



(21)申請案號：109123006

(22)申請日：中華民國 109 (2020) 年 07 月 08 日

(51)Int. Cl.：

*C07D403/14 (2006.01)**C07D417/14 (2006.01)**A61K31/496 (2006.01)**A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2019/07/10

美國

62/872,593

(71)申請人：美商瑞卡瑞恩 I P 控股有限責任公司 (美國) RECURIUM IP HOLDINGS, LLC (US)

美國

(72)發明人：平奇曼 喬瑟夫 羅伯特 PINCHMAN, JOSEPH ROBERT (US)；班納 凱文 杜安 BUNKER, KEVIN DUANE (US)；黃 琴華 HUANG, PETER QINHUA (US)

(74)代理人：陳長文

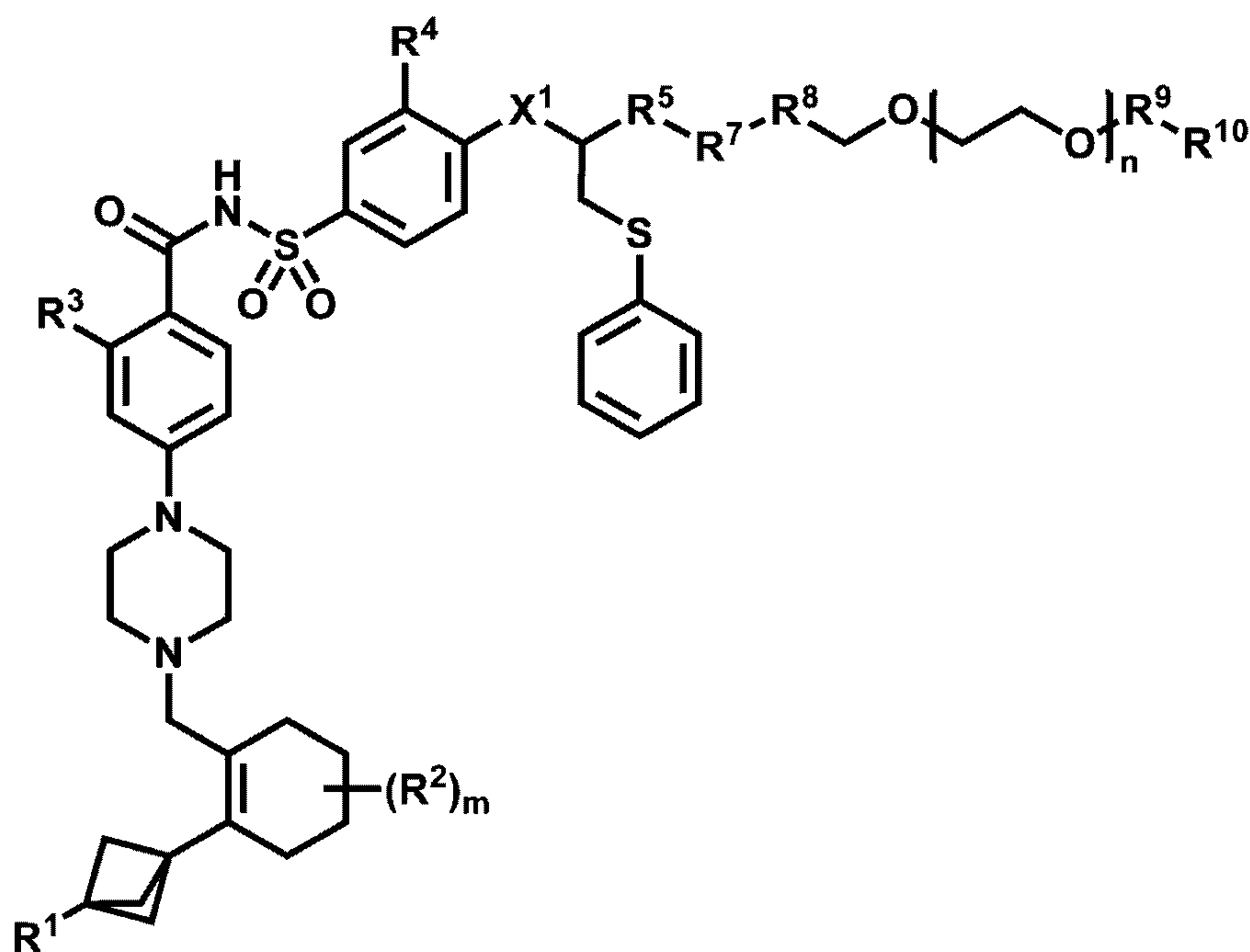
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：68 項 圖式數：7 共 139 頁

(54)名稱

BCL-2 蛋白抑制劑

(57)摘要

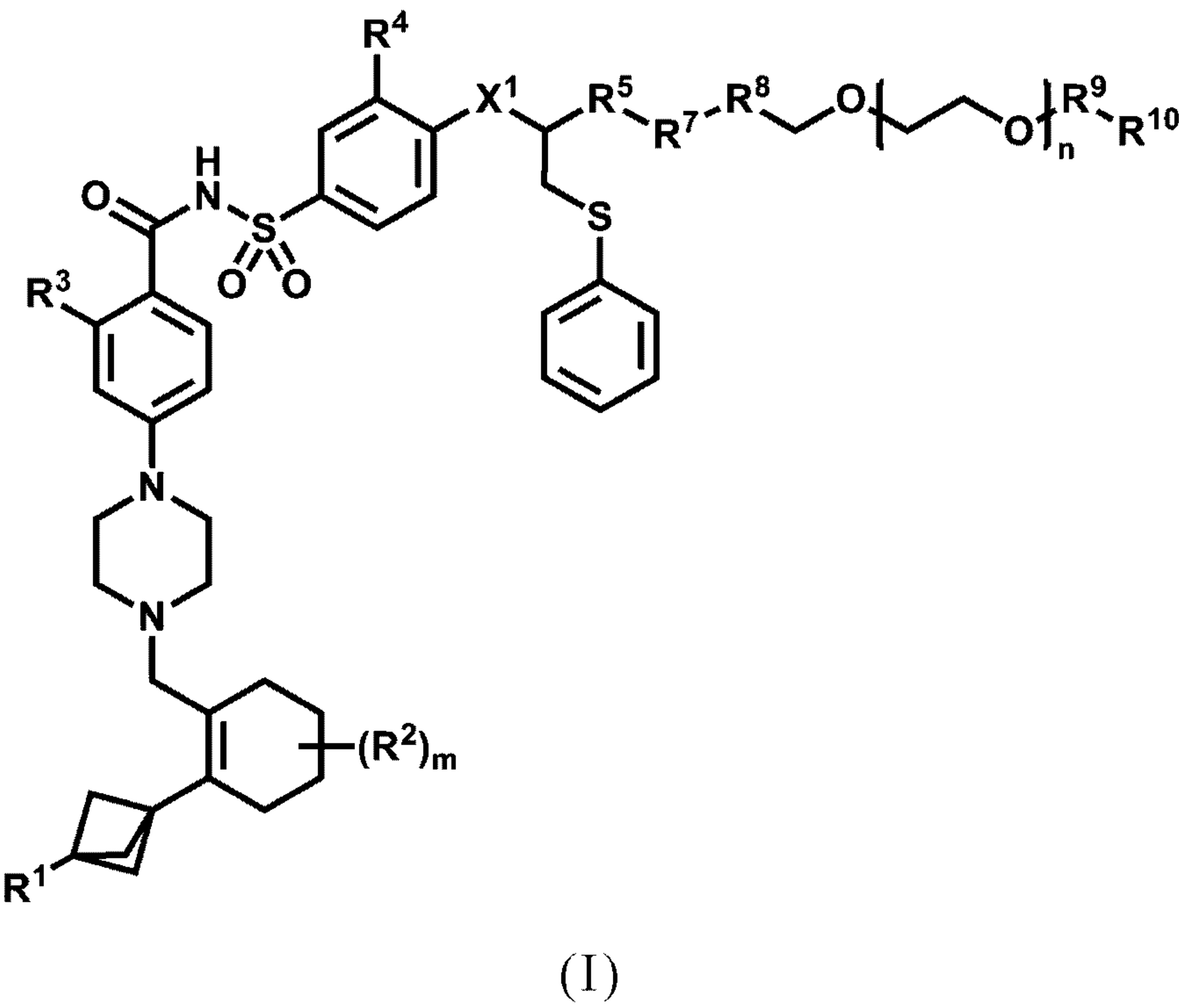
描述了各種 Bcl-2 蛋白抑制劑、以及使用其治療特徵為過度細胞增生之病況（諸如癌症及腫瘤）的方法。在各種實施例中，Bcl-2 蛋白抑制劑係下式(I)之化合物或醫藥上可接受之鹽，其中式(I)中之變項係定義於本文中。



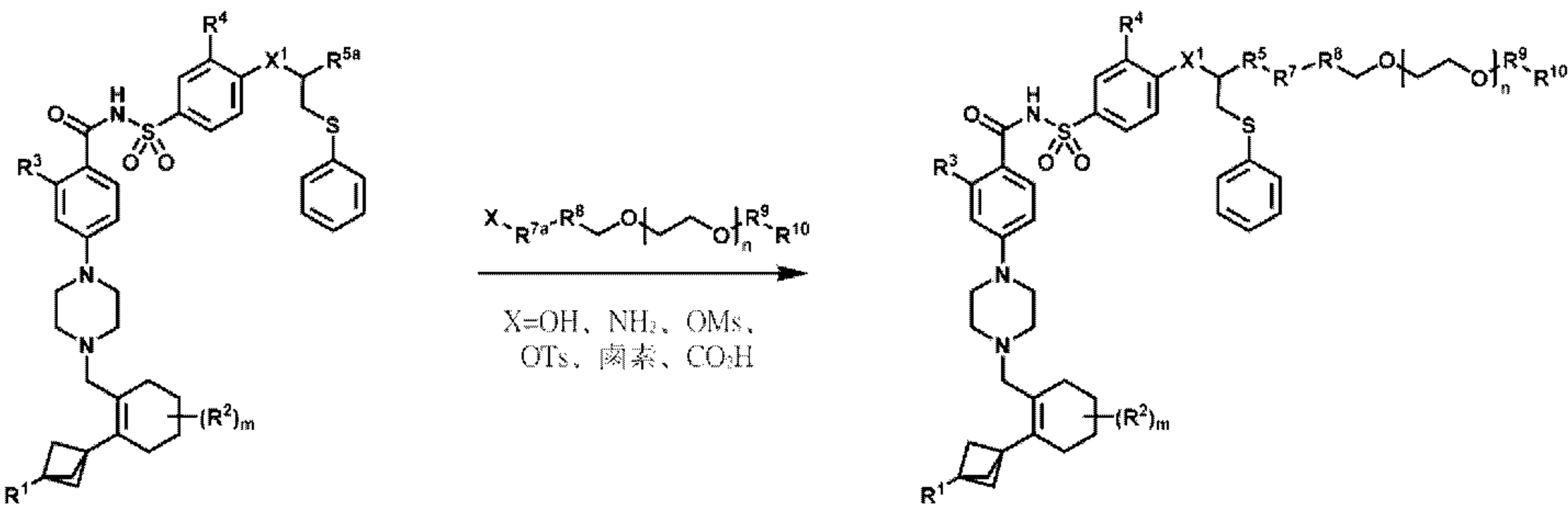
(I)

Various Bcl-2 protein inhibitors are described, along with methods of using them to treat conditions characterized by excessive cellular proliferation, such as cancer and tumors. In various embodiments the

Bcl-2 protein inhibitors are compounds or pharmaceutically acceptable salts of the following Formula (I), where the variables in Formula (I) are defined herein.

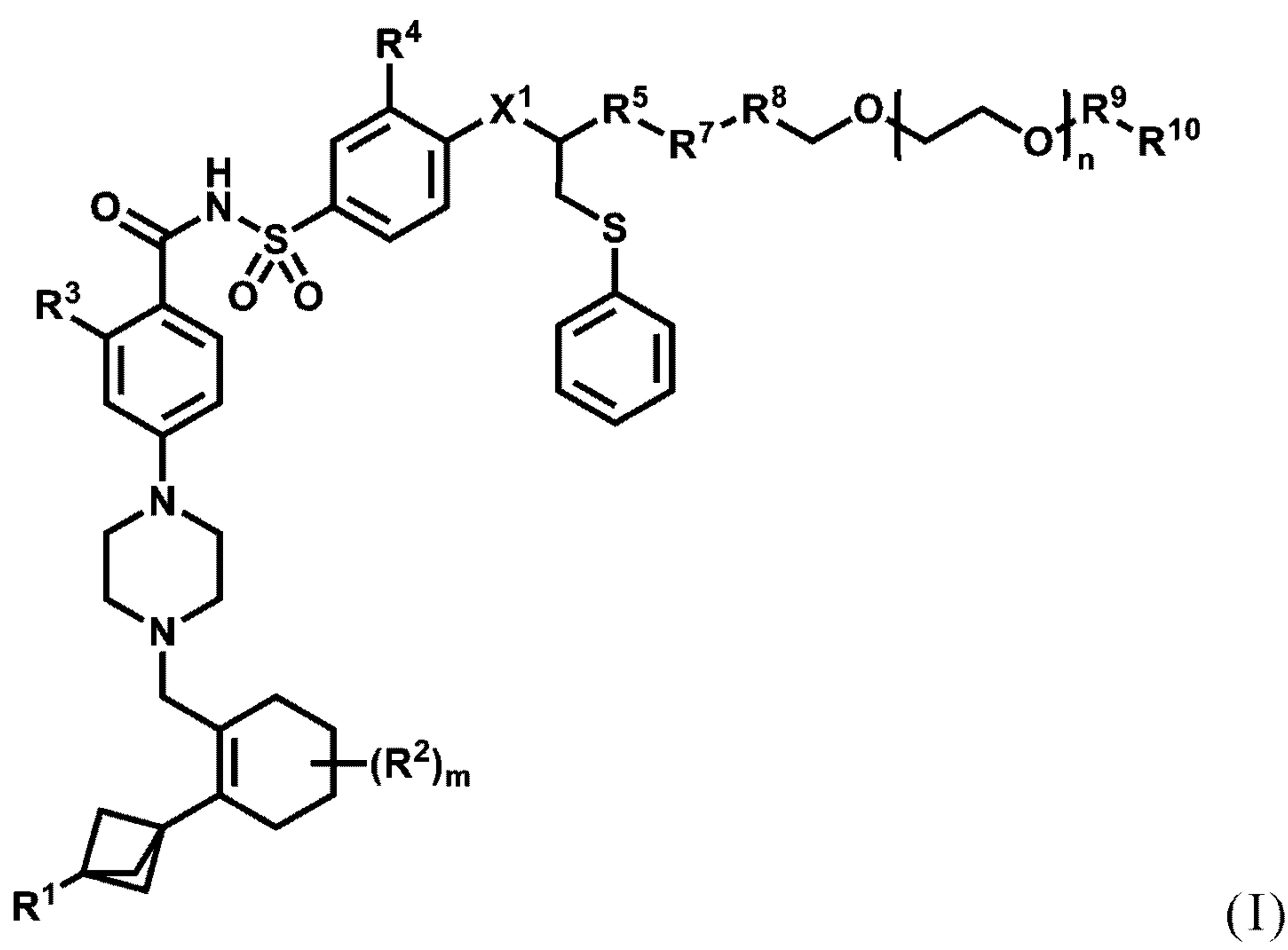


指定代表圖：



【圖1】

特徵化學式：





202116758

【發明摘要】

【中文發明名稱】

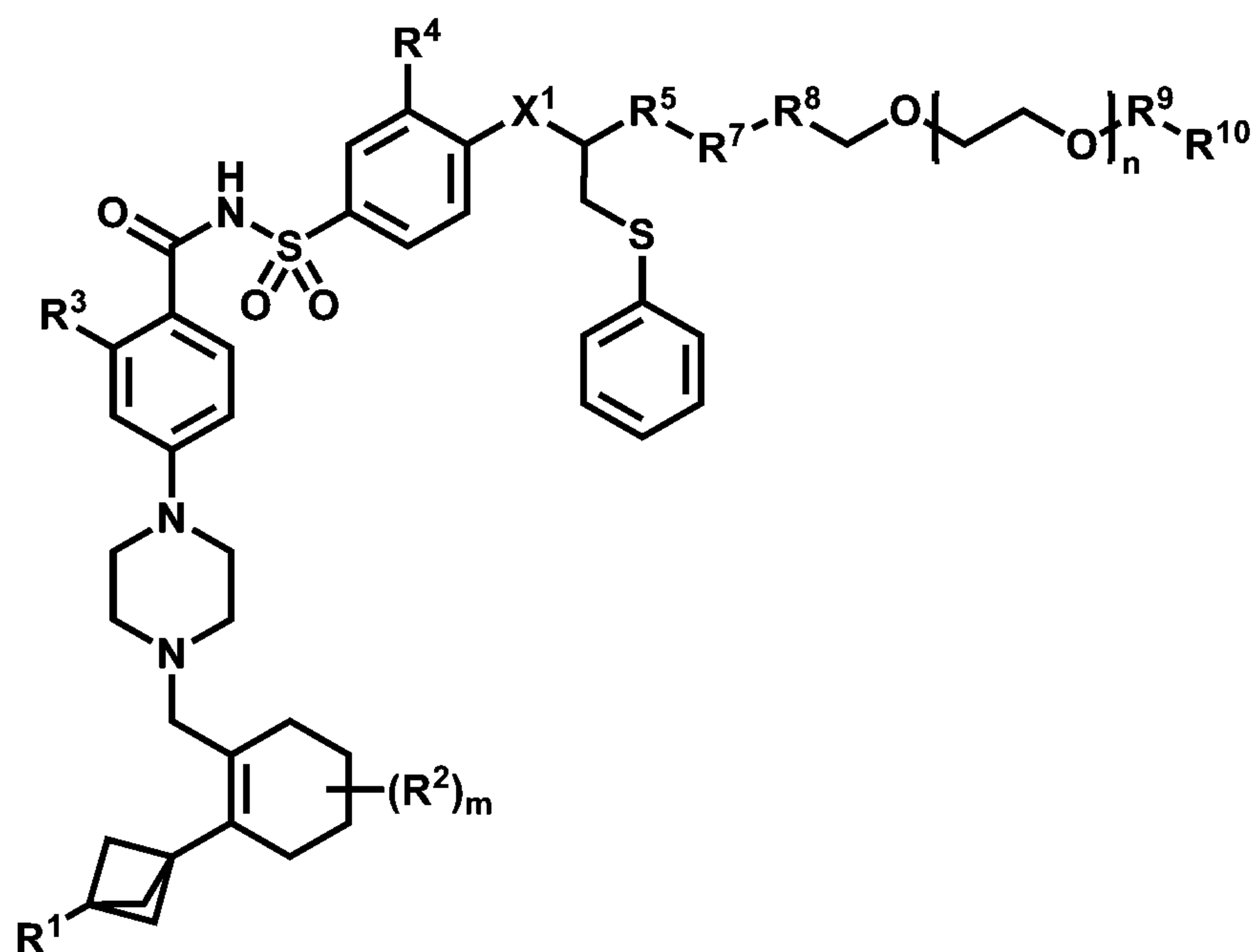
BCL-2蛋白抑制劑

【英文發明名稱】

BCL-2 PROTEIN INHIBITORS

【中文】

描述了各種Bcl-2蛋白抑制劑、以及使用其治療特徵為過度細胞增生之病況（諸如癌症及腫瘤）的方法。在各種實施例中，Bcl-2蛋白抑制劑係下式(I)之化合物或醫藥上可接受之鹽，其中式(I)中之變項係定義於本文中。

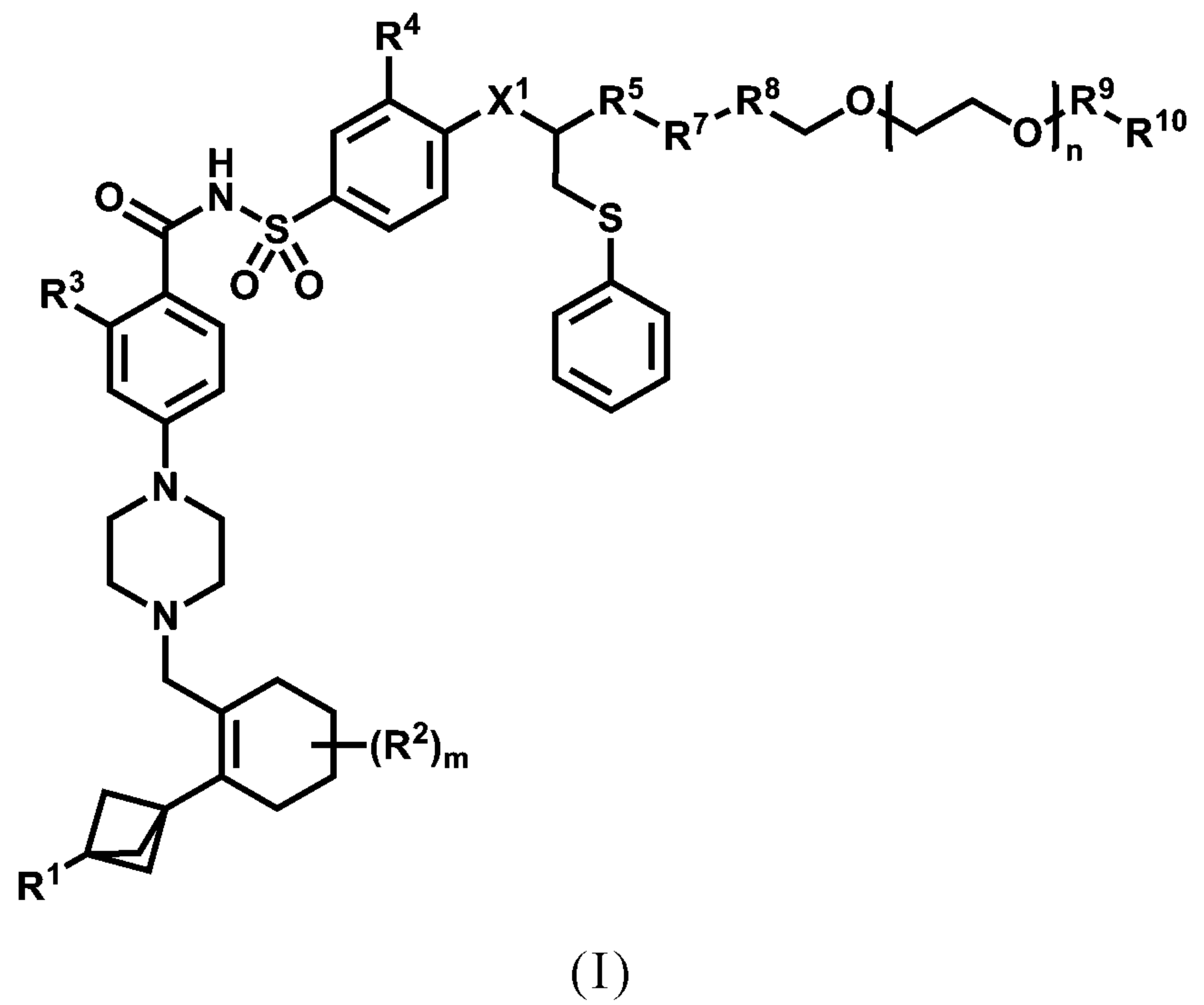


(I)

【英文】

Various Bcl-2 protein inhibitors are described, along with methods of using them to treat conditions characterized by excessive cellular proliferation, such as cancer and tumors. In various embodiments the

Bcl-2 protein inhibitors are compounds or pharmaceutically acceptable salts of the following Formula (I), where the variables in Formula (I) are defined herein.



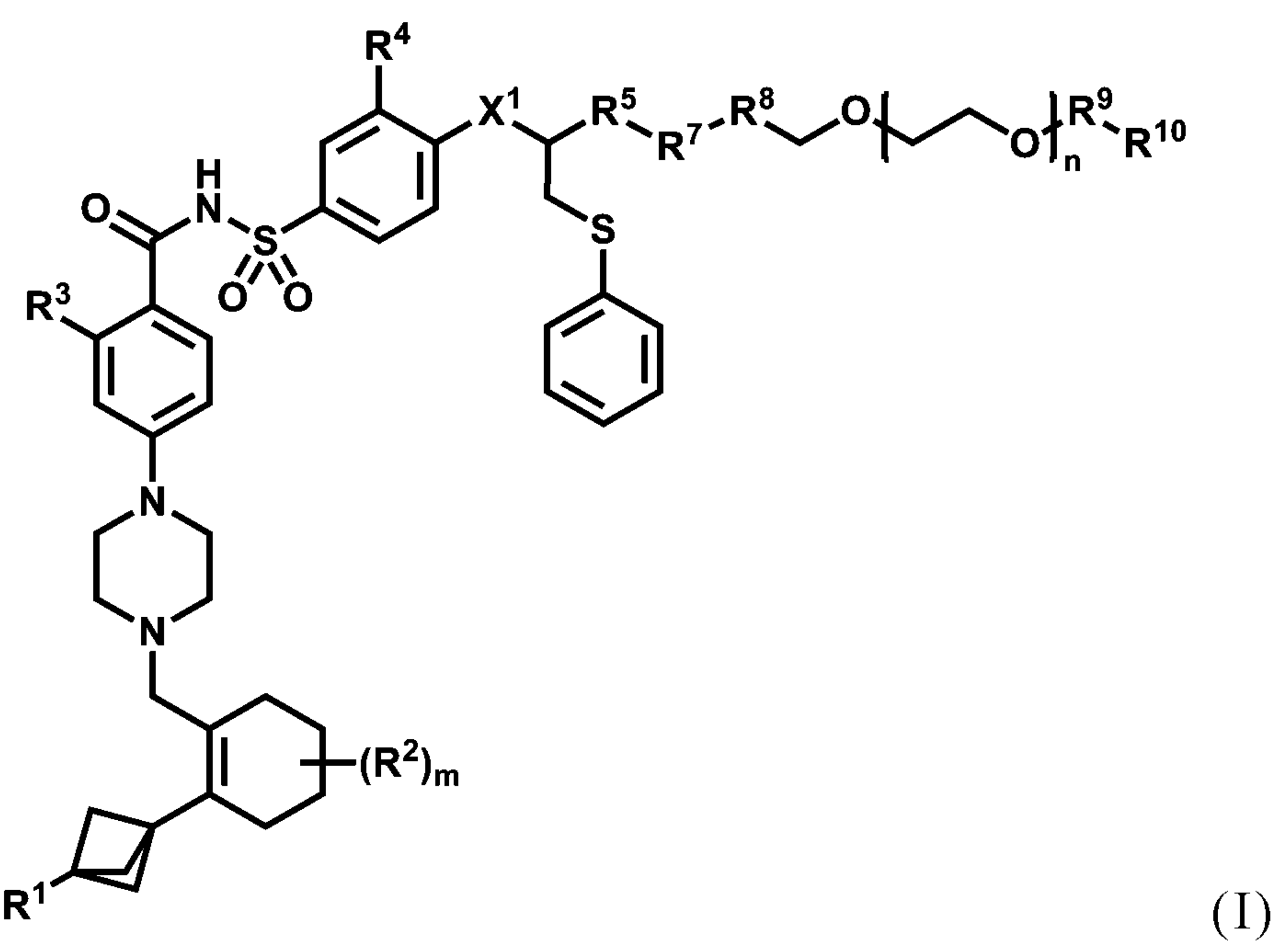
【指定代表圖】

圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】

BCL-2蛋白抑制劑

【英文發明名稱】

BCL-2 PROTEIN INHIBITORS

【技術領域】

【0001】 本申請案係關於抑制及/或降解Bcl-2家族之蛋白質以治療特徵為過度細胞增生之病況（諸如癌症及腫瘤）的化合物。

【先前技術】

【0002】 Bcl-2家族中之蛋白質含有Bcl-2同源性(BH)域及藉由調節粒線體外膜通透(mitochondrial outer membrane permeabilization, MOMP)調控細胞凋亡。Bcl-2家族之成員具有至多四個BH域，稱為BH1、BH2、BH3、及BH4。在抗凋亡的Bcl-2家族成員Bcl-2、Bcl-xL、Bcl-W、Mcl-1、及A1/Bfl-1中，所有四個域都是保守的。

【0003】 已評估許多抑制抗細胞凋亡Bcl-2蛋白的化合物之治療淋巴瘤及其他類型癌症的能力。在治療慢性淋巴球性白血病(CLL)的第I/II期臨床試驗中，已評估納維克拉斯（navitoclax，一種雙重Bcl-2/xL抑制劑）。然而，由於血小板減少症（一種抑制Bcl-xL的副作用）之發生，劑量限制降低了其在研究族群中的療效。

【0004】 維托拉斯(venetoclax)是FDA核准的首個Bcl-2抑制劑。其可以商品名VENCLEXTA商購自AbbVie Inc.。目前，其被認為是CLL或小淋巴球性淋巴瘤(SLL)患者的二線治療。

【0005】 FDA核准維托拉斯代表Bcl-2蛋白抑制劑開發的里程碑。

然而，仍需要抑制及/或降解Bcl-2家族之蛋白質的改良化合物。

【發明內容】

【0006】 各種實施例提供式(I)化合物及使用其之方法（如以下申請專利範圍中所概述）。

【圖式簡單說明】

【0007】

圖1繪示用於製備式(I)化合物之通用合成方案。

圖2繪示用於製備式(I)化合物之通用多步驟合成方案。

圖3繪示用於製備式(I)化合物之通用多步驟合成方案。

圖4繪示指示**實例2、4、5、6、9、及10**之化合物以100 nM濃度在MOLT-4細胞中誘導Bcl-xL降解的結果。

圖5繪示指示**實例2、4、5、6、9、及10**之化合物以100 nM濃度在MOLT-4細胞中誘導Bcl-xL降解的結果。

圖6繪示指示**實例2及3**之化合物可以劑量依賴性方式在MOLM-13細胞中誘導Bcl-xL降解的結果。

圖7繪示指示在MOLM-13細胞中由**實例2、3、及4**之化合物所誘導之Bcl-xL降解可受到蛋白酶體抑制劑MG132抑制的結果。

【實施方式】

相關申請案之交互參照

【0008】 本申請案主張2019年7月10日提出申請之美國臨時專利申請案序號第62/872,593號之優先權，該申請案以引用方式全文併入本文中。

【0009】 Bcl-2是計畫性細胞死亡（細胞凋亡）的一種關鍵調控劑。

Bcl-2屬於B細胞淋巴瘤2 (BCL-2)蛋白質家族，該蛋白質家族包括促細胞凋亡蛋白質（pro-apoptotic protein，諸如Bak、Bax、Bim、Bid、tBid、Bad、Bik、PUMA、Bnip-1、Hrk、Bmf、及Noxa）及抗細胞凋亡蛋白質（anti-apoptotic protein，諸如Bcl-2、Bcl-X_L、Bcl-W、Mcl-1、及Bcl-2A1）兩者。例如，在正常條件下，Bcl-2部分藉由預防Bak及Bax活化而抑制細胞凋亡。內在細胞凋亡途徑的活化（例如，藉由細胞應力）會抑制Bcl-2，從而活化Bak及Bax。這些蛋白質會促進粒線體外膜通透，從而釋放細胞色素c及Smac。這會引發凋亡蛋白酶傳訊路徑(caspase signaling pathway)，最終導致細胞死亡。Bcl-2的失調會導致細胞死亡促進蛋白質的螯合(sequestration)，從而逃避細胞凋亡。此過程有助於惡性疾病(malignancy)，並在其他不利條件（諸如在病毒感染期間）下促進細胞存活。抑制Bcl-2（例如，藉由降解Bcl-2蛋白及/或藉由抑制結合）會干擾促細胞凋亡蛋白質之螯合，從而恢復促細胞凋亡傳訊，並促使受損細胞經歷計畫性細胞死亡。因此，抑制Bcl-2家族中的蛋白質（例如，藉由抑制及/或降解Bcl-2蛋白及/或Bcl-X_L蛋白）具有改善或治療癌症及腫瘤的潛力。

定義

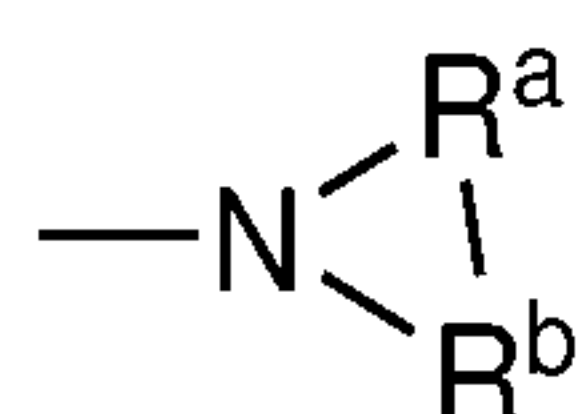
【0010】 除非另外定義，否則本文中所使用之所有技術及科學用語具有與所屬技術領域中具有通常知識者所共同理解的相同含義。除非另有說明，本文所引用之所有專利、申請案、公開申請案、及其他出版物之全文均以引用之方式併入本文中。若在本文中之用語具有複數個定義，除非另有說明，否則以此節之定義為主。

【0011】 每當基團經描述為「可選地經取代的(optionally

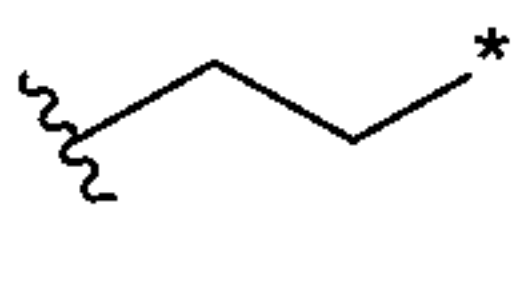
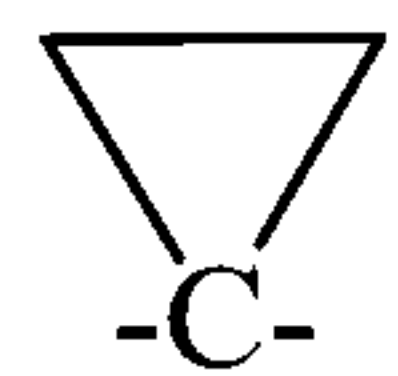
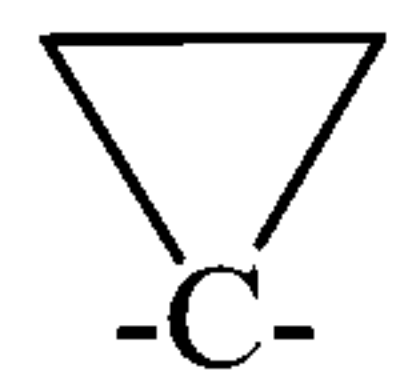
substituted)」時，即該基團可以係未經取代的或係經一或多個指示的取代基取代的。同樣，當基團經描述為「未經取代或經取代(unsubstituted or substituted)的」時，若經取代，則該（多個）取代基可選自一或多個指示的取代基。如果沒有指示取代基，則代表所指示之「可選地經取代(optionally substituted)」或「經取代(substituted)」基團可經一或多個個別地且獨立地選自下列之基團所取代：烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、芳基(烷基)、環烷基(烷基)、雜芳基(烷基)、雜環基(烷基)、羥基、烷氧基、醯基、氰基、鹵素、硫羰基、O-胺甲醯基、N-胺甲醯基、O-胺硫甲醯基、N-胺硫甲醯基、C-醯胺基、N-醯胺基、S-磺醯胺基、N-磺醯胺基、C-羧基、O-羧基、硝基、次磺醯基(sulfenyl)、亞磺醯基、磺醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、胺基、經單取代胺基、經二取代胺基、經單取代胺(烷基)、及經二取代胺(烷基)。

【0012】如本文中所使用，「C_a至C_b」中之「a」及「b」係整數，其係指基團中之碳原子數目。所指示的基團可包括性(inclusive)的含有「a」至「b」個碳原子。因此，「C₁至C₄烷基」係指所有具有1至4個碳之烷基，亦即CH₃-、CH₃CH₂-、CH₃CH₂CH₂-、(CH₃)₂CH-、CH₃CH₂CH₂CH₂-、CH₃CH₂CH(CH₃)-、及(CH₃)₃C-。如果未指定「a」及「b」，則假定此等定義中描述之最寬範圍。

【0013】如果將兩個「R」基團描述為「一起(taken together)」，則該等R基團及其等所附接之原子可形成環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、或雜環。例如但不限於，如果將NR^aR^b基團之R^a及R^b描述為「一起」，則代表其等係彼此共價鍵結以形成環：



【0014】如本文中所使用，用語「烷基(alkyl)」係指完全飽和之脂族烴基。烷基部份可為支鏈或直鏈。支鏈烷基之實例包括但不限於異丙基、二級丁基、三級丁基、及類似者。直鏈烷基之實例包括但不限於甲基、乙基、正丙基、正丁基、正戊基、正己基、正庚基、及類似者。烷基可具有1至30個碳原子（每當出現於本文中時，諸如「1至30」之數值範圍係指該給定範圍內之各個整數；例如，「1至30個碳原子」意謂烷基可由1個碳原子、2個碳原子、3個碳原子等，至多且包括30個碳原子組成，但當前定義亦涵蓋未指定數值範圍情況下出現之用語「烷基」）。烷基亦可係具有1至12個碳原子之中等大小烷基。烷基亦可係具有1至6個碳原子之低級烷基。烷基可係經取代的或未經取代的。

【0015】如本文中所使用，用語「伸烷基(alkylene)」係指二價完全飽和之直鏈脂族烴基。伸烷基之實例包括但不限於亞甲基、伸乙基、伸丙基、伸丁基、伸戊基、伸己基、伸庚基、及伸辛基。伸烷基可由  代表，後面接著碳原子數目，然後再接著「*」。例如， 代表伸乙基。伸烷基可具有1至30個碳原子（每當出現於本文中時，諸如「1至30」之數值範圍係指該給定範圍內之各個整數；例如，「1至30個碳原子」意謂烷基可由1個碳原子、2個碳原子、3個碳原子等，至多且包括30個碳原子組成，但當前定義亦涵蓋未指定數值範圍情況下出現之用語「伸烷基」）。伸烷基亦可係具有1至12個碳原子之中等大小烷基。伸烷基亦可係具有1至4個碳原子之低級烷基。伸烷基可係經取代的或未經取代的。例如，低級伸烷基可藉由置換該低級伸烷基之一或多個氫及/或藉由用  單環環烷基（例如，）取代同一個碳上的兩個氫來取代。

【0016】本文中所使用之用語「烯基(alkenyl)」係指含有（多個）

碳雙鍵之2至20個碳原子的單價直鏈或支鏈基團，包括但不限於1-丙烯基、2-丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、及類似者。烯基可係未經取代的或經取代的。

【0017】 本文中所使用之用語「炔基(alkynyl)」係指含有（多個）碳三鍵之2至20個碳原子的單價直鏈或支鏈基團，包括但不限於1-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、及類似者。炔基可係未經取代的或經取代的。

【0018】 如本文中所使用，「環烷基(cycloalkyl)」係指完全飽和（無雙鍵或三鍵）單環或多環（諸如雙環）烴環系統。當由二或更多個環構成時，環可以稠合、架橋或螺形方式接合在一起。如本文中所使用，用語「稠合(fused)」係指共用二個原子及一個鍵結的二個環。如本文中所使用，用語「架橋環烷基(bridged cycloalkyl)」係指其中環烷基含有連接非相鄰原子的一或多個原子的鍵聯的化合物。如本文中所使用，用語「螺(spiro)」係指兩個環共用一個原子且該兩個環非以架橋接合。環烷基可在一（或多個）環中含有3至30個原子，在一（或多個）環中含有3至20個原子，在一（或多個）環中含有3至10個原子，在一（或多個）環中含有3至8個原子，或在一（或多個）環中含有3至6個原子。環烷基可係未經取代的或經取代的。單環烷基之實例包括但絕不限於環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、及環辛基。稠合環烷基之實例係十氫萘基、十二氫-1H-丙烯合萘基、及十四氫蒽基；架橋環烷基之實例係雙環[1.1.1]戊基、金剛烷基、及降莖烷基(norbornanyl)；而螺環烷基之實例包括螺[3.3]庚烷及螺[4.5]癸烷。

【0019】 如本文中所使用，「環烯基(cycloalkenyl)」係指在至少一個環中含有一或多個雙鍵之單環或多環（諸如雙環）烴環系統；但是，若

存在多於一個，則雙鍵不能在所有環中形成完全離域的 π -電子系統（否則該基團將如本文中所定義為「芳基」）。例如，環烯基可在（多個）環中含有3至10個原子、在（多個）環中含有3至8個原子、或在（多個）環中含有3至6個原子。當包含二或更多個環時，環可用稠合、架橋或螺合方式連接在一起。環烯基可係未經取代的或經取代的。

【0020】 如本文中所使用，「芳基(aryl)」係指碳環（全碳）單環或多環（諸如雙環）芳環系統（包括兩個碳環共用化學鍵之稠合環系統），其在所有環中具有完全離域的 π -電子系統。芳基中的碳原子數目可有所變化。例如，芳基可係 C_6 - C_{14} 芳基、 C_6 - C_{10} 芳基、或 C_6 芳基。芳基的實例包括但不限於苯、萘、及蒽。芳基可係經取代的或未經取代的。

【0021】 如本文中所使用，「雜芳基(heteroaryl)」係指單環或多環（諸如雙環）芳環系統（具有完全離域的 π -電子系統之環系統），其含有一或多個雜原子（例如，1、2、或3個雜原子），亦即除碳之外的元素，包括但不限於氮、氧、及硫。雜芳基之（多個）環中的原子數目可有所變化。例如，雜芳基可在（多個）環中含有4至14個原子，在（多個）環中含有5至10個原子，或在（多個）環中含有5至6個原子，諸如九個碳原子及一個雜原子；八個碳原子及兩個雜原子；七個碳原子及三個雜原子；八個碳原子及一個雜原子；七個碳原子及兩個雜原子；六個碳原子及三個雜原子；五個碳原子及四個雜原子；五個碳原子及一個雜原子；四個碳原子及兩個雜原子；三個碳原子及三個雜原子；四個碳原子及一個雜原子；三個碳原子及兩個雜原子；或兩個碳原子及三個雜原子。此外，用語「雜芳基(heteroaryl)」包括稠合環系統，其中兩個環（諸如至少一個芳基環及至少一個雜芳基環或至少兩個雜芳基環）共用至少一個化學鍵。雜芳基環

之實例包括但不限於呋喃、呋咕、噻吩、苯并噻吩、呋咩、吡咯、𠵼唑、
 苯并𠵼唑、1,2,3-𠵼二唑、1,2,4-𠵼二唑、噻唑、1,2,3-噻二唑、1,2,4-噻二
 唑、苯并噻唑、咪唑、苯并咪唑、𠵼哌、𠵼唑、吡唑、苯并吡唑、異𠵼
 唑、苯并異𠵼唑、異噻唑、三唑、苯并三唑、噻二唑、四唑、吡啶、嗒
 咩、嘍啶、吡咩、𠵼哌、蝶啶、喹啉、異喹啉、喹唑啉、喹𠵼啉、𠵼啉、
 及三咩。雜芳基可係經取代的或未經取代的。

【0022】如本文中所使用，「雜環基(heterocyclyl)」或「雜脂環基(heteroalicyclyl)」係指三、四、五、六、七、八、九、十到至多18員單環、雙環、及三環環系統，其中碳原子與1至5個雜原子一起構成該環系統。雜環可以可選地含有一或多個以這種方式定位之不飽和鍵，然而，完全離域的 π 電子系統不會發生在所有環中。(多個)雜原子係除碳以外的元素，包括但不限於氧、硫、及氮。雜環可進一步含有一或多個羰基或硫羰基官能性，以使定義包括側氧基系統及硫基系統，諸如內醯胺、內酯、環狀醯亞胺、環狀硫醯亞胺、及環狀胺甲酸酯。當由二或更多個環構成時，環可以稠合、架橋或螺形方式接合在一起。如本文中所使用，用語「稠合(fused)」係指共用二個原子及一個鍵結的二個環。如本文中所使用，用語「架橋雜環基(bridged heterocyclyl)」或「架橋雜脂環基(bridged heteroalicyclyl)」係指其中雜環基或雜脂環基含有連接非相鄰原子之一或多個原子的鍵聯之化合物。如本文中所使用，用語「螺(spiro)」係指兩個環共用一個原子且該兩個環非以架橋接合。雜環基及雜脂環基可以在(多個)環中含有3至30個原子、在(多個)環中含有3至20個原子、在(多個)環中含有3至10個原子、在(多個)環中含有3至8個原子、在(多個)環中含有3至6個原子。例如，五個碳原子及一個雜原子；四個碳原子

及兩個雜原子；三個碳原子及三個雜原子；四個碳原子及一個雜原子；三個碳原子及兩個雜原子；兩個碳原子及三個雜原子；一個碳原子及四個雜原子；三個碳原子及一個雜原子；或兩個碳原子及一個雜原子。此外，雜脂環中之任何氮可為四級銨化的。雜環基或雜脂環基團可係未經取代的或經取代的。此類「雜環基(heterocyclyl)」或「雜脂環基(heteroalicyclyl)」之實例包括但不限於1,3-戴奧辛、1,3-二呋烷、1,4-二呋烷、1,2-二氧雜環戊烷、1,3-二氧雜環戊烷、1,4-二氧雜環戊烷-1,3-氧硫雜環己二烯、1,4-氧硫雜環己二烯(1,4-oxathiin)、1,3-氧雜硫雜環戊烷、1,3-二硫雜環戊二烯(1,3-dithiole)、1,3-二硫雜環戊烷、1,4-氧硫雜環己烷(1,4-oxathiane)、四氫-1,4-噻吡、2H-1,2-呋吡、馬來醯亞胺、琥珀醯亞胺、巴比妥酸、硫巴比妥酸、二氧嘧啶、乙內醯脲、二氫尿嘧啶、三呋烷、六氫-1,3,5-三吡、咪唑啉、咪唑啶、異呋唑啉、異呋唑啶、呋唑啉、呋唑啶、呋唑啶酮、噻唑啉、噻唑啶、嗎啉、環氧乙烷、哌啶N-氧化物、哌啶、哌吡、吡咯啶、吡環庚烷、吡咯啶酮、吡咯啶二酮、4-哌啶酮、吡唑啉、吡唑啶、2-氧吡咯啶、四氫吡喃、4H-吡喃、四氫噻喃、硫嗎啉、硫嗎啉亞砷、硫嗎啉砷、及其苯并稠合類似物（例如，苯并咪唑啶酮、四氫喹啉、及/或3,4-亞甲基二氧基苯基）。螺雜環基之實例包括2-氮螺[3.3]庚烷、2-氧螺[3.3]庚烷、2-氧-6-氮螺[3.3]庚烷、2,6-二氮螺[3.3]庚烷、2-氧螺[3.4]辛烷、及2-氮螺[3.4]辛烷。

【0023】如本文中所使用，「芳烷基(aralkyl)」及「芳基(烷基)(aryl(alkyl))」係指經由低級伸烷基連接作為取代基之芳基。芳烷基之低級伸烷基及芳基可係經取代的或未經取代的。實例包括但不限於苄基、2-苯基烷基、3-苯基烷基、及萘基烷基。

【0024】如本文中所使用，「雜芳烷基(heteroaralkyl)」及「雜芳基(烷基) (heteroaryl(alkyl))」係指經由低級伸烷基連接作為取代基之雜芳基。雜芳烷基之低級伸烷基及雜芳基可係經取代的或未經取代的。實例包括但不限於2-噻吩基烷基、3-噻吩基烷基、呋喃基烷基、噻吩基烷基、吡咯基烷基、吡啶基烷基、異𠵼唑基烷基、及咪唑基烷基、及其苯并稠合類似物。

【0025】「雜脂環基(烷基) (heteroalicyclyl(alkyl))」及「雜環基(烷基) (heterocyclyl(alkyl))」係指經由低級伸烷基連接作為取代基之雜環基或雜脂環基。(雜脂環基)烷基之低級伸烷基及雜環基可係經取代的或未經取代的。實例包括但不限於四氫-2H-哌喃-4-基(甲基)、哌啶-4-基(乙基)、哌啶-4-基(丙基)、四氫-2H-噻喃-4-基(甲基)及1,3-噻嗪-4-基(甲基)(1,3-thiazinan-4-yl(methyl))。

【0026】如本文中所使用，用語「羥基(hydroxy)」係指-OH基團。

【0027】如本文中所使用，「烷氧基(alkoxy)」係指式-OR，其中R係本文中所定義之烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、環烷基(烷基)、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)、或雜環基(烷基)。烷氧基之非限制性列表係甲氧基、乙氧基、正丙氧基、1-甲基乙氧基(異丙氧基)、正丁氧基、異丁氧基、二級丁氧基、三級丁氧基、苯氧基、及苄醯氧基。烷氧基可係經取代的或未經取代的。

【0028】如本文中所使用，「醯基(acyl)」係指經由羰基連接作為取代基之氫、烷基、烯基、炔基、芳基、雜芳基、雜環基、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)、及雜環基(烷基)。實例包括甲醯基、乙醯基、丙醯基、苄醯基、及丙烯醯基。醯基可係經取代的或未經取代的。

【0029】 「氰基(cyano)」係指「-CN」基團。

【0030】 如本文中所使用之用語「鹵素原子(halogen atom)」或「鹵素(halogen)」意指元素周期表第7欄之任一種放射穩定原子，諸如氟、氯、溴、及碘。

【0031】 「硫羰基(thiocarbonyl)」係指「-C(=S)R」基團，其中R可與關於O-羰基所定義者相同。硫羰基可係經取代的或未經取代的。

【0032】 「O-胺甲醯基(O-carbamyl)」係指「-OC(=O)N(R_AR_B)」基團，其中R_A及R_B可獨立地係氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、環烷基(烷基)、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)、或雜環基(烷基)。O-胺甲醯基可係經取代的或未經取代的。

【0033】 「N-胺甲醯基(N-carbamyl)」係指「ROC(=O)N(R_A)-」基團，其中R及R_A可獨立地係氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、環烷基(烷基)、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)、或雜環基(烷基)。N-胺甲醯基可係經取代的或未經取代的。

【0034】 「O-硫胺甲醯基(O-thiocarbamyl)」係指「-OC(=S)-N(R_AR_B)」基團，其中R_A及R_B可獨立地係氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、環烷基(烷基)、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)、或雜環基(烷基)。O-硫胺甲醯基可係經取代的或未經取代的。

【0035】 「N-硫胺甲醯基(N-thiocarbamyl)」係指「ROC(=S)N(R_A)-」基團，其中R及R_A可獨立地係氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、環烷基(烷基)、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)、或雜環基(烷基)。N-硫胺甲醯基可係經取代的或未經取代的。

【0036】 「C-醯胺基(C-amido)」係指「 $-C(=O)N(R_A R_B)$ 」基團，其中 R_A 及 R_B 可獨立地係氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、環烷基(烷基)、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)、或雜環基(烷基)。C-醯胺基可係經取代的或未經取代的。

【0037】 「N-醯胺基(N-amido)」係指「 $RC(=O)N(R_A)-$ 」基團，其中R及 R_A 可獨立地係氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、環烷基(烷基)、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)、或雜環基(烷基)。N-醯胺基可係經取代的或未經取代的。

【0038】 「S-磺醯胺基(S-sulfonamido)」係指「 $-SO_2N(R_A R_B)$ 」基團，其中 R_A 及 R_B 可獨立地係氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、環烷基(烷基)、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)、或雜環基(烷基)。S-磺醯胺基可係經取代的或未經取代的。

【0039】 「N-磺醯胺基(N-sulfonamido)」係指「 $RSO_2N(R_A)-$ 」基團，其中R及 R_A 可獨立地係氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、環烷基(烷基)、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)、或雜環基(烷基)。N-磺醯胺基可係經取代的或未經取代的。

【0040】 「O-羧基(O-carboxy)」基團係指「 $RC(=O)O-$ 」基團，其中R可係氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、環烷基(烷基)、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)、或雜環基(烷基)，如本文所定義。O-羧基可係經取代的或未經取代的。

【0041】 用語「酯(ester)」及「C-羧基(C-carboxy)」係指「 $-C(=O)OR$ 」基團，其中R可與關於O-羧基所定義者相同。酯及C-羧基可係經取代的或未經取代的。

【0042】 「硝基(nitro)」係指「 $-\text{NO}_2$ 」基團。

【0043】 「次磺醯基(sulfenyl)」基團係指「 $-\text{SR}$ 」基團，其中R可係氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、環烷基(烷基)、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)、或雜環基(烷基)。次磺醯基可係經取代的或未經取代的。

【0044】 「亞磺醯基(sulfinyl)」基團係指「 $-\text{S}(=\text{O})-\text{R}$ 」基團，其中R可係與關於次磺醯基所定義者相同。亞磺醯基可係經取代的或未經取代的。

【0045】 「磺醯基(sulfonyl)」係指「 SO_2R 」基團，其中R可與關於次磺醯基所定義者相同。磺醯基可係經取代的或未經取代的。

【0046】 如本文中所使用，「鹵烷基(haloalky)」係指其中一或多個氫原子係經鹵素置換的烷基（例如，單鹵烷基、二鹵烷基、三鹵烷基、及多鹵烷基）。此類基團包括但不限於氯甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、1-氯-2-氟甲基、2-氟異丁基、及五氟乙基。鹵烷基可係經取代的或未經取代的。

【0047】 如本文中所使用，「鹵烷氧基(haloalkoxy)」係指其中一或多個氫原子係經鹵素置換的烷氧基（例如，單鹵烷氧基、二鹵烷氧基、及三鹵烷氧基）。此類基團包括但不限於氯甲氧基、氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、1-氯-2-氟甲氧基、及2-氟異丁氧基。鹵烷氧基可係經取代的或未經取代的。

【0048】 本文中所使用之用語「胺基(amino)」及「未經取代胺基(unsubstituted amino)」係指 $-\text{NH}_2$ 基團。

【0049】 「經單取代的胺(mono-substituted amine)」基團係指「-

NHR_A」基團，其中R_A可係烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、環烷基(烷基)、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)、或雜環基(烷基)，如本文中所定義。R_A可係經取代的或未經取代的。經單取代胺基團可例如包括單烷基胺基團、單-C₁-C₆烷基胺基團、單芳基胺基團、單-C₆-C₁₀芳基胺基團、及類似者。經單取代胺基團之實例包括但不限於-NH(甲基)、-NH(苯基)、及類似者。

【0050】 「經二取代的胺(di-substituted amine)」基團係指「-NR_AR_B」基團，其中R_A及R_B可獨立地係烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、環烷基(烷基)、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)、或雜環基(烷基)，如本文中所定義。R_A及R_B可獨立地係經取代的或未經取代的。經二取代胺基團可例如包括二烷基胺基團、二-C₁-C₆烷基胺基團、二芳基胺基團、二-C₆-C₁₀芳基胺基團、及類似者。經二取代胺基團之實例包括但不限於-N(甲基)₂、-N(苯基)(甲基)、-N(乙基)(甲基)、及類似者。

【0051】 如本文中所使用，「經單取代胺(烷基)(mono-substituted amine(alkyl))」係指經由低級伸烷基連接作為取代基之經單取代胺（如本文中所提供）。經單取代胺(烷基)可係經取代的或未經取代的。經單取代胺(烷基)可例如包括單烷基胺(烷基)基團、單C₁-C₆烷基胺(C₁-C₆烷基)基團、單芳基胺(烷基)基團、單C₆-C₁₀芳基胺(C₁-C₆烷基)基團、及類似者。經單取代胺(胺基)基團之實例包括但不限於-CH₂NH(甲基)、-CH₂NH(苯基)、-CH₂CH₂NH(甲基)、-CH₂CH₂NH(苯基)、及類似者。

【0052】 如本文中所使用，「經二取代胺(烷基)(di-substituted amine(alkyl))」係指經由低級伸烷基連接作為取代基之經二取代胺（如本

文中所提供)。經二取代胺(烷基)可係經取代的或未經取代的。經二取代胺(烷基)基團可例如包括二烷基胺(烷基)基團、二C₁-C₆烷基胺(C₁-C₆烷基)基團、二芳基胺(烷基)基團、二C₆-C₁₀芳基胺(C₁-C₆烷基)基團、及類似者。經二取代胺(烷基)之實例包括但不限於-CH₂N(甲基)₂、-CH₂N(苯基)(甲基)、-NCH₂(乙基)(甲基)、-CH₂CH₂N(甲基)₂、-CH₂CH₂N(苯基)(甲基)、-NCH₂CH₂(乙基)(甲基)、及類似者。

【0053】 如果未指定取代基的數目(例如, 鹵烷基), 則可能存在一或多個取代基。例如, 「鹵烷基(haloalkyl)」可包括一或多個相同或不同的鹵素。作為另一個實例, 「C₁-C₃烷氧基苯基(C₁-C₃ alkoxyphenyl)」可包括一或多個相同或不同之含有一、二、或三個原子的烷氧基。

【0054】 如本文中所使用, 基表示具有單個未成對電子之物種, 使得含有該基之物種可共價鍵結至另一種物種。因此, 在此上下文中, 基不一定是自由基。相反地, 基表示較大分子之特定部分。用語「基(radical)」可與用語「基團(group)」互換使用。

【0055】 用語「醫藥上可接受之鹽(pharmaceutically acceptable salt)」係指不會對其所投予至之生物體造成顯著刺激且不會使化合物之生物活性及性質無效化的化合物之鹽。在一些實施例中, 鹽係化合物之酸加成鹽。醫藥鹽可藉由使化合物與無機酸反應而獲得, 無機酸諸如氫鹵酸(例如, 氫氯酸或氫溴酸)、硫酸、硝酸、及磷酸(諸如2,3-二羥丙基磷酸二氫鹽)。醫藥鹽亦可藉由使化合物與有機酸反應而獲得, 有機酸諸如脂族或芳族羧酸或磺酸, 例如甲酸、乙酸、琥珀酸、乳酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、抗壞血酸、菸鹼酸、甲磺酸、乙磺酸、對甲苯磺酸、三氟乙酸、苯甲酸、水楊酸、2-側氧戊二酸或萘磺酸。醫藥鹽亦可藉由使化合物

與鹼反應以形成鹽而獲得，鹽諸如胺鹽、鹼金屬鹽（諸如鈉鹽、鉀鹽、或鋰鹽）、鹼土金屬鹽（諸如鈣或鎂鹽）、碳酸鹽、碳酸氫鹽、有機鹼（諸如二環己基胺、N-甲基-D-還原葡萄糖胺、參(羥甲基)甲基胺、C₁-C₇烷基胺、環己基胺、三乙醇胺、乙二胺）之鹽、及與胺基酸（諸如精胺酸及離胺酸）之鹽。針對式(I)化合物，所屬技術領域中具有通常知識者理解，當鹽係藉由基於氮之基團（例如，NH₂）的質子化而形成時，基於氮之基團可與正電荷締合（例如，NH₂可變成NH₃⁺）並且該正電荷可由帶負電荷之相對離子（諸如Cl⁻）來平衡。

【0056】用語「Bcl蛋白抑制(Bcl protein inhibition)」及類似用語係指抑制Bcl蛋白的活性或功能，例如藉由降解Bcl蛋白、及/或藉由抑制抗細胞凋亡Bcl蛋白（諸如Bcl-2、Bcl-X_L、Bcl-W、Mcl-1、及Bcl-2A1）與促細胞凋亡Bcl蛋白（諸如Bak、Bax、Bim、Bid、tBid、Bad、Bik、PUMA、Bnip-1、Hrk、Bmf、及Noxa）之結合。同樣地，用語「Bcl蛋白抑制劑(Bcl protein inhibitor)」係指抑制抗細胞凋亡Bcl蛋白（諸如Bcl-2、Bcl-X_L、Bcl-W、Mcl-1、及Bcl-2A1）與促細胞凋亡Bcl蛋白（諸如Bak、Bax、Bim、Bid、tBid、Bad、Bik、PUMA、Bnip-1、Hrk、Bmf、及Noxa）之結合的試劑（包括小分子及蛋白質）。除了其結合抑制功能外，Bcl蛋白抑制劑亦可具有降解Bcl蛋白的功能。此類Bcl蛋白抑制劑在本文中可稱為Bcl蛋白降解劑，特別是當降解係Bcl蛋白抑制的主要機制時。參見例如WO 2019144117（揭示係二價化合物之Bcl蛋白降解劑，其連接Bcl-2小分子抑制劑或E3連接酶結合部份之配體）。Bcl蛋白抑制劑包括但不限於維托拉斯(venetoclax)、納維克拉斯(navitoclax)、歐巴克拉斯(obatoclax)、S55746、APG-2575、ABT-737、AMG176、AZD5991、

及APG-1252。額外的Bcl蛋白抑制劑包括但不限於PCT申請公開案第WO2017/132474號、第WO 2014/113413號、及第WO 2013/110890號、美國專利申請公開案第2015/0051189號、及中國專利申請案第CN 106565607號中所揭示之化合物，為了揭示額外Bcl蛋白抑制劑之限定用途，該等文件各自以引用方式併入本文中。如所屬技術領域中具有通常知識者所將理解，有許多種評估蛋白質結合交互作用之方法，包括但不限於共免疫沉澱、螢光共振能量傳遞(FRET)、表面電漿共振(SPR)、及螢光偏振/各向異性。

【0057】 應理解，在本文所述之具有一或多個掌性中心之任何化合物中，若未明確指示絕對立體化學，則各中心可獨立地具有R-組態、或S-組態、或其混合物。因此，本文中所提供之化合物可係鏡像異構地純的、鏡像異構地富集的外消旋混合物、非鏡像異構地純的、非鏡像異構地富集的或立體異構的混合物。此外，應當理解，在具有一或多個雙鍵產生幾何異構物（可定義為E或Z）之任何本文中所述化合物中，各雙鍵可獨立地係E或Z或其混合。同樣地，應理解，在任何所述化合物中，亦意欲將所有互變異構形式包括在內。

【0058】 應理解，在本文中揭示之化合物具有未填滿價數時，則價數應以氫或其同位素填滿，例如氫-1（氕）及氫-2（氘）。

【0059】 應理解，本文所述之化合物可經同位素標示。以諸如氕之同位素取代可得到由較高代謝穩定性帶來的某些治療優點，例如體內半衰期增長或劑量需求降低。在化合物結構中代表之各化學元素可包括該元素之任何同位素。例如，在化合物結構中，氫原子可明確揭示或理解成存在於化合物中。在化合物之可能存在氫原子的任何位置處，氫原子可為氫之

任何同位素，包括但不限於氫-1（氕）及氫-2（氘）。因此，在本文中參照之化合物涵蓋所有潛在同位素形式，除非上下文清楚另行表明。

【0060】 應理解，本文所述之方法及組合包括結晶形式（亦稱為多形體，其包括化合物之相同元素組成之不同晶體堆積排列）、非晶相、鹽、溶劑合物、及水合物。在一些實施例中，本文描述之化合物以與醫藥上可接受之溶劑（諸如水、乙醇、或類似溶劑）之溶劑合物形式存在。在其他實施例中，本文描述之化合物以非溶劑合物形式存在。溶劑合物含有化學計量或非化學計量之量的溶劑，且可與醫藥上可接受的溶劑（例如水、乙醇、或類似物）在結晶製程期間形成。當溶劑係水時即形成水合物，當溶劑係醇時即形成醇合物。此外，本文中所提供之化合物可以非溶劑合形式以及溶劑合形式存在。一般而言，針對本文中所提供之化合物及方法的目的，將溶劑合形式視為等同於非溶劑合形式。

【0061】 當提供數值之範圍時，應理解範圍之上限及下限以及在上限及下限之間的各介入數值皆涵蓋於實施例之中。

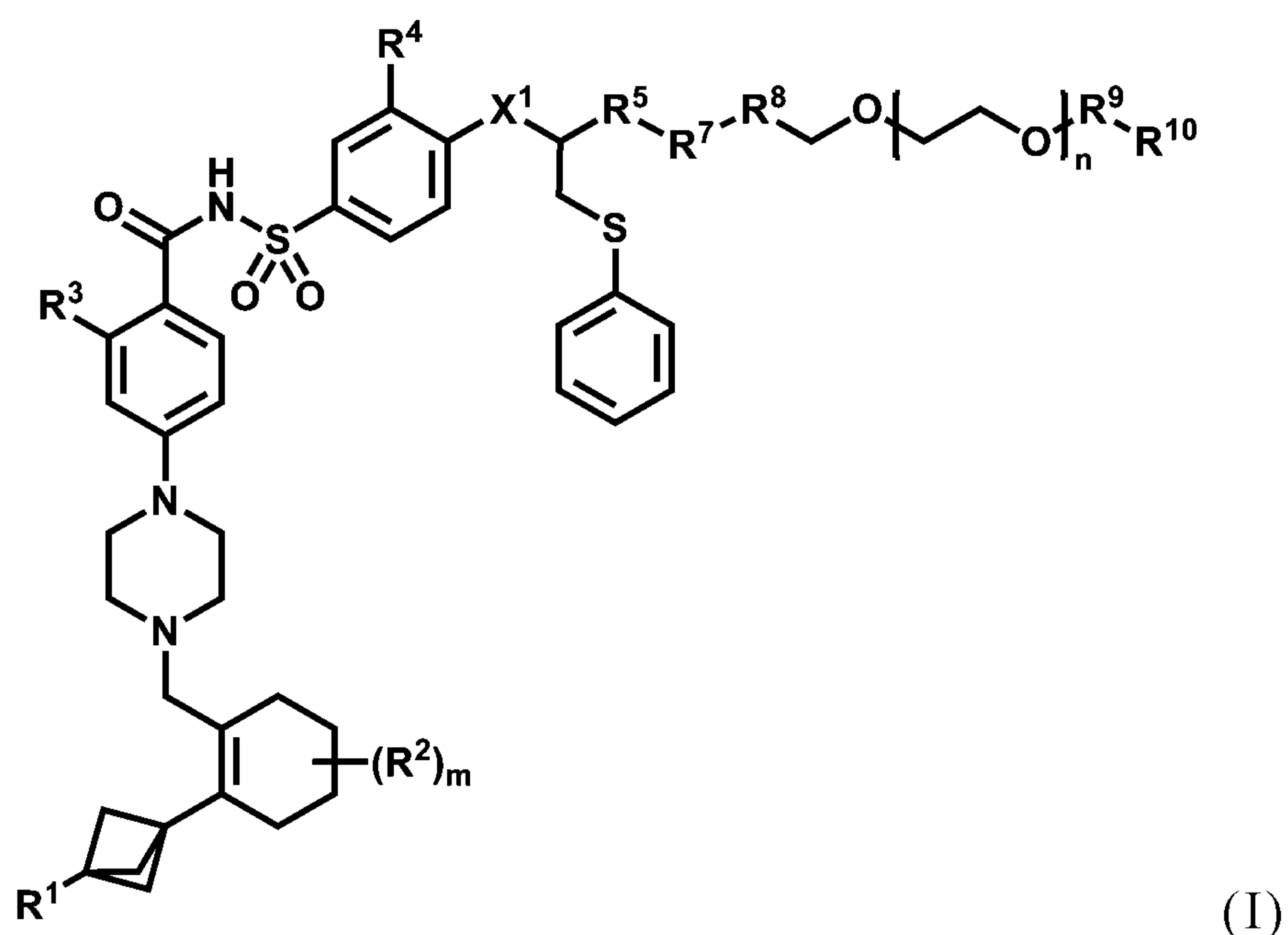
【0062】 本申請案及其變體特別是隨附之申請專利範圍中所使用之用語及短語，除非另有明確說明，否則應解讀為開放形式而非限制形式。作為前述之實例，用語「包括(including)」應解讀為意指「包括但不限於(including, without limitation及including but not limited to)」或類似者；如本文中所使用之用語「包含(comprising)」與「包括(including)、含有(containing)、或「其特徵為(characterized by)」係同義詞，且係包含式或開放式且不排除額外、未列舉之元件或方法步驟；用語「具有(having)」應解讀為「具有至少(having at least)」；用語「包括(include)」應解讀為「包括但不限於」；用語「實例(example)」係用於提

供討論項目之例示性例子而非其詳盡或限制性列表；且用語如「較佳地(preferably)」、「較佳的(preferred)」、「所欲(desired或desirable)」及類似意義文字的使用，不應理解為暗示某些特徵對於結構或功能而言係關鍵、必要、甚或重要的，反而只是意圖強調可在一具體實施例中利用或不利用之替代或額外特徵。此外，用語「包含(comprising)」應與片語「至少具有(having at least)」或「至少包括(including at least)」同義地解釋。當用於化合物、組成物、或裝置之上下文中時，用語「包含」意指化合物、組成物、或裝置至少包括所列舉特徵或組分，但亦可包括額外特徵或組分。

【0063】 關於在本文中使用的實質上任何複數及/或單數用語，所屬技術領域中具有通常知識者可視適合上下文及/或應用之情況，從複數轉換成單數及/或從單數轉換成複數。各種單數/複數排列組合可在本文中明確闡述以求清晰。不定冠詞「一(a或an)」並不排除複數。在互不相同的附屬項中列舉某些措施的單純事實，並不表示這些措施之組合無法有益地使用。申請專利範圍中之任何元件符號不應解讀為範圍限制。

化合物

【0064】 本文揭示之一些實施例係關於一種式(I)化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其具有以下結構：



(I)

【0065】 在各種實施例中，式(I)中之變項係定義如下：

【0066】 R¹可選自氫、鹵素、經取代或未經取代C₁-C₆烷基、經取代或未經取代C₁-C₆鹵烷基、經取代或未經取代C₃-C₆環烷基、經取代或未經取代C₁-C₆烷氧基、未經取代單C₁-C₆烷基胺、及未經取代二C₁-C₆烷基胺。

【0067】 各R²可獨立地選自鹵素、經取代或未經取代C₁-C₆烷基、經取代或未經取代C₁-C₆鹵烷基、及經取代或未經取代C₃-C₆環烷基；或者當m係2或3時，各R²可獨立地選自鹵素、經取代或未經取代C₁-C₆烷基、經取代或未經取代C₁-C₆鹵烷基、及經取代或未經取代C₃-C₆環烷基，或者兩個R²基團可與其等所附接之原子一起形成經取代或未經取代C₃-C₆環烷基、或經取代或未經取代3至6員雜環基。

【0068】 R³可係氫或鹵素。

【0069】 R⁴可選自NO₂、S(O)R⁶、SO₂R⁶、鹵素、氰基、及未經取代C₁-C₆鹵烷基。

【0070】 R⁵可係經取代或未經取代C₁-C₆伸烷基、經取代或未經取

代-(C₁-C₆伸烷基)-Het-、經取代或未經取代-(C₁-C₆伸烷基)-O-、經取代或未經取代-(C₁-C₆伸烷基)-NH-、經取代或未經取代-(C₁-C₆伸烷基)-Het-O-、經取代或未經取代-(C₁-C₆伸烷基)-Het-NH-、經取代或未經取代-(C₁-C₆伸烷基)-N(C₁-C₆烷基)-、經取代或未經取代-(C₁-C₆伸烷基)-Het-N(C₁-C₆烷基)-、經取代或未經取代-(C₁-C₆伸烷基)-(C=O)-O-、或經取代或未經取代-(C₁-C₆伸烷基)-Het-(C=O)-O-，其中Het係經取代或未經取代3至10員雜環基。

【0071】 R⁶可係經取代或未經取代C₁-C₆烷基、經取代或未經取代C₁-C₆鹵烷基、或經取代或未經取代C₃-C₆環烷基。

【0072】 R⁷可係不存在、經取代或未經取代C₁-C₆伸烷基、-(C=O)-、-(C=S)-、-(C=O)-NH-、-(C=O)-O-、-(C=S)-NH-、經取代或未經取代(C₁-C₆伸烷基)-O-、或經取代或未經取代(C₁-C₆伸烷基)-NH-。

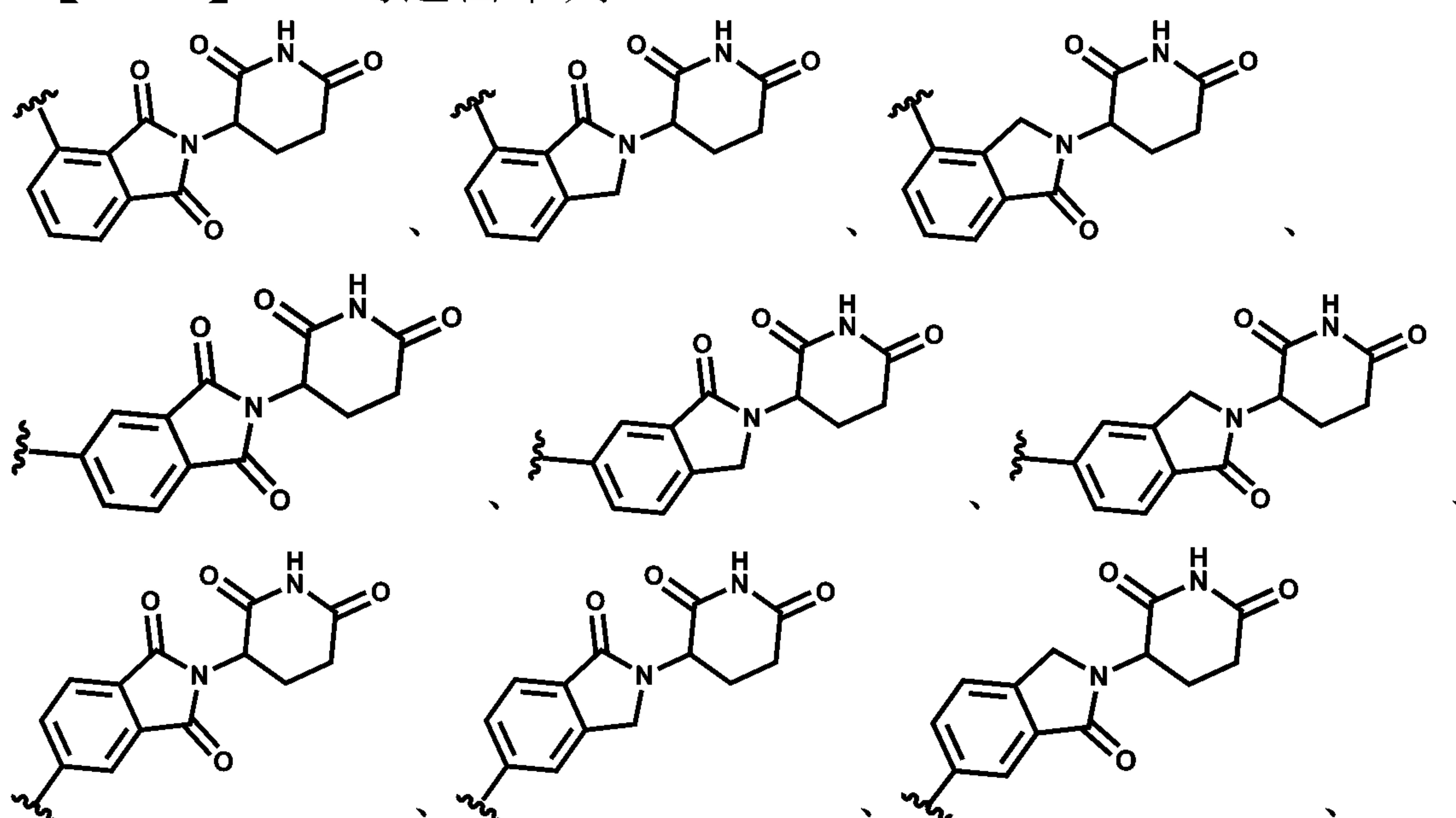
【0073】 R⁸可係不存在、經取代或未經取代C₁-C₆伸烷基、經取代或未經取代-(C₁-C₆伸烷基)-(C₆-C₁₂芳基)-、經取代或未經取代-(C₁-C₆伸烷基)-(C₃-C₁₀環烷基)-、經取代或未經取代-(C₁-C₆伸烷基)-(C₃-C₁₀雜環基)-、或經取代或未經取代-(C₁-C₆伸烷基)-(5至10員雜芳基)-。

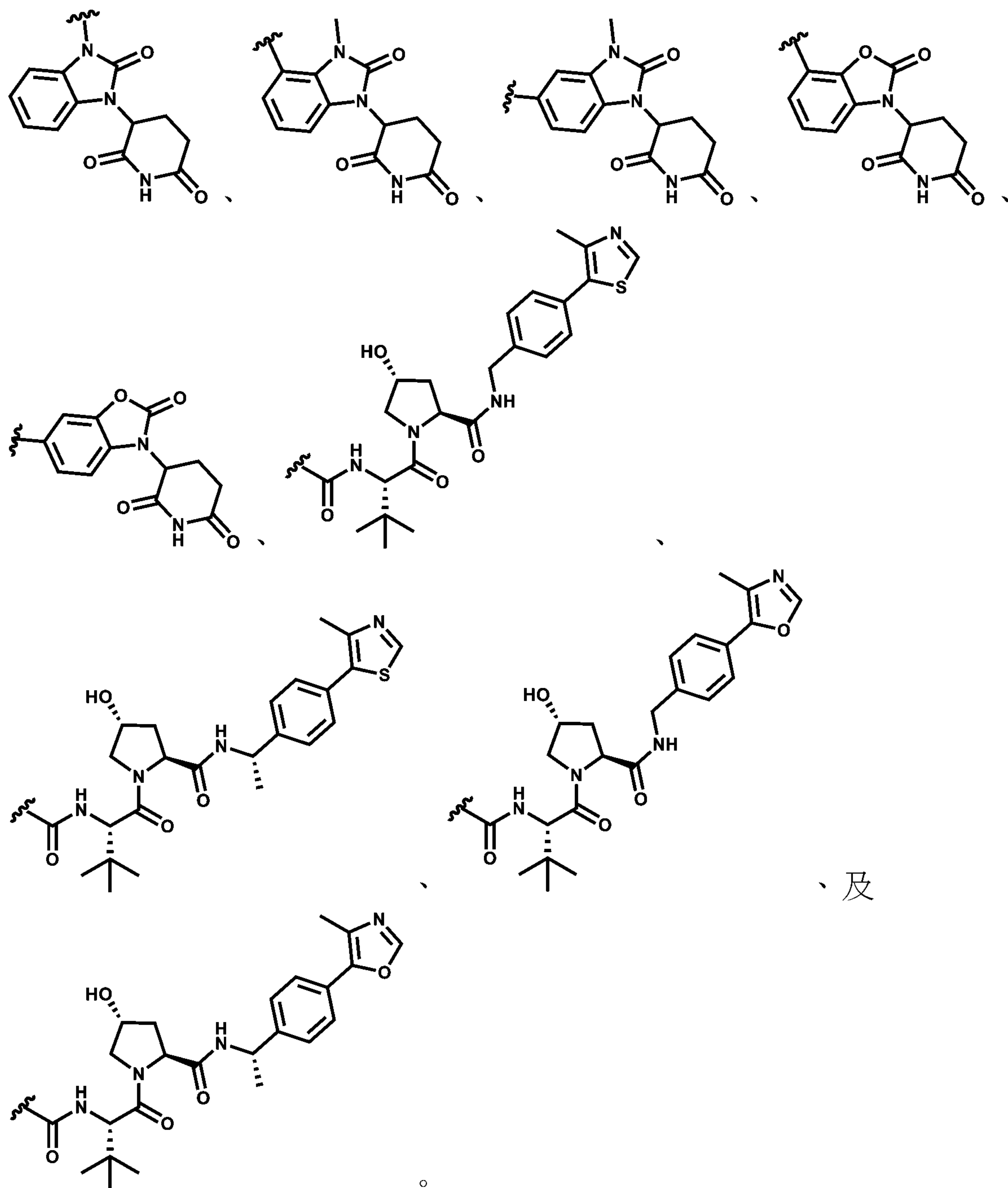
【0074】 X¹可係-O-或-NH-；m可係0、1、2、或3；且n可係0、1、2、3、4、或5。

【0075】 R⁹可係經取代或未經取代C₁-C₁₀伸烷基、經取代或未經取代-(C₁-C₆伸烷基)-O-、經取代或未經取代-(C₁-C₆伸烷基)-NH-、經取代或未經取代-(C₁-C₆伸烷基)-NH-(C₁-C₆伸烷基)-、經取代或未經取代-(C₁-C₆伸烷基)-(C=O)NH-、經取代或未經取代-(C₁-C₆伸烷基)-NH-(C₁-C₆伸烷基)-NH-、經取代或未經取代-(C₁-C₆伸烷基)-NH-(C₁-C₆伸烷基)-

O-、經取代或未經取代-(C₁-C₆伸烷基)-NH(C=O)-(C₁-C₆伸烷基)-NH-、
經取代或未經取代-(C₁-C₆伸烷基)-NH(C=O)-(C₁-C₆伸烷基)-O-、經取代
或未經取代-(C₁-C₆伸烷基)-NH(C=O)-(C₁-C₆伸烷基)-、經取代或未經取
代-(C₁-C₆伸烷基)-NH-(C₁-C₆伸烷基)-NH(C=O)-(C₁-C₆伸烷基)-NH-、經
取代或未經取代-(C₁-C₆伸烷基)-NH-(C₁-C₆伸烷基)-NH(C=O)-(C₁-C₆伸
烷基)-O-、經取代或未經取代-(C₁-C₆伸烷基)-NH-(C₁-C₆伸烷基)-
NH(C=O)-(C₁-C₆伸烷基)-、經取代或未經取代-(C₁-C₆伸烷基)-
(C=O)NH-(C₁-C₆伸烷基)-、經取代或未經取代-(C₁-C₆伸烷基)-
(C=O)NH-(C₁-C₆伸烷基)-NH-、經取代或未經取代-(C₁-C₆伸烷基)-
(C=O)NH-(C₁-C₆伸烷基)-O-、經取代或未經取代-(C₁-C₆伸烷基)-
NH(C=O)-(C₁-C₆伸烷基)-(C=O)NH-、經取代或未經取代-(C₁-C₆伸烷
基)-NH-(C₁-C₆伸烷基)-(C=O)NH-、或經取代或未經取代-(C₁-C₆伸烷
基)-NH-(C₁-C₆伸烷基)-(C=O)NH-(C₁-C₆伸烷基)-。

【0076】 R¹⁰可選自下列：





【0077】 在一些實施例中，R¹可係鹵素，例如氟基、氯基、溴基、或碘基。在一些實施例中，R¹可係氟基。在一些實施例中，R¹可係氯基。在一些實施例中，R¹可係氫。

【0078】 在一些實施例中，R¹可係經取代或未經取代C₁-C₆烷基。例如，在一些實施例中，R¹可係經取代C₁-C₆烷基。在其他實施例中，R¹可係未經取代C₁-C₆烷基。合適C₁-C₆烷基之實例包括但不限於甲基、乙

基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、三級丁基、戊基（支鏈的及直鏈的）、及己基（支鏈及直鏈的）。在一些實施例中， R^1 可係未經取代甲基或未經取代乙基。

【0079】 在一些實施例中， R^1 可係經取代或未經取代 C_1 - C_6 鹵烷基，例如經取代或未經取代單鹵 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代二鹵 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代三鹵 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代四鹵 C_1 - C_6 烷基、或經取代或未經取代五鹵 C_1 - C_6 烷基。在一些實施例中， R^1 可係未經取代 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CF_2CF_3$ 、或 $-CF_2CH_3$ 。在一些實施例中， R^1 係 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、或 $-CF_3$ 。

【0080】 在一些實施例中， R^1 可係經取代或未經取代單環或雙環 C_3 - C_6 環烷基。例如，在一些實施例中， R^1 可係經取代單環 C_3 - C_6 環烷基。在其他實施例中， R^1 可係未經取代單環 C_3 - C_6 環烷基。合適單環或雙環 C_3 - C_6 環烷基之實例包括但不限於環丙基、環丁基、環戊基、[1.1.1]雙環戊基、及環己基。

【0081】 在一些實施例中， R^1 可係經取代或未經取代 C_1 - C_6 烷氧基。例如，在一些實施例中， R^1 可係經取代 C_1 - C_6 烷氧基。在其他實施例中， R^1 可係未經取代 C_1 - C_6 烷氧基。合適 C_1 - C_6 烷氧基之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、異丁氧基、三級丁氧基、戊氧基（支鏈的及直鏈的）、及己氧基（支鏈及直鏈的）。在一些實施例中， R^1 可係未經取代甲氧基或未經取代乙氧基。

【0082】 在一些實施例中， R^1 可係未經取代單 C_1 - C_6 烷基胺，例如甲基胺、乙基胺、正丙基胺、異丙基胺、正丁基胺、異丁基胺、三級丁基胺、戊基胺（支鏈的及直鏈的）、及己基胺（支鏈的及直鏈的）。在一些實

施例中， R^1 可係甲基胺或乙基胺。

【0083】 在一些實施例中， R^1 可係未經取代二 C_1 - C_6 烷基胺。在一些實施例中，二 C_1 - C_6 烷基胺中之各 C_1 - C_6 烷基係相同的。在其他實施例中，二 C_1 - C_6 烷基胺中之各 C_1 - C_6 烷基係不同的。合適二 C_1 - C_6 烷基胺基團之實例包括但不限於二甲基胺、二乙基胺、(甲基)(乙基)胺、(甲基)(異丙基)胺、及(乙基)(異丙基)胺。

【0084】 在一些實施例中， m 可係0。當 m 係0時，所屬技術領域中具有通常知識者理解 R^2 所附接之環係未經取代的。在一些實施例中， m 可係1。在一些實施例中， m 可係2。在一些實施例中， m 可係3。

【0085】 在一些實施例中，一個 R^2 可係未經取代 C_1 - C_6 烷基（例如，甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、三級丁基、戊基（支鏈的及直鏈的）、及己基（支鏈的及直鏈的）），且任何其他 R^2 如果存在可獨立地選自鹵素（例如，氟基或氯基）、經取代或未經取代 C_1 - C_6 烷基（諸如本文中所述者）、經取代或未經取代 C_1 - C_6 鹵烷基（諸如本文中所述者）、及經取代或未經取代單環或雙環 C_3 - C_6 環烷基（諸如本文中所述者）。在一些實施例中，各 R^2 可獨立地選自未經取代 C_1 - C_6 烷基，諸如本文中所述者。

【0086】 在一些實施例中， m 可係2；且各 R^2 可係偕的(geminal)。在一些實施例中， m 可係2；且各 R^2 可係鄰的(vicinal)。在一些實施例中， m 可係2；且各 R^2 可係未經取代甲基。在一些實施例中， m 可係2；且各 R^2 可係偕的未經取代甲基。

【0087】 在一些實施例中，兩個 R^2 基團可與其等所附接之原子一起形成經取代或未經取代單環 C_3 - C_6 環烷基。例如，在一些實施例中，兩個

R^2 基團可與其等所附接之原子一起形成經取代單環 C_3 - C_6 環烷基，諸如本文中所述者。在其他實施例中，兩個 R^2 基團可與其等所附接之原子一起形成未經取代單環 C_3 - C_6 環烷基，諸如本文中所述者。在一些實施例中，兩個 R^2 基團可與其等所附接之原子一起形成未經取代環丙基。在一些實施例中，兩個 R^2 基團可與其等所附接之原子一起形成未經取代環丁基。

【0088】 在一些實施例中，兩個 R^2 基團可與其等所附接之原子一起形成經取代或未經取代單環3至6員雜環基。例如，在一些實施例中，兩個 R^2 基團可與其等所附接之原子一起形成經取代單環3至6員雜環基。在其他實施例中，兩個 R^2 基團可與其等所附接之原子一起形成未經取代單環3至6員單環雜環基。在一些實施例中，經取代單環3至6員雜環基可在一或多個氮原子上經取代。合適的經取代或未經取代單環3至6員雜環基之實例包括但不限於吡環丙烷(aziridine)、環氧乙烷、吡啶(azetidine)、氧吡、吡咯啉、四氫呋喃、咪唑啉、吡啶啉、哌啶、四氫哌喃、哌嗪(piperazine)、嗎啉、硫嗎啉、及二噁烷。

【0089】 在一些實施例中， R^3 可係氫。在一些實施例中， R^3 可係鹵素。在一些實施例中， R^3 可係氟基或氯基。

【0090】 在一些實施例中， R^4 可係 NO_2 。在一些實施例中， R^4 可係氰基。在一些實施例中， R^4 可係鹵素。

【0091】 在一些實施例中， R^4 可係未經取代 C_1 - C_6 鹵烷基，諸如本文中所述者。在一些實施例中， R^4 可係 $-CF_3$ 。

【0092】 在一些實施例中， R^4 可係 $S(O)R^6$ 。在一些實施例中， R^4 可係 SO_2R^6 。在一些實施例中， R^4 可係 SO_2CF_3 。

