



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本

(11) 公開編號：TW 201930317 A

(43) 公開日：中華民國 108 (2019) 年 08 月 01 日

(21) 申請案號：108101047 (22) 申請日：中華民國 108 (2019) 年 01 月 10 日

(51) Int. Cl. : *C07D519/00 (2006.01)* *C07D471/04 (2006.01)*
A61K31/496 (2006.01) *A61P31/18 (2006.01)*
A61P35/00 (2006.01)

(30) 優先權：2018/01/10 美國 62/615,857

(71) 申請人：美商薩諾皇家麥爾斯通有限責任公司 (美國) ZENO ROYALTIES & MILESTONES, LLC (US)
 美國

(72) 發明人：平奇曼 喬瑟夫 羅伯特 PINCHMAN, JOSEPH ROBERT (US)；黃 琴華 HUANG, PETER QINHUA (US)；班納 凱文 杜安 BUNKER, KEVIN DUANE (US)；席特 拉克席 庫瑪爾 SIT, RAKESH KUMAR (US)；沙曼塔 亞玫德 亞迪 SAMATAR, AHMED ABDI (US)

(74) 代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：127 項 圖式數：5 共 253 頁

(54) 名稱

苯甲醯胺化合物

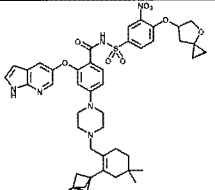
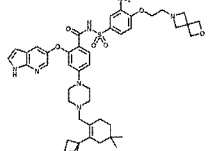
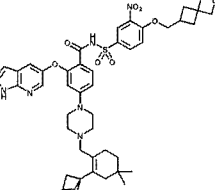
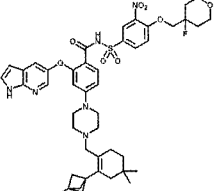
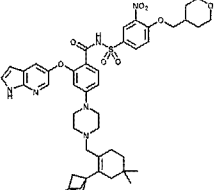
BENZAMIDE COMPOUNDS

(57) 摘要

本文提供式(I)化合物。此類化合物，以及其醫藥上可接受之鹽及組成物可用於治療疾病或病況，包括特徵為過度細胞增生（諸如癌症及腫瘤），以及病毒感染（諸如 HIV）之病況。

Compounds of Formula (I) are provided herein. Such compounds, as well as pharmaceutically acceptable salts and compositions thereof, are useful for treating diseases or conditions, including conditions characterized by excessive cellular proliferation, such as cancer and tumors, as well as viral infections such as HIV.

指定代表圖：

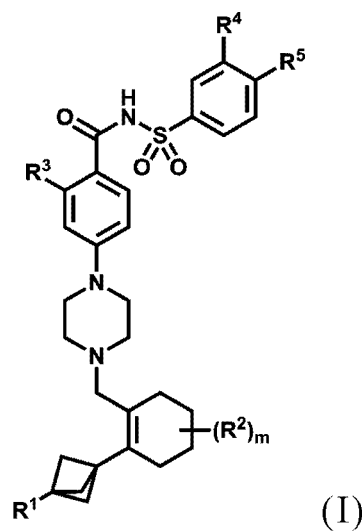
實例編號	結構	名稱
6		<p>2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-N-((4-(4-氧雜螺[2.4]庚-6-基)氧基)-3-硝基苯基)磺醯基)-4-(4-(2-(3-氧雙環[1.1.1]戊-1-基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌啶-1-基)苯甲醯胺</p>
7		<p>2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-N-((4-(2-(2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚-6-基)乙氧基)-3-硝基苯基)磺醯基)-4-(4-(2-(3-氧雙環[1.1.1]戊-1-基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌啶-1-基)苯甲醯胺</p>
8		<p>2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-N-((4-(2-氧雜螺[3.3]庚-6-基)甲氧基)-3-硝基苯基)磺醯基)-4-(4-(2-(3-氧雙環[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</p>
16		<p>2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-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-氟四氫-2H-吡喃-4-基)甲氧基)-3-硝基苯基)磺醯基)苯甲醯胺</p>
22		<p>2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-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-((3-硝基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基)甲氧基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺</p>

【圖4B】

實例編號	結構	名稱
26		2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-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)-N-((4-(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基)-3-硝基苯基)磺醯基)苯甲醯胺
31		2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-((4,4-二甲基-2-(3-(三氟甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基)環己-1-烯-1-基)甲基)哌啶-1-基)-N-((4-(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基)-3-硝基苯基)磺醯基)苯甲醯胺
36		2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-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-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基)-3-硝基苯基)磺醯基)苯甲醯胺
96		2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-((2-(3-氯雙環[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-甲基-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基)氧基)-3-硝基苯基)磺醯基)苯甲醯胺
97		2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-((2-(3-氯雙環[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-甲基-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基)甲氧基)-3-硝基苯基)磺醯基)苯甲醯胺

【圖4B】(續)

特徵化學式：



【發明說明書】

【中文發明名稱】

苯甲醯胺化合物

【英文發明名稱】

BENZAMIDE COMPOUNDS

【技術領域】

【0001】 本申請案關於作為Bcl-2抑制劑之化合物，以及使用其等來治療特徵為過度細胞增生（諸如癌症及腫瘤）與病毒感染（諸如感染人類免疫不全病毒(HIV)）之病況的方法。

【先前技術】

【0002】 Bcl-2會在細胞死亡調控（包括細胞凋亡、壞死、及自噬）中扮演一角色。因此，Bcl-2表現及功能的改變會促進人類癌症及腫瘤的致病與進展，並且可能會有利於某些病毒感染諸如HIV。

【發明內容】

【0003】 一些實施例提供一種式(I)化合物、或其醫藥上可接受之鹽。

【0004】 本文中所揭示之一些實施例關於一種醫藥組成物，該組成物可包括有效量之一或多種式(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。

【0005】 本文所述之一些實施例關於一種用於治療本文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。

【0006】 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。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。

【0007】 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之用途，其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述化合物（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。

【0008】 本文中所述之一些實施例關於一種用於抑制Bcl-2活性之方法，該方法可包括將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）之醫藥組成物投予至對象，並且亦可包括使表現Bcl-2之細胞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）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）用於製造用於抑制對象中之Bcl-2活性之藥劑之用途，或用於製造用於抑制Bcl-2活性之藥劑之用途，其中該用途包含使表現Bcl-2之細胞接觸。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），其用於抑制對象中之Bcl-2活性；或用於藉由使表現Bcl-2之細胞接觸來抑制Bcl-2活性。

【0009】 本文中所述之一些實施例關於一種改善或治療HIV感染之方法，該方法可包括將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）之醫藥組成物及有效量之HIV潛伏逆轉劑、或其醫藥上可接受之鹽投予至患有該HIV感染之對象；並且亦可包括使感染HIV之細胞與本文中所述化合物（例如，式(I)化合物、或其醫藥上可接受之鹽）及有效量之HIV潛伏逆轉劑、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）或包含本文中所述化合物（例如，

式(I)化合物、或其醫藥上可接受之鹽)之醫藥組成物及有效量之HIV潛伏逆轉劑、或其醫藥上可接受之鹽用於製造用於改善或治療患有該HIV感染之對象中之HIV感染之藥劑之用途；或者用於製造用於改善或治療HIV感染之藥劑之用途，其中該用途包含使感染HIV之細胞與該藥劑接觸。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)及有效量之HIV潛伏逆轉劑、或其醫藥上可接受之鹽，其用於改善或治療患有該HIV感染之對象中之HIV感染；或者用於藉由使感染HIV之細胞接觸來改善或治療HIV感染。

【0010】 本文中所述之一些實施例關於一種減少感染HIV之細胞群之方法，該方法可包括將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)之醫藥組成物及有效量之HIV潛伏逆轉劑、或其醫藥上可接受之鹽投予至患有該HIV感染之對象；並且亦可包括使感染HIV之細胞與本文中所述化合物(例如，式(I)化合物、或其醫藥上可接受之鹽)及有效量之HIV潛伏逆轉劑、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)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)之醫藥組成物及有效量之HIV潛伏逆轉劑、或其醫藥上可接受之鹽用於製造用於減少患有該HIV感染之對象中之感染HIV之細胞群之藥劑之用途；或者用於製造用於減少感染HIV之細胞群之藥劑之用途，其中該用途包含使感染HIV之細胞與該藥劑接觸。本文中所述之其他實施例關於一種有效量之本文中所述化合物(例如，式(I)化合物、或其醫藥上可接受之鹽)及有效量之HIV潛伏逆轉劑、或其醫

藥上可接受之鹽，其用於減少患有該HIV感染之對象中之感染HIV之細胞群；或者用於藉由使感染HIV之細胞接觸來減少感染HIV之細胞群。

【0011】 本文中所述之一些實施例關於一種減少對象中之HIV感染之復發之方法，該方法可包括將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）之醫藥組成物及有效量之HIV潛伏逆轉劑、或其醫藥上可接受之鹽投予至患有該HIV感染之對象；並且亦可包括使感染HIV之細胞與本文中所述化合物（例如，式(I)化合物、或其醫藥上可接受之鹽）及有效量之HIV潛伏逆轉劑、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）及有效量之HIV潛伏逆轉劑、或其醫藥上可接受之鹽用於製造用於減少患有該HIV感染之對象中之HIV感染之復發之藥劑之用途；或者用於減少HIV感染之復發之藥劑之用途，其中該用途包含使感染HIV之細胞接觸該藥劑。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）及有效量之HIV潛伏逆轉劑、或其醫藥上可接受之鹽，其用於減少患有該HIV感染之對象中之HIV感染之復發；或者用於藉由使感染HIV之細胞接觸來減少HIV感染之復發。

【0012】 本文中所述之一些實施例關於一種改善或治療HIV感染之方法，該方法可包括將有效量之Bcl蛋白質抑制劑、或其醫藥上可接受之鹽、及有效量之HIV潛伏逆轉劑、或其醫藥上可接受之鹽投予至患有該HIV感染之對象；並且亦可包括使感染HIV之細胞與Bcl蛋白質抑制劑、或其醫藥上可接受之鹽、及有效量之HIV潛伏逆轉劑、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Bcl蛋白質抑制劑、或其醫藥上可接受之鹽、及有效量之HIV潛伏逆轉劑、或其醫藥上可接受之鹽用於製造用於改善或治療HIV感染之藥劑之用途；或者用於製造用於改善或治療HIV感染之藥劑之用途，其中該用途包含使感染HIV之細胞與該藥劑接觸。本文中所述之再其他實施例關於一種有效量之Bcl蛋白質抑制劑、或其醫藥上可接受之鹽、及有效量之HIV潛伏逆轉劑、或其醫藥上可接受之鹽，其用於改善或治療患有該HIV感染之對象中之HIV感染；或者用於藉由使感染HIV之細胞接觸來改善或治療HIV感染。

【0013】 本文中所述之一些實施例關於一種減少感染HIV之細胞群之方法，該方法可包括將有效量之Bcl蛋白質抑制劑、或其醫藥上可接受之鹽、及有效量之HIV潛伏逆轉劑、或其醫藥上可接受之鹽投予至患有該HIV感染之對象；並且亦可包括使感染HIV之細胞與Bcl蛋白質抑制劑、或其醫藥上可接受之鹽、及有效量之HIV潛伏逆轉劑、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Bcl蛋白質抑制劑、或其醫藥上可接受之鹽、及有效量之HIV潛伏逆轉劑、或其醫藥上可接受之鹽用於製造用於減少感染HIV之細胞群之藥劑之用途；或者用於製造用於減少感染HIV之細胞群之藥劑之用途，其中該用途包含使感染HIV之細胞與該藥劑接觸。本文中所述之其他實施例關於一種有效量之Bcl蛋白質抑制劑、或其醫藥上可接受之鹽、及有效量之HIV潛伏逆轉劑、或其醫藥上可接受之鹽，其用於減少患有該HIV感染之對象中之感染HIV之細胞群；或者用於藉由使感染HIV之細胞接觸來減少感染HIV之細胞群。

【0014】 本文中所述之一些實施例關於一種減少對象中之HIV感染之復發之方法，該方法可包括將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)之醫藥組成物及有效量之HIV潛伏逆轉劑、或其醫藥上可接受之鹽投予至患有該HIV感染之對象;並且亦可包括使感染HIV之細胞與有效量之Bcl蛋白質抑制劑、或其醫藥上可接受之鹽、及有效量之HIV潛伏逆轉劑、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Bcl蛋白質抑制劑、或其醫藥上可接受之鹽、及有效量之HIV潛伏逆轉劑、或其醫藥上可接受之鹽用於製造用於減少患有該HIV感染之對象中之HIV感染之復發之藥劑之用途;或者用於製造用於減少HIV感染之復發之藥劑之用途,其中該用途包含使感染HIV之細胞接觸該藥劑。本文中所述之其他實施例關於一種有效量之Bcl蛋白質抑制劑、或其醫藥上可接受之鹽、及有效量之HIV潛伏逆轉劑、或其醫藥上可接受之鹽,其用於減少患有該HIV感染之對象中之HIV感染之復發;或者用於藉由使感染HIV之細胞接觸來減少HIV感染之復發。

以下更詳細地描述這些及其他實施例。

【圖式簡單說明】

【0015】

〔圖1〕顯示HIV潛伏逆轉劑之實例。

〔圖2〕顯示Bcl蛋白質抑制劑之實例。

〔圖3〕顯示式(I)化合物之實例。

〔圖4A、圖4B、及圖4C〕顯示式(I)化合物之實例。

〔圖5〕顯示繪示式(I)化合物之實例之HIV檢定數據的標繪圖。

【實施方式】

【0016】〔相關申請案之交互參考〕

【0017】 本申請案主張2018年1月10日提出申請之美國專利序號第62/615,857號之優先權，就所有目的而言將該案以引用方式全文併入本文中。

【0018】 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）以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）。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的透化（permeabilization），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。此過程會促進惡性腫瘤（malignancy），並且有利於細胞在其他不利條件（諸如在病毒感染期間）下的存活。例如，具有轉錄活性之HIV可附帶產生凋亡蛋白酶蛋白質片段。該片段會結合並活化促細胞凋亡Bak。然而，該片段亦會結合Bcl-2並且受其螯合，從而減少其引發細胞死亡之有效性。抑制Bcl-2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，並且促使受損細胞進行計畫性細胞死亡。因此，Bcl-2抑制具有改善或治療癌症及腫瘤之潛力，並且具有結合其他試劑來改善或治療某些病毒感染之潛力。

定義

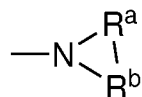
【0019】 除非另外定義，否則本文中所使用之所有技術及科學用語具有與所屬技術領域中具有通常知識者所共同理解的相同含義。除非另有說明，本文所引用之所有專利、申請案、公開申請案、及其他出版物之全文均以引用之方式併入本文中。若在本文中之用語具有複數個定義，除非另有說明，否則以此節之定義為主。

【0020】 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)。

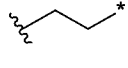
【0021】 如本文中所使用，「C_a至C_b」中之「a」及「b」係整數，其係指基團中之碳原子數目。所指示的基團可包括性(inclusive)的含有「a」至「b」個碳原子。因此，「C₁至C₄烷基」係指所有具有1至4個碳之烷基，亦即CH₃-、CH₃CH₂-、CH₃CH₂CH₂-、(CH₃)₂CH-、CH₃CH₂CH₂CH₂-、CH₃CH₂CH(CH₃)-、及(CH₃)₃C-。如果未指定「a」及


「b」，則假定此等定義中描述之最寬範圍。

【0022】 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：



【0023】 如本文中所使用，用語「烷基(alkyl)」係指完全飽和之脂族烴基。烷基部分可為支鏈或直鏈。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。

【0024】 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 \sim 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C₃₋₆單環環烷基（例如，）取代同一個碳上的兩個氫來取代。

【0025】 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。

【0026】 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。

【0027】 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)」是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)」是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)」是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。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；橋聯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。

【0028】 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、橋聯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。

【0029】 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以變化。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、及藜。芳基可係經取代的或未經取代的。

【0030】 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。雜芳基的（多個）環中的原子數目可以變化。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

原子之鍵的化合物。如本文中所使用，用語「螺(spiro)」是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、1,3-二噁烷、1,4-二噁烷、1,2-二氧雜環戊烷、1,3-二氧雜環戊烷、1,4-二氧雜環戊烷、1,3-氧硫雜環己烷、1,4-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-噁吡、2H-1,2-噁吡、馬來醯亞胺、琥珀醯亞胺、巴比妥酸、硫巴比妥酸、二氧吡啶、乙內醯脲、二氫尿嘧啶、三噁烷、六氫-1,3,5-三吡、咪唑啉、咪唑啶、異噁唑啉、異噁唑啶、噁唑啉、噁唑啶、噁唑啶酮、噻唑啉、噻唑啶、嗎啉、環氧乙烷、哌啶N-氧化物、哌啶、哌啶、吡咯啶、吡咯啶酮、吡咯啶二酮、4-哌啶酮、吡唑啉、吡唑啶、2-氧吡咯啶、四氫吡喃、4H-吡喃、四氫噻喃、硫嗎啉、硫嗎啉亞磺、硫嗎啉磺、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-氮雜螺[3.3]庚烷、2-氧雜螺[3.3]庚烷、2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷、2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷、2-氧雜螺[3.4]辛烷、及2-氮雜螺[3.4]辛

烷。

【0032】如本文中所使用，「芳烷基(aralkyl)」及「芳基(烷基)(aryl(alkyl))」係指芳基經由低級伸烷基連接作為取代基。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。

【0033】如本文中所使用，「雜芳烷基(heteroaralkyl)」及「雜芳基(烷基)(heteroaryl(alkyl))」係指雜芳基經由低級伸烷基連接作為取代基。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、異噁唑基烷基、及咪唑基烷基、及其苯并稠合類似物。

【0034】「雜脂環基(烷基)(heteroalicycyl(alkyl))」及「雜環基(烷基)(heterocycyl(alkyl))」係指雜環基或雜脂環基經由低級伸烷基連接作為取代基。(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))。

【0035】如本文中所使用，用語「羥基(hydroxy)」係指-OH基團。

【0036】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。

【0037】 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。

【0038】 「氰基(cyano)」係指「-CN」基團。

【0039】 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。

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

【0041】 「O-胺甲醯基(O-carbonyl)」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。

【0042】 「N-胺甲醯基(N-carbonyl)」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。

【0043】 「O-硫胺甲醯基(O-thiocarbonyl)」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。

【0044】「N-硫 胺 甲 醯 基(N-thiocarbamyl)」係指「 $\text{ROC(=S)N(R}_A\text{)-}$ 」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。

【0045】「C-醯胺基(C-amido)」係指「 $\text{-C(=O)N(R}_A\text{R}_B\text{)}$ 」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。

【0046】「N-醯胺基(N-amido)」係指「 $\text{RC(=O)N(R}_A\text{)-}$ 」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。

【0047】「S-磺醯胺基(S-sulfonamido)」係指「 $\text{-SO}_2\text{N(R}_A\text{R}_B\text{)}$ 」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。

【0048】「N-磺醯胺基(N-sulfonamido)」係指「 $\text{RSO}_2\text{N(R}_A\text{)-}$ 」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。

【0049】「O-羧基(O-carboxy)」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) (如本文中所述定義)。O-羧基可係經取代的或未經取代的。

【0050】 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。

【0051】 「硝基(nitro)」係指「-NO₂」基團。

【0052】 「次磺醯基(sulfenyl)」係指「-SR」基團，其中R可係氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、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。

【0053】 「亞磺醯基(sulfinyl)」係指「-S(=O)-R」基團，其中R可與關於次磺醯基所定義者相同。亞磺醯基可係經取代的或未經取代的。

【0054】 「磺醯基(sulfonyl)」係指「SO₂R」基團，其中R可與關於次磺醯基所定義者相同。磺醯基可係經取代的或未經取代的。

【0055】 如本文中所使用，「鹵烷基(haloalkyl)」係指一或多個氫原子經鹵素所置換之烷基 (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。

【0056】 如本文中所使用，「鹵烷氧基(haloalkoxy)」係指一或多個氫原子經鹵素所置換之烷氧基 (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乙氧基、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。

【0057】 本文中所使用之用語「胺基(amino)」及「未經取代胺基(unsubstituted amino)」係指 $-NH_2$ 基團。

【0058】 「經單取代胺(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- C_1 - C_6 烷基胺基團、單芳基胺基團、單- C_6 - C_{10} 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。

【0059】 「經二取代胺(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- C_1 - C_6 烷基胺基團、二芳基胺基團、二- C_6 - C_{10} 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。

【0060】 如本文中所使用，「經單取代胺(烷基)(mono-substituted amine(alkyl))」基團係指經由低級伸烷基（作為取代基）連接之經單取代胺（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 C_1 - C_6 烷基胺(C_1 - C_6 烷基)基團、單芳基胺(烷基)基團、單 C_6 - C_{10} 芳基胺(C_1 - C_6 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 $-\text{CH}_2\text{NH}$ (甲基)、 $-\text{CH}_2\text{NH}$ (苯基)、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ (甲基)、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ (苯基)、及類似者。

【0061】 如本文中所使用，「經二取代胺(烷基)(di-substituted amine(alkyl))」基團係指經由低級伸烷基（作為取代基）連接之經二取代胺（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 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基胺($\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基)基團、二芳基胺(烷基)基團、二 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 芳基胺($\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基)基團、及類似者。經二取代胺(烷基)之實例包括但不限於 $-\text{CH}_2\text{N}$ (甲基)₂、 $-\text{CH}_2\text{N}$ (苯基)(甲基)、 $-\text{NCH}_2$ (乙基)(甲基)、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ (甲基)₂、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ (苯基)(甲基)、 $-\text{NCH}_2\text{CH}_2$ (乙基)(甲基)、及類似者。

【0062】 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之鹵素。作為另一個實例，「 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷氧基苯基($\text{C}_1\text{-C}_3$ alkoxyphenyl)」可包括一或多個相同或不同之含有一、二、或三個原子的烷氧基。

【0063】 如本文中所使用，基團指示具有單個未配對電子之物種，使得含有該基團之該物種可共價鍵結至另一物種。因此，在此情況下，基團不一定係自由基。相反，基團指示較大分子之特定部分。用語「基團(radical)」可與用語「基團(group)」互換使用。

【0064】 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。

【0065】 潛伏感染HIV之細胞帶有轉錄上緘默之病毒，而此病毒仍可複製而產生活性HIV。用語「HIV潛伏逆轉劑(HIV latency reversing agent)」係指刺激HIV轉錄，從而將潛伏感染HIV之細胞轉化成表現複製HIV之細胞的試劑（包括小分子及蛋白質）。HIV潛伏逆轉劑包括但不限於蛋白質激酶C促效劑（諸如普羅斯坦(prostratin)、苔蘚蟲素-1(bryostatin-1)、及巨大戟醇(ingenol)）、PD-1抑制劑（諸如尼魯單抗(nivolumab)、派姆單抗(pembrolizumab)、BGB-A317、皮地珠單抗(pidilizumab)、AMP-224、AMP-514、PDR001、REGN2810、及MEDI0680）、PD-L1抑制劑（諸如阿替珠單抗(atezolizumab)、德瓦魯單抗(durvalumab)、阿維魯單抗(avelumab)、及BMS-936559）、HDAC抑制劑（諸如伏立諾他(vorinostat)、帕比諾特(panobinostat)、羅米得辛

(romidepsin)、及丙戊酸(valproic acid)、巴豆醇酯(phorbol ester) (諸如巴豆醇12-肉豆蔻酸酯-13-乙酸酯及(S)-三級丁基-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙酸酯)、及布羅莫域(bromodomain)抑制劑 (諸如JQ1、I-BET762、OTX015、I-BET151、CPI203、PFI-1、MS436、CPI-0610、RVX2135、FT-1101、BAY1238097、INCB054329、TEN-010、GSK2820151、ZEN003694、BAY-299、BMS-986158、ABBV-075、及GS-5829)。

【0066】 用語「Bcl蛋白質抑制劑(Bcl protein inhibitor)」係指抑制抗細胞凋亡Bcl蛋白質 (諸如Bcl-2、Bcl-X_L、Bcl-W、Mcl-1、及Bcl-2A1) 對於促細胞凋亡Bcl蛋白質 (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)。Bcl蛋白質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、與中國專利申請案第CN 106565607號中所揭示之化合物，為了揭示額外Bcl蛋白質抑制劑之限定用途，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。

【0067】 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。

【0068】 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）。

【0069】 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。

【0070】 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，本文中所述之化合物中以與醫藥上可接受之溶劑（諸如水、乙醇、或類似者）溶劑合形式存在。在其他實施例中，本文中所述之化合物以非溶劑合形式存在。溶劑合物包含化學計量或非化學計量之量的溶劑，並且可在與醫藥上可接受之溶劑（諸如水、乙醇、或類似者）的結晶過程中形成。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。

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

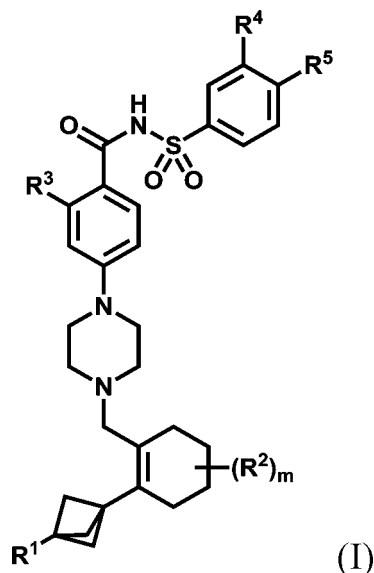
【0072】 本申請案及其變體特別是隨附之申請專利範圍中所使用之用語及短語，除非另有明確說明，否則應解讀為開放形式而非限制形式。作為前述之實例，用語「包括(including)」應解讀為意指「包括但不限於(including, without limitation及including but not limited to)」或類似者；如本文中所使用之用語「包含(comprising)」與「包括(including)、含有(containing)、或「其特徵為(characterized by)」係同義詞，且係包含式或開放式且不排除額外、未列舉之元件或方法步驟；用語「具有(having)」應解讀為「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。

【0073】 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

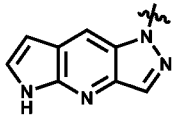
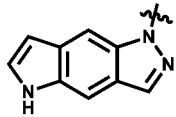
術領域中具有通常知識者可視適合上下文及/或應用之情況，從複數轉換成單數及/或從單數轉換成複數。各種單數/複數排列組合可在本文中明確闡述以求清晰。不定冠詞「一(a或an)」並不排除複數。在互不相同的附屬項中列舉某些措施的單純事實，並不表示這些措施之組合無法有益地使用。申請專利範圍中之任何元件符號不應解讀為範圍限制。

化合物

【0074】 本文中所揭示之一些實施例關於一種式(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： R^1 可選自氫、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、經取代或未經取代 C_3 - C_6 環烷基、經取代或未經取代 C_1 - C_6 烷氧基、未經取代單 C_1 - C_6 烷基胺、及未經取代二 C_1 - C_6 烷基胺；各 R^2 可獨立地選自鹵素、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； R^3 可選自氫、鹵素、

$X-R^{3A}$ 、 及 ； R^{3A} 可係經取代或未經取代5至10員雜芳基； R^4 可選自 NO_2 、 $S(O)R^6$ 、 SO_2R^6 、鹵素、氰基、及未經取代 C_1 - C_6 鹵

烷基； R^5 可選自 $-X^1-(Alk^1)_n-R^7$ 及 $-X^2(CHR^8)-(Alk^2)_p-X^3-R^9$ ； Alk^1 及 Alk^2

第 25 頁(發明說明書)

可獨立地選自未經取代 C_1 - C_4 伸烷基及經1、2、或3個獨立地選自氟基、氯基、未經取代 C_1 - C_3 烷基、及未經取代 C_1 - C_3 鹵烷基之取代基所取代的 C_1 - C_4 伸烷基； R^6 可選自經取代或未經取代 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； R^7 可選自經取代或未經取代 C_1 - C_6 烷氧基、經取代或未經取代 C_3 - C_{10} 環烷基、經取代或未經取代3至10員雜環基、羥基、胺基、經取代或未經取代之經單取代胺基、經取代或未經取代之經二取代胺基、經取代或未經取代 N -胺甲醯基、經取代或未經取代 C -醯胺基、及經取代或未經取代 N -醯胺基； R^8 可選自經取代或未經取代3至10員雜環基(C_1 - C_6 烷基)、經取代或未經取代二 C_1 - C_6 烷基胺(C_1 - C_6 烷基)、及經取代或未經取代單 C_1 - C_6 烷基胺(C_1 - C_6 烷基)； R^9 可選自經取代或未經取代5至10員雜芳基及經取代或未經取代單環或雙環 C_6 - C_{10} 芳基； m 可係0、1、2、及3； n 及 p 可獨立地選自0及1； X 、 X^1 、 X^2 、及 X^3 可獨立地選自 $-O-$ 、 $-S-$ 、及 $-NH-$ ；並且其中當 m 係2或3時，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 C_3 - C_6 環烷基或經取代或未經取代3至6員雜環基。

【0075】 在一些實施例中， R^1 可係鹵素，例如氟基、氯基、溴基、或碘基。在一些實施例中， R^1 可係氟基。在一些實施例中， R^1 可係氯基。在一些實施例中， R^1 可係氫。

【0076】 在一些實施例中， R^1 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^1 可係經取代 C_1 - C_6 烷基。在其他實施例中， R^1 可係未經取代 C_1 - C_6 烷基。合適 C_1 - C_6 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。

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 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、或 $-CF_2CH_3$ 。

【0077】 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。

【0078】 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。

【0079】 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。

【0080】 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C₁-C₆烷基胺中之各C₁-C₆烷基係不同的。合適二C₁-C₆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。

【0081】 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R²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。

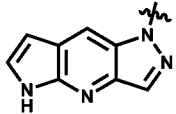
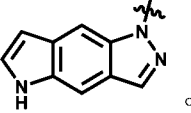
【0082】 在一些實施例中，一個R²可係未經取代C₁-C₆烷基（例如，甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、三級丁基、戊基（支鏈的及直鏈的）、及己基（支鏈的及直鏈的）），並且任何其他R²如果存在則可獨立地選自鹵素（例如，氟基或氯基）、經取代或未經取代C₁-C₆烷基（諸如本文中所述者）、經取代或未經取代C₁-C₆鹵烷基（諸如本文中所述者）、及經取代或未經取代單環或雙環C₃-C₆環烷基（諸如本文中所述者）。在一些實施例中，各R²可獨立地選自未經取代C₁-C₆烷基，諸如本文中所述者。

【0083】 在一些實施例中，m可係2；並且各R²可係偕的(geminal)。在一些實施例中，m可係2；並且各R²可係鄰的(vicinal)。在一些實施例中，m可係2；並且各R²可係未經取代甲基。在一些實施例中，m可係2；並且各R²可係偕的未經取代甲基。

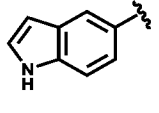
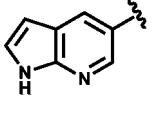
【0084】 在一些實施例中，兩個R²基團可與其等所附接之原子一起形成經取代或未經取代單環C₃-C₆環烷基。例如，在一些實施例中，兩個R²基團可與其等所附接之原子一起形成經取代單環C₃-C₆環烷基，諸如本文中所述者。在其他實施例中，兩個R²基團可與其等所附接之原子一起形成未經取代單環C₃-C₆環烷基，諸如本文中所述者。在一些實施例中，兩

個 R^2 基團可與其等所附接之原子一起形成未經取代環烷基。

【0085】 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、氧吡啶、吡咯啉、四氫吡啶、咪唑啉、吡唑啉、哌啶、四氫哌啶、哌嗪(piperazine)、嗎啉、硫嗎啉、及二噁烷。

【0086】 在一些實施例中， R^3 可係 。在一些實施例中， R^3 可係 。

【0087】 在一些實施例中， R^3 可係 $X-R^{3A}$ 。在一些實施例中， X 可係 $-O-$ 。在一些實施例中， X 可係 $-S-$ 。在一些實施例中， X 可係 $-NH-$ 。

在一些實施例中， R^{3A} 可係 。在一些實施例中， R^{3A} 可係 。

【0088】 在一些實施例中， R^{3A} 可係經取代或未經取代5至10員雜芳基。在一些實施例中， R^{3A} 可係經取代5至10員單環雜芳基。在其他實施例中， R^{3A} 可係經取代5至10員雙環雜芳基。在一些實施例中， R^{3A} 可係未經取代5至10員單環雜芳基。在其他實施例中， R^{3A} 可係未經取代5至10員雙環雜芳基。合適經取代或未經取代單環或雙環5至10員雜芳基之實例包

括但不限於吡咯、呋喃、噻吩、咪唑、吡唑、噁唑、異噁唑、噻唑、異噻唑、三唑、吡啶、嗒吡(pyridazine)、嘧啶、吡嗪、吡咯并-吡咯(pyrrolo-pyrrole)、吡咯并-呋喃、吡咯并-噻吩、吲哚、異吲哚、吲哚啉(indolizine)、吲唑、苯并咪唑、氮吲哚、氮吲唑(azaindazole)、嘌呤、苯并呋喃、異苯并呋喃、苯并噻吩、異苯并噻吩、喹啉、異喹啉、喹噁啉(quinoxaline)、呋嗪(phthalazine)、喹啉、吡啶(cinnoline)、1,8-萘啶(1,8-naphthyridine)、吡啶并-嘧啶、及喋啶。

【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 $-CF_3$ 。

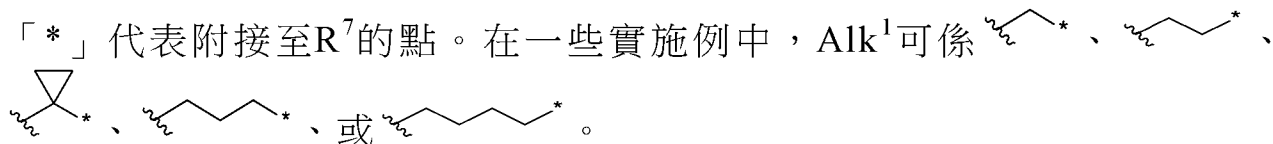
【0092】 在一些實施例中， R^4 可係 $S(O)R^6$ 。在一些實施例中， R^4 可係 SO_2R^6 。在一些實施例中， R^4 可係 SO_2CF_3 。

【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。

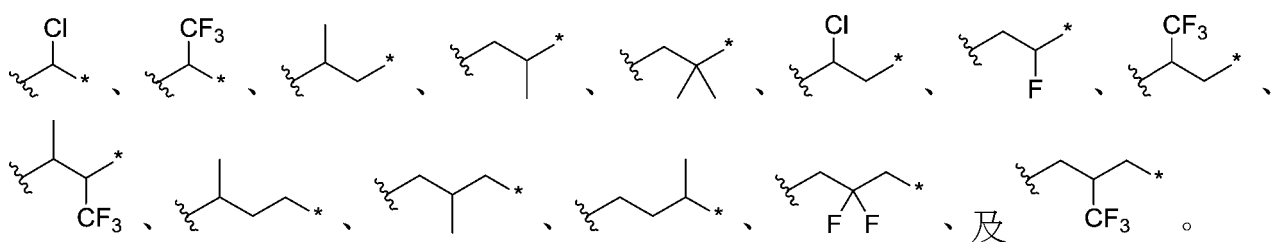
【0095】 在一些實施例中， R^6 可係經取代或未經取代 C_1-C_6 鹵烷基，諸如本文中所述者。在一些實施例中， R^6 可係 $-CF_3$ 。

【0096】 在一些實施例中， R^5 可係 $-X^1-(Alk^1)_n-R^7$ 。在一些實施例中， X^1 可係 $-O-$ 。在一些實施例中， X^1 可係 $-S-$ 。在一些實施例中， X^1 可係 $-NH-$ 。

【0097】 在一些實施例中， Alk^1 可係未經取代 $-(CH_2)_{1-4}-*$ ，其中「*」代表附接至 R^7 的點。在一些實施例中， Alk^1 可係 。

【0098】 在一些實施例中， Alk^1 可係經取代 $\xi-C_1-C_4$ 伸烷基 $-*$ ，其中「*」代表附接至 R^7 的點。例如，在一些實施例中， Alk^1 可係經取代亞甲基、經取代伸乙基、經取代伸丙基、或經取代伸丁基。在一些實施例中， Alk^1 可經單取代、經二取代、或經三取代。在一些實施例中， Alk^1 可經鹵素（諸如氟或氯）或未經取代 C_1-C_3 烷基（諸如本文中所述者）所單取代。在其他實施例中， Alk^1 可經未經取代 C_1-C_3 鹵烷基（諸如本文中所述者）所單取代。在一些實施例中， Alk^1 可經氟或未經取代甲基所單取代。在一些實施例中， Alk^1 可經一個氟及一個未經取代 C_1-C_3 烷基（諸如本文中所述者）所二取代。在其他實施例中， Alk^1 可經一個未經取代 C_1-C_3 鹵烷基（諸如本文中所述者）及一個未經取代 C_1-C_3 烷基（諸如本文中所述者）所二取代。在一些實施例中， Alk^1 可經一個氟及一個未經取代甲基所二取代。在一些實施例中， Alk^1 可經二個獨立地選擇之未經取代 C_1-C_3 烷基（諸如本文中所述者）所二取代。在一些實施例中， Alk^1 可經未經取代甲基所二取代。

【0099】 在一些實施例中， Alk^1 可選自：。



【0100】 在一些實施例中， n 可係0。當 n 係0時，所屬技術領域中具有通常知識者理解 X^1 係直接連接至 R^7 。在一些實施例中， n 可係1。

【0101】 在一些實施例中， R^7 可係經取代或未經取代之經單取代胺基團。例如， R^7 可係胺基並且經下列所單取代：經取代或未經取代 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代 C_2 - C_6 烯基、經取代或未經取代 C_2 - C_6 炔基、經取代或未經取代單環或雙環 C_3 - C_6 環烷基、經取代或未經取代單環或雙環 C_6 - C_{10} 芳基、經取代或未經取代單環或雙環5至10員雜芳基、經取代或未經取代單環或雙環3至10員雜環基、經取代或未經取代單環或雙環 C_3 - C_6 環烷基(未經取代 C_1 - C_6 烷基)、經取代或未經取代單環或雙環 C_6 - C_{10} 芳基(未經取代 C_1 - C_6 烷基)、經取代或未經取代單環或雙環5至10員雜芳基(未經取代 C_1 - C_6 烷基)、或經取代或未經取代單環或雙環3至10員雜環基(未經取代 C_1 - C_6 烷基)。合適經單取代胺基團之實例包括但不限於 $-NH$ (甲基)、 $-NH$ (異丙基)、 $-NH$ (環丙基)、 $-NH$ (苯基)、 $-NH$ (苄基)、及 $-NH$ (吡啶-3-基)。

【0102】 在一些實施例中， R^7 可係經取代或未經取代之經二取代胺基團。例如， R^7 可係胺基並且經二個獨立地選自下列之取代基所取代：經取代或未經取代 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代 C_2 - C_6 烯基、經取代或未經取代 C_2 - C_6 炔基、經取代或未經取代單環或雙環 C_3 - C_6 環烷基、經取代或未經取代單環或雙環 C_6 - C_{10} 芳基、經取代或未經取代單環或雙環5至10員雜芳基、經取代或未經取代單環或雙環3至10員雜環基、經取代或未經取代

單環或雙環C₃-C₆環烷基(未經取代C₁-C₆烷基)、經取代或未經取代單環或雙環C₆-C₁₀芳基(未經取代C₁-C₆烷基)、經取代或未經取代單環或雙環5至10員雜芳基(未經取代C₁-C₆烷基)、或經取代或未經取代單環或雙環3至10員雜環基(未經取代C₁-C₆烷基)。在一些實施例中，兩個取代基可係相同的。在其他實施例中，兩個取代基可係不同的。合適經二取代胺基團之實例包括但不限於-N(甲基)₂、-N(乙基)₂、-N(異丙基)₂、-N(苄基)₂、-N(乙基)(甲基)、-N(異丙基)(甲基)、-N(乙基)(異丙基)、-N(苯基)(甲基)、及-N(苄基)(甲基)。

【0103】 在一些實施例中，R⁷可選自經取代或未經取代N-胺甲醯基、經取代或未經取代C-醯胺基、及經取代或未經取代N-醯胺基。

【0104】 在一些實施例中，R⁷可係經取代或未經取代C₃-C₁₀環烷基。在一些實施例中，R⁷可係經取代或未經取代單環C₃-C₁₀環烷基。在其他實施例中，R⁷可係經取代或未經取代雙環C₃-C₁₀環烷基，例如橋聯、稠合、或螺C₃-C₁₀環烷基。合適經取代或未經取代單環或雙環C₃-C₁₀環烷基包括但不限於環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、環壬基、環癸基、螺[3.3]庚基、螺[2.3]己基、螺[3.4]辛基、螺[3.5]壬基、螺[3.6]癸基、螺[2.4]庚基、螺[4.4]壬基、螺[4.5]癸基、螺[2.5]辛基、螺[3.5]壬基、雙環[1.1.1]戊基、雙環[2.1.1]己基、雙環[2.2.1]庚基、十氫萘基、八氫-1H-茛基、八氫并環戊二烯基(octahydropentalenyl)、雙環[4.2.0]辛基、雙環[2.1.0]戊基、及雙環[3.2.0]庚基。

【0105】 在一些實施例中，R⁷可係經取代或未經取代C₆-C₁₀螺環烷基。在一些實施例中，R⁷可係經取代C₆-C₁₀螺環烷基。在其他實施例中，R⁷可係未經取代C₆-C₁₀螺環烷基。在一些實施例中，R⁷可係經取代或未經

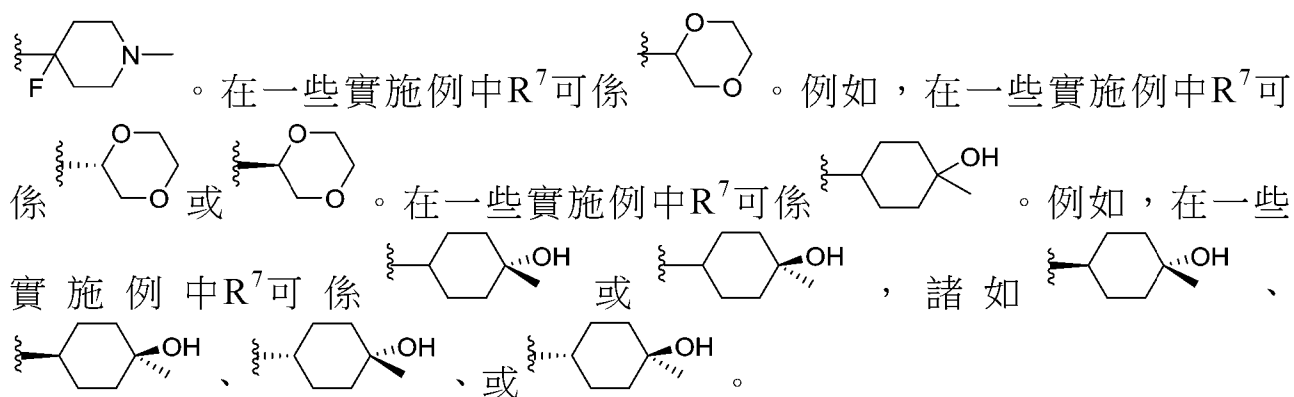
取代-環丙基-環丁基螺烷基、-環丙基-環戊基螺烷基、-環丙基-環己基螺烷基、-環丙基-環庚基螺烷基、-環丙基-環辛基螺烷基、-環丁基-環丙基螺烷基、-環丁基-環丁基螺烷基、-環丁基-環戊基螺烷基、-環丁基-環己基螺烷基、-環丁基-環庚基螺烷基、-環戊基-環丙基螺烷基、-環戊基-環丁基螺烷基、-環戊基-環戊基螺烷基、環戊基-環己基螺烷基、-環己基-環丙基螺烷基、-環己基-環丁基螺烷基、-環己基-環戊基螺烷基、-環庚基-環丙基螺烷基、-環庚基-環丁基螺烷基、或-環辛基-環丙基螺烷基。

【0106】 在一些實施例中， R^7 可係經取代或未經取代3至10員雜環基。在一些實施例中， R^7 可係經取代3至10員雜環基。在其他實施例中， R^7 可係未經取代3至10員雜環基。在一些實施例中， R^7 可係經取代或未經取代單環3至10員雜環基。在其他實施例中， R^7 可係經取代或未經取代雙環5至10員雜環基，例如稠合、橋聯、或螺5至10員雜環基。合適經取代或未經取代單環3至10員雜環基包括但不限於吡環丙烷、環氧乙烷、吡啶、氧吡啶、吡咯啉、四氫吡啶、咪唑啉、吡啶、哌啶、四氫哌啶、哌啶、嗎啉、硫嗎啉、二噁烷、2-氮雜螺[3.3]庚烷、2-氧雜螺[3.3]庚烷、2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷、2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷、2-氮雜螺[3.4]辛烷、6-氧雜螺[3.4]辛烷、6-氧雜-2-氮雜螺[3.4]辛烷、7-氧雜-2-氮雜螺[3.5]壬烷、7-氧雜螺[3.5]壬烷、及2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷。在一些實施例中，經取代或未經取代單環或雙環3至10員雜環基可透過氮原子來連接至分子的其餘部分。在其他實施例中，經取代或未經取代單環或雙環3至10員雜環基可透過碳原子來連接至分子的其餘部分。在一些實施例中，經取代單環或雙環3至10員雜環基可在一或多個氮原子上經取代。

【0107】 在一些實施例中， R^7 可係經取代或未經取代6至10員螺雜環基。在一些實施例中， R^7 可係經取代6至10員螺雜環基。在其他實施例中， R^7 可係未經取代6至10員螺雜環基。在一些實施例中， R^7 可係經取代或未經取代氮雜螺己烷、氮雜螺庚烷、氮雜螺辛烷、氧雜螺己烷、氧雜螺庚烷、氧雜螺辛烷、二氮雜螺己烷、二氮雜螺庚烷、二氮雜螺辛烷、二氧雜螺己烷、二氧雜螺庚烷、二氧雜螺辛烷、氧雜-氮雜螺己烷、氧雜-氮雜螺庚烷、或氧雜-氮雜螺辛烷。合適經取代或未經取代3至10員雜環基包括但不限於2-氮雜螺[3.3]庚烷、2-氧雜螺[3.3]庚烷、2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷、2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷、2-氮雜螺[3.4]辛烷、6-氧雜螺[3.4]辛烷、6-氧雜-2-氮雜螺[3.4]辛烷、7-氧雜-2-氮雜螺[3.5]壬烷、7-氧雜螺[3.5]壬烷、及2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷。在一些實施例中，經取代或未經取代6至10員螺雜環基可透過氮原子來連接至分子的其餘部分。在其他實施例中，經取代或未經取代6至10員螺雜環基可透過碳原子來連接至分子的其餘部分。在一些實施例中，經取代6至10員螺雜環基可在一或多個氮原子上經取代。

