202328121

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202328121 A

(43)公開日： 中華民國 112 (2023) 年 07 月 16 日

(21)申請案號：111134951 (22)申請日： 中華民國 111 (2022) 年 09 月 15 日

(51)Int. Cl.： *C07D417/06 (2006.01)* *A61K31/427 (2006.01)*
A61K31/5415 (2006.01) *A61K31/554 (2006.01)*
A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2021/09/17 美國 63/245,718

(71)申請人：美商無界生物公司 (美國) BOUNDLESS BIO, INC. (US)
美國

(72)發明人：平克頓 安東尼 B PINKERTON, ANTHONY B. (US)；懋格 賈克斯 MAUGER, JACQUES (US)；張 彥 範 鴻 TRUONG, YEN PHAM HONG (US)；埃爾頓 瑞奇爾 珍奈特 ELSDON, RACHELLE JANETTE (US)；梅爾 史蒂芬 陶德 MEYER, STEPHEN TODD (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：74 項 圖式數：0 共 182 頁

(54)名稱

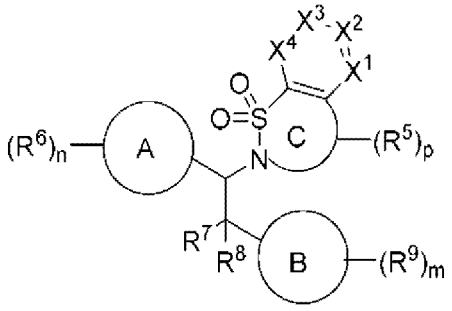
環狀磺醯胺核糖核苷酸還原酶(RNR)抑制劑及其用途

(57)摘要

本文提供用於治療癌症之化合物及方法。該等方法包括向有需要的個體投與治療有效量之本文所揭示之環狀磺醯胺 RNR 抑制劑。

Provided herein are compounds and methods for the treatment of cancer. The methods include administering to a subject in need a therapeutically effective amount of a cyclic sulfonamide RNR inhibitor disclosed herein.

特徵化學式：



式(I)

20232811
20252612121
專利案號：111134951

【發明摘要】

【中文發明名稱】

環狀磺醯胺核糖核苷酸還原酶(RNR)抑制劑及其用途

【英文發明名稱】

CYCLIC SULFONAMIDE RIBONUCLEOTIDE REDUCTASE (RNR) INHIBITORS AND USES THEREOF

【中文】

本文提供用於治療癌症之化合物及方法。該等方法包括向有需要的個體投與治療有效量之本文所揭示之環狀磺醯胺RNR抑制劑。

【英文】

Provided herein are compounds and methods for the treatment of cancer. The methods include administering to a subject in need a therapeutically effective amount of a cyclic sulfonamide RNR inhibitor disclosed herein.

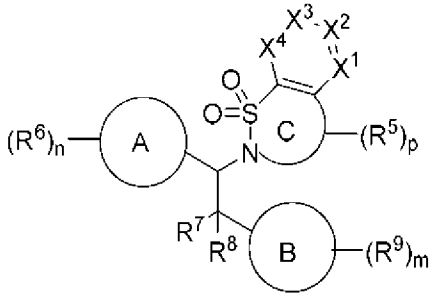
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



式(I)

【發明說明書】

【中文發明名稱】

環狀磺醯胺核糖核苷酸還原酶(RNR)抑制劑及其用途

【英文發明名稱】

CYCLIC SULFONAMIDE RIBONUCLEOTIDE REDUCTASE (RNR) INHIBITORS AND USES THEREOF

【技術領域】

【0001】 本文描述化合物、製造此類化合物之方法、包含此類化合物之醫藥組合物及藥劑以及使用此類化合物抑制核糖核苷酸還原酶(RNR)之方法。

【先前技術】

【0002】 核糖核苷酸還原酶(RNR)，亦稱為核糖核苷酸二磷酸還原酶(rNDP)，包含大次單元M1與小次單元M2之異寡聚物，且該兩種次單元之表現皆為酶活性所需要。RNR為去氧核糖核苷酸合成途徑中的一種高度調節之酶，其廣泛存在於人類、細菌、酵母及其他生物體中。RNR負責將二磷酸核糖核苷酸從頭轉化為二磷酸2'-去氧核糖核苷酸，此係DNA合成及修復必不可少的過程。RNR直接參與DNA合成及修復、腫瘤生長、癌轉移及抗藥性。在各種類型之固態腫瘤及血癌中，與M2之過度表現及其預後相關的報導不勝枚舉。此外，在衍生自多種癌症類型之細胞株及非臨床模型中，已報導藉由抑制RNR來抑制細胞生長及活體內抗腫瘤作用。

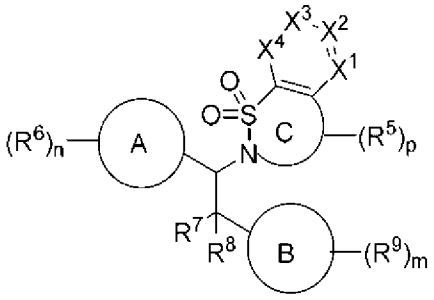
【0003】 癌細胞增殖需要過量的三磷酸去氧核糖核苷酸(dNTP)用於DNA合成。因此，RNR活性之增加為必需的，因為其有助於為原發癌細胞及轉移癌細胞之DNA複製提供額外的dNTP。由於在DNA合成中有此關

鍵作用，RNR代表癌症療法之重要目標。然而，靶向RNR之現有化學療法係基於核苷之類似物。因此，它們是雜亂的，導致其他核苷結合蛋白之非特異性結合，從而導致非吾人所樂見之副作用。因此，在癌症治療中需要用於特異性靶向及抑制贅生性細胞中RNR活性之組合物及方法。

【發明內容】

【0004】 本文描述RNR抑制劑，其適用於治療癌症。

【0005】 本文揭示一種式(I)化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構物或立體異構物：



式(I)，

其中：

X^1為N或CR^1；

X^2為N或CR^2；

X^3為N或CR^3；

X^4為N或CR^4；

R^1、R^2、R^3及R^4獨立地為氫、氘、鹵素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、-$OC(=O)R^a$、-$OC(=O)OR^b$、-$OC(=O)NR^cR^d$、-SH、-SR^a、-$S(=O)R^a$、-$S(=O)_2R^a$、-$S(=O)_2NR^cR^d$、-NR^cR^d、-$NR^bC(=O)NR^cR^d$、-$NR^bC(=O)R^a$、-$NR^bC(=O)OR^b$、-$NR^bS(=O)_2R^a$、-$C(=O)R^a$、-$C(=O)OR^b$、-$C(=O)NR^cR^d$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氘烷基、

C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

環C為4員至8員雜環烷基，其視情況包含1或2個選自由O、S及N組成之群的額外雜原子；

各R^5獨立地為氘、鹵素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氘烷基、C_1-C_6羥烷基或C_1-C_6胺烷基；

或同一碳上之2個R^5一起形成側氧基；

p為0-4；

環A為包含1-4個選自由O、S及N組成之群的雜原子之5員環；

各R^6獨立地為氘、鹵素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氘烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

或同一原子上之兩個R^6一起形成側氧基；

n為0-3；

R^7為氫、氘、鹵素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氘烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

R^8為氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氘烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基或C_1-C_6雜烷基；

環B為環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

各R^9獨立地為氘、鹵素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-SH、-SR^a、-S(=O)R^a、-$S(=O)_2R^a$、-

$S(=O)_2NR^cR^d$、$-NR^cR^d$、$-NR^bC(=O)NR^cR^d$、$-NR^bC(=O)R^a$、$-NR^bC(=O)OR^b$、$-NR^bS(=O)_2R^a$、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^b$、$-C(=O)NR^cR^d$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氘烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個R^{9a}取代；

或同一原子上之兩個R^9一起形成側氧基；

各R^{9a}獨立地為氘、鹵素、-CN、$-NO_2$、-OH、$-OR^a$、$-OC(=O)R^a$、$-OC(=O)OR^b$、$-OC(=O)NR^cR^d$、-SH、$-SR^a$、$-S(=O)R^a$、$-S(=O)_2R^a$、$-S(=O)_2NR^cR^d$、$-NR^cR^d$、$-NR^bC(=O)NR^cR^d$、$-NR^bC(=O)R^a$、$-NR^bC(=O)OR^b$、$-NR^bS(=O)_2R^a$、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^b$、$-C(=O)NR^cR^d$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氘烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況且獨立地經氘、鹵素、-CN、$-NO_2$、-OH、$-OR^a$、$-NR^cR^d$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氘烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基或C_1-C_6雜烷基中之一或多者取代；

或同一原子上之兩個R^{9a}一起形成側氧基；

m為0-5；

各R^a獨立地為C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氘烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C_1-C_6烷基(環烷基)、C_1-C_6烷基(雜環烷基)、C_1-C_6烷基(芳基)或C_1-C_6烷基(雜芳基)；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、雜

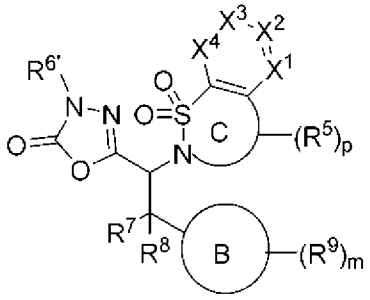
環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個為側氧基、鹵素、-CN、-OH、-OCH_3、-$S(=O)CH_3$、-$S(=O)_2CH_3$、-$S(=O)_2NH_2$、-$S(=O)_2NHCH_3$、-$S(=O)_2N(CH_3)_2$、-NH_2、-$NHCH_3$、-$N(CH_3)_2$、-$C(=O)CH_3$、-$C(=O)OH$、-$C(=O)OCH_3$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氘烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基或C_1-C_6雜烷基之取代基取代；

各R^b獨立地為氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氘烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C_1-C_6烷基(環烷基)、C_1-C_6烷基(雜環烷基)、C_1-C_6烷基(芳基)或C_1-C_6烷基(雜芳基)；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個為側氧基、鹵素、-CN、-OH、-OCH_3、-$S(=O)CH_3$、-$S(=O)_2CH_3$、-$S(=O)_2NH_2$、-$S(=O)_2NHCH_3$、-$S(=O)_2N(CH_3)_2$、-NH_2、-$NHCH_3$、-$N(CH_3)_2$、-$C(=O)CH_3$、-$C(=O)OH$、-$C(=O)OCH_3$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氘烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基或C_1-C_6雜烷基之取代基取代；且

各R^c及R^d獨立地為氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氘烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C_1-C_6烷基(環烷基)、C_1-C_6烷基(雜環烷基)、C_1-C_6烷基(芳基)或C_1-C_6烷基(雜芳基)；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個為側氧基、鹵素、-CN、-OH、-OCH_3、-$S(=O)CH_3$、-$S(=O)_2CH_3$、-$S(=O)_2NH_2$、-$S(=O)_2NHCH_3$、-$S(=O)_2N(CH_3)_2$、-NH_2、-$NHCH_3$、-$N(CH_3)_2$、-$C(=O)CH_3$、-$C(=O)OH$、-$C(=O)OCH_3$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氘烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基或C_1-C_6雜烷基之取代基取代；

或R^c及R^d與其所連接之原子一起形成雜環烷基，其視情況經一或多個為側氧基、鹵素、-CN、-OH、-OCH_3、-$S(=O)CH_3$、-$S(=O)_2CH_3$、-$S(=O)_2NH_2$、-$S(=O)_2NHCH_3$、-$S(=O)_2N(CH_3)_2$、-NH_2、-$NHCH_3$、-$N(CH_3)_2$、-$C(=O)CH_3$、-C(=O)OH、-$C(=O)OCH_3$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氘烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基之取代基取代。

【0006】本文亦揭示一種式(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構物或立體異構物：

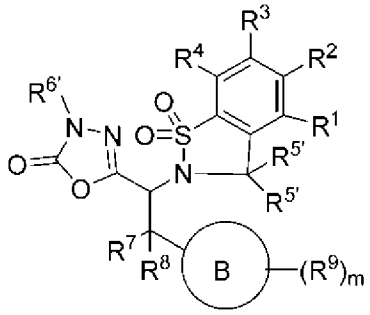


式(Ia)；

其中

$R^{6'}$為氫或C_1-C_6烷基。

【0007】本文亦揭示一種式(Ib)化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構物或立體異構物：



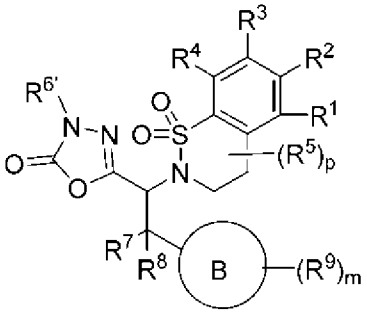
式(Ib)；

其中

$R^{6'}$為氫或C_1-C_6烷基；且

各$R^{5'}$獨立地為氫或R^5。

【0008】 本文亦揭示一種式(Ic)化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構物或立體異構物：

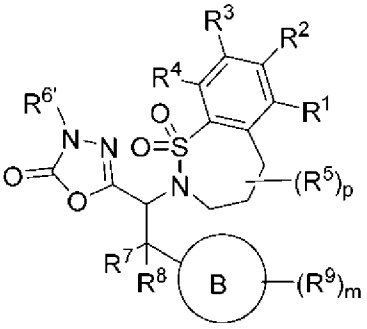


式(Ic)；

其中

$R^{6'}$為氫或C_1-C_6烷基。

【0009】 本文亦揭示一種式(Id)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構物或立體異構物：



式(Id)；

其中

$R^{6'}$為氫或C_1-C_6烷基。

【0010】 本文亦揭示一種醫藥組合物，其包含本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構物或立體異構物及醫藥學上可接受之賦形劑。

【0011】 本文亦揭示一種治療個體之癌症的方法，其包含向該個體

投與本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構物或立體異構物，或本文所揭示之醫藥組合物。

【0012】 本文亦揭示一種抑制個體之核糖核苷酸還原酶的方法，其包含向該個體投與本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構物或立體異構物，或本文所揭示之醫藥組合物。

【0013】 在一些實施例中，該核糖核苷酸還原酶之抑制發生於有需要之個體之腫瘤細胞中。

【0014】 本文亦揭示一種用於治療個體之腫瘤或腫瘤細胞的方法，該方法包含以足以誘導該腫瘤或該等腫瘤細胞中之複製壓力之量投與本文揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構物或立體異構物；及投與靶向癌症之治療劑；其中該腫瘤或該等腫瘤細胞具有ecDNA特徵；且其中該腫瘤之生長或尺寸或腫瘤細胞之生長或數目減少。

【0015】 本文亦揭示一種治療ecDNA相關腫瘤或腫瘤細胞之方法，其包含向經鑑別為帶有具有ecDNA之腫瘤或腫瘤細胞的個體投與本文揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構物或立體異構物，其中該腫瘤之生長或尺寸或該等腫瘤細胞之生長或數目由於治療而減少。

【0016】 在一些實施例中，該方法進一步包含投與靶向癌症之治療劑。

【0017】 在一些實施例中，該靶向癌症之治療劑抑制包含於該腫瘤或該等腫瘤細胞中ecDNA上的基因或基因產物。

【0018】 本文亦揭示一種用於治療個體之腫瘤或腫瘤細胞的方法，

該方法包含以足以誘導該腫瘤或該等腫瘤細胞中之複製壓力之量投與本文揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構物或立體異構物；其中該腫瘤或該等腫瘤細胞包含ecDNA或具有ecDNA特徵；且其中該腫瘤之生長或尺寸或腫瘤細胞之生長或數目減少。

【實施方式】

交叉參考

【0019】 本申請案主張2021年9月17日申請之美國臨時申請案序列號63/245,718之權益，其以全文引用之方式併入本文中。

參考文獻併入

【0020】 出於本文中所鑑別之特定目的，在本說明書中提及之所有公開案、專利及專利申請案均以引用之方式併入本文中。

定義

【0021】 除非上下文另外明確指示，否則如本文中及所附申請專利範圍中所使用，單數形式「一(a)」、「一個(an)」及「該」包括複數個指示物。因此，舉例而言，提及「一種藥劑」，其包括複數種此類藥劑，且提及「該細胞」，其包括提及一或多個細胞(或複數個細胞)及熟習此項技術者已知的其等效物等。當本文所使用之範圍用於諸如分子量之物理特性或諸如化學式之化學特性時，意欲包含本文中範圍及特定實施例的所有組合與子組合。術語「約」在參考數值或數值範圍時，意謂所參考之數值或數值範圍為實驗變異度內(或在實驗統計誤差內)的近似值，且由此在一些情況下，數值或數值範圍將在所陳述數值或數值範圍之1%與15%之間變化。術語「包含(comprising)」(及相關術語，諸如「包含(comprise/comprises)」或「具有」或「包括」)不希望排除以下情形：在

其他某些實施例中，例如本文所述之任何物質組成、組合物、方法或製程或其類似者之實施例「由所述特徵組成」或「基本上由所述特徵組成」。

【0022】 除非相反說明，否則如說明書及隨附申請專利範圍中所用，以下術語具有下文所指定之含義。

【0023】 「側氧基」係指=O。

【0024】 「烷基」係指具有一個至約十個碳原子或一個至六個碳原子的視情況經取代之直鏈或視情況經取代之分支鏈飽和烴單價基團。實例包括(但不限於)甲基、乙基、正丙基、異丙基、2-甲基-1-丙基、2-甲基-2-丙基、2-甲基-1-丁基、3-甲基-1-丁基、2-甲基-3-丁基、2,2-二甲基-1-丙基、2-甲基-1-戊基、3-甲基-1-戊基、4-甲基-1-戊基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、2,2-二甲基-1-丁基、3,3-二甲基-1-丁基、2-乙基-1-丁基、正丁基、異丁基、二級丁基、三級丁基、正戊基、異戊基、新戊基、三級戊基及己基，及更長烷基、諸如庚基、辛基及其類似基團。無論何時出現在本文中，諸如「C_1-C_6烷基」之數值範圍意謂烷基由1個碳原子、2個碳原子、3個碳原子、4個碳原子、5個碳原子或6個碳原子組成，儘管本定義亦涵蓋沒有指定數字範圍之術語「烷基」的出現。在一些實施例中，烷基係C_1-C_{10}烷基、C_1-C_9烷基、C_1-C_8烷基、C_1-C_7烷基、C_1-C_6烷基、C_1-C_5烷基、C_1-C_4烷基、C_1-C_3烷基、C_1-C_2烷基或C_1烷基。除非本說明書中另外特定陳述，否則烷基視情況例如經側氧基、鹵素、胺基、腈、硝基、羥基、鹵烷基、烷氧基、芳基、環烷基、雜環烷基、雜芳基及其類似基團取代。在一些實施例中，烷基視情況經以下取代：側氧基、鹵素、-CN、-CF_3、-OH、-OMe、-NH_2或-NO_2。在一些實施例中，烷基視情況經側氧基、鹵素、-CN、-CF_3、-OH或-OMe取代。

在一些實施例中，烷基視情況經鹵素取代。在一些實施例中，烷基視情況經-COOH、-COOMe、-$CONH_2$、-CONHMe或-$CONMe_2$取代。

【0025】「烯基」係指具有一或多個碳-碳雙鍵且具有兩個至約十個碳原子、更佳兩個至約六個碳原子的視情況經取代之直鏈或視情況經取代之分支鏈烴單價基團。基團可繞雙鍵呈順式或反式構形，且應理解為包括異構物兩者。實例包括(但不限於)乙烯基(-$CH=CH_2$)、1-丙烯基(-$CH_2CH=CH_2$)、異丙烯基[-$C(CH_3)=CH_2$]、丁烯基、1,3-丁二烯基及其類似基團。數值範圍每當其出現在本文中，諸如「C_2-C_6烯基」，意謂烯基可由2個碳原子、3個碳原子、4個碳原子、5個碳原子或6個碳原子組成，但本發明定義亦涵蓋術語「烯基」的存在，其中未指定數值範圍。在一些實施例中，烯基為C_2-C_{10}烯基、C_2-C_9烯基、C_2-C_8烯基、C_2-C_7烯基、C_2-C_6烯基、C_2-C_5烯基、C_2-C_4烯基、C_2-C_3烯基或C_2烯基。除非本說明書中另外特定陳述，否則烯基視情況例如經以下取代：側氧基、鹵素、胺基、腈、硝基、羥基、鹵烷基、烷氧基、芳基、環烷基、雜環烷基、雜芳基及其類似基團。在一些實施例中，烯基視情況經側氧基、鹵素、-CN、-CF_3、-OH、-OMe、-NH_2或-NO_2取代。在一些實施例中，烯基視情況經側氧基、鹵素、-CN、-CF_3、-OH或-OMe取代。在一些實施例中，烯基視情況經鹵素取代。在一些實施例中，烯基視情況經-COOH、-COOMe、-$CONH_2$、-CONHMe或-$CONMe_2$取代。

【0026】「炔基」係指視情況經取代之直鏈，或視情況經取代之支鏈烴類單價基，該單價基具有一或多個碳碳三鍵且具有二至約十個碳原子，更佳地二至約六個碳原子。實例包括(但不限於)乙炔基、2-丙炔基、2-丁炔基、1,3-丁二炔基及其類似基團。數值範圍每當其出現在本文中，

諸如「C_2-C_6炔基」，意謂炔基可由2個碳原子、3個碳原子、4個碳原子、5個碳原子或6個碳原子組成，但本發明定義亦涵蓋炔基為C_2-C_{10}炔基、C_2-C_9炔基、C_2-C_8炔基、C_2-C_7炔基、C_2-C_6炔基、C_2-C_5炔基、C_2-C_4炔基、C_2-C_3炔基或C_2炔基。除非本說明書中另外特別陳述，否則炔基視情況例如經以下取代：側氧基、鹵素、胺基、腈、硝基、羥基、鹵烷基、烷氧基、芳基、環烷基、雜環烷基、雜芳基及其類似基團。在一些實施例中，炔基視情況經側氧基、鹵素、-CN、-CF_3、-OH、-OMe、-NH_2或-NO_2取代。在一些實施例中，炔基視情況經側氧基、鹵素、-CN、-CF_3、-OH或-OMe取代。在一些實施例中，炔基視情況經鹵素取代。在一些實施例中，炔基視情況經-COOH、-COOMe、-$CONH_2$、-CONHMe或-$CONMe_2$取代。

【0027】「伸烷基」係指直鏈或支鏈二價烴鏈。除非本說明書中另外特別陳述，否則伸烷基可視情況例如經以下取代：側氧基、鹵素、胺基、腈、硝基、羥基、鹵烷基、烷氧基、芳基、環烷基、雜環烷基、雜芳基及其類似基團。在一些實施例中，伸烷基視情況經以下取代：側氧基、鹵素、-CN、-CF_3、-OH、-OMe、-NH_2或-NO_2。在一些實施例中，伸烷基視情況經側氧基、鹵素、-CN、-CF_3、-OH或-OMe取代。在一些實施例中，伸烷基視情況經鹵素取代。在一些實施例中，伸烷基視情況經-COOH、-COOMe、-$CONH_2$、-CONHMe或-$CONMe_2$取代。

【0028】「烷氧基」係指式-O烷基之基團，其中烷基如所定義。除非本說明書中另外特別陳述，否則烷氧基可視情況例如經以下取代：側氧基、鹵素、胺基、腈、硝基、羥基、鹵烷基、烷氧基、芳基、環烷基、雜環烷基、雜芳基及其類似基團。在一些實施例中，烷氧基視情況經以下取

代：側氧基、鹵素、-CN、-CF_3、-OH、-OMe、-NH_2或-NO_2。在一些實施例中，烷氧基視情況經側氧基、鹵素、-CN、-CF_3、-OH或-OMe取代。在一些實施例中，烷氧基視情況經鹵素取代。在一些實施例中，烷氧基視情況經-COOH、-COOMe、-$CONH_2$、-CONHMe或-$CONMe_2$取代。

【0029】「胺烷基」係指經一或多個胺取代之如上文所定義之烷基。在一些實施例中，烷基經一個胺取代。在一些實施例中，烷基經一個、兩個或三個胺取代。胺烷基包括例如胺基甲基、胺基乙基、胺基丙基、胺基丁基或胺基戊基。在一些實施例中，胺烷基為胺甲基。

【0030】「芳基」係指自烴環系統衍生之基團，其包含氫、6至30個碳原子及至少一個芳環。芳基可為單環、雙環、三環或四環環系統，其可包括稠合(當與環烷基或雜環烷基環稠合時，芳基經由芳環原子鍵結)或橋聯環系統。在一些實施例中，芳基為6至10員芳基。在一些實施例中，芳基為6員芳基。芳基包括(但不限於)自以下烴環系統衍生之芳基：伸蒽基、伸萘基、伸菲基、蒽、蔥、苯、屈、丙二烯合茀、茀、as-二環戊二烯并苯、s-二環戊二烯并苯、茚烷、茚、萘、苊、菲、七曜烯(pleiadene)、芘以及聯伸三苯。在一些實施例中，芳基為苯基。除非本說明書中另有特定說明，否則芳基可視情況例如經以下取代：鹵素、胺基、腈、硝基、羥基、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、烷氧基、芳基、環烷基、雜環烷基、雜芳基及類似基團。在一些實施例中，芳基視情況經以下取代：鹵素、甲基、乙基、-CN、-CF_3、-OH、-OMe、-NH_2或-NO_2。在一些實施例中，芳基視情況經以下取代：鹵素、甲基、乙基、-CN、-CF_3、-OH或-OMe。在一些實施例中，芳基視情況經鹵素取代。在一些實施例中，芳基視情況經-COOH、-COOMe、-$CONH_2$、-CONHMe或-$CONMe_2$

取代。

【0031】「環烷基」係指部分或完全飽和單環或多環碳環，其可包括稠合(當與芳基或雜芳基環稠合時，環烷基經由非芳族環原子鍵結)或橋聯環系統。代表性環烷基包括但不限於具有三至十五個碳原子(C_3-C_{15}環烷基)、三至十個碳原子(C_3-C_{10}環烷基)、三至八個碳原子(C_3-C_8環烷基)、三至六個碳原子(C_3-C_6環烷基)、三至五個碳原子(C_3-C_5環烷基)或三至四個碳原子(C_3-C_4環烷基)的環烷基。在一些實施例中，環烷基係3至6員環烷基。在一些實施例中，環烷基為5員至6員環烷基。單環環烷基包括例如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基以及環辛基。多環環烷基或碳環包括例如金剛烷基、降冰片烷基、十氫萘基、雙環[3.3.0]辛烷、雙環[4.3.0]壬烷、順十氫萘、反十氫萘、雙環[2.1.1]己烷、雙環[2.2.1]庚烷、雙環[2.2.2]辛烷、雙環[3.2.2]壬烷及雙環[3.3.2]癸烷以及7,7-二甲基-雙環[2.2.1]庚基。部分飽和環烷基包括例如環戊烯基、環己烯基、環庚烯基以及環辛烯基。除非本說明書中另有特定說明，否則環烷基視情況例如經以下取代：側氧基、鹵素、胺基、腈、硝基、羥基、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、烷氧基、芳基、環烷基、雜環烷基、雜芳基及其類似基團。在一些實施例中，環烷基視情況經側氧基、鹵素、甲基、乙基、-CN、-CF_3、-OH、-OMe、-NH_2或-NO_2取代。在一些實施例中，環烷基視情況經以下取代：側氧基、鹵素、甲基、乙基、-CN、-CF_3、-OH或-OMe。在一些實施例中，環烷基視情況經鹵素取代。在一些實施例中，環烷基視情況經-COOH、-COOMe、-$CONH_2$、-CONHMe或-$CONMe_2$取代。

【0032】「氘烷基」係指經一或多個氘原子取代之如上文所定義之烷基。在一些實施例中，烷基經一個氘原子取代。在一些實施例中，烷基

經一個、兩個或三個氘原子取代。在一些實施例中，烷基經一個、兩個、三個、四個、五個或六個氘原子取代。氘烷基包括例如CD_3、CH_2D、CHD_2、CH_2CD_3、CD_2CD_3、$CHDCD_3$、CH_2CH_2D或CH_2CHD_2。在一些實施例中，氘烷基係CD_3。

【0033】「鹵烷基」係指經一或多個鹵素原子取代之如上文所定義之烷基。在一些實施例中，烷基經一個、兩個或三個鹵素原子取代。在一些實施例中，烷基經一個、兩個、三個、四個、五個或六個鹵素取代。鹵烷基包括例如三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、三氯甲基、2,2,2-三氟乙基、1,2-二氟乙基、3-溴-2-氟丙基、1,2-二溴乙基及其類似基團。在一些實施例中，鹵烷基為三氟甲基。

【0034】「鹵基」或「鹵素」係指溴、氯、氟或碘。在一些實施例中，鹵素為氟或氯。在一些實施例中，鹵素為氟。在一些實施例中，鹵素為氯。在一些實施例中，鹵素為溴。在一些實施例中，鹵素為碘。

【0035】「雜烷基」係指其中烷基之一或多個骨架原子選自除碳以外之原子，例如氧、氮(例如-NH-、-N(烷基)-)、硫、磷或其組合的烷基。雜烷基在雜烷基之碳原子處連接至分子之其餘部分。在一個態樣中，雜烷基為C_1-C_6雜烷基，其中雜烷基由1至6個碳原子及一或多個除碳以外之例如氧、氮(例如-NH-、-N(烷基)-)、硫、磷或其組合之原子構成，其中雜烷基在雜烷基之碳原子處連接至分子之其餘部分。此類雜烷基之實例為例如-CH_2OCH_3、-$CH_2CH_2OCH_3$、-$CH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_3$或-$CH(CH_3)OCH_3$。除非本說明書中另有特定說明，否則雜烷基視情況例如經以下取代：側氧基、鹵素、胺基、腈、硝基、羥基、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、烷氧基、芳基、環烷基、雜環烷基、雜芳基及其類似基團。

在一些實施例中，雜烷基視情況經以下取代：側氧基、鹵素、甲基、乙基、-CN、-CF_3、-OH、-OMe、-NH_2或-NO_2。在一些實施例中，雜烷基視情況經側氧基、鹵素、甲基、乙基、-CN、-CF_3、-OH或-OMe取代。在一些實施例中，雜烷基視情況經鹵素取代。在一些實施例中，雜烷基視情況經-COOH、-COOMe、-$CONH_2$、-CONHMe或-$CONMe_2$取代。

【0036】「羥烷基」係指經一或多個羥基取代之如上文所定義之烷基。在一些實施例中，烷基經一個羥基取代。在一些實施例中，烷基經一個、兩個或三個羥基取代。羥烷基包括例如羥甲基、羥乙基、羥丙基、羥丁基或羥戊基。在一些實施例中，羥烷基為羥甲基。

【0037】「雜環烷基」係指包含2至23個碳原子及一至8個選自由氮、氧、磷及硫組成之群之雜原子的3員至24員部分或完全飽和、非完全芳族環基。在一些實施例中，雜環烷基包含1或2個選自氮及氧之雜原子。除非本說明書中另有特定說明，否則雜環烷基可為單環、雙環、三環或四環環系統，其可包括稠合(當與芳基或雜芳環稠合時，雜環烷基經由非芳環原子鍵結)或橋聯環系統；且雜環烷基中之氮、碳或硫原子可視情況經氧化；氮原子可視情況經四級銨化。代表性雜環烷基包括(但不限於)具有二至十五個碳原子(C_2-C_{15}雜環烷基)、二至十個碳原子(C_2-C_{10}雜環烷基)、二至八個碳原子(C_2-C_8雜環烷基)、二至六個碳原子(C_2-C_6雜環烷基)、二至五個碳原子(C_2-C_5雜環烷基)或二至四個碳原子(C_2-C_4雜環烷基)的雜環烷基。在一些實施例中，雜環烷基為3至6員雜環烷基。在一些實施例中，環烷基為5員至6員雜環烷基。此類雜環烷基之實例包括但不限於氮丙啶基、氮雜環丁烷基、二氧戊環基、噻吩基[1,3]二噻烷基、十氫異喹啉基、咪唑啉基、咪唑啶基、異噻唑啶基、異噁唑啶基、嗎啉基、八氫吲哚

基、八氫異吲哚基、2-側氧基哌咿基、2-側氧基哌啶基、2-側氧基吡咯啶基、噁唑啶基、哌啶基、哌咿基、4-哌啶酮基、吡咯啶基、吡唑啶基、奎寧環基、噻唑啶基、四氫呋喃基、三噻烷基、四氫哌喃基、硫代嗎啉基、噻嗎啉基、1-側氧基-硫代嗎啉基、1,1-二側氧基-硫代嗎啉基、1,3-二氫異苯并呋喃-1-基、3-側氧基-1,3-二氫異苯并呋喃-1-基、甲基-2-側氧基-1,3-間二氧雜環戊烯-4-基及2-側氧基-1,3-間二氧雜環戊烯-4-基。術語雜環烷基亦包括碳水化合物之所有環形式，其包括但不限於單醣、雙醣及寡醣。應瞭解當提及雜環烷基中之碳原子數目時，雜環烷基中之碳原子數目與構成雜環烷基之原子(亦即，雜環烷基環之骨架原子)的總數(包括雜原子)不相同。除非本說明書中另外特別陳述，否則雜環烷基視情況例如經以下取代：側氧基、鹵素、胺基、腈、硝基、羥基、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、烷氧基、芳基、環烷基、雜環烷基、雜芳基及其類似基團。在一些實施例中，雜環烷基視情況經側氧基、鹵素、甲基、乙基、-CN、-CF_3、-OH、-OMe、-NH_2或-NO_2取代。在一些實施例中，雜環烷基視情況經側氧基、鹵素、甲基、乙基、-CN、-CF_3、-OH或-OMe取代。在一些實施例中，雜環烷基視情況經鹵素取代。在一些實施例中，雜環烷基視情況經-COOH、-COOMe、-$CONH_2$、-CONHMe或-$CONMe_2$取代。

【0038】「雜芳基」係指5至14員環系統基團，其包含氫原子、一至十三個碳原子、一至六個選自由氮、氧、磷及硫組成之群的雜原子及至少一個包含至少一個雜原子的芳環。雜芳基可為單環、雙環、三環或四環環系統，其可包括稠合(當與環烷基或雜環烷基環稠合時，雜芳基經由芳環原子鍵結)或橋聯環系統；且雜芳基中之氮、碳或硫原子可視情況經氧化；氮原子可視情況經四級銨化。在一些實施例中，雜芳基為5員至10員

雜芳基。在一些實施例中，雜芳基係5至6員雜芳基。實例包括(但不限於)氮呯基、吖啶基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并吲哚基、苯并二氧雜環戊烯基、苯并呋喃基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并[b][1,4]二氧呯基、1,4-苯并二噁烷基、苯并萘并呋喃基、苯并噁唑基、苯并二氧雜環戊烯基、苯并二氧雜環己烯基、苯并哌喃基、苯并哌喃酮基、苯并呋喃基、苯并呋喃酮基、苯并噻吩基(benzothienyl/benzothiophenyl)、苯并三唑基、苯并[4,6]咪唑并[1,2-a]吡啶基、咔唑基、啐啉基、二苯并呋喃基、二苯并噻吩基、呋喃基、呋喃酮基、異噻唑基、咪唑基、吲唑基、吲哚基、異吲哚基、吲哚啉基、異吲哚啉基、異喹啉基、吲咔基、異噁唑基、嗪啶基、噁二唑基、2-側氧基氮呯基、噁唑基、環氧乙烷基、1-氧離子基吡啶基、1-氧離子基嘧啶基、1-氧離子基吡哄基、1-氧離子基嗒哄基、1-苯基-1H-吡咯基、啡哄基、啡噻哄基、啡噁哄基、呔哄基、噠啶基、嘌呤基、吡咯基、吡唑基、吡啶基、吡哄基、嘧啶基、嗒哄基、喹唑啉基、喹喏啉基、喹啉基、喔啶基、異喹啉基、四氫喹啉基、噻唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基、三哄基及苯硫基(亦即，噻吩基)。除非本說明書中另有特定說明，否則雜芳基視情況例如經以下取代：鹵素、胺基、腈、硝基、羥基、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、烷氧基、芳基、環烷基、雜環烷基、雜芳基及類似基團。在一些實施例中，雜芳基視情況經鹵素、甲基、乙基、-CN、-CF_3、-OH、-OMe、-NH_2或-NO_2取代。在一些實施例中，雜芳基視情況經以下取代：鹵素、甲基、乙基、-CN、-CF_3、-OH或-OMe。在一些實施例中，雜芳基視情況經鹵素取代。在一些實施例中，雜芳基視情況經-COOH、-COOMe、-$CONH_2$、-CONHMe或-$CONMe_2$取代。

【0039】 術語「一或多個」在提及視情況存在之取代基時意謂該主題基團視情況經一個、兩個、三個或四個取代基取代。在一些實施例中，該主題基團視情況經一個、兩個、三個或四個取代基取代。在一些實施例中，該主題基團視情況經一個、兩個或三個取代基取代。在一些實施例中，該主題基團視情況經一個或兩個取代基取代。在一些實施例中，該主題基團視情況經一個取代基取代。在一些實施例中，該主題基團視情況經兩個取代基取代。

【0040】 如本文所用之術語「治療(treat)」、「經治療」、「治療(treatment)」或「正治療」係指治療性治療，其中目標係預防或減緩(減輕)非所要生理病狀、病症或疾病，或獲得有益或所要臨床結果。出於本文所述之目的，有益或所要的臨床結果包括但不限於症狀緩解；病狀、病症或疾病之程度減輕；病狀、病症或疾病之狀態穩定(亦即，未惡化)；病狀、病症或疾病之發作延遲或進展減緩；病狀、病症或疾病狀態減輕；及病狀、病症或疾病之緩解(無論部分或完全)，無論可偵測或不可偵測，或增進或改善。治療包括引發臨床上顯著反應而無過度副作用。「治療」亦包括與在未接受治療時之預計存活期相比延長之存活期。術語「治療」、「經治療」、「治療」或「正治療」以及自其衍生之字語不一定暗示100%或完全治療。相反，存在不同程度之治療，一般熟習此項技術者認可該等程度之治療具有潛在益處或治療作用。就此而言，所揭示之方法可提供任何量之對哺乳動物之病症的任何水準之治療。舉例而言，包括其症狀或病狀之病症可減少例如約100%、約90%、約80%、約70%、約60%、約50%、約40%、約30%、約20%或約10%。

【0041】 如本文所使用，術語「有效量」或「治療有效量」係指足

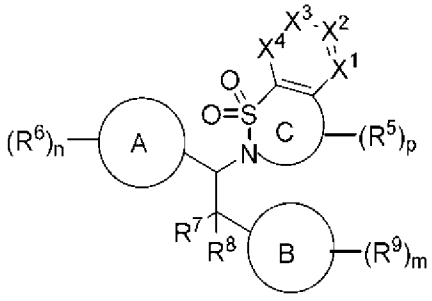
以在一定程度上減輕所治療之疾病或病狀(例如癌症或發炎性疾病)的症狀中之一或多者的所投與之本文所揭示之化合物的量。在一些實施例中，結果為疾病之體徵、症狀或病因的減少及/或緩解，或生物學系統之任何其他所要的改變。舉例而言，用於治療用途之「有效量」為使疾病症狀發生臨床上顯著減少所必需之包含本文所揭示化合物之組合物的量。在一些實施例中，使用諸如劑量遞增研究之技術來確定任何個別情況下之適當「有效」量。

【0042】 如本文所用之術語「ecDNA特徵(ecDNA signature)」一般係指作為ecDNA+(含有染色體外DNA(ecDNA))之腫瘤或腫瘤細胞所共有的一或多種特性。在一些情況下，ecDNA特徵係選自由以下組成之群：基因擴增；p53功能損失型突變；無微衛星不穩定性(MSI-H)；低PD-L1表現量；低水準腫瘤發炎特徵(TIS)；低水準腫瘤突變負荷(TMB)；增加的對偶基因取代、插入或缺失(插入/缺失)之頻率；及其任何組合。在一些情況下，ecDNA特徵包括使用成像技術偵測或鑑別ecDNA。在一些情況下，ecDNA特徵不包括ecDNA之任何成像或直接偵測。

化合物

【0043】 本文描述適用於治療癌症之環狀磺醯胺RNR抑制劑。

【0044】 本文揭示一種式(I)化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構物或立體異構物：



式(I)，

其中：

X^1為N或CR^1；

X^2為N或CR^2；

X^3為N或CR^3；

X^4為N或CR^4；

R^1、R^2、R^3及R^4獨立地為氫、氘、鹵素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-SH、-SR^a、-S(=O)R^a、-$S(=O)_2R^a$、-$S(=O)_2NR^cR^d$、-NR^cR^d、-$NR^bC(=O)NR^cR^d$、-$NR^bC(=O)R^a$、-$NR^bC(=O)OR^b$、-$NR^bS(=O)_2R^a$、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氘烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

環C為4員至8員雜環烷基，其視情況包含1或2個選自由O、S及N組成之群的額外雜原子；

各R^5獨立地為氘、鹵素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氘烷基、C_1-C_6羥烷基或C_1-C_6胺烷基；

或同一碳上之2個R^5一起形成側氧基；

p為0-4；

環A為包含1-4個選自由O、S及N組成之群的雜原子之5員環；

各R^6獨立地為氘、鹵素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氘烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

或同一原子上之兩個R^6一起形成側氧基；

n為0-3；

R^7為氫、氘、鹵素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氘烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

R^8為氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氘烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基或C_1-C_6雜烷基；

環B為環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

各R^9獨立地為氘、鹵素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、-$OC(=O)R^a$、-$OC(=O)OR^b$、-$OC(=O)NR^cR^d$、-SH、-SR^a、-$S(=O)R^a$、-$S(=O)_2R^a$、-$S(=O)_2NR^cR^d$、-NR^cR^d、-$NR^bC(=O)NR^cR^d$、-$NR^bC(=O)R^a$、-$NR^bC(=O)OR^b$、-$NR^bS(=O)_2R^a$、-$C(=O)R^a$、-$C(=O)OR^b$、-$C(=O)NR^cR^d$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氘烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個R^{9a}取代；

或同一原子上之兩個R^9一起形成側氧基；

各R^{9a}獨立地為氘、鹵素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、-$OC(=O)R^a$、-$OC(=O)OR^b$、-$OC(=O)NR^cR^d$、-SH、-SR^a、-$S(=O)R^a$、-$S(=O)_2R^a$、-$S(=O)_2NR^cR^d$、-NR^cR^d、-$NR^bC(=O)NR^cR^d$、-$NR^bC(=O)R^a$、-$NR^bC(=O)OR^b$、-$NR^bS(=O)_2R^a$、-$C(=O)R^a$、-$C(=O)OR^b$、-$C(=O)NR^cR^d$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氘烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基、雜環烷

基、芳基或雜芳基；其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況且獨立地經氘、鹵素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氘烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基或C_1-C_6雜烷基中之一或多者取代；

或同一原子上之兩個R^{9a}一起形成側氧基；

m為0-5；

各R^a獨立地為C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氘烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C_1-C_6烷基(環烷基)、C_1-C_6烷基(雜環烷基)、C_1-C_6烷基(芳基)或C_1-C_6烷基(雜芳基)；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個為側氧基、鹵素、-CN、-OH、-OCH_3、-$S(=O)CH_3$、-$S(=O)_2CH_3$、-$S(=O)_2NH_2$、-$S(=O)_2NHCH_3$、-$S(=O)_2N(CH_3)_2$、-NH_2、-$NHCH_3$、-$N(CH_3)_2$、-$C(=O)CH_3$、-C(=O)OH、-$C(=O)OCH_3$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氘烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基或C_1-C_6雜烷基之取代基取代；

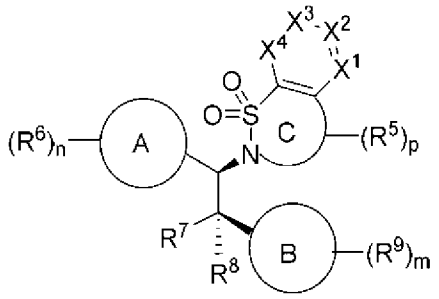
各R^b獨立地為氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氘烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C_1-C_6烷基(環烷基)、C_1-C_6烷基(雜環烷基)、C_1-C_6烷基(芳基)或C_1-C_6烷基(雜芳基)；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個為側氧基、鹵素、-CN、-OH、-OCH_3、-$S(=O)CH_3$、-$S(=O)_2CH_3$、-$S(=O)_2NH_2$、-$S(=O)_2NHCH_3$、-$S(=O)_2N(CH_3)_2$、-NH_2、-$NHCH_3$、-$N(CH_3)_2$、-$C(=O)CH_3$、-C(=O)OH、-$C(=O)OCH_3$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-

C_6氘烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基或C_1-C_6雜烷基之取代基取代；且

各R^c及R^d獨立地為氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氘烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C_1-C_6烷基(環烷基)、C_1-C_6烷基(雜環烷基)、C_1-C_6烷基(芳基)或C_1-C_6烷基(雜芳基)；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個為側氧基、鹵素　　、-CN、-OH、-OCH_3、-$S(=O)CH_3$、-$S(=O)_2CH_3$、-$S(=O)_2NH_2$、-$S(=O)_2NHCH_3$、-$S(=O)_2N(CH_3)_2$、-NH_2、-$NHCH_3$、-$N(CH_3)_2$、-$C(=O)CH_3$、-$C(=O)OH$、-$C(=O)OCH_3$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氘烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基或C_1-C_6雜烷基之取代基取代；

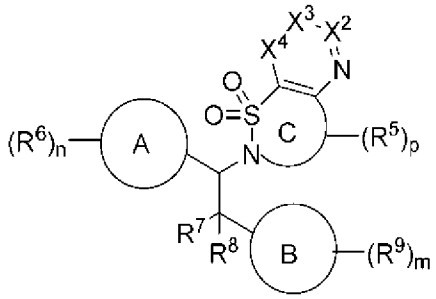
或R^c及R^d與其所連接之原子一起形成雜環烷基，其視情況經一或多個為側氧基、鹵素、-CN、-OH、-OCH_3、-$S(=O)CH_3$、-$S(=O)_2CH_3$、-$S(=O)_2NH_2$、-$S(=O)_2NHCH_3$、-$S(=O)_2N(CH_3)_2$、-NH_2、-$NHCH_3$、-$N(CH_3)_2$、-$C(=O)CH_3$、-$C(=O)OH$、-$C(=O)OCH_3$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氘烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基或C_1-C_6雜烷基之取代基取代。

【0045】 在式(I)化合物之一些實施例中，該化合物具有下式：



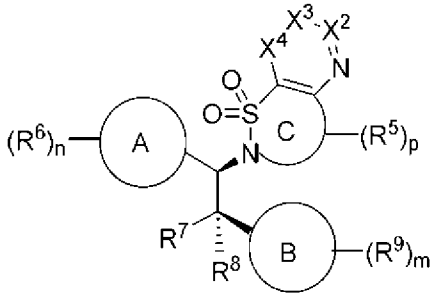
。

【0046】 本文亦揭示一種式(I-1)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構物或立體異構物：



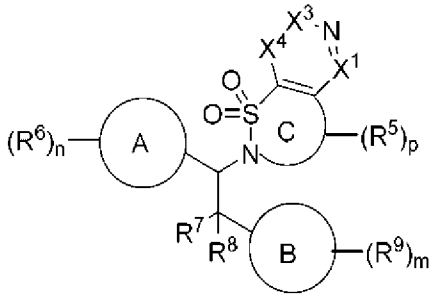
式(I-1)。

【0047】 在式(I-1)化合物之一些實施例中，該化合物具有下式：



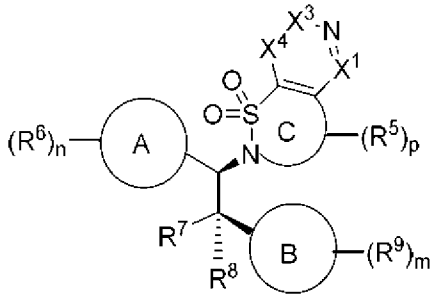
。

【0048】 本文亦揭示一種式(I-2)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構物或立體異構物：