【0093】 在一些實施例中， R^6 可係經取代或未經取代 C_1 - C_6 烷基。

例如，在一些實施例中， R^6 可係經取代 C_1 - C_6 烷基，諸如本文中所述者。在其他實施例中， R^6 可係未經取代 C_1 - C_6 烷基，諸如本文中所述者。

【0094】 在一些實施例中， R^6 可係經取代或未經取代單環或雙環 C_3 - C_6 環烷基。例如，在一些實施例中， R^6 可係經取代單環或雙環 C_3 - C_6 環烷基。在其他實施例中， R^6 可係未經取代單環或雙環 C_3 - C_6 環烷基。合適單環或雙環 C_3 - C_6 環烷基之實例包括但不限於環丙基、環丁基、環戊基、[1.1.1]雙環戊基、及環己基。

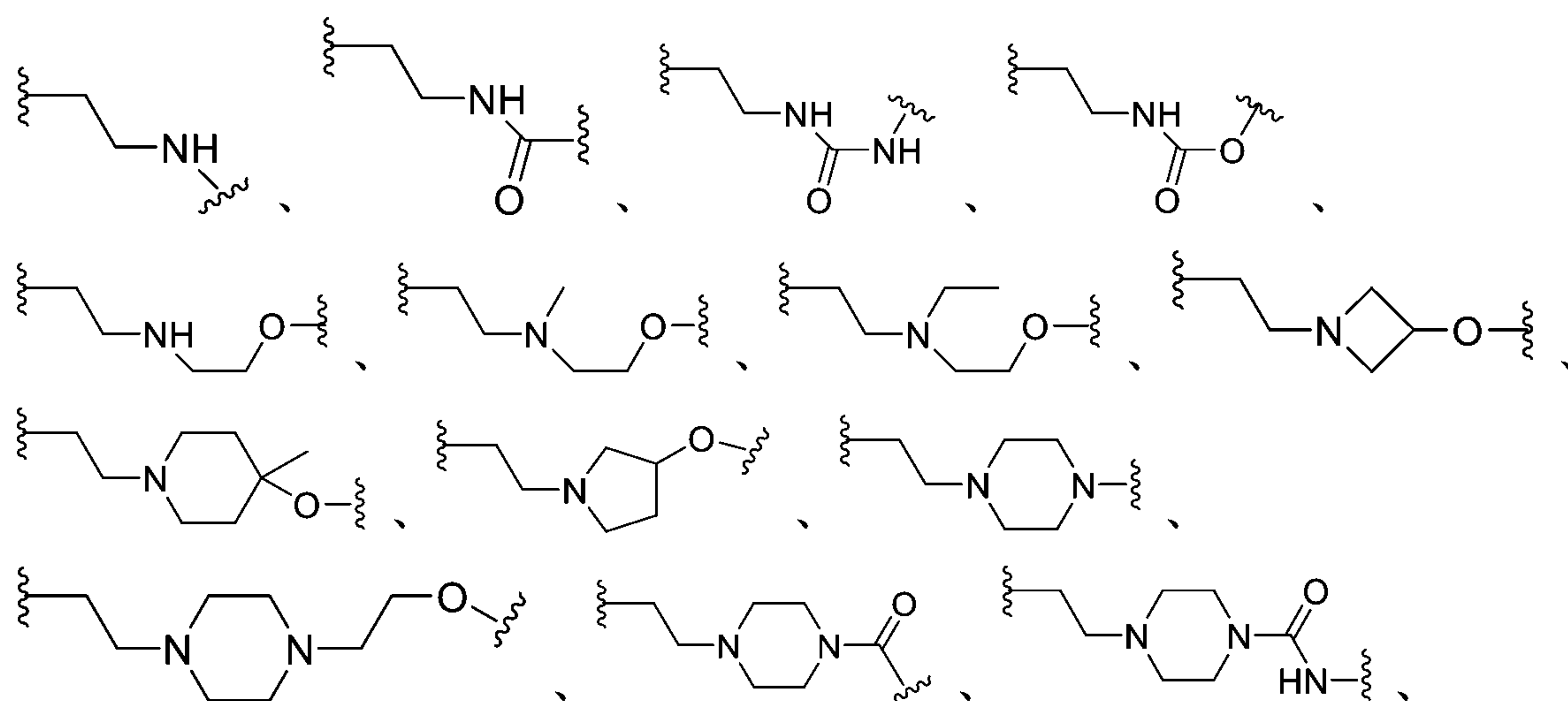
【0095】 在一些實施例中， R^6 可係經取代或未經取代 C_1 - C_6 鹵烷基，諸如本文中所述者。在一些實施例中， R^6 可係 $-CF_3$ 。

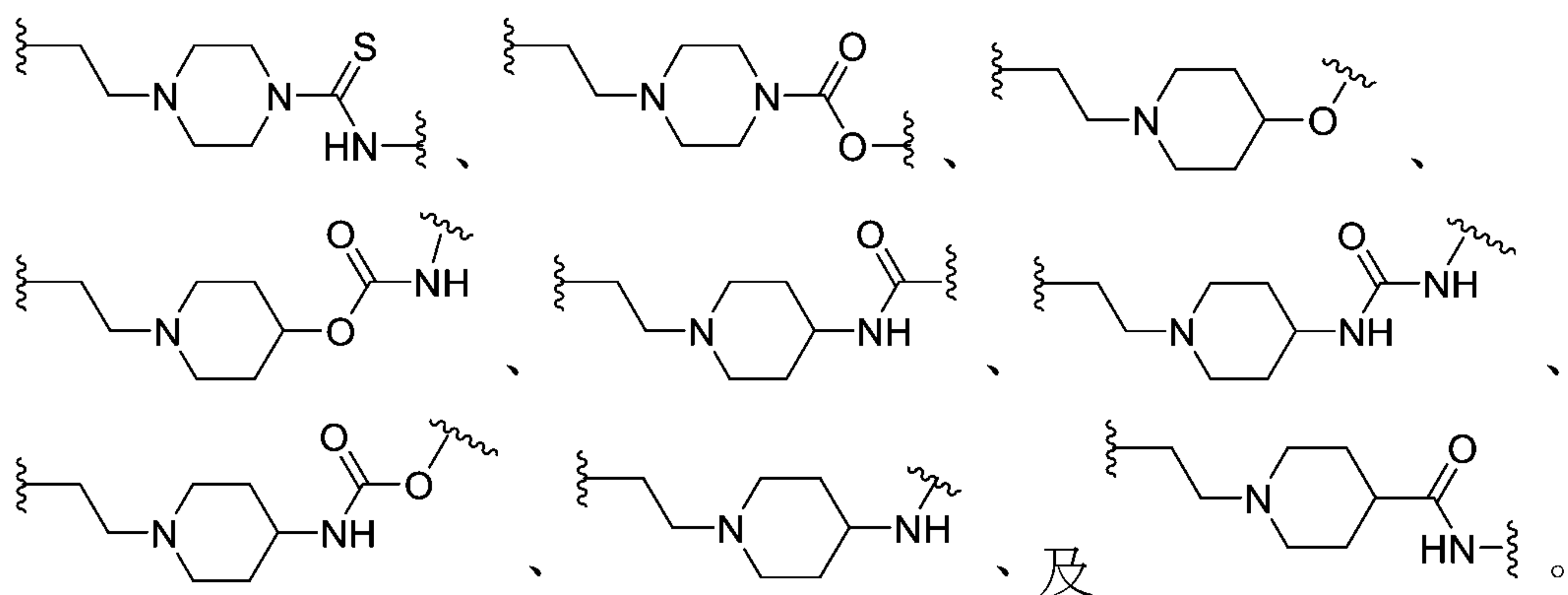
【0096】 在一些實施例中， R^5 可係經取代或未經取代 C_1 - C_6 伸烷基。例如，在一些實施例中， R^5 可係 $-(CH_2)_{p1}$ -基團，其中 $p1$ 係1、2、3、4、5、或6。在一些實施例中， R^5 可係經取代或未經取代 $-(C_1$ - C_6 伸烷基)-Het-，其中Het係經取代或未經取代3至10員雜環基。例如，在一些實施例中， R^5 可係 $-(CH_2)_p$ -Het基團，其中 p 係1、2、3、4、5、或6。合適的Het基團之實例包括4至6員雜環基，諸如吡啶基、吡咯啉基、哌啶基、或哌嗪基。在一些實施例中， R^5 可係經取代或未經取代 $-(C_1$ - C_6 伸烷基)-O-、或經取代或未經取代 C_6 伸烷基)-Het-O-。例如，在一些實施例中， R^5 可係 $-(CH_2)_{p1}$ -O-基團或 $-(CH_2)_{p1}$ -Het-O-基團，其中 $p1$ 係1、2、3、4、5、或6。在一些實施例中， R^5 可係經取代或未經取代 $-(C_1$ - C_6 伸烷基)-NH-、或經取代或未經取代 $-(C_1$ - C_6 伸烷基)-Het-NH-。例如，在一些實施例中， R^5 可係 $-(CH_2)_{p1}$ -NH-基團或 $-(CH_2)_{p1}$ -Het-NH-基團，其中 $p1$ 係1、2、3、4、5、或6。在一些實施例中， R^5 可係經取代或未經取代 $-(C_1$ - C_6 伸烷基)-N(C_1 - C_6 烷基)-、或經取代或未經取代 $(C_1$ - C_6 伸烷基)-Het-N(C_1 - C_6 烷

基)-。例如，在一些實施例中， R^5 可係 $-(CH_2)_{p1}-N(C_1-C_6\text{烷基})-$ 基團或 $-(CH_2)_{p1}-Het-N(C_1-C_6\text{烷基})-$ 基團，其中 $p1$ 係1、2、3、4、5、或6。在一些實施例中， R^5 可係經取代或未經取代 $-(C_1-C_6\text{伸烷基})-(C=O)-O-$ 、或經取代或未經取代 $-(C_1-C_6\text{伸烷基})-Het-(C=O)-O-$ 。例如，在一些實施例中， R^5 可係 $-(CH_2)_{p1}-(C=O)-O-$ 或 $-(CH_2)_{p1}-Het-(C=O)-O-$ 基團，其中 $p1$ 係1、2、3、4、5、或6。

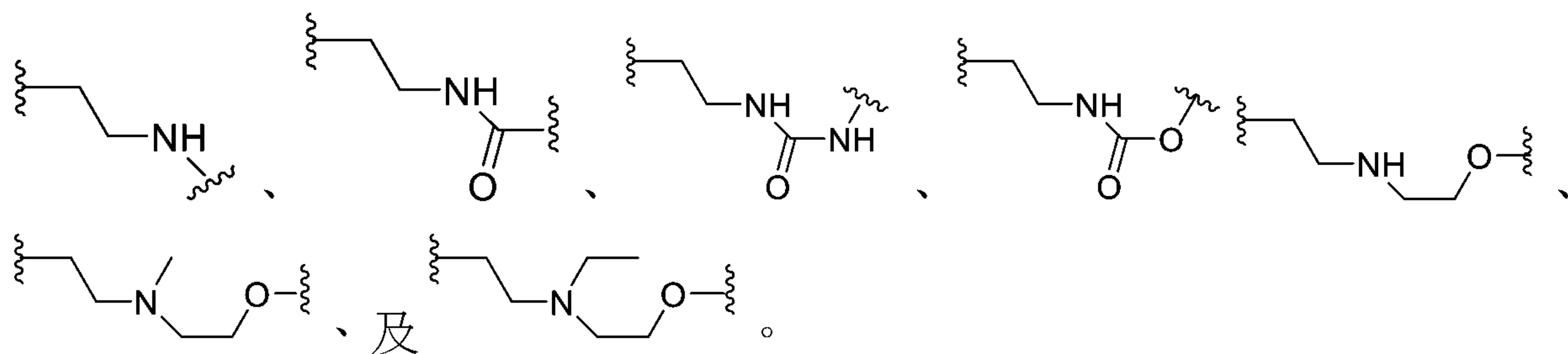
【0097】 在一些實施例中， R^7 可係不存在，在此情況下， R^5 可直接連接至 R^8 ，或者如果 R^8 係不存在，則直接連接至鄰接 R^8 的下一個原子。在其他實施例中， R^7 可係經取代或未經取代 C_1-C_6 伸烷基。例如，在一些實施例中， R^7 可係 $-(CH_2)_{p1}-$ 基團，其中 $p1$ 係1、2、3、4、5、或6。在其他實施例中， R^7 可係 $-(C=O)-$ 、 $-(C=S)-$ 、 $-(C=O)-NH-$ 、 $-(C=O)-O-$ 、或 $-(C=S)-NH-$ 。在其他實施例中， R^7 可係經取代或未經取代 $-(C_1-C_6\text{伸烷基})-O-$ 、或經取代或未經取代 $-(C_1-C_6\text{伸烷基})-NH-$ 。例如， R^7 可係 $-(CH_2)_{p1}-O-$ 或 $-(CH_2)_{p1}-NH-$ ，其中 $p1$ 係1、2、3、4、5、或6。

【0098】 在各種實施例中， R^5 及 R^7 經一起選擇，使得 $-R^5-R^7-$ 係選自：

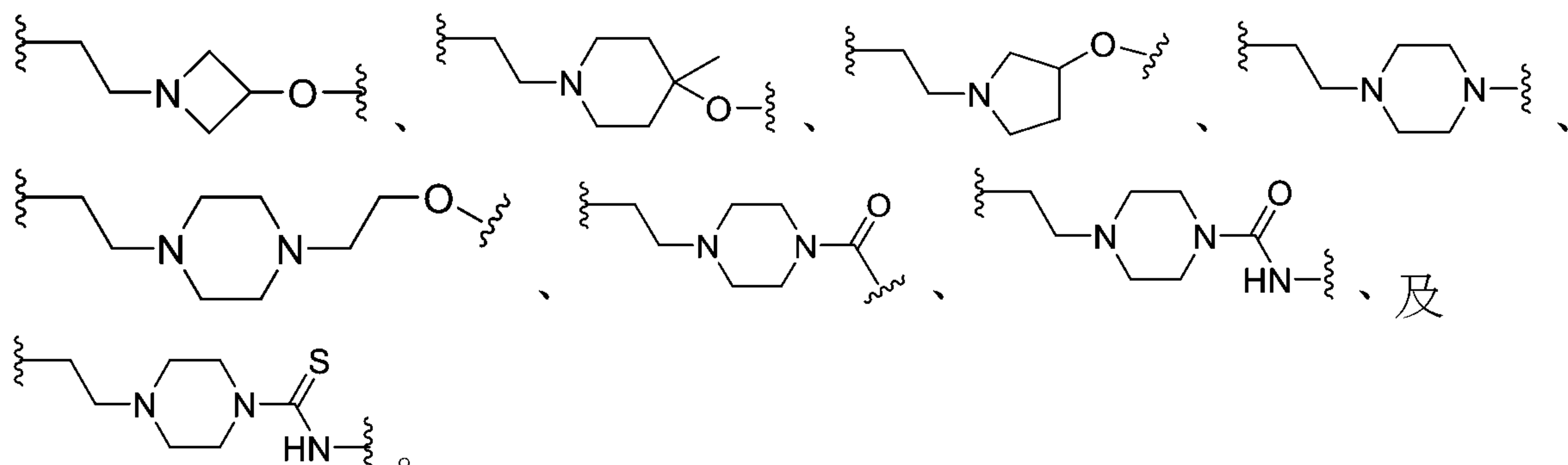




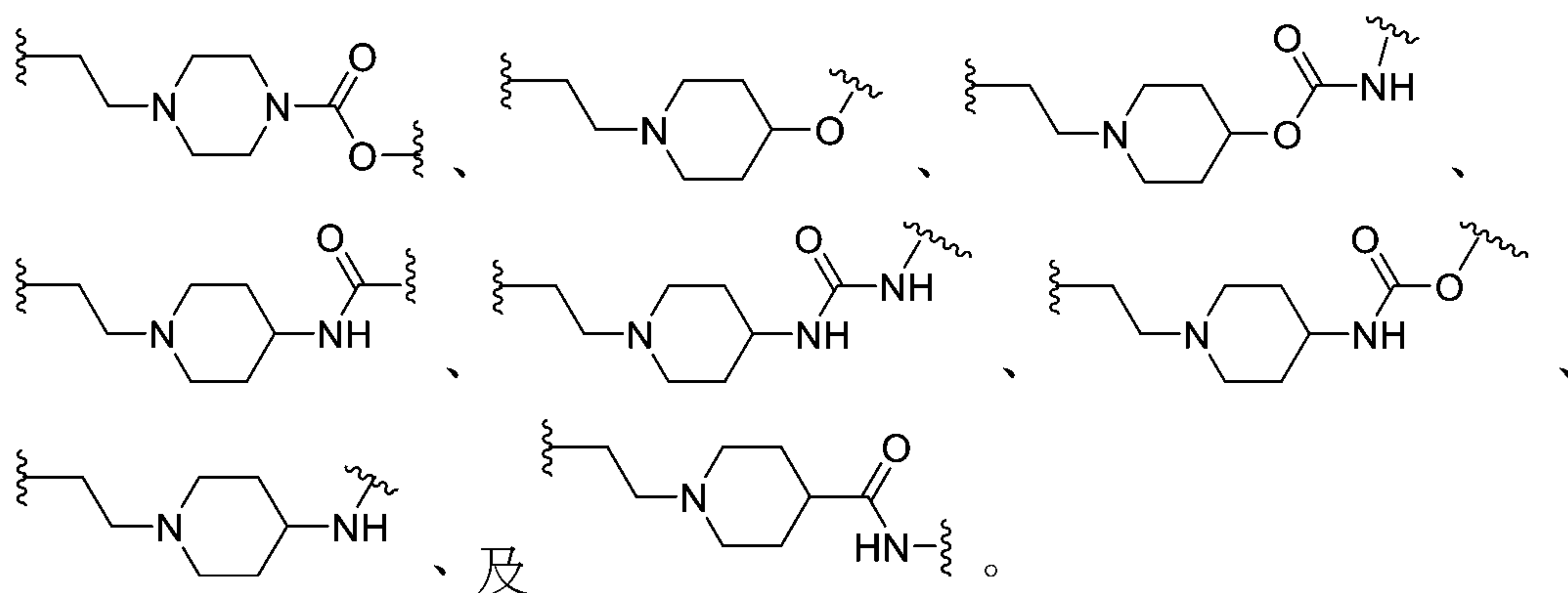
【0099】 例如，在一些實施例中， R^5 及 R^7 經一起選擇，使得 $-R^5-R^7$ -係選自：



【0100】 在其他實施例中， R^5 及 R^7 經一起選擇，使得 $-R^5-R^7$ -係選自：



【0101】 在其他實施例中， R^5 及 R^7 經一起選擇，使得 $-R^5-R^7$ -係選自：



【0102】 在一些實施例中， R^8 可係不存在，在此情況下， R^7 （如果存在；如果不存在，則 R^5 ）可直接連接至鄰接 R^8 的下一個原子。在其他實施例中， R^8 可係經取代或未經取代 C_1 - C_6 伸烷基。例如，在一些實施例中， R^8 可係 $-(CH_2)_{p1}-$ 基團，其中 $p1$ 係1、2、3、4、5、或6。在其他實施例中， R^8 可係經取代或未經取代 $-(C_1-C_6伸烷基)-(C_6-C_{12}芳基)-$ 、經取代或未經取代 $-(C_1-C_6伸烷基)-(C_3-C_{10}環烷基)-$ 、經取代或未經取代 $-(C_1-C_6伸烷基)-(C_3-C_{10}雜環基)-$ 、或經取代或未經取代 $-(C_1-C_6伸烷基)-(5至10員雜芳基)-$ 。例如， R^8 可係經取代或未經取代 $-(CH_2)_{p1}-(C_6-C_{12}芳基)-$ 、經取代或未經取代 $-(CH_2)_{p1}-(C_3-C_{10}環烷基)-$ 、經取代或未經取代 $-(CH_2)_{p1}-(C_3-C_{10}雜環基)-$ 、或經取代或未經取代 $-(CH_2)_{p1}-(5至10員雜芳基)-$ ，其中 $p1$ 係1、2、3、4、5、或6。

【0103】 在各種實施例中， X^1 可係 $-O-$ 。在其他實施例中， X^1 可係 $-NH-$ 。

【0104】 在一些實施例中， n 係零，在此情況下，式(I)中之式 $-(CH_2CH_2O)_n-$ 之乙烯氧基係不存在，且 R^9 基團係直接連接至鄰接該乙烯氧基的氧原子。在其他實施例中， n 係1、2、3、4、或5，在此情況下，式(I)中之式 $-(CH_2CH_2O)_n-$ 之乙烯氧基係存在。

【0105】 在各種實施例中， R^9 可係經取代或未經取代 C_1 - C_{10} 伸烷基、經取代或未經取代 $-(C_1-C_6伸烷基)-O-$ 、經取代或未經取代 $-(C_1-C_6伸烷基)-NH-$ 、經取代或未經取代 $-(C_1-C_6伸烷基)-NH-(C_1-C_6伸烷基)-$ 、經取代或未經取代 $-(C_1-C_6伸烷基)-(C=O)NH-$ 、經取代或未經取代 $-(C_1-C_6伸烷基)-NH-(C_1-C_6伸烷基)-NH-$ 、經取代或未經取代 $-(C_1-C_6伸烷基)-NH-(C_1-C_6伸烷基)-O-$ 、經取代或未經取代 $-(C_1-C_6伸烷基)-NH(C=O)-$

(C₁-C₆伸烷基)-NH-、經取代或未經取代-(C₁-C₆伸烷基)-NH(C=O)-(C₁-C₆伸烷基)-O-、經取代或未經取代-(C₁-C₆伸烷基)-NH(C=O)-(C₁-C₆伸烷基)-、經取代或未經取代-(C₁-C₆伸烷基)-NH-(C₁-C₆伸烷基)-NH(C=O)-(C₁-C₆伸烷基)-NH-、經取代或未經取代-(C₁-C₆伸烷基)-NH-(C₁-C₆伸烷基)-NH(C=O)-(C₁-C₆伸烷基)-O-、經取代或未經取代-(C₁-C₆伸烷基)-NH-(C₁-C₆伸烷基)-NH(C=O)-(C₁-C₆伸烷基)-、經取代或未經取代-(C₁-C₆伸烷基)-(C=O)NH-(C₁-C₆伸烷基)-、經取代或未經取代-(C₁-C₆伸烷基)-(C=O)NH-(C₁-C₆伸烷基)-NH-、或經取代或未經取代-(C₁-C₆伸烷基)-(C=O)NH-(C₁-C₆伸烷基)-O-、經取代或未經取代-(C₁-C₆伸烷基)-NH(C=O)-(C₁-C₆伸烷基)-(C=O)NH-、經取代或未經取代-(C₁-C₆伸烷基)-NH-(C₁-C₆伸烷基)-(C=O)NH-、或經取代或未經取代-(C₁-C₆伸烷基)-NH-(C₁-C₆伸烷基)-(C=O)NH-(C₁-C₆伸烷基)-。

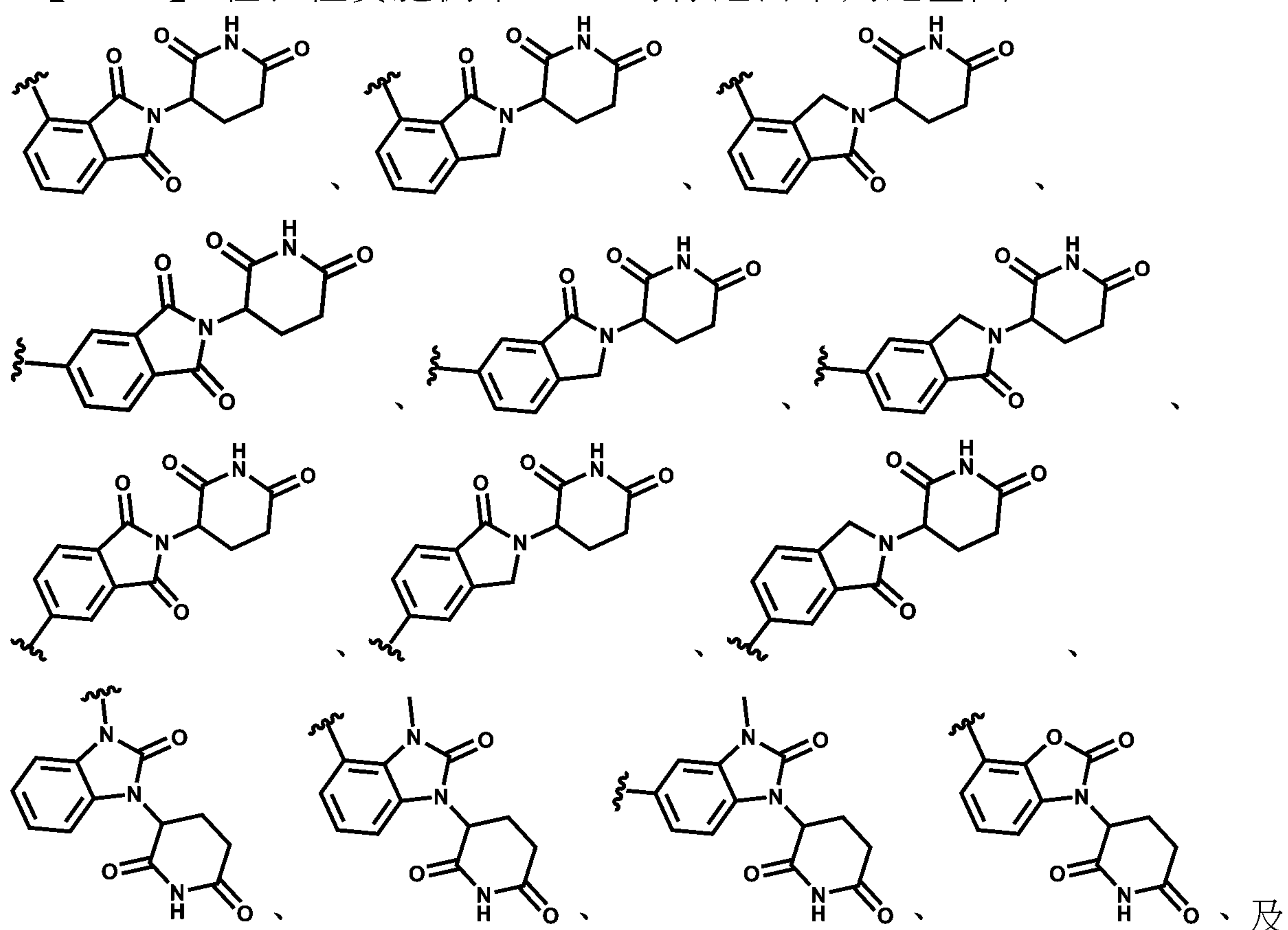
【0106】 例如，在各種實施例中，R⁹可係經取代或未經取代C₁-C₁₀伸烷基、經取代或未經取代-(C₁-C₆伸烷基)-O-、經取代或未經取代-(C₁-C₆伸烷基)-NH-、經取代或未經取代-(C₁-C₆伸烷基)-NH-(C₁-C₆伸烷基)-、或經取代或未經取代-(C₁-C₆伸烷基)-(C=O)NH-。在其他實施例中，R⁹可係經取代或未經取代-(C₁-C₆伸烷基)-NH-(C₁-C₆伸烷基)-NH-、經取代或未經取代-(C₁-C₆伸烷基)-NH-(C₁-C₆伸烷基)-O-、經取代或未經取代-(C₁-C₆伸烷基)-NH(C=O)-(C₁-C₆伸烷基)-NH-、經取代或未經取代-(C₁-C₆伸烷基)-NH(C=O)-(C₁-C₆伸烷基)-O-、或經取代或未經取代-(C₁-C₆伸烷基)-NH(C=O)-(C₁-C₆伸烷基)-。

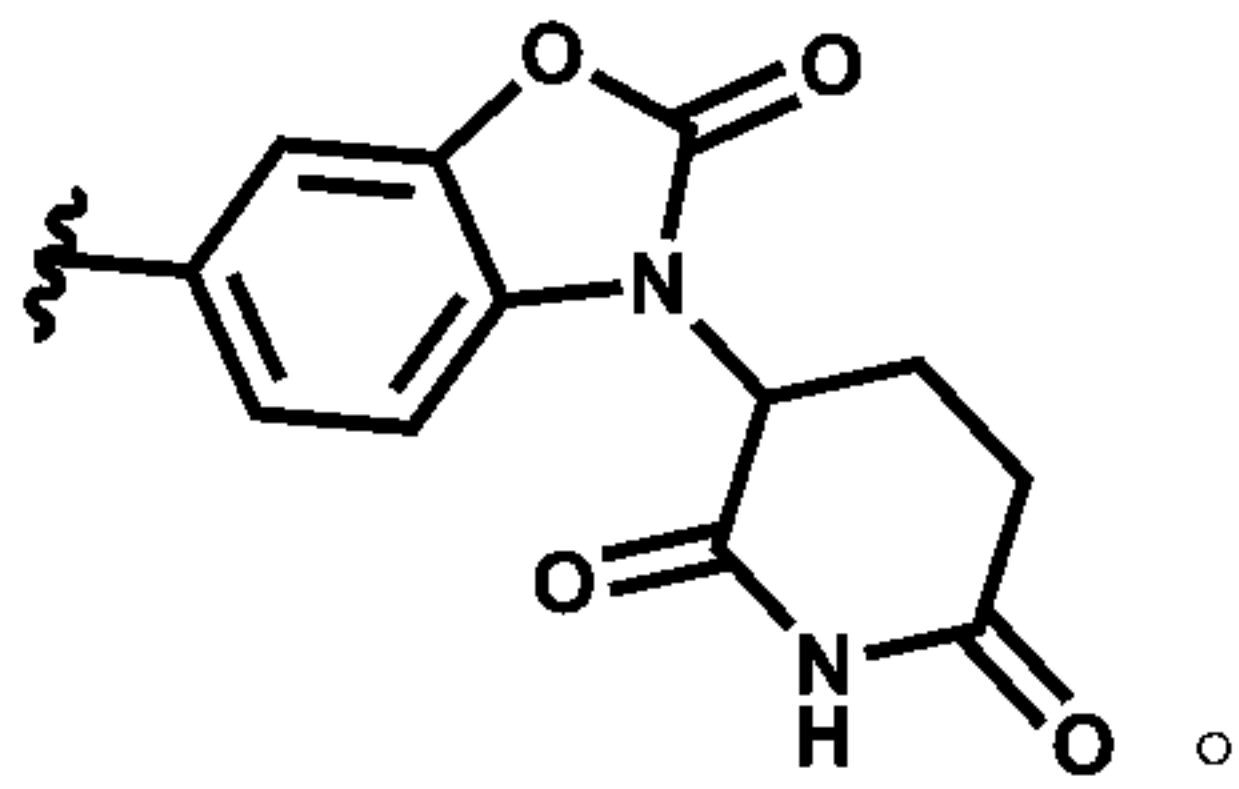
【0107】 在其他實施例中，R⁹可係經取代或未經取代-(C₁-C₆伸烷基)-NH-(C₁-C₆伸烷基)-NH(C=O)-(C₁-C₆伸烷基)-NH-、經取代或未經取

代-(C₁-C₆伸烷基)-NH-(C₁-C₆伸烷基)-NH(C=O)-(C₁-C₆伸烷基)-O-、經取代或未經取代-(C₁-C₆伸烷基)-NH-(C₁-C₆伸烷基)-NH(C=O)-(C₁-C₆伸烷基)-、經取代或未經取代-(C₁-C₆伸烷基)-(C=O)NH-(C₁-C₆伸烷基)-、經取代或未經取代-(C₁-C₆伸烷基)-(C=O)NH-(C₁-C₆伸烷基)-NH-、經取代或未經取代-(C₁-C₆伸烷基)-(C=O)NH-(C₁-C₆伸烷基)-O-、經取代或未經取代-(C₁-C₆伸烷基)-NH(C=O)-(C₁-C₆伸烷基)-(C=O)NH-、經取代或未經取代-(C₁-C₆伸烷基)-NH-(C₁-C₆伸烷基)-(C=O)NH-、或經取代或未經取代-(C₁-C₆伸烷基)-NH-(C₁-C₆伸烷基)-(C=O)NH-(C₁-C₆伸烷基)-。

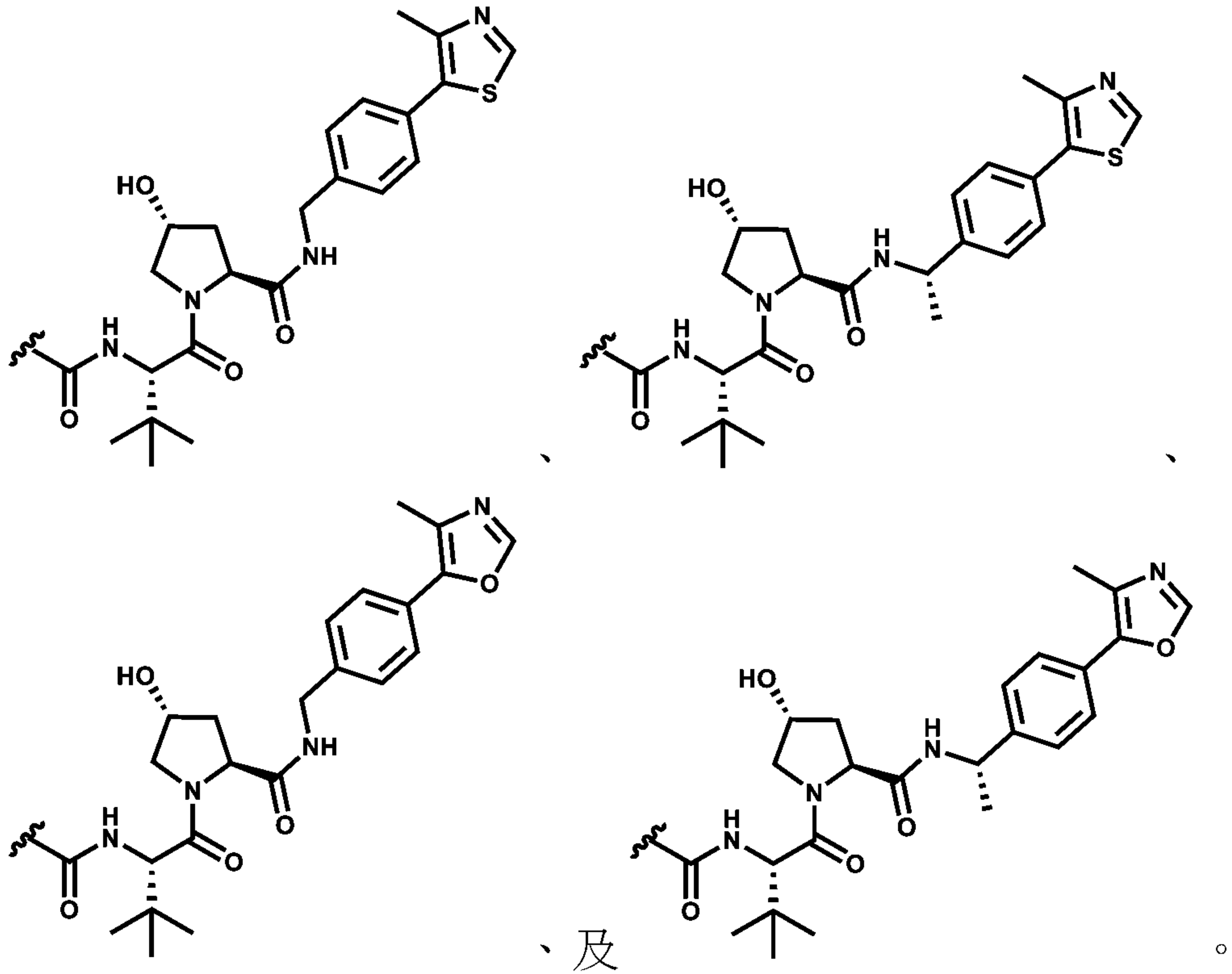
【0108】 在各種實施例中，本文描述變項，諸如R⁹，其含有C₁-C₆伸烷基或含一或多個C₁-C₆伸烷基之基團。如本文所述之此類C₁-C₆伸烷基可係-(CH₂)_{p1}-基團，其中p1係1、2、3、4、5、或6。

【0109】 在各種實施例中，R¹⁰可係選自下列之基團：





【0110】 在其他實施例中，R¹⁰可係選自下列之基團：



【0111】 在各種實施例中，式(I)化合物係選自以下申請專利範圍中所述者。

合成

【0112】 式(I)化合物、或其醫藥上可接受之鹽可由所屬技術領域中具有通常知識者使用已知技術並由本文提供之詳細教示指引以各種方式製造，包括下文提供的實例。例如，在一實施例中，根據圖1中所繪示之通用方案製備式(I)化合物。例如，式(I)化合物可以多個步驟製備，如圖2及圖3中所繪示。在各種實施例中，可用於製造式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽的中間化合物可如PCT公開案第WO 2019/139899號、第WO 2019/139900號、第WO 2019/139902號、及第WO 2019/139907號所述製

造，該等公開案之各者特此以引用方式併入本文中，且特別是出於描述可用於製造式(I)化合物、其醫藥上可接受之鹽的中間化合物、及其製造方法之目的。形成起始化合物或其他前驅物所需之任何初步反應步驟可由所屬技術領域中具有通常知識者進行。在圖1至圖3中，變項 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 X^1 、 m 、及 n 可如本文別處所述，其考慮到所涉及的合成轉化（如所屬技術領域中具有通常知識者所理解）。如以下實例中所進一步說明， R^{5a} 及 R^{7a} 係分別由所屬技術領域中具有通常知識者理解為 R^5 及 R^7 之合成前驅物。可由 R^{5a} 及 R^{7a} 代表之各種化學基團的說明大致上分別同於 R^5 及 R^7 （如本文別處所述）。

醫藥組成物

【0113】 本文所述之一些實施例係關於一種醫藥組成物，其可包括有效量之一或多種本文所述之化合物（例如式(I)化合物、或其醫藥上可接受之鹽）及醫藥上可接受之載劑、稀釋劑、賦形劑、或其組合。

【0114】 用語「醫藥組成物(pharmaceutical composition)」係指本文中所揭示之一或多種化合物及/或鹽與其他化學組分（諸如稀釋劑或載劑）之混合物。醫藥組成物有利於該化合物向生物體之投予。醫藥組成物亦可藉由使化合物與無機酸或有機酸（諸如氫氯酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、甲磺酸、乙磺酸、對甲苯磺酸、及水楊酸）反應來獲得。醫藥組成物通常將針對特定意圖投予途徑設計。

【0115】 用語「生理上可接受之(physiologically acceptable)」定義載劑、稀釋劑、或賦形劑，其不會消除化合物之生物活性及性質，亦不會對預期遞送組成物之動物引起明顯損傷或損害。

【0116】 如本文中所使用，「載劑(carrier)」係指促進化合物併入細

胞或組織中之化合物。例如（但不限於），二甲基亞砷(DMSO)係經常利用的載劑，其促進許多有機化合物被攝入對象的細胞或組織中。

【0117】 如本文中所使用，「稀釋劑(diluent)」係指醫藥組成物中缺乏明顯藥理學活性但可能為醫藥上必需或所欲之成分。例如，稀釋劑可用於增加質量過小而無法用於製造及/或投予之有效藥物的體積。其亦可為用於溶解將藉由注射、攝取或吸入投予之藥物的液體。所屬技術領域中常見形式的稀釋劑為緩衝水溶液，諸如但不限於模擬人類血液之pH及等滲性之磷酸鹽緩衝鹽水。

【0118】 如本文中所使用，「賦形劑(excipient)」係指基本上惰性的物質，其經添加至醫藥組成物中以向該組成物提供（但不限於）體積、稠度、穩定性、結合能力、潤滑、崩解能力等。例如，諸如抗氧化劑及金屬螯合劑之穩定劑係賦形劑。在一實施例中，醫藥組成物包含抗氧化劑及/或金屬螯合劑。「稀釋劑(diluent)」係一種類型的賦形劑。

【0119】 在本文中描述之醫藥組成物本身可向人類患者投予，或可以其中彼等與其他活性成分（如在組合療法中）、或載劑、稀釋劑、賦形劑或其組合混合之醫藥組成物向人類患者投予。適當配方取決於選擇的投予途徑。用於本文所述之化合物的配方及投予之技術係所屬技術領域中具有通常知識者已知的。

【0120】 在本文中揭示之醫藥組成物可以本身已知之方式製造，例如藉由習知之混合、溶解、造粒、糖衣錠製造、研調、乳化、囊封、包封、或製錠製程。此外，所含有的活性成分之量可有效達成其意圖目的。在本文中揭示之醫藥組合中使用的許多化合物可提供為含有醫藥上相容的相對離子之鹽。

【0121】 所屬技術領域存在多種投予化合物、鹽、及/或組成物之技術，包括但不限於口服、直腸、肺、局部、氣溶膠、注射、輸注、及非經腸遞送，包括肌肉內、皮下、靜脈內、髓內注射、鞘內、直接心室內、腹膜內、鼻內、及眼內注射。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽可經口服投予。

【0122】 亦可以局部而非全身方式投予化合物、鹽、及/或組成物，例如經由將通常呈貯劑或持續釋放配方之化合物直接注射或植入至感染區域中。另外，可以標靶藥物遞送系統（例如塗佈組織特異性抗體之脂質體）投予化合物。脂質體將靶向器官且由器官選擇性吸收。例如，可能需要鼻內或肺遞送以靶向呼吸疾病或病況。

【0123】 所欲時，組成物可呈現於可含有一或多個（含有活性成分之）單位劑型之包裝或分配裝置中。包裝可例如包含金屬或塑膠箔，例如泡殼包裝。包裝或分配器裝置可隨附投予說明。包裝或分配裝置亦可伴隨有與該容器關聯之通知來管理藥品的製造、使用或銷售，形式係由政府機構所規範，該通知反映該機構批准該藥物形式用於人類或獸醫投予。舉例來說，該通知可為美國食品與藥品管理局批准用於處方藥的標籤或產品仿單。亦可製備可包括在相容醫藥載劑中配製的本文描述之化合物及/或鹽的組成物、置於適當容器中並標示用來治療所指示之病況。

治療用途及方法

【0124】 本文中所述之一些實施例關於一種用於治療本文中所述之癌症或腫瘤之方法，其可包括向患有本文所述之癌症的對象投予有效量之本文所述之化合物（例如，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽）或包括本文所述之化合物（例如，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽）之醫藥

組成物。本文所述之其他實施例關於一種有效量之本文所述之化合物（例如，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽）或包括本文所述之化合物（例如，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽）之醫藥組成物用於製造用於治療本文中所述之癌症或腫瘤之藥劑之用途。本文中所述之其他實施例關於一種有效量之本文中所述化合物（例如，式(I)化合物、或其醫藥上可接受之鹽）或包括本文中所述化合物（例如，式(I)化合物、或其醫藥上可接受之鹽）之醫藥組成物，其用於治療本文中所述之癌症或腫瘤。

【0125】 本文中所述之一些實施例關於一種用於抑制本文中所述惡性生長或腫瘤之複製之方法，該方法可包括使該生長或該腫瘤與有效量之本文中所述化合物（例如，式(I)化合物、或其醫藥上可接受之鹽）接觸。本文中所述之其他實施例關於一種有效量之本文中所述化合物（例如，式(I)化合物、或其醫藥上可接受之鹽）用於製造用於抑制本文中所述之惡性生長或腫瘤之複製之藥劑之用途。在一些實施例中，該用途可包括使該生長或腫瘤與該藥劑接觸。本文中所述之再其他實施例關於一種有效量之本文中所述化合物（例如，式(I)化合物、或其醫藥上可接受之鹽），其用於抑制本文中所述之惡性生長或腫瘤之複製。

【0126】 本文中所述之一些實施例關於一種用於治療本文中所述之癌症之方法，該方法可包括使本文中所述之惡性生長或腫瘤與有效量之本文中所述化合物（例如，式(I)化合物、或其醫藥上可接受之鹽）接觸。本文中所述之其他實施例關於一種有效量之本文中所述化合物（例如，式(I)化合物、或其醫藥上可接受之鹽）用於製造用於治療本文中所述之癌症之藥劑的用途。在一些實施例中，該用途包括使本文中所述之惡性生長或腫瘤與該藥劑接觸。本文中所述之其他實施例關於一種有效量之本文中

所化合物（例如，式(I)化合物、或其醫藥上可接受之鹽），其用於接觸本文中所述之惡性生長或腫瘤，其中該惡性生長或腫瘤係由於本文中所述之癌症。

【0127】 合適的惡性生長、癌症、及腫瘤之實例包括但不限於：膀胱癌、腦癌、乳癌、骨髓癌、子宮頸癌、結直腸癌、食道癌、肝細胞癌、淋巴母細胞白血病、濾泡性淋巴瘤、T細胞或B細胞源之淋巴惡性疾病、黑色素瘤、骨髓性白血病、何杰金氏淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma)、非何杰金氏淋巴瘤、頭頸癌（包括口腔癌）、卵巢癌、非小細胞肺癌、慢性淋巴球性白血病、骨髓瘤（包括多發性骨髓瘤）、前列腺癌、小細胞肺癌、脾臟癌、真性紅血球增多症(polycythemia vera)、甲狀腺癌、子宮內膜癌、胃癌、膽囊癌、膽管癌、睪丸癌、神經母細胞瘤、骨肉瘤、尤因氏瘤(Ewings's tumor)、及威爾姆氏瘤(Wilm's tumor)。

【0128】 如本文中所述，惡性生長、癌症、或腫瘤可能對一或多種抗增生劑變得具有抗性。在一些實施例中，本文中所述化合物（例如，式(I)化合物、或其醫藥上可接受之鹽）或包括本文中所述化合物（例如，式(I)化合物、或其醫藥上可接受之鹽）之醫藥組成物可用來治療及/或改善已經對一或多種抗增生劑（諸如一或多種Bcl-2抑制劑）變得具有抗性的惡性生長、癌症、或腫瘤。對象可能已經發展出抗性之抗增生劑的實例包括但不限於Bcl-2抑制劑（諸如維托拉斯、納維克拉斯、歐巴克拉斯、S55746、APG-1252、APG-2575、及ABT-737）。在一些實施例中，已經對一或多種抗增生劑變得具有抗性之惡性生長、癌症、或腫瘤可係本文中所述之惡性生長、癌症、或腫瘤。

【0129】 本文所述之一些實施例係關於一種用於抑制Bcl-2活性（諸

如藉由例如抑制Bcl-2蛋白及/或Bcl-xL蛋白的活性)之方法,該方法可包括向對象投予有效量之本文所述化合物(例如,式(I)化合物、或其醫藥上可接受之鹽)或包括本文所述化合物(例如,式(I)化合物、或其醫藥上可接受之鹽)之醫藥組成物,且亦可包括使表現Bcl-2之細胞與有效量之本文所述化合物(例如,式(I)化合物、或其醫藥上可接受之鹽)或包括本文所述化合物(例如,式(I)化合物、或其醫藥上可接受之鹽)之醫藥組成物接觸。本文所述之其他實施例係關於一種有效量之本文所述化合物(例如,式(I)化合物、或其醫藥上可接受之鹽)於製造用於抑制對象中之Bcl-2活性(諸如藉由例如抑制Bcl-2蛋白及/或Bcl-xL蛋白的活性)之藥劑中的用途,或於製造用於抑制Bcl-2活性(諸如藉由例如抑制Bcl-2蛋白及/或Bcl-xL蛋白的活性)之藥劑中的用途,其中該用途包含與表現Bcl-2之細胞接觸。本文所述之又其他實施例係關於一種有效量之本文所述化合物(例如,式(I)化合物、或其醫藥上可接受之鹽),其係用於抑制對象中之Bcl-2活性(諸如藉由例如抑制Bcl-2蛋白及/或Bcl-xL蛋白的活性);或用於抑制Bcl-2活性(諸如藉由例如抑制Bcl-2蛋白及/或Bcl-xL蛋白的活性),其藉由與表現Bcl-2之細胞接觸。

【0130】 在一些實施例中,式(I)之Bcl蛋白抑制劑可係選擇性Bcl-2抑制劑、選擇性Bcl-X_L抑制劑、選擇性Bcl-W抑制劑、選擇性Mcl-1抑制劑、或選擇性Bcl-2A1抑制劑。在一些實施例中,式(I)之Bcl蛋白抑制劑可抑制多於一種Bcl蛋白。在一些實施例中,Bcl蛋白抑制劑可係Bcl-2及下列中之一、二、或三者之活性的抑制劑:Bcl-X_L、Bcl-W、Mcl-1、及Bcl-2A1。在一些實施例中,Bcl蛋白抑制劑可係Bcl-X_L及下列中之一、二、或三者之活性的抑制劑:Bcl-W、Mcl-1、及Bcl-2A1。在一些實施例

中，式(I)之Bcl蛋白抑制劑可抑制Bcl-2及/或Bcl-X_L。在一些實施例中，式(I)之Bcl蛋白抑制劑可抑制Bcl-2及Bcl-X_L兩者。

【0131】 數種已知Bcl-2抑制劑可在受治療之對象中造成一或多種非所欲的副作用。非所欲的副作用之實例包括但不限於血小板減少症、嗜中性白血球缺乏症、貧血、腹瀉、噁心、及上呼吸道感染。在一些實施例中，本文中所述化合物（例如，式(I)化合物、或其醫藥上可接受之鹽）可減少一或多種與已知Bcl-2抑制劑相關聯之副作用的數目及/或嚴重性。在一些實施例中，式(I)化合物、或其醫藥上可接受之鹽可導致副作用（諸如本文中所述者）之嚴重性相較於接受已知Bcl-2抑制劑（諸如維托拉斯、納維克拉斯、歐巴克拉斯、ABT-737、S55746、AT-101、APG-1252、及APG-2575）之對象所經歷相同副作用之嚴重性減少25%。在一些實施例中，式(I)化合物、或其醫藥上可接受之鹽會導致副作用之數目相較於接受已知Bcl-2抑制劑（諸如維托拉斯、納維克拉斯、歐巴克拉斯、ABT-737、S55746、AT-101、APG-1252、及APG-2575）之對象所經歷副作用之數目減少25%。在一些實施例中，式(I)化合物、或其醫藥上可接受之鹽會導致副作用（諸如本文中所述者）之嚴重性相較於接受已知Bcl-2抑制劑（例如維托拉斯、納維克拉斯、歐巴克拉斯、ABT-737、S55746、AT-101、APG-1252、及APG-2575）之對象所經歷相同副作用之嚴重性減少約10%至約30%。在一些實施例中，式(I)化合物、或其醫藥上可接受之鹽會導致副作用之數目相較於接受已知Bcl-2抑制劑（諸如維托拉斯、納維克拉斯、歐巴克拉斯、ABT-737、S55746、APG-1252、及APG-2575）之對象所經歷副作用之數目減少約10%至約30%之範圍。

【0132】 可用來治療、改善、及/或抑制癌症、惡性生長、或腫瘤之

複製（其中抑制Bcl-2之活性係有利的）的一或多種式(I)化合物、或其醫藥上可接受之鹽係提供於標題「化合物」下之任何上述實施例中。例如，在各式實施例中，本揭露「治療用途及方法」一節中之上述方法及用途係以所述方式（一般涉及癌症、惡性生長、及/或腫瘤）使用式(I)化合物、或其醫藥上可接受之鹽來進行。

【0133】 如本文中所使用，「對象(subject)」係指作為治療、觀察、或實驗之目標的動物。「動物(Animal)」包括冷血及溫血脊椎動物及無脊椎動物，例如魚、甲殼類動物、爬蟲類及特別是哺乳動物。「哺乳動物(Mammal)」包括但不限於小鼠、大鼠、兔、天竺鼠、犬、貓、綿羊、山羊、牛、馬、靈長類動物諸如猴、黑猩猩、及猿、及特別是人類。在一些實施例中，對象可以是人。在一些實施例中，對象可以是兒童及/或嬰兒，例如患有發燒的兒童或嬰兒。在其他實施例中，對象可為成人。

【0134】 如本文中所使用，用語「治療(treat, treating, treatment, therapeutic)」及「療法(therapy)」不必然意指完全治癒或消除疾病或病況。可將疾病或病況之任何非所欲的徵象或症狀有任何程度的任何減輕視為治療及/或療法。另外，治療可包括可使對象對福祉或外觀的整體感覺惡化之行動。

【0135】 用語「治療有效量(therapeutically effective amount)」及「有效量(effective amount)」用於指示引發指示生物或藥物反應之活性化化合物或醫藥製劑的量。例如，治療有效量之化合物、鹽、或組成物可為預防、減輕、或改善疾病或病況之症狀、或延長所治療對象之存活所需的量。此反應可以在組織、系統、動物、或人類中發生，且包括減輕所治療疾病或病況之徵象或症狀。鑒於在本文中提供之揭露，有效量之判定完全

在所屬技術領域中具有通常知識者之能力範圍以內。作為劑量所需之本文揭示之化合物的治療有效量將取決於投予途徑、所治療的動物類型（包括人類）、及所考慮的特定動物之身體特徵。可調整劑量以達到所預的效果，但是取決於諸如體重、飲食、併用藥物、及所屬醫學領域中具有通常知識者將認識到的其他因素之因素。

【0136】 例如，化合物之有效量係導致下列者的量：(a)由癌症引起之一或多種症狀減少、減輕、或消除，(b)腫瘤大小減小，(c)腫瘤消除，及/或(d)腫瘤之長期疾病穩定（生長停滯）。在肺癌（諸如非小細胞肺癌）的治療中，治療有效量係減輕或消除咳嗽、呼吸急促、及/或疼痛的量。作為另一個實例，Bcl-2抑制劑之有效量或治療有效量係導致Bcl-2活性減少及/或細胞凋亡增加的量。用於測量Bcl-2活性減少之方法對於所屬技術領域中具有通常知識者係已知的，且可藉由分析Bcl-2結合及/或降解、及/或經歷細胞凋亡之細胞相對量來判定。

【0137】 用於治療所需的式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽的量將不僅隨著所選特定化合物或鹽而變化，且亦隨著投予途徑、所治療的疾病或病況之性質及/或症狀、及患者的年齡及病況而變化，而最終將由主治醫師或臨床醫師來決定。在投予醫藥上可接受之鹽的情況下，劑量可以游離鹼來計算。所屬技術領域中具有通常知識者將理解，在某些情況下，可能需要以超過或甚至遠超過本文所述劑量範圍之量投予本文揭示之化合物，以有效及積極地治療特別是侵襲性疾病或病況。

【0138】 然而，通常，合適之劑量將常常在約0.05 mg/kg至約10 mg/kg之範圍內。例如，合適之劑量可在約0.10 mg/kg至約7.5 mg/kg體重/天，諸如約0.15 mg/kg至約5.0 mg/kg/接受者體重/天、約0.2 mg/kg至約

4.0 mg/kg/接受者體重/天、或介於其間之任何量的範圍內。化合物可以單位劑型投予；例如，每單位劑型含有1至500 mg、10至100 mg、5至50 mg、或介於其間之任何量的活性成分。

【0139】 所欲劑量可便利地以單一劑量呈現，或呈以適當間隔投予之分開劑量，例如，以每天二、三、四、或更多個亞劑量。亞劑量本身可進一步劃分成例如多次不連續的寬鬆間隔開投予。

【0140】 如所屬技術領域中具有通常知識者將顯而易知的，欲投予之有用體內劑量及特定投予模式將視年齡、體重、病痛嚴重性及所治療哺乳動物物種、所採用之特定化合物及所採用之這些化合物的特定用途而變化。有效劑量水準（即達到所欲效果所需之劑量水準）的判定可由所屬技術領域中具有通常知識者使用常規方法來達成，例如，人體臨床試驗、體內研究、及體外研究。例如，式(I)化合物、或其醫藥上可接受之鹽之有用劑量可藉由比較其體外活性及在動物模型中體內活性來判定。這種比較可藉由與已建立之藥物（諸如順鉑及/或吉西他濱）比較來進行

【0141】 劑量及時間間隔可經個別地調節，以提供足以維持調節效應之活性部份之血漿水準或最小有效濃度(MEC)。各化合物之MEC將有所不同，但可自體內及/或體外資料估計。達成MEC所需之劑量將視個體特徵及投藥途徑而定。然而，可使用HPLC檢定或生物檢定來判定血漿濃度。劑量時間間隔亦可使用MEC值來判定。組成物應使用維持血漿水準高於MEC達10至90%的時間、較佳地介於30至90%之間的時間且最佳的是介於50至90%之間的時間的方案投予。在局部投予或選擇性吸收之情況下，藥物之局部有效濃度可能與血漿濃度無關。

【0142】 應注意，主治醫師會瞭解如何及何時因毒性或器官功能異

常而終止、中斷或調整投予。相反地，主治醫師亦瞭解若臨床反應不充足（排除毒性），則將治療調整至較高水準。管理所關注病症時投予劑量之量值將隨所治療疾病或病況之嚴重性及投予途徑而異。疾病或病況之嚴重程度可例如部分地依據標準預後評估方法來評估。另外，劑量及可能的給藥頻率亦將根據個別患者之年齡、體重及反應而異。與以上討論之計畫類似的計畫可用於獸醫學。

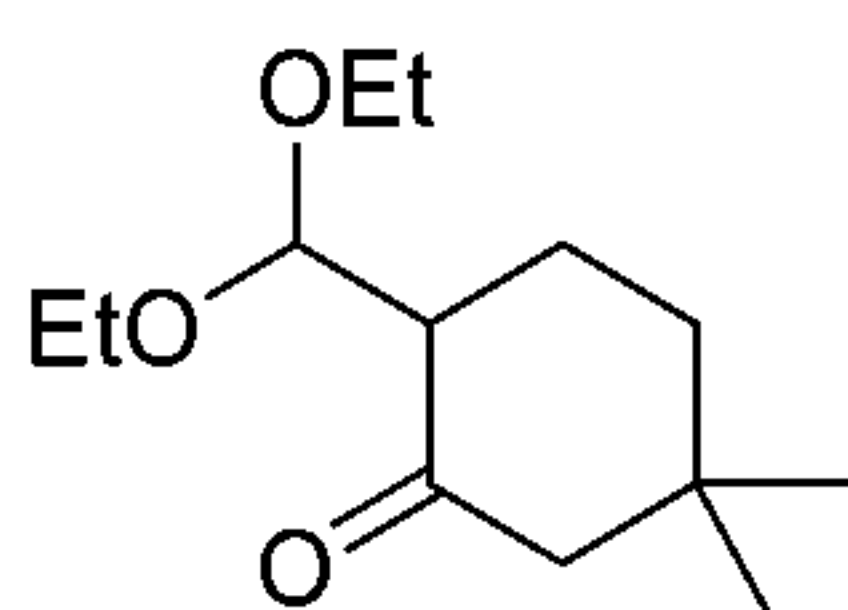
【0143】 可使用已知方法評估本文揭示之化合物、鹽、及組成物之功效及毒性。例如，特定化合物或共用某些化學部份之化合物亞組之毒物學可藉由判定對細胞系（例如哺乳動物且較佳人類細胞系）之體外毒性來建立。此類研究之結果通常可預測在動物（例如哺乳動物）或更具體而言在人類中之毒性。替代地，可使用已知方法判定動物模型（諸如小鼠、大鼠、兔、狗、或猴）中特定化合物之毒性。特定化合物之療效可使用數種公認方法（例如體外方法、動物模型或人體臨床試驗）來建立。當選擇模型來判定療效時，熟習此項技術者可由目前最佳技術的引導以選擇適當模型、劑量、投予途徑及/或方案。

實例

【0144】 額外實施例在下列實例中進一步詳細揭示，其並非以任何方式意圖限制申請專利範圍之範圍。

中間物1

2-(二乙氧基甲基)-5,5-二甲基環己-1-酮

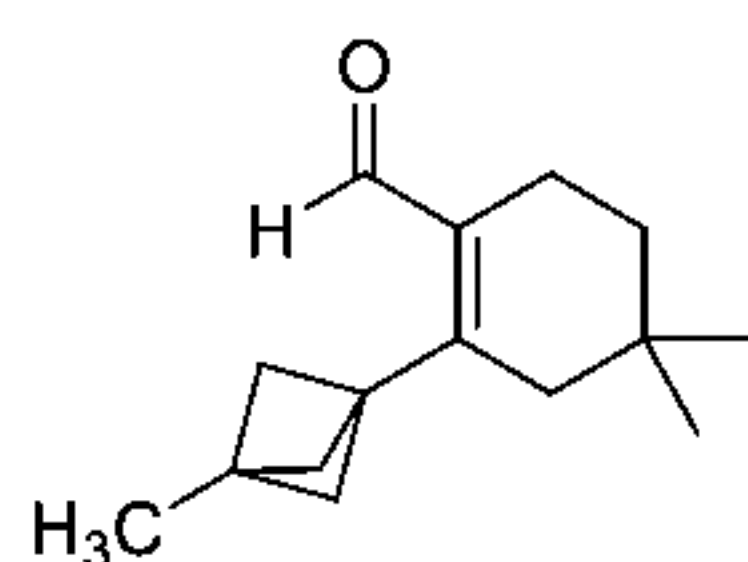


【0145】 在-30℃下在30分鐘內向原甲酸三乙酯(1.32 L, 7.923 mol)

於DCM (8.0 L)中之溶液中逐滴添加 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (1.244 L, 9.9 mmol)。將反應混合物溫熱至 0°C ，並攪拌30分鐘。接著將反應混合物冷卻至 -78°C ，並逐滴添加3,3-二甲基環己酮(500 g, 3.96 mol)及N,N-二異丙基乙基胺(2.08 L, 11.9 mol)，然後在相同溫度下將反應攪拌2小時。接著將反應小心倒入飽和 NaHCO_3 水溶液(25 L)與DCM (10 L)之混合物中。將所得混合物在室溫下攪拌15分鐘然後將有機層分開。將水層用DCM (2×10 L)洗滌，並將合併的有機層用10% NaCl(aq.) (5 L)洗滌，用 Na_2SO_4 乾燥，過濾然後濃縮。將粗產物以管柱層析術 (SiO_2 ， EtOAc /石油醚) 純化，以提供呈淡黃色油液之**中間物1** (750 g, 83%產率)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.83 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 3.73-3.57 (m, 4H), 2.56-2.53 (m, 1H), 2.20-2.14 (m, 2H), 2.11-2.10 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.62-1.56 (m, 2H), 1.21-1.17 (m, 6H), 1.01 (s, 3H), 0.91 (s, 3H)。

中間物2

4,4-二甲基-2-(3-甲基雙環[1.1.1]戊-1-基)環己-1-烯-1-甲醛



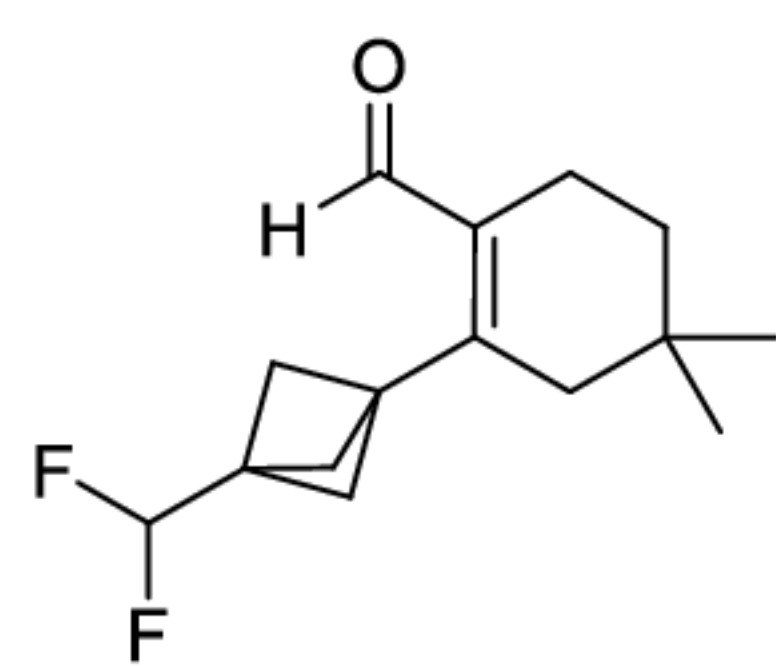
【0146】步驟1：將1-碘-3-甲基雙環[1.1.1]戊烷(30 g, 144.20 mmol)於THF (225 mL)中之溶液冷卻至 -78°C ，並在1小時內逐滴添加二級丁基鋰 (1.4M於環己烷中，154.50 mL, 216.30 mmol)。將所得淡黃色懸浮液在 -78°C 下攪拌10分鐘，然後溫熱至 0°C 並攪拌80分鐘。接著將反應混合物冷卻至 -78°C ，並在20分鐘內逐滴添加**中間物1** (24.67 g, 108.15 mmol)於THF (75 mL)中之溶液。在10分鐘後，將反應溫熱至 0°C 達1小時。接著將反應混合物用飽和 NH_4Cl 水溶液(300 mL)淬熄，然後用 Et_2O

(2 × 450 mL)萃取。將合併的有機層用Na₂SO₄乾燥，過濾然後濃縮，以提供呈淡黃色油液之2-(二乙氧基甲基)-5,5-二甲基-1-(3-甲基雙環[1.1.1]戊-1-基)環己-1-醇（**中間物2-1**）（31 g，粗製）。將此用於下一個步驟中而未進行進一步純化。

【0147】 步驟2：將**中間物2-1**（62 g, 199.69 mmol）於1,4-二噁烷（1.24 L）中之溶液用2N HCl(aq.)（299.5 mL, 599.2 mmol）處理（在室溫下）然後溫熱至70℃。在16小時後，將反應冷卻至室溫，倒入水（1.24 L）中然後用Et₂O（2 × 750 mL）萃取。將合併的有機層用Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮。將粗產物以管柱層析術（SiO₂，EtOAc/石油醚）純化，以提供呈黃色油液之**中間物2**（23 g，經過2個步驟產率為36%）。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）: δ 10.28 (s, 1H), 2.25-2.22 (m, 2H), 1.94 (s, 6H), 1.92 (br s, 2H), 1.35-1.32 (m, 2H), 1.19 (s, 3H), 0.90 (s, 6H)。

中間物3

2-(3-(二氟甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-甲醛



【0148】 步驟1：製備CF₂HI（基於Cao, P. et. al. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1994, 737-738中的程序）：以兩個並行批次執行：將KI（94 g, 568 mol）、MeCN（228 ml）、與水（18 mL）之混合物加熱至45℃，然後用2,2-二氟-2-(氟磺醯基)乙酸（50 g, 284 mmol）（於MeCN（50 mL）中）逐滴處理（在4小時期間內）。接著將反應混合物冷卻至0℃，然後用戊烷（150 mL）及水（125 mL）稀釋。將水層用戊烷（150 mL）洗滌，然後將來自這兩個反應的合併有機層用飽和NaHCO₃水溶液（200 mL）洗滌，並且

用 Na_2SO_4 乾燥以獲得500 mL的二氟甲基碘溶液。將溶液用額外的水(2×200 mL)洗滌以移除殘餘乙腈，然後用 Na_2SO_4 乾燥，以獲得二氟碘甲烷（**中間物3-1**）（0.15 M於戊烷中，400 mL，11%產率）。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.67 (t, $J=56.0$ Hz, 1H)。

【0149】 步驟2：在 -40°C 下向[1.1.1]螺槳烷（0.53 M於 Et_2O 中，52 mL，27.56 mmol）之攪拌溶液中添加**中間物3-1**（0.15 M於戊烷中，200 mL，30 mmol）。將反應混合物溫熱至室溫，保護免受光照，然後攪拌2天。接著在0至 10°C 下將反應濃縮，以獲得呈白色固體之1-(二氟甲基)-3-碘雙環[1.1.1]戊烷（**中間物3-2**）（5 g，20.5 mmol，74%產率）。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.65 (t, $J=56.0$ Hz, 1H), 2.40 (s, 6H)。

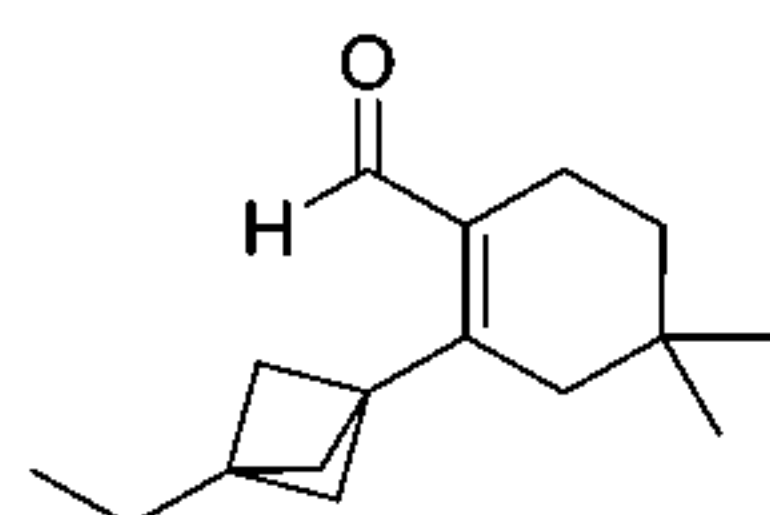
【0150】 步驟3：將**中間物3-2** (30 g, 122.94 mmol)於THF (225 mL)中之溶液冷卻至 -78°C ，並在1小時內逐滴添加二級丁基鋰（1.4M於環己烷中，219 mL，306.7 mmol）。將所得淡黃色懸浮液在 -78°C 下攪拌10分鐘，然後將溫度升至 0°C 並攪拌80分鐘。接著將反應混合物冷卻至 -78°C ，並在20分鐘內將**中間物1** (21 g, 92.20 mmol)於THF (75 mL)中之溶液逐滴添加至反應中。在10分鐘後，將反應溫熱至 0°C 達1小時。將反應混合物用飽和 NH_4Cl 水溶液(450 mL)淬熄，然後用 Et_2O (2×300 mL)萃取。將合併的有機層用 Na_2SO_4 乾燥，過濾然後濃縮，以提供呈淡黃色油液之2-(二乙氧基甲基)-1-(3-(二氟甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基)-5,5-二甲基環己-1-醇（**中間物3-3**）（31 g，粗製）。將粗產物用於下一個步驟中而未進行進一步純化。

【0151】 步驟4：**中間物3**係依照**中間物2**之步驟2中所述的程序來製備，並且使用**中間物3-3**取代**中間物2-1**（經過2個步驟為38%）。 ^1H NMR

(400 MHz, CDCl_3): δ 10.26 (s, 1H), 5.73 (t, $J=56.0$ Hz, 1H), 2.29-2.25 (m, 2H), 2.18 (s, 6H), 1.94-1.93 (m, 2H), 1.37 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 0.91 (s, 6H)。

中間物4

2-(3-乙基雙環[1.1.1]戊-1-基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-甲醛



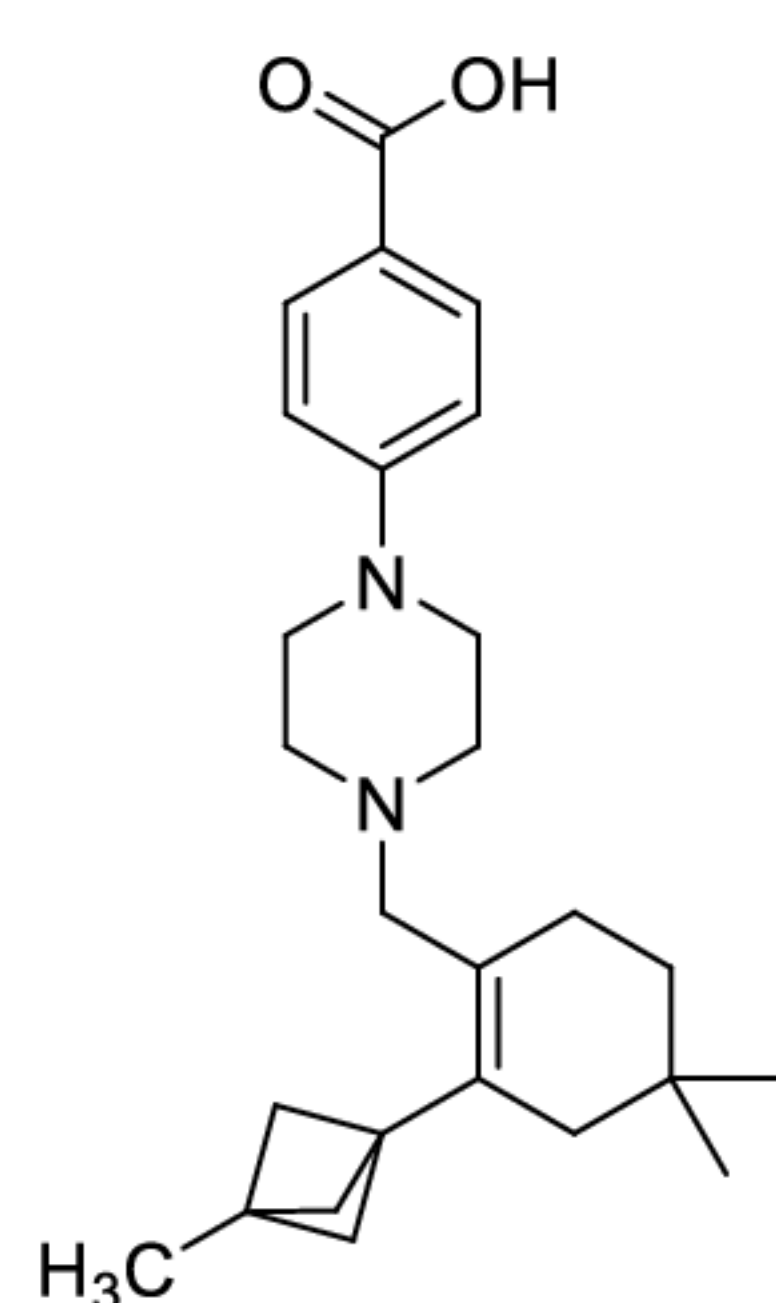
【0152】 步驟1：在 -78°C 下向[1.1.1]螺漿烷（0.19M於 Et_2O /戊烷中，128.6 mmol）之攪拌溶液中添加EtI（18.7 g, 257.38 mmol）。將反應溫熱至室溫，並在黑暗中攪拌3天。接著在 0°C 下將反應濃縮，以提供呈黃色油液之1-乙基-3-碘雙環[1.1.1]戊烷（中間物4-1）（21.2 g，74%產率）。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.17 (s, 6H), 1.52 (q, $J=8.0$ Hz, 2H), 0.84 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。

【0153】 步驟2：在 -78°C 下向中間物4-1（10.90 g, 49.1 mmol）於 Et_2O （75 mL）中之攪拌溶液添加二級BuLi（1.4 M於環己烷中，50 mL，70.0 mmol）。在10分鐘後，將反應溫熱至室溫，並攪拌1小時。接著將反應混合物冷卻至 -78°C ，然後用2-(二乙氧基甲基)-5,5-二甲基環己-1-酮（8 g, 35.0 mmol）於 Et_2O （25 mL）中之溶液處理。在1小時後，將反應溫熱至 0°C ，並攪拌2小時。將反應用飽和 NH_4Cl 水溶液（20 mL）淬熄，然後用 EtOAc （3 $\times$ 70 mL）萃取。接著將合併的有機層用 Na_2SO_4 乾燥，過濾然後濃縮，以提供8.5 g的粗製2-(二乙氧基甲基)-1-(3-乙基雙環[1.1.1]戊-1-基)-5,5-二甲基環己-1-醇（中間物4-2）。將此用於下一個步驟中而未進行進一步純化。

【0154】 步驟3：在室溫下將中間物4-2（8.5 g，粗製）於丙酮(80 mL)中之溶液用2N HCl (aq.) (20 mL)處理，然後溫熱至75℃。在24小時後，將反應濃縮，接著用水(50 mL)稀釋，並用Et₂O (3 × 250 mL)萃取。將合併的有機層用飽和NaHCO₃水溶液洗滌，用Na₂SO₄乾燥然後濃縮。將粗產物以管柱層析術（SiO₂，Et₂O/石油醚）純化，以提供呈棕色油液之中間物4（3.9 g，經過2個步驟產率為48%）。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.30 (s, 1H), 2.26-2.22 (m, 2H), 1.93-1.92 (m, 2H), 1.89 (s, 6H), 1.49 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 1.33 (t, *J*=6.4 Hz, 2H), 0.89 (s, 6H), 0.87 (t, *J*=7.6 Hz, 3H)。

中間物5

4-(4-((4,4-二甲基-2-(3-甲基雙環[1.1.1]戊-1-基)環己-1-烯-1-基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酸



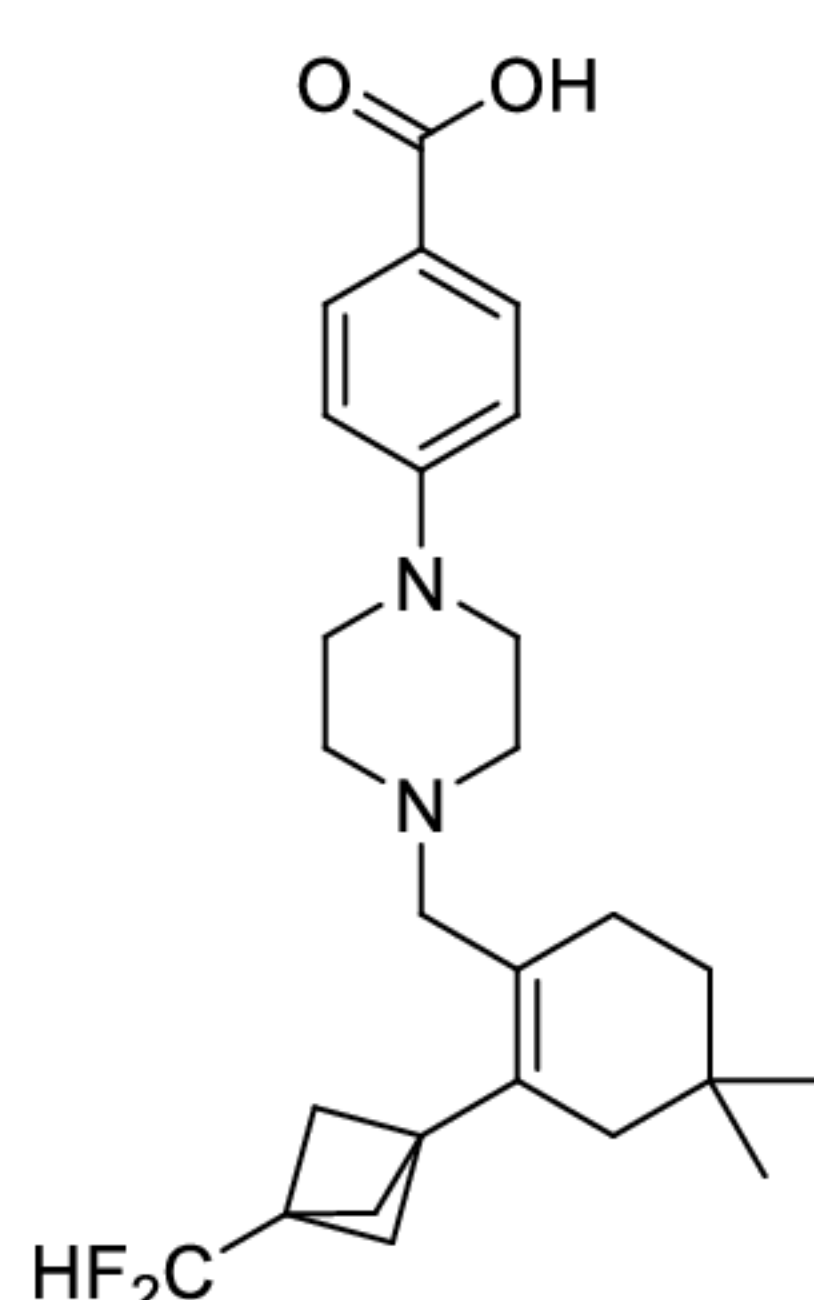
【0155】 步驟1：在室溫下向4-(哌啶-1-基)苯甲酸甲酯(1.68 g, 7.6 mmol)及中間物2 (2.0 g, 9.15 mmol)於THF (20 mL)中之攪拌溶液中添加Na(OAc)₃BH (4.8 g, 22.8 mmol)。在16小時後，將反應置於冰浴中然後用飽和NaHCO₃水溶液(25 mL)淬熄。將反應混合物用EtOAc (3 × 50 mL)萃取，用Na₂SO₄乾燥，過濾，然後濃縮。將粗產物以管柱層析術（SiO₂，EtOAc/石油醚）純化，以獲得呈白色固體之4-(4-((4,4-二甲基-2-(3-甲基雙環[1.1.1]戊-1-基)環己-1-烯-1-基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酸甲酯

(中間物5-1) (1.5 g, 46%產率)。LC/MS (ESI) m/z 423.2[M+H]⁺。

【0156】 步驟2：步驟2：在室溫下向中間物5-1 (500 mg, 1.18 mmol)於MeOH:THF:H₂O (1:1:1) (6 mL)中之攪拌溶液中添加LiOH•H₂O (148 mg, 3.4 mmol)。將反應加熱至30℃並攪拌16小時。接著移除揮發性溶劑，然後將反應用1N HCl中和並用95:5 DCM:MeOH (3 × 25 mL)萃取。將合併的有機層用Na₂SO₄乾燥，過濾然後濃縮，以提供呈白色固體之中間物5 (350 mg, 73%產率)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.25 (br s, 1H), 7.75 (d, *J*=9.0 Hz, 2H), 6.95 (d, *J*=9.0 Hz, 2H), 3.32-3.25 (m, 4H), 3.03 (s, 2H), 2.45-2.35 (m, 4H), 2.06 -2.04 (m, 2H), 1.79 (s, 6H), 1.68 (s, 2H), 1.26 (t, *J*=6.3 Hz, 2H), 1.12 (s, 3H), 0.85 (s, 6H) ; LC/MS (ESI) m/z 409.5 [M+H]⁺。

中間物6

4-(4-((2-(3-(二氟甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酸



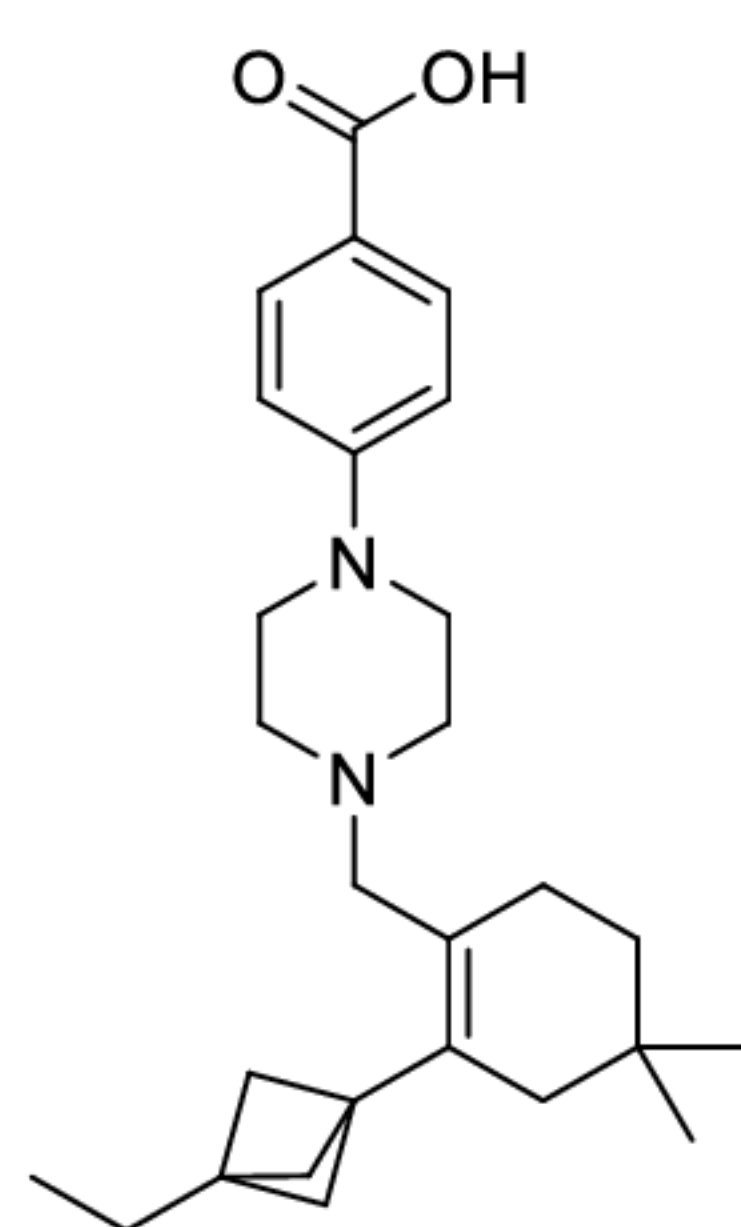
【0157】 步驟1：4-(4-((2-(3-(二氟甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酸甲酯 (中間物6-1) 係依照中間物5之步驟1中所述的程序來製備，並且使用中間物3取代中間物2。LC/MS (ESI) m/z 459.6 [M+H]⁺。

【0158】 步驟2：中間物6係依照中間物5之步驟2中所述的程序來製

備，並且使用中間物6-1取代中間物5-1。LC/MS (ESI) m/z 445.6 $[M+H]^+$ 。

中間物7

4-(4-((2-(3-乙基雙環[1.1.1]戊-1-基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酸

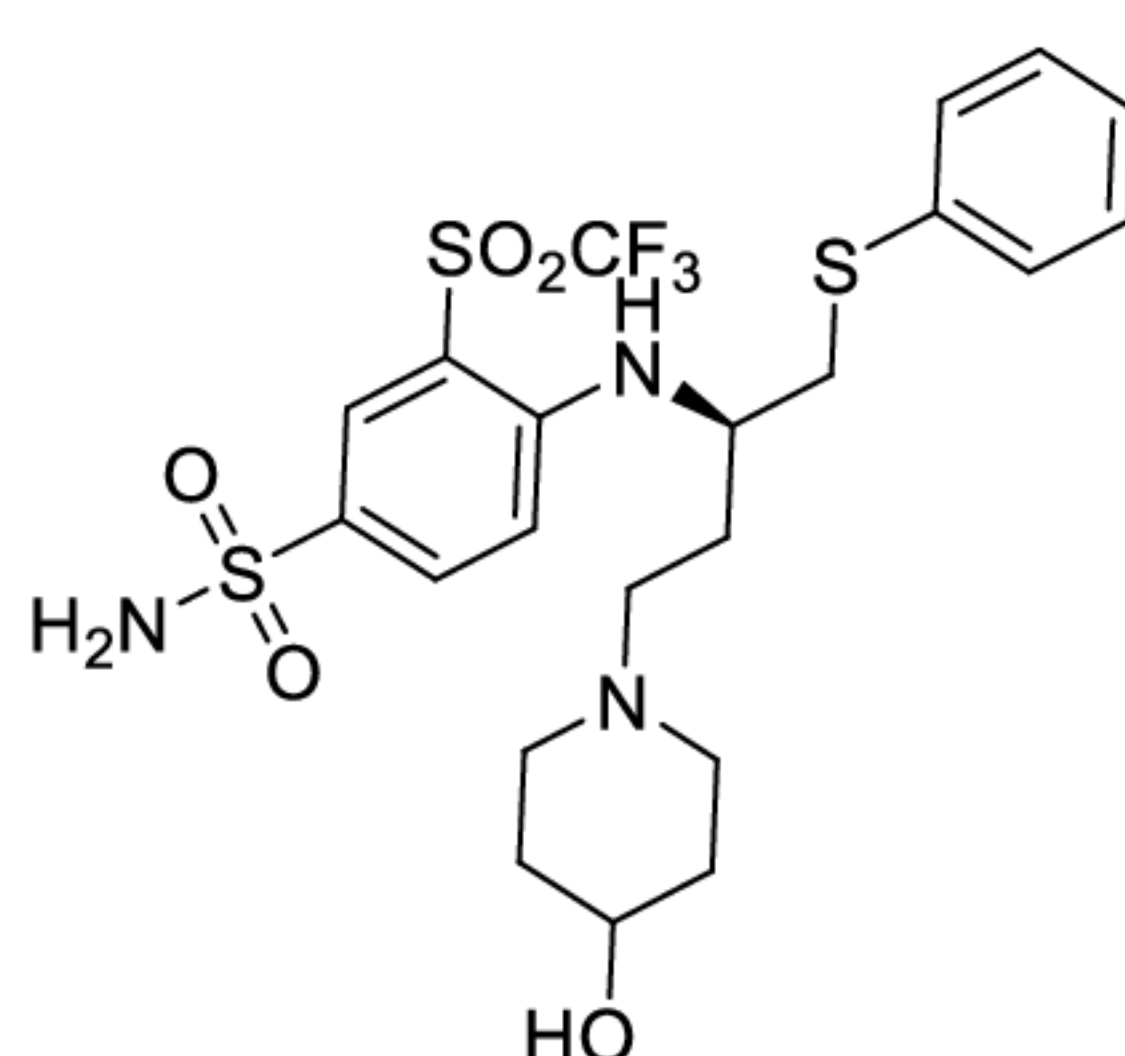


【0159】步驟1：4-(4-((2-(3-乙基雙環[1.1.1]戊-1-基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酸甲酯（中間物7-1）係依照中間物5之步驟1中所述的程序來製備，並且使用中間物4取代中間物2。LC/MS (ESI) m/z 437.3 $[M+H]^+$ 。

