202045516

(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 202045516 A

(43)公開日：中華民國 109 (2020) 年 12 月 16 日

(21)申請案號：109104831　(22)申請日：中華民國 109 (2020) 年 02 月 14 日

(51)Int. Cl.：*C07D513/04 (2006.01)*　*C07D515/04 (2006.01)*
A61K31/407 (2006.01)　*A61K31/554 (2006.01)*
A61P31/12 (2006.01)

(30)優先權：2019/02/14　美國　62/805,725

(71)申請人：美商艾利格斯醫療公司 (美國) ALIGOS THERAPEUTICS, INC.　(US)
美國

(72)發明人：畢戈曼　里歐尼德 BEIGELMAN, LEONID (US)；史密斯　大衛　伯納德 SMITH, DAVID BERNARD (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無　申請專利範圍項數：155 項　圖式數：0　共 165 頁

(54)名稱

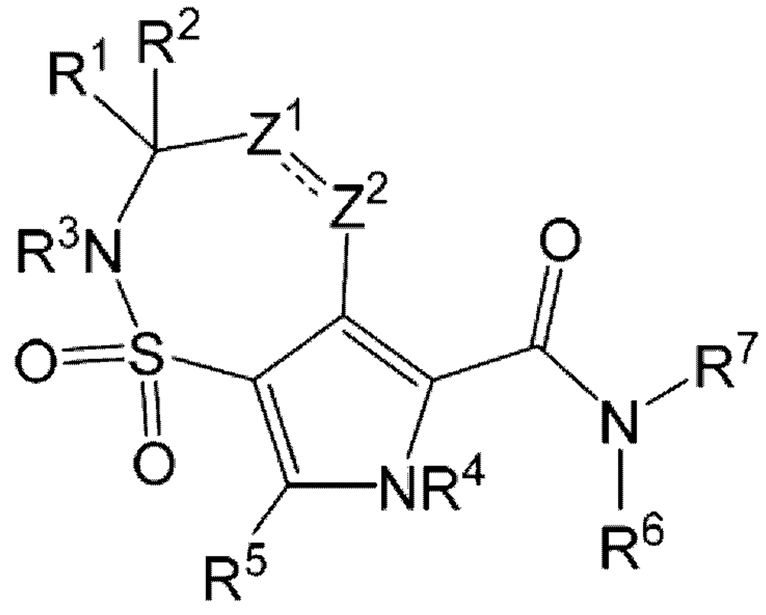
雙環磺醯胺

(57)摘要

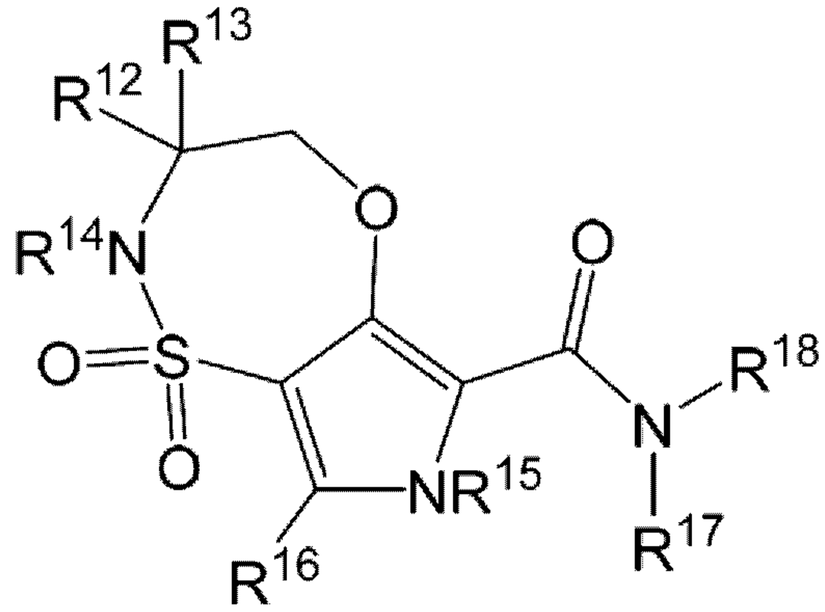
本發明提供式(I)及(II)之化合物，或前述化合物之醫藥學上可接受之鹽，包括本文所描述之化合物(包括本文所描述之化合物之醫藥學上可接受之鹽)之醫藥組合物及合成其之方法。本發明亦提供用式(I)及/或(II)之化合物或前述化合物中之任一者之醫藥學上可接受之鹽治療疾病及/或病況之方法。

Provided herein are compounds of Formulae (I) and (II), or pharmaceutically acceptable salts of the foregoing, pharmaceutical compositions that include a compound described herein (including pharmaceutically acceptable salts of a compound described herein) and methods of synthesizing the same. Also provided herein are methods of treating diseases and/or conditions with a compound of Formulae (I) and/or (II), or a pharmaceutically acceptable salt of any of the foregoing.

特徵化學式：



(I)



(II)

202045516

【發明摘要】

【中文發明名稱】

雙環磺醯胺

【英文發明名稱】

BICYCLIC SULFONAMIDES

【中文】

本發明提供式(I)及(II)之化合物，或前述化合物之醫藥學上可接受之鹽，包括本文所描述之化合物(包括本文所描述之化合物之醫藥學上可接受之鹽)之醫藥組合物及合成其之方法。本發明亦提供用式(I)及/或(II)之化合物或前述化合物中之任一者之醫藥學上可接受之鹽治療疾病及/或病況之方法。

【英文】

Provided herein are compounds of Formulae (I) and (II), or pharmaceutically acceptable salts of the foregoing, pharmaceutical compositions that include a compound described herein (including pharmaceutically acceptable salts of a compound described herein) and methods of synthesizing the same. Also provided herein are methods of treating diseases and/or conditions with a compound of Formulae (I) and/or (II), or a pharmaceutically acceptable salt of any of the foregoing.

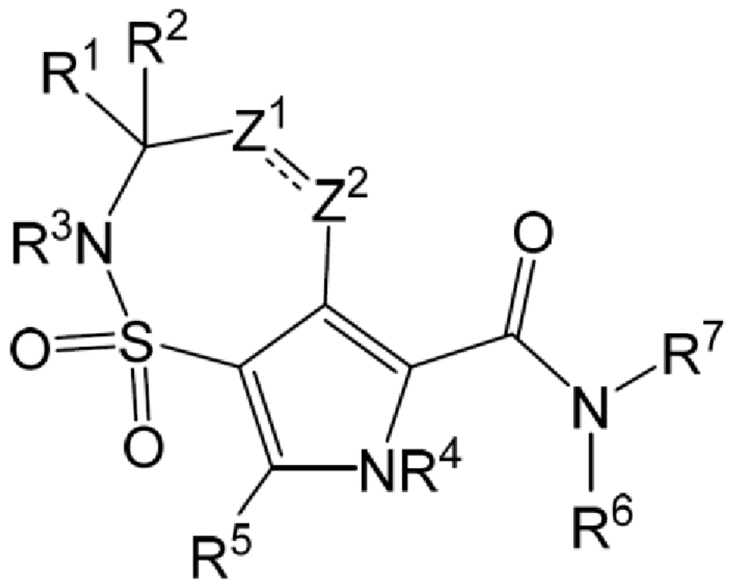
【指定代表圖】

無

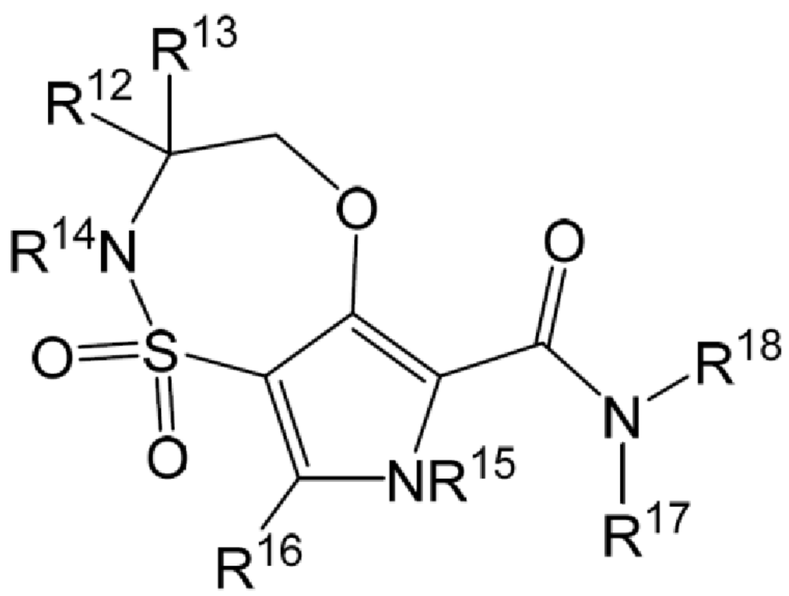
【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



(I)



(II)

【發明說明書】

【中文發明名稱】

雙環磺醯胺

【英文發明名稱】

BICYCLIC SULFONAMIDES

【技術領域】

【0001】 本申請案係關於化學、生物化學及醫藥學之領域。本文揭示式(I)及(II)之化合物或前述化合物之醫藥學上可接受之鹽，包括本文所描述之化合物(包括本文所描述之化合物之醫藥學上可接受之鹽)之醫藥組合物及合成其之方法。本文亦揭示用式(I)及/或(II)之化合物或前述化合物中之任一者之醫藥學上可接受之鹽治療疾病及/或病況的方法。

【先前技術】

【0002】 B型肝炎病毒(HBV)為DNA病毒及肝去氧核糖核酸病毒科(*Hepadnaviridae*)之成員。HBV在世界範圍感染超過3億人且為肝癌及肝病(諸如慢性肝炎、肝硬化及肝細胞癌)之病原體。儘管存在用於治療HBV之經批准藥物，藉由增強免疫系統或減緩HBV病毒之複製，由於與經批准藥物中之每一者相關之缺點，HBV仍為一個問題。

【發明內容】

【0003】 本文揭示之一些實施例係關於一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。本文揭示之其他實施例係關於一種式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0004】 本文揭示之一些實施例係關於一種醫藥組合物，其可含有有效量的式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及/或式(II)化合物或其醫藥

學上可接受之鹽。

【0005】本文描述之一些實施例係關於一種治療HBV及/或HDV感染之方法，其可包括向鑑別為患有HBV及/或HDV感染之個體投與有效量的如本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或包括有效量的如本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物。本文描述之其他實施例係關於一種如本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或一種包括有效量的如本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物，其用於治療HBV及/或HDV感染。

【0006】本文揭示之一些實施例係關於一種抑制HBV及/或HDV複製之方法，其可包括使感染有HBV及/或HDV之細胞與有效量的如本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或包括有效量的如本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物接觸。本文描述之其他實施例係關於一種如本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或一種包括有效量的如本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物，其用於抑制複製HBV及/或HDV。

【0007】下文更詳細描述此等其他實施例。

【實施方式】

以引用任何優先權申請案之方式併入

【0008】例如在與本申請案一起申請之申請案資料表或請求中鑑別的國外或國內優先權要求的任何及所有申請案根據37 CFR 1.57及定則4.18及20.6特此以引用之方式併入，包括2019年2月14日申請之美國臨時申請案第62/805,725號。

【0009】HBV為約3.2千鹼基(kb)對之部分雙股環狀DNA，且分為

八種基因型A至H。已極詳細的研究HBV複製路徑。T.J. Liang, Heptaology (2009) 49(5增刊):S13-S21。部分複製包括形成共價閉合環狀(cccDNA)形式。cccDNA之存在產生病毒在整個宿主生物體之生命中重新出現之風險。HBV攜帶者可傳播疾病持續許多年。估計3億人伴隨B型肝炎病毒感染生活，且估計世界範圍內每年超過750,000人死於B型肝炎。另外，免疫抑制之個體或經歷化學療法之個體尤其處於再活化HBV感染之風險下。HBV可為急性及/或慢性的。急性HBV感染可為無症狀的或呈現為有症狀的急性肝炎。

【0010】 HBV可藉由血液、精液及/或其他體液傳播。此可經由直接血液與血液接觸、無保護性行為、共用針頭及在分娩過程期間自母親感染至其嬰兒來發生。HBV表面抗原(HBsAg)最常用於篩檢此感染之存在。目前可用的藥物並未治癒HBV及/或HDV感染。相反，藥物抑制病毒之複製。

【0011】 D型肝炎病毒(HDV)為DNA病毒，亦屬於肝DNA病毒科病毒。HDV僅可在HBV之存在下傳播。HDV之傳播途徑與HBV之彼等傳播途徑類似。HDV之傳播可經由同時感染有HBV (共感染)或除慢性B型肝炎或B型肝炎攜帶者狀態(重複感染)之外來發生。HDV重複感染及共感染兩者引起之併發症比單獨HBV感染更嚴重。此等併發症包括在急性感染中經歷肝功能衰竭之可能性更大及快速進展至肝硬化，而在慢性感染中發展為肝癌之風險增加。與B型肝炎組合，D型肝炎在所有肝炎感染中具有20%之最高死亡率。目前不存在用於D型肝炎之治癒方法或疫苗。

定義

【0012】 除非另外定義，否則本文所使用之所有技術及科學術語均

具有與一般熟習此項技術者通常所瞭解相同之含義。除非另外陳述，否則本文中所提及之所有專利、申請案、公開之申請案及其他公開案均以全文引用的方式併入。除非另外陳述，否則在本文中術語存在複數種定義之情況下，以本章節中之定義為準。

【0013】 每當基團經描述為「視情況經取代」時，彼基團可未經取代或經所指示取代基中之一或多者取代。同樣，當基團經描述為「未經取代或經取代」時，若經取代，則取代基可選自所指示取代基中之一或多者。若未指定取代基，則其意謂所指示之「視情況經取代」或「經取代」基團可經一或多個個別地及獨立地選自以下之基團取代：氘、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)、(雜環基)烷基、羥基、烷氧基、醯基、氰基、鹵素、硫羰基、O-胺甲醯基、N-胺甲醯基、O-硫胺甲醯基、N-硫胺甲醯基、C-醯胺基、N-醯胺基、S-磺醯胺基、N-磺醯胺基、C-羧基、O-羧基、異氰酸酯基、硫氰基、硝基、疊氮基、矽烷基、次磺醯基、亞磺醯基、磺醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、三鹵甲烷磺醯基、三鹵甲烷磺醯胺基、胺基、經單取代之胺基及經二取代之胺基。

【0014】 如本文所使用，其中「a」及「b」為整數之「C_a至C_b」係指烷基、烯基或炔基中之碳原子數目；或環烷基、環烯基、芳基、雜芳基或雜環基之環中之碳原子數目。亦即，烷基、烯基、炔基、環烷基之環、環烯基之環、芳基之環、雜芳基之環或雜環基之環可含有「a」至「b」(包括端點)個碳原子。因此，舉例而言，「C_1至C_4烷基」係指所有具有1至4個碳之烷基，亦即CH_3-、CH_3CH_2-、$CH_3CH_2CH_2$-、$(CH_3)_2CH$-、$CH_3CH_2CH_2CH_2$-、$CH_3CH_2CH(CH_3)$-及$(CH_3)_3C$-。若關於烷基、烯基、

炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基或雜環基未指定「a」及「b」，則假定此等定義中所描述之範圍最寬。

【0015】 如本文所使用，「烷基」係指包含完全飽和(無雙鍵或參鍵)烴基之直鏈或分支鏈烴鏈。烷基可具有1至20個碳原子(每當其出現在本文中時，諸如「1至20」之數值範圍係指給定範圍中之各整數；例如，「1至20個碳原子」意謂烷基可由1個碳原子、2個碳原子、3個碳原子等，直至且包括20個碳原子組成，但本發明定義亦覆蓋未指定數值範圍的術語「烷基」之存在)。烷基亦可為具有1至10個碳原子之中等大小烷基。烷基亦可為具有1至6個碳原子之低碳數烷基。化合物之烷基可命名為「C_1-C_4烷基」或類似名稱。僅藉助於實例，「C_1-C_4烷基」指示烷基鏈中存在一至四個碳原子，亦即，烷基鏈選自甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基及第三丁基。典型的烷基包括(但不限於)甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第三丁基、戊基及己基。烷基可經取代或未經取代。

【0016】 如本文所使用，「烯基」係指在直鏈或分支鏈烴鏈中含有一或多個雙鍵之烷基。烯基之長度可變化。舉例而言，烯基可為C_{2-4}烯基、C_{2-6}烯基或C_{2-8}烯基。烯基之實例包括聯烯基、乙烯基甲基及乙烯基。烯基可未經取代或經取代。

【0017】 如本文所使用，「炔基」係指在直鏈或分支鏈烴鏈中含有一或多個參鍵之烷基。炔基之長度可變化。舉例而言，炔基可為C_{2-4}炔基、C_{2-6}炔基或C_{2-8}炔基。炔基之實例包括乙炔基及丙炔基。炔基可未經取代或經取代。

【0018】 如本文所使用，「環烷基」係指完全飽和(無雙鍵或參鍵)之

單環或多環烴環系統。當由兩個或更多個環組成時，環可以稠合方式連接在一起。環烷基可在環中含有3至10個原子、在環中含有3至8個原子或在環中含有3至6個原子。環烷基可未經取代或經取代。典型的環烷基包括(但絕不限於)環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基及環辛基。

【0019】 如本文所使用，「環烯基」係指在至少一個環中含有一或多個雙鍵之單環或多環烴環系統；但若存在超過一個雙鍵，則雙鍵不能形成遍及所有環之完全非定域π電子系統(否則基團將為如本文中所定義之「芳基」)。當由兩個或更多個環組成時，環可以稠合方式連接在一起。環烯基可在環中含有3至10個原子或在環中含有3至8個原子。環烯基可未經取代或經取代。

【0020】 如本文所使用，「芳基」係指具有遍及所有環之完全非定域π電子系統之碳環(所有碳)單環或多環芳環系統(包括其中兩個碳環共用化學鍵之稠合環系統)。芳基中之碳原子數目可變化。舉例而言，芳基可為C_6-C_{14}芳基、C_6-C_{10}芳基或C_6芳基。芳基之實例包括(但不限於)苯、萘及薁(azulene)。芳基可經取代或未經取代。

【0021】 如本文所使用，「雜芳基」係指含有一或多個雜原子(例如，1至5個雜原子)之單環、雙環及三環芳環系統(具有完全非定域π電子系統之環系統)，亦即，除碳外之元素以外，包括(但不限於)氮、氧及硫。雜芳基之環中之原子數目可變化。舉例而言，雜芳基可在環中含有4至14個原子、在環中含有5至10個原子或在環中含有5至6個原子。此外，術語「雜芳基」包括稠合環系統，其中兩個環(諸如至少一個芳基環及至少一個雜芳基環或至少兩個雜芳基環)共用至少一個化學鍵。雜芳基環之實例包括(但不限於)呋喃、呋喃、噻吩、苯并噻吩、酞嗪、吡咯、噁唑、

苯并噁唑、1,2,3-噁二唑、1,2,4-噁二唑、噻唑、1,2,3-噻二唑、1,2,4-噻二唑、苯并噻唑、咪唑、苯并咪唑、吲哚、吲唑、吡唑、苯并吡唑、異噁唑、苯并異噁唑、異噻唑、三唑、苯并三唑、噻二唑、四唑、吡啶、嗒嗪、嘧啶、吡嗪、嘌呤、喋啶、喹啉、異喹啉、喹唑啉、喹喏啉、噌啉及三嗪。雜芳基可經取代或未經取代。

【0022】如本文所使用，「雜環基」係指單環、雙環及三環環系統，其中碳原子與1至5個雜原子一起構成該環系統。然而，雜環可視情況含有一或多個以完全非定域π電子系統不存在於所有環中之方式定位的不飽和鍵。雜環基之環中之原子數目可變化。舉例而言，雜環基可在環中含有4至14個原子、在環中含有5至10個原子或在環中含有5至6和原子。雜原子為除碳以外之元素，包括(但不限於)氧、硫及氮。雜環可進一步含有一或多個羰基或硫羰基官能基，以便使該定義包括側氧基系統及硫基系統，諸如內醯胺、內酯、環狀醯亞胺、環狀硫醯亞胺及環狀胺基甲酸酯。當由兩個或更多個環組成時，環可以稠合方式連接在一起。另外，雜環基中之任何氮可四級銨化。雜環基可未經取代或經取代。此等「雜環基」之實例包括(但不限於) 1,3-二氧雜環己烯、1,3-二噁烷、1,4-二噁烷、1,2-二氧雜環戊烷、1,3-二氧雜環戊烷、1,4-二氧雜環戊烷、1,3-氧硫雜環己烷、1,4-氧硫雜環己二烯、1,3-氧硫雜環戊烷、1,3-二硫雜環戊烯、1,3-二硫雜環戊烷、1,4-氧硫雜環己烷、四氫-1,4-噻嗪、2H-1,2-噁嗪、順丁烯二醯亞胺、丁二醯亞胺、巴比妥酸(barbituric acid)、硫基巴比妥酸、二側氧基哌嗪、乙內醯脲、二氫尿嘧啶、三噁烷、六氫-1,3,5-三嗪、咪唑啉、咪唑啶、異噁唑啉、異噁唑啶、噁唑啉、噁唑啶、噁唑啶酮、噻唑啉、噻唑啶、嗎啉、環氧乙烷、哌啶*N*-氧化物、哌啶、哌嗪、吡咯啶、吡

咯啶酮、吡咯啶二酮、4-哌啶酮、吡唑啉、吡唑啶、2-側氧基吡咯啶、四氫哌喃、4H-哌喃、四氫硫代哌喃、硫代嗎啉、硫代嗎啉亞碸、硫代嗎啉碸及其苯并稠合類似物(例如，苯并咪唑啶酮、四氫喹啉及3,4-亞甲基二氧基苯基)。

【0023】 如本文所使用，「芳基(烷基)」係指作為取代基經由低碳數伸烷基連接之芳基。芳基(烷基)之低碳數伸烷基及芳基可經取代或未經取代。實例包括(但不限於)苯甲基、2-苯基(烷基)、3-苯基(烷基)及萘基(烷基)。

【0024】 如本文所使用，「雜芳基(烷基)」係指作為取代基經由低碳數伸烷基連接之雜芳基。雜芳基(烷基)之低碳數伸烷基及雜芳基可經取代或未經取代。實例包括(但不限於) 2-噻吩基(烷基)、3-噻吩基(烷基)、呋喃基(烷基)、噻吩基(烷基)、吡咯基(烷基)、吡啶基(烷基)、異噁唑基(烷基)、咪唑基(烷基)及其苯并稠合類似物。

【0025】 「(雜環基)烷基」係指作為取代基經由低碳數伸烷基連接之雜環基。雜環基(烷基)之低碳數伸烷基及雜環基可經取代或未經取代。實例包括(但不限於)四氫-2H-哌喃-4-基(甲基)、哌啶-4-基(乙基)、哌啶-4-基(丙基)、四氫-2H-硫代哌喃-4-基(甲基)及1,3-硫雜環己烷-4-基(甲基)。

【0026】 「低碳數伸烷基」為直鏈-CH_2-繫栓基團，其形成鍵以經由其末端碳原子連接分子片段。實例包括(但不限於)亞甲基(-CH_2-)、伸乙基(-CH_2CH_2-)、伸丙基(-$CH_2CH_2CH_2$-)及伸丁基(-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-)。低碳數伸烷基可藉由用「經取代」之定義下所列之取代基置換低碳數伸烷基之一或多個氫來取代。

【0027】 如本文所使用，「烷氧基」係指式-OR，其中R為如本文所定義之烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)或雜環基(烷基)。烷氧基之非限制性清單為甲氧基、乙氧基、正丙氧基、1-甲基乙氧基(異丙氧基)、正丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、第三丁氧基、苯氧基及苯甲醯氧基。烷氧基可經取代或未經取代。

【0028】 如本文所使用，「醯基」係指作為取代基經由羰基連接之氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)或雜環基(烷基)。實例包括甲醯基、乙醯基、丙醯基、苯甲醯基及丙烯基。醯基可經取代或未經取代。

【0029】 如本文所使用，「羥基烷基」係指其中一或多個氫原子經羥基置換之烷基。例示性羥基烷基包括(但不限於) 2-羥基乙基、3-羥基丙基、2-羥基丙基及2,2-二羥基乙基。羥基烷基可經取代或未經取代。

【0030】 如本文所使用，「鹵烷基」係指其中一或多個氫原子經鹵素置換之烷基(例如，單鹵烷基、二鹵烷基及三鹵烷基)。此等基團包括(但不限於)氯甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、1-氯-2-氟甲基及2-氟異丁基。鹵烷基可經取代或未經取代。

【0031】 如本文所使用，「鹵烷氧基」係指其中一或多個氫原子經鹵素置換之O-烷基(例如，單鹵烷氧基、二鹵烷氧基及三鹵烷氧基)。此等基團包括(但不限於)氯甲氧基、氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、1-氯-2-氟甲氧基及2-氟異丁氧基。鹵烷氧基可經取代或未經取代。

【0032】 「次磺醯基」係指「-SR」基團，其中R可為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、芳基(烷基)、雜芳

基(烷基)或雜環基(烷基)。次磺醯基可經取代或未經取代。

【0033】「亞磺醯基」係指「-S(=O)-R」基團，其中R可與關於次磺醯基所定義相同。亞磺醯基可經取代或未經取代。

【0034】「磺醯基」係指「SO_2R」基團，其中R可與關於次磺醯基所定義相同。磺醯基可經取代或未經取代。

【0035】「O-羧基」係指「RC(=O)O-」基團，其中R可為如本文所定義之氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)或雜環基(烷基)。O-羧基可經取代或未經取代。

【0036】術語「酯」及「C-羧基」係指「-C(=O)OR」基團，其中R可與關於O-羧基所定義相同。酯及C-羧基可經取代或未經取代。

【0037】「硫羰基」係指「-C(=S)R」基團，其中R可與關於O-羧基所定義相同。硫羰基可經取代或未經取代。

【0038】「三鹵甲烷磺醯基」係指「X_3CSO_2-」基團，其中各X為鹵素。

【0039】「三鹵甲烷磺醯胺基」係指「$X_3CS(O)_2N(R_A)$-」基團，其中各X為鹵素，且R_A為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)或雜環基(烷基)。

【0040】如本文所使用，術語「胺基」係指-NH_2基團。

【0041】如本文所使用，術語「羥基」係指-OH基團。

【0042】「氰基」係指「-CN」基團。

【0043】如本文所使用，術語「疊氮基」係指-N_3基團。

【0044】「異氰酸酯基」係指「-NCO」基團。

【0045】「硫氰基」係指「-CNS」基團。

【0046】「異硫氰基」係指「-NCS」基團。

【0047】「巰基」係指「-SH」基團。

【0048】「羰基」係指C=O基團。

【0049】「S-磺醯胺基」係指「$-SO_2N(R_AR_B)$」基團，其中R_A及R_B可獨立地為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)或雜環基(烷基)。S-磺醯胺基可經取代或未經取代。