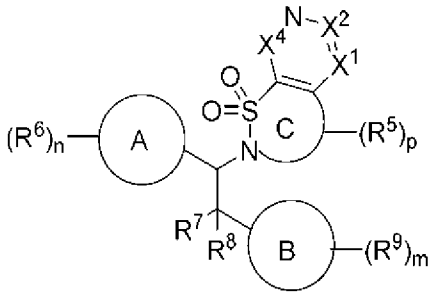
式(I-2)。

【0049】 在式(I-2)化合物之一些實施例中，該化合物具有下式：



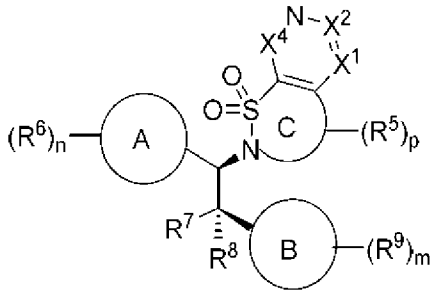
。

【0050】 本文亦揭示一種式(I-3)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構物或立體異構物：



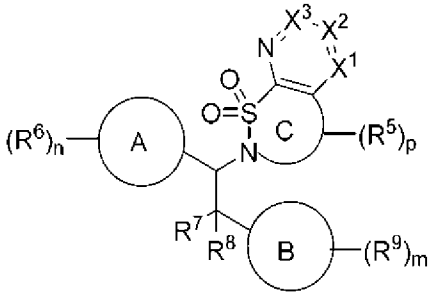
式(I-3)。

【0051】 在式(I-3)化合物之一些實施例中，該化合物具有下式：



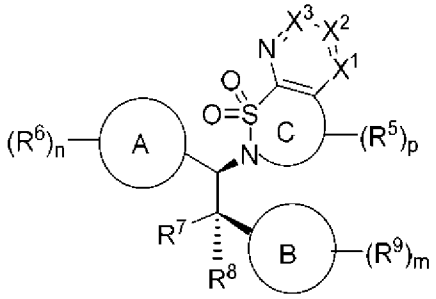
。

【0052】 本文亦揭示一種式(I-4)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構物或立體異構物：



式(I-4)。

【0053】 在式(I-4)化合物之一些實施例中，該化合物具有下式：



。

【0054】 在式(I)或(I-1)-(I-4)化合物之一些實施例中，環A為包含1個或2個選自由O、S及N組成之群之雜原子的5員環。在式(I)或(I-1)-(I-4)

化合物之一些實施例中，環A為包含2個或3個選自由O、S及N組成之群之雜原子的5員環。在式(I)或(I-1)-(I-4)化合物之一些實施例中，環A為包含2-4個選自由O、S及N組成之群之雜原子的5員環。在式(I)或(I-1)-(I-4)化合物之一些實施例中，環A為包含1-3個選自由O、S及N組成之群之雜原子的5員環。在式(I)或(I-1)-(I-4)之化合物之一些實施例中，環A為包含3個或4個選自由O、S及N組成之群之雜原子的5員環。

【0055】 在式(I)或(I-1)-(I-4)之化合物之一些實施例中，環A為包含1個選自由O、S及N組成之群之雜原子的5員環。在式(I)或(I-1)-(I-4)化合物之一些實施例中，環A為包含2個選自由O、S及N組成之群之雜原子的5員環。在式(I)或(I-1)-(I-4)化合物之一些實施例中，環A為包含3個選自由O、S及N組成之群之雜原子的5員環。在式(I)或(I-1)-(I-4)化合物之一些實施例中，環A為包含4個選自由O、S及N組成之群之雜原子的5員環。

【0056】 在式(I)或(I-1)-(I-4)化合物之一些實施例中，環A為包含1個或2個選自由O及N組成之群之雜原子的5員環。在式(I)或(I-1)-(I-4)化合物之一些實施例中，環A為包含2個或3個選自由O及N組成之群之雜原子的5員環。在式(I)或(I-1)-(I-4)化合物之一些實施例中，環A為包含2-4個選自由O及N組成之群之雜原子的5員環。在式(I)或(I-1)-(I-4)化合物之一些實施例中，環A為包含1-3個選自由O及N組成之群之雜原子的5員環。在式(I)或(I-1)-(I-4)化合物之一些實施例中，環A為包含3個或4個選自由O及N組成之群之雜原子的5員環。

【0057】 在式(I)或(I-1)-(I-4)之化合物之一些實施例中，環A為包含1個選自由O及N組成之群之雜原子的5員環。在式(I)或(I-1)-(I-4)化合物之一些實施例中，環A為包含2個選自由O及N組成之群之雜原子的5員

環。

【0058】 在式(I)或(I-1)-(I-4)化合物之一些實施例中，環A為包含3個選自由O及N組成之群之雜原子的5員環。在式(I)或(I-1)-(I-4)化合物之一些實施例中，環A為包含4個選自由O及N組成之群之雜原子的5員環。

【0059】 在式(I)或(I-1)-(I-4)之化合物之一些實施例中，環A為5員雜環烷基或5員雜芳基。在式(I)或(I-1)-(I-4)之化合物之一些實施例中，環A為5員雜環烷基。在式(I)或(I-1)-(I-4)之化合物之一些實施例中，環A為包含一個至四個選自由O、S及N組成之群的雜原子之5員雜環烷基。在式(I)或(I-1)-(I-4)之化合物之一些實施例中，環A為包含兩個至四個選自由O、S及N組成之群的雜原子之5員雜環烷基。在式(I)或(I-1)-(I-4)之化合物之一些實施例中，環A為包含三個至四個選自由O、S及N組成之群的雜原子之5員雜環烷基。在式(I)或(I-1)-(I-4)化合物之一些實施例中，環A為5員雜芳基。在式(I)或(I-1)-(I-4)化合物之一些實施例中，環A為包含一至四個選自由O、S及N組成之群的雜原子之5員雜芳基。在式(I)或(I-1)-(I-4)化合物之一些實施例中，環A為包含兩個至四個選自由O、S及N組成之群的雜原子之5員雜芳基。在式(I)或(I-1)-(I-4)化合物之一些實施例中，環A為包含三個至四個選自由O、S及N組成之群的雜原子之5員雜芳基。

【0060】 在式(I)或(I-1)-(I-4)之化合物之一些實施例中，環A為三唑或四唑。在式(I)或(I-1)-(I-4)化合物之一些實施例中，環A為三唑。在式(I)或(I-1)-(I-4)之化合物之一些實施例中，環A為四唑。在式(I)或(I-1)-(I-4)之化合物之一些實施例中，環A為2,3-二氫-1,3,4-噁二唑。

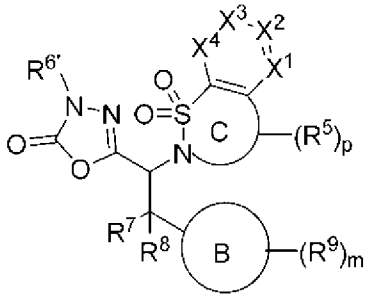
【0061】 在式(I)或(I-1)-(I-4)之化合物之一些實施例中，各R^6獨立

地為氘、鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基或C_1-C_6氘烷基；或同一原子上之兩個R^6一起形成側氧基。在式(I)或(I-1)-(I-4)之化合物之一些實施例中，各R^6獨立地為氘、鹵素或C_1-C_6烷基；或同一原子上之兩個R^6一起形成側氧基。在式(I)或(I-1)-(I-4)之化合物之一些實施例中，各R^6獨立地為C_1-C_6烷基；或同一原子上之兩個R^6一起形成側氧基。在式(I)或(I-1)-(I-4)之化合物之一些實施例中，各R^6獨立地為C_1-C_6烷基。

【0062】 在式(I)或(I-1)-(I-4)之化合物之一些實施例中，同一原子上之兩個R^6一起形成側氧基。

【0063】 在式(I)或(I-1)-(I-4)化合物之一些實施例中，n為0-2。在式(I)或(I-1)-(I-4)化合物之一些實施例中，n為0或1。在式(I)或(I-1)-(I-4)化合物之一些實施例中，n為1或2。在式(I)或(I-1)-(I-4)化合物之一些實施例中，n為2或3。在式(I)或(I-1)-(I-4)化合物之一些實施例中，n為0。在式(I)或(I-1)-(I-4)化合物之一些實施例中，n為1。在式(I)或(I-1)-(I-4)化合物之一些實施例中，n為2。在式(I)或(I-1)-(I-4)化合物之一些實施例中，n為3。

【0064】 在式(I)化合物之一些實施例中，該化合物具有式(Ia)：

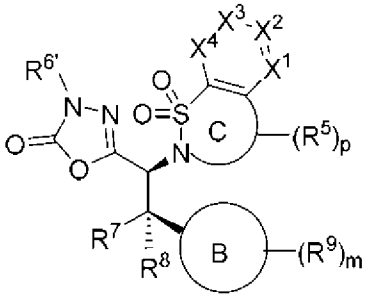


式(Ia)；

其中

$R^{6'}$為氫或C_1-C_6烷基。

【0065】 在式(Ia)化合物之一些實施例中，該化合物具有下式：



。

【0066】 在式(I)、(Ia)或(I-1)-(I-4)化合物之一些實施例中，X^1為N。在式(I)、(Ia)或(I-1)-(I-4)化合物之一些實施例中，X^1為CR^1。

【0067】 在式(I)、(Ia)或(I-1)-(I-4)化合物之一些實施例中，X^2為N。在式(I)、(Ia)或(I-1)-(I-4)之化合物之一些實施例中，X^2為CR^2。

【0068】 在式(I)、(Ia)或(I-1)-(I-4)化合物之一些實施例中，X^3為N。在式(I)、(Ia)或(I-1)-(I-4)化合物之一些實施例中，X^3為CR^3。

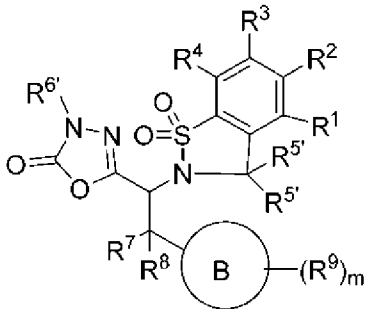
【0069】 在式(I)、(Ia)或(I-1)-(I-4)化合物之一些實施例中，X^4為N。在式(I)、(Ia)或(I-1)-(I-4)化合物之一些實施例中，X^4為CR^4。

【0070】 在式(I)、(Ia)或(I-1)-(I-4)化合物之一些實施例中，環C係視情況包含1或2個選自由O、S及N組成之群的額外雜原子的5員至7員雜環烷基。在式(I)、(Ia)或(I-1)-(I-4)化合物之一些實施例中，環C係視情況包含1個或2個選自由O、S及N組成之群的額外雜原子的6員至7員雜環烷基。在式(I)、(Ia)或(I-1)-(I-4)化合物之一些實施例中，環C係視情況包含1個或2個選自由O、S及N組成之群的額外雜原子的5員至6員雜環烷基。在式(I)、(Ia)或(I-1)-(I-4)化合物之一些實施例中，環C係視情況包含1個或2個選自由O、S及N組成之群的額外雜原子的5員雜環烷基。在式(I)、(Ia)或(I-1)-(I-4)化合物之一些實施例中，環C係視情況包含1個或2個選自由O、S及N組成之群的額外雜原子的6員雜環烷基。

【0071】 在式(I)、(Ia)或(I-1)-(I-4)化合物之一些實施例中，環C係視情況包含1個選自由O、S及N組成之群的額外雜原子的5員至7員雜環烷基。在式(I)、(Ia)或(I-1)-(I-4)化合物之一些實施例中，環C係視情況包含1個選自由O、S及N組成之群的額外雜原子的6員至7員雜環烷基。在式(I)、(Ia)或(I-1)-(I-4)化合物之一些實施例中，環C係視情況包含1個選自由O、S及N組成之群的額外雜原子的5員至6員雜環烷基。在式(I)、(Ia)或(I-1)-(I-4)化合物之一些實施例中，環C係視情況包含1個選自由O、S及N組成之群的額外雜原子的5員雜環烷基。在式(I)、(Ia)或(I-1)-(I-4)化合物之一些實施例中，環C係視情況包含1個選自由O、S及N組成之群的額外雜原子的6員雜環烷基。在式(I)、(Ia)或(I-1)-(I-4)化合物之一些實施例中，環C係視情況包含1個選自由O、S及N組成之群的額外雜原子的7員雜環烷基。在式(I)、(Ia)或(I-1)-(I-4)化合物之一些實施例中，環C係視情況包含1個選自由O、S及N組成之群的額外雜原子的8員雜環烷基。

【0072】 在式(I)、(Ia)或(I-1)-(I-4)之化合物之一些實施例中，環C係5員至7員雜環烷基。在式(I)、(Ia)或(I-1)-(I-4)之化合物之一些實施例中，環C係6員至7員雜環烷基。在式(I)、(Ia)或(I-1)-(I-4)之化合物之一些實施例中，環C係5員至6員雜環烷基。在式(I)、(Ia)或(I-1)-(I-4)之化合物之一些實施例中，環C係5員雜環烷基。在式(I)、(Ia)或(I-1)-(I-4)之化合物之一些實施例中，環C係6員雜環烷基。在式(I)、(Ia)或(I-1)-(I-4)之化合物之一些實施例中，環C係7員雜環烷基。

【0073】 在式(I)或(Ia)化合物之一些實施例中，該化合物具有式(Ib)：



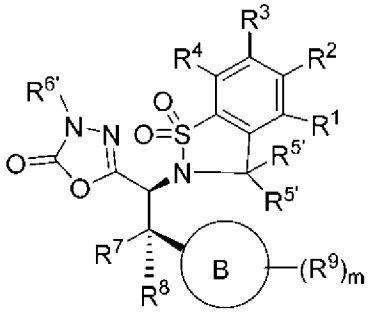
式(Ib)；

其中

$R^{6'}$為氫或C_1-C_6烷基；且

各$R^{5'}$獨立地為氫或R^5。

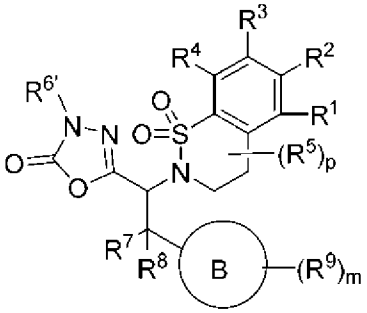
【0074】 在式(Ib)化合物之一些實施例中，化合物具有下式：



。

【0075】 在式(Ib)化合物之一些實施例中，各$R^{5'}$獨立地為氫、氘、鹵素、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基；或同一碳上的2個R^5一起形成側氧基。在式(Ib)化合物之一些實施例中，各$R^{5'}$獨立地為氫、氘、鹵素或C_1-C_6烷基。在式(Ib)化合物之一些實施例中，各$R^{5'}$獨立地為氫或C_1-C_6烷基。在式(Ib)化合物之一些實施例中，各$R^{5'}$為氫。在式(Ib)化合物之一些實施例中，各$R^{5'}$獨立地為氫或氘。

【0076】 在式(I)或(Ia)化合物之一些實施例中，該化合物具有式(Ic)：

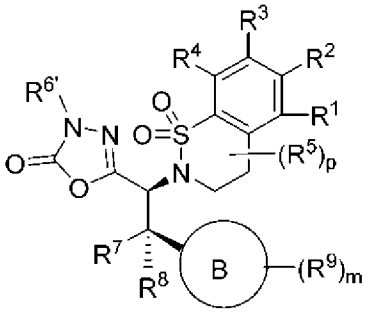


式(Ic)；

其中

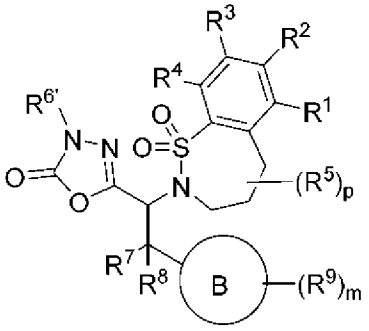
$R^{6'}$為氫或C_1-C_6烷基。

【0077】 在式(Ic)化合物之一些實施例中，化合物具有下式：



。

【0078】 在式(I)或式(Ia)化合物之一些實施例中，化合物具有式(Id)：

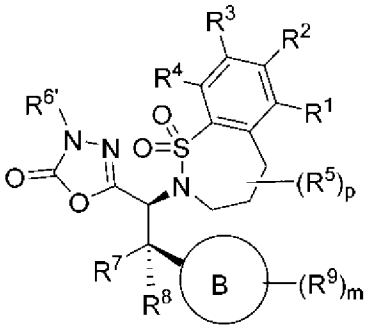


式(Id)；

其中

$R^{6'}$為氫或C_1-C_6烷基。

【0079】 在式(Id)化合物之一些實施例中，化合物具有下式：



【0080】 在式(Ia)-(Id)化合物之一些實施例中，$R^{6'}$為氫。

【0081】 在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)化合物之一些實施例中，各R^5獨立地為氫、氘、鹵素、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基；或同一碳上的2個R^5一起形成側氧基。在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)化合物之一些實施例中，各R^5獨立地為氘、鹵素或C_1-C_6烷基。在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)化合物之一些實施例中，各R^5獨立地為氘。在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)化合物之一些實施例中，各R^5獨立地為C_1-C_6烷基。

【0082】 在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)化合物之一些實施例中，p為0或1。在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)化合物之一些實施例中，p為1或2。在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)化合物之一些實施例中，p為0。在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)化合物之一些實施例中，p為1。在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)化合物之一些實施例中，p為2。在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)化合物之一些實施例中，p為3。

【0083】 在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)化合物之一些實施例中，R^1、R^2、R^3及R^4獨立地為氫、氘、鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氘烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基。在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)化合物之一些實施例

中，R^1、R^2、R^3及R^4獨立地為氫、氘、鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氘烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基或C_1-C_6雜烷基。在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)化合物之一些實施例中，R^1、R^2、R^3及R^4獨立地為氫、氘、鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基或C_1-C_6氘烷基。在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)化合物之一些實施例中，R^1、R^2、R^3及R^4獨立地為氫或鹵素、-OR^a。

【0084】在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)化合物之一些實施例中，R^1為氫、氘、鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氘烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基或C_1-C_6雜烷基。在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)化合物之一些實施例中，R^1為氫、氘、鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基。在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)化合物之一些實施例中，R^1為氫、鹵素、-OH、-OR^a、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基。在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)化合物之一些實施例中，R^1為氫、鹵素或C_1-C_6烷基。在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)化合物之一些實施例中，R^1為氫或鹵素。在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)化合物之一些實施例中，R^1為氫、鹵素或-OR^a。在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)化合物之一些實施例中，R^1為鹵素。

【0085】在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)化合物之一些實施例中，R^2為氫、氘、鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氘烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基或C_1-C_6雜烷基。在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)化合物之一些實施例中，R^2為氫、氘、鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-

NR^cR^d、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基。在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)化合物之一些實施例中，R^2為氫、鹵素、-OH、$-OR^a$、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基。在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)化合物之一些實施例中，R^2為氫、鹵素或C_1-C_6烷基。在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)化合物之一些實施例中，R^2為氫或鹵素。在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)化合物之一些實施例中，R^2為氫、鹵素或$-OR^a$。在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)化合物之一些實施例中，R^2為鹵素。

【0086】在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)化合物之一些實施例中，R^3為氫、氘、鹵素、-CN、-OH、$-OR^a$、$-NR^cR^d$、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^b$、$-C(=O)NR^cR^d$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氘烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基或C_1-C_6雜烷基。在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)化合物之一些實施例中，R^3為氫、氘、鹵素、-CN、-OH、$-OR^a$、$-NR^cR^d$、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基。在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)化合物之一些實施例中，R^3為氫、鹵素、-OH、$-OR^a$、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基。在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)化合物之一些實施例中，R^3為氫、鹵素或C_1-C_6烷基。在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)化合物之一些實施例中，R^3為氫或鹵素。在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)化合物之一些實施例中，R^3為氫、鹵素或$-OR^a$。在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)化合物之一些實施例中，R^3為鹵素。

【0087】在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)化合物之一些實施例中，R^4為氫、氘、鹵素、-CN、-OH、$-OR^a$、$-NR^cR^d$、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^b$、$-C(=O)NR^cR^d$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氘烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基或C_1-C_6雜烷基。在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-

4)化合物之一些實施例中，R^4為氫、氘、鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基。在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)化合物之一些實施例中，R^4為氫、鹵素、-OH、-OR^a、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基。在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)化合物之一些實施例中，R^4為氫、鹵素或C_1-C_6烷基。在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)化合物之一些實施例中，R^4為氫或鹵素。在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)化合物之一些實施例中，R^4為氫、鹵素或-OR^a。在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)化合物之一些實施例中，R^4為鹵素。

【0088】 在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)化合物之一些實施例中，R^7為氘、鹵素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氘烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基。在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)化合物之一些實施例中，R^7為C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氘烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、環烷基或雜環烷基。在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)化合物之一些實施例中，R^7為C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氘烷基、C_1-C_6羥烷基或C_1-C_6胺烷基。在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)化合物之一些實施例中，R^7為C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基。在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)化合物之一些實施例中，R^7為氫、氘、鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氘烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、環烷基或雜環烷基。在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)化合物之一些實施例中，R^7為氫、氘、鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基或C_1-C_6氘烷基。在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)化合物之一些實施例中，R^7為C_1-C_6烷基或環烷基。在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)化合物之一些實施例中，R^7為C_1-C_6烷基。在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)化合物之一些實施

例中，R^7為甲基。

【0089】 在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)化合物之一些實施例中，R^8為氫或C_1-C_6烷基。在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)化合物之一些實施例中，R^8為氫。

【0090】 在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)化合物之一些實施例中，環B為芳基或雜芳基。在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)化合物之一些實施例中，環B為苯基。在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)化合物之一些實施例中，環B為芳基或雜芳基。在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)化合物之一些實施例中，環B為5員或6員雜芳基。在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)化合物之一些實施例中，環B為5員雜芳基。在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)化合物之一些實施例中，環B為6員雜芳基。

【0091】 在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)化合物之一些實施例中，各R^9獨立地為氘、鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-$C(=O)R^a$、-$C(=O)OR^b$、-$C(=O)NR^cR^d$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氘烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中該烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個R^{9a}取代；或同一原子上的兩個R^9一起形成側氧基。

【0092】 在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)化合物之一些實施例中，各R^9獨立地為氘、鹵素、-CN、-$C(=O)NR^cR^d$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氘烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中該烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個R^{9a}取代。

【0093】 在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)化合物之一些實施例中，各R^9獨立地為鹵素或C_1-C_6烷基。

【0094】在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)化合物之一些實施例中，各R^9獨立地為氘、鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氘烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、C_2-C_6炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中該烷基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況且獨立地經氘、鹵素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氘烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基或C_1-C_6雜烷基中之一或多者取代。

【0095】在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)化合物之一些實施例中，各R^9獨立地為氘、鹵素、-OR^a、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氘烷基、C_2-C_6炔基、環烷基或雜環烷基；其中該烷基、炔基、環烷基及雜環烷基視情況且獨立地經氘、鹵素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氘烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基或C_1-C_6雜烷基中之一或多者取代。

【0096】在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)化合物之一些實施例中，m為1-3。在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)化合物之一些實施例中，m為0或1。在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)化合物之一些實施例中，m為1-3。在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)化合物之一些實施例中，m為0-2。在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)化合物之一些實施例中，m為1-3。在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)化合物之一些實施例中，m為1或2。在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)化合物之一些實施例中，m為0-3。在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)化合物之一些實施例中，m為1。在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)化合物之一些實施例中，m為2。在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)化合物之一些實

施例中，m為3。在式(I)、(Ia)-(Id)或(I-1)-(I-4)化合物之一些實施例中，m為4。

【0097】在本文所揭示之化合物之一些實施例中，各R^a獨立地為C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氘烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、環烷基或雜環烷基；其中各烷基、環烷基及雜環烷基獨立地視情況經一或多個為側氧基、鹵素、-CN、-OH、-OCH_3、-$S(=O)CH_3$、-$S(=O)_2CH_3$、-$S(=O)_2NH_2$、-$S(=O)_2NHCH_3$、-$S(=O)_2N(CH_3)_2$、-NH_2、-$NHCH_3$、-$N(CH_3)_2$、-$C(=O)CH_3$、-C(=O)OH、-$C(=O)OCH_3$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氘烷基、C_1-C_6羥烷基或C_1-C_6胺烷基之取代基取代。在本文所揭示之化合物之一些實施例中，各R^a獨立地為C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氘烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、環烷基或雜環烷基。在本文所揭示之化合物之一些實施例中，各R^a獨立地為C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氘烷基、C_1-C_6羥烷基或C_1-C_6胺烷基。在本文所揭示之化合物之一些實施例中，各R^a獨立地為C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基。在本文所揭示之化合物之一些實施例中，各R^a獨立地為C_1-C_6烷基。

【0098】在本文所揭示之化合物之一些實施例中，各R^b獨立地為氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氘烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、環烷基或雜環烷基；其中各烷基、環烷基及雜環烷基獨立地視情況經一或多個為側氧基、鹵素、-CN、-OH、-OCH_3、-$S(=O)CH_3$、-$S(=O)_2CH_3$、-$S(=O)_2NH_2$、-$S(=O)_2NHCH_3$、-$S(=O)_2N(CH_3)_2$、-NH_2、-$NHCH_3$、-$N(CH_3)_2$、-$C(=O)CH_3$、-C(=O)OH、-$C(=O)OCH_3$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氘烷基、C_1-C_6羥烷基或C_1-C_6胺烷基之取代基取代。在本文所揭示之化合物之一些實施例中，各R^b獨立地為氫、C_1-C_6烷

基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氘烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、環烷基或雜環烷基。在本文所揭示之化合物之一些實施例中，各R^b獨立地為氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氘烷基、C_1-C_6羥烷基或C_1-C_6胺烷基。在本文所揭示之化合物之一些實施例中，各R^b獨立地為氫、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基。在本文所揭示之化合物之一些實施例中，各R^b獨立地為氫或C_1-C_6烷基。在本文所揭示之化合物之一些實施例中，各R^b獨立地為C_1-C_6烷基。在本文所揭示之化合物之一些實施例中，各R^a為氫。

【0099】在本文所揭示之化合物之一些實施例中，各R^c及R^d獨立地為氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氘烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、環烷基或雜環烷基；其中各烷基、環烷基及雜環烷基獨立地視情況經一或多個為側氧基、鹵素、-CN、-OH、-OCH_3、-$S(=O)CH_3$、-$S(=O)_2CH_3$、-$S(=O)_2NH_2$、-$S(=O)_2NHCH_3$、-$S(=O)_2N(CH_3)_2$、-NH_2、-$NHCH_3$、-$N(CH_3)_2$、-$C(=O)CH_3$、-C(=O)OH、-$C(=O)OCH_3$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氘烷基、C_1-C_6羥烷基或C_1-C_6胺烷基之取代基取代。在本文所揭示之化合物之一些實施例中，各R^c及R^d獨立地為氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氘烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、環烷基或雜環烷基。在本文所揭示之化合物之一些實施例中，各R^c及R^d獨立地為氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氘烷基、C_1-C_6羥烷基或C_1-C_6胺烷基。在本文所揭示之化合物之一些實施例中，各R^c及R^d獨立地為氫、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基。在本文所揭示之化合物之一些實施例中，各R^c及R^d獨立地為氫或C_1-C_6烷基。在本文所揭示之化合物之一些實施例中，各R^c及R^d獨立地為C_1-C_6烷基。在本文所揭示之化合物之一些實施例中，各R^c及R^d為氫。

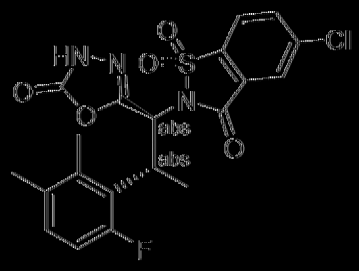
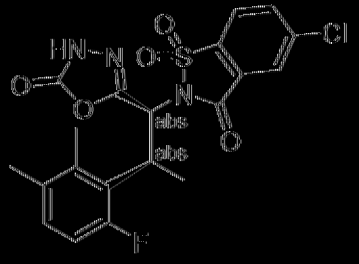
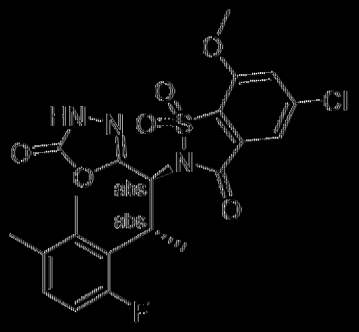
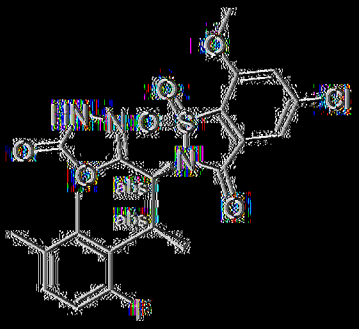
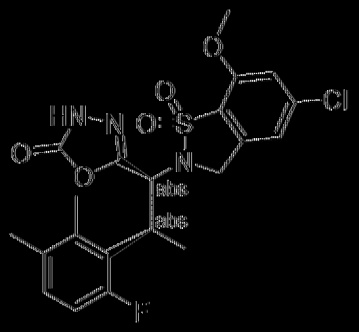
【0100】在本文所揭示之化合物之一些實施例中，R^c及R^d與其所連接之原子一起形成雜環烷基，其視情況經一或多個為側氧基、鹵素、-CN、-OH、-OCH_3、-$S(=O)CH_3$、-$S(=O)_2CH_3$、-$S(=O)_2NH_2$、-$S(=O)_2NHCH_3$、-$S(=O)_2N(CH_3)_2$、-NH_2、-$NHCH_3$、-$N(CH_3)_2$、-$C(=O)CH_3$、-C(=O)OH、-$C(=O)OCH_3$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氘烷基、C_1-C_6羥烷基或C_1-C_6胺烷基之取代基取代。在本文所揭示之化合物之一些實施例中，R^c及R^d與其所連接之原子一起形成雜環烷基，其視情況經一或多個為側氧基、-$S(=O)CH_3$、-$S(=O)_2CH_3$、-$S(=O)_2NH_2$、-$S(=O)_2NHCH_3$、-$S(=O)_2N(CH_3)_2$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氘烷基、C_1-C_6羥烷基或C_1-C_6胺烷基之取代基取代。

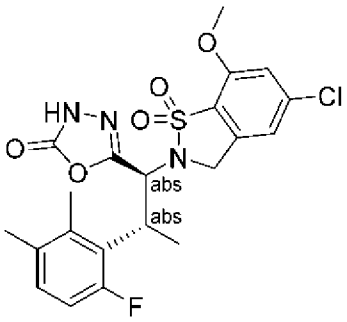
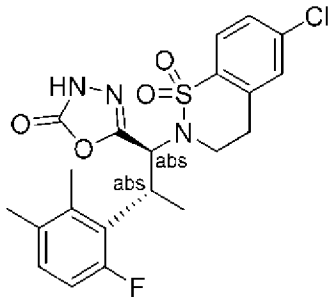
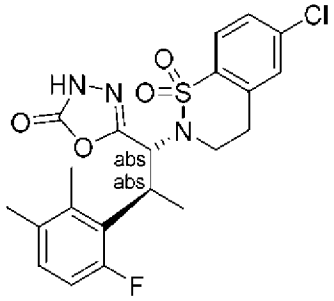
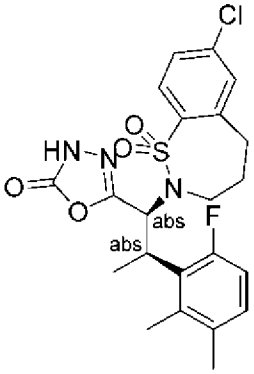
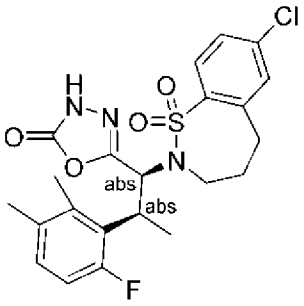
【0101】在本文所揭示之化合物之一些實施例中，當R^c及R^d一起時所形成之各R^9、R^{9a}、R^a、R^b、R^c、R^d及雜環烷基獨立地經一個、兩個、三個或四個如本文所定義之取代基取代。在本文所揭示之化合物之一些實施例中，當R^c及R^d一起時所形成之R^9、R^{9a}、R^a、R^b、R^c、R^d及雜環烷基獨立地經一個、兩個或三個如本文所定義之取代基取代。在本文所揭示之化合物之一些實施例中，當R^c及R^d一起時所形成之R^9、R^{9a}、R^a、R^b、R^c、R^d及雜環烷基獨立地經一個或兩個如本文所定義之取代基取代。在本文所揭示之化合物之一些實施例中，當R^c及R^d一起時所形成之R^9、R^{9a}、R^a、R^b、R^c、R^d及雜環烷基獨立地經一個如本文所定義之取代基取代。在本文所揭示之化合物之一些實施例中，當R^c及R^d一起時所形成之R^9、R^{9a}、R^a、R^b、R^c、R^d及雜環烷基獨立地經兩個如本文所定義之取代基取代。在本文所揭示之化合物之一些實施例中，當R^c及R^d一起時所形成之R^9、R^{9a}、R^a、R^b、R^c、R^d及雜環烷基獨立地經三個如本文所定義之取代

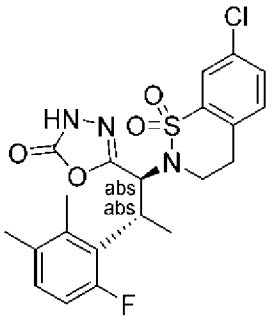
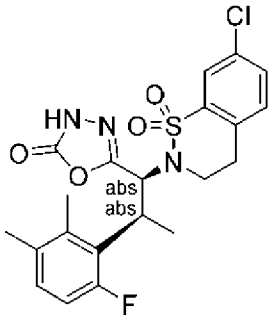
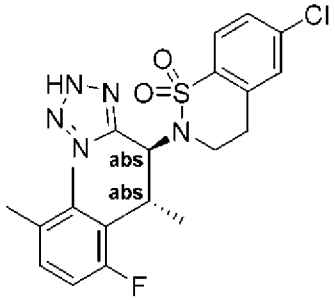
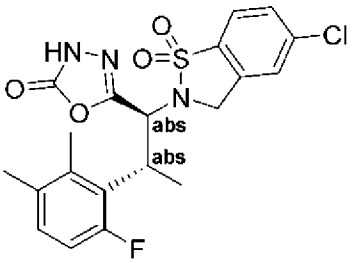
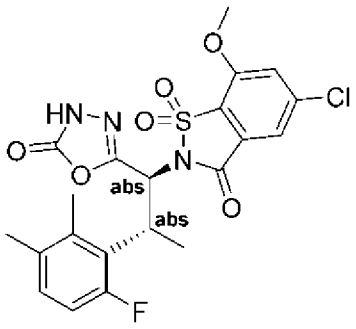
其取代。

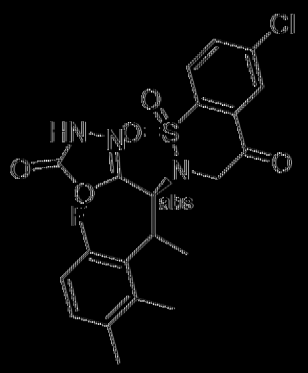
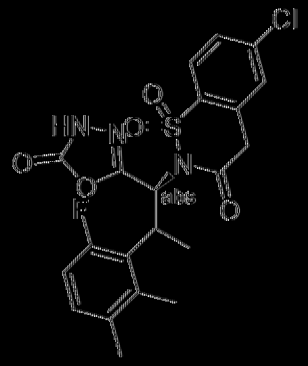
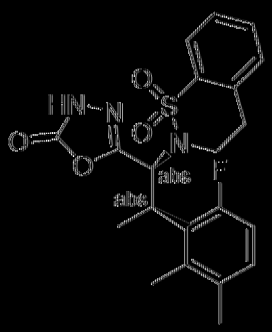
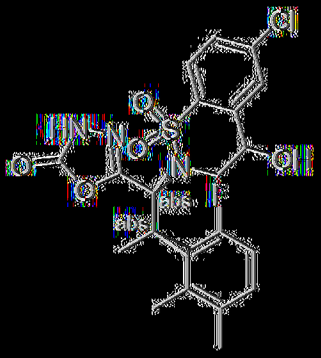
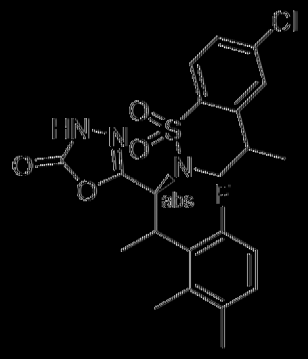
[0102] 在式(I)或(Ia)-(Id)化合物之一典實施例中，該化合物係選自表1之化合物：

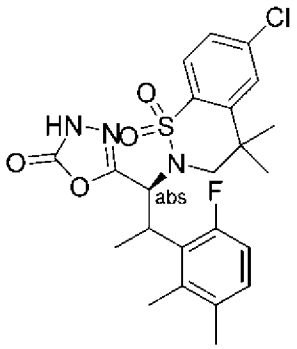
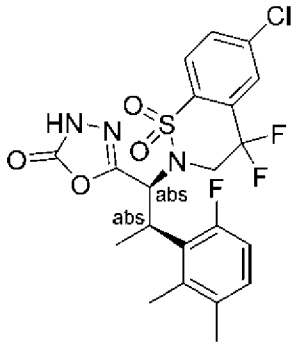
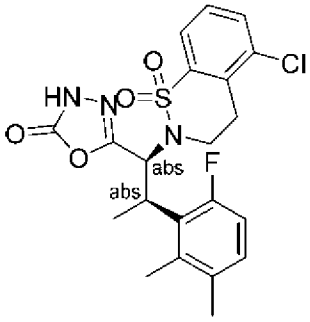
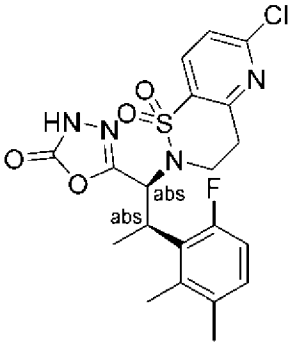
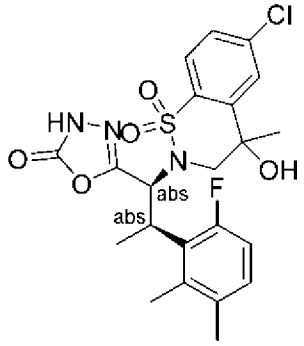
表1

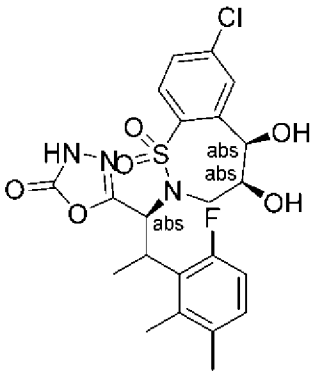
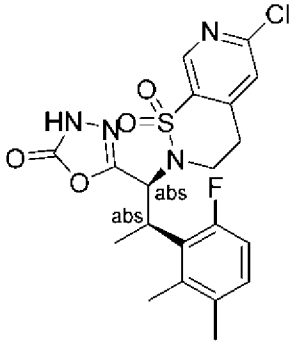
實例	名稱	結構
1	5-((1S,2R)-1-(5-氯-1,1-二氧負離子基-3-側氧基苯并[d]異噻唑-2(3H)-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮	
2	5-((1S,2S)-1-(5-氯-1,1-二氧負離子基-3-側氧基苯并[d]異噻唑-2(3H)-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮	
3	5-((1R,2S)-1-(5-氯-7-甲氧基-1,1-二氧負離子基-3-側氧基苯并[d]異噻唑-2(3H)-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮	
4	5-((1R,2R)-1-(5-氯-7-甲氧基-1,1-二氧負離子基-3-側氧基苯并[d]異噻唑-2(3H)-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮	
5	5-((1S,2S)-1-(5-氯-7-甲氧基-1,1-二氧負離子基-3-側氧基苯并[d]異噻唑-2(3H)-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮	

實例	名稱	結構
6	5-((1S,2R)-1-(5-氯-7-甲氧基-1,1-二氧負離子基苯并[d]異噻唑-2(3H)-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮	
7	5-((1S,2R)-1-(6-氯-1,1-二氧負離子基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]噻吩-2-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮	
8	5-((1R,2S)-1-(6-氯-1,1-二氧負離子基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]噻吩-2-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮	
9	5-((1S,2R)-1-(7-氯-1,1-二氧負離子基-4,5-二氫苯并[f][1,2]噻氮呯-2(3H)-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮	
10	5-((1S,2S)-1-(7-氯-1,1-二氧負離子基-4,5-二氫苯并[f][1,2]噻氮呯-2(3H)-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮	

實例	名稱	結構
11	5-((1S,2R)-1-(7-氯-1,1-二氧負離子基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]噻吨-2-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮	
12	5-((1S,2s)-1-(7-氯-1,1-二氧負離子基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]噻吨-2-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮	
13	6-氯-2-((1S,2R)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(2H-四吨-5-基)丙基)-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]噻吨1,1-二氧化物	
14	5-((1S,2R)-1-(5-氯-1,1-二氧負離子基苯并[d]異噻唑-2(3H)-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮	
15	5-((1R,2S)-1-(5-氯-7-甲氧基-1,1-二氧負離子基-3-側氧基苯并[d]異噻唑-2(3H)-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮	

實例	名稱	結構
16	5-((1S)-1-(6-氯-1,1-二氧負離子基-4-側氧基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]噻唑-2-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮	
17	5-((1S)-1-(6-氯-1,1-二氧負離子基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]噻唑-2-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮	
18	5-((1S,2R)-1-(1,1-二氧負離子基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]噻唑-2-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮	
19	5-((1S,2R)-1-(6-氯-4-羥基-1,1-二氧負離子基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]噻唑-2-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮	
20	5-((1S)-1-(6-氯-4-甲基-1,1-二氧負離子基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]噻唑-2-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮	

實例	名稱	結構
21	5-((1S)-1-(6-氯-4,4-二甲基-1,1-二氧負離子基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]噻吩-2-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮	
22	5-((1S,2R)-1-(6-氯-4,4-二氟-1,1-二氧負離子基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]噻吩-2-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮	
23	5-((1S,2R)-1-(5-氯-1,1-二氧負離子基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]噻吩-2-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮	
24	5-((1S,2R)-1-(6-氯-1,1-二氧負離子基-3,4-二氫-2H-吡啶并[2,3-e][1,2]噻吩-2-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮	
25	5-((1S,2R)-1-(6-氯-4-羥基-4-甲基-1,1-二氧負離子基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]噻吩-2-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮	

實例	名稱	結構
26	5-((1S)-1-((4S,5R)-7-氯-4,5-二羥基-1,1-二氧負離子基-4,5-二氫苯并[f][1,2]噻氮呼-2(3H)-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮	
27	5-((1S,2R)-1-(6-氯-1,1-二氧負離子基-3,4-二氫-2H-吡啶并[4,3-e][1,2]噻呻-2-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮	

【0103】 將絕對標記(abs)添加至對掌性中心以指代其明確為繪製之立體異構物的純樣品。

本文所揭示之化合物的其他形式

異構物/立體異構物

【0104】 在一些實施例中，本文所描述之化合物以幾何異構物形式存在。在一些實施例中，本文所描述之化合物具有一或多個雙鍵。本文中所呈現之化合物包括所有順式、反式、同側(syn)、反側(anti)、異側(entgegen，E)及同側(zusammen，Z)異構物以及其對應混合物。在一些情況下，本文所描述之化合物具有一或多個對掌性中心且各中心以R組態或S組態存在。本文所描述之化合物包括所有非鏡像異構、鏡像異構及差向異構形式以及其相應混合物。在本文所提供之化合物及方法的額外實施例中，由單一製備步驟、組合或相互轉化所產生之鏡像異構物及/或非鏡像異構物之混合物適用於本文所述之應用。在一些實施例中，本文中所描述之化合物如下以其個別立體異構物形式製備：使化合物之外消旋混合物

與光學活性解析劑反應以形成非鏡像異構化合物對，分離非鏡像異構物且回收光學純鏡像異構物。在一些實施例中，較佳為可解離的錯合物。在一些實施例中，非鏡像異構物具有不同物理特性(例如熔點、沸點、可溶性、反應性等)且利用此等不同點分離。在一些實施例中，非鏡像異構物藉由對掌性層析分離或較佳藉由基於溶解度差異之分離/解析技術分離。在一些實施例中，隨後回收光學純鏡像異構物以及解析劑。

經標記之化合物

【0105】在一些實施例中，本文所描述之化合物以其經同位素標記之形式存在。在一些實施例中，本文所揭示之方法包括藉由投與此類經同位素標記之化合物來治療疾病的方法。在一些實施例中，本文所揭示之方法包括藉由以醫藥組合物形式投與此類同位素標記化合物來治療疾病的方法。因此，在一些實施例中，本文所揭示之化合物包括經同位素標記之化合物，其與本文所列舉之化合物相同，但其中一或多個原子改經原子質量或質量數不同於自然界中通常所發現的原子質量或質量數的原子置換。可併入本文所描述之化合物、或其溶劑合物、互變異構物或立體異構物中之同位素之實例包括氫、碳、氮、氧、磷、硫、氟及氯之同位素，分別諸如^{2}H、^{3}H、^{13}C、^{14}C、^{15}N、^{18}O、^{17}O、^{31}P、^{32}P、^{35}S、^{18}F及^{36}Cl。含有前述同位素及/或其他原子之其他同位素的本文所描述之化合物及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構物在本發明之範疇內。某些經同位素標記之化合物，例如併有諸如^{3}H及^{14}C之放射性同位素的化合物，適用於藥物及/或受質組織分佈分析中。氚化(亦即^{3}H)及碳-14 (亦即^{14}C)同位素因其容易製備及可偵測性而特別較佳。此外，用諸如氘(亦即^{2}H)之重同位素取代產生某些由較大代謝穩定性產生之治療優勢，例如活體內半衰期增加

或劑量需求下降。在一些實施例中，經同位素標記之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構物或立體異構物藉由任何適合的方法製備。

【0106】 在一些實施例中，本文所描述之化合物藉由其他方式標記，包括但不限於使用發色團或螢光部分、生物發光標記或化學發光標記。

醫藥學上可接受之鹽

【0107】 在一些實施例中，本文中所描述之化合物以其醫藥學上可接受之鹽形式存在。在一些實施例中，本文所揭示之方法包括藉由投與醫藥學上可接受之鹽來治療疾病的方法。在一些實施例中，本文中所揭示之方法包括藉由以醫藥組合物形式投與此類醫藥學上可接受之鹽來治療疾病的方法。

【0108】 在一些實施例中，本文所描述之化合物具有酸性或鹼性基團且因此與多種無機鹼或有機鹼及無機酸與有機酸中之任一者反應以形成醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，此等鹽係在本文所揭示之化合物之最終分離及純化期間原位製備，或藉由使呈其游離形式之經純化化合物與適合的酸或鹼分別反應及分離由此形成之鹽來製備。

【0109】 醫藥學上可接受之鹽之實例包括由本文所描述之化合物與礦酸、有機酸或無機鹼反應而製備的彼等鹽，此類鹽包括乙酸鹽、丙烯酸鹽、己二酸鹽、褐藻酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、硫酸氫鹽、亞硫酸氫鹽、溴化物、丁酸鹽、丁炔-1,4-二酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、己酸鹽、辛酸鹽、氯苯甲酸鹽、氯化物、檸檬酸鹽、環戊烷丙酸鹽、癸酸鹽、二葡糖酸鹽、二氫磷酸鹽、二硝基苯甲酸鹽、十二烷基硫酸