【0160】中間物7係依照中間物5之步驟2中所述的程序來製備，並且使用中間物7-1取代中間物5-1。LC/MS (ESI) m/z 423.3 $[M+H]^+$ 。

中間物8

(R)-4-(4-(4-羥基哌啶-1-基)-1-(苯基磺基)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺基)苯磺醯胺



【0161】步驟1：在0℃下向(R)-3-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)胺

基)-4-(苯基硫基)丁酸(6.8 g, 15.7 mmol)於DCM (70 mL)及DMF (10 mL)中之攪拌溶液中添加HATU (9.5 g, 25.12 mmol)，接著添加DIPEA (8.3 mL, 47.1 mmol)。在10分鐘後，添加4-羥基哌啶(2.4 g, 23.55 mmol)，並將溫度升至室溫。在16小時後，將反應用水稀釋然後用EtOAc萃取。將合併的有機層用Na₂SO₄乾燥，過濾然後濃縮。將粗產物以管柱層析術(SiO₂ MeOH/DCM)純化，以提供呈棕色油液之(*R*)-(9*H*-第-9-基)甲基-4-(4-羥基哌啶-1-基)-4-側氧基-1-(苯基硫基)丁-2-基胺甲酸酯（**中間物8-1**）(5.5 g, 68%產率)。LC/MS (ESI) *m/z* 517.6 [M+H]⁺。

【0162】 步驟2：在室溫下向**中間物8-1** (2.75 g, 5.32 mmol)於CH₃CN (20 mL)中之攪拌溶液中添加二乙胺(3.3 mL, 31.92 mmol)，並在室溫下攪拌。在16小時後，將反應濃縮，然後以管柱層析術（中性氧化鋁，MeOH/DCM）純化，以提供呈棕色液體之(*R*)-3-胺基-1-(4-羥基哌啶-1-基)-4-(苯基硫基)丁-1-酮（**中間物8-2**）(900 mg, 57%產率)。LC/MS (ESI) *m/z* 295.1 [M+H]⁺。

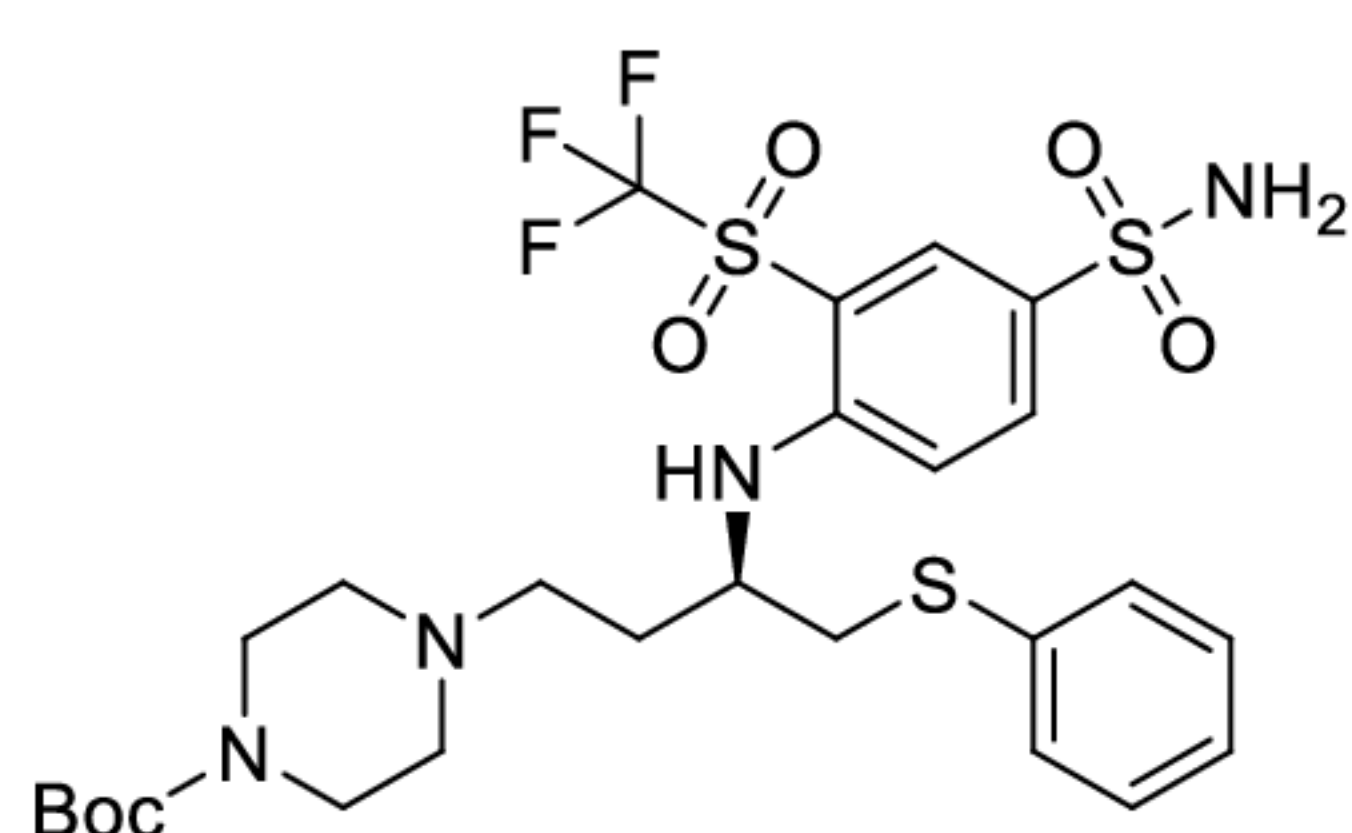
【0163】 步驟3：在0℃下向**中間物8-2** (0.9 g, 3.06 mmol)於無水THF (12 mL)中之攪拌溶液中添加BH₃（1 M於THF中，9.18 mL，9.18 mmol），然後將溫度升至45℃。在16小時後，將反應冷卻至0℃，並添加MeOH (30 mL)。在1小時後，將反應濃縮，然後以管柱層析術（C18，CH₃CN/水）純化，以提供呈灰白色半固體之(*R*)-1-(3-胺基-4-(苯基硫基)丁基)哌啶-4-醇（**中間物8-3**）(305 mg, 36%產率)。LC/MS (ESI) *m/z* 281.2 [M+H]⁺。

【0164】 步驟4：向**中間物8-3** (100 mg, 0.357 mmol)於DMF (1 mL)中之攪拌溶液中添加4-氟-3-(三氟甲基磺醯基)苯磺醯胺(99 mg, 0.32

mmol)，接著添加DIPEA (140 mg, 1.07 mmol)，並將所得反應混合物在室溫下攪拌。在16小時後，將反應濃縮，用水稀釋然後用9:1 DCM:MeOH (2 × 10 mL)萃取。將合併的有機層用Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮。將粗產物藉由用EtOAc/Et₂O研製來純化，以提供呈白色固體之**中間物8** (105 mg, 51%產率)。LC/MS (ESI) *m/z* 568.1 [M+H]⁺。

中間物9

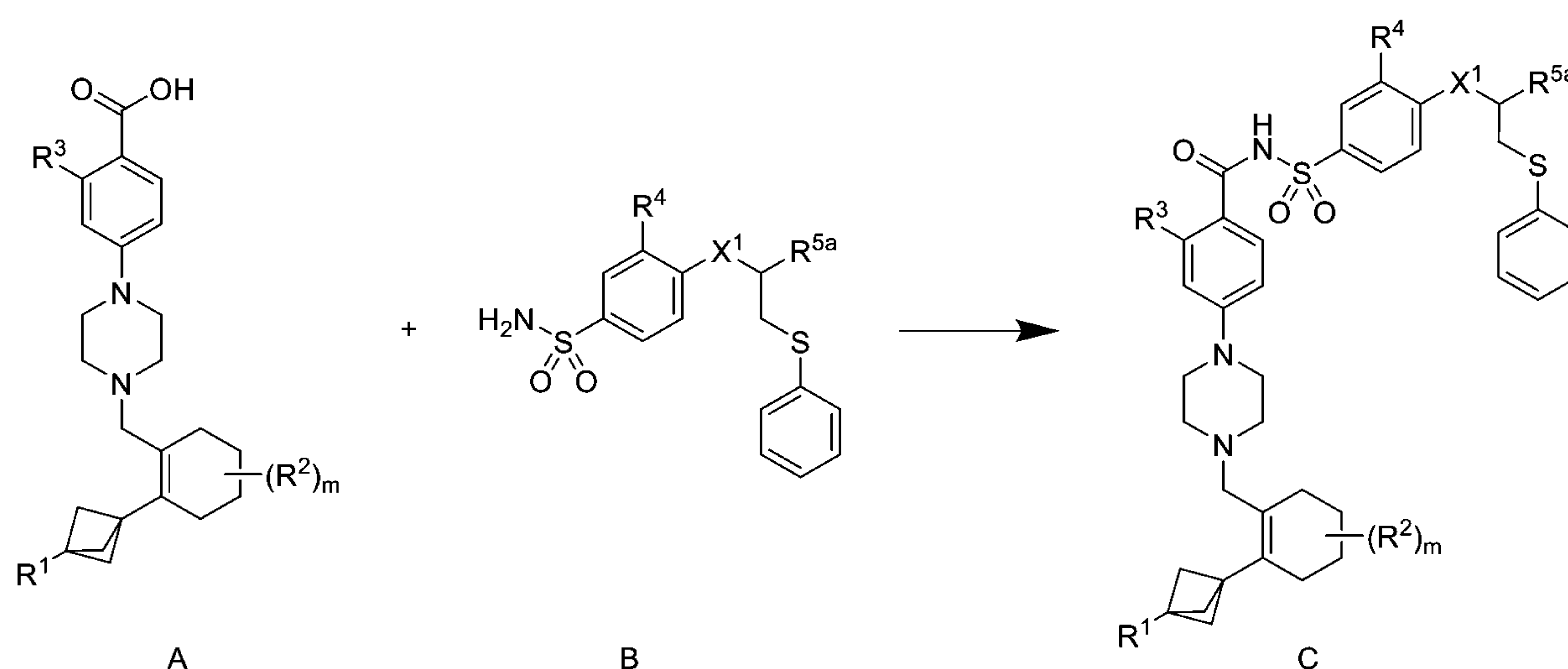
(R)-4-(4-(苯基硫基)-3-((4-胺磺醯基-2-((三氟甲基)磺醯基)苯基)胺基)丁基)哌啶-1-羧酸三級丁酯



【0165】 步驟1：在室溫下向(R)-4-(苯基硫基)-3-((4-胺磺醯基-2-((三氟甲基)磺醯基)苯基)胺基)丁酸（依照專利WO2012017251A1中所述之程序製備）(500 mg, 1.0 mmol)、DMAP (122 mg, 1.0 mmol)、及EDC•HCl (288 mg, 1.50 mmol)於DCM (10 mL)中之攪拌溶液中添加哌啶-1-羧酸三級丁酯(220 mg, 1.20 mmol)及Et₃N (0.28 mL, 2.00 mmol)。在15分鐘後，將反應加熱至35℃，然後攪拌16小時。將反應混合物冷卻至室溫，用DCM (50 mL)及MeOH (5 mL)稀釋，然後用10% CH₃CO₂H (aq.) (2 × 15 mL)洗滌。將有機層用5% NaHCO₃ (aq.) (2 × 10 mL)及5% NaCl(aq.) (2 × 10 mL)洗滌，然後濃縮。將粗產物以管柱層析術(SiO₂, DCM/MeOH)純化，以提供4-(4-(苯基硫基)-3-((4-胺磺醯基-2-((三氟甲基)磺醯基)苯基)-胺基)丁基)哌啶-1-羧酸(R)-三級丁酯（**中間物9-1**）(420 mg, 62%產率)。LC/MS (ESI) *m/z* 665.4 [M-H]⁻。

【0166】 步驟2：在0℃下向**中間物9-1** (300 mg, 0.45 mmol)於THF (30 mL)中之攪拌溶液中添加BH₃·THF (1M於THF中，2.25 mL，2.25 mmol)。在密封管中將所得反應混合物加熱至55℃達16小時。接著將反應冷卻至0℃，並用MeOH (4 mL)處理且加熱至40℃。在12小時後，將反應濃縮，並將粗產物以管柱層析術(C18, DCM/MeOH)純化，以提供**中間物9** (150 mg，51%產率)。LC/MS (ESI) *m/z* 653.2 [M+H]⁺。

通用程序A：醯基磺醯胺形成



【0167】 在室溫下向對應磺醯胺**B** (1.0 equiv)於DCM (0.01-0.1 M)中之溶液中添加EDC·HCl (1.5-1.75 equiv.)及DMAP (1-2.5 equiv.)。在另外的燒瓶中，將適當的酸**A** (1-1.1 equiv.)溶於DCM (0.02-0.1M)中，然後用Et₃N (2-2.5 equiv)處理。(備註#1及2)。將酸溶液添加至磺醯胺懸浮液中，然後在室溫下攪拌且/或加熱至35℃。一旦如LCMS所判定完成，便將*N,N*-二甲基乙二胺 (2-2.5 equiv., 備註#3) 添加至反應混合物中，然後將反應攪拌90分鐘。接著將反應混合物用10% AcOH水溶液 (備註#4)、5% NaHCO₃(aq.)然後用5% NaCl (aq.)洗滌。將有機層乾燥、過濾並濃縮。粗產物**C**係以下列方式純化：1)管柱層析術(SiO₂)、2) HPLC (10 mM NH₄CO₃H(aq)：CH₃CN或MeOH)、或3)用有機溶劑研製。

【0168】 備註#1：在一些情況下，未添加DCM。

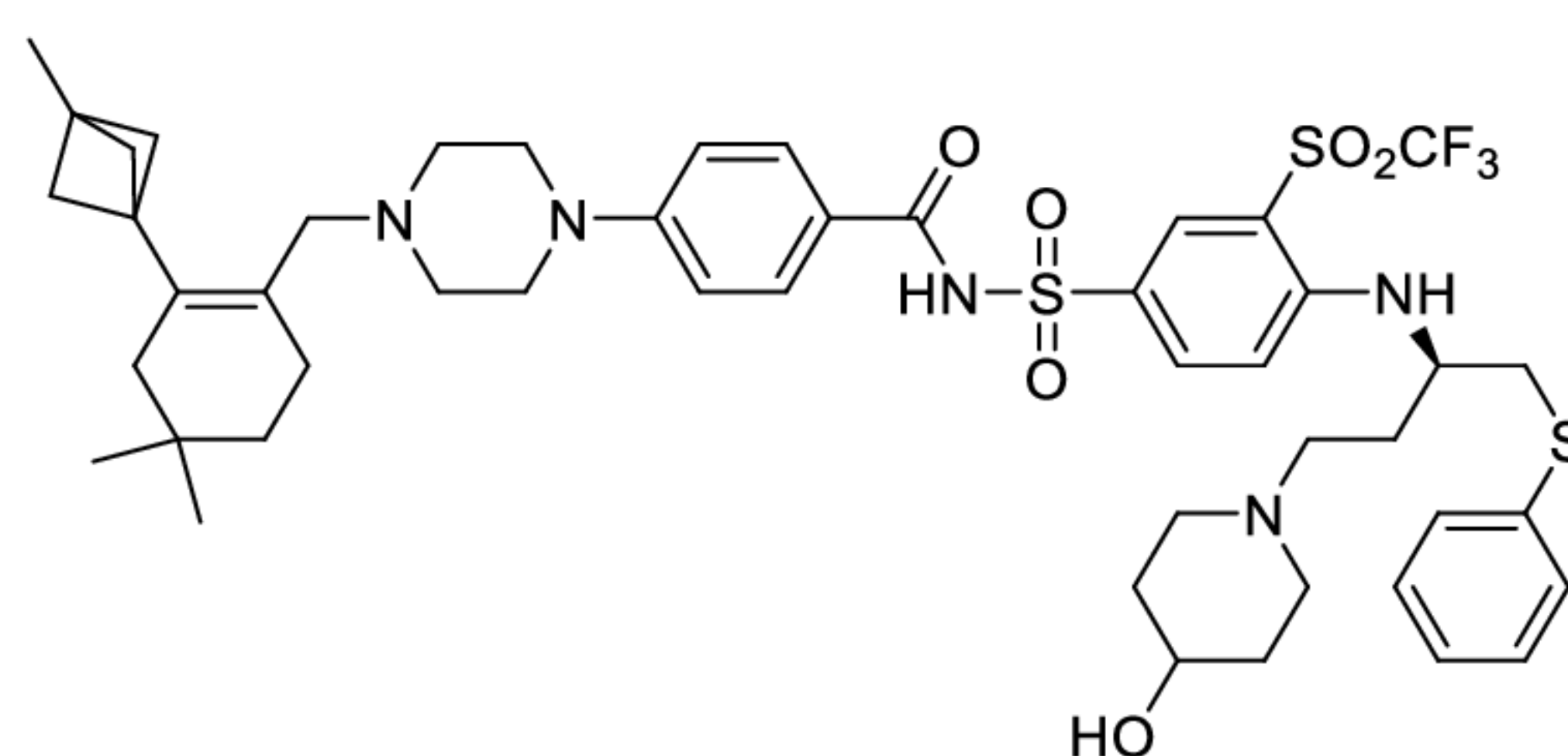
【0169】 備註#2：在一些情況下，將Et₃N添加至含有磺醯胺**B**之燒瓶中。

【0170】 備註#3：在一些情況下，在後處理(workup)期間並未添加*N,N*-二甲基乙二胺。

【0171】 備註#4：在一些情況中，有機層係用DCM及MeOH稀釋以穩定化粗產物。

中間物10

(R)-4-(4-((4,4-二甲基-2-(3-甲基雙環[1.1.1]戊-1-基)環己-1-烯-1-基)甲基)哌啶-1-基)-N-((4-((4-(4-羥基哌啶-1-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基)胺基)-3-((三氟甲基)磺醯基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺

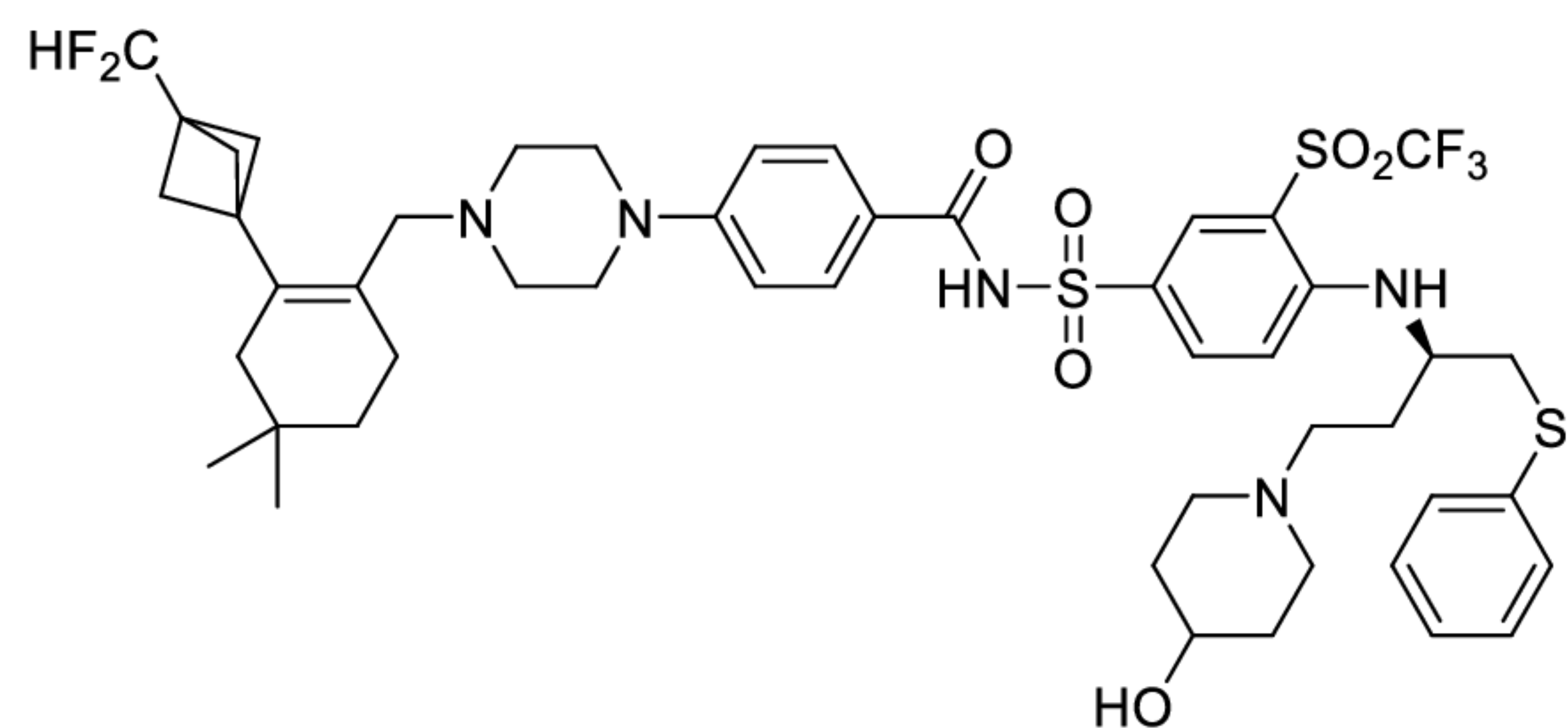


【0172】 通用程序A之代表性實例：在室溫下向**中間物8** (138.9 mg, 0.24 mmol)、DMAP (29.9 mg, 0.245 mmol)、EDC•HCl (70.3 mg, 0.37 mmol)於DCM (5 mL)中之攪拌溶液中添加**中間物5** (100 mg, 0.24 mmol)及Et₃N (68 μL, 0.49 mmol)之混合物。將所得反應混合物在室溫下攪拌，接著加熱至35℃，然後攪拌16小時。將反應混合物冷卻至室溫，用DCM (48.5 mL)及MeOH (2.5 mL)稀釋，然後用10% AcOH(aq.) (2 × 100 mL)、5% NaHCO₃ (aq.) (2 × 10 mL)、及5% NaCl(aq.) (2 × 10 mL)洗滌。將有機層用Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮。將粗產物以HPLC (30:70至0:100 10 mM NH₄CO₃H(aq.)/CH₃CN) 純化，以提供呈灰白色固體之**中間**

物10 (55 mg , 23%產率)。LC/MS (ESI) m/z 958.2 $[M+H]^+$ 。

中間物11

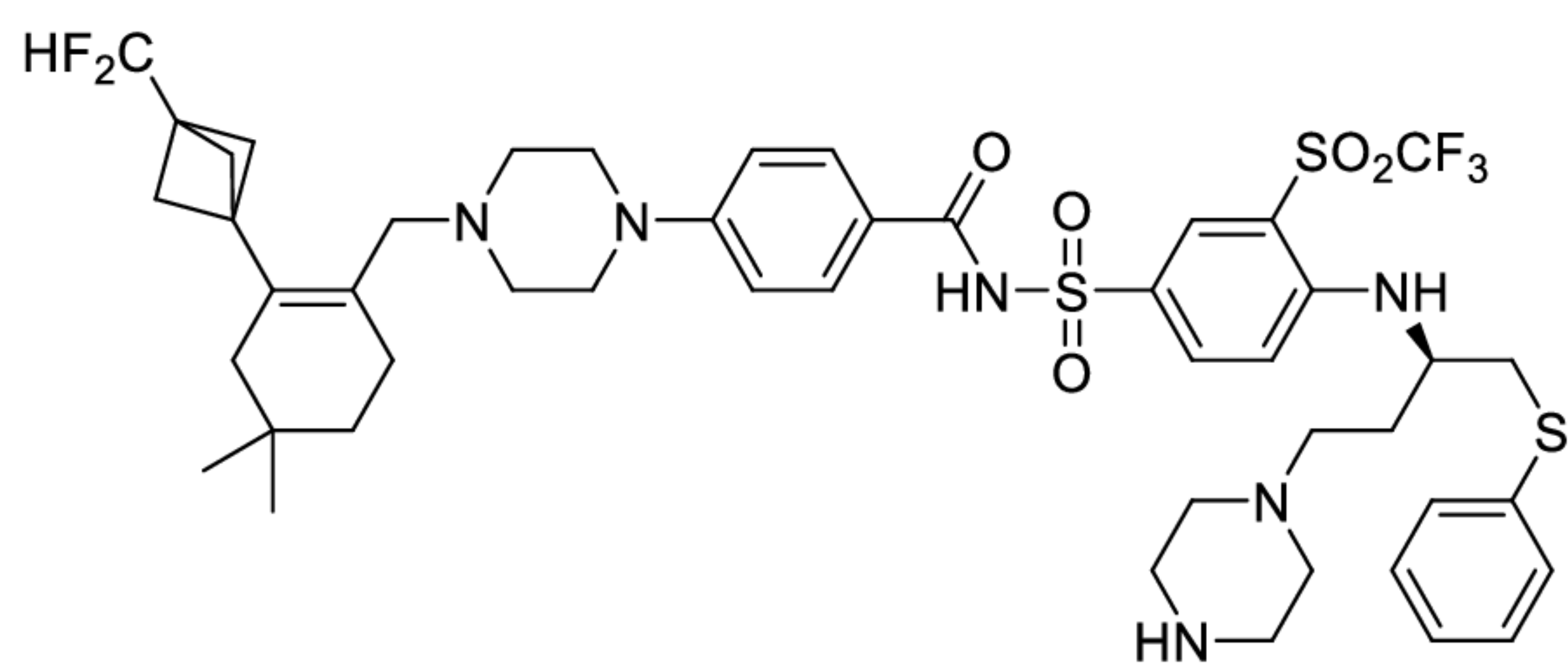
(R)-4-(4-((2-(3-(二氟甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌啶-1-基)-N-((4-((4-(4-羥基哌啶-1-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基)胺基)-3-((三氟甲基)磺醯基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺



【0173】 中間物11係依照通用程序A製備，並且使用中間物6及中間物8。LC/MS (ESI) m/z 994.6 $M+H]^+$ 。

中間物12

(R)-4-(4-((2-(3-(二氟甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌啶-1-基)-N-((4-((1-(苯基硫基)-4-(哌啶-1-基)丁-2-基)胺基)-3-((三氟甲基)磺醯基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺

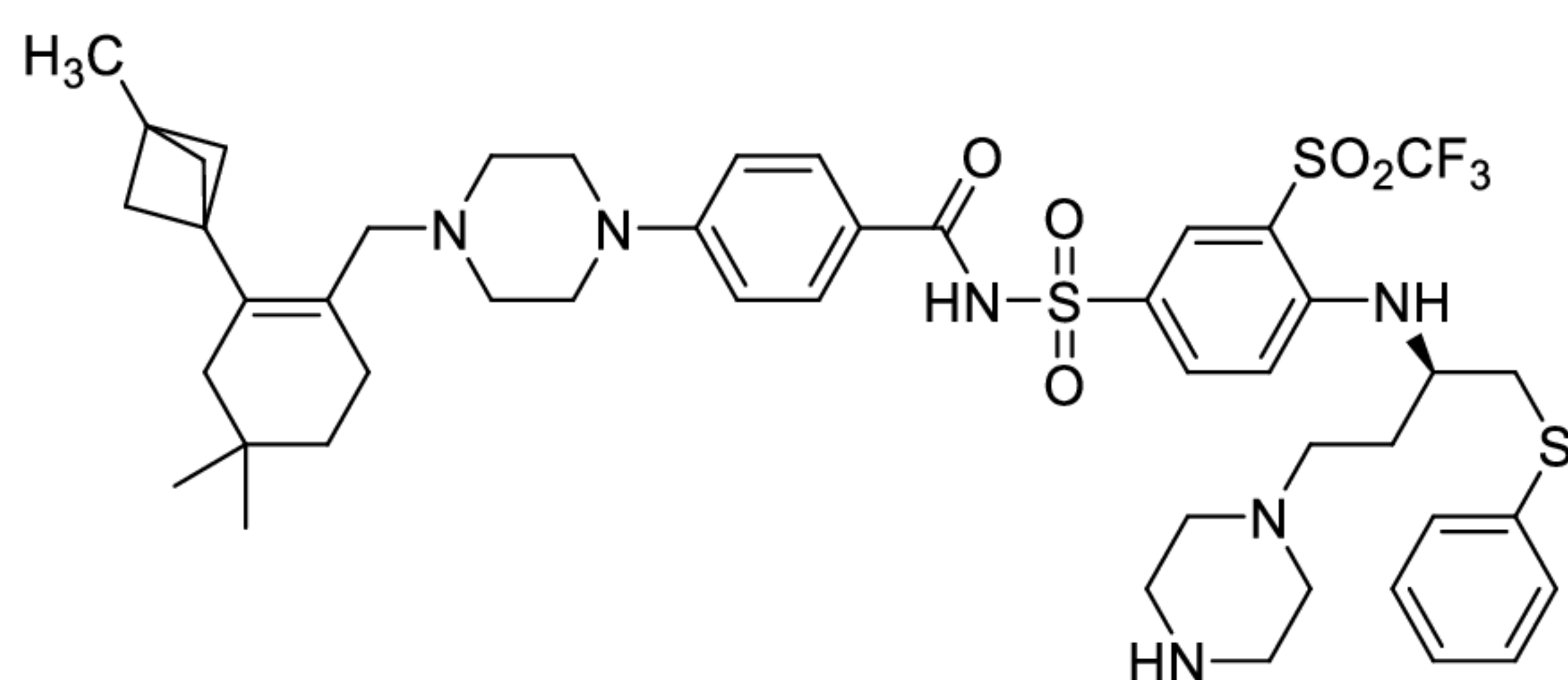


【0174】 步驟1：4-(3-((4-(N-(4-(4-((2-(3-(二氟甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌啶-1-基)苄醯基)胺磺醯基)-2-((三氟-甲基)磺醯基)苯基)胺基)-4-(苯基硫基)丁基)哌啶-1-羧酸(R)-三級丁酯 (中間物12-1) 係依照通用程序A製備，並且使用中間物6及中間物9。LC/MS (ESI) m/z 1079.3 $[M+H]^+$

【0175】 步驟2：在0℃下向中間物12-1 (350 mg, 0.32 mmol)於Et₂O (5 mL)中之攪拌溶液中添加HCl (2M於Et₂O中, 2.0 mL)。將反應溫熱至室溫，並攪拌16小時。將反應濃縮，用冰冷的水稀釋，用飽和NaHCO₃水溶液(10 mL)處理，然後用10% MeOH (於DCM中) (3 × 30 mL)萃取。將合併的有機層用無水Na₂SO₄乾燥，過濾然後濃縮。將粗產物以HPLC (30:70至1:99 10 mM NH₄CO₃H(aq.)/CH₃CN) 純化，以提供呈灰白色固體之中間物12 (14 mg, 4%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.32 (br s, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.91 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.68 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.34-7.23 (m, 4H), 7.19-7.15 (m, 1H), 6.83-6.75 (m, 3H), 6.66 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 5.97 (t, *J*=56.8 Hz, 1H), 3.97 (br s, 1H), 3.26-3.23 (m, 2H), 3.15-3.10 (m, 4H), 3.02-2.90 (m, 6H), 2.52-2.50 (m, 2H), 2.40-2.23 (m, 8H), 2.10-1.83 (m, 9H), 1.67 (s, 3H), 1.23 (t, *J*=6.4 Hz, 2H), 0.82 (s, 6H) ; LC/MS (ESI) *m/z* 979.4 [M+H]⁺。

中間物13

(R)-4-(4-((4,4-二甲基-2-(3-甲基雙環[1.1.1]戊-1-基)環己-1-烯-1-基)甲基)哌啶-1-基)-N-((4-((1-(苯基硫基)-4-(哌啶-1-基)丁-2-基)胺基)-3-((三氟甲基)磺醯基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺



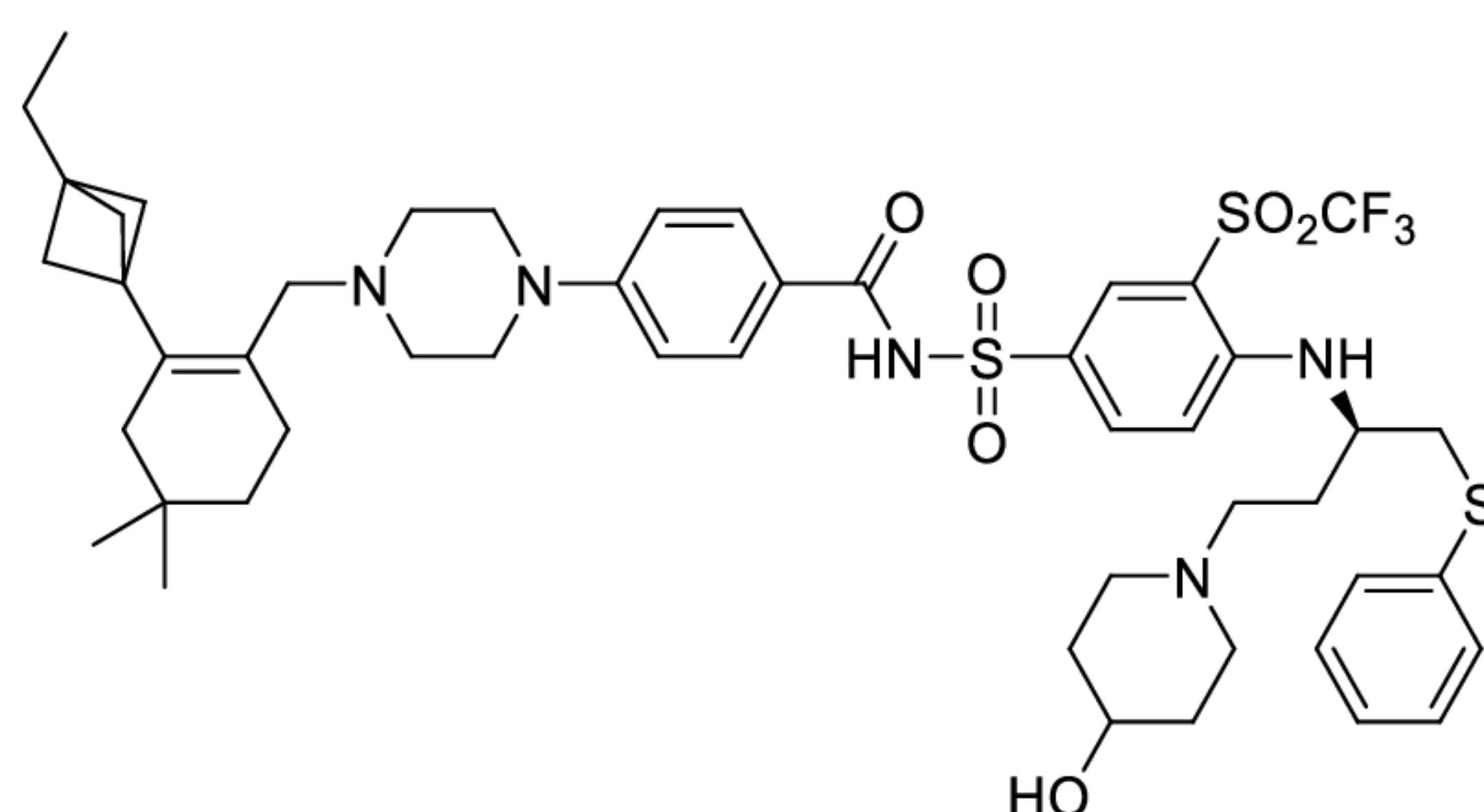
【0176】 步驟1：(R)-4-(3-((4-(N-(4-(4-((4,4-二甲基-2-(3-甲基雙環[1.1.1]戊-1-基)環己-1-烯-1-基)甲基)哌啶-1-基)苄醯基)胺磺醯基)-2-((三氟甲基)磺醯基)苯基)胺基)-4-(苯基硫基)丁基)哌啶-1-羧酸三級丁酯 (中

間物**13-1**) 係依照通用程序A製備，並且使用中間物**5**及中間物**9**。LC/MS (ESI) m/z 1043.6 $[M+H]^+$ 。

【0177】 步驟2：在0℃下向中間物**13-1** (800 mg, 0.767 mmol)於Et₂O (8 mL)中之攪拌溶液中添加2M HCl (於Et₂O中，8 mL)，並將反應溫熱至室溫。在16小時後，將反應混合物濃縮，然後溶於10% MeOH (於DCM中，50 mL) 中。將有機層用飽和NaHCO₃水溶液(2 × 20 mL)、鹽水(2 × 20 mL)洗滌，用Na₂SO₄乾燥，過濾然後濃縮，以提供呈灰白色固體之中間物**13** (550 mg, 76%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (d, J =2.0 Hz, 1H), 7.94 (dd, J =9.2, 7.2 Hz, 1H), 7.72 (d, J =8.8 Hz, 2H), 7.37-7.35 (m, 2H), 7.31 (t, J =5.6 Hz, 2H), 7.22-7.20 (m, 1H), 6.85-6.79 (m, 3H), 6.69 (d, J =9.2 Hz, 1H), 4.00-3.99 (m, 1H), 3.31-3.23 (m, 4H), 3.15 (s, 4H), 3.01-2.97 (m, 6H), 2.49-2.33 (m, 9H), 2.03-1.99 (m, 3H), 1.79-1.67 (m, 9H), 1.26-1.23 (m, 3H), 1.11 (s, 3H), 0.84 (s, 6H)；LC/MS (ESI) m/z 943.5 $[M+H]^+$ 。

中間物14

(R)-4-(4-((2-(3-乙基雙環[1.1.1]戊-1-基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌啶-1-基)-N-((4-((4-(4-羥基哌啶-1-基)-1-(苯基磺基)丁-2-基)胺基)-3-((三氟甲基)磺醯基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺

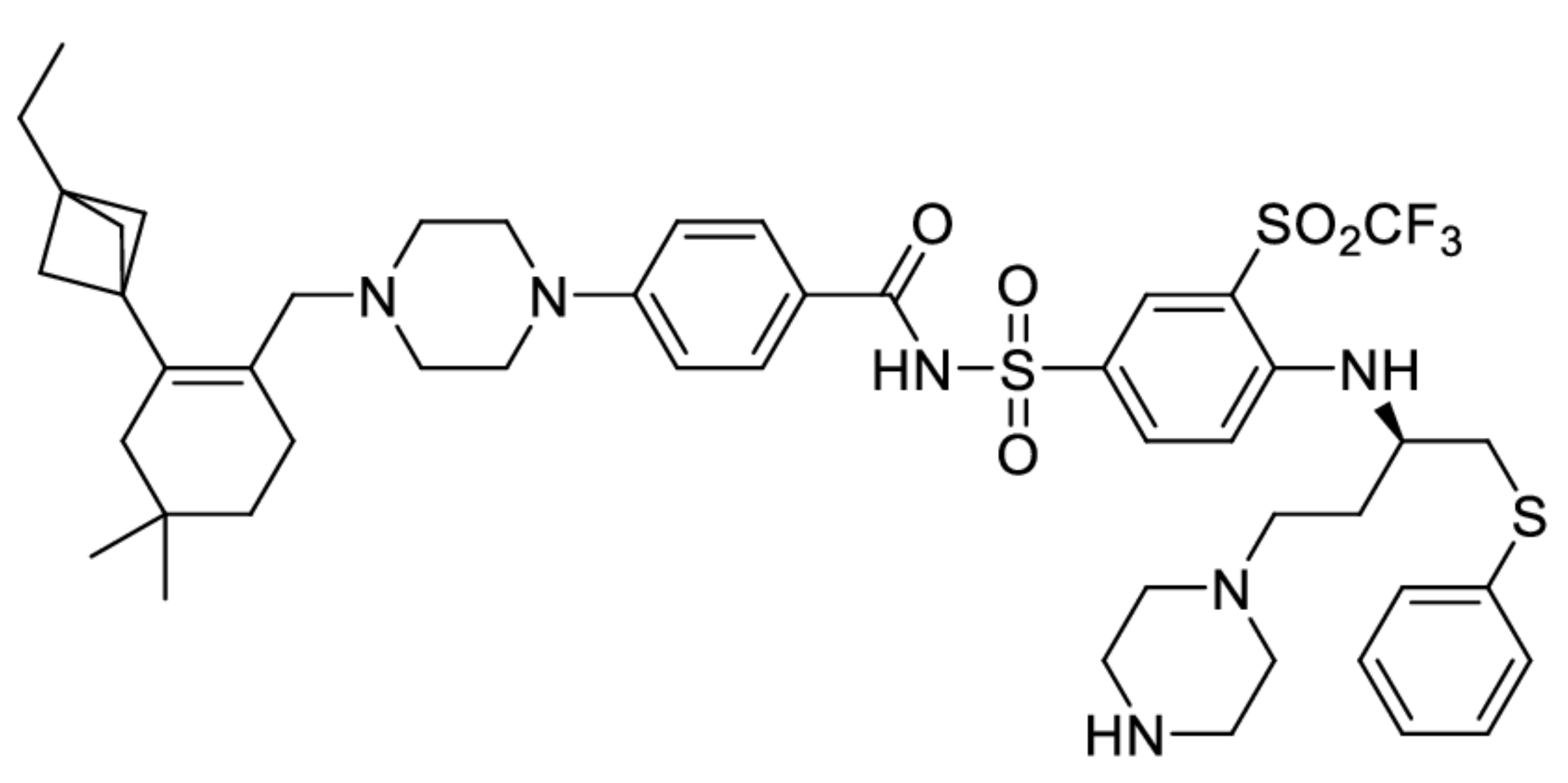


【0178】 中間物**14**係依照通用程序A製備，並且使用中間物**7**及中間

物8。

中間物15

(R)-4-(4-((2-(3-乙基雙環[1.1.1]戊-1-基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌啶-1-基)-N-((4-((1-(苯基硫基)-4-(哌啶-1-基)丁-2-基)胺基)-3-((三氟甲基)磺醯基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺

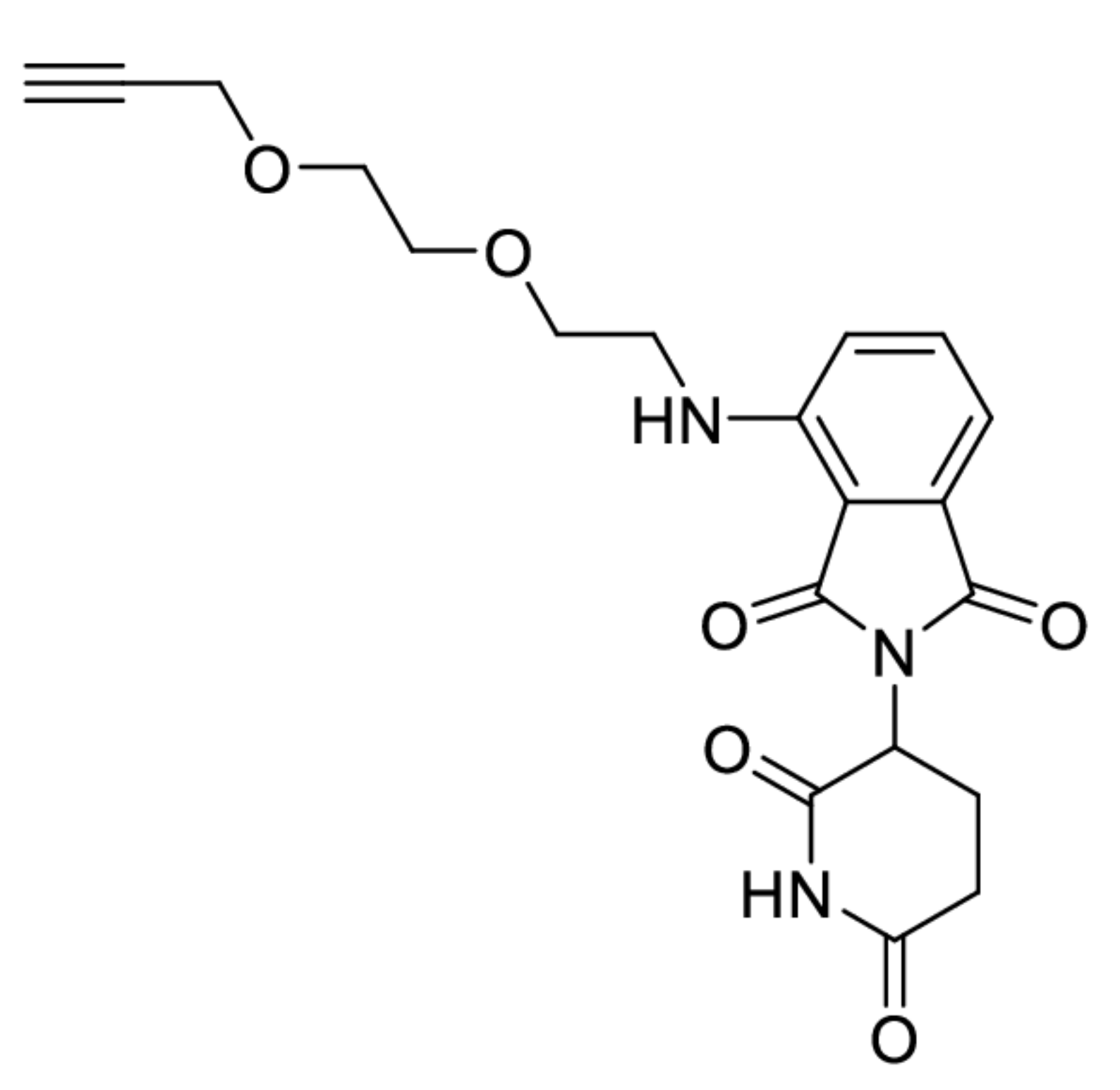


【0179】 步驟1：(R)-4-(3-((4-(N-(4-(4-((2-(3-乙基雙環[1.1.1]戊-1-基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌啶-1-基)苄醯基)胺磺醯基)-2-((三氟甲基)磺醯基)苯基)胺基)-4-(苯基硫基)丁基)哌啶-1-羧酸三級丁酯（中間物15-1）係依照通用程序A製備，並且使用中間物7及中間物9。

【0180】 步驟2：中間物15係依照中間物12之步驟2中所述的程序來製備，並且使用中間物15-1取代中間物12-1。

中間物16

2-(2,6-二氧哌啶-3-基)-4-((2-(2-(丙-2-炔-1-基氧基)乙氧基)乙基)胺基)異吲哚啉-1,3-二酮

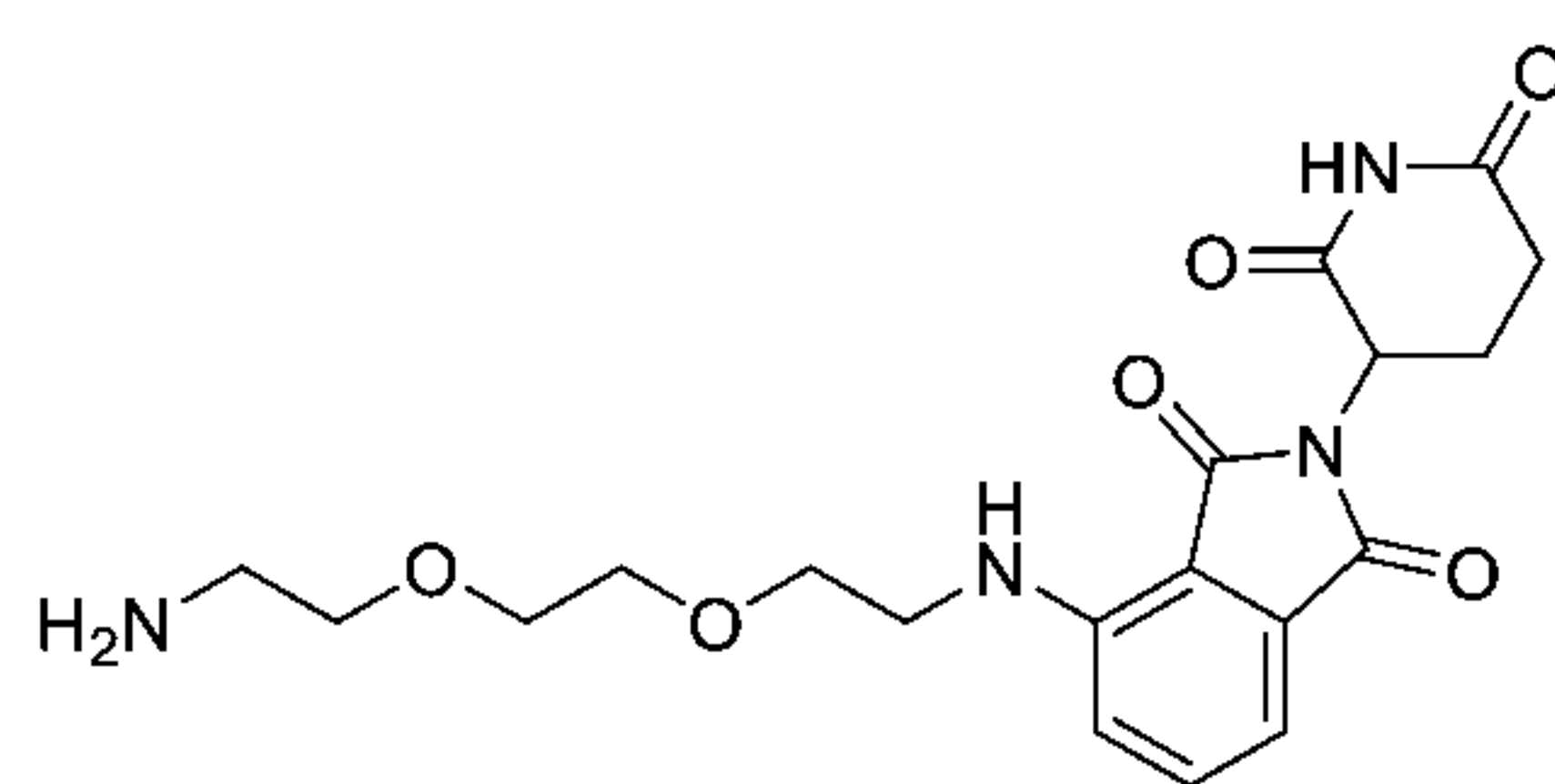


【0181】 在室溫下向2-[2-(2-丙炔-1-基氧基)乙氧基]乙胺(116.6 mg,

0.81 mmol)於1-甲基-2-吡咯啉酮(3 mL)中之溶液中添加DIPEA (210.6 mg, 1.63 mmol)及2-(2,6-二氧哌啶-3-基)-4-氟異吲哚啉-1,3-二酮(150 mg, 0.54 mmol)。接著將反應混合物加熱至80℃。在12小時後，將反應混合物冷卻至室溫，並將水(20 mL)添加至反應混合物。將反應用EtOAc萃取，並將合併的有機層用Na₂SO₄乾燥，過濾然後濃縮。將粗產物以管柱層析術(SiO₂)純化，以提供**中間物16** (0.12 g, 55%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.93 (s, 1H), 7.55-7.47 (m, 1H), 7.12 (d, *J*=7.0 Hz, 1H), 6.94 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.96-4.89 (m, 1H), 4.92 (dd, *J*=12.1, 5.4 Hz, 1H), 4.22 (d, *J*=2.3 Hz, 2H), 3.75-3.70 (m, 6H), 3.50 (q, *J*=5.4 Hz, 2H), 2.88-2.76 (m, 3H), 2.44 (t, *J*=2.4 Hz, 1H), 2.18-2.10 (m, 1H)。

中間物17

4-((2-(2-(2-胺基乙氧基)乙氧基)乙基)胺基)-2-(2,6-二氧哌啶-3-基)異吲哚啉-1,3-二酮



【0182】 步驟1：在室溫下向2-(2,6-二氧哌啶-3-基)-4-氟異吲哚啉-1,3-二酮(2.50, 9.05 mmol)、及(2-(2-(2-胺基乙氧基)乙氧基)乙基)胺甲酸三級丁酯(2.69, 10.9 mmol)於DMSO (25 mL)中之溶液中添加DIPEA (3.23 mL, 18.1 mmol)，然後將反應混合物加熱至90℃。在16小時後，將反應冷卻至室溫，並添加水(25 mL)。將反應混合物用10% MeOH (於DCM中) (3 × 75 mL)萃取，並將合併的有機層用鹽水(2 × 25 mL)洗滌，

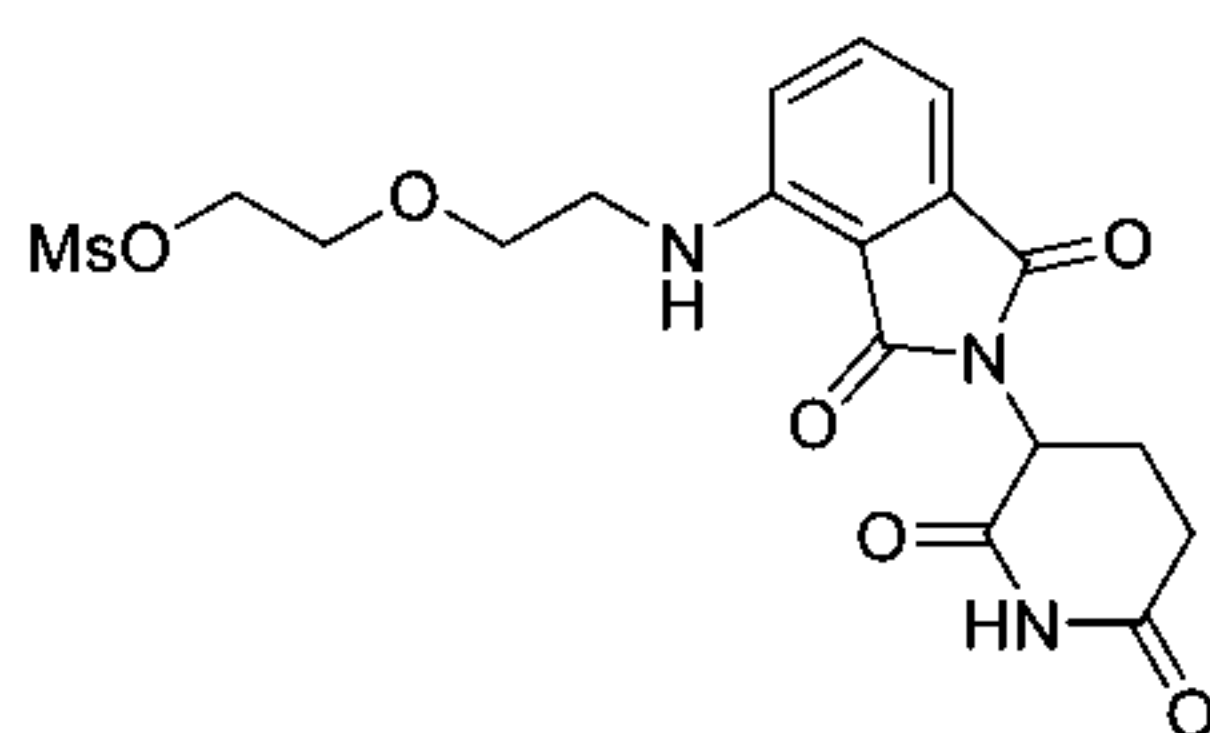
用Na₂SO₄乾燥，過濾然後濃縮，以提供呈黃色固體之(2-(2-(2-((2-(2,6-二氧嘧啶-3-基)-1,3-二氧異吲哚啉-4-基)胺基)乙氧基)乙氧基)乙基)胺甲酸三級丁酯（中間物**17-1**）（950 mg，20%產率）。LC/MS (ESI) *m/z* 505.3 [M+H]⁺。

【0183】 步驟2：在0℃下將中間物17-1 (500 mg, 1.00 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液用TFA (5 eq.)處理，然後溫熱至室溫。在2小時後，將反應混合物濃縮，然後用20% Et₂O（於正戊烷中）研製，以提供呈無色油液之中間物18之TFA鹽（350 mg，70%產率）。LC/MS (ESI) m/z 405.5 [M+H]⁺。

中間物18

2-(2-((2-(2,6-二氧嘧啶-3-基)-1,3-二氧異吲哚啉-4-基)胺基)乙氧基)乙基

甲磺酸酯



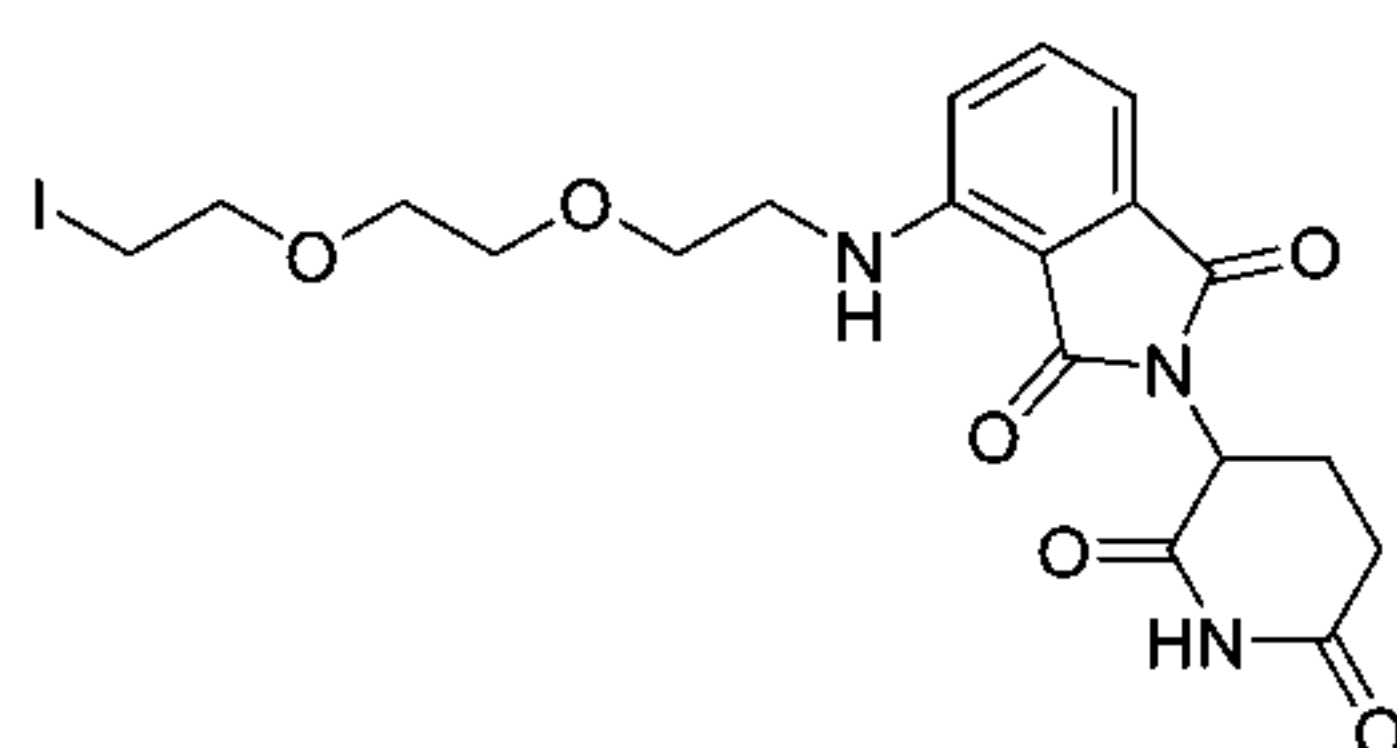
【0184】 步驟1：在室溫下向2-(2,6-二氧嘧啶-3-基)-4-氟異吲哚啉-1,3-二酮(1.0 g, 3.62 mmol)於DMSO (5 mL)中之攪拌溶液中添加2-(2-胺基乙氧基)乙-1-醇(0.571 mg, 5.43 mmol)，接著添加DIPEA (1.29 mL, 7.29 mmol)。將反應加熱至90℃，然後攪拌16小時。將反應混合物冷卻至室溫，然後以管柱層析術(SiO₂, MeOH/DCM)純化，以提供呈黃色固體之2-(2,6-二氧嘧啶-3-基)-4-((2-(2-羥基乙氧基)乙基)胺基)異吲哚啉-1,3-二酮 (中間物18-1) (530 mg, 40%產率)。LC/MS (ESI) *m/z* 362.3 [M+H]⁺

【0185】 步驟2：在0℃下向中間物18-1 (160 mg, 0.44 mmol)於

DCM (4 mL)中之攪拌溶液中添加三乙胺(0.43 mL, 3.09 mmol)及MsCl (0.05 mL, 0.75 mmol), 然後將反應溫熱至室溫。在3小時後, 將反應混合物用冰冷的水稀釋, 然後用DCM (2 × 20 mL)萃取。將合併的有機層用飽和NaHCO₃水溶液(2 × 5 mL)、鹽水(10 mL)洗滌, 用Na₂SO₄乾燥, 然後濃縮, 以提供呈黃色油液之**中間物18** (190 mg, 97%粗製)。粗產物未經進一步純化即供使用。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.00 (s, 1H), 7.53-7.49 (m, 1H), 7.12 (d, *J*=6.8 Hz, 1H), 6.93 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.48 (t, *J*=5.2 Hz, 1H), 4.93-4.89 (m, 1H), 4.39-4.36 (m, 2H), 3.79-3.72 (m, 4H), 3.51-3.47 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.76-2.72 (m, 2H), 2.17-2.12 (m, 2H); LC/MS (ESI) *m/z* 440.3 [M+H]⁺。

中間物19

2-(2,6-二氧嘧啶-3-基)-4-((2-(2-(2-碘乙氧基)乙氧基)乙基)胺基)異吲哚啉-1,3-二酮



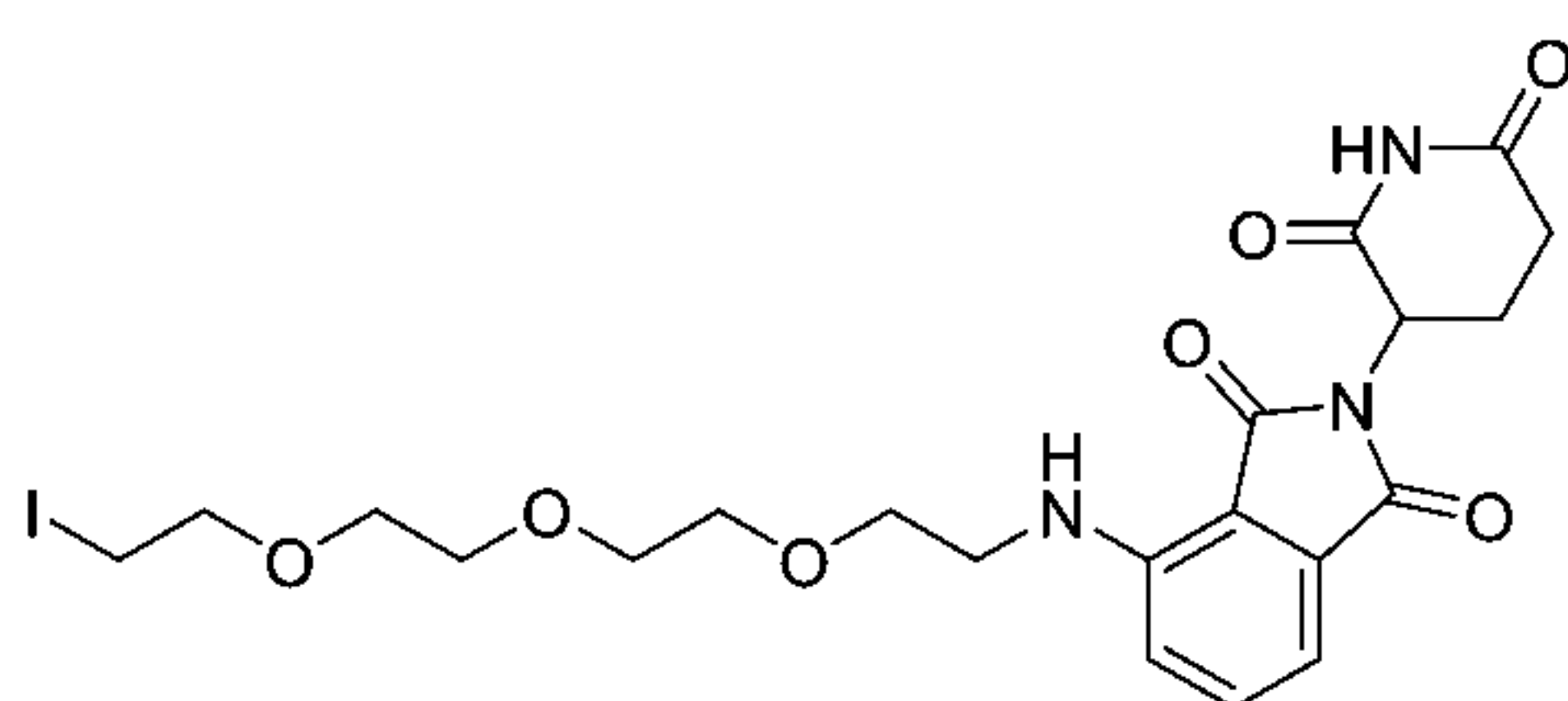
【0186】 步驟1：2-(2,6-二氧嘧啶-3-基)-4-((2-(2-(2-羥基乙氧基)乙氧基)乙基)胺基)異吲哚啉-1,3-二酮 (**中間物19-1**) 係依照**中間物18**之步驟1中所述的程序來製備, 並且使用2-(2-(2-胺基乙氧基)乙氧基)乙醇取代2-(2-胺基乙氧基)乙-1-醇。LC/MS (ESI) *m/z* 406.2 [M+H]⁺。

【0187】 步驟2：2-(2-(2-((2-(2,6-二氧嘧啶-3-基)-1,3-二氧異吲哚啉-4-基)胺基)乙氧基)乙氧基)乙基甲磺酸酯 (**中間物19-2**) 係依照**中間物18**之步驟2中所述的程序來製備, 並且使用**中間物19-1**取代**中間物18-1**。LC/MS (ESI) *m/z* 484.5 [M+H]⁺。

【0188】 步驟3：在室溫下將中間物19-2 (350 mg, 0.72 mmol)於CH₃CN (3 mL)中之攪拌溶液用NaI (130 mg, 0.86 mmol)處理，然後加熱至90℃ 達16小時。將反應混合物冷卻至室溫，並過濾通過矽藻土(Celite)。將矽藻土用EtOAc (3 × 25 mL)洗滌，然後將合併的有機層濃縮。將粗產物以管柱層析術 (SiO₂, EtOAc/石油醚) 純化，以提供呈黃色固體之中間物19 (230 mg, 經過兩個步驟產率為60%)。LC/MS (ESI) *m/z* 516.1 [M+H]⁺。

中間物20

2-(2,6-二氧哌啶-3-基)-4-((2-(2-(2-(2-碘乙氧基)乙氧基)乙基)胺基)異吡啶啉-1,3-二酮



【0189】 步驟1：2-(2,6-二氧哌啶-3-基)-4-((2-(2-(2-(2-羟基乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)胺基)異吡啶啉-1,3-二酮 (中間物20-1) 係依照中間物18之步驟1中所述的程序來製備，並且使用2-(2-(2-(2-胺基乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙-1-醇取代2-(2-胺基乙氧基)乙-1-醇。LC/MS (ESI) *m/z* 450.1 [M+H]⁺。

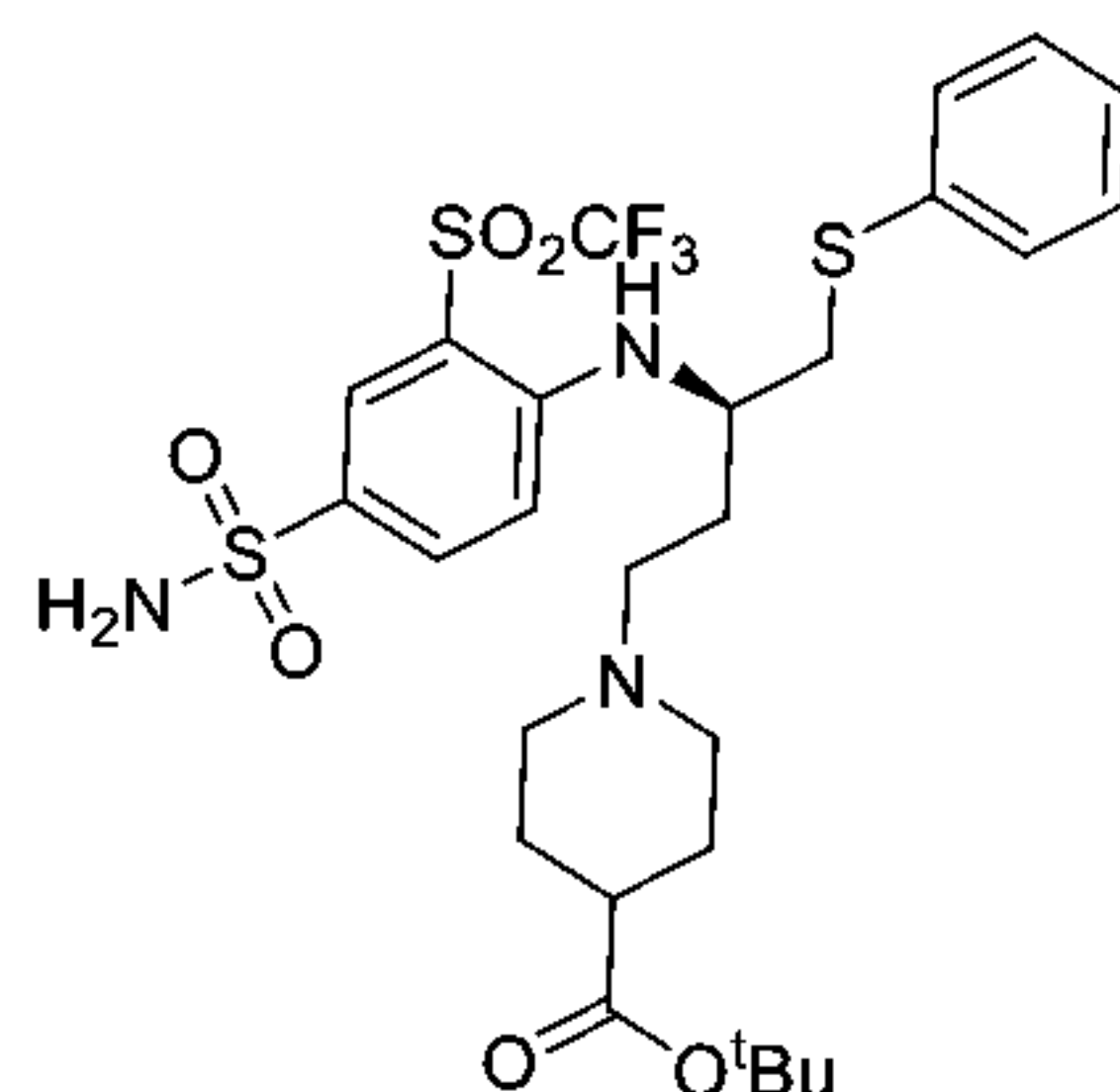
【0190】 步驟2：2-(2-(2-(2-((2-(2,6-二氧哌啶-3-基)-1,3-二氧異吡啶啉-4-基)胺基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基甲磺酸酯 (中間物20-2) 係依照中間物18之步驟2中所述的程序來製備，並且使用中間物20-1取代中間物18-1。LC/MS (ESI) *m/z* 528.3 [M+H]⁺。

【0191】 步驟3：中間物20係依照中間物19之步驟3中所述的程序來

製備，並且使用中間物20-2取代中間物19-2。LC/MS (ESI) m/z 560.2 $[M+H]^+$ 。

中間物21

(R)-1-(4-(苯基硫基)-3-((4-胺磺醯基-2-(三氟甲基)磺醯基)苯基)胺基)丁基)哌啶-4-羧酸三級丁酯

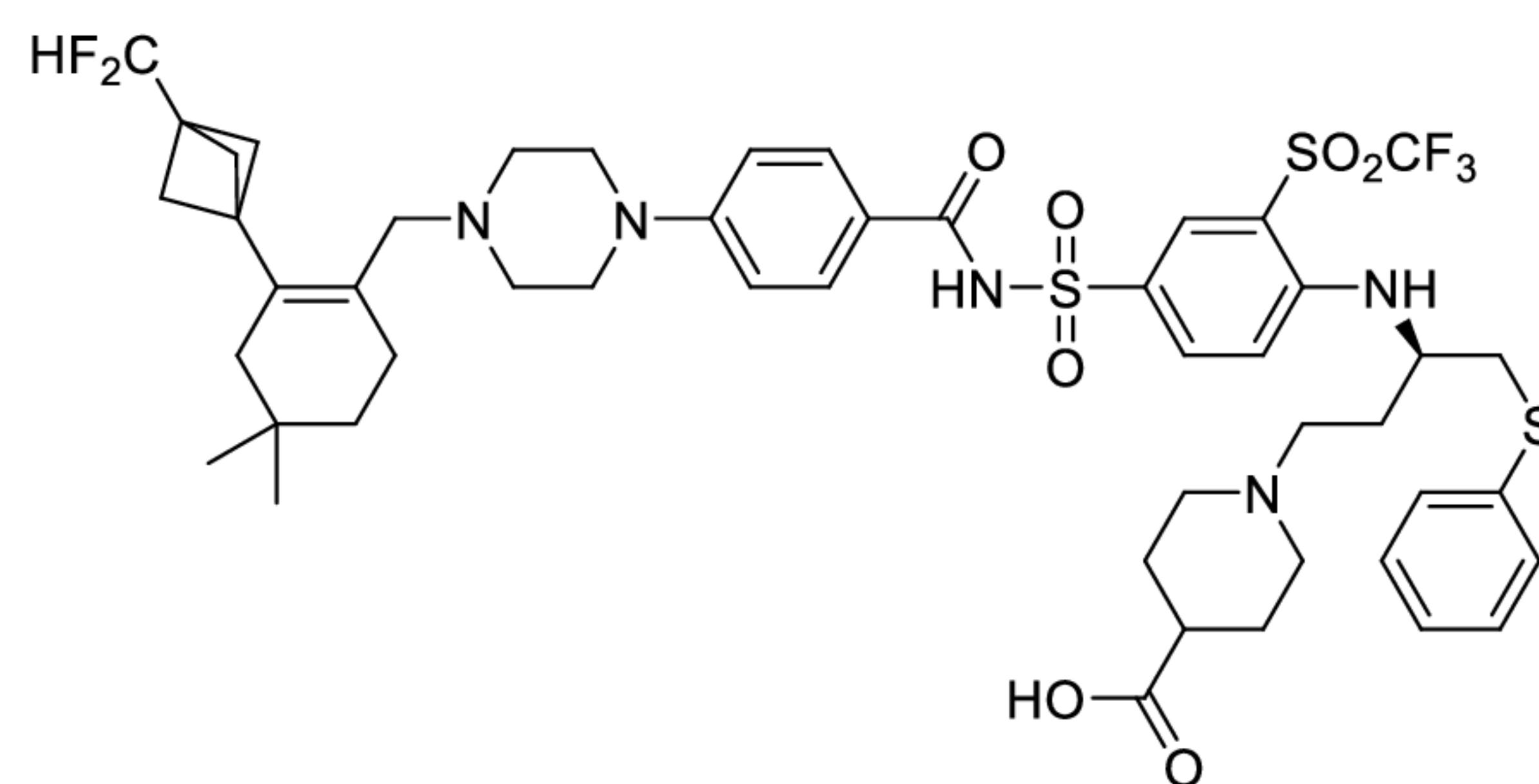


【0192】 在室溫下向哌啶-4-羧酸三級丁酯(365.2 mg, 1.97 mmol)於THF (15 mL)中之攪拌溶液添加(R)-4-((4-側氧基-1-(苯基硫基)丁-2-基)胺基)-3-((三氟甲基)磺醯基)苯磺醯胺 (依照WO2012017251A1中所述之程序製備) (950 mg, 1.97 mmol)於THF (10 mL)中之溶液。在1小時後，將反應冷卻至0℃，並添加Na(OAc)₃BH (1.25 g, 5.91 mmol)，且將反應溫熱至室溫並攪拌16小時。將反應混合物用飽和NaHCO₃水溶液(15 mL)淬熄，然後用EtOAc (2 × 20 mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(15 mL)洗滌，用Na₂SO₄乾燥，並濃縮。將粗產物以管柱層析術(SiO₂, MeOH/DCM)純化，以提供呈灰白色固體之中間物21 (500 mg, 49%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.98 (d, J =2.4 Hz, 1H), 7.83 (dd, J =9.2, 2.0 Hz, 1H), 7.39-7.29 (m, 6H), 7.22-7.18 (m, 1H), 7.03 (d, J =9.6 Hz, 1H), 6.93 (d, J =8.8 Hz, 1H), 4.09-4.08 (m, 1H), 3.40-3.22 (m, 2H), 2.78-2.75 (m, 1H), 2.55-2.51 (m, 1H), 2.31-2.08 (m, 3H), 1.97-1.89 (m, 2H), 1.92-1.46 (m, 4H), 1.50-1.44 (m, 2H), 1.46 (s, 9H)；LC/MS

(ESI) m/z 652.1 $[M+H]^+$ 。

中間物22

(R)-1-(3-((4-(N-(4-(4-((2-(3-(二氟甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌啶-1-基)苄醯基)胺磺醯基)-2-((三氟甲基)磺醯基)苯基)胺基)-4-(苯基硫基)丁基)哌啶-4-羧酸



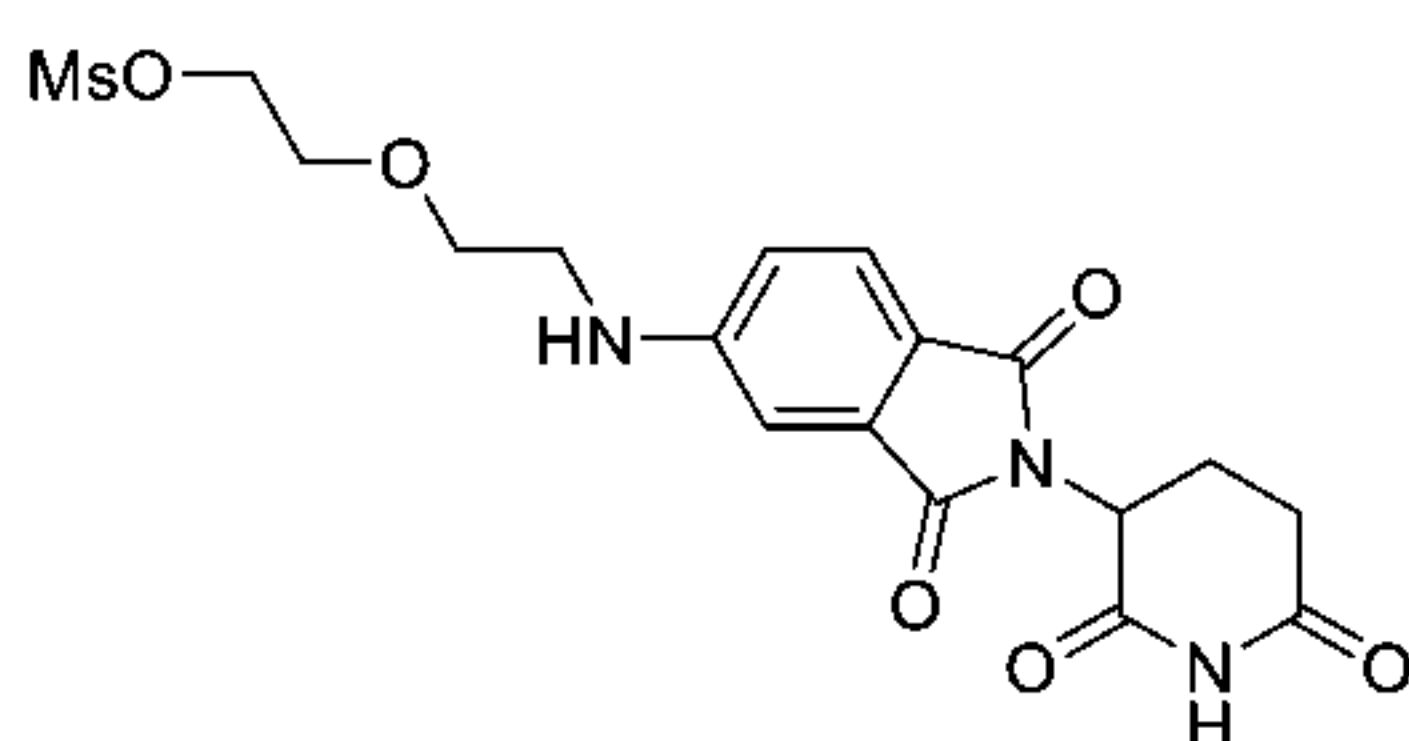
【0193】步驟1：(R)-1-(3-((4-(N-(4-(4-((2-(3-(二氟甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌啶-1-基)苄醯基)胺磺醯基)-2-((三氟甲基)磺醯基)苯基)胺基)-4-(苯基硫基)丁基)哌啶-4-羧酸三級丁酯（中間物22-1）係依照通用程序A製備，並且使用中間物6及中間物21。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.35 (s, 1H), 8.06 (dd, J =8.8, 1.6 Hz, 1H), 7.72 (d, J =8.4 Hz, 2H), 7.35-7.28 (m, 2H), 7.24-7.22 (m, 3H), 7.01 (d, J =5.6 Hz, 1H), 6.82 (d, J =8.4 Hz, 2H), 6.61 (d, J =9.6 Hz, 1H), 5.81 (t, J =56.8 Hz, 1H), 3.93-3.89 (m, 1H), 3.30 (br s, 4H), 3.06 (br s, 4H), 2.90-2.87 (m, 1H), 2.77-2.74 (m, 1H), 2.50-2.45 (m, 7H), 2.23-2.10 (m, 7H), 2.05 (s, 6H), 1.98-1.89 (m, 3H), 1.78-1.73 (m, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.32-1.29 (m, 2H), 0.9 (s, 6H)；LC/MS (ESI) m/z 1078.5 $[M+H]^+$ 。

【0194】步驟2：在0℃下向中間物22-1 (900 mg, 0.834 mmol)於DCM (10 mL)中之攪拌溶液中添加TFA (10 mL)。將反應溫熱至室溫，並攪拌5小時。將反應混合物濃縮，然後用Et₂O及戊烷研製，以提供呈灰白

色固體之中間物**22**之TFA鹽(900 mg)。LC/MS (ESI) m/z 1022.5 $[M+H]^+$ 。

中間物23

2-(2-((2-(2,6-二氧嘧啶-3-基)-1,3-二氧異吲哚啉-5-基)胺基)乙氧基)乙基
甲磺酸酯



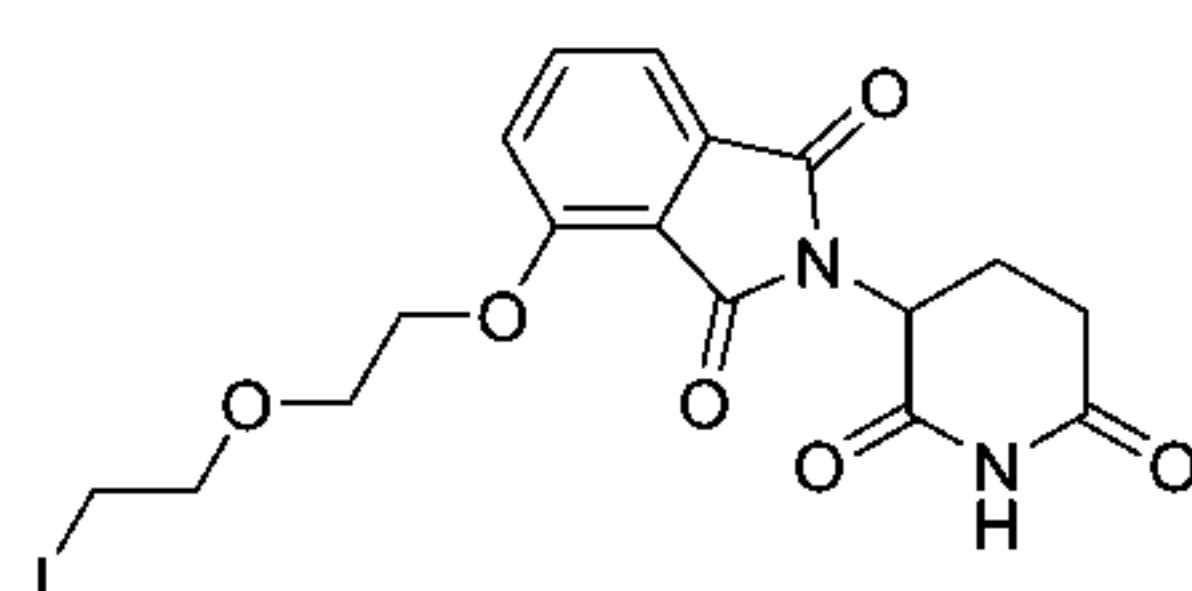
【0195】 步驟1：在室溫下向2-(2,6-二氧嘧啶-3-基)-5-氟異吲哚啉-1,3-二酮(700 mg, 2.53 mmol)於NMP (9 mL)及DMSO (1 mL)中之攪拌溶液中添加2-(2-胺基乙氧基)乙-1-醇(266 mg, 2.53 mmol)，接著添加DIPEA (652 mg, 5.06 mmol)。將反應加熱至90℃，然後攪拌12小時。將反應混合物冷卻至室溫，用冰冷的水稀釋，然後用EtOAc (3 × 50 mL)萃取。將合併的有機層用水(2 × 50 mL)、鹽水(2 × 10 mL)洗滌，用Na₂SO₄乾燥，過濾然後濃縮。將粗產物以管柱層析術(SiO₂, MeOH/DCM)純化，以提供呈灰白色固體之2-(2,6-二氧嘧啶-3-基)-5-((2-(2-羥基乙氧基)乙基)胺基)異吲哚啉-1,3-二酮 (中間物**23-1**) (200 mg, 22%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.94 (s, 1H), 7.62 (d, J =8.4 Hz, 1H), 7.01-6.99 (m, 1H), 6.78 (d, J =8.4, 2.0 Hz, 1H), 4.95-4.87 (m, 2H), 3.81-3.74 (m, 4H), 3.64-3.62 (m, 2H), 3.44 (q, J =5.2 Hz, 2H), 2.84-2.73 (m, 3H). 2.17-2.11 (m, 1H), 1.83 (t, J =6.0 Hz, 1H)；LC/MS (ESI) m/z 362.5 $[M+H]^+$ 。

【0196】 步驟2：在0℃下向中間物**23-1** (160 mg, 0.44 mmol)於DCM (10 mL)中之攪拌溶液中添加甲磺醯氯(0.04 mL, 0.531 mmol)及TEA (0.25 mL, 1.77 mmol)。接著將反應溫熱至室溫，並攪拌2小時。將

反應用冰冷的水淬熄，然後用DCM (2 × 30 mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(2 × 10 mL)洗滌，用Na₂SO₄乾燥，過濾然後濃縮，以提供呈黃色油液之**中間物23** (150 mg, 77%粗產率)。粗產物未經進一步純化即供使用。LC/MS (ESI) *m/z* 440.1 [M+H]⁺。