【0050】「N-磺醯胺基」係指「$RSO_2N(R_A)-$」基團，其中R及R_A可獨立地為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)或雜環基(烷基)。N-磺醯胺基可經取代或未經取代。

【0051】「O-胺甲醯基」係指「$-OC(=O)N(R_AR_B)$」基團，其中R_A及R_B可獨立地為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)或雜環基(烷基)。O-胺甲醯基可經取代或未經取代。

【0052】「N-胺甲醯基」係指「$ROC(=O)N(R_A)-$」基團，其中R及R_A可獨立地為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)或雜環基(烷基)。N-胺甲醯基可經取代或未經取代。

【0053】「O-硫胺甲醯基」係指「$-OC(=S)-N(R_AR_B)$」基團，其中R_A及R_B可獨立地為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)或雜環基(烷基)。O-硫胺甲醯

基可經取代或未經取代。

【0054】「N-硫胺甲醯基」係指「$ROC(=S)N(R_A)-$」基團，其中R及R_A可獨立地為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)或雜環基(烷基)。N-硫胺甲醯基可經取代或未經取代。

【0055】「C-醯胺基」係指「$-C(=O)N(R_AR_B)$」基團，其中R_A及R_B可獨立地為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)或雜環基(烷基)。C-醯胺基可經取代或未經取代。

【0056】「N-醯胺基」係指「$RC(=O)N(R_A)-$」基團，其中R及R_A可獨立地為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)或雜環基(烷基)。N-醯胺基可經取代或未經取代。

【0057】如本文所使用之術語「鹵素原子」或「鹵素」意謂元素週期表第7行之放射穩定原子中之任一者，諸如氟、氯、溴及碘。

【0058】術語「α-胺基酸」如藉由熟習此項技術者理解使用。α-胺基酸之實例包括(但不限於)丙胺酸、天冬醯胺、天冬胺酸、半胱胺酸、麩胺酸、麩醯胺酸、甘胺酸、脯胺酸、絲胺酸、酪胺酸、精胺酸、組胺酸、異白胺酸、白胺酸、離胺酸、甲硫胺酸、苯丙胺酸、蘇胺酸、色胺酸及纈胺酸。

【0059】術語「-O-鍵聯之α-胺基酸」係指經由來自其主鏈羧酸基之羥基連接的α-胺基酸。當α-胺基酸連接於-O-鍵聯之α-胺基酸中時，為來自其主鏈羧酸基之羥基之一部分的氫不存在且α-胺基酸經由氧連接。-

O-鍵聯之α-胺基酸可經取代或未經取代。

【0060】 在取代基數目未經指定(例如，鹵烷基)的情況下，可存在一或多個取代基。舉例而言，「鹵烷基」可包括相同或不同鹵素中之一或多者。作為另一實例，「C_1-C_3烷氧基苯基」可包括含有一個、兩個或三個原子之相同或不同烷氧基中之一或多者。

【0061】 如本文中所使用，除非另外指明，否則關於任何保護基、胺基酸及其他化合物之縮寫均依據其常見用法、公認縮寫或IUPAC-IUB生物化學命名委員會(IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature) (參見，Biochem. 11:942-944 (1972))。

【0062】 術語「醫藥學上可接受之鹽」係指不會對投與其之生物體產生顯著刺激且不會消除化合物之生物活性及特性的化合物之鹽。在一些實施例中，鹽為化合物之酸加成鹽。可藉由使化合物與無機酸(諸如氫鹵酸(例如，氫氯酸或氫溴酸)、硫酸、硝酸及磷酸)反應來獲得醫藥鹽。亦可藉由使化合物與有機酸(諸如脂族或芳族羧酸或磺酸，例如甲酸、乙酸、丁二酸、乳酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、抗壞血酸、菸鹼酸、甲磺酸、乙磺酸、對甲苯磺酸、水楊酸或萘磺酸)反應來獲得醫藥鹽。亦可藉由使化合物與鹼反應以形成鹽來獲得醫藥鹽，該鹽諸如銨鹽；鹼金屬鹽，諸如鈉鹽或鉀鹽；鹼土金屬鹽，諸如鈣鹽或鎂鹽；有機鹼(諸如二環己胺、N-甲基-D-葡糖胺、參(羥甲基)甲胺、C_1-C_7烷基胺、環己胺、三乙醇胺、乙二胺)之鹽；及與胺基酸(諸如精胺酸及離胺酸)之鹽。

【0063】 除非另外明確陳述，否則本申請案中所使用、尤其隨附申請專利範圍中所使用之術語及片語及其變化形式應視為開放性的(與限制性相反)。作為前述之實例，術語「包括(including)」應理解意謂「包括

(但不限於) (including, without limitation/including but not limited to)」或類似者；如本文所使用之術語「包含」與「包括」、「含有」或「由...表徵」同義且為包括性或開放性的，且並不排除額外未列出之要素或方法步驟；術語「具有」應解釋為「至少具有」；術語「包括(includes)」應解釋為「包括(但不限於)」；術語「實例」用於提供論述中之事項之例示性個例，而非其窮舉性或限制性清單。另外，術語「包含」應與片語「至少具有」或「至少包括」同義解釋。當在化合物或組合物之情形中使用時，術語「包含」意謂該化合物或組合物至少包括所陳述特徵或組分，但亦可包括其他特徵或組分。

【0064】 關於本文中實質上任何複數及/或單數術語之使用，熟習此項技術者可視對情形及/或應用適當而自複數轉變為單數及/或自單數轉變為複數。為清晰起見，本文中可明確闡述不同的單數/複數排列。不定冠詞「一(a/an)」不排除複數個。

【0065】 應理解，在具有一或多個對掌性中心的本文所描述之任何化合物中，若未明確指示絕對立體化學，則各中心可獨立地具有(R)-組態或(S)-組態或其混合物。因此，本文所提供之化合物可為對映異構性純、對映異構性增濃、外消旋混合物、非對映異構性純、非對映異構性增濃或立體異構體混合物。另外，應理解，在具有產生可定義為E或Z之幾何異構體之一或多個雙鍵的本文所描述之任何化合物中，各雙鍵可獨立地為E或Z或其混合物。同樣，應理解，在任何所描述化合物中，所有互變異構形式亦均意欲包括在內。

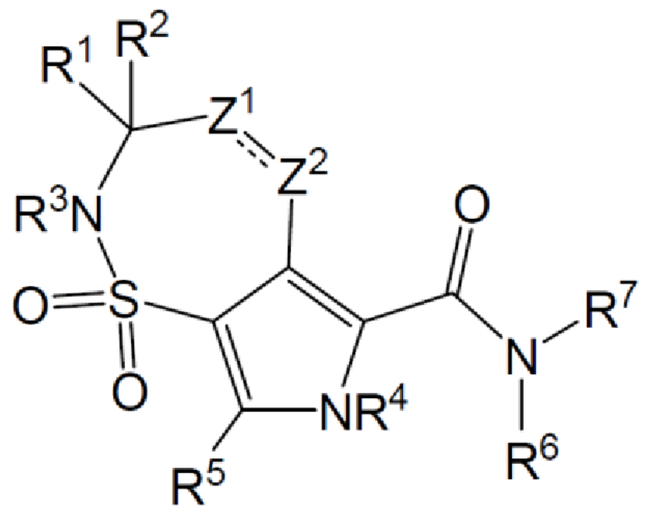
【0066】 應理解，當本文所揭示之化合物具有未滿價數時，則價數將以氫或其同位素(例如，氫-1 (氕)及氫-2 (氘))填充。

【0067】 應理解，本文所描述之化合物可經同位素標記。用諸如氘之同位素取代可獲得由更大代謝穩定性產生之某些治療優勢，諸如(例如)增加之活體內半衰期或降低之劑量需求。化合物結構中所呈現之各化學元素可包括該元素之任何同位素。舉例而言，在化合物結構中，氫原子可明確揭示或理解為存在於該化合物中。在可存在氫原子之化合物之任何位置處，氫原子可為氫之任何同位素，包括(但不限於)氫-1 (氕)及氫-2 (氘)。由此，除非上下文另外明確指示，否則本文中提及之化合物涵蓋所有可能的同位素形式。

【0068】 在提供值範圍的情況下，應理解，範圍之上限及下限以及上限與下限之間的各中間值涵蓋於實施例內。

化合物

【0069】 本文揭示之一些實施例係關於一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽：

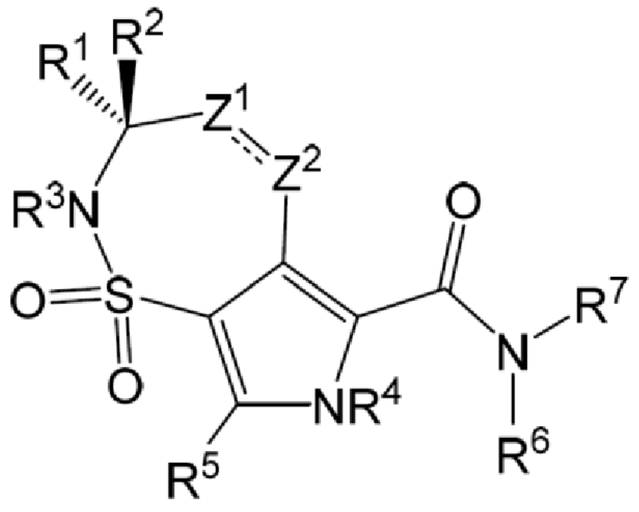


(I)

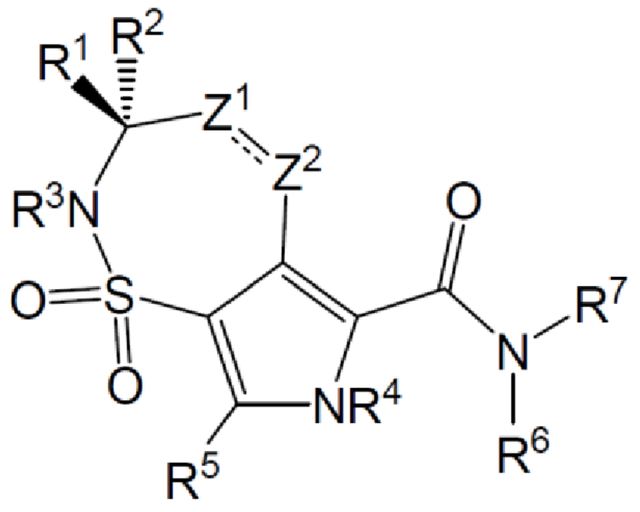
其中：------ 指示單鍵或雙鍵，其中當 ------ 為單鍵時，則Z^1可為$CR^{8A}R^{9A}$且Z^2可為$CR^{8B}R^{9B}$；且其中當 ------ 為雙鍵時，則Z^1及Z^2可各自獨立地為CR^{10}；R^1可為經取代或未經取代之C_{2-8}烯基或經取代或未經取代之C_{2-8}炔基，其中經取代之C_{2-8}烯基及經取代之C_{2-8}炔基經一或多個獨立地選自以下的取代基取代：鹵素、羥基、視情況經取代之單環C_{3-6}環烷基、視情況經取代之雙環C_{3-8}環烷基、視情況經取代之單環雜環基及R^{11A}；R^2

可為氫、氘或經取代或未經取代之C_{1-4}烷基，其中經取代之C_{1-4}烷基經一或多個選自以下的取代基取代：鹵素、羥基及R^{11B}；R^3可為氫、氘或未經取代之C_{1-4}烷基；R^4可為氫、氘或未經取代之C_{1-4}烷基；R^5可為氫、氘、鹵素、未經取代之C_{1-4}烷基、氰基、未經取代之C_{1-4}鹵烷基或未經取代之C_{3-8}單環環烷基；R^6可為經取代之苯基或經取代之吡啶基，其中經取代之苯基及經取代之吡啶基可經一或多個獨立地選自以下的取代基取代：鹵素、氰基、未經取代之C_{1-4}鹵烷基及未經取代之C_{1-4}烷基；R^7可為氫、氘或未經取代之C_{1-4}烷基；R^{8A}、R^{8B}、R^{9A}及R^{9B}可獨立地為氫、氘、鹵素、未經取代之C_{1-4}烷基或羥基；各R^{10}可獨立地為氫、氘、鹵素或未經取代之C_{1-4}烷基；且R^{11A}及R^{11B}可獨立地為視情況經取代之-O-醯基、未經取代之O-鍵聯之α-胺基酸、$-O-P(=O)(OH)_2$或$-CH_2-P(=O)(OH)_2$。

【0070】 式(I)化合物或其醫藥鹽可包括一或多個對掌性中心。如本文所提供，若未明確指示絕對立體化學，則各中心可獨立地具有(R)-組態或(S)-組態或其混合物。熟習此項技術者認識到，連接R^1及R^2之碳可為對掌性中心。在一些實施例中，連接R^1及R^2之碳之立體化學為(R)。在其他實施例中，連接R^1及R^2之碳之立體化學為(S)。式(I)化合物或醫藥學上可接受之鹽可具有選自以下之結構：

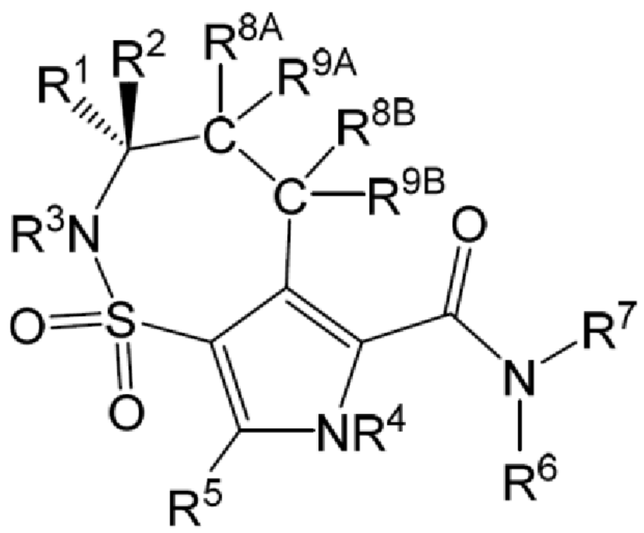


(Ia) 及



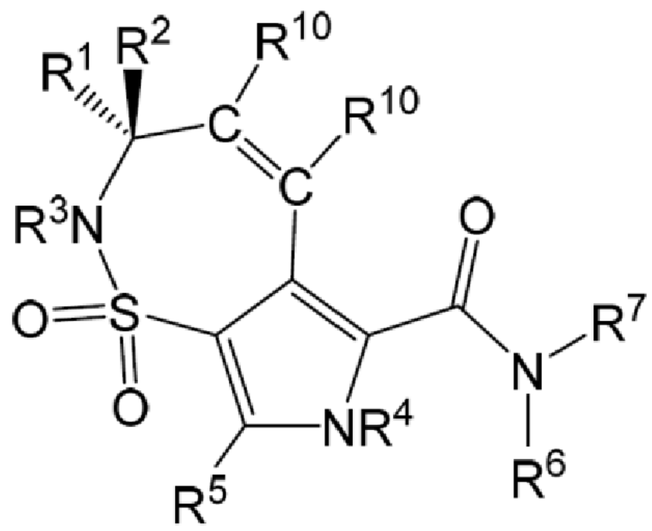
(Ib) 。

【0071】 如式(I)中所示，$\cdots$ 可為單鍵或雙鍵。當 $\cdots$ 為單鍵時，Z^1可為$CR^{8A}R^{9A}$且Z^2可為$CR^{8B}R^{9B}$，使得式(I)具有以下結構：



。在一些實施例中，Z^1可為CH_2。在一些實施例中，Z^2可為CH_2。在一些實施例中，R^{8A}及/或R^{8B}可為氘。在一些實施例中，R^{8A}及/或R^{8B}可為鹵素(諸如F或Cl)。在一些實施例中，R^{8A}及/或R^{8B}可為未經取代之C_{1-4}烷基。在一些實施例中，R^{8A}及/或R^{8B}可為羥基。在一些實施例中，R^{9A}及/或R^{9B}可為氘。在一些實施例中，R^{9A}及/或R^{9B}可為鹵素(諸如F或Cl)。在一些實施例中，R^{9A}及/或R^{9B}可為未經取代之C_{1-4}烷基。在一些實施例中，R^{9A}及/或R^{9B}可為羥基。當R^{8A}、R^{8B}、R^{9A}及/或R^{9B}為未經取代之C_{1-4}烷基時，C_{1-4}烷基可為甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基或第三丁基。

【0072】 當 ------ 為雙鍵時，Z^1及Z^2可各自獨立地為CR^{10}，且式(I)



化合物或醫藥學上可接受之鹽可為 ，其中各R^{10}可獨立地為氫、氘、鹵素及未經取代之C_{1-4}烷基。在一些實施例中，Z^1可為CH。在其他實施例中，Z^1可為CD。在一些實施例中，Z^2可為CH。在其他實施例中，Z^2可為CD。連接至Z^1及/或Z^2之取代基亦可為鹵素，諸如F或Cl。在一些實施例中，Z^1可連接有未經取代之C_{1-4}烷基。在一些實施例中，Z^2可連接有未經取代之C_{1-4}烷基。本文描述未經取代之C_{1-4}烷基之實

例，包括前述段落。當存在兩個R^{10}基團時，在一些實施例中，R^{10}基團可相同。在其他實施例中，當存在兩個R^{10}基團時，R^{10}基團可不同。

【0073】本文提供可連接至式(I)之七員環的各種烯基及炔基。烯基可具有2至8個碳、2至5個碳或3至4個碳。在一些實施例中，R^1可為未經取代之C_{2-8}烯基。在其他實施例中，R^1可為未經取代之C_{2-8}炔基。在另其他實施例中，R^1可為經取代之C_{2-8}烯基，其中經取代之C_{2-8}烯基可經一或多個獨立地選自以下的取代基取代：鹵素、羥基、視情況經取代之單環C_{3-6}環烷基、視情況經取代之雙環C_{3-8}環烷基、視情況經取代之單環雜環基及R^{11A}。在又其他實施例中，R^1可為經取代之C_{3-4}烯基，其中經取代之C_{3-4}烯基可經一或多個獨立地選自以下的取代基取代：鹵素、羥基、視情況經取代之單環C_{3-6}環烷基、視情況經取代之雙環C_{3-8}環烷基、視情況經取代之單環雜環基及R^{11A}。

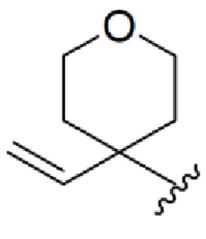
【0074】經取代之烯基之實例包括經一或多個鹵素(諸如F及/或Cl)取代的經取代之烯基；經一或多個羥基取代的經取代之烯基；經未經取代之單環C_{3-6}環烷基取代的經取代之烯基；由經取代之單環C_{3-6}環烷基取代的經取代之烯基；經選自未經取代之稠合雙環C_{3-8}環烷基、未經取代之橋連雙環C_{3-8}環烷基及未經取代之螺雙環C_{3-8}環烷基之未經取代之雙環C_{3-8}環烷基取代的經取代之烯基；經選自經取代之稠合雙環C_{3-8}環烷基、經取代之橋連雙環C_{3-8}環烷基及經取代之螺雙環C_{3-8}環烷基之經取代之雙環C_{3-8}環烷基取代的經取代之烯基；經未經取代之單環雜環基取代的經取代之烯基；由經取代之單環雜環基取代的經取代之烯基；及經R^{11A}取代的經取代之烯基。

【0075】當R^1為烯基時，烯基可包括單一雙鍵。雙鍵之位置可變

化。在一些實施例中，雙鍵可位於末端碳與鄰近末端碳之碳之間。在一些實施例中，雙鍵可位於鄰近式(I)之七員環之碳與遠離式(I)之七員環之下一個碳之間。

【0076】炔基可具有2至8個碳。在一些實施例中，R^1之炔基可為C_{2-8}炔基。在其他實施例中，R^1之炔基可為C_{2-5}炔基。在再一實施例中，R^1之炔基可為C_{3-5}炔基。在一些實施例中，R^1可為經取代之C_{2-8}炔基，其中經取代之C_{2-8}炔基可經一或多個獨立地選自以下的取代基取代：鹵素、羥基、視情況經取代之單環C_{3-6}環烷基、視情況經取代之雙環C_{3-8}環烷基、視情況經取代之單環雜環基及R^{11A}。在一些實施例中，R^1可為經取代之C_{3-5}炔基，其中經取代之C_{3-5}炔基可經一或多個獨立地選自以下的取代基取代：鹵素、羥基、視情況經取代之單環C_{3-6}環烷基、視情況經取代之雙環C_{3-8}環烷基、視情況經取代之單環雜環基及R^{11A}。

【0077】R^1之本文所描述之炔基可為經一或多個鹵素(例如，F或Cl)取代的經取代之炔基；經一或多個羥基取代的經取代之炔基；經未經取代之單環C_{3-6}環烷基取代的經取代之炔基；由經取代之單環C_{3-6}環烷基取代的經取代之炔基；經選自未經取代之稠合雙環C_{3-8}環烷基、未經取代之橋連雙環C_{3-8}環烷基及未經取代之螺雙環C_{3-8}環烷基之未經取代之雙環C_{3-8}環烷基取代的經取代之炔基；經選自經取代之稠合雙環C_{3-8}環烷基、經取代之橋連雙環C_{3-8}環烷基及經取代之螺雙環C_{3-8}環烷基之經取代之雙環C_{3-8}環烷基取代的經取代之炔基；經未經取代之單環雜環基取代的經取代之炔基；由經取代之單環雜環基取代的經取代之炔基；及經R^{11A}取代的經取代之炔基。熟習此項技術者將瞭解當R^1經視情況經取代之單環C_{3-6}環烷基、視情況經取代之雙環C_{3-8}環烷基或視情況經取代之單環雜環基取代時，視

情況經取代之單環C_{3-6}環烷基、視情況經取代之雙環C_{3-8}環烷基及視情況經取代之單環雜環基可藉由置換R^1之兩個氫來取代R^1。舉例而言，當R^1為藉由置換R^1之兩個氫而經四氫哌喃(單環雜環基)取代之C_3-烯基時，R^1可具有結構  ，其中四氫哌喃部分以螺方式連接。在一些實施例中，R^1經視情況經取代之單環C_{3-6}環烷基、視情況經取代之雙環C_{3-8}環烷基或視情況經取代之單環雜環基取代，其中視情況經取代之單環C_{3-6}環烷基、視情況經取代之雙環C_{3-8}環烷基或視情況經取代之單環雜環基置換一個氫。在其他實施例中，R^1經視情況經取代之單環C_{3-6}環烷基、視情況經取代之雙環C_{3-8}環烷基或視情況經取代之單環雜環基取代，其中視情況經取代之單環C_{3-6}環烷基、視情況經取代之雙環C_{3-8}環烷基或視情況經取代之單環雜環基置換兩個氫，使得前述部分以螺方式連接。

【0078】 R^1之炔基可包括單一參鍵。參鍵之位置可變化。在一些實施例中，參鍵可位於末端碳與鄰近末端碳之碳之間。在一些實施例中，參鍵可位於鄰近式(I)之七員環之碳與遠離式(I)之七員環之下一個碳之間。

【0079】 當R^1為如本文所描述之經取代之烯基或經取代之炔基且經R^{11A}取代時，R^{11A}可為視情況經取代之-O-醯基前藥或未經取代之-O-鍵聯之α-胺基酸前藥。視情況經取代之-O-醯基之實例為-O-C(=O)R^{11A1}，其中R^{11A1}可為視情況經取代之C_{1-6}烷基或視情況經取代之C_6或C_{14}芳基。在一些實施例中，R^{11A}可為-O-C(=O)R^{11A1}，其中R^{11A1}可為未經取代之C_{1-6}烷基。

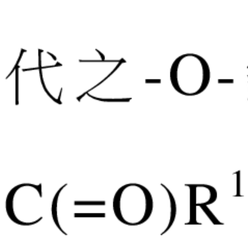
【0080】 α-胺基酸為熟習此項技術者已知且包括本文所描述之彼等。在一些實施例中，R^{11A}可為-O-鍵聯之甘胺酸、-O-鍵聯之纈胺酸、-

O-鍵聯之白胺酸或-O-鍵聯之異白胺酸。如本文所提供，R^{11A}可為磷酸酯或膦酸酯。在一些實施例中，R^{11A}可為$-O-P(=O)(OH)_2$。在其他實施例中，R^{11A}可為$-CH_2-P(=O)(OH)_2$。

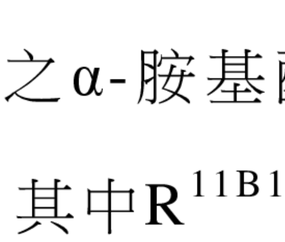
【0081】 對於R^2，在一些實施例中，R^2可為氫。在其他實施例中，R^2可為氘。在另其他實施例中，R^2可為未經取代之C_{1-4}烷基，例如，甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基及第三丁基。在一些實施例中，R^2可為經取代之C_{1-4}烷基，其中經取代之C_{1-4}烷基可經一或多個選自以下的取代基取代：鹵素(例如，F或Cl)、羥基及R^{11B}。為經取代之C_{1-4}烷基的R^{13}之實例包括$-CF_3$、$-CHF_2$、$-CH_2OH$及$-CH(OH)CH_3$。

【0082】 如同R^{11A}，R^{11B}可為視情況經取代之-O-醯基前藥或未經取代之-O-鍵聯之α-胺基酸前藥。R^{11B}之視情況經取代之-O-醯基可為$-O-C(=O)R^{11B1}$，其中R^{11B1}可為視情況經取代之C_{1-6}烷基或視情況經取代之C_6或C_{14}芳基。在一些實施例中，R^{11B}可為$-O-C(=O)R^{11B1}$，其中R^{11B1}可為未經取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^{11B}可為-O-鍵聯之甘胺酸、-O-鍵聯之纈胺酸、-O-鍵聯之白胺酸或-O-鍵聯之異白胺酸。R^{11A}及/或R^{11B}之例示性-O-鍵聯之α-胺基酸包括(但不限於)

