8+ T 細胞。此等 DC 取得加強吸收抗原之容量，並以適當形式呈現給 T 細胞。反之，DC 之漿細胞樣亞群(pDC)在活化時僅表現 TLR7 與 TLR9，結果會活化 NK 細胞及 T-細胞。由於臨死之腫瘤細胞會負面影響 DC 功能，因此已建議，使用 TLR 促效劑活化 DC 可能有利於在免疫醫療法中促發抗腫瘤免疫力，來治療癌症。亦已建議使用放射線與化療成功治療乳癌時，需要 TLR4 活化作用。

相關技藝上已知且可用於本發明之 TLR 促效劑包括(但不限於)下列：Pam3Cys，TLR1/2 促效劑；CFA，TLR2 促效劑；MALP2，TLR2 促效劑；Pam2Cys，TLR2 促效劑；FSL-I，TLR-2 促效劑；Hib-OMPC，TLR-2 促效劑；聚肌苷酸：聚胞苷酸(聚 I：C)，TLR3 促效劑；聚腺苷酸：聚尿苷酸(聚 AU)，TLR3 促效劑；使用聚-L-離胺酸與羧甲基纖維素安定化化之聚肌苷酸-聚胞苷酸(Hiltonol)，TLR3 促效劑；細菌鞭毛蛋白，TLR5 促效劑；咪喹莫特(imiquimod)，TLR7 促效劑；利斯莫特(resiquimod)，TLR7/8 促效劑；洛索立濱(loxoribine)，TLR7/8 促效劑；及未甲基化之 CpG 二核苷酸(CpG-ODN)，TLR9 促效劑。

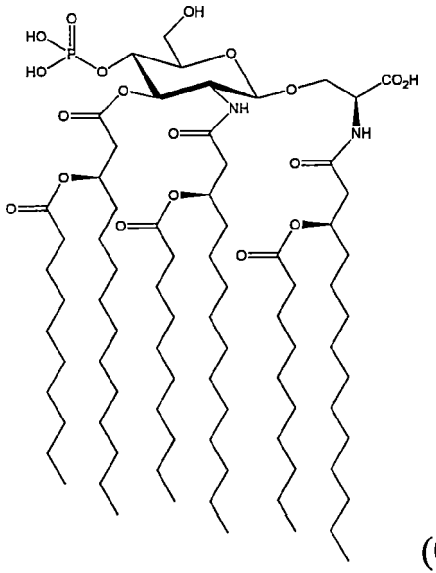
相關技藝上已知且可用於本發明之其他 TLR 促效劑進一步包括(但不限於)：胺基烷基胺基葡糖苷磷酸酯(AGP)，其會結合 TLR4 受體，已知適用為疫苗佐劑與免疫刺激劑，供刺激產生細胞素、活化巨噬細胞、促進先天免疫反應、及加強已接種疫苗之動物產生抗體。天然發生之 TLR4 促效劑實例為細菌 LPS。半合成性 TLR4 促效劑實例為單磷醯基脂質 A

(MPL)。AGP 與其經由 TLR4 之免疫調節效應揭示於專利公告案，如：WO 2006/016997、WO 2001/090129、與/或美國專利案案號 6,113,918，且已於文獻中報告。其他 AGP 衍生物揭示於美國專利案案號 7,129,219、美國專利案案號 6,525,028 與美國專利案案號 6,911,434。某些 AGP 之作用為 TLR4 之促效劑，而其他則判定為 TLR4 拮抗劑。

一項具體實施例中，用於與本發明化合物組合之免疫刺激劑為 TLR4 促效劑。一項具體實施例中，TLR4 促效劑稱為 CRX-601 與 CRX-527。其結構式如下所示：



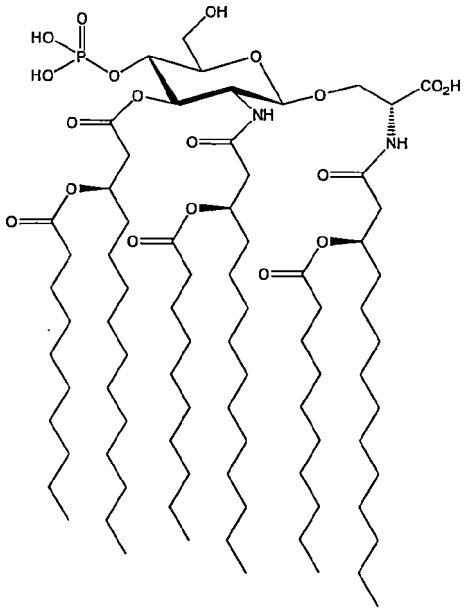
(CRX-601)



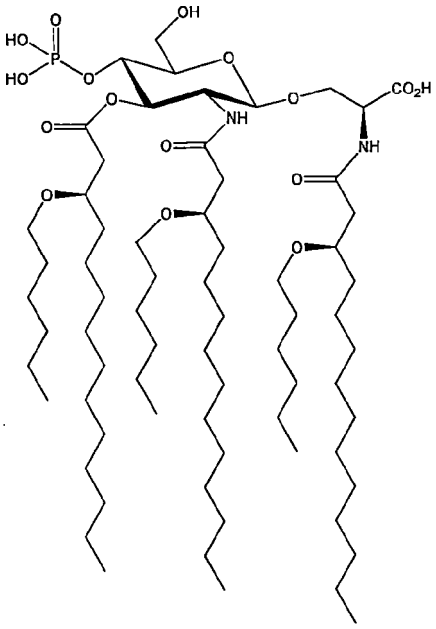
(CRX-527)

此外，另一項較佳具體實施例採用具有如下所示之結構式之 TLR4 促效劑 CRX 547。

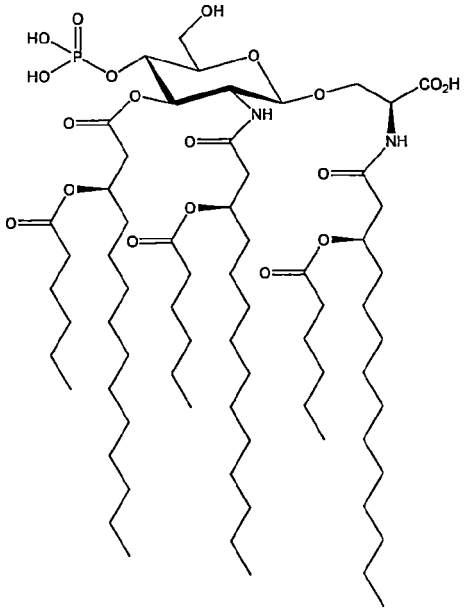
CRX 547



又其他具體實施例包括 AGP，如：CRX 602 或 CRX 526，具有較短之二級醯基或烷基鏈，以提高 AGP 安定性。



CRX 602



CRX-526

因此，一項具體實施例中，提供一種為有此需要之人類治療之方法，其包括投與式(I-N)、(I-P)或(I)化合物或其鹽與至少一種免疫刺激劑。一項具體實施例中，該免疫刺激劑為 TLR4 促效劑。一項具體實施例中，該免疫刺激劑為 AGP。再另一項具體實施例中，TLR4 促效劑為選自：如式 CRX-601、CRX-527、CRX-547、CRX-602 或 CRX-526 之化合物。一項具

體實施例中，該人類患有癌症。本文亦提供以式(I-N)、(I-P)或(I)化合物或其鹽與至少一種免疫刺激劑組合之用法，為有此需要之人類治療。

除了上述免疫刺激劑外，本發明組成物可進一步包含其他醫療劑，由於其佐劑性質，其具有刺激免疫系統之作用，以回應出現在失活之腫瘤細胞(群)上之癌症抗原。此等佐劑包括(但不限於)：脂質、脂質體、會誘發先天免疫力之失活細菌(例如：失活或減毒單核細胞增多性李斯特菌(Listeriamonocytogenes))、經由(NOD)-樣受體(NLR)、基於視黃酸可誘導基因(RIG)-I-樣受體(RLR)、與/或 C-型凝集素受體(CLR)介導之先天免疫活化作用。PAMP 實例包括脂蛋白質、脂多肽、肽聚醣、酵母聚醣(zymosan)、脂多醣、奈瑟菌孔蛋白(neisserial porins)、鞭毛蛋白(flagellin)、抑絲蛋白(profillin)、半乳糖神經醯胺(galactoceramide)、胞壁醯二肽(muramyl dipeptide)。肽聚醣、脂蛋白質、與壁脂酸(lipoteichoic acid)為格蘭陽性菌之細胞壁組成份。大多數細菌會表現脂多醣，MPL 為其中一項實例。鞭毛蛋白係指細菌鞭毛之結構組成份，係由病原性與共生細菌分泌。rt.- 半乳糖神經醯胺(rt.-GalCer)為天然殺手 T (NKT)細胞之活化劑。胞壁醯二肽為所有細菌共通之生物活性肽聚醣基序。

基於其佐劑品質，TLR 促效劑較佳係與其他疫苗、佐劑及/或免疫調節劑組合使用，且可能呈各種不同組合方式組合。因此在某些具體實施例中，會結合 STING 並誘發 STING-依賴性 TBKI 活化作用之本文說明之式(I-N)、(I-P)或(I)化合物與本文所說明會表現且分泌一或多種刺激 DC 誘導作用、募集與/或成熟之失活腫瘤細胞可與用於醫療目的之一或多種 TLR 促效劑共同投藥。

吲哚胺 2,3-二氧合酶 1(IDO1)為關鍵免疫抑制酵素，其藉由促進產生調節性 T 細胞及阻斷效應子 T 細胞活化，來調節抗腫瘤免疫反應，讓癌細胞逃避免疫監督，藉以加速腫瘤生長(Lemos H.等人，Cancer Res. 2016 Apr 15;76(8):2076-81)、(Munn DH. 等人，Trends Immunol. 2016 Mar;37(3):193-207)。用於與本發明式(I-N)、(I-P)或(I)化合物組合或共同投藥之其他活性成份(抗新生贅瘤劑)為 IDO 抑制劑。抑帕朵賽(Epacadostat)，((Z)-N-(3-溴-4-氟苯基)-N'-羥基-4-[2-(胺磺醯基胺基)乙基胺基]-1,2,5-噁二

唑-3-甲脒)為 IDO1 酵素之高效力且具選擇性之口服抑制劑，其逆轉腫瘤相關免疫抑制性並恢復有效之抗腫瘤免疫反應。抑帕朵賽揭示於美國專利案案號 8,034,953。

用於與本發明式(I-N)、(I-P)或(I)化合物組合或共同投藥之其他醫療劑(抗新生贅瘤劑)實例為 CD73 抑制劑與 A2a 與 A2b 腺苷拮抗劑。

一項具體實施例中，本發明化合物可併用其他治療感染性疾病之醫療方法。特定言之，可設想使用抗病毒與抗細菌劑。

式(I-N)、(I-P)或(I)化合物與其醫藥上可接受之鹽可用於與至少一種適用於預防或治療細菌與病毒感染之其他醫療劑組合，其此等製劑實例包括(但不限於)：聚合酶抑制劑 如：彼等揭示於 WO 2004/037818-A1，及彼等揭示於 WO 2004/037818 與 WO 2006/045613；JTK-003, JTK-019、NM-283、HCV-796、R-803、R1728、R1626，及彼等揭示於 WO 2006/018725、WO 2004/074270、WO 2003/095441、US2005/0176701、WO 2006/020082、WO 2005/080388、WO 2004/064925、WO 2004/065367、WO 2003/007945、WO 02/04425、WO 2005/014543、WO 2003/000254、EP 1065213、WO 01/47883、WO 2002/057287、WO 2002/057245 與類似藥劑；複製抑制劑，如：賽可威(cyclovir)、法可威(famciclovir)、甘可威(ganciclovir)、西道法韋(cidofovir)、拉脈優錠(lamivudine)與類似藥劑；蛋白酶抑制劑，如：HIV 蛋白酶抑制劑賽科納瓦(saquinavir)、利托那韋(ritonavir)、英地那韋(indinavir)、尼菲那韋(nelfinavir)、安普那韋(amprenavir)、弗安普那韋(fosamprenavir)、必肯那韋(brecanavir)、艾塔那韋(atazanavir)、替帕那韋(tipranavir)、帕利那韋(palinavir)、拉希那韋(lasinavir)，及 HCV 蛋白酶抑制劑 BILN2061、VX-950、SCH503034；與類似藥劑；核苷與核苷酸逆轉錄酶抑制劑 如：齊多夫定(zidovudine)、地達諾新(didanosine)、拉脈優錠(lamivudine)、扎西他濱(zalcitabine)、阿巴卡韋(abacavir)、司他夫定(stavudine)、阿德福韋(adefovir)、阿德福韋酯(adefovir dipivoxil)、福齊夫定(fozivudine)、妥多希(todoxil)、恩曲他濱(emtricitabine)、阿洛夫定(alovudine)、胺多索韋(amdoxovir)、艾夫他濱(elvucitabine)、替諾福韋酯(tenofovir disproxil)富馬酸鹽、替諾福韋艾拉酚

胺(tenofovir alafenamide)富馬酸鹽/半富馬酸鹽、與類似藥劑；非核苷逆轉錄酶抑制劑(包括具有抗氧化活性之製劑，如：免疫乳漿蛋白(immunocal)、奧替普拉(oltipraz)，等等)，如：奈韋拉平(nevirapine)、地拉韋啶(delavirdine)、依法韋侖(efavirenz)、洛韋胺(loviride)、免疫乳漿蛋白(immunocal)、奧替普拉(oltipraz)、克普林(capravirine)、TMC-278、TMC-125、抑菲林(etravirine)、利菲林(rilpivirine)與類似藥劑；進入抑制劑，如：恩夫韋地(enfuvirtide)(T-20)、T-1249、PRO-542、PRO-140、TNX-355、BMS-806、5-Helix 與類似藥劑；整合酶抑制劑，如：多替拉韋(dolutegravir)、埃替格韋(elvitegravir)、拉替拉韋(raltegravir)L-870,180 與類似藥劑；出芽抑制劑，如：PA-344 與 PA-457、與類似藥劑；趨化素受體抑制劑，如：溫克韋若(vicriviroc)(Sch-C)、Sch-D、TAK779、麻拉韋若(maraviroc)(UK-427,857)、TAK449，及彼等揭示於 WO 02/74769、WO 2004/054974、WO 2004/055012、WO 2004/055010、WO 2004/055016、WO 2004/055011、與 WO 2004/054581 中者，與類似藥劑；藥物動力學加強劑，如：可比司他(cobicistat)；神經胺酸酶抑制劑，如：CS-8958、扎那米韋(zanamivir)、歐他米韋(oseltamivir)、普米韋(peramivir)與類似藥劑；離子通道阻斷劑，如：阿曼他丁(amantadine)或龜剛胺(rimantadine)與類似藥劑；及干擾 RNA 與反義寡核苷酸，及如：ISIS-14803 與類似藥劑；未知作用機轉之抗病毒劑，例如：彼等揭示於 WO 2005/105761、WO 2003/085375、WO 2006/122011、利巴韋林(ribavirin)、與類似藥劑.

式(I-N)、(I-P)或(I)化合物與其醫藥上可接受之鹽亦可組合使用適用於治療卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)-相關皰疹病毒感染(KSHV 與 KSHV 相關性)之其他醫療劑，包括(但不限於)：化療劑，如：博萊黴素(bleomycin)、長春鹼(vinblastine)、長春花新鹼(vincristine)、環磷醯胺、潑尼松(prednisone)、阿利維甲酸(alitretinoin)與脂質體蒽環素，如：小紅莓(doxorubicin)、柔紅黴素(daunorubicin)、免疫醫療劑，如：利妥昔單抗(Rituximab)、托珠單抗(Tocilizumab)、希珠單抗(Siltuximab)與其他，如：太平洋紫杉醇(Paclitaxel)與雷帕黴素(Rapamycin)。

本發明一項具體實施例中，至少一種其他醫療劑為抗分枝桿菌劑或

細菌性抗生素。式(I-N)、(I-P)或(I)化合物與其醫藥上可接受之鹽亦可組合使用適用於治療 TB 感染(*結核桿菌(Mycobacterium tuberculosis)*)與兔熱病(土倫病法蘭西斯氏菌*(Francisella tularensis)*)之至少一種其他醫療劑，其包括(但不限於)：第一線口服劑：乙胺丁醇(isoniazid)、立化黴素(Rifampicin)、吡哄醯胺、醫尚肺妥(ethambutol)、鏈黴素、利福布丁(rifabutin)；注射劑，包括卡納黴素(kanamycin)、愛黴素(amikacin)、卷麴黴素(capreomycin)、鏈黴素；氟喹諾酮類，包括左氧氟沙星(levofloxacin)、莫西沙星(moxifloxacin)、歐沙星(ofloxacin)；口服制細菌劑：對胺基水楊酸、環絲胺酸、特立齊酮(terizidone)、硫醯胺(thionamide)、丙硫異煙胺(protionamide)；SQ-109 PNU-100480、環戊利福平(Rifapentine)、惡唑啉酮(Linezolid)、PA-824 AZD5847、加替沙星(Gatifloxacin)、莫西沙星(Moxifloxacin)、Sirturo(貝達喹啉(bedaquiline))、迪拉馬尼(Delamanid)(OPC-67683)，及治療抗藥性 TB 之作用機轉未明之製劑，包括氯法齊明(clofazimine)、惡唑啉酮(Linezolid)、安莫西林(amoxicillin)/克拉維酸(clavulanate)、胺苯硫脲(thioacetazone)、疫必寧(imipenem)/西拉司丁(cilastatin)、高劑量乙胺丁醇(isoniazid)、開羅理黴素(clarithromycin)、賽歐沙星(ciprofloxacin)。式(I-N)、(I-P)或(I)化合物與其醫藥上可接受之鹽亦可組合使用抗分枝桿菌劑(如：乙胺丁醇(isoniazid)(INH)、醫尚肺妥(ehambutol)(Myambutol®)、立化平(rifampin)(Rifadin®)、與吡哄醯胺(PZA))；細菌性抗生素(如：利福布丁(rifabutin)(Mycobutin®)或環戊利福平(Rifapentine)(Priftin®))、胺基糖苷(卷麴黴素(Capreomycin®))、氟喹諾酮類(左氧氟沙星(levofloxacin)、莫西沙星(moxifloxacin)、歐沙星(ofloxacin))、硫醯胺(thioamide)(乙硫異煙胺(ehionamide))、環孢素(Sandimmune®)、對胺基水楊酸(Paser®)、環絲胺酸 (Seromycin®)、卡納黴素(kanamycin)(Kantrex®)、鏈黴素、紫黴素(viomycin)、卷麴黴素(capreomycin)(Capastat®))、貝達喹啉(bedaquiline) 富馬酸鹽 (Sirturo®)、噁唑啶酮(Sutezolid®)、PNU-100480 或迪拉馬尼(Delamanid)(OPC-67683)。

式(I-N)、(I-P)或(I)化合物與其醫藥上可接受之鹽亦可組合使用適用於治療披衣菌(Chlamydia)之至少一種其他醫療劑，其包括(但不限於)：阿

奇黴素(Azithromycin)、多西環素(Doxycycline)、紅黴素(Erythromycin)、左氧氟沙星(levofloxacin)、歐沙星(ofloxacin)。

本發明化合物亦可組合使用適用於治療瘧原蟲感染之至少一種其他醫療劑，其包括(但不限於)：氯奎(chloroquine)、阿托伐醌(atovaquone)-氯胍(proguanil)、蒿甲醚(artemether)-苯芴醇(lumefantrine)、美爾奎寧(mefloquine)、奎寧(quinine)、奎尼丁(quinidine)、多西環素(doxocycline)、辛達黴素(cindamycin)、青蒿素(artesunate)、伯胺奎(primaquine)。

在治療肌萎縮性脊髓側索硬化症(ALS)上，式(I-N)、(I-P)或(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽可以組合使用麩胺酸阻斷劑(利魯唑(Riluzole)(Rilutek®))、奎尼丁(quinidine) (Nuedexta ®)、抗膽鹼激導性劑(amitriptyline ®、Artane ®、東莨菪鹼(scopolamine)貼布(Transderm Scop ®))、擬交感神經藥(偽麻黃鹼(pseudoephedrine))、化痰劑(癒創甘油醚(guaifenesin))或止痛劑(曲馬多(tramadol)(Ultram ®)；克多炎(ketorolac)(Toradol®)；嗎啡(morphine)；吩坦尼貼布(fentanyl patch)(Duragesic®))。

在治療多發性硬化上，式(I-N)、(I-P)或(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽可以組合使用皮質類固醇(潑尼松(prednisone)、甲基潑尼松龍(methylprednisolone))、干擾素 β-1A (Avonex®、Extavia®、Rebif®、Betaseron®)、peg-干擾素 β-1A (Plegridy®)、醋酸格拉替雷(Glatiramer acetate)(Copaxone®)、醋酸格拉替雷(glatiramer acetate)(Glatopa®-Copaxone之仿製等效藥)；二甲基富馬酸鹽 (Tecfidera®)；鞘胺醇(Fingolimod)(Gilenya®))；特立氟胺(teriflunomide) (Aubagio®)；達伐吡啶(dalfampridine) (Ampyra®)；達利珠單抗(daclizumab) (Zinbryta)；阿來佐單抗(alemtuzumab) (Lemtrada®)；那他珠單抗(natalizumab) (Tysabri®)；或雙羥蒽醌(mitoxantrone)鹽酸鹽(Novantrone®)。

本發明化合物亦可作為佐劑使用，來改善有此需要之患者(特定言之人類)針對任何指定抗原引起之免疫反應及/或降低反應原性/毒性。因此，本發明化合物可與疫苗組成物組合使用，以修改，尤其指加強免疫反應，例如：提高保護程度或延長保護時間期與/或可以降低抗原形成性劑量。

式(I-N)、(I-P)或(I)化合物與其醫藥上可接受之鹽可組合使用適用於預防或治療病毒感染之一或多種疫苗或免疫原性抗原。此等疫苗或免疫原性抗原包括(但不限於)：病原菌衍生之蛋白質或粒子，如：減毒病毒、病毒粒子、與常用為免疫原性物質之病毒蛋白質。病毒與病毒抗原實例包括(但不限於)：脊髓灰質炎病毒(Polioviruses)、冠狀病毒科(Cioronaviridae)與冠狀病毒(Coronaviruses)、鼻病毒(Rhinovirus)(所有亞型)、腺病毒(所有亞型)、A 型肝炎、B 型肝炎、C 型肝炎、肝炎 D、人類乳突病毒(包括所有亞型)、狂犬病病毒、人類嗜 T-細胞淋巴球病毒(所有亞型)、風疹病毒、流行性腮腺炎(Mumps)病毒、柯薩奇(Coxsackie)病毒 A (所有亞型)、克沙奇(Cosackie)病毒 B(所有亞型)、人類腸病毒、皰疹病毒包括巨細胞病毒、艾伯斯坦-巴爾(Epstein-Barr)病毒、人類皰疹病毒(所有亞型)、單純皰疹病毒、水痘帶狀疱疹病毒、人類免疫缺乏症病毒 (HIV) (所有亞型)、艾伯斯坦-巴爾(Epstein-Barr)病毒、呼腸孤病毒(Reoviruses)(所有亞型)、絲狀病毒(Filoviruses)包括馬爾堡(Marburg)病毒與伊波拉(Ebola)病毒(所有菌株)、沙狀病毒(Arenaviruses)包括淋巴細胞脈絡叢腦膜炎病毒、拉薩(Lassa)病毒、胡寧(Junin)病毒、與馬秋波(Machupo)病毒、蟲媒病毒(Arboviruses)包括西奈(West Nile)病毒、登革(Dengue)病毒 (所有血清型)、茲卡(Zika)病毒、科羅拉多壁蝨熱(Colorado tick fever)病毒、辛德畢斯(Sindbis)病毒、披膜病毒科(Togaviraidae)、黃病毒科(Flaviviridae)、布尼亞病毒科(Bunyaviridae)、呼腸孤病毒科(Reoviridae)、桿狀病毒科(Rhabdoviridae)、正黏液病毒科(Orthomyxoviridae)、痘病毒(Poxviruses)，包括正痘病毒(orthopoxvirus)(天花病毒、猴痘病毒、牛痘(vaccinia)病毒、牛痘(cowpox)病毒)、雅塔痘病毒(yatapoxvirus)(塔納痘(tanapox)病毒、雅巴猴(Yaba monkey)腫瘤病毒)、副痘病毒(parapoxvirus)、軟疣痘病毒(molluscipoxvirus)、黃熱病、漢他病毒(Hantaviruses)包括漢坦病毒(Hantaan)、首爾病毒(Seoul)、杜布巴拉病毒(Dobrava)、辛努柏病毒(Sin Nombre)、普馬拉病毒(Puumala)、與杜布巴拉病毒樣薩拉島病毒(Saaremaa)、人類副流感病毒與流感病毒(所有型態)、H1N1 流感與豬流感病毒、呼吸道融合病毒 (所有亞群)、輪狀病毒包括人類輪狀病毒 A-E、牛輪狀病毒、獼猴輪狀病毒、多瘤病毒(Polyomaviruses)，

包括猿病毒 40、JC 病毒、BK 病毒、科羅拉多壁蝨熱病毒(Coltiviruses)、埃亞契(eyach)病毒、卡里西病毒(calciviruses)、與細小病毒科(Parvoviridae)，包括腺聯病毒(dependovirus)、小病毒(parvovirus)與紅病毒(erythrovirus)。

因此，本發明提供一種免疫原性組成物，其包含抗原或抗原形成性組成物與式(I-N)、(I-P)或(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽。進一步提供一種疫苗組成物，其包含抗原或抗原形成性組成物與式(I-N)、(I-P)或(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽。

式(I-N)、(I-P)或(I)化合物與其醫藥上可接受之鹽亦可組合使用適用於預防或治療病毒感染之至少一種其他醫療劑，例如：免疫醫療劑(例如：干擾素或其他細胞素/趨化素、細胞素/趨化素受體調節劑、細胞素促效劑或拮抗劑與類似藥劑)；及醫療性疫苗、抗纖維化劑、抗發炎劑，如：皮質類固醇或 NSAID(非類固醇抗發炎劑)與類似藥劑。

該調節 STING 之化合物，特別指式(I-N)、(I-P)或(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，可以組合投與其他抗發炎劑，包括口服或外用皮質類固醇、抗-TNF 劑、5-胺基水楊酸與美沙拉胺(mesalamine)製劑、羥基氯奎、硫嘌呤、胺甲蝶呤(Methotrexate)、環磷醯胺、環孢素、鈣調神經磷酸酶(calcineurin)抑制劑、黴酚酸、mTOR 抑制劑、JAK 抑制劑、Syk 抑制劑、抗發炎生物劑，包括抗-IL6 生物劑、抗-IL1 劑、抗-IL17 生物劑、抗-CD22、抗-整合素劑、抗-IFNa、抗-CD20 或 CD4 生物劑與其他細胞素抑制劑或針對 T-細胞或 B-細胞受體之生物劑或間白素。

例如：治療全身性紅斑狼瘡與相關之狼瘡疾患時，該調節 STING 之化合物，特別指式(I-N)、(I-P)或(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽可以組合投與至少一種其他醫療劑(包括皮質類固醇(如：潑尼松龍(prednisolone)(Delatsone®、歐普瑞(Orapred)、米普瑞(Millipred)、歐尼普瑞(Omnipred)、恩尼普瑞(Econopred)、氟普瑞(Flo-Pred))、免疫壓制劑劑(如：胺甲蝶呤(Methotrexate) (Rhuematrex®、Trexall®)、地塞美松(dexamethasone) (Decadron®、Solurex®)、黴酚酸酯(Mycophenolate mofetil) (Cellcept®)、Tacrolimus®、Sirolimus®)、B-細胞醫療劑(貝利木單

抗(belimumab)(Benlysta®)、B-細胞抑制劑(Atacicept®、Apratuzumab® (抗-CD22)、SBI-087 (抗-CD20)、抗-BAFF 抗體 (LY2127399、A623)、Velcade®)、硫唑嘌呤(azathioprine) (Azasan®、Imuran®)、氟羥潑尼松龍(triamcinolone)(Clinacort®、Kenalog-10®)、羥基氯奎(hydroxychloroquine) (Plaquenil®)、沙利竇邁(thalidomide) (Immunoprin®、Contergan®)、免疫球蛋白醫療 (HyQiva®、Flebogamma®、Gamunex®、Privigen®、Gammagard®)、抗-干擾素-α 醫療劑(Rontalizumab®、Sifalimumab®、AGS-009®、IFN Kinoid)、TLR7與TLR9 阻斷劑 (IMO-3100)、抗-細胞素醫療劑(抗-IL6 (CNTO-136)、抗-干擾素-γ(AMG811)、免疫調節醫療劑(Lupuzor™、阿巴西普(Abatacept)、Orencia®、AMG557、拉喹莫德(Laquinimod)、帕喹莫德(Paquinimod)、來氟醯胺(Leflunomide)、抗-ICOS (Medi-570)、抗-CD40 配體抗體(CDP7657))、與/或血小板凝集抑制劑(阿斯匹靈)。

治療脈管炎及小型或中型血管之發炎疾病時，該調節 STING 之化合物，特別指式(I-N)、(I-P)或(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，可以組合投與烷化劑(環磷醯胺，Cytoxan®)、抗-風濕藥抗-CD20 抗體(Rituxan®，利妥昔單抗(Rituximab®))、與抗-TNFα抑制劑 (Etanrcept®)。

治療乾癬時，該調節 STING 之化合物，特別指式(I-N)、(I-P)或(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，可以組合投與伊賽珠單抗(ixekizumab)、蒂爾他昔單抗 (tildrakizumab)(MK-3222) 或蘇金單抗 (secukinumab)(AIN457)。

本發明一項具體實施例中，至少一種其他醫療劑係選自：吸入性皮質類固醇、長效性 β 促效劑、吸入性皮質類固醇與長效性 β 促效劑之組合、短效性 β 促效劑、白三烯改質劑、抗-IgE、甲基黃嘌呤支氣管擴張劑、肥大細胞抑制劑、與長效性毒蕈鹼拮抗劑。例如：治療氣喘時，該抑制 STING 之化合物，特別指式(I-N)、(I-P)或(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，可以組合投與吸入性皮質類固醇((ICS)，如：丙酸氟梯卡松(fluticasone proprionate)(Flovent®)、二丙酸倍氯米松 (beclomethasone dipropionate)(QVAR®)、布地奈德(budesonide)(Pulmicort)、醋酸曲安奈德

(trimcinolone acetonide)(Azmacort®)、氟尼缩松(flunisolide)(Aerobid®)、糠酸莫米松(mometasone fuorate)(Asmanex® Twisthaler®)或環索奈德(Ciclesonide)(Alvesco®))、長效性β促效劑((LABA)，如：富馬酸福莫特羅(formoterol fumarate) (Foradil®)、沙美特羅酯(salmeterol xinafoate)(Serevent®))、ICS與LABA之組合(如：糠酸氟梯卡松(fluticasone furoate)與維蘭特羅(vilanterol)(Breo Ellipta®)、福莫特羅(formoterol)/布地奈德(budesonide)吸入劑 (Symbicort®)、二丙酸倍氯米松(beclomethasone dipropionate)/福莫特羅(formoterol) (Inuvair®)、與丙酸氟梯卡松(fluticasone propionate)/沙美特羅(salmeterol)(Advair®)、短效性β促效劑((SABA)，如：硫酸沙丁胺醇(albuterol sulfate) (ProAir®、Proventil HFA®、Ventolin HFA®、AccuNeb® 吸入性溶液)、酒石酸左旋沙丁胺醇(levalbuterol tartrate)(Xopenex® HFA)、異丙托溴銨(ipratropium bromide)/沙丁胺醇(albuterol) (Combivent® Respimat®)、異丙托溴銨(ipratropium bromide)(Atrovent® HFA)、白三烯改質劑 (如：孟魯司特鈉(montelukast sodium)(Singulair®)、紮魯司特(zafirlukast)(Accolate®)或齊留通(zileuton)(Zyflo®)、與抗-IgE (如：奧馬佐單抗(omalizumab)(Xolair®))、甲基黃嘌呤支氣管擴張劑 (如：茶鹼(Accurbron®、Aerolate®、Aquaphyllin®、Asbron®、Bronkodyl®、Duraphyl®、Elixicon®、Elixomin®、Elixophyllin®、Labid®、Lanophyllin®、Quibron-T®、Slo-Bid®、Slo-Phyllin®、Somophyllin®、Sustaire®、Synophylate®、T-Phyll®、Theo-24®、Theo-Dur®、Theobid®、Theochron®、Theoclear®、Theolair®、Theolixir®、Theophyl®、Theovent®、Uni-dur®、Uniphyl®)、肥大細胞抑制劑(如：色甘酸鈉(cromulyn sodium)(Nasalcrom®)與奈多羅米鈉(nedocromil sodium)(Tilade®))、長效性毒蕈鹼拮抗劑((LAMA)，如：糠酸莫米松(mometasone furoate)/二水合富馬酸福莫特羅(formoterol fumarate dihydrate)(Dulera®))。

適合與治療氣喘之醫療劑組合使用之其他製劑包括蛋白質酪胺酸激酶抑制劑(馬賽替尼(masitinib))、CRTH2/D-前列腺素類受體拮抗劑(AMG 853)、茚達特羅(indacaterol)(Arcapta®Neohaler®)、腎上腺素吸入性氣霧劑(E004)、糠酸氟梯卡松(fluticasone furoate)/丙酸氟梯卡松(fluticasone

propionate)、溫特羅(vinanterol)吸入劑/糠酸氟梯卡松(fluticasone furoate)粉劑(Relovair™)、丙酸氟梯卡松(fluticasone propionate)/脫水富馬酸伊福莫特羅(eformoterol fumarate dehydrate) (Flutiform®)、利組單抗(reslizumab)、思必泰(salbutamol)乾粉吸入劑、噻托溴銨(tiotropium bromide)(Spiriva®HandiHaler®)、福莫特羅(formoterol)/布地奈德(budesonide)(Symbicort®SMART®)、糠酸氟梯卡松(fluticasone furoate)(Veramyst®)、韋氏(Vectura's)VR506、利柏單抗(lebrikizumab)(RG3637)、磷酸二酯酶(PDE)-3與(PDE)-4抑制劑之組合(RPL554)。

本發明一項具體實施例中，至少一種其他醫療劑係選自：長效性β促效劑、長效性吸入性抗膽鹼激導性劑或毒蕈鹼拮抗劑、磷酸二酯酶抑制劑、吸入性皮質類固醇與長效性β促效劑之組合、短效性β促效劑、與吸入性皮質類固醇。例如：治療COPD時，該調節STING之化合物，特別指式(I-N)、(I-P)或(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，可以組合投與LABA(如：沙美特羅酯(salmeterol xinafoate)(Serevent)、安美定(umeclidinium)/維蘭特羅(vilanterol)(Anuro Ellipta®)、安美定(umeclidinium) (Incruse Ellipta®)、酒石酸阿福莫特羅(aformoterol tartrate) (Brovana®)、富馬酸福莫特羅(formoterol fumarate)吸入性粉劑(Foradil®)、馬來酸茚達特羅(indacterol maleate)(Arcapta® Neohaler®)或丙酸氟梯卡松(fluticasone propionate)/脫水富馬酸伊福莫特羅(eformoterol fumarate dehydrate) (Flutiform®))、長效性吸入性抗膽鹼激導性劑(或毒蕈鹼拮抗劑，如：噻托溴銨(tiotropium bromide)(Spiriva®)、與阿地溴銨(aclidinium bromide)(Tudorza® Pressair®)、磷酸二酯酶(PDE-r)抑制劑(如：羅氟司特(roflumilast)，Daliresp®)、組合ICS/LABA (如：糠酸氟梯卡松(fluticasone furoate)與維蘭特羅(vilanterol)(Breo Ellipta®)、丙酸氟梯卡松(fluticasone propionate)/沙美特羅(salmeterol)(Advair®)、布地奈德(budesonide)/福莫特羅(formoterol)(Symbicort®)、莫米松(mometasone)/福莫特羅(formoterol) (Dulera®)、異丙托溴銨(ipratropium bromide)/硫酸沙丁胺醇(albuterol sulfate) (Duoneb®，Atrovent®)、沙丁胺醇(albuterol)/異丙托銨(ipratropium)(Combivent Respimat®))、SABA (如：異丙托溴銨(異丙托溴銨(ipratropium

bromide))(Atrovent®)、與硫酸沙丁胺醇(albuterol sulfate)(ProAir®、Proventil®))、與ICS (如：布地奈德(budesonide)(Pulmicort®)與丙酸氟梯卡松(fluticasone propionate) (Flovent®)、二丙酸倍氯米松(beclometasone dipropionate)(QVAR®)。

其他適用於治療COPD之組合醫療劑包括SCH527123 (CXCR2拮抗劑)、格隆溴銨(glycoprronium bromide)((NVA237) Seebri® Breezhaler®)、格隆溴銨(glycoprronium bromide)與馬來酸茚達特羅(indacterol maleate)((QVA149) Ultibro® Breezhaler®)、格隆銨(glycopyrrolate)與富馬酸福莫特羅(formoterol fumarate)(PT003)、馬來酸茚達特羅(indacterol maleate)(QVA149)、奧達特羅(olodaterol)(Striverdi® Respimat®)、噻托溴銨(tiotropium)(Spiriva®)/奧達特羅(olodaterol)(Striverdi® Respimat®)、與阿地銨(aclidinium)/福莫特羅(formoterol)吸入劑。

本發明一項具體實施例中，至少一種其他醫療劑係選自：口服皮質類固醇、抗-胸腺細胞球蛋白、沙利竇邁(thalidomide)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、鈣通道阻斷劑、外用潤膚膏、ACE抑制劑、血清素再吸收抑制劑、內皮肽-1受體抑制劑、抗纖維化劑、質子幫浦抑制劑或伊馬替尼(imatinib)、ARG201、與托珠單抗(Tocilizumab)。例如：治療全身性硬皮病時，該調節STING之化合物，特別指式(I-N)、(I-P)或(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，可以組合投與口服皮質類固醇(如：潑尼松龍(prednisolone)(Delatsone®、歐普瑞(Orapred)、米普瑞(Millipred)、歐尼普瑞(Omnipred)、恩尼普瑞(Econopred)、氟普瑞(Flo-Pred))、免疫壓制劑(如：胺甲蝶呤(Methotrexate) (Rhuematrex®、Trexall®)、環孢素(Sandimmune®)、抗-胸腺細胞球蛋白(Atgam®)、黴酚酸酯(Mycophenolate mofetil) (CellCept®)、環磷醯胺(Cytoxan®)、FK506 (他克莫司(tacrolimus))、沙利竇邁(thalidomide) (Thalomid®)、苯丁酸氮芥(chlorambucil) (Leukeran®)、硫唑嘌呤(azathioprine) (Imuran®、Azasan®))、鈣通道阻斷劑 (如：尼非待平(nifedipine) (Procardia®、Adalat®)或尼卡第平(nicardipine)(Cardene®)、外用潤膚膏(硝基甘油油膏)、ACE 抑制劑 (如：利欣諾普(lisinopril)(Zestril®、Prinivil®)、地爾硫卓(diltaizem)(Cardizem®、Cardizem SR®、Cardizem CD®、

Cardia®、Dilacor®、Tiazac®))、血清素再吸收抑制劑（如：氟西汀(fluoxetine)(Prozac®))、內皮肽-1受體抑制劑(如：波生坦(bosentan)(Tracleer®)或依前列醇(epoprostenol) (Flolan®、Veletri®、Prostacyclin®))、抗纖維化劑(如：秋水仙素(colchicines)(Colcrys®)、對胺基苯甲酸(PABA)、二甲亞碸 (DMSO)、與D-青黴胺(penicillamine)(Cuprimine®、Depen®)、干擾素α與干擾素γ(INF-g))、質子幫浦抑制劑(如：奧美拉唑(omeprazole)(Prilosec®)、氯普胺(metoclopramide)(Reglan®)、蘭普唑(lansoprazole) (Prevacid®)、抑奧美拉唑(esomeprazole) (Nexium®)、班普唑(pantoprazole)(Protonix®)、樂普唑(rabeprazole)(Aciphex®))或伊馬替尼(imatinib) (Gleevec®) ARG201 (arGentis Pharmaceutical)、貝利木單抗(belimumab)(Benlysta®)、托珠單抗(Tocilizumab) (Actema®)。

治療修格連氏症候群(Sjögren's syndrome)時，該調節STING之化合物，特別指式(I-N)、(I-P)或(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，可以組合投與抗風濕劑(羥基氯奎(chloroquine)與Plaquenil®、Ridaura®、Kineret®)、膽鹼激導性促效劑(Salagen®、Evoxac®)、JAK抑制劑 (Xelijanz®、與抗-TNFα治療劑(Remicade®、Humira®、Enbrel®、Cimzia®、Simponi®)。

本發明一項具體實施例中，至少一種其他醫療劑為睫狀神經營養生長因子或基因轉移劑。例如：治療網膜色素變性時，該調節STING之化合物，特別指式(I-N)、(I-P)或(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，可以組合投與睫狀神經營養生長因子(NT-501-CNTF)或基因轉移劑，UshStat®。

本發明一項具體實施例中，至少一種其他醫療劑係選自：三價(IIV3)失活流感疫苗、四價(IIV4)失活流感疫苗、三價重組體流感疫苗、四價活的減毒流感疫苗、抗病毒劑或失活流感疫苗。例如：治療流感時，該調節STING之化合物，特別指式(I-N)、(I-P)或(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，可以組合投與三價(IIV3)失活流感疫苗(如：Afluria®、Fluarix®、Flucelvax®、FluLaval®、Fluvirin®、Fluzone®)、四價(IIV4)失活流感疫苗(如：Fluarix® Quadrivalent、Flulaval® Quadrivalent、Fluzone® Quadrivalent)、三價重組體流感疫苗(如：FluBlok®)、四價活的減毒流感 疫苗(如：FluMist®

Quadrivalent)、抗病毒劑(如：歐他米韋(oseltamivir) (Tamiflu®)、扎那米韋(zanamivir) (Relenza®)、龜剛胺(rimantadine) (Flumadine®)或阿曼他丁(amantadine) (Symmetrel®))或 Fluad®、流感酶(Fludase)、FluNhance®、Preflucel 或 VaxiGrip®。

治療葡萄球菌感染時，該調節 STING 之化合物，特別指式(I-N)、(I-P)或(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，可以組合投與抗生素(如：β-內醯胺頭孢素(Duricef®、Kefzol®、Ancef®、Biocef®，等等)、乙氧萘青霉素(nafcillin)(Unipen®)、磺胺(磺胺甲異噁唑(sulfamethoxazole)與甲氧苄啶(trimethoprim)(Bacrim®、Septra®)、磺胺塞拉金(sulfasalazine)(Azulfidine®)、磺胺乙醯甲噁唑(acetyl sulfamethoxazole)(Gantrisin®)，等等)或萬古黴素(vancomycin)(Vancocin®))。

本發明一項具體實施例中，至少一種其他醫療劑係選自：外用免疫調節劑或鈣調神經磷酸酶(calcineurin)抑制劑、外用皮質類固醇、口服皮質類固醇、干擾素 γ、抗組織胺或抗生素。例如：治療異位性皮膚炎時，該調節 STING 之化合物，特別指式(I-N)、(I-P)或(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，可以組合投與外用免疫調節劑或鈣調神經磷酸酶(calcineurin)抑制劑(如：吡美莫司(pimecrolimus)(Elidel®)或他克莫司(tacrolimus)油膏(Protopic®))、外用皮質類固醇(如：氫可體松(hydrocortisone)(Synacort®、Westcort®)、貝他美松(betamethasone)(Diprolene®)、氟氫縮松(flurandrenolide)(Cordan®)、氟梯卡松(fluticasone)(Cutivate®)、氟羥潑尼松龍(triamcinolone)(Kenalog®)、氟欣諾能(fluocinonide) (Lidex®)、與可立舒(clobetasol)(Temovate®))、口服皮質類固醇(如：氫可體松(hydrocortisone)(Cortef®)、甲基潑尼松龍(methylprednisolone)(Medrol®)或潑尼松龍(prednisolone)(Pediapred®、Prelone®)、免疫壓制劑(如：環孢素(Neoral®)或干擾素 γ(Alferon N®、Infergen®、Intron A、Roferon-A®))、抗組織胺(用於搔癢，如：Atarax®、Vistaril®、Benadryl®)、抗生素(如：青黴素衍生物氟氯青黴素(flucloxacillin)(Floxapen®)或得克黴素(dicloxacillin)(Dynapen®)、紅黴素(Erythromycin) (Eryc®、T-Stat®、Erythra-Derm®，等等))、非類固醇免疫壓制劑(如：硫唑嘌呤(azathioprine) (Imuran®、Azasan®)、胺

甲蝶呤(Methotrexate) (Rhuematrex®、Trexall®)、環孢素(Sandimmune®)或黴酚酸酯(Mycophenolate mofetil) (CellCept®))。

本發明化合物亦可使用疫苗作為佐劑調配，以調節其活性。此等組成物可以包含抗體(群)或抗體片段(群)或抗原形成性組成份，包括(但不限於)：蛋白質、DNA、活或死的細菌與/或病毒或病毒樣粒子，連同一或多種具有佐劑活性之組成份，包括(但不限於)：鋁鹽、油與水乳液、熱休克蛋白質、脂質 A 製劑與衍生物、配醣脂、脂質體、其他 TLR 促效劑，如：CpG DNA 或類似藥劑、細胞素，如：GM-CSF 或 IL-12 或類似藥劑。

本發明另一態樣中，提供一種疫苗佐劑，其包含式(I-N)、(I-P)或(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽。進一步提供一種疫苗組成物，其包含式(I-N)、(I-P)或(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、與抗原或抗原組成物。

醫療「有效量」係指化合物之用量當投與有此需要之患者時，足以達到如本文所定義之有效治療或預防。。因此例如：醫療有效量之式(I-N)、(I-P)或(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽係指本發明製劑之用量當投與有此需要之人類時，足以調節 STING 之活性，以減輕、緩解或預防由該活性介導之疾病。相當於此等用量之該指定化合物用量將隨如：特定化合物(例如：該特定化合物之效力(pIC_{50})、效率(EC_{50})、與生物半衰期)、疾病狀況與其嚴重性、需要治療之患者之特徵(例如：年齡、體型與體重)等因素決定，但可由習此相關技藝之人士例行決定。同樣地，化合物之治療期與投藥時間期(劑量之間之時間期，與投藥時間點，例如：用餐前/用餐時/用餐後)將隨需要治療之哺乳動物之特徵(例如：體重)、特定化合物與其性質(例如：藥物動力學性質)、疾病或疾患與其嚴重性，及所採用之明確組成物與方法而變化，但仍將由習此相關技藝之人士決定。

「治療」或「處理」係指至少減輕患者之疾病或疾患。該減輕疾病或疾患之治療方法包括依任何常用之可接受方式使用本發明化合物，例如：延緩、治療或治癒如上述 STING-介導之疾病或疾患。一項具體實施例中，提及癌症時，「治療」或「處理」(treat、treating 或 treatment)係指緩解癌症、消除或減少癌症之一或多種症狀、減慢或消除癌症演進，及為過去曾罹患或診斷之患者或個體延遲病症復發。

「預防」(Prevent、preventing 或 prevetion)係指預防性投與藥物，以降低疾病或其生物症狀發作之可能性或延緩其發作。預防性醫療適用於例如：當個體被視為處於發展出癌症之高風險時，如：當個體具有強烈家族癌症病史或當個體已曝露在致癌物下時。

本發明化合物可採用任何合適投藥途徑投藥，包括全身性投藥與外用投藥二者。全身性投藥包括口服投藥、非經腸式投藥、穿皮式投藥、經直腸投藥、及吸入投藥。非經腸式投藥係指不經過腸部、穿皮式或吸入之投藥途徑，通常採用注射或輸注投藥。非經腸式投藥包括經靜脈內、肌內、與皮下注射或輸注。吸入係指投藥至患者之肺臟，不論經由口或經鼻通道吸入。外用投藥包括施用在皮膚上。

除了上述適合治療腫瘤之投藥途徑外，醫藥組成物可配合腫瘤內或腫瘤周圍注射投藥。本發明化合物之腫瘤內或腫瘤周圍係直接注射至單一實體腫瘤中或鄰近處，預期可引發全身攻擊且破壞癌細胞之免疫反應，實質上減少且有些例子中永久消除罹病個體之腫瘤。依此方式活化免疫系統可以在遠離部位殺死腫瘤，通常稱為遠位效應，且已在動物中，採用多重醫療模態證實(*van der Jeught*，等人，*Oncotarget, 2015, 6(3), 1359-1381*)。局部或腫瘤內或腫瘤周圍投藥之另一個優點為有能力在低得多的劑量下達到同等效力，因此在遠高得多的劑量下可能發生的不良事件將降至最小或消除(Marabelle, A.，等人，Clinical 癌症 Research, 2014, 20(7), p1747-1756)。

本發明化合物可能投與一次或根據投藥療程投與，其中在指定時間期內，依不同時間間隔投與許多劑量。例如：該等劑量可以每天投與一次、兩次、三次或四次。可能投與該等劑量直到達成所需醫療效果或無限維持所需醫療效果為止。本發明化合物之合適投藥療程係依該化合物之藥物動力學性質而定，如：吸收性、分佈性、與半衰期，可由習此相關技藝之人士決定。此外，本發明化合物之合適投藥療程(包括此等療程之投藥持續期)係依所治療疾病或疾患、所治療疾病或疾患之嚴重性、所治療患者之年齡與身體狀況、所治療患者之病史、併行醫療法之性質、所需醫療效果、及習此相關技藝之人士之知識與專業中之類似因素而定。此等習此相關技

藝之人士亦咸了解，合適之投藥療程可能需要隨個別患者反應來調整投藥療程或隨時間依個別患者需要來改變。每日總劑量在 1 mg 至 2000 mg 之範圍內，較佳每日總劑量在 1 mg 至 250 mg 之範圍內。

用於醫療時，本發明化合物通常(但不一定必要)先調配成醫藥組成物後再投與患者。因此，本發明亦係有關一種包含本發明化合物與至少一種醫藥上可接受賦形劑之醫藥組成物。

本發明醫藥組成物可呈散裝型式製備與包裝，其中可抽出有效量之本發明化合物，並投與患者，如：利用粉末、糖漿、與注射液。或者，本發明醫藥組成物可呈單位劑型製備及包裝。供口服用時，例如：可以投與一或多個錠劑或膠囊。一劑醫藥組成物包含至少醫療有效量之本發明化合物(亦即式(I-N)、(I-P)或(I)化合物或其鹽，特別指其醫藥上可接受之鹽)。當製成單位劑型時，該醫藥組成物可能包含 1 mg1000 mg 之本發明化合物。

本文所提供包含 1 mg 至 1000 mg 本發明化合物之單位劑型(醫藥組成物)可以每天投與一次、兩次、三次或四次，較佳係每天投與一次、兩次或三次，更佳係每天投與一次或兩次，以有效治療 STING-介導之疾病或疾患。

本發明醫藥組成物通常包含一種本發明化合物。然而，某些具體實施例中，本發明醫藥組成物包含超過一種本發明化合物。 此外，本發明醫藥組成物可選擇地再包含一或多種其他醫療劑(例如：醫藥活性化合物)。

本文所採用「醫藥上可接受之賦形劑」係指涉及為醫藥組成物提供定型或一致性之醫藥上可接受之材料、組成或媒劑。各賦形劑必需在混合時可與醫藥組成物中其他成份相容，以避免造成可能降低本發明化合物投與患者時之效力之交互作用及可能造成可能醫藥上不可接受之醫藥組成物之交互作用。此外，各賦形劑當然必需具有足以成為醫藥上可接受之高純度。

本發明化合物與其醫藥上可接受賦形劑或賦形劑群通常配合患者所需之投藥途徑調配成合適投藥劑型。常用劑型包括彼等適合(1)口服投藥，如：錠劑、膠囊、膜衣錠、丸劑、含錠、粉劑、糖漿、酏劑、懸浮液、溶

液、乳液、藥囊、與藥包；(2)非經腸式投藥，如：無菌溶液、懸浮液、及供復水之粉劑；(3)穿皮式投藥，如：穿皮式貼布；(4)直腸投藥，如：栓劑；(5)吸入劑，如：氣霧劑與溶液；及(6)外用投藥，如：乳霜、油膏、洗液、溶液、糊劑、噴液、發泡劑、與凝膠。

合適之醫藥上可接受之賦形劑將隨所選用特定劑型而變化。此外，合適之醫藥上可接受之賦形劑可能針對其在組成物中提供之特定功能來選擇。例如：某些醫藥上可接受之賦形劑可依據其促進製成均一劑型之能力來選擇。某些醫藥上可接受之賦形劑可依據其促進製成安定劑型之能力來選擇。某些醫藥上可接受之賦形劑可依據其在投藥至患者體內時，促進其從一個器官或身體之一部份承載或轉運本發明化合物或化合物群至另一個器官或身體另一部份之能力來選擇。某些醫藥上可接受之賦形劑可依據其加強患者適應性之能力來選擇。

合適之醫藥上可接受之賦形劑包括下列型態之賦形劑：稀釋劑、填料、結合劑、崩解劑、潤滑劑、助滑劑、造粒劑、包衣劑、濕化劑、溶劑、共溶劑、懸浮劑、乳化劑、甜味劑、調味劑、口味遮蔽劑、著色劑、抗結塊劑、保濕劑、螯合劑、增塑劑、黏度增加劑、抗氧化劑、防腐劑、安定劑、表面活性劑及緩衝劑。習此相關技藝之人士咸了解，某些醫藥上可接受之賦形劑可能具有超過一種以上之功能，且可能提供替代性功能，端賴調配物中之賦形劑含量及調配物中所包含其他成分而定。

習此相關技藝之人士具有相關技藝之知識與能力來選擇適合本發明使用之適量之醫藥上可接受之賦形劑。此外，習此相關技藝之人士可取得許多說明醫藥上可接受之賦形劑且可能適用於選擇合適之醫藥上可接受之賦形劑之資訊。其實例包括「Remington's Pharmaceutical Sciences)(Mack Publishing Company)」、「The Handbook of Pharmaceutical Additives)(Gower Publishing Limited)」、及「The Handbook of Pharmaceutical Excipients(the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Press)」。

本發明醫藥組成物係採用相關技藝上已知技術與方法製備。有些相關技藝上習用之方法說明於「Remington's Pharmaceutical Sciences)(Mack Publishing Company)」。

本發明一項態樣係有關一種固體口服劑型，如：錠劑或膠囊，其包含有效量之本發明化合物與稀釋劑或填料。合適之稀釋劑與填料包括乳糖、蔗糖、右旋糖、甘露糖醇、山梨糖醇、澱粉(例如：玉米澱粉、馬鈴薯澱粉、與預糊化澱粉)、纖維素與其衍生物(例如：微晶纖維素)、硫酸鈣、與二鹼價磷酸鈣。口服固體劑型可能再包括結合劑。合適之結合劑包括澱粉(例如：玉米澱粉、馬鈴薯澱粉、與預糊化澱粉)、明膠、金合歡膠、藻酸鈉、藻酸、黃耆膠、關華豆膠、聚維酮(povidone)、與纖維素及其衍生物(例如：微晶纖維素)。口服固體劑型可能再包含崩解劑。合適崩解劑包括交鏈聚維酮(crospovidone)、乙醇酸澱粉鈉、交聯羧甲纖維素(croscarmelose)、藻酸、與羧甲基纖維素鈉。口服固體劑型可能再包含潤滑劑。合適之潤滑劑包括硬脂酸、硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、與滑石。例如：錠劑可採用習知方法製備，並依下列方式調配：化合物，5mg；微晶纖維素，100mg；乳糖，100mg；澱粉乙醇酸鈉，30mg；硬脂酸鎂，2mg；總重 237mg。膠囊可採用習知方法製備，並依下列方式調配：化合物，15mg；無水澱粉，178mg；硬脂酸鎂，2mg；總重 195mg。

咸了解，本發明化合物亦可使用疫苗作為佐劑調配，以調節其活性。此等組成物可包含抗體(抗體群)或抗體片段(群)或抗原形成性組成份，包括(但不限於)：蛋白質、DNA、活或死的細菌與/或完整、失活或分裂病毒或病毒樣粒子、重組體蛋白質或其抗原形成性片段，可選擇地連同具有佐劑活性之一或多種其他組成份，包括(但不限於)：鋁鹽、油與水乳液、熱休克蛋白質、皂苷、脂質 A 製劑與衍生物、配醣脂、脂質體、其他 TLR 促效劑如：CpG DNA 或類似藥劑、細胞素如：GM-CSF 或 IL-12 或類似藥劑。

某些本發明化合物可能為強效免疫調節劑，因此應該小心操作。

【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

實例

下列實例說明本發明。此等實例無意限制本發明範圍，但可為熟悉此相關技藝之人士提供製備及使用本發明化合物、組成物、與方法之指南。雖然已說明本發明之特定具體實施例，但熟悉此相關技藝之人士咸了解，可能在不偏離本發明本質與範圍下進行各種不同變化與修飾。

咸了解，某些本發明化合物可能為強效免疫調節劑，因此應該小心操作。

可採用本文所述反應來製造具有各種不同如本文所定義基團(例如：R^1、R^2，等等)之本發明化合物。習此相關技藝者咸了解，若本文所述之特定取代基無法與本文說明之合成法相容時，可採用對反應條件安定之合適保護基保護取代基。合適之保護基及使用此等合適保護基保護不同取代基及脫除保護基之方法係習此相關技藝者咸了解；其實例可參見 T. Greene 與 P. Wuts 之 Protecting Groups in Organic Synthesis (第 4 版)，John Wiley & Sons, NY (2006)。除非另有說明，否則所有起始物均得自商業供應商，且未進一步純化即使用。

本文說明之某些中間物化合物形成本發明另一態樣。

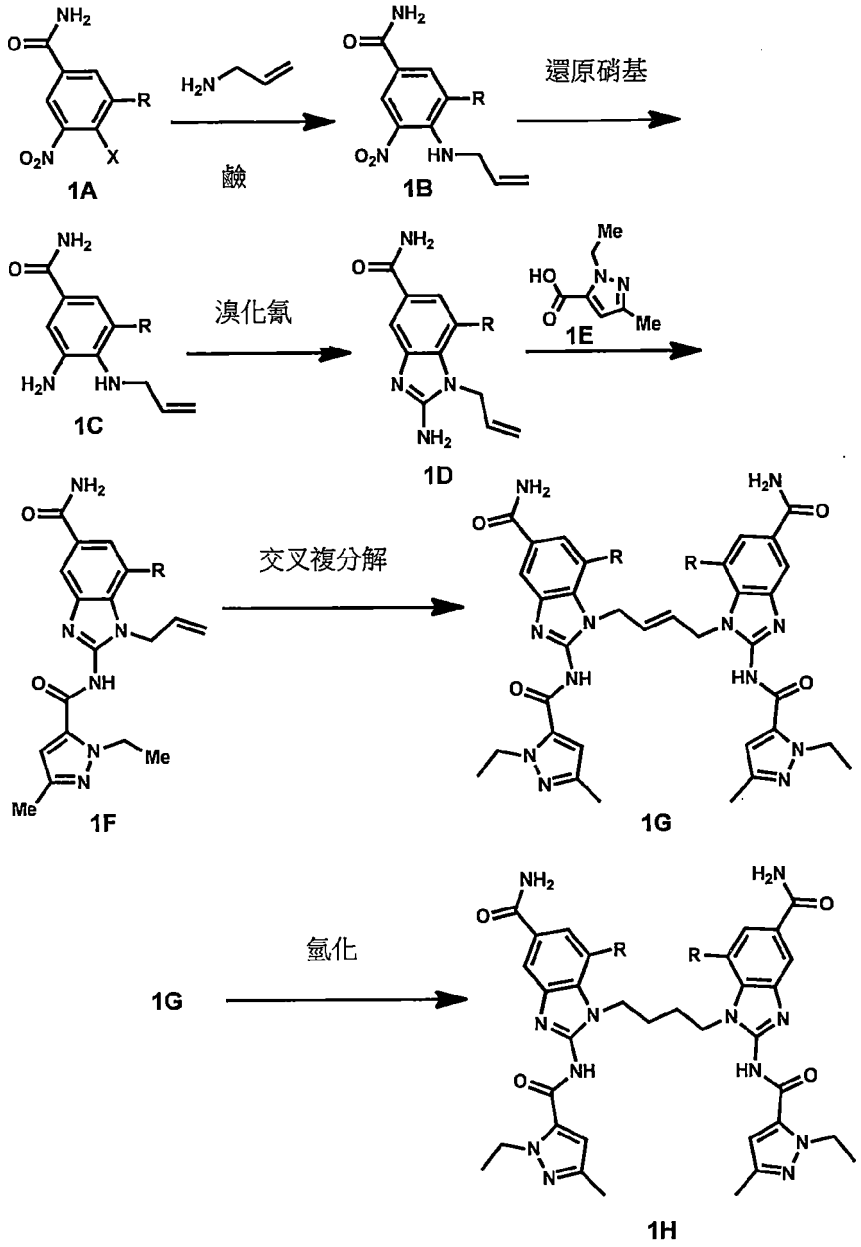
一般合成方法

本發明化合物可採用下列反應圖說明之合成法製備，習此有機化學技藝者很容易依其知識用於製備其他本發明化合物。此等反應圖提供之合成法適用於利用適當前體來製造具有不同R基團之本發明化合物，若需要時可以適當保護前體，以達成與本文所示反應之相容性。若需要時，可隨後脫除保護基，產生本文所揭示一般性質之化合物。雖然反應圖僅出示式(I-N)、(I-P)或(I)化合物，但其係供說明可用於製造本發明化合物之製程。中間物(用於製備本發明化合物之化合物)亦可呈鹽型。

方法 1：取適當硝基-鹵苯甲醯胺(1A)，使用胺(其實例為烯丙基胺)，於鹼或金屬-介導之偶合條件下反應，產生苯胺(1B)。隨後經由適當條件還原硝基，將會產生二苯胺(1C)。與溴化氰反應，產生胺基苯并咪唑(1D)。胺基苯并咪唑與吡唑酸(1E)之間之肽偶合反應，產生醯胺苯并咪唑單體(1F)。由兩個分子之(1F)之間交叉複分解反應，產生不飽和二聚體(1G)，

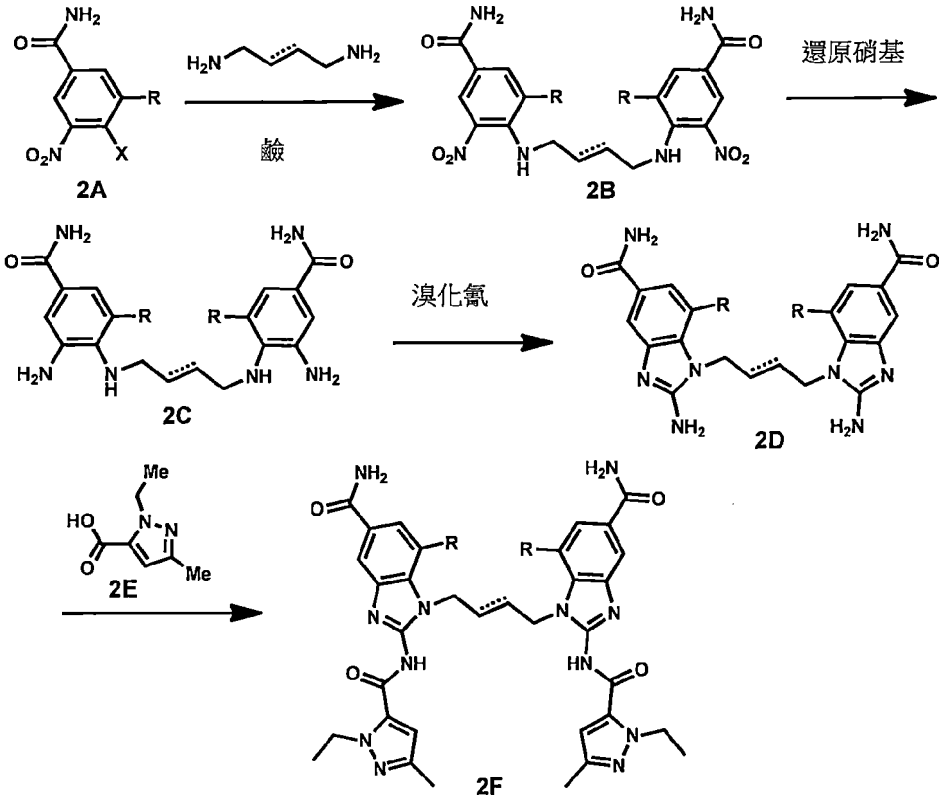
其可氫化，產生飽和二聚體 1H。

方法1:



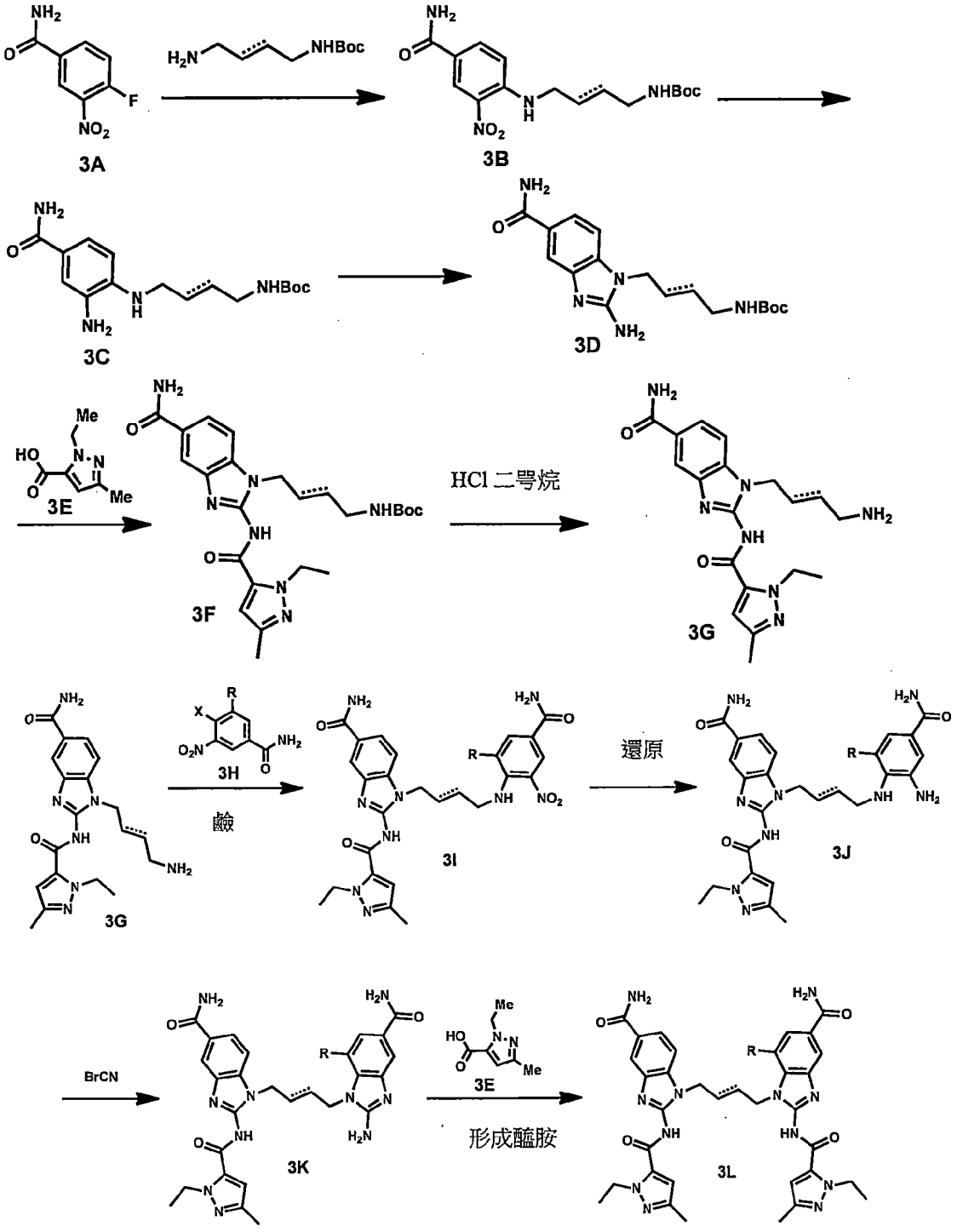
方法 2：兩個分子之適當硝基-鹵苯甲醯胺(2A)可使用二胺，於鹼或金屬-介導之偶合條件下處理，產生雙偶合苯胺(2B)。隨後由硝基經由適當條件進行雙還原，可產生二苯胺(2C)。與溴化氰反應，產生胺基苯并咪唑二聚體(2D)。雙胺(2D)與兩個分子之吡唑酸(2E)之間之肽偶合，產生醯胺基苯并咪唑二聚體(2F)。

方法2:



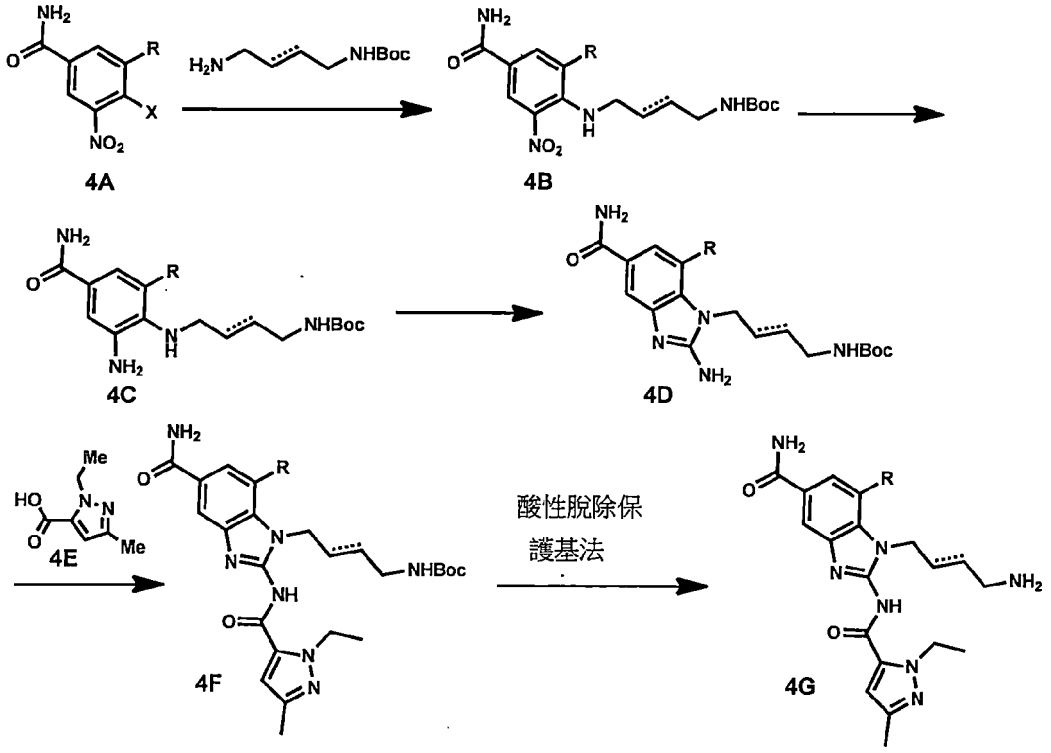
方法 3：取氟硝基苯甲醯胺(3A)，使用單保護之二胺，於鹼或金屬-介導之偶合條件下處理，產生苯胺(3B)。隨後經由適當條件還原硝基，可產生二苯胺(3C)。與溴化氰反應，產生胺基苯并咪唑(3D)。由胺(3D)與吡唑酸(3E)之間進行肽偶合，產生醯胺基苯并咪唑(3I)，其可在適合胺保護基團之條件下脫除保護基，產生胺(3G)。胺(3G)可與適當鹵硝基苯甲醯胺(3H)偶合，產生(3I)；硝基還原，可產生二苯胺(3J)。使用溴化氰處理(3J)，產生胺基苯并咪唑(3K)，其可使用吡唑酸(3E)於醯胺偶合條件下處理，產生不對稱二聚體(3L)。

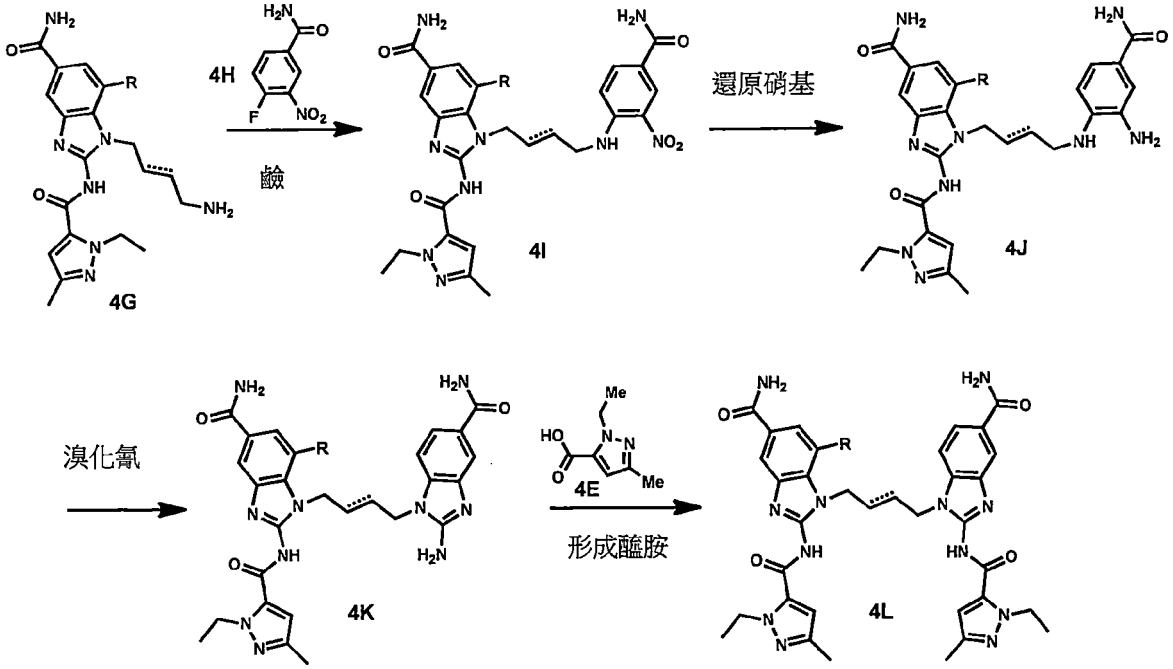
方法 3:



方法 4：取適當硝基-鹵苯甲醯胺(4A)，使用經單保護之二胺，於鹼或金屬-介導之偶合條件下處理，產生烯丙基苯胺(4B)。隨後經由適當條件還原硝基，可產生二苯胺(4C)。與溴化氰反應，產生胺基苯并咪唑(4D)。由胺(4D)與吡唑酸(4E)之間進行肽偶合，產生醯胺基苯并咪唑(4F)，其可在適合胺保護基團之條件下脫除保護基，產生胺(4G)。胺(4G)可與氟硝基苯甲醯胺(4H)偶合，產生(4I)，然後還原硝基，可產生二苯胺(4J)。使用溴化氰處理(4J)，產生胺基苯并咪唑(4K)，其可使用吡唑酸(4E)，於醯胺偶合條件下處理，產生不對稱二聚體(4L)。

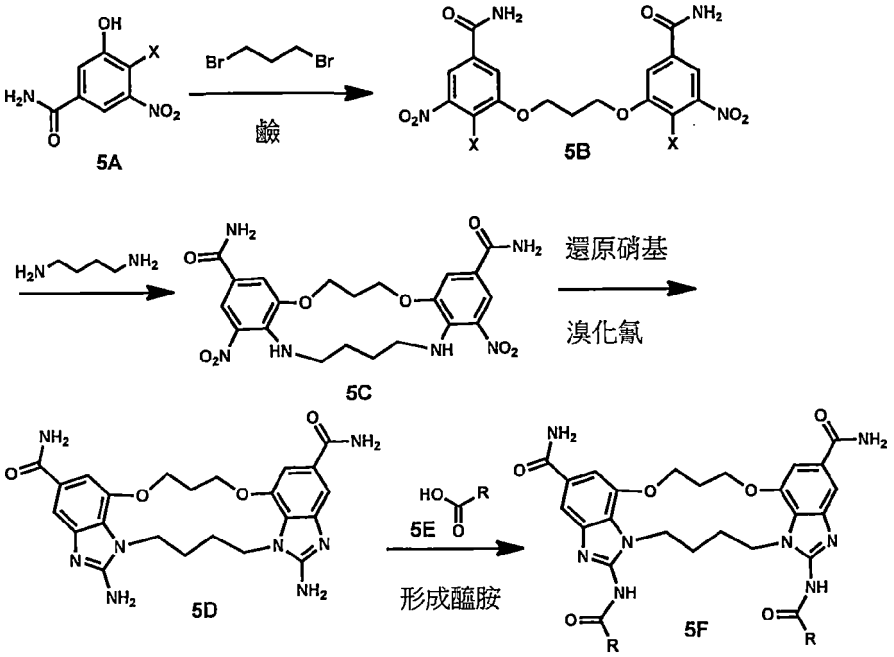
方法 4:





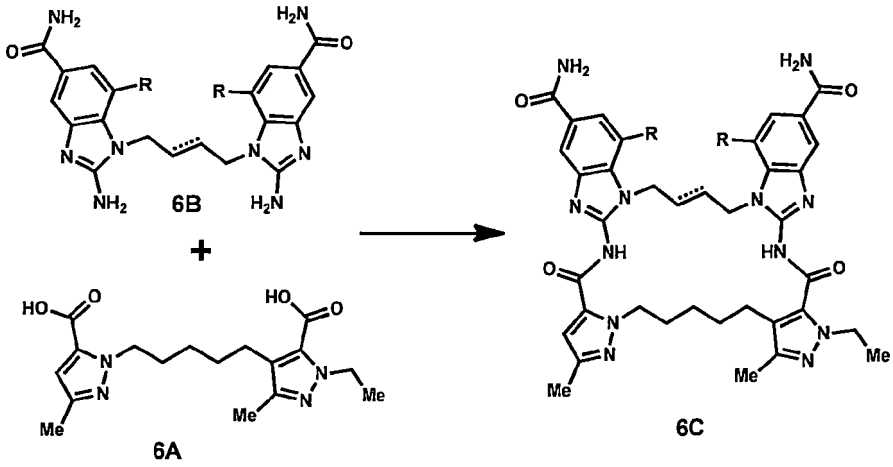
方法 5：由兩個分子之適當苯酚(5A)與雙-親電子物(如：二溴丙烷)反應，產生醚連接之二聚體(5B)。二聚體(5B)再與合適二胺反應，產生大環(5C)。還原硝基後，使用溴化氰處理，產生雙胺基苯并咪唑(5D)。與適當酸(5E)進行醯胺偶合，產生雙醯胺基苯并咪唑大環(5F)。

方法 5：



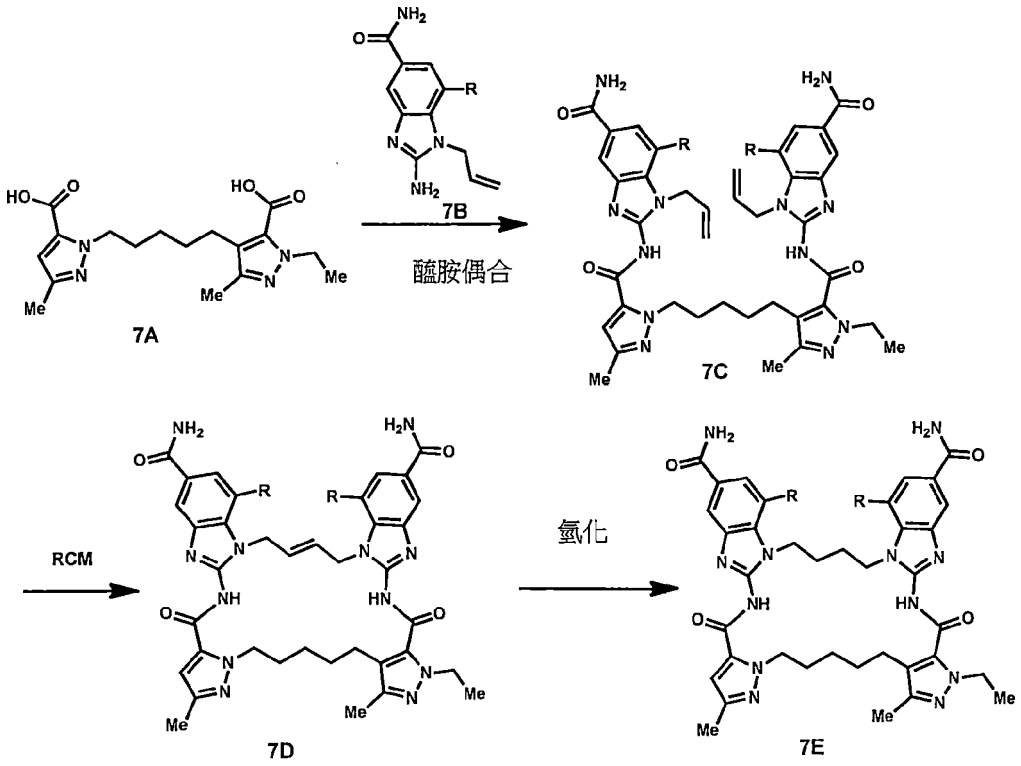
方法 6：由雙吡唑酸 6A(方法 8)與胺基苯并咪唑二聚體(6B)，於醯胺偶合條件下反應，產生醯胺基苯并咪唑大環(6C)，其中各 R 可相同或相異。

方法 6:



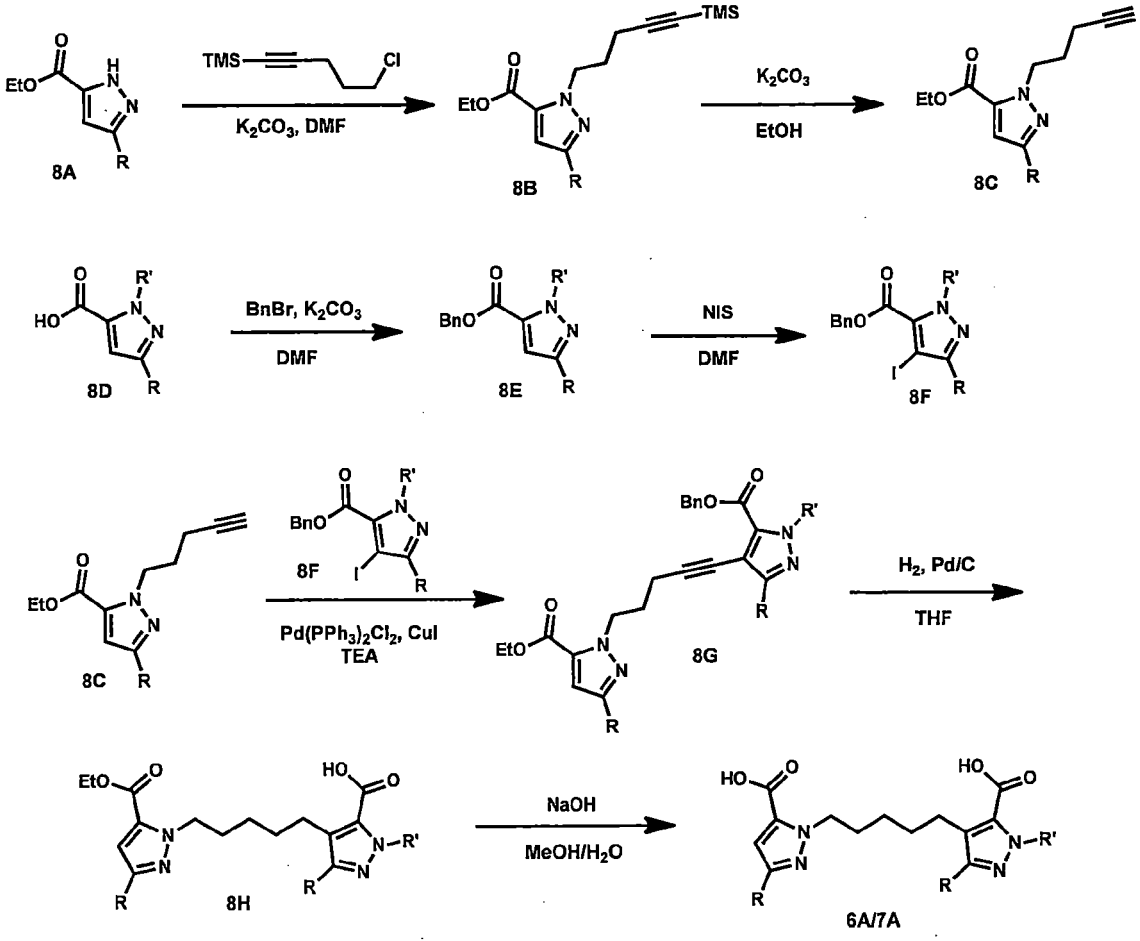
方法 7：由雙吡唑酸 7A(方法 8)與兩個分子之胺基苯并咪唑(7B)，於醯胺偶合條件下反應，產生吡唑-連接之二聚體(7C)。環封合複分解反應，產生不飽和大環(7D)，其可氫化，產生飽和醯胺基苯并咪唑大環(7E)。

方法 7:



方法 8：經取代之(戊-4-炔-1-基)-1*H*-吡唑-羧酸酯(8C)之形成法可由經取代之 1*H*-吡唑-羧酸酯(8A)與 (5-氯戊-1-炔-1-基)三甲基矽烷進行 N-烷基化，然後脫除矽烷基。4-碘-1*H*-吡唑-羧酸酯(8F)之形成法可由相應之 1*H*-吡唑-羧酸(8D)酯化，然後使用 1-碘吡咯啶-2,5-二酮進行碘化。由經取代之(戊-4-炔-1-基)-1*H*-吡唑-羧酸酯(8C)與 4-碘-1*H*-吡唑-羧酸酯(8F)進行鈀催化之偶合，形成炔基-連接之雙吡唑(8G)。炔基-連接之雙吡唑經過氫化後，水解，提供雙吡唑，用於上述方法 6 與 7(6A/7A)。

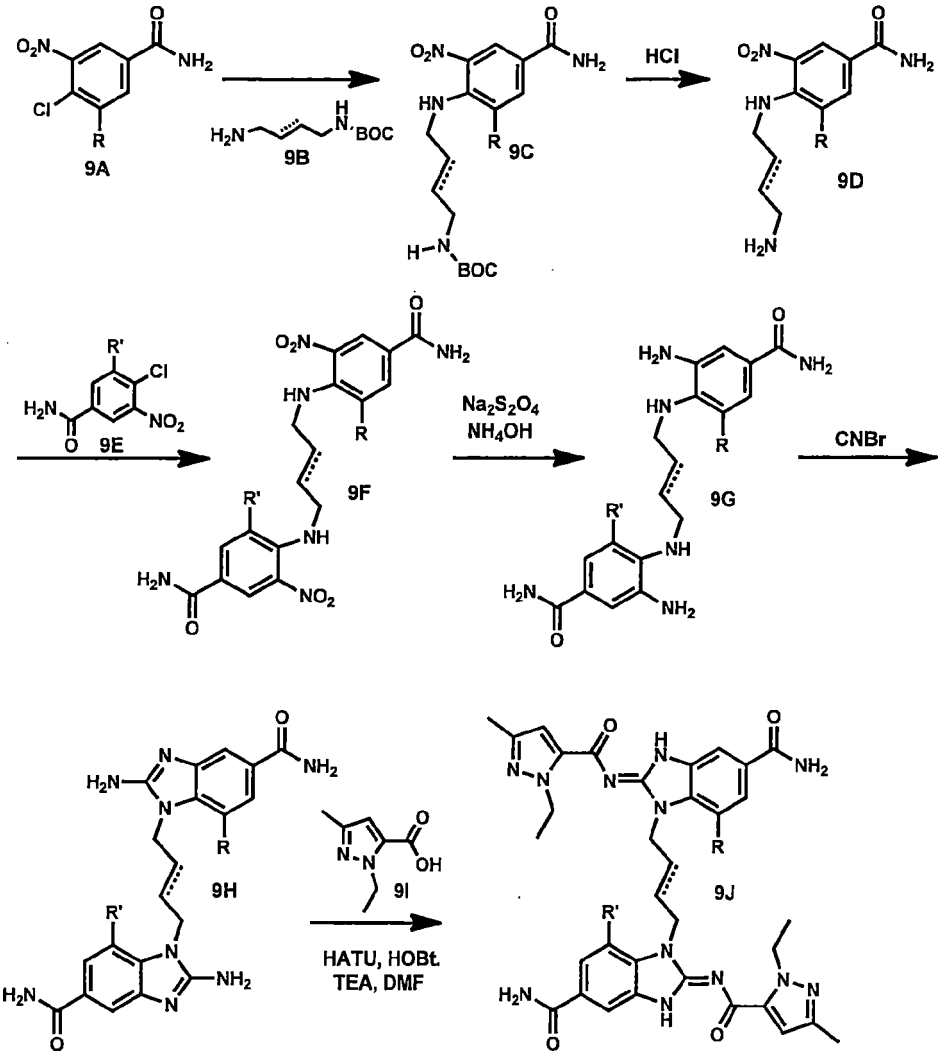
方法 8：



方法 9：取適當硝基-鹵苯甲醯胺(9A)，使用經單保護之二胺(如：9B)，於鹼或金屬-介導之偶合條件下處理，產生偶合之苯胺(9C)。隨後脫除一級胺之保護基，可產生胺 9D。第二個硝基-鹵苯甲醯胺(9E)可與胺 9D，於鹼或金屬-介導之偶合條件下反應，產生雙-硝基二聚合苯甲醯胺(9F)。硝基經由適當條件進行雙重還原，可產生二苯胺(9G)。與溴化氰反

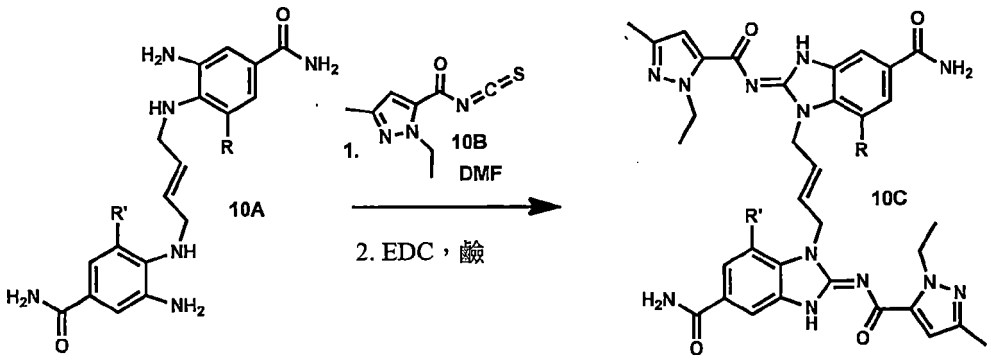
應，產生胺基苯并咪唑二聚體(9H)。雙胺 9H 與兩個分子之吡唑酸(9I)之間之肽偶合，產生醯胺基苯并咪唑二聚體(9J)。

方法 9



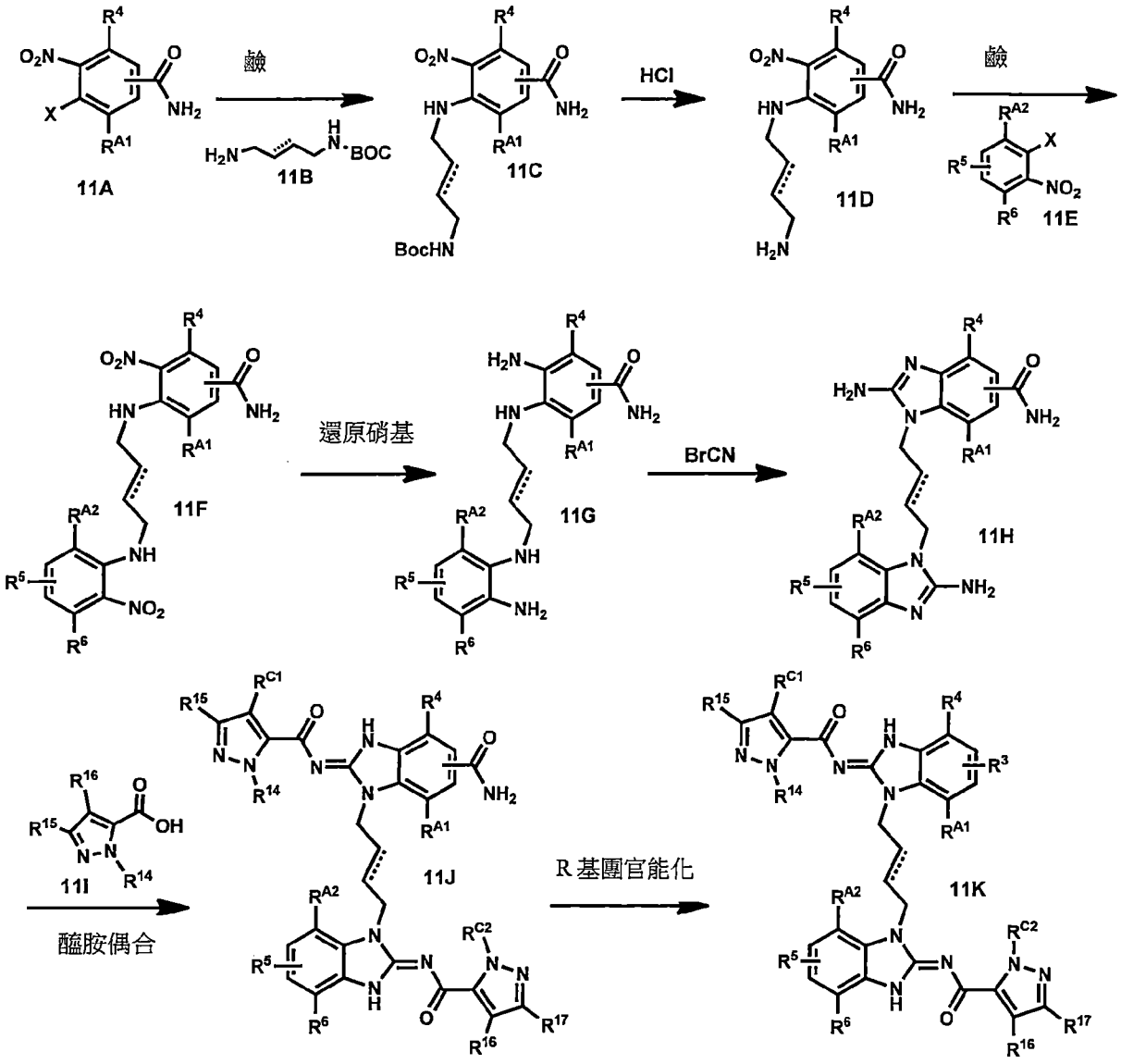
方法 10：四苯胺(10A，由方法 9 或另一種一般方法製備)可使用異硫氰酸酯(10B)處理，直到反應完成。當完成步驟 1 時，添加 EDC (或其他合適之偶合劑)與三乙基胺(或其他合適鹼)，且攪拌反應直到完成，產生醯胺基苯并咪唑二聚體(10C)。

方法 10



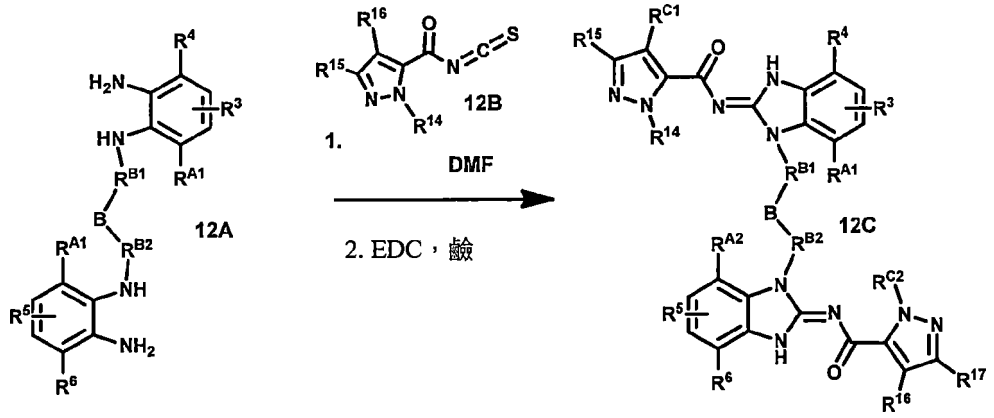
方法 11：所有變數均如式(I-N)、(I-P)或式(I)中之定義。由經合適取代之鹵硝基苯甲醯胺(11A)與經單保護之二胺(如：11B)反應，產生硝基苯胺 11C。脫除胺保護基團，產生胺 11D，其可與鹵-硝基苯基化合物 11E 反應，產生雙-硝基 11F。兩個硝基均還原，可產生雙-苯胺 11G，其經溴化氰處理，產生雙胺基苯并咪唑 11H。與吡唑酸(如：11I)進行醯胺偶合，可產生經取代之醯胺基苯并咪唑二聚體 11J。當 11J 出現合適之官能基時，可能在此等基團進一步官能化，產生其他化合物，如：11K。

方法 11：



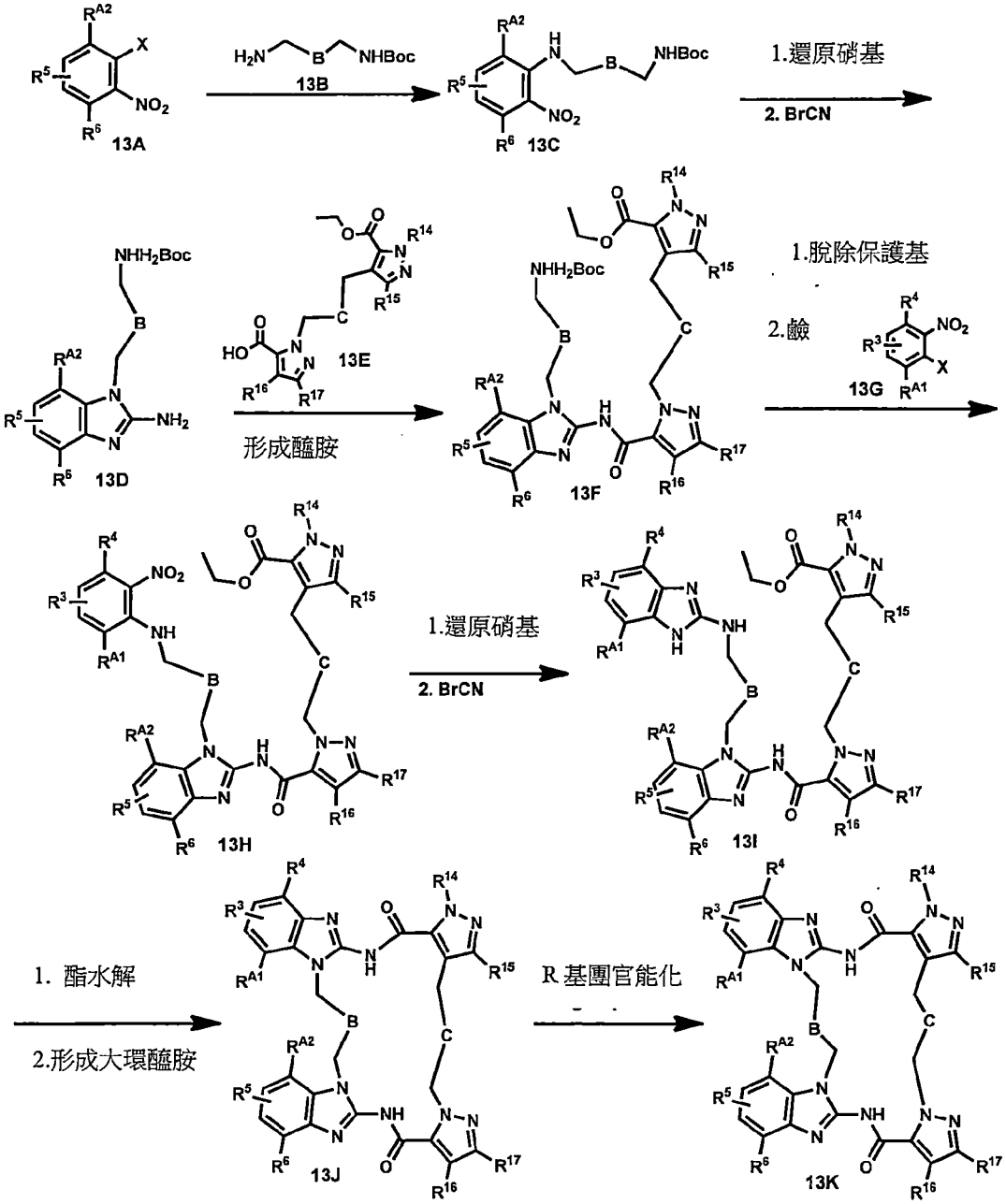
方法 12：方法 12 中，R^{C2}=R^{14}，R^{17}=R^{15}與 R^{16}=R^{C1}，所有其他變數均如式(I-N)、式(I-P)或式(I)中之定義。四苯胺(12A，由方法 11、16 或另一種一般方法製備)可使用異硫氰酸酯(如：12B)處理直到反應完成。當完成步驟 1 時，添加 EDC (或其他合適之偶合劑)與三乙基胺(或其他合適鹼)，且攪拌反應至完成為止，產生醯胺基苯并咪唑二聚體(12C)。

方法 12



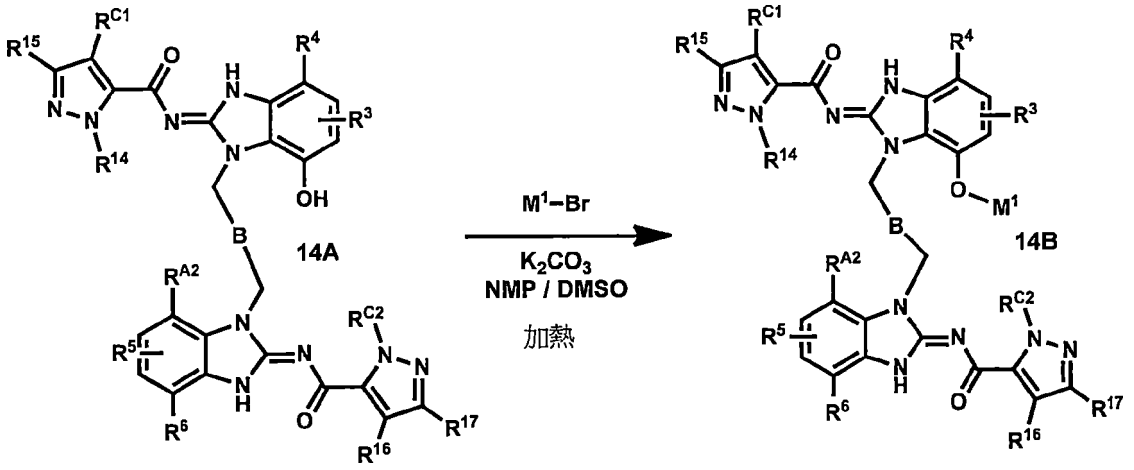
方法 13：方法 13 中，所有變數均如式(I-N)、式(I-P)或式(I)中之定義。可利用此方法製備經取代之大環化合物。由經取代之鹵硝基苯基化合物(13A)使用合適之二胺(13B)(其在兩個胺基之間包含連接基(B))處理，產生胺 13C。還原硝基後，使用溴化氰處理，可產生胺基苯并咪唑 13D。13D 與單-羧酸雙-吡唑(如：13E)(其在兩個吡唑之間包含連接基(C))之間進行之醯胺偶合，可產生醯胺基苯并咪唑(13F)。脫除胺基之保護基，可以加成至第二個經取代之鹵-硝基-苯基(13G)，產生硝基-酯 13H。還原 13H 之硝基後，使用溴化氰處理，產生胺基苯并咪唑 13I。吡唑酯水解後，可以形成大環醯胺，產生大環醯胺基苯并咪唑 13J。當 13J 上出現合適之官能基時，此等基團可能進一步官能化，產生其他化合物，如：13K。