中間物24

2-(2,6-二氧嘧啶-3-基)-4-(2-(2-碘乙氧基)乙氧基)異吲哚啉-1,3-二酮



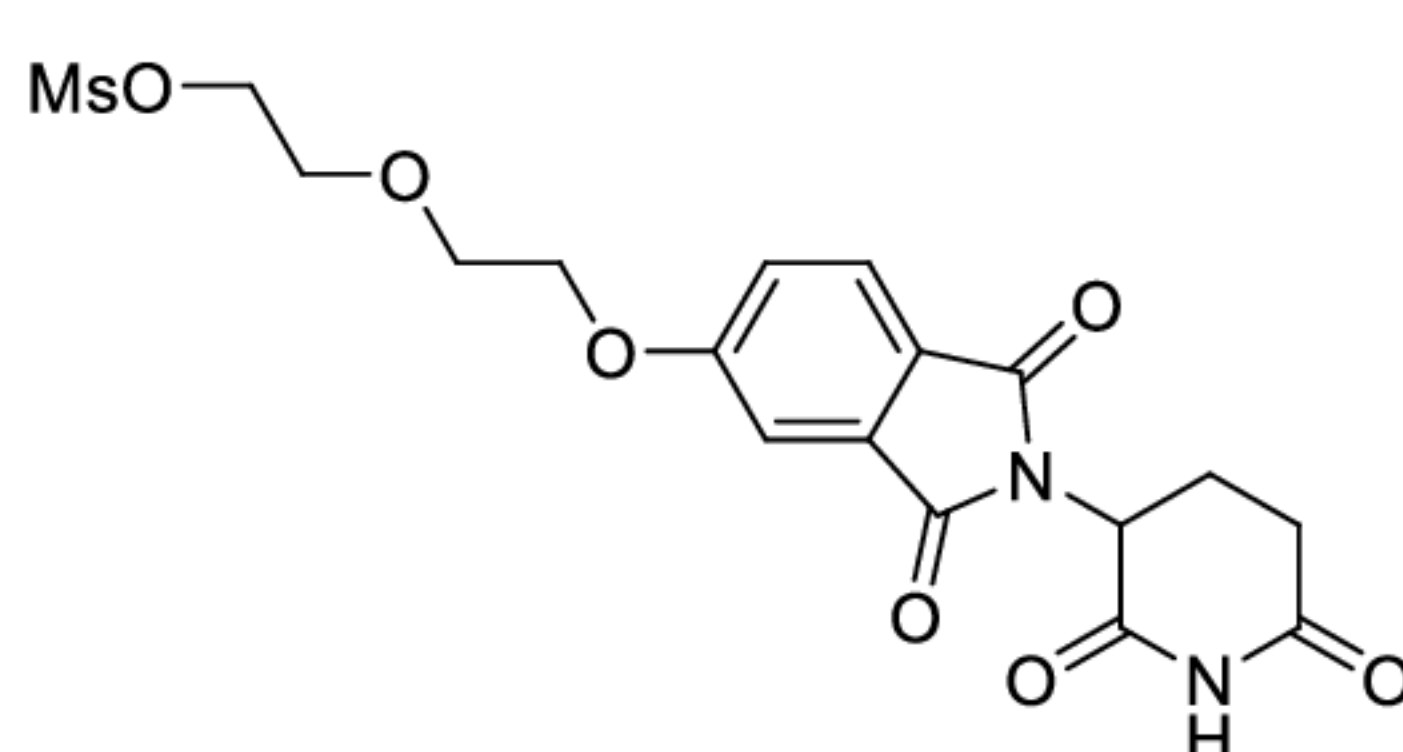
【0197】 步驟1：向2-(2,6-二氧嘧啶-3-基)-4-羥基異吲哚啉-1,3-二酮(0.5 g, 1.82 mmol)於DMF (5 mL)中之攪拌溶液中添加NaHCO₃ (0.3 g, 3.64 mmol)，接著添加KI (0.06 g, 0.364 mmol)。在10分鐘後，添加2-(2-氯乙氧基)乙-1-醇(0.35 g, 2.73 mmol)，並將所得反應混合物加熱至70 °C，然後攪拌12小時。接著將反應混合物冷卻至室溫，用冰冷的水稀釋，然後用10% MeOH (於DCM中) (3 × 100 mL)萃取。將合併的有機層用水(2 × 30 mL)、鹽水(2 × 25 mL)洗滌，用Na₂SO₄乾燥，過濾然後濃縮。將粗產物以管柱層析術 (SiO₂, EtOAc/石油醚) 純化，以提供呈灰白色油液之2-(2,6-二氧嘧啶-3-基)-4-(2-(2-羥基乙氧基)乙氧基)異吲哚啉-1,3-二酮 (**中間物24-1**) (230 mg, 034%產率)。LC/MS (ESI) *m/z* 363.3 [M+H]⁺。

【0198】 步驟2：2-(2-((2-(2,6-二氧嘧啶-3-基)-1,3-二氧異吲哚啉-5-基)氧基)乙氧基)乙基甲磺酸酯 (**中間物24-2**) 係依照**中間物23**之步驟2中所述的程序來製備，並且使用**中間物24-1**取代**中間物23-1**。LC/MS (ESI) *m/z* 441.2 [M+H]⁺。

【0199】 步驟3：向中間物**24-2** (250 mg, 0.52 mmol)於CH₃CN (5 mL)中之攪拌溶液中添加NaI (0.154 mg, 1.04 mmol)，並將所得反應混合物加熱至90℃，然後攪拌2小時。接著將反應冷卻至室溫，用冰冷的水(50 mL)淬熄，然後用EtOAc (2 × 100 mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(2 × 25 mL)洗滌，用Na₂SO₄乾燥，過濾然後濃縮，以提供呈黃色油液之中間物**24** (200 mg, 74%粗產率)。粗產物未經進一步純化即供使用。LC/MS (ESI) *m/z* 473.2 [M+H]⁺。

中間物25

2-(2-((2-(2,6-二氧嘧啶-3-基)-1,3-二氧異吲哚啉-5-基)氧基)乙氧基)乙基
甲磺酸酯



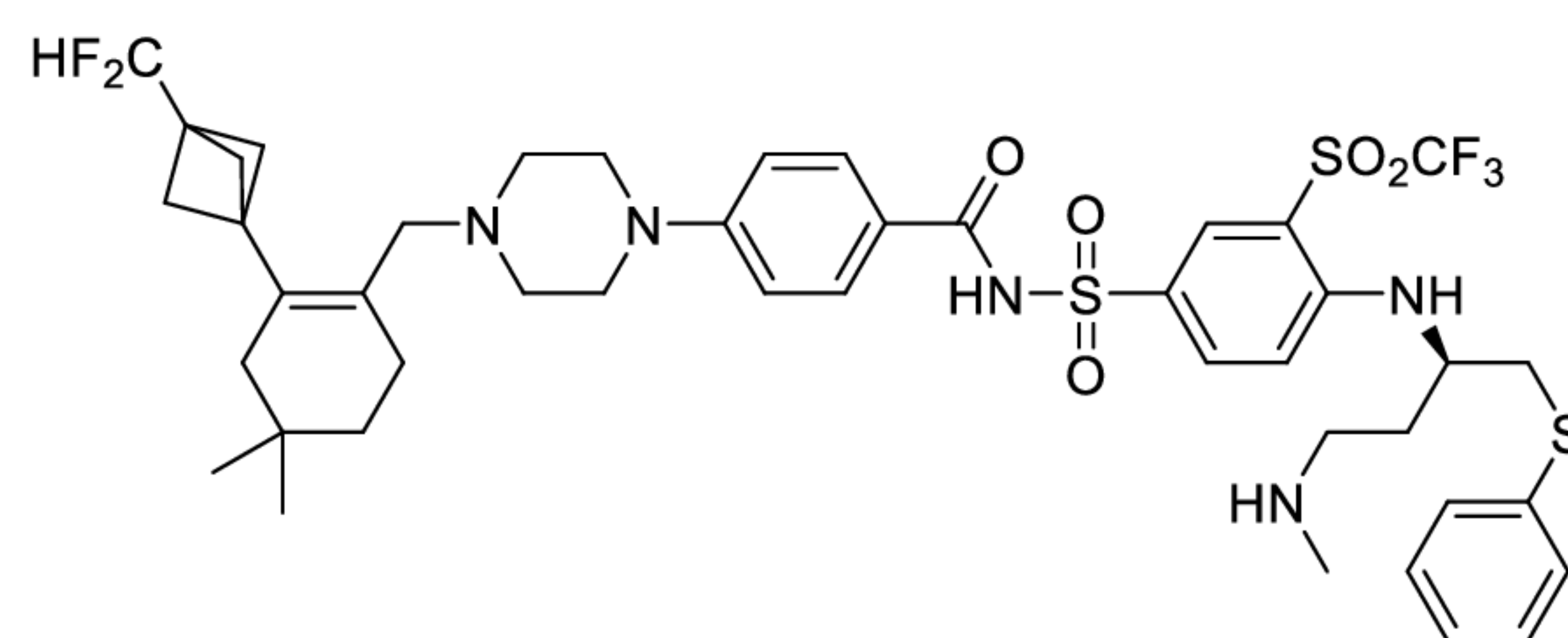
【0200】 步驟1：2-(2,6-二氧嘧啶-3-基)-5-(2-(2-羥基乙氧基)乙氧基)異吲哚啉-1,3-二酮 (中間物**25-1**) 係依照中間物**24**之步驟1中所述的程序來製備，並且使用2-(2,6-二氧嘧啶-3-基)-5-羥基異吲哚啉-1,3-二酮取代2-(2,6-二氧嘧啶-3-基)-4-羥基異吲哚啉-1,3-二酮。LC/MS (ESI) *m/z* 363.3 [M+H]⁺。

【0201】 步驟2：中間物**25**係依照中間物**23**之步驟2中所述的程序來製備，並且使用中間物**25-1**取代中間物**23-1**。LC/MS (ESI) *m/z* 441.2 [M+H]⁺。

中間物26

(*R*)-4-(4-((2-(3-(二氟甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌啶-1-基)-*N*-((4-((4-(甲基胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基)胺基)-3-

((三氟甲基)磺醯基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺



【0202】 步驟1：*(R)*-3-((4-(*N*-(4-(4-((2-(3-(二氟甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌啶-1-基)苄醯基)胺磺醯基)-2-((三氟甲基)磺醯基)苯基)胺基)-4-(苯基硫基)丁酸甲酯（**中間物26-1**）係依照通用程序A製備，並且使用**中間物6**及*(R)*-4-(苯基硫基)-3-((4-胺磺醯基-2-((三氟甲基)磺醯基)苯基)胺基)丁酸甲酯（依照專利WO2012017251A1中所述之程序製備）。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.39 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 8.15 (dd, *J*=9.2, 2.0 Hz, 1H), 7.64 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.42 (m, 3H), 7.39-7.28 (m, 3H), 6.81 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 6.52 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 5.67 (t, *J*=56.4 Hz, 1H), 4.10-4.03 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.33-3.31 (m, 4H), 3.14-3.08 (m, 4H), 2.80-2.78 (m, 2H), 2.51 (t, *J*=4.8 Hz, 4H), 2.10-2.04 (m, 2H), 2.01 (s, 6H), 1.70 (s, 2H), 1.32-1.24 (m, 2H), 0.88 (s, 6H)，未觀察到NH質子；LC/MS (ESI) *m/z* 939.5 [M+H]⁺。

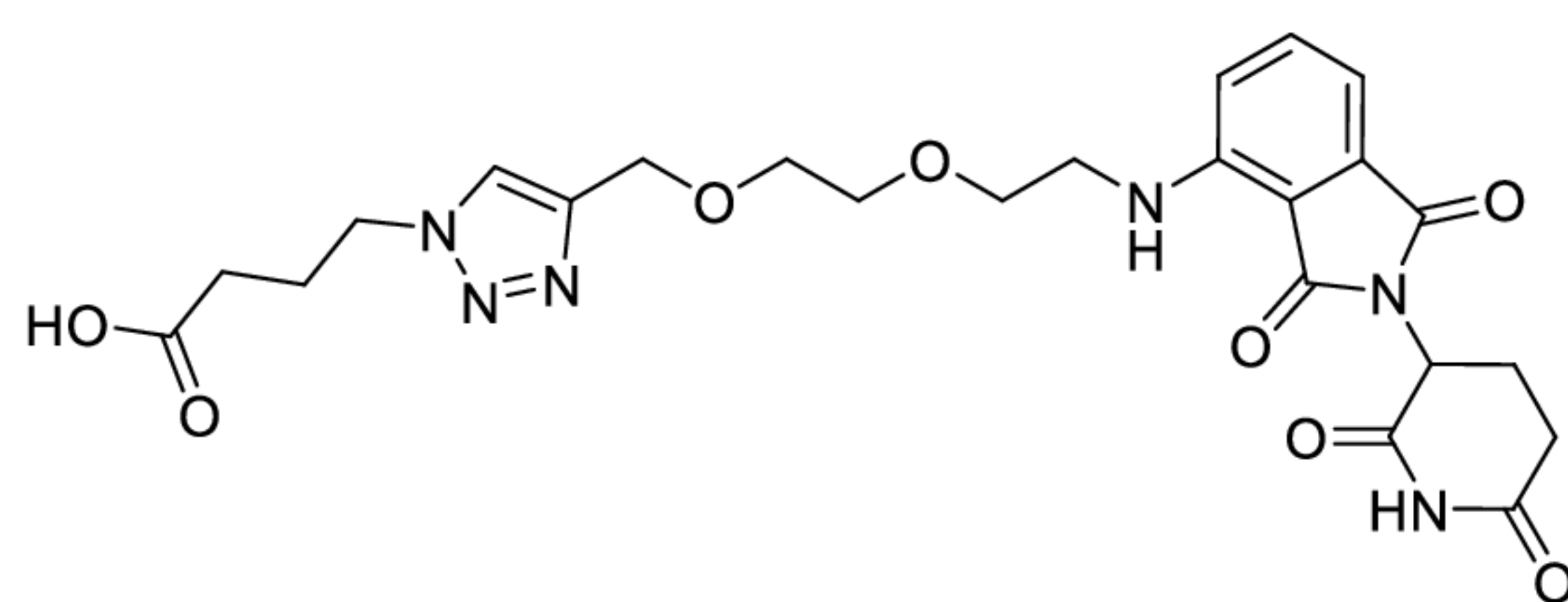
【0203】 步驟2：在-78℃下向**中間物26-1** (480 mg, 0.51 mmol)於DCM (40 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加DIBAL-H (1.0 M於甲苯中，1.53 mL，1.53 mmol)。在3小時後，在-78℃下將反應混合物用MeOH (3 mL)淬熄，溫熱至0℃，然後用飽和酒石酸鉀鈉水溶液(10 mL)及DCM (20 mL)處理。在1小時後，將有機層分開，用Na₂SO₄乾燥，然後濃縮，以提供呈灰白色固體之*(R)*-4-(4-((2-(3-(二氟甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基)-4,4-二

甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌啶-1-基)-*N*-((4-((4-側氧基-1-(苯基硫基)丁-2-基)胺基)-3-((三氟甲基)磺醯基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺 (中間物26-2) (420 mg, 90%粗產率)。粗產物未經進一步純化即供使用。LC/MS (ESI) m/z 909.52 $[M+H]^+$ 。

【0204】 步驟3：在室溫下向甲胺鹽酸鹽(62 mg, 0.92 mmol)於THF (10 mL)中之攪拌溶液中添加中間物26-2 (420 mg, 0.46 mmol)。在2小時後，將反應冷卻至0℃，然後添加Na(OAc)₃BH (293 mg, 1.38 mmol)。將反應混合物溫熱至室溫，並攪拌16小時。將反應混合物用飽和NaHCO₃水溶液(10 mL)淬熄，然後用EtOAc (3 × 25 mL)萃取。將合併的有機層用Na₂SO₄乾燥然後濃縮。將粗產物以管柱層析術(SiO₂, MeOH/DCM)純化，以提供呈灰白色固體之中間物26 (140 mg, 33%產率)。LC/MS (ESI) m/z 924.6 $[M+H]^+$ 。

中間物27

4-(4-((2-(2-((2-(2,6-二氧哌啶-3-基)-1,3-二氧異吡啶-4-基)胺基)乙氧基)乙氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酸



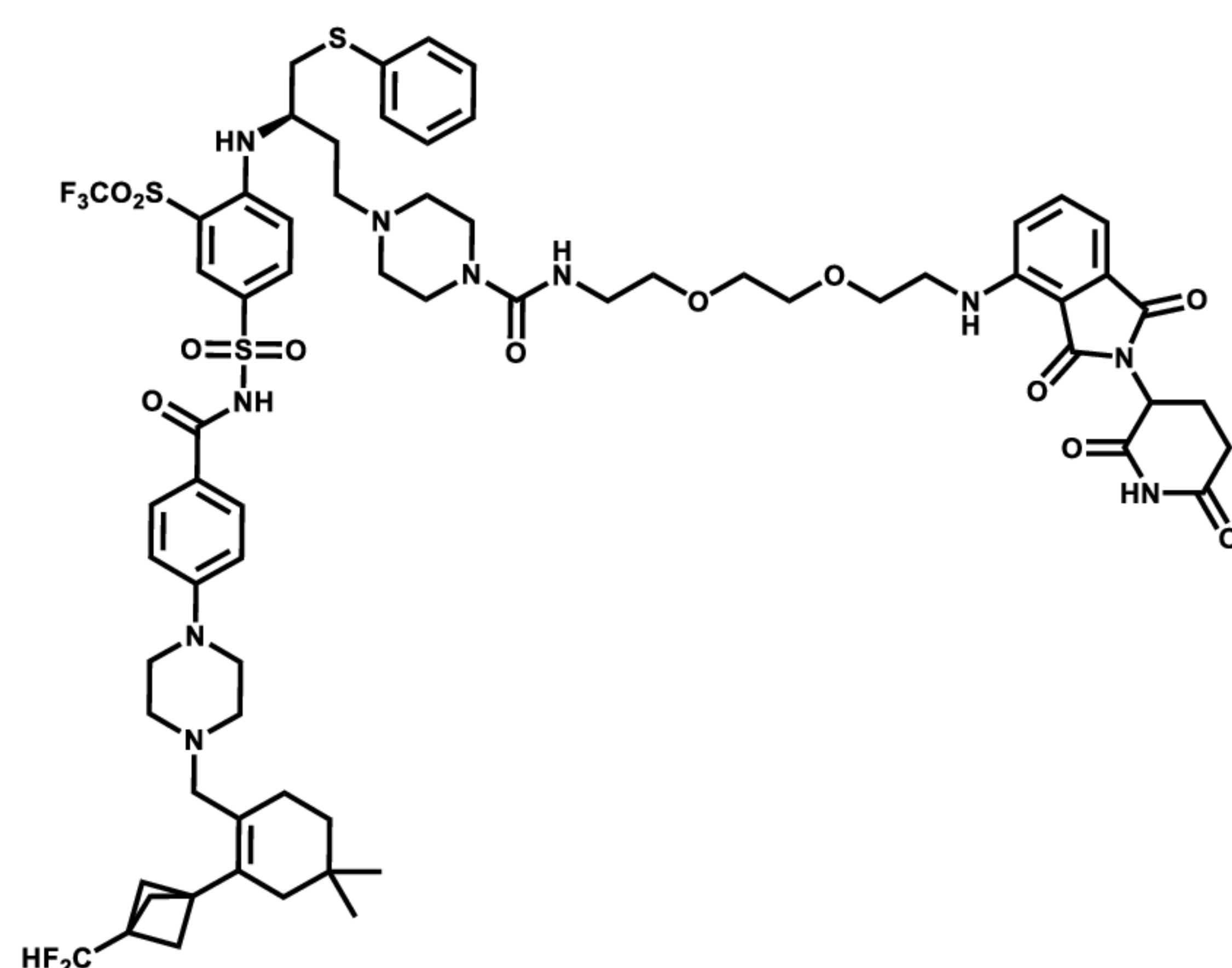
【0205】 步驟1：在室溫下向中間物16 (220 mg, 0.55 mmol)於MeOH (3 mL)中之溶液中添加CuI (104.9 mg, 0.55 mmol)及4-疊氮基丁酸三級丁酯(*tert*-butyl 4-azidobutanoate) (122.5 mg, 0.66 mmol)，然後將反應在60℃下攪拌12小時。接著將反應混合物冷卻至室溫，並分配在EtOAc (50 mL)與水(10 mL)之間，然後將有機相濃縮。將殘餘物以管柱層析術

(SiO₂, EtOAc/石油醚) 純化, 以提供呈黃色油液之4-(4-((2-(2-((2-(2,6-二氧嘧啶-3-基)-1,3-二氧異吡啶-4-基)胺基)乙氧基)乙氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酸三級丁酯 (中間物**27-1**) (0.18 g, 56%產率)。
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.19 (br s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.53-7.43 (m, 1H), 7.11 (d, *J*=6.8 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.93 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 4.93 (dd, *J*=12.0, 5.4 Hz, 1H), 4.75-4.65 (m, 2H), 4.48-4.32 (m, 2H), 3.76-3.67 (m, 6H), 3.49-3.48 (m, 2H), 2.91-2.76 (m, 3H), 2.31-2.15 (m, 5H), 1.45 (s, 9H)。

【0206】 步驟2：將中間物**27-1**於4M HCl (於二噁烷中, 20 mL) 中之溶液在室溫下攪拌2小時。將反應混合物濃縮以給出殘餘物, 將其以HPLC (85:15至65:35 H₂O (0.075% TFA))/CH₃CN) 純化, 以提供呈黃色油液之中間物**27** (0.08 g, 74%產率)。
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.99 (br s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.50 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.12 (d, *J*=6.8 Hz, 1H), 6.91 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 4.98-4.91 (m, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.51-4.42 (m, 2H), 3.77-3.67 (m, 6H), 3.47 (br s, 2H), 2.89-2.76 (m, 3H), 2.40-2.14 (m, 5H)。

實例1

4-((*R*)-3-((4-(*N*-(4-(4-((2-(3-(二氟甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌啶-1-基)苄醯基)胺磺醯基)-2-((三氟甲基)磺醯基)苯基)胺基)-4-(苯基硫基)丁基)-*N*-(2-(2-(2-((2-(2,6-二氧嘧啶-3-基)-1,3-二氧異吡啶-4-基)胺基)乙氧基)乙氧基)乙基)哌啶-1-羧醯胺

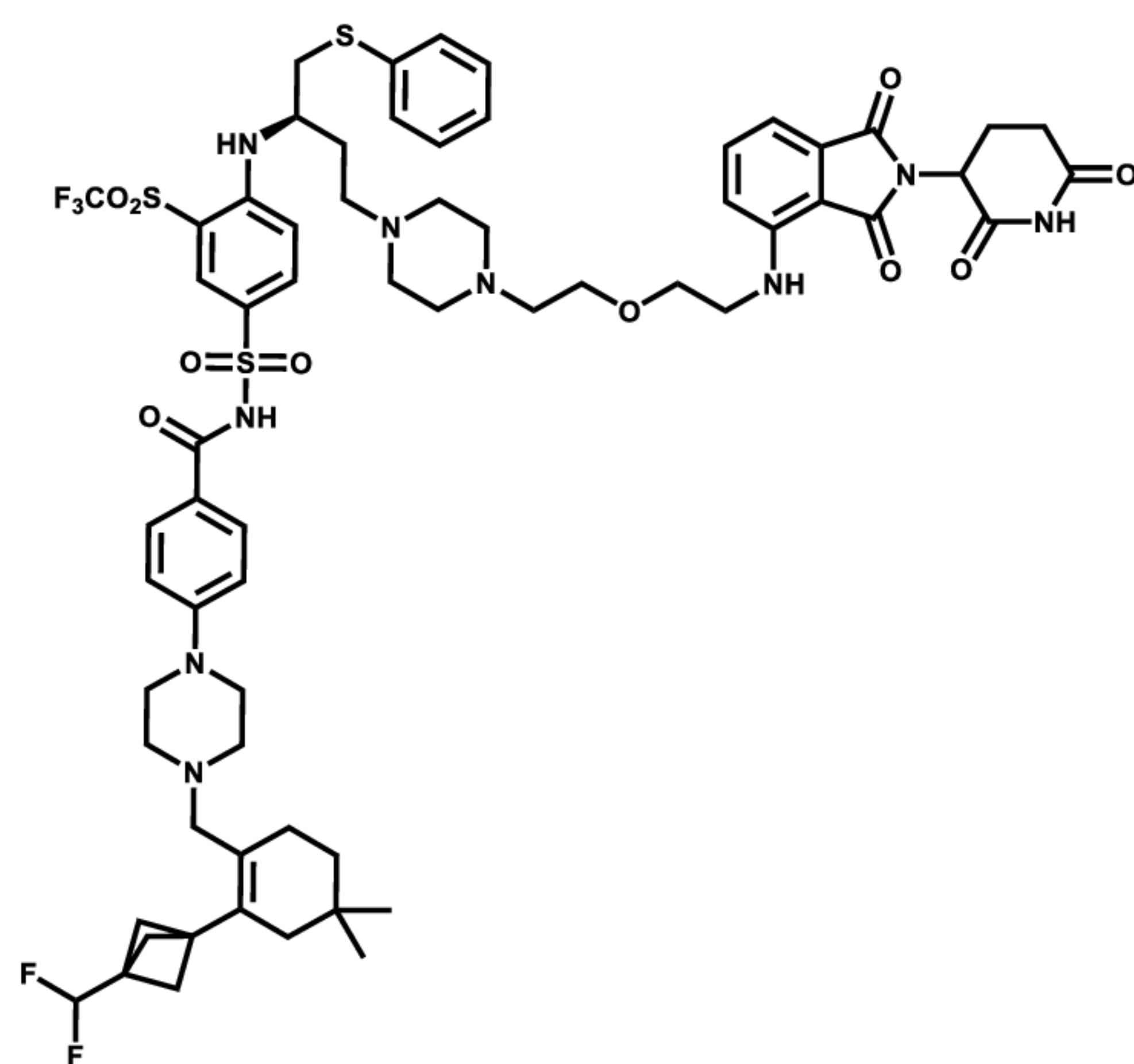


【0207】 在室溫下向**中間物17** (153 mg, 0.30 mmol)於DCM (5 mL)中之攪拌溶液中添加TEA (85 μ L, 0.612 mmol)及羰基二咪唑(99.2 mg, 0.612 mmol)。在2小時後，添加**中間物12** (100 mg, 0.102 mmol)及DIPEA (7.5 μ L, 0.06 mmol)，然後將反應混合物在室溫下攪拌16小時。將反應混合物用飽和NH₄Cl水溶液(5 mL)淬熄，然後用DCM (3 $\times$ 25 mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(2 $\times$ 25 mL)洗滌，用Na₂SO₄乾燥，過濾然後濃縮。將粗產物以管柱層析術(SiO₂, MeOH/DCM)純化，以提供呈黃色固體之**實例9**。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.08 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.94 (d, *J*=8.4 Hz 1H), 7.73 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.57 (t, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.38-7.25 (m, 4H), 7.20-7.16 (m, 2H), 7.05-6.75 (m, 4H), 6.60 (t, *J*=5.6 Hz, 1H), 6.58-6.40 (m, 1H), 6.00 (t, *J*=56.8 Hz, 1H), 5.06-5.02 (m, 1H), 4.10-4.00 (m, 1H), 3.65-3.42 (m, 12H), 3.35-3.00 (m, 12H), 3.90-2.75 (m, 2H), 2.65-2.53 (m, 4H), 2.50- 2.20 (m, 7H), 2.10-1.95 (m, 10H), 1.90-1.70 (m, 3H), 1.35-1.20 (m, 4H), 0.86 (s, 6H) ; LC/MS (ESI) *m/z* 1409.4 [M+H]⁺。

實例2

4-(4-((2-(3-(二氟甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌啶-1-基)-*N*-((4-(((2*R*)-4-(4-(2-(2-((2-(2,6-二氧哌啶-3-基)-1,3-二氧

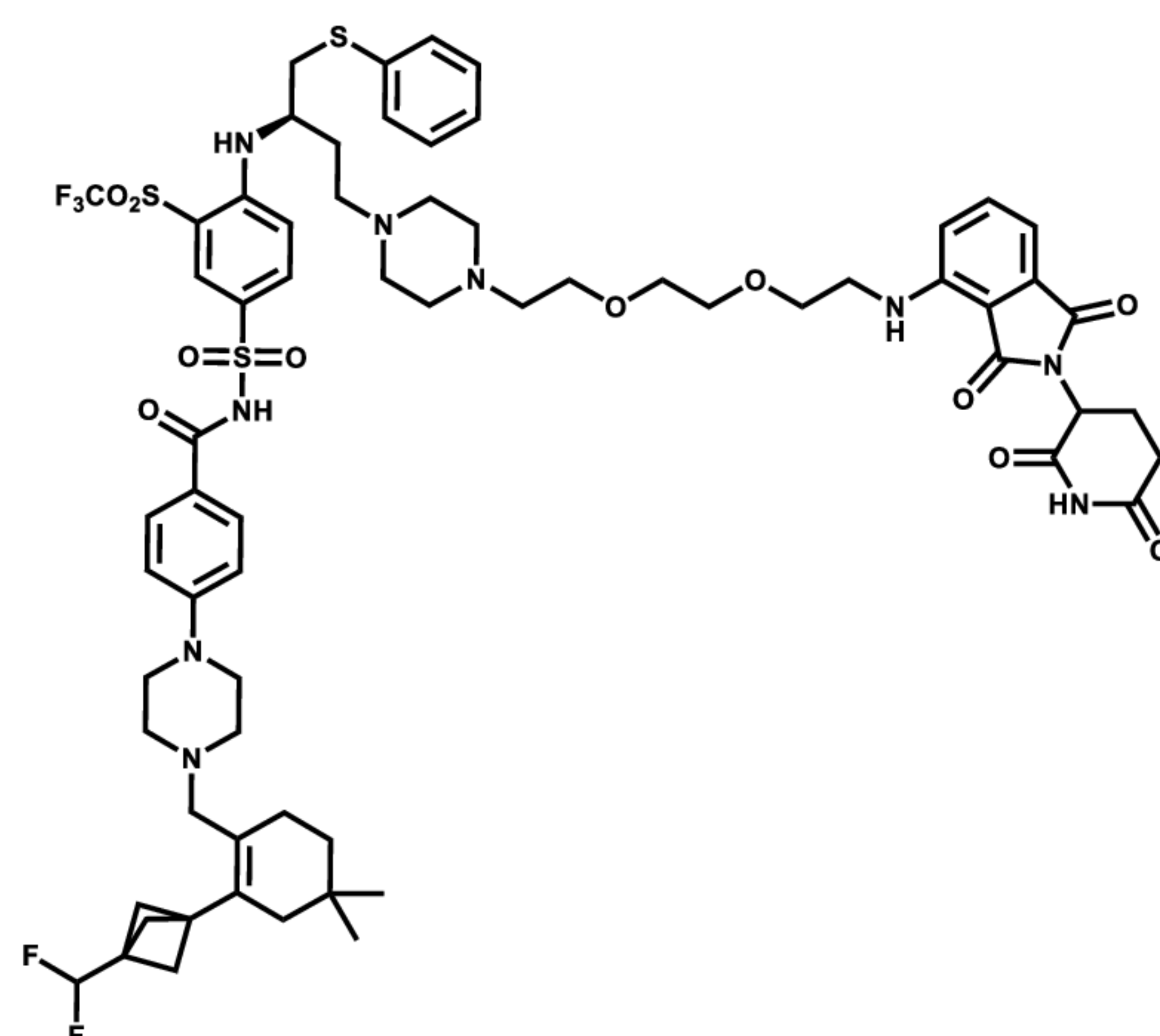
異吲哚啉-4-基)胺基)乙氧基)乙基)哌啶-1-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基)胺基)-
3-((三氟甲基)磺醯基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺



【0208】 在室溫下向**中間物12** (220 mg, 0.224 mmol)於1,4-二噁烷 (5 mL)中之攪拌溶液中添加**中間物18** (157.0 mg, 0.359 mmol)，接著添加 NaI (3.0 mg, 0.022 mmol)及DIPEA (0.11 mL, 0.674 mmol)。將反應混合物加熱至90℃，並攪拌2天。接著將反應混合物冷卻至室溫，用冰冷的水稀釋稀釋，然後用10% MeOH（於DCM中）(3 × 45 mL)萃取。將合併的有機層用Na₂SO₄乾燥，過濾然後濃縮。將粗產物以HPLC (20:80至5:95 H₂O (0.05% TFA))/CH₃CN) 純化，以提供呈黃色固體之**實例2** (20 mg，6%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.10 (s, 1H), 9.03 (br s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.96 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.72 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.58 (t, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.35-7.25 (m, 4H), 7.20-7.13 (m, 2H), 7.04 (d, *J*=6.8 Hz, 1H), 6.95-6.65 (m, 4H), 6.63-6.58 (m, 1H), 6.01 (t, *J*=56.8 Hz, 1H), 5.10-5.00 (m, 1H), 4.01 (br s, 1H), 3.70-3.60 (m, 4H), 3.55-3.45 (m, 2H), 3.33-2.50 (m, 19H), 2.40-1.90 (m, 18H), 1.71 (s, 3H), 1.80-1.70 (m, 2H), 0.86 (s, 6H)；LC/MS (ESI) *m/z* 1322.9 [M+H]⁺。

實例3

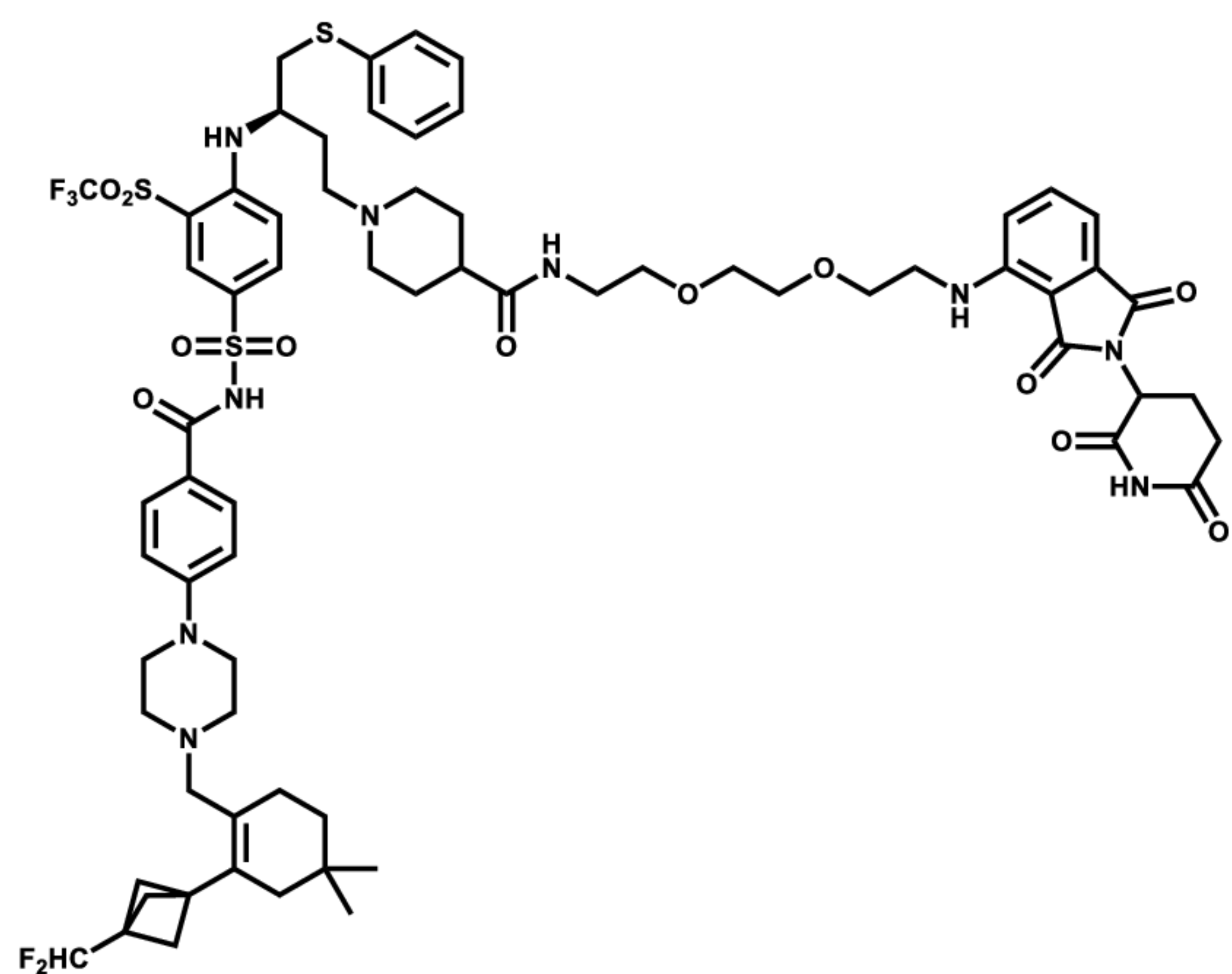
(4-(4-((2-(3-(二氟甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌啶-1-基)-N-((4-(((2R)-4-(4-(2-(2-(2-(2-((2-(2,6-二氧哌啶-3-基)-1,3-二氧異吡啶-4-基)胺基)乙氧基)乙氧基)乙基)哌啶-1-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基)胺基)-3-((三氟甲基)磺醯基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺



【0209】 在室溫下向中間物**12** (130 mg, 0.132 mmol)於DMF (2 mL)中之攪拌溶液中添加中間物**19** (102 mg, 0.199 mmol)及DIPEA (70 μ L, 0.396 mmol)。接著將反應加熱至40℃，並攪拌2天。將反應混合物冷卻至室溫，用水(50 mL)稀釋，然後用10% MeOH (於DCM中) (3 $\times$ 50 mL)萃取。將合併的有機層用5% NaCl(aq.) (50 mL)洗滌，用Na₂SO₄乾燥，過濾然後濃縮。將粗產物以管柱層析術 (SiO₂，CH₃CN、接著MeOH/DCM) 純化，接著以HPLC (10 mM NH₄CO₃H(aq.):CH₃CN)純化，以提供呈黃色固體之**實例3** (16 mg，6%產率)。LC/MS (ESI) m/z 1366.3 [M+H]⁺。

實例4

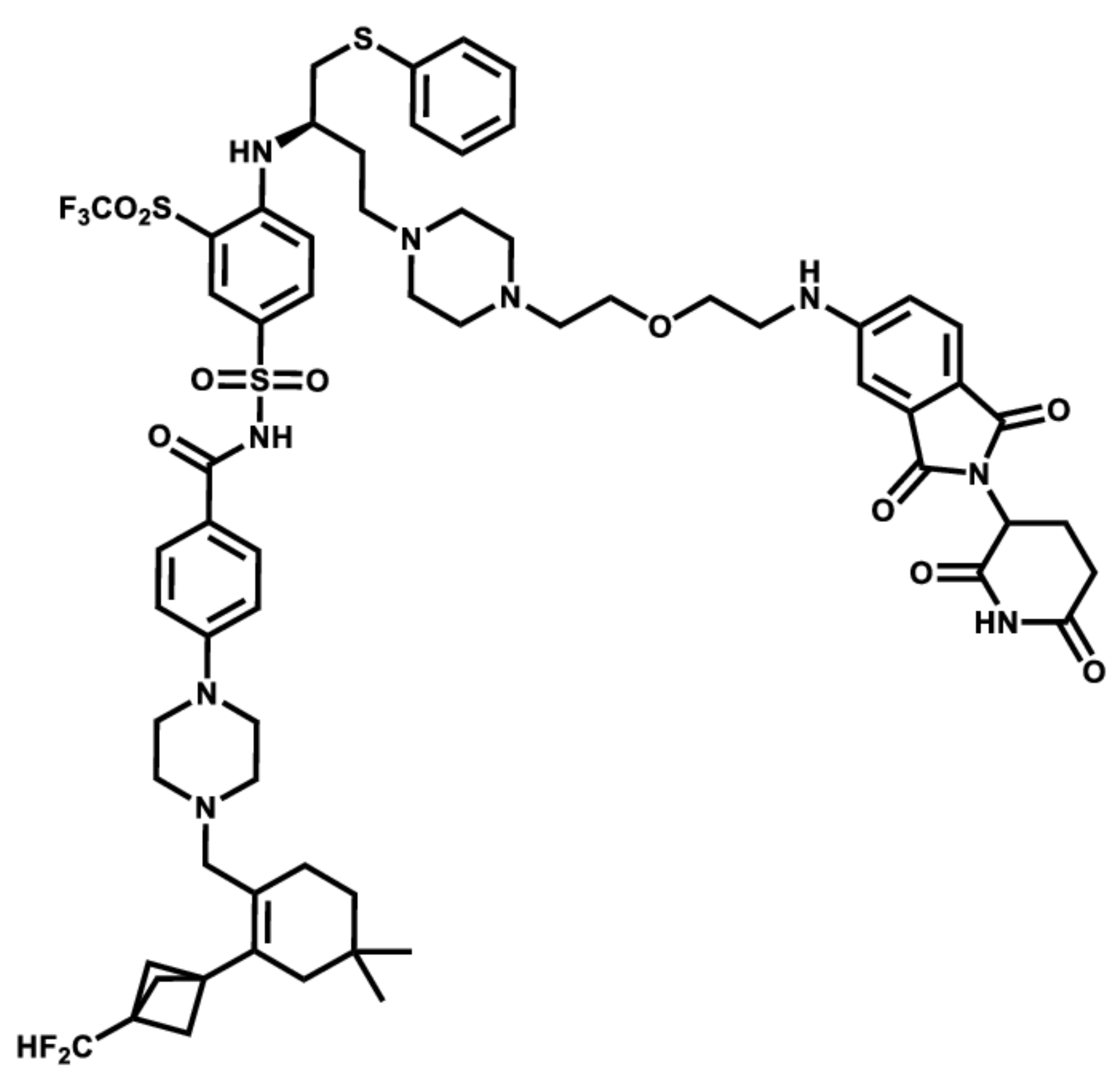
4-(4-((2-(3-(二氟甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌啶-1-基)-N-((4-(((2R)-4-(4-(2-(2-(2-(2-((2-(2,6-二氧哌啶-3-基)-1,3-二氧異吡啶-4-基)胺基)乙氧基)乙氧基)乙基)哌啶-1-基)-1-



【0211】 在室溫下向中間物**22** (120 mg, 0.107 mmol)於DMF (4 mL)中之攪拌溶液中添加中間物**17** (59.0 mg, 0.117 mmol)、HATU (48.9 mg, 0.128 mmol)、及DIPEA (0.114 mL, 0.643 mmol)。在16小時後，將反應混合物用水(10 mL)淬熄，然後用EtOAc (3 × 10 mL)萃取。將合併的有機層用冷水(2 × 10 mL)、鹽水(10 mL)洗滌，用Na₂SO₄乾燥，然後濃縮。將粗產物以管柱層析術(SiO₂, MeOH/DCM)純化，以提供呈黃色固體之**實例5**。LC/MS (ESI) *m/z* 1408.6 [M+H]⁺。

實例6

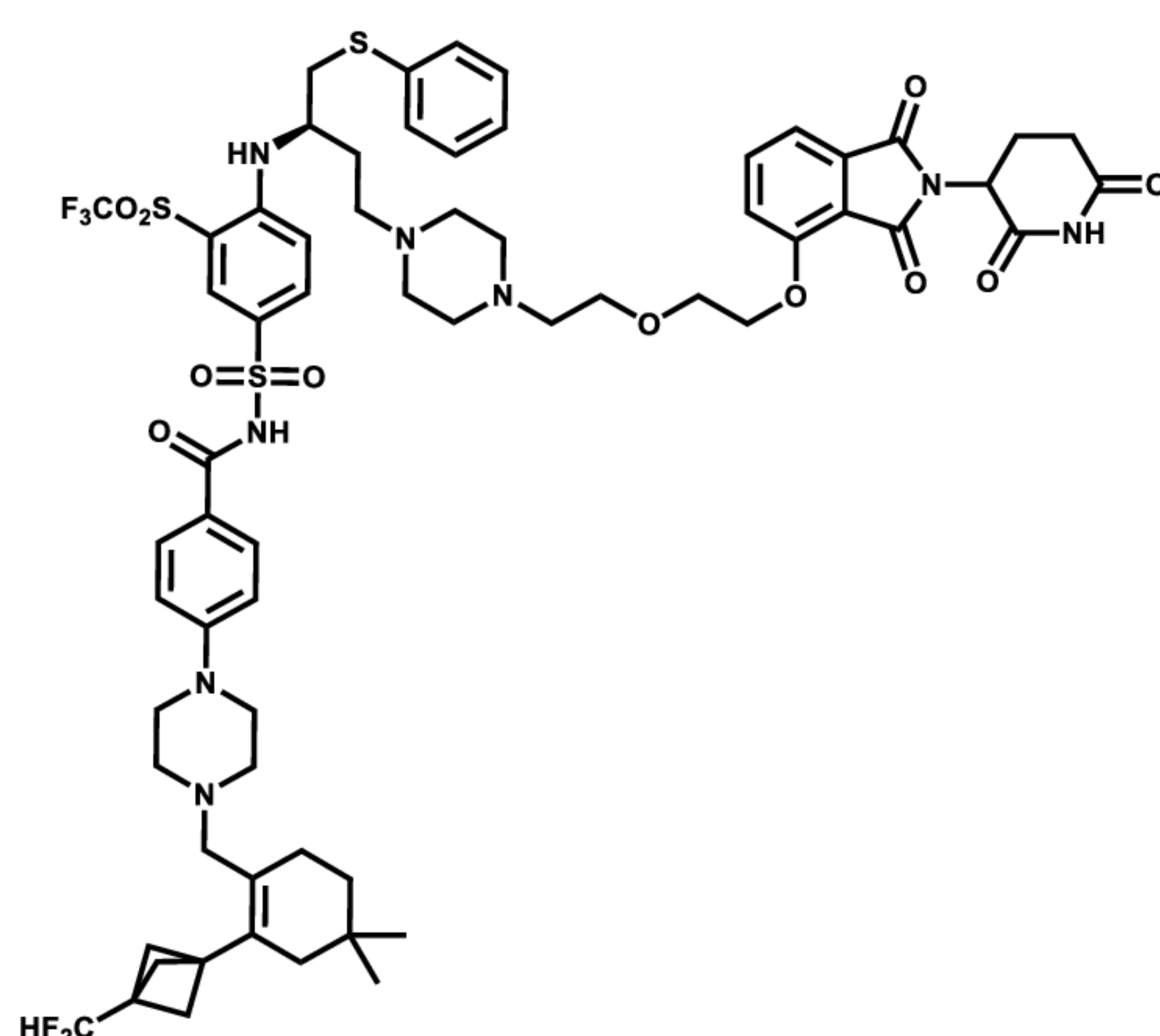
4-(4-((2-(3-(二氟甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌啶-1-基)-N-((4-(((2*R*)-4-(4-(2-(2-((2-(2,6-二氧哌啶-3-基)-1,3-二氧異吲哚啉-5-基)胺基)乙氧基)乙基)哌啶-1-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基)胺基)-3-((三氟甲基)磺醯基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺



【0212】 **實例6**係依照針對**實例2**所述之程序來製備，並且使用**中間物23**取代**中間物18**。LC/MS (ESI) m/z 1322.6 $[M+H]^+$ 。

實例7

4-(4-((2-(3-(二氟甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌啶-1-基)-*N*-((4-(((2*R*)-4-(4-(2-(2-((2-(2,6-二氧哌啶-3-基)-1,3-二氧異吲哚啉-4-基)氧基)乙氧基)乙基)哌啶-1-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基)胺基)-3-((三氟甲基)磺醯基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺

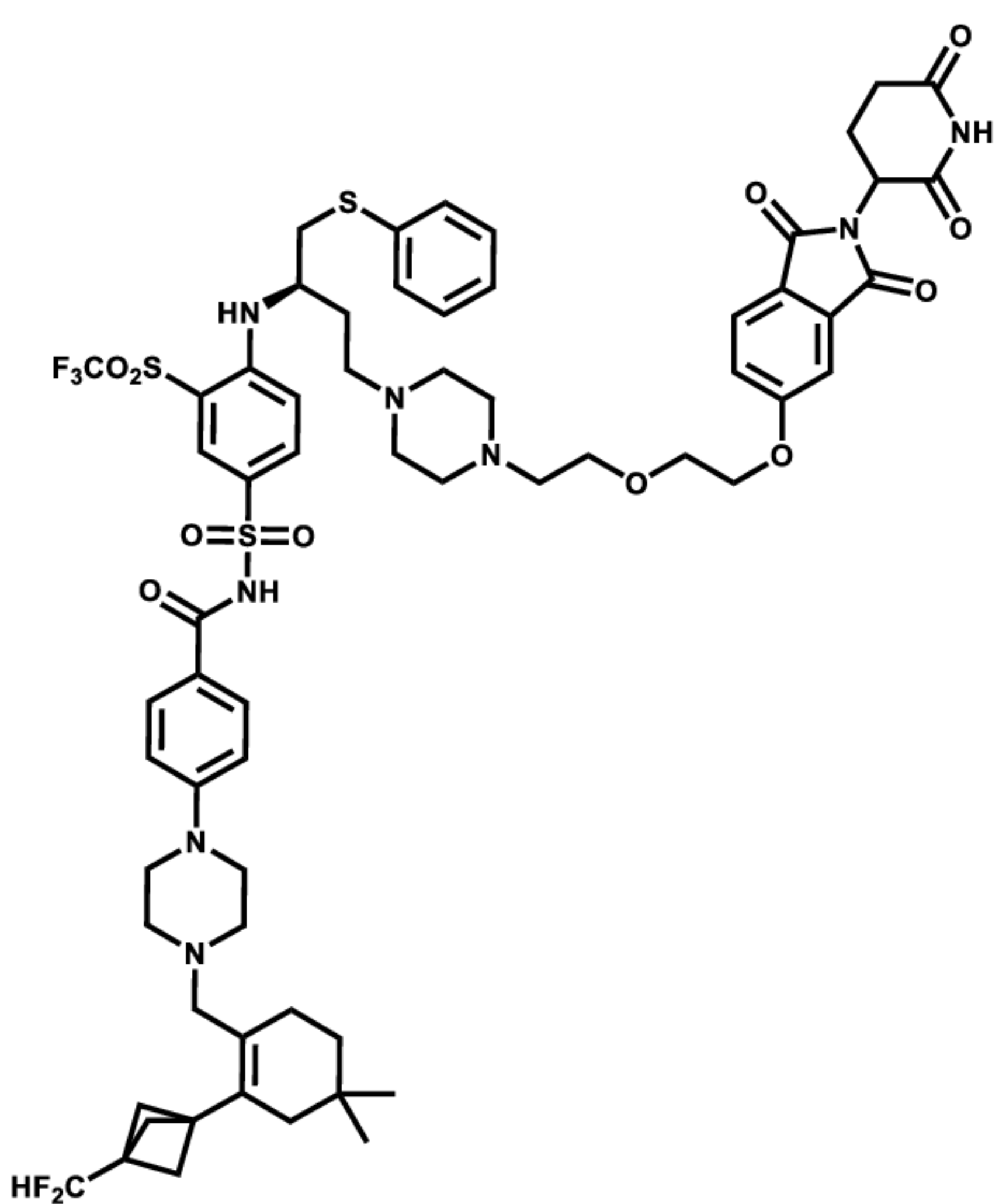


【0213】 在室溫下向**中間物12** (150 mg, 0.15 mmol)於1,4-二噁烷(6 mL)中之攪拌溶液中添加**中間物24** (100.0 mg, 0.22 mmol)，接著添加DIPEA (0.08 mL, 0.45 mmol)及NaI (2.3 mg, 0.01 mmol)。將反應混合物加熱至90℃，並攪拌2天。接著將反應混合物冷卻至室溫，然後濃縮。將粗產物用10% MeOH（於DCM中，100 mL）稀釋，用水(2 × 25 mL)、鹽水(2 × 25 mL)洗滌，用Na₂SO₄乾燥，然後濃縮。將粗產物以HPLC（60:40至45:55 10 mM NH₄CO₃H(aq.)/CH₃CN）純化，以提供呈黃色固體之**實例7**（6.5 mg，3%產率）。LC/MS (ESI) m/z 1323.6 $[M+H]^+$ 。

實例8

4-(4-((2-(3-(二氟甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌啶-1-基)-*N*-((4-(((2*R*)-4-(4-(2-(2-((2-(2,6-二氧哌啶-3-基)-1,3-二氧

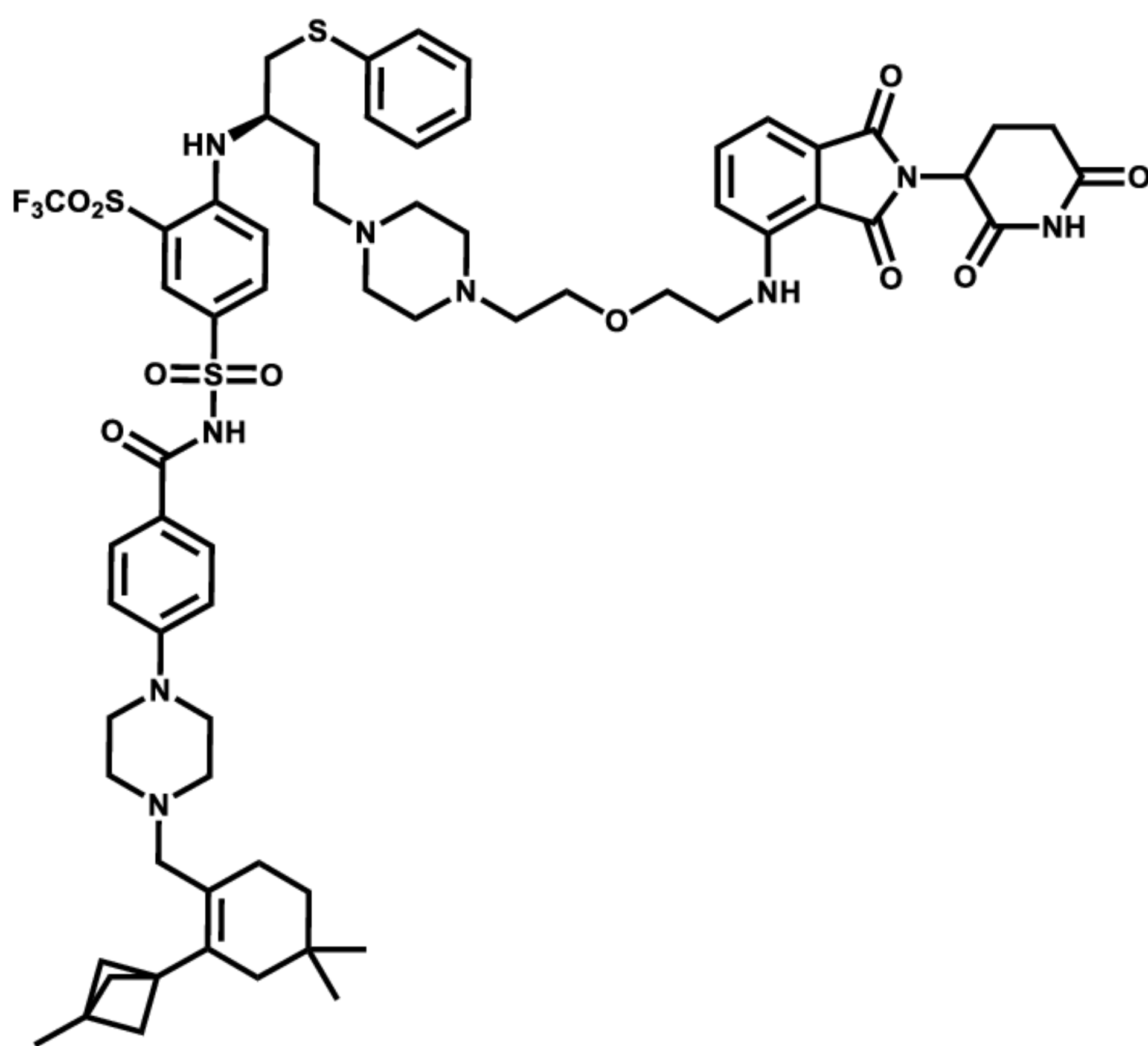
異吡啶啉-5-基)氧基)乙氧基)乙基)哌啶-1-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基)胺基)-
3-((三氟甲基)磺醯基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺



【0214】 實例8係依照針對實例7所述之程序來製備，並且使用中間物25取代中間物24。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.11 (s, 1H, 8.07 (s, 1H), 7.93 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.83 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.72 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.45 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.37-7.26 (m, 5H), 7.20-7.16 (m, 1H), 6.88-6.81 (m, 3H), 6.70 (br s, 1H), 6.00 (t, *J*=56.4 Hz, 1H), 5.14-5.09 (m, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.00 (br s, 1H), 3.79-3.54 (m, 4H), 3.32-3.19 (m, 6H), 3.02-2.85 (m, 5H), 2.67-2.55 (m, 4H), 2.50-2.32 (m, 11H), 2.05-1.99 (m, 6H), 1.99 (s, 6H), 1.70 (s, 3H), 1.26 -1.23 (m, 2H), 0.85 (s, 6H) ; LC/MS (ESI) *m/z* 1323.6 [M+H]⁺。

實例9

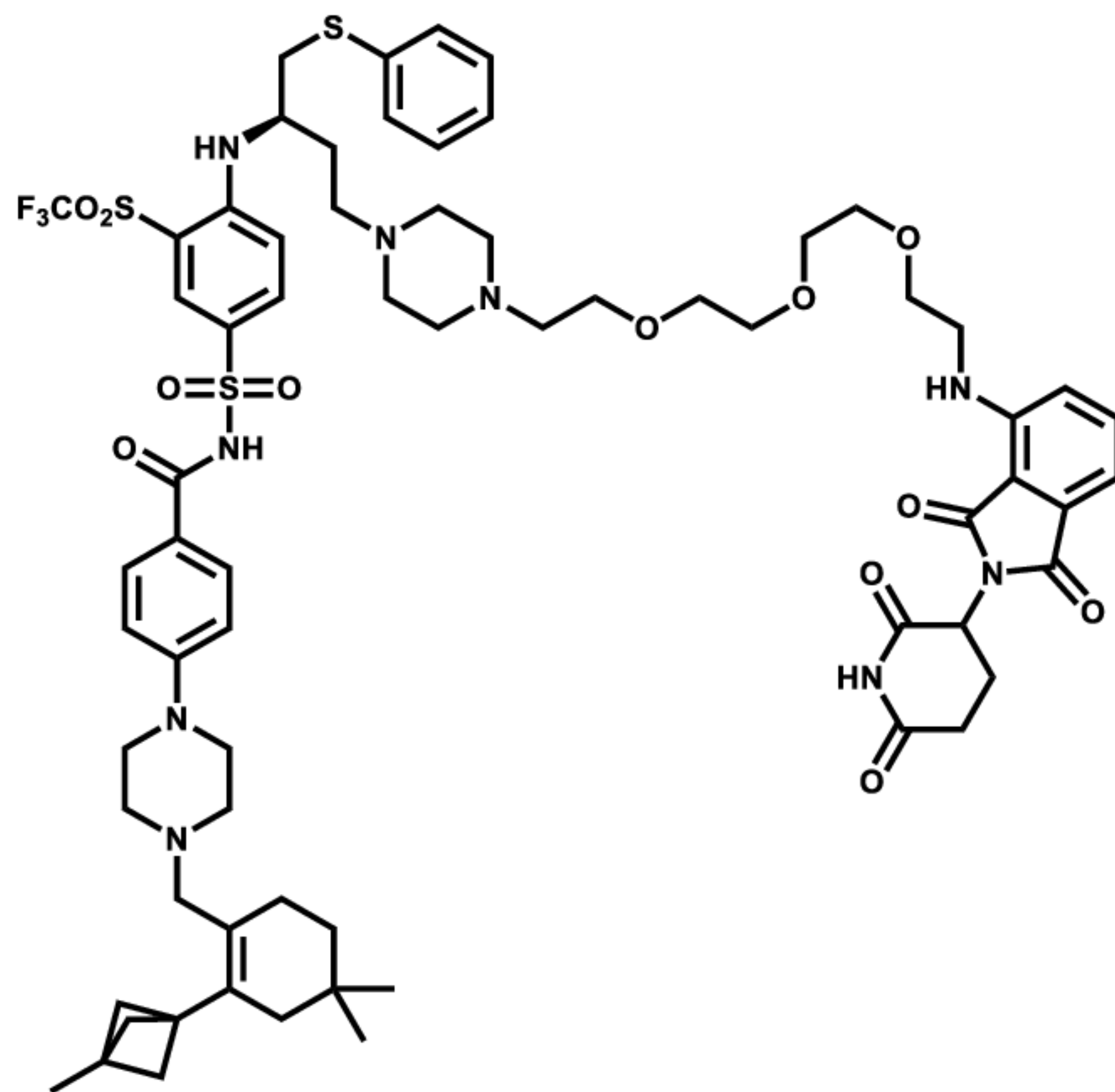
4-(4-((4,4-二甲基-2-(3-甲基雙環[1.1.1]戊-1-基)環己-1-烯-1-基)甲基)哌啶-1-基)-*N*-((4-(((2*R*)-4-(4-(2-(2-((2-(2,6-二氧哌啶-3-基)-1,3-二氧異吡啶啉-4-基)胺基)乙氧基)乙基)哌啶-1-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基)胺基)-3-((三
氟甲基)磺醯基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺



【0215】 實例9係依照針對實例7所述之程序來製備，並且使用中間物18取代中間物24，且使用中間物13取代中間物12。LC/MS (ESI) m/z 1286.8 $[M+H]^+$ 。

實例10

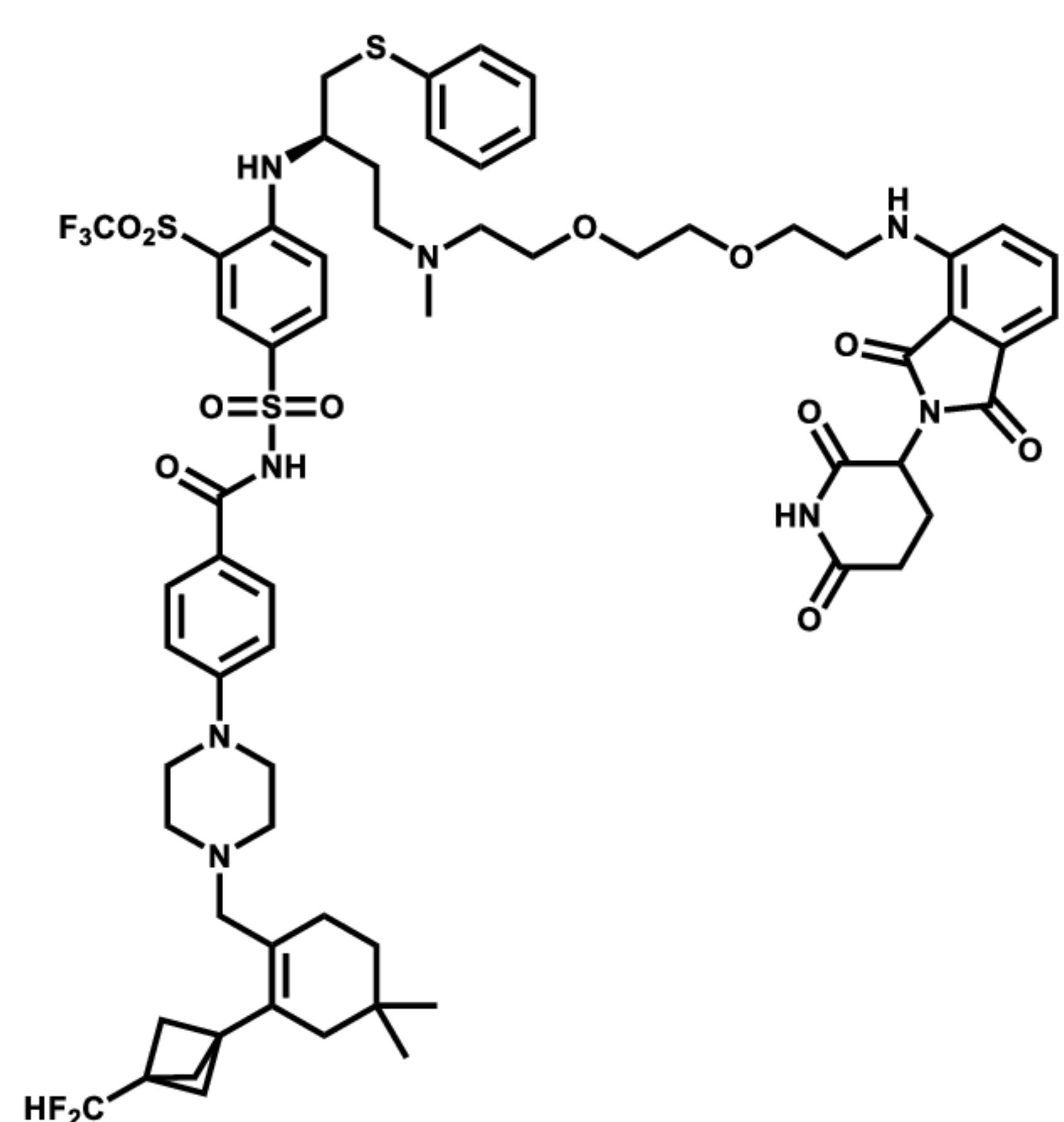
4-(4-((4,4-二甲基-2-(3-甲基雙環[1.1.1]戊-1-基)環己-1-烯-1-基)甲基)哌啶-1-基)-N-((4-(((2R)-4-(4-(2-(2-(2-(2-((2-(2,6-二氧哌啶-3-基)-1,3-二氧異吲哚啉-4-基)胺基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)哌啶-1-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基)胺基)-3-((三氟甲基)磺醯基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺



【0216】 實例10係依照針對實例7所述之程序來製備，並且使用中間物20-2取代中間物24，且使用中間物13取代中間物12。LC/MS (ESI) m/z 1374.9 $[M+H]^+$ 。

實例11

4-(4-((2-(3-(二氟甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌啶-1-基)-N-((4-(((2*R*)-4-((2-(2-(2-((2-(2,6-二氧哌啶-3-基)-1,3-二氧異吲哚啉-4-基)胺基)乙氧基)乙氧基)乙基)(甲基)胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基)胺基)-3-((三氟甲基)磺醯基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺

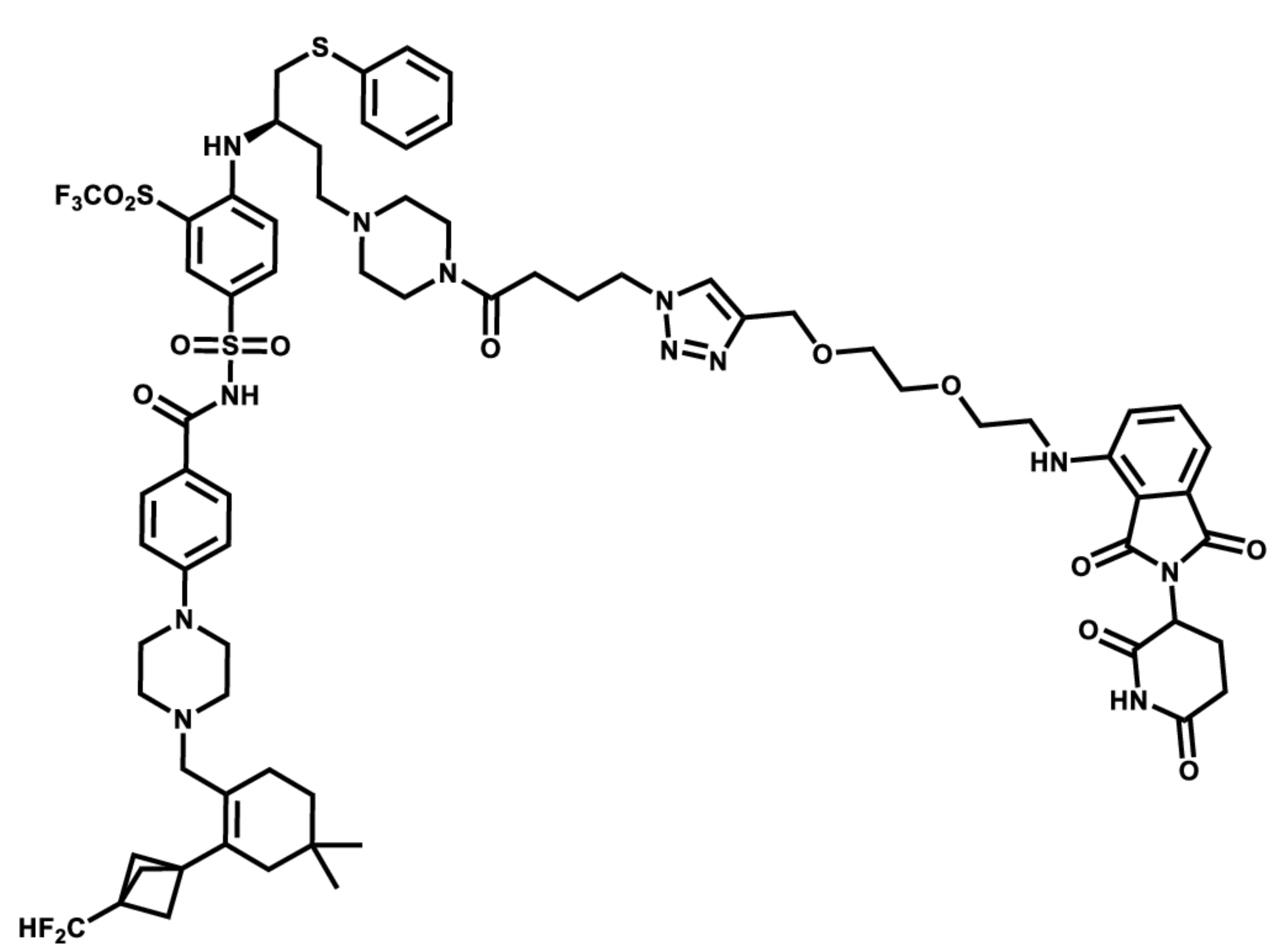


【0217】 在室溫下向中間物**26** (120 mg, 0.129 mmol)於1,4-二噁烷 (10 mL)中之攪拌溶液中添加中間物**19** (132 mg, 0.25 mmol)及DIPEA (0.1 mL, 0.51 mmol)。將反應混合物加熱至90℃，並攪拌2天。接著將反應混合物冷卻至室溫，然後濃縮。將粗產物用10% MeOH（於DCM中，50 mL）稀釋，用水(2 × 15 mL)、鹽水(2 × 10 mL)洗滌，用Na₂SO₄乾燥，然後濃縮。將粗產物以HPLC (10 mM NH₄CO₃H(aq.)/CH₃CN)純化，以提供呈黃色固體之**實例11**（13 mg，8%產率）。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.09(s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.96 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 7.72 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.56 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.33 (d, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.27 (t, *J*=7.2 Hz, 2H), 7.20-7.18 (m, 1H), 7.10 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.03 (d, *J*=6.8 Hz, 1H), 6.83-6.73 (m, 4H), 6.56 (t, *J*=5.2 Hz, 1H), 6.00 (t, *J*=56.4 Hz, 1H), 5.07-5.02 (m, 1H), 4.01 (br s, 1H), 3.56-3.41 (m, 10H), 3.25-3.10 (m, 9H), 2.99-2.88 (br s, 2H), 2.92-2.83 (m, 2H), 2.67-2.55 (m, 5H), 2.50-2.45 (m, 4H), 2.15-2.05 (m, 5H), 1.98 (s, 6H), 1.70 (s,

2H), 1.25 (t, *J*=6.4 Hz, 2H), 0.86 (s, 6H) ; LC/MS (ESI) *m/z* 1311.2 [M+H]⁺ 。

實例12

4-(4-((2-(3-(二氟甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌啶-1-基)-N-((4-(((2R)-4-(4-(4-(4-((2-(2-((2-(2,6-二氧哌啶-3-基)-1,3-二氧異吡啶-4-基)胺基)乙氧基)乙氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁醯基)哌啶-1-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基)胺基)-3-((三氟甲基)磺醯基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺

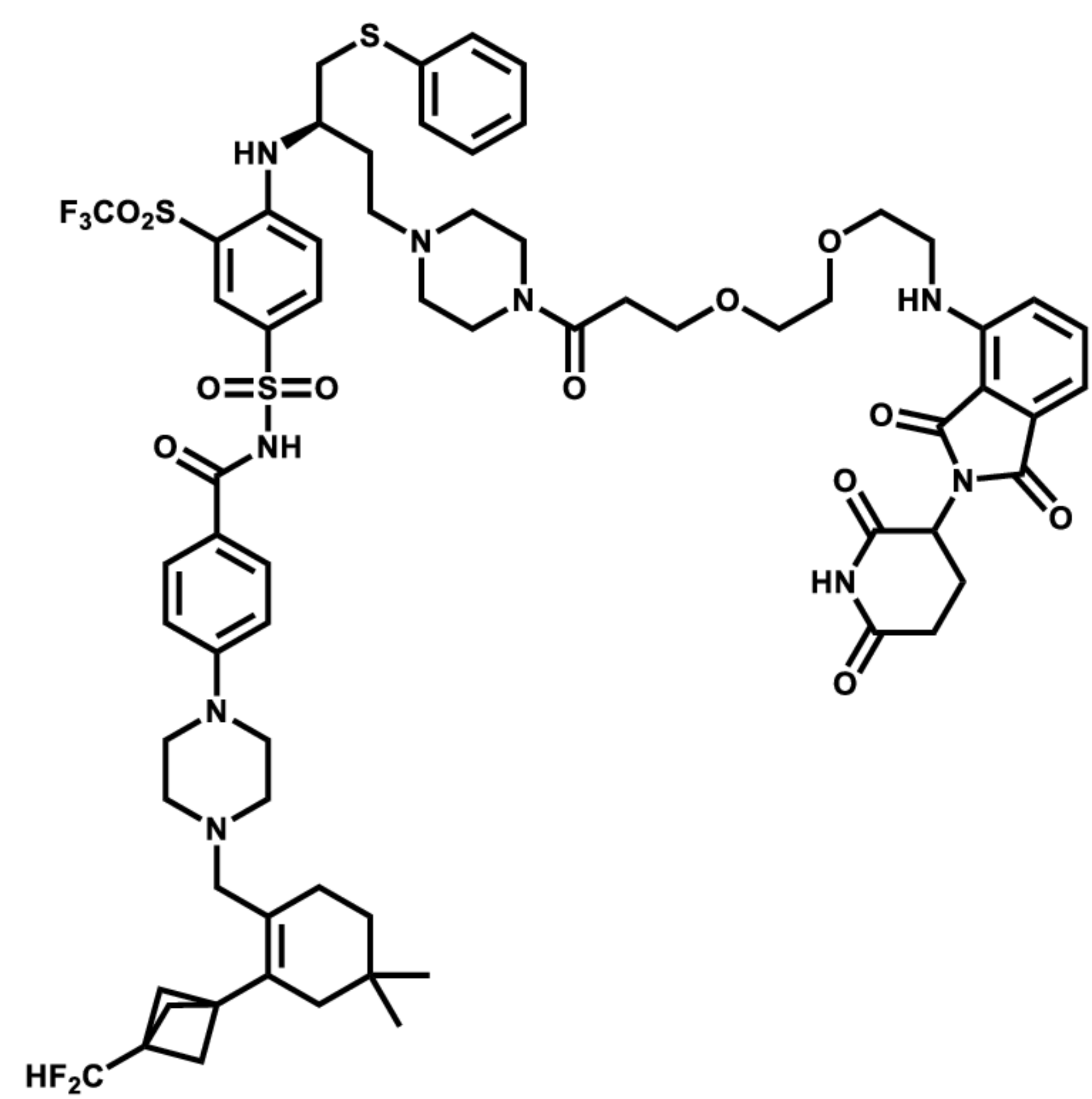


【0218】 在室溫下向中間物12 (166.8 mg, 0.17 mmol)、HATU (64.8 mg, 0.17 mmol)、及中間物27 (90 mg, 0.17 mmol)於DMF (1 mL)中之溶液中添加DIPEA (88.0 mg, 0.68 mmol)。在1小時後，將反應濃縮，然後以HPLC (53:47至0:100 10 mM NH₄CO₃H(aq.)/CH₃CN) 純化，以提供呈淺黃色固體之實例12 (35 mg, 14%產率)。LC/MS (ESI) *m/z* 1487.5 (M-H)⁻ 。

實例13

4-(4-((2-(3-(二氟甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌啶-1-基)-N-((4-(((2R)-4-(4-(3-(2-(2-((2-(2,6-二氧哌啶-3-基)-1,3-二

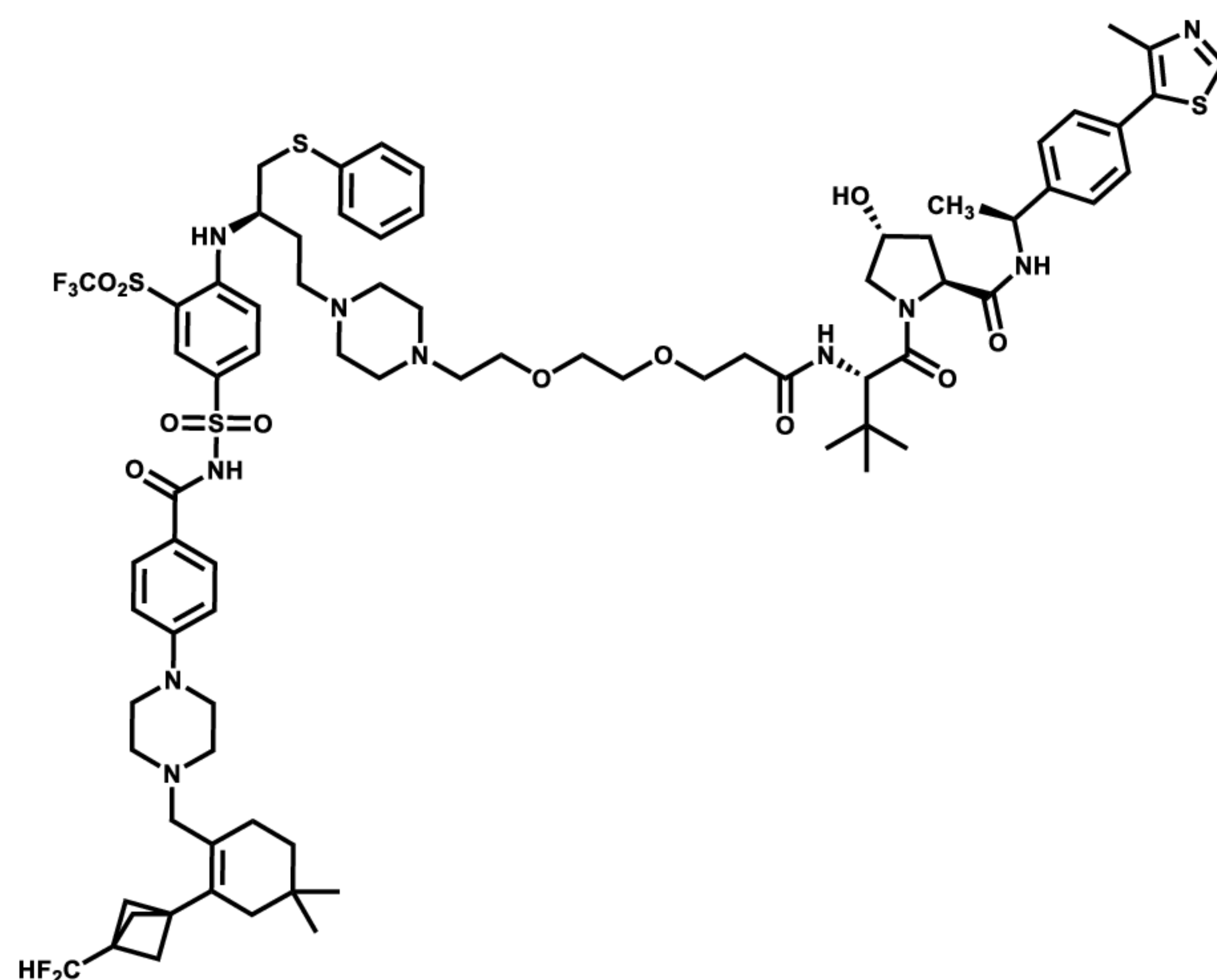
氧異吡啶-4-基)胺基)乙氧基)乙氧基)丙醯基)哌啶-1-基)-1-(苯基硫基)丁
-2-基)胺基)-3-((三氟甲基)磺醯基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺



【0219】 實例13係依照針對實例12所述之程序來製備，並且使用3-(2-(2-((2-(2,6-二氧哌啶-3-基)-1,3-二氧異吡啶-4-基)胺基)乙氧基)乙氧基)丙酸代替中間物27。LC/MS (ESI) *m/z* 1392.4 [M+H]⁺。

實例14

(2*S*,4*R*)-1-(2-(3-(2-(2-(4-((*R*)-3-((4-(*N*-(4-(4-((2-(3-(二氟甲基)雙環
[1.1.1]戊-1-基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌啶-1-基)苄醯基)胺磺醯
基)-2-((三氟甲基)磺醯基)苯基)胺基)-4-(苯基硫基)丁基)哌啶-1-基)乙氧
基)乙氧基)丙醯胺基)-3,3-二甲基丁醯基)-4-羥基-*N*-((*S*)-1-(4-(4-甲基噻唑
-5-基)苯基)乙基)吡咯啶-2-羧醯胺



【0220】 步驟1：在室溫下向中間物12 (200 mg, 0.204 mmol)於1,4-二噁烷(5 mL)中之攪拌溶液中添加3-(2-(2-((甲基磺醯基)氧基)乙氧基)乙氧基)丙酸三級丁酯(127 mg, 0.40 mmol)，接著添加DIPEA (106 μ L, 0.61 mmol)及NaI (3 mg, 0.02 mmol)。將反應混合物加熱至90 $^{\circ}$ C，並攪拌24小時。將反應混合物冷卻至室溫，然後濃縮。將反應混合物溶於10% MeOH（於DCM中）中，用水(2 $\times$ 10 mL)洗滌，接著用鹽水(2 $\times$ 10 mL)洗滌，用Na₂SO₄乾燥，過濾然後濃縮。將粗產物以管柱層析術(SiO₂, MeOH/DCM)純化，以提供呈棕色油液之(R)-3-(2-(2-(4-(3-((4-(N-(4-(4-((2-(3-(二氟甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌啶-1-基)苄醯基)胺磺醯基)-2-((三氟甲基)磺醯基)苯基)胺基)-4-(苯基硫基)丁基)哌啶-1-基)乙氧基)乙氧基)丙酸三級丁酯（實例14-1）(175 mg，71%產率)。LC/MS (ESI) *m/z* 1196.1 [M+H]⁺。

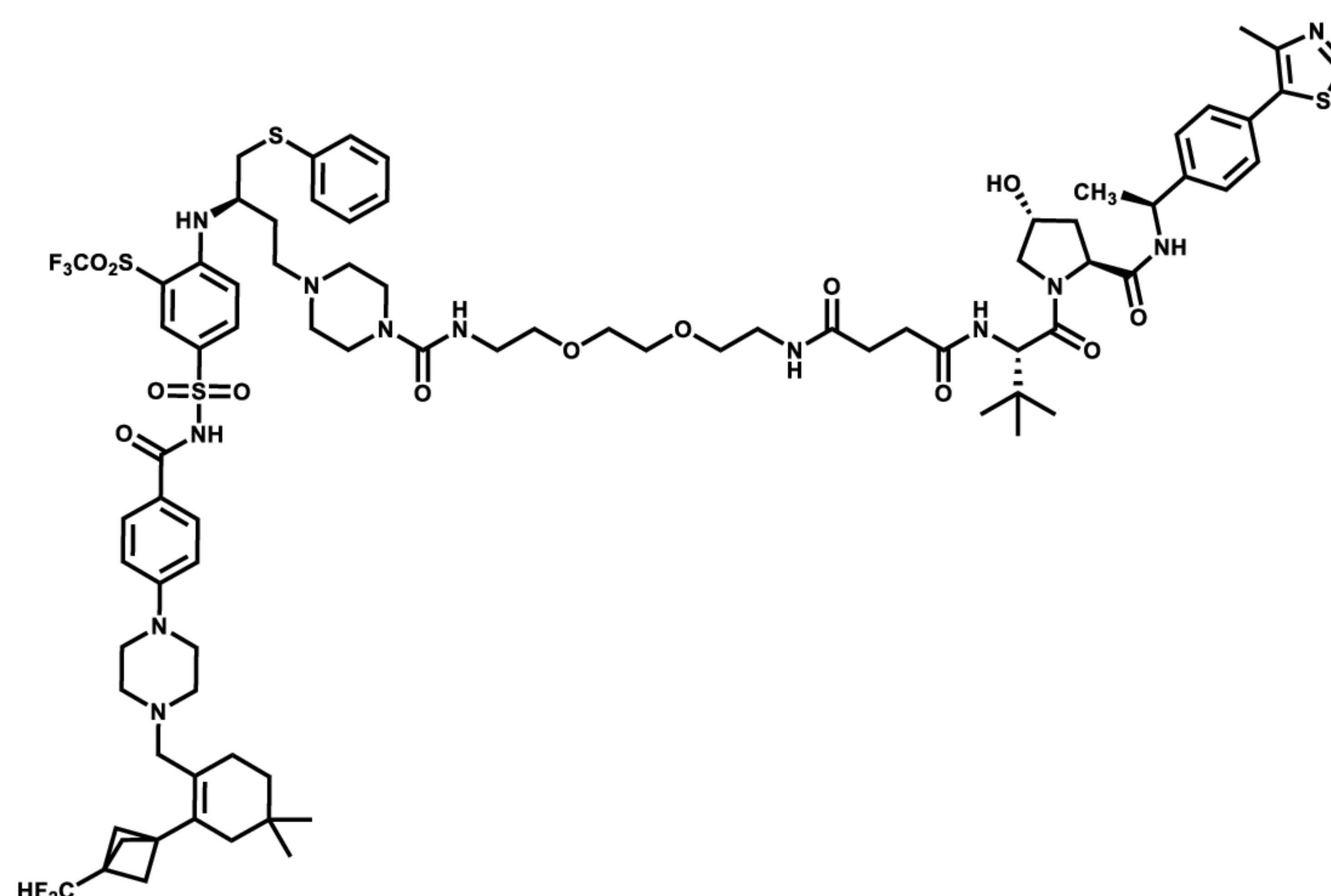
【0221】 步驟2：在0 $^{\circ}$ C下向實例14-1 (200 mg, 0.16 mmol)於二噁烷(4 mL)中之攪拌溶液中添加4M HCl（於二噁烷中，2.0 mL）。將反應溫熱至室溫，並攪拌16小時。將反應混合物濃縮，然後將殘餘物用冰冷的水稀釋，用飽和NaHCO₃水溶液(10 mL)處理，並用10% MeOH（於DCM中）(3 $\times$ 30 mL)萃取。將合併的有機層用Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮。將

粗產物藉由用正戊烷及Et₂O研製來純化，以提供呈灰白色固體之(R)-3-(2-(2-(4-(3-((4-(N-(4-(4-((2-(3-(二氟甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌啶-1-基)苄醯基)胺磺醯基)-2-((三氟甲基)磺醯基)苯基)胺基)-4-(苯基硫基)丁基)哌啶-1-基)乙氧基)乙氧基)丙酸（**實例14-2**）（165 mg，86%產率）。LC/MS (ESI) *m/z* 1140.0 [M+H]⁺。

【0222】 步驟3：在0℃下向**實例14-2** (150 mg, 0.13 mmol)於DMF (2 mL)中之攪拌溶液中添加HATU (82 mg, 0.21 mmol)及DIPEA (75 μL, 0.43 mmol)。將反應在室溫下攪拌30分鐘，然後冷卻至0℃，並添加(2*S*,4*R*)-1-((*S*)-2-胺基-3,3-二甲基丁醯基)-4-羥基-*N*-((*S*)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)吡咯啶-2-羧醯胺(58.4 mg, 0.13 mmol)。將反應混合物溫熱至室溫，並攪拌16小時，然後將其用10% MeOH（於DCM中，75 mL）稀釋，用水(2 × 15 mL)、鹽水(2 × 15 mL)洗滌，用Na₂SO₄乾燥，過濾然後濃縮。將粗產物以HPLC (10 mM NH₄CO₃H(aq.)/CH₃CN)純化，以提供呈灰白色固體之**實例14** (15 mg，0.009 mmol，7%產率)。LCMS (ESI) *m/z* 1565.6 [M+H]⁺。

實例15

*N*¹-(2-(2-(2-(4-((*R*)-3-((4-(*N*-(4-(4-((2-(3-(二氟甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌啶-1-基)苄醯基)胺磺醯基)-2-((三氟甲基)磺醯基)苯基)胺基)-4-(苯基硫基)丁基)哌啶-1-羧醯胺基)乙氧基)乙氧基)乙基)-*N*⁴-(1-((2*S*,4*R*)-4-羥基-2-((*S*)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)胺甲醯基)吡咯啶-1-基)-3,3-二甲基-1-側氧丁-2-基)琥珀二醯胺