【0108】 在一些實施例中， R^7 可係羥基或胺基。

【0109】 在一些實施例中， R^7 可係未經取代的。在其他實施例中， R^7 可係經取代的。在一些實施例中， R^7 可經1或2個獨立地選自下列之取代基所取代：未經取代 C_1 - C_6 烷基（諸如本文中所述者）、未經取代 C_1 - C_6 烷氧基（諸如本文中所述者）、氟基、氯基、羥基、 $-SO_2-$ （未經取代 C_1 - C_6 烷基）。例如， R^7 之 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_{10} 環烷基、3至10員雜環基、經單取代胺基團、經二取代胺基團、N-胺甲醯基、C-醯胺基、及N-醯胺基可經1或2個獨立地選自任何前述取代基之取代基所取代。

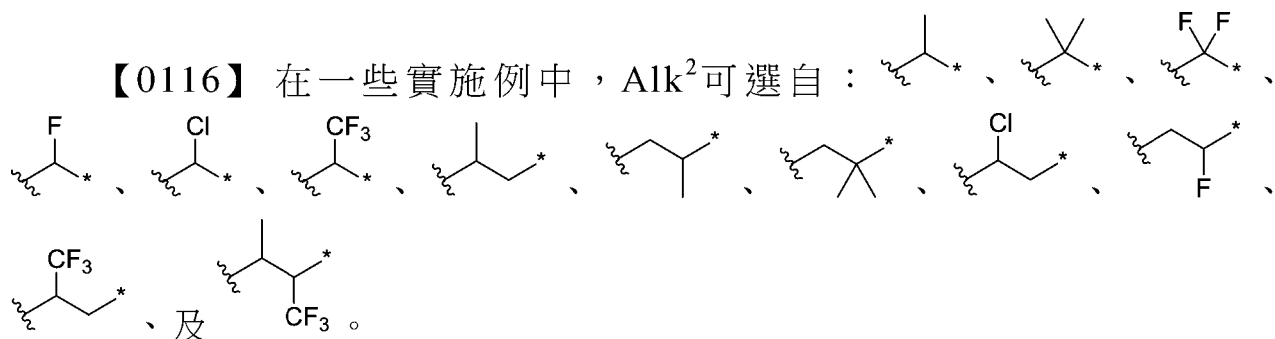


【0113】 在一些實施例中， R^5 可係 $-X^2-(CHR^8)-(Alk^2)_p-X^3-R^9$ 。在一些實施例中， X^2 可係 $-O-$ 。在一些實施例中， X^2 可係 $-S-$ 。在一些實施例中， X^2 可係 $-NH-$ 。在一些實施例中， X^3 可係 $-O-$ 。在一些實施例中， X^3 可係 $-S-$ 。在一些實施例中， X^3 可係 $-NH-$ 。在一些實施例中， X^2 可係 $-NH-$ 且 X^3 可係 $-S-$ 。在一些實施例中， X^2 可係 $-O-$ 且 X^3 可係 $-S-$ 。在一些實施例中， X^2 可係 $-NH-$ 且 X^3 可係 $-O-$ 。在一些實施例中， X^2 可係 $-O-$ 且 X^3 可係 $-O-$ 。

【0114】 在一些實施例中， Alk^2 可係未經取代 $-(CH_2)_{1-4}-*$ ，其中「*」代表附接至 X^3 的點。在一些實施例中， Alk^2 可係未經取代亞甲基、未經取代伸乙基、未經取代伸丙基、或未經取代伸丁基。在一些實施例中， Alk^2 可係 *、*、或 *。

【0115】 在一些實施例中， Alk^2 可係經取代 $\text{---}C_1-C_4$ 伸烷基 $\text{---}*$ ，其中「*」代表附接至 X^3 的點。在一些實施例中， Alk^2 可係經取代亞甲基、經取代伸乙基、經取代伸丙基、或經取代伸丁基。在一些實施例中， Alk^2 可經單取代、經二取代、或經三取代。在一些實施例中， Alk^2 可經氟或未經取代 C_1-C_3 烷基（諸如本文中所述者）所單取代。在一些實施例中， Alk^2 可經氟或未經取代甲基所單取代。在一些實施例中， Alk^2 可經一個氟及一個未經取代 C_1-C_3 烷基（諸如本文中所述者）所二取代。在一些實施例

中， Alk^2 可經一個氟及一個未經取代甲基所二取代。在一些實施例中， Alk^2 可經二個獨立地選擇之未經取代 C_1 - C_3 烷基（諸如本文中所述者）所二取代。在一些實施例中， Alk^2 可經未經取代甲基所二取代。



【0117】 在一些實施例中， p 可係0。當 p 係0時，所屬技術領域中具有通常知識者理解 (CHR^8) 基團係直接連接至 X^3 。在一些實施例中， p 可係1。

【0118】 在一些實施例中， R^8 之經取代或未經取代3至10員雜環基(C_1 - C_6 烷基)的 C_1 - C_6 烷基可係經取代或未經取代 C_1 - C_6 烷基（諸如本文中所述者）。在一些實施例中， R^8 之經取代或未經取代3至10員雜環基(C_1 - C_6 烷基)的3至10員雜環基可係單環的。在一些實施例中，經取代或未經取代3至10員雜環基(C_1 - C_6 烷基)之3至10員雜環基可係雙環的。在其他實施例中，經取代或未經取代3至10員雜環基(C_1 - C_6 烷基)之3至10員雜環基可透過碳原子來連接至經取代或未經取代3至10員雜環基(C_1 - C_6 烷基)之 C_1 - C_6 烷基。在一些實施例中，經取代或未經取代3至10員雜環基(C_1 - C_6 烷基)之3至10員雜環基可係未經取代的。在其他實施例中，經取代或未經取代3至10員雜環基(C_1 - C_6 烷基)之3至10員雜環基可係經取代的。在一些實施例中，經取代或未經取代3至10員雜環基(C_1 - C_6 烷基)之3至10員雜環基可在一或多個氮原子上經取代。 R^8 之合適經取代或未經取代單環或雙環3至10員雜環基的實例包括但不限於吡環丙烷、環氧乙烷、吡啶、氧吡啶、吡咯

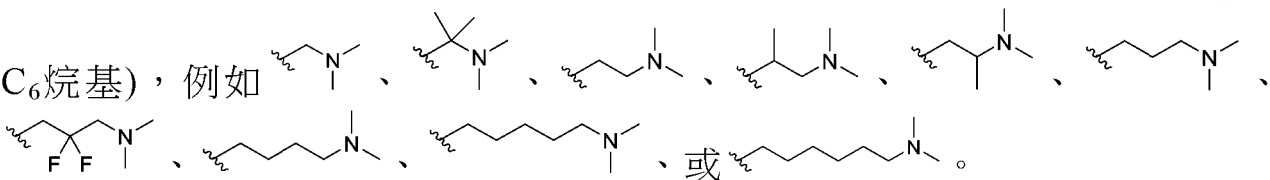
啖、四氫呋喃、咪唑啉、吡啶啖、哌啶、四氫哌喃、哌啉、嗎啉、硫嗎啉、二噁烷、2-氮雜螺[3.3]庚烷、2-氧雜螺[3.3]庚烷、2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷、2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷、2-氮雜螺[3.4]辛烷、6-氧雜螺[3.4]辛烷、6-氧雜-2-氮雜螺[3.4]辛烷、7-氧雜-2-氮雜螺[3.5]壬烷、7-氧雜螺[3.5]壬烷、及2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷。在一些實施例中， R^8 之 C_1 - C_6 烷基可係未經取代甲基或未經取代乙基，並且 R^8 之經取代或未經取代3至10員雜環基可係哌啶、四氫哌喃、哌啉、嗎啉、硫嗎啉、二噁烷、2-氮雜螺[3.3]庚烷、2-氧雜螺[3.3]庚烷、2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷、2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷、2-氮雜螺[3.4]辛烷、6-氧雜螺[3.4]辛烷、6-氧雜-2-氮雜螺[3.4]辛烷、7-氧雜-2-氮雜螺[3.5]壬烷、7-氧雜螺[3.5]壬烷、或2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷。

【0119】 在一些實施例中， R^8 可係經取代或未經取代6至10員螺雜環基(C_1 - C_6 烷基)。在一些實施例中， R^8 之經取代或未經取代6至10員螺雜環基(C_1 - C_6 烷基)的 C_1 - C_6 烷基可係經取代或未經取代 C_1 - C_6 烷基（諸如本文中所述者）。在一些實施例中，經取代或未經取代6至10員螺雜環基(C_1 - C_6 烷基)之 C_1 - C_6 烷基可係未經取代的。在一些實施例中，經取代或未經取代6至10員螺雜環基(C_1 - C_6 烷基)之6至10員螺雜環基可透過氮原子來連接至 R^8 之 C_1 - C_6 烷基。在其他實施例中，經取代或未經取代6至10員螺雜環基(C_1 - C_6 烷基)之6至10員螺雜環基可透過碳原子來連接至經取代或未經取代6至10員螺雜環基(C_1 - C_6 烷基)之 C_1 - C_6 烷基。在一些實施例中，經取代或未經取代6至10員螺雜環基(C_1 - C_6 烷基)之6至10員螺雜環基可係未經取代的。在其他實施例中，經取代或未經取代6至10員螺雜環基(C_1 - C_6 烷基)之6至10員螺雜環基可係經取代的。在一些實施例中，經取代或未經取代

6至10員螺雜環基(C₁-C₆烷基)之6至10員螺雜環基可在一或多個氮原子上經取代。在一些實施例中，經取代或未經取代6至10員螺雜環基(C₁-C₆烷基)之經取代或未經取代6至10員螺雜環基可係氮雜螺己烷、氮雜螺庚烷、氮雜螺辛烷、氧雜螺己烷、氧雜螺庚烷、氧雜螺辛烷、二氮雜螺己烷、二氮雜螺庚烷、二氮雜螺辛烷、二氧雜螺己烷、二氧雜螺庚烷、二氧雜螺辛烷、氧雜-氮雜螺己烷、氧雜-氮雜螺庚烷、或氧雜-氮雜螺辛烷。R⁸之合適經取代或未經取代6至10員螺雜環基的實例包括但不限於2-氮雜螺[3.3]庚烷、2-氧雜螺[3.3]庚烷、2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷、2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷、2-氮雜螺[3.4]辛烷、6-氧雜螺[3.4]辛烷、6-氧雜-2-氮雜螺[3.4]辛烷、7-氧雜-2-氮雜螺[3.5]壬烷、7-氧雜螺[3.5]壬烷、及2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷。在一些實施例中，經取代或未經取代6至10員螺雜環基(C₁-C₆烷基)之C₁-C₆烷基可係未經取代甲基及未經取代乙基，並且R⁸之6至10員螺雜環基可係氮雜螺己烷、氮雜螺庚烷、氮雜螺辛烷、氧雜螺己烷、氧雜螺庚烷、氧雜螺辛烷、二氮雜螺己烷、二氮雜螺庚烷、二氮雜螺辛烷、二氧雜螺己烷、二氧雜螺庚烷、二氧雜螺辛烷、氧雜-氮雜螺己烷、氧雜-氮雜螺庚烷、或氧雜-氮雜螺辛烷，例如2-氮雜螺[3.3]庚烷、2-氧雜螺[3.3]庚烷、2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷、2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷、2-氮雜螺[3.4]辛烷、6-氧雜螺[3.4]辛烷、6-氧雜-2-氮雜螺[3.4]辛烷、7-氧雜-2-氮雜螺[3.5]壬烷、7-氧雜螺[3.5]壬烷、或2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷。

【0120】 在一些實施例中，R⁸可係經取代或未經取代二C₁-C₆烷基胺(C₁-C₆烷基)，例如二C₁-C₆烷基胺(乙基)、二C₁-C₆烷基胺(丙基)、二C₁-C₆烷基胺(丁基)、二C₁-C₆烷基胺(戊基)、或二C₁-C₆烷基胺(己基)。在

一些實施例中，二C₁-C₆烷基胺中之各C₁-C₆烷基可係相同的。在其他實施例中，二C₁-C₆烷基胺中之各C₁-C₆烷基可係不同的。合適經取代或未經取代二C₁-C₆烷基胺(C₁-C₆烷基)包括但不限於-N(甲基)₂、-N(乙基)₂、-N(正丙基)₂、-N(異丙基)₂、-N(三級丁基)₂、-N(乙基)(甲基)、-N(異丙基)(甲基)、-N(三級丁基)(甲基)、及-N(異丙基)(乙基)；各連接至經取代或未經取代C₁-C₆烷基。

【0121】 在一些實施例中，R⁸可係經取代或未經取代二甲基胺(C₁-C₆烷基)，例如  。

【0122】 在一些實施例中，R⁸可係經取代或未經取代單C₁-C₆烷基胺(C₁-C₆烷基)，例如經取代或未經取代單C₁-C₆烷基胺(乙基)、單C₁-C₆烷基胺(丙基)、單C₁-C₆烷基胺(丁基)、單C₁-C₆烷基胺(戊基)、或單C₁-C₆烷基胺(己基)。在一些實施例中，未經取代單C₁-C₆烷基胺(C₁-C₆烷基)之C₁-C₆烷基可係未經取代C₁-C₆烷基(諸如本文中所述者)。

【0123】 在一些實施例中，R⁸可係未經取代的。在其他實施例中，R⁸可係經取代的。在一些實施例中，R⁸可經1或2個獨立地選自下列之取代基所取代：未經取代C₁-C₆烷基(諸如本文中所述者)、未經取代C₁-C₆烷氧基(諸如本文中所述者)、未經取代二C₁-C₆烷基胺(諸如本文中所述者)、未經取代醯基(C₁-C₆烷基)(例如，乙醯基或苄醯基)、未經取代C-羧基(例如，-CO₂H、-CO₂-C₁-C₆烷基、-CO₂-C₃-C₆環烷基、或-CO₂-C₆-C₁₀芳基)、氟基、氯基、及羥基。例如，R⁸之3至10員雜環基(C₁-C₆烷基)、二C₁-C₆烷基胺(C₁-C₆烷基)、及單C₁-C₆烷基胺(C₁-C₆烷基)可經1或2個獨立地選自任何前述取代基之取代基所取代。

一種式(I)化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中：

【0129】 R^1 係選自由下列所組成之群組：氫、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、經取代或未經取代 C_3 - C_6 環烷基、經取代或未經取代 C_1 - C_6 烷氧基、未經取代單 C_1 - C_6 烷基胺、及未經取代二 C_1 - C_6 烷基胺；

【0130】 各 R^2 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；或

【0131】 當 m 係2或3時，各 R^2 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，或者兩個 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 環烷基或經取代或未經取代3至6員雜環基；

R^3 係氫或鹵素；

R^4 係選自由下列所組成之群組： NO_2 、 $S(O)R^6$ 、 SO_2R^6 、鹵素、氰基、及未經取代 C_1 - C_6 鹵烷基；

R^5 係選自由下列所組成之群組： $-X^1-(Alk^1)_n-R^7$ 及 $-X^2(CHR^8)-(Alk^2)_p-X^3-R^9$ ；

Alk^1 及 Alk^2 係獨立地選自未經取代 C_1 - C_4 伸烷基，以及經1、2、或3個獨立地選自氟基、氯基、未經取代 C_1 - C_3 烷基、及未經取代 C_1 - C_3 鹵烷基之取代基所取代的 C_1 - C_4 伸烷基；

R^6 係選自由下列所組成之群組：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；

R^7 係選自經取代或未經取代 C_1-C_6 烷氧基、經取代或未經取代 C_3-C_{10} 環烷基、經取代或未經取代3至10員雜環基、羥基、胺基、經取代或未經取代之經單取代胺基團、經取代或未經取代之經二取代胺基團、經取代或未經取代 N -胺甲醯基、經取代或未經取代 C -醯胺基、及經取代或未經取代 N -醯胺基；

R^8 係選自經取代或未經取代3至10員雜環基(C_1-C_6 烷基)、經取代或未經取代二 C_1-C_6 烷基胺(C_1-C_6 烷基)、及經取代或未經取代單 C_1-C_6 烷基胺(C_1-C_6 烷基)；

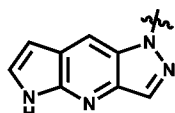
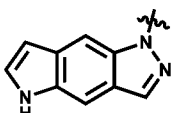
R^9 係選自經取代或未經取代5至10員雜芳基、及經取代或未經取代 C_6-C_{10} 芳基；

m 係0、1、2、或3；

n 及 p 係獨立地選自0及1；且

X^1 、 X^2 、及 X^3 係獨立地選自由下列所組成之群組： $-O-$ 、 $-S-$ 、及 $-NH-$ 。

【0132】 在一些實施例中， R^3 係選自由下列所組成之群組： $X-$

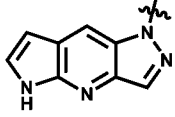
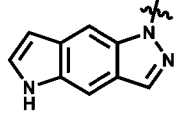
R^{3A} 、、及。例如，一個實施例提供一種式(I)化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R^1 係選自由下列所組成之群組：氫、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、經取代或未經取代 C_3-C_6 環烷基、經取代或未經取代 C_1-C_6 烷氧基、未經取代單 C_1-C_6 烷基胺、及未經取代二 C_1-C_6 烷基胺；

各 R^2 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；或

當 m 係2或3時，各 R^2 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，或者兩個 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 環烷基或經取代或未經取代3至6員雜環基；

R^3 係選自由下列所組成之群組： $X-R^{3A}$ 、、及 ；

R^{3A} 係經取代或未經取代5至10員雜芳基；

R^4 係選自由下列所組成之群組： NO_2 、 $S(O)R^6$ 、 SO_2R^6 、鹵素、氰基、及未經取代 C_1-C_6 鹵烷基；

R^5 係選自由下列所組成之群組： $-X^1-(Alk^1)_n-R^7$ 及 $-X^2(CHR^8)-(Alk^2)_p-X^3-R^9$ ；

Alk^1 及 Alk^2 係獨立地選自未經取代 C_1-C_4 伸烷基，以及經1、2、或3個獨立地選自氟基、氯基、未經取代 C_1-C_3 烷基、及未經取代 C_1-C_3 鹵烷基之取代基所取代的 C_1-C_4 伸烷基；

R^6 係選自由下列所組成之群組：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；

R^7 係選自經取代或未經取代 C_1-C_6 烷氧基、經取代或未經取代 C_3-C_{10} 環烷基、經取代或未經取代3至10員雜環基、羥基、胺基、經取代或未經取代之經單取代胺基團、經取代或未經取代之經二取代胺基團、經取代或未經取代 N -胺甲醯基、經取代或未經取代 C -醯胺基、及經取代或未經取代 N -醯胺基；

R^8 係選自經取代或未經取代3至10員雜環基(C_1-C_6 烷基)、經取代或未經取代二 C_1-C_6 烷基胺(C_1-C_6 烷基)、及經取代或未經取代單 C_1-C_6 烷基

胺(C₁-C₆烷基)；

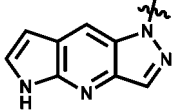
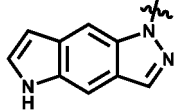
R⁹係選自經取代或未經取代5至10員雜芳基、及經取代或未經取代C₆-C₁₀芳基；

m係0、1、2、或3；

n及p係獨立地選自0及1；

X、X¹、X²、及X³係獨立地選自由下列所組成之群組：-O-、-S-、及-NH-。

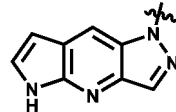
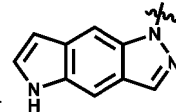
【0133】 在一些實施例中，R³係選自由下列所組成之群組：X-

R^{3A}、、及；且X¹及X²係-NH-。例如，一個實施例提供一種式(I)化合物、或其醫藥上可接受之鹽，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係選自由下列所組成之群組：X-R^{3A}、、及；

R^{3A} 係經取代或未經取代5至10員雜芳基；

R^4 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；

R^5 係選自由下列所組成之群組： $-X^1-(Alk^1)_n-R^7$ 及 $-X^2(CHR^8)-(Alk^2)_p-X^3-R^9$ ；

Alk¹及Alk²係獨立地選自未經取代C₁-C₄伸烷基，以及經1、2、或3個獨立地選自氟基、氯基、未經取代C₁-C₃烷基、及未經取代C₁-C₃鹵烷基之取代基所取代的C₁-C₄伸烷基；

R^6 係選自由下列所組成之群組：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；

R^7 係選自經取代或未經取代C₁-C₆烷氧基、經取代或未經取代C₃-C₁₀環烷基、經取代或未經取代3至10員雜環基、羥基、胺基、經取代或未經取代之經單取代胺基團、經取代或未經取代之經二取代胺基團、經取代或未經取代N-胺甲醯基、經取代或未經取代C-醯胺基、及經取代或未經取代N-醯胺基；

R^8 係選自經取代或未經取代3至10員雜環基(C₁-C₆烷基)、經取代或未經取代二C₁-C₆烷基胺(C₁-C₆烷基)、及經取代或未經取代單C₁-C₆烷基胺(C₁-C₆烷基)；

R^9 係選自經取代或未經取代5至10員雜芳基、及經取代或未經取代C₆-C₁₀芳基；

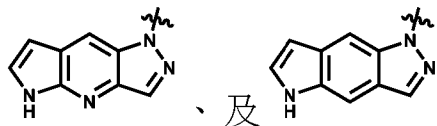
m係0、1、2、或3；

n及p係獨立地選自0及1；

X¹及X²係-NH-；且

X及X³係獨立地選自由下列所組成之群組：-O-、-S-、及-NH-。

【0134】 在一些實施例中，R¹係如上所述，但前提是其非係-CH₂F、-CHF₂、或-CF₃；R³係選自由下列所組成之群組：X-R^{3A}、



；且X¹及X²係-NH-。例如，一個實施例提供一種式(I)化合物、或其醫藥上可接受之鹽，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，但前提是R¹非係-CH₂F、-CHF₂、或-CF₃；

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係選自由下列所組成之群組：X-R^{3A}、、及

R^{3A}係經取代或未經取代5至10員雜芳基；

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係選自由下列所組成之群組：-X¹-(Alk¹)_n-R⁷及-X²(CHR⁸)-(Alk²)_p-X³-R⁹；

Alk^1 及 Alk^2 係獨立地選自未經取代 C_1 - C_4 伸烷基，以及經1、2、或3個獨立地選自氟基、氯基、未經取代 C_1 - C_3 烷基、及未經取代 C_1 - C_3 鹵烷基之取代基所取代的 C_1 - C_4 伸烷基；

R^6 係選自由下列所組成之群組：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；

R^7 係選自經取代或未經取代 C_1 - C_6 烷氧基、經取代或未經取代 C_3 - C_{10} 環烷基、經取代或未經取代3至10員雜環基、羥基、胺基、經取代或未經取代之經單取代胺基團、經取代或未經取代之經二取代胺基團、經取代或未經取代 N -胺甲醯基、經取代或未經取代 C -醯胺基、及經取代或未經取代 N -醯胺基；

R^8 係選自經取代或未經取代3至10員雜環基(C_1 - C_6 烷基)、經取代或未經取代二 C_1 - C_6 烷基胺(C_1 - C_6 烷基)、及經取代或未經取代單 C_1 - C_6 烷基胺(C_1 - C_6 烷基)；

R^9 係選自經取代或未經取代5至10員雜芳基、及經取代或未經取代 C_6 - C_{10} 芳基；

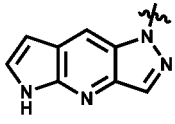
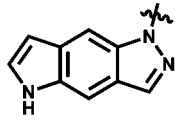
m 係0、1、2、或3；

n 及 p 係獨立地選自0及1；

X^1 及 X^2 係 $-\text{NH}-$ ；且

X 及 X^3 係獨立地選自由下列所組成之群組： $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、及 $-\text{NH}-$ 。

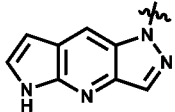
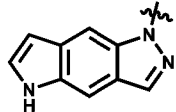
【0135】 在一些實施例中， R^1 係 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、或 $-\text{CF}_3$ ； R^3 係選自

由下列所組成之群組： $\text{X}-\text{R}^{3\text{A}}$ 、、及；且 X^1 及 X^2 係 $-\text{NH}-$ 。例如，一個實施例提供一種式(I)化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R^1 係-CH₂F、-CHF₂、或-CF₃；

各 R^2 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 R^2 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 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C₃-C₆環烷基或經取代或未經取代3至6員雜環基；

R^3 係選自由下列所組成之群組：X-R^{3A}、、及；

R^{3A} 係經取代或未經取代5至10員雜芳基；

R^4 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；

R^5 係選自由下列所組成之群組：-X¹-(Alk¹)_n-R⁷及-X²(CHR⁸)-(Alk²)_p-X³-R⁹；

Alk¹及Alk²係獨立地選自未經取代C₁-C₄伸烷基，以及經1、2、或3個獨立地選自氟基、氯基、未經取代C₁-C₃烷基、及未經取代C₁-C₃鹵烷基之取代基所取代的C₁-C₄伸烷基；

R^6 係選自由下列所組成之群組：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；

R^7 係選自經取代或未經取代C₁-C₆烷氧基、經取代或未經取代C₃-C₁₀環烷基、經取代或未經取代3至10員雜環基、羥基、胺基、經取代或未經取代之經單取代胺基團、經取代或未經取代之經二取代胺基團、經取代或未經取代N-胺甲醯基、經取代或未經取代C-醯胺基、及經取代或未經取

代N-醯胺基；

R^8 係選自經取代或未經取代3至10員雜環基(C_1 - C_6 烷基)、經取代或未經取代二 C_1 - C_6 烷基胺(C_1 - C_6 烷基)、及經取代或未經取代單 C_1 - C_6 烷基胺(C_1 - C_6 烷基)；

R^9 係選自經取代或未經取代5至10員雜芳基、及經取代或未經取代 C_6 - C_{10} 芳基；

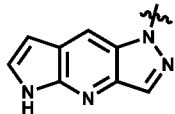
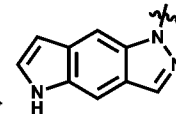
m 係0、1、2、或3；

n 及 p 係獨立地選自0及1；

X^1 及 X^2 係-NH-；且

X 及 X^3 係獨立地選自由下列所組成之群組：-O-、-S-、及-NH-。

【0136】 在一些實施例中， R^3 係選自由下列所組成之群組：X-

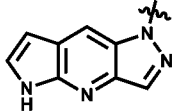
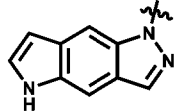
R^{3A} 、、及；且 X^1 及 X^2 係-O-。例如，一個實施例提供一種式(I)化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R^1 係選自由下列所組成之群組：氫、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、經取代或未經取代 C_3 - C_6 環烷基、經取代或未經取代 C_1 - C_6 烷氧基、未經取代單 C_1 - C_6 烷基胺、及未經取代二 C_1 - C_6 烷基胺；

各 R^2 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；或

當 m 係2或3時，各 R^2 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，或者兩個 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C₃-C₆環烷基或經取代或未經取代3至6員雜環基；

R³係選自由下列所組成之群組：X-R^{3A}、、及 ；

R^{3A}係經取代或未經取代5至10員雜芳基；

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係選自由下列所組成之群組：-X¹-(Alk¹)_n-R⁷及-X²(CHR⁸)-(Alk²)_p-X³-R⁹；

Alk¹及Alk²係獨立地選自未經取代C₁-C₄伸烷基，以及經1、2、或3個獨立地選自氟基、氯基、未經取代C₁-C₃烷基、及未經取代C₁-C₃鹵烷基之取代基所取代的C₁-C₄伸烷基；

R⁶係選自由下列所組成之群組：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；

R⁷係選自經取代或未經取代C₁-C₆烷氧基、經取代或未經取代C₃-C₁₀環烷基、經取代或未經取代3至10員雜環基、羥基、胺基、經取代或未經取代之經單取代胺基團、經取代或未經取代之經二取代胺基團、經取代或未經取代N-胺甲醯基、經取代或未經取代C-醯胺基、及經取代或未經取代N-醯胺基；

R⁸係選自經取代或未經取代3至10員雜環基(C₁-C₆烷基)、經取代或未經取代二C₁-C₆烷基胺(C₁-C₆烷基)、及經取代或未經取代單C₁-C₆烷基胺(C₁-C₆烷基)；

R⁹係選自經取代或未經取代5至10員雜芳基、及經取代或未經取代C₆-C₁₀芳基；

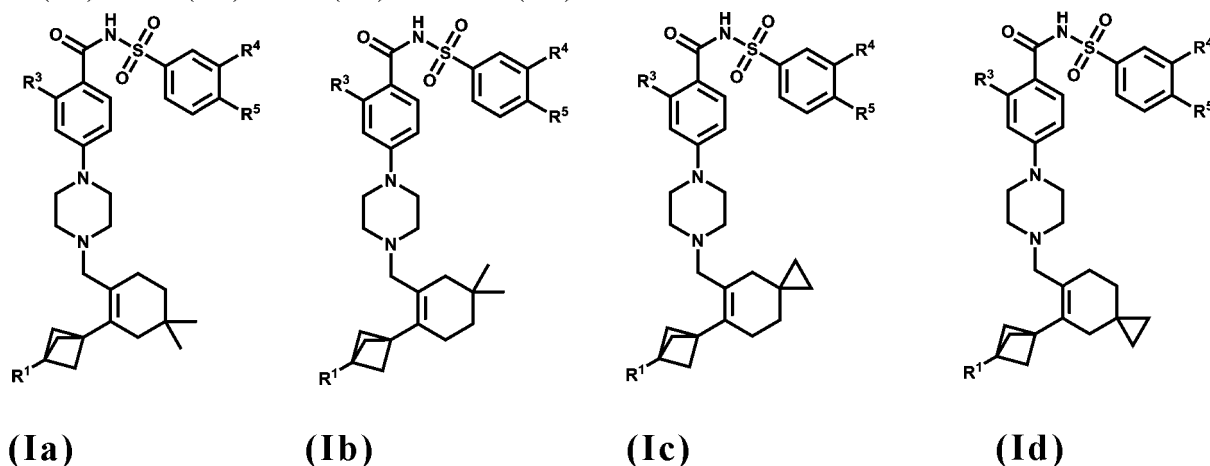
m係0、1、2、或3；

n及p係獨立地選自0及1；

X¹及X²係-O-；且

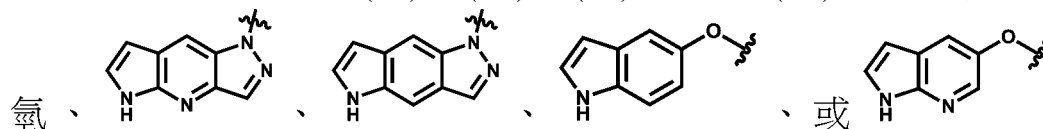
X及X³係獨立地選自由下列所組成之群組：-O-、-S-、及-NH-。

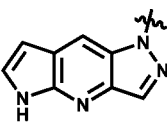
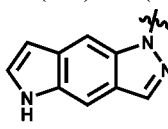
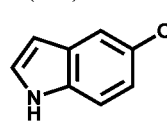
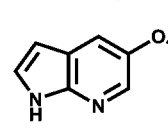
【0137】 在一些實施例中，式(I)化合物、或其醫藥上可接受之鹽可選自式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)、及式(Id)之化合物：



或任何前述者的醫藥上可接受之鹽。

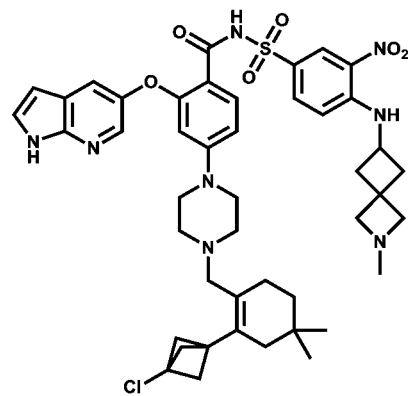
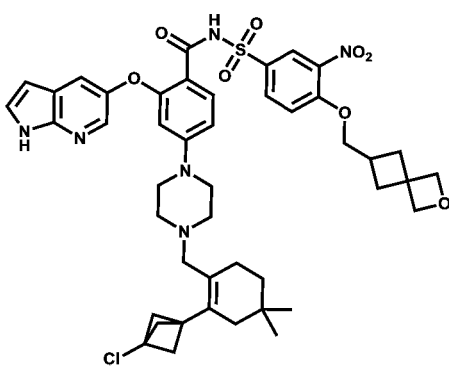
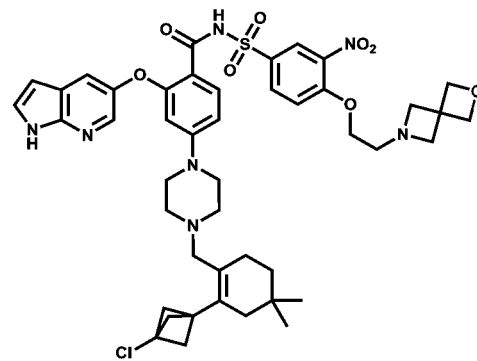
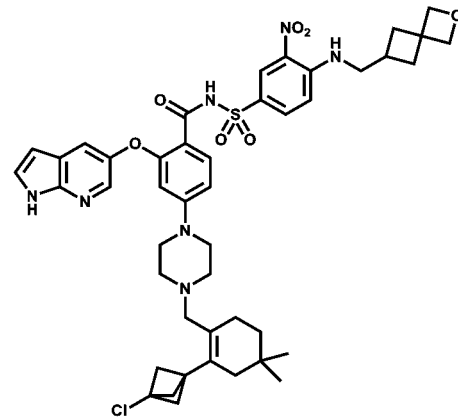
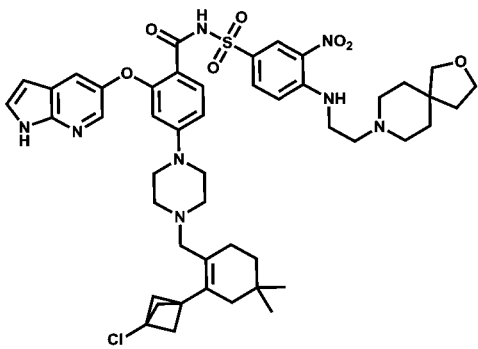
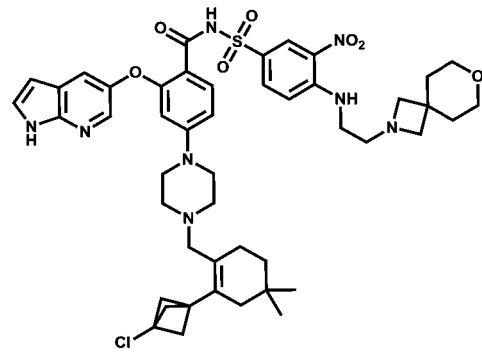
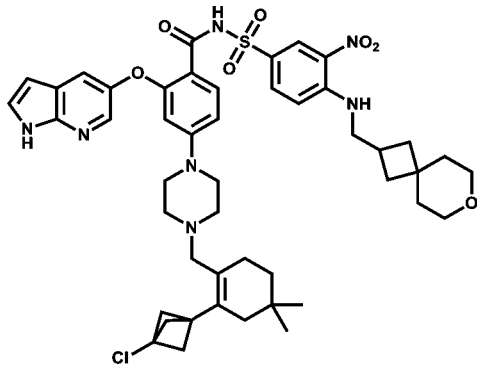
【0138】 在式(Ia)、(Ib)、(Ic)、及/或(Id)之一些實施例中，R³可係

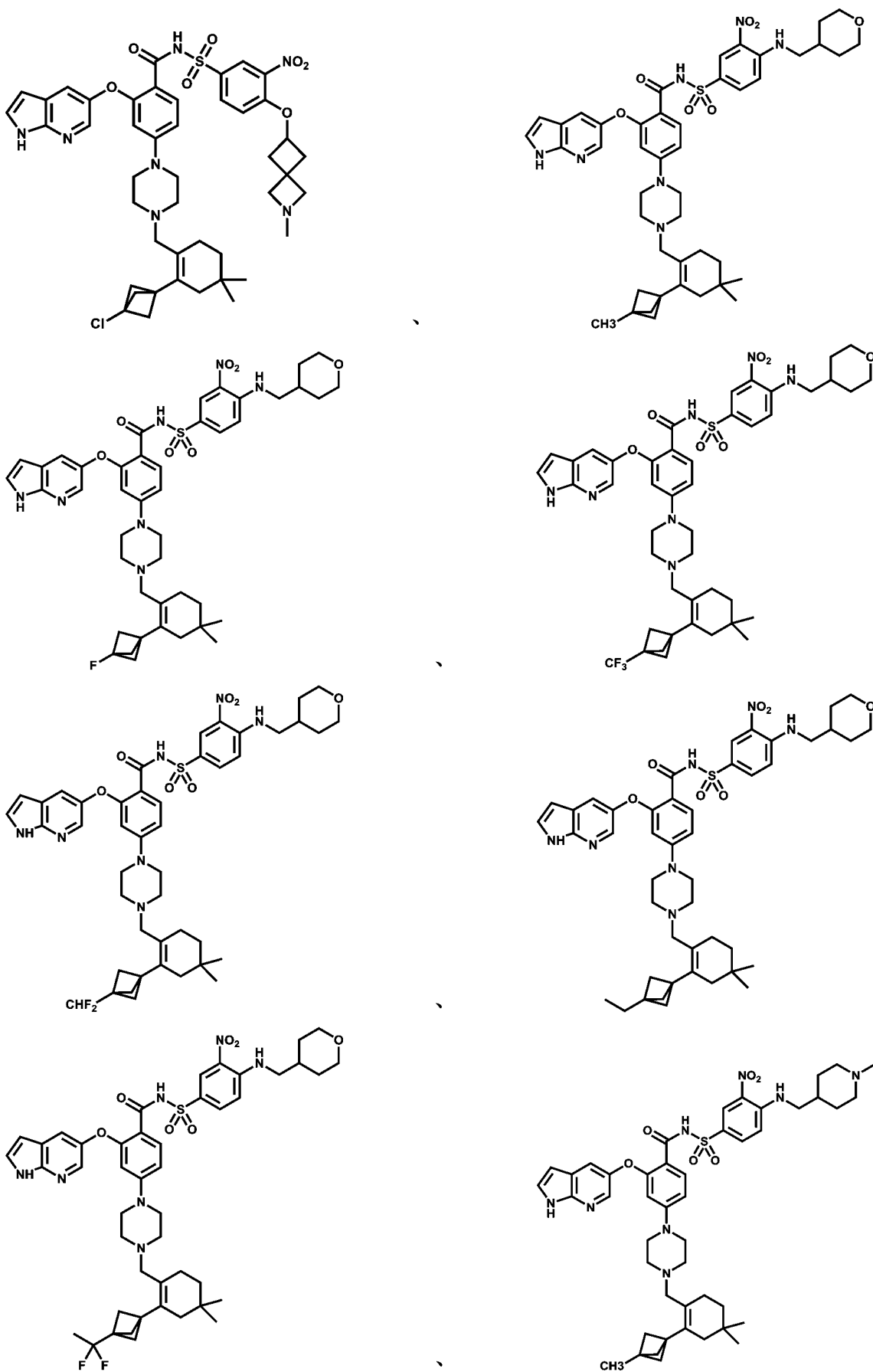


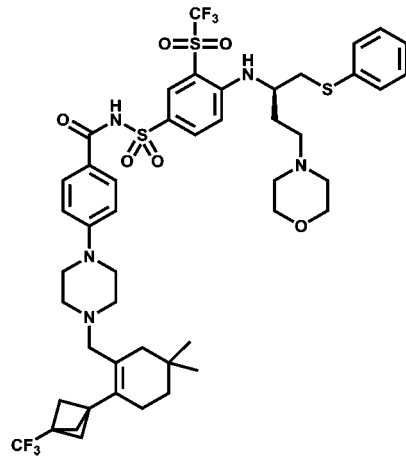
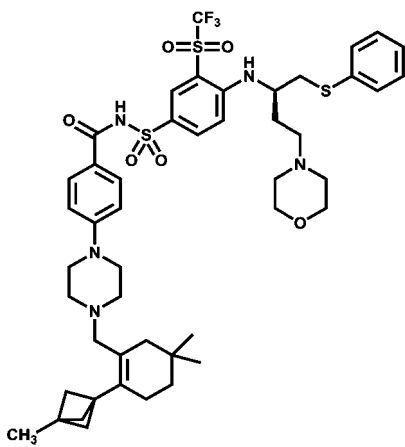
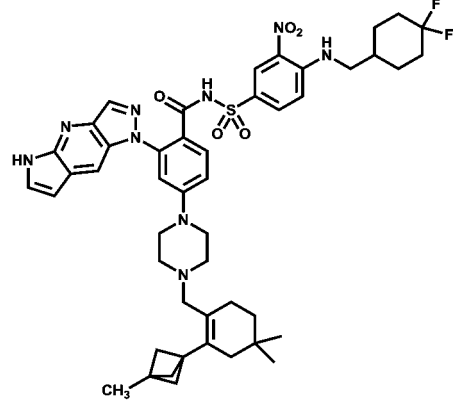
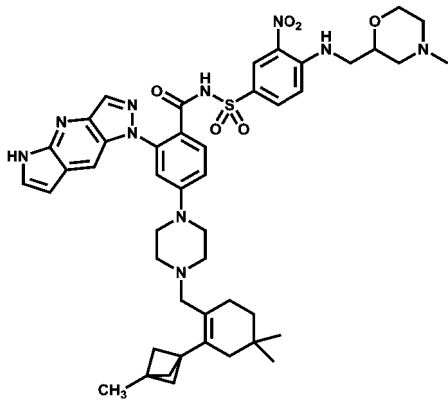
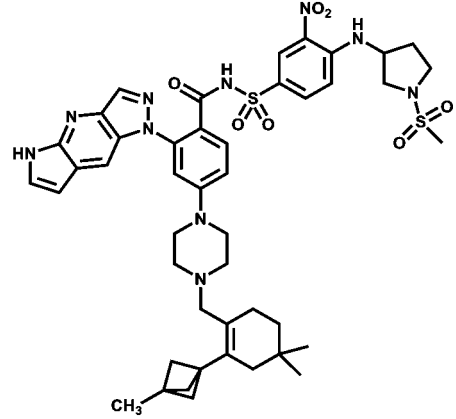
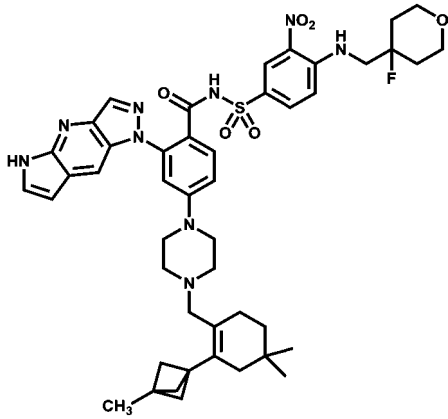
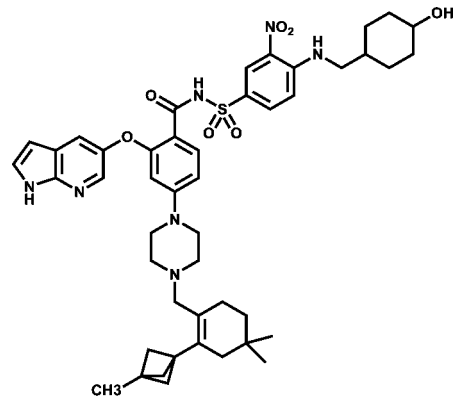
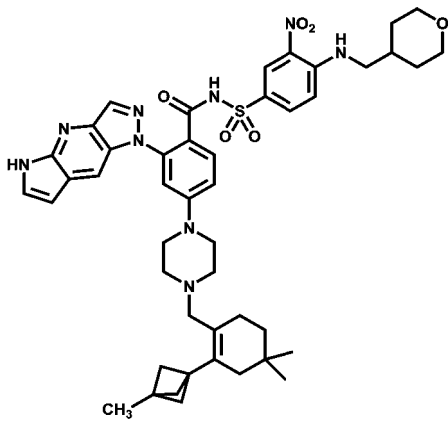
氫、、、、或 。在式(Ia)、(Ib)、(Ic)、及/或(Id)之一些實施例中，R⁴可係硝基或-SO₂CF₃。在式(Ia)、(Ib)、(Ic)、及/或(Id)之一些實施例中，R¹可係氟基、氯基、-CH₃、-CH₂CH₃、-CHF₂、-CF₃、-CH₂CF₃、-CF₂CH₃、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-NHCH₃、-NHCH₂CH₃、-N(CH₃)₂、或-N(CH₂CH₃)₂。在式(Ia)、(Ib)、(Ic)、及/或(Id)之一些實施例中，R⁵可係-O-R⁷或-NH-R⁷。在式(Ia)、(Ib)、(Ic)、及/或(Id)之一些實施例中，R⁵可係-O-Alk¹-R⁷或-NH-Alk¹-R⁷。在式(Ia)、(Ib)、(Ic)、及/或(Id)之一些實施例中，Alk¹可係未經取代亞甲基、未經取代伸乙基、或經-CH₃所單取代之伸乙基。在式(Ia)、(Ib)、(Ic)、及/或(Id)之一些實施例中，R⁷可係未經取代環己基，或

