



(21)申請案號：108123007

(22)申請日：中華民國 108 (2019) 年 06 月 28 日

(51)Int. Cl. :
A61K31/4164(2006.01)
A61K31/4985(2006.01)
A61K31/553 (2006.01)
C07D498/16 (2006.01)

C07D403/14 (2006.01)
A61K31/5383(2006.01)
C07D487/16 (2006.01)

(30)優先權：2018/06/28 美國

62/691,208

(71)申請人：美商永恒生物科技公司 (美國) ETERNITY BIOSCIENCE, INC. (US)
 美國

(72)發明人：劉東 LIU, DONG (US)；陳磊 CHEN, LEI (US)；莊凌航 ZHUANG, LINGHANG (US)；李璞慧 LI, PUHUI (CN)；張鑫竹 ZHANG, XINZHU (CN)；宋春英 SONG, CHUNYING (CN)；米勒馬修 MILLER, MATTHEW (US)；胡齊悅 HU, QIYUE (US)；閔玉娜 YAN, YUNA (CN)；賀峰 HE, FENG (US)；陶維康 TAO, WEIKANG (US)

(74)代理人：陳長文

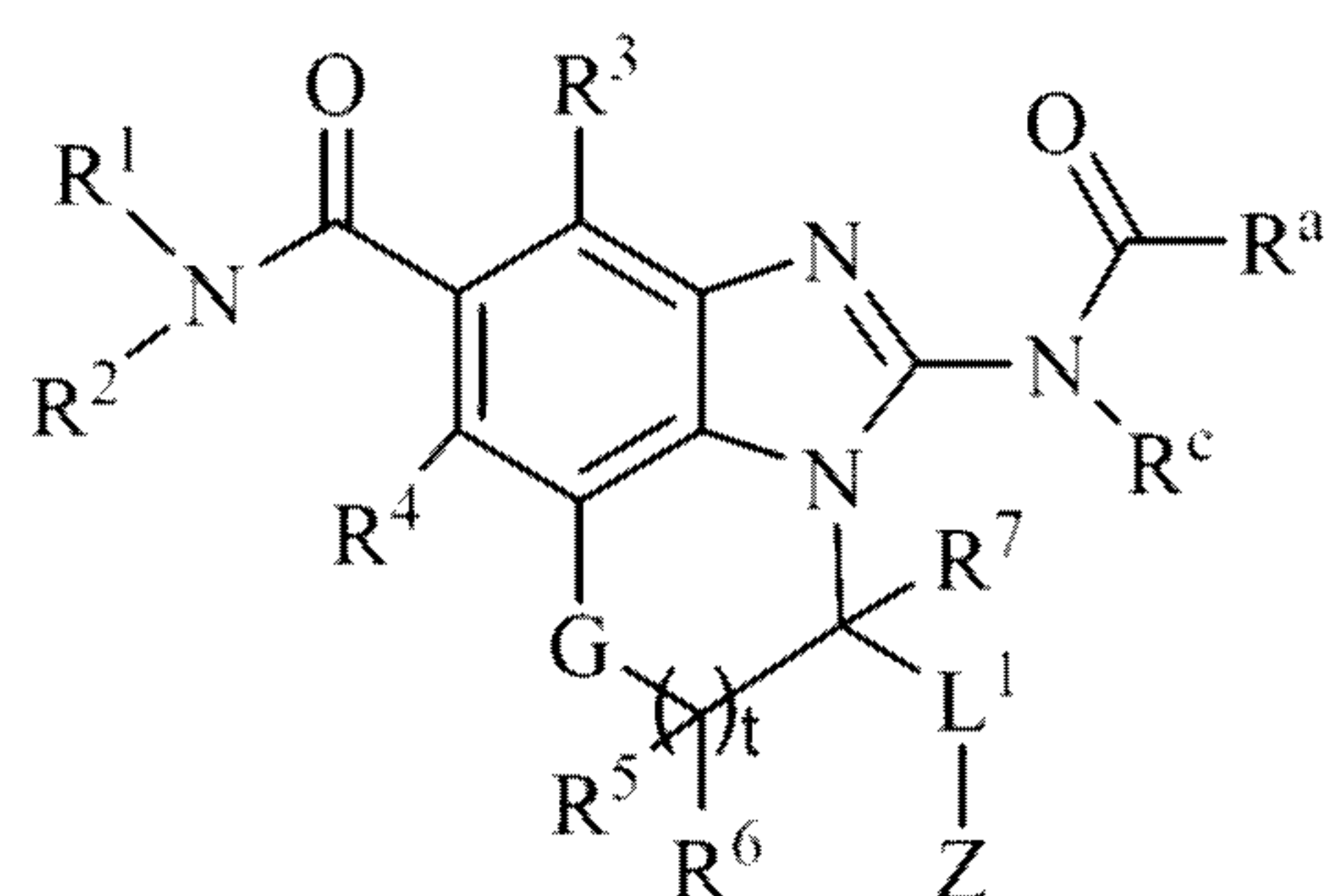
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：38 項 圖式數：0 共 173 頁

(54)名稱

稠合三環雜環化合物及其治療用途

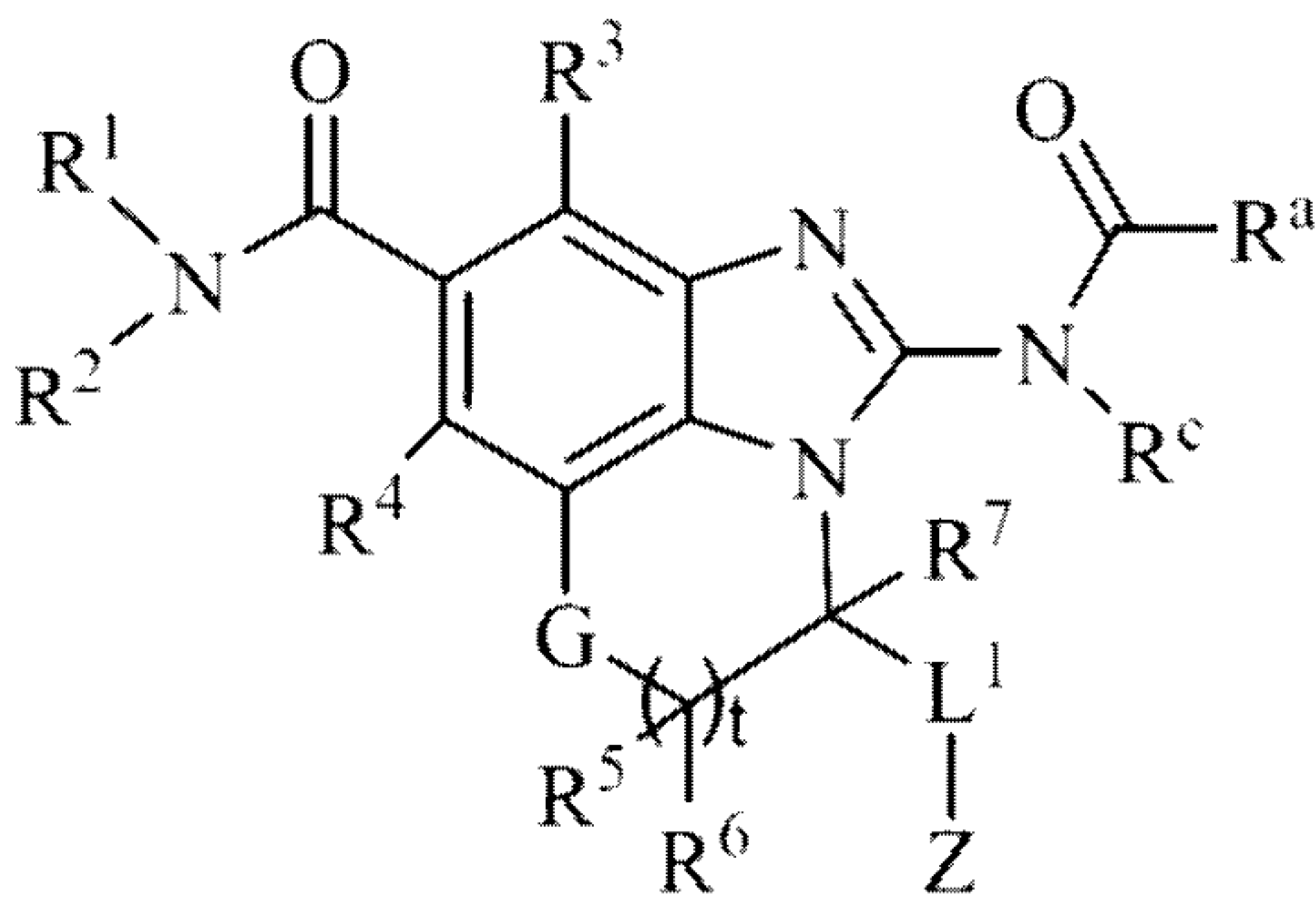
(57)摘要

本申請案揭示一種新類別的式(I)之稠合三環雜環、其製備方法、包含此等化合物及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥之醫藥組合物以及其用於治療其中 STING 之調節有益的疾病的用途，該等疾病例如癌症、癌前病症及病毒性感染。



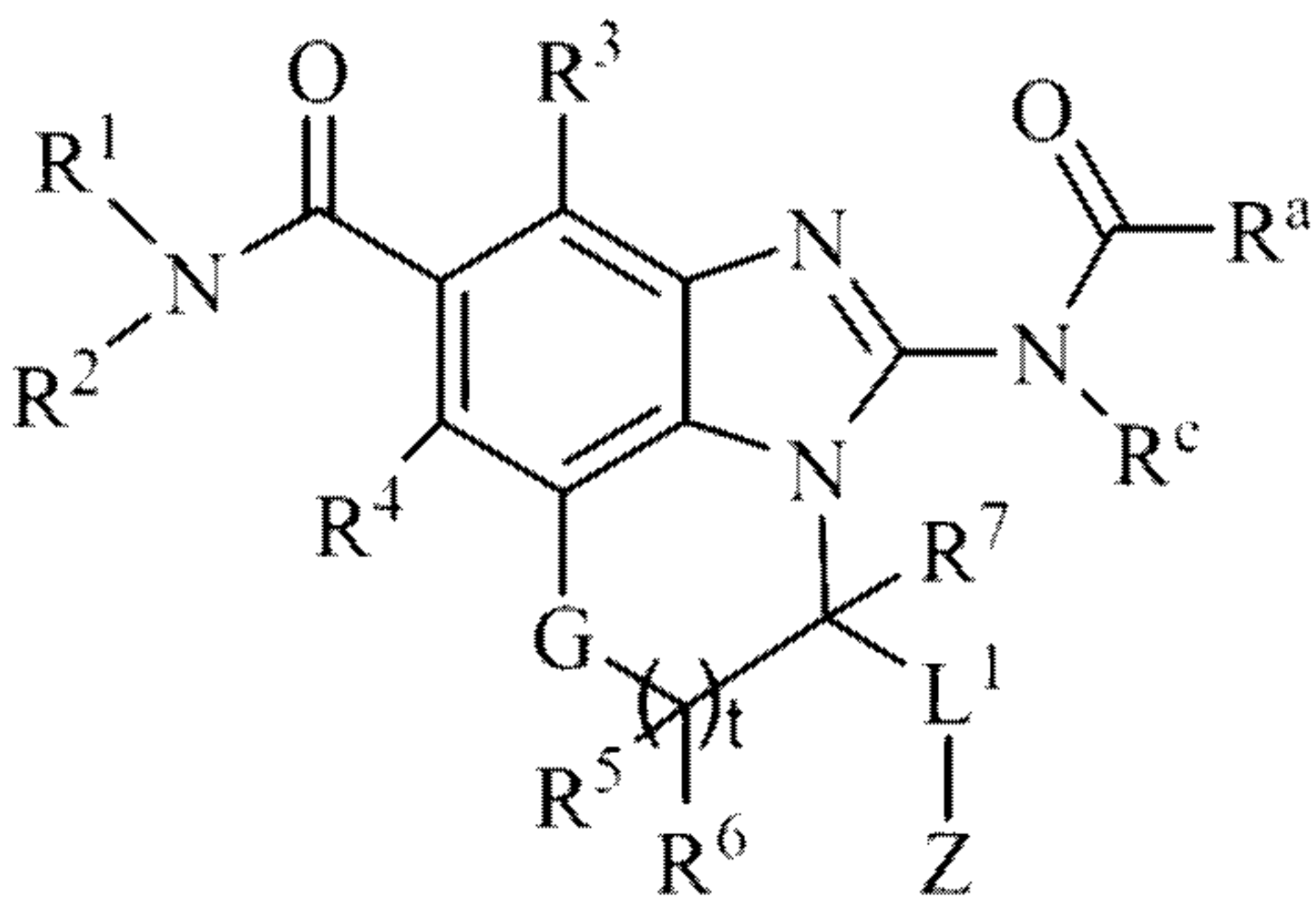
(I)

This application discloses a new class of fused tricyclic heterocycles of formula (I), preparation methods thereof, pharmaceutical compositions comprising these compounds, and pharmaceutically acceptable salts, solvates, or prodrugs thereof, and their uses for the treatment of diseases in which modulation of STING is beneficial, for example, cancers, pre-cancerous disorders, and viral infections.



(I)

特徵化學式：



(I)

202019408

【發明摘要】

【中文發明名稱】

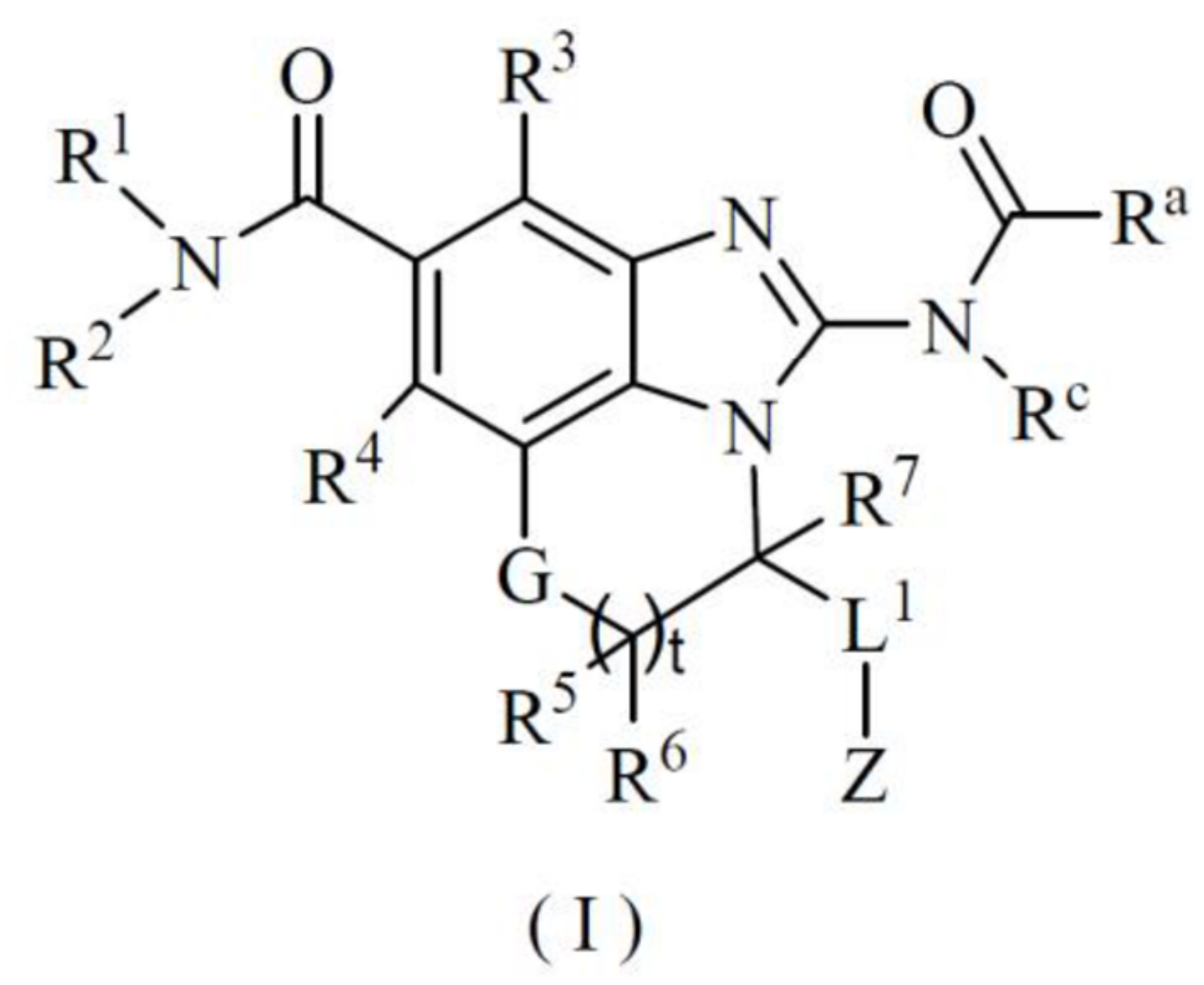
稠合三環雜環化合物及其治療用途

【英文發明名稱】

FUSED TRICYCLIC HETEROCYCLE COMPOUNDS AND THERAPEUTIC USES THEREOF

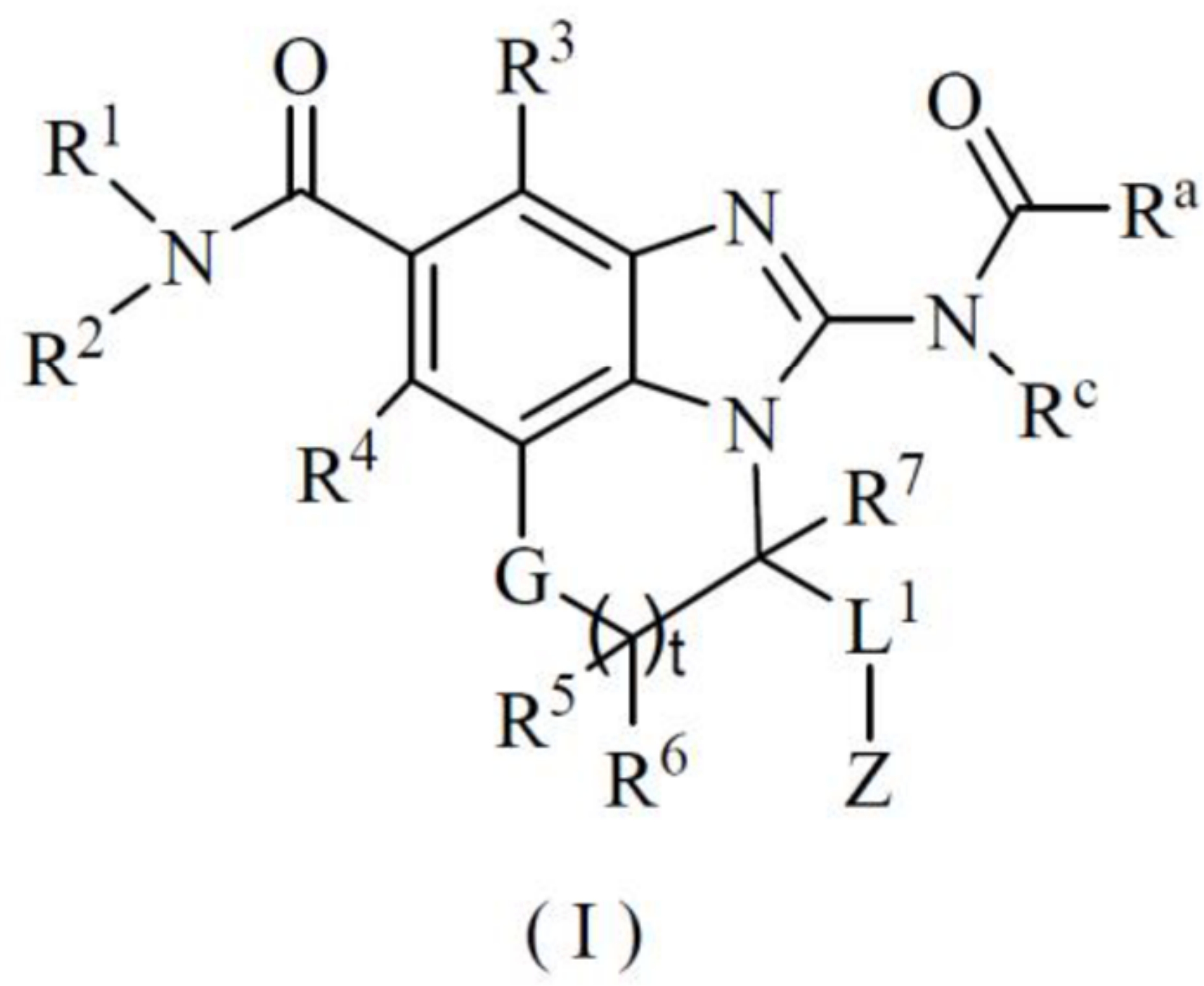
【中文】

本申請案揭示一種新類別的式(I)之稠合三環雜環、其製備方法、包含此等化合物及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥之醫藥組合物以及其用於治療其中STING之調節有益的疾病的用途，該等疾病例如癌症、癌前病症及病毒性感染。



【英文】

This application discloses a new class of fused tricyclic heterocycles of formula (I), preparation methods thereof, pharmaceutical compositions comprising these compounds, and pharmaceutically acceptable salts, solvates, or prodrugs thereof, and their uses for the treatment of diseases in which modulation of STING is beneficial, for example, cancers, pre-cancerous disorders, and viral infections.



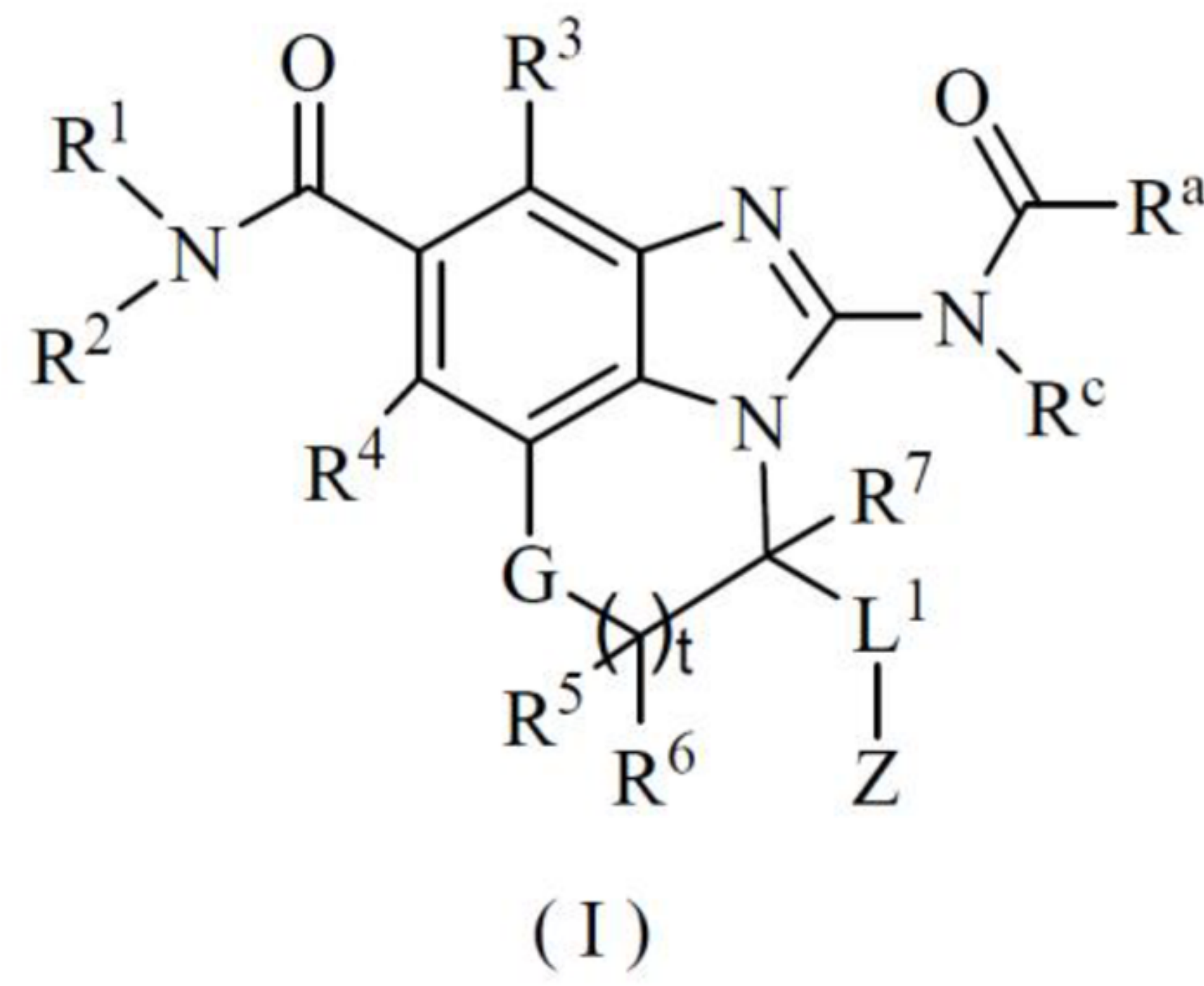
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】

稠合三環雜環化合物及其治療用途

【英文發明名稱】

FUSED TRICYCLIC HETEROCYCLE COMPOUNDS AND
THERAPEUTIC USES THEREOF

【技術領域】

【0001】 本發明係關於作為干擾素基因之刺激子(STING)之促效劑的稠合三環雜環及其製備方法、醫藥組合物及其用於治療其中STING之調節有益的疾病的醫療用途，該等疾病例如癌症、癌前病症、B型肝炎病毒(HBV)、C型肝炎病毒(HCV)、流感、人類免疫缺陷病毒感染、AIDS、發炎及感染性疾病，或用作免疫性組合物或疫苗佐劑。

【先前技術】

【0002】 脊椎動物藉由先天性及適應性免疫來防禦抵抗微生物或對來自細胞或組織損傷之信號作出反應。先天性免疫不具有抗原特異性且在體內抗原出現之後立即執行防禦機制。適應性免疫需要時間來產生完全反應，但為抗原特異性的及持久性的。一旦已處理及識別抗原，適應性免疫系統利用特定設計之一組免疫細胞來攻擊彼抗原。在適應性免疫反應之過程期間，產生記憶體免疫細胞，此允許對再暴露於抗原作出更快及有效的反應。需要先天性免疫系統以活化吾等適應性免疫系統。大量分子及細胞協作地參與先天性免疫及適應性免疫功能(*Shanker A. 及 Marincola F., Cancer Immunol. Immunother., 2011, 60: 1061-1074*)。

【0003】 先天性免疫在存在於病原體中之病原體相關分子模式

(pathogen-associated molecular patterns ; PAMP) 由模式識別受體 (pattern recognition receptor ; PRR) 識別時引發 (*Medzhitov, R. J. Immunol. 2013, 191, 4473-4474*)。包括各種經腫瘤衍生之抗原的一些內源性損傷相關分子模式(damage-associated molecular pattern ; DAMP)亦可同樣由此等PRR識別(*Matzinger, P., Science 2002, 296: 301-305*)。來自病原體及異常細胞之游離胞溶質DNA可由DNA感測器識別。環GMP-AMP合成酶(cyclic GMP-AMP Synthase ; cGAS)經展示為重要的DNA感測器且將游離胞溶質DNA催化成環二核苷酸(CDN) 2'3'-GAMP (*Ng KW. 等人, Trends in Immunology, 2018, 39: 44-54*)。

【0004】 干擾素基因之刺激子(STING ; 亦稱為MITA及MPYS且由TMEM173編碼)為與內質網(endoplasmic reticulum ; ER)相關的信號傳導分子。當結合由cGAS產生之環二核苷酸(CDN)以及胞溶質中之細菌性環二AMP (c-di-AMP)或環二GMP時，STING經歷構形變化且與TBK1一起形成複合物。此複合物自ER易位至核周的高爾基體且接著磷酸化IRF3，其二聚化且進入細胞核以引發I型IFN之轉譯。TBK1亦磷酸化蛋白I κ B上之殘基，從而導致其降解，此造成NF- κ B之活化且使其易位至細胞核且轉譯促炎性細胞介素，諸如TNF α 、IL-6及IL-1 β (*Ahn J. 及 Barber G., Current Opinion in Immunology 2014, 31:121-126*)。累積證據指示，STING依賴性信號傳導在促進抗腫瘤免疫中係至關重要的。STING缺陷型小鼠在與野生型小鼠相比較時已減少所觀測到之腫瘤排斥反應(*Woo S. 等人, Immunity, 2014, 41:830-842*)。STING之活化顯著抑制多種類型之小鼠腫瘤之生長(*Corrales 等人, Cell Reports, 2015, 11:1018-1030*)。

【0005】 由 STING 介導之抗腫瘤活性至少部分地經由 I 型

IFN(Corrales L. 及 Gajewski F., *Clin. Cancer Res.*, 2015, 21: 4774-4779)。已確立I型IFN (IFN α/β)對免疫細胞之效果。當結合於IFN α/β 時，IFN α/β 受體活化級聯事件且誘導由IFN刺激之反應元件(IFN-stimulated response element；ISRE)調節的廣泛多種基因之轉譯，因此調節多種類型之免疫細胞。特定言之，I型IFN促進交叉激活，增強效應子T細胞功能及擴增，介導記憶體發展，由此使先天性免疫與適應性免疫偶合(Zitvogel L.等人，*Nature Reviews Immunology*, 2015, 15: 405-414)。I型IFN有助於各種類型之癌症中之抗腫瘤免疫(Parker B.等人，*Nat Rev Cancer*, 2016, 16:131-144)。TNF α 可為藉由活化STING觀測到的治療效果之另一重要貢獻因素(Francica B.等人，*Cancer Immunol Res.*, 2018, 6: 1-12)。

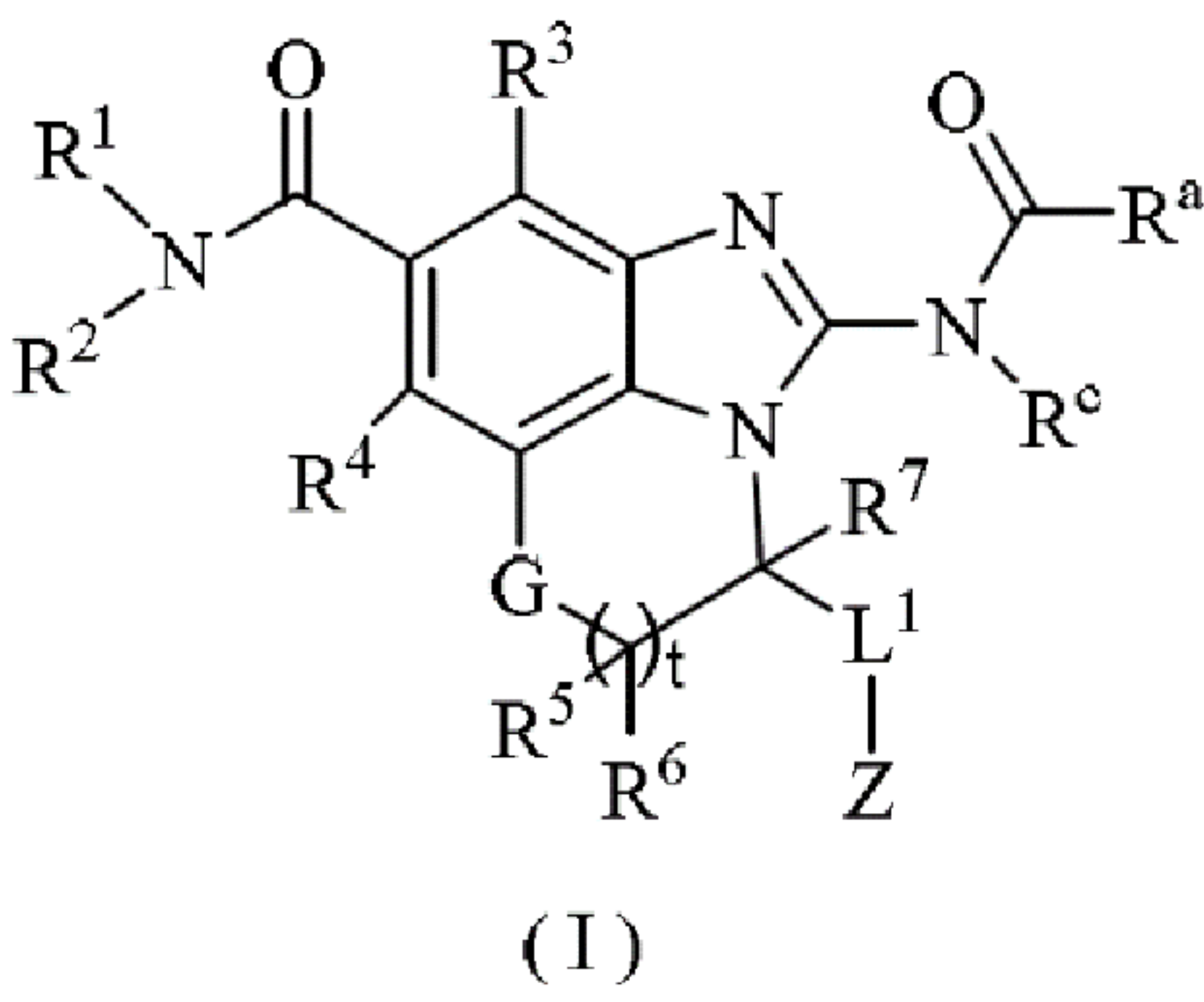
【0006】 揭示STING調節子之專利申請案包括WO2010017248、WO2013166000、WO2017175147及WO2017175156。

【0007】 總體而言，STING活化可對先天性及適應性免疫反應具有顯著影響且因此可對治療癌症及諸如病毒性感染之其他疾病具有有益的影響。

【發明內容】

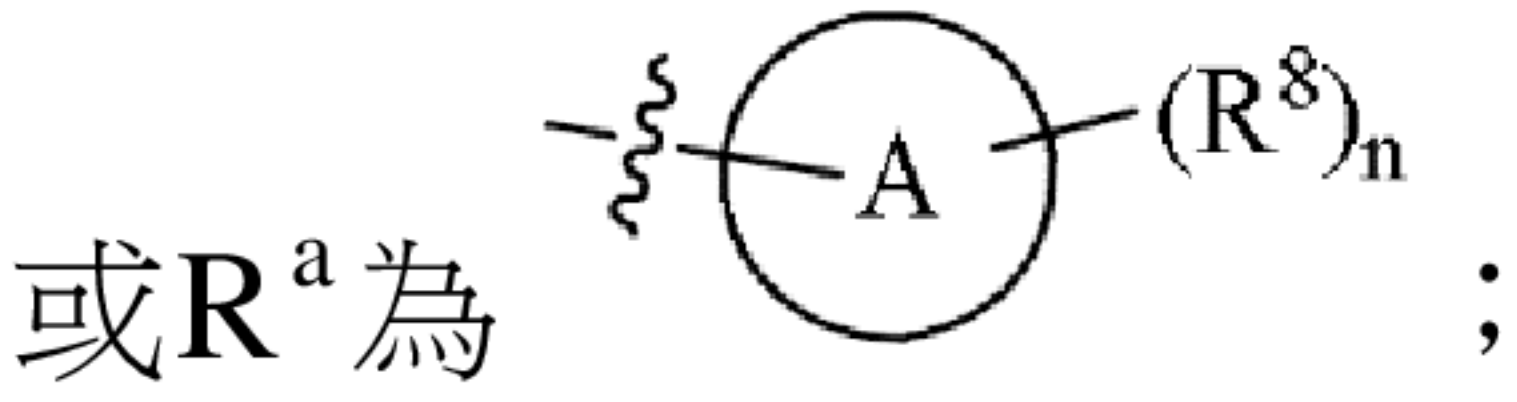
【0008】 本發明提供一種新類別的如由下文式(I)表示之稠合三環雜環化合物，其適用作STING促效劑及用於治療其中對STING之調節有益的疾病的治療劑，該等疾病例如癌症、癌前病症、B型肝炎病毒(HBV)、C型肝炎病毒(HCV)、流感、人類免疫缺陷病毒感染、AIDS、發炎及其他感染性疾病。此等化合物亦可用作免疫性組合物或疫苗佐劑。

【0009】 因此，在一個態樣中，本發明提供一種式(I)化合物或其互變異構體或醫藥學上可接受之鹽、前藥或溶合物：



其中：

R^a選自由以下組成之群：烷基、烯基、炔基、鹵烷基及羥烷基，其中該烷基、該烯基或該炔基未經取代或經選自由以下組成之群的一或多個、較佳一個至五個及有時更佳一個至三個取代基取代：鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、氰基、羥基、羥烷基、羧酸、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；



環A選自由以下組成之群：環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；

G為O或NR^b；

R^b選自由以下組成之群：氫、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷氧基烷基及鹵烷基；其中該烷基、該烯基、該炔基、該烷氧基或該烷氧基烷基未經取代或經選自由以下組成之群的一或多個、較佳一個至五個及有時更佳一個至三個取代基取代：鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、胺基、氰基、羥基、羥烷基、羧酸、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；

R^c選自由以下組成之群：氫、烷基、鹵烷基、烯基及炔基；

R¹及R²相同或不同，且各自獨立地選自由以下組成之群：氫、烷基、鹵烷基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；其中該烷基、該環烷基、該雜環基、該芳基或該雜芳基未經取代或經選自由以下組成之群的一或多個、較佳一個至五個及有時更佳一個至三個取代基取代：鹵素、烷基、烷

氧基、鹵烷基、胺基、硝基、氰基、羥基、羥烷基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；

R^3 及 R^4 各自獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、羥基、羥基、氰基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；

R^5 、 R^6 及 R^7 各自獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、羥基、羥烷基、氰基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；

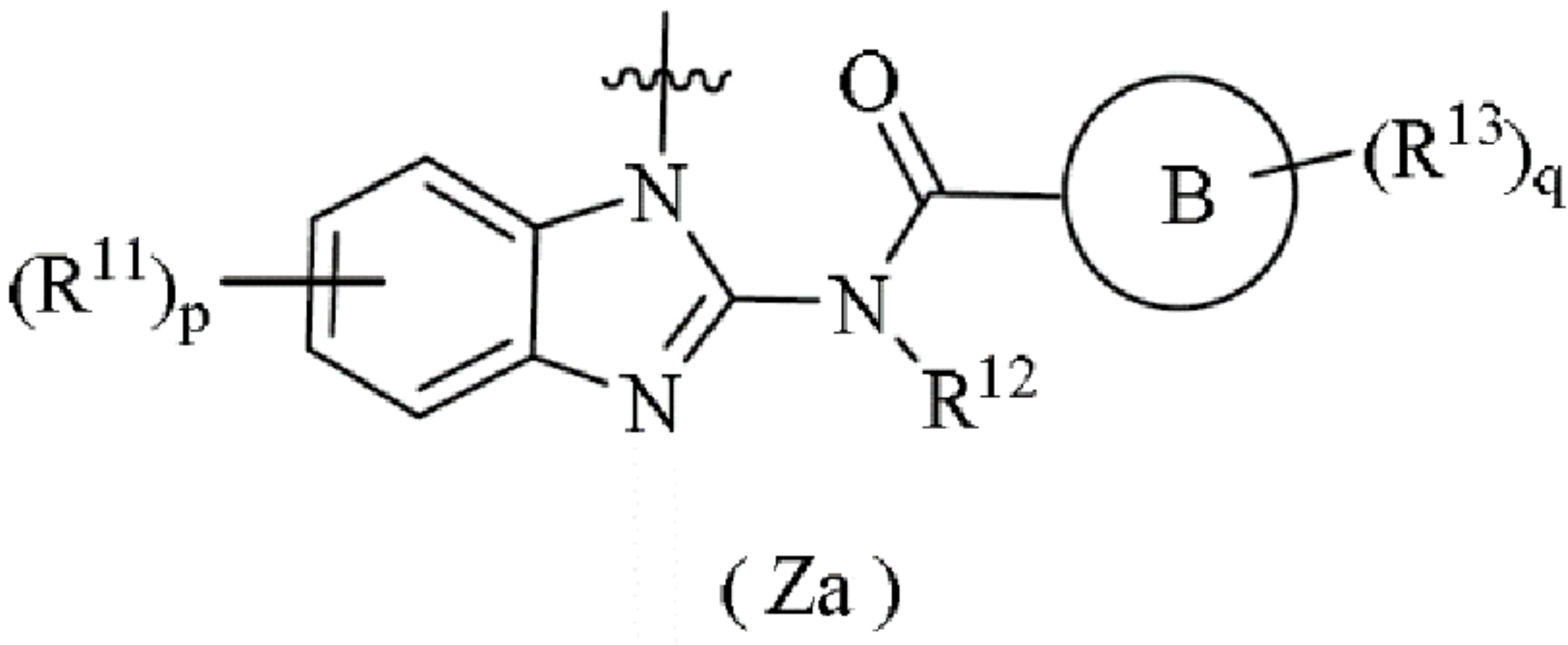
L^1 選自由以下組成之群：伸烷基、伸烯基、 NH 、 $-(CH_2)_sNH-$ 、 $-(CH_2)_sNH(CH_2)_r-$ 、 O 、 $S(O)_m$ 、 $C(O)$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-NHC(O)-$ 及 $HNC(O)NH-$ ，其中該伸烷基或該伸烯基未經取代或經選自由以下組成之群的一或多個、較佳一個至五個及有時更佳一個至三個取代基取代：鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、羥基、羥烷基、氰基、側氧基、 $-C(O)OR^{18}$ 、 R^{19} 、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；相同碳上之兩個取代基可形成環烷基或雜環；相鄰碳上之兩個取代基可形成環烷基、雜環基、芳基及雜芳環；

或 L^1 不存在；

Z 選自由以下組成之群： $-C(O)O-$ 苯甲基、丁氧基羰基、氫、鹵素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、羥基、羥烷基、氰基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基，其中該烷基、該烯基、該烷氧基、該環烷基、該雜環基、該芳基或該雜芳基未經取代或經選自由以下組成之群的一或多個、較佳一個至五個及有時更佳一個至三個取代基取代：鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、羥基、羥烷基、氰基、

NR^9R^{10} 、側氧基、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{18}$ 、 R^{19} 、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；

或Z為式(Za)或其互變異構體：



其中環B選自由以下組成之群：環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；

R^8 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、羥基、羥烷基、氰基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基，其中該烷基、該烷氧基、該環烷基、該雜環基、該芳基或該雜芳基未經取代或經選自由以下組成之群的一或多個、較佳一個至五個及有時更佳一個至三個取代基取代：鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、羥基、羥烷基、氰基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；

R^9 及 R^{10} 相同或不同，且各自獨立地選自由以下組成之群：氫、烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -苯甲基、鹵烷基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；

R^{11} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、羥基、羥烷基、氰基、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ 、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；其中該烷基或該烷氧基未經取代或經選自由以下組成之群的一或多個、較佳一個至五個及有時更佳一個至三個取代基取代：鹵素、烷基、烷氧基、烯基、炔基、鹵烷基、胺基、硝基、羥基、羥烷基、氰基、 $-\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ 、環烷基、雜環基及 $\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ ；

R^{12} 選自由以下組成之群：氫、烷基、烯基及炔基；

R^{13} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、羥基、羥烷基、氰基、環烷基、雜環基、芳

基及雜芳基，其中該烷基、該烷氧基、該環烷基、該雜環基、該芳基或該雜芳基未經取代或經選自由以下組成之群的一或多個、較佳一個至五個及有時更佳一個至三個取代基取代：鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、羥基、羥烷基、氰基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；

R^{14} 及 R^{15} 相同或不同，且各自獨立地選自由以下組成之群：氫、烷基、鹵烷基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；其中該烷基、該環烷基、該雜環基、該芳基或該雜芳基未經取代或經選自由以下組成之群的一或多個、較佳一個至五個及有時更佳一個至三個取代基取代：鹵素、羥基、氰基、硝基、烷基、烷氧基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；

R^{16} 及 R^{17} 相同或不同，且各自獨立地選自氫或烷基；

或， R^{16} 及 R^{17} 與其所連接之氮原子一起形成雜環基，其中該雜環基含有選自由N、O及S組成之群的一個或兩個相同或不同的雜原子，且該雜環基視情況經選自由以下組成之群的一或多個、較佳一個至五個及有時更佳一個至三個取代基取代：烷基、烷氧基、鹵素、胺基、氰基、硝基、羥基及羥烷基；

R^{18} 為氫或烷基；

R^{19} 為環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，其中該環烷基、該雜環基、該芳基或該雜芳基未經取代或經選自由以下組成之群的一或多個、較佳一個至五個及有時更佳一個至三個取代基取代：鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、羥基、羥烷基及氰基；

n為0、1、2、3或4；

m為0、1或2；

s為1至6之整數；

r為1、2、3或4；

t為1、2、3或4；

p為0、1、2、3或4；及

q為0、1、2、3或4。

【0010】 在另一態樣中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含本文所揭示之任何實施例中之式(I)化合物或其互變異構體或醫藥學上可接受的鹽、溶劑合物或前藥以及一或多種醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或其他賦形劑。

【0011】 在另一態樣中，本發明提供一種治療經STING介導之疾病或病症的方法，其包含向對其有需要之個體投與本文所揭示之任何實施例中之治療有效量的式(I)化合物或其互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、前藥或組合物。

【0012】 在另一態樣中，本發明提供一種本文所揭示之任何實施例中之式(I)化合物或其互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥的用途，其用於製造用於治療經STING介導之疾病或病症的藥物。

【0013】 經STING介導之疾病或病症包括(但不限於)各種癌症、癌前症候群及病毒性感染，例如B型肝炎病毒(HBV)、C型肝炎病毒(HCV)、流感、人類免疫缺陷病毒感染、AIDS、發炎、感染性疾病或類似者。

【0014】 經由實施方式、實例及申請專利範圍將更好地瞭解本發明之其他態樣及益處。

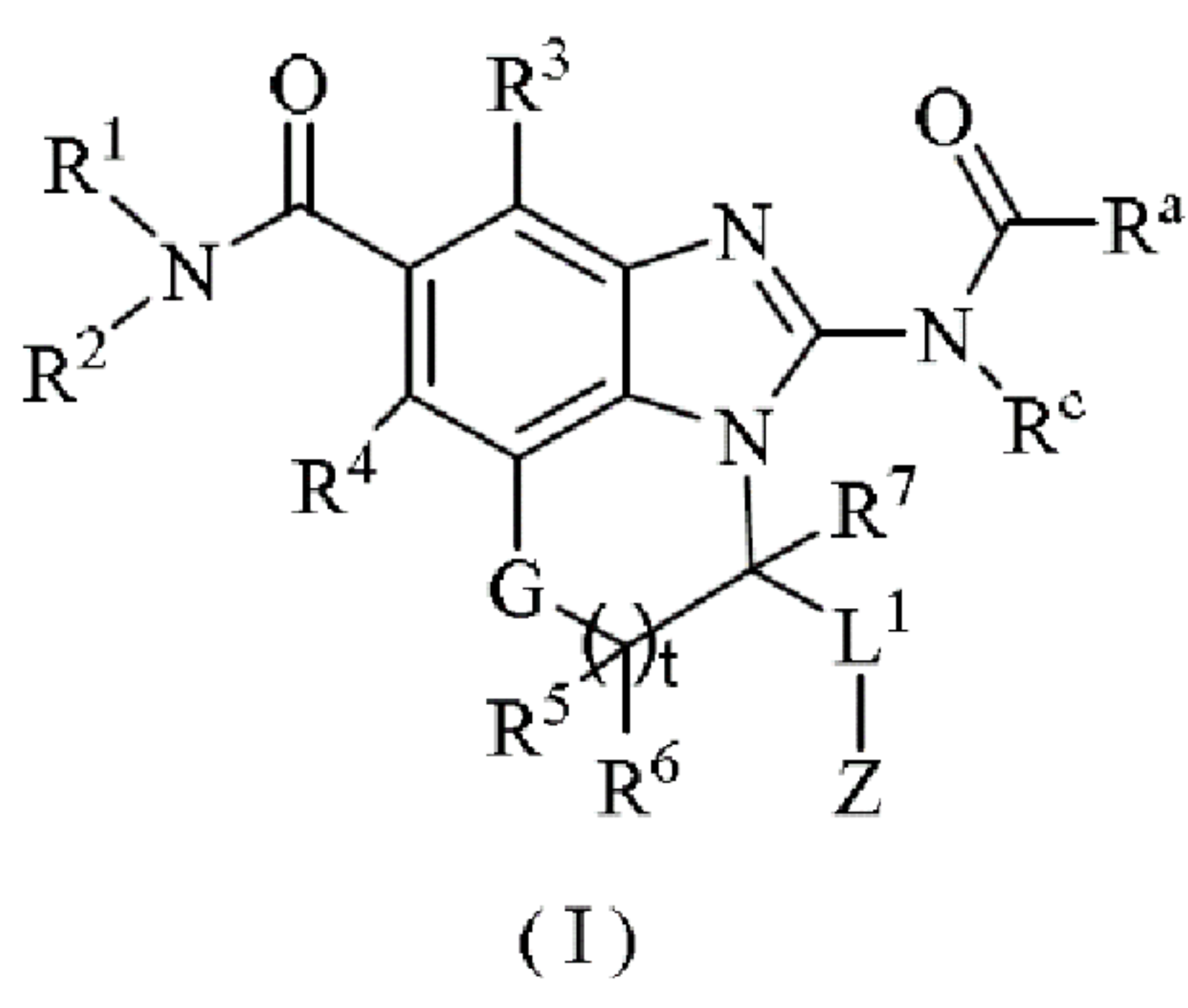
【實施方式】

【0015】

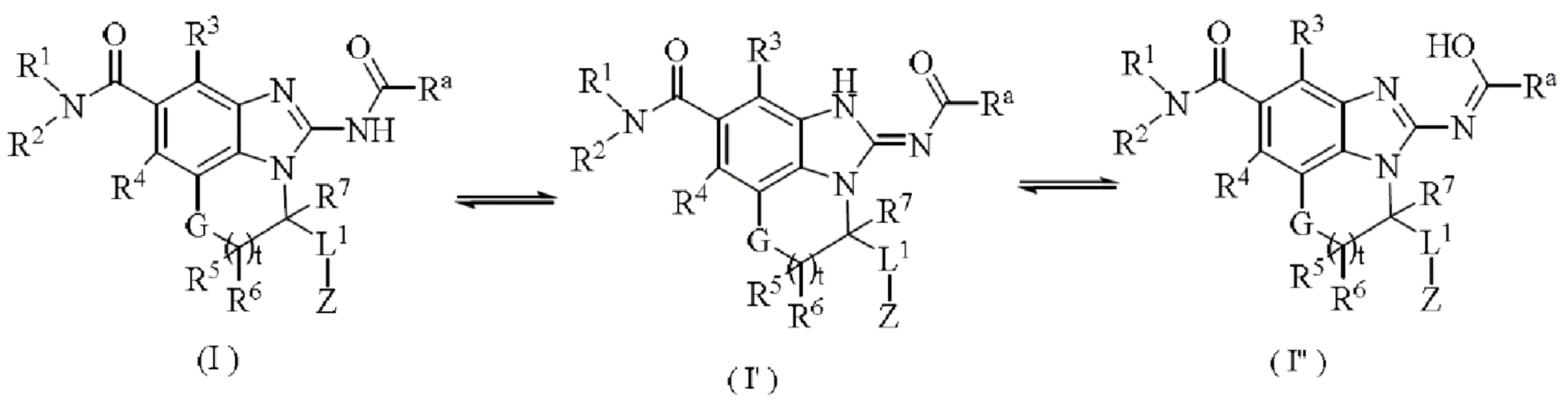
相關申請案之交叉參考

本申請案主張2018年6月28日申請之美國臨時專利申請案第62/691,208號之優先權，其揭示內容以全文引用之方式併入本文中。

【0016】 在一個態樣中，本發明提供一種如上文所定義之式(I)化合物或其互變異構體或醫藥學上可接受之鹽、前藥或溶合物：

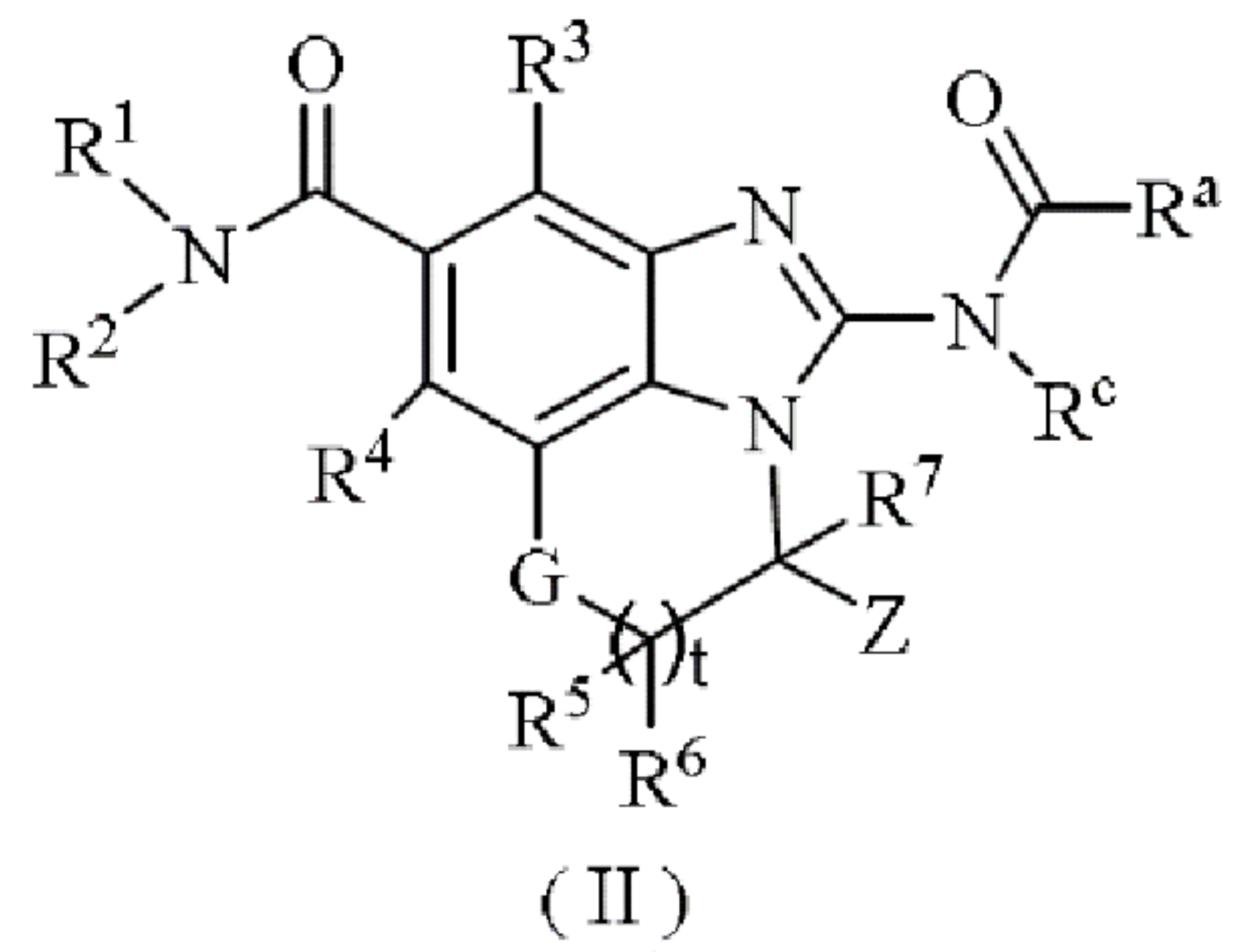


【0017】 出於說明之目的，當R^c為氫時，化合物可以任何互變異構體形式(I)、(I')或(I'')或其混合物存在，其所有均由本發明所涵蓋。



其中：R^a、L¹、Z及R¹至R⁷各自如式(I)中所定義。

【0018】 在一個實施例中，L¹為鍵，且式(I)化合物進一步由式(II)表徵：



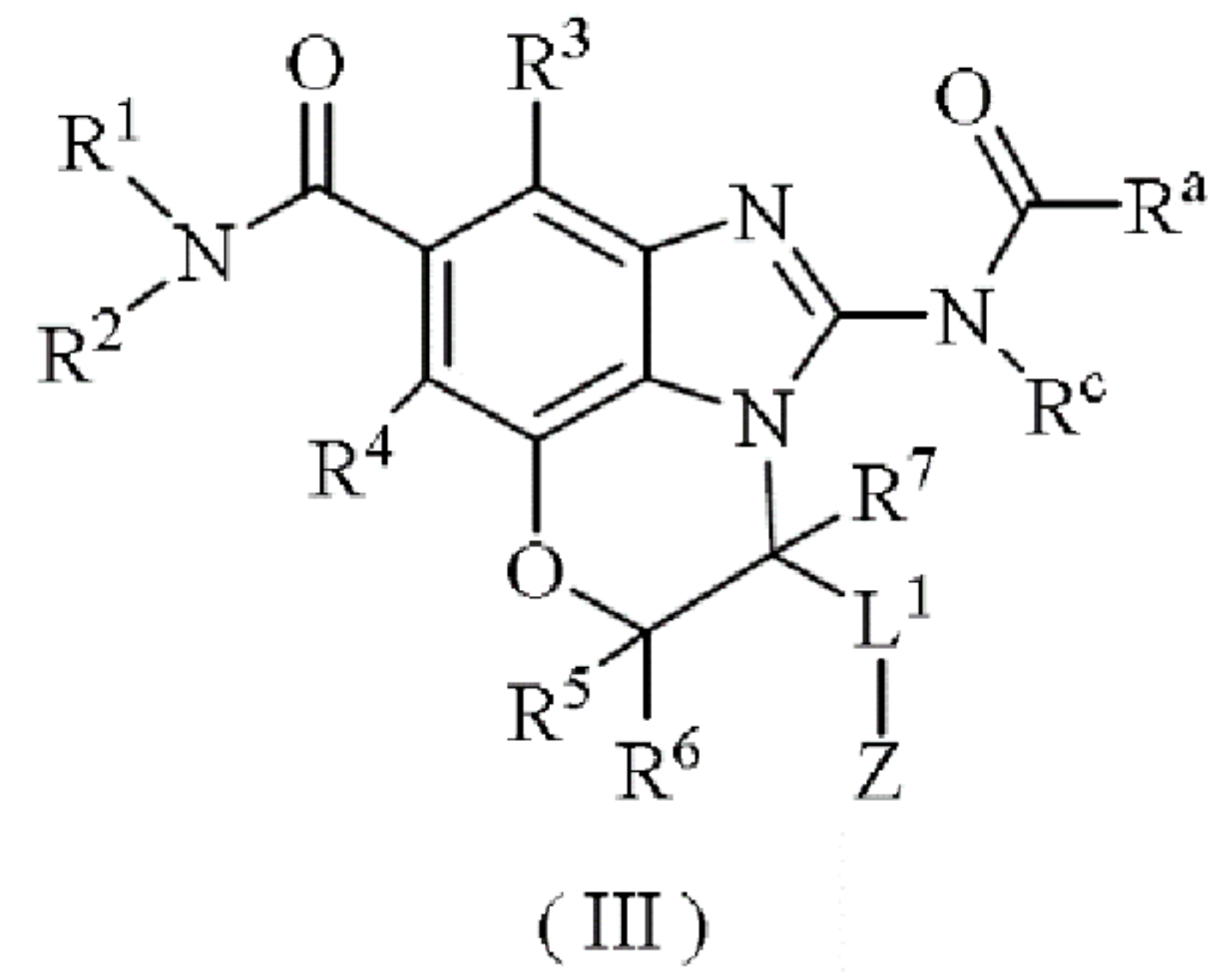
或其互變異構體或醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；

其中：

Z選自由以下組成之群：氫、鹵素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、羥基、羥烷基、氰基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基，其中烷基、烯基、烷氧基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基未經取代或經選自由以下組成之群的一或多個、較佳一個至五個及有時更佳一個至三個取代基取代：鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、羥基、羥烷基、氰基、側氧基、 $-C(O)OR^{18}$ 、 R^{19} 、 $-NHC(O)O$ -苯甲基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；

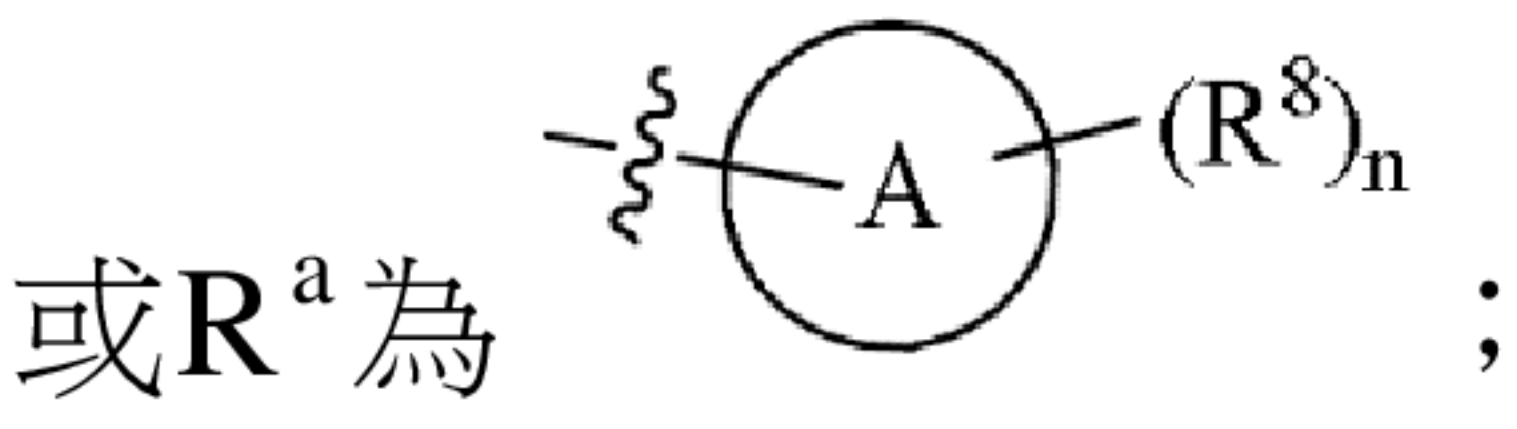
G、 R^{18} 、 R^{19} 、t、 R^a 、 R^c 及 R^1 至 R^7 各自如式(I)中所定義。

【0019】 在另一實施例中，式(I)化合物進一步由式(III)表徵：



其中：

R^a 選自由以下組成之群：烷基、烯基、炔基、鹵烷基及羥烷基，其中烷基、烯基或炔基未經取代或經選自由以下組成之群的一或多個、較佳一個至五個及有時更佳一個至三個取代基取代：鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、氰基、羥基、羥烷基、羧酸、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；



環A選自由以下組成之群：環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；

R^c 選自由以下組成之群：氫、烷基、鹵烷基、烯基及炔基；

R^1 及 R^2 相同或不同，且各自獨立地選自由以下組成之群：氫、烷基、鹵烷基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；其中烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基未經取代或經選自由以下組成之群的一或多個、較佳一個至五個及有時更佳一個至三個取代基取代：鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、氰基、羥基、羥烷基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；

R^3 及 R^4 相同或不同，且各自獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、羥基、羥烷基、氰基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；

R^5 、 R^6 及 R^7 相同或不同，且各自獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、羥基、羥烷基、氰基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；

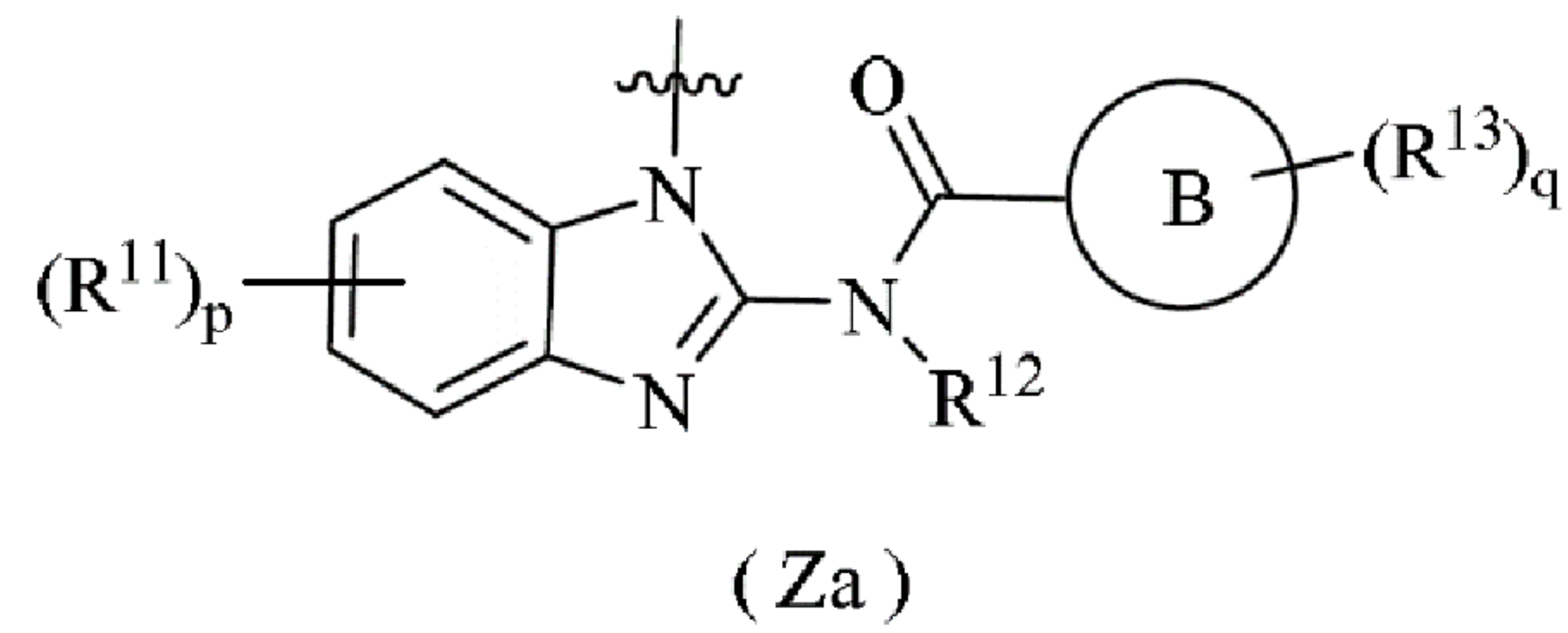
L^1 選自由以下組成之群：伸烷基、伸烯基、 NH 、 $-(CH_2)_sNH-$ 、 O 、 $S(O)_m$ 、 $C(O)$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-NHC(O)-$ 或 $-HNC(O)NH-$ ，其中伸烷基或伸烯基未經取代或經選自由以下組成之群的一或多個、較佳一個至五個及有時更佳一個至三個取代基取代：鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、羥基、羥烷基、氰基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；相同碳上之兩個取代基可形成環烷基或雜環；相鄰碳上之兩個取代基可形成環烷基、雜環基、芳基及雜芳環；

或 L^1 不存在；

Z 選自由以下組成之群： $-C(O)O-$ 苯甲基、丁氧基羰基、氫、鹵素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、羥基、羥烷基、氰基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基，其中烷基、烯基、烷氧基、環烷

基、雜環基、芳基或雜芳基未經取代或經選自由以下組成之群的一或多個、較佳一個至五個及有時更佳一個至三個取代基取代：鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、羥基、羥烷基、氰基、 $-NR^9R^{10}$ 、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；

或Z選自式(Za)或互變異構體：



其中，環B選自由以下組成之群：環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；

R^8 各自相同或不同，且各自獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、羥基、羥烷基、氰基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基，其中烷基、烷氧基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基未經取代或經選自由以下組成之群的一或多個、較佳一個至五個及有時更佳一個至三個取代基取代：鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、羥基、羥烷基、氰基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；

R^9 及 R^{10} 相同或不同，且各自獨立地選自由以下組成之群：氫、烷基、 $-C(O)O-$ 苯甲基、鹵烷基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；

R^{11} 各自相同或不同，且各自獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、羥基、羥烷基、氰基、 $-C(O)NR^{14}R^{15}$ 、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；

R^{12} 選自由以下組成之群：氫、烷基、烯基及炔基；

R^{13} 各自相同或不同，且各自獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、羥基、羥烷基、氰基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；

基、雜環基、芳基及雜芳基，其中烷基、烷氧基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基未經取代或經選自由以下組成之群的一或多個、較佳一個至五個及有時更佳一個至三個取代基取代：鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、羥基、羥烷基、氰基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；

R^{14} 及 R^{15} 相同或不同，且各自獨立地選自由以下組成之群：氫、烷基、鹵烷基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；其中烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基未經取代或經選自由以下組成之群的一或多個、較佳一個至五個及有時更佳一個至三個取代基取代：鹵素、羥基、氰基、硝基、烷基、烷氧基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；

n 為0、1、2、3或4；

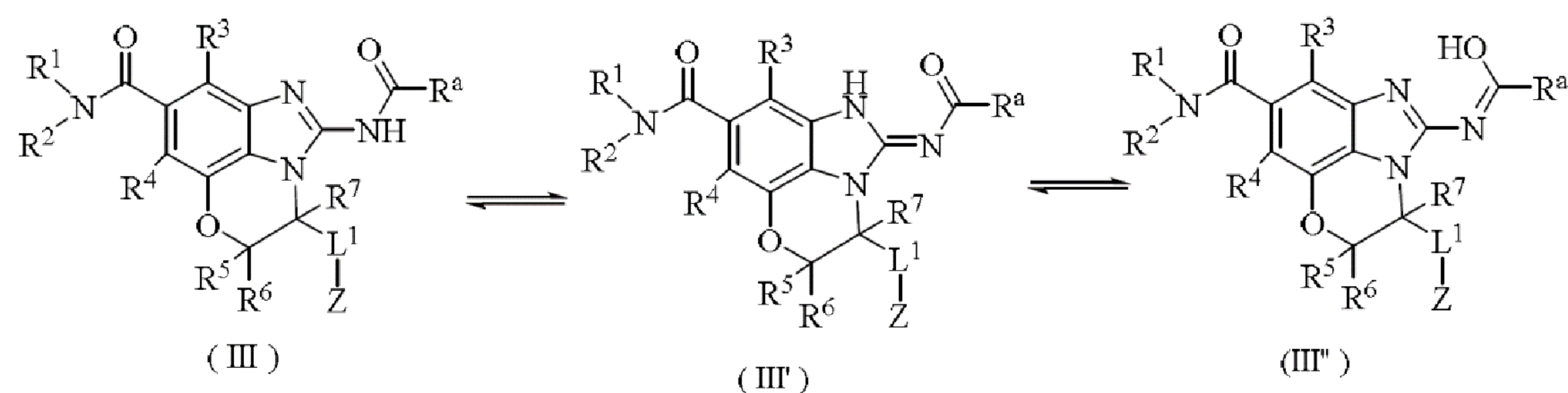
m 為0、1或2；

s 為1至6之整數；

p 為0、1、2、3或4；及

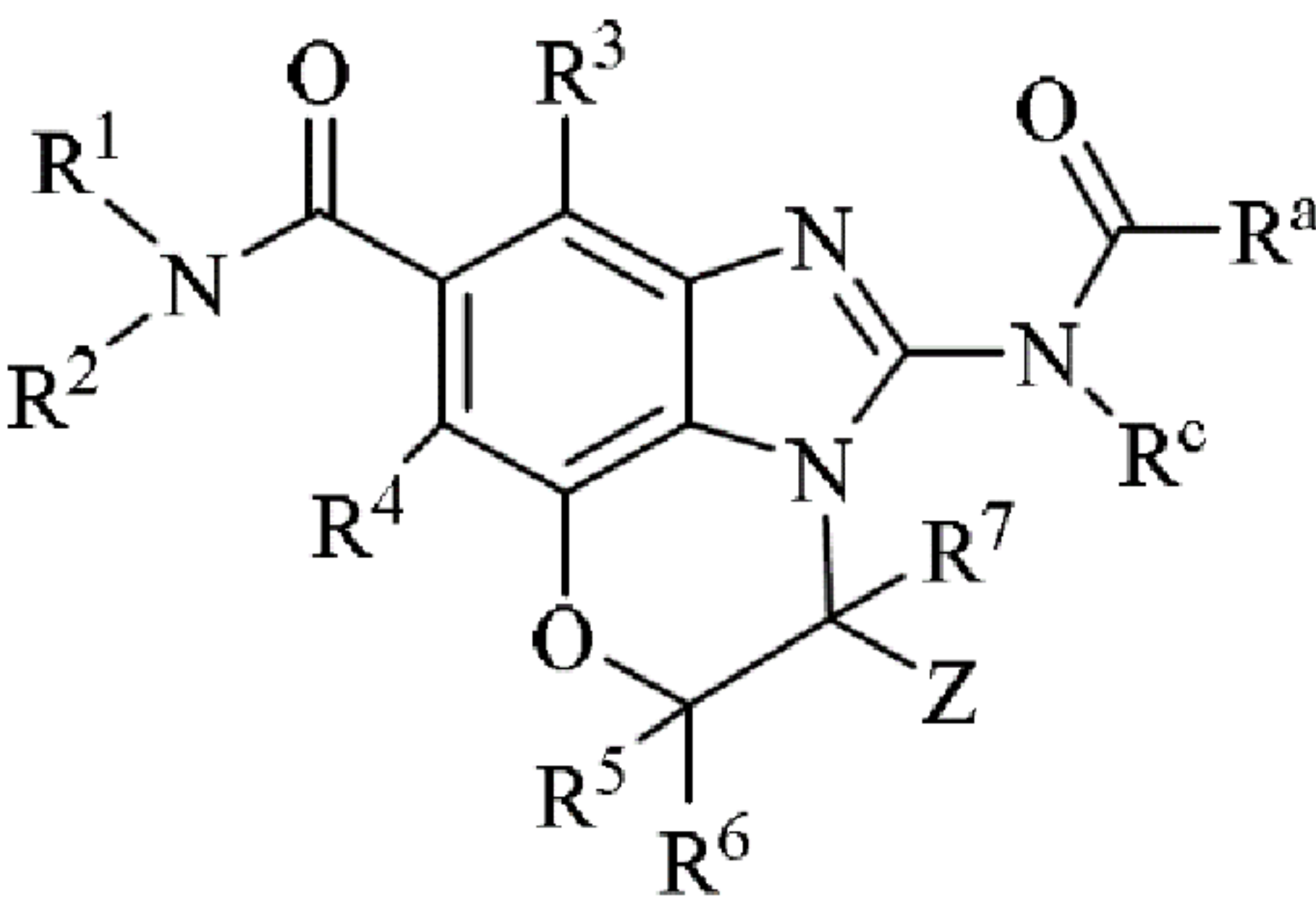
q 為0、1、2、3或4。

【0020】當 R^c 為氫時，化合物可以任何互變異構體形式(III)、(III')或(III'')或其混合物存在，其所有均由本發明所涵蓋。



其中： R^a 、 L^1 、 Z 及 R^1 至 R^7 各自如式(I)中所定義。

【0021】在一個實施例中， L^1 為鍵且式(I)或式(III)之化合物進一步由式(IV)表徵：



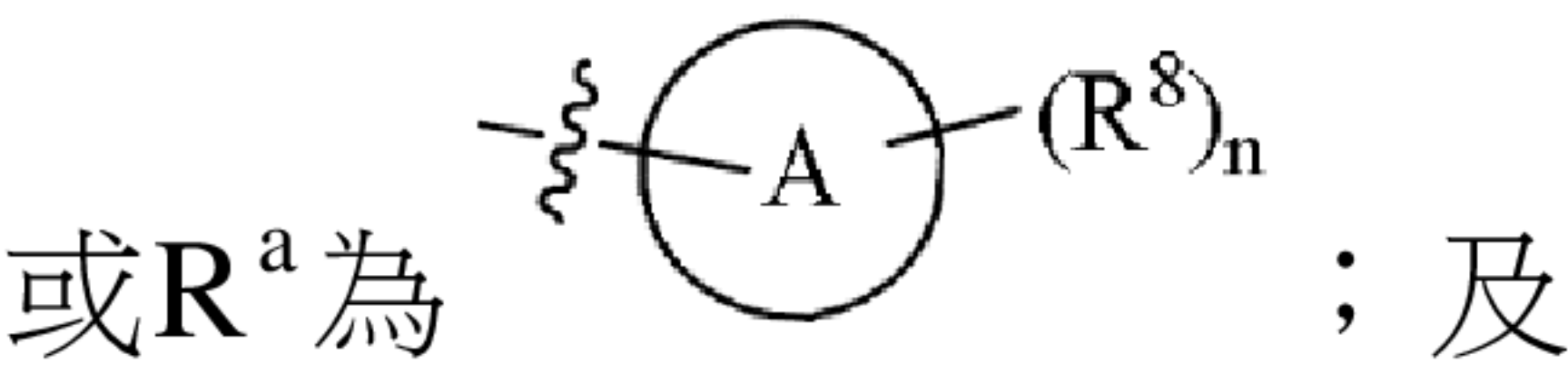
(IV)

其中：

Z選自由以下組成之群：氫、鹵素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、羥基、羥烷基、氰基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基，其中烷基、烯基、烷氧基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基未經取代或經選自由以下組成之群的一或多個、較佳一個至五個及有時更佳一個至三個取代基取代：鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、羥基、羥烷基、氰基、-NHC(O)O-苯甲基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；

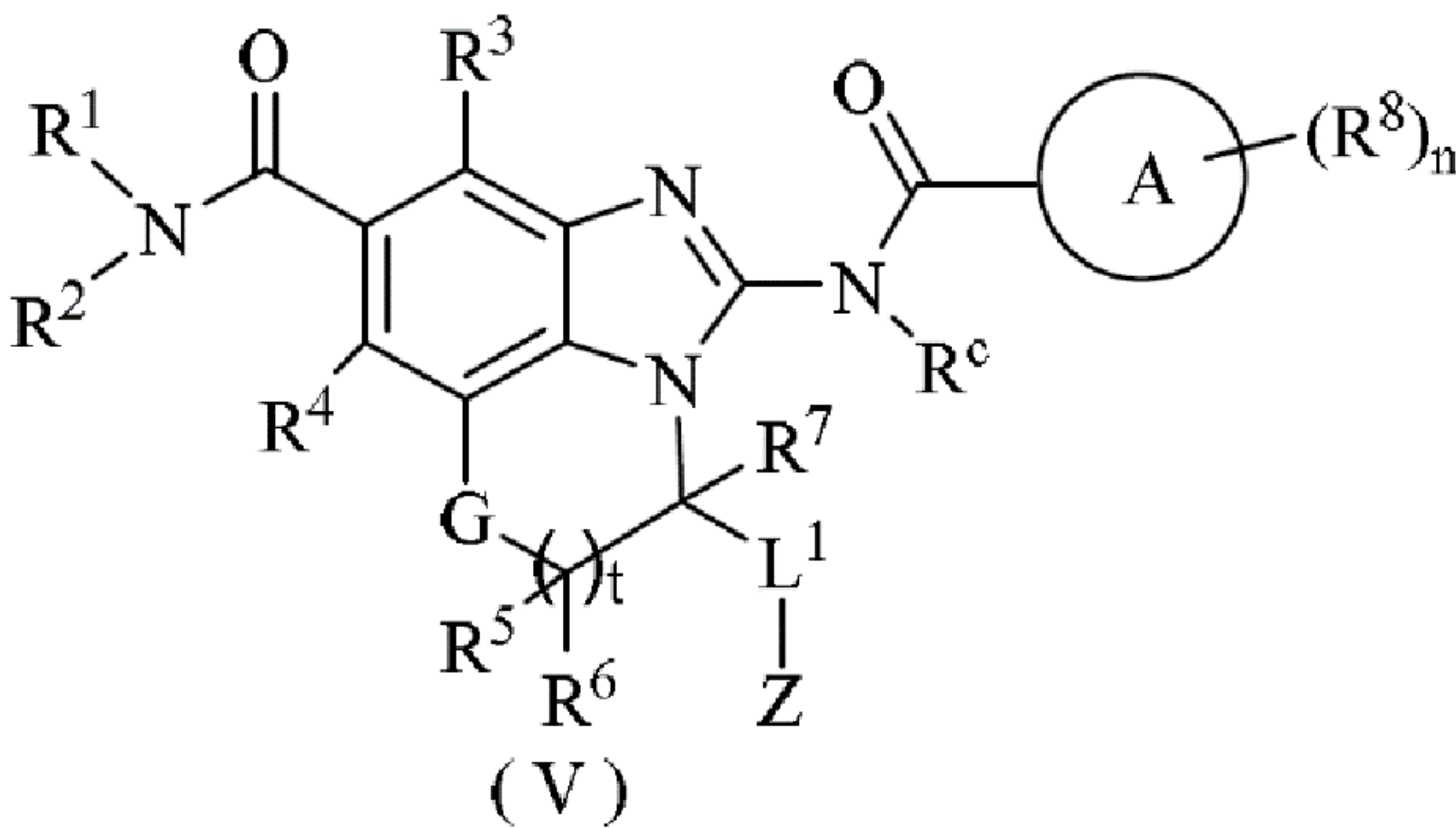
R^a、R^c及R¹至R⁷各自如式(I)中所定義。

【0022】 在另一實施例中，在式(I)化合物或其互變異構體或醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥中，R^a為視情況經一或多個、較佳一個至五個及有時更佳一個至三個羧基(-CO₂H)取代之烷基；



環A、R⁸及n各自如式(I)中所定義。

【0023】 在另一實施例中，式(I)化合物進一步由式(V)表徵：



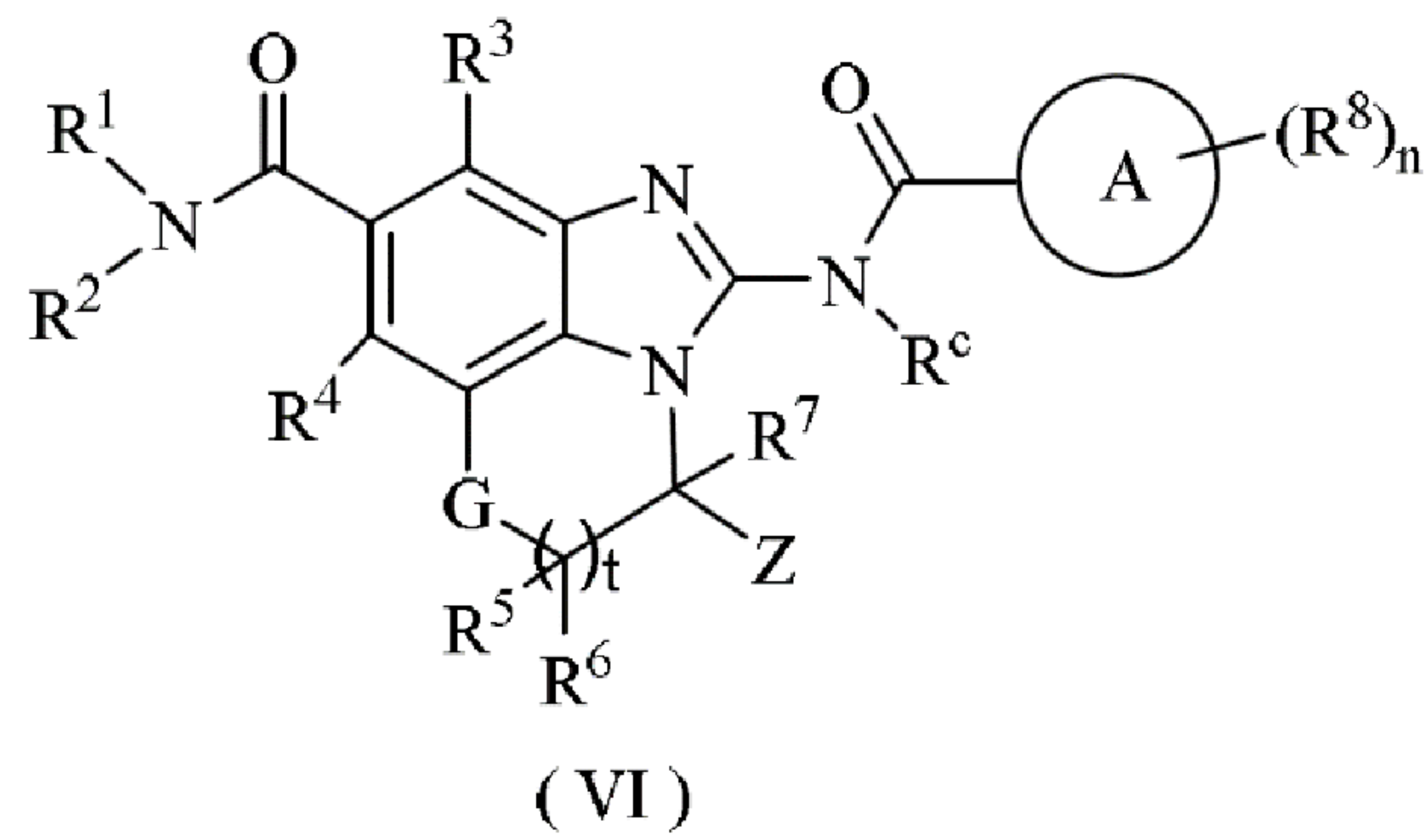
(V)