方法 13



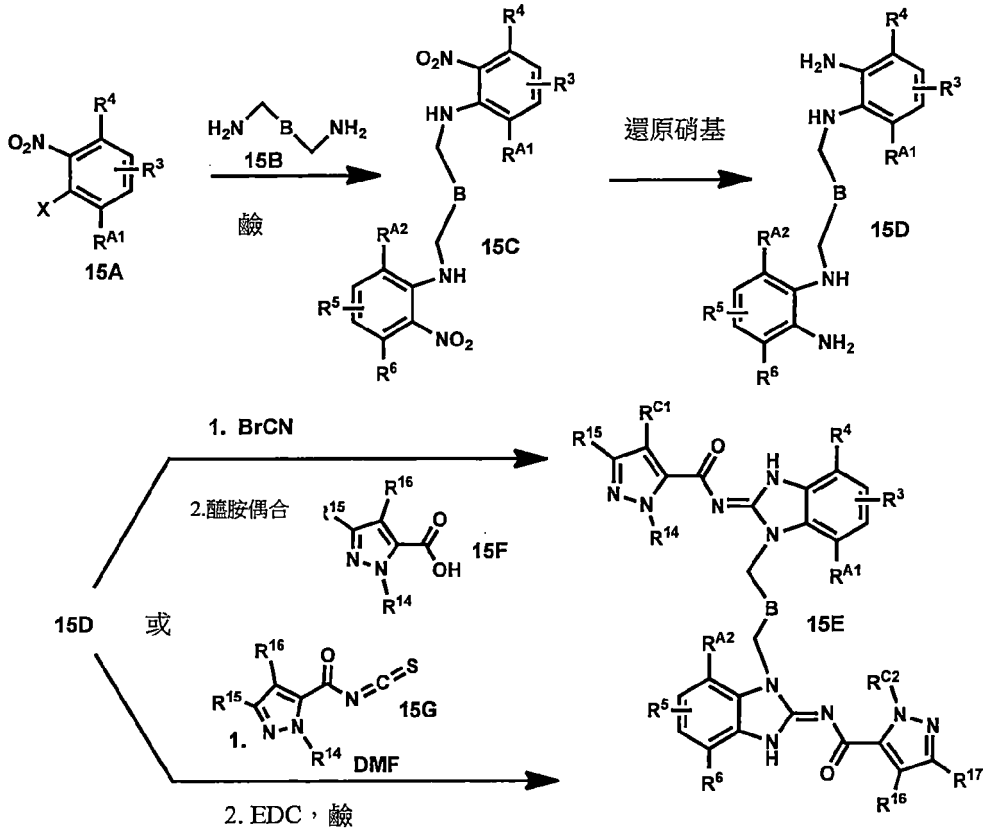
方法 14：-O-M^1 之定義為可選擇地經取代之(C_1-C_6烷基)氧，其係如式(I)、式(I-N)或式(I-P)中當 q 為 0 時之 R^{A1} 之定義。所有其他變數均如式(I-N)、式(I-P)或式(I)中之定義。由經由上述一種一般合成方法製備之包含苯酚之二聚合醯胺基苯并咪唑(如：14A)，利用合適之烷化劑(如：烷基溴化物)與鹼(如：碳酸鉀)，於苯酚上進行烷基化。當 14B 上出現合適之官能基時，此等基團可能進一步官能化，產生其他化合物。

方法 14



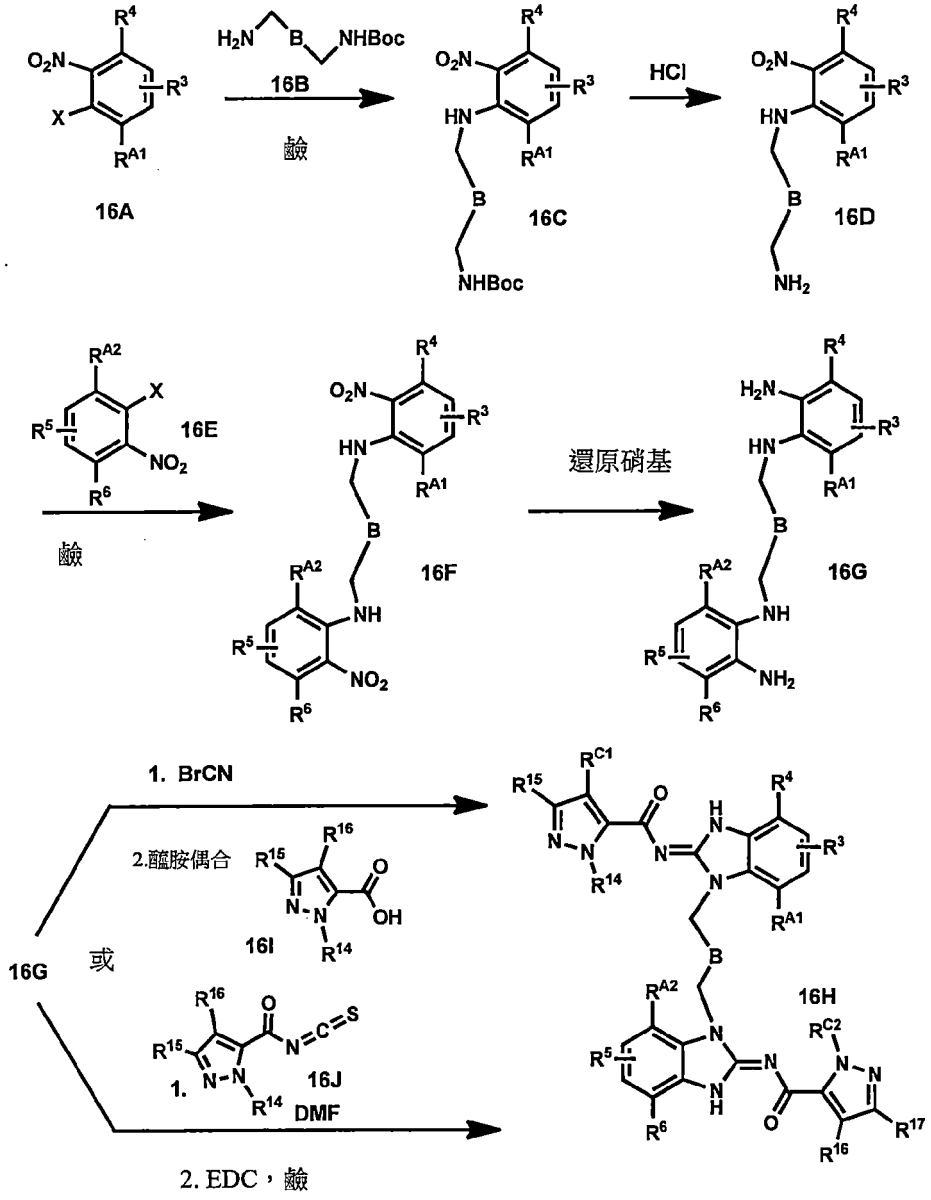
方法 15：所有變數均如式(I-N)、式(I-P)或式(I)中之定義。由經適當取代之鹵-硝基苯基化合物(15A)與包含連接基(B)之二胺(如：15B)反應，產生雙-硝基二聚體 15C。還原兩個硝基，可產生四苯胺 15D，其可經由以下兩種方法之一轉化成醯胺基苯并咪唑二聚體(15E)：1)使用溴化氰處理，產生雙胺基苯并咪唑後，與吡唑酸(如：15F)進行醯胺偶合；或 2)使用異硫氰酸酯(15G)處理，直到完成反應，然後添加 EDC (或其他合適之偶合劑)與三乙基胺 (或其他合適之鹼)，且攪拌直到反應完成。當 15E 上出現合適之官能基時，此等基團可能進一步官能化，產生其他化合物。

方法 15



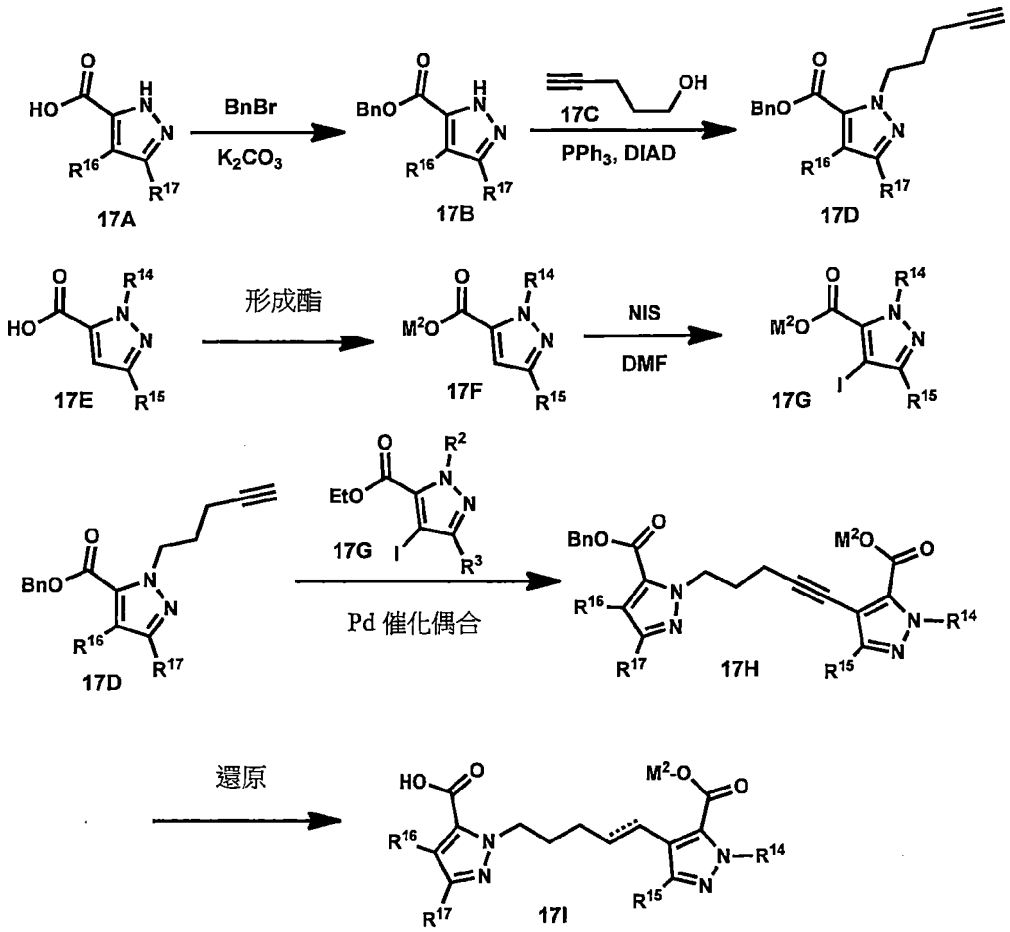
方法 16：所有變數均如式(I-N)、式(I-P)或式(I)中之定義。由經適當取代之鹵-硝基苯基化合物(16A)與包含連接基(B)之經單保護之二胺(如：16B)反應，產生硝基-苯胺 16C。脫除胺之保護基，產生胺 16D，其可與鹵-硝基苯基化合物 16E 反應，產生雙-硝基二聚體 16F。還原兩個硝基，可產生四苯胺 16G，其可經由下列兩種方法之一轉化成醯胺基苯并咪唑二聚體(16H)：1)使用溴化氰處理，產生雙胺基苯并咪唑後，與吡唑酸(如：16I)進行醯胺偶合；或 2)使用異硫氰酸酯(16J)處理直到完成反應，然後添加 EDC (或其他合適之偶合劑)與三乙基胺(或其他合適之鹼)，且攪拌直到反應完成。當 16H 上出現合適之官能基時，此等基團可能進一步官能化，產生其他化合物。

方法 16



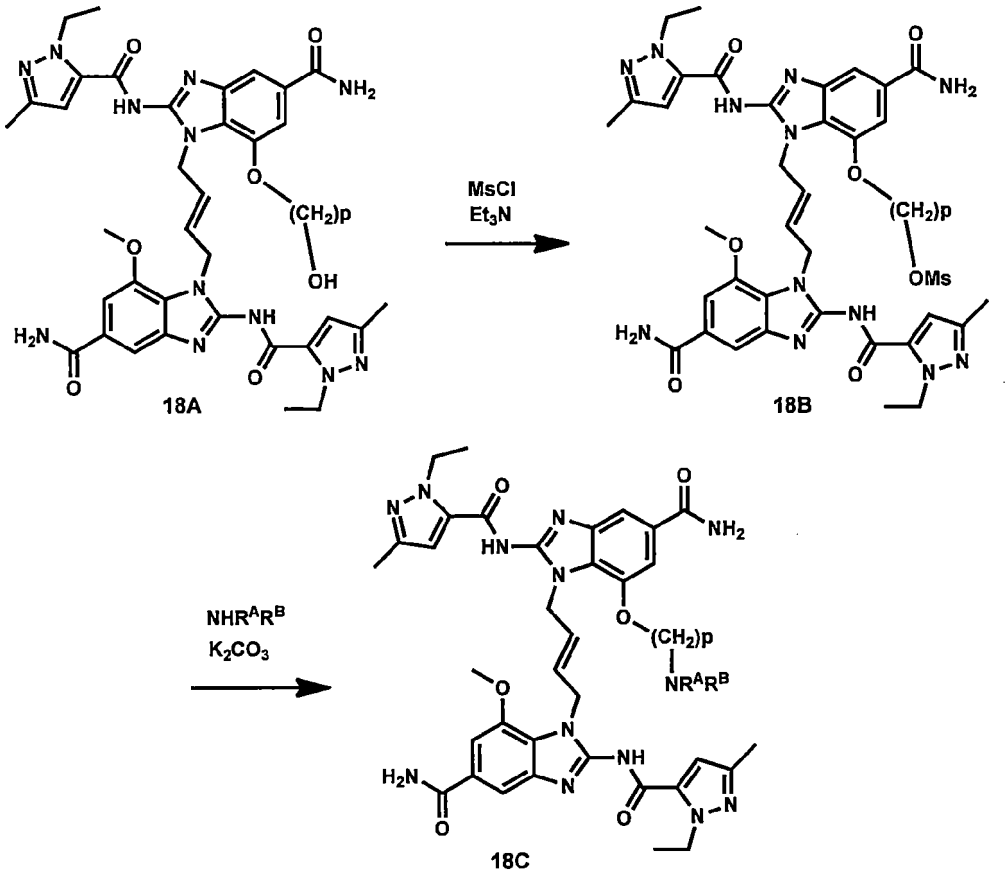
方法 17：M^2 為 C_1-C_6 烷基或 $COOM^2$ 可為對苯甲基酯之氫解作用無活性之任何酯。所有其他變數均如式(I-N)、式(I-P)或式(I)中之定義。經取代之吡唑酯，如：(戊-4-炔-1-基)-1*H*-吡唑-羧酸酯(17D)之形成法可由經取代之 1*H*-吡唑-羧酸酯(17A)酯化，產生酯 17B 後，於光延(mitsunobu)條件下進行 N-烷基化。4-碘-吡唑酯(17G)之形成法可由相應之吡唑-羧酸(17E)酯化後，使用 1-碘吡咯啶-2,5-二酮(NIS)碘化。烷基化吡唑(如：17D)與 4-碘-吡唑-酯(17G)進行鈀催化之偶合法，形成連接之雙吡唑(17H)。該連接之雙吡唑經過還原及氫解，可產生雙吡唑單酸(17I)。

方法 17



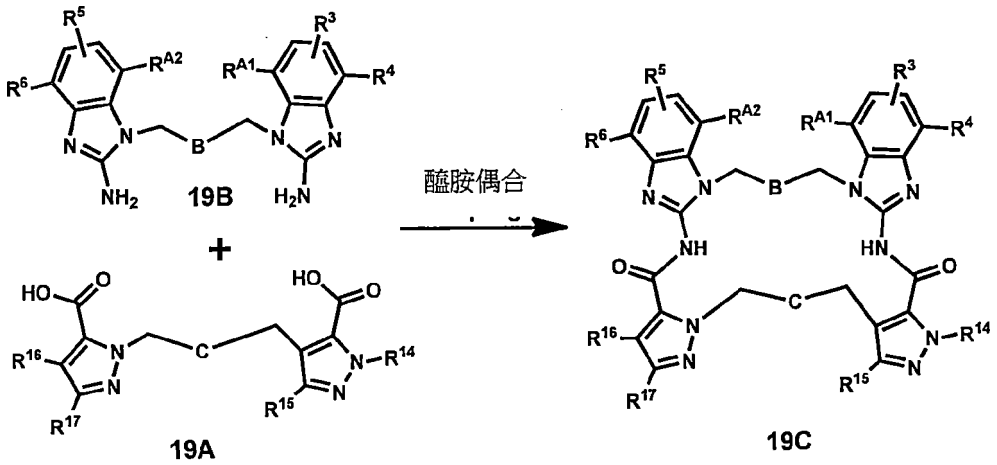
方法 18：所有變數均如式(A)中之定義。取(E)-1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-(3-羥基-丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺(18A)使用甲磺醯氯與三乙基胺處理。步驟 1 完成時，所得甲磺酸酯(18B)使用胺(NHR^AR^B)與 K_2CO_3 處理，且於 50-80 °C 下加熱反應直到完成，產生所需化合物(18C)。

方法 18



方法 19：所有變數均如式(I-N)、式(I-P)或式(I)中之定義。由經由本文所述方法之一所製備之包含連接基(B)之經適當取代之雙-胺基苯并咪唑(19B)與可引進連接基(C)之雙吡唑(19A)及醯胺偶合劑反應，產生大環雙醯胺基苯并咪唑。

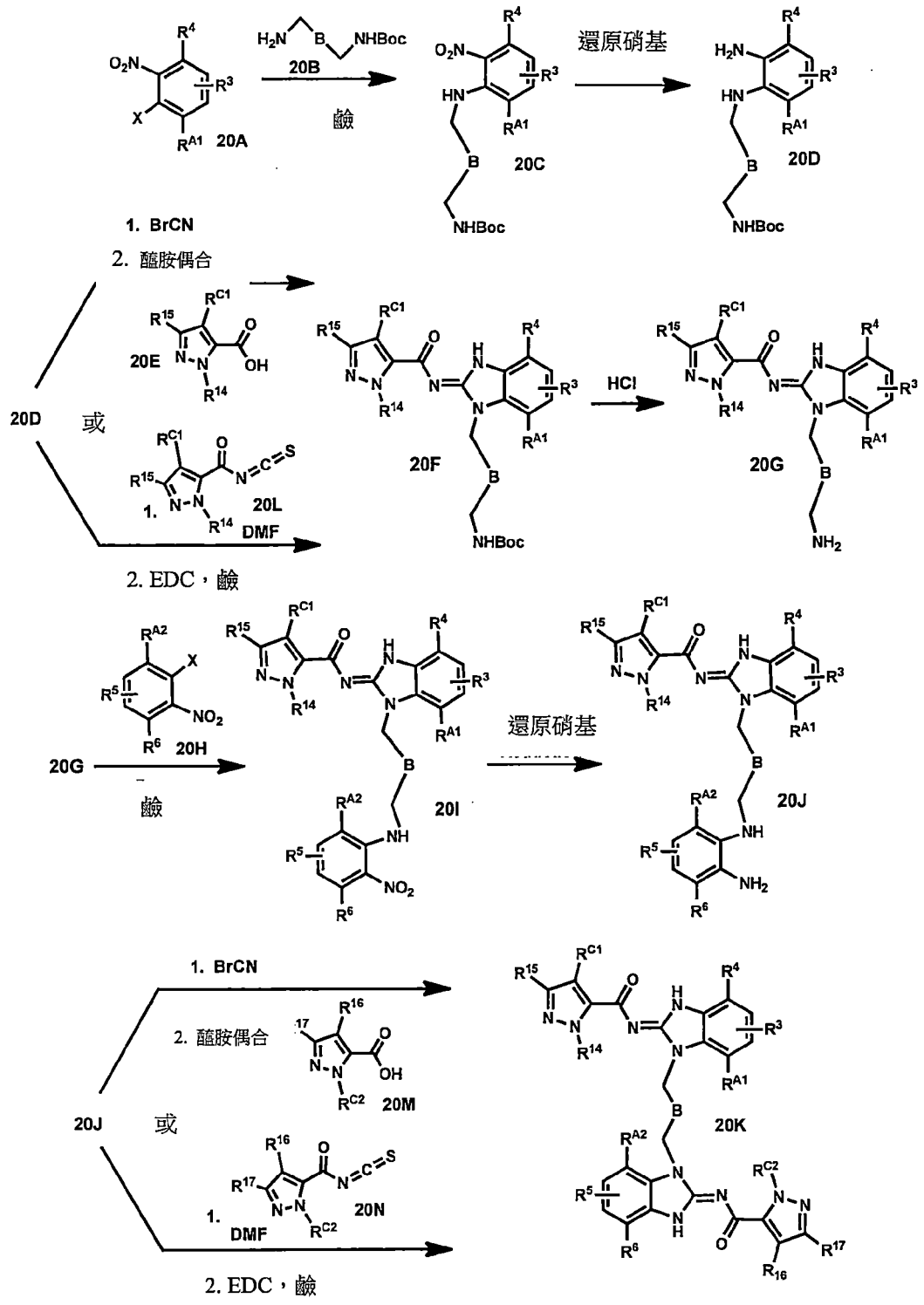
方法 19



方法 20：所有變數均如式(I-N)、式(I-P)或式(I)中之定義。由經適當取

代之鹵-硝基苯基化合物(20A)與包含連接基(B)之經單保護之二胺(如：20B)反應，產生硝基-苯胺 20C。於適當條件下還原硝基，可產生二苯胺 20D，其可經由下列兩種方法之一轉化成醯胺基苯并咪唑 20F：1)使用溴化氰處理後，與吡唑酸(如：20E)進行醯胺偶合；或 2)使用異硫氰酸酯(20L)處理，直到完成反應，然後添加 EDC (或其他合適之偶合劑)與三乙基胺(或其他合適之鹼)，且攪拌直到反應完成。脫除胺之保護基，產生胺 20G，其可與鹵-硝基苯基化合物 20H 反應，產生二聚合硝基苯胺 20I。還原硝基，可產生雙-苯胺 20J，其可經由下列兩種方法之一轉化成醯胺基苯并咪唑二聚體(20K)：1)使用溴化氰處理，產生雙胺基苯并咪唑後，與吡唑酸(如：20M)進行醯胺偶合；或 2)使用異硫氰酸酯(20N)處理直到完成反應，然後添加 EDC (或其他合適之偶合劑)與三乙基胺 (或其他合適之鹼)，且攪拌直到反應完成。 當 20K 上出現合適之官能基時，此等基團可能進一步官能化，產生其他化合物。

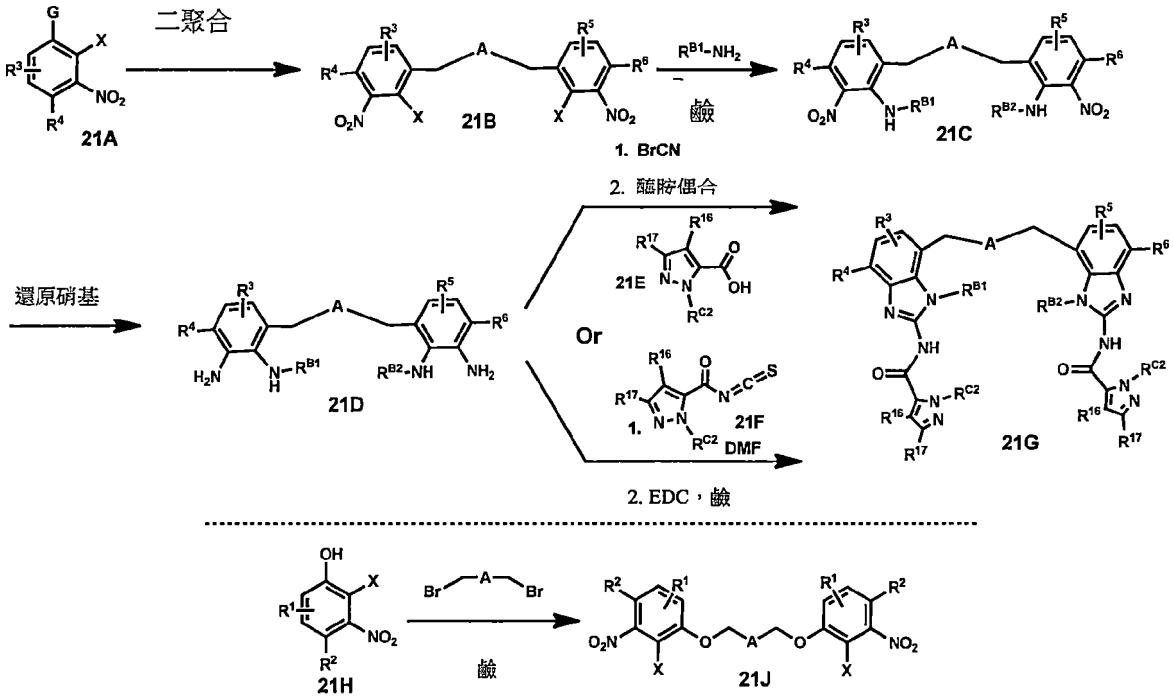
方法 20：



方法 21：所有變數均如式(I-N)、式(I-P)或式(I)中之定義。由兩個分子之經適當官能化硝基-鹵-苯基(21A)進行二聚合，產生包含連接基(A)之雙-硝基二聚體 21B。21B 再與胺或二胺反應，產生二苯胺 21C。還原硝基，產生四苯胺 21C，其可經由下列兩種方法之一轉化成醯胺基苯并咪唑二聚

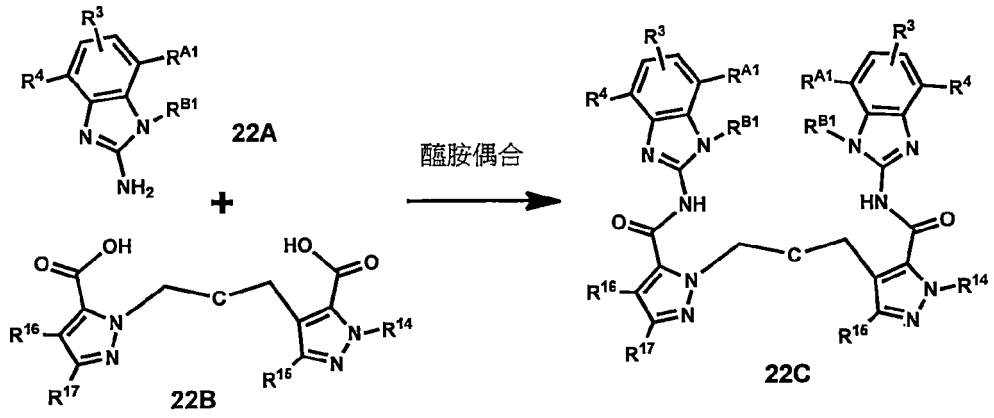
體(21G)：1)使用溴化氰處理，產生雙胺基苯并咪唑後，與吡唑酸(如：21E)進行醯胺偶合；或 2)使用異硫氰酸酯(21F)處理，直到完成反應，然後添加 EDC (或其他合適之偶合劑)與三乙基胺(或其他合適之鹼)，且攪拌直到反應完成。當 21G 上出現合適之官能基時，此等基團可能進一步官能化，產生其他化合物。二聚合之一般實例為合適之硝基-苯酚(21H)與雙-鹵化物及鹼反應，產生雙-酚二聚體 21J。

方法 21



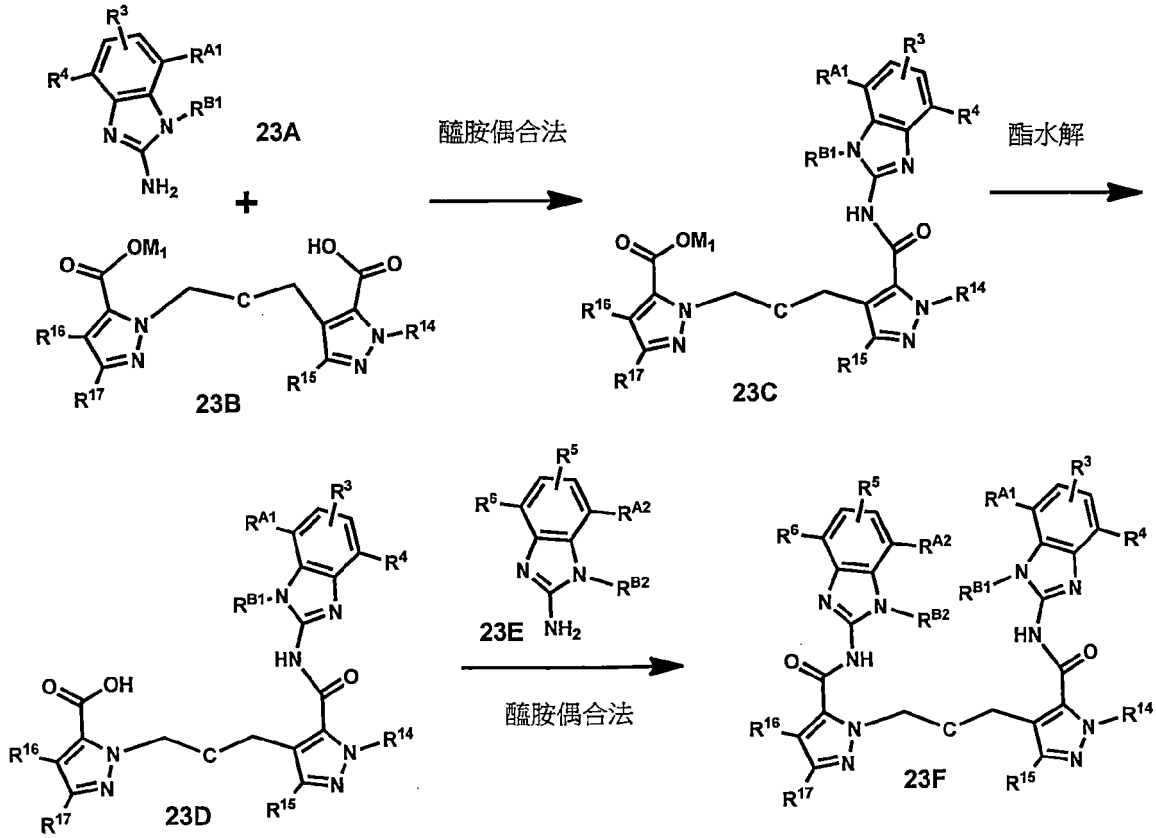
方法 22：所有變數均如式(I-N)、式(I-P)或式(I)中之定義。取如上述方法之一製備之經適當取代之胺基苯并咪唑(22A)與引進連接基(C)之雙吡唑(22B)及醯胺偶合劑反應，產生二聚合雙醯胺基苯并咪唑。當 22C 上出現合適官能基時，此等基團可能進一步官能化，產生其他化合物。

方法 22



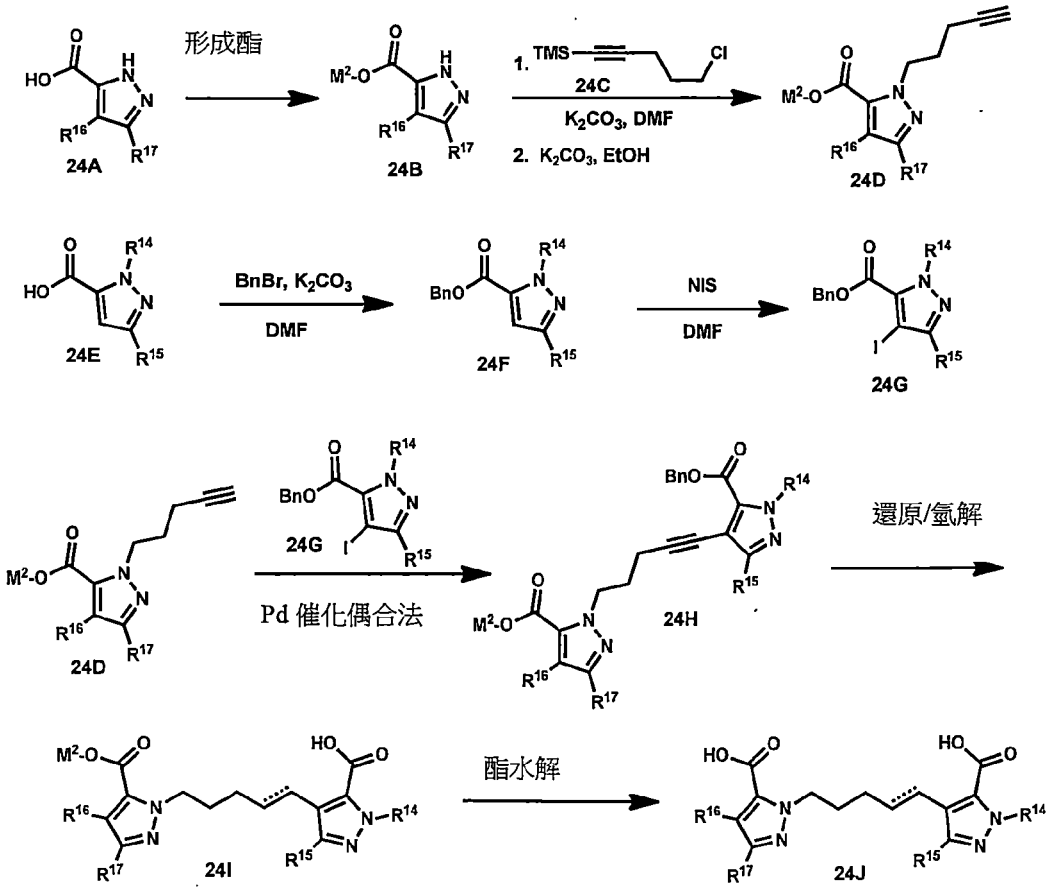
方法 23：所有變數均如式(I-N)、式(I-P)或式(I)中之定義。取如上述方法之一製備之經適當取代之胺基苯并咪唑(23A)與引進連接基(C)之單羧酸雙吡唑(23B)、及醯胺偶合劑反應，產生醯胺基苯并咪唑酯，如：23C。水解吡唑酯，可產生酸 23D，其可與第二個胺基苯并咪唑(23E)偶合，產生二聚合雙醯胺基苯并咪唑(23F)。當 23F 上出現合適官能基時，此等基團可能進一步官能化，產生其他化合物。

方法 23



方法 24：M^2 為 C_1-C_6 烷基或 $COOM^2$ 可為對苯甲基酯之氫解作用沒有活性之任何酯。所有其他變數均如式(I-N)、式(I-P)或式(I)中之定義。經取代之吡唑酯，如：(戊-4-炔-1-基)-1*H*-吡唑-羧酸酯(24D)，其形成法可由經取代之 1*H*-吡唑-羧酸酯(24A)酯化，產生酯 24B 後，於合適條件下(如：烷基鹵化物與鹼)進行 N-烷基化。若使用(5-氯戊-1-炔-1-基)三甲基矽烷時，接著進行脫矽烷基化時，可產生吡唑酯 24D。4-碘-吡唑酯(24G)之形成法可由相應之吡唑-羧酸(24E)酯化後，使用 1-碘吡咯啶-2,5-二酮(NIS)碘化。由烷基化吡唑(如：24D)與 4-碘-吡唑-酯(24G)進行鈀催化之偶合，形成連接之雙吡唑(24H)。該連接之雙吡唑經過還原與氫解，可產生雙吡唑單酸(24I)，其可進一步水解，產生雙吡唑二酸 24J。

方法 24：



咸了解，上述任何途徑中，將各種不同基團與部份基團引進分子中之確實合成步驟順序可能會有變化。習此相關技藝之操作者即有能力確定在不會

影響後續轉化與反應之製程中的一個步驟引進該基團或部份基團，並可依此選擇合成步驟。

本文說明之中間物與最終化合物之名稱係採用命名軟體 ChemDraw Pro 12.0.2.1076 Plug-In inside of Perkin Elmer E-Notebook 或 MarvinSketch 5.11.4_b82 (Chemaxon)產生。

習此相關技藝之操作者咸了解，某些例子中，此等程式可能以該化合物結構式來命名該化合物之互變異構物或異構物。咸了解，任何提及之已命名化合物或以結構式表示之化合物均計畫包括此等化合物之所有互變異構物或異構物及該等互變異構物與/或其異構物之任何混合物。

LCMS 分析法條件之定義如下所示，且適用於所有化合物。

LCMS 方法	**LCMS 方法 A**		
波長	214 nm 與 254 nm		
儀器	Agilent 1200-6110		
管柱	Halo C18 4.6 × 50 um		
流速	1.8 mL/min		
梯度方法			
	時間 (min)	ACN (0.05% FA)	H_2O (0.05% FA)
	0	5	95
	1	95	5
	2	95	5
	2.5	5	95

LCMS 方法	**LCMS 方法 B**
波長	214 nm 與 254 nm
儀器	Shimadzu 2020
管柱	Halo C18 4.6 × 50 um

流速 Rate	1.5 mL/min		
梯度方法			
	時間(min)	ACN (0.05% FA)	H_2O (0.05% FA)
	0	5	95
	1	95	5
	4	95	5
	4.5	5	95
	5	5	95

LCMS 方法：LCMS 方法 C

儀器

LC： Shimadzu 10Avp (控制器、幫浦、與 UV 偵測器)

UV： Shimadzu 10AVp (214nm)

ELS： Sedere Sedex 75C (45C)

MS： *PE Sciex Single Quadrupole 150EX*

極性(正)；模式(型態)；掃瞄時間(0.33s)；步進(0.2 m/z)

毛細管 V (5500)；錐電壓 V (25-45)

\- 或 *Waters ZQ Single Quadrupole*

極性(正)；模式(連續)；掃瞄時間(0.25s)

毛細管 V (3500)；錐電壓 V (25-35)

自動取樣器： CTC Leap；3uL 環；預設注射體積= 2uL (預設)

管柱： Thermo Hypersil Gold (C18, 20x2.1 mm, 1.9 u 粒子直徑)

Heater： Phenomenex 50-55°C

溶劑 A： H_2O, 0.02% TFA

溶劑 B： MeCN, 0.02% TFA

梯度：	時間(min)	流速 (mL/min)	溶劑 B
	0.02	1.4	4.0
	1.90		95.0
	1.91		4.0
	2.00	停止	

LCMS 方法：LCMS 方法 D

儀器

LC：	Waters Acquity 二元溶劑處理器，管柱處理器 55C
自動取樣器：	CTC Leap PAL 自動取樣器
UV：	Waters Acquity PDA (210-360nm)
ELS：	Waters Acquity ELSD (50C)或 Sedere Sedex 75C
(45C)	
MS：	Waters Acquity SQD
	極性(正或負)；模式(連續)；掃瞄時間(0.15s)
	毛細管 V (3500)；錐電壓 V (25-35)；
管柱：	Thermo Hypersil Gold (C18, 20x2.1 mm, 1.9 u 粒子直徑)
溶劑 A：	H_2O, 0.02% TFA
溶劑 B：	MeCN, 0.02% TFA

梯度：	時間(min)	流速 (mL/min)	溶劑 B
	0.02	1.6	2.0
	1.90		95.0
	1.91	停止	4.0

LCMS 方法： LCMS 方法 E

儀器

LC：	Waters Acquity I-級二元溶劑處理器，管柱處理器 55C

自動取樣器：	CTC Leap PAL 3 自動取樣器
UV：	Waters Acquity PDA (210-360nm)
ELS：	Waters Acquity ELSD (50C)或 Sedere Sedex 85C (45C)
MS：	Waters Acquity QDa 質量偵測器 極性(正或負)；模式(連續)；掃瞄時間(10Hz) 毛細管 kV (0.8)；錐電壓 V (12)；
管柱：	Thermo Hypersil Gold (C18, 20x2.1 mm, 1.9 u 粒子直徑)
溶劑 A：	H_2O, 0.02% TFA
溶劑 B：	MeCN, 0.02% TFA

梯度：

時間(min)	流速 (mL/min)	溶劑 B%
0.02	1.6	0.5
1.90		90 至 95
1.91	停止	0.5

LCMS 方法：LCMS 方法 F

儀器

LC：	Waters Acquity 二元溶劑處理器，管柱處理器 55C
自動取樣器：	CTC Leap PAL 自動取樣器
UV：	Waters Acquity PDA (210-360nm)
ELS：	Waters Acquity ELSD (50C)或 Sedere Sedex 75C (45C)
MS：	Waters Acquity SQD 極性(正或負)；模式(連續)；掃瞄時間(0.15s) 毛細管 V (3500)；錐電壓 V (25-35)；
管柱：	Waters BEH (C18, 30x2.1 mm, 1.7 u 粒子直徑)
溶劑 A：	H_2O, 0.02% TFA
溶劑 B：	MeCN, 0.02% TFA

梯度：	時間(min)	流速 (mL/min)	溶劑 B
	0.02	1.5	1.0
	4.90		85.0
	4.91		1.0
	5.00	停止	1.0

LCMS方法：LCMS方法G

UPLC分析法係於Acquity UPLC CSH C18管柱(50mm x 2.1mm i.d. 1.7μm填充直徑)上，於40℃下進行。

所採用之溶劑為：

A = 0.1% v/v 甲酸之水溶液。

B = 0.1% v/v甲酸之乙腈溶液。

所採用之梯度為：

時間(min)	流速(mL/min)	%A	%B
0	1	97	3
1.5	1	5	95
1.9	1	5	95
2.0	1	97	3

UV檢測係波長210nm至350nm之訊號總和。

注 射 體 積 ： 0.5ul

MS條件

MS ： Waters ZQ

電離化模式 ： 交替掃瞄正電荷與負電荷電噴灑掃瞄

LCMS方法：LCMS方法H

UPLC分析法係於Acquity UPLC CSH C18管柱(50mm x 2.1mm i.d. 1.7μm填充直徑)上，於40℃下進行。

所採用之溶劑為：

A = 10 mM碳酸氫銨水溶液，使用氨溶液調整至pH 10。

B＝ 乙腈。

所採用之梯度為：

時間(min)	流速(mL/min)	%A	%B
0	1	97	3
0.05	1	97	3
1.5	1	5	95
1.9	1	5	95
2.0	1	97	3

UV檢測係波長210nm至350nm之訊號總和。

注射體積 ： 0.3ul

MS條件

MS ： Waters ZQ

電離化模式 ： 交替掃瞄正電荷與負電荷電噴灑

LCMS方法：LCMS方法I

UPLC分析法係於Acquity UPLC CSH C18管柱(50mm x 2.1mm i.d. 1.7μm填充直徑)上，於40℃下進行。

所採用之溶劑為：

A＝10 mM碳酸氫銨水溶液，使用25%氫氧化銨溶液調整至pH 10。

B＝ 乙腈

所採用之梯度為：

時間(min)	流速(mL/min)	%A	%B
0	1	97	3
0.05	1	97	3
1.5	1	5	95
1.9	1	5	95
2.0	1	97	3

UV檢測係波長210nm至350nm之訊號總和。

注射體積： 0.5 uL

MS條件

MS　　：　Waters Acquity SQD或QDa質量偵測器

電離化模式　　：　交替掃瞄正電荷與負電荷

LCMS方法：LCMS方法J

UPLC分析法係於Acquity UPLC CSH C18管柱(50mm x 2.1mm i.d. 1.7μm填充直徑)上，於40℃下進行。

所採用之溶劑為：

A = 0.1% v/v 甲酸之水溶液。

B = 0.1% v/v 甲酸之乙腈溶液。

所採用之梯度為：

時間(min)	流速(mL/min)	%A	%B
0	1	97	3
1.5	1	5	95
1.9	1	5	95
2.0	1	97	3

UV檢測係波長210nm至350nm之訊號總和。

注射體積：　　0.5 uL

MS條件

MS　　：　Waters Acquity SQD或QDa質量偵測器

電離化模式　　：　交替掃瞄正電荷與負電荷

LCMS方法：LCMS方法K

UPLC分析法係於Acquity UPLC CSH C18管柱(50mm x 2.1mm i.d. 1.7μm填充直徑)上，於40℃下進行。

所採用之溶劑為：

A = 0.1% v/v TFA之水溶液。

B = 0.1% v/v TFA之乙腈溶液。

所採用之梯度為：

時間(min)	流速(mL/min)	%A	%B
0	1	97	3
1.5	1	5	95
1.9	1	5	95
2.0	1	97	3

UV檢測係波長210nm至350nm之訊號總和。

注射體積： 0.5 uL

MS條件

MS： Waters Acquity SQD或QDa質量偵測器

電離化模式： 交替掃瞄正電荷與負電荷電噴灑

LCMS 方法：LCMS 方法 L

儀器

LC： Waters Acquity I-級二元溶劑處理器，I-級管柱處理器 55C

自動取樣器： CTC PAL 3 自動取樣器

UV： Waters Acquity PDA (210-360nm)

ELS： Sedere Sedex 85C (45C)

MS： Waters Acquity QDa 質量偵測器
極性(正或負)；模式(連續)；掃瞄時間(10Hz)
毛細管 kV (0.8)；錐電壓 V (12)；

管柱： Thermo Hypersil Gold (C18, 20x2.1 mm, 1.9 u 粒子直徑)

溶劑 A： H_2O, 0.02% TFA

溶劑 B： MeCN, 0.02% TFA

梯度：

時間(min)	流速 (mL/min)	溶劑 B%
0.02	1.6	0.5
1.90		95
1.91		0.5

2.00 停止

LCMS方法：LCMS方法M

LCMS分析法係於Waters Sunfire C18管柱(50mm x 3.0mm i.d. 5μm填充直徑)上，於環境溫度下，於Agilent 1200 HPLC上，採用機型6140 Quad MS進行。所採用之溶劑為： A = 0.1% v/v TFA之水溶液。 B = 0.1% v/v TFA之乙腈溶液。

所採用之梯度為：

時間	流速	%A	%B
0	1mL	90	10
2.5	1mL	0	100
4.2	1mL	0	100

UV檢測波長(頻寬8)：220nm與254nm。

注射體積： 1ul

MS條件

MS: Agilent 6140 Quad MS

電離化模式：正電荷

LCMS方法：LCMS方法N

LCMS分析法係於Agilent Zorbax Eclipse XDB-C18 (150mm x 4.6 mm, i.d. 5 μm填充直徑)上，於環境溫度下，於Agilent 1200 HPLC上，採用機型6140 Quad MS進行

所採用之溶劑為： A = 0.1% v/v TFA之水溶液。 B = 0.1% v/v TFA之乙腈溶液。

所採用之梯度為：

時間	流速	%A	%B
0	1mL	90	10
12	1mL	0	100
13	1mL	0	100

UV檢測波長(頻寬8): 220nm與254nm

注射體積： 1ul

MS條件

MS: Agilent 6140 Quad MS

電離化模式： 正電荷

本說明書中採用下列縮寫：

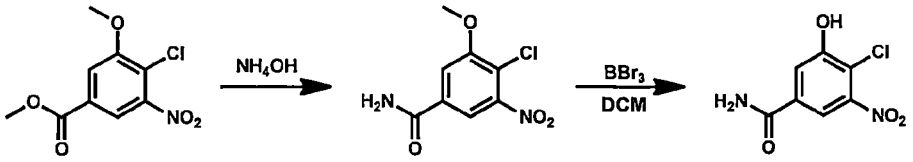
縮寫	定義
AcOH	乙酸
aq.	水溶液
BBr_3	三溴化硼
BOC, tBOC	第三丁氧基羰基
brine	飽和氯化鈉水溶液
BuOH	丁醇
$CDCl_3$	氘化氯仿
CDI	1,1'-羰基二咪唑
CH_2Cl_2 或 DCM	亞甲基氯或二氯甲烷
CH_3CN 或 MeCN	乙腈
CH_3NH_2	甲基胺
d	天
DAST	二乙基胺基硫三氟化物
DCE	1,2-二氯乙烷
DIEA 或 DIPEA	二異丙基乙基胺
DMA	二甲基乙醯胺
DMAP	4-二甲基胺基吡啶
DMF	*N*,*N*-二甲基甲醯胺
DMSO	二甲亞碸
EDC	1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺
equiv	當量
Et	乙基

Et_3N 或 TEA	三乙基胺
Et_2O	乙醚
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
FCC	快速管柱層析法
h, hr	小時(數)
HATU	*O*-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-*N*,*N*,*N'*,*N'*-四甲基脲鎓六氟磷酸鹽
HCl	鹽酸
HOAt	1-羥基-7-氮雜苯并三唑
HOBt	羥基苯并三唑
HPLC	高效液相層析法
ICl	單氯化碘
IPA	異丙基醇
i-Pr_2NEt	*N'*,*N'*-二異丙基乙基胺
K_2CO_3	碳酸鉀
KHMDS	雙(三甲基矽烷基)胺化鉀
KO*t*-Bu	第三丁醇鉀
KOH	氫氧化鉀
LCMS	液相層析法-質譜法
$LiAlH_4$	氫化鋰鋁
LiHDMS	六甲基二矽疊氮化鋰
LiOH	氫氧化鋰
Me	甲基
MeOH 或 CH_3OH	甲醇
$MgSO_4$	硫酸鎂
min	分鐘(數)
MS	質譜
μw	微波

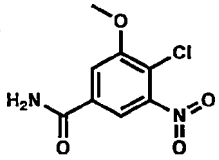
$NaBH_4$	氫硼化鈉
Na_2CO_3	碳酸鈉
$NaHCO_3$	碳酸氫鈉
NaOH	氫氧化鈉
Na_2SO_4	硫酸鈉
NBS	N-溴琥珀醯亞胺
N_2H_2	肼
NH_4Cl	氯化銨
NH_4OH	氫氧化銨
$NiCl_2•6H_2O$	氯化鎳(II)六水合物
NMP	*N*-甲基-2-吡咯啶酮
NMR	核磁共振
Pd/C	碳載鈀
Ph	苯基
$POCl_3$	磷醯氯
PSI	每平方吋磅數壓力
RB	圓底
rm 或 rxn 混合物	反應混合物
rt/ RT	室溫
satd.	飽和
sm	起始物
TBAF	四-正丁基銨化氟
TFA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃
TMEDA	四甲基伸乙基二胺
TMSI	三甲基矽烷基碘化物
$TMSN_3$	三甲基矽烷基疊氮化物
T3P	2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷雜環己烷-2,4,6-三氧化物

t_R 或 Rf 或 Rt	滯留時間
TsOH	對甲苯磺酸

中間物 1

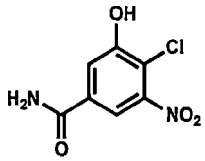


步驟 1：4-氯-3-甲氧基-5-硝基苯甲醯胺



取 4-氯-3-甲氧基-5-硝基苯甲酸甲基酯 (1000 mg, 4.07 mmol)於 NH_4OH (10 mL, 77 mmol)中於室溫下攪拌 24 h。反應溫度隨後升高至 50 °C 下 2 h。再加 2 mL (~ 3.7 eq) NH_4OH 至容器中。再於 50 °C 下攪拌 2 h 後(共 4 h)，反應冷卻至 RT。固體過濾，及使用冷水潤洗。固體在抽吸真空(house vacuum)下乾燥及冷凍乾燥，產生 4-氯-3-甲氧基-5-硝基苯甲醯胺(710 mg, 2.99 mmol, 73%產率)之黃褐色固體。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.31 (br. s., 1 H), 8.06 (d, *J*=1.77 Hz, 1 H), 7.88 (d, *J*=1.77 Hz, 1 H), 7.81 (br. s., 1 H), 4.02 (s, 3 H). LCMS (LCMS 方法 D): Rt = 0.71 min, $[M+H]^+$ = 230.9

步驟2：4-氯-3-羥基-5-硝基苯甲醯胺

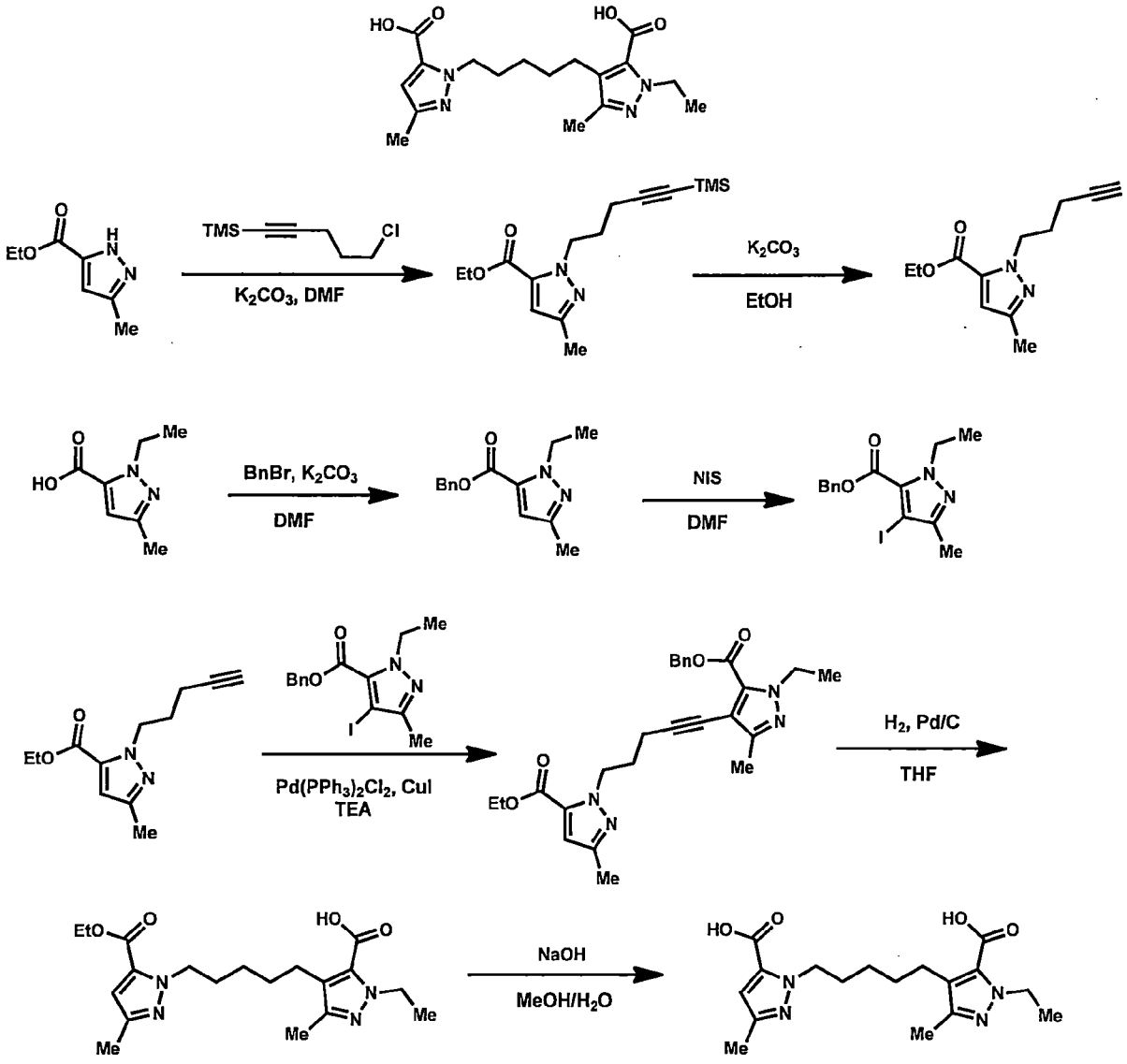


取 4-氯-3-甲氧基-5-硝基苯甲醯胺(1 g, 4.34 mmol)懸浮於無水 DCM (15 mL)，及於室溫下攪拌。在反應中滴加 BBr_3 (17.4 mL, 1M 之 DCM 溶液)。該迅速形成之漿液於室溫與氮氣下攪拌。反應倒至冰水(300 mL)中，激烈攪拌 30 min。所得懸浮液過濾，且乾燥固體，產生標題化合物(610 mg, 2.82 mmol, 65%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.53 (br. s., 1 H), 8.17 (br. s., 1 H), 7.92 (s, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 7.66 (br. s., 1 H). LC-MS

(LCMS 方法 D) Rt = 0.60 min, $[M+H]^+$ = 217

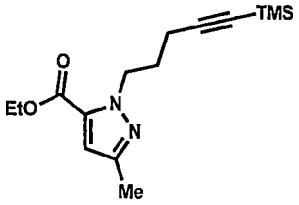
中間物 2

4-(5-(5-羧基-3-甲基-1*H*-吡唑-1-基)戊基)-1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-羧酸



步驟 1：

3-甲基-1-(5-(三甲基矽烷基)戊-4-炔-1-基)-1*H*-吡唑-5-羧酸乙基酯

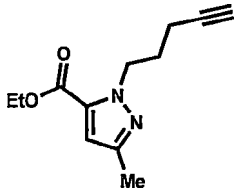


取含 3-甲基-1*H*-吡唑-5-羧酸乙基酯 (22 g, 143 mmol)、(5-氯戊-1-炔-1-基)三甲基矽烷 (24.94 g, 143 mmol)、K_2CO_3 (39.4 g, 285 mmol)、與 DMF (4

mL)之混合物於 60°C 與氮蒙氣下攪拌一夜。混合物隨後溶於 DCM，及使用水洗滌。有機相經無水 Na_2SO_4 脫水，過濾，減壓濃縮，及經矽膠管柱層析法純化(石油醚/EtOAc = 10:1)，產生 3-甲基-1-(5-(三甲基矽烷基)戊-4-炔-1-基)-1*H*-吡唑-5-羧酸乙基酯 (12.5 g, 42.7 mmol, 30%產率)之無色油狀物。LCMS (LCMS 方法 A): Rt = 2.43 min, $[M+H]^+$ = 293

步驟 2：

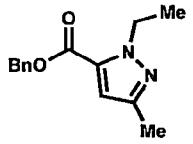
3-甲基-1-(戊-4-炔-1-基)-1*H*-吡唑-5-羧酸乙基酯



取含 3-甲基-1-(5-(三甲基矽烷基)戊-4-炔-1-基)-1*H*-吡唑-5-羧酸乙基酯 (37.7 g, 129 mmol)、K_2CO_3 (44.5 g, 322 mmol)、與 EtOH (800 mL)之混合物於室溫下攪拌一夜。混合物隨後過濾，及取濾液減壓濃縮。殘質溶於 DCM，使用水洗滌，經無水 Na_2SO_4 脫水，過濾，及減壓濃縮，產生 3-甲基-1-(戊-4-炔-1-基)-1*H*-吡唑-5-羧酸乙基酯 (20 g, 91 mmol, 70.4%產率)之無色油狀物。LCMS (LCMS 方法 A): Rt = 2.08 min, $[M+H]^+$ = 221

步驟 3：

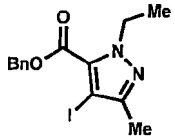
1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-羧酸苯甲基酯



取含 1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-羧酸(20 g, 130 mmol)、(溴甲基)苯(22.2 g, 130 mmol)、K_2CO_3 (26.9 g, 195 mmol)、與 DMF (200 mL)之混合物於 60°C 下攪拌一夜。混合物隨後溶於 DCM，使用水洗滌，經無水 Na_2SO_4 脫水，過濾，減壓濃縮、與經矽膠管柱層析法純化(石油醚/EtOAc = 10:1)，產生 1-乙基-3-甲基-吡唑-5-羧酸苯甲基酯 (31.4 g, 129 mmol, 99%產率)之無色油狀物。LCMS (LCMS 方法 A): Rt = 2.09 min, $[M+H]^+$ = 245

步驟 4：

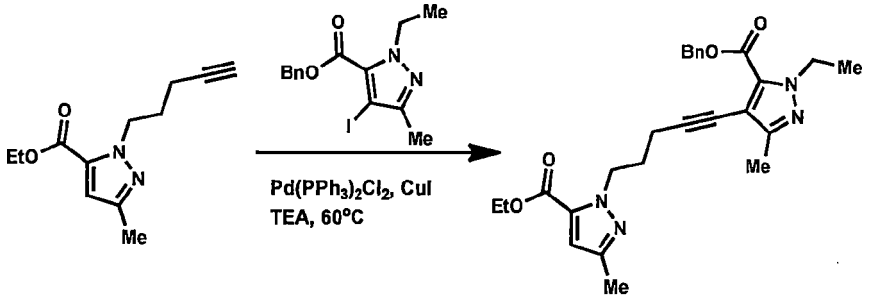
1-乙基-4-碘-3-甲基-1*H*-吡唑-5-羧酸苯甲基酯



取含 1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-羧酸苯甲基酯 (31.6 g, 129 mmol)、1-碘吡咯啶-2,5-二酮(34.9 g, 155 mmol)與 DMF (400 mL)之混合物於 90°C 下攪拌 2 天。混合物隨後冷卻至室溫，溶於 DCM 溶液，及使用飽和硫代硫酸鈉水溶液洗滌。有機層經無水 Na_2SO_4 脫水，過濾，減壓濃縮，及經管柱層析法純化(石油醚/EtOAc = 10:1)，產生 1-乙基-4-碘-3-甲基-1*H*-吡唑-5-羧酸苯甲基酯 (42.6 g, 115 mmol, 89%產率)。LCMS (LCMS 方法 A): Rt = 2.31 min, $[M+H]^+$ = 371

步驟 5:

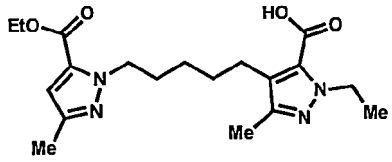
4-(5-(5-(乙氧基羰基)-3-甲基-1*H*-吡唑-1-基)戊-1-炔-1-基)-1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-羧酸苯甲基酯



取含 3-甲基-1-(戊-4-炔-1-基)-1*H*-吡唑-5-羧酸乙基酯 (10.0 g, 45.4 mmol)、1-乙基-4-碘-3-甲基-1*H*-吡唑-5-羧酸苯甲基酯 (16.8 g, 45.4 mmol)、碘化亞銅(I)(0.864 g, 4.54 mmol)、雙(三苯基膦)鈀(II)氯化物(0.319 g, 0.454 mmol)、與 Et_3N (200 mL)之混合物於 60°C 與氮蒙氣下攪拌一夜。混合物隨後溶於 DCM，及使用水洗滌。有機相經無水 Na_2SO_4 脫水，過濾，減壓濃縮，及經矽膠管柱層析法純化(石油醚/EtOAc = 5:1)，產生 4-(5-(5-(乙氧基羰基)-3-甲基-1*H*-吡唑-1-基)戊-1-炔-1-基)-1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-羧酸苯甲基酯 (9.5 g, 20.5 mmol, 45.3%產率)之黃色固體。LCMS (LCMS 方法 B): Rt = 2.66 min, $[M+H]^+$ = 463

步驟 6：

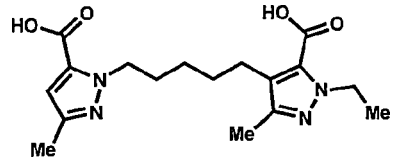
4-(5-(5-(乙氧基羰基)-3-甲基-1*H*-吡唑-1-基)戊基)-1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-羧酸



取含 4-(5-(5-(乙氧基羰基)-3-甲基-1*H*-吡唑-1-基)戊-1-炔-1-基)-1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-羧酸苯甲基酯 (19.0 g, 41.10 mmol)、10% Pd/C (0.22 g, 2.05 mmol)、與 THF (500 mL)之混合物於室溫與氫蒙氣(4 atm)下攪拌 2 天。反應混合物隨後過濾及減壓濃縮。所得殘質自 EtOAc/石油醚(1:5, v/v)中再結晶，產生 4-(5-(5-(乙氧基羰基)-3-甲基-吡唑-1-基)戊基)-1-乙基-3-甲基-吡唑-5-羧酸(10.5 g, 27.90 mmol, 67.9%產率)。^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ NMR (400 MHz, CDCl, v/v)，產生 4-(5-(5-(乙氧基羰基)-3-甲基-吡唑-1-基)戊基)-1-乙基-3-甲基-吡唑-5-羧酸(10.5 g, 27.90 mmol, 67.9%產率)。^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$)δppm 6.63 (s, 1H), 4.57-4.48 (m, 4H), 4.38-4.32 (m, 2H), 2.74-2.62 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.91-1.86 (m, 2H), 1.59-1.54 (m, 2H), 1.45-1.37 (m, 8H). LCMS (LCMS 方法 A): Rt = 1.59 min, $[M+H]^+$ = 377

步驟 7：

4-4-(7-(5-羧基-3-甲基-1*H*-吡唑-1-基)庚基)-1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-羧酸



於室溫下，在含 4-(5-(5-(乙氧基羰基)-3-甲基-1*H*-吡唑-1-基)戊基)-1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-羧酸(9.0 g, 23.9 mmol)之 MeOH(120 mL)與水(120 mL)之懸浮液中添加 2 M NaOH 溶液(60 mL, 119.5 mmol)。於室溫下攪拌反應混合物 30 min。隨後在混合物中添加 6 M HCl 溶液，酸化至 pH 4，此時有固體從反應混合物中沉澱。過濾收集固體，及減壓乾燥，產生 4-(5-(5-羧基-3-甲基-1*H*-吡唑-1-基)戊基)-1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-羧酸(6.5 g, 18.7 mmol, 78.1%產率)之白色固體。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 6.57 (s, 1H), 4.40-4.34 (m, 4H), 2.53 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.74-1.67 (m, 2H), 1.44-1.37 (m, 2H), 1.27-1.16 (m, 5H). LCMS

(LCMS 方法 A): Rt = 1.40 min, $[M+H]^+$ = 349

中間物 3

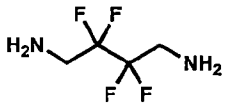
(3-溴丙氧基)(第三丁基)二甲基矽烷

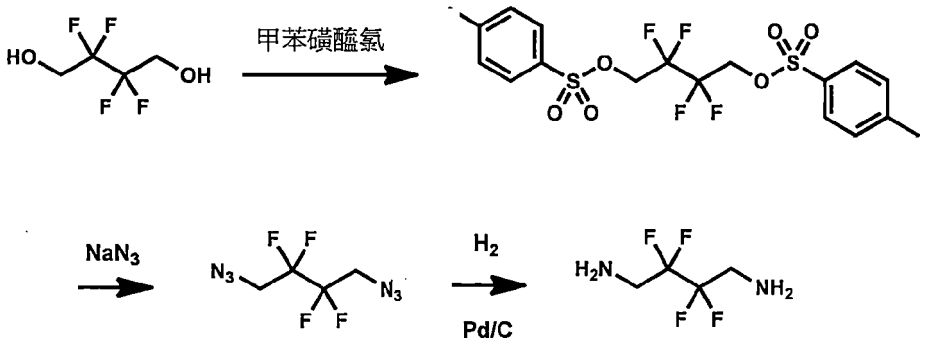


在含 1H-咪唑(13.4 g, 197 mmol)之 DCM 溶液(100 mL)中添加 3-溴丙-1-醇(13.7 g, 99 mmol)，然後慢慢添加第三丁基氯二甲基矽烷(17.8 g, 118 mmol)之 DCM 溶液 (20 ml)。於室溫下 3 hr 後，反應濃縮至~100 Ml，倒至 EtOAc (800 mL)中，使用 5%檸檬酸水溶液(2 x 200 mL)與鹽水洗滌。有機層經 $MgSO_4$ 脫水，過濾，及濃縮，產生標題化合物 (10.0 g, 39.5 mmol, 40%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*)δppm 3.78 (t, *J*=5.70 Hz, 2 H), 3.56 (t, *J*=6.46 Hz, 2 H), 2.07 (t, *J*=5.83 Hz, 2 H), 0.94 (s, 9 H), 0.11 (s, 6 H)

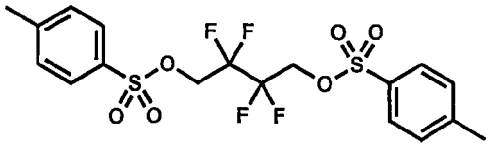
中間物 4

2,2,3,3-四氟丁烷-1,4-二胺



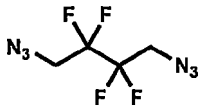


步驟 1：雙(4-甲基苯磺酸)2,2,3,3-四氟丁烷-1,4-二基酯



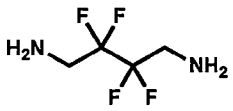
在 0°C 之含 2,2,3,3-四氟丁烷-1,4-二醇(10.0 g, 61.7 mmol)之吡啶(150 mL)中，以 5 分鐘時間添加 4-甲基苯-1-磺醯氯(29.4 g, 154 mmol)，且加熱反應至 55°C。1 天後，使用冰水中止反應，且過濾收集所得固體，溶於 DCM (200 mL)，及使用 5% aq H_2SO_4 (100 mL X 3)洗滌。有機層經 Na_2SO_4 脫水，及濃縮，產生標題化合物 (27.3 g, 58.0 mmol, 94%產率)之白色固體。LCMS (LCMS 方法 A): Rt = 1.750 min, $[M+H]^+$ = 470.9

步驟 2：1,4-二疊氮基-2,2,3,3-四氟丁烷



取含雙(4-甲基苯磺酸)2,2,3,3-四氟丁烷-1,4-二基酯(10.0 g, 21.3 mmol)與疊氮化鈉(5.53 g, 85.0 mmol)之 DMF(40 mL)於 110°C 下攪拌一夜。使用 NaClO(aq)中止反應，及使用 DCM (5 mL X 3)萃取。合併之有機層使用水(10 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 脫水，及濃縮，產生標題化合物 (3.5 g, 16.5 mmol, 78%產率)。LCMS (LCMS 方法 A): Rt = 1.520 min, $[M+H]^+$ = 213.1

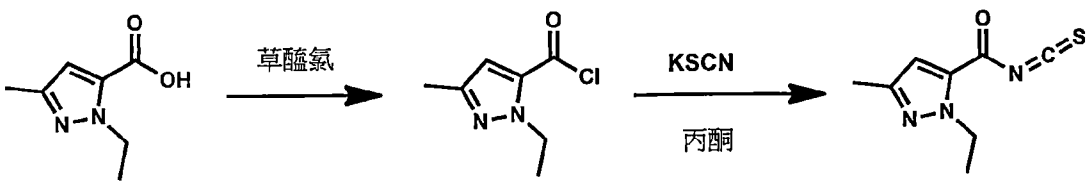
步驟 3：2,2,3,3-四氟丁烷-1,4-二胺



在含 1,4-二疊氮基-2,2,3,3-四氟丁烷 (36.0 g, 170 mmol)之 MeOH(350 mL)溶液中添加 10%碳載 Pd (18.1 g, 17.0 mmol)。反應混合物於 40°C 與氫氣(4 atm)下攪拌 16 hr。混合物通過寅式鹽(Celite)片過濾，使用 MeOH 洗滌，及取濾液真空濃縮，產生標題化合物 (22.0 g, 124 mmol, 73%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*)δppm 3.12 – 3.37 (m, 4 H), 1.43 (br. s., 4 H)。

中間物 5

異硫氰酸 1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基酯

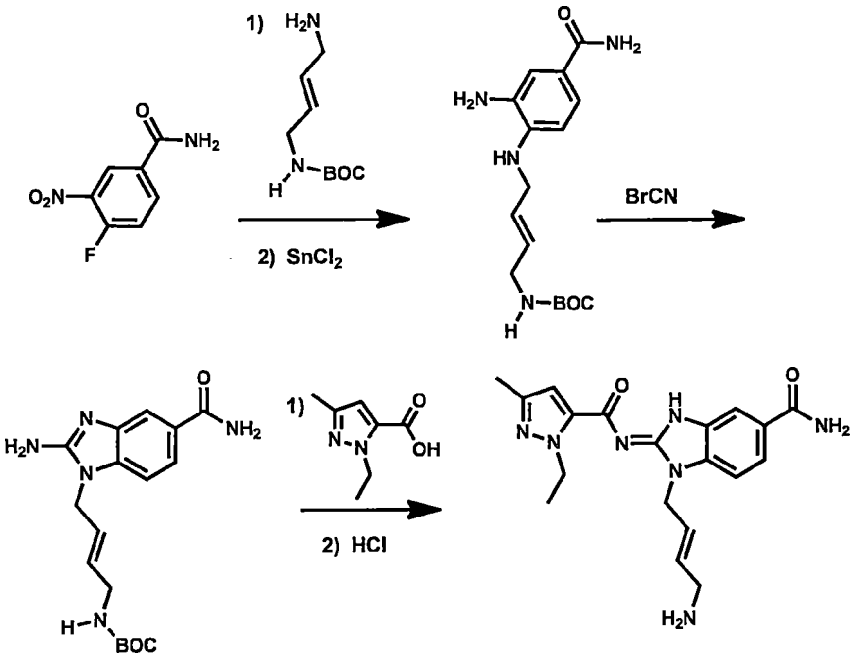


在 1L 圓底燒瓶中添加 1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸(25 g, 162 mmol)與 DCM (500 mL)。在此不均相溶液中添加 DMF (0.1 mL, 1.291 mmol)後，慢慢添加草醯氯(15.61 mL, 178 mmol)。添加期間。出現起泡，於室溫下攪拌 1 hr 後，真空排除揮發物，粗產物與二氯甲烷(各 100 mL)共同蒸發兩次。推斷其為 100%產率，且粗產物(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基氯(28.0 g, 162 mmol, 100%產率)) 直接用於下一個反應。

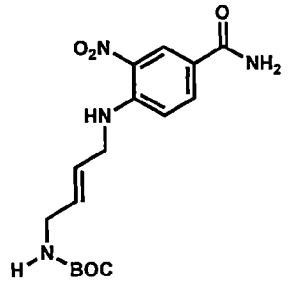
在乾燥之 1L 圓底燒瓶中添加 KSCN (18.92 g, 195 mmol)與丙酮(463 ml)。此透明之均勻溶液冷卻至 0°C。於 0°C 下攪拌 5 min.後，添加含 1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基氯(28 g, 162 mmol)之丙酮溶液(25 mL)。一旦添加完畢後，使反應於 0°C 下攪拌。1 min.後，再添加 KSCN(~2 g)，且再攪拌反應 20 min.。此時，添加己烷(200 mL)至反應混合物中，粗製不均相溶液真空濃縮至三分之一體積。重覆添加己烷與濃縮之過程兩次(各 300 mL 己烷)。最後一次濃縮後，添加己烷(200 mL)，且過濾排除固體，使用己烷(100 mL)潤洗。所得澄清淡黃色濾液濃縮，及經層析法純化(330g Gold 矽石管柱；使用 0-20% EtOAc /己烷溶離)。在~7% EtOAc /己烷時溶出所需產物。合併所需溶出份，及濃縮 ，產生異硫氰酸 1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基酯 (27.5 g, 139 mmol, 86%產率)之透明無色液體。1H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 6.77 (s, 1 H), 4.54 (q, *J*=7.10 Hz, 2 H), 2.34 (s, 3 H), 1.44 (t, *J*=7.22 Hz, 3 H); LCMS (LCMS 方法 D): Rt = 1.16 min, $[M+H]^+$ = 196.1。該醯基異硫氰酸酯產物會隨時間降解，因此製成~0.4 M 1,4-二噁烷溶液，冷凍，避免/減緩降解。此溶液解凍，直接用於下一個反應。

中間物6

(*E*)-1-(4-胺基丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺鹽酸鹽

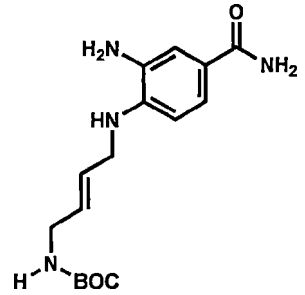


步驟1：(*E*)- (4-((4-胺甲醯基-2-硝基苯基)胺基)丁-2-烯-1-基)胺甲酸第三丁基酯



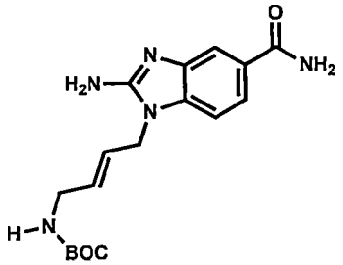
取含 4-氟-3-硝基苯甲醯胺(10.0 g, 54.3 mmol)、(*E*)-(4-胺基丁-2-烯-1-基)胺甲酸第三丁基酯(10.62 g, 57.0 mmol)與 K_2CO_3 (15.01 g, 109 mmol)之 DMSO (200 mL)混合物於室溫下攪拌一夜。反應倒至水(2000 mL)中，並攪拌 30 min.。過濾收集所得固體，產生標題化合物 (18.3 g, 52.2 mmol, 96% 產率)。LCMS (LCMS 方法 A): Rt = 1.38 min, $[2M+H]^+$ = 700.5

步驟2：(*E*)- (4-((2-胺基-4-胺甲醯基苯基)胺基)丁-2-烯-1-基)胺甲酸第三丁基酯



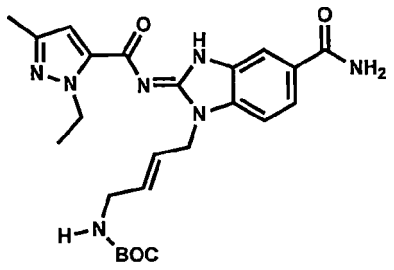
在含(*E*)- (4-((4-胺甲醯基-2-硝基苯基)胺基)丁-2-烯-1-基)胺甲酸第三丁基酯(18.3 g, 52.2 mmol)之 DMF(300 mL)中添加氯化亞錫二水合物(58.9 g, 261 mmol)。於室溫下攪拌一夜後，滴加該反應至 sat aq $NaHCO_3$ (2000 mL)，使用 EtOAc (5 X 500 mL)萃取。合併之有機層使用鹽水(200 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 脫水，過濾，及濃縮，產生標題化合物 (16.5 g, 51.5 mmol, 99%產率)之黃色油狀物。LCMS (LCMS 方法 A): Rt = 1.275 min, $[M-BOC+H]^+ = 221.1$

步驟3：(*E*)- (4-(2-胺基-5-胺甲醯基-1H苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)胺甲酸第三丁基酯



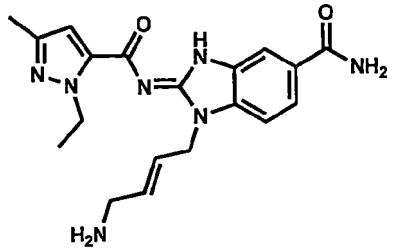
取含(*E*)- (4-((2-胺基-4-胺甲醯基苯基)胺基)丁-2-烯-1-基)胺甲酸第三丁基酯(16.5 g, 51.5 mmol)與溴化氰(8.18 g, 77 mmol)之 THF (200 mL)混合物加熱至回流一夜。反應冷卻至室溫，使用 sat aq $NaHCO_3$ (500 mL)稀釋，使用 EtOAc (5 X 300 mL)萃取。合併之有機層使用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 脫水，過濾，及濃縮。殘質經矽膠純化，使用 50：1 至 20：1 DCM 之 MeOH 溶液(+ 3% NH_4OH)溶離，產生標題化合物 (13.7 g, 39.7 mmol, 77%產率)之灰白色固體。 LCMS (LCMS 方法 A): Rt = 1.150 min, $[M+H]^+ = 346.1$

步驟4：(*E*)- (4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)胺甲酸第三丁基酯



在 0°C 之含 1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸(9.17 g, 59.5 mmol)之 DCM(500 mL)中添加 EDC (20.53 g, 107 mmol)與 HOBT (18.22 g, 119 mmol)。15 min 後，添加含(*E*)-(4-(2-胺基-5-胺甲醯基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)胺甲酸第三丁基酯(13.7 g, 39.7 mmol)之 DMF(50 mL)混合物後，添加 TEA (27.6 mL, 198 mmol)。反應回升至 RT，攪拌一夜，及濃縮。殘質加水(500 mL)稀釋，使用乙酸乙酯 (3 X 300 mL)萃取，且合併之有機相使用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 脫水，過濾，及濃縮。殘質經矽膠純化，使用 50：1 至 20：1 DCM：MeOH 溶離，產生粗產物，其使用 DCM (300 mL)洗滌，過濾收集，產生標題化合物 (14.0 g, 29.1 mmol, 73%產率)之灰白色固體。 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δppm 12.84 (s, 1 H), 8.00 - 7.97 (m, 2 H), 7.80 - 7.78 (m, 1 H), 7.49 (d, *J*=8.4 Hz, 1 H), 7.34 (s, 1 H), 6.95 (t, *J*=5.5 Hz, 1 H), 6.66 (s, 1 H), 5.73 - 5.65 (m, 2 H), 4.83 (d, *J*=4.3 Hz, 2 H), 4.62 (q, *J*=7.0 Hz, 2 H), 3.52 (s, 2 H), 2.18 (s, 3 H), 1.38 - 1.33 (m, 12 H); LCMS (LCMS 方法 A): Rt = 1.409 min, $[M+H]^+$ = 482.0

步驟5：(*E*)-1-(4-胺基丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺鹽酸鹽

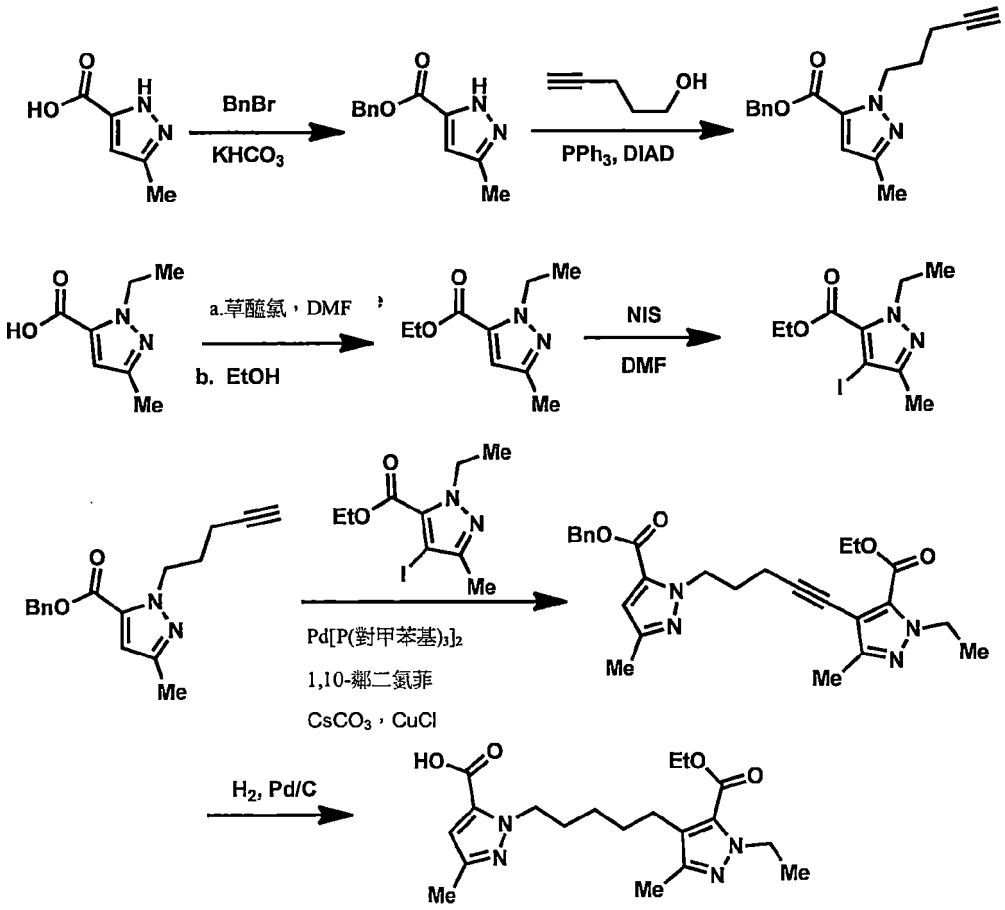


在含 (*E*)- (4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)胺甲酸第三丁基酯(3.00 g, 6.23 mmol)之二噁烷(60 mL)懸浮液中依序添加 4N HCl 之二噁烷溶液(15.6 mL, 62.3 mmol)

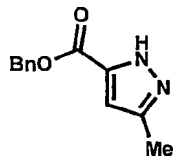
與 MeOH (15 mL)，以溶解一些殘留固體。於室溫下 30 min 後，反應混合物轉呈混濁，攪拌約 3 天。過濾收集所得固體，及使用 DCM 洗滌，產生標題化合物 (2.0 g, 4.8 mmol, 77%產率)之白色固體。 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δppm 7.97 – 8.09 (br. s., 1 H), 7.82 (d, *J*=8.11 Hz, 1 H), 7.50 (d, *J*=8.11 Hz, 1 H), 7.38 (br. s., 1 H), 6.70 (s, 1 H), 5.97 - 6.08 (m, 1 H), 5.68 - 5.80 (m, 1 H), 4.91 (d, *J*=4.31 Hz, 2 H), 4.60 (q, *J*=6.67 Hz, 2 H), 3.42 (br. s., 2 H), 2.18 (s, 3 H), 1.36 (t, *J*=6.97 Hz, 3 H); LCMS (LCMS 方法 D): Rt = 0.53 min, $[M+H]^+$ = 382.2

中間物 7

1-(5-(5-(乙氧基羰基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基)戊基)-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸

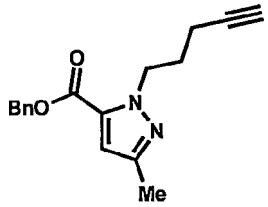


步驟 1：3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸苯甲基酯



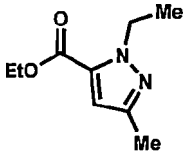
取含 3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸(50 mg, 0.396 mmol)與 $KHCO_3$ (47.6 mg, 0.476 mmol)之 DMSO(2 mL)混合物攪拌 30 min，添加(溴甲基)苯(0.045 mL, 0.377 mmol)。於室溫下攪拌混合物 4 h，使用 EtOAc (20 mL)稀釋，使用水與鹽水洗滌，及經 Na_2SO_4 脫水。混合物過濾，及濃縮，且殘質經管柱層析法純化(Combiflash，0-50% EtOAc 之己烷溶液)，產生標題化合物 (66 mg, 0.305 mmol, 77%產率)之白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δppm 13.19 (br. s., 1 H) 7.34 - 7.48 (m, 5 H) 6.52 (s, 1 H) 5.29 (s, 2 H) 2.27 (s, 3 H). LCMS (LCMS 方法 D): Rt = 0.86 min, $[M+H]^+$ = 216.9

步驟 2：3-甲基-1-(戊-4-炔-1-基)-1H-吡唑-5-羧酸苯甲基酯



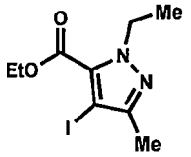
取含 DIAD (25.9 mL, 133 mmol)與三苯基膦(34.9 g, 133 mmol)之四氫呋喃(THF) (600 mL)混合物於 0°C 下攪拌 30 min，隨後添加戊-4-炔-1-醇(11.36 mL, 122mmol)。攪拌混合物 30 min，添加 3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸苯甲基酯 (24 g, 111 mmol)。使其回升至 RT，並攪拌一夜。使用 EtOAc (1000 mL)稀釋反應，使用飽和 $NaHCO_3$、與鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 脫水，過濾，及濃縮。 油狀殘質使用 10% EtOAc 之己烷溶液 (500 mL)處理，形成白色沉澱物。濾出沉澱物，使用 10% EtOAc 之己烷溶液洗滌。合併之濾液濃縮，且殘質經管柱層析法純化(Combiflash, 0-15% EtOAc 之己烷溶液)，產生標題化合物(27.5 g, 97 mmol, 88%產率)之白色固體。 ^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*)δppm 7.34 - 7.47 (m, 5 H) 6.68 (s, 1 H) 5.33 (s, 2 H) 4.63 (t, *J*=7.03 Hz, 2 H) 2.30 (s, 3 H) 2.19 - 2.26 (m, 2 H) 2.09 (quin, *J*=7.09 Hz, 2 H) 1.97 (br. s., 1 H); LCMS (LCMS 方法 D): Rt = 1.21 min, $[M+H]^+$ = 283.0

步驟 3：1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸乙基酯



取草醯氯(5.68 ml, 64.9 mmol)加至 RT 與 N_2 下含 1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸(5 g, 32.4 mmol)之 DCM(40 mL)懸浮液中，添加 2 滴 DMF。於室溫下攪拌混合物 2 小時，濃縮及真空乾燥。添加乙醇 (50 ml, 856 mmol)，且於室溫下攪拌混合物 1 小時。反應濃縮，及真空乾燥，產生淡黃色油狀物，其溶於 EtOAc(100 mL)，使用飽和 $NaHCO_3$ 與鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 脫水，過濾，濃縮，且所得殘質真空乾燥，產生標題化合物 (5.5 g, 30.2 mmol, 93%產率)之淡黃色油狀物。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*)δppm 6.63 (s, 1 H) 4.56 (q, *J*=7.11 Hz, 2 H) 4.35 (q, *J*=7.11 Hz, 2 H) 2.30 (s, 3 H) 1.44 (t, *J*=7.28 Hz, 3 H) 1.39 (t, *J*=7.28 Hz, 3 H). LCMS (LCMS 方法 E): Rt = 0.81 min, $[M+H]^+$ = 183.1.