鹽、乙烷磺酸鹽、甲酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡糖庚酸鹽、甘油磷酸鹽、羥乙酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、己炔-1,6-二酸鹽、羥基苯甲酸鹽、γ-羥基丁酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、2-羥基乙烷磺酸鹽、碘化物、異丁酸鹽、乳酸鹽、順丁烯二酸鹽、丙二酸鹽、甲烷磺酸鹽、杏仁酸鹽、偏磷酸鹽、甲烷磺酸鹽、甲氧基苯甲酸鹽、甲基苯甲酸鹽、單氫磷酸鹽、1-萘磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、雙羥萘酸鹽(palmoate)、果膠酸鹽、過硫酸鹽、3-苯基丙酸鹽、磷酸鹽、苦味酸鹽、特戊酸鹽、丙酸鹽、焦硫酸鹽、焦磷酸鹽、丙炔酸鹽、鄰苯二甲酸鹽、苯基乙酸鹽、苯丁酸鹽、丙烷磺酸鹽、水楊酸鹽、丁二酸鹽、硫酸鹽、亞硫酸鹽、丁二酸鹽、辛二酸鹽、癸二酸鹽、磺酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、甲苯磺酸鹽、十一烷酸鹽及二甲苯磺酸鹽。

【0110】 此外，本文所描述之化合物可以藉由使該化合物之游離鹼形式與醫藥學上可接受之無機酸或有機酸反應而形成的醫藥學上可接受之鹽形式製備，該醫藥學上可接受之無機酸或有機酸包括但不限於諸如氫氯酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、偏磷酸及其類似者之無機酸；及有機酸，諸如乙酸、丙酸、己酸、環戊丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、丁二酸、蘋果酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、對甲苯磺酸、酒石酸、三氟乙酸、檸檬酸、苯甲酸、3-(4-羥苯甲醯基)苯甲酸、肉桂酸、杏仁酸、芳基磺酸、甲磺酸、乙磺酸、1,2-乙烷二磺酸、2-羥基乙烷磺酸、苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲基雙環-[2.2.2]-辛-2-烯-1-甲酸、葡糖庚酸、4,4'-亞甲基雙-(3-羥基-2-烯-1-甲酸)、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、三級丁基乙酸、月桂基硫酸、葡萄糖酸、麩胺酸、羥基萘甲酸、水楊酸、硬脂酸及黏康酸。

【0111】 在一些實施例中，本文所描述之包含游離酸基團的彼等化合物與適合的鹼(諸如醫藥學上可接受之金屬陽離子的氫氧化物、碳酸鹽、碳酸氫鹽或硫酸鹽)、氨或醫藥學上可接受之有機一級、二級、三級或四級胺反應。代表性鹽包括鹼金屬或鹼土金屬鹽，如鋰鹽、鈉鹽、鉀鹽、鈣鹽及鎂鹽以及鋁鹽及其類似鹽。鹼之說明性實例包括氫氧化鈉、氫氧化鉀、膽鹼氫氧化物、碳酸鈉、$N^+(C_{1-4}$烷基$)_4$及其類似者。代表性鹽包括四唑之鹼金屬或鹼土金屬鹽，如鋰鹽、鈉鹽、鉀鹽、鈣鹽及鎂鹽以及鋁鹽及其類似鹽。

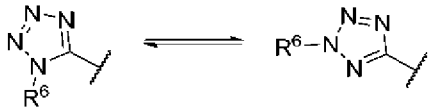
【0112】 適用於形成鹼加成鹽之代表性有機胺包括乙胺、二乙胺、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌啡及其類似物。應理解，本文所描述之化合物亦包括其所含之任何含鹼氮基團的四級銨化。在一些實施例中，由此類四級銨化獲得水溶性或油溶性或可分散性產物。

溶劑合物

【0113】 在一些實施例中，本文中所描述之化合物以溶劑合物形式存在。本發明提供藉由投與此類溶劑合物來治療疾病之方法。本發明進一步提供藉由以醫藥組合物形式投與此類溶劑合物來治療疾病之方法。

【0114】 溶劑合物含有化學計量或非化學計量之溶劑，諸如水、乙醇及其類似者。溶劑為水時形成水合物，或溶劑為醇時形成醇合物。本文所描述之化合物的溶劑合物宜可在本文所描述之過程期間製備或形成。另外，本文提供之化合物可以非溶劑合形式以及溶劑合形式存在。一般而言，出於本文所提供之化合物及方法之目的，將溶劑合形式視為等效於非溶劑合形式。

互變異構物

【0115】在一些情形下，化合物以互變異構物形式存在。本文所描述之化合物包括本文所描述之化學式內的所有可能的互變異構物。互變異構物為可藉由氫原子遷移而互相轉化之化合物，氫原子遷移伴隨著單鍵與鄰近雙鍵之轉換。在其中可能發生互變異構化之鍵排列中，互變異構物之化學平衡將存在。涵蓋本文所揭示之化合物的所有互變異構形式。互變異構物之確切比率視若干因素而定，包括溫度、溶劑及pH。在一些實施例中，本文所揭示之四唑作為其互變異構物中之任一者存在：。

化合物製備

【0116】根據熟習此項技術者已知之有機合成技術，以市售化學品及/或化學文獻中所描述之化合物為起始物質，來製造用於本文所描述之反應的化合物。「市售化學品」獲自標準商業來源，包括Acros Organics (Pittsburgh, PA)、Aldrich Chemical (Milwaukee, WI，包括Sigma Chemical及Fluka)、Apin Chemicals Ltd. (Milton Park, UK)、AvocadoResearch (Lancashire, U.K.)、BDH, Inc. (Toronto, Canada)、Bionet (Cornwall, U.K.)、Chem Service Inc. (West Chester, PA)、Crescent Chemical Co. (Hauppauge, NY)、Eastman Organic Chemicals, Eastman Kodak Company (Rochester, NY)、Fisher Scientific Co. (Pittsburgh, PA)、Fisons Chemicals (Leicestershire, UK)、Frontier Scientific (Logan, UT), ICN Biomedicals, Inc. (Costa Mesa, CA)、Key Organics (Cornwall, U.K.)、Lancaster Synthesis (Windham, NH)、Maybridge Chemical Co. Ltd. (Cornwall, U.K.)、Parish Chemical Co. (Orem, UT)、Pfaltz & Bauer, Inc. (Waterbury, CN)、Polyorganix

(Houston, TX)、Pierce Chemical Co. (Rockford, IL)、Riedel de Haen AG (Hanover, Germany)、Spectrum Quality Product, Inc. (New Brunswick, NJ)、TCI America (Portland, OR)、Trans World Chemicals, Inc. (Rockville, MD)及Wako Chemicals USA, Inc. (Richmond, VA)。

【0117】詳述適用於製備本文所描述之化合物的反應物之合成或提及描述該製備之文章的適合參考書及論文包括例如「Synthetic Organic Chemistry」, John Wiley & Sons, Inc., New York；S.R. Sandler等人,「Organic Functional Group Preparations」, 第2版, Academic Press, New York, 1983；H. O. House,「Modern SyntheticReactions」, 第2版, W. A. Benjamin, Inc. Menlo Park, Calif. 1972；T. L. Gilchrist,「Heterocyclic Chemistry」, 第2版, John Wiley & Sons, New York, 1992；J. March,「Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure」, 第4版, Wiley-Interscience, New York, 1992。詳述適用於製備本文所描述之化合物的反應物之合成或提及描述該製備之文章的其他適合參考書及論文包括例如Fuhrhop, J.及Penzlin G.「Organic Synthesis: Concepts, Methods, Starting Materials」, 第二修訂及擴大版(1994) John Wiley & Sons ISBN: 3-527-29074-5；Hoffman, R.V.「Organic Chemistry, An Intermediate Text」(1996) Oxford University Press, ISBN 0-19-509618-5；Larock, R. C.「Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations」第2版(1999) Wiley-VCH, ISBN: 0-471-19031-4；March, J.「Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure」第4版(1992) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-60180-2；Otera, J. (編者)「Modern Carbonyl Chemistry」(2000)

Wiley-VCH, ISBN: 3-527-29871-1；Patai, S.「Patai's 1992 Guide to the Chemistry of Functional Groups」(1992) Interscience ISBN: 0-471-93022-9；Solomons, T. W. G.「Organic Chemistry」第7版(2000) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-19095-0；Stowell, J.C.,「Intermediate Organic Chemistry」第2版(1993) Wiley-Interscience, ISBN: 0-471-57456-2；「Industrial Organic Chemicals: Starting Materials and Intermediates: An Ullmann's Encyclopedia」(1999) John Wiley & Sons, ISBN: 3-527-29645-X, 於8卷中；「OrganicReactions」(1942-2000) John Wiley & Sons, 於逾55卷中；及「Chemistry of Functional Groups」John Wiley & Sons, 於73卷中。

【0118】特定及類似反應物視情況經由美國化學學會(American Chemical Society)之化學摘要服務社(Chemical Abstract Service)所製備之已知化學品索引來鑑別，該等索引可在大部分公共及大學圖書館中以及經由線上獲得。已知但未列市購目錄的化學品視情況藉由常規化學品合成機構製備，其中許多標準化學品供應機構(例如以上所列的彼等機構)提供常規合成服務。關於本文所描述化合物之醫藥鹽之製備及選擇的參考文獻為P. H. Stahl及C. G. Wermuth「Handbook of Pharmaceutical Salts」, Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich, 2002。

醫藥組合物

【0119】在某些實施例中，本文所描述之化合物係以純化學品形式投與。在一些實施例中，將本文所描述之化合物與基於所選投藥途徑及如描述於例如Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro, 第21版. Mack Pub. Co., Easton, PA(2005))中之標準醫藥實務選擇的醫藥

學上適合或可接受之載劑(在本文中亦稱為醫藥學上適合(或可接受)之賦形劑、生理學上適合(或可接受)之賦形劑或生理學上適合(或可接受)之載劑)組合。

【0120】 因此，本文提供一種醫藥組合物，其包含本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構物或立體異構物，及醫藥學上可接受之賦形劑。

【0121】 在某些實施例中，本文所提供之化合物為實質上純的，原因在於其含有小於約5%或小於約1%或小於約0.1%的其他有機小分子，諸如例如在合成方法之一或多個步驟中產生的未反應之中間物或合成副產物。

【0122】 以適於待治療(或待預防)之疾病的方式投與醫藥組合物。投與之適當劑量及適合持續時間及頻率將藉由諸如患者之病狀、患者疾病的類型及嚴重程度、活性成分之特定形式及投與之方法的因素判定。一般而言，適當劑量及治療方案提供呈足夠提供治療效益及/或預治效益(例如，經改良之臨床結果，諸如較頻繁的完全或部分緩解、或較長無病存活期及/或總存活期、或減輕症狀嚴重程度)之量的組合物。一般使用實驗模型及/或臨床試驗來確定最佳劑量。最佳劑量視患者之身體質量、體重或血容量而定。

【0123】 在一些實施例中，醫藥組合物經調配以經口、體表(包括經頰及舌下)、經直腸、經陰道、經皮、非經腸、肺內、皮內、鞘內及硬膜外及鼻內投藥。非經腸投藥包括肌肉內、靜脈內、動脈內、腹膜內或皮下投藥。在一些實施例中，醫藥組合物經調配用於靜脈內注射、經口投與、吸入、經鼻投與、體表投藥或經眼投藥。在一些實施例中，醫藥組合物經

調配以用於經口投藥。在一些實施例中，醫藥組合物經調配用於靜脈內注射。在一些實施例中，醫藥組合物調配為錠劑、丸劑、膠囊、液體、吸入劑、鼻用噴霧溶液、栓劑、懸浮液、凝膠、膠質、分散液、溶液、乳液、軟膏、洗劑、滴眼劑或滴耳劑。在一些實施例中，醫藥組合物調配為錠劑。

【0124】 適合的劑量及給藥方案係藉由一般熟習此項技術者已知之習知範圍探求技術確定。一般而言，治療初始劑量較小，其小於本文所揭示之化合物的最佳劑量。其後，劑量以小增量增加，直至達到在該等情況下之最佳效果。在一些實施例中，本發明方法涉及投與每公斤個體體重約0.1 μg至約50 mg本文所述之至少一種化合物。對於70 kg患者而言，較常用的劑量為約10 μg至約200 mg本文所揭示之化合物，此視個體的生理反應而定。

【0125】 僅舉例而言，本文所述化合物用於治療如本文所述之疾病之方法的劑量為每公斤個體體重每天約0.001至約1 mg，例如每公斤體重每天約0.001 mg、約0.002 mg、約0.005 mg、約0.010 mg、0.015 mg、約0.020 mg、約0.025 mg、約0.050 mg、約0.075 mg、約0.1 mg、約0.15 mg、約0.2 mg、約0.25 mg、約0.5 mg、約0.75 mg或約1 mg。在一些實施例中，本文所述化合物在所述方法中的劑量為每公斤所治療個體體重每天約1至約1000 mg，例如每天約1 mg、約2 mg、約5 mg、約10 mg、約15 mg、約20 mg、約25 mg、約50 mg、約75 mg、約100 mg、約150 mg、約200 mg、約250 mg、約500 mg、約750 mg或約1000 mg。

治療方法

【0126】 本文揭示用於治療有需要之個體之癌症的方法，其包括向

該個體投與治療有效量之本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構物或立體異構物。本文揭示治療有需要之個體之RNR相關癌症的方法，其包括向該個體投與治療有效量之本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構物或立體異構物。

【0127】 在一些實施例中，RNR相關癌症包括惡性腫瘤，藉由刪除或遏制及/或抑制RNR功能其發病率可以降低，或其症狀可以緩解或減輕，及/或完全治癒。所關注之惡性腫瘤為(但不限於)頭頸癌、胃腸癌(食道癌、胃癌、十二指腸癌、肝癌、膽道癌(膽囊、膽管癌等)、胰臟癌、大腸直腸癌(大腸癌、直腸癌等)等)、肺癌(非小細胞肺癌、小細胞肺癌、間皮瘤等)、乳癌、生殖器癌(卵巢癌、子宮癌、子宮頸癌、子宮內膜癌等)、泌尿系統癌(腎癌、膀胱癌、前列腺癌、睾丸腫瘤等)、造血腫瘤(白血病、惡性淋巴瘤、多發性骨髓瘤等)、骨及軟組織腫瘤、皮膚癌、腦瘤及其類似癌。

【0128】 在一些實施例中，術語癌症根據按照本發明之其普通含義使用，且係指在哺乳動物中發現之所有類型的癌症、瘤或惡性腫瘤，包括白血病、淋巴瘤、黑色素瘤、神經內分泌腫瘤、癌瘤及肉瘤。可使用本文揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構物或立體異構物，藥物組合物治療的例示性癌症包括淋巴瘤(例如，曼特爾(Mantel)細胞淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、瀰漫性大B細胞淋巴瘤、邊緣地帶淋巴瘤、Burkitt淋巴瘤)、肉瘤、膀胱癌、骨癌、腦瘤、子宮頸癌、大腸癌、食管癌、胃癌、頭頸癌、腎癌、骨髓瘤、甲狀腺癌、白血病、前列腺癌、乳癌(例如，三陰性、ER陽性、ER陰性、化療耐藥、賀癌平(Herceptin)(曲妥珠單抗)耐藥、HER2陽性、阿黴素耐藥、他莫昔芬(tamoxifen)耐藥、導管

癌、小葉癌、原發性、轉移性)、卵巢癌、胰臟癌、肝癌(例如肝細胞癌)、肺癌(例如非小細胞肺癌、鱗狀細胞肺癌、腺癌、大細胞肺癌、小細胞肺癌、類癌、肉瘤)、多形性神經膠質母細胞瘤、神經膠瘤、黑色素瘤、前列腺癌、去勢抵抗性前列腺癌、乳癌、三陰性乳癌、神經膠母細胞瘤、卵巢癌、肺癌、鱗狀細胞癌(例如頭部、頸部或食道)、大腸直腸癌、白血病(例如淋巴母細胞白血病、慢性淋巴球性白血病、毛細胞白血病)、急性骨髓白血病、淋巴瘤、B細胞淋巴瘤或多發性骨髓瘤。額外實例包含甲狀腺癌、內分泌系統癌症、腦癌、乳癌、子宮頸癌、大腸癌、頭頸癌、食道癌、肝癌、腎癌、肺癌、非小細胞肺癌、黑色素瘤、間皮瘤、卵巢癌、肉瘤、胃癌、子宮癌、神經管母細胞瘤、霍奇金氏病(Hodgkin's Disease)、非霍奇金氏淋巴瘤、多發性骨髓瘤、神經母細胞瘤、神經膠瘤、多形性神經膠質母細胞瘤、卵巢癌、橫紋肌肉瘤、原發性血小板增多、原發性巨球蛋白血症、原發性腦瘤、癌症、惡性胰臟胰島瘤、惡性類癌、膀胱癌、癌前皮膚病變、睪丸癌、淋巴瘤、甲狀腺癌、神經母細胞瘤、食道癌、泌尿生殖道癌症、惡性高鈣血症、子宮內膜癌、腎上腺皮質癌、內分泌或外分泌胰臟之瘤、甲狀腺髓質癌、甲狀腺髓樣癌瘤、黑色素瘤、大腸直腸癌、乳頭狀甲狀腺癌、肝細胞癌、乳頭佩吉特氏病(Paget's Disease of the Nipple)、葉狀腫瘤、小葉癌、導管癌、胰臟星形細胞癌、肝臟星形細胞癌或前列腺癌。在實施例中，癌症選自卵巢癌、前列腺癌、食道癌、唾液腺癌、乳癌、肝癌、胰臟癌、胃癌、肺癌、膀胱癌、大腸癌及子宮癌。在實施例中，癌症選自肌肉癌、腦癌、淋巴結癌、甲狀腺癌、腎癌及腎上腺癌。

【0129】 ecDNA介導一種重要且臨床上獨特之針對靶向療法抗性之

機制。存在利用本文描述之一或多種RNR抑制劑作為單一藥劑或與其他療法組合的立即治療機會。在一些實施例中，一或多種本文所描述之RNR抑制劑可用於治療ecDNA+癌症、ecDNA+腫瘤或ecDNA+腫瘤細胞。本文所述之一或多種RNR抑制劑可用於治療腫瘤，諸如具有一或多種擴增致癌基因(例如FGFR、EGFR、MET、KRAS、MDM2擴增)，在一些情況下，該一或多種擴增致癌基因包含致癌基因之非突變形式，且在一些情況下，擴增致癌基因包含致癌基因之突變形式。在一些情況下，腫瘤包含存在於ecDNA上的一或多種擴增致癌基因，本文所述之一或多種RNR抑制劑用於與靶向ecDNA上一或多種擴增致癌基因之治療劑(例如抑制劑)組合治療腫瘤。本文所描述之一或多種RNR抑制劑可用於治療無核准之靶向療法或無高度有效療法的腫瘤。本文所描述之一或多種RNR抑制劑可用於治療對另一療法產生抗性(諸如對靶向劑之抗性)的腫瘤。在一些情況下，用一或多種靶向劑治療之腫瘤(或腫瘤細胞)產生對靶向劑之抗性，該靶向劑諸如針對致癌基因之靶向劑，或直接抑制某些致癌蛋白(例如KRAS、BRAF、EGFR)之活化突變形式或局灶性擴增(諸如目標基因本身之基於ecDNA的擴增)之靶向劑，且本文所描述之一或多種RNR抑制劑可單獨或與另外治療劑組合用於治療此類腫瘤或腫瘤細胞。

【0130】 本文提供藉由本文所描述之一或多種RNR抑制劑抑制RNR展現與癌症靶向劑之合成致死性的方法。在一些實施例中，合成致死性由本文所述之一或多種RNR抑制劑與癌症靶向劑組合產生。在一些情況下，腫瘤背景經鑑別為對RNR抑制劑超敏感，且允許足夠治療指數以實現有效的耐受劑量。在一些實施例中，合成致死性由本文所述之一或多種RNR抑制劑與腫瘤或腫瘤細胞為ecDNA+之癌症靶向劑組合產生。在一些情況

下，RNR抑制導致ecDNA複本數減少。在一些情況下，RNR抑制導致於ecDNA+細胞中之細胞毒性增強。在一些情況下，RNR抑制與癌症標靶(諸如致癌基因，例如在ecDNA上擴增的致癌基因)抑制的組合導致細胞毒性增強。

【0131】在本文方法之一態樣中，欲治療之腫瘤或腫瘤細胞為ecDNA+。在一些情況下，此類腫瘤或腫瘤細胞經測定具有ecDNA特徵。在一些情況下，當腫瘤或腫瘤細胞具有一或多個與ecDNA+腫瘤或腫瘤細胞相關之特性時，腫瘤或腫瘤細胞經測定具有ecDNA特徵。例如，在一些情況下，ecDNA特徵係選自由以下組成之群：基因擴增；p53功能損失型突變；無微衛星不穩定性(MSI-H)；低PD-L1表現量；低水準腫瘤發炎特徵(TIS)；低水準腫瘤突變負荷(TMB)；增加的對偶基因取代、插入或缺失(indels)之頻率；及其任何組合。

組合療法

【0132】在某些情況下，本文中所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構物或立體異構物與第二治療劑或癌症靶向劑組合投與。

【0133】在本文方法之一態樣中，該方法進一步包含投與針對目標基因之蛋白質產物之活性的癌症靶向治療劑。在一些情況下，用本文所揭示之癌症靶向治療劑及RNR抑制劑治療減少目標基因在腫瘤或腫瘤細胞中之擴增或表現。在一些情況下，癌症靶向治療劑在RNR抑制劑之前投與。在一些情況下，癌症靶向治療劑與RNR抑制劑同時投與。

【0134】在本文方法之一態樣中，腫瘤或腫瘤細胞具有ecDNA特徵。在一些情況下，腫瘤或腫瘤細胞在投與癌症靶向治療劑之後產生

ecDNA特徵。在一些情況下，腫瘤或腫瘤細胞在治療之前產生ecDNA特徵。在一些情況下，該方法預防腫瘤或腫瘤細胞中之ecDNA增加。

【0135】 在一些實施例中，第二治療劑包括抗代謝物、鉑藥物、植物生物鹼藥物及分子靶向藥物。

【0136】 在一些實施例中，抗代謝物包括5-氟尿嘧啶、5-氟-2'-去氧尿苷、喃氟啶(tegafur)、喃氟啶-尿嘧啶、喃氟啶-吉美拉西(gimeracil)-奧特拉西(oteracil)、培美曲塞(pemetrexed)、曲氟尿苷(trifluridine)、曲氟尿苷-替吡嘧啶(tipiracil)鹽酸鹽、氟達拉賓(或活性代謝物氟達拉賓核苷)、阿糖胞苷、吉西他濱(gemcitabine)、卡培他濱(capecitabine)、奈拉濱(nelarabine)、氯法拉濱(clofarabine)及DNA甲基化抑制劑(地西他濱(decitabine)、瓜達西汀(guadecitabine)、阿紮胞苷(azacitidine)等)。

【0137】 在一些實施例中，鉑藥物包括順鉑(cisplatin)、奧沙利鉑(oxaliplatin)、卡鉑(carboplatin)及萘達鉑(nedaplatin)。

【0138】 在一些實施例中，植物生物鹼藥物包括微管抑制藥物，諸如太平洋紫杉醇、多西他賽(docetaxel)、長春鹼、長春新鹼、長春地辛(vindesine)、長春瑞賓(vinorelbine)及艾日布林(eribulin)；及拓樸異構酶抑制藥物，諸如伊立替康(或活性代謝物SN-38)、諾吉替康(nogitecan)及依託泊苷(etoposide)。

【0139】 在一些實施例中，分子靶向藥物包括ATR(毛細血管擴張性失調及Rad3相關蛋白質)抑制劑、Chk1(檢查點激酶1)抑制劑、HSP(熱休克蛋白) 90抑制劑、PARP(聚ADP核糖聚合酶)抑制劑、EGFR(表皮生長因子受體)抑制劑、Her2抑制劑、VEGFR(血管內皮生長因子受體)抑制劑、PDGFR(血小板衍生生長因子受體)抑制劑、MET抑制劑、AXL抑制劑、

RET抑制劑、FLT3(fms相關酪胺酸激酶3)抑制劑、KIT抑制劑、CSF1R(群落刺激因子1受體)抑制劑、TIE2(內膜內皮細胞激酶2)抑制劑、TRKB抑制劑及CDK4/6抑制劑。在一些實施例中，ATR抑制劑包括AZD6738、貝佐替布(berzosertib)、BAY1895344及VX-803。在一些實施例中，Chk1抑制劑包括普瑞替布(prexasertib)、SCH900776、GDC-0575及CCT245737。在一些實施例中，HSP90抑制劑包括魯明斯匹(luminespib)、加利特皮(ganetespib)及奧那勒斯(onalespib)。在一些實施例中，PARP抑制劑包括奧拉帕尼(olaparib)、盧卡帕尼(rucaparib)、尼拉帕尼(niraparib)、維利帕尼(veliparib)及他拉唑帕尼(talazoparib)。在一些實施例中，EGFR抑制劑包括小分子抑制劑，諸如拉帕替尼(lapatinib)、吉非替尼(gefitinib)、埃羅替尼(erlotinib)、阿法替尼(afatinib)及凡德他尼(vandetanib)；及抗EGFR抗體，諸如西妥昔單抗(cetuximab)及帕尼單抗(panitumumab)。在一些實施例中，Her2抑制劑包括小分子抑制劑，諸如拉帕替尼；及抗Her2抗體，諸如曲妥珠單抗(trastuzumab)、帕妥珠單抗(pertuzumab)及曲妥珠單抗恩他新(emtansine)。在一些實施例中，VEGFR抑制劑為VEGFR1、VEGFR2及VEGFR3中之至少一者的抑制劑，且包括小分子抑制劑，諸如舒尼替尼(sunitinib)、卡博替尼(cabozantinib)、米哚妥林(midostaurin)、索拉非尼(sorafenib)、凡德他尼、帕佐泮尼(pazopanib)、樂伐替尼(lenvatinib)及阿西替尼(axitinib)；及抗VEGFR抗體，諸如雷莫蘆單抗(ramucirumab)。在一些實施例中，PDGFR抑制劑為PDGFRα及/或PDGFRβ抑制劑且包括舒尼替尼、米哚妥林、帕佐泮尼、樂伐替尼及索拉非尼。在一些實施例中，MET抑制劑包括卡博替尼(cabozantinib)、克卓替尼(crizotinib)及特潑替尼(tepotinib)。

在一些實施例中，AXL抑制劑包含卡博替尼及吉列替尼(gilteritinib)。在一些實施例中，RET抑制劑包括舒尼替尼、卡博替尼、索拉非尼、樂伐替尼及凡德他尼。在一些實施例中，FLT3抑制劑包括舒尼替尼、卡博替尼、米哚妥林、吉列替尼及索拉非尼。在一些實施例中，KIT抑制劑包括舒尼替尼、米哚妥林、帕佐泮尼、樂伐替尼及索拉非尼。在一些實施例中，CSF1R抑制劑包括舒尼替尼、BLZ-945及ARRY-382。在一些實施例中，TIE2抑制劑包括卡博替尼。在一些實施例中，TRKB抑制劑包括卡博替尼及恩曲替尼(entrectinib)。在一些實施例中，CDK4/6抑制劑包括帕柏西利(palbociclib)、利波西利(ribociclib)及阿貝力布(abemaciclib)。

【0140】 在一些實施例中，患者所經歷之益處係藉由投與本文所描述之化合物中之一者與亦具有治療效益之第二治療劑(其亦包括治療方案)而增加。

【0141】 在一個特定實施例中，本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構物或立體異構物與第二治療劑共投與，其中本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構物或立體異構物及第二治療劑調節所治療之疾病、病症或病狀的不同態樣，藉此提供比僅投與任一治療劑更大的總體益處。

【0142】 在任何情況下，不論所治療之疾病、病症或病狀如何，患者所體驗之整體益處均可簡單地為兩種治療劑相加，或患者可體驗協同益處。

【0143】 在某些實施例中，不同治療有效劑量之本文所揭示之化合物將用於調配醫藥組合物及/或在本文所揭示之化合物與第二治療劑組合投與時用於治療方案中。用於組合治療方案之藥物及其他藥劑之治療有效

劑量視情況藉由與上文針對活性劑本身所闡述方式類似之方式確定。此外，本文中描述之預防/治療方法涵蓋使用節拍式給藥，亦即提供更頻繁之較低劑量以使毒副作用降至最低。在一些實施例中，組合治療方案涵蓋其中在用本文所述之第二藥劑治療之前、期間或之後開始投與本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構物或立體異構物，且持續直至用第二藥劑治療期間或在終止用第二藥劑治療之後的任何時間的治療方案。其亦包括其中組合使用的本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構物或立體異構物與第二藥劑同時或在不同時間及/或在治療期期間以減少或增加之間隔投與的治療。組合治療進一步包括在各個時間開始及結束之週期性治療以協助患者之臨床管理。

【0144】 應瞭解，治療、預防或改善尋求緩解之病狀之給藥方案根據多種因素(例如個體所患之疾病、病症或病狀；個體之年齡、體重、性別、膳食及醫學病狀)進行調節。因此，在一些情況下，實際採用之給藥方案有所改變，且在一些實施例中，偏離本文所闡述之給藥方案。

【0145】 對於本文中描述之組合療法，共同投與化合物之劑量視所用共同藥物之類型、所用之特定藥物、所治療之疾病或病狀等等而改變。在額外實施例中，在與第二治療劑共同投與時，本文所提供之化合物係與第二治療劑同時或依序投與。

【0146】 在組合療法中，多種治療劑(其中之一者為本文中所描述的化合物中之一者)以任何次序或甚至同時投與。若同時投藥，多種治療劑僅例如以單一統一形式或以多種形式(例如以單一丸劑或以兩種各別丸劑)提供。

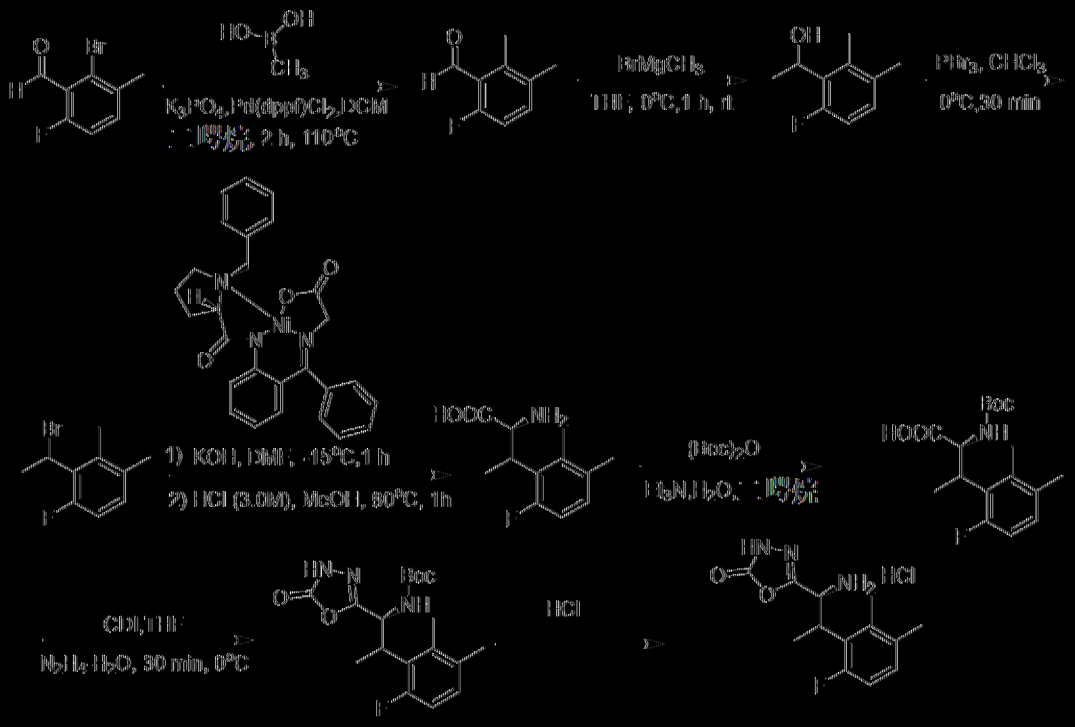
【0147】 本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、

互變異構物或立體異構物以及組合療法在疾病或病狀出現之前、期間或之後投與，且投與含有化合物之組合物的時序不同。因此，在一個實施例中，將本文中所描述之化合物用作防治性的，且向傾向罹患病狀或疾病之個體連續投與以便預防疾病或病狀出現。在另一實施例中，在症狀發作期間或在症狀發作之後儘快向個體投與化合物及組合物。在特定實施例中，在偵測到或懷疑有疾病或病狀發作之後，在可行之情況下儘快投與本文所描述之化合物，且持續治療疾病所需之時長。在一些實施例中，治療所需之時長不同，且治療時長經調節以適合各個體之特定需求。舉例而言，在特定實施例中，投與本文所描述之化合物或含有該化合物之調配物，持續至少2週、約1個月至約5年。

【0148】 在一些實施例中，本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構物或立體異構物與佐劑組合投與。在一個實施例中，本文中所描述之化合物中之一者的治療效果藉由投與佐劑來增強(亦即佐劑本身具有最小治療效益，但與另一治療劑組合，增強了對患者之整體治療效益)。

實例

常見中間物I：5-((1S)-1-胺基-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮之合成



步驟1. 6-氟-2,3-二甲基苯甲醛之合成

[0149] 向用惰性氮氣氛圍吹掃且維持之1 L圓底燒瓶中置放2-溴-6-氟-3-甲基苯甲醛(50 g，230 mmol，1.0當量)、甲基硼酸(methylboronic acid) (23.4 g，392 mmol，1.7當量)、K_3PO_4(117.4 g，553 mmol，2.4當量)、Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2(5.63 g，6.91 mmol，0.03當量)、H_2O(50 mL)、二噁烷(450 mL)。將所得溶液在110℃下攪拌2小時。隨後藉由添加200 mL鹽水淬滅反應物。用3×50 mL乙酸乙酯萃取所得溶液且合併有機層。將殘餘物施加至矽膠管柱上，使用乙酸乙酯/石油醚(1:3)。此產生6-氟-2,3-二甲基苯甲醛(30 g，85%)。

步驟2. 1-(6-氟-2,3-二甲基苯基)乙-1-醇

[0150] 在0℃氮氣氛圍下，在1 L 3頸圓底燒瓶中，向6-氟-2,3-二甲基苯甲醛(27 g，177.4 mmol，1當量)於THF中之混合物中逐滴添加溴(甲基)鎂(42.3 g，355 mmol，2當量)。在室溫下將所得混合物攪拌2 h。在室溫下用飽和NH_4Cl(水溶液)淬滅反應物。用EtOAc (3×50 mL)萃取所

得混合物。合併之有機層用鹽水(2×20 mL)洗滌，經無水$MgSO_4$乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液。提到1-(6-氟-2,3-二甲基苯基)乙醇(27 g，90.5%)。

步驟3. 2-(1-溴乙基)-1-氟-3,4-二甲基苯

【0151】在室溫下向500 mL 3頸圓底燒瓶中添加1-(6-氟-2,3-二甲基苯基)乙醇(25 g，148.6 mmol，1.0當量)及$CHCl_3$(250 mL)。在0℃下，向以上混合物中逐滴添加PBr3(63.5 mL，668.8 mmol，4.5當量)。在0℃下將所得混合物再攪拌30 min。藉由添加0℃之$NaHCO_3$ (水溶液)(100 mL)來淬滅反應物。用CH_2Cl_2 (3×50 mL)萃取所得混合物。合併之有機層用鹽水(1x30 mL)洗滌，經無水$MgSO_4$乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液，得到2-(1-溴乙基)-1-氟-3,4-二甲基苯(29 g，84.4%)。

步驟4. (2S)-2-胺基-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸

【0152】在室溫氮氣氛圍下，在500 mL 3頸圓底燒瓶中，向Ni-(S)-BPB-Gly(5.39 g，10.8 mmol，0.5當量)於DMF (42.4 mL)中之混合物中逐滴添加2-(1-溴乙基)-1-氟-3,4-二甲基苯(5 g，21.6 mmol，1.0當量)。在-15℃氮氣氛圍下向所得混合物中逐份添加KOH(6.07 g，108.2 mmol，5.0當量)，在-15℃氮氣氛圍下攪拌1 h。藉由在室溫添加飽和NH_4Cl(水溶液)(100 mL)淬滅反應物，用EtOAc (3×30 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(3 × 30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液，藉由矽膠管柱層析純化。在室溫下向混合物中添加MeOH(42 mL)及HCl(50 mL)。將所得混合物在80℃攪拌1 h，接著藉由逆相急驟層析純化，得到(2S)-2-胺基-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸(3.05 g，63%)。

步驟5. (2S)-2-((三級丁氧基羰基)胺基)-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸

【0153】在室溫下向250 mL圓底燒瓶中添加(2S)-2-胺基-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸(5 g，22.2 mmol，1.0當量)、Et_3N(6.74 g，66.6 mmol，3.0當量)、H_2O(25 mL)及二噁烷(25 mL)。在0℃下向所得混合物中逐份添加二碳酸二-三級丁酯(7.27 g，33.3 mmol，1.5當量)。在室溫下將所得混合物攪拌2 h。藉由逆相急驟層析純化粗產物，得到(2S)-2-[(三級丁氧基羰基)胺基]-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸(3.5 g，48.5%)。

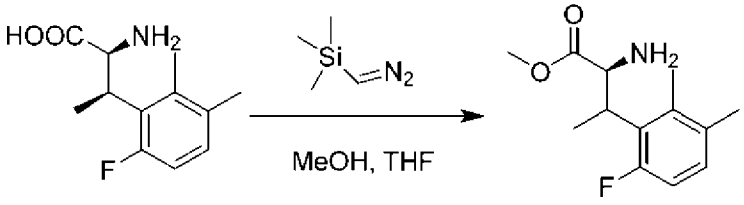
步驟6：5-((1S)-1-胺基-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮鹽酸鹽之合成

【0154】在室溫下向250 mL圓底燒瓶中添加(2S)-2-[(三級丁氧基羰基)胺基]-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸(9 g，27.7 mmol，1.0當量)、CDI(11.2 g，69.2 mmol，2.5當量)及THF(60 mL)，在室溫下將所得混合物攪拌30 min。在0℃下向混合物中逐滴添加肼(4.15 mL，82.901 mmol，3.0當量)。在0℃下將所得混合物攪拌30 min。在室溫下用水淬滅反應物。用EtOAc (3×20 mL)萃取所得混合物。合併之有機層用鹽水(2×10 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液。在室溫下，向粗混合物中添加二噁烷(60 mL)及CDI(11.2 g，69.2 mmol，2.5當量)。在室溫下將所得混合物攪拌30分鐘。用EtOAc (3×20 mL)萃取所得混合物。合併之有機層用鹽水(2×10 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液，藉由矽膠管柱層析純化，得到N-[(1S,2R)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-側氧基-4H-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基]胺甲酸三級丁酯(3 g，29.7%)。

【0155】將產物溶解於2 ml THF中且用2 ml含HCl 4N之THF處理。將反應物在室溫下靜置過夜且真空濃縮，產生5-((1S)-1-胺基-2-(6-氟-

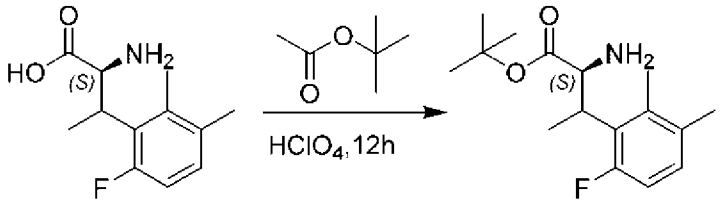
2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮鹽酸鹽(2.4 g，產率100%)。

常見中間物II:(2S)-2-胺基-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸甲酯之合成



【0156】在室溫下向500 mL 3頸圓底燒瓶中添加(2S)-2-胺基-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸(12.8 g，56.8 mmol，1.00當量)、三甲基矽烷基重氮甲烷(56.8 mL，113.6 mmol，2.0當量)、MeOH(130 mL)及THF(380 mL)。在室溫氮氣氛圍下將所得混合物攪拌3 h。濃縮所得混合物，得到(2S)-2-胺基-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸甲酯(9.9 g，72.8%)。

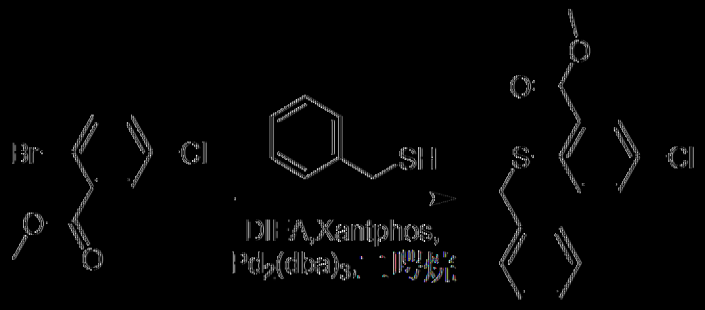
常見中間物III：(2S)-2-胺基-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸三級丁酯之合成



【0157】在室溫下向250 mL圓底燒瓶中添加(2S)-2-胺基-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸(15 g，67 mmol，1當量)及乙酸三級丁酯(160 mL)。在0℃下，向以上混合物中逐滴添加$HClO_4$(21 mL，366 mmol，5.50當量)。所得混合物在室溫下再攪拌1小時。在室溫下藉由添加HCl (1M) (240 mL)淬滅反應物。用Na_2CO_3(固體) (300 mL)將混合物鹼化至pH 9。用EtOAc (3×300 mL)萃取所得混合物。合併之有機層用鹽水(1x300 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析來純化殘餘物，得到(2S)-2-胺基-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸三級丁酯(12，68.6%)。

實例1及2：5-((1S,2R)-1-(5-氯-1,1-二氧負離子基-3-側氧基苯并[d]異噻唑-2(3H)-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮及5-((1S,2S)-1-(5-氯-1,1-二氧負離子基-3-側氧基苯并[d]異噻唑-2(3H)-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮

步驟1. 2-(苯甲氫硫基)-5-氯苯甲酸甲酯



[0158] 在室溫下向100 mL圓底燒瓶中添加含2-溴-5-氯苯甲酸甲酯(1 g，4.01 mmol，1.00當量)之二噁烷(10 mL)。向以上混合物中添加$Pd_2(dba)_3$(367.0 mg，0.40 mmol，0.1當量)、XantPhos(463 mg，0.80 mmol，0.2當量)、DIEA(1.99 mL，12.0 mmol，3當量)及苯甲基硫醇(564.6 μL，4.81 mmol，1.2當量)。在100℃氮氣氛圍下將所得混合物攪拌過夜。使混合物冷卻至室溫。用EtOAc (3×20 mL)萃取所得混合物。合併之有機層用鹽水(1×100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析來純化殘餘物，得到2-(苯甲氫硫基)-5-氯苯甲酸甲酯(1.08 g，92.03%)。

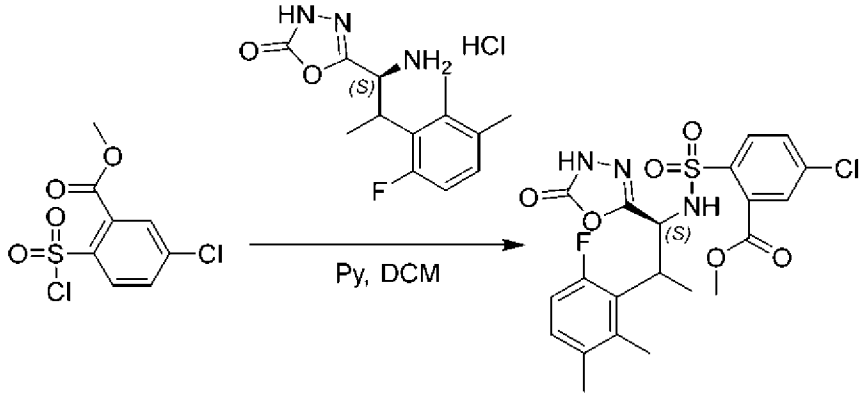
步驟2. 5-氯-2-(氯磺醯基)苯甲酸甲酯



[0159] 向50 mL 3頸圓底燒瓶中添加2-(苯甲氫硫基)-5-氯苯甲酸甲

酯(500 mg，1.708 mmol，1.00當量)、CH_3CN(0.3 ml)。此後在0℃下逐滴添加H_2O(0.3 ml)、AcOH(5 mL，87.258 mmol，51.09當量)、1,3-二氯-5,5-二甲基咪唑啶-2,4-二酮(672.93 mg，3.416 mmol，2當量)。在0℃氮氣氛圍下將所得混合物攪拌30 min。用水淬滅反應物。用EtOAc萃取所得混合物。合併之有機層用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾之後，濃縮濾液。此產生5-氯-2-(氯磺醯基)苯甲酸甲酯(400 mg，87%)。

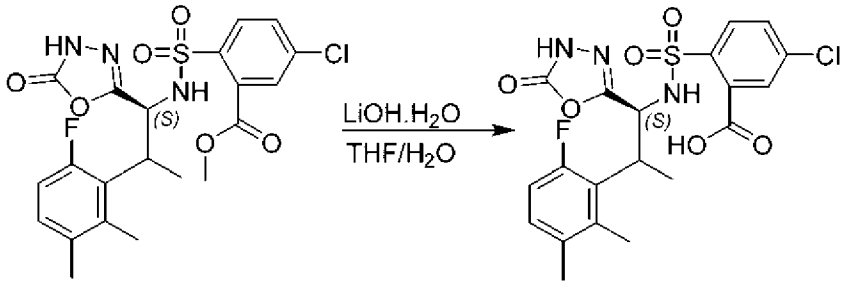
步驟3. 5-氯-2-(N-((1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-側氧基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基)胺磺醯基)苯甲酸甲酯



【0160】 向50 mL圓底燒瓶中添加含5-[(1S)-1-胺基-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基]-3H-1,3,4-噁二唑-2-酮(168.21 mg，0.557mmol，1當量)之Py(3 mL)。在0℃下，向混合物中逐滴添加含5-氯-2-(氯磺醯基)苯甲酸甲酯(150 mg，0.557 mmol，1.00當量)之DCM。在室溫下將所得混合物攪拌過夜。用水淬滅反應物。用CH_2Cl_2萃取所得混合物。合併之有機層用鹽水洗滌，經無水$MgSO_4$乾燥。過濾之後，濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析來純化殘餘物，得到5-氯-2-(N-((1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-側氧基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基)胺磺醯基)苯甲酸甲酯(150 mg，54%)。

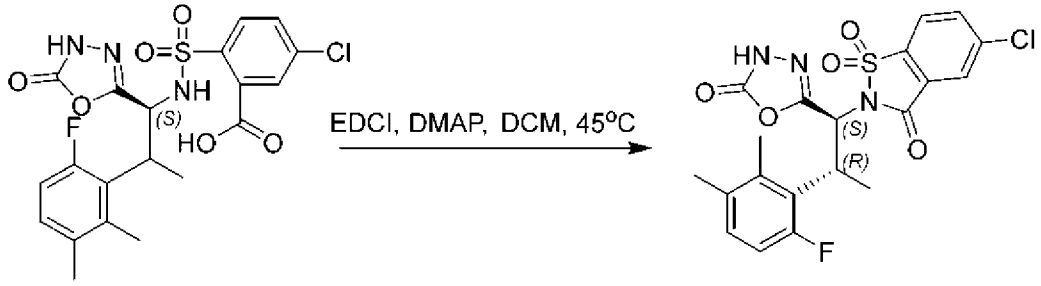
步驟4. 5-氯-2-(N-((1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-側氧基-4,5-二氫-