、

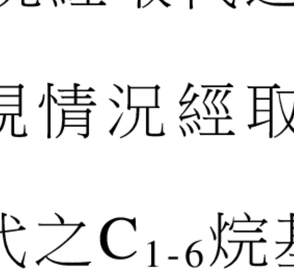


、

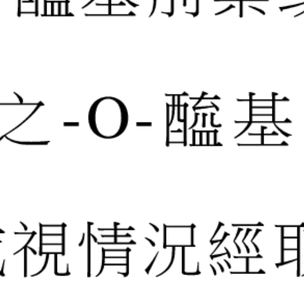


、

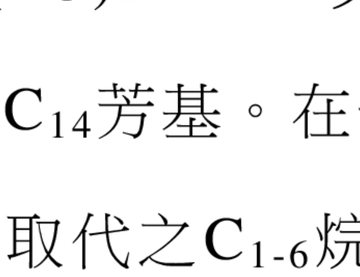
、



、



、



及

。

【0083】 磷酸酯或膦酸酯可以R^{11B}存在。在一些實施例中，R^{11B}可為$-O-P(=O)(OH)_2$。在其他實施例中，R^{11B}可為$-CH_2-P(=O)(OH)_2$。

【0084】 在一些實施例中，R^3可為氫。在其他實施例中，R^3可為氘。在另其他實施例中，R^3可為未經取代之C_{1-4}烷基，諸如本文所描述之彼等。在一些實施例中，R^3可為甲基。

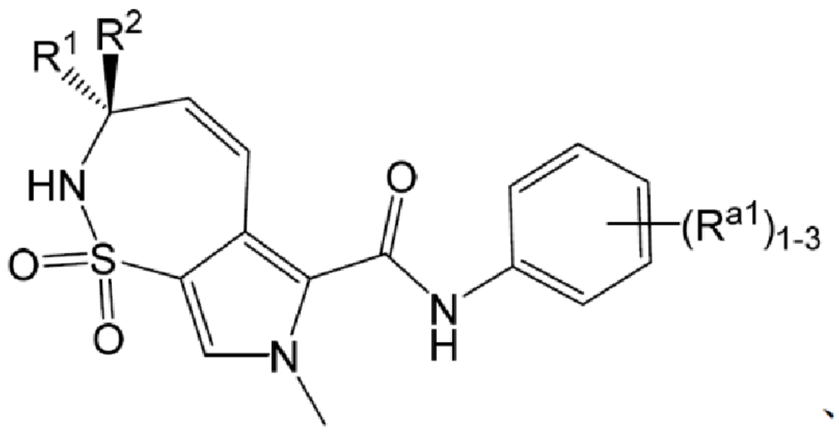
【0085】 式(I)之5員環可未經取代或經未經取代之C_{1-4}烷基、氰基及/或未經取代之C_{1-4}鹵烷基取代。在一些實施例中，R^4可為氫。在其他實施例中，R^4可為氘。在另其他實施例中，R^4可為未經取代之C_{1-4}烷基。在一些實施例中，R^5可為氫。在其他實施例中，R^5可為氘。在另其他實施例中，R^5可為鹵素(例如，F或Cl)。在又其他實施例中，R^5可為未經取代之C_{1-4}烷基，諸如本文所描述之彼等。在一些實施例中，R^5可為氰基。在其他實施例中，R^5可為未經取代之C_{1-4}鹵烷基。適合C_{1-4}鹵烷基之實例為CF_3。在另其他實施例中，R^5可為未經取代之C_{3-8}單環環烷基。在一些實施例中，R^4可為甲基；且R^5可為氫。

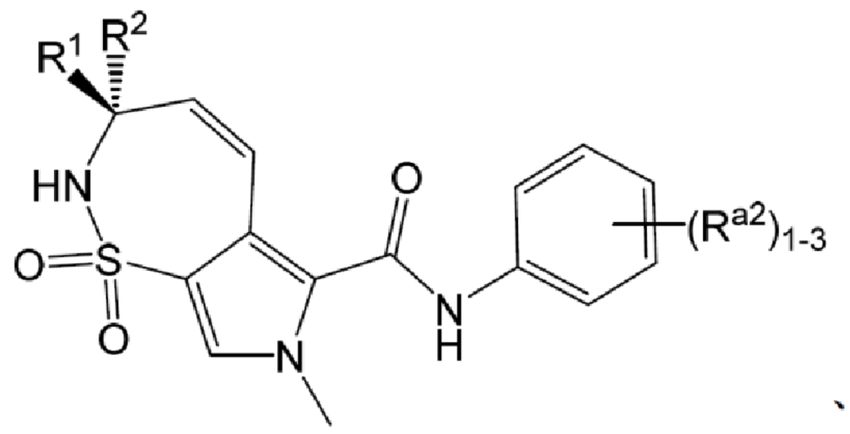
【0086】 式(I)之C-醯胺可包括如本文所描述的經取代之苯基或經取代之吡啶基。在一些實施例中，R^6可為經取代之苯基，其中苯基可經一或多個獨立地選自以下的取代基取代：鹵素、氰基、未經取代之C_{1-4}鹵烷基及未經取代之C_{1-4}烷基。在其他實施例中，R^6可為經取代之吡啶基，其中吡啶基可經一或多個獨立地選自以下的取代基取代：鹵素、氰基、未經取代之C_{1-4}鹵烷基及未經取代之C_{1-4}烷基。R^6之苯基及吡啶基可經一或多個如本文所描述之取代基取代。在一些實施例中，R^6可為經單取代之苯基。在其他實施例中，R^6可為經二取代之苯基。在一些實施例中，R^6之苯基可在對位及/或間位處經取代。在一些實施例中，R^6之苯基可為3,4-二取代之苯基。在另其他實施例中，R^6可為經單取代之吡啶基。在又其他實施例中，R^6可為經二取代之吡啶基。在一些實施例中，吡啶基可在鄰近吡啶基

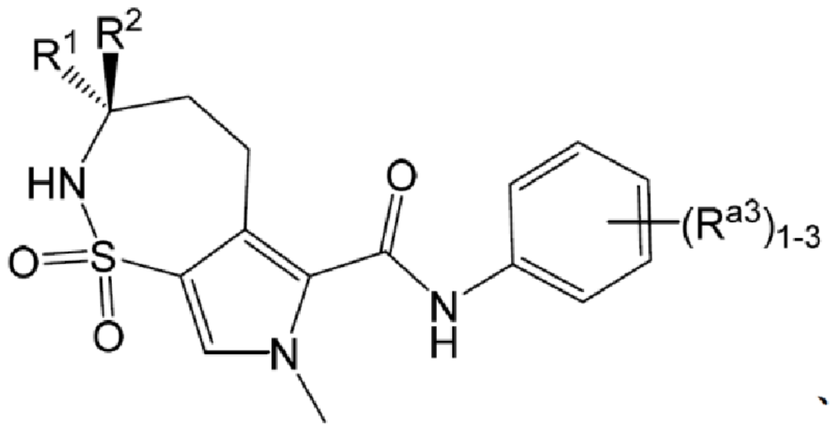
之氮的碳上經取代。可在R^6上經取代的未經取代之C_{1-4}烷基可為甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基或第三丁基。未經取代之C_{1-4}鹵烷基之實例為CF_3、CHF_2及CH_2F。在一些實施例中，R^6可經F及/或Cl取代。在一些實施例中，R^6可經F、Cl及/或Br取代。在一些實施例中，R^6可經CF_3取代。在一些實施例中，R^6可經CH_3取代。當R^6經二取代時，兩個基團可相同或不同。

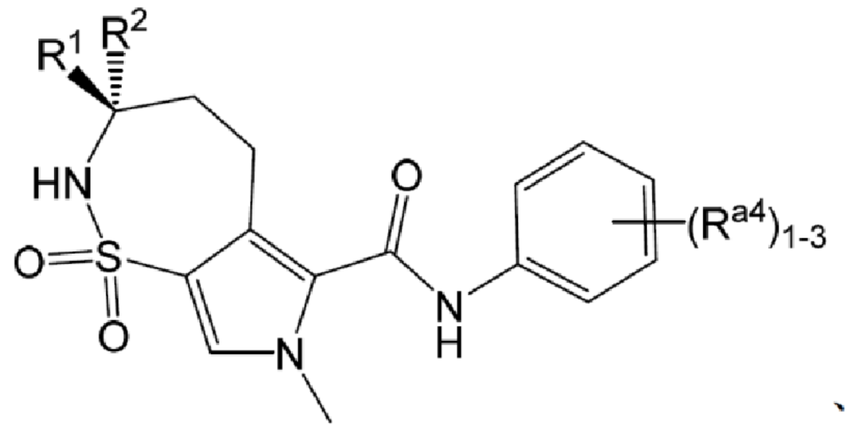
【0087】 式(I)之C-醯胺之其他基團，R^7可為氫、氘或未經取代之C_{1-4}烷基。在一些實施例中，R^7可為氫。在其他實施例中，R^7可為氘。在另其他實施例中，R^7可為未經取代之C_{1-4}烷基。

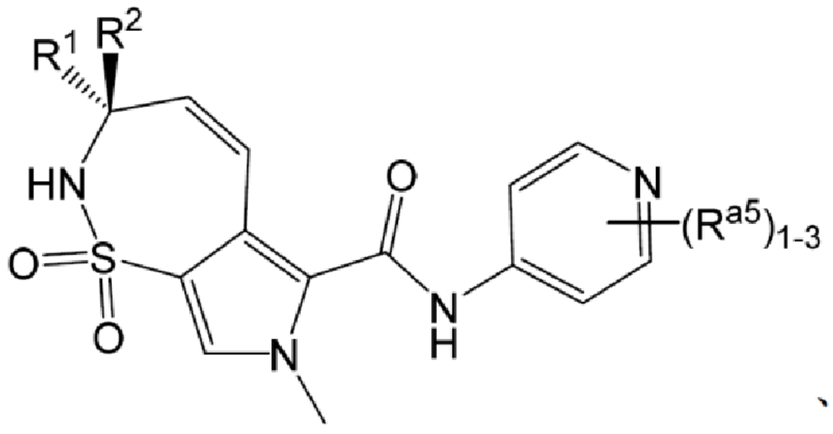
【0088】 包括其醫藥學上可接受之鹽的式(I)化合物之實例包括以下：

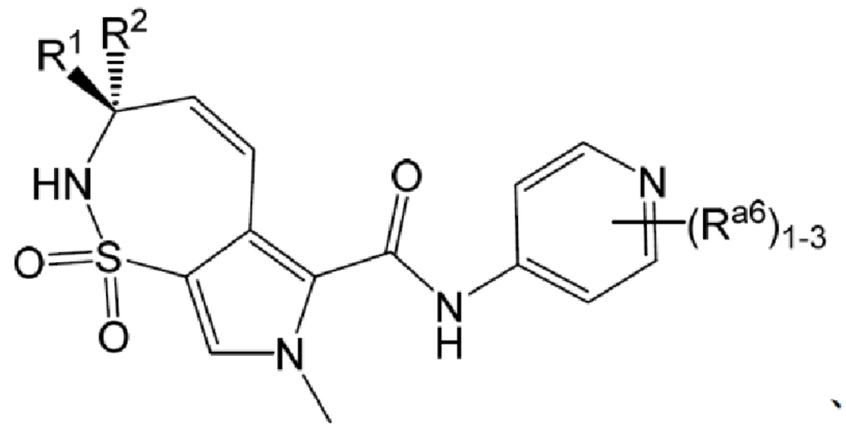


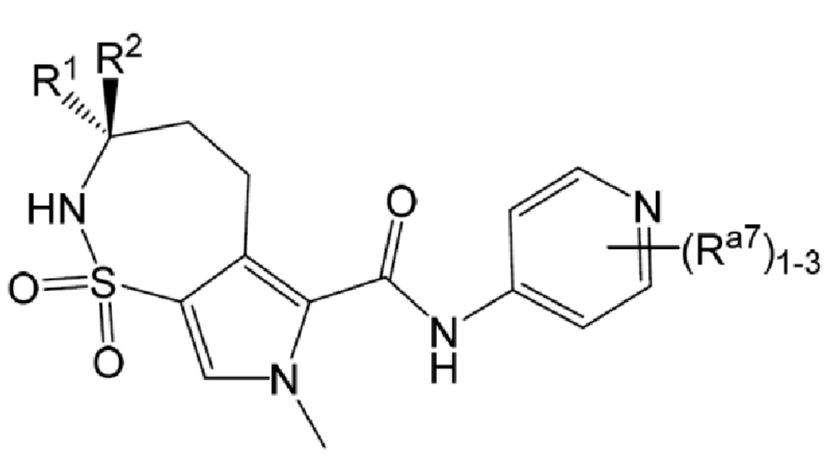




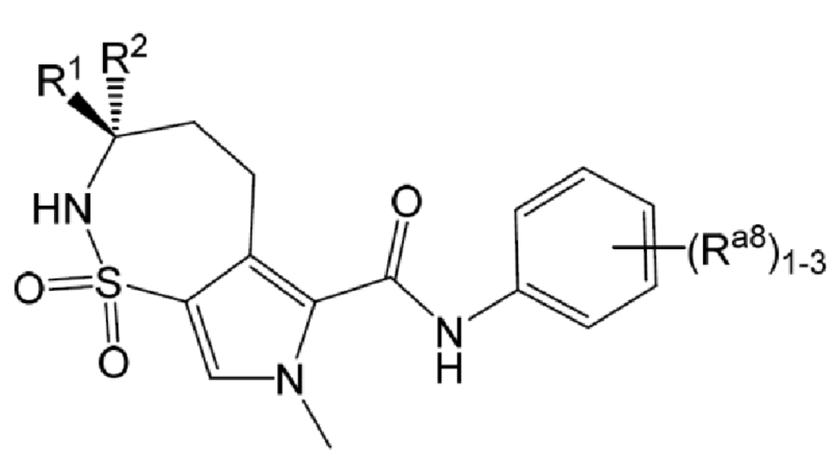








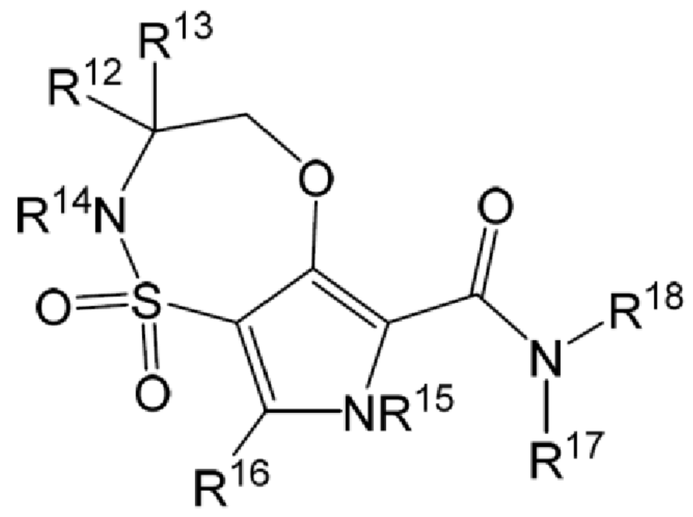
及



，

其中各R^{a1}、各R^{a2}、各R^{a3}、各R^{a4}、各R^{a5}、各R^{a6}、各R^{a7}及各R^{a8}獨立地選自甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、氰基、CF_3、CHF_2、CH_2F、F、Cl及Br。

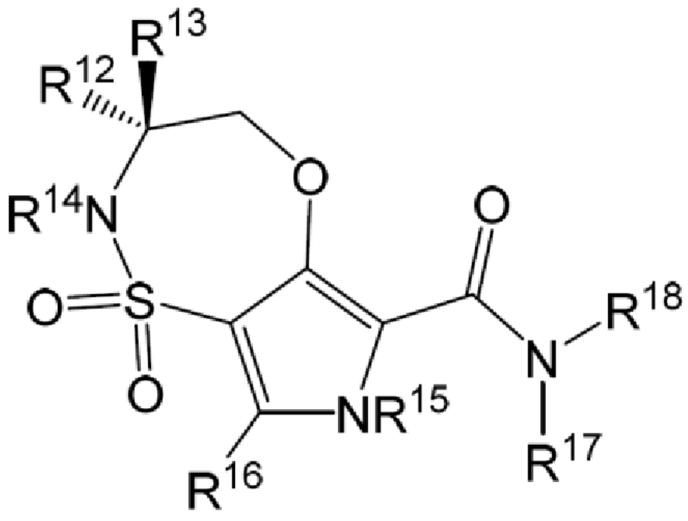
【0089】本文揭示之一些實施例係關於一種式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽：



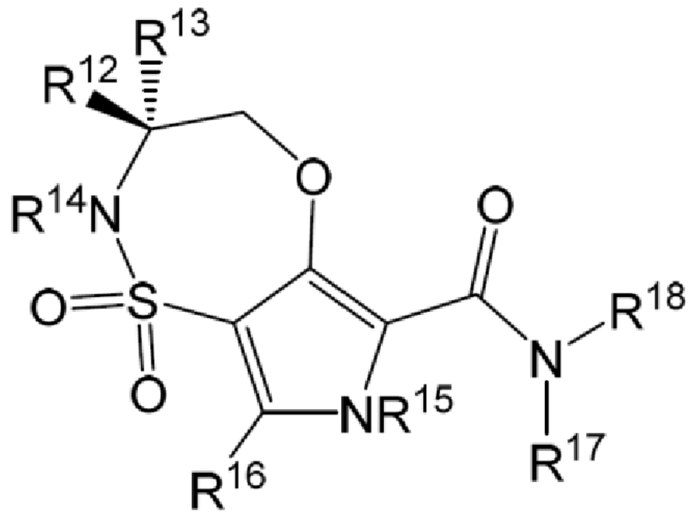
(II)

其中：R^{12}可為經取代或未經取代之C_{2-8}烯基或經取代或未經取代之C_{2-8}炔基，其中經取代之C_{2-8}烯基及經取代之C_{2-8}炔基可經一或多個獨立地選自以下的取代基取代：鹵素、羥基、視情況經取代之單環C_{3-6}環烷基、視情況經取代之雙環C_{3-8}環烷基、視情況經取代之單環雜環基及R^{19A}；R^{13}可為氫、氘或經取代或未經取代之C_{1-4}烷基，其中經取代之C_{1-4}烷基可經一或多個選自以下的取代基取代：鹵素、羥基及R^{19B}；R^{14}可為氫、氘或未經取代之C_{1-4}烷基；R^{15}可為氫、氘或未經取代之C_{1-4}烷基；R^{16}可為氫、氘、鹵素、未經取代之C_{1-4}烷基、氰基、未經取代之C_{1-4}鹵烷基或未經取代之C_{3-8}單環環烷基；R^{17}可為經取代之苯基或經取代之吡啶基，其中經取代之苯基及經取代之吡啶基可經一或多個獨立地選自以下的取代基取代：鹵素、氰基、未經取代之C_{1-4}鹵烷基及未經取代之C_{1-4}烷基；R^{18}可為氫、氘或未經取代之C_{1-4}烷基；且R^{19A}及R^{19B}可獨立地為視情況經取代之-O-醯基、未經取代之O-鍵聯之α-胺基酸、$-O-P(=O)(OH)_2$或$-CH_2-P(=O)(OH)_2$。

【0090】 式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可具有以下結構：



(IIa) 及



(IIb) 。

【0091】 存在於R^{12}上之基團可為C_{2-8}烯基或C_{2-8}炔基。在一些實施例中，R^{12}可為C_{2-8}烯基。在其他實施例中，R^{12}可為C_{2-5}烯基。在另其他實施例中，R^{12}可為C_{3-4}烯基。在一些實施例中，R^{12}可為未經取代之C_{2-8}烯基。如本文所提供，在一些實施例中，R^{12}可為經取代之C_{2-8}烯基，其中經取代之C_{2-8}烯基可經一或多個獨立地選自以下的取代基取代：鹵素、羥基、視情況經取代之單環C_{3-6}環烷基、視情況經取代之雙環C_{3-8}環烷基、視情況經取代之單環雜環基及R^{19A}。在一些實施例中，R^{12}可為經取代之C_{3-4}烯基，其中經取代之C_{3-4}烯基可經一或多個獨立地選自以下的取代基取代：鹵素、羥基、視情況經取代之單環C_{3-6}環烷基、視情況經取代之雙環C_{3-8}環烷基、視情況經取代之單環雜環基及R^{19A}。

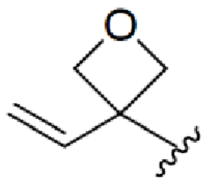
【0092】 R^{12}之經取代之烯基之實例包括經一或多個鹵素(例如，F及/或Cl)取代的經取代之烯基；經一或多個羥基取代的經取代之烯基；經未經取代之單環C_{3-6}環烷基取代的經取代之烯基；由經取代之單環C_{3-6}環烷基取代的經取代之烯基；經選自未經取代之稠合雙環C_{3-8}環烷基、未經取代之橋連雙環C_{3-8}環烷基及未經取代之螺雙環C_{3-8}環烷基之未經取代之雙環C_{3-8}環烷基取代的經取代之烯基；經選自經取代之稠合雙環C_{3-8}環烷基、經取代之橋連雙環C_{3-8}環烷基及經取代之螺雙環C_{3-8}環烷基之經取代之雙環C_{3-8}環烷基取代的經取代之烯基；經未經取代之單環雜環基取代的經取代之烯基；由經取代之單環雜環基取代的經取代之烯基；及經R^{19A}取代之經取代之烯基。

【0093】 當R^{12}為烯基時，烯基可包括單一雙鍵。雙鍵之位置可變化。在一些實施例中，雙鍵可位於末端碳與鄰近末端碳之碳之間。在一些實施例中，雙鍵可位於鄰近式(I)之七員環之碳與遠離式(I)之七員環之下

一個碳之間。

【0094】在一些實施例中，R^{12}可為未經取代之C_{2-8}炔基。在其他實施例中，R^{12}可為經取代之C_{2-8}炔基，其中經取代之C_{2-8}炔基可經一或多個獨立地選自以下的取代基取代：鹵素、羥基、視情況經取代之單環C_{3-6}環烷基、視情況經取代之雙環C_{3-8}環烷基、視情況經取代之單環雜環基及R^{19A}。炔基可具有2至8個碳、3至6個碳或3至5個碳。在一些實施例中，R^{12}為經取代之C_{3-5}炔基，其中經取代之C_{3-5}炔基可經一或多個獨立地選自以下的取代基取代：鹵素、羥基、視情況經取代之單環C_{3-6}環烷基、視情況經取代之雙環C_{3-8}環烷基及R^{19A}。

【0095】R^{12}之經取代之C_{2-8}炔基之實例包括經一或多個鹵素(例如，F或Cl)取代的經取代之炔基；經一或多個羥基取代的經取代之炔基；經未經取代之單環C_{3-6}環烷基取代的經取代之炔基；由經取代之單環C_{3-6}環烷基取代的經取代之炔基；經選自未經取代之稠合雙環C_{3-8}環烷基、未經取代之橋連雙環C_{3-8}環烷基及未經取代之螺雙環C_{3-8}環烷基之未經取代之雙環C_{3-8}環烷基取代的經取代之炔基；經選自經取代之稠合雙環C_{3-8}環烷基、經取代之橋連雙環C_{3-8}環烷基及經取代之螺雙環C_{3-8}環烷基之經取代之雙環C_{3-8}環烷基取代的經取代之炔基；經未經取代之單環雜環基取代的經取代之炔基；由經取代之單環雜環基取代的經取代之炔基；及經R^{19A}取代的經取代之炔基。當R^{12}經視情況經取代之單環C_{3-6}環烷基、視情況經取代之雙環C_{3-8}環烷基或視情況經取代之單環雜環基取代時，視情況經取代之單環C_{3-6}環烷基、視情況經取代之雙環C_{3-8}環烷基及視情況經取代之單環雜環基可藉由置換R^{12}之兩個氫來取代R^{12}。舉例而言，當R^{12}為藉由置換R^{12}之兩個氫而經氧雜環丁烷(單環雜環基)取代之C_3-烯基時，R^{12}可具

有結構  。在一些實施例中，R^{12}經視情況經取代之單環C_{3-6}環烷基、視情況經取代之雙環C_{3-8}環烷基或視情況經取代之單環雜環基取代，其中視情況經取代之單環C_{3-6}環烷基、視情況經取代之雙環C_{3-8}環烷基或視情況經取代之單環雜環基置換一個氫。在其他實施例中，R^{12}經視情況經取代之單環C_{3-6}環烷基、視情況經取代之雙環C_{3-8}環烷基或視情況經取代之單環雜環基取代，其中視情況經取代之單環C_{3-6}環烷基、視情況經取代之雙環C_{3-8}環烷基或視情況經取代之單環雜環基置換兩個氫，使得前述部分以螺方式連接。

【0096】 R^{12}之炔基可包括單一參鍵。參鍵之位置可變化。在一些實施例中，參鍵可位於末端碳與鄰近末端碳之碳之間。在一些實施例中，參鍵可位於鄰近式(I)之七員環之碳與遠離式(I)之七員環之下一個碳之間。

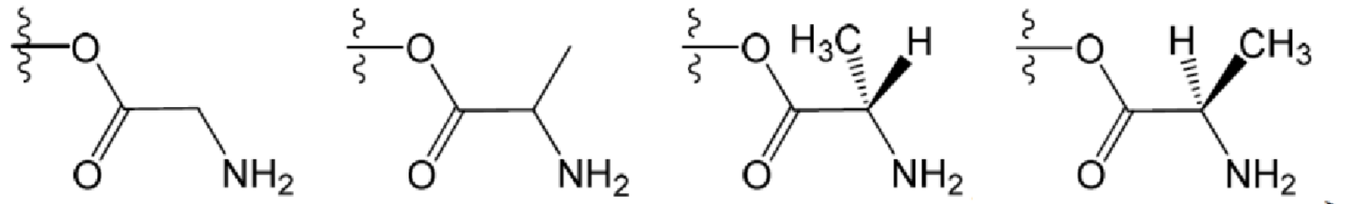
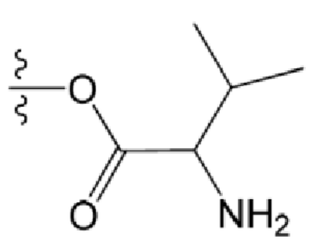
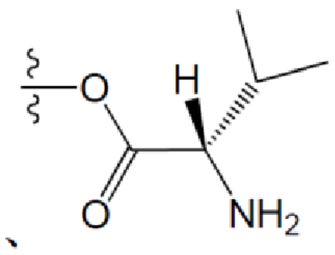
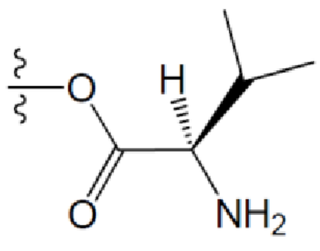
【0097】 當R^{12}為經R^{19A}取代之烯基或經R^{19A}取代之炔基時，R^{19A}可為視情況經取代之-O-醯基前藥或未經取代之-O-鍵聯之α-胺基酸前藥。當R^{12}為經視情況經取代之-O-醯基取代的經取代之烯基或經取代之炔基時，視情況經取代之-O-醯基可具有結構-O-C(=O)R^{19A1}，其中R^{19A1}可為視情況經取代之C_{1-6}烷基或視情況經取代之C_6或C_{14}芳基。在一些實施例中，R^{19A}可為-O-C(=O)R^{19A1}，其中R^{19A1}可為未經取代之C_{1-6}烷基。