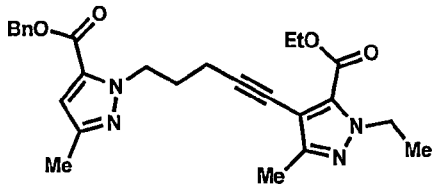
步驟 4：1-乙基-4-碘-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸乙基酯



取含 1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸乙基酯 (5.5 g, 30.2 mmol)與 NIS (8.15 g, 36.2 mmol)之 DMF(100 mL)混合物加熱至 90°C，並於 N_2 下攪拌 3 天。反應冷卻至 RT，使用 EtOAc (200 mL)稀釋，使用飽和 $Na_2S_2O_3$、5% LiCl、與鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 脫水，過濾，濃縮，且所得殘質經管柱層析法純化(Combiflash, 0-7% EtOAc 之己烷溶液)，產生標題化合物 (9.1 g, 29.5 mmol, 98%產率)之無色油狀物。 ^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*)δppm 4.57 (q, *J*=7.03 Hz, 2 H) 4.43 (q, *J*=7.03 Hz, 2 H) 2.32 (s, 3 H) 1.45 - 1.50 (m, 3 H) 1.39 - 1.45 (m, 3 H). LCMS (LCMS 方法 D): Rt = 1.12 min, $[M+H]^+$ = 308.9

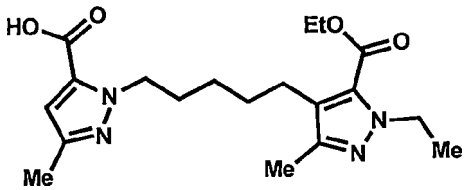
步驟 5：4-(5-(5-((苯甲基氧)羰基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)戊-1-炔-1-基)-1-乙

基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸乙基酯



在已先經過氮氣吹掃之燒瓶中添加 Cs_2CO_3 (23.08 g, 70.8 mmol)、1,10-鄰二氮菲(1.915 g, 10.63 mmol)、氯化亞銅(I)(0.175 g, 1.771 mmol)、3-甲基-1-(戊-4-炔-1-基)-1H-吡唑-5-羧酸苯甲基酯 (10 g, 35.4 mmol)、1-乙基-4-碘-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸乙基酯 (13.10 g, 42.5 mmol)、$Pd[P(鄰甲苯基)_3]_2$ (0.760 g, 1.063 mmol)、與脫氣之甲苯(100 mL)。混合物脫氣 15 min，加熱至 100°C，並於 N_2 下攪拌一夜(18 hr)。反應冷卻至 RT，使用 EtOAc 稀釋。濾出無機固體，及使用 EtOAc 洗滌。合併之有機相濃縮，殘質經矽膠層析法純化(EtOAc/己烷 0-25%)，產生標題化合物 (11.38 g, 24.60 mmol, 69.5%產率)之無色油狀物。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δppm 7.34 - 7.47 (m, 5 H) 6.68 (s, 1 H) 5.31 (s, 2 H) 4.67 (t, *J*=7.03 Hz, 2 H) 4.51 (q, *J*=7.19 Hz, 2 H) 4.39 (q, *J*=7.03 Hz, 2 H) 2.51 (t, *J*=7.28 Hz, 2 H) 2.31 (s, 3 H) 2.29 (s, 3 H) 2.17 (t, *J*=7.15 Hz, 2 H) 1.40 (t, *J*=7.03 Hz, 6 H). LCMS (LCMS 方法 D): Rt = 1.43 min, $[M+H]^+$ = 463.3

步驟 6：1-(5-(5-(乙氧基羰基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基)戊基)-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸

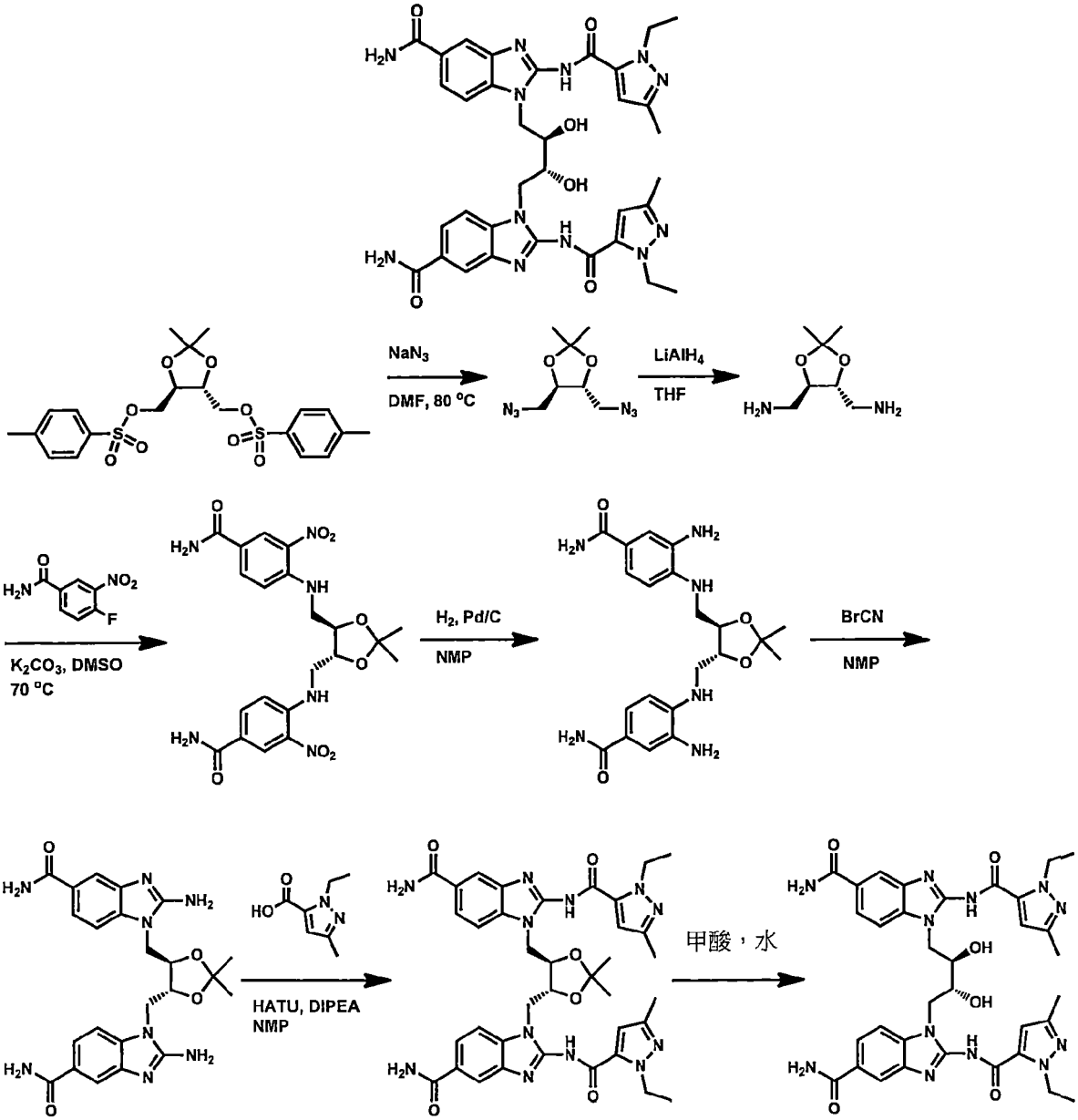


在已添加 4-(5-(5-((苯甲基氧)羰基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)戊-1-炔-1-基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸乙基酯 (11.3 g, 24.43 mmol)與 Pd/C (2.60g, 2.443 mmol)之燒瓶中添加乙醇(200 mL)。使用 N_2 然後氫氣(利用氣球)吹掃燒瓶，且於 H_2 蒙氣下攪拌混合物一夜(18 hr)。濾出觸媒，取濾液真空濃縮，產生標題化合物 (8.89 g, 23.62 mmol, 97%產率)之白色固體。

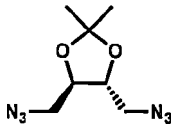
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δppm 13.14 (br. s., 1 H) 6.57 (s, 1 H) 4.33 - 4.43 (m, 4 H) 4.28 (m, *J*=7.09 Hz, 2 H) 2.51 - 2.56 (m, 2 H) 2.16 (s, 3 H) 2.10 (s, 3 H) 1.72 (m, *J*=7.34 Hz, 2H) 1.41 (m, *J*=7.58 Hz, 2 H) 1.25 - 1.31 (m, 6 H) 1.16 - 1.24 (m, 2 H). LCMS (LCMS方法D): Rt = 1.07 min, $[M+H]^+$ = 377.2

實例 1

1,1'-((2R,3R)-2,3-二羥基丁烷-1,4-二基)雙(2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺)，二-三氟乙酸鹽

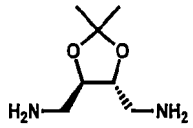


步驟 1：(4R,5R)-4,5-雙(疊氮基甲基)-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷



取含((4R,5R)-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4,5-二基)雙(亞甲基)雙(4-甲基苯磺酸酯) (3.874 g, 8.23 mmol)與疊氮化鈉(1.338 g, 20.58 mmol)之 DMF(20 mL)混合物於 80 °C 下加熱 15 h。反應真空濃縮，以排除 DMF，且 殘質溶於 DCM/水。取該雙相溶液轉移至分液漏斗，且分層。DCM 層使用水洗滌 2 次，使用鹽水洗滌一次，經 Na_2SO_4 脫水，過濾，與真空濃縮，產生標題化合物之淺黃色液體(1.564 g; 7.37 mmol, 90%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 4.10 (dd, *J*=2.78, 1.26 Hz, 2 H) 3.55 - 3.66 (m, 2 H) 3.32 - 3.44 (m, 2 H) 1.51 (s, 6 H). LCMS (LCMS 方法 C): Rt.=0.89 min, $[M+H]^+$ = 214.0

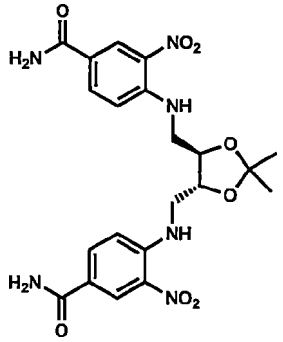
步驟 2：((4R,5R)-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4,5-二基)二甲烷胺



於開口之 250 mL RB 燒瓶中，在室溫之含(4R,5R)-4,5-雙(疊氮基甲基)-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷 (1.561 g, 7.36 mmol)之無水 THF (30 mL)溶液中，以 10 分鐘時間滴加 2M $LiAlH_4$ 之 THF 溶液(3.68 mL, 7.36 mmol)。隨後使用 THF (30 mL)稀釋反應，且攪拌混合物 30 min。滴加 1.24 mL 飽和 Na_2SO_4 水溶液至反應中，以中止反應。中止後之黃色反應攪拌 10 min，且讓其沉降。過濾排出所得固體，取濾液經 Na_2SO_4 脫水，過濾，及濃縮，產生標題化合物之淺黃色油狀物(977 mg, 6.1 mmol, 83%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*)δppm 3.72 - 3.91 (m, 2 H) 2.71 - 3.11 (m, 4 H) 1.18 - 1.65 (m, 6 H). LCMS (LCMS 方法 C): Rt.=0.11 min, $[M+H]^+$ = 161.0

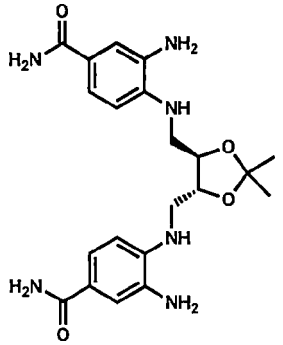
步驟 3：4,4'-((((4R,5R)-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4,5-二基)雙(亞甲基))

雙(脲二基))雙(3-硝基苯甲醯胺)



取含 4-氟-3-硝基苯甲醯胺(2.233 g, 12.13 mmol)、((4R,5R)-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4,5-二基)二甲烷胺 (0.9713 g, 6.06 mmol)、與 K_2CO_3 (1.843 g, 13.34 mmol)之 DMSO (20 mL) 混合物於 70 °C 下攪拌 90 min。反應稍微冷卻，使用 200 mL 水稀釋，所得橙色懸浮液激烈攪拌 60 min，過濾單離，過濾之固體於布氏漏斗(Buchner funnel)上乾燥 20 min。該微濕的固體移至包含 Et_2O 之燒杯中，且利用藥杓進一步壓碎固體，以排除固體中的過量水。過濾單離所得固體，移至 250 mL RB 燒瓶，及於 56 °C 真空烘箱中乾燥 3 天，產生標題產物(2.31 g, 4.73 mmol, 78%產率)之黃色粉末。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δppm 8.66 (d, *J*=2.27 Hz, 2 H) 8.50 (t, *J*=5.56 Hz, 2 H) 7.98 - 8.10 (m, 4 H) 7.34 (br. s., 2 H) 7.19 (d, *J*=9.09 Hz, 2 H) 4.22 (br. s., 2 H) 3.64 - 3.86 (m, 4 H) 1.38 (s, 6 H). LCMS (LCMS 方法 C): Rt =0.78 min, $[M+H]^+$ = 489.2

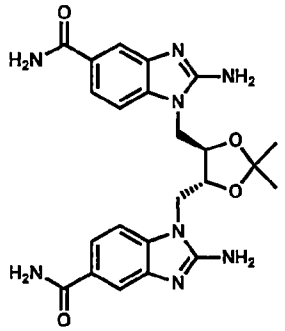
步驟 4：4,4'-((((4R,5R)-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4,5-二基)雙(亞甲基))雙(脲二基))雙(3-胺基苯甲醯胺)



取含有含 4,4'-((((4R,5R)-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4,5-二基)雙(亞甲基)) 雙(脲二基))雙(3-硝基苯甲醯胺) (2.293 g, 4.69 mmol)與 10%濕 Pd/C

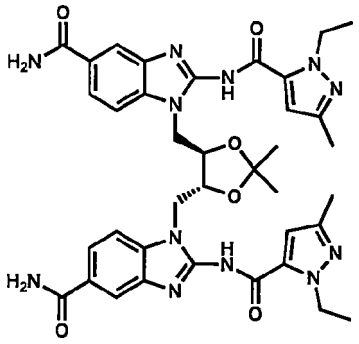
(230 mg)之 NMP(25 mL)混合物之 250 mL RB 燒瓶，抽氣並置於室溫之氫氣球下 18 h，然後於 80 °C 下加熱 20 h。反應隨後冷卻，通過 Celite®過濾，同時使用 4 mL NMP 洗滌。取包含產物之濾液呈含於 NMP 之溶液直接用於下一個反應。LCMS (LCMS 方法 C): Rt.=0.50 min, $[M+H]^+$ = 429.2

步驟5：1,1'-(((4R,5R)-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4,5-二基)雙(亞甲基))雙(2-胺基-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺)，二氫溴酸鹽



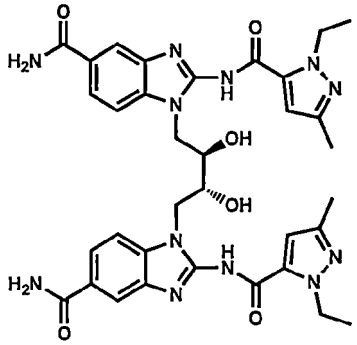
取含 4,4'-((((4R,5R)-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4,5-二基)雙(亞甲基))-雙(脲二基))雙(3-胺基苯甲醯胺) (1.0 g, 2.334 mmol)之 NMP(16 mL)溶液使用溴化氰(0.618 g, 5.83 mmol)處理，於室溫下攪拌該均質反應 3 hrs。再添加溴化氰(0.618 g)，且於室溫下攪拌反應 18 hrs。然後再加溴化氰(1.236 gm, 5.0 eq.)，且於室溫下攪拌反應。5.5 hrs 後，反應於 72 °C 下加熱 55 min，冷卻，添加 160 mL EtOAc 稀釋。所得懸浮液攪拌 20 min，且過濾單離固體，使用 EtOAc 洗滌。取所得深綠色吸濕固體移至小瓶中，於 40 °C 真空烘箱中乾燥 3 天，產生標題產物(1.35 g, 2.11 mmol, 90%產率)之深褐色固體。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δppm 12.99 (br. s., 1 H) 8.87 (br. s., 3 H) 8.10 (br. s., 2 H) 7.85 - 7.91 (m, 4 H) 7.68 (d, *J*=9.09 Hz, 2 H) 7.49 (br. s., 2 H) 4.69 - 4.76 (m, 2 H) 4.55 - 4.63 (m, 2 H) 4.36 (br. s., 2 H) 1.25 (s, 6 H). LCMS (LCMS 方法 C): Rt.=0.40 min, $[M+H]^+$ = 479.2

步驟 6：1,1'-(((4R,5R)-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4,5-二基)雙(亞甲基))雙(2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺)，二-三氟乙酸鹽



取含 1,1'-(((4R,5R)-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4,5-二基)雙(亞甲基))雙(2-胺基-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺)，二氫溴酸鹽(0.6647 g, 1.038 mmol)、1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸(0.32 g, 2.076 mmol)、HATU (0.868 g, 2.284 mmol)、與 DIPEA (1.088 mL, 6.23 mmol)之 NMP(4 mL)混合物於 140 °C 之微波反應器中加熱 30 min。反應直接經由逆相 HPLC 純化(Gilson®, 13-43% MeCN/0.1%TFA 水，15 min 梯度, Luna 管柱)。合併所需溶出份，真空濃縮，及置於高度真空下 15 h，產生標題產物(140.0 mg, 0.143 mmol, 13.7%產率)之深色綠色固體。 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δppm 12.94 (br. s., 2 H) 7.98 (s, 4 H) 7.66 - 7.76 (m, 2 H) 7.47 (d, *J*=8.59 Hz, 2 H) 7.38 (br. s., 2 H) 6.86 (s, 2 H) 4.75 (d, *J*=10.11 Hz, 2 H) 4.55 - 4.69 (m, 6 H) 4.40 (br. s., 2 H) 2.05 (s, 6 H) 1.37 (t, *J*=7.20 Hz, 6 H) 1.14 (s, 6 H). LCMS (LCMS 方法 C): Rt.=0.84 min, $[M+H]^+$ = 751.6

步驟7：1,1'-((2R,3R)-2,3-二羥基丁烷-1,4-二基)雙(2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺)，二-三氟乙酸鹽

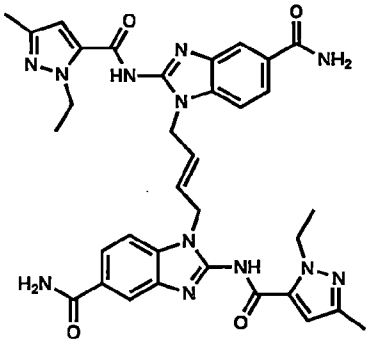


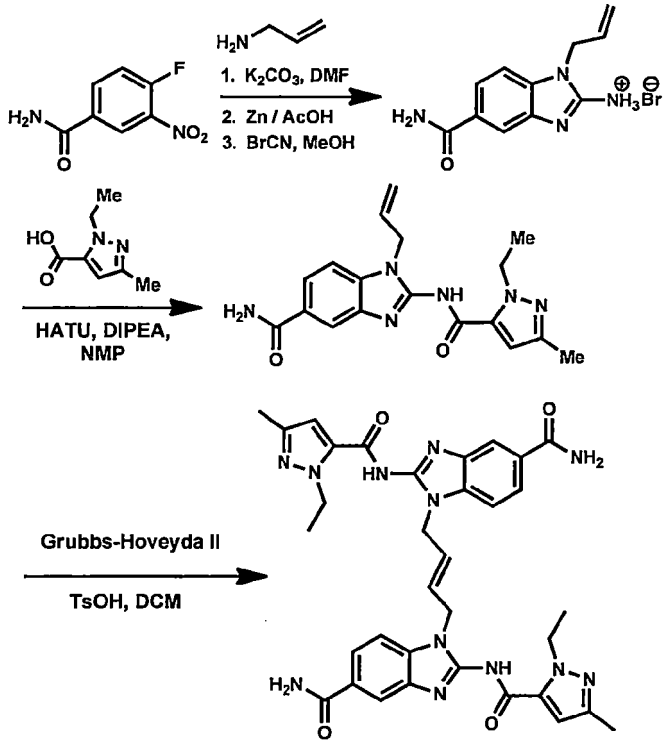
取 1,1'-(((4R,5R)-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4,5-二基)雙(亞甲基))雙(2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺)，二-

三氟乙酸鹽(113.8 mg, 0.116 mmol)溶於甲酸 (3.0 mL)與水(0.3 mL)，及於室溫下攪拌 4 天。反應於室溫下真空濃縮，產生綠色固體。粗製固體使用 1.4 mL DMSO 稀釋，及經 HPLC 純化(Gilson® Autoprep，酸性 Luna 管柱，5-35% MeCN: 0.1%TFA 水，7 min 梯度)。取所需溶出份真空濃縮，及置於高度真空下 3 天，產生 1,1'-((2R,3R)-2,3-二羥基丁烷-1,4-二基)雙(2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺)，二-三氟乙酸鹽 (27 mg, 0.029mmol, 24.7%產率)之灰白色固體。 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δppm 12.89 (br. s., 2 H) 8.00 (s, 4 H) 7.79 (d, *J*=8.34 Hz, 2 H) 7.55 (d, *J*=8.34 Hz, 2 H) 7.35 (br. s., 2 H) 6.59 (s, 2 H) 5.50 (br. s, 2H), 4.51 - 4.67 (m, 4 H) 4.27 - 4.47 (m, 4 H) 4.09 (br. s., 2 H) 2.09 (s, 6 H) 1.32 (t, *J*=7.07 Hz, 6 H). LCMS (LCMS 方法 C): rt=0.67 min, $[M+H]^+$ = 711.6

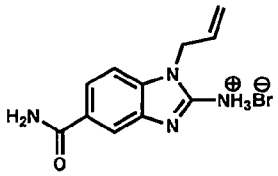
實例 2

(E)-1,1'-(丁-2-烯-1,4-二基)雙(2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺)





步驟 1：1-烯丙基-2-胺基-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺，氫溴酸鹽

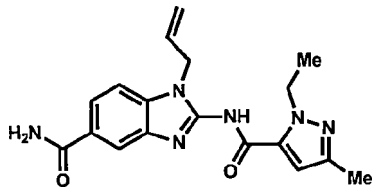


於室溫下，在含 4-氟-3-硝基苯甲醯胺(10.0 g, 54.3 mmol)之 DMF(60 mL)溶液中滴加烯丙基胺(36.6 mL, 489 mmol)，且攪拌混合物 5 min。此時期後，一次添加全量 K_2CO_3 (15.01 g, 109 mmol)，且混合物於室溫下攪拌 30 min。隨後真空排除 DMF，殘質懸浮於 500 mL 水，濾出所得橙色沉澱物，使用水洗滌，及真空乾燥。

取上述沉澱物溶於 AcOH (600.0 mL)，將燒瓶置入 20°C 水浴中，小心分批添加鋅(10.65 g, 163 mmol)。採用 LCMS 追蹤反應，再依需要分小份添加鋅(約 3 eq)，直到完全還原。當 LCMS 測得反應完成時，濾出固體，取濾液真空濃縮。蒸發之殘質溶於 DCM(500 mL)與 EtOH (150 mL)，使用 15% aq. K_2CO_3 (100 mL)洗滌。分離有機層，經 Na_2SO_4 脫水，過濾，與真空濃縮。

取上述蒸發之殘質溶於 MeOH (200.0 mL)，快速一次添加全量 5.0 M 溴化氰之 CH_3CN 溶液(11.95 mL, 59.7 mmol)，且混合物於室溫下攪拌 18 hr。此時期後，反應混合物真空濃縮，然後再溶於 MeOH(200.0 mL)中。添加含甲苯(100 mL)與 CH_3CN (100 mL)之混合物，且所得混合物於 40 °C (0-1 毫巴)下濃縮至乾，及真空乾燥 16 hr，產生 1-烯丙基-2-胺基-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺，氫溴酸鹽 (11.3 g, 38.0 mmol, 70.0%產率)之深紫色粉末。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δppm 8.83 (s, 2 H), 8.07 (br. s., 1 H), 7.88 (d, *J*=1.00 Hz, 1 H), 7.82 (dd, *J*=8.41, 1.38 Hz, 1 H), 7.52 (d, *J*=8.53 Hz, 1 H), 7.43 (br. s., 1 H), 5.87 - 6.02 (m, 1 H), 5.25 (dd, *J*=10.42, 0.88 Hz, 1 H), 5.17 (dd, *J*=17.32, 1.00 Hz, 1 H), 4.84 (d, *J*=5.02 Hz, 2 H); LCMS (LCMS 方法 C): Rt = 0.38 min, $[M+H]^+$ = 216.9

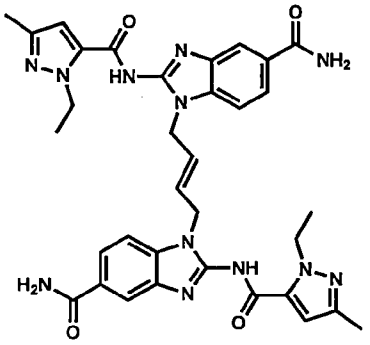
步驟 2：1-烯丙基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺



在 100 mL RB 燒瓶中添加 1-烯丙基-2-胺基-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺，氫溴酸鹽(2.5 g, 8.41 mmol)、HATU (3.52 g, 9.25 mmol)、1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸(1.427 g, 9.25 mmol)、與 NMP (25 mL)。於室溫下攪拌 1 分鐘，添加 DIPEA(7.33 mL, 42.1 mmol)，且混合物於室溫下攪拌 40 hr。此時期後，添加 2.0 mL 水，且於室溫下攪拌混合物 30 min。隨後倒至 500 mL 冰冷水中，激烈攪拌 1 h。濾出深紫色固體，添加鹽水(100 mL)，及濾出下一批稍微淡色之沉澱物。所得澄清粉紅色濾液於室溫下靜置 4 天，此時有最淡粉紅色沉澱物從溶液析出。濾出此最終沉澱物，使用水洗滌，及風乾，產生 1-烯丙基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺 (1.88 g, 5.33 mmol, 63.4%產率)之淺粉紅色粉末。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δppm 12.84 (br. s., 1 H), 8.01 (s, 1 H), 7.96 (br. s., 1 H), 7.78 (dd, *J*=8.44, 1.59 Hz, 1 H), 7.46 (d, *J*=8.31 Hz, 1 H), 7.32 (br. s., 1 H),

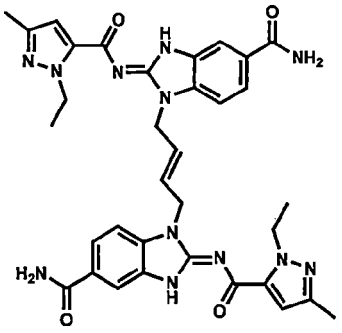
6.66 (s, 1 H), 5.94 - 6.05 (m, 1 H), 5.21 (dd, *J*=10.27, 1.22 Hz, 1 H), 5.15 (dd, *J*=17.12, 1.22 Hz, 1 H), 4.86 (d, *J*=5.14 Hz, 2 H), 4.61 (q, *J*=6.93 Hz, 2 H), 2.17 (s, 3 H), 1.35 (t, *J*=7.09 Hz, 3 H) LCMS (LCMS 方法 E): Rt = 0.75 min, $[M+H]^+$ = 353.2

步驟 3：(E)-1,1'-(丁-2-烯-1,4-二基)雙(2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺)



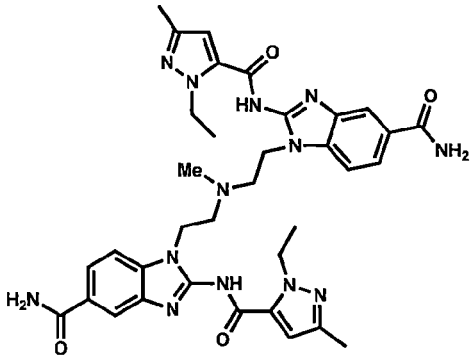
在含 1-烯丙基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺(70 mg, 0.199 mmol)之 DCM(1.0 mL)與 MeOH (1.0 mL)溶液中滴加含對甲苯磺酸單水合物(37.8 mg, 0.199 mmol)之 MeOH(1.0 mL)溶液，所得澄清溶液真空濃縮。玻璃狀之蒸發殘質使用 DCM (4.0 mL)攪拌至得到乳狀懸浮液為止。添加第二代 Hoveyda-Grubbs 觸媒(18.67 mg, 0.030 mmol)至 N_2 蒙氣下之 5 mL Biotage®密封管中。隨後添加上述乳狀懸浮液，於微波反應器中加熱混合物至 80 °C 4 h。此時期後，添加 5.0 mL MeOH 後，添加含 1.0 M KHMDS 之 THF 溶液(0.25 mL)之 MeOH(1.0 mL)。於室溫下攪拌混合物 5 min，真空濃縮，經過正相矽膠層析法(Biotage® Ultra SNAP 25 g 矽膠濾筒；0-40%梯度 MeOH/DCM)，產生綠白色固體。固體使用 0.2 mL MeOH 洗滌排除深綠色釕殘質，產生(E)-1,1'-(丁-2-烯-1,4-二基)雙(2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺) (14 mg, 0.02 mmol, 19.8%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δppm 12.82 (br. s., 2 H), 7.97 (s, 2 H), 7.94 (br. s, 2 H), 7.71 (dd, *J*=8.34, 1.26 Hz, 2 H), 7.44 (d, *J*=8.34 Hz, 2 H), 7.34 (br. s., 2 H), 6.55 (s, 2 H), 5.93 (br. s., 2 H), 4.83 (br. s., 4 H), 4.53 (q, *J*=6.82 Hz, 4 H), 2.12 (s, 6 H), 1.27 (t, *J*=7.07 Hz, 6 H); LCMS (LCMS 方法 C): Rt = 0.79 min, $[M+H]^+$ = 677.5

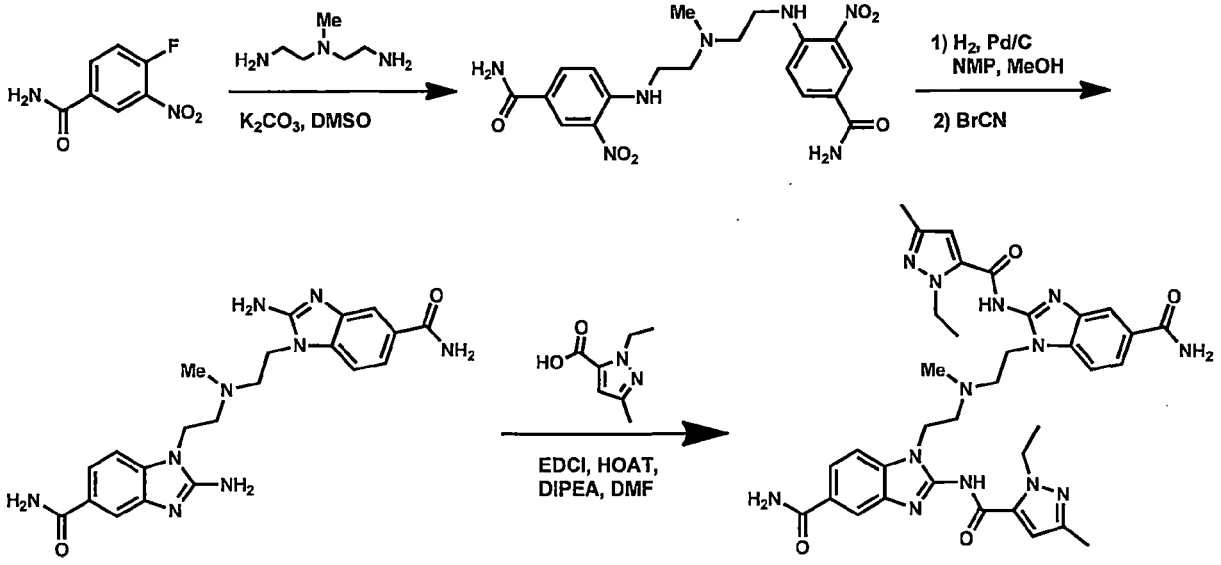
採用上述製程製備之化合物可能呈其互變異構形或一種異構形，例如：呈(2E,2'E)-1,1'-((E)-丁-2-烯-1,4-二基)雙(2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亞胺基)-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺)



實例 3

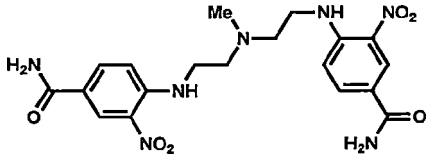
1,1'-((甲基脲二基)雙(乙烷-2,1-二基))雙(2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-羧醯胺基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-羧醯胺)，三氟乙酸鹽





步驟 1：

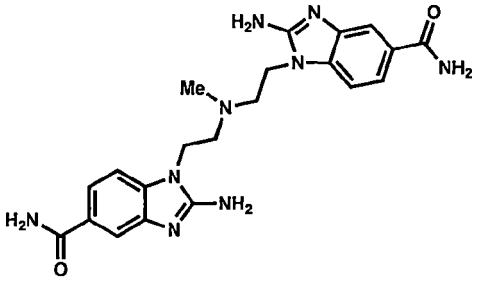
4,4'-(((甲基脲二基)雙(乙烷-2,1-二基))雙(脲二基))雙(3-硝基苯甲醯胺)



取含 N^1-(2-胺基乙基)-N^1-甲基乙烷-1,2-二胺 (0.318 g, 2.72 mmol)、K_2CO_3 (1.501 g, 10.86 mmol)與 4-氟-3-硝基苯甲醯胺(1 g, 5.43 mmol)之 DMSO (20 mL)混合物於室溫下攪拌一夜。加水，且過濾收集所得沉澱，及減壓乾燥，產生 4,4'-(((甲基脲二基)雙(乙烷-2,1-二基))雙(脲二基))雙(3-硝基苯甲醯胺) (800 mg, 1.62 mmol, 59.6%產率)之黃色固體。LCMS (LCMS 方法 A): Rt = 1.01 min, $[M+H]^+$ = 446

步驟 2：

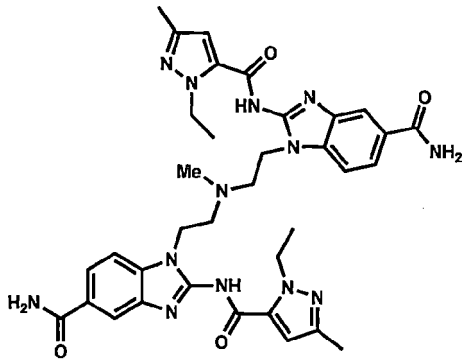
1,1'-((甲基脲二基)雙(乙烷-2,1-二基))雙(2-胺基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-羧醯胺)



取含 4,4'-(((甲基脲二基)雙(乙烷-2,1-二基))雙(脲二基))雙(3-硝基苯甲醯胺) (700 mg, 1.572 mmol)與 10% Pd/C (84 mg, 0.079 mmol)之 NMP(20 mL)與 MeOH (30 mL)於氫蒙氣與室溫下攪拌一夜。過濾排除觸媒，且減壓排除 MeOH。隨後添加溴化氰(416 mg, 3.93 mmol)，且於 60°C 下攪拌反應混合物 4 hr。添加 Et_2O，且過濾收集所得沉澱，及減壓乾燥，產生 1,1'-((甲基脲二基)雙(乙烷-2,1-二基))雙(2-胺基-苯并-1*H*-[*d*]咪唑-5-羧醯胺) (500 mg, 1.03 mmol, 65.8%產率)之紅色固體。LCMS (LCMS 方法 A): Rt = 0.94 min, $[M+H]^+$ = 435.8

步驟 3：

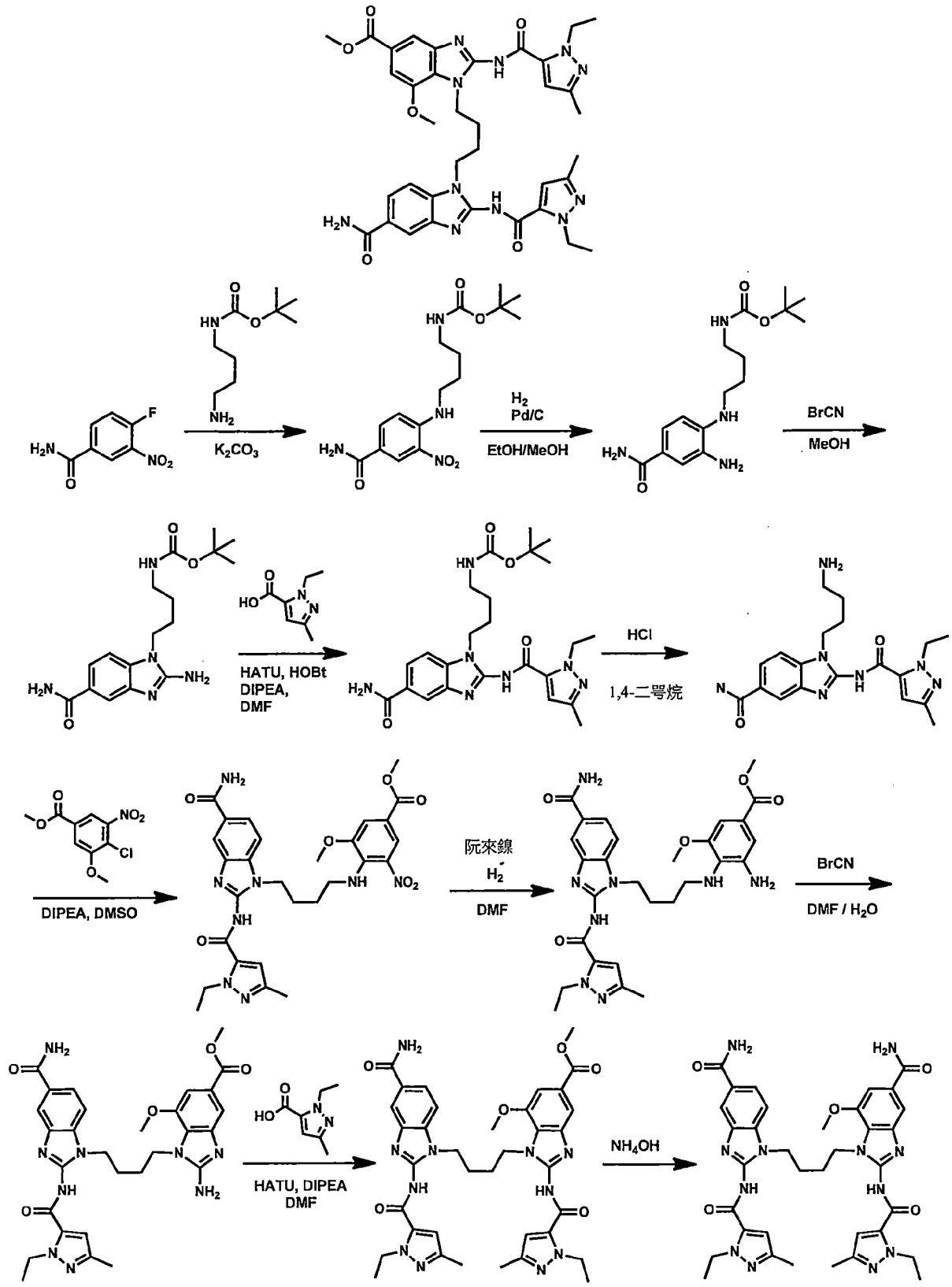
1,1'-((甲基脲二基)雙(乙烷-2,1-二基))雙(2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-羧醯胺基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-羧醯胺) 三氟乙酸鹽



在含 1,1'-((甲基脲二基)雙(乙烷-2,1-二基))雙(2-胺基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-羧醯胺) (300 mg, 0.689 mmol)、1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-羧酸(212 mg, 1.378 mmol)、HOAt (281 mg, 2.067 mmol)與 EDC 鹽酸鹽 (396 mg, 2.067 mmol)之 DMF(25 mL)混合物中添加 DIPEA (267 mg, 2.067 mmol)。於室溫下攪拌反應混合物一夜。加水(30 mL)中止反應，及使用 DCM (3 × 50 mL)萃取。有機層經無水 Na_2SO_4 脫水，過濾及減壓濃縮。殘質經製備性-HPLC 純化(Gilson®, Gemini® C18 管柱，梯度 35-95% MeCN:H_2O 0.1%TFA)，產生 1,1'-((甲基脲二基)雙(乙烷-2,1-二基))雙(2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-羧醯胺基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-羧醯胺) 三氟乙酸鹽 (130 mg, 0.18 mmol, 26% 產率)之灰色固體。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 12.82 (s, 1H), 7.98 (s, 4H), 7.74 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.47 (s, 2H), 7.37 (s, 2H), 6.59 (s, 2H), 4.56 (d, J = 6.7 Hz, 4H), 4.18 (s, 4H), 3.35 (s, 8H), 2.09 (s, 6H), 1.32 -1.25 (m, 6H). LCMS (LCMS 方法 A): Rt = 1.14 min, $[M+H]^+$ = 708.

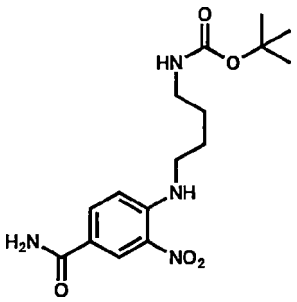
實例 4

1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-羧酸甲基酯



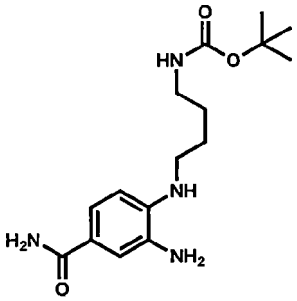
實例 4　　實例 5

步驟1：(4-((4-胺甲醯基-2-硝基苯基)胺基)丁基)胺甲酸第三丁基酯



取含(4-胺基丁基)胺甲酸第三丁基酯(5.00 g, 26.6 mmol)、4-氟-3-硝基苯甲醯胺(4.89 g, 26.6 mmol)、與K_2CO_3 (4.04 g, 29.2 mmol)之DMSO(25mL)混合物 於 70 °C 下攪拌 2 h。反應冷卻至室溫，經由滴加漏斗使用 125 mL 水慢性稀釋。過濾單離所得固體，於布氏漏斗上乾燥，及置於 56 °C 真空烘箱下 3 天，產生標題化合物 (9.2 g, 26.1mmol, 98%產率)之黃色固體。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 8.67 (d, *J*=2.02 Hz, 1 H) 8.40 (t, *J*=5.43 Hz, 1 H) 8.01 (d, *J*=6.82 Hz, 2 H) 7.30 (br. s., 1 H) 7.12 (d, *J*=9.09 Hz, 1 H) 6.87 (br. s., 1 H) 3.42 (q, *J*=6.57 Hz, 2 H) 2.91 - 3.01 (m, 2 H) 1.60 (d, *J*=6.57 Hz, 2 H) 1.43 - 1.54 (m, 2 H) 1.38 (s, 9 H). LCMS (LCMS 方法 C): Rt.=0.86 min, $[M+H]^+$ = 353

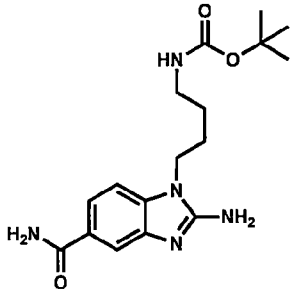
步驟2：(4-((2-胺基-4-胺甲醯基苯基)胺基)丁基)胺甲酸第三丁基酯



在 500 mL RB 燒瓶中添加(4-((4-胺甲醯基-2-硝基苯基)胺基)丁基)胺甲酸第三丁基酯(9.2 g, 26.1 mmol)、10% Pd/C (0.920 g, 8.64 mmol) (Degussa 濕型)、EtOH (100 mL)與 MeOH (100 mL)。燒瓶抽氣，置於氫氣球下攪拌。在燒瓶頂部加裝冷凝器，並將氫氣球置於冷凝器頂部。混合物於室溫下攪拌 20 h，然後燒瓶抽氣，且懸浮液通過 Celite®床過濾，並使用 EtOH 協助潤洗。濾液真空濃縮，及置於高度真空下，產生標題化合物 (8.4 g, 26.1 mmol, 100%產率)之黑色固體。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm

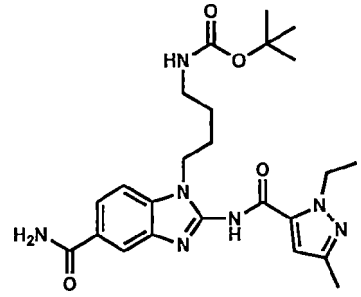
7.44 (br. s., 1 H) 7.04 - 7.15 (m, 2 H) 6.85 (t, *J*=5.43 Hz, 1 H) 6.74 (br. s., 1 H) 6.37 (d, *J*=8.08 Hz, 1 H) 4.89 (t, *J*=5.18 Hz, 1 H) 4.60 (br. s., 2 H) 3.07 (q, *J*=6.48 Hz, 2 H) 2.97 (q, *J*=6.40 Hz, 2 H) 1.45 - 1.64 (m, 4 H) 1.39 (s, 9 H). LCMS (LCMS 方法 C): Rt.=0.68 min, $[M+H]^+$ = 323.1

步驟3：(4-(2-胺基-5-胺甲醯基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)胺甲酸第三丁基酯，氫溴酸鹽



取(4-((2-胺基-4-胺甲醯基苯基)胺基)丁基)胺甲酸第三丁基酯(8.40 g, 26.1 mmol)溶於 MeOH (110 mL)，利用針筒添加 5M 溴化氰之 CH_3CN 溶液 (5.73 mL, 28.7 mmol)。該深色反應加蓋，於室溫下攪拌 15 h。反應真空濃縮並置於高度真空下，產生標題化合物 (11.17 g, 26.1 mmol, 100%產率)之深色固體。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 12.85 (br. s., 1 H) 8.74 (br. s., 2 H) 8.08 (br. s., 1 H) 7.80 - 7.90 (m, 2 H) 7.64 (d, *J*=8.34 Hz, 1 H) 7.44 (br. s., 1 H) 6.89 (t, *J*=5.56 Hz, 1 H) 4.15 (t, *J*=7.20 Hz, 2 H) 2.96 (q, *J*=6.32 Hz, 2 H) 1.66 (d, *J*=7.07 Hz, 2 H) 1.42 - 1.50 (m, 2 H) 1.38 (s, 9 H). LCMS (LCMS 方法 C): Rt.=0.62 min, $[M+H]^+$ = 348.1

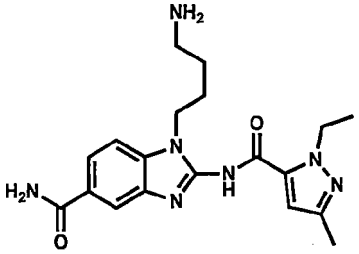
步驟4：(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)胺甲酸第三丁基酯



取含(4-(2-胺基-5-胺甲醯基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)胺甲酸第三丁基酯，氫溴酸鹽(11.17 g, 26.1 mmol)、1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸(4.82 g,

31.3 mmol)、HATU (11.90 g, 31.3 mmol)、DIPEA (18.22 mL, 104 mmol)、與 HOBt (1.997 g, 13.04 mmol)之 DMF(100 mL)混合物於室溫下攪拌 21 h。反應使用 300 mL 水與 300 mL EtOAc 稀釋，移至分液漏斗，且分層，水層使用 EtOAc (2 x 150 mL)萃取。合併之 EtOAc 層使用飽和 NH_4Cl (2 x 200 mL)、水(1 x 200 mL)、與鹽水(2 x 200 mL)洗滌。有機層經 Na_2SO_4 脫水，過濾，真空濃縮，及置於高度真空下。固體經矽膠層析法純化(Isco® Combiflash, 0-20% MeOH: DCM, 330 gm 管柱，含在 50 mL DCM 中加載)。合併所需溶出份，真空濃縮，及置於高度真空下，產生標題化合物之紫色固體(9.53 g, 19.71 mmol, 76%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 12.85 (s, 1 H) 8.01 (br. s., 2 H) 7.81 (d, *J*=8.34 Hz, 1 H) 7.59 (d, *J*=8.34 Hz, 1 H) 7.36 (br. s., 1 H) 6.80 - 6.86 (m, 1 H) 6.68 (s, 1 H) 4.64 (q, *J*=6.82 Hz, 2 H) 4.23 (t, *J*=6.44 Hz, 2 H) 2.98 (d, *J*=5.81 Hz, 2 H) 2.19 (s, 3 H) 1.76 (d, *J*=6.57 Hz, 2 H) 1.40 - 1.48 (m, 2 H) 1.30 - 1.40 (m, 13 H). LCMS (LCMS 方法 C): Rt.=0.89 min, $[M+H]^+$ = 484.3

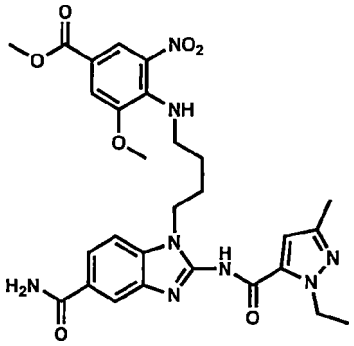
步驟5：1-(4-胺基丁基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺，二鹽酸鹽



取包含(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)胺甲酸第三丁基酯(9.53 g, 19.71 mmol)之經冰冷卻之 500 mL RB 燒瓶，使用 4M HCl 之 1,4-二噁烷溶液(42.0 mL, 168 mmol)處理。離開冰浴，於室溫下攪拌該紫色漿液 2.5 h。隨後真空濃縮該反應，置於高度真空下，取所得固體置於 50 °C 真空烘箱中 15 hr，於高度真空下冷卻，產生不純之標題化合物，呈灰色固體，其亦含有 1,4-二噁烷(11.89 grams，推斷為 19.7 mmol, 100%產率)。該產物未進一步純化即直接使用。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δppm 12.91 (br. s, 1 H) 8.03 (d, *J*=1.26 Hz, 2

H) 7.77 - 7.87 (m, 4 H) 7.62 (d, *J*=8.34 Hz, 1 H) 7.38 (br. s., 1 H) 6.70 (s, 1 H) 6-5 ppm (br. s, 1H), 4.63 (q, *J*=7.07 Hz, 2 H) 4.28 (t, *J*=6.57 Hz, 2 H) 2.77 - 2.87 (m, 2 H) 2.20 (s, 3 H) 1.81 - 1.91 (m, 2 H) 1.52 - 1.60 (m, 2 H) 1.38 (t, *J*=7.07 Hz, 3 H). LCMS (LCMS 方法 C): Rt.=0.60 min, $[M+H]^+$ = 384.2

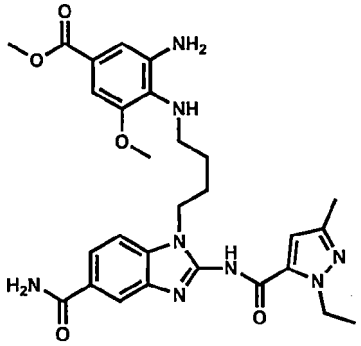
步驟6：4-((4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)胺基)-3-甲氧基-5-硝基苯甲酸甲基酯



在加裝冷凝器、大攪拌棒、與內溫度計之 250 mL 3-頸 RB 燒瓶中添加 1-(4-胺基丁基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺，二鹽酸鹽 (9.38 g, 20.55 mmol)與 4-氯-3-甲氧基-5-硝基苯甲酸甲基酯 (5.048 g, 20.55 mmol)。依序添加 DMSO (50 mL)與 DIPEA (17.95 mL, 103 mmol)，該深色懸浮液於 100 °C 下加熱約 24 h，冷卻，滴加至 500 mL 攪拌之水中。添加完畢後，所得橙色懸浮液攪拌 20 min，及過濾。單離之橙紅色糊狀物使用水與己烷洗滌，於布氏漏斗上乾燥，及於 56 °C 真空烘箱中 20 hr。紅色固體隨後使用 Et_2O (60mL)磨製，過濾單離。重覆該磨製與過濾。所得固體置於 56 °C 真空烘箱中 3 天，產生標題化合物 (11.17 g, 18.85 mmol, 92%產率)之紅色固體。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 12.78 (br. s., 1 H) 8.12 (s, 1 H) 7.99 (s, 1 H) 7.93 (d, *J*=7.53 Hz, 2 H) 7.79 (d, *J*=8.28 Hz, 1 H) 7.53 (d, *J*=7.78 Hz, 1 H) 7.36 (s, 1 H) 7.31 (br. s., 1 H) 6.60 (s, 1 H) 4.60 (d, *J*=7.03 Hz, 2 H) 4.23 (br. s., 2 H) 3.84 (s, 3 H) 3.80 (s, 3 H) 3.53 (d, *J*=5.77 Hz, 2 H) 2.15 (s, 3 H) 1.82 (br. s., 2 H) 1.62 (br. s., 2 H) 1.35 (t, *J*=7.03 Hz, 3 H). LCMS (LCMS 方法 D): Rt.=0.67 min, $[M+H]^+$ = 711.6

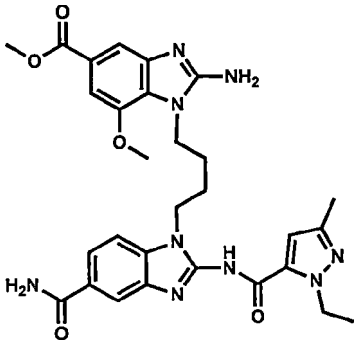
步驟 7：3-胺基-4-((4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺

基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)胺基)-5-甲氧基苯甲酸甲基酯



於 250 mL RB 燒瓶中，取 4-((4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d] 咪唑-1-基)丁基)胺基)-3-甲氧基-5-硝基苯甲酸甲基酯 (5.0 g, 8.44 mmol)，於室溫下攪拌下大部份溶於 DMF (50 mL)中。添加阮來(Raney)鎳(Raney 2800 鎳含於水中，約 10 mL 漿液，Aldrich)，在燒瓶上方加裝冷凝器。在冷凝器上方放置一個已附接氫氣球之三向開關接頭，且設定抽氣，填充氫氣、抽氣、及最後填充氫氣。於 70 °C 下加熱反應 7 h。再添加 8 mL 阮來鎳漿液，且於 70 °C 下加熱反應 14 h。反應冷卻，通過 Celite®過濾，同時使用 DMF 洗滌。使用包含所需產物之濾液(其係來自阮來鎳漿液之約 100 mL DMF 與 20 mL 水之溶液)直接呈溶液用於下一個反應。推斷為全產率。LCMS (LCMS 方法 D): Rt.=0.73 min, $[M+H]^+$ = 563.4

步驟8：2-胺基-1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-羧酸甲基酯，氫溴酸鹽

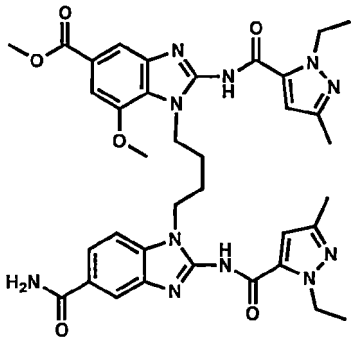


取 3-胺基-4-((4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)胺基)-5-甲氧基苯甲酸甲基酯 (來自上一個步驟，含於 DMF/水中之溶液)使用 5M 溴化氰之 CH_3CN 溶液(1.875 mL,

9.37 mmol)處理，且所得溶液於室溫下攪拌 22 hr。反應真空濃縮，及置於高度真空下，產生褐色半固體。該半固體使用 EtOAc 磨製，激烈攪拌 30 min，且過濾單離所得固體，及於布氏漏斗上乾燥，產生不純標題產物之黃褐色固體(5.08 g)。此不純物質未純化即使用。LCMS (LCMS 方法 D): Rt.=0.72 min, $[M+H]^+$ = 588.5

實例4

步驟9：1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-羧酸甲基酯

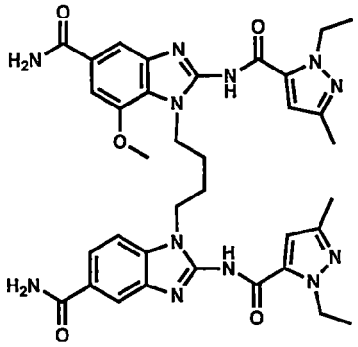


取含 2-胺基-1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-羧酸甲基酯，氫溴酸鹽(5.073 g, 7.59 mmol)、1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸(1.287 g, 8.35 mmol)、HATU (3.46 g, 9.11 mmol)、與 DIPEA (3.98 mL, 22.76 mmol)之 DMF(30 mL)混合物於室溫下攪拌 17 hr。反應真空濃縮後，所得殘質使用水(100 mL)磨製，並攪拌 30 min。所得懸浮液過濾，取一部份於布氏漏斗上乾燥，產生深黃褐色固體。固體大部份溶於 150 mL 10% IPA：氯仿中，使用水稀釋，與過濾。濾液分層，且有機層經 Na_2SO_4 脫水，過濾，濃縮，及置於高度真空下，產生黃褐色固體。固體使用溫熱 10% IPA：氯仿(100 mL)磨製，及過濾。濾液分層，有機層經 Na_2SO_4 脫水，過濾，加至原來之黃褐色固體中，真空濃縮，及置於高度真空下。固體經矽膠層析法純化(Biotage® Isolera, 120 gm Gold 管柱，0-10% MeOH：DCM，歷經 30 min，呈 DCM/MeOH 溶液加載)。合併所需產物溶出份，濃縮，及置於高度真空

下，產生淡黃褐色固體。固體使用 DCM(50 mL)磨製，過濾單離，及置於 56 °C 之真空烘箱中 30 h，產生 1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-羧酸甲基酯之白色固體(1.0 g, 1.4 mmol, 18%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δppm 12.89 (s, 1 H) 12.82 (s, 1 H) 7.90 - 8.01 (m, 2 H) 7.70 - 7.81 (m, 2 H) 7.53 (d, *J*=8.28 Hz, 1 H) 7.30 - 7.40 (m, 2 H) 6.59 (d, *J*=5.02 Hz, 2 H) 4.50 - 4.64 (m, 4 H) 4.38 (br. s., 2 H) 4.27 (br. s., 2 H) 3.87 (d, *J*=3.76 Hz, 6 H) 2.10 (s, 6 H) 1.86 (br. s., 4 H) 1.23 - 1.39 (m, 6 H). LCMS (LCMS 方法 D): Rt.=1.00 min, $[M+H]^+$ = 724.5

實例 5

1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺，二-三氟乙酸鹽

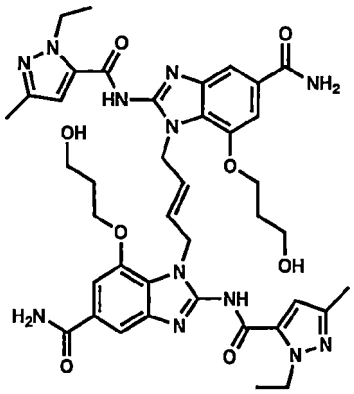


取 1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d] 咪唑-1-基)丁基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-羧酸甲基酯 (0.1624 g, 0.224 mmol)懸浮於 NH_4OH (50 mL, 725 mmol)中，且於室溫下攪拌反應 6 天。反應真空濃縮，殘質經 HPLC 純化(Gilson® Autoprep，酸性 Luna 管柱，呈 DMSO 溶液加載，20%-50% MeCN：水，含 0.1% TFA)。取所需溶出份合併，及濃縮，產生白色固體。固體經過再次純化(Gilson® Autoprep，酸性 Luna 管柱，呈 DMSO 溶液加載，20-50% MeCN：水，含 0.1% TFA)，合併所需溶出份，濃縮，置於高

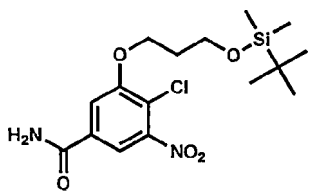
度真空下，於 56 °C 之真空烘箱中乾燥 15 h，產生 1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺，二-三氟乙酸鹽之白色固體(76 mg, 0.081 mmol, 36%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δppm 12.79 (br. s., 1 H) 7.97 (d, *J*=1.47 Hz, 3 H) 7.76 (dd, *J*=8.56, 1.47 Hz, 1 H) 7.64 (d, *J*=1.22 Hz, 1 H) 7.53 (d, *J*=8.31 Hz, 1 H) 7.27 - 7.39 (m, 3 H) 6.60 (d, *J*=8.31 Hz, 2 H) 4.57 (quin, *J*=7.09 Hz, 4 H) 4.37 (br. s., 2 H) 4.28 (br. s., 2 H) 3.82 (s, 3H) 2.11 (d, *J*=4.16 Hz, 6 H) 1.86 (br. s., 4 H) 1.31 (td, *J*=7.03, 4.52 Hz, 6 H). LCMS (LCMS 方法 E): Rt.=0.85 min, $[M+H]^+$ = 709.5

實例 6

(E)-1,1'-(丁-2-烯-1,4-二基)雙(2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-(3-羥基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺)，二-三氟乙酸鹽



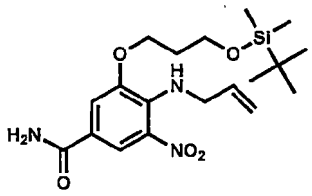
步驟1：3-(3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧)丙氧基)-4-氯-5-硝基苯甲醯胺



取(3-溴丙氧基)(第三丁基)二甲基矽烷 (7.3 g, 28.8 mmol)溶於無水 DMF (75 mL)，依序添加 4-氯-3-羥基-5-硝基苯甲醯胺(4.8 g, 22.16 mmol)

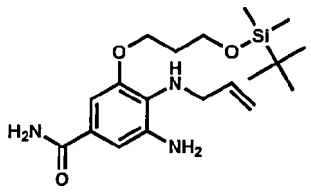
與 K_2CO_3 (6.13 g, 44.3 mmol)，並於 100 °C 與氮氣下攪拌 2 hr。反應冷卻至室溫，倒至 EtOAc (600 mL)中，使用水(600 mL)、鹽水洗滌，經 $MgSO_4$ 脫水，過濾，與真空濃縮。殘質經矽膠層析法純化，使用 20-80%已烷/EtOAc 溶離，產生標題化合物 (7.43 g, 19.1 mmol, 86%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 8.29 (br. s., 1 H), 8.05 (d, *J*=1.71 Hz, 1 H), 7.89 (d, *J*=1.71 Hz, 1 H), 7.77 (br. s., 1 H), 4.30 (t, *J*=5.99 Hz, 2 H), 3.80 (t, *J*=5.99 Hz, 2 H), 1.98 (quin, *J*=5.99 Hz, 2 H), 0.80 - 0.90 (m, 9 H), 0.02 (s, 6 H). LCMS (LCMS 方法 E): Rt = 1.40 min, $[M + H]^+$ = 389

步驟2：4-(烯丙基胺基)-3-(3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧)丙氧基)-5-硝基苯甲醯胺



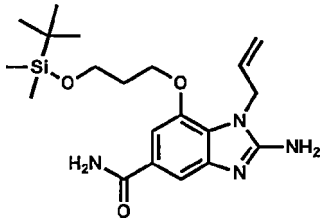
取 3-(3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧)丙氧基)-4-氯-5-硝基苯甲醯胺 (2.05 g, 5.27 mmol)溶於無水 NMP (12 mL)，添加烯丙基胺 (1.204 g, 21.08 mmol)，且於微波反應器中加熱反應至 120 °C 30 min。在反應中再添加烯丙基胺 (900 mg, 15.8 mmol)，再於 120 °C 下加熱 20 min。反應倒至 EtOAc (150 mL)，使用水(150 mL)、鹽水洗滌，經 $MgSO_4$ 脫水，過濾，與真空濃縮。殘質經矽膠層析法純化，使用 20-80% 已烷/EtOAc 溶離，產生標題化合物 (1.99 g, 4.86 mmol, 92%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 8.19 (s, 1 H), 8.02 (br. s., 1 H), 7.74 (t, *J*=6.02 Hz, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 7.31 (br. s., 1 H), 5.89 (ddt, *J*=16.53, 10.89, 5.36, 5.36 Hz, 1 H), 5.05 - 5.19 (m, 2 H), 4.09 - 4.22 (m, 4 H), 3.79 (t, *J*=5.90 Hz, 2 H), 1.99 (t, *J*=5.77 Hz, 2 H), 0.87 (s, 9 H), 0.04 (s, 6 H). LC-MS (LCMS 方法 D): Rt = 1.41 min, $[M + H]^+$ = 410

步驟3：4-(烯丙基胺基)-3-胺基-5-(3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧)丙氧基)苯甲醯胺



取 4-(烯丙基胺基)-3-(3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧)丙氧基)-5-硝基苯甲醯胺(1.91 g, 4.66 mmol)溶於 AcOH (13.3 mL)，添加鋅粉(1.220 g, 18.65 mmol)(一次全量)，且於室溫與氮氣下攪拌反應。45 min 後，再添加一份鋅(610 mg, 9.32 mmol)，再於室溫下攪拌 2 hr。反應過濾，濾液倒至 EtOAc (125 mL)中，使用 10% aq Na_2CO_3 (125 mL)、鹽水洗滌，經 $MgSO_4$ 脫水，過濾，與真空濃縮，產生標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δppm 7.60 (br. s., 1 H), 6.93 (d, *J*=8.80 Hz, 1 H), 6.85 (d, *J*=1.71 Hz, 1 H), 6.78 (d, *J*=1.96 Hz, 1 H), 5.82 - 5.95 (m, 1 H), 5.14 (dd, *J*=17.12, 1.96 Hz, 1 H), 4.95 - 5.08 (m, 1 H), 4.68 (br. s., 1 H), 3.97 - 4.07 (m, 2 H), 3.71 - 3.86 (m, 2 H), 3.60 (d, *J*=5.87 Hz, 1 H), 1.84 - 1.96 (m, 4 H), 0.75 - 0.92 (m, 9 H)、-0.02 - 0.08 (m, 6 H). LC-MS (LCMS 方法 D): Rt = 1.04 min, $[M + H]^+$ = 380

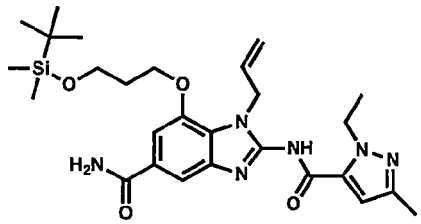
步驟4：1-烯丙基-2-胺基-7-(3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧)丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺，氫溴酸鹽



取 4-(烯丙基胺基)-3-胺基-5-(3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧)丙氧基)苯甲醯胺(1.769 g, 4.66 mmol)溶於無水 MeOH (25 mL)，添加溴化氰(0.543 g, 5.13 mmol)，且於室溫與氮氣下攪拌反應一夜。反應真空濃縮，且殘質與 EtOAc (20 mL)於室溫下攪拌 30 min。過濾單離固體，及乾燥，產生標題化合物 (1.56 g, 3.21 mmol, 69%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δppm 12.94 (br. s., 1 H), 8.60 (br. s., 2 H), 8.08 (br. s., 1 H), 7.51 (d, *J*=0.98 Hz, 1 H), 7.43 (d, *J*=0.98 Hz, 2 H), 5.92 - 6.08 (m, 1 H), 5.21 (dd, *J*=10.51, 0.98 Hz, 1 H), 4.98 - 5.08 (m, 1 H), 4.92 (d, *J*=4.65 Hz, 1 H), 4.16 -

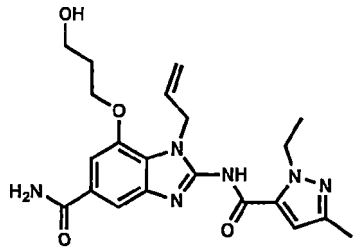
4.29 (m, 2 H), 3.74 - 3.81 (m, 2 H), 1.93 - 2.07 (m, 2 H), 0.81 - 0.91 (m, 9 H)、-0.04 - 0.07 (m, 6 H). LC-MS (LCMS 方法 D): Rt = 1.02 min, $[M + H]^+$ = 405

步驟5：1-烯丙基-7-(3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧)丙氧基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺



取 1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸(0.579 g, 3.76 mmol)、HATU (1.429 g, 3.76 mmol)與 HOBt (0.240 g, 1.565 mmol)於無水 DMF (12 mL)中合併。添加 Et_3N (1.7 mL, 12.52 mmol)，且於室溫下攪拌反應 5 min。在反應中添加 1-烯丙基-2-胺基-7-(3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧)丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺，氫溴酸鹽 (1.52 g, 3.13 mmol)，並於室溫與氮氣下攪拌一夜。反應倒至 EtOAc (120 mL)中，使用水(120 mL)、鹽水洗滌，脫水($MgSO_4$)，過濾，與真空濃縮。殘質經矽膠層析法純化，使用 80-100% EtOAc/己烷溶離，產生標題化合物 (1.07 g, 1.98 mmol, 63%產率)。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 12.85 (br. s., 1 H), 7.91 - 8.05 (m, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 7.32 (br. s., 1 H), 6.63 (s, 1 H), 5.96 - 6.13 (m, 1 H), 5.14 (d, *J*=9.29 Hz, 1 H), 4.91 - 5.03 (m, 3 H), 4.61 (q, *J*=7.01 Hz, 2 H), 4.24 (t, *J*=5.87 Hz, 2 H), 3.81 (t, *J*=6.11 Hz, 2 H), 2.18 (s, 3 H), 1.93 - 2.07 (m, 2 H), 1.34 (t, *J*=7.09 Hz, 3 H), 0.80 - 0.92 (m, 9 H), 0.04 (s, 6 H). LC-MS (LCMS 方法 D): Rt = 1.40 min, $[M + H]^+$ = 541

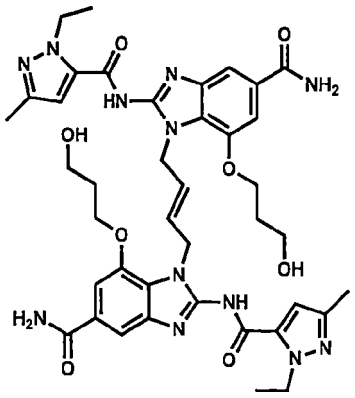
步驟6：1-烯丙基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-(3-羥基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺



取 1-烯丙基-7-(3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧)丙氧基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺 (700 mg, 1.30 mmol)溶於無水 THF (6 mL)，依序添加 AcOH (0.15 mL, 2.60 mmol)與 TBAF (2.6 mL, 1M THF 溶液)。反應於室溫與氮氣下攪拌，倒至 EtOAc 與水中(各 40 mL)，激烈振盪。過濾不可溶物及乾燥，產生 1-烯丙基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-(3-羥基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺 (460 mg, 1.08 mmol, 83%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δppm 12.84 (br. s., 1 H), 7.99 (br. s., 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 7.32 (br. s., 1 H), 6.62 (s, 1 H), 5.98 - 6.12 (m, 1 H), 5.15 (d, *J*=9.05 Hz, 1 H), 4.92 - 5.04 (m, 3 H), 4.54 - 4.68 (m, 3 H), 4.24 (t, *J*=6.24 Hz, 2 H), 3.63 (q, *J*=6.11 Hz, 2 H), 2.18 (s, 3 H), 1.97 (quin, *J*=6.17 Hz, 2 H), 1.35 (t, *J*=7.09 Hz, 3 H). LC-MS (LCMS 方法 D): Rt = 0.79 min, $[M+H]^+$ = 427

實例6

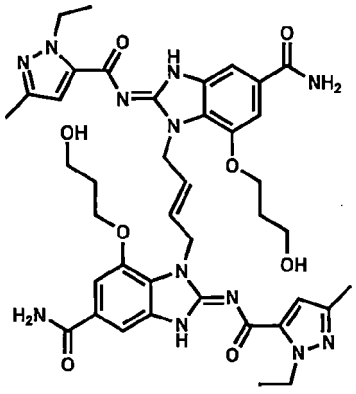
步驟 7：(E)-1,1'-(丁-2-烯-1,4-二基)雙(2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-(3-羥基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺)，二-三氟乙酸鹽



取 1-烯丙基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-(3-羥基丙氧

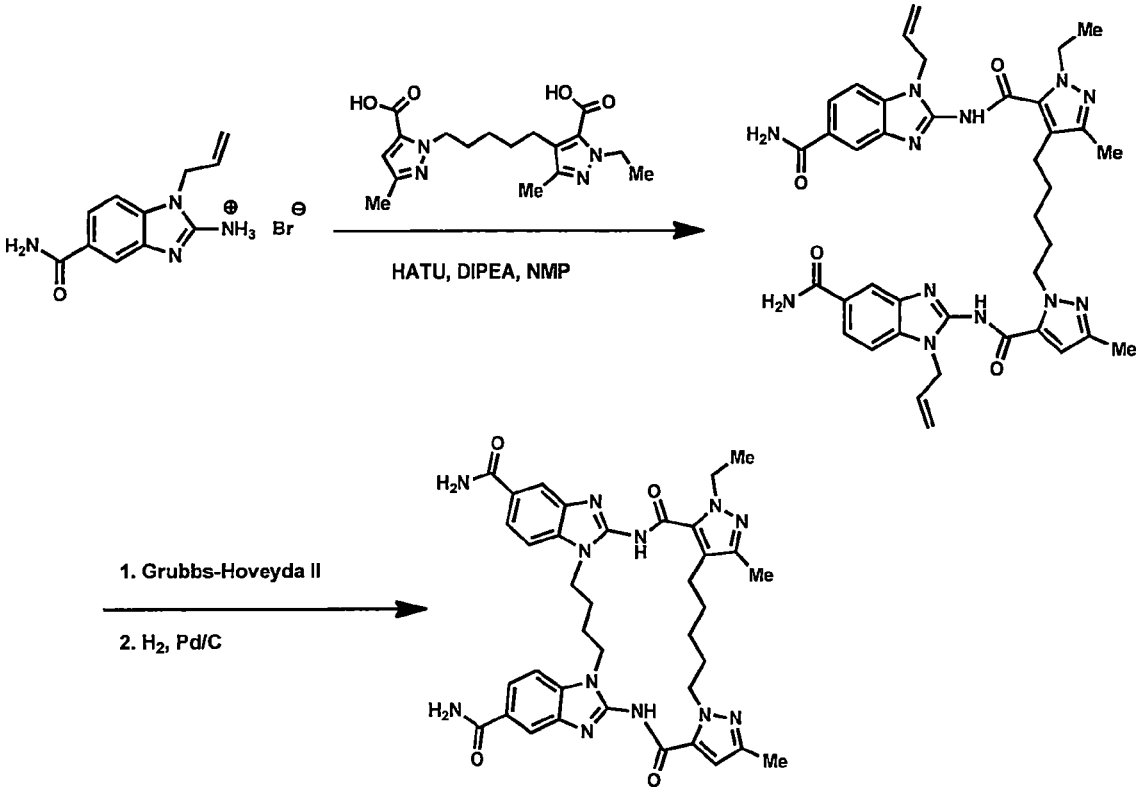
基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺 (100 mg, 0.23 mmol)溶於 1：1 DCM：MeOH (5 mL)。在溶液中添加 TsOH-H_2O (45 mg, 0.23 mmol)之 MeOH 溶液(1.5 mL)，且真空濃縮該反應。在殘質中添加 DCM (5 mL)，且將均勻懸浮液轉移至包含(1,3-二-均三甲苯基咪唑啶-2-亞基)(2-異丙氧基亞苯甲基)釕(VI)氯化物(22 mg, 0.035 mmol)之微波瓶中。燒瓶脫氣，於 80 °C 之微波反應器中加熱 3 h。使用 MeOH (3 mL)處理反應，於氮氣下蒸發。殘質經 HPLC 純化 (Gilson®，使用 10-60% ACN/水/0.1% TFA)，收集含產物之溶出份，及冷凍乾燥，產生(E)-1,1'-(丁-2-烯-1,4-二基)雙(2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-(3-羥基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺)，二-三氟乙酸鹽 (57 mg, 23%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δppm 12.84 (br. s., 2 H) 7.99 (br. s., 2 H) 7.64 (s, 2 H) 7.35 (br. s., 2 H) 7.31 (s, 2 H) 6.52 (s, 2 H) 5.81 (br. s., 2 H) 4.91 (br. s., 4 H) 4.52 (q, *J*=6.93 Hz, 5 H) 4.02 (t, *J*=6.36 Hz, 5 H) 3.41 (t, *J*=5.99 Hz, 4 H) 2.06 - 2.15 (m, 6 H) 1.59 - 1.70 (m, 4 H) 1.27 (t, *J*=7.09 Hz, 6 H). LC-MS (LCMS 方法 D): Rt = 0.81 min, $[M + H]^+$ = 825

採用上述製程製備之化合物可能呈其互變異構形或一種異構形，例如：呈(2E,2'E)-1,1'-((E)-丁-2-烯-1,4-二基)雙(2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亞胺基)-7-(3-羥基丙氧基)-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺)，二-三氟乙酸鹽

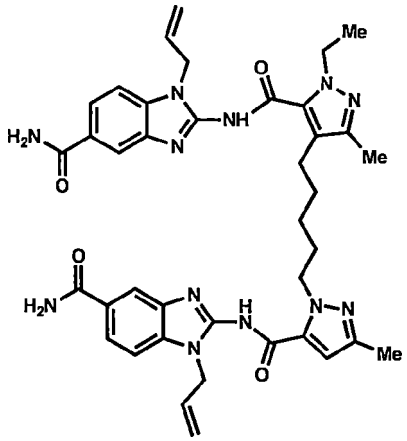


實例7

8-乙基-10,18-二甲基-7,20-二側氧基-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-十四氫苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]苯并[4,5]咪唑并[2,1-p]二吡唑并[5,1-e:4',3'-1][1,3,6,15,17]五氮雜環廿一烯-3,24-二羧醯胺



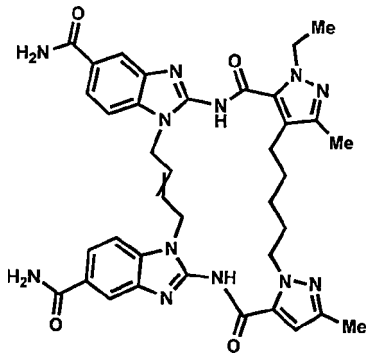
步驟1：1-烯丙基-2-(1-(5-(5-((1-烯丙基-5-胺甲醯基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)胺甲醯基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基)戊基)-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺



在 5.0 mL Biotage®密封管中添加 4-(5-(5-羧基-3-甲基-1H-吡唑-1-基)戊基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸(634 mg, 1.820 mmol)、1-烯丙基-2-胺基-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺，氫溴酸鹽(1352 mg, 4.55 mmol)、HATU (1730 mg, 4.55 mmol)、與 NMP (13 mL)。於室溫下攪拌 1 分鐘後，添加 DIPEA (3.17 mL, 18.20 mmol)，且於室溫下攪拌混合物 5 min，然後於微波反應器中，於 140 °C 下加熱 1 hr。此時期後，添加 5.0 mL 水，且於室溫下攪拌混合物 5 min。隨後倒至 250 mL 冰冷水中，並激烈攪拌 1 hr。濾出所得固體，使用水洗滌，使用 MeOH/DCM，於濾器上溶解，真空濃縮，經過矽膠層析法(Biotage® Ultra SNAP 100 g SiO_2 管柱：0-40% MeOH/EtOAc)，產生 1-烯丙基-2-(1-(5-(5-((1-烯丙基-5-胺甲醯基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)胺甲醯基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基)戊基)-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺 (840 mg, 1.128 mmol, 62%產率)之粉紅色固體。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δppm 12.88 (s, 1 H), 12.81 (s, 1 H), 7.99 - 8.02 (m, 2 H), 7.97 (br. s., 2 H), 7.77 (ddd, *J*=8.34, 3.66, 1.39 Hz, 2 H), 7.41 (dd, *J*=16.93, 8.34 Hz, 2 H), 7.34 (br. s., 2 H), 6.65 (s, 1 H), 5.87 - 6.02 (m, 2 H), 4.99 - 5.22 (m, 4 H), 4.82 (dd, *J*=11.62, 4.80 Hz, 4 H), 4.50 - 4.61 (m, 4 H), 2.73 (t, *J*=7.45 Hz, 2 H), 2.15 (s, 3 H), 2.08 (s, 3 H), 1.71 - 1.85 (m, 2 H), 1.45 - 1.55 (m, 2 H), 1.27 - 1.34 (m, 5 H); LCMS (LCMS 方法 C): Rt = 0.93 min, $[M+H]^+$ = 745.7

步驟2：8-乙基-10,18-二甲基-7,20-二側氧基-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,31-十二氫苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]苯并[4,5]咪唑并[2,1-p]二吡唑并

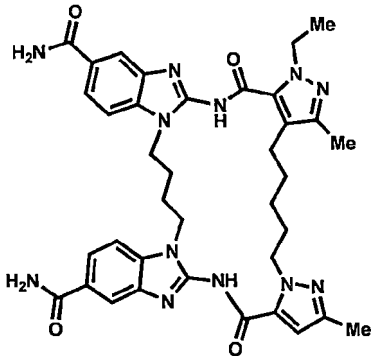
[5,1-e:4',3'-1][1,3,6,15,17]五氮雜環廿一烯-3,24-二羧醯胺



在4個20 mL Biotage®微波密封管中一共添加1-烯丙基-2-(1-(5-(5-((1-烯丙基-5-胺甲醯基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)胺甲醯基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基)戊基)-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺(160 mg, 0.215 mmol)、Hoveyda-Grubbs II 觸媒(26.9 mg, 0.043 mmol)、與新鮮脫氣之1,2-二氯乙烷(DCE) (80 mL)。密封管於微波反應器中，於100 °C下加熱4 hr。混合物冷卻至室溫後，添加MeOH (1.0 mL)至各管中，所得澄清溶液於室溫下攪拌5 min。添加含2-異氰基乙酸鉀溶液(15 mg含於1.5 mL MeOH中)至各管中，所得混合物於室溫下攪拌5 min。合併該等管子，真空濃縮，然後取蒸發殘質溶於最少量DCM/MeOH中，經矽膠層析法純化(Biotage® Ultra SNAP 100 g SiO_2管柱；0-40% MeOH/EtOAc)，產生所需產物(61 mg)之淺綠色固體，含有烯異構物之混合物。產物進一步純化(Biotage® Ultra SNAP 25 g SiO_2 管柱；0-20% MeOH/DCM梯度)，產生8-乙基-10,18-二甲基-7,20-二側氧基-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,31-十二氫苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]苯并[4,5]咪唑并[2,1-p]二吡唑并[5,1-e:4',3'-1][1,3,6,15,17]五氮雜環廿一烯-3,24-二羧醯胺，為7：1反式：順式混合物(54 mg, 0.075 mmol, 35%產率)。反式異構物特徵分析：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δppm 12.87 (s, 1 H), 12.84 (s, 1 H), 7.98 (br. s., 4 H), 7.77 (dd, *J*=7.71, 3.16 Hz, 2 H), 7.33 - 7.48 (m, 4 H), 6.55 (s, 1 H), 5.89 - 5.98 (m, 1 H), 5.66 - 5.75 (m, 1 H), 4.90 (d, *J*=7.83 Hz, 4 H), 4.73 (t, *J*=6.95 Hz, 2 H), 4.47 (q, *J*=6.99 Hz, 2 H), 2.72 - 2.80 (m, 2 H), 2.17 (s, 3 H), 2.10 (s, 3 H), 1.72 (br. s., 2 H), 1.44 (br. s., 2 H), 1.30 (t, *J*=7.07 Hz, 5 H); LCMS (LCMS方法C): Rt = 0.82 min, $[M+H]^+$ = 717.6.

實例 7

步驟3：8-乙基-10,18-二甲基-7,20-二側氧基-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-十四氫苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]苯并[4,5]咪唑并[2,1-p]二吡唑并[5,1-e:4',3'-1][1,3,6,15,17]五氮雜環廿一烯-3,24-二羧醯胺

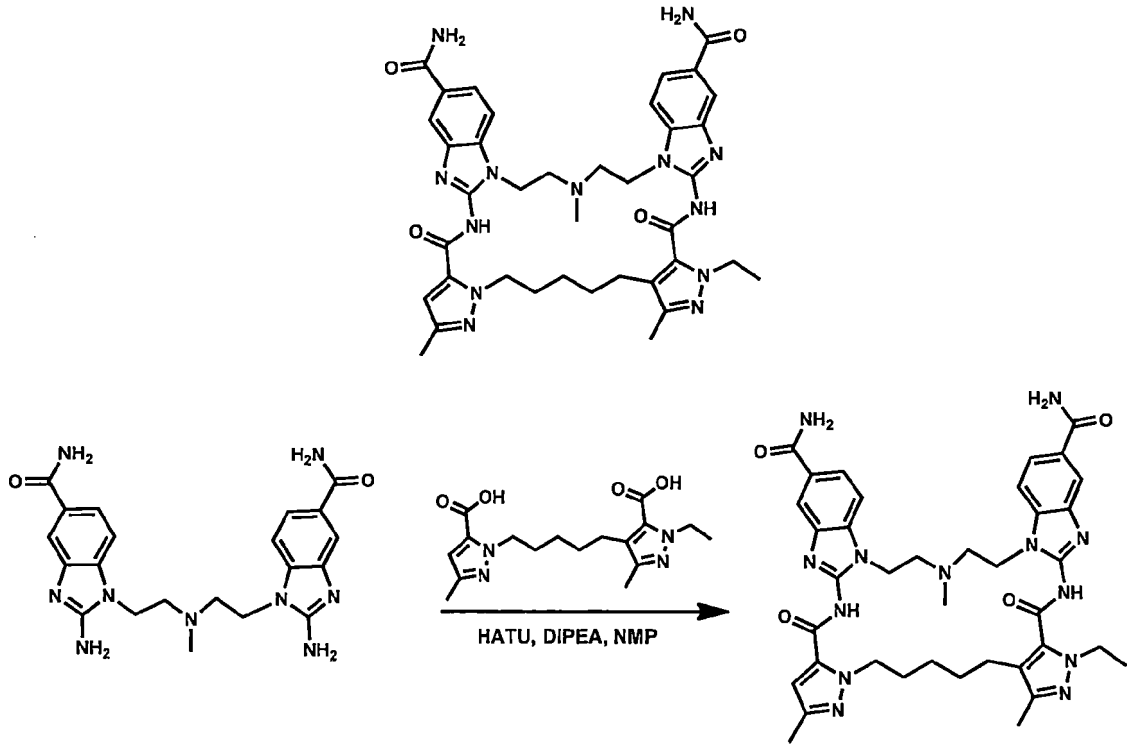


在 RB 燒瓶中添加 10% Pd/C (200 mg, 0.188 mmol)，及使用氮氣吹掃。添加含 8-乙基-10,18-二甲基-7,20-二側氧基-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,31-十二氫苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]苯并[4,5]咪唑并[2,1-p]二吡唑并[5,1-e:4',3'-1][1,3,6,15,17]五氮雜環廿一烯-3,24-二羧醯胺 (100 mg, 0.140 mmol，7：1 反式：順式混合物)之 MeOH (20.0 mL)與 THF (20.0 mL)混合物溶液，使用氫氣吹掃燒瓶，且於氫蒙氣(1 atm)下攪拌反應混合物 23 hr。燒瓶隨後開放在空氣中，激烈攪拌 15 min，及過濾，使用 MeOH/THF 洗滌 Pd/C，濾液真空濃縮，經過矽膠層析法(Biotage® Ultra SNAP 25 g SiO_2 管柱；0-20% MeOH/DCM)，產生 8-乙基-10,18-二甲基-7,20-二側氧基-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-十四氫苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]苯并[4,5]咪唑并[2,1-p]二吡唑并[5,1-e:4',3'-1][1,3,6,15,17]五氮雜環廿一烯-3,24-二羧醯胺 (56 mg, 0.078 mmol, 55.8%產率)之淺粉紅色固體。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δppm 12.88 (br. s., 2 H), 8.02 (s, 4 H), 7.79 - 7.87 (m, 2 H), 7.67 (d, *J*=8.34 Hz, 1 H), 7.63 (d, *J*=8.34 Hz, 1 H), 7.37 (br. s., 2 H), 6.57 (s, 1 H), 4.74 (t, *J*=6.57 Hz, 2 H), 4.48 (q, *J*=6.99 Hz, 2 H), 4.19 - 4.31 (m, 4 H), 2.78 - 2.86 (m, 2 H), 2.16 (s, 3 H), 2.08 (s, 3 H), 1.91 (br. s., 4

H), 1.77 - 1.86 (m, 2 H), 1.44 - 1.54 (m, 2 H), 1.35 - 1.42 (m, 2 H), 1.29 (t, *J*=7.07 Hz, 3 H); LCMS (LCMS 方法 C): Rt = 0.81 min, $[M+H]^+$ = 719.7.

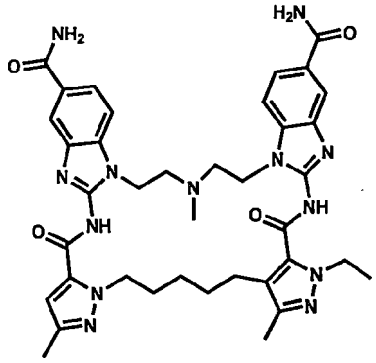
實例8

8-乙基-10,18,30-三甲基-7,20-二側氧基-7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31,32-十四氫-1*H*-苯并[4,5]咪唑并[2,1-*b*]苯并[4,5]咪唑并[1,2-*i*]二吡唑并[5,1-*m*:4',3'-t][1,3,6,9,11,14]六氮雜環廿二烯-3,24-二羧醯胺



實例8

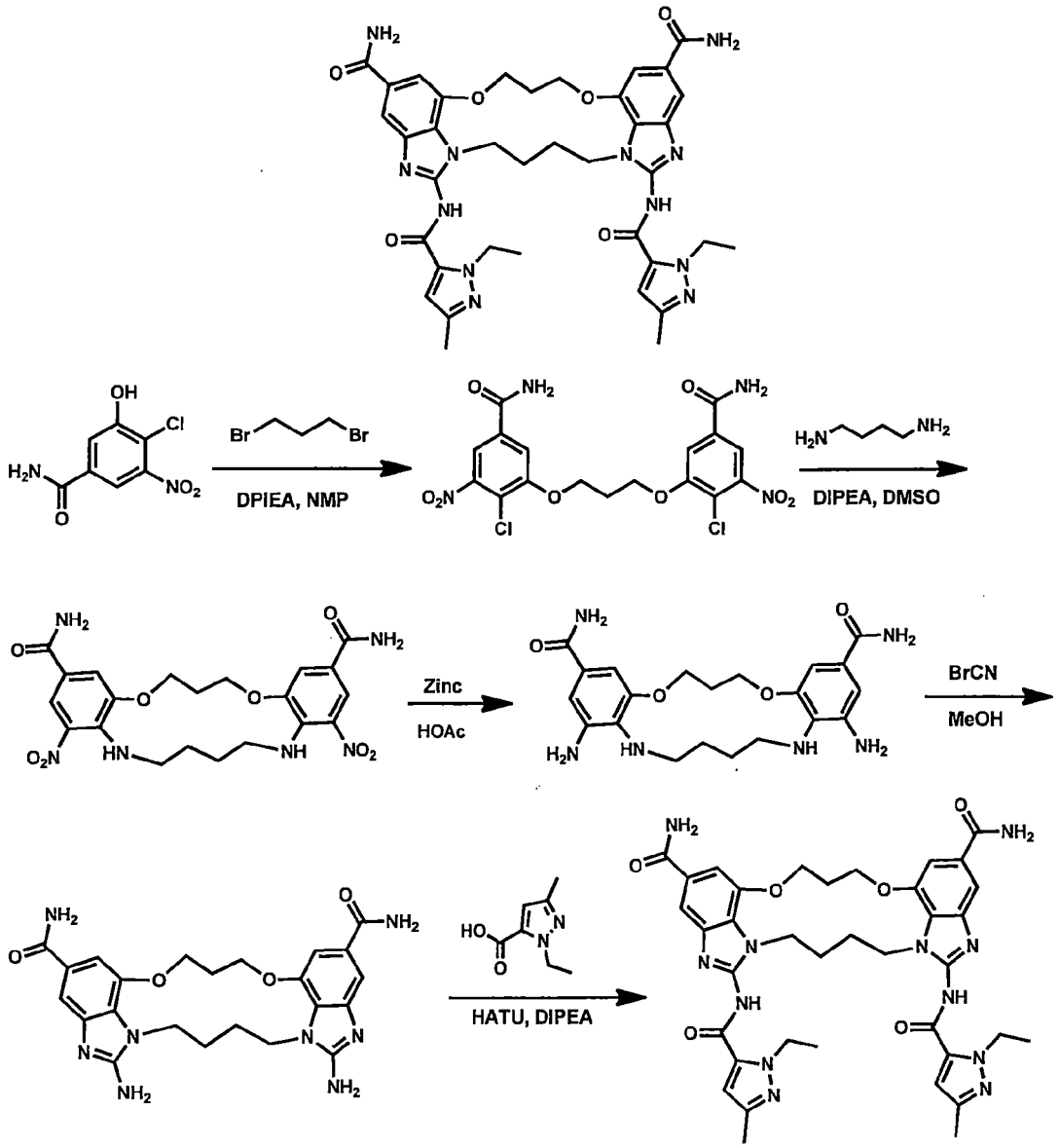
8-乙基-10,18,30-三甲基-7,20-二側氧基-7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31,32-十四氫-1*H*-苯并[4,5]咪唑并[2,1-b]苯并[4,5]咪唑并[1,2-i]二吡唑并[5,1-m:4',3'-*t*][1,3,6,9,11,14]六氮雜環廿二烯-3,24-二羧醯胺



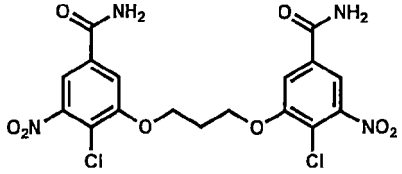
在含 2-(7-氮雜-1*H*-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓六氟磷酸鹽(576 mg, 1.516 mmol)、1,1'-((甲基脲二基)雙(乙烷-2,1-二基))雙(2-胺基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-羧醯胺) (300 mg, 0.689 mmol，來自實例 3)與 4-(5-(5-羧基-3-甲基-1*H*-吡唑-1-基)戊基)-1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-羧酸(240 mg, 0.689 mmol)之 NMP(10 mL)溶液中添加 DIPEA (267 mg, 2.067 mmol)。於室溫下攪拌反應混合物 0.5 h，且反應於微波反應器中，於 140°C 下加熱 1 h (150 W)。讓反應混合物冷卻至室溫，加水，且混合物使用 DCM 萃取。有機相使用水洗滌(2 × 20 mL)，經無水 Na_2SO_4 脫水，過濾，及減壓濃縮。殘質經製備性-HPLC 純化(Gilson®, Gemini® C18 管柱，梯度 2-95% MeCN：H_2O 0.1%TFA)，產生 8-乙基-10,18,30-三甲基-7,20-二側氧基-7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31,32-十四氫-苯并[4,5]咪唑并[2,1-*b*]苯并[4,5]咪唑并[1,2-*i*]二吡唑并[5,1-*m*:4',3'-*t*][1,3,6,9,11,14]六氮雜環廿二烯-3,24-二羧醯胺 (25 mg, 0.03 mmol, 4.56%產率)之褐色固體。^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD)δ ppm 8.00 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 7.92-7.87 (m, 2H), 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.76 (s, 1H), 4.79 - 4.77 (m, 2H), 4.70 - 4.67 (m, 2H), 4.57 - 4.51 (m, 4H), 3.98 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.78 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.18 - 2.15 (m, 6H), 1.81 - 1.74 (m, 2H), 1.39 - 1.33 (m, 6H), 1.17 - 1.07 (s, 2H). LCMS (LCMS 方法 A): Rt = 1.26 min, $[M+H]^+$ = 748

實例9

1,15-雙(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-8,9,16,17,18,19-六氫-7H-6,10-二氧雜-2,14,15a,19a-四氮雜環十五并[1,2,3-cd:11,10,9-c'd']二茚-4,12-二羧醯胺

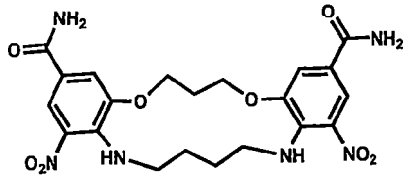


步驟 1：5,5'-(丙烷-1,3-二基雙(氧))雙(4-氯-3-硝基苯甲醯胺)



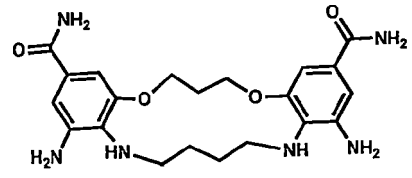
取 4-氯-3-羥基-5-硝基苯甲醯胺(2 g, 9.23 mmol)、1,3-二溴丙烷 (932 mg, 4.62 mmol)、DIPEA (3.23 mL, 18.47 mmol)於 NMP(5 mL)中，於 20 mL 微波瓶中攪拌。反應隨後於 100 °C 之微波反應器中加熱 15 min。加水(30 mL)至反應中，且過濾單離沉澱物，及使用水洗滌。固體隨後於 55 °C 下真空乾燥一夜，產生標題化合物 (3 g, 5.71 mmol, 61.8%產率)。LCMS (LCMS 方法 D) Rt = 0.99 mins, $[M+H]^+$ = 473.1

步驟 2：1,13-二基-7,8,14,15,16,17,18,19-八氫-6H-二苯并[b,j][1,12,4,9]二氧雜二氮雜環十五烯-3,11-二羧醯胺



取 5,5'-(丙烷-1,3-二基雙(氧))雙(4-氯-3-硝基苯甲醯胺) (2700 mg, 5.71 mmol)、丁烷-1,4-二胺 (503 mg, 5.71 mmol)、DIPEA (2.491 mL, 14.26 mmol)於 DMSO (8 mL)中，於 20 mL 微波瓶中攪拌。隨後於 120 °C 之微波下加熱 15 min。加水稀釋反應，及過濾，產生所需產物之橙色固體。固體隨後於 55 °C 下真空乾燥一夜，產生橙色固體(約 2.5 g, 5.12 mmol, 90%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δppm 8.20 - 8.16 (m, 2 H), 8.05 - 7.95 (m, 4 H), 7.62 (d, *J*=1.71 Hz, 2 H), 4.32 (t, *J*=5.26 Hz, 4 H), 3.56 - 3.42 (m, 4 H), 2.47 - 2.38 (m, 2 H), 1.65 (br. s., 4 H). LCMS (LCMS 方法 D) Rt = 0.93 min, $[M+H]^+$ = 489.2

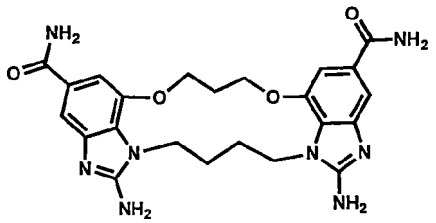
步驟 3：1,13-二胺基-7,8,14,15,16,17,18,19-八氫-6H-二苯并[b,j][1,12,4,9]二氧雜二氮雜環十五烯-3,11-二羧醯胺



在 50 mL RB 燒瓶中，取 1,13-二硝基-7,8,14,15,16,17,18,19-八氫-6H-二苯并[b,j][1,12,4,9]二氧雜二氮雜環十五烯-3,11-二羧醯胺 (2.5 g, 5.12

mmol)於 AcOH (14.7 mL, 256 mmol)中攪拌。隨後分批添加鋅(1.67 g, 25.6 mmol)，且於室溫下攪拌反應 1 hr。反應混合物隨後過濾，及取濾液真空濃縮。產物經 HPLC 純化(Gilson®, Gemini® 管柱：CH_3CN，0.1% NH_4OH/水梯度 2-20%)，產生標題化合物 (90 mg, 0.2 mmol, 3.9%產率)。LCMS (LCMS 方法 D) Rt = 0.39 mins, $[M+H]^+$= 429.3

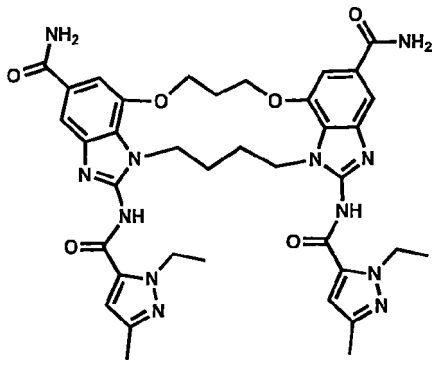
步驟4：1,15-二胺基-8,9,16,17,18,19-六氫-7H-6,10-二氧雜-2,14,15a,19a-四氮雜環十五并[1,2,3-cd:11,10,9-c'd']二茚-4,12-二羧醯胺



在 20 mL 反應瓶中，取 1,13-二胺基-7,8,14,15,16,17,18,19-八氫-6H-二苯并[b,j] [1,12,4,9]二氧雜二氮雜環十五烯-3,11-二羧醯胺 (140 mg, 0.327 mmol)於 MeOH(5 mL)中攪拌，使用溴化氰(69.2 mg, 0.653 mmol)處理。於室溫下攪拌反應混合物一夜。隨後添加水(10 mL)至反應混合物中，過濾收集固體，及真空乾燥一夜，產生標題化合物 (100 mg, 0.188 mmol, 57.6%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4)δppm 7.04 (d, *J*=2.01 Hz, 2 H), 6.97 (d, *J*=1.76 Hz, 2 H), 4.30 (s, 4 H), 3.04 (br. s., 4 H), 2.46 - 2.33 (m, 2 H), 1.45 (br. s., 4 H). LCMS (LCMS 方法 D) Rt = 0.47 mins, $[M+H]^+$ = 479.3

實例9

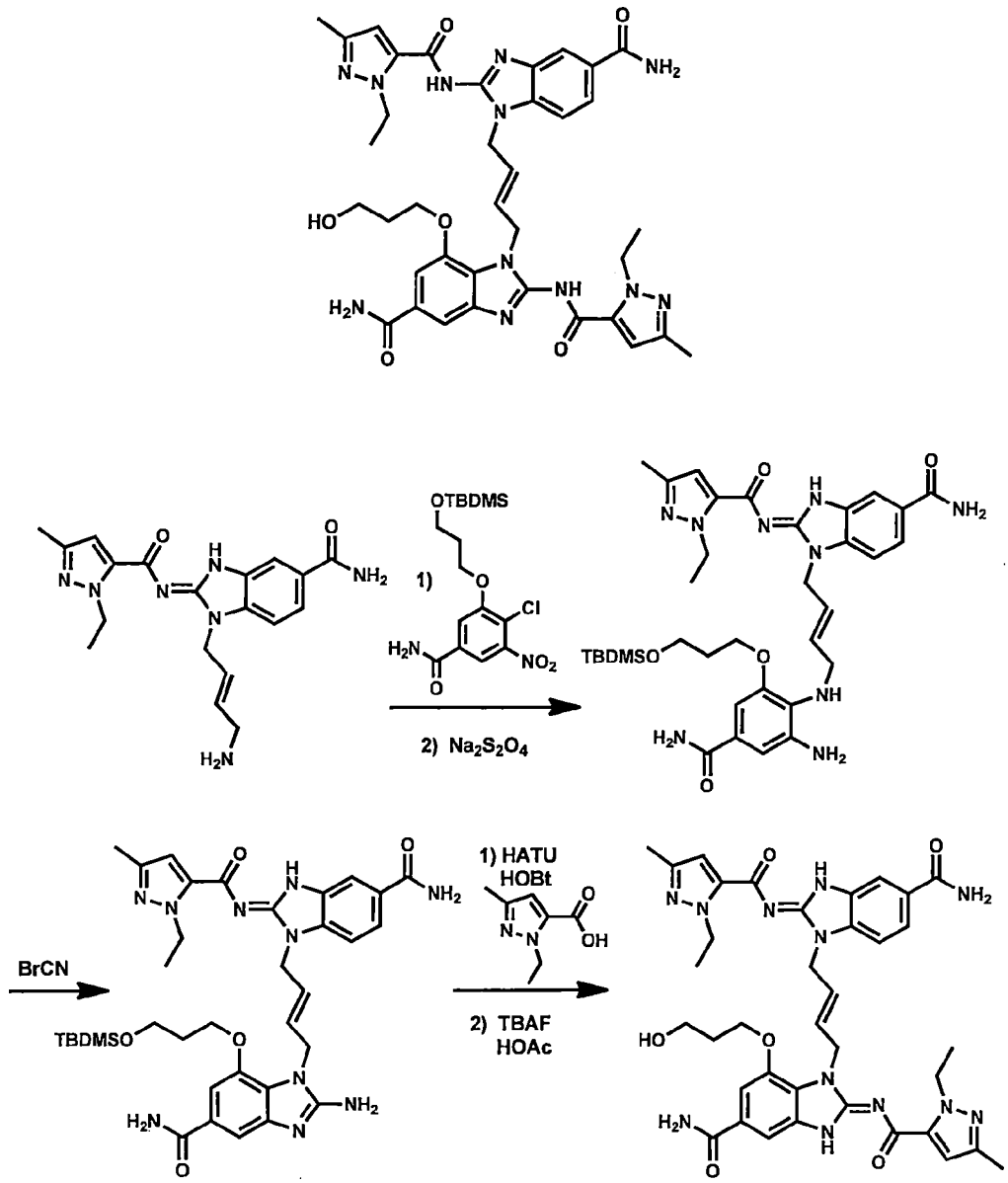
步驟5：1,15-雙(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-8,9,16,17,18,19-六氫-7H-6,10-二氧雜-2,14,15a,19a-四氮雜環十五并[1,2,3-cd:11,10,9-c'd']二茚-4,12-二羧醯胺



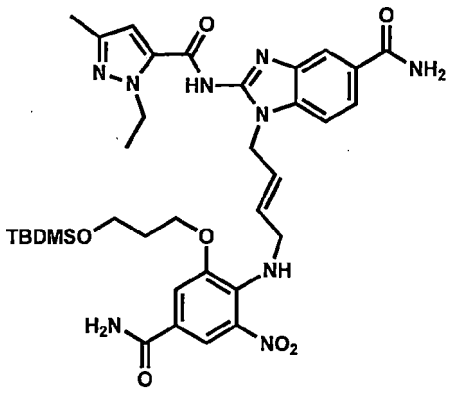
在 20 mL 反應瓶中添加 1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸(90 mg, 0.581 mmol)、2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基異脲鎓六氟磷酸鹽(V) (221 mg, 0.581 mmol)、DIPEA (0.135 mL, 0.775 mmol)、DMF (5 mL)後，添加 1,15-二胺基-8,9,16,17,18,19-六氫-7H-6,10-二氧雜-2,14,15a,19a-四氮雜環十五并[1,2,3-cd:11,10,9-c'd']二茚-4,12-二羧醯胺(90 mg, 0.194 mmol)。反應瓶密封，及加熱至 140 °C 下 30 min。加水(20 mL)至溶液中，且過濾單離所得固體及風乾，產生褐色固體。粗產物隨後溶於 DMSO (6 mL)，及加水 (20mL)。過濾單離所得固體，及真空乾燥，產生 1,15-雙(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-8,9,16,17,18,19-六氫-7H-6,10-二氧雜-2,14,15a,19a-四氮雜環十五并[1,2,3-cd:11,10,9-c'd']二茚-4,12-二羧醯胺 (50 mg, 0.063 mmol, 32.7%產率)之淡褐色固體。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6)δppm 12.84 (br. s., 2 H), 8.00 (br. s., 2 H), 7.67 (s, 2 H), 7.46 (s, 2 H), 7.37 (br. s., 2 H), 6.59 (s, 2 H), 4.60 (d, J=6.78 Hz, 4 H), 4.48 (d, J=4.52 Hz, 4 H), 4.38 (br. s., 4 H), 2.55 (s, 6 H), 2.12 (s, 4 H), 2.06 (d, J=6.02 Hz, 2 H), 1.33 (t, J=7.03 Hz, 6 H) LCMS (LCMS 方法 D) Rt = 0.92 mins, $[M+H]^+$ = 751.5

實例 10

(*E*)-1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-(3-羥基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺

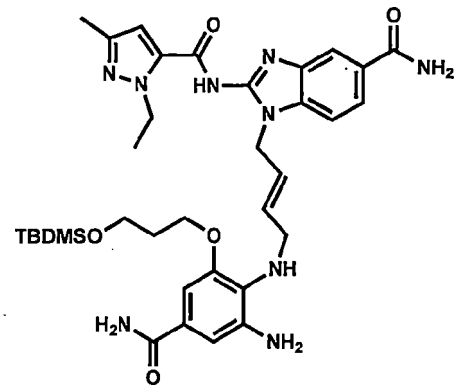


步驟1：(*E*)-1-(4-((2-(3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧)丙氧基)-4-胺甲醯基-6-硝基苯基)胺基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺



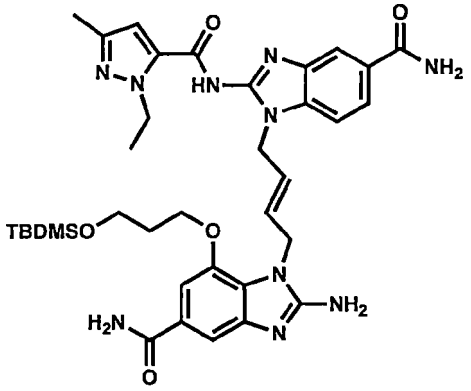
取包含(*E*)-1-(4-胺基丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺鹽酸鹽 (517 mg, 1.24 mmol)之 DMSO (10 mL)之微波管，依序使用 TEA (0.28 mL, 2.0 mmol)、K_2CO_3 (274 mg, 1.98 mmol)與 3-(3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧)丙氧基)-4-氯-5-硝基苯甲醯胺 (385 mg, 0.990 mmol)處理。加熱反應至 75°C。7 hr 後，混合物濃縮，且殘質經矽膠純化，使用 10 – 90% EtOAc 排除雜質，使用 0 -10% MeOH 之 DCM 溶液溶離，產生標題化合物 (200 mg, 0.273 mmol, 28%產率)之橙色固體。 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δppm 8.16 (d, *J*=1.52 Hz, 1 H), 7.94 - 8.08 (m, 3 H), 7.74 (d, *J*=8.11 Hz, 2 H), 7.50 (s, 1 H), 7.31 - 7.43 (m, 3 H), 6.62 (s, 1 H), 5.74 – 5.81 (m, 2 H), 4.80 (br. s., 2 H), 4.59 (d, *J*=6.84 Hz, 2 H), 4.13 (br. s., 2 H), 4.01 (t, *J*=6.08 Hz, 2 H), 3.63 (t, *J*=5.96 Hz, 2 H), 2.16 (s, 3 H), 1.76 - 1.88 (m, 2 H), 1.33 (t, *J*=7.10 Hz, 3 H), 0.74 - 0.82 (m, 9 H)、-0.06 (s, 6 H); LCMS (LCMS 方法 D): Rt = 1.23 min, $[M+H]^+$ = 734.6

步驟2：(*E*)-1-(4-((2-胺基-6-(3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧)丙氧基)-4-胺甲醯基苯基)胺基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺



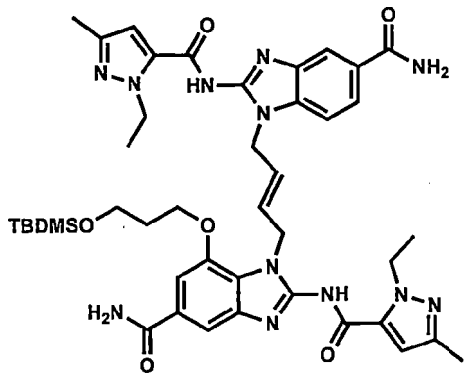
取(E)-1-(4-((2-(3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧)丙氧基)-4-胺甲醯基-6-硝基苯基)胺基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺(1 g, 1.363 mmol)懸浮於MeOH(20 mL)，添加氫氧化銨(4.62 mL, 34.1 mmol)，並於室溫下攪拌5 min。隨後添加亞硫酸氫鈉(1.675 g, 8.18 mmol)之水溶液(5 mL)。60 min後，添加EtOAc (300 ml)，且使用水(50ml x 3)萃取混合物。分離有機相，經Na_2SO_4脫水，及真空濃縮，產生標題化合物(710 mg, 1.009 mmol, 74.0%產率)之淡黃色固體，其未進一步純化即使用。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δppm 12.80 (br. s., 1 H), 8.00 (s, 1 H), 7.97 (br. s., 1 H), 7.75 (dd, *J*=8.49, 1.14 Hz, 1 H), 7.63 (br. s., 1 H), 7.28 - 7.41 (m, 2 H), 7.00 (br. s., 1 H), 6.84 (d, *J*=1.52 Hz, 1 H), 6.74 (d, *J*=1.52 Hz, 1 H), 6.65 (s, 1 H), 5.79 - 5.96 (m, 1 H), 5.64 - 5.78 (m, 1 H), 4.81 (d, *J*=4.82 Hz, 2 H), 4.68 (br. s., 2 H), 4.61 (d, *J*=7.10 Hz, 2 H), 3.92 (t, *J*=5.83 Hz, 2 H), 3.84 (br. s., 1 H), 3.63 (t, *J*=6.08 Hz, 2 H), 3.57 (br. s., 2 H), 2.17 (s, 3 H), 1.70 - 1.82 (m, 2 H), 1.34 (t, *J*=7.10 Hz, 3 H), 0.68 - 0.83 (m, 9 H)、-0.06 (s, 6 H); LCMS (LCMS方法J): Rt = 1.05 min, $[M+H]^+$ = 704.3

步驟3：(*E*)-2-胺基-7-(3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧)丙氧基)-1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺



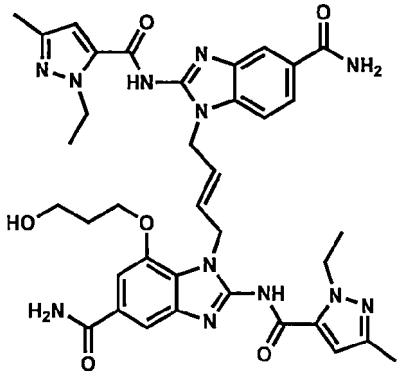
在室溫之含(*E*)-1-(4-((2-胺基-6-(3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧)丙氧基)-4-胺甲醯基苯基)胺基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺(120 mg, 0.170 mmol)之 MeOH(5 mL)溶液中添加溴化氰(36 mg, 0.34 mmol)。2 hr 後，反應濃縮，添加 EtOAc(10 mL)。攪拌 30 min 後，過濾收集固體，及使用 EtOAc 洗滌，產生標題化合物 (120 mg, 0.165 mmol, 97%產率)之淡褐色固體，其未進一步純化即使用。^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4)δppm 8.00 (d, *J*=1.27 Hz, 1 H), 7.81 (dd, *J*=8.36, 1.77 Hz, 1 H), 7.49 (d, *J*=1.27 Hz, 1 H), 7.39 - 7.45 (m, 1 H), 7.36 (d, *J*=1.27 Hz, 1 H), 6.61 (s, 1 H), 5.82 - 5.99 (m, 2 H), 4.96 - 5.01 (m, 2 H), 4.56 - 4.65 (m, 2 H), 4.12 (t, *J*=6.21 Hz, 2 H), 3.62 - 3.75 (m, 2 H), 2.18 - 2.29 (m, 3 H), 1.79 (t, *J*=6.21 Hz, 2 H), 1.24 - 1.54 (m, 5 H), 0.84 - 0.98 (m, 9 H)、-0.01 - 0.11 (m, 6 H); LCMS (LCMS 方法 D): Rt = 0.97 min, $[M+H]^+$ = 729.5

步驟4：(*E*)-7-(3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧)丙氧基)-1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺



在含 1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸(33 mg, 0.21 mmol)之 DMF(3 mL)溶液中添加 HATU (75 mg, 0.20 mmol)與 HOBt (12.6 mg, 0.082 mmol)。於室溫下攪拌 10 min，添加三乙基胺(0.09 mL, 0.66 mmol)後，添加(*E*)-2-胺基-7-(3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧)丙氧基)-1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺 (120 mg, 0.165 mmol)，且繼續於室溫下攪拌反應。3 天後，滴加水，有固體自反應中沉澱析出。過濾收集固體，及使用水洗滌。固體隨後經矽膠純化(12g HP Gold 管柱)，使用 0-20% MeOH 之 DCM 溶液溶離。合併所需溶出份，及濃縮，產生標題化合物 (29 mg, 0.034 mmol, 20%產率)之灰白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, THF-d_4)δppm 12.53 (br. s., 2 H), 8.00 (d, *J*=1.01 Hz, 1 H), 7.61 (d, *J*=1.01 Hz, 1 H), 7.53 (dd, *J*=8.36, 1.52 Hz, 1 H), 7.36 (d, *J*=6.84 Hz, 2 H), 7.29 (d, *J*=1.01 Hz, 1 H), 7.12 (d, *J*=8.36 Hz, 1 H), 6.83 (br. s., 2 H), 6.66 (d, *J*=2.28 Hz, 2 H), 6.06 (dt, *J*=15.46, 5.58 Hz, 1 H), 5.87 (dt, *J*=15.46, 5.83 Hz, 1 H), 5.09 (d, *J*=5.32 Hz, 2 H), 4.89 (d, *J*=5.58 Hz, 2 H), 4.59 - 4.72 (m, 4 H), 3.97 (t, *J*=6.21 Hz, 2 H), 3.69 (t, *J*=5.96 Hz, 2 H), 2.20 (s, 6 H), 1.73 – 1.78 (m, 2 H), 1.40 (td, *J*=7.03, 1.14 Hz, 6 H), 0.82 - 0.94 (m, 9 H)、-0.03 - 0.09 (m, 6 H); LCMS (LCMS 方法 D): Rt = 1.21 min, $[M/2+H]^+$ = 433.6

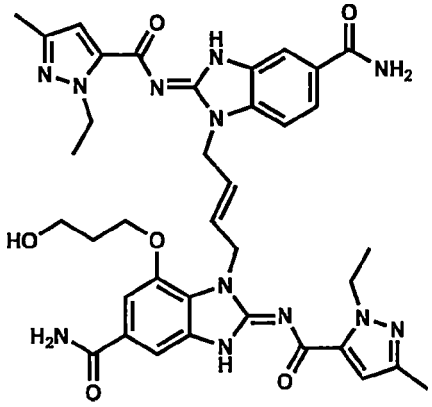
步驟 5：(*E*)-1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-(3-羥基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺



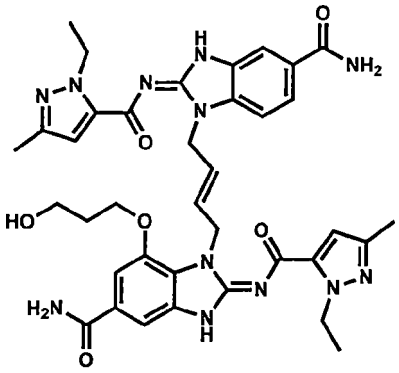
在室溫之含(*E*)-7-(3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧)丙氧基)-1-(4-(5-胺

甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺(25 mg, 0.029 mmol)與 1M TBAF 之 THF 溶液(0.058 mL, 0.058 mmol)之 THF (2 mL)溶液中添加乙酸(3.3 μL, 0.058 mmol)。12 hr 後濃縮反應，與乙醚及 EtOAc 磨製，進一步經矽膠純化(12g Gold 管柱)，使用 0 - 25% 甲醇之 DCM 溶液溶離。取所需溶出份濃縮，產生標題化合物 (7 mg, 9 μmole, 32%產率)之灰白色固體。 ^{1}H NMR (400 MHz, THF-d_4)δppm 12.51 (br. s., 2 H), 8.01 (d, *J*=1.01 Hz, 2 H), 7.55 - 7.65 (m, 3 H), 7.33 (d, *J*=1.01 Hz, 2 H), 7.14 – 7.20 (m, 2 H), 6.00 - 6.15 (m, 2 H), 5.82 - 5.96 (m, 2 H), 5.05 – 5.13 (m, 4 H), 4.04 (t, *J*=6.59 Hz, 4 H), 3.78 - 3.90 (m, 5 H), 2.19 (d, *J*=2.03 Hz, 6 H), 1.87 - 2.00 (m, 2 H), 1.36 – 1.44 (m, 6 H); LCMS (LCMS 方法 D): Rt = 0.79 min, $[M+H]^+$ = 751.4

採用上述製程製備之化合物可能呈其互變異構形或一種異構形，例如：呈(E)-1-((E)-4-((E)-5-胺甲醯基-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亞胺基)-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亞胺基)-7-(3-羥基丙氧基)-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺

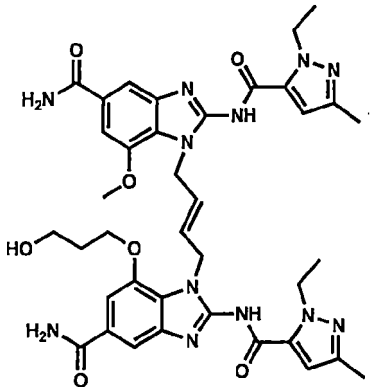


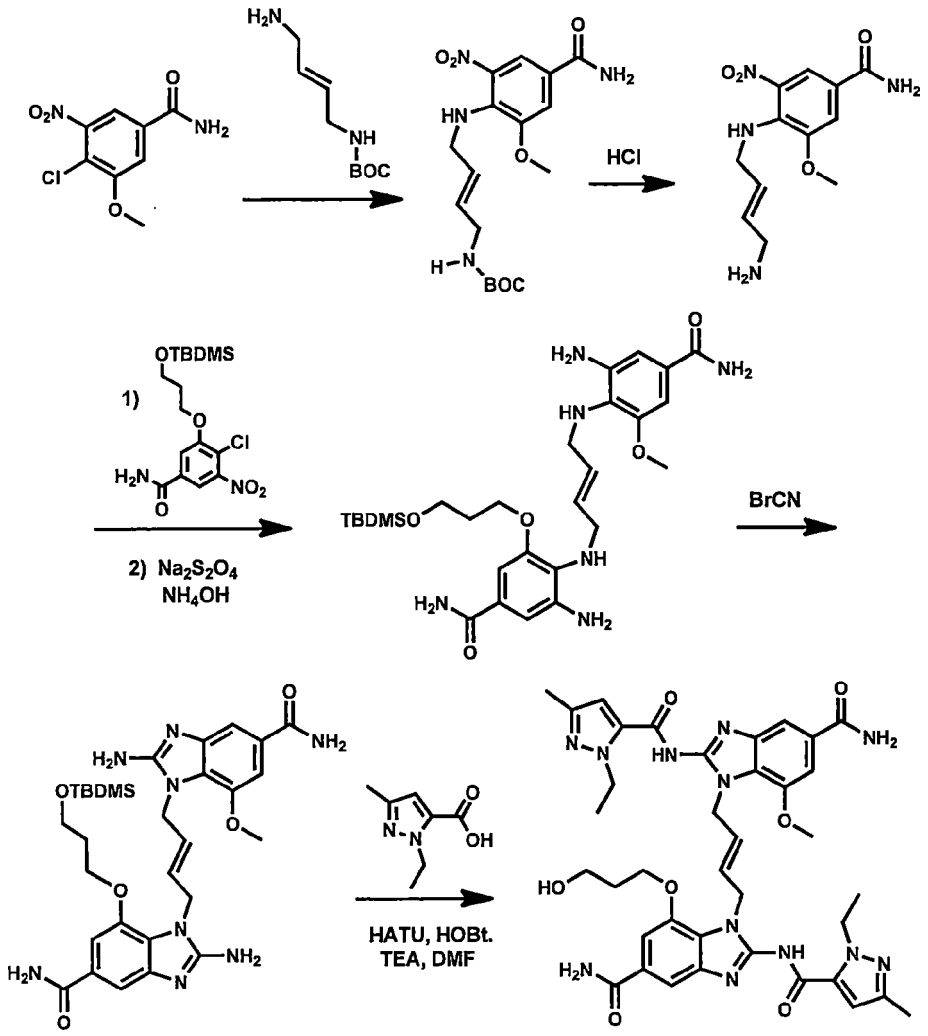
或(Z)-1-((E)-4-((Z)-5-胺甲醯基-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亞胺基)-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亞胺基)-7-(3-羥基丙氧基)-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺



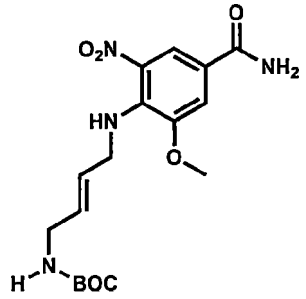
實例 11

(*E*)-1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-(3-羥基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺





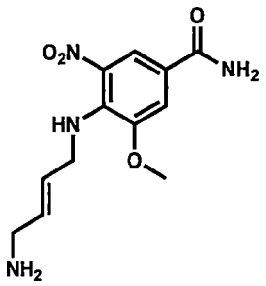
步驟1：(*E*)- (4-((4-胺甲醯基-2-甲氧基-6-硝基苯基)胺基)丁-2-烯-1-基)胺甲酸第三丁基酯



在含 4-氯-3-甲氧基-5-硝基苯甲醯胺(1.50 g, 6.50 mmol)之 EtOH (25 mL) 懸浮液中添加(*E*)- (4-胺基丁-2-烯-1-基)胺甲酸第三丁基酯(1.454 g, 7.81 mmol)與 DIEA (3.4 mL, 20 mmol)。反應於 120°C 下，於密封管中攪拌一夜，使其冷卻至 RT。過濾收集所得橙色固體，使用 EtOH 洗滌，產生標題化合物 (2.10 g, 5.52 mmol, 85%產率)。^{1}H NMR (400 MHz,

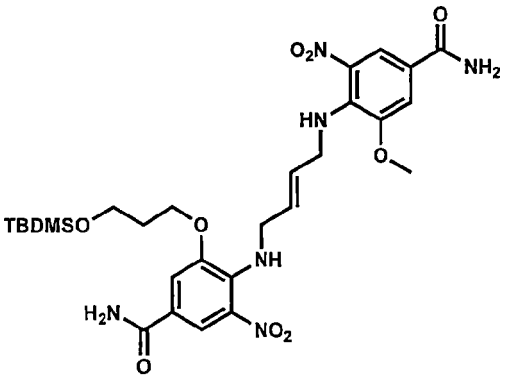
DMSO-d_6)δppm 8.19 (d, J=1.77 Hz, 1 H) 8.03 (br. s., 1 H) 7.76 (t, J=6.08 Hz, 1 H) 7.55 (d, J=1.52 Hz, 1 H) 7.34 (br. s., 1 H) 6.95 (t, J=5.45 Hz, 1 H) 5.53 (br. s., 2 H) 4.09 (br. s., 2 H) 3.88 (s, 3 H) 3.48 (br. s., 2 H) 1.35 (s, 9 H); LCMS (LCMS 方法 D): Rt = 0.89 min, $[M-t\text{-Bu}+H]^+$ = 325.1

步驟2：(*E*)-4-((4-胺基丁-2-烯-1-基)胺基)-3-甲氧基-5-硝基苯甲醯胺，鹽酸鹽



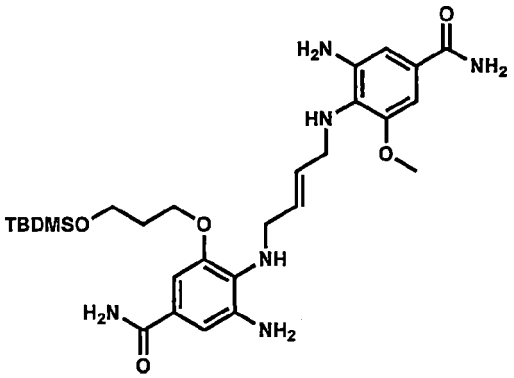
在含(E)-(4-((4-胺甲醯基-2-甲氧基-6-硝基苯基)胺基)丁-2-烯-1-基)胺甲酸第三丁基酯(20 g, 47.3 mmol)之甲醇(50 mL)懸浮液中慢慢添加 4M HCl 之二噁烷溶液(100 mL, 400 mmol)。於室溫下攪拌反應混合物 1hr，然後過濾單離所得固體，使用 Et_2O 洗滌 3 次(100ml X3)，及於高度真空管柱下乾燥，產生標題化合物 (13.90 g, 43.9 mmol, 93%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δppm 8.22 (d, *J*=2.03 Hz, 1 H), 7.76 - 8.16 (br. m., 5 H), 7.60 (d, *J*=2.03 Hz, 1 H), 7.37 (br. s., 1 H), 5.87 (dt, *J*=15.52, 5.80 Hz, 1 H), 5.62 (dt, *J*=15.65, 6.37 Hz, 1 H), 4.18 (d, *J*=5.32 Hz, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 3.40 (t, *J*=5.70 Hz, 2 H); LCMS (LCMS 方法 K): Rt = 0.41 min, $[M+H]^+$ = 281.1

步驟3：(*E*)-3-(3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧)丙氧基)-4-((4-((4-胺甲醯基-2-甲氧基-6-硝基苯基)胺基)丁-2-烯-1-基)胺基)-5-硝基苯甲醯胺



在含(E)-4-((4-胺基丁-2-烯-1-基)胺基)-3-甲氧基-5-硝基苯甲醯胺，鹽酸鹽 (9.77 g, 30.9 mmol)之 1-丁醇 (90 mL)懸浮液中添加碳酸氫鈉(5.18 g, 61.7 mmol)與 DIEA (22.45 mL, 129 mmol)。混合物於室溫下攪拌 10 min，然後添加 3-(3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧)丙氧基)-4-氯-5-硝基苯甲醯胺 (10 g, 25.7 mmol)，且於 120°C 下攪拌反應混合物一夜。讓溶液冷卻至室溫，且過濾單離所得深橙色固體，使用 EtOH(15ml)洗滌。粗製產物隨後於水(100mL)中攪拌 10 min.，過濾及再次使用水(100 mL)、EtOAc (50mL)與 EtOH (20 mL)洗滌。產物於真空烘箱中乾燥，產生標題化合物 (10 g, 14.54 mmol, 56.5%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δppm 8.16 (t, J=1.77 Hz, 2 H), 8.04 (br. s., 2 H), 7.72 (d, J=5.83 Hz, 2 H), 7.53 (s, 2 H), 7.35 (br. s., 2 H), 5.53 - 5.68 (m, 2 H), 3.99 - 4.16 (m, 6 H), 3.74 (t, J=6.08 Hz, 2 H), 3.43 (br. s., 3 H), 1.92 (t, J=6.08 Hz, 2 H), 0.74 - 0.88 (m, 9 H), 0.00 (s, 6 H); LCMS (LCMS 方法 K): Rt = 1.32 min, $[M+H]^+$ = 633.4

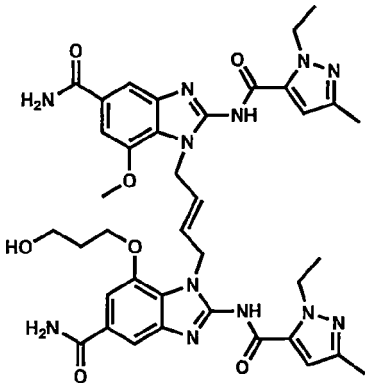
步驟4：(*E*)-3-胺基-4-((4-((2-胺基-4-胺甲醯基-6-甲氧基苯基)胺基)丁-2-烯-1-基)胺基)-5-(3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧)丙氧基)苯甲醯胺



在 0 °C 之含(E)-3-(3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧)丙氧基)-4-((4-((4-胺甲醯基-2-甲氧基-6-硝基苯基)胺基)丁-2-烯-1-基)胺基)-5-硝基苯甲醯胺(5 g, 7.90 mmol)之甲醇(120 mL)溶液中添加亞硫酸氫鈉(16.19 g, 79 mmol)之水(50 mL)與氫氧化銨(25.6 mL, 198 mmol)溶液。讓反應混合物回升至室溫。於室溫下 10 min 後，混合物使用 EtOAc (100 x 3)萃取，經 Na_2SO_4 脫水，與真空濃縮。粗製產物經矽膠層析法純化(Isco 管柱)，使用己烷:(EtOH：EtOAc 3：1)(添加 2% NH_4OH(0-100% 梯度))溶離，產生標題化合

物 (2.1 g, 3.34 mmol, 42.2%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δppm 7.63 (br. s., 2 H), 6.99 (d, *J*=5.58 Hz, 2 H), 6.72 - 6.91 (m, 6 H), 5.62 - 5.73 (m, 2 H), 4.66 (d, *J*=8.36 Hz, 4 H), 4.00 (t, *J*=5.96 Hz, 2 H), 3.69 - 3.84 (m, 4 H), 3.40 – 3.49 (m, 2 H), 3.35 (s, 3 H), 1.90 (t, *J*=6.08 Hz, 2 H), 0.79 - 0.91 (m, 9 H)、-0.03 - 0.07 (m, 6 H); LCMS (LCMS 方法 K): Rt = 0.46 min, $[M+H]^+$ = 573.3

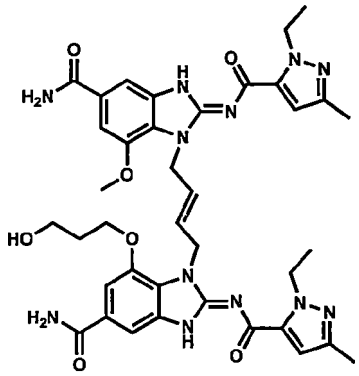
步驟 5：(*E*)-1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-(3-羥基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺



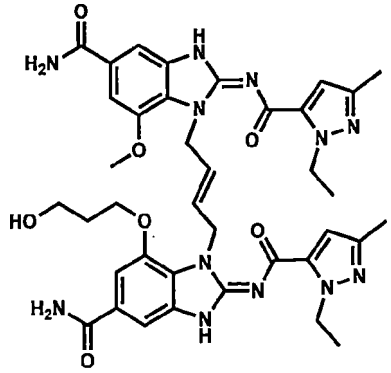
在含(*E*)-3-胺基-4-((4-((2-胺基-4-胺甲醯基-6-甲氧基苯基)胺基)丁-2-烯-1-基)胺基)-5-(3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧)丙氧基)苯甲醯胺(1.02 g, 1.78 mmol)之 MeOH(15 mL)溶液中添加溴化氰(943 mg, 8.90 mmol)。於室溫下攪拌 20 min 後，有淡黃色固體沉澱，過濾收集，使用 EtOAc 洗滌，及經過 LCMS 測定為~2/3 受 TBDMS 保護之化合物(*E*)-2-胺基-1-(4-(2-胺基-5-胺甲醯基-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-7-(3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧)丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺與~1/3 已脫除醇之保護之(*E*)-2-胺基-1-(4-(2-胺基-5-胺甲醯基-7-(3-羥基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺之混合物。在 TEA (1.07 mL, 7.7 mmol)之後，添加此混合物(約 900mg)至已於室溫下攪拌 15 min 之含 1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸(0.89 g, 5.78 mmol)、HATU (2.2 g, 5.78 mmol)與 HOBt (443 mg, 2.89 mmol)之 DMF(10 mL)溶液中。20 hr 後，添加 5N aq NaOH (3 mL)。於室溫下 30 min 後，添加水(30 mL)，過濾

收集所得白色沉澱，及經矽膠純化(40 g Isco 管柱)，使用 0 – 30% MeOH 之 DCM 溶液溶離，產生標題化合物 (545 mg, 0.684 mmol, 2 個步驟之產率 38%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δppm 12.83 (br. s., 2 H), 7.99 (br. s., 2 H), 7.64 (d, *J*=3.04 Hz, 2 H), 7.28 - 7.42 (m, 4 H), 6.52 (s, 2 H), 5.84 (br. s., 2 H), 4.91 (br. s., 4 H), 4.53 (d, *J*=6.34 Hz, 4 H), 4.06 (t, *J*=6.34 Hz, 2 H), 3.75 (s, 3 H), 3.45 (t, *J*=5.96 Hz, 2 H), 2.10 (d, *J*=2.53 Hz, 6 H), 1.71 (t, *J*=6.08 Hz, 2 H), 1.27 (td, *J*=7.03, 1.90 Hz, 6 H); LCMS (LCMS 方法 D): Rt = 0.85 min, $[M/2+H]^+$ = 391.3833

採用上述製程製備之化合物可能呈其互變異構形或一種異構形，例如：呈(E)-1-((E)-4-((E)-5-胺甲醯基-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亞胺基)-7-(3-羥基丙氧基)-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亞胺基)-7-甲氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺

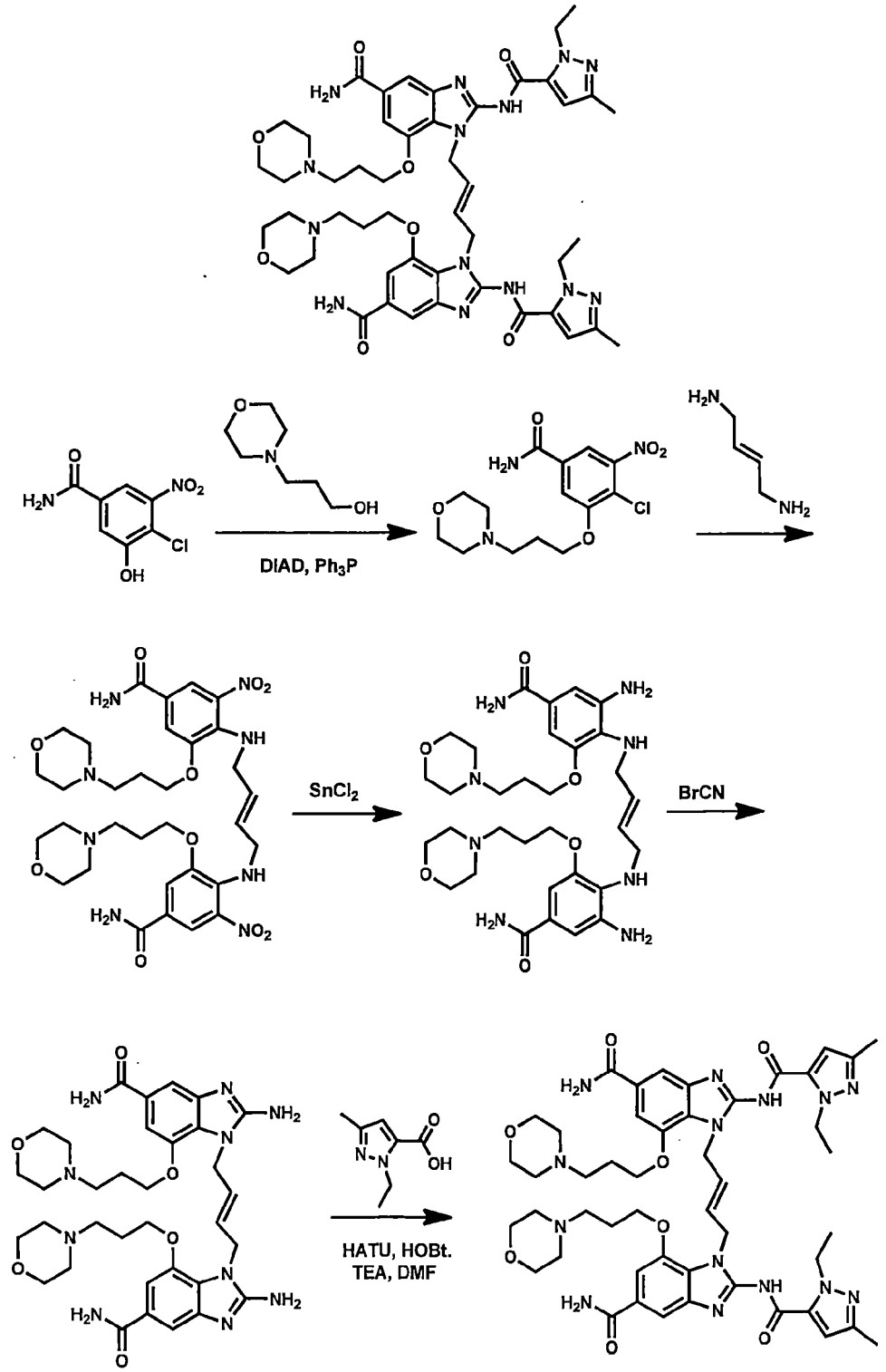


或(Z)-1-((E)-4-((Z)-5-胺甲醯基-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亞胺基)-7-(3-羥基丙氧基)-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亞胺基)-7-甲氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺

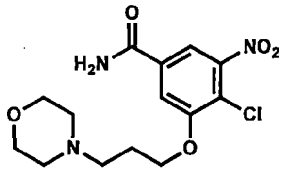


實例 12

(*E*)-1,1'-(丁-2-烯-1,4-二基)雙(2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-(3-嗎啉基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺)

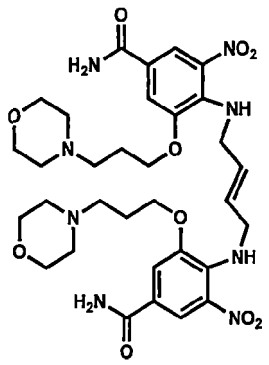


步驟1：4-氯-3-(3-嗎啉基丙氧基)-5-硝基苯甲醯胺



在含 4-氯-3-羥基-5-硝基苯甲醯胺(1.00 g, 4.62 mmol)、3-嗎啉基丙-1-醇(1.00 g, 6.89 mmol)與三苯基膦(1.82 g, 6.93 mmol)之 DCM(46 mL)懸浮液中添加 DIAD (1.35 mL, 6.93 mmol)。攪拌 1 hr 後，再加三苯基膦(480 mg, 1.83 mmol)，再過 30 min 後，添加 DIAD (0.40 mL, 2.1 mmol)。1 hr 後，反應分溶於飽和氯化銨水溶液與 DCM 之間。有機層呈乾物加載，及經過矽膠純化(ISCO-Rf 4g 管柱)，使用 0 -100% (3：1 EtOAc：EtOH)之己烷溶液溶離，產生標題化合物(630 mg, 1.83 mmol, 40%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δppm 8.30 (s, 1 H), 8.05 (d, *J*=1.77 Hz, 1 H), 7.88 (d, *J*=1.77 Hz, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 4.28 (t, *J*=6.21 Hz, 2 H), 3.57 (t, *J*=4.56 Hz, 4 H), 2.41 - 2.47 (m, 2 H), 2.37 (br. s., 4 H), 1.97 (dd, *J*=13.94, 7.35 Hz, 2 H); LCMS (LCMS 方法 D): Rt = 0.51 min, $[M+H]^+$ = 344.1

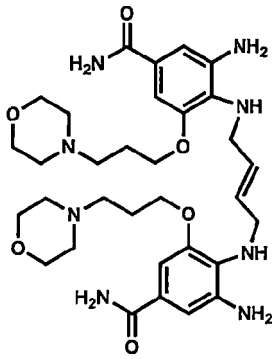
步驟2：(*E*)-4,4'-(丁-2-烯-1,4-二基雙(脲二基))雙(3-(3-嗎啉基丙氧基)-5-硝基苯甲醯胺)



在含 (*E*)-丁-2-烯-1,4-二胺二鹽酸鹽 (171 mg, 1.07 mmol)與 4-氯-3-(3-嗎啉基丙氧基)-5-硝基苯甲醯胺(630 mg, 1.65 mmol)之 EtOH (4 mL)懸浮液中添加 DIEA (1.0 mL, 5.8 mmol)。反應於 120°C 加熱板上加熱，47 hr 後，再加(*E*)-丁-2-烯-1,4-二胺二鹽酸鹽 (30 mg, 0.19 mmol)。繼續於 120°C 下加熱約 3 天，然後取反應物呈乾物加載，經過矽膠純化(ISCO-Rf 120 g 管

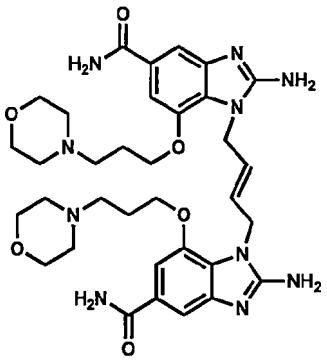
柱)，使用 0 - 40% MeOH 之 DCM 溶液溶離，產生標題化合物 (130 mg, 0.186 mmol, 11%產率)之鮮橙色固體。 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δppm 8.18 (d, *J*=1.77 Hz, 2 H), 8.04 (br. s., 2 H), 7.76 - 7.85 (m, 2 H), 7.51 (d, *J*=1.52 Hz, 2 H), 7.35 (br. s., 2 H), 5.63 (br. s., 2 H), 4.13 (br. s., 4 H), 4.01 (t, *J*=6.34 Hz, 4 H), 3.55 (t, *J*=4.56 Hz, 8 H), 2.27 - 2.42 (m, 12 H), 1.86 (t, *J*=6.72 Hz, 4 H); LCMS (LCMS 方法 D): Rt = 0.53 min, $[M+H]^+$ = 701.4623

步驟3：(*E*)-4,4'-(丁-2-烯-1,4-二基雙(脲二基))雙(3-胺基-5-(3-嗎啉基丙氧基)苯甲醯胺)，二鹽酸鹽



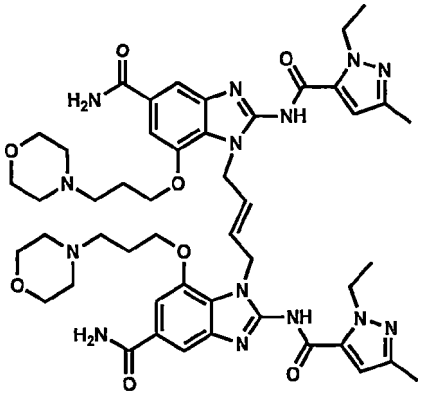
在含氯化亞錫(II) (40.6 mg, 0.214 mmol)之 conc. aq HCl (892 µL, 10.7 mmol)中添加(*E*)-4,4'-(丁-2-烯-1,4-二基雙(脲二基))雙(3-(3-嗎啉基丙氧基)-5-硝基苯甲醯胺) (15 mg, 0.021 mmol)。20 min 後，讓反應於冷藏庫中冷卻，15 min 後，過濾收集所得固體，產生標題化合物 (12 mg, 0.017 mmol, 79%產率)之白色固體。 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δppm 11.07 (br. s., 2 H), 7.99 (br. s., 2 H), 7.41 (br. s., 2 H), 7.05 (s, 2 H), 6.91 (br. s., 2 H), 5.94 (br. s., 2 H), 3.97 - 4.08 (m, 8 H), 3.78 – 3.88 (m, 8 H), 3.48 (d, *J*=12.17 Hz, 4 H), 3.35 - 3.43 (m, 4 H), 3.05 - 3.19 (m, 4 H), 2.21 (br. s., 4 H); LCMS (LCMS 方法 D): Rt = 0.34 min, $[M/2+H]^+$ = 321.3990

步驟4：(*E*)-1,1'-(丁-2-烯-1,4-二基)雙(2-胺基-7-(3-嗎啉基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺) 二氫溴酸鹽



在含(*E*)-4,4'-(丁-2-烯-1,4-二基雙(脲二基))雙(3-胺基-5-(3-嗎啉基丙氧基)苯甲醯胺)二鹽酸鹽(102 mg, 0.143 mmol)之水溶液(1.4 mL)中添加溴化氰(136 mg, 1.29 mmol)。在室溫下 2 天後，在反應中滴加乙腈(~100 mL)，且過濾收集所得白色固體，產生標題化合物 (76 mg, 0.09 mmol, 62%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δppm 13.21 (br. s., 2 H), 11.16 (br. s., 2 H), 8.88 (br. s., 2 H), 8.13 (br. s., 2 H), 7.55 (s, 2 H), 7.50 (br. s., 2 H), 7.42 (s, 2 H), 5.71 (br. s., 2 H), 4.91 (br. s., 4 H), 4.13 (br. s., 4 H), 3.97 (br. s., 4 H), 3.82 (br. s., 4 H), 3.29 – 3.40 (m, 4 H), 3.17 (br. s., 4 H), 2.99 - 3.09 (m, 4 H) 2.08 (br. s., 4 H); LCMS (LCMS 方法 D): Rt = 0.28 min, $[M+H]^+$ = 691.6058

步驟 5：(E)-1,1'-(丁-2-烯-1,4-二基)雙(2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-(3-嗎啉基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺)

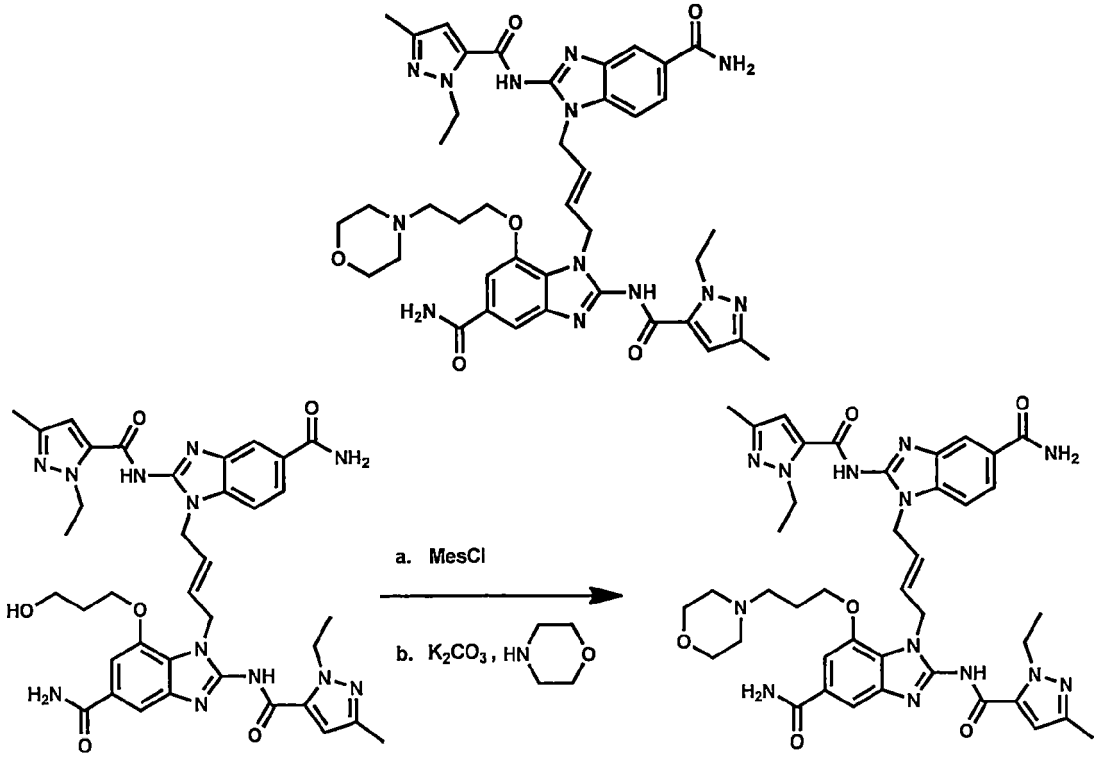


在含 1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸(133 mg, 0.862 mmol)、HATU (328 mg, 0.862 mmol)與 HOBt (66.0 mg, 0.431 mmol)之 N,N-二甲基甲醯胺(DMF) (1150 μL)溶液中添加含(E)-1,1'-(丁-2-烯-1,4-二基)雙(2-胺基-7-(3-嗎啉基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺)，二氫溴酸鹽 (209 mg, 0.245

mmol)與 TEA (240 μL, 1.724 mmol)之 N,N-二甲基甲醯胺 (DMF) (4598 μL)懸浮液。於室溫下攪拌反應一夜。反應於氮氣流下濃縮至乾。所得殘質溶於甲醇，呈乾物加至矽膠上，經由 ISCO-Rf(40g，0%-50%甲醇，DCM)純化。取所需溶出份濃縮至乾，產生(E)-1,1'-(丁-2-烯-1,4-二基)雙(2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-(3-嗎啉基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺) (112 mg, 0.115 mmol, 47%產率)之灰白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δppm 12.84 (br. s., 2 H), 7.98 (br. s., 2 H), 7.66 (d, *J*=1.01 Hz, 2 H), 7.36 (br. s., 2 H), 7.25 (s, 2 H), 6.58 (s, 2 H), 5.82 (br. s., 2 H), 4.92 (br. s., 4 H), 4.57 (q, *J*=7.10 Hz, 4 H), 3.85 (t, *J*=5.96 Hz, 4 H), 3.45 (t, *J*=4.18 Hz, 8 H), 2.09 - 2.24 (m, 18 H), 1.54 (t, *J*=6.72 Hz, 4 H), 1.32 (t, *J*=7.10 Hz, 6 H); LCMS (LCMS 方法 D): Rt = 0.65 min, $[M+H]^+$ = 963.938

實例 13

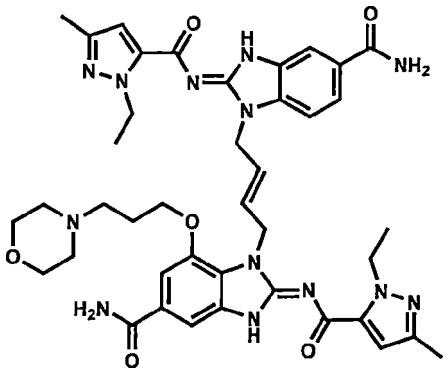
(*E*)-1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-(3-嗎啉基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺



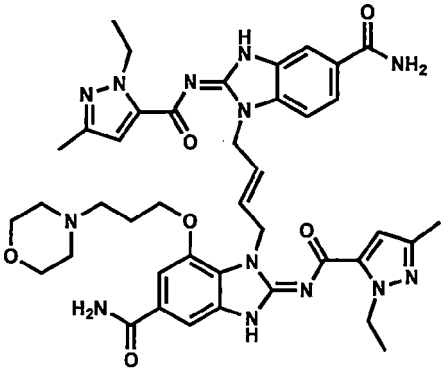
步驟 1：在含(*E*)-1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-(3-羥基-丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺 (17 mg, 0.023 mmol)之 THF (3 mL)中添加三乙基胺(9.5 μL, 0.068 mmol)。於室溫下 10 min 後，添加甲磺醯氯(2.1 μL, 0.027 mmol)。2 hr 後，LCMS 顯示含有甲磺酸(*E*)-3-((5-胺甲醯基-1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-7-基)氧)丙基酯，反應混合直接用於下一個反應。LCMS (LCMS 方法 D): Rt = 0.80 min, $[M+H]^+$ = 751.6010

步驟 2：在含甲磺酸(*E*)-3-((5-胺甲醯基-1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-7-基)氧)丙基酯(18 mg, 0.022 mmol)之 THF (5 mL)溶液中添加嗎啉(9.5 μL, 0.11 mmol)與 K_2CO_3 (9.0 mg, 0.065 mmol)。於室溫下 5 hr 後，加熱反應至 45°C 2 hr 後，濃縮。殘質經矽膠純化，使用 0-20% MeOH 之 DCM 溶液溶離，產生標題化合物 (7 mg, 9 μmole, 39%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4)δppm 7.99 (d, *J*=1.27 Hz, 1 H), 7.73 (dd, *J*=8.36, 1.52 Hz, 1 H), 7.59 (d, *J*=1.27 Hz, 1 H), 7.36 (d, *J*=8.62 Hz, 1 H), 7.28 (d, *J*=1.27 Hz, 1 H), 6.64 (s, 1 H), 6.57 (s, 1 H), 5.92 - 6.05 (m, 1 H), 5.73 - 5.88 (m, 1 H), 4.51 - 4.71 (m, 4 H), 4.00 (t, *J*=6.21 Hz, 2 H), 3.56 - 3.67 (m, 8 H), 2.27 - 2.46 (m, 6 H), 2.22 (d, *J*=10.39 Hz, 6 H), 1.83 (dt, *J*=14.19, 6.84 Hz, 2 H), 1.26 - 1.44 (m, 6 H); LCMS (LCMS 方法 D): Rt = 0.73 min, $[M/2+H]^+$ = 410.9876

採用上述製程製備之化合物可能呈其互變異構形或一種異構形，例如：呈(E)-1-((E)-4-((E)-5-胺甲醯基-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亞胺基)-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亞胺基)-7-(3-嗎啉基丙氧基)-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺

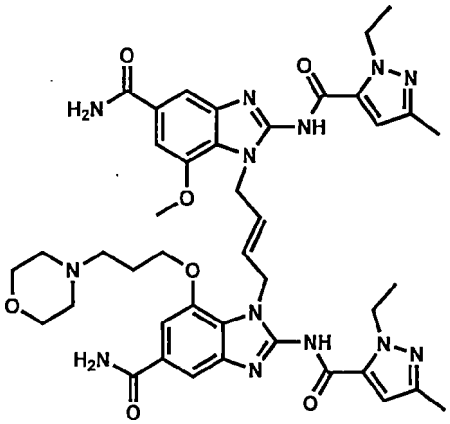


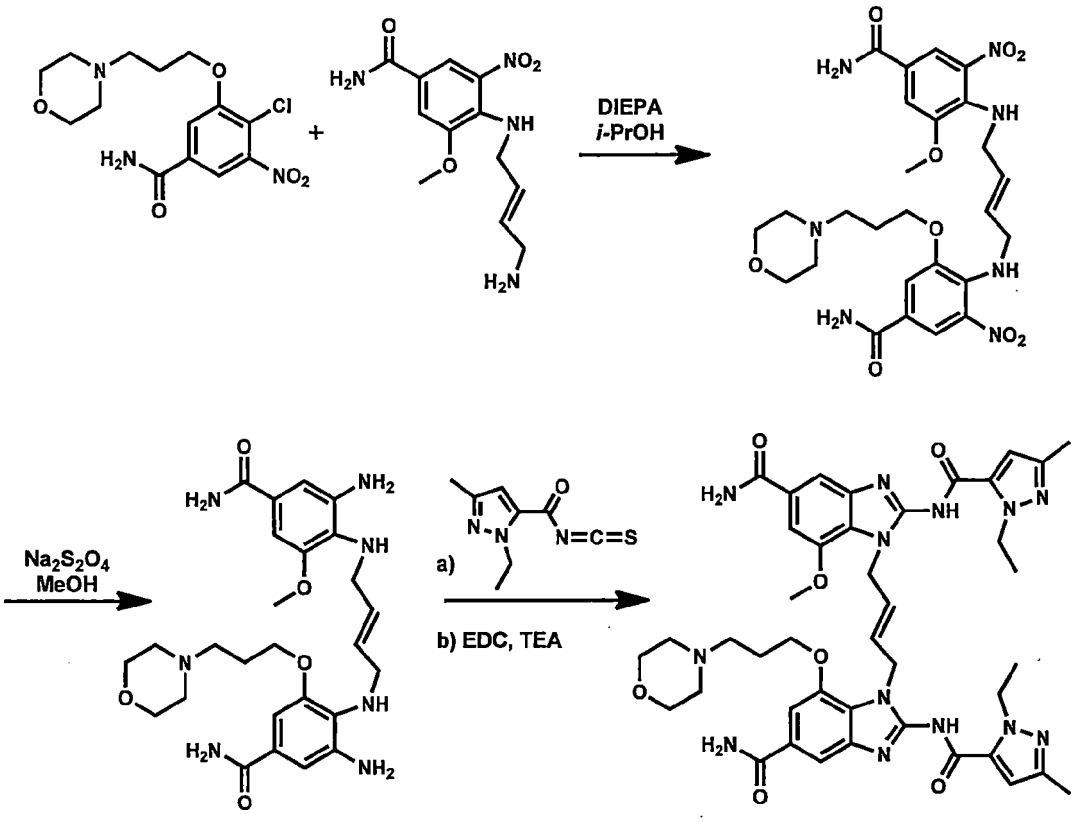
或(Z)-1-((E)-4-((Z)-5-胺甲醯基-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亞胺基)-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亞胺基)-7-(3-嗎啉基丙氧基)-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺



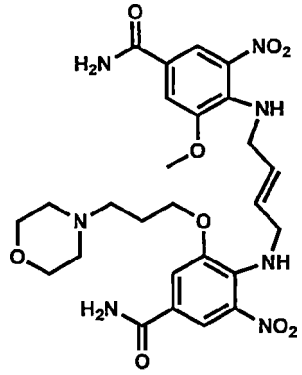
實例 14

(*E*)-1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-(3-嗎啉基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺，三鹽酸鹽





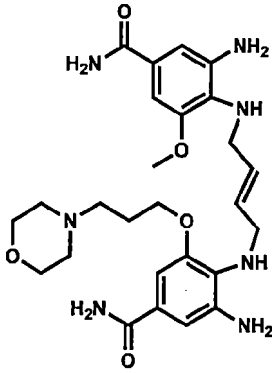
步驟1：(*E*)-4-((4-((4-胺甲醯基-2-(3-嗎啉基丙氧基)-6-硝基苯基)胺基)丁-2-烯-1-基)胺基)-3-甲氧基-5-硝基苯甲醯胺



取(E)-4-((4-胺基丁-2-烯-1-基)胺基)-3-甲氧基-5-硝基苯甲醯胺，鹽酸鹽 (1.7g, 5.37 mmol)、4-氯-3-(3-嗎啉基丙氧基)-5-硝基苯甲醯胺(1.655 g, 4.81 mmol)、*i*-PrOH(15 ml)與 DIPEA (2.94 ml, 16.85 mmol)分裝至兩個 24 mL 小瓶中，然後瓶子加蓋，加熱至 120°C 42 hr。過濾收集固體，使用 *i*-PrOH (2 x 3 mL)潤洗，產生(*E*)- 4-((4-((4-胺甲醯基-2-(3-嗎啉基丙氧基)-6-硝基苯基)胺基)丁-2-烯-1-基)胺基)-3-甲氧基-5-硝基苯甲醯胺(1.95 g, 2.79 mmol, 51.9%產率)之磚紅色固體。LCMS (LCMS 方法 K): Rt = 0.60 min, $[M+H]^+$

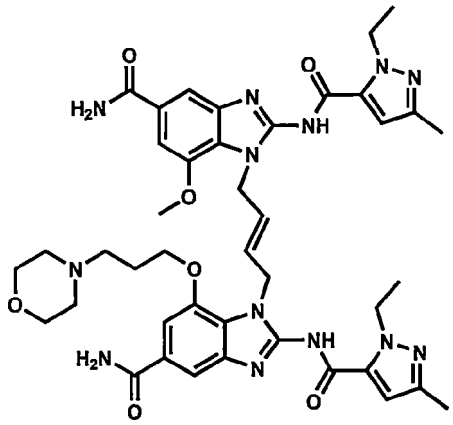
=588.2

步驟2：(*E*)-3-胺基-4-((4-((2-胺基-4-胺甲醯基-6-(3-嗎啉基丙氧基)苯基)胺基)丁-2-烯-1-基)胺基)-5-甲氧基苯甲醯胺



在 RT 之含(*E*)-4-((4-((4-胺甲醯基-2-(3-嗎啉基丙氧基)-6-硝基苯基)胺基)丁-2-烯-1-基)胺基)-3-甲氧基-5-硝基苯甲醯胺(4.6 g, 6.65 mmol)之 MeOH(83.0 mL)中添加亞硫酸氫鈉(19.08 g, 93.0 mmol)之水溶液(70 mL)。15 min 後，添加碳酸氫鈉固體(24 克)。10 min.後，反應過濾，且使用 MeOH (4 X 20 mL)潤洗固體。合併之濾液於寅式鹽(Celite)上濃縮，且呈乾物加至矽膠上純化(80 g Gold 管柱)，使用 2 – 40% (10：1 MeOH：aq NH_4OH)之 DCM 溶液溶離，產生標題化合物 (1.81 g, 3.26 mmol, 49%產率)之深黃色膜狀物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δppm 7.64 (br. s., 2 H), 6.99 (br. s., 2 H), 6.85 (dd, *J*=5.07, 1.77 Hz, 2 H), 6.78 (dd, *J*=4.31, 1.77 Hz, 2 H), 5.63 - 5.72 (m, 2 H), 4.66 (d, *J*=8.11 Hz, 4 H), 3.96 (t, *J*=6.21 Hz, 2 H), 3.74 (s, 3 H), 3.51 - 3.60 (m, 6 H), 3.17 (br. s., 4 H), 2.43 (t, *J*=7.10 Hz, 2 H), 2.35 (br. s., 4 H), 1.87 (t, *J*=6.72 Hz, 2 H); LCMS (LCMS 方法 K): Rt = 0.37 min, $[M+H]^+$ = 528.4

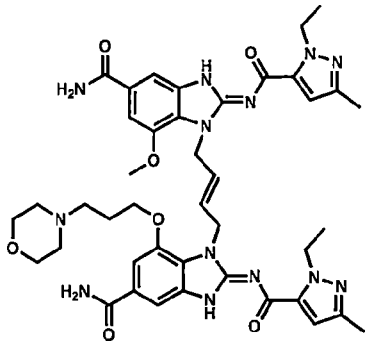
步驟 3：(*E*)-1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-(3-嗎啉基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺，三鹽酸鹽



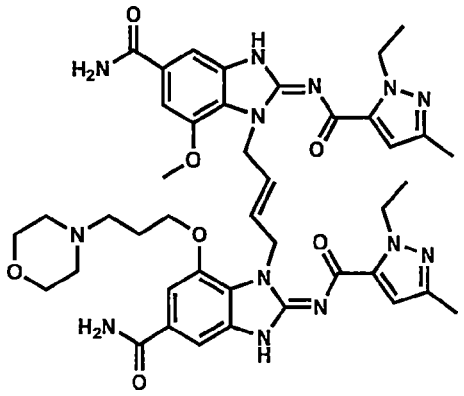
在 0°C 之含(*E*)-3-胺基-4-((4-((2-胺基-4-胺甲醯基-6-(3-嗎啉基丙氧基)苯基)胺基)-丁-2-烯-1-基)胺基)-5-甲氧基苯甲醯胺(368 mg, 0.697 mmol)之 DMF(6.97 mL)中添加 0.4 M 1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基異硫氰酸酯之二噁烷溶液(2.0 mL, 0.80 mmol)。~10 min 後，再加一份 0.4 M 1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基異硫氰酸酯之二噁烷溶液(0.5 mL, 0.20 mmol)， ~15 min 後再添加最後一份(0.5 mL, 0.20 mmol)。共經過 35 min 反應時間後，依序添加 EDC (334 mg, 1.74 mmol)與三乙基胺(0.486 mL, 3.49 mmol)。讓混合物回升至 RT，並攪拌一夜(~14 小時)。使用 3：1 水：飽和 NH_4Cl 水溶液(40 mL)中止反應，及使用 3：1 氯仿：乙醇(2 X 40 mL)萃取。合併之有機相使用水(20 mL)洗滌，經 $MgSO_4$ 脫水，及濃縮。所得殘質經矽膠純化(40 g Gold 管柱)，使用 2 – 40% (10：1MeOH: aq NH_4OH)之 DCM 溶液溶離，產生游離鹼之純物質。此產物部份溶於 MeOH 中，使用 4M HCl 之二噁烷溶液(0.35 mL, 1.40 mmol)處理，隨後濃縮。殘質溶於 MeCN-水中，及冷凍乾燥，產生標題化合物 (403.6 mg, 0.421 mmol, 60%產率)之灰白色固體。 ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4)δ7.70 (dd, *J*=2.66, 1.14 Hz, 2 H), 7.42 (d, *J*=1.27 Hz, 2 H), 6.72 (d, *J*=3.04 Hz, 2 H), 5.79 - 6.12 (m, 2 H), 5.19 (dd, *J*=11.03, 5.45 Hz, 4 H), 4.61 - 4.81 (m, 4 H), 4.00 - 4.25 (m, 4 H), 3.79 - 3.96 (m, 5 H), 3.45(d, *J*=12.42 Hz, 2 H), 3.28 – 3.36 (m, 2 H), 3.14 (td, *J*=12.23, 3.68 Hz, 2 H), 2.28 (s, 6 H), 2.07 - 2.25 (m, 2 H), 1.46 (td, *J*=7.10, 3.80 Hz, 6 H); LCMS (LCMS 方法 K): Rt = 0.68 min, $[M+H]^+$ = 850.6。

採用上述製程製備之化合物可能呈其互變異構形或一種異構形，例如：呈(E)-1-((E)-4-((E)-5-胺甲醯基-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亞胺

基)-7-(3-嗎啉基丙氧基)-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亞胺基)-7-甲氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺，三鹽酸鹽

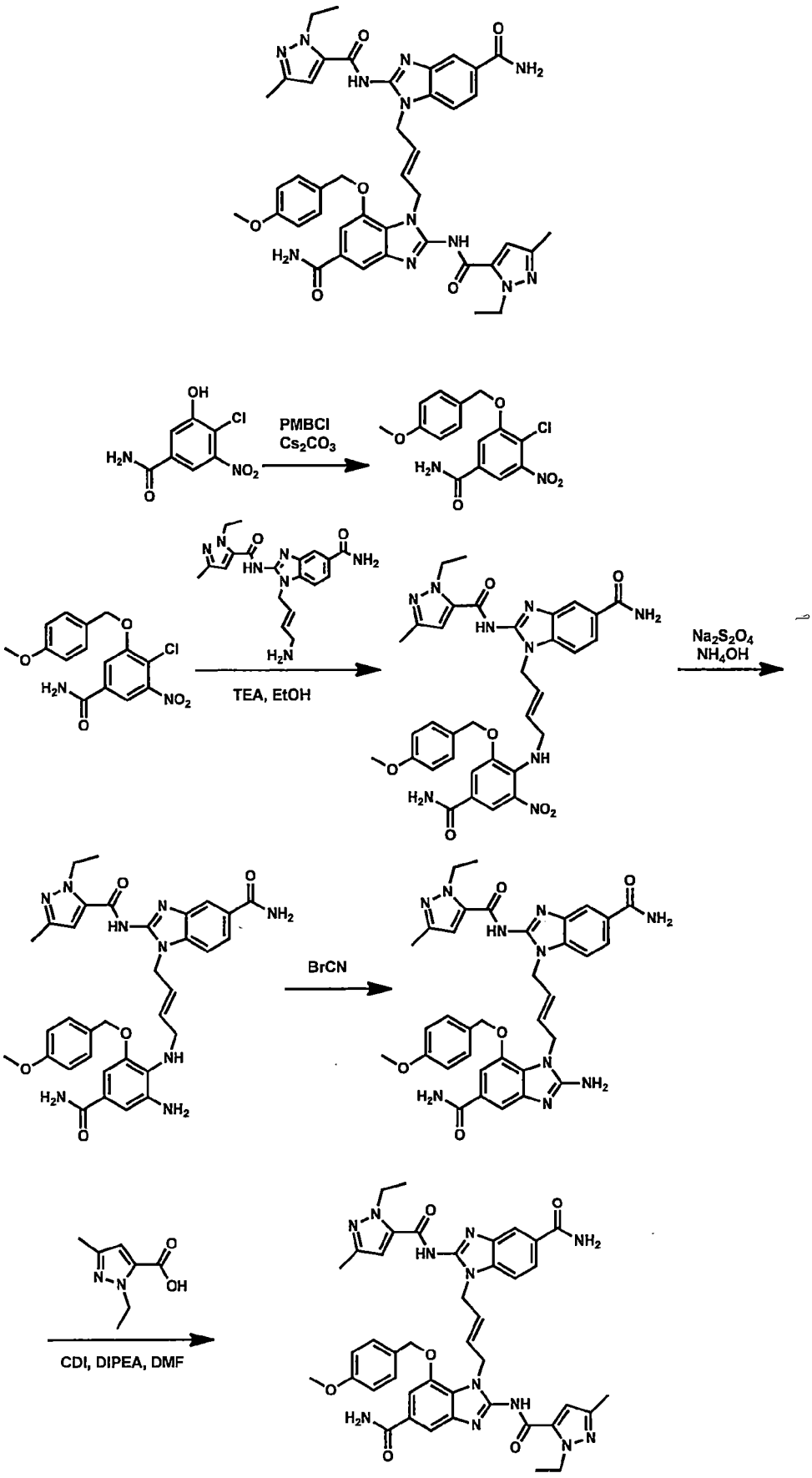


或(Z)-1-((E)-4-((Z)-5-胺甲醯基-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亞胺基)-7-(3-嗎啉基丙氧基)-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亞胺基)-7-甲氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺，三鹽酸鹽

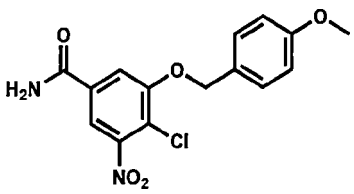


實例 15

(E)-1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-((4-甲氧基苯甲基)氧)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺

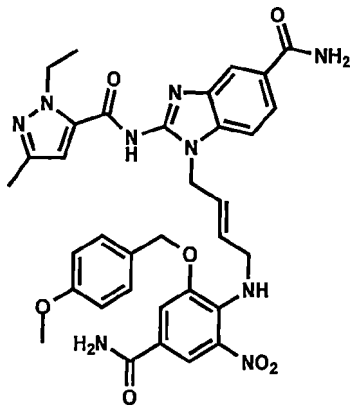


步驟 1：4-氯-3-((4-甲氧基苯甲基)氧)-5-硝基苯甲醯胺



取 4-氯-3-羥基-5-硝基苯甲醯胺(942 mg, 4.35 mmol)溶於 DMF (7 mL)，依序添加 Cs_2CO_3 (1.559 g, 4.78 mmol)與 4-甲氧基苯甲基氯(0.622 mL, 4.57 mmol)，且於室溫下攪拌反應混合物 24 小時。在激烈攪拌下，滴加水(15 mL)，且攪拌所得固體 5 分鐘，過濾收集及使用水潤洗，產生標題化合物 (1.26 g, 3.74 mmol, 82%產率)之淡橙色固體。 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)δ(ppm) 7.80 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.76 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.43 (d, J=8.6 Hz, 2H), 6.98 (d, J=8.6 Hz, 2H), 6.13 (br. s., 1H), 5.82 (br. s., 1H), 5.25 (s, 2H), 3.87 (s, 3H); LCMS (LCMS 方法 D): Rt = 1.03, $[M+H]^+$ = 337.1

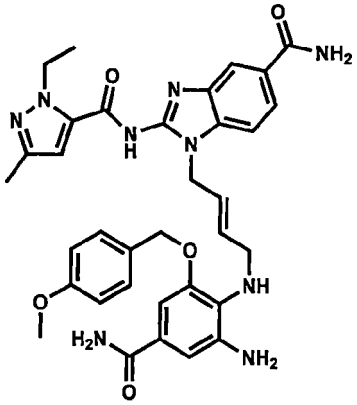
步驟 2：(E)-1-(4-((4-胺甲醯基-2-((4-甲氧基苯甲基)氧)-6-硝基苯基)胺基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺



在含(E)-1-(4-胺基丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺，鹽酸鹽 (1.543 g, 3.69 mmol，中間物 6)與 TEA (1.871 mL, 13.42 mmol)且於 EtOH(7 mL)中攪拌 5 分鐘之混合物中添加 4-氯-3-((4-甲氧基苯甲基)氧)-5-硝基苯甲醯胺(1.13 g, 3.36 mmol)，混合物於密封微波瓶中，於 120°C 下加熱 18 小時。冷卻至 RT 後，使用 DCM (50 mL)與水(50 mL)稀釋混合物，出現深色殘質。分層，且殘質與有機相合併，及濃縮。在粗製混合物中添加 10% MeOH 之 DCM 溶液，且過濾收

集所得固體，使用 DCM 潤洗。在濃縮之濾液中再次添加 10% MeOH 之 DCM 溶液，且過濾收集所得固體，及使用 DCM 潤洗。合併兩批固體，產生標題化合物 (559 mg, 0.82 mmol, 22%產率)之橙色固體。 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ(ppm) 12.86 (br. s., 1H), 8.19 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.93-8.05 (m, 3H), 7.86 (t, J=6.3 Hz, 1H), 7.72 (dd, J=8.4, 1.3 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.29-7.40 (m, 3H), 7.25 (d, J=8.6 Hz, 2H), 6.83 (d, J=8.6 Hz, 2H), 6.62 (s, 1H), 5.65-5.75 (m, 1H), 5.49-5.58 (m, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.75 (d, J=5.1 Hz, 2H), 4.58 (q, J=7.1 Hz, 2H), 4.05 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.31 (t, J=7.1 Hz, 3H); LCMS (LCMS 方法 D): Rt = 0.98, $[M+H]^+$ = 682.5

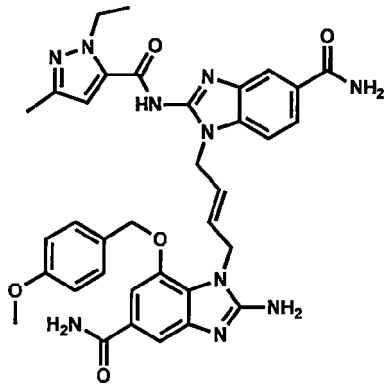
步驟 3：(E)-1-(4-((2-胺基-4-胺甲醯基-6-((4-甲氧基苯甲基)氧)苯基)胺基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺



在含(E)-1-(4-((4-胺甲醯基-2-((4-甲氧基苯甲基)氧)-6-硝基苯基)胺基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺 (557 mg, 0.817 mmol)之 DMF(10 mL)中添加氫氧化銨(1.136 mL, 8.17 mmol)後，滴加亞硫酸氫鈉(837 mg, 4.09 mmol)之水溶液(5 mL)。於室溫下 1 小時後，使用 EtOAc 與水稀釋反應。使用 EtOAc 萃取水溶液，合併之有機相使用飽和 NH_4Cl 與鹽水洗滌，及濃縮，產生標題化合物 (335 mg, 0.51 mmol, 57%產率)之橙色固體。 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ(ppm) 12.85 (br. s., 1H), 8.00 (s, 2H), 7.75 (dd, J=8.4, 1.5 Hz, 1H),

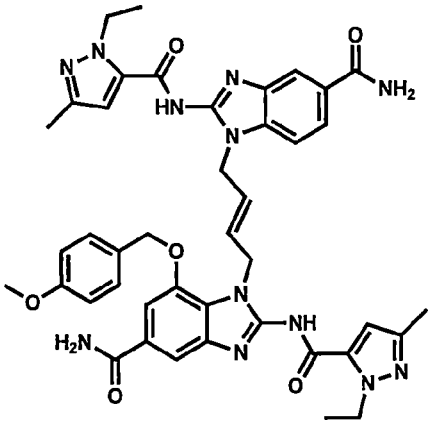
7.66 (br. s., 1H), 7.36 (br. s., 2H), 7.25-7.31 (m, 4H), 7.03 (br. s., 1H), 6.83-6.91 (m, 4H), 6.64 (s, 1H), 5.75-5.84 (m, 1H), 5.64-5.73 (m, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.78 (d, J=5.1 Hz, 2H), 4.69 (br. s., 2H), 4.59 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.91 (t, J=7.0 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.56 (br. m., 2H), 2.17 (s, 3H), 1.32 (t, J=7.1 Hz, 3H); LCMS (LCMS 方法 D): Rt = 0.76, $[M+H]^+$ = 652.5

步驟 4：(E)-2-胺基-1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-7-((4-甲氧基苯甲基)氧)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺 二氫溴酸鹽



在含 (E)-1-(4-((2-胺基-4-胺甲醯基-6-((4-甲氧基-苯甲基)氧)苯基)胺基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺 (333 mg, 0.460 mmol)之 MeOH(3 mL) 懸浮液中添加溴化氰(97 mg, 0.920 mmol)，且於室溫下攪拌反應 2 小時。過濾收集所得固體，使用 MeOH 潤洗，產生標題化合物 (235 mg, 0.28 mmol, 58%產率)之淡橙色固體。 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ(ppm) 13.07 (br. s., 1H), 12.90 (s, 1H), 8.70 (br. s., 1H), 8.09 (br. s., 1H), 7.98-8.04 (m, 2H), 7.73 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.51 (s, 2H), 7.46 (br. s., 1H), 7.32-7.40 (m, 2H), 7.21 (d, J=8.6 Hz, 2H), 6.77 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.54 (s, 1H), 5.83-5.92 (m, 1H), 5.53-5.62 (m, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.79 (s, 2H), 4.78 (s, 2H), 4.53 (q, J=7.2 Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.27 (t, J=7.1 Hz, 3H); LCMS (LCMS 方法 D): Rt = 0.72, $[M+H]^+$ = 677.5

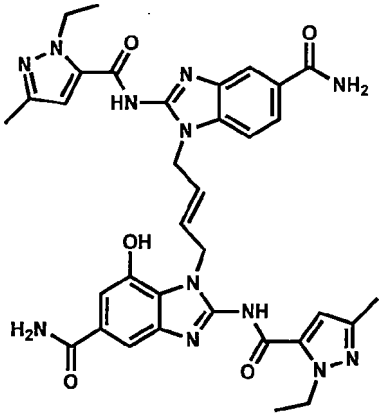
步驟 5： (E)-1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-((4-甲氧基苯甲基)氧)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺



取含 1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸(51.4 mg, 0.333 mmol)與 CDI (63.1 mg, 0.389 mmol)之 DMF(3 mL)溶液於 60°C 下攪拌 10 分鐘，然後添加 (E)-1-(4-(2-胺基-5-胺甲醯基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-((4-甲氧基苯甲基)氧)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺 二氫溴酸鹽 (233 mg, 0.278 mmol)與 DIPEA (0.194 mL, 1.111 mmol)。於 90°C 下加熱 4 小時後，再加 CDI (20 mg)與 1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸(20 mg)，繼續加熱 1.5 小時。冷卻至 RT 後，在攪拌時添加小冰塊，滴加水(5 mL)。過濾收集所得固體，使用水潤洗，產生標題化合物 (225 mg, 0.27 mmol, 95%產率)之淡褐色固體。 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ(ppm) 12.88 (br. s., 2H), 8.00 (m, 2H), 7.64-7.72 (m, 2H), 7.46 (br. s., 1H), 7.29-7.42 (m, 3H), 7.20 (d, J=7.9 Hz, 2H), 6.75 (d, J=7.6 Hz, 2H), 6.54 (s, 2H), 5.94 (m, 1H), 5.49 (m, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.85 (br. s., 2H), 4.78 (br. s., 2H), 4.53 (br. m., 4H), 3.65 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.22-1.33 (m, 6H); LCMS (LCMS 方法 F): Rt = 2.27 min, $[M+H]^+$ = 813.9

實例 16

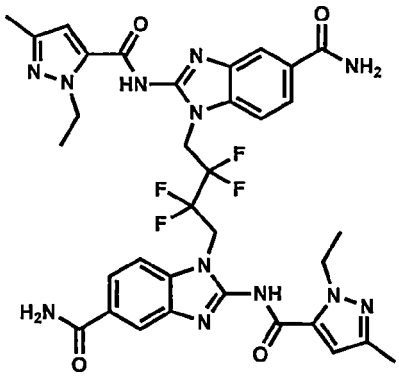
(*E*)-1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-羥基-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺 二鹽酸鹽

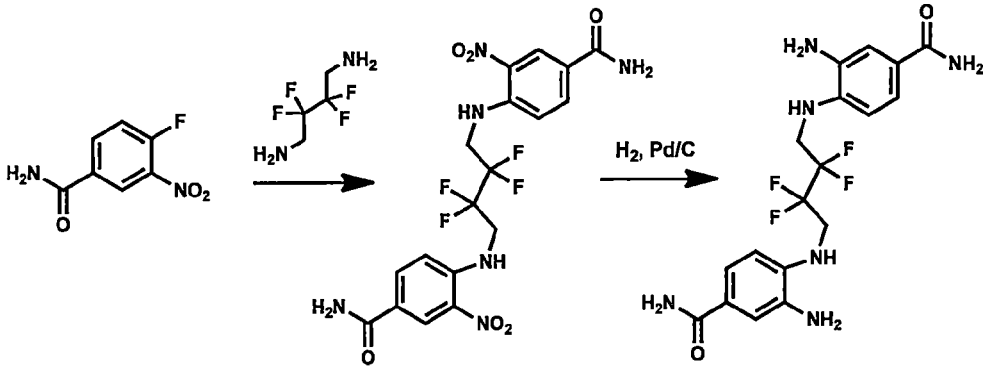


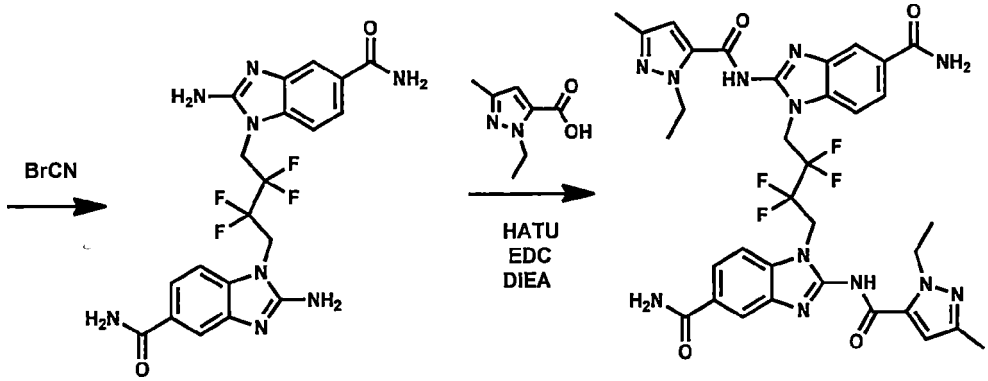
在含(*E*)-1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]-咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-((4-甲氧基-苯甲基)氧)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺 (210 mg, 0.258 mmol)之二噁烷(2 mL)中添加 4N HCl 之二噁烷溶液(0.258 mL, 1.03 mmol)。於室溫下 30 min 後，加熱反應至 50°C 18 小時。再加 4N HCl 之二噁烷溶液(0.2 mL)，再加熱 5 hr 後，反應冷卻，且過濾收集所得固體，及使用 DCM 潤洗，產生標題化合物 (168 mg, 0.219 mmol, 81%產率)之淡黃褐色固體。 ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4)δppm 8.01 (d, *J*=1.3 Hz, 1 H), 7.82 (dd, *J*=8.5, 1.6 Hz, 1 H), 7.49 - 7.55 (m, 2 H), 7.29 (d, *J*=1.5 Hz, 1 H), 6.68 (s, 1 H), 6.58 (s, 1 H), 6.08- 6.18 (m, 1 H), 5.89 - 5.99 (m, 1 H), 5.30 (d, J=5.6 Hz, 2 H), 4.98-5.04 (m, 2 H), 4.65 (dq, *J*=14.6, 7.2 Hz, 4 H), 2.23 (s, 3 H), 2.20 (s, 3 H), 1.37 - 1.46 (m, 6 H); LCMS (LCMS 方法 F): Rt = 1.73 min, $[M+H]^+$ = 693.4

實例 17

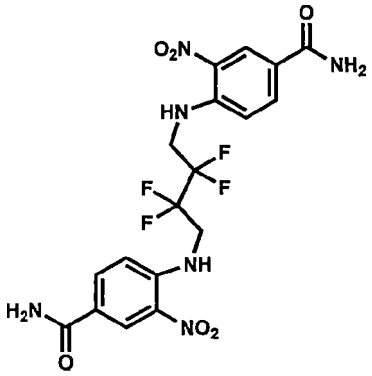
1,1'-(2,2,3,3-四氟丁烷-1,4-二基)雙(2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺)







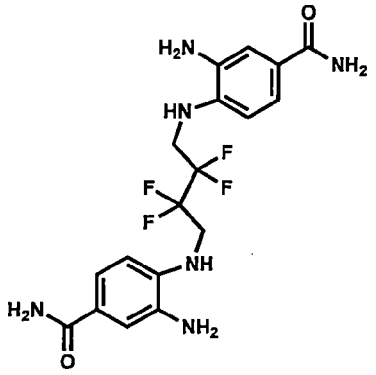
步驟1：4,4'-((2,2,3,3-四氟丁烷-1,4-二基)雙(脲二基))雙(3-硝基苯甲醯胺)



以5分鐘時間，在室溫之含2,2,3,3-四氟丁烷-1,4-二胺（中間物4) (1.25

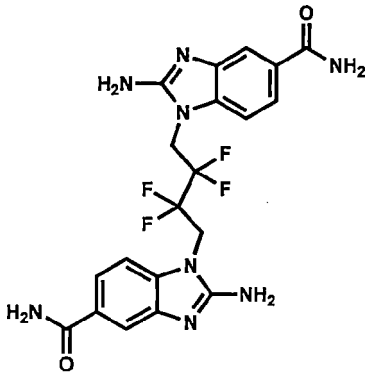
g, 7.81 mmol)、與碳酸鉀 (3.24 g, 23.4 mmol)之 DMF(50 mL)中添加 4-氟-3-硝基苯甲醯胺(3.59 g, 19.5 mmol)，且攪拌反應一夜。加水中止混合物之反應，且過濾收集所得固體，使用MeOH磨製，產生標題化合物 (600 mg, 1.23 mmol, 16%產率)之黃色固體。LCMS (LCMS 方法 A): Rt = 1.367 min, $[M+H]^+$ = 489.0

步驟2：4,4'-((2,2,3,3-四氟丁烷-1,4-二基)雙(脲二基))雙(3-胺基苯甲醯胺)



取含 4,4'-((2,2,3,3-四氟丁烷-1,4-二基)雙(脲二基))雙(3-硝基苯甲醯胺) (1.15 g, 2.36 mmol)與碳載 Pd(0.251 g, 2.36 mmol)之 MeOH(100 mL)於 H_2 與 30°C 下攪拌一夜。反應過濾，及取濾液 濃縮，產生標題化合物 (250 mg, 0.584 mmol, 25%產率)。LCMS (LCMS 方法 A): Rt = 1.165 min, $[M+H]^+$ = 429.1

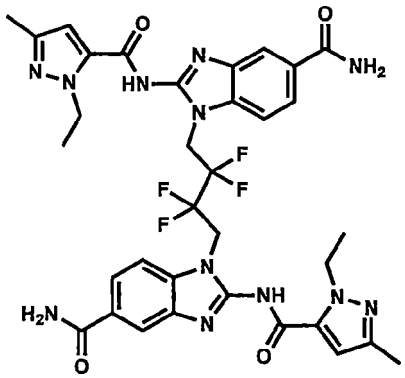
步驟3：1,1'-(2,2,3,3-四氟丁烷-1,4-二基)雙(2-胺基-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺)



在含 4,4'-((2,2,3,3-四氟丁烷-1,4-二基)雙(脲二基))雙(3-胺基苯甲醯胺) (20 mg, 0.047 mmol)之 MeOH(1 mL)與水(2 mL)中添加溴化氰(29.7 mg, 0.280 mmol)，且於 30°C 下攪拌反應一夜。真空排除 MeOH，且過濾收集所得固體，產生標題化合物 (15 mg, 0.031 mmol, 67%產率)。LCMS (LCMS

方法 A): Rt = 0.629 min, $[M+H]^+$ = 479.0

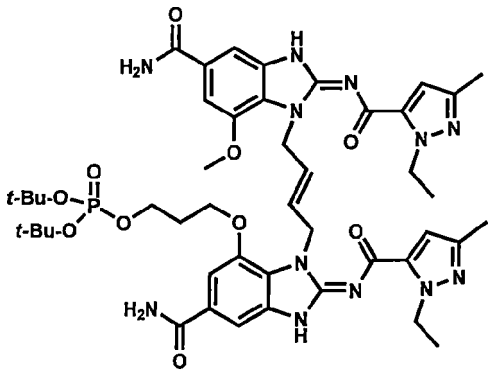
步驟 4：1,1'-(2,2,3,3-四氟丁烷-1,4-二基)雙(2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺)

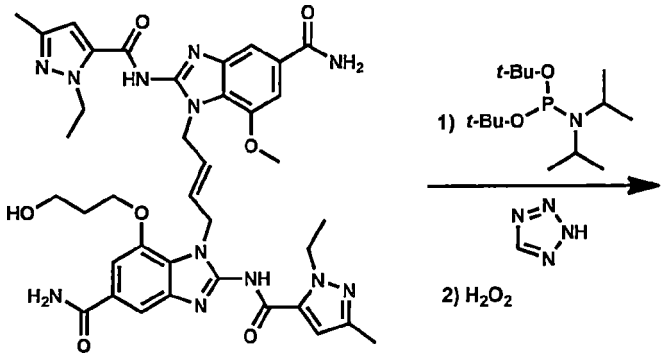


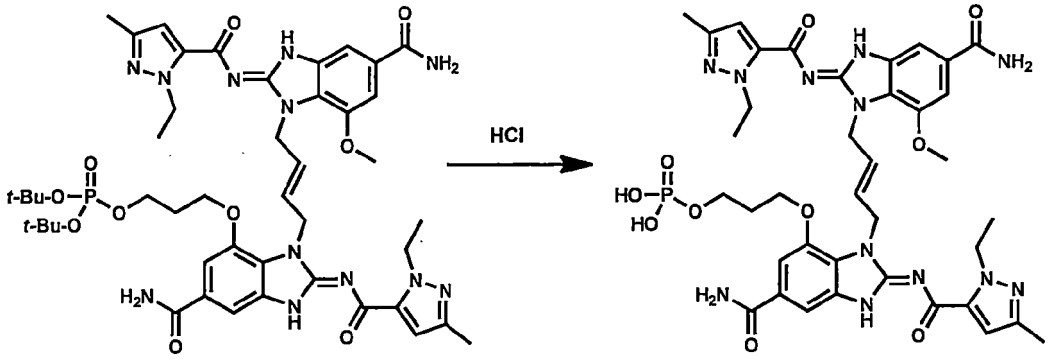
在室溫之含 HATU (763 mg, 2.01 mmol)與 1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸(227 mg, 1.47 mmol)之 DMF(20 mL)中，一次添加全量之 EDC (385 mg, 2.01mmol)、1,1'-(2,2,3,3-四氟丁烷-1,4-二基)雙(2-胺基-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺) (320 mg, 0.667 mmol)與 DIEA (0.467 mL, 2.68 mmol)。加熱反應至 70°C 下 12 hr，濃縮，及純化，產生標題化合物 (8 mg, 0.01 mmol, 2%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δppm 13.05 (s, 2 H), 8.01 (d, *J*=8.6 Hz, 4 H), 7.81 (d, *J*=8.2 Hz, 2 H), 7.53 (d, *J*=8.3 Hz, 2 H), 7.38 (s, 2 H), 6.73 (s, 2 H), 5.32 (t, *J*=16.0 Hz, 4 H), 4.59 (dd, *J*=14.0, 6.9 Hz,4 H), 2.06 (s, 6 H), 1.33 (t, *J*=7.1 Hz, 6 H); LCMS (LCMS 方法 A): Rt = 1.367 min, $[M+H]^+$ = 751.1

實例18

(3-(((*Z*)-6-胺甲醯基-3-((*E*)-4-((*Z*)-5-胺甲醯基-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亞胺基)-7-甲氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亞胺基)-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-4-基)氧)丙基)磷酸二-第三丁基酯



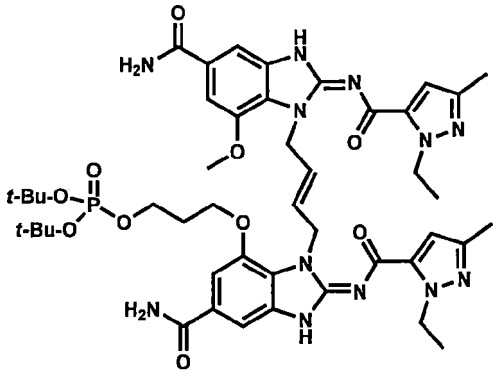




實例 18

實例 19

(3-(((*Z*)-6-胺甲醯基-3-((*E*)-4-((*Z*)-5-胺甲醯基-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亞胺基)-7-甲氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亞胺基)-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-4-基)氧)丙基)磷酸二-第三丁基酯

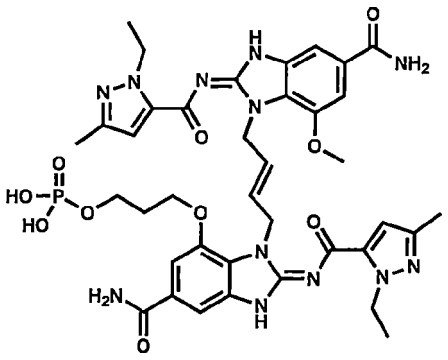


取含(*E*)-1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-(3-羥基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺(1.00 g, 1.28 mmol)與0.45 M 2H-四唑之乙腈溶液(14.2 mL, 6.40 mmol)之DMF(5 mL)懸浮液於旋轉蒸發器上濃縮排除乙腈。所得含於 DMF 中之非均相混合物冷卻至 0°C 後，添加含二異丙基亞胺基磷酸二-第三丁基酯(1.617 mL, 5.12 mmol)之 5 mL DMF 溶液。添加後，溶液立即轉變成均相，但於室溫下再攪拌反應 2 小時即恢復成不均相。降低溫度至 0°C，添加 H_2O_2 (30%Wt 之水溶液，2.62 mL, 25.6 mmol)。攪拌 20 min 後，再加 10 eq 之 H_2O_2，且攪拌反應至均相為止(30 min)。取一份 2 mL $NaHCO_3$ 與 $Na_2S_2O_3$ 水溶液(0.4M $NaHCO_3$ 溶液，2M $Na_2S_2O_3$ 溶液)加至 200 mL 水。當將反應混合物倒至此溶液中時，即出現沉澱物。隨後於濾器上收集沉澱物，溶於 200 mL THF，經 $MgSO_4$ 脫水，及濃縮，產生標題化合物之灰白色固體(1.1 g, 1.13 mmol, 88% yield. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δppm 12.8 (s, 2 H), 10.2 (s, 1H), 7.98 (m, 2H), 7.65 (d, *J*=2.5 Hz, 2H), 7.34 (m, 4H), 6.51 (d, *J*=2.5 Hz, 2H), 5.83 (m, 2H), 4.91 (m, 4H), 4.52 (m, 4H), 4.09 (m, 2H), 3.93 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.60 (m, 2H), 2.11 (s, 6H), 1.90 (m, 2H), 1.76 (m, 2H), 1.4-1.3 (m, 18H, 1.27 (m, 6H); LCMS (LCMS 方法 I): Rt = 1.09 min, $[M+H]^+$ = 973.3

實例 19

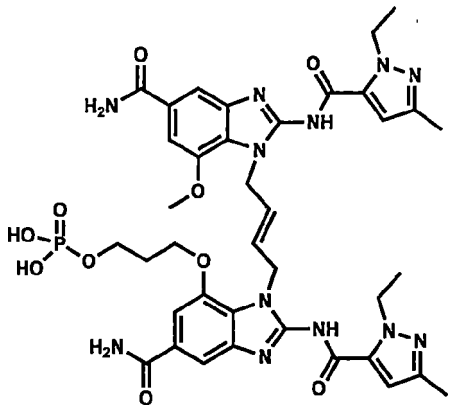
二氫磷酸 3-(((*Z*)-6-胺甲醯基-3-((*E*)-4-((*Z*)-5-胺甲醯基-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亞胺基)-7-甲氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亞胺基)-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪

唑-4-基)氧)丙基酯

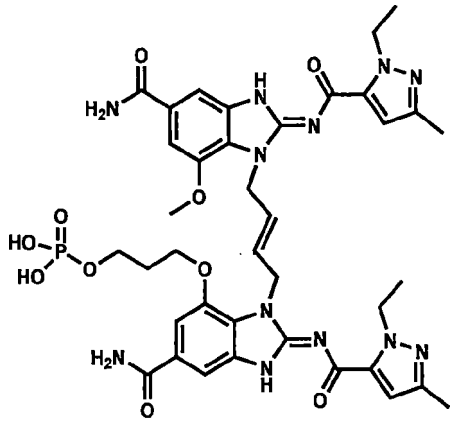


於室溫下，在懸浮於二噁烷(1 mL)中之(3-(((*Z*)-6-胺甲醯基-3-((*E*)-4-((*Z*)-5-胺甲醯基-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亞胺基)-7-甲氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亞胺基)-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-4-基)氧)-丙基)磷酸二-第三丁基酯(18 mg, 0.018 mmol)中添加4N HCl之二噁烷溶液(0.028 mL, 0.11 mmol)。立即有一些沉澱物形成。攪拌反應2 h，再加4N HCl之二噁烷溶液(0.028 mL, 0.11 mmol)。2 hr後，反應置入冷凍庫中，16 hr後，使用乙醚稀釋反應。使用濃氫氧化銨調整混合物至pH 2~3。過濾收集沉澱物，及使用醚洗滌，產生標題化合物 (15 mg, 0.017 mmol, 92%產率)之白色固體。 ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6)δppm 12.85 (br s, 1H), 8.02 (br, d, *J*=6.6 Hz, 2 H), 7.65 (d, *J*=5.7 Hz, 2 H), 7.35 - 7.41 (m, 2 H), 7.34 (br. d, *J*=10.6 Hz, 2 H), 6.51 (d, *J*=12.8 Hz, 2 H), 5.74 - 5.89 (m, 2 H), 4.92 (br. dd, *J*=12.0, 4.9 Hz, 4 H), 4.50 (quin, *J*=7.0 Hz, 4 H), 4.10 (br. t, *J*=6.1 Hz, 2 H), 3.91 - 3.94 (m, 2 H), 3.75 (s, 3 H), 2.10 (d, *J*=3.1 Hz, 6 H), 1.84 - 1.93 (m, 2 H), 1.22 - 1.28 (m, 6 H); LCMS (LCMS方法I): Rt = 0.68 min, $[M+H]^+$ = 861.2

採用上述製程製備之化合物可能呈其互變異構形或一種異構形，例如：呈二氫磷酸(E)-3-((5-胺甲醯基-1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-7-基)氧)丙基酯

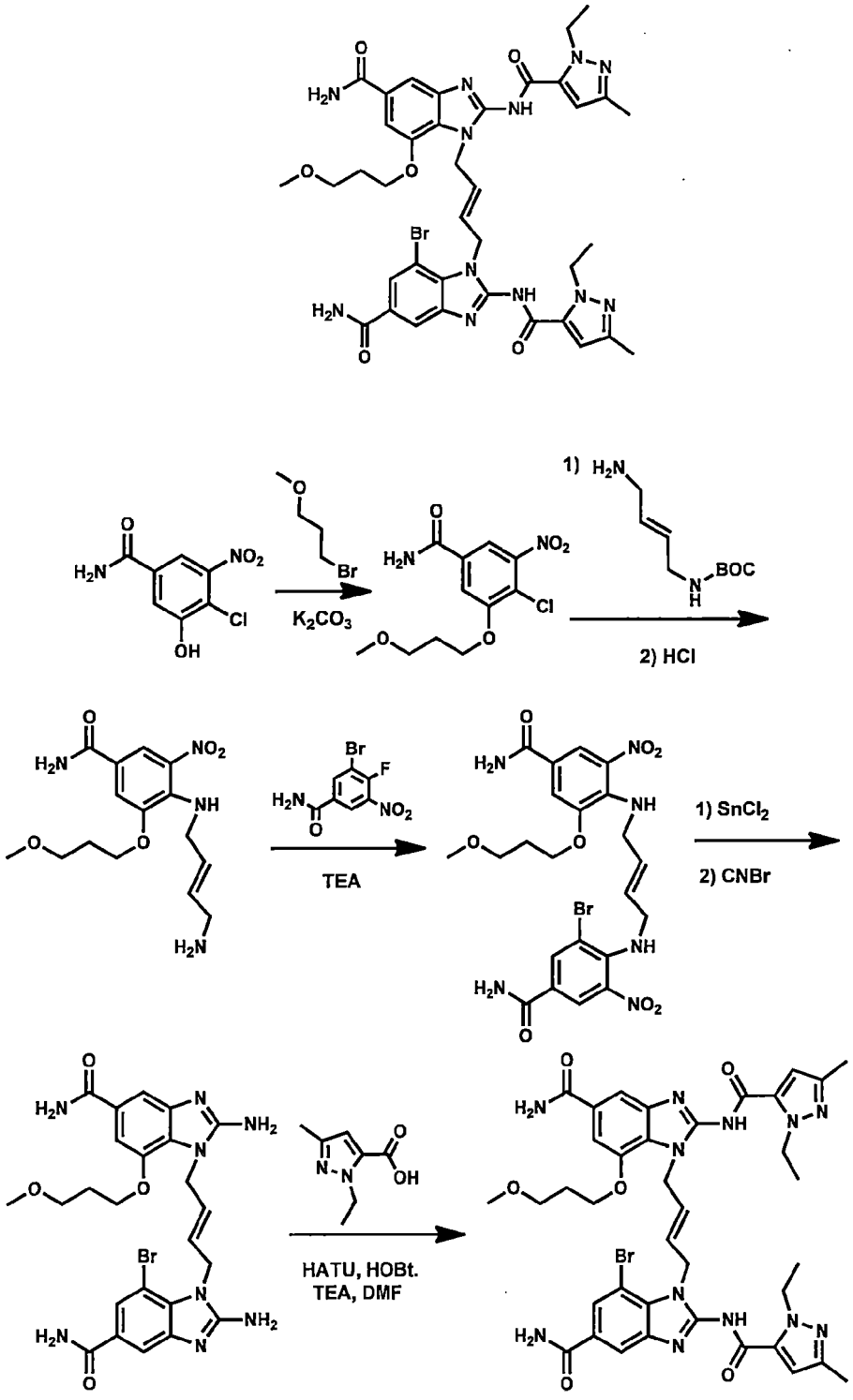


或二氫磷酸3-(((*E*)-6-胺甲醯基-3-((*E*)-4-((*E*)-5-胺甲醯基-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亞胺基)-7-甲氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亞胺基)-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-4-基)氧)丙基酯

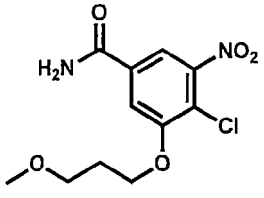


實例 20

步驟8：(*E*)-7-溴-1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-(3-甲氧基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺

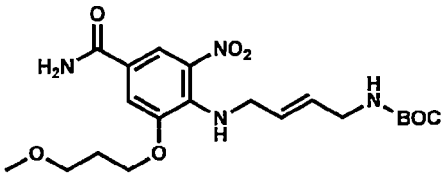


步驟1：4-氯-3-(3-甲氧基丙氧基)-5-硝基苯甲醯胺



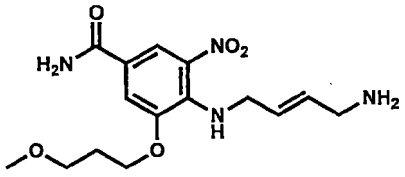
在含 4-氯-3-羥基-5-硝基苯甲醯胺(1.00 g, 4.62 mmol)之 DMF(15 mL)懸浮液中添加 1-溴-3-甲氧基丙烷 (1.06 g, 6.93 mmol)與 K_2CO_3 (1.91 mg, 13.9 mmol)。反應混合物於 60°C 之密封管中攪拌。3 hr 後，反應冷卻至 RT，及倒至水中。過濾收集所得淡黃色沉澱物，及使用乙醚洗滌，產生標題化合物 (1.1 g, 3.8 mmol, 83%產率)。LCMS (LCMS 方法 D): Rt = 0.84 min, $[M+H]^+$ = 289.0

步驟2：(*E*)- (4-((4-胺甲醯基-2-(3-甲氧基丙氧基)-6-硝基苯基)胺基)丁-2-烯-1-基)胺甲酸第三丁基酯



在含 4-氯-3-甲氧基-5-硝基苯甲醯胺(1.50 g, 6.50 mmol)之 EtOH (25 mL) 懸浮液中添加(*E*)-(4-胺基丁-2-烯-1-基)胺甲酸第三丁基酯(1.45 g, 7.81 mmol)與 DIEA (3.41 mL, 19.5 mmol)。於 120°C 之密封管中加熱反應一夜，使其冷卻至 RT。過濾收集所得橙色沉澱物，及使用 EtOH 洗滌，產生標題化合物 (2.1 g, 5.5 mmol, 85%產率)。LCMS (LCMS 方法 D): Rt = 0.96 min, $[M+H]^+$ = 439.2

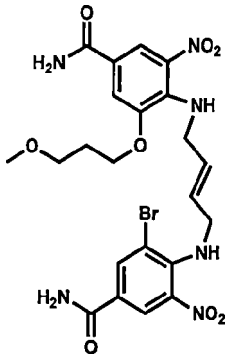
步驟3：(*E*)-4-((4-胺基丁-2-烯-1-基)胺基)-3-(3-甲氧基丙氧基)-5-硝基苯甲醯胺二鹽酸鹽



在含(*E*)- (4-((4-胺甲醯基-2-(3-甲氧基丙氧基)-6-硝基苯基)胺基)丁-2-烯-1-基)胺甲酸第三丁基酯(1.43 g, 3.26 mmol)之二噁烷(10 mL)中添加 4N HCl 之二噁烷溶液(12.2 mL, 48.9 mmol)。於室溫下 1 hr 後，反應濃縮，且殘質使用乙醚磨製，產生標題化合物 (1.3 g, 3.1 mmol, 96%產率)。LCMS

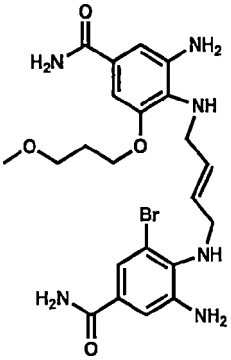
(LCMS 方法 D): Rt = 0.52 min, $[M+H]^+$ = 339.2

步驟4：(*E*)-3-溴-4-((4-((4-胺甲醯基-2-(3-甲氧基丙氧基)-6-硝基苯基)胺基)丁-2-烯-1-基)胺基)-5-硝基苯甲醯胺



在含(*E*)-4-((4-胺基丁-2-烯-1-基)胺基)-3-(3-甲氧基丙氧基)-5-硝基苯甲醯胺二鹽酸鹽(361 mg, 0.878 mmol)之 DMF(5 mL)溶液中添加 3-溴-4-氟-5-硝基苯甲醯胺(220 mg, 0.836 mmol)與 TEA (0.47 mL, 3.4 mmol)。於室溫下攪拌一夜後，添加水(20 mL)，且過濾收集所得淡褐色固體，產生標題化合物 (475 mg, 0.719 mmol, 86%產率)。LCMS (LCMS 方法 D): Rt = 0.91 min, $[M+H]^+$ = 583.2

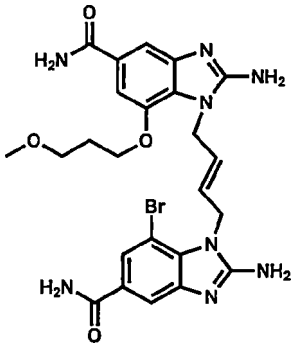
步驟5：(*E*)-3-胺基-4-((4-((2-胺基-4-胺甲醯基-6-(3-甲氧基丙氧基)苯基)胺基)丁-2-烯-1-基)胺基)-5-溴苯甲醯胺



在含(*E*)-3-溴-4-((4-((4-胺甲醯基-2-(3-甲氧基丙氧基)-6-硝基苯基)胺基)丁-2-烯-1-基)胺基)-5-硝基苯甲醯胺(400 mg, 0.585 mmol)之 conc. aq 12M HCl (5 mL, 60 mmol)溶液中添加氯化亞錫(II)(665 mg, 3.51 mmol)。於室溫下 5 min 後，添加 6N aq NaOH 以中和反應，且過濾收集所得固體，

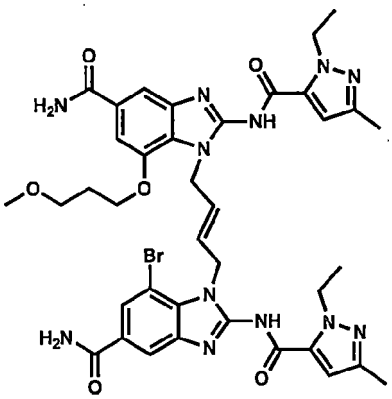
產生標題化合物 (150 mg, 0.288 mmol, 49%產率)。LCMS (LCMS 方法 D): Rt = 0.55 min, $[M+H]^+$ = 521.2

步驟6：(*E*)-2-胺基-1-(4-(2-胺基-5-胺甲醯基-7-(3-甲氧基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-7-溴-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺



在含(*E*)-3-胺基-4-((4-((2-胺基-4-胺甲醯基-6-(3-甲氧基丙氧基)苯基)胺基)丁-2-烯-1-基)胺基)-5-溴苯甲醯胺(150 mg, 0.288 mmol)之 MeOH(3 mL)與 DMSO(1 mL)溶液中添加溴化氰(183 mg, 1.73 mmol)。於室溫下攪拌反應混合物一夜，此期間有固體沉澱析出。過濾收集此固體，產生粗製標題化合物 (120 mg, 0.210 mmol, 73%產率)。LCMS (LCMS 方法 D): Rt = 0.47 min, $[M+H]^+$ = 573.2

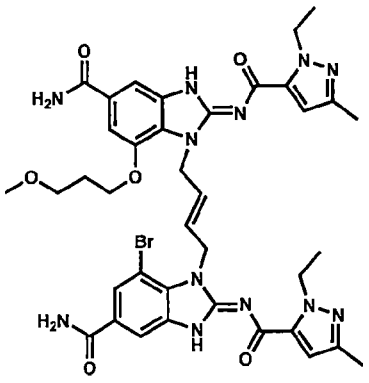
步驟8：(*E*)-7-溴-1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-(3-甲氧基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺



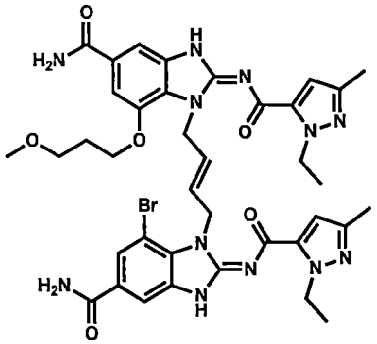
在含 1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸(97 mg, 0.63 mmol)之 DMF(2 mL)中添加 HATU (240 mg, 0.630 mmol)與 HOBt (48 mg, 0.32 mmol)。於室溫下

15 min 後，依序添加 TEA (0.18 mL, 1.3 mmol)與(*E*)-2-胺基-1-(4-(2-胺基-5-胺甲醯基-7-(3-甲氧基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-7-溴-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺 (120 mg, 0.210 mmol)。攪拌一夜後，添加水(5 mL)，且過濾收集所得淡黃色沉澱物。此粗產物經矽膠純化(Isco Rf 25 g 管柱，使用 0 -20% MeOH 之 DCM 溶液溶離)，產生標題化合物 (45 mg, 0.050 mmol, 24%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δppm 13.06 (br. s., 1 H), 12.83 (br. s., 1 H), 8.07 (br. s., 1 H), 8.00 (d, *J*=8.62 Hz, 2 H), 7.88 - 7.96 (m, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.47 (br. s., 1 H), 7.28 - 7.39 (m, 2 H), 6.49 - 6.59 (m, 2 H), 5.70 - 5.92 (m, 2 H), 5.09 (br. s., 2 H), 4.93 (br. s., 2 H), 4.44 - 4.60 (m, 4 H), 4.03 (t, *J*=6.46 Hz, 2 H), 3.23 - 3.30 (m, 2 H), 3.14 (s, 3 H), 2.11 (d, *J*=12.17 Hz, 6 H), 1.71 - 1.83 (m, 2 H), 1.27 (q, *J*=7.10 Hz, 6 H); LCMS (LCMS 方法 D): Rt = 0.96 min, $[M/2+H]^+$ = 422.1

採用上述製程製備之化合物可能呈其互變異構形或一種異構形，例如：呈(E)-7-溴-1-((E)-4-((E)-5-胺甲醯基-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亞胺基)-7-(3-甲氧基丙氧基)-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亞胺基)-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺

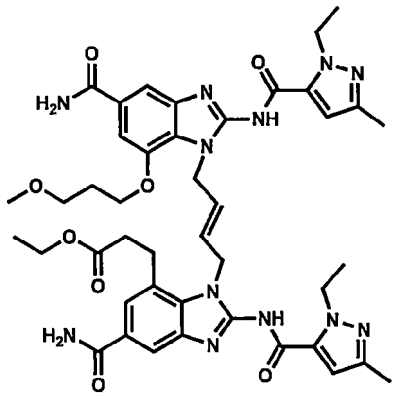


或(Z)-7-溴-1-((E)-4-((Z)-5-胺甲醯基-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亞胺基)-7-(3-甲氧基丙氧基)-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亞胺基)-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺



實例21

步驟9：(*E*)-3-(5-胺甲醯基-1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-(3-甲氧基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-7-基)丙酸乙基酯

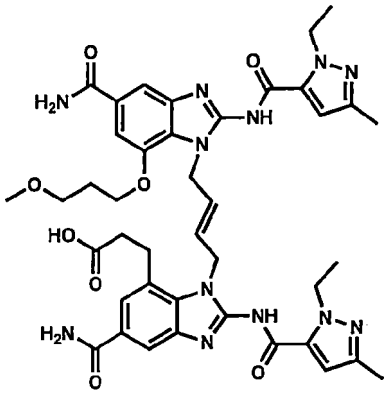


取含(E)-7-溴-1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-(3-甲氧基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H 吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺 (50 mg, 0.059 mmol)、Pd(amphos)Cl_2 (20 mg, 0.028 mmol)與(3-乙氧基-3-側氧基丙基)鋅(II)溴化物(1.5 ml, 0.750 mmol)混合物於 100°C 之微波中加熱。15 min 後，反應冷卻，濃縮，且粗產物經逆相 HPLC 純化 (Gilson HPLC (CH_3CN/H_2O 10 至 60%)，產生標題化合物 (20 mg, 0.023 mmol, 38.2%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4)δppm 7.85 (d, *J*=1.52 Hz, 1 H), 7.59 (d, *J*=1.01 Hz, 1 H), 7.54 (d, *J*=1.52 Hz, 1 H), 7.32 (d, *J*=1.01 Hz, 1 H), 6.61 (d, *J*=7.10 Hz, 2 H), 5.92 (d, *J*=15.72 Hz, 1 H), 5.61 - 5.77 (m, 1 H), 4.99 - 5.23 (m, 4 H), 4.50 - 4.69 (m, 4 H), 4.08 (t, *J*=6.34 Hz, 2 H), 4.00 (q, *J*=7.18 Hz, 2 H), 3.41 (t, *J*=6.21

Hz, 2 H), 3.28 (s, 3 H), 3.12 (t, *J*=7.86 Hz, 2 H), 2.53 - 2.65 (m, 2 H), 2.22 (s, 6 H), 1.85 (quin, *J*=6.27 Hz, 2 H), 1.24 - 1.47 (m, 9 H), 1.15 (t, *J*=7.10 Hz, 3 H); LCMS (LCMS 方法 K): Rt = 0.87 min, $[M+H]^+$ = 865.2

實例 22

步驟10: 乙基 (*E*)-3-(5-胺甲醯基-1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-(3-甲氧基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-7-基)丙酸