或其互變異構體或醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；

其中：

G、t、環A、R^c、R¹至R⁸、L¹、Z及n各自如式(I)中所定義。

【0024】 在另一實施例中，式(I)化合物進一步由式(VI)表徵：



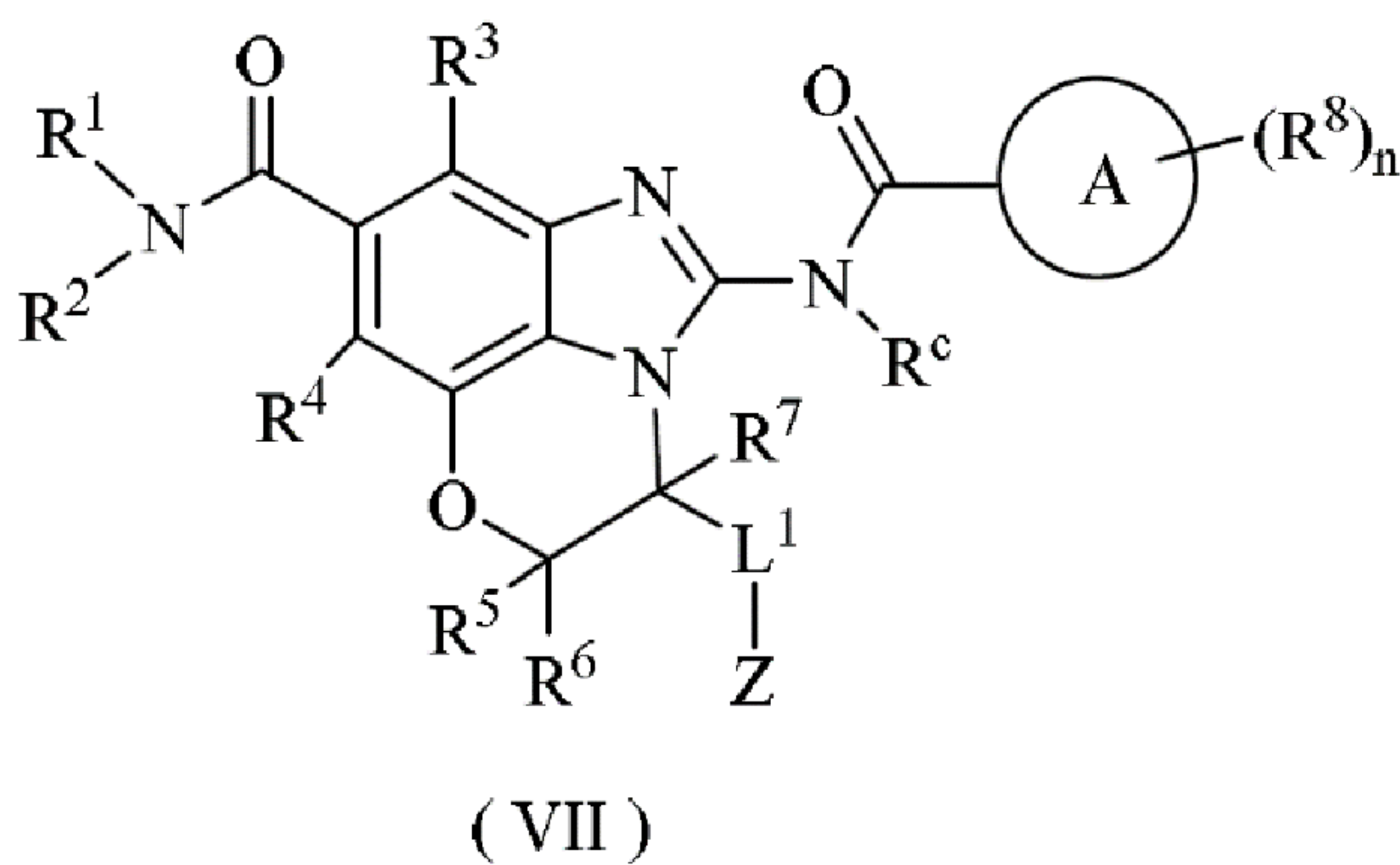
或其互變異構體或醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；

其中：

Z選自由以下組成之群：氫、鹵素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、羥基、羥烷基、氰基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基，其中烷基、烯基、烷氧基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基未經取代或經選自由以下組成之群的一或多個、較佳一個至五個及有時更佳一個至三個取代基取代：鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、羥基、羥烷基、氰基、側氧基、-C(O)OR¹⁸、R¹⁹、-NHC(O)O- 苯甲基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；

G、R¹⁸、R¹⁹、t、環A、R^c、R¹至R⁸及n各自如式(I)中所定義。

【0025】 在另一實施例中，式(I)或式(III)化合物進一步由式(VII)表徵：

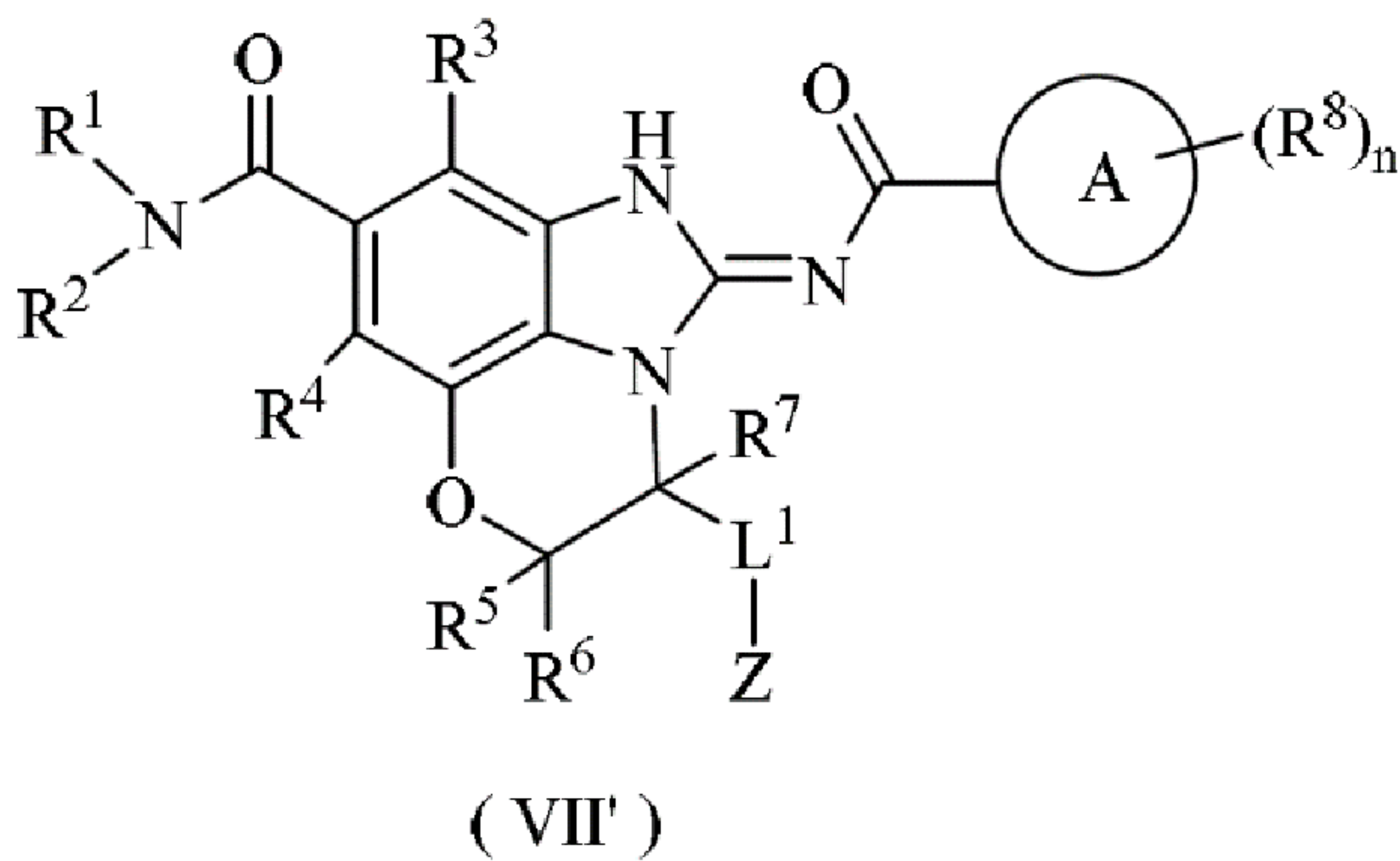


或其互變異構體或醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；

其中：

環A、 R^c 、 R^1 至 R^8 、 L^1 、Z及n各自如式(I)中所定義。

【0026】 在另一實施例中， R^c 為氫且式(VII)化合物進一步由式(VII')表徵：

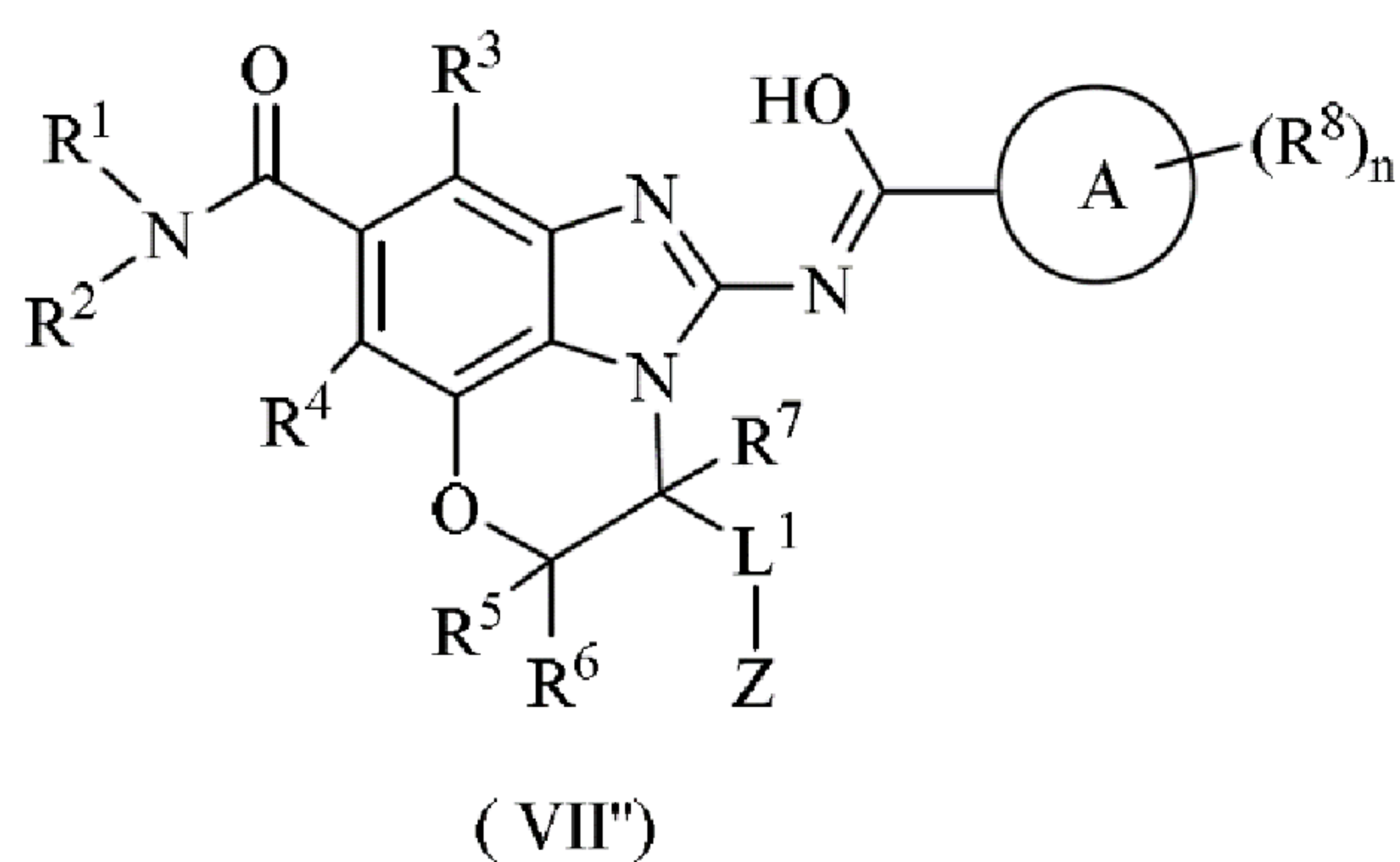


或其互變異構體或醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；

其中：

環A、 R^c 、 R^1 至 R^8 、 L^1 、 Z 及 n 各自如式(VII)中所定義。

【0027】 在另一實施例中， R^c 為氫且式(VII)化合物進一步由式(VII'')表徵：

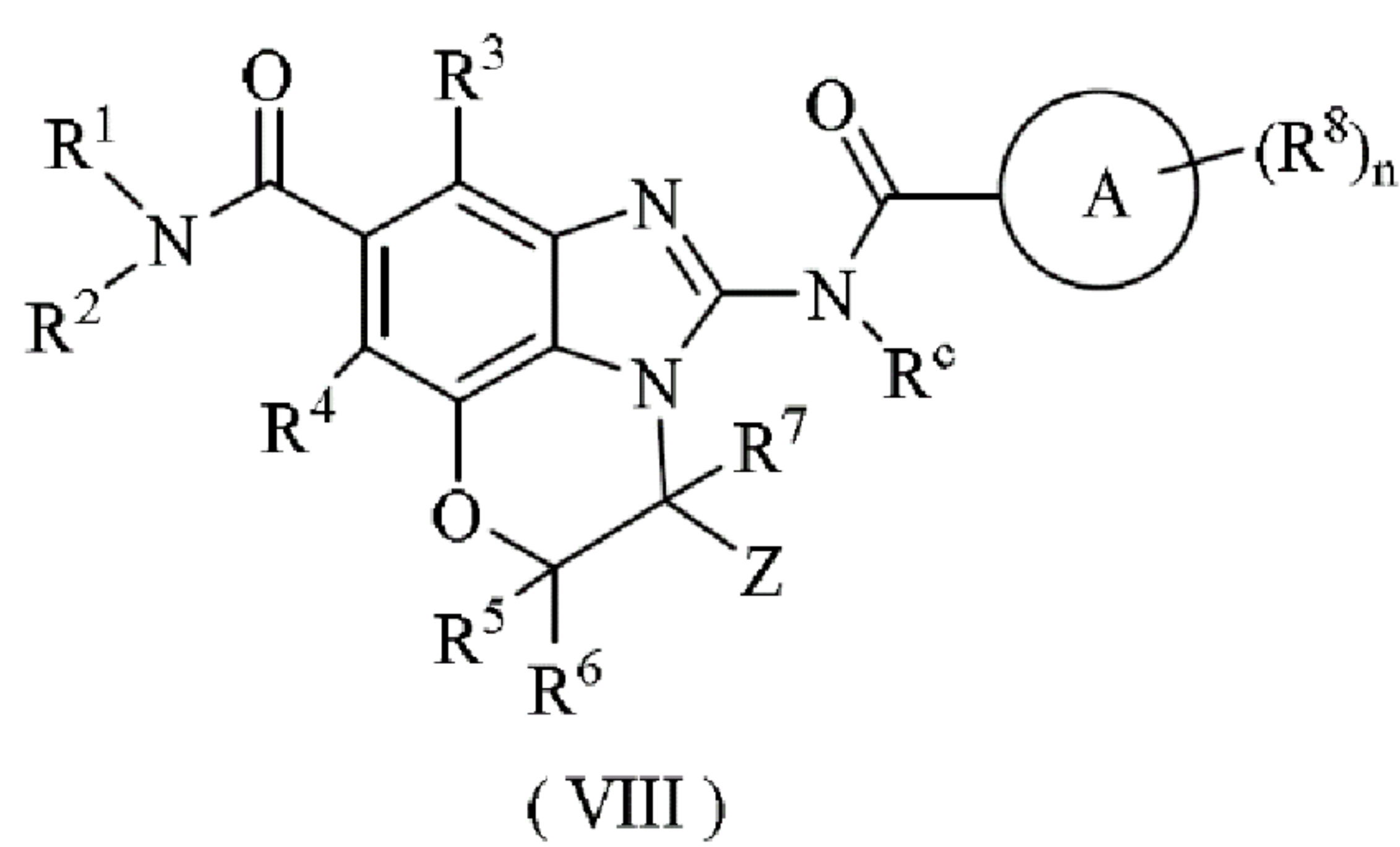


或其互變異構體或醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；

其中：

環A、R^c、R¹至R⁸、L¹、Z及n各自如式(VII)中所定義。

【0028】 在另一實施例中，式(I)或式(III)化合物進一步由式(VIII)表徵：



或其互變異構體或醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；

其中：

Z選自由以下組成之群：氫、鹵素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、羥基、羥烷基、氰基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基，其中烷基、烯基、烷氧基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基未經取代或經選自由以下組成之群的一或多個、較佳一個至五個及有時更佳一個至三個取代基取代：鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、羥基、羥烷基、氰基、-NHC(O)O-苯甲基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；及環A、R^b、R^c、R¹至R⁸及n各自如式(I)中所定義。

【0029】 在另一實施例中，在式(I)化合物或其互變異構體或醫藥學

上可接受之鹽、溶劑合物或前藥中， R^7 選自由氫及烷基組成之群。

【0030】 在另一實施例中，在式(I)化合物或其互變異構體或醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥中， Z 選自由氫、烷基及烯基組成之群，其中烷基未經取代或經選自由以下組成之群的一或多個、較佳一個至五個及有時更佳一個至三個取代基取代：鹵素、羥基及-NHC(O)O-苯甲基。

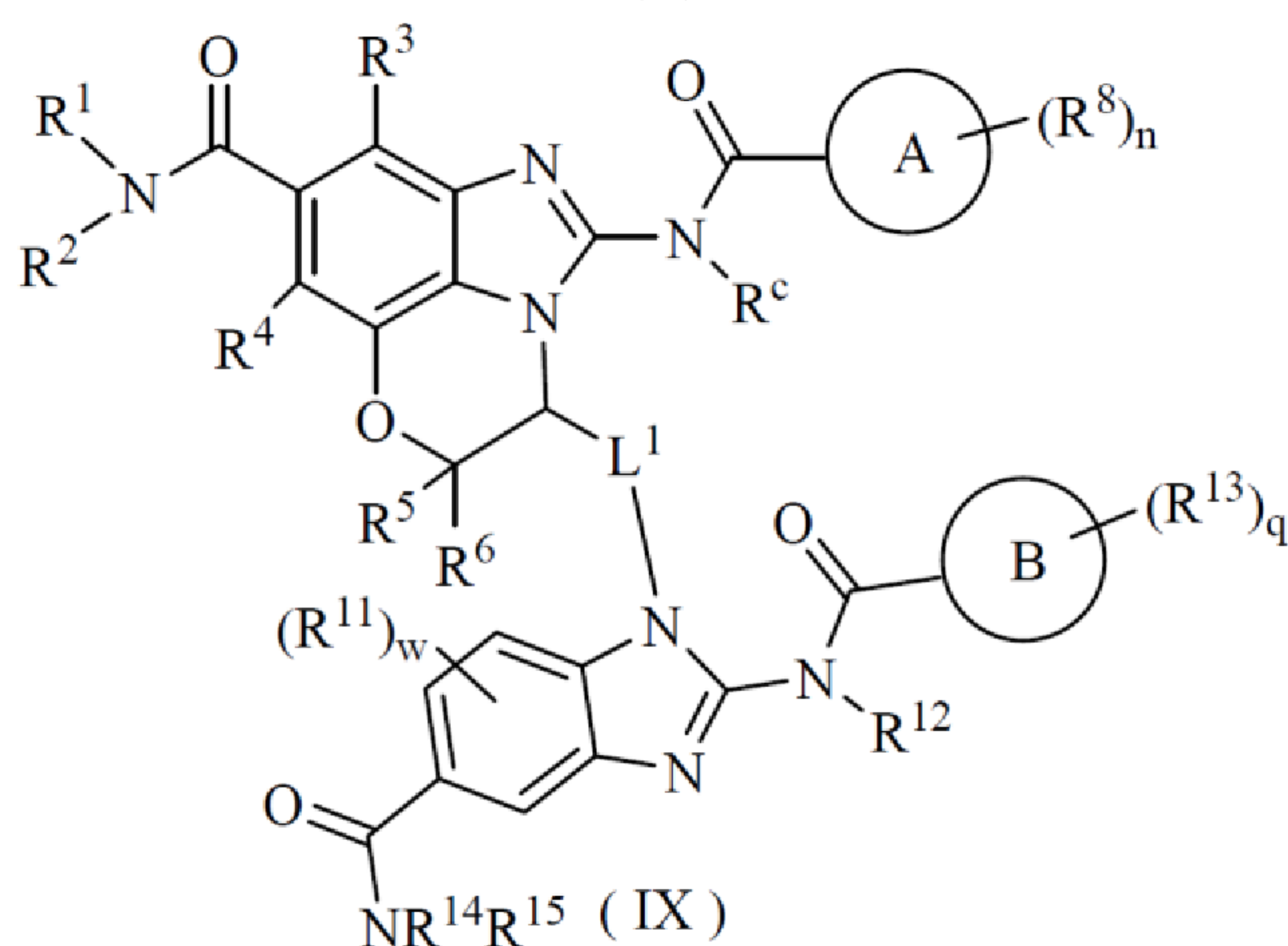
【0031】 在另一實施例中，在式(I)化合物或其互變異構體或醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥中，其中 R^{11} 選自由氫、烷氧基及-C(O)NR¹⁴R¹⁵組成之群；其中烷氧基未經取代或經選自由以下組成之群的一或多個、較佳一個至五個及有時更佳一個至三個取代基取代：烷氧基、烯基、胺基、羥基、羥烷基、氰基、-O-P(O)(OH)₂、環烷基、雜環基及NR¹⁶R¹⁷；

R^{14} 及 R^{15} 相同或不同，且各自獨立地選自氫或烷基；

R^{16} 及 R^{17} 相同或不同，且各自獨立地選自氫或烷基；

或， R^{16} 及 R^{17} 與其所連接之氮原子一起形成雜環基，其中雜環基含有選自由N、O及S組成之群的一個或兩個相同或不同的雜原子。

【0032】 在另一實施例中，式(I)化合物進一步由式(IX)表徵：



或其互變異構體或醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；

其中：

L^1 選自由 $-(CH_2)_sNH(CH_2)_r-$ 、伸烷基及伸烯基組成之群，其中伸烷基或伸烯基未經取代或經選自由以下組成之群的一或多個、較佳一個至五個及有時更佳一個至三個取代基取代：鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、羥基、羥烷基、氰基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；

R^{14} 及 R^{15} 相同或不同，且各自獨立地選自由氫及烷基組成之群；

w為0、1、2或3；及

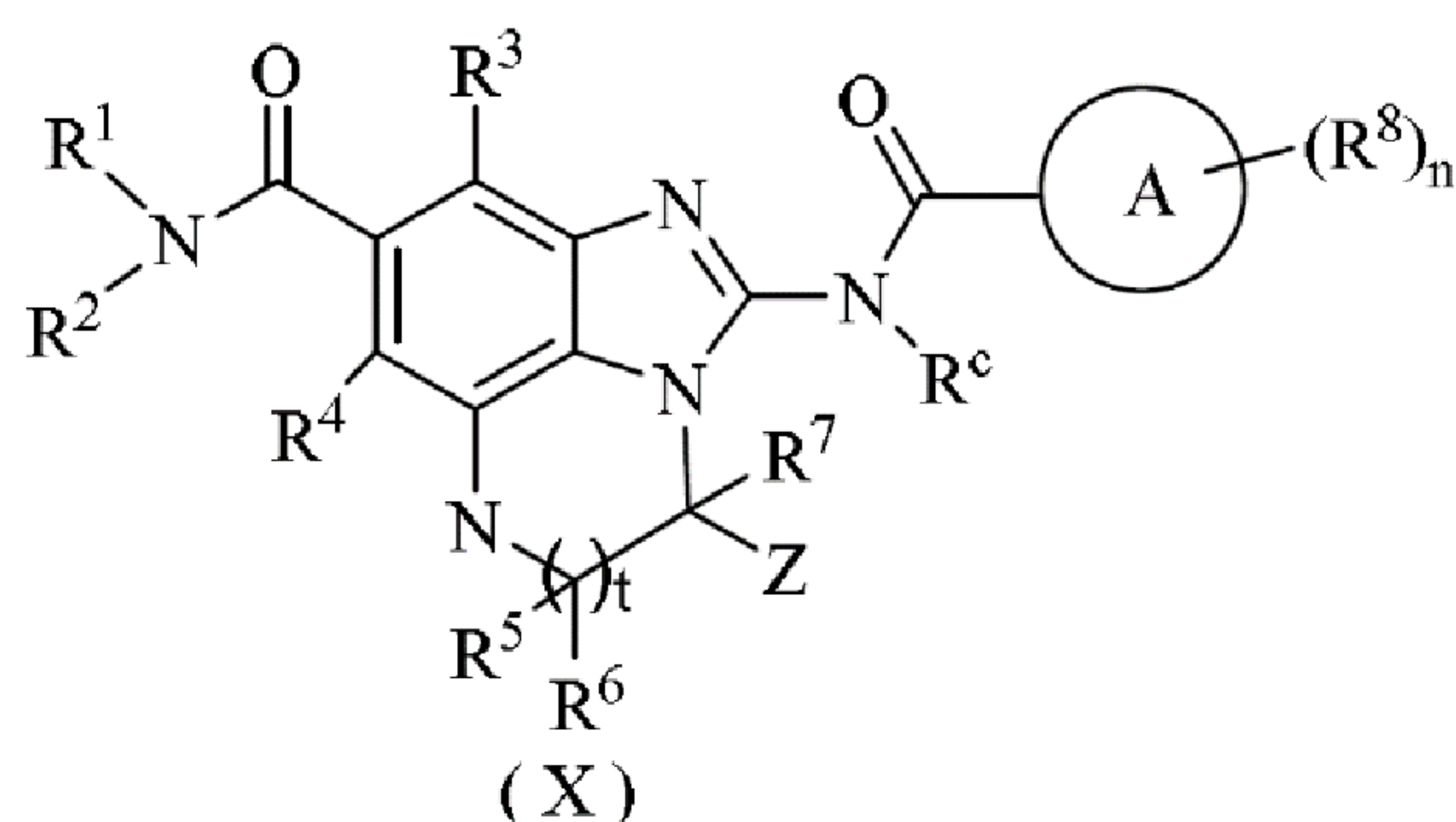
環A、環B、 R^c 、 R^1 至 R^6 、 R^8 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、r、s、n及q各自如式(I)中所定義；

較佳地， R^{11} 選自氫或烷氧基；其中烷氧基未經取代或經選自由以下組成之群的一或多個、較佳一個至五個及有時更佳一個至三個取代基取代：烷氧基、烯基、胺基、羥基、 $-O-P(O)(OH)_2$ 及 $NR^{16}R^{17}$ ；

R^{16} 及 R^{17} 相同或不同，且各自獨立地選自氫或烷基；

或， R^{16} 及 R^{17} 與其所連接之氮原子一起形成雜環基，其中雜環基含有選自由N、O及S組成之群的一個或兩個相同或不同的雜原子。

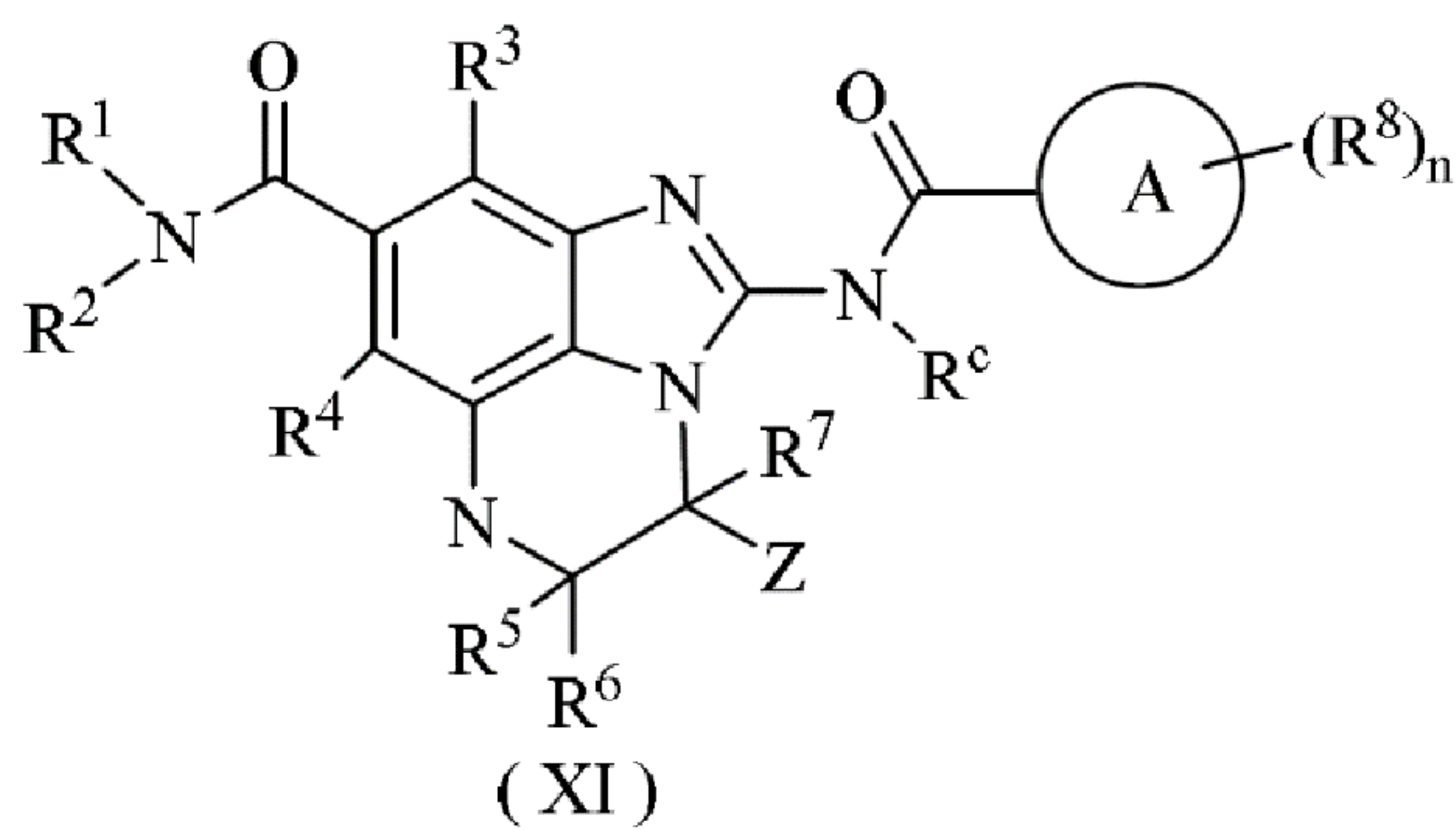
【0033】 在另一實施例中，式(I)化合物進一步由式(X)表徵：



或其互變異構體或醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；

其中t、環A、 R^c 、 R^1 至 R^8 、 L^1 、Z及n各自如式(I)中所定義。

【0034】 在另一實施例中，式(I)化合物進一步由式(XI)表徵：



或其互變異構體或醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；

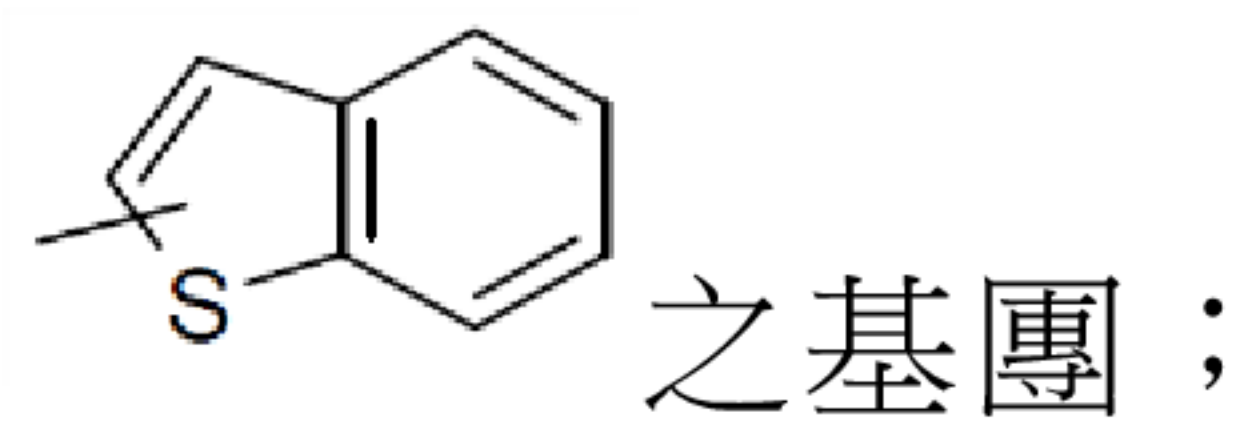
其中環A、R^c、R¹至R⁸、L¹、Z及n各自如式(I)中所定義。

【0035】 在另一實施例中，在式(I)化合物或其互變異構體或醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥中，t為1。

【0036】 在另一實施例中，在式(I)化合物或其互變異構體或醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥中，L¹選自由伸烷基及伸烯基組成之群，其中伸烷基或伸烯基未經取代或經選自由鹵素及羥基組成之群的一或多個、較佳一個至五個及有時更佳一個至三個取代基取代。

【0037】 在另一實施例中，在式(I)化合物或其互變異構體或醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥中，L¹選自由伸烷基及伸烯基組成之群，其中伸烷基或伸烯基未經取代或經選自由以下組成之群的一或多個、較佳一個至五個及有時更佳一個至三個取代基取代：側氧基、-C(O)OR¹⁸、R¹⁹、鹵素及羥基；

R¹⁸為氫或烷基；R¹⁹為未經取代或經選自烷基或烷氧基之一或多個、較佳一個至五個及有時更佳一個至三個取代基取代的雜芳基，較佳地，R¹⁹為未經取代或經選自烷基或烷氧基之一或多個、較佳一個至五個及有時更佳一個至三個取代基取代的雜芳基，較佳地，R¹⁹為經選自烷基或烷氧基之一或多個、較佳一個至五個及有時更佳一個至三個取代基取代的



較佳地， L^1 選自由伸烷基及伸烯基組成之群，其中伸烷基或伸烯基未經取代或經一或多個、較佳一個至五個及有時更佳一個至三個羥基取代。

【0038】 在另一實施例中，在式(I)化合物或其互變異構體或醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥中，環A選自由雜芳基及芳基，較佳吡啶基或咪唑基組成之群。

【0039】 在另一實施例中，在式(I)化合物或其互變異構體或醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥中，環B選自由雜芳基及芳基，較佳吡啶基或咪唑基組成之群。

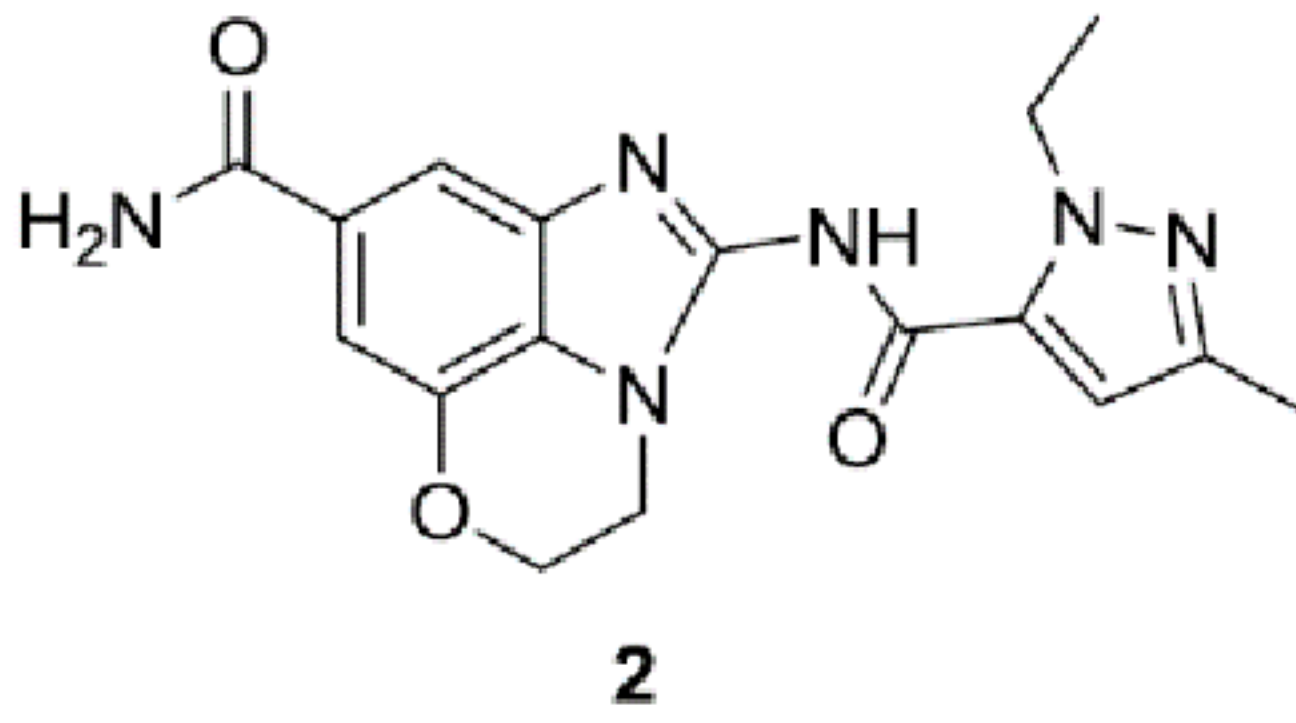
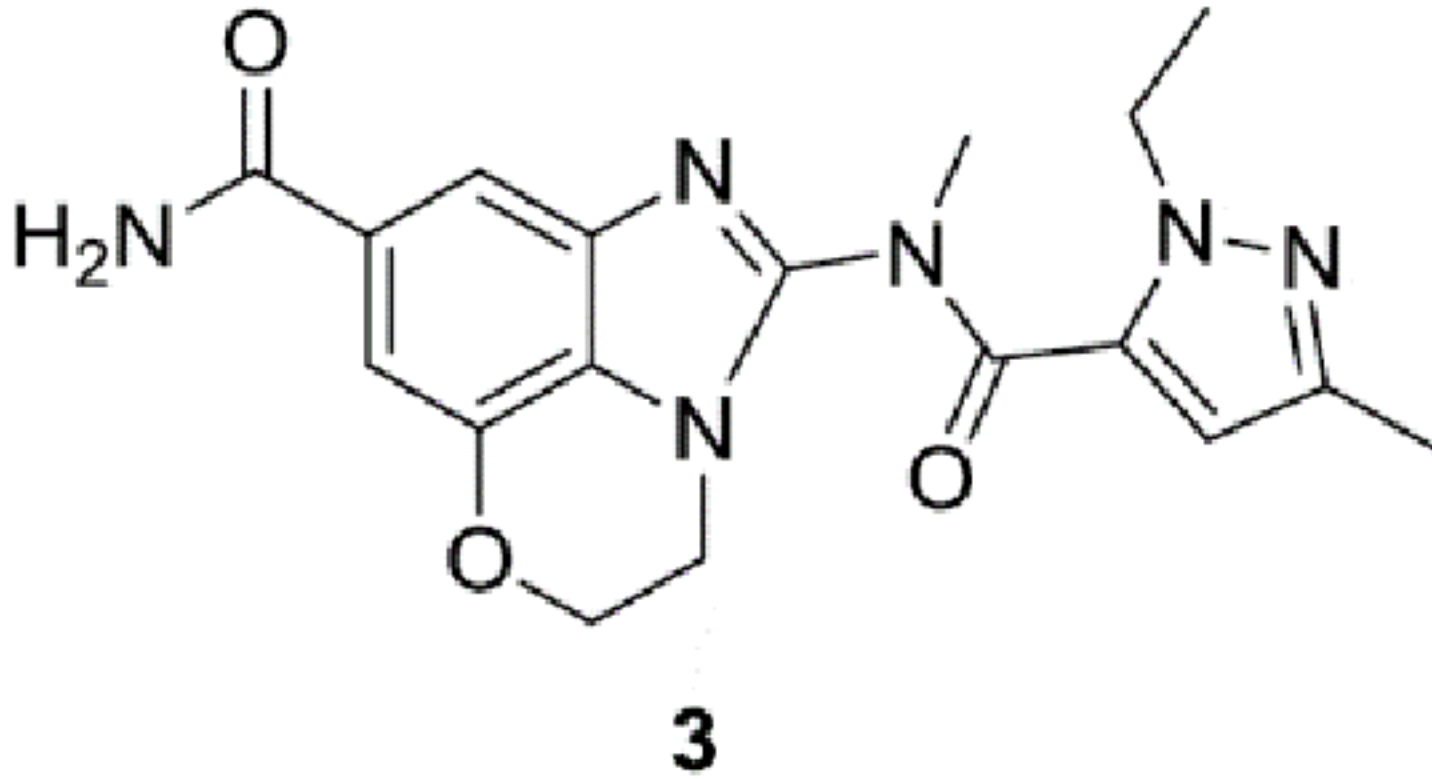
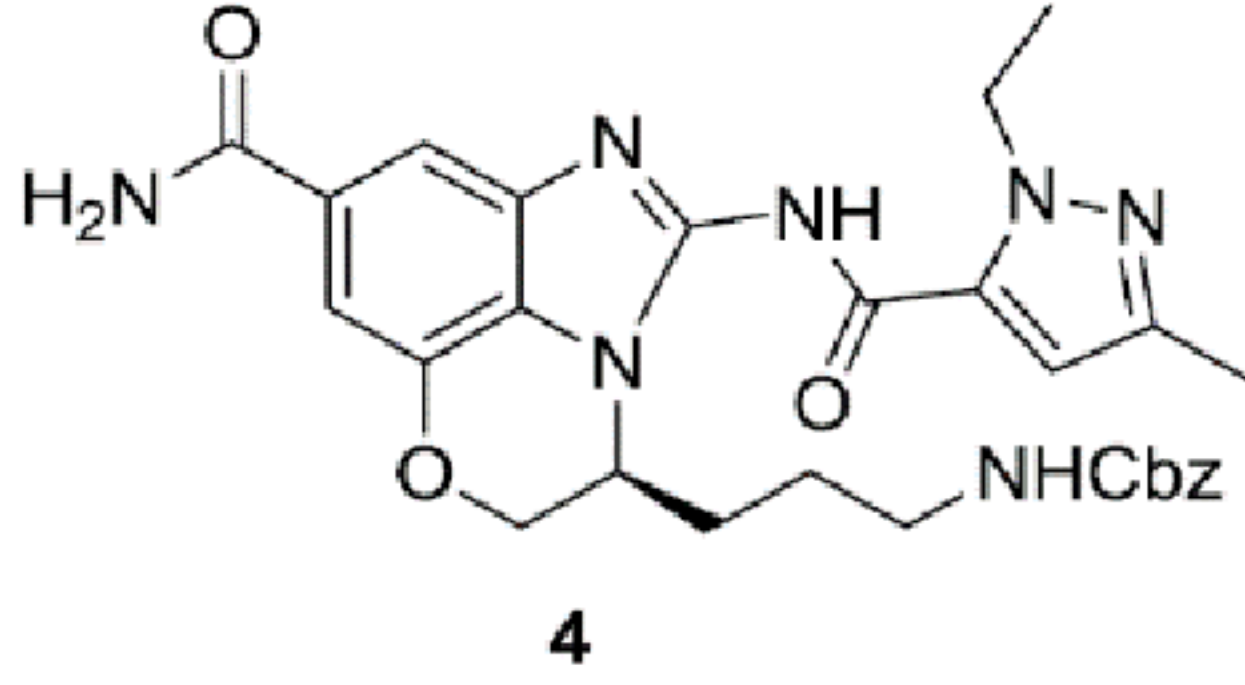
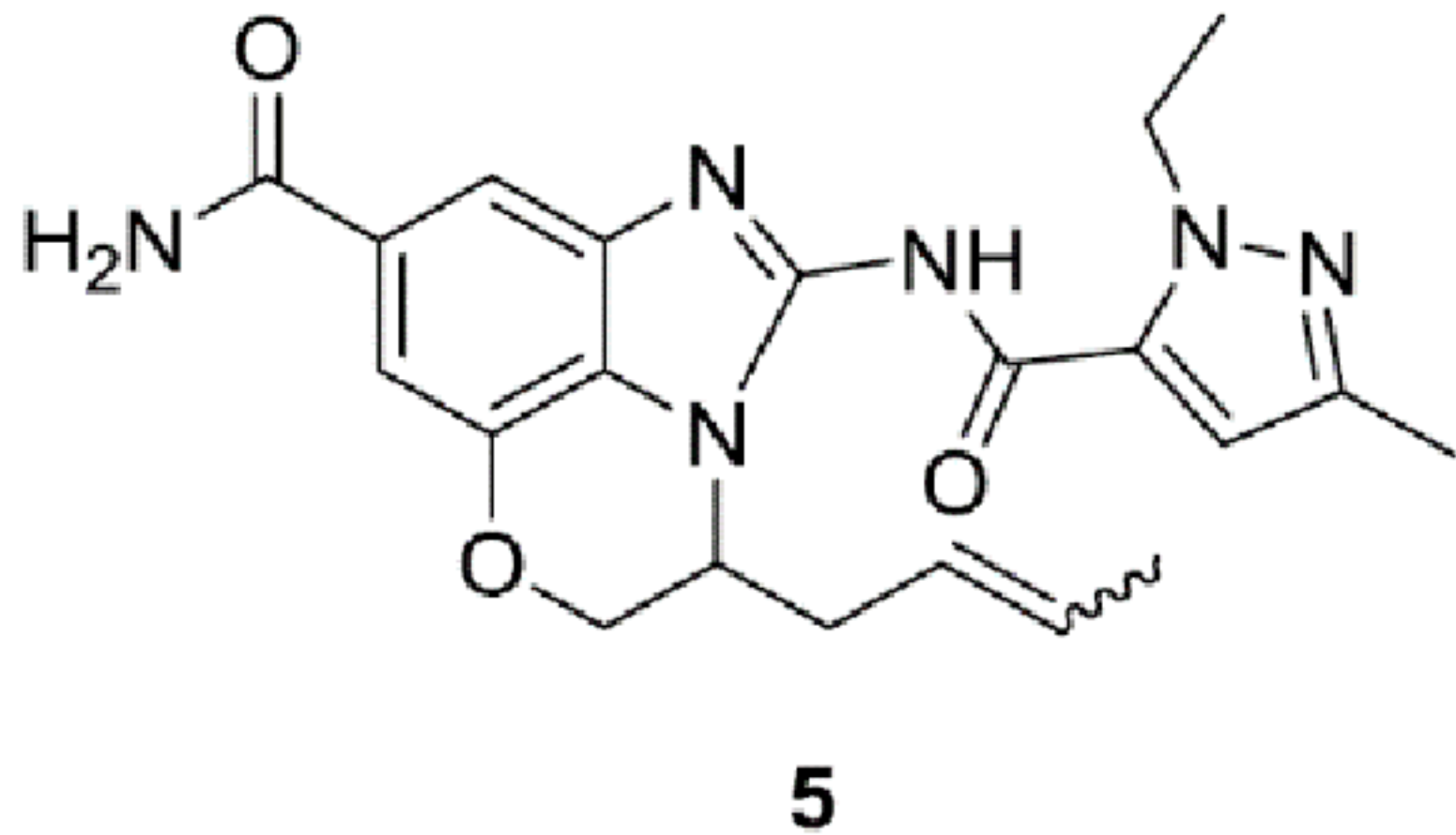
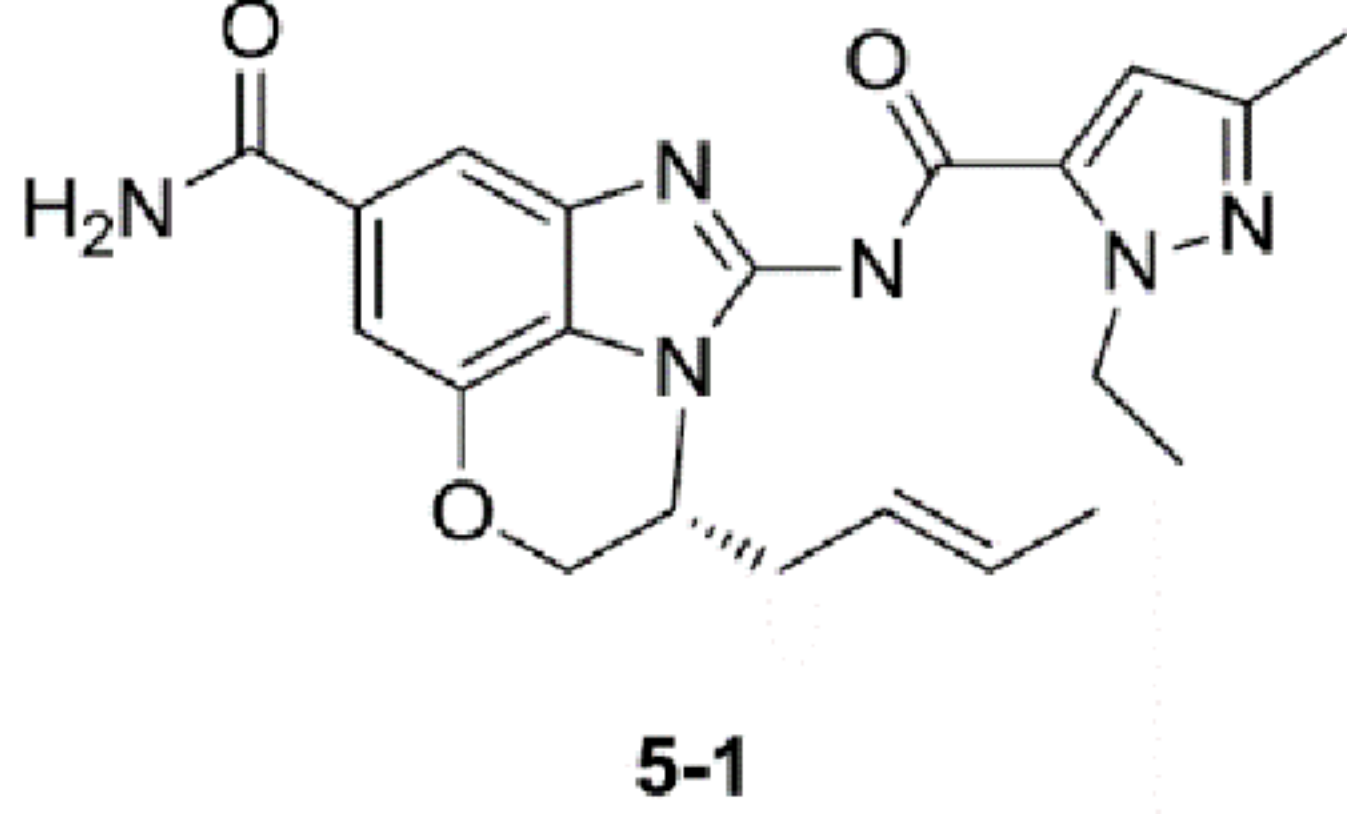
【0040】 在另一實施例中，在式(I)化合物或其互變異構體或醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥中， R^c 選自由氫及烷基組成之群。

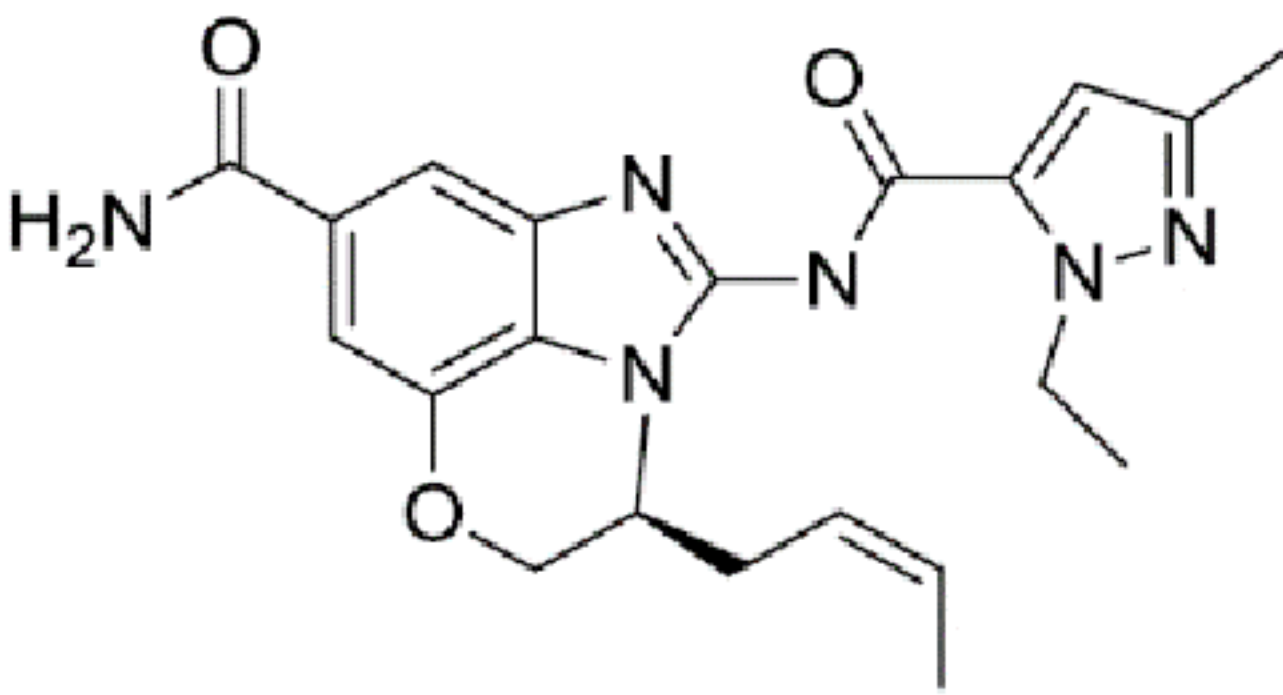
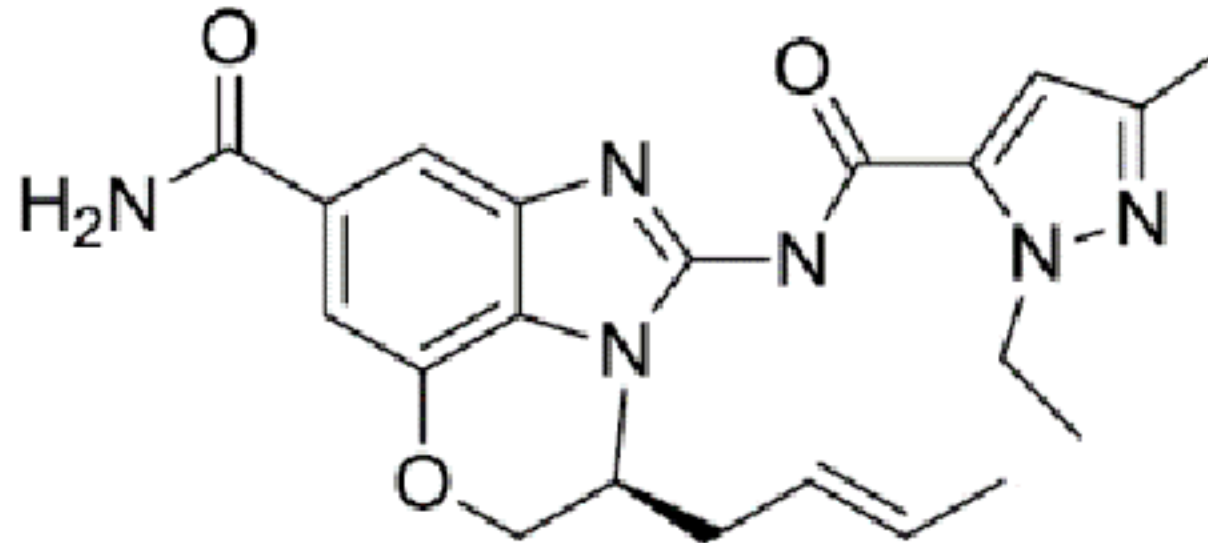
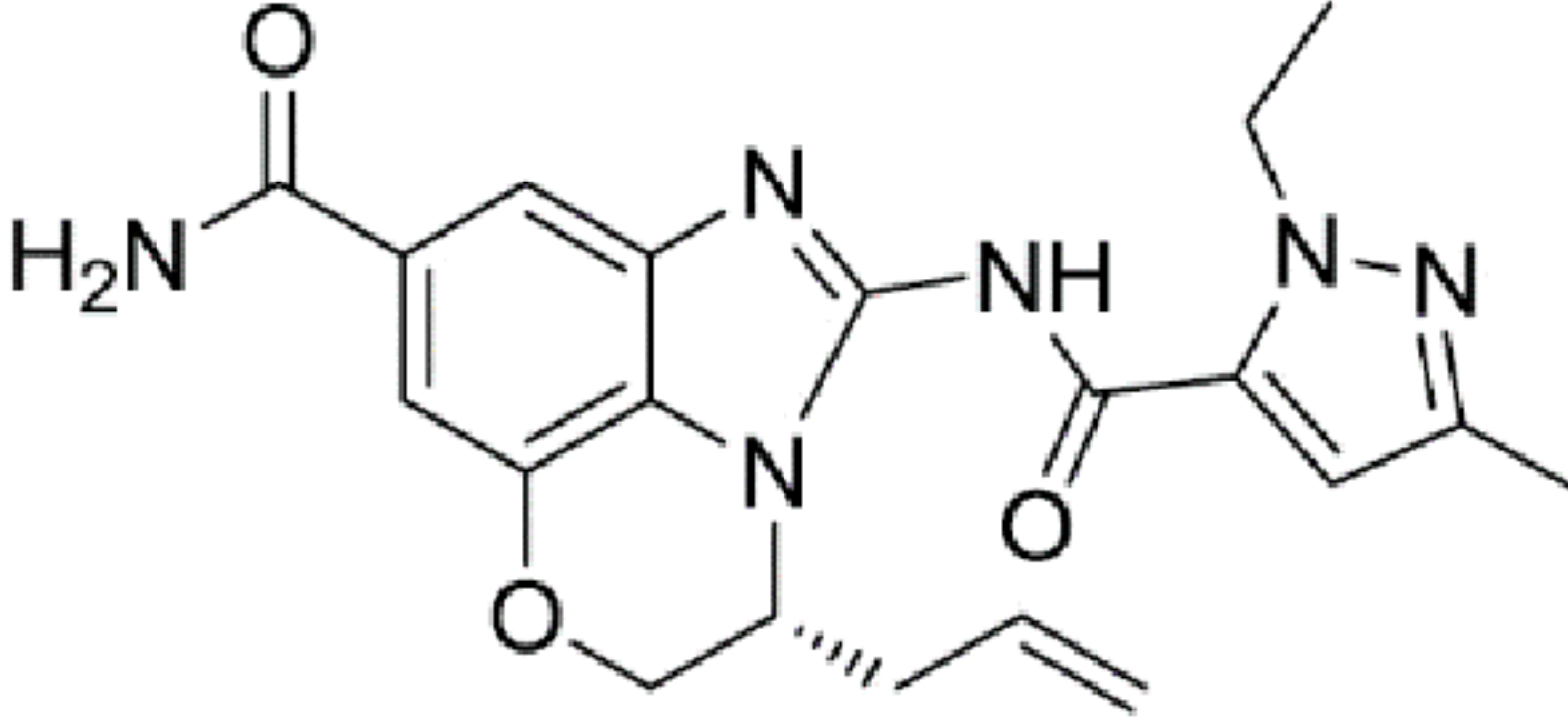
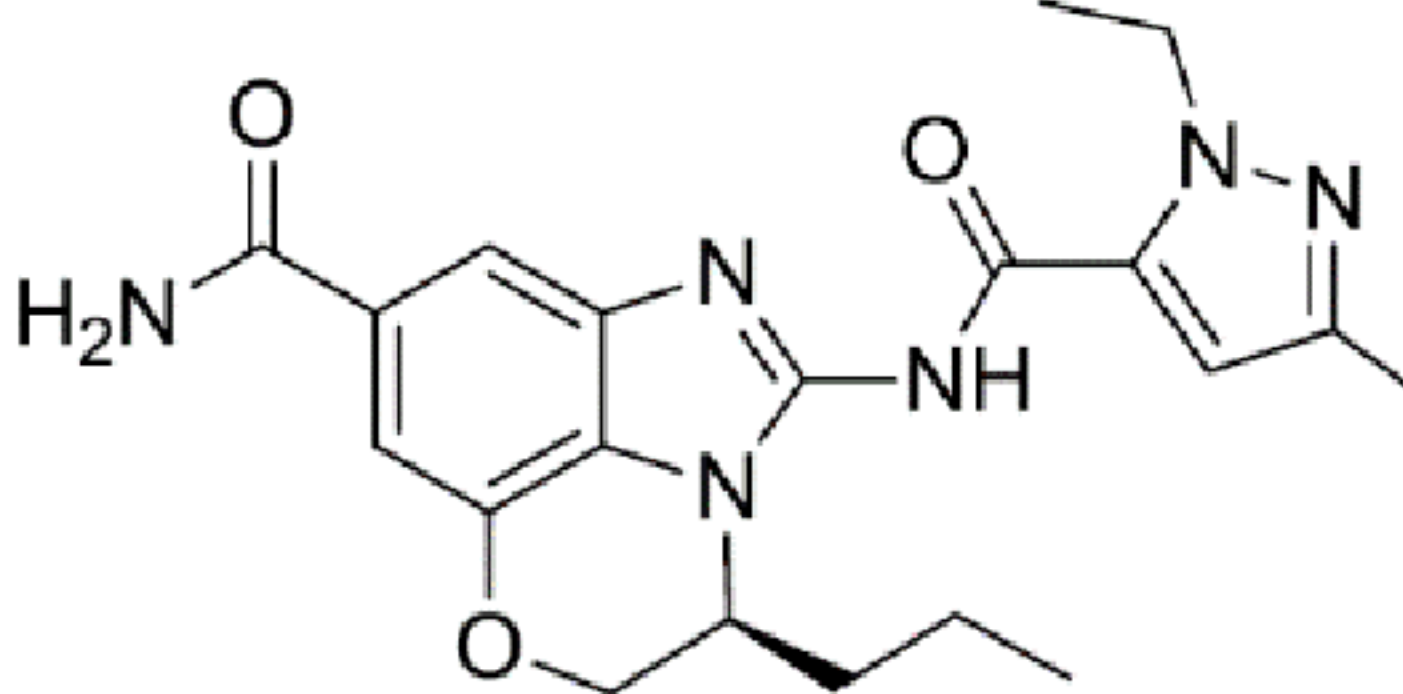
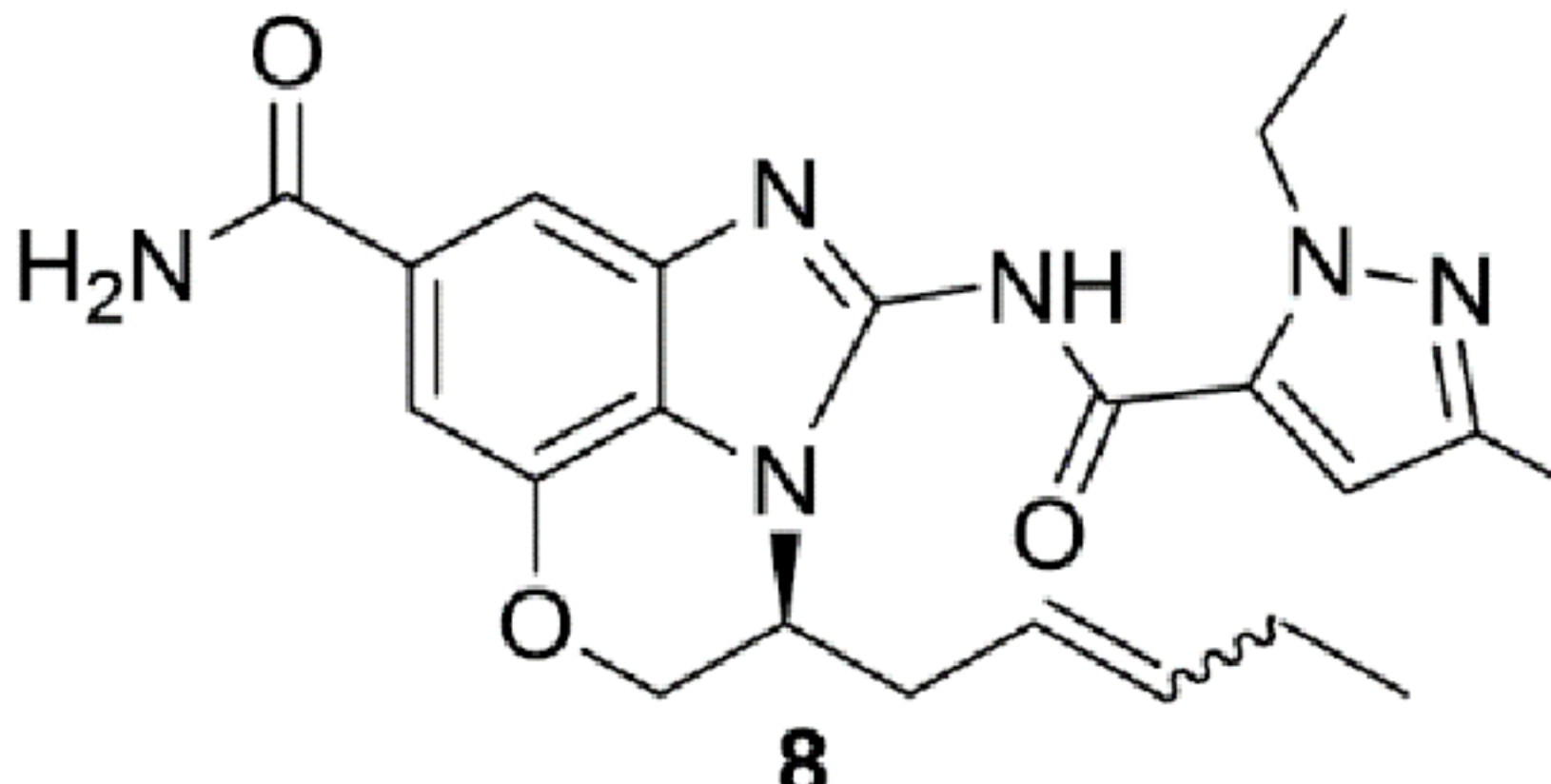
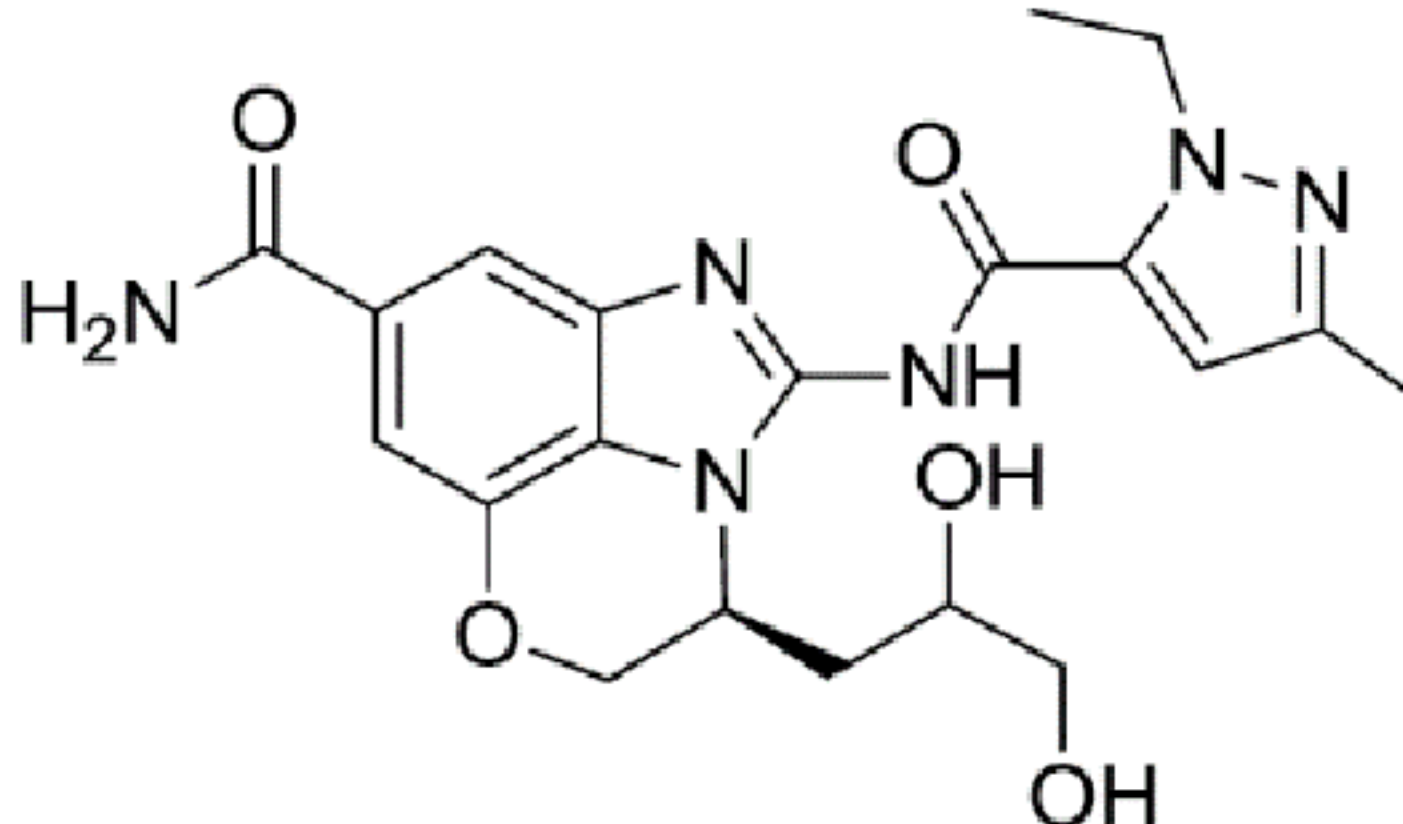
【0041】 在本發明之另一個實施例中，在式(I)化合物或其互變異構體或醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥中， R^1 及 R^2 相同或不同，且各自獨立地選自由氫及烷基組成之群；其中烷基未經取代或經一或多個、較佳一個至五個及有時更佳一個至三個羥基取代。

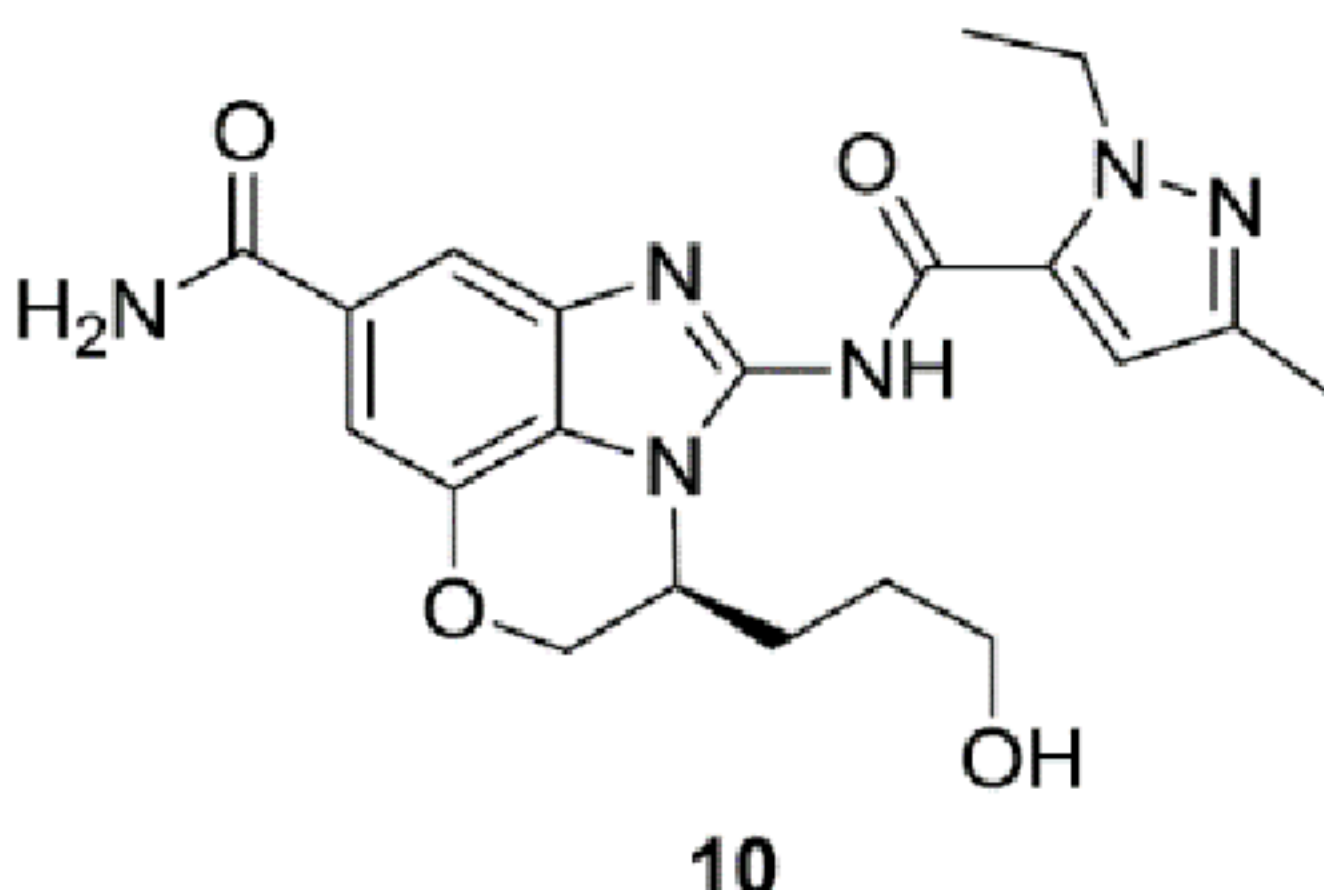
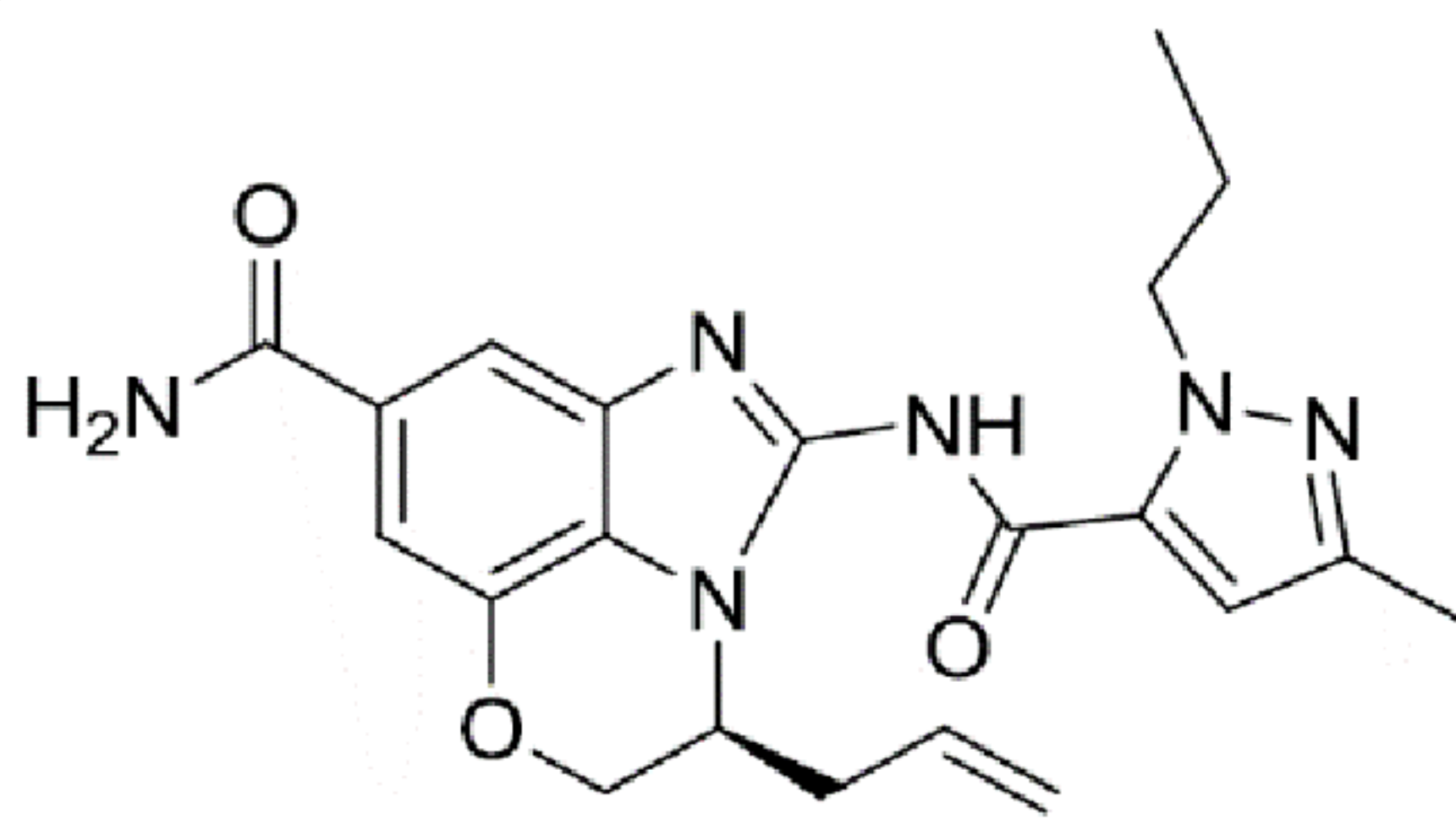
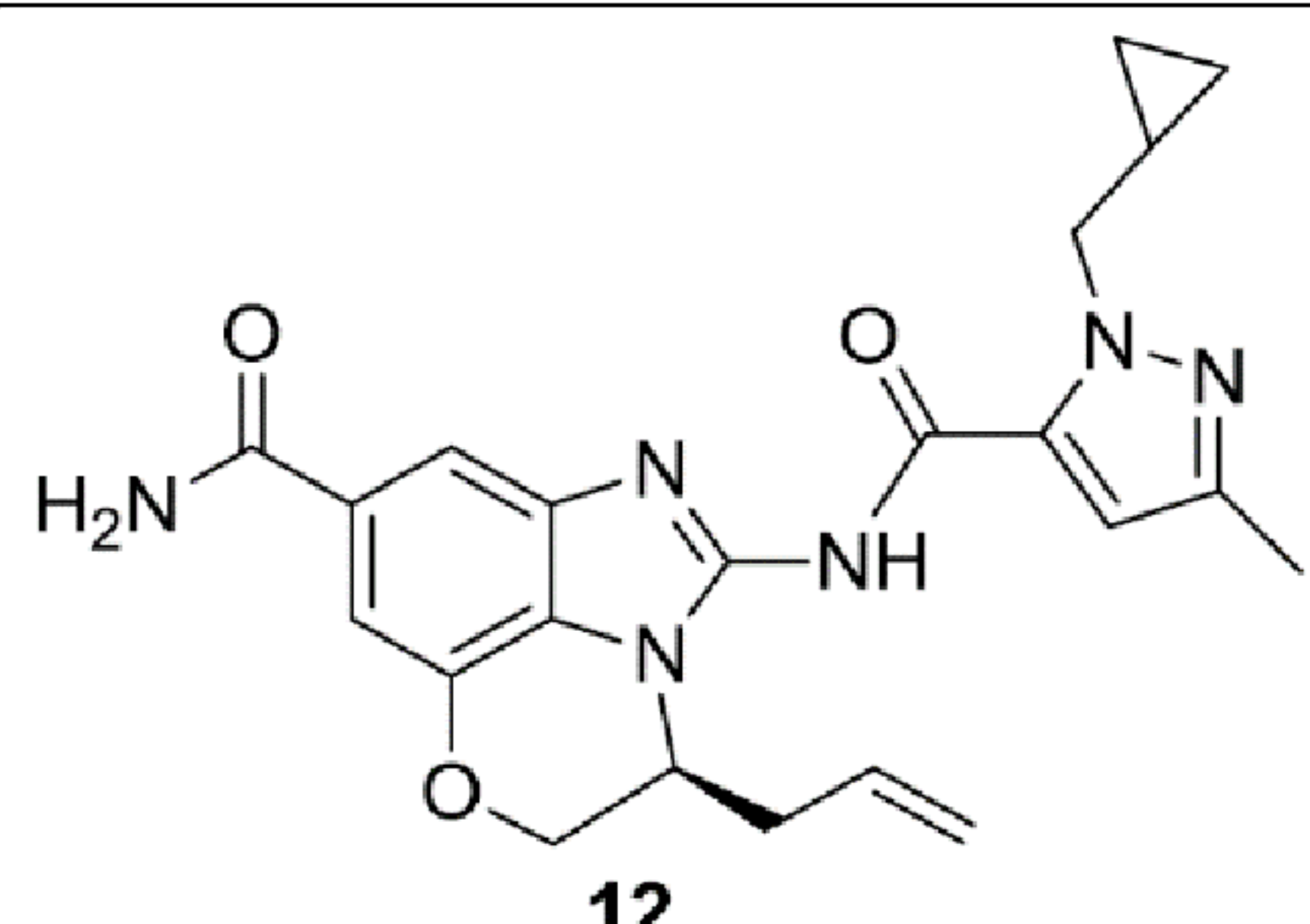
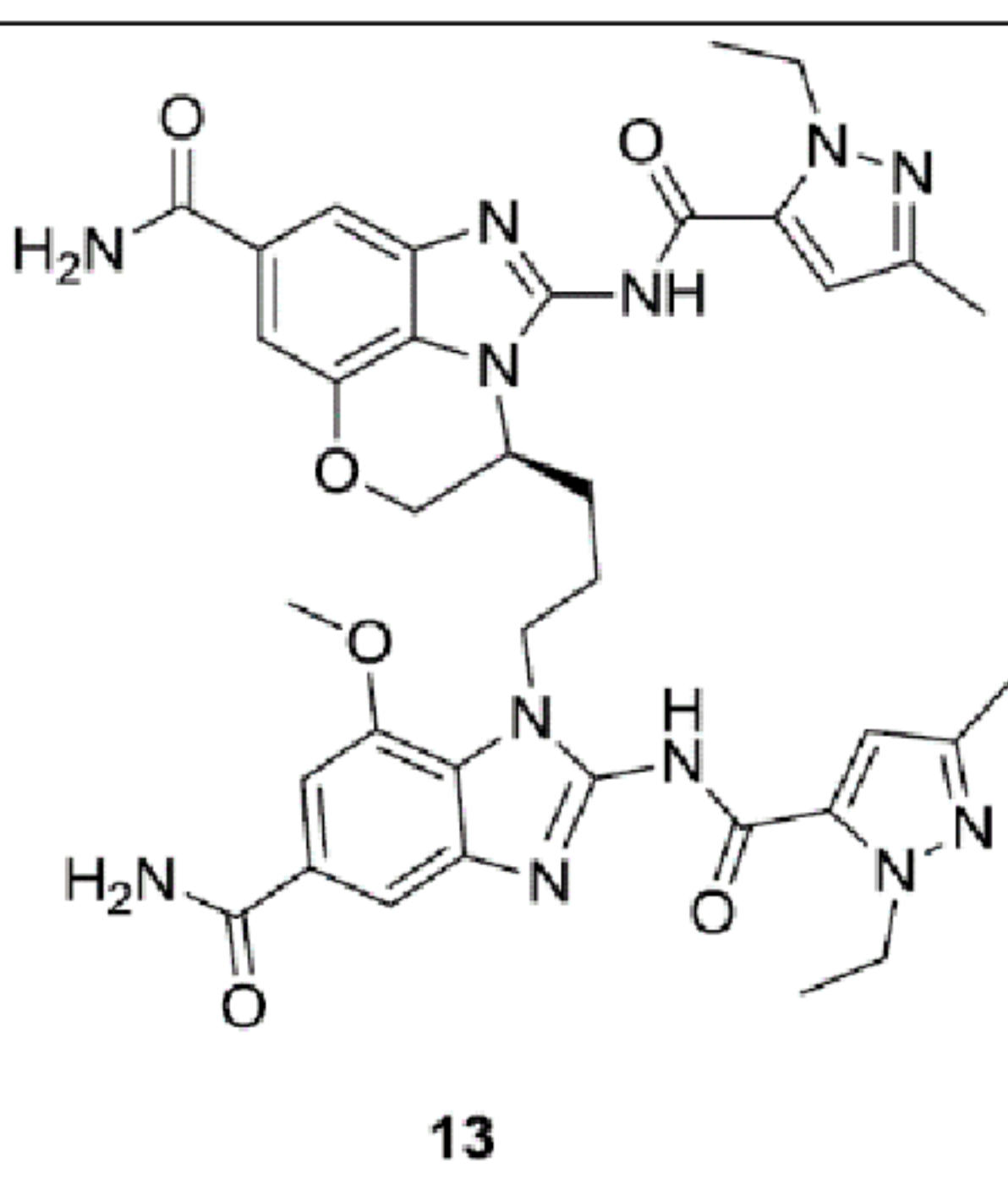
【0042】 在另一實施例中，在式(I)化合物或其互變異構體或醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥中， R^3 、 R^4 、 R^5 或 R^6 各自為氫。