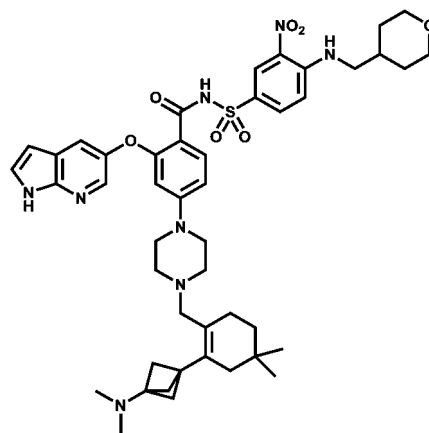
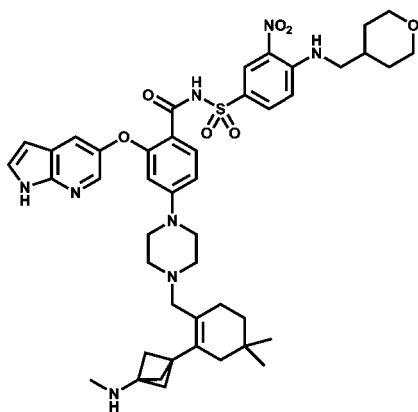
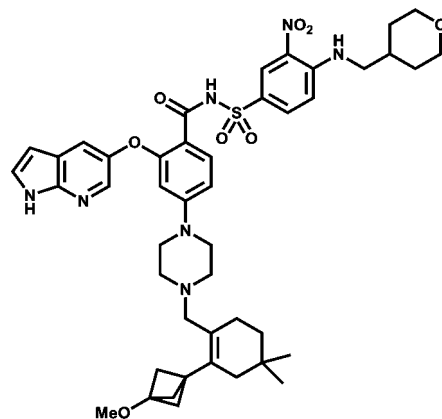
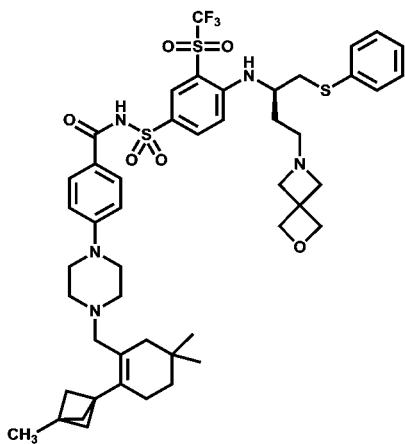
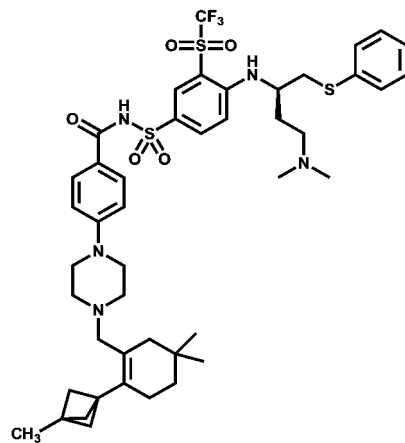
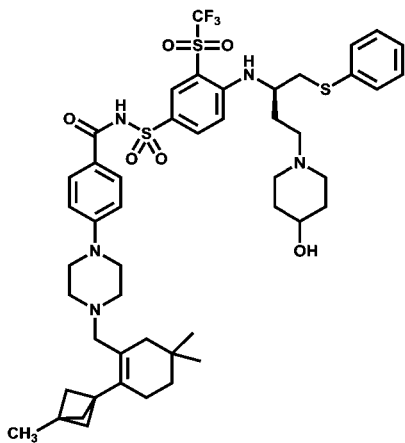
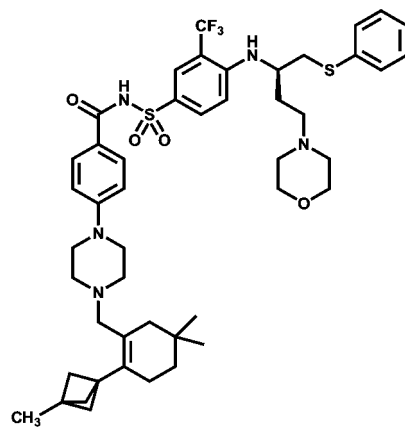
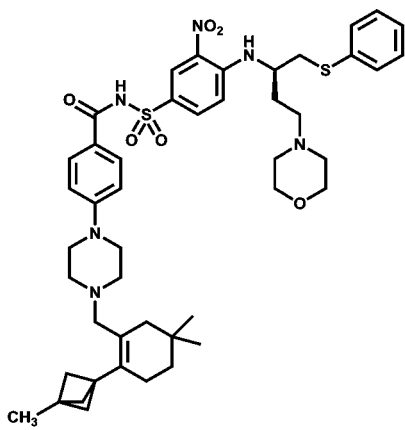
經一或二個獨立地選自羥基、胺基、氟基、及未經取代 C_1-C_3 烷基（諸如本文中所述者）之取代基所取代的環己基。在本段落之一些實施例中， R^7 可係經取代或未經取代單環5或6員雜環基，例如吡咯啉、哌啉、嗎啉、或四氫哌喃；其中前述經取代基團之各者可經1或2個獨立地選自羥基、胺基、氟基、未經取代 C_1-C_3 烷基（諸如本文中所述者）、未經取代 C_1-C_3 烷氧基（諸如本文中所述者）、或 $-SO_2CH_3$ 之取代基所取代。在式(Ia)、(Ib)、(Ic)、及/或(Id)之一些實施例中， R^7 可藉由氮原子來連接至 Alk^1 。在式(Ia)、(Ib)、(Ic)、及/或(Id)之一些實施例中， R^7 可藉由碳原子來連接至 Alk^1 。在式(Ia)、(Ib)、(Ic)、及/或(Id)之一些實施例中， R^7 可在一或多個氮原子上經取代。在式(Ia)、(Ib)、(Ic)、及/或(Id)之一些實施例中， R^5 可係 $-NH-(CHR^8)-Alk^2-S-R^9$ 、 $-O-(CHR^8)-Alk^2-S-R^9$ 、 $-NH-(CHR^8)-Alk^2-O-R^9$ 、或 $-O-(CHR^8)-Alk^2-O-R^9$ 。在式(Ia)、(Ib)、(Ic)、及/或(Id)之一些實施例中， Alk^2 可係未經取代亞甲基、未經取代仲乙基、經 $-CH_3$ 所單取代之亞甲基、經 $-CH_3$ 所二取代之亞甲基。在式(Ia)、(Ib)、(Ic)、及/或(Id)之一些實施例中， R^8 可係未經取代二 C_1-C_3 烷基胺(甲基)或未經取代二 C_1-C_3 烷基胺(乙基)。在式(Ia)、(Ib)、(Ic)、及/或(Id)之一些實施例中， R^8 可係經取代或未經取代5至7員雜環基(C_1-C_6 烷基)；其中 C_1-C_6 烷基可係未經取代甲基、未經取代乙基、或未經取代正丙基；5至7員雜環基可(a)係單環的或螺合的、(b)包括1個氧原子、1個氮原子、或1個氧原子及一個氮原子、(c)係未經取代的或經1或2個獨立地選自未經取代 C_1-C_3 烷基（諸如本文中所述者）、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-N(CH_2CH_3)_2$ 、未經取代乙醯基、 $-CO_2H$ 、氟基、或羥基之取代基所取代。在式(Ia)、(Ib)、(Ic)、及/或(Id)之一些實施例中， R^9 可係未經取代苯基。

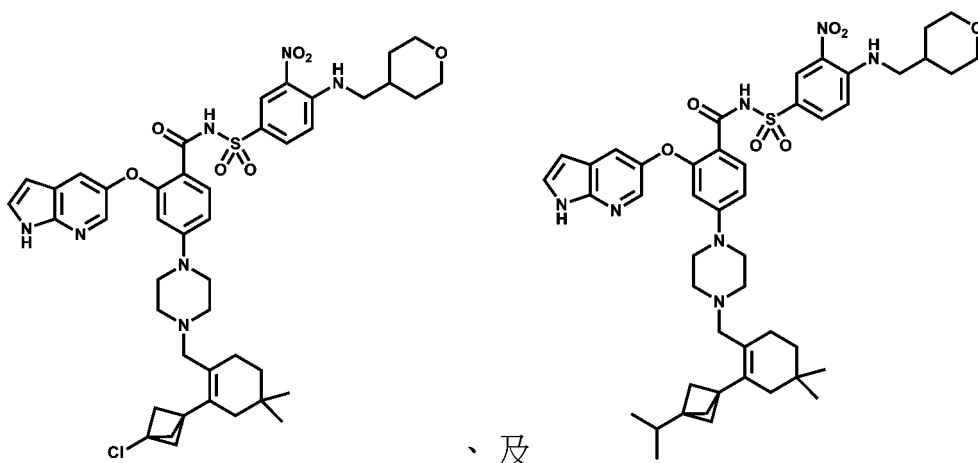
【0139】 式(I)化合物之實例包括：









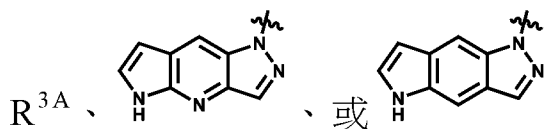


、及

、或任何前述者

的醫藥上可接受之鹽。

【0140】圖3提供上列式(I)化合物之實例（其中 R^3 係氫或鹵素）的化學名稱及結構，以及此等化合物之其他實例。在一個實施例中，式(I)化合物係選自圖3之化合物、或圖3中所列示之任何化合物的醫藥上可接受之鹽。圖4A、圖4B、及圖4C提供上列式(I)化合物之實例（其中 R^3 係X-



的化學名稱及結構，以及此等化合物之其他實例，包括 R^1 係任何前述針對 R^1 之選項者（除了 R^1 非係 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、或 $-CF_3$ ，且 X^1 及 X^2 係 $-NH-$ （圖4A）外）； R^1 係任何前述針對 R^1 之選項，且 X^1 及 X^2 係 $-O-$ 者（圖4B）；以及 R^1 係 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、或 $-CF_3$ ，且 X^1 及 X^2 係 $-NH-$ 者（圖4C）。在一個實施例中，式(I)化合物係選自圖3、圖4A、圖4B、及/或圖4C之化合物、或圖3、圖4A、圖4B、及/或圖4C中所列示之任何化合物的醫藥上可接受之鹽。在一個實施例中，式(I)化合物係選自圖3之化合物、或圖3中所列示之任何化合物的醫藥上可接受之鹽。在一個實施例中，式(I)化合物係選自圖4A之化合物、或圖4A中所列示之任何化合物的醫藥上可接受之鹽。在一個實施例中，式(I)化合物係選自圖4B之化合物、或圖4B中所列示之任何化合物的醫藥上可接受之鹽。在一個實施例中，式(I)化合物係選自圖4C之化合物、或圖4C中所列

示之任何化合物的醫藥上可接受之鹽。

【0141】 在一些實施例中，式(I)化合物、或其醫藥上可接受之鹽可具有增加之代謝及/或血漿穩定性。在一些實施例中，式(I)化合物、或其醫藥上可接受之鹽可更耐水解及/或更耐酶轉變。在一些實施例中，式(I)化合物、或其醫藥上可接受之鹽可具有改善之性質。示例性質之非限制性清單包括但不限於增加之半生期、增加之生物可利用性、增加效力、持續之體內反應、增加之投藥間隔、減少之投藥量、減少之細胞毒性、治療疾病狀況之需要量減少、臨床結果中之發病率或死亡率減少、減少或預防之伺機性感染、增加之對象順從性、及增加之與其他藥物治療相容性。在一些實施例中，相較於目前照護標準（諸如維托拉斯），式(I)化合物、或其醫藥上可接受之鹽可具有更具效力之抗癌活性（例如，在細胞複製檢定中有較低之 EC_{50} ）。在一些實施例中，相較於目前照護標準（諸如德羅格韋(dolutegravir)），式(I)化合物、或其醫藥上可接受之鹽可具有更具效力之抗病毒活性（例如，在HIV複製檢定中有較低之 EC_{50} ）。

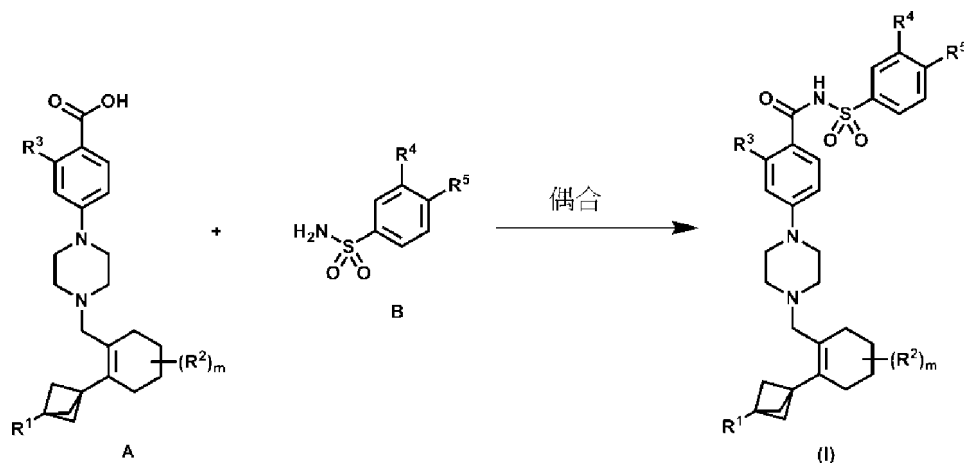
合成

【0142】 式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽可以各種方式由所屬技術領域中具有通常知識者使用如本文提供之詳細教導所指導之已知技術來製備。例如，在一個實施例中，式(I)化合物係根據如本文中所示之通用方案1來製備。

【0143】 一般而言，通式A與通式B之間用以形成式(I)化合物之偶合反應（如通用方案1中所繪示）可用類似於如本文在實例中所述之反應的方式，透過適當調整實例中所述之試劑及條件來進行。形成通式A及B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。在通用方案1中， R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、及 m 可如本文中所述。

通用方案1



醫藥組成物

【0144】 本文中所述之一些實施例涉及一種醫藥組成物，該組成物可包括有效量之一或多種本文中所述化合物（例如，式(I)化合物、或其醫藥上可接受之鹽）及醫藥上可接受之載劑、稀釋劑、賦形劑、或其組合。

【0145】 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。

【0146】 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。

【0147】 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。

【0148】 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。

【0149】 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。在一個實施例中，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。

【0150】 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。配方及投予在本文中描述之化合物的技術為所屬技術領域中具有通常知識者已知。

【0151】 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。

【0152】 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。

【0153】 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。

【0154】 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。包裝或分配裝置可伴隨有投予說明。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

【0155】 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。

【0156】 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。

【0157】 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。

【0158】 合適惡性生長、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、直腸癌、食道癌、肝細胞癌、淋巴瘤細胞白血病、濾泡性淋巴瘤、T細胞或B細胞源之淋巴惡性腫瘤、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、慢性淋巴球形白血病、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)。

【0159】 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。

【0160】 本文中所述之一些實施例關於一種用於抑制Bcl-2活性之方

法，該方法可包括將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）之醫藥組成物投予至對象，並且亦可包括使表現Bcl-2之細胞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）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）用於製造用於抑制對象中之Bcl-2活性之藥劑之用途，或用於製造用於抑制Bcl-2活性之藥劑之用途，其中該用途包含使表現Bcl-2之細胞接觸。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），其用於抑制對象中之Bcl-2活性；或用於藉由使表現Bcl-2之細胞接觸來抑制Bcl-2活性。

【0161】 本文中所述之一些實施例關於一種改善或治療HIV感染之方法，該方法可包括將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）之醫藥組成物及有效量之HIV潛伏逆轉劑、或其醫藥上可接受之鹽投予至患有該HIV感染之對象；並且亦可包括使感染HIV之細胞與本文中所述化合物（例如，式(I)化合物、或其醫藥上可接受之鹽）及有效量之HIV潛伏逆轉劑、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）或包含本文中所述化合物（例如，式(I)化合物、或其醫藥上可接受之鹽）之醫藥組成物及有效量之HIV潛伏逆轉劑、或其醫藥上可接受之鹽用於製造用於改善或治療患有該HIV感染

之對象中之HIV感染之藥劑之用途；或者用於製造用於改善或治療HIV感染之藥劑之用途，其中該用途包含使感染HIV之細胞與該藥劑接觸。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）及有效量之HIV潛伏逆轉劑、或其醫藥上可接受之鹽，其用於改善或治療患有該HIV感染之對象中之HIV感染；或者用於藉由使感染HIV之細胞接觸來改善或治療HIV感染。在一些實施例中，該等細胞可在對象中。在一些實施例中，該等細胞可係CD4+T細胞。在一些實施例中，該等CD4+T細胞可在對象中。

【0162】 本文中所述之一些實施例關於一種減少感染HIV之細胞群之方法，該方法可包括將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）之醫藥組成物及有效量之HIV潛伏逆轉劑、或其醫藥上可接受之鹽投予至患有該HIV感染之對象；並且亦可包括使感染HIV之細胞與本文中所述化合物（例如，式(I)化合物、或其醫藥上可接受之鹽）及有效量之HIV潛伏逆轉劑、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）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）之醫藥組成物及有效量之HIV潛伏逆轉劑、或其醫藥上可接受之鹽用於製造用於減少患有該HIV感染之對象中之感染HIV之細胞群之藥劑之用途；或者用於製造用於減少感染HIV之細胞群之藥劑之用途，其中該用途包含使感染HIV之細胞與該藥劑接觸。本文中所述之其他實施例關於一種有效量之本文中所述化合物（例如，式(I)化合物、或其醫藥上可接受之鹽）及有效量之HIV潛伏逆轉劑、或其醫

藥上可接受之鹽，其用於減少患有該HIV感染之對象中之感染HIV之細胞群；或者用於藉由使感染HIV之細胞接觸來減少感染HIV之細胞群。在一些實施例中，該等細胞可在對象中。在一些實施例中，該等細胞可係CD4+T細胞。在一些實施例中，該等CD4+T細胞可在對象中。

【0163】 本文中所述之一些實施例關於一種減少對象中之HIV感染之復發之方法，該方法可包括將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）之醫藥組成物及有效量之HIV潛伏逆轉劑、或其醫藥上可接受之鹽投予至患有該HIV感染之對象；並且亦可包括使感染HIV之細胞與本文中所述化合物（例如，式(I)化合物、或其醫藥上可接受之鹽）及有效量之HIV潛伏逆轉劑、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）及有效量之HIV潛伏逆轉劑、或其醫藥上可接受之鹽用於製造用於減少患有該HIV感染之對象中之HIV感染之復發之藥劑之用途；或者用於減少HIV感染之復發之藥劑之用途，其中該用途包含使感染HIV之細胞接觸該藥劑。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）及有效量之HIV潛伏逆轉劑、或其醫藥上可接受之鹽，其用於減少患有該HIV感染之對象中之HIV感染之復發；或者用於藉由使感染HIV之細胞接觸來減少HIV感染之復發。在一些實施例中，該等細胞可在對象中。在一些實施例中，該等細胞可係CD4+T細胞。在一些實施例中，該等CD4+T細胞可在對象中。

【0164】 本文中所述之一些實施例關於一種改善或治療HIV感染之

方法，該方法可包括將有效量之Bcl蛋白質抑制劑、或其醫藥上可接受之鹽、及有效量之HIV潛伏逆轉劑、或其醫藥上可接受之鹽投予至患有該HIV感染之對象；並且亦可包括使感染HIV之細胞與Bcl蛋白質抑制劑、或其醫藥上可接受之鹽、及有效量之HIV潛伏逆轉劑、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Bcl蛋白質抑制劑、或其醫藥上可接受之鹽、及有效量之HIV潛伏逆轉劑、或其醫藥上可接受之鹽用於製造用於改善或治療HIV感染之藥劑之用途；或者用於製造用於改善或治療HIV感染之藥劑之用途，其中該用途包含使感染HIV之細胞與該藥劑接觸。本文中所述之再其他實施例關於一種有效量之Bcl蛋白質抑制劑、或其醫藥上可接受之鹽、及有效量之HIV潛伏逆轉劑、或其醫藥上可接受之鹽，其用於改善或治療患有該HIV感染之對象中之HIV感染；或者用於藉由使感染HIV之細胞接觸來改善或治療HIV感染。在一些實施例中，該等細胞可在對象中。在一些實施例中，該等細胞可係CD4+T細胞。在一些實施例中，該等CD4+T細胞可在對象中。

【0165】 本文中所述之一些實施例關於一種減少感染HIV之細胞群之方法，該方法可包括將有效量之Bcl蛋白質抑制劑、或其醫藥上可接受之鹽、及有效量之HIV潛伏逆轉劑、或其醫藥上可接受之鹽投予至患有該HIV感染之對象；並且亦可包括使感染HIV之細胞與Bcl蛋白質抑制劑、或其醫藥上可接受之鹽、及有效量之HIV潛伏逆轉劑、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Bcl蛋白質抑制劑、或其醫藥上可接受之鹽、及有效量之HIV潛伏逆轉劑、或其醫藥上可接受之鹽用於製造用於減少感染HIV之細胞群之藥劑之用途；或者用於製造用於減少感染HIV之細胞群之藥劑之用途，其中該用途包含使感染HIV

之細胞與該藥劑接觸。本文中所述之其他實施例關於一種有效量之Bcl蛋白質抑制劑、或其醫藥上可接受之鹽、及有效量之HIV潛伏逆轉劑、或其醫藥上可接受之鹽，其用於減少患有該HIV感染之對象中之感染HIV之細胞群；或者用於藉由使感染HIV之細胞接觸來減少感染HIV之細胞群。在一些實施例中，該等細胞可在對象中。在一些實施例中，該等細胞可係CD4+T細胞。在一些實施例中，該等CD4+T細胞可在對象中。

【0166】 本文中所述之一些實施例關於一種減少對象中之HIV感染之復發之方法，該方法可包括將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）之醫藥組成物及有效量之HIV潛伏逆轉劑、或其醫藥上可接受之鹽投予至患有該HIV感染之對象；並且亦可包括使感染HIV之細胞與有效量之Bcl蛋白質抑制劑、或其醫藥上可接受之鹽、及有效量之HIV潛伏逆轉劑、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Bcl蛋白質抑制劑、或其醫藥上可接受之鹽、及有效量之HIV潛伏逆轉劑、或其醫藥上可接受之鹽用於製造用於減少患有該HIV感染之對象中之HIV感染之復發之藥劑之用途；或者用於製造用於減少HIV感染之復發之藥劑之用途，其中該用途包含使感染HIV之細胞接觸該藥劑。本文中所述之其他實施例關於一種有效量之Bcl蛋白質抑制劑、或其醫藥上可接受之鹽、及有效量之HIV潛伏逆轉劑、或其醫藥上可接受之鹽，其用於減少患有該HIV感染之對象中之HIV感染之復發；或者用於藉由使感染HIV之細胞接觸來減少HIV感染之復發。在一些實施例中，該等細胞可在對象中。在一些實施例中，該等細胞可係CD4+T細胞。在一些實施例中，該等CD4+T細胞可在對象中。

【0167】 在一些實施例中，HIV潛伏逆轉劑可係蛋白質激酶C促效劑、PD-1抑制劑、PD-L1抑制劑、HDAC抑制劑、巴豆醇酯、或布羅莫域抑制劑。在一些實施例中，HIV潛伏逆轉劑可係蛋白質激酶C促效劑，其包括但不限於普羅斯坦、苔蘚蟲素-1、及巨大戟醇。在一些實施例中，HIV潛伏逆轉劑可係PD-1抑制劑，其包括但不限於尼魯單抗、派姆單抗、BGB-A317、皮地珠單抗、AMP-224、AMP-514、PDR001、REGN2810、及MEDI0680。在一些實施例中，HIV潛伏逆轉劑可係PD-L1抑制劑，其包括但不限於阿替珠單抗、德瓦魯單抗、阿維魯單抗、及BMS-936559。在一些實施例中，HIV潛伏逆轉劑可係HDAC抑制劑，其包括但不限於伏立諾他、帕比諾特、羅米得辛、及丙戊酸。在一些實施例中，HIV潛伏逆轉劑可係巴豆醇酯，其包括但不限於巴豆醇12-肉豆蔻酸酯-13-乙酸酯及(S)-三級丁基-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮吡-6-基)乙酸酯。在一些實施例中，HIV潛伏逆轉劑可係布羅莫域抑制劑，其包括但不限於JQ1、I-BET762、OTX015、I-BET151、CPI203、PFI-1、MS436、CPI-0610、RVX2135、FT-1101、BAY1238097、INCB054329、TEN-010、GSK2820151、ZEN003694、BAY-299、BMS-986158、ABBV-075、及GS-5829。在一些實施例中，可使用二或更多種HIV潛伏逆轉劑之組合。

【0168】 在一些實施例中，式(I)之Bcl蛋白質抑制劑可係選擇性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蛋白質抑制劑可抑制多於一種Bcl蛋白質。在一些實施例中，Bcl蛋白質抑制劑可係Bcl-2活性之抑制劑，並且係Bcl-X_L、Bcl-W、Mcl-1、Bcl-2A1中之一

者。在一些實施例中，Bcl蛋白質抑制劑可係Bcl-X_L活性之抑制劑，並且係Bcl-W、Mcl-1、及Bcl-2A1中之一者。在一些實施例中，式(I)之Bcl蛋白質抑制劑可同時抑制Bcl-2及Bcl-X_L。在一些實施例中，Bcl蛋白質抑制劑可係維托拉斯、納維克拉斯、歐巴克拉斯、ABT-737、S55746、AT-101、APG-1252、APG-2575、AMG176、或AZD5991、或任何前述者之組合。

【0169】 在一些實施例中，改善或治療HIV感染之方法亦可包括使用一或多種選自下列之藥劑：非核苷反轉錄酶抑制劑(NNRTI)、核苷反轉錄酶抑制劑(NRTI)、蛋白酶抑制劑(PI)、融合/進入抑制劑、整合酶鏈轉移抑制劑(INSTI)、HIV疫苗、HIV其他抗反轉錄病毒療法化合物、及其組合、或任何前述者的醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，患有該HIV感染之對象並未使用選自下列之藥劑：非核苷反轉錄酶抑制劑(NNRTI)、核苷反轉錄酶抑制劑(NRTI)、蛋白酶抑制劑(PI)、融合/進入抑制劑、整合酶鏈轉移抑制劑(INSTI)、HIV疫苗、HIV其他抗反轉錄病毒療法化合物、及其組合、或任何前述者的醫藥上可接受之鹽。

【0170】 合適NNRTI之實例包括但不限於地拉韋啉(delavirdine) (Rescriptor®)、依法韋侖(efavirenz) (Sustiva®)、依曲韋林(etravirine) (Intelence®)、奈韋拉平(nevirapine) (Viramune®)、利匹韋林(rilpivirine) (Edurant®)、多拉韋林(doravirine)、及任何前述者的醫藥上可接受之鹽、及/或其組合。合適NRTI之實例包括但不限於阿巴卡韋(abacavir) (Ziagen®)、阿德福韋(adefovir) (Hepsera®)、安多索韋(amdoxovir)、阿立他濱(apricitabine)、仙沙夫定(censavudine)、地達諾新(didanosine) (Videx®)、艾夫他濱(elvucitabine)、恩曲他濱

(emtricitabine) (Emtriva®)、恩替卡韋(entecavir) (Baraclude®)、拉米夫定(lamivudine) (Epivir®)、拉西韋(racivir)、斯坦匹定(stampidine)、司他夫定(stavudine) (Zerit®)、替諾福韋二吡呋酯(tenofovir disoproxil) (包括Viread®)、替諾福韋艾拉酚胺(tenofovir alafenamide)、扎西他濱(zalcitabine) (Hivid®)、齊多夫定(zidovudine) (Retrovir®)、及任何前述者的醫藥上可接受之鹽、及/或其組合。疫苗之實例包括但不限於Hepislav®、ABX-203、INO-1800、及任何前述者的醫藥上可接受之鹽、及/或其組合。合適蛋白酶抑制劑之實例包括但不限於阿扎那韋(atazanavir) (Reyataz®)、地瑞那韋(darunavir) (Prezista®)、福沙那韋(fosamprenavir) (Lexiva®)、茚地那韋(indinavir) (Crixivan®)、洛匹那韋/利托那韋(lopinavir/ritonavir) (Kaletra®)、奈非那韋(nelfinavir) (Viracept®)、利托那韋(Ritonavir) (Norvir®)、及沙奎那韋(saquinavir) (Invirase®)。合適融合/進入抑制劑之實例包括但不限於恩夫韋肽(enfuvirtide) (Fuzeon®)、馬拉維若(maraviroc) (Selzentry®)、維克維若(vicriviroc)、阿普里維若(apliviroc)、伊巴珠單抗(ibalizumab)、福斯他韋(fostemsavir)、及PRO-140。合適INSTI之實例包括但不限於雷特格韋(raltegravir) (Isentress®)、德羅格韋(dolutegravir) (Tivicay®)、及埃替格韋(elvitegravir) (Vitekta®)。

【0171】 已經特徵化出兩種類型的HIV：HIV-1及HIV-2。HIV-1係更致命且更具感染性的病毒株，並且具有全球流行性。HIV-2則被認為是較不致命且地域受限的。在一些實施例中，有效量之式(I)化合物、或其醫藥上可接受之鹽、或包括有效量之式(I)化合物、或其醫藥上可接受之鹽的醫藥組成物可有效用來治療HIV-1。在一些實施例中，有效量之式(I)

化合物、或其醫藥上可接受之鹽或包括有效量之式(I)化合物、或其醫藥上可接受之鹽的醫藥組成物可有效用來治療HIV-2。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）可有效用來治療這兩種HIV基因型（HIV-1及HIV-2）。

【0172】 各種用於判定治療HIV感染之方法的有效性之指標為所屬技術領域中具有通常知識者已知。合適指標之實例包括但不限於病毒負荷減少、血漿病毒負荷減少、病毒複製減少、至血清轉化（病毒在患者血清中不可偵測）時間減少、增加CD4+ T淋巴球計數、感染HIV之細胞群減少、臨床結果中之發病率或死亡率減少、及/或伺機性感染率減少。同樣地，使用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）及有效量之HIV潛伏逆轉劑、或其醫藥上可接受之鹽的成功療法可減少感染HIV之對象中之伺機性感染的發生率。

【0173】 在一些實施例中，式(I)化合物、或其醫藥上可接受之鹽之有效量係有效減少CD4+ T淋巴球細胞群之量，從而使HIV保持在不可偵測量。

【0174】 在一些實施例中，式(I)化合物、或其醫藥上可接受之鹽之有效量係有效將CD4+ T淋巴球計數從小於約200細胞/mL增加至大於約1,200細胞/mL。在一些實施例中，式(I)化合物、或其醫藥上可接受之鹽之有效量係有效將CD4+ T淋巴球計數從小於約200細胞/mL增加至大於約500細胞/mL。

【0175】 在一段時間後，感染物可對一或多種治療劑發展出抗性。如本文中所使用之用語「抗性(resistance)」係指病毒株對（多種）治療劑展現延遲、減輕及/或無反應。在一些情況下，病毒有時會突變或生產出

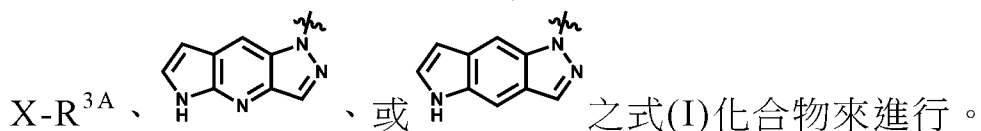
對某些藥物具有抗性或部分具有抗性之變種。例如，在抗病毒劑治療之後，相較於感染非抗性病毒對象展現的病毒負荷減少的量，感染抗性病毒之對象的病毒負荷的減少程度可較低。在一些實施例中，式(I)化合物、或其醫藥上可接受之鹽可提供至感染對一或多種不同抗HIV劑（例如，用於習知照護標準中之藥劑）具有抗性之HIV病毒株的對象。抗HIV劑包括但不限於非核苷反轉錄酶抑制劑(NNRTI)、核苷反轉錄酶抑制劑(NRTI)、蛋白酶抑制劑(PI)、融合/進入抑制劑、整合酶鏈轉移抑制劑(INSTI)、HIV疫苗、及其組合、或任何前述者的醫藥上可接受之鹽。

【0176】 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、

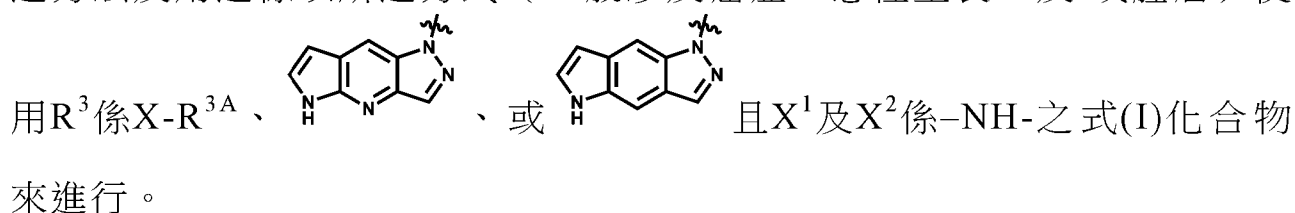
S55746、AT-101、APG-1252、及APG-2575)之對象所經歷相同副作用之嚴重性減少約10%至約30%。在一些實施例中，式(I)化合物、或其醫藥上可接受之鹽會導致副作用之數目相較於接受已知Bcl-2抑制劑(諸如維托拉斯、納維克拉斯、歐巴克拉斯、ABT-737、S55746、APG-1252、及APG-2575)之對象所經歷副作用之數目減少約10%至約30%之範圍。

【0177】 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)之一或多種式(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R³係氫或鹵素之式(I)化合物、或其醫藥上可接受之鹽來進行。

【0178】 在其他實施例中，「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R³係

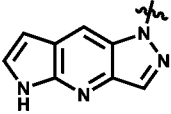
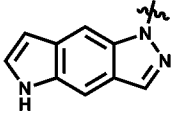


【0179】 在其他實施例中，本揭露「治療用途及方法」一節中之上述方法及用途係以所述方式(一般涉及癌症、惡性生長、及/或腫瘤)使用R³係X-R^{3A}、

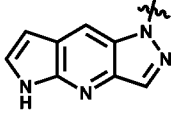
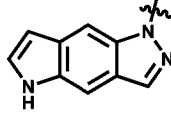


【0180】 在其他實施例中，「治療用途及方法」一節中之上述方法及用途係以所述方式(一般涉及癌症、惡性生長、及/或腫瘤)使用式(I)化合物來進行，其中R¹係選自由下列所組成之群組：氫、鹵素、經取代或未經取代C₁-C₆烷基、經取代或未經取代C₁-C₆鹵烷基、經取代或未經取代

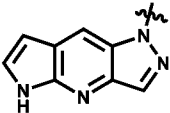
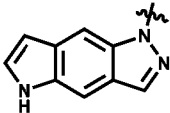
C₃-C₆環烷基、經取代或未經取代C₁-C₆烷氧基、未經取代單C₁-C₆烷基胺、及未經取代二C₁-C₆烷基胺，但前提是R¹非係-CH₂F、-CHF₂、或-

CF₃；R³係X-R^{3A}、、或；且X¹及X²係-NH-。

【0181】 在其他實施例中，「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)化合物來進行，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

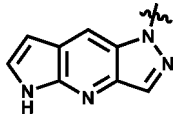
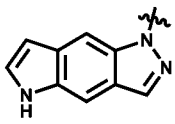
胺、及未經取代二C₁-C₆烷基胺；R³係X-R^{3A}、、或；且X¹及X²係-O-。

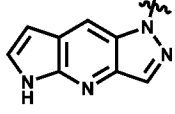
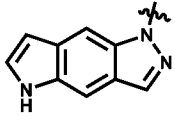
【0182】 在其他實施例中，「治療用途及方法」一節中之上述方法及用途係以所述方式（一般涉及癌症、惡性生長、及/或腫瘤）使用式(I)化合物來進行，其中R¹係-CH₂F、-CHF₂、或-CF₃；R³係X-R^{3A}、

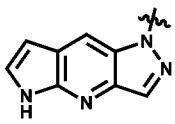
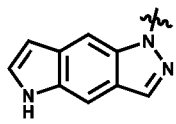
、或；且X¹及X²係-NH-。

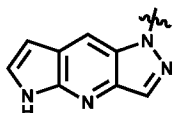
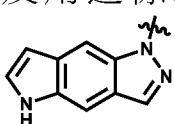
【0183】 可用來治療及/或改善HIV感染及/或減少HIV感染之復發及/或減少感染HIV之細胞群（其中抑制Bcl-2之活性係有利的）的一或多種式(I)化合物、或其醫藥上可接受之鹽係提供於標題「化合物」下之任何上述實施例中。例如，在各式實施例中，本揭露「治療用途及方法」一節中之上述方法及用途係以所述方式（一般涉及HIV）使用R³係氫或鹵素之式(I)化合物、或其醫藥上可接受之鹽來進行。

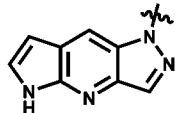
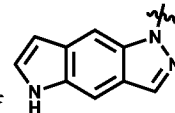
【0184】 在其他實施例中，「治療用途及方法」一節中之上述方法

及用途係以所述方式（一般涉及HIV）使用 R^3 係 $X-R^{3A}$ 、、或
之式(I)化合物來進行。

【0185】 在其他實施例中，「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HIV）使用 R^3 係 $X-R^{3A}$ 、、或
；且 X^1 及 X^2 係-NH-之式(I)化合物來進行。

【0186】 在其他實施例中，「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HIV）使用式(I)化合物來進行，其中 R^1 係
 選自由下列所組成之群組：氫、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、經取代或未經取代 C_3-C_6 環烷基、經取代或
 未經取代 C_1-C_6 烷氧基、未經取代單 C_1-C_6 烷基胺、及未經取代二 C_1-C_6 烷
 基胺，但前提是 R^1 非係 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、或 $-CF_3$ ； R^3 係 $X-R^{3A}$ 、
、或
；且 X^1 及 X^2 係-NH-。

【0187】 在其他實施例中，「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HIV）使用 R^3 係 $X-R^{3A}$ 、、及
；且 X^1 及 X^2 係-O-之式(I)化合物來進行。

【0188】 在其他實施例中，「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HIV）使用 R^1 係 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、或-
 CF_3 ； R^3 係 $X-R^{3A}$ 、、或
；且 X^1 及 X^2 係-NH-之式(I)化

合物來進行。

【0189】 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。

【0190】 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。

【0191】 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，化合物、鹽、或組成物之治療有效量可係預防、減輕、或改善疾病或病況之症狀、或延長受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。在本文中揭示之化合物作為劑量所需之治療有效量將視投予途徑、所治療動物（包括人類）類型及考慮中之特定動物之身體特徵而定。劑量可經設計以達成所欲效應，但將視例如體重、飲食、併用藥物及醫學技術領域中具有通常知識者將認

可之其他因素之因素而定。

【0192】 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。Bcl-2活性減少對於所屬技術領域中具有通常知識者係已知的，並且可藉由Bcl-2結合及經歷細胞凋亡之細胞相對量的分析來判定。

【0193】 式(I)化合物、或其醫藥上可接受之鹽用於治療時所需的量將不只會隨所選用之特定化合物或鹽而變，也會隨投予路徑、受治療疾病或病況之本質及/或症狀、及患者之年齡及狀況而變，並且最終將由主治醫師或臨床醫師所裁決。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。

【0194】 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。

【0195】 所欲劑量可便利地存在於單一劑量中，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。

【0196】 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

【0197】 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。

【0198】 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。

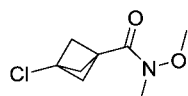
【0199】 可使用已知方法評估本文揭示之化合物、鹽、及組成物之功效及毒性。例如，特定化合物或共用某些化學部份之化合物亞組之毒物學可藉由判定對細胞系（例如哺乳動物且較佳人類細胞系）之體外毒性來建立。此類研究之結果通常可預測在動物（例如哺乳動物）或更具體而言在人類中之毒性。替代地，可使用已知方法判定動物模型（諸如小鼠、大鼠、兔、狗、或猴）中特定化合物之毒性。特定化合物之療效可使用數種公認方法（例如體外方法、動物模型或人體臨床試驗）來建立。當選擇模型來判定療效時，熟習此項技術者可由目前最佳技術的引導以選擇適當模型、劑量、投予途徑及/或方案。

實例

【0200】 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

3-氯-*N*-甲氧基-*N*-甲基雙環[1.1.1]戊烷-1-羧醯胺

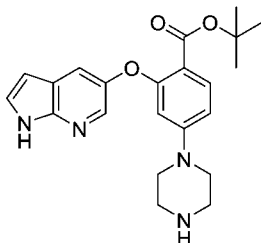


【0201】 向3-氯雙環[1.1.1]戊烷-1-羧酸酯(10.0 g, 62.3 mmol)及*N,O*-二甲基羥基胺鹽酸鹽(12.15 g, 124.5 mmol)於無水THF (200 mL)中之攪拌溶液（在-78°C下）中加入*i*-PrMgCl (2 M在THF中, 124.5 mL, 249 mmol)。接著將溫度升至-50°C然後攪拌2小時。將反應用飽和NH₄Cl水溶液淬熄然後用EtOAc (3 × 150 mL)萃取。將合併的有機層用水、鹽水洗滌，用Na₂SO₄乾燥，過濾，並濃縮。將粗產物以管柱層析術(SiO₂,

EtOAc/石油醚)純化以提供呈油液之**中間物1** (7.30 g, 62%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.67 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 2.47 (s, 6H).

中間物2

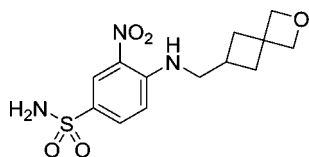
2-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基氧基)-4-(哌啶-1-基)苯甲酸三級丁酯



【0202】將2-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基氧基)-4-氟苯甲酸三級丁酯(3.5 g, 10.67 mmol)於DMSO (35 mL)中之溶液用哌啶(2.33 mL, 32.0 mmol)在室溫下處理，然後在100°C下攪拌4小時。使反應冷卻至室溫然後加入水(50 mL)。將混合物用EtOAc (3 × 50 mL)萃取，然後將有機層濃縮並用正戊烷研製以提供呈白色固體之**中間物2** (3.0 g, 71%)。LC/MS (ESI) *m/z* 395.5 [M+H]⁺。

中間物3

4-(2-氧雜螺[3.3]庚-6-基甲基胺基)-3-硝苯磺醯胺

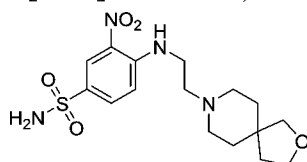


【0203】將4-氯-3-硝苯磺醯胺(200 mg, 0.85 mmol)於CH₃CN (8 mL)中之溶液用(2-氧雜螺[3.3]庚-6-基)甲胺(129 mg, 1.01 mmol)及DIPEA (0.5 mL 2.95 mmol)處理。將混合物加熱至90°C然後攪拌16小時。使反應冷卻至室溫，用EtOAc稀釋，然後用水及鹽水洗滌。將有機層用Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮。將粗產物以管柱層析術(SiO₂, EtOAc/己烷)純化以提供呈黃色固體之**中間物3** (120 mg, 43%)。¹H NMR (400 MHz,

DMSO- d_6) δ 8.47-8.43 (m, 2H), 7.83-7.80 (m, 1H), 7.30 (br s, 2H), 7.22 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 3.42-3.38 (m, 2H), 2.45-2.39 (m, 1H), 2.33-2.27 (m, 2H), 1.99-1.94 (m, 2H).

中間物4

4-(2-(2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基)乙基胺基)-3-硝苯磺醯胺



【0204】 步驟1：將2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽(500 mg, 2.81 mmol)於CH₃CN (20 mL)中之溶液用三級丁基-2-溴乙基胺甲酸酯(700 mg, 3.12 mmol)及K₂CO₃ (1.55 g, 11.24 mmol)處理，然後加熱至80°C 歷時16 小時。將反應濃縮，用水(20 mL)稀釋，然後用EtOAc (3 × 20 mL)萃取。將合併的有機層用Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物以管柱層析術(SiO₂, EtOAc/石油醚)純化以提供呈油液之三級丁基-2-(2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基)乙基胺甲酸酯(中間物4-1) (500 mg, 62%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 6.62 (br s, 1H), 3.70 (t, $J=6.9$ Hz, 2H), 3.40 (s, 2H), 3.04-2.98 (m, 2H), 2.40-2.25 (m, 4H), 1.64 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 1.56-1.40 (m, 4H), 1.37 (s, 9H), 1.24 (s, 2H).

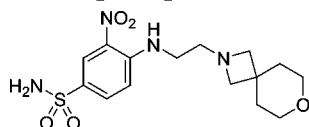
【0205】 步驟2：在0°C 下向中間物4-1 (500 mg, 1.76 mmol)於DCM (20 mL)之攪拌溶液中加入HCl (4 M於二噁烷中，10 mL)。將反應溫熱至室溫，攪拌2小時，濃縮然後用Et₂O研製以提供呈灰白色固體之2-(2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基)乙胺二鹽酸鹽(中間物4-2) (300 mg, 66%)，將其使用於下一個步驟中而未進行進一步純化。¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.84 (br s, 1H), 8.38 (br s, 3H), 3.85-3.70 (m, 2H), 3.59-

3.40 (m, 8H), 3.12-2.90 (m, 2H), 2.05-1.60 (m, 6H).

【0206】 步驟3：將中間物4-2 (300 mg, 1.17 mmol)於CH₃CN (15 mL)中之溶液用4-氯-3-硝基磺醯胺(276 mg, 1.17 mmol)接著DIPEA (0.82 mL, 4.68 mmol)處理，然後加熱至80°C。在16小時後，使反應冷卻至室溫然後濃縮。將粗產物以管柱層析術(SiO₂, MeOH(0.1%三乙胺)/DCM)純化以提供呈黃色固體之中間物4 (300 mg, 66%)。LC/MS (ESI) *m/z* 385.3 [M+H]⁺.

中間物5

2-(7-氧雜-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基)乙胺二鹽酸鹽



【0207】 步驟1：2-(7-氧雜-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基)乙基胺甲酸三級丁酯 (中間物5-1) 係依照用於中間物4之步驟1中所述的程序來製備，並且使用7-氧雜-2-氮雜螺[3.5]壬烷半草酸取代2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6.94 (br s, 1H), 3.74 (br s, 4H), 3.51-3.42 (m, 4H), 3.10 (br s, 4H), 1.76 (br s, 4H), 1.39 (s, 9H).

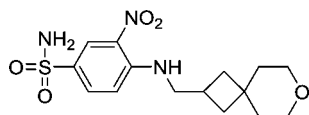
【0208】 步驟2：2-(7-氧雜-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基)乙胺二鹽酸鹽 (中間物5-2) 係依照用於中間物4之步驟2中所述的程序來製備，並且使用中間物5-1取代中間物4-1。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.42 (br s, 1H), 8.3 (br s, 3H), 4.05-3.99 (m, 2H), 3.92-3.86 (m, 2H), 3.57-3.54 (m, 4H), 3.49-3.40 (m, 4H), 3.10-3.05 (m, 2H), 1.88 (br s, 2H), 1.72 (br s, 2H).

【0209】 步驟3：將中間物5-2 (250 mg, 1.03 mmol)於CH₃CN (13 mL)中之溶液用4-氯-3-硝基磺醯胺(226.8 mg, 1.03 mmol)接著用三乙胺

(0.58 mL, 4.12 mmol)在室溫下處理。在16小時後，將反應濃縮以提供粗產物，將其以管柱層析術(SiO_2 , MeOH (含有7N NH_3)/DCM)純化以獲得呈黃色固體之**中間物5** (200 mg, 52%)。LC/MS (ESI) m/z 371.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

中間物6

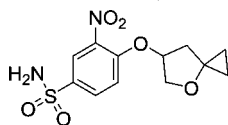
4-(7-氧雜螺[3.5]壬-2-基-甲基胺基)-3-硝苯磺醯胺



【0210】 將7-氧雜螺[3.5]壬-2-基-甲胺(100 mg, 0.64 mmol)於THF (2 mL)中之溶液用4-氟-3-硝苯磺醯胺(157.6 mg, 0.72 mmol)及 Et_3N (0.18 mL, 1.29 mmol)處理，然後將混合物在室溫下攪拌。在16小時後，將反應濃縮，然後將殘餘物以管柱層析術(SiO_2 , MeOH/DCM)純化以提供呈黃色固體之**中間物6** (126 mg, 55%)。LC/MS (ESI) m/z 356.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

中間物7

4-((4-氧雜螺[2.4]庚-6-基)氧基)-3-硝苯磺醯胺



【0211】 步驟1：向1-(3-羥基-2-(四氫-2*H*-哌喃-2-基氧基)丙基)環丙醇（根據CN106565706製備）及三苯基磷(9.10 g, 34.7 mmol)於THF (50 mL)中之攪拌溶液中逐滴加入偶氮二羧酸二乙酯(DEAD) (5.44 mL, 34.7 mmol)（在室溫下）。在16小時後，將反應混合物用 H_2O (50 mL)淬熄然後用EtOAc (3 × 50 mL)萃取。將合併的有機層用水(50 mL)洗滌，用 Na_2SO_4 乾燥並濃縮。將粗產物以管柱層析術(SiO_2 , EtOAc/石油醚)純化以獲得呈透明黃色油液之6-(四氫-2*H*-哌喃-2-基氧基)-4-氧雜螺[2.4]庚烷（**中間物7-1**）(3.2 g, 69%產率)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.65-

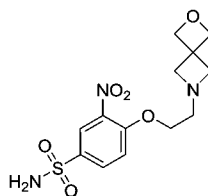
4.63 (m, 1H), 4.59-4.56 (m, 1H), 4.02-3.85 (m, 3H), 3.53-3.48 (m, 1H), 2.25-1.95 (m, 2H), 1.89-1.76 (m, 1H), 1.72-1.68 (m, 1H), 1.62-1.49 (m, 4H), 0.92-0.89 (m, 1H), 0.81-0.75 (m, 1H), 0.65-0.53 (m, 1H), 0.48-0.39 (m, 1H).