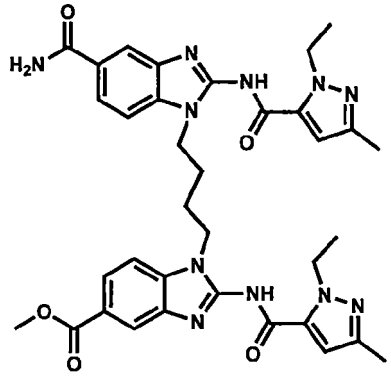


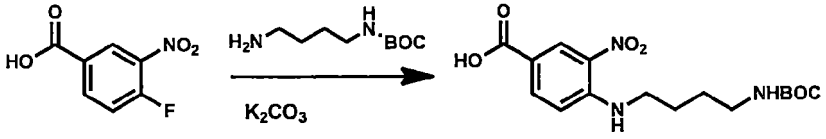
在含(*E*)- 3-(5-胺甲醯基-1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-(3-甲氧基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-7-基)丙酸乙基酯 (15 mg, 0.014 mmol, 實例 21)之 THF (0.3 mL)中添加 1M aq LiOH (0.042 mL, 0.042 mmol)之水溶液(0.3 mL)。於室溫下 1 hr 後，真空排除 THF，添加 5N aq HCl 以中和反應。過濾收集所得白色固體，此粗產物經 HPLC 純化(Gilson, Sunfire C18 OBD 30 x 100mm 管柱，使用梯度 10-60%乙腈(0.1%TFA)/水(0.1%TFA)，流速 30 mL/min.，梯度時間：15 min.)，產生標題化合物 (2.4 mg, 3 μmol, 20%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4)δppm 7.86 (d, *J*=1.52 Hz, 1 H), 7.58 (dd, *J*=3.55, 1.27 Hz, 2 H), 7.31 (d, *J*=1.01 Hz, 1 H), 6.60 (d, *J*=5.83 Hz, 2 H), 5.92 (d, *J*=15.46 Hz, 1 H), 5.69 (d, *J*=15.46 Hz, 1 H), 5.12 (br. s., 2 H), 5.06 (d, *J*=4.82 Hz, 2 H), 4.60 (dq, *J*=14.61, 7.21 Hz, 4 H), 4.09 (t, *J*=6.46 Hz, 2 H), 3.42 (t, *J*=6.08 Hz, 2 H), 3.28 (s, 3 H), 3.09 - 3.18 (m, 2 H), 2.56 - 2.65 (m, 2 H), 2.21 (d, *J*=4.82 Hz, 6 H), 1.86 (t, *J*=6.21 Hz, 2 H),

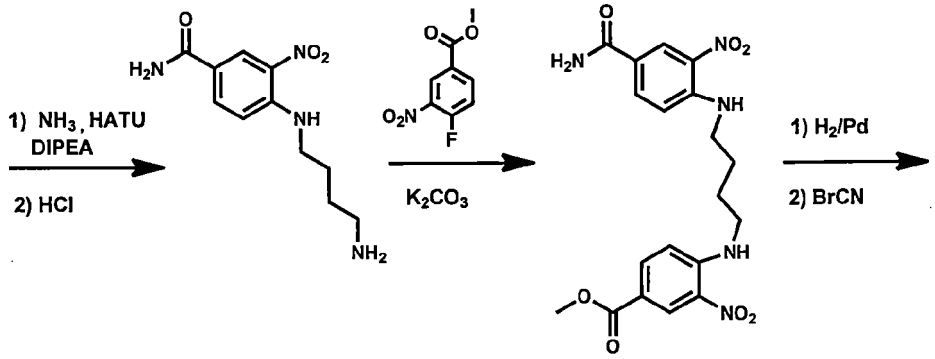
1.35 (dt, *J*=12.42, 7.10 Hz, 6 H); LCMS (LCMS 方法 D): Rt = 1.90 min, $[M+H]^+$ = 838.0

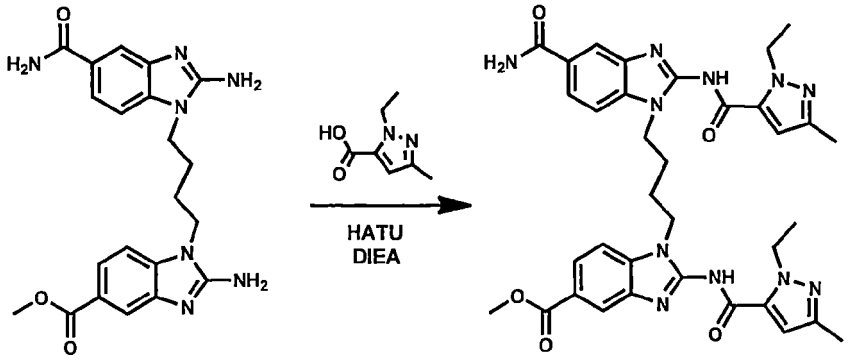
實例 23

1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧酸甲基酯，雙三氟乙酸鹽

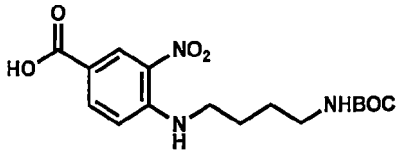






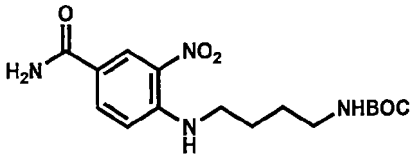


步驟1：4-((4-((第三丁氧基羰基)胺基)丁基)胺基)-3-硝基苯甲酸鹽酸鹽



在室溫之含(4-胺基丁基)胺甲酸第三丁基酯(4.00 g, 21.3 mmol)與碳酸鉀(8.81 g, 63.7 mmol)之 DMSO (70.8 ml)中添加 4-氟-3-硝基苯甲酸(3.93 g, 21.3 mmol)。加熱反應至 80°C 18 hr，冷卻至 RT，使用 EtOAc 與水稀釋。激烈攪拌混合物，小心添加 HCl 調整至 pH 5。單離有機層，使用水與鹽水洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾，及濃縮，產生粗製標題化合物 (11.86 g, 21.3 mmol，全產率)之黃色非晶形固體，其未進一步純化即使用。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.89 (br. s., 1 H), 8.63 (d, *J*=2.02 Hz, 1 H), 8.50 - 8.60 (m, 1 H), 7.97 (d, *J*=9.09 Hz, 1 H), 7.16 (d, *J*=9.35 Hz, 1 H), 6.88 (br. s., 1 H), 3.44 (q, *J*=6.57 Hz, 2 H), 3.38 (br. s., 1 H), 2.98 (d, *J*=6.06 Hz, 2 H), 1.61 (d, *J*=6.57 Hz, 2 H), 1.43 - 1.54 (m, 2 H), 1.39 (s, 9 H); LCMS (LCMS 方法 C): Rt = 0.91 min, $[M+H]^+$ = 354.1

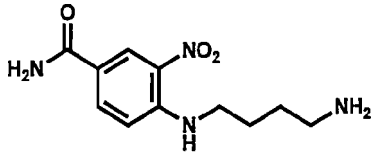
步驟2： (4-((4-胺甲醯基-2-硝基苯基)胺基)丁基)胺甲酸第三丁基酯



在室溫之含 4-((4-((第三丁氧基羰基)胺基)丁基)胺基)-3-硝基苯甲酸鹽酸鹽(10.7 g, 27.4 mmol)與 HATU (12.5 g, 32.9 mmol)之 DCM 溶液 (91 ml)中添加 DIEA (10.5 ml, 60.3 mmol)後，添加 7 M 氨之 MeOH 溶液(7.83 ml, 54.8 mmol)。3 hr 後，過濾收集所得黃色固體，使用 DCM 洗滌，產生標題化合物 (8.52 g, 21.8 mmol, 79%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.41 (t, *J*=5.68 Hz, 1 H), 8.34 (dd, *J*=4.04, 1.26 Hz, 1 H), 8.13 (dd, *J*=8.34, 1.26 Hz, 1 H), 7.31 (br. s., 2 H), 7.07 - 7.15 (m, 1 H), 3.39 - 3.46 (m, 2 H), 3.36 (br. s., 1 H), 2.97 (q, *J*=6.57 Hz, 2 H), 1.55 - 1.67 (m, 2 H), 1.42 -

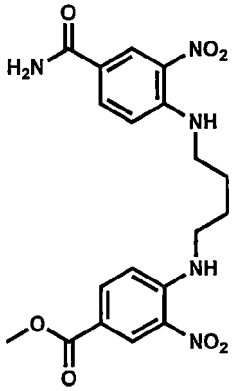
1.53 (m, 2 H), 1.38 (s, 9 H); LCMS (LCMS 方法 C): Rt = 0.84 min, $[M+H]^+$ = 353.1

步驟3：4-((4-胺基丁基)胺基)-3-硝基苯甲醯胺二鹽酸鹽



在室溫之含(4-((4-胺甲醯基-2-硝基苯基)胺基)丁基)胺甲酸第三丁基酯(4.42 g, 12.6 mmol)之二噁烷溶液(126 ml)中添加 4 M HCl 之二噁烷溶液(62.8 ml, 251 mmol)。24 hr 後，反應濃縮，，產生標題化合物 (4.08 g, 11.9 mmol, 95%產率)之黃色-橙色固體。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.78 (dd, *J*=4.42, 1.39 Hz, 1 H), 8.68 (d, *J*=2.02 Hz, 1 H), 8.55 (dd, *J*=8.34, 1.52 Hz, 1 H), 8.03 (dd, *J*=9.09, 2.02 Hz, 2 H), 7.90 (br. s., 3 H), 7.09 - 7.17 (m, 2 H), 3.46 (d, *J*=6.06 Hz, 2 H), 2.78 - 2.91 (m, 2 H), 1.67 (br. s., 4 H); LCMS (LCMS 方法 C): Rt = 0.40 min, $[M+H]^+$ = 253.0

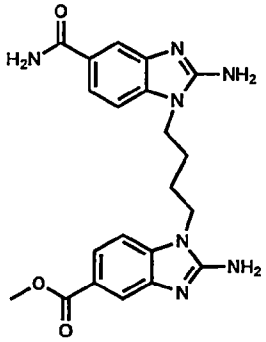
步驟4： 4-((4-((4-胺甲醯基-2-硝基苯基)胺基)丁基)胺基)-3-硝基苯甲酸甲基酯



在 23°C 之含 4-((4-胺基丁基)胺基)-3-硝基苯甲醯胺二鹽酸鹽 (1.84 g, 5.66 mmol)與 K_2CO_3 (2.346 g, 16.97 mmol)之 DMSO (11.32 ml)懸浮液中添加 4-氟-3-硝基苯甲酸甲基酯 (1.13 g, 5.66 mmol)。30 min 後，形成鮮黃色沉澱物。加水(25 mL)稀釋反應，且過濾收集固體及真空乾燥，產生標題化合物 (4.1 g, 5.6 mmol, 99% yield. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δppm

8.64 (d, *J*=2.28 Hz, 1 H), 8.61 (d, *J*=2.28 Hz, 2 H), 8.42 (t, *J*=5.70 Hz, 1 H), 7.93 – 8.03 (m, 3 H), 7.30 (br. s., 1 H), 7.17 (d, *J*=9.38 Hz, 1 H), 7.12 (d, *J*=9.12 Hz, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.48 (d, *J*=6.08 Hz, 4 H), 1.73 (br. s., 4 H); LCMS (LCMS 方法 D): Rt = 0.97 min, $[M+H]^+$ = 432.2

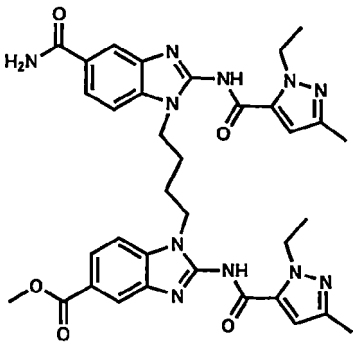
步驟 5： 2-胺基-1-(4-(2-胺基-5-胺甲醯基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧酸甲基酯 二氫溴酸鹽



在室溫之 4-((4-((4-胺甲醯基-2-硝基苯基)胺基)丁基)胺基)-3-硝基苯甲酸甲基酯 (3.18 g, 7.37 mmol)與 10% Pd/C (1.2 g, 1.128 mmol)中添加 NMP (35 ml)。燒瓶抽氣，添加氮氣，然後再抽氣一次，利用氫氣球傳送填充 1 atm H_2。於 70°C 下攪拌混合物 18 hr，然後趁熱通過寅氏鹽(Celite)過濾。濾液冷卻至 RT，使用溴化氰(2.95 ml, 14.7 mmol)處理。2 hr 後，加熱反應至 70°C 下 2 hr，冷卻至 RT，在激烈攪拌下使用 EtOAc (120 mL)稀釋。過濾收集所得灰色固體，產生標題化合物 (4.91 g, 5.90 mmol, 80%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δppm 12.85 (br. s., 2 H), 8.91 (br. s., 2 H), 8.78 (s, 2 H), 8.08 (br. s., 1 H), 7.82 - 7.99 (m, 4 H), 7.60 - 7.75 (m, 2 H), 7.47 (br. s., 1 H), 4.13 – 4.28 (m, 4 H), 3.89 (s, 3 H), 1.74 – 1.84 (m, 4 H); LCMS (LCMS 方法 C): Rt = 0.49 min, $[M+H]^+$ = 422.2

實例23

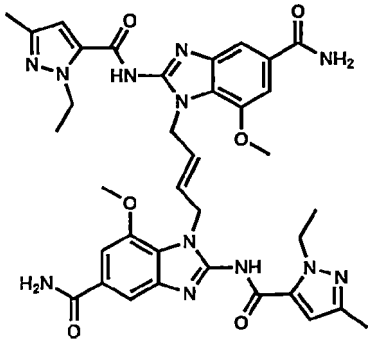
步驟 6： 1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧酸甲基酯，雙三氟乙酸鹽



取含 1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸(0.502 g, 3.26 mmol)、HATU (1.27 g, 3.34 mmol)與 DIEA (1.497 ml, 8.57 mmol)之 NMP(5.71 ml)之微波瓶，於室溫下攪拌 10 min。添加由 2-胺基-1-(4-(2-胺基-5-胺甲醯基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧酸甲基酯二氫溴酸鹽 (1.0 g, 1.7 mmol)溶於最少量 NMP 中之溶液，且瓶子密封，微波至 140°C。30 min 後，反應冷卻至 RT，加水(~50 mL)稀釋。過濾收集所得灰色固體，溶於最少量 DMSO，及經逆向 HPLC 純化(C18 50x30 mm Luna 管柱，47 mL/min)，使用 10 – 40%乙腈之水溶液(0.1% TFA)溶離，產生標題化合物 (400 mg, 0.412 mmol, 24%產率)之灰白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δppm 12.89 (s, 1 H), 12.83 (s, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 7.93 – 8.01 (m, 2 H), 7.84 (d, *J*=8.59 Hz, 1 H), 7.77 (d, *J*=8.08 Hz, 1 H), 7.58 (dd, *J*=17.68, 8.34 Hz, 2 H), 7.35 (br. s., 1 H), 6.60 (d, *J*=7.83 Hz, 2 H), 4.58 (q, *J*=6.74 Hz, 4 H), 4.22 – 4.34 (m, 4 H), 3.88 (s, 3 H), 2.11 (s, 6 H), 1.82 – 1.94 (m, 4 H), 1.31 (t, *J*=6.82 Hz, 6 H); LCMS (LCMS 方法 C): Rt = 0.86 min, $[M+H]^+$ = 694.6

實例 24

(*E*)-1,1'-(丁-2-烯-1,4-二基)雙(2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺)

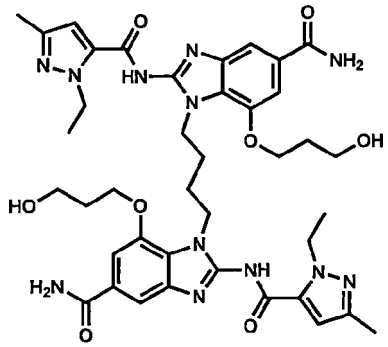


實例 24 可根據方法 1，經過習此相關技藝之人士已知之方式修飾製備。提供最後一個製備步驟：

取含 1-烯丙基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺 (20 mg, 0.052 mmol)之 1,2-二氯乙烷(2.1 ml)溶液於 90°C(必要時加熱溶解)下，使用 N_2 脫氣，然後添加 Zhan 觸媒 1B (CAS 918870-76-5, 5.76 mg, 7.84 μmol)。加熱 18 hr 後，於室溫下攪拌反應 2 天。再添加 10 mg Zhan 觸媒 1B，且再度加熱反應至 90°C。1 hr 後，混合物冷卻，且過濾收集所得固體，產生標題化合物 (4 mg, 5 μmole, 10%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δppm 12.84 (s, 2 H), 7.91 - 8.24 (m, 2 H), 7.64 (s, 2 H), 7.33 (s, 4 H), 6.53 (s, 2 H), 5.70 - 6.16 (m, 2 H), 4.91 (br. s., 4 H), 4.29 - 4.64 (m, 4 H), 3.77 (s, 6 H), 2.10 (s, 6 H), 1.27 (s, 6 H); LCMS (LCMS 方法 L): Rt = 0.85 min, $[M+H]^+$ = 737.5

實例 25

1,1'-(丁烷-1,4-二基)雙(2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-(3-羥基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺)，二鹽酸鹽



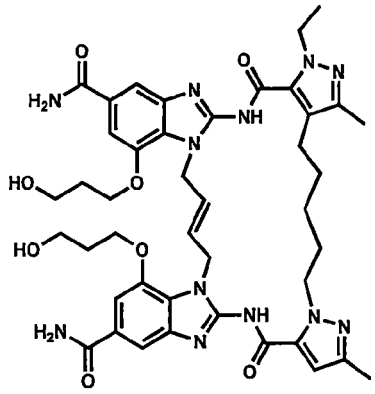
實例 25 可根據方法 2，經過習此相關技藝之人士已知之方式修飾製備。提供最後一個製備步驟：

在含 1,1'-(丁烷-1,4-二基)雙(7-(3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧)丙氧基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺) (12 mg, 0.011 mmol)之 1,4-二噁烷(1.5 mL)中添加 4N HCl 之二噁烷溶液(0.011 mL, 0.045 mmol)。60 min 後，反應濃縮，與 EtOAc 磨製後，過濾收集固體，及乾燥，產生標題化合物 (10 mg, 0.011 mmol, 98%產率)之白色固體。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δppm 12.77 (br. s., 2 H), 8.02 (br. s., 2 H), 7.57 (s, 2 H), 7.29 - 7.39 (m, 4 H), 6.58 (s, 2 H), 4.56 (d, J=7.10 Hz, 4 H), 4.36 (br. s., 4 H), 4.15 (t, J=6.21 Hz, 4 H), 3.48 - 3.54 (m, 6 H), 2.10 (s, 6 H), 1.86 (br. s., 4 H), 1.74 – 1.83 (m, 4 H), 1.30 (t, J=7.10 Hz, 6 H); LCMS (LCMS 方法 D): Rt = 0.78 min, $[M+H]^+$ = 827.4

實例 26

(E)-8-乙基-1,26-雙(3-羥基丙氧基)-10,18-二甲基-7,20-二側氧基-6,7,8,11,12,-13,14,15,20,21,28,31-十二氫苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]苯并[4,5]咪唑并[2,1-p]二吡唑并-[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]五氮雜環廿一烯-3,24-二羧醯胺，雙鹽酸鹽



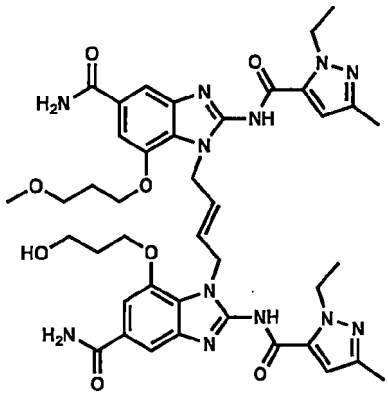
實例 26 可根據方法 6，經過習此相關技藝之人士已知之方式修飾製備。提供最後一個製備步驟：

在0 °C之含(*E*)-4,26-雙(3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧)丙氧基)-8-乙基-10,18-二甲基-7,20-二側氧基-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,31-十二氫苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]苯并[4,5]咪唑并[2,1-p]二吡唑并[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]五氮雜環廿一烯-2,24-二羧醯胺 (269 mg, 0.246 mmol)之 THF (20 mL)中滴加 4N HCl 之二噁烷溶液(0.31mL, 1.23 mmol)。2 hr 後，過濾收集所得白色固體，及使用 Et_2O 洗滌，產生標題化合物 (226 mg, 0.241 mmol, 98%產率)。^{1}H NMR (600 MHz, MeOH-d_4)δppm 7.71-7.74 (m, 2 H), 7.38 – 7.41 (m, 2 H), 6.82 (s, 1 H), 5.72 (s, 2 H), 5.00 - 5.07 (m, 4 H), 4.77 – 4.83 (m, 2 H), 4.67 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 3.88 - 3.98 (m, 4 H), 3.39 – 3.44 (m, 4 H), 2.85 -2.92

(m, 2 H), 2.41 (s, 3 H), 2.38 (s, 3 H), 1.93 - 2.02 (m, 2 H), 1.67 (br. t., J = 7.6 Hz, 2 H), 1.49 (t, J = 7.2 Hz, 5 H), 1.34 - 1.44 (m, 4 H); LCMS (LCMS 方法 L): Rt = 0.73 min, $[M+H]^+$ = 865.7017

實例 27

(*E*)-1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-(3-羥基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-(3-甲氧基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺，二鹽酸鹽



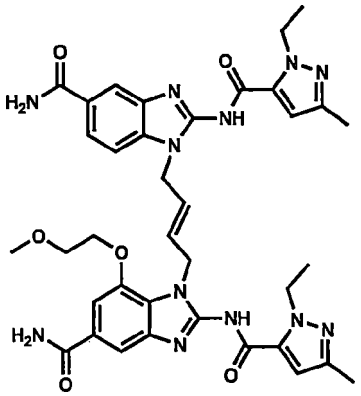
實例 27 可根據方法 2、3 與 4 之組合，經過習此相關技藝之人士已知之方式修飾製備。提供最後一個製備步驟：

取 1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸(216 mg, 1.40 mmol)與 CDI (227 mg, 1.40 mmol)於 100°C 之 DMF(0.7 mL)中攪拌。10 min 後，添加(*E*)-2-胺基-1-(4-(2-胺基-5-胺甲醯基-7-(3-羥基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-7-(3-甲氧基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺 二氫溴酸鹽(255 mg, 0.350 mmol)，且於 110°C 下加熱反應。18 hr 後，添加 10M NaOH 溶液(350 µl, 3.50 mmol)，且於 75°C 下加熱反應混合物 1h，以水解少量酯副產物(~15%)。混合物隨後倒至 sat'd aq NH_4Cl (10 mL)中，且過濾收集所得固體。固體懸浮於熱 MeOH，及過濾，產生白色粉末。此固體懸浮於二噁烷溶液(10 mL)，添加 4N HCl 之二噁烷溶液(74 µL, 0.30 mmol)。10 min 後，過濾收集固體，及使用乙醚洗滌，產生標題化合物 (110 mg, 0.121 mmol, 35% 產率)。^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4)δppm 7.66 (dd, J=5.32, 1.01 Hz, 2 H), 7.39 (dd, J=13.18, 1.27 Hz, 2 H), 6.68 (d, J=17.24 Hz, 2 H), 5.93 (br. s., 2 H),

5.17 (br. s., 4 H), 4.61 - 4.75 (m, 4 H), 4.06 - 4.22 (m, 4 H), 3.61 - 3.72 (m, 2 H), 3.45 (t, *J*=6.08 Hz, 2 H), 3.31 (s, 3 H), 2.28 (d, *J*=4.06 Hz, 6 H), 1.88 (td, *J*=6.21, 2.28 Hz, 4 H), 1.35 - 1.50 (m, 6 H); LCMS (LCMS 方法 L): Rt = 0.78 min, $[M+H]^+$ = 839.6204.

實例 28

(*E*)-1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H 苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-(2-甲氧基乙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺



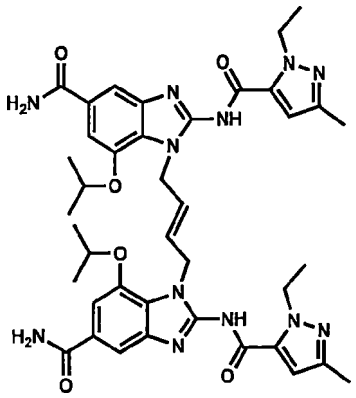
實例 28 可根據方法 2 與 3 之組合，經過習此相關技藝之人士已知之方式修飾製備。提供最後一個製備步驟：

取含 HATU (894 mg, 2.35 mmol)、DIEA (425 mg, 3.29 mmol)、(*E*)-2-胺基-1-(4-(2-胺基-5-胺甲醯基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-7-(2-甲氧基乙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺 (450 mg, 0.940 mmol)與 1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸(362 mg, 2.35 mmol)之 DMF(8 mL)之混合物於 65°C 下攪拌。12 hr 後，反應冷卻，及使用水處理。過濾收集所得固體，進一步經 HPLC 純化，產生標題化合物 (350 mg, 0.466 mmol, 50%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δppm 12.85 (s, 2 H), 7.95 – 7.99 (m, 4 H), 7.65 – 7.67 (m, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.45 – 7.48 (m, 1 H), 7.28 – 7.35 (m, 2 H), 6.55 (d, *J*=4.0 Hz, 2 H), 5.99 (dd, *J*=13.2, 7.7 Hz, 1 H), 5.85 (dd, *J*=13.3, 7.5 Hz, 1 H), 4.94 (d, *J*=5.3 Hz, 2 H), 4.83 (d, *J*=4.9 Hz, 2 H), 4.58 - 4.49 (m, 4 H), 4.15 - 4.12 (m, 2 H), 3.58 - 3.49 (m, 2 H), 3.16 (s, 3 H), 2.12 (s, 6 H), 1.26 – 1.35

(m, 6 H); LCMS (LCMS 方法 A): Rt = 1.353 min, $[M+H]^+$ = 751.1

實例 29

(*E*)-1,1'-(丁-2-烯-1,4-二基)雙(2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-異丙氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺)

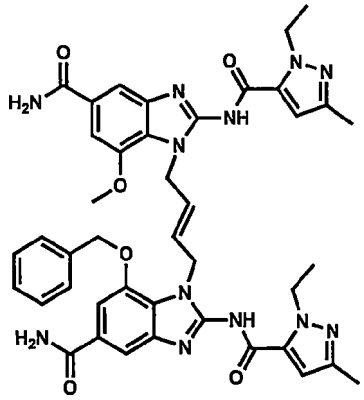


實例 29 可根據方法 2，經過習此相關技藝之人士已知之方式修飾製備。提供最後一個製備步驟：

取含 1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸(89 mg, 0.58 mmol)與 CDI (107 mg, 0.659 mmol)之 DMF(2 mL)攪拌 10 分鐘。添加(*E*)-1,1'-(丁-2-烯-1,4-二基)雙(2-胺基-7-異丙氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺)二氫溴酸鹽 (180 mg, 0.264 mmol)與 DIEA (0.18 mL, 1.1 mmol)，且於 90°C 下加熱反應。3 hr 後，加冰，且過濾收集所得固體，於 EtOAc 中激烈攪拌 3 hr，及單離。LC/MS 測得固體包含~ 5% 單醯胺，使用含 CDI (14 mg, 0.086 mmol)、1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸(12 mg, 0.078 mmol)與 DIEA (0.1 mL, 0.6 mmol)之 DMF(1.5 mL)處理。加熱反應至 90°C 2 hr，再加一份試劑。再過 4 hr 後，反應冷卻至 RT，加冰，且過濾收集所得固體，產生標題化合物 (122 mg, 0.154 mmol, 58%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δppm 12.80 (s, 2 H), 7.94 (br. s., 2 H), 7.59 (s, 2 H), 7.32 (s, 2 H), 7.28 (s, 2 H), 6.55 (s, 2 H), 5.85 (br. s., 2 H), 4.94 (br. s., 4 H), 4.74 (dt, *J*=12.0, 5.8 Hz, 2 H), 4.55 (q, *J*=7.0 Hz, 4 H), 2.14 (s, 6 H), 1.28 (t, *J*=7.0 Hz, 6 H), 1.10 (d, *J*=6.1 Hz, 12 H); LCMS (LCMS 方法 D): Rt = 1.03 min, $[M/2+H]^+$ = 397.4557

實例 30

(*E*)-7-(苯甲基氧)-1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺



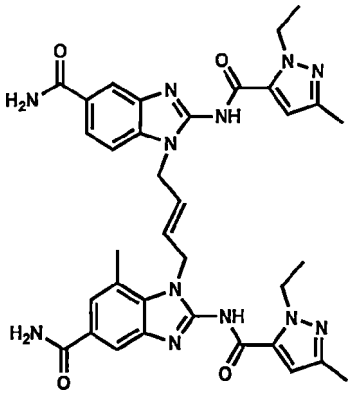
實例 30 可根據方法 2、3 與 4 之組合，經過習此相關技藝之人士已知之方式修飾製備。提供最後一個製備步驟：

取含 1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸(20.2 mg, 0.131 mmol)與 CDI (23.1 mg, 0.142 mmol)之 DMF(1 mL)攪拌 10 分鐘。添加(*E*)- 2-胺基-1-(4-(2-胺基-5-胺甲醯基-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-7-(苯甲基氧)-1H 苯并[d]咪唑-5-羧醯胺，二氫溴酸鹽 (40 mg, 0.057 mmol)與 DIEA (0.07 mL, 0.4 mmol)，且於 90°C 下加熱反應。22 hr 後，在激烈攪拌下加冰，且過濾收集所得固體，使用水潤洗，依序與乙酸乙酯及甲醇磨製，產生標題化合物 (10 mg, 0.012 mmol, 21%產率)之黃褐色固體。 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δppm 12.86 (d, J=5.8 Hz, 2 H), 7.99 (br. s., 2 H), 7.67 (d, *J*=2.3 Hz, 2 H), 7.45 (s, 1 H), 7.37 (br. s., 2 H), 7.19 - 7.30 (m, 6 H), 6.53 (s, 1 H), 6.49 (s, 1 H), 5.74 - 5.84 (m, 1 H), 5.53 - 5.62 (m, 1 H), 5.05 (s, 2 H), 4.86 (dd, *J*=11.8, 4.9 Hz, 4 H), 4.44 - 4.58 (m, 4 H), 3.64 (s, 3 H), 2.12 (s, 3 H), 2.09 (s, 3 H), 1.19 - 1.31 (m, 6 H); LCMS (LCMS 方法 D): Rt = 1.02 min, $[M/2+H]^+$ = 407.4811

實例 31

(*E*)-1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H 苯并[d]

咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-甲基-1H 苯并[d]咪唑-5-羧醯胺

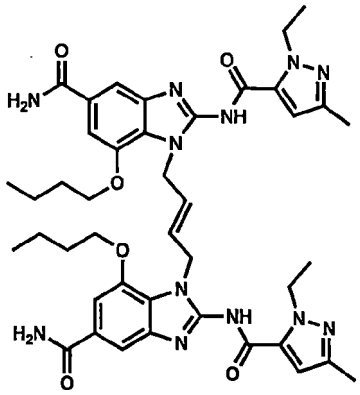


實例 31 可根據方法 2 與 4 之組合，經過習此相關技藝之人士已知之方式修飾製備。提供最後一個製備步驟：

取含 HATU (568 mg, 1.49 mmol)、DIEA (0.31 mL, 1.8 mmol)與 1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸(203 mg, 1.31 mmol)之 NMP(5 mL)混合物於 RT 下攪拌。1 hr 後，添加(*E*)-2-胺基-1-(4-(2-胺基-5-胺甲醯基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-7-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺 (250 mg, 0.597 mmol)，且於 60°C 下攪拌混合物一夜。加水處理反應，且過濾收集所得固體，進一步經 HPLC 純化 (Gemini-C18, 150x21.2 mm, 5 um, 20-50% CH_3CN 之水溶液，0.1% TFA)，產生標題化合物 (3 mg, 4 μmol, 0.7%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δppm 13.08 - 12.70 (m, 2 H), 7.97 (d, *J*=10.4 Hz, 2 H), 7.87 (d, *J*=13.0 Hz, 2 H), 7.73 (d, *J*=8.6 Hz, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 7.45 (d, *J*=8.4 Hz, 1 H), 7.32 (d, *J*=17.7 Hz, 2 H), 6.54 (d, *J*=7.9 Hz, 2 H), 5.96 (d, *J*=15.3 Hz, 1 H), 5.52 (d, *J*=15.6 Hz, 1 H), 4.99 (s, 2 H), 4.83 (s, 2 H), 4.53 (d, *J*=4.7 Hz, 4 H), 2.51 (s, 3 H), 2.12 (d, *J*=2.8 Hz, 6 H), 1.27 (t, *J*=7.1 Hz, 6 H); LCMS (LCMS 方法 A): Rt = 1.321 min, $[M+H]^+$ = 691.3

實例 32

(*E*)-1,1'-(丁-2-烯-1,4-二基)雙(7-丁氧基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺)

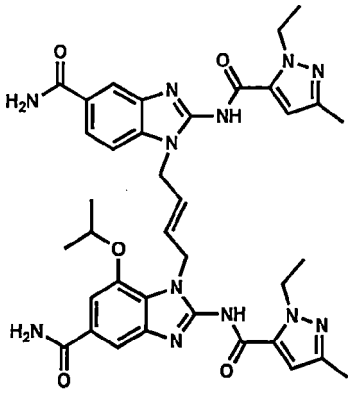


實例 32 可根據方法 2，經過習此相關技藝之人士已知之方式修飾製備。提供最後一個製備步驟：

在 60°C 之含 1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸(17.4 mg, 0.113 mmol)與 CDI (18.3 mg, 0.113 mmol)之 DMF (650 uL)中添加(*E*)-1,1'-(丁-2-烯-1,4-二基)雙(2-胺基-7-(3-羥基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺) (25 mg, 0.045 mmol)與 TEA (38 μL, 0.27 mmol)，且加熱反應至 120°C。18 hr 後，再添加 CDI (30 mg, 0.19 mmol)與 1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸(30 mg, 0.19 mmol)之溶液(於 DMF 中，於 60°C 下加熱 10 min)至反應中。反應冷卻，加水，且過濾收集所得沉澱，與熱 MeOH (1 mL)磨製，產生標題化合物 (6.9 mg, 8.4 μmol, 13%產率)之黃褐色固體。 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δppm 12.87 (s, 2 H), 7.96 (br. s., 2 H), 7.65 (s, 2 H), 7.35 (br. s., 2 H), 7.26 (s, 2 H), 6.56 (s, 2 H), 5.81 (br. s., 2 H), 4.91 (br. s., 4 H), 4.49 - 4.62 (m, 4 H), 3.84 (t, *J*=6.46 Hz, 4 H), 2.14 (s, 6 H), 1.37 - 1.48 (m, 5 H), 1.30 (t, *J*=6.97 Hz, 6 H), 1.20 (dd, *J*=14.95, 7.60 Hz, 4 H), 0.74 (t, *J*=7.48 Hz, 6 H); LCMS (LCMS 方法 L): Rt = 1.06 min, $[M+H]^+$ = 821.7039

實例 33

(*E*)-1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H 苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-異丙氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺

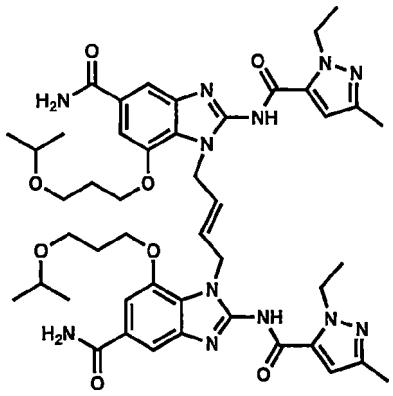


實例 33 可根據方法 2 與 4 之組合，經過習此相關技藝之人士已知之方式修飾製備。提供最後一個製備步驟：

取含 HATU (190 mg, 0.500 mmol)、DIEA (0.16 mL, 0.93 mmol)與 1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸(70 mg, 0.45 mmol)之 NMP(3 mL)混合物於 RT 下攪拌。15 min 後，添加 *E*)-2-胺基-1-(4-(2-胺基-5-胺甲醯基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-7-異丙氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺 (86 mg, 0.19 mmol)，且於 60°C 下攪拌混合物 16 hr。反應加水處理，且過濾收集所得固體，進一步經 HPLC 純化(Gemini-C18, 150x21.2 mm, 5 um, 30-50% CH_3CN 之 H_2O 溶液，0.1% TFA，操作 15 min)，產生標題化合物 (23 mg, 0.031 mmol, 17%產率)之灰白色固體。 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δppm 12.82 (s, 2 H), 7.96 (d, *J*=14.3 Hz, 3 H), 7.72 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.44 (d, *J*=8.4 Hz, 1 H), 7.31 (d, *J*=11.6 Hz, 3 H), 6.55 (s, 2 H), 5.96 (dd, *J*=13.5, 7.7 Hz, 1 H), 5.80 (d, *J*=15.7 Hz, 1 H), 4.94 (d, *J*=5.4 Hz, 2 H), 4.84 (d, *J*=4.9 Hz, 2 H), 4.73 - 4.79 (m, 1 H), 4.54 (td, *J*=14.3, 7.1 Hz, 4 H), 2.13 (d, *J*=5.8 Hz, 6 H), 1.28 (dt, *J*=12.1, 7.1 Hz, 6 H), 1.14 (d, *J*=6.0 Hz, 6 H); LCMS (LCMS 方法 A): Rt = 1.413 min, $[M+H]^+$ = 735.2

實例 34

(*E*)-1,1'-(丁-2-烯-1,4-二基)雙(2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-(3-異丙氧基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺) 二鹽酸鹽

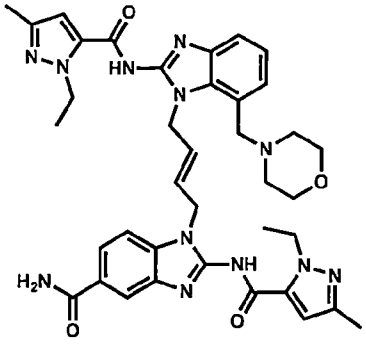


實例 34 可根據方法 2，經過習此相關技藝之人士已知之方式修飾製備。提供最後一個製備步驟：

在含 1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸(110 mg, 0.711 mmol)、HATU (271 mg, 0.711 mmol)與 HOBt (54.5 mg, 0.356 mmol)之 DMF(0.9 mL)溶液中添加含(*E*)-1,1'-(丁-2-烯-1,4-二基)雙(2-胺基-7-(3-異丙氧基丙氧基)-1H-苯并[d]-咪唑-5-羧醯胺) (151 mg, 0.237 mmol)與 TEA (0.20 mL, 1.4 mmol)之 DMF(3.8 mL)懸浮液。於室溫下攪拌一夜後，反應加水稀釋，使用 EtOAc (2X)萃取，且合併之有機萃液使用鹽水洗滌，及濃縮。所得殘質經矽膠純化(Isco Rf 40 g 管柱)，使用 0 -20% MeOH 之 DCM 溶液溶離，產生標題化合物之游離鹼 (105 mg, 0.116 mmol, 49%產率)之淺黃色固體。取一部份此物質(80 mg, 0.088 mmol)溶於 MeOH (2 mL)與 DCM (2 mL)，及使用 4N HCl 之二噁烷溶液(0.044 mL, 0.18 mmol)處理。5 min 後，將反應加至 MeCN 中(有極少量固體沉澱)，且混合物濃縮。所得殘質與 EtOAc 磨製，產生標題化合物 (68 mg, 0.069 mmol, 79%產率)之白色固體。 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δppm 8.00 (br. s., 2 H), 7.65 (d, *J*=1.01 Hz, 2 H), 7.35 (br. s., 2 H), 7.30 (d, *J*=1.01 Hz, 2 H), 6.55 (s, 2 H), 5.83 (br. s., 2 H), 4.94 (br. s., 4 H), 4.54 (q, *J*=7.10 Hz, 4 H), 4.00 (t, *J*=6.21 Hz, 4 H), 3.32 – 3.41 (m, 2 H), 3.21 - 3.31 (m, 4 H), 2.13 (s, 6 H), 1.69 (t, *J*=6.21 Hz, 4 H), 1.29 (t, *J*=7.10 Hz, 6 H), 0.98 (d, *J*=6.08 Hz, 12 H); LCMS (LCMS 方法 D): Rt = 1.10 min, $[M/2+H]^+$ = 455.5857

實例 35

(*E*)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1-(4-(2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-(嗎啉基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺，三氟乙酸鹽

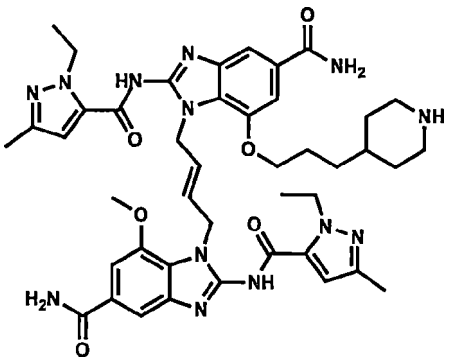


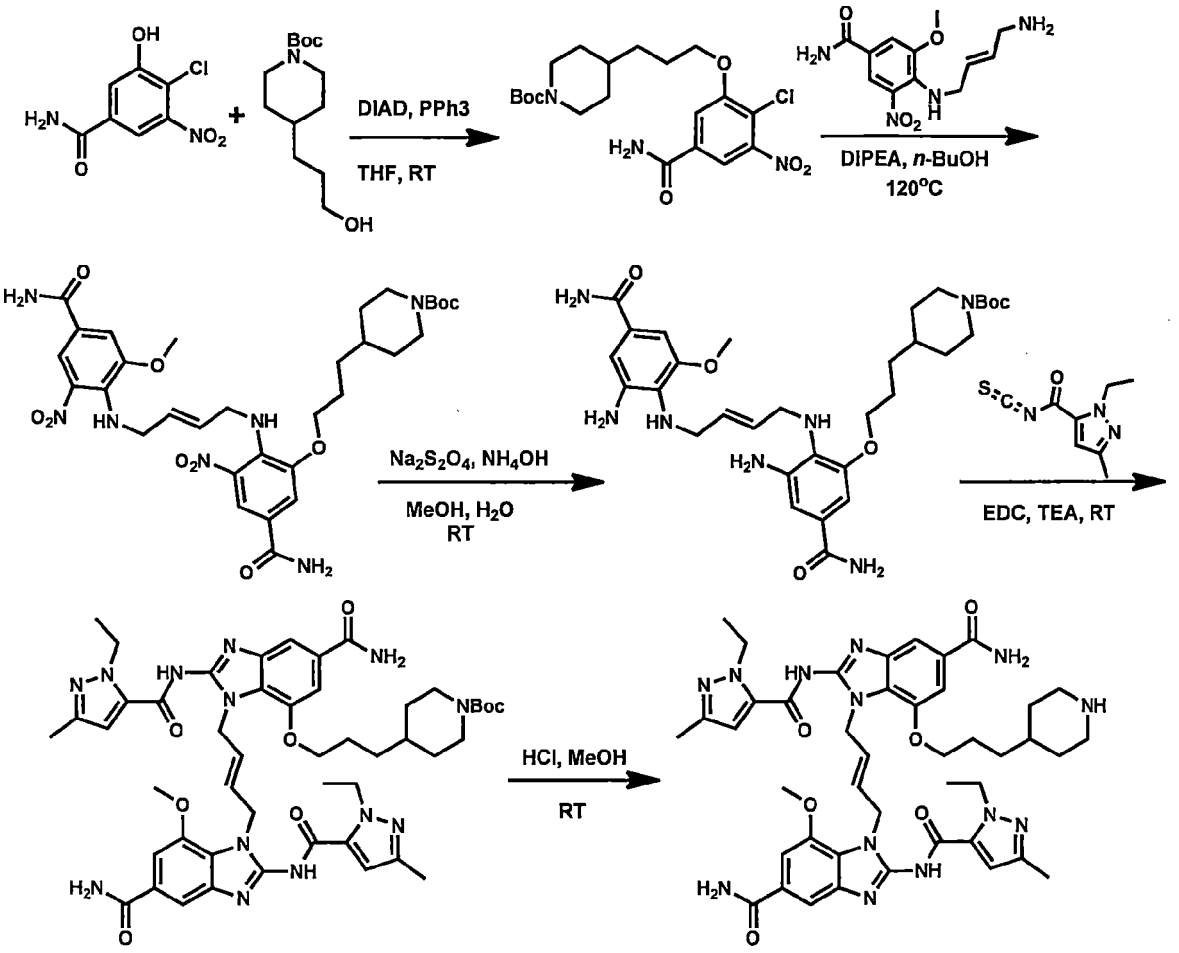
實例 35 可根據方法 2 與 3 之組合，經過習此相關技藝之人士已知之方式修飾製備。提供最後一個製備步驟：

取含 1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸(117 mg, 0.760 mmol)、HATU (347 mg, 0.912 mmol)與 DIEA (0.319 mL, 1.824 mmol)之 DMF(6 mL)混合物於 RT 下攪拌。30 min 後，添加(*E*)-2-胺基-1-(4-(2-胺基-7-(嗎啉基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺 (140 mg, 0.304 mmol)，且於 50°C 下攪拌反應一夜。 加水，且過濾收集所得固體，及經製備性-HPLC 純化，產生標題化合物 (10 mg, 12 μmole, 3.9%產率)之灰色固體。 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δppm 12.98 (br. s., 2 H), 10.59 (br. s., 1 H), 7.91 – 8.01 (m, 2 H), 7.74 (d, *J*=8.4 Hz, 1 H), 7.64 (d, *J*=7.6 Hz, 1 H), 7.42 (d, *J*=8.4 Hz, 1 H), 7.24 – 7.39 (m, 3 H), 6.56 (d, *J*=5.6 Hz, 2 H), 5.93 (d, *J*=16 Hz, 2 H), 5.38 – 5.50 (m, 2 H), 5.10 (br. s., 2 H), 4.79 (br. s., 2 H), 4.48 – 4.55 (m, 4 H), 3.69 – 3.85 (m, 4 H), 3.03 – 3.32 (m, 4 H), 2.13 (s, 6 H), 1.21 - 1.40 (m, 6 H); LCMS (LCMS 方法 A): Rt = 1.328 min, $[M+H]^+$ = 733.2

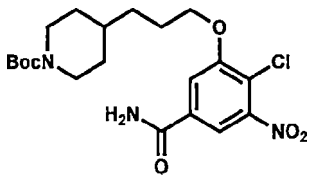
實例 36

(E)-1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-(3-(哌啶-4-基)丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺，鹽酸鹽





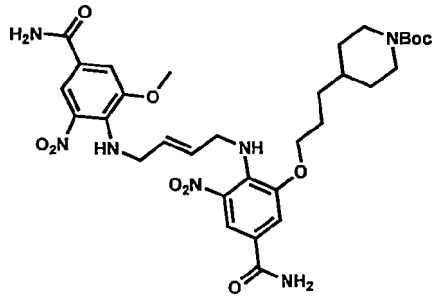
步驟 1：4-(3-(5-胺甲醯基-2-氯-3-硝基苯氧基)丙基)哌啶-1-羧酸第三丁基酯



取 4-氯-3-羥基-5-硝基苯甲醯胺(1 g, 4.62 mmol))、4-(3-羥基丙基)哌啶

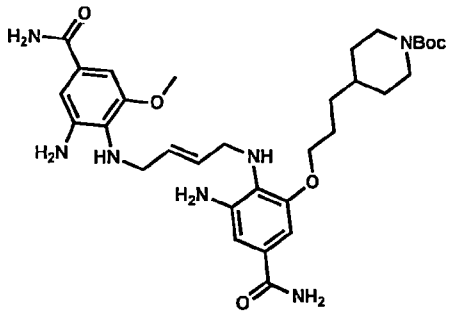
-1-羧酸第三丁基酯 (1.348 g, 5.54 mmol)與三苯基膦(2.059 g, 7.85 mmol)於 0 °C 之 THF (20 mL)中混合，然後添加(E)-二亞胺-1,2-二羧酸二異丙基酯 (1.545 ml, 7.85 mmol)。反應保持在室溫下 16 hrs，隨後濃縮該黃色溶液，且殘質分溶於 sat. aq. $NaHCO_3$ 與 EtOAc 之間。有機層經鹽水洗滌，經 $MgSO_4$ 脫水及濃縮成黃色殘質。此殘質經 Isco Combiflash 純化(10%-50% (3：1EtOAc/EtOH) / 己烷，含 2% NH_4OH；40 g RediSep 管柱)。合併所收集包含產物之溶出份，及濃縮，產生標題化合物之黃色固體(2.83 g, 61% 純度，3.91 mmol, 85%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δppm 8.29 (s, 1 H), 8.04 (d, J=1.77 Hz, 1 H,) 7.87 (d, J=1.52 Hz, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 4.22 (t, J=6.34 Hz, 2 H), 3.93 (d, J=10.90 Hz, 2 H), 2.68 (br. s., 2 H), 1.77 - 1.88 (m, 2 H), 1.67 (d, J=11.41 Hz, 2 H), 1.47 (br. s., 1 H), 1.34 – 1.42 (m, 11 H), 0.89 - 1.05 (m, 2 H); LCMS (LCMS 方法 K): Rt = 1.25 min, $[M-100]^+$ = 342.0

步驟 2： (E)-4-(3-(5-胺甲醯基-2-((4-((4-胺甲醯基-2-甲氧基-6-硝基苯基)胺基)丁-2-烯-1-基)胺基)-3-硝基苯氧基)丙基)哌啶-1-羧酸第三丁基酯



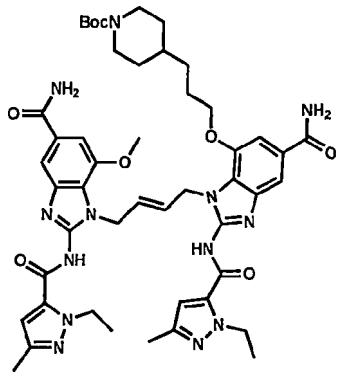
取(E)-4-((4-胺基丁-2-烯-1-基)胺基)-3-甲氧基-5-硝基苯甲醯胺，三氟乙酸鹽(1g, 2.54 mmol)懸浮於 RT 之正丁醇 (10 mL)，添加 DIPEA (2.66 ml, 15.22 mmol) 與 4-(3-(5-胺甲醯基-2-氯-3-硝基苯氧基)丙基)哌啶-1-羧酸第三丁基酯 (2.021 g, 2.79 mmol)。反應混合物隨後保持在 120°C 下 48 hrs，然後 反應混合物冷卻至 RT。過濾收集褐色固體，及經 Isco Combiflash 純化(20% - 80% (3：1EtOAc/EtOH) / 己烷，含 2% NH_4OH；40 g RediSep 管柱)。合併所收集包含產物之溶出份，及濃縮，產生標題化合物之紅色固體(204 mg, 12%產率)。LCMS (LCMS 方法 K): Rt = 1.25 min, $[M-100]^+$ = 586.2

步驟 3： (E)-4-(3-(3-胺基-2-((4-((2-胺基-4-胺甲醯基-6-甲氧基苯基)胺基)丁-2-烯-1-基)胺基)-5-胺甲醯基苯氧基)丙基)哌啶-1-羧酸第三丁基酯



取亞硫酸氫鈉(609 mg, 2.97 mmol)溶於室溫之水(5 mL)中，取此溶液加至含(E)-4-(3-(5-胺甲醯基-2-((4-((4-胺甲醯基-2-甲氧基-6-硝基苯基)胺基)丁-2-烯-1-基)胺基)-3-硝基苯氧基)丙基)哌啶-1-羧酸第三丁基酯 (204 mg, 0.297 mmol)與氫氧化銨 (0.799 mL, 5.95 mmol)之 20 ml MeOH 攪拌溶液中。反應混合物隨後保持在室溫下 2 hr 後，混合物過濾，取濾液部份濃縮排除 MeOH。所得黃色含水混合物分溶於 sat. $NaHCO_3$ (aq)與 EtOAc 之間。有機層經鹽水洗滌，經 $MgSO_4$ 脫水，濃縮，及經 Isco Combiflash 純化(2%-20% MeOH/CH_2Cl_2, 10% TEA 之 MeOH 溶液；40 g RediSep 管柱)。合併所收集包含產物之溶出份，及濃縮，產生標題化合物之無色油狀物(77mg, 42%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4)δppm 6.94 (t, J=2.15 Hz, 2 H), 6.89 (dd, J=4.56, 1.77 Hz, 2 H), 5.74 (d, J=4.56 Hz, 2 H), 4.05 (d, J=13.43 Hz, 2 H), 3.96 (t, J=6.34 Hz, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 3.52 - 3.62 (m, 4 H), 2.62 - 2.83 (m, 2 H), 1.77 - 1.88 (m, 2 H), 1.71 (d, J=11.91 Hz, 2 H), 1.35 - 1.52 (m, 12 H), 0.99 - 1.16 (m, 2 H). LCMS (LCMS 方法 K): Rt = 0.64 min, $[M+H]^+$ = 626.3

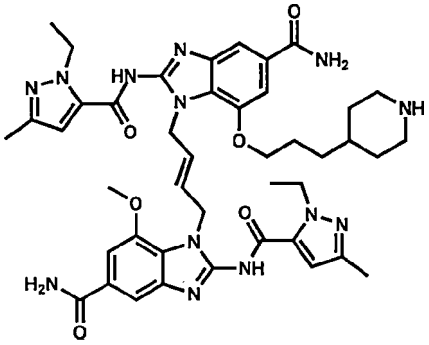
步驟 4：(E)-4-(3-((5-胺甲醯基-1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-7-基)氧)丙基)哌啶-1-羧酸第三丁基酯



取(E)-4-(3-(3-胺基-2-((4-((2-胺基-4-胺甲醯基-6-甲氧基苯基)胺基)丁-2-烯-1-基)胺基)-5-胺甲醯基苯氧基)丙基)哌啶-1-羧酸第三丁基酯 (77 mg, 0.123 mmol)溶於 0 °C 之 DMF (3 mL)，添加 1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基異硫氰酸酯 (0.308 ml, 0.123 mmol)。反應混合物隨後保持在 0°C 下 15 min.，然後添加 EDC (28.3 mg, 0.148 mmol)與 TEA (0.043 ml, 0.308 mmol)至反應混合物中。反應混合物隨後保持在室溫下 16 hr。反應混合物濃縮，且黃色殘質經矽膠純化(20%-50% MeOH/CH_2Cl_2, 10% TEA 之 MeOH 溶液；40 g RediSep 管柱)。合併所收集包含產物之溶出份，及濃縮，產生標題化合物之白色固體(87 mg, 52%產率)。LCMS (LCMS 方法 K): Rt = 1.11 min, $[M+H]^+$ = 948.3

實例 36

(E)-1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-(3-(哌啶-4-基)丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺，鹽酸鹽

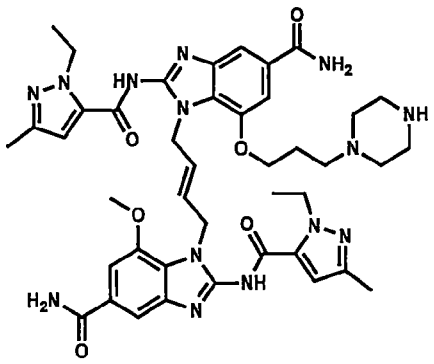


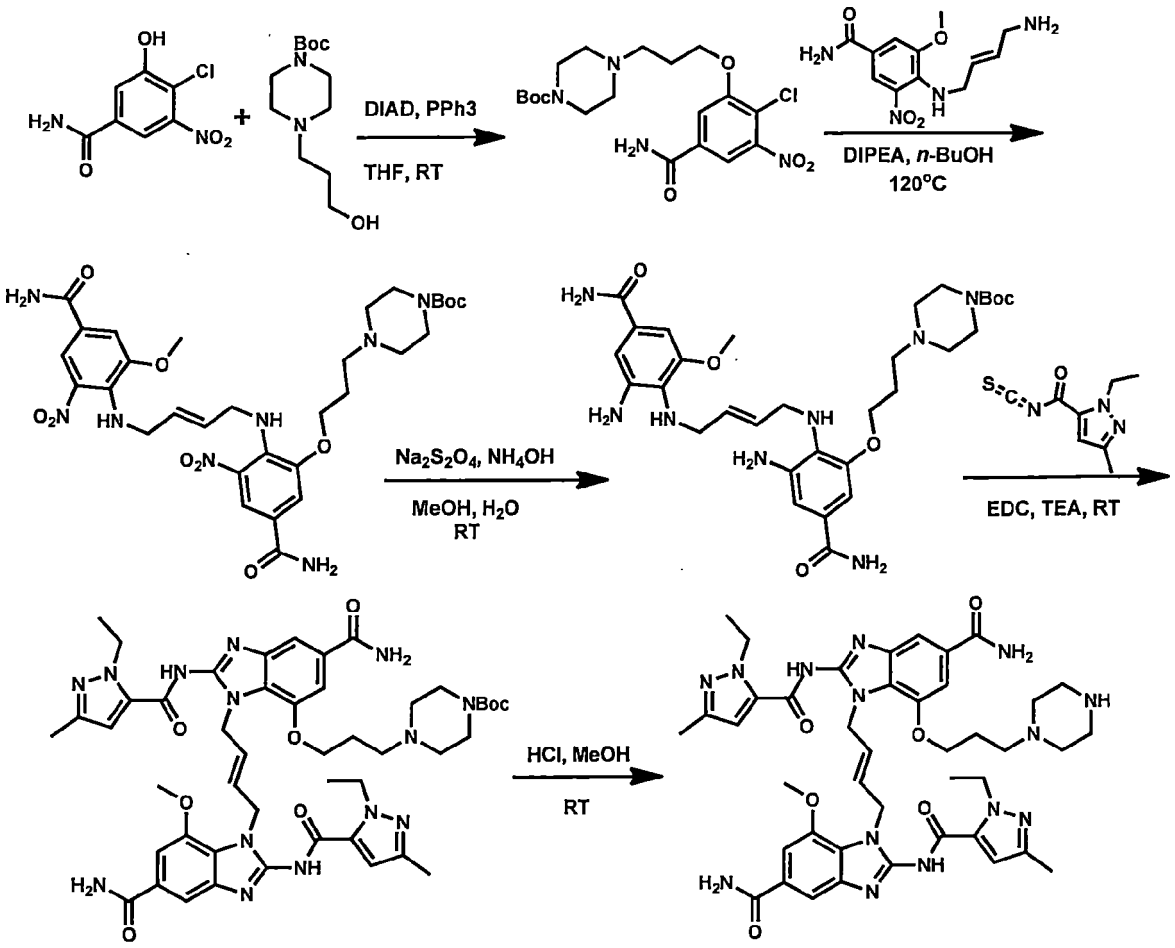
步驟 5：取(E)-4-(3-((5-胺甲醯基-1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-7-基)氧)丙基)哌啶-1-

羧酸第三丁基酯 (87 mg, 0.092 mmol)懸浮於 MeOH(40 ml)，添加 HCl (4N 之 1,4-二噁烷溶液) (0.575 ml, 2.30 mmol)。反應混合物保持在室溫下 48 hrs，然後混合物濃縮，殘質經 HPLC 純化(XSELECT CSH C18 管柱，150 mm X 30 mm, i.d. 5 um 填充直徑，15% - 85% 10 mM 碳酸氫銨水溶液(含乙腈))。合併所需溶出份，與部份濃縮，且收集白色沉澱物，產生標題化合物之白色固體(30 mg, 37%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4)δppm 8.57 (s, 1 H), 7.63 (d, J=1.01 Hz, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 7.20 (s, 1 H), 6.67 (s, 1 H), 6.58 (s, 1 H), 5.85 (br. s., 2 H), 5.03 (br. s., 4 H), 4.54 - 4.73 (m, 4 H), 3.81 (t, J=6.46 Hz, 2 H), 3.71 (s, 3 H), 3.23 (d, J=12.93 Hz, 2 H), 2.72 - 2.85 (m, 2 H), 2.24 (d, J=12.17 Hz, 6 H), 1.74 (d, J=13.69 Hz, 2 H), 1.12 - 1.54 (m, 13 H). LCMS (LCMS 方法 K): Rt = 0.72 min, $[M+H]^+$ = 848.6

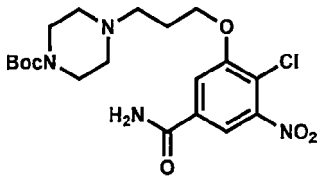
實例 37

(E)-1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-(3-(哌啡-1-基)丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H 吡唑-5-羧醯胺基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺





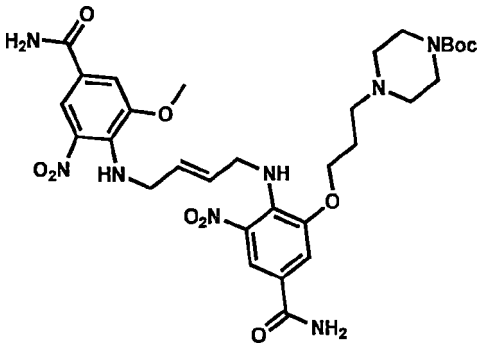
步驟 1： 4-(3-(5-胺甲醯基-2-氯-3-硝基苯氧基)丙基)哌啡-1-羧酸第三丁基酯



取三苯基膦(2.059 g, 7.85 mmol)、4-(3-羥基丙基)哌啡-1-羧酸第三丁基酯 (1.692 g, 6.93 mmol)與(E)-二亞胺-1,2-二羧酸二異丙基酯 (1.587 g, 7.85 mmol)於 0 °C 之 THF (20 mL)中混合後，添加 4-氯-3-羥基-5-硝基苯甲醯胺 (1 g, 4.62 mmol)。反應溶液保持在室溫下 16 hr 後，取褐色反應溶液分溶於 sat. $NaHCO_3$ (aq)與 EtOAc 之間。有機層使用鹽水洗滌，經 $MgSO_4$ 脫水，濃縮，及經矽膠純化(20%-80% (3：1EtOAc/EtOH) / 己烷，含 2% NH_4OH；330 g RediSep 管柱)。合併所需溶出份，及濃縮，產生標題化合物之白色

固體(970 mg, 47%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δppm 8.30 (s, 1 H), 8.05 (d, J=1.77 Hz, 1 H), 7.88 (d, J=1.77 Hz, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 4.28 (t, J=6.21 Hz, 2 H), 3.31 (br. s., 4 H), 2.48 (t, J=7.10 Hz, 2 H), 2.33 (t, J=4.94 Hz, 4 H), 1.96 (t, J=6.59 Hz, 2 H), 1.40 (s, 9 H). LCMS (LCMS 方法 K): Rt = 0.69 min, $[M+H]^+$ = 443.4

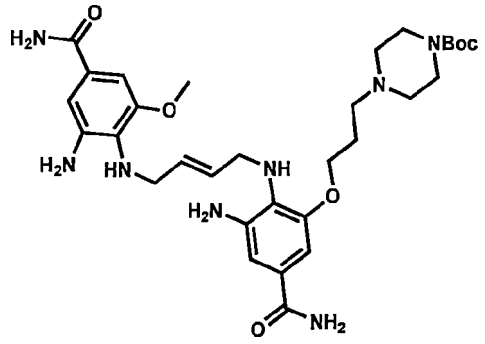
步驟 2： (E)-4-(3-(5-胺甲醯基-2-((4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)胺基)-3-硝基苯氧基) 丙基)哌啉-1-羧酸第三丁基酯



取(E)-1-(4-胺基丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺，二鹽酸鹽(242 mg, 0.499 mmol)溶於RT之正丁醇(10 mL)，添加DIPEA (0.476 mL, 2.72 mmol)後，添加4-(3-(5-胺甲醯基-2-氯-3-硝基苯氧基)丙基)哌啉-1-羧酸第三丁基酯 (201 mg, 0.454 mmol)。反應混合物保持在 120°C 下 16 hr。反應混合物冷卻至 RT，過濾收集紅色固體(296 mg, 73%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*)δppm 8.14 (d, J=1.77 Hz, 1 H), 8.00 (br. s., 2 H), 7.84 (t, J=6.46 Hz, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 7.44 (s, 1 H), 7.30 - 7.41 (m, 3 H), 6.59 (s, 1 H), 5.61 - 5.87 (m, 2 H), 4.89 (d, J=5.58 Hz, 2 H), 4.58 (q, J=7.35 Hz, 2 H), 4.14 (br. s., 2 H), 3.89 (t, J=6.34 Hz, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 3.25 (br. s., 4 H), 2.27 (t, J=6.72 Hz, 2 H), 2.21 (br. s., 4 H), 2.16 (s, 3 H), 1.75 (d, J=6.08 Hz, 2 H), 1.39 (s, 9 H) 1.23 - 1.35 (m, 3 H). LCMS (LCMS 方法 K): Rt = 0.78 min, [M+H]+ = 818.4

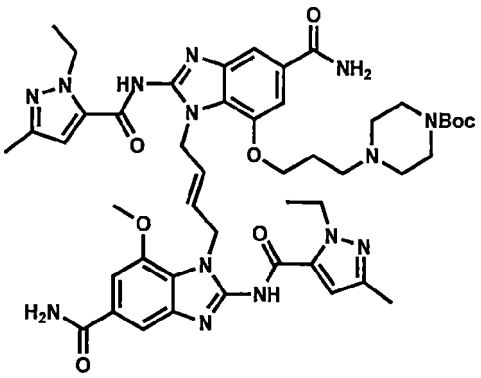
步驟 3： (E)-4-(3-(3-胺基-5-胺甲醯基-2-((4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)胺基)

苯氧基)丙基) 哌啉-1-羧酸第三丁基酯



取亞硫酸氫鈉(371 mg, 1.81 mmol)溶於 RT 之 H_2O (2 mL)，添加含(E)-4-(3-(5-胺甲醯基-2-((4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)胺基)-3-硝基苯氧基)丙基)哌啉-1-羧酸第三丁基酯 (296 mg, 0.362 mmol)與氫氧化銨 (0.486 mL, 3.62 mmol)之 5mL MeOH 溶液。反應混合物保持在室溫下 2 hr，然後過濾反應混合物，取濾液部份濃縮排除 MeOH。所得黃色含水混合物，隨後使用 EtOA 萃取 3 次，合併有機萃液，及濃縮，產生標題化合物之黃色固體(114 mg, 40%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-*d4*)δppm 7.60 (d, J=1.27 Hz, 1 H), 7.31 (d, J=1.27 Hz, 1 H), 6.81 (d, J=1.77 Hz, 1 H), 6.67 (s, 1 H), 6.59 (d, J=1.77 Hz, 1 H), 5.74 - 5.84 (m, 1 H), 5.53 - 5.65 (m, 1 H), 4.12 (q, J=7.18 Hz, 2 H), 3.84 - 3.91 (m, 3 H), 3.61 - 3.71 (m, 4 H), 3.38 (br. s., 4 H), 2.31 -2.36 (m, 6 H), 2.26 (s, 3 H), 2.03 (s, 2 H), 1.68 - 1.78 (m, 2 H), 1.47 (s, 9 H), 1.42 (t, J=7.10 Hz, 3 H). LCMS (LCMS 方法 K): Rt = 0.65 min, [M+H]+ = 788.5

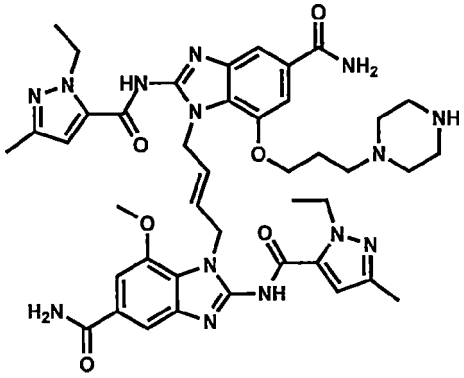
步驟 4： (E)-4-(3-((5-胺甲醯基-1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-7-基)氧)丙基)哌啉-1-羧酸第三丁基酯



取(E)-4-(3-(3-胺基-5-胺甲醯基-2-((4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)胺基)苯氧基)丙基)哌啡-1-羧酸第三丁基酯 (114 mg, 0.145 mmol)溶於 0°C 之 DMF (10mL)，添加 1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基 異硫氰酸酯 (0.362 mL, 0.145 mmol)。反應混合物保持在 0°C 下 15 min.後，添加 TEA (0.050 ml, 0.362 mmol)與 EDC (33.3 mg, 0.174 mmol)至反應混合物中。反應混合物保持在室溫下 16 hr。反應混合物隨後加至 sat. $NaHCO_3$ (aq)之攪拌溶液中。過濾收集所得白色沉澱物，產生標題化合物 (103 mg, 75%產率)。LCMS (LCMS 方法 K): Rt = 0.82 min, $[M+H]^+$ = 950.5

實例 37

(E)-1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-(3-(哌啡-1-基)丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H 吡唑-5-羧醯胺基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺

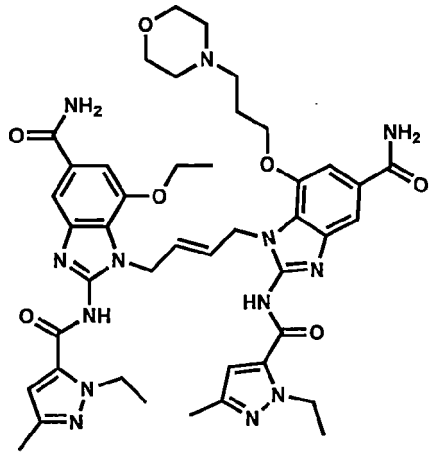


步驟 5：取(E)-4-(3-((5-胺甲醯基-1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-7-基)氧)丙基)哌啡-1-

羧酸第三丁基酯 (103 mg, 0.109 mmol)溶於 MeOH (2 mL)與 DCM (2 mL)，添加 HCl (4N 1,4-二噁烷溶液) (0.271 mL, 1.085 mmol)。反應混合物保持在室溫下 16 hr。隨後添加 DMSO (2 mL)至反應混合物中，此混合物過濾，及取濾液濃縮，經 HPLC 純化(XSELECT CSH C18 管柱，150 mm X 30 mm, i.d. 5 um 填充直徑，30% - 85% 10 mM 碳酸氫銨水溶液(含乙腈))。合併 HPLC 之後之澄清溶出份，部份濃縮，產生標題化合物之白色沉澱物 (25 mg, 27%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4)δppm 7.57 (d, J=16.48 Hz, 2 H), 7.14 - 7.30 (m, 2 H), 6.50 - 6.70 (m, 2 H), 5.81 (d, J=3.04 Hz, 2 H), 4.99 (br. s., 4 H) 4.50 - 4.69 (m, 4 H) 3.86 (t, J=5.70 Hz, 2 H) 3.69 (s, 3 H) 2.81 (t, J=4.69 Hz, 4 H) 2.32 – 2.36 (m, 6 H) 2.20 (d, J=12.93 Hz, 6 H), 1.70 (br. s., 2 H), 1.25 - 1.45 (m, 6 H). LCMS (LCMS 方法 K): Rt = 0.67 min, $[M+H]^+$ = 849.8

實例 38

(E)-1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-(3-嗎啉基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-7-乙氧基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺

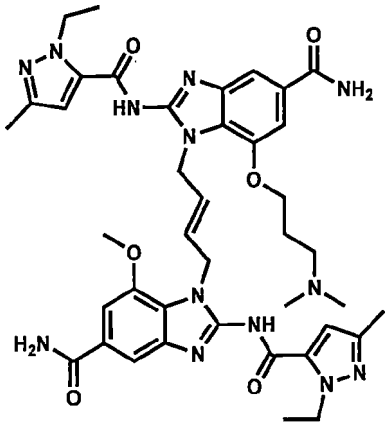


實例 38 可根據方法 20，經過習此相關技藝之人士已知之方式修飾製備。提供最後一個製備步驟：取(E)-1-(4-((2-胺基-4-胺甲醯基-6-(3-嗎啉基丙氧基)苯基)胺基)丁-2-烯-1-基)-7-乙氧基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺 (46 mg, 0.065 mmol)溶於 0°C 之 DMF (655uL)，添加 1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基 異硫氰酸酯 (196 µl, 0.079

mmol)。反應溶液保持在 0°C 下 15 min.，然後添加 EDC (15.06 mg, 0.079 mmol)與 TEA (22.81 µl, 0.164 mmol)，反應溶液保持在 RT。16 hr 後，反應濃縮，黃色殘質經 HPLC 純化(XSELECT CSH C18 管柱，150 mm X 30 mm, i.d. 5 um 填充直徑，15% - 55% 10 mM 碳酸氫銨水溶液(含乙腈))。合併所需溶出份，及濃縮，產生標題化合物之白色固體(19.2 mg, 34%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4)δppm 7.62 (d, J=1.27 Hz, 1 H), 7.58 (d, J=1.27 Hz, 1 H), 7.24 (d, J=1.27 Hz, 1 H), 7.20 (d, J=1.27 Hz, 1 H), 6.64 (s, 1 H), 6.62 (s, 1 H), 5.78 (d, J=3.30 Hz, 2 H), 5.01 (d, J=2.79 Hz, 4 H), 4.63 (q, J=7.10 Hz, 4 H), 3.86 - 4.08 (m, 6 H), 3.69 - 3.81 (m, 2 H), 3.37 (br. s., 2 H), 3.16 - 3.23 (m, 2 H), 2.97 - 3.13 (m, 2 H), 2.23 (s, 6 H), 1.96 - 2.04 (m, 2 H), 1.39 (t, J=7.10 Hz, 6 H), 1.15 (t, J=6.97 Hz, 3 H). LCMS (LCMS 方法 K): Rt = 0.76 min, [M+H]+ = 864.5

實例 39

(E)-1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-7-(3-(二甲基胺基)丙氧基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺，二鹽酸鹽

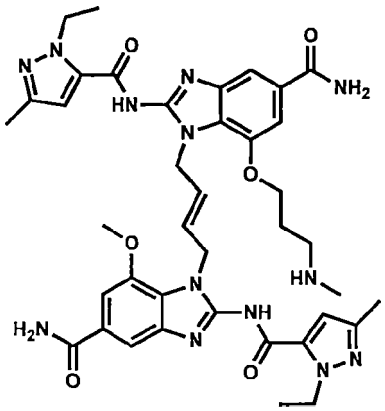


在含(E)-1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-(3-羥基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺，鹽酸鹽 (150 mg, 0.184 mmol)之 DMF(2 mL)溶液中添加 TEA (0.20 mL, 1.435 mmol)。溶液冷卻至 0 °C。於此溫度下添加甲磺醯氯(42.0 mg, 0.367 mmol)。於此溫

度下再攪拌反應混合物 1 hr 後，添加 1 eq.甲磺醯氯(21.0 mg, 0.183 mmol)，且於 0 °C 下持續反應 1 hr。然後添加 K_2CO_3 (127 mg, 0.918 mmol)至反應混合物中後，添加 1 ml 二甲基胺(2 M THF 溶液，2.0 mmol)。於 80 °C 之密封管中攪拌反應混合物 2 小時後，冷卻至室溫，且粗產物經質量導向 HPLC 純化。HPLC 分析法係於 XSELECT SCH C18 管柱上進行。溶劑條件：A=10 mM 碳酸氫銨之水溶液，使用氨調整至 pH 10， B= MeCN B%：15-55。收集所需之 MW 波峰。排除溶劑，殘質溶於 1 mL MeOH。添加 4N HCl 之二噁烷溶液(1 mL)。於室溫下攪拌溶液 10 min。排除溶劑，固體使用乙醚(5mlX2)洗滌，產生標題化合物 (76 mg, 0.082 mmol, 44.7%產率)。^{1}H NMR (DMSO-d6, 600MHz):δ(ppm) 12.89 (br s, 2H), 10.18-10.41 (m, 1H), 7.96-8.04 (m, 2H), 7.66 (d, *J*=10.0 Hz, 2H), 7.35-7.41 (m, 2H), 7.28-7.35 (m, 2H), 6.53 (d, *J*=2.8 Hz, 2H), 5.82 (dt, *J*=15.5, 5.3 Hz, 1H), 5.71 (dt, *J*=15.4, 5.6 Hz, 1H), 4.85-4.98 (m, 4H), 4.52 (quin, *J*=6.5 Hz, 4H), 3.96-4.04 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.00-3.09 (m, 2H), 2.66 (d, *J*=4.8 Hz, 6H), 2.11 (d, *J*=4.4 Hz, 6H), 1.85-2.03 (m, 2H), 1.20-1.32 (m, 6H); LCMS 方法 K: Rt = 0.67 min, $[M+H]^+$ = 808.5

實例 40

(E)-1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-(3-(甲基胺基)丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺，2 鹽酸鹽

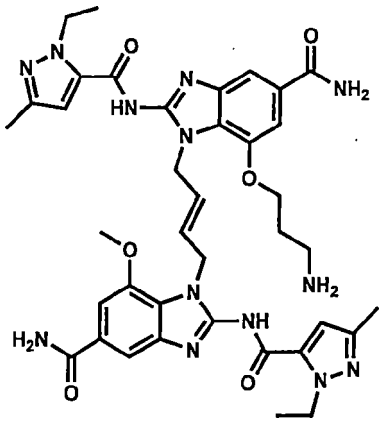


在含(E)-1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-(3-

羥基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺，鹽酸鹽 (100 mg, 0.122 mmol)溶液中添加 TEA (0.102 mL, 0.734 mmol)。溶液冷卻至 0 °C。添加甲磺醯氯(28.0 mg, 0.245 mmol)。反應混合物於 0 °C 下攪拌 1hr 後，再添加 1 eq MsCl，且於 0°C 下繼續反應 2 hr。隨後添加 K_2CO_3 (85 mg, 0.612 mmol)至反應混合物中後，添加 1 mL 甲胺(2 M THF 溶液，2.0 mmol)。於 80 °C 之密封管中攪拌反應混合物 2h，然後讓反應混合物冷卻至 RT，及過濾。粗製濾液經質量導向 HPLC 純化。HPLC 分析法係於 XSELECT SCH C18 上管柱進行。溶劑條件：A=10 mM 碳酸氫銨水溶液，使用氨調整至 pH 10，B = MeCN B%：15-55。收集所需 MW 波峰，及排除溶劑。物質溶於 2 mL MeOH，添加 1mL 4N HCl 之二噁烷溶液。混合物於室溫下攪拌 15min 後，濃縮，產生標題化合物 (33 mg, 0.037 mmol, 30.2%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δppm 12.90(br, s, 1 H), 8.79 (br. s., 2 H) 8.03 (br. s., 2 H) 7.66 (d, *J*=7.10 Hz, 2 H) 7.26 - 7.48 (m, 4 H) 6.52 (s, 2 H) 5.68 - 5.90 (m, 2 H) 4.92 (dd, *J*=17.24, 4.06 Hz, 4 H) 4.52 (q, *J*=6.76 Hz, 4 H) 4.09 (t, *J*=5.58 Hz, 2 H) 3.73 (s, 3 H) 2.90 (d, *J*=5.58 Hz, 2 H) 2.46 (t, *J*=5.32 Hz, 3 H) 2.11 (s, 6 H) 1.88 - 2.01 (m, 2 H) 1.27 (t, *J*=6.97 Hz, 6 H); LCMS 方法 K: Rt = 0.66 min, $[M+H]^+$ = 794.4

實例41

(E)-7-(3-胺基丙氧基)-1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺，二-三氟乙酸鹽

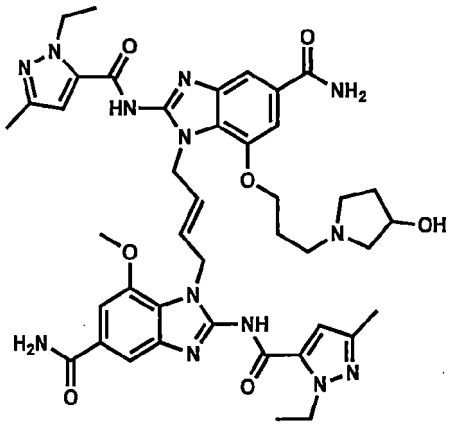


在(E)-1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-(3-羥基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺，2 鹽酸鹽 (100 mg, 0.117 mmol)溶液中添加 TEA (0.049 mL, 0.351 mmol)。溶液冷卻至 0 °C。添加甲磺醯氯(0.014 mL, 0.176 mmol)，且反應讓混合物回升至 RT，及於室溫下攪拌 1h。然後再加 0.5 eq MsCl，及於室溫下攪拌 2 hr，然後再加 0.5 eq MsCl，再攪拌反應 1 hr。隨後添加 K_2CO_3 (81 mg, 0.586 mmol)至反應混合物中後，添加 7M 氨之 MeOH 溶液(0.167 mL, 1.171 mmol)。於 50 °C 之密封管中攪拌反應混合物一夜。反應隨後過濾，且粗製濾液經質量導向 HPLC 純化，產生標題化合物 (15.6 mg, 13.2%)。HPLC 分析法係於 XSELECT SCH C18 管柱上進行。溶劑條件：A=H_2O (0.1% TFA)，B= MeCN (0.1% TFA) B%：15-55. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 12.86 (br. s., 1 H), 7.99 (br. s., 2 H), 7.76 (br. s., 2 H), 7.65 (dd, *J*=6.21, 0.89 Hz, 2 H), 7.40 (br. s., 2 H), 7.28 - 7.36 (m, 2 H), 6.51 (d, *J*=8.87 Hz, 2 H), 5.72 - 5.88 (m, 4 H), 4.91 (dd, *J*=9.50, 4.44 Hz, 4 H), 4.43 - 4.59 (m, 4 H), 4.10 (t, *J*=5.96 Hz, 2 H), 3.72 (s, 3 H), 2.83 - 2.97 (m, 2 H), 2.11 (d, *J*=5.07 Hz, 6 H), 1.90 (quin, *J*=6.40 Hz, 2 H), 1.26 (td, *J*=7.10, 4.82 Hz, 6 H); LCMS 方法 K: Rt = 0.65 min, $[M+H]^+$ = 780.5

實例42

(E)-1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-(3-(3-羥基

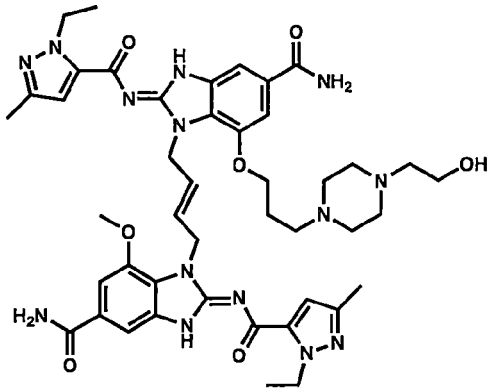
吡咯啶-1-基)丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺



在含(E)-1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-(3-羥基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺，2鹽酸鹽 (100 mg, 0.117 mmol)之DMF(2 mL)溶液中添加TEA (71.1 mg, 0.703 mmol)。溶液冷卻至0 °C。於此溫度下添加甲磺醯氯(26.8 mg, 0.234 mmol)。於此溫度下攪拌反應混合物45min。隨後再添加1 eq MsCl (13.5mg)，繼續於0 °C下攪拌2 hr。隨後添加K_2CO_3 (97 mg, 0.703 mmol)至反應混合物中後，添加吡咯啶-3-醇(102mg, 1.17mmol)。於80 °C之密封管中攪拌反應混合物1hr，然後讓反應混合物冷卻至RT，且反應混合物過濾。粗製濾液經質量導向HPLC純化，產生標題化合物 (56.6 mg, 0.063 mmol, 54.0%產率)。HPLC分析法係於XSELECT SCH C18管柱上進行。溶劑條件：A=10 mM碳酸氫銨水溶液，使用氨調整至pH 10，B = MeCN B%：15-55。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 12.84 (br. s., 2 H) 7.92 - 8.06 (m, 2 H) 7.61 - 7.69 (m, 2 H) 7.23 - 7.44 (m, 4 H) 6.46 - 6.61 (m, 2 H) 5.72 - 5.96 (m, 2 H) 4.91 (dd, *J*=13.05, 4.18 Hz, 4 H) 4.67 (br. s., 1 H) 4.52 (q, *J*=7.18 Hz, 4 H) 4.12 (br. s., 1 H) 3.97 (t, *J*=5.96 Hz, 2 H) 3.35 (br. s., 2 H) 2.54 - 2.65 (m, 1 H) 2.33 - 2.47 (m, 4 H) 2.26 (br. s., 2 H) 2.12 (d, *J*=8.36 Hz, 6 H) 1.81 - 1.96 (m, 1 H) 1.60 - 1.76 (m, 2 H) 1.46 (dd, *J*=8.24, 4.69 Hz, 1 H) 1.19 - 1.37 (m, 6 H); LCMS方法K: Rt = 0.72 min, $[M+H]^+$ = 850.9

實例43

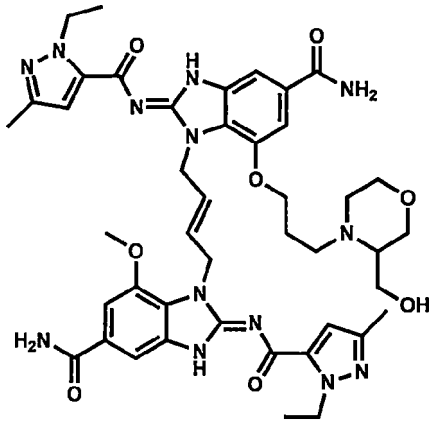
(E)-1-((E)-4-((E)-5-胺甲醯基-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亞胺基)-7-(3-(4-(2-羥基乙基)哌啡-1-基)丙氧基)-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亞胺基)-7-甲氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺



在 RT 之含(E)-1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-(3-羥基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺，鹽酸鹽 (80 mg, 0.098 mmol)之 DMF(2 mL)溶液中添加 TEA (0.136 mL, 0.979 mmol)。溶液於室溫下攪拌 15 min.後，於此溫度下添加甲磺酸酐(51.1 mg, 0.294 mmol)。於此溫度下攪拌反應混合物 45 min。隨後添加 K_2CO_3 (200 mg, 1.447 mmol)至反應混合物中後，添加 2-(哌啡-1-基)乙-1-醇(127 mg, 0.979 mmol)。反應混合物於 80 °C 之密封管中攪拌 1h 及於 50 °C 下一夜，然後讓反應混合物冷卻至 RT，及過濾。粗製濾液經質量導向 HPLC 純化。收集所需 MW 波峰。排除溶劑，產生標題化合物 (45.1 mg, 0.051 mmol, 51.6% 產率)。HPLC 分析法係於 XSELECT SCH C18 管柱上進行。溶劑條件：A=10 mM 碳酸氫銨水溶液，使用氨調整至 pH 10，B= MeCN B%：15-55。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δppm 12.85 (br. s., 2 H) 7.98 (br. s., 2 H) 7.61 - 7.71 (m, 2 H) 7.21 - 7.45 (m, 4 H) 6.47 - 6.65 (m, 2 H) 5.75 - 5.92 (m, 2 H) 4.85 - 5.01 (m, 4 H) 4.48 - 4.65 (m, 4 H) 4.34 (br. s., 1 H) 3.91 (t, *J*=5.96 Hz, 2 H) 3.70 (s, 3 H) 3.44 (q, *J*=6.08 Hz, 2 H) 2.18 - 2.39 (m, 10 H) 2.14 (s, 3 H) 2.11 (s, 3 H) 1.57 - 1.70 (m, 2 H) 1.29 (q, *J*=7.10 Hz, 6 H); LCMS 方法 K: Rt = 0.66 min, $[M+H]^+$ = 893.4

實例44

(E)-1-((E)-4-((E)-5-胺甲醯基-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亞胺基)-7-(3-(3-(羥基甲基)嗎啉基)丙氧基)-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亞胺基)-7-甲氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺，二-三氟乙酸鹽

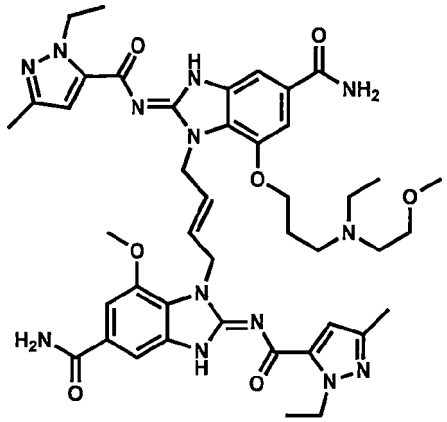


在含(E)-1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-(3-羥基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺，鹽酸鹽 (100 mg, 0.122 mmol)之DMF(2 mL)溶液中添加TEA (0.20 mL, 1.435 mmol)。溶液冷卻至0 °C，於此溫度下添加甲磺醯氯(28.0 mg, 0.245 mmol)。於此溫度下攪拌反應混合物1 hr。隨後再加1 eq MsCl，繼續於0 °C下攪拌3 hr。隨後添加K_2CO_3 (85 mg, 0.612 mmol)至反應混合物中後，添加嗎啉-3-基甲醇 (86 mg, 0.734 mmol)。於50 °C之密封管中攪拌反應混合物一夜後，讓反應混合物冷卻至RT，及過濾。粗製濾液經質量導向HPLC純化，產生標題化合物 (13.1 mg, 9.66%)。HPLC分析法係於XSELECT SCH C18 管柱上進行。溶劑條件：A=H_2O (0.1% TFA)，B= MeCN (0.1% TFA) B%：15-55。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 12.49 - 13.47 (m, 1 H) 9.64 (br. s., 1 H) 7.99 (d, *J*=9.89 Hz, 2 H) 7.67 (d, *J*=7.60 Hz, 2 H) 7.40 (br. s., 2 H) 7.31 (d, *J*=8.11 Hz, 2 H) 6.54 (d, *J*=1.77 Hz, 2 H) 5.70 - 5.85 (m, 2 H) 4.80 - 5.01 (m, 6 H) 4.54 (dd, *J*=6.72, 3.68 Hz, 4 H) 3.84 - 4.13 (m, 5 H) 3.73 - 3.81 (m, 1 H) 3.54 - 3.66 (m, 2 H) 3.43 (d, *J*=11.91 Hz, 2 H) 2.91 - 3.32 (m, 5 H) 2.12 (d, *J*=4.82 Hz, 6 H) 1.89 (br. s., 2 H)

1.21 - 1.33 (m, 6 H); LCMS方法K: Rt = 0.72 min, $[M+H]^+$ = 880.5

實例45

(E)-1-((E)-4-((E)-5-胺甲醯基-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亞胺基)-7-甲氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-7-(3-(乙基(2-甲氧基乙基)胺基)丙氧基)-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亞胺基)-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺

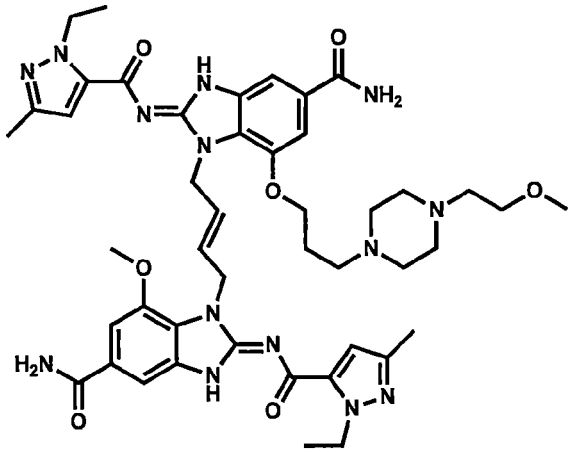


在 RT 之含(E)-1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-(3-羥基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺，鹽酸鹽 (100 mg, 0.122 mmol)之 DMF(2 mL)溶液中添加 TEA (0.171 mL, 1.224 mmol)。於此溫度下添加甲磺酸酐(42.6 mg, 0.245 mmol)。於此溫度下攪拌反應混合物 1 hr。隨後再添加 1 eq 甲磺酸酐，繼續於此溫度下攪拌 30 min。隨後再添加 K_2CO_3 (169 mg, 1.224 mmol)至反應混合物中後，添加 N-乙基-2-甲氧基乙-1-胺 (126 mg, 1.224 mmol)。於 80 °C 之密封管中攪拌反應混合 2 hr 後，讓反應混合物冷卻至 RT，及過濾。粗製濾液經質量導向 HPLC 純化(注射 2 次)。收集所需 MW 波峰，排除溶劑，產生標題化合物 (21.1 mg, 0.024 mmol, 19.52%產率)。HPLC 分析法係於 XSELECT SCH C18 管柱上進行。溶劑條件：A=10 mM 碳酸氫銨水溶液，使用氨調整至 pH 10，B= MeCN B%：15-55。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 12.81 (br. s., 2 H) 7.98 (br. s., 2 H) 7.59 - 7.71 (m, 2 H) 7.24 - 7.42 (m, 4 H) 6.46 - 6.61 (m, 2 H) 5.75 - 5.94 (m, 2 H) 4.92 (dd, *J*=16.73, 4.06 Hz, 4 H) 4.47 - 4.62 (m, 4 H) 3.96

(t, *J*=5.83 Hz, 2 H) 3.72 (s, 3 H) 3.24 (t, *J*=6.08 Hz, 2 H) 3.11 (s, 3 H) 2.41 (t, *J*=5.96 Hz, 4 H) 2.34 (q, *J*=7.10 Hz, 2 H) 2.12 (d, *J*=10.39 Hz, 6 H) 1.55 - 1.66 (m, 2 H) 1.29 (q, *J*=7.10 Hz, 6 H) 0.82 (t, *J*=6.97 Hz, 3 H); LCMS 方法 K: Rt = 0.69 min, $[M+H]^+$ = 866.4

實例46

(E)-1-((E)-4-((E)-5-胺甲醯基-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亞胺基)-7-(3-(4-(2-甲氧基乙基)哌啉-1-基)丙氧基)-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亞胺基)-7-甲氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺，3 三氟乙酸鹽

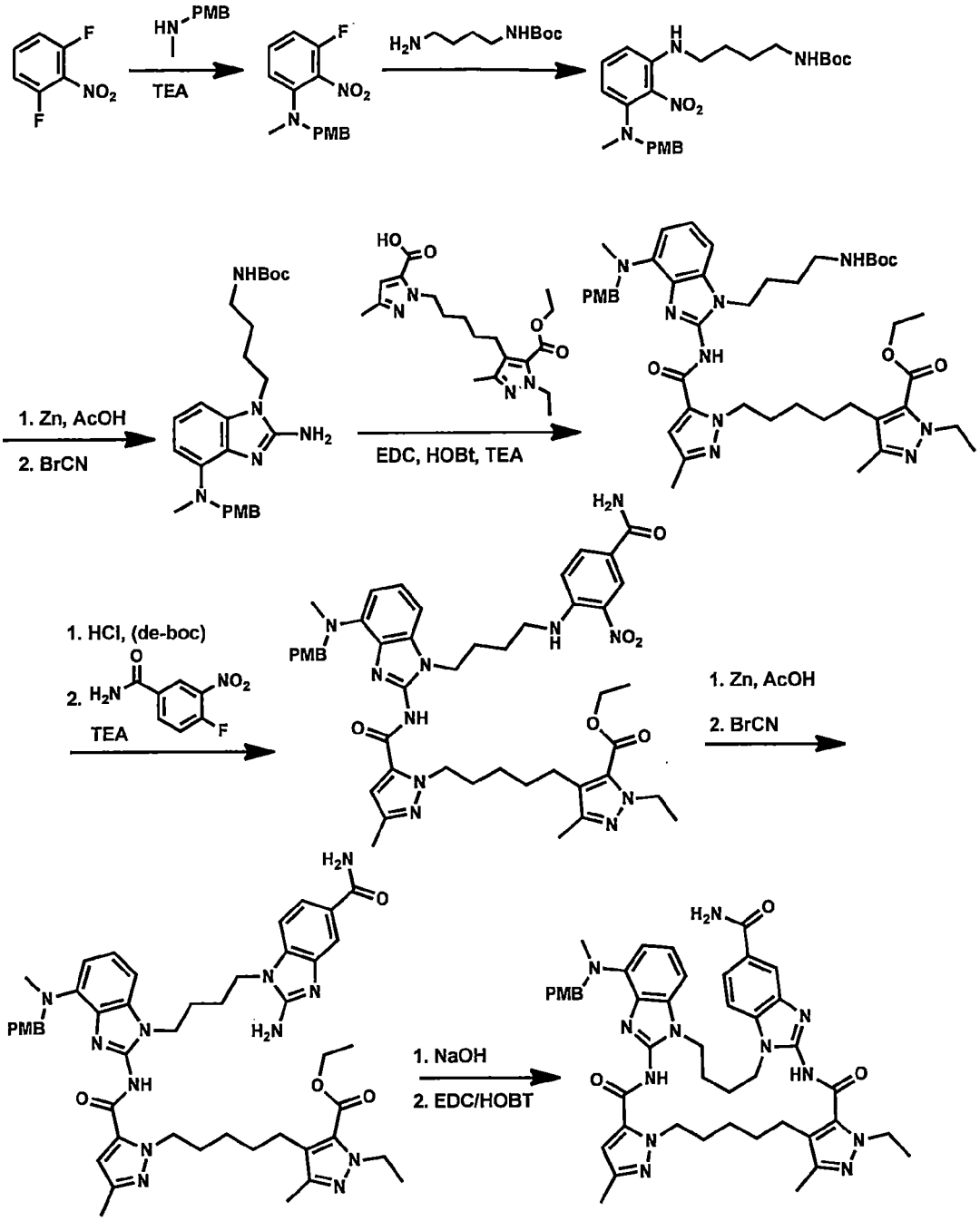


在含(E)-1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-(3-羥基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺，鹽酸鹽 (100 mg, 0.122 mmol)之DMF(2 mL)溶液中添加TEA (0.171 mL, 1.224 mmol)。溶液冷卻至0 °C。於此溫度下添加甲磺酸酐(42.6 mg, 0.245 mmol)。於此溫度下攪拌反應混合物1 hr。隨後再添加1 eq. MsCl，繼續於0 °C下攪拌2 hr。隨後添加K_2CO_3 (85 mg, 0.612 mmol)後，添加1-(2-甲氧基乙基)哌啉(176 mg, 1.224 mmol)，且於50 °C之密封管中攪拌反應混合物一夜。反應隨後冷卻至RT，及過濾。粗製濾液經質量導向HPLC純化。收集所需MW波峰，及排除溶劑，產生標題化合物 (39.6 mg, 0.032 mmol, 25.9%產率)。HPLC分析法係於XSELECT SCH C18管柱上進行。溶劑條件：A=H_2O (0.1% TFA)，B= MeCN (0.1% TFA) B%：15-55。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 12.90 (br, s, 2 H)

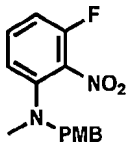
8.00 (d, *J*=9.89 Hz, 2 H) 7.66 (s, 2 H) 7.40 (d, *J*=4.06 Hz, 2 H) 7.22 - 7.35 (m, 2 H) 6.53 (d, *J*=4.06 Hz, 2 H) 5.70 - 5.89 (m, 2 H) 4.91 (dd, *J*=9.63, 4.56 Hz, 4 H) 4.53 (dd, *J*=7.10, 3.55 Hz, 6 H) 3.94 - 4.04 (m, 3 H) 3.70 (s, 3 H) 3.60 (d, *J*=4.06 Hz, 2 H) 3.31 (s, 3 H) 3.09 - 3.25 (m, 5 H) 2.86 (br. s., 4 H) 2.12 (d, *J*=5.07 Hz, 6 H) 1.74 - 1.88 (m, 2 H) 1.28 (td, *J*=7.10, 3.30 Hz, 6 H); LCMS方法K: Rt = 0.66 min, $[M+H]^+$ = 907.4

實例 47

8-乙基-23-((4-甲氧基苯甲基)(甲基)胺基)-10,18-二甲基-7,20-二側氧基-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-十四氫苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]苯并[4,5]咪唑并[2,1-p]二吡唑并[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]五氮雜環廿一烯-3-羧醯胺



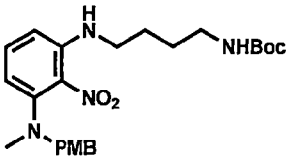
步驟 1： 3-氟-N-(4-甲氧基苯甲基)–N-甲基-2-硝基苯胺



取含 1-(4-甲氧基苯基)-N-甲基甲胺 (5.23 g, 34.6 mmol)之 $CHCl_3$ (20 ml)溶液加至 RT 與 N_2 下之含 1,3-二氟-2-硝基苯 (5.5 g, 34.6 mmol)與 TEA (5.78 mL, 41.5 mmol)之 $CHCl_3$ (250 mL)攪拌溶液中。混合物於室溫下

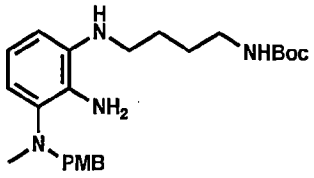
攪拌 30 min，且加熱至 50°C 一夜。添加飽和 $NaHCO_3$，分離有機層，水層使用 DCM 萃取，合併之萃液使用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 脫水，過濾，及濃縮。殘質經矽石管柱層析法純化(0-12% EtOAc 之己烷溶液溶離)，產生標題化合物 (8.5 g, 29.3 mmol, 85%產率)之橙色油狀物。^1H NMR (400 MHz, 氯仿-d)δppm 7.29 - 7.34 (m, 1H) 7.20 (d, J = 8.28 Hz, 2H) 6.86 - 6.93 (m, 3H) 6.78 (t, J = 8.78 Hz, 1H) 4.29 (s, 2H) 3.82 (s, 3H) 2.80 (s, 3H); LCMS (LCMS 方法 D): Rt = 1.28, $[M+H]^+$ = 120.5

步驟 2： (4-((3-((4-甲氧基苯甲基)(甲基)胺基)-2-硝基苯基)胺基)-丁基)胺甲酸第三丁基酯



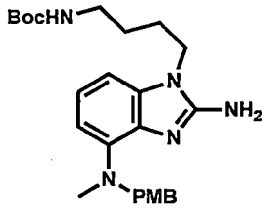
在 RT 之含 3-氟-N-(4-甲氧基苯甲基)-N-甲基-2-硝基苯胺(8.5 g, 29.3 mmol)之 N,N-二甲基甲醯胺(DMF) (60 mL)溶液中添加(4-胺基丁基)胺甲酸第三丁基酯(8.27 g, 43.9 mmol)，且攪拌混合物 10 min；隨後添加 K_2CO_3(8.09 g, 58.6 mmol)，且於 80°C 下攪拌混合物一夜。反應冷卻至 RT，使用 EtOAc (200mL)稀釋，依序使用水(300 mL)、5% LiCl、與鹽水洗滌。有機層經 Na_2SO_4 脫水，過濾，濃縮，且所得殘質經矽石管柱層析法純化(0-30% EtOAc 之己烷溶液)，產生標題化合物 (10.68 g, 23.29 mmol, 80%產率)之紅色油狀物。1H NMR (400 MHz, 氯仿-d)δ ppm 7.09 - 7.28 (m, 3 H) 6.87 (d, J=7.53 Hz, 2 H) 6.40 (br. s., 1 H) 6.29 (d, J=7.03 Hz, 1 H) 4.57 (br. s., 1 H) 4.32 (br. s., 2 H) 3.81 (s, 3 H) 3.11 -3.30 (m, 4 H) 2.77 (br. s., 3 H) 1.67 - 1.79 (m, 2 H) 1.55 - 1.67 (m, 2 H) 1.47 (s, 9 H). LCMS (LCMS 方法 D): Rt = 1.37, $[M+H]^+$ = 459.2