【0098】 當R^{12}之烯基及/或炔基經取代時，前述中之每一者可經未經取代之-O-鍵聯之α-胺基酸取代，諸如此項技術中已知及本文所描述之彼等。在一些實施例中，R^{19A}可為-O-鍵聯之甘胺酸、-O-鍵聯之纈胺酸、-O-鍵聯之白胺酸或-O-鍵聯之異白胺酸。磷酸酯或膦酸酯可以R^{19A}存在。在一些實施例中，R^{19A}可為-O-P(=O)$(OH)_2$。在其他實施例中，R^{19A}可為-

CH_2-P(=O)$(OH)_2$。

【0099】 如本文所提供，R^{13}可為氫、氘或經取代或未經取代之C_{1-4}烷基，其中經取代之C_{1-4}烷基可經一或多個選自以下的取代基取代：鹵素、羥基及R^{19B}。在一些實施例中，R^{13}可為氫。在其他實施例中，R^{13}可為氘。在另其他實施例中，R^{13}可為未經取代之C_{1-4}烷基。在又其他實施例中，R^{13}可為經一或多個選自以下的取代基取代的經取代之C_{1-4}烷基：鹵素(例如，F或Cl)、羥基及R^{19B}。為取代之C_{1-4}烷基的R^{13}之實例包括-CF_3、-CHF_2、-CH_2OH及-CH(OH)CH_3。在一些實施例中，R^{19B}可為-O-P(=O)$(OH)_2$。在其他實施例中，R^{19B}可為-CH_2-P(=O)$(OH)_2$。

【0100】 R^{12}及R^{13}之適合C_{1-4}烷基描述於本文中且包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基或第三丁基。當R^{13}為經R^{19B}取代的經取代之C_{1-4}烷基時，R^{19B}可為視情況經取代之-O-醯基前藥或未經取代之-O-鍵聯之α-胺基酸前藥。R^{19B}之視情況經取代之-O-醯基可為-O-C(=O)R^{19B1}，其中R^{19B1}可為視情況經取代之C_{1-6}烷基或視情況經取代之C_6或C_{14}芳基。在一些實施例中，R^{19B}可為-O-C(=O)R^{19B1}，其中R^{19B1}可為未經取代之C_{1-6}烷基。

【0101】 如本文所描述，R^{12}及R^{13}可包括-O-鍵聯之α-胺基酸，諸如-O-鍵聯之甘胺酸、-O-鍵聯之纈胺酸、-O-鍵聯之白胺酸或-O-鍵聯之異白胺酸。當R^{19A}及/或R^{19B}為-O-鍵聯之α-胺基酸時，在一些實施例中，R^{19A}及/或R^{19B}可選自：  、、、、  、  及  。

【0102】 在一些實施例中，R^{14}可為氫。在其他實施例中，R^{14}可為氘。在另其他實施例中，R^{14}可為未經取代之C_{1-4}烷基，諸如本文所描述之彼等。在一些實施例中，R^{14}可為甲基。

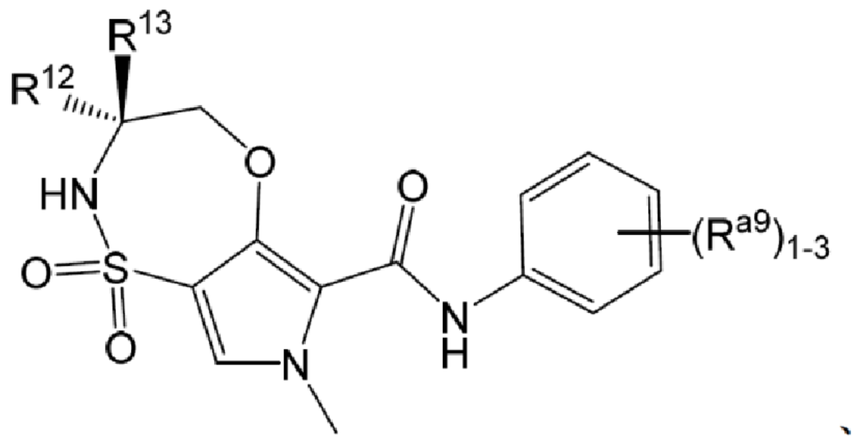
【0103】 式(II)包括可未經取代或經未經取代之C_{1-4}烷基、氰基及/或未經取代之C_{1-4}鹵烷基取代的5員環。在一些實施例中，R^{15}可為氫。在其他實施例中，R^{15}可為氘。在另其他實施例中，R^{15}可為未經取代之C_{1-4}烷基(例如，甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基或第三丁基)。在一些實施例中，R^{16}可為氫。在其他實施例中，R^{16}可為氘。在另其他實施例中，R^{16}可為鹵素(例如，F或Cl)。在又其他實施例中，R^{16}可為未經取代之C_{1-4}烷基，諸如本文所描述之彼等。在一些實施例中，R^{16}可為氰基。在其他實施例中，R^{16}可為未經取代之C_{1-4}鹵烷基，諸如CF_3。在另其他實施例中，R^{16}可為未經取代之C_{3-8}單環環烷基。在一些實施例中，R^{15}可為甲基；且R^{16}可為氫。

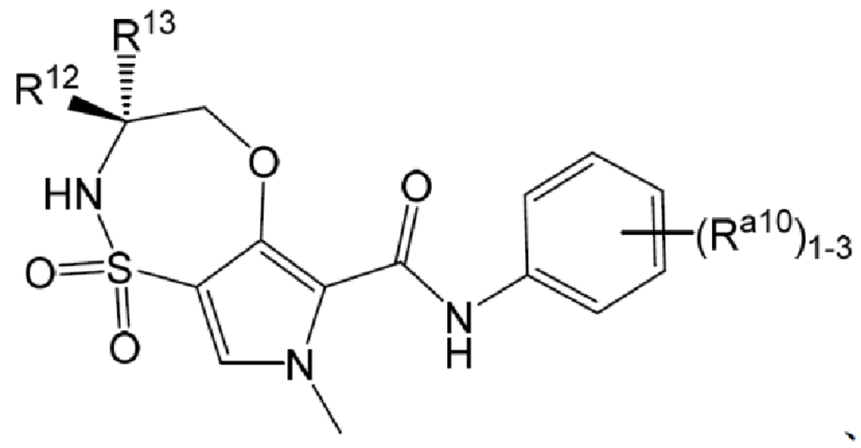
【0104】 式(II)之$-C(=O)NR^{17}R^{18}$部分可包括如本文所描述的經取代之苯基或經取代之吡啶基。在一些實施例中，R^{17}可為經取代之苯基，其中苯基可經一或多個獨立地選自以下的取代基取代：鹵素、氰基、未經取代之C_{1-4}鹵烷基及未經取代之C_{1-4}烷基。在其他實施例中，R^{17}可為經取代之吡啶基，其中吡啶基可經一或多個獨立地選自以下的取代基取代：鹵素、氰基、未經取代之C_{1-4}鹵烷基及未經取代之C_{1-4}烷基。R^{17}之苯基及吡啶基可經一或多個如本文所描述之取代基取代。在一些實施例中，R^{17}可為經單取代之苯基。在其他實施例中，R^{17}可為經二取代之苯基。在一些實施例中，R^{17}之苯基可在對位及/或間位處經取代。在一些實施例中，R^{17}之苯基可為3,4-二取代之苯基。在另其他實施例中，R^{17}可為經單取代

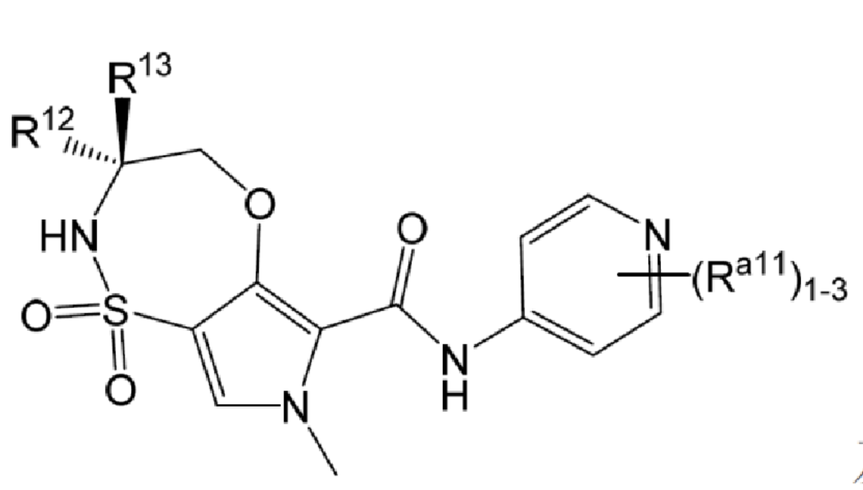
之吡啶基。在又其他實施例中，R^{17}可為經二取代之吡啶基。在一些實施例中，吡啶基可在鄰近吡啶基之氮的碳上經取代。可在R^{17}上經取代的未經取代之C_{1-4}烷基可為甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基或第三丁基。未經取代之C_{1-4}鹵烷基之實例為CF_3、CHF_2及CH_2F。在一些實施例中，R^{17}可經F及/或Cl取代。在一些實施例中，R^{17}可經F、Cl及/或Br取代。在一些實施例中，R^{17}可經CF_3取代。在一些實施例中，R^{17}可經CH_3取代。當R^{17}經二取代時，兩個基團可相同或不同。在一些實施例中，R^{17}不能經2個氟取代。舉例而言，在一些實施例中，R^{17}不能為3,4-二氟苯基。

【0105】如本文所描述，$-C(=O)NR^{17}R^{18}$之R^{18}基團可為氫、氘或未經取代之C_{1-4}烷基。在一些實施例中，R^{18}可為氫。在其他實施例中，R^{18}可為氘。在另其他實施例中，R^{18}可為未經取代之C_{1-4}烷基。

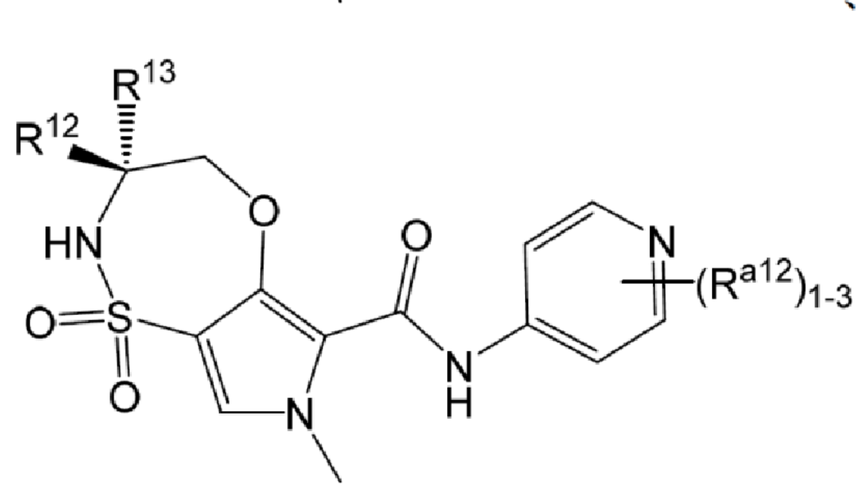
【0106】包括其醫藥學上可接受之鹽的式(II)化合物之一些實例包括以下：







及

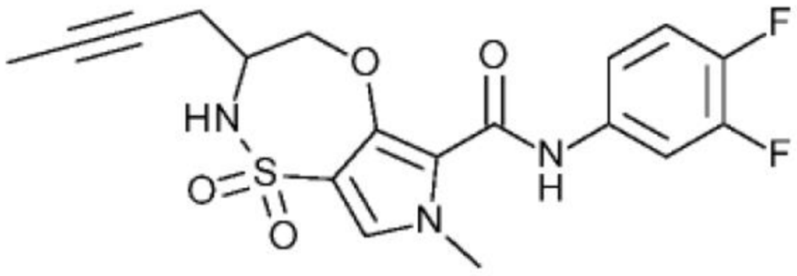


，

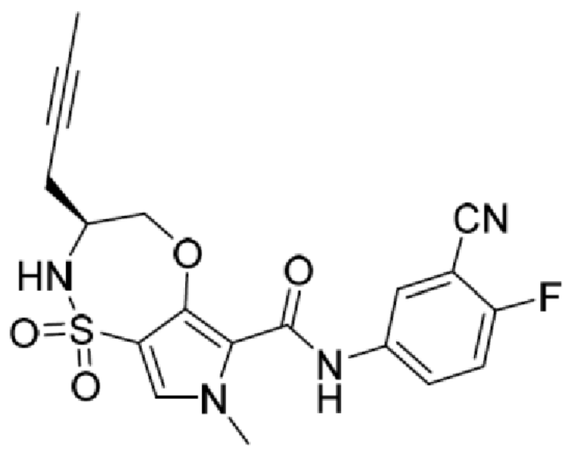
其中各R^{a9}、各R^{a10}、各R^{a11}及各R^{a12}獨立地選自甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、氰基、CF_3、CHF_2、CH_2F、F、Cl及

Br。

【0107】在一些實施例中，當R^{12}為未經取代之2-丁炔基，R^{13}為氫，R^{14}及R^{18}各自為氫，R^{15}為甲基且R^{16}為氫時，則R^{17}不能為3,4-二氟苯基。在一些實施例中，式(II)化合物不能為



，或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，式(II)化合物不能為



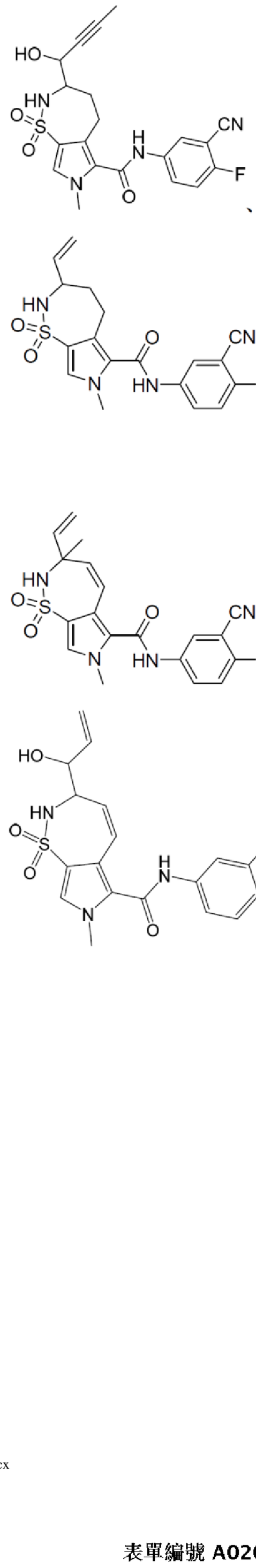
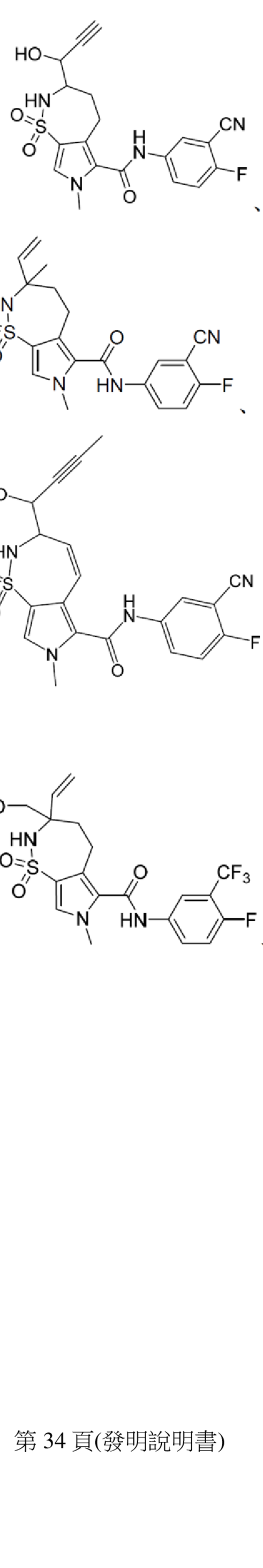
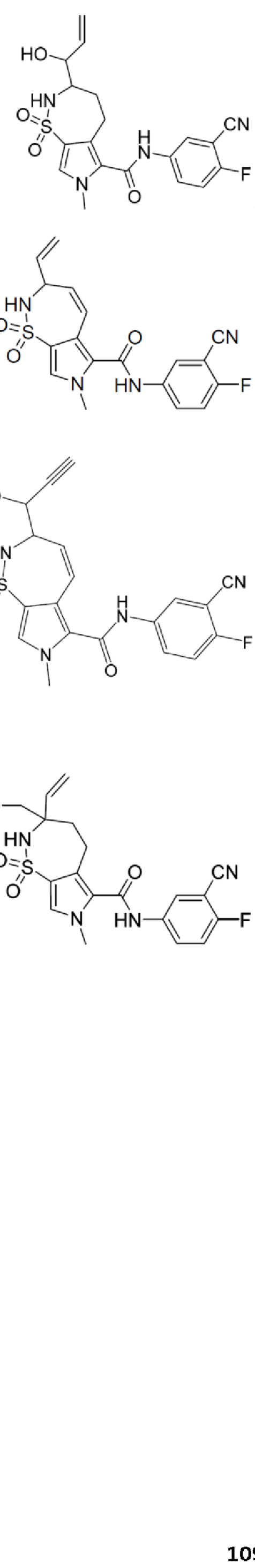
，或其醫藥學上可接受之鹽。

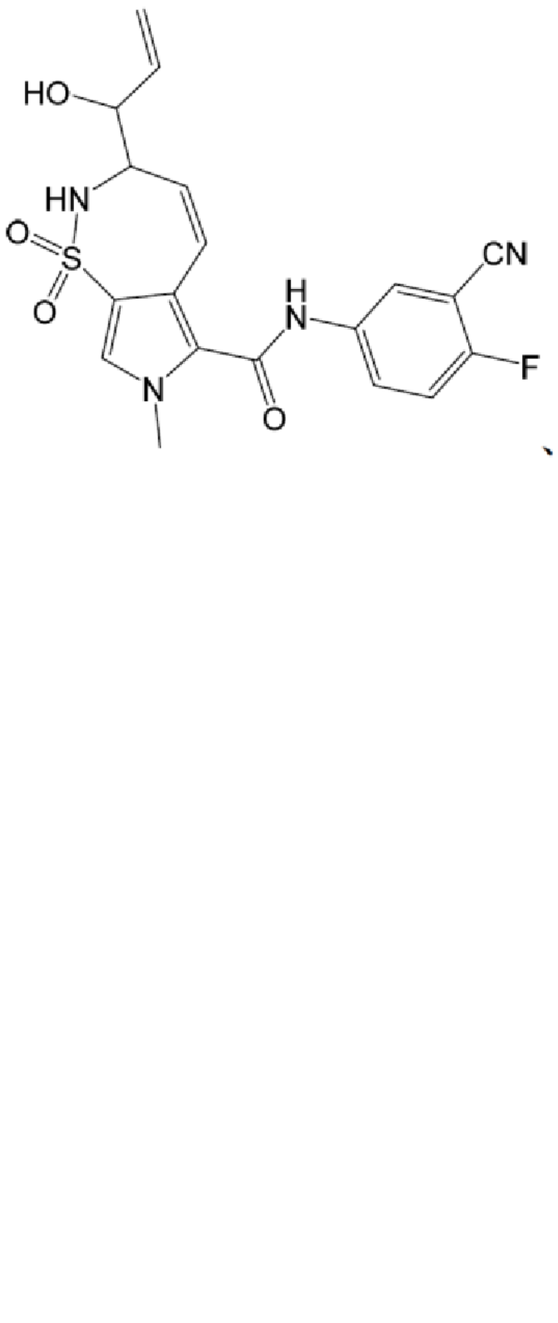
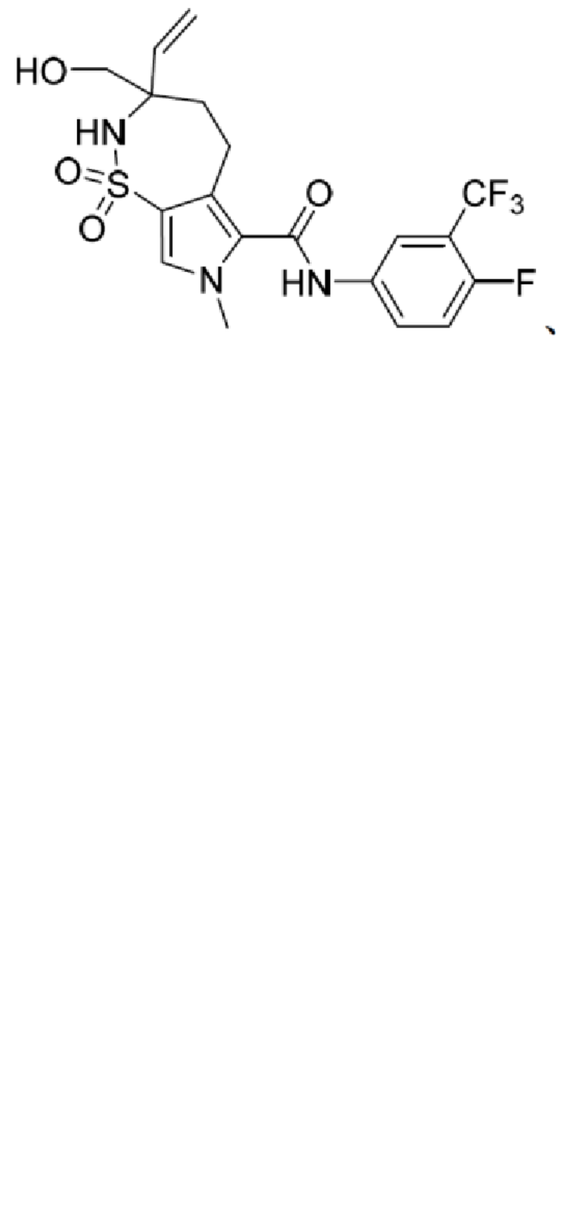
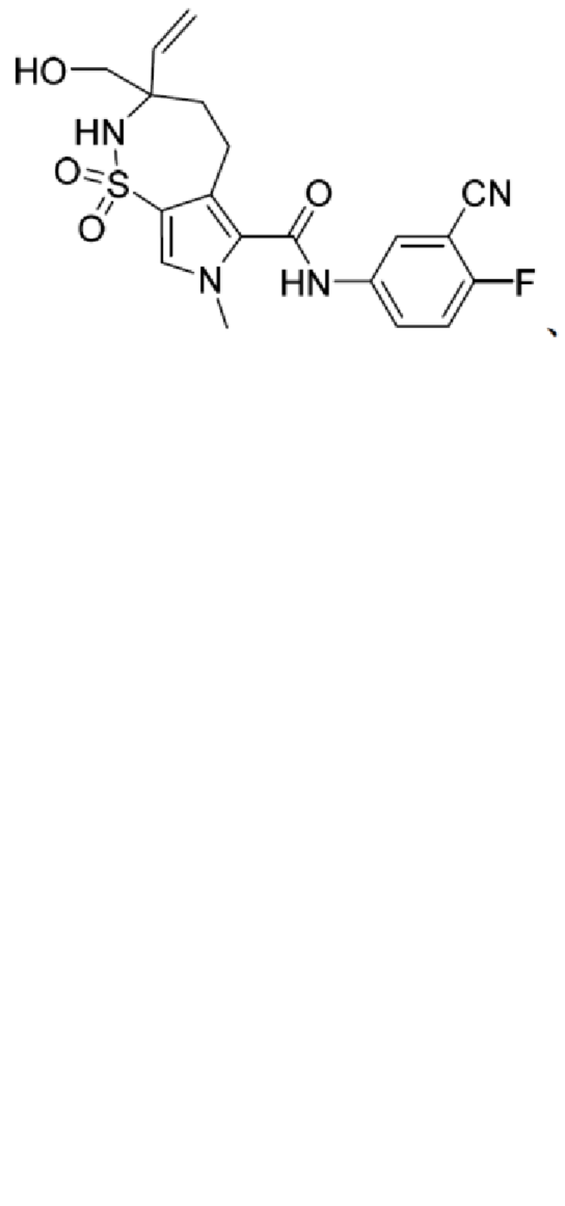
【0108】對於式(I)及(II)，例示性R^1、R^2、R^{12}、R^{13}、R^6及R^{17}部分包括(但不限於)以下：