【0223】 步驟1：在0℃下向(2-(2-(2-胺基乙氧基)乙氧基)乙基)胺甲酸三級丁酯(113 mg, 0.45 mmol)於DCM (6 mL)中之攪拌溶液中添加三乙胺(127 μ L, 0.91 mmol)，接著添加羰基二咪唑(99.2 mg, 0.612 mmol)。將反應混合物溫熱至室溫，並攪拌2小時。將反應混合物冷卻至0℃，然後用中間物12 (300 mg, 0.30 mmol)於CH₂Cl₂ (3 mL)中之溶液逐滴處理。將反應混合物溫熱至室溫。在16小時後，將反應混合物用CH₂Cl₂ (30 mL)稀釋，用水(2 $\times$ 10 mL)、鹽水(2 $\times$ 10 mL)洗滌，用Na₂SO₄乾燥，過濾然後濃縮。將所獲得之粗製物以管柱層析術(SiO₂, MeOH/DCM)純化，以提供呈無色油液之(R)-(2-(2-(2-(4-(3-((4-(N-(4-(4-((2-(3-(二氟甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌啶-1-基)苄醯基)胺磺醯基)-2-((三氟甲基)磺醯基)苯基)胺基)-4-(苯基硫基)丁基)哌啶-1-羧醯胺基)乙氧基)乙氧基)乙基)胺甲酸三級丁酯 (實例15-1) (270 mg, 47%產率)。LC/MS (ESI) m/z 1253.3 [M+H]⁺。

【0224】 步驟2：在0℃下向實例15-1 (270 mg, 0.21 mmol)於CH₂Cl₂ (3 mL)中之攪拌溶液中添加4M HCl (於1,4-二噁烷中，2 mL)。將反應混合物溫熱至室溫，並攪拌16小時。將反應混合物濃縮，並將粗製殘餘物用水稀釋，使用飽和NaHCO₃水溶液調整至~pH 8，然後用10%

MeOH (於CH₂Cl₂中) (2 × 30 mL)萃取。將有機層用Na₂SO₄乾燥，過濾然後濃縮，以提供呈無色液體之(*R*)-N-(2-(2-(2-胺基乙氧基)乙氧基)乙基)-4-(3-((4-(*N*-(4-(4-((2-(3-(二氟甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌啶-1-基)苄醯基)胺磺醯基)-2-((三氟甲基)磺醯基)苯基)胺基)-4-(苯基硫基)丁基)哌啶-1-羧醯胺 (**實例15-2**) (190 mg, 0.16 mmol, 76%)。LC/MS (ESI) *m/z* 1154.1 [M+H]⁺。

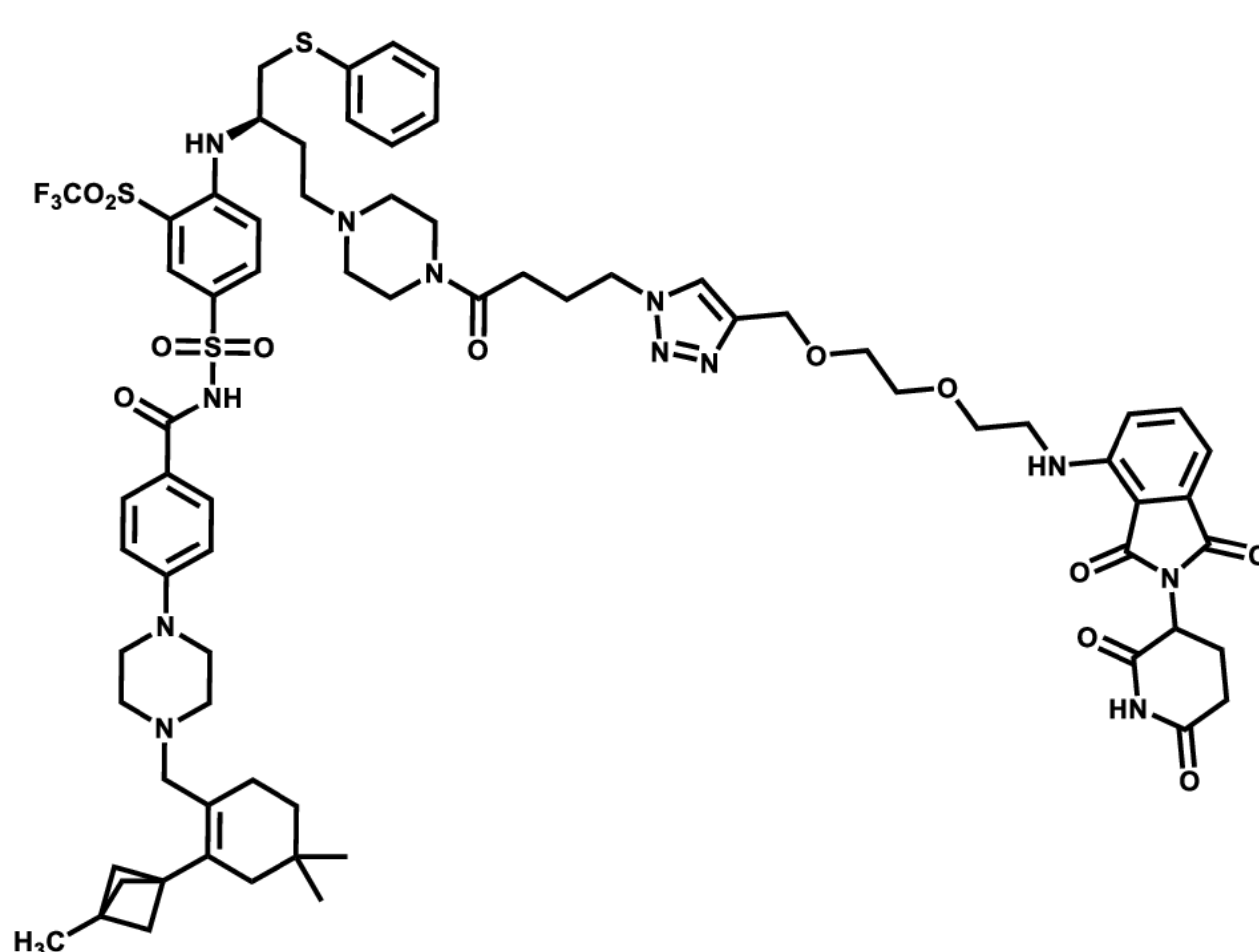
【0225】 步驟3：向琥珀酸(58 mg, 0.49 mmol)於DMF (4 mL)中之攪拌溶液中添加HATU (93 mg, 0.246 mmol)及DIPEA (63 mg, 0.492 mmol)。將所得溶液在室溫下攪拌30分鐘，並在0°C下用**實例15-2** (190 mg, 0.16 mmol)處理，然後溫熱至室溫。在16小時後，將反應混合物用10% MeOH (於DCM中，30 mL)稀釋，用水(2 × 20 mL)、鹽水(2 × 20 mL)洗滌，用Na₂SO₄乾燥，過濾然後濃縮。將粗產物用CH₂Cl₂及戊烷研製，以提供呈灰白色固體之(*R*)-1-(4-(3-((4-(*N*-(4-(4-((2-(3-(二氟甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌啶-1-基)苄醯基)胺磺醯基)-2-((三氟甲基)磺醯基)苯基)胺基)-4-(苯基硫基)丁基)哌啶-1-基)-1,12-二側氧基-5,8-二氧雜-2,11-二氮雜十五-15-酸 (**實例15-3**) (150 mg, 73%)。LC/MS (ESI) *m/z* 1254.2 [M+H]⁺。

【0226】 步驟4：向**實例15-3** (150 mg, 0.11 mmol)於DMF (5 mL)中之攪拌溶液中添加EDC•HCl (34 mg, 0.178 mmol)、及DMAP (29 mg, 0.238 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌30分鐘，然後冷卻至0°C，並添加(2*S*,4*R*)-1-(2-胺基-3,3-二甲基丁醯基)-4-羥基-N-((*S*)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)吡咯啉-2-羧醯胺(57 mg, 0.11 mmol)及三乙胺(24 mg, 0.238 mmol)之混合物。接著將反應混合物溫熱至室溫，並攪拌16小時。

將反應混合物用10% MeOH（於DCM中，30 mL）稀釋，用水(2 × 20 mL)、鹽水(2 × 20 mL)洗滌，用Na₂SO₄乾燥，過濾然後濃縮。將粗產物以HPLC（70:30至35:65 10 mM NH₄CO₃H(aq.)/CH₃CN）純化，以提供實例15。LC/MS (ESI) *m/z* 1679.4 [M+H]⁺。

實例16

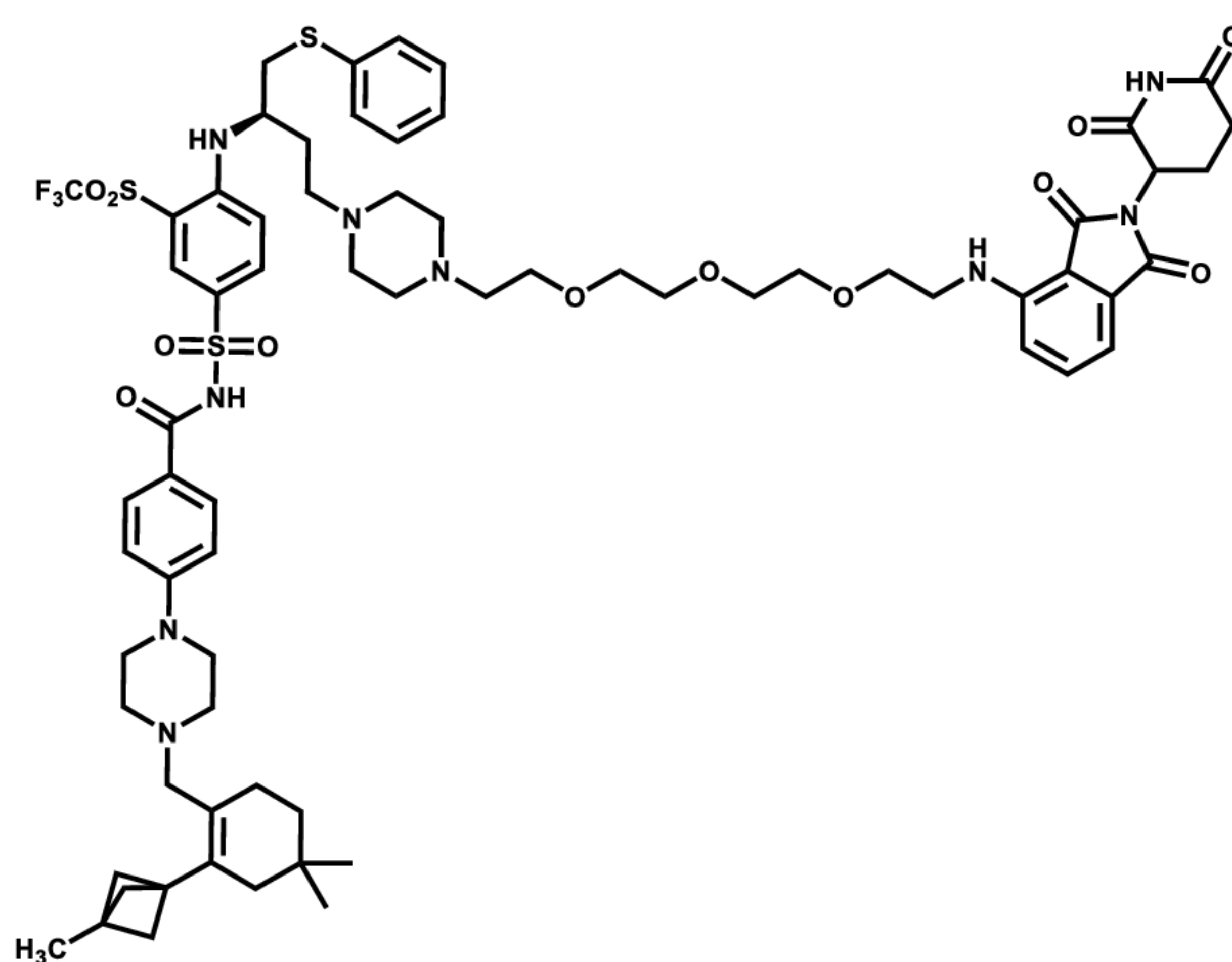
4-(4-((4,4-二甲基-2-(3-甲基雙環[1.1.1]戊-1-基)環己-1-烯-1-基)甲基)哌啶-1-基)-N-((4-(((2R)-4-(4-(4-(4-((2-(2-((2-(2,6-二氧哌啶-3-基)-1,3-二氧異吡啶-4-基)胺基)乙氧基)乙氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁醯基)哌啶-1-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基)胺基)-3-((三氟甲基)磺醯基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺



【0227】實例16係依照針對實例12所述之程序來製備，並且使用中間物13取代中間物12。

實例17

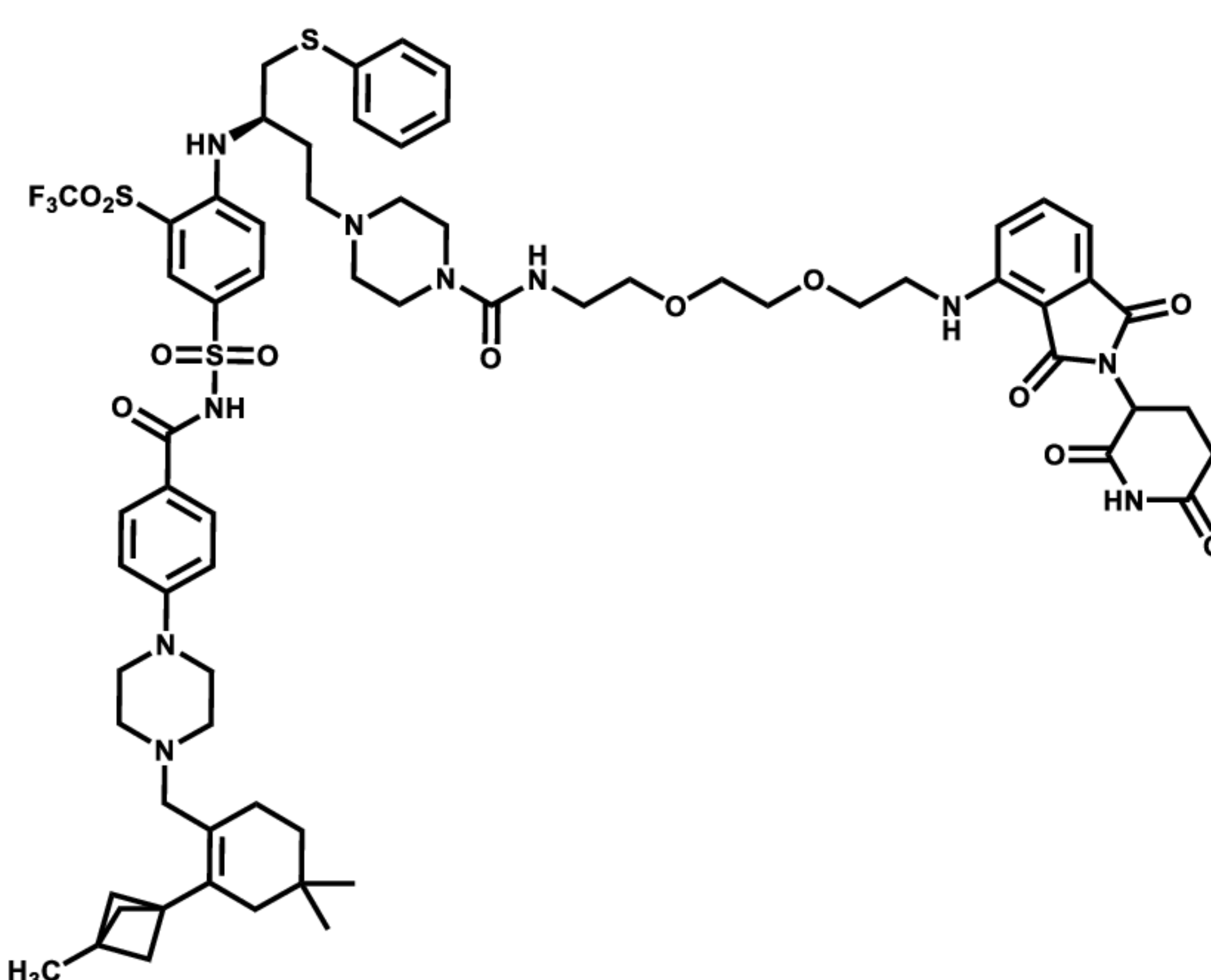
4-(4-((4,4-二甲基-2-(3-甲基雙環[1.1.1]戊-1-基)環己-1-烯-1-基)甲基)哌啶-1-基)-N-((4-(((2R)-4-(4-(2-(2-(2-(2-((2-(2,6-二氧哌啶-3-基)-1,3-二氧異吡啶-4-基)胺基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)哌啶-1-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基)胺基)-3-((三氟甲基)磺醯基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺



【0228】 實例17係依照針對實例4所述之程序來製備，並且使用中間物13取代中間物12。

實例18

4-((R)-3-((4-(N-(4-(4-((4,4-二甲基-2-(3-甲基雙環[1.1.1]戊-1-基)環己-1-烯-1-基)甲基)哌啶-1-基)苄醯基)胺磺醯基)-2-((三氟甲基)磺醯基)苯基)胺基)-4-(苯基硫基)丁基)-N-(2-(2-(2-((2-(2,6-二氧哌啶-3-基)-1,3-二氧異呋啶-4-基)胺基)乙氧基)乙氧基)乙基)哌啶-1-羧醯胺

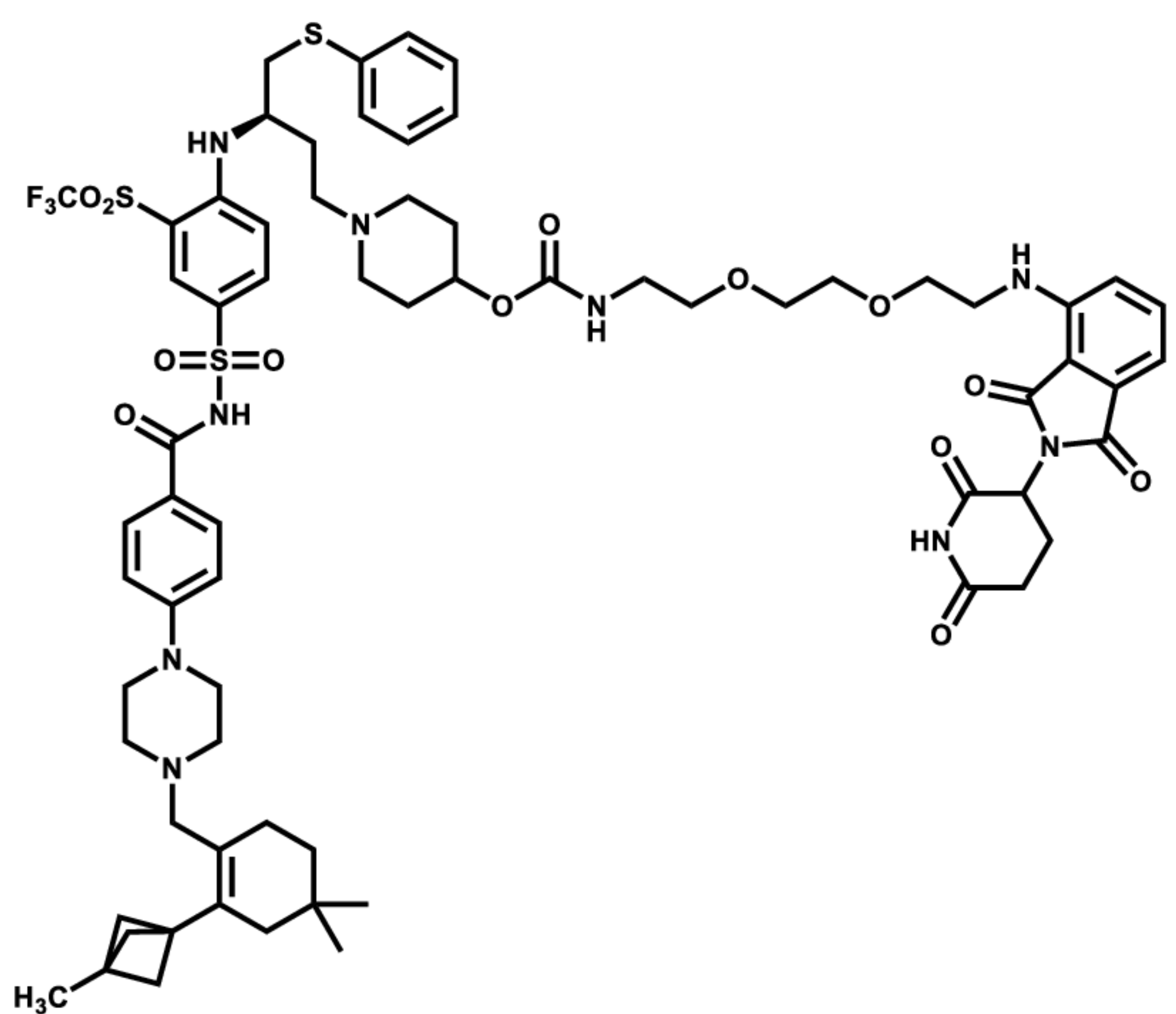


【0229】 **實例18**係依照針對**實例1**所述之程序來製備，並且使用**中間物13**取代**中間物12**。

實例19

1-((R)-3-((4-(N-(4-(4-((4,4-二甲基-2-(3-甲基雙環[1.1.1]戊-1-基)環己-1-烯-1-基)甲基)哌啶-1-基)苄醯基)胺磺醯基)-2-((三氟甲基)磺醯基)苯基)胺

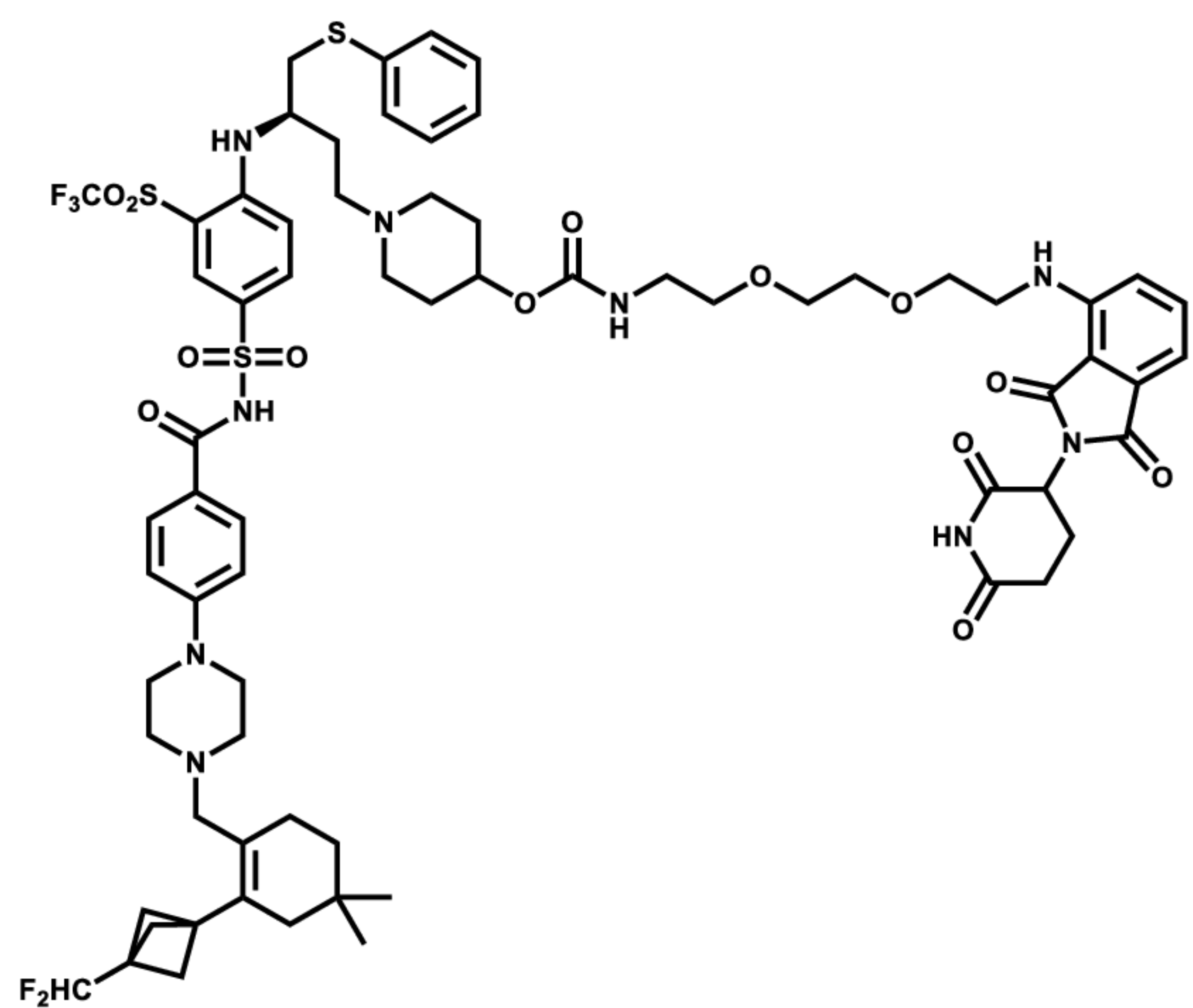
基)-4-(苯基硫基)丁基)哌啶-4-基(2-(2-(2-((2-(2,6-二氧哌啶-3-基)-1,3-二
氧異吡啶-4-基)胺基)乙氧基)乙氧基)乙基)胺甲酸酯



【0230】 將中間物10 (1.0 eq.)、羰基二咪唑(1.5 eq.)、及DIPEA (3.1 eq.)於1,2-DCE中之溶液加熱至70℃。在反應被認為完成後，將反應冷卻至室溫，並將中間物17 (2.0 eq) (於DMSO中) 添加至反應混合物。接著將反應加熱至70℃。在反應被認為完成後，將反應冷卻至室溫，用水淬熄，然後用EtOAc萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌，接著用無水Na₂SO₄乾燥，過濾然後濃縮。將粗產物以管柱層析術(SiO₂)純化，以提供實例19。

實例20

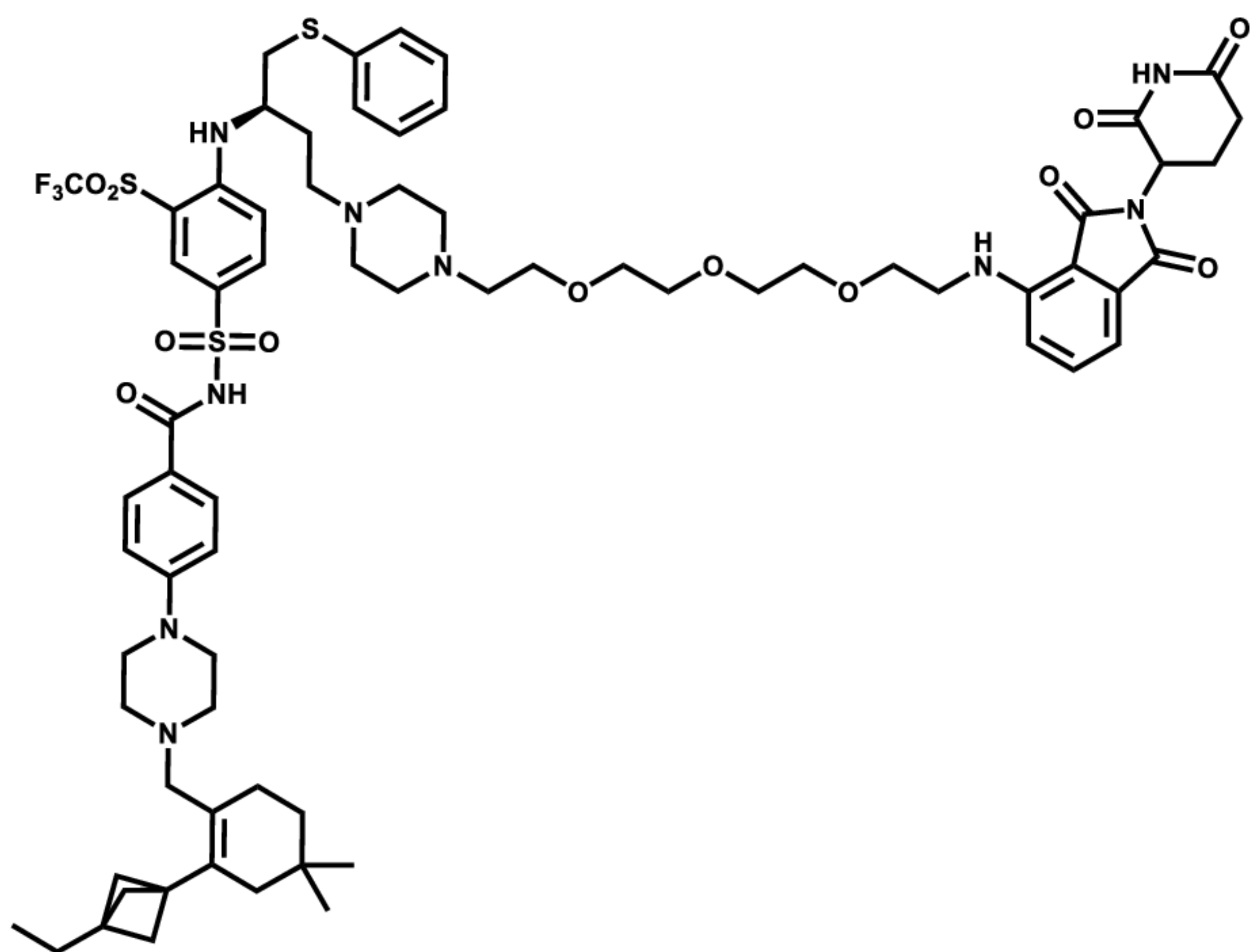
1-((R)-3-((4-(N-(4-(4-((2-(3-(二氟甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌啶-1-基)苄基)胺磺基)-2-((三氟甲基)磺基)苯基)胺基)-4-(苯基硫基)丁基)哌啶-4-基(2-(2-(2-((2-(2,6-二氧哌啶-3-基)-1,3-二氧異吡啶-4-基)胺基)乙氧基)乙氧基)乙基)胺甲酸酯



【0231】 實例20係依照針對實例19所述之程序來製備，並且使用中間物11取代中間物10。

實例21

N-(((4-(((2R)-4-(4-(2-(2-(2-(2-((2-(2,6-二氧哌啶-3-基)-1,3-二氧異吲哚啉-4-基)胺基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)哌啶-1-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基)胺基)-3-((三氟甲基)磺醯基)苯基)磺醯基)-4-(4-((2-(3-乙基雙環[1.1.1]戊-1-基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌啶-1-基)苯甲醯胺

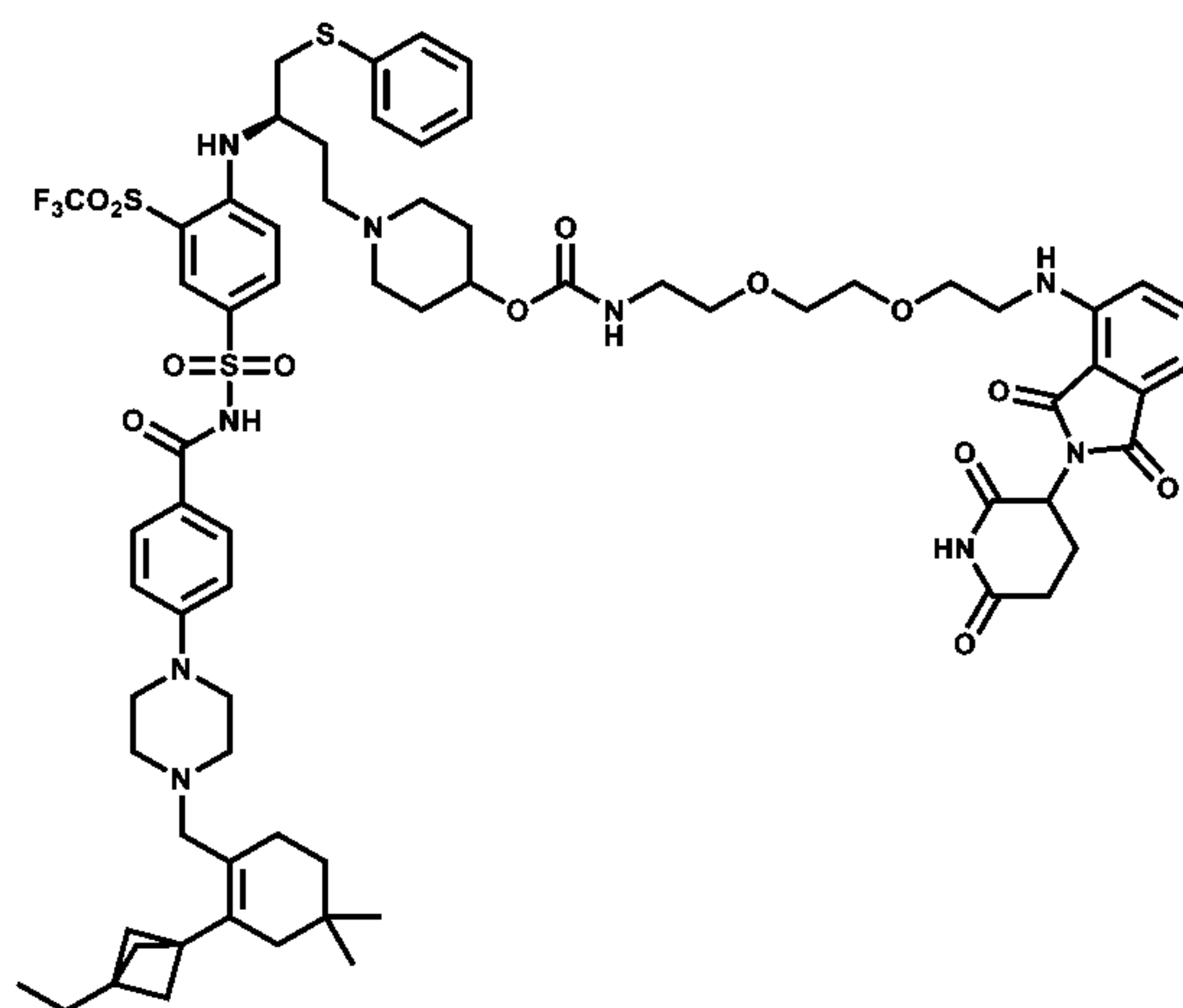


【0232】 實例21係依照針對實例4所述之程序來製備，並且使用中間物15取代中間物13。

實例22

1-((R)-3-(((4-(N-(4-(4-((2-(3-乙基雙環[1.1.1]戊-1-基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌啶-1-基)苄醯基)胺磺醯基)-2-((三氟甲基)磺醯基)苯基)胺

基)-4-(苯基硫基)丁基)哌啶-4-基(2-(2-(2-((2-(2,6-二氧哌啶-3-基)-1,3-二
氧異吡啶-4-基)胺基)乙氧基)乙氧基)乙基)胺甲酸酯



【0233】 實例22係依照針對實例19所述之程序來製備，並且使用中間物14取代中間物10。

實例A

MOLT-4細胞增生檢定

【0234】 細胞增生係使用CellTiter-Glo[®]發光細胞存活力檢定來測量。該檢定涉及將單一試劑（CellTiter-Glo[®]試劑）直接添加至在血清補充培養基中培養之細胞。將MOLT-4細胞(ATCC, CRL-1582)根據ATCC建議培養，並以每孔50,000個細胞接種。

【0235】 所評估之各化合物係製備為DMSO儲備溶液(10 mM)。化合物係以二重覆在各盤上進行測試，並使用10點連續稀釋曲線（1:3稀釋）。最高化合物濃度係10 μ M（最終），且具有0.1%最終DMSO濃度。接著將盤在37°C、5% CO₂下培養72小時，將細胞盤在室溫下平衡大約30分鐘。將等體積量的CellTiter-Glo[®]試劑(100 μ L)添加至各孔中。將盤在迴轉式振盪器上混合2分鐘以誘導細胞裂解，然後在rt下培養10分鐘以穩定化發光訊號。發光係使用Envision盤讀取儀根據CellTiter-Glo規程來記

錄。各化合物之IC₅₀係使用GraphPad Prism藉由非線性迴歸分析來計算。
IC₅₀值係提供於表1。

表1

實例#	MOLT-4 (nM)
1	C
2	A
4	A
5	B
6	A
9	A
10	A
ABT-263	B

針對MOLT-4 CTG IC₅₀：A =單一IC₅₀ ≤ 100 nM；B =單一IC₅₀ >100 nM
且< 200nM；C =單一IC₅₀ ≥200 nM。

實例B

MOLT-4及MOLM-13細胞中的蛋白質降解檢定

【0236】 MOLT-4 (ATCC, CRL-1582) (圖4、圖5) 係與媒劑或濃度為100 nM的指示化合物培養16小時。MOLM-13 (DSMZ, ACC554) (圖6、圖7) 細胞係與媒劑或增加濃度的指示化合物培養24小時。針對蛋白酶體抑制，將MOLM-13細胞用1 μM的MG132預處理1小時，之後添加1 μM的指示化合物。經過處理後，將細胞採集於補充有1%磷酸酶抑制劑及蛋白酶抑制劑混合物之RIPA裂解緩衝液中。將來自各細胞萃取物之等量蛋白質（10 μg/泳道）在4至12% Bis-Tris凝膠上分離。使用iBlot 2移轉堆疊來移轉蛋白質。將膜用於TBS-T緩衝液（50 mM Tris-HCL、pH 7.6；150 mM NaCl；及0.05% Tween）中的5%脫脂乳阻斷，然後在4℃下用一級抗體（1:1000稀釋）探測整夜。用TBS-T洗滌三次（10 min/次

洗滌)後，在室溫下將膜與適當的過氧化酶偶聯二級抗體(Cell Signaling Technology, USA)培養1小時。用TBS-T洗滌三次後，將所關注的蛋白質用ECL西方墨點偵測試劑偵測，並用Azure成像系統捕捉。條帶強度係使用ImageJ軟體判定，並將其正規化至裝載對照β肌動蛋白或GAPDH。一級抗體Bcl-xL (#2762)、Bcl-2 (#2872s)、Mcl-1 (#5453s)、及β肌動蛋白(13E5, #4970)、及GAPDH (#5174)係購自Cell Signaling Technology。

【0237】圖4及圖5指示**實例2、4、5、6、9、及10**以100 nM濃度在MOLT-4細胞中誘導Bcl-xL降解。

【0238】圖6指示**實例2及3**可以劑量依賴性方式在MOLM-13細胞中誘導Bcl-xL降解。

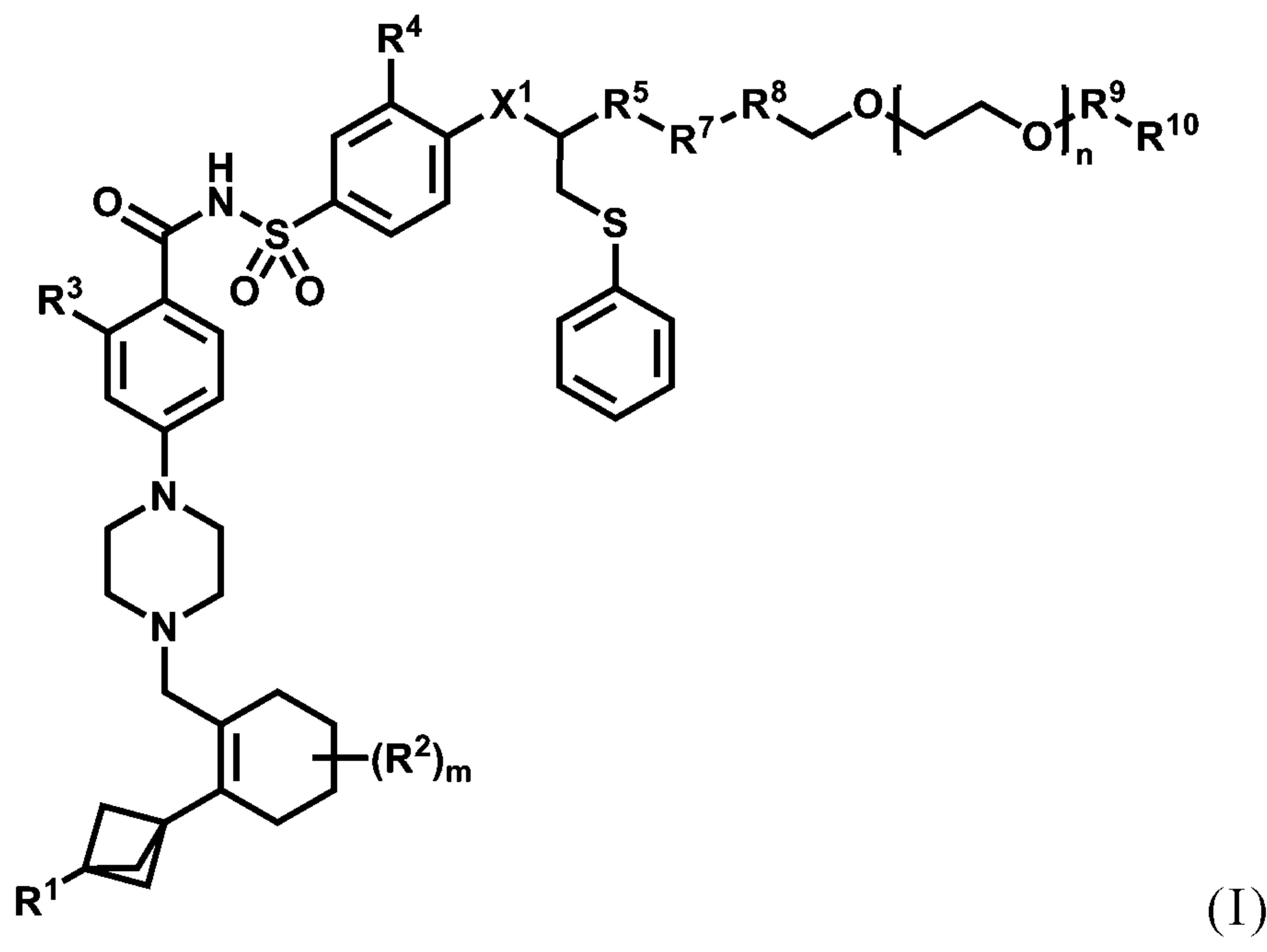
【0239】圖7指示在MOLM-13細胞中由**實例2、3、及4**所誘導之Bcl-xL降解可受到蛋白酶體抑制劑MG132抑制。

【0240】此外，雖然前述已藉由說明和示例之方式稍微詳細地描述以達清晰及理解之目的，所屬技術領域中具有通常知識者將理解可進行各式各樣的改良而不背離本揭露之精神。因此，應清楚理解在本文中揭示之形式僅為示範，且並非意圖限制本揭露之範圍，而是亦涵蓋伴隨本發明之真實範圍及精神而來的所有改良及替代方案。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種式(I)化合物、或其醫藥上可接受之鹽，該化合物具有以下結構：



其中：

R¹係選自由下列所組成之群組：氫、鹵素、經取代或未經取代C₁-C₆烷基、經取代或未經取代C₁-C₆鹵烷基、經取代或未經取代C₃-C₆環烷基、經取代或未經取代C₁-C₆烷氧基、未經取代單C₁-C₆烷基胺、及未經取代二C₁-C₆烷基胺；

各R²係獨立地選自由下列所組成之群組：鹵素、經取代或未經取代C₁-C₆烷基、經取代或未經取代C₁-C₆鹵烷基、及經取代或未經取代C₃-C₆環烷基；或

當m係2或3時，各R²係獨立地選自由下列所組成之群組：鹵素、經取代或未經取代C₁-C₆烷基、經取代或未經取代C₁-C₆鹵烷基、及經取代或未經取代C₃-C₆環烷基，或者兩個R²基團與其等所附接之原

子一起形成經取代或未經取代C₃-C₆環烷基或經取代或未經取代3至6員雜環基；

R³係氫或鹵素；

R⁴係選自由下列所組成之群組：NO₂、S(O)R⁶、SO₂R⁶、鹵素、氰基、及未經取代C₁-C₆鹵烷基；

R⁵係經取代或未經取代C₁-C₆伸烷基、經取代或未經取代-(C₁-C₆伸烷基)-Het-、經取代或未經取代-(C₁-C₆伸烷基)-O-、經取代或未經取代-(C₁-C₆伸烷基)-NH-、經取代或未經取代-(C₁-C₆伸烷基)-Het-O-、經取代或未經取代-(C₁-C₆伸烷基)-Het-NH-、經取代或未經取代-(C₁-C₆伸烷基)-N(C₁-C₆烷基)-、經取代或未經取代-(C₁-C₆伸烷基)-Het-N(C₁-C₆烷基)-、經取代或未經取代-(C₁-C₆伸烷基)-(C=O)-O-、或經取代或未經取代-(C₁-C₆伸烷基)-Het-(C=O)-O-，其中Het係經取代或未經取代3至10員雜環基；

R⁶係經取代或未經取代C₁-C₆烷基、經取代或未經取代C₁-C₆鹵烷基、或經取代或未經取代C₃-C₆環烷基；

R⁷係不存在、經取代或未經取代C₁-C₆伸烷基、-(C=O)-、-(C=S)-、-(C=O)-NH-、-(C=O)-O-、-(C=S)-NH-、經取代或未經取代(C₁-C₆伸烷基)-O-、或經取代或未經取代(C₁-C₆伸烷基)-NH-；

R⁸係不存在、經取代或未經取代C₁-C₆伸烷基、經取代或未經取代-(C₁-C₆伸烷基)-(C₆-C₁₂芳基)-、經取代或未經取代-(C₁-C₆伸烷基)-(C₃-C₁₀環烷基)-、經取代或未經取代-(C₁-C₆伸烷基)-(C₃-C₁₀雜環基)-、或經取代或未經取代-(C₁-C₆伸烷基)-(5至10員雜芳基)-；

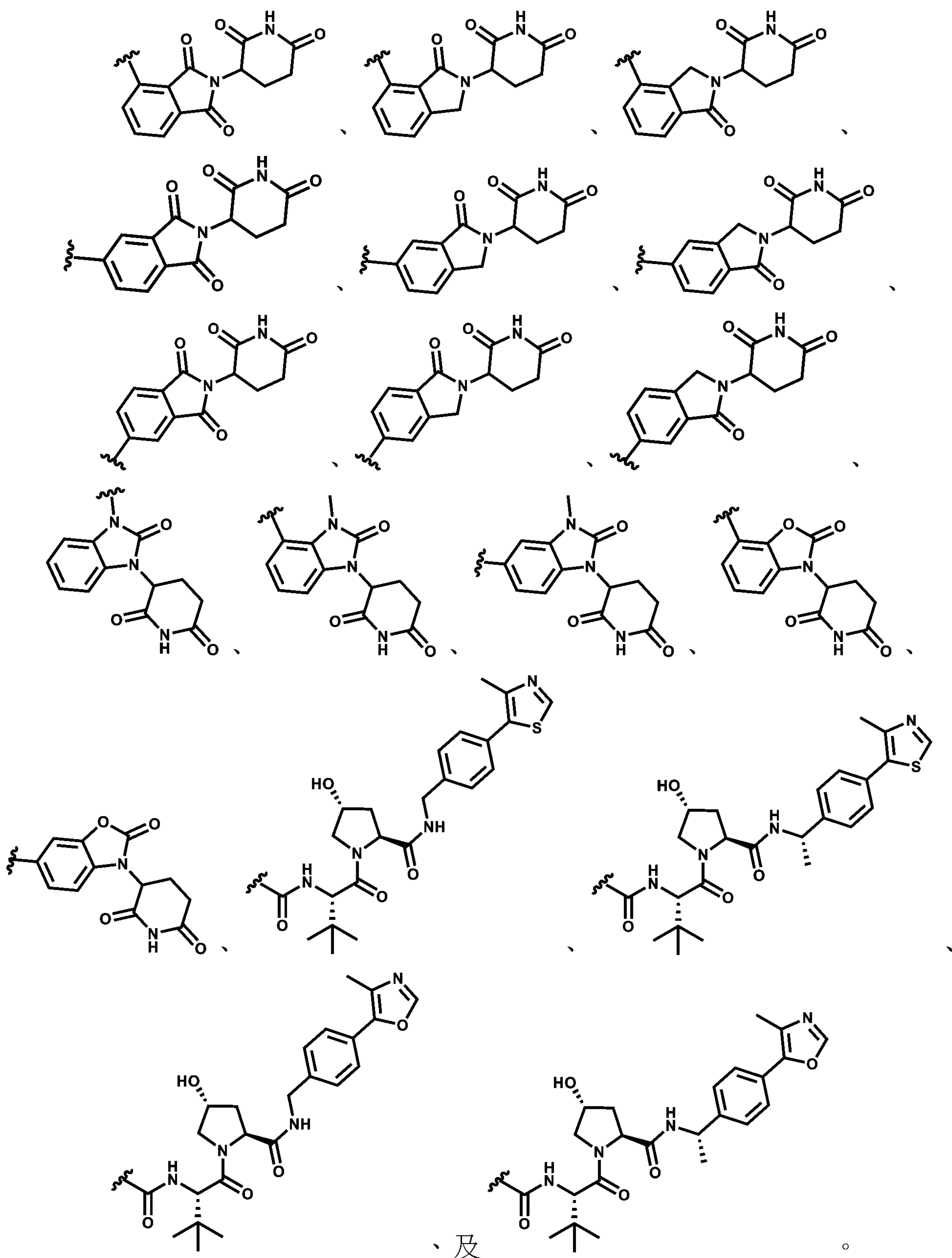
m係0、1、2、或3；

n 係0、1、2、3、4、或5；

X^1 係-O-或-NH-；

R^9 係經取代或未經取代 C_1-C_{10} 伸烷基、經取代或未經取代-(C_1-C_6 伸烷基)-O-、經取代或未經取代-(C_1-C_6 伸烷基)-NH-、經取代或未經取代-(C_1-C_6 伸烷基)-NH-(C_1-C_6 伸烷基)-、經取代或未經取代-(C_1-C_6 伸烷基)-(C=O)NH-、經取代或未經取代-(C_1-C_6 伸烷基)-NH-(C_1-C_6 伸烷基)-NH-、經取代或未經取代-(C_1-C_6 伸烷基)-NH-(C_1-C_6 伸烷基)-O-、經取代或未經取代-(C_1-C_6 伸烷基)-NH(C=O)-(C_1-C_6 伸烷基)-NH-、經取代或未經取代-(C_1-C_6 伸烷基)-NH(C=O)-(C_1-C_6 伸烷基)-O-、經取代或未經取代-(C_1-C_6 伸烷基)-NH(C=O)-(C_1-C_6 伸烷基)-、經取代或未經取代-(C_1-C_6 伸烷基)-NH-(C_1-C_6 伸烷基)-NH(C=O)-(C_1-C_6 伸烷基)-、經取代或未經取代-(C_1-C_6 伸烷基)-(C=O)NH-(C_1-C_6 伸烷基)-、經取代或未經取代-(C_1-C_6 伸烷基)-(C=O)NH-(C_1-C_6 伸烷基)-NH-、經取代或未經取代-(C_1-C_6 伸烷基)-(C=O)NH-(C_1-C_6 伸烷基)-O-、經取代或未經取代-(C_1-C_6 伸烷基)-NH(C=O)-(C_1-C_6 伸烷基)-(C=O)NH-、經取代或未經取代-(C_1-C_6 伸烷基)-NH-(C_1-C_6 伸烷基)-(C=O)NH-、或經取代或未經取代-(C_1-C_6 伸烷基)-NH-(C_1-C_6 伸烷基)-(C=O)NH-(C_1-C_6 伸烷基)-；

R^{10} 係選自由下列所組成之群組：



【請求項2】

如請求項1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R¹係鹵素。

【請求項3】

如請求項1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R¹係氟基。

【請求項4】

如請求項1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R¹係氯基。

【請求項5】

如請求項1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R¹係經取代或未經取代C₁-C₆烷基。

【請求項6】

如請求項1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R¹係未經取代C₁-C₆烷基。

【請求項7】

如請求項1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R¹係未經取代甲基或未經取代乙基。

【請求項8】

如請求項1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R¹係經取代或未經取代C₁-C₆鹵烷基。

【請求項9】

如請求項1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R¹係未經取代-CHF₂、-CF₃、-CH₂CF₃、-CF₂CF₃、或-CF₂CH₃。

【請求項10】

如請求項1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R¹係氫。

【請求項11】

如請求項1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R¹係經取代或未經取代C₃-C₆環烷基。

【請求項12】

如請求項1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^1 係未經取代 C_3 - C_6 環烷基。

【請求項13】

如請求項1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^1 係經取代或未經取代 C_1 - C_6 烷氧基。

【請求項14】

如請求項1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^1 係未經取代 C_1 - C_6 烷氧基。

【請求項15】

如請求項1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^1 係未經取代甲氧基或未經取代乙氧基。

【請求項16】

如請求項1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^1 係未經取代單 C_1 - C_6 烷基胺。

【請求項17】

如請求項1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^1 係甲基胺或乙基胺。

【請求項18】

如請求項1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^1 係未經取代二 C_1 - C_6 烷基胺。

【請求項19】

如請求項1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^1 係二甲基胺或

二乙基胺。

【請求項20】

如請求項1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中m係1。

【請求項21】

如請求項1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中m係2。

【請求項22】

如請求項1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中m係3。

【請求項23】

如請求項1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中一個 R^2 係未經取代 C_1-C_6 烷基，且任何其他 R^2 如果存在係獨立地選自由下列所組成之群組：鹵素、經取代或未經取代 C_1-C_6 烷基、經取代或未經取代 C_1-C_6 鹵烷基、及經取代或未經取代 C_3-C_6 環烷基。

【請求項24】

如請求項1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中各 R^2 獨立地係未經取代 C_1-C_6 烷基。

【請求項25】

如請求項1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中m係2；且各 R^2 係未經取代甲基。

【請求項26】

如請求項1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中m係0。

【請求項27】

如請求項1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中兩個 R^2 基團與其等所附接之原子一起形成經取代或未經取代 C_3-C_6 環烷基。

【請求項28】

如請求項1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中兩個 R^2 基團與其等所附接之原子一起形成未經取代環丙基。

【請求項29】

如請求項1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中兩個 R^2 基團與其等所附接之原子一起形成未經取代環丁基。

【請求項30】

如請求項1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中兩個 R^2 基團與其等所附接之原子一起形成經取代或未經取代3至6員雜環基。

【請求項31】

如請求項1之化合物，其中 R^3 係氫。

【請求項32】

如請求項1之化合物，其中 R^3 係鹵素。

【請求項33】

如請求項1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^4 係 NO_2 。

【請求項34】

如請求項1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^4 係氰基。

【請求項35】

如請求項1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^4 係鹵素。

【請求項36】

如請求項1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^4 係未經取代 C_1 - C_6 鹵烷基。

【請求項37】

如請求項1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^4 係 $-CF_3$ 。

【請求項38】

如請求項1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^4 係 $S(O)R^6$ 。

【請求項39】

如請求項1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^4 係 SO_2R^6 。

【請求項40】

如請求項1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^6 係經取代或未經取代 C_1-C_6 烷基。

【請求項41】

如請求項1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^6 係經取代或未經取代 C_3-C_6 環烷基。

【請求項42】

如請求項1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^6 係經取代或未經取代 C_1-C_6 鹵烷基。

【請求項43】

如請求項1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^6 係 $-CF_3$ 。

【請求項44】

如請求項1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^5 係經取代或未經取代 C_1-C_6 伸烷基、經取代或未經取代 $-(C_1-C_6伸烷基)-O-$ 、經取代或未經取代 $-(C_1-C_6伸烷基)-NH-$ 、或經取代或未經取代 $-(C_1-C_6伸烷基)-N(C_1-C_6伸烷基)-$ 。

【請求項45】

如請求項1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^5 係經取代或未經取代 C_1-C_6 伸烷基、經取代或未經取代 $-(C_1-C_6伸烷基)-O-$ 、經取代或未經取代 $-(C_1-C_6伸烷基)-NH-$ 、或經取代或未經取代 $-(C_1-C_6伸烷基)-N(C_1-C_6伸烷基)-$ 。

經取代 $-(C_1-C_6\text{伸烷基})-\text{Het}-$ 、經取代或未經取代 $-(C_1-C_6\text{伸烷基})-\text{Het}-O-$ 、經取代或未經取代 $-(C_1-C_6\text{伸烷基})-\text{Het}-NH-$ 、經取代或未經取代 $-(C_1-C_6\text{伸烷基})-\text{Het}-N(C_1-C_6\text{烷基})-$ 、經取代或未經取代 $-(C_1-C_6\text{伸烷基})-(C=O)-O-$ 、或經取代或未經取代 $-(C_1-C_6\text{伸烷基})-\text{Het}-(C=O)-O-$ 。

【請求項46】

如請求項45之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中Het係經取代或未經取代吡啶基、吡咯啉基、哌啶基、或哌嗪基。

【請求項47】

如請求項1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 X^1 係 $-O-$ 。

【請求項48】

如請求項1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 X^1 係 $-NH-$ 。

【請求項49】

如請求項1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^7 係不存在。

【請求項50】

如請求項1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^7 係經取代或未經取代 C_1-C_6 伸烷基。

【請求項51】

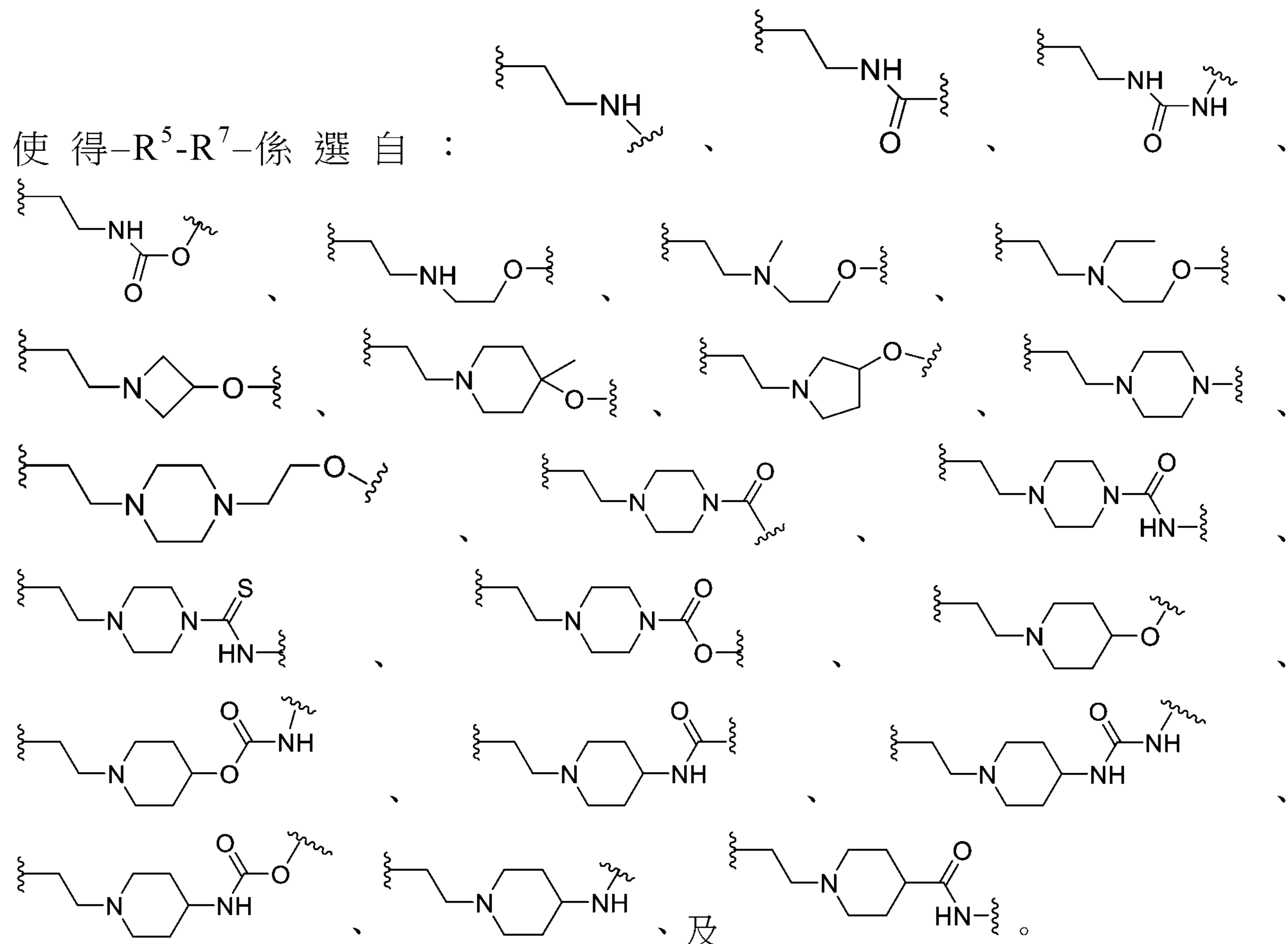
如請求項1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^7 係 $-(C=O)-$ 、 $-(C=S)-$ 、 $-(C=O)-NH-$ 、 $-(C=O)-O-$ 、或 $-(C=S)-NH-$ 。

【請求項52】

如請求項1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^7 係經取代或未經取代 $-(C_1-C_6\text{伸烷基})-O-$ 、或經取代或未經取代 $-(C_1-C_6\text{伸烷基})-NH-$ 。

【請求項53】

如請求項1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^5 及 R^7 經選擇，



【請求項54】

如請求項1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^8 係不存在。

【請求項55】

如請求項1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^8 係經取代或未經取代 C_1-C_6 伸烷基。

【請求項56】

如請求項1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^8 係經取代或未經取代 $-(C_1-C_6$ 伸烷基) $-(C_6-C_{12}$ 芳基)-、經取代或未經取代 $-(C_1-C_6$ 伸烷基) $-(C_3-C_{10}$ 環烷基)-、經取代或未經取代 $-(C_1-C_6$ 伸烷基) $-(C_3-C_{10}$ 雜環基)-、或經取代或未經取代 $-(C_1-C_6$ 伸烷基) $-(5$ 至 10 員雜芳基)-。

【請求項57】

如請求項1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中n係1、2、3、4、或5。

【請求項58】

如請求項1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中n係0。

【請求項59】

如請求項1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R⁹係經取代或未經取代C₁-C₁₀伸烷基、經取代或未經取代-(C₁-C₆伸烷基)-O-、經取代或未經取代-(C₁-C₆伸烷基)-NH-、經取代或未經取代-(C₁-C₆伸烷基)-NH-(C₁-C₆伸烷基)-、或經取代或未經取代-(C₁-C₆伸烷基)-(C=O)NH-。

【請求項60】

如請求項1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R⁹係經取代或未經取代-(C₁-C₆伸烷基)-NH-(C₁-C₆伸烷基)-NH-、經取代或未經取代-(C₁-C₆伸烷基)-NH-(C₁-C₆伸烷基)-O-、經取代或未經取代-(C₁-C₆伸烷基)-NH(C=O)-(C₁-C₆伸烷基)-NH-、經取代或未經取代-(C₁-C₆伸烷基)-NH(C=O)-(C₁-C₆伸烷基)-O-、或經取代或未經取代-(C₁-C₆伸烷基)-NH(C=O)-(C₁-C₆伸烷基)-。

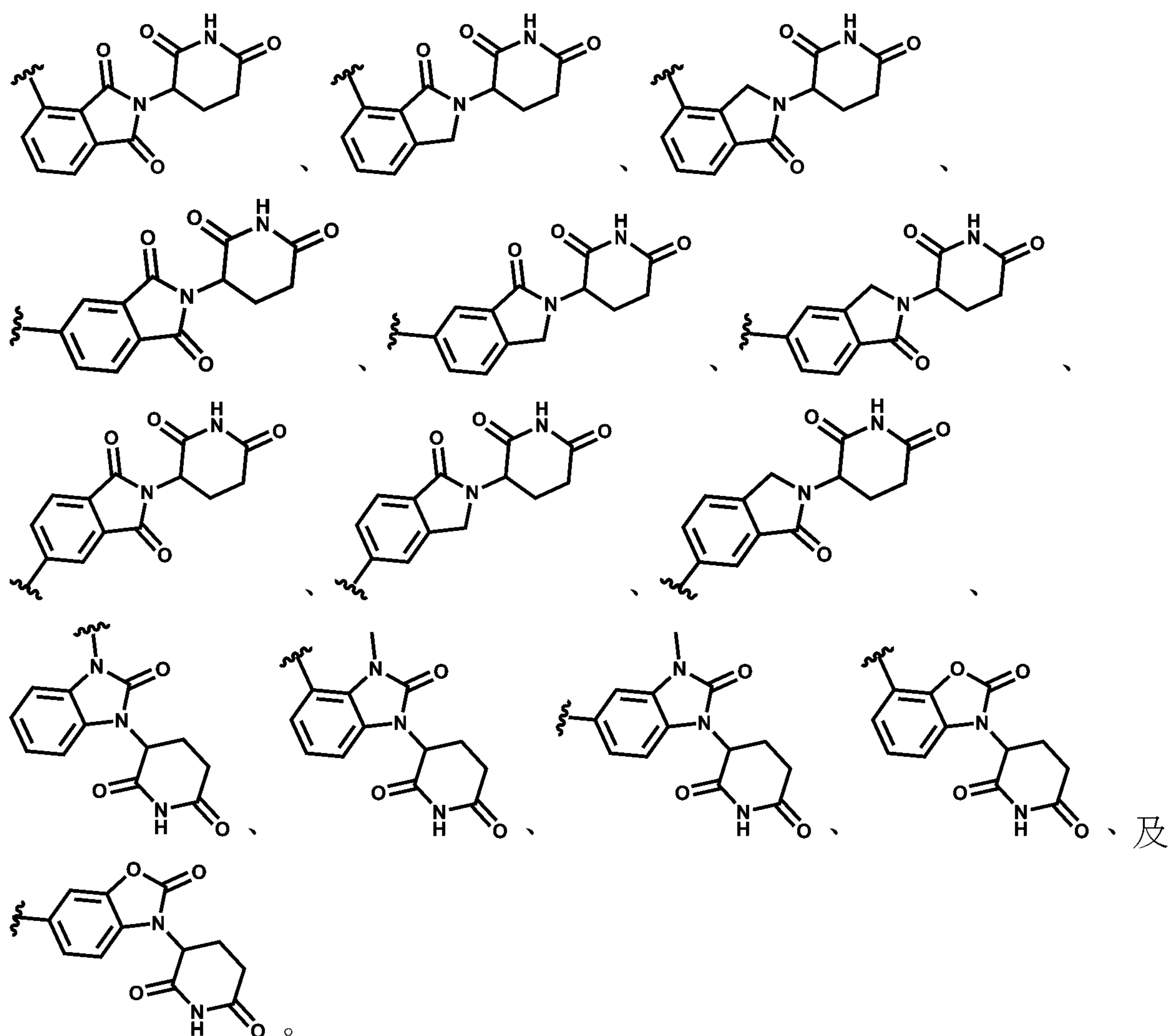
【請求項61】

如請求項1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R⁹係經取代或未經取代-(C₁-C₆伸烷基)-NH-(C₁-C₆伸烷基)-NH(C=O)-(C₁-C₆伸烷基)-NH-、經取代或未經取代-(C₁-C₆伸烷基)-NH-(C₁-C₆伸烷基)-NH(C=O)-(C₁-C₆伸烷基)-O-、經取代或未經取代-(C₁-C₆伸烷基)-NH-(C₁-C₆伸烷基)-NH(C=O)-(C₁-C₆伸烷基)-、經取代或未經取代-(C₁-C₆伸烷基)-(C=O)NH-(C₁-C₆伸烷基)-、經取代或未經取代-(C₁-C₆伸烷基)-

(C=O)NH-(C₁-C₆伸烷基)-NH-、經取代或未經取代-(C₁-C₆伸烷基)-
(C=O)NH-(C₁-C₆伸烷基)-O-、經取代或未經取代-(C₁-C₆伸烷基)-
NH(C=O)-(C₁-C₆伸烷基)-(C=O)NH-、經取代或未經取代-(C₁-C₆伸烷基)-
NH-(C₁-C₆伸烷基)-(C=O)NH-、或經取代或未經取代-(C₁-C₆伸烷基)-
NH-(C₁-C₆伸烷基)-(C=O)NH-(C₁-C₆伸烷基)-。

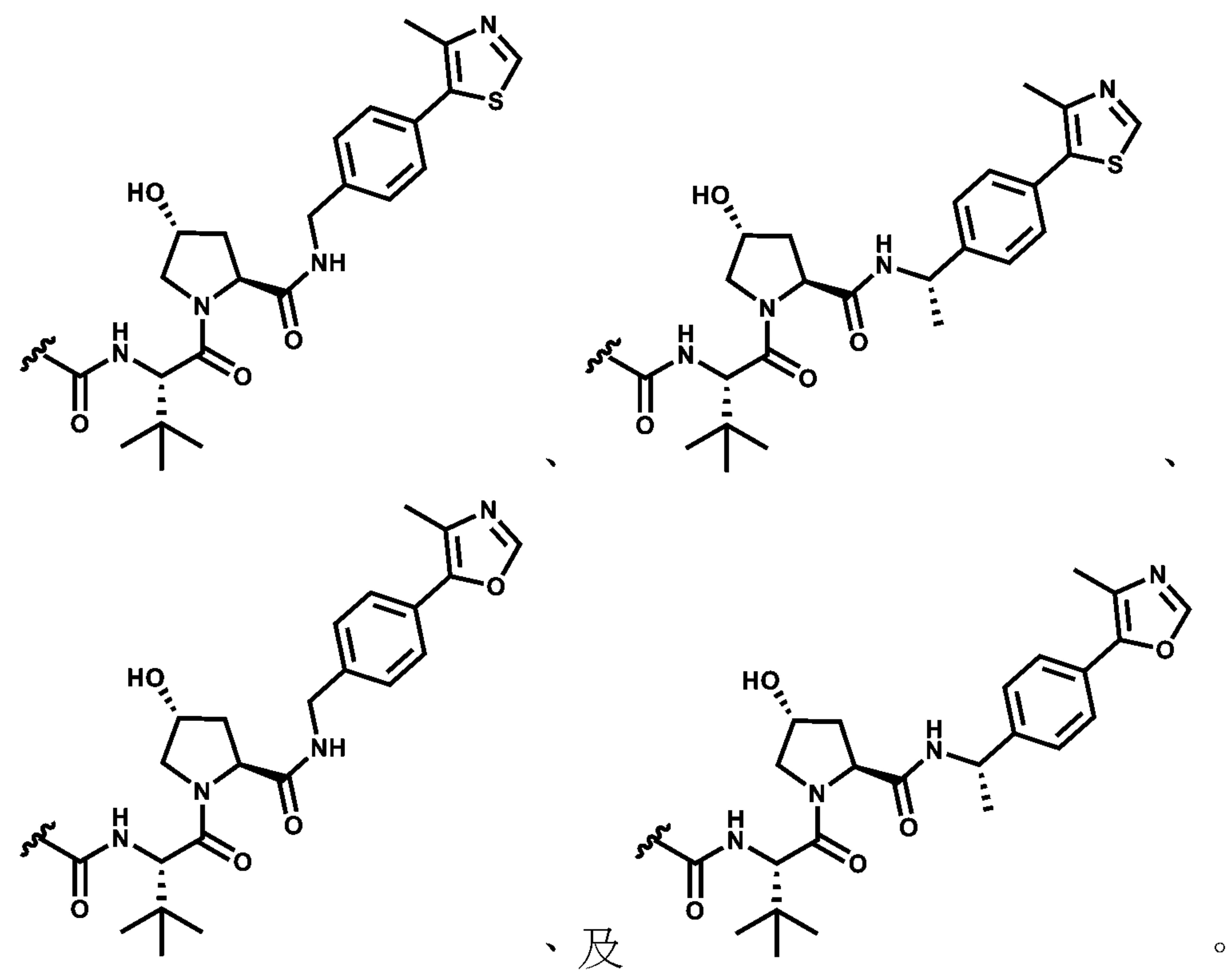
【請求項62】

如請求項1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R¹⁰係選自由下列所組成之群組：



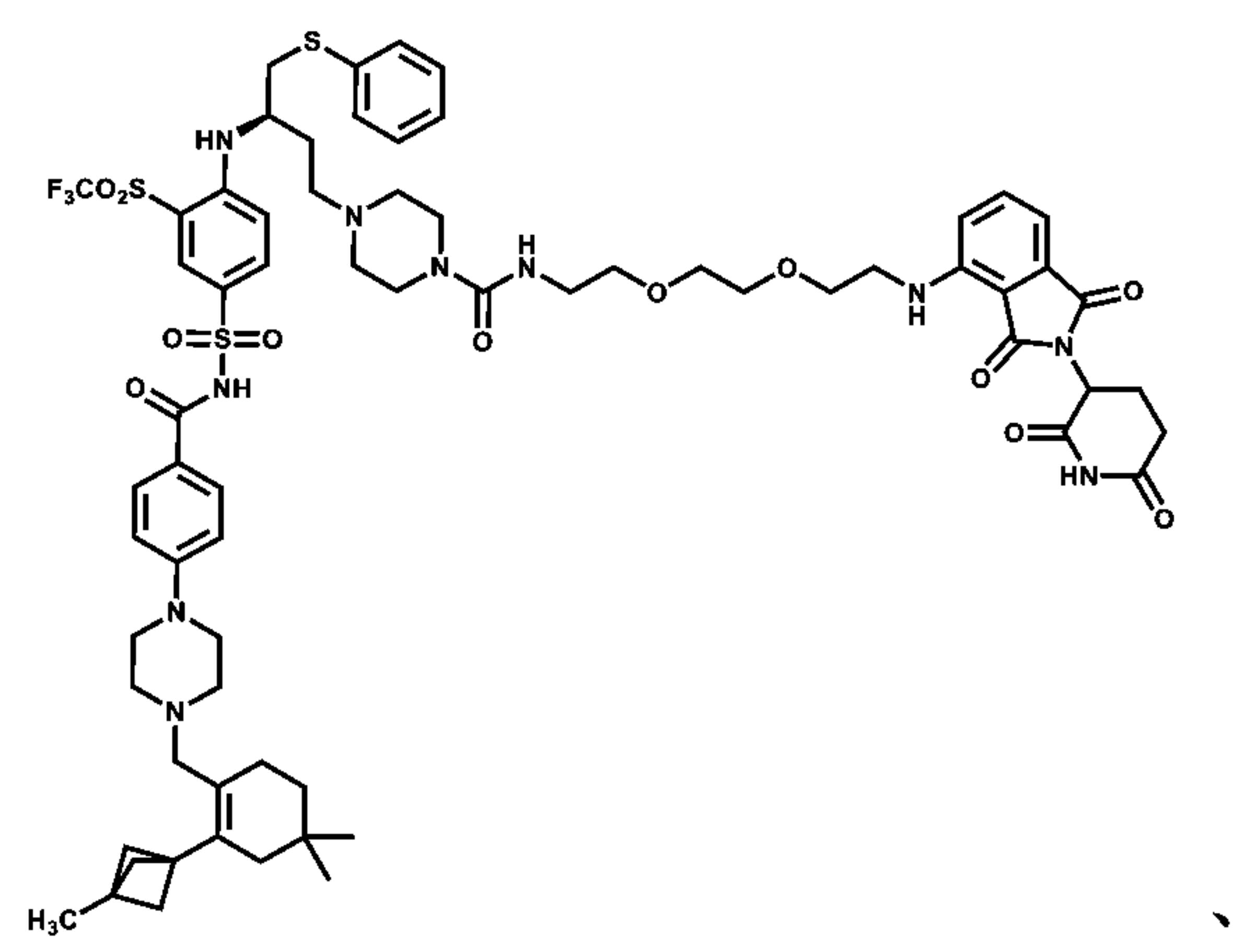
【請求項63】

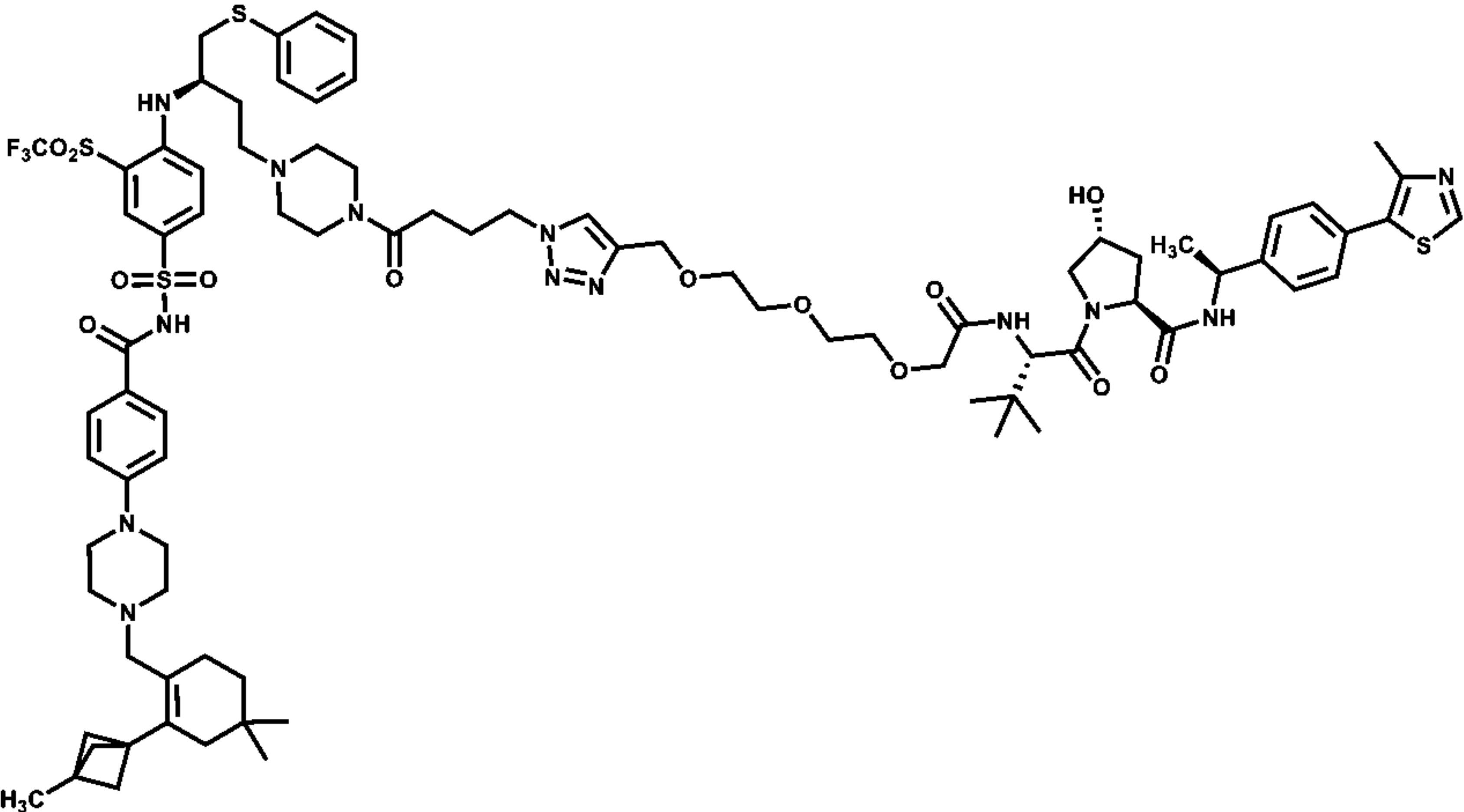
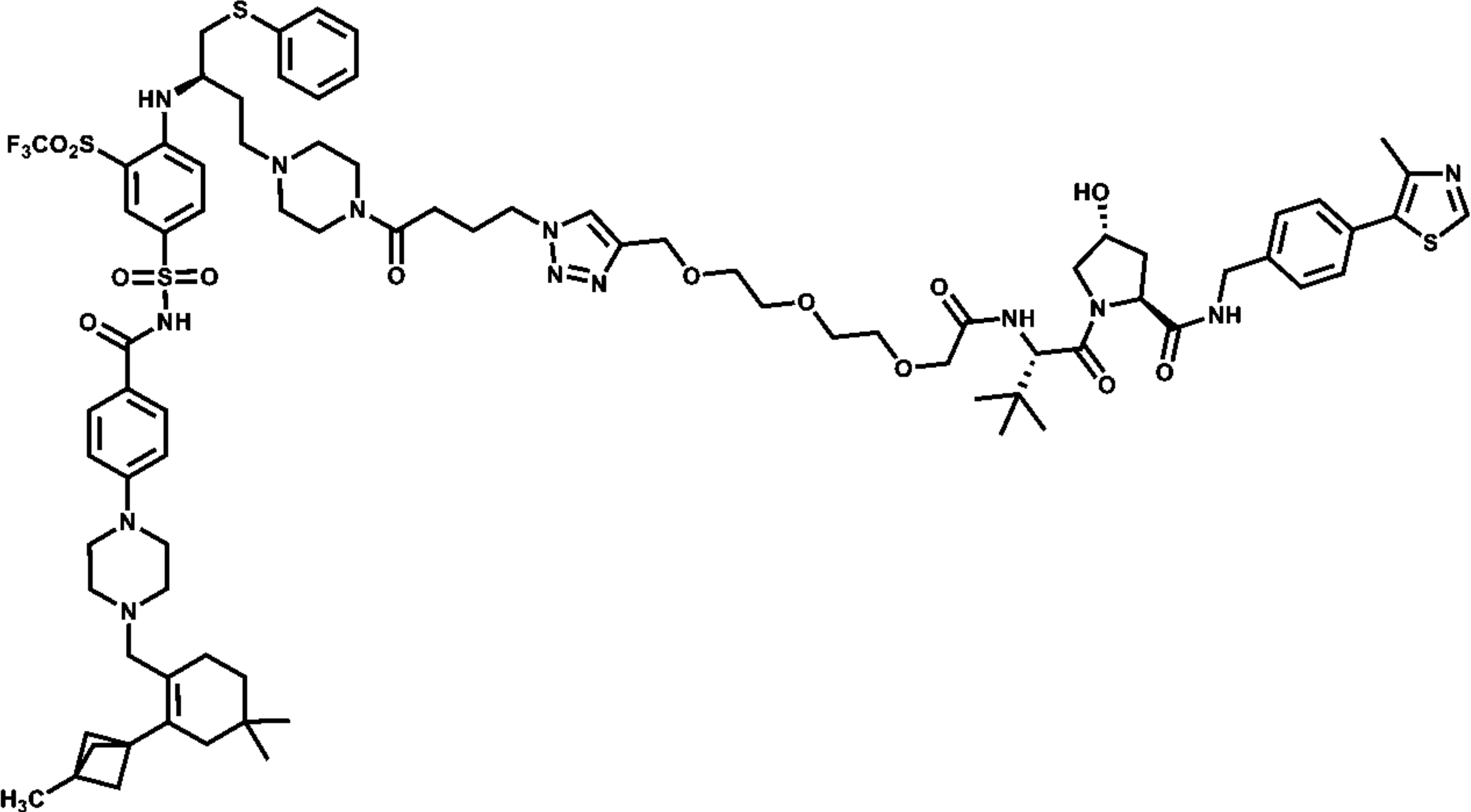
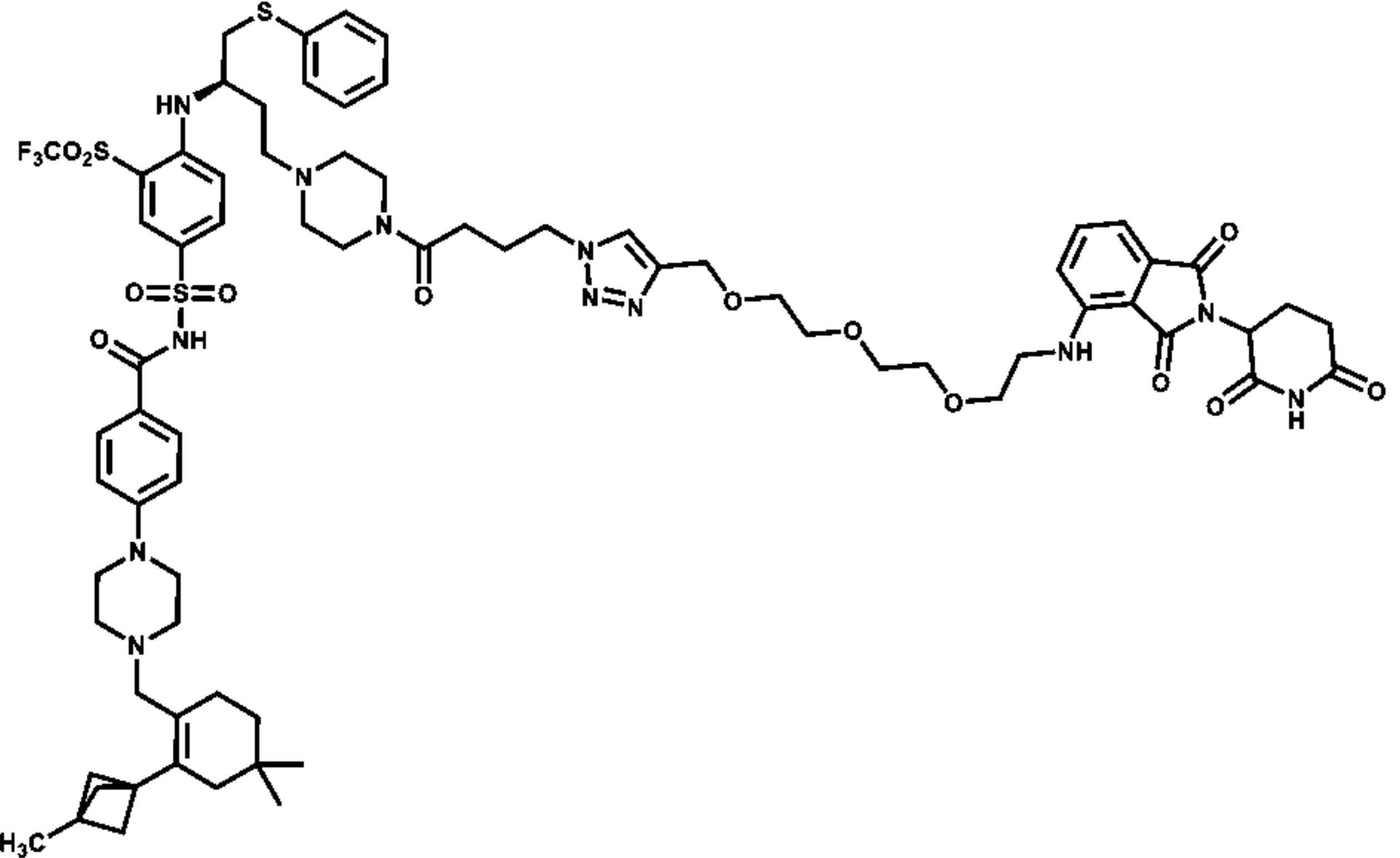
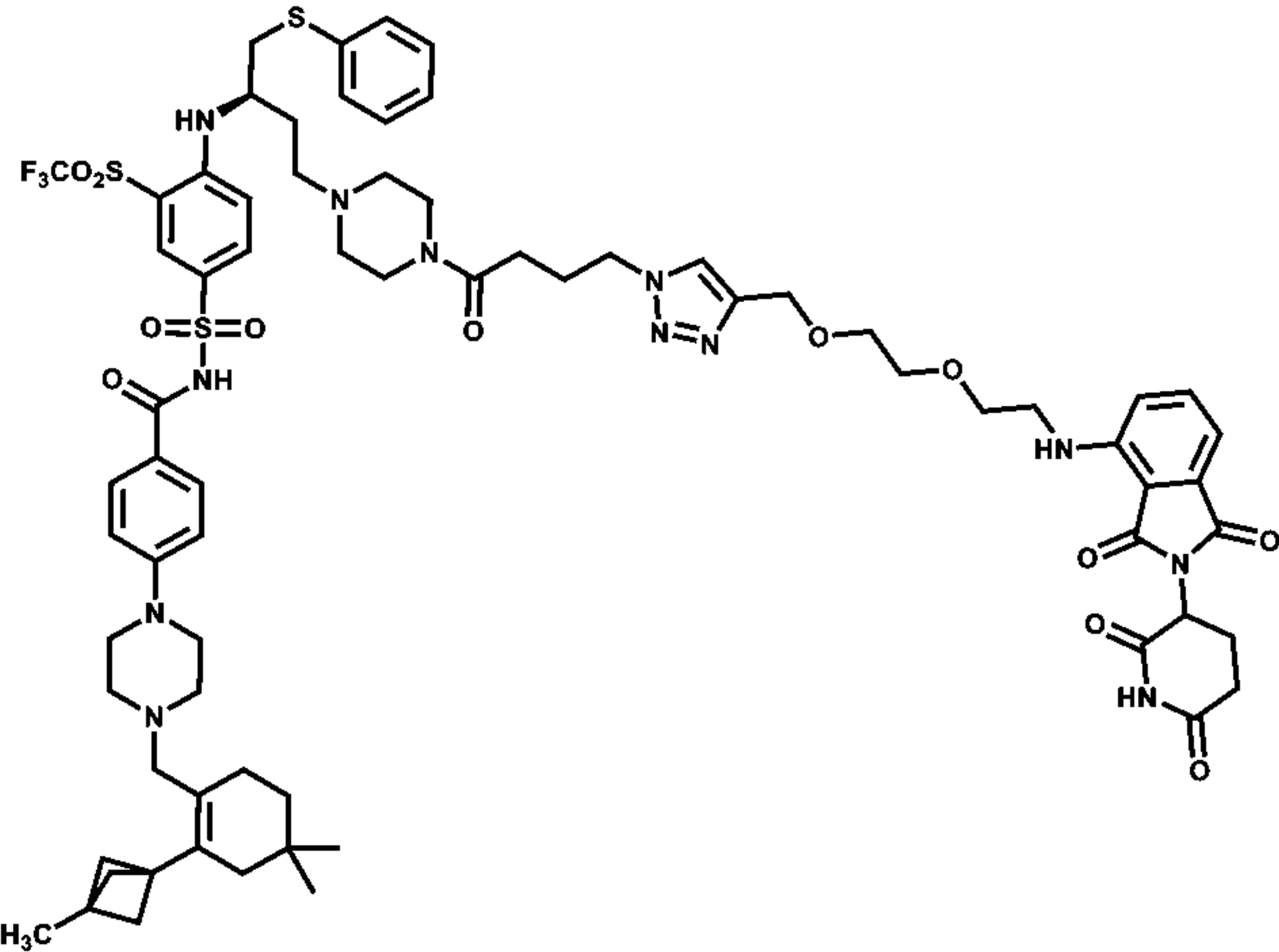
如請求項1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R¹⁰係選自由下列所組成之群組：