步驟 3： (4-((2-胺基-3-((4-甲氧基苯甲基)(甲基)胺基)苯基)胺基)丁基)胺甲酸第三丁基酯



分批添加鋅(4.66 g, 71.3 mmol)至含(4-((3-((4-甲氧基苯甲基)(甲基)胺基)-2-硝基苯基)胺基)丁基)胺甲酸第三丁基酯(10.9 g, 23.77 mmol)之乙酸(200 mL)攪拌溶液中。攪拌混合物 3h，再加一份鋅(4.66 g, 71.3 mmol)。再攪拌混合物 30 min。濾出固體，取濾液真空濃縮。殘質溶於 DCM(200 mL)，使用 15% K_2CO_3 與鹽水洗滌。有機層經 Na_2SO_4 脫水，過濾，及真空濃縮，產生標題化合物 (9.95 g, 23.22 mmol, 98%產率)之褐色泡沫狀物，其未純化即用於下一個步驟。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4)δppm 7.24 (d, J=8.53 Hz, 2 H) 6.85 (d, J=8.28 Hz, 2 H) 6.66 - 6.73 (m, 1 H) 6.57 - 6.63 (m, 1 H) 6.47 (d, J=7.78 Hz, 1 H) 3.90 (s, 2 H) 3.78 (s, 3 H) 3.13 (dt, J=13.30, 6.65 Hz, 4 H) 2.53 (s, 3 H) 1.58 - 1.76 (m, 4 H) 1.45 (s, 9 H). LCMS (LCMS 方法 D): Rt = 1.00, $[M+H]^+$ = 429.2

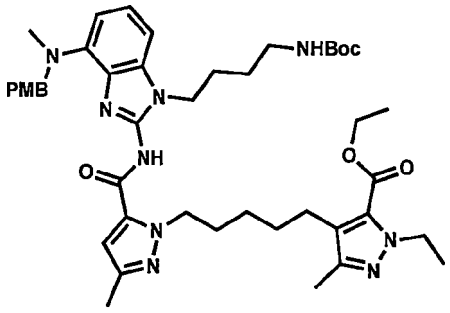
步驟 4： (4-(2-胺基-4-((4-甲氧基苯甲基)(甲基)胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)胺甲酸第三丁基酯，氫溴酸鹽



取(4-((2-胺基-3-((4-甲氧基苯甲基)(甲基)胺基)苯基)胺基)丁基)胺甲酸第三丁基酯(9.95 g, 23.22 mmol)溶於甲醇 (80 mL)，添加溴化氰(4.64 mL, 23.22 mmol)。於室溫下攪拌混合物 18 小時，真空濃縮至原來的~1/4 體積，添加 MeCN (50 mL)與甲苯(50 mL)。混合物濃縮至乾，及真空乾燥 16 hr，產生標題化合物 (12.54 g，全產率)之深褐色固體。LCMS (LCMS 方法 D): Rt = 1.04, $[M+H]^+$ = 454.2

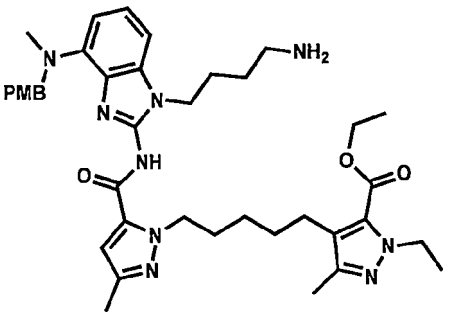
步驟 5： 4-(5-(5-((1-(4-((第三丁氧基羰基)胺基)丁基)-4-((4-甲氧基苯甲

基)(甲基)胺基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)胺甲醯基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)戊基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸乙基酯



取含 1-(5-(5-(乙氧基羰基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基)戊基)-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸(1g, 2.66 mmol)、(4-(2-胺基-4-((4-甲氧基-苯甲基)(甲基)胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)胺甲酸第三丁基酯，氫溴酸鹽 (1.704 g, 3.19 mmol)、TEA (1.111 mL, 7.97 mmol)、EDC (0.662 g, 3.45 mmol)與 HOBt (0.610 g, 3.98 mmol)之 NMP(25 mL)混合物於室溫與氮氣下攪拌一夜。使用 EtOAc (100 mL)稀釋反應，使用飽和 $NaHCO_3$、5% LiCl、與鹽水洗滌。有機層經 Na_2SO_4 脫水，過濾，濃縮，殘質經矽石管柱層析法純化(0-45% EtOAc 之 DCM 溶液)，產生標題化合物 (1.3 g, 1.601 mmol, 60.3%產率)之粉紅色固體。 LCMS (LCMS 方法 E): Rt = 1.56, $[M+H]^+$ = 812.6

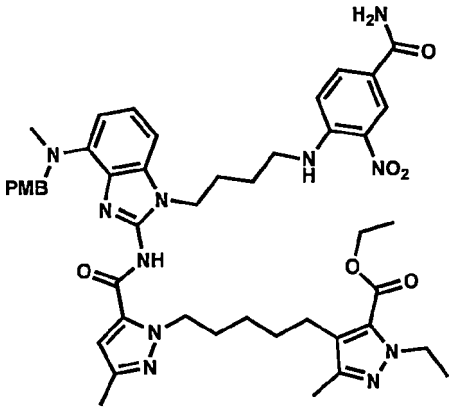
步驟 6： 4-(5-(5-((1-(4-胺基丁基)-4-((4-甲氧基苯甲基)(甲基)胺基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)胺甲醯基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)戊基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸乙基酯，2 鹽酸鹽



取 4N HCl (2.232 mL, 8.93 mmol)加至含 4-(5-(5-((1-(4-((第三丁氧基羰基)胺基)丁基)-4-((4-甲氧基苯甲基)(甲基)胺基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)胺甲醯基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)戊基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸乙基酯

(1.45 g, 1.786 mmol)之甲醇(15 mL)攪拌溶液中。於室溫與氮氣下攪拌混合物一夜。反應真空濃縮至原來的~1/5 體積，添加 MeCN (10 mL)與甲苯(10 mL)。混合物濃縮至乾，及真空乾燥，產生標題化合物 (1.45 g, 1.792 mmol, 100%產率)之橙紅色固體，其未純化即用於下一個步驟。推斷為全產率。LCMS (LCMS 方法 E): Rt = 1.19, $[M+H]^+$ = 712.6

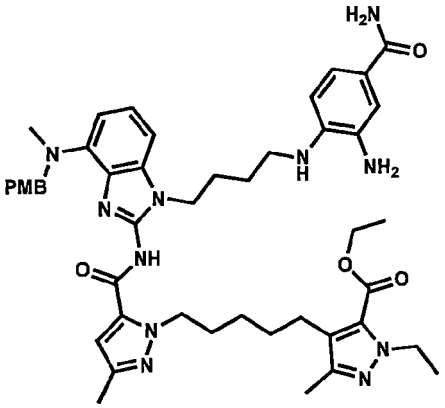
步驟 7： 4-(5-(5-((1-(4-((4-胺甲醯基-2-硝基苯基)胺基)丁基)-4-((4-甲氧基苯甲基)(甲基)胺基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)胺甲醯基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)戊基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸乙基酯



在含 4-(5-(5-((1-(4-胺基丁基)-4-((4-甲氧基苯甲基)(甲基)胺基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)胺甲醯基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)戊基)-1-乙基-3-甲基-1H 吡唑-5-羧酸乙基酯，2 鹽酸鹽 (100 mg, 0.124 mmol)之 DMSO (1 mL)溶液中添加 TEA (0.086 mL, 0.618 mmol)後，添加 4-氟-3-硝基苯甲醯胺(22.76 mg, 0.124 mmol)，且於 70°C 下攪拌混合物一夜。反應加水稀釋，使用 EtOAc 萃取 3 次，使用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 脫水，過濾，及濃縮。殘質經快速矽石層析法純化(EtOH/EtOAc 0-5%)，產生標題化合物 (74 mg, 0.084 mmol, 68.3%產率)之黃色固體。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*4)δppm 8.69 (s, 1 H) 7.91 (d, *J*=9.03 Hz, 1 H) 7.18 - 7.31 (m, 3 H) 7.09 (d, *J*=8.03 Hz, 1 H) 6.96 (d, *J*=9.04 Hz, 1 H) 6.82 - 6.92 (m, 3 H) 6.66 (s, 1 H) 4.65 (t, *J*=6.53 Hz, 2 H) 4.20 - 4.43 (m, 8 H) 3.76 (s, 3 H) 3.48 (t, *J*=6.27 Hz, 2 H) 2.88 (s, 3 H) 2.59 (t, *J*=7.40 Hz, 2 H) 2.21 (s, 3 H) 2.11 (s, 3 H) 2.03 - 2.08 (m, 2 H) 1.72 - 1.90 (m, 4 H) 1.41 - 1.55 (m, 2 H) 1.22 - 1.35 (m, 9 H). LCMS (LCMS 方法

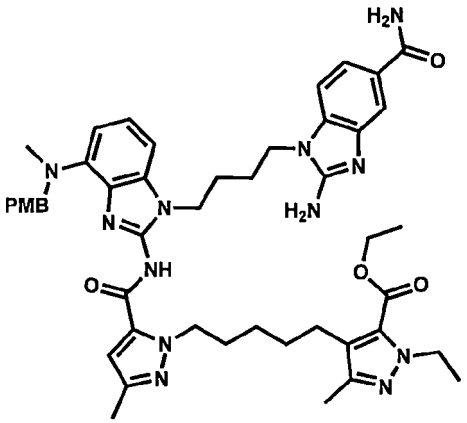
E): Rt = 1.41, $[M+H]^+$ = 877.5

步驟 8： 4-(5-(5-((1-(4-((2-胺基-4-胺甲醯基苯基)胺基)丁基)-4-((4-甲氧基苯甲基)(甲基)胺基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)胺甲醯基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)戊基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸乙基酯



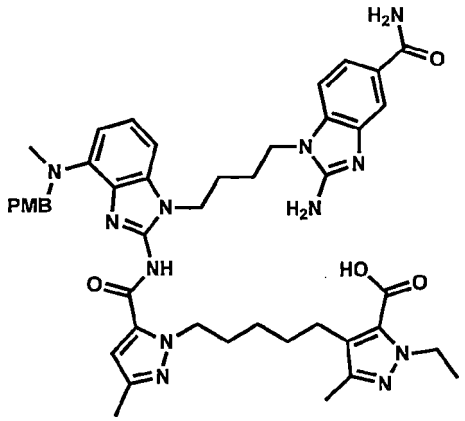
分批添加鋅(0.240 g, 3.66 mmol)至含 4-(5-(5-((1-(4-((4-胺甲醯基-2-硝基苯基)胺基)丁基)-4-((4-甲氧基苯甲基)(甲基)胺基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)胺甲醯基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)戊基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸乙基酯 (1.07 g, 1.221 mmol)之乙酸(10 mL)攪拌溶液中。攪拌混合物 30 min，再加一份鋅(0.240 g, 3.66 mmol)。再攪拌混合物 30 min，濾出固體，取濾液真空濃縮。殘質溶於 DCM(50 mL)，使用 15% K_2CO_3 及鹽水洗滌。有機層經 Na_2SO_4 脫水，過濾，及真空濃縮，產生標題化合物 (1.16 g, 1.234 mmol)之褐色泡沫狀物，其未純化即用於下一個步驟。推斷為全產率。LCMS (LCMS 方法 E): Rt = 1.29, $[M+H]^+$ = 847.6

步驟 9： 4-(5-(5-((1-(4-(2-胺基-5-胺甲醯基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-4-((4-甲氧基苯甲基)(甲基)胺基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)胺甲醯基)-3-甲基-1H 吡唑-1-基)戊基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸乙基酯



取 4-(5-(5-((1-(4-((2-胺基-4-胺甲醯基苯基)胺基)丁基)-4-((4-甲氧基苯甲基)-(甲基)胺基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)胺甲醯基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)戊基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸乙基酯 (1.03 g, 1.217 mmol)溶於甲醇(5 mL)，添加溴化氰(0.243 mL, 1.217 mmol)。於室溫下攪拌混合物 18 小時。反應濃縮，殘質溶於 10% MeOH 之 DCM 溶液(100 mL)，及使用 10% K_2CO_3 與鹽水洗滌。有機層經 Na_2SO_4 脫水，過濾，及濃縮。殘質經快速矽石層析法純化(2M NH_3 之 MeOH/DCM 溶液，0-10%)，產生標題化合物(870 mg, 0.999 mmol, 82%產率)之淡紫色泡沫狀物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4)δppm 7.75 (s, 1 H) 7.55 (d, *J*=8.28 Hz, 1 H) 7.18 - 7.29 (m, 3 H) 7.15 (d, *J*=8.28 Hz, 1 H) 7.00 (d, *J*=8.28 Hz, 1 H) 6.81 - 6.93 (m, 3 H) 6.65 (s, 1 H) 4.62 (t, *J*=6.65 Hz, 2 H) 4.19 - 4.41 (m, 8 H) 4.03 - 4.13 (m, 2 H) 3.75 (s, 3 H) 3.37 (s, 1 H) 2.88 (s, 3 H) 2.58 (t, *J*=7.40 Hz, 2 H) 2.24 (s, 3 H) 2.10 (s, 3 H) 1.77 - 2.00 (m, 6 H) 1.42 - 1.54 (m, 2 H) 1.27 (t, *J*=7.03 Hz, 9 H). LCMS (LCMS 方法 E): Rt = 1.20, $[M+H]^+$= 872.5

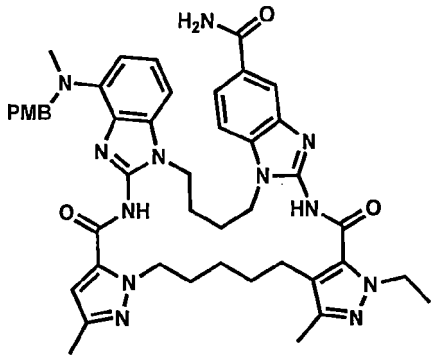
步驟 10: 4-(5-(5-((1-(4-(2-胺基-5-胺甲醯基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-4-((4-甲氧基苯甲基)(甲基)胺基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)胺甲醯基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)戊基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸



在含 4-(5-(5-((1-(4-(2-胺基-5-胺甲醯基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-4-((4-甲氧基苯甲基)(甲基)胺基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)胺甲醯基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)戊基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸乙基酯 (870 mg, 0.999 mmol)之甲醇(8 mL)懸浮液中添加 NaOH (4.99 mL, 4.99 mmol)，且所得澄清均勻溶液於室溫下攪拌一夜。添加甲醇 (8 mL)後，滴加 1 M HCl (5 mL)。混合物濃縮排除大部份甲醇，及加水。過濾沉澱物，使用水洗滌，風乾，及真空乾燥，產生標題化合物 (782 mg, 0.928 mmol, 93%產率)之淡粉紅色固體。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δppm 7.83 (br. s., 1 H) 7.71 (s, 1 H) 7.53 (d, *J*=8.07 Hz, 1 H) 7.01 - 7.22 (m, 7 H) 6.84 (d, *J*=8.31 Hz, 2 H) 6.67 (br. s., 1 H) 4.42 (br. s., 2 H) 4.34 (q, *J*=7.09 Hz, 2 H) 4.12 (br. s., 2 H) 3.97 - 4.06 (m, 2 H) 2.85 (s, 3 H) 2.52 - 2.56 (m, 2 H) 2.15 (s, 3 H) 2.04 (s, 3 H) 1.81 (br. s., 2 H) 1.70 (d, *J*=6.36 Hz, 4 H) 1.34 - 1.46 (m, 2 H) 1.14 - 1.27 (m, 6 H). LCMS (LCMS 方法 E): Rt = 1.02, $[M+H]^+$ = 843.5

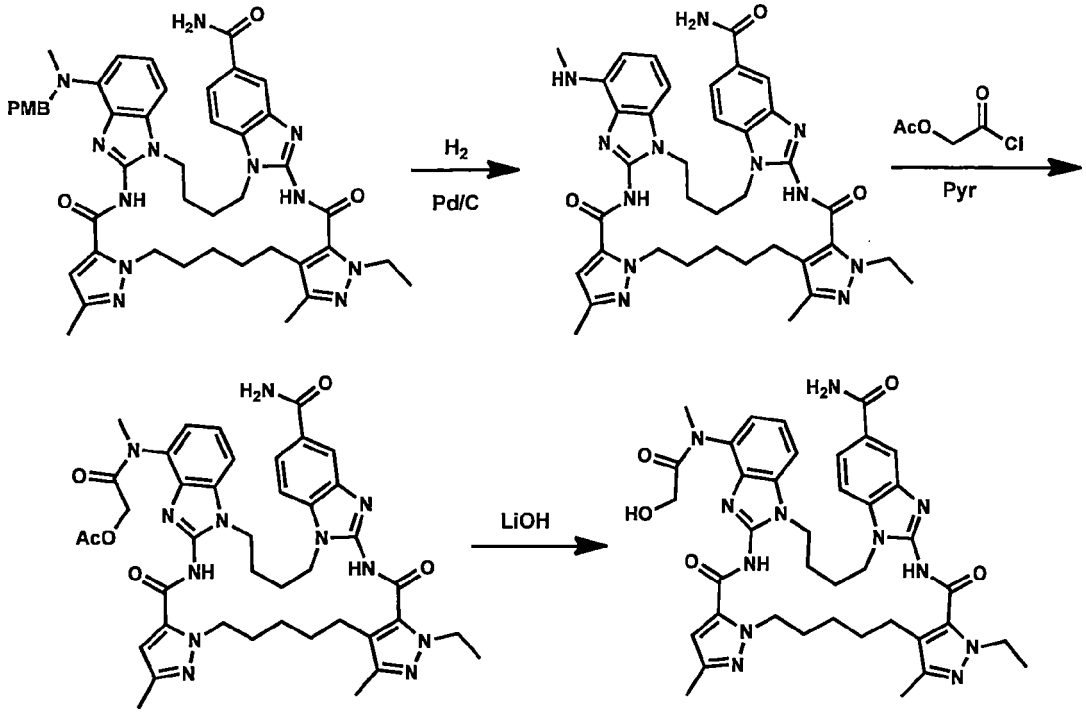
實例 47

8-乙基-23-((4-甲氧基苯甲基)(甲基)胺基)-10,18-二甲基-7,20-二側氧基-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-十四氫苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]苯并[4,5]咪唑并[2,1-p]二吡唑并[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]五氮雜環廿一烯-3-羧醯胺



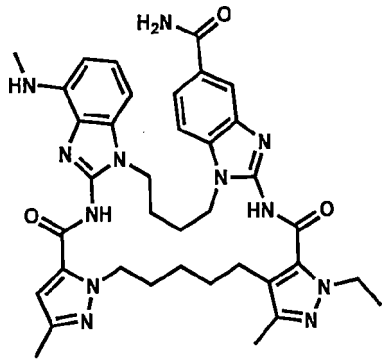
利用針筒幫浦慢慢(8 小時)添加含 4-(5-(5-((1-(4-(2-胺基-5-胺甲醯基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-4-((4-甲氧基苯甲基)(甲基)胺基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)胺甲醯基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)戊基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸(200 mg, 0.237 mmol)之 DMF(5 mL)溶液至 60°C 與氮氣下含 1H 苯并[d][1,2,3]三唑-1-醇(64.1 mg, 0.475 mmol)、DMAP (2.90 mg, 0.024 mmol)與 EDC (68.2 mg, 0.356 mmol)之 DMF(5 mL)混合物中。再攪拌反應 24 hr，真空濃縮，殘質溶於 10% MeOH 之 DCM 溶液。添加飽和 $NaHCO_3$ 水溶液，混合物使用 10% MeOH 之 DCM 溶液萃取。合併之萃液使用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 脫水，過濾，濃縮，殘質經快速矽石層析法純化(2M NH_3 之 MeOH/DCM 溶液，0-10%)，產生標題化合物 (40 mg, 0.048 mmol, 20.44% 產率)之灰白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δppm 12.88 (s, 2 H) 8.02 (d, *J*=1.47 Hz, 2 H) 7.82 (d, *J*=8.56 Hz, 1 H) 7.49 - 7.65 (m, 1 H) 7.38 (br. s., 1 H) 7.20 (br. s., 3 H) 6.85 (br. s., 3 H) 6.50 - 6.64 (m, 1 H) 4.54 - 5.18 (m, 3 H) 4.48 (d, *J*=7.09 Hz, 2 H) 4.20 (br. s., 5 H) 3.71 (s, 3 H) 2.72 - 2.91 (m, 5 H) 2.18 (br. s., 3 H) 2.09 (s, 3 H) 1.77 - 1.97 (m, 6 H) 1.49 (br. s., 2 H) 1.30 (t, *J*=7.09 Hz, 5 H). LCMS (LCMS 方法 D): Rt = 1.18, $[M+H]^+$ = 825.8

實例 48 - 50



實例 48

8-乙基-10,18-二甲基-23-(甲基胺基)-7,20-二側氧基-6,7,8,11,12,13,14,-15,20,21,28,29,30,31-十四氫苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]苯并[4,5]咪唑并[2,1-p]二吡唑并[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]五氮雜環廿一烯-3-羧醯胺

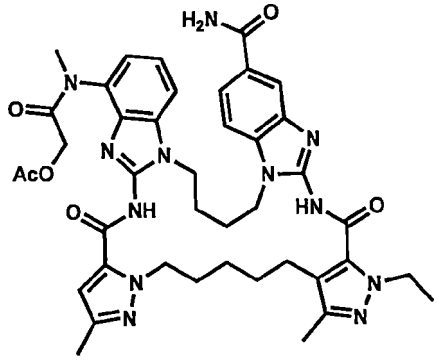


添加Pd-C (0.258 g, 0.242 mmol)至含8-乙基-23-((4-甲氧基苯甲基)(甲基)胺基)-10,18-二甲基-7,20-二側氧基-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-十四氫苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]苯并[4,5]咪唑并[2,1-p]二吡唑并[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]-五氮雜環廿一烯-3-羧醯胺(2.0 g, 2.424 mmol)之

MeOH(20 mL)與DCM (20 mL) 溶液中。依序使用氮氣與氫氣吹掃燒瓶，且於H_2下攪拌混合物。8 hr後，濾出Pd/C，取濾液真空濃縮，產生白色固體，使用MeOH洗滌，產生標題化合物(1.25g, 1.773 mmol, 73.2%產率)之白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6)δppm 12.86 (br. s., 1 H) 12.53 (br. s., 1 H) 8.02 (br. s., 1 H) 7.99 (br. s., 1 H) 7.81 (d, *J*=8.07 Hz, 1 H) 7.58 (d, *J*=8.07 Hz, 1 H) 7.34 (br. s., 1 H) 7.13 (t, *J*=7.70 Hz, 1 H) 6.83 (d, *J*=7.82 Hz, 1 H) 6.72 (d, *J*=4.16 Hz, 1 H) 6.55 (s, 1 H) 6.41 (d, *J*=7.83 Hz, 1 H) 4.75 (br. s., 2 H) 4.48 (d, *J*=6.85 Hz, 2H) 4.22 (br. s., 4 H) 2.82 (d, *J*=3.91 Hz, 5 H) 2.16 (br. s., 3 H) 2.09 (br. s., 3 H) 1.90 (br. s., 4 H) 1.81 (br. s., 2 H) 1.49 (br. s., 2 H) 1.38 (br. s., 2 H) 1.30 (t, *J*=6.85 Hz, 3 H); LCMS (LCMS方法D): Rt = 1.01, $[M+H]^+$ = 705.5

實例 49

乙酸 2-((3-胺甲醯基-8-乙基-10,18-二甲基-7,20-二側氧基-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-十四氫苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]苯并[4,5]咪唑并[2,1-p]二吡唑并[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]五氮雜環廿一烯-23-基)(甲基)胺基)-2-側氧基乙基酯

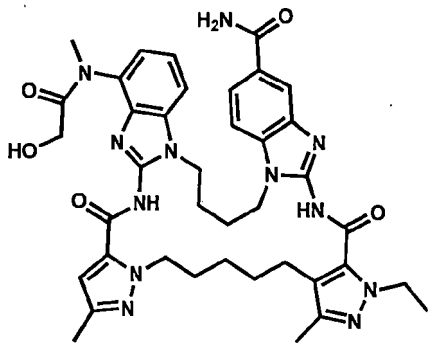


取乙酸2-氯-2-側氧基乙基酯 (0.069 mL, 0.638 mmol)加至RT之含8-乙基-10,18-二甲基-23-(甲基胺基)-7,20-二側氧基-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-十四氫苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]苯并[4,5]咪唑并[2,1-p]二吡唑并[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]五氮雜環廿一烯-3-羧醯胺 (300 mg, 0.426 mmol)之吡啶(5 mL) 懸浮液中。攪拌混合物一夜後，濃縮，殘質溶於10% MeOH之DCM溶液 (100 mL)，及使用水與鹽水洗滌。有機層經Na_2SO_4脫水，過濾，及濃縮。殘質經快速矽石層析法純化(2M NH_3

之MeOH/DCM溶液，0-10%)，產生標題化合物 (198 mg, 0.246 mmol, 57.8%產率)之淡粉紅色固體。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4)δppm 7.97 (s, 1 H) 7.86 (d, *J*=8.28 Hz, 1 H) 7.59 (d, *J*=6.78 Hz, 1 H) 7.38 - 7.53 (m, 2 H) 7.34 (d, *J*=7.78 Hz, 1 H) 6.60 - 6.75 (m, 1 H) 4.76 (br. s., 2H) 4.48 - 4.60 (m, 3 H) 4.31 (br. s., 5 H) 3.54 (br. s., 1 H) 3.36 (s, 2 H) 2.89 (br. s., 2 H) 2.26 (br. s., 3 H) 2.18 (s, 3 H) 2.04 (br. s., 6 H) 1.96 (s, 1 H) 1.88 (d, *J*=6.53 Hz, 2 H) 1.60 (br. s., 2H) 1.33 - 1.49 (m, 5 H); LCMS (LCMS方法D): Rt = 0.94, $[M+H]^+$ = 805.6

實例 50

8-乙基-23-(2-羥基-N-甲基乙醯胺基)-10,18-二甲基-7,20-二側氧基-6,7,8,11,12,13,14,-15,20,21,28,29,30,31-十四氫苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]苯并[4,5]咪唑并[2,1-p]二吡唑并[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]五氮雜環廿一烯-3-羧醯胺

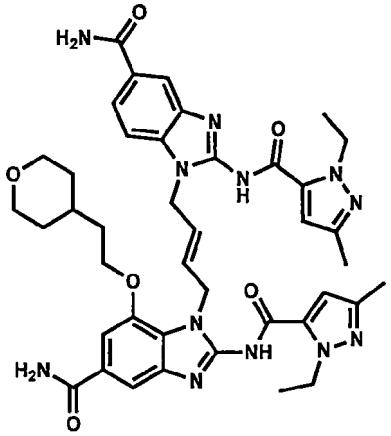


在含乙酸2-((3-胺甲醯基-8-乙基-10,18-二甲基-7,20-二側氧基-6,7,8,11,12,13,14,-15,20,21,28,29,30,31-十四氫苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]苯并[4,5]咪唑并[2,1- p]二吡唑并[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]五氮雜環廿一烯-23-基)(甲基)胺基)-2-側氧基乙基酯(132 mg, 0.164 mmol)之MeOH(4 mL)溶液中添加氫氧化鋰(1.640 mL, 1.640 mmol)，於RT下攪拌混合物。3小時後，添加1.64 mL 1M HCl至懸浮液中，產生澄清溶液。真空排除大部份MeOH，加水，過濾單離固體，使用水洗滌，風乾，及真空乾燥，產生標題化合物 (119 mg, 0.156 mmol, 95%產率)之白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δppm 12.87 (s, 2 H) 7.93 - 8.06 (m, 2 H) 7.83 (d, *J*=7.58 Hz, 1 H) 7.50 - 7.71 (m, 2 H) 7.35 (br. s., 2 H) 7.25 (d, *J*=7.09 Hz, 1 H) 6.56 (br. s., 1 H) 4.54 - 4.88 (m, 3 H)

4.49 (q, *J*=7.01 Hz, 2 H) 4.24 (br. s., 5 H) 3.49 - 3.88 (m, 2 H) 3.22 (br. s., 2 H) 2.82 (br. s., 2 H) 2.16 (br. s., 3 H) 2.10 (s, 3 H) 1.69 - 2.02 (m, 6 H) 1.50 (br. s., 2 H) 1.31 (t, *J*=7.09 Hz, 5 H); LCMS方法D: Rt = 0.88 min, $[M+H]^+$ = 763.6

實例 51

(E)-1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺

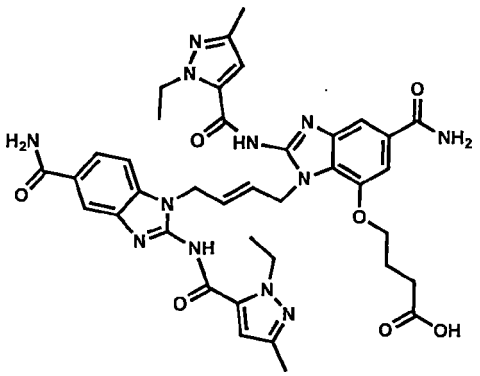


實例 51 可根據方法 14，經過習此相關技藝之人士已知之方式修飾製備。提供最後一個製備步驟：取含 4-(2-溴乙基)四氫-2H-哌喃 (12.54 mg, 0.065 mmol)、(E)-1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-羥基-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺(45 mg, 0.065 mmol)與碳酸鉀(22.44 mg, 0.162 mmol)之混合物於 85 °C 下，於 DMSO (650 µl)與 NMP (650 µl)中加熱 3hr，然後冷卻。殘質經酸性逆向層析法純化(5%至 50%之含 0.1% TFA 之 MeCN 溶液至 0.1% TFA 之水溶液；50x30mm Phenomenex Eclipse，5 µM C18 管柱，20 min 梯度)。取純溶出份分溶於 EtOAc 與飽和碳酸氫鈉水溶液之間，分離有機層，經硫酸鈉脫水及真空蒸發，產生標題化合物(8mg, 15.3%產率)之白色固體。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 600MHz):δ(ppm) 12.83 (br s, 2 H), 7.97-8.00 (m, 1 H), 7.93 (br s, 2 H), 7.69 (dd, *J*=8.4, 1.5 Hz, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.41 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H), 7.33 (br d, *J*=11.4 Hz, 2 H), 7.29 (s, 1 H), 6.55 (s, 1 H), 6.52 (s, 1 H), 5.96-6.02 (m, 1 H), 5.70-5.79 (m, 1 H), 4.93

(br d, *J*=5.0 Hz, 2 H), 4.82 (br d, *J*=5.3 Hz, 2 H), 4.49-4.58 (m, 4 H), 3.96 (br t, *J*=6.7 Hz, 2 H), 3.75 (br dd, *J*=11.2, 2.9 Hz, 2 H), 3.16-3.23 (m, 2 H), 2.12 (d, *J*=12.7 Hz, 6 H), 1.50-1.53 (m, 1 H), 1.45-1.49 (m, 2 H), 1.43 (br d, *J*=11.9 Hz, 2 H), 1.28 (m, 6 H), 1.08 (br dd, *J*=12.0, 3.6 Hz, 2 H); LCMS (LCMS 方法 K): Rt = 0.90 min, $[M+H]^+$ = 805.5

實例 52

(E)-4-((5-胺甲醯基-1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-7-基)氧)丁酸

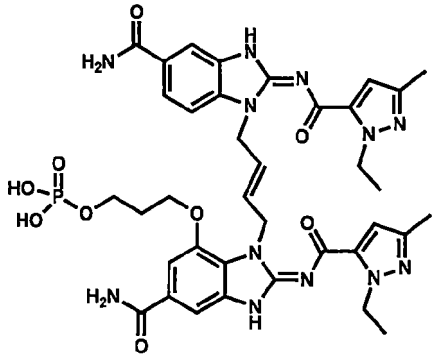


實例 52 可根據方法 14 與 16 之組合，經過習此相關技藝之人士已知之方式修飾製備。提供最後一個製備步驟：取(E)-4-((5-胺甲醯基-1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-7-基)氧)丁酸甲基酯(40 mg, 0.050 mmol)溶於 MeOH 與 THF (各 1mL)，及添加氫氧化鈉(101 µl, 0.505 mmol, 5N)，於 25 °C 下攪拌混合物 18hr。反應隨後分溶於 EtOAc 與 10%硫酸氫鉀水溶液之間。所得膠狀混合物蒸發至幾近乾燥，溶於 2mL MeOH，使用氫氧化鈉水溶液(5N)溶解。殘質經鹼性逆向層析法純化(10%至 55%之 0.1% NH_4OH 之水溶液至 MeCN；50x30mm Phenomenex Gemini, 5 µM C18 110A 管柱，10min 梯度)。收集純溶出份，且藉由真空濃縮單離產物後，於高度真空下乾燥，產生標題化合物之白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δppm 8.45 - 8.76 (m, 1 H), 7.85 - 8.12 (m, 1 H), 7.49 - 7.78 (m, 2 H), 6.92 - 7.30 (m, 2 H), 6.31 - 6.58 (m, 2 H), 5.83

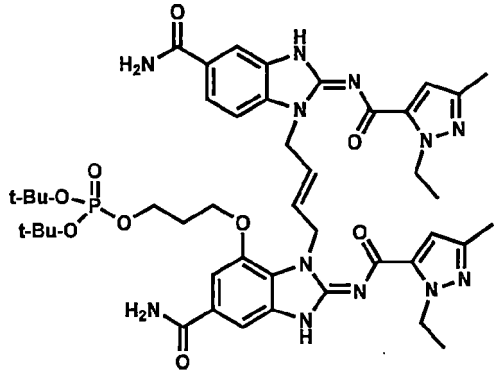
- 6.02 (m, 1 H), 5.56 - 5.75 (m, 1 H), 4.45 - 4.66 (m, 5 H), 3.91 - 4.16 (m, 4 H), 3.6 (q, *J*= 6.3 Hz, 4 H), 2.31 (m, 2 H), 2.18 (s, 6 H), 1.29 (q, *J*= 6.1 Hz, 4 H), 1.13 (t, *J*= 6.1 Hz, 6 H); LCMS 方法 K: Rt = 0.75 min, $[M+H]^+$ = 779.4

實例 53

二氫磷酸 3-(((Z)-6-胺甲醯基-3-((E)-4-((Z)-5-胺甲醯基-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亞胺基)-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亞胺基)-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-4-基)氧)丙基酯，2 鹽酸鹽



步驟1： (3-(((Z)-6-胺甲醯基-3-((E)-4-((Z)-5-胺甲醯基-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亞胺基)-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亞胺基)-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-4-基)氧)丙基)磷酸二-第三丁基酯

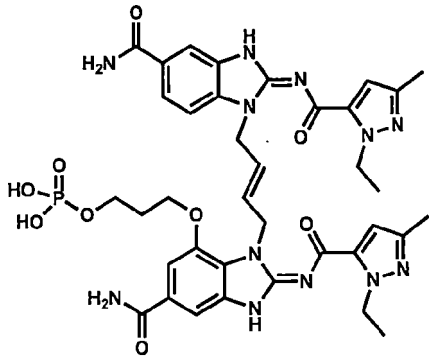


取(E)-1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]-咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-(3-羥基-丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺(100 mg, 0.133 mmol)懸浮於 DMF(1 mL)，添加 2H-四唑之 MeCN 溶液(1.480 mL, 0.666 mmol)，且混

合物於旋轉蒸發器上濃縮排除 MeCN。反應混合物於冰-水浴中冷卻，添加含二異丙基亞胺基磷酸二-第三丁基酯 (148 mg, 0.533 mmol)之 DMF(1 mL)溶液。攪拌混合物 1 hr，慢慢回升至 RT，靜置一夜 16 hr，然後使用冰-水浴冷卻，再加 2eq 2H-四唑之 MeCN 溶液與 2eq. 二異丙基亞胺基磷酸二-第三丁基酯，攪拌反應 2 hr。再加 2eq 2H-四唑之 MeCN 溶液與 2eq 二異丙基亞胺基磷酸二-第三丁基酯，且攪拌反應 2 hr。反應隨後於冰-水浴中冷卻，添加 H_2O_2 (0.272 mL, 2.66 mmol, 30%)，繼續攪拌 30 min。反應混合物倒至包含 $NaHCO_3$ 與 $Na_2S_2O_3$ (1：1，2M，1 ml)混合物之水(50 ml)中。該濃稠糊狀物過濾，使用水洗滌，及於濾器上乾燥 2 天。殘質溶於 THF，與濾液使用 3：1 $CHCl_3$：EtOH 萃取後之萃液合併，有機相經 $MgSO_4$ 脫水，濃縮，呈乾物加載至矽膠(12g 管柱)，經矽膠層析法，使用 1-10% MeOH 之 DCM 溶液 (+1% NH_4OH) 5 min 後，使用 10%15 min，得到標題化合物 (23 mg, 0.024 mmol, 18.31%產率)之白色固體。該化合物未純化即直接用於下一個步驟。LCMS (LCMS 方法 I): Rt = 1.03 min, $[M+H]^+$ = 943.3

實例 53

二氫磷酸 3-(((Z)-6-胺甲醯基-3-((E)-4-((Z)-5-胺甲醯基-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亞胺基)-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亞胺基)-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-4-基)氧)丙基酯，2 鹽酸鹽

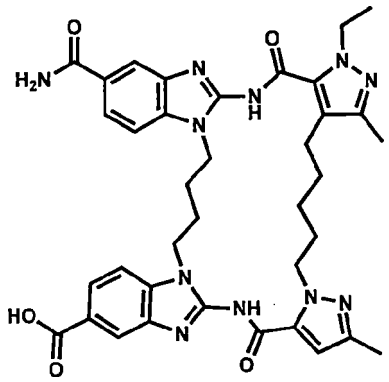


取(3-(((Z)-6-胺甲醯基-3-((E)-4-((Z)-5-胺甲醯基-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亞胺基)-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-((1-乙

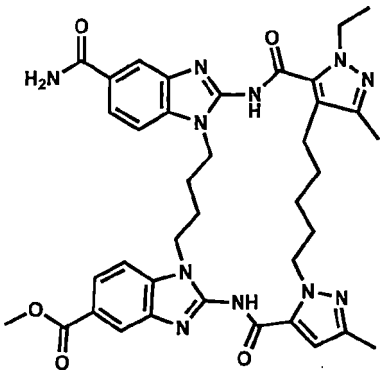
基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亞胺基)-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-4-基)氧)丙基)磷酸二-第三丁基酯(22 mg, 0.023 mmol)懸浮於二噁烷(1 mL)中，於室溫下添加3M HCl之CPME溶液(0.156 mL, 0.467 mmol)。2 hr後，添加乙醚(50 ml)。於N_2下過濾沉澱物，使用醚洗滌，於40 °C真空烘箱中乾燥2 hr，產生標題化合物(18 mg, 0.020 mmol, 85%產率)之白色固體。 ^{1}H NMR (700 MHz, DMSO-d_6)δ(ppm) 12.83 (br s, 2H), 7.92-8.05 (m, 4H), 7.73 (dd, J = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 7.64-7.67 (m, 1H), 7.43 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.30-7.39 (m, 4H), 6.55 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.02 (dt, J = 15.4, 5.5 Hz, 1H), 5.62-5.77 (m, 1H), 4.95 (br d, J = 4.8 Hz, 3H), 4.83 (br d, J = 5.4 Hz, 3H), 4.44-4.59 (m, 9H), 4.15 (br t, J = 6.1 Hz, 5H), 3.94-3.99 (m, 4H), 2.11 (s, 4H), 2.09 (s, 3H), 1.96 (quin, J = 6.0 Hz, 3H), 1.25 (q, J = 7.3 Hz, 8H); LCMS (LCMS方法I): Rt = 0.64 min, $[M+H]^+$ = 831.2

實例 54

3-胺甲醯基-8-乙基-10,18-二甲基-7,20-二側氧基-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-十四氫苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]苯并[4,5]咪唑并[2,1-p]二吡唑并[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]五氮雜環廿一烯-24-羧酸



步驟 1：3-胺甲醯基-8-乙基-10,18-二甲基-7,20-二側氧基-6,7,8,11,12,13,-14,15,20,21,28,29,30,31-十四氫苯并-[4,5]咪唑并[1,2a]苯并[4,5]咪唑并[2,1-p]二吡唑并[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]五氮雜環廿一烯-24-羧酸甲基酯

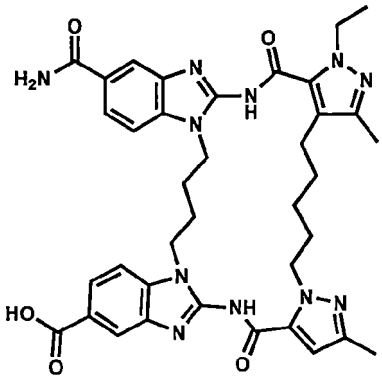


實例 55 可根據方法 13，經過習此相關技藝之人士已知之方式修飾製備。提供最後兩個製備步驟：

在含 24-氰基-8-乙基-10,18-二甲基-7,20-二側氧基-6,7,8,11,12,13,-14,15,20,21,28,29,30,31-十四氫苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]苯并[4,5]咪唑并[2,1-p]二吡唑并[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]五氮雜環廿一烯-3-羧醯胺 (900 mg, 1.284 mmol)之 MeOH(40 mL)懸浮液中添加三氟化硼醚合物(0.814 mL, 6.42 mmol)。於 80°C 下攪拌反應混合物 48 hr，隨後真空濃縮，置入冰水中。過濾收集沉澱物，使用水洗滌及乾燥，產生標題化合物(600 mg, 0.818 mmol, 63.7%產率)之灰色固體。LCMS (LCMS 方法 A): Rt = 1.406 min, $[M+H]^+$ = 733.7

實例 54

3-胺甲醯基-8-乙基-10,18-二甲基-7,20-二側氧基-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-十四氫苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]苯并[4,5]咪唑并[2,1-p]二吡唑并[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]五氮雜環廿一烯-24-羧酸

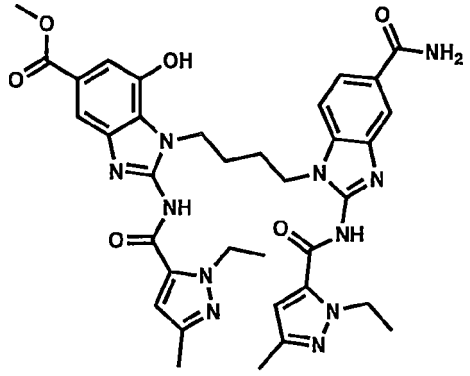


在含 3-胺甲醯基-8-乙基-10,18-二甲基-7,20-二側氧基-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-十四氫苯并[4,5]咪唑并[1,2a]苯并

[4,5]咪唑并[2,1-p]二吡唑并[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]五氮雜環廿一烯-24-羧酸甲基酯(420 mg, 0.572 mmol)之 MeOH(15 mL)與水(15 mL)懸浮液中添加 NaOH (229 mg, 5.72 mmol)。於 25°C 下攪拌反應混合物 16 hr。混合物加水(20mL)稀釋，使用 2N HCl 酸化至 pH=3，且過濾收集沉澱物，產生粗產物。粗產物經製備性 HPLC 純化(Gemini Prep C18 OBD 管柱，5μ 矽石，21.2 mm 直徑，150mm 長度)，使用水(包含 0.1% TFA)與 MeCN 之極性遞減之混合物作為溶離液。取包含所需化合物之溶出份蒸發至乾，產生標題化合物 (190 mg, 0.264 mmol, 46.1%產率)之灰白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 12.89 (s, 1H), 8.13 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.71 - 7.52 (m, 3H), 7.45 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.51 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 4.36 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 4.17 (s, 2H), 4.10 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.65 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.10 (t, J = 9.2 Hz, 6H), 1.87 - 1.61 (m, 6H), 1.46 (s, 2H), 1.28 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.19 (s, 2H); LCMS 方法 A: Rt = 1.295 min, $[M+H]^+$ = 720.2

實例 55

1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-羥基-1H-苯并[d]咪唑-5-羧酸甲基酯，二-三氟乙酸鹽

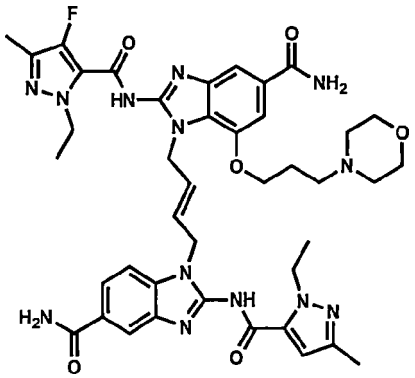


實例 55 可根據方法 11，經過習此相關技藝之人士已知之方式修飾製備。提供最後一個製備步驟：在 50 mL RB 燒瓶中，取 1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-羧酸甲基酯

(35 mg, 0.048 mmol)於 DCM 中攪拌。隨後分批添加三溴化硼 (58.0 µl, 0.058 mmol)。於室溫下攪拌反應混合物一夜(約 18 hrs)，然後使用 MeOH 中止反應，及真空濃縮。粗產物包含甲氧基與苯酚化合物二者，經逆向 HPLC 純化(Gilson 115 液體操作器，Gilson 333 Aquious 幫浦，Gilson 334 Organic 幫浦，Gilson UV/VIS-155 偵測器，操作軟體 Trilution v1.4。Lunar 管柱：乙腈，0.1%TFA /水溶離液，0-20%梯度)。合併所需溶出份，及真空乾燥，產生標題化合物 (5 mg, 5.07 umol, 10.47%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δppm 12.62 - 13.04 (m, 2 H) 10.69 (s, 1 H) 7.99 (s, 2 H) 7.72 - 7.82 (m, 1 H) 7.65 (s, 1 H) 7.54 (d, *J*=8.34 Hz, 1 H) 7.34 (d, *J*=2.27 Hz, 2 H) 6.59 (s, 2 H) 4.57 (dd, *J*=6.82, 4.04 Hz, 5 H) 4.44 (br. s., 3 H) 3.80 - 3.90 (m, 3 H) 2.10 (d, *J*=4.55 Hz, 6 H) 1.89 (br. s., 4 H) 1.31 (t, *J*=7.07 Hz, 6 H); LCMS (LCMS 方法 C): Rt = 0.87 min, $[M+H]^+$ = 710.6

實例 56

(*E*)-1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-4-氟-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-(3-嗎啉基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺

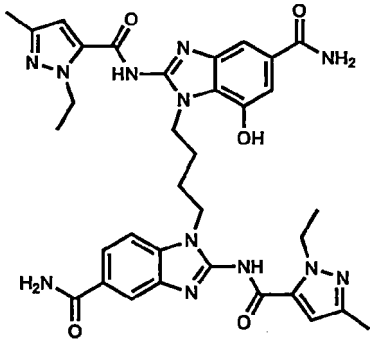


實例56可根據方法20，經過習此相關技藝之人士已知之方式修飾製備。提供最後一個製備步驟：於室溫下，在含(*E*)-2-胺基-1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-7-(3-嗎啉基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺(50 mg, 0.073 mmol)之DMF(2 mL)懸浮液中添加含1-乙基-3-氟-4-甲基-1H-吡唑-5-羧酸(31.5 mg, 0.183 mmol)、HOBt (16.8 mg, 0.110 mmol)、HATU (69.5 mg, 0.183 mmol)與三乙基

胺 (0.04 mL, 0.3 mmol)之DMF(2 mL)溶液。攪拌混合物一夜，然後加熱至50°C下30 min。加水，且混濁溶液於冷藏室中冷卻，直到形成沉澱為止。過濾收集固體，及經矽膠純化(Isco 4 g矽石管柱)，使用0 – 20% MeOH之DCM溶液溶離，產生標題化合物 (4 mg, 4.77 μmole, 6.5%產率)之白色固體。 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δppm 12.81 (br. s., 2 H), 7.99 – 8.03 (m, 2 H), 7.92 – 7.97 (m, 1 H), 7.67 – 7.73 (m, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.30 – 7.44 (m, 4 H), 6.53 (br. s., 1 H), 5.93 – 6.04 (m, 1 H), 5.68 – 5.82 (m, 1 H), 4.90 – 4.97 (m, 2 H), 4.76 – 4.84 (m, 2 H), 4.45 - 4.57 (m, 4 H), 3.98 (br. s., 2 H), 3.44 - 3.49 (m, 4 H), 2.21 – 2.29 (m, 2 H), 2.17 – 2.21 (m, 4 H), 2.07 - 2.15 (m, 6 H), 1.63 – 1.74 (m, 2 H), 1.13 – 1.21 (m, 6 H); LCMS (LCMS方法J): Rt = 0.65 min, $[M+H]^+$ = 838.3

實例 57

1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-羥基-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺，三氟乙酸鹽

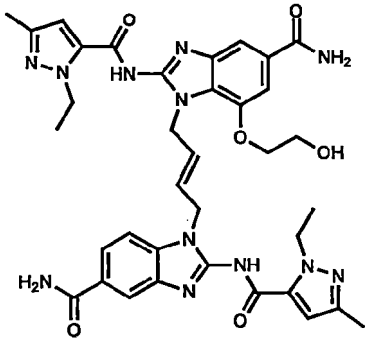


實例57可根據方法20，經過習此相關技藝之人士已知之方式修飾製備。提供最後一個製備步驟：在-78°C之含1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H吡唑-5-羧醯胺基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺，雙三氟乙酸鹽(17 mg, 0.018 mmol)之DCM(2 mL)中添加1M BBr_3之DCM溶液 (50 μL, 0.050 mmol)。1 hr後，反應升溫至室溫，且LC/MS分析法顯示反應沒有進展。反應冷卻至0°C，再加一份100 μL 1M BBr_3之DCM溶液。讓反應經過72 hr回溫至室溫後，再回到0°C，且再加一份100 μL 1M BBr_3之DCM溶液。再過24 hr，

添加MeOH (~ 2 mL)，且濃縮反應。殘質經逆向HPLC純化，使用20 – 45% MeCN 之H_2O溶液(含0.1% TFA)溶離，產生標題化合物 (8 mg, 0.01 mmol, 55%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δppm 12.80 (br. s, 1H), 10.48 (s, 1 H), 7.98 (d, *J*=1.27 Hz, 2 H), 7.83 (br. s., 1 H), 7.75 (dd, *J*=8.36, 1.52 Hz, 1 H), 7.53 (d, *J*=8.36 Hz, 1 H), 7.43 (d, *J*=1.27 Hz, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 7.34 (br. s., 1 H), 7.14 (d, *J*=1.52 Hz, 1 H), 7.10 (s, 1 H), 6.97 (s, 1 H), 6.58 (d, *J*=9.63 Hz, 2 H), 4.49 - 4.65 (m, 4 H), 4.43 (t, *J*=6.40 Hz, 2 H), 4.27 (t, *J*=7.00 Hz, 2 H), 2.10 (d, *J*=6.34 Hz, 6 H), 1.82 - 1.95 (m, 4 H), 1.30 (td, *J*=7.03, 3.68 Hz, 6 H); LCMS (LCMS方法D): Rt = 0.78 min, $[M+H]^+$ = 695.4

實例 58

(*E*)-1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H 吡唑-5-羧醯胺基)-7-(2-羥基乙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺

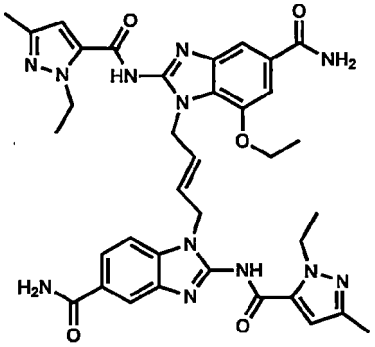


實例58可根據方法9，經過習此相關技藝之人士已知之方式修飾製備。提供最後一個製備步驟：在0°C之含(*E*)-1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-(2-甲氧基乙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺 (300 mg, 0.400 mmol)之DCM(5 mL)中添加BBr_3 (501 mg, 2.00 mmol)。3 hr後，加水(5 mL)中止反應，且過濾收集所得固體。此固體經製備性HPLC純化，產生標題化合物 (21 mg, 0.029 mmol, 7%產率)之灰色固體。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δppm 12.83 (s, 2 H), 7.97 (d, *J*=12.2 Hz, 3 H), 7.62 - 7.78 (m, 2 H), 7.29 - 7.50 (m, 4 H), 6.54 (d, *J*=14.1 Hz, 2 H), 5.99 (s, 1 H), 5.86 (s, 1 H), 4.99 (s, 3 H), 4.82 (s, 2 H), 4.53 (d, *J*=6.8 Hz, 4 H), 4.07 (s, 2 H), 3.63 (s, 2 H),

2.11 (s, 6 H), 1.27 (s, 6 H); LCMS (LCMS方法A): Rt = 1.333 min, $[M+H]^+$ = 737.1

實例 59

(*E*)-1-(4-(5-胺甲醯基- 2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-7-乙氧基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺

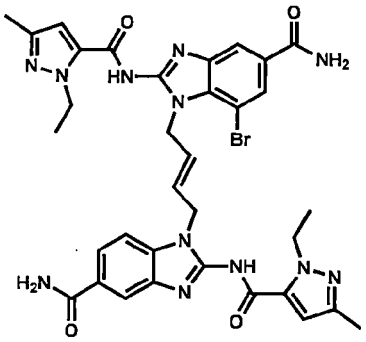


實例59可根據方法9，經過習此相關技藝之人士已知之方式修飾製備。提供最後一個製備步驟：在RT之含1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸(58 mg, 0.38 mmol)之NMP(3 ml)中添加HATU (171 mg, 0.450 mmol)與DIEA (0.14 mL, 0.77 mmol)。15 min後，添加(*E*)-2-胺基-1-(4-(2-胺基-5-胺甲醯基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-7-乙氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺 (65 mg, 0.15 mmol)，且混合物加熱至60°C。16 hr後，加水，且過濾收集所得固體。此物質經製備性HPLC純化，產生標題化合物 (35 mg, 0.047 mmol, 33%產率)之黃色固體。 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δppm 12.85 (s, 2 H), 7.97 (d, *J*=11.7 Hz, 3 H), 7.72 (d, *J*=8.4 Hz, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.43 (d, *J*=8.4 Hz, 1 H), 7.32 (d, *J*=12.3 Hz, 3 H), 6.55 (s, 2 H), 5.91 - 6.02 (m, 1 H), 5.78 (dd, *J*=13.3, 7.7 Hz, 1 H), 4.94 (d, *J*=4.7 Hz, 2 H), 4.83 (d, *J*=4.9 Hz, 2 H), 4.50 - 4.57 (m, 4 H), 3.99 - 4.06 (s, 2 H), 2.12 (d, *J*=3.8 Hz, 6 H), 1.28 (dd, *J*=12.7, 6.9 Hz, 6 H), 1.18 (t, *J*=6.9 Hz, 3 H); LCMS (LCMS方法A): Rt = 1.382 min, $[M+H]^+$ = 721.2

實例 60

(*E*)-7-溴-1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-

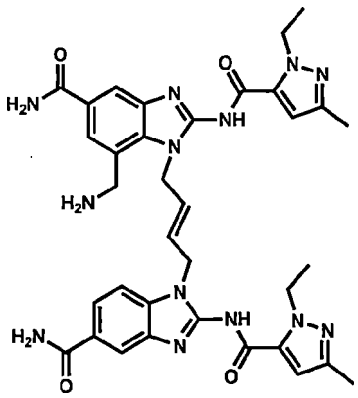
苯并[d]咪唑-5-羧醯胺



實例60可根據方法9，經過習此相關技藝之人士已知之方式修飾製備。提供最後一個製備步驟：取1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸(1.12 g, 7.28 mmol)、(*E*)-2-胺基-1-(4-(2-胺基-5-胺甲醯基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-7-溴-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺(1.6g, 3.3 mmol)、HATU (3.14 g, 8.28 mmol)與三乙基胺 (1.01 g, 9.93 mmol)加熱至60°C之DMF(30 mL)。12 hr後，加水(5 mL)，且過濾收集所得固體。此物質經製備性HPLC純化，產生標題化合物 (700 mg, 0.926 mmol, 28%產率)之褐色固體。 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δppm 13.05 (br. s., 1 H), 12.80 (s, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 7.91 – 8.00 (m, 4 H), 7.72 (d, *J*=8 Hz, 1 H), 7.43 – 7.47 (m, 2 H), 7.33 (s, 1 H), 6.54 (d, *J*=4 Hz, 2 H), 5.95 – 6.05 (m, 1 H), 5.60 – 5.70 (m, 1 H), 5.06 – 5.13 (m, 2 H), 4.75 – 4.81 (m, 2 H), 4.45 – 4.61 (m, 4 H), 2.12 (d, *J*=4 Hz, 6 H), 1.18 – 1.35 (m, 6 H); LCMS (LCMS方法A): Rt = 1.367 min, $[M+H]^+$ = 755.1

實例 61

(*E*)-7-(胺基甲基)-1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺，三氟乙酸鹽

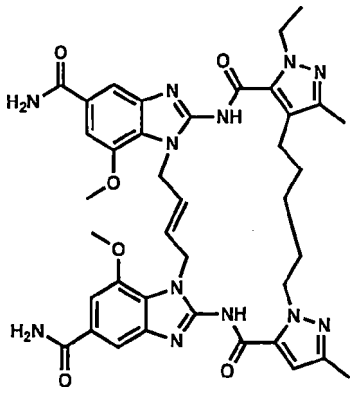


實例61可根據方法9，經過習此相關技藝之人士已知之方式修飾製備。提供最後一個製備步驟：

在 RT 之含(*E*)- ((5-胺甲醯基-1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-7-基)甲基)胺甲酸第三丁基酯(410 mg, 0.509 mmol)之 MeOH(10 mL)中添加 36.5% HCl (0.5 mL, 0.51 mmol)。加熱反應至 40°C，及 3 hr 後濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化，產生標題化合物 (9 mg, 11 μmol, 2%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δppm 13.07 – 12.88 (m, 1 H), 8.34 (s, 3 H), 8.00 (d, *J*=7.3 Hz, 2 H), 7.95 (s, 1 H), 7.88 (s, 1 H), 7.74 (d, *J*=8.4 Hz, 1 H), 7.43 (d, *J*=8.4 Hz, 2 H), 7.35 (s, 1 H), 6.56 (d, *J*=15.5 Hz, 2 H), 5.92 (d, *J*=15.9 Hz, 1 H), 5.58 (d, *J*=16.0 Hz, 1 H), 5.23 – 5.29 (m, 2 H), 5.00 (s, 2 H), 4.82 (s, 2 H), 4.53 (dd, *J*=13.6, 6.6 Hz, 4 H), 4.15 (d, *J*=4.6 Hz, 2 H), 2.12 (d, *J*=3.9 Hz, 6 H), 1.28 (d, *J*=4.2 Hz, 6 H); LCMS (LCMS 方法 A): Rt = 1.183 min, $[M+H]^+$ = 706.3

實例 62

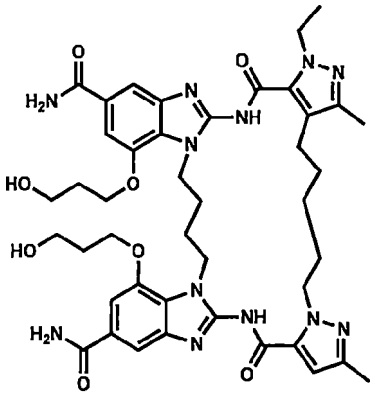
(*E*)-8-乙基-1,26-二甲氧基-10,18-二甲基-7,20-二側氧基-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,31-十二氫苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]苯并[4,5]咪唑并[2,1-p]二吡唑并[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]五氮雜環廿一烯-3,24-二羧醯胺，雙三氟乙酸鹽



實例62可根據方法 6，經過習此相關技藝之人士已知之方式修飾製備。提供最後一個製備步驟：在含4-(5-(5-羧基-3-甲基-1H-吡唑-1-基)戊基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸(37.5 mg, 0.108 mmol)、HATU (101 mg, 0.267 mmol)與TEA (86 μL, 0.62 mmol)之DMF (4.1 ml)溶液中添加(*E*)-4,4'-(丁-2-烯-1,4-二基雙(脲二基))雙(3-胺基-5-甲氧基苯甲醯胺)二鹽酸鹽(50 mg, 0.10 mmol)。加熱反應至100°C，及3 hr後，加水。過濾收集所得固體，及經HPLC純化，產生標題化合物 (1 mg, 1 μmol, 1%產率；一部份歸因於在HPLC純化期間，注射口故障，以致產率低)。^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4)δppm 7.68 (s, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.37 (d, *J*=4.56 Hz, 2 H), 6.63 (s, 1 H), 5.76 (d, *J*=12.67 Hz, 2 H), 5.05 (d, *J*=12.93 Hz, 4 H), 4.70 (br. s., 2 H), 4.46 - 4.57 (m, 2 H), 3.72 (d, *J*=8.36 Hz, 6 H), 2.81 (d, *J*=6.59 Hz, 2 H), 2.26 (s, 3 H), 2.20 (s, 3 H), 1.86 (br. s., 2 H), 1.58 (br. s., 2 H), 0.89 - 0.96 (m, 5 H); LCMS (LCMS方法D): Rt = 0.91 min, $[M/2+H]^+$ = 389.5

實例 63

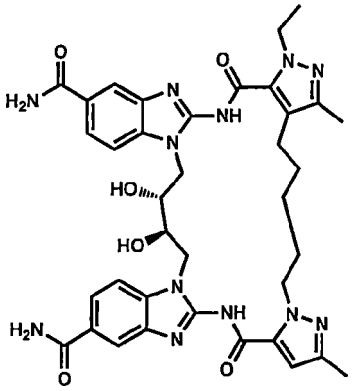
8-乙基-1,26-雙(3-羥基丙氧基)-10,18-二甲基-7,20-二側氧基-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-十四氫苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]苯并[4,5]咪唑并[2,1-p]二吡唑并[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]五氮雜環廿一烯-3,24-二羧醯胺 二鹽酸鹽



實例 63 可根據方法 6，經過習此相關技藝之人士已知之方式修飾製備。提供最後一個製備步驟：在 0°C 之含 1,26-雙(3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧)丙氧基)-8-乙基-10,18-二甲基-7,20-二側氧基-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-十四氫苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]苯并[4,5]咪唑并[2,1-p]二吡唑并[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]五氮雜環廿一烯-3,24-二羧醯胺 (18 mg, 0.016 mmol)之 THF (0.5 ml)中添加 4 N HCl (0.025 mL, 0.099 mmol)。60 min 後，過濾收集所得沉澱，及使用 EtOAc 洗滌，產生標題化合物 (15 mg, 0.016 mmol, 97%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δppm 7.95 - 8.08 (m, 2 H), 7.64 - 7.70 (m, 2 H), 7.29 - 7.42 (m, 4 H), 6.51 - 6.58 (m, 1 H), 4.63 - 4.72 (m, 2 H), 4.31 - 4.50 (m, 6 H), 4.11 - 4.20 (m, 4 H), 3.42 - 3.48 (m, 4 H), 2.74 - 2.85 (m, 2 H), 2.15 (s, 3 H), 2.10 (s, 3 H), 1.78 - 1.91 (m, 6 H), 1.64 - 1.74 (m, 4 H), 1.48 - 1.58 (m, 2 H), 1.37 - 1.47 (m, 2 H), 1.26 - 1.32 (m, 3 H); LCMS (LCMS 方法 D): Rt = 0.82 min, $[M+H]^+$ = 867.5

實例 64

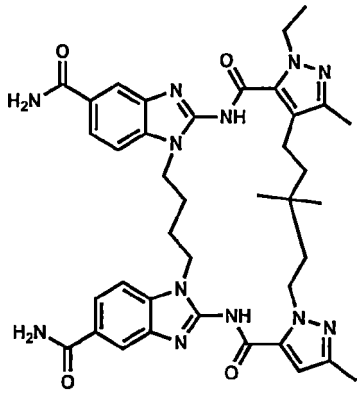
(29*R*,30*R*)-8-乙基-29,30-二羥基-10,18-二甲基-7,20-二側氧基-6,7,8,11,12,-13,14,15,20,21,28,29,30,31-十四氫苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]苯并[4,5]咪唑并[2,1-p]二吡唑并[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]五氮雜環廿一烯-3,24-二羧醯胺



實例 64 可根據方法 19，經過習此相關技藝之人士已知之方式修飾製備。提供最後一個製備步驟：取(28a*R*,31a*R*)-8-乙基-10,18,30,30-四甲基-7,20-二側氧基-6,7,8,11,12,13,14,15,-20,21,28,28a,31a,32-十四氫苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]苯并[4,5]咪唑并[2,1-p][1,3]二氧雜環戊烯并[4,5-s]二吡唑并[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]-五氮雜環廿一烯-3,24-二羧醯胺 (500 mg, 0.632 mmol)、甲酸 (15 mL, 391 mmol)與水(1.5 mL)於 25°C 下攪拌。48 hr 後，混合物濃縮，且殘質經製備性 HPLC 純化(Gemini-C18 管柱，5μ 矽石，21 mm 直徑，150 mm 長度)，使用 10 – 30%水之 MeCN 溶液(含 0.1% 甲酸)溶離，產生標題化合物 (7.5 mg, 9.5 μmol, 1.5%產率)之白色固體。 ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4)δppm 8.01 (d, *J*=13.1 Hz, 2 H), 7.81 - 7.93 (m, 2 H), 7.63 - 7.76 (m, 2 H), 6.66 (s, 1 H), 4.83 (s, 1 H), 4.62 - 4.74 (m, 1 H), 4.42 - 4.63 (m, 6 H), 4.12 - 4.33 (m, 2 H), 2.90 - 3.00 (m, 1 H), 2.71 - 2.82 (m, 1 H), 2.23 (d, *J*=18.2 Hz, 6H), 1.84 - 2.00 (m, 2 H), 1.61 - 1.73 (m, 2 H), 1.37 - 1.47 (m, 2 H), 1.38 (t, *J*=7.1 Hz, 3 H); LCMS (LCMS 方法 A): Rt = 1.295 min, $[M+H]^+$ = 751.2

實例 65

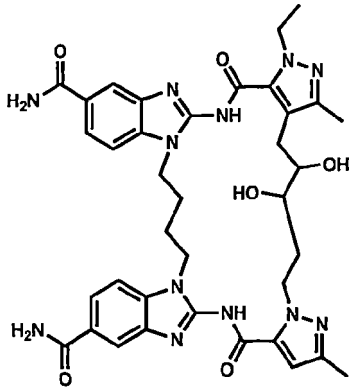
8-乙基-10,13,13,18-四甲基-7,20-二側氧基-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-十四氫苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]苯并[4,5]咪唑并[2,1-p]二吡唑并[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]五氮雜環廿一烯-3,24-二羧醯胺



實例 65 可根據方法 19，經過習此相關技藝之人士已知之方式修飾製備。提供最後一個製備步驟：在含 4-(5-(5-羧基-3-甲基-1H-吡唑-1-基)-3,3-二甲基戊基)-1-乙基-3-甲基-1H 吡唑-5-羧酸(192 mg, 0.510 mmol)之 NMP(10 mL)中添加 HATU (194 mg, 0.510 mmol)。加熱反應至 40°C，添加 1,1'-(丙烷-1,3-二基)雙(2-胺基-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺) (200 mg, 0.510 mmol)。加熱一夜後，反應經製備性 HPLC 純化，產生標題化合物 (13 mg, 0.017 mmol, 3.4%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4)δppm 8.01 (d, J=8.4 Hz, 2 H), 7.85 (d, J=8.4 Hz), 7.51 (t, J=8.4 Hz, 2 H), 6.65 (s, 1 H), 4.73 – 4.77 (m, 2 H), 4.45 – 4.53 (m, 2 H), 4.28 – 4.33 (m, 4 H), 2.78 – 2.87 (m, 2 H), 2.29 (d, J=11.6 Hz, 6 H), 1.98 (br. s., 4 H), 1.88 (t, J=7.6 Hz, 2 H), 1.45 – 1.54 (m, 2 H), 1.27 – 1.39 (m, 5 H), 1.07 (s, 6 H); LCMS (LCMS 方法 A): Rt = 1.397 min, $[M+H]^+$ = 747.3

實例 66

8-乙基-12,13-二羥基-10,18-二甲基-7,20-二側氧基-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-十四氫苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]苯并[4,5]咪唑并[2,1-p]二吡唑并[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]五氮雜環廿一烯-3,24-二羧醯胺



實例 66 可根據方法 19，經過習此相關技藝之人士已知之方式修飾製備。提供最後一個製備步驟：在含 8-乙基-10,18-二甲基-7,20-二側氧基-6,7,8,11,14,15,20,21,28,29,30,31-十二氫苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]苯并[4,5]咪唑并[2,1-p]二吡唑并[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]-五氮雜環廿一烯-3,24-二羧醯胺 (350 mg, 0.488 mmol)與 NMO (114 mg, 0.977 mmol)之第三-BuOH (9 mL)與水(3 mL)中添加四氧化鋨(7.7 μL, 0.024 mmol)。於 25°C 下 4 hr 後，使用 Na_2SO_3 中止反應，使用 DCM (50 mL)稀釋。混合物使用水(30 mL)與鹽水(30 mL)洗滌，有機層經 Na_2SO_4 脫水，及濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Gemini-C18 管柱，5μ 矽石，21 mm 直徑，150 mm 長度)，使用 20 – 40% MeCN 之水溶液(含 0.1% TFA)溶離，產生標題化合物 (11 mg, 0.015 mmol, 3.0%產率)之白色固體。 ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4)δppm 8.14 (s, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 7.94 (dd, *J*=27.0, 8.4 Hz, 2 H), 7.68 (dd, *J*=37.9, 8.5 Hz, 2 H), 6.68 (s, 1 H), 5.29 - 5.41 (m, 1 H), 4.38 - 4.61 (m, 6 H), 4.20 - 4.29 (m, 1 H), 3.74 (t, *J*=12.4 Hz, 2 H), 3.16 (dd, *J*=14.1, 10.2 Hz, 1 H), 2.95 (d, *J*=11.2 Hz, 1 H), 2.38 - 2.49 (m, 1 H), 2.29 (s, 1 H), 2.29 (s, 3 H), 2.27 (s, 3 H), 2.04 - 2.15 (m, 3 H), 1.92 - 1.99 (m, 1 H), 1.45 (t, *J*=8 Hz, 3 H); LCMS (LCMS 方法 A): Rt = 1.270 min, $[M+H]^+$ = 750.9

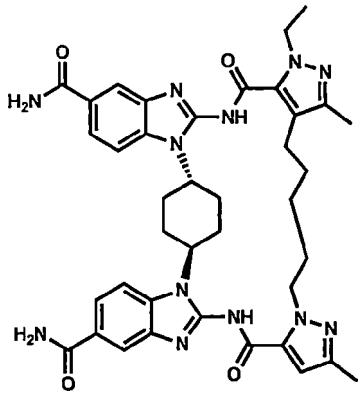
實例 67

(1r,39r)-14-乙基-16,25-二甲基-12,28-二側氧基

-2,9,11,14,15,23,24,29,31,38-十氮雜八環

[37.2.2.$0^{2,10}$.$0^{3,8}$.$0^{13,17}$.$0^{23,27}$.$0^{30,38}$.$0^{32,37}$]四十三烷

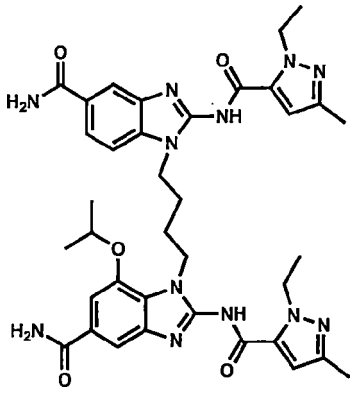
-3,5,7,9,13(17),15,24,26,30,32,34,36-十二烯-6,34-二羧醯胺



實例 67 可根據方法 19，經過習此相關技藝之人士已知之方式修飾製備。提供最後一個製備步驟：在 25°C 之含 4-(5-(5-羧基-3-甲基-1H-吡唑-1-基)戊基)-1-乙基-3-甲基-1H 吡唑-5-羧酸(483 mg, 1.39 mmol)之 DMF(10 mL)添加 HATU (1.10 g, 2.89 mmol)與 DIEA (1.01 mL, 5.78 mmol)。4 hr 後，添加 1,1'-((1*R*,4*R*)-環己烷-1,4-二基)雙(2-胺基-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺) (500 mg, 1.16 mmol)，且於 80°C 下攪拌反應 16 hr。加水，出現褐色固體，並收集。固體經過純化兩次，產生產物(3 mg, 4 μmol, 0.3%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δppm 13.04 (s, 2 H), 8.07 (d, *J*=8.2 Hz, 6 H), 7.88 (d, *J*=8.2 Hz, 2 H), 7.39 (s, 2 H), 6.58 (s, 1 H), 4.95 (br, s., 2 H), 4.69 (br. s., 2 H), 4.48 (br. s., 2 H), 2.60 – 2.85 (m, 6 H), 1.99 – 2.24(m, 10 H), 1.80 - 2.01 (m, 3 H), 1.49 – 1.65 (m, 4 H), 1.34 (br. s., 4 H); LCMS (LCMS 方法 A): Rt = 1.413 min, $[M+H]^+$ = 745.3

實例 68

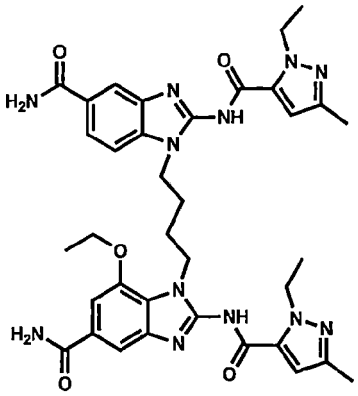
1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-異丙氧基-1H 苯并[d]咪唑-5-羧醯胺



實例68可根據方法9，經過習此相關技藝之人士已知之方式修飾製備。提供最後一個製備步驟：在25°C之含1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸(215 mg, 1.40 mmol)之DMF(5 mL)中添加DIEA (0.489 mL, 2.80 mmol)與HATU (638 mg, 1.68 mmol)。30 min後，添加2-胺基-1-(4-(2-胺基-5-胺甲醯基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-7-異丙氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺 (260 mg, 0.560 mmol)。16 hr後，加水，且過濾收集所得沉澱，使用MeOH洗滌，產生標題化合物 (55 mg, 0.075 mmol, 13%產率)之褐色固體。 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δppm 12.80 (d, *J*=12.5 Hz, 2 H), 7.88 – 8.01 (m, 3 H), 7.75 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H), 7.55 - 7.60 (m, 2 H), 7.30 (br. s., 3 H), 6.59 (s, 2 H), 4.74 – 4.84 (m, 1 H), 4.52 – 4.63 (m, 4 H), 4.29 - 4.36 (m, 4 H),2.11 (d, *J*=6.5 Hz, 6 H), 1.77 – 1.94 (m, 4 H), 0.98 - 1.44 (m, 12 H); LCMS (LCMS方法A): Rt = 1.428 min, $[M+H]^+$ = 737.2

實例 69

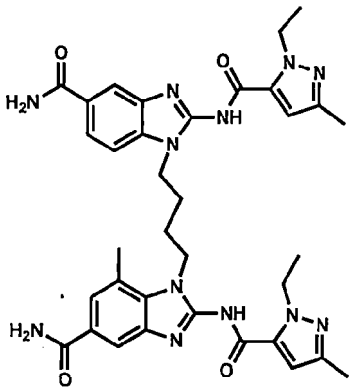
1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-7-乙氧基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺



實例 69 可根據方法 9，經過習此相關技藝之人士已知之方式修飾製備。提供最後一個製備步驟：在 25°C 之含 1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸 (191 mg, 1.24 mmol)之 DMF(10 mL)中添加 DIEA (0.550 mL, 3.15 mmol)與 HATU (600 mg, 1.58 mmol)。30 min 後，添加 2-胺基-1-(4-(2-胺基-5-胺甲醯基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-7-乙氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺 (270 mg, 0.599 mmol)。16 hr 後，加水，且過濾收集所得沉澱，使用 MeOH 洗滌，產生標題化合物 (28 mg, 0.039 mmol, 6%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δppm 8.00 (s, 2 H), 7.94 (s, 1 H), 7.74 (d, *J*=8.4 Hz, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 7.50 (d, *J*=8.4 Hz, 1 H), 7.35 (s, 2 H), 7.30 (s, 1 H), 6.59 (s, 2 H), 4.50 - 4.64 (m, 4 H), 4.31 (d, *J*=36.9 Hz, 4 H), 4.12 (d, *J*=7.0 Hz, 2 H), 2.10 (d, *J*=1.7 Hz, 6 H), 1.86 (s, 4 H), 1.29 (dd, *J*=7.7, 6.6 Hz, 6 H), 1.24 (d, *J*=7.0 Hz, 3 H); LCMS (LCMS 方法 A): Rt = 1.426 min, $[M+H]^+$ = 723.2

實例 70

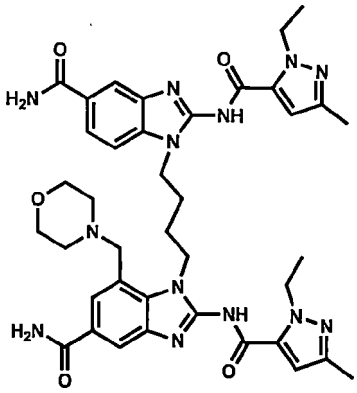
1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺



實例 70 可根據方法 9，經過習此相關技藝之人士已知之方式修飾製備。提供最後一個製備步驟：在 RT 之含 1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸(331 mg, 2.15 mmol)之 NMP(10 mL)中添加 DIEA (0.900 mL, 5.15 mmol)與 HATU (979 mg, 2.58 mmol)。30 min 後，添加 2-胺基-1-(4-(2-胺基-5-胺甲醯基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-7-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺 二氫溴酸鹽 (500 mg, 0.859 mmol)，且加熱反應至 60°C 一夜。加水，且過濾收集所得沉澱，及經製備性 HPLC 純化，產生標題化合物 (45 mg, 0.065 mmol, 7.6%產率)之白色固體。 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δppm 12.85 (s, 2 H), 7.98 (s, 2 H), 7.91 (s, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 7.77 (d, *J*=8.4 Hz, 1 H), 7.54 - 7.64 (m, 2 H), 7.32 (d, *J*=9.9 Hz, 2 H), 6.60 (d, *J*=15.5 Hz, 2 H), 4.56 (dd, *J*=10.8, 7.1 Hz, 4 H), 4.39 (s, 2 H), 4.29 (s, 2 H), 2.62 (s, 3 H), 2.09 (d, *J*=13.4 Hz, 6 H), 1.89 (d, *J*=22.1 Hz, 4 H), 1.30 (q, *J*=7.3 Hz, 6 H); LCMS (LCMS 方法 A): Rt = 1.341 min, $[M+H]^+$ = 693.3

實例 71

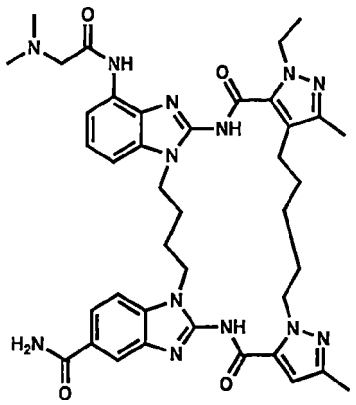
1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-(嗎啉基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺



實例 71 可根據方法 9，經過習此相關技藝之人士已知之方式修飾製備。提供最後一個製備步驟：在 RT 之含 1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸(302 mg, 1.96 mmol)之 NMP(3 mL)中添加 DIEA (0.777 mL, 4.45 mmol)與 HATU (846 mg, 2.23 mmol)。1 hr 後，添加 2-胺基-1-(4-(2-胺基-5-胺甲醯基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-7-(嗎啉基甲基)-1H-苯并[d]-咪唑-5-羧醯胺 (450 mg, 0.890 mmol)，且加熱反應至 60°C 一夜。加水，且過濾收集所得沉澱，產生標題化合物 (70 mg, 0.090 mmol, 10%產率)之白色固體。 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δppm 12.99 (br. s., 2 H), 9.89 (br. s., 2 H), 7.99 – 8.11 (m, 5 H), 7.87 (s, 1 H), 7.76 (d, *J*=8.4 Hz, 1 H), 7.51 (d, *J*=8.4 Hz, 2 H), 7.35 (s, 1 H), 6.66 (s, 1 H), 6.62 (s, 1 H), 4.53 – 4.61 (m, 5 H), 4.47 (s, 2 H), 4.26 (s, 2 H), 3.92 (br. s., 2 H), 3.60 (br. s., 2 H), 3.36 (br. s., 2 H), 2.10 (s, 3 H), 2.07 (s, 3 H), 1.83 (d, *J*=22.7 Hz, 4 H), 1.23 – 1.45 (m, 6 H); LCMS (LCMS 方法 A): Rt = 1.255 min, $[M+H]^+$ = 778.3

實例 72

4-(2-(二甲基胺基)乙醯胺基)-8-乙基-10,18-二甲基-7,20-二側氧基-6,7,8,11,12,13,14,-15,20,21,28,29,30,31-十四氫苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]苯并[4,5]咪唑并[2,1-p]二吡唑并[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]五氮雜環廿一烯-24-羧醯胺

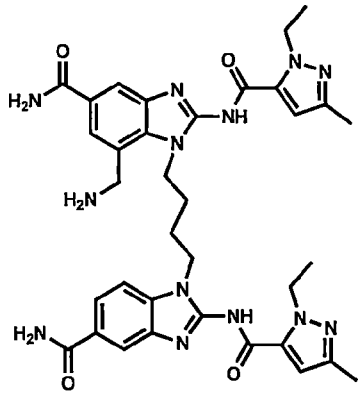


實例 72 可根據方法 13，經過習此相關技藝之人士已知之方式修飾製備。提供最後一個製備步驟：取 HATU (661 mg, 1.74 mmol)分成 10 份，每間隔 30 分鐘添加一份至 60°C 之含 4-胺基-8-乙基-10,18-二甲基-7,20-二側氧基-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-十四氫苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]苯并[4,5]咪唑并[2,1-p]二吡唑并[5,1-e:4',3'-l]-[1,3,6,15,17]五氮雜環廿一烯-24-羧醯胺 (200 mg, 0.290 mmol)、2-(二甲基胺基)乙酸(119 mg, 1.158 mmol)、HOBt (44.3 mg, 0.290 mmol)、DIEA (0.405 mL, 2.32 mmol)與 DMAP (17.7 mg, 0.145 mmol)之 DMF(5 mL)中。反應冷卻至 RT，加水稀釋，且過濾收集所得固體，使用水洗滌與及風乾。固體隨後經矽膠純化(Combiflash Rf 120 g 管柱，85 mL/min)，使用 0 – 20%　MeOH 之 DCM 溶液溶離，產生標題化合物 (205 mg, 0.251 mmol, 87%產率)之灰白色固體。 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δppm 12.90 (br. s., 1 H), 12.55 (br. s., 1 H), 10.37 (br. s., 1 H), 8.02 (s, 1 H), 7.99 (br. s., 1 H), 7.83 (dd, *J*=8.6, 1.5 Hz, 1 H), 7.66 (d, *J*=8.6 Hz, 1 H), 7.58 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H), 7.35 (d, *J*=7.6 Hz, 2 H), 7.22 - 7.29 (m, 1 H), 6.57 (s, 1 H), 4.69 - 4.80 (m, 2 H), 4.47 (d, *J*=7.1 Hz, 2 H), 4.14 - 4.34 (m, 4 H), 3.25 (s, 2 H), 2.81 (br. s., 2 H), 2.33 (s, 6 H), 2.16 (s, 3 H), 2.08 (s, 3 H), 1.91 (br. s., 4 H), 1.76 - 1.86 (m, 2 H), 1.48 (d, *J*=5.9 Hz, 2 H), 1.38 (d, *J*=5.1 Hz, 2 H), 1.29 (t, *J*=7.1 Hz, 3 H); LCMS (LCMS 方法 D): Rt = 0.82 min, $[M+H]^+$ = 776.7

實例 73

7-(胺基甲基)-1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺

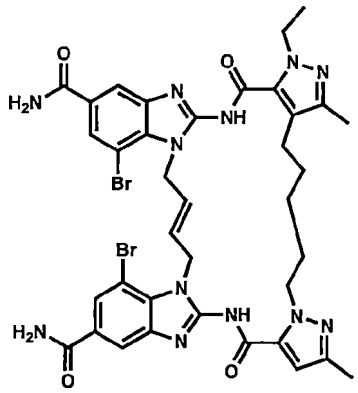
基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺



實例 73 可根據方法 9，經過習此相關技藝之人士已知之方式修飾製備。提供最後一個製備步驟：在 RT 之含((5-胺甲醯基-1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-7-基)甲基)胺甲酸第三丁基酯(200 mg, 0.248 mmol)之 MeOH(10 mL)中添加 12 M HCl (0.5 ml, 16.5 mmol)。攪拌一夜後，混合物濃縮，及經製備性-HPLC 純化，產生標題化合物 (50 mg, 0.071 mmol, 29%產率)之灰白色固體。 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δppm 8.21 (s, 1 H), 7.89 – 8.01 (m, 5 H), 7.76 (d, *J*=6.5 Hz, 2 H), 7.56 (d, *J*=8.4 Hz, 1 H), 7.33 (s, 2 H), 6.59 (d, *J*=12.7 Hz, 2 H), 4.47 - 4.62 (m, 6 H), 4.28 (s, 2 H), 4.07 (s, 2 H), 2.08 (d, *J*=10.8 Hz, 6 H), 1.89 (d, *J*=17.6 Hz, 4 H), 1.29 (q, *J*=6.9 Hz, 6 H); LCMS (LCMS 方法 A): Rt = 1.176 min, $[M+H]^+$ = 708.3

實例 74

(*E*)-1,26-二溴-8-乙基-10,18-二甲基-7,20-二側氧基-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,31-十二氫苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]苯并[4,5]咪唑并[2,1-p]二吡唑并[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]五氮雜環廿一烯-3,24-二羧醯胺



實例 74 可根據方法 6，經過習此相關技藝之人士已知之方式修飾製備。提供最後一個製備步驟：在含(*E*)-1,1'-(丁-2-烯-1,4-二基)雙(2-胺基-7-溴-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺) (500 mg, 0.889 mmol)、4-(5-(5-羧基-3-甲基-1H-吡唑-1-基)戊基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸(310 mg, 0.889 mmol)與 HATU (1.01 g, 2.67 mmol)之 DMF(15 mL)中添加 DIEA (0.466 mL, 2.67 mmol)，且加熱反應至 90°C。1.5 hr 後，混合物倒至水中，過濾收集所得固體。粗產物經矽膠純化，使用 5：1 DCM：MeOH(含 0.1% aq NH_3)溶離，產生標題化合物 (250 mg, 0.215 mmol, 24%產率)之褐色固體。 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δppm 13.04 (br. s., 2 H), 8.02 – 8.10 (m, 4 H), 7.92 (s, 2 H), 7.47 (s, 2 H), 6.51 (s, 1 H), 5.72 – 5.78 (m, 2 H), 5.01 – 5.25 (m, 4 H), 4.52 – 4.66 (m, 2 H), 4.39 – 4.50 (m, 2 H), 2.71 – 2.76 (m, 2 H), 2.17 (s, 3 H), 2.10 (s, 3 H), 1.62 - 1.76 (m, 2 H), 1.45 – 1.54 (m, 2 H), 1.24 -1.40 (m, 5 H); LCMS (LCMS 方法 A): Rt = 1.448 min, $[M+H]^+$ = 873.2

實例 75

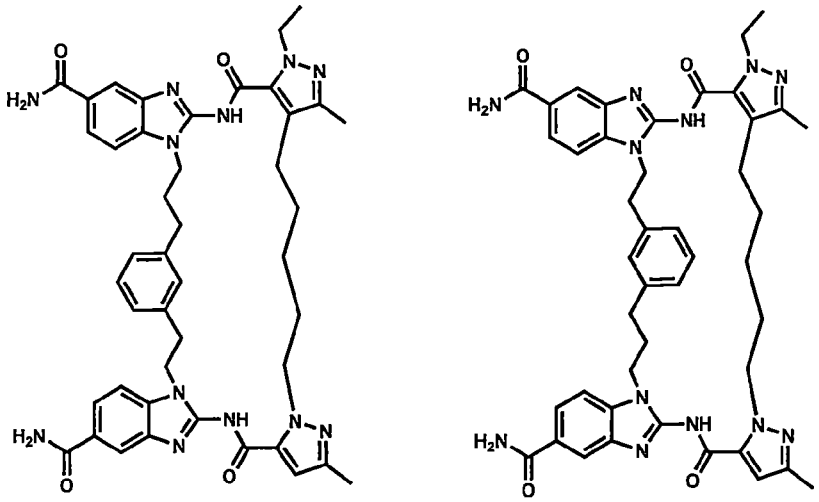
實例 75 為以下兩種異構物之混合物

28-乙基-17,26-二甲基-14,30-二側氧基-4,11,13,18,19,27,28,31,33,40-十氮雜八環[42.3.1.$0^{4,12}$.$0^{5,10}$.$0^{15,19}$.$0^{25,29}$.$0^{32,40}$.$0^{34,39}$]四十八-1(48),5,7,9,11,15,17,25(29),26,32,34,36,38,44,46-十五烯-8,36-二羧醯胺

與

16-乙基-18,27-二甲基-14,30-二側氧基-4,11,13,16,17,25,26,31,33,40-十氮雜八環[42.3.1.$0^{4,12}$.$0^{5,10}$.$0^{15,19}$.$0^{25,29}$.$0^{32,40}$.$0^{34,39}$]四十八

-1(48),5,7,9,11,15(19),17,26,28,32,34,36,38,44,46-十五烯-8,36-二羧醯胺

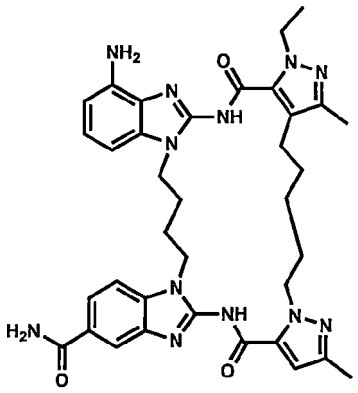


實例 75 可根據方法 19，經過習此相關技藝之人士已知之方式修飾製備。提供最後一個製備步驟：在 40°C 之含 4-(5-(5-羧基-3-甲基-1H-吡唑-1-基)戊基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸(140 mg, 0.403 mmol)之 NMP(10 mL)中添加 HATU (153 mg, 0.403 mmol)與 2-胺基-1-(3-(3-(2-(2-胺基-5-胺甲醯基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)乙基)苯基)-丙基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺(200 mg, 0.403 mmol)。攪拌一夜後，反應經製備性 HPLC 純化，產生標題化合物之混合物 (2 mg, 2 μmol, 0.6%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4)δppm 7.97 (s, 1 H), 7.84 – 7.91 (m, 2 H), 7.73 (d, *J*=8.4 Hz, 1 H), 7.51 (d, *J*=8.4 Hz, 1 H), 7.20 (d, *J*=8.4 Hz, 1 H), 6.93 – 6.98 (m, 2 H), 6.81 – 6.89 (m, 2 H), 6.64 (s, 1 H), 4.66 – 4.72 (m, 2 H), 4.49 – 4.57 (m, 2 H), 4.40 – 4.47 (m, 2 H), 4.25 – 4.31 (m, 2 H), 2.96 – 3.02 (m, 2 H), 2.78 – 2.84 (m, 2 H), 2.60 – 2.66 (m, 2 H), 2.28 (s, 3 H), 2.18 (s, 3 H), 1.83 – 1.92 (m, 2 H), 1.56 – 1.64 (m, 2 H), 1.29 – 1.39 (m, 7 H); LCMS (LCMS 方法 A): Rt = 1.428 min, $[M+H]^+$ = 809.3

實例 76

4-胺基-8-乙基-10,18-二甲基-7,20-二側氧基

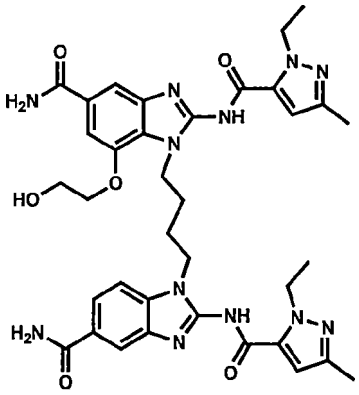
-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-十四氫苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]苯并[4,5]咪唑并[2,1-p]二吡唑并[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]五氮雜環廿一烯-24-羧醯胺



實例 76 可根據方法 13，經過習此相關技藝之人士已知之方式修飾製備。提供最後一個製備步驟：在無溶劑之(24-胺甲醯基-8-乙基-10,18-二甲基-7,20-二側氧基-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-十四氫苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]苯并[4,5]咪唑并[2,1-p]二吡唑并[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]五氮雜環廿一烯-4-基)胺甲酸第三丁基酯(2.85 g, 3.60 mmol)中慢慢添加 TFA (10 mL, 130 mmol)。30 min 後，反應濃縮。殘質懸浮於水中，使用 $NaHCO_3$ 處理至呈鹼性，過濾，及使用水洗滌。此物質經矽膠純化(120 g 管柱)，使用 0 – 20% MeOH 之 DCM 溶液溶離，產生標題化合物 (2.35 g, 3.23 mmol, 90%產率)之灰白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δppm 12.90 (s, 1 H), 12.36 (s, 1 H), 8.02 (d, *J*=1.2 Hz, 1 H), 7.99 (br. s., 1 H), 7.83 (dd, *J*=8.4, 1.3 Hz, 1 H), 7.64 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H), 7.34 (br. s., 1 H), 6.91 - 7.03 (m, 1 H), 6.70 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H), 6.57 (s, 1 H), 6.48 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H), 5.92 (s, 2 H), 4.74 (t, *J*=7.1 Hz, 2 H), 4.48 (q, *J*=7.1 Hz, 2 H), 4.26 (br. s., 2 H), 4.14 (br. s., 2 H), 2.74 - 2.88 (m, 2 H), 2.16 (s, 3 H), 2.08 (s, 3 H), 1.72 - 1.96 (m, 6 H), 1.48 (d, *J*=5.4 Hz, 2 H), 1.38 (d, *J*=5.6 Hz, 2 H), 1.29 (t, *J*=7.1 Hz, 3 H); LCMS (LCMS 方法 D): Rt = 0.91 min, $[M+H]^+$ = 691.5

實例 77

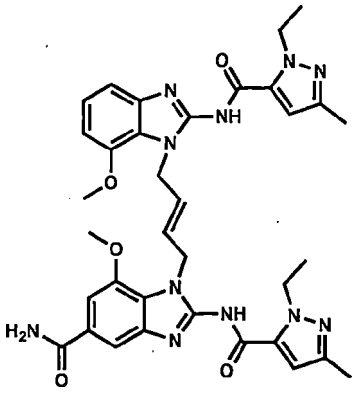
1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-(2-羥基乙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺



實例 77 可根據方法 4，經過習此相關技藝之人士已知之方式修飾製備。提供最後一個製備步驟：在 RT 之含 1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-(2-甲氧基乙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺(100 mg, 0.133 mmol)之 DCM(5 mL)懸浮液中滴加 BBr_3 (0.126 mL, 1.33 mmol)。2 hr 後，添加 MeOH 中止反應，濃縮，殘質經製備性 HPLC 純化，產生標題化合物 (15 mg, 0.020 mmol, 15%產率)之白色固體。 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δppm 12.81 (br. s., 2 H), 7.93 – 8.01 (m, 3 H), 7.75 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.51 (d, *J*=8.4 Hz, 1 H), 7.31 – 7.38 (m, 3 H), 6.59 (d, *J*=11.6 Hz, 2 H), 4.94 (br. s., 1 H), 4.54 – 4.61 (m, 4 H), 4.40 – 4.49 (m, 2 H), 4.21 – 4.32 (m, 2 H), 4.12 – 4.20 (m, 2 H), 3.70 – 3.76 (m, 2 H), 2.08 (d, *J*=5.6 Hz, 6 H), 1.77 – 1.91 (m, 4 H), 1.22 – 1.35 (m, 6 H); LCMS (LCMS 方法 A): Rt = 1.290 min, $[M+H]^+$ = 739.2

實例 78

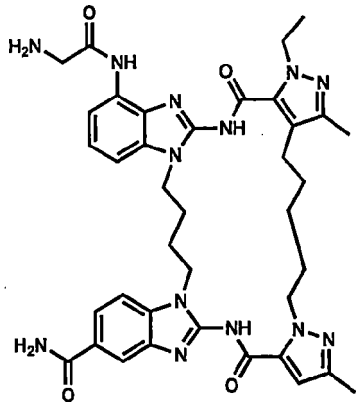
(*E*)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1-(4-(2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺，雙三氟乙酸鹽



實例 78 可根據方法 11，經過習此相關技藝之人士已知之方式修飾製備。提供最後一個製備步驟： 在含(*E*)-2-胺基-1-(4-(2-胺基-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺 (250 mg, 0.178 mmol)、HATU (203 mg, 0.534 mmol)、HOBt (40.9 mg, 0.267 mmol)與 1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸(82 mg, 0.53 mmol)之 DMF(3 mL)中添加 TEA (0.149 mL, 1.07 mmol)。攪拌一個週末後，反應通過針筒濾器，經逆向 HPLC 純化 (Gilson, Sunfire Prep C18 OBD 5 μm 30x100 mm 管柱)，使用 20 – 90% MeCN 之水溶液(0.1% TFA)溶離，產生標題化合物 (18 mg, 0.020 mmol, 11%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4)δppm 7.60 (d, *J*=1.27 Hz, 1 H), 7.33 (d, *J*=1.27 Hz, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.13 (d, *J*=8.11 Hz, 1 H), 6.87 (d, *J*=8.11 Hz, 1 H), 6.58 (s, 1 H), 6.54 - 6.57 (m, 1 H), 5.85 - 5.93 (m, 2 H), 5.14 (br. s., 2 H), 5.06 (d, *J*=3.80 Hz, 2 H), 4.59 (dd, *J*=13.81, 6.97 Hz, 4 H), 3.79 (s, 6 H), 2.20 (d, *J*=1.77 Hz, 6 H), 1.36 (td, *J*=7.16, 2.91 Hz, 6 H); LCMS (LCMS 方法 D): Rt = 1.02 min, $[M+H]^+$ = 694.5

實例 79

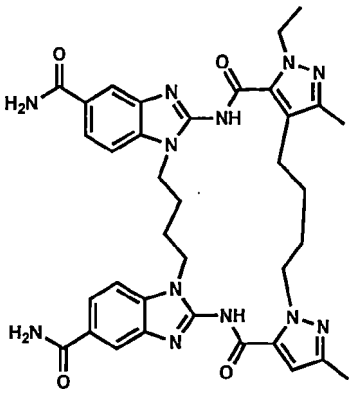
8-4-(2-胺基乙醯胺基)-8-乙基-10,18-二甲基-7,20-二側氧基-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-十四氫苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]苯并[4,5]咪唑并[2,1-p]二吡唑并[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]五氮雜環廿一烯-24-羧醯胺



實例 79 可根據方法 13，經過習此相關技藝之人士已知之方式修飾製備。提供最後一個製備步驟：在(2-((24-胺甲醯基-8-乙基-10,18-二甲基-7,20-二側氧基-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-十四氫苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]苯并[4,5]咪唑并[2,1-p]二吡唑并[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]五氮雜環廿一烯-4-基)胺基)-2-側氧基乙基)胺甲酸第三丁基酯(350 mg, 0.413 mmol)中慢慢添加 TFA(3.00 mL, 38.9 mmol)。30 min 後濃縮反應。所得殘質懸浮於水中，及使用 $NaHCO_3$ 處理至呈鹼性。過濾收集固體，及使用水洗滌。此物質經矽膠純化(80 g 管柱)，使用 0 – 20% (2N NH_3 之 MeOH 溶液)之 DCM 溶液溶離，產生標題化合物 (270 mg, 0.343 mmol, 83%產率)之灰白色固體。 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δppm 8.03 (d, *J*=1.2 Hz, 1 H), 7.99 (br. s., 1 H), 7.83 (dd, *J*=8.3, 1.5 Hz, 1 H), 7.58 - 7.69 (m, 2 H), 7.34 (d, *J*=7.3 Hz, 2 H), 7.20 - 7.31 (m, 1 H), 6.57 (s, 1 H), 4.74 (t, *J*=7.1 Hz, 2 H), 4.47 (q, *J*=7.1 Hz, 2 H), 4.14 - 4.34 (m, 4 H), 3.54 (s, 2 H), 2.76 - 2.85 (m, 2 H), 2.16 (s, 3 H), 2.09 (s, 3 H), 1.91 (br. s., 4 H), 1.82 (d, *J*=6.6 Hz, 2 H), 1.48 (d, *J*=5.6 Hz, 2 H), 1.38 (d, *J*=4.9 Hz, 2 H), 1.29 (t, *J*=7.1 Hz, 3 H); LCMS (LCMS 方法 D): Rt = 0.78 min, $[M+H]^+$ = 748.6

實例 80

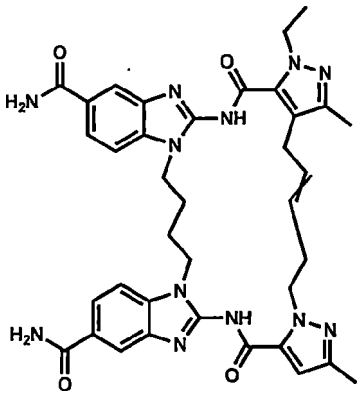
8-乙基-10,17-二甲基-7,19-二側氧基-7,8,11,12,13,14,19,20,27,28,29,30-十二氫-6H-苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]苯并[4,5]咪唑并[2,1-o]二吡唑并[5,1-e:4',3'-k][1,3,6,14,16]五氮雜環廿烯-3,23-二羧醯胺



實例 80 可根據方法 19，經過習此相關技藝之人士已知之方式修飾製備。提供最後一個製備步驟：取含 4-(4-(5-羧基-3-甲基-1H-吡唑-1-基)丁基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸(165 mg, 0.492 mmol)、1,1'-(丁烷-1,4-二基)雙(2-胺基-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺) (200 mg, 0.492 mmol)、HATU (561 mg, 1.48 mmol)與 DIEA (382 mg, 2.95 mmol)之 NMP(8 mL)混合物於 120°C 下攪拌 18 hr。混合物濃縮，殘質經矽膠純化，使用 80：20：1 DCM：MeOH：NH_4OH(aq)溶離。取部份純之產物進一步經製備性-HPLC 純化，產生標題化合物 (7 mg, 10 μmol, 2%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δppm 12.83 (br. s., 2 H), 7.90 – 8.01 (m, 4 H), 7.79 (t, *J*=6 Hz, 2 H), 7.52 – 7.62 (m, 2 H), 7.35 (br. s., 2 H), 6.56 (s, 1 H), 4.80 (br. s., 2 H), 4.46 – 4.54 (m, 2 H), 4.25 (br. s., 4 H), 2.90 – 3.01 (m, 2 H), 2.17 (s, 3 H), 2.08 (s, 3 H), 1.78 – 1.89 (br. m., 6 H), 1.53 – 1.57 (m, 2 H), 1.30 (t, *J*=6 Hz, 3 H); LCMS (LCMS 方法 A): Rt = 1.316 min, $[M+H]^+$ = 704.7

實例 81

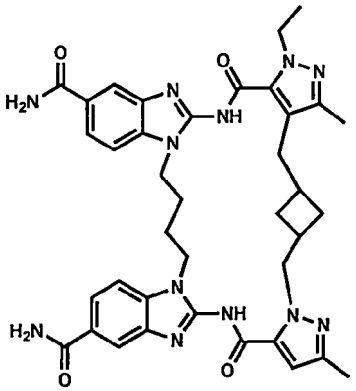
8-乙基-10,18-二甲基-7,20-二側氧基-6,7,8,11,14,15,20,21,28,29,30,31-十二氫苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]苯并[4,5]咪唑并[2,1-p]二吡唑并[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]五氮雜環廿一烯-3,24-二羧醯胺