【0212】 步驟2：向**中間物7-1** (3.2 g, 16.1 mmol)於MeOH (32 mL)之攪拌溶液中加入對甲苯磺酸吡啶(811 mg, 3.23 mmol)然後在40°C下攪拌5小時。將反應混合物濃縮，然後將殘餘物以管柱層析術(SiO₂, EtOAc/石油醚)純化以獲得呈無色油液之4-氧雜螺[2.4]庚-6-醇 (**中間物7-2**) (1.0 g, 54%產率)。GC/MS *m/z* 114.1 [M]⁺.

【0213】 步驟3：在0°C下向**中間物7-2**之攪拌溶液中加入氫化鈉(63%分散液於油中, 1.05 g, 26.3 mmol)。在30分鐘後，在0°C下將4-氟-3-硝基磺醯胺(1.92 g, 8.76 mmol)於THF (5 mL)中之溶液逐滴加入。將反應溫熱至室溫然後攪拌6小時。使反應冷卻至0°C並用飽和NH₄Cl水溶液淬熄然後用EtOAc (3 × 50 mL)萃取。將合併的有機層用Na₂SO₄乾燥然後濃縮。將殘餘物用Et₂O及正戊烷研製以提供呈白色固體之**中間物7** (700 mg, 25%產率)。LC/MS (ESI) *m/z* 313.0 [M-H]⁻.

中間物8

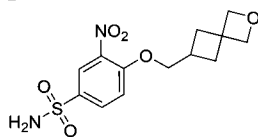
4-(2-(2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚-6-基)乙氧基)-3-硝基磺醯胺



【0214】 **中間物8**係依照用於**中間物7**之步驟3中所述的程序來製備，並且使用2-(2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚-6-基)乙醇取代**中間物7-2**。LC/MS (ESI) *m/z* 344.2 [M+H]⁺.

中間物9

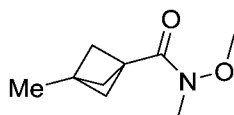
4-(2-氧雜螺[3.3]庚-6-基甲氧基)-3-硝苯磺醯胺



【0215】 中間物9係依照用於中間物7合成之步驟3中所述的程序來製備，並且使用2-氧雜螺[3.3]庚-6-基甲醇取代中間物7-2。LC/MS (ESI) m/z 327.4 [M-H]⁻.

中間物10

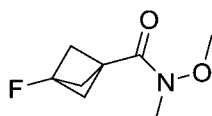
N-甲氧基-N,3-二甲基雙環[1.1.1]戊烷-1-羧醯胺



【0216】 向3-甲基雙環[1.1.1]戊烷-1-羧酸(3 g, 23.8 mmol)於DCM (100 mL)之攪拌溶液中加入*N,O*-二甲基羥基胺鹽酸鹽(3.48 g, 35.7 mmol)及Et₃N (11.6 ml, 83.2 mmol) (在室溫下)。接著將混合物冷卻至0°C並將T₃P (50 wt.%於EtOAc中, 6.43 g, 40.4 mmol)逐滴加入，然後將反應溫熱至室溫。在16小時後，將反應用水(100 mL)淬熄然後用DCM (3 × 100 mL)萃取。將合併的有機層用Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物用層析術(SiO₂, EtOAc/石油醚)純化以提供呈油液之中間物10 (2.5 g, 62%產率)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.65 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 1.98 (s, 6H), 1.18 (s, 3H).

中間物11

3-氟-N-甲氧基-N-甲基雙環[1.1.1]戊烷-1-羧醯胺

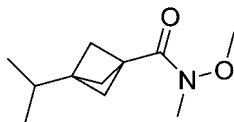


【0217】 中間物11係依照針對中間物10合成所述之程序來製備，並
第 88 頁(發明說明書)

且使用3-氟雙環[1.1.1]戊烷-1-羧酸取代3-甲基雙環[1.1.1]戊烷-1-羧酸。
LC/MS (ESI) m/z 174.3 $[M+H]^+$.

中間物12

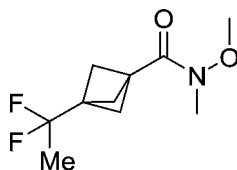
3-異丙基-N-甲氧基-N-甲基雙環[1.1.1]戊烷-1-羧醯胺



【0218】 中間物12係依照針對中間物10合成所述之程序來製備，並且使用3-異丙基雙環[1.1.1]戊烷-1-羧酸取代3-甲基雙環[1.1.1]戊烷-1-羧酸。LC/MS (ESI) m/z 198.4 $[M+H]^+$.

中間物13

3-(1,1-二氟乙基)-N-甲氧基-N-甲基雙環[1.1.1]戊烷-1-羧醯胺



【0219】 步驟1：向3-(甲氧基羰基)雙環[1.1.1]戊烷-1-羧酸(10 g, 58.8 mmol)、*N,O*-二甲基羥基胺鹽酸鹽(6.88 g, 42.4 mmol)、及三乙胺(12.3 mL, 176.4 mmol)於DCM (200 mL)中之攪拌溶液(在0°C下)中加入T₃P (50%溶液於EtOAc中, 18.8 g, 58.8 mmol)。將所得反應混合物溫熱至室溫然後攪拌16小時。將反應混合物用水(250 mL)淬熄然後用DCM (3 × 250 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, EtOAc/石油醚)純化以提供呈無色油液之甲基-3-(甲氧基(甲基)胺甲醯基)雙環[1.1.1]戊烷-1-羧酸酯(中間物13-1)(9.5 g, 76%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.69 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 2.38 (s, 6H).

【0220】 步驟2：向中間物13-1 (5 g, 23.5 mmol)於THF (100 mL)

第 89 頁(發明說明書)

中之攪拌溶液（在-78°C下）中加入MeMgBr（3M於Et₂O中，31.3 mL，93.8 mmol）。在-78°C下攪拌2小時後，將反應用飽和NH₄Cl水溶液（100 mL）淬熄然後用EtOAc（3 × 100 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）純化以提供呈白色固體之甲基-3-乙醯基雙環[1.1.1]戊烷-1-羧酸酯（**中間物13-2**）（2 g，51%產率）。¹H NMR（400 MHz，CDCl₃）δ 3.70（s，3H），2.29（s，6H），2.14（s，3H）。

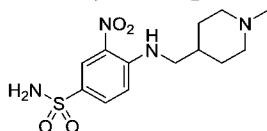
【0221】 步驟3：將**中間物13-2**（2.3 g，13.6 mmol）於DCM（50 mL）中之溶液（在-78°C下）用DAST（6.62 g，41.0 mmol）逐滴處理。在加入後，將溫度升至室溫。在16小時後，將反應混合物冷卻至-78°C然後用飽和NaHCO₃水溶液（100 mL）小心淬熄。將混合物用DCM（3 × 100 mL）萃取，然後將合併的有機層用Na₂SO₄乾燥，過濾然後濃縮。將粗產物以層析術層析術（SiO₂，EtOAc/石油醚）純化以提供呈無色油液之甲基-3-(1,1-二氟乙基)雙環[1.1.1]戊烷-1-羧酸酯（**中間物13-3**）（1.8 g，69%產率）。¹H NMR（400 MHz，CDCl₃）δ 3.70（s，3H），2.12（s，6H），1.55（t，*J*=18.0 Hz，3H）。

【0222】 步驟4：向**中間物13-3**（1.8 g，9.46 mmol）及*N,O*-二甲基羥基胺鹽酸鹽（0.923 g，9.46 mmol）於無水THF（40 mL）中之攪拌溶液（在-78°C下）中加入*i*-PrMgCl（2M於THF中，18.9 mL，37.8 mmol）。將反應混合物溫熱至-50°C然後攪拌2小時。將反應混合物用飽和NH₄Cl水溶液（50 mL）淬熄然後用EtOAc（3 × 75 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）純化以提供呈透明油液之**中間物13**（1.7 g，82%產率）。LC/MS（ESI）*m/z* 220.4

[M+H]⁺.

中間物14

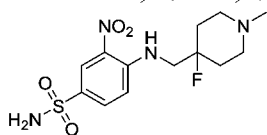
4-[[[(1-甲基-4-哌啶基)甲基]胺基]-3-硝苯磺醯胺



【0223】 向(1-甲基哌啶-4-基)甲胺(1 g, 7.80 mmol)於THF (75 mL)中之溶液中加入4-氟-3-硝苯磺醯胺(1.71 g, 7.80 mmol)接著加入三乙胺(3.15 g, 31.2 mmol)，然後將反應在室溫攪拌。在16小時後，將反應濃縮，用水(50 mL)稀釋然後用10% MeOH (於DCM中) (3 × 50 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(C18, 0.1% HCO₂H(aq)/MeCN)純化以獲得650 mg的呈甲酸鹽之4-((1-甲基哌啶-4-基)甲基胺基)-3-硝苯磺醯胺。將化合物溶於10% MeOH (於DCM中) (50 mL)然後用飽和NaHCO₃水溶液洗滌。將有機層用Na₂SO₄乾燥，過濾然後濃縮，以提供呈黃色固體之中間物14 (510 mg, 20%產率)。LC/MS (ESI) m/z 329.2 [M+H]⁺.

中間物15

4-(((4-氟-1-甲基哌啶-4-基)甲基)胺基)-3-硝苯磺醯胺



【0224】 步驟1：向4-(胺基甲基)-4-氟哌啶-1-羧酸三級丁酯(2.00 g, 8.61 mmol)於THF (30 mL)中之攪拌溶液中加入4-氟-3-硝苯磺醯胺(2.08 g, 9.47 mmol)接著加入三乙胺(4.8 mL, 34.45 mmol)。將所得反應混合物在室溫下攪拌16小時。接著將反應濃縮，然後將所得殘餘物用10% MeOH-DCM (50 mL)再用冰冷水(5 × 50 mL)洗滌。將有機層用Na₂SO₄乾

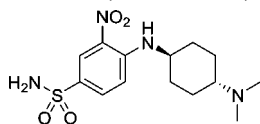
燥，過濾然後濃縮。將粗產物藉由用Et₂O研製來純化以提供4-氟-4-(((2-硝基-4-胺磺醯基苯基)胺基)甲基)哌啶-1-羧酸三級丁酯（中間物15-1）(1.6 g, 43%產率)。LC/MS (ESI) m/z 333.10 [M - C₅H₉O₂ + H]⁺.

【0225】 步驟2：向中間物15-1 (1.6 g, 3.70 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)中之攪拌溶液（在0°C下）中加入HCl（4M HCl於1,4-二噁烷中，20 mL）。將反應溫熱至室溫然後攪拌6小時。將反應濃縮然後用Et₂O研製以提供呈黃色固體之4-(((4-氟哌啶-4-基)甲基)胺基)-3-硝基苯磺醯胺鹽酸鹽（中間物15-2）(1.3 g, 96%)。LC/MS (ESI) m/z 333.1 [C₁₂H₁₇FN₄O₄S + H]⁺.

【0226】 步驟3：向中間物15-2 (430 mg, 1.35 mmol)於MeOH (15 mL)中之攪拌溶液中加入多聚甲醛(81 mg, 2.71 mmol)（在0°C下）。在15分鐘後，將NaCNBH₃ (128 mg, 2.03 mmol)加入然後將反應溫熱至室溫。在18小時後，將反應用飽和NaHCO₃水溶液(15 mL)淬熄然後將反應用DCM (3 × 100 mL)萃取。將合併的有機層用Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮。將粗產物用Et₂O接著用1:1 EtOAc/己烷研製以提供呈黃色固體之中間物15 (340 mg, 25%產率)。LC/MS (ESI) m/z 347.1 [M + H]⁺.

中間物16

4-(((1r,4r)-4-(二甲基胺基)環己基)胺基)-3-硝基苯磺醯胺

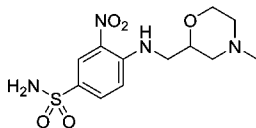


【0227】 向反*N*¹,*N*¹-二甲基環己烷-1,4-二胺二鹽酸鹽(350 mg, 1.39 mmol)於THF (10 mL)中之攪拌溶液中加入4-氟-3-硝基苯磺醯胺(322 mg, 1.39 mmol)接著加入三乙胺(844 mg, 8.34 mmol)。在室溫下攪拌16小時後，將反應濃縮然後用EtOAc及Et₂O研製以提供粗產物。將產物進一步以

HPLC (75:25至1:99 10 mM NH₄OAc(aq):CH₃CN)純化以提供呈黃色固體之中間物16。LC/MS (ESI) *m/z* 343.1 [M+H]⁺.

中間物17

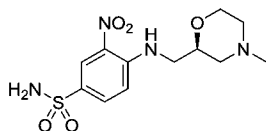
4-((4-甲基嗎啉-2-基)甲基胺基)-3-硝苯磺醯胺



【0228】向(4-甲基嗎啉-2-基)甲胺(400 mg, 3.07 mmol)於THF (25 mL)中之攪拌溶液中加入4-氟-3-硝苯磺醯胺(609 mg, 2.76 mmol)接著加入三乙胺(1.24 g, 12.28 mmol)。在室溫下攪拌16小時後，將反應濃縮，然後將所得粗產物用10% MeOH-DCM (50 mL)稀釋，再用冰冷水(3 × 50 mL)洗滌。將有機層用Na₂SO₄乾燥，過濾然後濃縮。將粗產物用Et₂O/戊烷研製以提供呈黃色固體之中間物17 (600 mg, 65%產率)。LC/MS (ESI) *m/z* 331.2 [M+H]⁺.

中間物17A

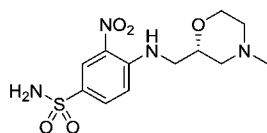
(R)-4-(((4-甲基嗎啉-2-基)甲基)胺基)-3-硝苯磺醯胺



【0229】使外消旋4-((4-甲基嗎啉-2-基)甲基胺基)-3-硝苯磺醯胺(400 mg)經歷掌性SFC分離(Chiralpak AD-H (250 × 30 mm), 5 μ, 30% MeOH)以提供4-((4-甲基嗎啉-2-基)甲基胺基)-3-硝苯磺醯胺(160 mg)，其係為第一洗提峰 (RT = 3.06分鐘) 並具有99.6% ee。LC/MS (ESI) *m/z* 331.2 [M+H]⁺。中間物17A之絕對立體化學係任意指派的。

中間物17B

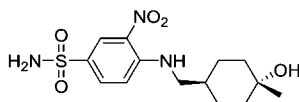
(S)-4-(((4-甲基嗎啉-2-基)甲基)胺基)-3-硝苯磺醯胺



【0230】使外消旋4-((4-甲基嗎啉-2-基)甲基胺基)-3-硝苯磺醯胺(400 mg)經歷掌性SFC分離(Chiralpak AD-H (250 × 30 mm), 5 μ, 30% MeOH)以提供4-((4-甲基嗎啉-2-基)甲基胺基)-3-硝苯磺醯胺(150 mg), 其係為第二洗提峰 (RT = 3.64分鐘) 並具有99.8% ee。LC/MS (ESI) m/z 331.2 [M+H]⁺. 中間物**17B**之絕對立體化學係任意指派的。

中間物18

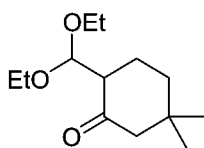
4-((((1*r*,4*r*)-4-羥基-4-甲基環己基)甲基)胺基)-3-硝苯磺醯胺



【0231】中間物**18**係依照WO2014/165044A1中所述之程序來製備。LC/MS (ESI) m/z 344.1 [M+H]⁺.

中間物19

2-(二乙氧基甲基)-5,5-二甲基環己-1-酮



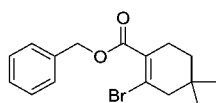
【0232】向原甲酸三乙酯(1.32 L, 7.923 mol)於DCM (8.0 L)中之溶液 (在-30°C下) 中逐滴加入BF₃•OEt₂ (1.244 L, 9.9 mmol) (在30分鐘期間內)。將反應混合物溫熱至0°C並攪拌30分鐘。接著將反應混合物冷卻至-78°C並將3,3-二甲基環己酮(500 g, 3.96 mol)及N,N-二異丙基乙基胺(2.08 L, 11.9 mol)逐滴加入, 然後在相同溫度下將反應攪拌2小時。接著將反應小心倒入飽和NaHCO₃水溶液(25 L)與DCM (10 L)之混合物中。將所得混合物在室溫下攪拌15分鐘然後將有機層分開。將水層用DCM (2 × 10 L)洗滌然後將合併的有機層用10% NaCl (aq.)(5 L)洗滌, 用Na₂SO₄乾

第 94 頁(發明說明書)

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19** (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20

2-溴-4,4-二甲基環己-1-烯-1-羧酸苄酯



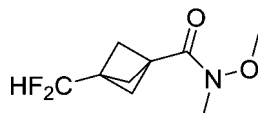
【0233】 步驟1：將 NaClO_2 (11.08 g, 122.5 mmol)於水(100 mL)中之溶液逐滴添加至2-溴-4,4-二甲基環己-1-烯-1-甲醛(19 g, 87.5 mmol)、 CH_3CN (100 mL)、 NaH_2PO_4 (2.72 g, 22.75 mmol)、水(40 mL)、及30% $\text{H}_2\text{O}_2(\text{aq.})$ (15 mL)之攪拌混合物(在 10°C 下)中。一旦完成，便將反應倒入飽和 Na_2CO_3 水溶液(200 mL)中然後用 Et_2O (200 mL)洗滌。將水相倒入1N HCl 溶液(500 mL)中然後用 Et_2O (3×200 mL)萃取。將合併的有機層用 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。將粗化合物進一步用水洗滌然後乾燥以獲得呈白色固體之2-溴-4,4-二甲基環己-1-烯-1-羧酸(**中間物20-1**) (15 g, 73%產率)。LC/MS (ESI) m/z 231.0 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

【0234】 步驟2：向**中間物20-1** (10 g, 42.9 mmol)於DMF (100 mL)中之攪拌溶液中加入 K_2CO_3 (17.79 g, 128.7 mmol)接著加入苄基溴(14.67 g, 85.8 mmol) (在 0°C 下)然後將反應溫熱至室溫。在16小時後，將水(200 mL)加入然後將反應用EtOAc (3×200 mL)萃取。將合併的有機層用水(3×200 mL)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)純化以提供呈無色油液之**中間物20** (11 g, 79%

產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.43-7.32 (m, 5H), 5.22 (s, 2H), 2.45-2.38 (m, 4H), 1.44 (t, *J*=5.6 Hz, 2H), 0.97 (s, 6H); GC/MS *m/z* 322.1 [M]⁺.

中間物21

3-(二氟甲基)-*N*-甲氧基-*N*-甲基雙環[1.1.1]戊烷-1-羧醯胺

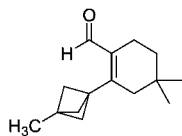


【0235】步驟1：將3-甲醯基雙環[1.1.1]戊烷-1-羧酸甲酯(7.5 g, 48.7 mmol)於DCM (100 mL)中之攪拌溶液冷卻至-78°C，然後用DAST (19.3 mL, 146.1 mmol)逐滴處理並溫熱至室溫。在6小時後，將反應混合物冷卻至-78°C並用飽和NaHCO₃水溶液(100 mL)淬熄然後用DCM (3 × 100 mL)萃取。將合併的有機層用Na₂SO₄乾燥，過濾然後濃縮以提供呈黏稠油液之3-(二氟甲基)雙環[1.1.1]戊烷-1-羧酸甲酯(中間物21-1) (7 g)。將此用於下一個步驟中而未進行進一步純化。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.71 (t, *J*=56.1 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.15 (s, 6H).

【0236】步驟2：向中間物21-1 (7 g, 39.74 mmol)於無水THF (70 mL)中之攪拌溶液中加入*N,O*-二甲基羥基胺鹽酸鹽(3.89 g, 39.74 mmol) (在-78°C下)，接著加入*i*-PrMgCl (2M in THF, 79.5 mL, 159 mmol)。將反應溫熱至-50°C然後攪拌2小時。接著將反應混合物用飽和NH₄Cl水溶液(100 mL)淬熄然後用EtOAc (3 × 100 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)純化以提供中間物21 (4 g, 40%產率經過兩個步驟)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.72 (t, *J*=56.4 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 2.20 (s, 6H); LC/MS (ESI) *m/z* 206.1 [M+H]⁺.

中間物22

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



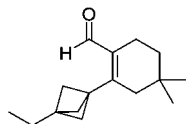
【0237】步驟1：將1-碘-3-甲基雙環[1.1.1]戊烷(30 g, 144.20 mmol)於THF (225 mL)中之溶液冷卻至 -78°C 然後將二級丁基鋰(1.4M於環己烷中, 154.50 mL, 216.30 mmol)逐滴加入(在1小時期間內)。將所得淡黃色懸浮液在 -78°C 下攪拌10分鐘然後溫熱至 0°C 並攪拌80分鐘。接著將反應混合物冷卻至 -78°C ，然後將**中間物19** (24.67 g, 108.15 mmol)於THF (75 mL)中之溶液逐滴加入(在20分鐘期間內)。在10分鐘後，將反應溫熱至 0°C 歷時1小時。接著將反應混合物用飽和 NH_4Cl 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 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)-5,5-二甲基-1-(3-甲基雙環[1.1.1]戊-1-基)環己-1-醇 (**中間物22-1**) (31 g, 粗製)。將此用於下一個步驟中而未進行進一步純化。

【0238】步驟2：將**中間物22-1** (62 g, 199.69 mmol)於1,4-二噁烷(1.24 L)中之溶液用2N $\text{HCl}(\text{aq.})$ (299.5 mL, 599.2 mmol)處理(在室溫下)然後溫熱至 70°C 。在16小時後，將反應冷卻至室溫，倒入水(1.24 L)中然後用 Et_2O (2 X 750 mL)萃取。將合併的有機層用 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。將粗產物以管柱層析術(SiO_2 , EtOAc /石油醚)純化以提供呈黃色油液之**中間物22** (23 g, 36%產率經過2個步驟)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 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23

第 97 頁(發明說明書)

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



【0239】 步驟1：向[1.1.1]螺槳烷（(0.19M於Et₂O中/戊烷），128.6 mmol）之攪拌溶液（在-78°C下）中加入EtI（18.7 g, 257.38 mmol）。將反應溫熱至室溫然後在黑暗中攪拌3天。接著將反應濃縮（在0°C下）以提供呈黃色油液之1-乙基-3-碘雙環[1.1.1]戊烷（**中間物23-1**）（21.2 g, 74% 產率）。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 2.17（s, 6H），1.52（q, *J*=8.0 Hz, 2H），0.84（t, *J*=7.2 Hz, 3H）。

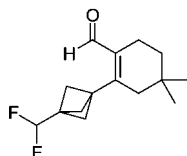
【0240】 步驟2：向**中間物23-1**（10.90 g, 49.1 mmol）於Et₂O（75 mL）中之攪拌溶液（在-78°C下）加入二級BuLi（1.4 M於環己烷中，50 mL, 70.0 mmol）。在10分鐘後，將反應溫熱至室溫然後攪拌1小時。接著將反應混合物冷卻至-78°C然後用2-(二乙氧基甲基)-5,5-二甲基環己-1-酮（8 g, 35.0 mmol）於Et₂O（25 mL）中之溶液處理。在1小時後，將反應溫熱至0°C然後攪拌2小時。將反應用飽和NH₄Cl水溶液（20 mL）淬熄然後用EtOAc（3 × 70 mL）萃取。接著將合併的有機層用Na₂SO₄乾燥，過濾然後濃縮以提供8.5 g的粗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23-2**）。將此用於下一個步驟中而未進行進一步純化。

【0241】 步驟3：將**中間物23-2**（8.5 g, 粗製）於丙酮（80 mL）中之溶液用2N HCl(aq.)（20 mL）處理（在室溫下）然後溫熱至75°C。在24小時後，將反應濃縮並用水（50 mL）稀釋然後用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23**

(3.9 g, 48%產率經過2個步驟)。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24

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



【0242】 步驟1：CF₂HI之製備（基於來自Cao, P. et. al. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1994, 737-738之程序）：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 °C，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°C，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Na₂SO₄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Na₂SO₄乾燥以獲得二氟碘甲烷（中間物24-1）(0.15 M在戊烷中, 400 mL, 11%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.67 (t, *J*=56.0 Hz, 1H).

【0243】 步驟2：向[1.1.1]螺槳烷（0.53 M於Et₂O中, 52 mL, 27.56 mmol）之攪拌溶液（在-40°C下）加入中間物24-1（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。接著將反應濃縮（在0至10°C下）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24-2）(5 g, 20.5 mmol, 74%產率)。¹H

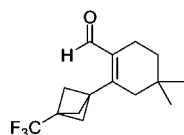
NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.65 (t, $J=56.0$ Hz, 1H), 2.40 (s, 6H).

【0244】 步驟3：將中間物24-2 (30 g, 122.94 mmol)於THF (225 mL)中之溶液冷卻至 -78°C 然後將二級丁基鋰 (1.4M於環己烷中, 219 mL, 306.7 mmol) 逐滴加入 (在1小時期間內)。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 ，然後將中間物19 (21 g, 92.20 mmol)於THF (75 mL)中之溶液逐滴添加至反應中 (在20分鐘期間內)。在10分鐘後，將反應溫熱至 0°C 歷時1小時。接著將反應混合物用飽和 NH_4Cl 水溶液(450 mL)淬熄然後用 Et_2O (2 \times 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24-3) (31 g,粗製的)。將粗產物用於下一個步驟中而未進行進一步純化。

【0245】 步驟4：中間物24係依照用於中間物22之步驟2中所述的程序來製備，並且使用中間物24-3取代中間物22-1 (38%經過2個步驟)。 ^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25

4,4-二甲基-2-(3-(三氟甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基)環己-1-烯-1-甲醯



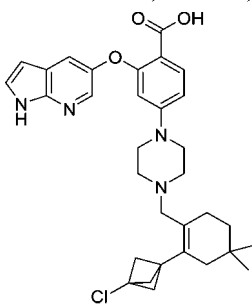
【0246】 步驟1：向1-碘-3-(三氟甲基)雙環[1.1.1]戊烷(5.00 g, 19.1 mmol)於 Et_2O (100 mL)中之攪拌溶液 (在 -78°C 下) 中加入二級BuLi (1.4 M於環己烷中, 13.63 mL, 19.08 mmol)。在 -78°C 下10分鐘後，將反應溫

熱至0°C 然後攪拌1小時。接著將反應混合物冷卻至-78°C 然後將中間物19 (3.63 g, 15.90 mmol)於Et₂O (50 mL)中之溶液加入。在1小時後，將反應溫熱至0°C 並攪拌2小時，然後溫熱至室溫歷時1小時。將反應混合物用飽和NH₄Cl水溶液(100 mL)淬熄然後用Et₂O (3 × 150 mL)萃取。接著將有機層用Na₂SO₄乾燥，過濾然後濃縮以提供呈棕色油液之2-(二乙氧基甲基)-5,5-二甲基-1-(3-(三氟甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基)環己醇(中間物25-1) (7 g,粗製)。將粗產物用於下一個步驟中而未進行進一步純化。

【0247】 步驟2：中間物25係依照用於中間物23之步驟3中所述的程序來製備，並且使用中間物25-1取代中間物23-2。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.23 (s, 1H), 2.29 (s, 6H), 2.28-2.26 (m, 2H), 1.92 (t, *J*=2.0 Hz, 2H), 1.36 (t, *J*=6.8 Hz, 2H), 0.91 (s, 6H).

中間物26

2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-((2-(3-氯雙環[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



【0248】 步驟1：將5-碘-4,4-二甲基戊-1-烯(9.85 g, 44.0 mmol)於戊烷(100 mL)中之溶液用*t*-BuLi (64.6 mL, 1.7 M於正戊烷中, 109.9 mmol)處理（在-78°C 下於惰性氣氛中）。在1小時後，將中間物1 (5 g, 26.4 mmol)於THF (20 mL)中之溶液加入然後將混合物在-78°C 下攪拌1小時。接著將反應溫熱至-30°C（在30分鐘期間內）並攪拌1小時。將反應用飽和NH₄Cl水溶液在-30°C 下淬熄，溫熱至室溫然後用EtOAc (3 × 200

mL)萃取。將合併的有機層用水洗滌，用 Na_2SO_4 乾燥，過濾然後濃縮。將產物以管柱層析術(SiO_2 , EtOAc/石油醚)純化以提供呈油液之1-(3-氯雙環[1.1.1]戊-1-基)-3,3-二甲基己-5-烯-1-酮 (中間物26-1) (7 g, 70%)。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.83-5.69 (m, 1H), 5.05-4.96 (m, 2H), 2.36 (s, 6H), 2.30 (s, 2H), 2.09 (d, $J=7.5$ Hz, 2H), 0.98 (s, 6H).

【0249】 步驟2：將中間物26-1 (3.1 g, 13.7 mmol)及丙烯腈(2.18 g, 41.0 mmol)於除氣DCM (120 mL)中之溶液在2小時期間內用Hoveyda-Grubbs CatalystTM 2nd Generation (343 mg, 0.55 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液逐滴處理 (在45°C下)。將反應在45°C下攪拌48小時，冷卻至室溫，濃縮然後吸收至矽藻土(Celite)。將殘餘物以管柱層析術(SiO_2 , EtOAc/石油醚)純化以提供呈透明無色油液之7-(3-氯雙環[1.1.1]戊-1-基)-5,5-二甲基-7-側氧基庚-2-烯腈(中間物26-2)，其為E/Z異構物之混合物 (1.3 g, 38%)。LC/MS (ESI) m/z 252.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0250】 步驟3：將中間物26-2 (700 mg, 2.78 mmol)於MeOH (20 mL)中之溶液用Pd/C (10 wt %, 170 mg)處理並在 H_2 氣氛(1 atm)中攪拌2小時。將反應用 N_2 吹掃然後將反應混合物用矽藻土過濾並濃縮以提供呈透明無色油液之7-(3-氯雙環[1.1.1]戊-1-基)-5,5-二甲基-7-側氧基庚腈 (中間物26-3) (550 mg, 77%)。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.37 (s, 6H), 2.35-2.30 (m, 4H), 1.66-1.55 (m, 2H), 1.52-1.44 (m, 2H), 0.98 (s, 6H).

【0251】 步驟4：將中間物26-3 (1.1 g, 4.34 mmol, 1 eq)於THF (20 mL)中之溶液用4 Å分子篩(100 mg)及15-冠-5 (956 mg, 4.34 mmol)處理然後置於預熱的70°C油浴中。在2分鐘後，將反應用t-BuONa (2.09 g, 21.7 mmol)一次性處理。在5小時後，將反應冷卻至室溫然後倒入攪拌的

飽和NH₄Cl水溶液中。將水相用DCM (3 × 25 mL)洗滌。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)純化以提供呈透明無色油液之2-(3-氯雙環[1.1.1]戊-1-基)-4,4-二甲基環己-1-烯甲腈 (中間物26-4) (800 mg, 39%)。LC/MS (ESI) *m/z* 236.3 [M+H]⁺.

【0252】 步驟5：向中間物26-4 (400 mg, 1.70 mmol)於無水DCM (20 mL)中之攪拌溶液 (在-78°C下) 中加入DIBAL-H (2.55 mL, 1M於甲苯中, 2.55 mmol)。將反應溫熱至室溫。在4小時後，將反應冷卻至0°C，用2M HCl(aq.)(40 mL)淬熄然後溫熱至室溫。將反應混合物用水稀釋並用DCM (2 × 40 mL)萃取，然後將合併的有機層用Na₂SO₄乾燥，過濾並且濃縮以提供2-(3-氯雙環[1.1.1]戊-1-基)-4,4-二甲基環己-1-烯甲醛 (中間物26-5) (400 mg, 定量)。將此化合物直接用於下一個步驟中而未進行進一步純化。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.19 (s, 1H), 2.44 (s, 6H), 2.30-2.22 (m, 2H), 1.90 (s, 2H), 1.35 (t, *J*=6 Hz, 2H), 0.90 (s, 6H).

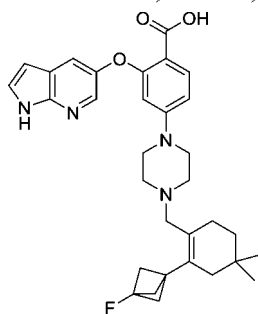
【0253】 步驟6：向中間物26-5 (300 mg, 1.26 mmol)於DCM (10 mL)中之攪拌溶液中加入中間物2 (544 mg, 1.38 mmol)及NaBH(OAc)₃ (347 mg, 1.64 mmol) (在室溫下)。在16小時後，將額外的NaBH(OAc)₃ (347 mg, 1.64 mmol)加入。在48小時後，將反應用MeOH (0.2 mL)淬熄 (在0°C下), 溫熱至室溫然後濃縮。將殘餘物用DCM稀釋然後用飽和NaHCO₃水溶液洗滌。將水層用DCM (3 × 25 mL)洗滌，然後將合併的有機層用Na₂SO₄乾燥，過濾然後濃縮。將殘餘物以管柱層析術(SiO₂, EtOAc/石油醚)純化以提供呈白色固體之2-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基-氧基)-4-(4-((2-(3-氯雙環[1.1.1]戊-1-基)-4,4-二甲基環己-1-烯-基)甲基)哌

吡啶-1-基)苯甲酸三級丁酯 (中間物26-6) (220 mg, 44.6 mmol; 28%)。LC/MS (ESI) m/z 617.3 $[M+H]^+$ 。

【0254】 步驟7：向中間物26-6 (125 mg, 0.20 mmol)於DCM (2 mL)中之溶液 (在0°C下) 中加入TFA (139 mg, 1.22 mmol)。將混合物溫熱至室溫並攪拌3小時，然後濃縮以提供呈白色固體之2-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基-氧基)-4-(4-((2-(3-氟雙環[1.1.1]戊-1-基)-4,4-二甲基環己-1-烯-基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酸之TFA鹽(140 mg, 定量) LC/MS (ESI) m/z 561.3 $[C_{32}H_{37}ClN_4O_3+H]^+$ 。

中間物27

2-((1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-((2-(3-氟雙環[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



【0255】 步驟1：1-(3-氟雙環[1.1.1]戊-1-基)-3,3-二甲基己-5-烯-1-酮 (中間物27-1) 係依照用於中間物26之步驟1中所述的程序來製備，並且使用中間物11取代中間物1。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.84-5.69 (m, 1H), 5.06-4.96 (m, 2H), 2.34 (s, 2H), 2.29 (d, $J=2.4$ Hz, 6H), 2.10 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 0.99 (s, 6H)。

【0256】 步驟2：*E/Z*-7-(3-氟雙環[1.1.1]戊-1-基)-5,5-二甲基-7-側氧基庚-2-烯腈 (中間物27-2) 係依照用於中間物26之步驟2中所述的程序來製備，並且使用中間物27-1取代中間物26-1。LC/MS (ESI) m/z 236.3

[M+H]⁺.

【0257】 步驟3：7-(3-氟雙環[1.1.1]戊-1-基)-5,5-二甲基-7-側氧基庚腈(中間物27-3)係依照用於中間物26之步驟3中所述的程序來製備，並且使用中間物27-2取代中間物26-2。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.36 (s, 2H), 2.32 (t, *J*=6.8 Hz, 2H), 2.31 (d, *J*=2.8 Hz, 6H), 1.64-1.58 (m, 2H), 1.51-1.47 (m, 2H), 0.99 (s, 6H).

【0258】 步驟4：2-(3-氟雙環[1.1.1]戊-1-基)-4,4-二甲基環己-1-烯甲腈(中間物27-4)係依照用於中間物26之步驟4中所述的程序來製備，並且使用中間物27-3取代中間物26-3。LC/MS (ESI) *m/z* 220.4 [M+H]⁺.

【0259】 步驟5：2-(3-氟雙環[1.1.1]戊-1-基)-4,4-二甲基環己-1-烯甲醛(中間物27-5)係依照用於中間物26之步驟5中所述的程序來製備，並且使用中間物27-4取代中間物26-4。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.19 (s, 1H), 2.37-2.34 (m, 6H), 2.30-2.25 (m, 2H), 1.93 (br s, 2H), 1.40-1.35 (m, 2H), 0.91 (s, 6H).

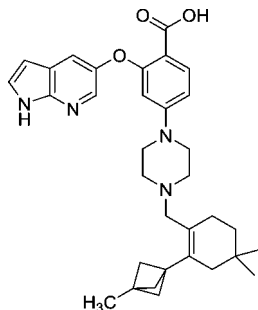
【0260】 步驟6：向中間物27-5 (100 mg, 0.45 mmol)於EtOH (4 mL)中之攪拌溶液中加入中間物2 (195 mg, 0.49 mmol)及AcOH (*cat.*) (在室溫下)然後攪拌15分鐘。將所得反應混合物冷卻至0°C並將NaCNBH₃ (42 mg, 0.675 mmol)加入，然後將反應溫熱至室溫。在16小時後，將反應濃縮然後將殘餘物用飽和NaHCO₃水溶液(10 ml)稀釋並用DCM (3 × 10 ml)萃取。將合併的有機層用Na₂SO₄乾燥然後濃縮。將粗化合物以管柱層析術(SiO₂, EtOAc/石油醚)純化以獲得呈白色固體之2-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基-氧基)-4-(4-((2-(3-氟雙環[1.1.1]戊-1-基)-4,4-二甲基環己-1-烯-基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酸三級丁酯(中間物27-6) (40

mg, 15%產率)。LC/MS (ESI) m/z 601.7 $[M+H]^+$.

【0261】 步驟7：2-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基-氧基)-4-(4-((2-(3-氟雙環[1.1.1]戊-1-基)-4,4-二甲基環己-1-烯-基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酸 (呈TFA鹽) 係依照用於中間物26之步驟7的程序來製備，並且使中間物27-6反應取代中間物26-6。LC/MS (ESI) m/z 545.4 $[C_{32}H_{37}FN_4O_3+H]^+$.

中間物28

2-((1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-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



途徑A：

【0262】 步驟1：3,3-二甲基-1-(3-甲基雙環[1.1.1]戊-1-基)己-5-烯-1-酮 (中間物28-1) 係依照用於中間物26之步驟1中所述的程序來製備，並且使用中間物10取代中間物1。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.86-5.71 (m, 1H), 5.04-4.97 (m, 2H), 2.28 (s, 2H), 2.09 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 1.85 (s, 6H), 1.12 (s, 3H), 0.97 (s, 6H).

【0263】 步驟2：*E/Z*-5,5-二甲基-7-(3-甲基雙環[1.1.1]戊-1-基)-7-側氧基庚-2-烯腈 (中間物28-2) 係依照用於中間物26之步驟2中所述的程序來製備，並且使用中間物28-1取代中間物26-1。LC/MS (ESI) m/z 232.3 $[M+H]^+$.

【0264】 步驟3：5,5-二甲基-7-(3-甲基雙環[1.1.1]戊-1-基)-7-側氧

基庚腈(中間物28-3)係依照用於中間物26之步驟3中所述的程序來製備，並且使用中間物28-2取代中間物26-2。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.33-2.29 (m, 4H), 1.86 (s, 6H), 1.64-1.56 (m, 2H), 1.50-1.45 (m, 2H), 1.18 (s, 3H), 0.98 (s, 6H).

【0265】 步驟4：4,4-二甲基-2-(3-甲基雙環[1.1.1]戊-1-基)環己-1-烯甲腈(中間物28-4)係依照用於中間物26之步驟4中所述的程序來製備，並且使用中間物28-3取代中間物26-3。LC/MS (ESI) *m/z* 216.4 [M+H]⁺.

【0266】 步驟5：中間物22係依照用於中間物26之步驟5中所述的程序來製備，並且使用中間物28-4取代中間物26-4。LC/MS (ESI) *m/z* 219.3 [M+H]⁺.

【0267】 步驟6：向中間物22 (70 mg, 0.32 mmol)於EtOH (4 mL)中之攪拌溶液中加入中間物2 (190 mg, 0.48 mmol)及AcOH (cat.) (在室溫下)。在15分鐘後，將混合物冷卻至0°C，將NaCNBH₃ (31 mg, 0.48 mmol)加入然後將反應溫熱至室溫。在16小時後，將反應濃縮然後將殘餘物用飽和NaHCO₃水溶液(10 mL)稀釋並用DCM (3 × 10 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)純化以獲得呈白色固體之2-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((4,4-二甲基-2-(3-甲基雙環[1.1.1]戊-1-基)環己-1-烯基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酸三級丁酯(中間物28-5) (80 mg, 42%)。LC/MS (ESI) *m/z* 597.4 [M+H]⁺.

【0268】 步驟7：2-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((4,4-二甲基-2-(3-甲基雙環[1.1.1]戊-1-基)環己-1-烯基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酸三

氟乙酸酯係依照用於**中間物26**之步驟7中所述的程序來製備，並且使用**中間物28-5**取代**中間物26-6**。LC/MS (ESI) m/z 541.4 [$C_{33}H_{40}N_4O_3+H$]⁺.

途徑B：

【0269】 步驟1：將三級丁基鋰之溶液（1.3 M於戊烷中，60 mL，78 mmol）逐滴添加至1-碘-3-甲基雙環[1.1.1]戊烷(6.5 g, 31.2 mmol)於MTBE (60 mL)中之溶液中（在-78°C下於N₂中）。將反應混合物在-78°C下攪拌1小時。將2-噻吩基氰基銅酸鋰（0.25M於THF中，125 mL，31.2 mmol）加入（在-78°C下），並且控制加入過程以將溫度保持在低於-60°C。在加入後，將反應混合物溫熱至0°C並攪拌30分鐘。接著將反應冷卻至-78°C然後加入**中間物20** (5 g, 15.5 mmol)（於MTBE (5 mL)中）接著加入BF₃•OEt₂ (3.5 mL, 15.5 mmol)。將反應在-78°C下攪拌30分鐘然後溫熱至室溫。在16小時後，將反應冷卻至0°C並用飽和NH₄Cl水溶液(50 mL)及H₂O (50 mL)淬熄。接著將MTBE (50 mL)加入然後將反應混合物在室溫下攪拌20分鐘。將有機層分開，然後將水層用MTBE (100 mL)萃取。將合併的有機層用Na₂SO₄乾燥，過濾然後濃縮。以管柱層析術(SiO₂, EtOAc/庚烷)純化，接著以管柱層析術(C18, CH₃CN:H₂O)純化而提供4,4-二甲基-2-(3-甲基雙環[1.1.1]戊-1-基)環己-1-烯-1-羧酸苄酯(3.6 g, 70%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.41-7.34 (m, 5H), 5.13 (s, 2H), 2.17-2.12 (m, 2H), 1.72-1.70 (m, 2H), 1.64 (s, 6H), 1.31-1.27 (m, 2H), 1.08 (s, 3H), 0.86 (s, 6H).

【0270】 步驟2：向4,4-二甲基-2-(3-甲基雙環[1.1.1]戊-1-基)環己-1-烯-1-羧酸苄酯(1.1 g, 3.39 mmol)於THF (40 mL)中之攪拌溶液（在0°C下）中加入鋁氫化鋰(386.6 mg, 10.2 mmol)。將反應溫熱至室溫然後攪拌

3小時。接著將反應冷卻至0°C，用Et₂O (40 mL)稀釋然後用H₂O (0.386 mL)、0.386 mL的15% NaOH(aq.)、接著H₂O (1.15 mL)處理。將反應溫熱至室溫，攪拌15分鐘，然後用無水MgSO₄處理。在15分鐘後，將反應過濾，濃縮然後以管柱層析術(SiO₂, EtOAc/石油醚)純化以提供呈無色油液之(4,4-二甲基-2-(3-甲基雙環[1.1.1]戊-1-基)環己-1-烯-1-基)甲醇(1.1 g, 68%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.15 (d, *J*=5.2 Hz, 2H), 2.16-2.12 (m, 2H), 1.81 (s, 6H), 1.68 (s, 2H), 1.32 (t, *J*=6.4 Hz, 2H), 1.15 (s, 3H), 0.86 (s, 6H).

【0271】 步驟3：向(4,4-二甲基-2-(3-甲基雙環[1.1.1]戊-1-基)環己-1-烯-1-基)甲醇(500 mg, 2.27 mmol)於DCM (20 mL)中之攪拌溶液（在0°C下）中逐滴加入SOCl₂ (0.537 mL, 4.54 mmol)。將反應混合物溫熱至室溫然後攪拌2小時。將反應濃縮，用DCM稀釋然後再濃縮一次以獲得呈透明油液之1-(2-(氯甲基)-5,5-二甲基環己-1-烯-1-基)-3-甲基雙環[1.1.1]戊烷(540 mg, 定量)。將此用於下一個步驟中而未進行進一步純化。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.19 (s, 2H), 2.15-2.11 (m, 2H), 1.85 (s, 6H), 1.70 (s, 2H), 1.34 (t, *J*=6.4 Hz, 2H), 1.16 (s, 3H), 0.87 (s, 6H).

【0272】 步驟4：向1-(2-(氯甲基)-5,5-二甲基環己-1-烯-1-基)-3-甲基雙環[1.1.1]戊烷(540 mg, 2.26 mmol)於丙酮(20 mL)中之攪拌溶液中加入2-((1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-4-(哌啶-1-基)苯甲酸甲酯(798 mg, 2.26 mmol)、NaI (33.90 mg, 0.22 mmol)、及K₂CO₃ (938.9 mg, 6.80 mmol)（在室溫下）。接著將反應加熱至回流6小時。接著將反應冷卻至室溫，用50 mL的丙酮稀釋然後過濾。將所收集的固體用丙酮(150 mL)洗滌然後將合併的濾液濃縮以提供呈白色固體之2-((1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-

基)氧基)-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(1.15 g, 91%產率)。LC/MS (ESI) m/z 555.3 [M+H]⁺.