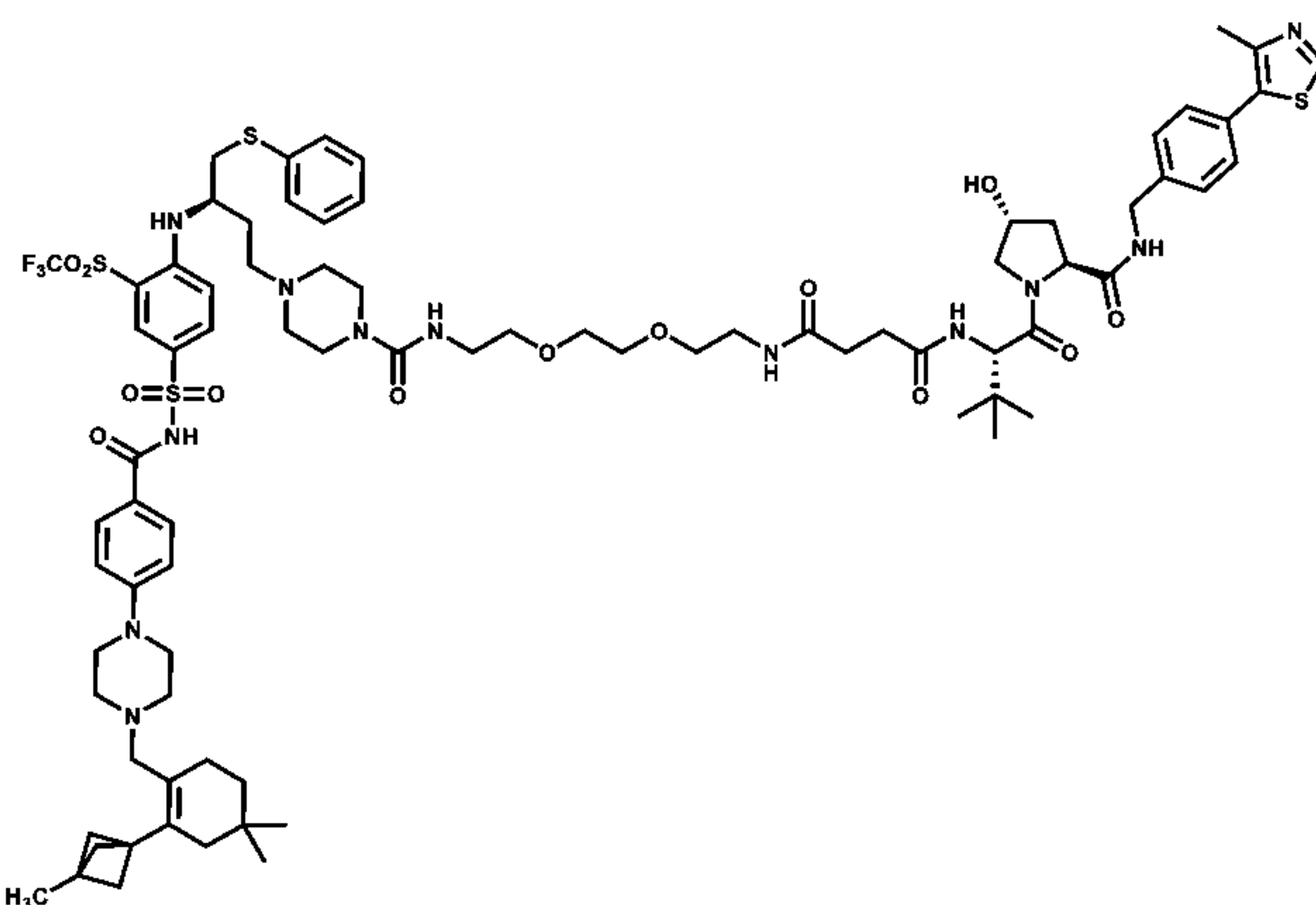
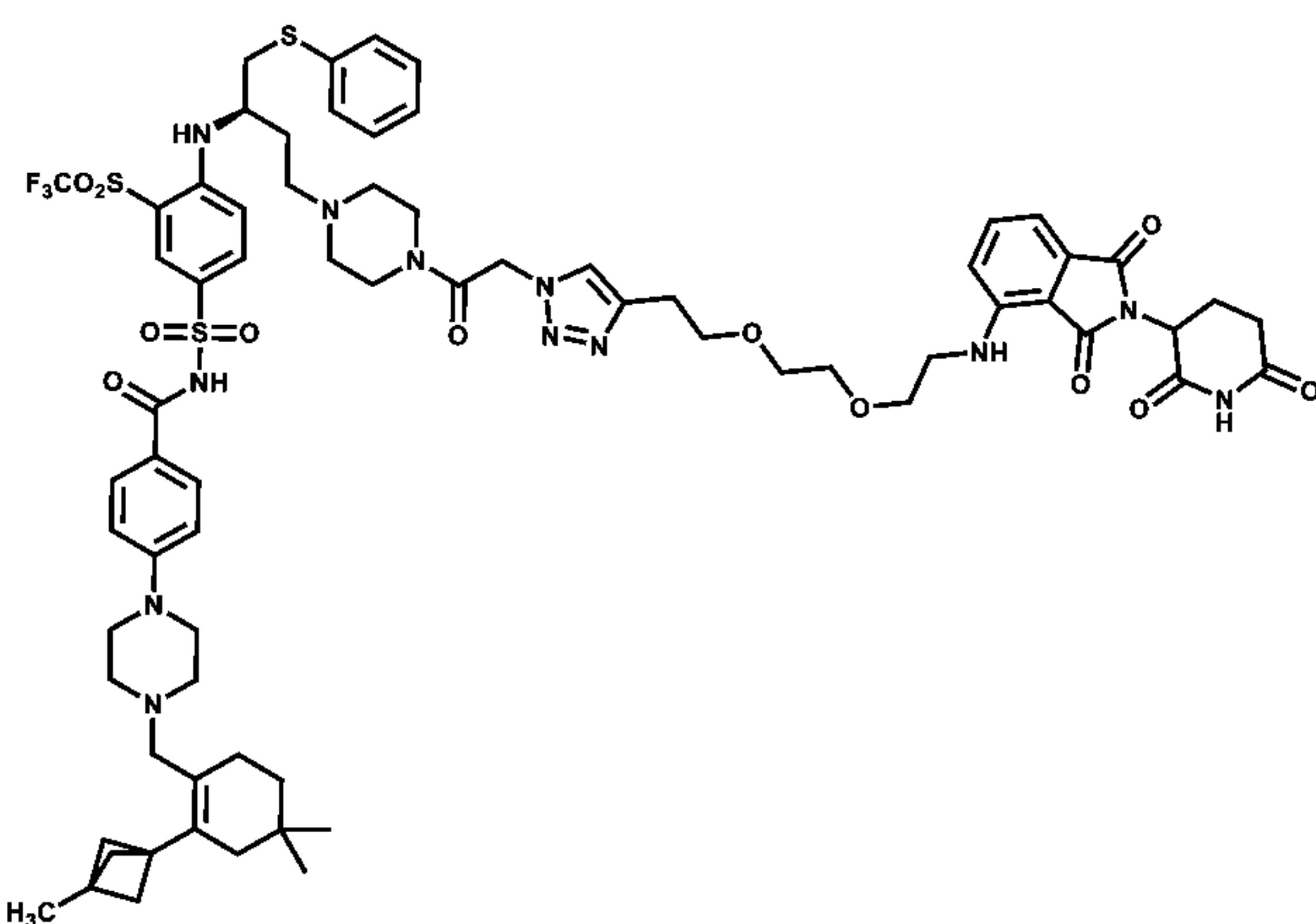
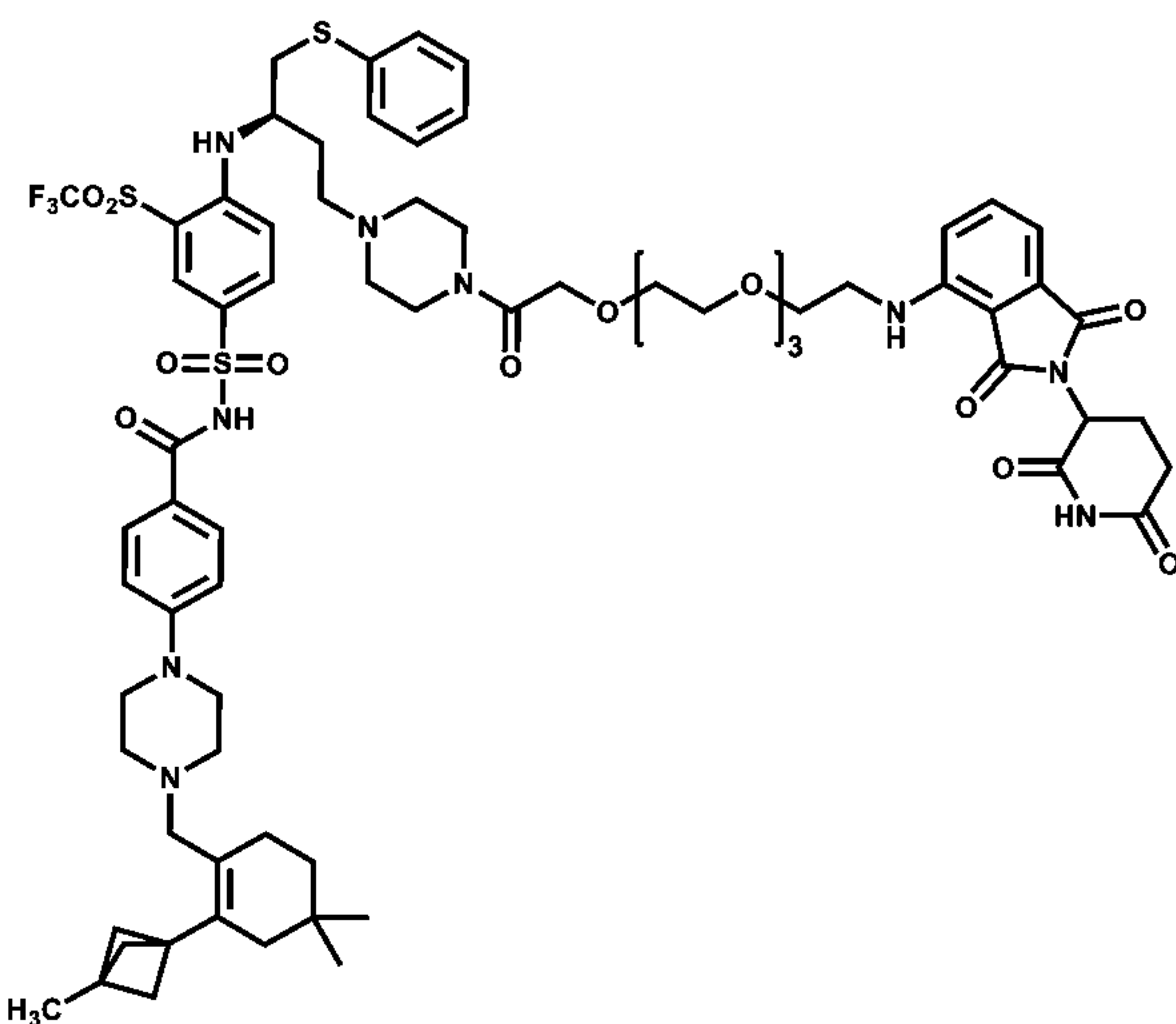
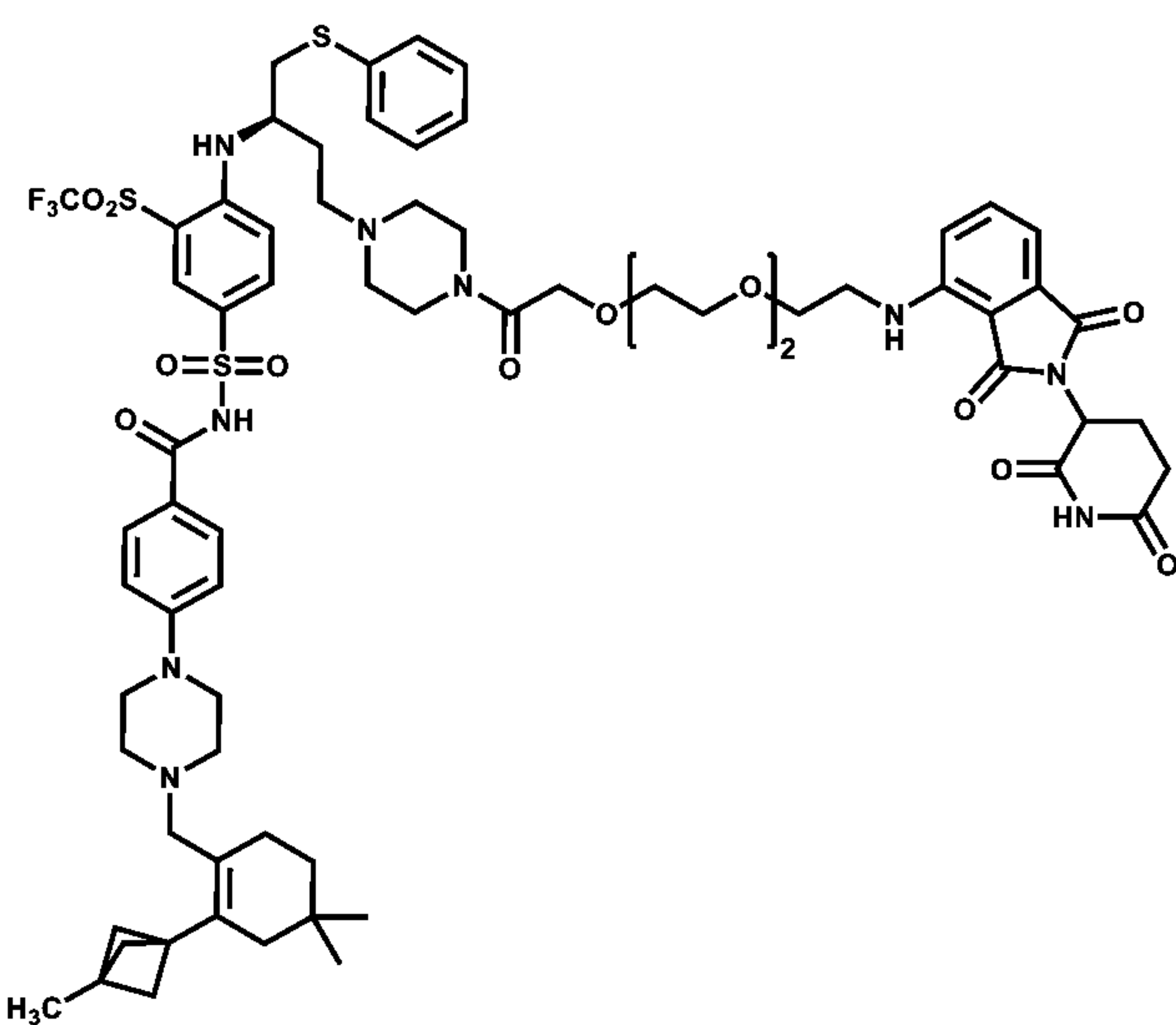


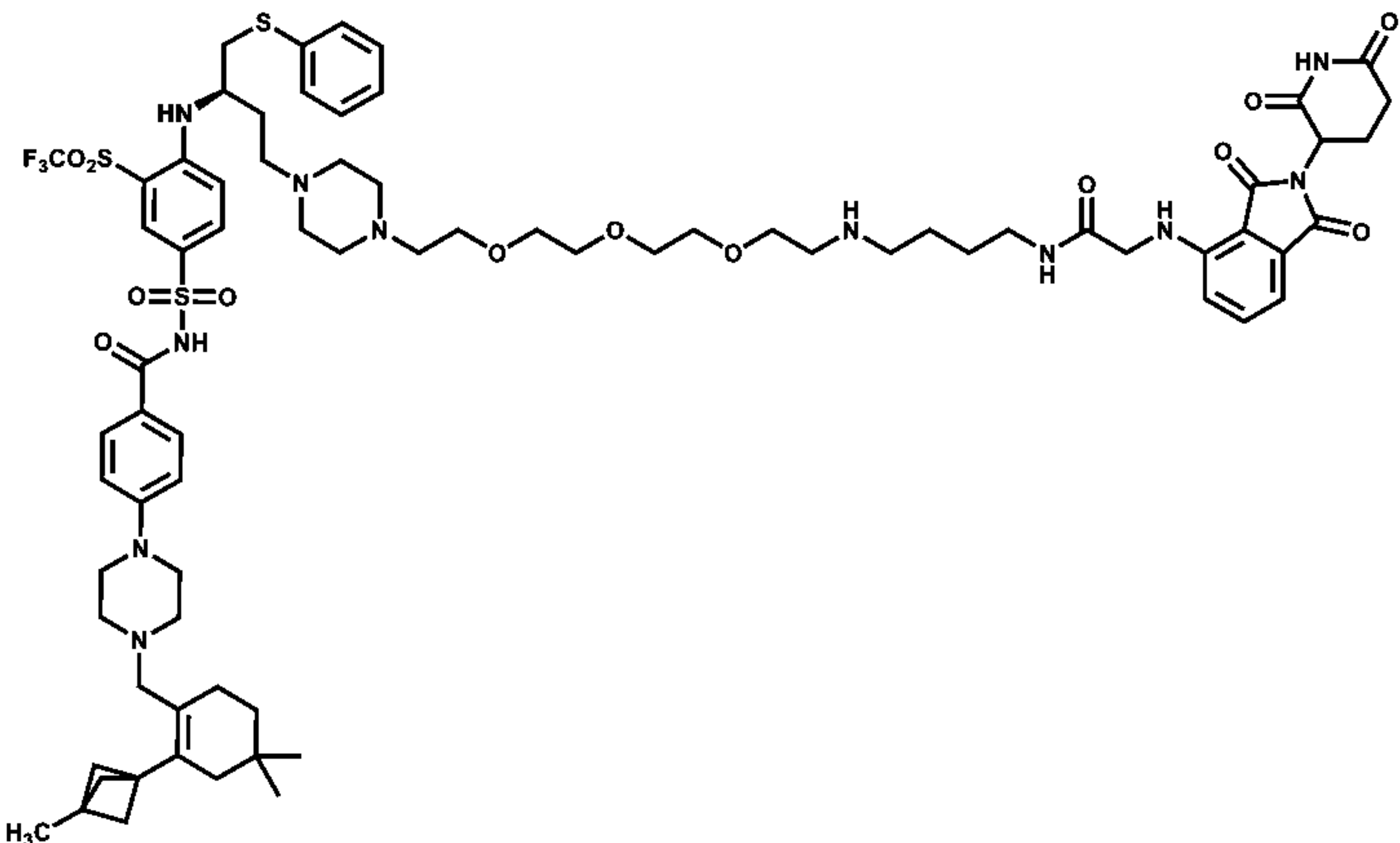
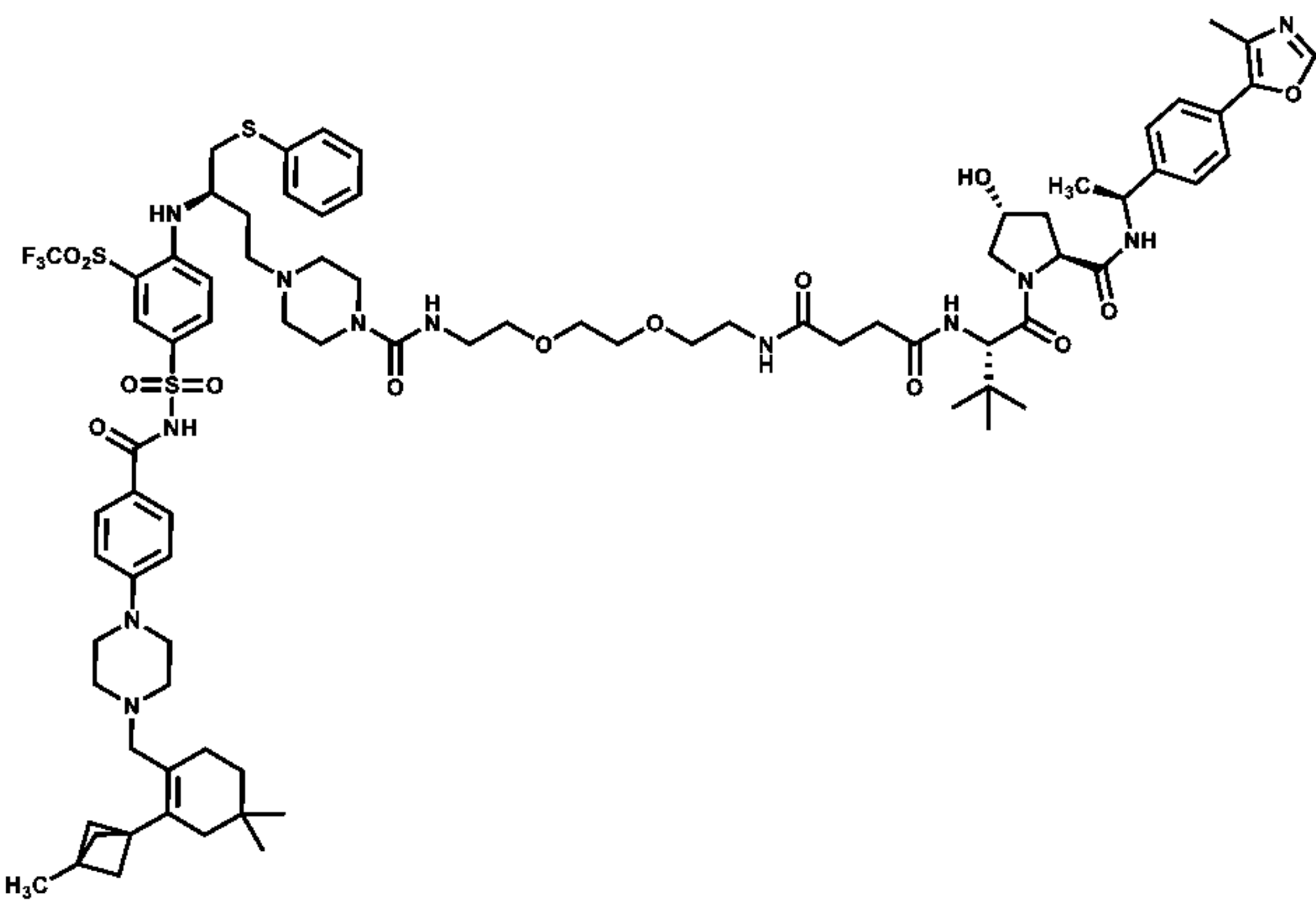
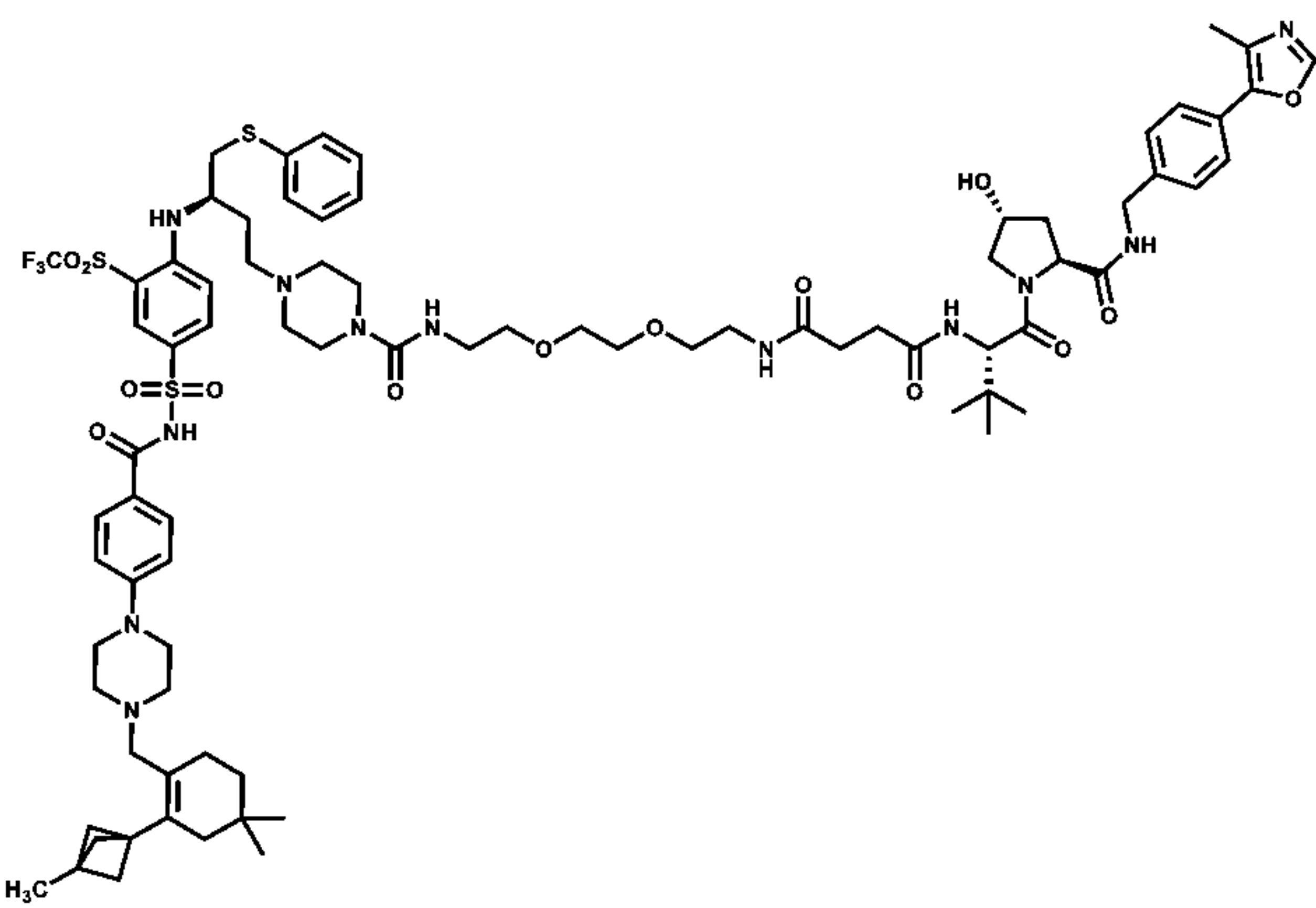
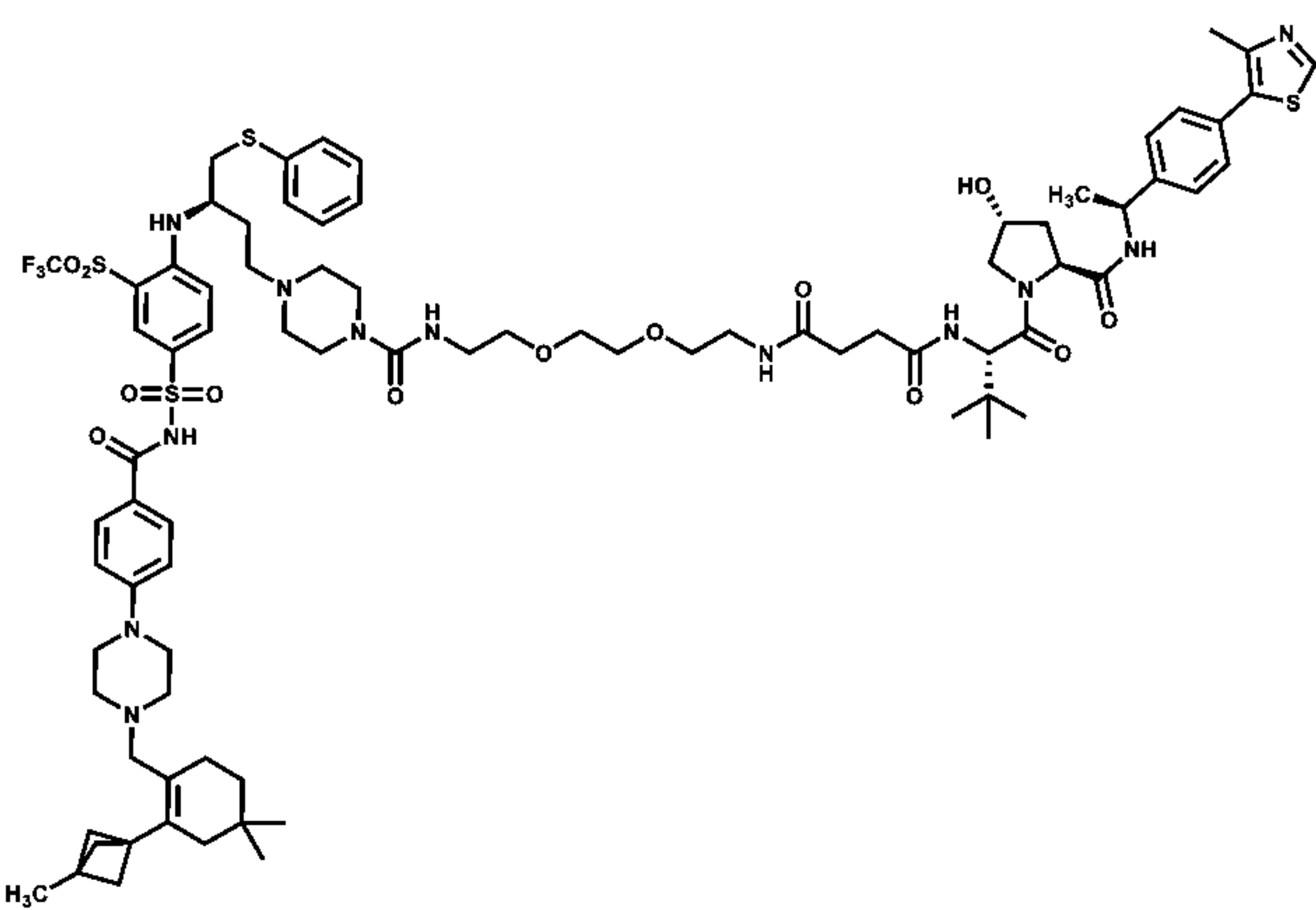
【請求項64】

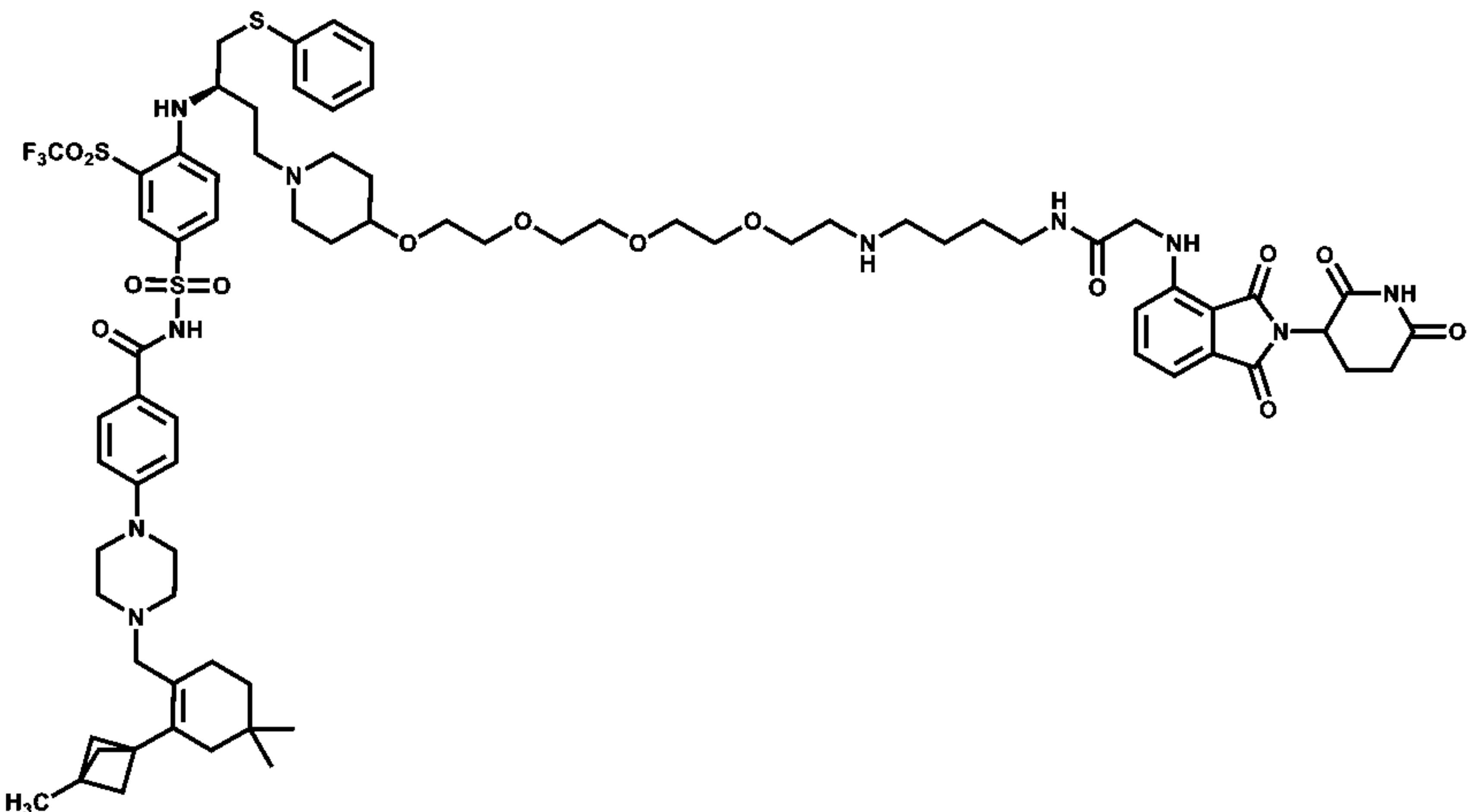
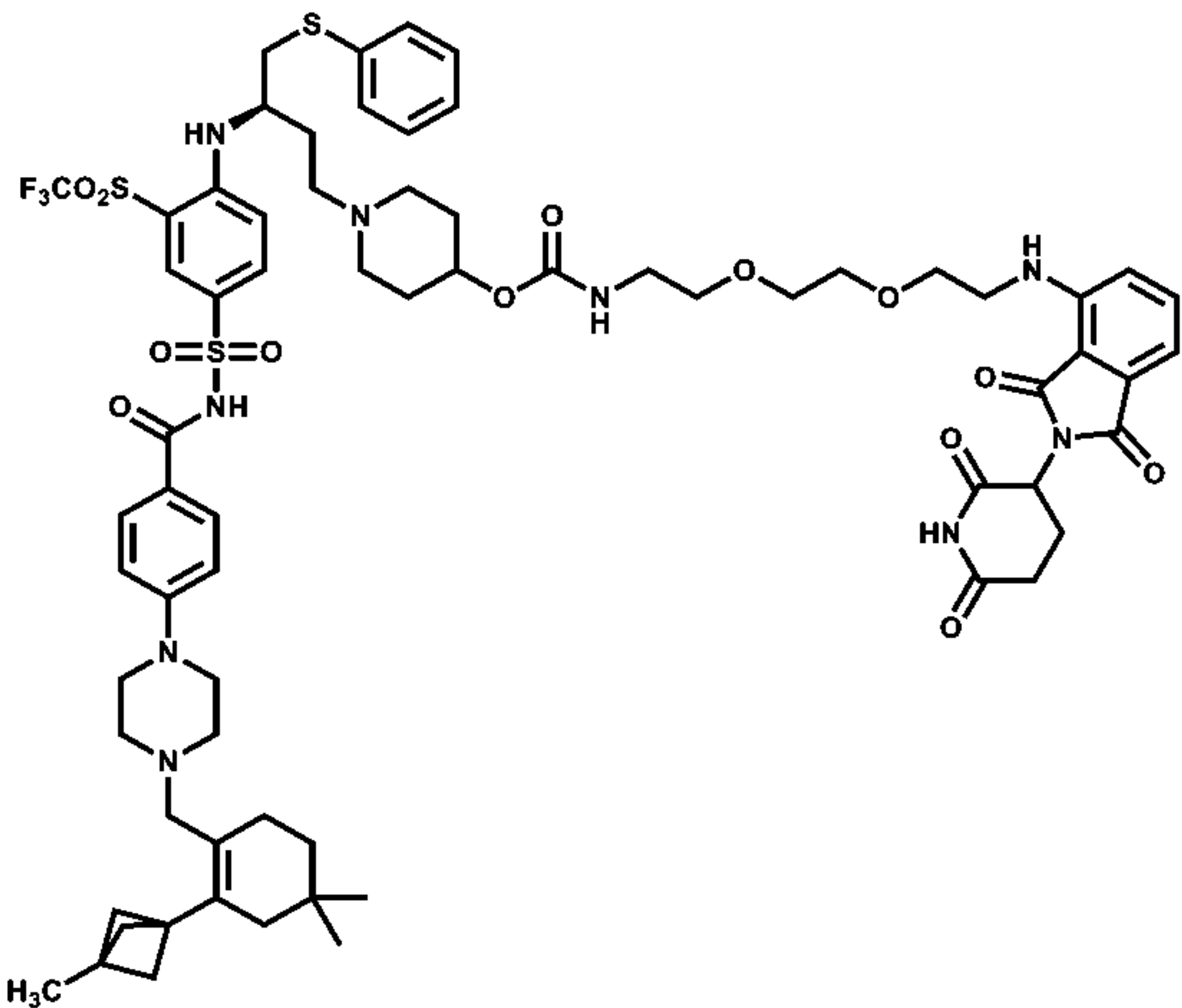
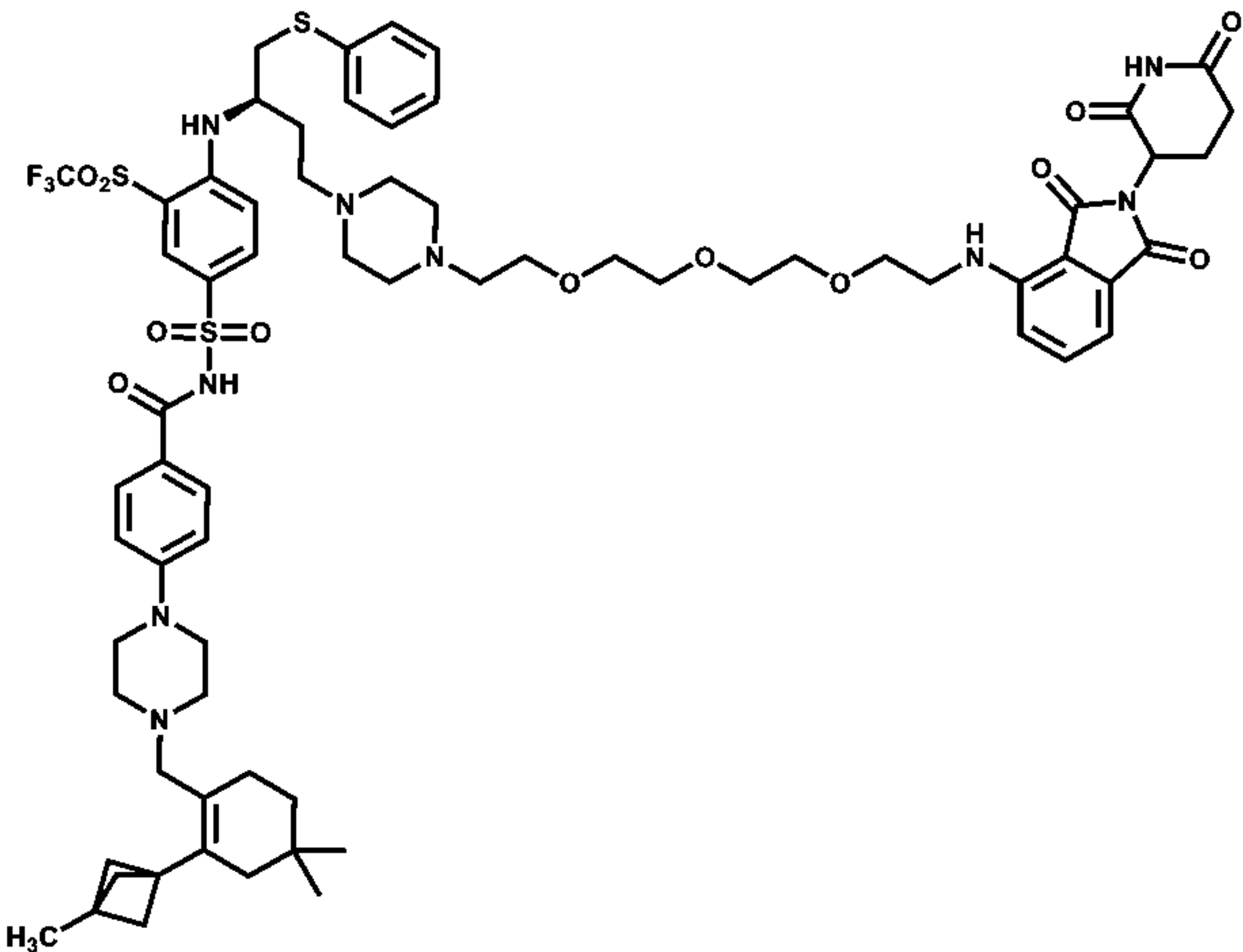
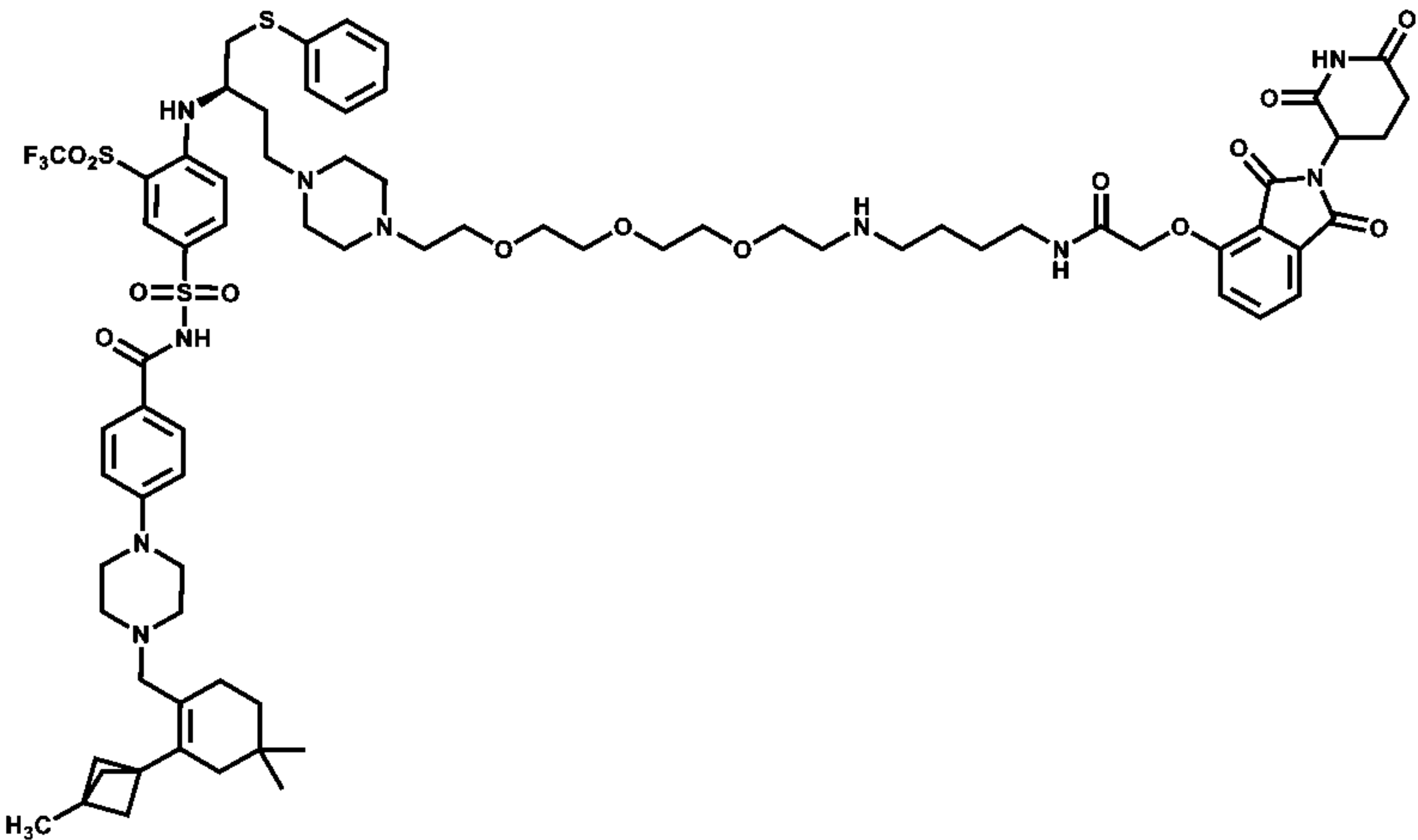
如請求項1之化合物，其中該化合物係選自由下列所組成之群組：

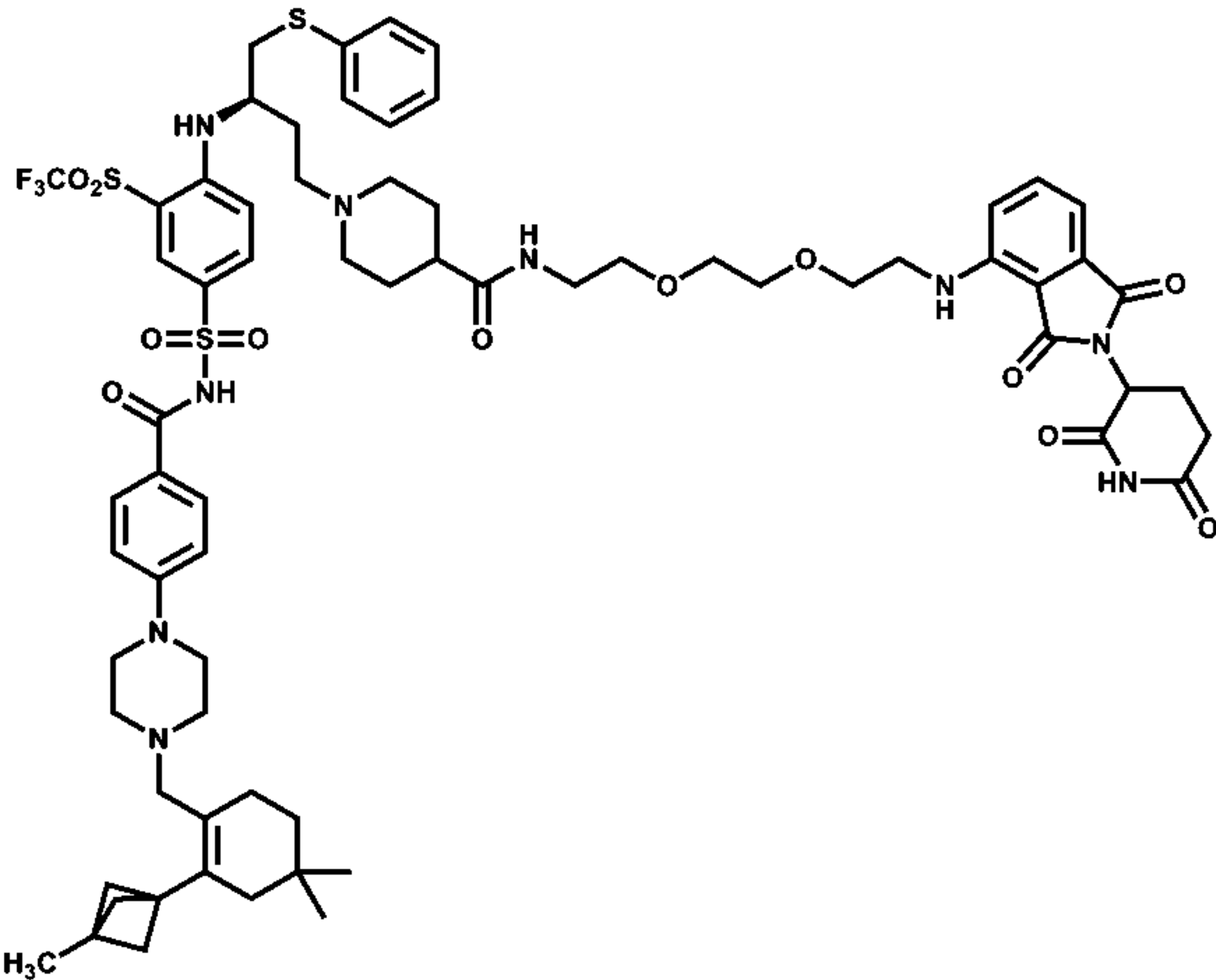
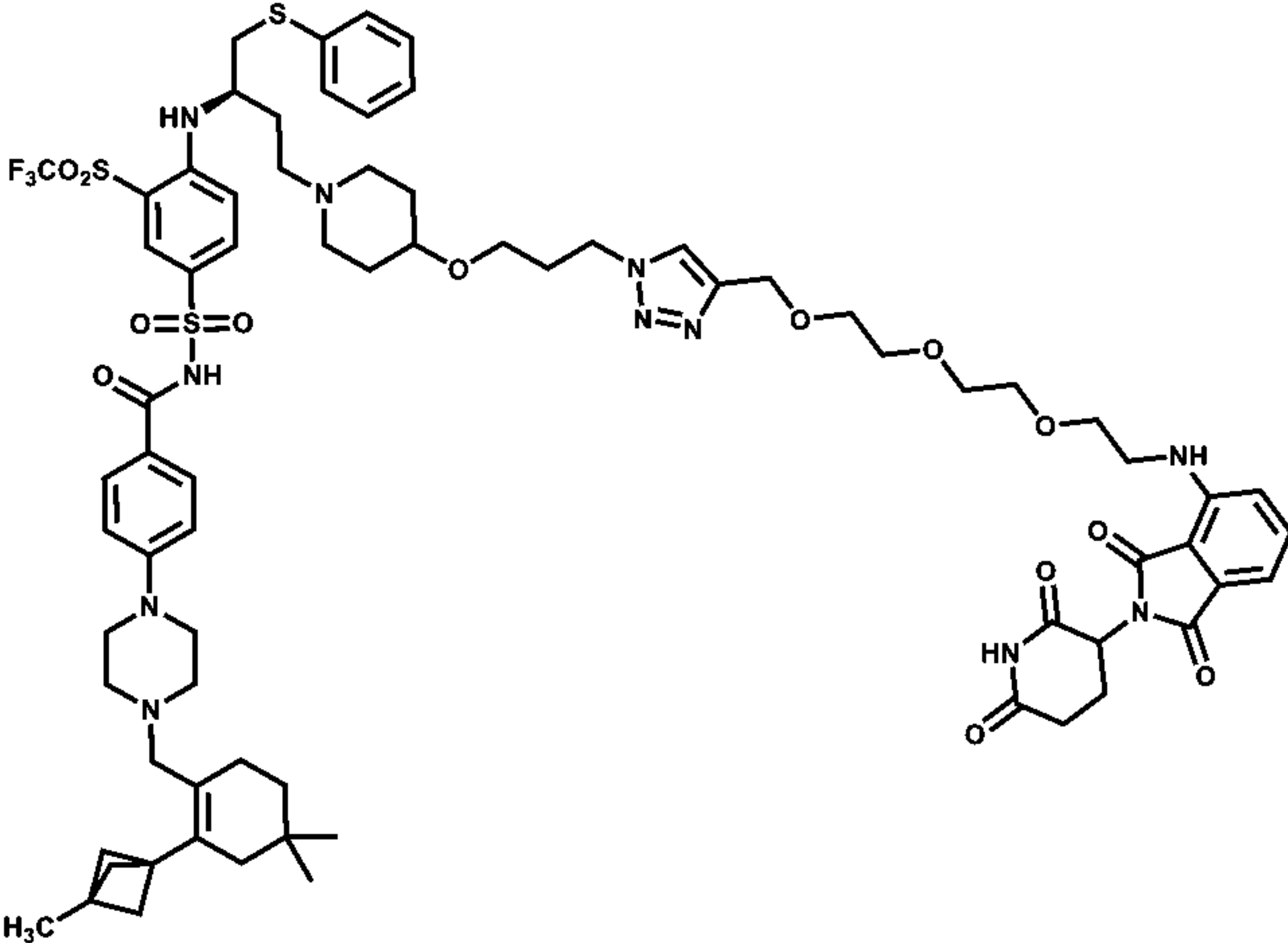
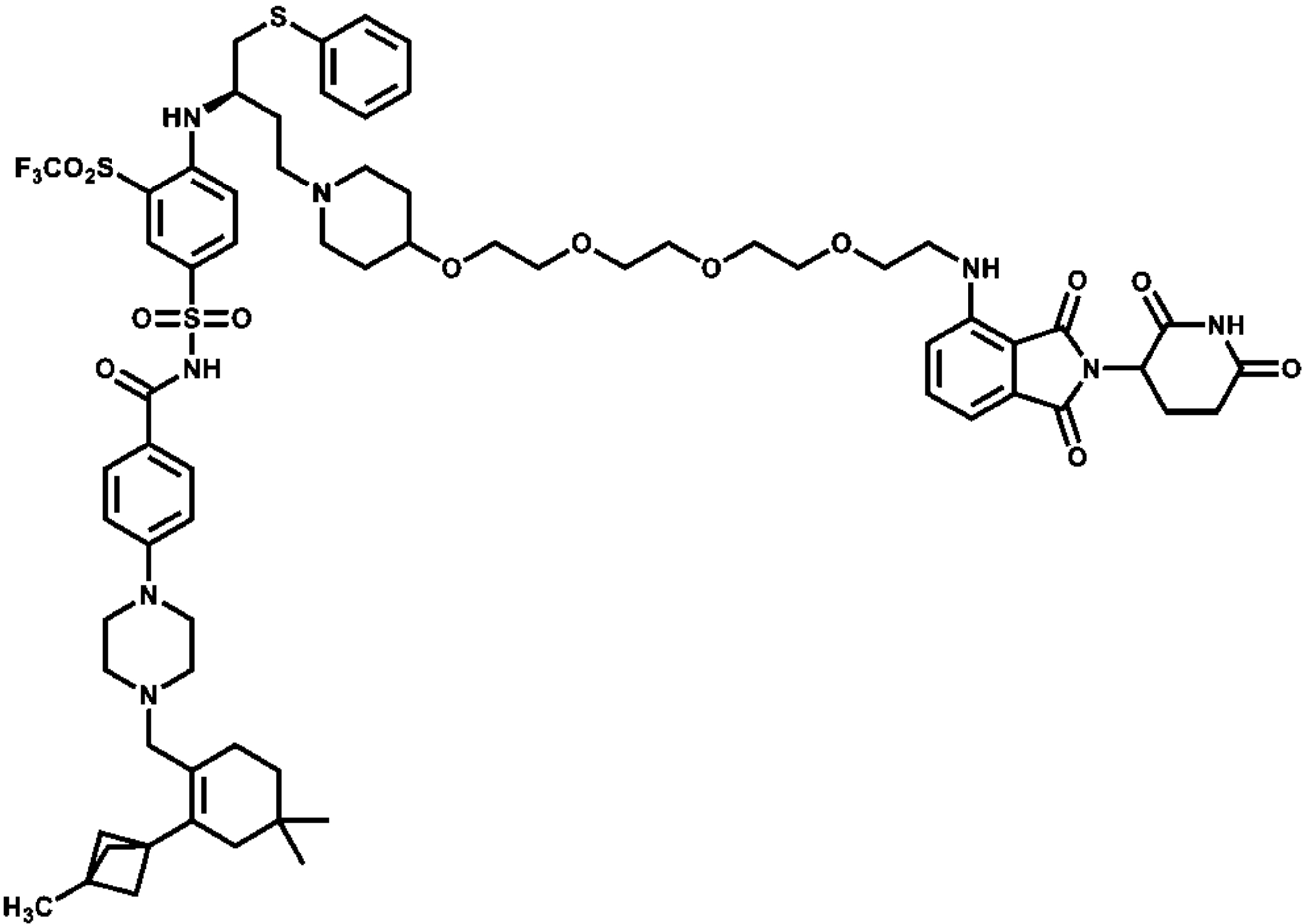


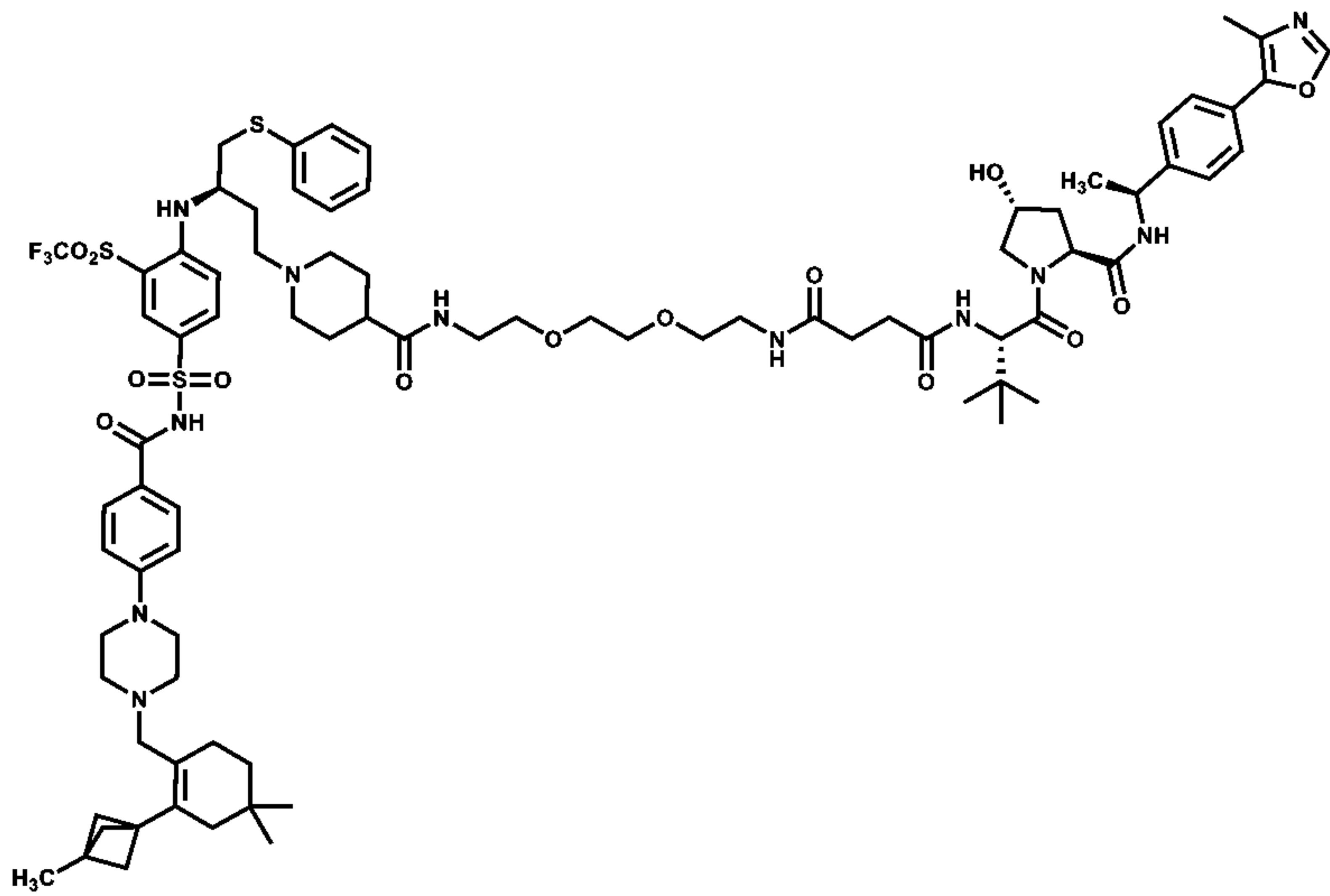
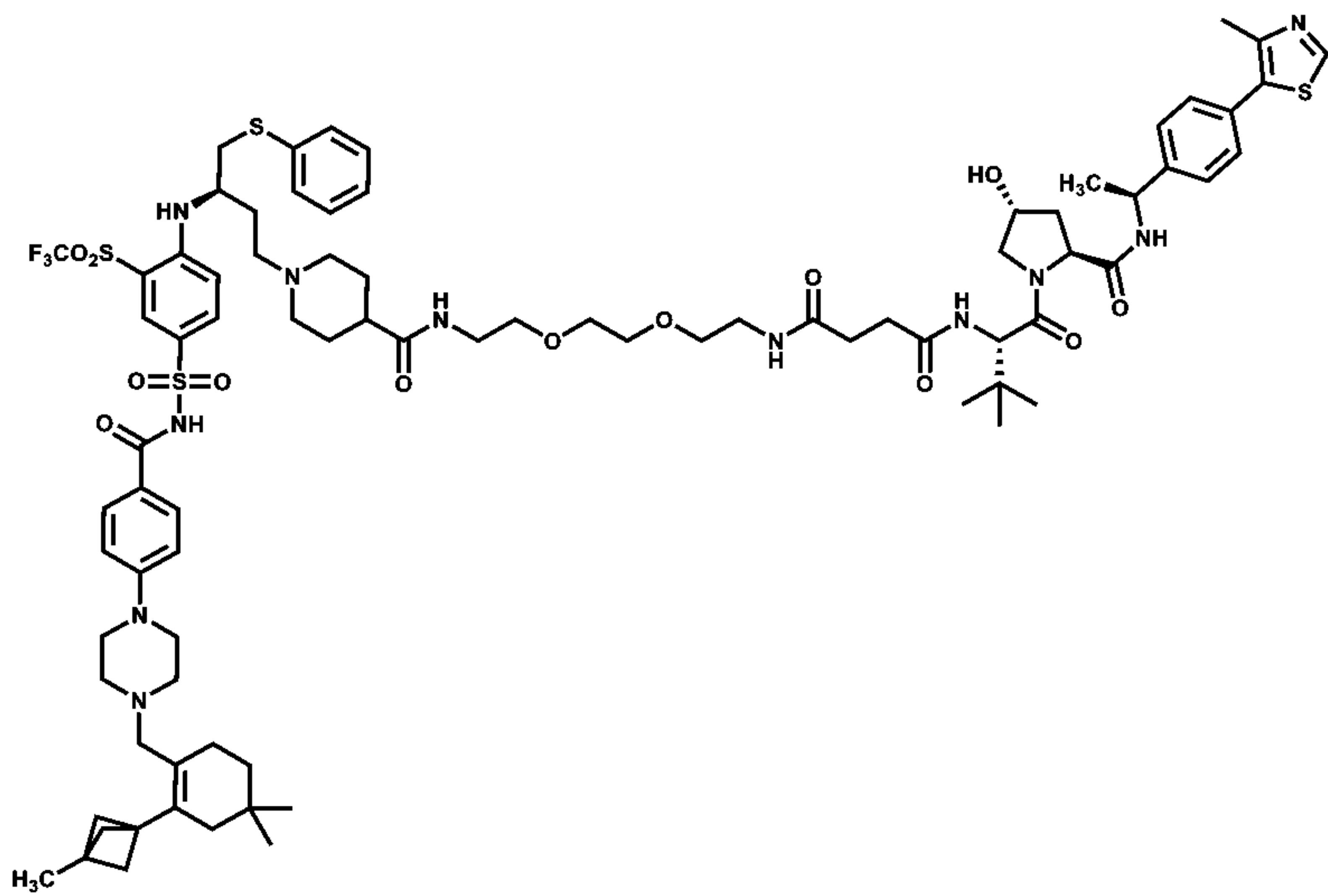
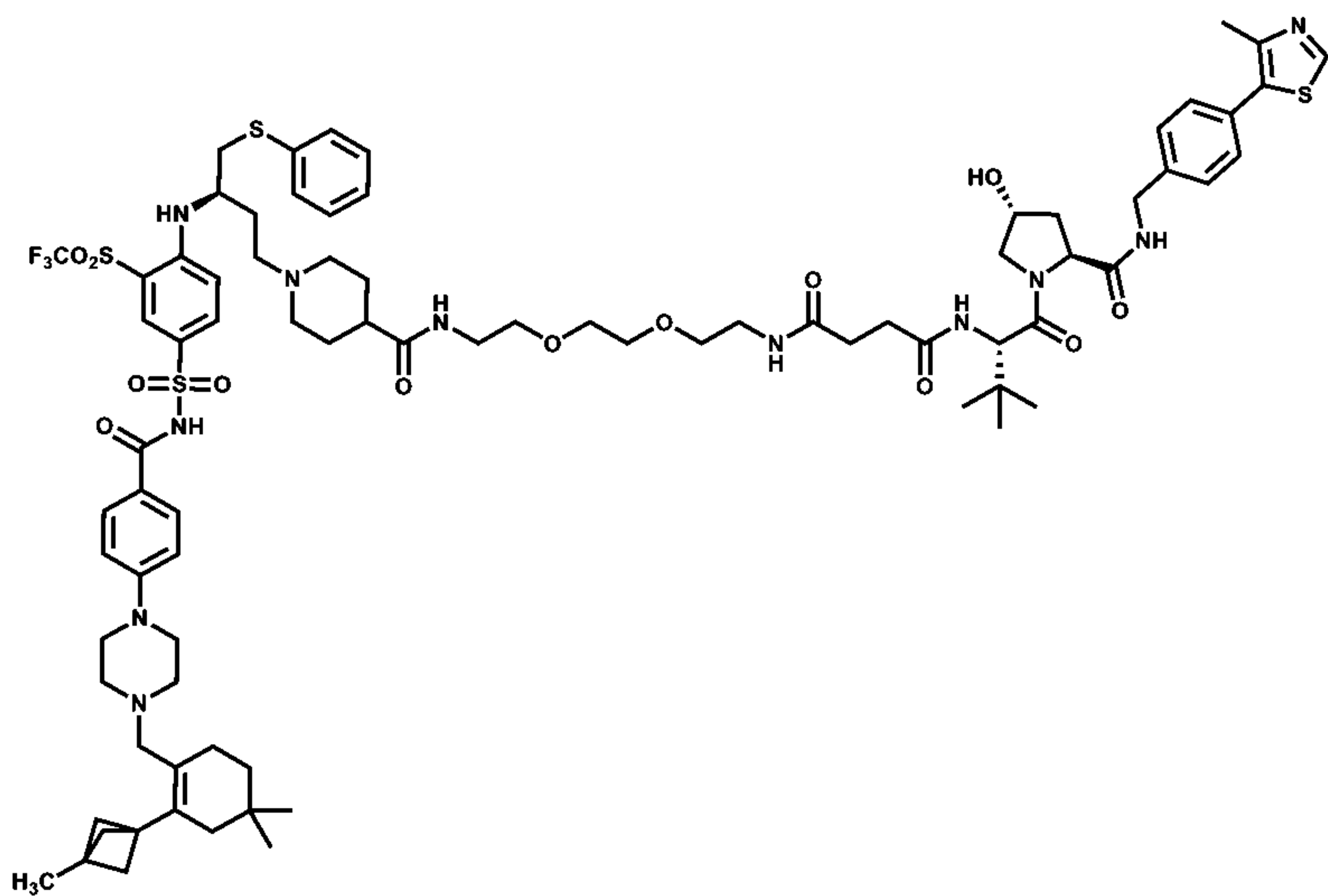


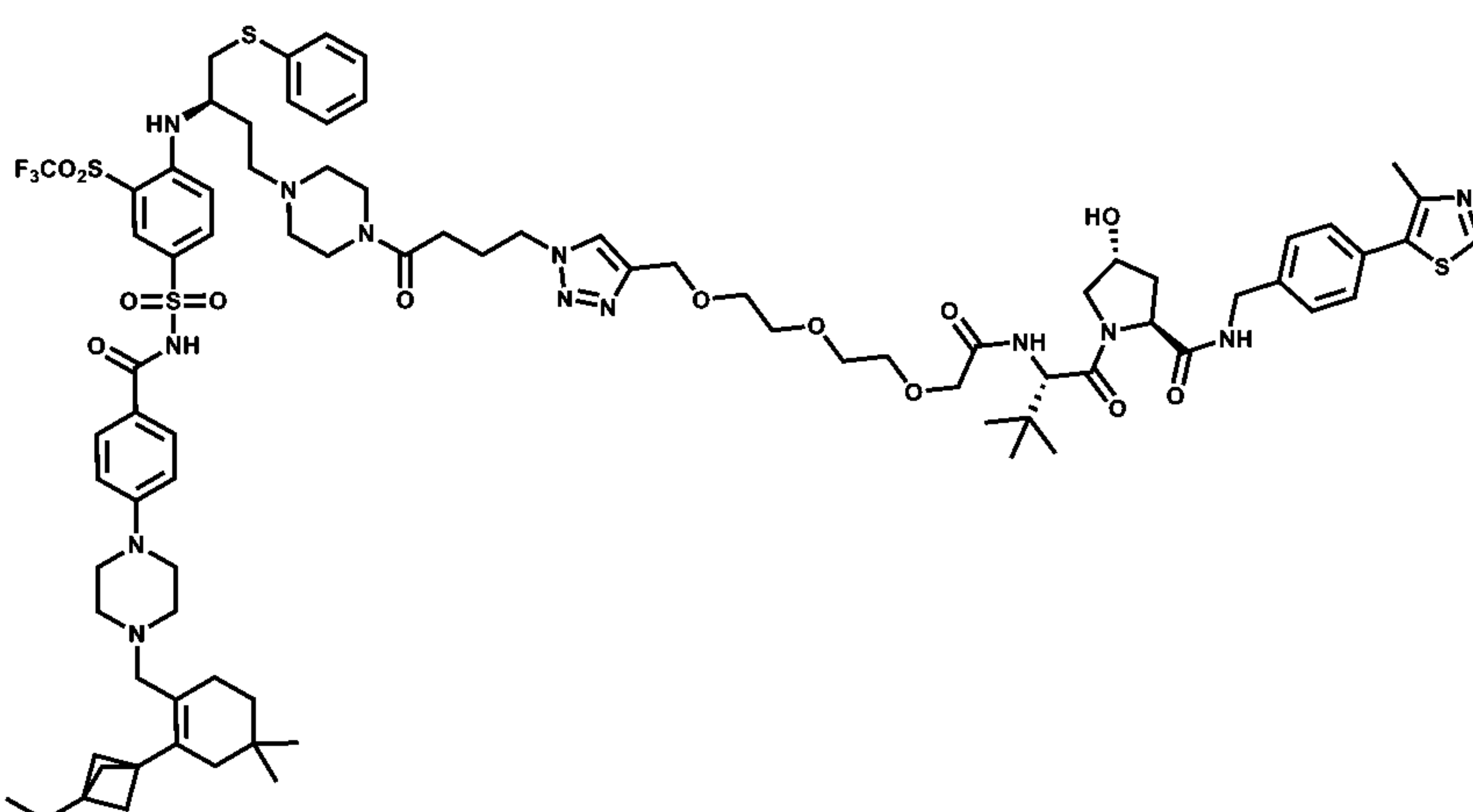
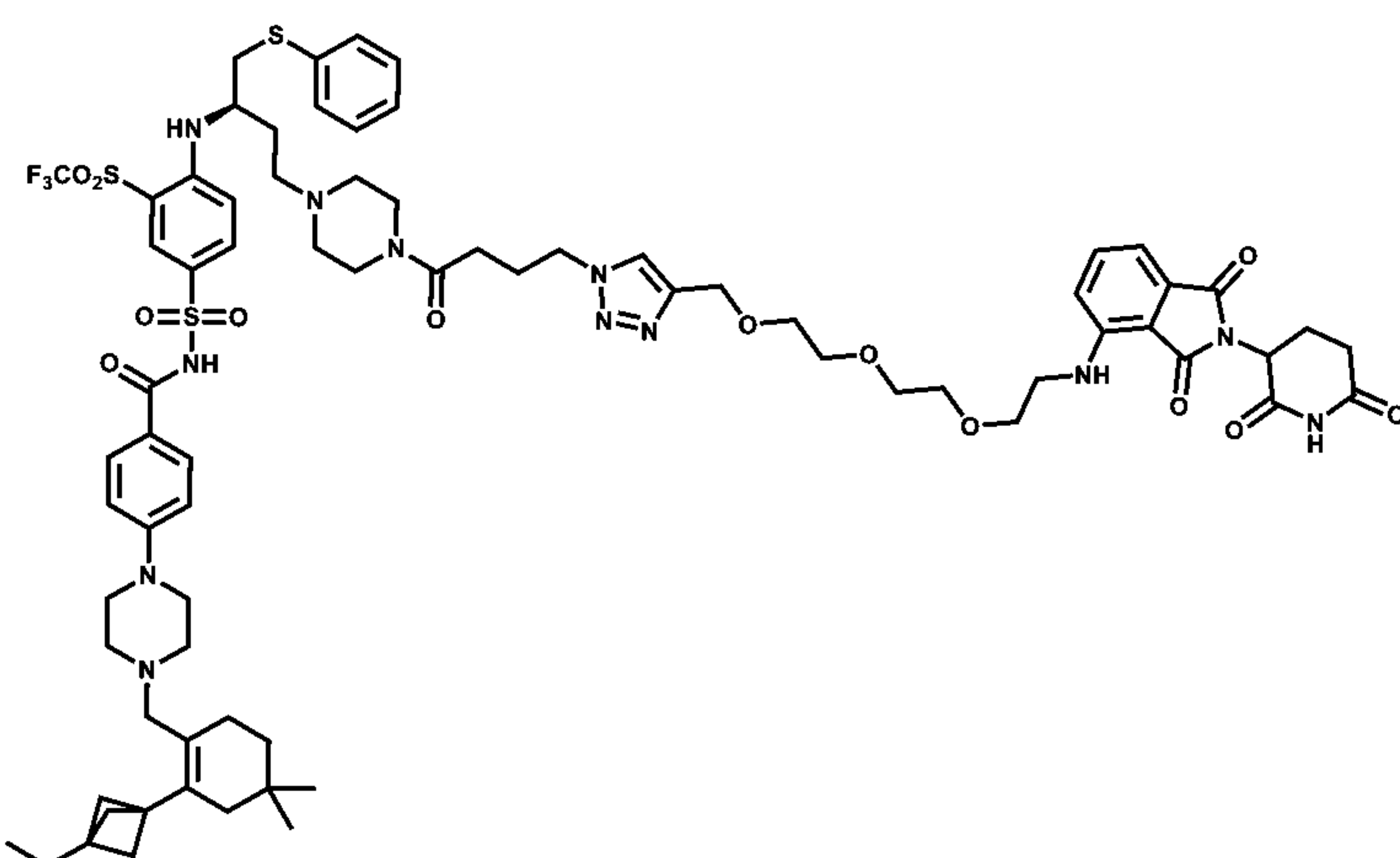
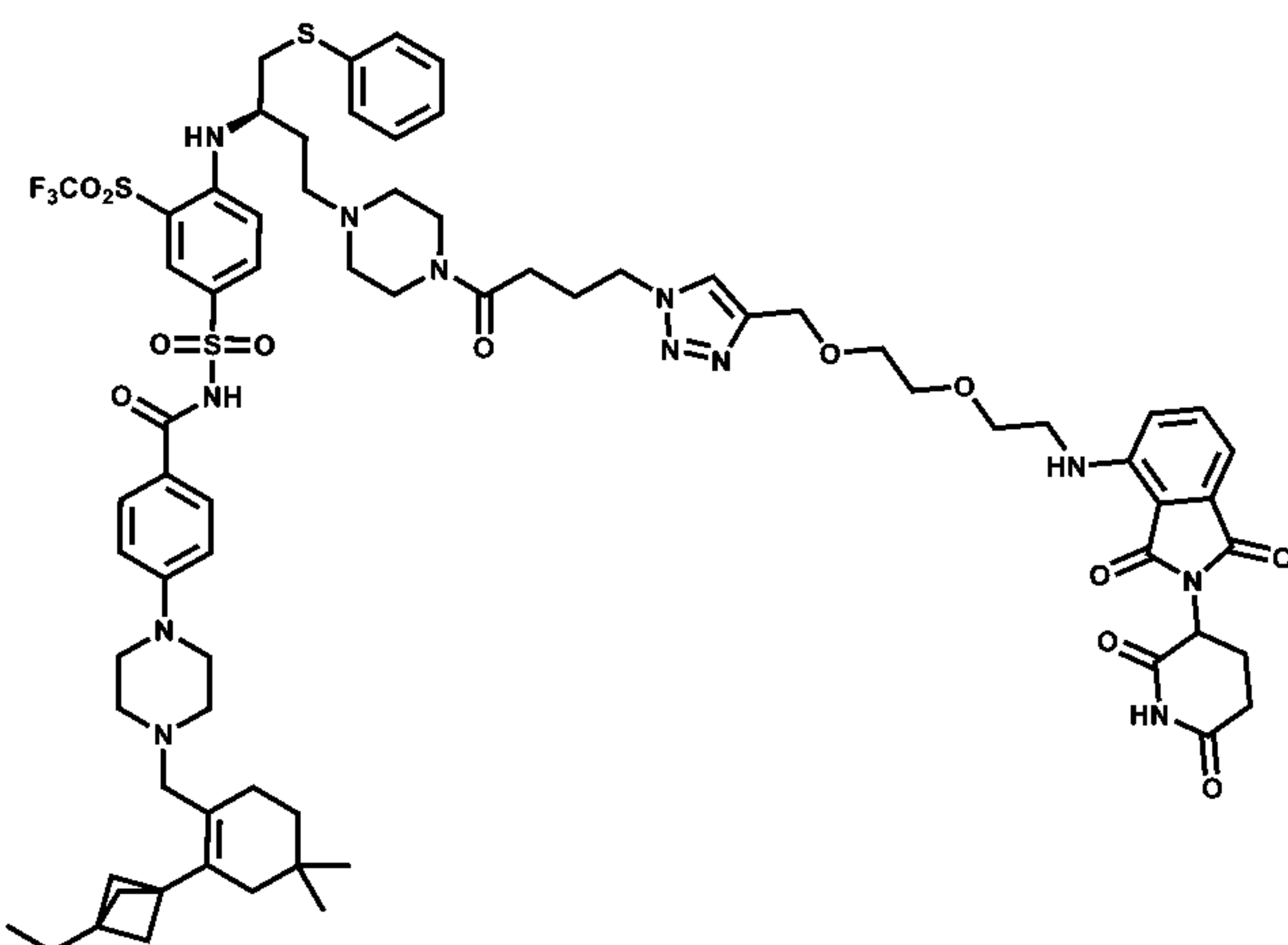
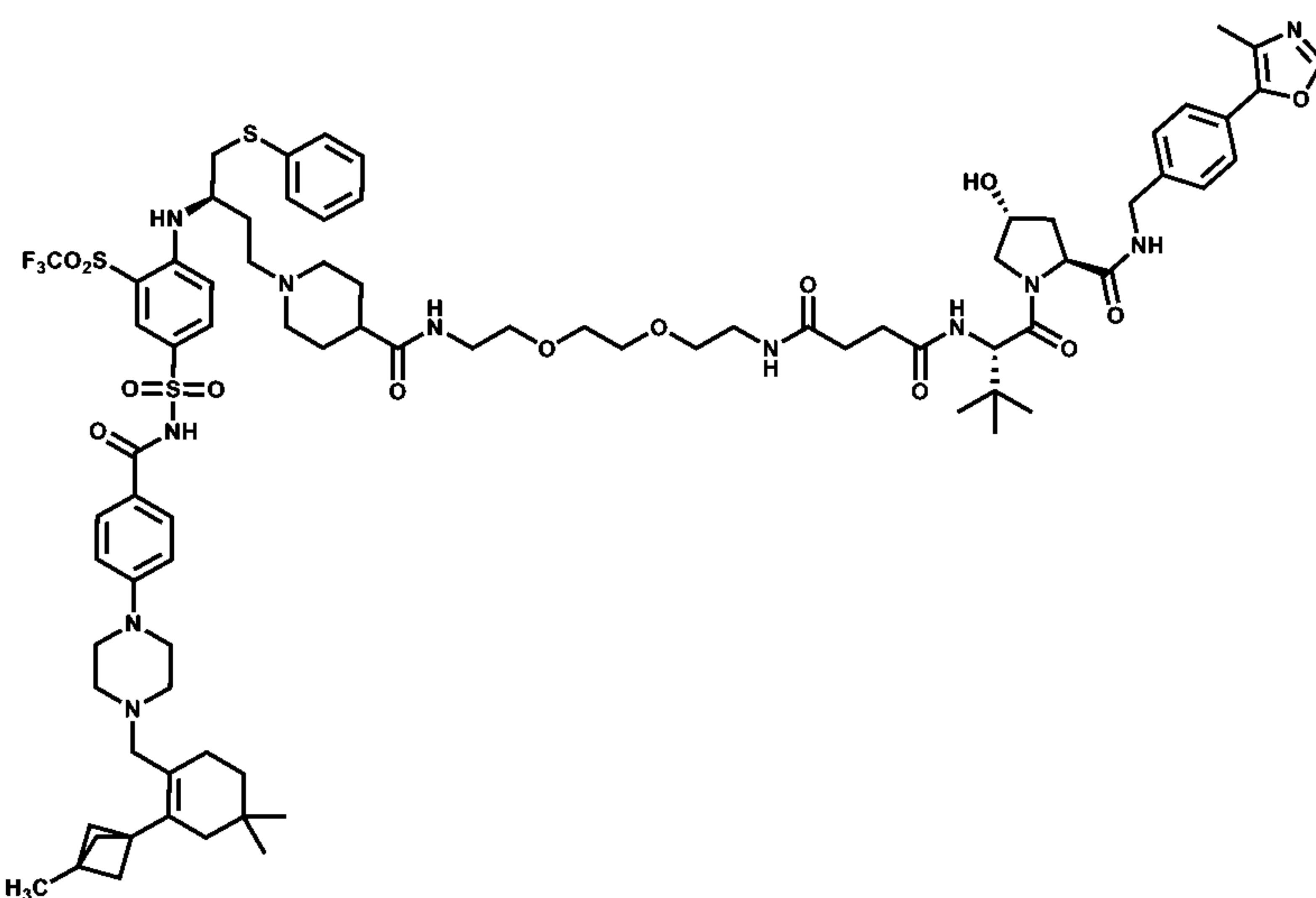