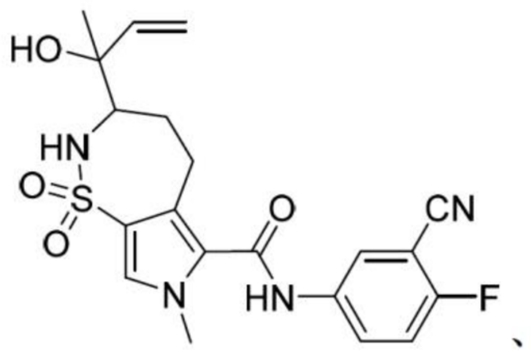
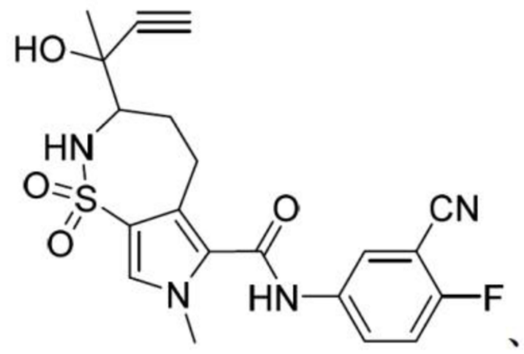
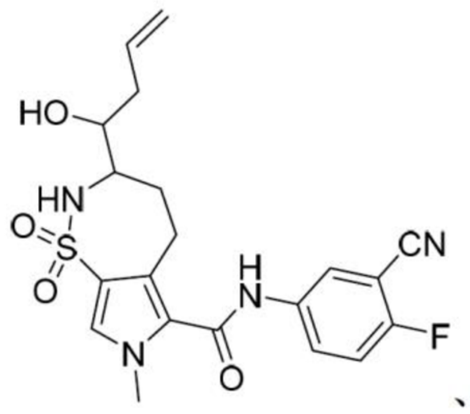
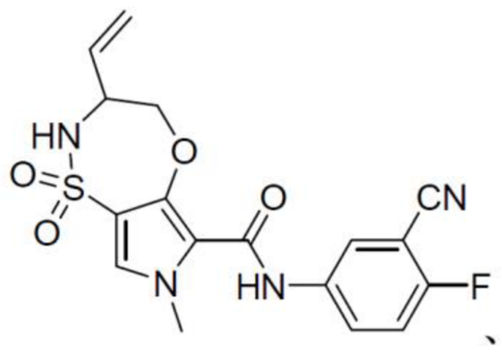
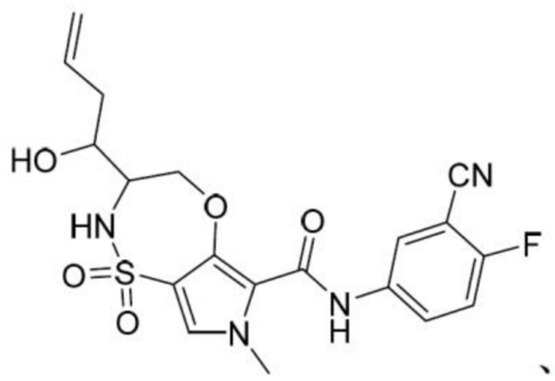
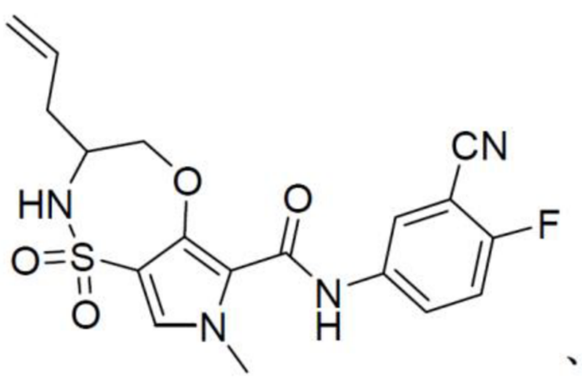
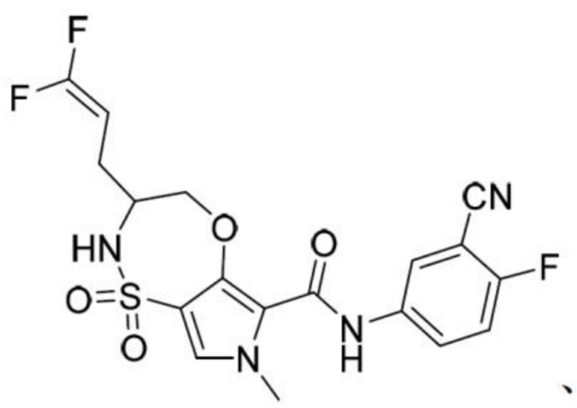
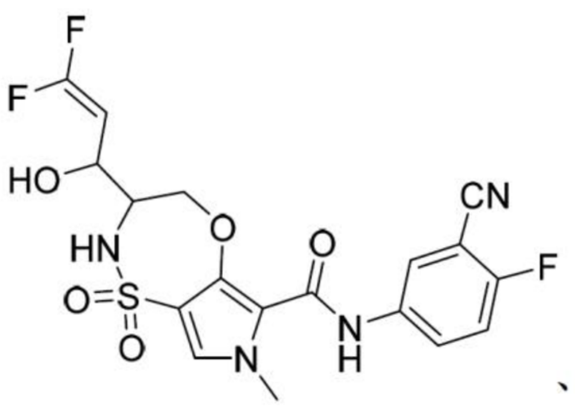
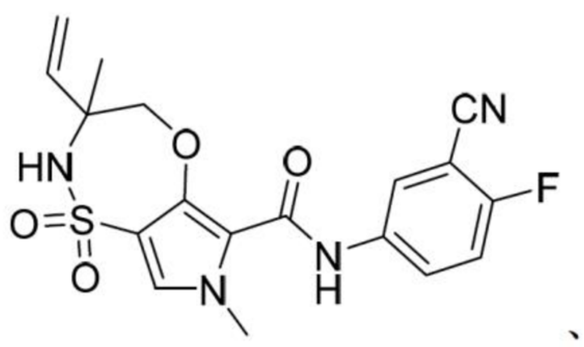
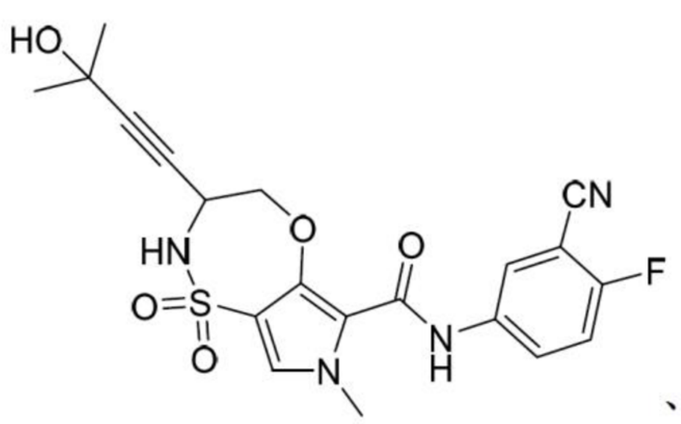
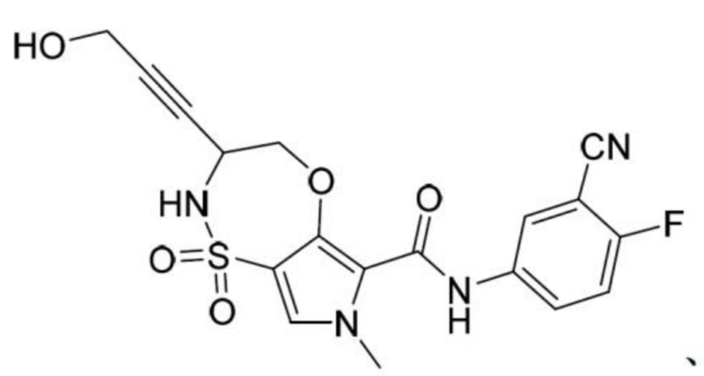
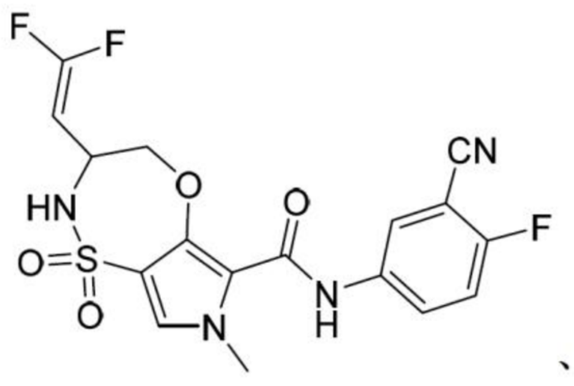
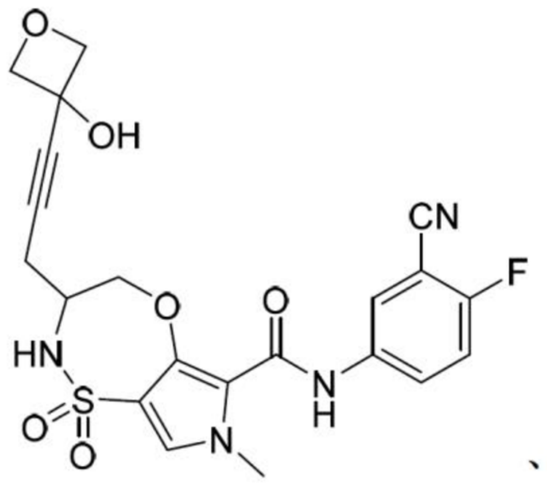
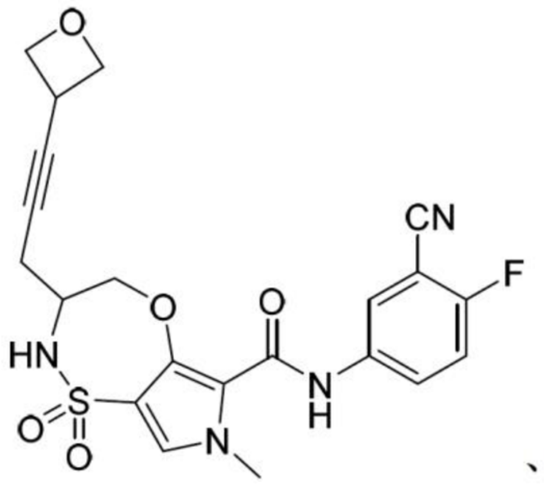
R^1/R^{12}	R^6/R^{17}

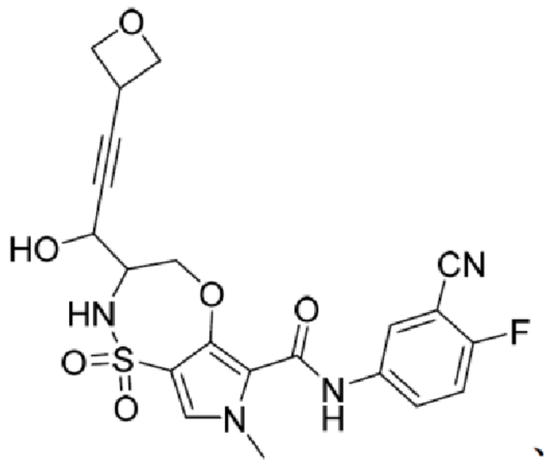
R^2/R^{13}	
-H、-CH_3、-CH_2OH及-$CH(OH)CH_3$	

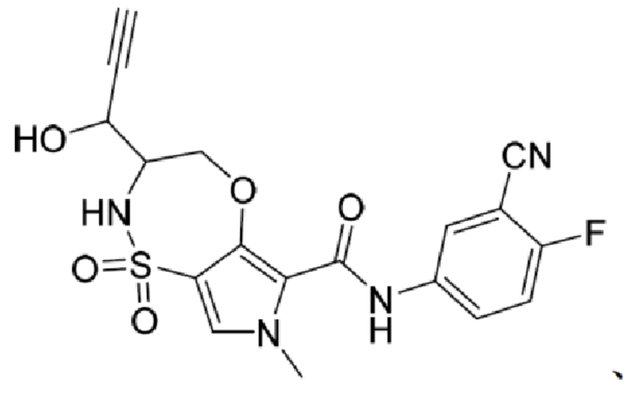
【0109】 式(I)及(II)之化合物或前述化合物中之任一者之醫藥學上可接受之鹽的實例包括以下：

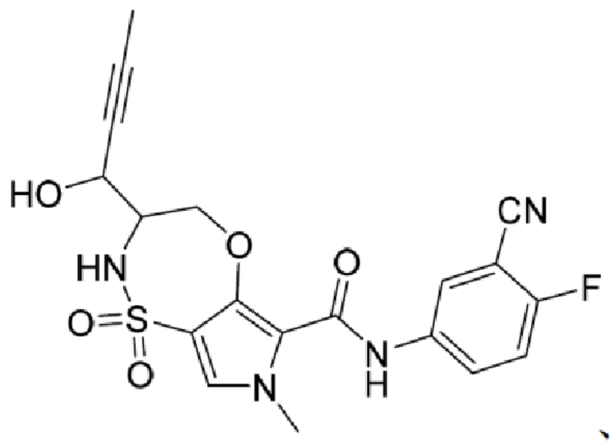




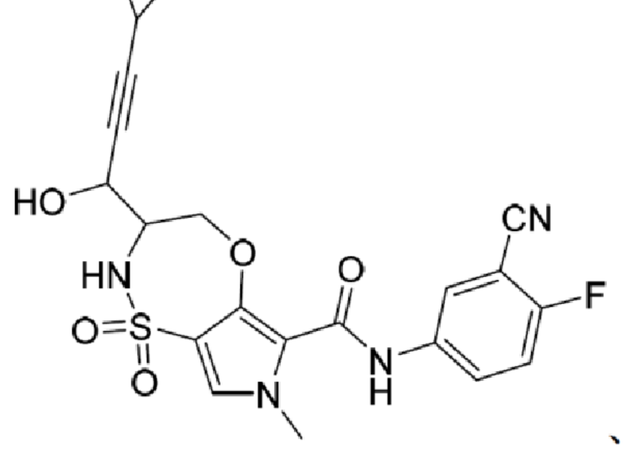




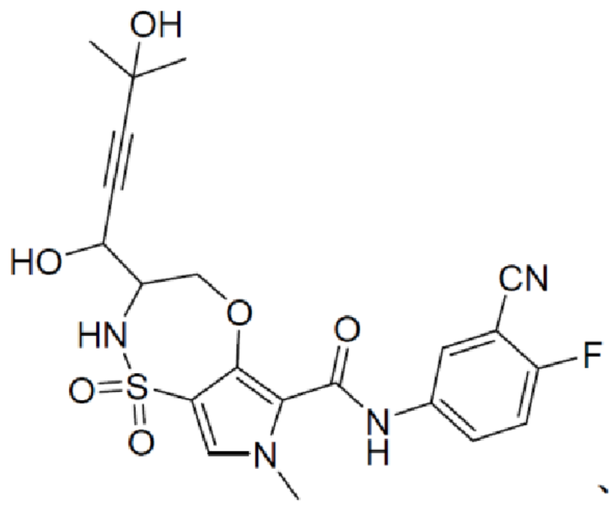

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

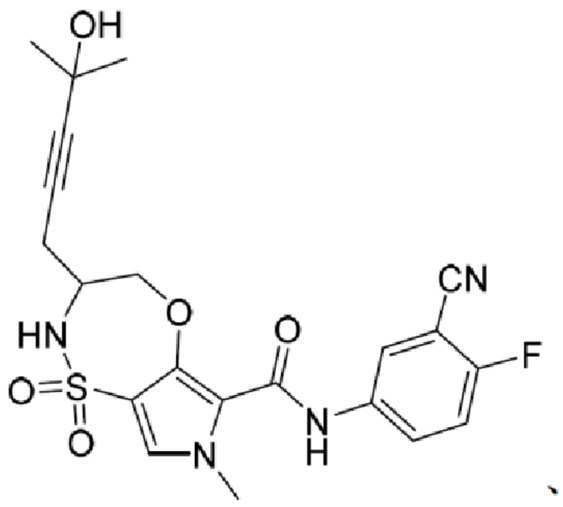


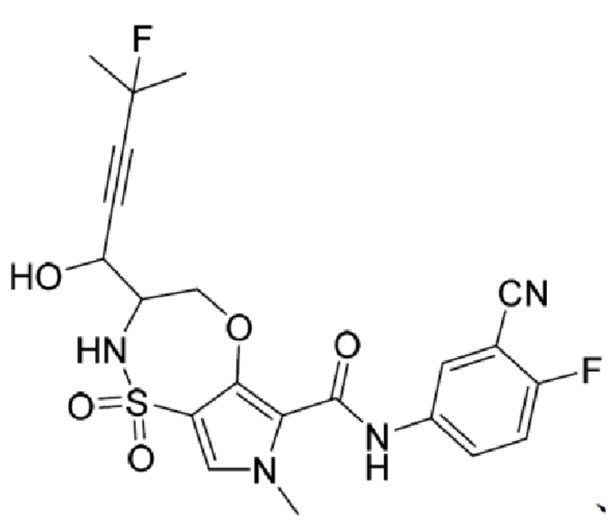


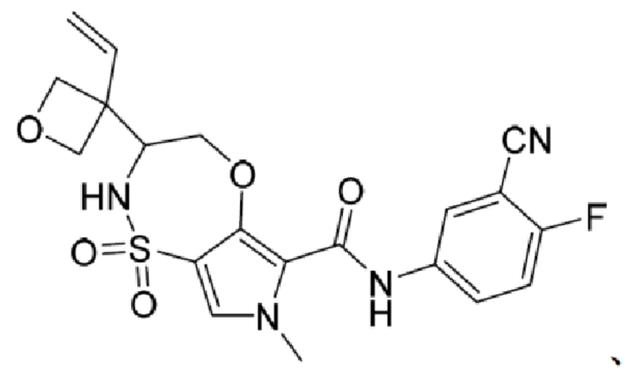


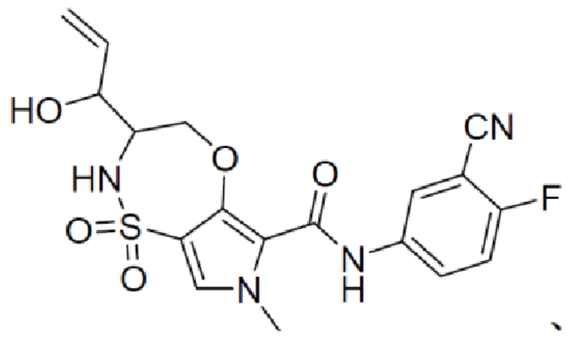


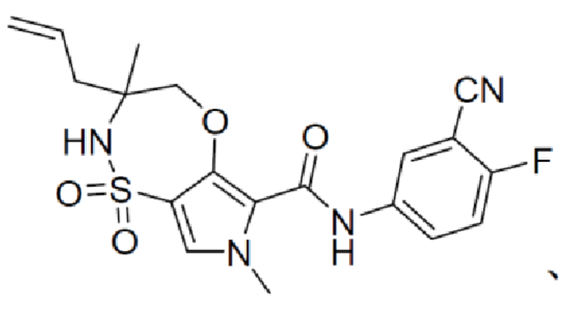


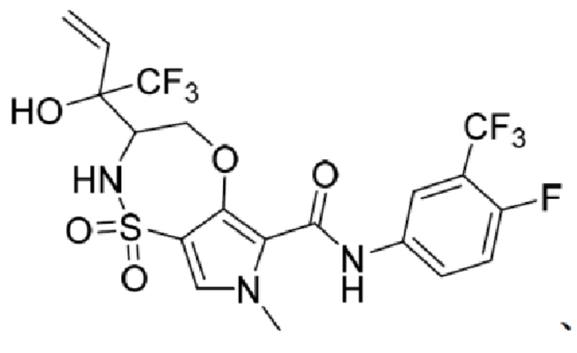


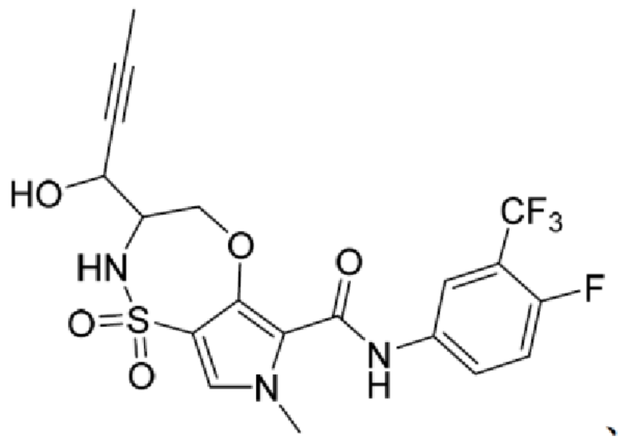
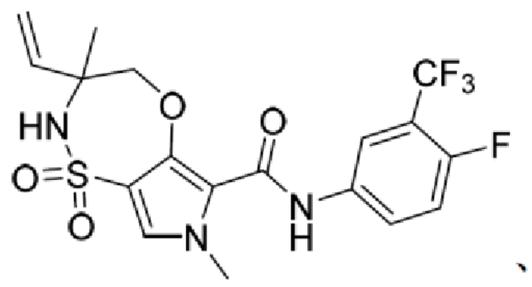
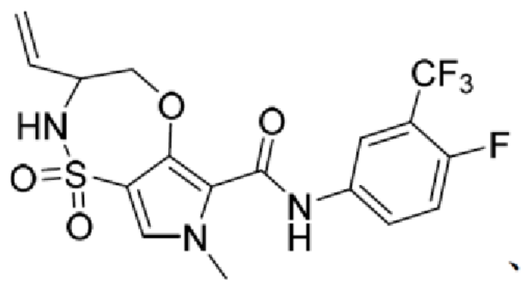
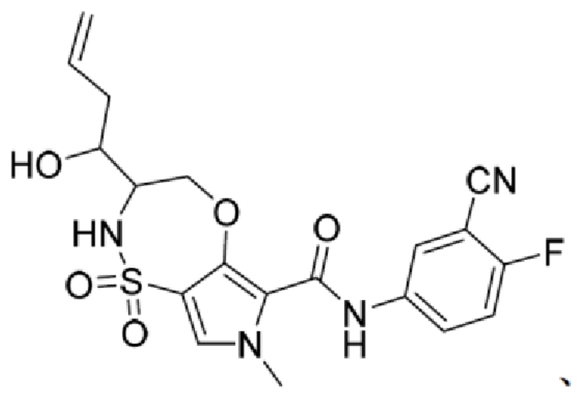
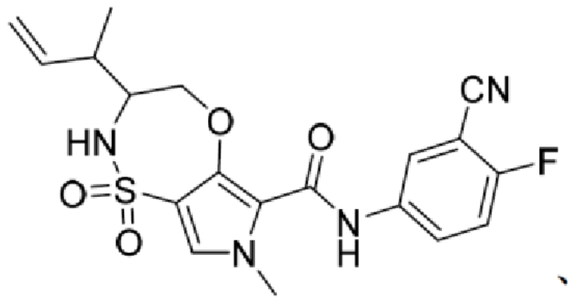
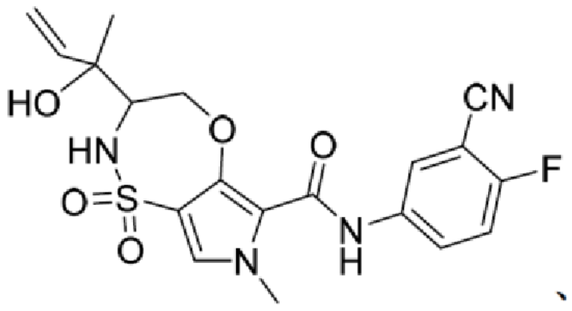
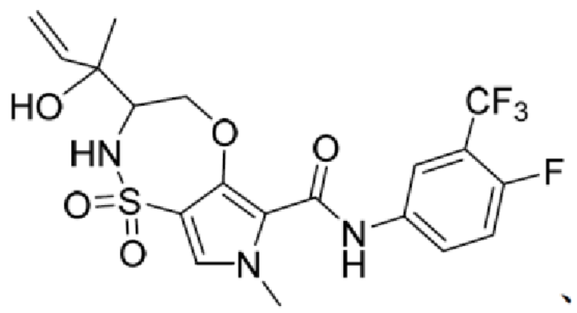
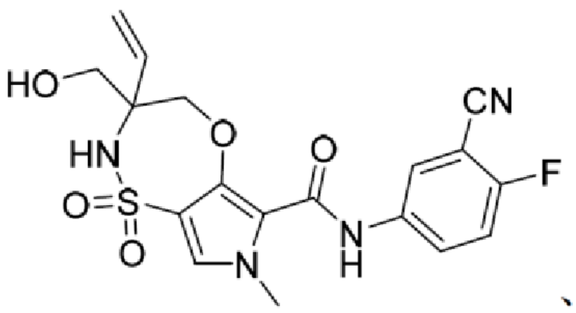
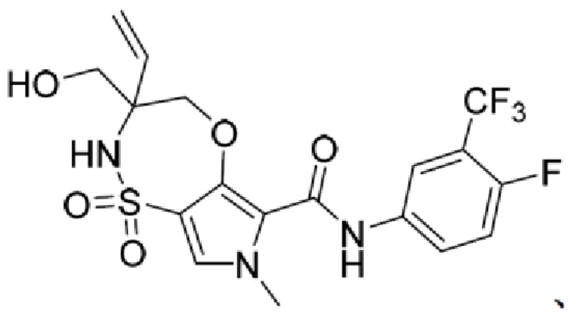


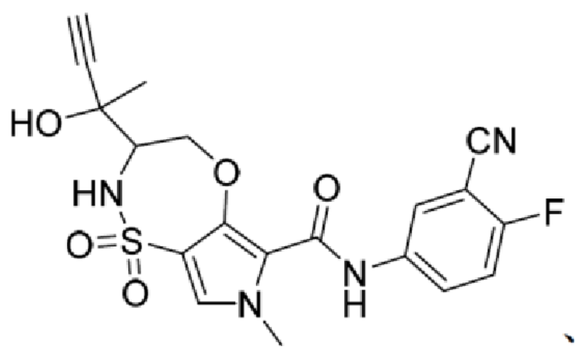
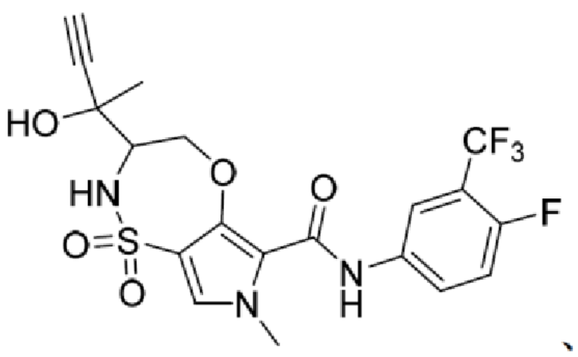
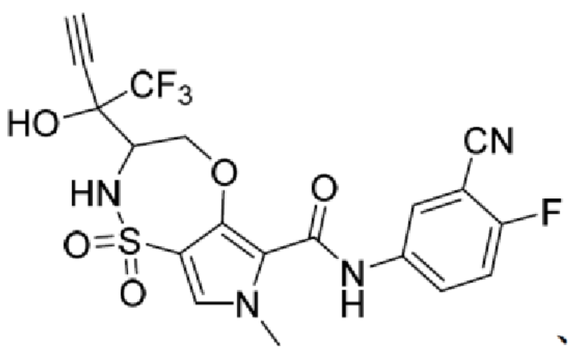
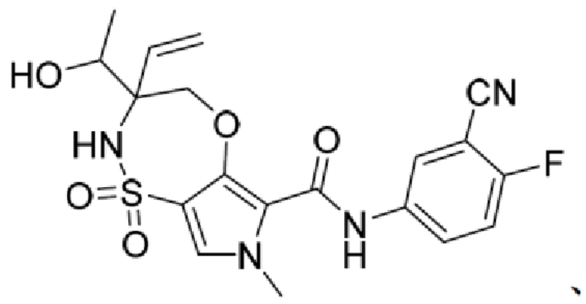
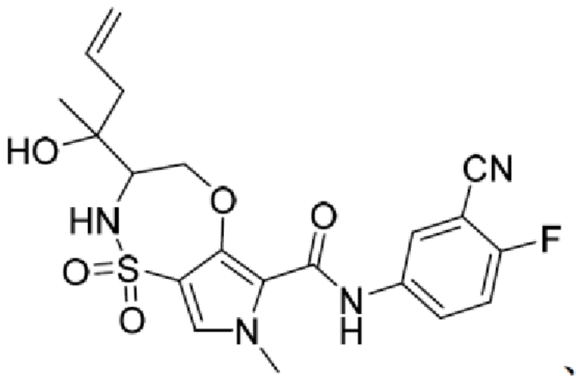
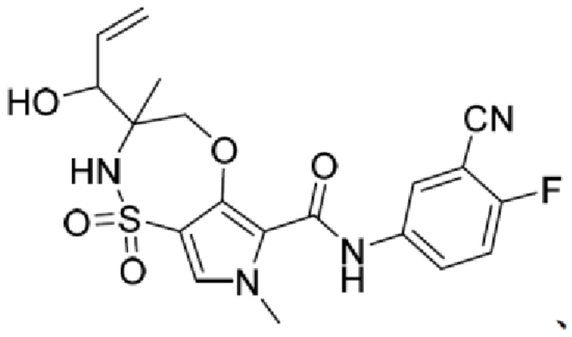