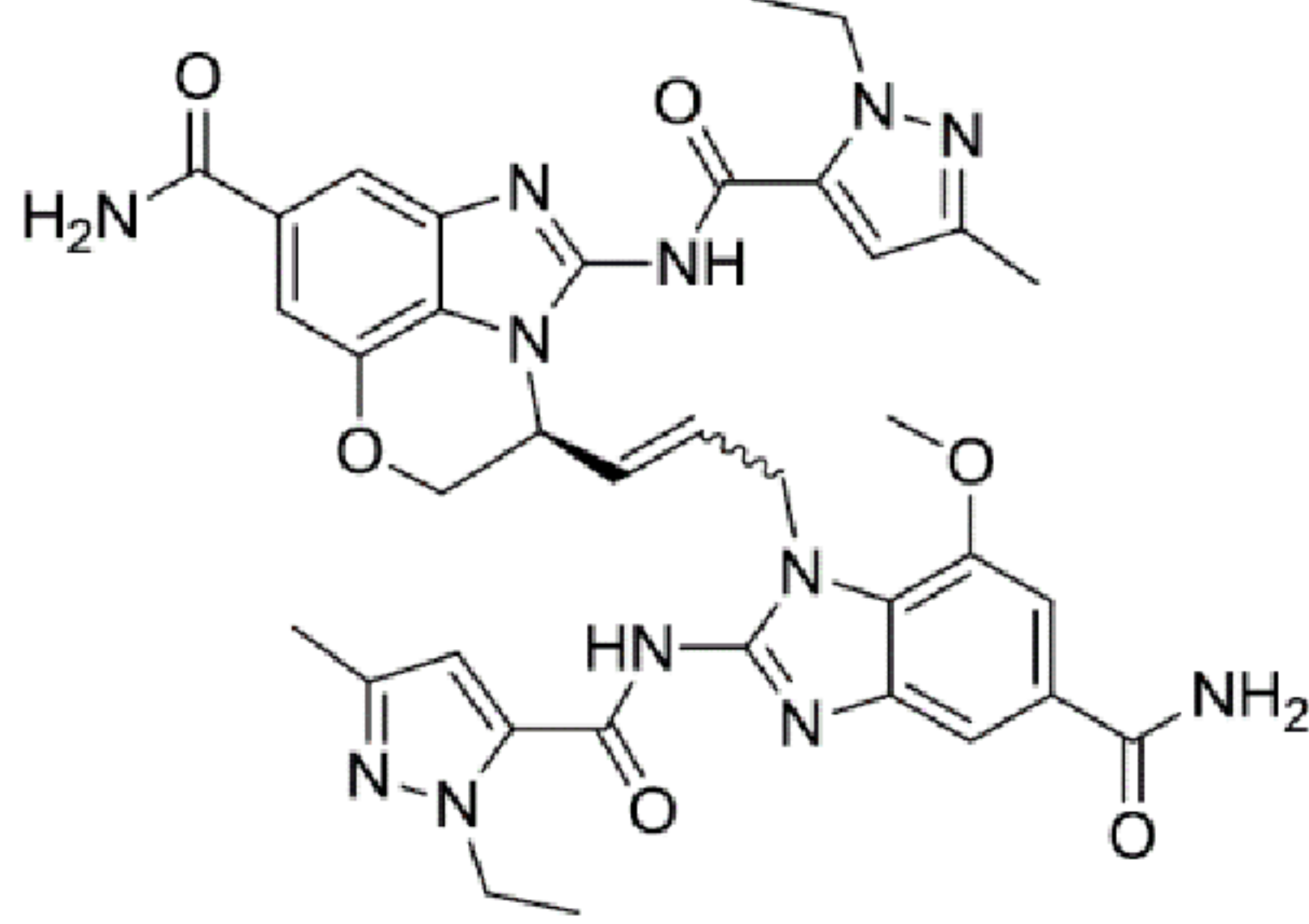
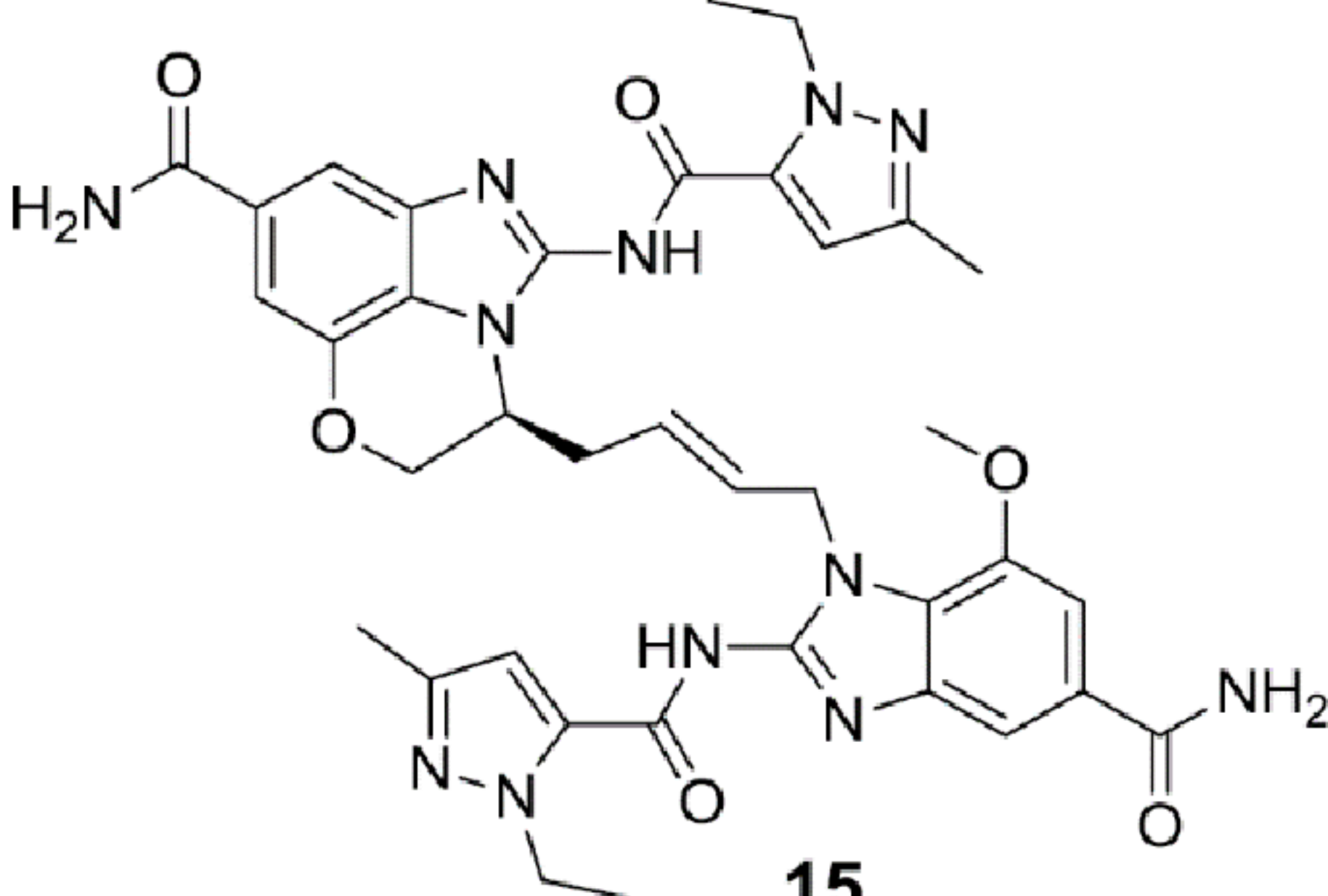
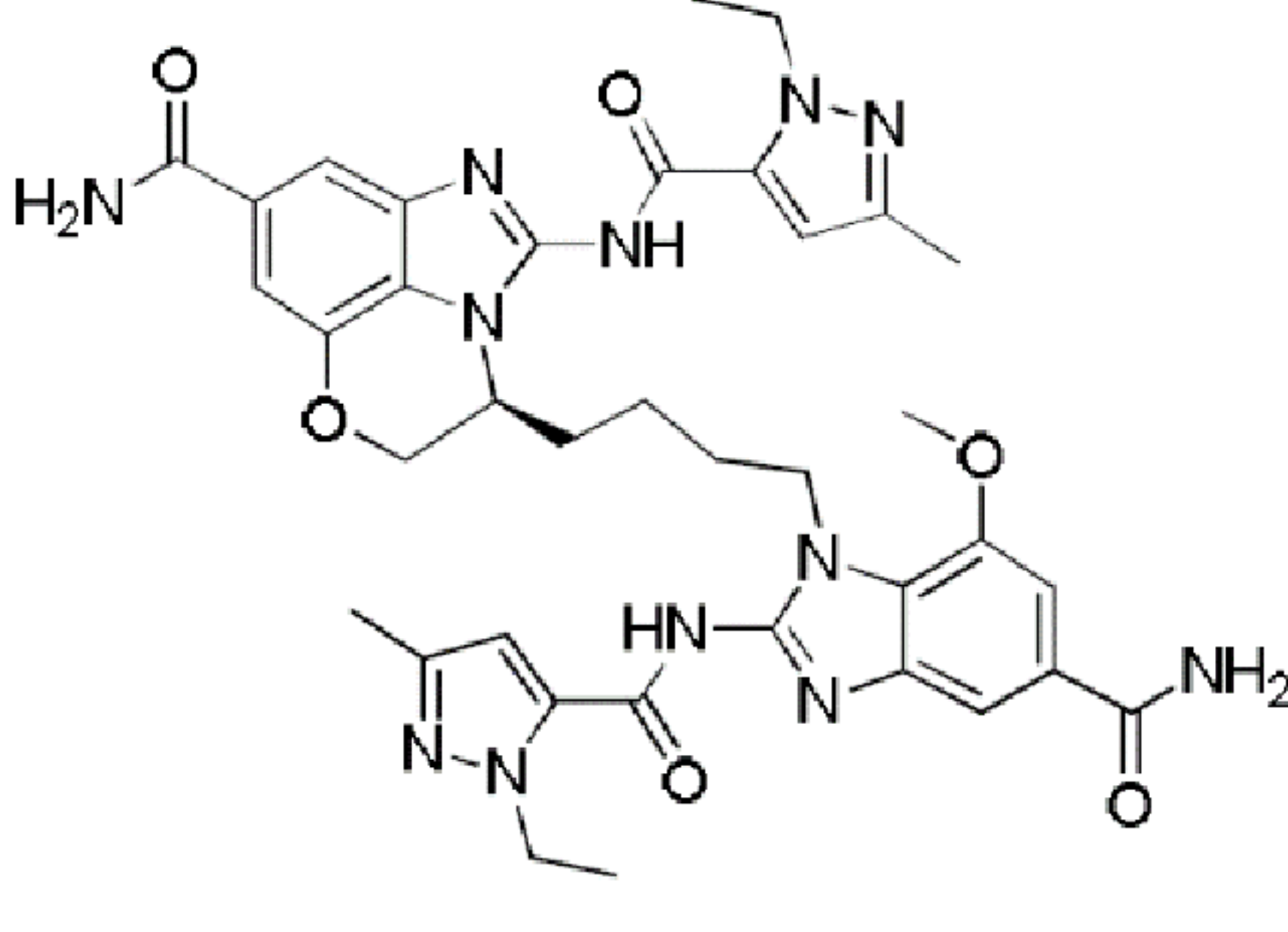
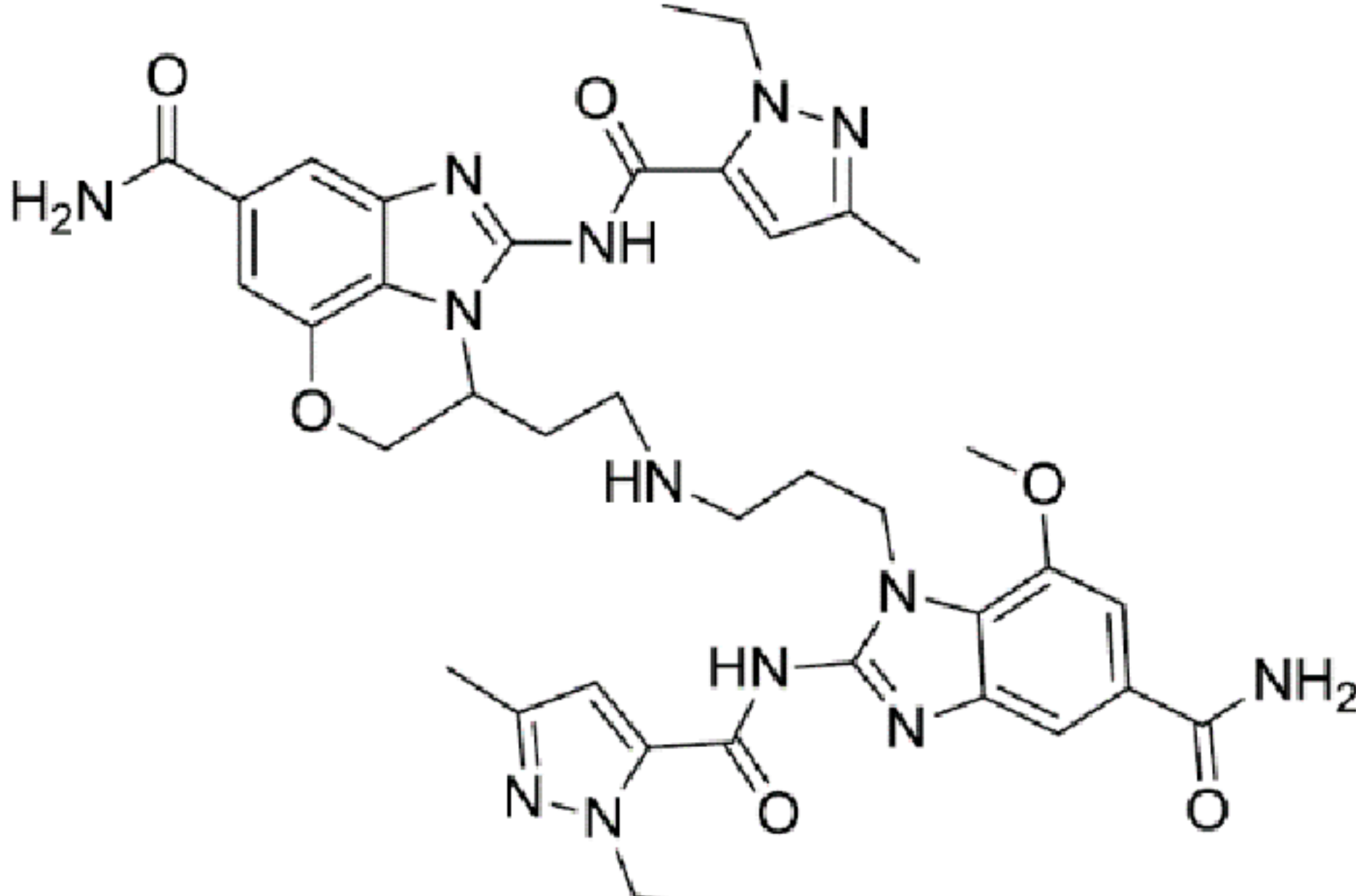
【0043】 在另一實施例中，在式(I)化合物或其互變異構體或醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥中， R^8 在每次出現時獨立地選自由氫及烷基組成之群。

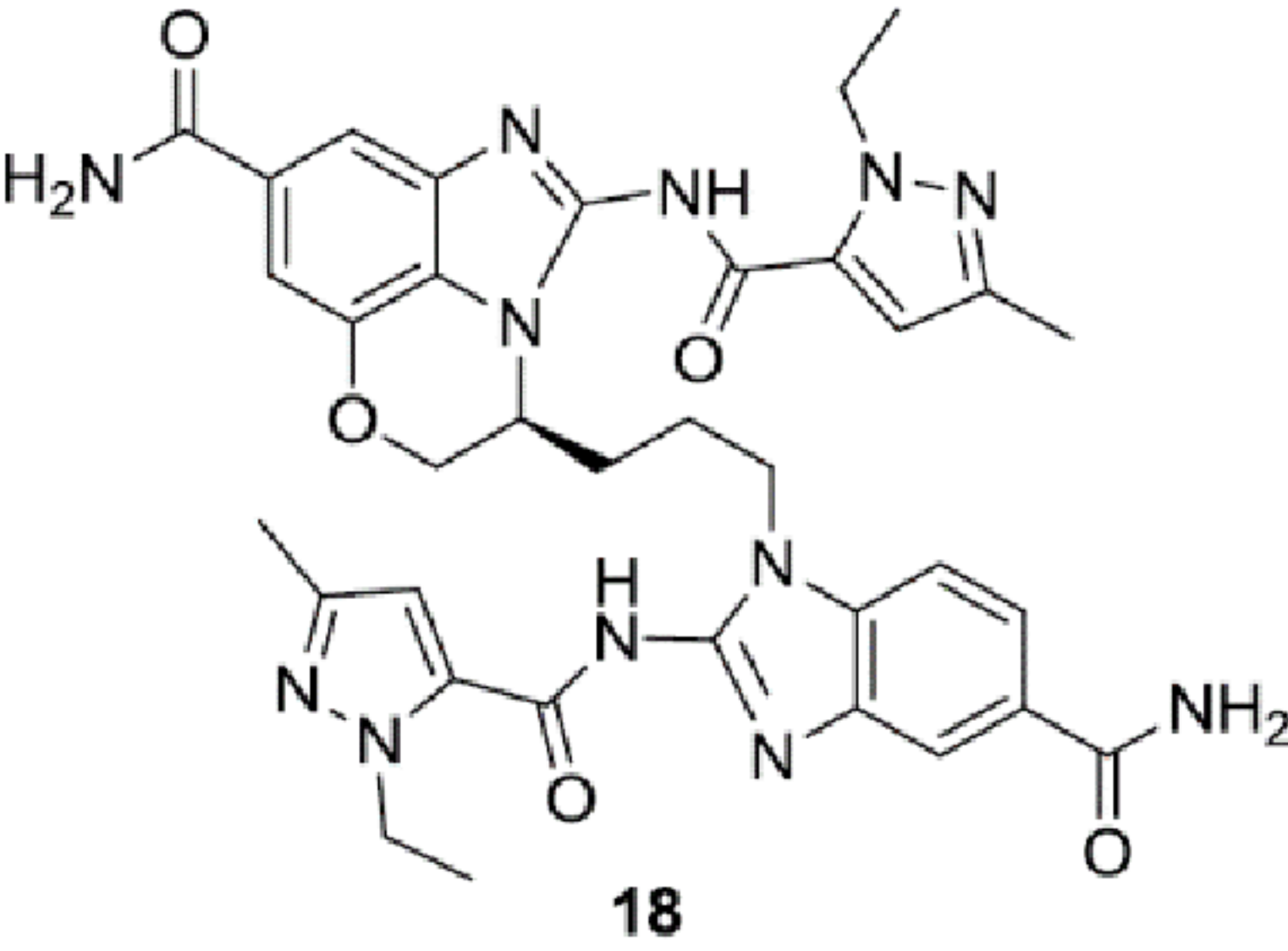
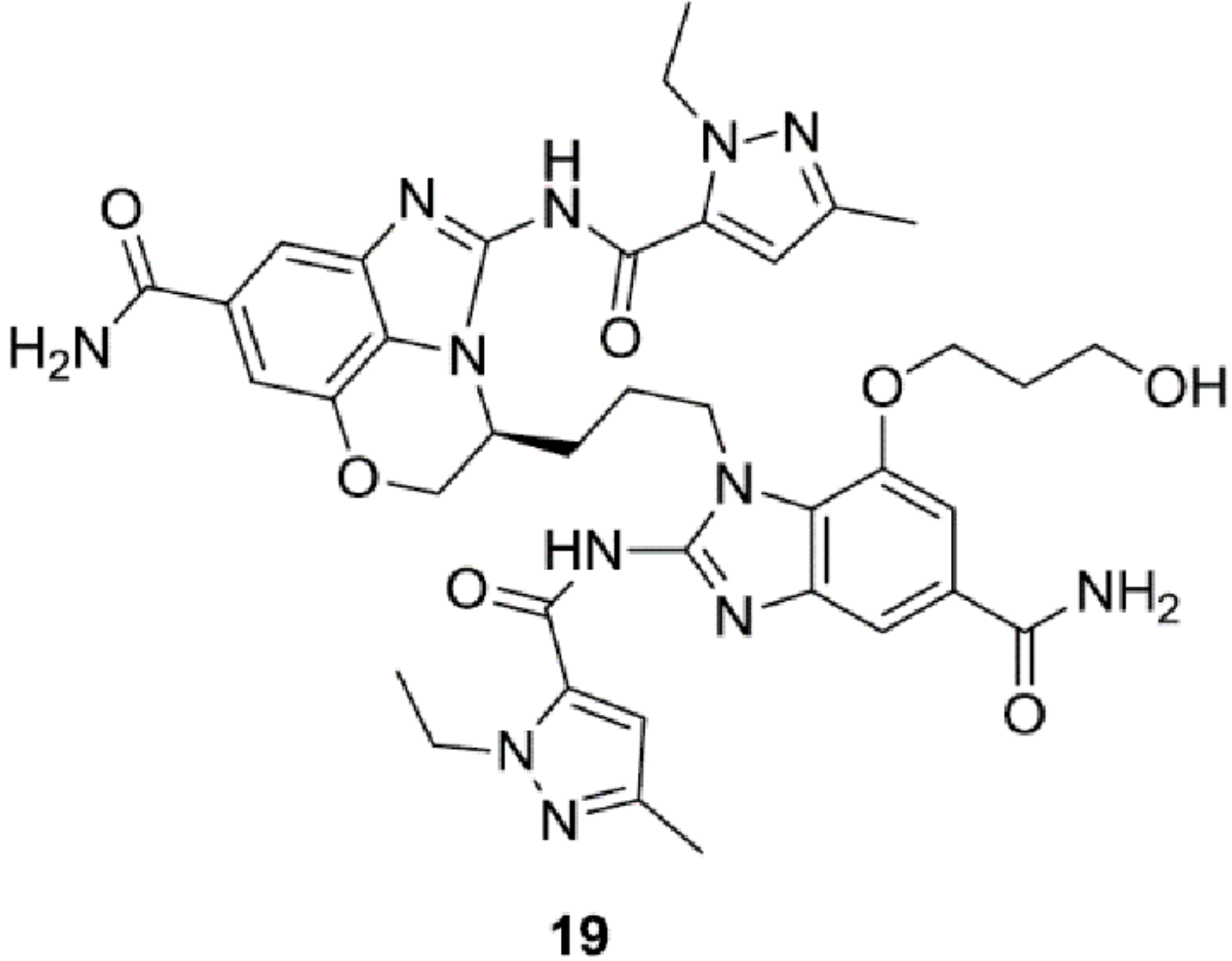
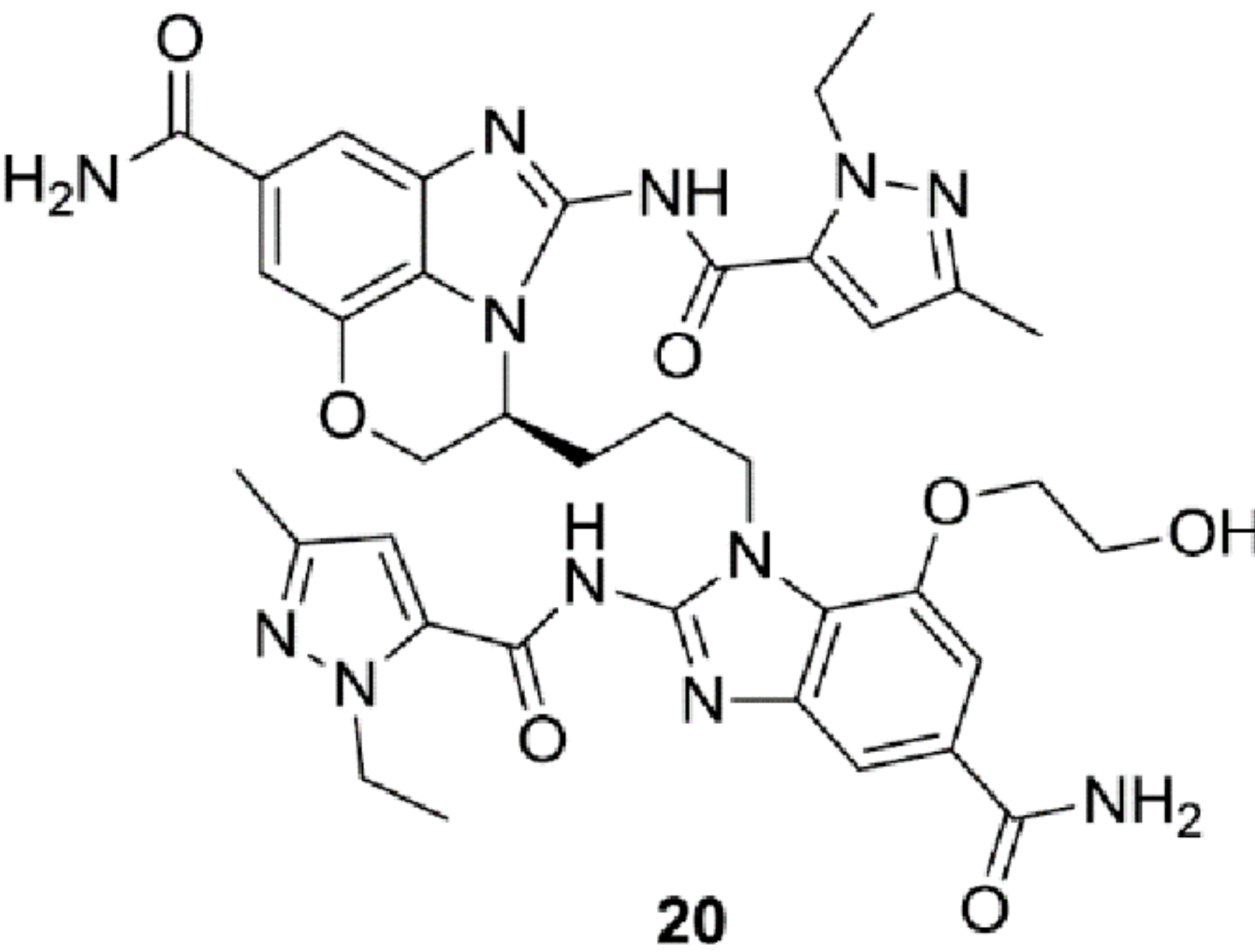
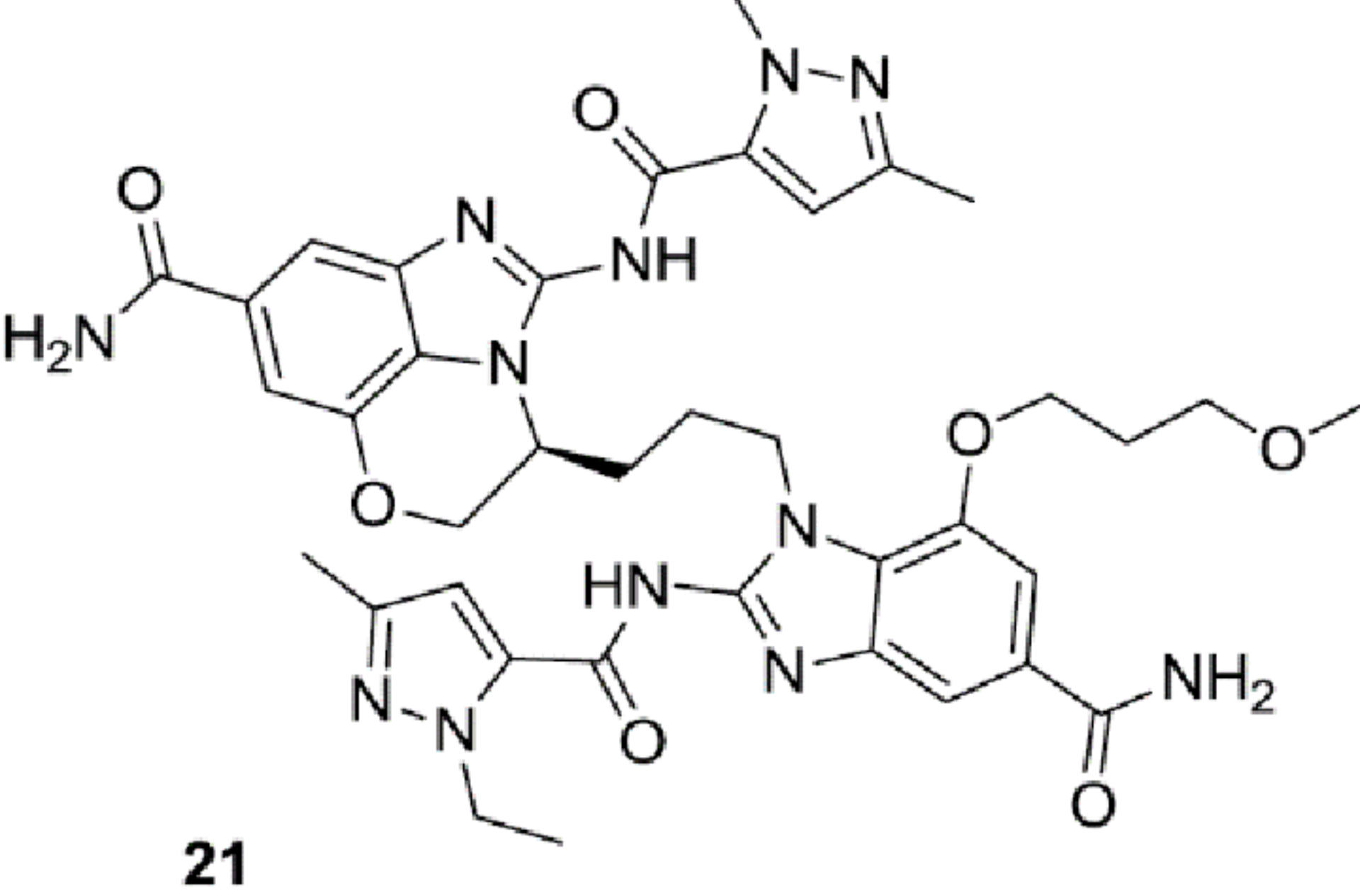
【0044】 本發明之例示性化合物包括(但不限於)以下：

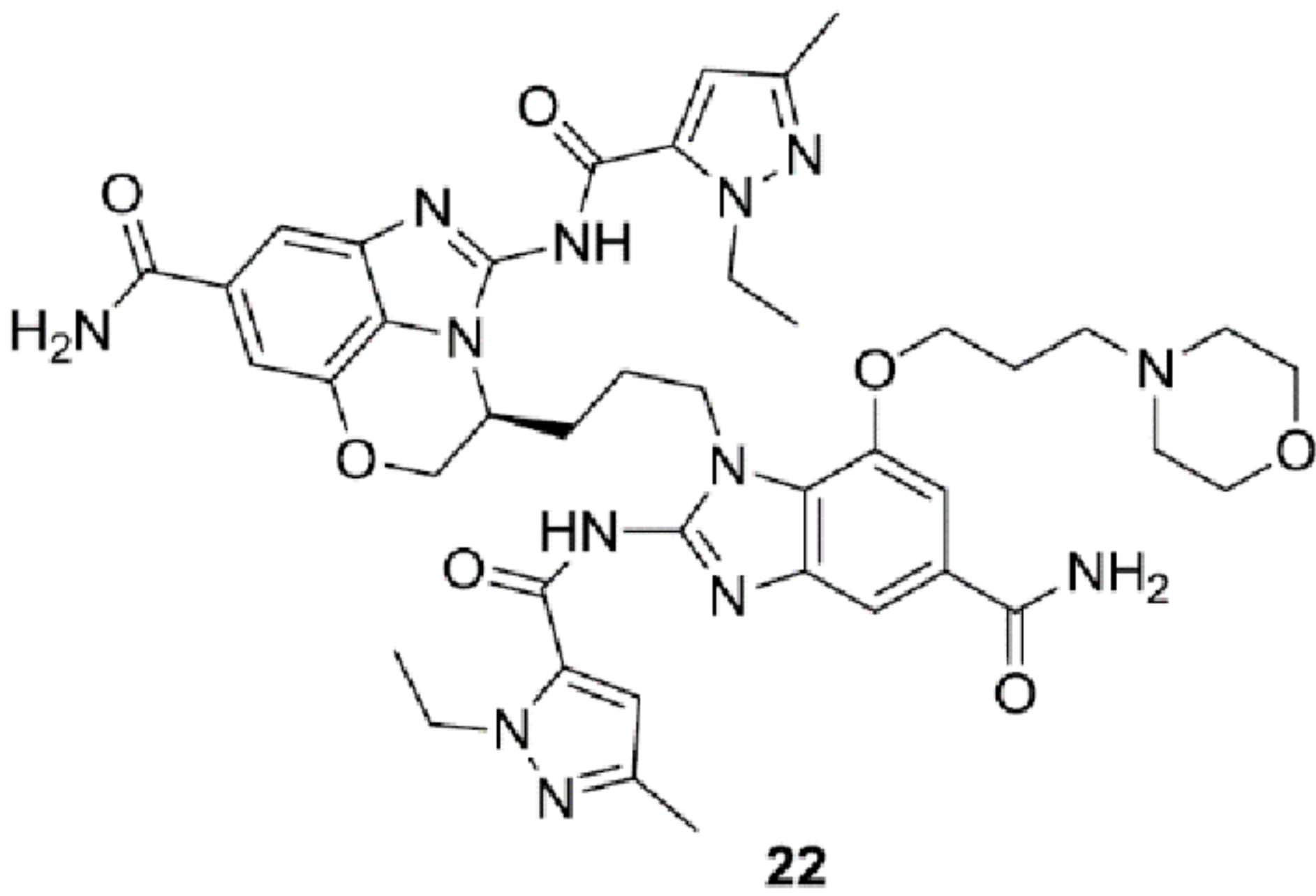
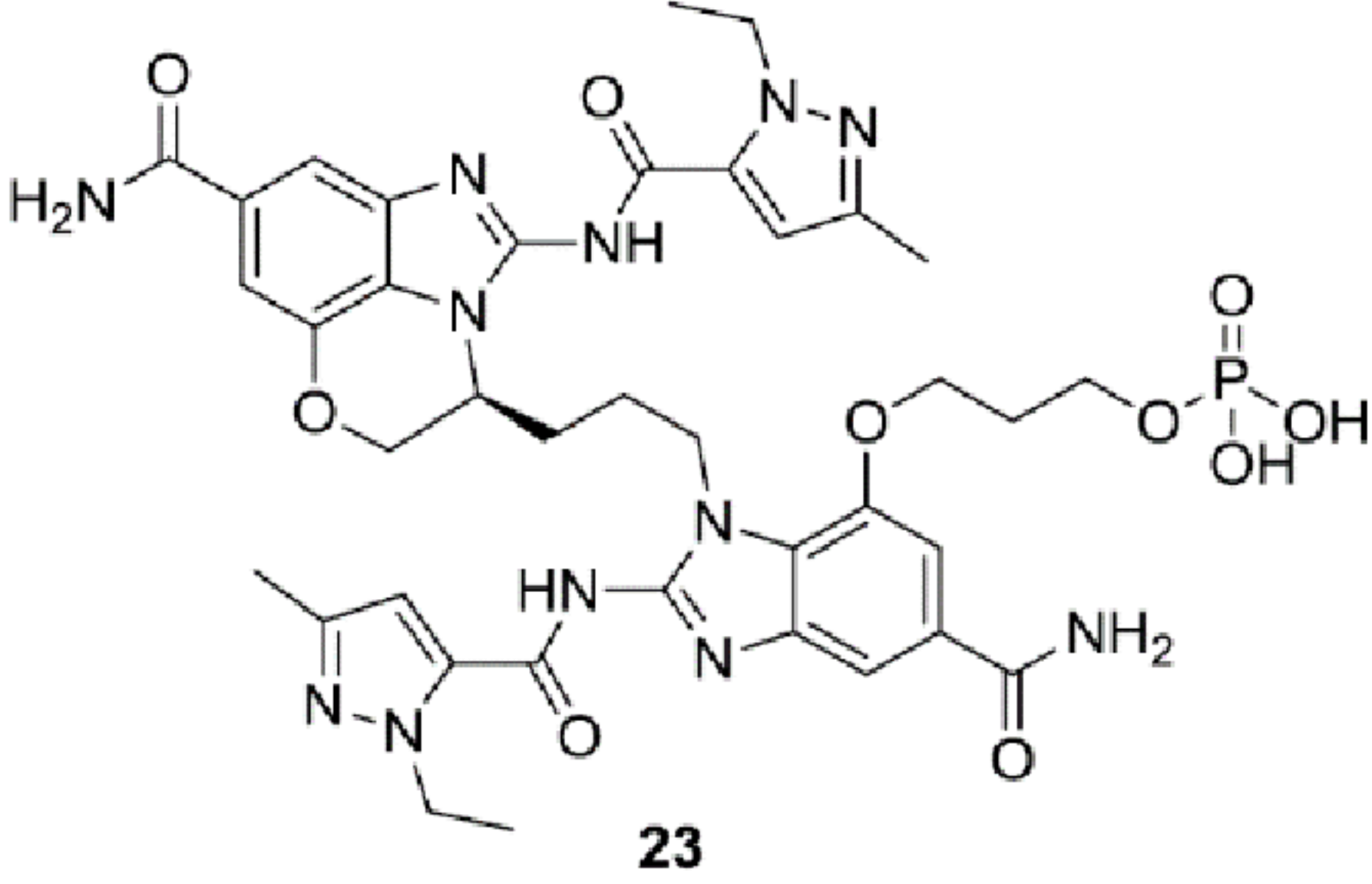
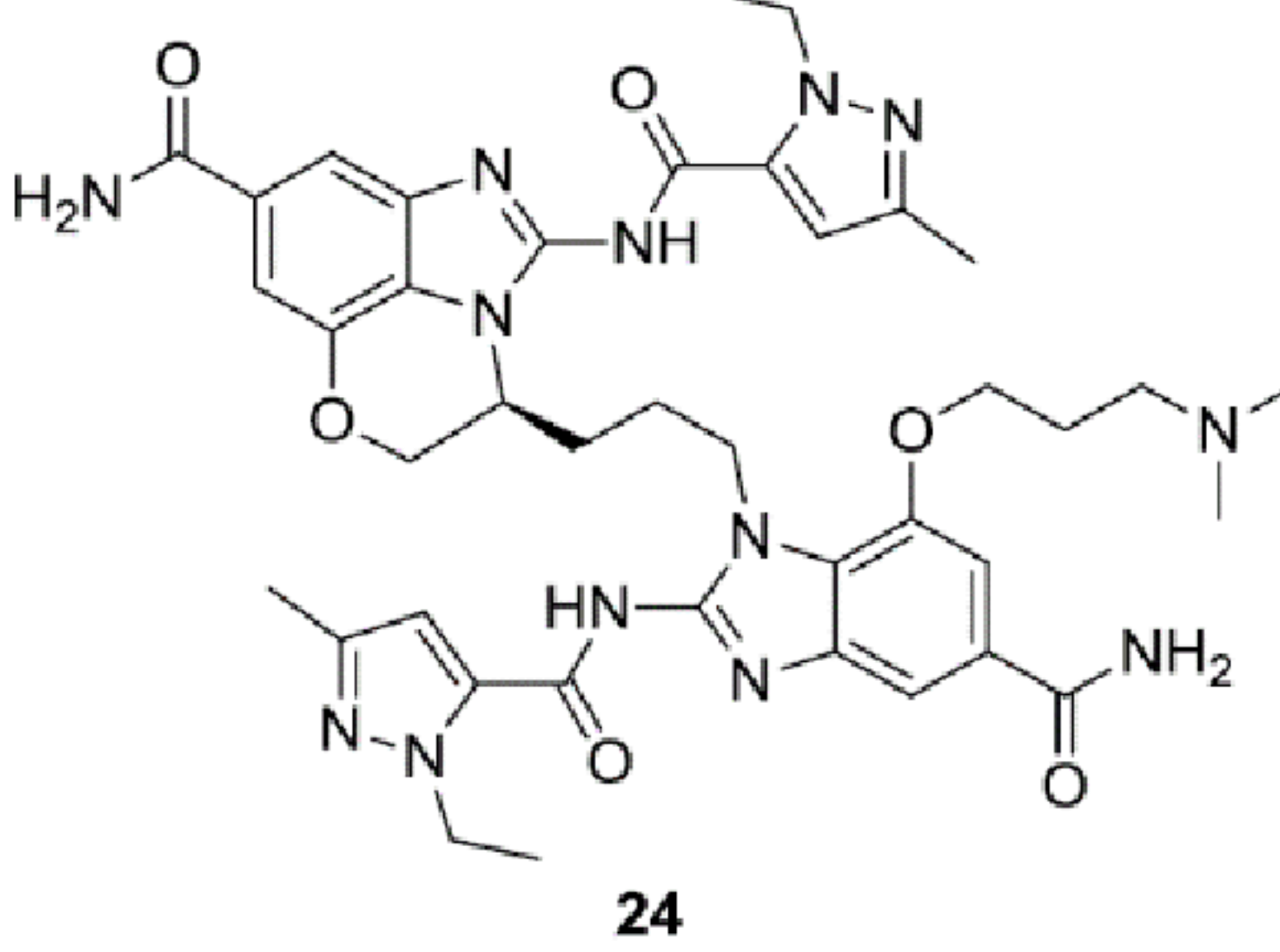
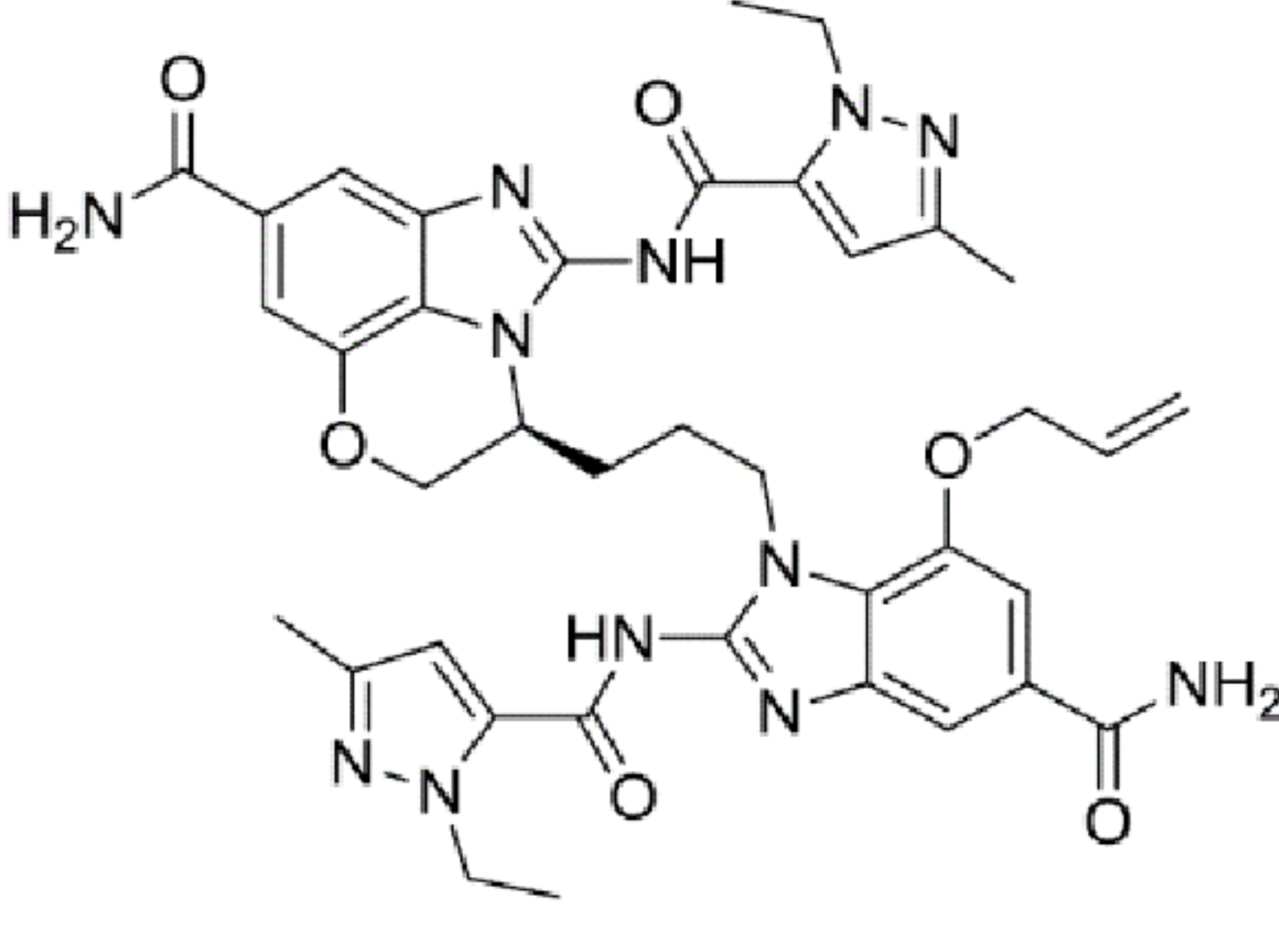
實例編號	結構及名稱
1	 (S)-3-烯丙基-2-(1-乙基-3-甲基-1<i>H</i>-吡唑-5-甲醯胺基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜茛烯-7-甲醯胺1
2	 2-(1-乙基-3-甲基-1<i>H</i>-吡唑-5-甲醯胺基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜茛烯-7-甲醯胺2
3	 2-(1-乙基-<i>N</i>,3-二甲基-1<i>H</i>-吡唑-5-甲醯胺基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜茛烯-7-甲醯胺3
4	 (S)-(3-(7-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1<i>H</i>-吡唑-5-甲醯胺基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜茛烯-3-基)丙基)胺基甲酸苯甲酯4
5	 3-(丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1<i>H</i>-吡唑-5-甲醯胺基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜茛烯-7-甲醯胺5
	 (<i>R,E</i>)-3-(丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1<i>H</i>-吡唑-5-甲醯胺基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜茛烯-7-甲醯胺5-1

	 5-2
	(S,Z)-3-(丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-甲醯胺基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜茛烯-7-甲醯胺 5-2
	 5-3
	(S,E)-3-(丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-甲醯胺基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜茛烯-7-甲醯胺 5-3
6	 6
	(<i>R</i>)-3-烯丙基-2-(1-乙基-3-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-甲醯胺基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜茛烯-7-甲醯胺 6
7	 7
	(<i>S</i>)-2-(1-乙基-3-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-甲醯胺基)-3-丙基-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜茛烯-7-甲醯胺 7
8	 8
	(<i>S</i>)-2-(1-乙基-3-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-甲醯胺基)-3-(戊-2-烯-1-基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜茛烯-7-甲醯胺 8
9	 9
	(3 <i>S</i>)-3-(2,3-二羟基丙基)-2-(1-乙基-3-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-甲醯胺基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜茛烯-7-甲醯胺 9

10	 10
	(S)-2-(1-乙基-3-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-甲醯胺基)-3-(3-羥基丙基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜茛烯-7-甲醯胺10
11	 11
	(S)-3-烯丙基-2-(3-甲基-1-丙基-1 <i>H</i> -吡唑-5-甲醯胺基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜茛烯-7-甲醯胺11
12	 12
	(S)-3-烯丙基-2-(1-(環丙基甲基)-3-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-甲醯胺基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜茛烯-7-甲醯胺12
13	 13
	(S)-3-(3-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-甲醯胺基)-7-甲氧基-1 <i>H</i> -苯并[d]咪唑-1-基)丙基)-2-(1-乙基-3-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-甲醯胺基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜茛烯-7-甲醯胺13

14	 14
	(S)-3-(3-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-甲醯胺基)-7-甲氧基-1 <i>H</i> -苯并[<i>d</i>]咪唑-1-基)丙-1-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-甲醯胺基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜茚烯-7-甲醯胺 14
15	 15
	(S,E)-3-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-甲醯胺基)-7-甲氧基-1 <i>H</i> -苯并[<i>d</i>]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-甲醯胺基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜茚烯-7-甲醯胺 15
16	 16
	(S)-3-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-甲醯胺基)-7-甲氧基-1 <i>H</i> -苯并[<i>d</i>]咪唑-1-基)丁基)-2-(1-乙基-3-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-甲醯胺基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜茚烯-7-甲醯胺 16
17	 17
	3-(2-((3-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-甲醯胺基)-7-甲氧基-1 <i>H</i> -苯并[<i>d</i>]咪唑-1-基)丙基)胺基)乙基)-2-(1-乙基-3-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-甲醯胺基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜茚烯-7-甲醯胺 17

18	
	(S)-3-(3-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-甲醯胺基)-1 <i>H</i> -苯并[<i>d</i>]咪唑-1-基)丙基)-2-(1-乙基-3-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-甲醯胺基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜茛烯-7-甲醯胺 18
19	
	(S)-3-(3-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-甲醯胺基)-7-(3-羥基丙氧基)-1 <i>H</i> -苯并[<i>d</i>]咪唑-1-基)丙基)-2-(1-乙基-3-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-甲醯胺基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜茛烯-7-甲醯胺 19
20	
	(S)-3-(3-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-甲醯胺基)-7-(2-羥基乙氧基)-1 <i>H</i> -苯并[<i>d</i>]咪唑-1-基)丙基)-2-(1-乙基-3-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-甲醯胺基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜茛烯-7-甲醯胺 20
21	
	(S)-3-(3-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-甲醯胺基)-7-(3-甲氧基丙氧基)-1 <i>H</i> -苯并[<i>d</i>]咪唑-1-基)丙基)-2-(1-乙基-3-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-甲醯胺基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜茛烯-7-甲醯胺 21

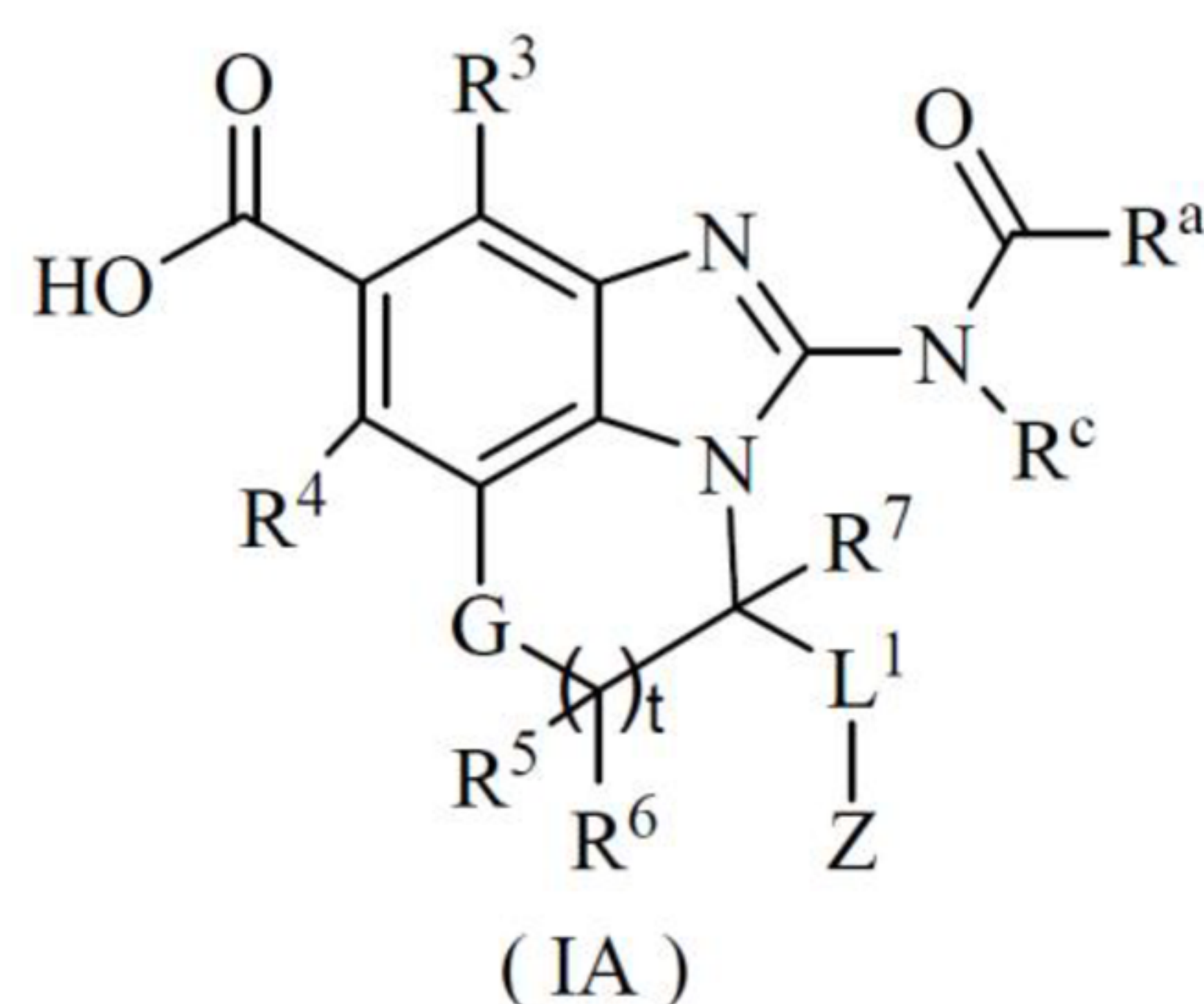
22	 22
	(<i>S</i>)-3-(3-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-甲醯胺基)-7-(3-嗎啉基丙氧基)-1 <i>H</i> -苯并[<i>d</i>]咪唑-1-基)丙基)-2-(1-乙基-3-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-甲醯胺基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜茛烯-7-甲醯胺 22
23	 23
	(<i>S</i>)-3-((5-胺甲醯基-1-(3-(7-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-甲醯胺基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜茛烯-3-基)丙基)-2-(1-乙基-3-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-甲醯胺基)-1 <i>H</i> -苯并[<i>d</i>]咪唑-7-基)氧基)丙基磷酸二氫酯 23
24	 24
	(<i>S</i>)-3-(3-(5-胺甲醯基-7-(3-(二甲胺基)丙氧基)-2-(1-乙基-3-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-甲醯胺基)-1 <i>H</i> -苯并[<i>d</i>]咪唑-1-基)丙基)-2-(1-乙基-3-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-甲醯胺基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜茛烯-7-甲醯胺 24
25	 25
	(<i>S</i>)-3-(3-(7-烯丙氧基)-5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-甲醯胺基)-1 <i>H</i> -苯并[<i>d</i>]咪唑-1-基)丙基)-2-(1-乙基-3-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-甲醯胺基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜茛烯-7-甲醯胺 25

26	
	1-(1-乙基-3-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-甲醯胺基)-10-(羥基甲基)-7,8,9,10-四氫-6-氧雜-2,10a-二氮雜環辛[<i>cd</i>]茛-4-甲醯胺 26
27	
	10-烯丙基-1-(1-乙基-3-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-甲醯胺基)-7,8,9,10-四氫-6-氧雜-2,10a-二氮雜環辛[<i>cd</i>]茛-4-甲醯胺 27
28	
	(<i>E</i>)-6-((<i>S</i>)-7-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-甲醯胺基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜茛烯-3-基)-2-(2-(5,6-二甲氧基苯并[<i>b</i>]噻吩-2-基)-2-側氧基乙基)己-4-烯酸 28
29	
	(<i>S</i>)-4-烯丙基-2-(1-乙基-3-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-甲醯胺基)-5,6-二氫-4 <i>H</i> -咪唑并[1,5,4- <i>de</i>]喹啉-8-甲醯胺 29
30	
	(<i>S</i>)-4-烯丙基-2-(1-乙基-3-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-甲醯胺基)-6-(3-甲氧基丙基)-5,6-二氫-4 <i>H</i> -咪唑并[1,5,4- <i>de</i>]喹啉-8-甲醯胺 30

31	 31
	(S)-4-烯丙基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-6-甲基-5,6-二氢-4H-咪唑并[1,5,4-de]喹啉-8-甲酰胺 31

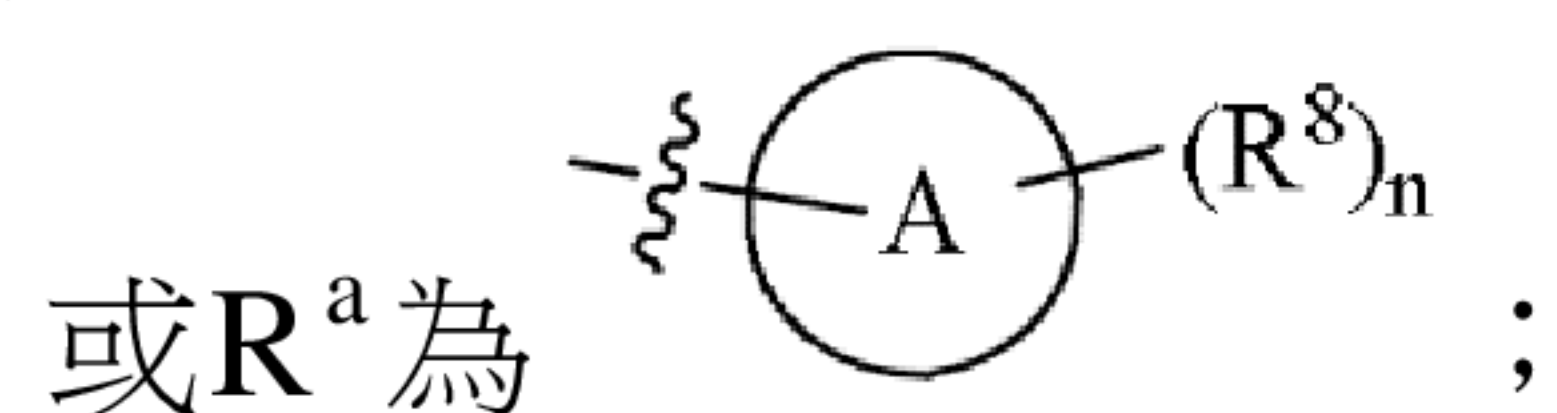
或其互變異構體、外消旋體、鏡像異構體、非鏡像異構體或混合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

【0045】 在另一態樣中，本發明提供一種式(IA)化合物或其互變異構體，其用作用於製備式(I)化合物之中間物：



其中：

R^a 選自由以下組成之群：烷基、烯基、炔基、鹵烷基及羥烷基，其中烷基、烯基或炔基未經取代或經選自由以下組成之群的一或多個、較佳一個至五個及有時更佳一個至三個取代基取代：鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、氰基、羥基、羥烷基、羧酸、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；



環A選自由以下組成之群：環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；

G為O或NR^b；

R^b選自由以下組成之群：氫、烷基、烷氧基、烷氧基烷基及鹵烷

基；

R^c 選自由以下組成之群：氫、烷基、鹵烷基、烯基及炔基；

R^3 及 R^4 相同或不同，且各自獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、羥基、羥烷基、氰基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；

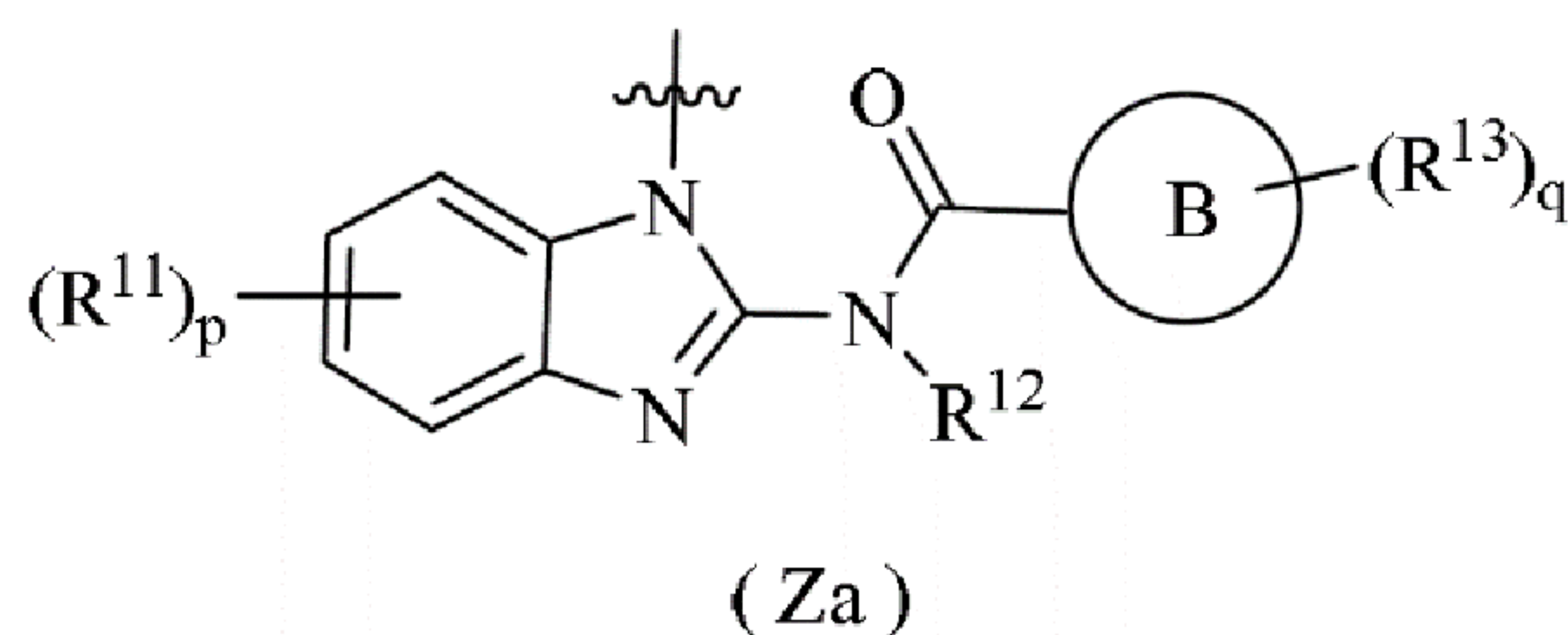
R^5 、 R^6 及 R^7 相同或不同，且各自獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、羥基、羥烷基、氰基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；

L^1 選自由以下組成之群：伸烷基、伸烯基、 NH 、 O 、 $-(CH_2)_sNH-$ 、 $-(CH_2)_sNH(CH_2)_r-$ 、 $S(O)_m$ 、 $C(O)$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-NHC(O)-$ 或 $-HNC(O)NH-$ ，其中伸烷基或伸烯基未經取代或經選自由以下組成之群的一或多個、較佳一個至五個及有時更佳一個至三個取代基取代：鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、羥基、羥烷基、氰基、側氧基、 $-C(O)OR^{18}$ 、 R^{19} 、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；

或 L^1 不存在；

Z 選自由以下組成之群： $-C(O)O-$ 苯甲基、丁氧基羰基、氫、鹵素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、羥基、羥烷基、氰基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基，其中烷基、烷氧基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基未經取代或經選自由以下組成之群的一或多個、較佳一個至五個及有時更佳一個至三個取代基取代：鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、羥基、羥烷基、氰基、 $-NR^9R^{10}$ 、側氧基、 $-C(O)OR^{18}$ 、 R^{19} 、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；

或 Z 選自式(Za)或互變異構體：



其中，環B選自由以下組成之群：環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；

R⁸各自相同或不同，且各自獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、羥基、羥烷基、氰基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基，其中烷基、烷氧基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基未經取代或經選自由以下組成之群的一或多個、較佳一個至五個及有時更佳一個至三個取代基取代：鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、羥基、羥烷基、氰基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；

R⁹及R¹⁰相同或不同，且各自獨立地選自由以下組成之群：氫、烷基、-C(O)O-苯甲基、鹵烷基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；

R¹¹各自相同或不同，且各自獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、羥基、羥烷基、氰基、-C(O)NR¹⁴R¹⁵、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；其中烷基或烷氧基未經取代或經選自由以下組成之群的一或多個、較佳一個至五個及有時更佳一個至三個取代基取代：鹵素、烷基、烷氧基、烯基、炔基、鹵烷基、胺基、硝基、羥基、羥烷基、氰基、-O-P(O)(OH)₂、環烷基、雜環基及NR¹⁶R¹⁷；

R¹²選自由以下組成之群：氫、烷基、烯基及炔基；

R¹³各自相同或不同，且各自獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、羥基、羥烷基、氰基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基，其中烷基、烷氧基、環烷基、雜環基、芳基

或雜芳基未經取代或經選自由以下組成之群的一或多個、較佳一個至五個及有時更佳一個至三個取代基取代：鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、羥基、羥烷基、氰基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；

R^{14} 及 R^{15} 相同或不同，且各自獨立地選自由以下組成之群：氫、烷基、鹵烷基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；其中烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基未經取代或經選自由以下組成之群的一或多個、較佳一個至五個及有時更佳一個至三個取代基取代：鹵素、羥基、氰基、硝基、烷基、烷氧基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；

R^{16} 及 R^{17} 相同或不同，且各自獨立地選自氫或烷基；

或， R^{16} 及 R^{17} 與其所連接之氮原子一起形成雜環基，其中雜環基含有選自由N、O及S組成之群的一個或兩個相同或不同的雜原子，且雜環基視情況經選自由以下組成之群的一或多個、較佳一個至五個及有時更佳一個至三個取代基取代：烷基、烷氧基、鹵素、胺基、氰基、硝基、羥基及羥烷基；

R^{18} 為氫或烷基；

R^{19} 為環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，其中環烷基、雜環基、芳基或雜芳基未經取代或經選自由以下組成之群的一或多個、較佳一個至五個及有時更佳一個至三個取代基取代：鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、羥基、羥烷基及氰基；

n為0、1、2、3或4；

m為0、1或2；

s為1至6之整數；

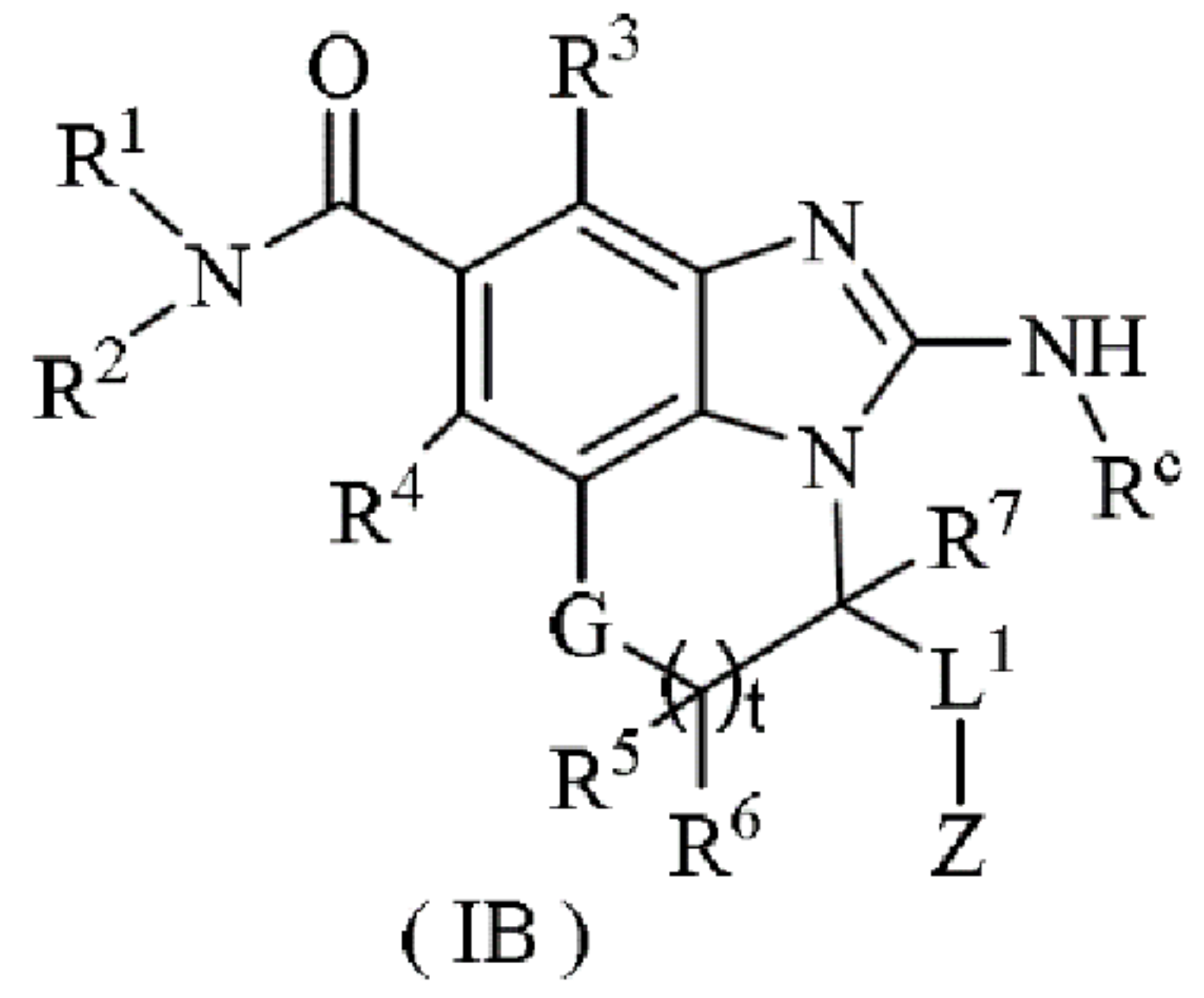
r為1、2、3或4；

t為1、2、3或4；

p為0、1、2、3或4；及

q為0、1、2、3或4。

【0046】 在另一態樣中，本發明提供一種式(II)化合物或其互變異構體，其用作用於製備式(I)化合物之中間物：



其中：

G為O或NR^b；

R^b選自由以下組成之群：氫、烷基、烷氧基、烷氧基烷基及鹵烷基；

R^c選自由以下組成之群：氫、烷基、鹵烷基、烯基及炔基；

R¹及R²相同或不同，且各自獨立地選自由以下組成之群：氫、烷基、鹵烷基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；其中烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基未經取代或經選自由以下組成之群的一或多個、較佳一個至五個及有時更佳一個至三個取代基取代：鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、氰基、羥基、羥烷基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；

R³及R⁴相同或不同，且各自獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、羥基、羥烷基、氰基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；

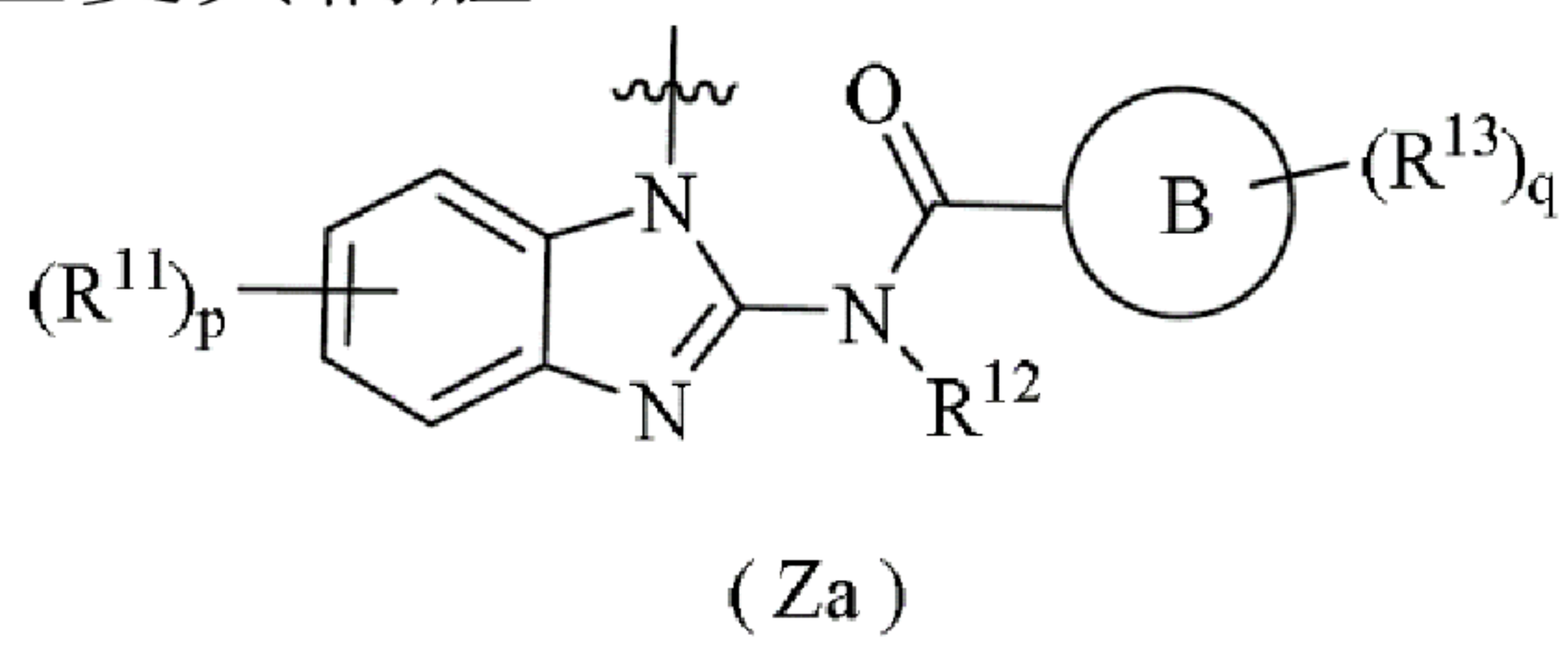
R^5 、 R^6 及 R^7 相同或不同，且各自獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、羥基、羥烷基、氰基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；

L^1 選自由以下組成之群：伸烷基、伸烯基、 NH 、 O 、 $-(CH_2)_sNH-$ 、 $-(CH_2)_sNH(CH_2)_r-$ 、 $S(O)_m$ 、 $C(O)$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-NHC(O)-$ 或 $-HNC(O)NH-$ ，其中伸烷基或伸烯基未經取代或經選自由以下組成之群的一或多個、較佳一個至五個及有時更佳一個至三個取代基取代：鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、羥基、羥烷基、氰基、側氧基、 $-C(O)OR^{18}$ 、 R^{19} 、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；

或 L^1 不存在；

Z 選自由以下組成之群： $-C(O)O-$ 苯甲基、丁氧基羰基、氫、鹵素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、羥基、羥烷基、氰基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基，其中烷基、烷氧基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基未經取代或經選自由以下組成之群的一或多個、較佳一個至五個及有時更佳一個至三個取代基取代：鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、羥基、羥烷基、氰基、 $-NR^9R^{10}$ 、側氧基、 $-C(O)OR^{18}$ 、 R^{19} 、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；

或 Z 選自式(Za)或互變異構體：



其中，環B選自由以下組成之群：環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；

R^9 及 R^{10} 相同或不同，且各自獨立地選自由以下組成之群：氫、烷基、 $-C(O)O-$ 苯甲基、鹵烷基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；

R^{11} 各自相同或不同，且各自獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、羥基、羥烷基、氰基、 $-C(O)NR^{14}R^{15}$ 、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；其中烷基或烷氧基未經取代或經選自由以下組成之群的一或多個、較佳一個至五個及有時更佳一個至三個取代基取代：鹵素、烷基、烷氧基、烯基、炔基、鹵烷基、胺基、硝基、羥基、羥烷基、氰基、 $-O-P(O)(OH)_2$ 、環烷基、雜環基及 $NR^{16}R^{17}$ ；

R^{12} 選自由以下組成之群：氫、烷基、烯基及炔基；

R^{13} 各自相同或不同，且各自獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、羥基、羥烷基、氰基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基，其中烷基、烷氧基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基未經取代或經選自由以下組成之群的一或多個、較佳一個至五個及有時更佳一個至三個取代基取代：鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、羥基、羥烷基、氰基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；

R^{14} 及 R^{15} 相同或不同，且各自獨立地選自由以下組成之群：氫、烷基、鹵烷基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；其中烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基未經取代或經選自由以下組成之群的一或多個、較佳一個至五個及有時更佳一個至三個取代基取代：鹵素、羥基、氰基、硝基、烷基、烷氧基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；

R^{16} 及 R^{17} 相同或不同，且各自獨立地選自氫或烷基；

或， R^{16} 及 R^{17} 與其所連接之氮原子一起形成雜環基，其中雜環基含有選自由 N、O 及 S 組成之群的一個或兩個相同或不同的雜原子，且雜環基視情況經選自由以下組成之群的一或多個、較佳一個至五個及有時更佳一個

至三個取代基取代：烷基、烷氧基、鹵素、胺基、氰基、硝基、羥基及羥烷基；

R^{18} 為氫或烷基；

R^{19} 為環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，其中環烷基、雜環基、芳基或雜芳基未經取代或經選自由以下組成之群的一或多個、較佳一個至五個及有時更佳一個至三個取代基取代：鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、羥基、羥烷基及氰基；

m 為 0、1 或 2；

s 為 1 至 6 之整數；

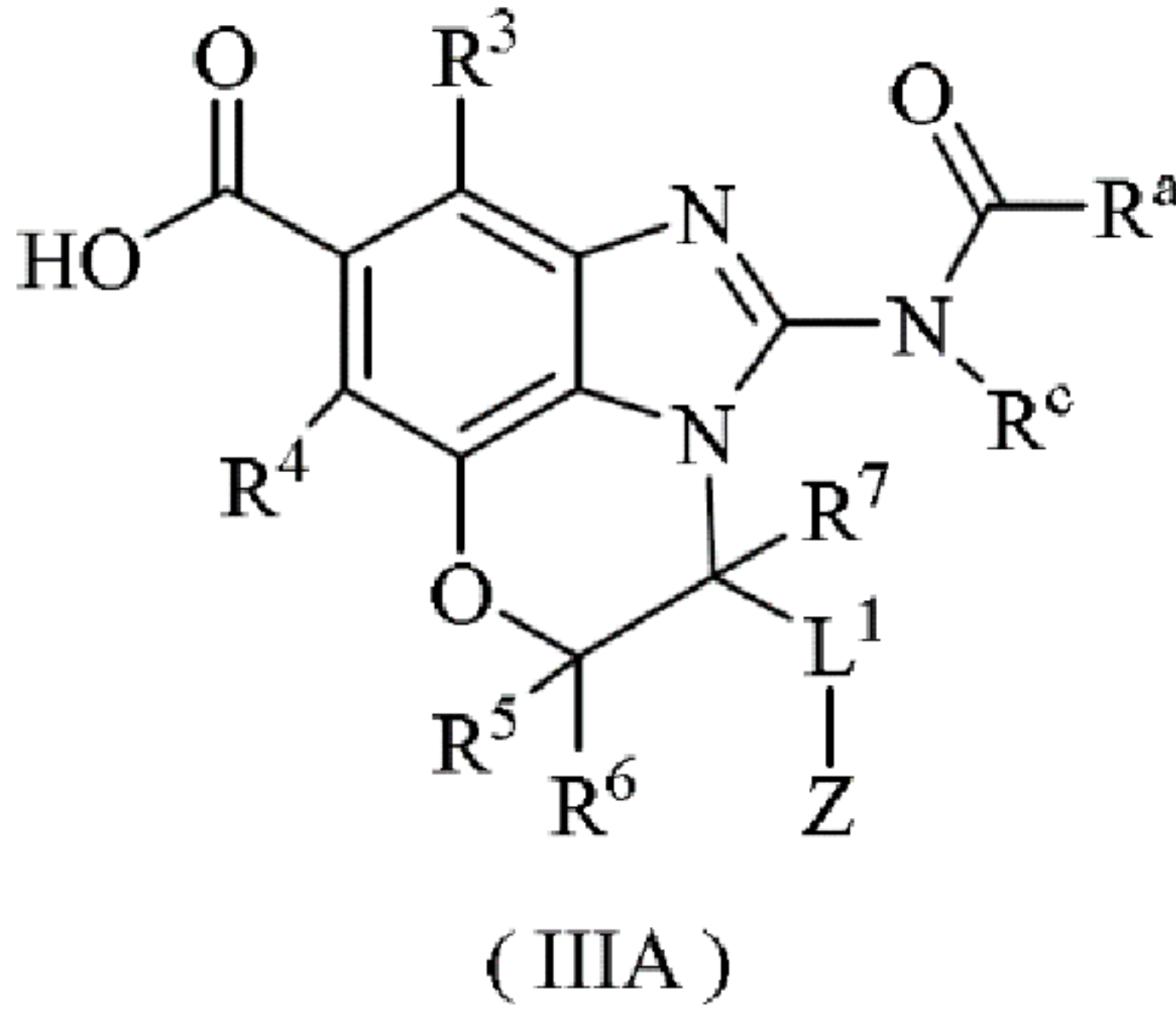
r 為 1、2、3 或 4；

t 為 1、2、3 或 4；

p 為 0、1、2、3 或 4；及

q 為 0、1、2、3 或 4。

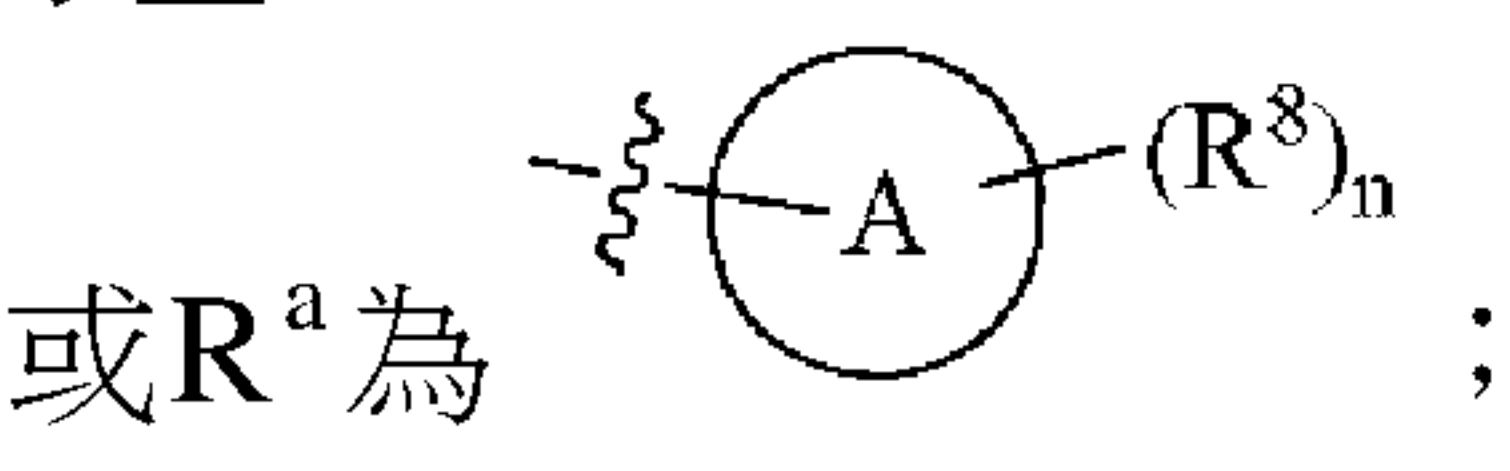
【0047】 在另一態樣中，本發明提供一種式(IIIA)化合物或其互變異構體，其用作用於製備式(III)化合物之中間物：



其中：

R^a 選自由以下組成之群：烷基、烯基、炔基、鹵烷基及羥烷基，其中烷基、烯基或炔基未經取代或經選自由以下組成之群的一或多個、較佳一個至五個及有時更佳一個至三個取代基取代：鹵素、烷基、烷氧基、鹵

烷基、胺基、硝基、氰基、羥基、羥烷基、羧酸、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；



環A選自由以下組成之群：環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；

R^c選自由以下組成之群：氫、烷基、鹵烷基、烯基及炔基；

R³及R⁴相同或不同，且各自獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、羥基、羥烷基、氰基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；

R⁵、R⁶及R⁷相同或不同，且各自獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、羥基、羥烷基、氰基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；

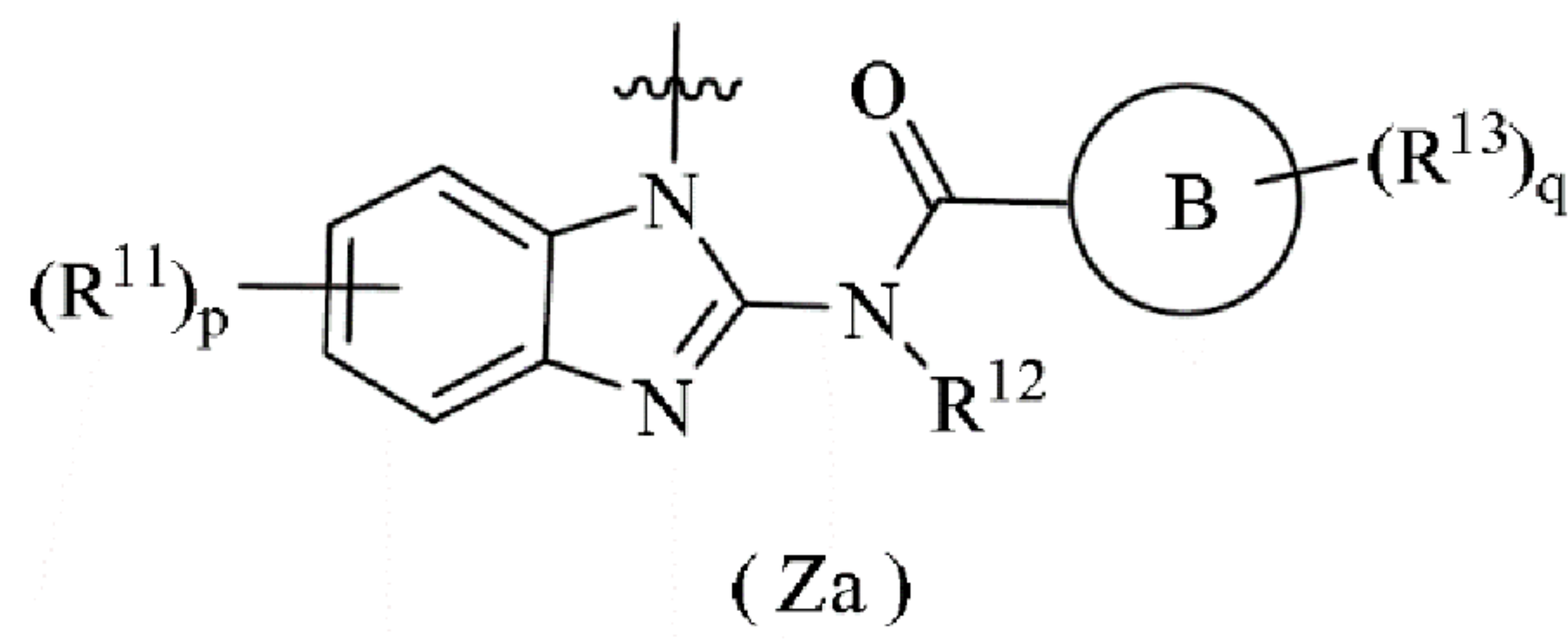
L¹選自由以下組成之群：伸烷基、伸烯基、NH、O、-(CH₂)_sNH-、S(O)_m、C(O)、-C(O)NH-、-NHC(O)-或-HNC(O)NH-，其中伸烷基或伸烯基未經取代或經選自由以下組成之群的一或多個、較佳一個至五個及有時更佳一個至三個取代基取代：鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、羥基、羥烷基、氰基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；

或L¹不存在；

Z選自由以下組成之群：-C(O)O-苯甲基、丁氧基羰基、氫、鹵素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、羥基、羥烷基、氰基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基，其中烷基、烷氧基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基未經取代或經選自由以下組成之群的一或多個、較佳一個至五個及有時更佳一個至三個取代基取代：鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、羥基、羥烷基、氰基、-NR⁹R¹⁰、環烷基、雜環基、芳

基及雜芳基；

或Z選自式(Za)：



其中，環B選自由以下組成之群：環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；

R⁸各自相同或不同，且各自獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、羥基、羥烷基、氰基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基，其中烷基、烷氧基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基未經取代或經選自由以下組成之群的一或多個、較佳一個至五個及有時更佳一個至三個取代基取代：鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、羥基、羥烷基、氰基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；

R⁹及R¹⁰相同或不同，且各自獨立地選自由以下組成之群：氫、烷基、-C(O)O-苯甲基、鹵烷基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；

R¹¹各自相同或不同，且各自獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、羥基、羥烷基、氰基、-C(O)NR¹⁴R¹⁵、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；

R¹²選自由以下組成之群：氫、烷基、烯基及炔基；

R¹³各自相同或不同，且各自獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、羥基、羥烷基、氰基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基，其中烷基、烷氧基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基未經取代或經選自由以下組成之群的一或多個、較佳一個至五個及有時更佳一個至三個取代基取代：鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、胺