【0273】 步驟5：向2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-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(1.15 g, 2.075 mmol)於MeOH:THF:H₂O (1:1:1) (36 mL)中之攪拌溶液中加入LiOH·H₂O (261.30 mg, 6.23 mmol) (在室溫下)。將反應加熱至30°C然後攪拌16小時。接著將揮發性溶劑移除，然後將反應用1N HCl中和並用DCM (3 × 70 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**28** (940 mg, 84%產率)。LC/MS (ESI) m/z 541.3 [M+H]⁺.

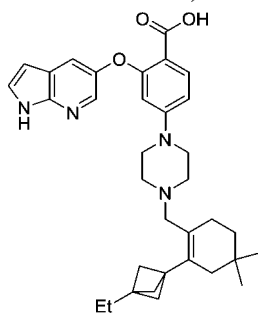
途徑C：

【0274】 步驟1：將2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(哌啶-1-基)苯甲酸甲酯(35 g, 99.3 mmol)及中間物**22** (26.0 g, 119.2 mmol)於THF (700 mL)中之溶液在室溫下攪拌20分鐘。接著將反應冷卻至0°C然後將NaBH(OAc)₃ (63.15 g, 297.96 mmol)加入。在加入後，將反應溫熱至室溫。在16小時後，將反應倒入冰冷水(1 L)中，然後用EtOAc (2 × 500 mL)萃取。將合併的有機層用10% NaHCO₃ (aq.)(500 mL)，以及鹽水(500 mL)洗滌。接著將有機層用Na₂SO₄乾燥，過濾然後濃縮。將粗產物以管柱層析術(SiO₂, EtOAc/石油醚)純化接著用MeOH研製然後過濾以提供呈灰白色固體之2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-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(38 g, 70%)。LC/MS (ESI) m/z 555.1 [M+H]⁺.

【0275】 步驟2：中間物28係依照用於中間物28之步驟5，途徑B中所述的程序來製備。LC/MS (ESI) m/z 541.3 $[M+H]^+$.

中間物29

2-((1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-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)苯甲酸



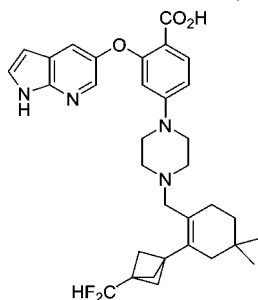
【0276】 步驟1：向2-((1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-4-(哌啶-1-基)苯甲酸甲酯(1.89 g, 5.38 mmol)於DMSO (25 mL)中之溶液中加入中間物23 (1.5 g, 6.46 mmol)於THF (25 mL)中之溶液（在室溫下）然後將反應攪拌1小時。接著將反應冷卻至0°C 然後用Na(OAc)₃BH (3.42 g, 16.14 mmol)研製並溫熱至室溫。在24小時後，將反應用飽和NaHCO₃水溶液稀釋，然後用10% MeOH（於DCM中）(4 × 50 mL)萃取。將合併的有機層用Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮。將粗產物以管柱層析術(SiO₂, Et₂O/正戊烷)純化以提供呈灰白色固體之2-((1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-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)苯甲酸甲酯（中間物29-1）(1.4 g, 46%產率)。LC/MS (ESI) m/z 569.4 $[M+H]^+$.

【0277】 步驟2：中間物29係依照用於中間物28之步驟5，途徑B中所述的程序來製備，並且使用中間物29-1取代2-((1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-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。LC/MS (ESI) m/z 555.3 $[M+H]^+$.

中間物30

2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-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

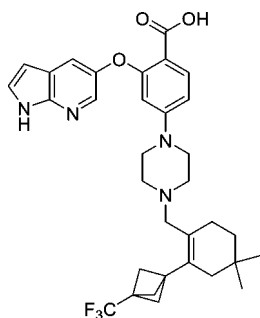


【0278】 步驟1：2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-((2-(3-(二氟甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酸甲酯（**中間物30-1**）係依照用於**中間物28**之步驟1，途徑C中所述的程序來製備，並且使用**中間物24**取代**中間物22**。LC/MS (ESI) m/z 591.2 $[M+H]^+$.

【0279】 步驟2：**中間物30**係依照用於**中間物26**之步驟5，途徑B中所述的程序來製備，並且使用**中間物30-1**取代2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-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。LC/MS (ESI) m/z 577.5 $[M+H]^+$.

中間物31

2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-((4,4-二甲基-2-(3-(三氟甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基)環己-1-烯-1-基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酸



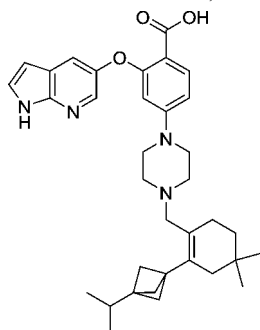
【0280】 步驟1：代表性程序（反應係以3個並行批次來執行）：向2-((1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-4-(哌啶-1-基)苯甲酸甲酯(2 g, 5.68 mmol)於DMSO (0.2 M, 30 mL)中之攪拌溶液中加入**中間物25** (1.72 g, 6.22 mmol)於THF (30 mL)中之溶液（在室溫下）。在1小時後，將反應混合物冷卻至0°C，然後用NaBH(OAc)₃ (1.70 g, 17.04 mmol)處理。將反應溫熱至室溫然後攪拌24小時。將反應混合物用飽和NaHCO₃水溶液稀釋，然後用10% MeOH（於DCM中）(4 × 150 mL)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)純化提供呈白色固體之2-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((4,4-二甲基-2-(3-(三氟甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基)環己-1-烯基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酸甲酯（**中間物31-1**）(8.7 g, 14.29 mmol, 三個批次合併產率為84%)。LC/MS (ESI) *m/z* 609.3 [M+H]⁺.

【0281】 步驟2：向**中間物31-1** (8.3 g, 13.65 mmol)於MeOH:THF:H₂O (1:1:1) (100 mL)中之攪拌溶液中加入LiOH·H₂O (1.7 g, 40.95 mmol)（在室溫下）。接著將反應混合物加熱至35°C然後攪拌16小時。將反應混合物濃縮，用水稀釋然後用1N HCl中和。接著將產物用10% MeOH-DCM (3 × 150 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31** (7.6 g, 90%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.91 (br s, 1H), 11.59 (s, 1H), 7.98 (d, *J*=2.4

Hz, 1H), 7.70 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.43 (t, $J=2.8$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.73-6.71 (m, 1H), 6.36-6.34 (m, 2H), 3.14-3.05 (m, 4H), 2.94 (s, 2H), 2.40-2.28 (m, 4H), 2.12 (s, 6H), 2.09-1.99 (m, 2H), 1.68 (s, 2H), 1.29-1.19 (m, 2H), 0.84 (s, 6H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6 , 未參考) δ -71.55; LC/MS (ESI) m/z 595.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

中間物32

2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-((2-(3-異丙基雙環[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



【0282】 步驟1：3,3-二甲基-1-(3-異丙基雙環[1.1.1]戊-1-基)己-5-烯-1-酮（中間物32-1）係依照來自中間物26之步驟1中所述的程序來製備，並且使用中間物12取代中間物1。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.81-5.74 (m, 1H), 5.04-4.97 (m, 2H), 2.31 (s, 2H), 2.10 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 1.76 (s, 6H), 1.69-1.65 (m, 1H), 0.99 (s, 6H), 0.83 (d, $J=6.8$ Hz, 6H).

【0283】 步驟2： E/Z -7-(3-異丙基雙環[1.1.1]戊-1-基)-5,5-二甲基-7-側氧基庚-2-烯腈（中間物32-2）係依照來自中間物26之步驟2中所述的程序來製備，並且使用中間物32-1取代中間物26-1。LC/MS (ESI) m/z 260.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0284】 步驟3：7-(3-異丙基雙環[1.1.1]戊-1-基)-5,5-二甲基-7-側

氧基庚腈（**中間物32-3**）係依照來自**中間物26**之步驟3中所述的程序來製備，並且使用**中間物32-2**取代**中間物26-2**。¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.34-2.30 (m, 4H), 1.78 (s, 6H), 1.70-1.57 (m, 4H), 1.51-1.46 (m, 1H), 0.98 (s, 6H), 0.84 (d, *J*=7.2 Hz, 6H).

【0285】 步驟4：2-(3-異丙基雙環[1.1.1]戊-1-基)-4,4-二甲基環己-1-烯甲腈（**中間物32-4**）係依照來自**中間物26**之步驟4中所述的程序來製備，並且使用**中間物32-3**取代**中間物26-3**。LC/MS (ESI) *m/z* 244.4 [M+H]⁺.

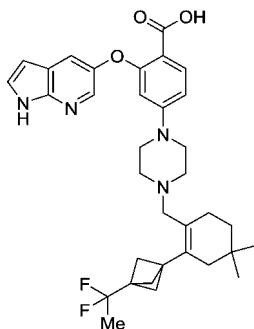
【0286】 步驟5：2-(3-異丙基雙環[1.1.1]戊-1-基)-4,4-二甲基環己-1-烯甲醛（**中間物32-5**）係依照來自**中間物26**之步驟5中所述的程序來製備，並且使用**中間物32-4**取代**中間物26-4**。LC/MS (ESI) *m/z* 247.4 [M+H]⁺.

【0287】 步驟6：2-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(3-異丙基雙環[1.1.1]戊-1-基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酸三級丁酯（**中間物32-6**）係依照**中間物28**之步驟6，途徑A中所述的程序來製備，並且使用**中間物32-5**取代**中間物28-5**。LC/MS (ESI) *m/z* 625.7 [M+H]⁺.

【0288】 步驟7：向**中間物32-6** (160 mg, 0.26 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液（在0°C下）中加入TFA (176 mg, 1.54 mmol)。將混合物溫熱至室溫然後攪拌3小時。將反應用飽和NaHCO₃水溶液(10 mL)稀釋，然後用DCM (3 × 10 mL)萃取。將合併的有機層用Na₂SO₄乾燥，過濾然後濃縮以提供呈灰白色固體之**中間物32**。LC/MS (ESI) *m/z* 569.6 [M+H]⁺.

中間物33

2-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(3-(1,1-二氟乙基)雙環[1.1.1]戊-1-基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酸



【0289】 步驟1：1-(3-(1,1-二氟乙基)雙環[1.1.1]戊-1-基)-3,3-二甲基己-5-烯-1-酮（中間物33-1）係依照用於中間物26之步驟1中所述的程序來製備，並且使用中間物13取代中間物1。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.85-5.69 (m, 1H), 5.03-4.95 (m, 2H), 2.30 (s, 2H), 2.08 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 2.03 (s, 6H), 1.53 (t, *J*=18.0 Hz, 3H), 0.97 (s, 6H).

【0290】 步驟2：*E/Z*-7-(3-(1,1-二氟乙基)雙環[1.1.1]戊-1-基)-5,5-二甲基-7-側氧基庚-2-烯腈（中間物33-2）係依照用於中間物26之步驟2中所述的程序來製備，並且使用中間物33-1取代中間物26-1。LC/MS (ESI) *m/z* 282.5 [M+H]⁺.

【0291】 步驟3：7-(3-(1,1-二氟乙基)雙環[1.1.1]戊-1-基)-5,5-二甲基-7-側氧基庚腈（中間物33-3）係依照用於中間物26之步驟3中所述的程序來製備，並且使用中間物33-2取代中間物26-2。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.34-2.31 (m, 4H), 2.06 (s, 6H), 1.66-1.57 (m, 2H), 1.55 (t, *J*=18.0 Hz, 3H), 1.51-1.46 (m, 2H), 0.99 (s, 6H).

【0292】 步驟4：2-(3-(1,1-二氟乙基)雙環[1.1.1]戊-1-基)-4,4-二甲基環己-1-烯甲腈（中間物33-4）係依照用於中間物26之步驟4中所述的程序來製備，並且使用中間物33-3取代中間物26-3。LC/MS (ESI) *m/z*

266.1 [M+H]⁺.

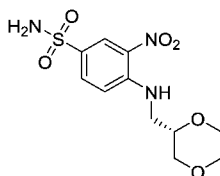
【0293】 步驟5：2-(3-(1,1-二氟乙基)雙環[1.1.1]戊-1-基)-4,4-二甲基環己-1-烯甲醛（中間物33-5）係依照用於中間物26之步驟5中所述的程序來製備，並且使用中間物33-4取代中間物26-4。LC/MS (ESI) *m/z* 269.5 [M+H]⁺.

【0294】 步驟6：2-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(3-(1,1-二氟乙基)雙環[1.1.1]戊-1-基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酸三級丁酯（中間物33-6）係依照用於中間物28之步驟6，途徑A中所述的程序來製備，並且使用中間物33-5取代中間物28-5。LC/MS (ESI) *m/z* 647.3 [M+H]⁺.

【0295】 步驟7：中間物33係依照用於中間物32之步驟7中所述的程序來製備，並且使用中間物33-6取代中間物32-6。LC/MS (ESI) *m/z* 591.3 [M+H]⁺.

中間物34

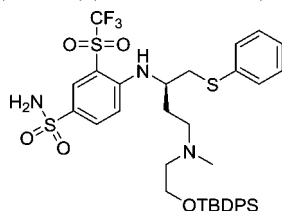
(S)-4-(((1,4-二噁烷-2-基)甲基)胺基)-3-硝苯磺醯胺



【0296】 將(S)-(1,4-二噁烷-2-基)甲胺鹽酸鹽(500 mg, 3.25 mmol)於THF (5 mL)中之溶液用4-氟-3-硝苯磺醯胺(501 mg, 2.20 mmol)及DIPEA (1.65 g, 13 mmol)處理，然後將混合物加熱至45°C。在16小時後，將反應濃縮，用MeOH研製，然後過濾以提供呈黃色固體之中間物34 (500 mg, 48%)。LC/MS (ESI) *m/z* 318.4 [M+H]⁺.

中間物35

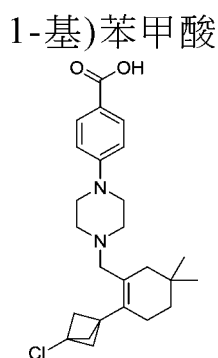
(R)-4-((4-((2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙基)(甲基)胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基)胺基)-3-((三氟甲基)磺醯基)苯磺醯胺



【0297】 中間物35係依照WO2012/017251A1中所述之程序來製備。LCMS (ESI) m/z 780.6 $[M+H]^+$.

中間物36

4-(4-((2-(3-氯雙環[1.1.1]戊-1-基)-5,5-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酸



【0298】 步驟1：向3,3-二甲基戊-4-烯-1-醇(18.5 g, 162.01 mmol)於DCM (100 mL)中之攪拌溶液中加入MsCl (13.54 mL, 175.0 mmol)接著加入NEt₃ (33.87 mL, 243.0 mmol) (在0°C下) 然後將反應溫熱至室溫。在4小時，將飽和NaHCO₃水溶液(100 mL)加入然後將反應用DCM (3 × 100 mL)萃取。將合併的有機層用Na₂SO₄乾燥，過濾然後濃縮以提供呈透明無色油液之3,3-二甲基戊-4-烯基甲磺酸酯 (中間物36-1) (20.0 g, 64% 產率)。將此用於下一個步驟中而未進行進一步純化。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.80-5.72 (m, 1H), 5.01-4.94 (m, 2H), 4.22-4.18 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 1.81-1.77 (m, 2H), 1.06 (s, 6H).

【0299】 步驟2：向壓力燒瓶中加入中間物36-1 (20 g, 104.01

mmol)及NaI (46.77 g, 312.04 mmol) (於丙酮(100 mL)中)。將燒瓶密封然後將反應在100°C攪拌12小時。將反應混合物冷卻至室溫，用水(250 mL)稀釋然後用Et₂O (3 × 200 mL)萃取。將合併的有機層用飽和Na₂S₂O₃水溶液洗滌，用Na₂SO₄乾燥，然後蒸發以提供呈透明無色油液之5-碘-3,3-二甲基戊-1-烯 (中間物36-2) (18 g, 77%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.75-5.68 (m, 1H), 5.01-4.92 (m, 2H), 3.09-3.05 (m, 2H), 1.99-1.95 (m, 2H), 1.01 (s, 6H)

【0300】 步驟3：1-(3-氯雙環[1.1.1]戊-1-基)-4,4-二甲基己-5-烯-1-酮(中間物36-3)係依照用於中間物26之步驟1所述的程序來製備，並且使36-2反應取代5-碘-4,4-二甲基戊-1-烯。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.71-5.63 (m, 1H), 4.97-4.88 (m, 2H), 2.38 (s, 6H), 2.34-2.30 (m, 2H), 1.57-1.52 (m, 2H), 0.98 (s, 6H).

【0301】 步驟4：將臭氧氣體鼓泡至中間物36-3 (1.5 g, 6.63 mmol)於DCM (40 mL)中之溶液 (在-78°C下) 中直到溶液變成藍色 (約30分鐘)。接著將N₂氣體鼓泡至反應混合物中直到其變成無色。將PPh₃ (2.6 g, 9.94 mmol)一次性加入然後將反應溫熱至室溫。在3小時後，將反應混合物用DCM (100 mL)稀釋，用水(2 × 25 mL)然後鹽水(50 mL)洗滌。將有機層用Na₂SO₄乾燥，過濾然後濃縮。將粗產物以管柱層析術(SiO₂, EtOAc/石油醚)純化以提供呈透明無色油液之5-(3-氯雙環[1.1.1]戊-1-基)-2,2-二甲基-5-側氧基戊醛 (中間物36-4) (800 mg, 53%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.41 (s, 1H), 2.39 (s, 6H), 2.38 -2.33 (m, 2H), 1.77-1.72 (m, 2H), 1.05 (s, 6H).

【0302】 步驟5：向氰基甲基磷酸二乙酯(619 mg, 3.50 mmol)於甲

苯(10 mL)中之攪拌溶液(在0°C下)中加入LiHMDS (1 M於甲苯中, 3.5 mL, 3.50 mmol)。接著將反應溫熱至室溫。在30分鐘後, 將溶液在-78°C下逐滴添加至**中間物36-4** (800 mg, 3.50 mmol)於甲苯(10 mL)中之溶液中。將反應混合物溫熱至室溫然後攪拌16小時, 在此時將其冷卻至0°C然後用飽和NH₄Cl水溶液(20 mL)淬熄。將有機相分開然後將水相進一步用DCM (3 × 50 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)純化以獲得呈透明無色油液之(*E*)-7-(3-氯雙環[1.1.1]戊-1-基)-4,4-二甲基-7-側氧基庚-2-烯腈 (**中間物36-5**) (440 mg, 50%產率)。LC/MS (ESI) *m/z* 252.4 [M+H]⁺。

【0303】 步驟6: 將**中間物36-5** (440 mg, 1.75 mmol)於MeOH (10 mL)中之溶液用Pd/C (25 wt %, 110 mg)處理然後於H₂氣氛(1 atm)中攪拌2小時。接著將反應用N₂吹掃, 然後用矽藻土過濾。將矽藻土塞用MeOH (3 × 25 mL)洗滌然後將合併的有機層濃縮以提供呈透明無色油液之7-(3-氯雙環[1.1.1]戊-1-基)-4,4-二甲基-7-側氧基庚腈 (**中間物36-6**) (360 mg, 81%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 2.41 (s, 6H), δ 2.40-2.36 (m, 2H), 2.30-2.25 (m, 2H), 1.63-1.56 (m, 2H), 1.50-1.46 (m, 2H), 0.89 (s, 6H)。

【0304】 步驟7: 2-(3-氯雙環[1.1.1]戊-1-基)-5,5-二甲基環己-1-烯-1-甲腈 (**中間物36-7**) 係依照用於**中間物26**之步驟4中所述的程序來製備, 並且使**中間物36-6**反應取代**中間物26-3**。LC/MS (ESI) *m/z* 236.4 [M+H]⁺。

【0305】 步驟8: 5,5-二甲基-2-(3-甲基雙環[1.1.1]戊-1-基)環己-1-烯-1-甲腈 (**中間物36-8**) 係依照用於**中間物26**之步驟5中所述的程序來製

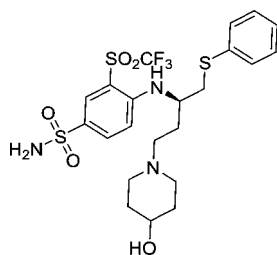
備，並且使中間物36-7反應取代中間物26-4。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.17 (s, 1H), 2.46 (s, 6H), 2.44 (s, 2H), 2.03 (t, *J*=7.6 Hz, 2H), 1.42-1.37 (m, 2H), 0.86 (s, 6H).

【0306】步驟9：向中間物36-8 (85 mg, 0.361 mmol)於EtOH (3 mL)中之攪拌溶液中加入4-(哌啶-1-基)苯甲酸三級丁酯(104 mg, 0.397 mmol)及AcOH (*cat.*)。在15分鐘後，將反應冷卻至0°C，用NaCNBH₃ (33.6 mg, 0.535 mmol)處理然後溫熱至室溫。在16小時後，將反應用飽和NaHCO₃水溶液稀釋然後用DCM (3 × 15 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)純化以獲得呈白色固體之4-(4-((2-(3-氯雙環[1.1.1]戊-1-基)-5,5-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酸三級丁酯 (中間物36-9) (80 mg, 50%產率)。LC/MS (ESI) *m/z* 485.6 [M+H]⁺.

【0307】步驟10：向中間物36-9 (80 mg, 0.165 mmol)於DCM (3 mL)中之攪拌溶液 (在0°C下) 中加入TFA (113 mg, 0.99 mmol)。將反應溫熱至室溫然後攪拌3小時。將反應濃縮然後用飽和NaHCO₃水溶液稀釋再用DCM (3 × 10 mL)萃取。將合併的有機層用Na₂SO₄乾燥，過濾然後濃縮以獲得呈灰白色固體之中間物36 (60 mg, 85%)。LC/MS (ESI) *m/z* 429.5 [M+H]⁺.

中間物37

(*R*)-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)苯磺醯胺



【0308】 步驟1：向(*R*)-3-(((9*H*-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)中之攪拌溶液中加入HATU (9.5 g, 25.12 mmol)接著加入DIPEA (8.3 mL, 47.1 mmol) (在0°C下)。在10分鐘後，將4-羥基哌啶(2.4 g, 23.55 mmol)加入然後將溫度升至室溫。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*-芴-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37-1) (5.5 g, 68%產率)。LC/MS (ESI) *m/z* 517.6 [M+H]⁺。

【0309】 步驟2：向中間物37-1 (2.75 g, 5.32 mmol)於CH₃CN (20 mL)中之攪拌溶液 (在室溫下) 中加入二乙胺(3.3 mL, 31.92 mmol)然後在室溫下攪拌。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37-2) (900 mg, 57%產率)。LC/MS (ESI) *m/z* 295.1 [M+H]⁺。

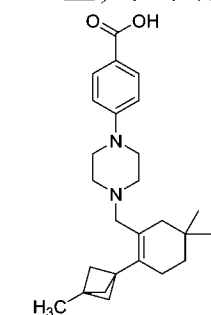
【0310】 步驟3：向中間物37-2 (0.9 g, 3.06 mmol)於無水THF (12 mL)中之攪拌溶液 (在0°C下) 中加入BH₃ (1 M於THF中, 9.18 mL, 9.18 mmol)然後將溫度升至45°C。在16小時後，將反應冷卻至0°C然後將MeOH (30 mL)加入。在1小時後，將反應濃縮然後以管柱層析術(C18, CH₃CN/水)純化以提供呈灰白色半固體之(*R*)-1-(3-胺基-4-(苯基硫基)丁

基)哌啶-4-醇 (中間物37-3) (305 mg, 36%產率)。LC/MS (ESI) m/z 281.2 $[M+H]^+$.

【0311】 步驟4：向中間物37-3 (100 mg, 0.357 mmol)於DMF (1 mL)中之攪拌溶液中加入4-氟-3-(三氟甲基磺醯基)苯磺醯胺(99 mg, 0.32 mmol)接著加入DIPEA (140 mg, 1.07 mmol)然後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 Na_2SO_4 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灰白色之中間物37 (105 mg, 51%產率)。LC/MS (ESI) m/z 568.1 $[M+H]^+$.

中間物38

4-(4-((5,5-二甲基-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



【0312】 步驟1：4,4-二甲基-1-(3-甲基雙環[1.1.1]戊-1-基)己-5-烯-1-酮(中間物38-1)係依照用於中間物26之步驟1中所述的程序來製備，並且使用中間物10及中間物36-2取代中間物1及5-碘-4,4-二甲基戊-1-烯。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.73-5.66 (m, 1H), 4.95-4.88 (m, 2H), 2.33-2.28 (m, 2H), 1.88 (s, 6H), 1.55-1.51 (m, 2H), 1.21 (s, 3H), 0.99 (s, 6H).

【0313】 步驟2：2,2-二甲基-5-(3-甲基雙環[1.1.1]戊-1-基)-5-側氧基戊醛 (中間物38-2) 係依照用於中間物36之步驟4中所述的程序來製

備，並且使用中間物**38-1**取代中間物**36-3**。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.41 (s, 1H), 2.36-2.30 (m, 2H), 1.88 (s, 6H), 1.79-1.71 (m, 2H), 1.18 (s, 3H), 1.05 (s, 6H).

【0314】 步驟3：4,4-二甲基-7-(3-甲基雙環[1.1.1]戊-1-基)-7-側氧基庚-2-烯腈（中間物**38-3**）係依照用於中間物**36**之步驟5中所述的程序來製備，並且使用中間物**38-2**取代中間物**36-4**。LC/MS (ESI) *m/z* 232.5 [M+H]⁺.

【0315】 步驟4：4,4-二甲基-7-(3-甲基雙環[1.1.1]戊-1-基)-7-側氧基庚腈（中間物**38-4**）係依照用於中間物**36**之步驟6中所述的程序來製備，並且使用中間物**38-3**取代中間物**36-5**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.38-2.33 (m, 2H), 2.29-2.25 (m, 2H), 1.90 (s, 6H), 1.62-1.58 (m, 2H), 1.48-1.44 (m, 2H), 1.19 (s, 3H), 0.90 (s, 6H).

【0316】 步驟5：5,5-二甲基-2-(3-甲基雙環[1.1.1]戊-1-基)環己-1-烯-1-甲腈（中間物**38-5**）係依照用於中間物**26**之步驟4中所述的程序來製備，並且使用中間物**38-4**取代中間物**26-3**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.11-2.06 (m, 2H), 2.00-1.98 (m, 2H), 1.93 (s, 6H), 1.35 (t, *J*=6.4 Hz, 2H), 1.18 (s, 3H), 0.90 (s, 6H).

【0317】 步驟6：5,5-二甲基-2-(3-甲基雙環[1.1.1]戊-1-基)環己-1-烯-1-甲醛（中間物**38-6**）係依照用於中間物**26**之步驟5中所述的程序來製備，並且使用中間物**38-5**取代中間物**26-4**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.28 (s, 1H), 2.21-2.17 (m, 2H), 2.14 (br s, 2H), 2.00 (s, 6H), 1.35 (t, *J*=6.4 Hz, 2H), 1.20 (s, 3H), 0.88 (s, 6H).

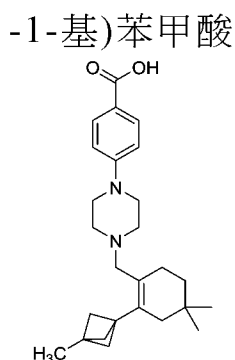
【0318】 步驟7：4-(4-((5,5-二甲基-2-(3-甲基雙環[1.1.1]戊-1-基)環

己-1-烯-1-基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酸三級丁酯(中間物38-7)係依照來自中間物36之步驟9中所述的程序來製備，並且使用中間物38-6取代中間物36-8。LC/MS (ESI) m/z 465.6 $[M+H]^+$ 。

【0319】 步驟8：中間物38係依照來自中間物36之步驟10中所述的程序來製備，並且使中間物38-7反應取代中間物36-9。LC/MS (ESI) m/z 409.6 $[M+H]^+$ 。

中間物39

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



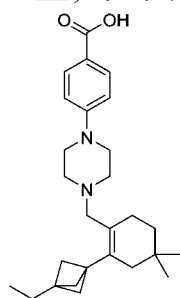
【0320】 步驟1：向4-(哌啶-1-基)苯甲酸甲酯(1.68 g, 7.6 mmol)及中間物22 (2.0 g, 9.15 mmol)於THF (20 mL)中之攪拌溶液中加入 $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ (4.8 g, 22.8 mmol) (在室溫下)。在16小時後，將反應置於冰浴中然後用飽和 NaHCO_3 水溶液(25 mL)淬熄。將反應混合物用EtOAc (3 × 50 mL)萃取，用 Na_2SO_4 乾燥，過濾，然後濃縮。將粗產物以管柱層析術(SiO_2 , EtOAc/石油醚)純化以獲得呈白色固體之4-(4-((4,4-二甲基-2-(3-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39-1) (1.5 g, 46%產率)。LC/MS (ESI) m/z 423.2 $[M+H]^+$ 。

【0321】 步驟2：中間物39係依照用於中間物28之步驟5，途徑B中所述的程序來製備，並且使用中間物39-1取代2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-

5-基)氧基)-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。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40

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

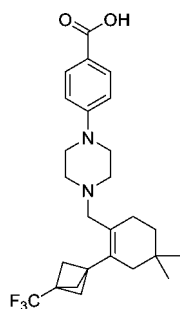


【0322】 步驟1：4-(4-((2-(3-乙基雙環[1.1.1]戊-1-基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酸甲酯（**中間物40-1**）係依照用於**中間物39**之步驟1中所述的程序來製備，並且使用**中間物23**取代**中間物22**。LC/MS (ESI) *m/z* 437.3 [M+H]⁺.

【0323】 步驟1：**中間物40**係依照用於**中間物39**之步驟2中所述的程序來製備，並且使用**中間物40-1**取代**中間物39-1**。LC/MS (ESI) *m/z* 423.3 [M+H]⁺.

中間物41

4-(4-((4,4-二甲基-2-(3-(三氟甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基)環己-1-烯-1-基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酸

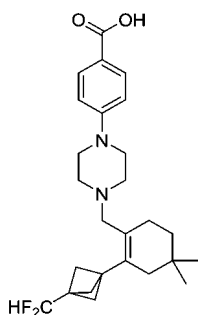


【0324】 步驟1：向**中間物25** (3.5 g, 12.85 mmol)於甲苯中之攪拌溶液中加入乙氧化鈦(IV) (3.73 g, 16.36 mmol)。在30分鐘後，將4-(哌啶-1-基)苯甲酸甲酯(2.35 g, 10.71 mmol)於甲苯(20 mL)中之溶液加入然後將所得反應混合物在室溫下攪拌1小時。接著將反應混合物冷卻至0°C，然後將Na(OAc)₃BH (6.9 g, 32.72 mmol)加入並將反應溫熱至室溫。在16小時後，將反應用水(100 mL)淬熄（在0°C下），並且在30分鐘後將MTBE (200 mL)加入。將反應混合物用矽藻土過濾然後將所收集固體用DCM (2 × 100 mL)洗滌。將合併的有機層用飽和NaHCO₃水溶液、鹽水洗滌，用Na₂SO₄乾燥，過濾然後濃縮。將粗產物進行管柱層析術(SiO₂, EtOAc/石油醚)以提供呈白色固體之4-(4-((4,4-二甲基-2-(3-(三氟甲基)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41-1**）(3.2 g, 63%產率)。LC/MS (ESI) *m/z* 477.3 [M+H]⁺。

【0325】 步驟2：**中間物41**係依照用於**中間物39**之步驟2中所述的程序來製備，並且使**中間物41-1**反應取代**中間物39-1**。LC/MS (ESI) *m/z* 463.2 [M+H]⁺。

中間物42

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

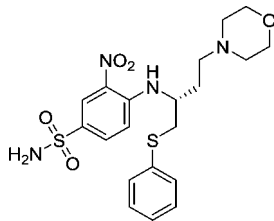


【0326】 步驟1：4-(4-((2-(3-(二氟甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酸甲酯（中間物42-1）係依照用於中間物39之步驟1中所述的程序來製備，並且使用中間物24取代中間物22。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.77 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 6.97 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 6.01 (t, *J*=56.4 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.35-3.20 (m, 4H), 3.00 (s, 2H), 2.42 (t, *J*=4.4 Hz, 4H), 2.10-2.01 (m, 2H), 1.90 (s, 6H), 1.71 (s, 2H), 1.27 (t, *J*=6.0 Hz, 2H), 0.86 (s, 6H); LC/MS (ESI) *m/z* 459.6 [M+H]⁺.

【0327】 步驟1：中間物42係依照用於中間物39之步驟2中所述的程序來製備，並且使用中間物42-1取代中間物39-1。LC/MS (ESI) *m/z* 445.6 [M+H]⁺.

中間物43

(R)-4-((4-嗎啶基-1-(苯基硫基)丁-2-基)胺基)-3-硝苯磺醯胺



【0328】 向(R)-4-嗎啶基-1-(苯基硫基)丁-2-胺二鹽酸鹽(900 mg, 2.6 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液中加入4-氟-3-硝苯磺醯胺(56 mg, 2.53 mmol)接著加入DIPEA (5.8 mL, 33.8 mmol) (在室溫下)。接著將反應加熱至50°C歷時4小時。將反應冷卻至室溫，用冰冷水(150 mL)淬熄然

後在室溫下攪拌15分鐘。接著將混合物過濾然後將所收集固體用正戊烷洗滌以提供呈黃色固體之**中間物43** (800 mg, 66%)。LCMS (ESI) m/z 467.1 $[M+H]^+$ 。

中間物44

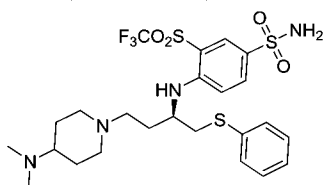
(R)-4-((4-(二甲基胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基)胺基)-3-((三氟甲基)磺醯基)



【0329】 **中間物44**係依照WO200861208A2中所述之程序來製備。LC/MS (ESI) m/z 512.2 $[M+H]^+$ 。

中間物45

(R)-4-((4-(4-(二甲基胺基)哌啶-1-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基)胺基)-3-((三氟甲基)磺醯基)苯磺醯胺



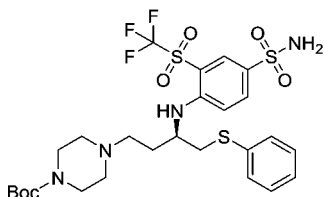
【0330】 步驟1：向*N,N*-二甲基哌啶-4-胺(462.5 mg, 3.61 mmol)、DMAP (367.80 mg, 3.01 mmol)、及EDC·HCl (863.75 mg, 4.51 mmol)於DCM (20 mL)中之攪拌溶液中加入(R)-4-(苯基硫基)-3-((4-胺磺醯基-2-((三氟甲基)磺醯基)苯基)胺基)丁酸 (依照WO2012017251A1中所述之程序來製備) (1.5 g, 3.01 mmol)及Et₃N (0.84 mL, 6.02 mmol) (在室溫下)。在15分鐘後，將反應加熱至35°C然後攪拌16小時。接著將反應混合物冷卻至室溫，用DCM (100 mL)及MeOH (10 mL)稀釋然後用10% CH₃CO₂H (aq.)(2 × 20 mL)洗滌。接著將有機層用5% NaHCO₃ (aq.)(20

mL)及5% NaCl(aq.)(20 mL)洗滌然後濃縮。將粗產物以管柱層析術(C18, CH₃CN/H₂O)純化以提供(R)-4-((4-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-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 (中間物45-1) (686 mg, 37%產率) LC/MS (ESI) *m/z* 609.3[M+H]⁺.

【0331】 步驟2：向中間物45-1 (800 mg, 1.31 mmol)於THF (15 mL)中之攪拌溶液中加入BH₃·THF (1M於THF中, 6.57 mL, 6.57 mmol) (在室溫下)。將所得反應混合物加熱至55°C 歷時24小時 (在密封管中)。接著將反應冷卻至室溫，然後用MeOH (8 mL)及濃HCl (2 mL)處理並加熱至65°C。在10小時後。將反應濃縮，用2N NaOH溶液稀釋然後用EtOAc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(C18, CH₃CN/H₂O)純化以提供中間物45 (490 mg, 62%產率)。LC/MS (ESI) *m/z* 595.3[M+H]⁺.

中間物46

(R)-4-(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



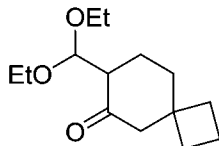
【0332】 步驟1：4-(4-(4-(苯基硫基)-3-((4-胺磺醯基-2-((三氟甲基)磺醯基)苯基)-胺基)丁基)哌啶-1-羧酸(R)-三級丁酯 (中間物46-1) 係依照用於中間物45之步驟1中所述的程序來製備，並且使用哌啶-1-羧酸三級丁酯取代N,N-二甲基哌啶-4-胺。LC/MS (ESI) *m/z* 665.4 [M-H]⁻.

【0333】 步驟2：中間物46係依照用於中間物45之步驟2中所述的程序來製備，並且使用中間物46-1取代中間物45-1。LC/MS (ESI) *m/z*

653.2 [M+H]⁺.

中間物47

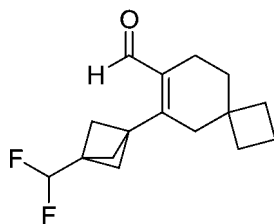
7-(二乙氧基甲基)螺[3.5]壬-6-酮



【0334】 向原甲酸三乙酯(7.28 ml, 43.79 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液（在-30°C下）中逐滴加入BF₃•OEt₂ (6.75 ml, 54.72 mmol)（在20分鐘期間內）。將反應混合物溫熱至0°C然後攪拌20分鐘。接著將反應混合物冷卻至-78°C然後將螺[3.5]壬-6-酮(3.0 g, 21.89 mmol)及*N,N*-二異丙基乙基胺(11.4 ml, 35.7 mmol)加入並在相同溫度下攪拌90分鐘。接著將反應小心倒入飽和NaHCO₃水溶液(20 mL)與DCM (30 mL)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。將有機層用冷1M H₂SO₄ (2 × 20 mL)及水洗滌。將有機層用Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮。將粗產物以管柱層析術(SiO₂, Et₂O/石油醚)純化以提供呈無色油液之中間物47 (3.00 g, 57%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.78 (d, *J*=6.4 Hz, 1H), 3.72-3.56 (m, 4H), 2.48-2.45 (m, 1H), 2.38 (d, *J*=1.2 Hz, 1H), 2.35 (d, *J*=0.8 Hz, 1H), 1.90-1.64 (m, 10H), 1.18 (t, *J*=6.8 Hz, 6H).

中間物48

7-(二乙氧基甲基)-6-(3-(二氟甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基)螺[3.5]壬-6-醇



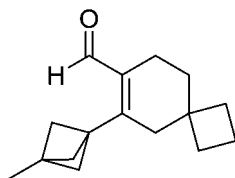
【0335】 步驟1：在氬氣氛中向中間物24-2 (4.67 g, 19.15 mmol)於Et₂O (30 mL)中之攪拌溶液中加入二級BuLi (1.4 M於環己烷中, 20.8 mL, 第 131 頁(發明說明書))

29.12 mmol) (在 -78°C 下) 然後將反應在相同溫度下攪拌10分鐘。接著將溫度溫熱至 0°C 然後攪拌1小時。將反應冷卻至 -78°C 然後將中間物47 (2 g, 8.32 mmol) 於 Et_2O (20 mL) 中之溶液逐滴加入歷時5分鐘。將反應在 -78°C 下攪拌1小時，然後溫熱至 0°C 並攪拌1小時。將反應混合物用飽和 NH_4Cl 水溶液(50 mL)淬熄 (在 0°C 下)，然後用 Et_2O (3×150 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黃色油液之7-(二乙氧基甲基)-6-(3-(二氟甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基)螺[3.5]壬-6-醇 (中間物48-1) (1.5 g, 粗製)。將此用於下一個步驟中而未進行進一步純化。

【0336】 步驟2：向中間物48-1 (1.5 g 粗製, 4.18 mmol) 於1,4-二噁烷(30 mL) 中之攪拌溶液中加入2N HCl (aq.) (7 mL) 然後將所得反應混合物在 65 至 70°C 下攪拌16小時。將反應混合物用冰冷水(15 mL) 稀釋然後用 Et_2O (3×100 mL) 萃取。將合併的有機層用 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。將產物以管柱層析術(SiO_2 , Et_2O /石油醚) 純化以提供呈棕色油液之中間物48 (1 g, 45% 產率經過2個步驟)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.21(s, 1H), 5.74 (t, $J=56.4$ Hz, 1H), 2.22-2.19 (m, 2H), 2.18 (s, 6H), 1.93-1.86 (m, 4H), 1.83-1.65 (m, 4H), 1.63-1.56 (m, 2H).

中間物49

7-(二乙氧基甲基)-6-(3-甲基雙環[1.1.1]戊-1-基)螺[3.5]壬-6-醇

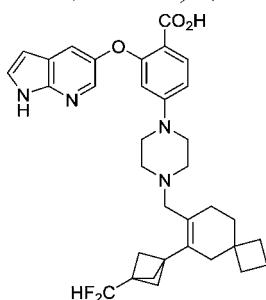


【0337】 步驟1：7-(二乙氧基甲基)-6-(3-甲基雙環[1.1.1]戊-1-基)螺[3.5]壬-6-醇 (中間物49-1) 係依照用於中間物48之步驟1中所述的程序來製備，並且使用1-碘-3-甲基雙環[1.1.1]戊烷取代中間物24-2。

【0338】 步驟2：中間物49係依照用於中間物49之步驟2中所述的程序來製備，並且使用中間物49-1取代中間物48-1。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.23 (s, 1H), 2.23-2.20 (m, 2H), 1.96 (s, 6H), 1.89-1.71 (m, 8H), 1.58-1.55 (m, 2H), 1.16 (s, 3H).

中間物50

2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-((6-(3-(二氟甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基)螺[3.5]壬-6-烯-7-基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酸

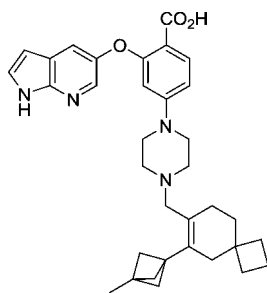


【0339】 步驟1：2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-((6-(3-(二氟甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基)螺[3.5]壬-6-烯-7-基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酸甲酯（中間物50-1）係依照用於中間物28之步驟1，途徑C中所述的程序來製備，並且使用中間物48取代中間物22。LC/MS (ESI) *m/z* 603.5 [M+H]⁺.

【0340】 步驟2：中間物50係依照用於中間物28之步驟5，途徑B中所述的程序來製備，並且使用中間物50-1取代2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-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。LC/MS (ESI) *m/z* 589.3.

中間物51

2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-((6-(3-甲基雙環[1.1.1]戊-1-基)螺[3.5]壬-6-烯-7-基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酸

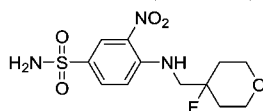


【0341】 步驟1：2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-((6-(3-甲基雙環[1.1.1]戊-1-基)螺[3.5]壬-6-烯-7-基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酸甲酯：(中間物51-1) 係依照用於中間物28之步驟1，途徑C中所述的程序來製備，並且使用中間物49取代中間物22。LC/MS (ESI) m/z 567.3 [M+H]⁺.

【0342】 步驟2：中間物50係依照用於中間物28之步驟5，途徑B中所述的程序來製備，並且使用中間物51-1取代2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-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。LC/MS (ESI) m/z 553.3.

中間物52

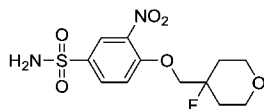
4-(((4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)胺基)-3-硝苯磺醯胺



【0343】 向(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲胺(450 mg, 3.38 mmol)於THF (25 mL)中之攪拌溶液中加入4-氟-3-硝苯磺醯胺(669 mg, 3.04 mmol)接著加入三乙胺(1.37 g, 13.52 mmol) (在室溫下)。在16小時後，將反應濃縮然後用EtOAc及Et₂O研製。將粗產物以管柱層析術(C18, 0.1 μM NH₄CO₃H(aq.):CH₃CN)純化以提供呈黃色固體之中間物52 (220 mg, 21%產率)。LC/MS (ESI) m/z 334.3[M+H]⁺.

中間物53

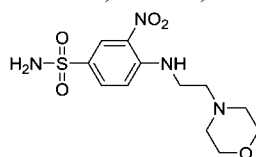
4-((4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基)-3-硝苯磺醯胺



【0344】 中間物53係依照用於中間物7之步驟3中所述的程序來製備，並且使用(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇取代中間物7-2。LC/MS (ESI) m/z 333.5 [M-H]⁻.

中間物54

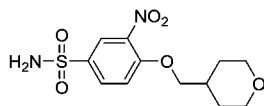
4-((2-嗎啉基乙基)胺基)-3-硝苯磺醯胺



【0345】 中間物54係依照WO2010/065824中所述之程序來製備。LC/MS (ESI) m/z 331.2 [M+H]⁺.

中間物55

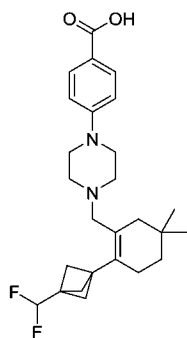
3-硝基-4-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基)苯磺醯胺



【0346】 中間物55係依照用於中間物7之步驟3中所述的程序來製備，並且使用(四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇取代中間物7-2。LC/MS (ESI) m/z 315.1 [M-H]⁻.

中間物56

4-(4-((2-(3-(二氟甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基)-5,5-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酸



【0347】 步驟1：2-(二乙氧基甲基)-1-(3-(二氟甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基)-4,4-二甲基環己醇（**中間物56-1**）係依照用於**中間物25**之步驟1中所述的程序來製備，並且使用**中間物24-2**取代*i*-碘-3(三氟甲基)雙環[1.1.1]戊烷及2-(二乙氧基甲基)-4,4-二甲基環己酮取代**中間物19**。將粗產物用於下一個步驟中而未進行純化。

【0348】 步驟2：2-(3-(二氟甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基)-5,5-二甲基環己-1-烯甲醛（**中間物56-2**）係依照用於**中間物22**之步驟2中所述的程序來製備，並且使用**中間物56-1**取代**中間物22-1**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.25 (br s, 1H), 5.74 (t, *J*=56.0 Hz, 1H), 2.23-2.21 (m, 2H), 2.20 (s, 6H), 2.03 (br s, 2H), 1.38 (t, *J*=6.4 Hz, 2H), 0.89 (s, 6H).