實例 81 可根據方法 19，經過習此相關技藝之人士已知之方式修飾製備。提供最後一個製備步驟：在含 4-(5-(5-羧基-3-甲基-1H-吡唑-1-基)戊-2-烯-1-基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸(320 mg, 0.924 mmol)、1,1'-(丁烷-1,4-二基)雙(2-胺基-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺) (488 mg, 1.20 mmol)與 DIEA (0.484 mL, 2.77 mmol)之 NMP(10 mL)中添加 HATU (878 mg, 2.31 mmol)。反應於 80°C 下攪拌 16 hr，然後倒至 Et_2O (50 mL)中。過濾收集所得沉澱，及使用 Et_2O 與水洗滌。粗產物經製備性 HPLC 純化(Gemini-C18 管柱，5μ 矽石，21 mm 直徑，150 mm 長度)，使用 20 – 40% MeCN 之水溶液(包含 0.1% TFA)溶離，產生標題化合物 (11 mg, 15 μmol, 1.7%產率)之白色固體。 ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4)δppm 8.00 (s, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 7.81 (t, *J*=9.7 Hz, 2 H), 7.56 - 7.40 (m, 2 H), 6.66 (s, 1 H), 5.77 (d, *J*=15.2 Hz, 1 H), 5.42 (d, *J*=15.5 Hz, 1 H), 4.78 – 4.85 (m, 1 H), 4.68 - 4.52 (m, 2 H), 4.37 - 4.22 (m, 4 H), 3.62 (d, *J*=5.8 Hz, 2 H), 2.82 - 2.49 (m, 2 H), 2.23 (s, 3 H), 2.13 (s, 3 H), 2.09 - 1.93 (m, 5 H), 1.41 (t, *J*=8.0 Hz, 3 H); LCMS (LCMS 方法 A): Rt = 1.376 min, $[M+H]^+$ = 716.9

實例 82

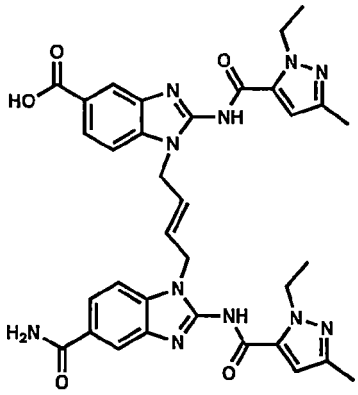
35-乙基-5,37-二甲基-8,33-二側氧基-3,4,9,11,18,23,30,32,35,36-十氮雜八環[38.1.1.$0^{3,7}$.$0^{10,18}$.$0^{12,17}$.$0^{23,31}$.$0^{24,29}$.$0^{34,38}$]四十二烷-4,6,10,12,14,16,24,26,28,30,34(38),36-十二烯-14,27-二羧醯胺



實例 82 可根據方法 19，經過習此相關技藝之人士已知之方式修飾製備。提供最後一個製備步驟：在 RT 之含 4-((3-((5-羧基-3-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基)環丁基)甲基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸(175 mg, 0.486 mmol)、1,1'-(丁烷-1,4-二基)雙(2-胺基-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺) (220 mg, 0.541 mmol)、與 HATU (559 mg, 1.47 mmol)之 NMP(2 mL)中慢慢添加 DIEA (0.514 mL, 2.94 mmol)。混合物加熱至 70°C 4 hr，及倒至水中。粗產物過濾收集，及取濾液濃縮，產生第二批粗產物，使用水洗滌。合併之粗產物經製備性 HPLC 純化(Gemini-C18 管柱，5μ 矽石，21 mm 直徑，150 mm 長度)，使用 30 – 60% MeCN 之水溶液(包含 0.1% TFA)溶離，產生標題化合物之白色固體。 ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4)δppm 12.87 (s, 2 H), 8.02 (t, *J*=9.0 Hz, 4 H), 7.83 (dd, *J*=19.9, 8.4 Hz, 2 H), 7.65 (dd, *J*=23.0, 8.2 Hz, 2 H), 7.37 (d, *J*=2.1 Hz, 2 H), 6.52 (s, 1 H), 4.64 (d, *J*=5.3 Hz, 2 H), 4.44 (m, 2 H), 4.28 (s, 4 H), 2.91 (d, *J*=7.3 Hz, 2 H), 2.47 (m, 2 H), 2.14 (s, 3 H), 2.08 (s, 3 H), 1.96 (s, 6 H), 1.53 (m, 2 H), 1.28 (t, *J*=7.1 Hz, 3 H); LCMS (LCMS 方法 A): Rt = 1.351 min, $[M+H]^+$ = 731.3

實例 83

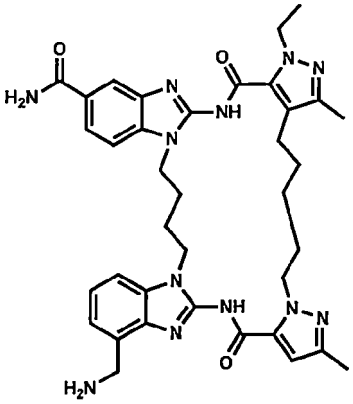
(*E*)-1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧酸



實例 83 可根據方法 11，經過習此相關技藝之人士已知之方式修飾製備。提供最後一個製備步驟：在 RT 之含(*E*)- 1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧酸甲基酯 (1.26 g, 1.82 mmol)之 MeOH(10 mL)、DMF (10 mL)與水(10 mL)中添加 NaOH (0.729 g, 18.2 mmol)。3 hr 後，再加一份 NaOH (0.729 g, 18.2 mmol)，且攪拌反應一夜。混合物濃縮，且殘質加水(100 mL)稀釋，使用 3N HCl 酸化至 pH = 3。過濾收集所得沉澱，產生標題化合物 (1.06 g, 1.56 mmol, 86%產率)之黃白色固體。 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δppm 12.80 - 12.87 (m, 2 H), 7.93 - 7.98 (m, 3 H), 7.85 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H), 7.71 (d, *J*=8.2 Hz, 1 H), 7.55 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H), 7.43 (d, *J*=8.4 Hz, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 6.54 (d, *J*=6.6 Hz, 2 H), 5.90 - 5.98 (m, 2 H), 4.86 (d, *J*=20.0 Hz, 4 H), 4.52 (d, *J*=6.7 Hz, 4 H), 2.12 (s, 6 H), 1.27 (m, *J*=6.8, 4.6 Hz, 6 H); LCMS (LCMS 方法 A): Rt = 1.376 min, $[M+H]^+$ = 677.9

實例 84

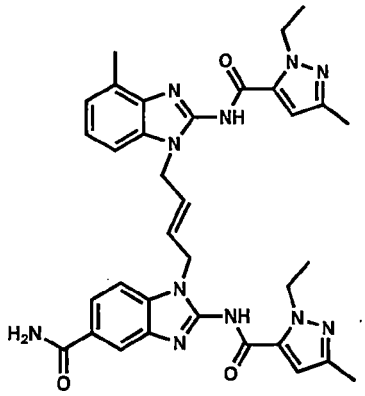
23-(胺基甲基)-8-乙基-10,18-二甲基-7,20-二側氧基-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-十四氫苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]苯并[4,5]咪唑并[2,1-p]二吡唑并[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]五氮雜環廿一烯-3-羧醯胺



實例 84 可根據方法 13，經過習此相關技藝之人士已知之方式修飾製備。提供最後一個製備步驟：在((3-胺甲醯基-8-乙基-10,18-二甲基-7,20-二側氧基-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,-28,29,30,31-十四氫苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]苯并[4,5]咪唑并[2,1-p]二吡唑并[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]五氮雜環廿一烯-23-基)甲基)胺甲酸第三丁基酯(410 mg, 0.509 mmol)中慢慢添加 TFA (3 mL, 38.9 mmol)。30 min 後，反應濃縮。所得殘質懸浮於水中，使用 $NaHCO_3$ 處理至鹼性為止。過濾收集固體，使用水洗滌。此物質經矽膠純化(80 g 管柱)，使用 0 – 20% (2N NH_3 之 MeOH 溶液)之 DCM 溶液溶離，產生標題化合物 (340 mg, 0.458 mmol, 90%產率)之灰白色固體。 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δppm 8.02 (d, *J*=1.2 Hz, 1 H), 7.98 (br. s., 1 H), 7.82 (dd, *J*=8.3, 1.5 Hz, 1 H), 7.60 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H), 7.48 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H), 7.34 (br. s., 1 H), 7.24 (t, *J*=7.8 Hz, 1 H), 7.14 (d, *J*=7.6 Hz, 1 H), 6.55 (s, 1 H), 4.74 (t, *J*=7.1 Hz, 2 H), 4.47 (q, *J*=7.0 Hz, 2 H), 4.18 - 4.32 (m, 4 H), 4.12 (s, 2 H), 2.77 - 2.88 (m, 2 H), 2.15 (s, 3 H), 2.05 - 2.11 (m, 3 H), 1.91 (br. s., 4 H), 1.77 - 1.86 (m, 2 H), 1.43 - 1.56 (m, 2 H), 1.38 (m, 2 H), 1.30 (t, *J*=7.1 Hz, 3 H); LCMS (LCMS 方法 D): Rt = 0.77 min, $[M+H]^+$ = 705.6

實例 85

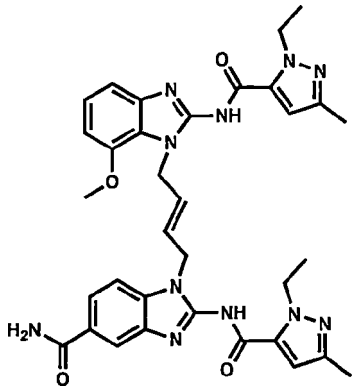
(*E*)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1-(4-(2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-4-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺



實例 85 可根據方法 11，經過習此相關技藝之人士已知之方式修飾製備。提供最後一個製備步驟：在 1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸(208 mg, 1.35 mmol)之 NMP(8 mL)中添加 HATU (616 mg, 1.62 mmol)與 DIEA (0.57 mL, 3.2 mmol)。30 min 後，添加(*E*)-2-胺基-1-(4-(2-胺基-4-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺二氫溴酸鹽 (290 mg, 0.540 mmol)，且加熱反應至 60°C。攪拌一夜後，加水，且使用 EtOAc 萃取混合物。有機層濃縮，及經製備性-HPLC 純化，產生標題化合物 (45 mg, 0.069 mmol, 13%產率)之灰白色固體。 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δppm 12.79 (br. s., 1 H), 12.19 (br. s., 1 H), 7.97 (s, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 7.72 – 7.75 (m, 1 H), 7.44 – 7.47 (m, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 7.24 – 7.27 (m, 1 H), 7.00 – 7.12 (m, 2 H), 6.56 (s, 2 H), 5.78 – 5. 89 (m, 2 H), 4.75 – 4.85 (m, 4 H), 4.49 – 4.56 (m, 4 H), 2.48 – 2.52 (m, 3 H), 2.13 (s, 6 H), 1.21- 1.29 (m, 6 H); LCMS (LCMS 方法 A): Rt = 1.507 min, $[M+H]^+$ = 648.2

實例 86

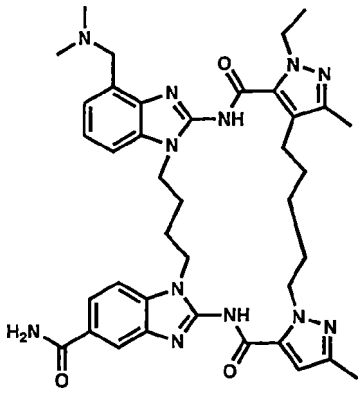
(*E*)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1-(4-(2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺



實例 86 可根據方法 11，經過習此相關技藝之人士已知之方式修飾製備。提供最後一個製備步驟：於 RT 下，在 1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸 (295 mg, 1.92 mmol)之 NMP(8 mL)中添加 HATU (874 mg, 2.30 mmol)與 DIPEA (0.803 mL, 4.60 mmol)。30 min 後，添加(*E*)-2-胺基-1-(4-(2-胺基-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺 (300 mg, 0.766 mmol)，且加熱反應至 60°C 一夜。加水，且過濾收集所得固體，及經製備性-HPLC 純化，產生標題化合物 (78 mg, 0.12 mmol, 15% 產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δppm 12.75 (s, 2 H), 7.95 (d, *J*=12.1 Hz, 2 H), 7.70 (d, *J*=8.4 Hz, 1 H), 7.40 (d, *J*=8.4 Hz, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 7.17 - 7.09 (m, 2 H), 6.80 (dd, *J*=6.8, 2.4 Hz, 1 H), 6.53 (d, *J*=17.1 Hz, 2 H), 5.92 – 5.96 (m, 1 H), 5.71 – 5.75 (m, 1 H), 4.91 (d, *J*=4.9 Hz, 2 H), 4.81 (d, *J*=5.4 Hz, 2 H), 4.52 (q, *J*=7.1 Hz, 4 H), 3.69 (s, 3 H), 2.11 (d, *J*=4.0 Hz, 6 H), 1.26 (td, *J*=7.1, 2.0 Hz, 6 H); LCMS (LCMS 方法 A): Rt = 1.494 min, $[M+H]^+$ = 664.2

實例 87

4-((二甲基胺基)甲基)-8-乙基-10,18-二甲基-7,20-二側氧基-6,7,8,11,12,13,14,-15,20,21,28,29,30,31-十四氫苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]苯并[4,5]咪唑并[2,1-p]二吡唑并[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]五氮雜環廿一烯-24-羧醯胺

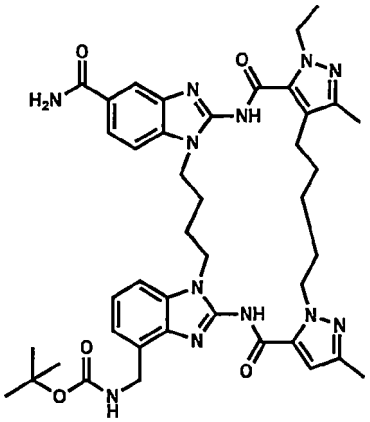


實例 87 可根據方法 13，經過習此相關技藝之人士已知之方式修飾製備。提供最後一個製備步驟：取含 4-(胺基甲基)-8-乙基-10,18-二甲基-7,20-二側氧基-6,7,8,11,12,13,14,-15,20,21,28,29,30,31-十四氫苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]苯并[4,5]咪唑并[2,1-p]二吡唑并[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]五氮雜環廿一烯-24-羧醯胺(100 mg, 0.142 mmol)與甲醛(37%水溶液) (0.106 mL, 1.42 mmol)之乙酸(5 mL)混合物於室溫下攪拌 20 min 後，冷卻至 0°C。添加三乙醯氧基氫硼化鈉(301 mg, 1.42 mmol)，反應於 0°C 下攪拌 1 hr 後，於 RT 下一夜。排除溶劑，殘質懸浮於水中，使用 $NaHCO_3$ 處理至呈鹼性。混合物使用 EtOAc 萃取(3 X)，且合併之有機層使用鹽水洗滌(2 X)，經 Na_2SO_4 脫水，過濾，及濃縮。殘質經矽膠純化(40 g 管柱)，使用 0 – 20% MeOH 之 DCM 溶液溶離，產生標題化合物 (30 mg, 0.039 mmol, 27%產率)之灰白色固體。 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δppm 12.89 (br. s., 1 H), 12.24 (br. s., 1 H), 7.96 - 8.09 (m, 2 H), 7.84 (dd, *J*=8.44, 1.59 Hz, 1 H), 7.65 (d, *J*=8.31 Hz, 1 H), 7.51 (d, *J*=7.82 Hz, 1 H), 7.35 (br. s., 1 H), 7.26 (t, *J*=7.83 Hz, 1 H), 7.14 (d, J=7.58 Hz, 1 H), 6.58 (s, 1 H), 4.74 (t, *J*=7.09 Hz, 2 H), 4.47 (q, *J*=7.01 Hz, 2 H), 4.13 - 4.34 (m, 4 H), 3.73 (s, 2 H), 2.74 - 2.88 (m, 2 H), 2.23 (s, 6 H), 2.16 (s, 3 H), 2.09 (s, 3 H), 1.92 (br. s., 4 H), 1.81 (m, 2 H), 1.49 (m, 2 H), 1.39 (m, 2 H), 1.29 (t, *J*=7.09 Hz, 3 H); LCMS (LCMS 方法 D): Rt = 0.80 min, $[M+H]^+$ = 733.6

實例 88

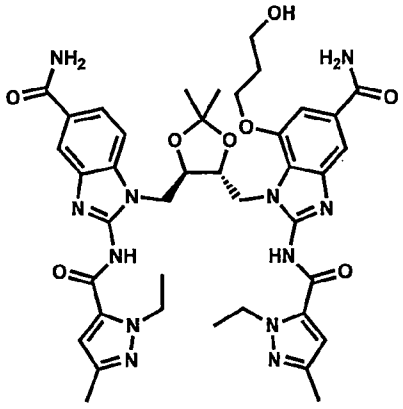
((3-胺甲醯基-8-乙基-10,18-二甲基-7,20-二側氧基

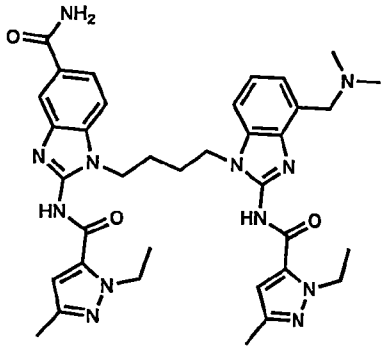
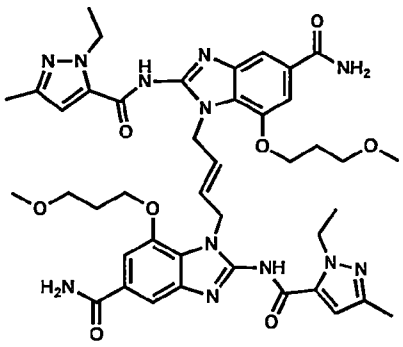
-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-十四氫苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]苯并[4,5]咪唑并[2,1-p]二吡唑并[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]五氮雜環廿一烯-23-基)甲基)胺甲酸第三丁基酯

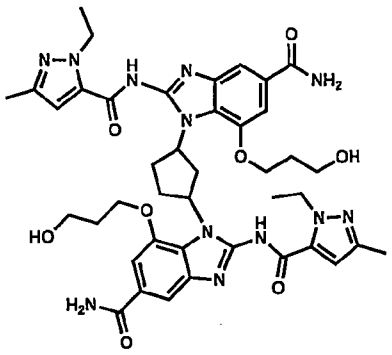
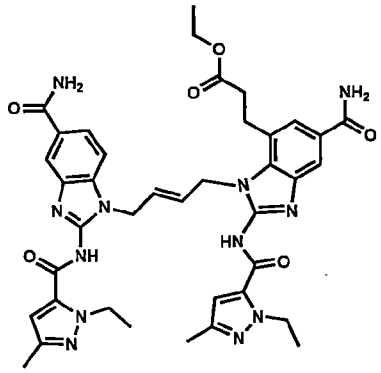


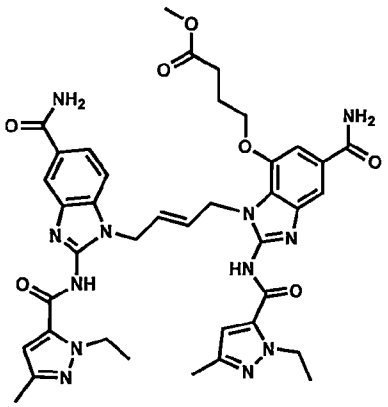
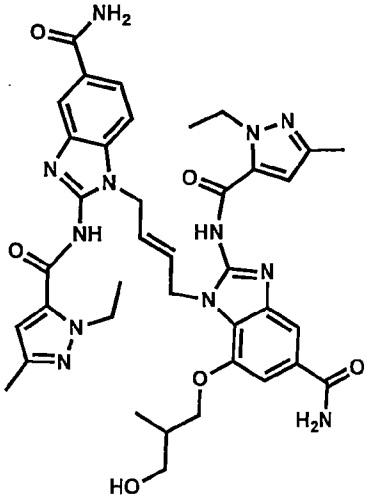
實例 88 可根據方法 13，經過習此相關技藝之人士已知之方式修飾製備。提供最後一個製備步驟：在含 4-(5-(5-((1-(4-(2-胺基-5-胺甲醯基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-4-(((第三丁氧基羰基)胺基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)胺甲醯基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)戊基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸(1.50 g, 1.82 mmol)、HOBt (0.335 g, 2.19 mmol)與 EDC (0.524 g, 2.73 mmol)之DMF(100 mL)中添加DIEA (1.27 mL, 7.29 mmol)與DMAP (22 mg, 0.18 mmol)。加熱反應至 60°C。6 hr 後，混合物冷卻至 RT，加水稀釋，使用 EtOAc (3 X)萃取。合併之有機相使用飽和 NH_4Cl (2 X)與鹽水(2 X)洗滌，經 Na_2SO_4 脫水，過濾，及濃縮。此殘質經矽膠純化(120 g 管柱)，使用 0 – 20% MeOH 之 DCM 溶液溶離，產生標題化合物 (860 mg, 1.0 mmol, 56%產率)之灰白色固體。 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δppm 12.85 (s, 1 H), 12.41 (s, 1 H), 8.02 (d, *J*=1.5 Hz, 1 H), 7.98 (br. s., 1 H), 7.82 (dd, *J*=8.6, 1.5 Hz, 1 H), 7.60 (d, *J*=8.6 Hz, 1 H), 7.57 (br. s., 1 H), 7.54 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H), 7.34 (br. s., 1 H), 7.27 (t, *J*=7.8 Hz, 1 H), 7.15 (d, *J*=7.6 Hz, 1 H), 6.55 (s, 1 H), 4.74 (t, *J*=7.1 Hz, 2 H), 4.48 (q, *J*=7.1 Hz, 2 H), 4.37 (d, *J*=5.9 Hz, 2 H), 4.25 (m, 4 H), 2.75 - 2.87 (m, 2 H), 2.15 (s, 3 H), 2.08 (s, 3 H), 1.91 (br. s., 4 H), 1.75 - 1.86 (m, 2 H), 1.49 (br. s., 2 H), 1.39 (m, 11 H), 1.30 (t, *J*=7.1 Hz, 3 H); LCMS (LCMS 方法 D): Rt = 1.11 min, $[M+H]^+$ = 805.7

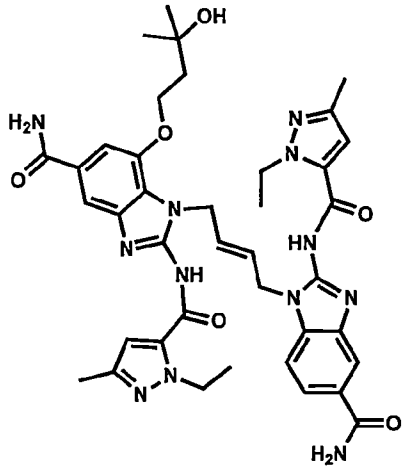
表 1 提供實例 89 至實例 197。該等化合物可採用上述合成方法製備。

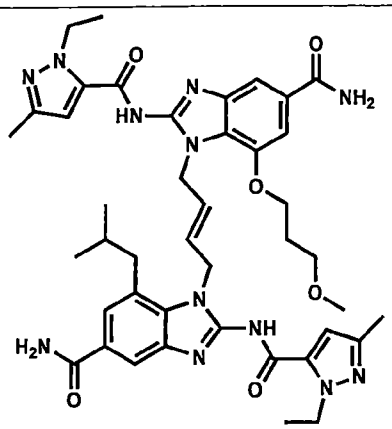
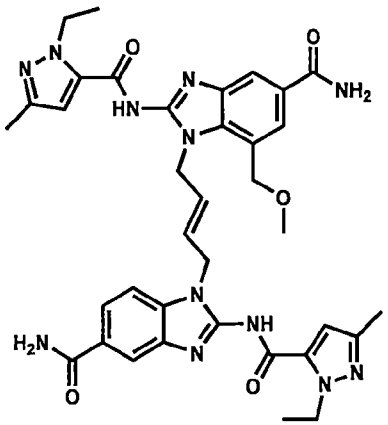
實例	結構式/名稱	合成方法	NMR	LCMS
實例 89	1-(((4R,5R)-5-((5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)甲基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-(3-羥基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺 	方法 9	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4)δ7.58 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.17 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.58 (s, 2H), 5.11 – 4.99 (m, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.61 (m, 5H), 4.46 – 4.36 (m, 1H), 4.31 (dd, J = 13.4, 3.2 Hz, 1H), 4.19 (dd, J = 14.0, 3.4 Hz, 1H), 4.03 (dd, J = 15.1, 6.4 Hz, 1H), 3.88 (dd, J = 14.9, 6.4 Hz, 1H), 3.83 – 3.72 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.05 (dd, J = 11.5, 5.9 Hz, 2H), 1.64 (d, J = 10.3 Hz, 6H), 1.50 – 1.28 (m, 6H)	LCMS 方法 A: Rt = 1.338 min, $[M+H]^+$ = 824.8
實例 90	1-(4-(4-((二甲基胺基)甲基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H 苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H 苯并[d]咪唑-5-羧醯胺，三氟乙酸鹽	方法 11	^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d_6*)δppm 12.86 (s, 2H), 9.55 (s, 1H), 7.99 (s, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.65 (dd, *J* = 6.7, 2.2 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.33 (t, *J* = 7.9 Hz, 3H), 6.61 (d, *J* = 9.9 Hz, 2H), 4.68 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H), 4.56 (dd, *J* = 13.9, 6.8 Hz, 4H), 4.28 (s, 4H), 2.77 (d, *J* = 4.5	LCMS 方法 A: Rt = 1.275min, $[M+H]^+$ = 693.3

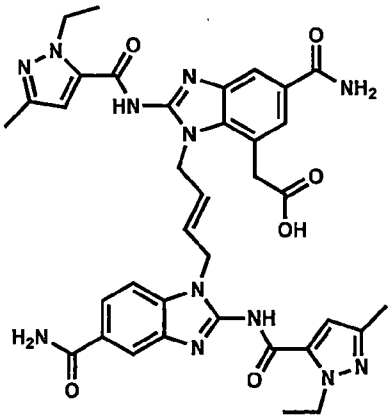
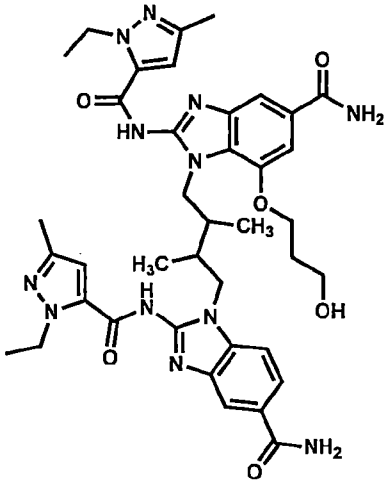
			Hz, 6H), 2.11 (s, 6H), 1.87 (s, 4H), 1.30 (t, *J* = 7.0 Hz, 6H)	
實例 91	(E)-1,1'-(丁-2-烯-1,4-二基)雙(2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-(3-甲氧基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺) 	方法 2	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*4)δppm 7.52 - 7.65 (m, 2 H), 7.23 - 7.37 (m, 2 H), 6.55 - 6.69 (m, 2 H), 5.78 - 5.93 (m, 2 H), 5.03 - 5.10 (m, 4 H), 4.49 - 4.70 (m, 4 H), 3.98 - 4.10 (m, 4 H), 3.36 - 3.46 (m, 6 H), 2.24 (s, 6 H), 1.71 - 1.90 (m, 4 H), 1.35 - 1.47 (m, 6 H).	LCMS 方法 F: Rt = 0.87min, $[M+H]^+$ =853.7
實例 92	1,1'-(環戊烷-1,3-二基)雙(2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-(3-羥基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺)	15	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4)δppm 7.59 - 7.78 (m, 2 H), 7.46 - 7.55 (m, 2 H), 6.57 - 6.72 (m, 2 H), 5.78 - 6.04 (m, 2 H), 4.48 - 4.71 (m, 4 H), 4.32 - 4.45 (m, 4 H), 3.74 - 3.89 (m, 4 H), 2.92 - 3.02 (m, 2 H), 2.29 - 2.44 (m, 2 H), 2.15 - 2.26 (m, 4 H), 2.09 (s, 6 H), 1.32 (m, 6 H), 0.84 - 0.99 (m, 2	LCMS 方法 F: Rt = 0.80min, $[M+H]^+$ =839.7

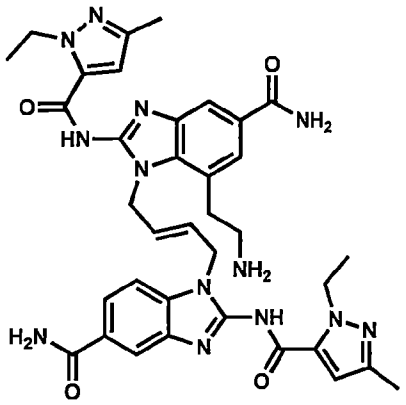
			H)	
實例 93	(E)-3-(5-胺甲醯基-1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-7-基)丙酸乙基酯 	方法 10	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δppm 12.66 - 13.00 (m, 2 H), 7.89 - 8.05 (m, 2 H), 7.88 (s, 1 H), 7.71 (d, *J*=8.11 Hz, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.42 (d, *J*=8.36 Hz, 1 H), 7.34 (d, *J*=9.38 Hz, 2 H), 6.53 (d, *J*=3.55 Hz, 2 H), 5.95 - 6.07 (m, 1 H), 5.49 - 5.65 (m, 1 H), 4.96 - 5.08 (m, 2 H), 4.79 - 4.88 (m, 2 H), 4.37 - 4.63 (m, 4 H), 3.97 (q, *J*=7.10 Hz, 2 H), 3.03 - 3.15 (m, 2 H), 2.63 (t, *J*=7.73 Hz, 3 H), 2.12 (d, *J*=6.08 Hz, 6 H), 1.28 (d, *J*=3.80 Hz, 6 H), 1.09 (t, *J*=7.10 Hz, 3 H)	LCMS 方法 F: Rt = 0.86min, $[M+H]^+$ =777.5
實例 94	(E)-4-((5-胺甲醯基-1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基	方法 10	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δppm 12.71 - 12.97 (m, 2 H), 7.98 (d, *J*=1.27 Hz, 2 H), 7.91 - 7.96 (m, 1 H), 7.67 - 7.76 (m, 1 H), 7.59 - 7.66 (m, 1 H), 7.42 (d, *J*=7.60 Hz, 1 H), 7.33 - 7.39 (m, 2 H), 7.28 - 7.32 (m, 1 H), 6.47	LCMS 方法 K: Rt = 0.85 min, $[M+H]^+$ = 793.5

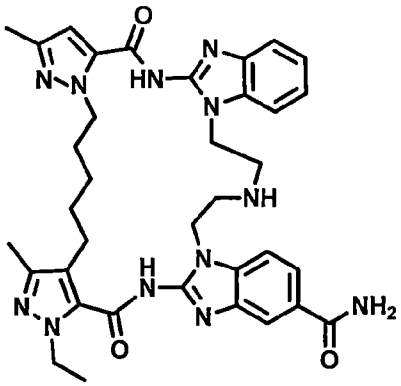
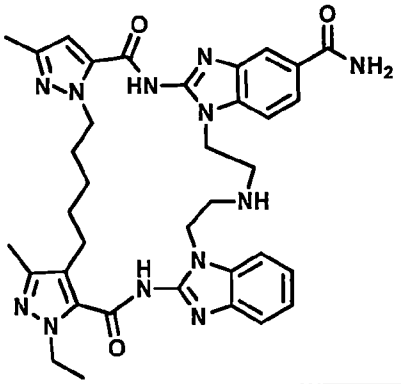
	-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-7-基)氧)丁酸甲基酯 		- 6.58 (m, 2 H), 5.92 - 6.05 (m, 1 H), 5.67 - 5.80 (m, 1 H), 4.91 - 4.99 (m, 2 H), 4.78 - 4.87 (m, 2 H), 4.46 - 4.58 (m, 4 H), 4.03 (s, 2 H), 3.55 (s, 3 H), 2.29 - 2.39 (m, 2 H), 2.12 (d, *J*=3.80 Hz, 6 H), 1.71 - 1.93 (m, 2 H), 1.22 - 1.32 (m, 6 H)	
實例 95	(E)-1-((E)-4-((E)-5-胺甲醯基-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亞胺基)-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亞胺基)-7-(3-羥基-2-甲基丙氧基)-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺 	方法 14	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δppm 12.62 - 12.93 (m, 1 H), 7.91 - 8.05 (m, 3 H), 7.71 (d, *J*=8.11 Hz, 1 H), 7.58 - 7.68 (m, 1 H), 7.41 (d, *J*=7.86 Hz, 1 H), 7.28 - 7.37 (m, 3 H), 6.47 - 6.55 (m, 2 H), 5.93 - 6.08 (m, 1 H), 5.70 - 5.84 (m, 1 H), 4.90 - 5.00 (m, 2 H), 4.77 - 4.87 (m, 2 H), 4.62 (t, *J*=5.80 Hz, 1 H), 4.45 - 4.58 (m, 4 H), 3.99 - 4.08 (m, 2 H), 3.84 - 3.93 (m, 1 H), 2.11 (s, 6 H), 1.87 (m, 1H), 1.27 (d, *J*=6.84 Hz, 6 H), 0.80 - 0.89 (m, 3 H)	
實例 96	(E)-1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-	方法	^{1}H NMR (400 MHz,	LCMS 方

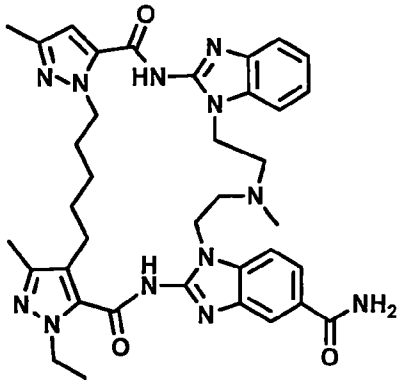
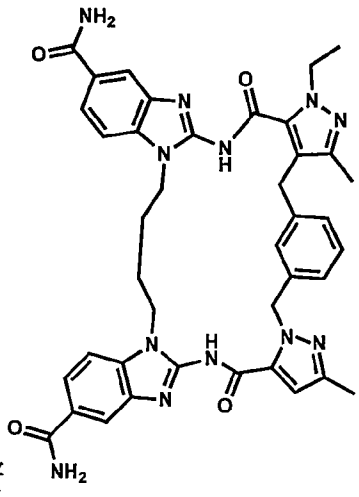
	乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-(3-羥基-3-甲基丁氧基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺 	14	DMSO-d_6)δ12.64 - 13.10 (m, 2 H), 7.97 - 8.13 (m, 1 H), 7.86 - 7.97 (m, 1 H), 7.66 - 7.76 (m, 1 H), 7.58 - 7.66 (m, 1 H), 7.37 - 7.47 (m, 1 H), 7.21 - 7.37 (m, 3 H), 6.53 (s, 2 H), 5.87 - 6.09 (m, 1 H), 5.60 - 5.87 (m, 1 H), 4.98 (d, *J*=4.82 Hz, 2 H), 4.81 (d, *J*=4.80 Hz, 2 H), 4.44 - 4.67 (m, 5 H), 4.40 (s, 1 H), 3.98 - 4.19 (m, 2 H), 2.11 (s, 6 H), 1.70 (t, *J*=7.10 Hz, 2 H), 1.28 (m, 6 H), 1.07 (s, 6 H)	法 K: Rt = 0.85 min, $[M+H]^+$ = 779.5
實例 97	(E)-1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-(3-甲氧基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-異丁基-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺，三氟乙酸鹽	方法 9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δppm 12.91 (br, 1H), 7.89 - 8.16 (m, 4 H) 7.64 (s, 1 H) 7.47 (br. s., 1 H) 7.25 - 7.40 (m, 2 H) 6.47 - 6.60 (m, 2 H) 5.82 (d, *J*=15.72 Hz, 1 H) 5.54 (d, *J*=15.72 Hz, 1 H), 4.91 (br. s., 4 H) 4.41 - 4.65 (m, 4 H) 4.03 (t, *J*=6.46 Hz, 2 H) 3.29 (t, *J*=6.08 Hz, 2 H) 3.14 (s, 3 H), 2.55(br, 2H), 2.11 (d, *J*=12.17 Hz, 6 H) 1.69 - 1.84 (m, 2 H), 1.36(m, 1H), 1.27 (q, *J*=7.10 Hz, 6 H), 0.69(s, *J*=6.3 Hz, 6 H)	LCMS 方法 F: Rt = 2.33 min, $[M+H]^+$ = 822.1

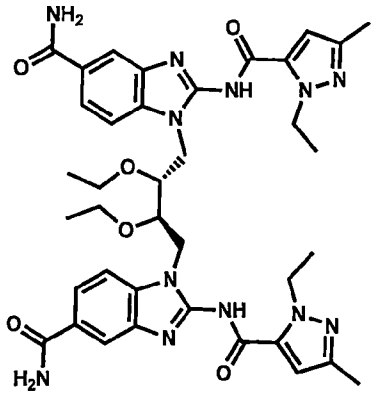
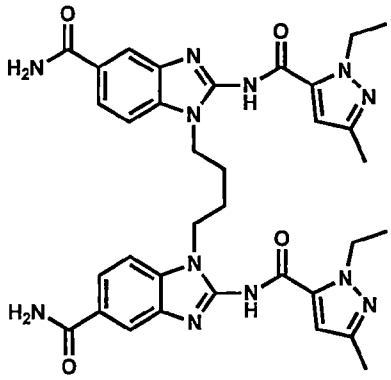
				
實例 98	(E)-1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H吡唑-5-羧醯胺基)-7-(甲氧基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺 	方法 9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.98 (s, 1H), 7.98 (m, 4H), 7.77 – 7.65 (m, 2H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.35 (s, 2H), 6.53 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 5.95 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 5.52 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.81 (s, 2H), 4.52 (d, J = 7.0 Hz, 6H), 3.15 (s, 3H), 2.11 (s, 6H), 1.26 (td, J = 7.1, 3.7 Hz, 6H)	LCMS 方法 A: Rt = 1.30 min, $[M+H]^+$ = 721.4
實例 99	(E)-2-(5-胺甲醯基-1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺	方法 9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.87 (s, 3H), 8.02 – 7.87 (m, 4H), 7.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.32 (s, 2H), 6.52 (d, J = 14.4 Hz, 2H), 5.95 (d, J = 15.0	方法 A: Rt = 1.30 min, $[M+H]^+$ = 735.4

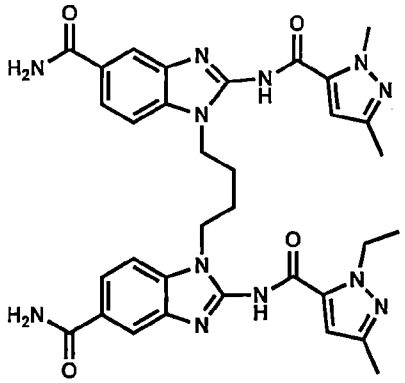
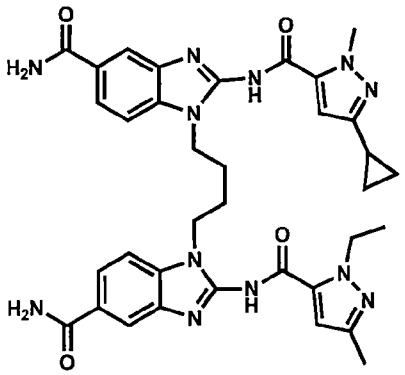
	基)-1H-苯并[d]咪唑-7-基)乙酸 		Hz, 1H), 5.48 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.79 (s, 2H), 4.59 – 4.46 (m, 4H), 3.71 (s, 2H), 2.08 (t, *J* = 12.1 Hz, 6H), 1.25 (td, *J* = 7.1, 2.6 Hz, 6H)	
實例 100	1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-2,3-二甲基丁基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-(3-羥基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺 	方法 16	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6* + *D$_2$O*) δ ppm 7.76 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.55 – 7.47 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.03 (d, *J* = 9.7 Hz, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.62 - 4.50 (m, 4H), 4.35 - 4.17 (m, 3H), 4.05 - 3.97 (m, 1H), 3.78 – 3.70 (m, 2H), 3.38 - 3.32 (m, 2H), 2.68 (s, 1H), 2.34 (s, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.08 – 1.96 (m, 2H), 1.66 - 1.48 (m, 2H), 1.38 – 1.28 (m, 4H), 1.22 (s, 2H), 1.04 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.97 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.91 -0.80 (m, 2H) (NMR 分析法 係基於來自主要非對映異構物之主峰)	LCMS 方法 A: Rt = 1.335 & 1.362 min, $[M]^+$ = 780.7
實例 101	(E)-7-(2-胺基乙	類似	^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d6*) δ ppm	LCMS 方法 A:

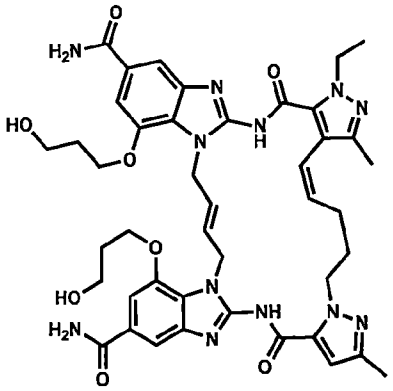
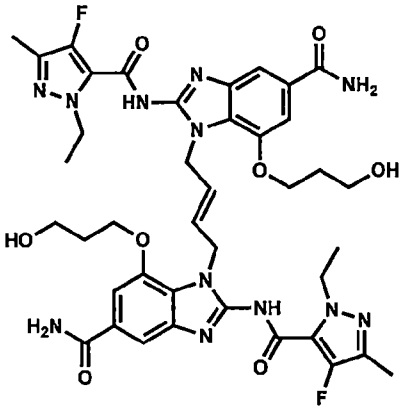
	基)-1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺，甲酸 鹽 	方法 15	8.41 (br s, 3H), 8.00 (br d, J = 14.1 Hz, 3H), 7.90 (s, 1H), 7.73 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.41 – 7.34 (m, 3H), 6.53 (br s, 2H), 5.98 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 5.56 (s, 1H), 4.99 (br s, 2H), 4.81 (br s, 2H), 4.51 (d, J = 5.7 Hz, 4H), 3.03 (br s, 4H), 2.11 (s, 6H), 2.05 (br t, 2H), 1.32 – 1.13 (m, 6H)	Rt = 1.168 min, $[M]^+$ = 719.9
實例 102	8-乙基-10,18-二甲基-7,20-二側氧基-7,8,11,12,13,-14,15,20,21,28,29,30,31,32-十四氫-6H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-b]苯并[4,5]咪唑并[1,2-i]二吡唑并[5,1-m:4',3'-t][1,3,6,9,11,14]六氮雜環廿二烯-3-羧醯胺	方法 13	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4)δppm 8.02 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.97 - 7.93 (m, 1H), 7.68 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.56 (td, J = 6.6, 3.4 Hz, 2H), 7.42 - 7.34 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 4.73 (t, J = 5.8 Hz, 4H), 4.52 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.34 (t, J= 6.9 Hz, 2H), 3.76 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.68 - 3.63 (m, 2H), 2.84 - 2.78 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.89 - 1.82 (m, 2H), 1.42 (dd, J = 13.9, 6.4 Hz, 2H), 1.34 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.27 -1.19 (m, 2H)	LCMS 方法 A: Rt = 1.274 min, $[M+H]^+$ = 691.3

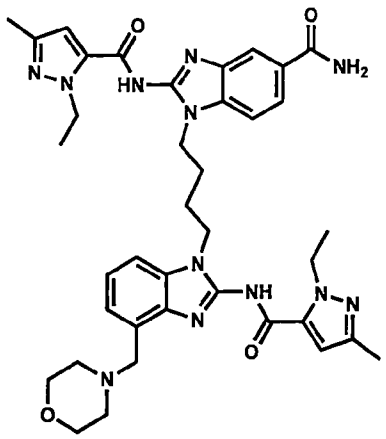
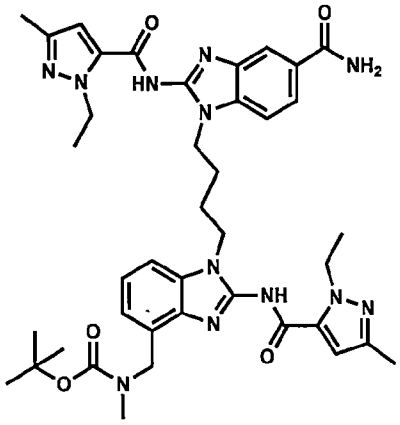
				
實例 103	8-乙基-10,18-二甲基-7,20-二側氧基-7,8,11,12,13,-14,15,20,21,28,29,30,31,32-十四氫-6H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-b]苯并[4,5]咪唑并[1,2-i]二吡唑并[5,1-m:4',3'-t][1,3,6,9,11,14]六氮雜環廿二烯-24-羧醯胺 	方法 13	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) 8.08 - 8.06 (m, 1H), 7.94 - 7.90 (m, 1H), 7.63 -7.59 (m, 2H), 7.55 - 7.51 (m, 1H), 7.42 - 7.34 (m, 2H), 6.85 - 6.82 (m, 1H), 4.75 - 4.69 (m, 4H), 4.53 - 4.46 (m, 3H), 4.36 - 4.30 (m, 2H), 3.82 - 3.77 (m, 2H), 3.69 - 3.65 (m, 2H), 2.83 - 2.76 (m, 2H), 2.25 - 2.21 (m, 3H), 2.19 - 2.17 (m, 3H), 1.87 (s, 2H), 1.46 - 1.41 (m, 2H), 1.33 - 1.32 (m, 3H), 1.25 - 1.19 (m, 2H)	LCMS 方法 A : Rt = 1.297 min, $[M+H]^+$ = 691.3
實例 104	8-乙基-10,18,30-三甲基-7,20-二側氧基-7,8,11,12,13,-14,15,20,21,28,29,30,31,32-十四氫-6H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-b]苯并[4,5]咪唑并[1,2-i]二吡	方法 19	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.00 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 15.9, 7.1 Hz, 3H), 7.39 - 7.35 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.68 (s, 2H), 4.53 (dd, J = 14.3,	LCMS 方法 A : Rt = 1.32 min, $[M+H]^+$ = 705.3

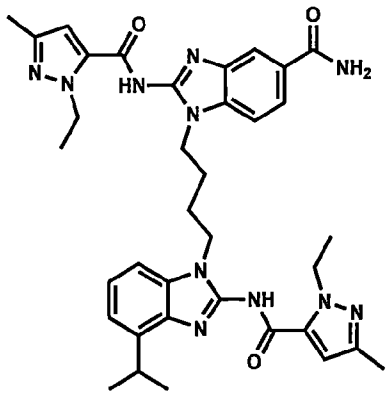
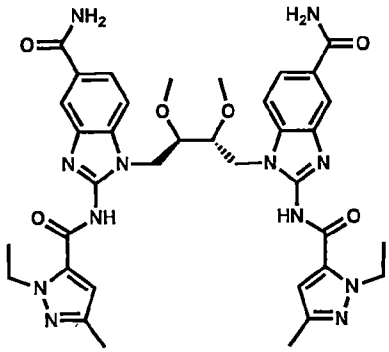
	唑并[5,1-m:4',3'-t][1,3,6,9,11,14]六氮雜環廿二烯-3-羧醯胺 		7.2 Hz, 4H), 4.00 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.35 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.17 (s, 6H), 1.77 (s, 2H), 1.36 (dd, *J* = 15.7, 8.6 Hz, 6H), 1.14 (s, 2H)	
實例 105	35-乙基-5,37-二甲基-8,33-二側氧基-3,4,9,11,18,23,-30,32,35,36-十氮雜-八環[38.3.1.0^{3,7}.0^{10,18}.0^{12,17}.0^{23,31}.0^{24,29}.0^{34,38}]四十四-1(44),4,6,10,-12(17),13,15,24(29),25,27,30,34(38),36,40,42-十五烯-14,27-二羧醯胺 	方法 19	^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d$_6$*) δ ppm 12.86 (br. s., 2H) 8.00-8.01 (m, 4H) 7.77-7.81 (m, 2H) 7.52-7.58 (m, 2H) 7.36 (s, 2H) 7.14 (t, J= 8.0 Hz, 2H) 6.98-7.00 (m, 1H) 6.61-6.65 (m, 2H) 5.99 (s, 2H) 4.56 (q, *J*= 6.7 Hz, 2H) 4.28 (s, 2H) 3.85-3.96 (m, 4H) 2.15 (s, 3H) 1.93 (m, 3H) 1.40-1.56 (m, 4H) 1.35 (t, *J*= 6.0 Hz, 3H)	LCMS 方法 A : Rt = 1.386 min, $[M+H]^+$ = 753.2

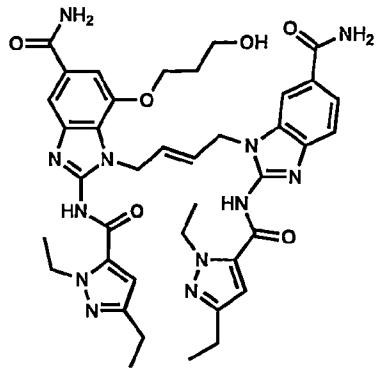
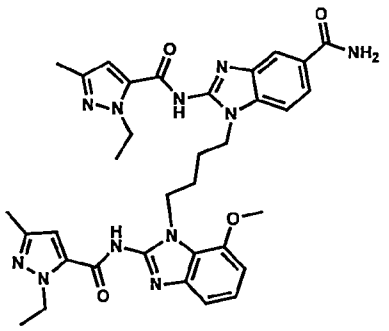
實例 106	1,1'-((2R,3R)-2,3-二乙氧基丁烷-1,4-二基)雙(2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺) 	方法 15	^{11}H NMR (400 MHz, *DMSO-d$_6$*) δ ppm 12.93 (br. s.,2H) 8.02 (s, 4H) 7.81 (dd, *J*= 8.0, 1.2 Hz, 2H) 7.56 (d, *J*= 8.4 Hz, 2H) 7.35 (s, 2H) 6.68 (s, 2H) 4.55-4.69 (m, 6H) 4.43-4.48 (m, 2 H) 4.05-4.07 (m, 2H) 3.49-3.57 (m, 2H) 3.13-3.20 (m, 2H) 2.11 (s, 6H) 1.36 (t, *J*=7.2 Hz, 6H) 0.77 (t, *J*=7.0 Hz, 6H)	LCMS 方法 A : Rt = 1.372 min, $[M+H]^+$ = 766.8
實例 107	1,1'-(丁烷-1,4-二基)雙(2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺)，二-三氟乙酸鹽 	方法 2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d$_6$*)δppm 12.85 (br. s., 2 H) 7.99 (s, 4 H) 7.77 (d, *J*=8.34 Hz, 2 H) 7.56 (d, *J*=8.34 Hz, 2 H) 7.36 (br. s., 2 H) 6.61 (s, 2 H) 4.51 - 4.69 (m, 4 H) 4.28 (br. s., 4 H) 2.04 - 2.21 (m, 6 H) 1.88 (br. s., 4 H) 1.31 (t, *J*=7.07 Hz, 6 H)	LCMS 方法 C: Rt = 0.76 min., $[M+H]^+$ = 679.6
實例 108	1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺，二	方法 20	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d$_6$*)δppm 12.82 (br. s., 2 H) 7.98 (s, 4 H) 7.76 (dd, *J*=8.31, 1.47 Hz, 2 H) 7.55 (d, *J*=8.31 Hz, 2 H) 7.35 (br. s., 2 H) 6.60 (s, 2 H) 4.57 (q, *J*=7.01 Hz, 2	LCMS 方法 D: Rt = 0.77 min., $[M+H]^+$ = 665.6

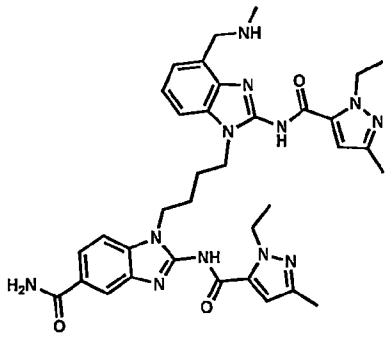
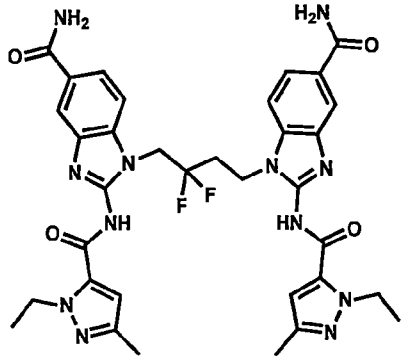
	-三氟乙酸鹽 		H) 4.28 (d, *J*=5.87 Hz, 4 H) 4.09 (s, 3 H) 2.10 (d, *J*=4.65 Hz, 6 H) 1.87 (br. s., 4 H) 1.30 (t, *J*=7.09 Hz, 3 H)	
實例 109	1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-2-(3-環丙基-1-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺，二-三氟乙酸鹽 	方法 20	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δppm 12.84 (br. s., 2 H) 7.99 (s, 4 H) 7.76 (dd, *J*=8.56, 1.47 Hz, 2 H) 7.54 (d, *J*=8.31 Hz, 2 H) 7.35 (br. s., 2 H) 6.66 (s, 1 H) 6.60 (s, 1 H) 4.57 (q, *J*=7.01 Hz, 2 H) 4.26 - 4.39 (m, 4 H) 4.09 (s, 3 H) 2.09 (s, 3 H) 1.70 - 1.90 (m, 5 H) 1.31 (t, *J*=7.09 Hz, 3 H) 0.72 - 0.83 (m, 2 H) 0.46 - 0.57 (m, 2 H)	LCMS 方法 D: Rt = 0.84 min., $[M+H]^+$ = 691.6
實例 110	(11Z,29E)-8-乙基-1,26-雙(3-羥基丙氧基)-10,18-二甲基-7,20-二側氧基-6,7,8,13,14,15,20,21,28,31-十氫苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]苯并[4,5]咪唑并[2,1-p]二吡唑并[5,1-e:4',3'l][1,3,6,15,17]五	方法 19	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4)δppm 7.71 (dd, J=5.32, 1.01 Hz, 2 H), 7.44 (dd, J=8.74, 1.14 Hz, 2 H), 6.82 (s, 1 H), 6.46 (d, J=11.15 Hz, 1 H), 5.84 - 5.96 (m, 1 H), 5.58 (s, 2 H), 5.09 (br. s., 4 H), 4.62 - 4.75 (m, 2 H), 4.07 - 4.23 (m, 4 H),	LCMS 方法 L: Rt = 0.75 min, $[M+H]^+$ = 863.7

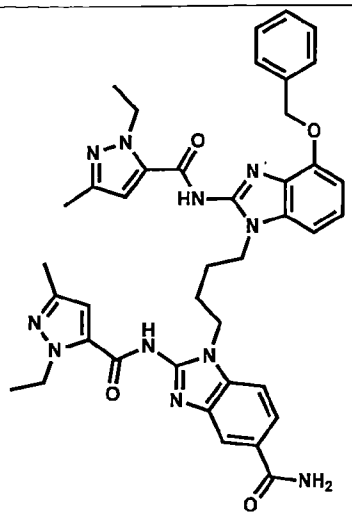
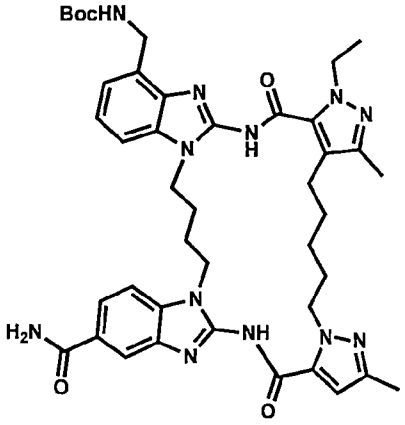
	氮雜環廿一烯-3,24-二羧醯胺，2 鹽酸鹽 		3.72 - 3.79 (m, 4 H), 3.53 - 3.58 (m, 2 H), 2.33 (s, 3 H), 2.26 (s, 3 H), 1.93 - 2.11 (m, 4 H), 1.54 - 1.71 (m, 4 H), 1.49 (t, J=7.10 Hz, 3 H);	
實例 111	(E)-1,1'-(丁-2-烯-1,4-二基)雙(2-(1-乙基-4-氟-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-(3-羥基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺)， 	方法 2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δppm 12,90 (s, 2H), 7.99 (br. s., 2 H), 7.64 (d, J=1.27 Hz, 2 H), 7.29 - 7.38 (m, 4 H), 5.87 (br. s., 2 H), 4.91 (br. s., 4 H), 4.40 - 4.62 (m, 6 H),4.04 (t, J=6.08 Hz, 4 H), 3.43 (d, J=5.07 Hz, 4 H), 2.10 (s, 6H), 1.67 (t, J=6.08 Hz, 4 H), 1.24 (t, J=7.10 Hz, 6H);	LCMS 方法 D: Rt = 0.89 min, $[M+2]^+$ /2= 431.5
實例 112	2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1-(4-(2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-4-(嗎啉基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧	方法 16	^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d_6*)δppm 12.80 (s, 1H), 12.57 (s, 1H), 7.98 (s, 2H), 7.77 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.30 – 7.48 (m, 2H), 7.14 (d, *J* = 27.8 Hz, 2H), 6.59 (s, 2H), 4.48 – 4.67 (m,	LCMS 方法 A: Rt = 1.275 min, $[M+H]^+$ = 735.3

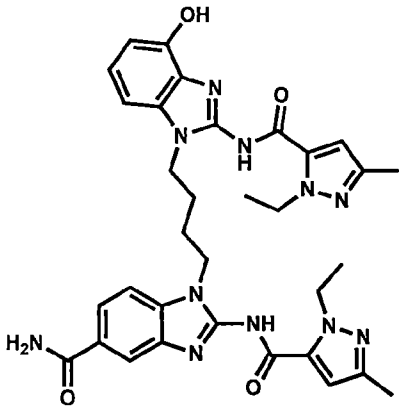
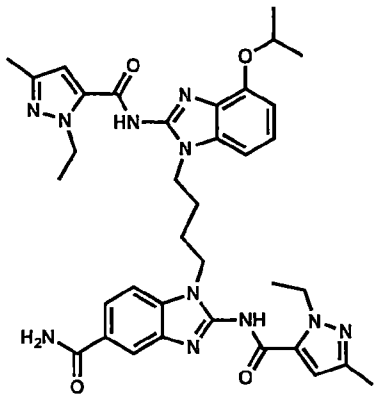
	醯胺 		4H), 4.27 (s, 4H), 3.81 (s, 2H), 3.70 (s, 4H), 2.42 (s, 4H), 2.11 (s, 6H), 1.88 (s, 4H), 1.30 (td, *J* = 7.0, 3.4 Hz, 6H)	
實例 113	((1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H 吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)甲基)-(甲基)胺甲酸第三丁基酯 	方法 16	^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d*$_6$)δppm 12.81 (s, 2H), 7.99 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H), 7.78 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.4 Hz,2H), 7.48 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.21 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 6.60 (d, *J* = 12.2 Hz, 2H), 4.48 – 4.77 (m, 6H), 4.27 (d, *J* = 5.9 Hz, 4H), 2.72 (s, 3H), 2.09 (t, *J* = 4.3 Hz, 6H), 1.87 (s, 4H), 1.44 (s, 9H), 1.28 (td, *J* = 7.0, 2.4 Hz, 6H)	LCMS 方法 A: Rt = 1.646 min, $[M+H]^+$ = 779.3
實例 114	2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1-(4-(2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯	方法 16	^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d*$_6$)δppm 12.83 (s, 1H), 12.21 (s, 1H), 7.98 (d, *J* =	LCMS 方法 A: Rt = 1.601 min,

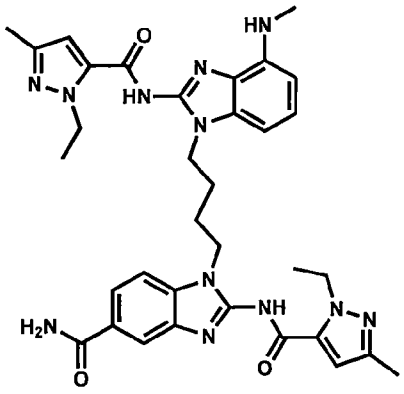
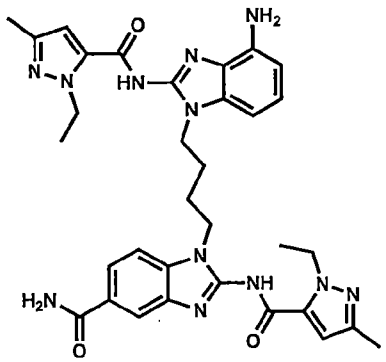
	胺基)-4-異丙基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺 		8.2 Hz, 2H), 7.77 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.30 – 7.41 (m, 2H), 7.07 – 7.28 (m, 2H), 6.60 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 4.57 (d, *J* = 6.8 Hz, 4H), 4.28 (s, 4H), 3.40 – 3.54 (m, 1H), 2.11 (s, 6H), 1.87 (s, 4H), 1.05 – 1.47 (m, 12H)	$[M+H]^+$ = 678.5
實例 115	1,1'-((2R,3R)-2,3-二甲氧基丁烷-1,4-二基)雙(2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺) 	方法 15	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ(ppm) 12.99 (br. s. 2 H) 8.01 (s, 4 H), 7.81 (d, *J*=8.56 Hz, 2 H), 7.55 (d, *J* =8.80 Hz, 2 H), 7.36 (br. s., 2 H), 6.64 (s, 2 H), 4.53 - 4.70 (m, 6 H), 4.46 (dd, *J* =14.06, 8.68 Hz, 2 H), 4.04 (br. s., 2 H), 3.21 (s, 6 H), 2.11 (s, 6 H), 1.35 (t, *J* =7.09 Hz, 6H).	LCMS 方法 A: Rt = 1.29 min, $[M+H]^+$ = 739.8
實例 116	(E)-1-(4-(6-胺甲醯基-2-(1,3-二乙基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1,3-二乙基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-(3-羥基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺	方法 16	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 12.56 - 13.10 (m, 1 H), 7.99 (s, 2 H), 7.94 (br. s., 1 H), 7.71 (d, *J* =8.56 Hz, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.41 (d, *J* =8.31 Hz, 1 H), 7.34 (br. s., 3 H), 6.57 (d, *J* =13.20 Hz, 2 H), 5.98 (s, 1 H), 5.71 - 5.82 (m, 1 H),	方法 A: Rt = 1.339 min, $[M+H]^+$ = 779.8

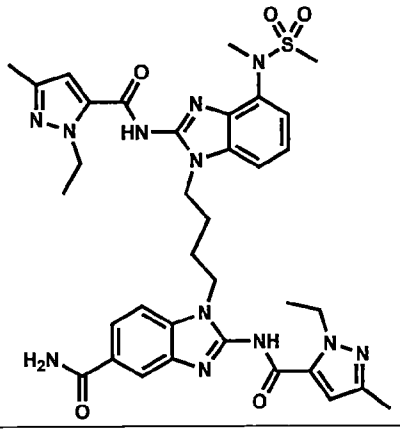
			4.95 (d, J=4.65 Hz, 2 H), 4.84 (d, J=4.89 Hz, 2 H), 4.49 - 4.62 (m, 5 H), 4.11 (t, J =6.36 Hz, 2 H), 3.48 (q, J=5.71 Hz, 2 H), 2.43 - 2.49 (m, 2 H), 1.75 (t, J=6.24 Hz, 2 H), 1.28 (t, J=7.09 Hz, 6 H), 1.13 (td, J =7.64, 3.06 Hz, 6 H)	
實例 117	2-(1-乙基-3-甲基-1H 吡唑-5-羧醯胺基)-1-(4-(2-(1-乙基-3-甲基-1H 吡唑-5-羧醯胺基)-7-甲氧基-1H 苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺 	方法 16	^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d_6*)δppm 12.82 (s, 2H), 7.98 (t, J = 4.5 Hz, 2H), 7.73 – 7.81 (m, 1H), 7.54 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.11 – 7.18 (m, 2H), 6.86 (dd, J = 6.0, 3.2 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 14.3 Hz, 2H), 4.57 (dt, J = 13.6, 6.8 Hz, 4H), 4.38 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.11 (d, J = 5.9 Hz, 6H), 1.85 (s, 4H), 1.30 (q, J = 7.0 Hz, 6H)	方法 A: Rt = 1.468 min, $[M+H]^+$ = 666.3
實例 118	2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1-(4-(2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-4-((甲基胺基)甲基)-1H 苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-1H 苯并[d]咪唑-5-羧醯胺	方法 16	^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d_6*)δppm 12.84 (s, 2H), 8.67 (s, 2H), 7.98 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 7.77 (dd, J = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.31 (dt, J = 15.2, 6.7 Hz, 3H), 6.62 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 4.54 (ddd, J = 30.5, 10.8, 6.4 Hz, 6H), 4.28 (s, 4H),	方法 A: Rt = 1.259 min, $[M+H]^+$ = 679.3

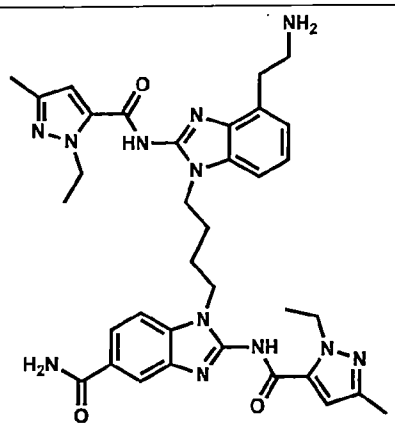
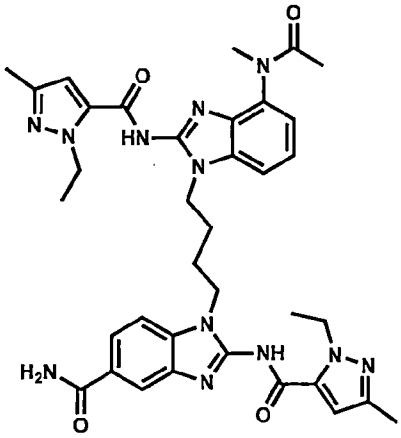
			2.62 (t, J = 5.3 Hz, 3H), 2.11 (s, 6H), 1.86 (s, 4H), 1.30 (td, J = 7.1, 3.6 Hz, 6H).	
實例 119	1,1'-(2,2-二氟丁烷-1,4-二基)雙(2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺) 	方法 15	^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d_6*) δ ppm 12.91 (d, J = 31.5 Hz, 2H), 7.99 (s, 3H), 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.51 (dd, J = 14.0, 8.4 Hz, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.67 (d, J = 17.3 Hz, 2H), 4.89 (t, J = 14.3 Hz, 2H), 4.35 – 4.68 (m, 6H), 2.61 – 2.82 (m, 2H), 1.92 – 2.14 (m, 6H), 1.16 – 1.39 (m, 6H)	方法 A: Rt = 1.298 min, $[M+H]^+$ = 715.7
實例 120	1-(4-(4-(苯甲基氧)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺	方法 11	^{1}H NMR (DMSO-d_6)δ12.80 (s, 1H), 12.07 (s, 1H), 7.98 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.94 (br s, 1H), 7.75 (dd, J=8.4, 1.3 Hz, 1H), 7.47-7.59 (m, 3H), 7.39-7.45 (m, 2H), 7.33-7.39 (m, 1H), 7.26-7.32 (m, 1H), 7.14 (br s, 2H), 6.92-7.02 (m, 1H), 6.59 (s, 2H), 5.30 (s, 2H), 4.43-4.62 (m, 4H), 4.15-4.31 (m, 4H), 2.11 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.85 (br s, 4H),	LCMS 方法 D: Rt = 1.18 min, $[M+H]^+$ = 742.5

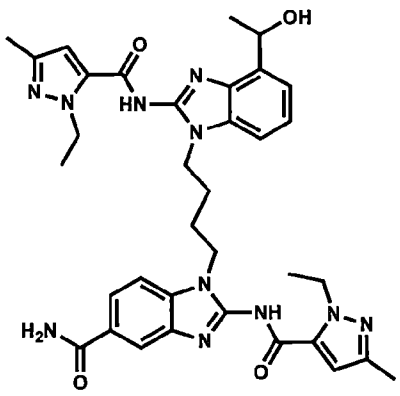
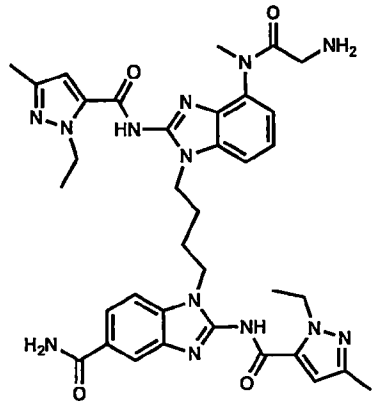
			1.28 (dt, J=14.5, 7.2 Hz, 6H)	
實例 121	((24-胺甲醯基-8-乙基-10,18-二甲基-7,20-二側氧基-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-十四氫苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]苯并[4,5]咪唑并[2,1-p]二吡唑并[5,1-e:4',3'l][1,3,6,15,17]五氮雜環廿一烯-4-基)甲基)胺甲酸第三丁基酯 	13	^{1}H NMR (DMSO-d_6)δ12.90 (br. s., 1H), 12.36 (br. s., 1H), 8.02 (br. s., 2H), 7.84 (dd, J=8.3, 1.3 Hz, 1H), 7.66 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.62 (t, J=6.3 Hz, 1H), 7.50 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.36 (br. s., 1H), 7.25 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.12 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.74 (t, J=6.8 Hz, 2H), 4.47 (q, J=7.0 Hz, 2H), 4.38 (d, J=6.0 Hz, 2H), 4.15-4.33 (m, 4H), 2.74-2.87 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.90 (br. s., 4H), 1.80 (br. s., 2H), 1.32-1.54 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.28 (t, J=7.0 Hz, 3H)	LCMS 方法 D: Rt = 1.10 min, $[M+H]^+$ = 805.6
實例 122	2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1-(4-(2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-4-羥基-1H-苯并[d]	方法 11	^{1}H NMR (DMSO-d_6)δ12.73 (br. s, 1H), 7.99 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.81-7.92 (m, 1H), 7.61-7.74 (m, 1H),	LCMS 方法 D: Rt = 0.91 min, $[M+H]^+$ = 652.2

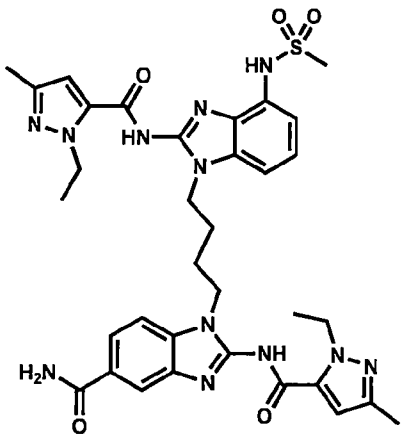
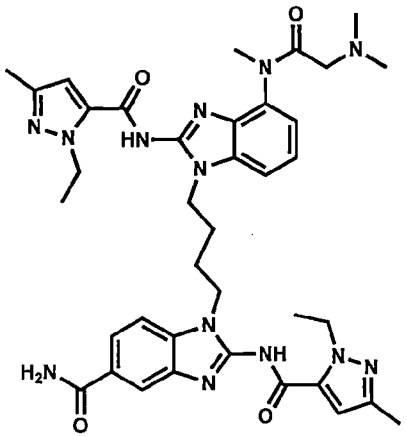
	咪唑-1-基)丁基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺 		7.36-7.50 (m, 1H), 7.14-7.28 (m, 1H), 6.95-7.06 (m, 1H), 6.79-6.90 (m, 1H), 6.58-6.64 (m, 1H), 6.49-6.58 (m, 2H), 4.49-4.64 (m, 4H), 4.13-4.30 (m, 4H), 2.10 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.84 (br s, 4H), 1.18-1.37 (m, 6H)	
實例 123	2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1-(4-(2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-4-異丙氧基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺 	方法 11	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δppm 12.81 (br. s., 1 H), 11.96 (br. s., 1 H), 7.98 (d, *J*=1.0 Hz, 1 H), 7.96 (br. s., 1 H), 7.76 (dd, *J*=8.6, 1.5 Hz, 1 H), 7.53 (d, *J*=8.6 Hz, 1 H), 7.33 (br. s., 1 H), 7.08 - 7.21 (m, 2 H), 6.91 (d, *J*=7.1 Hz, 1 H), 6.51 - 6.63 (m, 2 H), 4.81 (br. s., 1 H), 4.45 - 4.62 (m, 4 H), 4.24 (m, 4 H), 2.11 (s, 6 H), 1.85 (br. s., 4 H), 1.20 - 1.41 (m, 12H)	LCMS 方法 C: Rt = 1.05 min, $[M+H]^+$ = 694.7

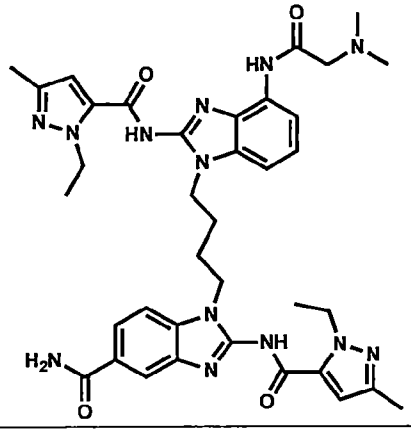
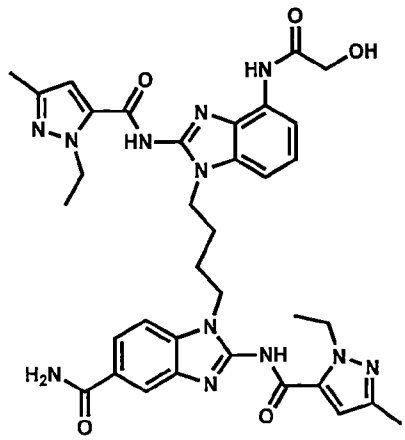
實例 124	2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1-(4-(2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-4-(甲基胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺 	方法 11	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δppm 12.83 (s, 1 H), 12.38 (s, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 7.96 (br. s., 1 H), 7.75 (d, *J*=8.6 Hz, 1 H), 7.53 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H), 7.33 (br. s., 1 H), 7.04 (t, *J*=8.1 Hz, 1 H), 6.71 (d, *J*=7.8 Hz, 2 H), 6.60 (s, 1 H), 6.55 (s, 1 H), 6.35 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H), 4.57 (q, *J*=6.9 Hz, 4 H), 4.27 (br. s., 2 H), 4.19 (br. s., 2 H), 2.79 (d, *J*=4.5 Hz, 3 H), 2.10 (s, 3 H), 2.09 (s, 3 H), 1.84 (br. s., 4 H), 1.29 (q, *J*=6.8 Hz, 6 H)	LCMS 方法 C: Rt = 0.92 min, $[M+H]^+$ = 665.6
實例 125	1-(4-(4-胺基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺，三-三氟乙酸鹽 	方法 11	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δppm 12.90 (br s, 1H), 12.30 (br s, 1H), 7.98 (d, *J*=1.5 Hz, 1 H), 7.96 (br. s., 1 H), 7.76 (dd, *J*=8.4, 1.6 Hz, 1 H), 7.54 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H), 7.33 (br. s., 1 H), 6.95 (t, *J*=8.0 Hz, 1 H), 6.71 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H), 6.61 (s, 1 H), 6.56 (s, 1 H), 6.49 (d, *J*=8.0 Hz, 1 H), 4.56 (q, *J*=7.2 Hz, 4 H), 4.27 (br. s., 2 H), 4.14 - 4.23 (m, 2 H), 2.10 (s, 3 H), 2.09 (s, 3 H), 1.84 (br. s., 4 H), 1.22 - 1.36 (m, 6 H)	LCMS 方法 D: Rt = 0.88 min, $[M+H]^+$ = 651.6

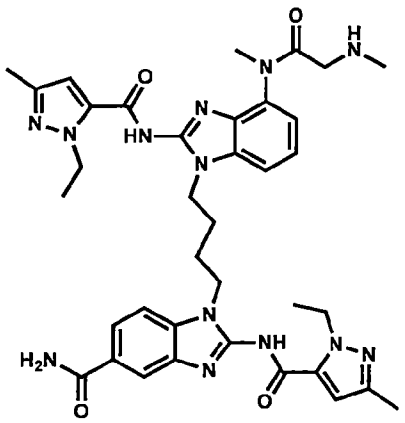
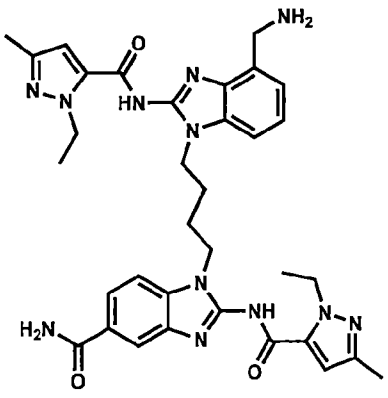
實例 126	2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1-(4-(2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-4-(*N*-甲基甲磺醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺，雙三氟乙酸鹽 	方法 11	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δppm 12.83 (br. s., 1 H), 12.05 (br. s., 1 H), 7.98 (s, 1 H), 7.96 (br. s., 1 H), 7.76 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H), 7.55 (d, *J*=7.5 Hz, 2 H), 7.41 (br. s., 1 H), 7.27 - 7.37 (m, 2 H), 6.62 (s, 2 H), 4.46 - 4.62 (m, 4 H), 4.27 (br. s., 4 H), 3.31 (s, 3 H), 3.05 (s, 3 H), 2.11 (s, 6 H), 1.86 (br. s., 4 H), 1.20 - 1.34 (m, 6 H)	LCMS 方法 D: Rt = 0.98 min, $[M+H]^+$ = 743.7
實例 127	1-(4-(4-(2-胺基乙基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺，三-三氟乙酸鹽	方法 11	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δppm 7.98 (d, *J*=1.3 Hz, 2 H), 7.73 - 7.85 (m, 4 H), 7.54 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H), 7.44 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H), 7.35 (br. s., 1 H), 7.17 - 7.24 (m, 1 H), 7.09 - 7.15 (m, 1 H), 6.62 (s, 1 H), 6.61 (s, 1 H), 4.48 - 4.61 (m, 4 H), 4.20 - 4.31 (m, 4 H), 3.05 - 3.19 (m, 4 H), 2.11 (s, 6 H), 1.86 (br. s., 4 H), 1.29 (t, *J*=7.0 Hz, 3 H), 1.28 (t, *J*=7.0 Hz, 3 H)	LCMS 方法 D: Rt = 0.78 min, $[M+H]^+$ = 679.6

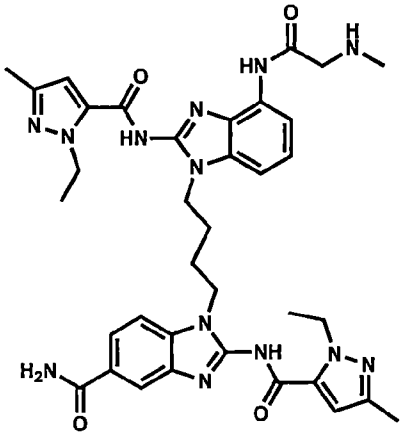
				
實例 128	2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1-(4-(2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-4-(*N*-甲基乙醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺 	方法 11	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δppm 12.81 (br. s, 1H), 7.98 (s, 1 H), 7.97 (br. s., 1 H), 7.76 (dd, *J*=8.3, 1.5 Hz, 1 H), 7.52 (d, *J*=8.3 Hz, 2 H), 7.34 (br. s., 1 H), 7.24 (t, *J*=7.9 Hz, 1 H), 7.16 (d, *J*=8.0 Hz, 1 H), 6.59 (s, 2 H), 4.43 - 4.59 (m, 4 H), 4.24 (br. s., 4 H), 3.14 (s, 3 H), 2.11 (br. s., 3 H), 2.10 (s, 3 H), 1.85 (br. s., 4 H), 1.66 (s, 3 H), 1.27 (m, 6 H)	LCMS 方法 N: Rt = 6.584 min, $[M+H]^+$ = 707.2
實例 129	2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1-(4-(2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-4-(1-羥基乙基)-1H-	方法 11	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δppm 12.83 (s, 1 H), 12.23 (s, 1 H), 7.92 - 8.02 (m, 2 H), 7.76 (dd, *J*=8.3, 1.3 Hz, 1 H), 7.54 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H), 7.40 (d, *J*=8.0	LCMS 方法 D: Rt = 0.95 min, $[M+H]^+$ = 680.6

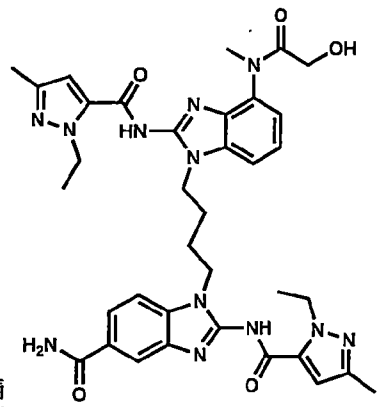
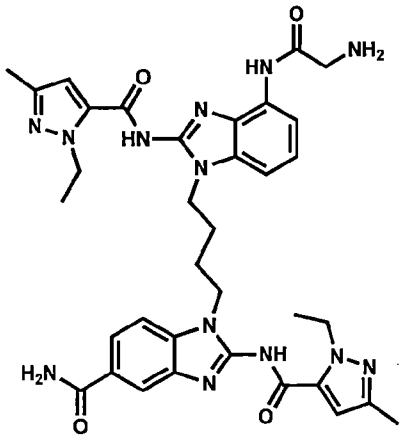
	苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺 		Hz, 1 H), 7.34 (br. s., 1 H), 7.17 (t, *J*=7.8 Hz, 1 H), 7.07 (d, *J*=7.5 Hz, 1 H), 6.61 (s, 1 H), 6.58 (s, 1 H), 5.88 (d, *J*=3.3 Hz, 1 H), 5.11 (d, *J*=4.3 Hz, 1 H), 4.56 (m, 4 H), 4.27 (m, 4 H), 2.10 (d, *J*=1.3 Hz, 6 H), 1.86 (br. s., 4 H), 1.42 (d, *J*=6.5 Hz, 3 H), 1.29 (q, *J*=7.3 Hz, 6 H)	
實例 130	1-(4-(4-(2-胺基-*N*-甲基乙醯胺基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺，三-三氟乙酸鹽 	方法 11	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δppm 12.81 (br. s, 1H), 8.16 (br. s., 1 H), 7.99 (s, 2 H), 7.92 (br. s., 2 H), 7.77 (dd, *J*=8.4, 1.4 Hz, 1 H), 7.64 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H), 7.48 - 7.59 (m, 1 H), 7.35 (m, 1 H), 7.31 (d, *J*=8.0 Hz, 1 H), 7.23 - 7.29 (m, 1 H), 6.68 (br. s., 1 H), 6.61 (s, 1 H), 4.56 (q, *J*=6.9 Hz, 4 H), 4.46 (br. s., 2 H), 4.26 (br. s., 4 H), 3.24 (s, 3 H), 2.08 - 2.15 (m, 6 H), 1.86 (br. s., 4 H), 1.19 - 1.35 (m, 6 H)	LCMS 方法 D: Rt = 0.78 min, $[M+H]^+$ = 722.6
實例 131	2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1-(4-(2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯	方法 11	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δppm 10.37 (s, 1 H), 7.98 (d, *J*=1.3 Hz, 1 H), 7.96 (br. s., 1 H),	LCMS 方法 D: Rt = 0.90 min, $[M+H]^+$ =

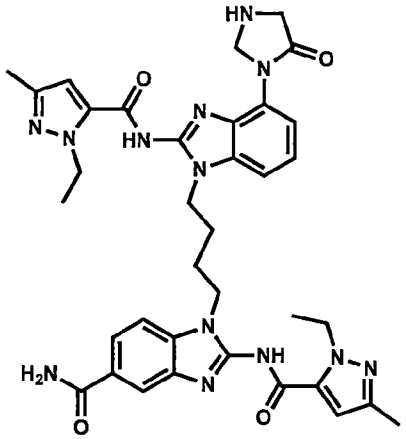
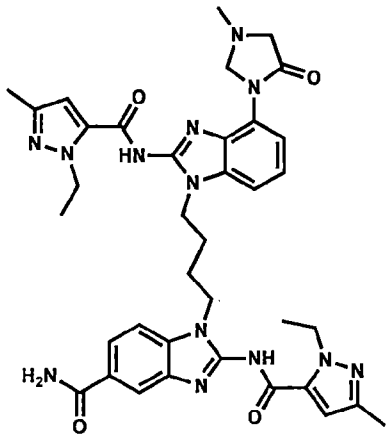
	胺基)-4-(甲磺醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺，雙三氟乙酸鹽 		7.76 (dd, *J*=8.5, 1.5 Hz, 1 H), 7.55 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H), 7.34 (br. s., 1 H), 7.31 (dd, *J*=7.3, 1.5 Hz, 1 H), 7.17 - 7.27 (m, 2 H), 6.61 (s, 1 H), 6.59 (s, 1 H), 4.51 - 4.61 (m, 4 H), 4.16 - 4.34 (m, 4 H), 3.04 (s, 3 H), 2.10 (s, 3 H), 2.09 (s, 3 H), 1.86 (br. s., 4 H), 1.30 (td, *J*=7.2, 2.8 Hz, 6 H)	729.6
實例 132	1-(4-(4-(2-(二甲基胺基)-*N*-甲基乙醯胺基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺，三-三氟乙酸鹽 	方法 11	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δppm 12.8 (br. s, 1H), 9.50 (br. s., 1 H), 7.99 (s, 2 H), 7.78 (dd, *J*=8.4, 1.4 Hz, 1 H), 7.62 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H), 7.55 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H), 7.35 (br. s., 1 H), 7.21 - 7.33 (m, 2 H), 6.62 (s, 2 H), 4.52 - 4.63 (m, 6 H), 4.28 (m, 4 H), 3.23 (s, 3 H), 2.70 (d, *J*=4.0 Hz, 6 H), 2.11 (d, *J*=1.5 Hz, 6 H), 1.87 (br. s., 4 H), 1.28 (dt, *J*=14.1, 7.0 Hz, 6 H)	LCMS 方法 D: Rt = 0.79 min, $[M+H]^+$ = 750.7
實例 133	1-(4-(4-(2-(二甲基胺基)乙醯胺基)-2-(1-乙基-3-甲基	方法 11	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δppm 12.82 (br. s, 1H),	LCMS 方法 D: Rt = 0.80

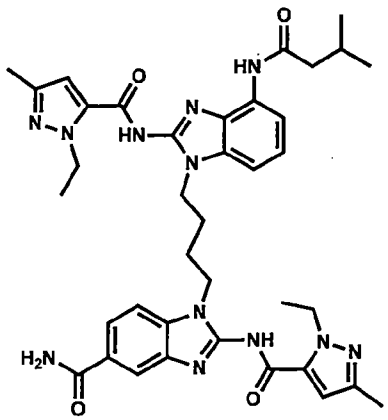
	-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺，三-三氟乙酸鹽 		12.7 (br. s, 1H), 10.91 (s, 1 H), 9.94 (br. s., 1 H), 7.97 (s, 2 H), 7.76 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H), 7.72 (d, *J*=8.0 Hz, 1 H), 7.52 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H), 7.34 (d, *J*=7.8 Hz, 2 H), 7.18 - 7.28 (m, 1 H), 6.60 (s, 1 H), 6.59 (s, 1 H), 4.55 (q, *J*=6.8 Hz, 4 H), 4.27 (br. s., 6 H), 2.92 (s, 6 H), 2.10 (s, 6 H), 1.87 (br. s., 4 H), 1.29 (t, *J*=7.0 Hz, 6 H)	min, $[M+2H]^+/2$= 369.0
實例 134	2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1-(4-(2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-4-(2-羥基乙醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺，雙三氟乙酸鹽 	方法 11	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δppm 12.83 (br. s., 1 H), 12.52 (br. s., 1 H), 10.32 (br. s., 1 H), 7.99 (s, 1 H), 7.97 (br. s., 1 H), 7.76 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H), 7.54 (d, *J*=8.3 Hz, 2 H), 7.34 (br. s., 1 H), 7.30 (d, *J*=8.0 Hz, 1 H), 7.16 - 7.23 (m, 1 H), 6.61 (s, 2 H), 4.50 - 4.62 (m, 4 H), 4.27 (br. s., 4 H), 4.14 (s, 2 H), 2.68 (br. s., 1 H), 2.11 (s, 6 H), 1.87 (br. s., 4 H), 1.30 (q, *J*=7.0 Hz, 6H)	LCMS 方法 D: Rt = 0.86 min, $[M+2H]^+/2$= 355.4
實例 135	2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1-(4-(2-(1-乙	方法 11	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δppm 12.83 (br. s., 1 H),	LCMS 方法 D: Rt = 0.79

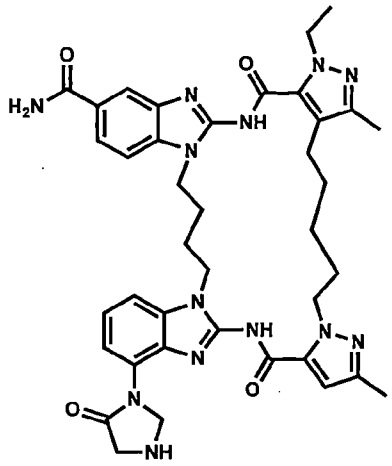
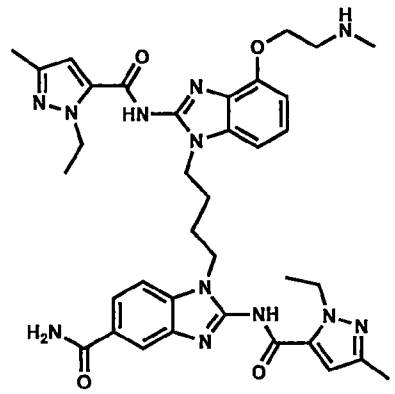
	基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-4-(*N*-甲基-2-(甲基胺基)乙醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺，三-三氟乙酸鹽 		8.61 (br. s., 1 H), 7.91 - 8.04 (m, 2 H), 7.77 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H), 7.63 (br. s., 1 H), 7.44 - 7.59 (m, 2 H), 7.19 - 7.40 (m, 3 H), 6.55 - 6.64 (m, 2 H), 4.48 - 4.63 (m, 4 H), 4.26 (br. s., 6 H), 3.33 (s, 1 H), 3.24 (s, 2 H), 2.63 - 2.71 (m, 1 H), 2.44 (t, *J*=5.1 Hz, 2 H), 2.05 - 2.19 (m, 6 H), 1.76 - 1.95 (m, 4 H), 1.28 (q, *J*=6.7 Hz, 6 H)	min, $[M+2H]^+$/2= 369.0
實例 136	1-(4-(4-(胺基甲基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺，三-三氟乙酸鹽 	方法 11	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δppm 12.82 (br. s., 1 H), 12.53 (br. s., 1 H), 8.05 (br. s., 3 H), 7.97 (s, 2 H), 7.76 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H), 7.55 (t, *J*=8.5 Hz, 2 H), 7.25 - 7.39 (m, 3 H), 6.61 (s, 2 H), 4.56 (d, *J*=7.0 Hz, 4 H), 4.38 (m, 2 H), 4.27 (br. s., 4 H), 2.10 (s, 6 H), 1.84 (br. s., 4 H), 1.21 - 1.36 (m, 6 H)	LCMS 方法 D: Rt = 0.76 min, $[M+2H]^+$/2= 333.4

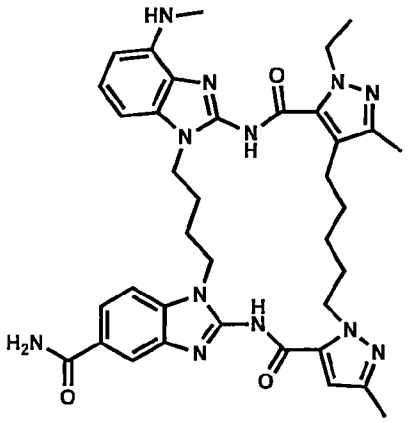
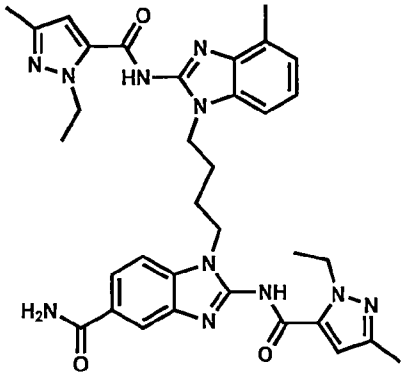
實例 137	2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1-(4-(2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-4-(2-(甲基胺基)乙醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺，三-三氟乙酸鹽 	方法 11	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δppm 12.80 (br. s., 1 H), 12.54 (br. s., 1 H), 10.86 (br. s., 1 H), 8.88 (br. s., 2 H), 7.97 (s, 2 H), 7.76 (d, *J*=8.0 Hz, 1 H), 7.69 (d, *J*=8.0 Hz, 1 H), 7.53 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H), 7.33 (d, *J*=7.8 Hz, 2 H), 7.19 - 7.27 (m, 1 H), 6.59 (s, 2 H), 4.55 (q, *J*=7.0 Hz, 4 H), 4.26 (m, 4 H), 4.08 (t, *J*=5.5 Hz, 2 H), 2.63 - 2.72 (m, 3 H), 2.10 (s, 6 H), 1.87 (br. s., 4 H), 1.29 (t, *J*=7.0 Hz, 6 H)	LCMS 方法 D: Rt = 0.79 min, $[M+2H]^+/2$= 362.0
實例 138	2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1-(4-(2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-4-(2-羥基-*N*-甲基乙醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺，雙三氟乙酸	方法 11	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δppm 12.83 (br. s., 2 H), 7.99 (d, *J*=1.3 Hz, 1 H), 7.96 (br. s., 1 H), 7.76 (dd, *J*=8.3, 1.5 Hz, 1 H), 7.54 (br. s., 2 H), 7.33 (br. s., 1 H), 7.26 (t, *J*=7.9 Hz, 1 H), 7.19 (d, *J*=7.3 Hz, 1 H), 6.61 (br. s., 2 H), 4.45 - 4.63 (m, 4 H), 4.25 (br. s., 4 H), 3.44 - 3.86 (br. s., 2 H), 3.29 (br. s., 1 H), 3.18 (br. s., 3 H), 2.11 (br. s., 3 H), 2.10 (br. s., 3 H), 1.86 (br. s., 4 H), 1.21 - 1.35 (m, 6 H)	LCMS 方法 D: Rt = 0.86 min, $[M+2H]^+/2$= 362.4

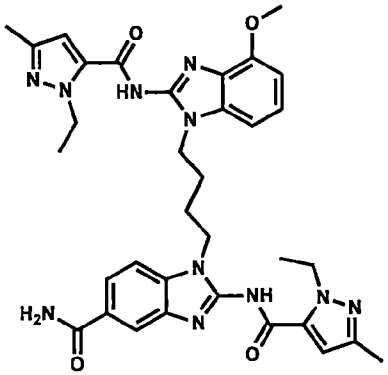
	 鹽			
實例 139	1-(4-(4-(2-胺基乙醯胺基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺 	方法 11	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δppm 12.82 (br. s, 1H), 12.6 (br. s, 1H), 10.81 (s, 1 H), 8.20 (br. s., 3 H), 7.97 (d, *J*=1.3 Hz, 2 H), 7.76 (dd, *J*=8.5, 1.5 Hz, 1 H), 7.69 (d, *J*=8.0 Hz, 1 H), 7.53 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H), 7.33 (d, *J*=8.0 Hz, 2 H), 7.19 - 7.28 (m, 1 H), 6.59 (s, 2 H), 4.55 (q, *J*=7.0 Hz, 4 H), 4.26 (d, *J*=6.3 Hz, 4 H), 3.85 - 4.02 (m, 2 H), 2.10 (s, 6 H), 1.87 (br. s., 4 H), 1.29 (t, *J*=7.2 Hz, 6 H)	LCMS 方法 D: Rt = 0.79 min, $[M+H]^+$ = 708.6
實例 140	2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1-(4-(2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-4-(5-側氧基咪唑啶	方法 11	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δppm 12.7 (br. s, 1H), 12.4 (br. s, 1H), 7.96 (s, 2 H), 7.74 (dd, *J*=8.4, 1.3 Hz, 1 H), 7.51 (d, *J*=8.6 Hz, 1 H), 7.38 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H),	LCMS 方法 E: Rt = 0.73 min, $[M+H]^+$ = 720.9

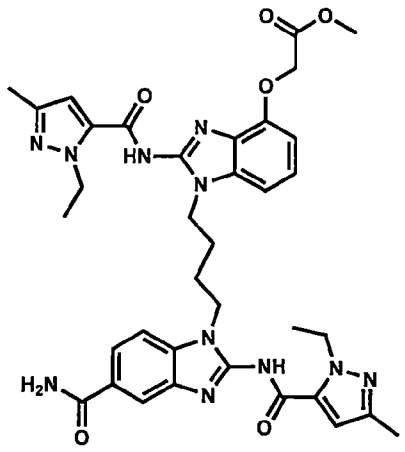
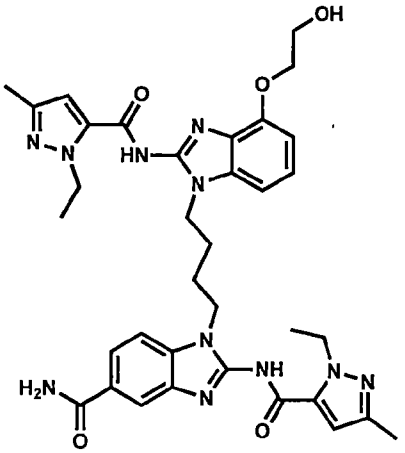
	-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺 		7.35 (br. s., 1 H), 7.23 (t, *J*=8.1 Hz, 1 H), 6.98 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H), 6.61 (s, 1 H), 6.59 (s, 1 H), 4.86 (br. s., 2 H), 4.46 - 4.64 (m, 4 H), 4.26 (br. s., 4 H), 3.73 (br. s., 1 H), 3.55 (br. s., 2 H), 2.10 (s, 6 H), 1.87 (br. s., 4 H), 1.21 - 1.38 (m, 6 H)	
實例 141	2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1-(4-(2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-4-(3-甲基-5-側氧基咪唑啶-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺 	方法 11	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δppm 12.81 (br. s., 1 H), 12.24 (br. s., 1 H), 7.97 (s, 2 H), 7.75 (dd, *J*=8.4, 1.3 Hz, 1 H), 7.53 (d, *J*=8.6 Hz, 1 H), 7.41 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H), 7.34 (br. s., 1 H), 7.25 (t, *J*=8.1 Hz, 1 H), 7.00 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H), 6.61 (s, 1 H), 6.59 (br. s., 1 H), 4.66 (br. s., 2 H), 4.48 - 4.61 (m, 4 H), 4.27 (br. s., 4 H), 3.51 (br. s., 2 H), 2.46 (s, 3 H), 2.10 (s, 6 H), 1.80 - 1.93 (m, 4 H), 1.22 - 1.36 (m, 6 H)	LCMS 方法 D: Rt = 0.82 min, $[M+H]^+$ = 734.6

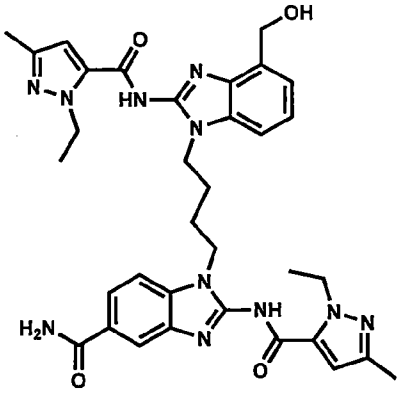
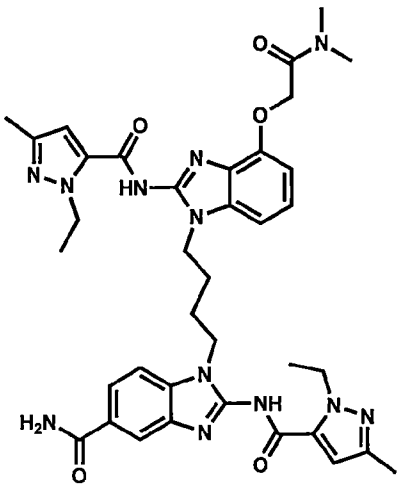
實例 142	2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1-(4-(2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-4-(3-甲基丁醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺 	方法 11	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δppm 12.82 (br. s., 1 H), 12.53 (s, 1 H), 10.36 (s, 1 H), 7.91 - 8.01 (m, 2 H), 7.76 (dd, *J*=8.4, 1.3 Hz, 1 H), 7.65 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H), 7.54 (d, *J*=8.6 Hz, 1 H), 7.34 (br. s., 1 H), 7.22 - 7.30 (m, 1 H), 7.12 - 7.21 (m, 1 H), 6.59 (s, 1 H), 6.58 (s, 1 H), 4.56 (q, *J*=7.0 Hz, 4 H), 4.18 - 4.32 (m, 4 H), 2.33 (d, *J*=7.1 Hz, 2 H), 2.15 (m, 1 H), 2.09 (s, 6 H), 1.86 (br. s., 4 H), 1.29 (td, *J*=7.0, 4.6 Hz, 6 H), 0.98 (d, *J*=6.6 Hz, 6 H)	LCMS 方法 E: Rt = 0.99 min, $[M+H]^+$ = 736.1
實例 143	8-乙基-10,18-二甲基-7,20-二側氧基-23-(5-側氧基咪唑啶-1-基)-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-十四氫苯并[4,5]-咪唑并[1,2-a]苯并[4,5]咪唑并[2,1-p]二吡唑并[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]五氮雜-環廿一烯-3-羧醯胺	方法 13.	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δppm 8.02 (s, 1 H), 7.98 (br. s., 1 H), 7.82 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H), 7.60 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H), 7.52 (d, *J*=8.0 Hz, 1 H), 7.28 - 7.40 (m, 2 H), 7.06 (br. s., 1 H), 6.55 (br. s., 1 H), 4.87 (br. s., 2 H), 4.74 (br. s., 2 H), 4.47 (q, *J*=7.3 Hz, 2 H), 4.24 (br. s., 4 H), 3.55 (br. s., 2 H), 2.82 (br. s., 2 H), 2.16 (s, 3 H), 2.09 (s, 3 H), 1.92 (br. s., 4 H), 1.81 (br. s., 2 H),	LCMS 方法 C: Rt = 0.83 min, $[M+H]^+$ = 760.4