基、硝基、羥基、羥烷基、氰基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；

R^{14} 及 R^{15} 相同或不同，且各自獨立地選自由以下組成之群：氫、烷基、鹵烷基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；其中烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基未經取代或經選自由以下組成之群的一或多個、較佳一個至五個及有時更佳一個至三個取代基取代：鹵素、羥基、氰基、硝基、烷基、烷氧基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；

n為0、1、2、3或4；

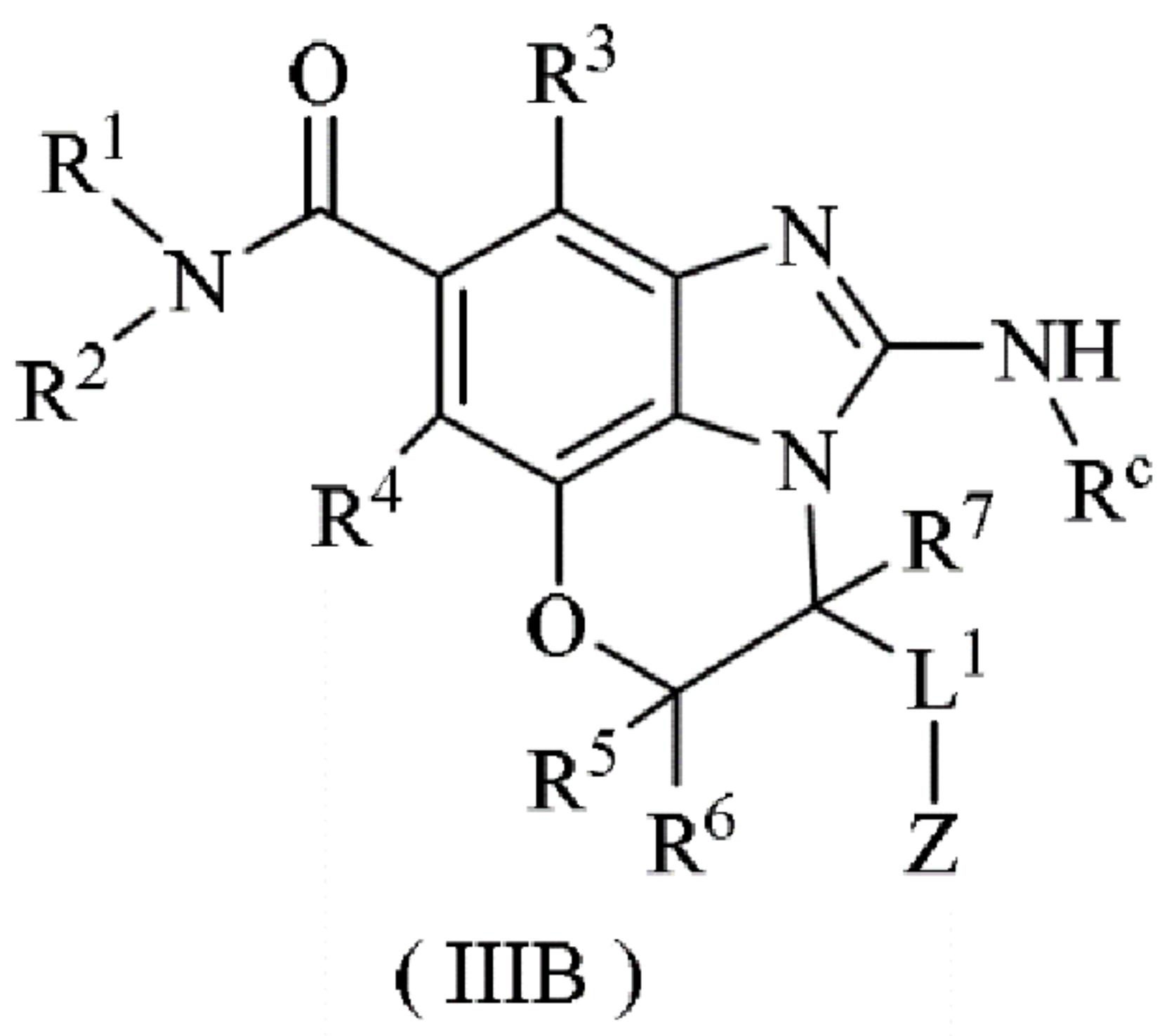
m為0、1或2；

s為1至6之整數；

p為0、1、2、3或4；及

q為0、1、2、3或4。

【0048】 在另一態樣中，本發明提供一種式(IIIB)化合物或其互變異構體，其用作用於製備式(III)化合物之中間物：



其中：

R^c 選自由以下組成之群：氫、烷基、鹵烷基、烯基及炔基；

R^1 及 R^2 相同或不同，且各自獨立地選自由以下組成之群：氫、烷基、鹵烷基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；其中烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基未經取代或經選自由以下組成之群的一或多個、較佳一個至五個及有時更佳一個至三個取代基取代：鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷

基、胺基、硝基、氰基、羥基、羥烷基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；

R^3 及 R^4 相同或不同，且各自獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、羥基、羥烷基、氰基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；

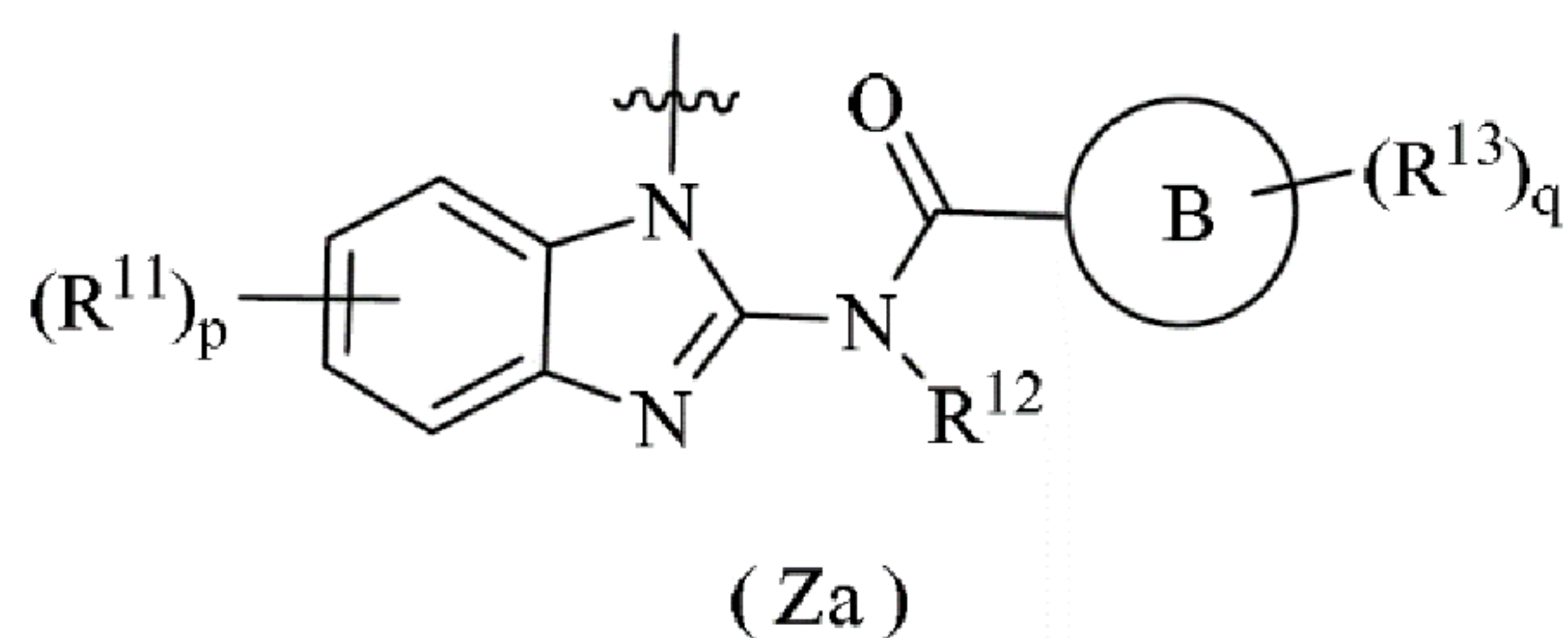
R^5 、 R^6 及 R^7 相同或不同，且各自獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、羥基、羥烷基、氰基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；

L^1 選自由以下組成之群：伸烷基、伸烯基、 NH 、 O 、 $-(CH_2)_sNH-$ 、 $S(O)_m$ 、 $C(O)$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-NHC(O)-$ 或 $-HNC(O)NH-$ ，其中伸烷基或伸烯基未經取代或經選自由以下組成之群的一或多個、較佳一個至五個及有時更佳一個至三個取代基取代：鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、羥基、羥烷基、氰基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；

或 L^1 不存在；

Z 選自由以下組成之群： $-C(O)O-$ 苯甲基、丁氧基羰基、氫、鹵素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、羥基、羥烷基、氰基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基，其中烷基、烷氧基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基未經取代或經選自由以下組成之群的一或多個、較佳一個至五個及有時更佳一個至三個取代基取代：鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、羥基、羥烷基、氰基、 $-NR^9R^{10}$ 、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；

或 Z 選自式(Za)：



其中，環B選自由以下組成之群：環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；

R⁹及R¹⁰相同或不同，且各自獨立地選自由以下組成之群：氫、烷基、-C(O)O-苯甲基、鹵烷基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；

R¹¹各自相同或不同，且各自獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、羥基、羥烷基、氰基、-C(O)NR¹⁴R¹⁵、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；

R¹²選自由以下組成之群：氫、烷基、烯基及炔基；

R¹³各自相同或不同，且各自獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、羥基、羥烷基、氰基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基，其中烷基、烷氧基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基未經取代或經選自由以下組成之群的一或多個、較佳一個至五個及有時更佳一個至三個取代基取代：鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、羥基、羥烷基、氰基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；

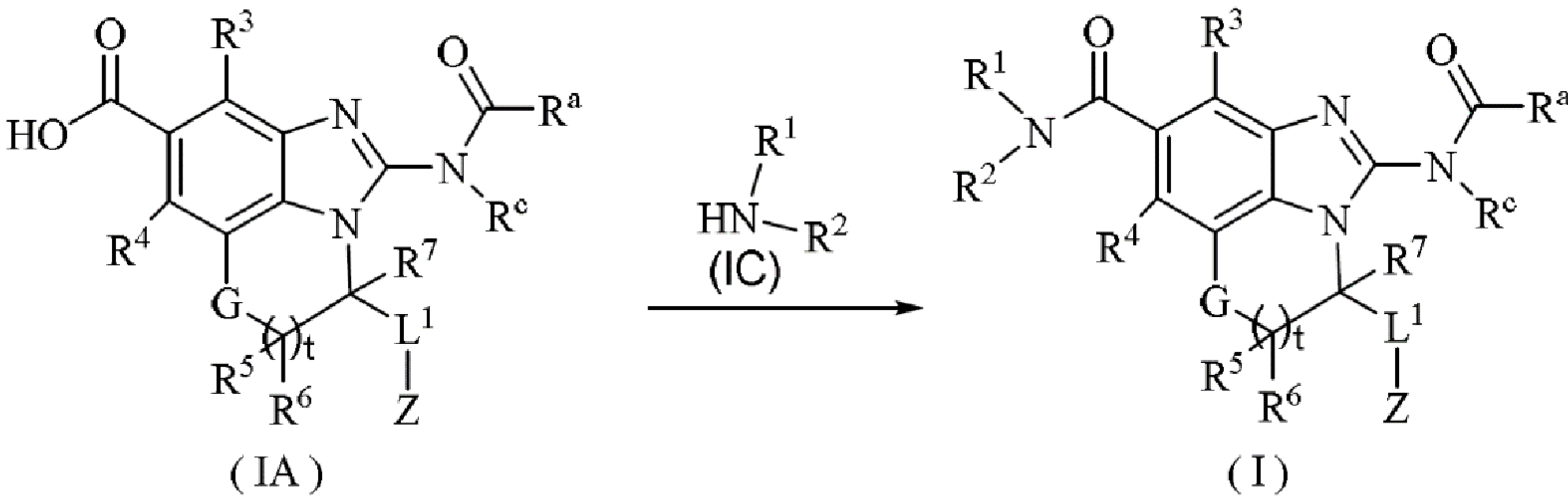
R¹⁴及R¹⁵相同或不同，且各自獨立地選自由以下組成之群：氫、烷基、鹵烷基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；其中烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基未經取代或經選自由以下組成之群的一或多個、較佳一個至五個及有時更佳一個至三個取代基取代：鹵素、羥基、氰基、硝基、烷基、烷氧基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；

m為0、1或2；

s為1至6之整數；

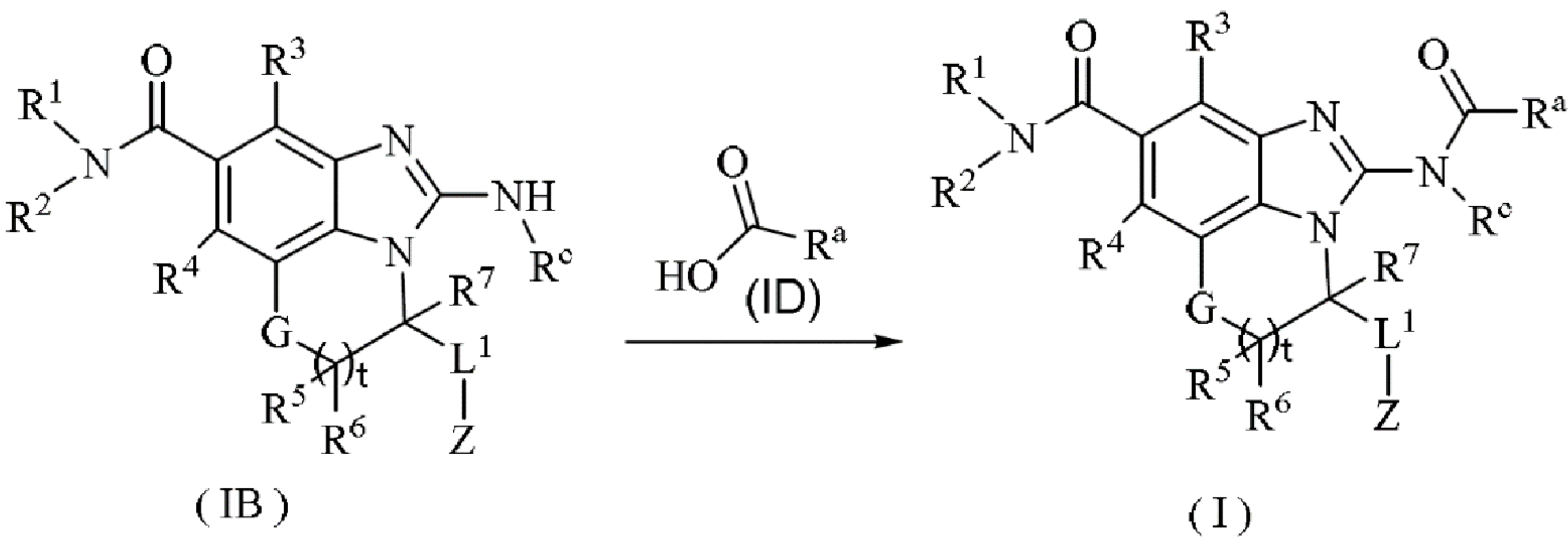
p為0、1、2、3或4；及
q為0、1、2、3或4。

【0049】 在另一態樣中，本發明提供一種式(I)化合物或其互變異構體或醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥的製備方法，其包含以下步驟：



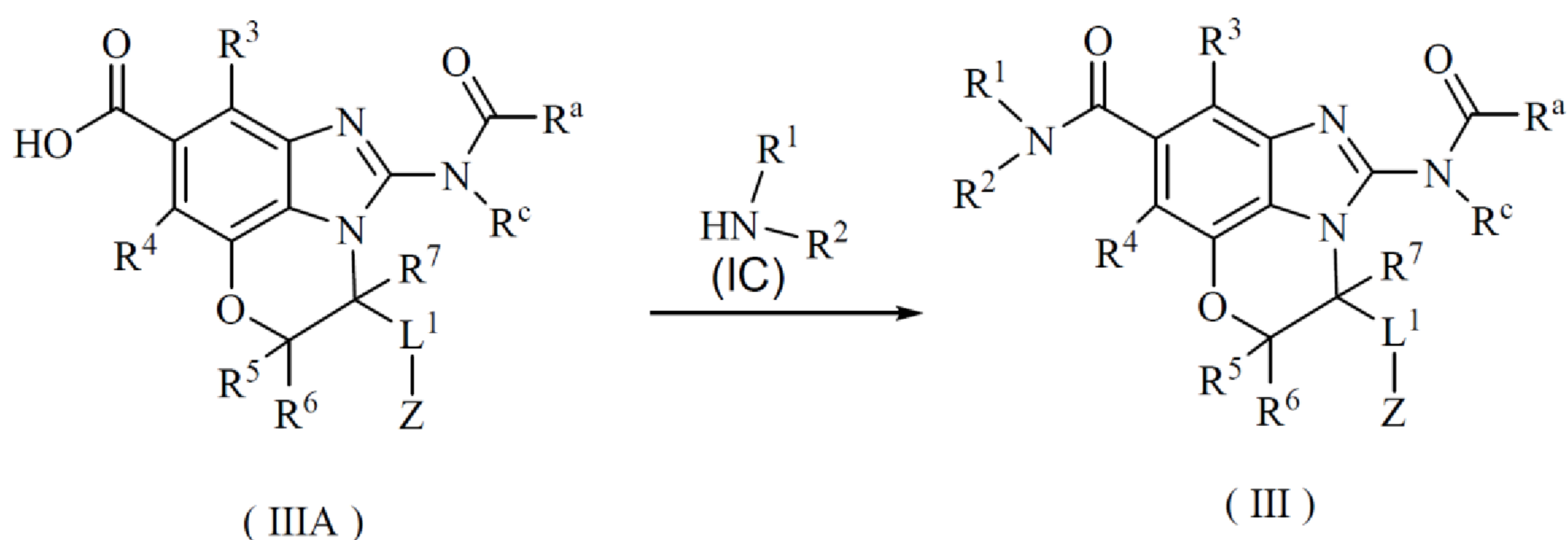
使式(IA)化合物與式(IC)化合物反應以獲得式(I)化合物；
其中G、t、R^a、R^c、R¹至R⁷、L¹及Z各自如式(I)中所定義。

【0050】 在另一態樣中，本發明提供一種式(I)化合物或其互變異構體或醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥的製備方法，其包含以下步驟：



使式(IB)化合物與式(ID)化合物反應以獲得式(I)化合物；
其中G、t、R^a、R^c、R¹至R⁷、L¹及Z各自如式(I)中所定義。

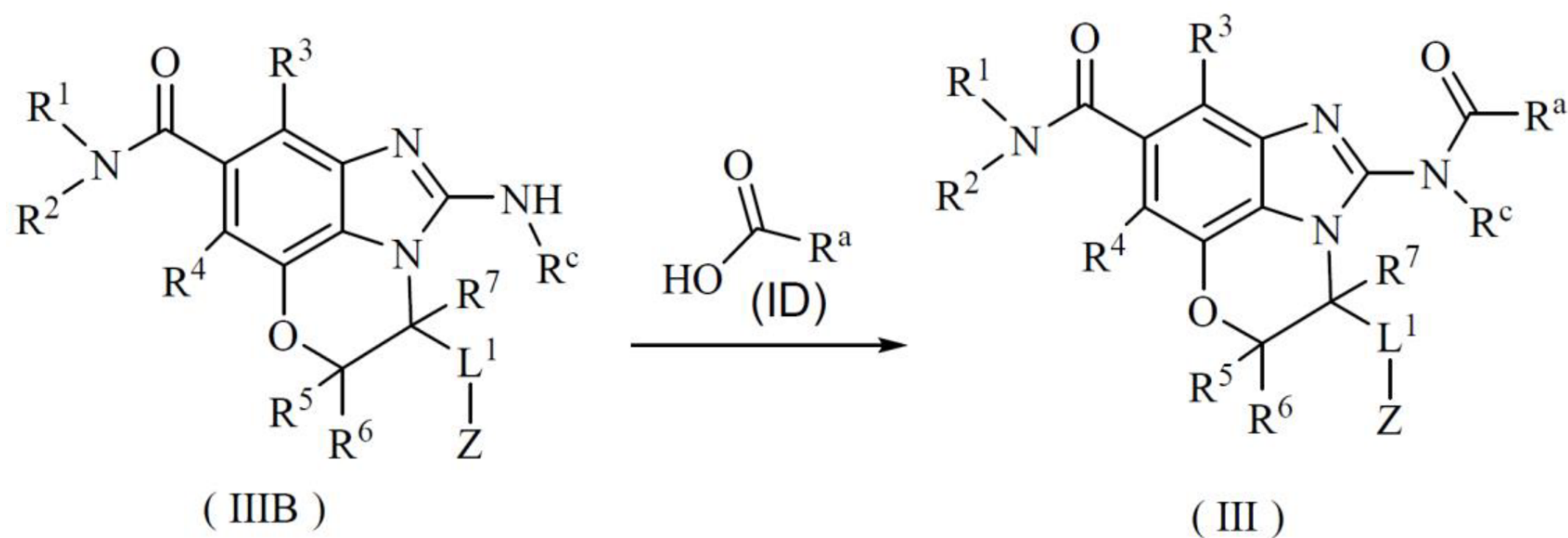
【0051】 在另一態樣中，本發明提供一種式(III)化合物或其互變異構體或醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥的製備方法，該製備方法包含以下步驟：



使式(IIIA)化合物與式(IC)化合物反應以獲得式(III)化合物；

其中R^a、R^c、R¹至R⁷及Z各自如式(I)中所定義。

【0052】 在另一態樣中，本發明提供一種製備式(III)化合物或其互變異構體或醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥的方法，該方法包含以下步驟：



較佳在鹼調節情況下，使式(IIIB)化合物與式(ID)化合物反應以獲得式(III)化合物；

其中R^a、R^c、R¹至R⁷及Z各自如式(III)中所定義。

【0053】 本發明亦提供一種醫藥組合物，其包含治療有效量的式(I)化合物或其互變異構體或醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，以及一或多種醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。

【0054】 本發明亦係關於式(I)化合物或其互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、前藥或醫藥組合物的用途，其用於製備用作STING促效劑之藥物。

【0055】 本發明亦係關於一種式(I)化合物或其互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥或其醫藥組合物的用途，其用於製備用於治療經STING介導之疾病或病症的藥物，其中疾病或病症選自癌症、癌前症候群及病毒性感染，較佳癌症及癌前症候群。

【0056】 換言之，本發明係關於一種用於刺激STING之方法，其包含向對其有需要之個體投與治療有效量的式(I)化合物或其互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、前藥或醫藥組合物的步驟。

【0057】 本發明係關於一種用於治療經STING介導之疾病或病症的方法，其包含向對其有需要之個體投與治療有效量的式(I)化合物或其互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、前藥或醫藥組合物的步驟；其中疾病或病症選自癌症、癌前症候群及病毒性感染，較佳癌症及癌前症候群。

【0058】 本發明之組合物可藉由習知方法使用一或多種醫藥學上可接受之載劑來調配。因此，本發明之活性化合物可調配為用於經口、經頰、經鼻、非經腸(例如，靜脈內、肌肉內或皮下)、直腸投藥、吸入或吹入投藥的多種劑型。本發明之化合物亦可調配為持續釋放劑型。

【0059】 組合物可呈錠劑、糖衣錠、口含錠、水性或油性懸浮液、分散性粉末或顆粒、乳液、硬或軟膠囊或糖漿或酏劑之形式。口服組合物可根據此項技術中用於製備醫藥組合物之任何已知方法製備。此等組合物可含有選自由以下組成之群的一或多種添加劑：甜味劑、調味劑、著色劑及防腐劑，以便提供令人愉悅的及可口的醫藥製劑。錠劑含有活性成分及適用於製造錠劑之醫藥學上可接受之無毒賦形劑。此等賦形劑可為惰性賦形劑、成粒劑、崩解劑及潤滑劑。錠劑可未經塗覆或藉助於已知技術塗覆

以掩蔽藥物之味道或延緩藥物在胃腸道中之崩解及吸收，由此在所延長時段內提供持續釋放。舉例而言，可使用水溶性味道掩蔽材料。

【0060】 口服調配物亦可提供為軟明膠膠囊，其中將活性成分與惰性固體稀釋劑混合，或將活性成分與水溶性載劑混合。

【0061】 水性懸浮液含有與適用於製造水性懸浮液之賦形劑混合的活性成分。此等賦形劑為懸浮劑、分散劑或保濕劑且可為天然存在之磷脂。水性懸浮液亦可含有一或多種防腐劑、一或多種著色劑、一或多種調味劑及一或多種甜味劑。

【0062】 油性懸浮液可藉由將活性成分懸浮於植物油中或礦物油中來調配。油性懸浮液可含有增稠劑。可添加前述甜味劑及調味劑以提供可口的製劑。此等組合物可藉由添加抗氧化劑來保存。

【0063】 活性成分及分散劑或濕潤劑、懸浮劑或一或多種防腐劑可製備為適用於藉由添加水來製備水性懸浮液的分散性粉末或顆粒。適合的分散劑或濕潤劑及懸浮劑由上文已提及之彼等例示。亦可添加額外賦形劑，諸如甜味劑、調味劑及著色劑。此等組合物可藉由添加諸如抗壞血酸之抗氧化劑來保存。

【0064】 本醫藥組合物亦可呈水包油型乳液形式。油相可為植物油或礦物油或其混合物。適合的乳化劑可為天然存在之磷脂。可使用甜味劑。此等調配物亦可含有緩衝劑、防腐劑、著色劑及抗氧化劑。

【0065】 醫藥組合物可呈無菌可注射水溶液形式。可採用的可接受之媒劑及溶劑為水、林格氏溶液(Ringer's solution)及等張氯化鈉溶液。無菌可注射製劑亦可為無菌可注射水包油型微乳液，其中活性成分溶解於油相中。可藉由局部快速注射將可注射溶液或微乳液引入至個體之血流

中。或者，以此方式對投與溶液或微乳液可為有利的，以便維持本化合物之恆定循環濃度。為維持此恆定濃度，可利用連續靜脈內遞送裝置。此裝置之實例為Deltec CADD-PLUS.TM.5400靜脈內注射泵。

【0066】 醫藥組合物可呈用於肌肉內及皮下投藥的無菌可注射水性或油性懸浮液形式。此懸浮液可根據已知技術用如上文所描述之適合分散劑或濕潤劑及懸浮劑來調配。無菌可注射製劑亦可為在無毒非經腸可接受之稀釋劑或溶劑中製備之無菌可注射溶液或懸浮液。此外，無菌非揮發性油可易於用作溶劑或懸浮介質且脂肪酸亦可用於製備注射液。

【0067】 本化合物可以用於直腸投藥的栓劑形式投藥。此等醫藥組合物可藉由使藥物與適合非刺激賦形劑混合來製備，該非刺激賦形劑在常溫下為固體，但在直腸中為液體，由此在直腸中熔融以釋放藥物。

【0068】 為經頰投藥，組合物可藉由習知手段調配為錠劑或口含錠。

【0069】 為經鼻投藥或藉由吸入投藥，本發明之活性化合物在使用適合之推進劑(例如，二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其他適合氣體)之情況下，以自由患者擠壓或抽吸之泵噴霧容器所釋放的溶液或懸浮液之形式或以自加壓容器或噴霧器所釋放的氣溶膠噴霧之形式適宜地遞送。在加壓氣溶膠之情況下，劑量單位可由提供遞送所計量之量的閥來測定。加壓容器或噴霧器可含有活性化合物之溶液或懸浮液。用於吸入器或吹入器之膠囊或藥筒(例如，由明膠製成)可經調配含有本發明之粉末混合物及諸如乳糖或澱粉之適合粉末基質。

【0070】 熟習此項技術者應熟知，藥物之劑量視各種因素而定，包括(但不限於)以下因素：特定化合物之活性；患者之年齡、重量、一般健

康、行為、飲食；投藥時間；投藥途徑；排泄速率；藥物組合；及其類似者。此外，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥之類型的最佳治療(諸如治療模式)日劑量可由傳統治療方案來驗證。

【0071】 除非特別定義，否則本申請案中之任何術語將採用如由一般熟習此項技術者所理解之一般含義。

【0072】 除非上下文另外明確規定，否則如本文所使用之單數形式「一(a/an)」及「該」包括複數個參考物。

【0073】 除非另外說明，否則說明書及申請專利範圍中所使用之術語具有下文所描述之含義。

【0074】 「烷基」係指包括C₁-C₂₀直鏈及分支鏈基團之飽和脂族烴基。較佳地，烷基為具有1至12個，有時較佳1至8個，有時更佳1至6個且有時最佳1至4個碳原子之烷基。代表性實例包括(但不限於)甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、第二丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基、正庚基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、5-甲基己基、2,3-二甲基戊基、2,4-二甲基戊基、2,2-二甲基戊基、3,3-二甲基戊基、2-乙基戊基、3-乙基戊基、正辛基、2,3-二甲基己基、2,4-二甲基己基、2,5-二甲基己基、2,2-二甲基己基、3,3-二甲基己基、4,4-二甲基己基、2-乙基己基、3-乙基己基、4-乙基己基、2-甲基-2-乙基戊基、2-甲基-3-乙基戊基、正壬基、2-甲基-2-乙基己基、2-甲基-3-乙基己基、2,2-二乙基戊基、正癸

基、3,3-二乙基己基、2,2-二乙基己基及其分支鏈異構體。更佳地，烷基為具有1至6個碳原子之低碳數烷基。代表性實例包括(但不限於)甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、第二丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基等。烷基可經取代或未經取代。當經取代時，取代基可在任何可用之連接點處經取代，較佳地，取代基為獨立地選自由以下組成之群的一或多個、較佳一個至五個及有時更佳一個至三個基團：烷基、鹵素、烷氧基、烯基、炔基、烷基磺基、烷基胺基、巰基、羥基、硝基、氰基、胺基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、環烷氧基、雜環、環烷基硫基、雜環烷硫基、側氧基及 $-NR^9R^{10}$ 。

【0075】「烯基」係指具有至少兩個碳原子及至少一個碳碳雙鍵的如上文所定義之烷基，例如乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基或3-丁烯基等，較佳為 C_{2-20} 烯基，更佳為 C_{2-12} 烯基，有時更佳為 C_{2-8} 烯基，且最佳為 C_{2-6} 烯基。烯基可經取代或未經取代。當經取代時，取代基較佳為獨立地選自由以下組成之群的一或多個、較佳一個至五個及有時更佳一個至三個基團：烷基、鹵素、烷氧基、烯基、炔基、烷基磺基、烷基胺基、巰基、羥基、硝基、氰基、胺基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、環烷氧基、雜環、環烷基硫基、雜環烷硫基、側氧基及 $-NR^9R^{10}$ 。

【0076】「炔基」係指具有至少兩個碳原子及至少一個碳碳參鍵的

如上文所定義之烷基，例如乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基或3-丁炔基等，較佳為 C_{2-20} 炔基，更佳為 C_{2-12} 炔基，有時更佳為 C_{2-8} 炔基，且最佳為 C_{2-6} 炔基。炔基可經取代或未經取代。當經取代時，取代基較佳為獨立地選自由以下組成之群的一或多個、較佳一個至五個及有時更佳一個至三個取代基：烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷基磺基、烷基胺基、鹵素、巰基、羥基、硝基、氰基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、環烷氧基、雜環烷氧基、環烷基硫基、雜環烷硫基及 $-NR^9R^{10}$ 。

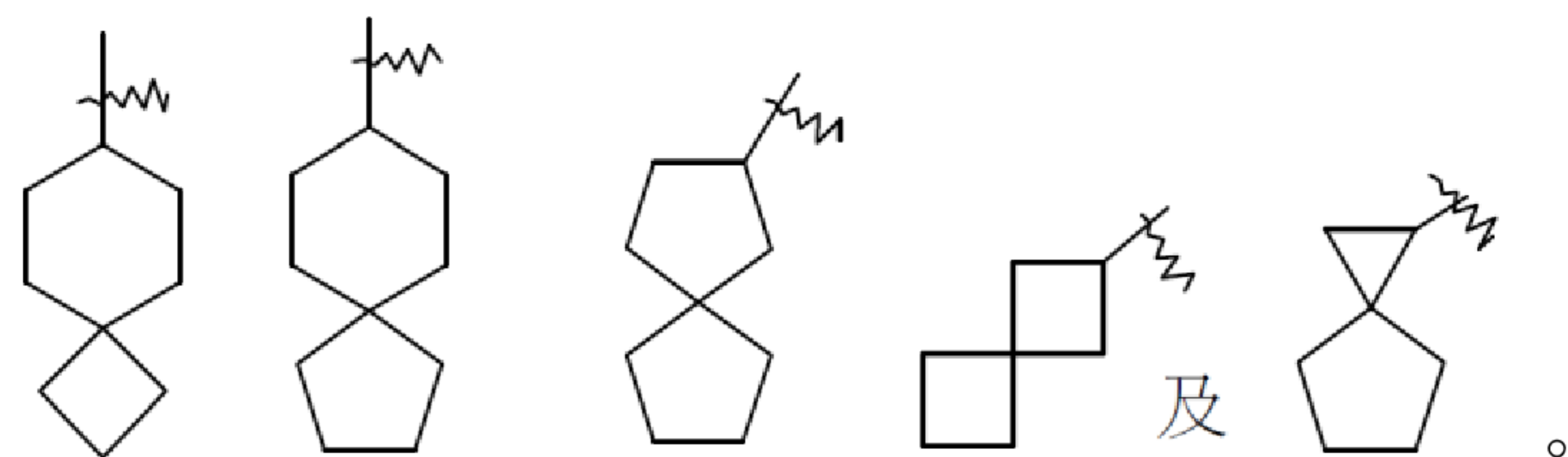
【0077】 「伸烷基」係指飽和的直鏈或分支鏈脂族烴基，其中其具有藉由自親本烷烴之相同碳原子或兩個不同碳原子移除兩個氫原子而衍生的2個殘基。含有1至20個碳原子之直鏈或分支鏈基團較佳地具有1至12個碳原子，更佳1至8個碳，更佳1至6個碳原子，且有時最佳1至4個碳原子。伸烷基之非限制性實例包括(但不限於)亞甲基($-\text{CH}_2-$)、1,1-伸乙基($-\text{CH}(\text{CH}_3)-$)、1,2-伸乙基($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、1,1-伸丙基($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$)、1,2-伸丙基($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$)、1,3-伸丙基($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、1,4-亞丁基($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)等。伸烷基可經取代或未經取代。當經取代時，取代基較佳為獨立地選自由以下組成之群的一或多個、較佳一個至五個及有時更佳一個至三個取代基：烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷基磺基、烷基胺基、鹵素、巰基、羥基、硝基、氰基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、環烷氧基、雜環烷氧基、環烷基硫基、雜環烷硫基及 $-NR^9R^{10}$ 。

【0078】 「伸烯基」係指具有至少兩個碳原子及至少一個碳碳雙鍵的如上文所定義之伸烷基，較佳為 C_{2-20} 伸烯基，更佳為 C_{2-12} 伸烯基，有時更佳為 C_{2-8} 伸烯基，且最佳為 C_{2-6} 伸烯基。伸烯基之非限制性實例包括(但不限於) $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-$

CH₂CH=CHCH₂-等。伸烯基可經取代或未經取代。當經取代時，取代基較佳為獨立地選自由以下組成之群的一或多個、較佳一個至五個及有時更佳一個至三個取代基：烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷基磺基、烷基胺基、鹵素、巯基、羥基、硝基、氰基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、環烷氧基、雜環烷氧基、環烷基硫基、雜環烷硫基及-NR⁹R¹⁰。

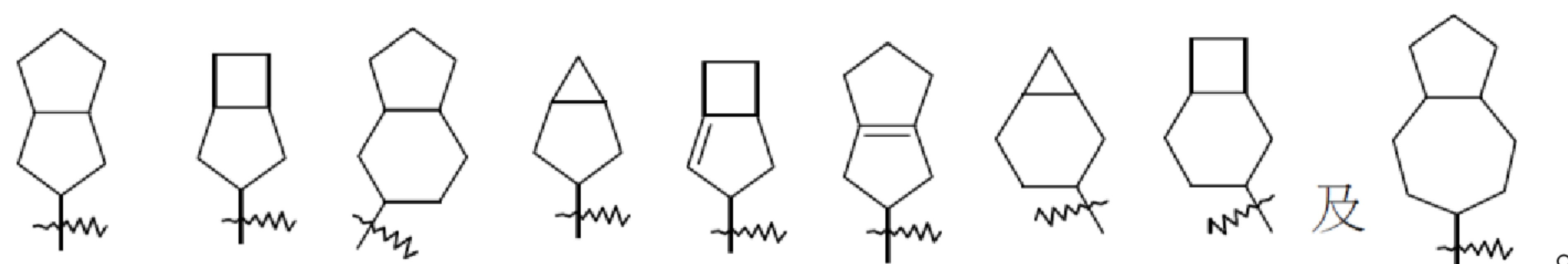
【0079】「環烷基」係指具有3至20個碳原子，較佳3至12個碳原子，更佳3至10個碳原子且最佳3至8個碳原子或3至6個碳原子之飽和及/或部分不飽和單環或多環烴基。單環環烷基之代表性實例包括(但不限於)環丙基、環丁基、環戊基、環戊烯基、環己基、環己烯基、環己二烯基、環庚基、環庚三烯基、環辛基等。多環環烷基包括具有螺環、稠合環或橋接環之環烷基。

【0080】「螺環烷基」係指環經由一個共用碳原子(稱為螺原子)連接的5至20員多環基團，其中一或多個環可含有一或多個雙鍵，但該等環中無一者具有完全共軛之 π -電子系統。較佳地，螺環烷基為6至14員且更佳為7至10員。根據共用螺原子之數目，將螺環烷基劃分成單螺環烷基、二螺環烷基或多螺環烷基，且較佳地係指單螺環烷基或二螺環烷基，更佳為4員/4員、4員/5員、4員/6員、5員/5員或5員/6員單螺環烷基。螺環烷基之代表性實例包括(但不限於)以下基團：

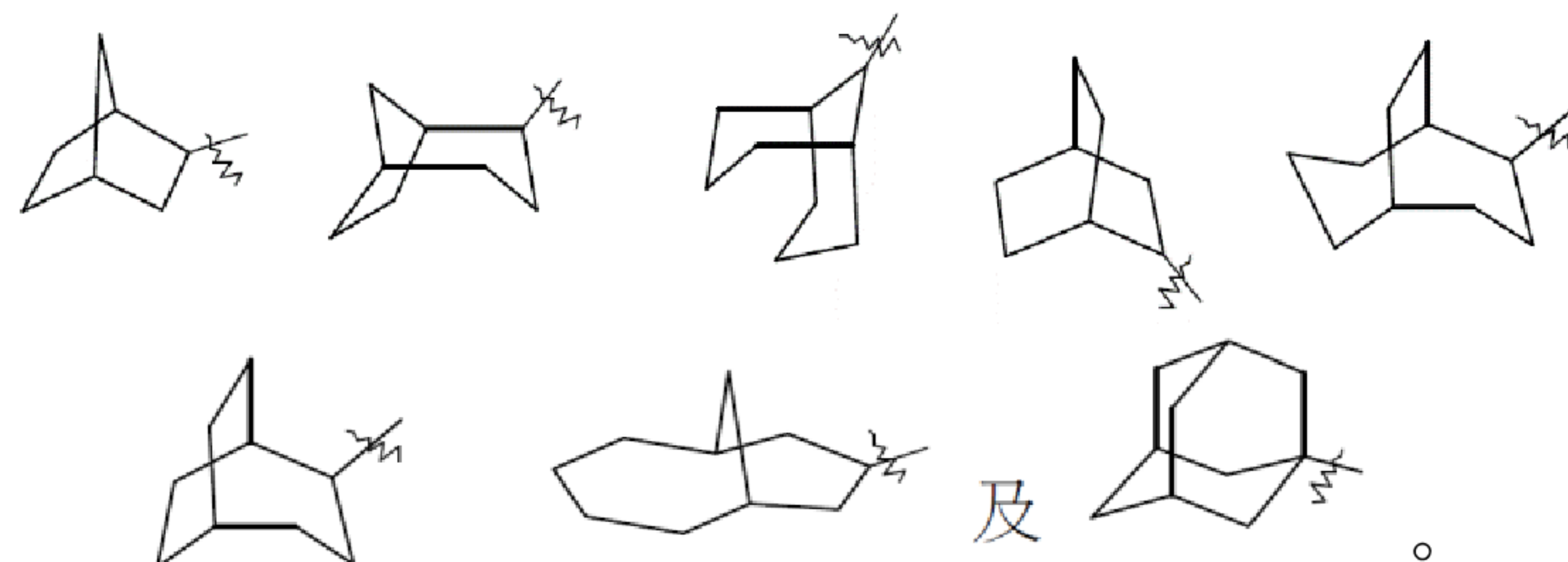


【0081】「稠合環烷基」係指5至20員多環烴基，其中系統中之各環與另一環共用相鄰之一對碳原子，其中一或多個環可含有一或多個雙鍵，但該等環中無一者具有完全共軛之 π -電子系統。較佳地，稠合環烷基

為6至14員，更佳為7至10員。根據成員環之數目，將稠合環烷基劃分成雙環、三環、四環或多環稠合環烷基，且較佳地係指雙環或三環稠合環烷基，更佳為5員/5員或5員/6元雙環稠合環烷基。稠合環烷基之代表性實例包括(但不限於)以下基團：



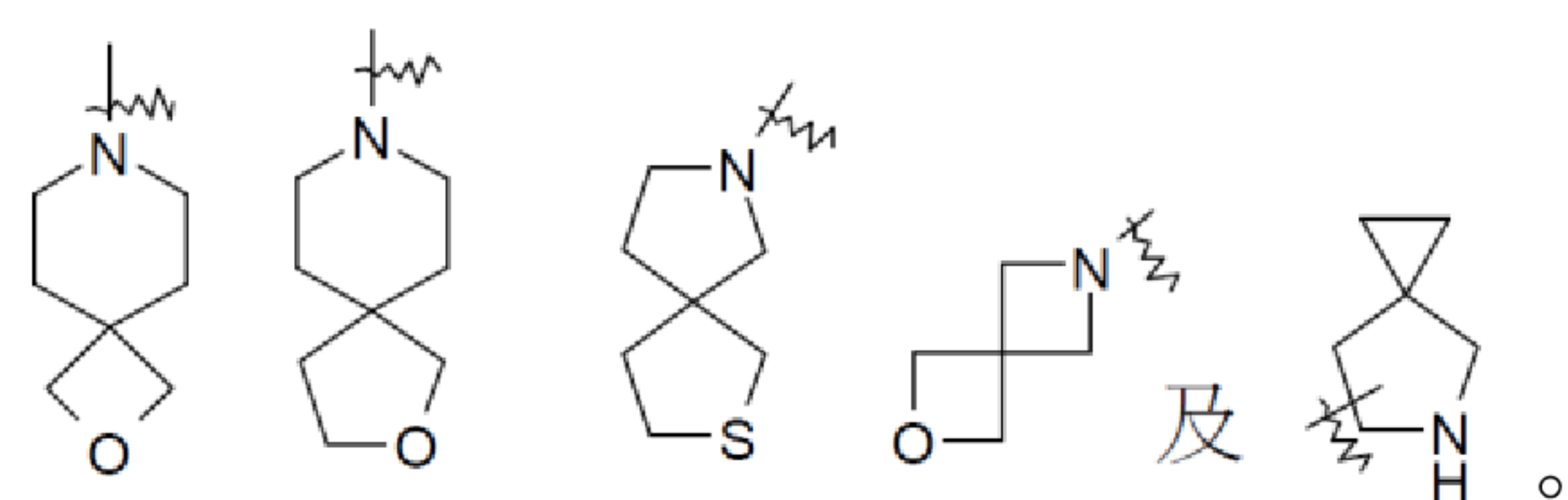
【0082】「橋接環烷基」係指5至20員多環烴基，其中系統中之每兩個環共用兩個斷開連接之碳原子。環可具有一或多個雙鍵，但不具有完全共軛之 π -電子系統。較佳地，橋接環烷基為6至14員且更佳為7至10員。根據成員環之數目，將橋接環烷基劃分成雙環、三環、四環或多環橋接環烷基，且較佳地係指雙環、三環或四環橋接環烷基，更佳為雙環或三環橋接環烷基。橋接環烷基之代表性實例包括(但不限於)以下基團：



【0083】環烷基可與芳基、雜芳基或雜環烷基之環稠合，其中鍵結至親本結構之環為環烷基。代表性實例包括(但不限於)茛滿基乙酸(indanylacetic)、四氫萘、苯并環庚基等。環烷基視情況經取代或未經取代。當經取代時，取代基較佳為獨立地選自由以下組成之群的一或多個、較佳一個至五個及有時更佳一個至三個取代基：烷基、鹵素、烷氧基、烯基、炔基、烷基磺基、烷基胺基、巰基、羥基、硝基、氰基、胺基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、環烷氧基、雜環、環烷基硫基、雜環烷硫基、側氧基及 $-NR^9R^{10}$ 。

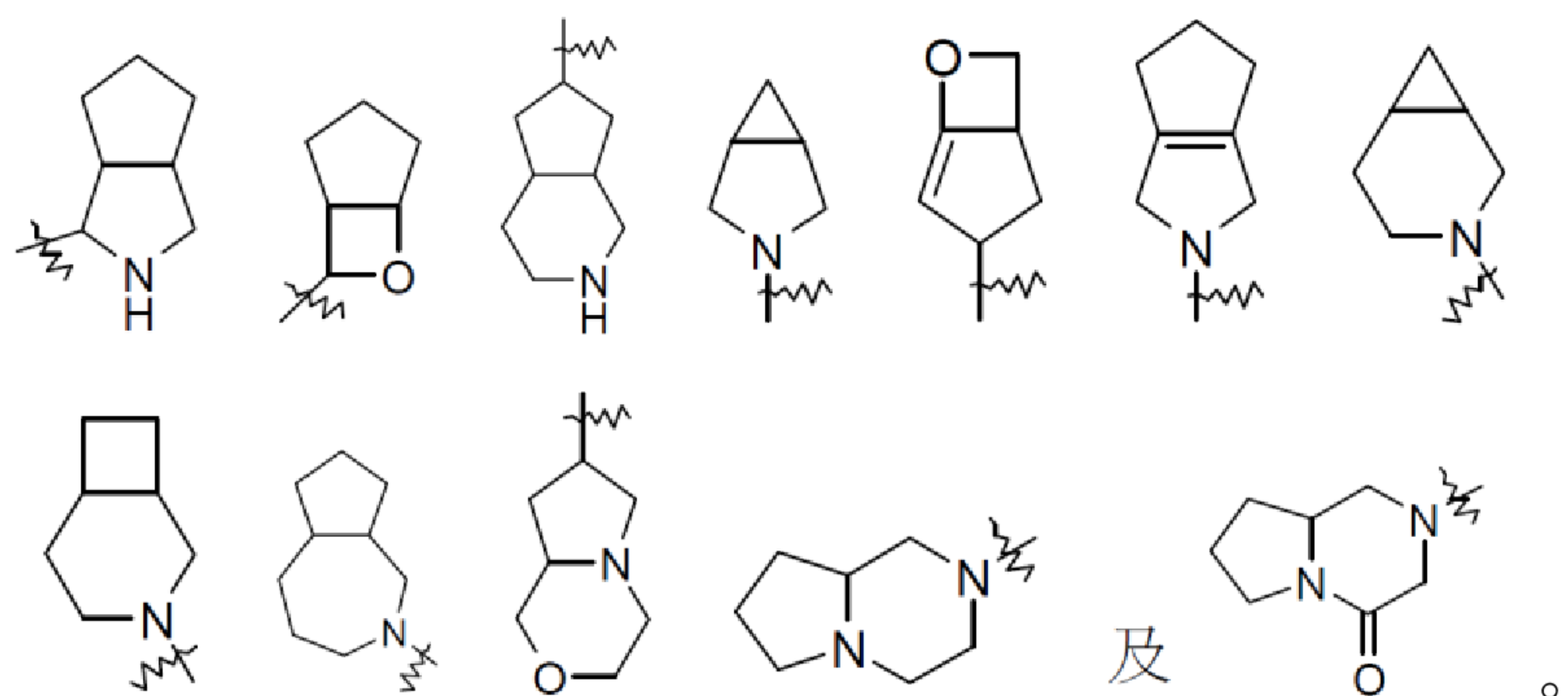
【0084】「雜環基」係指具有選自由N、O及S(O)_m (其中m為0、1或2)組成之群的一或多個雜原子作為環原子，但環中不包括-O-O-、-O-S-或-S-S-，其餘環原子為C的3至20員飽和及/或部分不飽和的單環或多環烴基。較佳地，雜環基為具有1至4個雜原子之3至12員；更佳地具有1至3個雜原子之3至10員；最佳地具有1至2個雜原子之5至6員。單環雜環基之代表性實例包括(但不限於)吡咯啉基、哌啉基、哌嗪基、嗎啉基、磺基-嗎啉基、高哌嗪基等。多環雜環基包括具有螺環、稠合環或橋接環之雜環基。

【0085】「螺雜環基」係指環經由一個共用碳原子(稱為螺原子)連接的5至20員多環雜環基，其中該等環具有選自由N、O及S(O)_m (其中m為0、1或2)組成之群的一或多個雜原子作為環原子，其餘環原子為C，其中一或多個環可含有一或多個雙鍵，但該等環中無一者具有完全共軛的 π -電子系統。較佳地，螺雜環基為6至14員且更佳為7至10員。根據共用螺原子之數目，將螺雜環基劃分成單螺雜環基、二螺雜環基或多螺雜環基，且較佳地係指單螺雜環基或二螺雜環基，更佳為4員/4員、4員/5員、4員/6員、5員/5員或5員/6員單螺雜環基。螺雜環基之代表性實例包括(但不限於)以下基團：

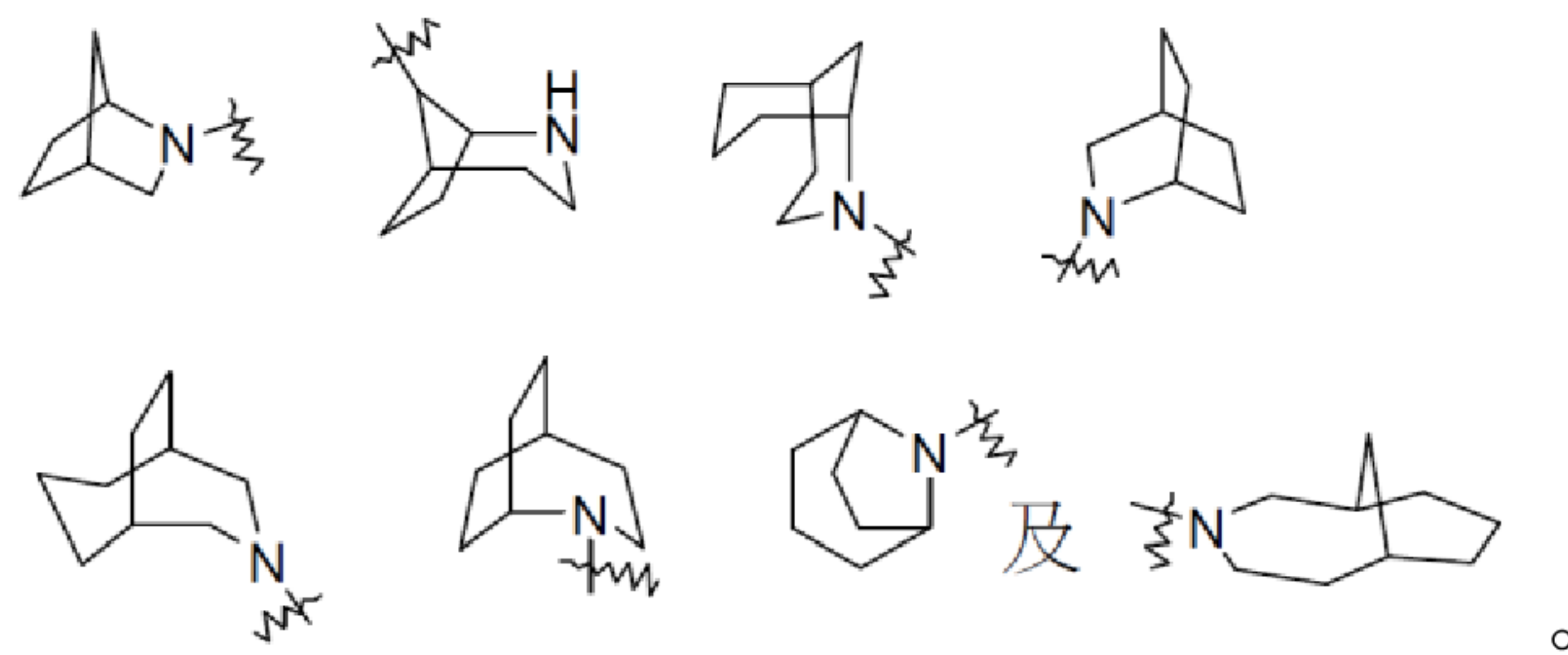


【0086】「稠合雜環基」係指5至20員多環雜環基，其中系統中之各環與其他環共用相鄰之一對碳原子，其中一或多個環可含有一或多個雙鍵，但該等環中無一者具有完全共軛之 π -電子系統，且其中該等環具有選自由N、O及S(O)_p (其中p為0、1或2)組成之群的一或多個雜原子作為環原

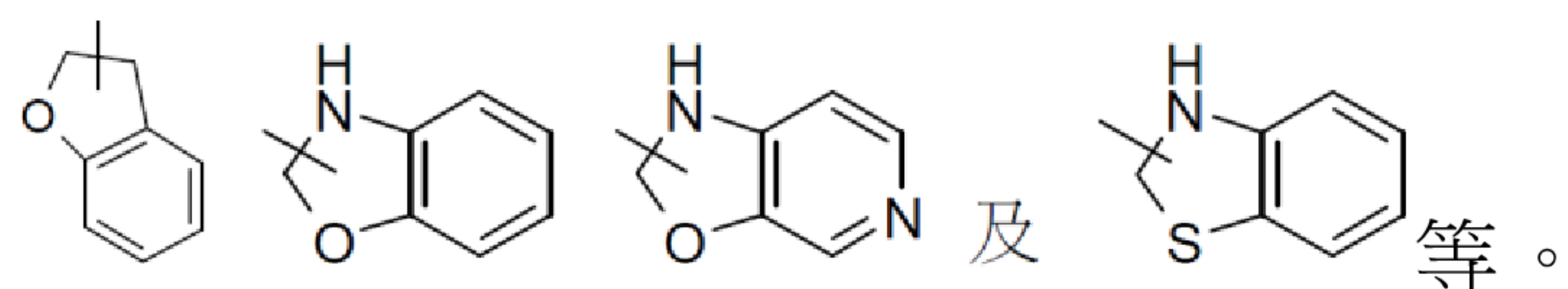
子，其餘環原子為C。較佳地，稠合雜環基為6至14員且更佳為7至10員。根據成員環之數目，將稠合雜環基劃分成雙環、三環、四環或多環稠合雜環基，較佳地係指雙環或三環稠合雜環基，更佳為5員/5員或5員/6元雙環稠合雜環基。稠合雜環基之代表性實例包括(但不限於)以下基團：



【0087】「橋接雜環基」係指5至14員多環雜環烷基，其中系統中之每兩個環共用兩個斷開連接之原子，環可具有一或多個雙鍵，但不具有完全共軛之 π -電子系統，且環具有選自由N、O及S(O)_m (其中m為0、1或2)組成之群的一或多個雜原子作為環原子，其餘環原子為C。較佳地，橋接雜環基為6至14員且更佳為7至10員。根據成員環之數目，將橋接環烷基劃分成雙環、三環、四環或多環橋接雜環基，且較佳地係指雙環、三環或四環橋接雜環基，更佳為雙環或三環橋接雜環基。橋接雜環基之代表性實例包括(但不限於)以下基團：

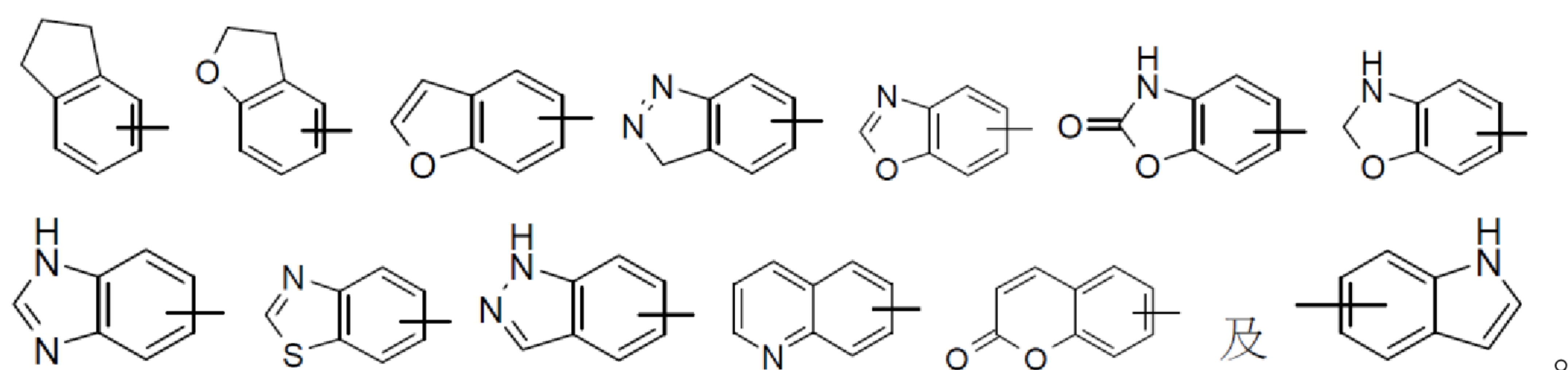


【0088】該雜環基之環可與芳基、雜芳基或環烷基之環稠合，其中鍵結至親本結構之環為雜環基。代表性實例包括(但不限於)以下基團：



【0089】 雜環基視情況經取代或未經取代。當經取代時，取代基較佳為獨立地選自由以下組成之群的一或多個、較佳一個至五個及有時更佳一個至三個取代基：烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷基磺基、烷基胺基、鹵素、巯基、羥基、硝基、氰基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、環烷氧基、雜環烷氧基、環烷基硫基、雜環烷硫基及 $-NR^9R^{10}$ 。

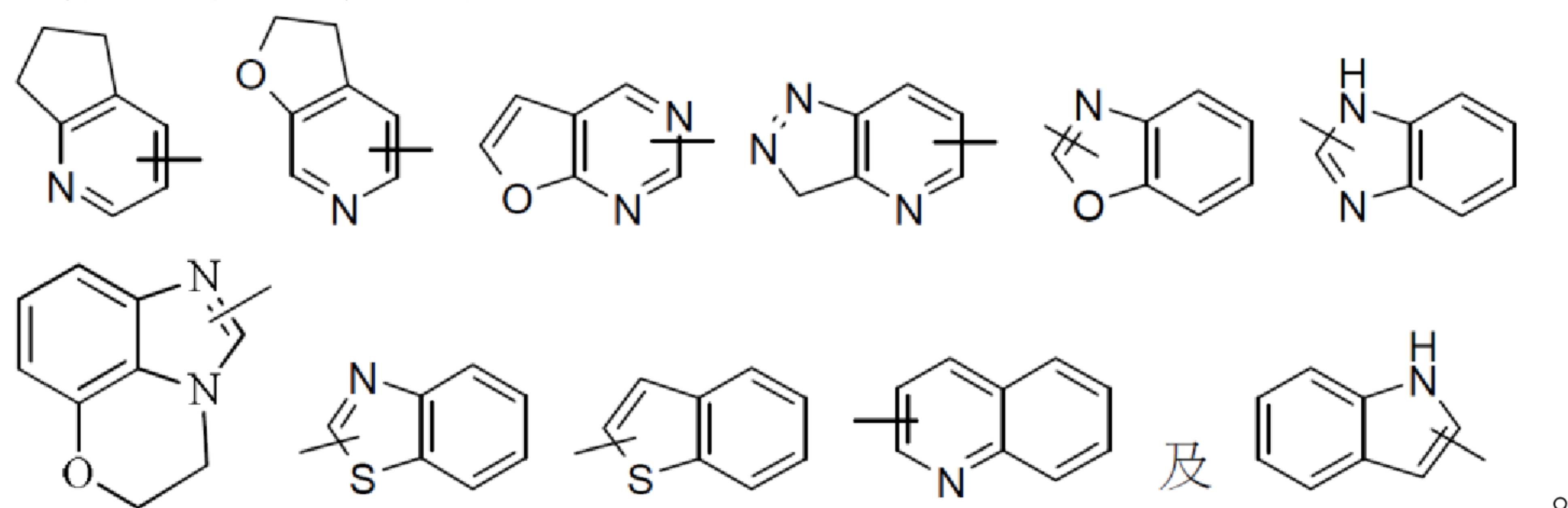
【0090】 「芳基」係指6至14員全碳單環或多環稠合環(「稠合」環系統意謂系統中之各環與系統中之另一環共用相鄰的一對碳原子)基團且具有完全共軛之 π -電子系統。較佳地，芳基為6至10員，諸如苯基及萘基，最佳為苯基。芳基可與雜芳基、雜環基或環烷基之環稠合，其中鍵結至親本結構之環為芳基。代表性實例包括(但不限於)以下基團：



【0091】 芳基可經取代或未經取代。當經取代時，取代基較佳為獨立地選自由以下組成之群的一或多個、較佳一個至五個及有時更佳一個至三個取代基：烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷基磺基、烷基胺基、鹵素、巯基、羥基、硝基、氰基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、環烷氧基、雜環烷氧基、環烷基硫基、雜環烷硫基及 $-NR^9R^{10}$ 。

【0092】 「雜芳基」係指具有選自由O、S及N組成之群的1至4個雜原子作為環原子且具有5至14個環原子的芳基系統。較佳地，雜芳基為5至10員，更佳為5或6員，例如噻二唑基、吡唑基、噁唑基、噁二唑基、咪唑基、三唑基、噻唑基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡咯基、N-烷基吡咯基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基、四唑基及其類似基團。雜芳基可與芳

基、雜環基或環烷基之環稠合，其中鍵結至親本結構之環為雜芳基。代表性實例包括(但不限於)以下基團：



【0093】 雜芳基可經取代或未經取代。當經取代時，取代基較佳為獨立地選自由以下組成之群的一或多個、較佳一個至五個及有時更佳一個至三個取代基：烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷基磺基、烷基胺基、鹵素、巰基、羥基、硝基、氰基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、環烷氧基、雜環烷氧基、環烷基硫基、雜環烷硫基及-NR⁹R¹⁰。

【0094】 「烷氧基」係指-O-(烷基)及-O-(未經取代之環烷基)兩者，其中烷基如上文所定義。代表性實例包括(但不限於)甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、環丙氧基、環丁氧基、環戊氧基、環己氧基及其類似基團。烷氧基可經取代或未經取代。當經取代時，取代基較佳為獨立地選自由以下組成之群的一或多個、較佳一個至五個及有時更佳一個至三個取代基：烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷基磺基、烷基胺基、鹵素、巰基、羥基、硝基、氰基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、環烷氧基、雜環烷氧基、環烷基硫基、雜環烷硫基及-NR⁹R¹⁰。

【0095】 「鍵」係指使用標誌「-」之共價鍵。

【0096】 「羥烷基」係指經羥基取代之烷基，其中烷基如上文所定義。

【0097】 「烷氧基烷基」係指經烷氧基取代之烷基，其中烷基如上

文所定義。

【0098】 「羟基」係指-OH基團。

【0099】 「鹵素」係指氟、氯、溴或碘原子。

【0100】 「胺基」係指-NH₂基團。

【0101】 「氰基」係指-CN基團。

【0102】 「硝基」係指-NO₂基團。

【0103】 「側氧基」係指=O基團。

【0104】 「羧基」係指-C(O)OH基團。

【0105】 「烷氧基羰基」係指-C(O)O(烷基)或(環烷基)，其中烷基及環烷基如上文所定義。

【0106】 「視情況選用的」或「視情況」意謂所描述事件或情形隨後可出現但不必出現，且描述包括其中事件或情形可能出現或可能不出現之實例。舉例而言，「視情況經烷基取代之雜環基」意謂烷基可存在但不必存在，且描述包括雜環基經烷基取代及雜環基未經烷基取代之情況。在本文中所參考或指示之任何「視情況選用的」取代基中，烷基或部分較佳為C₁₋₆烷基，有時更佳為C₁₋₄烷基且有時甚至更佳為甲基或乙基；烯基或部分較佳為C₂₋₆烯基，有時更佳為C₂₋₄烯基且有時甚至更佳為乙烯基；炔基或部分較佳為C₂₋₆炔基，有時更佳為C₂₋₄炔基且有時甚至更佳為乙炔基；芳基或部分較佳為C₆₋₁₀芳基且有時更佳為苯基；雜芳基或部分較佳為5至10員雜芳基且有時更佳為5至6員雜芳基；雜環基或部分較佳為5至10員雜環基且有時更佳為5至6員雜環基；且環烷基或部分較佳為C₃₋₈環烷基且有時更佳為C₂₋₃環烷基。

【0107】 「經取代」係指基團中之一或多個氫原子，較佳高達5

個，更佳1至3個氫原子獨立地經對應數目之取代基取代。不言而喻，取代基存在於其唯一可能的化學位置中。熟習此項技術者能夠藉由實驗或理論而無需付出過多努力來判定該取代是否為可能或不可能的。舉例而言，具有游離氫之胺基或羥基及具有不飽和鍵(諸如烯烴)之碳原子的組合可為不穩定的。

【0108】 「醫藥組合物」係指本發明中所描述之化合物或其生理上/醫藥學上可接受之鹽或前藥中之一或多者與諸如生理上/醫藥學上可接受之載劑及賦形劑之其他化學組分的混合物。醫藥組合物之目的為促使向生物體投與化合物，此有助於吸收活性成分且因此呈現生物活性。

【0109】 「醫藥學上可接受之鹽」係指本發明化合物之鹽，此等鹽在用於哺乳動物中時為安全及有效的且具有相應之生物活性。可在最終分離及純化化合物期間或藉由使適合氮原子單獨地與適合酸反應來製備鹽。通常用於形成醫藥學上可接受之鹽的酸包括無機酸，諸如氫氯酸、氫溴酸、氫碘酸、硫酸、磷酸、二硫化氫；以及有機酸，諸如對甲苯磺酸、水楊酸、酒石酸、雙酒石酸、抗壞血酸、順丁烯二酸、苯磺酸、反丁烯二酸、葡萄糖酸、葡萄糖醛酸、甲酸、麩胺酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、乳酸、草酸、對溴苯磺酸、碳酸、丁二酸、檸檬酸、苯甲酸及乙酸，以及相關無機及有機酸。

【0110】 鹼加成鹽可在最終分離及純化化合物期間藉由使羧基與諸如氫氧化物、金屬陽離子之碳酸鹽或碳酸氫鹽的適合鹼，或與氨或有機一級、二級或三級胺反應來製備。醫藥學上可接受之鹽之陽離子包括(但不限於)鋰、鈉、鉀、鈣、鎂及鋁，以及無毒性四級胺陽離子，諸如銨、四甲銨、四乙銨、甲胺、二甲胺、三甲胺、三乙胺、二乙胺、乙胺、三丁

胺、吡啶、N,N-二甲基苯胺、N-甲基哌啶及N-甲基嗎啉。

【0111】 如熟習此項技術者應理解，本文中所揭示之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可以前藥或溶劑合物形式存在，其均由本發明所涵蓋。

【0112】 如本文種所使用之術語「溶劑合物」意謂本發明之化合物與無論有機或無機之一或多種、較佳一種至三種溶劑分子之物理性締合。此物理性締合包括氫鍵結。在某些實例中，例如在將一或多種，較佳一種至三種溶劑分子併入至結晶固體之晶格中時，溶劑合物將能夠分離。例示性溶劑合物包括(但不限於)水合物、乙醇合物、甲醇合物及異丙醇合物。溶合之方法一般在此項技術中已知。如本文中所使用之術語「治療有效量」係指各活性組分之總量，其足以展示有意義之患者益處，例如病毒負荷持續減小。當應用於單獨投與之個別活性成分時，該術語僅指該成分。當應用於組合時，該術語係指無論連續或同時以組合方式投與均產生治療效果的活性成分之組含量。

【0113】 如本文中所使用之術語「醫藥學上可接受」係指在良好醫療診斷之範疇內，適用於與患者之組織接觸而無過量毒性、刺激、過敏反應或與合理的益處/風險比相稱之其他問題或併發症且對其預定用途有效的彼等化合物、材料、組合物及/或劑型。

【0114】 術語「個體」或「患者」包括人類及其他哺乳動物兩者，尤其家畜，例如狗、貓、馬或類似者。「患者」較佳為人類。

【0115】 術語「治療」係指：(i)抑制疾病、病症或病況，亦即遏制其發展；及(ii)緩解疾病、病症或病況，亦即造成疾病、病症及/或病況消退。此外，本發明之化合物可用於其防治性效果，防止疾病、病症或病況

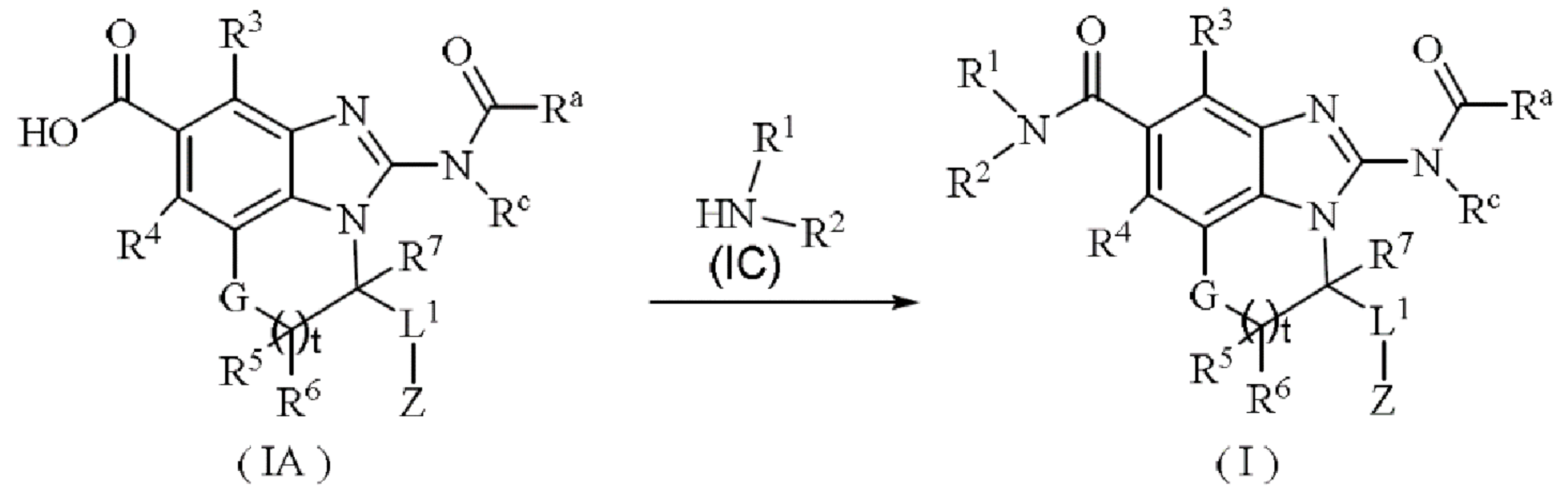
出現於可能易患該疾病、病症及/或病況但尚未診斷出患有該疾病、病症及/或病況的個體中。

【0116】

合成流程

為製備本文中所揭示之化合物，本發明提供(但不限於)以下技術解決方案：

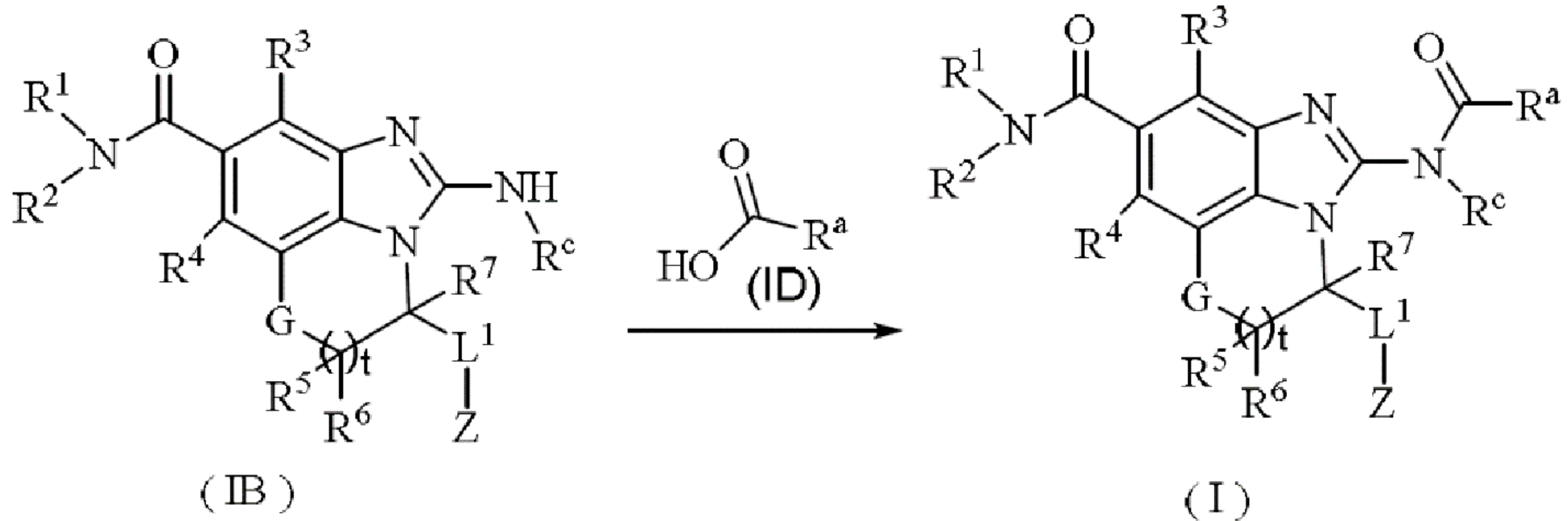
(1)一種本發明之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥的製備方法，其包含以下步驟：



使式(IA)化合物與式(IC)化合物反應以獲得式(I)化合物；

其中G、t、R^a、R^c、R¹至R⁷、L¹及Z各自如式(I)中所定義。

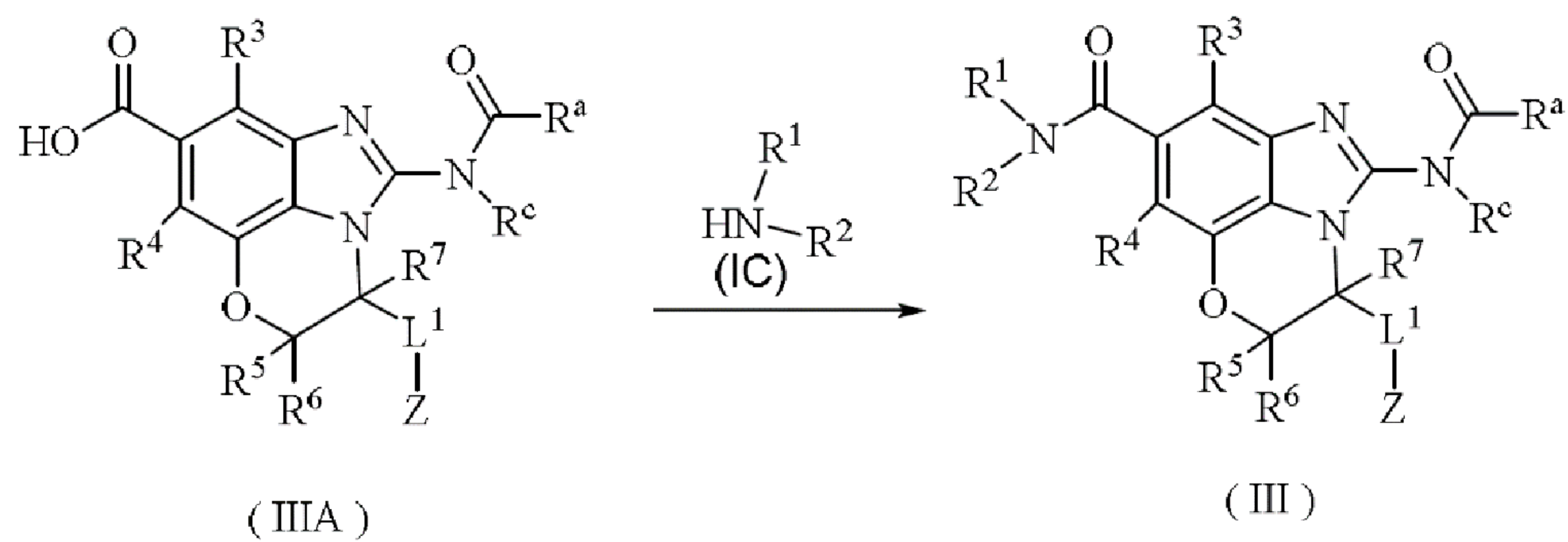
(2)一種本發明之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥的製備方法，其包含以下步驟：



使式(IB)化合物與式(ID)化合物反應以獲得式(I)化合物；

其中G、t、R^a、R^c、R¹至R⁷、L¹及Z各自如式(I)中所定義。

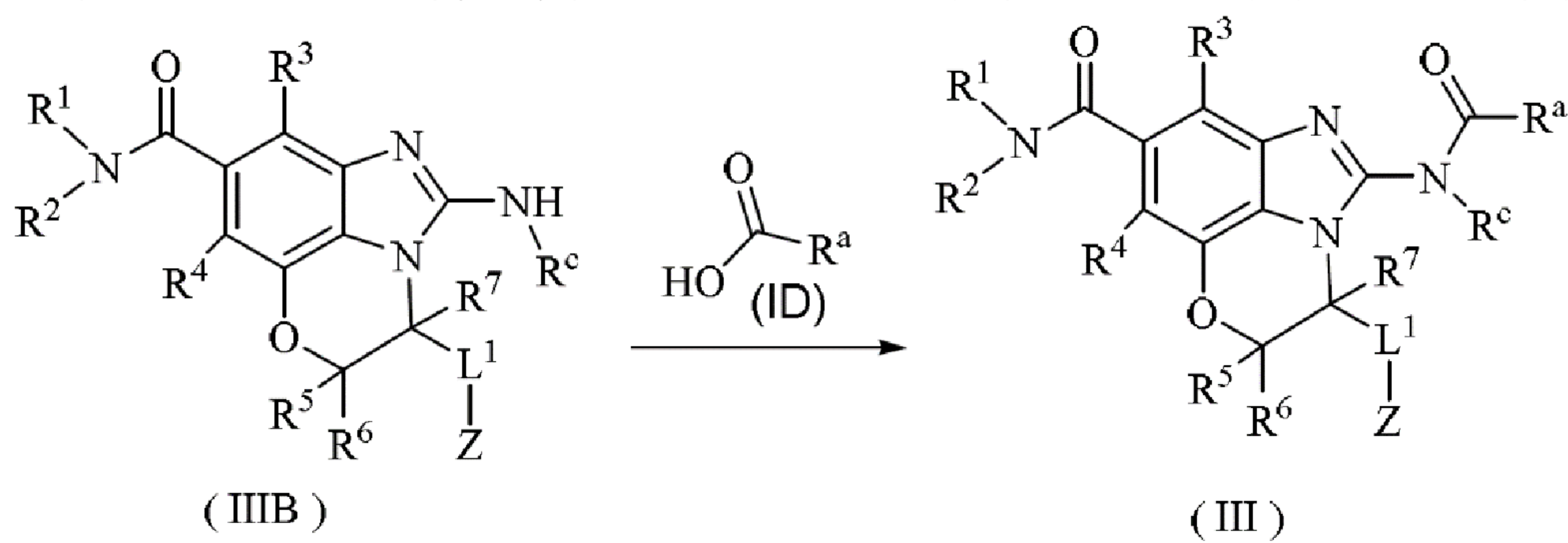
(3)一種本發明之式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥的製備方法，其包含以下步驟：



使式(IIIA)化合物與式(IC)化合物反應以獲得式(III)化合物；

其中 R^a 、 R^c 、 R^1 至 R^7 、 L^1 及 Z 各自如式(I)中所定義。

(4)一種本發明之式(III)化合物或鹽的製備方法，其包含以下步驟：



使式(IIIB)化合物與式(ID)化合物反應以獲得式(III)化合物；

其中 R^a 、 R^c 、 R^1 至 R^7 、 L^1 及 Z 各自如式(I)中所定義。

【0117】 技術解決方案(1)至(4)之反應較佳地在溶劑中，其中本文中所使用之溶劑包括(但不限於)乙酸、甲醇、乙醇、甲苯、四氫呋喃、二氯甲烷、二甲基甲醯胺、1,4-二噁烷、水、*N,N*-二甲基甲醯胺及其混合物。

【0118】

實例

以下實例用來闡明本發明，但該等實例不應視為限制本發明之範疇。若實驗方法之特定條件在本發明之實例中未指定，則其一般與習知條件或原材料及產品製造商之所建議條件一致。未指示特定來源之反應劑為可商購的習知反應劑。

【0119】各化合物之結構藉由核磁共振 (nuclear magnetic resonance ; NMR) 及/或質譜 (mass spectrometry ; MS) 鑑別。NMR 化學位移(δ)以 10^{-6} (ppm) 給出。NMR 藉由 Bruker AVANCE-400 機器來測定。溶劑為氘化二甲亞砜 (DMSO- d_6)、氘化氯仿 (CDCl₃) 及氘化甲醇 (CD₃OD)，其中四甲基矽烷(TMS)作為內部標準物。

【0120】在 Agilent 1200DAD 高壓液相層析光譜儀 (Sunfire C18 150×4.6 mm 層析管柱) 及 Waters 2695-2996 高壓液相層析光譜儀 (Gimini C18 150×4.6 mm 層析管柱) 上測定高效液相層析 (High performance liquid chromatography ; HPLC)。

【0121】在 LC-10A vp (Shimadzu) 或 SFC-analytical (Berger Instruments Inc.) 上測定對掌性高效液相層析 (HPLC)

【0122】藉由 SHIMADZU (ESI) 液相層析質譜儀 (製造商：Shimadzu，類型：LC-20AD，LCMS-2020) 來測定 MS。

【0123】藉由微量盤讀取器 (BMG company，Germany) 來測定激酶抑制之平均速率及 IC₅₀ 值。

【0124】用於薄層層析之薄層矽膠盤為 Yantai Huanghai HSGF254 或 Qingdao GF254 矽膠盤。用於 TLC 中的盤之尺寸為 0.15 mm 至 0.2 mm，且用於產品純化之薄層層析中的盤之尺寸為 0.4 mm 至 0.5 mm。

【0125】管柱層析法一般使用 Yantai Huanghai 200 至 300 目或 ISCO 230 至 400 目之矽膠作為載劑。

【0126】本發明之已知起始材料可由先前技術中之習知合成方法來製備或可購自 ABCR GmbH & Co.KG、Acros Organics、Aldrich Chemical Company、Accela ChemBio Inc 或 Dari chemical Company 等。

【0127】 除非實例中另外說明，否則將以下反應置放於氫氣氛圍或氮氣氛圍下。

【0128】 術語「氫氣氛圍」或「氮氣氛圍」意謂反應燒瓶裝配有具有1 L氫氣或氮氣之氣囊。

【0129】 術語「氫氣氛圍」意謂反應燒瓶裝配有具有1 L氫氣之氣囊。

【0130】 用Parr 3916EKX氫化設備及透明藍色QL-500氫氣產生器或HC2-SS氫化設備進行高壓氫化反應。

【0131】 在氫化反應中，反應系統一般為真空且填充有氫氣，並且將上文操作重複三次。

【0132】 藉由CEM Discover-S 908860微波反應器進行微波反應。

【0133】 除非實例中另外說明，否則以下反應中所使用之溶液係指水溶液。

【0134】 除非實例中另外說明，否則以下反應之反應溫度為室溫。

【0135】 室溫為最適當的反應溫度，其為20℃至30℃。

【0136】 藉由薄層層析(TLC)來監測反應過程，且顯影溶劑系統包括：A：二氯甲烷及甲醇，B：己烷及乙酸乙酯。可根據化合物之極性來調節溶劑之體積之比。用於藉由管柱層析、薄層層析及閃式層析(CombiFlash)快速製備儀器純化化合物的溶離系統包括：A：二氯甲烷及甲醇，B：己烷及乙酸乙酯。可根據化合物之極性來調節溶劑之體積之比，且有時可添加少量鹼性反應劑(諸如氨)或酸性反應劑(諸如乙酸)。

【0137】 藉由 Shimadzu (LC-20AD，SPD20A) 製備型 HPLC (Phenomenex Gemini-NX 5 μ M C18 21.2×100 mm管柱)用水/MeOH或水

/CH₃CN溶離系統與視情況選用的添加劑(諸如HCOOH及TFA)來純化最終化合物。

【0138】 使用以下縮寫：

TEA為三乙胺，

HATU為1-[雙(二甲胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎗3-氧化六氟磷酸鹽，

HBTU為O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎗六氟磷酸鹽，

Cbz為-C(O)O-苯甲基，

DCM為二氯甲烷，

DMF為N,N-二甲基甲醯胺，

DMSO為二甲亞砜，

DEAD為偶氮二甲酸二乙酯，

EtOAc為乙酸乙酯，

Prep HPLC為製備型高效液相層析，

NMR為質子核磁共振，且

MS為質譜，其中(+)係指一般給定M+1 (或M+H)吸收之正模式，其中M=分子量，

TBDPSCl為第三丁基(氯)二苯基矽烷，

DIPEA為N,N-二異丙基乙胺，

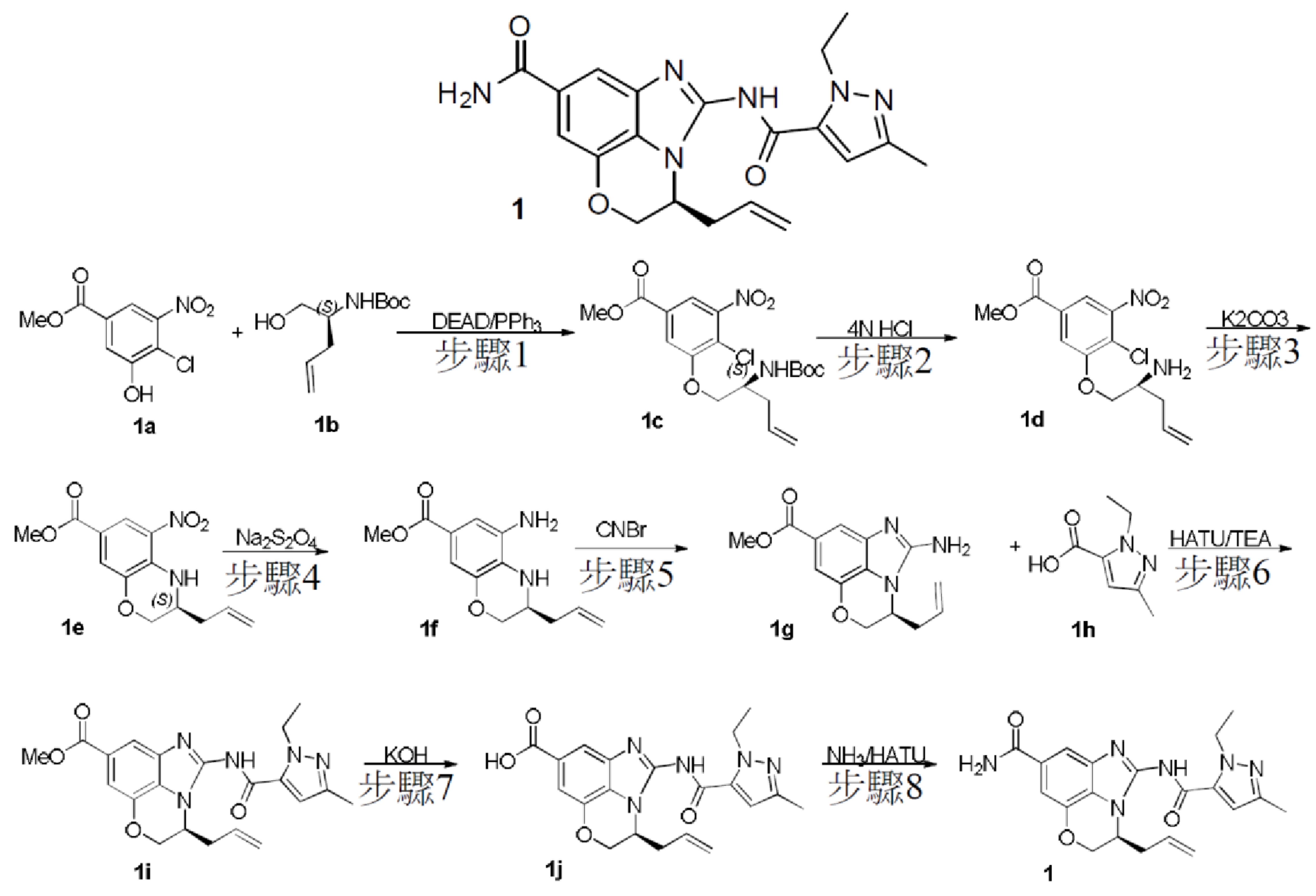
H-G II：荷維達-格拉布氏(Hoveyda-Grubbs)催化劑第2代。

【0139】

實例1

(S)-3-烯丙基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺基)-3,4-二氫-5-氧雜-

1,2a-二氮雜茛烯-7-甲醯胺**1**



【0140】

步驟1

(S)-3-((2-((第三丁氧基羰基)胺基)戊-4-烯-1-基)氧基)-4-氯-5-硝基苯甲酸甲酯**1c**

向4-氯-3-羥基-5-硝基苯甲酸甲酯(205 mg，0.885 mmol)及(S)-(1-羥基戊-4-烯-2-基)胺基甲酸第三丁酯(250 mg，1.24 mmol，1.4當量)之二氯甲烷溶液(15 mL)中添加PPh₃ (350 mg，1.33 mmol，1.5當量)，隨後DEAD (210 μL，1.33 mmol，1.5當量)，將反應混合物在室溫下攪拌隔夜。混合物在真空下濃縮且藉由矽膠管柱(具有含20% EtOAc之己烷的40 g ISCO匣筒)純化，以得到標題化合物**1c** (S)-3-((2-((第三丁氧基羰基)胺基)戊-4-烯-1-基)氧基)-4-氯-5-硝基苯甲酸甲酯(280 mg，76%)。