1,3,4-噁二唑-2-基)丙基)胺磺醯基)苯甲酸



【0161】 在室溫下向8 mL小瓶中添加5-氯-2-(N-((1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-側氧基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基)胺磺醯基)苯甲酸(50 mg，0.100 mmol，1當量)、THF(3 mL)及LiOH.H_2O (16.85 mg，0.400 mmol，4當量) 。在室溫下將所得混合物攪拌2 h。用HCl (水溶液)將混合物酸化至pH 7。真空濃縮所得混合物。此產生5-氯-2-(N-((1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-側氧基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基)胺磺醯基)苯甲酸(40 mg，82%)。

步驟5. 5-((1S,2R)-1-(5-氯-1,1-二氧負離子基-3-側氧基苯并[d]異噻唑-2(3H)-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮



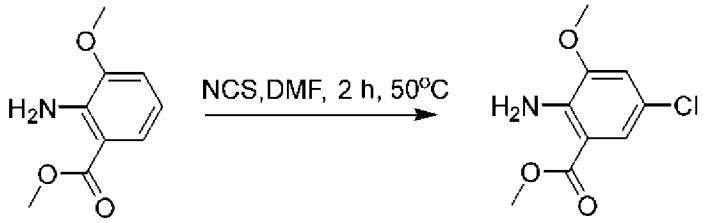
【0162】 向20 mL小瓶中添加5-((1S,2R)-1-(5-氯-1,1-二氧負離子基-3-側氧基苯并[d]異噻唑-2(3H)-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮(300 mg，0.620 mmol，1.00當量)、DCM(6 mL)、EDCI (118.85 mg，0.620 mmol，1當量)及DMAP (227.22 mg，1.860 mmol，3當量)。將所得混合物在45℃下攪拌2 h。藉由逆相急驟層析純化殘餘物。藉由對掌性製備型HPLC純化粗產物。

【0163】第一異構物：(20.4 mg，7%)。LC-MS: (ES, m/z):〔M+H〕:466.00。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.48 - 12.35 (m, 1H), 8.46 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.33 - 8.14 (m, 2H), 7.11 (dd, *J* = 8.4, 5.9 Hz, 1H), 6.94 (dd, *J* = 12.2, 8.4 Hz, 1H), 5.79 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.48 (dd, *J* = 12.0, 7.0 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.31 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H)。

【0164】第二異構物：(7.9 mg，2.7%)。LC-MS (ES, m/z):〔M+H〕:466.00。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 12.62 (s, 1H), 8.28 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.18 - 8.05 (m, 2H), 7.00 (dd, *J* = 8.4, 5.8 Hz, 1H), 6.83 (dd, *J* = 12.0, 8.3 Hz, 1H), 5.72 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.49 (s, 1H), 2.18 (d, *J* = 26.8 Hz, 6H), 1.43 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H)。

實例3及4：5-((1S,2R)-1-(5-氯-7-甲氧基-1,1-二氧負離子基-3-側氧基苯并[d]異噻唑-2(3H)-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮及5-((1S,2S)-1-(5-氯-7-甲氧基-1,1-二氧負離子基-3-側氧基苯并[d]異噻唑-2(3H)-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮

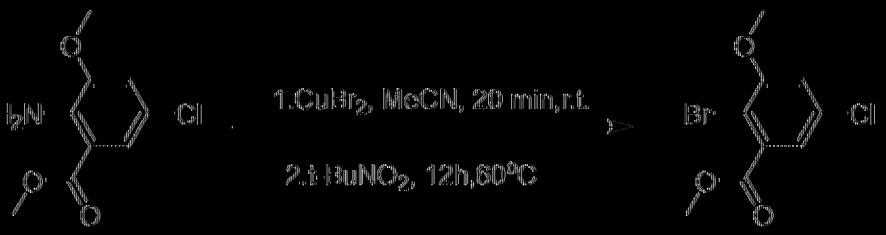
步驟1. 2-胺基-5-氯-3-甲氧基苯甲酸甲酯



【0165】在室溫下向100 mL圓底燒瓶中添加含2-胺基-3-甲氧基苯甲酸甲酯(2 g，11.038 mmol，1.00當量)之DMF(20 mL)及N-氯丁二醯亞胺(1.62 g，12.142 mmol，1.1當量)。在50℃下將所得混合物攪拌2 h。用EtOAc (3×15 mL)萃取所得混合物。合併之有機層用鹽水(2×10 mL)洗

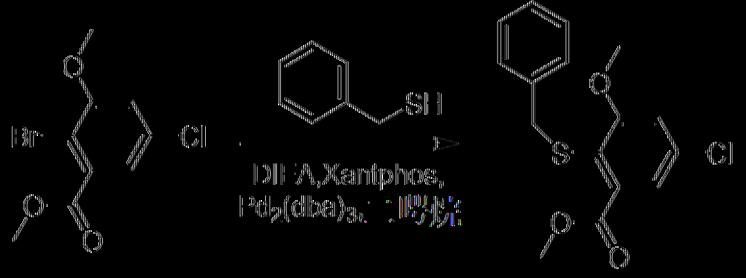
滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析來純化殘餘物，得到2-胺基-5-氯-3-甲氧基苯甲酸甲酯(2 g，84%)。

步驟2. 2-溴-5-氯-3-甲氧基苯甲酸甲酯



[0166] 在室溫下向100 mL圓底燒瓶中添加2-胺基-5-氯-3-甲氧基苯甲酸甲酯(1 g，4.638 mmol，1.00當量)、$CuBr_2$(2.07 g，9.276mmol，2.0當量)及CH_3CN(10.00 mL)。在室溫下將所得混合物攪拌20 min。接著添加亞硝酸三級丁酯(0.86 g，8.348 mmol，1.8當量)。在60℃下將所得混合物攪拌過夜。藉由在室溫下添加水(10 mL)淬滅反應物。用EtOAc (3×10 mL)萃取所得混合物。合併之有機層用鹽水(2×10 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。藉由矽膠管柱層析來純化殘餘物，得到2-溴-5-氯-3-甲氧基苯甲酸甲酯(0.8 g，61.72%)。

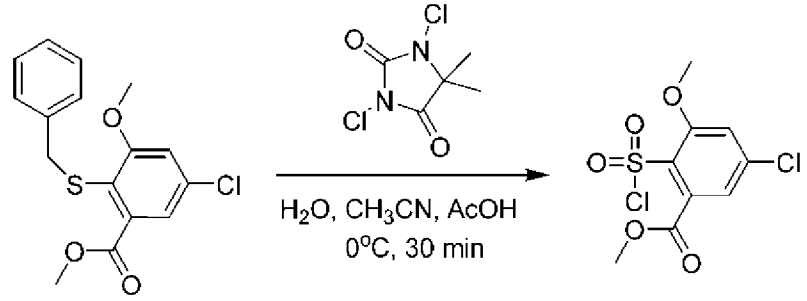
步驟3. 2-(苯甲氫硫基)-5-氯-3-甲氧基苯甲酸甲酯



[0167] 向100 mL圓底燒瓶中置放2-溴-5-氯-3-甲氧基苯甲酸甲酯(1.6 g，5.724 mmol，1.00當量)、苯甲基硫醇(0.85 g，6.869 mmol，1.2當量)、DIEA(2.22 g，17.172 mmol，3.0當量)、Xantphos(0.66 g，1.145 mmol，0.2當量)、$Pd_2(dba)_3$ (0.52 g，0.572 mmol，0.1當量)、1,4-二噁烷(15 mL)。在100℃氮氣氛圍下將所得混合物攪拌過夜。用EtOAc (3×10 mL)

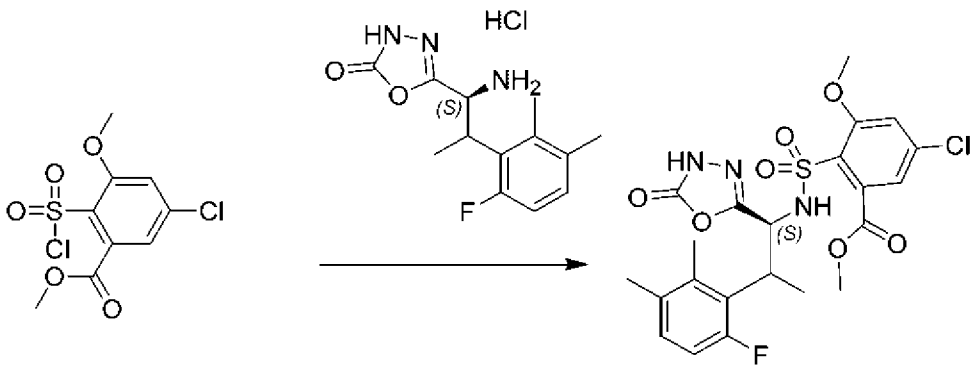
萃取所得混合物。合併之有機層用鹽水(1×10 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析來純化殘餘物，得到2-(苯甲氫硫基)-5-氯-3-甲氧基苯甲酸甲酯(1.2 g，64%)。

步驟4. 5-氯-2-(氯磺醯基)-3-甲氧基苯甲酸甲酯



【0168】 在0℃下，在250 mL圓底燒瓶中，向2-(苯甲氫硫基)-5-氯-3-甲氧基苯甲酸甲酯(1.3 g，4.027mmol，1.00當量)於MeCN之混合物中逐份添加1,3-二氯-5,5-二甲基咪唑啶-2,4-二酮(1.59 g，8.054 mmol，2.0當 量)、AcOH(0.90 mL，15.705 mmol，3.90當 量)及H_2O(0.70 mL，38.861 mmol，9.65當量)。在0℃下將所得混合物攪拌30 min。用EtOAc(3×15 mL)萃取所得混合物。合併之有機層用鹽水(2×10 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液，得到5-氯-2-(氯磺醯基)-3-甲氧基苯甲酸甲酯(1 g，83.01%)。

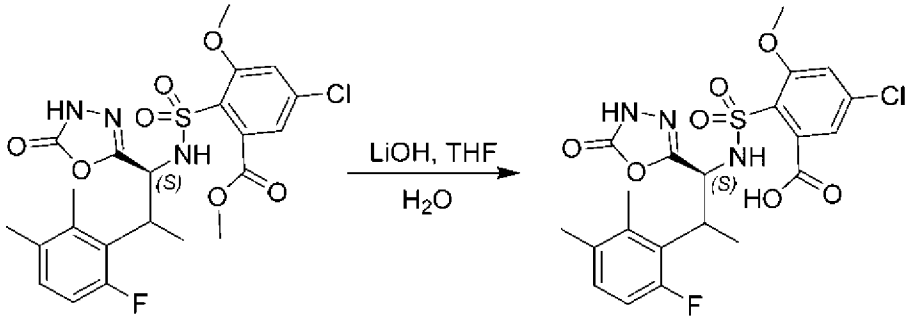
步驟5. 5-氯-2-(N-((1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-側氧基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基)胺磺醯基)-3-甲氧基苯甲酸甲酯



【0169】 在0℃下，在100 mL圓底燒瓶中，向5-[(1S,2R)-1-胺基-2-

(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基]-3H-1,3,4-噁二唑-2-酮(200 mg，0.664 mmol，1.00當量)於C_5H_5N(5 mL)中之混合物中逐滴添加5-氯-2-(氯磺醯基)-3-甲氧基苯甲酸甲酯(397.50 mg，1.328 mmol，2.0當量)。在室溫下將所得混合物攪拌過夜。用EtOAc (3×10 mL)萃取所得混合物。合併之有機層用鹽水(2×10 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析來純化殘餘物，得到5-氯-2-(N-((1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-側氧基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基)胺磺醯基)-3-甲氧基苯甲酸甲酯(100 mg，28%)。

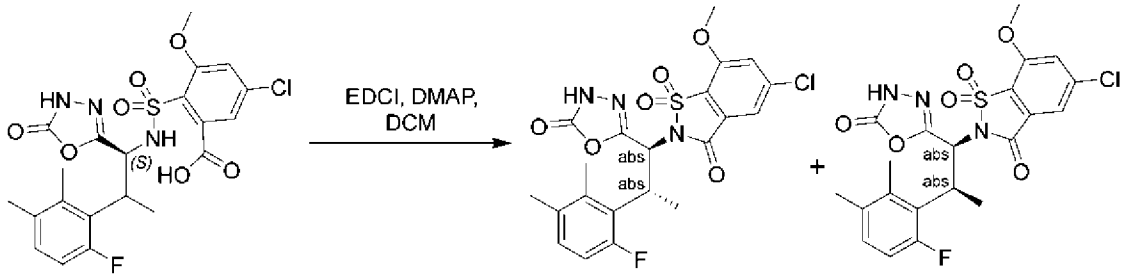
步驟6. 5-氯-2-(N-((1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-側氧基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基)胺磺醯基)-3-甲氧基苯甲酸



【0170】在室溫下向8 mL圓底燒瓶中添加含5-氯-2-(N-((1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-側氧基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基)胺磺醯基)-3-甲氧基苯甲酸酯(100 mg，0.189 mmol，1.00當量)之THF (3 mL)、水(1 mL)及$LiOH.H_2O$ (15.90 mg，0.378mmol，2.0當量)。在60℃下將所得混合物攪拌2 h。將混合物酸化至pH 5。藉由逆相急驟層析來純化殘餘物，得到5-氯-2-(N-((1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-側氧基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基)胺磺醯基)-3-甲氧基苯甲酸(70 m，71.91%)。

步驟7. 5-((1S,2S)-1-(5-氯-7-甲氧基-1,1-二氧負離子基-3-側氧基苯并[d]

異噻唑-2(3H)-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮及5-((1S,2R)-1-(5-氯-7-甲氧基-1,1-二氧負離子基-3-側氧基苯并[d]異噻唑-2(3H)-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮



【0171】在室溫下向20 mL圓底燒瓶中添加5-氯-2-{[(1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-側氧基-4H-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基]胺磺醯基}-3-甲氧基苯甲酸(120 mg，0.233 mmol，1.00當量)、EDCI (89.52 mg，0.466 mmol，2.0當量)、DMAP (2.85 mg，0.023 mmol，0.1當量)及DCM (3 mL)。在室溫下將所得混合物攪拌2 h。用CH_2Cl_2(3×10 mL)萃取所得混合物。合併之有機層用鹽水(2×10 mL)洗滌，經無水$MgSO_4$乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液。藉由逆相急驟層析純化殘餘物。藉由對掌性製備型HPLC純化粗產物，得到：

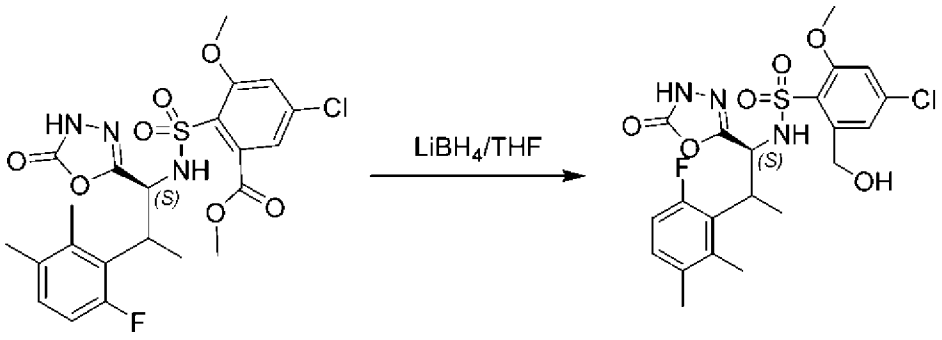
【0172】第一異構物(9.4 mg，8%)。LC-MS- (ES, m/z):〔M+H〕:496.10。1H NMR (300 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.79 - 7.67 (m, 2H), 7.15 - 7.04 (m, 1H), 6.83 (dd, J = 12.1, 8.4 Hz, 1H), 6.01 - 5.89 (m, 1H), 4.61 (dd, J = 12.1, 6.9 Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 2.34 (d, J = 36.4 Hz, 6H), 1.38 (d, J = 7.0 Hz, 3H)。

【0173】第二異構物：(1.1 mg，5.7%)。LC-MS: (ES, m/z):〔M+H〕: 496.10。^{1}H NMR (300 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.73 (d, *J* = 4.7 Hz, 2H), 7.13 - 7.02 (m, 1H), 6.83 (dd, *J* = 12.0, 8.5 Hz, 1H), 5.95 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.12 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.37 (d, *J* = 6.9

Hz, 3H)。

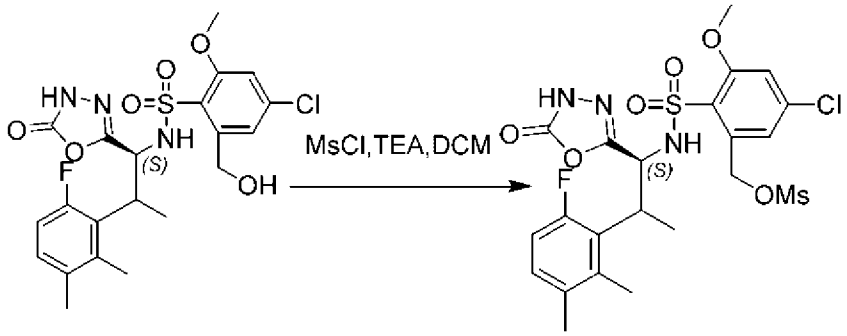
實例5及6：5-((1S,2S)-1-(5-氯-7-甲氧基-1,1-二氧負離子基苯并[d]異噻唑-2(3H)-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮及5-((1S,2R)-1-(5-氯-7-甲氧基-1,1-二氧負離子基苯并[d]異噻唑-2(3H)-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮

步驟1. 4-氯-N-((1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-側氧基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基)-2-(羥甲基)-6-甲氧基苯磺醯胺



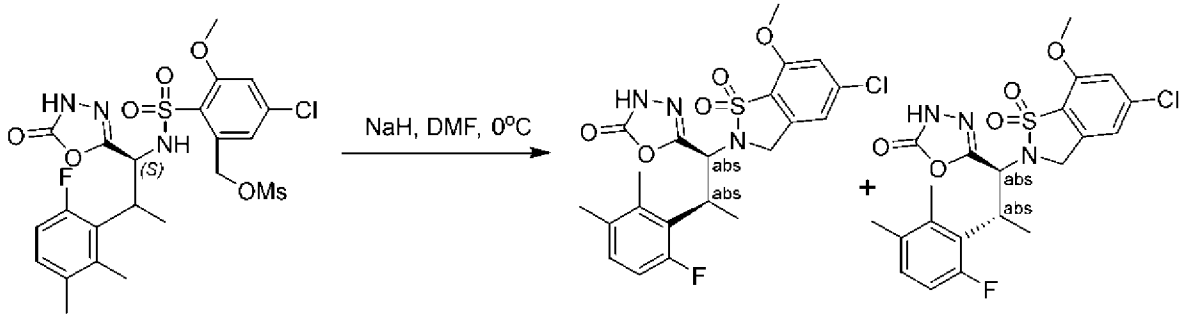
【0174】 在0℃下向50 mL圓底燒瓶中添加5-氯-2-(N-((1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-側氧基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基)胺磺醯基)-3-甲氧基苯甲酸酯(200 mg，0.379 mmol，1.00當量)、THF (3 mL)及含$LiBH_4$ 2 M之THF(284.12 μL，0.569 mmol，1.5當量)。在室溫下將所得混合物攪拌2 h。用水淬滅反應物。藉由逆相急驟層析純化殘餘物。此產生4-氯-N-[(1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-側氧基-4H-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基]-2-(羥甲基)-6-甲氧基苯磺醯胺(50 mg，26.40%)。

步驟2. 5-氯-2-(N-((1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-側氧基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基)胺磺醯基)-3-甲氧基苯甲基甲烷磺酸酯



【0175】 向8 mL小瓶中添加4-氯-N-[(1S,2R)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-側氧基-4H-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基]-2-(羥甲基)-6-甲氧基苯磺醯胺(100 mg，0.200 mmol，1.00當量)、DCM(3 mL)及TEA (83.41 μL，0.600 mmol，3當量)。此後在0℃下逐滴添加MsCl(600.07 μL，0.600 mmol，3當量)。在室溫下將所得混合物攪拌過夜。藉由製備型TLC純化殘餘物，得到甲烷磺酸5-氯-2-(N-((1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-側氧基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基)胺磺醯基)-3-甲氧基苯甲酯(50 mg，43.25%)。

步驟3. 5-((1S,2S)-1-(5-氯-7-甲氧基-1,1-二氧負離子基苯并[d]異噻唑-2(3H)-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮及5-((1S,2R)-1-(5-氯-7-甲氧基-1,1-二氧負離子基苯并[d]異噻唑-2(3H)-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮



【0176】 向25 mL圓底燒瓶中添加甲烷磺酸5-氯-2-(N-((1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-側氧基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基)胺磺醯基)-3-甲氧基苯甲酯(50 mg，0.087 mmol，1.00當量)及DMF(2 mL)。此

後在0℃下逐滴添加NaH(11 mg，0.46 mmol，5.30當量)。在室溫氮氣氛圍下將所得混合物攪拌1 h。用水淬滅反應物。用EtOAc萃取所得混合物。合併之有機物用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾之後，濃縮濾液。藉由製備型TLC純化殘餘物。藉由對掌性製備型HPLC純化粗產物。此產生：

[0177] 第一異構物：(2.7 mg，6.5%)。LC-MS: (ES, m/z): 〔M+H〕:480.05。^{1}H NMR (300 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.15 – 6.94 (m, 3H), 6.81 (dd, *J* = 12.0, 8.4 Hz, 1H), 5.37 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.70 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 4.13 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 3.92 (d, *J* = 9.3 Hz, 4H), 3.79 (s, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.35 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H)。

[0178] 第二異構物：(9.1 mg，21.8%)。LC-MS: (ES, m/z): 〔M+H〕:482.10。^{1}H NMR (300 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.24 (d, *J* = 3.9 Hz, 2H), 7.06 (dd, *J* = 8.4, 5.8 Hz, 1H), 6.83 (dd, *J* = 12.1, 8.4 Hz, 1H), 5.29 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.83 – 4.69 (m, 2H), 4.03 (s, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.44 (dd, *J* = 7.0, 1.2 Hz, 3H)。

實例7及8：5-((1S,2S)-1-(6-氯-1,1-二氧負離子基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]噻𠯿-2-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-㗁二唑-2(3H)-酮及5-((1S,2R)-1-(6-氯-1,1-二氧負離子基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]噻𠯿-2-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-㗁二唑-2(3H)-酮之合成

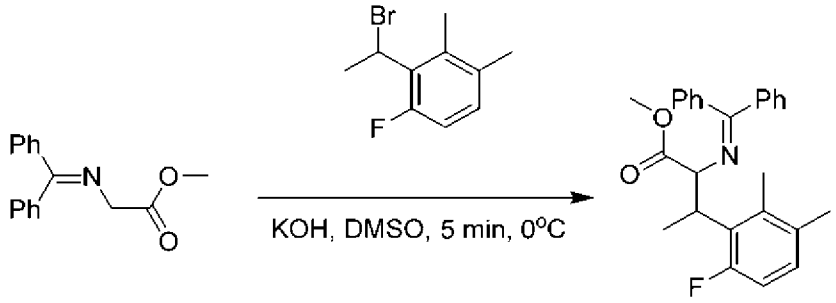
步驟1. 2-[(二苯基亞甲基)胺基]乙酸甲酯



[0179] 在室溫下，向2-胺基乙酸甲酯鹽酸鹽(12.6 g，100.358

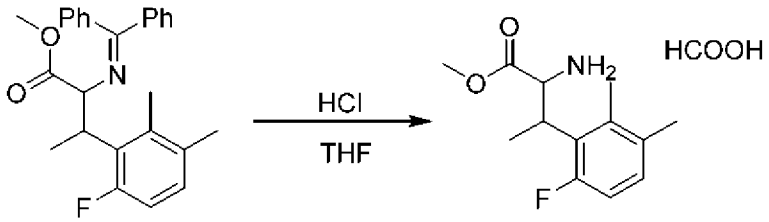
mmol，1當量)於甲苯之經攪拌混合物中添加二苯基酮(36.58 g，200.716 mmol，2當量)。在120℃下將所得混合物攪拌30分鐘。在120℃下歷經3 h向以上混合物中逐滴添加DIPEA(25.94 g，200.716 mmol，2當量)。將所得混合物在120℃下再攪拌3 h。真空濃縮所得混合物。藉由矽膠管柱層析來純化殘餘物，得到2-[(二苯基亞甲基)胺基]乙酸甲酯(8 g，31.47%)。

步驟2. 2-((二苯基亞甲基)胺基)-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸甲酯



【0180】 在25℃下向2-[(二苯基亞甲基)胺基]乙酸甲酯(8 g，31.583 mmol，1當量)於DMSO之經攪拌混合物中逐份添加KOH(5.32 g，94.821 mmol，3.00當量)。在25℃下將所得混合物攪拌5 min。在25℃下，向上述混合物中逐滴添加2-(1-溴乙基)-1-氟-3,4-二甲基苯(7.30 g，31.587 mmol，1.00當量)。在室溫下將所得混合物再攪拌2 h。用HCl (2M)將混合物酸化至pH 7。用EtOAc (3×100 mL)萃取所得混合物。合併之有機層用鹽水(2×200 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液。粗產物不經進一步純化即直接用於下一步驟。

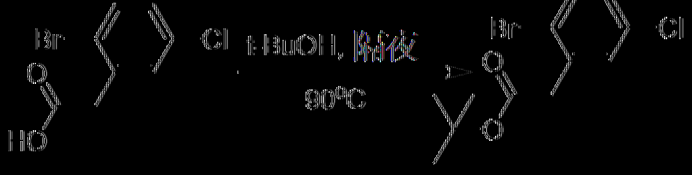
步驟3. 2-胺基-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸甲酯，甲酸



【0181】 在室溫下向2-[(二苯基亞甲基)胺基]-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸甲酯(8 g，19.827 mmol，1當量)於THF之攪拌混合物中逐滴添加

鹽酸(5 mL，137.137 mmol，6.92當量)。在室溫下將所得混合物攪拌10分鐘。用NaOH(1N)將混合物鹼化至pH 7。用EtOAc (3×25 mL)萃取所得混合物。合併之有機層用鹽水(1×50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液。藉由逆相急驟層析純化殘餘物。此產生甲酸；2-胺基-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙酸甲酯(2.5 g，44.19%)。

步驟4. 2-(2-溴-5-氯苯基)乙酸三級丁酯



[0182] 在室溫下向250 mL圓底燒瓶中添加(2-溴-5-氯苯基)乙酸(5 g，20.041 mmol，1.00當量)及t-BuOH(50 mL)。向混合物中添加$(Boc)_2O$(25 g，114.6 mmol，5.72當量)。在90℃下將所得混合物攪拌過夜。用水淬滅反應物。用EtOAc (3×50 mL)萃取所得混合物。合併之有機層用鹽水(1×100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析來純化殘餘物，得到2-(2-溴-5-氯苯基)乙酸三級丁酯(5 g，81.64%)。

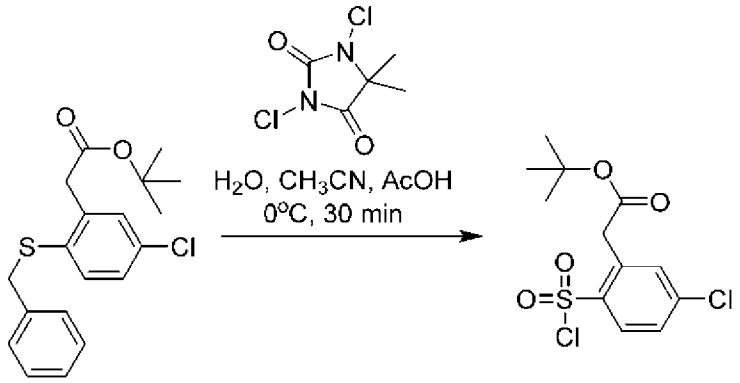
步驟5. 2-[2-(苯甲氫硫基)-5-氯苯基]乙酸三級丁酯



[0183] 向40 mL小瓶中添加2-(2-溴-5-氯苯基)乙酸三級丁酯(2 g，6.545 mmol，1.00當量)及二噁烷(6 mL，82.636 mmol)、DIEA(2.54 g，19.635 mmol，3當量)、苯甲基硫醇(0.98 g，7.854 mmol，1.2當量)、

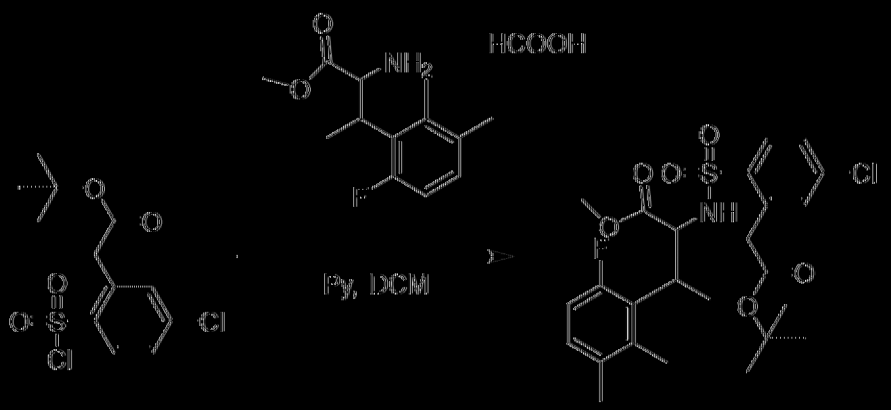
XantPhos(378.68 mg，0.655 mmol，0.1當量)、$Pd_2(dba)_3$ (299.65 mg，0.327 mmol，0.05當量)。在100℃氮氣氛圍下將所得混合物攪拌過夜。用水淬滅反應物。用EtOAc (3×25 mL)萃取所得混合物。合併之有機層用鹽水(1×50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析來純化殘餘物，得到2-[2-(苯甲氫硫基)-5-氯苯基]乙酸三級丁酯(1.5 g，65.7%)。

步驟6. 2-[5-氯-2-(氯磺醯基)苯基]乙酸三級丁酯



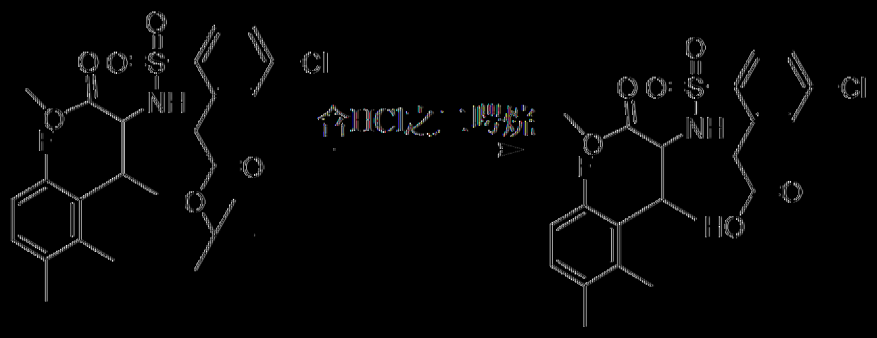
【0184】向50 mL圓底燒瓶中添加2-[2-(苯甲氫硫基)-5-氯苯基]乙酸三級丁酯(5.5 g，15.850 mmol，1.00當量)、MECN(30 mL，76.099 mmol)、CH_3COOH(3.6 mL，21.093 mmol)、H_2O(1.8 mL，21.093 mmol)。在0℃下，向上述混合物中添加1,3-二氯-5,5-二甲基咪唑啶-2,4-二酮(6.25 g，31.700 mmol，2當量)。在℃下將所得混合物再攪拌30 min。用水淬滅反應物。用EtOAc (3×20 mL)萃取所得混合物。合併之有機層用鹽水(1×100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析來純化殘餘物，得到2-[5-氯-2-(氯磺醯基)苯基]乙酸三級丁酯(3.65 g，70.8%)。

步驟7. 2-((2-(2-(三級丁氧基)-2-側氧基乙基)-4-氯苯基)磺醯胺基)-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸甲酯



[0185] 在0℃下向2-胺基-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙酸甲酯(2 g，8.358 mmol，1當量)於吡啶之經攪拌混合物中逐滴添加2-(5-氯-2-(氯磺醯基)苯基)乙酸三級丁酯(3.67 g，11.283 mmol，1.35當量)。在室溫下將所得混合物攪拌60 min。真空濃縮所得混合物。藉由逆相急驟層析純化殘餘物。此產生2-((2-(2-(三級丁氧基)-2-側氧基乙基)-4-氯苯基)磺醯胺基)-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙酸甲酯(4.2 g，95.1%)。

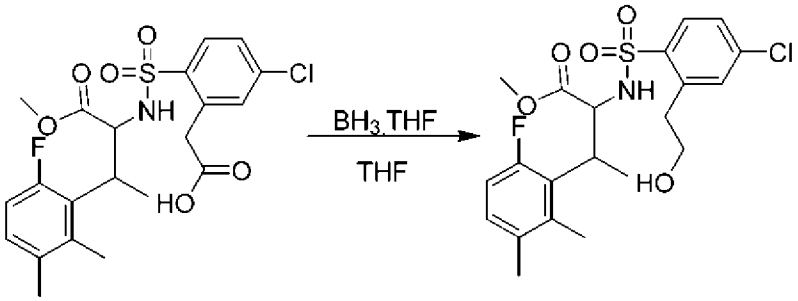
步驟8. 2-(5-氯-2-(N-(3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-甲氧基-1-側氧基丙-2-基)磺醯胺基)苯基)乙酸



[0186] 在室溫下向2-((2-(2-(三級丁氧基)-2-側氧基乙基)-4-氯苯基)磺醯胺基)-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙酸甲酯(4.3 g，8.143 mmol，1當量)之經攪拌混合物中添加含HCl 4N之1,4-二噁烷(40 mL，819.919 mmol，100.69當量)。在45℃下在空氣氛圍下將所得混合物攪拌1 h。真空濃縮所得混合物。藉由逆相急驟層析純化殘餘物。此產生2-(5-氯-2-(N-(3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-甲氧基-1-側氧基丙-2-基)磺醯胺基)苯基)乙酸

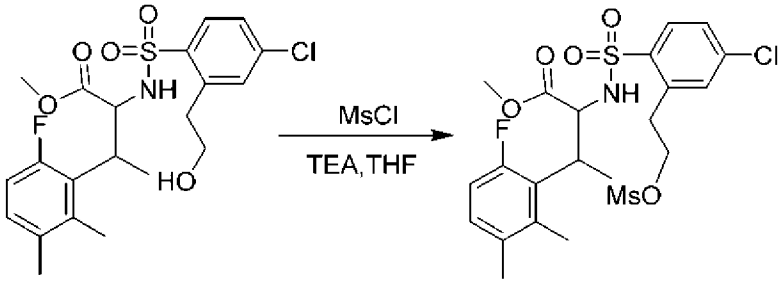
(2.4 g，62.5%)。

步驟9. 丁酸2-[4-氯-2-(2-羥乙基)苯磺醯胺基]-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)酯



【0187】 在室溫氮氣氛圍下，向BH_3.THF (2.92 mL，2.924 mmol，1.2當量)之攪拌混合物中逐滴添加含2-(5-氯-2-(N-(3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-甲氧基-1-側氧基丁-2-基)胺磺醯基)苯基)乙酸(1.15 g，2.437 mmol，1當量)之THF (10 ml)。在室溫下將所得混合物攪拌10分鐘。藉由在室溫下添加MeOH (0.5 mL)來淬滅反應物。減壓濃縮所得混合物。藉由逆相急驟層析純化殘餘物。此產生2-[4-氯-2-(2-羥乙基)苯磺醯胺基]-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸甲酯(770 mg，63.5%)。

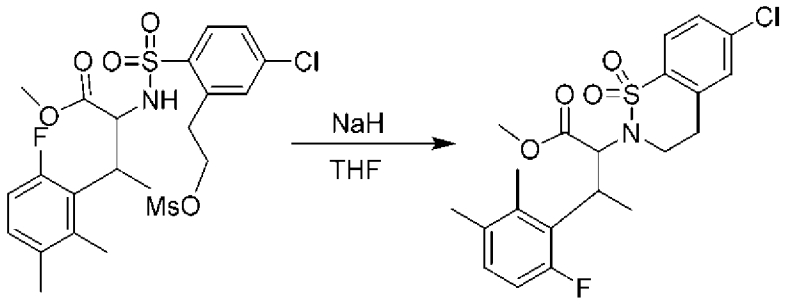
步驟10. 2-((4-氯-2-(2-((甲磺醯基)側氧基)乙基)苯基)磺醯胺基)-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸甲酯



【0188】 向100 mL圓底燒瓶中添加2-[4-氯-2-(2-羥乙基)苯磺醯胺基]-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸甲酯(770 mg，1.681 mmol，1當量)及DCM(4 mL)。在0℃下將2 M MsCl/DCM(1.68 mL，3.844 mmol，2當量)逐滴添加至上述混合物中。在室溫下將所得混合物再攪拌1 h。用水淬滅反應物。用CH_2Cl_2(3×15 mL)萃取所得混合物。合併之有機層用鹽水

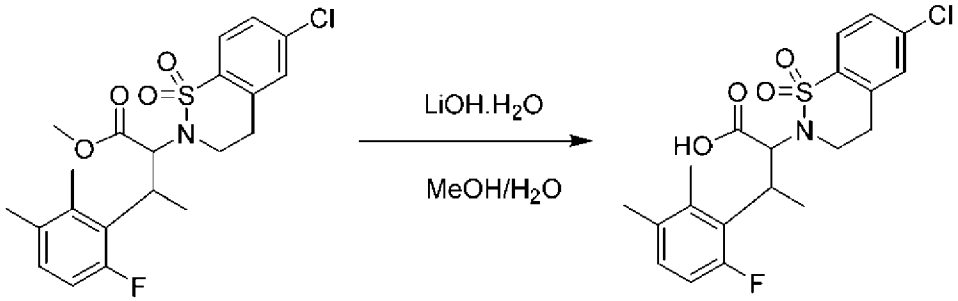
(1×25 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。藉由矽膠管柱層析來純化殘餘物，得到2-((4-氯-2-(2-((甲基磺醯基)氧基)乙基)苯基)磺醯胺基)-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸甲酯(745 mg，82.66%)。

步驟11. 2-(6-氯-1,1-二氧負離子基-3,4-二氫-2H-苯并[e] [1,2]噻吩-2-基)-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸甲酯



【0189】向100 mL 3頸圓底燒瓶中添加2-((4-氯-2-(2-((甲磺醯基)oxy)乙基)苯基)磺醯胺基)-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸甲酯(740 mg，1.381 mmol，1當量)及四氫呋喃(7.73 mL，107.202 mmol，77.65當量)。在0℃下，向以上混合物中添加氫化鈉(83 mg，3.459 mmol，2.51當量)。在室溫氮氣氛圍下將所得混合物攪拌過夜。用水淬滅反應物。藉由逆相急驟層析純化殘餘物。此產生2-(6-氯-1,1-二氧負離子基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]噻吩-2-基)-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸甲酯(600 mg，98.79%)。

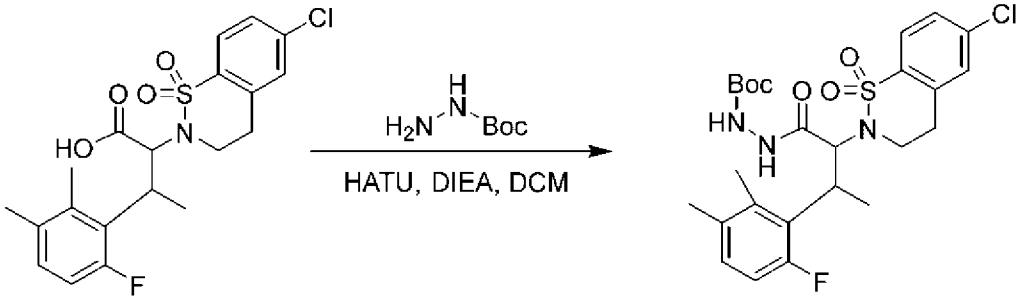
步驟12. 2-(6-氯-1,1-二氧負離子基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]噻吩-2-基)-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸



【0190】在室溫下向2-(6-氯-1,1-二氧負離子基-3,4-二氫-2H-苯并

[e][1,2]噻呯-2-基)-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸甲酯(600 mg，1.364 mmol，1當量)及MeOH(5 mL，123.495 mmol，90.55當量)於水之攪拌混合物中逐份添加氫氧化鋰(181.22 mg，4.320 mmol，5當量)。在60℃下將所得混合物攪拌4 h。使混合物冷卻至室溫。用HCl (2M)將混合物酸化至pH 6。真空濃縮所得混合物。藉由逆相急驟層析純化殘餘物。此產生2-(6-氯-1,1-二氧負離子基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]噻呯-2-基)-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸(404 mg，69.6%)。

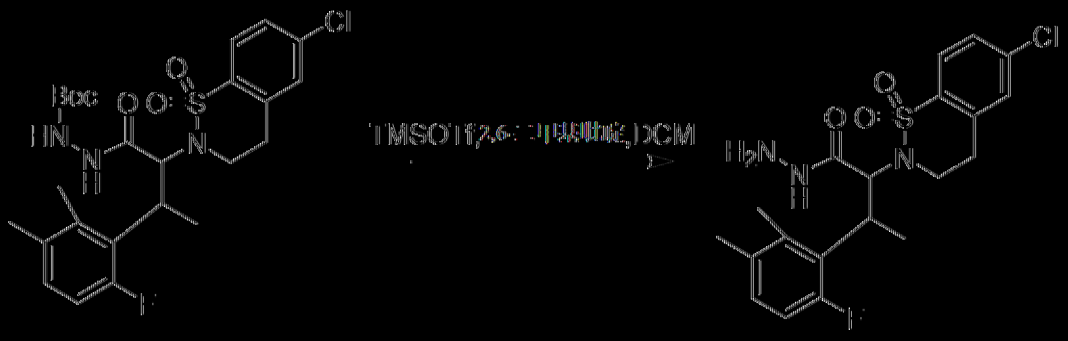
步驟13. 2-(2-(6-氯-1,1-二氧負離子基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]噻呯-2-基)-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁醯基)肼-1-甲酸三級丁酯



【0191】在室溫下向2-(6-氯-1,1-二氧負離子基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]噻呯-2-基)-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸(460 mg，1.080 mmol，1當量)及HATU(616.01 mg，1.620 mmol,1.5當量)於DCM之攪拌混合物中逐份添加三級丁氧基卡肼(214.12 mg，1.620 mmol，1.5當量)。在0℃下，向上述混合物中逐滴添加DIEA(564.38 μL，3.240 mmol，3當量)。在室溫下將所得混合物再攪拌20分鐘。真空濃縮所得混合物。藉由逆相急驟層析純化殘餘物。此產生2-(2-(6-氯-1,1-二氧負離子基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]噻呯-2-基)-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁醯基)肼-1-甲酸三級丁酯(583 mg，99.9%)。

步驟14. 2-(6-氯-1,1-二氧負離子基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]噻呯-2-基)-

3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁烷醯肼



[0192] 向100 mL圓底燒瓶中添加2-(2-(6-氯-1,1-二氧負離子基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]噻呯-2-基)-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁醯基)肼-1-甲酸三級丁酯(550 mg，1.018 mmol，1當量)及2,6-二甲基吡啶(237.33 μL，2.036 mmol，2當量)。在0℃下，向上述混合物中添加TMSOTf(362.65 mg，1.628 mmol，1.6當量)。在室溫下將所得混合物再攪拌1 h。真空濃縮所得混合物。藉由逆相急驟層析純化殘餘物。此產生2-(6-氯-1,1-二氧負離子基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]噻呯-2-基)-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁烷醯肼(430 mg，95.97%)。

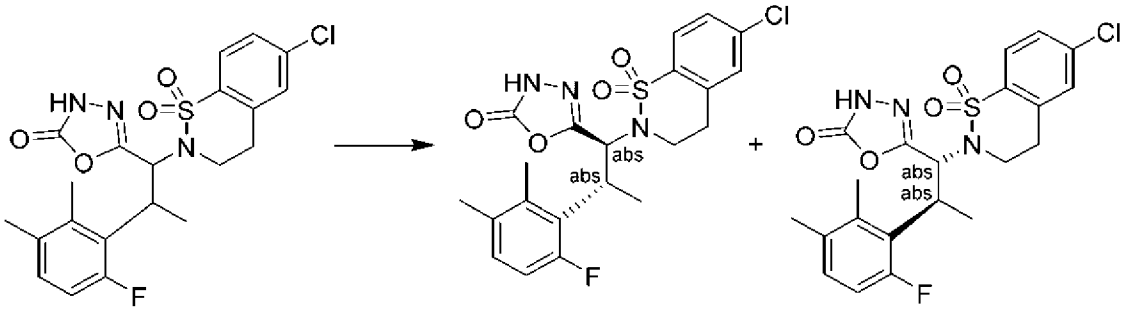
步驟15. 5-(1-(6-氯-1,1-二氧負離子基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]噻呯-2-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-㗁二唑-2(3H)-酮



[0193] 向20 mL小瓶中添加含2-(6-氯-1,1-二氧負離子基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]噻呯-2-基)-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁烷醯肼(430 mg，0.341 mmol，1當量)、DIEA (392.96 μL，2.255 mmol，2.5當量)及碳酸雙(三氯甲酯)(133.90 mg，0.451 mmol，0.5當量)之THF。在80℃下將所

得混合物攪拌1 h。真空濃縮所得混合物。藉由逆相急驟層析純化殘餘物。此產生5-(1-(6-氯-1,1-二氧負離子基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]噻呯-2-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮(375 mg，89.19%)。

步驟16. 5-((1S,2S)-1-(6-氯-1,1-二氧負離子基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]噻呯-2-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮



【0194】藉由對掌性製備型HPLC純化粗產物。此產生2種主要產物：

【0195】第一異構物：(21.6 mg，4.29%)。LC-MS: (ES, m/z): [M-H]: 464.00. H-NMR (CD_3OD, ppm): 1H NMR (300 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.72 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.44 - 7.36 (m, 2H), 7.02 - 6.97 (dd, J = 8.4, 5.8 Hz, 1H), 6.77 - 6.70 (dd, J = 12.1, 8.4 Hz, 1H), 5.53 - 5.48 (dd, *J* = 11.7, 1.5 Hz, 1H), 4.09 - 3.80 (m, 3H), 3.21 - 2.94 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.43 - 1.40 (dd, *J* = 6.9, 1.2 Hz, 3H)。

【0196】第二異構物：(28.7 mg，17.94%)。LC-MS m/z: 464(M-1)。^{1}H NMR (300 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.56 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.33 (dd, *J* = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J* = 8.4, 5.7 Hz, 1H), 6.72 (dd, *J* = 12.0, 8.4 Hz, 1H), 5.45 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.91 (dq, *J* = 13.6, 6.9 Hz, 1H), 3.71 (dt, *J* = 14.0, 7.2 Hz, 1H), 3.60 - 3.45 (m, 1H),

2.92 - 2.64 (m, 2H), 2.39 2.15 (m, 6H), 1.25 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。