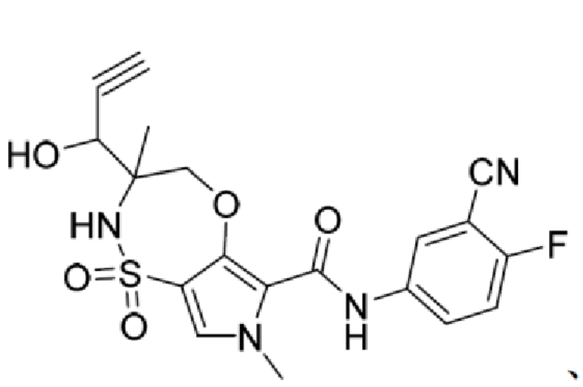
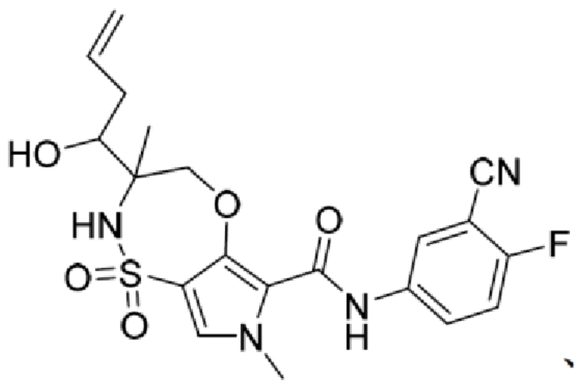
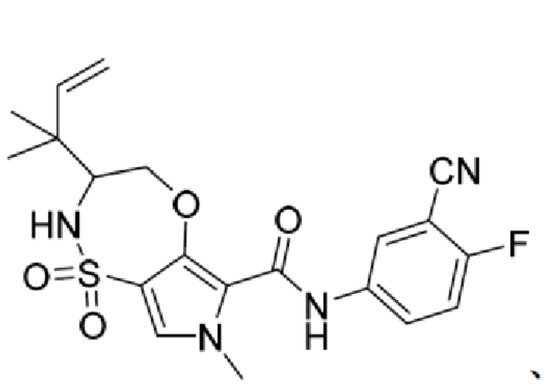




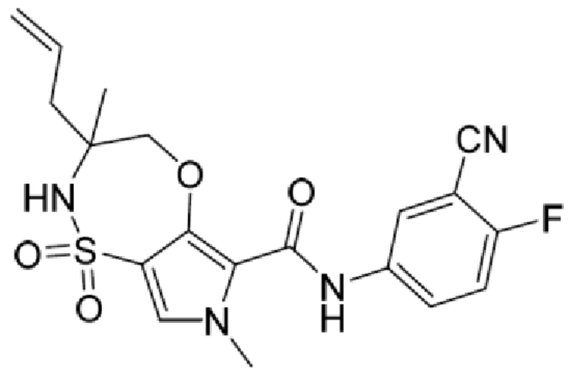
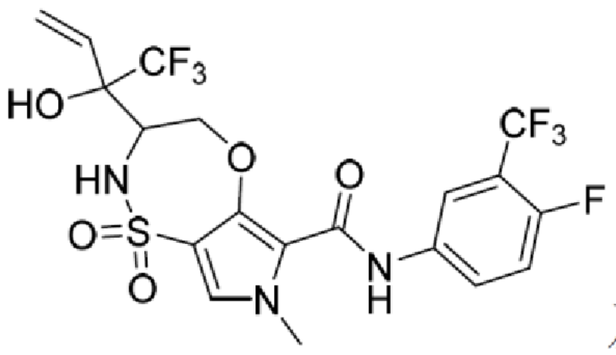
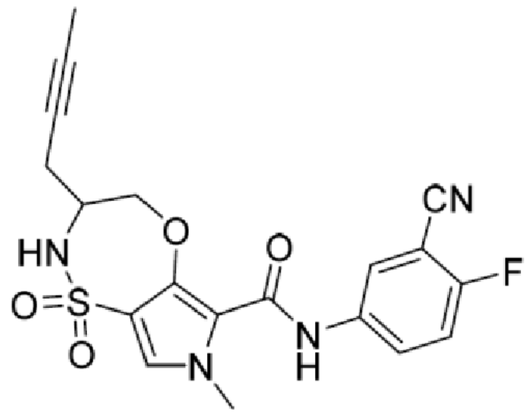


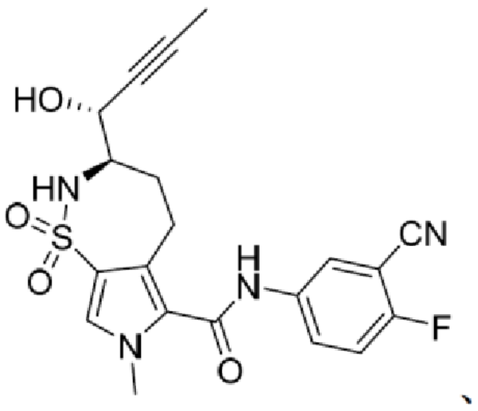
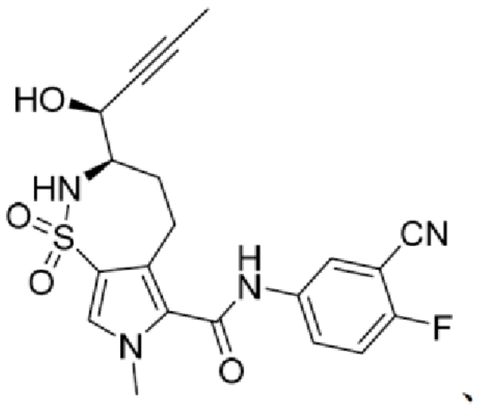
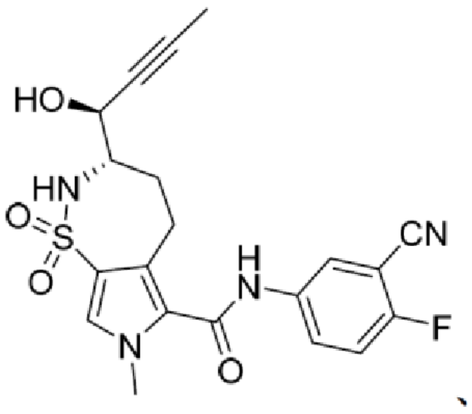
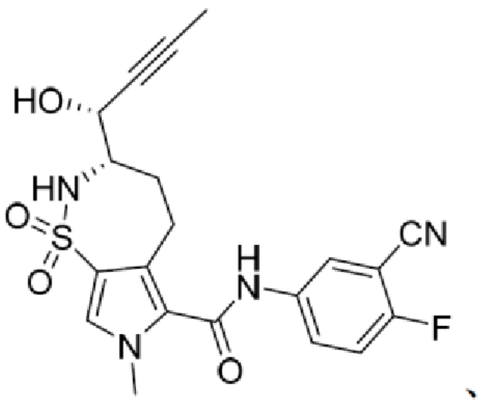
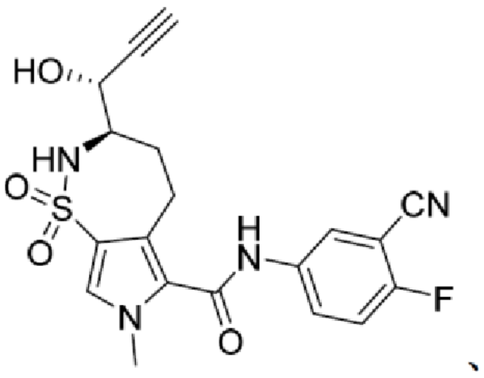
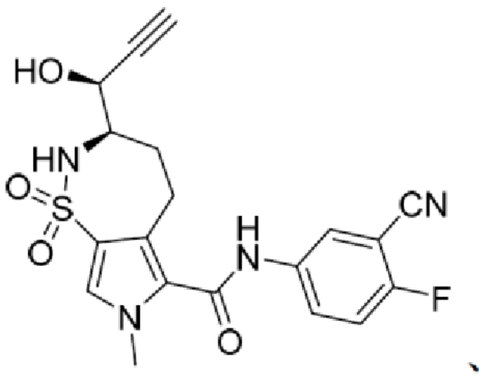

、

、

、

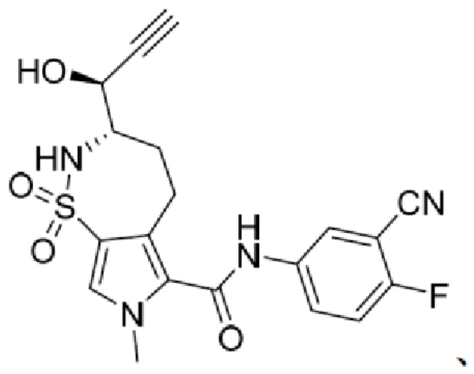
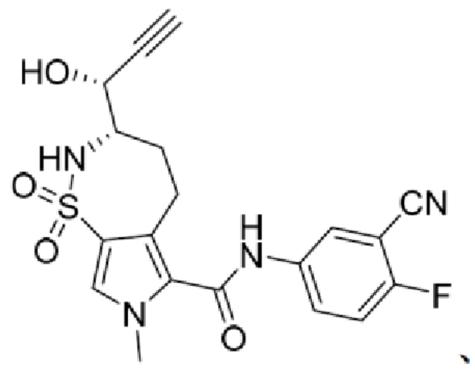
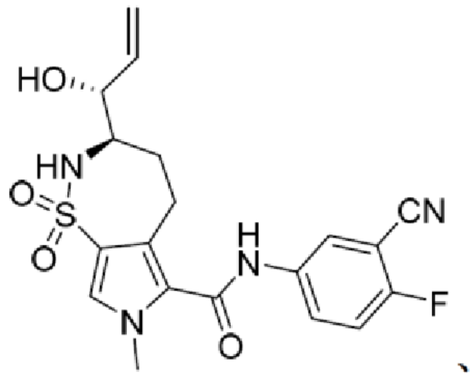
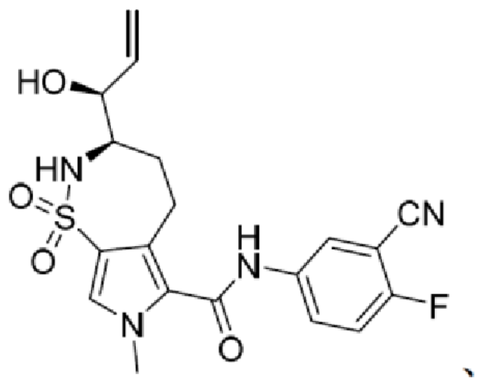
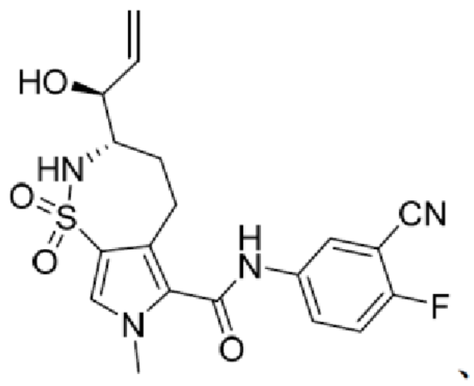
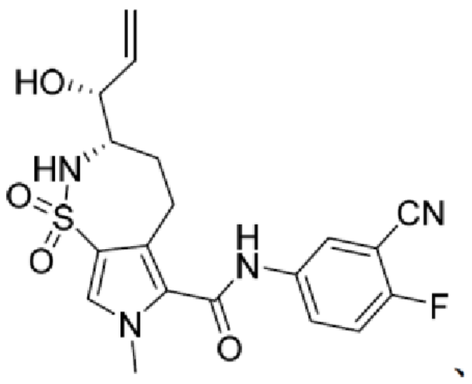
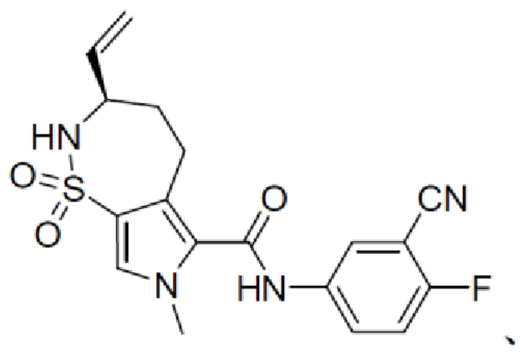
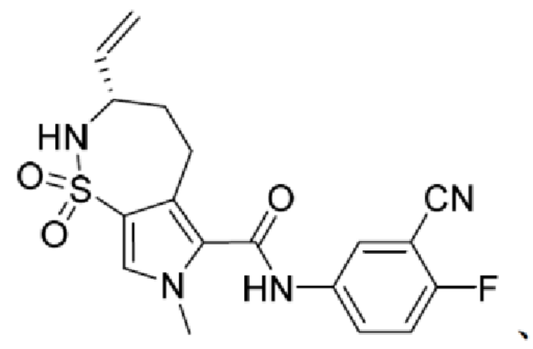
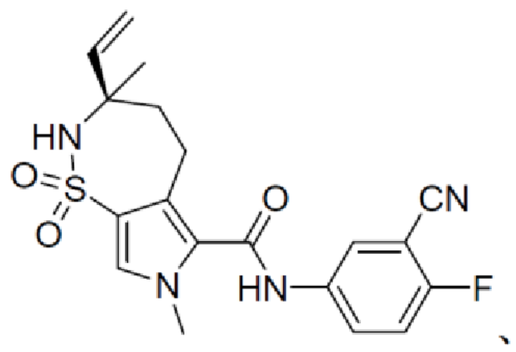
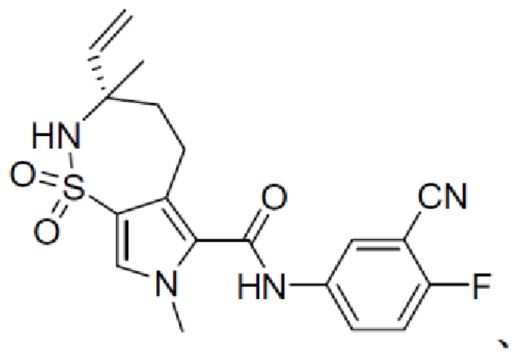
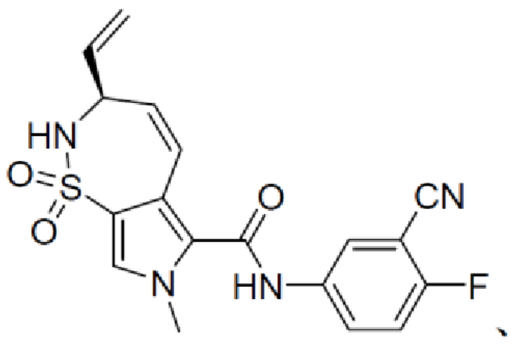
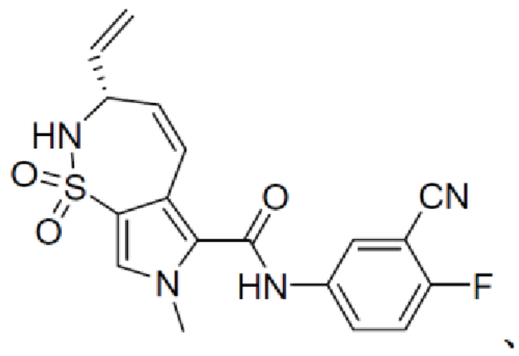
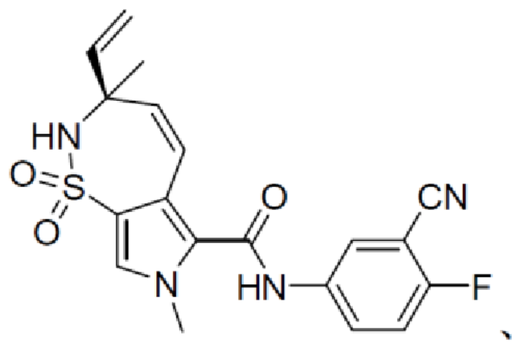
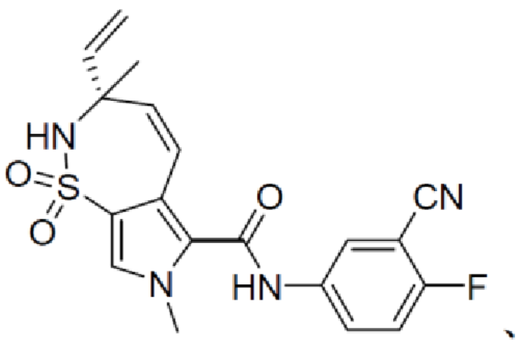
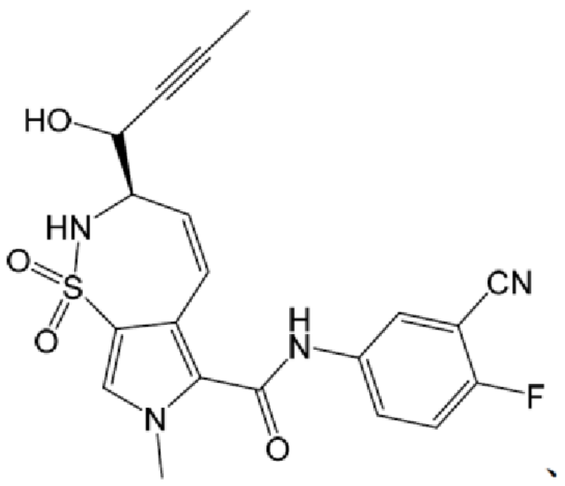
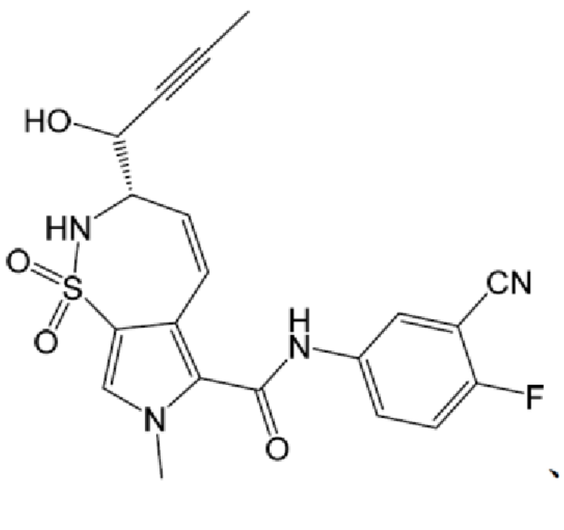
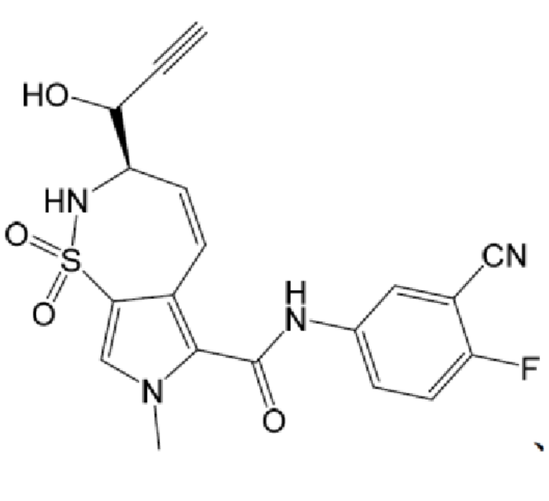
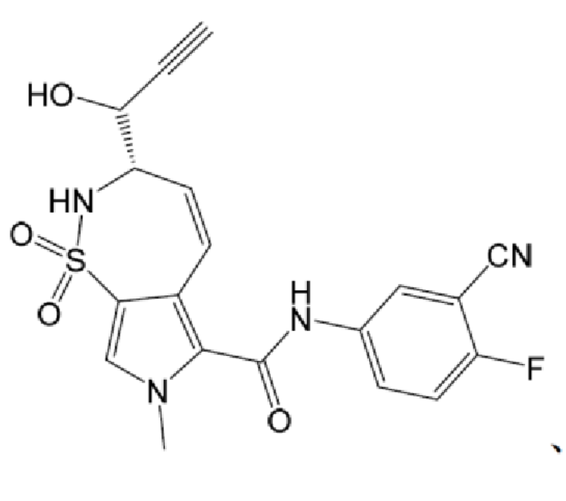
、