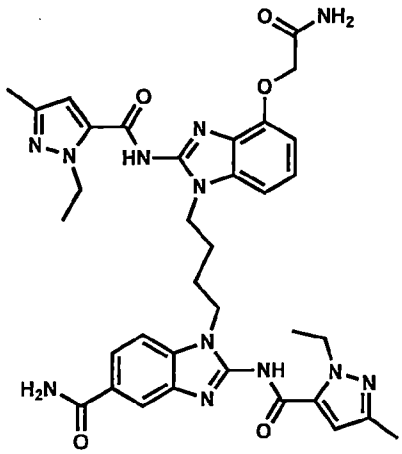
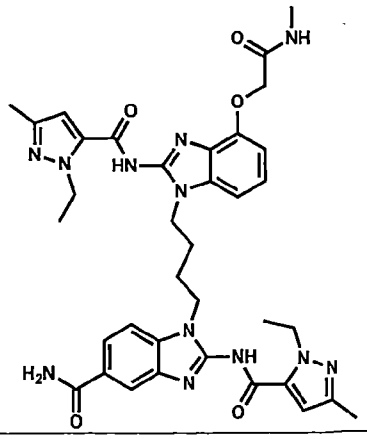
			1.49 (br. s., 2 H), 1.38 (br. s., 2 H), 1.30 (t, *J*=6.9 Hz, 3 H)	
實例 144	2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1-(4-(2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-4-(2-(甲基胺基)乙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧醯胺 	方法 11	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δppm 12.81 (br. s., 1 H), 11.98 (br. s., 1 H), 8.90 (br. s., 2 H), 7.97 (s, 2 H), 7.76 (dd, *J*=8.3, 1.5 Hz, 1 H), 7.53 (d, *J*=8.6 Hz, 1 H), 7.35 (br. s., 1 H), 7.14 - 7.22 (m, 2 H), 6.91 (dd, *J*=6.1, 2.9 Hz, 1 H), 6.59 (s, 2 H), 4.55 (q, *J*=6.7 Hz, 4 H), 4.37 (t, *J*=4.4 Hz, 2 H), 4.25 (d, *J*=7.6 Hz, 4 H), 3.39 (s, 3 H), 2.71 (t, *J*=5.1 Hz, 3 H), 2.10 (s, 6 H), 1.85 (br. s., 4 H), 1.28 (td, *J*=7.1, 5.1 Hz, 6 H)	LCMS 方法 C: Rt = 0.79 min, $[M+H]^+$ = 709.4
實例 145	8-乙基-10,18-二甲基-4-(甲基胺基)-7,20-二側氧基-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-十四氫苯并	方法 13	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δppm 12.92 (br. s., 1 H) 12.45 (s, 1 H) 8.02 (br. s., 2 H) 7.84 (d, *J*=8.56 Hz, 1 H) 7.66 (d, *J*=8.31 Hz, 1 H) 7.39 (br. s., 1 H) 7.12	LCMS 方法 D: Rt = 1.01 01 min, $[M+H]^+$ = 705.4

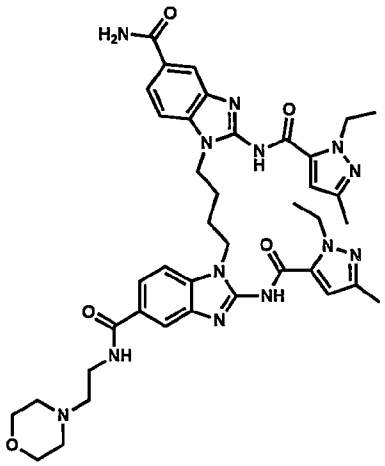
	[4,5]咪唑并[1,2-a]苯并[4,5]咪唑并[2,1-p]二吡唑并[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]五氮雜環廿一烯-24-羧醯胺 		(t, *J*=8.07 Hz, 1 H) 6.72 - 6.86 (m, 2 H) 6.58 (s, 1 H) 6.39 (d, *J*=8.07 Hz, 1 H) 4.75 (br. s., 2 H) 4.48 (q, *J*=7.01 Hz, 2 H) 4.27 (br. s., 2 H) 4.16 (br. s., 2 H) 2.82 (d, *J*=4.65 Hz, 4 H) 2.74 - 2.79 (m, 1 H) 2.16 (s, 3 H) 2.08 (s, 3 H) 1.89 (br. s., 4 H) 1.80 (br. s., 2 H) 1.48 (br. s., 2 H) 1.37 (br. s., 2 H) 1.30 (t, *J*=6.97 Hz, 3 H)	
實例 146	2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1-(4-(2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-4-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺，二-三氟乙酸鹽 	方法 11	^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d*$_6$)δppm 1.29 (m, 6 H) 1.85 (br. s., 4 H) 2.07 - 2.19 (m, 6 H) 4.25 (d, *J*=7.83 Hz, 4 H) 4.55 (quin, *J*=6.69 Hz, 4 H) 6.59 (s, 2 H) 7.01 - 7.19 (m, 2 H) 7.30 - 7.41 (m, 2 H) 7.53 (d, *J*=8.34 Hz, 1 H) 7.75 (dd, *J*=8.46, 1.39 Hz, 1 H) 7.92 - 8.05 (m, 2 H) 12.83 (br. s., 2 H)	LCMS 方法 C: Rt = 0.98 min, $[M+H]^+$ = 650.5
實例 147	2-((1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-	方法 11	^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d*$_6$)δppm 1.22 - 1.34 (m, 6 H) 1.85	LCMS 方法 D: Rt = 1.03 min,

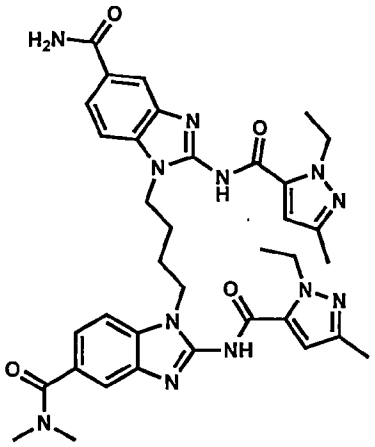
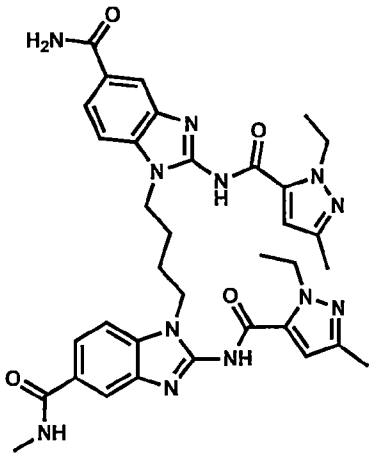
	乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)氧)乙酸甲基酯，二-三氟乙酸鹽 		(br. s., 4 H) 2.11 (d, *J*=1.00 Hz, 6 H) 3.94 (s, 3 H) 4.24 (d, *J*=9.29 Hz, 4 H) 4.45 - 4.60 (m, 4 H) 6.56 - 6.64 (m, 2 H) 6.90 (d, *J*=7.78 Hz, 1 H) 7.12 - 7.23 (m, 2 H) 7.33 (br. s., 1 H) 7.51 (d, *J*=8.53 Hz, 1 H) 7.75 (dd, *J*=8.53, 1.51 Hz, 1 H) 7.97 (d, *J*=1.51 Hz, 2 H) 12.80 (br. s., 2 H)	$[M+H]^+$ = 666.5
實例 148	2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1-(4-(2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺，二-三氟乙酸鹽	方法 16	^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d*$_6$)δppm 1.29 (m, 6 H) 1.86 (br. s., 4 H) 2.11 (s, 6 H) 3.71 (s, 3 H) 4.25 (br. s., 4 H) 4.56 (q, *J*=7.01 Hz, 4 H) 6.58 - 6.65 (m, 2 H) 5.00 (s, 2 H) 6.88 (br. s., 1 H) 7.12 - 7.22 (m, 2 H) 7.30 (br. s., 1 H) 7.51 (d, *J*=8.31 Hz, 1 H) 7.75 (dd, *J*=8.44, 1.59 Hz, 1 H) 7.90 - 8.00 (m, 2 H) 12.79 (br. s., 2 H)	LCMS 方法 D: Rt = 0.97 min, $[M+H]^+$ = 724.5

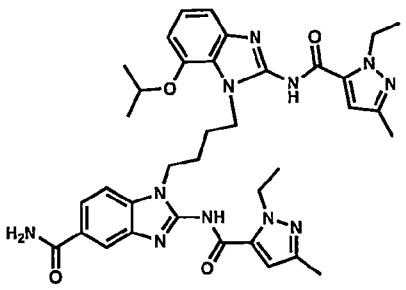
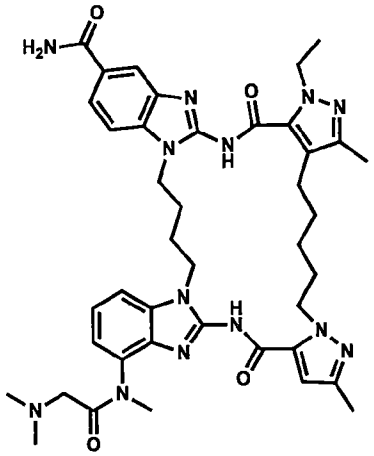
				
實例 149	2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1-(4-(2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-4-(2-羥基乙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺，二-三氟乙酸鹽 	方法 16	^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d*$_6$)δppm 1.20 - 1.39 (m, 6 H) 1.85 (br. s., 4 H) 2.10 (d, *J*=1.96 Hz, 6 H) 3.74 - 3.82 (m, 3 H) 4.13 (t, *J*=4.52 Hz, 2 H) 4.20 - 4.31 (m, 4 H) 4.48 - 4.61 (m, 4 H) 6.60 (s, 2 H) 6.87 (d, *J*=7.58 Hz, 1 H) 7.10 - 7.20 (m, 2 H) 7.34 (br. s., 1 H) 7.53 (d, *J*=8.31 Hz, 1 H) 7.75 (dd, *J*=8.56, 1.47 Hz, 1 H) 7.97 (d, *J*=1.47 Hz, 2 H) 12.11 (br. s., 1 H) 12.83 (br. s., 2 H)	LCMS 方法 D: Rt = 0.90 min, $[M+H]^+$ = 696.4
實例 150	2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1-(4-(2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-4-(羥基甲基)-1H-苯	方法 11	^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d*$_6$)δppm 1.24 - 1.35 (m, 6 H) 1.87 (br. s., 4 H) 2.00 - 2.14 (m, 6 H) 4.27 (d, *J*=4.65 Hz, 4 H) 4.56 (quin, *J*=7.21 Hz, 4 H) 4.83 (s, 2 H) 6.60 (d, *J*=8.56 Hz, 2 H)	LCMS 方法 D: Rt = 0.89 min, $[M+H]^+$ = 666.5

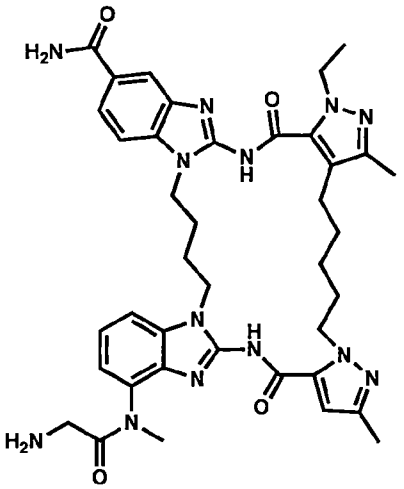
	并[d]咪唑-1-基)丁基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺，二-三氟乙酸鹽 		7.06 - 7.12 (m, 1 H) 7.14 - 7.23 (m, 1 H) 7.31 (br. s., 1 H) 7.41 (d, *J*=7.83 Hz, 1 H) 7.53 (d, *J*=8.31 Hz, 1 H) 7.75 (dd, *J*=8.56, 1.47 Hz, 1 H) 7.89 - 8.01 (m, 2 H) 12.17 (br. s., 1 H) 12.80 (br. s., 2 H)	
實例 151	1-(4-(4-(2-(二甲基胺基)-2-側氧基乙氧基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺 	方法 16	^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d*$_6$)δppm 1.18 - 1.38 (m, 6 H)) 1.80 - 1.94 (m, 4 H) 2.11 (s, 6 H) 2.85 (s, 3 H) 3.00 (s, 3 H) 4.26 (d, *J*=10.27 Hz, 4 H) 4.49 - 4.64 (m, 4 H) 5.02 (s, 2 H) 6.60 (d, *J*=9.29 Hz, 2 H) 6.81 - 6.92 (m, 1 H) 7.10 - 7.20 (m, 2 H) 7.30 (br. s., 1 H) 7.52 (d, *J*=8.31 Hz, 1 H) 7.75 (dd, *J*=8.44, 1.35 Hz, 1 H) 7.87 - 8.03 (m, 2 H) 12.09 (br. s., 1 H) 12.80 (s, 1 H)	LCMS 方法 E: Rt = 0.88 min, $[M+H]^+$ = 737.5
實例 152	1-(4-(4-(2-胺基-2-側氧基乙氧基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-	方法 16	^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d*$_6$) d ppm 1.26 - 1.33 (m, 6 H) 1.86 (br. s., 4 H) 2.07	LCMS 方法 D: Rt = 0.86 min, $[M+H]^+$ =

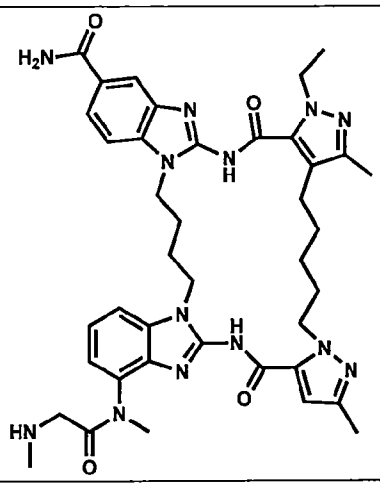
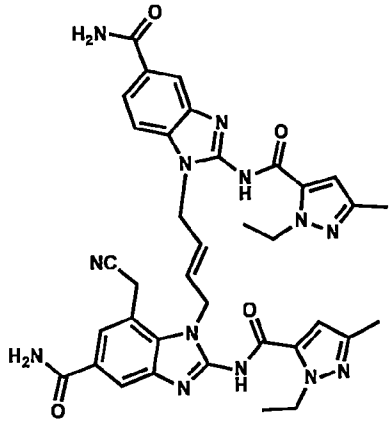
	苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺，二-三氟乙酸鹽 		- 2.14 (m, 6 H) 4.25 (d, *J*=9.54 Hz, 6 H) 4.51 - 4.60 (m, 4 H) 6.59 (d, *J*=7.09 Hz, 1 H) 6.86 (dd, *J*=5.62, 3.42 Hz, 1 H) 7.13 - 7.16 (m, 2 H) 7.30 (br. s., 1 H) 7.50 - 7.59 (m, 2 H) 7.76 (dd, *J*=8.31, 1.47 Hz, 1 H) 7.89 - 8.01 (m, 2 H) 8.44 (br. s., 1 H) 12.77 (br. s., 2 H)	709.4
實例 153	2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1-(4-(2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-4-(2-(甲基胺基)-2-側氧基乙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺 	方法 16	^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d*$_6$) d ppm 1.25 - 1.35 (m, 6 H) 1.86 (br. s., 4 H) 2.04 - 2.18 (m, 6 H) 2.75 (d, *J*=4.40 Hz, 3 H) 4.25 (br. s., 4 H) 4.52 - 4.63 (m, 7 H) 6.54 - 6.63 (m, 2 H) 6.84 - 6.90 (m, 1 H) 7.16 (d, *J*=4.65 Hz, 2 H) 7.31 (br. s., 1 H) 7.53 (d, *J*=8.31 Hz, 1 H) 7.76 (d, *J*=8.31 Hz, 1 H) 7.90 - 8.01 (m, 2 H) 8.64 (d, *J*=4.40 Hz, 1 H) 12.31 (br. s., 1 H) 12.80 (br. s., 1 H)	LCMS 方法 D: Rt = 0.89 min, $[M+H]^+$ = 723.5

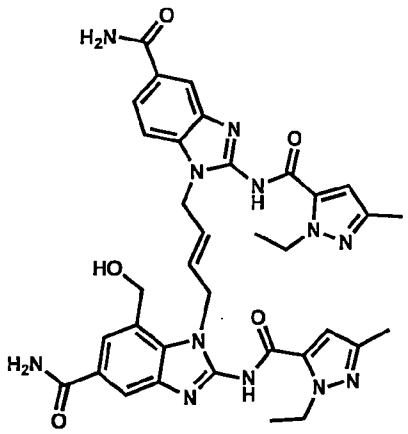
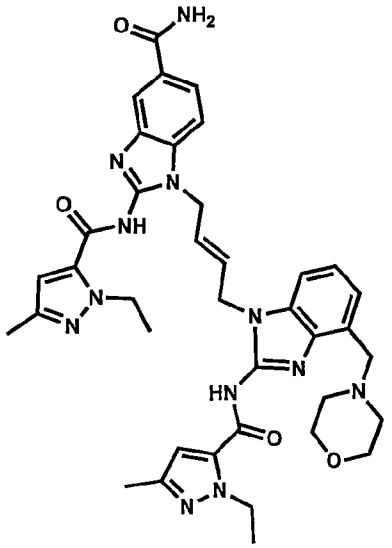
實例 154	1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-N-(2-嗎啉基乙基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺，3三氟乙酸鹽 	方法 11	^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d*$_6$)δppm 9.66 (br. s., 1 H) 8.70 - 8.77 (m, 1 H) 7.98 (s, 3 H) 7.68 - 7.81 (m, 2 H) 7.57 (dd, *J* = 19.20, 8.34 Hz, 2 H) 7.38 (br. s., 1 H) 6.61 (d, *J*=9.60 Hz, 2 H) 4.51 - 4.66 (m, 4 H) 4.29 (br. s., 4 H) 4.03 (d, *J*=11.87 Hz, 2 H) 3.54 - 3.75 (m, 6 H) 3.35 (br. s., 2 H) 3.16 (d, *J*=9.60 Hz, 2 H) 2.07 - 2.13 (m, 1 H) 2.11 (s, 6 H) 1.88 (br. s., 4 H) 1.31 (m, *J*=7.07 Hz, 6 H).	LCMS 方法 C: Rt = 0.75 min, $[M+H]^+$ = 792.7
實例 155	1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-N,N-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺	方法 11	^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d*$_6$)δppm 12.73 - 12.87 (m, 2 H) 7.97 (s, 1 H) 7.75 (d, *J*=8.34 Hz, 1 H) 7.48 - 7.58 (m, 3 H) 7.34 (br. s., 1 H) 7.24 (dd, *J*=8.34, 1.26 Hz, 1 H) 6.60 (d, *J*=9.60 Hz, 2 H) 4.56 (d, *J*=7.07 Hz, 4 H) 4.27 (d, *J*=6.32 Hz, 4 H) 2.95 (br. s., *J*=15.66 Hz, 6 H) 2.09 (d, *J*=1.77 Hz, 6 H) 1.87 (br. s., 4 H) 1.30 (m, *J*=7.07 Hz, 6 H) 1.23 (s, 1 H)	LCMS 方法 C: Rt = 0.86 min, $[M+H]^+$ = 707.7

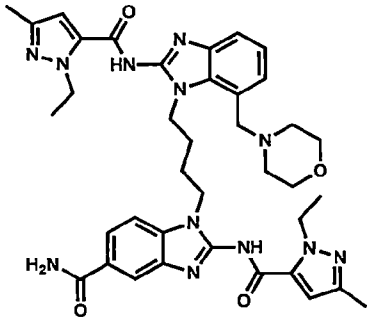
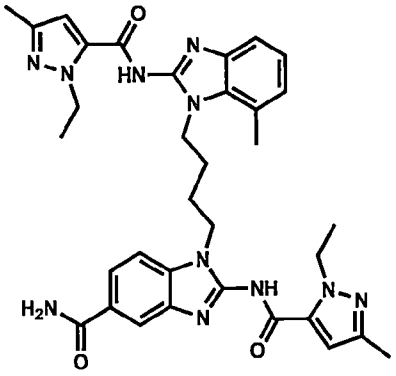
				
實例 156	1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-N-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺，二-三氟乙酸鹽 	方法 11	^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d$_6$*)δppm 12.84 (br. s., 2 H) 8.41 (d, *J*=4.55 Hz, 1 H) 7.95 (d, *J*=14.15 Hz, 3 H) 7.75 (d, *J*=8.34 Hz, 1 H) 7.69 (d, *J*=8.34 Hz, 1 H) 7.54 (dd, *J*=8.46, 2.65 Hz, 2 H) 7.34 (br. s., 1 H) 6.59 (s, 2 H) 4.56 (q, *J*=6.99 Hz, 4 H) 4.27 (br. s., 4 H) 2.79 (d, *J*=4.29 Hz, 3 H) 2.09 (s, 6 H) 1.86 (br. s., 4 H) 1.29 (t, *J*=6.95 Hz, 6 H)	LCMS 方法 C: Rt = 0.80 min, $[M+H]^+$ = 693.6
實例 157	2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1-(4-(2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-異丙氧基-1H 苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺	方法 11	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$)δ 12.78 (br s, 2H), 8.02 - 7.92 (m, 2H), 7.75 (dd, *J* = 8.4, 1.3 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.32 (br s, 1H), 7.14 – 7.03 (m, 2H), 6.85 – 6.75 (m, 1H), 6.59 (s, 2H), 4.74 – 4.63	LCMS 方法 A: Rt = 1.518 min, $[M+H]^+$ = 694.5

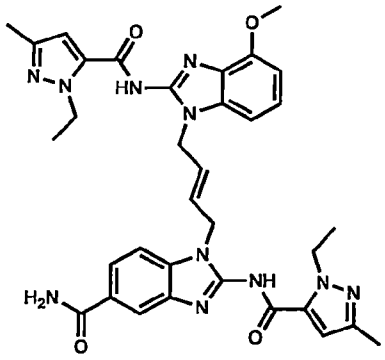
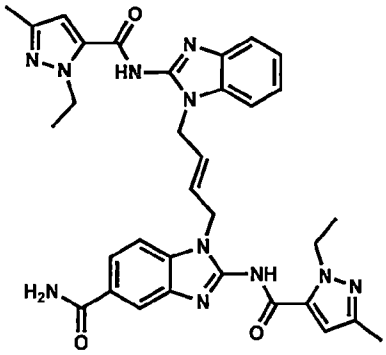
			(m, 1H), 4.62 – 4.51 (m, 4H), 4.43 – 4.22 (m, 4H), 2.11 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.97 – 1.69 (m, 4H), 1.35 -1.23 (m, 6H), 1.15 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H)	
實例 158	23-(2-(二甲基胺基)-N-甲基乙醯胺基)-8-乙基 -10,18-二甲基-7,20-二側氧基 -6,7,8,11,12,13,14,15,20,21, 28,29,30,31-十四氫苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]苯并[4,5]咪唑并[2,1-p]二吡唑并 [5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]-五氮雜環廿一烯-3-羧醯胺，三氟乙酸鹽 	方法 13	^{1}H NMR (甲醇 -d_4)δ8.35 (s, 1H), 7.99 (s, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.46 (br. s., 2H), 7.35 (d, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.47-4.62 (m, 3H), 4.35 (br. s., 6H), 3.71 (br. s., 2H), 3.43 (s, 2H), 3.12 (s, 1H), 2.79-2.92 (m, 6H), 2.29 (d, J=6.3 Hz, 2H), 2.20 (br. s., 4H), 2.05 (br. s., 4H), 1.90 (br. s., 6H), 1.62 (br. s., 2H), 1.32-1.45 (m, 6H)	LCMS 方法 A: Rt = 0.82 min, $[M+H]^+$ = 790.6
實例 159	23-(2-胺基-N-甲基乙醯胺基)-8-乙基-10,18-二甲基 -7,20-二側氧基 -6,7,8,11,12,13,14,15,20,21, 28,29,30,31-十四氫苯并	方法 13	^{1}H NMR (DMSO-d_6)δ7.95-8.07 (m, 2H), 7.88 – 7.15 (m, 5H), 6.75 (br s, 1H), 4.69 (br. s, 2H), 4.35 (br. s, 6H), 4.49 (d, J=7.1 Hz,	LCMS 方法 A: Rt = 0.81 min, $[M+H]^+$ = 762.7

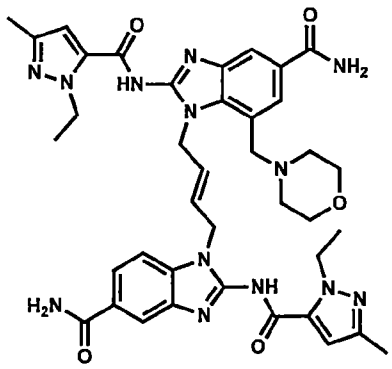
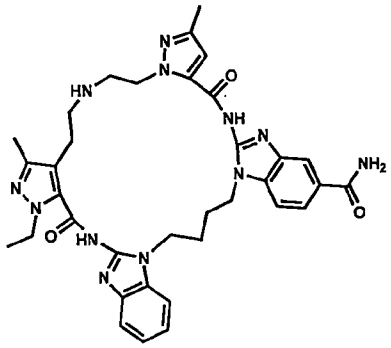
	[4,5]咪唑并[1,2-a]苯并[4,5]咪唑并[2,1-p]二吡唑并[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]-五氮雜環廿一烯-3-羧醯胺 		2H), 4.22 (br. s, 6H), 3.34 (s, 3H), 2.75-2.89 (m, 2H), 2.21 (s, 2H), 2.17 (s, 2H), 1.91 (br. s, 3H), 1.72-1.85 (m, 3H), 1.50 (br. s, 2H), 1.24-1.41 (m, 6H)	
實例 160	8-乙基-10,18-二甲基-23-(N-甲基-2-(甲基胺基)乙醯胺基)-7,20-二側氧基-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-十四氫苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]苯并[4,5]咪唑并[2,1-p]二吡唑并[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]-五氮雜環廿一烯-3-羧醯胺三氟乙酸鹽	方法 13	^{1}H NMR (甲醇-d_4)δ7.99 (s, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.46 (br. s., 2H), 7.35 (d, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.47-4.62 (m, 3H), 4.35 (br. s., 6H), 3.71 (br. s., 2H), 3.43 (s, 2H), 3.12 (s, 1H), 2.79-2.92 (m, 3H), 2.29 (d, J=6.3 Hz, 2H), 2.20 (br. s., 4H), 2.05 (br. s., 6H), 1.90 (br. s., 6H), 1.62 (br. s., 2H), 1.32-1.45 (m, 6H)	LCMS 方法 A: Rt = 0.80 min, $[M+H]^+$ = 776.6

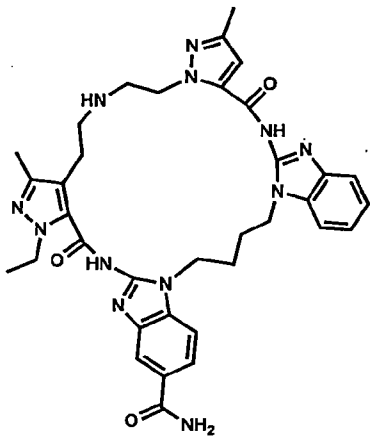
				
實例 161	(E)-1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-7-(氰基甲基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺 	方法 9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ12.90 (br s, 2H), 8.12 – 7.80 (m, 4H), 7.73 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 7.48 – 7.30 (m, 3H), 6.55 (s, 2H), 6.01 – 5.94 (m, 1H), 5.62 - 5.54 (m, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.82 (s, 2H), 4.56 - 4.46 (m, 4H), 4.34 (s, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.29 – 1.23 (m, 6H)	LCMS 方法 A: Rt = 1.29 min, $[M+H]^+$ = 716.4
實例 162	(E)-1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H 吡唑-5-羧醯胺基)-7-(羥基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺	方法 9	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ12.92 (br s, 2H), 8.02 – 7.91 (m, 4H), 7.72 (d, J = 10.1 Hz, 2H), 7.71 (s, 1H) 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.34 (br s, 2H), 6.52 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 5.98 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 5.51 (dd, J = 13.2, 8.0 Hz,	LCMS 方法 A: Rt = 1.234 min, $[M+H]^+$ = 707.9

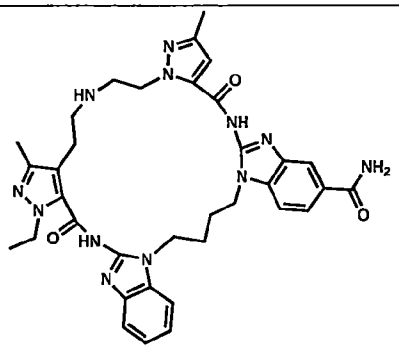
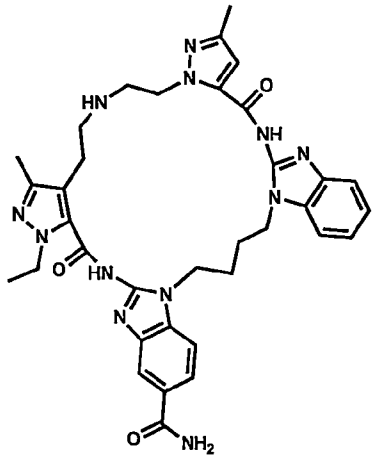
			1H), 5.09 (s, 2H), 4.81 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.55 – 4.48 (m, 4H), 2.12 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.29 – 1.25 (m, 6H)	
實例 163	(E)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1-(4-(2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-4-(嗎啉基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺 	方法 11	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ12.90 (br s, 2H), 9.81 (s, 1H), 7.97 (s, 2H), 7.72 - 7.23 (m, 6H), 6.56 (d, J = 15.7 Hz, 2H), 5.93 – 5.85 (m, 2H), 4.85 (br s, 4H), 4.72 (br s, 2H), 4.54 – 4.50 (m, 4H), 3.8 (br s, 2H), 3.5 (br s, 2H), 3.26 (br s, 4H), 2.13 (s, 6H), 1.30 – 1.22 (m, 6H)	LCMS 方法 A: Rt = 1.308 min, $[M+H]^+$ = 733
實例 164	2-(1-乙基-3-甲基-1H吡唑-5-羧醯胺基)-1-(4-(2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-(嗎啉基甲基)-1H苯并[d]咪唑-1-基)丁	方法 11	^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d_6*)δppm 12.84 (s, 2), 10.03 (s, 1), 7.97 (t, J = 4.4 Hz, 2), 7.75 (dd, J = 8.4, 1.3 Hz, 1), 7.66 (d, J = 7.6 Hz, 1),	LCMS 方法 A: Rt = 1.329 min, $[M+H]^+$ = 735.3

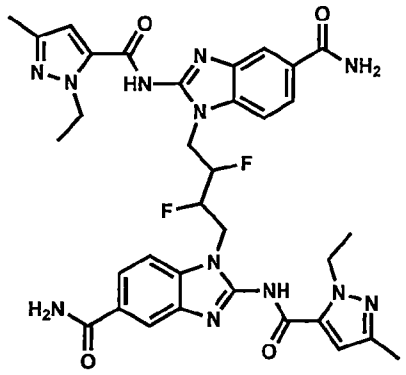
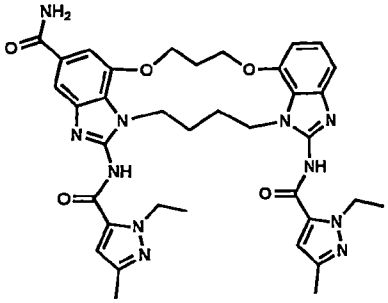
	基)-1H苯并[d]咪唑-5-羧醯胺，三氟乙酸鹽 		7.51 (d, J = 8.4 Hz, 1), 7.32 (d, J = 12.3 Hz, 3), 6.60 (t, J = 11.2 Hz, 2), 4.52 (dd, J = 18.6, 13.6 Hz, 8H), 4.25 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.89 (s, 2), 3.61 (s, 2H, 3.25 (s, 4H, 2.08 (d, J = 15.6 Hz, 6H), 1.81 (d, J = 22.1 Hz, 4H), 1.30 (t, J = 7.0 Hz, 6H)	
實例 165	2-(1-乙基-3-甲基-1H吡唑-5-羧醯胺基)-1-(4-(2-(1-乙基-3-甲基-1H吡唑-5-羧醯胺基)-7-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-1H苯并[d]咪唑-5-羧醯胺 	方法 11	^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d_6*)δppm 12.77 (s, 2H), 7.97 (t, J = 4.1 Hz, 2H), 7.76 (dd, J = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.09 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 21.8 Hz, 2H), 4.56 (dq, J = 14.2, 7.0 Hz, 4H), 4.39 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.28 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.61 (d, J = 8.6 Hz, 3H), 2.09 (d, J = 14.8 Hz, 6H), 1.88 (dd, J = 29.7, 5.6 Hz, 4H), 1.29 (dt, J = 9.8, 7.1 Hz, 6H)	LCMS 方法 A: Rt = 1.470 min, $[M+H]^+$ = 650.3
實例 166	(E)-2-(1-乙基-3-甲基-1H吡唑-5-羧醯胺基)-1-(4-(2-(1-乙基-3-甲基-1H吡唑-5-羧醯胺基)-4-甲氧基-1H苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-1H苯并[d]咪唑-5-羧醯	方法 11	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*)δppm 7.97 (m, 2 H), 7.72 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.43 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.35 (s, 1 H), 7.14 (t, J=8.1 Hz, 1 H), 7.06 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 6.89 (s, 1 H), 6.58 (m, 2 H), 5.90	LCMS 方法 A: Rt = 1.496 min, $[M+H]^+$ = 664.2

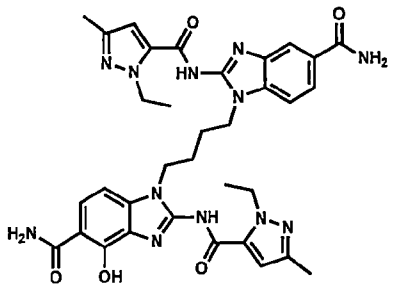
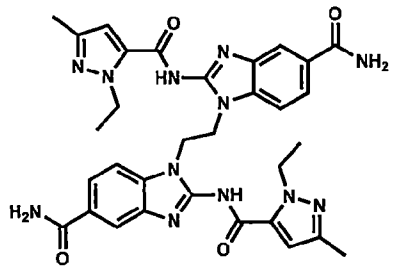
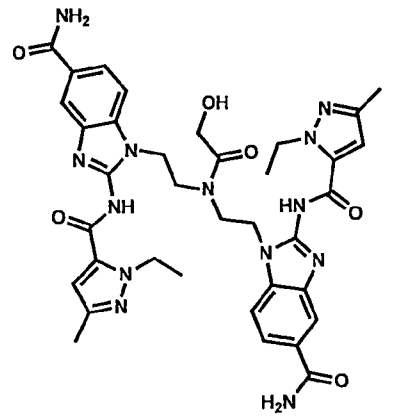
	胺 		(s, 2 H), 4.82 (m, 4H), 4.52 (m, 4 H), 3.94 (s, 3 H), 2.14 (s, 6 H), 1.30 - 1.24 (m, 6 H)	
實例 167	(E)-2-(1-乙基-3-甲基-1H吡唑-5-羧醯胺基)-1-(4-(2-(1-乙基-3-甲基-1H吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-1H苯并[d]咪唑-5-羧醯胺 	方法 11	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 12.76 (br. m., 2 H), 7.96 (m, 2 H), 7.71 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 7.43 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.38 (s, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 7.16 (m, 2H), 6.55 (d, *J*=7.4 Hz, 2 H), 5.91 (s, 2 H), 4.83 (s, 4 H), 4.53 (q, *J* =7.1 Hz, 4 H), 2.13 (s, 6 H), 1.28 (m, 6 H)	LCMS 方法 A: Rt =1.447 min, $[M+H]^+$ = 634.2
實例 168	(E)-1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H吡唑-5-羧醯胺基)-7-(嗎啉基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺	方法 16	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 13.10 (br. s., 2 H), 8.01 (m, 4 H), 7.75 (m, 2 H), 7.43 (m, 2 H), 7.36 (s, 1 H), 6.58 (s, 2 H), 5.92 (d, *J*=16.3 Hz, 1 H), 5.46 (d, *J*=15.6 Hz, 1 H), 5.11 (s, 2 H), 4.80 (s, 2 H), 4.54 (br. s., 6 H), 2.14 (s, 6 H), 1.31 – 1.26 (m, 6 H)	LCMS 方法 A: Rt =1.255 min, $[M+H]^+$ = 776.8

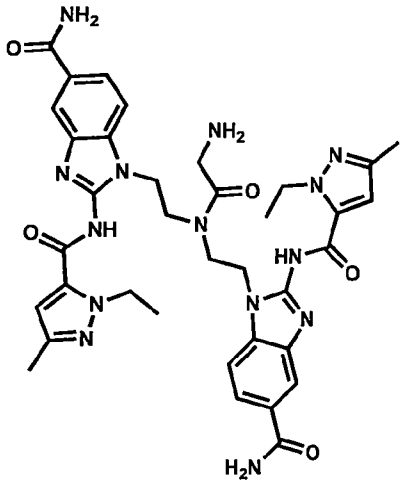
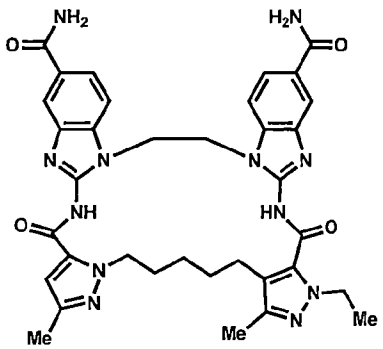
				
實例 169	未測定結構式， 兩種可能結構式其中之一： 8-乙基-10,18-二甲基-7,20-二側氧基-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-十四氫苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]苯并[4,5]咪唑并[2,1-p]二吡唑并[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,9,15,17]-六氮雜環廿一烯-24-羧醯胺  8-乙基-10,18-二甲基-7,20-二側氧基-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-十四氫苯并	方法 13	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-*d4*) δ ppm 8.07 (d, J=1.3 Hz, 1 H), 7.89 (dd, J=8.6, 1.4 Hz, 1 H), 7.60 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.52 (d, J=7.4 Hz, 1 H), 7.31-7.44 (m, 3 H), 6.06 (s, 1 H), 4.87 (br. s., 2 H), 4.26 (br. s., 2 H), 4.20 (br. s., 2 H), 4.08-4.16 (m, 2 H), 3.59 (t, J=4.9 Hz, 2 H), 3.36-3.42 (m, 2 H), 3.08-3.14 (m, 2 H), 2.29 (s, 3 H), 2.21 (s, 3 H), 2.04 (br. s., 4 H), 1.09 (t, J=7.1 Hz, 3 H)	LCMS 方法 A: Rt =1.270 min, $[M+H]^+$ = 677.3

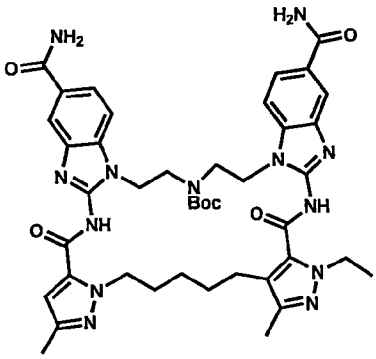
	[4,5]咪唑并[1,2-a]苯并[4,5]咪唑并[2,1-p]二吡唑并[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,9,15,17]-六氮雜環廿一烯-3-羧醯胺 			
實例 170	未測定結構式， 兩種可能結構式其中之一： 8-乙基-10,18-二甲基-7,20-二側氧基-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-十四氫苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]苯并[4,5]咪唑并[2,1-p]二吡唑并[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,9,15,17]-六氮雜環廿一烯-24-羧醯胺	方法 13	^{1}H NMR (MeOD-*d4*)δppm 7.89-7.96 (m, 2 H), 7.52-7.61 (m, 3H), 7.34-7.43 (m, 2H), 6.07 (s, 1H), 4.85-4.94 (br. m., 2H), 4.19-4.26 (m, 1H), 4.13 (d, J=7.3 Hz, 1H), 3.57 (t, J=4.9 Hz, 2H), 3.39 (t, J=6.3 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.05 (br. s., 4H), 1.08 (t, J=7.1 Hz, 3H)	LCMS 方法 A: Rt =1.289 min, $[M+H]^+$ = 677.2

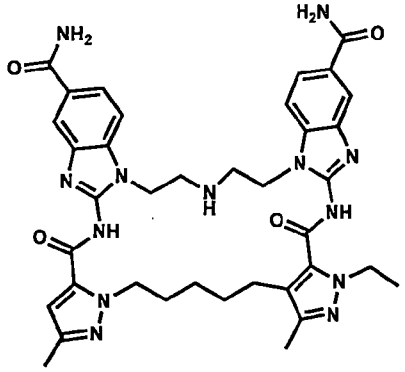
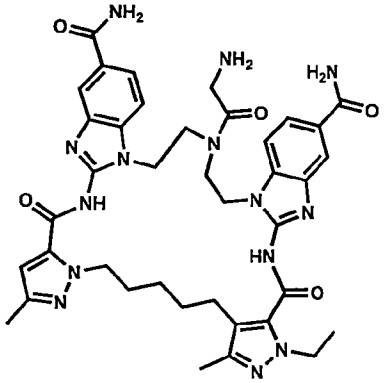
	 8-乙基-10,18-二甲基-7,20-二側氧基-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-十四氫苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]苯并[4,5]咪唑并[2,1-p]二吡唑并[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,9,15,17]-六氮雜環廿一烯-3-羧醯胺 			
實例 171	1,1'-(2,3-二氟丁烷-1,4-二基)雙(2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺)	方法 15	^{1}H NMR (DMSO-*d6*)δppm 12.95 (s, 2 H), 8.03 (s, 2 H), 8.00 (br. s., 2 H), 7.82 (d, J=8.4 Hz, 2 H), 7.59 (d, J=8.4 Hz, 2 H), 7.36 (br. s., 2 H), 6.67 (s, 2 H), 4.80 - 4.92 (m,	LCMS 方法 A: Rt =1.268 min, $[M+H]^+$ = 715.2

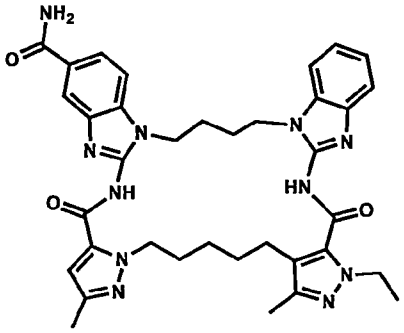
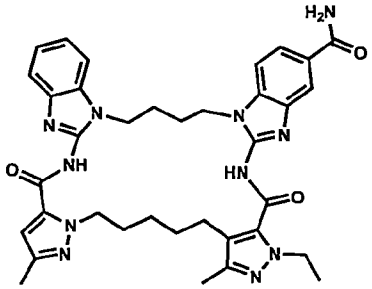
			2 H), 4.59 (q, J=7.2 Hz, 4 H), 2.06 (s, 6 H), 1.33 (t, J=7.1 Hz, 6 H)	
實例 172	N,N'-(4-胺甲醯基-8,9,16,17,18,19-六氫-7*H*-6,10-二氧雜-2,14,15a,19a-四氮雜-環十五并[1,2,3-*cd*:11,10,9-*c'd'*]二茚-1,15-二基)雙(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-羧醯胺)，二-三氟乙酸鹽 	方法 21	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δppm 12.62 - 13.07 (m, 1 H), 8.02 (br. s., 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.45 (s, 1 H), 7.38 (br. s., 1 H), 7.13 - 7.21 (m, 2 H), 6.96 (dd, *J*=6.24, 3.06 Hz, 1 H), 6.59 (d, *J*=10.51 Hz, 2 H), 4.54 - 4.67 (m, 6 H), 4.32 - 4.53 (m, 10 H), 2.30 - 2.36 (m, 1 H), 2.14 - 2.25 (m, 1 H), 2.08 - 2.14 (m, 6 H), 2.05 (br. s., 3 H), 1.26 - 1.39 (m, 6 H)	LCMS 方法 D: Rt = 1.05 min, $[M+H]^+$ = 708.9
實例 173	1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-4-羥基-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺，2,2,2-三氟乙酸鹽	方法 9	1H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.88 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.77 (dd, *J* = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.59 (d, *J* = 3.2 Hz, 2H), 4.68-4.59 (m, 4H), 4.29-4.26 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.05 (s, 4H), 1.42-1.38 (m,	LCMS 方法 A: Rt = 1.362 min, $[M+H]^+$ = 695.6

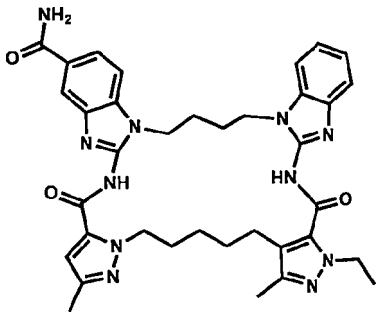
			6H)	
實例 174	1,1'-(乙烷-1,2-二基)雙(2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-羧醯胺基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-羧醯胺) 	方法 15	1H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.53 (s, 2H), 8.01 (s, 2H), 7.9 (s, 2H), 7.89 (s, 2H), 7.59 (s, 2H), 7.35 (s, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.43 (q, J = 6.7 Hz, 4H), 1.95 (s, 6H), 1.24 (t, J = 8.0 Hz, 6H)	LCMS 方法 A: Rt = 1.25 min, $[M+H]^+$ = 651.2
實例 175	1-(2-(*N*-(2-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-羧醯胺基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-1-基)乙基)-2-羥基乙醯胺基)乙基)-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-羧醯胺基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-羧醯胺 	方法 16	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.86 (s, 1H), 12.77 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 7.76 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.517.54-7.48 (m, 2H), 7.35-7.32 (s, 2H), 6.64 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.59-4.51 (m, 4H), 4.41-4.38 (m, 4H), 3.85 – 4.82 (m, 2H), 3.70 – 3.64 (m, 4H), 2.09-2.08 (m, 5H), 1.33 – 1.30 (m, 5H)	LCMS 方法 A: Rt = 1.23 min, $[M+H]^+$ = 751.9
實例 176	1-(2-(2-胺基-*N*-(2-(5-胺甲	方法	1H NMR (400 MHz,	LCMS 方

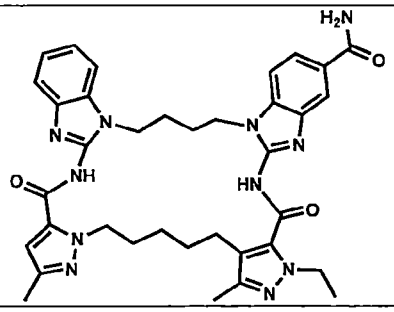
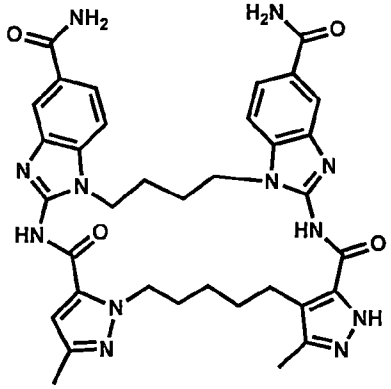
	醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-羧醯胺基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-1-基)乙基)乙醯胺基)乙基)-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-羧醯胺基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-羧醯胺 	15	DMSO-d_6) δ ppm 12.91 (s, 2H), 8.03-7.99 (m, 6H), 7.81-7.78 (m, 2H), 7.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 6.67 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.60-4.50 (m, 6H), 4.42 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.95 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.95 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.56 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 2.06 (d, J = 8.0 Hz, 5H), 1.34-1.30 (m, 5H)	法 A: Rt = 1.16 min, $[M+H]^+$ = 750.7
實例 177	8-乙基-10,18-二甲基-7,20-二側氧基-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29-十二氫苯并[4,5]咪唑并[2,1-*b*]苯并[4,5]咪唑并[1,2-*f*]二吡唑并[5,1-*j*:4',3'-*q*][1,3,6,8,11]五氮雜環十九烯-3,24-二羧醯胺 	方法 19	1H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.74 (s, 2H), 8.06-7.90 (m, 4H), 7.61 (s, 2H), 7.34 (s, 2H), 6.90 (s, 2H), 6.28 (s, 1H), 4.69 (s, 4H), 4.56 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 2.69 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 2.11 (d, J = 22.2 Hz, 6H), 1.87 (s, 2H), 1.58 (s, 2H), 1.34 (s, 2H), 1.21 (dd, J = 15.2, 8.2 Hz, 3H)	LCMS 方法 A: Rt = 1.299 min, $[M+H]^+$ = 691.2

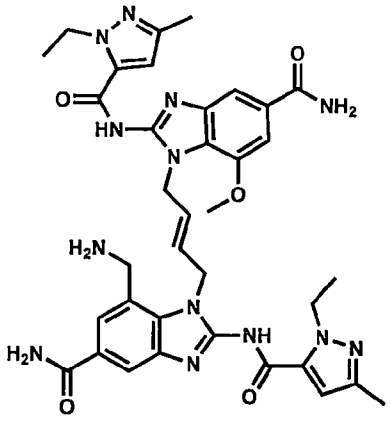
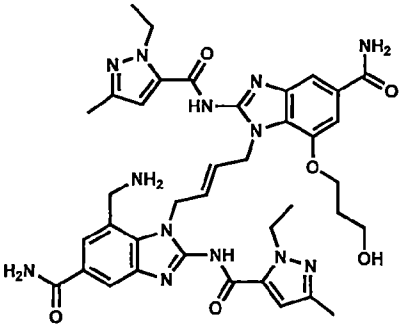
實例 178	3,24-二胺甲醯基-8-乙基-10,18-二甲基-7,20-二側氧基-8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,31,32-十二氫-1*H*-苯并[4,5]咪唑并[2,1-*b*]苯并[4,5]咪唑并[1,2-*i*]二吡唑并[5,1-*m*:4',3'-*t*][1,3,6,9,11,14]六氮雜環廿二烯-30-羧酸酯 	方法 19	1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.01-7.95 (m, 2H), 7.86-7.80 (m, 2H), 7.50-7.36 (m, 2H), 6.72-6.59 (m, 1H), 4.76 (t, *J*= 6 Hz, 1H), 4.65 (t, *J*= 6Hz, 1H), 4.45-4.42 (m, 4H), 4.32 (s, 1H), 3.78-3.65 (m, 4H), 2.84 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 2.71 (d, *J*= 8Hz, 2H), 2.27 (s, 1H), 2.72-2.20 (m, 2H), 2.16 (s, 1H), 1.88-1.78 (m, 2H), 1.52-1.43 (m, 2H), 1.37-1.32 (m, 3H), 1.23-1.16 (m, 2H), 0.80 (s, 4H), 0.72 (s, 3H)	LCMS 方法 A: Rt = 1.356 min, $[M+H]^+$ = 834.7
實例 179	8-乙基-10,18-二甲基-7,20-二側氧基-7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31,32-十四氫-1*H*-苯并[4,5]咪唑并[2,1-*b*]苯并[4,5]咪唑并[1,2-*i*]二吡唑并[5,1-*m*:4',3'-*t*][1,3,6,9,11,14]六氮雜環廿二烯-3,24-二羧醯胺，三氟乙酸鹽	方法 19	1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.06-8.06 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.95-7.90 (m, 2H), 7.68 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 12 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.74-4.71 (m, 3H), 4.51 (q, *J* = 6.7 Hz, 2H), 4.35 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.80-3.77 (m, 2H), 3.67 (t, *J*= 4 Hz, 2H), 2.80 (t, *J*= 8 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.90-1.83 (m, 2H), 1.46-1.39 (m, 2H), 1.33 (t, J = 8.0 Hz,	LCMS 方法 A: Rt = 1.23 min, $[M+H]^+$ = 734.0

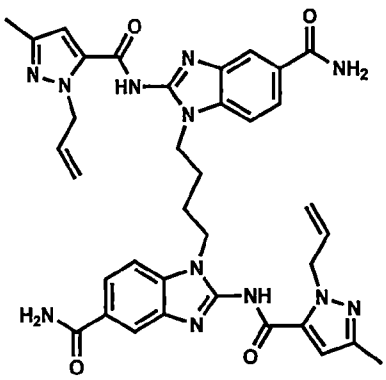
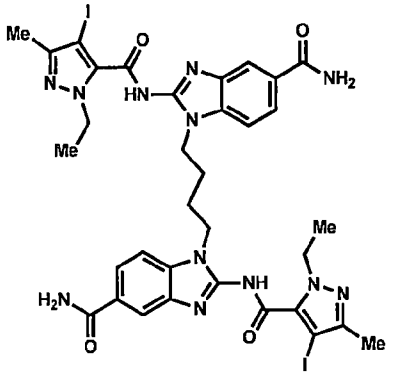
			3H), 1.26-1.18 (s, 2H)	
實例 180	8-乙基-30-甘胺醯基-10,18-二甲基-7,20-二側氧基-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,29,30,31,32-十四氫-28*H*-苯并[4,5]咪唑并[2,1-*b*]苯并[4,5]咪唑并[1,2-*i*]二吡唑并[5,1-*m*:4',3'-*t*][1,3,6,9,11,14]六氮雜環廿二烯-3,24-二羧醯胺，三氟乙酸鹽 	方法 19	1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.01-7.98 (m, 2H), 7.95-7.88 (m, 2H), 7.65-7.50 (m, 2H), 6.67-6.53 (m, 1H), 4.76 (t, *J*= 6 Hz, 3H), 4.65 – 4.60 (m, 1H), 4.54-4.50 (m, 2H), 4.44-4.41 (m, 1H), 3.91-3.88 (m, 1H), 3.80-3.72 (m, 1H), 3.45-3.45 (m, 3H), 3.40-3.37 (m, 3H), 2.19 (t, *J* = 14 Hz, 3H), 2.05 (s, 1H), 1.85-1.76 (m, 2H), 1.36 (t, *J*= 6.0 Hz, 2H), 1.29 (t, *J*= 6.0 Hz, 2H), 1.19 -1.12 (m, 2H)	LCMS 方法 A: Rt = 1.21 min, $[M+H]^+$ = 791.6
實例 181	未測定結構式，係下列其中一種化合物：8-乙基-10,18-二甲基-7,20-二側氧基-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,	方法 19	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.03 (s, 3H), 7.84 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.57-7.55 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.28-7.22 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.00 (s,	LCMS 方法 A: Rt = 1.489 min, $[M+H]^+$ = 676.9

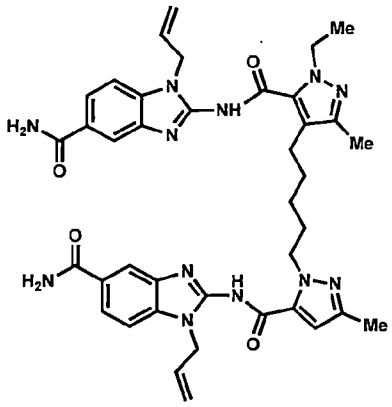
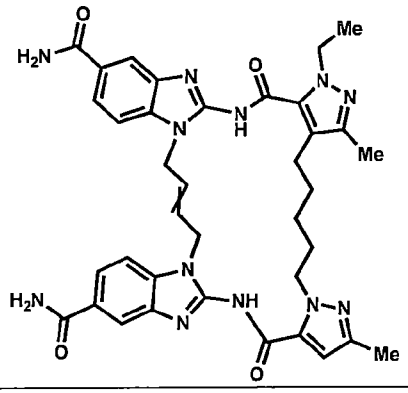
	28,29,30,31-十四氫苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]苯并[4,5]咪唑并[2,1-p]二吡唑并[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]五氮雜環廿一烯-24-羧醯胺  8-乙基-10,18-二甲基-7,20-二側氧基-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-十四氫苯并[4,5]咪唑并[1,2-*a*]苯并[4,5]咪唑并[2,1-*p*]二吡唑并[5,1-*e*:4',3'-*l*][1,3,6,15,17]五氮雜環廿一烯-3-羧醯胺 		1H), 6.58 (s, 1H), 5.84 (s, 1H), 4.75 (t, 2H), 4.47 (q, J = 8.0 Hz, 2H), 4.28-4.22 (m, 4H), 2.82 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.68-2.66 (m, 1H), 2.34-2.33 (m, 1H), 2.16 (s, 2H), 2.09(s, 2H), 1.91 (s, 2H), 1.81 (s, 2H), 1.51-1.47 (m, 4H), 1.29 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 1.23 (s, 2H)	
實例 182	未測定結構式，係下列其中一種化合物：	方法 19	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.03-7.99 (m, 2H), 7.84-7.80 (m, 1H),	LCMS 方法 A: Rt = 1.489 min,

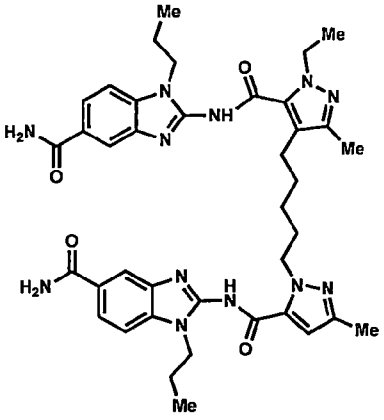
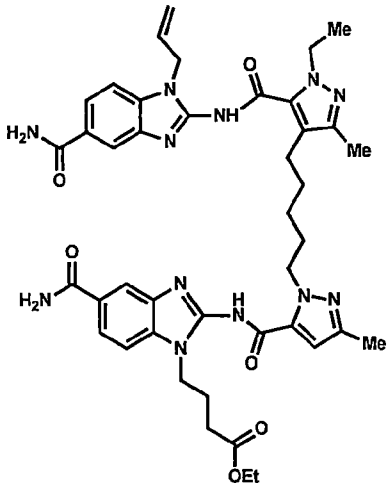
	8-乙基-10,18-二甲基-7,20-二側氧基-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-十四氫苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]苯并[4,5]咪唑并[2,1-p]二吡唑并[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]五氮雜環廿一烯-24-羧醯胺  8-乙基-10,18-二甲基-7,20-二側氧基-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-十四氫苯并[4,5]咪唑并[1,2-*a*]苯并[4,5]咪唑并[2,1-*p*]二吡唑并[5,1-*e*:4',3'-*l*][1,3,6,15,17]五氮雜環廿一烯-3-羧醯胺		7.62-7.54 (m, 3H), 7.38-7.35 (m, 1H), 7.61-7.54 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.57-6.55 (m, 1H), 4.77-4.72 (m, 2H), 4.50-4.45 (m, 2H), 4.27-4.22 (m, 3H), 2.85-2.80 (m, 2H), 2.69-2.67 (m, 1H), 2.34-2.32 (m, 1H), 2.17-2.13 (m, 3H), 2.10-2.07 (m, 3H), 1.93-1.89 (m, 3H), 1.83-1.79 (m, 2H), 1.51-1.46 (m, 2H), 1.40-1.35 (m, 2H), 1.29 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.24-1.22 (m, 1H)	$[M+H]^+$ = 677.0

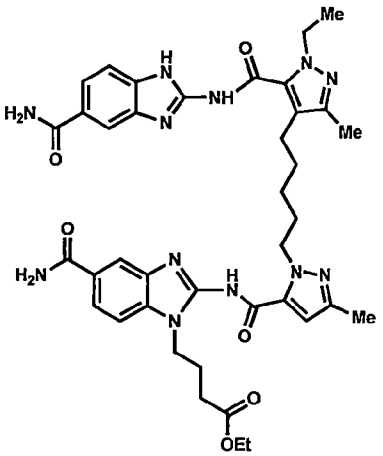
				
實例 183	10,18-二甲基-7,20-二側氧基-6,7,8,11,12,13,14,-15,20,21,28,29,30,31-十四氫苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]苯并[4,5]咪唑并[2,1-p]二吡唑并[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]五氮雜環廿一烯-3,24-二羧醯胺 	方法 19	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.91 (s, 1H), 12.76 (s, 1H), 8.03 (s, 4H), 7.83 (m, 2H), 7.69-7.62 (m, 2H), 7.37 (br. s, 2H), 6.57 (s, 1H), 4.75 (br. s, 2H), 4.26 (br. s, 4H), 2.87 (br. S, 2H), 2.16- 1.24 (m, 17H)	LCMS 方法 A: Rt = 1.283 min, $[M+H]^+$ = 691.2
實例 184	(E)-7-(胺基甲基)-1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并	方法 9	^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d*$_6$)δppm 8.15 (s, 1H), 7.95 (t, *J* = 14.8 Hz, 3H), 7.68 (d, *J* = 25.8 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 18.1 Hz, 3H), 6.52 (d, *J* = 18.5 Hz, 2H), 5.76 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 5.54 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.88 (s,	LCMS 方法 A: Rt = 1.205 min, $[M+H]^+$ = 735.8

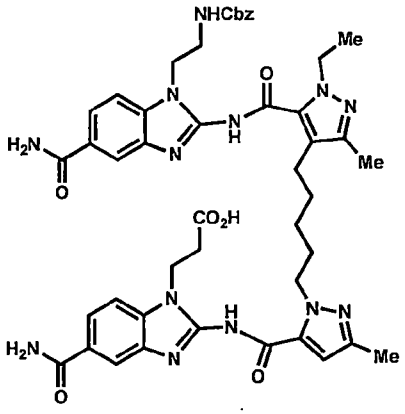
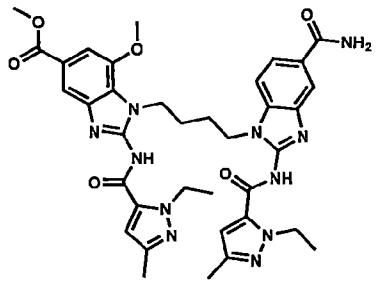
	[d]咪唑-5-羧醯胺 		2H), 4.51 (d, *J* = 6.7 Hz, 4H), 3.95 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.10 (d, *J* = 1.8 Hz, 6H), 1.26 (td, *J* = 7.1, 4.5 Hz, 6H)	
實例 185	(E)-7-(胺基甲基)-1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-(3-羥基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺 	方法 9	^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d*$_6$)δppm 8.15 (s, 1H), 7.95 (t, *J* = 17.8 Hz, 3H), 7.70 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.34 (m, 3H), 6.52 (d, *J* = 9.9 Hz, 2H), 5.78 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 5.56 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.90 (s, 2H), 4.52 (d, *J* = 6.6 Hz, 4H), 4.04 (s, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.41 (s, 2H), 2.10 (s, 6H), 1.62 (m, 2H), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H)	LCMS 方法 A: Rt = 1.186min, $[M+H]^+$ = 779.8
實例 186	1,1'-(丁烷-1,4-二基)雙(2-(1-烯丙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺)	方法 11	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$)δppm 12.81 (s, 2 H), 7.97 (s, 4 H), 7.76 (d, *J*=8.34 Hz, 2 H), 7.53 (d, *J*=8.34 Hz, 2 H), 7.33 (br. s., 2 H), 6.64 (s, 2 H), 5.93 - 6.05 (m, 2 H), 5.21 (d, *J*=4.80 Hz, 4 H), 5.02 (dd, *J*=10.36,	LCMS 方法 C: Rt = 0.83 min, $[M+H]^+$ = 703.6

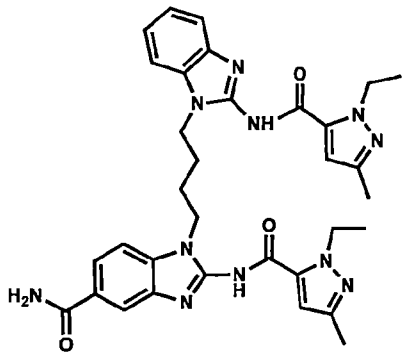
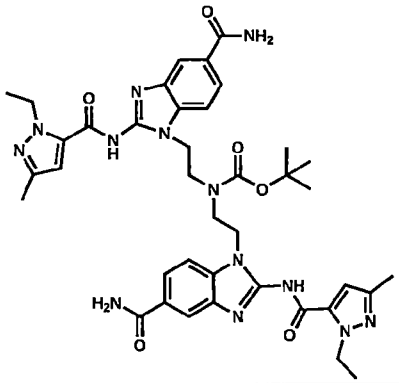
			1.01 Hz, 2 H), 4.89 (dd, *J*=17.18, 1.01 Hz, 2 H), 4.27 (br. s., 4 H), 2.10 (s, 6 H), 1.86 (br. s., 4 H)	
實例 187	1,1'-(丁烷-1,4-二基)雙(2-(1-乙基-4-碘-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺) 	方法 11	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δppm 12.92 (s, 2 H), 8.00 (d, *J*=1.01 Hz, 2 H), 7.98 (br. s., 2 H), 7.78 (dd, *J*=8.46, 1.39 Hz, 2 H), 7.57 (d, *J* = 8.34 Hz, 2 H), 7.35 (br. s., 2 H), 4.52 (q, *J*=7.07 Hz, 4 H), 4.35 (br. s., 4 H), 2.14 (s, 6 H), 1.91 (br. s., 4 H), 1.28 (t, *J*=7.07 Hz, 6 H)	LCMS 方法 C: Rt = 1.01 min, $[M+H]^+$ = 931.5.
實例 188	1-烯丙基-2-(1-(5-(5-((1-烯丙基-5-胺甲醯基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)胺甲醯基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基)戊基)-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺	方法 7	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δppm 12.88 (s, 1 H), 12.81 (s, 1 H), 7.99 - 8.02 (m, 2 H), 7.97 (br. s., 2 H), 7.77 (ddd, *J*=8.34, 3.66, 1.39 Hz, 2 H), 7.41 (dd, *J*=16.93, 8.34 Hz, 2 H), 7.34 (br. s., 2 H), 6.65 (s, 1 H), 5.87 - 6.02 (m, 2 H), 4.99 - 5.22 (m, 4 H), 4.82 (dd, *J*=11.62, 4.80 Hz, 4 H), 4.50 - 4.61 (m, 4 H), 2.73 (t, *J*=7.45 Hz, 2 H), 2.15 (s, 3 H), 2.08 (s, 3 H), 1.71 - 1.85 (m, 2	LCMS 方法 C: Rt = 0.93 min, $[M+H]^+$ = 745.7

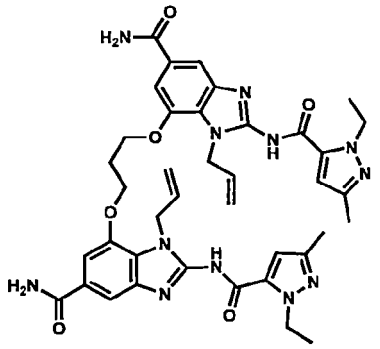
			H), 1.45 - 1.55 (m, 2 H), 1.27 - 1.34 (m, 5 H)	
實例 189	8-乙基-10,18-二甲基-7,20-二側氧基-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,31-十二氫苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]苯并[4,5]咪唑并[2,1-p]二吡唑并[5,1-e:4',3'-1][1,3,6,15,17]五氮雜環廿一烯-3,24-二羧醯胺 7：1 反式：順式混合物 	方法 7	提供反式異構物之數據 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δppm 12.87 (s, 1 H), 12.84 (s, 1 H), 7.98 (br. s., 4 H), 7.77 (dd, *J*=7.71, 3.16 Hz, 2 H), 7.33 - 7.48 (m, 4 H), 6.55 (s, 1 H), 5.89 - 5.98 (m, 1 H), 5.66 - 5.75 (m, 1 H), 4.90 (d, *J*=7.83 Hz, 4 H), 4.73 (t, *J*=6.95 Hz, 2 H), 4.47 (q, *J*=6.99 Hz, 2 H), 2.72 - 2.80 (m, 2 H), 2.17 (s, 3 H), 2.10 (s, 3 H), 1.72 (br. s., 2 H), 1.44 (br. s., 2 H), 1.30 (t, *J*=7.07 Hz, 5 H)	提供反式異構物之數據 LCMS 方法 C: Rt = 0.82 min, $[M+H]^+$ = 717.6.
實例 190	2-(1-(5-(5-((5-胺甲醯基-1-丙基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)胺甲醯基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基)戊基)-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1-丙基-1H-苯并[d]咪	方法 22	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δppm 12.84 (s, 1 H), 12.78 (s, 1 H), 8.00 (d, *J*=2.27 Hz, 2 H), 7.97 (br. s., 2 H), 7.78 (d, *J*=7.07 Hz, 2 H), 7.49 - 7.58 (m, 2 H), 7.33 (br. s., 2 H), 6.63 (s,	LCMS 方法 C: Rt = 0.97 min, $[M+H]^+$ = 749.7

	唑-5-羧醯胺 		1 H), 4.51 - 4.65 (m, 4 H), 4.07 - 4.20 (m, 4 H), 2.76 (t, *J*=7.07 Hz, 2 H), 2.15 (s, 3 H), 2.08 (s, 3 H), 1.69 - 1.83 (m, 6 H), 1.48 - 1.59 (m, 2 H), 1.28 - 1.36 (m, 5 H), 0.83 - 0.91 (m, 6 H)	
實例 191	4-(2-(1-(5-(5-((1-烯丙基-5-胺甲醯基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)胺甲醯基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基)戊基)-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-5-胺甲醯基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁酸乙基酯 	方法 23	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$:甲醇-d_4, 1:1)δppm 7.89 (s, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 7.82 (d, *J*=8.28 Hz, 1 H), 7.78 (d, *J*=8.28 Hz, 1 H), 7.37 (d, *J*=8.53 Hz, 1 H), 7.24 (d, *J*=8.53 Hz, 1 H), 6.68 (s, 1 H), 5.83 - 5.95 (m, 1 H), 5.20 (d, *J*=10.29 Hz, 1 H), 5.07 (d, *J*=17.32 Hz, 1 H), 4.77 (d, *J*=4.27 Hz, 2 H), 4.59 - 4.65 (m, 2 H), 4.54 (q, *J*=6.94 Hz, 2 H), 4.23 (t, *J*=6.65 Hz, 2 H), 4.03 (q, *J*=7.19 Hz, 2 H), 2.79 (t, *J*=7.40 Hz, 2 H), 2.38 (t, *J*=6.90 Hz, 2 H), 2.23 (s, 3 H), 2.15 (s, 3 H), 2.08 - 2.14 (m, 2 H), 1.80 - 1.92 (m, 2 H), 1.51 - 1.63 (m, 2 H), 1.36 (t, *J*=7.03 Hz, 5 H), 1.15 (t, *J*=7.03 Hz, 3 H)	LCMS 方法 D: Rt = 1.01 min, $[M+H]^+$ = 819.7
實例 192	4-(5-胺甲醯基	方法	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δppm 7.11	LCMS 方法 D: Rt =

	-2-(1-(5-(5-((5-胺甲醯基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)胺甲醯基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基)戊基)-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁酸乙基酯 	23	(s, 1 H), 7.07 (s, 1 H), 6.99 (dd, *J*=8.44, 1.34 Hz, 1 H), 6.91 (dd, *J*=8.31, 1.47 Hz, 1 H), 6.58 (d, *J*=8.56 Hz, 1 H), 6.54 (d, *J*=8.56 Hz, 1 H), 5.78 (s, 1 H), 4.04 (br. s., 5 H), 3.75 (t, *J*=6.85 Hz, 2 H), 3.54 (q, *J*=6.85 Hz, 2 H), 3.37 (t, *J*=6.72 Hz, 2 H), 3.14 (q, *J*=7.09 Hz, 2 H), 1.84 (t, *J*=7.09 Hz, 2 H), 1.50 - 1.57 (m, 2 H), 1.33 (s, 3 H), 1.32 (s, 3 H), 1.19 - 1.28 (m, 2 H), 0.92 - 1.02 (m, 2 H), 0.64 - 0.73 (m, 2 H), 0.52 (t, *J*=7.09 Hz, 3 H), 0.40 - 0.49 (m, 2 H), 0.28 (t, *J*=7.21 Hz, 3 H)	0.88 min, $[M+H]^+$ = 779.6
實例 193	3-(2-(1-(5-(5-((1-(2-(((苯甲基氧)羰基)胺基)乙基)-5-胺甲醯基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)胺甲醯基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基)戊基)-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-5-胺甲醯基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丙酸	方法 23	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4)δppm 7.91 (s, 1 H), 7.77 - 7.82 (m, 2 H), 7.70 (dd, *J*=8.56, 1.47 Hz, 1 H), 7.44 (d, *J*=8.31 Hz, 1 H), 7.33 (d, *J*=8.56 Hz, 1 H), 7.12 - 7.30 (m, 5 H), 6.69 (s, 1 H), 4.93 (s, 2 H), 4.49 - 4.65 (m, 4 H), 4.41 (t, *J*=6.85 Hz, 2 H), 4.30 (t, *J*=5.75 Hz, 2 H), 3.55 (t, *J*=5.75 Hz, 2 H), 2.88 (t, *J*=6.72 Hz, 2 H), 2.75 - 2.82 (m, 2 H), 2.21 (s, 3 H), 2.16 (s, 3 H), 1.81 -	LCMS方法E: Rt = 0.81 min, $[M+H]^+$ = 914.5

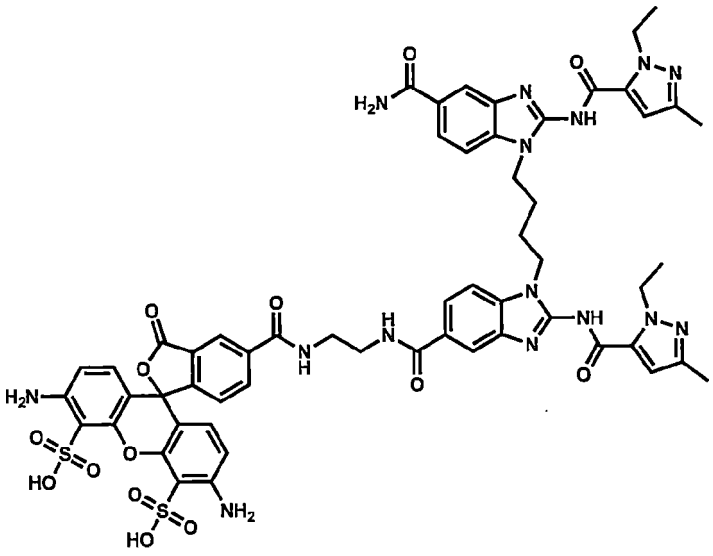
			1.91 (m, 2 H), 1.53 - 1.63 (m, 2 H), 1.36 (t, *J*=7.09 Hz, 5 H)	
實例 194	1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-羧酸甲基酯 	方法 11	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δppm 12.66 - 13.03 (m, 2 H) 7.97 (s, 2 H) 7.78 (s, 2 H) 7.50 - 7.57 (m, 1 H) 7.37 (d, *J*=1.01 Hz, 2 H) 6.59 (s, 2 H) 4.57 (br. s., 4 H) 4.34 - 4.44 (m, 2 H) 4.20 - 4.31 (m, 2 H) 3.88 (d, *J*=3.79 Hz, 6 H) 2.11 (s, 6 H) 1.86 (br. s., 4 H) 1.27 - 1.37 (m, 6 H)	LCMS 方法 C: Rt = 0.93 min, $[M+H]^+$ = 724.6
實例 195	2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1-(4-(2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺	方法 11	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6)δppm 1.25 (t, J=6.95 Hz, 6 H) 1.76 (br. s., 4 H) 2.10 (s, 6 H) 4.11 (br. s., 4 H) 4.50 - 4.68 (m, 4 H) 6.35 (s, 2 H) 6.84 - 7.03 (m, 4 H) 7.12 (d, J=7.07 Hz, 2 H) 7.36 - 7.52 (m, 2 H) 7.68 (br. s., 1 H) 8.00 (s, 1 H)	LCMS 方法 C: Rt = 0.88 min, [M+H]+ = 636.5

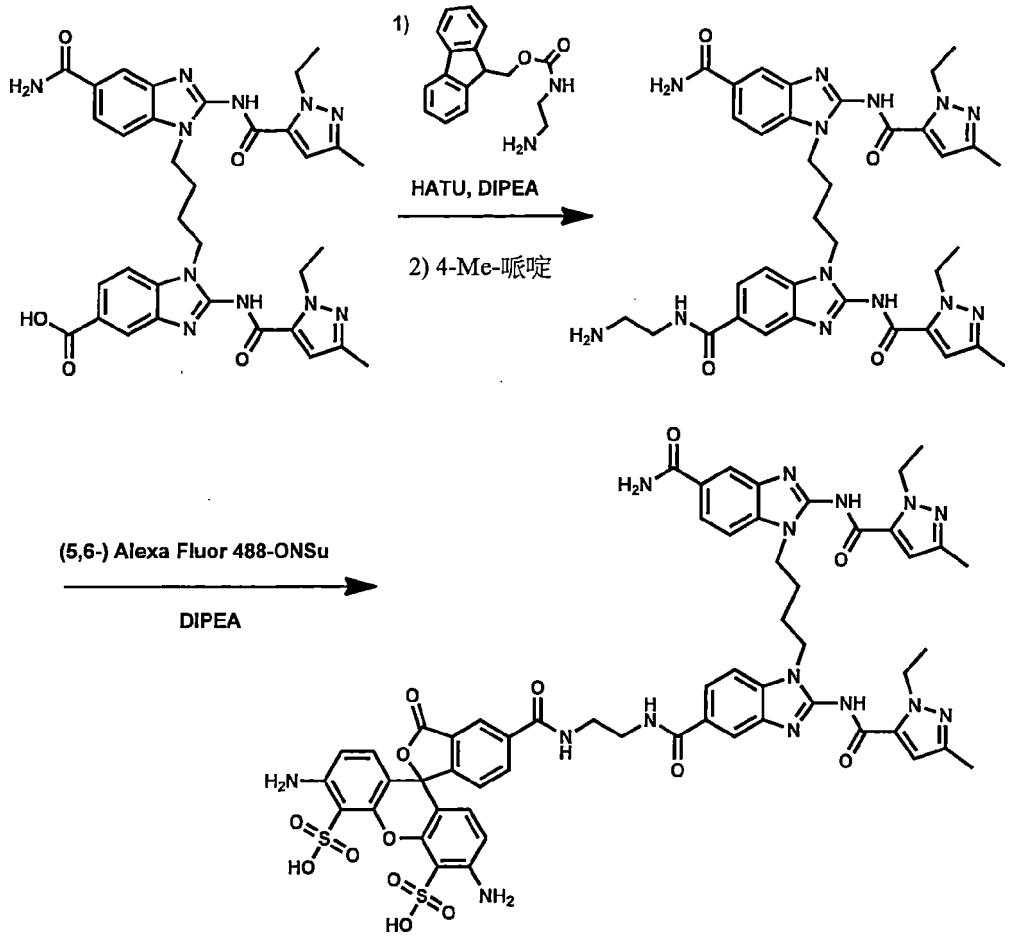
				
實例 196	雙(2-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)乙基)胺甲酸第三丁基酯 	方法 15	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4)δppm 0.96 - 1.17 (m, 9 H) 1.25 - 1.49 (m, 6 H) 2.08 - 2.37 (m, 6 H) 3.58 (br. s., 4 H) 4.05 - 4.39 (m, 4 H) 4.62 (br. s., 4 H) 6.38 - 6.63 (m, 2 H) 7.06 - 7.30 (m, 2 H) 7.63 (br. s., 2 H) 7.96 (br. s., 2 H)	LCMS 方法 C: Rt = 0.83 min, [M+H]+ = 794.7
實例 197	7,7'-(丙烷-1,3-二基雙(氧))雙(1-烯丙基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺)，二-三氟乙酸鹽	方法 21	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6)δppm 1.34 (t, J=7.07 Hz, 6 H) 2.18 (s, 6 H) 2.33 - 2.46 (m, 2 H) 4.41 (t, J=5.81 Hz, 4 H) 4.60 (q, J=7.07 Hz, 4 H) 4.85 - 5.11 (m, 8 H) 5.97 - 6.11 (m, 2 H) 6.64 (s, 2 H) 7.39 (br. s., 2 H) 7.45 (s, 2 H) 7.69 (s, 2 H) 8.02 (br. s., 2 H)	LCMS 方法 C: Rt = 0.94 min, [M+H]+ = 777.7

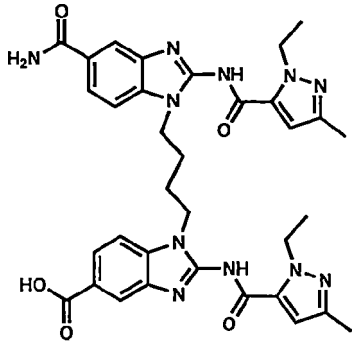
AlexaFluor-488 FRET 分析配體

3',6'-二胺基-5-((2-(1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺基)乙基)胺甲醯基)-3-側氧基-3H-螺[異苯并呋喃-1,9'-呫噸]-4',5'-二磺酸





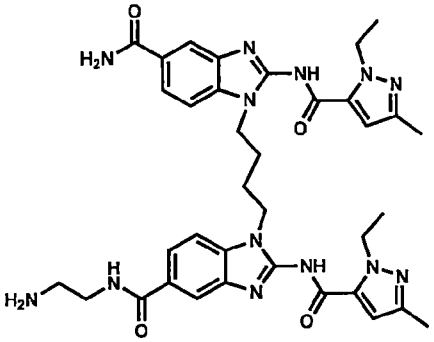
1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧酸，二鹽酸鹽



在 RT 之含 1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧酸甲基酯，雙三氟乙酸鹽(400 mg, 0.434 mmol, 實例 23)之 THF (3.47 mL)、MeOH (3.47 mL)與水(1.74 mL)中添加 8 M 氫氧

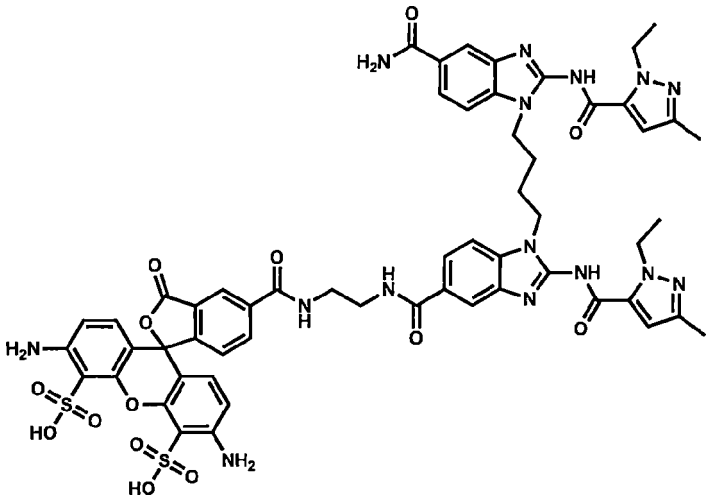
化鉀(1.09 mL, 8.68 mmol)。攪拌一夜後反應濃縮，加水。混合物使用 7 N aq HCl 酸化至 pH 4-5，且過濾收集所得灰色固體，產生標題化合物 (335 mg, 0.423 mmol, 97%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δppm 12.82 – 12.95 (m, 3 H), 8.08 (s, 1 H), 7.99 (br. s., 2 H), 7.83 (d, *J*=8.34 Hz, 1 H), 7.78 (d, *J*=8.34 Hz, 1 H), 7.58 (t, *J*=7.33 Hz, 2 H), 7.36 (br. s., 1 H), 6.60 (d, *J*=4.80 Hz, 2 H), 4.58 (d, *J*=6.57 Hz, 4 H), 4.29 (br. s., 4 H,) 2.10 (s, 6 H), 1.88 (br. s., 4 H), 1.31 (t, *J*=6.95 Hz, 6 H); LCMS (LCMS 方法 C): Rt = 0.83 min, $[M+H]^+$ = 680.5

步驟 1：*N*-(2-胺基乙基)-1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺，三氟乙酸鹽

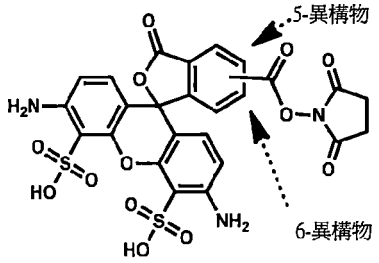


取 1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧酸(10 mg, 0.015 mmol)溶於(利用音波處理) 37°C 之 DMSO (300 µL)。在其中添加(2-胺基乙基)胺甲酸(9H-芴-9-基)甲基酯鹽酸鹽 (6.9 mg, 0.022 mmol)與 HATU (7.6 mg, 0.020 mmol)之 DMSO (100 µL)溶液後，添加 DIEA (10 µL, 0.057 mmol)。攪拌一夜後，使用 DMF (600 µL)稀釋反應，添加 4-甲基哌啶(400 µL)，且於室溫下攪拌反應 1 hr。混合物濃縮，且所得殘質使用 1：1 DMSO：MeOH (<1 mL)稀釋，及經逆向層析法純化(Jupiter C18 製備性管柱，10 mL/min)，使用 30 – 100% (9：1ACN：水)之水溶液(添加 0.1% TFA)溶離，產生標題化合物 (8.45 mg, 10.1 µmol, 69%產率)。LCMS (LCMS 方法 G): Rt = 0.62 min, $[M+H]^+$ = 722.4

步驟 2：3',6'-二胺基-5-((2-(1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺基)乙基)胺甲醯基)-3-側氧基-3H-螺[異苯并呋喃-1,9'-呫噸]-4',5'-二磺酸



取*N*-(2-胺基乙基)-1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺，三氟乙酸鹽(8.45mg, 10.1 μmol)溶於 DMF (200 μl)，加至固體(5,6-) Alexa Fluor 488-ONSu (5.00 mg, 7.92 μmol)中。自商品取得之 Alexa Fluor 488-ONSu 試劑為 5-與 6-位置異構物之混合物。



當形成溶液時，添加 DIPEA (2 μL, 0.01 mmol)，且在無光照下攪拌混合物(利用渦轉)一夜。LCMS 顯示已形成先溶離出及後溶離出產物波峰，其具有預期之分子量([M+H] 1238.6)。反應濃縮，殘質溶於 1：1DMSO：MeOH (<1 mL)，及經逆相層析法純化(Jupiter C18 製備性管柱，10 mL/min)，使用 15 – 100% (9：1ACN：水)之水溶液(添加 0.1% TFA)溶離。先溶離出之位置異構物得到高純度。反之，後溶離出異構物之溶出份亦包含未反應之起始物。收集此等包含不純之後溶離出異構物之溶出份，及濃

縮。此殘質溶於 1：1 DMSO：MeOH (<1 mL)，及經逆相層析法純化(Waters SymmetryPrep 製備性管柱，10 mL/min)，使用 15 – 100% (9：1 ACN：水)之水溶液(添加 0.1% TFA)溶離，產生標題化合物(後溶離出之異構物，1.94 mg, 1.49 μmol, 19%產率)。LCMS (LCMS 方法 H): Rt = 0.69 min, $[M+H]^+$ = 1238.6。應注意該推想之標題化合物結構式(5-異構物)並未依據嚴謹結構測定，而係依據先前之觀察 5-位置異構物在逆向 HPLC 方法中通常為後溶離出之異構物。

生物分析法與數據

如上述，本發明化合物為 STING 之調節劑，且適用於治療 STING 介導之疾病。本發明化合物之生物活性可使用任何適合測定作為 STING 調節劑之化合物活性之分析法，及組織與活體內模式測定。

各化合物之 pIC_{50} 值係以至少一種實驗或多種實驗之平均值表示。咸了解，本文說明之數據會隨進行實驗的人所採用之特定條件與製程出現合理的變異。

結合性分析法

(1)SPA

發展一種放射配體結合性分析法來定量式(I-N)、(I-P)或(I)化合物與 STING 之羧基末端功能域(CTD)競爭結合 3H-cGAMP (標記氚之環單磷酸鳥苷(2',5') -環單磷酸腺苷 (3',5'))之交互作用。亦參見 *Li* 等人*(Nature Chemical Biology, 10, 1043-1048, (2014))*。於細菌中表現編碼人類 STING 涵括殘質 149 至 379 (Gene ID 340061)之蛋白質，其羧基末端帶有 Flag®肽與用於生物素基化之 AviTag™及用於親合性純化之六組胺酸標記融合。純化之 STING-Flag-AviTag-6Xhis 蛋白質使用酵素 BirA 完全生物素基化*(Beckett D.*等人，*Protein Science, 1999, 8:921-929)*。由包含 50 nM 生物素基化-STING、50 nM 3H-cGAMP、與 1.25 mg/mL 塗佈鏈親和素閃爍近似分析小珠(Perkin Elmer)於磷酸鹽緩衝生理食鹽水中之平衡結合性反應中之競爭性來測定式(I-N)、(I-P)或(I)化合物之相對效力。結合性反應於室溫下培養 30 分鐘，使用冷光板讀數儀(luminescence plate reader)讀數。利用

10 μM 無標記 cGAMP 與無化合物對照組，相對於完全反映 3H-cGAMP 結合性之對照組來校正劑量反應曲線。採用傳統二態結合模式測定表觀 pIC_{50}。在此等條件下，正對照化合物 cGAMP 之表觀抑制常數為 40-50 nM，其比 4-5 nM 之真正親和性高出約 10 倍(*Zhang X.*等人，*Molecular Cell, 2013, 51:1-10)*。

(2)FRET 分析法

採用競爭結合性分析法測定分子對人類 STING 之 C-末端功能域(CTD)之結合效力。此分析法中，採用具有 C-末端生物素基化 Avi-標記物之 STING(149-379)重組體蛋白質。當與 STING 結合時，標記 Alexa488 之活性位點探針(參見第 226-229 頁有關 FRET 分析配體之合成法說明)接受由 Tb-鏈親和素-Avi-STING 發射之 490 nm，且在 520 nm 測定增加之螢光。在探針結合部位上競爭之分子結果造成低的 520nm 訊號。該分析法係於 Greiner 黑色 384-孔分析板(Catalog # 784076)上，於包含 100nL 化合物之純 DMSO 中進行。使用 Combi 分液器(ThermoFisher)，取含 500pM STING、500pM 鏈親和素-Lumi4-Tb、與 100nM Alexa488 探針之磷酸鹽緩衝生理食鹽水(包含 0.02% (w/v) pluronic F127 與 0.02% (w/v)牛血清白蛋白)至分析板。分析板於 500rpm 離心 1min，於室溫下培養 15min，在 Envision 分析板讀數儀(Perkin-Elmer)上測定接受 337nm 雷射激發後於 520 nm 發射之螢光。採用四參數曲線，於 ABASE XE 中測定 pIC_{50} 值。

採用上述 SPA 分析法，實例 1-9、11、13、15、16、23、25-30、33-35、47、49、50、54、55、57-61、63-66、68-74、76-79、81-83、85-88、90、92、102、104、105、107-110、112-114、117、118、120、122-144、146-149、151-160、163-167、169、170、172-183、與 186-197 化合物之 pIC_{50} 值在 3.6 至 7.7 之範圍內。例如：上述實例 1 與實例 5 化合物在上述方法中抑制 3H-cGAMP 與 STING 結合之平均 pIC_{50} 為 7.5 (#1，n=4；#5，n=2)。

採用上述 FRET 分析法，實例 1-106、110、112-125、129、131、133、134、138、142-144、146-153、155-186、188-193、與 196 之 pIC_{50} 值在 4.1 至超過分析法 9.9 上限之範圍內。例如：下列實例之 FRET 分析法之 pIC_{50}：

實例編號	FRET 分析法(pIC50)
10	9.5
11	9.8
13	9.7
14	9.6
16	9.3
18	9.6
19	9.1
21	9.4
27	9.9
31	9.5

細胞功能分析法

可於細胞分析法中測定式(I)化合物之功能，其檢測 STING 專一性活化作用與/或抑制 IFNβ 蛋白質分泌。

(1)功能分析法 I (PBMC 拮抗作用分析法)：式(I-N)、(I-P)或(I)化合物對 STING 之抑制性可藉由受到 Bacmam 病毒(一種雙股 DNA 病毒)刺激之 PBMC 在經過不同劑量式(I-N)、(I-P)或(I)化合物處理後，測定所減少分泌之干擾素β來決定。取冷凍之 PBMC 細胞解凍，於培養基(RPMI-1640，含 1.5 g/L $NaHCO_3$、4.5 g/L 葡萄糖、10 mM Hepes 與 1 mM 丙酮酸鈉(NaPyruvate)、10% FBS)中稀釋至最終濃度 $5X10^5$ 個細胞/mL 後，感染 Bacmam 病毒，最終 MOI 為 43。取 PBMC-Bacmam 病毒懸浮液分配至 384-孔組織培養板(Griener 781073)，密度為每孔(包含 250 nL 於 DMSO 中稀釋之化合物）有 25,000 個細胞。於 37 °C 下培養 24 小時後，使用人類 IFNβ電化學發光套組(Meso Scale Diagnostics)，依據製造商之指示，測定分泌至生長培養基中之 IFNβ蛋白質濃度。相對於沒有化合物處理或 Bacmam 病毒感染之對照組測定抑制百分比，並採用

受體-配體抑制作用之標準二態模式，以化合物濃度為函數作圖，以決定 pIC_{50}。

(2)功能分析法 II (PBMC 促效劑分析法)：式 I 化合物對 STING 之活化作用可藉由測定經過不同劑量式 I 化合物處理之人類周邊血液單核細胞(PBMC)之 IFNβ分泌量來決定。取冷凍之 PBMC 細胞解凍，再懸浮於培養基(RPMI-1640，含 1.5 g/L $NaHCO_3$、4.5 g/L 葡萄糖、10 mM Hepes 與 1 mM 丙酮酸鈉、10% FBS、10 ng/mL 脂多醣)，至最終濃度為 $5X10^5$ 個細胞/mL，並分配至 384-孔組織培養板(Griener 781073)，密度為每孔(包含 250 nL 於 DMSO 中稀釋之化合物)有 15,000 個細胞。於 37 °C 下培養 3 小時後，使用人類 IFNβ電化學發光套組(Meso Scale Diagnostics)，依據製造商之指示，測定分泌至生長培養基中之 IFNβ蛋白質濃度。相對於對照組 DMSO 處理測定活化百分比，並採用受體活化作用之標準模式，以化合物濃度為函數作圖，以決定 pEC50。

(3)功能分析法 III (HEK WT 促效劑分析法)：STING 於細胞中之活化作用可採用在經過表現 STING 之質體及受到干擾素刺激反應元素發動子(pISRE-Luc)驅動之酵素螢火蟲螢光素酶(Agilent Technologies)共同轉染之人類胚胎腎臟細胞(HEK293T)中進行之螢光素酶報導子分析法測定。取全長度人類 STING (Gene ID 340061)與全長度人類環磷酸鳥苷腺苷合成酶(cGAS) (參考序列 NM_138441.2)選殖至包含巨細胞病毒發動子之哺乳動物細胞表現載體中。使用包含 Fugene® 6 之細胞懸浮液，依據製造商之指示(3：1Fugene®：DNA)準備進行轉染。取 50 微升轉染懸浮液分配至 384-孔板之包含 250 nL 式(I-N)、(I-P)或(I)化合物之孔中。最終孔組成物包含 20,000 個細胞/孔、1 ng STING、20 ng pISRE-Luc、與空載體 pcDNA3.1(Invitrogen)，使總 DNA 濃度達到 125 ng。應該產生最大 STING 活化作用之對照孔則使用 cGAS 表現載體共同轉染。分析板密封，於 37 °C 下培養 24 小時。採用 Steady-Glo®螢光酶分析法系統(Promega)處理螢光蟲螢光素酶之表現，並採用標準實驗室冷光板讀

數儀(luminescence plate reader)分析。數據以無 cGAS 時之發光反應校正，以化合物濃度為函數作圖，採用受體活化作用之標準模式擬合，推算 pEC_{50}。

採用上述功能分析法 III (HEK WT 促效劑分析法)，實例 1-23、25-42、44、47-55、57-61、63-94、與 97-197 具有之 pEC_{50} 值在 4.4 至超過分析法上限之 9.1 之範圍內。實例 1、3、8、100、116、與 194 具有之 pEC_{50} 低於 4.3。例如：下列實例之 pEC_{50} 為：

實例編號	HEK WT 促效劑分析法 (pEC50)
10	7.5
11	7.8
13	7.4
14	7.5
16	7.6
18	7.5
19	7.5
21	7.3
27	7.6
31	7.8

201920161

發明摘要

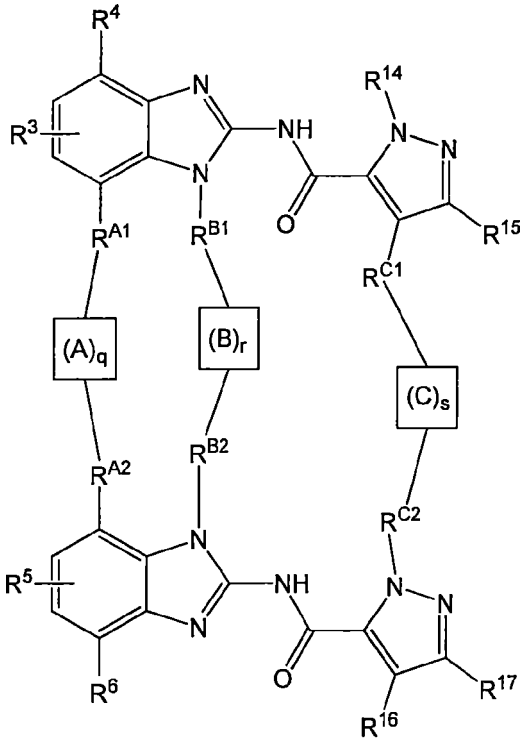
【發明名稱】（中文/英文）

可作為蛋白質調節劑之雜環醯胺

HETEROCYCLIC AMIDES USEFUL AS PROTEIN MODULATORS

【中文】

本發明揭示如下式化合物：

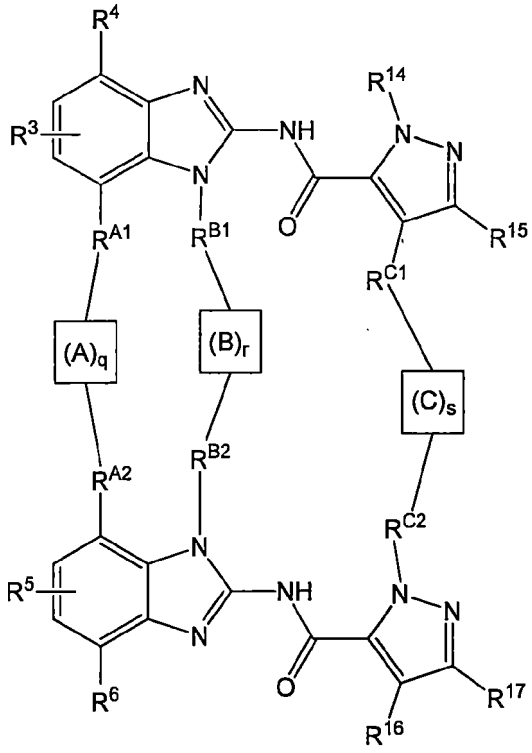


(I-N)

其中 q、r、s、A、B、C、R^{A1}、R^{A2}、R^{B1}、R^{B2}、R^{C1}、R^{C2}、R^3、R^4、R^5、R^6、R^{14}、R^{15}、R^{16}、與 R^{17} 係如本文中定義，或其互變異構物或其鹽，特別指其醫藥上可接受之鹽。

【英文】

Disclosed are compounds having the formula:



(I-N)

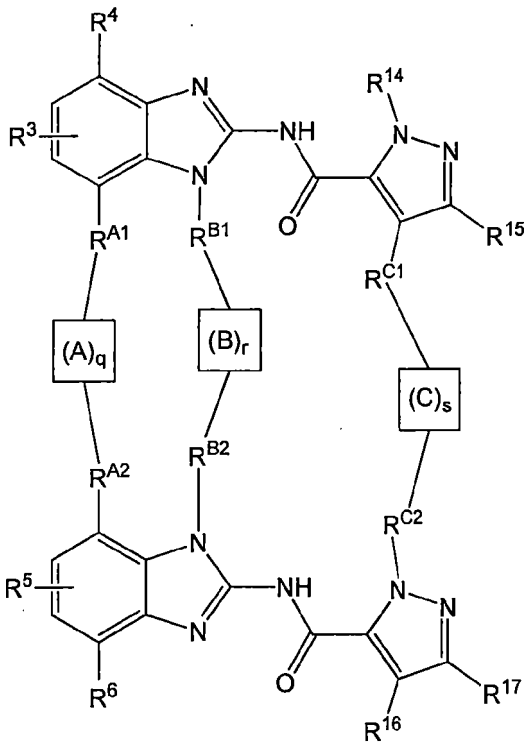
wherein q, r, s, A, B, C, R^{A1}, R^{A2}, R^{B1}, R^{B2}, R^{C1}, R^{C2}, R^3, R^4, R^5, R^6, R^{14}, R^{15}, R^{16}, and R^{17}, are as defined herein, or a tautomer thereof, or a salt, particularly a pharmaceutically acceptable salt, thereof.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：無

【本代表圖之符號簡單說明】：無

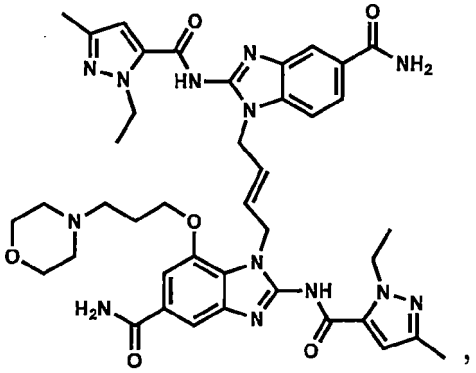
【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



(I-N)

申請專利範圍

1. 一種化合物，其為具有以下結構之(*E*)-1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-(3-嗎啉基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺

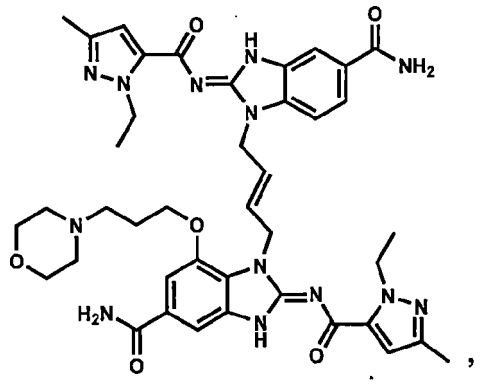


或其互變異構物，

或其醫藥上可接受之鹽，

或其水合物。

2. 如請求項 1 之化合物，其為(*E*)-1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-(3-嗎啉基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺之醫藥上可接受之鹽，或其互變異構物。
3. 如請求項 1 之化合物，其為(*E*)-1-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺基)-7-(3-嗎啉基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺，或其互變異構物。
4. 如請求項 1 之化合物，其以具有以下結構之(E)-1-((E)-4-((E)-5-胺甲醯基-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亞胺基)-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亞胺基)-7-(3-嗎啉基丙氧基)-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-羧醯胺表示



或其醫藥上可接受之鹽。

5. 一種醫藥組成物，其包含如請求項 1-4 中任一項化合物、其互變異構物、其醫藥上可接受之鹽或其水合物，以及醫藥上可接受賦形劑。
6. 如請求項 1-4 中任一項之化合物、其互變異構物、其醫藥上可接受之鹽或其水合物，係用於醫療。
7. 如請求項 1-4 中任一項之化合物、其互變異構物、其醫藥上可接受之鹽或其水合物，係用於治療 STING-介導之疾病。
8. 一種以如請求項 1-4 中任一項之化合物、其互變異構物、其醫藥上可接受之鹽或其水合物於製造治療 STING-介導之疾病之醫藥品的用途。
9. 如請求項 7-8 項中任一項之化合物或用途，其中該疾病或疾患為感染性疾病。
10. 如請求項 7-8 項中任一項之化合物或用途，其中該疾病或疾患為 HIV。