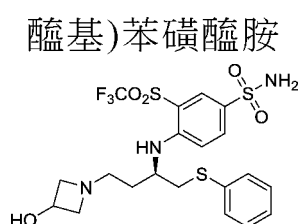
【0349】 步驟3：向4-(哌啶-1-基)苯甲酸甲酯(389 mg, 1.77 mmol)於THF (10 mL)中之攪拌溶液中加入**中間物56-2** (450 mg, 1.77 mmol)於THF (5 mL)中之溶液（在室溫下）。將反應攪拌1小時，用Na(OAc)₃BH (1.12 g, 5.31 mmol)處理（在0°C下），然後溫熱至室溫。在16小時後，將MeOH (10 mL)加入然後將反應攪拌30分鐘。將反應混合物在減壓下濃縮，溶於DCM (20 mL)中然後用飽和NaHCO₃水溶液(3×10 mL)洗滌。將有機層用Na₂SO₄乾燥，過濾然後濃縮。將粗產物以管柱層析術(SiO₂, EtOAc/石油醚)純化以提供呈灰白色固體之4-(4-((2-(3-(二氟甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基)-5,5-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酸甲酯

(中間物56-3) (400 mg, 49%產率)。LC/MS (ESI) m/z 459.2 [M+H]⁺。

【0350】 步驟4：中間物56係依照用於中間物28之步驟5，途徑B中所述的程序來製備，並且使用中間物56-3取代2-((1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-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。LC/MS (ESI) m/z 445.4 [M+H]⁺。

中間物57

(*R*)-4-((4-(3-羥基吡啶-1-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基)胺基)-3-((三氟甲基)磺



【0351】 步驟1：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(1.5 g, 3.01 mmol)及O-(苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基胺鎊四氟硼酸鹽(TBTU) (1.09 g, 3.41 mmol)於DCM (3 mL)中之溶液(在0°C下)中加入*N*-甲基嗎啶(1.3 mL, 9.3 mmol)及DMF (1.5 mL)。將反應溫熱至室溫然後攪拌0.5小時。接著將反應混合物冷卻至0°C，然後將吡啶-3-醇(264 mg, 3.61 mmol)加入並將反應溫熱至室溫。在16小時後，將反應用飽和NaHCO₃水溶液(50 mL)淬熄然後用EtOAc (3 × 100 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, MeOH/DCM)純化以提供呈灰白色固體之(*R*)-4-((4-(3-羥基吡啶-1-基)-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(中間物57-1) (1.00 g, 60%產率)。LC/MS (ESI) m/z 554.1。

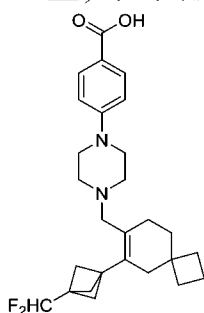
【0352】 步驟2：向中間物57-1 (1.0 g, 1.80 mmol)於THF (20 mL)

中之攪拌溶液（在0°C下）中加入BH₃•THF（1 M於THF中，5.0 mL，5 mmol）然後將反應溫熱至室溫。在1小時後，將反應混合物加熱至55°C然後攪拌16小時（在密封管中）。接著將反應混合物冷卻至0°C，然後用NH₃（7.0 M於MeOH中，5 mL）淬熄（在0°C下）並溫熱至室溫。在16小時後，將反應濃縮然後以管柱層析術(SiO₂, MeOH/DCM)純化以提供呈灰白色固體之**中間物57**（500 mg, 51%產率）。LC/MS (ESI) *m/z* 540.3 [M+H]⁺.

中間物58

4-(4-((6-(3-(二氟甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基)螺[3.5]壬-6-烯-7-基)甲基)哌啶

-1-基)苯甲酸



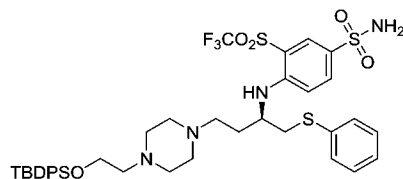
【0353】 步驟1：4-(4-((6-(3-(二氟甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基)螺[3.5]壬-6-烯-7-基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酸甲酯（**中間物58-1**）係依照用於**中間物56**之步驟3中所述的程序來製備，並且使用**中間物48**取代**中間物56-2**。LC/MS (ESI) *m/z* 471.3 [M+H]⁺.

【0354】 步驟2：**中間物58**係依照用於**中間物28**之步驟5，途徑B中所述的程序來製備，並且使用**中間物58-1**取代2-((1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-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。LC/MS (ESI) *m/z* 457.5 [M+H]⁺.

中間物59

(*R*)-4-((4-(4-(2-((三級丁基二苯基矽基)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)苯磺醯胺

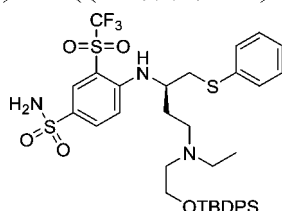


【0355】 步驟1：(R)-4-((4-(4-(2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙基)哌啶-1-基)-4-側氧基-1-(苯基硫基)丁-2-基)胺基)-3-((三氟甲基)磺醯基)苯磺醯胺 (中間物59-1) 係依照用於中間物45之步驟1中所述的程序來製備，並且使用1-(2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙基)哌啶取代N,N-二甲基哌啶-4-胺。LC/MS (ESI) m/z 849.3 [M+H]⁺.

【0356】 步驟2：中間物59係依照用於中間物57之步驟2中所述的程序來製備，並且使用中間物59-1取代中間物57-1。LC/MS (ESI) m/z 835.0 [M+H]⁺.

中間物60

(R)-4-((4-(4-(2-((三級丁基二苯基矽基)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)苯磺醯胺



【0357】 步驟1：2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)-N-乙基乙胺 (中間物60-1) 係依照WO2012/017251A1中所述之程序來製備。LC/MS (ESI) m/z 328.4 [M+H]⁺.

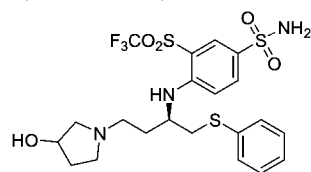
【0358】 步驟2：向(R)-4-(苯基硫基)-3-((4-胺磺醯基-2-((三氟甲基)磺醯基)苯基)胺基)丁酸(500 mg, 1.0 mmol)於CH₃CN (10 mL)中之攪拌溶液 (在0°C下) 中加入中間物60-1 (328 mg, 1.01 mmol) (於CH₃CN (2

mL)中)，接著加入*N*-甲基咪唑(250 mg, 3.1 mmol)及*N,N,N',N'*-四甲基氯甲脒六氟磷酸鹽(*TCFH*) (308 mg, 1.1 mmol)。將反應溫熱至室溫然後攪拌16小時。接著將反應用水稀釋然後用EtOAc (3 × 100 mL)萃取。將合併的有機層用飽和NaHCO₃水溶液(2 × 20 mL)、水(2 × 10 mL)然後鹽水(2 × 20 mL)洗滌。將有機層用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(*R*)-*N*-(2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙基)-*N*-乙基-4-(苯基硫基)-3-((4-胺磺醯基-2-((三氟甲基)磺醯基)苯基)胺基)丁醯胺 (中間物60-2) (500 mg, 65%產率)。LC/MS (ESI) *m/z* 808.4 [M+H]⁺。

【0359】 步驟2：中間物60係依照用於中間物57之步驟2中所述的程序來製備，並且使用中間物60-2取代中間物57-1。LC/MS (ESI) *m/z* 794.8 [M+H]⁺。

中間物61

4-(((2*R*)-4-(3-羥基吡咯啉-1-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基)胺基)-3-((三氟甲基)磺醯基)苯磺醯胺



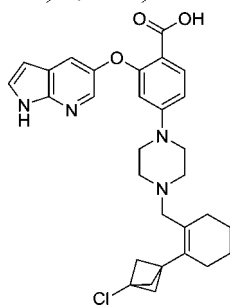
【0360】 步驟1：4-(((2*R*)-4-(3-羥基吡咯啉-1-基)-4-側氧基-1-(苯基硫基)丁-2-基)胺基)-3-((三氟甲基)磺醯基)苯磺醯胺 (中間物61-1) 係依照用於中間物45之步驟1中所述的程序來製備，並且使用吡咯啉-3-醇取代*N,N*-二甲基哌啶-4-胺。LC/MS (ESI) *m/z* 568.1 [M+H]⁺。

【0361】 步驟2：中間物61係依照用於中間物57之步驟2中所述的程序來製備，並且使用中間物61-1取代中間物57-1。LC/MS (ESI) *m/z*

554.4 [M+H]⁺.

中間物62

2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-((2-(3-氯雙環[1.1.1]戊-1-基)環己-1-烯-1-基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酸



【0362】 步驟1：1-(3-氯雙環[1.1.1]戊-1-基)己-5-烯-1-酮（中間物62-1）係依照用於中間物26之步驟1中所述的程序1來製備，並且使用5-溴戊-1-烯取代5-碘-3,3-二甲基戊-1-烯。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.84-5.66 (m, 1H), 5.03-4.97 (m, 2H), 2.48 (s, 6H), 2.44 (t, *J*=7.2 Hz, 2H), 2.08-2.01 (m, 2H), 1.71-1.61 (m, 2H).

【0363】 步驟2：*E/Z*-7-(3-氯雙環[1.1.1]戊-1-基)-7-側氧基庚-2-烯腈（中間物62-2）係依照用於中間物26之步驟2中所述的程序來製備，並且使用中間物62-1取代中間物26-1。LC/MS (ESI) *m/z* 236.3 [M+H]⁺.

【0364】 步驟3：7-(3-氯雙環[1.1.1]戊-1-基)-7-側氧基庚腈（中間物62-3）係依照用於中間物26之步驟3中所述的程序來製備，並且使用中間物62-2取代中間物26-2。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.47 (t, *J*=7.2 Hz, 2H), 2.40 (s, 6H), 2.35 (t, *J*=6.8 Hz, 2H), 1.70-1.62 (m, 2H), 1.61-1.55 (m, 2H), 1.48-1.41 (m, 2H).

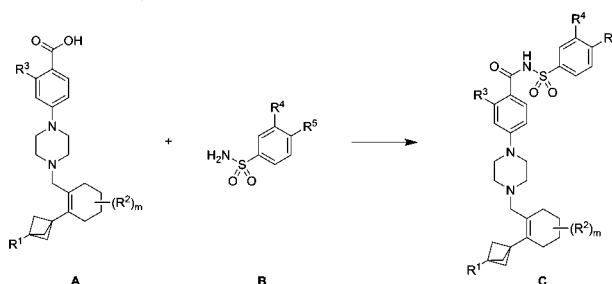
【0365】 步驟4：2-(3-氯雙環[1.1.1]戊-1-基)環己-1-烯甲腈（中間物62-4）係依照用於中間物26之步驟4中所述的程序來製備，並且使用中間物62-3取代中間物26-3。LC/MS (ESI) *m/z* 208.1 [M+H]⁺.

【0366】 步驟5：2-(3-氯雙環[1.1.1]戊-1-基)環己-1-烯甲醛（中間物62-5）係依照用於中間物26之步驟5中所述的程序來製備，並且使用中間物62-4取代中間物26-4。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.16 (s, 1H), 2.46 (s, 6H), 2.23-2.21 (m, 2H), 2.15-2.13 (m, 2H), 1.64-1.54 (m, 4H).

【0367】 步驟6：2-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(3-氯雙環[1.1.1]戊-1-基)環己-1-烯基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酸三級丁酯（中間物62-6）係依照用於中間物28之步驟6，途徑A中所述的程序來製備，並且使用中間物62-5取代中間物22。LC/MS (ESI) *m/z* 589.3 [M+H]⁺.

【0368】 步驟7：中間物62係依照用於中間物32之步驟7中所述的程序來製備，並且使用中間物62-6取代中間物32-6。LC/MS (ESI) *m/z* 533.3 [M+H]⁺.

通用程序A：醯基磺醯胺形成

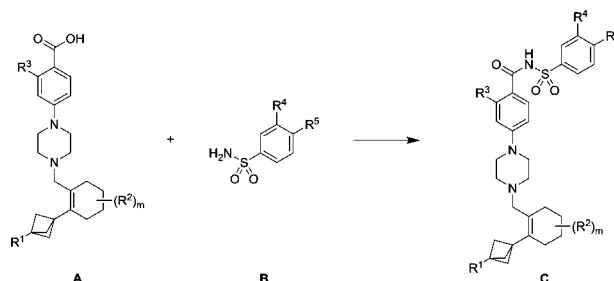


【0369】 向對應磺醯胺B或酸A (1.0-1.2 equiv.備註#1)於DCM (0.01-0.1 M)中之溶液（在0°C下）中加入EDC•HCl (1-2.5 equiv.)接著加入DMAP (1-2 equiv.)。在10分鐘後，將適當的酸A或磺醯胺B (1-1.5 equiv.備註#1)及*N*-甲基嗎啶(2-4 equiv.備註#2)加入（在0°C下）然後將反應溫熱至室溫或至35°C。一旦如LCMS（或TLC）所判定完成，便將水加入然後將反應用DCM萃取。將合併的有機層用Na₂SO₄乾燥然後濃縮。粗產物C以下列方式來純化：1)管柱層析術(SiO₂)、2) HPLC (10 mM NH₄CO₃H(aq)：CH₃CN或MeOH)、或3)用有機溶劑研製。

【0370】 備註#1：在一些情況下，使用酸**A**之TFA鹽。

【0371】 備註#2：在一些情況下，未加入*N,N*-甲基嗎啉。

通用程序B：醯基磺醯胺形成



【0372】 向對應磺醯胺**B** (1.0 equiv)於DCM (0.01-0.1 M)中之溶液（在室溫下）中加入EDC·HCl (1.5-1.75 equiv.)及DMAP (1-2.5 equiv.)。在另外的燒瓶中，將適當的**A** (1-1.1 equiv.)溶於DCM (0.02-0.1M)中然後用Et₃N (2 equiv)處理。（備註#1）。在15分鐘後，將酸溶液添加至磺醯胺懸浮液中，然後在室溫下攪拌或加熱至35°C。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#2)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#3）、5% NaHCO₃(aq.)然後用5% NaCl (aq.)洗滌。將有機層濃縮，然後將粗產物**C**以下列方式來純化：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。

【0373】 備註#1：在一些情況下，將Et₃N添加至含有磺醯胺**B**之燒瓶中

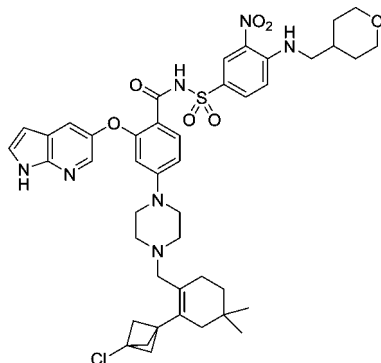
【0374】 備註#2：在一些情況下，在後處理(workup)期間並未加入*N,N*-二甲基乙二胺。

【0375】 備註#3：在一些情況中，有機層係用DCM及MeOH稀釋以穩定化粗產物。

實例1

第 143 頁(發明說明書)

2-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基-氧基)-4-(4-((2-(3-氯雙環[1.1.1]戊-1-基)-4,4-二甲基環己-1-烯-基)甲基)哌啶-1-基)-*N*-(3-硝基-4-((四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)胺基)苯基磺醯基)苯甲醯胺

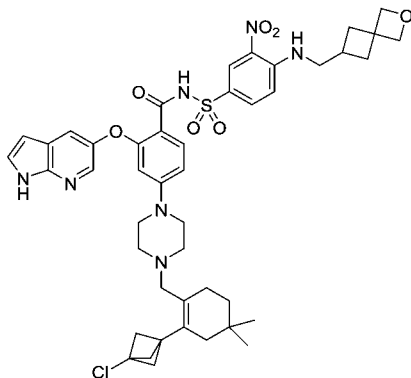


【0376】 通用程序A之代表性實例：向3-硝基-4-((四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)胺基)苯磺醯胺(63 mg, 0.20 mmol)於DCM (20 mL)中之溶液中加入EDC·HCl (58 mg, 0.30 mmol)接著加入DMAP (49 mg, 0.40 mmol) (在0°C下)。在10分鐘後，將**中間物26** (140 mg, 0.20 mmol)及*N*-甲基嗎啶(0.07 mL, 0.60 mmol)加入然後將反應溫熱至室溫。在16小時後，將水加入，然後將混合物用DCM萃取。將合併的有機層用Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮。將粗產物以HPLC (10:90至99:1 10 mM NH₄CO₃H(aq.)/CH₃CN) 純化以提供呈黃色固體之**實例1** (69 mg, 39%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.68 (br s, 1H), 11.42 (br s, 1H), 8.58 (br s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.03 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 7.77 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.54-7.46 (m, 3H), 7.10-7.02 (m, 1H), 6.74-6.68 (m, 1H), 6.38 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 3.89-3.82 (m, 2H), 3.33-3.22 (m, 4H), 3.19-3.05 (m, 4H), 2.90 (s, 2H), 2.33 (br s, 4H), 2.29 (s, 6H), 2.05-1.95 (m, 2H), 1.95-1.82 (m, 1H), 1.69-1.57 (m, 4H), 1.32-1.18 (m, 4H), 0.82 (s, 6H).; LC/MS (ESI) *m/z* 858.4 [M+H]⁺.

實例2

第 144 頁(發明說明書)

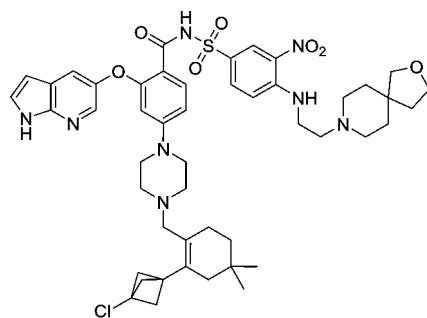
2-((1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-*N*-((4-((2-氧雜螺[3.3]庚-6-基)甲基胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)-4-(4-((2-(3-氯雙環[1.1.1]戊-1-基)-4,4-二甲基環己-1-烯-基)甲基)哌啶-1-基)苯甲醯胺



【0377】 實例2係依照通用程序A來製備，並且使用中間物26及中間物3。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.13 (br s, 1H), 8.89 (d, *J*=2 Hz, 1H), 8.82 (br s, 1H), 8.33 (t, *J*=5.2 Hz, 1H), 8.22 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 8.17 (dd, *J*=9.4, 1.6 Hz, 1H), 7.98 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 7.72 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.44 (br s, 1H), 6.88 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 6.59-6.56 (m, 2H), 6.02 (s, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 3.32 (t, *J*=5.2 Hz, 2H), 3.15-3.05 (m, 4H), 2.89 (s, 2H), 2.55-2.45 (m, 2H), 2.38-2.28 (m, 4H), 2.25 (s, 6H), 2.08-1.95 (br s, 4H), 1.64 (s, 2H), 1.33-1.25 (m, 2H), 0.84 (s, 6H); LC/MS (ESI) *m/z* 870.6 [M+H]⁺.

實例3

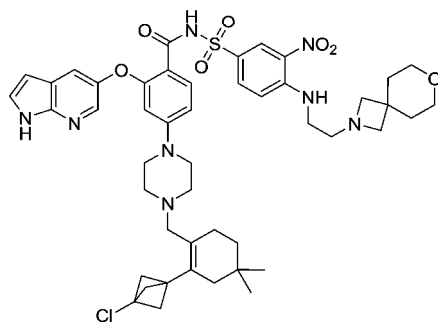
2-((1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-*N*-((4-((2-(2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基)乙基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)-4-(4-((2-(3-氯雙環[1.1.1]戊-1-基)-4,4-二甲基環己-1-烯-基)甲基)哌啶-1-基)苯甲醯胺



【0378】實例3係依照通用程序A來製備，並且使用中間物26及中間物4。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.18 (br s, 1H), 9.21 (br s, 1H), 8.99 (br s, 1H), 8.88 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 8.21 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 8.16 (dd, *J*=9.0, 1.8 Hz, 1H), 7.97 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 7.71 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 7.45 (t, *J*=3.0 Hz, 1H), 6.86 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 6.60-6.54 (m, 2H), 6.03 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 3.85 (t, *J*=7.2 Hz, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.42-3.36 (m, 2H), 3.10 (br s, 4H), 2.89 (s, 2H), 2.71 (t, *J*=5.7 Hz, 2H), 2.58-2.38 (m, 4H), 2.38-2.29 (m, 4H), 2.24 (s, 6H), 2.06-1.95 (m, 2H), 1.77-1.63 (m, 8H), 1.27-1.23 (m, 2H), 0.83 (s, 6H); LC/MS (ESI) *m/z* 927.6 [M+H]⁺.

實例4

2-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基氧基)-*N*-(4-(2-(7-氧雜-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基)乙基胺基)-3-硝基苯基磺醯基)-4-(4-((2-(3-氯雙環[1.1.1]戊-1-基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌啶-1-基)苯甲醯胺

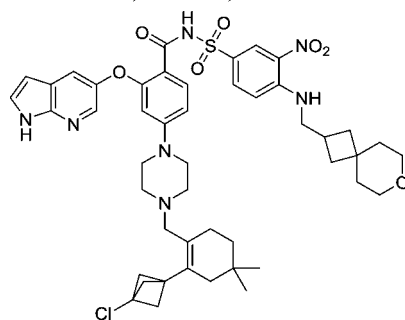


【0379】實例4係依照通用程序A來製備，並且使用中間物26及中間

物5。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.60 (s, 1H), 8.50 (br s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.97 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.75 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.57 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.45 (t, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.38 (br s, 1H), 6.93 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 6.69 (dd, *J*=9.4, 2.0 Hz, 1H), 6.34 (dd, *J*=3.2, 2.0 Hz, 1H), 6.28 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 3.60-3.38 (m, 10H), 3.16-2.95 (m, 6H), 2.89 (s, 2H), 3.38-2.30 (m, 4H), 2.29 (s, 6H), 2.05-1.98 (m, 2H), 1.71-1.66 (m, 6H), 1.23 (t, *J*=6.4 Hz, 2H), 0.82 (s, 6H), 未觀察到一個NH質子; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) LC/MS (ESI) *m/z* 913.5 [M+H]⁺.

實例5

2-((1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-*N*-((4-(((7-氧雜螺[3.5]壬-2-基)甲基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)-4-(4-((2-(3-氯雙環[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

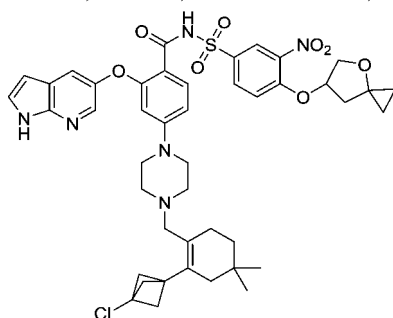


【0380】實例5係依照通用程序A來製備，並且使用中間物26及中間物6。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.13 (br s, 1H), 8.88 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 8.81 (br s, 1H), 8.37 (t, *J*=4.8 Hz, 1H), 8.21 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 8.17 (dd, *J*=9.6, 2.4 Hz, 1H), 7.97 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.71 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 7.44 (t, *J*=2.8 Hz, 1H), 6.88 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 6.59-6.54 (m, 2H), 6.01 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 3.64 (t, *J*=4.8 Hz, 2H), 3.56 (t, *J*=5.2 Hz, 2H), 3.39-3.36 (m, 2H), 3.10 (br s, 4H), 2.89 (s, 2H), 2.70-2.65 (m, 1H), 2.32 (br

s, 4H), 2.24 (s, 6H), 2.14-2.09 (m, 2H), 2.01 (br s, 2H), 1.68 (t, $J=5.2$ Hz, 2H), 1.63-1.56 (m, 6H), 1.25 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 0.83 (s, 6H); LC/MS (ESI) m/z 898.4 $[M+H]^+$.

實例6

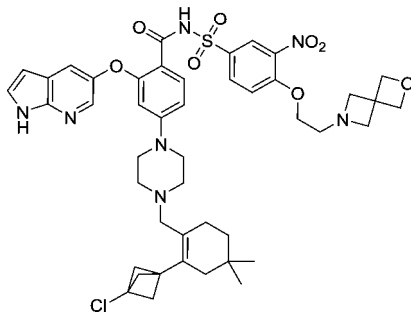
2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-N-((4-((4-氧雜螺[2.4]庚-6-基)氧基)-3-硝基苯基)磺醯基)-4-(4-((2-(3-氯雙環[1.1.1]戊-1-基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌啶-1-基)苯甲醯胺



【0381】實例6係依照通用程序A來製備，並且使用中間物26及中間物7。LC/MS (ESI) m/z 857.4 $[M+H]^+$.

實例7

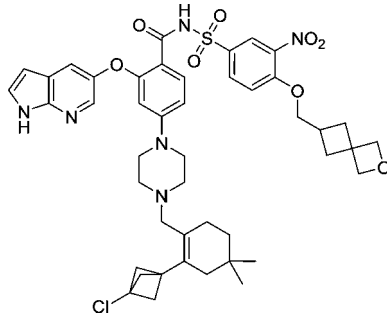
2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-N-(4-(2-(2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚-6-基)乙氧基)-3-硝基苯基)磺醯基)-4-(4-((2-(3-氯雙環[1.1.1]戊-1-基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌啶-1-基)苯甲醯胺



【0382】實例7係依照通用程序A來製備，並且使用中間物26及中間物8。LC/MS (ESI) m/z 886.5 $[M+H]^+$.

實例8

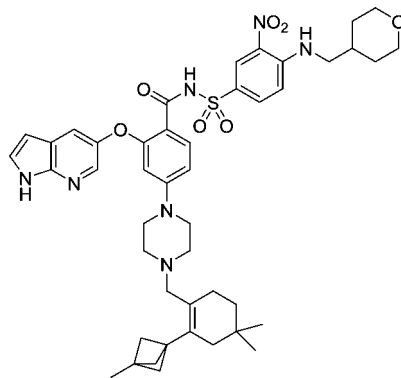
2-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基氧基)-*N*-(4-(2-氧雜螺[3.3]庚-6-基甲氧基)-3-硝基苯基磺醯基)-4-(4-((2-(3-氯雙環[1.1.1]戊-1-基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌啶-1-基)苯甲醯胺



【0383】實例8係依照通用程序A來製備，並且使用中間物26及中間物9。LC/MS (ESI) m/z 871.6 [M+H]⁺.

實例9

2-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((4,4-二甲基-2-(3-甲基雙環[1.1.1]戊-1-基)環己-1-烯基)甲基)哌啶-1-基)-*N*-(3-硝基-4-((四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基胺基)苯基磺醯基)苯甲醯胺

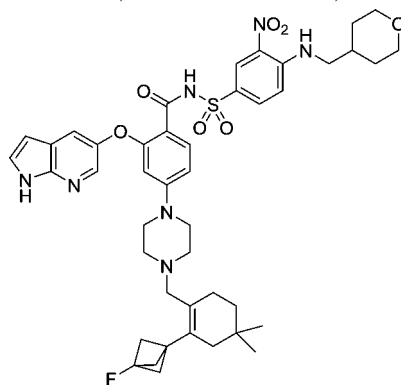


【0384】實例9係依照通用程序A來製備，並且使用中間物28及3-硝基-4-(((四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)胺基)苯磺醯胺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.68 (s, 1H), 11.42 (br s, 1H), 8.58 (br s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.80-7.76 (m, 1H), 7.53-7.48 (m, 3H), 7.12-7.05 (m, 1H), 6.74-6.70 (m, 1H), 6.38 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 3.85-3.83 (m, 2H),

3.30-3.23 (m, 4H), 3.19-3.05 (m, 4H), 2.99 (br s, 2H), 2.38-2.32 (m, 4H), 2.05-1.95 (m, 2H), 1.93-1.85 (m, 1H), 1.75 (s, 6H), 1.67-1.58 (m, 4H), 1.30-1.20 (m, 4H), 1.10 (s, 3H), 0.81 (s, 6H); LC/MS (ESI) m/z 838.5 $[M+H]^+$.

實例10

2-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(3-氟雙環[1.1.1]戊-1-基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌啶-1-基)-*N*-(3-硝基-4-((四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基胺基)苯基磺醯基)苯甲醯胺

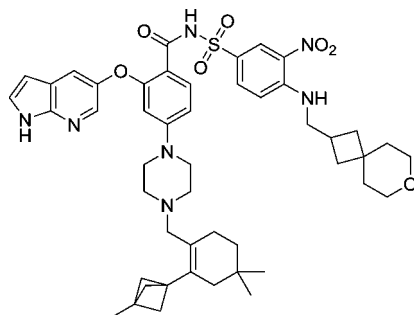


【0385】 實例10係依照通用程序A來製備，並且使用中間物27及3-硝基-4-(((四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)胺基)苯磺醯胺。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.20 (br s, 2H), 9.09 (br s, 1H), 8.90 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.52 (t, $J=5.7$ Hz, 1H), 8.22-8.15 (m, 2H), 7.98 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 7.45 (t, $J=3.0$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 6.60-6.54 (m, 2H), 6.03-6.01 (m, 1H), 4.03 (dd, $J=11.5, 3.9$ Hz, 2H), 3.46-3.38 (m, 2H), 3.27 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 3.12-3.09 (m, 4H), 2.91 (s, 2H), 2.35-2.33 (m, 4H), 2.15 (d, $J=2.4$ Hz, 6H), 2.09-1.95 (m, 3H), 1.77-1.62 (m, 4H), 1.51-1.38 (m, 2H), 1.27 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 0.84 (s, 6H); LC/MS (ESI) m/z 842.4 $[M+H]^+$.

實例11

第 150 頁(發明說明書)

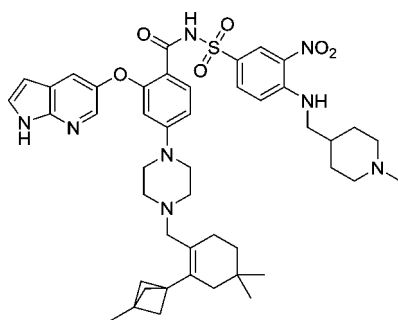
2-((1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-*N*-((4-(((7-氧雜螺[3.5]壬-2-基)甲基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)-4-(4-((4,4-二甲基-2-(3-甲基雙環[1.1.1]戊-1-基)環己-1-烯-1-基)甲基)哌啶-1-基)苯甲醯胺



【0386】實例11係依照通用程序A來製備，並且使用中間物28及中間物6。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.15 (br s, 1H), 9.16 (br s, 1H), 8.88 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.37 (t, *J*=4.8 Hz, 1H), 8.22 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 8.17 (dd, *J*=9.0, 2.0 Hz, 1H), 7.97 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.71 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.45 (t, *J*=2.8 Hz, 1H), 6.89 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 6.60-6.54 (m, 2H), 6.02 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 3.64 (t, *J*=5.2 Hz, 2H), 3.56 (t, *J*=5.2 Hz, 2H), 3.38 (dd, *J*=7.0, 5.2 Hz, 2H), 3.10 (t, *J*=4.8 Hz, 4H), 3.00 (s, 2H), 2.71-2.64 (m, 1H), 2.35 (t, *J*=4.8 Hz, 4H), 2.15-2.09 (m, 2H), 2.01-1.98 (m, 2H), 1.73 (s, 6H), 1.68 (t, *J*=5.2 Hz, 2H), 1.66-1.56 (m, 6H), 1.24 (t, *J*=6.4 Hz, 2H), 1.10 (s, 3H), 0.82 (s, 6H); LC/MS (ESI) *m/z* 878.6 [M+H]⁺.

實例12

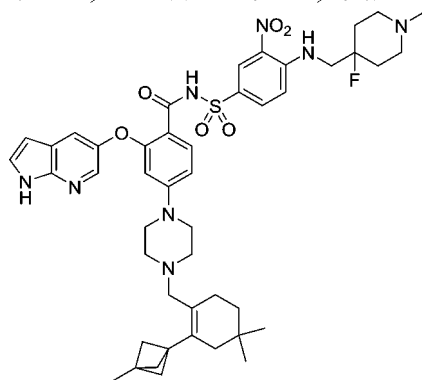
2-((1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-((4,4-二甲基-2-(3-甲基雙環[1.1.1]戊-1-基)環己-1-烯-1-基)甲基)哌啶-1-基)-*N*-((4-(((1-甲基哌啶-4-基)甲基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)苯甲醯胺



【0387】 向中間物**28** (150 mg, 0.277 mmol)於DMF (1 mL)中之攪拌溶液 (在0°C下) 中加入EDC•HCl (106.2 mg, 0.554 mmol)及1-羥基-7-氮雜苯并三唑(75.4 mg, 0.554 mmol)。在10分鐘後，將中間物**14** (92 mg, 0.277 mmol)及DIPEA (108 mg, 0.83 mmol)加入然後將反應溫熱至室溫。在48小時後，將水(10 mL)加入然後將反應用DCM (3 × 10 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)純化以提供呈黃色固體之**實例12** (6 mg, 3%產率)。LC/MS (ESI) *m/z* 851.4 [M+H]⁺

實例13

2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-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-氟-1-甲基哌啶-4-基)甲基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)苯甲醯胺

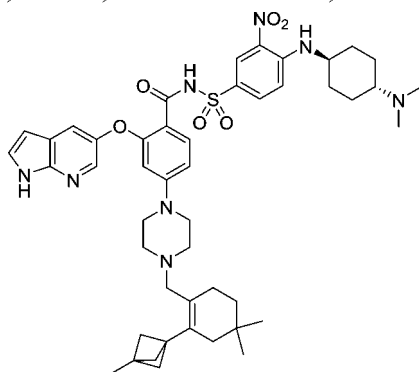


【0388】 **實例13**係依照通用程序A來製備，並且使用中間物**28**及中間物**15**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.07 (br s, 1H), 8.90 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 8.66 (t, *J*=5.2, 1H), 8.17 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 8.10 (dd, *J*=9.2, 1.6

Hz, 1H), 7.96 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 6.59 (dd, $J=9.2, 2.4$ Hz, 1H), 6.54 (dd, $J=3.6, 2.0$ Hz, 1H), 6.04 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 3.52 (dd, $J=19.6, 6.0$ Hz, 2H), 3.11 (t, $J=4.8$ Hz, 4H), 2.99 (s, 2H), 2.82-2.75 (m, 2H), 2.41-2.31 (m, 8H), 2.06-1.97 (m, 4H), 1.74 (s, 6H), 1.65 (s, 2H), 1.33-1.22 (s, 5H), 1.10 (s, 3H), 0.82 (s, 6H). 未觀察到一個NH質子; LC/MS (ESI) m/z 869.5 $[M+H]^+$.

實例14

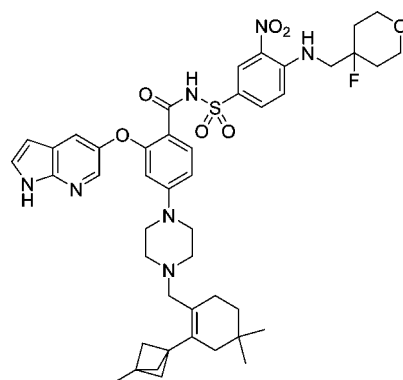
2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-((4,4-二甲基-2-(3-甲基雙環[1.1.1]戊-1-基)環己-1-烯-1-基)甲基)哌啶-1-基)-N-((4-(((1r,4r)-4-(二甲基胺基)環己基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)苯甲醯胺



【0389】 實例14係依照通用程序A來製備，並且使用中間物**28**及中間物**16**。LC/MS (ESI) m/z 865.5 $[M+H]^+$.

實例15

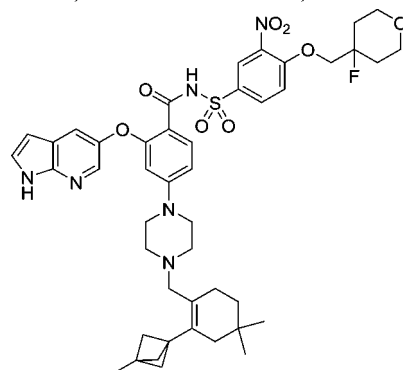
2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((4,4-二甲基-2-(3-甲基雙環[1.1.1]戊-1-基)環己-1-烯基)甲基)哌啶-1-基)-N-(4-((4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲基胺基)-3-硝基苯基磺醯基)苯甲醯胺



【0390】實例15係依照通用程序A來製備，並且使用中間物28及中間物52。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.16 (br s, 1H), 8.97 (br s, 1H), 8.91 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.67 (t, *J*=5.6 Hz, 1H), 8.22 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 8.19 (dd, *J*=9.0, 2.4 Hz, 1H), 7.97 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.71 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.45 (t, *J*=2.8 Hz, 1H), 6.98 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 6.59 (dd, *J*=9.0, 2.4 Hz, 1H), 6.55 (dd, *J*=3.2, 2.0 Hz, 1H), 6.02 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 3.89 (dd, *J*=11.8, 4.0 Hz, 2H), 3.79-3.72 (m, 2H), 3.55 (dd, *J*=19.6, 6.0 Hz, 2H), 3.11-3.09 (m, 4H), 3.00 (s, 2H), 2.36-2.33 (m, 4H), 2.05-1.95 (m, 2H), 1.94-1.75 (m, 4H), 1.74 (s, 6H), 1.64 (s, 2H), 1.24 (t, *J*=6.4 Hz, 2H), 1.10 (s, 3H), 0.82 (s, 6H); LC/MS (ESI) *m/z* 856.5 [M+H]⁺.

實例16

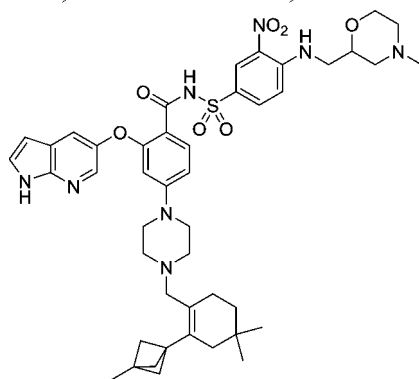
2-((1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-((4,4-二甲基-2-(3-甲基雙環[1.1.1]戊-1-基)環己-1-烯-1-基)甲基)哌啶-1-基)-*N*-((4-((4-氟四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲氧基)-3-硝基苯基)磺醯基)苯甲醯胺



【0391】實例16係依照通用程序A來製備，並且使用中間物28及中間物53。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.16 (br s, 1H), 8.85 (br s, 1H), 8.58 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 8.38 (dd, *J*=9.2, 2.4 Hz, 1H), 8.22 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 7.95 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.70 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 7.45 (t, *J*=2.8 Hz, 1H), 7.18 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 6.60-6.54 (m, 2H), 6.01 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 4.18 (d, *J*=18.0 Hz, 2H), 3.91-3.87 (m, 2H), 3.81-3.74 (m, 2H), 3.12-3.10 (m, 4H), 2.99 (s, 2H), 2.36-2.34 (m, 4H), 2.01-1.83 (m, 6H), 1.74 (s, 6H), 1.65 (s, 2H), 1.24 (t, *J*=6.0 Hz, 2H), 1.10 (s, 3H), 0.82 (s, 6H); LC/MS (ESI) *m/z* 857.5 [M+H]⁺.

實例17

2-((1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-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-甲基嗎啉-2-基)甲基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)苯甲醯胺



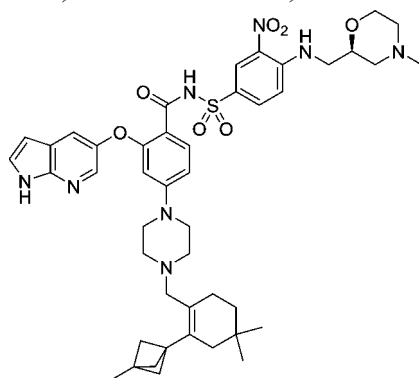
【0392】實例17係依照通用程序A來製備，並且使用中間物28及中間物17。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.16 (br s, 1H), 8.97 (br s, 1H), 8.88 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.65 (t, *J*=5.6 Hz, 1H), 8.18 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 8.13 (dd, *J*=9.0, 2.4 Hz, 1H), 7.96 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.70 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.43 (t, *J*=2.8 Hz, 1H), 6.88 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 6.58 (dd, *J*=9.2, 2.0 Hz, 1H), 6.55 (dd, *J*=3.6, 2.0 Hz, 1H), 6.03 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 3.95 (d,

第 155 頁(發明說明書)

$J=10.4$ Hz, 1H), 3.90-3.84 (m, 1H), 3.73 (dt, $J=11.4, 2.4$ Hz, 1H), 3.49-3.36 (m, 2H), 3.12-3.09 (m, 4H), 2.99 (s, 2H), 2.77 (d, $J=11.2$ Hz, 1H), 2.67 (d, $J=11.6$ Hz, 1H), 2.36-2.33 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 2.19 (dt, $J=11.4, 3.2$ Hz, 1H), 2.03-1.98 (m, 3H), 1.74 (s, 6H), 1.65 (s, 2H), 1.24 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 1.10 (s, 3H), 0.82 (s, 6H); LC/MS (ESI) m/z 853.5[M+H]⁺.

實例18

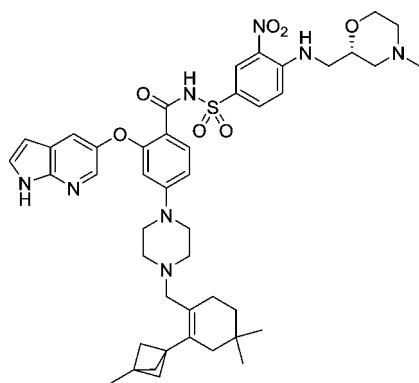
(R)-2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-((4,4-二甲基-2-(3-甲基雙環[1.1.1]戊-1-基)環己-1-烯-1-基)甲基)哌啶-1-基)-N-((4-(((4-甲基嗎啉-2-基)甲基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)苯甲醯胺



【0393】實例18係依照通用程序A來製備，並且使用中間物28及中間物17A。LC/MS (ESI) m/z 853.5[M+H]⁺.絕對立體化學係任意指派。

實例19

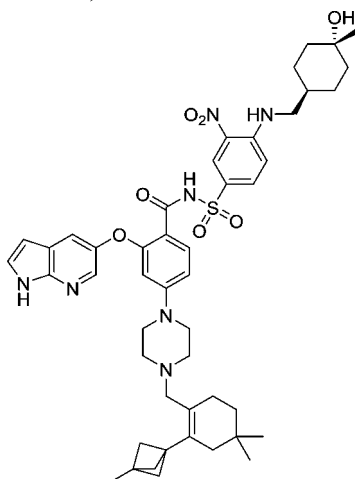
(S)-2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-((4,4-二甲基-2-(3-甲基雙環[1.1.1]戊-1-基)環己-1-烯-1-基)甲基)哌啶-1-基)-N-((4-(((4-甲基嗎啉-2-基)甲基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)苯甲醯胺



【0394】 實例19係依照通用程序A來製備，並且使用中間物28及中間物17B。LC/MS (ESI) m/z 853.6[M+H]⁺.絕對立體化學係任意指派。

實例20

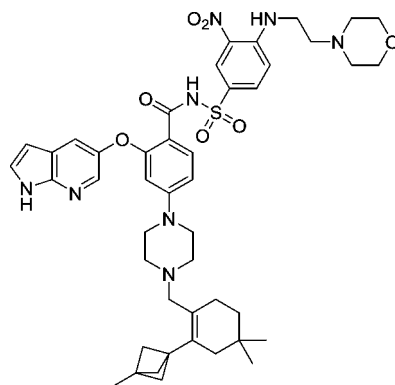
2-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((4,4-二甲基-2-(3-甲基雙環[1.1.1]戊-1-基)環己-1-烯基)甲基)哌啶-1-基)-*N*-(4-(((1*r*,4*r*)-4-羥基-4-甲基環己基)甲基胺基)-3-硝基苯基磺醯基)苯甲醯胺



【0395】 實例19係依照通用程序A來製備，並且使用中間物28及中間物18。LC/MS (ESI) m/z 866.5 [M+H]⁺

實例21

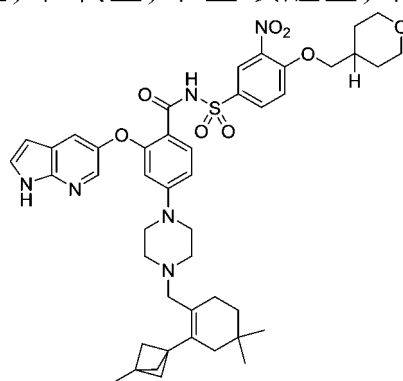
2-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((4,4-二甲基-2-(3-甲基雙環[1.1.1]戊-1-基)環己-1-烯基)甲基)哌啶-1-基)-*N*-(4-(2-嗎啉基乙基胺基)-3-硝基苯基磺醯基)苯甲醯胺



【0396】 實例21係依照通用程序A來製備，並且使用中間物28及中間物54。LC/MS (ESI) m/z 853.6 $[M+H]^+$ 。

實例22

s2-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((4,4-二甲基-2-(3-甲基雙環[1.1.1]戊-1-基)環己-1-烯基)甲基)哌啶-1-基)-*N*-(3-硝基-4-((四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲氧基)苯基磺醯基)苯甲醯胺

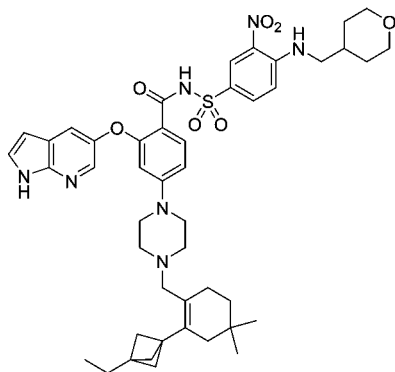


【0397】 通用程序B之代表性實例：向中間物55 (70.03 mg, 0.22 mmol)於DCM (5 mL)中之攪拌溶液中加入DMAP (54.02 mg, 0.44 mmol)、EDC·HCl (63.15 mg, 0.33 mmol)、及DCM (5 mL)。在另外的燒瓶中，將中間物28 (120 mg, 0.222 mmol)、Et₃N (0.046 mL, 0.44 mmol)、及DCM (3 mL)合併然後攪拌15分鐘。接著將含有酸之溶液緩慢添加至磺醯胺之懸浮液中，然後將反應混合物在室溫下攪拌。在20小時後，將*N,N*-二甲基乙二胺(0.055 mL)倒至反應混合物，然後繼續攪拌90分鐘。接著將反應混合物用10%乙酸溶液(2 × 10 mL)洗滌。備註：有機層

係先用DCM (10 mL)及MeOH (3 mL)稀釋，之後再進行水層的最後分開。將有機層用5% NaHCO₃(aq.)(10 mL)、5% NaCl(aq.)(10 mL)洗滌然後將有機層濃縮。將粗產物以HPLC (30:70至1:99 10 mM NH₄CO₃H(aq):CH₃CN)純化以提供呈白色固體之**實例22** (55 mg, 30%產率)。LC/MS (ESI) *m/z* 839.6 [M+H]⁺

實例23

2-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(3-乙基雙環[1.1.1]戊-1-基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌啶-1-基)-*N*-(3-硝基-4-((四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基胺基)苯基磺醯基)苯甲醯胺

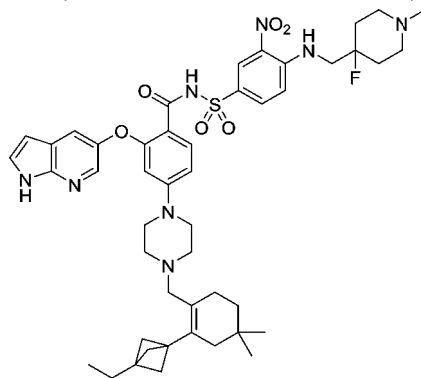


【0398】**實例23**係依照通用程序B來製備，並且使用中間物**29**及3-硝基-4-(((四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)胺基)苯磺醯胺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.69 (s, 1H), 11.40 (br s, 1H), 8.59 (br s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.77 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 7.56-7.48 (m, 3H), 7.07 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 6.72 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 3.85 (d, *J*=11.2 Hz, 2H), 3.33-3.23 (m, 4H), 3.20-3.05 (m, 4H), 3.05-2.94 (m, 2H), 2.41-2.28 (m, 4H), 2.05-1.95 (m, 2H), 1.94-1.81 (m, 1H), 1.70 (s, 6H), 1.66-1.59 (m, 4H), 1.38 (q, *J*=7.6 Hz, 2H), 1.31-1.19 (m, 4H), 0.82 (s, 6H), 0.78 (t, *J*=8.0 Hz, 3H); LC/MS (ESI) *m/z* 852.5 [M+H]⁺.