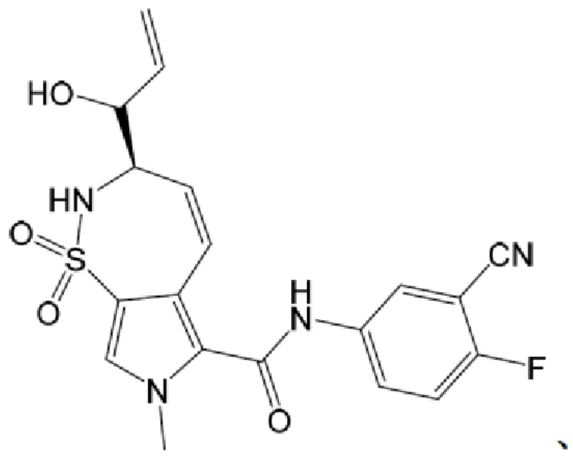
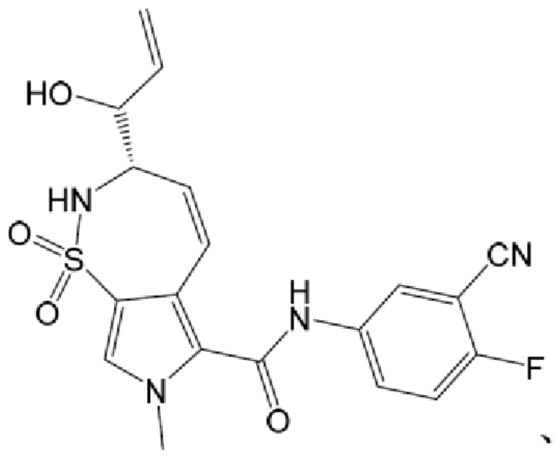
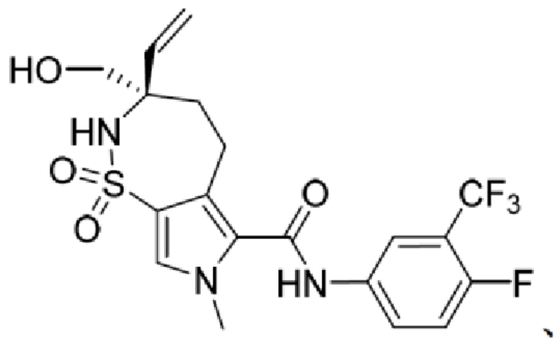
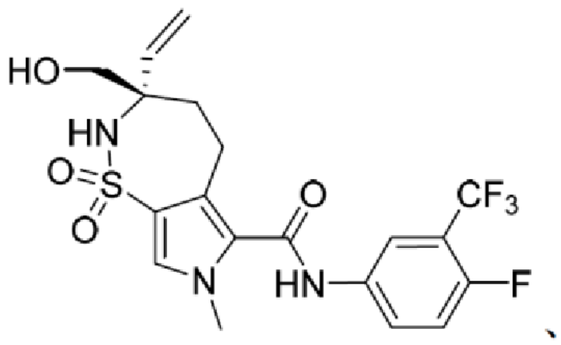
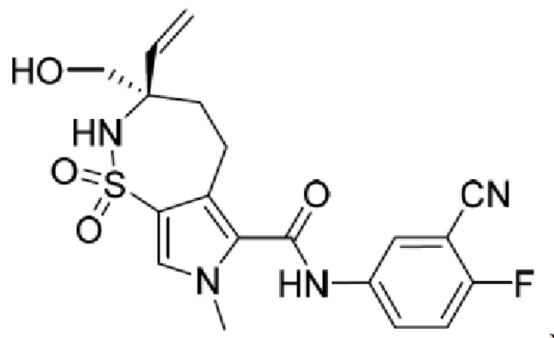
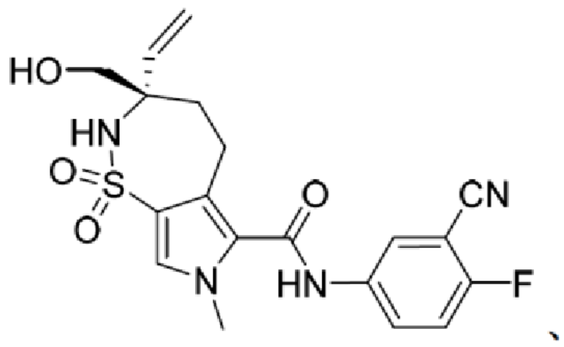
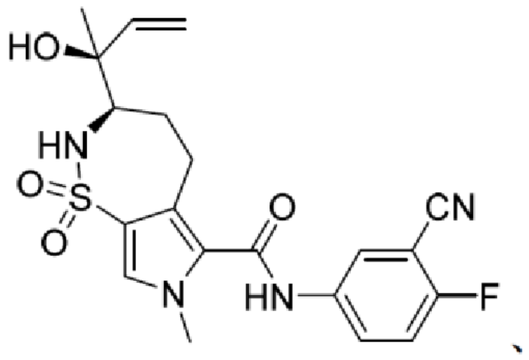
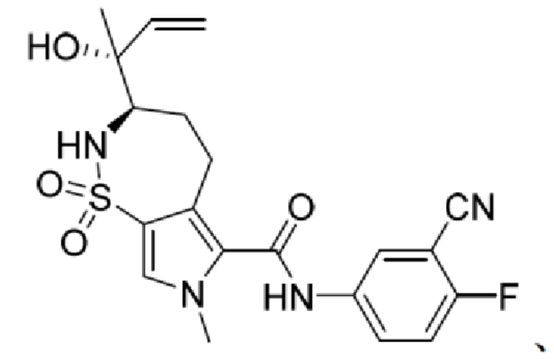
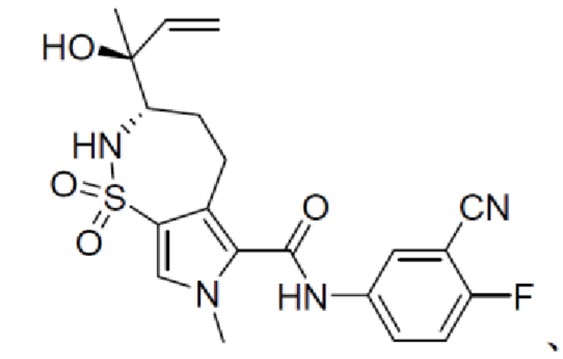
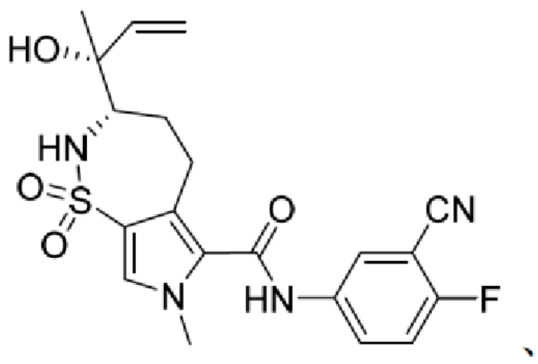
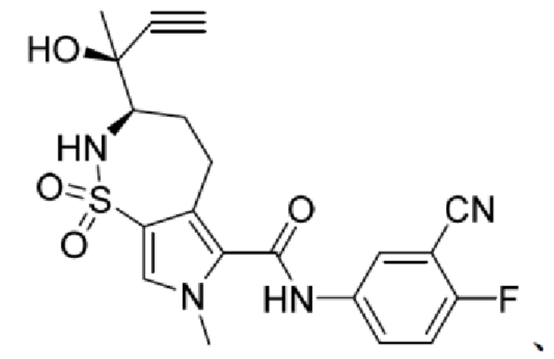
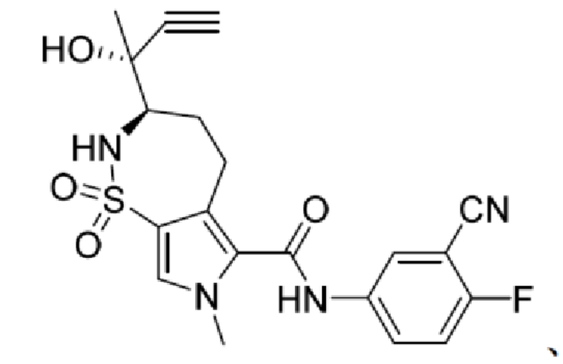
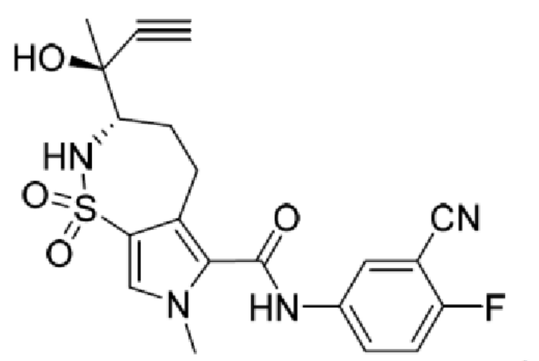
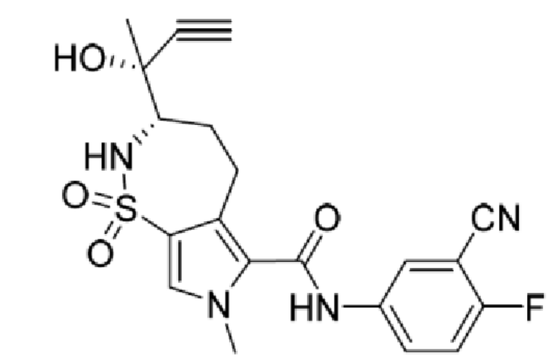
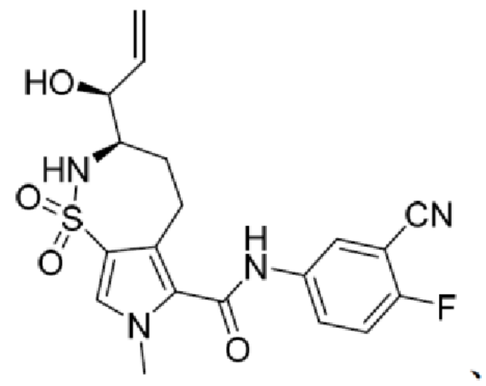
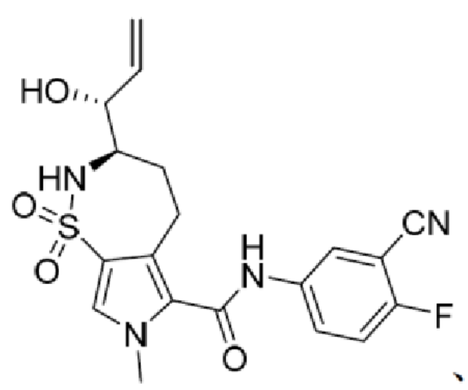
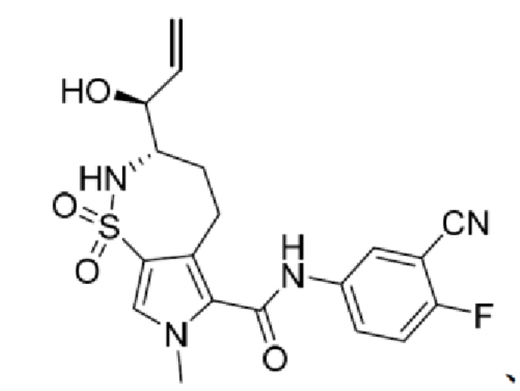
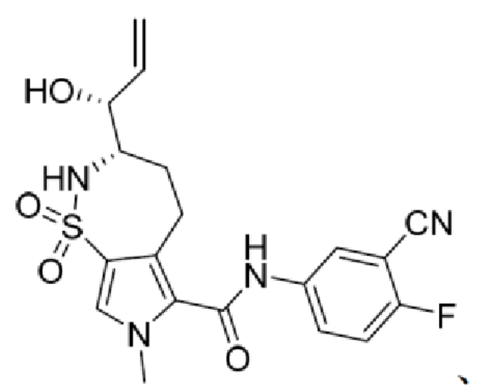
、

、

及

，

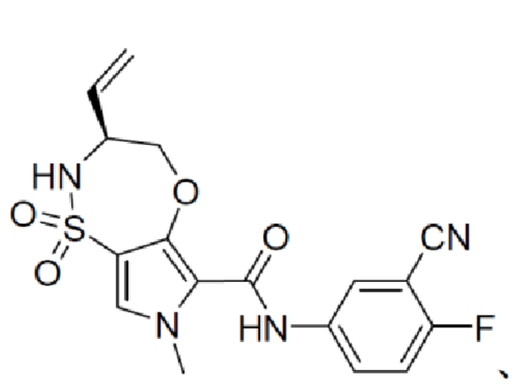
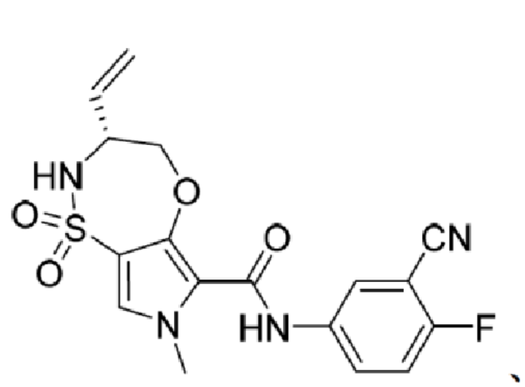
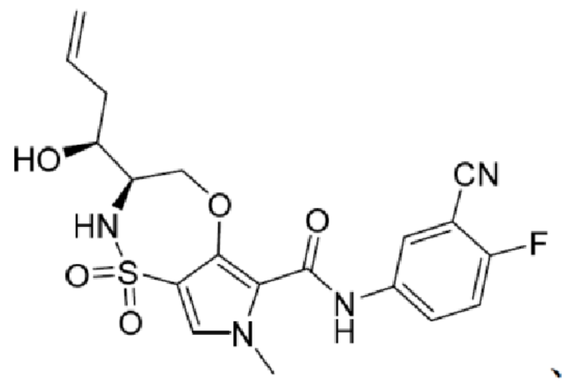
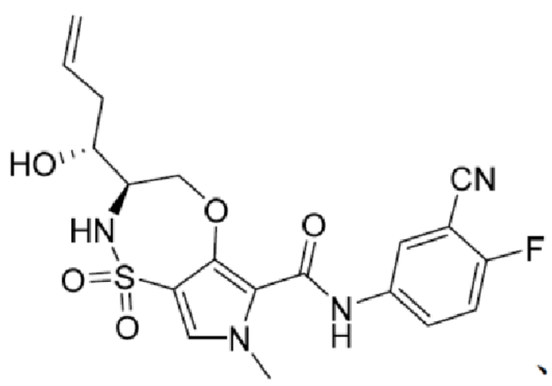
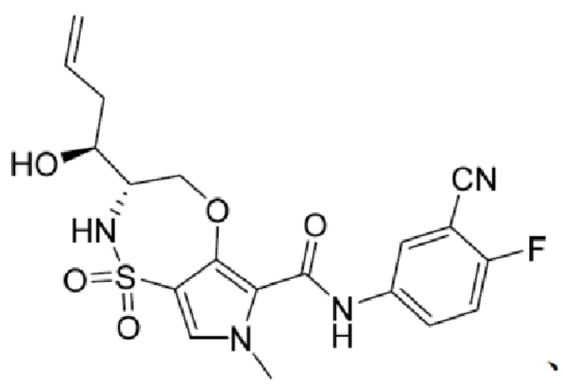
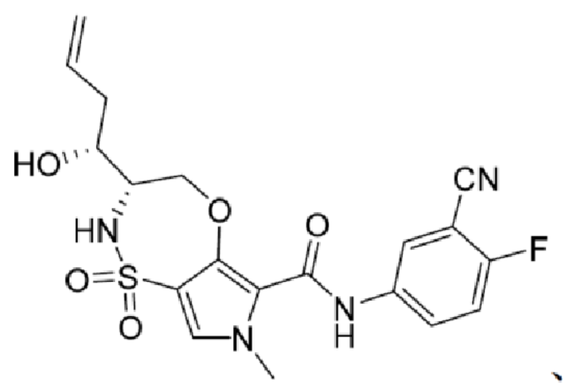
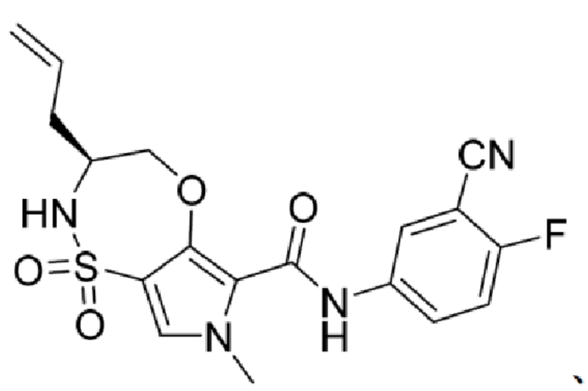
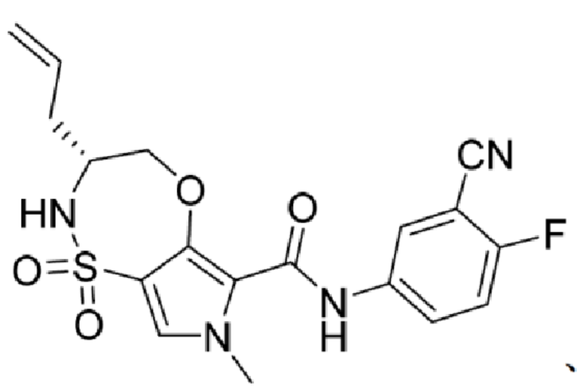
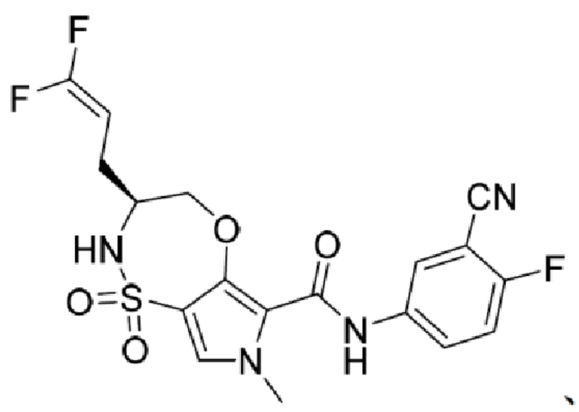
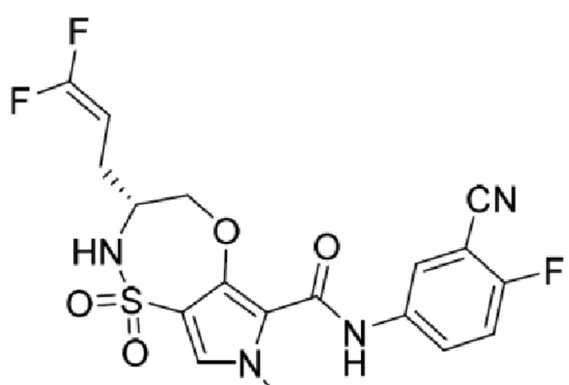
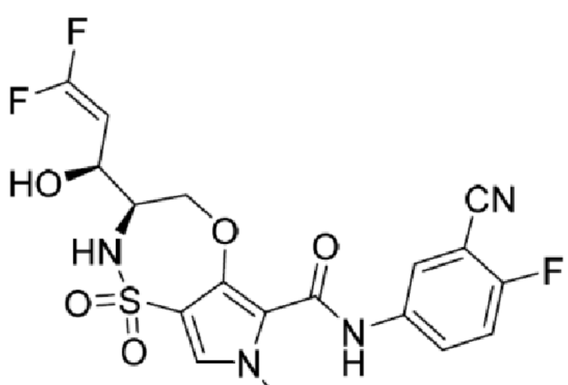
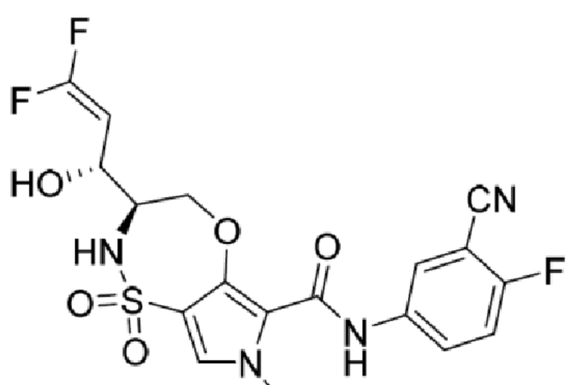
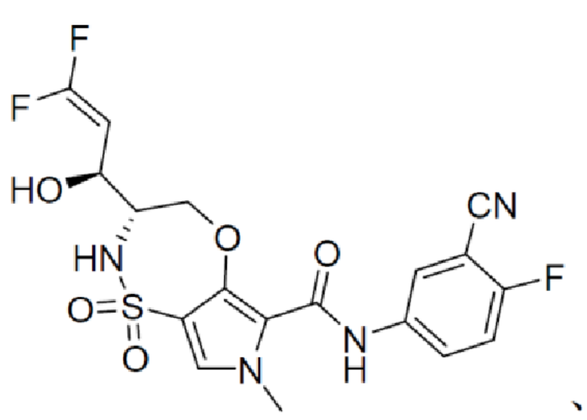
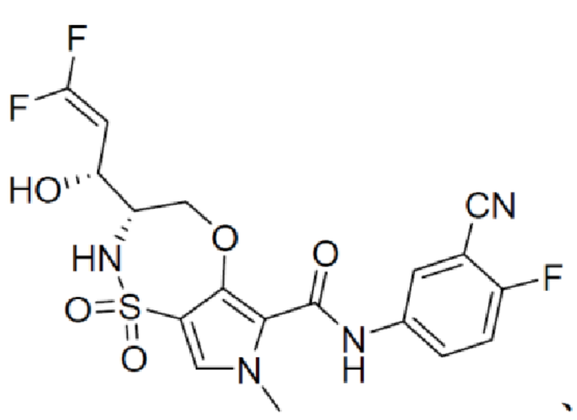
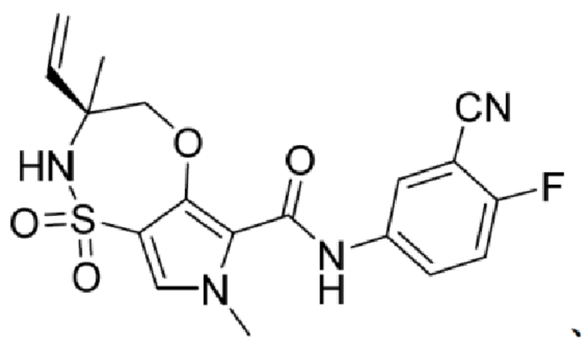
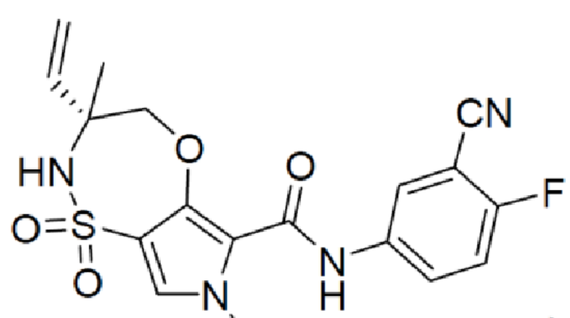
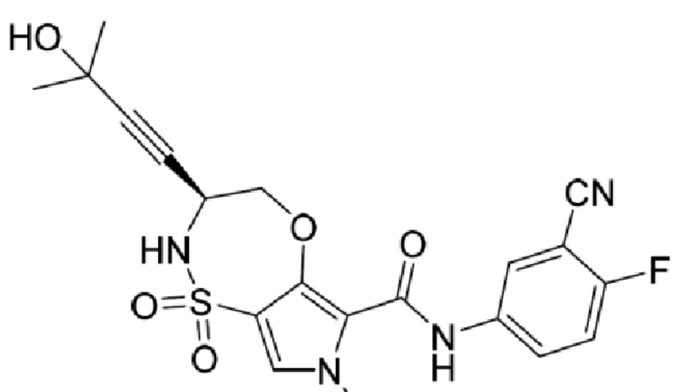
或前述化合物中之任一者之醫藥學上可接受之鹽。

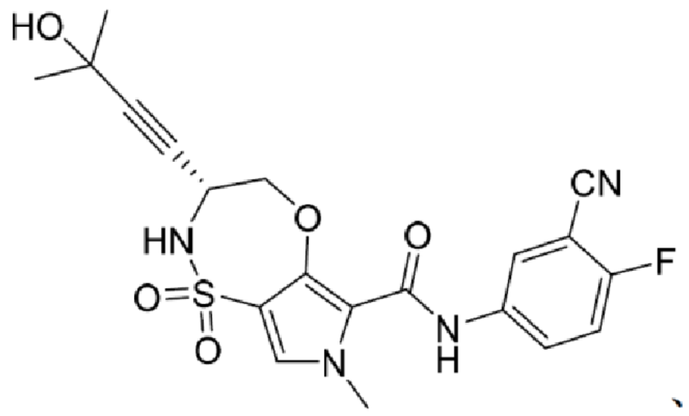
【0110】如本文所提供，式(I)及(II)之化合物可包括一或多個對掌性中心；且因此，化合物可作為對映異構體及/或非對映異構體存在。