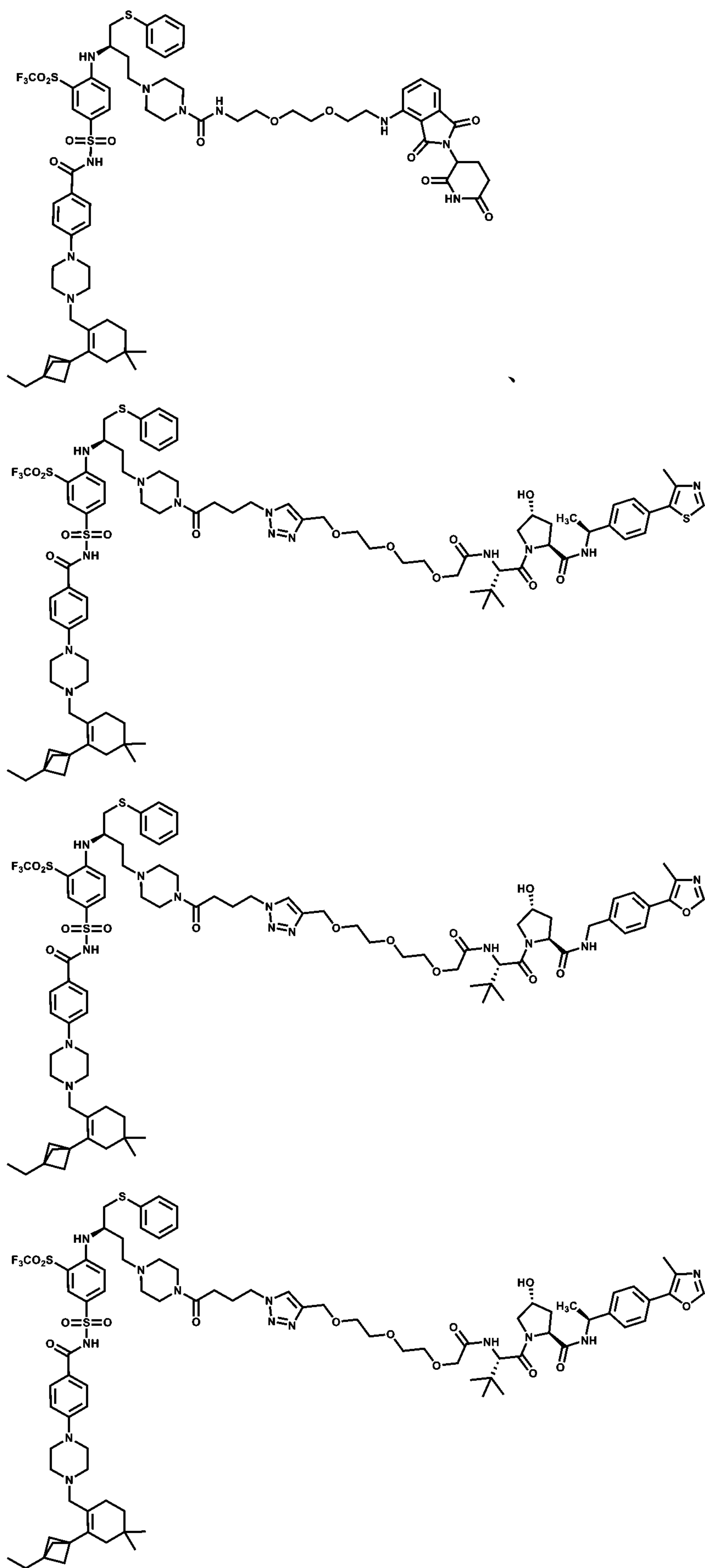


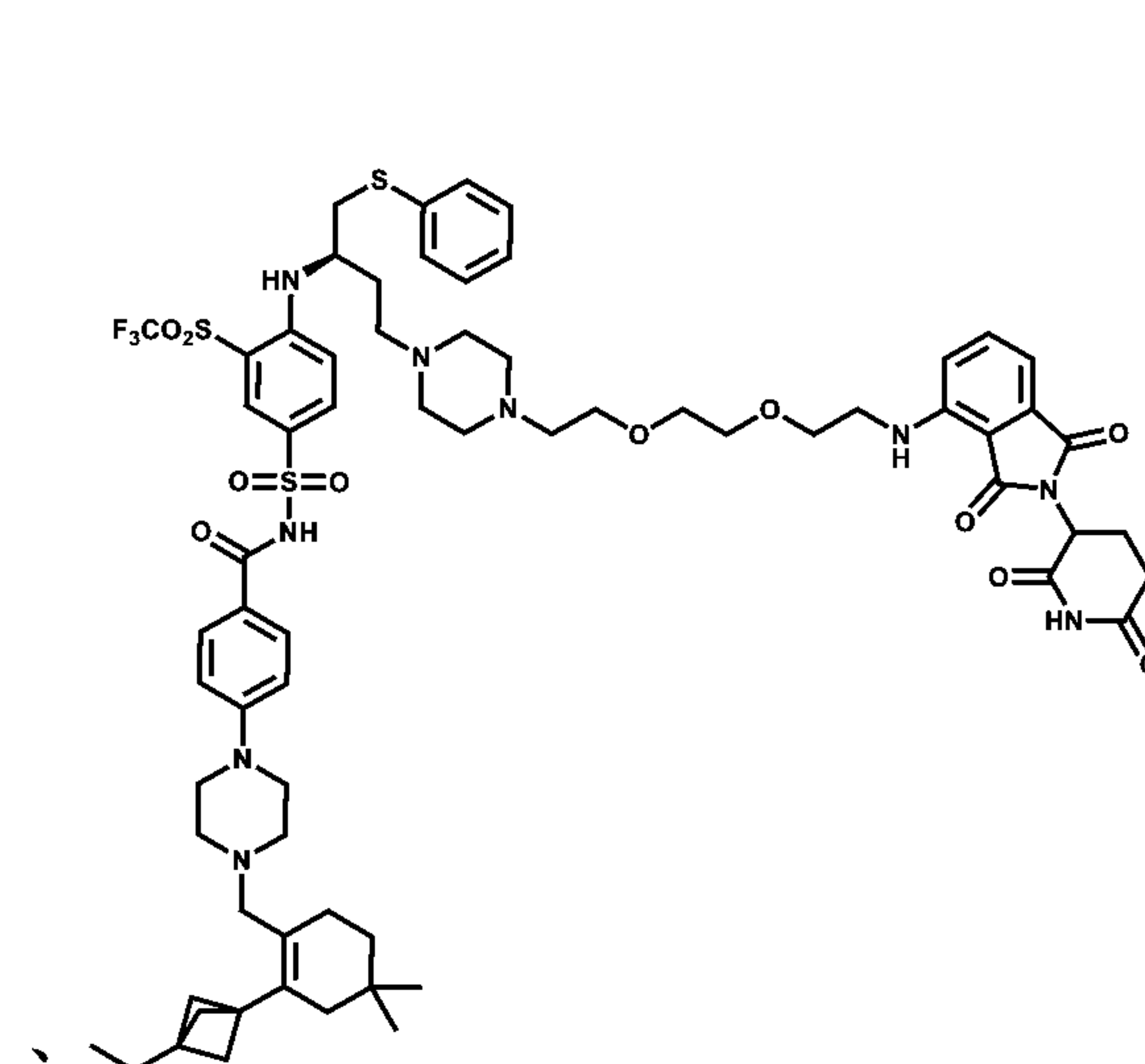
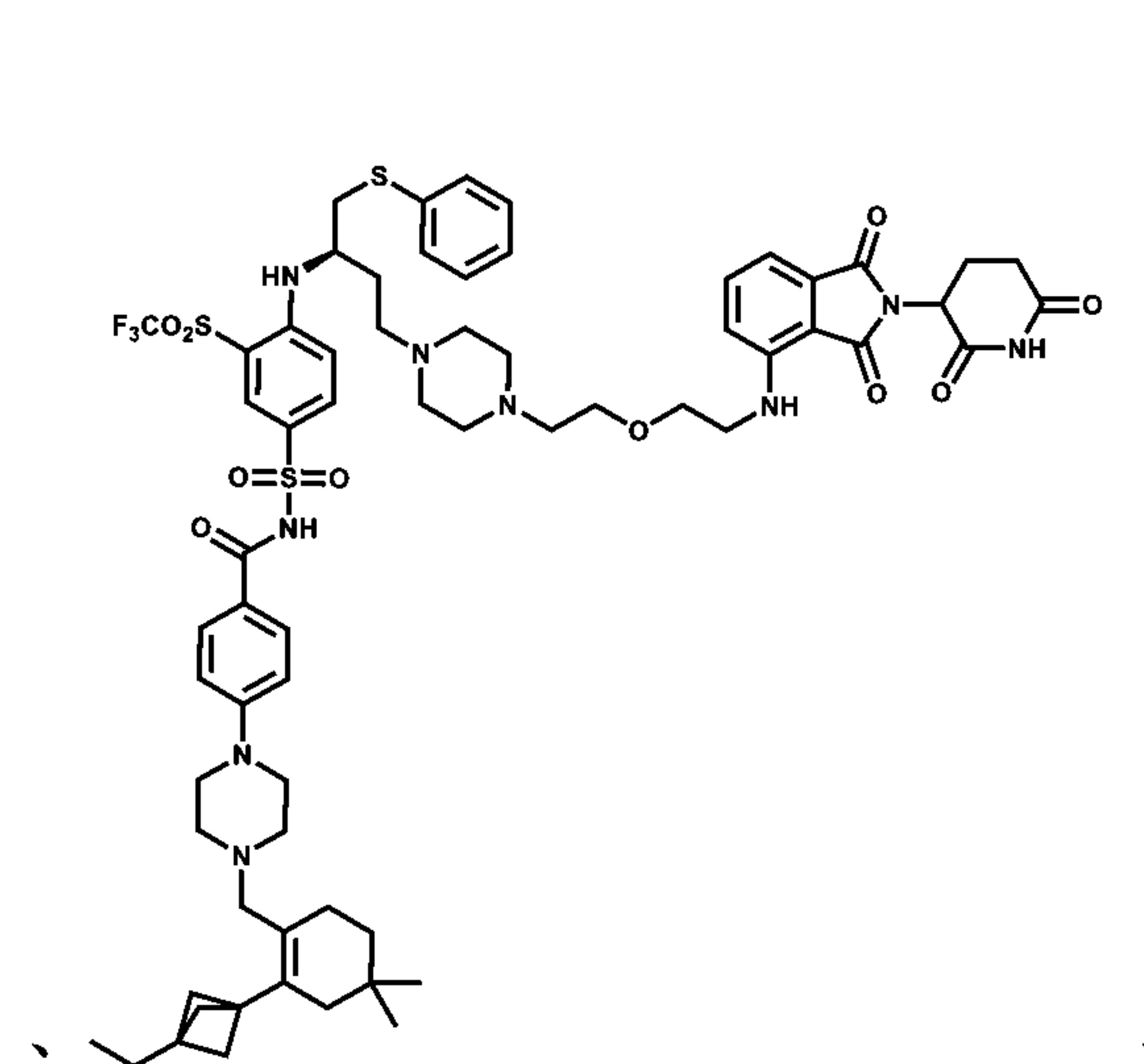
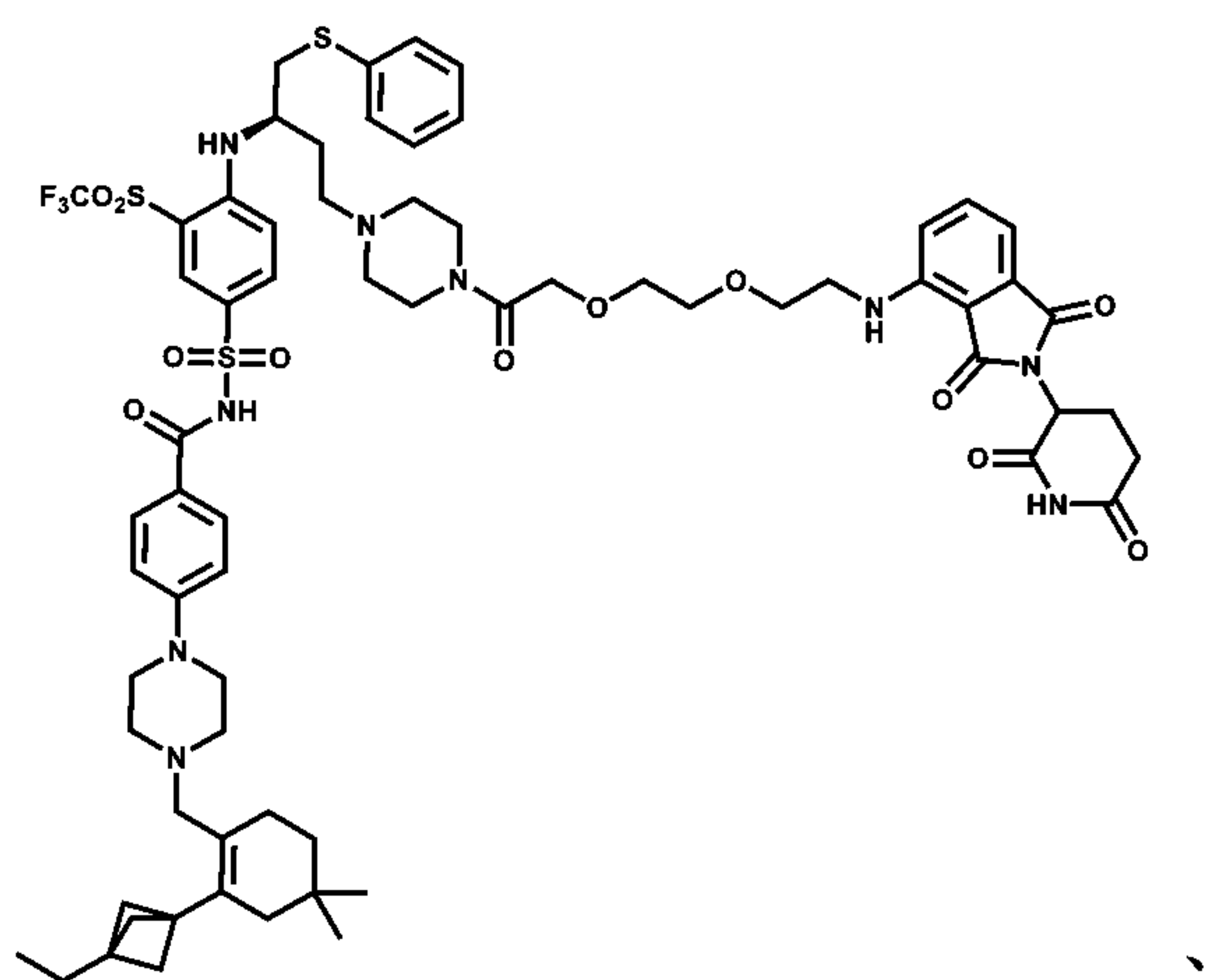


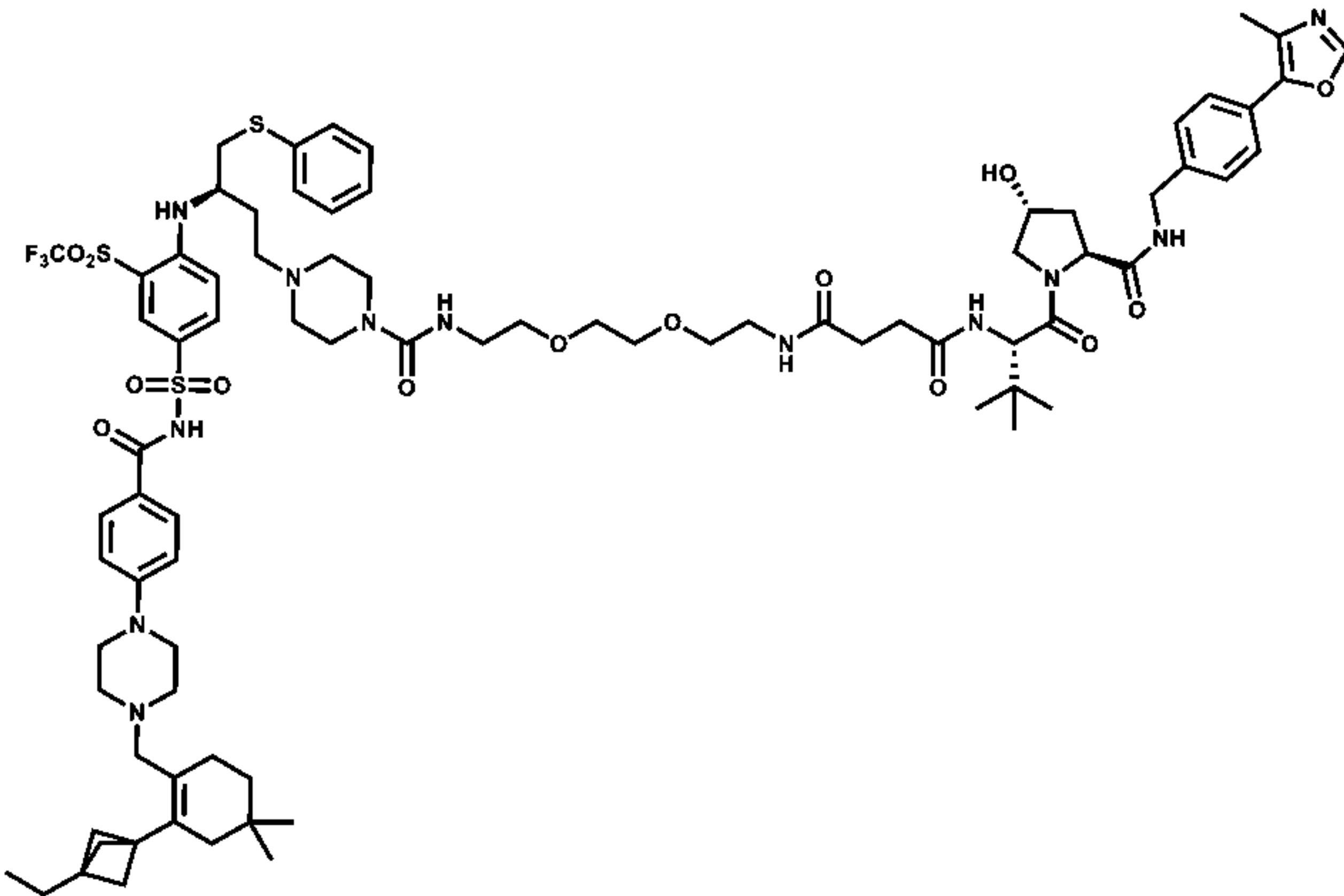
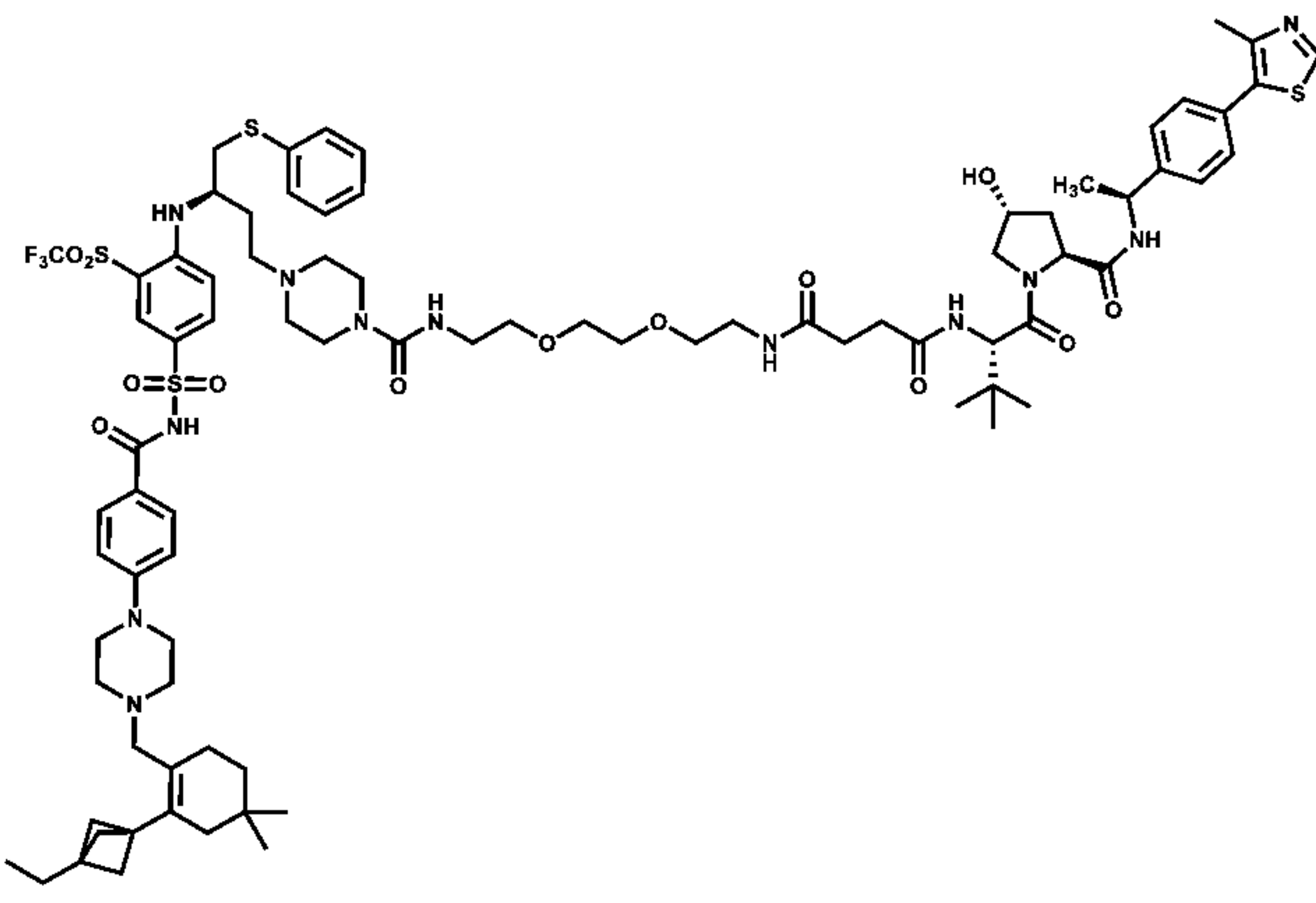
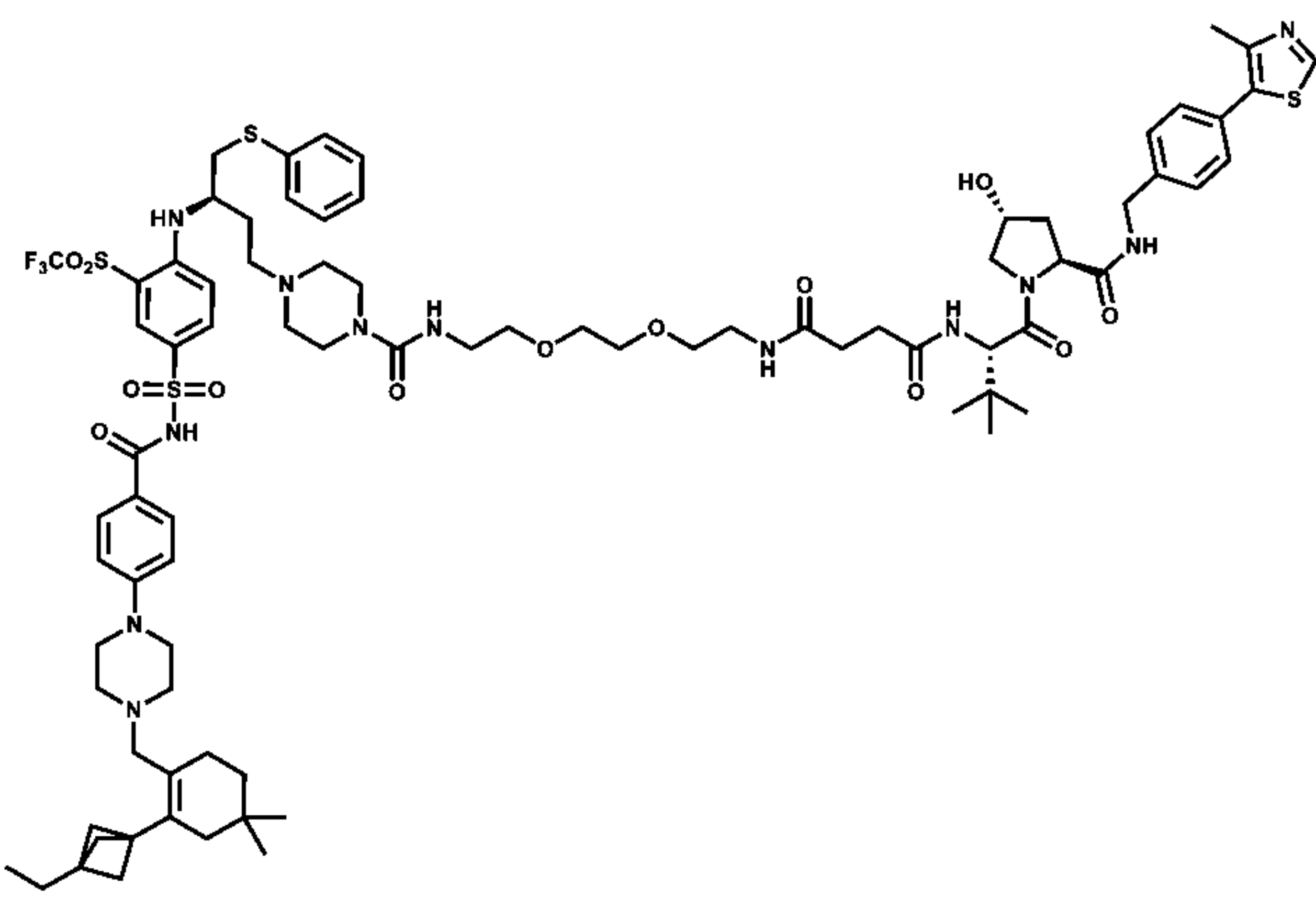
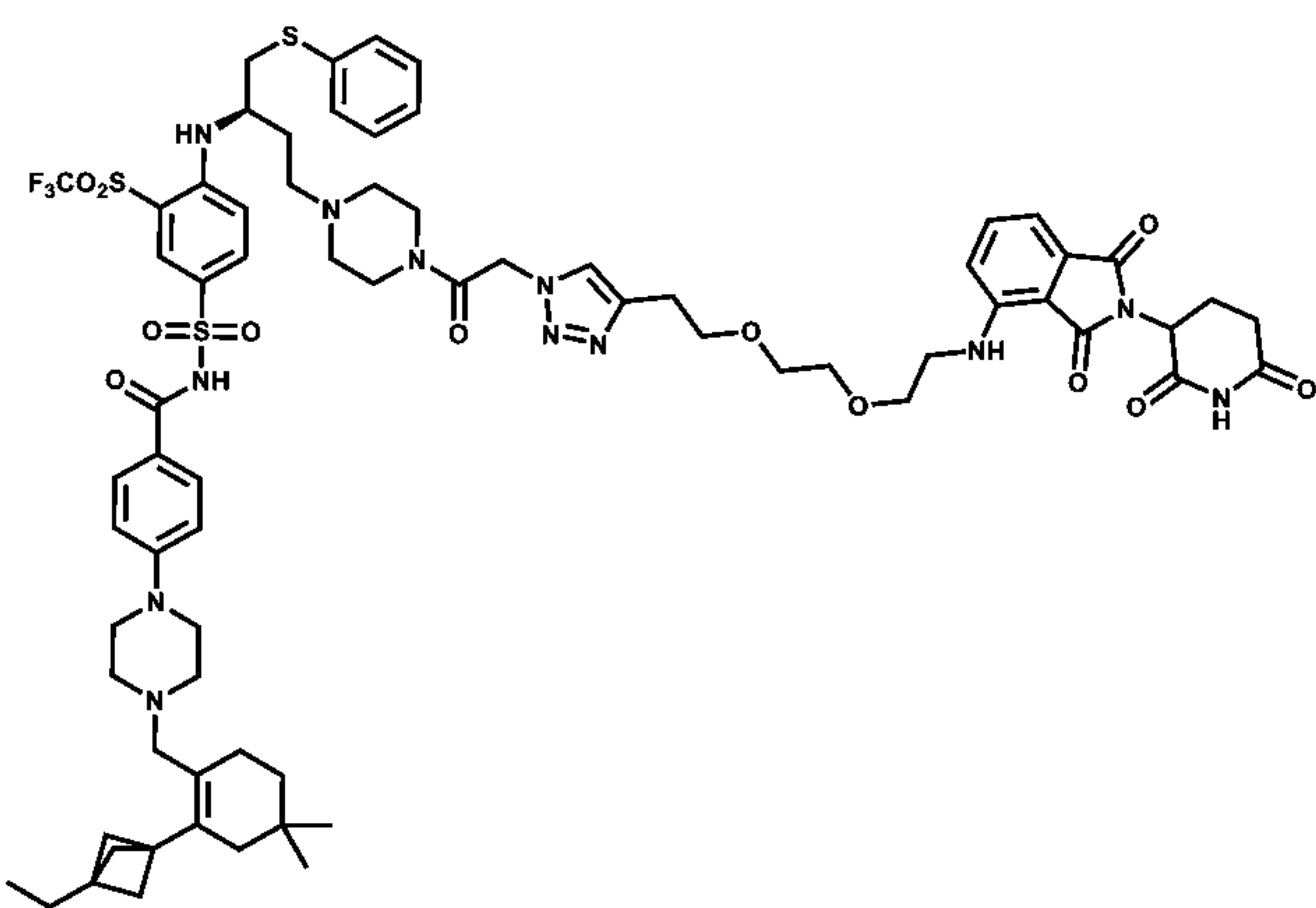


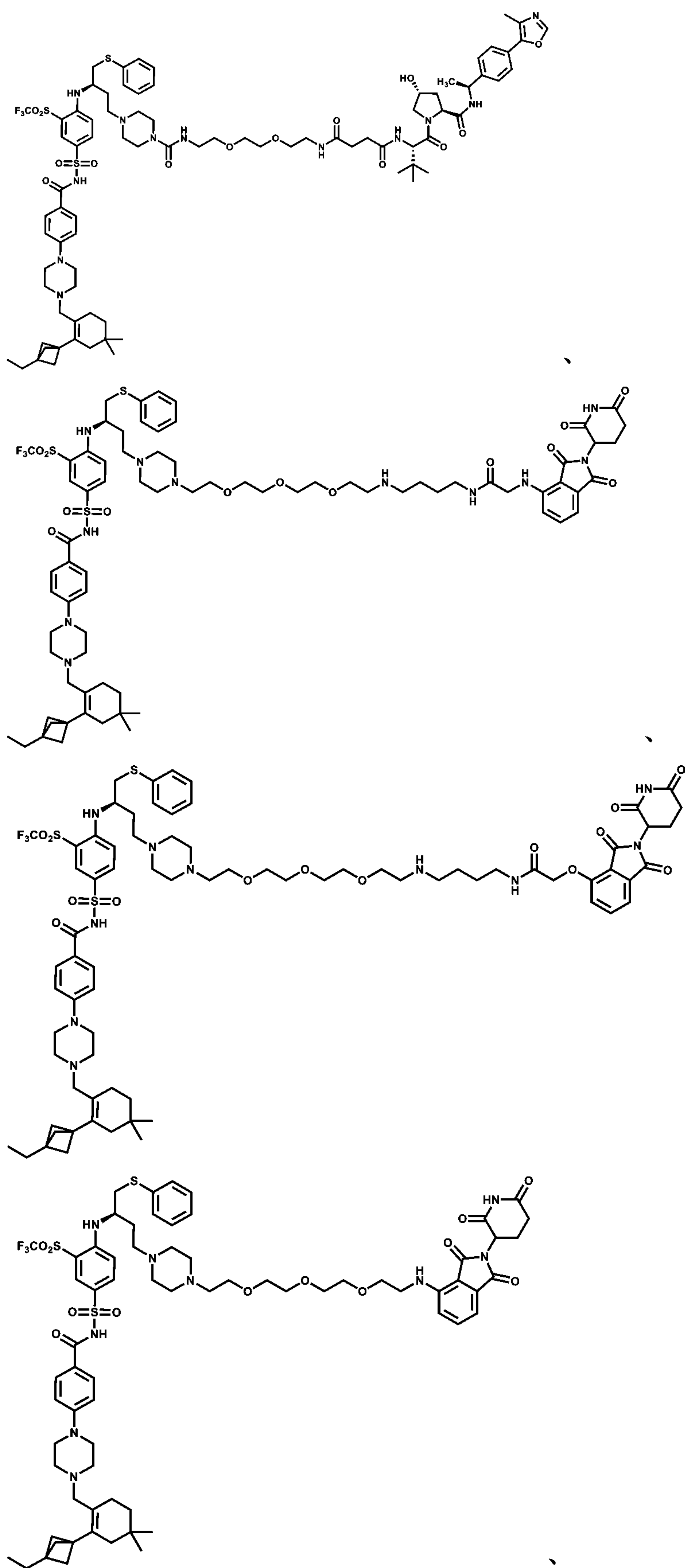


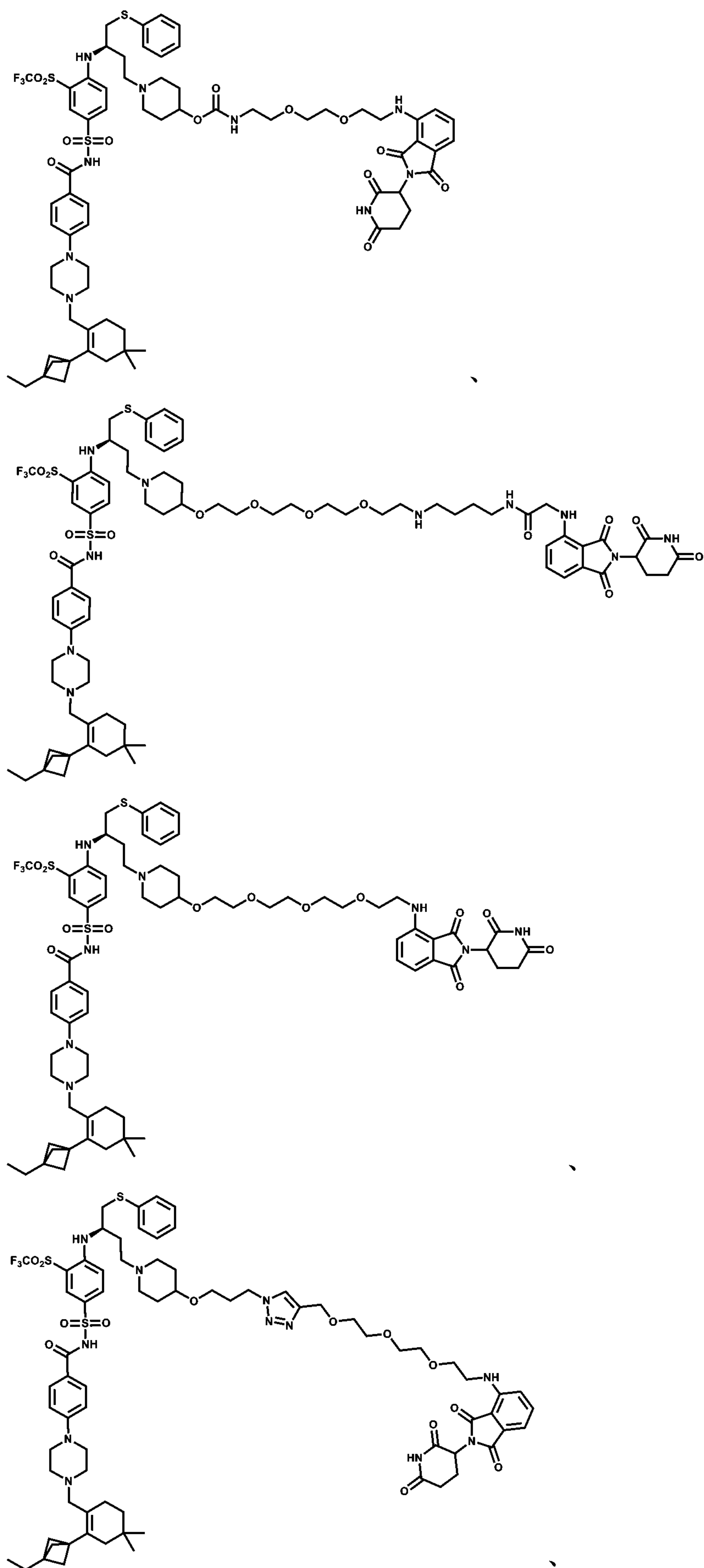


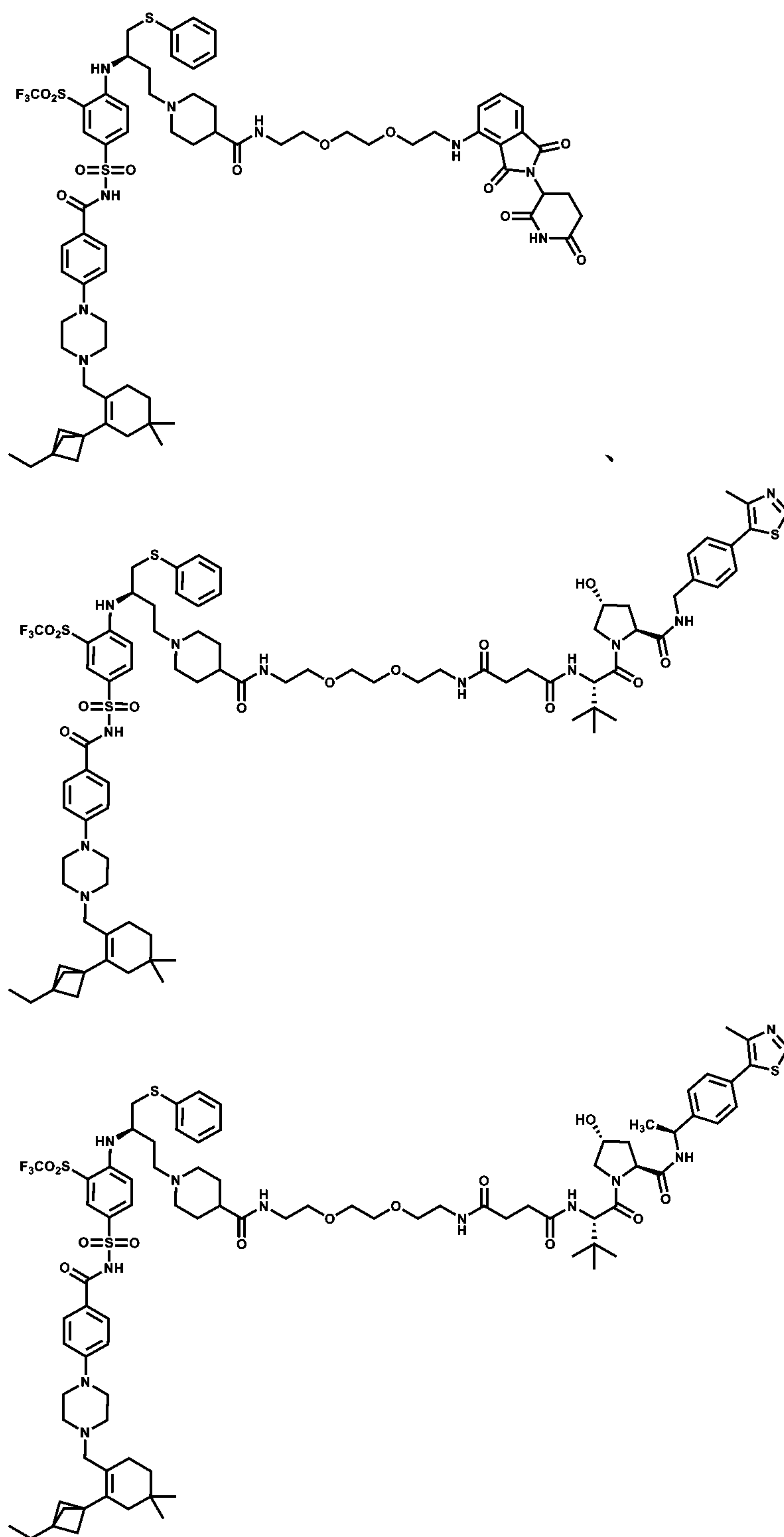


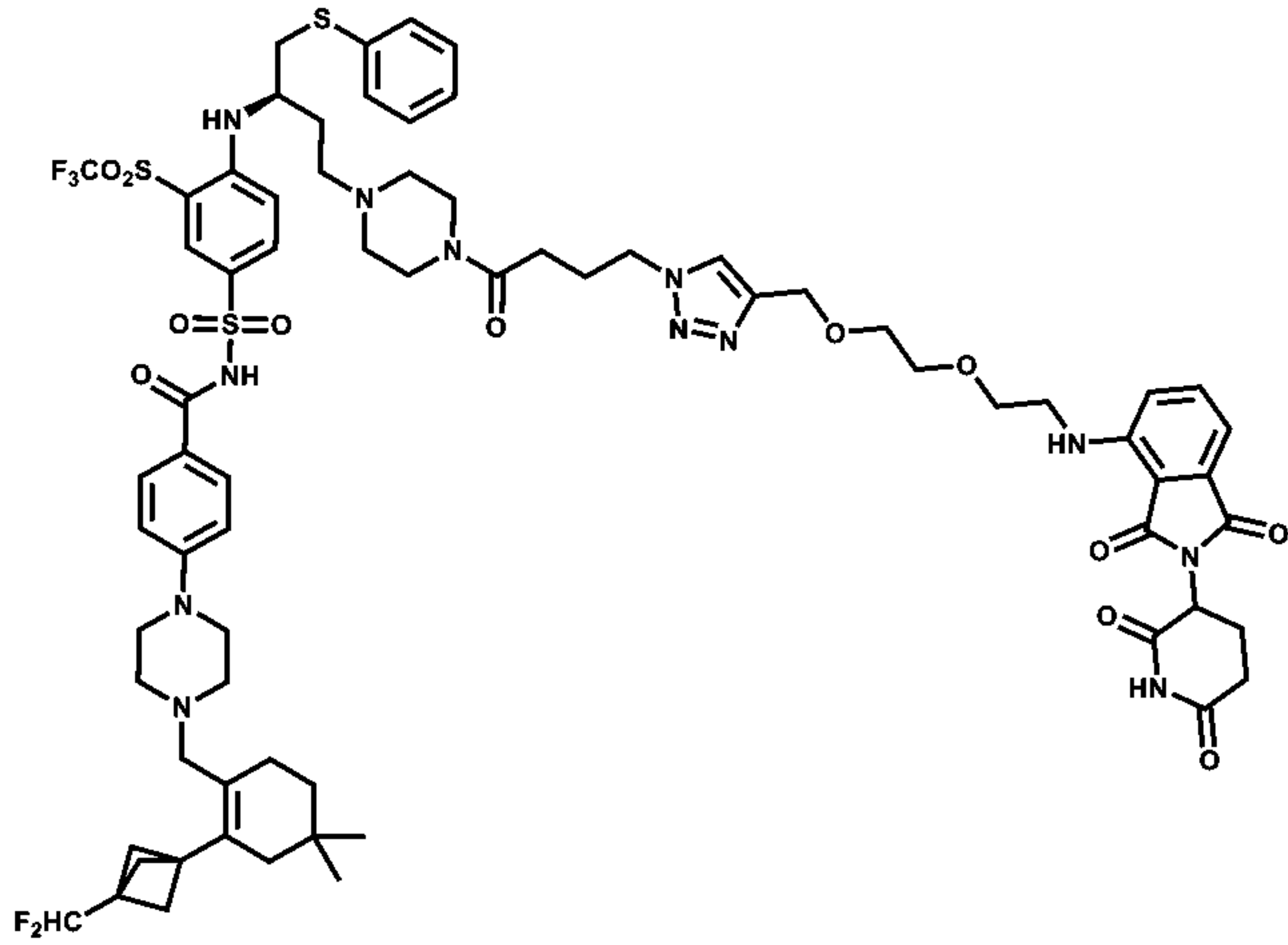
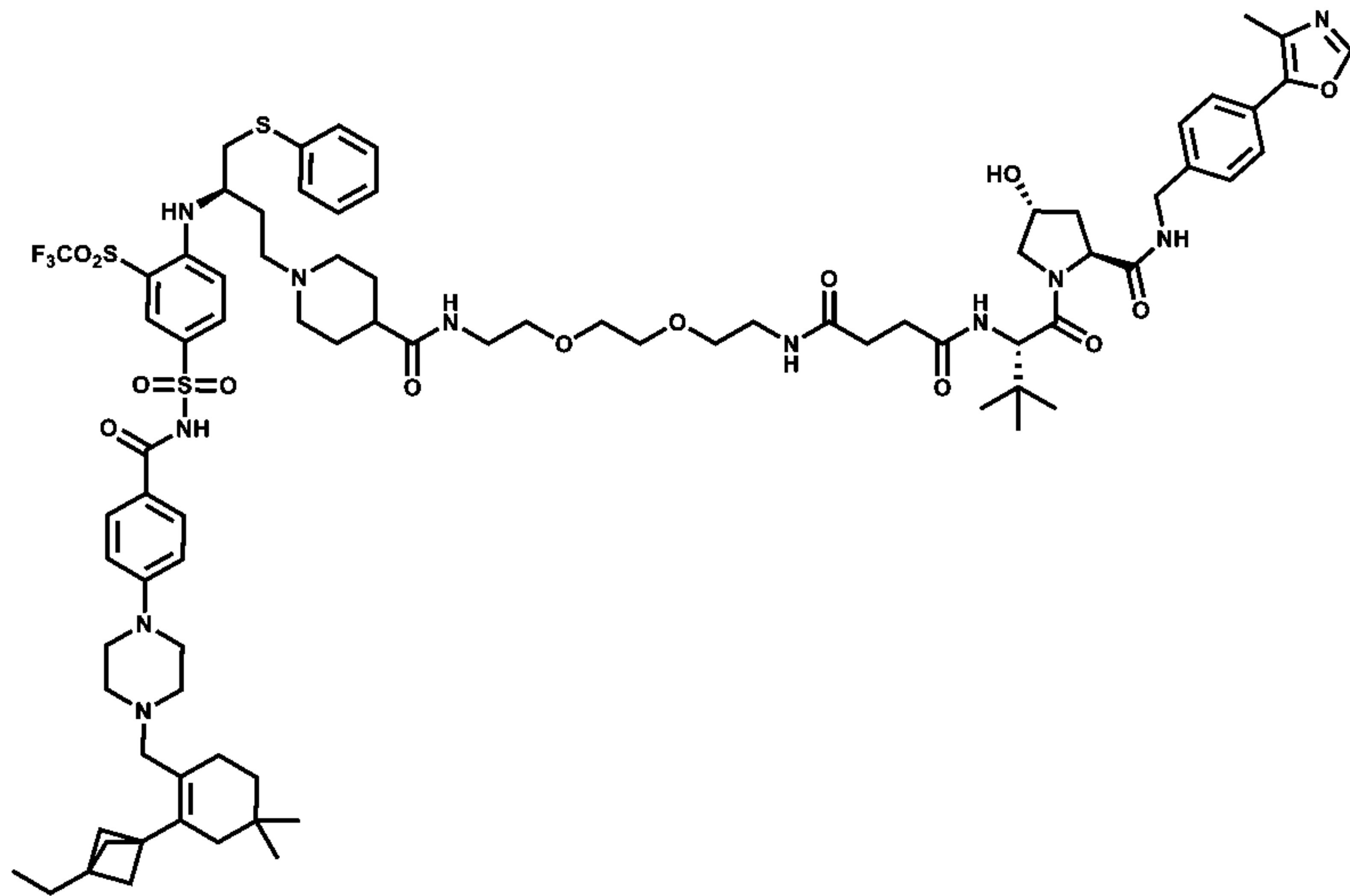
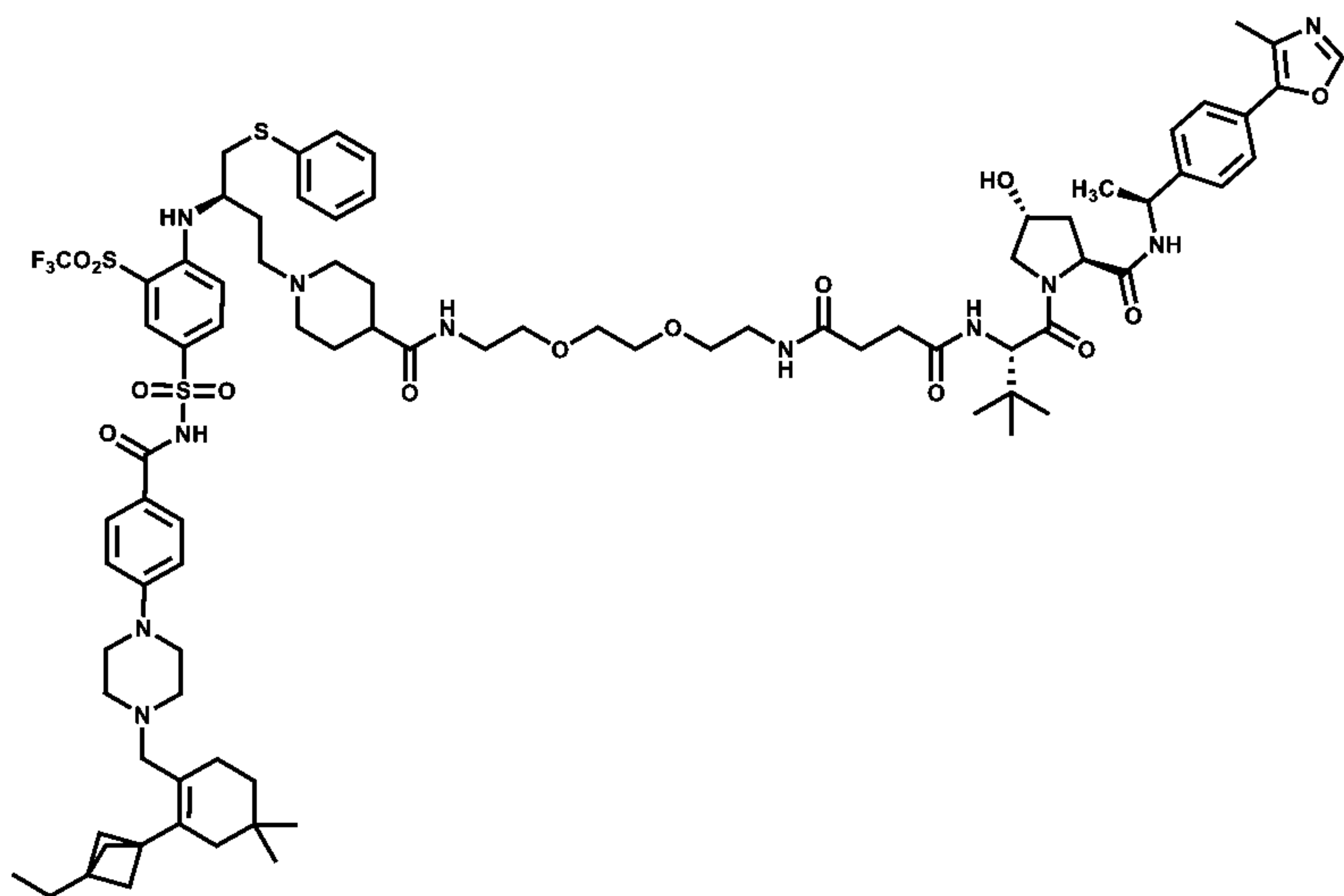


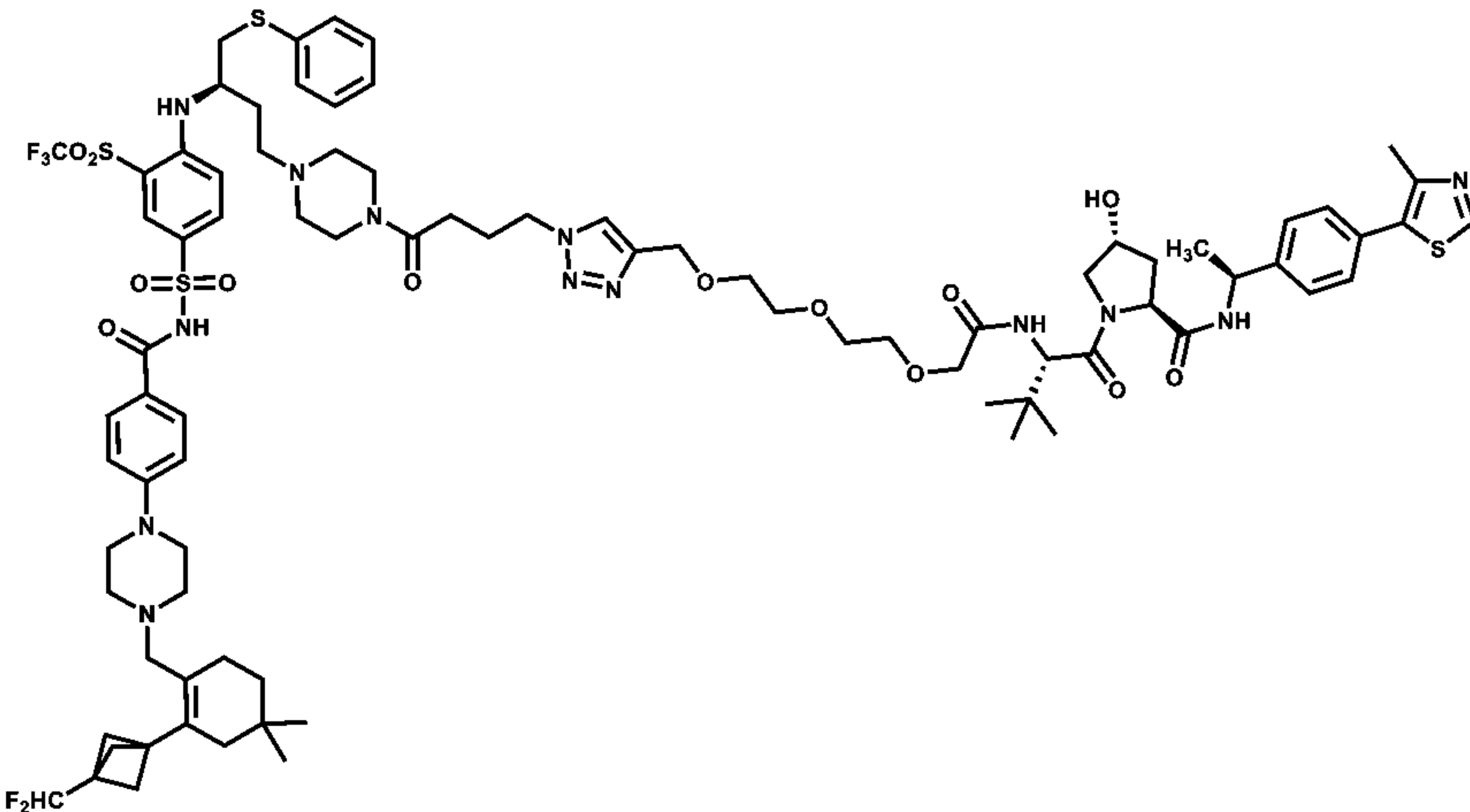
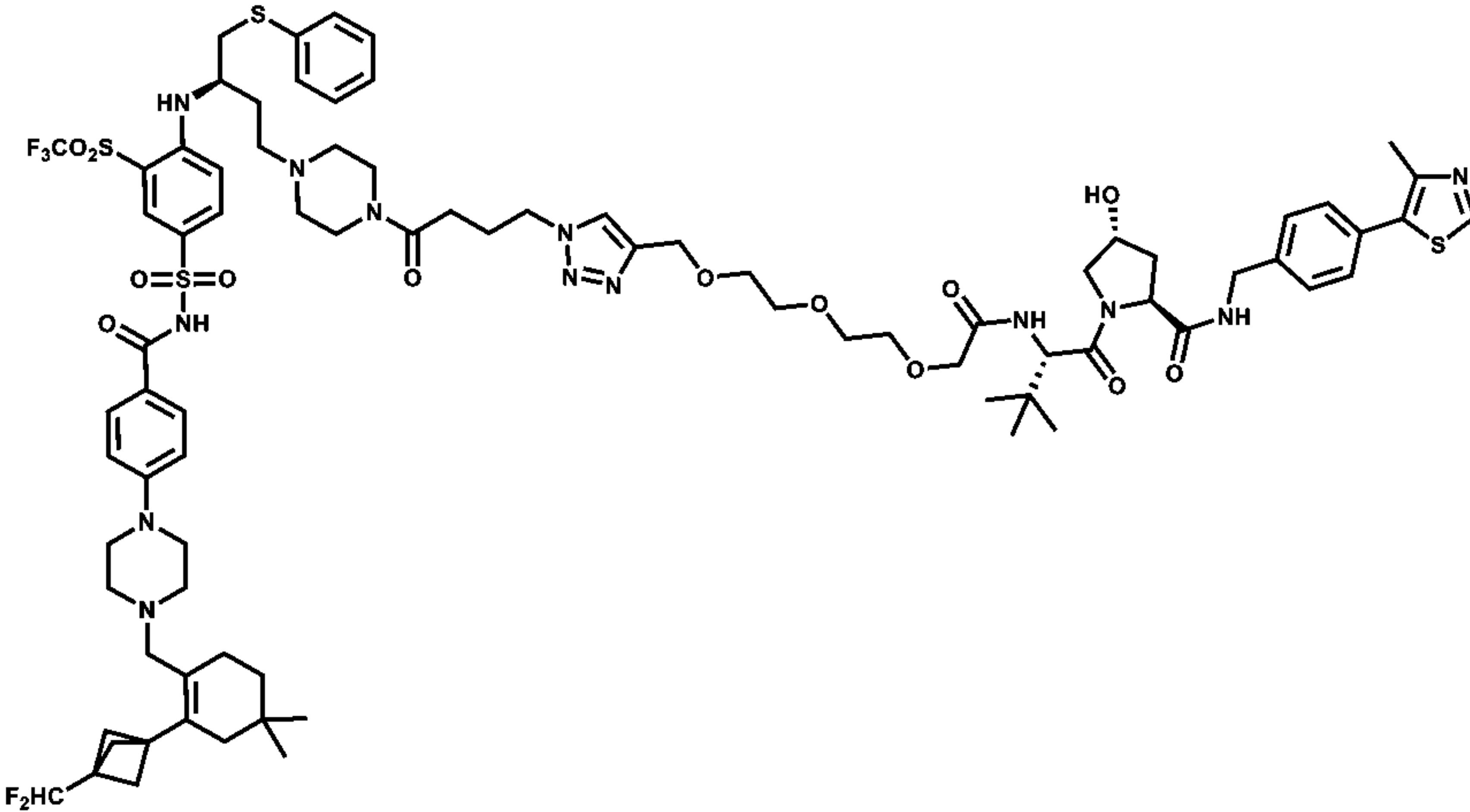
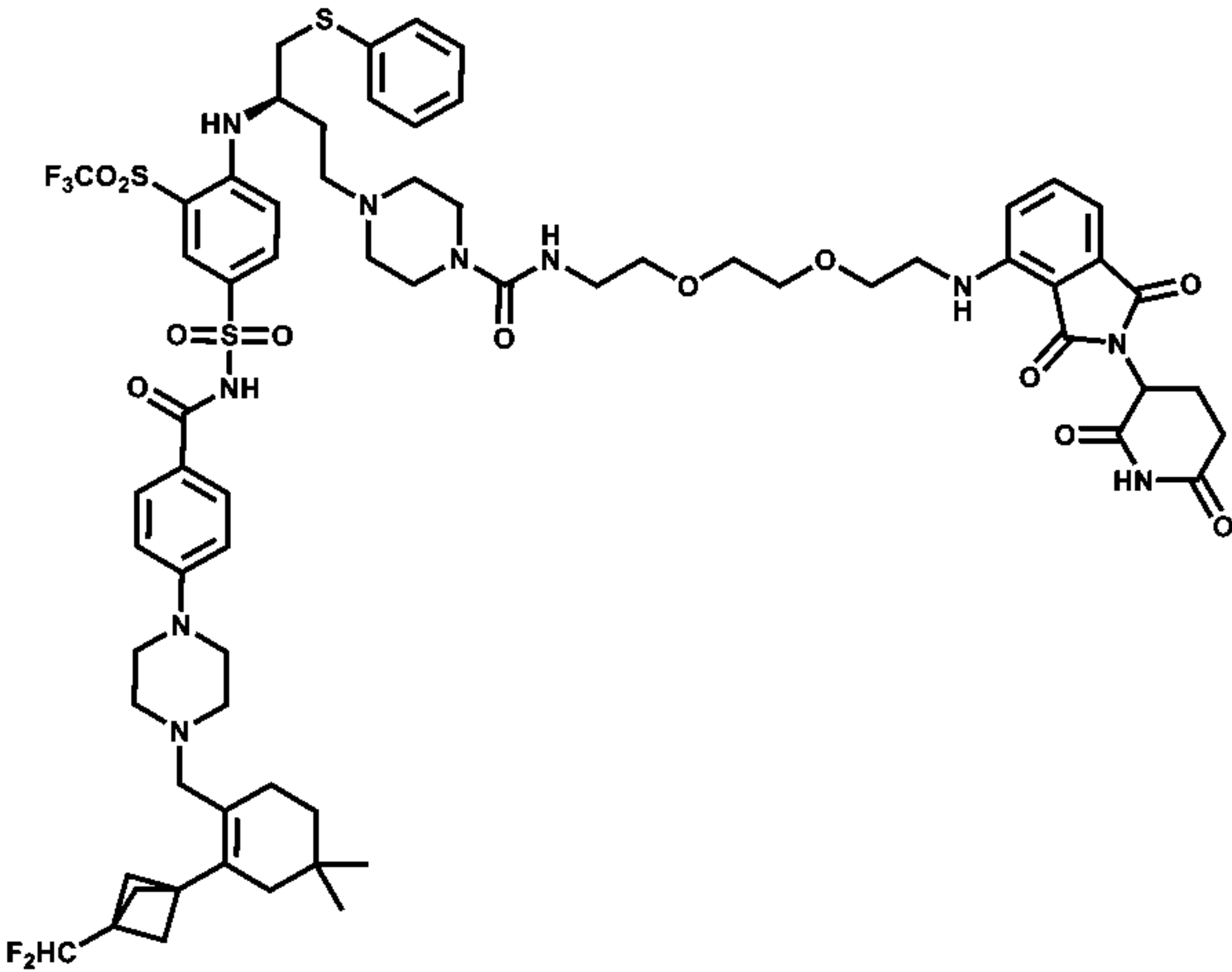
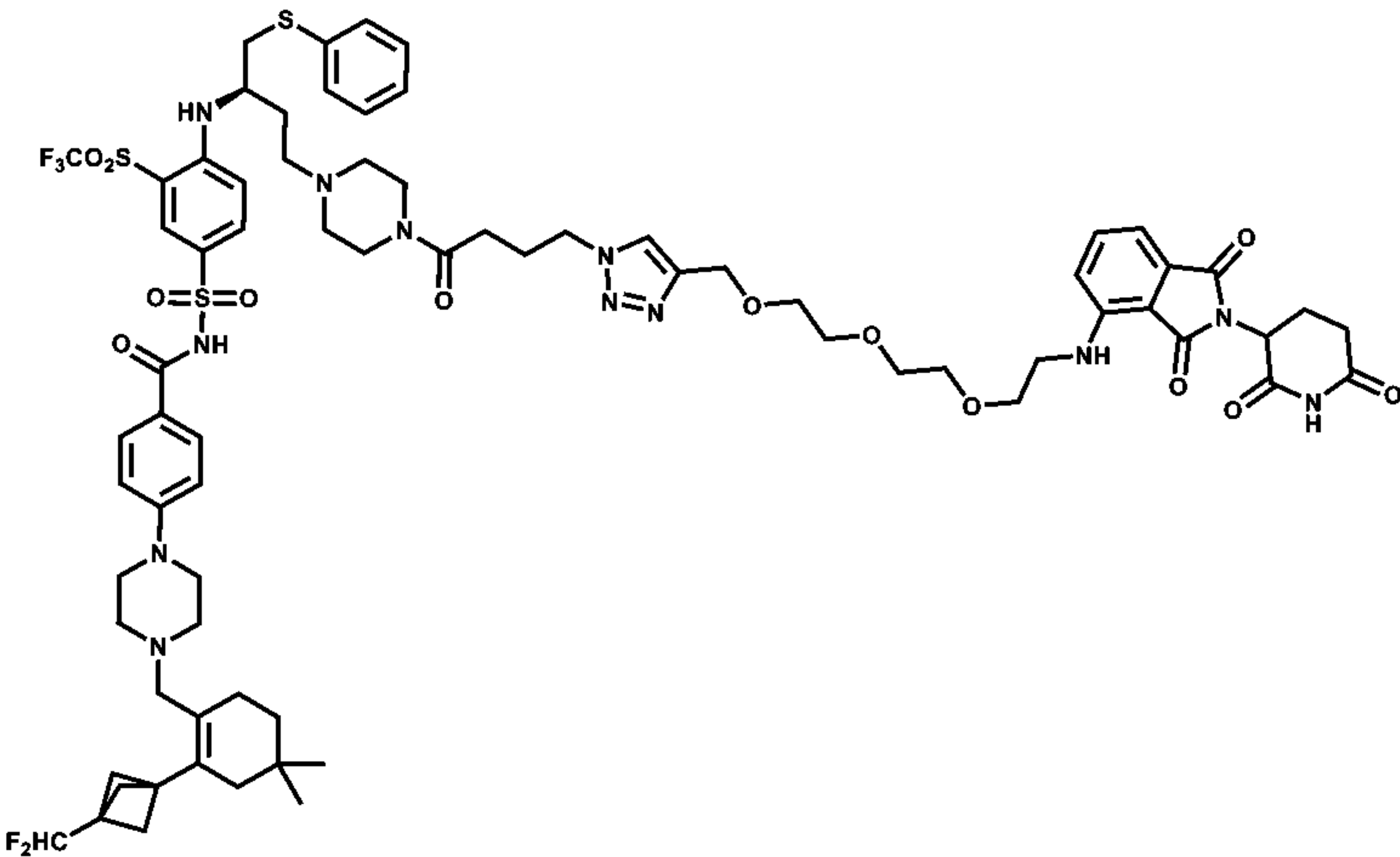


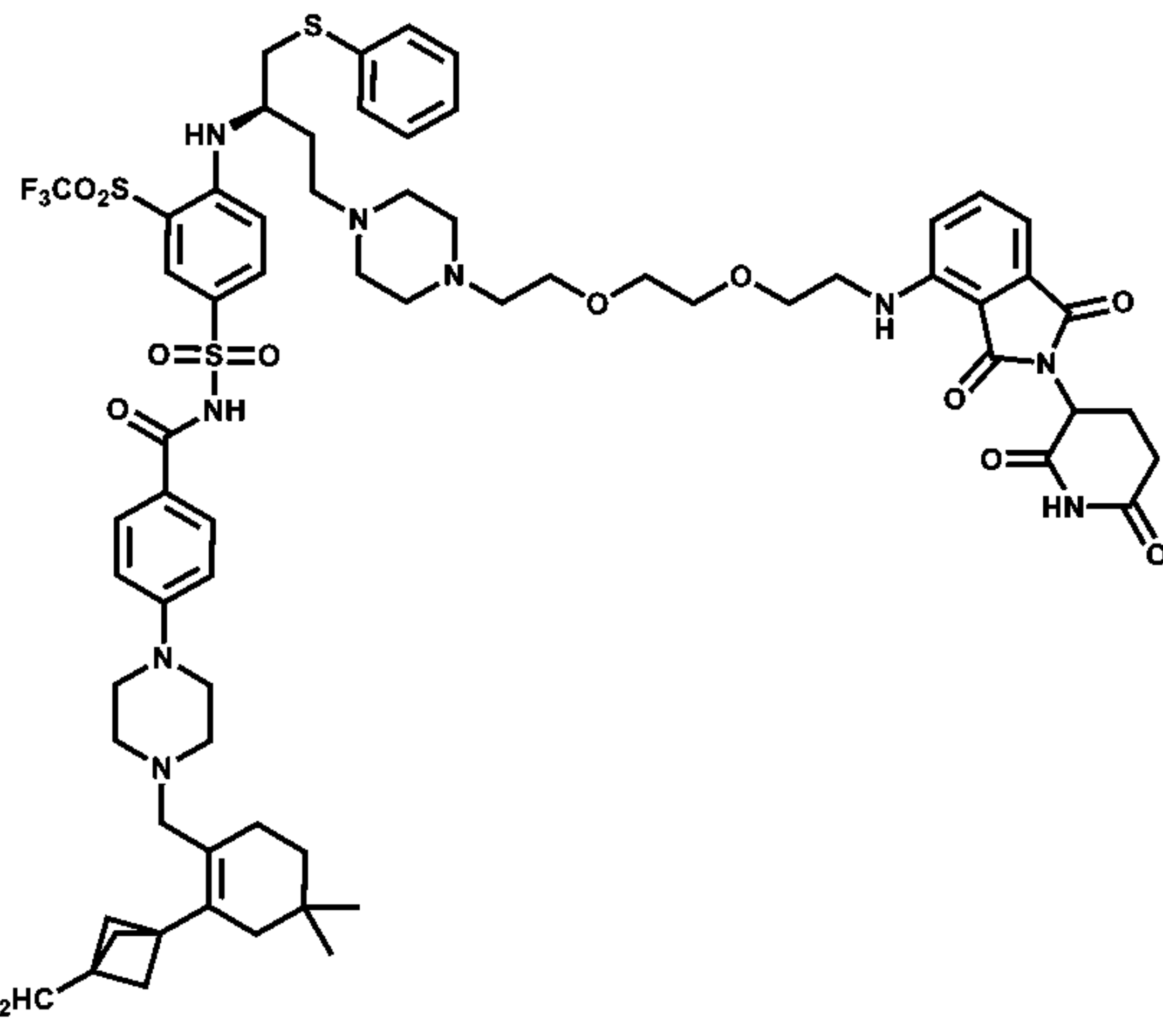
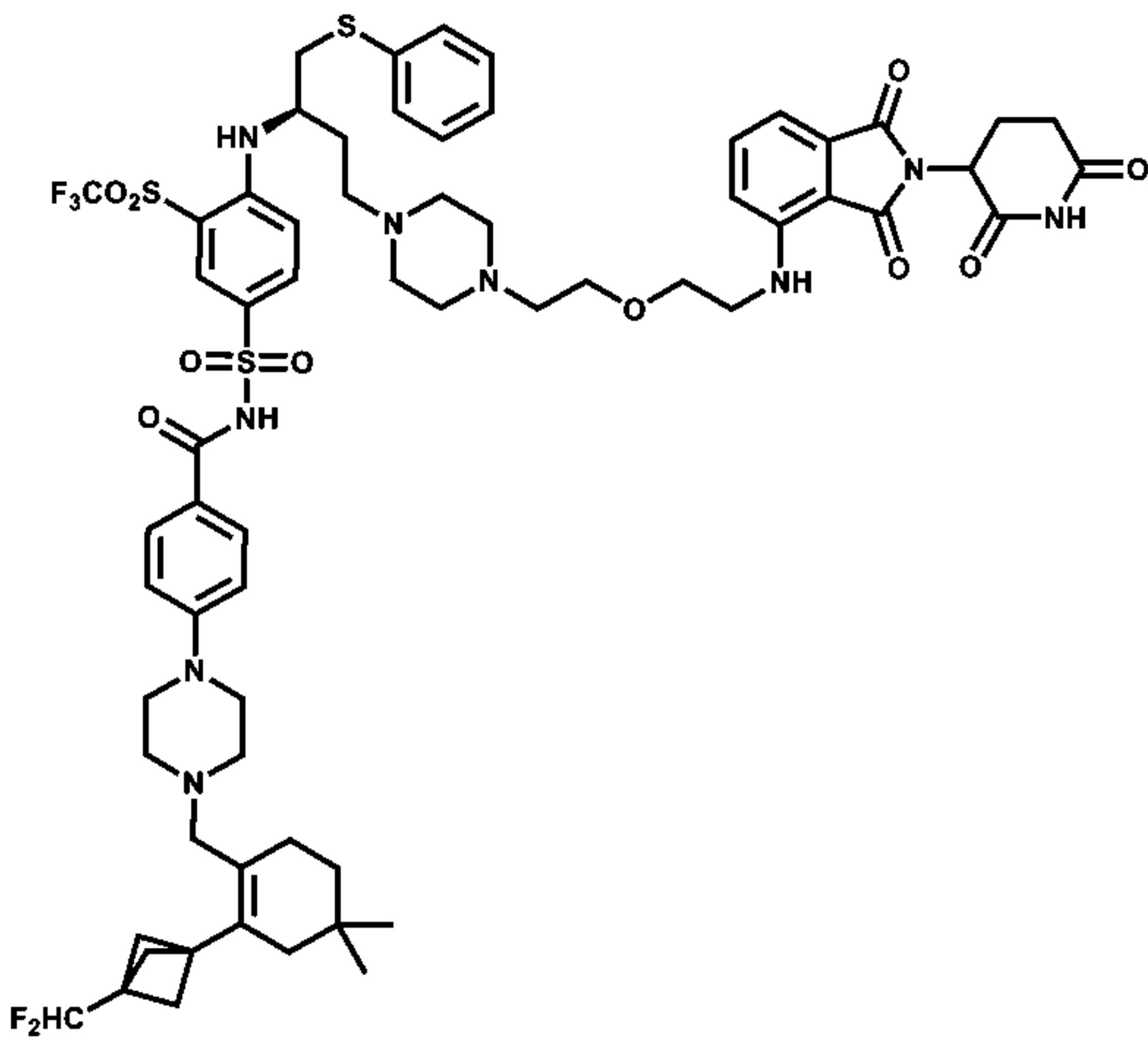
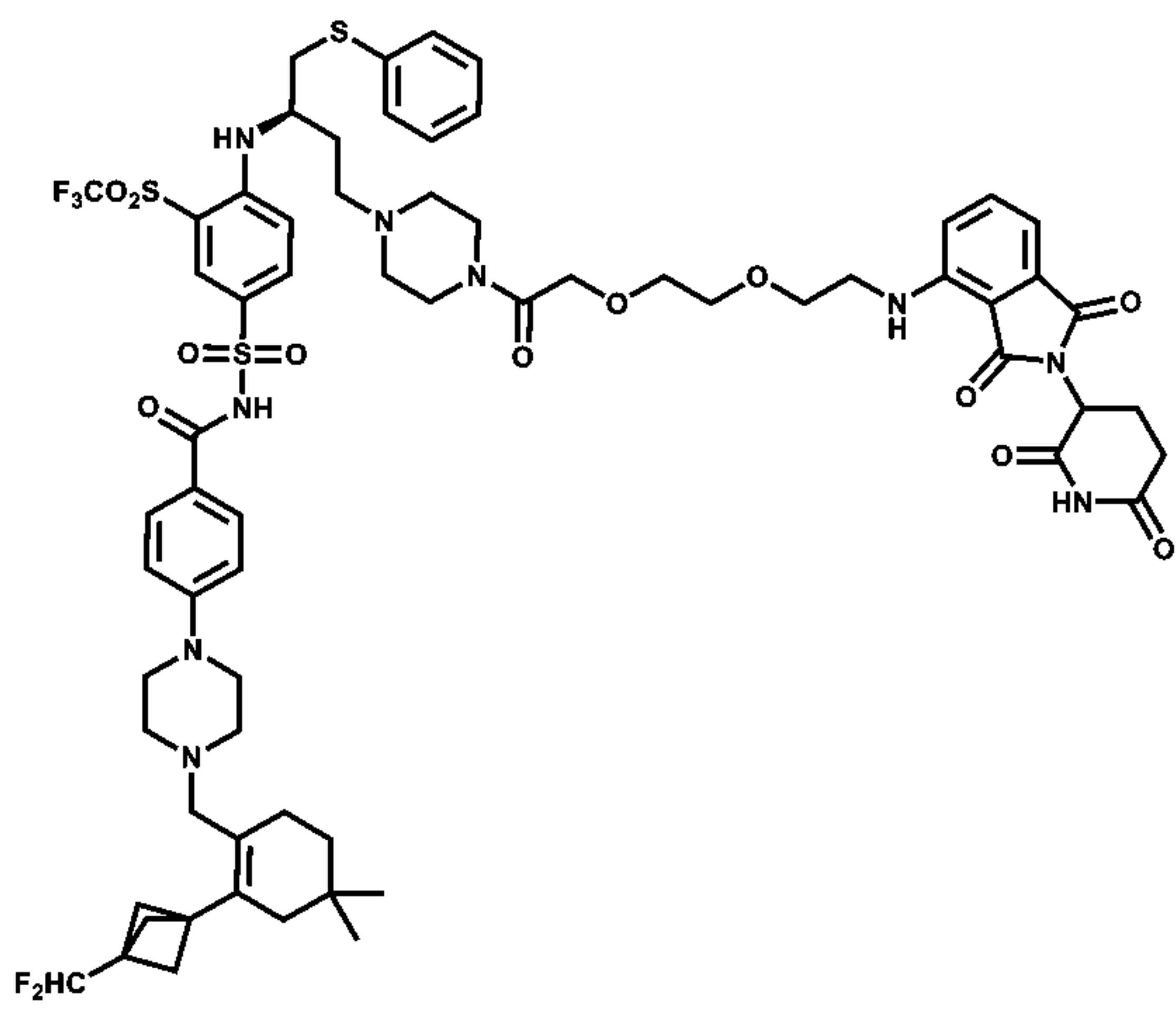
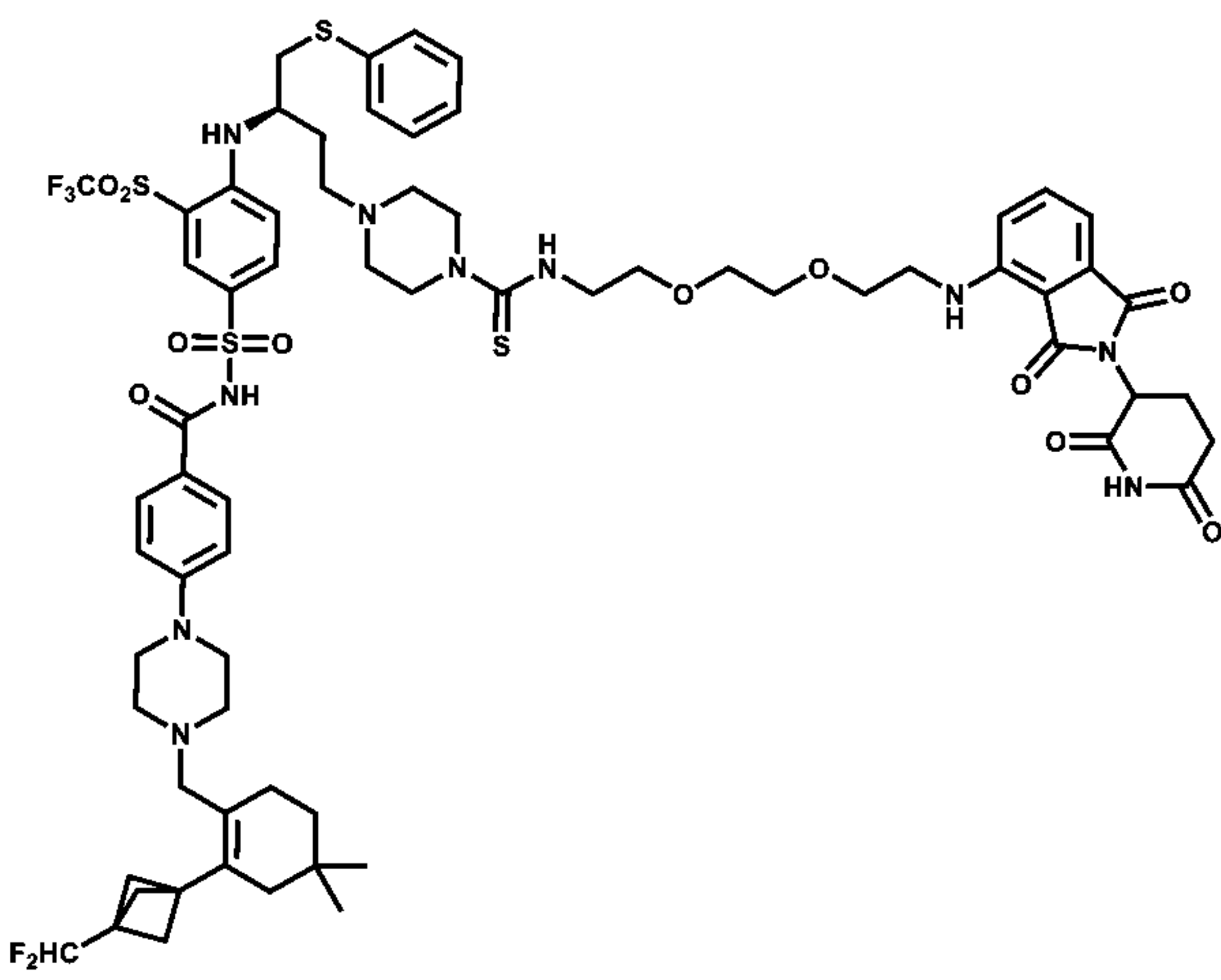
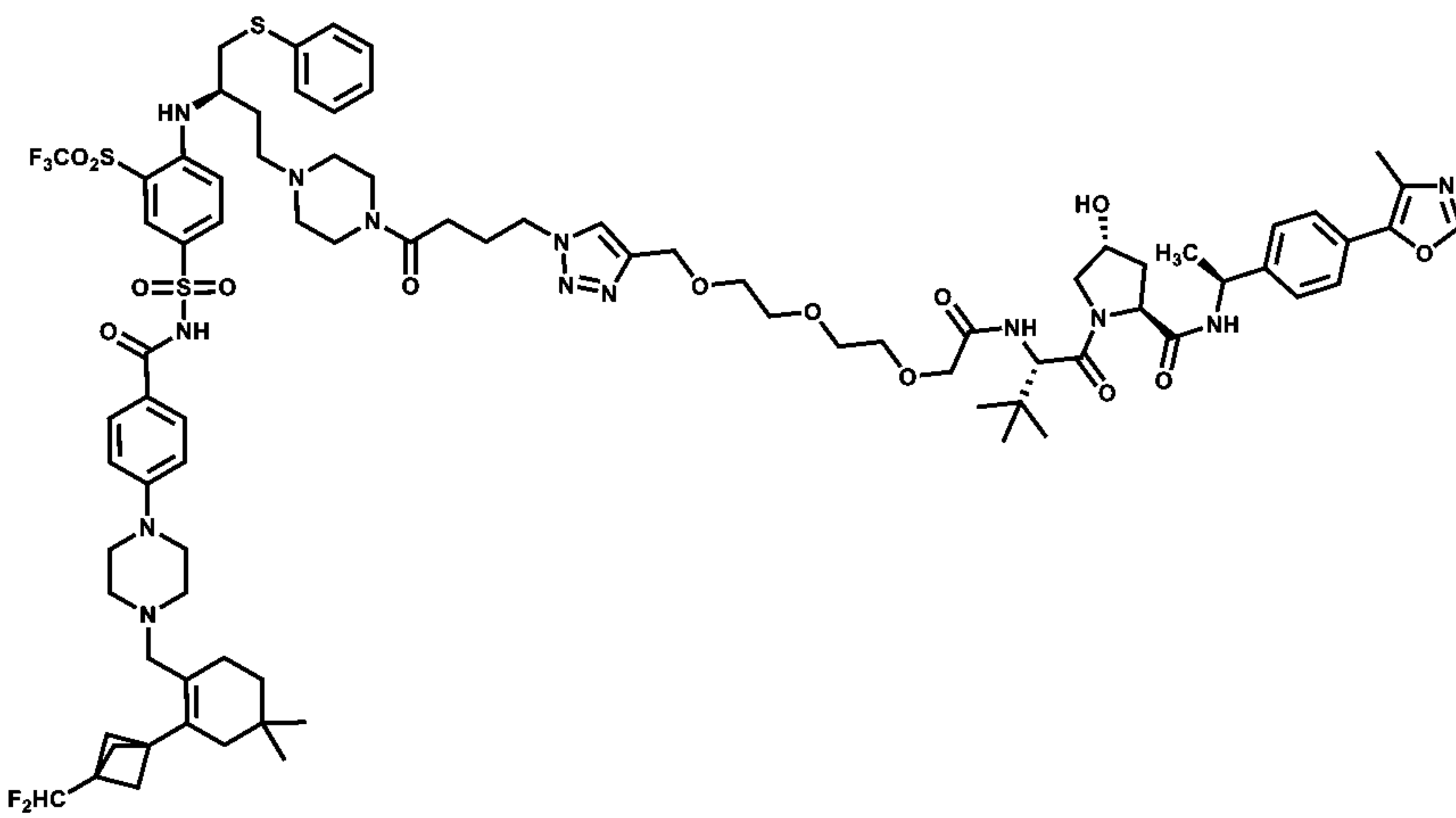
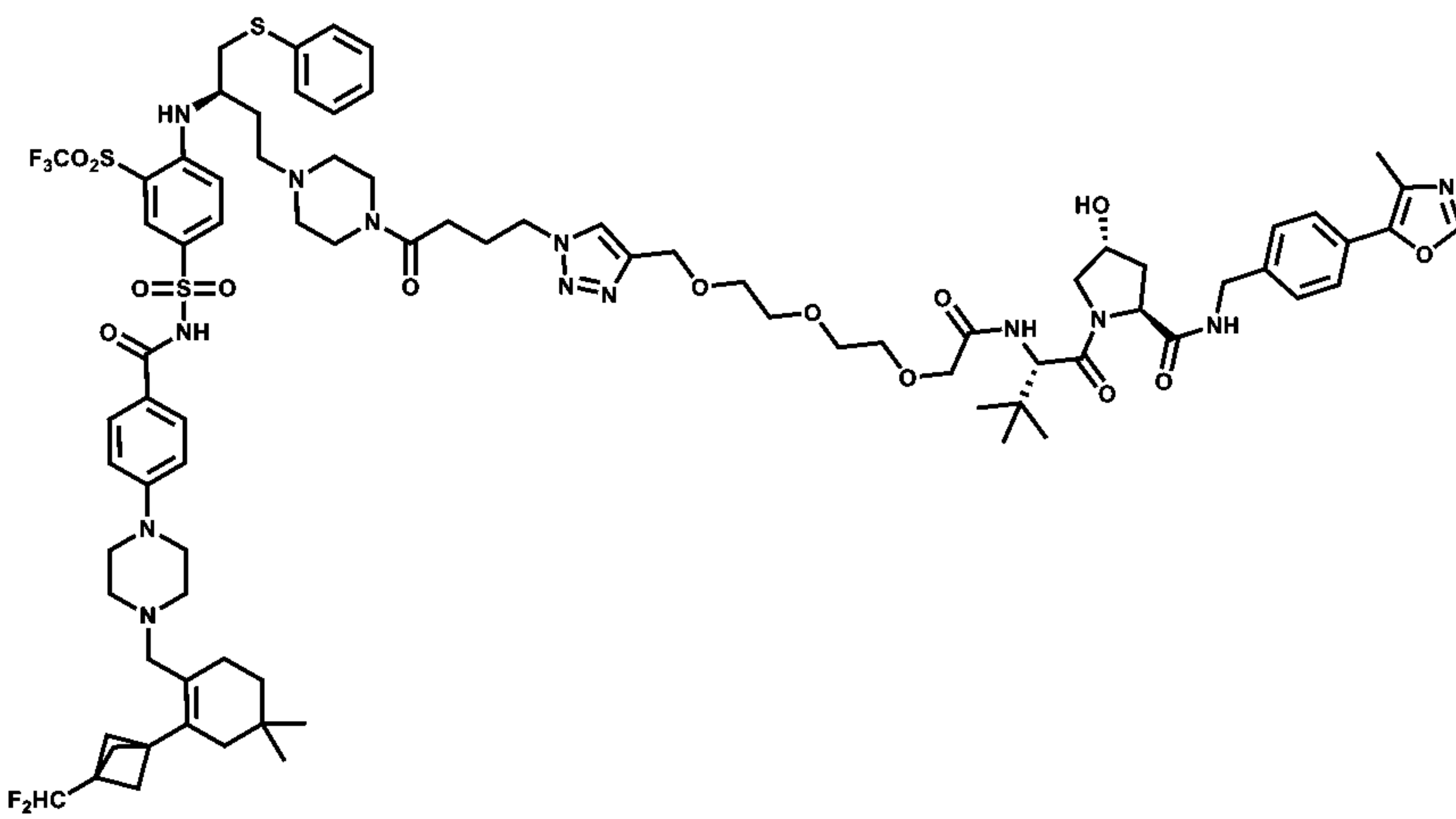