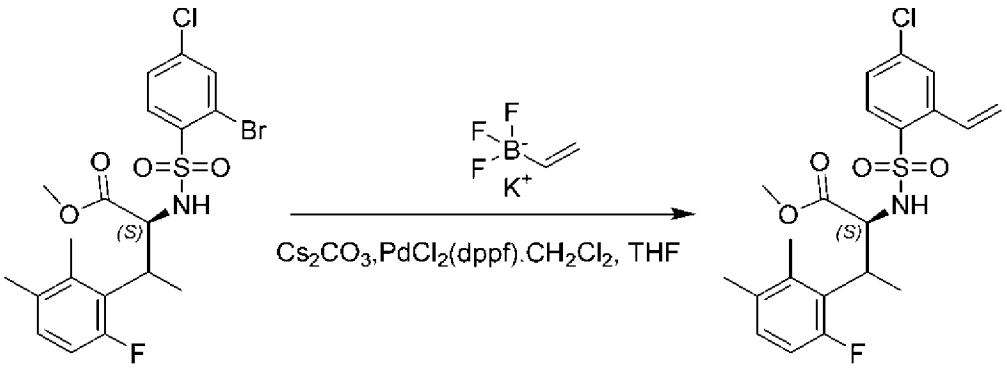
實例9及10：5-((1S,2S)-1-(7-氯-1,1-二氧負離子基-4,5-二氫苯并[f][1,2]噻氮呯-2(3H)-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-㗁二唑-2(3H)-酮及5-((1S,2R)-1-(7-氯-1,1-二氧負離子基-4,5-二氫苯并[f][1,2]噻氮呯-2(3H)-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-㗁二唑-2(3H)-酮

步驟1. (2S)-2-(2-溴-4-氯苯磺醯胺基)-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙酸甲酯



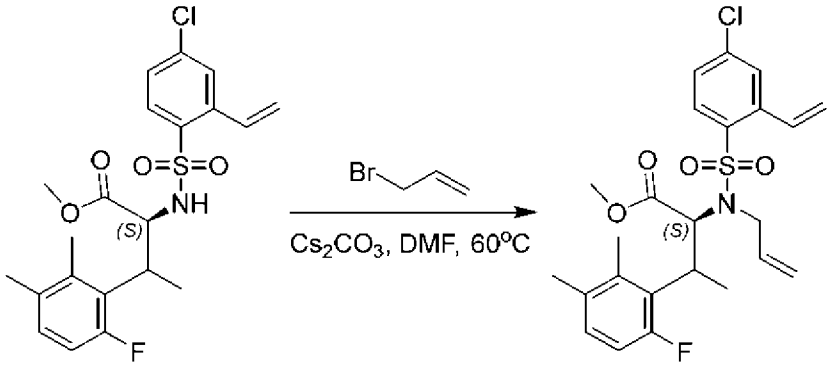
[0197] 在室溫下向100 mL圓底燒瓶中添加(2S)-2-胺基-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙酸甲酯(1 g，4.179 mmol，1.00當量)、DMAP(51.05 mg，0.418 mmol，0.1當量)、吡啶(10 mL)。在0℃下，向以上混合物中逐滴添加含2-溴-4-氯苯磺醯氯(1.82 g，6.269 mmol，1.5當量)之DCM(10 mL)。在室溫下將所得混合物再攪拌2 h。用EtOAc (2×100 mL)萃取所得混合物。合併之有機層用鹽水(1×100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析來純化殘餘物，得到(2S)-2-(2-溴-4-氯苯磺醯胺基)-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙酸甲酯(1.75，84.98%)。

步驟2. (2S)-2-(4-氯-2-乙烯基苯磺醯胺基)-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙酸甲酯



【0198】在室溫下向20 mL密封管中添加(2S)-2-(2-溴-4-氯苯磺醯胺基)-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸甲酯(1 g，2.029 mmol，1當量)、乙烯基三氟硼酸鉀(299.01 mg，2.232 mmol，1.1當量)、Cs_2CO_3(1.98 g，6.087 mmol，3當量)、THF (5 mL)、H_2O (5 mL)及$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (142.44 mg，0.203 mmol，0.1當量) 。在90℃氮氣氛圍下將所得混合物攪拌1.5 h。用EtOAc (2 × 100 mL)萃取所得混合物。合併之有機層用鹽水(1×100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析來純化殘餘物，得到(2S)-2-(4-氯-2-乙烯基苯磺醯胺基)-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸甲酯(780 mg，87.4%)。

步驟3. (2S)-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-2-[N-(丙-2-烯-1-基)4-氯-2-乙烯基苯磺醯胺基]丁酸酯



【0199】在室溫下向100 mL圓底燒瓶中添加(2S)-2-(4-氯-2-乙烯基苯磺醯胺基)-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸甲酯(1.5 g，3.410 mmol，1當量)、烯丙基溴(412.49 mg，3.410 mmol，1當量)、Cs_2CO_3(3.33 g，

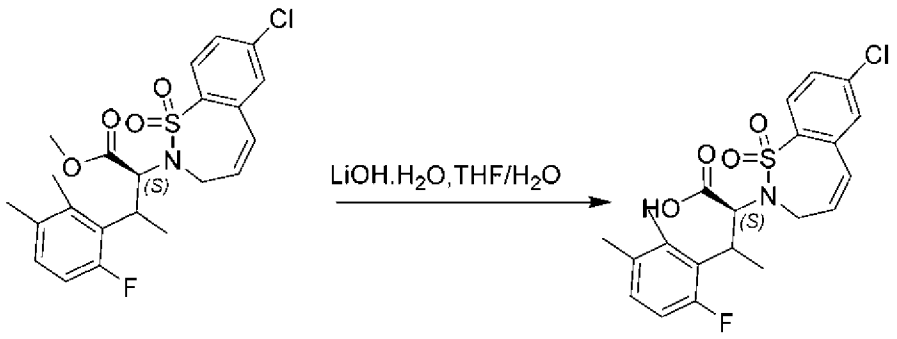
10.230 mmol，3當量)及DMF (15 mL)。在60℃下在空氣氛圍下將所得混合物攪拌1 h。用EtOAc (2 × 100 mL)萃取所得混合物。合併之有機層用鹽水(1×100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析來純化殘餘物，得到(2S) 3 (6 氟 2,3 二甲基苯基) 2 [N (內 2 烯 1 基)4 氯 2 乙烯基苯磺醯胺基]丁酸甲酯(1.4 g，85.54%)。

步驟4. (2S) 2 (7 氯 1,1 二氧負離子基苯并[f][1,2]噻氮呯 2(3H) 基) 3 (6 氟 2,3 二甲基苯基)丁酸甲酯



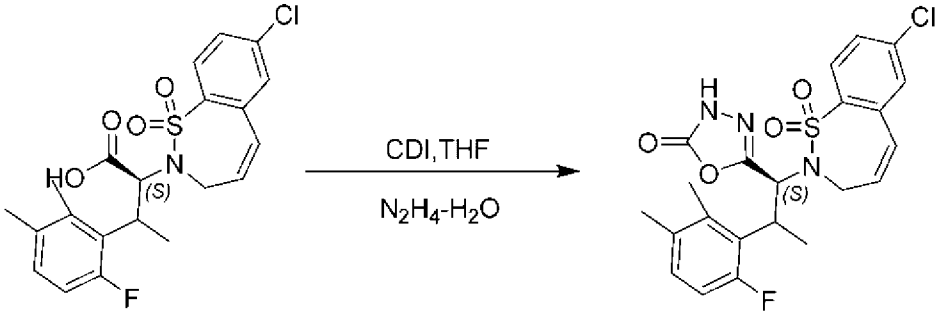
[0200] 在室溫下向100 mL圓底燒瓶中添加(2S) 3 (6 氟 2,3 二甲基苯基) 2 [N (內 2 烯 1 基)4 氯 2 乙烯基苯磺醯胺基]丁酸甲酯(1.68 g，3.500 mmol，1當量)、二氯化[1,3 雙(2,4,6 三甲基苯基)咪唑啶 2 亞基](苯亞甲基)釕二環(128.41 mg，0.175 mmol，0.05當量)及DCM (20 mL)。在室溫空氣氛圍下將所得混合物攪拌過夜。藉由矽膠管柱層析來純化殘餘物，得到(2S) 2 (7 氯 1,1 二氧負離子基苯并[f][1,2]噻氮呯 2(3H) 基) 3 (6 氟 2,3 二甲基苯基)丁酸甲酯(1.36 g，86.0%)。

步驟5. (2S) 2 (7 氯 1,1 二氧負離子基苯并[f][1,2]噻氮呯 2(3H) 基) 3 (6 氟 2,3 二甲基苯基)丁酸



【0201】 在室溫下向20 mL小瓶中添加(2S)-2-(7-氯-1,1-二氧負離子基苯并[f][1,2]噻氮呼-2(3H)-基)-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸甲酯(300 mg，0.664 mmol，1當量)、$LiOH.H_2O$(278.56 mg，6.639 mmol，3當量)、THF (9 mL)及H_2O(3 mL)。在室溫空氣氛圍下將所得混合物攪拌過夜。藉由逆相急驟層析純化殘餘物。此產生(2S)-2-(7-氯-1,1-二氧負離子基苯并[f][1,2]噻氮呼-2(3H)-基)-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸(315 mg，32.51%)。

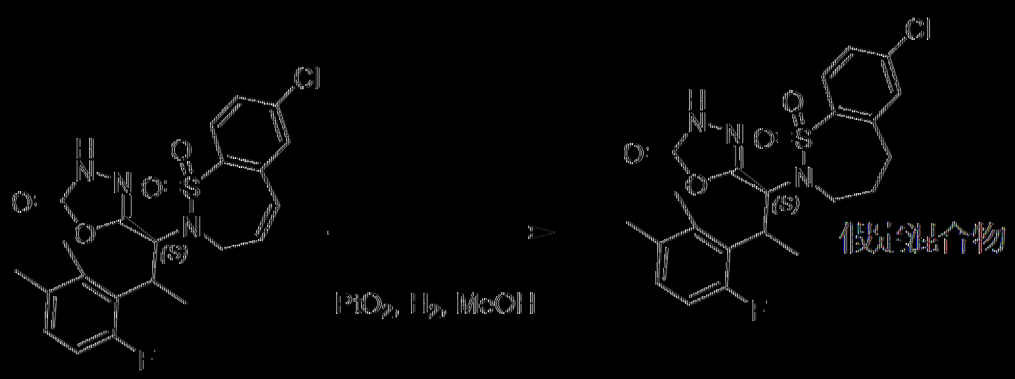
步驟6. 5-((1S)-1-(7-氯-1,1-二氧負離子基苯并[f][1,2]噻氮呼-2(3H)-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮



【0202】 在室溫下向10 mL小瓶中添加(2S)-2-(7-氯-1,1-二氧負離子基苯并[f][1,2]噻氮呼-2(3H)-基)-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸(380 mg，0.868 mmol，1當量)、CDI(365.84 mg，2.257 mmol，2.6當量)及THF(7.6 mL)。在室溫空氣氛圍下將所得混合物攪拌0.5 h。在0℃下，向以上混合物中逐份添加水合肼(130.32 mg，2.604 mmol，3當量)。在0℃下將所得混合物再攪拌1 h。用EtOAc (2×10 mL)萃取所得混合物。合併之

有機相用鹽水(1×10 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液。在室溫下向25 mL圓底燒瓶中添加含以上粗產物及CDI(365.84 mg，2.257 mmol，2.6當量)之二噁烷(0.5 mL)。在室溫空氣氛圍下將所得混合物攪拌0.5 h。減壓濃縮所得混合物。藉由逆相急驟層析純化殘餘物。此產生5-((1S)-1-(7-氯-1,1-二氧負離子基苯并[f][1,2]噻氮呯-2(3H)-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)內基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮(340 mg，82%)。

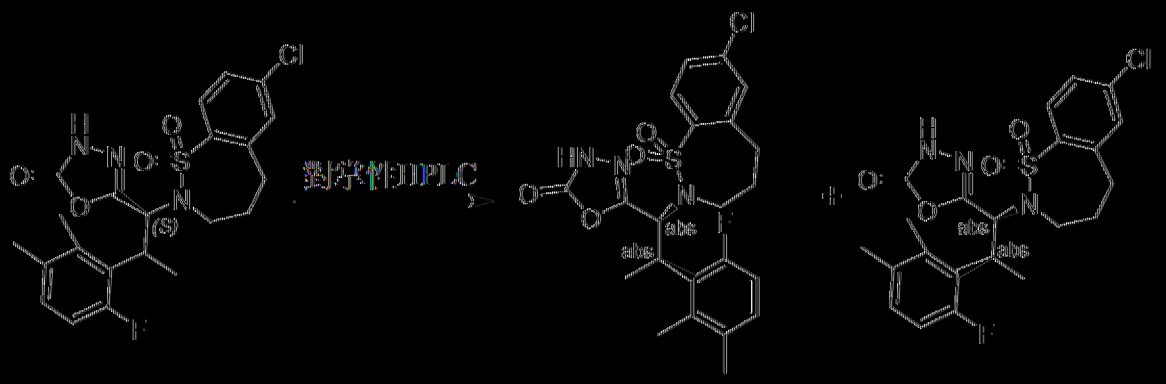
步驟7. 5-((1S)-1-(7-氯-1,1-二氧負離子基-4,5-二氫苯并[f][1,2]噻氮呯-2(3H)-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)內基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮



[0203] 在室溫氫氣氛圍下向5-((1S)-1-(7-氯-1,1-二氧負離子基苯并[f][1,2]噻氮呯-2(3H)-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)內基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮(280 mg，0.586 mmol，1當量)及MeOH ((25 mL)中之攪拌溶液/混合物中添加PtO_2 (200 mg，0.881 mmol，1.50當量)。在室溫氫氣氛圍下，將所得混合物攪拌2 h。過濾所得混合物，用MeOH (2×5 mL)洗滌濾餅。減壓濃縮濾液。藉由逆相急驟層析純化殘餘物。此產生5-((1S)-1-(7-氯-1,1-二氧負離子基-4,5-二氫苯并[f][1,2]噻氮呯-2(3H)-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)內基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮(34 mg，11.9%)。

步驟8. 5-((1S,2R)-1-(7-氯-1,1-二氧負離子基-4,5-二氫苯并[f][1,2]噻氮呯-2(3H)-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)內基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮及5-((1S,2S)-1-(7-氯-1,1-二氧負離子基-4,5-二氫苯并[f][1,2]噻氮呯-2(3H)-

基) 2 (6 氟 2,3 二甲基苯基)丙基) 1,3,4 噁二唑 2(3H) 酮



[0204] 藉由對掌性層析純化5 ((1S) 1 (7 氯 1,1 二氧負離子基 4,5 二氫苯并[f][1,2]噻氮呼 2(3H) 基) 2 (6 氟 2,3 二甲基苯基)丙基) 1,3,4 噁二唑 2(3H) 酮(95 mg)之純化合物。此產生：

[0205] 第一異構物 (40.7 mg)。

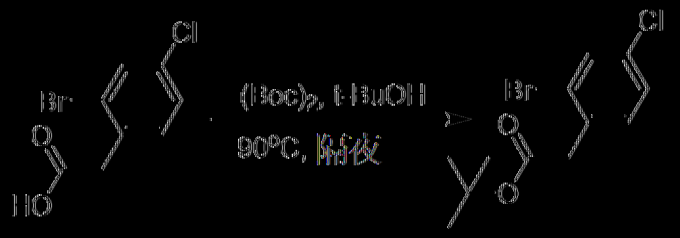
LC MS: (ES, m/z): [M H] + 478.00。1H NMR (400 MHz, DMSO d6) δ 12.32 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.49 7.31 (m, 2H), 6.94 (dd, J = 8.3, 5.8 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.21 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 3.83 (dd, J = 11.5, 6.8 Hz, 1H), 3.50 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 3.02 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 2.95 (s, 1H), 2.22 (d, J = 15.8 Hz, 6H), 1.52 1.07 (m, 5H)。

[0206] 第二異構物(5.9 mg)。LC MS (ES, *m/z*): [M H] + 478.05。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO d_6) δ 12.32 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J* = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.94 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.20 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 3.82 (s, 1H), 3.53 (d, *J* = 16.6 Hz, 2H), 2.98 (dd, *J* = 20.6, 7.5 Hz, 2H), 2.21 (d, *J* = 15.8 Hz, 6H), 1.55 1.08 (m, 5H)。

實例11及12：5 ((1S,2S) 1 (7 氯 1,1 二氧負離子基 3,4 二氫 2H 苯并[e][1,2]噻呾 2 基) 2 (6 氟 2,3 二甲基苯基)丙基) 1,3,4 噁二唑 2(3H) 酮

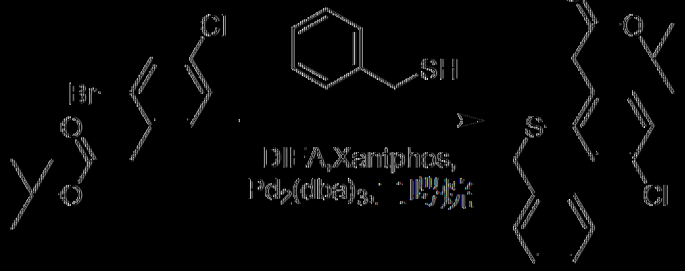
及5-((1S,2R)-1-(7-氯-1,1-二氧負離子基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]噻𠯿-2-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-㗁二唑-2(3H)-酮之合成

步驟1. 2-(2-溴-4-氯苯基)乙酸三級丁酯



[0207] 在室溫下向250 mL圓底燒瓶中添加(2-溴-4-氯苯基)乙酸(5 g，20.041 mmol，1當量)及t-BuOH(50 mL，526.152 mmol)。在室溫下，向以上混合物中逐份添加(Boc)$_2$O(20 g，91.638 mmol)。在90℃下將所得混合物再攪拌過夜。用水淬滅反應物。用EtOAc (3×50 mL)萃取所得混合物。合併之有機層用鹽水(1×100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析來純化殘餘物，得到2-(2-溴-4-氯苯基)乙酸三級丁酯(6.7 g，98.46%)。

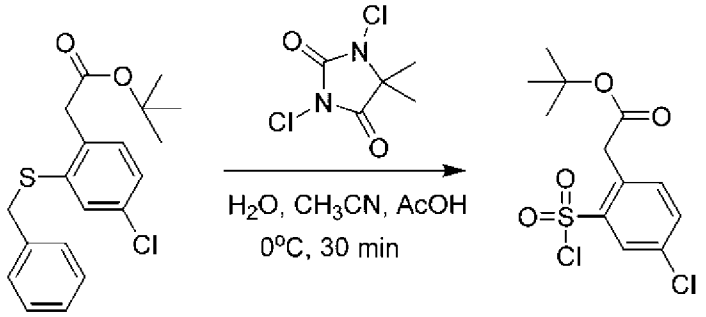
步驟2. 2-[2-(苯甲氫硫基)-4-氯苯基]乙酸三級丁酯



[0208] 在室溫下向250 mL圓底燒瓶中添加2-(2-溴-4-氯苯基)乙酸三級丁酯(6 g，19.634 mmol，1當量)及二㗁烷(50 mL，590.198 mmol)。在室溫下向以上混合物中逐份添加DIEA(10.26 mL，58.902 mmol，3當量) Xantphos(1.14 g，1.963 mmol，0.1當量)、$Pd_2(dba)_3$(898.95 mg，0.982 mmol，0.05當量)、苯甲基硫醇(2.77 mL，23.561 mmol，1.2當

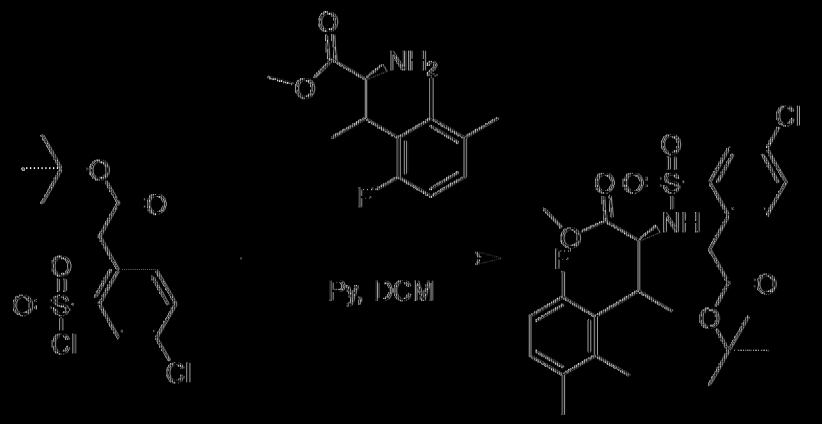
量)。在100℃氮氣氛圍下將所得混合物再攪拌3 h。用水淬滅反應物。用EtOAc (3×100 mL)萃取所得混合物。合併之有機層用鹽水(1×500 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析來純化殘餘物，得到2-[2-(苯甲氫硫基)-4-氯苯基]乙酸三級丁酯(7.3 g，95.91%)。

步驟3. 2-[4-氯-2-(氯磺醯基)苯基]乙酸三級丁酯



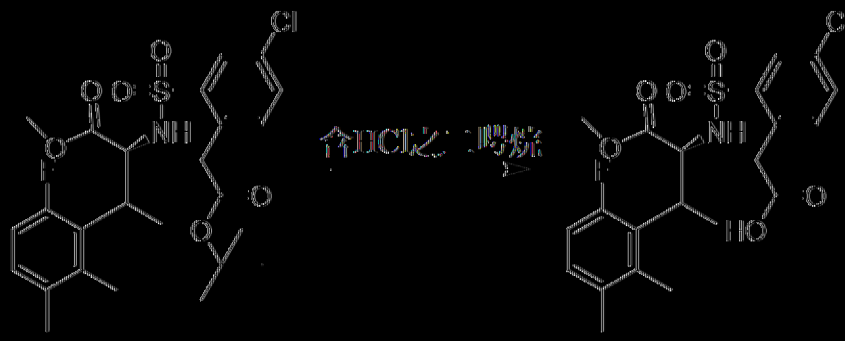
【0209】 在室溫下向50 mL 3頸圓底燒瓶中添加2-[2-(苯甲氫硫基)-4-氯苯基]乙酸三級丁酯(3 g，8.599 mmol，1當量)及CH_3CN(20 mL)。在0℃氮氣氛圍下，向以上混合物中逐份添加H_2O(2 mL)、AcOH(3 mL)及1,3-二氯-5,5-二甲基咪唑啶-2,4-二酮(3.39 g，17.198 mmol，2當量)。在0℃下將所得混合物再攪拌30 min。藉由在0℃下添加水來淬滅反應物。用EtOAc (2×30 mL)萃取所得混合物。合併之有機層用鹽水(3×100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析來純化殘餘物，得到2-[4-氯-2-(氯磺醯基)苯基]乙酸三級丁酯(2.24 g，80.1%)。

步驟4. (2S)-2-((2-(2-(三級丁氧基)-2-側氧基乙基)-5-氯苯基)磺醯胺基)-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸甲酯



[0210] 在室溫下向50 mL圓底燒瓶中添加(2S) 2 胺基 3 (6 氟 2,3 二甲基苯基)丙酸甲酯(1.4 g，5.851 mmol，1.00當量)及DCM(20 mL)。在0℃下，向以上混合物中逐滴添加吡啶(1.39 mL，17.553 mmol，3當量)及2 [4 氯 2 (氯磺醯基)苯基]乙酸三級丁酯(2.28 g，7.021 mmol，1.2當量)。在室溫下將所得混合物再攪拌2 h。真空濃縮所得混合物。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到(2S) 2 ((2 (2 (三級丁氧基) 2 側氧基乙基) 5 氯苯基)磺醯胺基) 3 (6 氟 2,3 二甲基苯基)丙酸甲酯(2.64 g，85.46%)。

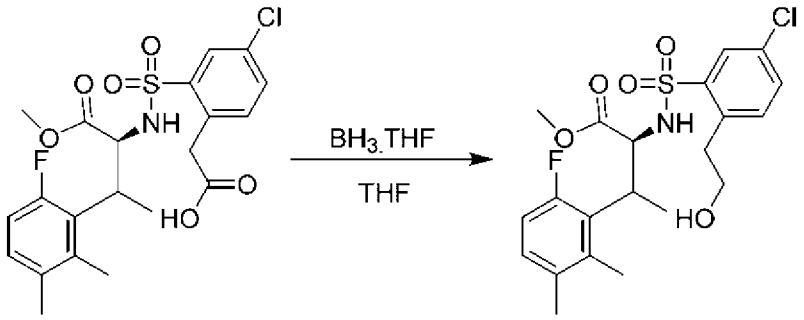
步驟5. 2 (4 氯 2 (N ((2S) 3 (6 氟 2,3 二甲基苯基) 1 甲氧基 1 側氧基丙 2 基)胺磺醯基)苯基)乙酸



[0211] 在室溫下向100 mL圓底燒瓶中添加(2S) 2 {2 [2 (三級丁氧基) 2 側氧基乙基] 5 氯苯磺醯胺基} 3 (6 氟 2,3 二甲基苯基)丙酸甲酯(2.64 g，5.000 mmol，1當量)及含HCl 4N之1,4 二噁烷(5 mL)。將所得混合物在50℃下攪拌2 h。減壓濃縮所得混合物。藉由矽膠管柱層析來純化

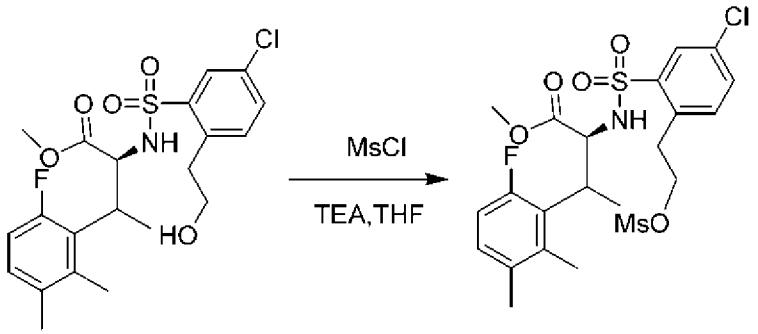
殘餘物，得到2-(4-氯-2-(N-((2S)-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-甲氧基-1-側氧基丁-2-基)胺磺醯基)苯基)乙酸(2.25 g，95.36%)。

步驟6. (2S)-2-[5-氯-2-(2-羥乙基)苯磺醯胺基]-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸甲酯



【0212】在室溫下在氮氣氛圍中經10 min向BH_3.THF(10.17 mL，10.172 mmol，2當量)之攪拌溶液中逐滴添加含2-(4-氯-2-(N-((2S)-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-甲氧基-1-側氧基丁-2-基)胺磺醯基)苯基)乙酸(2.4 g，5.086 mmol，1當量)之四氫呋喃(20 mL)。在室溫下用MeOH淬滅反應物。真空濃縮所得混合物。藉由逆相急驟層析純化殘餘物。此產生 (2S)-2-[5-氯-2-(2-羥乙基)苯磺醯胺基]-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸甲酯(1.18 g，50.67%)。

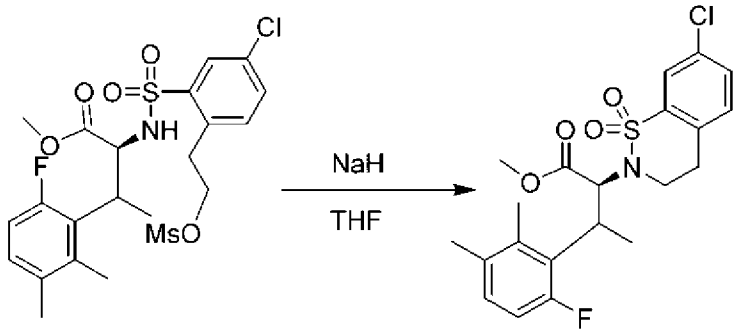
步驟7. (2S)-2-((5-氯-2-(2-((甲磺醯基)側氧基)乙基)苯基)磺醯胺基)-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸甲酯



【0213】在室溫下向100 mL圓底燒瓶中添加(2S)-2-[5-氯-2-(2-羥乙基)苯磺醯胺基]-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸甲酯(1.18 g，2.577 mmol，

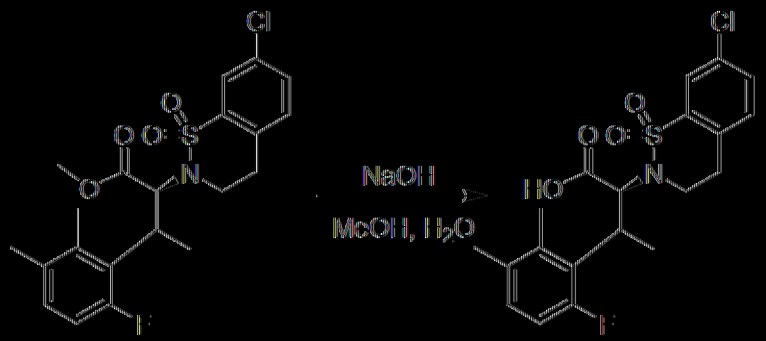
1當量)及DCM(10 mL)。在0℃下向以上混合物中逐滴添加TEA(2.15 mL，15.462 mmol，6當量)及甲磺醯氯(2.58 mL，5.154 mmol，2當量)。在0℃下將所得混合物再攪拌1 h。在室溫下用水淬滅反應物。用CH_2Cl_2(2 × 20 mL)萃取所得混合物。合併之有機層用鹽水(1x60 mL)洗滌，經無水$MgSO_4$乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析來純化殘餘物，得到(2S)-2-{5-氯-2-[2-(甲磺醯氧基)乙基]苯磺醯胺基}-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸甲酯(870 mg，63%)。

步驟8. (2S)-2-(7-氯-1,1-二氧負離子基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]噻吩-2-基)-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸甲酯



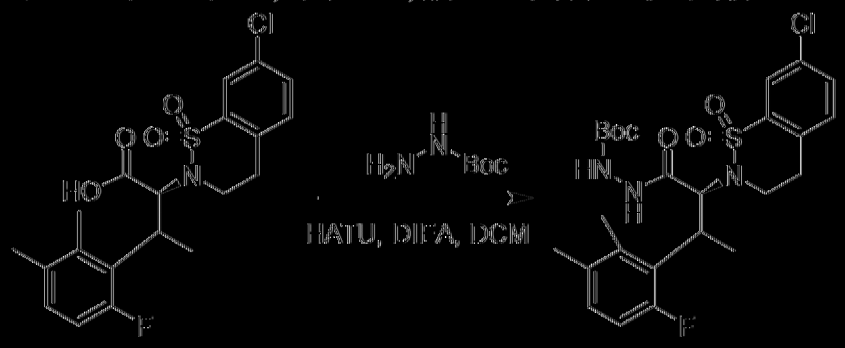
【0214】在室溫下向50 mL 3頸圓底燒瓶中添加(2S)-2-{5-氯-2-[2-(甲磺醯氧基)乙基]苯磺醯胺基}-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸甲酯(870 mg，1.623 mmol，1當量)及四氫呋喃(10 mL)。在0℃下，向以上混合物中逐份添加NaH(58.42 mg，2.434 mmol，1.5當量)。在室溫下將所得混合物再攪拌過夜。藉由在室溫下添加飽和NH_4Cl (水溶液) (10 mL)來淬滅反應物。用EtOAc (2×20 mL)萃取所得混合物。合併之有機層用鹽水(1x60 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析來純化殘餘物，得到(2S)-2-(7-氯-1,1-二氧負離子基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]噻吩-2-基)-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸甲酯(560 mg，78.4%)。

步驟9. (2S) 2 (7 氯 1,1 二氧負離子基 3,4 二氫 2H 苯并[e][1,2]噻呯 2 基) 3 (6 氟 2,3 二甲基苯基)丁酸



[0215] 向(2S) 2 (7 氯 1,1 二氧負離子基 3,4 二氫 2H 苯并[e][1,2]噻呯 2 基) 3 (6 氟 2,3 二甲基苯基)丁酸甲酯(550 mg，1.250 mmol，1當量)於MeOH (10 mL，24.699 mmol)之攪拌混合物中添加NaOH(100.01 mg，2.500 mmol，2當量)及H_2O (2 mL，11.102 mmol)。在60℃將所得混合物攪拌過夜。用HCl (2M)將混合物酸化至pH 6。藉由逆相急驟層析純化殘餘物。此產生(2S) 2 (7 氯 1,1 二氧負離子基 3,4 二氫 2H 苯并[e][1,2]噻呯 2 基) 3 (6 氟 2,3 二甲基苯基)丁酸(510 mg，95.78%)。

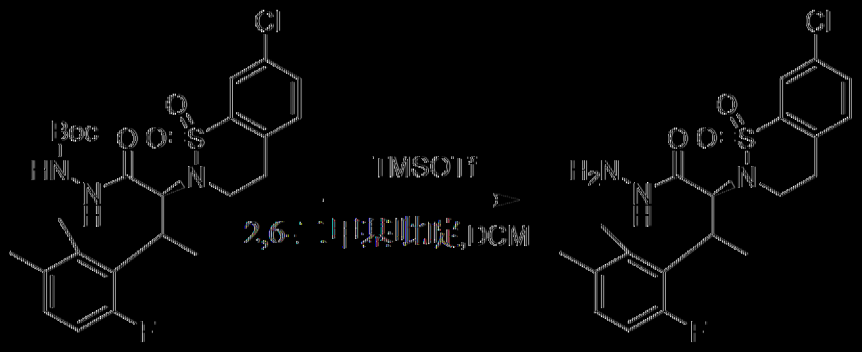
步驟10. 2 ((2S) 2 (7 氯 1,1 二氧負離子基 3,4 二氫 2H 苯并[e][1,2]噻呯 2 基) 3 (6 氟 2,3 二甲基苯基)丁醯基)肼 1 甲酸 三級丁酯



[0216] 在室溫下向50 mL圓底燒瓶中添加(2S) 2 (7 氯 1,1 二氧負離子基 3,4 二氫 2H 苯并[e][1,2]噻呯 2 基) 3 (6 氟 2,3 二甲基苯基)丁酸(500 mg，1.174 mmol，1當量)及DCM(5 mL)。在室溫下，向以上混合

物中逐份添加HATU(669.58 mg，1.761 mmol，1.5當量) DIEA(613.48 μL，3.522 mmol，3當量)及三級丁氧基卡肼(232.74 mg，1.761 mmol，1.5當量)。在室溫下將所得混合物再攪拌1 h。真空濃縮所得混合物。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到2-((2S)-2-(7-氯-1,1-二氧負離子基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]噻吡-2-基)-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁醯基)肼-1-甲酸三級丁酯(520 mg，82.0%)。

步驟11. (2S)-2-(7-氯-1,1-二氧負離子基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]噻吡-2-基)-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁烷醯肼



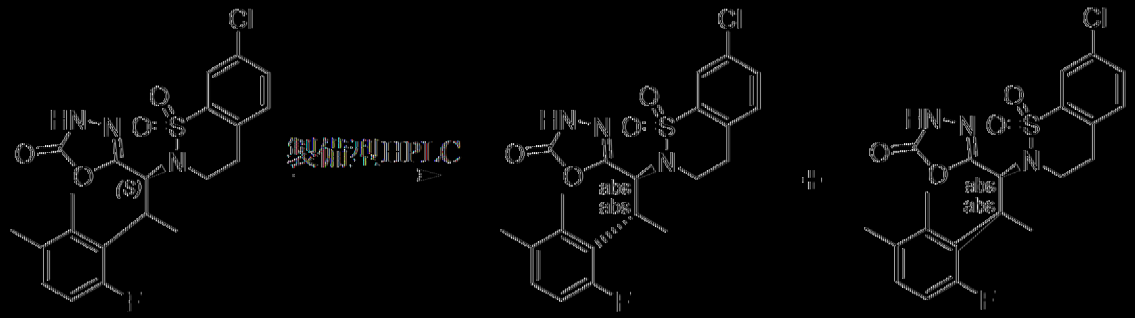
[0217] 在室溫下向50 mL圓底燒瓶中添加2-((2S)-2-(7-氯-1,1-二氧負離子基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]噻吡-2-基)-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁醯基)肼-1-甲酸三級丁酯(520 mg，0.963 mmol，1當量)及DCM(20 mL)。向以上混合物中添加2,6-二甲基吡啶(2063.55 mg，19.260 mmol，20當量)。在0℃下，向混合物中逐滴添加三氟甲磺酸三甲基矽烷酯(3423.98 mg，15.408 mmol，16當量)。在室溫下將所得混合物再攪拌1 h。減壓濃縮所得混合物。藉由逆相急驟層析純化殘餘物。此產生(2S)-2-(7-氯-1,1-二氧負離子基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]噻吡-2-基)-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁烷醯肼(290 mg，68.5%)。

步驟12. 5-((1S)-1-(7-氯-1,1-二氧負離子基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]噻吡-2-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮



[0218] 在室溫下在(2S) 2 (7 氯 1,1 二氧負離子基 3,4 二氫 2H 苯并[e][1,2]噻吩 2 基) 3 (6 氟 2,3 二甲基苯基)丁烷醯肼(280 mg，0.636 mmol，1當量)於THF(3 mL)之攪拌混合物中逐滴添加DIEA (277.16 μL，1.590 mmol，2.5當量)及三光氣(94.43 mg，0.318 mmol，0.5當量)。將所得混合物在80℃下攪拌1 h。減壓濃縮所得混合物。藉由逆相急驟層析純化殘餘物。此產生5 ((1S) 1 (7 氯 1,1 二氧負離子基 3,4 二氫 2H 苯并[e][1,2]噻吩 2 基) 2 (6 氟 2,3 二甲基苯基)內基) 1,3,4 噁二唑 2(3H) 酮(270 mg，91.05%)。

步驟13. 5 ((1S,2S) 1 (7 氯 1,1 二氧負離子基 3,4 二氫 2H 苯并[e][1,2]噻吩 2 基) 2 (6 氟 2,3 二甲基苯基)內基) 1,3,4 噁二唑 2(3H) 酮及5 ((1S,2R) 1 (7 氯 1,1 二氧負離子基 3,4 二氫 2H 苯并[e][1,2]噻吩 2 基) 2 (6 氟 2,3 二甲基苯基)內基) 1,3,4 噁二唑 2(3H) 酮



[0219] 藉由製備型HPLC純化粗產物(270 mg)，得到：

[0220] 第一異構物：(39.7 mg，14.56%)。LC MS (ES, m/z):M H 464.05。^{1}H NMR (300 MHz, 甲醇 d4) δ 7.51 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.44

(dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J* = 8.4, 5.7 Hz, 1H), 6.73 (dd, *J* = 11.9, 8.3 Hz, 1H), 5.46 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.90 (dq, *J* = 13.1, 6.7 Hz, 1H), 3.69 (dt, *J* = 14.0, 7.2 Hz, 1H), 3.52 (ddd, *J* = 13.4, 7.6, 5.8 Hz, 1H), 2.88 (dt, *J* = 16.8, 6.5 Hz, 1H), 2.82 – 2.66 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.40 – 1.19 (m, 3H)。

[0221] 第二異構物：(32.4 mg，12.01%)。LC-MS (ES, m/z): M+H = 464.05。1H NMR (300 MHz, 甲醇-d4) δ 7.74 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J* = 8.5, 5.8 Hz, 1H), 6.74 (dd, *J* = 12.0, 8.4 Hz, 1H), 5.52 (dd, *J* = 11.7, 1.7 Hz, 1H), 4.18 – 3.75 (m, 3H), 3.23 – 2.87 (m, 2), 2.31 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.42 (dd, *J* = 6.9, 1.2 Hz, 3H)。

實例13：6-氯-2-((1S,2R)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(2H-四唑-5-基)丙基)-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]噻唑1,1-二氧化物

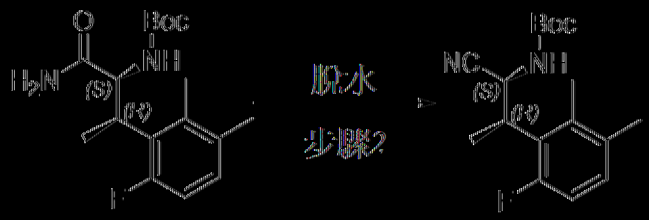
步驟1. *N*-[(*1S,2R*)-1-胺甲醯基-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基]胺甲酸三級丁酯



[0222] 將(2*S*)-2-{[(三級丁氧基)羰基]胺基}-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙酸(1.0 g，3.073 mmol，1.0 eq)、二異丙胺(471 μL，3.379 mmol，1.1 eq)及氯甲酸乙酯(323 μL，3.378 mmol，1.099 eq)於THF (50 mL)中之溶液冷卻至-10℃。1小時之後，逐滴添加氨溶液(25%於H_2O中，25 mL)且持續反應過夜。真空移除溶劑且將殘餘物溶解於EtOAc中。用1 M Na_2HPO_4、水及鹽水洗滌有機物，經Na_2SO_4乾燥，過濾且蒸發至乾。藉

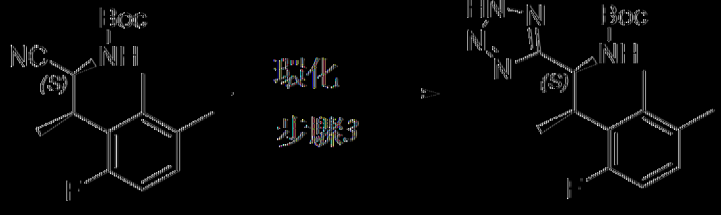
由FCC純化殘餘物，得到呈單一非鏡像異構物形式之*N*-[(*1S,2R*)-1-胺甲醯基-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基]胺甲酸三級丁酯(550 mg，1.695 mmol，產率52%)。LC-MS: m/z = 325.0 [M+H]+。1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 7.02 - 6.91 (m, 3H), 6.80 (dd, *J* = 11.6, 8.3 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.32 (t, *J* = 9.9 Hz, 1H), 3.42 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 2.18 (s, 6H), 1.40 (s, 9H), 1.22 - 1.14 (m, 3H)。

步驟2. *N*-[(*1S,2R*)-1-氰基-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基]胺甲酸三級丁酯



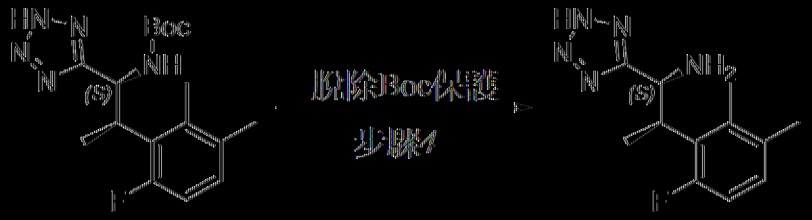
[0223] 在0℃下將三氟乙酸酐(354 µL，2.547 mmol，1.502當量)逐滴添加至*N*-[(*1S,2R*)-1-胺甲醯基-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基]胺甲酸三級丁酯(550 mg，1.695 mmol，1.0當量)於吡啶(16.5 mL)之溶液中。在RT下持續反應過夜。在真空中移除溶劑。藉由FCC純化殘餘物，得到*N*-[(*1S,2R*)-1-氰基-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基]胺甲酸三級丁酯(400 mg，1.306 mmol，產率76%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 7.94 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.14 (dd, *J* = 8.4, 5.9 Hz, 1H), 6.95 (dd, *J* = 12.0, 8.4 Hz, 1H), 4.78 (t, *J* = 10.1 Hz, 1H), 3.63 (dd, *J* = 11.7, 7.0 Hz, 1H), 2.25 (s, 6H), 1.44 (s, 9H), 1.21 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H)。

步驟3. *N*-[(*1S,2R*)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(2*H*-1,2,3,4-四唑-5-基)丙基]胺甲酸三級丁酯



[0224] 向*N*-[(*1S,2R*)-1-氟基-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基]胺甲酸-三級丁酯(400 mg，1.306 mmol，1.0 eq)於DMF(20.0 mL)之溶液中依序添加疊氮化鈉(127 mg，1.954 mmol，4 eq)及NH_4Cl(279 mg，5.216 mmol，4 eq)。反應在110℃下進行過夜。冷卻混合物，用EtOAc稀釋且用水、10% NaH_2PO_4溶液、鹽水洗滌兩次，乾燥，過濾且濃縮，得到*N*-[(*1S,2R*)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(2*H*-1,2,3,4-四唑-5-基)丙基]胺甲酸-三級丁酯(360 mg，1.03 mmol，產率75%)。LC-MS: m/z = 349.95 $[M+H]^+$。^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 7.79 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.91 (dd, *J* = 8.4, 5.8 Hz, 1H), 6.75 (dd, *J* = 11.8, 8.4 Hz, 1H), 5.41 (t, *J* = 9.9 Hz, 1H), 3.82 (q, *J* = 8.1, 6.6 Hz, 1H), 2.09 (d, *J* = 5.5 Hz, 6H), 1.36 (d, *J* = 9.2 Hz, 12H)。

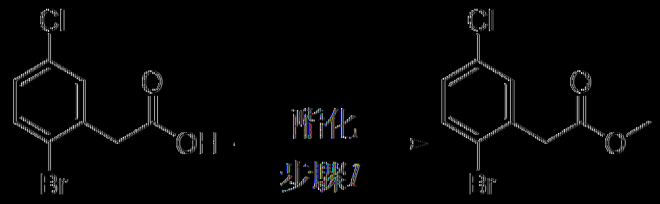
步驟4. (*1S,2R*)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(2*H*-1,2,3,4-四唑-5-基)丙-1-胺



[0225] 在室溫下將*N*-[(*1S,2R*)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(2*H*-1,2,3,4-四唑-5-基)丙基]胺甲酸-三級丁酯(360 mg，1.03 mmol，1.0 eq)及含4 M HCl之二噁烷(5.152 mL，20.608 mmol，20 eq)的混合物攪拌2 h，直至觀測到完全轉化。在真空中移除溶劑，接著使殘餘物與甲苯一起共蒸發兩次且在高真空下乾燥，得到呈鹽酸鹽形式之(*1S,2R*)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)丙-1-胺(290 mg，1.02 mmol，產率100%)。LC-MS: m/z 349.95 $[M+H]^+$。^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)

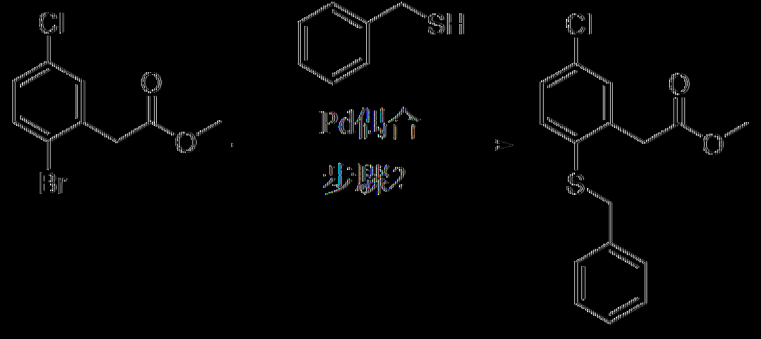
9.16 (s, 3H), 6.97 (dd, *J* = 8.4, 5.9 Hz, 1H), 6.82 (dd, *J* = 11.8, 8.4 Hz, 1H), 5.06 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.99 (d, *J* = 18.4 Hz, 1H), 2.05 (d, *J* = 10.5 Hz, 6H), 1.55 – 1.42 (m, 3H)。

步驟5. 2-(2-溴-5-氯苯基)乙酸甲酯



[0226] 向2-溴-5-氯苯基乙酸(2.0 g，8.016 mmol，1.0 eq)於MeOH(40 mL)之冷卻溶液中逐滴添加亞硫醯二氯(2.339 mL，32.069 mmol，4.0 eq)。使混合物升溫至室溫且攪拌2小時。在反應完成之後，在減壓下移除揮發物。使殘餘物懸浮於飽和NaHCO3中且用DCM萃取。將合併之萃取物用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓蒸發，得到呈無色液體狀之2-(2-溴-5-氯苯基)乙酸甲酯(2.11 g，產率100%)。1H NMR (300 MHz, 氯仿-d) δ 7.49 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.73 (s, 3H)。