【0141】

步驟2

(*S*)-3-((2-胺基戊-4-烯-1-基)氧基)-4-氯-5-硝基苯甲酸甲酯**1d**

向(*S*)-3-((2-((第三丁氧基羰基)胺基)戊-4-烯-1-基)氧基)-4-氯-5-硝基苯甲酸甲酯(280 mg, 0.675 mmol)之二氯甲烷溶液(10 mL)中添加含4 *N* HCl之二噁烷(6 mL, 24 mmol), 將反應混合物在室溫下攪拌3小時。在真空下蒸發揮發物, 以得到標題化合物**1d** (*S*)-3-((2-胺基戊-4-烯-1-基)氧基)-4-氯-5-硝基苯甲酸甲酯(230 mg, 97%)。MS *m/z* (ESI): 315 [M+1]。

【0142】

步驟3

(*S*)-3-烯丙基-5-硝基-3,4-二氫-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪-7-甲酸甲酯**1e**

向(*S*)-3-((2-胺基戊-4-烯-1-基)氧基)-4-氯-5-硝基苯甲酸甲酯(230 mg, 0.655 mmol)之DMSO溶液(7 mL)中添加三乙胺(140 μ L, 0.98 mmol, 1.5當量), 隨後K₂CO₃ (270 mg, 1.96 mmol, 3當量), 使反應混合物在100°C下加熱3小時。使混合物冷卻至室溫, 添加水(30 mL)。過濾所沈澱固體, 以得到標題化合物**1e** (*S*)-3-烯丙基-5-硝基-3,4-二氫-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪-7-甲酸甲酯(120 mg, 66%)。MS *m/z* (ESI): 279 [M+1]。

【0143】

步驟4

(*S*)-3-烯丙基-5-胺基-3,4-二氫-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪-7-甲酸甲酯**1f**

向(*S*)-3-烯丙基-5-硝基-3,4-二氫-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪-7-甲酸甲酯(120 mg, 0.431 mmol)之MeOH溶液(15 mL)中添加含Na₂S₂O₄ (751 mg, 4.31 mmol, 10當量)之5 mL水, 隨後濃NH₄OH (0.78 mL, 10.8 mmol),

將反應混合物在室溫下攪拌1小時。混合物用水(20 mL)稀釋，用EtOAc (30 mL×3)萃取。有機層經合併，用鹽水(20 mL×1)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且在真空下濃縮濾過物，以得到粗標題化合物**1f** (*S*)-3-烯丙基-5-胺基-3,4-二氫-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪-7-甲酸甲酯(118 mg，100%)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。

【0144】 MS *m/z* (ESI)：249 [M+1]。

【0145】

步驟5

(*S*)-3-烯丙基-2-胺基-3,4-二氫-5-氧雜-1,2*a*-二氮雜茚烯-7-甲酸甲酯**1g**

向(*S*)-3-烯丙基-5-胺基-3,4-二氫-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪-7-甲酸甲酯(120 mg，0.475 mmol)之MeOH溶液(20 mL)中添加BrCN (76 mg，0.713 mmol，2當量)，將反應混合物在室溫下攪拌隔夜。在真空下濃縮混合物，以得到粗標題化合物**1g** (*S*)-3-烯丙基-2-胺基-3,4-二氫-5-氧雜-1,2*a*-二氮雜茚烯-7-甲酸甲酯(160 mg，95%)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。MS *m/z* (ESI)：274 [M+1]。

【0146】

步驟6

(*S*)-3-烯丙基-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2*a*-二氮雜茚烯-7-甲酸甲酯**1i**

向(*S*)-3-烯丙基-2-胺基-3,4-二氫-5-氧雜-1,2*a*-二氮雜茚烯-7-甲酸甲酯(160 mg，0.463 mmol)之DCM (約15 mL)及DMF (3 mL)溶液中添加1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲酸(107 mg，0.694 mmol，1.5當量)、HATU (264 mg，0.694 mmol，1.5當量)及TEA (325 μL，2.32 mmol，5當量)，

將反應混合物在室溫下攪拌隔夜。LC-質量展示約25% SM存在，添加另一種0.5當量(36 mg，0.232 mmol)之(*S*)-3-烯丙基-2-胺基-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜茚烯-7-甲酸甲酯、HATU (88 mg，0.232 mmol)且將混合物在室溫下攪拌隔夜。混合物用DCM (30 mL)稀釋，用水(10 mL×1)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且在真空下濃縮濾過物。藉由矽膠管柱(具有含10% EtOH及30% EtOAc之己烷的24 g ISCO匣筒)純化殘餘物以得到標題化合物**1i** (*S*)-3-烯丙基-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡啶-5-甲醯胺基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜茚烯-7-甲酸甲酯(150 mg，80%)。

【0147】 MS *m/z* (ESI)：410 [M+1]。

【0148】

步驟7

(*S*)-3-烯丙基-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡啶-5-甲醯胺基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜茚烯-7-甲酸**1j**

向(*S*)-3-烯丙基-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡啶-5-甲醯胺基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜茚烯-7-甲酸甲酯(10 mg，0.024 mmol)之MeOH溶液(1.5 mL)中添加5 N KOH水溶液(1.5 mL，7.5 mmol，30當量)，將反應混合物在室溫下攪拌隔夜。將混合物用6 N HCl酸化至pH<5，用水(10 mL)稀釋，用EtOAc (10 mL×3)萃取。有機層經合併，用鹽水(10 mL×1)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且在真空下濃縮濾過物，以得到粗標題化合物**1j** (*S*)-3-烯丙基-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡啶-5-甲醯胺基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜茚烯-7-甲酸(12 mg，100%)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。

【0149】 MS *m/z* (ESI)：396 [M+1]。

【0150】

步驟8

(*S*)-3-烯丙基-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜茚烯-7-甲醯胺**1**

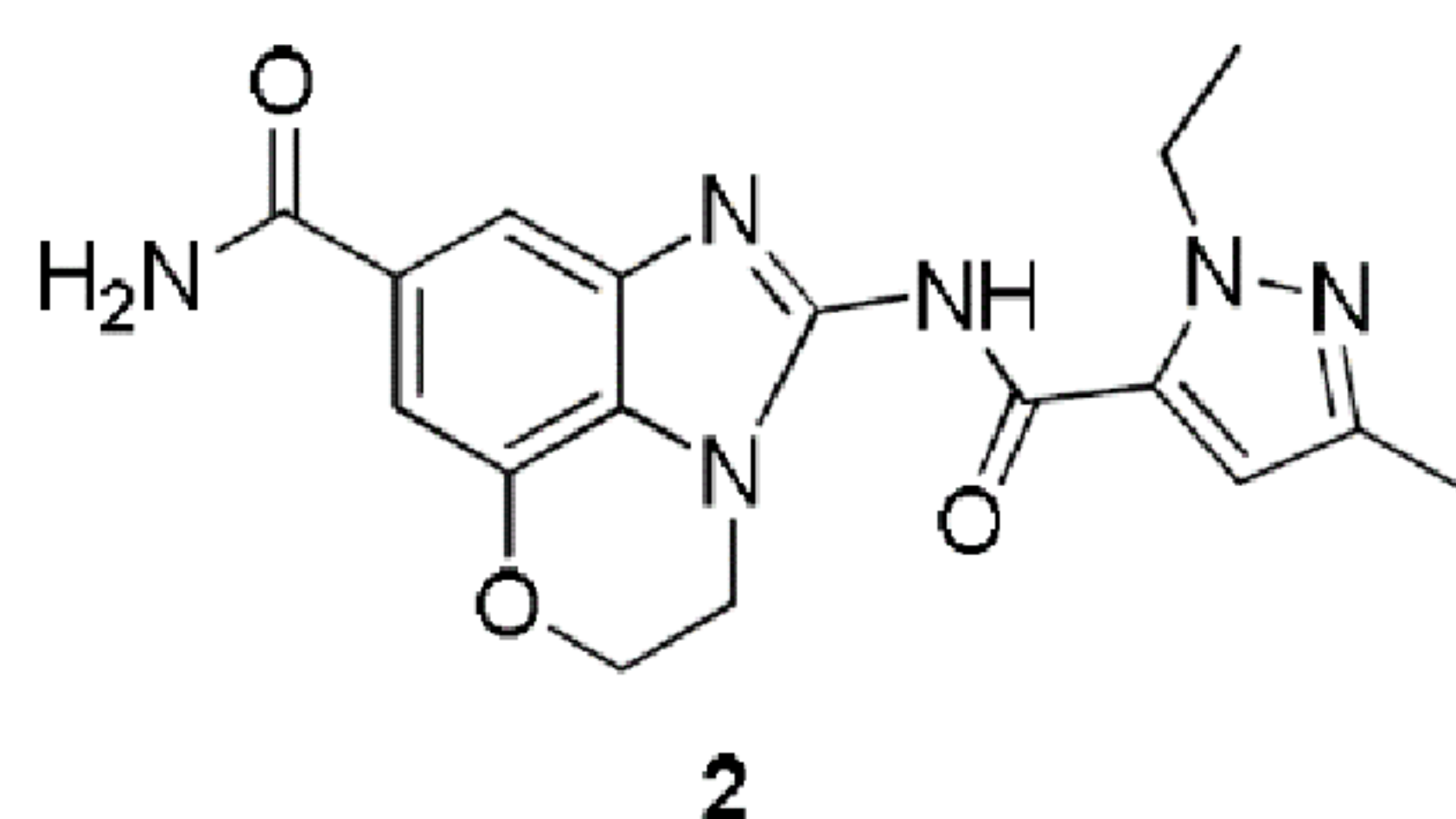
向(*S*)-3-烯丙基-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜茚烯-7-甲酸(12 mg, 0.024 mmol)之DMF (1 mL)溶液中添加含7 N氨之MeOH (50 μ L, 0.35 mmol, 12當量)、HATU (17.3 mg, 0.046 mmol, 1.5當量)及TEA (12.6 μ L, 0.09 mmol, 3當量), 將反應混合物在室溫下攪拌2小時。混合物藉由逆相HPLC純化, 用AcCN/H₂O/HCOOH溶離, 以得到標題化合物**1** (*S*)-3-烯丙基-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜茚烯-7-甲醯胺 (2.2 mg, 23%)。

【0151】 MS m/z (ESI): 395 [M+1]。

【0152】

實例2

2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜茚烯-7-甲醯胺**2**



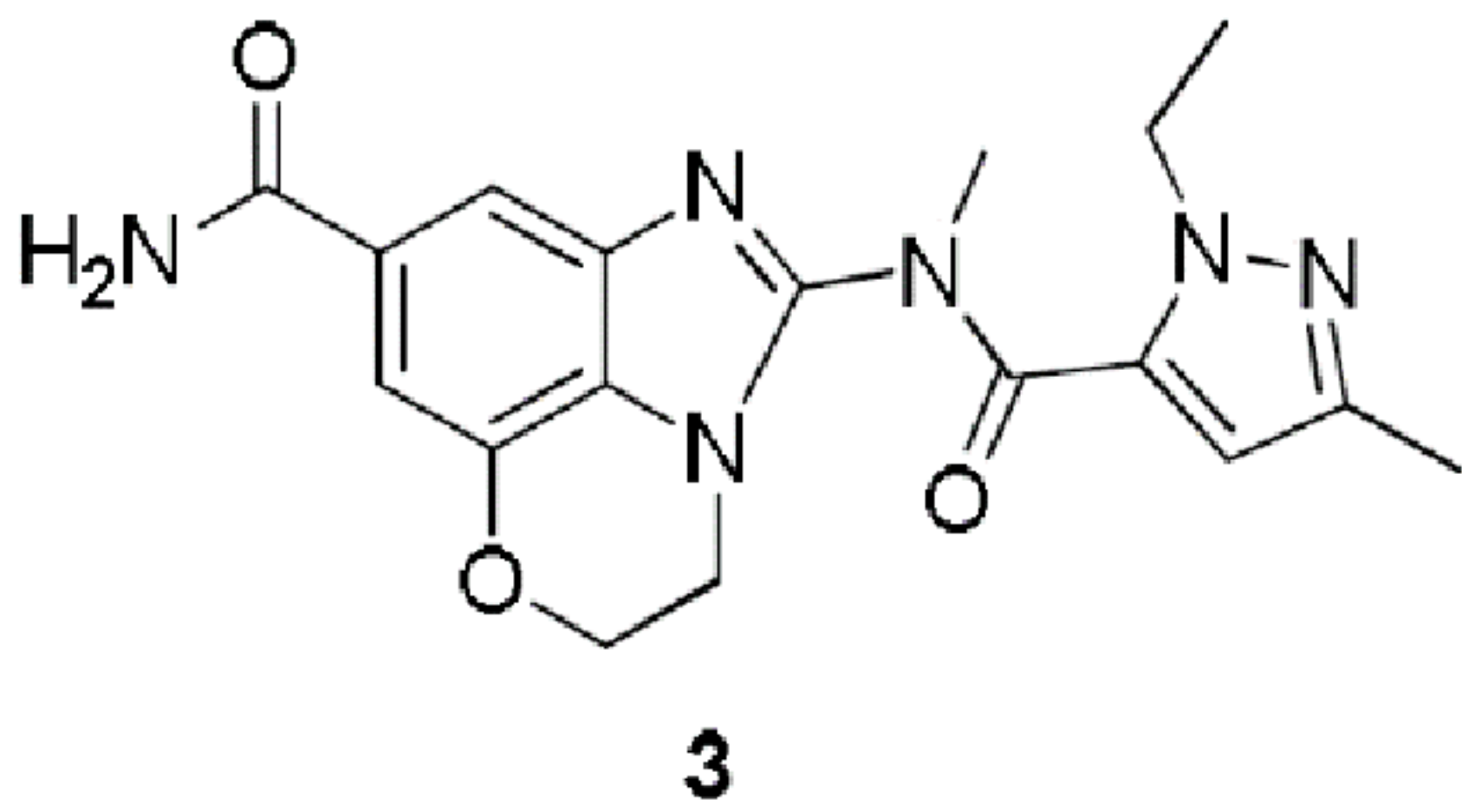
用與實例1類似之程序來製備實例2。

【0153】 MS m/z (ESI): 355 [M+1]。

【0154】

實例3

2-(1-乙基-*N*,3-二甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜茚烯-7-甲醯胺**3**



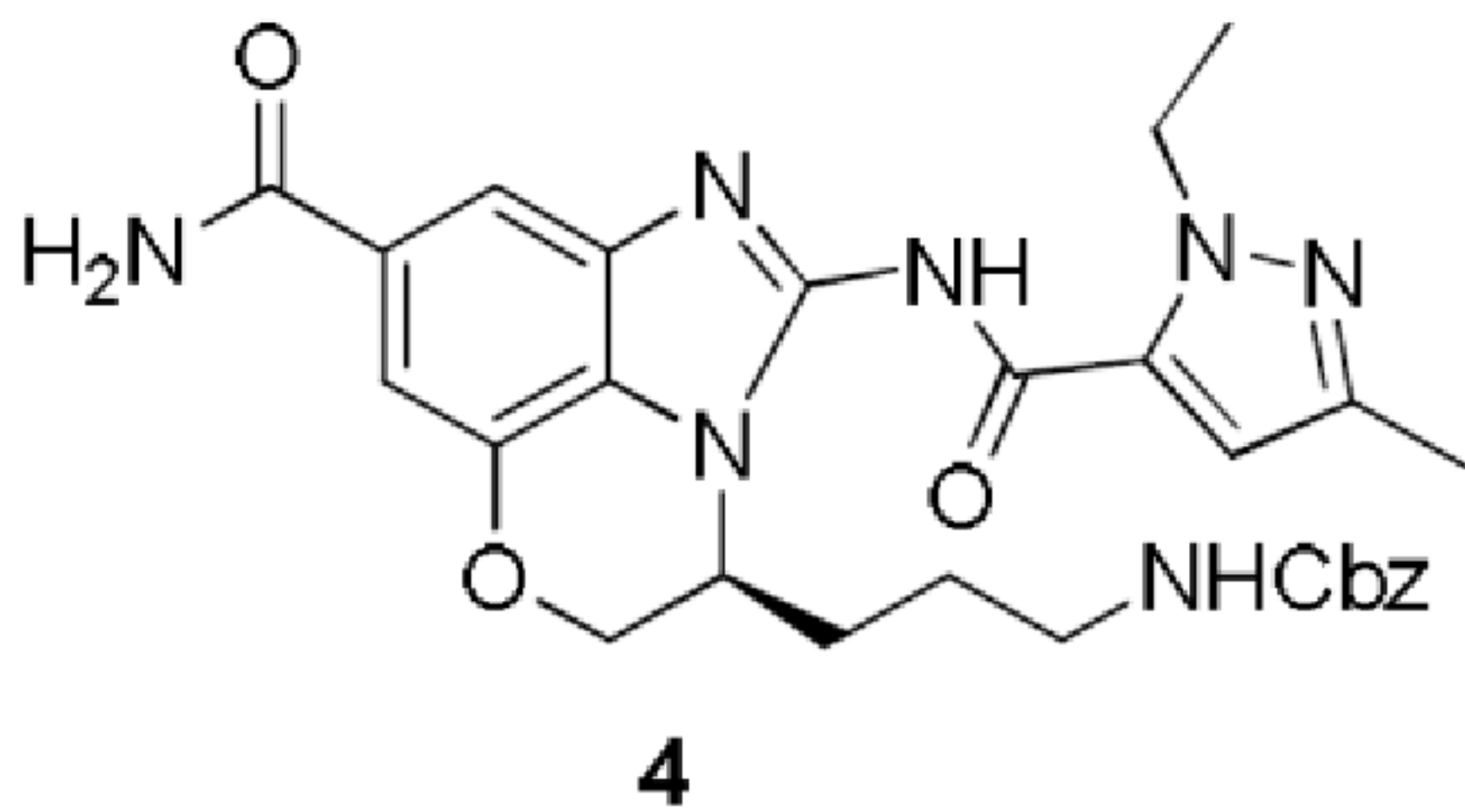
用與實例1類似之程序來製備實例3。

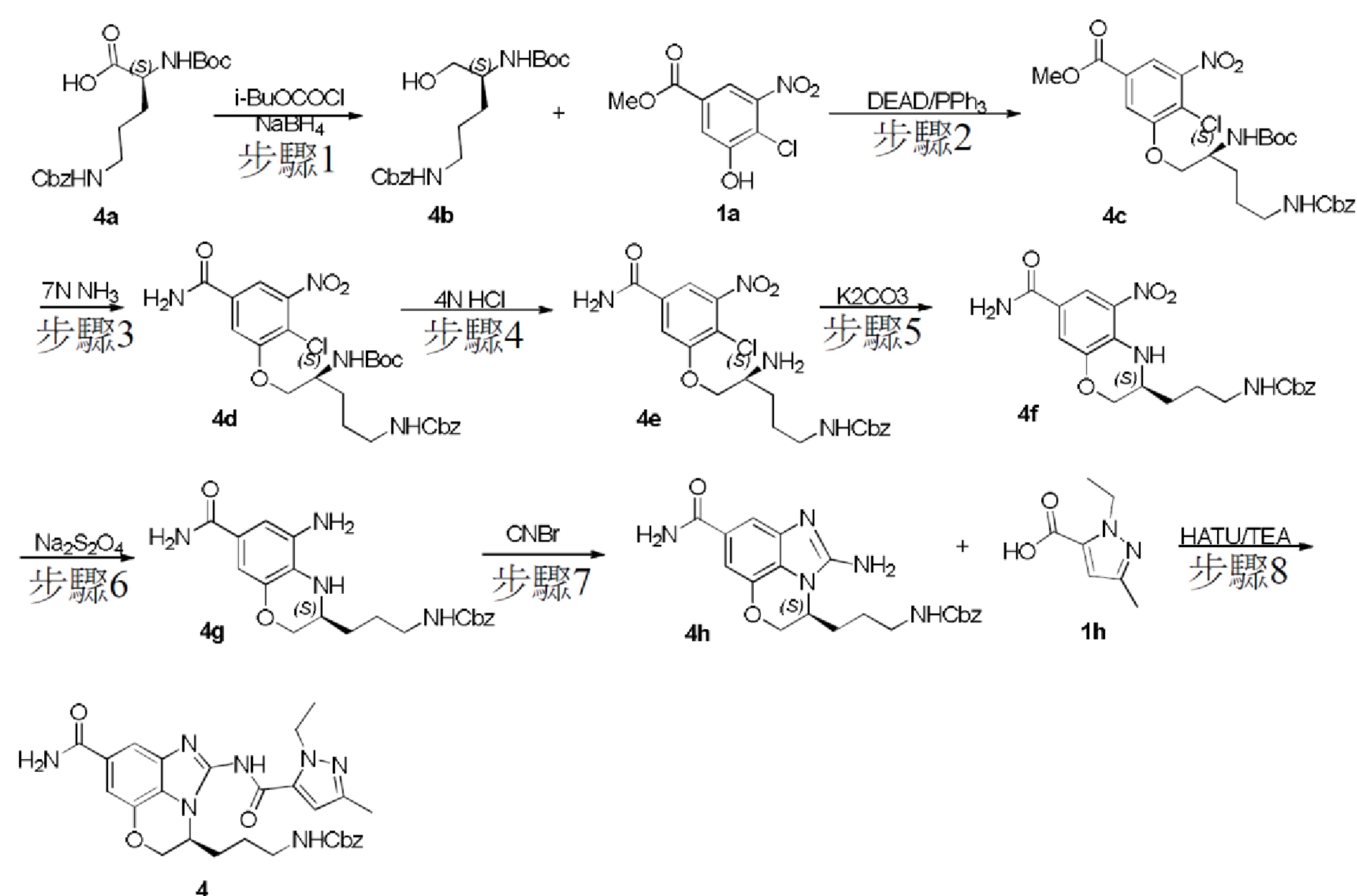
【0155】 MS m/z (ESI)：369 [M+1]。

【0156】

實例4

(*S*)-(3-(7-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜茚烯-3-基)丙基)胺基甲酸苯甲酯**4**





【0157】

步驟1

(S)-(5-羥基戊烷-1,4-二基)二胺基甲酸苯甲酯第三丁酯**4b**

在 0°C 冰水浴下，向Boc-Orn-Z-OH (0.935 g, 2.55 mmol)之THF (15 mL)溶液中添加三乙胺(395 μL , 2.81 mmol, 1.1當量)，隨後 $i\text{-BuOCOC}\text{Cl}$ (380 μL , 2.81 mmol, 1.1當量)。將混合物在 0°C 下攪拌10 min，接著在 0°C 下添加含 NaBH_4 (290 mg, 7.66 mmol, 3當量)之2 mL MeOH。將混合物在 0°C 下攪拌30 min。混合物用水(50 mL)稀釋，用EtOAc (30 mL $\times$ 3)萃取。有機層經合併，用2 N NaOH (20 mL $\times$ 1)、鹽水(20 mL $\times$ 1)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在真空下濃縮濾過物，以得到粗標題化合物**4b** (S)-(5-羥基戊烷-1,4-二基)二胺基甲酸苯甲酯第三丁酯，其不經進一步純化即用於下一步驟中。

【0158】

步驟2

(*S*)-3-((5-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)戊基)氧基)-4-氯-5-硝基苯甲酸甲酯**4c**

向4-氯-3-羥基-5-硝基苯甲酸甲酯(205 mg, 1.68 mmol)及(*S*)-(5-羥基戊烷-1,4-二基)二胺基甲酸苯甲酯第三丁酯(888 mg, 2.52 mmol, 1.5當量)之二氯甲烷溶液(25 mL)中添加PPh₃ (660 mg, 2.52 mmol, 1.5當量), 隨後DEAD (397 μ L, 2.52 mmol, 1.5當量), 將反應混合物在室溫下攪拌隔夜。混合物用20 mL DCM稀釋, 用0.5 N NaOH水溶液(15 mL $\times$ 1)洗滌以移除未反應之酚, 隨後用鹽水(20 mL $\times$ 1)洗滌, 經Na₂SO₄乾燥, 過濾且在真空下濃縮濾過物。藉由矽膠管柱(具有含30% EtOAc之己烷的40 g ISCO匣筒)純化殘餘物, 以得到標題化合物**4c** (*S*)-3-((5-(苯甲氧基)羰基)胺基)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)戊基)氧基)-4-氯-5-硝基苯甲酸甲酯(740 mg, 78%)。MS *m/z* (ESI): 566 [M+1]。

【0159】

步驟3

(*S*)-(5-(5-胺甲醯基-2-氯-3-硝基苯氧基)戊烷-1,4-二基)二胺基甲酸苯甲酯第三丁酯**4d**

向裝有(*S*)-3-((5-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)戊基)氧基)-4-氯-5-硝基苯甲酸甲酯(140 mg, 0.247 mmol)之密封管中添加含7 N氨之MeOH (10 mL, 70 mmol)。使反應混合物在60°C下加熱3小時, 添加另一種含5 mL 7 N氨之MeOH且在60°C下加熱1.5小時, 接著添加額外的3 mL含7 N NH₃之MeOH且在60°C下加熱隔夜。LC-質量展示反應完成。在真空下蒸發揮發物, 以得到標題化合物(*S*)-(5-(5-胺甲醯基-2-氯-3-硝基苯氧基)戊烷-1,4-二基)二胺基甲酸苯甲酯第三丁酯**4d** (140

mg，100%)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。MS m/z (ESI)：551 [M+1]。

【0160】

步驟4

(*S*)-(4-胺基-5-(5-胺甲醯基-2-氯-3-硝基苯氧基)戊基)胺基甲酸苯甲酯**4e**

向(*S*)-(5-(5-胺甲醯基-2-氯-3-硝基苯氧基)戊烷-1,4-二基)二胺基甲酸苯甲酯第三丁酯(140 mg，0.254 mmol)之二氯甲烷溶液(約5 mL)中添加含4 N HCl之二噁烷(6 mL，24 mmol)，將反應混合物在室溫下攪拌1小時。在真空下蒸發揮發物，以得到標題化合物**4e** (*S*)-(4-胺基-5-(5-胺甲醯基-2-氯-3-硝基苯氧基)戊基)胺基甲酸苯甲酯(140 mg，100%)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。MS m/z (ESI)：451 [M+1]。

【0161】

步驟5

(*S*)-(3-(7-胺甲醯基-5-硝基-3,4-二氫-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪-3-基)丙基)胺基甲酸苯甲酯**4f**

向(*S*)-(4-胺基-5-(5-胺甲醯基-2-氯-3-硝基苯氧基)戊基)胺基甲酸苯甲酯(140 mg，0.254 mmol)之DMSO溶液(約3 mL)中添加三乙胺(72 μ L，0.508 mmol，2當量)，隨後K₂CO₃ (105 mg，0.762 mmol，3當量)，使反應混合物在120℃下加熱2小時。使混合物冷卻至室溫，添加水(約10 mL)，用DCM (10 mL×2)、EtOAc (10 mL×2)萃取混合物。有機層經合併，經Na₂SO₄乾燥，過濾且在真空下濃縮濾過物。藉由矽膠管柱(12 g ISCO濾芯，用含15% EtOH及45% EtOAc之己烷溶離)純化殘餘物，以得到標題化合物**4f** (*S*)-(3-(7-胺甲醯基-5-硝基-3,4-二氫-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁

噻-3-基)丙基)胺基甲酸苯甲酯(84 mg, 80%)。MS m/z (ESI): 415 [M+1]。

【0162】

步驟6

(*S*)-(3-(5-胺基-7-胺甲醯基-3,4-二氫-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁噻-3-基)丙基)胺基甲酸苯甲酯**4g**

向(*S*)-(3-(7-胺甲醯基-5-硝基-3,4-二氫-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁噻-3-基)丙基)胺基甲酸苯甲酯(84 mg, 0.2 mmol)之MeOH溶液(約3 mL)中添加含Na₂S₂O₄ (350 mg, 2.0 mmol, 10當量)之1 mL水, 隨後濃NH₄OH (0.5 mL, 7 mmol), 將反應混合物在室溫下攪拌1小時。混合物用水(10 mL)稀釋, 用EtOAc (10 mL×3)萃取。有機層經合併, 用鹽水(10 mL×1)洗滌, 經Na₂SO₄乾燥, 過濾且在真空下濃縮濾過物, 以得到粗標題化合物**4g** (*S*)-(3-(5-胺基-7-胺甲醯基-3,4-二氫-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁噻-3-基)丙基)胺基甲酸苯甲酯(35 mg, 45%), 其不經進一步純化即用於下一步驟中。MS m/z (ESI): 385 [M+1]。

【0163】

步驟7

(*S*)-(3-(2-胺基-7-胺甲醯基-3,4-二氫-5-氧雜-1,2*a*-二氮雜茚烯-3-基)丙基)胺基甲酸苯甲酯**4h**

向(*S*)-(3-(5-胺基-7-胺甲醯基-3,4-二氫-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁噻-3-基)丙基)胺基甲酸苯甲酯(35 mg, 0.09 mmol)之MeOH溶液(5 mL)中添加BrCN (60 mg, 0.18 mmol, 6當量), 將反應混合物在室溫下攪拌隔夜。在真空下濃縮混合物, 以得到粗標題化合物**4h** (*S*)-(3-(2-胺基-7-胺甲醯基-3,4-二

氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜茚烯-3-基)丙基)胺基甲酸苯甲酯(40 mg, 100%), 其不經進一步純化即用於下一步驟中。MS m/z (ESI): 410 [M+1]。

【0164】

步驟8

(*S*)-(3-(7-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜茚烯-3-基)丙基)胺基甲酸苯甲酯**4**

向(*S*)-(3-(2-胺基-7-胺甲醯基-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜茚烯-3-基)丙基)胺基甲酸苯甲酯(40 mg, 0.09 mmol)之DCM (3 mL)及DMF (1 mL)溶液中添加1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲酸(21 mg, 0.136 mmol, 1.5 當量)、HATU (52 mg, 0.136 mmol, 1.5 當量)及TEA (64 μ L, 0.453 mmol, 5 當量), 將反應混合物在室溫下攪拌2小時。LC-質量展示主要二醯胺。混合物用DCM (20 mL)稀釋, 用水(10 mL $\times$ 1)洗滌, 經Na₂SO₄乾燥, 過濾且在真空下濃縮濾過物。將殘餘物溶解於1 mL MeOH中, 添加1.5 mL KOH水溶液, 在60°C下加熱1小時。LC-質量展示所需產物。混合物藉由逆相HPLC來純化, 用AcCN/H₂O/HCOOH溶離, 以得到標題化合物(*S*)-(3-(7-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜茚烯-3-基)丙基)胺基甲酸苯甲酯**4** (20 mg, 40%)。MS m/z (ESI): 546 [M+1]。

【0165】

實例5

3-(丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜茚烯-7-甲醯胺**5**

(*R,E*)-3-(丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-3,4-二氫-

在氮氣氛圍下在室溫下，向4-氯-3-羥基-5-硝基苯甲酸甲酯**1a** (689 mg, 2.98 mmol)及PPh₃ (1.09 g, 4.18 mmol, 1.4當量)之四氫呋喃溶液(40 mL)中添加DEAD (0.70 mL, 4.47 mmol, 1.5當量)。將所得溶液在添加(1-羥基己-4-烯-2-基)胺基甲酸第三丁酯**5a** (900 mg, 4.18 mmol, 1.4當量)之前在室溫下攪拌1小時。將反應混合物在室溫下攪拌隔夜。混合物在真空下濃縮且藉由矽膠管柱(具有含0至50% EtOAc之己烷的80 g ISCO 匣筒)純化，以得到標題化合物**5b** 3-((2-(第三丁氧基羰基)胺基)己-4-烯-1-基)氧基)-4-氯-5-硝基苯甲酸甲酯(1.21 g, 94%)。

【0167】

步驟2

3-((2-胺基己-4-烯-1-基)氧基)-4-氯-5-硝基苯甲酸甲酯**5c**

向3-((2-((第三丁氧基羰基)胺基)己-4-烯-1-基)氧基)-4-氯-5-硝基苯甲酸甲酯**5b** (1.21 g, 2.82 mmol)之二氯甲烷溶液(30 mL)中添加三氟乙酸(3 mL)，將反應混合物在室溫下攪拌3小時。在真空下蒸發揮發物，以得到標題化合物3-((2-胺基己-4-烯-1-基)氧基)-4-氯-5-硝基苯甲酸甲酯**5c**。粗物質不經進一步純化即用於下一步驟。MS m/z (ESI): 329 [M+1]。

【0168】

步驟3

3-(丁-2-烯-1-基)-5-硝基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-7-甲酸甲酯**5d**

向3-((2-胺基己-4-烯-1-基)氧基)-4-氯-5-硝基苯甲酸甲酯**5c** (粗物質, 2.80 mmol)之二甲基甲醯胺溶液(20 mL)中添加三乙胺(0.62 mL, 4.47 mmol, 1.6當量)，隨後K₂CO₃ (822 mg, 5.96 mmol, 2.2當量)。將反應混合物在100℃下加熱3小時。使混合物冷卻至室溫。混合物在真空

下濃縮且藉由矽膠管柱(具有含0至100% EtOAc之己烷的80 g ISCO匣筒)純化以得到標題化合物3-(丁-2-烯-1-基)-5-硝基-3,4-二氫-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪-7-甲酸甲酯**5d** (780 mg, 94%, 兩個步驟)。MS *m/z* (ESI): 293 [M+1]。

【0169】

步驟4

5-胺基-3-(丁-2-烯-1-基)-3,4-二氫-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪-7-甲酸甲酯**5e**

向3-(丁-2-烯-1-基)-5-硝基-3,4-二氫-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪-7-甲酸甲酯**5d** (940 mg, 3.22 mmol)之MeOH溶液(50 mL)中添加含Na₂S₂O₄ (5.6 g, 32.2 mmol, 10當量)之25 mL水, 隨後濃NH₄OH (3.2 mL, 80.47 mmol, 25當量)。將反應混合物在室溫下攪拌2小時。混合物用水(50 mL)稀釋, 用EtOAc (50 mL×3)萃取。有機層經合併, 經Na₂SO₄乾燥且過濾。在真空下濃縮溶劑, 以得到5-胺基-3-(丁-2-烯-1-基)-3,4-二氫-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪-7-甲酸甲酯**5e**, 其不經進一步純化即用於下一步驟中。MS *m/z* (ESI): 263 [M+1]。

【0170】

步驟5

2-胺基-3-(丁-2-烯-1-基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2*a*-二氮雜茈烯-7-甲酸甲酯**5f**

向5-胺基-3-(丁-2-烯-1-基)-3,4-二氫-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪-7-甲酸甲酯**5e** (粗物質, 3.22 mmol)之MeOH溶液(20 mL)中添加BrCN (852 mg, 8.05 mmol, 2.5當量)。將反應混合物在室溫下攪拌隔夜。在真空下濃縮混合物, 以得到粗標題化合物2-胺基-3-(丁-2-烯-1-基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2*a*-二氮雜茈烯-7-甲酸甲酯**5f**。粗物質不經進一步純化即用於下一步驟

中。MS m/z (ESI) : 288 [M+1]。

【0171】

步驟6

3-(丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜茛烯-7-甲酸甲酯**5g**

向2-胺基-3-(丁-2-烯-1-基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜茛烯-7-甲酸甲酯**5f** (粗物質, 3.22 mmol)之DMF (20 mL)溶液中添加1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲酸(744 mg, 4.83 mmol, 1.5當量)、HATU (1.84 g, 4.83 mmol, 1.5當量)及TEA (2.24 mL, 3.01 mmol, 5當量)。將反應混合物在室溫下攪拌隔夜。混合物用EtOAc (50 mL)稀釋, 用鹽水(50 mL×3)洗滌, 經Na₂SO₄乾燥且過濾。有機溶劑在真空下濃縮且藉由矽膠管柱(具有含0至80% EtOAc之己烷的80 g ISCO匣筒)純化殘餘物, 以得到標題化合物3-(丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜茛烯-7-甲酸甲酯**5g** (966 mg, 70%, 三個步驟)。MS m/z (ESI) : 424 [M+1]。

【0172】

步驟7

3-(丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜茛烯-7-甲酸**5h**

向3-(丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜茛烯-7-甲酸甲酯**5g** (725 mg)之MeOH溶液(15 mL)中添加飽和NaOH水溶液(6 mL)。將反應混合物在室溫下攪拌隔夜。混合物在0°C下用TFA酸化且接著藉由prep-HPLC純化。混合物在0°C下用TFA

酸化且接著藉由prep-HPLC純化，用AcCN/H₂O/TFA溶離，以得到標題化合物3-(丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜茚烯-7-甲酸**5h** (349 mg, 50%)。MS *m/z* (ESI) : 410 [M+1]。

【0173】

步驟8

3-(丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜茚烯-7-甲醯胺**5**

向3-(丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜茚烯-7-甲酸**5h** (349 mg, 0.85 mmol)之DMF (15 mL)溶液中添加NH₄Cl (1.1 g)、HATU (650 mg, 1.72 mmol, 2當量)及TEA (0.36 mL, 2.58 mmol, 3當量)。將反應混合物在室溫下攪拌2小時。在0℃下，混合物用TFA酸化且接著藉由prep-HPLC純化，用AcCN/H₂O/TFA溶離，以得到標題化合物3-(丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜茚烯-7-甲酸**5** (183 mg, 53%)。MS *m/z* (ESI) : 409 [M+1]。 ¹H NMR (400 MHz, MeOD) : δ 7.59 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.57-5.45 (m, 2H), 4.86-4.66 (m, 4H), 4.32-4.27 (m, 1H), 2.59-2.54 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.57 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.43 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

【0174】

步驟9

(*R,E*)-3-(丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜茚烯-7-甲醯胺**5-1**

(*S,Z*)-3-(丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜茛烯-7-甲醯胺**5-2**

(*S,E*)-3-(丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜茛烯-7-甲醯胺**5-3**

藉由對掌性Prep-HPLC層析分離化合物**5**，以獲得(*R,E*)-3-(丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜茛烯-7-甲醯胺**5-1** (250 mg，灰白色固體)；(*S,Z*)-3-(丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜茛烯-7-甲醯胺**5-2** (50 mg，灰白色固體)；(*S,E*)-3-(丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜茛烯-7-甲醯胺**5-3** (300 mg，灰白色固體)。

【0175】 **5-1**：¹H NMR (400 MHz, MeOD)：δ 7.60 (s, 1H), 7.33 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.61-5.43 (m, 2H), 4.86-4.66 (m, 4H), 4.32-4.25 (m, 1H), 2.60-2.56 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.57 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.44 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

【0176】 HPLC：在 214 nm 處，99.676%，在 254 nm 處，99.620%。

【0177】 對掌性HPLC：ee：95.70%，Rt：3.521 min。

【0178】 MS *m/z* (ESI)：409.3 [M+H]。

【0179】 **5-2**：¹H NMR (400 MHz, MeOD)：δ 7.60 (s, 1H), 7.34 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.62-5.58 (m, 2H), 4.70-4.63 (m, 4H), 4.30 (brd, *J* = 10.0 Hz, 1H), 2.73-2.68 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.56 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.43 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

【0180】 HPLC：在 214 nm 處，99.166%，在 254 nm 處，99.139%。

【0181】 對掌性HPLC：ee：100%，Rt：7.538 min。

【0182】 MS m/z (ESI)：409.3 [M+H]。

【0183】 **5-3**：¹H NMR (400 MHz, MeOD)：δ 7.59 (s, 1H), 7.33 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.61-5.44 (m, 2H), 4.75-4.64 (m, 4H), 4.29 (dd, *J* = 12.0 Hz, 2.8 Hz, 1H), 2.60-2.54 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.57 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.43 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

【0184】 HPLC：在 214 nm 處，99.394%，在 254 nm 處，99.600%。

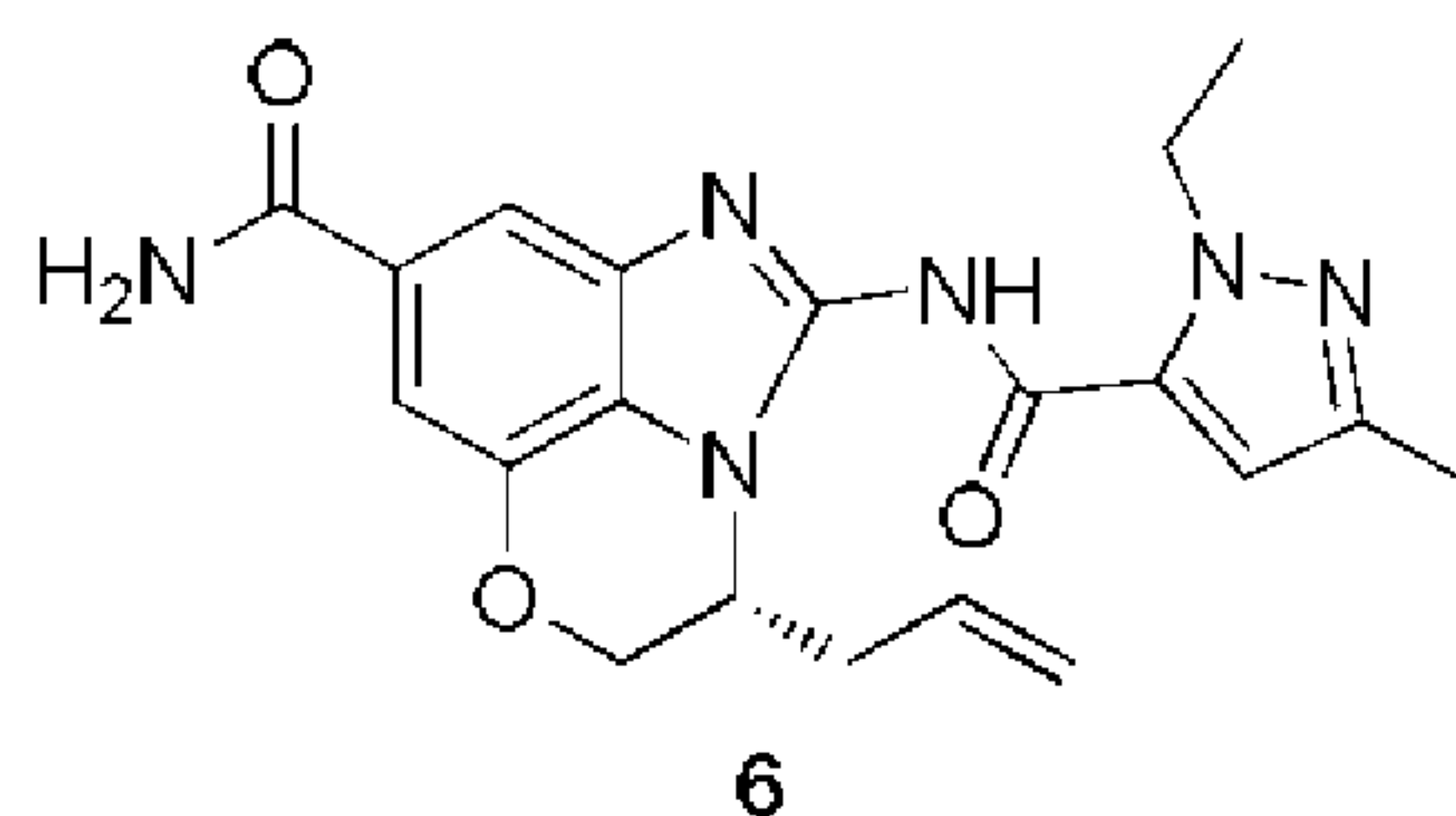
【0185】 對掌性HPLC：ee：100%，Rt：9.942 min。

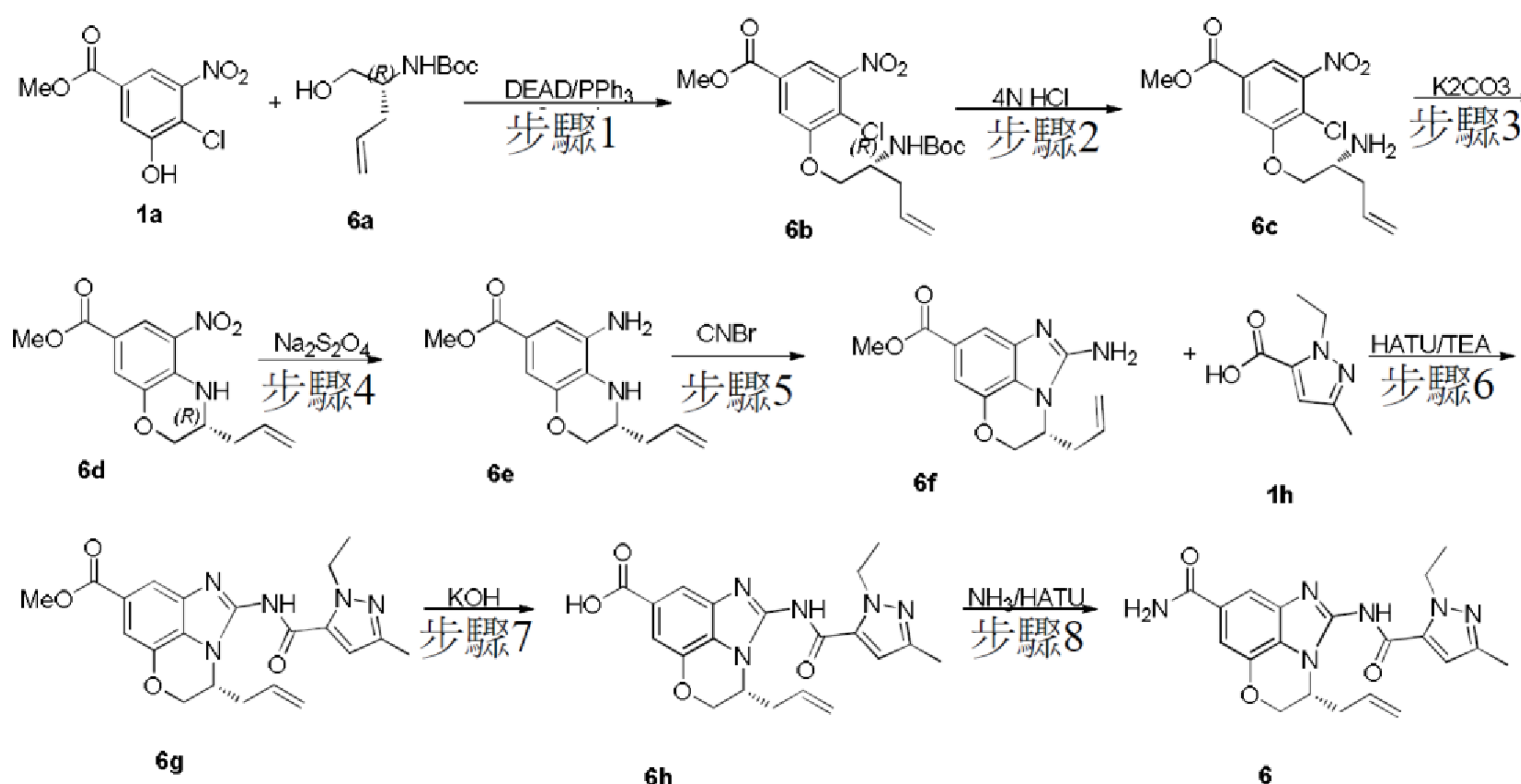
【0186】 MS m/z (ESI)：409.3 [M+H]。

【0187】

實例6

(*R*)-3-烯丙基-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜茚烯-7-甲醯胺**6**





【0188】

步驟1

(*R*)-3-((2-((第三丁氧基羰基)胺基)戊-4-烯-1-基)氧基)-4-氯-5-硝基苯甲酸甲酯
甲酯**6b**

向4-氯-3-羥基-5-硝基苯甲酸甲酯(205 mg, 0.885 mmol)及(*R*)-(1-羥基戊-4-烯-2-基)胺基甲酸第三丁酯**6a** (250 mg 1.24 mmol, 1.4當量)之二氯甲烷溶液(約15 mL)中添加PPh₃ (350 mg, 1.33 mmol, 1.5當量), 隨後DEAD (210 μL, 1.33 mmol, 1.5當量), 將反應混合物在室溫下攪拌隔夜。混合物在真空下濃縮且藉由矽膠管柱(具有含20% EtOAc之己烷的40 g ISCO匣筒)純化, 以得到標題化合物**6b** (*R*)-3-((2-((第三丁氧基羰基)胺基)戊-4-烯-1-基)氧基)-4-氯-5-硝基苯甲酸甲酯(280 mg, 76%)。

【0189】

步驟2

(*R*)-3-((2-胺基戊-4-烯-1-基)氧基)-4-氯-5-硝基苯甲酸甲酯**6c**

向(*R*)-3-((2-((第三丁氧基羰基)胺基)戊-4-烯-1-基)氧基)-4-氯-5-硝基苯甲酸甲酯(280 mg, 0.675 mmol)之二氯甲烷溶液(約10 mL)中添加含4

N HCl之二噁烷(6 mL, 24 mmol)，將反應混合物在室溫下攪拌3小時。在真空下蒸發揮發物，以得到標題化合物**6c** (*R*)-3-((2-胺基戊-4-烯-1-基)氧基)-4-氯-5-硝基苯甲酸甲酯(230 mg, 97%)。MS *m/z* (ESI): 315 [M+1]。

【0190】

步驟3

(*R*)-3-烯丙基-5-硝基-3,4-二氫-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪-7-甲酸甲酯**6d**

向(*R*)-3-((2-胺基戊-4-烯-1-基)氧基)-4-氯-5-硝基苯甲酸甲酯(230 mg, 0.655 mmol)之DMSO溶液(約7 mL)中添加三乙胺(140 μ L, 0.98 mmol, 1.5當量)，隨後K₂CO₃ (270 mg, 1.96 mmol, 3當量)，使反應混合物在100°C下加熱3小時。使混合物冷卻至室溫，添加水(約30 mL)。過濾所沈澱固體，以得到標題化合物**6d** (*R*)-3-烯丙基-5-硝基-3,4-二氫-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪-7-甲酸甲酯(120 mg, 66%)。MS *m/z* (ESI): 279 [M+1]。

【0191】

步驟4

(*R*)-3-烯丙基-5-胺基-3,4-二氫-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪-7-甲酸甲酯**6e**

向(*R*)-3-烯丙基-5-硝基-3,4-二氫-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪-7-甲酸甲酯(120 mg, 0.431 mmol)之MeOH溶液(約15 mL)中添加含Na₂S₂O₄ (751 mg, 4.31 mmol, 10當量)之5 mL水，隨後濃NH₄OH (0.78 mL, 10.8 mmol)，將反應混合物在室溫下攪拌1小時。混合物用水(20 mL)稀釋，用EtOAc (30 mL×3)萃取。有機層經合併，用鹽水(20 mL×1)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且在真空下濃縮濾過物，以得到粗標題化合物**6e** (*R*)-

3-烯丙基-5-胺基-3,4-二氫-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪-7-甲酸甲酯(118 mg, 100%)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。MS *m/z* (ESI)：249 [M+1]。

【0192】

步驟5

(*R*)-3-烯丙基-2-胺基-3,4-二氫-5-氧雜-1,2*a*-二氮雜茚烯-7-甲酸甲酯**6f**

向(*R*)-3-烯丙基-5-胺基-3,4-二氫-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪-7-甲酸甲酯(120 mg, 0.475 mmol)之MeOH溶液(約20 mL)中添加BrCN (76 mg, 0.713 mmol, 2當量)，將反應混合物在室溫下攪拌隔夜。在真空下濃縮混合物，以得到粗標題化合物**6f** (*R*)-3-烯丙基-2-胺基-3,4-二氫-5-氧雜-1,2*a*-二氮雜茚烯-7-甲酸甲酯(160 mg, 95%)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。MS *m/z* (ESI)：274 [M+1]。

【0193】

步驟6

(*R*)-3-烯丙基-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2*a*-二氮雜茚烯-7-甲酸甲酯**6g**

向(*R*)-3-烯丙基-2-胺基-3,4-二氫-5-氧雜-1,2*a*-二氮雜茚烯-7-甲酸甲酯(160 mg, 0.463 mmol)之DCM (約15 mL)及DMF (約3 mL)溶液中添加1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲酸(107 mg, 0.694 mmol, 1.5當量)、HATU (264 mg, 0.694 mmol, 1.5當量)及TEA (325 μ L, 2.32 mmol, 5當量)，將反應混合物在室溫下攪拌隔夜。LC-質量展示約25% SM存在，添加另一種0.5當量(36 mg, 0.232 mmol)之(*R*)-3-烯丙基-2-胺基-3,4-二氫-5-氧雜-1,2*a*-二氮雜茚烯-7-甲酸甲酯、HATU (88 mg, 0.232 mmol)且將混合

物在室溫下攪拌隔夜。混合物用DCM (30 mL)稀釋，用水(10 mL×1)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且在真空下濃縮濾過物。藉由矽膠管柱(具有含10% EtOH及30% EtOAc之己烷的24 g ISCO匣筒)純化殘餘物，以得到標題化合物**6g** (*R*)-3-烯丙基-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜茚烯-7-甲酸甲酯(150 mg，80%)。MS *m/z* (ESI)：410 [M+1]。

【0194】

步驟7

(*R*)-3-烯丙基-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜茚烯-7-甲酸**6h**

向(*R*)-3-烯丙基-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜茚烯-7-甲酸甲酯(10 mg，0.024 mmol)之MeOH溶液(約1.5 mL)中添加5 N KOH水溶液(1.5 mL，7.5 mmol，30當量)，將反應混合物在室溫下攪拌隔夜。將混合物用6 N HCl酸化至pH<5，用水(10 mL)稀釋，用EtOAc(10 mL×3)萃取。有機層經合併，用鹽水(10 mL×1)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且在真空下濃縮濾過物，以得到粗標題化合物**6h** (*R*)-3-烯丙基-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜茚烯-7-甲酸(12 mg，100%)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。MS *m/z* (ESI)：396 [M+1]。

【0195】

步驟8

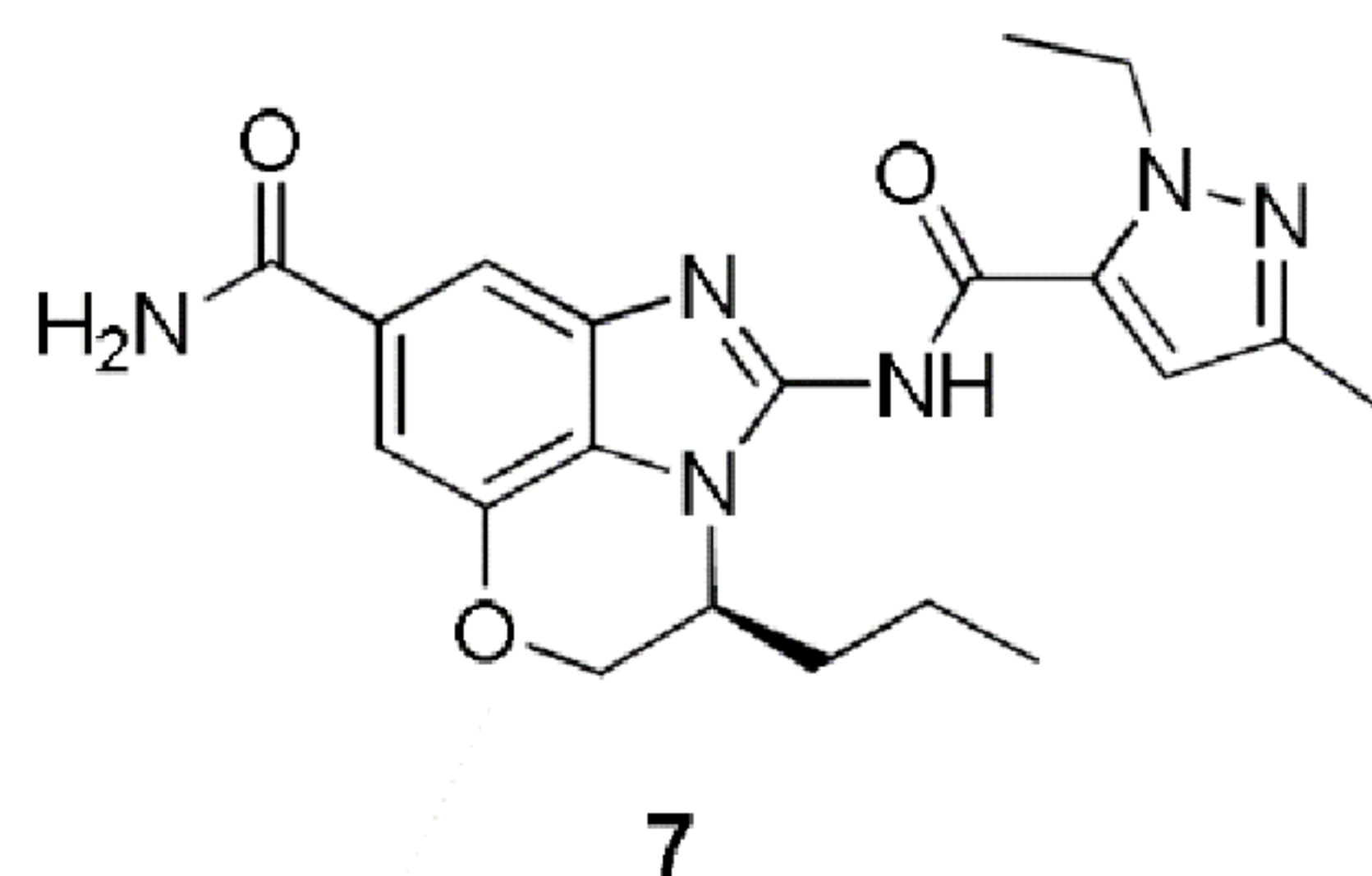
(*R*)-3-烯丙基-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜茚烯-7-甲醯胺**6**

向(*R*)-3-烯丙基-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡啶-5-甲醯胺基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜茛烯-7-甲酸(12 mg, 0.024 mmol)之DMF (約1 mL)溶液中添加含7 N 氨之MeOH (50 μ L, 0.35 mmol, 12當量)、HATU (17.3 mg, 0.046 mmol, 1.5當量)及TEA (12.6 μ L, 0.09 mmol, 3當量), 將反應混合物在室溫下攪拌2小時。混合物藉由逆相HPLC來純化, 用AcCN/H₂O/HCOOH溶離, 以得到標題化合物**6** (*R*)-3-烯丙基-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡啶-5-甲醯胺基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜茛烯-7-甲醯胺(2.2 mg, 23%)。MS *m/z* (ESI): 395 [M+1]。

【0196】

實例7

(*S*)-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡啶-5-甲醯胺基)-3-丙基-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜茛烯-7-甲醯胺**7**

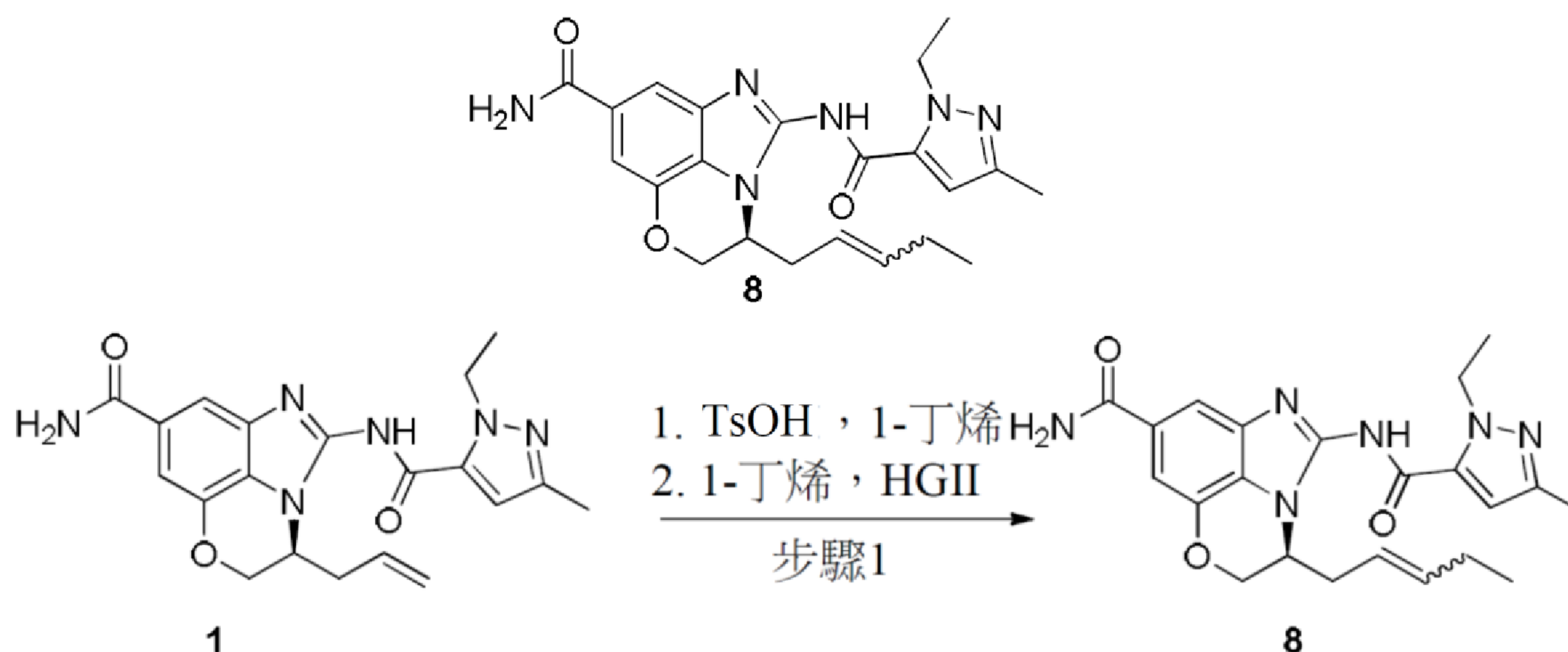


向(*S*)-3-烯丙基-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡啶-5-甲醯胺基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜茛烯-7-甲醯胺(實例1, 4.8 mg, 0.037 mmol)之MeOH (約10 mL)溶液中添加Pd/C (1.5 mg, 20% W/W)且將混合物在H₂氣囊下氫化2小時。經由矽藻土墊過濾混合物。濾過物在真空下濃縮以藉由逆相HPLC純化, 用MeOH/H₂O/HCOOH溶離, 以得到標題化合物(*S*)-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡啶-5-甲醯胺基)-3-丙基-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜茛烯-7-甲醯胺(3.8 mg, 79%)。MS *m/z* (ESI): 397 [M+1]。

【0197】

實例8

(*S*)-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-3-(戊-2-烯-1-基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜茚烯-7-甲醯胺**8**



【0198】

步驟1

(*S*)-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-3-(戊-2-烯-1-基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜茚烯-7-甲醯胺**8**

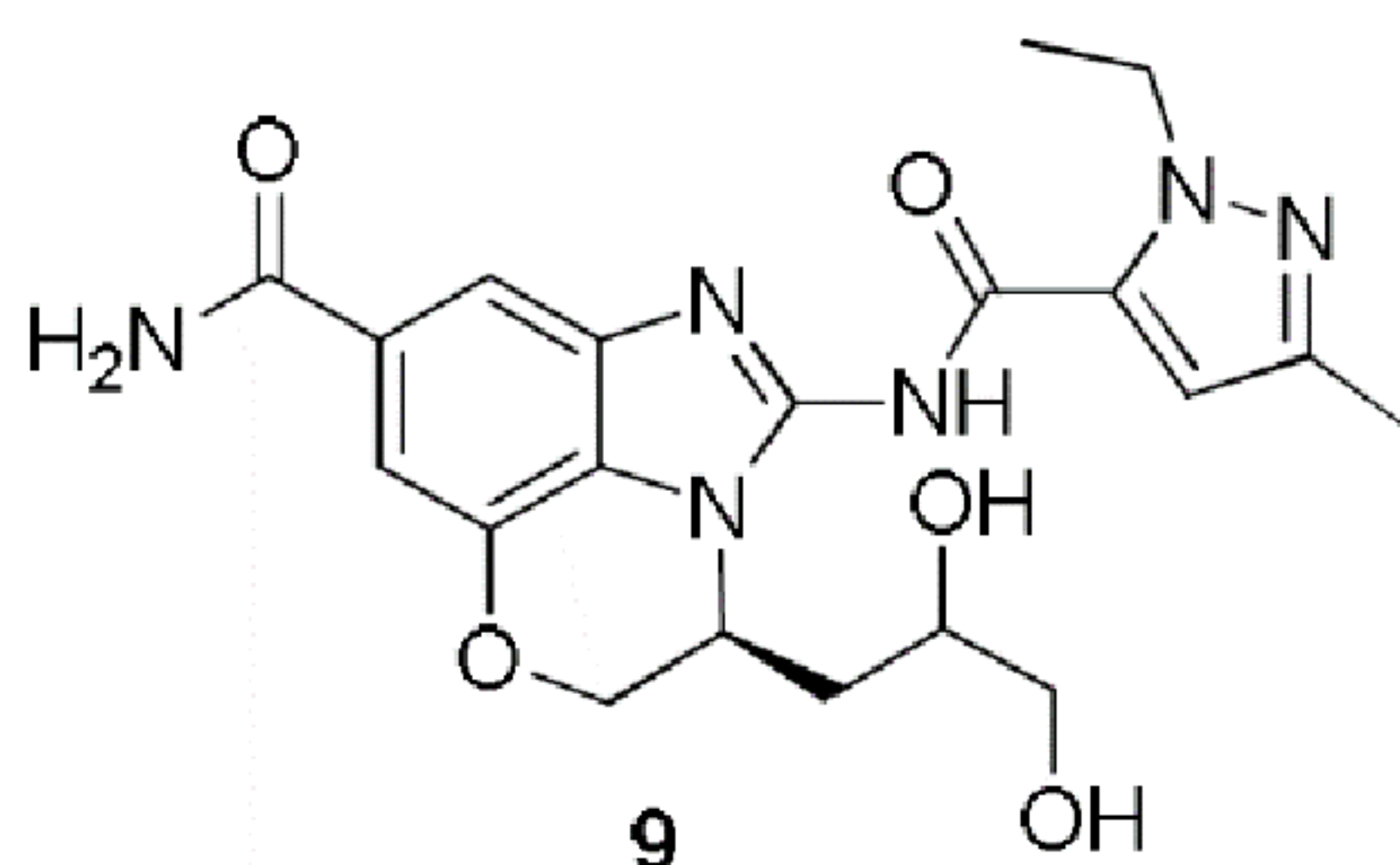
向(*S*)-3-烯丙基-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜茚烯-7-甲醯胺**1** (10 mg, 0.025 mmol)及對甲苯磺酸單水合物(15 mg, 0.078 mmol)於MeOH (2 mL)中之溶液中添加1-丁烯(大約10%於己烷中) (3 mL)。將所得溶液在室溫下攪拌15 min, 然後在真空下濃縮以移除溶劑。將殘餘物溶解於DCM (3 mL)中且將其轉移至密封管。添加荷維達-格拉布氏第2代催化劑(10 mg, 0.016 mmol, 0.64當量)且接著將密封管用氮化脫氣。在40℃下攪拌2小時之後, 冷卻混合物且接著在真空下移除溶劑。混合物藉由prep-HPLC純化, 用AcCN/H₂O/NH₄HCO₃溶離, 以得到標題化合物(*S*)-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-3-(戊-2-烯-1-基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜茚烯-7-甲醯胺**8** (2.7 mg,

25%)。MS m/z (ESI) : 423 [M+1]。 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) : δ 7.62 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.57-5.44 (m, 2H), 4.77-4.66 (m, 4H), 4.34-4.31 (m, 1H), 2.64-2.61 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.05-1.87 (m, 2H), 1.47 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.82 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H)。

【0199】

實例9

(3*S*)-3-(2,3-二羥基丙基)-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2*a*-二氮雜茚烯-7-甲醯胺**9**



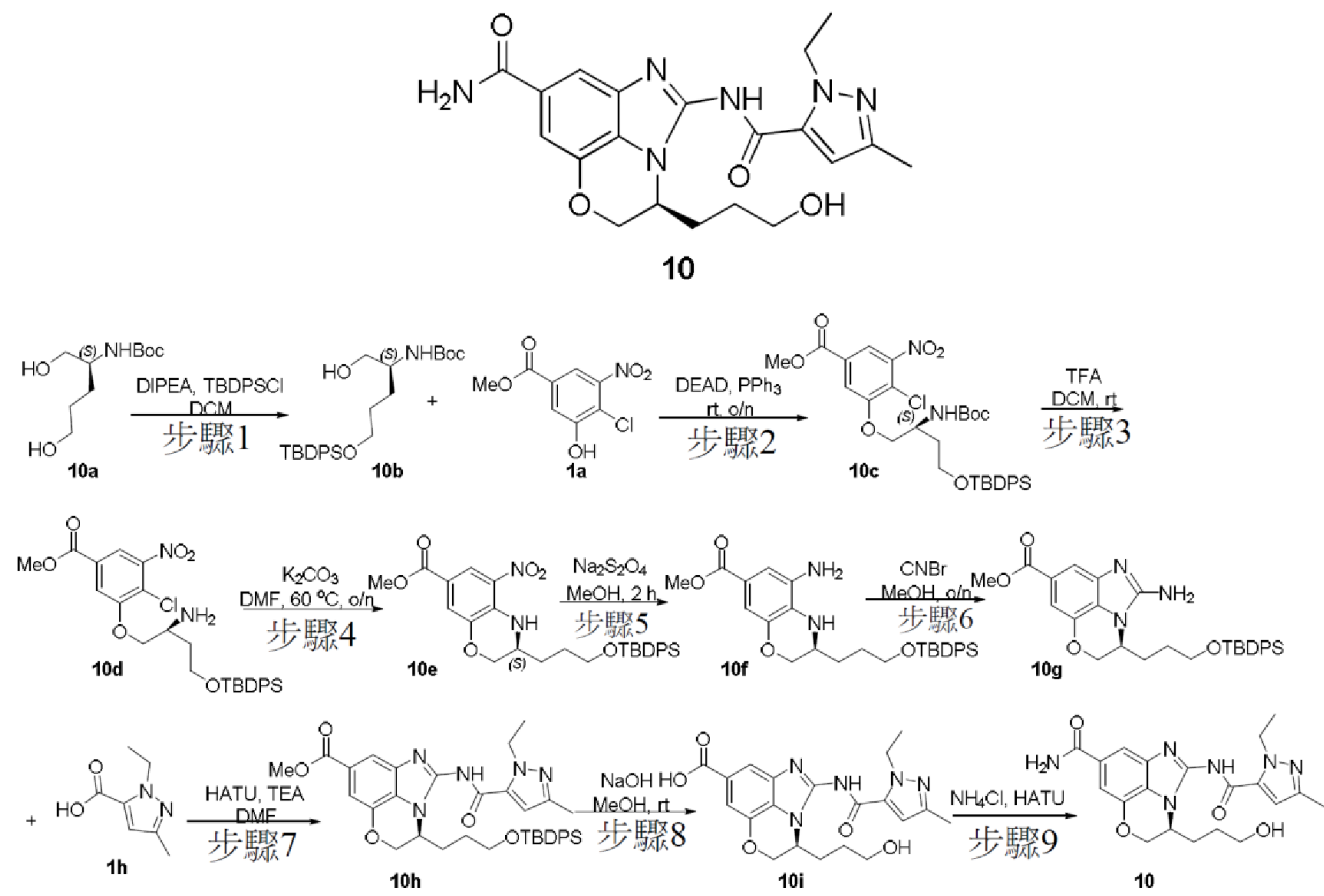
在室溫下，向(*S*)-3-烯丙基-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2*a*-二氮雜茚烯-7-甲醯胺(實例1，5 mg，0.012 mmol)於丙酮1 mL及 H_2O (0.5 mL)中之攪拌溶液中添加*N*-甲基嗎啉-*N*-氧化物(0.14 mg，0.9 mmol)及四氧化鐵(0.05 mL，4%於水中，0.01 mmol)。將混合物在室溫下攪拌隔夜。混合物用飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (10 mL)淬滅且接著用EtOAc萃取。有機層經乾燥且接著經濃縮。殘餘物藉由逆相HPLC純化，用MeOH/ H_2O /HCOOH溶離，以得到標題化合物(3*S*)-3-(2,3-二羥基丙基)-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2*a*-二氮雜茚烯-7-甲醯胺(3.8 mg，70.1%)。MS m/z (ESI) : 428 [M+1]。

【0200】

實例10

(*S*)-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-3-(3-羥基丙基)-3,4-二氫-5-

氧雜-1,2a-二氮雜茚烯-7-甲醯胺**10**



【0201】

步驟1

(S)-第三丁基(5-((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)-1-羥基戊烷-2-基)胺基甲酸酯

10b

在室溫下，向(S)-N-Boc-2-胺基丁烷-1,4-二醇**10a** (4 g，19.5 mmol)之二氯甲烷溶液(200 mL)中添加DIPEA (6.78 mL，39 mmol，2當量)及TBDPSCl (5.06 mL，19.5當量)。將所得溶液在45℃下攪拌60小時。混合物在真空下濃縮且藉由矽膠管柱(具有1:4:10丙酮:醚:己烷之330 g ISCO匣筒)純化，以得到標題化合物(S)-(5-((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)-1-羥基戊烷-2-基)胺基甲酸第三丁酯**10b** (在TLC上R_f較高，1.7 g，20%)。

【0202】 用與實例5類似之程序來製備實例10之步驟2至步驟9。

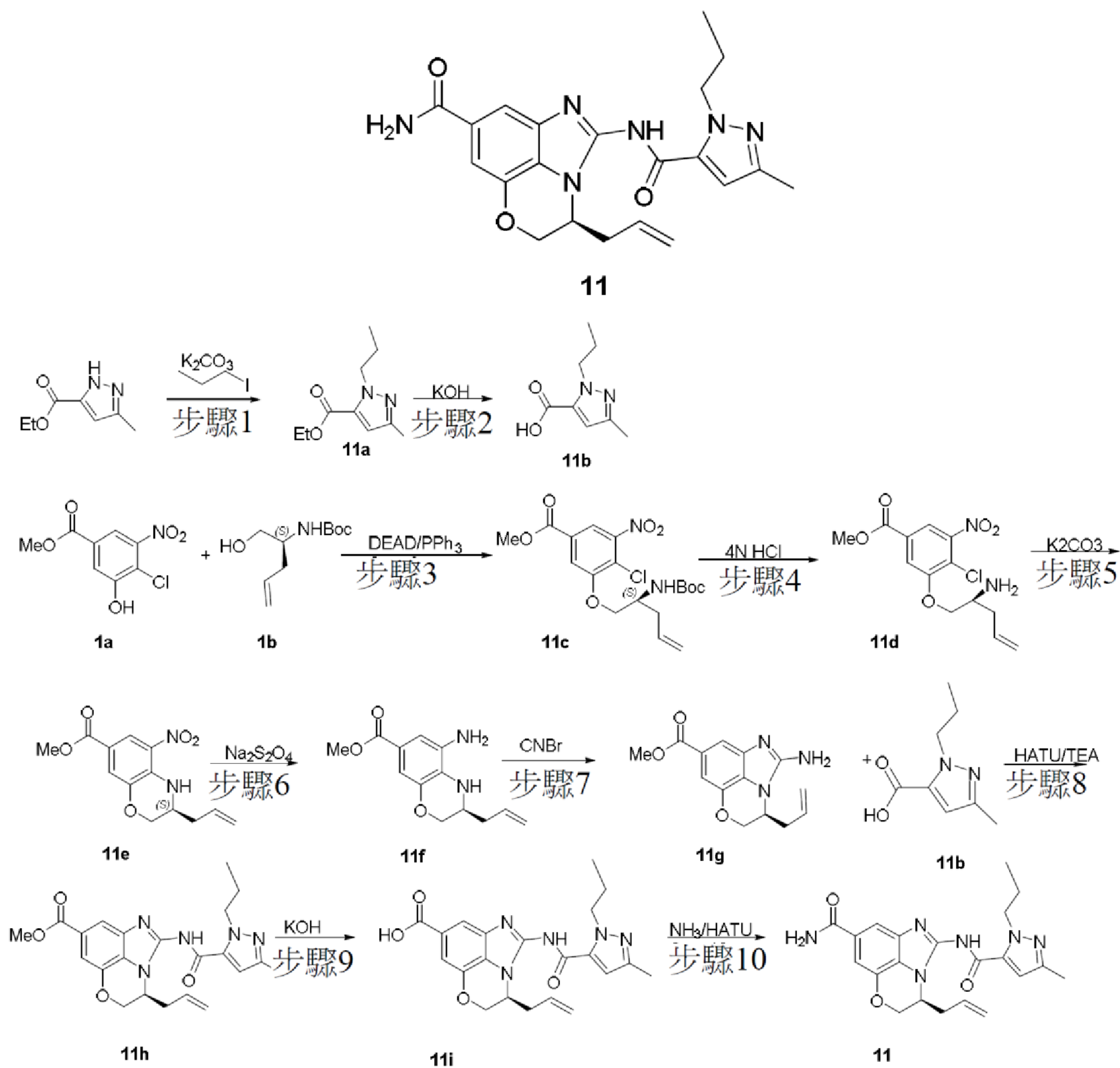
【0203】 在步驟10中，混合物藉由 prep-HPLC 純化，用

AcCN/H₂O/TFA溶離，以得到標題化合物(*S*)-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-3-(3-羥基丙基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜茈烯-7-甲醯胺**10**。MS *m/z* (ESI)：413 [M+1]。

【0204】

實例11

(*S*)-3-烯丙基-2-(3-甲基-1-丙基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜茈烯-7-甲醯胺**11**



【0205】

步驟1

3-甲基-1-丙基-1*H*-吡唑-5-甲酸乙酯**11a**

向3-甲基-1*H*-吡啶-5-甲酸乙酯(100 mg, 0.65 mmol)之DMSO溶液(約2 mL)中添加1-碘丙烷(165 mg, 1.0 mmol, 1.5當量)、三乙胺(150 μ L, 1.0 mmol, 1.5當量), 隨後K₂CO₃ (280 mg, 2.0 mmol, 3當量), 將反應混合物在100℃下加熱3小時。使混合物冷卻至室溫, 添加水(~25 mL), 用EtOAc (10 mL×3)萃取。有機層經合併, 用鹽水(10 mL×1)洗滌, 經Na₂SO₄乾燥, 過濾且在真空下濃縮濾過物。藉由矽膠管柱(具有含40% EtOAc之己烷的12 g ISCO匣筒)純化殘餘物, 以得到標題化合物**11a** 3-甲基-1-丙基-1*H*-吡啶-5-甲酸乙酯(100 mg, 78%)。MS *m/z* (ESI): 197 [M+1]。

【0206】

步驟2

3-甲基-1-丙基-1*H*-吡啶-5-甲酸**11b**

向3-甲基-1-丙基-1*H*-吡啶-5-甲酸乙酯(100 mg, 0.51 mmol)之MeOH溶液(約5 mL)中添加5 N KOH水溶液(3 mL, 15 mmol, 30當量), 將反應混合物在室溫下攪拌隔夜。將混合物用6 N HCl酸化至pH<5且濃縮, 接著經Na₂SO₄乾燥, 再溶解於MeOH中。過濾且在真空下濃縮濾過物, 以得到粗標題化合物**11b** 3-甲基-1-丙基-1*H*-吡啶-5-甲酸(85 mg, 100%), 其不經進一步純化即用於下一步驟中。MS *m/z* (ESI): 169 [M+1]。

【0207】

步驟3

(*S*)-3-((2-((第三丁氧基羰基)胺基)戊-4-烯-1-基)氧基)-4-氯-5-硝基苯甲酸甲酯**11c**

向4-氯-3-羥基-5-硝基苯甲酸甲酯**1a** (205 mg, 0.885 mmol)及(*S*)-(1-羥基戊-4-炔-2-基)胺基甲酸第三丁酯**1b** (267 mg, 1.32 mmol, 1.5當量)之二氯甲烷溶液(約15 mL)中添加PPh₃ (350 mg, 1.33 mmol, 1.5當量), 隨後DEAD (210 μL, 1.33 mmol, 1.5當量), 將反應混合物在室溫下攪拌隔夜。混合物在真空下濃縮且藉由矽膠管柱(具有含20% EtOAc之己烷的40 g ISCO匣筒)純化, 以得到標題化合物**11c** (*S*)-3-((2-((第三丁氧基羰基)胺基)戊-4-烯-1-基)氧基)-4-氯-5-硝基苯甲酸甲酯(260 mg, 71%)。

【0208】

步驟4

(*S*)-3-((2-胺基戊-4-烯-1-基)氧基)-4-氯-5-硝基苯甲酸甲酯**11d**

向(*S*)-3-((2-((第三丁氧基羰基)胺基)戊-4-烯-1-基)氧基)-4-氯-5-硝基苯甲酸甲酯(260 mg, 0.631 mmol)之二氯甲烷溶液(約10 mL)中添加含4 N HCl之二噁烷(5 mL, 24 mmol), 將反應混合物在室溫下攪拌3小時。在真空下蒸發揮發物, 以得到標題化合物**11d** (*S*)-3-((2-胺基戊-4-烯-1-基)氧基)-4-氯-5-硝基苯甲酸甲酯(210 mg, 96%)。MS *m/z* (ESI): 314 [M+1]。

【0209】

步驟5

(*S*)-3-烯丙基-5-硝基-3,4-二氫-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪-7-甲酸甲酯**11e**

向(*S*)-3-((2-胺基戊-4-烯-1-基)氧基)-4-氯-5-硝基苯甲酸甲酯(210 mg, 0.617 mmol)之DMSO溶液(約7 mL)中添加三乙胺(150 μL, 1.0 mmol, 1.5當量), 隨後K₂CO₃ (280 mg, 2.0 mmol, 3當量), 使反應混合

物在100℃下加熱3小時。使混合物冷卻至室溫，添加水(約25 mL)。過濾所沈澱固體，以得到標題化合物**11e** (*S*)-3-烯丙基-5-硝基-3,4-二氫-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪-7-甲酸甲酯(100 mg，66%)。MS *m/z* (ESI)：279 [M+1]。

【0210】

步驟6

(*S*)-3-烯丙基-5-胺基-3,4-二氫-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪-7-甲酸甲酯**11f**

向(*S*)-3-烯丙基-5-硝基-3,4-二氫-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪-7-甲酸甲酯(100 mg，0.361 mmol)之MeOH溶液(約15 mL)中添加含Na₂S₂O₄ (630 mg，3.62 mmol，10當量)之5 mL水，隨後濃NH₄OH (0.78 mL，10.8 mmol)，將反應混合物在室溫下攪拌1小時。混合物用水(20 mL)稀釋，用EtOAc (30 mL×3)萃取。有機層經合併，用鹽水(20 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且在真空下濃縮濾過物，以得到粗標題化合物**11f** (*S*)-3-烯丙基-5-胺基-3,4-二氫-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪-7-甲酸甲酯(92 mg，100%)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。MS *m/z* (ESI)：249 [M+1]。

【0211】

步驟7

(*S*)-3-烯丙基-2-胺基-3,4-二氫-5-氧雜-1,2*a*-二氮雜茚烯-7-甲酸甲酯**11g**

向(*S*)-3-烯丙基-5-胺基-3,4-二氫-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪-7-甲酸甲酯(92 mg，0.365 mmol)之MeOH溶液(約20 mL)中添加BrCN (68 mg，0.73 mmol，2當量)，將反應混合物在室溫下攪拌隔夜。在真空下濃縮混合物，以得到粗標題化合物**11g** (*S*)-3-烯丙基-2-胺基-3,4-二氫-5-氧雜-1,2*a*-二氮雜茚烯-7-甲酸甲酯(100 mg，99%)，其不經進一步純化即用於下一

步驟中。MS m/z (ESI) : 274 [M+1]。

【0212】

步驟8

(*S*)-3-烯丙基-2-(3-甲基-1-丙基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜茚烯-7-甲酸甲酯**11h**

向(*S*)-3-烯丙基-2-胺基-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜茚烯-7-甲酸甲酯(100 mg, 0.365 mmol)之DCM (約15 mL)及DMF (約3 mL)溶液中添加3-甲基-1-丙基-1*H*-吡唑-5-甲酸(85 mg, 0.51 mmol, 1.4當量)、HATU (205 mg, 0.54 mmol, 1.5當量)及TEA (255 μ L, 1.825 mmol, 5當量), 將反應混合物在室溫下攪拌隔夜。混合物用DCM (30 mL)稀釋, 用水(10 mL)洗滌, 經Na₂SO₄乾燥, 過濾且在真空下濃縮濾過物。藉由矽膠管柱(具有含10% EtOH及30% EtOAc之己烷的24 g ISCO匣筒)純化殘餘物, 以得到標題化合物**11h** (*S*)-3-烯丙基-2-(3-甲基-1-丙基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜茚烯-7-甲酸甲酯(110 mg, 73%)。MS m/z (ESI) : 424 [M+1]。

【0213】

步驟9

(*S*)-3-烯丙基-2-(3-甲基-1-丙基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜茚烯-7-甲酸**11i**