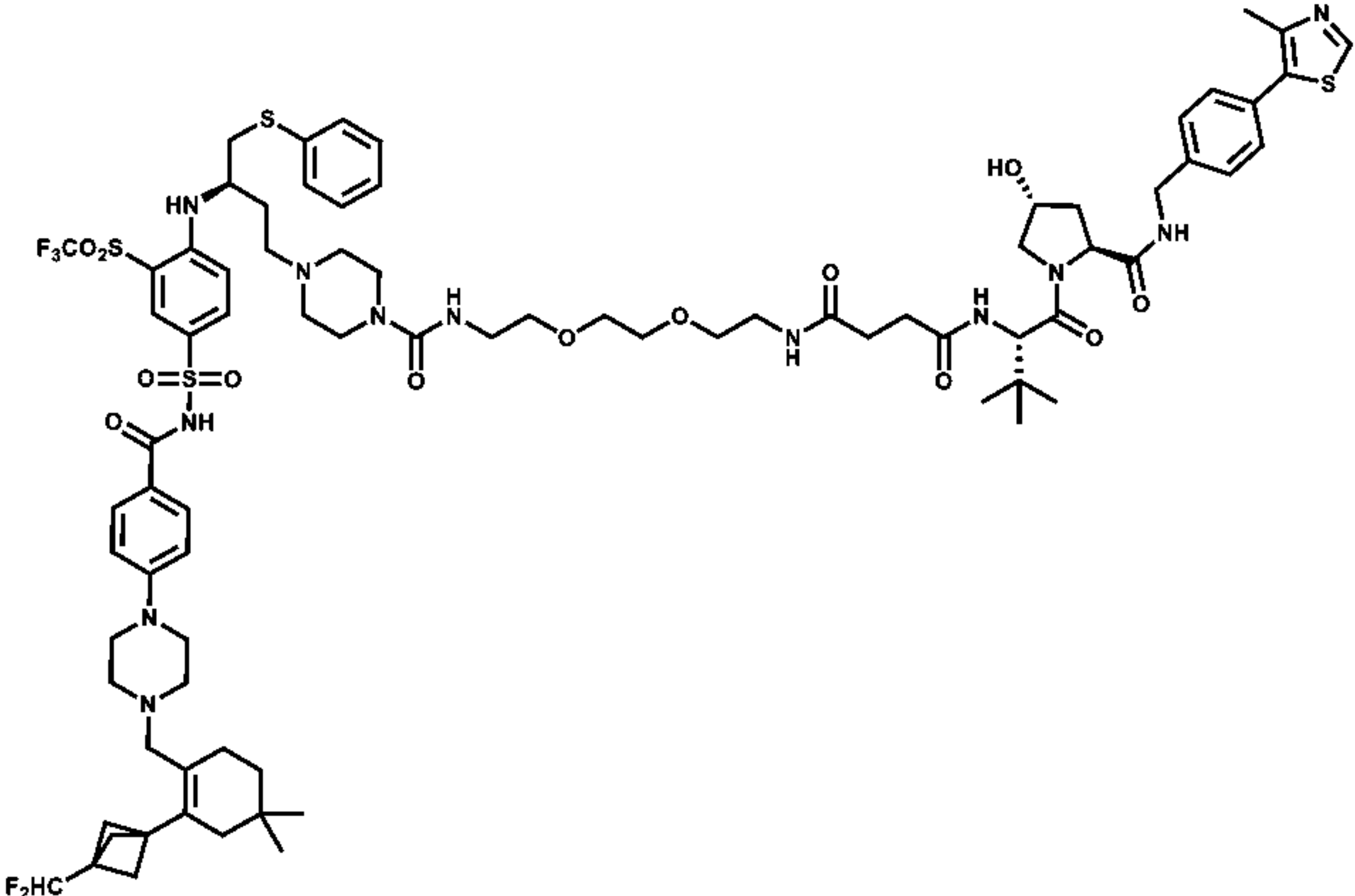
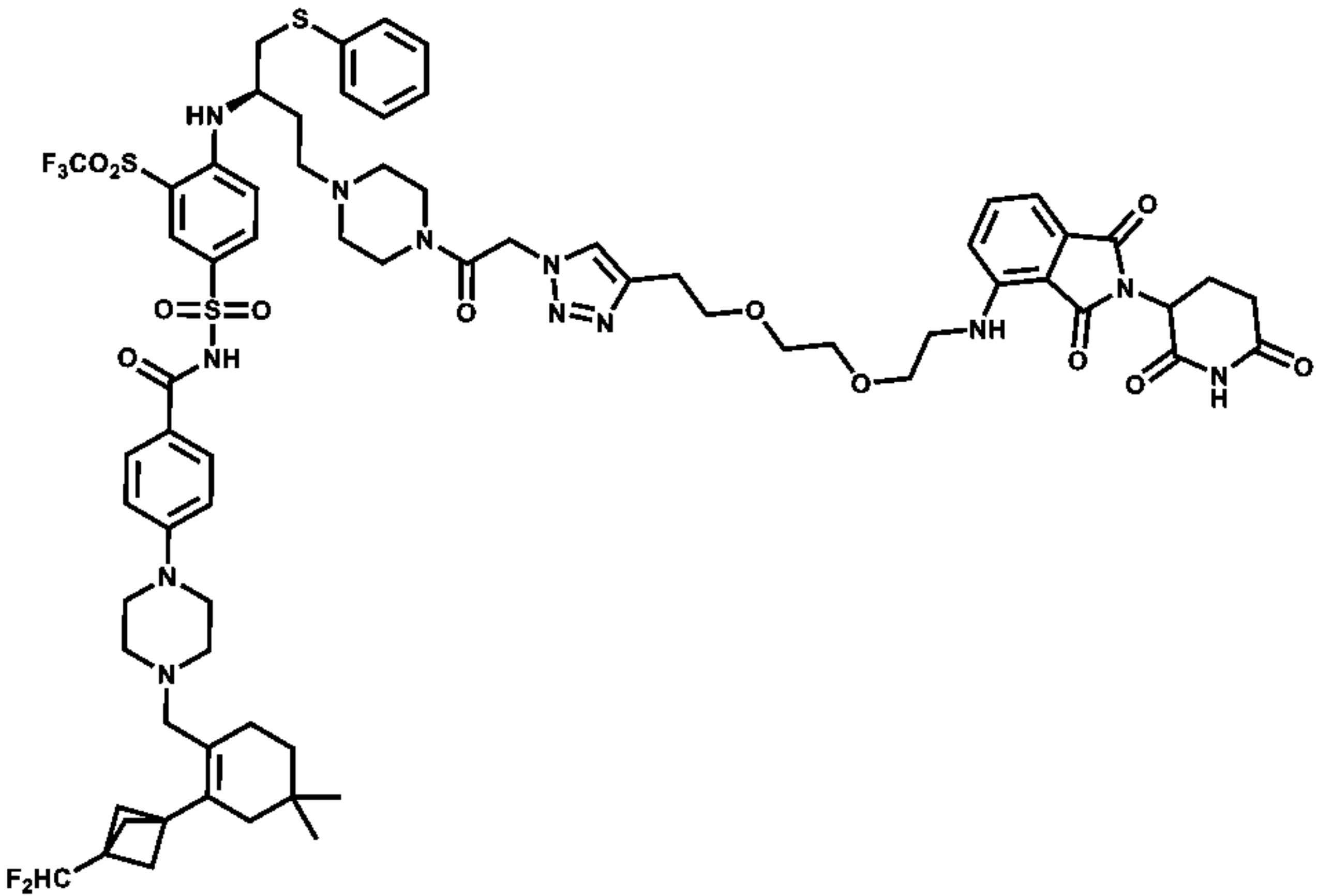
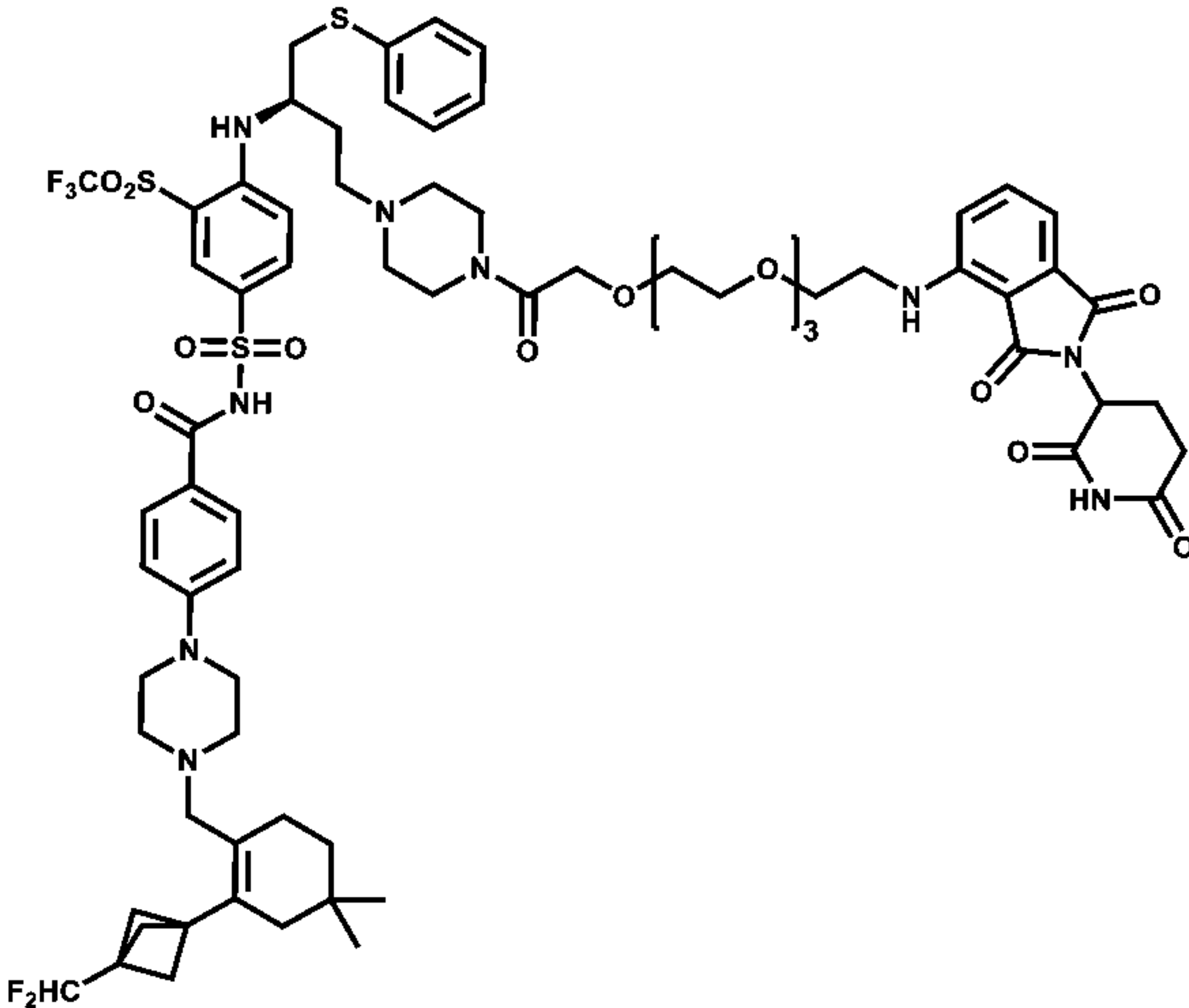
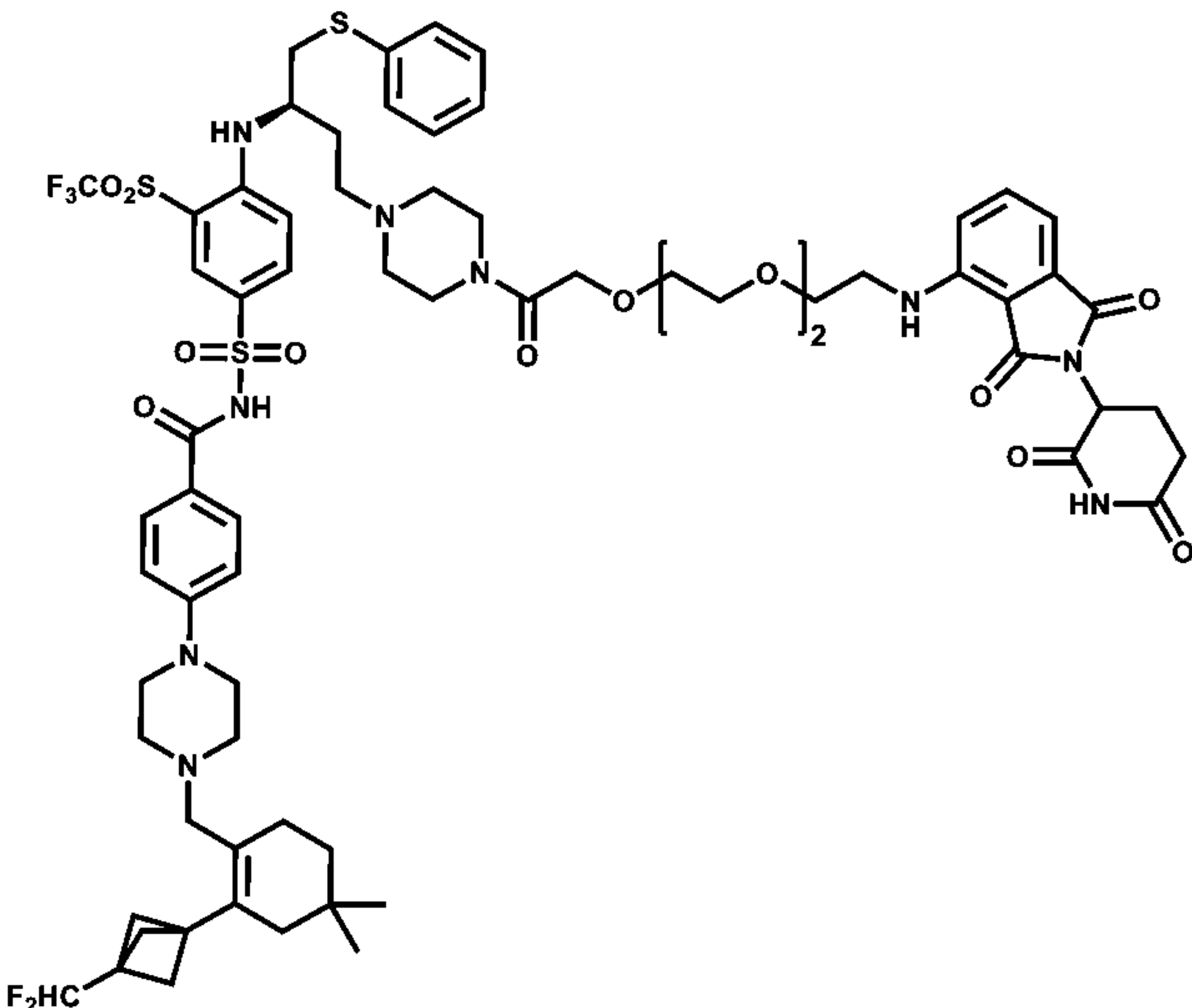


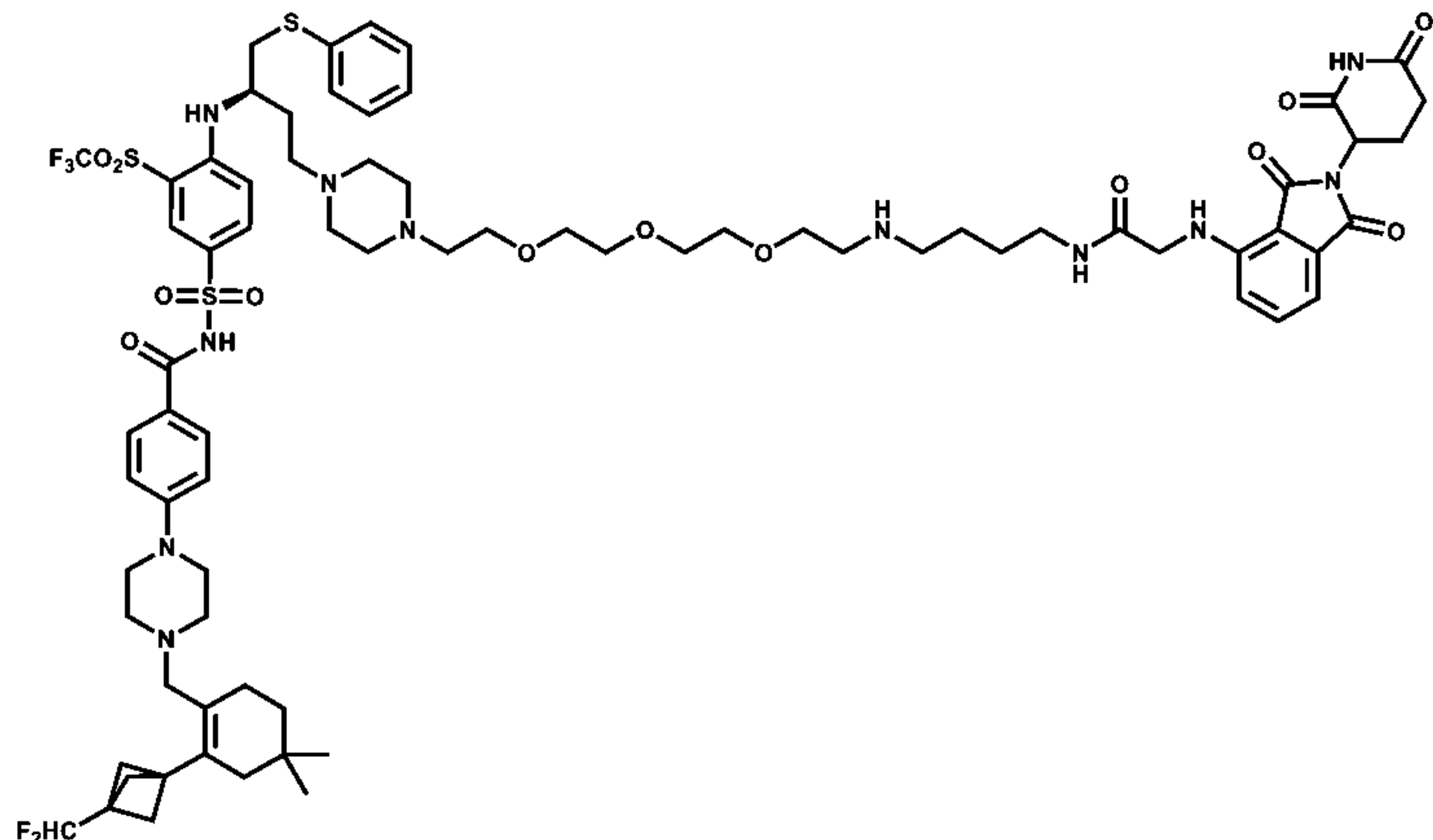
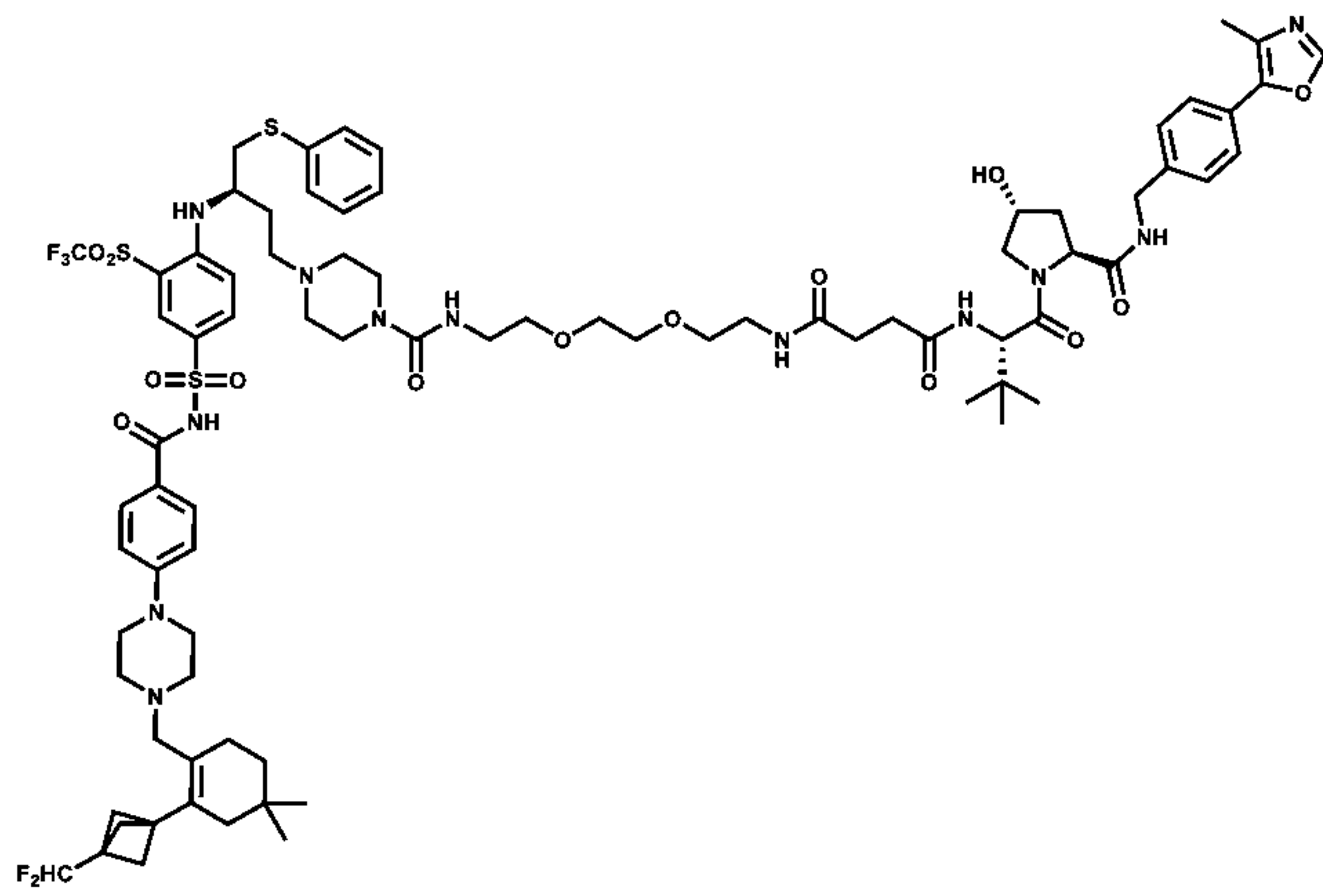
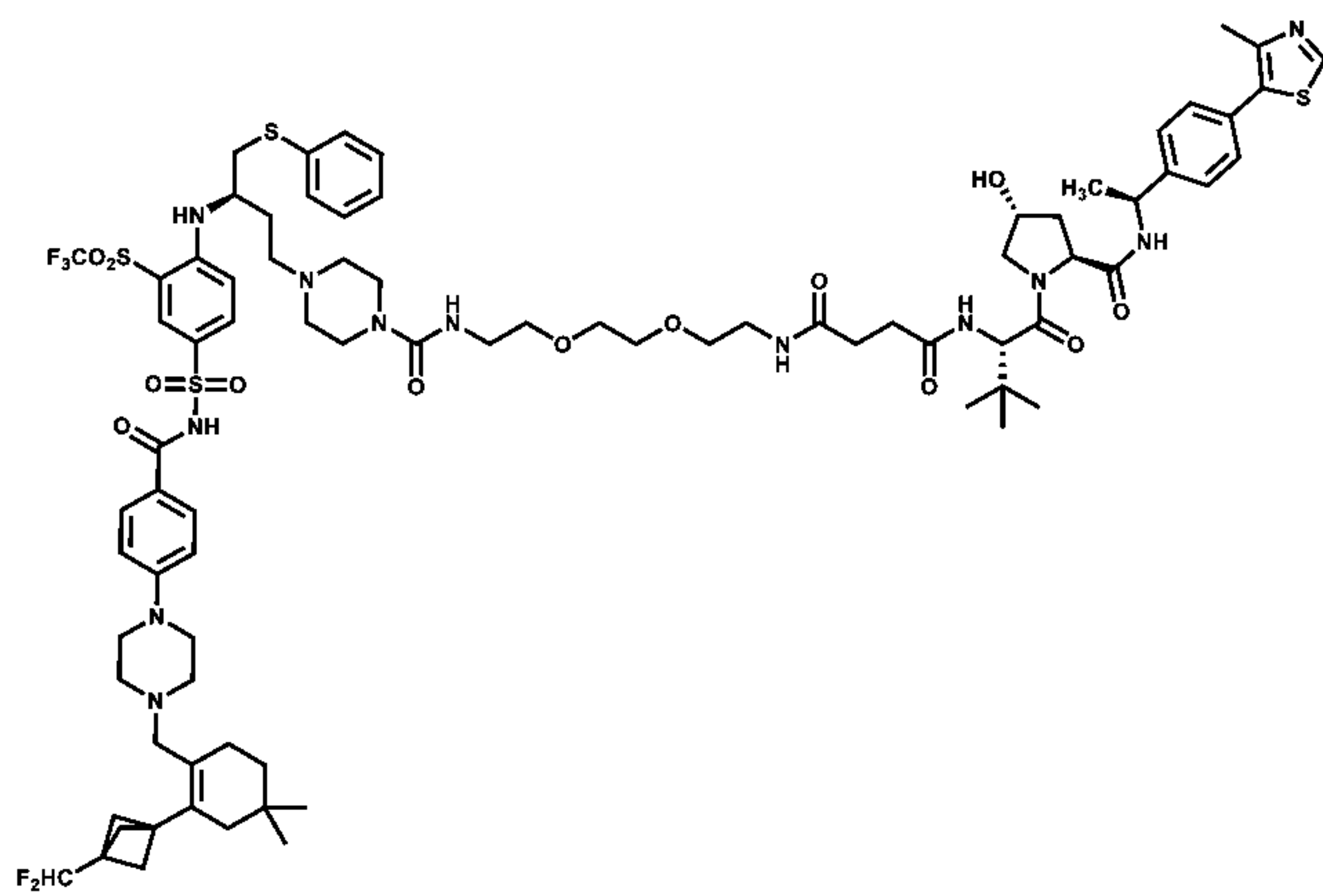
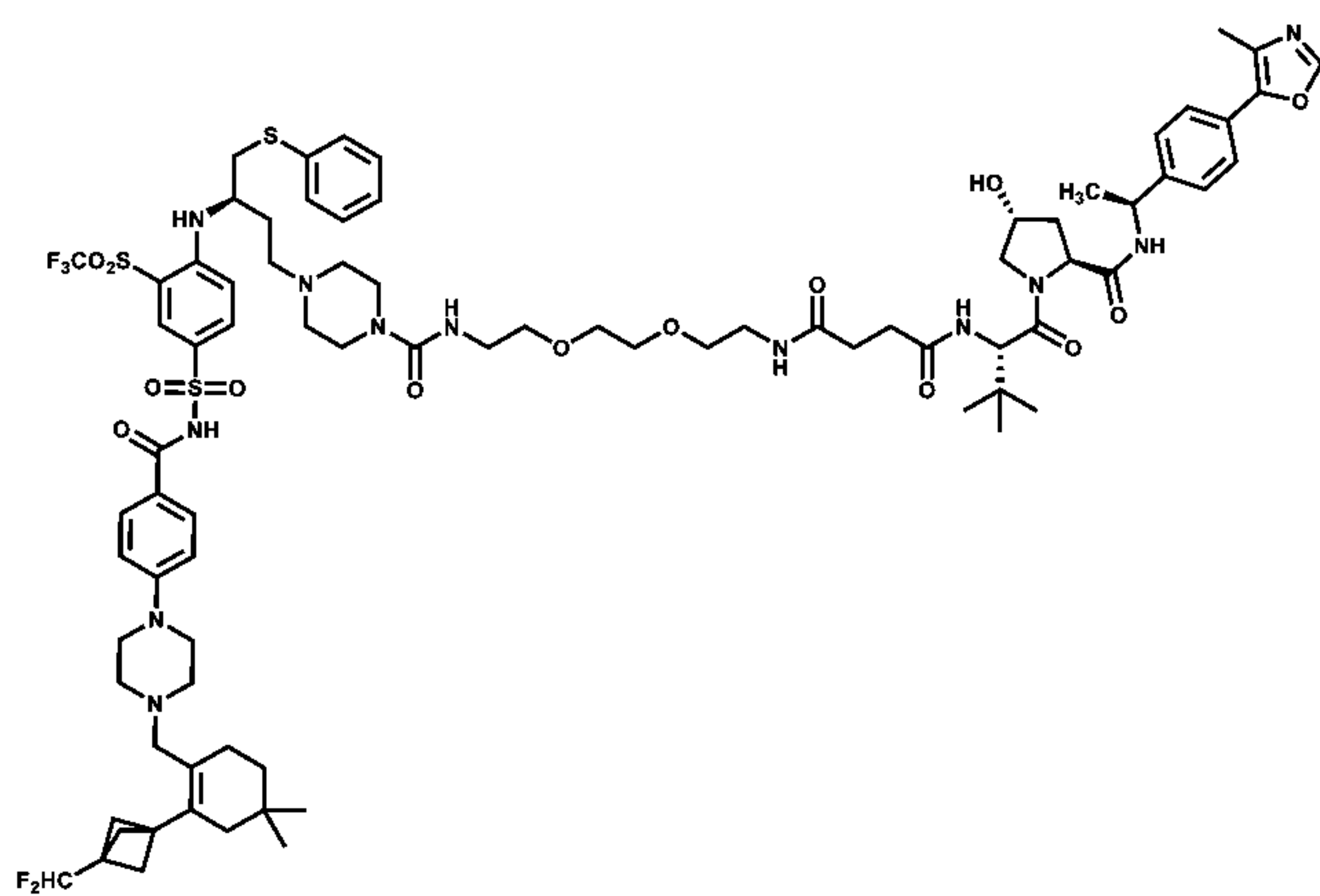


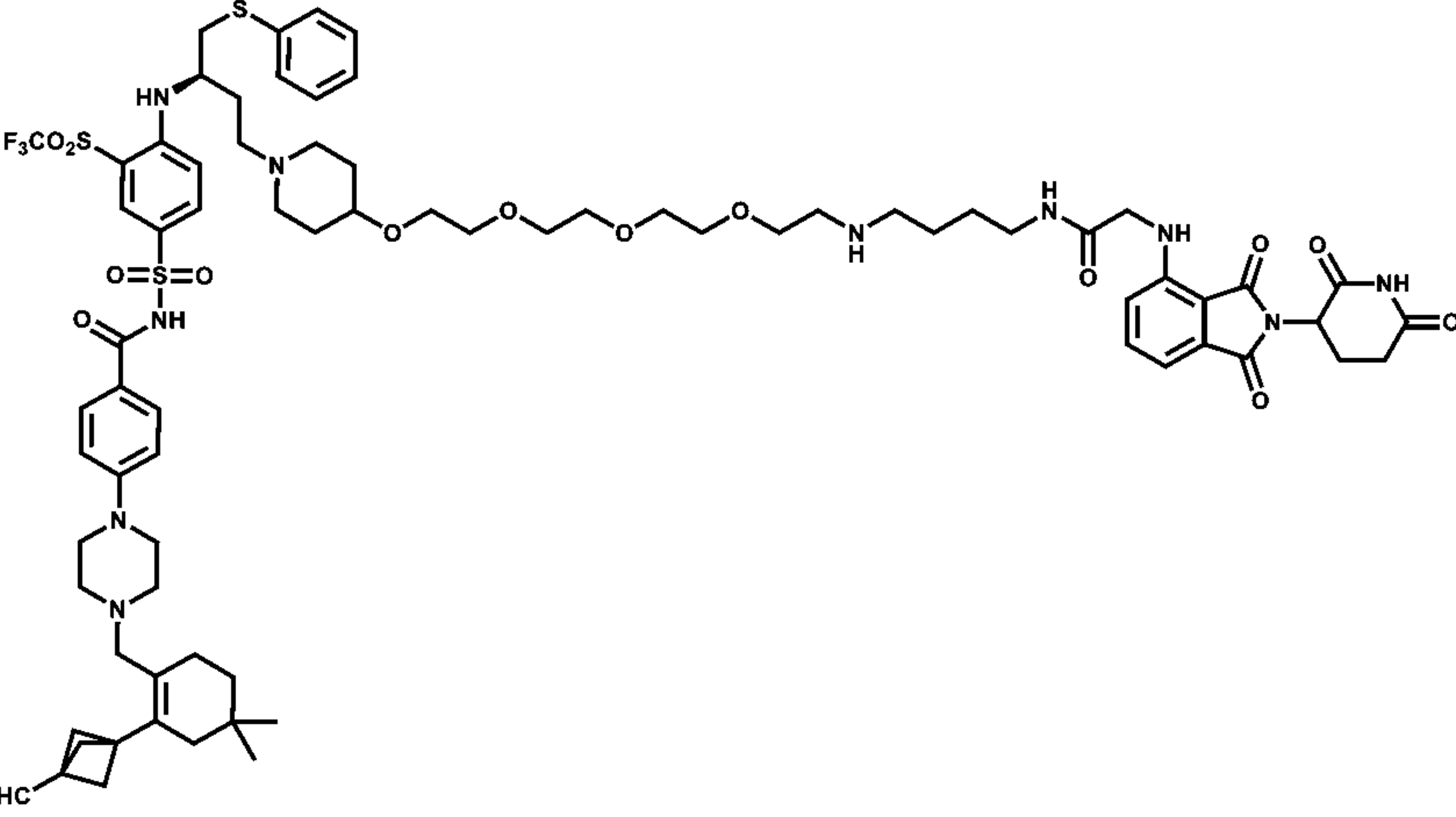
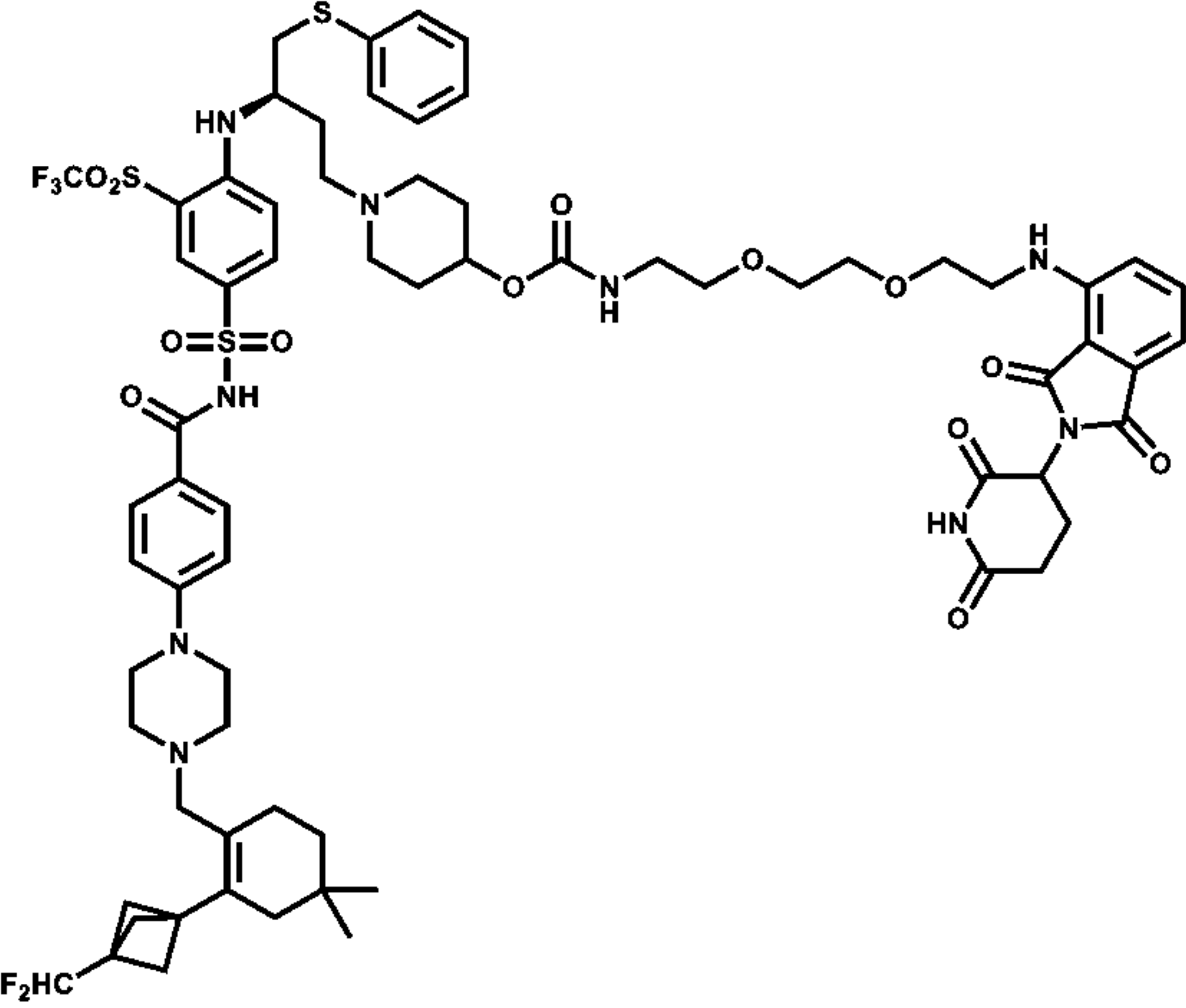
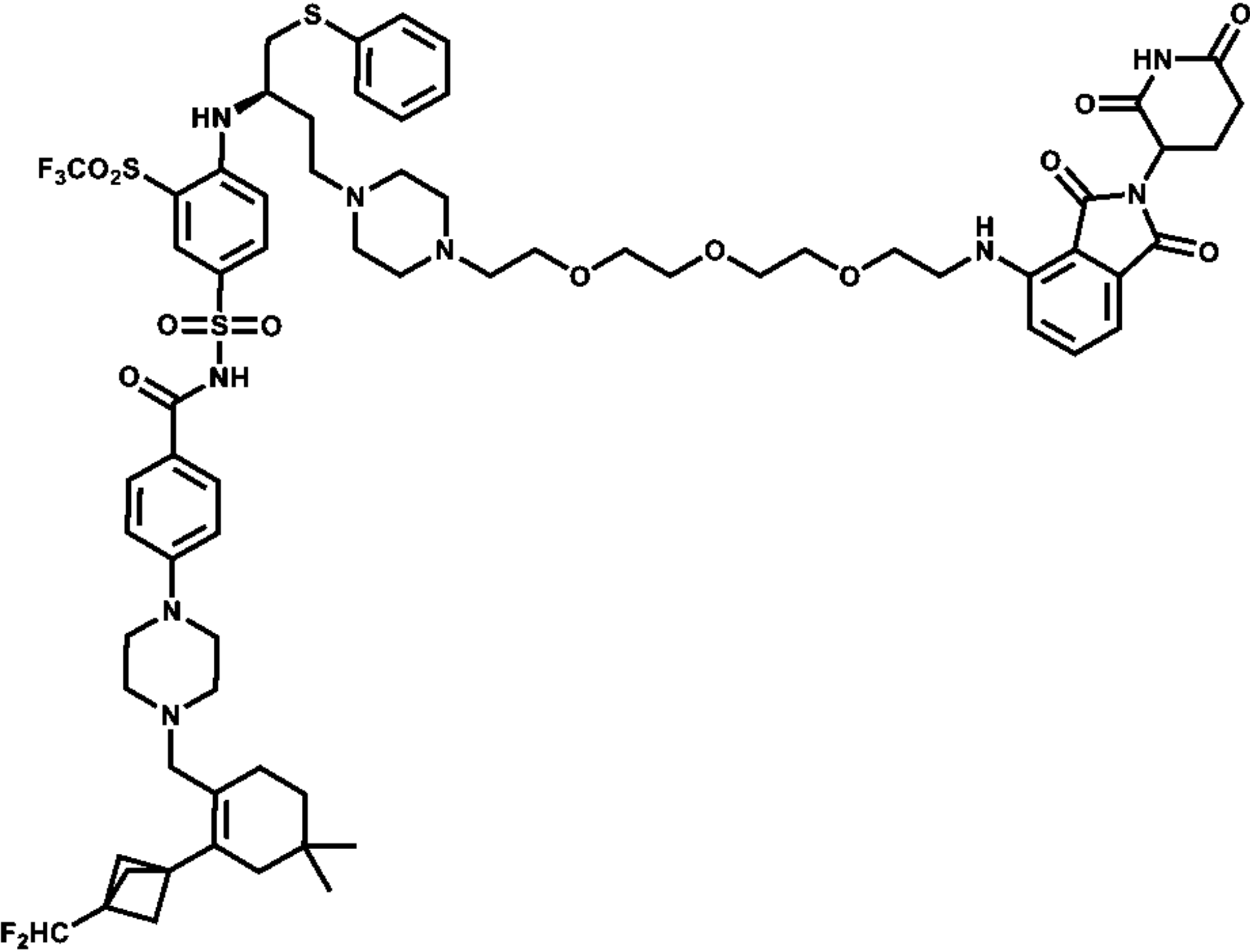
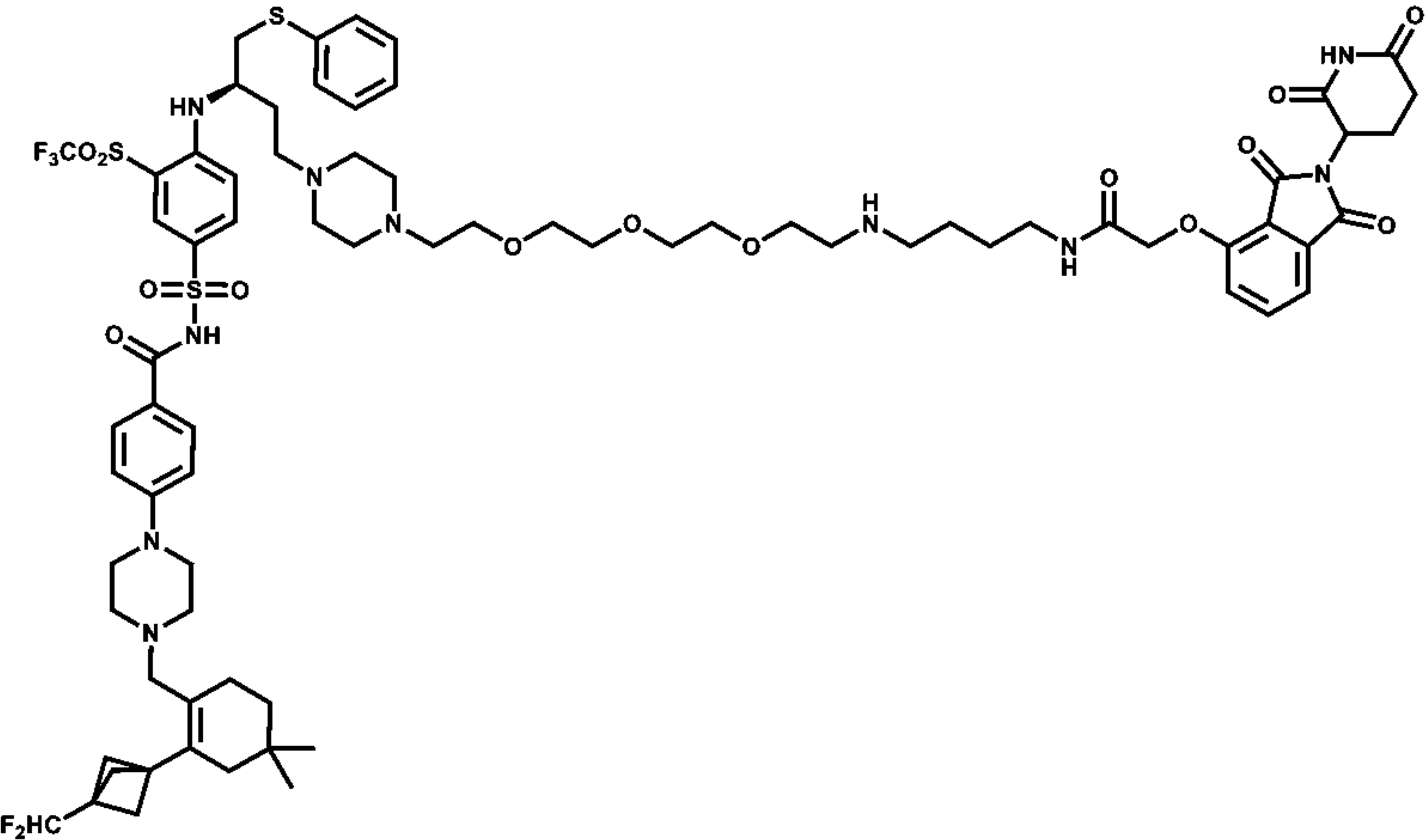


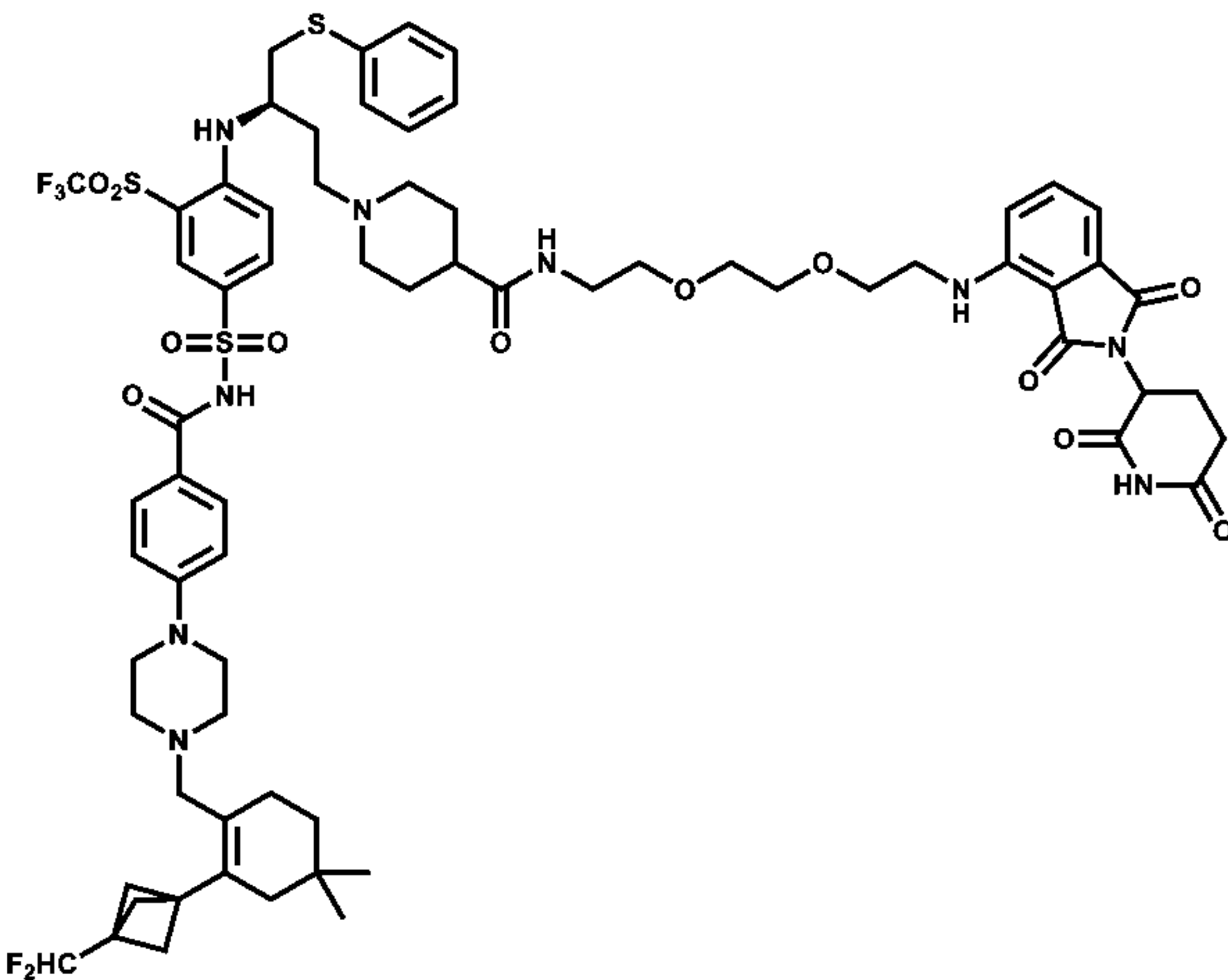
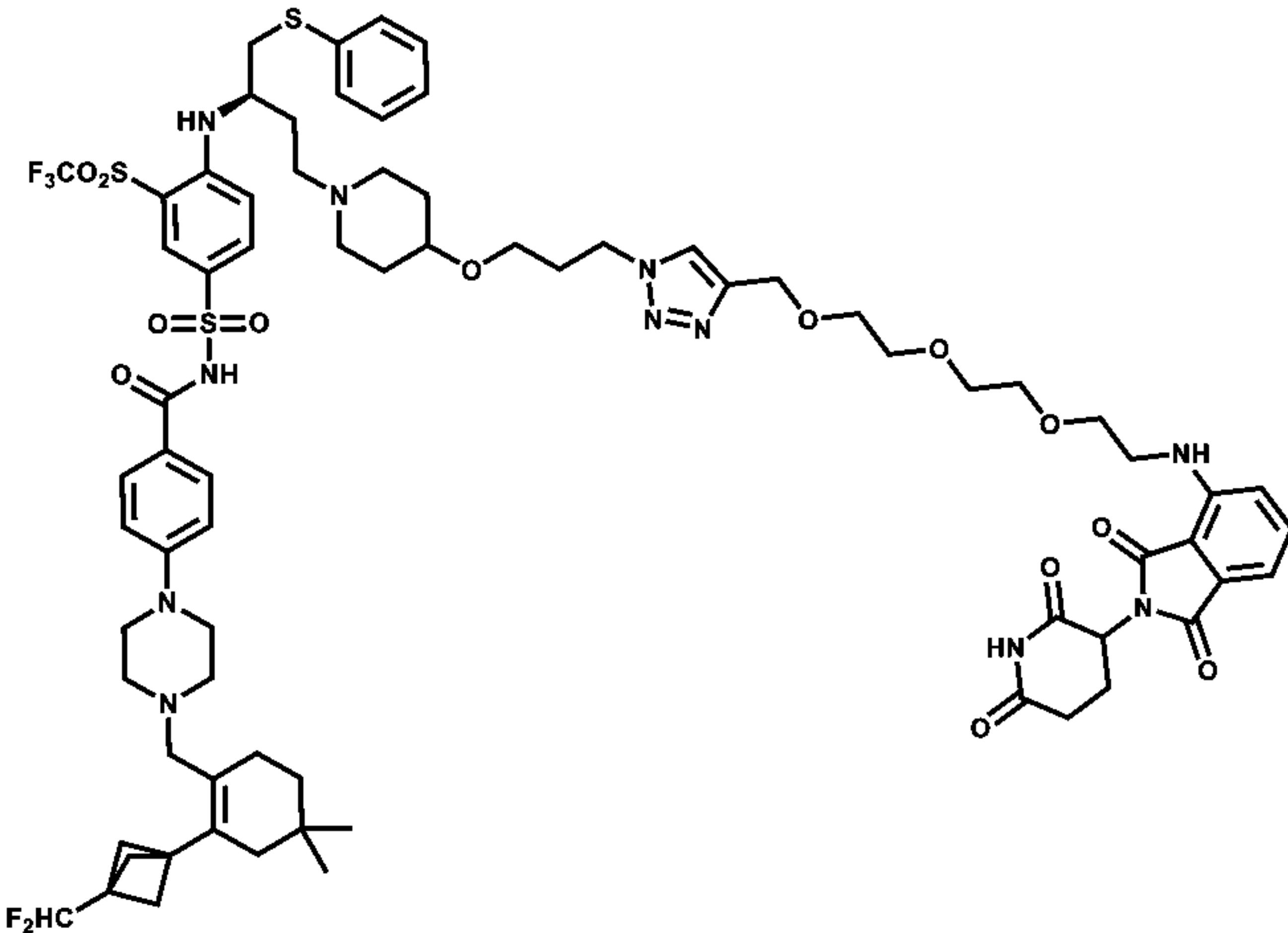
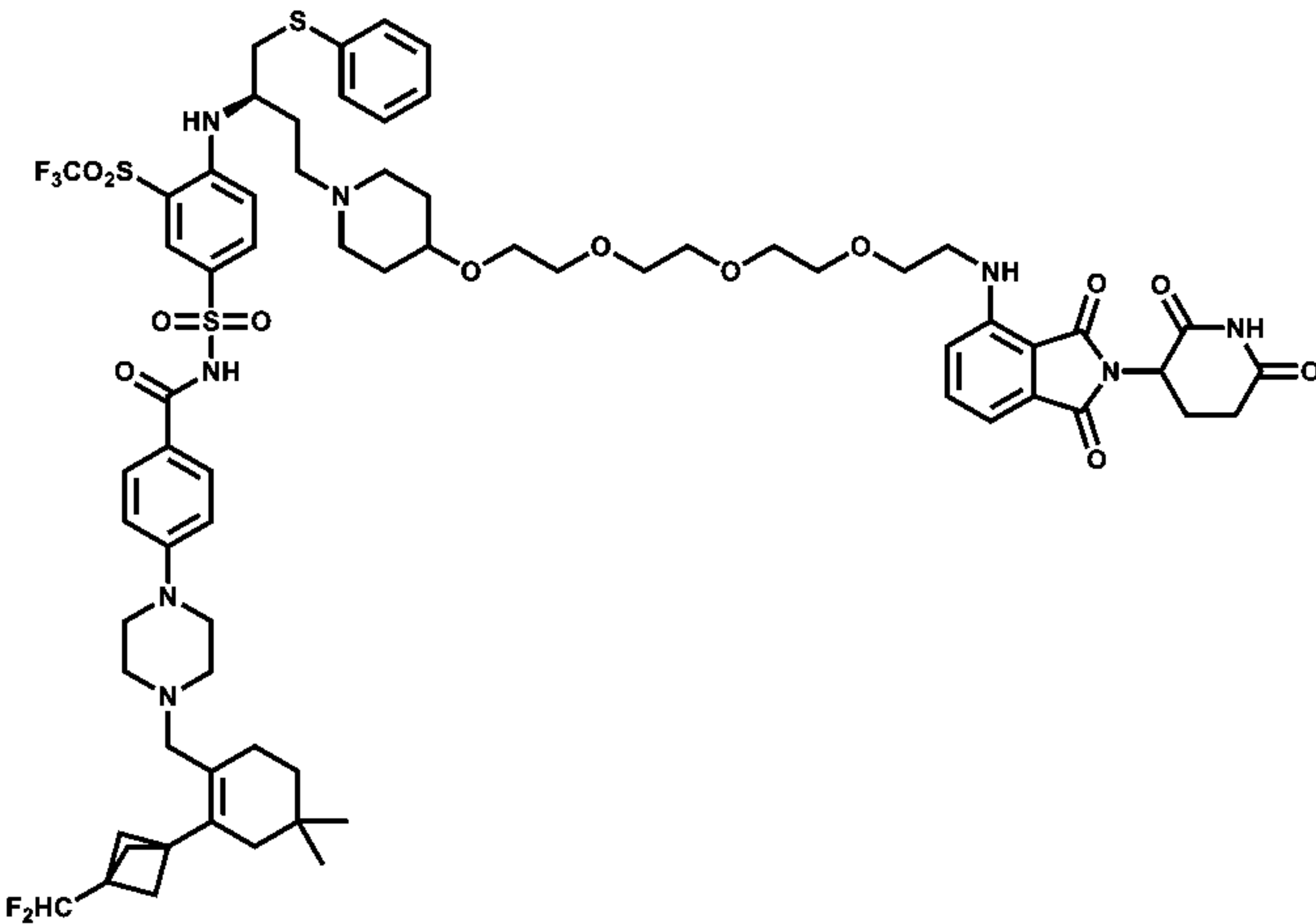


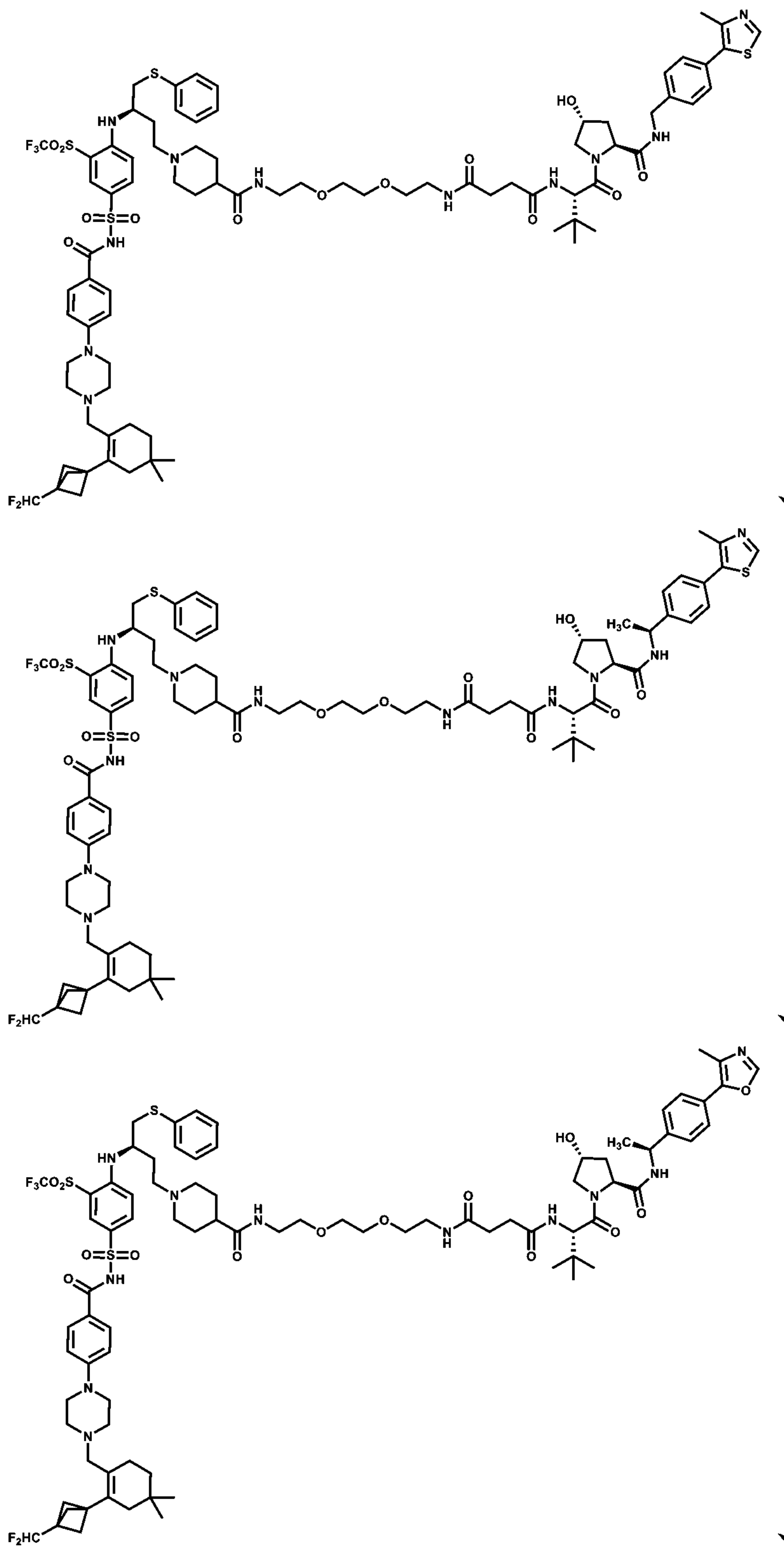


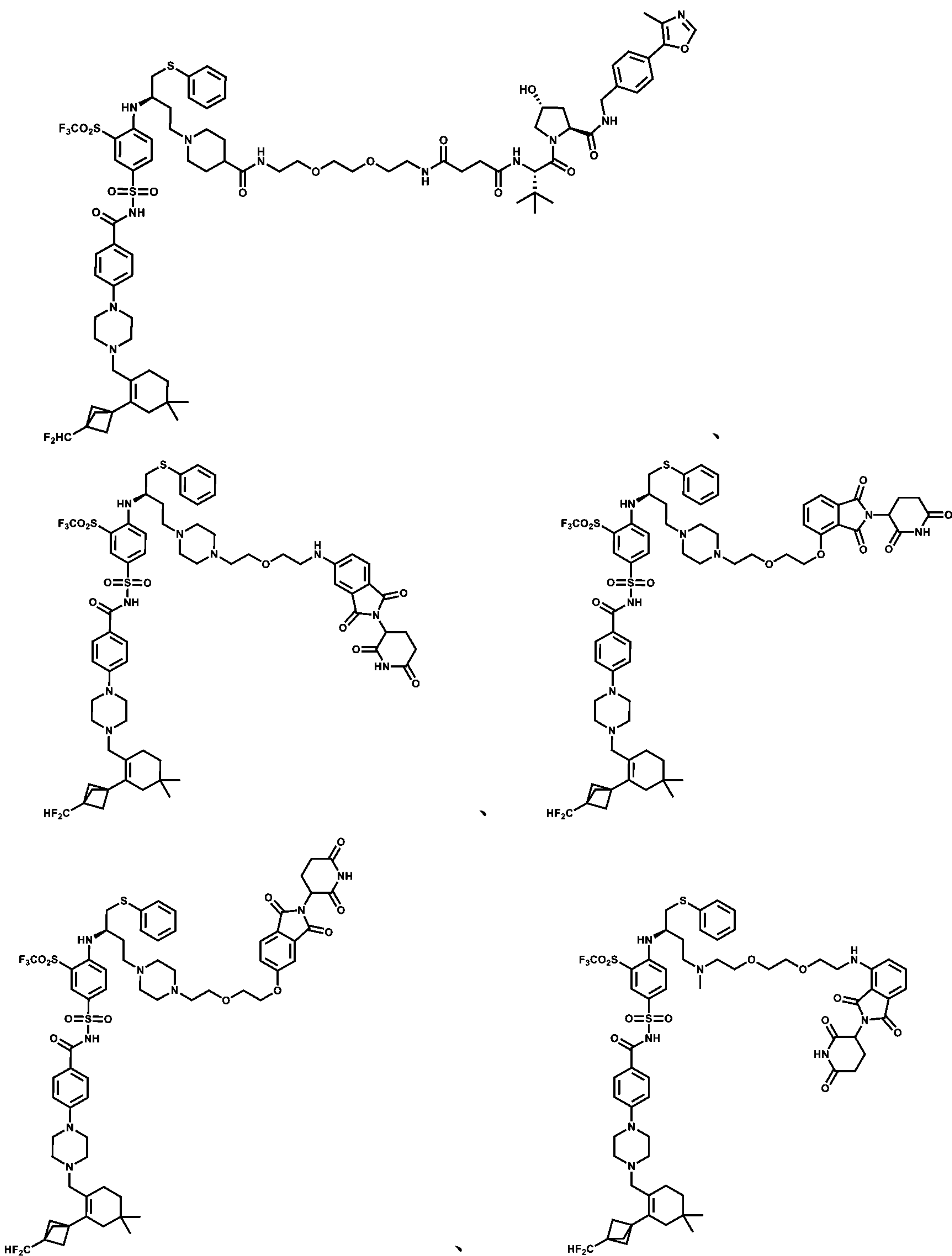


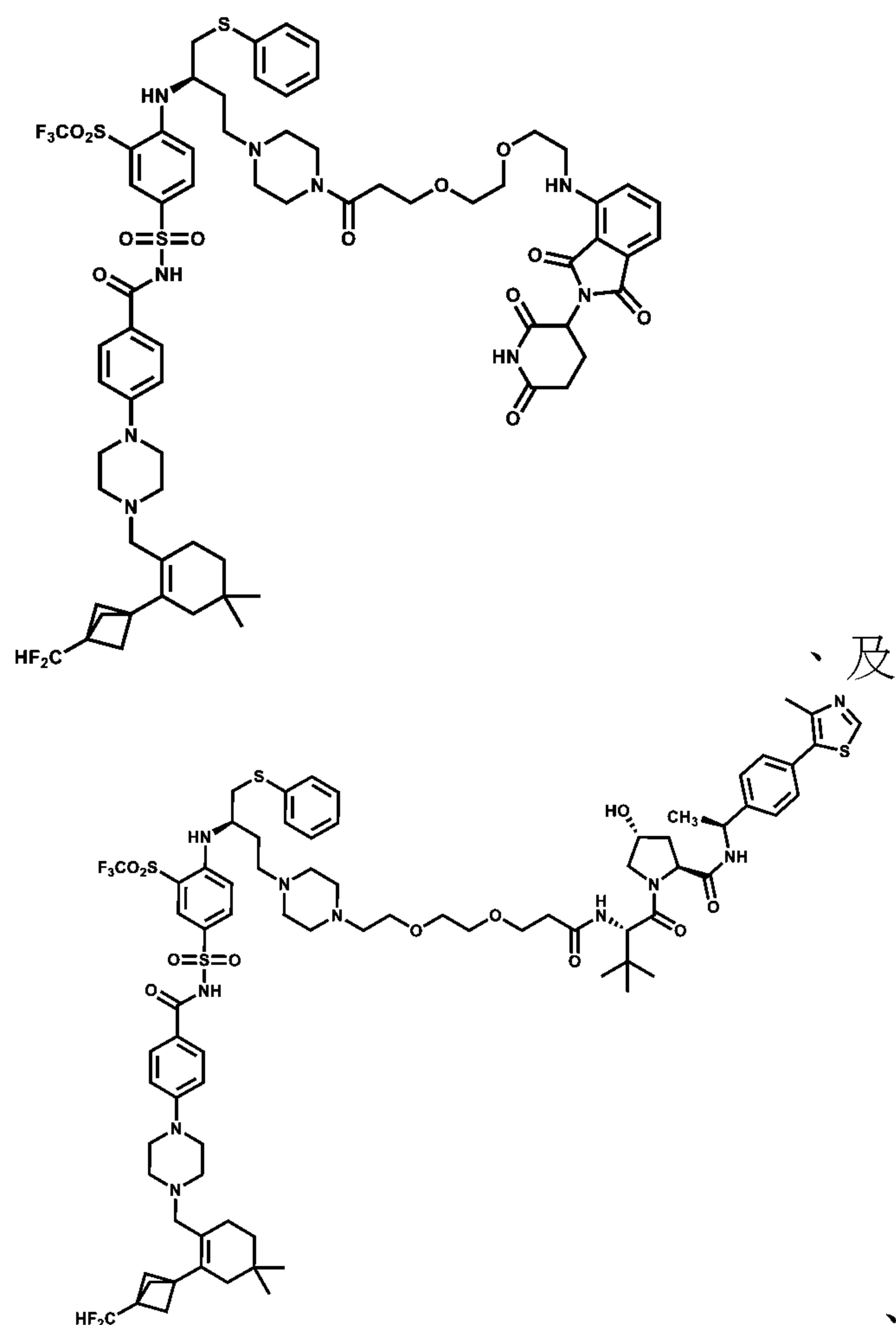












之鹽。

【請求項65】

一種醫藥組成物，其包含有效量之如請求項1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、及醫藥上可接受之載劑、稀釋劑、賦形劑、或其組合。

【請求項66】

一種有效量之如請求項1至64中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、或如請求項65之醫藥組成物於製造用於治療癌症或腫瘤之藥劑中的用途，其中該癌症或該腫瘤係選自膀胱癌、腦癌、乳癌、骨髓癌、子宮頸癌、結直腸癌、食道癌、肝細胞癌、淋巴母細胞白血病、濾泡性淋巴瘤、T細胞或B細胞源之淋巴惡性疾病、黑色素瘤、骨髓性白血病、何杰金氏淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma)、非何杰金氏淋巴瘤、頭頸癌（包括口腔

癌)、卵巢癌、非小細胞肺癌、慢性淋巴球性白血病、骨髓瘤、前列腺癌、小細胞肺癌、脾臟癌、真性紅血球增多症、甲狀腺癌、子宮內膜癌、胃癌、膽囊癌、膽管癌、睪丸癌、神經母細胞瘤、骨肉瘤、尤因氏瘤(Ewings's tumor)、及威爾姆氏瘤(Wilm's tumor)。

【請求項67】

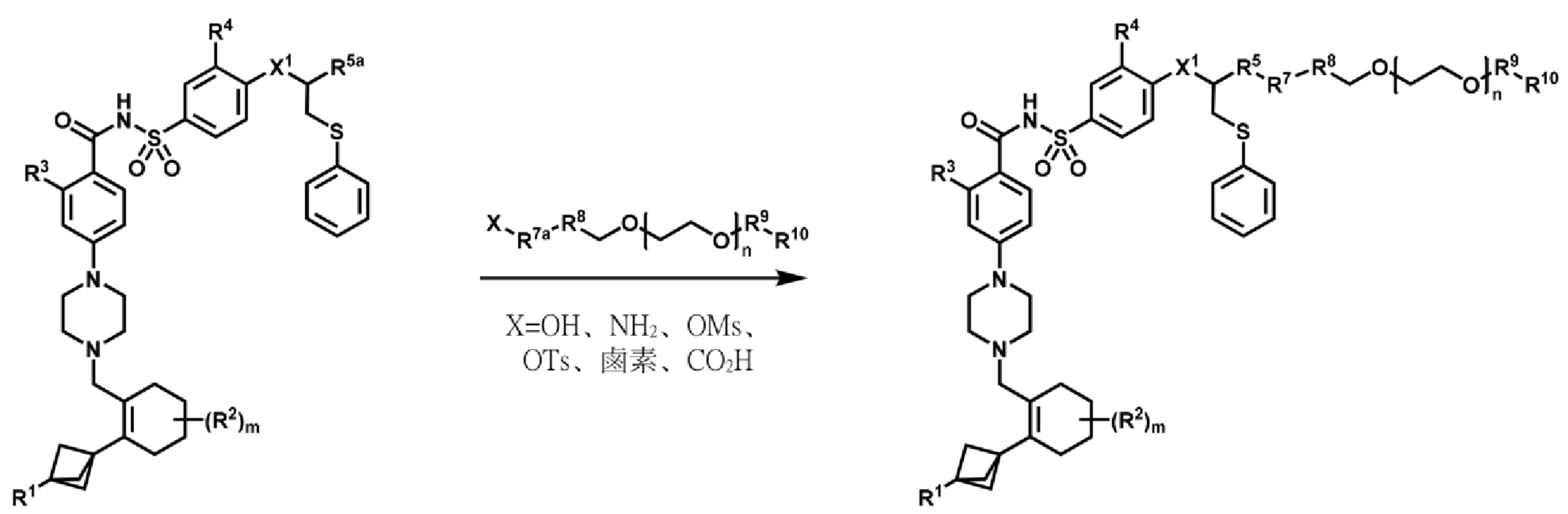
一種有效量之如請求項1至64中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、或如請求項65之醫藥組成物於製造用於抑制惡性生長或腫瘤之複製之藥劑中的用途，其中該惡性生長或該腫瘤係由於選自下列之癌症：膀胱癌、腦癌、乳癌、骨髓癌、子宮頸癌、結直腸癌、食道癌、肝細胞癌、淋巴母細胞白血病、濾泡性淋巴瘤、T細胞或B細胞源之淋巴惡性疾病、黑色素瘤、骨髓性白血病、何杰金氏淋巴瘤、非何杰金氏淋巴瘤、頭頸癌（包括口腔癌）、卵巢癌、非小細胞肺癌、慢性淋巴球性白血病、骨髓瘤、前列腺癌、小細胞肺癌、脾臟癌、真性紅血球增多症、甲狀腺癌、子宮內膜癌、胃癌、膽囊癌、膽管癌、睪丸癌、神經母細胞瘤、骨肉瘤、尤因氏瘤、及威爾姆氏瘤。

【請求項68】

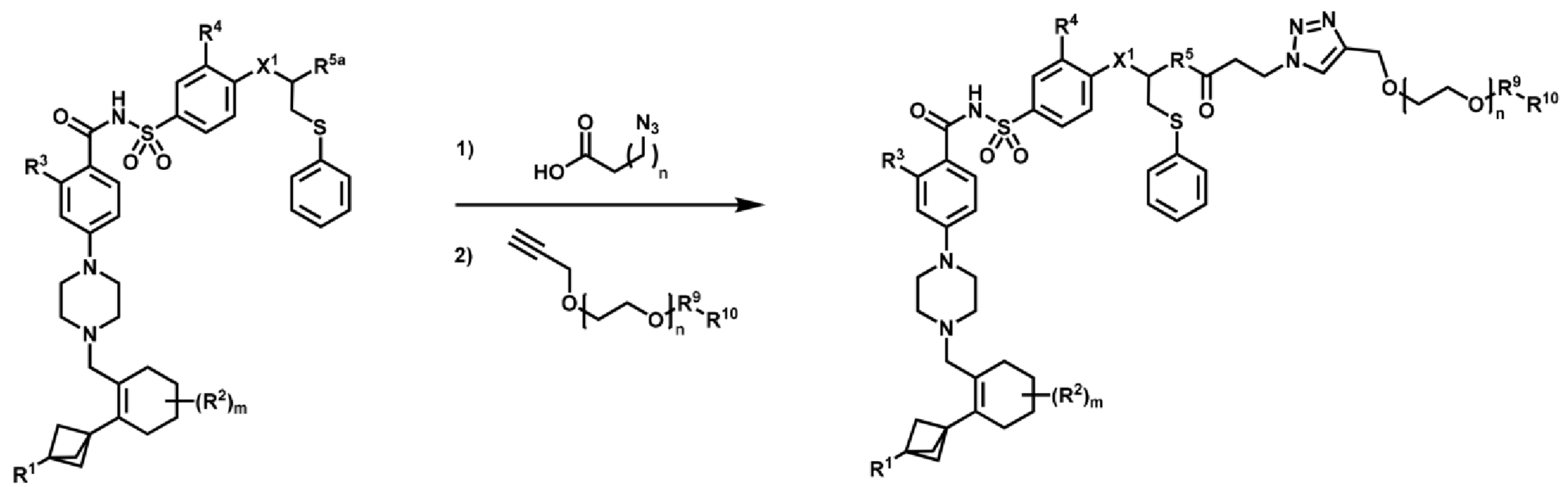
一種有效量之如請求項1至64中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、或如請求項65之醫藥組成物於製造用於治療惡性生長或腫瘤之藥劑中的用途，其中該惡性生長或該腫瘤係由於選自下列之癌症：膀胱癌、腦癌、乳癌、骨髓癌、子宮頸癌、結直腸癌、食道癌、肝細胞癌、淋巴母細胞白血病、濾泡性淋巴瘤、T細胞或B細胞源之淋巴惡性疾病、黑色素瘤、骨髓性白血病、何杰金氏淋巴瘤、非何杰金氏淋巴瘤、頭頸癌（包括口腔癌）、卵巢癌、非小細胞肺癌、慢性淋巴球性白血病、骨髓瘤、前列

腺癌、小細胞肺癌、脾臟癌、真性紅血球增多症、甲狀腺癌、子宮內膜癌、胃癌、膽囊癌、膽管癌、睪丸癌、神經母細胞瘤、骨肉瘤、尤因氏瘤、及威爾姆氏瘤。

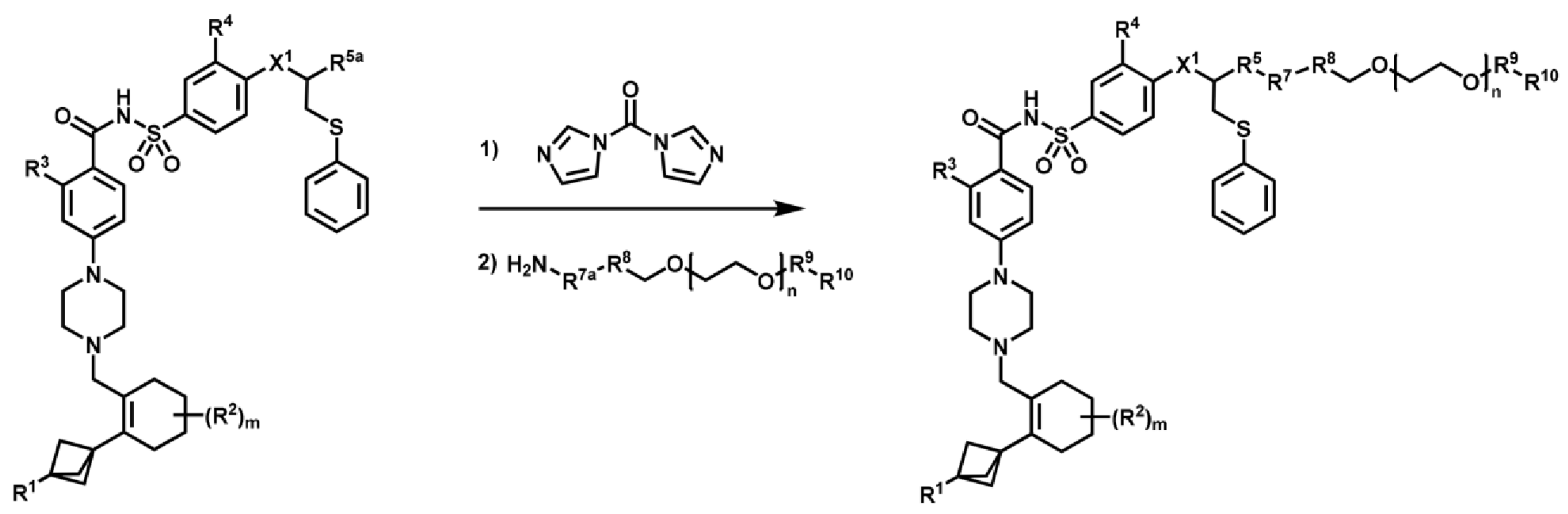
【發明圖式】



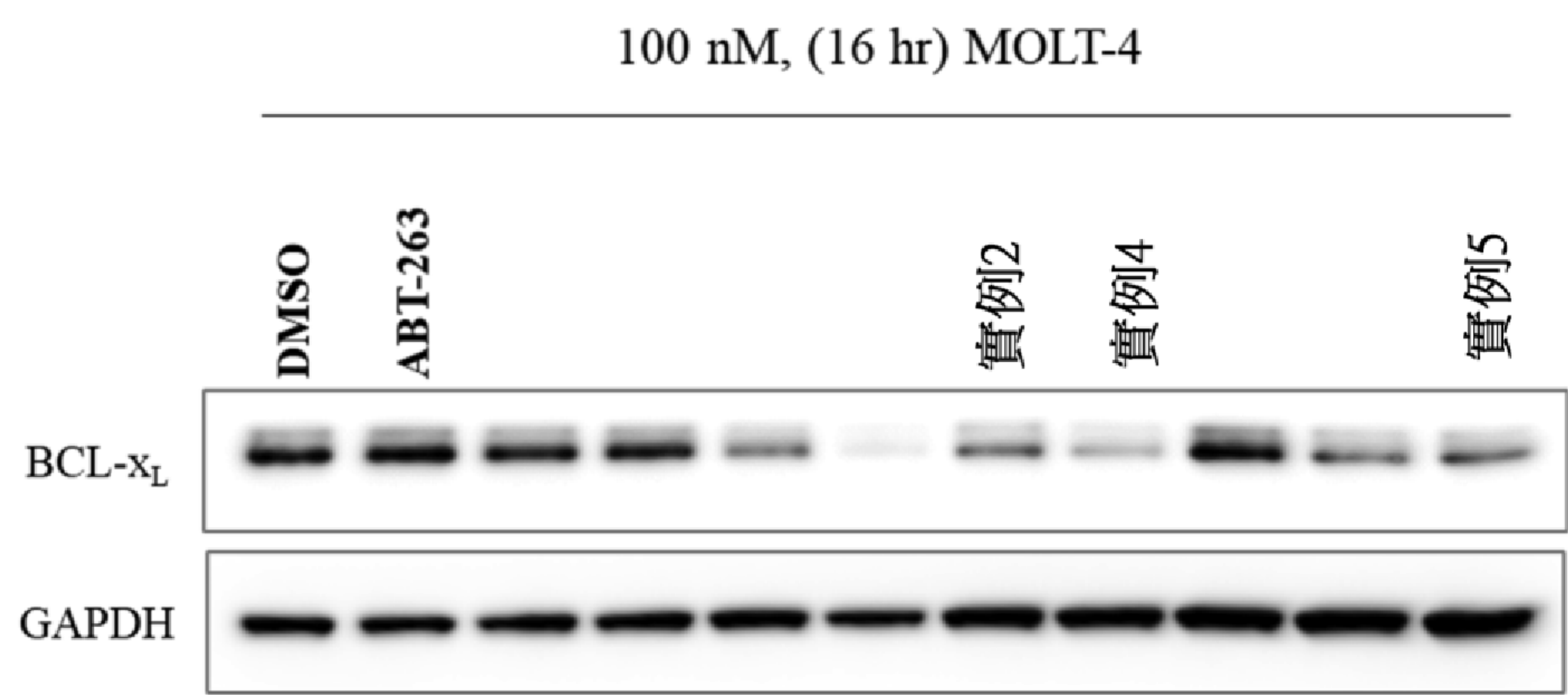
【圖1】



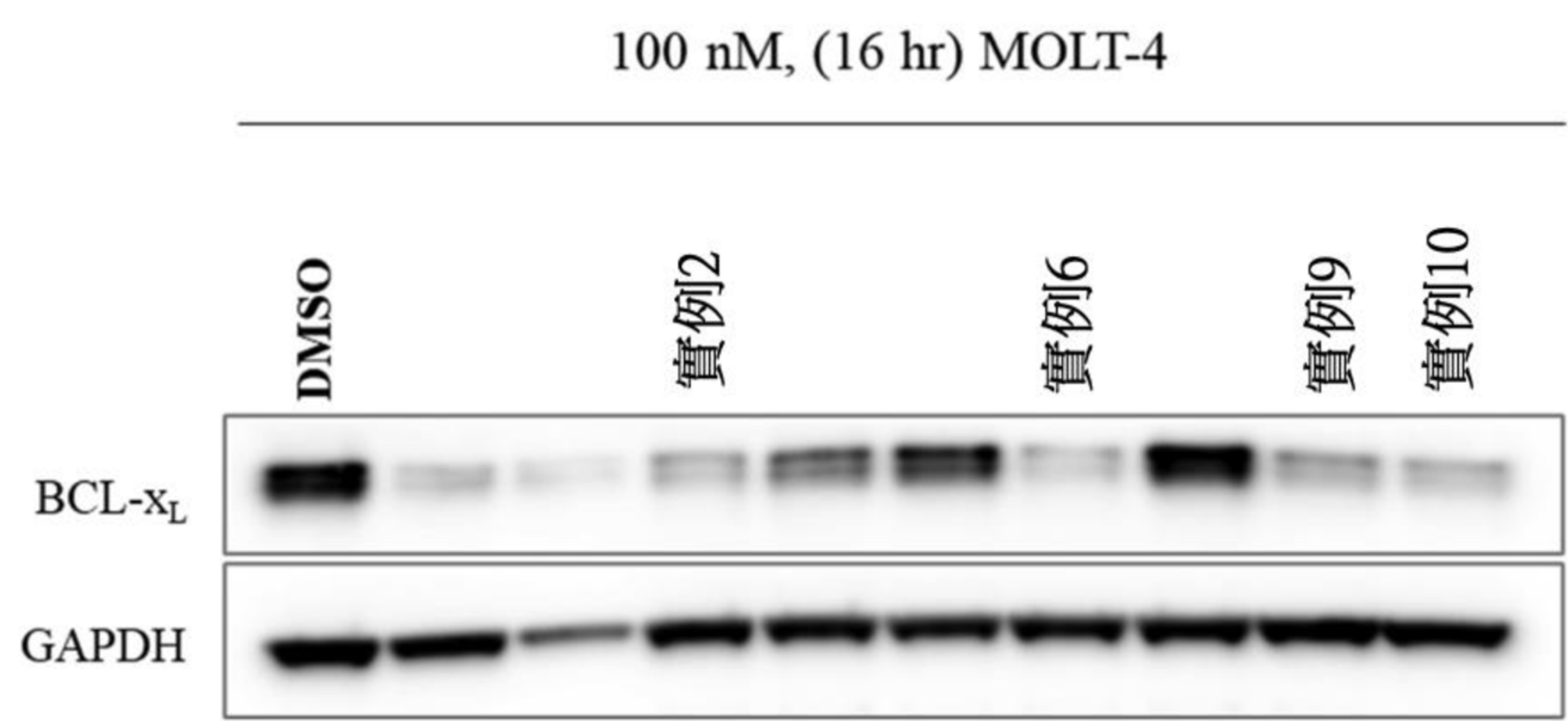
【圖2】



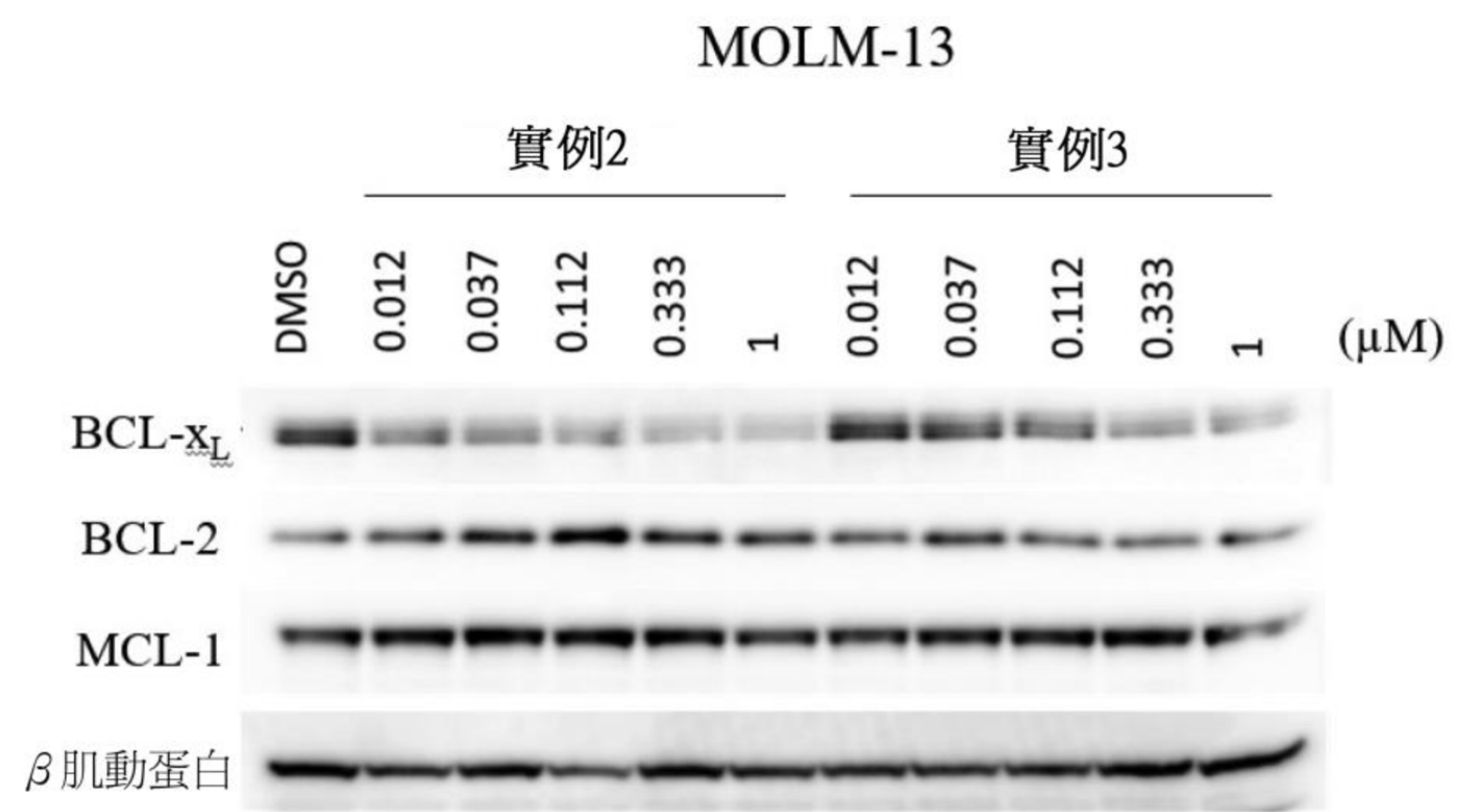
【圖3】



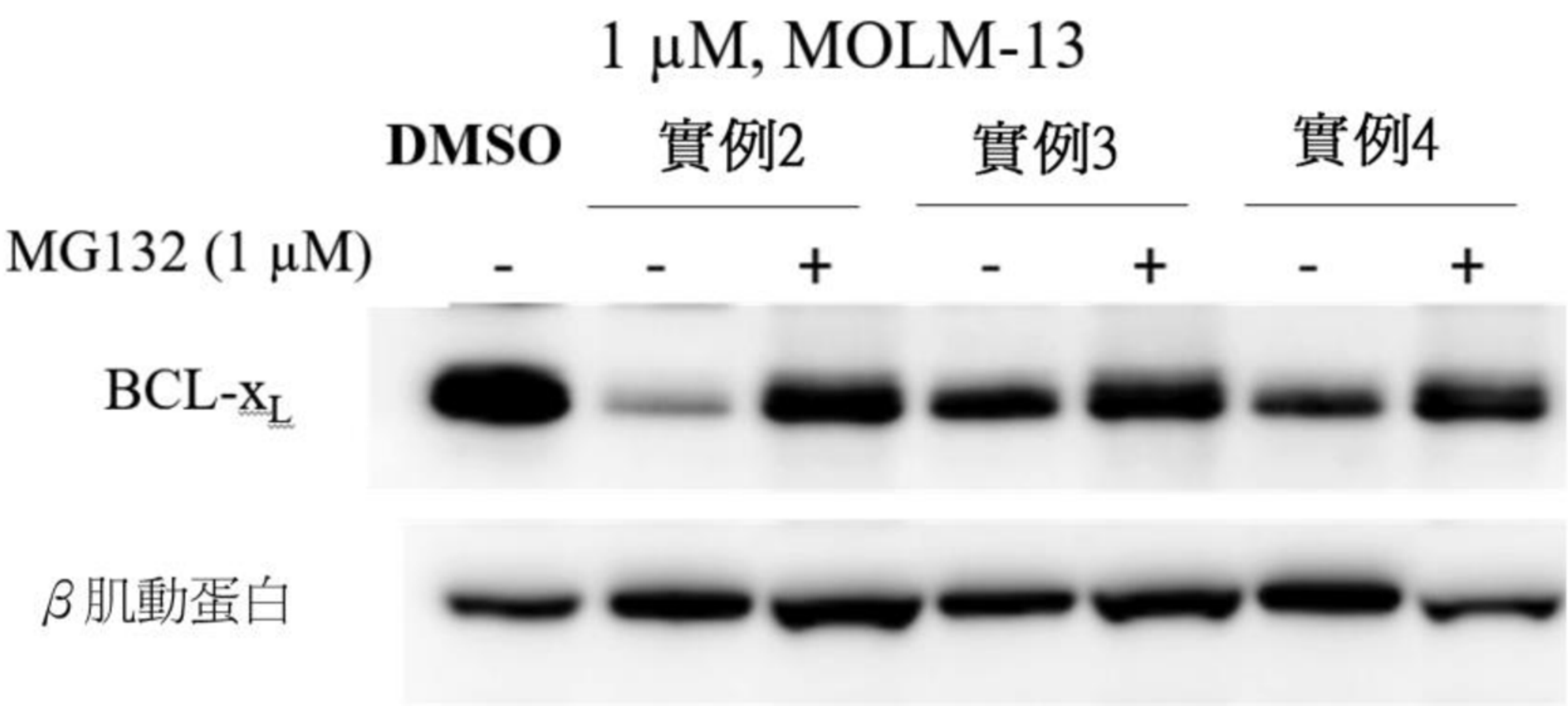
【圖4】



【圖5】



【圖6】



【圖7】