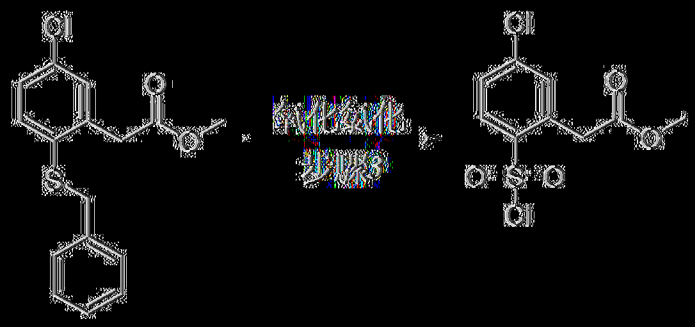
步驟6. 2-[2-(苯甲硫基)-5-氯苯基]乙酸甲酯



[0227] 向2-(2-溴-5-氯苯基)乙酸甲酯(1.91 g，7.248 mmol，1.0 eq)於二噁烷(19 mL)之溶液中添加DIPEA(2.525 mL，14.497 mmol，2.0 eq)、參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)[Pd2(dba)3] (332 mg，0.363 mmol，

0.05 eq)及Xantphos (294 mg，0.508 mmol，0.07 eq)。使混合物充分脫氣且在持續攪拌下用氬氣吹掃15 min。之後，將反應容器浸沒於經預加熱油浴中至110℃且經由注射器添加苯甲基硫醇(0.817 mL，6.96 mmol，0.96 eq)。密封反應容器，且持續反應20 h。完成後，使混合物冷卻至室溫。在真空中移除揮發物。將殘餘物再溶解於EtOAc中且經由矽膠墊過濾。濃縮濾液且藉由FCC純化，得到2-[2-(苯甲氫硫基)-5-氯苯基]乙酸甲酯(2.18 g，7.106 mmol，產率98%)。1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.34 - 7.20 (m, 6H), 4.16 (s, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.60 (s, 3H)。

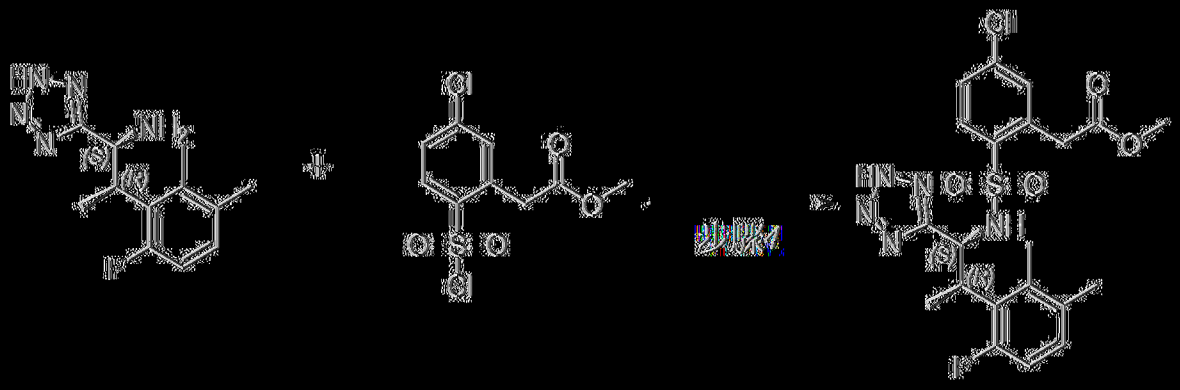
步驟7. 2-[5-氯-2-(氯磺醯基)苯基]乙酸甲酯



[0228] 向2-[2-(苯甲氫硫基)-5-氯苯基]乙酸甲酯(530 mg，1.728 mmol，1.0 eq)於冰醋酸(7.95 mL)及水(1.6 mL)之冷卻溶液中逐份添加N-氯代琥珀醯亞胺(923 mg，6.912 mmol，4.0 eq)。在0℃下將混合物攪拌20分鐘，移除冷卻浴，且在RT下持續反應30 min。完成後，反應混合物用Et2O稀釋且用水洗滌六次。有機層經乾燥，過濾且濃縮。藉由FCC純化殘餘物，得到2-[5-氯-2-(氯磺醯基)苯基]乙酸甲酯(488 mg，1.724 mmol，產率100%)。1H NMR (300 MHz, 氯仿-d) δ 8.06 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.56 - 7.45 (m, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.75 (s, 3H)。

步驟8. 2-(5-氯-2-(N-((1S,2R)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(2H-四唑-5-基)

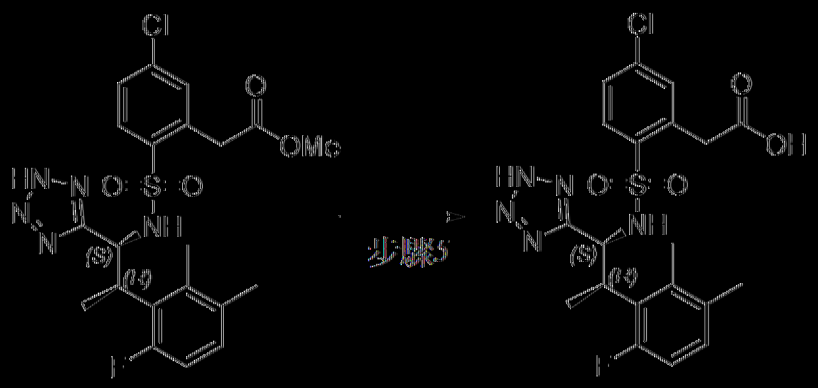
內其)胺磺醯其)苯其)乙酸甲酯



[0229] 向 (1S,2R)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯其)-1-(2H-1,2,3,4-四唑-5-其)內-1-胺(493 mg，1.725 mmol，1.0 eq)於吡啶(5 mL)之溶液中逐滴添加其DCM溶液(5 mL)之2-[5-氯-2-(氯磺醯其)苯其]乙酸甲酯(0.488 g，1.724 mmol，1.0 eq)且在rt下將混合物攪拌過夜。在減壓下移除吡啶且藉由FCC純化固體殘餘物，得到2-(5-氯-2-(N-((1S,2R)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯其)-1-(2H-四唑-5-其)內其)胺磺醯其)苯其)乙酸甲酯(655 mg，1.321 mmol，產率77%)。

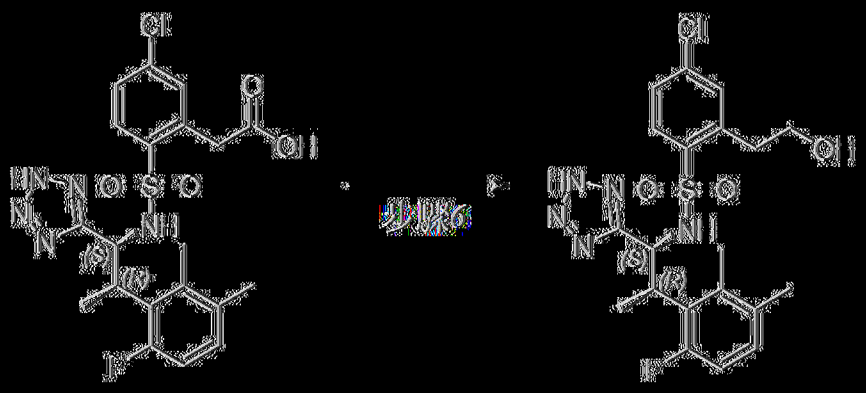
LC-MS: m/z = 494.08 [M+H]+。1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 8.38 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 8.4, 5.7 Hz, 1H), 6.63 (dd, J = 11.8, 8.3 Hz, 1H), 5.02 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 3.3 Hz, 2H), 3.79 - 3.64 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.19 (d, J = 7.0 Hz, 3H)。

步驟9. 2-(5-氯-2-(N-((1S,2R)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯其)-1-(2H-四唑-5-其)內其)胺磺醯其)苯其)乙酸



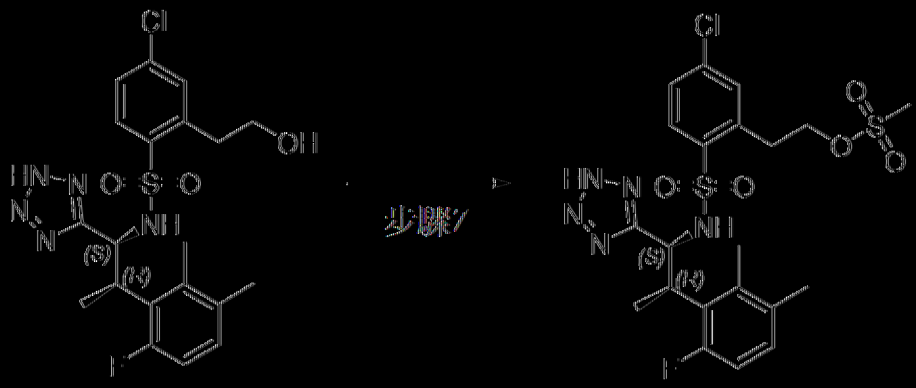
[0230] 向2-(5-氯-2-(N-((1S,2R)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(2H-四吡-5-基)內基)胺磺醯基)苯基)乙酸甲酯(350 mg，0.706 mmol，1.0 eq.)於THF(7.0 mL)及水(1.75 mL)之攪拌溶液中添加單水合氫氧化鋰(65 mg，1.549 mmol，2.2當量)。在rt下進行反應過夜。用1M HCl將混合物酸化至pH 1-2且用DCM萃取。合併有機層，用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。2-(5-氯-2-(N-((1S,2R)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(2H-四吡-5-基)內基)胺磺醯基)苯基)乙酸(340 mg，產率100%)未經進一步純化即用於下一步驟。LC-MS: m/z = 480.12 [M-H]-。1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 8.32 (s, 1H), 7.45 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 8.4, 5.6 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 11.7, 8.2 Hz, 1H), 5.15 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 3.93 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 3.76 - 3.65 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.30 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。

步驟10. 4-氯-N-[(1S,2R)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(2H-1,2,3,4-四吡-5-基)內基]-2-(2-羥乙基)苯-1-磺醯胺



[0231] 向2-(5-氯-2-(N-((1S,2R)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(2H-四唑-5-基)丙基)胺磺醯基)苯基)乙酸(125 mg，0.259 mmol，1.0 eq)於THF(6.25 mL)之溶液中添加硼烷-二甲硫醚錯合物(0.246 mL，2.594 mmol，10 eq)。在rt下持續反應過夜。完成後，將混合物冷卻至0℃且用MeOH緩慢淬滅。在減壓下移除揮發物且藉由FCC純化殘餘物，得到4-氯-N-[(1S,2R)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)丙基]-2-(2-羥乙基)苯-1-磺醯胺(80 mg，0.171 mmol，產率66%)。LC-MS: m/z = 468.3, 470.2 [M+H]+; 466.4, 468.4 [M-H]-

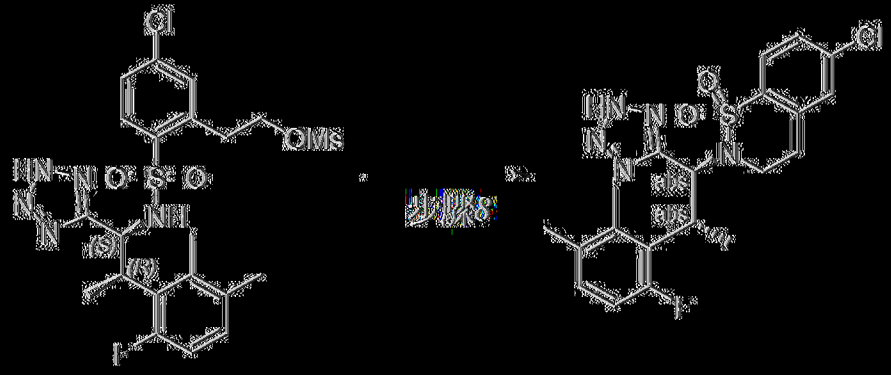
步驟11. 甲烷磺酸5-氯-2-(N-((1S,2R)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(2H-四唑-5-基)丙基)胺磺醯基)苯乙酯



[0232] 在0℃下向4-氯-N-[(1S,2R)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)丙基]-2-(2-羥乙基)苯-1-磺醯胺(80 mg，0.171 mmol，1.0 eq)於DCM(4.8 mL)之溶液中添加三乙胺(0.071 mL，0.509 mmol，3 eq)及甲磺醯氯(0.026 mL，0.336 mmol，1.965 eq)。在0℃下將

混合物攪拌2 h，接著移除冷卻浴且在rt下持續反應2 h。用水淬滅反應物且用DCM萃取。合併有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾，且真空濃縮至乾。粗甲烷磺酸5-氯-2-(N-((1S,2R)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(2H-四唑-5-基)丙基)胺磺醯基)苯乙酯(96 mg，產率100%)無需純化即用於下一步驟中。LC-MS: m/z = 546.4, 548.3 [M+H]+

步驟12. 6-氯-2-((1S,2R)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(2H-四唑-5-基)丙基)-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]噻唑1,1-二氧化物

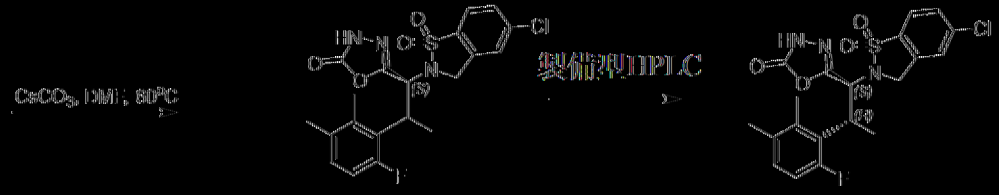


[0233] 向甲烷磺酸5-氯-2-(N-((1S,2R)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(2H-四唑-5-基)丙基)胺磺醯基)苯乙酯(96 mg，0.176 mmol，1.0 eq)於THF(9.6 mL)之溶液中添加氫化鈉(60%，於礦物油中，15 mg，0.352 mmol，2 eq)。在RT下持續反應2 h。將混合物倒入10%水性NaH_2PO_4中且用DCM萃取。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由pHPLC純化殘餘物，得到6-氯-2-((1S,2R)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(2H-四唑-5-基)丙基)-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]噻唑1,1-二氧化物(10 mg，0.023 mmol，產率13%)。LC-MS: m/z = 448.16, 450.19 [M+H]+; 1x-Cl模式。1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 8.4, 5.7 Hz, 1H), 6.63 (dd, J = 12.1, 8.4 Hz, 1H), 6.05 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.14 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.05 (dq, J = 13.3, 6.9 Hz, 1H), 3.03 (dt, J = 15.4, 7.1 Hz, 1H), 2.69

(dt, J = 16.9, 6.4 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.50 (dd, J = 6.9, 1.2 Hz, 3H)。

實例14：5-((1S,2R)-1-(5-氯-1,1-二氧負離子基苯并[d]異噻唑-2(3H)-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮之合成





步驟1：4-氯-N-[(1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-側氧基-4H-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基]-2-(溴甲基)苯磺醯胺之合成

[0234] 向50 mL圓底燒瓶中添加含5-氯-2-(N-((1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-側氧基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基)胺磺醯基)苯甲酸甲酯(222 mg，0.45 mmol，1當量)之THF(2 mL)。在0℃下，向以上混合物中逐滴添加1M LiBH4之THF溶液(0.54 mL，0.54 mmol，1.2當量)。在室溫下將所得混合物攪拌1 h。在室溫下用水淬滅反應物。藉由逆相急驟層析純化殘餘物。此產生4-氯-N-[(1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-側氧基-4H-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基]-2-(羥甲基)苯磺醯胺(127 mg，60.6%)。

步驟2：2-(溴甲基)-4-氯-N-[(1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-側氧基-4H-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基]苯磺醯胺之合成

[0235] 在0℃下向4-氯-N-[(1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-側

氧基-4H-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基]-2-(羥甲基)苯磺醯胺(128 mg，0.27 mmol，1當量)及四溴化碳(135 mg，0.41 mmol，1.5當量)於DCM之攪拌溶液中逐份添加三苯膦(143 mg，0.54 mmol，2當量)。在40℃下將所得混合物攪拌過夜。真空濃縮所得混合物。藉由製備型TLC(PE/EtOAc 1:1)純化殘餘物，得到2-(溴甲基)-4-氯-N-[(1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-側氧基-4H-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基]苯磺醯胺(87 mg，60%)。

步驟3：5-((1S)-1-(5-氯-1,1-二氧負離子基苯并[d]異噻唑-2(3H)-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮之合成

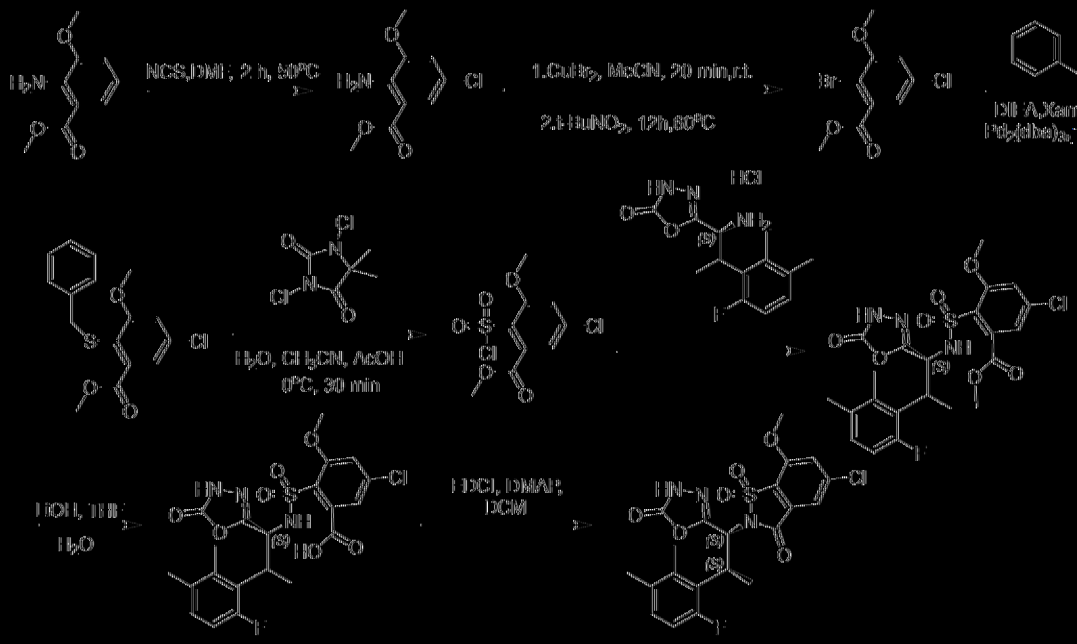
在室溫下向2-(溴甲基)-4-氯-N-[(1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-側氧基-4H-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基]苯磺醯胺(87 mg，0.16 mmol，1當量)於DMF之攪拌溶液中逐份添加Cs_2CO_3(106.4 mg，0.33 mmol，2當量)。在60℃下將所得混合物攪拌60 min。藉由逆相急驟層析純化殘餘物。此產生5-((1S)-1-(5-氯-1,1-二氧負離子基苯并[d]異噻唑-2(3H)-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮(50 mg，67.76%)。

步驟4：5-((1S,2R)-1-(5-氯-1,1-二氧負離子基苯并[d]異噻唑-2(3H)-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮之合成

【0236】 藉由對掌性製備型HPLC純化粗產物(50 mg)。此產生5-氯-2-[(1S,2R)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-側氧基-4H-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基]-3H-1λ6,2-苯并噻唑-1,1-二酮(25.1 mg，45.8%)。LCMS:(ES, m/z): (M-H)=450.05。1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.91 - 7.81 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.70 - 7.66 (m, 1H), 7.65 - 7.63 (m, 1H), 7.06 - 6.97 (dd, J = 8.4, 5.8 Hz, 1H), 6.84 - 6.79 (dd, J = 12.0, 8.3 Hz, 1H), 5.30 - 5.27 (dd, J = 11.5, 1.5 Hz, 1H), 4.89 - 4.66 (d, J = 14.6 Hz, 2H), 4.00 - 3.92 (d, J = 14.6 Hz,

1H), 2.39 - 2.36 (s, 3H), 2.33 - 2.17 (s, 3H), 1.43 - 1.37 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。

實例15：5-((1R,2S)-1-(5-氯-7-甲氧基-1,1-二氧負離子基-3-側氧基苯并[d]異噻唑-2(3H)-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-㗁二唑-2(3H)-酮



步驟1：2-胺基-5-氯-3-甲氧基苯甲酸甲酯之合成

[0237] 在室溫下向100 mL圓底燒瓶中添加含2-胺基-3-甲氧基苯甲酸甲酯(2 g，11 mmol，1當量)之DMF(20 mL)及NCS(1.62 g，12.1 mmol，1.1當量)。在50℃下將所得混合物攪拌2 h。用EtOAc (3×15 mL)萃取所得混合物。合併之有機層用鹽水(2×10 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析來純化殘餘物，得到2-胺基-5-氯-3-甲氧基苯甲酸甲酯(2 g，84%)。

步驟2：2-溴-5-氯-3-甲氧基苯甲酸甲酯之合成

[0238] 在室溫下向100 mL圓底燒瓶中添加2-胺基-5-氯-3-甲氧基苯甲酸甲酯(1 g，4.6 mmol，1當量)、$CuBr_2$(2.07 g，9.3 mmol，2當量)

及CH_3CN(10 mL)。在室溫下將所得混合物攪拌20 min。接著添加t-$BuNO_2$(0.86 g，8.3 mmol，1.8當量)。在室溫下將所得混合物攪拌30 min，接著在60℃下將所得混合物攪拌過夜。藉由在室溫下添加水(10 mL)淬滅反應物。用EtOAc (3×10 mL)萃取所得混合物。合併之有機層用鹽水(2×10 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。藉由矽膠管柱層析來純化殘餘物，得到2-溴-5-氯-3-甲氧基苯甲酸甲酯(0.8 g，61.7%)。

步驟3：2-(苯甲氫硫基)-5-氯-3-甲氧基苯甲酸甲酯之合成

【0239】 向100 mL圓底燒瓶中置放2-溴-5-氯-3-甲氧基苯甲酸甲酯(1.6 g，5.7 mmol，1當量)、苯甲基硫醇(0.85 g，6.9 mmol，1.2當量)、DIEA(2.2 g，17.2 mmol，3當量)、Xantphos(0.66 g，1.15 mmol，0.2當量)、$Pd_2(dba)_3$ (0.52 g，0.57 mmol，0.1當量)、二噁烷(15 mL)。在100℃氮氣氛圍下將所得混合物攪拌過夜。用EtOAc (3×10 mL)萃取所得混合物。合併之有機層用鹽水(1×10 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析來純化殘餘物，得到2-(苯甲氫硫基)-5-氯-3-甲氧基苯甲酸甲酯(1.2 g，65%)。

步驟4：5-氯-2-(氯磺醯基)-3-甲氧基苯甲酸甲酯之合成

【0240】 在0℃向250 mL圓底燒瓶中2-(苯甲硫基)-5-氯-3-甲氧基苯甲酸甲酯(1.3 g，4 mmol，1當量)於MeCN中之混合物中逐份添加1,3-二氯-5,5-二甲基咪唑啶-2,4-二酮(1.6 g，8 mmol，2當量)、AcOH (0.90 mL，15.7 mmol，3.9當量)及H_2O (0.70 mL)。在0℃將所得混合物攪拌30 min。用EtOAc (3×15 mL)萃取所得混合物。合併之有機層用鹽水(2×10 mL)洗，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液，得到5-氯-2-(氯磺醯基)-3-甲氧基苯甲酸甲酯(1 g，83.1%)。

步驟5：5-氯-2-(N-((1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-側氧基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基)胺磺醯基)-3-甲氧基苯甲酸甲酯之合成

【0241】在0℃向100 mL圓底燒瓶中5-[(1S)-1-胺基-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基]-3H-1,3,4-噁二唑-2-酮鹽酸鹽(200 mg，0.66 mmol，1當量)於吡啶(5 mL)中之混合物中逐滴添加5-氯-2-(氯磺醯基)-3-甲氧基苯甲酸甲酯(400 mg，1.33 mmol，2當量)。在室溫將所得混合物攪拌過夜。用水淬滅混合物。用EtOAc (3×10 mL)萃取所得混合物。合併之有機層用鹽水(2×10 mL)洗，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到5-氯-2-(N-((1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-側氧基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基)胺磺醯基)-3-甲氧基苯甲酸甲酯(100 mg，28.5%)。

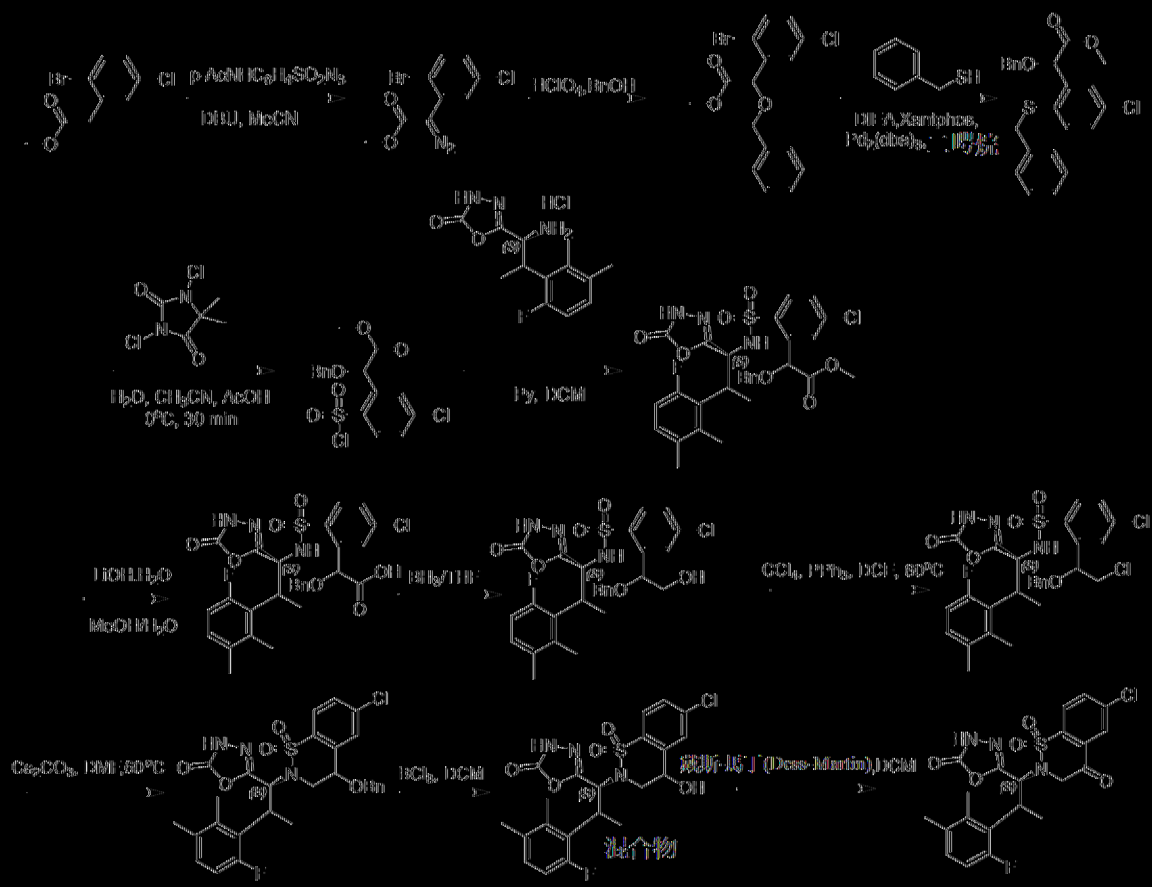
步驟6：5-氯-2-(N-((1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-側氧基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基)胺磺醯基)-3-甲氧基苯甲酸之合成

【0242】在室溫向8 mL圓底燒瓶中添加含5-氯-2-{[(1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-側氧基-4H-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基]胺磺醯基}-3-甲氧基苯甲酸甲酯(100 mg，0.19 mmol，1當量)之THF (3 mL)，水(1 mL)及$LiOH.H_2O$ (15.9 mg，0.38 mmol，2.0當量) 。在60℃將所得混合物攪拌2 h。將混合物酸化至pH 5。藉由逆相急驟層析純化殘餘物，得到5-氯-2-{[(1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-側氧基-4H-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基]胺磺醯基}-3-甲氧基苯甲酸(70 mg，71.9%)。

步驟7：5-((1S,2R)-1-(5-氯-7-甲氧基-1,1-二氧負離子基(dioxido)-3-側氧基苯并[d]異噻唑-2(3H)-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮之合成

【0243】在室溫向20 mL圓底燒瓶中添加5-氯-2-{[(1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-側氧基-4H-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基]胺磺醯基}-3-甲氧基苯甲酸(120 mg，0.23 mmol，1.00當量)、EDCI (89.5 mg，0.47 mmol，2.0當量)、DMAP (2.85 mg，0.023 mmol，0.1當量)及DCM (3 mL)。在室溫將所得混合物攪拌2 h。用CH_2Cl_2(3×10 mL)萃取所得混合物。合併之有機層用鹽水(2×10 mL)洗，經無水$MgSO_4$乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液。藉由逆相急驟層析純化殘餘物。藉由對掌性製備型HPLC純化粗產物，得到5-((1S,2R)-1-(5-氯-7-甲氧基-1,1-二氧負離子基-3-側氧基苯并[d]異噻唑-2(3H)-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮(9.4 mg，8.12%)。LC-MS (ES, m/z):〔M+H〕:496.10 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.73 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 7.08 (dd, J = 8.4, 5.8 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 12.1, 8.4 Hz, 1H), 5.95 (dd, J = 11.9, 2.9 Hz, 1H), 4.61 (dq, J = 13.4, 7.0 Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.38 (d, J = 7.0 Hz, 3H)。

實例16：5-((1S)-1-(6-氯-1,1-二氧負離子基-4-側氧基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]噻吩-2-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮



步驟1：2-(2-溴-5-氯苯基)-2-重氫乙酸甲酯之合成

[0244] 在0℃下，向2-(2-溴-5-氯苯基)乙酸甲酯(10 g，37.9 mmol，1當量)於ACN(100 mL)之攪拌溶液/混合物中逐滴添加4-乙醯胺基苯-1-磺醯基疊氮化物(13.7 g，56.9 mmol，1.5當量)、DBU(9.98 mL，66.8 mmol，1.8當量)。在室溫下將所得混合物攪拌過夜。藉由在室溫下添加飽和NH_4Cl (水溶液) (100 mL)來淬滅反應物。用EtOAc (3×100 mL)萃取所得混合物。合併之有機層用鹽水(1×200 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析來純化殘餘物，得到2-(2-溴-5-氯苯基)-2-重氫乙酸甲酯(10 g，91%)。

步驟2：2-(苯甲氧基)-2-(2-溴-5-氯苯基)乙酸甲酯及2-(苯甲氧基)-2-(2-溴-5-氯苯基)乙酸甲酯之合成

[0245] 在0℃下向2-(2-溴-5-氯苯基)-2-重氫乙酸甲酯(11 g，38

mmol，1當量)及苯甲醇(41.1 g，380 mmol，10當量)之攪拌溶液中逐滴添加$HClO_4$(700 μL，12.2 mmol，0.32當量)。在室溫下將所得混合物攪拌3 h。真空濃縮所得混合物。藉由矽膠管柱層析來純化殘餘物，得到2-(苯甲氧基)-2-(2-溴-5-氯苯基)乙酸甲酯(9.3 g，66.2%)。

步驟3：2-(苯甲氧基)-2-[2-(苯甲氫硫基)-5-氯苯基]乙酸甲酯之合成

【0246】在室溫下向2-(苯甲氧基)-2-(2-溴-5-氯苯基)乙酸甲酯(9.3 g，25.2 mmol，1當量)於二噁烷(162 mL)之攪拌混合物中添加$Pd_2(dba)_3$(2.3 g，2.52 mmol，0.1當量)、XantPhos(2.54 g，4.38 mmol，0.2當量)及DIEA(9.76 g，75.5 mmol，3當量)苯甲基硫醇(3.75 g，30.2 mmol，1.2當量)。在100℃氮氣氛圍下將所得混合物攪拌3天。用EtOAc(200 mL)稀釋所得混合物。過濾所得混合物，用EtOAc (2×100 mL)洗滌濾餅。減壓濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析來純化殘餘物，得到2-(苯甲氧基)-2-[2-(苯甲氫硫基)-5-氯苯基]乙酸甲酯(7 g，60.6%)。

步驟4：合成得到2-(苯甲氧基)-2-[5-氯-2-(氯磺醯基)苯基]乙酸甲酯

【0247】在0℃下，向2-(苯甲氧基)-2-[2-(苯甲氫硫基)-5-氯苯基]乙酸甲酯(8.83 g，21.4 mmol，1當量)及H_2O(3.47 mL)於乙腈之攪拌溶液/混合物中添加AcOH(6 mL)。在0℃下，向以上混合物中逐份添加1,3-二氯-5,5-二甲基咪唑啶-2,4-二酮(8.43 g，42.8 mmol，2當量)。在0℃下將所得混合物再攪拌30 min。藉由在0℃下添加水/冰(25 mL)淬滅反應物。用EtOAc (2×100 mL)萃取所得混合物。合併之有機層用鹽水(1x400 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析來純化殘餘物，得到2-(苯甲氧基)-2-[5-氯-2-(氯磺醯基)苯基]乙酸甲酯(8.2 g，98.5%)。

步驟5：2-(苯甲氧基)-2-(5-氯-2-(N-((1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-側氧基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基)胺磺醯基)苯基)乙酸基酯之合成

【0248】在0℃下向5-[(1S)-1-胺基-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基]-3H-1,3,4-噁二唑-2-酮鹽酸鹽(5.75 g，19.1 mmol，0.9當量)於吡啶(25 ml)之攪拌溶液中逐滴添加含2-(苯甲氧基)-2-[5-氯-2-(氯磺醯基)苯基]乙酸甲酯(8.2 g，21.1 mmol，1當量)之DCM(100 mL)。在室溫下將所得混合物攪拌過夜。將所得混合物用DCM(100 mL)稀釋。用1×250 mL鹽水洗滌所得混合物。真空濃縮所得混合物。藉由矽膠管柱層析來純化殘餘物，得到2-(苯甲氧基)-2-(5-氯-2-(N-((1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-側氧基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基)胺磺醯基)苯基)乙酸甲酯(7.1 g，65.03%)。

步驟6：2-(苯甲氧基)-2-(5-氯-2-(N-((1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-側氧基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基)胺磺醯基)苯基)乙酸之合成

【0249】在室溫下向2-(苯甲氧基)-2-(5-氯-2-(N-((1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-側氧基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基)胺磺醯基)苯基)乙酸甲酯(6.4 g，10.4 mmol，1當量)及H_2O (32 mL)於MeOH (32 mL)之攪拌溶液/混合物中逐份添加$LiOH.H_2O$ (2172 mg，51.8 mmol，5當量)。在室溫下將所得混合物攪拌1 h。用水(20 mL)稀釋所得混合物。用HCl (2M)將混合物酸化至pH 6。用EtOAc (3×100 mL)萃取所得混合物。合併之有機層用鹽水(1×200 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液。所得粗產物不經進一步純化即直接用於下一步驟中。

步驟7：2-[1-(苯甲氧基)-2-羥乙基]-4-氯-N-[(1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-側氧基-4H-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基]苯磺醯胺之合成

【0250】 在0℃下向2-(苯甲氧基)-2-(5-氯-2-(N-((1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-側氧基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基)胺磺醯基)苯基)乙酸(6.2 g，10.3 mmol，1當量)於THF (62 mL)之攪拌溶液中逐滴添加BH_3-THF 1M (62 mL，62 mmol，6當量)。在室溫下將所得混合物攪拌5 h。藉由在室溫下添加MeOH (2 mL)來淬滅反應物。真空濃縮所得混合物。藉由逆相急驟層析純化殘餘物。此產生2-[1-(苯甲氧基)-2-羥乙基]-4-氯-N-[(1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-側氧基-4H-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基]苯磺醯胺(2.4 g，39.63%)。

步驟8：2-[1-(苯甲氧基)-2-氯乙基]-4-氯-N-[(1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-側氧基-4H-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基]苯磺醯胺之合成

【0251】 在0℃下向2-[1-(苯甲氧基)-2-羥乙基]-4-氯-N-[(1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-側氧基-4H-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基]苯磺醯胺(1.32 g，0.053 mmol，1當量)及PPh_3 (1173 mg，4.47 mmol，2當量)於DCE之攪拌溶液中添加CCl_4 (619 mg，4.03 mmol，1.8當量)。在60℃下將所得混合物攪拌15 min。真空濃縮所得混合物。藉由逆相急驟層析純化殘餘物。此產生2-[1-(苯甲氧基)-2-氯乙基]-4-氯-N-[(1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-側氧基-4H-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基]苯磺醯胺(615 mg，45.2%)。

步驟9：5-((1S)-1-(4-(苯甲氧基)-6-氯-1,1-二氧負離子基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]噻呯-2-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮之合成

【0252】 在室溫下向2-[1-(苯甲氧基)-2-氯乙基]-4-氯-N-[(1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-側氧基-4H-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基]苯磺醯胺

(325 mg，0.53 mmol，1當量)於DMF之攪拌混合物中逐份添加Cs_2CO_3(522 mg，1.60 mmol，3當量)。在60℃下將所得混合物攪拌60 min。藉由逆相急驟層析純化殘餘物。此產生5-((1S)-1-(4-(苯甲氧基)-6-氯-1,1-二氧負離子基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]噻吩-2-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮(225 mg，73.6%)。

步驟10：5-((1S)-1-(6-氯-4-羥基-1,1-二氧負離子基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]噻吩-2-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮之合成

【0253】在0℃氮氣氛圍下向5-((1S)-1-(4-(苯甲氧基)-6-氯-1,1-二氧負離子基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]噻吩-2-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮(225 mg，0.39 mmol，1當量)於DCM(1.9 mL)之攪拌溶液/混合物中逐滴添加三氯化硼(1.57 mL，1.57 mmol，4當量)。在室溫下將所得混合物攪拌1 h。在0℃下用水淬滅反應物。用EtOAc (3×10 mL)萃取所得混合物。合併之有機層用鹽水(1x20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。藉由製備型TLC純化殘餘物，得到5-((1S)-1-(6-氯-4-羥基-1,1-二氧負離子基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]噻吩-2-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮(130 mg，68.58%)。

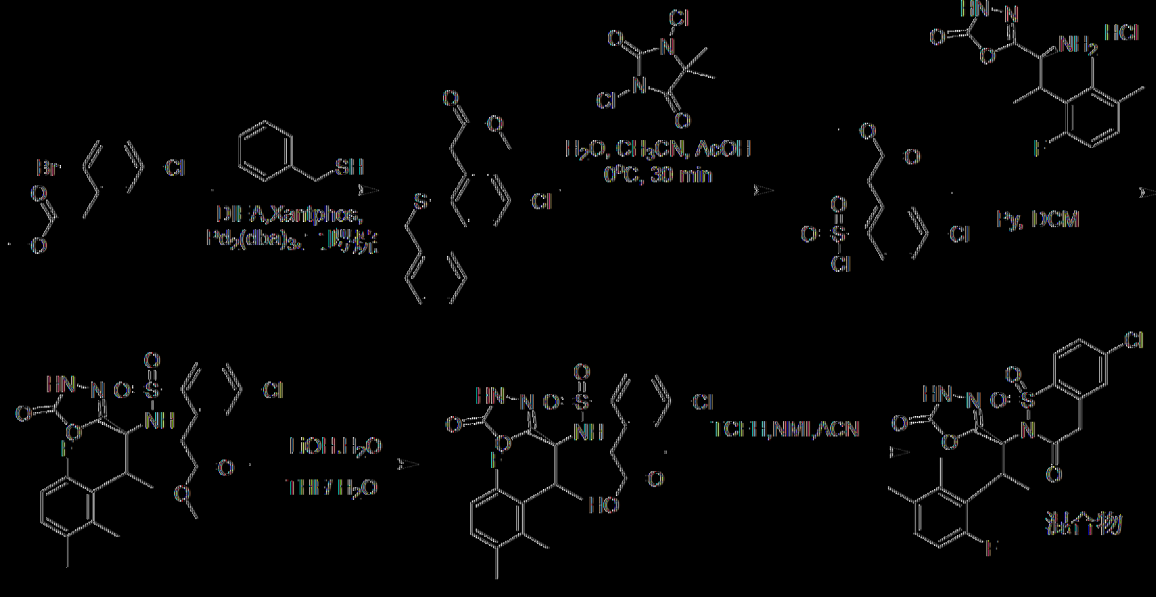
步驟11：5-((1S)-1-(6-氯-1,1-二氧負離子基-4-側氧基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]噻吩-2-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮之合成

【0254】在室溫下向5-((1S)-1-(6-氯-4-羥基-1,1-二氧負離子基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]噻吩-2-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮(130 mg，0.27 mmol，1當量)於DCM之攪拌溶液/混合物中

逐份添加戴斯-馬丁(228 mg，0.54 mmol，2當量)。在室溫下將所得混合物攪拌60 min。過濾所得混合物，用DCM (2×10 mL)洗滌濾餅。減壓濃縮濾液。藉由逆相急驟層析純化殘餘物。此產生5-((1S)-1-(6-氯-4-羥基-1,1-二氧負離子基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]噻嗪-2-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)內基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮(55.8 mg，42.4%)。

[0255] LC-MS (ES, m/z): M+H+ = 477.95。1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.87 - 7.61 (m, 3H), 7.02 - 6.99 (dd, J = 8.4, 5.7 Hz, 1H), 6.77 - 6.72 (dd, J = 12.1, 8.3 Hz, 1H), 5.61 - 5.50 (dd, J = 11.9, 1.9 Hz, 1H), 4.67 - 4.62 (d, 1H), 3.92 - 3.86 (m, 1H), 2.34 - 2.03 (m, 6H), 1.47 - 1.45 (dd, J = 6.9, 1.2 Hz, 2H), 1.29 - 1.27 (dd, J = 21.6, 6.8 Hz, 1H)。

實例17：5-((1S)-1-(6-氯-1,1-二氧負離子基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]噻嗪-2-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)內基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮



步驟1：2-[2-(苯甲氧硫基)-5-氯苯基]乙酸甲酯之合成

[0256] 向100 mL圓底燒瓶中添加2-(2-溴-5-氯苯基)乙酸甲酯(1 g，3.80 mmol，1當量)、二噁烷(10 mL，118 mmol)及苯甲基硫醇(0.57 g，4.55 mmol，1.2當量)、DIEA(1.47 g，11.4 mmol，3當量)。向以上混

合物中添加XantPhos(0.22 g，0.38 mmol，0.1當量)、$Pd_2(dba)_3$(0.17 g，0.19 mmol，0.05當量)。在100℃氮氣氛圍下將所得混合物攪拌過夜。用水淬滅反應物。用EtOAc (3×20 mL)萃取所得混合物。合併之有機層用鹽水(1x35 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液。真空濃縮所得混合物。藉由矽膠管柱層析來純化殘餘物，得到2-[2-(苯甲氫硫基)-5-氯苯基]乙酸甲酯(1 g，85.9%)。

步驟2：2-[5-氯-2-(氯磺醯基)苯基]乙酸甲酯之合成

【0257】 向50 mL 3頸圓底燒瓶中添加2-[2-(苯甲氫硫基)-5-氯苯基]乙酸甲酯(400 mg，1.30 mmol，1當量)及CH_3CN (4 mL)。此後在0℃下逐滴添加H_2O (244 μL，13.5 mmol，10當量)、AcOH (280 μL，4.9 mmol，3.8當量)、1,3-二氯-5,5-二甲基咪唑啶-2,4-二酮(513 mg，2.6 mmol，2當量)。在0℃氮氣氛圍下將所得混合物攪拌30 min。用水淬滅反應物。用EtOAc萃取所得混合物。合併之有機層用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾之後，濃縮濾液。此產生2-[5-氯-2-(氯磺醯基)苯基]乙酸甲酯(300 mg，81.3%)。

步驟3：2-(5-氯-2-(N-((1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-側氧基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基)胺磺醯基)苯基)乙酸甲酯之合成

【0258】 向8 mL小瓶中添加5-[(1S)-1-胺基-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基]-3H-1,3,4-噁二唑-2-酮鹽酸鹽(50 mg，0.17 mmol，1當量)及吡啶(2 mL，25 mmol，152當量)。此後在0℃下逐滴添加含2-[5-氯-2-(氯磺醯基)苯基]乙酸甲酯(141 mg，0.5 mmol，3當量)之DCM。在室溫下將所得混合物攪拌過夜。真空濃縮所得混合物。藉由逆相急驟層析純化殘餘物。此產生2-(5-氯-2-(N-((1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-側氧基-4,5-二氫

-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基)胺磺醯基)苯基)乙酸甲酯(80 mg，94.3%)。

步驟4：2-(5-氯-2-(N-((1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-側氧基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基)胺磺醯基)苯基)乙酸之合成

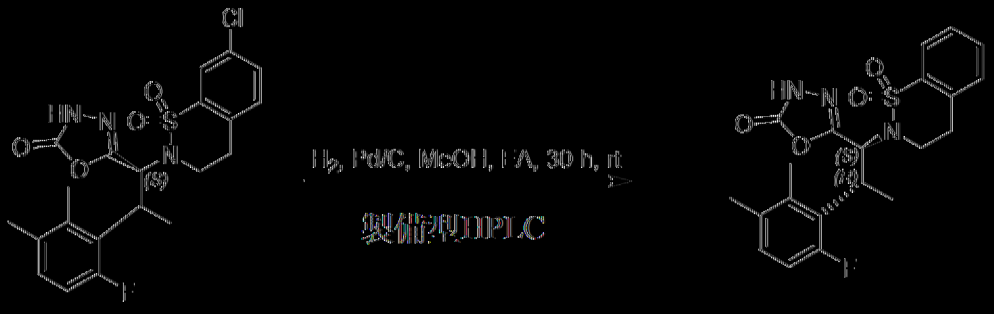
【0259】向8 mL小瓶中添加2-(5-氯-2-(N-((1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-側氧基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基)胺磺醯基)苯基)乙酸甲酯(20 mg，0.039mmol，1當量)、THF (1 mL)、水合鋰(4.92 mg，0.12mmol，3當量)、H_2O (0.3 mL)。在60℃下將所得混合物再攪拌2 h。真空濃縮所得混合物。粗產物不經進一步純化即直接用於下一步驟。

步驟5：5-((1S)-1-(6-氯-1,1-二氧負離子基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]噻呯-2-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮之合成

【0260】向8 mL小瓶中添加2-(5-氯-2-(N-((1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-側氧基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基)胺磺醯基)苯基)乙酸(40 mg，0.080 mmol，1當量)、ACN (2 mL)、氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒六氟磷酸鹽(27 mg，0.096 mmol，1.2當量)及N-甲基咪唑 (23 μL，0.28 mmol，3.5當量)。在60℃下將所得混合物攪拌過夜。真空濃縮所得混合物。藉由製備型TLC純化殘餘物，得到5-((1S)-1-(6-氯-1,1-二氧負離子基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]噻呯-2-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮(0.6 mg，1.56%)。LC-MS (ES, m/z):〔M-H〕:479.00。^{1}H NMR (300 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.57 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.47 (dd, *J* = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.69 (dd, *J* = 8.3, 5.7 Hz, 1H), 6.38 (dd, *J* = 11.8, 8.4 Hz, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.62 (s, 3H), 4.48 - 4.35 (m, 1H), 2.08 (d, *J* = 15.7 Hz, 6H), 1.52 - 1.42 (m, 3H), 1.31

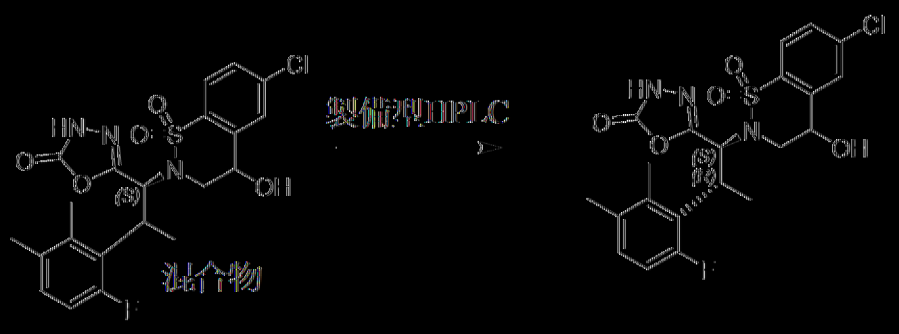
(s, 3H)。

實例18：5-((1S,2R)-1-(1,1-二氧負離子基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]噻嗪-2-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮



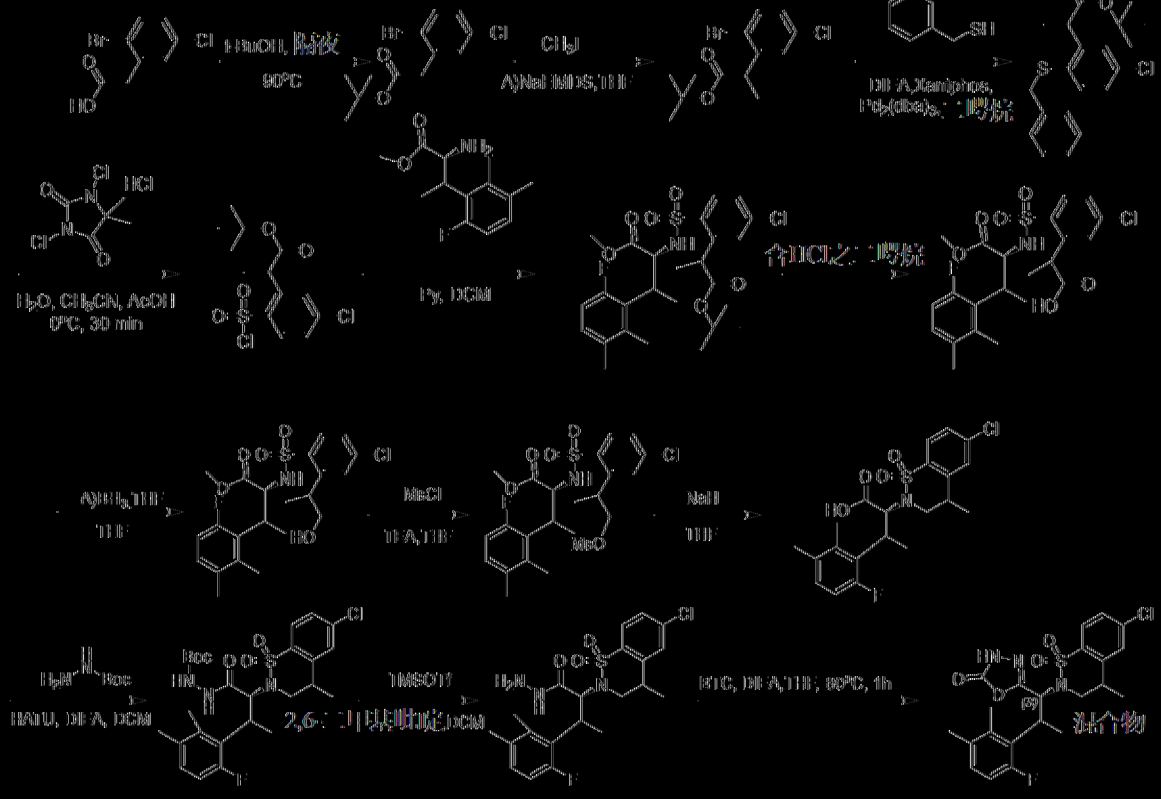
[0261] 在室溫下向50 mL圓底燒瓶中添加5-((1S)-1-(7-氯-1,1-二氧負離子基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]噻嗪-2-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮(120 mg，0.26 mmol，1當量)及MeOH (5 mL)、EtOAc (5 mL)。在室溫下，向以上混合物中逐份添加Pd/C(10%) (274 mg，2.6 mmol，10當量)。在室溫氫氣氛圍下將所得混合物攪拌過夜。過濾所得混合物，用MeOH (3×10 mL)洗滌濾餅。減壓濃縮濾液。藉由製備型HPLC純化粗產物(100 mg)，得到5-((1S,2R)-1-(1,1-二氧負離子基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]噻嗪-2-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮(22.2 mg，21.56%)。LC-MS(ES, m/z):M+H 430.10。^{1}H NMR (300 MHz, 甲醇-d$_4$) δ 7.74 (dd, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.56 - 7.30 (m, 2H), 7.26 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.95 (dd, *J* = 8.4, 5.7 Hz, 1H), 6.70 (dd, *J* = 12.1, 8.4 Hz, 1H), 5.57 (dd, *J* = 11.8, 1.2 Hz, 1H), 4.24 - 3.71 (m, 3H), 3.19 - 3.01 (m, 1H), 2.89 (dt, *J* = 17.2, 7.0 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.42 (dd, *J* = 7.0, 1.2 Hz, 3H)。

實例19：5-((1S,2R)-1-(6-氯-4-溴基-1,1-二氧負離子基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]噻嗪-2-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮



[0262] 藉由對掌性製備型HPLC純化來自實例16之粗產物(步驟11) (90 mg)。此產生5-((1S,2R)-1-(6-氯-4-羥基-1,1-二氧負離子基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]噻唑-2-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮(19.7 mg，21.9%)。LC-MS (ES, m/z): M-H = 480.08。1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.77 - 7.31 (m, 3H), 6.99 - 6.63 (m, 1H), 5.55 - 5.51 (dd, J = 11.9, 1.9 Hz, 1H), 4.87 - 4.60 (m, 1H), 3.96 - 3.74 (m, 2H), 3.28 - 3.25 (m, 1H), 2.33 - 2.13 (m, 6H), 1.45 - 1.26 (m, 2H)。

實例20：5-((1S)-1-(6-氯-4-甲基-1,1-二氧負離子基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]噻唑-2-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮



步驟1：2-(2-溴-5-氯苯基)丙酸三級丁酯之合成

【0263】 在室溫下向250 mL 3頸圓底燒瓶中添加2-(2-溴-5-氯苯基)乙酸三級丁酯(4 g，13 mmol，1當量)及THF(40 mL)。在0℃下，向以上混合物中逐滴添加NaHMDS(3.60 g，19.6 mmol，1.5當量)。在室溫下將所得混合物再攪拌45 min。在0℃下，向以上混合物中逐滴添加碘甲烷(2.79 g，19.6 mmol，1.5當量)。在室溫下將所得混合物再攪拌3 h。在0℃下用飽和NH_4Cl(水溶液)淬滅反應物。用EtOAc (3×35 mL)萃取所得混合物。合併之有機層用鹽水(1×100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液。藉由逆相急驟層析純化殘餘物。此產生2-(2-溴-5-氯苯基)丙酸三級丁酯(3 g，71.7%)。

步驟2：2-[2-(苯甲氫硫基)-5-氯苯基]丙酸三級丁酯之合成

【0264】 在室溫下向40 mL小瓶中添加2-(2-溴-5-氯苯基)丙酸三級丁酯(2 g，6.3 mmol，1當量)、二噁烷(7 mL)、DIEA(2426 mg，18.8 mmol，3當量)及苯甲基硫醇(933 mg，7.5 mmol，1.2當量)、$Pd_2(dba)_3$(286 mg，0.31 mmol，0.05當量)、XantPhos (362 mg，0.63 mmol，0.10當量)。在100℃氮氣氛圍下將所得混合物攪拌過夜。在室溫下用水淬滅反應物。用EtOAc (3×25 mL)萃取所得混合物。合併之有機層用鹽水(1x35 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析來純化殘餘物，得到2-[2-(苯甲氫硫基)-5-氯苯基]丙酸三級丁酯(1 g，44%)。

步驟3：2-[5-氯-2-(氯磺醯基)苯基]丙酸三級丁酯之合成

【0265】 在室溫下向100 mL圓底燒瓶中添加2-[2-(苯甲氫硫基)-5-氯苯基]丙酸三級丁酯(1.3 g，3.6 mmol，1當量)及ACN(20 mL)。在0℃

下，向以上混合物中逐滴添加AcOH(3 mL)、H_2O(2 mL)、1,3-二氯-5,5-二甲基咪唑啶-2,4-二酮(1.4 g，7.2 mmol，2當量)。在0℃下將所得混合物攪拌30 min。在室溫下用水淬滅反應物。用EtOAc (3×15 mL)萃取所得混合物。合併之有機層用鹽水(1×25 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。藉由矽膠管柱層析來純化殘餘物，得到2-[5-氯-2-(氯磺醯基)苯基]丙酸三級丁酯(1.1 g，90.2%)。

步驟4：(2S)-2-((2-(1-(三級丁氧基)-1-側氧基丙-2-基)-4-氯苯基)磺醯胺基)-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸甲酯之合成

【0266】在室溫下向40 mL小瓶中添加(2S)-2-胺基-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸甲酯(500 mg，2.1 mmol，1當量)及吡啶(5 mL，0.44 mmol)。在0℃下，向以上混合物中逐滴添加含2-[5-氯-2-(氯磺醯基)苯基]丙酸三級丁酯(1.1 g，3.2 mmol，1.6當量) 之DCM。在室溫下將所得混合物攪拌1 h。真空濃縮所得混合物。藉由逆相急驟層析純化殘餘物。此產生(2S)-2-((2-(1-(三級丁氧基)-1-側氧基丙-2-基)-4-氯苯基)磺醯胺基)-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸甲酯(900 mg，79.5%)。

步驟5：2-(5-氯-2-(N-((2S)-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-甲氧基-1-側氧基丁-2-基)胺磺醯基)苯基)丙酸之合成

【0267】在室溫下向100 mL圓底燒瓶中添加含(2S)-2-{2-[1-(三級丁氧基)-1-側氧基丙-2-基]-4-氯苯磺醯胺基}-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸甲酯(500 mg，0.92 mmol，1當量)及HCl(氣體)之1,4-二噁烷(5 mL)、DCM (2 mL)。在室溫下將所得混合物攪拌1 h。真空濃縮所得混合物。藉由逆相急驟層析純化殘餘物。此產生2-(5-氯-2-(N-((2S)-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-甲氧基-1-側氧基丁-2-基)胺磺醯基)苯基)丙酸(300 mg，

67%)。

步驟6：(2S)-2-((4-氯-2-(1-羥基丙-2-基)苯基)磺醯胺基)-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸甲酯之合成

【0268】在室溫下向20 mL小瓶中添加含BH_3-THF(1.23 mL，1.2 mmol，2當量)及2-(5-氯-2-(N-((2S)-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-甲氧基-1-側氧基丁-2-基)胺磺醯基)苯基)丙酸(300 mg，0.62 mmol，1當量)之四氫呋喃(3 mL)。在室溫下將所得混合物攪拌20 min。在0℃下用MeOH淬滅反應物。真空濃縮所得混合物。藉由製備型TLC純化殘餘物，得到(2S)-2-[4-氯-2-(1-羥基丙-2-基)苯磺醯胺基]-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸甲酯(40 mg，41.2%)。

步驟7：(2S)-2-((4-氯-2-(1-((甲磺醯基)氧基)丙-2-基)苯基)磺醯胺基)-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸甲酯之合成

【0269】在室溫下向50 mL圓底燒瓶中添加(2S)-2-[4-氯-2-(1-羥基丙-2-基)苯磺醯胺基]-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸甲酯(120 mg，0.25 mmol，1當量)及DCM(5 mL)、TEA(212 μL，1.5 mmol，6當量)。在0℃下，向以上混合物中逐滴添加含2 M甲磺醯氯之DCM(254 μL，0.51 mmol，2當量)。在室溫下將所得混合物攪拌1 h。在室溫下用水淬滅反應物。用DCM (3 x 15mL)萃取所得混合物。合併之有機層用鹽水(1×50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液。藉由製備型TLC純化殘餘物，得到(2S)-2-{4-氯-2-[1-(甲磺醯氧基)丙-2-基]苯磺醯胺基}-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸甲酯(40 mg，85.8%)。

步驟8：(2S)-2-(6-氯-4-甲基-1,1-二氧負離子基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]噻呫-2-基)-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸之合成

【0270】在室溫下向50 mL 3頸圓底燒瓶中添加(2S)-2-{4-氯-2-[1-(甲磺醯氧基)丙-2-基]苯磺醯胺基}-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸甲酯(100 mg，0.18 mmol，1當量)及四氫呋喃(10 mL)。在0℃下，向以上混合物中逐滴添加氫化鈉(60%)(65.4 mg，2.73 mmol，15當量)。在室溫下將所得混合物攪拌過夜。用1 M HCl將混合物酸化至pH 6。真空濃縮所得混合物。藉由逆相急驟層析純化殘餘物。此產生(2S)-2-(6-氯-4-甲基-1,1-二氧負離子基-3,4-二氫-2H-苯并[e] [1,2]噻吩-2-基)-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸(60 mg，75.0%)。

步驟9：2-((2S)-2-(6-氯-4-甲基-1,1-二氧負離子基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]噻吩-2-基)-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁醯基)肼-1-甲酸三級丁酯之合成

【0271】在室溫下向50 mL圓底燒瓶中添加(2S)-2-(6-氯-4-甲基-1,1-二氧負離子基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]噻吩-2-基)-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸(20 mg，0.045 mmol，1當量)、DCM (3 mL)、三級丁氧基卡肼 (7.81 mg，0.06 mmol，1.3當量)、DIEA (17.6 mg，0.14 mmol，3當量)及HATU (25.9 mg，0.07 mmol，1.5當量) 。在室溫下將所得混合物攪拌1 h。用DCM (3×25 mL)萃取所得混合物。合併之有機層用鹽水(1x35 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液。藉由製備型TLC純化殘餘物，得到2-((2S)-2-(6-氯-4-甲基-1,1-二氧負離子基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]噻吩-2-基)-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁醯基)肼-1-甲酸三級丁酯(20 mg，79.40%)。

步驟10：(2S)-2-(6-氯-4-甲基-1,1-二氧負離子基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]噻吩-2-基)-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁烷醯肼之合成

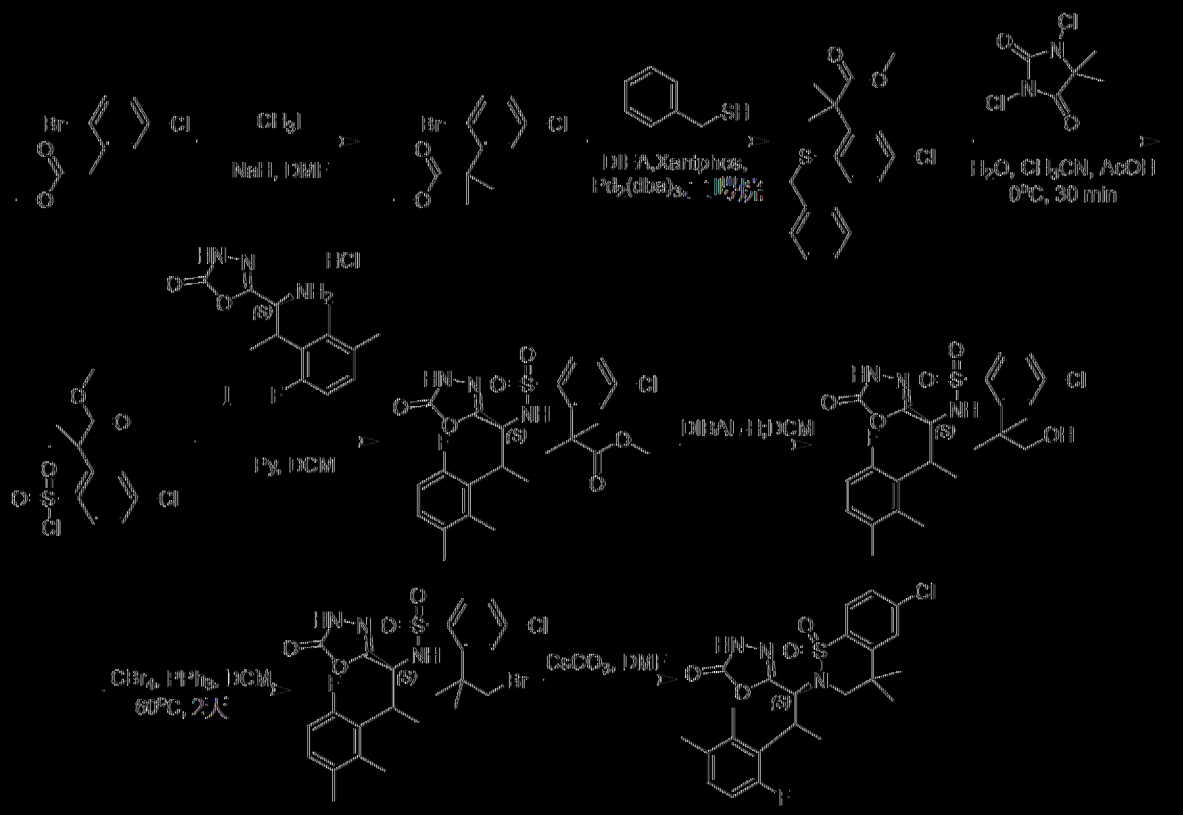
【0272】在室溫下向20 mL小瓶中添加2-((2S)-2-(6-氯-4-甲基-1,1-二氧負離子基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]噻吩-2-基)-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁醯基)肼-1-甲酸三級丁酯(20 mg，0.04 mmol，1當量) 及DCM (2 mL)、2,6-二甲基吡啶(77.4 mg，0.72 mmol，20當量)。在0℃下，向以上混合物中逐滴添加三氟甲磺酸三甲基矽烷酯(128 mg，0.58 mmol，16當量)。在室溫下將所得混合物攪拌1 h。真空濃縮所得混合物。藉由逆相急驟層析純化殘餘物。此產生(2S)-2-(6-氯-4-甲基-1,1-二氧負離子基-3,4-二氫-2H-苯并[e] [1,2]噻吩-2-基)-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁烷醯肼 (10 mg，61.03%)

步驟11：5-((1S)-1-(6-氯-4-甲基-1,1-二氧負離子基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]噻吩-2-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮之合成

【0273】在室溫下向8 mL小瓶中添加含(2S)-2-(6-氯-4-甲基-1,1-二氧負離子基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]噻吩-2-基)-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁烷醯肼 (10 mg，0.022 mmol，1當量)之THF(1 mL)、DIEA (7.1 mg，0.055 mmol，2.5當量)及碳酸二-三氯甲酯(3.3 mg，0.011 mmol，0.5當量)。將所得混合物在80℃下攪拌1 h。真空濃縮所得混合物。藉由對掌性製備型HPLC純化粗產物。此產生6-氯-2-[(1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-側氧基-4H-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基] -4-甲基-3,4-二氫-1λ6,2-苯并噻吩-1,1-二酮(4.6 mg，43.4%)。LC-MS m/z: 478(M-1)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 11.98 (s, 1H), 7.77 (dd, J = 8.4, 3.6 Hz, 1H), 7.61 - 7.48 (m, 2H), 7.03 (dd, J = 8.6, 6.0 Hz, 1H), 6.84 (ddd, J = 12.5, 8.4, 4.3 Hz, 1H), 5.41 (dd, J = 11.7, 2.0 Hz, 1H), 4.08 - 3.94 (m, 1H), 3.81 (q, J =

8.7, 8.2 Hz, 1H), 3.71-3.55 (m, 1H), 3.38 (s, 1H), 2.27 (d, J = 8.6 Hz, 3H), 2.17 (d, J = 2.2 Hz, 3H), 1.30 (td, J = 13.3, 12.5, 6.9 Hz, 6H)。

實例21：5-((1S)-1-(6-氯-4,4-二甲基-1,1-二氧負離子基-3,4-二氫-2H-苯并[c][1,2]噻吩-2-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)內基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮



步驟1：2-(2-溴-5-氯苯基)-2-甲基內酸甲酯之合成

[0274] 在0℃下向2-(2-溴-5-氯苯基)乙酸甲酯(5 g，18.9 mmol，1當量)於DMF之溶液中添加氫化鈉(60%於油中，3 g)。將混合物攪拌1小時。添加CH_3I(3.5 mL，57 mmol，3當量)且使混合物升溫至RT且攪拌過夜。在室溫下用飽和NH_4Cl(水溶液)淬滅反應物。用EtOAc (3×50 mL)萃取所得混合物。合併之有機層用鹽水(3×50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析來純化殘餘物，得到2-(2-溴-5-氯苯基)-2-甲基內酸甲酯(4.2 g，75.9%)。

步驟2：2-[2-(苯甲氫硫基)-5-氯苯基]-2-甲基丙酸甲酯之合成

【0275】 在室溫下在50 mL圓底燒瓶中添加2-(2-溴-5-氯苯基)-2-甲基丙酸甲酯(2.54 g，8.7 mmol，1當量)及二噁烷(25 mL)。在室溫下向以上混合物中逐滴添加DIEA(4.6 mL，26.3 mmol，3當量) Xantphos(1.01 g，1.74 mmol，0.2當量)、$Pd_2(dba)_3$(0.80 g，0.87 mmol，0.1當量)、苯甲基硫醇(1.23 mL，10.4 mmol，1.2當量)。在110℃氮氣氛圍下將所得混合物再攪拌過夜。用EtOAc (3×50 mL)萃取所得混合物。合併之有機層用鹽水(1×200 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析來純化殘餘物，得到2-[2-(苯甲氫硫基)-5-氯苯基]-2-甲基丙酸甲酯(900 mg，30.85%)。

步驟3：2-[5-氯-2-(氯磺醯基)苯基]-2-甲基丙酸甲酯之合成

【0276】 在0℃下向2-[2-(苯甲氫硫基)-5-氯苯基]-2-甲基丙酸甲酯(900 mg，2.7 mmol，1當量)於CH_3CN(10 mL)之攪拌溶液中逐份添加AcOH(1.5 mL)、H_2O(1 mL)及1,3-二氯-5,5-二甲基咪唑啶-2,4-二酮(1060 mg，5.4mmol，2.0當量)。在0℃下將所得混合物攪拌30 min。用EtOAc (2×10 mL)萃取所得混合物。合併之有機層用鹽水(3x50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析來純化殘餘物，得到2-[5-氯-2-(氯磺醯基)苯基]-2-甲基丙酸甲酯(620 mg，74.1%)。

步驟4：2-(5-氯-2-(N-((1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-側氧基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基)胺磺醯基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯之合成

【0277】 在0℃下向5-[(1S)-1-胺基-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基]-3H-1,3,4-噁二唑-2-酮鹽酸鹽(620 mg，2.06 mmol，1當量)於DCM(5

mL，78.7 mmol)之攪拌溶液中逐份添加吡啶(500 μL，6.2 mmol，3當量)及2-[5-氯-2-(氯磺醯基)苯基]-2-甲基丙酸甲酯(767 mg，2.47 mmol，1.2當量)。在室溫下將所得混合物攪拌過夜。藉由矽膠管柱層析來純化殘餘物，得到2-(5-氯-2-(N-((1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-側氧基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基)胺磺醯基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(764 mg，69%)。

步驟5：4-氯-N-[(1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-側氧基-4H-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基]-2-(1-羥基-2-甲基丙-2-基)苯磺醯胺之合成

【0278】在0℃氮氣氛圍下向2-(5-氯-2-(N-((1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-側氧基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基)胺磺醯基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(210 mg，0.39 mmol，1當量)於DCM之攪拌溶液中逐滴添加DIBAL-H(780 μL，1.2 mmol，3當量)。在室溫氮氣氛圍下將所得混合物攪拌30 min。在0℃下向以上混合物中逐滴添加DIBAL-H(390 μL，0.58 mmol，1.5當量)。在室溫下將所得混合物再攪拌30 min。在0℃下用水淬滅反應物。真空濃縮所得混合物。藉由逆相急驟層析純化殘餘物。此產生4-氯-N-[(1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-側氧基-4H-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基]-2-(1-羥基-2-甲基丙-2-基)苯磺醯胺(70 mg，35.2%)。

步驟6：2-(1-溴-2-甲基丙-2-基)-4-氯-N-[(1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-側氧基-4H-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基]苯磺醯胺之合成

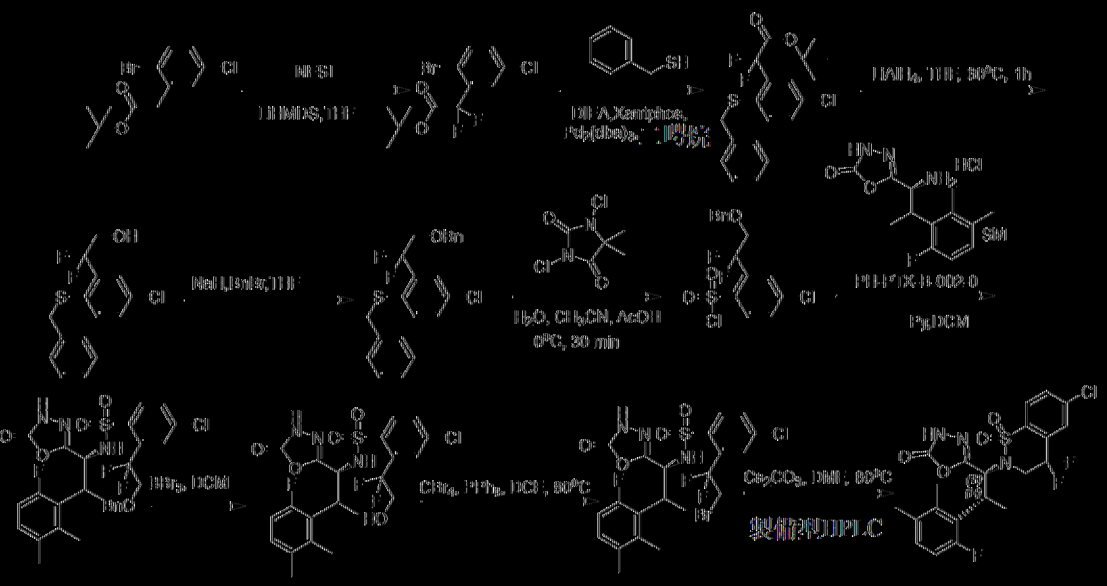
【0279】在室溫下向4-氯-N-[(1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-側氧基-4H-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基]-2-(1-羥基-2-甲基丙-2-基)苯磺醯胺(50 mg，0.098 mmol，1當量)及PPh_3 (51 mg，0.2 mmol，2當量)於DCM之攪拌溶液中逐份添加CBr_4(49 mg，0.15 mmol，1.5當量)。在40℃下將所得

混合物攪拌2天。藉由製備型TLC(PE/EtOAc 1:1)純化殘餘物，得到2-(1-溴-2-甲基丙-2-基)-4-氯-N-[(1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-側氧基-4H-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基]苯磺醯胺(35 mg，62.3%)。

步驟7：5-((1S)-1-(6-氯-4,4-二甲基-1,1-二氧負離子基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]噻吩-2-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮之合成

【0280】 在室溫下在25 mL圓底燒瓶中添加2-(1-溴-2-甲基丙-2-基)-4-氯-N-[(1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-側氧基-4H-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基]苯磺醯胺(30 mg，0.052 mmol，1當量)及DMF (500 μL)。在室溫下，向以上混合物中添加Cs_2CO_3(34 mg，0.10 mmol，2當量)。在60℃下將所得混合物攪拌1 h。藉由製備型HPLC純化粗產物(25 mg)，得到5-((1S)-1-(6-氯-4,4-二甲基-1,1-二氧負離子基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]噻吩-2-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮(4.0 mg，15.5%)。LC-MS: (ES, *m/z*): $[M-H]^+$=492.05。1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.81 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.04 - 7.02 (dd, J = 8.4, 5.8 Hz, 1H), 6.80 - 6.75 (dd, J = 12.0, 8.4 Hz, 1H), 5.68 - 5.65 (m, 1H), 3.92 - 3.64 (m, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.50 - 1.45 (m, 3H), 1.29 (s, 3H)。

實例22：5-((1S,2R)-1-(6-氯-4,4-二氟-1,1-二氧負離子基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]噻吩-2-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮



步驟1：2-(2-溴-5-氯苯基)-2,2-二氟乙酸-三級-丁酯之合成

[0281] 在-78℃，N_2氣圍下，在250 mL圓底燒瓶中，向2-(2-溴-5-氯苯基)乙酸-三級-丁酯(10 g，32.7 mmol，1當量)於THF(100 mL)之溶液中逐滴添加LiHMDS(1 M於THF中，163 mL)。在-78℃下將反應混合物攪拌10 min。接著逐滴添加N-氟苯磺醯亞胺(31 g，98.2 mmol，3當量)於3 mL THF中之溶液且將混合物攪拌10 h。用水/飽和NH_4Cl (10 mL)淬滅反應物，接著用EtOAc (2×150 mL)萃取混合物。合併之有機萃取物用鹽水(300 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且真空濃縮，得到粗產物，其藉由急驟矽析(PE)直接純化。此產生2-(2-溴-5-氯苯基)-2,2-二氟乙酸-三級-丁酯(7 g，62.6%)。

步驟2：2-[2-(苯甲氫硫基)-5-氯苯基]-2,2-二氟乙酸-三級-丁酯之合成

[0282] 在室溫下向250 mL圓底燒瓶中添加含2-(2-溴-5-氯苯基)-2,2-二氟乙酸-三級-丁酯(7 g，20.5 mmol，1當量)、苯甲基硫醇(3050 mg，24.6 mmol，1.2當量)、DIEA(7950 mg，61.5 mmol，3當量)、Xantphos(2372 mg，4.1 mmol，0.2當量)及$Pd_2(dba)_3$ (1877 mg，2.1 mmol，0.1當量)之二噁烷(112 mL)。在110℃氮氣氛圍下將所得混合物攪

拌2 h。在室溫下用水淬滅反應物。用EtOAc (3×30 mL)萃取所得混合物。合併之有機層用鹽水(3×10 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析來純化殘餘物，得到2-[2-(苯甲氫硫基)-5-氯苯基]-2,2-二氟乙酸三級丁酯(4.9 g，59.0%)。

步驟3：2-[2-(苯甲氫硫基)-5-氯苯基]-2,2-二氟乙醇之合成

【0283】 在室溫下向100 mL 3頸圓底燒瓶中逐滴添加2-[2-(苯甲氫硫基)-5-氯苯基]-2,2-二氟乙酸三級丁酯(3800 mg，9.9 mmol，1當量)於THF中之溶液，接著添加$LiAlH_4$(2 mol/L於THF中) (10 mL，20 mmol，2.0當量)。在60℃空氣氛圍下將所得混合物攪拌30 min。在室溫下用水淬滅反應物。用DCM萃取所得混合物。合併之有機層用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液。藉由逆相急驟層析來純化殘餘物，得到2-[2-(苯甲氫硫基)-5-氯苯基]-2,2-二氟乙醇(1033 mg，33.2，%)。

步驟4：2-[2-(苯甲氧基)-1,1-二氟乙基]-1-(苯甲氫硫基)-4-氯苯之合成

【0284】 在0℃氮氣氛圍下，向50 mL圓底燒瓶中添加2-[2-(苯甲氫硫基)-5-氯苯基]-2,2-二氟乙醇(1033 mg，3.3 mmol，1當量)於THF中之溶液，且用NaH 60% (118 mg，4.9 mmol，1.5當量)處理30分鐘，隨後在0℃下逐滴添加(溴甲基)苯(674 mg，3.94 mmol，1.2當量) 。在室溫空氣氛圍下將所得混合物攪拌過夜。藉由矽膠管柱層析來純化殘餘物，得到2-[2-(苯甲氧基)-1,1-二氟乙基]-1-(苯甲氫硫基)-4-氯苯(1069 mg，80.5%)。

步驟5：2-[2-(苯甲氧基)-1,1-二氟乙基]-4-氯苯磺醯氯之合成

【0285】 向50 mL圓底燒瓶中添加2-[2-(苯甲氧基)-1,1-二氟乙基]-1-(苯甲氫硫基)-4-氯苯(1069 mg，2.6 mmol，1當量)於MeCN中之溶液。

在0℃下，向混合物中添加H_2O(590 μL)及AcOH(855 μL)，隨後在0℃下逐份添加1,3-二氯-5,5-二甲基咪唑啶-2,4-二酮(1040 mg，5.3 mmol，2.0當量)。在0℃空氣氛圍下將所得混合物攪拌30 min。藉由矽膠管柱層析來純化殘餘物，得到2-[2-(苯甲氧基)-1,1-二氟乙基]-4-氯苯磺醯氯(800 mg，79.5%)。

步驟6：2-[2-(苯甲氧基)-1,1-二氟乙基]-4-氯-N-[(1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-側氧基-4H-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基]苯磺醯胺之合成

【0286】在0℃下向5-[(1S)-1-胺基-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基]-3H-1,3,4-噁二唑-2-酮鹽酸鹽(237 mg，0.79 mmol，1當量)及吡啶(3 mL)之攪拌溶液中逐滴添加含2-[2-(苯甲氧基)-1,1-二氟乙基]-4-氯苯磺醯氯(300 mg，0.79 mmol，1當量)之DCM。用EtOAc (2×10 mL)萃取所得混合物。合併之有機層用鹽水(1x20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析來純化殘餘物，得到2-[2-(苯甲氧基)-1,1-二氟乙基]-4-氯-N-[(1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-側氧基-4H-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基]苯磺醯胺(300 mg，62.5%)。

步驟7：4-氯-2-(1,1-二氟-2-羥乙基)-N-[(1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-側氧基-4H-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基]苯磺醯胺之合成

【0287】在0℃下向25 mL圓底燒瓶中逐滴添加含2-[2-(苯甲氧基)-1,1-二氟乙基]-4-氯-N-[(1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-側氧基-4H-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基]苯磺醯胺(587 mg，0.96 mmol，1當量)之DCM (2 mL)，隨後添加BBr_3 (2900 μL, 2.9 mmol，3.0當量)。在0℃空氣氛圍下將所得混合物攪拌30 min。接著在室溫空氣氛圍下將所得混合物攪拌2 h。在0℃下用水淬滅反應物。用DCM (2×5 mL)萃取所得混合物。合併之有

機層經無水$MgSO_4$乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析來純化殘餘物，得到4-氯-2-(1,1-二氟-2-羥乙基)-N-[(1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-側氧基-4H-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基]苯磺醯胺(300 mg，60%)。

步驟8：2-(2-溴-1,1-二氟乙基)-4-氯-N-[(1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-側氧基-4H-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基]苯磺醯胺之合成

【0288】在25 mL圓底燒瓶中添加4-氯-2-(1,1-二氟-2-羥乙基)-N-[(1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-側氧基-4H-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基]苯磺醯胺(232 mg，0.45 mmol，1當量)於DCE(3 mL)之溶液及CBr_4(222 mg，0.67 mmol，1.5當量)。在室溫下，向混合物中逐份添加PPh_3(234 mg，0.89 mmol，2當量)。在80℃空氣氛圍下將所得混合物攪拌過夜。藉由製備型TLC純化殘餘物，得到2-(2-溴-1,1-二氟乙基)-4-氯-N-[(1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-側氧基-4H-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基]苯磺醯胺(184 mg，70.8%)。

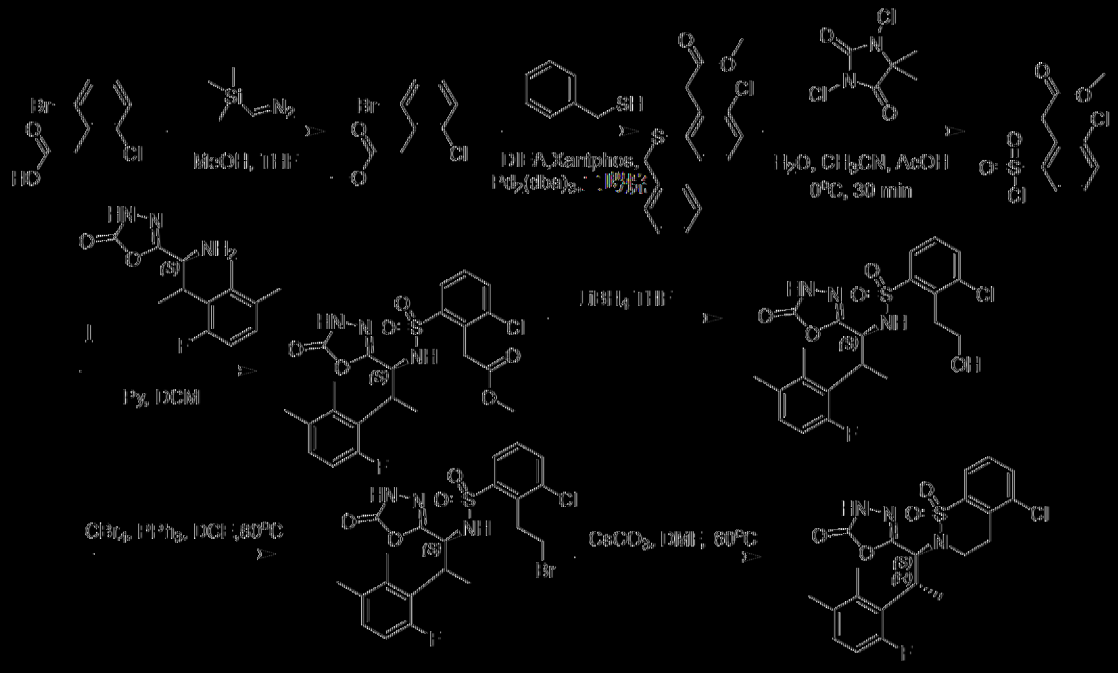
步驟9：5-((1S,2R)-1-(6-氯-4,4-二氟-1,1-二氧負離子基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]噻吩-2-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮之合成

【0289】在室溫下向2-(2-溴-1,1-二氟乙基)-4-氯-N-[(1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-側氧基-4H-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基]苯磺醯胺(185 mg，0.32 mmol，1當量)於DMF(2 mL，1.29 mmol)之攪拌溶液中逐份添加Cs_2CO_3(207 mg，0.63 mmol，2當量)。在60℃下將所得混合物攪拌1 h。藉由逆相急驟層析純化殘餘物。此產生5-((1S)-1-(6-氯-4,4-二氟-1,1-二氧負離子基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]噻吩-2-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯

基)內基)-1,3,4-哼二唑-2(3H)-酮(75 mg，47.1%)。

[0290] 藉由製備型HPLC進一步純化產物(75 mg)，得到6-氯-4,4-二氟-2-[(1S,2R)-2-(6-氯-2,3-二甲基苯基)-1-(5-側氧基-4H-1,3,4-哼二唑-2-基)內基]-3H-1λ6,2-苯并噻呯-1,1-二酮(17.7 mg，23.4%)。LC-MS (ES, *m/z*): [M/2+H]+ 251.90。1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.28 (s, 1H), 8.05 - 8.00 (m, 2H), 7.95 - 7.92 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.08 - 7.03 (dd, J = 8.4, 5.8 Hz, 1H), 6.91 - 6.84 (dd, J = 12.3, 8.4 Hz, 1H), 5.65 - 5.60 (m, 1H), 4.62 - 4.54 (m, 2H), 3.95 - 3.88 (t, J = 13.5, 6.3 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.33 - 1.24 (m, 3H)。

實例23：5-((1S,2R)-1-(5-氯-1,1-二氧負離子基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]噻呯-2-基)-2-(6-氯-2,3-二甲基苯基)內基)-1,3,4-哼二唑-2(3H)-酮



步驟1：2-(2-溴-6-氯苯基)乙酸甲酯之合成

[0291] 在室溫下，在40 mL圓底燒瓶中添加(2-溴-6-氯苯基)乙酸(3 g，12. mmol，1當量)、二甲基矽烷基重氮甲烷(2.75 g，24 mmol，2.0當量)、THF(30 mL)及MeOH(10 mL)。接著在0℃下添加二甲基矽烷基重

氮甲烷(2.75 g，24 mmol，2.0當量)。在室溫氮氣氛圍下將所得混合物攪拌3 h。減壓濃縮所得混合物。藉由矽膠管柱層析來純化殘餘物，得到2-(2-溴-6-氯苯基)乙酸甲酯(3 g，94.7%)。

步驟2：2-[2-(苯甲氫硫基)-6-氯苯基]乙酸甲酯之合成

【0292】在室溫下，在40 mL圓底燒瓶中添加2-(2-溴-6-氯苯基)乙酸甲酯(3.2 g，12.1 mmol，1當量)、苯甲基硫醇(1809 mg，14.6 mmol，1.2當量)、DIEA(4708 mg，36 mmol，3.0當量)、Xantphos(1405 mg，2.4 mmol，0.2當量)、$Pd_2(dba)_3$(1112 mg，1.2 mmol，0.1當量)及二噁烷(20 mL)。在100℃氮氣氛圍下將所得混合物攪拌過夜。用EtOAc (3×20 mL)萃取所得混合物。合併之有機層用鹽水(2×10 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液。過濾所得混合物，將濾餅用DCM(3×10 mL)洗滌。減壓濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析來純化殘餘物，得到2-[2-(苯甲氫硫基)-6-氯苯基]乙酸甲酯(3 g，80.5%)。

步驟3：2-[2-氯-6-(氯磺醯基)苯基]乙酸甲酯之合成

在室溫下，在8 mL小瓶中添加2-[2-(苯甲氫硫基)-6-氯苯基]乙酸甲酯(1000 mg，3.26 mmol，1當量)及CH_3CN(10 mL)。在0℃下，向以上混合物中逐滴添加H_2O(500 μL)及AcOH(700 μL)，隨後1,3-二氯-5,5-二甲基咪唑啶-2,4-二酮(1284 mg，6.5 mmol，2當量)。在0℃下將所得混合物再攪拌30 min。用EtOAc萃取所得混合物。合併之有機層用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液。此產生2-[2-氯-6-(氯磺醯基)苯基]乙酸甲酯(800 mg，86.7%)。

步驟4：2-(2-氯-6-(N-((1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-側氧基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基)胺磺醯基)苯基)乙酸甲酯之合成

【0293】在40 mL小瓶中添加2-[2-氯-6-(氯磺醯基)苯基]乙酸甲酯(1000 mg，3.5 mmol，1當量)、吡啶(2 mL)及DCM(10 mL)。在0℃下向混合物中添加5-[(1S)-1-胺基-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基]-3H-1,3,4-噁二唑-2-酮(937 mg，3.53 mmol，1當量)。在室溫下將所得混合物攪拌2 h。用DCM萃取所得混合物。合併之有機層用鹽水洗滌，經無水$MgSO_4$乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液。藉由逆相急驟層析純化殘餘物。此產生2-(2-氯-6-(N-((1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-側氧基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基)胺磺醯基)苯基)乙酸甲酯(500 mg，27.7%)。

步驟5：3-氯-N-[(1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-側氧基-4H-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基]-2-(2-羥乙基)苯磺醯胺之合成

【0294】在20 mL小瓶中，逐滴添加乙酸2-(2-氯-6-(N-((1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-側氧基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基)胺磺醯基)苯基)酯(600 mg，1.17 mmol，1當量)、THF (3 mL)，隨後$LiBH_4$ 1M(879 μL，1.76 mmol，1.5當量)。在室溫下將所得混合物攪拌2 h。真空濃縮所得混合物。藉由逆相急驟層析純化殘餘物。此產生3-氯-N-[(1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-側氧基-4H-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基] -2-(2-羥乙基)苯磺醯胺(200 mg，35.3%)。

步驟6：2-(2-溴乙基)-3-氯-N-[(1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-側氧基-4H-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基]苯磺醯胺之合成

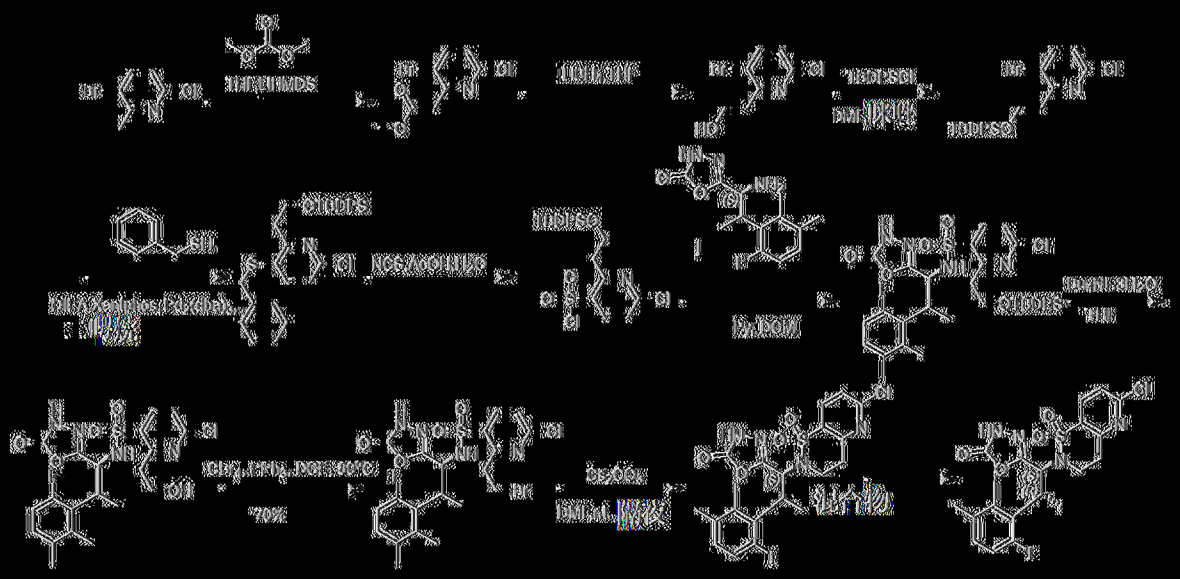
【0295】在40 mL小瓶中添加3-氯-N-[(1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-側氧基-4H-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基]-2-(2-羥乙基)苯磺醯胺(400 mg，0.83 mmol，1當量)、DCE(10 mL)、PPh_3(433 mg,1.65 mmol，2.0當量)及CBr_4(411 mg，1.24 mmol，1.5當量)。在80℃下將所得混合物攪

拌過夜。藉由矽膠管柱層析來純化殘餘物，得到2-(2-溴乙基)-3-氯-N-[(1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-側氧基-4H-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基]苯磺醯胺(90 mg，19.9%)

步驟7：5-((1S,2R)-1-(5-氯-1,1-二氧負離子基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]噻呯-2-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮之合成

【0296】在室溫下，在8 mL小瓶中添加2-(2-溴乙基)-3-氯-N-[(1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-側氧基-4H-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基]苯磺醯胺(80 mg，0.15 mmol，1當量)、DMF(2 mL)及Cs_2CO_3 (95.3 mg，0.29 mmol，2當量)。在60℃下將所得混合物攪拌30 min。藉由逆相急驟層析純化殘餘物。藉由對掌性製備型HPLC純化粗產物。此產生5-氯-2-[(1S,2R)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-側氧基-4H-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基] -3,4-二氫-1λ6,2-苯并噻呯-1,1-二酮(18.1 mg，26.5%)。LCMS (ES, m/z): M-H= 464.10。1H NMR (300 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.77 (dd, J = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 8.1, 1.3 Hz, 1H), 7.48 - 7.37 (m, 1H), 7.00 (dd, J = 8.5, 5.8 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 12.1, 8.4 Hz, 1H), 5.52 (dd, J = 11.8, 1.7 Hz, 1H), 4.19 (dt, J = 14.3, 7.0 Hz, 1H), 4.04 (dt, J = 14.8, 6.5 Hz, 1H), 3.94 - 3.84 (m, 1H), 3.03 (td, J = 6.8, 2.4 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.43 (dd, J = 6.9, 1.2 Hz, 3H)。

實例24：5-((1S,2R)-1-(6-氯-1,1-二氧負離子基-3,4-二氫-2H-吡啶并[2,3-e] [1,2]噻呯-2-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮



步驟1：2-(3-溴-6-氯吡啶-2-基)乙酸甲酯之合成

[0297] 在0℃氮氣氛圍下，將3-溴-6-氯-2-甲基吡啶(5 g，24.2 mmol，1當量)及LiHMDS(36.3 mL，36.3 mmol，1.5當量)於THF中之溶液攪拌1 h。在0℃下，向以上混合物中逐份添加碳酸二甲酯(3.06 mL，36.3 mmol，1.5當量)。在0℃下將所得混合物攪拌1 h。藉由在室溫下添加飽和NH_4Cl (水溶液) (200 mL)來淬滅反應物。用EtOAc (2×200 mL)萃取所得混合物。合併之有機層用鹽水(1×200 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析來純化殘餘物，得到2-(3-溴-6-氯吡啶-2-基)乙酸甲酯(5.54 g，86.5%)。

步驟2：2-(3-溴-6-氯吡啶-2-基)乙醇之合成

[0298] 在室溫下，在50 mL圓底燒瓶中添加2-(3-溴-6-氯吡啶-2-基)乙酸甲酯(5.54 g，20.9 mmol，1當量)及THF(55 mL)。在0℃下，向以上混合物中逐滴添加$LiBH_4$(15.7 mL，31.4 mmol，1.5當量)。在35℃下將反應混合物攪拌過夜。用EtOAc (30 mL)稀釋所得混合物。用1×90 mL HCl(0.5 M)洗滌溶液。用EtOAc (2 × 30 mL)萃取水相。合併之有機層用鹽水(1×30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液。藉

由矽膠管柱層析來純化殘餘物，得到2-(3-溴-6-氯吡啶-2-基)乙醇(3.36 g，67.8%)。

步驟3：3-溴-2-{2-[(三級丁基二苯基矽基)氧基]乙基}-6-氯吡啶之合成

【0299】在室溫下向20 mL小瓶中添加2-(3-溴-6-氯吡啶-2-基)乙醇(3.36 g，14.2 mmol，1當量)、DMF(33 mL)、咪唑(3.87 g，56.8 mmol，4當量)及TBDPSCl(5.54 mL，21.3 mmol，1.5當量)。在室溫空氣氛圍下將所得混合物攪拌1 h。所得混合物用水淬滅且用EtOAc (2×50 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(1×50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液。藉由製備型TLC純化殘餘物，得到3-溴-2-{2-[(三級丁基二苯基矽基)氧基]乙基}-6-氯吡啶(6.69 g，99.2%)。

步驟4：3-(苯甲氫硫基)-2-{2-[(三級丁基二苯基矽基)氧基]乙基}-6-氯吡啶之合成

【0300】在室溫下，在10 mL小瓶中添加3-溴-2-{2-[(三級丁基二苯基矽基)氧基]乙基}-6-氯吡啶(520 mg，1.1 mmol，1當量)、二噁烷(3 mL)、DIEA(381 μL，2.19 mmol，2當量)、xantphos(63 mg，0.11 mmol，0.1當量)、$Pd_2(dba)_3$(50 mg，0.06 mmol，0.05當量)及苯甲基硫醇(166 μL，1.42 mmol，1.3當量)。在85℃氮氣氛圍下將所得混合物攪拌3 h。過濾所得混合物，用EtOAc (3×10 mL)洗滌濾餅。減壓濃縮濾液。藉由製備型TLC純化殘餘物，得到3-(苯甲氫硫基)-2-{2-[(三級丁基二苯基矽基)氧基]乙基}-6-氯吡啶(210 mg，37%)。

步驟5：2-(2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙基) -6-氯吡啶-3-磺醯氯之合成

【0301】在室溫下向25 mL圓底燒瓶中添加3-(苯甲氫硫基)-2-{2-

[(三級丁基二苯基矽基)氧基]乙基}-6-氯吡啶(1.5 g，2.90 mmol，1當量)、AcOH(13.5 mL)及H_2O(4.50 mL)。在0℃下，向以上混合物中逐份添加NCS(1.16 g，8.69 mmol，3當量)。在室溫下將反應混合物再攪拌2 h。用EtOAc (2×20 mL)萃取所得混合物。合併之有機層用鹽水(1×10 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析來純化殘餘物，得到2-[2-[(三級丁基二苯基矽基)氧基]乙基]-6-氯吡啶-3-磺醯氯(950 mg，66.4%)。

步驟6：2-(2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙基) -6-氯-N-((1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-側氧基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基)吡啶-3-磺醯胺之合成

【0302】 在室溫下，在20 mL小瓶中添加2-[2-[(三級丁基二苯基矽基)氧基]乙基]-6-氯吡啶-3-磺醯氯(0.93 g，1.89 mmol，1當量)及吡啶(3 mL)。在0℃下，向以上混合物中逐滴添加含5-[(1S)-1-胺基-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基]-3H-1,3,4-噁二唑-2-酮(500 mg，1.89 mmol，1當量)之DCM(3 mL)。在室溫下將所得混合物再攪拌1 h。藉由逆相急驟層析純化殘餘物。此產生2-(2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙基)-6-氯-N-((1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-側氧基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基)吡啶-3-磺醯胺(840 mg，61.6%)。

步驟7：6-氯-N-[(1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-側氧基-4H-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基] -2-(2-羥乙基)吡啶-3-磺醯胺之合成

【0303】 在室溫下，在50 mL圓底燒瓶中添加含2-(2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙基)-6-氯-N-((1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-側氧基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基)吡啶-3-磺醯胺(848 mg，1.17 mmol，1

當量)之THF(17 mL)及TBAF(367 mg，1.41 mmol，1.2當量)。在室溫空氣氛圍下將所得混合物攪拌過夜。藉由逆相急驟層析純化殘餘物。此產生6-氯-N-[(1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-側氧基-4H-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基]-2-(2-羥乙基)吡啶-3-磺醯胺(464 mg，81.6%)。

步驟8：6-氯-2-(2-氯乙基)-N-[(1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-側氧基-4H-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基]吡啶-3-磺醯胺之合成

【0304】在室溫下，在10 mL圓底燒瓶中添加6-氯-N-[(1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-側氧基-4H-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基]-2-(2-羥乙基)吡啶-3-磺醯胺(464 mg，0.96 mmol，1當量)、DCE(2 mL)、CBr_4(470 mg，1.44 mmol，1.5當量)及PPh_3(501 mg，1.91 mmol，2當量)。在70℃空氣氛圍下將反應混合物攪拌1 h。減壓濃縮所得混合物。藉由逆相急驟層析純化殘餘物。此產生6-氯-2-(2-氯乙基)-N-[(1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-側氧基-4H-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基]吡啶-3-磺醯胺(278 mg，57.7%)。

步驟9：5-((1S,2R)-1-(6-氯-1,1-二氧負離子基-3,4-二氫-2H-吡啶并[2,3-e] [1,2]噻𠯿-2-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮之合成

【0305】在室溫下，在10 mL小瓶中添加2-(2-溴乙基)-6-氯-N-[(1S)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-側氧基-4H-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基]吡啶-3-磺醯胺(136 mg，0.25 mmol，1當量)、Cs_2CO_3(360 mg，1.10 mmol，2當量)、DMF(4.1 mL)。在室溫空氣氛圍下將所得混合物攪拌過夜。藉由逆相急驟層析純化殘餘物。此產生5-((1S)-1-(6-氯-1,1-二氧負離子基-3,4-二氫-2H-吡啶并[2,3-e] [1,2]噻𠯿-2-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯

基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮(150 mg，58.2%)。藉由逆相急驟層析進一步純化產物。此產生5-((1S,2R)-1-(6-氯-1,1-二氟-3,4-二氫-2H-吡啶并[2,3-c][1,2]噻吡-2-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮(33.4 mg，60.42%)。LCMS (ES, m/z): [M+H]+ 467.05。^{1}H NMR (300 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.17 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.01 (dd, *J* = 8.5, 5.7 Hz, 1H), 6.75 (dd, *J* = 12.1, 8.4 Hz, 1H), 5.55 (dd, *J* = 11.7, 1.9 Hz, 1H), 4.19 (dt, *J* = 14.7, 7.2 Hz, 1H), 4.05 (ddd, *J* = 15.1, 6.9, 5.6 Hz, 1H), 3.90 (dtd, *J* = 12.7, 7.6, 6.1 Hz, 1H), 3.21 (dt, *J* = 18.6, 6.3 Hz, 1H), 2.94 (dt, *J* = 18.6, 7.2 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.43 (dd, *J* = 7.0, 1.2 Hz, 3H)。

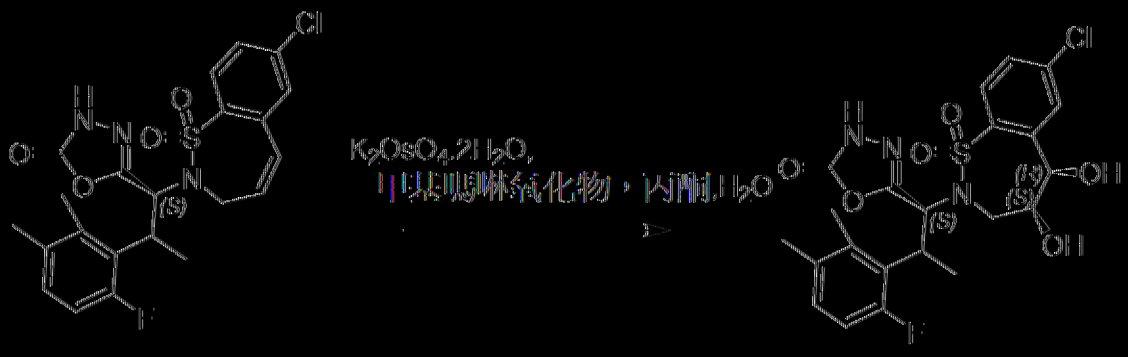
實例25：5-((1S,2R)-1-(6-氯-4-羥基-4-甲基-1,1-二氟-3,4-二氫-2H-苯并[c][1,2]噻吡-2-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮



[0306] 在0℃氮氣氛圍下，向實例16(20 mg，0.042 mmol，1當量)及氯化鎘(II)雙(氯化鋰)錯合物溶液(81 μL，0.042 mmol，1當量)於THF(0.80 mL)之攪拌混合物中逐滴添加碘(甲基)鎂(417 μL，0.42 mmol，10當量)。在室溫氮氣氛圍下將所得混合物攪拌1 h。藉由在0℃下添加飽和NH_4Cl (水溶液) (2 mL)來淬滅反應物。用EtOAc (3×3 mL)萃取所得混合物。合併之有機物用鹽水(1×10 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液。此產生5-((1S,2R)-1-(6-氯-4-羥基-4-甲基-1,1-二氟-3,4-二氫-2H-吡啶并[2,3-c][1,2]噻吡-2-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮(150 mg，58.2%)。藉由逆相急驟層析進一步純化產物。此產生5-((1S,2R)-1-(6-氯-1,1-二氟-3,4-二氫-2H-吡啶并[2,3-c][1,2]噻吡-2-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮(33.4 mg，60.42%)。LCMS (ES, m/z): [M+H]+ 467.05。^{1}H NMR (300 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.17 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.01 (dd, *J* = 8.5, 5.7 Hz, 1H), 6.75 (dd, *J* = 12.1, 8.4 Hz, 1H), 5.55 (dd, *J* = 11.7, 1.9 Hz, 1H), 4.19 (dt, *J* = 14.7, 7.2 Hz, 1H), 4.05 (ddd, *J* = 15.1, 6.9, 5.6 Hz, 1H), 3.90 (dtd, *J* = 12.7, 7.6, 6.1 Hz, 1H), 3.21 (dt, *J* = 18.6, 6.3 Hz, 1H), 2.94 (dt, *J* = 18.6, 7.2 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.43 (dd, *J* = 7.0, 1.2 Hz, 3H)。

離子基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]噻嗪-2-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)內基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮(20 mg，97%)。藉由對掌性製備型HPLC純化粗產物(20 mg)。此產生6-氯-2-[(1S,2R)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-側氧基-4H-1,3,4-噁二唑-2-基)內基]-4-羥基-4-甲基-3H-1λ6,2-苯并噻嗪-1,1-二酮(3.4 mg，16.5%)。LC-MS (ES, m/z):M+H+ = 494.05。1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.75 - 7.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.71 - 7.70 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.51 - 7.49 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.00 - 6.96 (dd, J = 8.4, 5.7 Hz, 1H), 6.75 - 6.70 (dd, J = 11.9, 8.4 Hz, 1H), 5.63 - 5.60 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 3.97 - 3.83 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 3.78 - 3.63 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 1.45 - 1.44 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

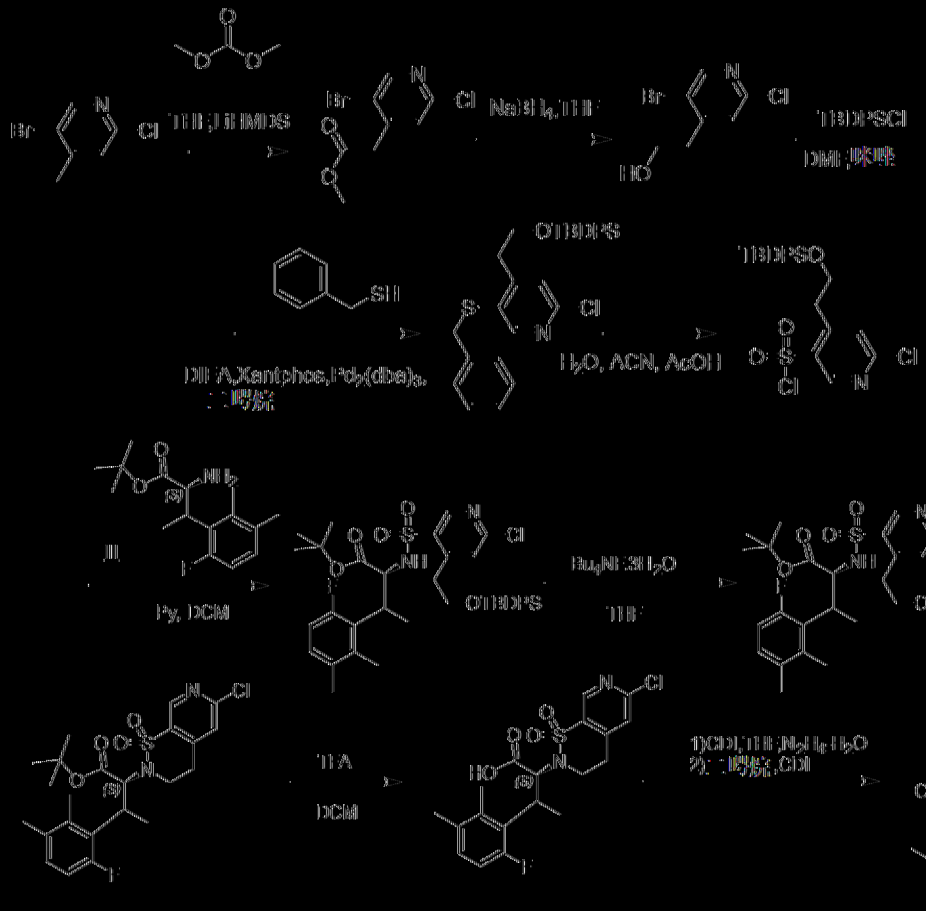
實例26：5-((1S)-1-((4S,5R)-7-氯-4,5-二羥基-1,1-二氧負離子基-4,5-二氫苯并[f][1,2]噻氮呯-2(3H)-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)內基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮



[0307] 在室溫下向100 mL圓底燒瓶中添加5-((1S)-1-(7-氯-1,1-二氧負離子基苯并[f][1,2]噻氮呯-2(3H)-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)內基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮(100 mg，0.21 mmol，1當量)、丙酮(2 mL，NMO (73.5 mg，0.63 mmol，3當量)、$K_2OsO_4.2H_2O$ (38.6 mg，0.10 mmol，0.5當量)及H_2O (2 mL)。在室溫下將所得混合物攪拌過夜。過濾所得混合

物，用EtOAc (2×10 mL)洗滌濾餅。減壓濃縮濾液。藉由逆相急驟層析純化殘餘物。藉由逆相急驟層析純化殘餘物。此產生(5-((1S)-1-((4S,5R)-7-氟-4,5-二羥基-1,1-二氧負離子基-4,5-二氫苯并[f][1,2]噻氮呼-2(3H)-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)內基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮(4.0 mg，3.7%)。LCMS (ES, m/z): [M-H]⁻ 510.10。^{1}H NMR (300 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.96 (s, 1H), 7.82 (dd, *J* = 16.9, 8.3 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.15 - 6.86 (m, 1H), 6.70 (dd, *J* = 12.0, 8.4 Hz, 1H), 5.74 - 5.59 (m, 2H), 4.23 - 3.96 (m, 2H), 3.89 - 3.51 (m, 2H), 2.25 (d, *J* = 24.2 Hz, 6H), 1.39 - 1.28 (m, 1H), 0.90 (s, 2H)。

實例27：5-((1S,2R)-1-(6-氯-1,1-二氧負離子基-3,4-二氫-2H-吡啶并[4,3-c][1,2]噻呾-2-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)內基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮



步驟1：2-(5-溴-2-氯吡啶-4-基)乙酸甲酯之合成

【0308】 在0℃氮氣氛圍下，將3-溴-6-氯-2-甲基吡啶(5 g，24.2 mmol，1當量)及LiHMDS(51 mL，51 mmol，1.5當量)於THF中之溶液攪拌1 h。在0℃下，向以上混合物中逐份添加碳酸二甲酯(4.3 mL，51 mmol，1.5當量)。在0℃下將所得混合物攪拌1 h。藉由在室溫下添加飽和NH_4Cl (水溶液) (200 mL)來淬滅反應物。用EtOAc (3×100 mL)萃取所得混合物。合併之有機層用鹽水(1×150 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液。藉由逆相急驟層析純化殘餘物。此產生2-(5-溴-2-氯吡啶-4-基)乙酸甲酯(4.2 g，46.3%)。

步驟2：5-溴-4-(2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙基)-2-氯吡啶之合成

【0309】 在室溫下向40 mL小瓶中添加2-(5-溴-2-氯吡啶-4-基)乙醇(1.91 g，8.1 mmol，1當量)、DMF (38 mL)、咪唑(2.20 g，32.3 mmol，4當量)及TBDPSCl (4.20 mL，16. 2 mmol，2當量)。在35℃空氣氛圍下將所得混合物攪拌2 h。藉由逆相急驟層析純化殘餘物。此產生5-溴-4-(2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙基)-2-氯吡啶(3.66 g，95.4%)。

步驟3：5-(苯甲硫基)-4-(2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙基)-2-氯吡啶之合成

【0310】 在室溫下向20 mL小瓶中添加5-溴-4-{2-[(三級丁基二苯基矽基)氧基]乙基}-2-氯吡啶(3.7 g，7.8 mmol，1當量)、二噁烷(37 mL)、Xantphos(450 mg，0.8 mmol，0.1當 量)、$Pd_2(dba)_3$(356 mg，0.39 mmol，0.05當量)及苯甲基硫醇(1.1 mL，9.3 mmol，1.2當量)。在80℃氮氣氛圍下將所得混合物攪拌過夜。過濾所得混合物，用EtOAc (2×30 mL)洗滌濾餅。減壓濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析來純化殘餘物，得到5-(苯甲硫基)-4-(2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙基)-2-氯吡啶(1.6 g，

38.5%)。

步驟4：4-(2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙基)-6-氯吡啶-3-磺醯氯之合成

【0311】 在室溫下向100 mL圓底燒瓶中添加5-(苯甲硫基)-4-(2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙基)-2-氯吡啶(1.55 g，3 mmol，1當量)、AcOH(15 mL)及H_2O(5 mL)。在0℃下，向以上混合物中逐份添加N-氯丁二醯亞胺(1.2 g，9 mmol，3當量)。在室溫下將所得混合物再攪拌2 h。用EtOAc (3×50 mL)萃取所得混合物。合併之有機層用鹽水(1×100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液。此產生4-{2-[(三級丁基二苯基矽基)氧基]乙基}-6-氯吡啶-3-磺醯氯(1.5 g，100%)。

步驟5：(2S)-2-((4-(2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙基)-6-氯吡啶)-3-磺醯胺基)-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸三級丁酯之合成

【0312】 在室溫下向8 mL小瓶中添加中間物**III** 5-[(1S)-1-胺基-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基]-3H-1,3,4-噁二唑-2-酮(500 mg，1.8 mmol，1.00當量)及吡啶(719 μL，8.9 mmol，5當量)。在0℃下，向以上混合物中逐滴添加含4-{2-[(三級丁基二苯基矽基)氧基]乙基}-6-氯吡啶-3-磺醯氯(1255 mg，1.8 mmol，1當量，70%)之DCM(2 mL)。在室溫下將所得混合物攪拌過夜。藉由矽膠管柱層析來純化殘餘物，得到(2S)-2-((4-(2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)乙基) -6-氯吡啶)-3-磺醯胺基)-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸三級丁酯(540 mg，41%)。

步驟6：(2S)-2-[6-氯-4-(2-羥乙基)吡啶-3-磺醯胺基]-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸三級丁酯之合成

【0313】 在室溫下向100 mL圓底燒瓶中添加(2S)-2-(4-{2-[(三級丁

基二苯基矽基)氧基]乙基}-6-氯吡啶-3-磺醯胺基)-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸三級丁酯(530 mg，0.72 mmol，1當量)、THF(10. mL)及TBAF(281 mg，1.08 mmol，1.5當量)。在室溫空氣氛圍下將所得混合物攪拌1 h。藉由逆相急驟層析純化殘餘物。此產生(2S)-2-[6-氯-4-(2-羥乙基)吡啶-3-磺醯胺基]-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸三級丁酯(200 mg，55.7%)。

步驟7：(2S)-2-(6-氯-1,1-二氧負離子基-3,4-二氫-2H-吡啶并[4,3-e] [1,2]噻吩-2-基)-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸三級丁酯之合成

【0314】 在室溫向10 mL小瓶中添加(2S)-2-[6-氯-4-(2-羥乙基)吡啶-3-磺醯胺基]-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸三級丁酯(20 mg，0.04 mmol，1當量)、THF(1.6 mL)及PPh_3(83.8 mg，0.32 mmol，2當量)。在室溫氮氣氛圍下將所得混合物攪拌20 min。在室溫下向以上混合物中逐滴添加DIAD(63.3 μL，0.32 mmol，2.00當量)。在室溫下將所得混合物再攪拌1 h。藉由逆相急驟層析純化殘餘物。此產生(2S)-2-(6-氯-1,1-二氧負離子基-3,4-二氫-2H-吡啶并[4,3-e] [1,2]噻吩-2-基)-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸三級丁酯(40 mg，51.9%)。

步驟8：(2S)-2-(6-氯-1,1-二氧負離子基-3,4-二氫-2H-吡啶并[4,3-e][1,2]噻吩-2-基)-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸之合成

【0315】 在室溫下向25 mL圓底燒瓶中添加(2S)-2-(6-氯-1,1-二氧負離子基-3,4-二氫-2H-吡啶并[4,3-e] [1,2]噻吩-2-基)-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸三級丁酯(100 mg，0.02 mmol，1當量)、DCM (0.9 mL)及TFA (0.3 mL)。在室溫空氣氛圍下將所得混合物攪拌2 h。減壓濃縮所得混合物。藉由逆相急驟層析純化殘餘物。此產生(2S)-2-(6-氯-1,1-二氧負離子

基-3,4-二氫-2H-吡啶并[4,3-e] [1,2]噻吩-2-基)-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸(80 mg，90.5%)。

步驟9：5-((1S,2R)-1-(6-氯-1,1-二氧負離子基-3,4-二氫-2H-吡啶并[4,3-e][1,2]噻吩-2-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮之合成

【0316】在室溫向10 mL小瓶中添加(2S)-2-(6-氯-1,1-二氧負離子基-3,4-二氫-2H-吡啶并[4,3-e] [1,2]噻吩-2-基)-3-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丁酸(70 mg，0.16 mmol，1當量)、CDI(79.8 mg，0.49 mmol，3當量)及THF (1.4 mL)。在室溫空氣氛圍下將混合物攪拌30 min。在0℃下，向以上混合物中逐滴添加$NH_2NH_2.H_2O$(23.9 μL，0.49 mmol，3當量)。在0℃下將混合物再攪拌30 min。用EtOAc(2×10 mL)萃取混合物。合併之有機層用鹽水(1×10 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液。在室溫下向10 mL小瓶中添加以上粗產物、CDI(79.8 mg，0.49 mmol，3當量)及二噁烷(0.2 mL)。在室溫空氣氛圍下將混合物攪拌1 h。將所得混合物傾入水中且用EtOAc(3 × 5 mL)萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且汽化。藉由逆相急驟層析純化殘餘物。此產生5-((1S,2R)-1-(6-氯-1,1-二氧負離子基-3,4-二氫-2H-吡啶并[4,3-e][1,2]噻吩-2-基)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮(21.8 mg，25.9%)。LCMS (ES, m/z): $[M-H]^+$=465.05。^{1}H NMR (300 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.72 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.02 (dd, *J* = 8.4, 5.7 Hz, 1H), 6.76 (dd, *J* = 12.1, 8.4 Hz, 1H), 5.57 (dd, *J* = 11.8, 1.8 Hz, 1H), 4.19 (dt, *J* = 14.2, 7.1 Hz, 1H), 4.03 (dt, *J* = 14.2, 6.4 Hz, 1H), 3.88 (dq, *J* = 13.3, 7.4, 6.8 Hz, 1H), 3.18 (dt, *J* = 18.2, 6.6 Hz, 1H), 2.95

(dt, *J* = 18.1, 6.9 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.45 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。

實例A：RNR酶活性

【0317】 快速火焰質譜(RF/MS)分析用於使用384孔盤及機器人平台評定RNR酶活性。

【0318】 盤佈局包括兩種有效的參考化合物(Triapine(3-AP)及羥脲(HU))：

- 一式兩份之劑量反應；最高濃度：5μM (3-AP)及250 μM (HU)，半對數
- 稀釋。
- 一式三份地以四種濃度無規點樣之加樣孔(spike well)：
  - o 用於HU之250 μM、100 μM、30 μM及2 μM
  - o 用於3-AP之5 μM、2 μM、0.6 μM及0.04 μM

【0319】 首先，多分支管(multidrop pipe)用酶溶液飽和30分鐘。接著，將30 μL之停止溶液分配於第24行中。隨後，將15 μL之酶分配於第1行至第24行中。隨後，在室溫下進行15分鐘之預培育步驟，隨後分配15 μL受質溶液(第1行至第24行)。隨後在37℃下使盤培育45分鐘。將30 μL停止溶液分配於第1行至第23行。

【0320】 酶反應之最終參數為：

- 培育：37℃，45 min
- [CDP]：5 μM；[ATP]：1 mM；[NADPH]：無
- [RNR]最終：50 nM，具有1:1(RNR1:RNR2)比率
- 最終體積：30 μL

- 停止溶液：6% HCOOH，含有2 μM之15

【0321】 以高達50 μM濃度之濃度篩選化合物且結果展示於表2中。

表2

實例	RF/MS - IC_{50}
1	D
2	C
3	D
4	D
5	D
6	C
7	A
8	D
9	A
10	D
11	B
12	D
13	A
14	C
15	D
16	B
17	D
18	B
19	B
20	A
21	C
22	B
23	B
24	A
25	A
26	A
27	B

A：$IC_{50} \leq 100$ nM；
B：100 nM < $IC_{50} \leq 1$ μM
C：1 μM < $IC_{50} \leq 10$ μM
D：10 μM < $IC_{50} \leq 100$ μM
NT：未測試

實例B：Alphalisa分析

【0322】 將Colo320 DM細胞(ATCC# CCL-220，來源於人類結腸直腸腺癌，杜克斯(Dukes)C型)在補充有10%胎牛血清的200 μL RPMI-1640培養基中以50,000個細胞/孔之密度接種於96孔細胞培養處理之分析盤

上，且在37℃下培育過夜。第二天，藉由Tecan數位分配器將測試化合物稀釋液直接添加至塗鋪細胞至<0.5%之最終DMSO濃度，且在37℃下培育過夜(大約16小時)。第二天，自細胞移除所有細胞培養基。將75 μL 1×AlphaLisa溶解緩衝液添加至各孔中且在室溫下在搖動器上攪動培養盤30分鐘。根據製造商說明書，細胞之溶解及pCHK1(S345)之偵測用包含於AlphaLisa Sure Fire分析套組(Perkin Elmer # ALSU-PCHK1-A)內之試劑進行。接著將10 μL各溶解產物轉移至白色、384孔分析盤(Perkin Elmer #6008280)。接著將5 μL接受者混合物(Acceptor mix)添加至白色、384孔分析盤中之各溶解產物孔中且在室溫下於暗處培育60分鐘。隨後在暗淡的亮光中將5 μL供體混合物(Donor mix)添加至白色、384孔分析盤之各孔中，且在室溫下培育60分鐘。使用標準AlphaLisa設定在Alpha Technology相容性盤讀取器上讀取培養盤。

【0323】 結果展示於表3中。

表3

實例	Alphalisa IC_{50}
1	D
2	D
3	D
4	D
5	D
6	D
7	A
8	D
9	A
10	D
11	D
12	D
13	B
14	D
15	D
16	B
17	D
18	C
19	C

20	A
21	D
22	B
23	C
24	A
25	C
26	C
27	D

A：$IC_{50} \leq 5\ \mu M$；
B：$5\ \mu M < IC_{50} \leq 10\ \mu M$
C：$10\ \mu M < IC_{50} \leq 50\ \mu M$
D：$50\ \mu M < IC_{50}$
NT：未測試

實例C：醫藥組合物

實例C1：非經腸組合物

【0324】 為了製備適於藉由注射投與的非經腸醫藥組合物，將100 mg本文所述化合物之水溶性鹽溶解於DMSO中，接著與10 mL 0.9%無菌生理鹽水混合。將混合物併入適用於注射投與之單位劑型中。

實例C2：經口組合物

【0325】 為了製備經口遞送之醫藥組合物，將100 mg本文所述化合物與750 mg澱粉混合。將混合物併入適用於經口投與之口服劑量單位(諸如硬明膠膠囊)中。

實例C3：舌下(硬口含錠)組合物

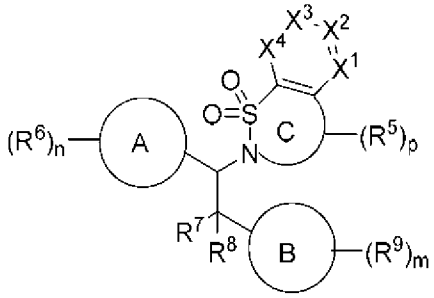
【0326】 為了製備經頰遞送之醫藥組合物(諸如硬口含錠)，將100 mg本文所述化合物以及與1.6 mL淡玉米糖漿、2.4 mL蒸餾水及0.42 mL薄荷萃取物混合的420 mg粉糖混合。溫和地摻合混合物且倒入模具中以形成適合於經頰投與之口含錠。

【0327】 本文中所描述之實例及實施例僅出於說明性目的，且在一些實施例中，各種修改或變化將包括於本發明之範圍及所附申請專利範圍之範疇內。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種式(I)化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構物或立體異構物：



式(I)，

其中：

X^1為N或CR^1；

X^2為N或CR^2；

X^3為N或CR^3；

X^4為N或CR^4；

R^1、R^2、R^3及R^4獨立地為氫、氘、鹵素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-SH、-SR^a、-S(=O)R^a、-$S(=O)_2R^a$、-$S(=O)_2NR^cR^d$、-NR^cR^d、-$NR^bC(=O)NR^cR^d$、-$NR^bC(=O)R^a$、-$NR^bC(=O)OR^b$、-$NR^bS(=O)_2R^a$、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氘烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

環C為4員至8員雜環烷基，其視情況包含1或2個選自由O、S及N組成之群的另外雜原子；

各R^5獨立地為氘、鹵素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氘烷基、C_1-C_6羥烷基或C_1-C_6胺烷基；

或同一碳上之2個R^5一起形成側氧基(oxo)；

p為0-4；

環A為包含1-4個選自由O、S及N組成之群的雜原子之5員環；

各R^6獨立地為氘、鹵素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氘烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

或同一原子上之兩個R^6一起形成側氧基；

n為0-3；

R^7為氫、氘、鹵素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氘烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

R^8為氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氘烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基或C_1-C_6雜烷基；

環B為環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

各R^9獨立地為氘、鹵素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-SH、-SR^a、-S(=O)R^a、-$S(=O)_2R^a$、-$S(=O)_2NR^cR^d$、-NR^cR^d、-$NR^bC(=O)NR^cR^d$、-$NR^bC(=O)R^a$、-$NR^bC(=O)OR^b$、-$NR^bS(=O)_2R^a$、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氘烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基、雜環烷

基、芳基或雜芳基；其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個R^{9a}取代；

或同一原子上之兩個R^9一起形成側氧基；

各R^{9a}獨立地為氘、鹵素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、-$OC(=O)R^a$、-$OC(=O)OR^b$、-$OC(=O)NR^cR^d$、-SH、-SR^a、-$S(=O)R^a$、-$S(=O)_2R^a$、-$S(=O)_2NR^cR^d$、-NR^cR^d、-$NR^bC(=O)NR^cR^d$、-$NR^bC(=O)R^a$、-$NR^bC(=O)OR^b$、-$NR^bS(=O)_2R^a$、-$C(=O)R^a$、-$C(=O)OR^b$、-$C(=O)NR^cR^d$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氘烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況且獨立地經氘、鹵素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氘烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基或C_1-C_6雜烷基中之一或多者取代；

或同一原子上之兩個R^{9a}一起形成側氧基；

m為0-5；

各R^a獨立地為C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氘烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C_1-C_6烷基(環烷基)、C_1-C_6烷基(雜環烷基)、C_1-C_6烷基(芳基)或C_1-C_6烷基(雜芳基)；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個側氧基、鹵素、-CN、-OH、-OCH_3、-$S(=O)CH_3$、-$S(=O)_2CH_3$、-$S(=O)_2NH_2$、-$S(=O)_2NHCH_3$、-$S(=O)_2N(CH_3)_2$、-NH_2、-$NHCH_3$、-$N(CH_3)_2$、-$C(=O)CH_3$、-C(=O)OH、-$C(=O)OCH_3$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-

C_6氘烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基或C_1-C_6雜烷基之取代基取代；

各R^b獨立地為氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氘烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C_1-C_6烷基(環烷基)、C_1-C_6烷基(雜環烷基)、C_1-C_6烷基(芳基)或C_1-C_6烷基(雜芳基)；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個側氧基、鹵素、-CN、-OH、-OCH_3、-$S(=O)CH_3$、-$S(=O)_2CH_3$、-$S(=O)_2NH_2$、-$S(=O)_2NHCH_3$、-$S(=O)_2N(CH_3)_2$、-NH_2、-$NHCH_3$、-$N(CH_3)_2$、-$C(=O)CH_3$、-C(=O)OH、-$C(=O)OCH_3$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氘烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基或C_1-C_6雜烷基之取代基取代；且

各R^c及R^d獨立地為氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氘烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C_1-C_6烷基(環烷基)、C_1-C_6烷基(雜環烷基)、C_1-C_6烷基(芳基)或C_1-C_6烷基(雜芳基)；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個側氧基、鹵素、-CN、-OH、-OCH_3、-$S(=O)CH_3$、-$S(=O)_2CH_3$、-$S(=O)_2NH_2$、-$S(=O)_2NHCH_3$、-$S(=O)_2N(CH_3)_2$、-NH_2、-$NHCH_3$、-$N(CH_3)_2$、-$C(=O)CH_3$、-C(=O)OH、-$C(=O)OCH_3$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氘烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基或C_1-C_6雜烷基之取代基取代；

或R^c及R^d與其所連接之原子一起形成雜環烷基，其視情況經一或多個側氧基、鹵素、-CN、-OH、-OCH_3、-$S(=O)CH_3$、-$S(=O)_2CH_3$、-$S(=O)_2NH_2$、-$S(=O)_2NHCH_3$、-$S(=O)_2N(CH_3)_2$、-NH_2、-$NHCH_3$、-$N(CH_3)_2$、-$C(=O)CH_3$、-C(=O)OH、-$C(=O)OCH_3$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵

烷基、C_1-C_6氘烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基之取代基取代。

【請求項2】

如請求項1之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構物或立體異構物，其中：

環A為包含2-4個選自由O、S及N組成之群的雜原子之5員環。

【請求項3】

如請求項1之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構物或立體異構物，其中：

環A為包含3或4個選自由O、S及N組成之群的雜原子之5員環。

【請求項4】

如請求項1之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構物或立體異構物，其中：

環A為包含3個選自由O、S及N組成之群的雜原子之5員環。

【請求項5】

如請求項1之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構物或立體異構物，其中：

環A為包含3個選自由O及N組成之群的雜原子之5員環。

【請求項6】

如請求項1之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構物或立體異構物，其中：

環A為三唑或四唑。

【請求項7】

如請求項1之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構物或立體異構物，其中：

環A為三唑。

【請求項8】

如請求項1之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構物或立體異構物，其中：

環A為四唑。

【請求項9】

如請求項1之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構物或立體異構物，其中：

環A為2,3-二氫-1,3,4-噁二唑。

【請求項10】

如請求項1至9中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構物或立體異構物，其中：

各R^6獨立地為氘、鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基或C_1-C_6氘烷基；或同一原子上的兩個R^6一起形成側氧基。

【請求項11】

如請求項1至10中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構物或立體異構物，其中：

各R^6獨立地為氘、鹵素或C_1-C_6烷基；或同一原子上的兩個R^6一起形成側氧基。

【請求項12】

如請求項1至11中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑

合物、互變異構物或立體異構物，其中：

同一原子上的兩個R^6一起形成側氧基。

【請求項13】

如請求項1至12中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構物或立體異構物，其中：

n為0。

【請求項14】

如請求項1至12中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構物或立體異構物，其中：

n為1。

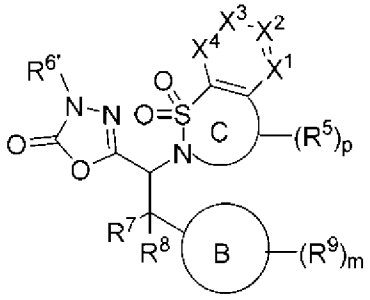
【請求項15】

如請求項1至12中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構物或立體異構物，其中：

n為2。

【請求項16】

如請求項1至5或9至15中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構物或立體異構物，其中該式(I)化合物具有式(Ia)：



式(Ia)；

其中

$R^{6'}$為氫或C_1-C_6烷基。

【請求項17】

如請求項16之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構物或立體異構物，其中：

$R^{6'}$為氫。

【請求項18】

如請求項1至17中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構物或立體異構物，其中：

X^1為N。

【請求項19】

如請求項1至17中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構物或立體異構物，其中：

X^1為CR^1。

【請求項20】

如請求項1至19中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構物或立體異構物，其中：

X^2為N。

【請求項21】

如請求項1至19中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構物或立體異構物，其中：

X^2為CR^2。

【請求項22】

如請求項1至21中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑

合物、互變異構物或立體異構物，其中：

X^3為N。

【請求項23】

如請求項1至21中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構物或立體異構物，其中：

X^3為CR^3。

【請求項24】

如請求項1至23中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構物或立體異構物，其中：

X^4為N。

【請求項25】

如請求項1至23中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構物或立體異構物，其中：

X^4為CR^4。

【請求項26】

如請求項1至25中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構物或立體異構物，其中：

環C為5員至7員雜環烷基，視情況包含1或2個選自由O、S及N組成之群的另外雜原子。

【請求項27】

如請求項1至25中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構物或立體異構物，其中：

環C為5員至6員雜環烷基，視情況包含1或2個選自由O、S及N組成

之群的另外雜原子。

【請求項28】

如請求項1至25中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構物或立體異構物，其中：

環C為5員雜環烷基，視情況包含1或2個選自由O、S及N組成之群的另外雜原子。

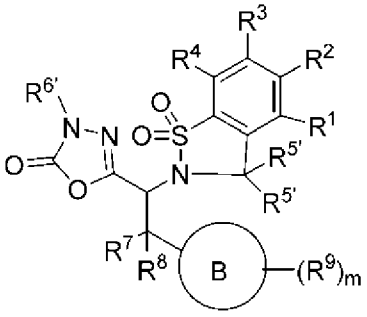
【請求項29】

如請求項1至25中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構物或立體異構物，其中：

環C為6員雜環烷基，視情況包含1或2個選自由O、S及N組成之群的另外雜原子。

【請求項30】

如任何前述請求項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構物或立體異構物，其中該式(I)或(Ia)化合物具有式(Ib)：



式(Ib)；

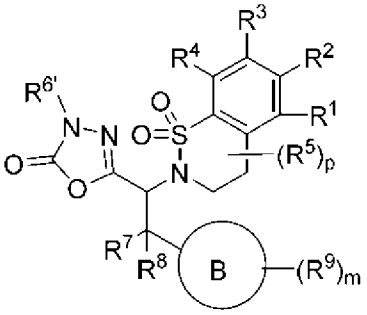
其中

$R^{6'}$為氫或C_1-C_6烷基；且

各$R^{5'}$獨立地為氫或R^5。

【請求項31】

如任何前述請求項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構物或立體異構物，其中該式(I)或(Ia)化合物具有式(Ic)：



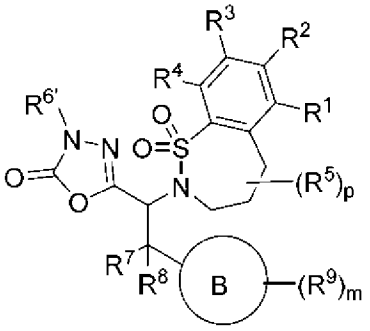
式(Ic)；

其中

$R^{6'}$為氫或C_1-C_6烷基。

【請求項32】

如任何前述請求項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構物或立體異構物，其中該式(I)或(Ia)化合物具有式(Id)：



式(Id)；

其中

$R^{6'}$為氫或C_1-C_6烷基。

【請求項33】

如請求項16至32中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構物或立體異構物，其中：

$R^{6'}$為氫。

【請求項34】

如請求項1至33中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構物或立體異構物，其中：

各R^5獨立地為氘、鹵素、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基；或同一碳上的2個R^5一起形成側氧基。

【請求項35】

如請求項1至34中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構物或立體異構物，其中：

各R^5獨立地為氘、鹵素或C_1-C_6烷基。

【請求項36】

如請求項1至35中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構物或立體異構物，其中：

p為0。

【請求項37】

如請求項1至36中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構物或立體異構物，其中：

p為1或2。

【請求項38】

如請求項1至37中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構物或立體異構物，其中：

p為1。

【請求項39】

如請求項1至37中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑

合物、互變異構物或立體異構物，其中：

p為2。

【請求項40】

如請求項1至39中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構物或立體異構物，其中：

R^1為氫、氘、鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氘烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基或C_1-C_6雜烷基。

【請求項41】

如請求項1至40中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構物或立體異構物，其中：

R^1為氫、氘、鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基。

【請求項42】

如請求項1至41中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構物或立體異構物，其中：

R^1為氫、鹵素、-OH、-OR^a、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基。

【請求項43】

如請求項1至42中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構物或立體異構物，其中：

R^2為氫、氘、鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氘烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基或C_1-C_6雜烷基。

【請求項44】

如請求項1至43中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構物或立體異構物，其中：

R^2為氫、氘、鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基。

【請求項45】

如請求項1至44中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構物或立體異構物，其中：

R^2為氫、鹵素、-OH、-OR^a、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基。

【請求項46】

如請求項1至45中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構物或立體異構物，其中：

R^3為氫、氘、鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氘烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基或C_1-C_6雜烷基。

【請求項47】

如請求項1至46中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構物或立體異構物，其中：

R^3為氫、氘、鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基。

【請求項48】

如請求項1至47中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構物或立體異構物，其中：

R^3為氫、鹵素、-OH、-OR^a、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基。

【請求項49】

如請求項1至48中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構物或立體異構物，其中：

R^4為氫、氘、鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氘烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基或C_1-C_6雜烷基。

【請求項50】

如請求項1至49中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構物或立體異構物，其中：

R^4為氫、氘、鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基。

【請求項51】

如請求項1至50中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構物或立體異構物，其中：

R^4為氫、鹵素、-OH、-OR^a、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基。

【請求項52】

如請求項1至51中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構物或立體異構物，其中：

R^7為氫、氘、鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氘烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、環烷基或雜環烷基。

【請求項53】

如請求項1至52中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑

合物、互變異構物或立體異構物，其中：

R^7為氫、氘、鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基或C_1-C_6氘烷基。

【請求項54】

如請求項1至53中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構物或立體異構物，其中：

R^7為C_1-C_6烷基。

【請求項55】

如請求項1至54中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構物或立體異構物，其中：

R^8為氫或C_1-C_6烷基。

【請求項56】

如請求項1至55中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構物或立體異構物，其中：

R^8為氫。

【請求項57】

如請求項1至56中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構物或立體異構物，其中：

環B為芳基或雜芳基。

【請求項58】

如請求項1至57中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構物或立體異構物，其中：

環B為苯基。

【請求項59】

如請求項1至58中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構物或立體異構物，其中：

各R^9獨立地為氘、鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氘烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中該烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個R^{9a}取代；或同一原子上的兩個R^9一起形成側氧基。

【請求項60】

如請求項1至59中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構物或立體異構物，其中：

各R^9獨立地為氘、鹵素、-CN、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氘烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中該烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個R^{9a}取代。

【請求項61】

如請求項1至60中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構物或立體異構物，其中：

各R^9獨立地為鹵素或C_1-C_6烷基。

【請求項62】

如請求項1至61中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構物或立體異構物，其中：

各R^{9a}獨立地為氘、鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氘烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基或C_1-C_6雜烷基。

【請求項63】

如請求項1至62中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構物或立體異構物，其中：

m為1-3。

【請求項64】

如請求項1至62中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構物或立體異構物，其中：

m為1或2。

【請求項65】

一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構物或立體異構物，其選自表1。

【請求項66】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至65中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構物或立體異構物，及醫藥學上可接受之賦形劑。

【請求項67】

一種治療個體之癌症的方法，其包含向該個體投與如請求項1至65中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構物或立體異構物，或如請求項66之醫藥組合物。

【請求項68】

一種抑制個體中核糖核苷酸還原酶之方法，其包含向該個體投與如請求項1至65中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構物或立體異構物，或如請求項66之醫藥組合物。

【請求項69】

如請求項68之方法，其中該核糖核苷酸還原酶之抑制發生於有需要之個體之腫瘤細胞中。

【請求項70】

一種用於治療個體之腫瘤或腫瘤細胞的方法，該方法包含投與足以誘導該腫瘤或腫瘤細胞中複製壓力(replication stress)之量之如請求項1至65中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構物或立體異構物；及投與靶向癌症之治療劑；其中該腫瘤或腫瘤細胞具有ecDNA特徵(signature)；且其中該腫瘤之生長或尺寸或腫瘤細胞之生長或數目減少。

【請求項71】

一種治療ecDNA相關腫瘤或腫瘤細胞之方法，其包含向經鑑別具有ecDNA之腫瘤或腫瘤細胞的個體投與如請求項1至65中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構物或立體異構物，其中該腫瘤之生長或尺寸或該等腫瘤細胞之生長或數目由於治療而減少。

【請求項72】

如請求項71之方法，其中該方法進一步包含投與靶向癌症之治療劑。

【請求項73】

如請求項72之方法，其中該靶向癌症之治療劑抑制包含於該腫瘤或腫瘤細胞中ecDNA上的基因或基因產物。

【請求項74】

一種用於治療個體之腫瘤或腫瘤細胞的方法，該方法包含投與足以

誘導該腫瘤或腫瘤細胞中複製壓力之量之如請求項1至65中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構物或立體異構物；其中該腫瘤或腫瘤細胞包含ecDNA或具有ecDNA特徵(signature)；且其中該腫瘤之生長或尺寸或腫瘤細胞之生長或數目減少。