向(*S*)-3-烯丙基-2-(3-甲基-1-丙基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜茚烯-7-甲酸甲酯(10 mg, 0.024 mmol)之MeOH溶液(約1.5 mL)中添加5 N KOH水溶液(1.5 mL, 7.5 mmol, 30當量), 將反應混合物在室溫下攪拌隔夜。將混合物用6 N HCl酸化至pH<5, 用水(10 mL)

稀釋，用EtOAc(10 mL×3)萃取。有機層經合併，用鹽水(10 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且在真空下濃縮濾過物，以得到粗標題化合物**11i** (*S*)-3-烯丙基-2-(3-甲基-1-丙基-1*H*-吡啶-5-甲醯胺基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜茚烯-7-甲酸(12 mg，100%)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。MS *m/z* (ESI)：410 [M+1]。

【0214】

步驟10

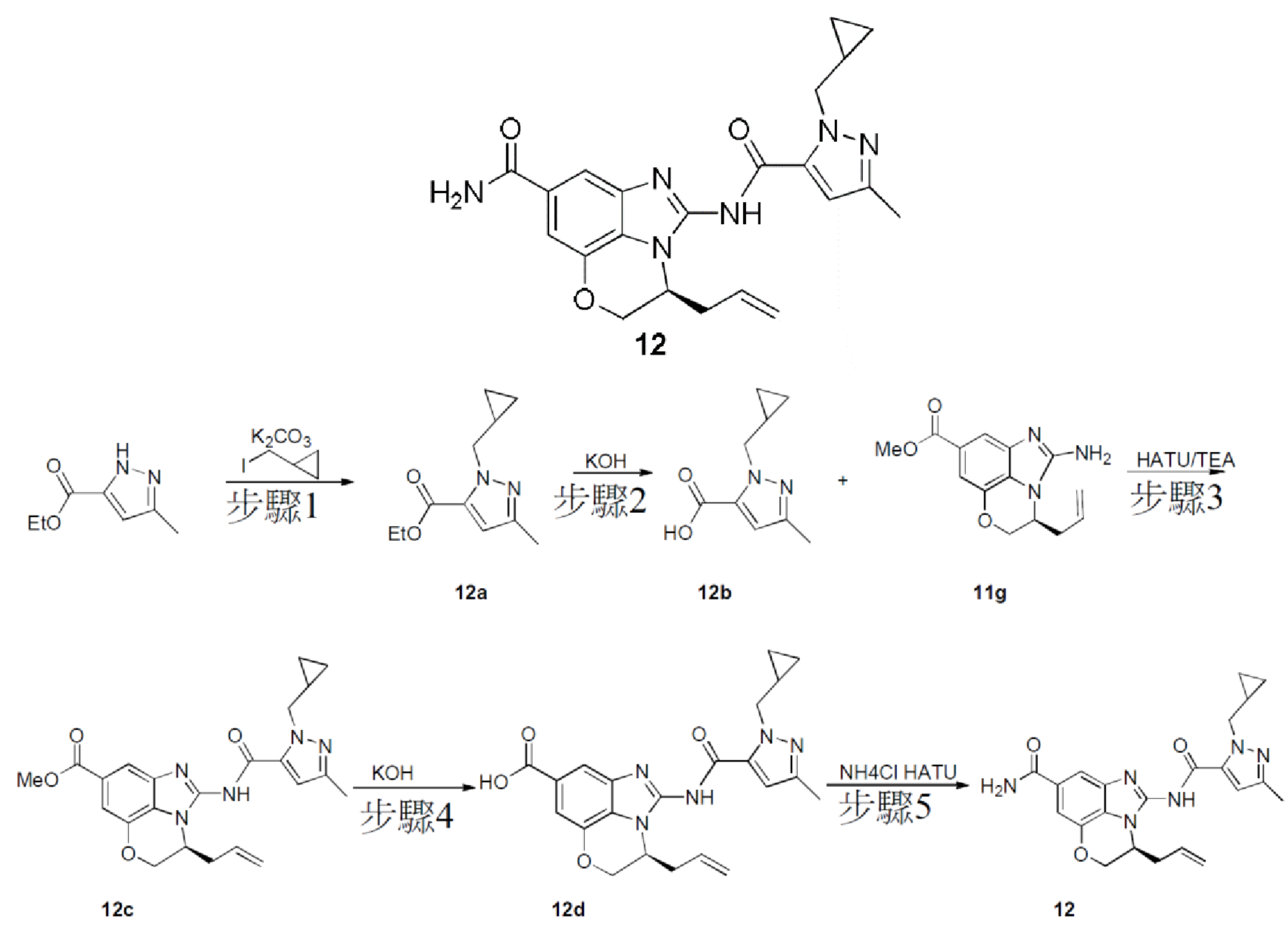
(*S*)-3-烯丙基-2-(3-甲基-1-丙基-1*H*-吡啶-5-甲醯胺基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜茚烯-7-甲醯胺**11**

向(*S*)-3-烯丙基-2-(3-甲基-1-丙基-1*H*-吡啶-5-甲醯胺基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜茚烯-7-甲酸(12 mg，0.024 mmol)之DMF (約1 mL)溶液中添加NH₄Cl (50 μL，0.35 mmol，12當量)、HATU (17.3 mg，0.046 mmol，1.5當量)及TEA (12.6 μL，0.09 mmol，3當量)，將反應混合物在室溫下攪拌2小時。混合物藉由逆相HPLC來純化，用AcCN/H₂O/HCOOH溶離，以得到標題化合物**11** (*S*)-3-烯丙基-2-(3-甲基-1-丙基-1*H*-吡啶-5-甲醯胺基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜茚烯-7-甲醯胺(2.2 mg，23%)。MS *m/z* (ESI)：409 [M+1]。

【0215】

實例12

(*S*)-3-烯丙基-2-(1-(環丙基甲基)-3-甲基-1*H*-吡啶-5-甲醯胺基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜茚烯-7-甲醯胺**12**



【0216】

步驟1

1-(環丙基甲基)-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲酸乙酯**12a**

向3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲酸乙酯(200 mg，1.3 mmol)之DMSO溶液(約2 mL)中添加(碘甲基)環丙烷(365 mg，2 mmol，1.5當量)、三乙胺(300 μL，2.0 mmol，1.5當量)，隨後K₂CO₃ (560 mg，4.0 mmol，3當量)，將反應混合物在100℃下加熱3小時。使混合物冷卻至室溫，添加水(約25 mL)，用EtOAc (10 mL×3)萃取。有機層經合併，用鹽水(10 mL×1)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且在真空下濃縮濾過物。藉由矽膠管柱(具有含40% EtOAc之己烷的12 g ISCO匣筒)純化殘餘物，以得到標題化合物**12a** 1-(環丙基甲基)-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲酸乙酯(189 mg，70%)。MS *m/z* (ESI)：209 [M+1]。

【0217】

步驟2

1-(環丙基甲基)-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲酸**12b**

向1-(環丙基甲基)-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲酸乙酯(189 mg, 0.91 mmol)之MeOH溶液(約5 mL)中添加5 N KOH水溶液(3 mL, 15 mmol, 17當量), 將反應混合物在室溫下攪拌隔夜。將混合物用6 N HCl酸化至pH<5且濃縮, 接著經Na₂SO₄乾燥, 且再溶解於MeOH中。過濾且在真空下濃縮濾過物以得到粗標題化合物**12b** 1-(環丙基甲基)-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲酸(163 mg, 100%), 其不經進一步純化即用於下一步驟中。MS *m/z* (ESI): 181 [M+1]。

【0218】

步驟3

(*S*)-3-烯丙基-2-(1-(環丙基甲基)-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜茚烯-7-甲酸甲酯**12c**

向(*S*)-3-烯丙基-2-胺基-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜茚烯-7-甲酸甲酯**11g** (100 mg, 0.365 mmol)之DCM (約15 mL)及DMF (約3 mL)溶液中添加1-(環丙基甲基)-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲酸(85 mg, 0.51 mmol, 1.4當量)、HATU (205 mg, 0.54 mmol, 1.5當量)及TEA (255 μ L, 1.825 mmol, 5當量), 將反應混合物在室溫下攪拌隔夜。混合物用DCM (30 mL)稀釋, 用水(10 mL)洗滌, 經Na₂SO₄乾燥, 過濾且在真空下濃縮濾過物。藉由矽膠管柱(具有含10% EtOH及30% EtOAc之己烷的24 g ISCO匣筒)純化殘餘物, 以得到標題化合物**12c** (*S*)-3-烯丙基-2-(1-(環丙基甲基)-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜茚烯-7-甲酸甲酯(120 mg, 72%)。MS *m/z* (ESI): 436 [M+1]。

【0219】

步驟4

(*S*)-3-烯丙基-2-(1-(環丙基甲基)-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜茚烯-7-甲酸**12d**

向(*S*)-3-烯丙基-2-(1-(環丙基甲基)-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜茚烯-7-甲酸甲酯(20 mg, 0.024 mmol)之MeOH溶液(約1.5 mL)中添加5 N KOH水溶液(1.5 mL, 7.5 mmol, 30當量), 將反應混合物在室溫下攪拌隔夜。將混合物用6 N HCl酸化至pH<5, 用水(10 mL)稀釋, 用EtOAc (10 mL×3)萃取。有機層經合併, 用鹽水(10 mL)洗滌, 經Na₂SO₄乾燥, 過濾且在真空下濃縮濾過物, 以得到粗標題化合物**12d** (*S*)-3-烯丙基-2-(1-(環丙基甲基)-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜茚烯-7-甲酸(18 mg, 90%), 其不經進一步純化即用於下一步驟中。MS *m/z* (ESI): 422 [M+1]。

【0220】

步驟5

(*S*)-3-烯丙基-2-(1-(環丙基甲基)-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜茚烯-7-甲醯胺**12**

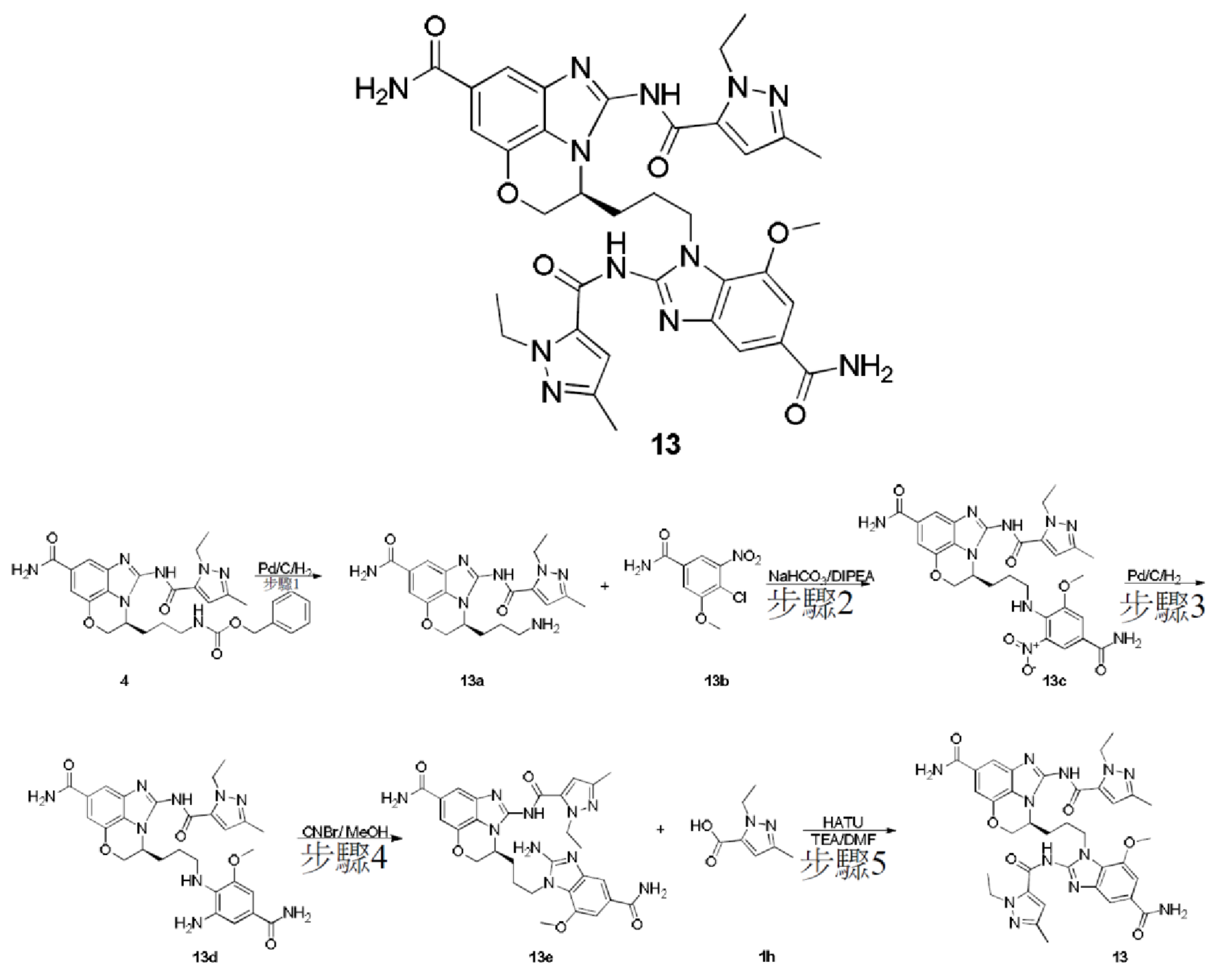
向(*S*)-3-烯丙基-2-(1-(環丙基甲基)-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜茚烯-7-甲酸(18 mg, 0.042 mmol)之DMF(約1 mL)溶液中添加NH₄Cl (34 mg, 0.63 mmol, 15當量)、HATU (25.5 mg, 0.063 mmol, 1.5當量)及TEA (31.5 μL, 0.14 mmol, 3當量), 將反應混合物在室溫下攪拌2小時。混合物藉由逆相HPLC來純化, 用AcCN/H₂O/HCOOH溶離, 以得到標題化合物**12** (*S*)-3-烯丙基-2-(1-(環丙基甲基)-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜茚烯-

7-甲醯胺(4.6 mg , 25%)。MS m/z (ESI)：421 [M+1]。

【0221】

實例13

(S)-3-(3-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-7-甲氧基-1*H*-苯并[d]咪唑-1-基)丙基)-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜茛烯-7-甲醯胺**13**



【0222】

步驟1

(S)-3-(3-胺基丙基)-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜茛烯-7-甲醯胺**13a**

向(S)-3-(7-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜茛烯-3-基)丙基)胺基甲酸苯甲酯(實例4 , 20 mg , 0.037 mmol)之MeOH (約10 mL)溶液中添加Pd/C (4 mg , 20%

W/W)且將混合物在H₂氣囊下氫化2小時。經由矽藻土墊過濾混合物。在真空下濃縮過濾過物，以得到粗標題化合物**13a** (*S*)-3-(3-胺基丙基)-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡啶-5-甲醯胺基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜茚烯-7-甲醯胺(12 mg，80%)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。MS *m/z* (ESI)：412 [M+1]。

【0223】

步驟2

(*S*)-3-(3-((4-胺甲醯基-2-甲氧基-6-硝基苯基)胺基)丙基)-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡啶-5-甲醯胺基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜茚烯-7-甲醯胺**13c**

向(*S*)-3-(3-胺基丙基)-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡啶-5-甲醯胺基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜茚烯-7-甲醯胺(10 mg，0.024 mmol)及4-氯-3-甲氧基-5-硝基苯甲醯胺(0.036 mmol，1.5當量)之正丁醇(約2 mL)溶液中添加DIPEA (9.3 mg，0.072 mmol，3當量)，將混合物在室溫下攪拌10分鐘。接著添加NaHCO₃ (6 mg，0.072 mmol，3當量)且加熱至120℃持續12小時。混合物經由矽藻土墊過濾且用甲醇洗滌。在真空下濃縮過濾過物。藉由矽膠管柱(具有含60% EtOAc、30% EtOH之己烷的12 g ISCO匣筒)純化殘餘物，以得到標題化合物**13c** (*S*)-3-(3-((4-胺甲醯基-2-甲氧基-6-硝基苯基)胺基)丙基)-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡啶-5-甲醯胺基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜茚烯-7-甲醯胺(8.1 mg，55%)。MS *m/z* (ESI)：606 [M+1]。

【0224】

步驟3

(*S*)-3-(3-((2-胺基-4-胺甲醯基-6-甲氧基苯基)胺基)丙基)-2-(1-乙基-3-甲基

-1*H*-吡啶-5-甲醯胺基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜茚烯-7-甲醯胺**13d**

向(*S*)-3-(3-((4-胺甲醯基-2-甲氧基-6-硝基苯基)胺基)丙基)-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡啶-5-甲醯胺基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜茚烯-7-甲醯胺(8.1 mg, 0.013 mmol)之MeOH (約10 mL)溶液中添加Pd/C (2 mg, 25% W/W)且將混合物在H₂氣囊下氫化4小時。經由矽藻土墊過濾混合物。在真空下濃縮過濾物，以得到粗標題化合物**13d** (*S*)-3-(3-((2-胺基-4-胺甲醯基-6-甲氧基苯基)胺基)丙基)-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡啶-5-甲醯胺基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜茚烯-7-甲醯胺(5.7 mg, 70%)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。MS *m/z* (ESI): 576 [M+1]。

【0225】

步驟4

(*S*)-3-(3-(2-胺基-5-胺甲醯基-7-甲氧基-1*H*-苯并[*d*]咪啉-1-基)丙基)-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡啶-5-甲醯胺基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜茚烯-7-甲醯胺**13e**

向(*S*)-3-(3-((2-胺基-4-胺甲醯基-6-甲氧基苯基)胺基)丙基)-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡啶-5-甲醯胺基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜茚烯-7-甲醯胺(5.7 mg, 0.01 mmol)之MeOH溶液(約5 mL)中添加BrCN (20 mg, 0.06 mmol, 6當量)，將反應混合物在室溫下攪拌隔夜。在真空下濃縮混合物，以得到粗標題化合物**13e** (*S*)-3-(3-(2-胺基-5-胺甲醯基-7-甲氧基-1*H*-苯并[*d*]咪啉-1-基)丙基)-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡啶-5-甲醯胺基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜茚烯-7-甲醯胺(5.9 mg, 100%)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。MS *m/z* (ESI): 601 [M+1]。

【0226】

步驟5

(*S*)-3-(3-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-7-甲氧基-1*H*-苯并[d]咪唑-1-基)丙基)-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜茚烯-7-甲醯胺**13**

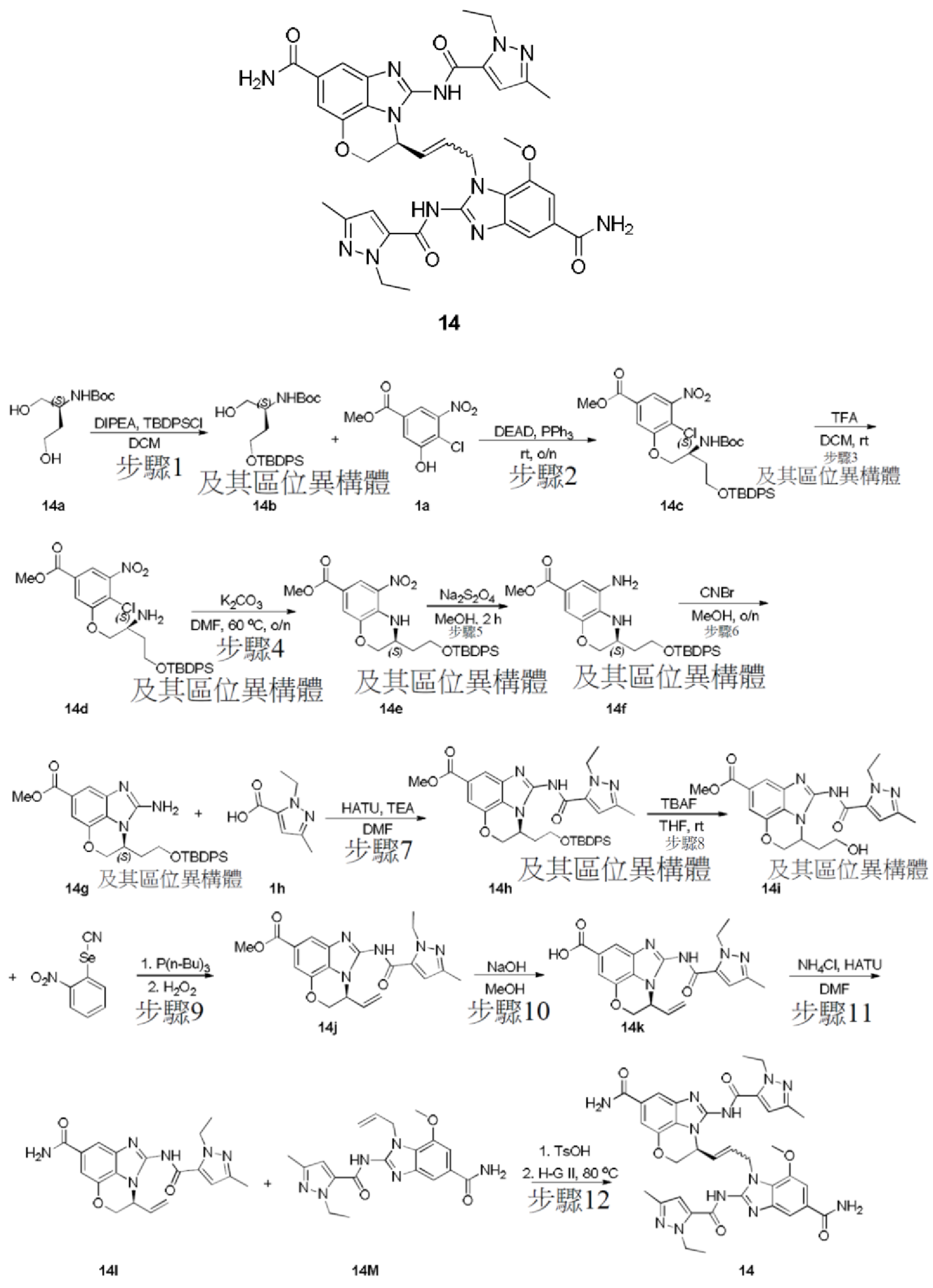
向(*S*)-3-(3-(2-胺基-5-胺甲醯基-7-甲氧基-1*H*-苯并[d]咪唑-1-基)丙基)-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜茚烯-7-甲醯胺(5.9 mg, 0.01 mmol)之DCM (約3 mL)及DMF (約1 mL)溶液中添加1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲酸(2.5 mg, 0.015 mmol, 1.5當量)、HATU (5.7 mg, 0.015 mmol, 1.5當量)及TEA (7.6 mg, 0.075 mmol, 5當量), 將反應混合物在室溫下攪拌2小時。LC-質量展示主要二醯胺。在真空下濃縮混合物。混合物藉由逆相HPLC純化, 用MeOH/H₂O溶離, 以得到標題化合物**13** (*S*)-3-(3-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-7-甲氧基-1*H*-苯并[d]咪唑-1-基)丙基)-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜茚烯-7-甲醯胺(2.1 mg, 28%)。MS *m/z* (ESI): 737 [M+1]; ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 7.54 - 7.49 (m, 2H), 7.38 - 7.28 (m, 2H), 6.61 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.67 - 4.54 (m, 6H), 4.45 (s, 3H), 4.26 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.19 (d, *J* = 10.0 Hz, 8H), 2.10 (s, 4H), 1.37 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H)。

【0227】

實例14

(*S*)-3-(3-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-7-甲氧基-1*H*-苯并[d]咪唑-1-基)丙-1-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺

基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜茚烯-7-甲醯胺**14**



【0228】

步驟1

(S)-(4-((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)-1-羟基丁烷-2-基)胺基甲酸第三丁酯**14b**

在室溫下，向(*S*)-(1,4-二羥基丁烷-2-基)胺基甲酸第三丁酯**14a** (4 g, 19.5 mmol)之二氯甲烷溶液(200 mL)中添加DIPEA (6.78 mL, 39 mmol, 2當量)及TBDPSCl (5.06 mL, 19.5當量)。將所得溶液在45℃下攪拌48小時。混合物在真空下濃縮且藉由矽膠管柱(具有含0至100% EtOAc之己烷的120 g ISCO匣筒)純化，以得到標題化合物(*S*)-(4-((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)-1-羥基丁烷-2-基)胺基甲酸第三丁酯**14b**及其區位異構體為約1:1之混合物(7.7 g, 89%)。

【0229】 用與實例5類似之程序來製備實例14之步驟2至步驟7。

【0230】

步驟8

2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-3-(2-羥基乙基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜茚烯-7-甲酸甲酯**14i**

向(*S*)-3-(2-((第三丁基二苯基矽烷基))氧基)乙基)-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜茚烯-7-甲酸甲酯**14h**及其區位異構體(1.32 g, 20 mmol)之混合物之四氫呋喃溶液(30 mL)中添加TBAF (2.12 mL, 21 mmol, 1.05當量)。將反應混合物在室溫下攪拌2小時。混合物在真空下濃縮且藉由矽膠管柱(具有含0至100% EtOAc之己烷的80 g ISCO匣筒)純化，以得到標題化合物2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-3-(2-羥基乙基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜茚烯-7-甲酸甲酯**14i**及其區位異構體(800 mg, 93%)。

【0231】

步驟9

(*S*)-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-3-乙烯基-3,4-二氫-5-氧雜-

1,2a-二氮雜茚烯-7-甲酸甲酯14j

在N₂下在0℃下，向2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-3-(2-羥基乙基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜茚烯-7-甲酸甲酯**14i**及其區位異構體(152 mg, 0.38 mmol)之混合物之四氫呋喃溶液(10 mL)中逐滴添加含2-硝基苯基硒氰酸酯(250 mg, 1.10 mmol)之THF (5 mL)，隨後添加三正丁基膦(0.276 mL, 1.10 mmol)。將所得溶液在室溫下攪拌1.5小時，冷卻至0℃且接著添加H₂O₂ (0.2 mL, 1.47 mmol)。使所得溶液緩慢升溫至室溫且攪拌2小時。混合物在真空下濃縮且藉由矽膠管柱(具有含0至100% EtOAc之己烷的40 g ISCO匣筒)純化，以得到標題化合物(*S*)-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-3-乙烯基-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜茚烯-7-甲酸甲酯**14j** (52 mg, 35%)。

【0232】 用與實例5類似之程序來製備實例14之步驟10及步驟11。

【0233】

步驟12

(*S*)-3-(3-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-7-甲氧基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-1-基)丙-1-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜茚烯-7-甲醯胺**14**

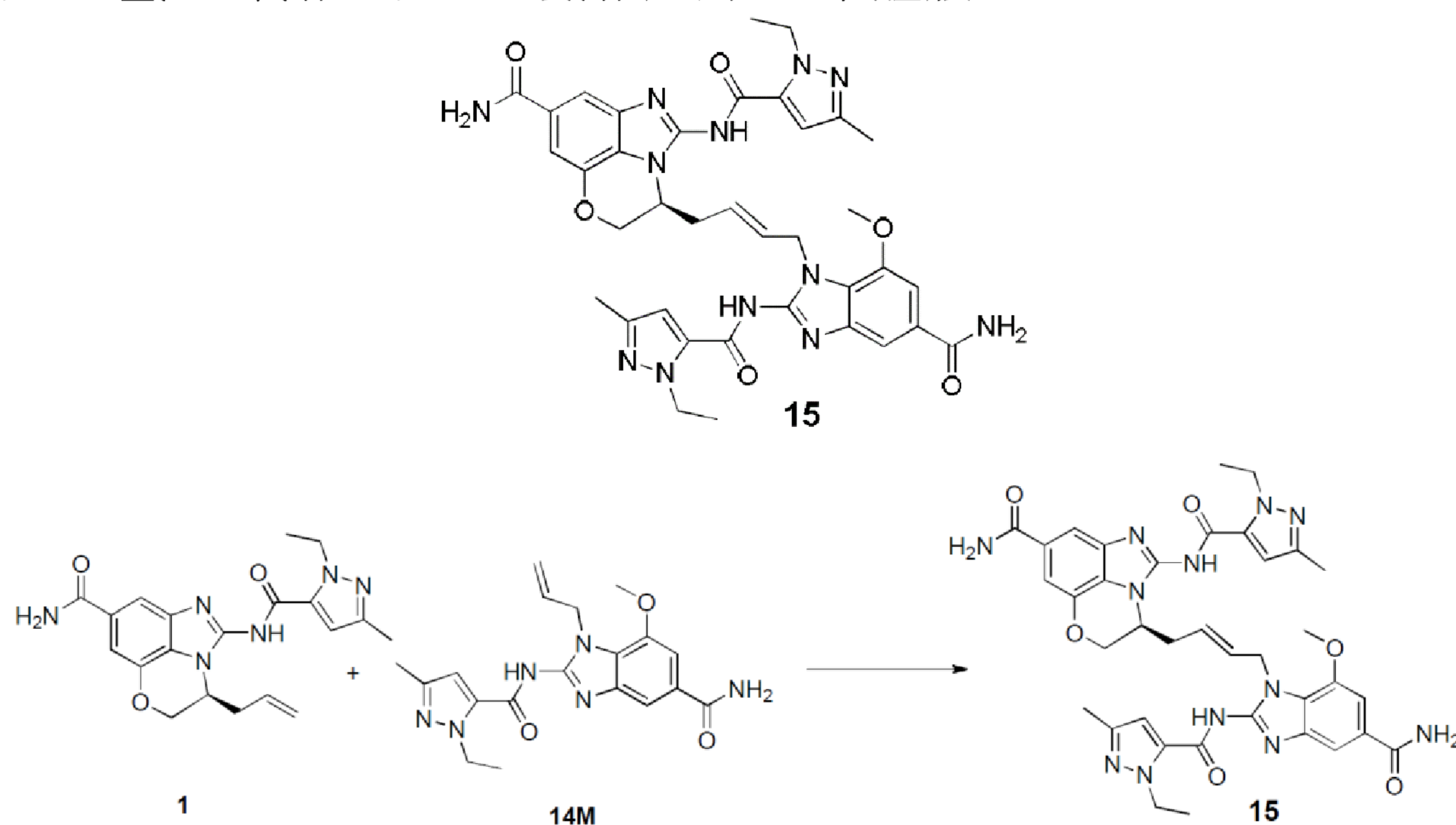
在室溫下，向(*S*)-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-3-乙烯基-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜茚烯-7-甲醯胺**14l** (12 mg)及1-烯丙基-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-7-甲氧基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-甲醯胺**14m** (WO2017175156, 10 mg)之二氯甲烷溶液(1 mL)中添加含TsOH.H₂O (20 mg)之MeOH (0.5 mL)。將所得溶液在室溫下攪拌15 min且接著在真空下濃縮。在N₂下，向含經重新溶解殘餘物之DCM (2 mL)中

添加H-G II (15 mg)。將所得溶液在80℃下攪拌6小時。混合物經濃縮且接著藉由prep-HPLC純化，用ACN/H₂O/NH₄HCO₃溶離，以得到標題化合物(S)-3-(3-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-7-甲氧基-1*H*-苯并[d]咪唑-1-基)丙-1-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜茚烯-7-甲醯胺**14** (3.8 mg, 19%)。MS *m/z* (ESI) : 735 [M+1]。

【0234】

實例15

(*S,E*)-3-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-7-甲氧基-1*H*-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜茚烯-7-甲醯胺



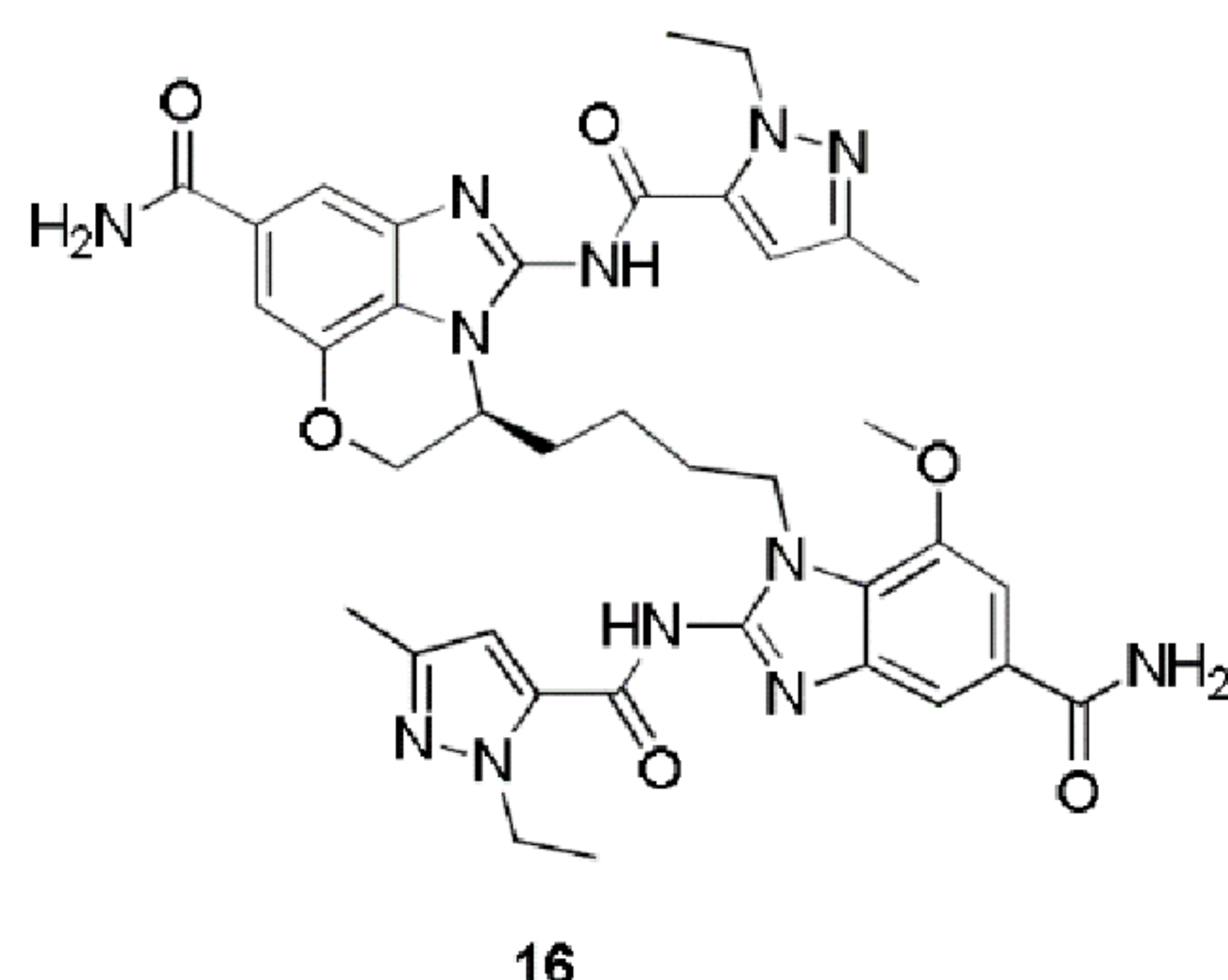
根據實例1及化合物**14M**用與實例**14**之步驟12相同之方法來製備標題化合物。MS *m/z* (ESI) : 749 [M+1]。

【0235】

實例16

(*S*)-3-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-7-甲氧基-

1*H*-苯并[*d*]咪唑-1-基)丁基)-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2*a*-二氮雜茚烯-7-甲醯胺**16**

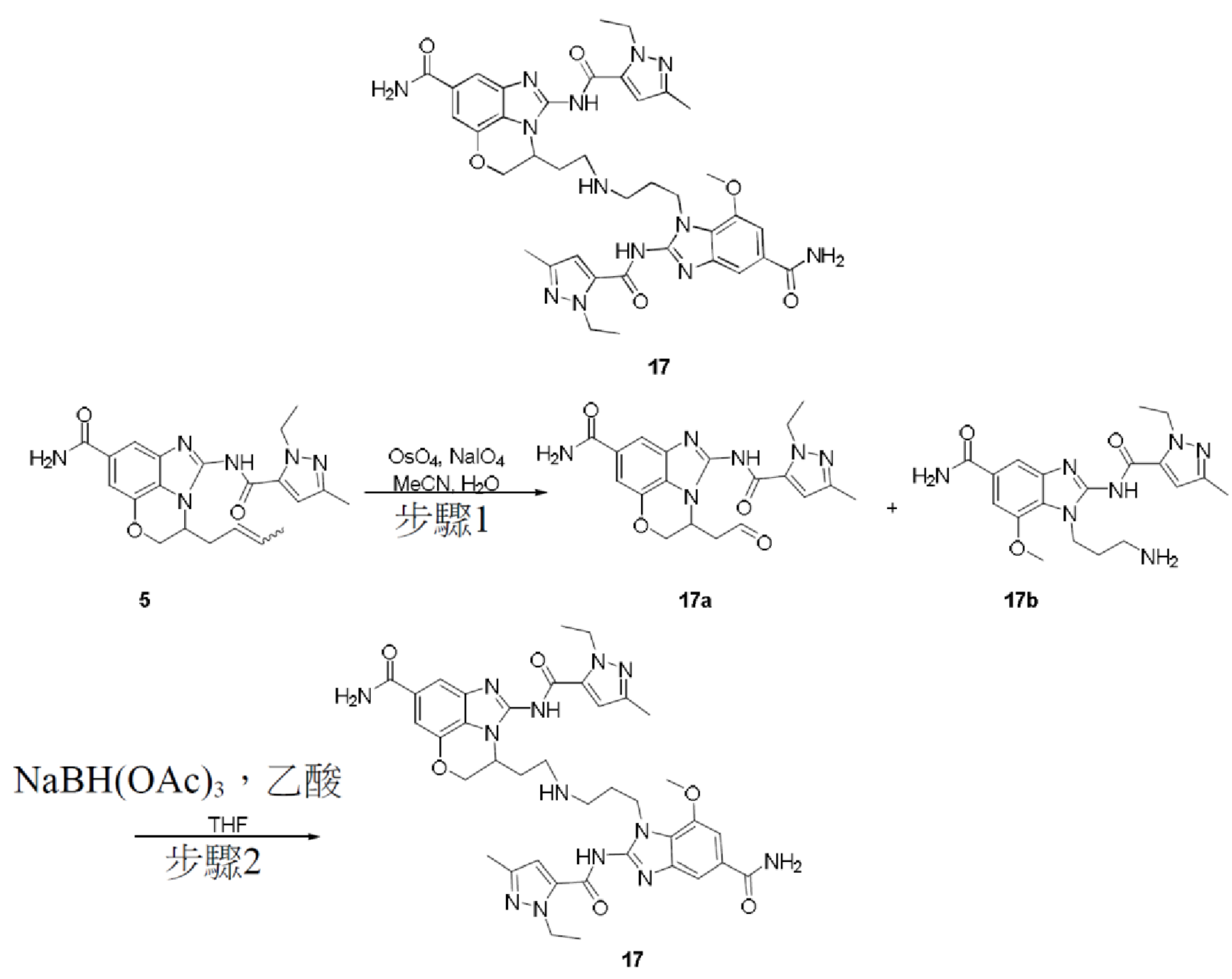


向(*S,E*)-3-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-7-甲氧基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2*a*-二氮雜茚烯-7-甲醯胺(實例**15**，5.5 mg，0.0073 mmol)之MeOH (0.5 mL)溶液中添加10% Pd/C (5.5 mg)且將混合物在H₂氣囊下氫化18小時。經由矽藻土墊過濾混合物。濾過物在真空下濃縮且藉由逆相HPLC純化，用MeCN/H₂O/TFA溶離，以得到呈白色固體狀之標題化合物(*S*)-3-(4-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-7-甲氧基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-1-基)丁基)-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2*a*-二氮雜茚烯-7-甲醯胺**16** (1.4 mg)。
MS *m/z* (ESI)：751 [M+1]。

【0236】

實例17

3-(2-((3-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-7-甲氧基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-1-基)丙基)胺基)乙基)-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2*a*-二氮雜茚烯-7-甲醯胺**17**



【0237】

步驟1

2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-3-(2-側氧基乙基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜茛烯-7-甲醯胺**17a**

在0℃下在氮氣氛圍下，向含3-(丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜茛烯-7-甲醯胺(實例5，55 mg，0.135 mmol)之MeCN (5 mL)中添加OsO₄ (1.71 mL，0.269 mmol，4 wt%於H₂O中，2當量)。將所得溶液在添加含NaIO₄ (144 mg，0.675 mmol，5當量)之水(1 mL)之前在0℃下攪拌5 min。將所得溶液在用飽和NaHCO₃溶液(30 mL)淬滅之前攪拌2小時，且接著用EtOAc (30 mL×3)萃取。有機層經合併，經Na₂SO₄乾燥且過濾。在真空下濃縮溶劑，以得到粗標題化合物2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-3-(2-側氧基乙基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜茛烯-7-甲醯胺**17a**，其不經進一步純化即用

於下一步驟中。

【0238】

步驟2

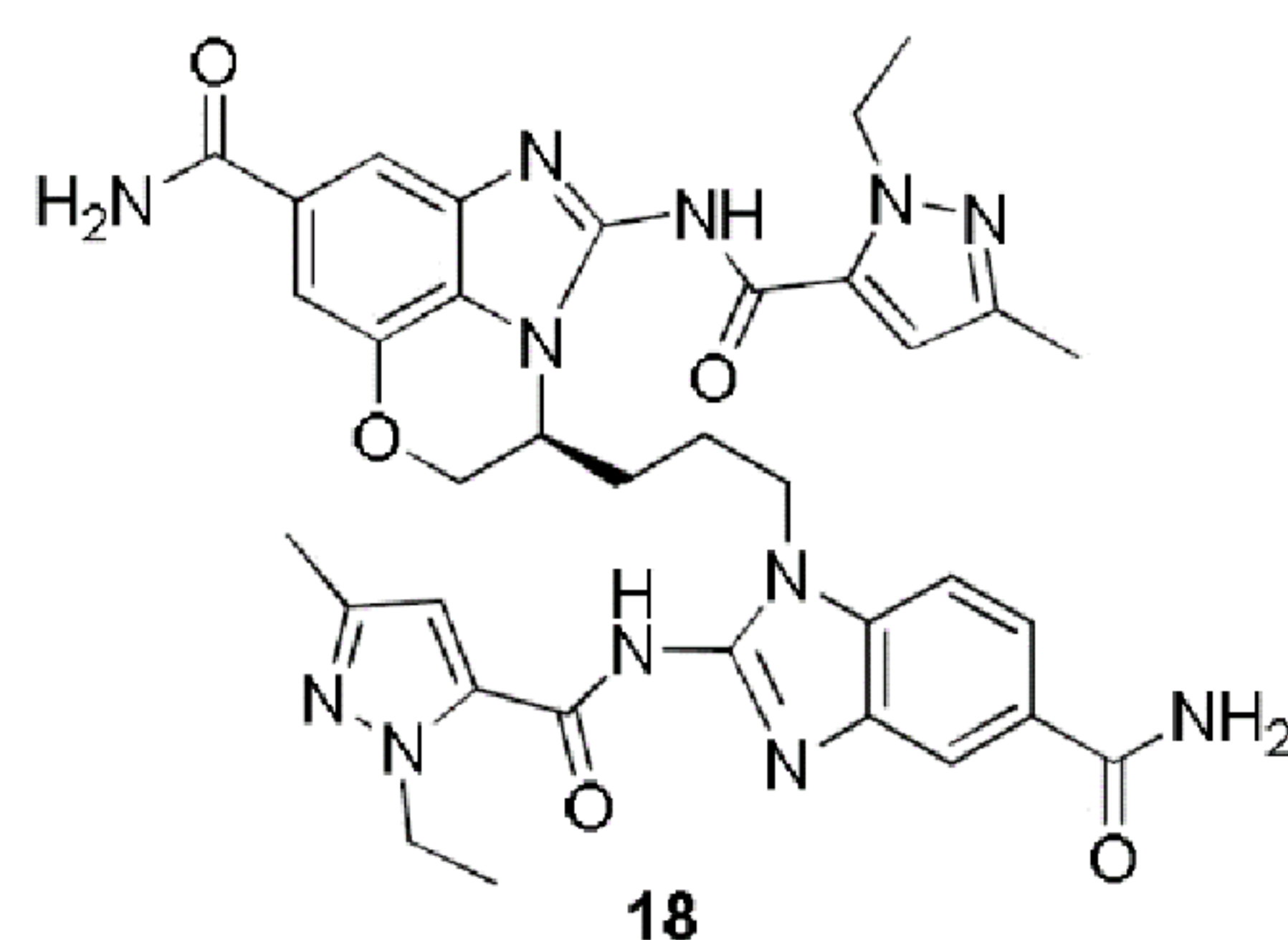
3-(2-((3-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-7-甲氧基-1*H*-苯并[d]咪唑-1-基)丙基)胺基)乙基)-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜茚烯-7-甲醯胺**17**

向2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-3-(2-側氧基乙基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜茚烯-7-甲醯胺**17a** (粗物質, 0.135 mmol)及1-(3-胺基丙基)-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-7-甲氧基-1*H*-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺**17b** (WO2017175156, 28 mg, 0.07 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液中添加乙酸(0.5 mL)。將所得溶液在添加NaBH(OAc)₃ (80 mg, 0.377 mmol, 5當量)之前在室溫下攪拌5 min。將所得溶液在室溫下攪拌過夜。混合物用鹽水(30 mL)稀釋, 用EtOAc (30 mL×3)萃取。混合物在真空下濃縮且接著藉由prep-HPLC純化, 用MeCN/H₂O/TFA溶離, 以得到標題化合物3-(2-((3-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-7-甲氧基-1*H*-苯并[d]咪唑-1-基)丙基)胺基)乙基)-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜茚烯-7-甲醯胺**17** (9.6 mg, 17%)。MS *m/z* (ESI): 780 [M+1]。

【0239】

實例18

(*S*)-3-(3-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-1*H*-苯并[d]咪唑-1-基)丙基)-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜茚烯-7-甲醯胺**18**

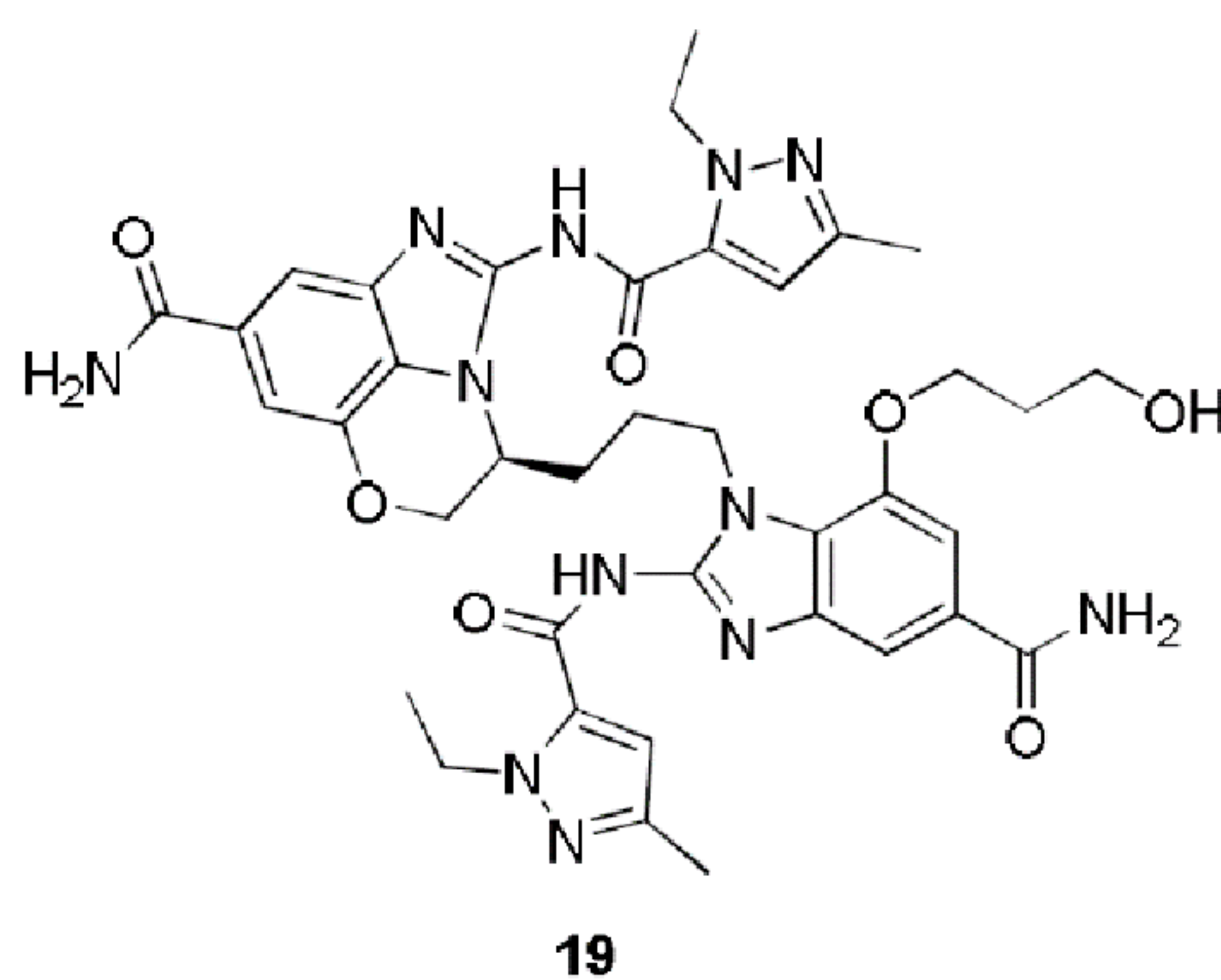


實例18之合成之程序與實例13類似。在步驟2中，中間物4-氯-3-甲氧基-5-硝基苯甲醯胺由4-氯-3-硝基苯甲醯胺置換。MS m/z (ESI)：707 [M+1]; ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 7.90 (s, 1H), 7.77 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.44 - 7.37 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.64 (d, $J = 12.3$ Hz, 6H), 4.34 - 4.23 (m, 3H), 3.02 (s, 1H), 2.88 (s, 1H), 2.19 (d, $J = 9.0$ Hz, 7H), 2.12 (s, 3H), 1.38 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H)。

【0240】

實例19

(S)-3-(3-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-7-(3-羥基丙氧基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-1-基)丙基)-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜茚烯-7-甲醯胺**19**

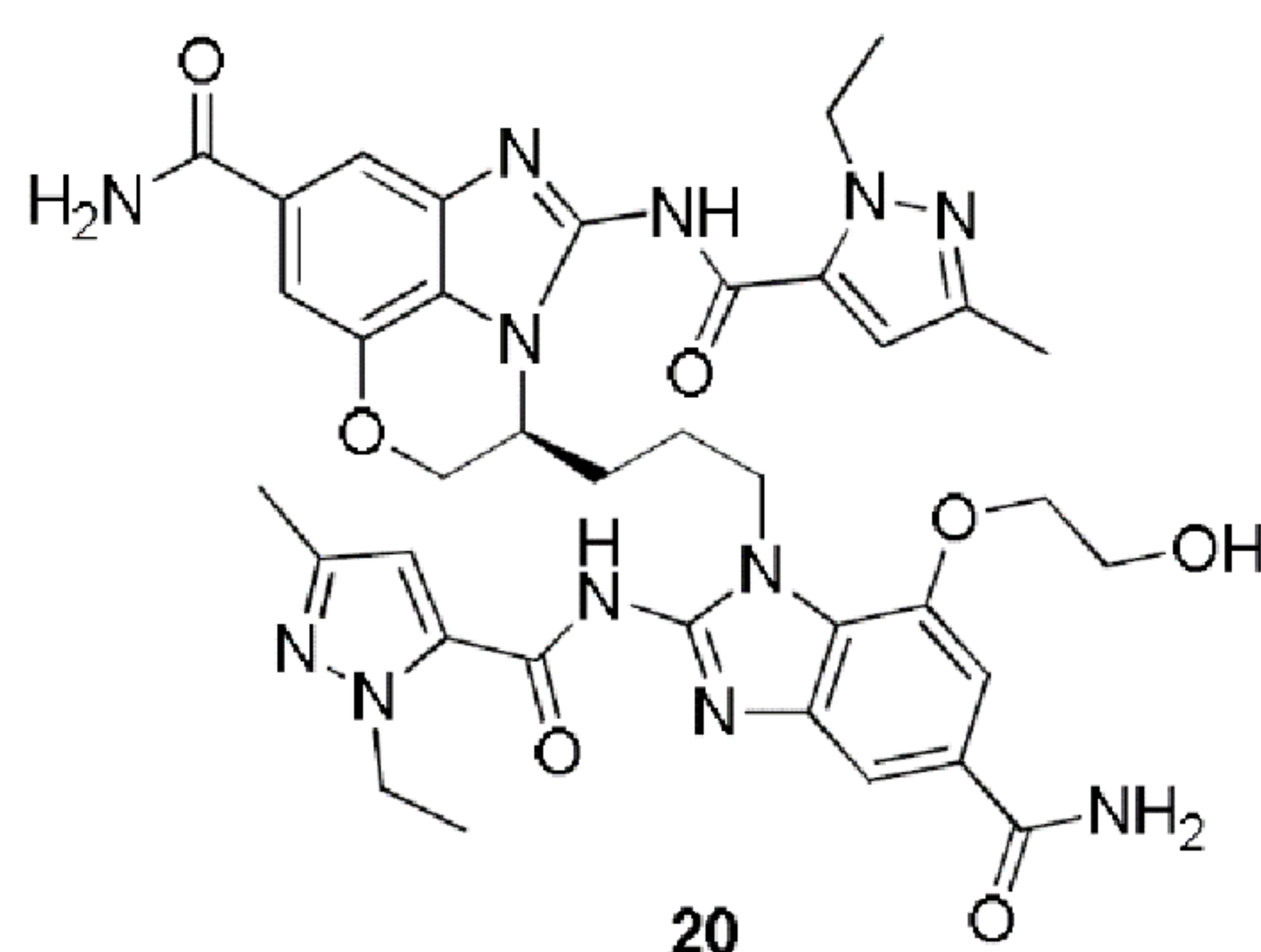


實例19之合成之程序與實例13類似。在步驟2中，中間物4-氯-3-甲氧基-5-硝基苯甲醯胺由3-(3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙氧基)-4-氯-5-硝基苯甲醯胺置換。MS m/z (ESI)：781 [M+1]。

【0241】

實例20

(*S*)-3-(3-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-7-(2-羥基乙氧基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-1-基)丙基)-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜茚烯-7-甲醯胺**20**

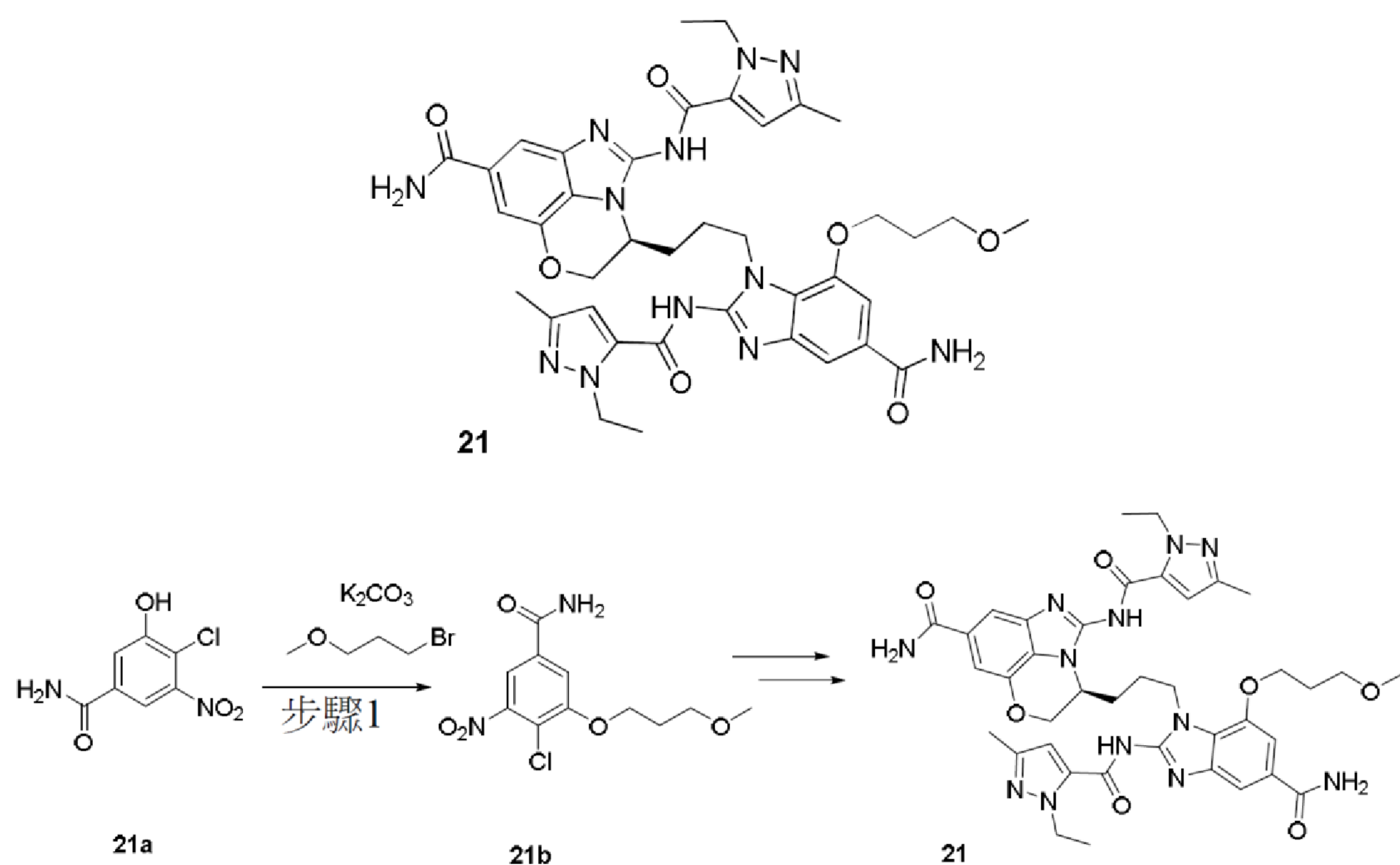


實例20之合成之程序與實例13類似。在步驟2中，中間物4-氯-3-甲氧基-5-硝基苯甲醯胺由3-(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙氧基)-4-氯-5-硝基苯甲醯胺置換。MS *m/z* (ESI) : 767 [M+1]; ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.42 (s, 2H), 7.20 (s, 2H), 6.53 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.54 (d, *J* = 19.6 Hz, 4H), 4.44 (s, 4H), 4.16 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.07 (s, 1H), 3.98 (s, 1H), 3.74 - 3.67 (m, 1H), 3.63 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 2.09 (d, *J* = 15.0 Hz, 7H), 2.01 (s, 4H), 1.27 (s, 8H)。

【0242】

實例21

(*S*)-3-(3-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-7-(3-甲氧基丙氧基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-1-基)丙基)-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜茚烯-7-甲醯胺**21**



【0243】

步驟1

4-氯-3-(3-甲氧基丙氧基)-5-硝基苯甲醯胺**21b**

向4-氯-3-羥基-5-硝基苯甲醯胺(1.00 g，4.62 mmol)於DMF (15 mL)中之懸浮液中添加1-溴-3-甲氧基丙烷(1.06 g，6.93 mmol)及K₂CO₃ (1.91 mg，13.9 mmol)。在密封管中，將反應混合物於60℃下攪拌。在3小時後，將反應物冷卻至室溫且倒入水中。所得淡黃色沈澱物藉由過濾收集且用乙醚洗滌，以提供標題化合物**21b** 4-氯-3-(3-甲氧基丙氧基)-5-硝基苯甲醯胺(1.1 g，3.8 mmol，83%產率)。MS m/z (ESI)：289 [M+1]。

【0244】

(S)-3-(3-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-7-(3-甲氧基丙氧基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-1-基)丙基)-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜茚烯-7-甲醯胺**21**

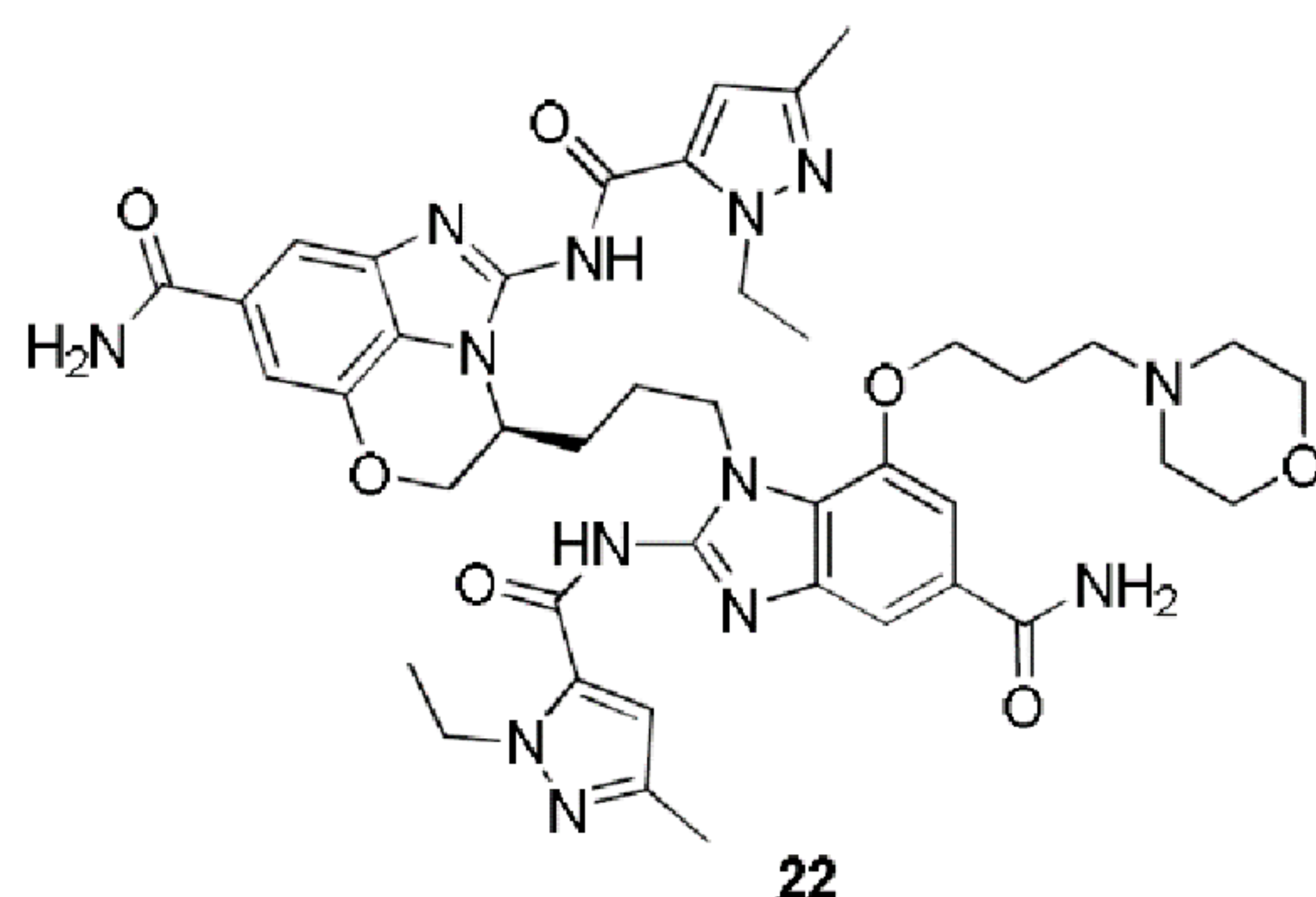
實例**21**之合成之程序與實例13類似。在步驟2中，中間物4-氯-3-甲氧基-5-硝基苯甲醯胺由4-氯-3-(3-甲氧基丙氧基)-5-硝基苯甲醯胺置換。

MS m/z (ESI) : 795 [M+1]; ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 7.50 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.64 (d, J = 10.0 Hz, 4H), 4.43 (s, 1H), 4.27 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 4.13 (s, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.45 (s, 2H), 3.33 (s, 8H), 2.21 (d, J = 19.2 Hz, 6H), 1.89 (s, 2H), 1.39 (d, J = 8.6 Hz, 8H), 1.31 (s, 2H)。

【0245】

實例22

(*S*)-3-(3-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-7-(3-嗎啉基丙氧基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-1-基)丙基)-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2*a*-二氮雜茈萸烯-7-甲醯胺**22**



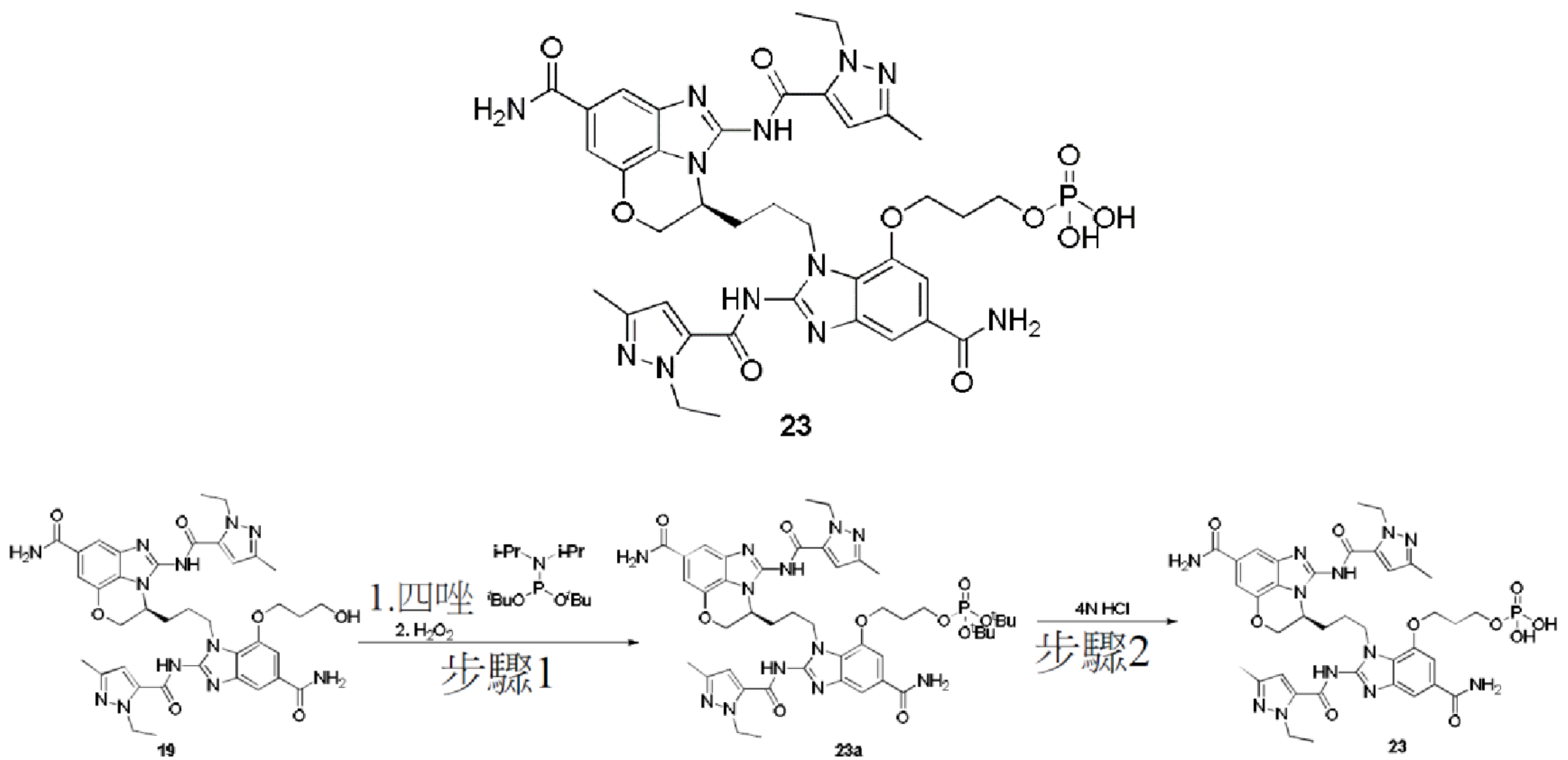
實例22之合成之程序與實例13類似。在步驟2中，中間物4-氯-3-甲氧基-5-硝基苯甲醯胺由4-氯-3-(3-嗎啉基丙氧基)-5-硝基苯甲醯胺置換。

MS m/z (ESI) : 850 [M+1]; ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 7.47 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.65 (d, J = 11.3 Hz, 4H), 4.57 - 4.46 (m, 2H), 4.30 (t, J = 12.2 Hz, 2H), 4.09 (d, J = 17.0 Hz, 3H), 3.96 (s, 1H), 3.83 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 3.46 (d, J = 14.3 Hz, 2H), 3.30 (d, J = 26.8 Hz, 6H), 3.13 (s, 2H), 2.22 (d, J = 19.0 Hz, 6H), 2.12 (s, 5H), 1.94 (s, 1H), 1.46 - 1.34 (m, 6H)。

【0246】

實例23

(S)-3-((5-胺甲醯基-1-(3-(7-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜茈烯-3-基)丙基)-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-1*H*-苯并[d]咪唑-7-基)氧基)丙基磷酸二氫酯**23**



【0247】

步驟1

(S)-磷酸二-第三丁酯(3-((5-胺甲醯基-1-(3-(7-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜茈烯-3-基)丙基)-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-1*H*-苯并[d]咪唑-7-基)氧基)丙酯)**23a**

向含(S)-3-(3-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-7-(3-羥基丙氧基)-1*H*-苯并[d]咪唑-1-基)丙基)-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜茈烯-7-甲醯胺(實例**19**，15 mg，0.019 mmol)之DMF (0.5 mL)中添加四唑(0.21 mL，0.096 mmol，5當量，0.45 M於MeCN中)。將所得溶液在冷卻至0℃之前在真空下濃縮以移除MeCN。在氮氣氛圍下，將含二-第三丁基氯化磷(21 mg，0.077

mmol，4當量)之DMF (0.5 mL)添加至混合物。使所得溶液緩慢升溫至室溫且再次在冷卻至0°C之前攪拌1小時。在0°C下，將H₂O₂ (0.02 mL)添加至混合物，且接著再次使溶液緩慢升溫至室溫且攪拌1小時。混合物接著藉由prep-HPLC純化，用MeCN/H₂O溶離，以得到標題化合物磷酸(3-((5-胺甲醯基-1-(3-(7-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜茛烯-3-基)丙基)-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-7-基)氧基)丙酯) **23a**。

【0248】

步驟2

(*S*)-3-((5-胺甲醯基-1-(3-(7-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜茛烯-3-基)丙基)-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-7-基)氧基)丙基磷酸二氫酯**23**

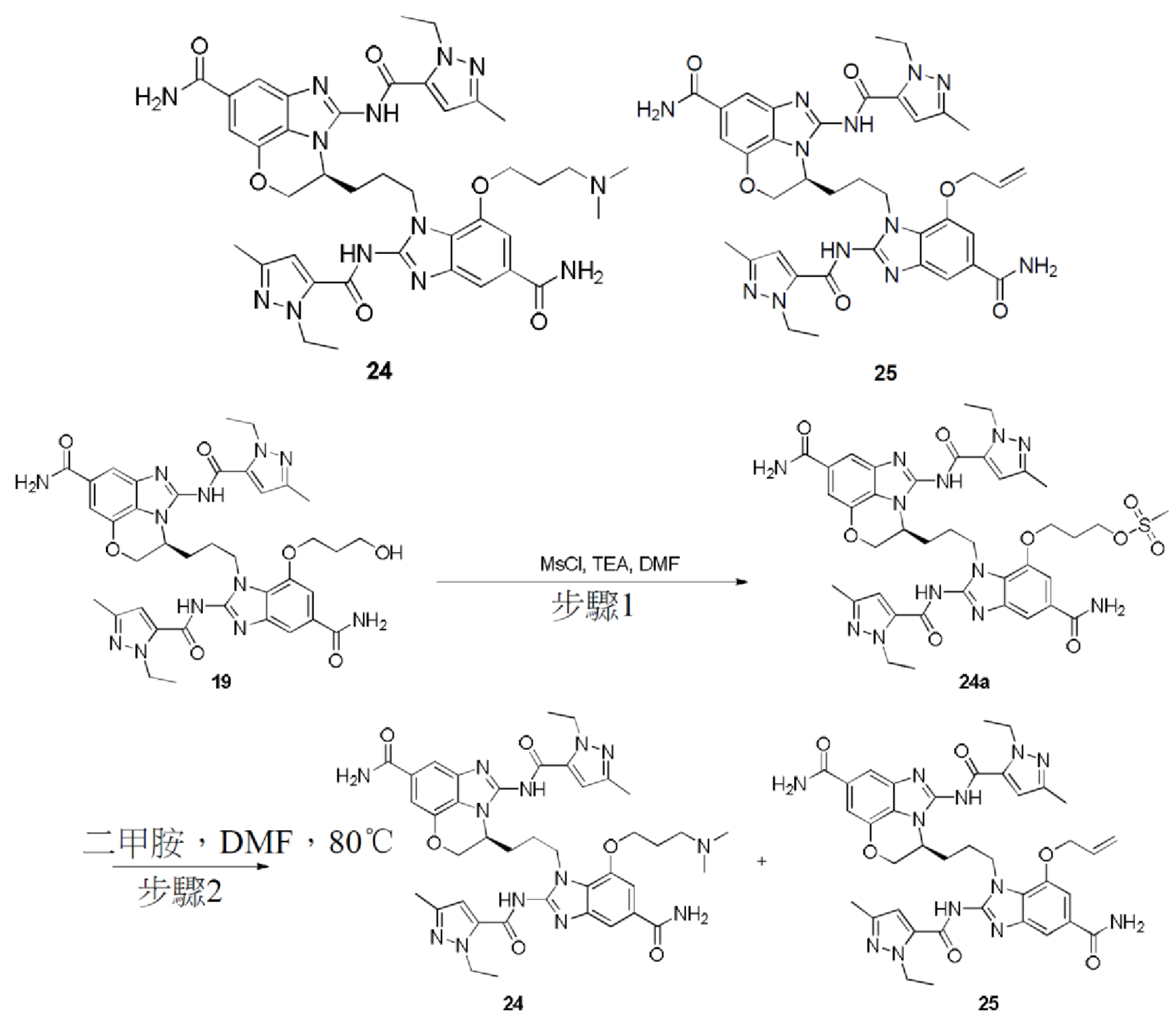
向含磷酸(3-((5-胺甲醯基-1-(3-(7-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜茛烯-3-基)丙基)-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-7-基)氧基)丙酯)**23a** (來自以上之全部)之水(1 mL)中添加含4 N HCl之二噁烷(0.1 mL)。將所得溶液在室溫下攪拌30 min。混合物在0°C下用飽和NH₄HCO₃鹼化，且接著藉由prep-HPLC純化，用MeCN/H₂O/NH₄HCO₃溶離，以得到標題化合物(*S*)-3-((5-胺甲醯基-1-(3-(7-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜茛烯-3-基)丙基)-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-7-基)氧基)丙基磷酸二氫酯**23** (2.2 mg，13%，兩個步驟)。MS *m/z* (ESI)：861 [M+1]。

【0249】

實例24及實例25

(S)-3-(3-(5-胺甲醯基-7-(3-(二甲胺基)丙氧基)-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-1*H*-苯并[d]咪唑-1-基)丙基)-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜茚烯-7-甲醯胺**24**

(S)-3-(3-(7-烯丙氧基)-5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-1*H*-苯并[d]咪唑-1-基)丙基)-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜茚烯-7-甲醯胺**25**



【0250】

步驟1

(S)-甲磺酸3-((5-胺甲醯基-1-(3-(7-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜茚烯-3-基)丙基)-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-1*H*-苯并[d]咪唑-7-基)氧基)丙酯**24a**

在氮氣氛圍下在0℃下，向含(*S*)-3-(3-(5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-7-(3-羥基丙氧基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-1-基)丙基)-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2*a*-二氮雜茚烯-7-甲醯胺(實例**19**，32 mg，0.041 mmol)之DMF (1 mL)中添加含TEA (5 mg，0.082 mmol)之DMF (0.2 mL)，隨後添加含MsCl (4.68 mg，0.041 mmol)之DMF (0.2 mL)。將所得溶液在0℃下攪拌1.5小時。所得溶液不經進一步純化即用於下一步驟。

【0251】

步驟2

(*S*)-3-(3-(5-胺甲醯基-7-(3-(二甲胺基)丙氧基)-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-1-基)丙基)-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2*a*-二氮雜茚烯-7-甲醯胺**24**

(*S*)-3-(3-(7-烯丙氧基)-5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-1-基)丙基)-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2*a*-二氮雜茚烯-7-甲醯胺**25**

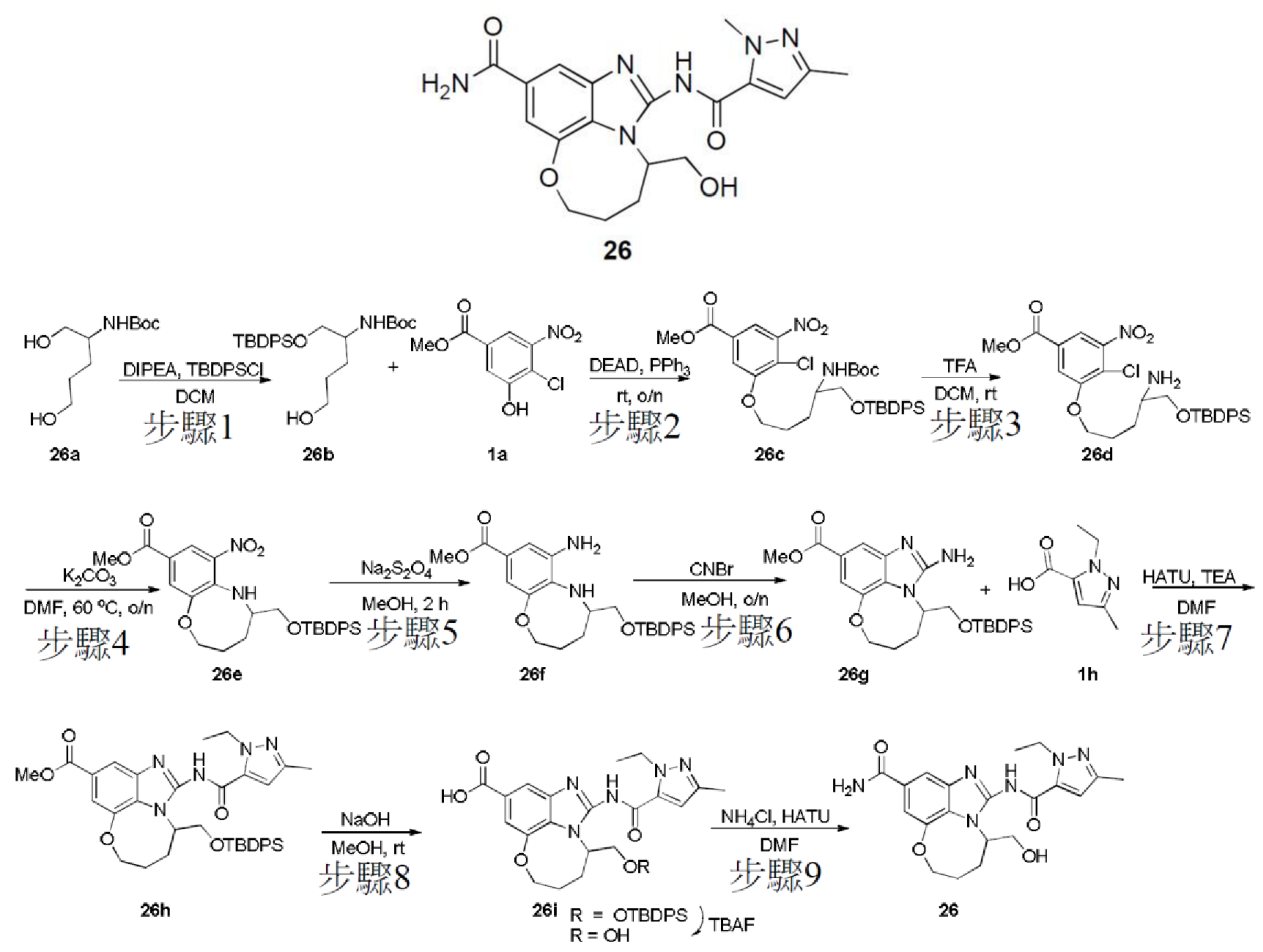
向上文粗溶液中添加K₂CO₃ (28 mg，0.205 mmol，5當量)，隨後二甲胺(0.23 mL，0.45 mmol，11當量)。將所得溶液在80℃下攪拌1小時。在冷卻後，混合物藉由prep-HPLC純化，用AcCN/H₂O/NH₄HCO₃溶離，以得到MS *m/z* (ESI)：808 [M+1]之標題化合物(*S*)-3-(3-(5-胺甲醯基-7-(3-(二甲胺基)丙氧基)-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-1-基)丙基)-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2*a*-二氮雜茚烯-7-甲醯胺**24** (3.1 mg，9%)及(*S*)-3-(3-(7-烯丙氧基)-5-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-

1-基)丙基)-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜茱烯-7-甲醯胺 **25** (2.1 mg , 7%) 。 MS m/z (ESI) : 763 [M+1] 。

【0252】

實例26

1-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-10-(羥基甲基)-7,8,9,10-四氫-6-氧雜-2,10a-二氮雜環辛[*cd*]茛-4-甲醯胺 **26**



【0253】

步驟1

(1-((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)-5-羥基戊烷-2-基)胺基甲酸第三丁酯 **26b**

在室溫下，向(1,5-二羥基戊烷-2-基)胺基甲酸第三丁酯 **26a** (4 g , 19.5 mmol) 之二氯甲烷溶液 (200 mL) 中添加 DIPEA (6.78 mL , 39

mmol，2當量)及TBDPSCl (5.06 mL，19.5當量)。將所得溶液在45℃下攪拌60小時。混合物在真空下濃縮且藉由矽膠管柱(具有1:4:10丙酮:醚:己烷之330 g ISCO匣筒)純化，以得到標題化合物(1-((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)-5-羥基戊烷-2-基)胺基甲酸第三丁酯**26b** (在TLC上 R_f 較低，1.8 g，22%)。

【0254】

用與實例5類似之程序來製備實例26之步驟2至8。

在步驟8中，在室溫下用TFA酸化混合物且攪拌1小時。在此過程期間，TBDPS將減少。否則，用TBAF將其移除。

【0255】

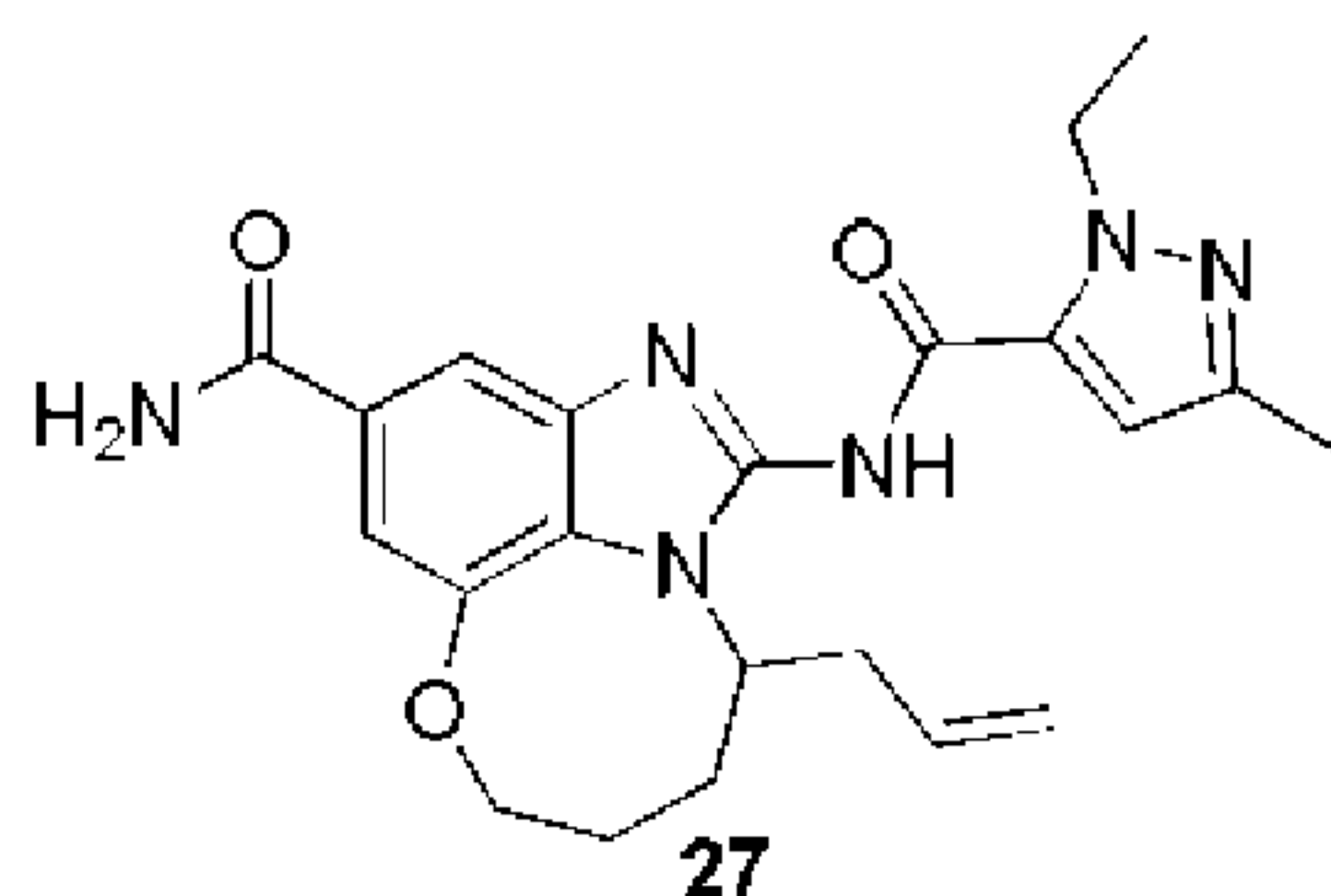
用與實例5類似之程序來製備實例26之步驟9。

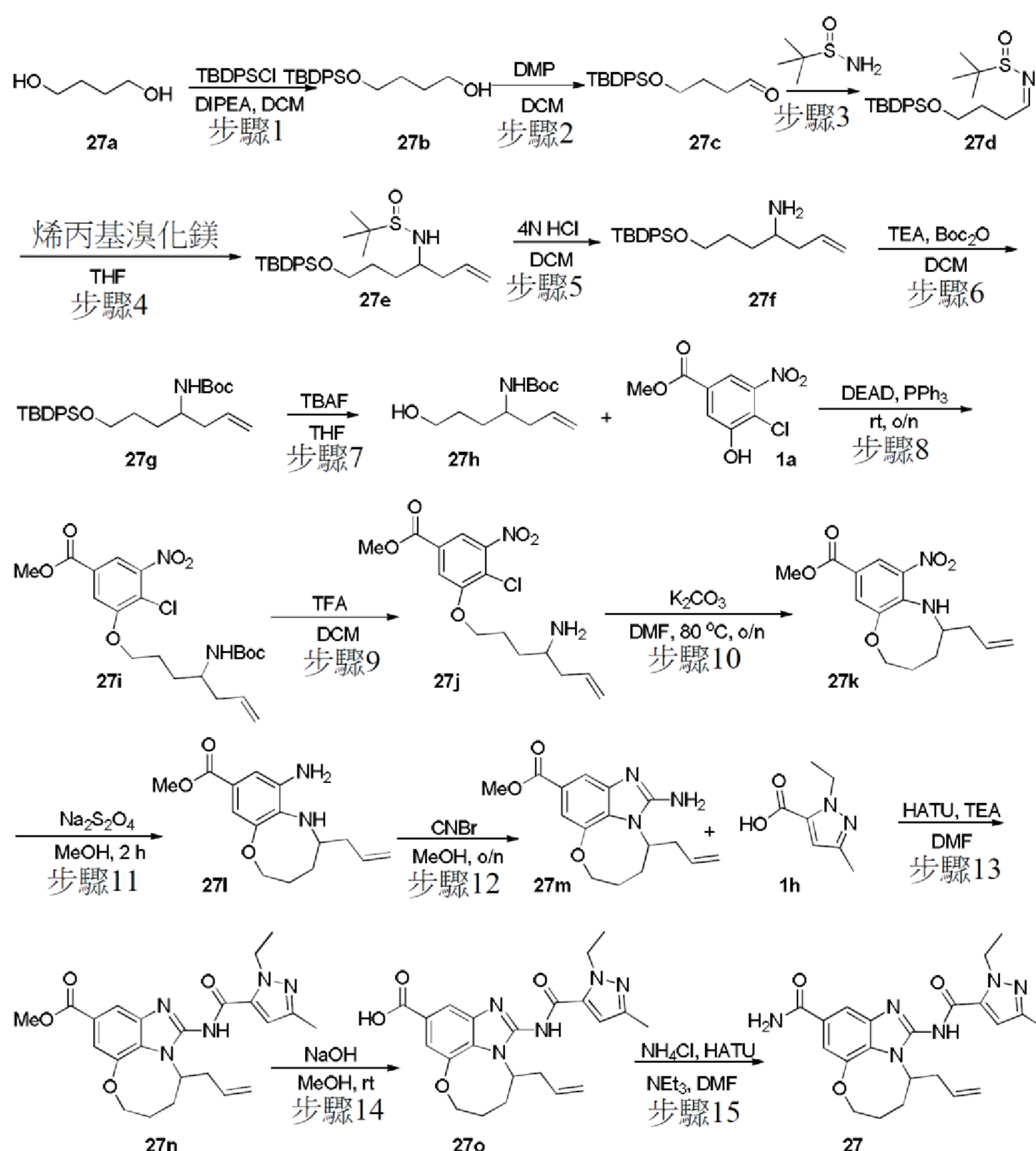
在步驟9中，混合物藉由prep-HPLC純化，用MeCN/H₂O/TFA溶離，以得到標題化合物1-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-10-(羥基甲基)-7,8,9,10-四氫-6-氧雜-2,10a-二氮雜環辛[*cd*]茛-4-甲醯胺**26**。MS m/z (ESI)：413 [M+1]。