實例24

第 159 頁(發明說明書)

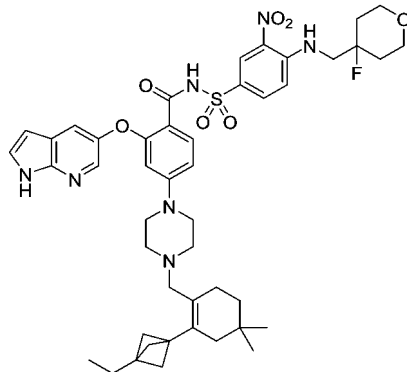
2-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(3-乙基雙環[1.1.1]戊-1-基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌啶-1-基)-*N*-((4-((4-氟-1-甲基哌啶-4-基)甲基胺基)-3-硝基苯基磺醯基)苯甲醯胺



【0399】 實例24係依照通用程序B來製備，並且使用中間物29及中間物15。LC/MS (ESI) m/z 883.9 [M+H]⁺.

實例25

2-((1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-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)-*N*-((4-((4-氟四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)苯甲醯胺

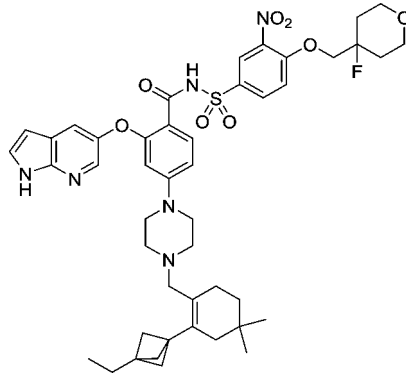


【0400】 實例25係依照通用程序B來製備，並且使用中間物29及中間物52。LC/MS (ESI) m/z 870.8 [M+H]⁺.

實例26

2-((1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-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)-*N*-((4-((4-氟四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)苯甲醯胺

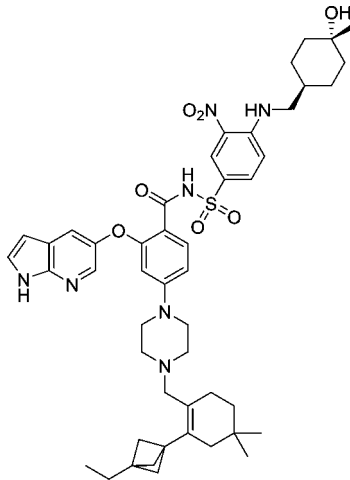
喃-4-基)甲氧基)-3-硝基苯基)磺醯基)苯甲醯胺



【0401】 實例26係依照通用程序B來製備，並且使用中間物29及中間物53。LC/MS (ESI) m/z 871.7 $[M+H]^+$ 。

實例27

2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-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)-N-((4-(((1r,4r)-4-羥基-4-甲基環己基)甲基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)苯甲醯胺



【0402】 實例27係依照通用程序B來製備，並且使用中間物29及中間物18。LC/MS (ESI) m/z 880.6 $[M+H]^+$ 。

實例28

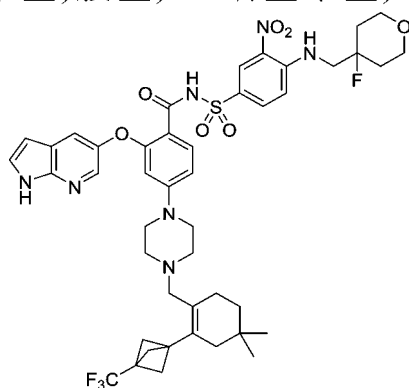
2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-((4,4-二甲基-2-(3-(三氟甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基)環己-1-烯-1-基)甲基)哌啶-1-基)-N-((3-硝基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)胺基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺

第 161 頁(發明說明書)

【0404】 實例29係依照通用程序B來製備，並且使用中間物31及中間物15。LC/MS (ESI) m/z 923.9 $[M+H]^+$.

實例30

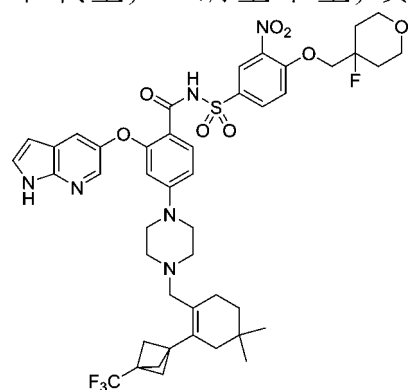
2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-((4,4-二甲基-2-(3-(三氟甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基)環己-1-烯-1-基)甲基)哌啶-1-基)-N-((4-((4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)苯甲醯胺



【0405】 實例30係依照通用程序B來製備，並且使用中間物31及中間物52。LC/MS (ESI) m/z 910.6 $[M+H]^+$.

實例31

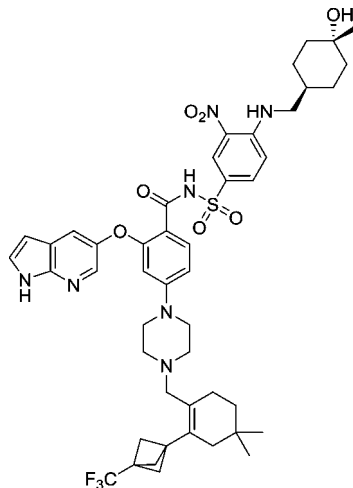
2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-((4,4-二甲基-2-(3-(三氟甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基)環己-1-烯-1-基)甲基)哌啶-1-基)-N-((4-((4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基)-3-硝基苯基)磺醯基)苯甲醯胺



【0406】 實例31係依照通用程序B來製備，並且使用中間物31及中間物53。LC/MS (ESI) m/z 911.6 $[M+H]^+$.

實例32

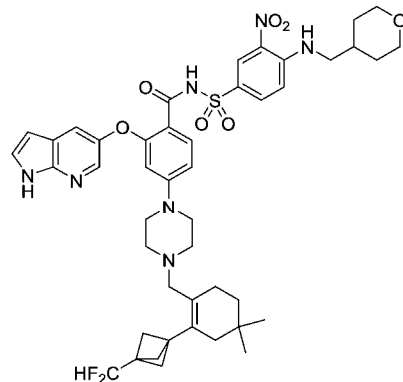
2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-((4,4-二甲基-2-(3-(三氟甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基)環己-1-烯-1-基)甲基)哌啶-1-基)-N-((4-(((1*r*,4*r*)-4-羥基-4-甲基環己基)甲基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)苯甲醯胺



【0407】 實例32係依照通用程序B來製備，並且使用中間物31及中間物18。LC/MS (ESI) m/z 920.7 $[M+H]^+$.

實例33

2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-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-((3-硝基-4-(((四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)胺基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺

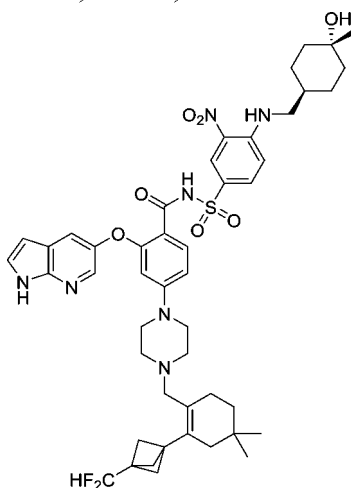


【0408】 實例33係依照通用程序A來製備，並且使用中間物30及3-硝基-4-(((四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)胺基)苯磺醯胺。 1H NMR (400 MHz,

CDCl₃) δ 10.06 (br s, 1H), 8.94 (br s, 1H), 8.90 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.53 (t, *J*=5.6 Hz, 1H), 8.22 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 8.18 (dd, *J*=9.6, 2.0 Hz, 1H), 7.98 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.71 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.45 (t, *J*=3.2 Hz, 1H), 6.92 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 6.60-6.55 (m, 2H), 6.02 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 5.65 (t, *J*=56.8 Hz, 1H), 4.03 (dd, *J*=11.2, 3.2 Hz, 2H), 3.46-3.39 (m, 2H), 3.27 (t, *J*=6.4 Hz, 2H), 3.12-3.09 (m, 4H), 2.96 (s, 2H), 2.35-2.32 (m, 4H), 2.05-1.98 (m, 3H), 1.96 (s, 6H), 1.76-1.72 (m, 2H), 1.66 (s, 2H), 1.49-1.38 (m, 2H), 1.26 (t, *J*=6.4 Hz, 2H), 0.84 (s, 6H); LC/MS (ESI) *m/z* 874.4 [M+H]⁺.

實例34

2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-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-(((1r,4r)-4-羥基-4-甲基環己基)甲基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)苯甲醯胺

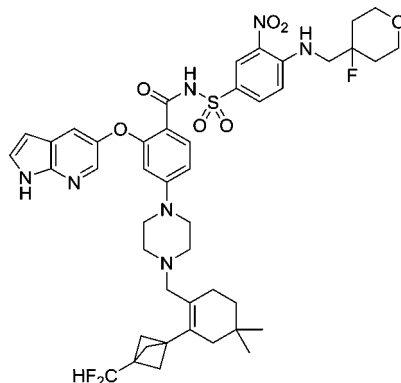


【0409】實例34係依照通用程序A來製備，並且使用中間物30及中間物18。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.70 (s, 1H), 11.40 (br s, 1H), 8.59-8.49 (m, 2H), 8.04 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.78 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.53-7.48 (m, 3H), 7.06 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 6.72 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 6.38

(s, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.99 (t, $J=56.8$ Hz, 1H), 4.25 (s, 1H), 3.33-3.25 (m, 2H), 3.18-3.05 (m, 4H), 2.97 (s, 2H), 2.40-2.28 (m, 4H), 2.05-1.95 (m, 2H), 1.94 (s, 6H), 1.71-1.59 (m, 5H), 1.58-1.49 (m, 2H), 1.39-1.28 (m, 2H), 1.27-1.20 (m, 2H), 1.18-1.09 (m, 2H), 1.10 (s, 3H), 0.83 (s, 6H); LC/MS (ESI) m/z 902.6 $[M+H]^+$.

實例35

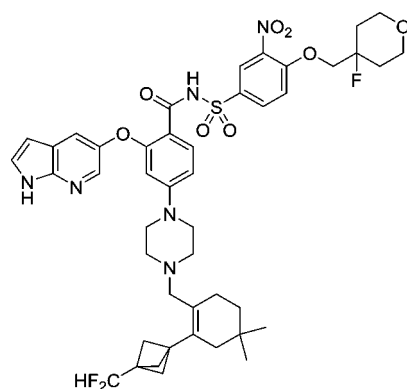
2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-((2-(3-(二氟甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌啶-1-基)-N-((4-(((4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基)-3-硝基苯基)磺醯基)苯甲醯胺



【0410】 實例35係依照通用程序A來製備，並且使用中間物30及中間物52。LC/MS (ESI) m/z 892.5 $[M+H]^+$.

實例36

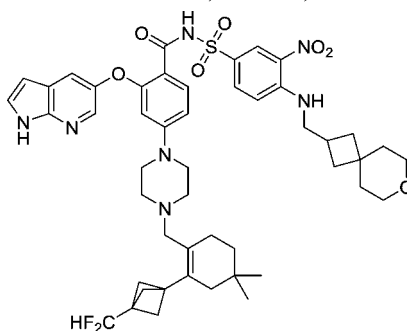
【0411】 2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-((2-(3-(二氟甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌啶-1-基)-N-((4-(((4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基)-3-硝基苯基)磺醯基)苯甲醯胺



【0412】實例36係依照通用程序A來製備，並且使用中間物30及中間物53。LC/MS (ESI) m/z 893.5 $[M+H]^+$.

實例37

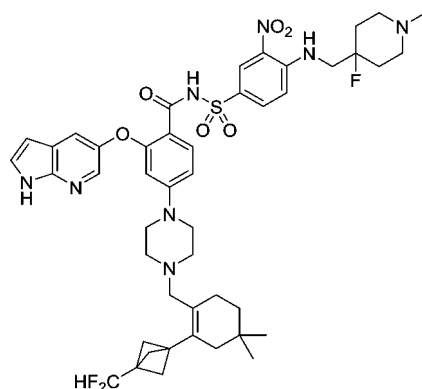
2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-N-((4-(((7-氧雜螺[3.5]壬-2-基)甲基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)-4-(4-((2-(3-(二氟甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌啶-1-基)苯甲醯胺



【0413】實例37係依照通用程序A來製備，並且使用中間物30及中間物6。LC/MS (ESI) m/z 914.5 $[M+H]^+$.

實例38

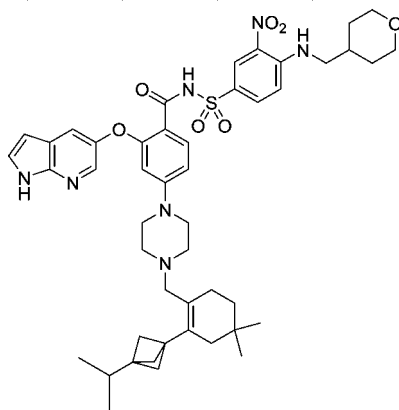
2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-((2-(3-(二氟甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌啶-1-基)-N-((4-(((4-氟-1-甲基哌啶-4-基)甲基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)苯甲醯胺



【0414】實例38係依照通用程序A來製備，並且使用中間物30及中間物15。LC/MS (ESI) m/z 905.5 $[M+H]^+$.

實例39

2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-((2-(3-異丙基雙環[1.1.1]戊-1-基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌啶-1-基)-N-((3-硝基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)胺基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺

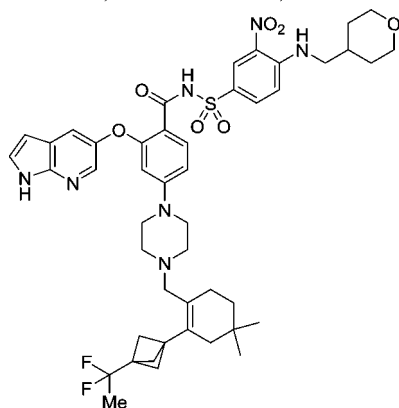


【0415】實例39係依照通用程序A來製備，並且使用中間物32及3-硝基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)胺基)苯磺醯胺。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.18 (br s, 1H), 8.92 (br s, 1H), 8.90 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 8.53 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 8.23 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 8.18 (dd, $J=9.0, 2.4$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.44 (t, $J=2.8$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 6.59 (dd, $J=9.2, 2.4$ Hz, 1H), 6.56 (dd, $J=3.4, 2.4$ Hz, 1H), 6.02 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 4.03 (dd, $J=11.2, 4.0$ Hz, 2H),

3.46-3.39 (m, 2H), 3.27 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 3.12-3.09 (m, 4H), 3.02 (s, 2H), 2.37-2.34 (m, 4H), 2.05-1.95 (m, 3H), 1.78-1.71 (m, 2H), 1.66 (s, 2H), 1.65 (s, 6H), 1.62-1.56 (m, 1H), 1.49-1.39 (m, 2H), 1.25 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 0.83 (s, 6H), 0.78 (d, $J=6.8$ Hz, 6H); LC/MS (ESI) m/z 866.4 $[M+H]^+$.

實例40

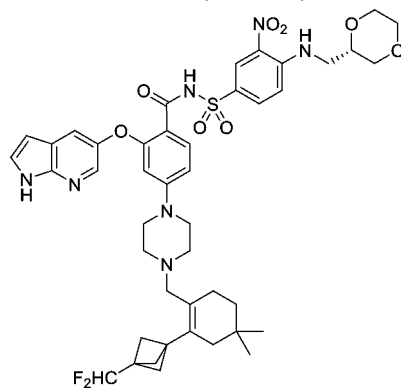
2-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(3-(1,1-二氟乙基)雙環[1.1.1]戊-1-基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌啶-1-基)-*N*-(3-硝基-4-((四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基胺基)苯基磺醯基)苯甲醯胺



【0416】 實例40係依照通用程序B來製備，並且使用中間物33及3-硝基-4-(((四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)胺基)苯磺醯胺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.70 (s, 1H), 11.50 (br s, 1H), 8.61-8.49 (m, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.80-7.70 (m, 1H), 7.54-7.45 (m, 3H), 7.04 (br s, 1H), 6.71 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 3.87-3.83 (m, 2H), 3.33-3.21 (m, 4H), 3.15-3.05 (m, 4H), 2.97 (s, 2H), 2.40-2.25 (m, 4H), 2.04-1.97 (m, 2H), 1.94 (s, 6H), 1.93-1.82 (m, 1H), 1.67-1.57 (m, 4H), 1.53 (t, $J=18.8$ Hz, 3H), 1.30-1.15 (m, 4H), 0.83 (s, 6H); LC/MS (ESI) m/z 888.7 $[M+H]^+$.

實例41

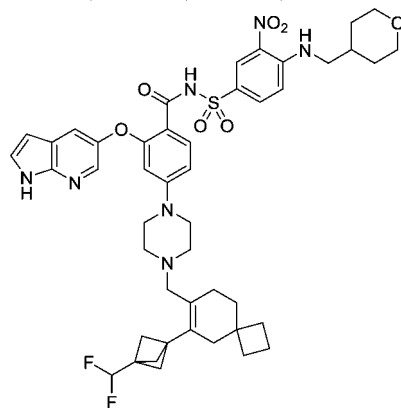
(S)-N-((4-(((1,4-二噁烷-2-基)甲基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)-2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-((2-(3-(二氟甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌啶-1-基)苯甲醯胺



【0417】實例41係依照通用程序B來製備，並且使用中間物30及中間物34。LC/MS (ESI) m/z 876.5 $[M+H]^+$.

實例42

2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-((6-(3-(二氟甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基)螺[3.5]壬-6-烯-7-基)甲基)哌啶-1-基)-N-((3-硝基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)胺基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺

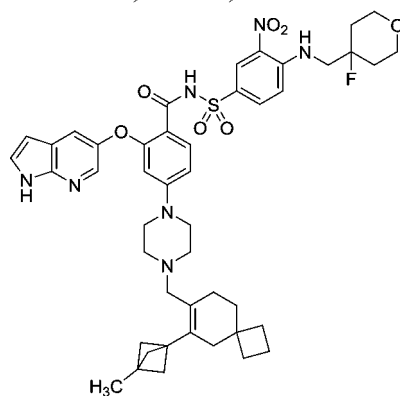


【0418】實例42係依照通用程序B來製備，並且使用中間物50及3-硝基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)胺基)苯磺醯胺。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.63 (s, 1H), 11.38 (br s, 1H), 8.61-8.54 (m, 2H), 8.04 (d,

$J=2.8$ Hz, 1H), 7.78 (dd, $J=9.6, 1.6$ Hz, 1H), 7.53-7.50 (m, 3H), 7.10 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 6.71 (dd, $J=9.2, 1.6$ Hz, 1H), 6.39-6.38 (m, 1H), 6.25-6.24 (m, 1H), 5.99 (t, $J=56.4$ Hz, 1H), 3.84 (dd, $J=11.2, 3.2$ Hz, 2H), 3.32-3.23 (m, 4H), 3.11 (br s, 4H), 2.94 (s, 2H), 2.33 (br s, 4H), 2.09-1.73 (m, 13H), 1.71-1.60 (m, 6H), 1.46 (t, $J=5.6$ Hz, 2H), 1.30-1.20 (m, 2H); LC/MS (ESI) m/z 886.3 $[M+H]^+$.

實例43

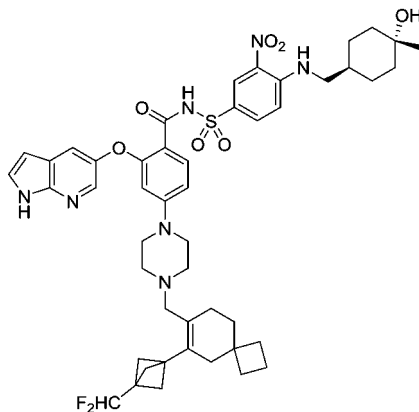
2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-N-(((4-(((4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)-4-(4-((6-(3-甲基雙環[1.1.1]戊-1-基)螺[3.5]壬-6-烯-7-基)甲基)哌啶-1-基)苯甲醯胺



【0419】實例43係依照通用程序B來製備，並且使用中間物51及中間物52。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.64 (s, 1H), 11.40 (br s, 1H), 8.57-8.53 (m, 2H), 8.01 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.53-7.48 (m, 3H), 7.19-7.17 (m, 1H), 6.70 (dd, $J=8.8, 1.6$ Hz, 1H), 6.36 (br s, 1H), 6.26-6.25 (m, 1H), 3.76-3.68 (m, 4H), 3.55-3.50 (m, 2H), 3.09 (br s, 4H), 2.95 (br s, 2H), 2.32-2.32 (br s, 4H), 1.98-1.92 (m, 4H), 1.83-1.58 (m, 16H), 1.45 (t, $J=5.6$ Hz, 2H), 1.10 (s, 3H); LC/MS (ESI) m/z 868.4 $[M+H]^+$.

實例44

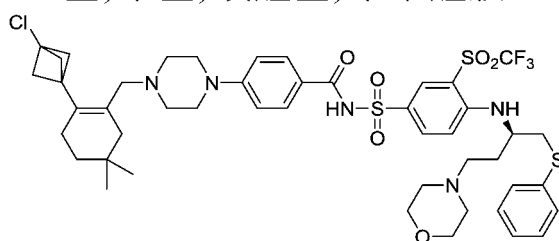
2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-((6-(3-(二氟甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基)螺[3.5]壬-6-烯-7-基)甲基)哌啶-1-基)-N-((4-(((1r,4r)-4-羥基-4-甲基環己基)甲基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)苯甲醯胺



【0420】實例44係依照通用程序B來製備，並且使用中間物50及中間物18。LC/MS (ESI) m/z 914.5 $[M+H]^+$ 。

實例45

(R)-4-(4-((2-(3-氯雙環[1.1.1]戊-1-基)-5,5-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌啶-1-基)-N-((4-((4-嗎啶基-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

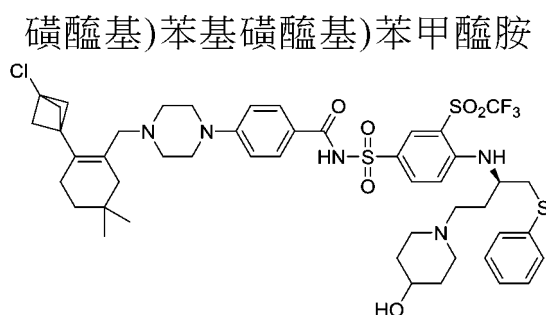


【0421】向中間物36 (45 mg, 0.105 mmol)於DCM (5 mL)之攪拌溶液中加入EDC·HCl (21 mg, 0.0252 mmol)接著加入DMAP (26 mg, 0.21 mmol) (在0°C下)。在10分鐘後，將(R)-4-((4-嗎啶基-1-(苯基硫基)丁-2-基)胺基)-3-((三氟甲基)磺醯基)苯磺醯胺(70 mg, 0.126 mmol)加入然後將反應溫熱至室溫。在48小時後，將水(10 mL)加入然後將反應混合物用

DCM (3 × 20 mL)萃取。將合併的有機層用Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮。將產物以HPLC (45:55至1:99 10 mM NH₄CO₃H(aq.)/CH₃CN)純化以提供呈白色固體之**實例45** (4 mg, 4%產率)。LC/MS (ESI) *m/z* 964.4 [M+H]⁺。

實例46

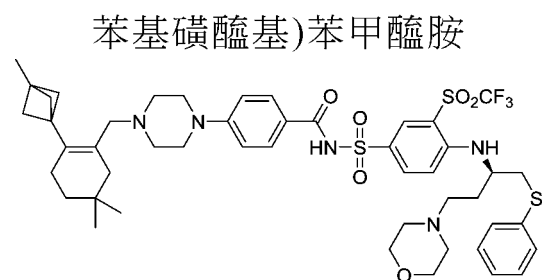
(*R*)-4-(4-((2-(3-氯雙環[1.1.1]戊-1-基)-5,5-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌啶-1-基)-*N*-(4-(4-(4-羥基哌啶-1-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基)胺基)-3-(三氟甲基



【0422】**實例46**係依照針對**實例45**所述之程序來製備，並且使用**中間物37**取代(*R*)-4-((4-嗎啶基-1-(苯基硫基)丁-2-基)胺基)-3-((三氟甲基)磺醯基)苯磺醯胺。LC/MS (ESI) *m/z* 978.4 [M+H]⁺

實例47

(*R*)-4-(4-((5,5-二甲基-2-(3-甲基雙環[1.1.1]戊-1-基)環己-1-烯基)甲基)哌啶-1-基)-*N*-(4-(4-嗎啶基-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

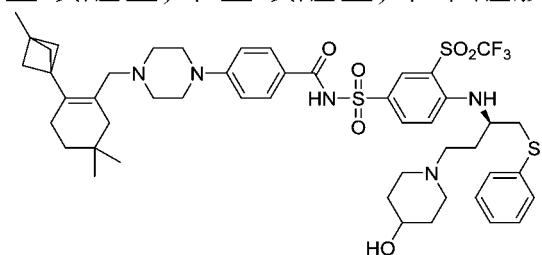


【0423】**實例47**係依照針對**實例45**所述之程序來製備，並且使用**中間物38**取代**中間物36**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.36 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.11 (dd, *J* = 9.4, 1.6 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.38 (d, *J*

=6.8 Hz, 2H), 7.33-7.26 (m, 3H), 7.05 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.59 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 3.95-3.85 (m, 1H), 3.71-3.60 (m, 4H), 3.36-3.24 (m, 4H), 3.14 (s, 2H), 3.13-2.98 (m, 2H), 2.61-2.50 (m, 4H), 2.49-2.28 (m, 6H), 2.19-2.08 (m, 1H), 1.99-1.92 (m, 2H), 1.86 (s, 2H), 1.81 (s, 6H), 1.71-1.61 (m, 1H), 1.30 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 1.13 (s, 3H), 0.86 (s, 6H).未觀察到一個-NH質子; LC/MS (ESI) m/z 944.6 $[M+H]^+$.

實例48

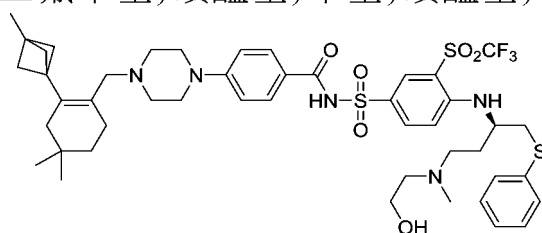
(R)-4-(4-((5,5-二甲基-2-(3-甲基雙環[1.1.1]戊-1-基)環己-1-烯基)甲基)哌啶-1-基)-N-(4-(4-(4-羥基哌啶-1-基)-1-(苯基磺基)丁-2-基)氨基)-3-(三氟甲基磺基)苯基磺基)苯甲酰胺



【0424】實例48係依照針對實例46所述之程序來製備，並且使用中間物38取代中間物36。LC/MS (ESI) m/z 958.3 $[M+H]^+$.

實例49

(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-((2-羥基乙基)(甲基)氨基)-1-(苯基磺基)丁-2-基)氨基)-3-((三氟甲基)磺基)苯基)磺基)苯甲酰胺

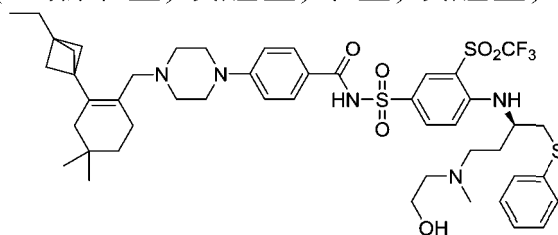


【0425】 步驟1：(R)-N-((4-((4-((2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙基)(甲基)胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基)胺基)-3-((三氟甲基)磺醯基)苯基)磺醯基)-4-(4-((4,4-二甲基-2-(3-甲基雙環[1.1.1]戊-1-基)環己-1-烯-1-基)甲基)哌啶-1-基)苯甲醯胺 (實例49-1) 係依照通用程序B來製備，並且使用中間物39及中間物35。LC/MS (ESI) m/z 1170.9 [M+H]⁺。

【0426】 步驟2：向實例49-1 (375 mg, 0.32 mmol)於THF (15 mL)中之攪拌溶液（在0°C下）中加入TBAF (1M於THF中, 0.48 mL)。在5分鐘後將反應溫熱至室溫。在2小時後，將反應用水(25 mL)淬熄然後用9:1 DCM/MeOH (3 × 35 mL)萃取並濃縮。將粗化合物以HPLC (50:50至0:100 10 mM NH₄CO₃H(aq.)/CH₃CN)純化以獲得呈白色固體之實例49。LC/MS (ESI) m/z 932.6 [M+H]⁺

實例50

(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-((2-羥基乙基)(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

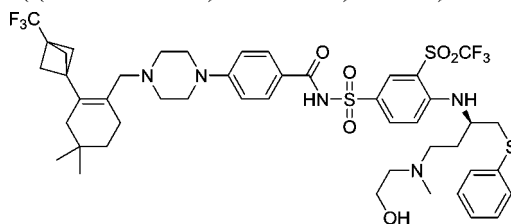


【0427】 步驟1：(R)-N-((4-((4-((2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙基)(甲基)胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基)胺基)-3-((三氟甲基)磺醯基)苯基)磺醯基)-4-(4-((2-(3-乙基雙環[1.1.1]戊-1-基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌啶-1-基)苯甲醯胺 (實例50-1) 係依照通用程序B來製備，並且使用中間物40及中間物35。LC/MS (ESI) m/z 1186.0 [M+H]⁺

【0428】 步驟2：**實例50**係依照用於**實例49**之步驟2中所述的程序來製備，並且使用**實例50-1**取代**實例49-1**。LC/MS (ESI) m/z 946.7 [M+H]⁺

實例51

(R)-4-(4-((4,4-二甲基-2-(3-(三氟甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基)環己-1-烯-1-基)甲基)哌啶-1-基)-N-((4-((4-((2-羥基乙基)(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



【0429】 步驟1：**(R)-N-((4-((4-((2-((三級丁基二苯基矽基)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)-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** (**實例51-1**) 係依照通用程序B來製備，並且使用**中間物41**及**中間物35**。LC/MS (ESI) m/z 1225.9 [M+2H]⁺

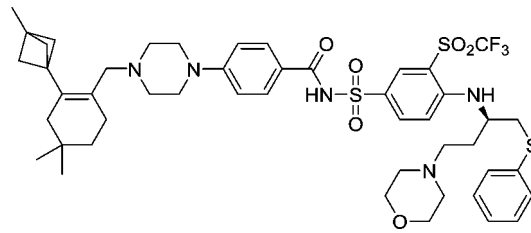
【0430】 步驟2：向**實例51-1** (500 mg, 0.4 mmol)於THF中之攪拌溶液（在0°C下）中加入TBAF (1M於THF中, 0.49 mL)。在5分鐘後將反應溫熱至室溫。在5小時後，將反應用水(25 mL)然後用9:1 DCM/MeOH (3 × 50 mL)淬熄。將合併的有機層用鹽水(2 × 15 mL)洗滌，用Na₂SO₄乾燥，過濾然後濃縮。將粗化合物以管柱層析術(SiO₂, 7-10% MeOH於DCM中)純化以獲得呈白色固體之**實例51** (101 mg, 20%,經過2個步驟)。LC/MS (ESI) m/z 986.7 [M+H]⁺

實例52

(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-嗎啶基-1-(苯基硫基)丁-2-基)胺基)-3-((三氟甲基)磺

第 176 頁(發明說明書)

醯基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺

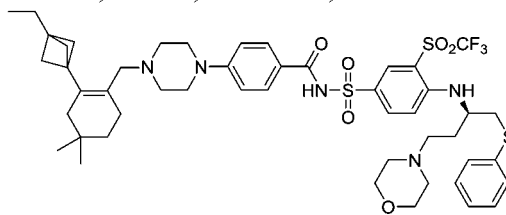


【0431】實例52係依照通用程序B來製備，並且使用中間物39及 (R)-4-((4-嗎啉基-1-(苯基硫基)丁-2-基)胺基)-3-((三氟甲基)磺醯基)苯磺醯胺。LC/MS (ESI) m/z 944.9 [M+H]⁺.

實例53

(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-嗎啉基-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

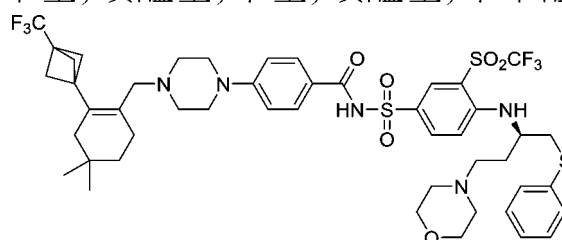


【0432】實例53係依照通用程序B來製備，並且使用中間物40及 (R)-4-((4-嗎啉基-1-(苯基硫基)丁-2-基)胺基)-3-((三氟甲基)磺醯基)苯磺醯胺。LC/MS (ESI) m/z 958.8 [M+H]⁺.

實例54

(R)-4-(4-((4,4-二甲基-2-(3-(三氟甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基)環己-1-烯-1-基)甲基)哌啶-1-基)-N-((4-((4-嗎啉基-1-(苯基硫基)丁-2-基)胺基)-3-((三

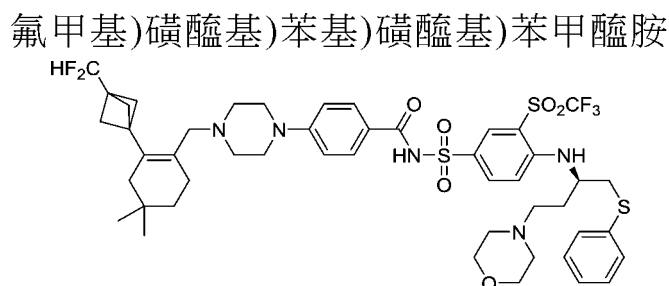
氟甲基)磺醯基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺



【0433】 實例54係依照通用程序B來製備，並且使用中間物41及 (R)-4-((4-嗎啉基-1-(苯基硫基)丁-2-基)胺基)-3-((三氟甲基)磺醯基)苯磺醯胺。LC/MS (ESI) m/z 998.9 $[M+H]^+$ 。

實例55

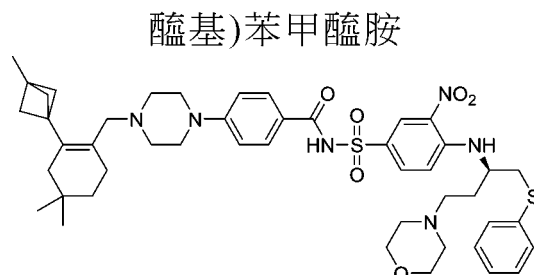
(R)-4-(4-((2-(3-(二氟甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌啶-1-基)-N-((4-((4-嗎啉基-1-(苯基硫基)丁-2-基)胺基)-3-((三



【0434】 實例55係依照通用程序B來製備，並且使用中間物42及 (R)-4-((4-嗎啉基-1-(苯基硫基)丁-2-基)胺基)-3-((三氟甲基)磺醯基)苯磺醯胺。LC/MS (ESI) m/z 980.9 $[M+H]^+$ 。

實例56

(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-嗎啉基-1-(苯基硫基)丁-2-基)胺基)-3-硝基苯基)磺

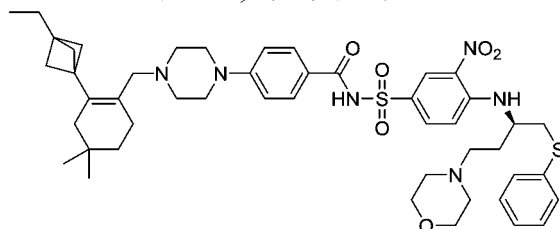


【0435】 實例56係依照通用程序B來製備，並且使用中間物39及中間物43。LC/MS (ESI) m/z 857.8 $[M+H]^+$ 。

實例57

(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-嗎啉基-1-(苯基硫基)丁-2-基)胺基)-3-硝基苯基)磺

醯基)苯甲醯胺

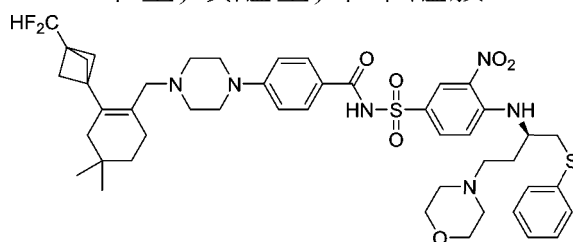


【0436】實例57係依照通用程序B來製備，並且使用中間物40及中間物43。LC/MS (ESI) m/z 871.8 $[M+H]^+$ 。

實例58

(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-嗎啉基-1-(苯基硫基)丁-2-基)胺基)-3-硝基

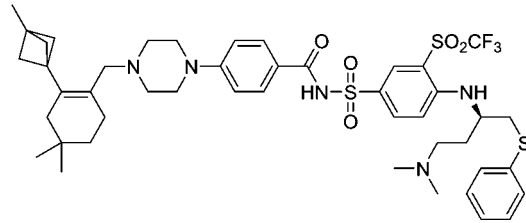
苯基)磺醯基)苯甲醯胺



【0437】實例58係依照通用程序B來製備，並且使用中間物42及中間物43。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.48 (s, 1H), 8.40-8.30 (m, 1H), 7.78 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.31-7.28 (m, 2H), 7.25-7.20 (m, 2H), 7.17-7.13 (m, 1H), 7.05-6.95 (m, 1H), 6.87 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.01 (t, $J=56.0$ Hz, 1H), 4.19-4.09 (m, 1H), 3.60-3.45 (m, 4H), 3.30-3.15 (m, 6H), 3.10-2.90 (m, 2H), 2.55-2.10 (m, 10H), 2.10-2.01 (m, 3H), 1.99 (s, 6H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.71 (s, 2H), 1.30-1.21 (m, 2H), 0.86 (s, 6H). 未觀察到一個-NH質子; LC/MS (ESI) m/z 893.6 $[M+H]^+$ 。

實例59

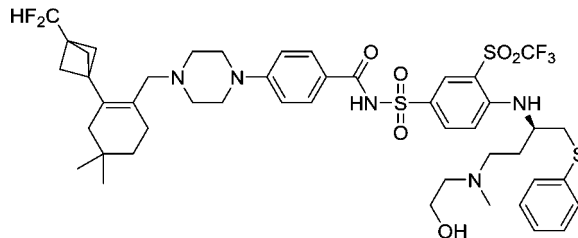
(R)-4-(4-((4,4-二甲基-2-(3-甲基雙環[1.1.1]戊-1-基)環己-1-烯-1-基)甲基)哌啶-1-基)-N-((4-((4-(二甲基胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基)胺基)-3-((三氟甲基)磺醯基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺



【0438】實例59係依照通用程序B來製備，並且使用中間物39及中間物44。LC/MS (ESI) m/z 902.6 $[M+H]^+$ 。

實例60

(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-((2-羥基乙基)(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



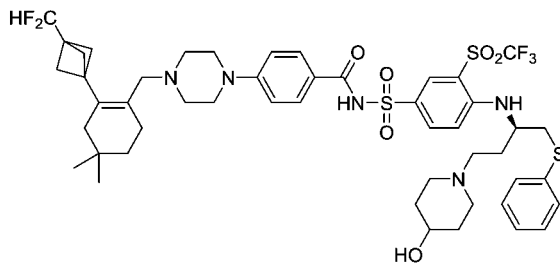
【0439】步驟1：(R)-N-((4-((4-((2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙基)(甲基)胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基)胺基)-3-((三氟甲基)磺醯基)苯基)磺醯基)-4-(4-((2-(3-(二氟甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌啶-1-基)苯甲醯胺（實例60-1）係依照通用程序B來製備，並且使用中間物42及中間物35。LC/MS (ESI) m/z 1206.5 $[M+H]^+$

【0440】步驟2：向實例60-1 (130 mg, 0.10 mmol)於1,4-二噁烷(5 mL)之攪拌溶液中加入HCl (4M於1,4-二噁烷中, 1 mL)接著加入3滴的水（在0°C下）。將反應溫熱至室溫，攪拌16小時，然後濃縮。將粗反應混合

物用飽和NaHCO₃水溶液稀釋然後用EtOAc (3 X 25 mL)萃取。將合併的有機層用Na₂SO₄乾燥，過濾然後濃縮。將粗產物以管柱層析術(SiO₂, MeOH/DCM)純化以提供呈灰白色固體之**實例60** (30 mg, 29%產率)。LC/MS (ESI) *m/z* 968.2 [M+H]⁺.

實例61

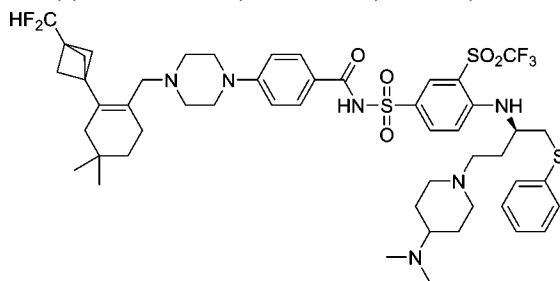
(*R*)-4-(4-((2-(3-(二氟甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌啶-1-基)-*N*-((4-((4-(4-羥基哌啶-1-基)-1-(苯基磺基)丁-2-基)胺基)-3-((三氟甲基)磺醯基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺



【0441】**實例61**係依照通用程序B來製備，並且使用**中間物42**及**中間物37**。LC/MS (ESI) *m/z* 994.6 [M+H]⁺.

實例62

(*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-(二甲基胺基)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

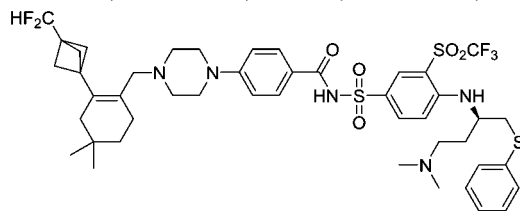


【0442】**實例62**係依照通用程序B來製備，並且使用**中間物42**及**中間物45**。LC/MS (ESI) *m/z* 1021.2 [M+H]⁺.

實例63

第 181 頁(發明說明書)

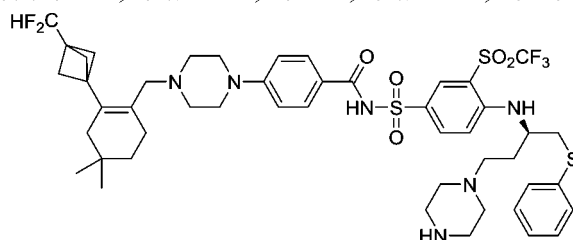
(R)-4-(4-((2-(3-(二氟甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌啶-1-基)-N-((4-((4-(二甲基胺基)-1-(苯基磺基)丁-2-基)胺基)-3-((三氟甲基)磺醯基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺



【0443】實例63係依照通用程序B來製備，並且使用中間物42及中間物44。LC/MS (ESI) m/z 938.4 $[M+H]^+$ 。

實例64

(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-(苯基磺基)-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



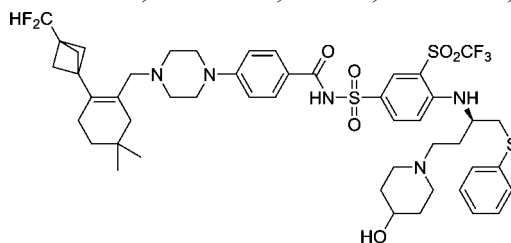
【0444】步驟1：4-(3-((4-(N-(4-(4-((2-(3-(二氟甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌啶-1-基)苄醯基)胺磺醯基)-2-((三氟-甲基)磺醯基)苯基)胺基)-4-(苯基磺基)丁基)哌啶-1-羧酸(R)-三級丁酯（實例64-1）係依照通用程序B來製備，並且使用中間物42及中間物46。LC/MS (ESI) m/z 1079.3 $[M+H]^+$

【0445】步驟2：向實例64-1 (350 mg, 0.32 mmol)於Et₂O (5 mL)中之攪拌溶液（在0°C下）中加入HCl (2M於Et₂O中, 2.0 mL)。將反應溫熱至室溫然後攪拌16小時。將反應濃縮，用冰冷水稀釋，用飽和NaHCO₃水溶液(10 mL)鹼化，然後用10% MeOH（在DCM中）(3 × 30 mL)萃

取。將合併的有機層用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾然後濃縮。將粗產物以HPLC (30:70至1:99 10 mM $\text{NH}_4\text{CO}_3\text{H}(\text{aq.})/\text{CH}_3\text{CN}$)純化以提供呈灰白色固體之**實例64** (14 mg, 4%產率)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 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 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

實例65

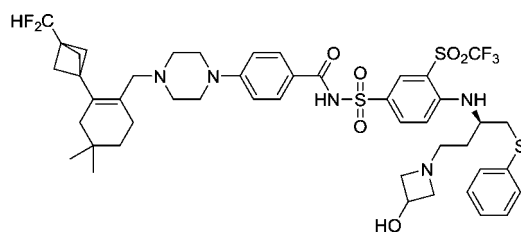
(R)-4-(4-((2-(3-(二氟甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基)-5,5-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌啶-1-基)-N-((4-((4-(4-羥基哌啶-1-基)-1-(苯基磺基)丁-2-基)胺基)-3-((三氟甲基)磺醯基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺



【0446】**實例65**係依照通用程序B來製備，並且使用**中間物56**及**中間物37**。LC/MS (ESI) m/z 994.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

實例66

(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-(3-羥基吡啶-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

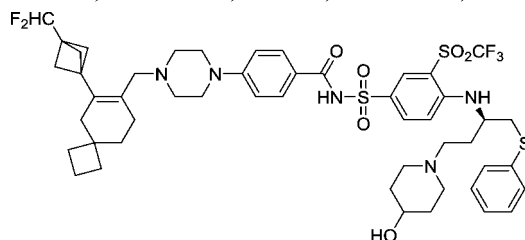


【0447】實例66係依照通用程序B來製備，並且使用中間物42及中間物57。LC/MS (ESI) m/z 966.5 $[M+H]^+$ 。

實例67

(R)-4-(4-((6-(3-(二氟甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基)螺[3.5]壬-6-烯-7-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

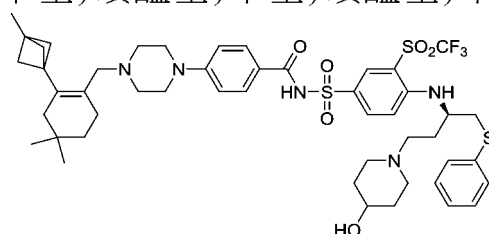


【0448】實例67係依照通用程序B來製備，並且使用中間物58及中間物37。LC/MS (ESI) m/z 1006.5 $[M+H]^+$ 。

實例68

(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

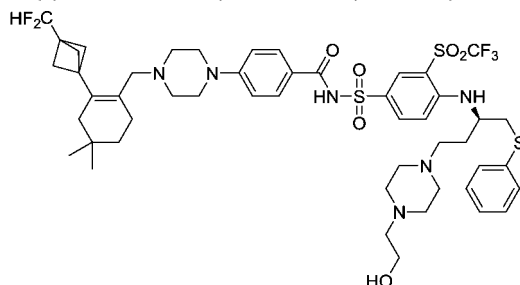


【0449】實例68係依照通用程序B來製備，並且使用中間物37及中間物39。LC/MS (ESI) m/z 958.2 $[M+H]^+$ 。

實例69

第 184 頁(發明說明書)

(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-(2-羥基乙基)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

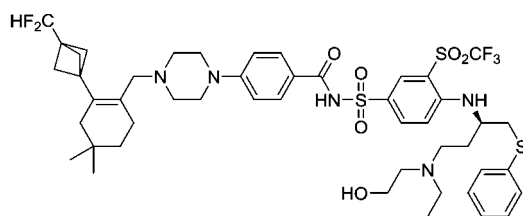


【0450】 步驟1：(R)-N-((4-((4-(4-(2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙基)哌啶-1-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基)胺基)-3-((三氟甲基)磺醯基)苯基)磺醯基)-4-(4-((2-(3-(二氟甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌啶-1-基)苯甲醯胺（實例69-1）係依照通用程序B來製備，並且使用中間物42及中間物59。LC/MS (ESI) m/z 631.6 $[M+2H]^+$

【0451】 步驟2：向實例69-1 (250 mg, 0.198 mmol)於1,4-二噁烷之攪拌溶液中加入HCl (4M於1,4-二噁烷中, 1.5 mL)接著加入3滴的水（在0 °C下）。將反應溫熱至室溫，攪拌16小時，然後濃縮。將粗反應混合物用飽和NaHCO₃水溶液稀釋然後用9:1 DCM:MeOH (3 × 30 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 (10 mM NH₄OAc(aq):CH₃CN)純化以提供呈灰白色固體之標題化合物(22 mg, 11% 產率)。LC/MS (ESI) m/z 1023.3 $[M+H]^+$ 。

實例70

(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-(乙基(2-羥基乙基)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



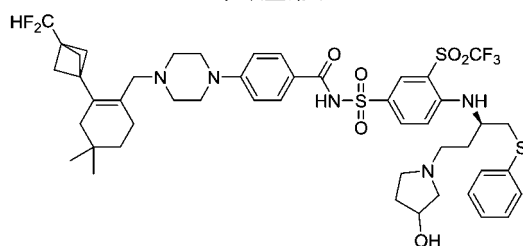
【0452】 步驟1：(R)-N-((4-((4-((2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙基)(乙基)胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基)胺基)-3-((三氟甲基)磺醯基)苯基)磺醯基)-4-(4-((2-(3-(二氟甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌啶-1-基)苯甲醯胺 (實例70-1) 係依照通用程序B來製備，並且使用中間物42及中間物60。LC/MS (ESI) m/z 611.3 [M+2H]⁺

【0453】 步驟2：實例70係依照實例69中所述的程序來製備，並且使用實例70-1取代實例69-1。LC/MS (ESI) m/z 982.5 [M+H]⁺.