【0256】

實例27

10-烯丙基-1-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-7,8,9,10-四氫-6-氧雜-2,10a-二氮雜環辛[*cd*]茛-4-甲醯胺**27**





【0257】

步驟1

4-((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)丁-1-醇**27b**

在室溫下，向第三丁基丁烷-1,4-二醇**27a** (10 g, 111 mmol)及DIPEA (21.3 mL, 122 mmol, 1.1當量)之二氯甲烷溶液(600 mL)中添加TBDPSCl (31.6 mL, 122 mmol, 1.1當量)。將所得溶液在室溫下攪拌72小時。混合物在真空下濃縮且藉由矽膠管柱(具有含0至40%乙酸乙酯之己烷的330 g ISCO匣筒)純化，以得到標題化合物4-((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)丁-1-醇**27b** (36 g, 98%)。

【0258】

步驟2

4-((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)丁醛**27c**

在室溫下在氮氣氛圍下，向4-((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)丁-1-醇**27b** (23.5 g, 71.6 mmol)之二氯甲烷溶液(300 mL)中添加DMP (45.6 g, 107 mmol, 1.5當量)。將所得溶液在用飽和NaCl溶液處理之前在室溫下攪拌2小時。之後用EtOAc (500 mL×3)萃取。有機層經合併，經Na₂SO₄乾燥且過濾。在真空下濃縮溶劑，以得到標題化合物4-((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)丁醛**27c**，其不經進一步純化即用於下一步驟中。

【0259】

步驟3

N-(4-((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)亞丁基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺**27d**

在室溫下在氮氣氛圍下，向4-((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)丁醛**27c** (粗物質, 71.6 mmol)及2-甲基-2-丙烷亞磺醯胺(9.5 g, 78.8 mmol, 1.1當量)之THF溶液(500 mL)中添加Ti(OEt)₄ (27 mL, 128 mmol, 1.8當量)。將所得溶液在用飽和NaHCO₃溶液處理之前在室溫下攪拌1小時。之後用EtOAc (500 mL×3)萃取。有機層經合併，經Na₂SO₄乾燥且過濾。在真空下濃縮溶劑，以得到標題化合物*N*-(4-((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)亞丁基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺**27d**，其不經進一步純化即用於下一步驟中。

【0260】

步驟4

N-(7-((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)庚-1-烯-4-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺

胺27e

在-78℃下在氮氣氛圍下，向*N*-(4-((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)亞丁基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺**27d** (粗物質，71.6 mmol)之THF溶液(600 mL)中添加烯丙基溴化鎂(143 mL，143 mmol，2當量)。將所得溶液在用飽和NH₄Cl溶液處理之前在-78℃下攪拌1小時。之後用EtOAc (500 mL×3)萃取。有機層經合併，經Na₂SO₄乾燥且過濾。在真空下濃縮溶劑。藉由矽膠管柱(具有含0至50% EtOAc之己烷的2*330 g ISCO匣筒)純化所得混合物，以得到標題化合物*N*-(7-((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)庚-1-烯-4-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺**27e** (8.2 g，24%，三個步驟)。

【0261】**步驟5****7-((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)庚-1-烯-4-胺27f**

在室溫下，向*N*-(7-((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)庚-1-烯-4-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺**27e** (8.2 g，17.4 mmol)之DCM溶液(600 mL)中添加含4 N HCl之二噁烷(13 mL，52.2 mmol，3當量)。將所得溶液在室溫下攪拌過夜。在真空下濃縮溶劑，以得到標題化合物7-((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)庚-1-烯-4-胺**27f**，其不經進一步純化即用於下一步驟中。

【0262】**步驟6****(7-((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)庚-1-烯-4-基)氮烷甲酸第三丁酯27g**

在室溫下，向7-((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)庚-1-烯-4-胺**27f** (粗物質，17.4 mmol)之DCM:THF溶液(1:1，300 mL)中添加NEt₃ (8.23 mL，87 mmol，5當量)及Boc₂O (7.59 g，34.8 mmol，2當量)。將所得溶

液在室溫下攪拌48小時。在真空下濃縮溶劑。藉由矽膠管柱(具有含0至25% EtOAc之己烷的120 g ISCO匣筒)純化所得混合物，以得到標題化合物(7-((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)庚-1-烯-4-基)-氮烷甲酸第三丁酯**27g** (8.14 g，98%，兩個步驟)。

【0263】

步驟7

(7-羟基庚-1-烯-4-基)氮烷甲酸第三丁酯**27h**

在室溫下，向(7-((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)庚-1-烯-4-基)氮烷甲酸第三丁酯**27g** (8.14 g，17.5 mmol)之THF溶液(300 mL)中添加TBAF (18.34 mL，18.3 mmol，1.05當量)。將所得溶液在室溫下攪拌6小時。在真空下濃縮溶劑。藉由矽膠管柱(具有含0至100% EtOAc之己烷的80 g ISCO匣筒)純化所得混合物，以得到標題化合物(7-羟基庚-1-烯-4-基)氮烷甲酸第三丁酯**27h** (1.8 g，45%)。

【0264】

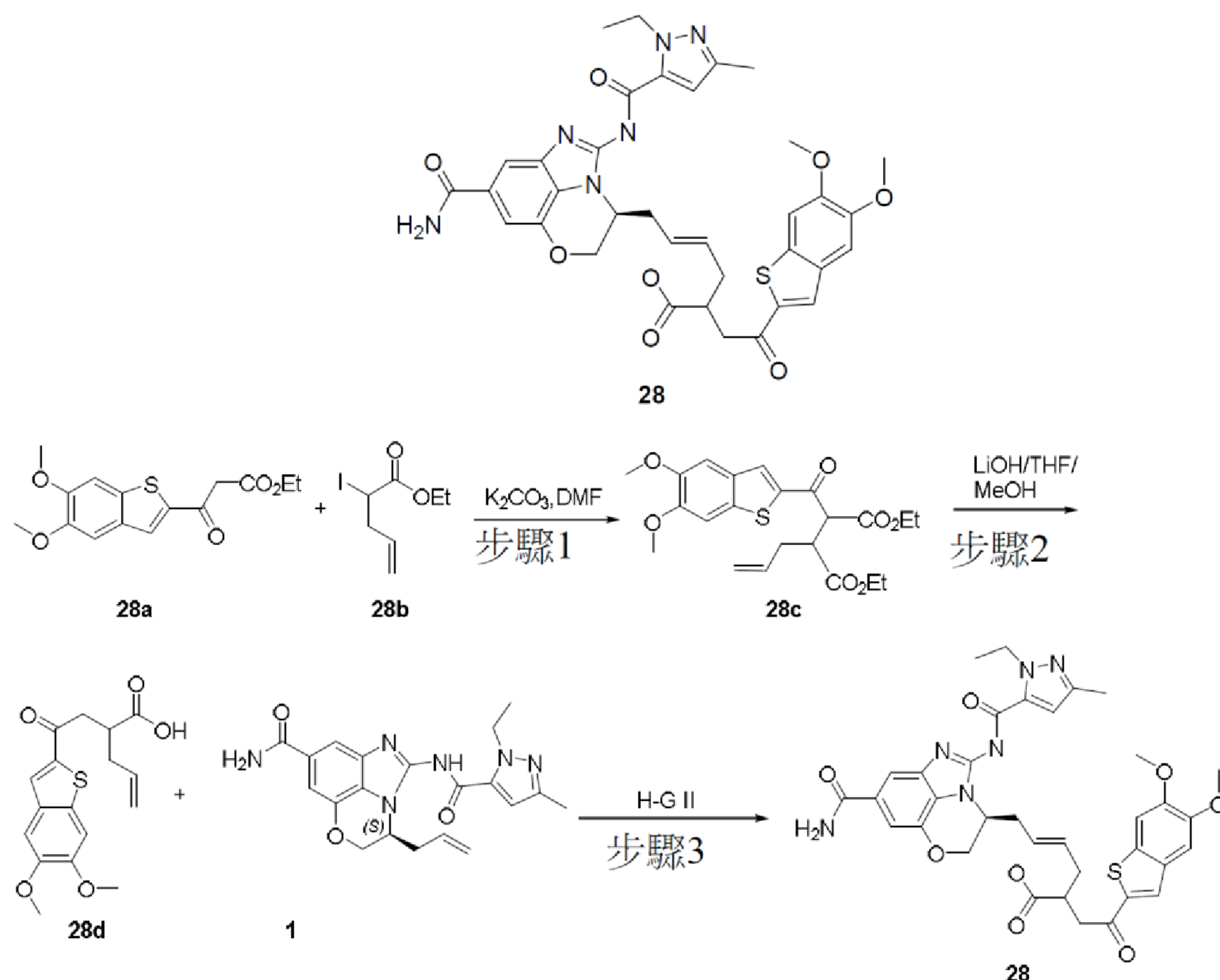
用與實例5類似之程序來製備實例27之步驟8至15。

混合物藉由prep-HPLC純化，用ACN/H₂O/TFA溶離，以得到標題化合物10-烯丙基-1-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡啶-5-甲醯胺基)-7,8,9,10-四氫-6-氧雜-2,10a-二氮雜環辛[*cd*]茛-4-甲醯胺**27**。MS *m/z* (ESI)：423 [M+1]。¹H NMR (400 MHz, MeOD)：δ 7.82 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.71-5.61 (m, 2H), 4.83-4.64 (m, 3H), 3.78 (m, 1H), 3.01-2.72 (m, 3H), 2.34-2.09 (m, 7H), 1.74 (m, 1H), 1.48 (t, *J* = 6.4 Hz, 3H)。

【0265】

實例28

(*E*)-6-((*S*)-7-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2*a*-二氮雜茛烯-3-基)-2-(2-(5,6-二甲氧基苯并[*b*]噻吩-2-基)-2-側氧基乙基)己-4-烯酸**28**



【0266】

步驟1

2-烯丙基-3-(5,6-二甲氧基苯并[*b*]噻吩-2-羰基)丁二酸二乙酯**28c**

向2-碘戊-4-烯酸乙酯**28b** (45 mg, 0.146 mmol)於DMF (1 mL)中之溶液中添加3-(5,6-二甲氧基苯并[*b*]噻吩-2-基)-3-側氧基丙酸乙酯**28a** (45 mg, 0.146 mmol, 購自 www.specs.net)及 K_2CO_3 (30 mg, 0.217 mmol)。將混合物在室溫下攪拌18小時。混合物用水稀釋，用EtOAc萃取。有機層經合併，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱(用含0至100% EtOAc之己烷溶離)純化殘餘物，以得到標題化合物2-烯丙基-3-(5,6-二甲氧基苯并[*b*]噻吩-2-羰基)丁二酸二乙酯**28c** (55 mg)。

【0267】 MS m/z (ESI) : 435 [M+1]。

【0268】

步驟2

2-(2-(5,6-二甲氧基苯并[*b*]噻吩-2-基)-2-側氧基乙基)戊-4-烯酸**28d**

向2-烯丙基-3-(5,6-二甲氧基苯并[*b*]噻吩-2-羰基)丁二酸二乙酯**28c** (41 mg)於THF (1 mL)中之溶液中添加1 M LiOH (0.5 mL)及MeOH (0.5 mL)。將所得混合物在室溫下攪拌6 h，用1 M HCl酸化，用EtOAc萃取。有機層經合併，經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由prep-HPLC純化，用MeCN/H₂O/TFA溶離，以得到標題化合物2-(2-(5,6-二甲氧基苯并[*b*]噻吩-2-基)-2-側氧基乙基)戊-4-烯酸**28d** (14 mg)。MS m/z (ESI) : 335 [M+1]。

【0269】

步驟3

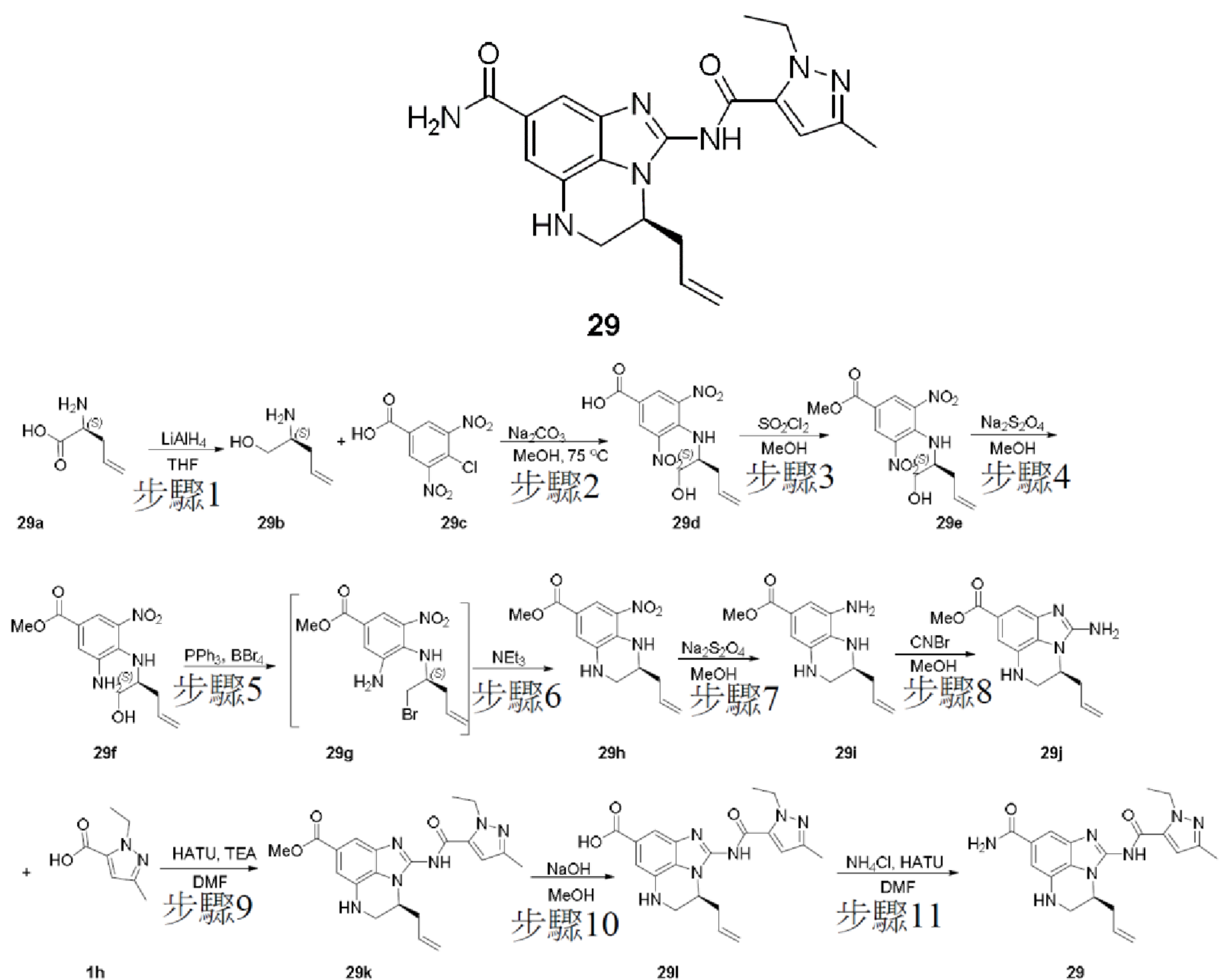
(*E*)-6-((*S*)-7-胺甲醯基-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2*a*-二氮雜茛烯-3-基)-2-(2-(5,6-二甲氧基苯并[*b*]噻吩-2-基)-2-側氧基乙基)己-4-烯酸**28**

根據實例1及化合物**28d**用與實例14之步驟12相同方之法來製備標題化合物。MS m/z (ESI) : 701 [M+1]。

【0270】

實例29

(*S*)-4-烯丙基-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-5,6-二氫-4*H*-咪唑并[1,5-*de*]喹啉-8-甲醯胺**29**



【0271】

步驟1

(S)-2-胺基戊-4-烯-1-醇**29b**

在室溫下在氮氣氛圍下，向(S)-2-胺基戊-4-烯酸(L-烯丙基甘胺酸)**29a** (10 g，86.7 mmol)之THF溶液(300 mL)中添加LiAlH₄ (108 mL，1 M 於THF中)。將所得溶液在藉由在0℃下添加MeOH淬滅之前在室溫下攪拌隔夜。混合物用鹽水(500 mL)稀釋，用EtOAc (500 mL×3)萃取。有機層經合併，經Na₂SO₄乾燥且過濾。在真空下濃縮溶劑，以得到 (S)-2-胺基戊-4-烯-1-醇**29b**，其不經進一步純化即用於下一步驟中。

【0272】

步驟2

(S)-4-((1-羟基戊-4-烯-2-基)胺基)-3,5-二硝基苯甲酸**29d**

在75℃下，向(S)-2-胺基戊-4-烯-1-醇**29b** (來自上文之粗物質，86.9

mmol)及Na₂CO₃ (13.6 g, 129 mmol)之水溶液(100 mL)中添加4-氯-3,5-二硝基苯甲酸**29c** (21 g, 86.9 mmol)。將所得溶液在75°C下攪拌2小時。在冷卻之後，濃縮混合物。藉由矽膠管柱(具有含0至100% MeOH之DCM的2*330 g ISCO匣筒)純化，以得到標題化合物(*S*)-4-((1-羥基戊-4-烯-2-基)胺基)-3,5-二硝基苯甲酸**29d**。

【0273】

步驟3

(*S*)-4-((1-羥基戊-4-烯-2-基)胺基)-3,5-二硝基苯甲酸甲酯**29e**

在0°C下，向化合物**29e** (粗物質，1當量)之MeOH溶液(800 mL)中添加SOCl₂ (10 mL，催化量)。使所得溶液緩慢升溫至75°C且攪拌2小時。將混合物在真空下濃縮之前冷卻至室溫，且藉由矽膠管柱(具有0%至100% 己烷:EtOAc之2*330 g ISCO匣筒)純化，以得到標題化合物(*S*)-4-((1-羥基戊-4-烯-2-基)胺基)-3,5-二硝基苯甲酸甲酯**29e** (9.2 g, 32%，三個步驟)。

【0274】

用與實例5類似之程序來製備實例29之步驟4。

【0275】

步驟5及步驟6

(*S*)-2-烯丙基-8-硝基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲酸甲酯**29h**

在室溫下在氮氣氛圍下，向(*S*)-3-胺基-4-((1-羥基戊-4-烯-2-基)胺基)-5-硝基苯甲酸甲酯**29f** (1.2 g, 4.06 mmol)及PPh₃ (2.34 g, 8.95 mmol, 2.2當量)之MeCN溶液(40 mL)中添加含CBr₄ (3 g, 8.95 mmol, 2.2當量)之MeCN (10 mL)。將所得溶液在添加NEt₃ (1.7 mL, 17.8

mmol，4.4當量)之前在室溫下攪拌15 min。在室溫下攪拌30 min之後，濃縮混合物。藉由矽膠管柱(具有含0至100% EtOAc之己烷的40 g ISCO 匣筒)純化所得混合物，以得到標題化合物(*S*)-2-烯丙基-8-硝基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲酸甲酯**29h** (872 mg，77%)。

【0276】

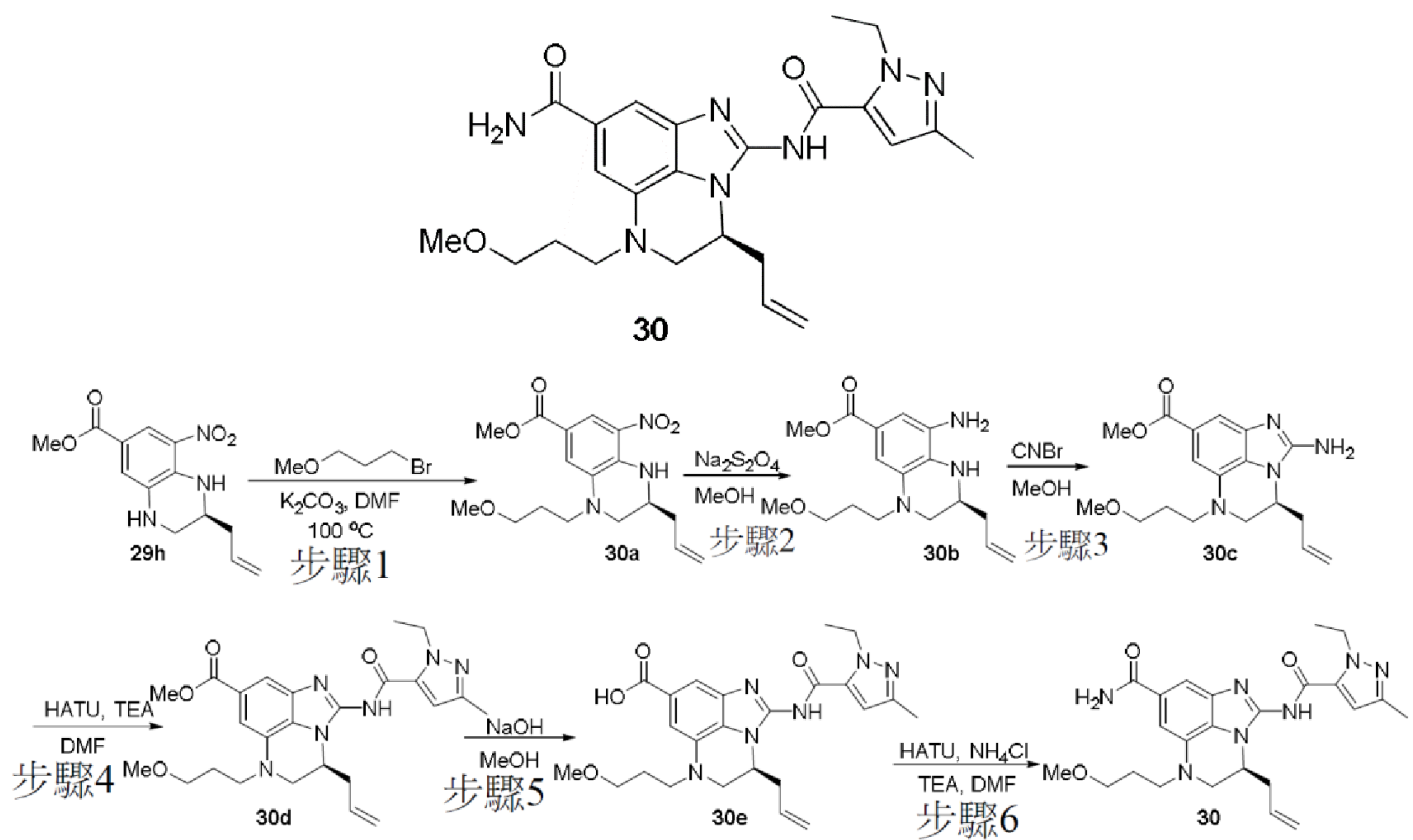
用與實例5類似之程序來製備實例29之步驟7至11。

在步驟11中，混合物藉由prep-HPLC純化，用ACN/H₂O/TFA溶離，以得到標題化合物(*S*)-4-烯丙基-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-5,6-二氫-4*H*-咪唑并[1,5,4-*de*]喹啉-8-甲醯胺**29**。MS m/z (ESI)：394 [M+1]。

【0277】

實例30

(*S*)-4-烯丙基-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-6-(3-甲氧基丙基)-5,6-二氫-4*H*-咪唑并[1,5,4-*de*]喹啉-8-甲醯胺**30**



【0278】

步驟1

(*S*)-2-烯丙基-4-(3-甲氧基丙基)-8-硝基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲酸甲酯
30a

在100℃下，在氮氣氛圍下向(*S*)-2-烯丙基-8-硝基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲酸甲酯**29h** (97 mg, 0.35 mmol)及K₂CO₃ (97 mg, 0.70 mmol, 2當量)之DMF溶液(5 mL)中添加1-溴-3-甲氧基丙烷(2 mL)。將所得溶液在100℃下攪拌隔夜。混合物在真空下濃縮且藉由矽膠管柱(具有含0至100% EtOAc之己烷的20 g ISCO匣筒)純化，以得到標題化合物(*S*)-2-烯丙基-4-(3-甲氧基丙基)-8-硝基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲酸甲酯**30a**及其區位異構體(100 mg, 81%)。

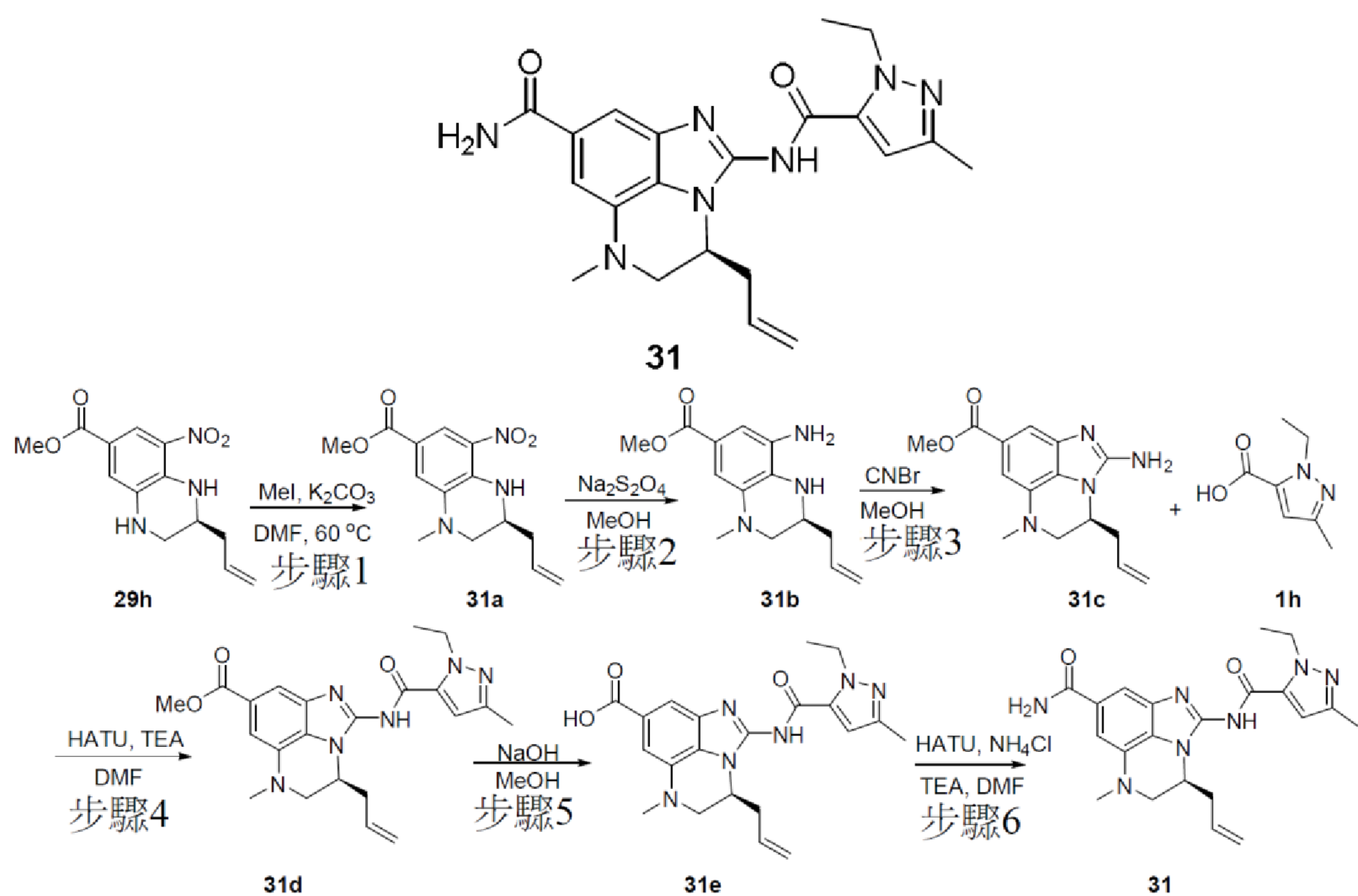
【0279】

用與實例5類似之程序製備實例30之步驟2至6。

在步驟6中，混合物藉由prep-HPLC純化，用MeCN/H₂O/甲酸溶離，以得到標題化合物(*S*)-4-烯丙基-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡啶-5-甲醯胺基)-6-(3-甲氧基丙基)-5,6-二氫-4*H*-咪唑并[1,5,4-*de*]喹啉-8-甲醯胺**30**。MS *m/z* (ESI) : 466 [M+1]。 ¹H NMR (400 MHz, MeOD) : δ 7.25 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.96-5.86 (m, 1H), 5.04-5.00 (m, 2H), 4.66-4.64 (m, 2H), 3.78-3.35 (m, 6H), 3.25-3.23 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.56-2.18 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.86-1.83 (m, 2H), 1.29 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

【0280】**實例31**

(*S*)-4-烯丙基-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡啶-5-甲醯胺基)-6-甲基-5,6-二氫-4*H*-咪唑并[1,5,4-*de*]喹啉-8-甲醯胺**31**



【0281】

用與實例30類似之程序製備實例31之步驟1至6。

在步驟6中，混合物藉由prep-HPLC純化，用ACN/H₂O/甲酸溶離，以得到標題化合物(*S*)-4-烯丙基-2-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)-6-甲基-5,6-二氫-4*H*-咪唑并[1,5,4-*de*]喹啉-8-甲醯胺 **31**。MS *m/z* (ESI)：408 [M+1]。 ¹H NMR (400 MHz, MeOD)：δ 7.42 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.05-5.96 (m, 1H), 5.15-5.12 (m, 2H), 4.76-4.68 (m, 3H), 3.56-3.37 (m, 1H), 3.36-3.33 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.70-2.61 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.45 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

【0282】

生物分析

【0283】

測試實例1.用於量測與hSTING c端結構域之相對結合親和力的熱偏移分析。

【0284】

材料及試劑

1. SYPRO 橙色染色劑 (Thermo Fisher Scientific)
2. 緩衝液-20 mM HEPES pH 7.2 , 150 mM NaCl (Sigma)
3. DMSO (Thermo Fisher Scientific)
4. 經純化之 hSTING (aa154-342)
5. 化合物-含 10 mM 儲備液之 DMSO
6. cGAMP-含 10 mM 儲備液之 DMSO (Sigma)
7. Light Cycler 480 II (Roche)
8. Light Cycler 480 多孔盤 , 384 孔白色盤 (Roche)

【0285】

實驗程序

利用化合物於 DMSO 中之 10 mM 儲備溶液中之每一者，製得稀釋液以產生具有三種濃度 10 mM、5 mM 及 2.5 mM 之樣品。利用此等稀釋液，將最終 50 倍稀釋液製成分析緩衝液，得到 200 μ M、100 μ M 及 50 μ M 之濃度。利用各緩衝稀釋液，將 5 μ L 添加至 384 孔分析盤中。使用與配位體相同之稀釋流程用 cGAMP 設定陽性對照。使用緩衝液及 2% DMSO 測定陰性對照之基線熱偏移。

【0286】 冰上解凍蛋白質之等分試樣且使 SYPRO 橙色試劑達到室溫用分析緩衝液將 5000 $\times$ SYPRO 橙色儲備液稀釋成 10 $\times$ 之濃度。將蛋白質在所製備緩衝液/染色溶液中稀釋成 10 μ M 之濃度。將五微公升蛋白質/緩衝液/染色溶液添加至樣品及對照孔中之每一者，且用所提供膜密封盤。將盤以 1000 rpm 在 20 $^{\circ}$ C 下離心 5 min。

【0287】 在 Light Cycler 儀器上，以 0.07 $^{\circ}$ C/s 在 20 $^{\circ}$ C 至 99 $^{\circ}$ C 之溫度梯

度內進行量測且以8/°C之速率收集之資料獲取用於量測隨溫度而變化之螢光的變化。使用Roche Light Cycler軟體進行資料分析以測定各樣品之熔融溫度(Tm °C)。計算陰性對照之平均Tm °C且自樣品中之每一者減去，以產生配位體中之每一者的ΔTm °C值。

【0288】 與本發明化合物之hSTING c端結構域的相對結合親和力藉由上文分析來測定，且ΔTm °C值展示於下表1中。

表1.本發明中之化合物之熱偏移ΔTm °C值。

實例編號	100 μM下之熱偏移ΔTm (°C)
1	5.7
2	1.1
3	0.7
4	4.6
5	2.9
6	-0.5
7	5.4
8	7.5
9	-0.1
11	5.5
13	10.7
14	4
15	3
16	1
17	2
20	13
21	13
23	11
24	12
25	13

【0289】 結論：本發明化合物展示與人類STING蛋白的結合親和力。

【0290】

測試實例2.人類THP1報導子細胞分析

【0291】

材料及試劑

1. 人類THP1-Dual KI-hSTING-R232細胞(InvivoGen，目錄號thpd-r232)
2. QUANTI-LUC (InvivoGen，目錄號rep-qlc2)
3. 用於細胞培養及化合物稀釋之培養基：具有高葡萄糖及麩醯胺(Genesee，目錄號25-506)、10% 胎牛血清(Life Technologies，目錄號10082147)、25 mM HEPES (Genesee，目錄號25-534)、100 µg/ml Normocin (InvivoGen，目錄號ant-nr-2)、10 µg/ml 殺稻瘟菌素(blasticidin，InvivoGen，目錄號ant-bl-05)、100 µg/ml 吉歐黴素(Zeocin，InvivoGen，目錄號ant-zn-5p)及青黴素-鏈黴素(100×) (Life Technologies，目錄號15140122)的RPMI
4. Infinite M1000盤讀取器(TECAN)

【0292】

實驗程序

藉由量測由IRF螢光素酶報導子基因之表現產生之發光信號來測定STING於THP1-Dual KI-hSTING-R232細胞中之活化。根據由InvivoGen提供之協定來進行全部試劑製備及分析程序。簡言之，將測試化合物及細胞(1×10^5 細胞/孔)分配至96孔盤中，最終體積為150 µl/孔。在潮濕的5% CO₂培育箱中，將盤在37°C下培育24小時。藉由將20 µl上清液轉移至50 µl QUANTI-LUC分配至各孔中的不透明96孔盤來量測報導子基因之表現量。使用TECAN盤讀取器立即讀取所得發光信號。減去來自培養基之背景發光信號。相對於缺乏化合物處理之對照，測定呈各化合物濃度之發光信號之倍數誘導效應。在GraphPad Prism中利用4參數濃度反應方程式擬合倍數誘導效應相比於化合物濃度之對數的曲線，以計算EC₅₀及E_{max}。

【0293】 藉由上文分析來測定STING於本發明中在化合物之THP1中之活化，且EC₅₀值展示於下表2中。

表2.人類THP1報導子細胞分析

實例編號	EC ₅₀ (THP1 R232，μM)
1	1.6
5	3
5-1	>20
5-2	1.3
5-3	1.3
8	2.6
13	0.03
18	0.16
20	0.1
21	0.06
22	0.1
23	0.7
24	0.35
25	0.5
27	>20
28	>20
29	12
30	1.5
31	2.4

【0294】 結論：本發明化合物對人類STING具有顯著刺激活性。

【0295】

測試實例3.人類PBMC中之IFNβ分泌

【0296】

材料及試劑

1. 人類PBMC細胞(STEMCELL Technologies)
2. 淋巴球培養基(Zenbio)
3. 培養及化合物稀釋培養基：具有高葡萄糖及麩醯胺(Genesee，目錄號25-506)、10%胎牛血清(Life Technologies，目錄號10082147)、100 μg/ml Normocin (InvivoGen，目錄號ant-nr-2)及青黴素-鏈黴素(100×)

(Life Technologies，目錄號15140122)的RPMI

- 4. 人類IFNβ Quantikine ELISA套組(R&D系統)
- 5. Infinite M1000盤讀取器(TECAN)

【0297】

實驗程序

快速解凍經冷凍保存之周邊血液人類單核細胞(PBMC)且再懸浮於淋巴球培養基中並且以500×g離心5分鐘。移除上清液且將細胞集結粒平緩地再懸浮於細胞培養及化合物稀釋培養基中。以1.5×10⁵個細胞/孔之濃度將人類PBMC細胞塗覆於96孔型式中。將測試化合物(呈變化的濃度)或媒劑對照(<0.3% DMSO)與細胞混合，得到150 μl/孔之最終體積。在潮濕的5% CO₂培育箱中，將盤在37℃下培育5小時。在培育後，根據製造商之協定使用人類IFNβ Quantikine ELISA套組來量測上清液中之人類IFNβ及IFNβ標準對照。用Infinite M1000盤讀取器量測450 nm處之吸收且藉由540 nm處之各孔之背景讀取進行校正。基於標準曲線來計算量。在GraphPad Prism中利用4參數濃度反應方程式擬合IFNβ濃度相比於化合物濃度之對數的曲線，以計算EC₅₀及E_{max}。

表3.人類PBMC中之IFNβ分泌

實例編號	EC ₅₀ (μM)
1	1.1
5	2
5-2	1.9
5-3	1.5
11	17
13	0.1
14	1.8
15	19
18	0.3
19	0.7
22	0.34

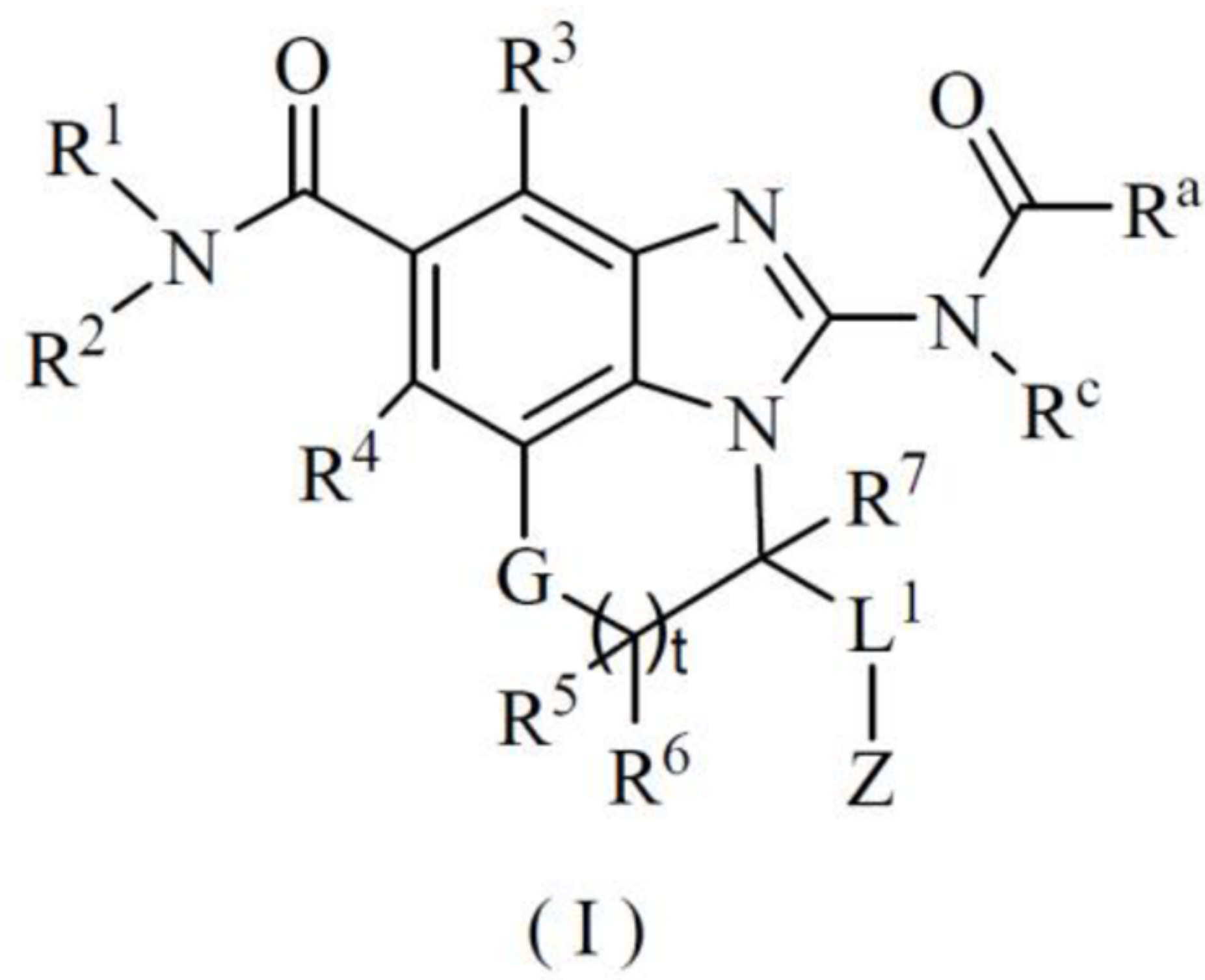
【0298】 結論：本發明化合物展示STING-特異性IFN β 產生之顯著活性。

【0299】 前述實例及較佳實施例之描述應用作說明而非用作限制如由申請專利範圍所限定之本發明。可在不脫離如申請專利範圍中所闡述之本發明的情況下使用上述特徵之諸多變化形式及組合。所引用之全部文獻及參照案均以全文引用之方式併入本文中。

【發明申請專利範圍】

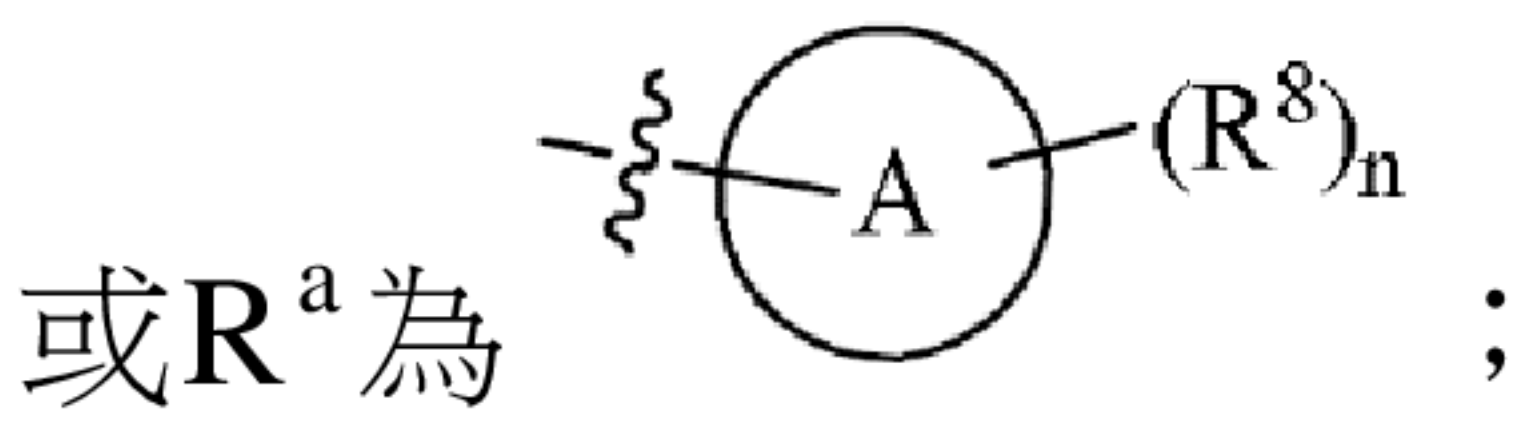
【第1項】

一種式(I)化合物或其互變異構體、或醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，



其中：

R^a係選自由烷基、烯基、炔基、鹵烷基及羥烷基組成之群，其中該烷基、該烯基或該炔基係未經取代或經獨立地選自由以下組成之群的一或多個取代基取代：鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、氰基、羥基、羥烷基、羧酸、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；



環A係選自由以下組成之群：環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；

G為O或NR^b；

R^b係選自由以下組成之群：氫、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷氧基烷基及鹵烷基；其中該烷基、該烯基、該炔基、該烷氧基或該烷氧基烷基係未經取代或經選自由以下組成之群的一或多個取代基取代：鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、胺基、氰基、羥基、羥烷基、羧酸、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；

R^c係選自由以下組成之群：氫、烷基、鹵烷基、烯基及炔基；

R^1 及 R^2 相同或不同，且各自獨立地選自由以下組成之群：氫、烷基、鹵烷基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；其中該烷基、該環烷基、該雜環基、該芳基或該雜芳基係未經取代或經選自由以下組成之群的一或多個取代基取代：鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、氰基、羥基、羥烷基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；

R^3 及 R^4 相同或不同，且各自獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、羥基、羥烷基、氰基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；

R^5 、 R^6 及 R^7 相同或不同，且各自獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、羥基、羥烷基、氰基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；

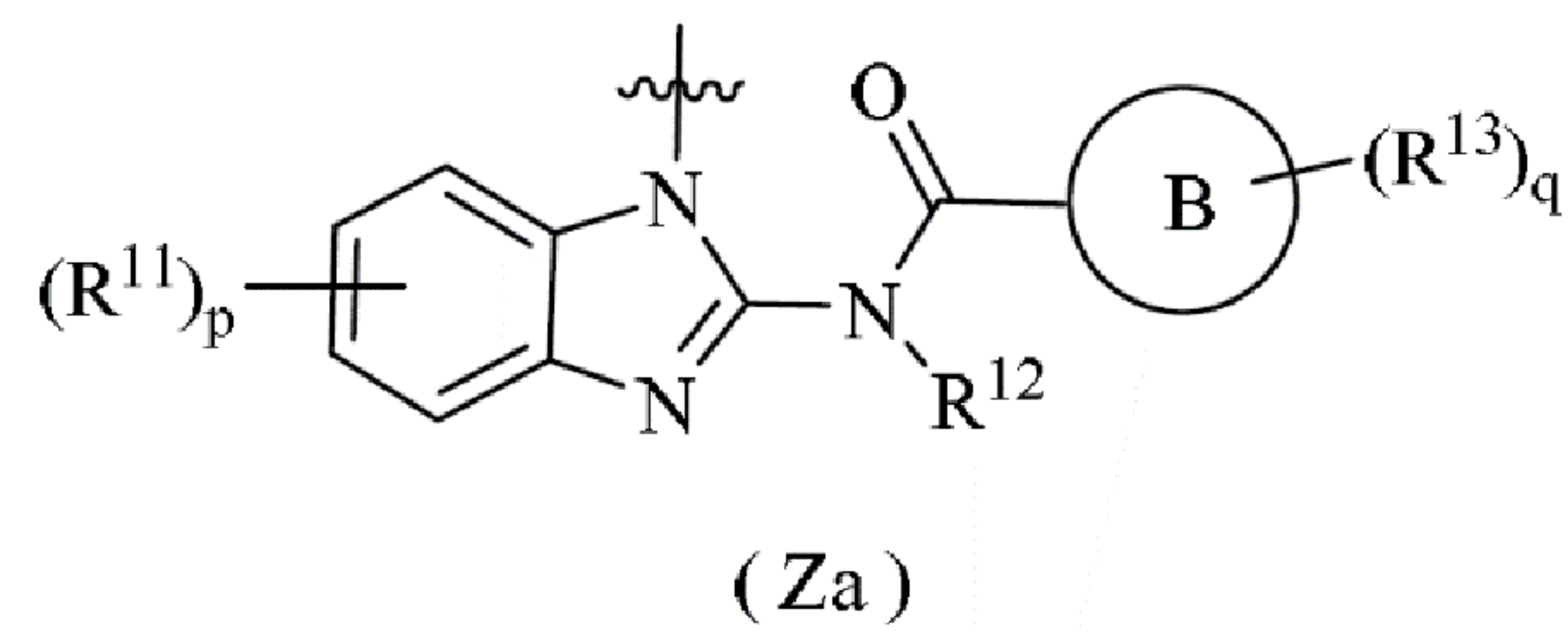
L^1 係選自由以下組成之群：伸烷基、伸烯基、 NH 、 $-(CH_2)_sNH-$ 、 $-(CH_2)_sNH(CH_2)_r-$ 、 O 、 $S(O)_m$ 、 $C(O)$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-NHC(O)-$ 或 $-HNC(O)NH-$ ，其中該伸烷基或該伸烯基係未經取代或經選自由以下組成之群的一或多個取代基取代：鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、羥基、羥烷基、氰基、側氧基、 $-C(O)OR^{18}$ 、 R^{19} 、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；相同碳上之兩個取代基可形成環烷基或雜環；相鄰碳上之兩個取代基可形成環烷基、雜環基、芳基及雜芳環；

或 L^1 不存在；

Z 係選自由以下組成之群： $-C(O)O-$ 苯甲基、丁氧基羰基、氫、鹵素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、羥基、羥

烷基、氰基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基，其中該烷基、該烯基、該烷氧基、該環烷基、該雜環基、該芳基或該雜芳基係未經取代或經選自由以下組成之群的一或多個取代基取代：鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、羥基、羥烷基、氰基、 $-NR^9R^{10}$ 、側氧基、 $-C(O)OR^{18}$ 、 R^{19} 、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；

或Z係選自式(Za)或互變異構體：



其中，環B係選自由以下組成之群：環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；

R^8 在每次出現時係獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、羥基、羥烷基、氰基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基，其中該烷基、該烷氧基、該環烷基、該雜環基、該芳基或該雜芳基係未經取代或經獨立地選自由以下組成之群的一或多個取代基取代：鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、羥基、羥烷基、氰基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；

R^9 及 R^{10} 相同或不同，且各自獨立地選自由以下組成之群：氫、烷基、 $-C(O)O$ -苯甲基、鹵烷基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；

R^{11} 各自相同或不同，且各自獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、羥基、羥烷基、氰基、 $-C(O)NR^{14}R^{15}$ 、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；其中該烷基或該烷

氧基係未經取代或經選自由以下組成之群的一或多個取代基取代：
 鹵素、烷基、烷氧基、烯基、炔基、鹵烷基、胺基、硝基、羥基、
 羥烷基、氰基、 $-\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ 、環烷基、雜環基及 $\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ ；

R^{12} 係選自由以下組成之群：氫、烷基、烯基及炔基；

R^{13} 各自相同或不同，且各自獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、羥基、羥烷基、氰基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基，其中該烷基、該烷氧基、該環烷基、該雜環基、該芳基或該雜芳基係未經取代或經選自由以下組成之群的一或多個取代基取代：鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、羥基、羥烷基、氰基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；

R^{14} 及 R^{15} 相同或不同，且各自獨立地選自由以下組成之群：氫、烷基、鹵烷基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；其中該烷基、該環烷基、該雜環基、該芳基或該雜芳基係未經取代或經選自由以下組成之群的一或多個取代基取代：鹵素、羥基、氰基、硝基、烷基、烷氧基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；

R^{16} 及 R^{17} 相同或不同，且各自獨立地選自氫或烷基；

或， R^{16} 及 R^{17} 與其所連接之氮原子一起形成雜環基，其中該雜環基含有選自由N、O及S組成之群的一個或兩個相同或不同的雜原子，且該雜環基視情況經選自由以下組成之群的一或多個取代基取代：烷基、烷氧基、鹵素、胺基、氰基、硝基、羥基及羥烷基；

R^{18} 為氫或烷基；

R^{19} 為環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，其中該環烷基、該雜環

基、該芳基或該雜芳基係未經取代或經選自由以下組成之群的一或多個取代基取代：鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、羥基、羥烷基及氰基；

n為0、1、2、3或4；

m為0、1或2；

s為1至6之整數；

r為1、2、3或4；

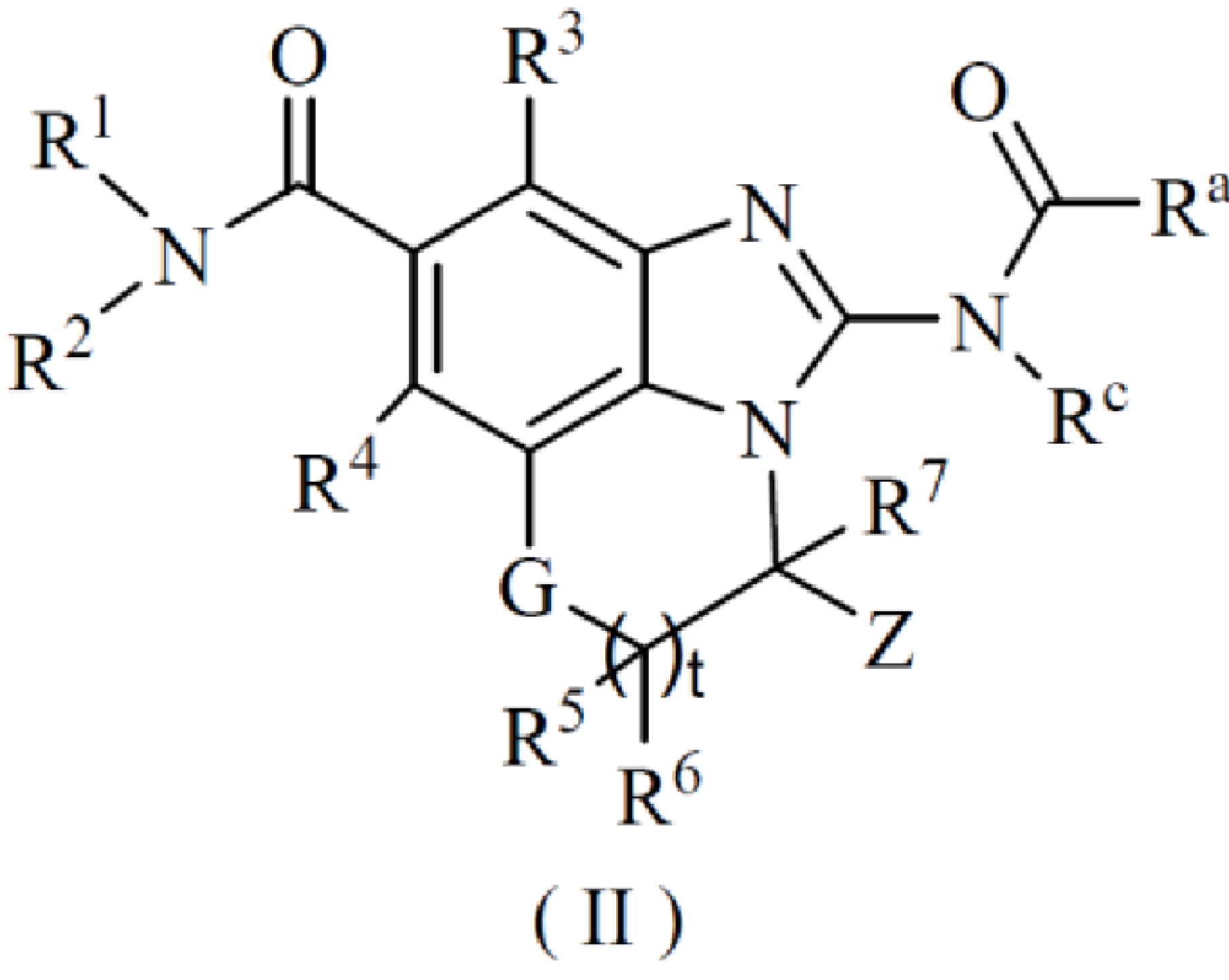
t為1、2、3或4；

p為0、1、2、3或4；及

q為0、1、2、3或4。

【第2項】

如請求項1之式(I)化合物，其為式(II)化合物：



或其互變異構體、或醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；

其中：

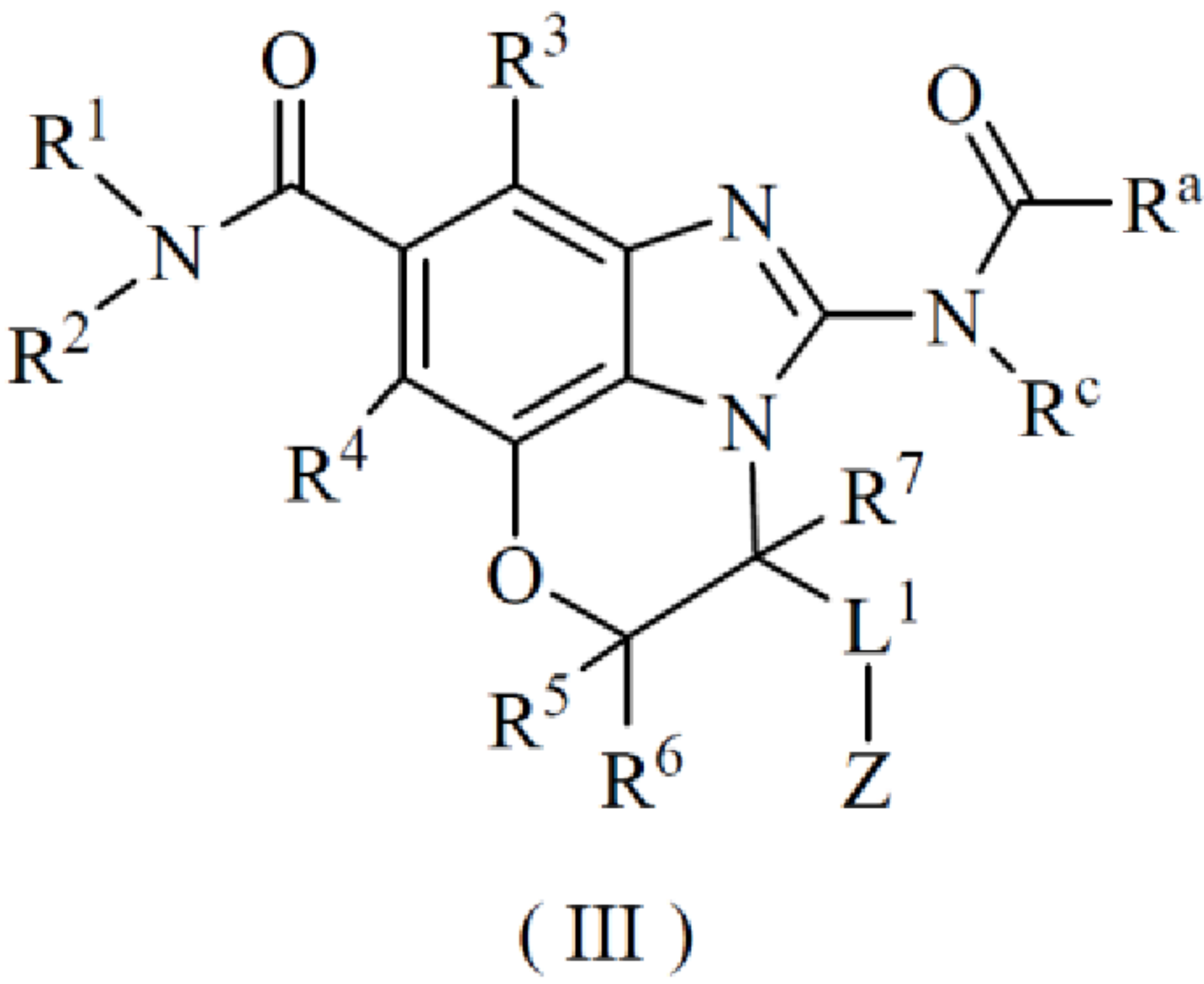
Z係選自由以下組成之群：氫、鹵素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、羥基、羥烷基、氰基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基，其中該烷基、該烯基、該烷氧基、該環烷基、該雜環基、該芳基或該雜芳基係未經取代或經選自由以下組成之群的一或多個取代基取代：鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝

基、羥基、羥烷基、氰基、側氧基、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{18}$ 、 R^{19} 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-$ 苯甲基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；

G 、 R^{18} 、 R^{19} 、 t 、 R^a 、 R^c 及 R^1 至 R^7 各自如請求項1中所定義。

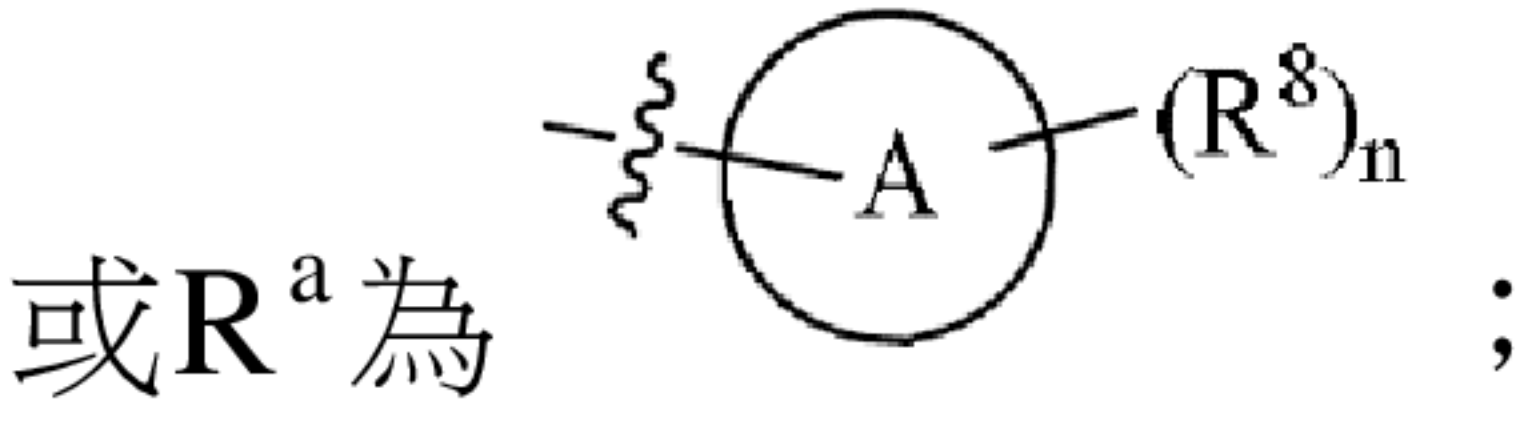
【第3項】

如請求項1之式(I)化合物，其為式(III)化合物：



或其互變異構體、或醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中：

R^a 係選自由烷基、烯基、炔基、鹵烷基及羥烷基組成之群，其中該烷基、該烯基或該炔基係未經取代或經選自由以下組成之群的一或多個取代基取代：鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、氰基、羥基、羥烷基、羧酸、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；



環 A 係選自由以下組成之群：環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；

R^c 係選自由以下組成之群：氫、烷基、鹵烷基、烯基及炔基；

R^1 及 R^2 相同或不同，且各自獨立地選自由以下組成之群：氫、烷基、鹵烷基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；其中該烷基、該環烷基、該雜環基、該芳基或該雜芳基係未經取代或經選自由以下組成之群的一或多個取代基取代：鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、胺

基、硝基、氰基、羥基、羥烷基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；

R^3 及 R^4 相同或不同，且各自獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、羥基、羥烷基、氰基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；

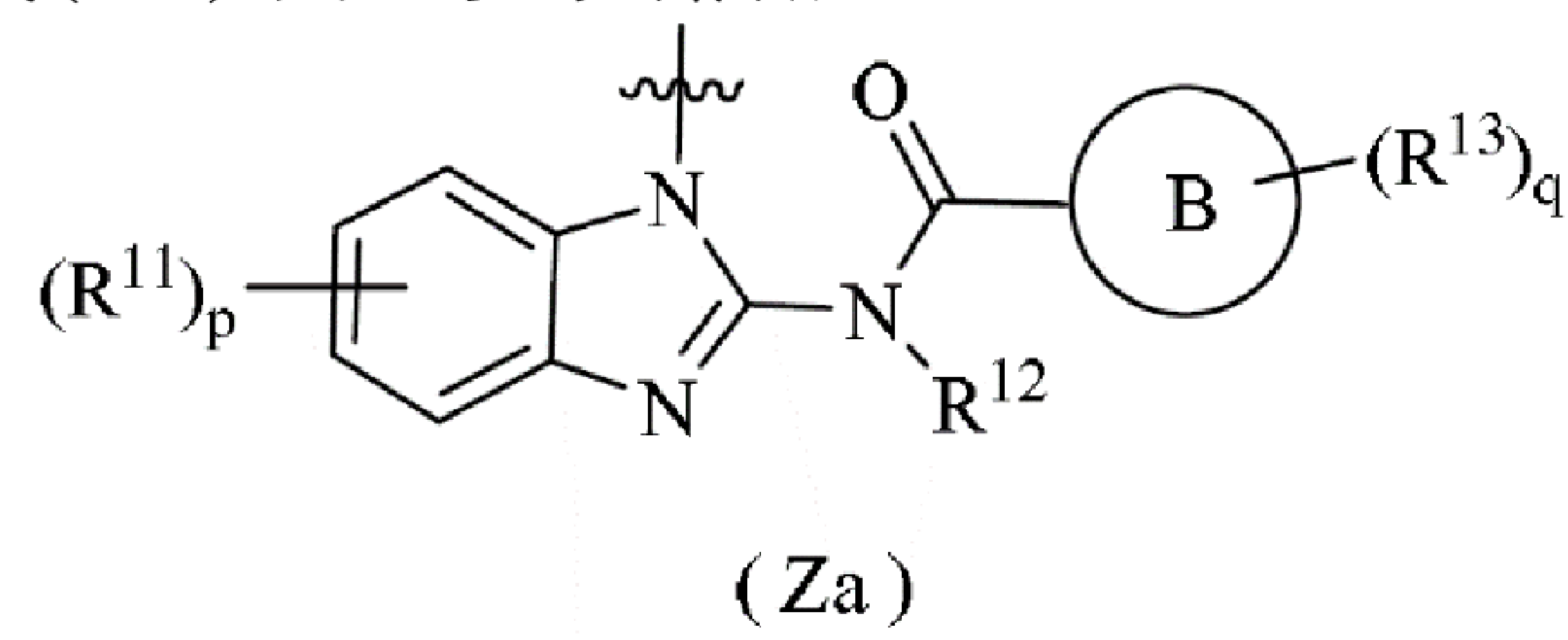
R^5 、 R^6 及 R^7 相同或不同，且各自獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、羥基、羥烷基、氰基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；

L^1 係選自由以下組成之群：伸烷基、伸烯基、 NH 、 $-(CH_2)_sNH-$ 、 O 、 $S(O)_m$ 、 $C(O)$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-NHC(O)-$ 或 $-HNC(O)NH-$ ，其中該伸烷基或該伸烯基係未經取代或經選自由以下組成之群的一或多個取代基取代：鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、羥基、羥烷基、氰基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；相同碳上之兩個取代基可形成環烷基或雜環；相鄰碳上之兩個取代基可形成環烷基、雜環基、芳基及雜芳環；

或 L^1 不存在；

Z 係選自由以下組成之群： $-C(O)O-$ 、羧基、氫、鹵素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、羥基、羥烷基、氰基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基，其中該烷基、該烯基、該烷氧基、該環烷基、該雜環基、該芳基或該雜芳基係未經取代或經選自由以下組成之群的一或多個取代基取代：鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、羥基、羥烷基、氰基、 $-NR^9R^{10}$ 、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；

或Z係選自式(Za)或互變異構體：



其中，環B係選自由以下組成之群：環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；

R⁸各自相同或不同，且各自獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、羥基、羥烷基、氰基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基，其中該烷基、該烷氧基、該環烷基、該雜環基、該芳基或該雜芳基係未經取代或經選自由以下組成之群的一或多個取代基取代：鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、羥基、羥烷基、氰基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；

R⁹及R¹⁰相同或不同，且各自獨立地選自由以下組成之群：氫、烷基、-C(O)O-苯甲基、鹵烷基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；

R¹¹各自相同或不同，且各自獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、羥基、羥烷基、氰基、-C(O)NR¹⁴R¹⁵、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；

R¹²係選自由以下組成之群：氫、烷基、烯基及炔基；

R¹³各自相同或不同，且各自獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、羥基、羥烷基、氰基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基，其中該烷基、該烷氧基、該環烷基、該雜環基、該芳基或該雜芳基係未經取代或經選自由以下組成

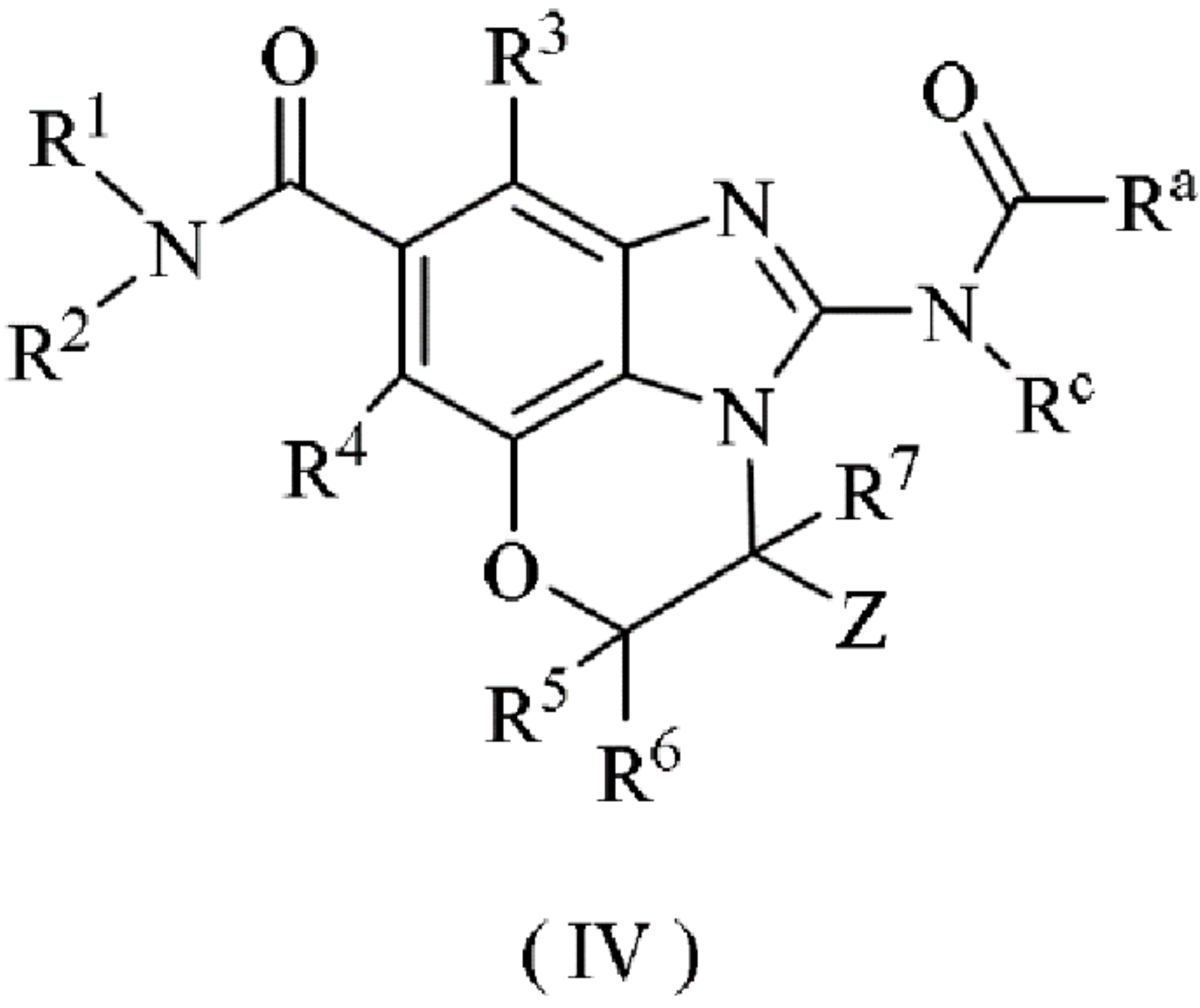
之群的一或多個取代基取代：鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、羥基、羥烷基、氰基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；

R^{14} 及 R^{15} 相同或不同，且各自獨立地選自由以下組成之群：氫、烷基、鹵烷基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；其中該烷基、該環烷基、該雜環基、該芳基或該雜芳基係未經取代或經選自由以下組成之群的一或多個取代基取代：鹵素、羥基、氰基、硝基、烷基、烷氧基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；

- n為0、1、2、3或4；
- m為0、1或2；
- s為1至6之整數；
- p為0、1、2、3或4；及
- q為0、1、2、3或4。

【第4項】

如請求項1至3中任一項之式(I)化合物，其為式(IV)化合物：



或其互變異構體、或醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中：

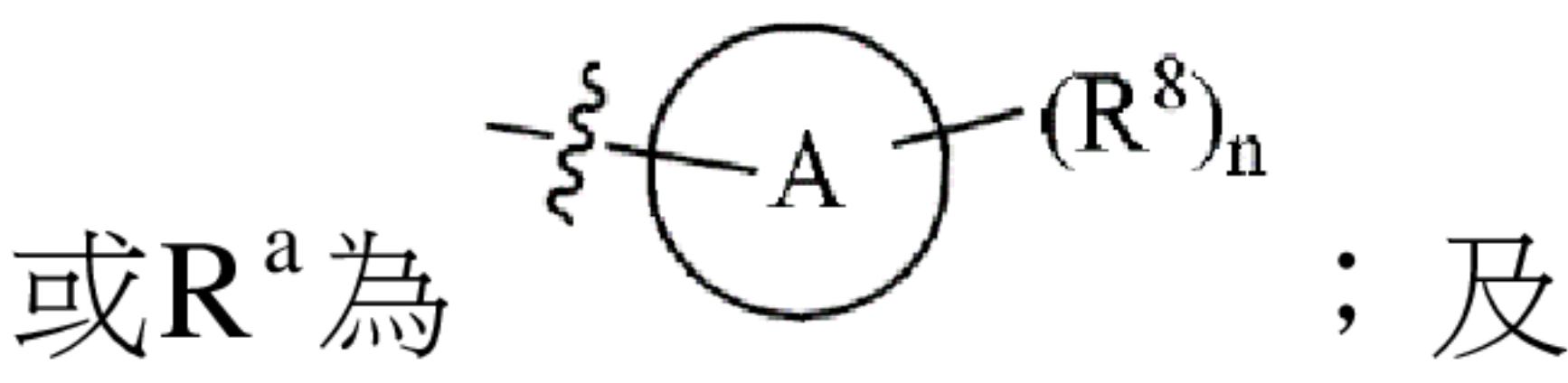
Z係選自由以下組成之群：氫、鹵素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、羥基、羥烷基、氰基、環烷基、雜環

基、芳基及雜芳基，其中該烷基、該烯基、該烷氧基、該環烷基、該雜環基、該芳基或該雜芳基係未經取代或經選自由以下組成之群的一或多個取代基取代：鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、羥基、羥烷基、氰基、-NHC(O)O-苯甲基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；

R^a 、 R^c 及 R^1 至 R^7 各自如請求項1中所定義。

【第5項】

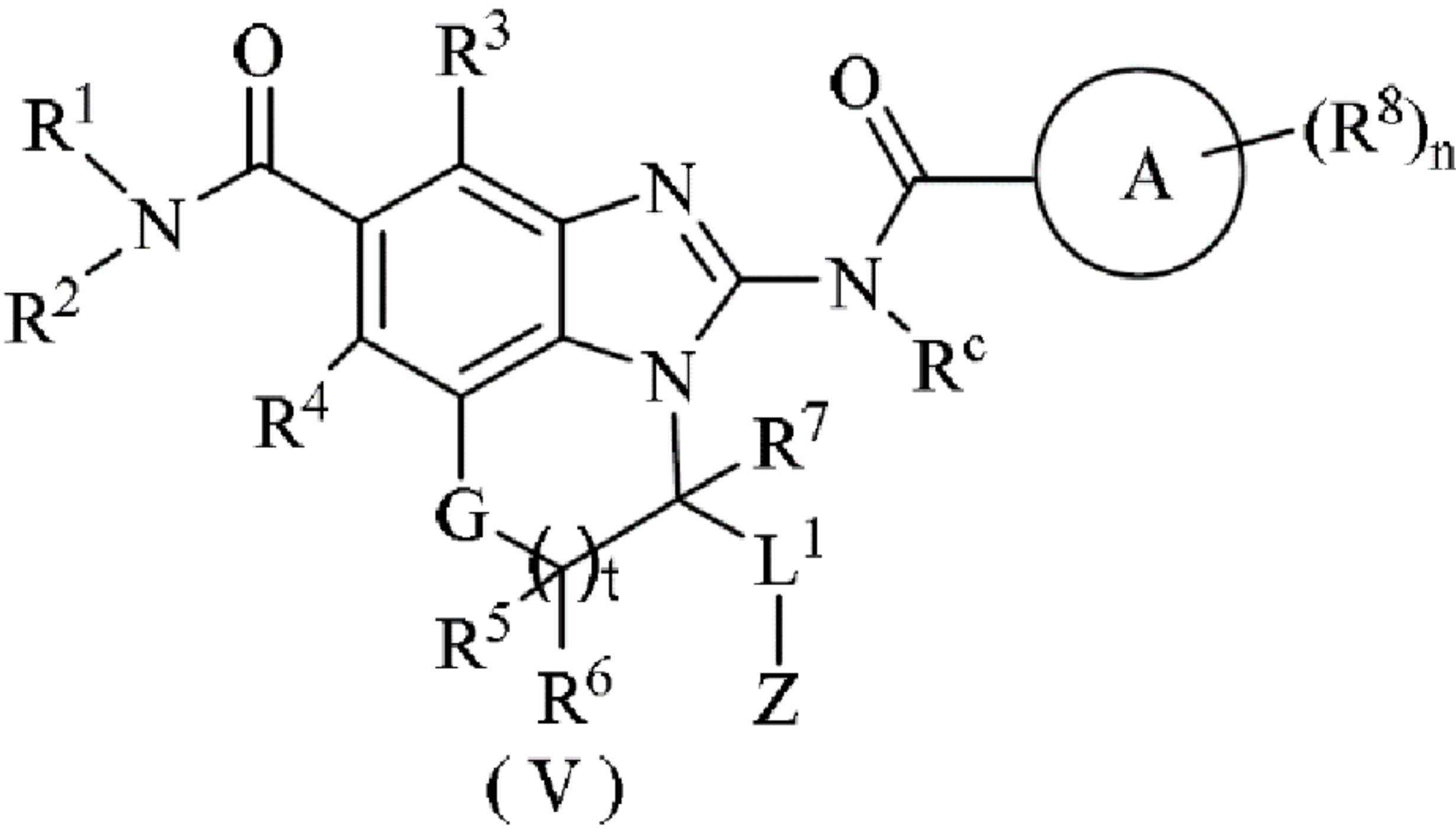
如請求項1至4中任一項之式(I)化合物、或其互變異構體、或醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中 R^a 為烷基，其中該烷基係未經取代或經一或多個羧酸(-CO₂H)基團取代；



環A、 R^8 及n各自如請求項1中所定義。

【第6項】

如請求項1之式(I)化合物，其為式(V)化合物：



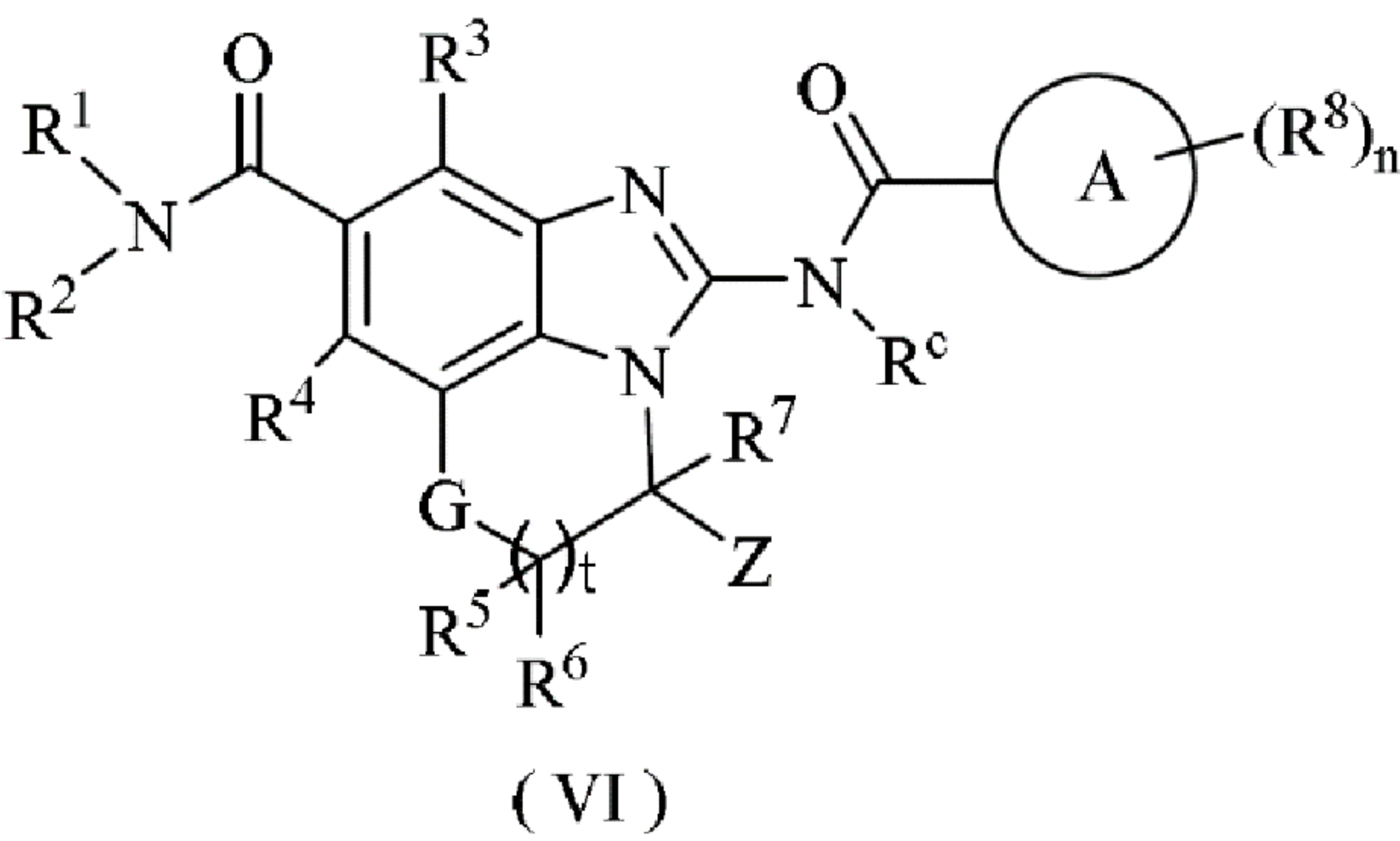
或其互變異構體、或醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，

其中：

G、t、環A、 R^c 、 R^1 至 R^8 、 L^1 、Z及n各自如請求項1中所定義。

【第7項】

如請求項1或請求項2之式(I)化合物，其為式(VI)化合物：



或其互變異構體、或醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；

其中：

Z 係選自由以下組成之群：氫、鹵素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、羥基、羥烷基、氰基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基，其中該烷基、該烯基、該烷氧基、該環烷基、該雜環基、該芳基或該雜芳基係未經取代或經選自由以下組成之群的一或多個取代基取代：鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、羥基、羥烷基、氰基、側氧基、 $-C(O)OR^{18}$ 、 R^{19} 、 $-NHC(O)O-$ 苯甲基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；

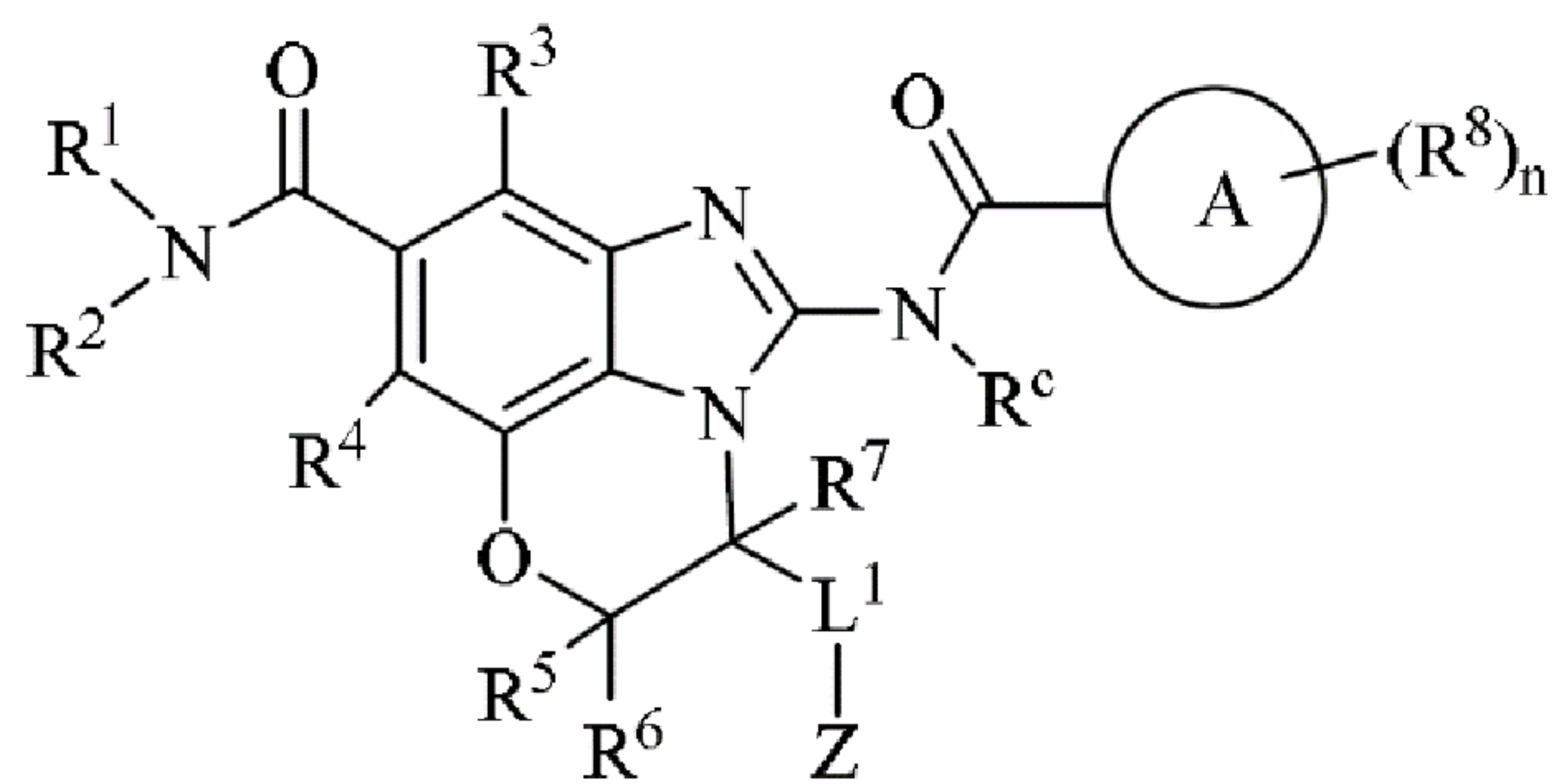
G 、 R^{18} 、 R^{19} 、 t 、環 A 、 R^c 、 R^1 至 R^8 及 n 各自如請求項1中所定義。

【第8項】

如請求項1、2、6或7中任一項之式(I)化合物、或其互變異構體、或醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中 t 為1。

【第9項】

如請求項1、3、5或6中任一項之式(I)化合物，其為式(VII)化合物：



(VII)

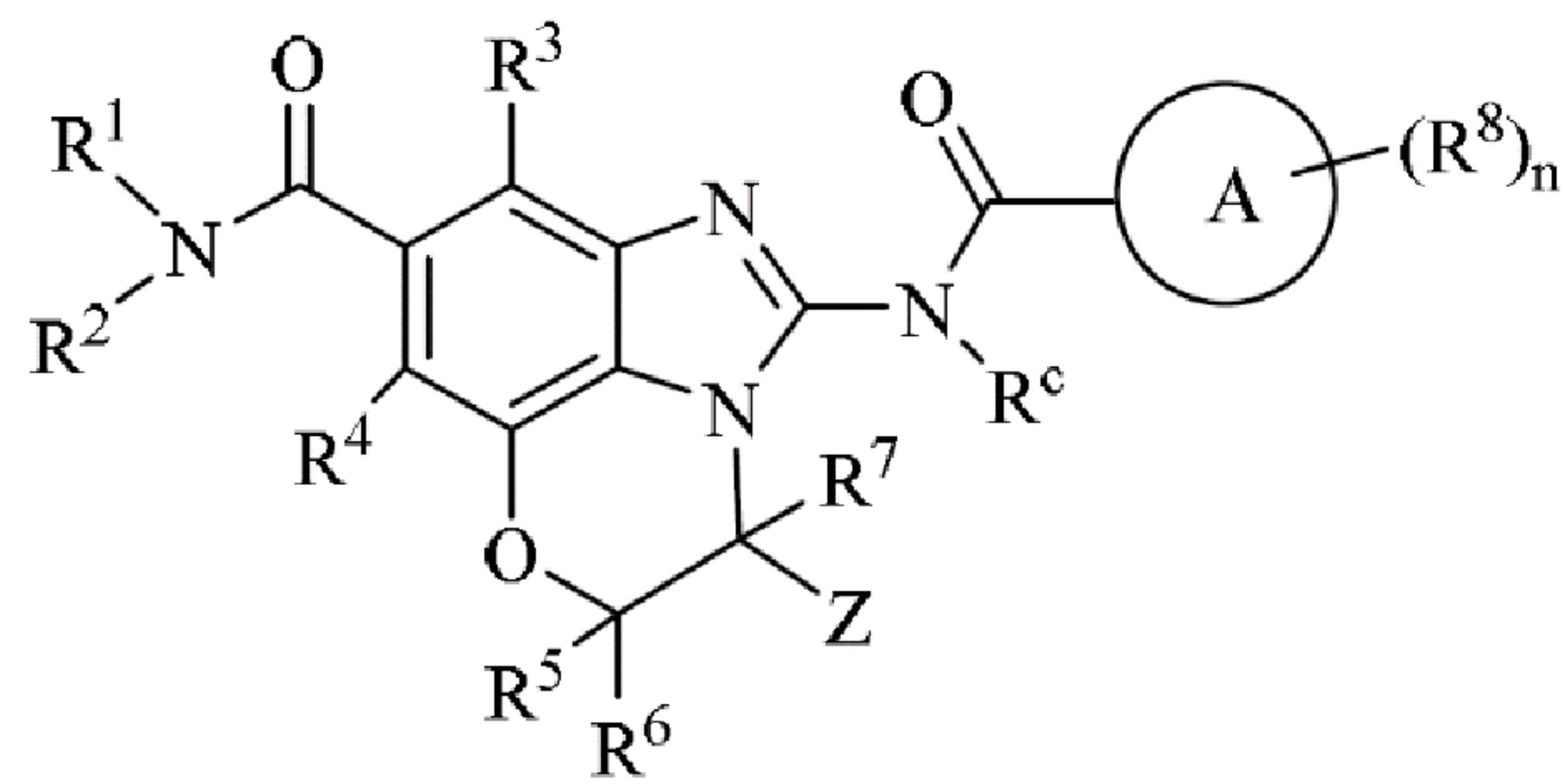
或其互變異構體、或醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，

其中：

環A、R^c、R¹至R⁸、L¹、Z及n各自如請求項1中所定義。

【第10項】

如請求項1、2、4、5或7中任一項之式(I)化合物，其為式(VIII)化合物：



(VIII)

或其互變異構體、或醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，

其中：

Z係選自由以下組成之群：氫、鹵素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、羥基、羥烷基、氰基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基，其中該烷基、該烯基、該烷氧基、該環烷基、該雜環基、該芳基或該雜芳基係未經取代或經選自由以下組成之群的一或多個取代基取代：鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、羥基、羥烷基、氰基、-NHC(O)O- 苯甲基、環烷基、雜環基、

芳基及雜芳基；

環A、 R^c 、 R^1 至 R^8 及n各自如請求項2中所定義。

【第11項】

如請求項1至10中任一項之式(I)化合物、或其互變異構體、或醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中 R^7 係選自由氫及烷基組成之群。

【第12項】

如請求項1至11中任一項之式(I)化合物、或其互變異構體、或醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中Z係選自由氫、烷基及烯基組成之群，其中該烷基係未經取代或經選自由以下組成之群的一或多個取代基取代：鹵素、羥基及-NHC(O)O-苯甲基。

【第13項】

如請求項1至12中任一項之式(I)化合物、或其互變異構體、或醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中 R^{11} 係選自由氫、烷氧基及-C(O)NR¹⁴R¹⁵組成之群；其中該烷氧基係未經取代或經選自由以下組成之群的一或多個取代基取代：烷氧基、烯基、胺基、羥基、羥烷基、氰基、-O-P(O)(OH)₂、環烷基、雜環基及NR¹⁶R¹⁷；

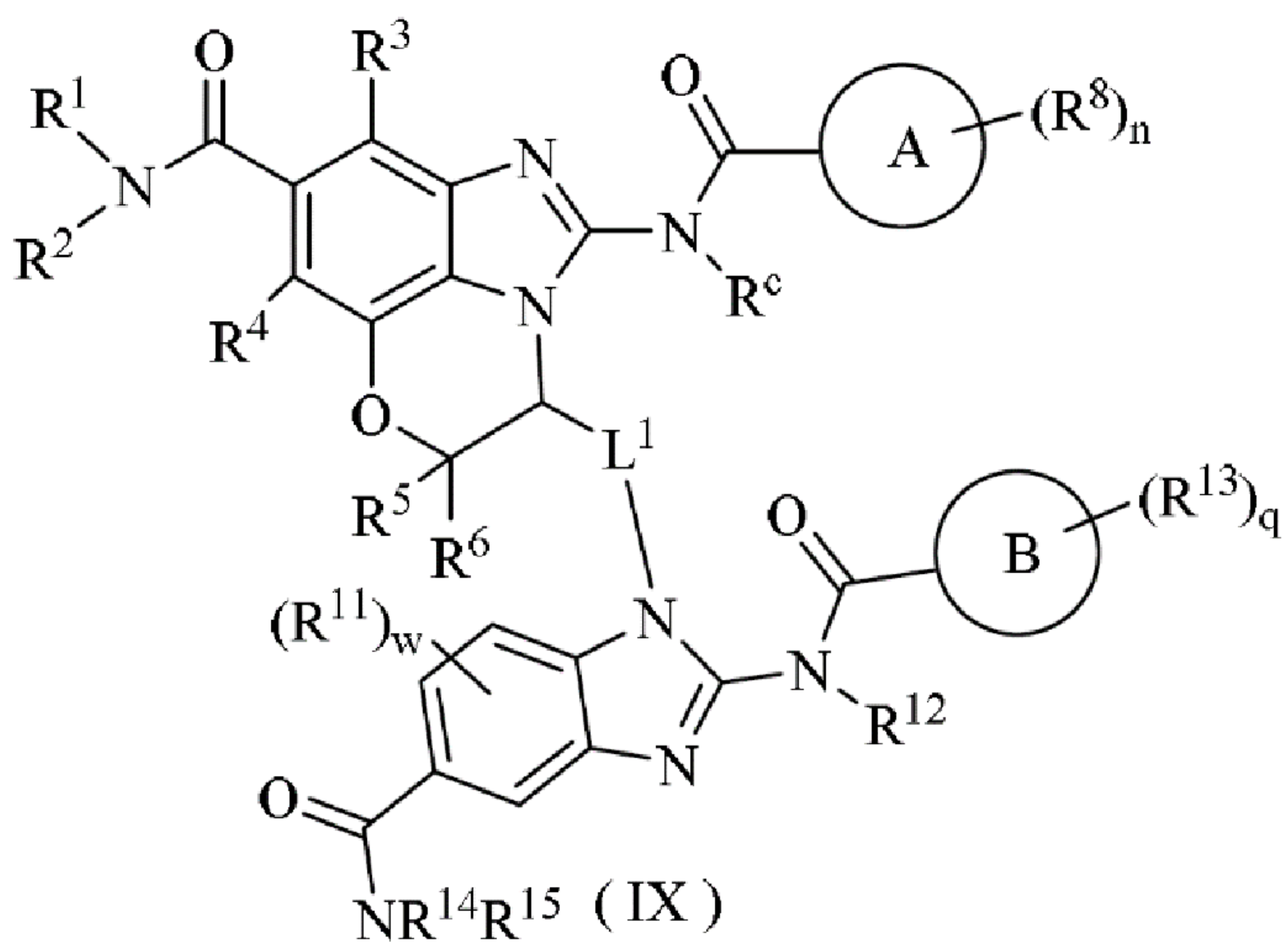
R^{14} 及 R^{15} 相同或不同，且各自獨立地選自氫或烷基；

R^{16} 及 R^{17} 相同或不同，且各自獨立地選自氫或烷基；

或， R^{16} 及 R^{17} 與其所連接之該氮原子一起形成雜環基，其中該雜環基含有選自由N、O及S組成之群的一個或兩個相同或不同的雜原子。

【第14項】

如請求項9之式(VII)化合物，其為式(IX)化合物：



或其互變異構體、或醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，

其中：

L¹係選自由-(CH₂)_sNH(CH₂)_r-、伸烷基及伸烯基組成之群，其中該伸烷基或該伸烯基係未經取代或經選自由以下組成之群的一或多個取代基取代：鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、羥基、羥烷基、氰基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；相同碳上之兩個取代基可形成環烷基或雜環；相鄰碳上之兩個取代基可形成環烷基、雜環基、芳基及雜芳環；

R¹⁴及R¹⁵相同或不同，且各自獨立地選自由氫及烷基組成之群；

w為0、1、2或3；及

環A、環B、R^c、R¹至R⁶、R⁸、R¹¹、R¹²、R¹³、r、s、n及q各自如請求項3中所定義。

【第15項】

如請求項1、3、6或8中任一項之式(I)化合物、或其互變異構體、或醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中L¹係選自由伸烷基及伸烯基組成之群，其中該伸烷基或該伸烯基係未經取代或經選自由以下組成之群的一或多個取代基取代：側氧基、-C(O)OR¹⁸、R¹⁹、鹵素及羥基；

R^{18} 為氫或烷基； R^{19} 為未經取代或經選自烷基或烷氧基之一或多個取代基取代的雜芳基；

較佳地， L^1 係選自由伸烷基及伸烯基組成之群，其中該伸烷基或該伸烯基係未經取代或經一或多個羥基取代。

【第16項】

如請求項1至15中任一項之式(I)化合物、或其互變異構體、或醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中環A係選自由雜芳基及芳基，較佳吡啶基或咪唑基組成之群。

【第17項】

如請求項1至16中任一項之式(I)化合物、或其互變異構體、或醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中環B係選自由雜芳基及芳基，較佳吡啶基或咪唑基組成之群。

【第18項】

如請求項1至17中任一項之式(I)化合物、或其互變異構體、或醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中 R^c 係選自由氫及烷基組成之群。

【第19項】

如請求項1至18中任一項之式(I)化合物、或其互變異構體、或醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中 R^1 及 R^2 相同或不同，且各自獨立地選自由氫及烷基組成之群；其中該烷基係未經取代或經一或多個羥基取代。

【第20項】

如請求項1至19中任一項之式(I)化合物、或其互變異構體、或醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中 R^3 、 R^4 、 R^5 或 R^6 相同或不同，且

各自獨立地為氫。

【第21項】

如請求項1至20中任一項之式(I)化合物、或其互變異構體、或醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中 R^8 在每次出現時獨立地選自由氫及烷基組成之群。

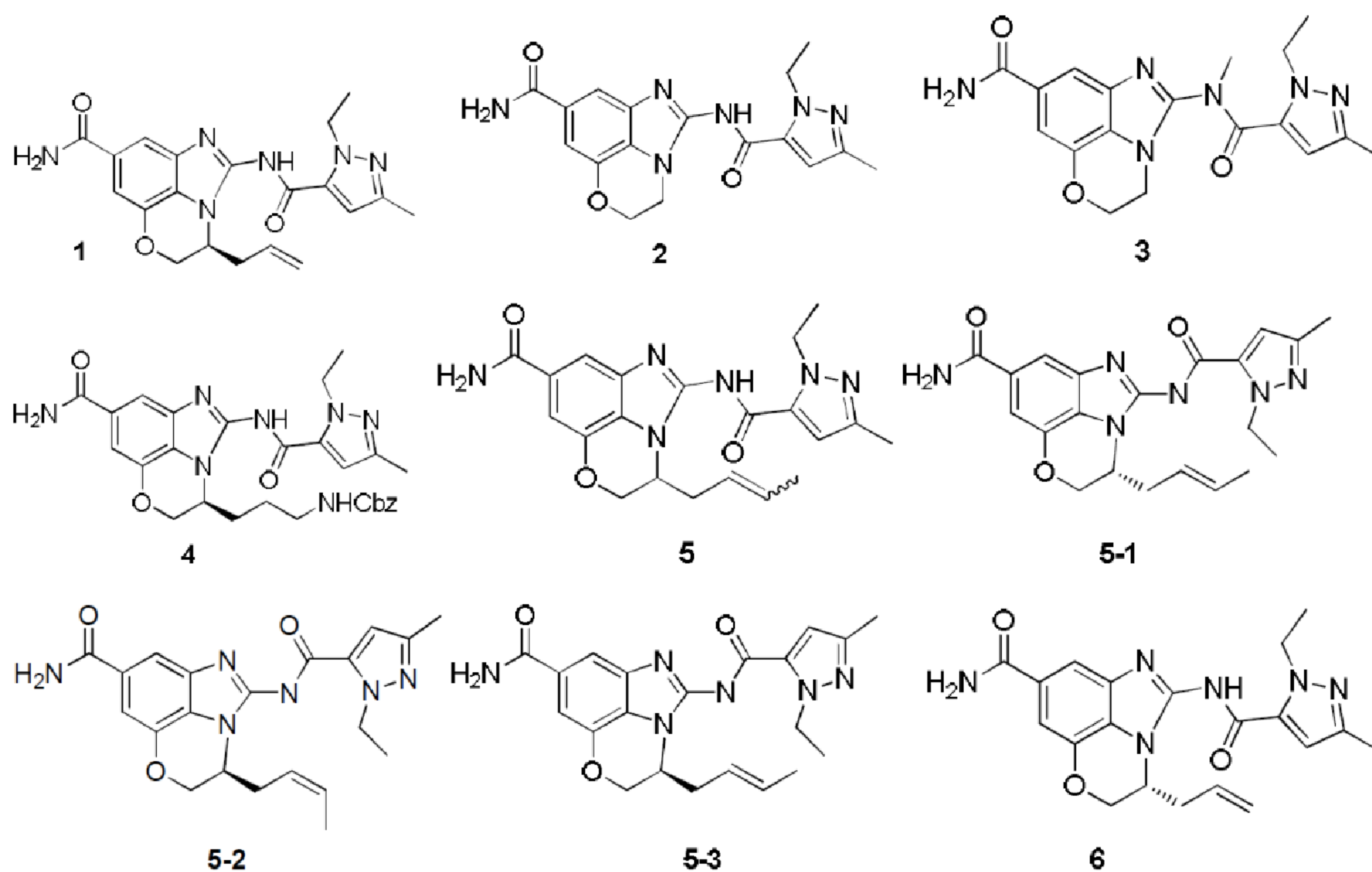
【第22項】

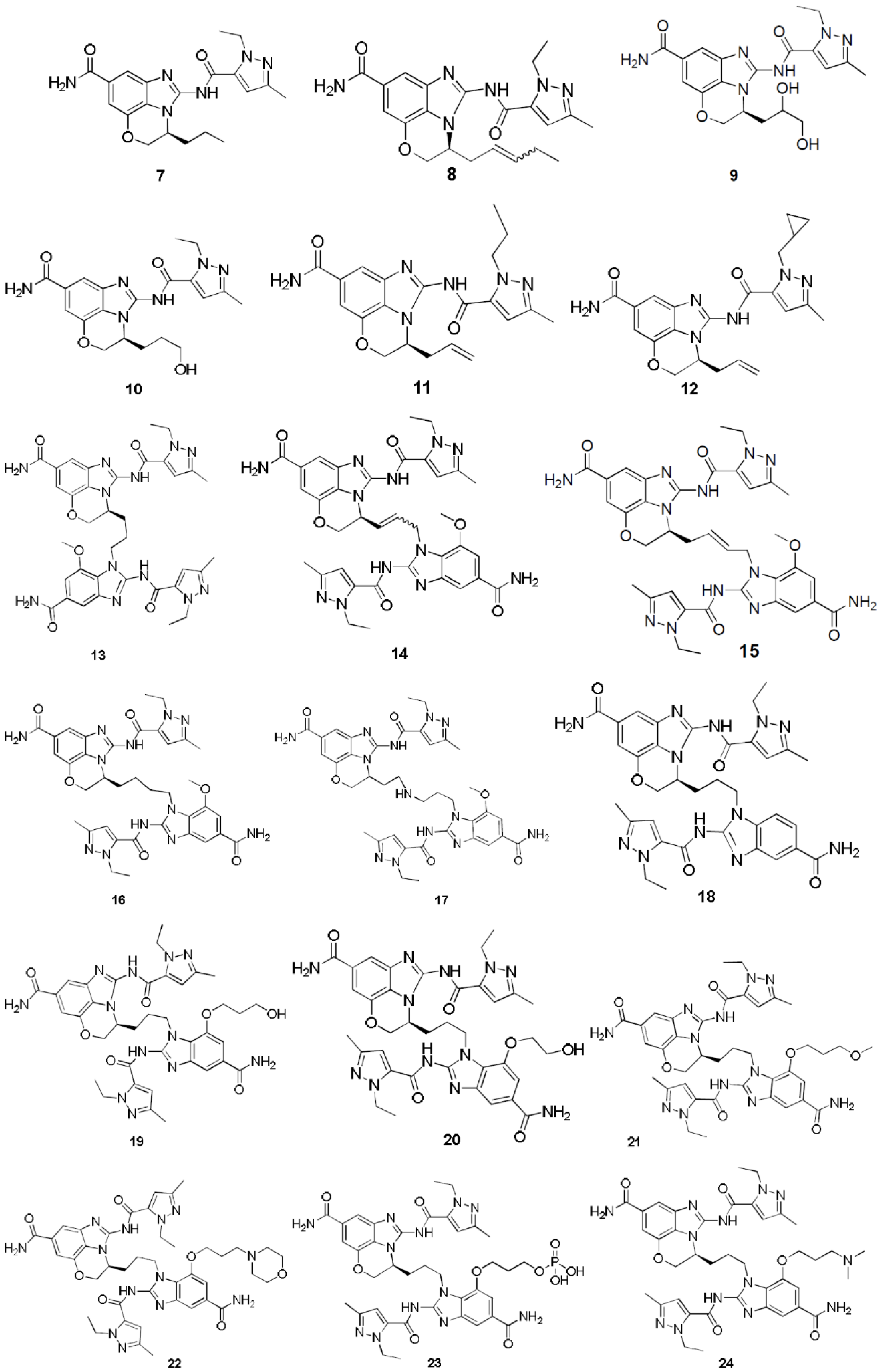
如請求項1、2、6或7中任一項之式(I)化合物、或其互變異構體、或醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中G為 NR^b ；及

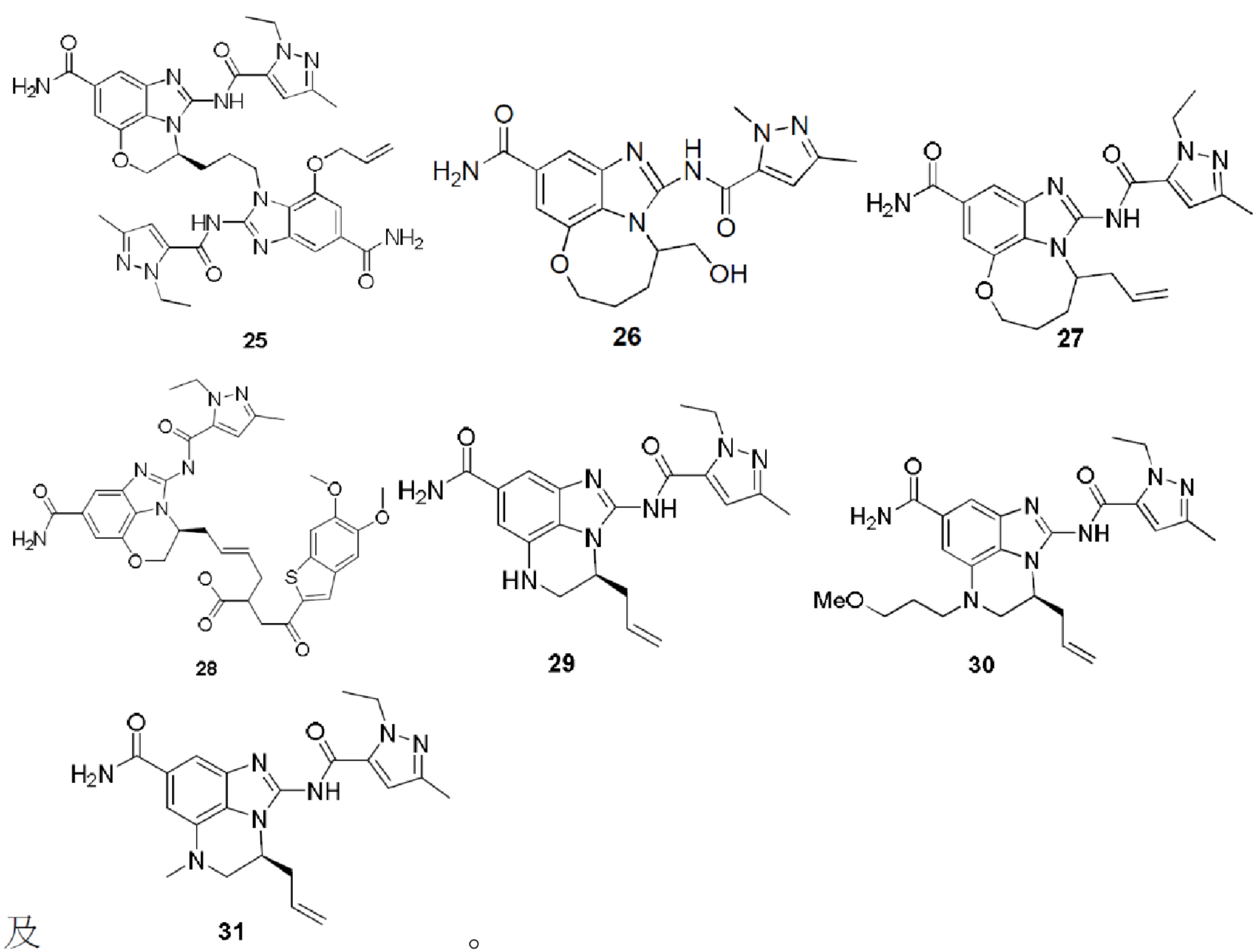
R^b 係選自由以下組成之群：氫、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷氧基烷基及鹵烷基；較佳地， R^b 為氫、烷基或烷氧基烷基。

【第23項】

如請求項1至22中任一項之式(I)化合物、或其互變異構體、或醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中該化合物係選自由以下組成之群：

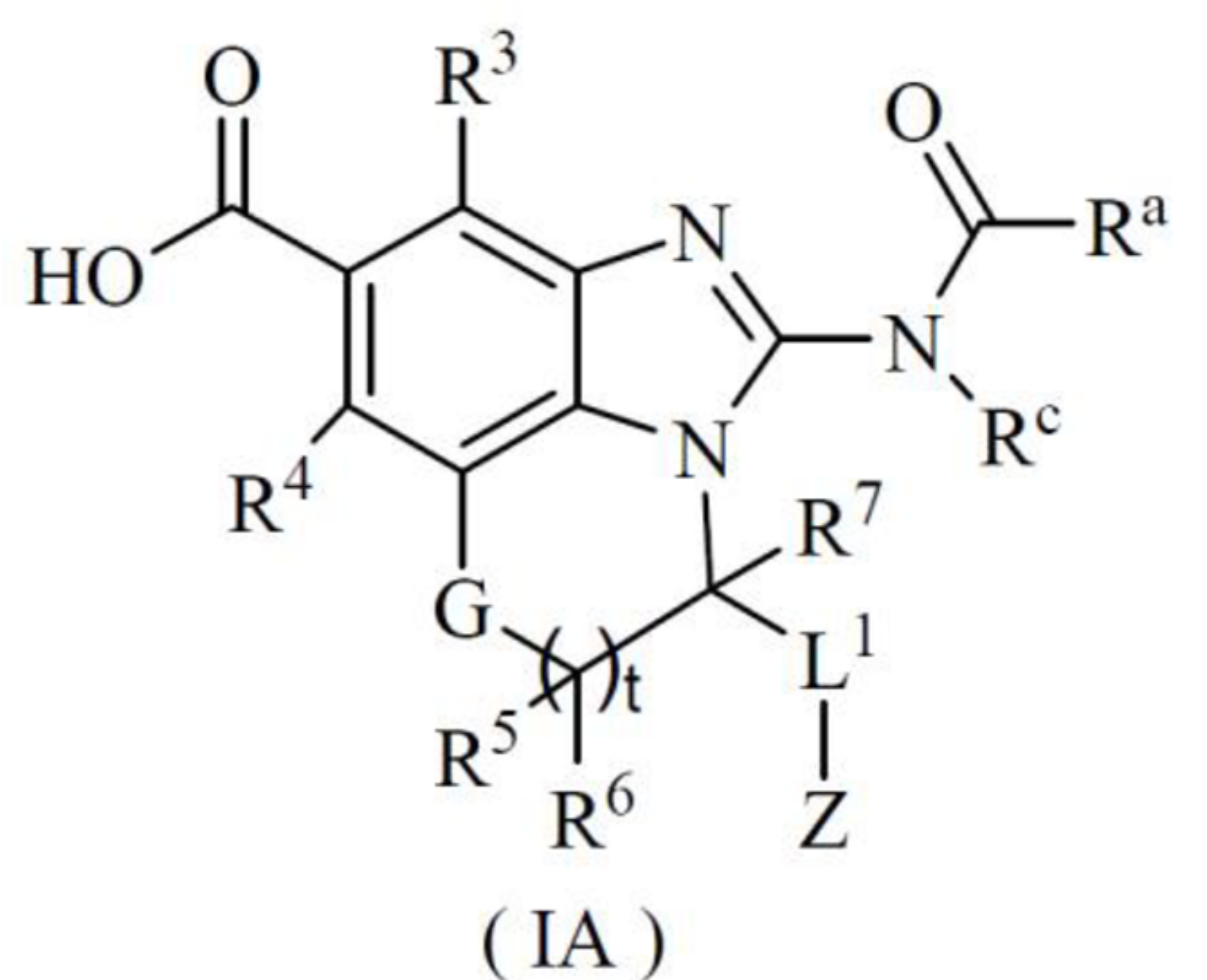






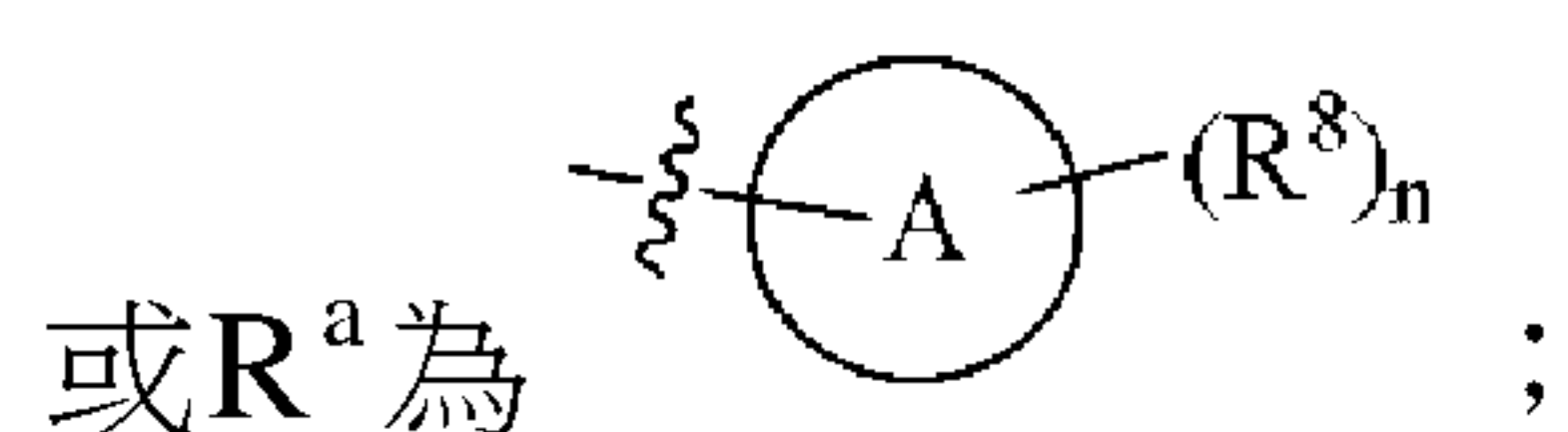
【第24項】

一種式(IA)化合物、或其互變異構體、或醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥：



其中：

R^a係選自由以下組成之群：烷基、烯基、炔基、鹵烷基、羧烷基，其中該烷基、該烯基或該炔基係未經取代或經選自由以下組成之群的一或多個取代基取代：鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、氰基、羧基、羧烷基、羧酸、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；



環A係選自由以下組成之群：環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；

G為O或 NR^b ；

R^b 係選自由以下組成之群：氫、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷氧基烷基及鹵烷基；其中該烷基、該烯基、該炔基、該烷氧基或該烷氧基烷基係未經取代或經選自由以下組成之群的一或多個取代基取代：鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、胺基、氰基、羥基、羥烷基、羧酸、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；

R^c 係選自由以下組成之群：氫、烷基、鹵烷基、烯基及炔基；

R^3 及 R^4 相同或不同，且各自獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、羥基、羥烷基、氰基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；

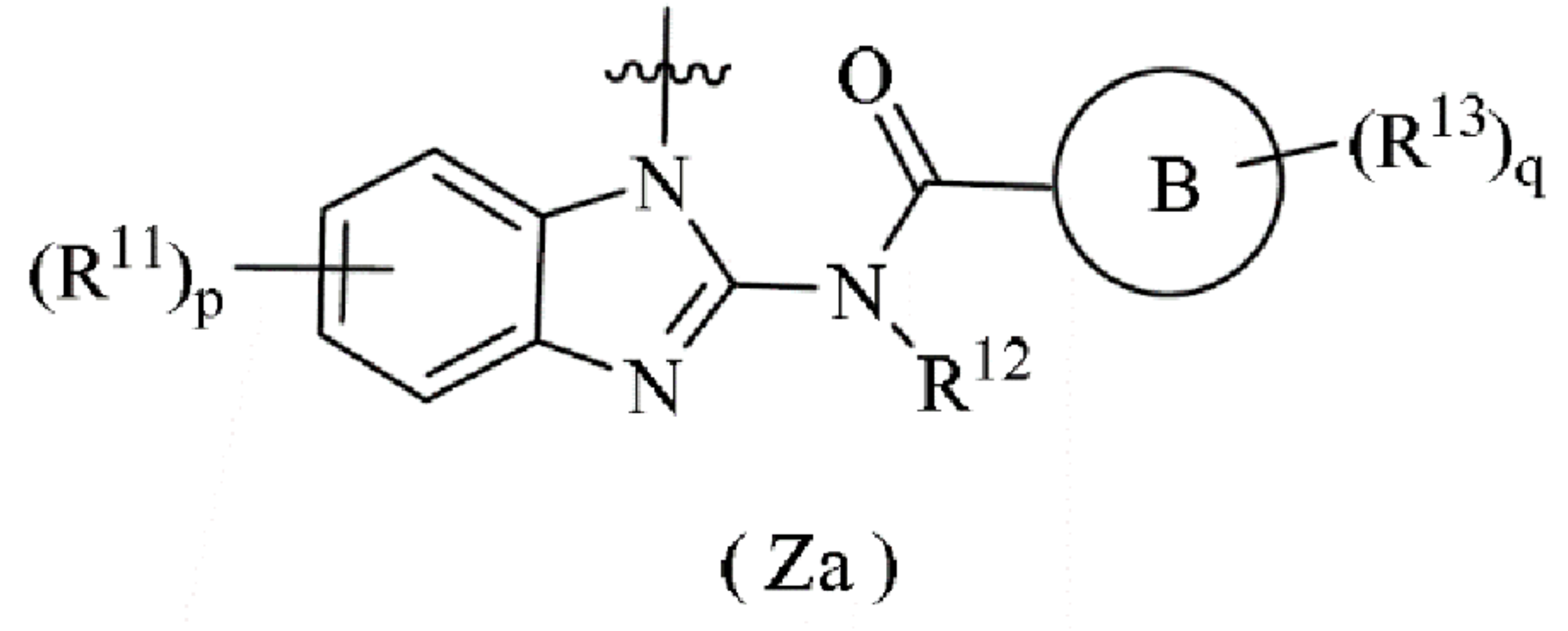
R^5 、 R^6 及 R^7 相同或不同，且各自獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、羥基、羥烷基、氰基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；

L^1 係選自由以下組成之群：伸烷基、伸烯基、 NH 、 $-(CH_2)_sNH-$ 、 $-(CH_2)_sNH(CH_2)_r-$ 、O、 $S(O)_m$ 、 $C(O)$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-NHC(O)-$ 或 $HNC(O)NH-$ ，其中該伸烷基或該伸烯基係未經取代或經選自由以下組成之群的一或多個取代基取代：鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、羥基、羥烷基、氰基、側氧基、 $-C(O)OR^{18}$ 、 R^{19} 、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；相同碳上之兩個取代基可形成環烷基或雜環；相鄰碳上之兩個取代基可形成環烷基、雜環基、芳基及雜芳環；

或 L^1 不存在；

Z 係選自由以下組成之群： $-C(O)O$ -苯甲基、丁氧基羰基、氫、鹵素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、羥基、羥烷基、氰基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基，其中該烷基、該烯基、該烷氧基、該環烷基、該雜環基、該芳基或該雜芳基係未經取代或經選自由以下組成之群的一或多個取代基取代：鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、羥基、羥烷基、氰基、 $-NR^9R^{10}$ 、側氧基、 $-C(O)OR^{18}$ 、 R^{19} 、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；

或 Z 係選自式(Za)或互變異構體：



其中，環 B 係選自由以下組成之群：環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；

R^8 各自相同或不同，且各自獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、羥基、羥烷基、氰基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基，其中該烷基、該烷氧基、該環烷基、該雜環基、該芳基或該雜芳基係未經取代或經選自由以下組成之群的一或多個取代基取代：鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、羥基、羥烷基、氰基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；

R^9 及 R^{10} 相同或不同，且各自獨立地選自由以下組成之群：氫、烷基、 $-C(O)O$ -苯甲基、鹵烷基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；

R^{11} 各自相同或不同，且各自獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、羥基、羥烷基、氰基、 $-C(O)NR^{14}R^{15}$ 、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；其中該烷基或該烷氧基係未經取代或經選自由以下組成之群的一或多個取代基取代：鹵素、烷基、烷氧基、烯基、炔基、鹵烷基、胺基、硝基、羥基、羥烷基、氰基、 $-O-P(O)(OH)_2$ 、環烷基、雜環基及 $NR^{16}R^{17}$ ；

R^{12} 係選自由以下組成之群：氫、烷基、烯基及炔基；

R^{13} 各自相同或不同，且各自獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、羥基、羥烷基、氰基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基，其中該烷基、該烷氧基、該環烷基、該雜環基、該芳基或該雜芳基係未經取代或經選自由以下組成之群的一或多個取代基取代：鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、羥基、羥烷基、氰基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；

R^{14} 及 R^{15} 相同或不同，且各自獨立地選自由以下組成之群：氫、烷基、鹵烷基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；其中該烷基、該環烷基、該雜環基、該芳基或該雜芳基係未經取代或經選自由以下組成之群的一或多個取代基取代：鹵素、羥基、氰基、硝基、烷基、烷氧基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；

R^{16} 及 R^{17} 相同或不同，且各自獨立地選自氫或烷基；

或， R^{16} 及 R^{17} 與其所連接之氮原子一起形成雜環基，其中該雜環基含有選自由N、O及S組成之群的一個或兩個相同或不同的雜原子，且該雜環基視情況經選自由以下組成之群的一或多個取代

基取代：烷基、烷氧基、鹵素、胺基、氰基、硝基、羥基及羥烷基；

R^{18} 為氫或烷基；

R^{19} 為環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，其中該環烷基、該雜環基、該芳基或該雜芳基係未經取代或經選自由以下組成之群的一或多個取代基取代：鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、羥基、羥烷基及氰基；

n為0、1、2、3或4；

m為0、1或2；

s為1至6之整數；

r為1、2、3或4；

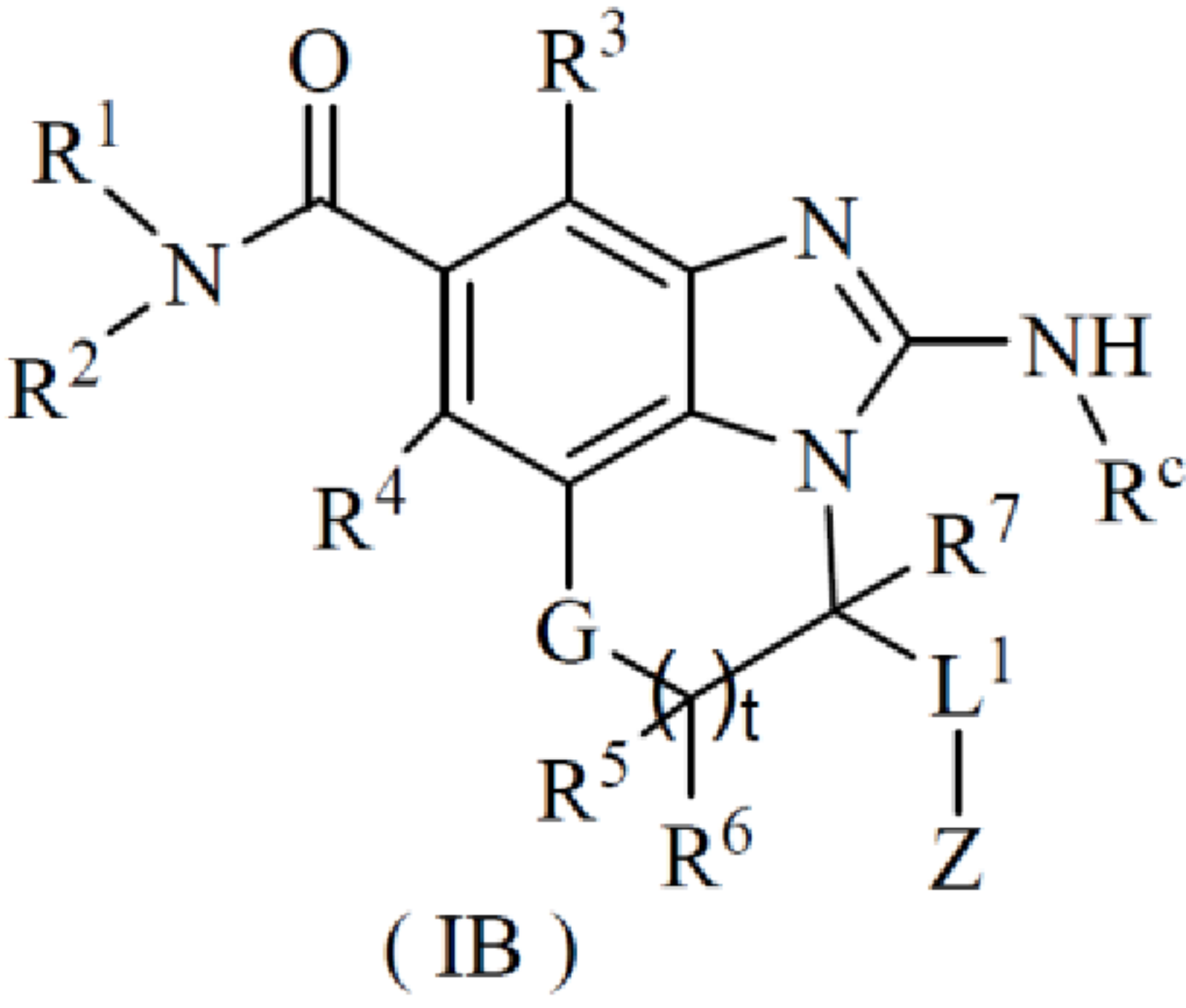
t為1、2、3或4；

p為0、1、2、3或4；及

q為0、1、2、3或4。

【第25項】

一種式(1B)化合物、或其互變異構體、或醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥：



其中：

G為O或 NR^b ；

R^b 係選自由以下組成之群：氫、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷氧基烷基及鹵烷基；其中該烷基、該烯基、該炔基、該烷氧基或該烷氧基烷基係未經取代或經選自由以下組成之群的一或多個取代基取代：鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、胺基、氰基、羥基、羥烷基、羧酸、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；

R^c 係選自由以下組成之群：氫、烷基、鹵烷基、烯基及炔基；

R^1 及 R^2 相同或不同，且各自獨立地選自由以下組成之群：氫、烷基、鹵烷基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；其中該烷基、該環烷基、該雜環基、該芳基或該雜芳基係未經取代或經選自由以下組成之群的一或多個取代基取代：鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、氰基、羥基、羥烷基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；

R^3 及 R^4 相同或不同，且各自獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、羥基、羥烷基、氰基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；

R^5 、 R^6 及 R^7 相同或不同，且各自獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、羥基、羥烷基、氰基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；

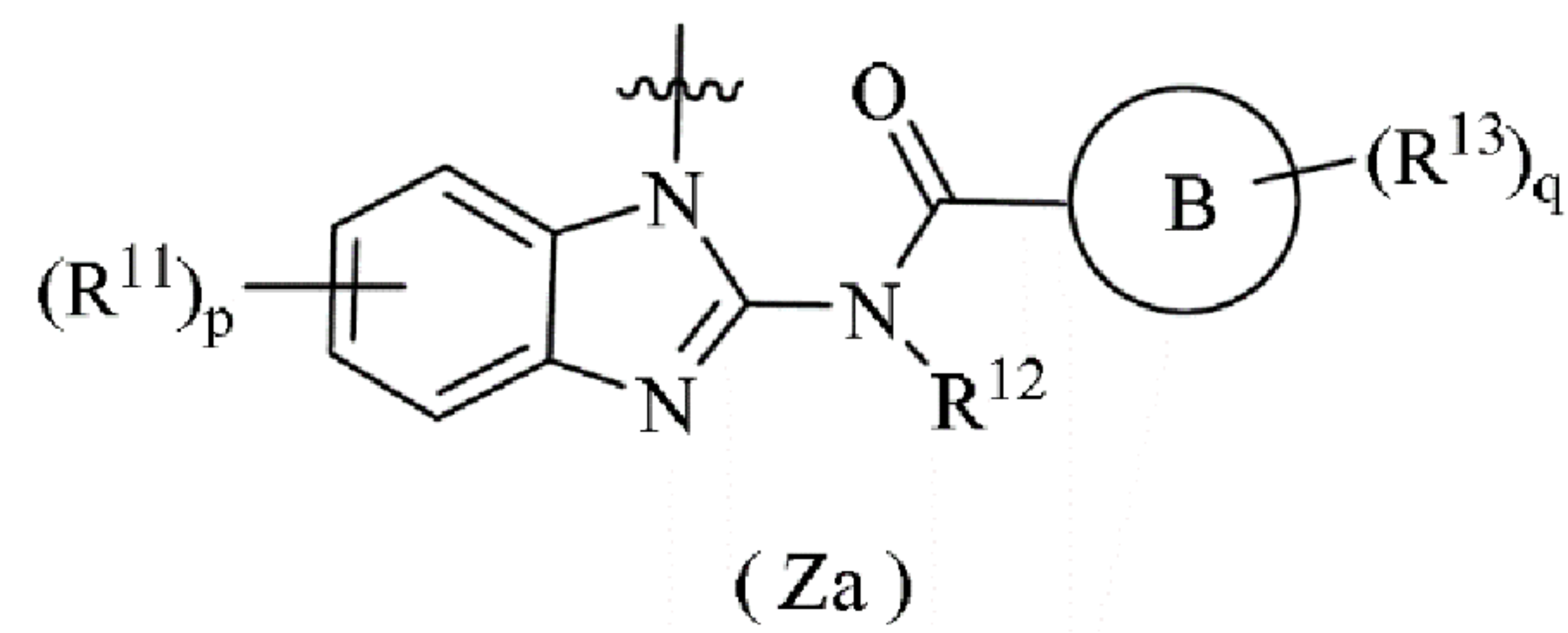
L^1 係選自由以下組成之群：伸烷基、伸烯基、 NH 、 $-(CH_2)_sNH-$ 、 $-(CH_2)_sNH(CH_2)_r-$ 、 O 、 $S(O)_m$ 、 $C(O)$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-NHC(O)-$ 或 $-HNC(O)NH-$ ，其中該伸烷基或該伸烯基係未經取代或經選自由以下組成之群的一或多個取代基取代：鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、羥基、羥烷基、氰基、側氧基、 $-C(O)OR^{18}$ 、 R^{19} 、環

烷基、雜環基、芳基及雜芳基；相同碳上之兩個取代基可形成環烷基或雜環；相鄰碳上之兩個取代基可形成環烷基、雜環基、芳基及雜芳環；

或 L^1 不存在；

Z 係選自由以下組成之群： $-C(O)O$ -苯甲基、丁氧基羰基、氫、鹵素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、羥基、羥烷基、氰基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基，其中該烷基、該烷氧基、該環烷基、該雜環基、該芳基或該雜芳基係未經取代或經選自由以下組成之群的一或多個取代基取代：鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、羥基、羥烷基、氰基、 $-NR^9R^{10}$ 、側氧基、 $-C(O)OR^{18}$ 、 R^{19} 、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；

或 Z 係選自式(Za)或互變異構體：



其中，環 B 係選自由以下組成之群：環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；

R^9 及 R^{10} 相同或不同，且各自獨立地選自由以下組成之群：氫、烷基、 $-C(O)O$ -苯甲基、鹵烷基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；

R^{11} 各自相同或不同，且各自獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、羥基、羥烷基、氰基、 $-C(O)NR^{14}R^{15}$ 、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；其中該烷基或該烷氧基係未經取代或經選自由以下組成之群的一或多個取代基取代：

鹵素、烷基、烷氧基、烯基、炔基、鹵烷基、胺基、硝基、羥基、
羥烷基、氰基、 $-O-P(O)(OH)_2$ 、環烷基、雜環基及 $NR^{16}R^{17}$ ；

R^{12} 係選自由以下組成之群：氫、烷基、烯基及炔基；

R^{13} 各自相同或不同，且各自獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、羥基、羥烷基、氰基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基，其中該烷基、該烷氧基、該環烷基、該雜環基、該芳基或該雜芳基係未經取代或經選自由以下組成之群的一或多個取代基取代：鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、羥基、羥烷基、氰基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；

R^{14} 及 R^{15} 相同或不同，且各自獨立地選自由以下組成之群：氫、烷基、鹵烷基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；其中該烷基、該環烷基、該雜環基、該芳基或該雜芳基係未經取代或經選自由以下組成之群的一或多個取代基取代：鹵素、羥基、氰基、硝基、烷基、烷氧基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；

R^{16} 及 R^{17} 相同或不同，且各自獨立地選自氫或烷基；

或， R^{16} 及 R^{17} 與其所連接之氮原子一起形成雜環基，其中該雜環基含有選自由N、O及S組成之群的一個或兩個相同或不同的雜原子，且該雜環基視情況經選自由以下組成之群的一或多個取代基取代：烷基、烷氧基、鹵素、胺基、氰基、硝基、羥基及羥烷基；

R^{18} 為氫或烷基；

R^{19} 為環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，其中該環烷基、該雜環基、該芳基或該雜芳基係未經取代或經選自由以下組成之群的一或

多個取代基取代：鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、羥基、羥烷基及氰基；

m為0、1或2；

s為1至6之整數；

r為1、2、3或4；

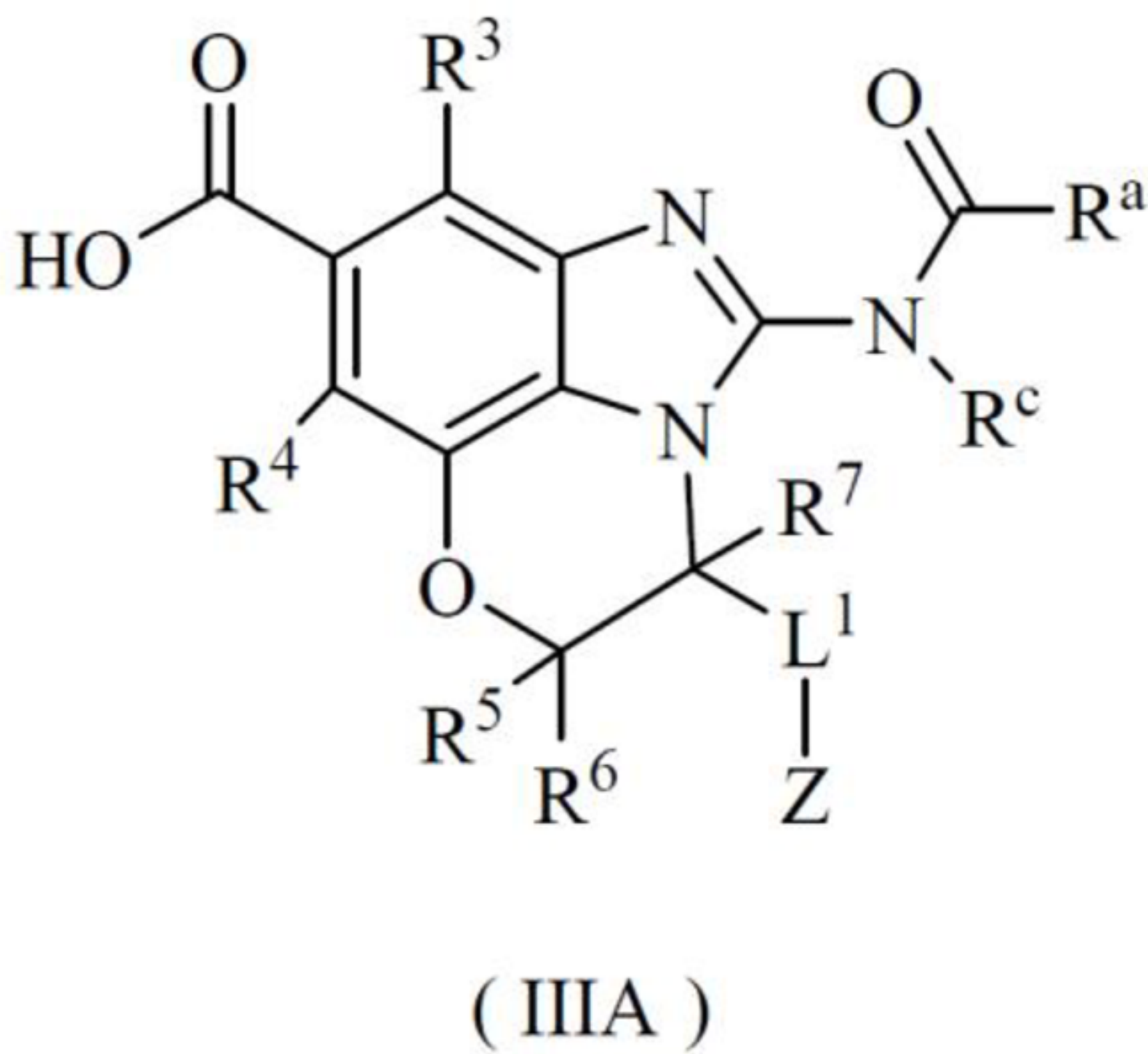
t為1、2、3或4；

p為0、1、2、3或4；及

q為0、1、2、3或4。

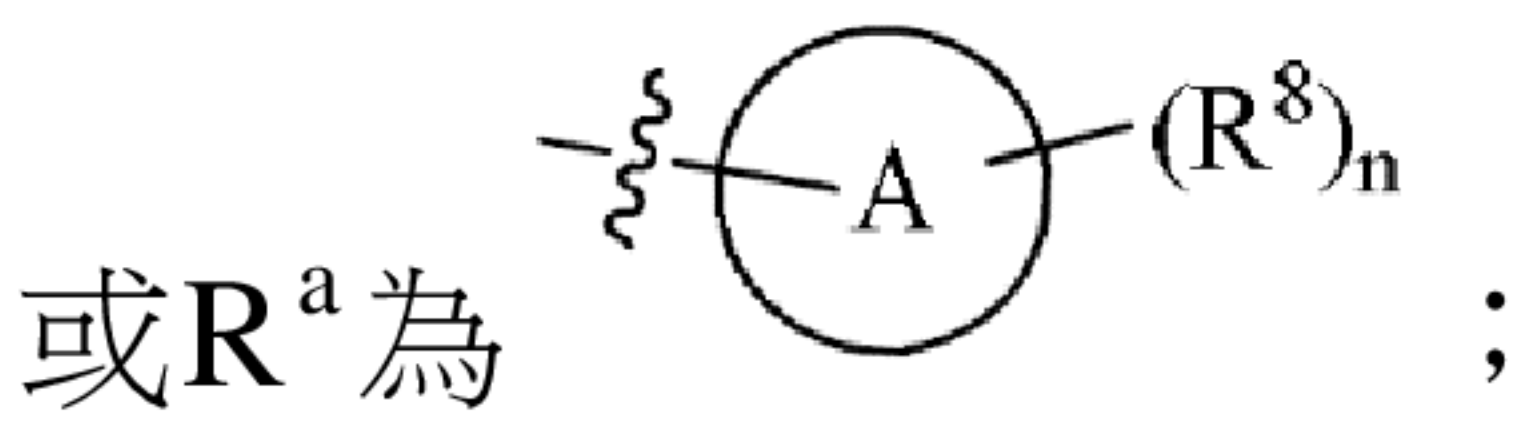
【第26項】

一種式(IIIA)化合物、或其互變異構體、或醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥：



其中：

R^a係選自由以下組成之群：烷基、烯基、炔基、鹵烷基、羥烷基，其中該烷基、該烯基或該炔基係未經取代或經選自由以下組成之群的一或多個取代基取代：鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、氰基、羥基、羥烷基、羧酸、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；



環A係選自由以下組成之群：環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；

R^c 係選自由以下組成之群：氫、烷基、鹵烷基、烯基及炔基；

R^3 及 R^4 相同或不同，且各自獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、羥基、羥烷基、氰基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；

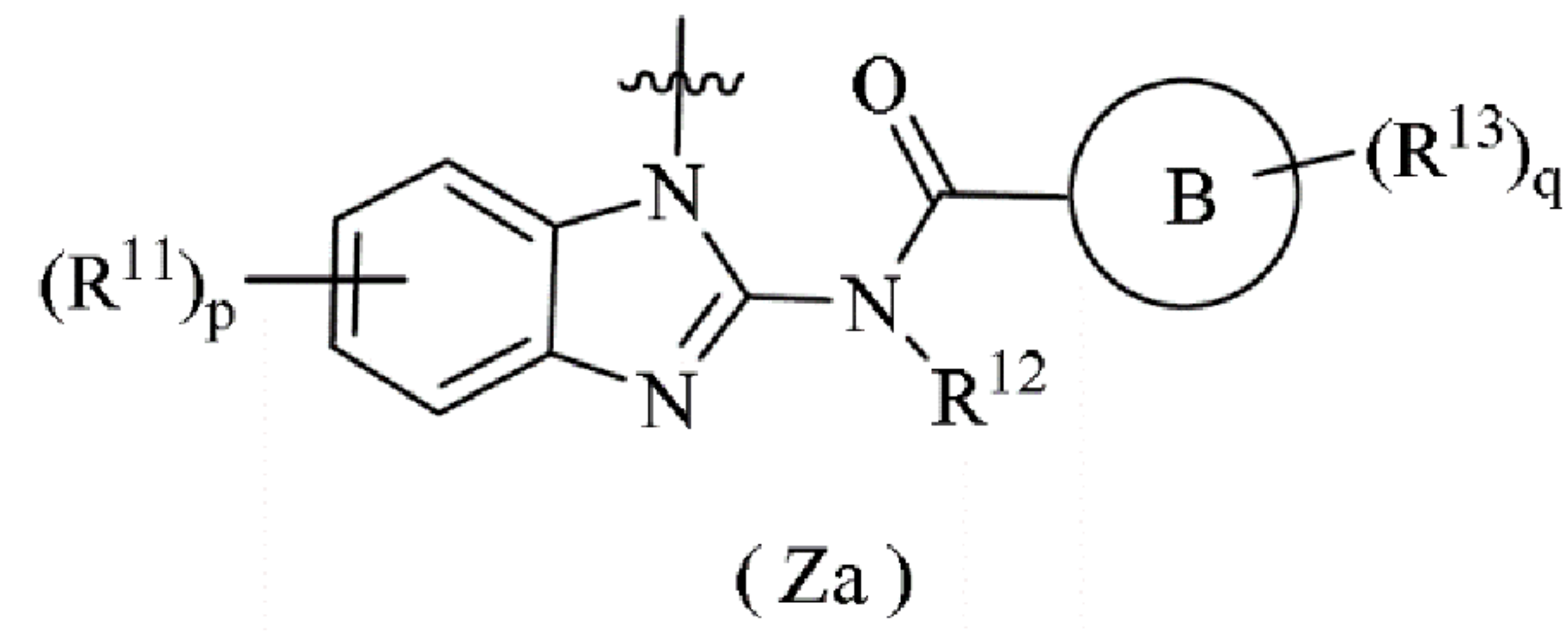
R^5 、 R^6 及 R^7 相同或不同，且各自獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、羥基、羥烷基、氰基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；

L^1 係選自由以下組成之群：伸烷基、伸烯基、 NH 、 $-(CH_2)_sNH-$ 、 O 、 $S(O)_m$ 、 $C(O)$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-NHC(O)-$ 或 $-HNC(O)NH-$ ，其中該伸烷基或該伸烯基係未經取代或經選自由以下組成之群的一或多個取代基取代：鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、羥基、羥烷基、氰基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；相同碳上之兩個取代基可形成環烷基或雜環；相鄰碳上之兩個取代基可形成環烷基、雜環基、芳基及雜芳環；

或 L^1 不存在；

Z係選自由以下組成之群： $-C(O)O-$ 、苯甲基、丁氧基羰基、氫、鹵素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、羥基、羥烷基、氰基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基，其中該烷基、該烯基、該烷氧基、該環烷基、該雜環基、該芳基或該雜芳基係未經取代或經選自由以下組成之群的一或多個取代基取代：鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、羥基、羥烷基、氰基、 $-NR^9R^{10}$ 、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；

或Z係選自式(Za)或互變異構體：



其中，環B係選自由以下組成之群：環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；

R⁸各自相同或不同，且各自獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、羥基、羥烷基、氰基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基，其中該烷基、該烷氧基、該環烷基、該雜環基、該芳基或該雜芳基係未經取代或經選自由以下組成之群的一或多個取代基取代：鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、羥基、羥烷基、氰基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；

R⁹及R¹⁰相同或不同，且各自獨立地選自由以下組成之群：氫、烷基、-C(O)O-苯甲基、鹵烷基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；

R¹¹各自相同或不同，且各自獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、羥基、羥烷基、氰基、-C(O)NR¹⁴R¹⁵、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；

R¹²係選自由以下組成之群：氫、烷基、烯基及炔基；

R¹³各自相同或不同，且各自獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、羥基、羥烷基、氰基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基，其中該烷基、該烷氧基、該環烷基、該雜環基、該芳基或該雜芳基係未經取代或經選自由以下組成

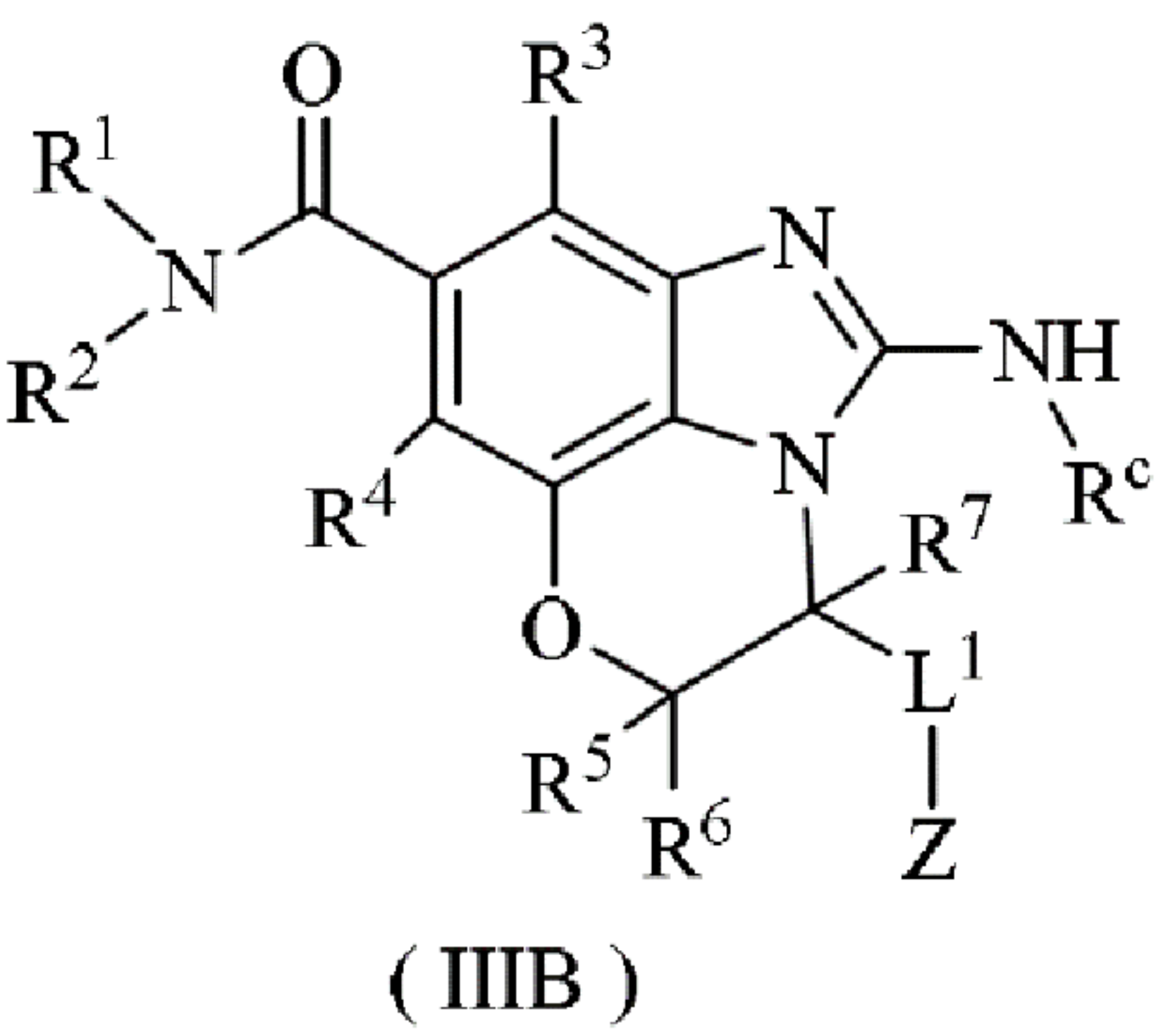
之群的一或多個取代基取代：鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、羥基、羥烷基、氰基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；

R^{14} 及 R^{15} 相同或不同，且各自獨立地選自由以下組成之群：氫、烷基、鹵烷基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；其中該烷基、該環烷基、該雜環基、該芳基或該雜芳基係未經取代或經選自由以下組成之群的一或多個取代基取代：鹵素、羥基、氰基、硝基、烷基、烷氧基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；

- n為0、1、2、3或4；
- m為0、1或2；
- s為1至6之整數；
- p為0、1、2、3或4；及
- q為0、1、2、3或4。

【第27項】

一種式(IIIB)化合物、或其互變異構體、或醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥：



其中：

- R^c 係選自由以下組成之群：氫、烷基、鹵烷基、烯基及炔基；
- R^1 及 R^2 相同或不同，且各自獨立地選自由以下組成之群：氫、烷

基、鹵烷基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；其中該烷基、該環烷基、該雜環基、該芳基或該雜芳基係未經取代或經選自由以下組成之群的一或多個取代基取代：鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、氰基、羥基、羥烷基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；

R^3 及 R^4 相同或不同，且各自獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、羥基、羥烷基、氰基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；

R^5 、 R^6 及 R^7 相同或不同，且各自獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、羥基、羥烷基、氰基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；

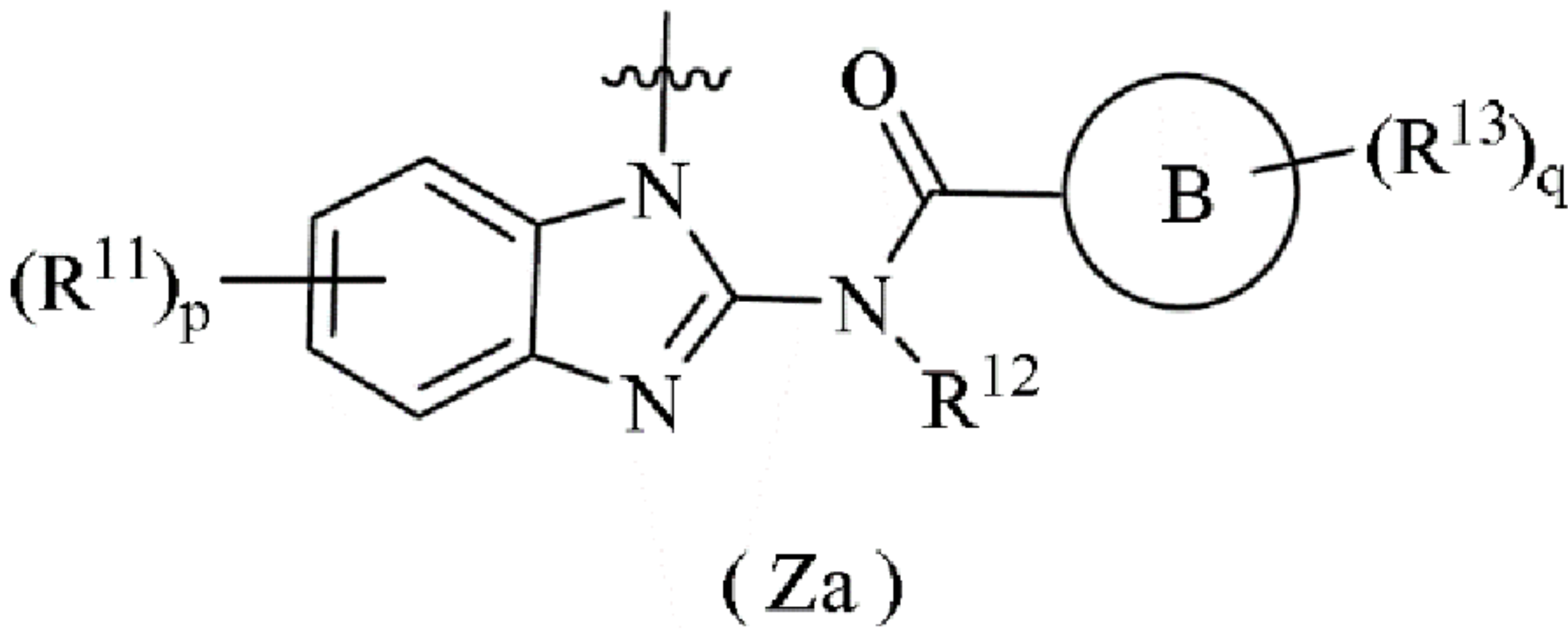
L^1 係選自由以下組成之群：伸烷基、伸烯基、 NH 、 $-(CH_2)_sNH-$ 、 O 、 $S(O)_m$ 、 $C(O)$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-NHC(O)-$ 或 $-HNC(O)NH-$ ，其中該伸烷基或該伸烯基係未經取代或經選自由以下組成之群的一或多個取代基取代：鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、羥基、羥烷基、氰基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；相同碳上之兩個取代基可形成環烷基或雜環；相鄰碳上之兩個取代基可形成環烷基、雜環基、芳基及雜芳環；

或 L^1 不存在；

Z 係選自由以下組成之群： $-C(O)O-$ 苯甲基、丁氧基羰基、氫、鹵素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、羥基、羥烷基、氰基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基，其中該烷基、該烷氧基、該環烷基、該雜環基、該芳基或該雜芳基係未經取代或經選

自由以下組成之群的一或多個取代基取代：鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、羥基、羥烷基、氰基、 $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；

或Z係選自式(Za)或互變異構體：



其中，環B係選自由以下組成之群：環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；

R^9 及 R^{10} 相同或不同，且各自獨立地選自由以下組成之群：氫、烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -苯甲基、鹵烷基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；

R^{11} 各自相同或不同，且各自獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、羥基、羥烷基、氰基、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ 、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；

R^{12} 係選自由以下組成之群：氫、烷基、烯基及炔基；

R^{13} 各自相同或不同，且各自獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、羥基、羥烷基、氰基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基，其中該烷基、該烷氧基、該環烷基、該雜環基、該芳基或該雜芳基係未經取代或經選自由以下組成之群的一或多個取代基取代：鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、羥基、羥烷基、氰基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；

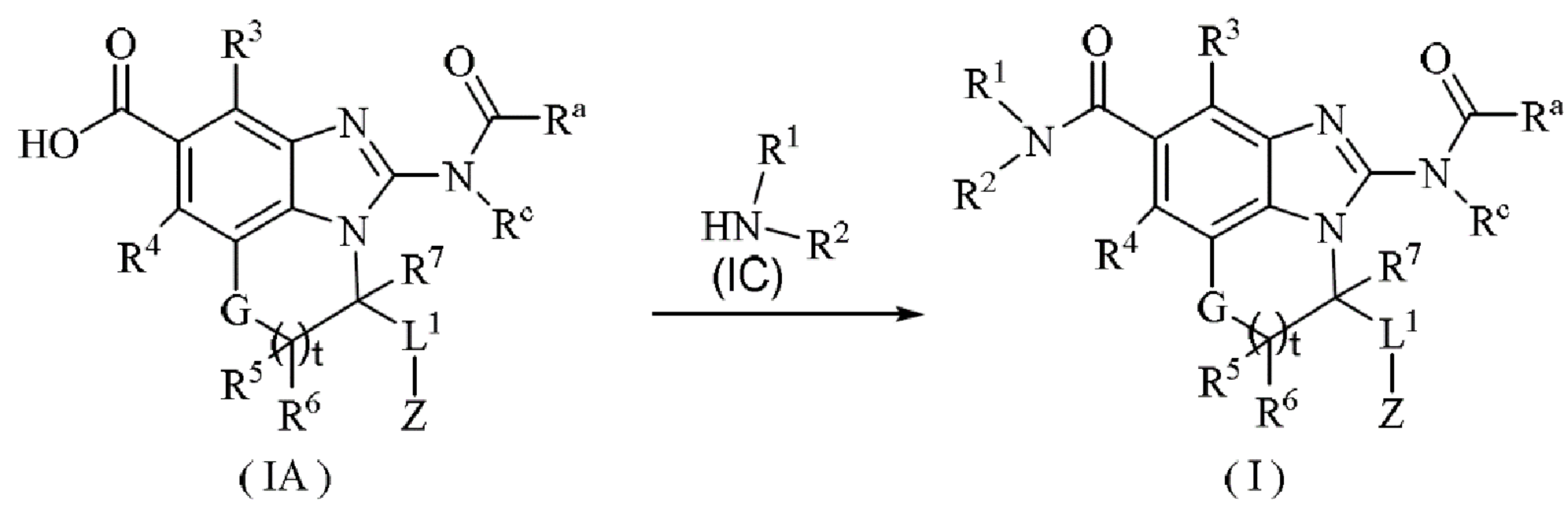
R^{14} 及 R^{15} 相同或不同，且各自獨立地選自由以下組成之群：氫、

烷基、鹵烷基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；其中該烷基、該環烷基、該雜環基、該芳基或該雜芳基係未經取代或經選自由以下組成之群的一或多個取代基取代：鹵素、羥基、氰基、硝基、烷基、烷氧基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；

- m為0、1或2；
- s為1至6之整數；
- p為0、1、2、3或4；及
- q為0、1、2、3或4。

【第28項】

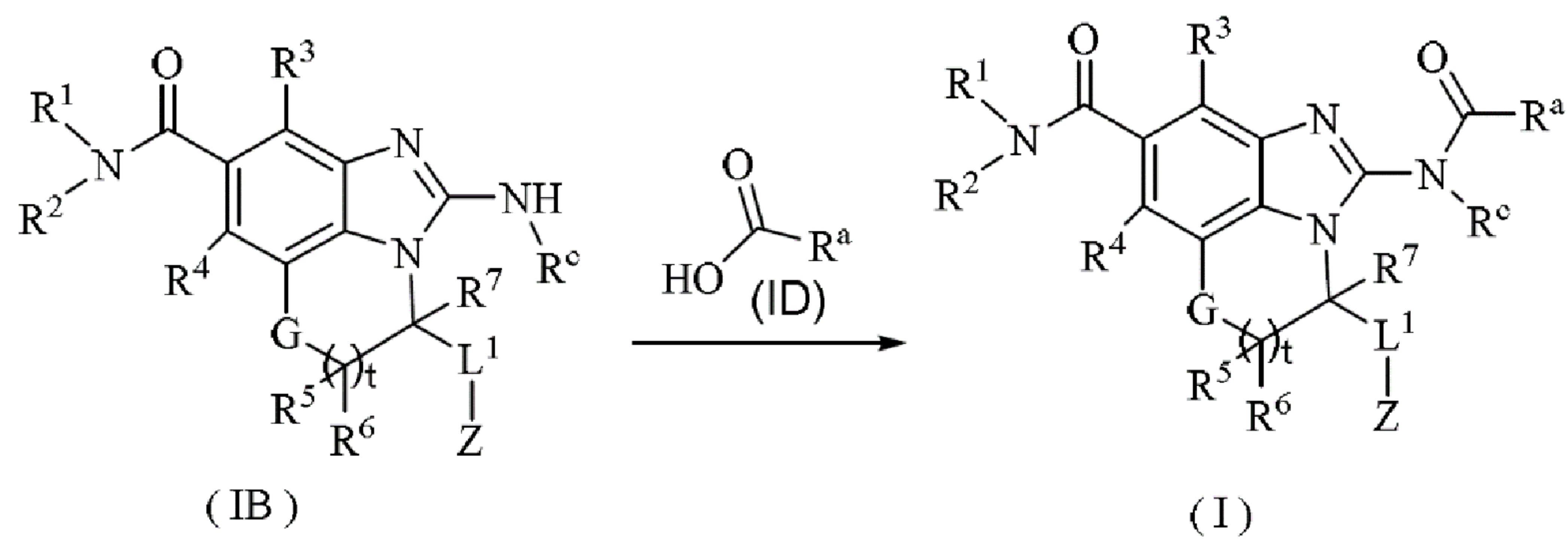
一種製備如請求項1之式(I)化合物、或其互變異構體、或醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥的方法，其包含以下步驟：



使式(IA)化合物與式(IC)化合物反應以獲得該式(I)化合物；
其中G、t、R^a、R^c、R¹至R⁷、L¹及Z各自如請求項1中所定義。

【第29項】

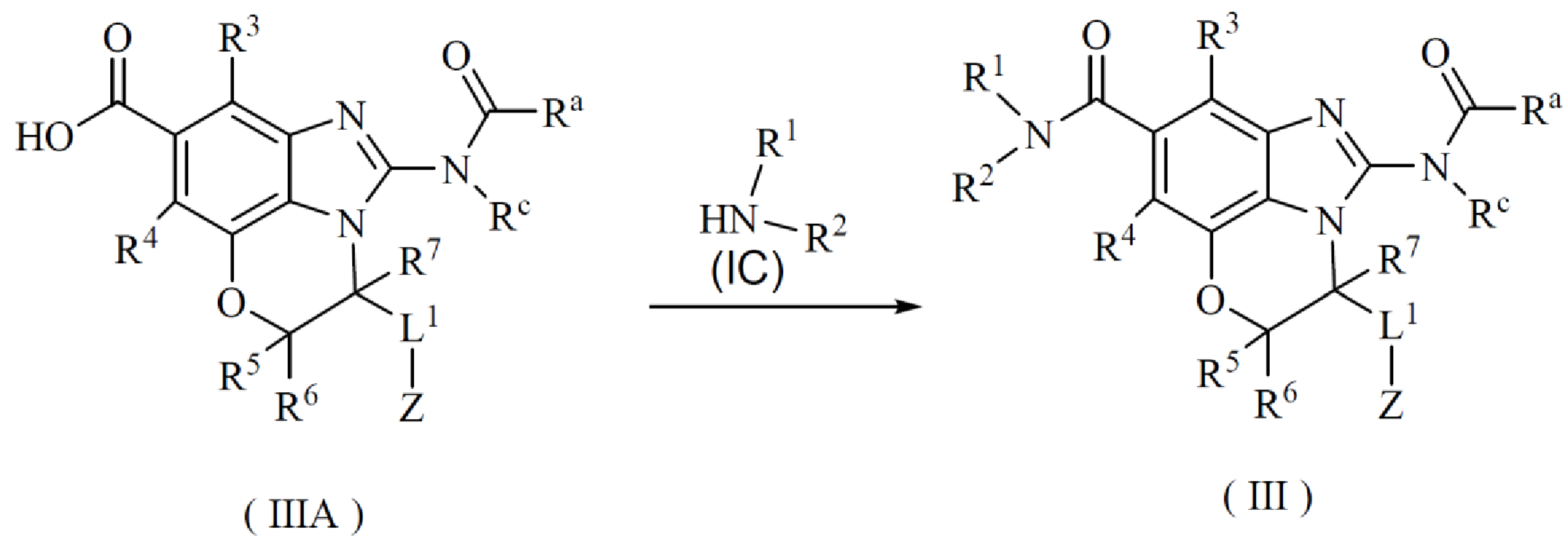
一種製備如請求項1之式(I)化合物、或其互變異構體、或醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥的方法，其包含以下步驟：



使式(IB)化合物與式(ID)化合物反應以獲得該式(I)化合物；
其中G、t、R^a、R^c、R¹至R⁷、L¹及Z各自如請求項1中所定義。

【第30項】

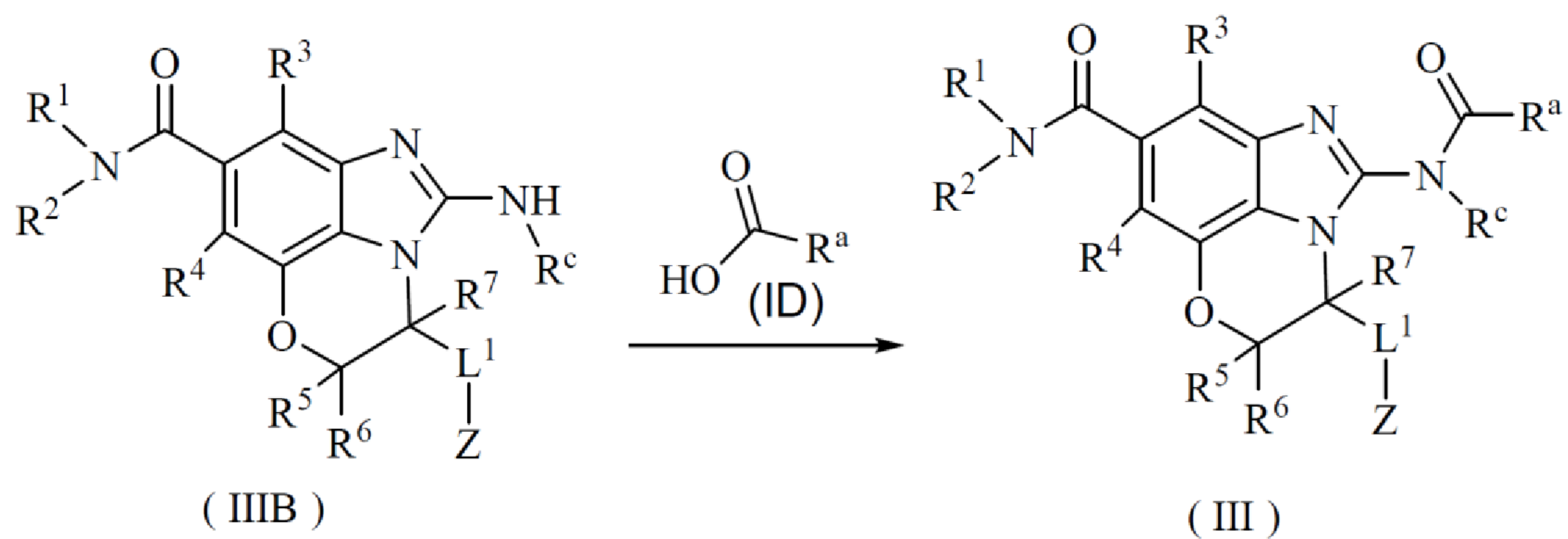
一種製備如請求項3之式(III)化合物、或其互變異構體、或醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥的方法，其包含以下步驟：



使式(IIIA)化合物與式(IC)化合物反應以獲得該式(III)化合物；
其中R^a、R^c、R¹至R⁷、L¹及Z各自如請求項3中所定義。

【第31項】

一種製備如請求項3之式(III)化合物、或其互變異構體、或醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥的方法，其包含以下步驟：



使式(IIIB)化合物與式(ID)化合物反應以獲得該式(III)化合物；

其中R^a、R^c、R¹至R⁷、L¹及Z各自如請求項3中所定義。

【第32項】

一種醫藥組合物，其包含治療有效量的如請求項1至23中任一項之化合物、或其互變異構體、或醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥以及一或多種醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或其他賦形劑。

【第33項】

一種如請求項1至23中任一項之化合物、或其互變異構體、或醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其用作STING促效劑。

【第34項】

一種如請求項1至23中任一項之式(I)化合物、或其互變異構體、或醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥、或如請求項32之醫藥組合物的用途，其用於製備用於治療其中STING之調節有益的疾病的藥物，該等疾病例如癌症、癌前病症、B型肝炎病毒(HBV)、C型肝炎病毒(HCV)、流感、人類免疫缺陷病毒感染、AIDS、發炎、感染性疾病，及作為免疫性組合物或疫苗佐劑。

【第35項】

如請求項34之用途，其中該疾病或該病症係選自由以下組成之群：癌症、癌前症候群及病毒性感染。

【第36項】

一種刺激STING之方法，其包含向對其有需要之個體投與治療有效量的如請求項1至23中任一項之化合物、或其互變異構體、或醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥、或如請求項32之醫藥組合物的步驟。

【第37項】

一種用於治療經STING介導之疾病或病症的方法，其包含向對其有需要之個體投與治療有效量的如請求項1至23中任一項之化合物、或其互變異構體、或醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥、或如請求項32之醫藥組合物的步驟。

【第38項】

如請求項37之方法，其中該疾病或該病症係選自由以下組成之群：
癌症、癌前症候群及病毒性感染。