實例71

(R)-N-((4-((4-((2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙基)(乙基)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)-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

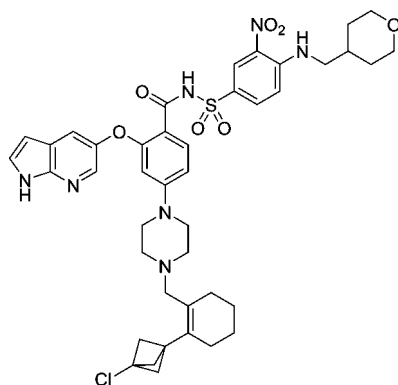
甲醯胺



【0454】 實例71係依照通用程序B來製備，並且使用中間物42及中間物61。LC/MS (ESI) m/z 980.4 [M+H]⁺.

實例72

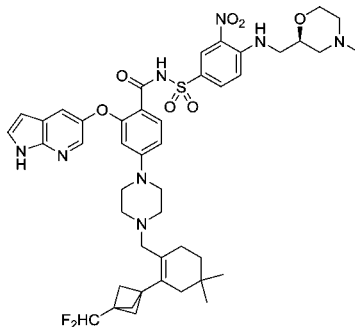
2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-((2-(3-氯雙環[1.1.1]戊-1-基)環己-1-烯-1-基)甲基)哌啶-1-基)-N-((3-硝基-4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)胺基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺



【0455】 實例72係依照通用程序A來製備，並且使用中間物62及3-硝基-4-(((四氫-2*H*-吡喃-4-基)甲基)胺基)苯磺醯胺。LC/MS (ESI) m/z 830.8 $[M+H]^+$.

實例73

(*R*)-2-(((1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-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-甲基嗎啉-2-基)甲基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)苯甲醯胺



【0456】 實例73係依照通用程序B來製備，並且使用中間物30及中間物17A。絕對立體化學係任意指派。LC/MS (ESI) m/z 445.5 $[M+2H]^+$.

實例74至實例97

【0457】 實例74至實例97（具有圖3、圖4A、及圖4B中所示之化學名稱及結構）係根據本文中所述之方法來製備。均獲得類似的結果。

實例A

Bcl-2蛋白質家族結合檢定

【0458】對Bcl-2蛋白質Bcl-2、及Bcl-X_L之結合係使用Bcl2scan™平台來評估：使展示BCL2蛋白質之T7噬菌體株在24孔塊中在衍生自BL21株之大腸桿菌(*E. coli*)宿主中同時生長。使大腸桿菌生長至對數期並且用來自凍存之T7噬菌體加以感染（感染倍數(multiplicity of infection) = 0.4），然後伴隨搖動在32°C下培養直到溶胞(lysis)（90至150分鐘）。將溶胞產物離心(5,000 × g)然後過濾(0.2 μm)以移除細胞碎片。將鏈黴親和性素(Streptavidin)塗佈之磁珠用生物素化BIM肽配體處理30分鐘（在室溫下）以產生用於BCL2檢定之親和性樹脂。將附有配體之磁珠用過量生物素加以阻斷(blocked)然後用阻斷緩衝劑(SeaBlock (Pierce) 1% BSA, 0.05% Tween 20, 1 mM DTT)洗滌以移除未結合的配體並減少非特異性噬菌體結合。結合反應係藉由將BCL2蛋白質、附有配體之親和性磁珠、及測試化合物組合於1x結合緩衝劑(20% SeaBlock, 0.17x PBS, 0.05% Tween 20, 6 mM DTT)中來組建。測試化合物係製備為100X儲備液（於100% DMSO中）。K_d係使用11點3倍化合物稀釋系列以及一個DMSO控制點來判定。所有用於K_d測量之化合物皆藉由在100% DMSO中之聲波轉移來分配。接著將化合物直接稀釋成檢定物，使得最終DMSO濃度係0.9%。所有反應皆在聚丙烯384孔盤中執行。各具有0.02 ml之最終體積。將檢定盤伴隨搖動在室溫下培養1小時，然後將親和性磁珠用洗滌緩衝劑(1x PBS, 0.05% Tween 20)洗滌。接著將磁珠再懸浮於洗提緩衝劑(1x PBS, 0.05% Tween 20, 2 μM非生物素化親和性配體)中然後伴隨搖動在室溫下培養30分鐘。洗出液中之BCL2濃度係以qPCR來測量。結合常數(K_d)之計算係使用標準劑量反應曲線並且使用Hill方程式：反應 = 背景 + $\frac{\text{訊號背景}}{1+(K_d^{\text{Hill斜率}} / \text{劑量})^{\text{Hill斜率}}}$ 。Hill斜率係設成-1。

【0459】 曲線係使用非線性最小平方擬合利用Levenberg-Marquardt演算法來適配。結果係示於表1。

表1

實例	Bcl-2 Kd (nm)	Bcl-X _L Kd (nm)
1	A	C
9	A	C
10	A	C
11	A	C
13	A	C
15	A	C
16	A	C
17	A	B
20	A	C
23	A	C
25	A	C
26	A	C
27	A	C
28	A	C
30	A	C
31	A	C
32	A	C
33	A	C
34	A	C
35	A	C
36	A	B
38	A	B
39	B	C
40	A	C
47	C	B
48	B	B
ABT-199	A	B
ABT-263	B	B

Bcl-2結合檢定(Kd)：A = 單一Kd ≤ 10 nM；B = 單一Kd > 10 nM 且 < 100 nM；C = 單一Kd ≥ 100 nM

實例B

Bcl-2/Bcl-X_L均相時差性螢光(Homogeneous Time Resolved
Fluorescence, HTRF)檢定

【0460】對Bcl-2蛋白質Bcl-2、及Bcl-X_L之結合亦使用HTRF檢定來評估。背景：FAM-Bak/Bad會結合至Bcl-2蛋白質家族之表面凹槽。此結合可使用GST標記Bcl蛋白質藉由抗-GST-Tb與FAM-肽之間的HTRF訊號來監測。檢定條件：Bcl-2：4 nM Bcl-2，100 nM FAM-Bak肽，Bcl-X_L：3 nM Bcl-X_L，40 nM FAM-Bad肽於20 mM K磷酸鹽中，pH 7.5，50 mM NaCl，1 mM EDTA，0.005% Triton X-100及1% DMSO（最終）。檢定程序：化合物係以單份在10劑量IC₅₀模式中進行測試，並且使用從10 μM或1 μM開始的3倍系列稀釋。使用聲波技術(Acoustic technology)將化合物儲備溶液添加至蛋白質溶液中。接著在室溫下將化合物與蛋白質培養10分鐘。將各別FAM標記的肽加入並培養另外10分鐘，然後將抗-GST-Tb加入。在室溫下60分鐘後，測量HTRF螢光訊號比。曲線適配係在GraphPad Prism 4中使用「S形劑量反應（可變斜率）」；4個參數以及Hill斜率來執行。結果係示於表2。

表2

實例	Bcl-2 IC ₅₀ (nM)	Bcl-X _L IC ₅₀ (nM)
15	A	C
20	A	C
34	A	B
46	A	A
48	A	A
49	A	A
50	A	A
55	A	A
58	A	A

實例	Bcl-2 IC ₅₀ (nM)	Bcl-X _L IC ₅₀ (nM)
59	A	A
60	A	A
61	A	A
62	A	A
63	A	A
64	A	A
67	A	A
69	A	A
70	A	A
ABT-199	A	B
ABT-263	A	A

Bcl-2結合檢定(IC₅₀)：A =單一IC₅₀≤ 10 nM；B =單一IC₅₀>10 nM且<100 nM；C =單一IC₅₀≥100 nM。

實例C

RS4;11及NCI-H1963細胞增生檢定

【0461】細胞增生係使用CellTiter-Glo®發光細胞活力檢定來測量。該檢定涉及將單一試劑（CellTiter-Glo® Reagent）直接添加至在血清補充培養基中培養之細胞。RS4;11 (ATC, CRL-1873)細胞係根據ATCC建議來培養並且以每孔50,000個細胞來接種。NCI-H1963細胞(ATCC CRL-5982)係根據ATCC建議來培養並且以每孔12,000個細胞來接種。

【0462】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，並且使用10點系列稀釋曲線（1:3稀釋）。將化合物處理(1.0 μL)從化合物稀釋盤添加至細胞盤。最高化合物濃度係10 μM（最終），並且具有0.1%最終DMSO濃度。接著將盤在37 °C，5% CO₂下培養。在48小時的RS4;11化合物處理或72小時的NCI-H1963化合物處理後，將細胞盤在室溫下平衡大約30分鐘。將等體積量的CellTiter-Glo® Reagent (40 μL)添加至各孔。將盤在軌道式搖動器上混合2分鐘以引發細胞溶胞，然後在室溫下培養10分鐘以穩定化發光訊號。

發光係使用Envision盤記錄儀根據CellTiter-Glo規程來記錄。各化合物之IC₅₀係使用GraphPad Prism藉由非線性回歸分析來計算。IC₅₀值係提供於表3。

表3

實例編號	RS4;11 (nM)	H1963 (nM)	實例編號	RS4;11 (nM)	H1963 (nM)
1	A		39	A	
2	A		40	A	
3	B		41		
4	B		42	A	
5	B		43	B	
6	C		44		
7	C		45	C	
8	B		46	B	
9	A		47	C	
10	A		48	B	
11	A		49	B	
12	A		50	B	
13	A		51	B	
14	A		52	B	
15	A		53	C	
16	A		54	C	
17	A		55	B	
18	A		56	C	B
19	A		57	C	C
20	A		58	B	
21	B		59	B	B
22	A		60	A	B
23	A		61	A	A
24	A		62	B	A
25	A		63	A	A
26	A		64	B	C
27	A		65		B
28	A		66		

實例編號	RS4;11 (nM)	H1963 (nM)	實例編號	RS4;11 (nM)	H1963 (nM)
29	A		67	B	
30	A		68	B	A
31	A		69		B
32	A		70	B	C
33	A		71		B
34	A		72	C	
35	A		73		
36	A		ABT-199	A	C
37	A		ABT-263	A	A
38	A				

針對RS4;11 CTG IC₅₀ : A = 單一IC₅₀ ≤ 100 nM ; B = 單一IC₅₀ >100 nM 且 < 1000 nM ; C = 單一IC₅₀ ≥ 1000 nM 。 針對H1963 CTG IC₅₀ : A = 單一IC₅₀ ≤ 500 nM ; B = 單一IC₅₀ >500 nM 且 < 1000 nM ; C = 單一IC₅₀ ≥ 1000 nM 。

實例D

模擬感染及HIV-1 (IIIB株) 感染之CD4細胞的凋亡蛋白酶釋出測量

【0463】 原發性CD4 T細胞係藉由負向選擇，使用RosetteSep人類CD4⁺ T細胞富集雞尾試劑(Stemcell Technologies)或EasySep人類CD4⁺ T細胞分離套件(Stemcell Technologies)依據製造商之規程來純化。原發性CD4 T細胞係使用IL-2 50 IU/mL及植物性凝血球素(phytohaemagglutinin, PHA) 1 μg/mL來分離及活化48小時。接著使用6 μg/mL聚凝胺(Polybrene) (Sigma-Aldrich)將細胞用HIV-1_{IIIB} (NIH AIDS Reagent Program)病毒儲備液進行感染3至6小時，洗滌，然後用完全RPMI及IL-2再懸浮48小時。將細胞用化合物（呈100 μM及300 μM DMSO儲備溶液或DMSO）進行處理。細胞死亡係使用IncuCyte系統(Essen BioScience)及IncuCyte Caspase 3/7 Green Apoptosis Assay Reagent（目錄編號4440，Essen BioScience）來測量。數據分析係使用IncuCyte Zoom軟體(2018A)來進行。統計分析係使用GraphPad Prism來

執行。結果係以標準誤差(SE)來繪示。曲線下面積分析的倍數變化係以多重t-試驗來進行比較。小於0.05之P值即視為具統計顯著性。此檢定之結果係歸納於圖5並且顯示**實例34**及**實例36**在殺死感染HIV之細胞對上殺死模擬感染之細胞方面展現出選擇性。

【0464】 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。



【發明摘要】

【中文發明名稱】

苯甲醯胺化合物

【英文發明名稱】

BENZAMIDE COMPOUNDS

【中文】

本文提供式(I)化合物。此類化合物，以及其醫藥上可接受之鹽及組成物可用於治療疾病或病況，包括特徵為過度細胞增生（諸如癌症及腫瘤），以及病毒感染（諸如HIV）之病況。

【英文】

Compounds of Formula (I) are provided herein. Such compounds, as well as pharmaceutically acceptable salts and compositions thereof, are useful for treating diseases or conditions, including conditions characterized by excessive cellular proliferation, such as cancer and tumors, as well as viral infections such as HIV.

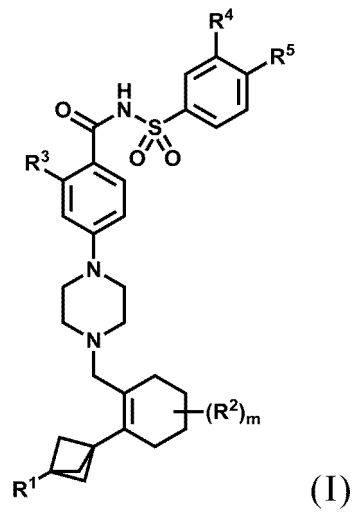
【指定代表圖】

圖4B

【代表圖之符號簡單說明】

無

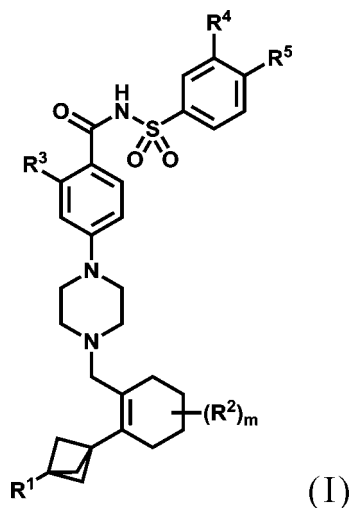
【特徵化學式】



【發明申請專利範圍】

【第1項】

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：

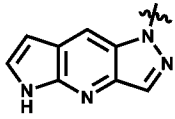
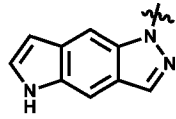


其中：

R^1 係選自由下列所組成之群組：氫、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、經取代或未經取代 C_3 - C_6 環烷基、經取代或未經取代 C_1 - C_6 烷氧基、未經取代單 C_1 - C_6 烷基胺、及未經取代二 C_1 - C_6 烷基胺；

各 R^2 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；或

當 m 係2或3時，各 R^2 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，或者兩個 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 環烷基或經取代或未經取代3至6員雜環基；

R^3 係選自由下列所組成之群組： $X-R^{3A}$ 、、及 ；

R^{3A} 係經取代或未經取代5至10員雜芳基；

R^4 係選自由下列所組成之群組： NO_2 、 $S(O)R^6$ 、 SO_2R^6 、鹵素、氰基、及未經取代 C_1 - C_6 鹵烷基；

R^5 係選自由下列所組成之群組： $-X^1-(Alk^1)_n-R^7$ 及 $-X^2(CHR^8)-(Alk^2)_p-X^3-R^9$ ；

Alk^1 及 Alk^2 係獨立地選自未經取代 C_1 - C_4 伸烷基，以及經1、2、或3個獨立地選自氟基、氯基、未經取代 C_1 - C_3 烷基、及未經取代 C_1 - C_3 鹵烷基之取代基所取代的 C_1 - C_4 伸烷基；

R^6 係選自由下列所組成之群組：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；

R^7 係選自經取代或未經取代 C_1 - C_6 烷氧基、經取代或未經取代 C_3 - C_{10} 環烷基、經取代或未經取代3至10員雜環基、羥基、胺基、經取代或未經取代之經單取代胺基團、經取代或未經取代之經二取代胺基團、經取代或未經取代 N -胺甲醯基、經取代或未經取代 C -醯胺基、及經取代或未經取代 N -醯胺基；

R^8 係選自經取代或未經取代3至10員雜環基(C_1 - C_6 烷基)、經取代或未經取代二 C_1 - C_6 烷基胺(C_1 - C_6 烷基)、及經取代或未經取代單 C_1 - C_6 烷基胺(C_1 - C_6 烷基)；

R^9 係選自經取代或未經取代5至10員雜芳基、及經取代或未經取代 C_6 - C_{10} 芳基；

m 係0、1、2、或3；

n 及 p 係獨立地選自0及1；

X^1 及 X^2 係-O-；且

X 及 X^3 係獨立地選自由下列所組成之群組：-O-、-S-、及-NH-。

【第2項】

如請求項1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^1 係鹵素。

【第3項】

如請求項2之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^1 係氟基。

【第4項】

如請求項2之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^1 係氯基。

【第5項】

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 烷基。

【第6項】

如請求項5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 烷基。

【第7項】

如請求項6之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^1 係未經取代甲基或未經取代乙基。

【第8項】

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 鹵烷基。

【第9項】

如請求項8之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^1 係未經取代- CHF_2 、- CF_3 、- CH_2CF_3 、或- CF_2CH_3 。

【第10項】

如請求項1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R¹係氫。

【第11項】

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。

【第12項】

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C₃-C₆環烷基。

【第13項】

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烷氧基。

【第14項】

如請求項13之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R¹係未經取代C₁-C₆烷氧基。

【第15項】

如請求項14之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R¹係未經取代甲氧基或未經取代乙氧基。

【第16項】

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

【第17項】

如請求項16之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R¹係甲基胺或乙基胺。

【第18項】

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C₁-C₆烷基胺。

【第19項】

如請求項18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。

【第20項】

如請求項1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中m係1。

【第21項】

如請求項1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中m係2。

【第22項】

如請求項1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中m係3。

【第23項】

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C₁-C₆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。

【第24項】

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C₁-C₆烷基。

【第25項】

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。

【第26項】

如請求項1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中m係0。

【第27項】

如請求項1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中兩個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。

【第28項】

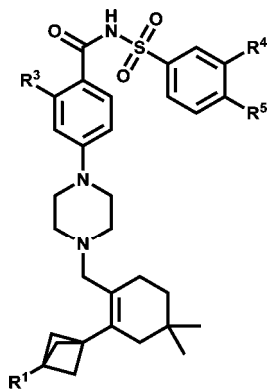
如請求項27之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中兩個R²基團與其等所附接之原子一起形成未經取代環丙基。

【第29項】

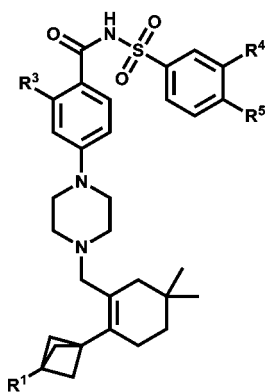
如請求項1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中兩個R²基團與其等所附接之原子一起形成經取代或未經3至6員雜環基。

【第30項】

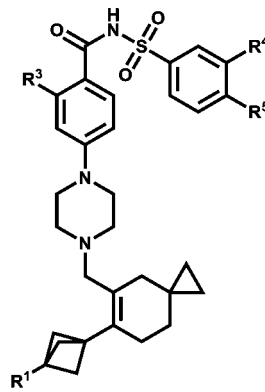
如請求項1之化合物，其亦係式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)、或式(Id)之化合物：



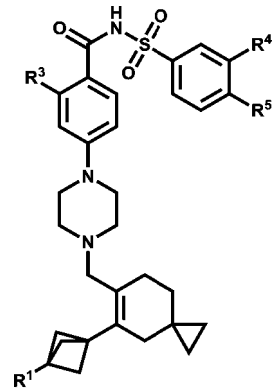
(Ia)



(Ib)



(Ic)



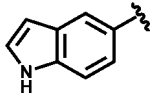
(Id)

或任何前述者的醫藥上可接受之鹽。

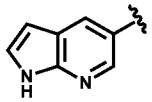
【第31項】

如請求項1之化合物，其中 R^3 係 $X-R^{3A}$ 。

【第32項】

如請求項31之化合物，其中 R^{3A} 係 。

【第33項】

如請求項31之化合物，其中 R^{3A} 係 。

【第34項】

如請求項31之化合物，其中 R^{3A} 係經取代5至10員雜芳基。

【第35項】

如請求項31之化合物，其中X係-O-。

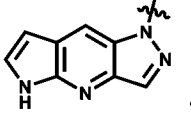
【第36項】

如請求項31之化合物，其中X係-S-。

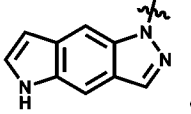
【第37項】

如請求項31之化合物，其中X係-NH-。

【第38項】

如請求項1之化合物，其中 R^3 係 。

【第39項】

如請求項1之化合物，其中 R^3 係 。

【第40項】

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 。

【第41項】

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。

【第42項】

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。

【第43項】

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。

【第44項】

如請求項43之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^4 係 $-CF_3$ 。

【第45項】

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

【第46項】

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 。

【第47項】

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。

【第48項】

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。

【第49項】

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。

【第50項】

如請求項49之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^6 係 $-CF_3$ 。

【第51項】

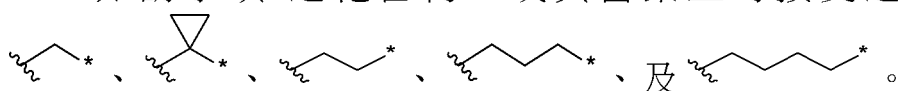
如請求項1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R⁵係-X¹-(Alk¹)_n-R⁷。

【第52項】

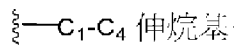
如請求項1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中Alk¹係未經取代-(CH₂)₁₋₄-*，其中「*」代表附接至R⁷的點。

【第53項】

如請求項1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中Alk¹係選自

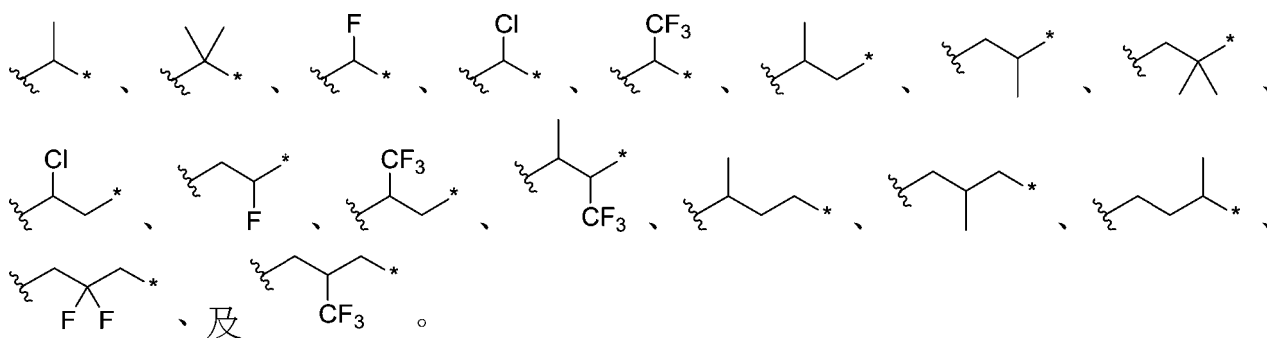


【第54項】

如請求項1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中Alk¹係經取代 ，其中「*」代表附接至R⁷的點。

【第55項】

如請求項54之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中Alk¹係選自：



【第56項】

如請求項1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中n係1。

【第57項】

如請求項1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中n係0。

【第58項】

如請求項1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R⁷係經取代或未

經取代之經單取代胺基團。

【第59項】

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之經二取代胺基團。

【第60項】

如請求項1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^7 係選自經取代或未經取代N-胺甲醯基、經取代或未經取代C-醯胺基、及經取代或未經取代N-醯胺基。

【第61項】

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_3 - C_{10} 環烷基。

【第62項】

如請求項61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_6 - C_{10} 螺環烷基。

【第63項】

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3至10員雜環基。

【第64項】

如請求項63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6至10員螺雜環基。

【第65項】

如請求項1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^7 係羥基或胺基。

【第66項】

如請求項1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R⁷係未經取代的。

【第67項】

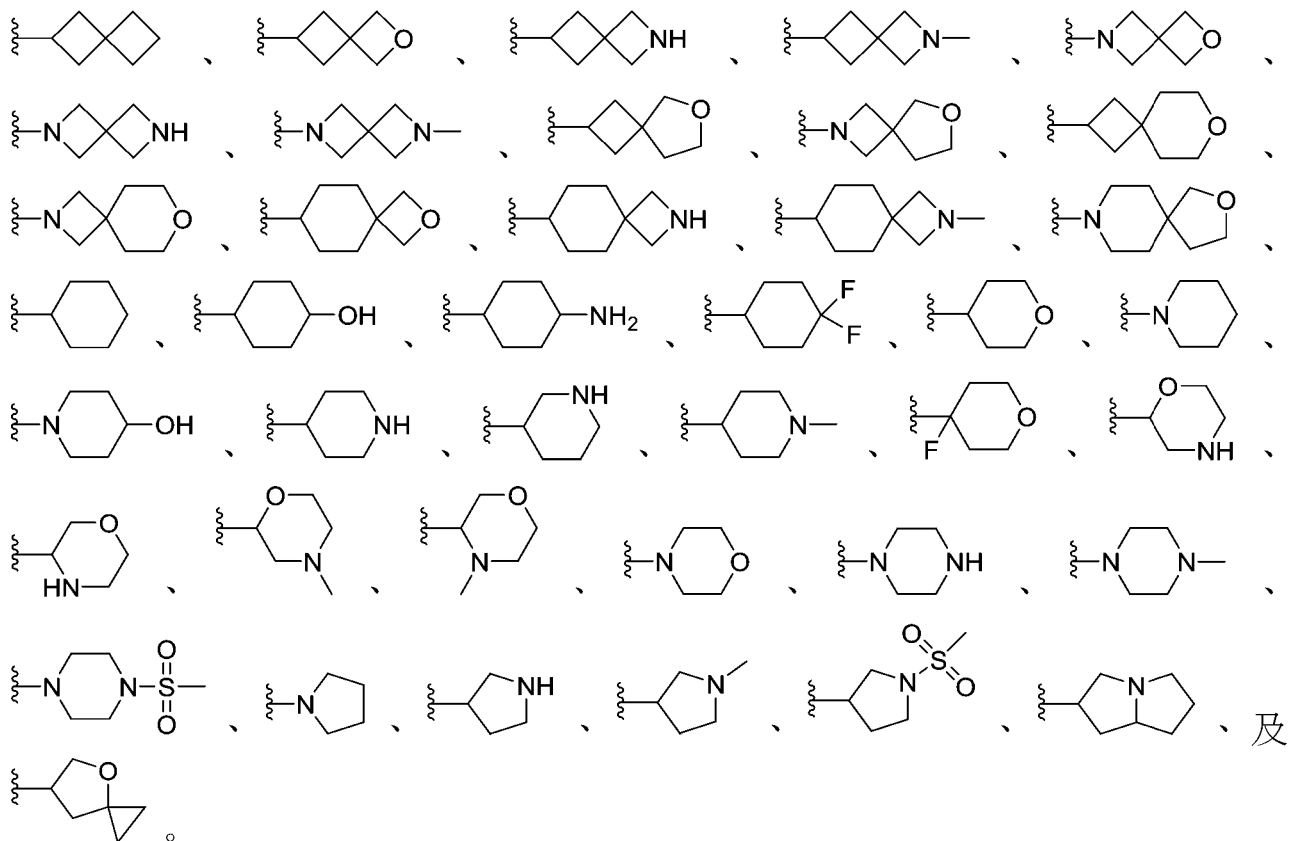
如請求項1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R⁷係經取代的。

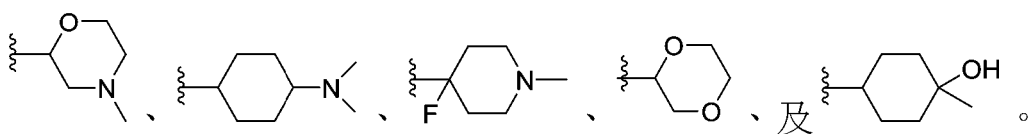
【第68項】

如請求項67之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R⁷係經1或2個獨立地選自下列之取代基所取代：未經取代C₁-C₆烷基、未經取代C₁-C₆烷氧基、氟基、氯基、羥基、及-SO₂-(未經取代C₁-C₆烷基)。

【第69項】

如請求項1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R⁷係選自：





【第71項】

如請求項1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^5 係 $-X^2-(CHR^8)-(Alk^2)_p-X^3-R^9$ 。

【第72項】

如請求項71之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 X^3 係 $-O-$ 。

【第73項】

如請求項71之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 X^3 係 $-S-$ 。

【第74項】

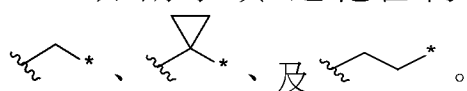
如請求項71之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 X^3 係 $-NH-$ 。

【第75項】

如請求項1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 Alk^2 係未經取代 $-(CH_2)_{1-4}-*$ ，其中「*」代表附接至 X^3 的點。

【第76項】

如請求項1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 Alk^2 係選自

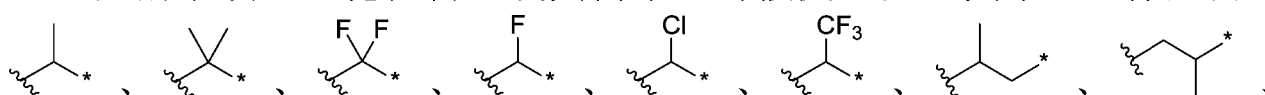


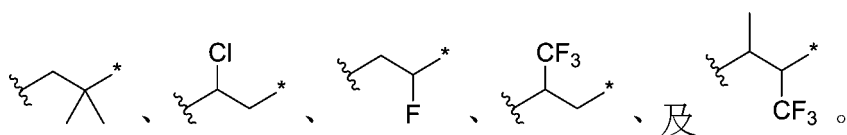
【第77項】

如請求項1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 Alk^2 係經取代 $\text{---}C_1-C_4$ 伸烷基 $\text{---}*$ ，其中「*」代表附接至 X^3 的點。

【第78項】

如請求項77之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 Alk^2 係選自：



**【第79項】**

如請求項1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中p係1。

【第80項】

如請求項1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中p係0。

【第81項】

如請求項1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R⁸係經取代或未經取代3至10員雜環基(C₁-C₆烷基)。

【第82項】

如請求項81之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R⁸係經取代或未經取代6至10員螺雜環基(C₁-C₆烷基)。

【第83項】

如請求項1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R⁸係經取代或未經取代二C₁-C₆烷基胺(C₁-C₆烷基)。

【第84項】

如請求項83之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R⁸係經取代或未經取代二甲基胺(C₁-C₆烷基)。

【第85項】

如請求項1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R⁸係經取代或未經取代單C₁-C₆烷基胺(C₁-C₆烷基)。

【第86項】

如請求項1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R⁸係經取代的。

【第87項】

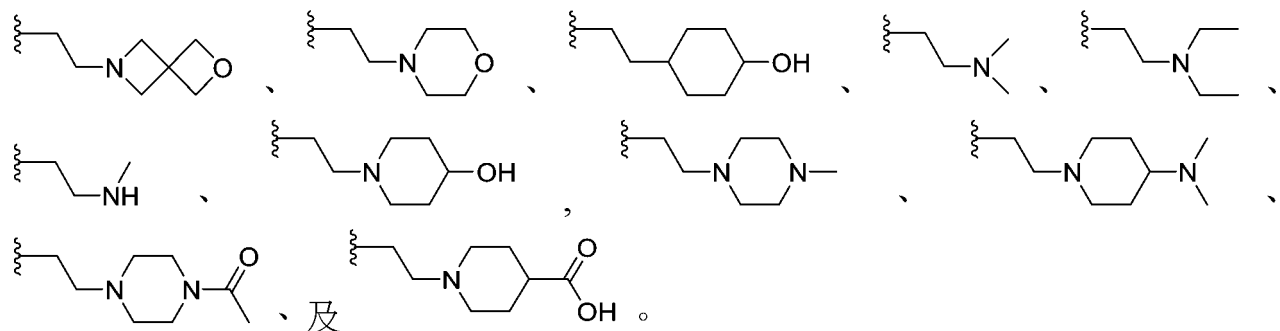
如請求項86之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R⁸係經1或2個獨立地選自下列之取代基所取代：未經取代C₁-C₆烷基、未經取代C₁-C₆烷氧基、未經取代二C₁-C₆烷基胺、未經取代醯基(C₁-C₆烷基)、未經取代C-羧基、氟基、氯基、及羥基。

【第88項】

如請求項1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R⁸係未經取代的。

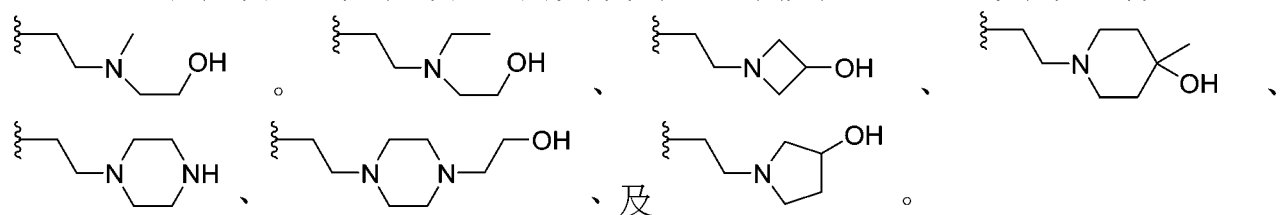
【第89項】

如請求項1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R⁸係選自：



【第90項】

如請求項1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R⁸係選自：



【第91項】

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C₆-C₁₀芳基。

【第92項】

如請求項91之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R⁹係未經取代

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。

【第98項】

一種用於治療癌症或腫瘤之方法，其包含將有效量之如請求項1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、或如請求項97之醫藥組成物投予至具有該癌症或該腫瘤之對象，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、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細胞源之淋巴惡性腫瘤、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(Ewing)氏瘤、及威爾姆氏(Wilm)瘤。

【第99項】

一種用於抑制惡性生長或腫瘤之複製之方法，其包含使該生長或該腫瘤與有效量之如請求項1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、或如請求項97之醫藥組成物接觸，其中該惡性生長或腫瘤選自尤因氏瘤及威爾姆氏瘤，或者該腫瘤之惡性生長係由於選自下列之癌症：膀胱癌、腦癌、乳癌、骨髓癌、子宮頸癌、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細胞源之淋巴惡性腫瘤、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。

【第100項】

一種用於治療癌症之方法，其包含使惡性生長或腫瘤與有效量之如請求項1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、或如請求項97之醫藥組成物接觸，其中該惡性生長或腫瘤選自尤因氏瘤及威爾姆氏瘤，或者該腫瘤之惡性生長係由於選自下列之癌症：膀胱癌、腦癌、乳癌、骨髓癌、子宮頸癌、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細胞源之淋巴惡性腫瘤、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、或骨肉瘤。

【第101項】

一種用於抑制Bcl-2活性之方法，其包含將有效量之如請求項1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、或如請求項97之醫藥組成物提供至癌症細胞或腫瘤，其中該癌症細胞或該腫瘤係來自選自下列之癌症：膀胱癌、腦癌、乳癌、骨髓癌、子宮頸癌、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細胞源之淋巴惡性腫瘤、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。

【第102項】

一種用於抑制對象中之Bcl-2活性之方法，其包含將有效量之如請求項1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、或如請求項97之醫藥組成物提供至該具有癌症或腫瘤之對象，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、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細胞源之淋巴惡性腫瘤、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。

【第103項】

一種有效量之如請求項1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、或如請求項97之醫藥組成物於製造用於治療癌症或腫瘤之藥劑之用途，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、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細胞源之淋巴惡性腫瘤、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。

【第104項】

一種有效量之如請求項1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、或如請求項97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之用

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、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細胞源之淋巴惡性腫瘤、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。

【第105項】

一種有效量之如請求項1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、或如請求項97之醫藥組成物於製造用於治療惡性生長或腫瘤之藥劑之用途，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、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細胞源之淋巴惡性腫瘤、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。

【第106項】

一種改善或治療HIV感染之方法，其包含向患有該HIV感染之對象投予有效量之如請求項1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、或如請求項97之醫藥組成物、及有效量之HIV潛伏逆轉劑、或其醫藥上可接受之鹽。

【第107項】

一種減少感染HIV之細胞群之方法，其包含向患有該HIV感染之對象投予有效量之如請求項1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、或如請求項97之醫藥組成物、及有效量之HIV潛伏逆轉劑、或其醫藥上可接受之鹽。

【第108項】

一種改善或治療HIV感染之方法，其包含使感染HIV之細胞與如請求項1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、或如請求項97之醫藥組成物、及有效量之HIV潛伏逆轉劑、或其醫藥上可接受之鹽接觸。

【第109項】

一種減少HIV感染之復發之方法，其包含使感染HIV之細胞與如請求項1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、或如請求項97之醫藥組成物、及有效量之HIV潛伏逆轉劑、或其醫藥上可接受之鹽接觸。

【第110項】

一種改善或治療HIV感染之方法，其包含向患有該HIV感染之對象投予有效量之Bcl蛋白質抑制劑、或其醫藥上可接受之鹽、及有效量之HIV潛伏逆轉劑、或其醫藥上可接受之鹽。

【第111項】

一種減少感染HIV之細胞群之方法，其包含向患有該HIV感染之對象投予有效量之Bcl蛋白質抑制劑、或其醫藥上可接受之鹽、及有效量之HIV潛伏逆轉劑、或其醫藥上可接受之鹽。

【第112項】

一種改善或治療HIV感染之方法，其包含使感染HIV之細胞與有效量之Bcl蛋白質抑制劑、或其醫藥上可接受之鹽、及有效量之HIV潛伏逆轉劑、或其醫藥上可接受之鹽接觸。

【第113項】

一種減少HIV感染之復發之方法，其包含使感染HIV之細胞與有效量之Bcl蛋白質抑制劑、或其醫藥上可接受之鹽、及有效量之HIV潛伏逆轉劑、或其醫藥上可接受之鹽接觸。

【第114項】

如請求項108之方法，其中該等細胞係CD4+T細胞。

【第115項】

如請求項106之方法，其中該HIV潛伏逆轉劑係選自：蛋白質激酶C促效劑、PD-1抑制劑、PD-L1抑制劑、HDAC抑制劑、巴豆醇酯、及布羅莫域抑制劑。

【第116項】

如請求項115之方法，其中該HIV潛伏逆轉劑係選自：巨大戟醇(ingenol)、立脂寧(rostatin)、尼魯單抗(nivolumab)、派姆單抗(pembrolizumab)、皮地珠單抗(pidilizumab)、AMP-224、AMP-514、PDR001、REGN2810、MEDI0680、德瓦魯單抗(durvalumab)、阿替珠單抗(atezolizumab)、阿維魯單抗(avelumab)、BMS-936559、BGB-A317、伏立諾他(vorinostat)、帕比諾特(panobinostat)、丙戊酸(valproic acid)、羅米得辛(romidepsin)、普羅斯坦(prostratin)、巴豆醇12-肉豆蔻酸酯-13-乙酸酯、苔蘚蟲素-1(bryostatin-1)、(S)-三級丁基2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮吡-6-基)乙酸酯、JQ1、I-BET762、OTX015、I-BET151、CPI203、PFI-1、MS436、CPI-0610、RVX2135、FT-1101、BAY1238097、INCB054329、TEN-010、GSK2820151、ZEN003694、BAY-299、

BMS-986158、ABBV-075、及GS-5829。

【第117項】

如請求項106之方法，其進一步包含使用一或多種選自由下列所組成之群組的藥劑：非核苷反轉錄酶抑制劑(NNRTI)、核苷反轉錄酶抑制劑(NRTI)、蛋白酶抑制劑(PI)、融合/進入抑制劑、整合酶鏈轉移抑制劑(INSTI)、HIV疫苗、HIV其他抗反轉錄病毒療法化合物、及其組合、或任何前述者的醫藥上可接受之鹽。

【第118項】

一種如請求項1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、或如請求項97之醫藥組成物、及有效量之HIV潛伏逆轉劑、或其醫藥上可接受之鹽用於製備用於治療HIV感染之藥劑之用途。

【第119項】

一種如請求項1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、或如請求項97之醫藥組成物、及有效量之HIV潛伏逆轉劑、或其醫藥上可接受之鹽用於製備用於減少HIV感染之復發之藥劑之用途。

【第120項】

一種如請求項1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、或如請求項97之醫藥組成物、及有效量之HIV潛伏逆轉劑、或其醫藥上可接受之鹽用於製備用於減少感染HIV之細胞群之藥劑之用途。

【第121項】

一種有效量之Bcl蛋白質抑制劑、或其醫藥上可接受之鹽、及有效量之HIV潛伏逆轉劑、或其醫藥上可接受之鹽用於製備用於治療HIV感染之藥劑之用途。

【第122項】

一種有效量之Bcl蛋白質抑制劑、或其醫藥上可接受之鹽、及有效量之HIV潛伏逆轉劑、或其醫藥上可接受之鹽用於製備用於減少HIV感染之復發之藥劑之用途。

【第123項】

一種有效量之Bcl蛋白質抑制劑、或其醫藥上可接受之鹽、及有效量之HIV潛伏逆轉劑、或其醫藥上可接受之鹽用於製備用於減少感染HIV之細胞群之藥劑之用途。

【第124項】

如請求項120之用途，其中該等細胞係CD4+T細胞。

【第125項】

如請求項118之用途，其中該HIV潛伏逆轉劑係選自：蛋白質激酶C促效劑、PD-1抑制劑、PD-L1抑制劑、HDAC抑制劑、巴豆醇酯、及布羅莫域抑制劑。

【第126項】

如請求項125之用途，其中該HIV潛伏逆轉劑係選自：巨大戟醇(ingenol)、立脂寧(rostatin)、尼魯單抗(nivolumab)、派姆單抗(pembrolizumab)、皮地珠單抗(pidilizumab)、AMP-224、AMP-514、PDR001、REGN2810、MEDI0680、德瓦魯單抗(Durvalumab)、阿替珠單抗(Atezolizumab)、阿維魯單抗(Avelumab)、BMS-936559、BGB-A317、伏立諾他(vorinostat)、帕比諾特(panobinostat)、丙戊酸(valproic acid)、羅米得辛(romidepsin)、普羅斯坦(prostratin)、巴豆醇12-肉豆蔻酸酯-13-乙酸酯、苔蘚蟲素-1(bryostatin-1)、(S)-三級丁基2-(4-(4-氯苯

基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基) 乙 酸 酯 、 JQ1 、 I-BET762 、 OTX015 、 I-BET151 、 CPI203 、 PFI-1 、 MS436 、 CPI-0610 、 RVX2135 、 FT-1101 、 BAY1238097 、 INCB054329 、 TEN-010 、 GSK2820151 、 ZEN003694 、 BAY-299 、 BMS-986158 、 ABBV-075 、 及GS-5829 。

【第127項】

如請求項118之用途，其進一步包含使用一或多種選自由下列所組成之群組的藥劑：非核苷反轉錄酶抑制劑(NNRTI)、核苷反轉錄酶抑制劑(NRTI)、蛋白酶抑制劑(PI)、融合/進入抑制劑、整合酶鏈轉移抑制劑(INSTI)、HIV疫苗、HIV其他抗反轉錄病毒療法化合物、及其組合、或任何前述者的醫藥上可接受之鹽。