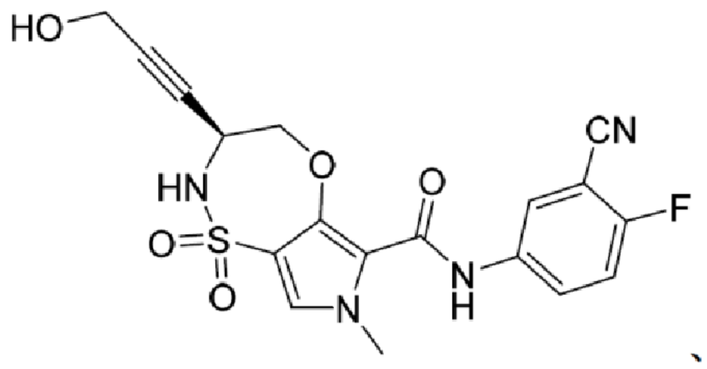

、

、

、

、

、

、

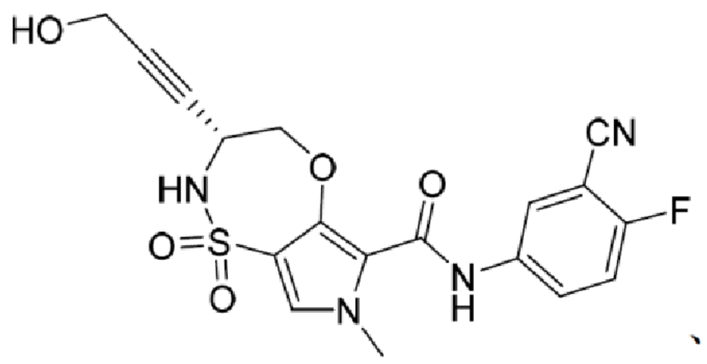

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

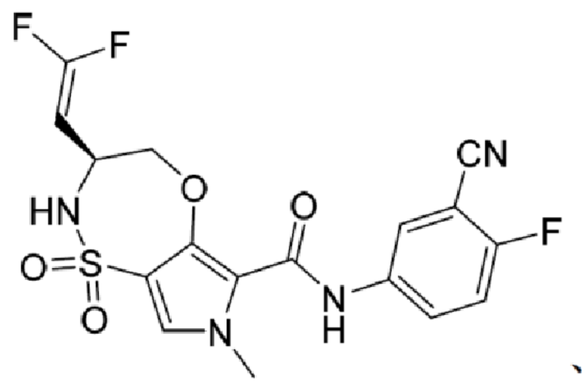

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

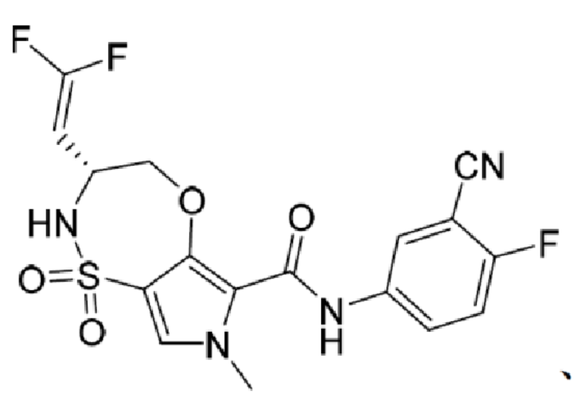


















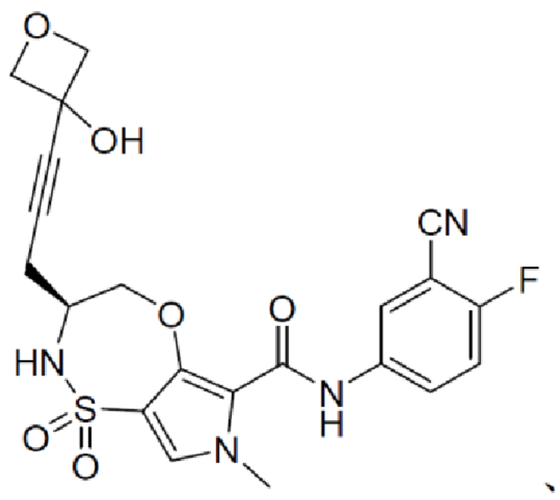


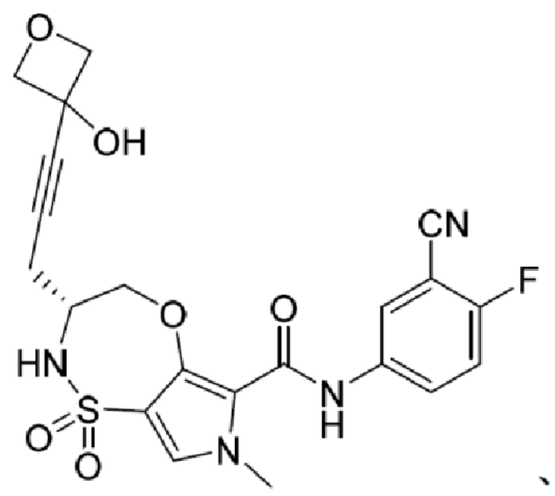


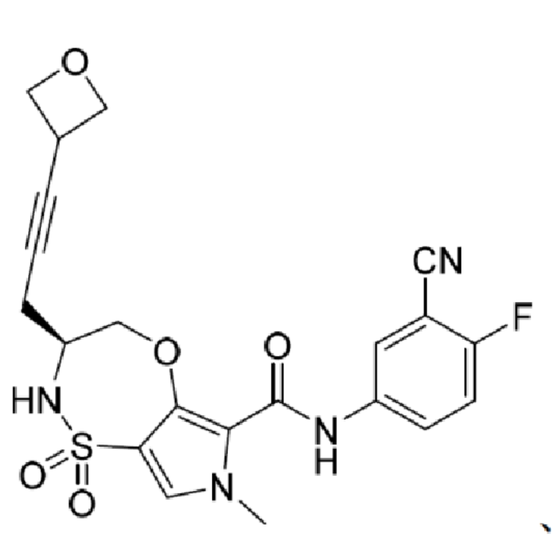


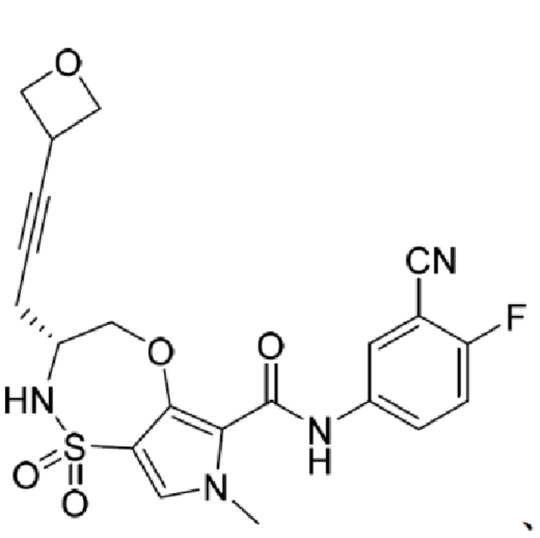


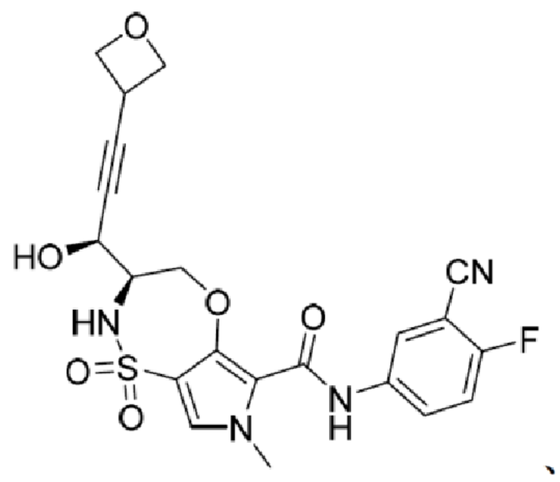


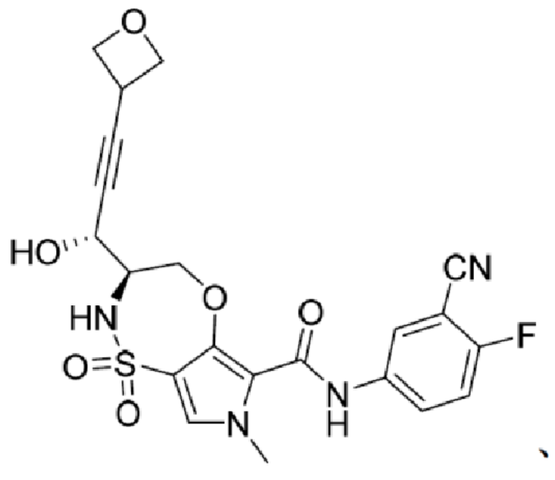


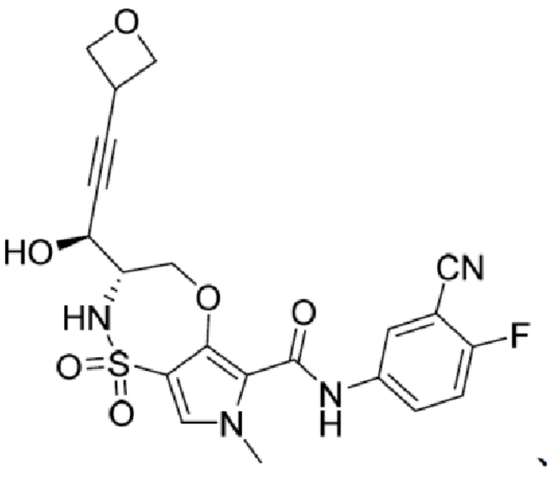


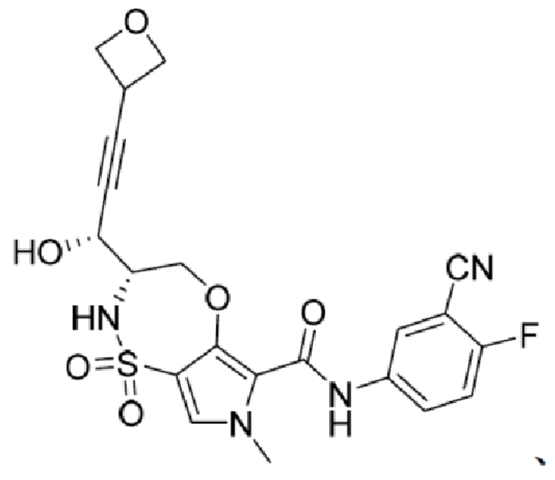


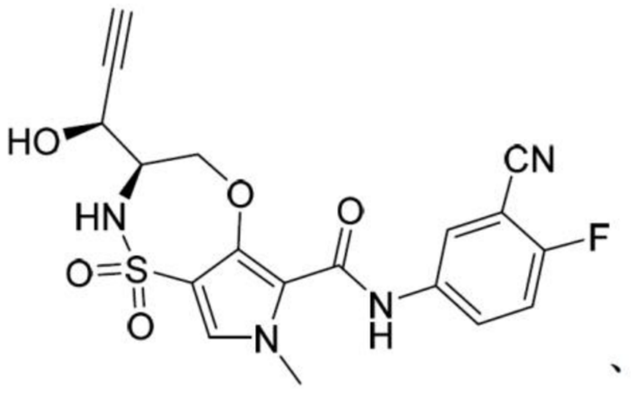
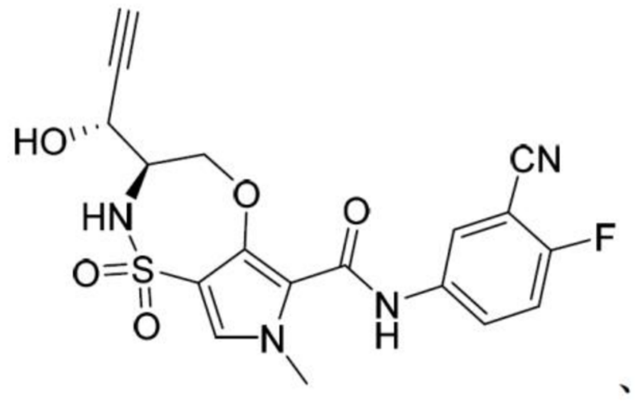
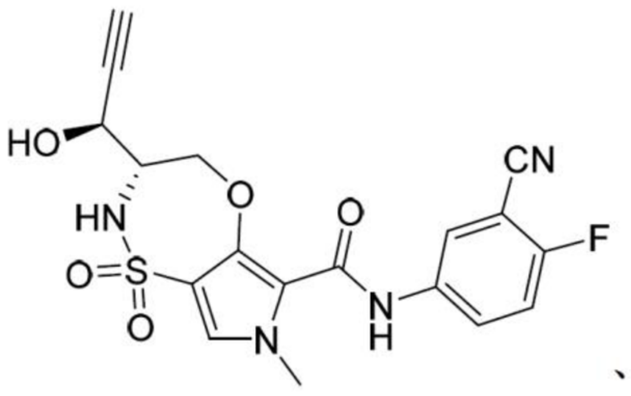
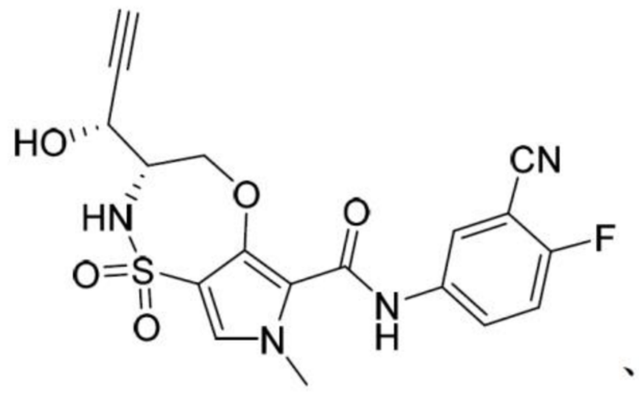
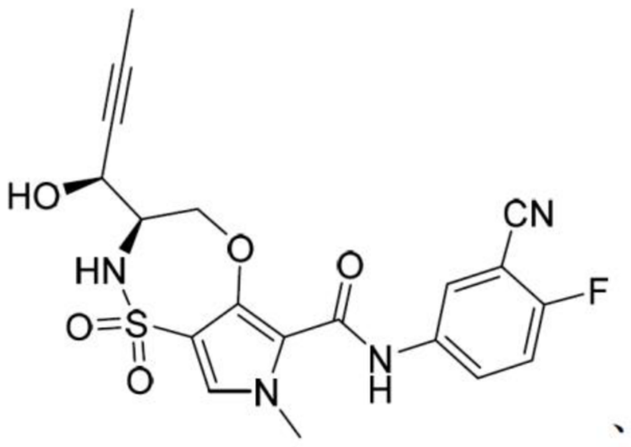
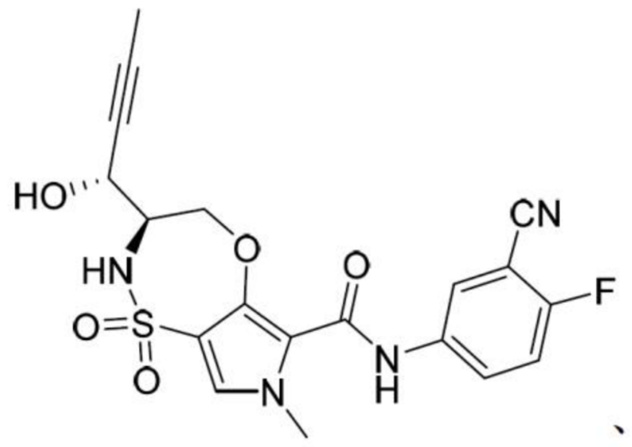
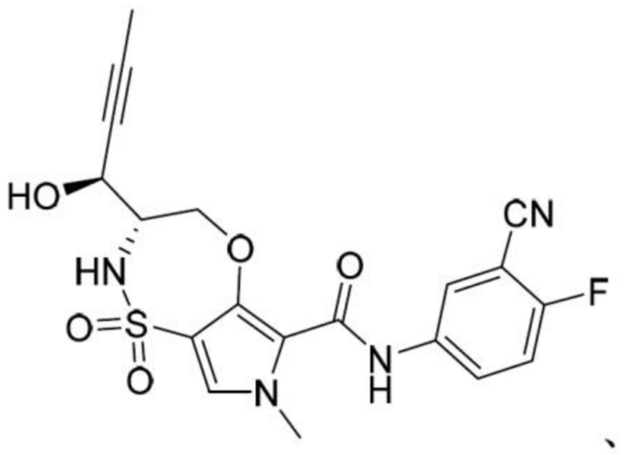
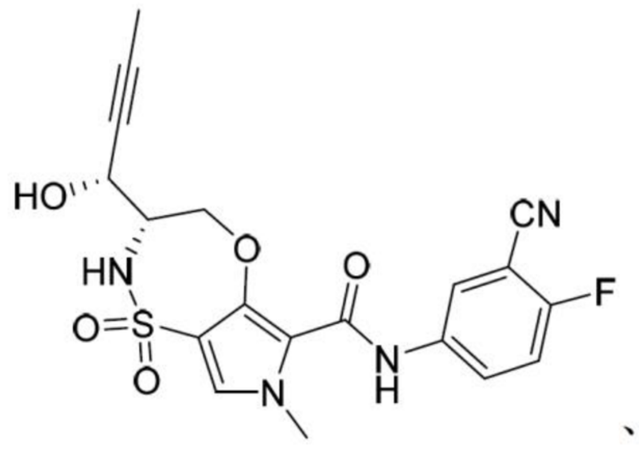
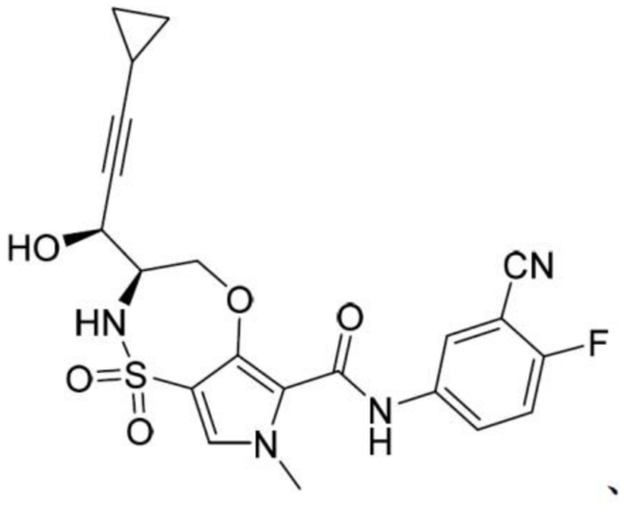
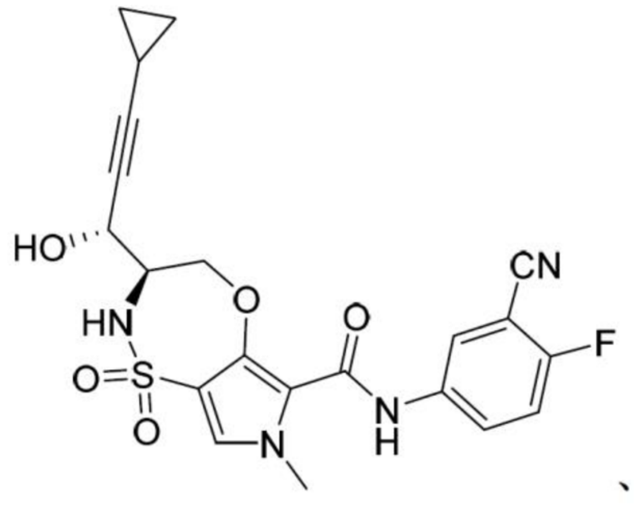


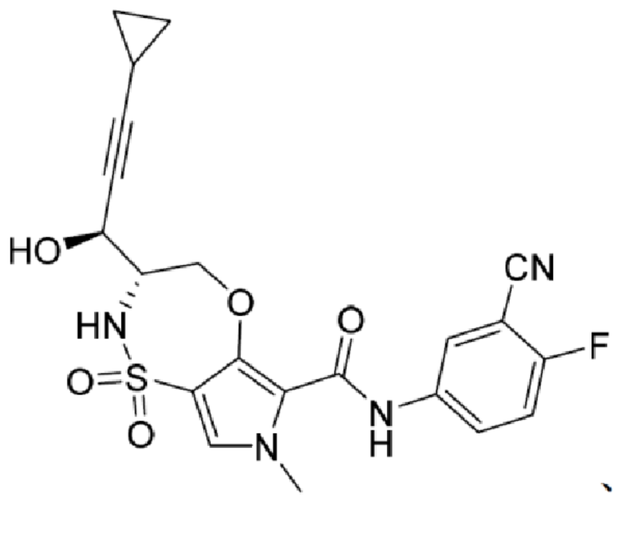


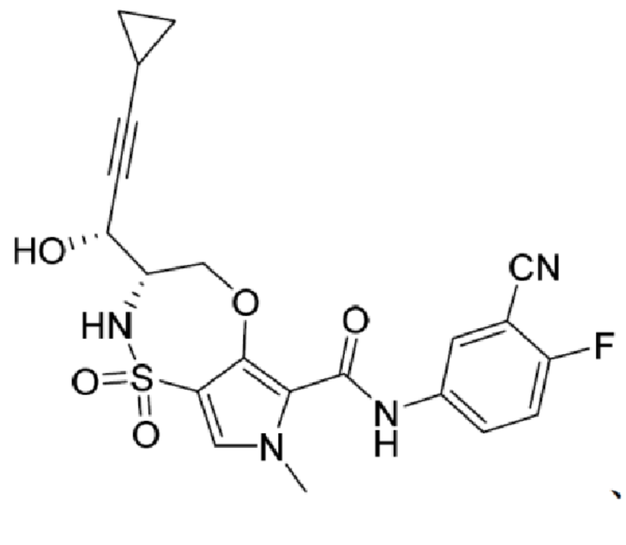


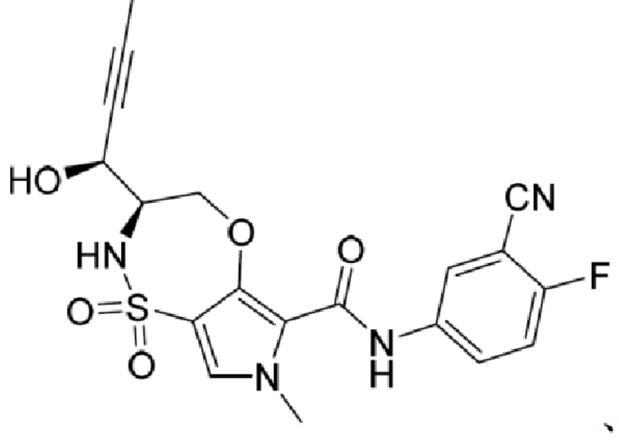


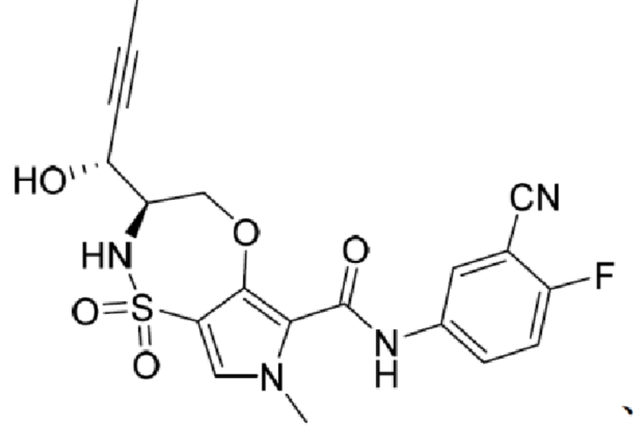


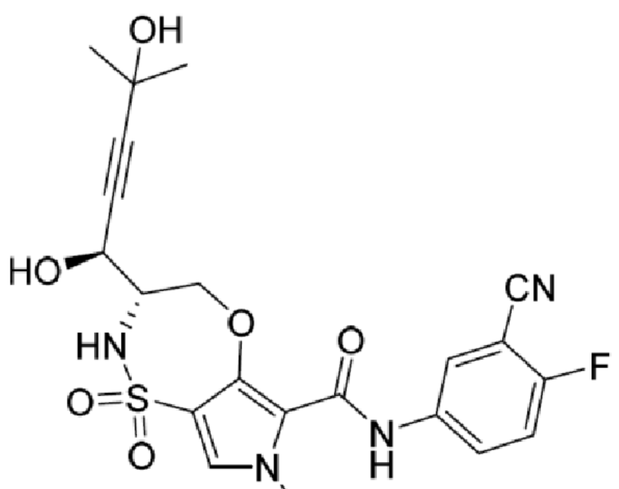











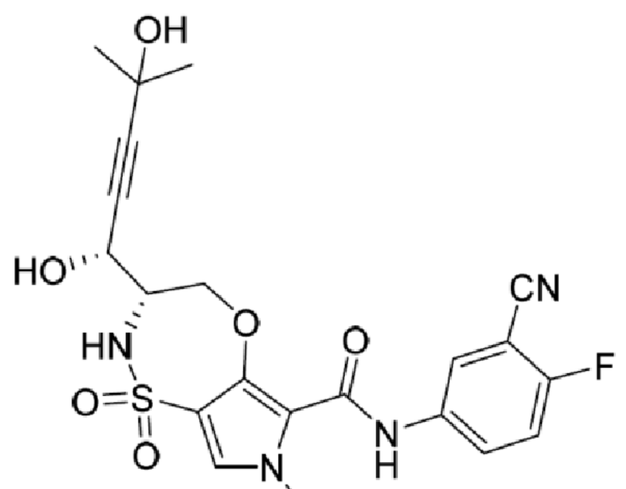


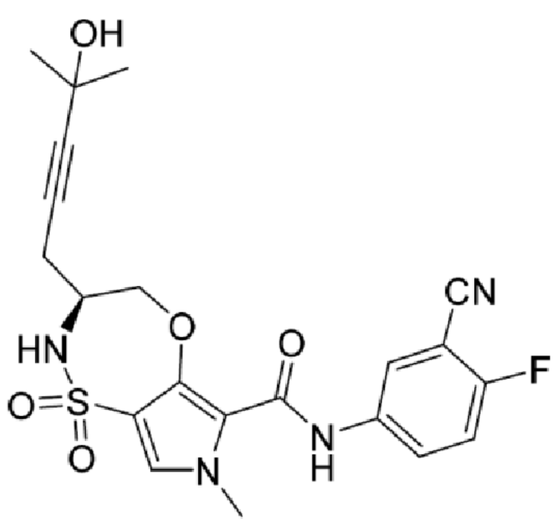


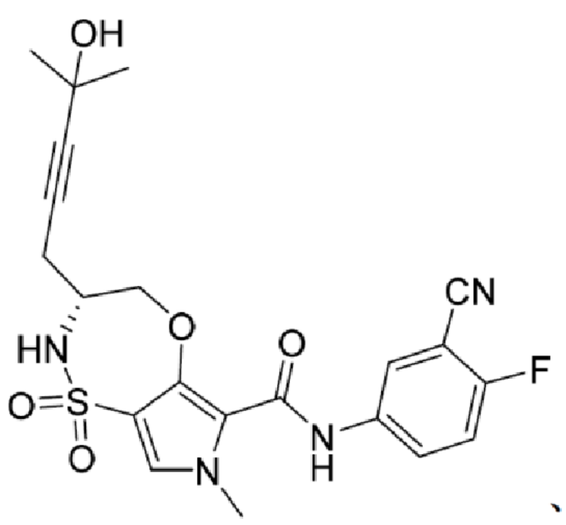


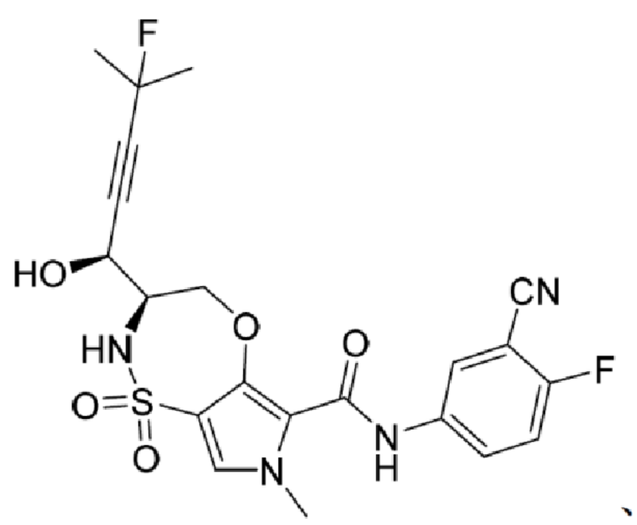


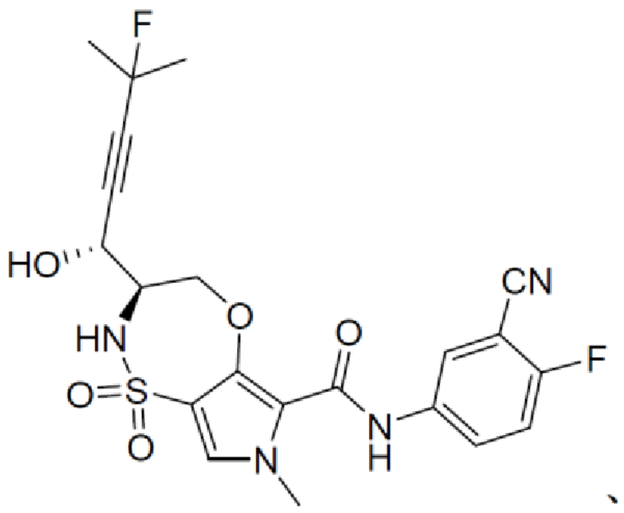


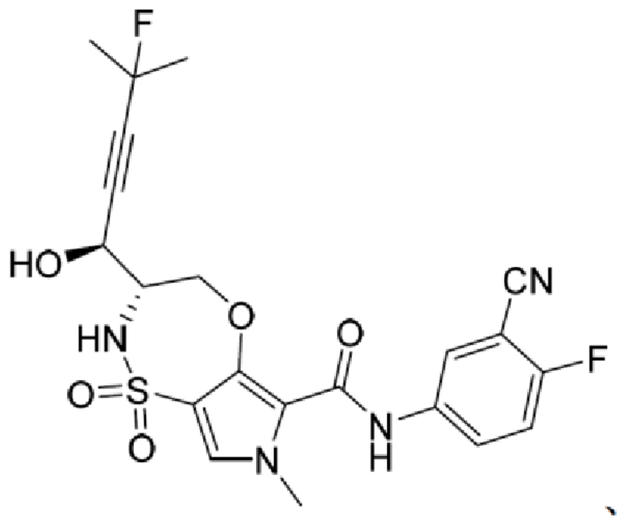


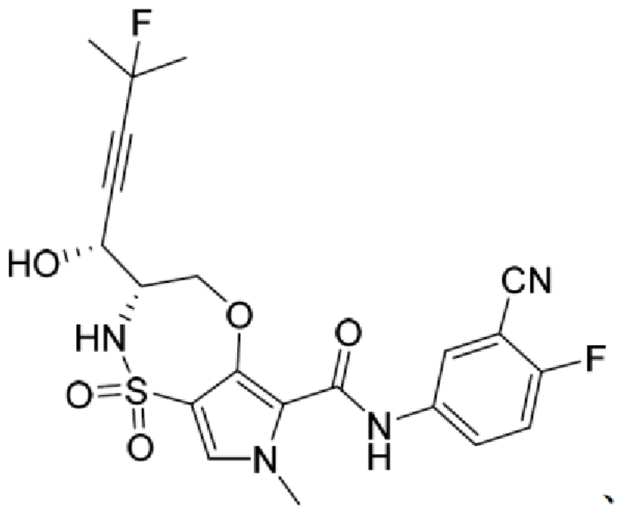


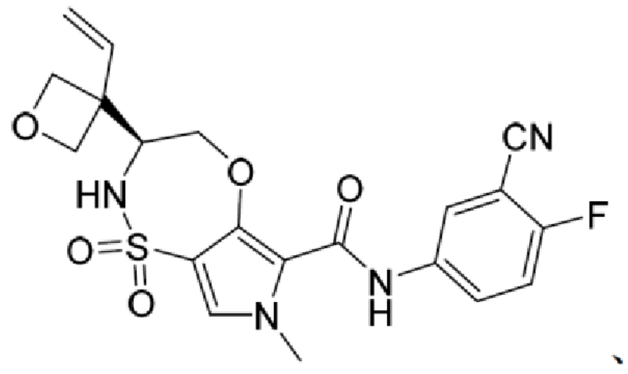


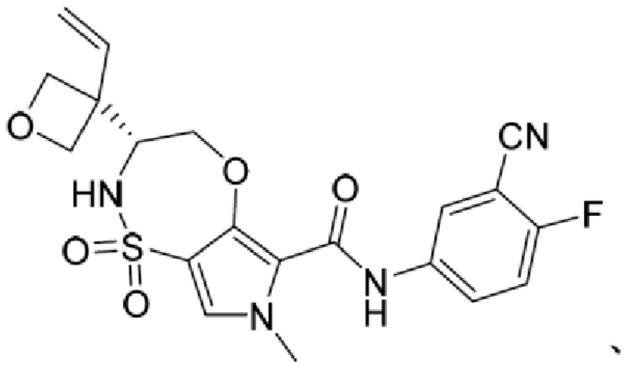


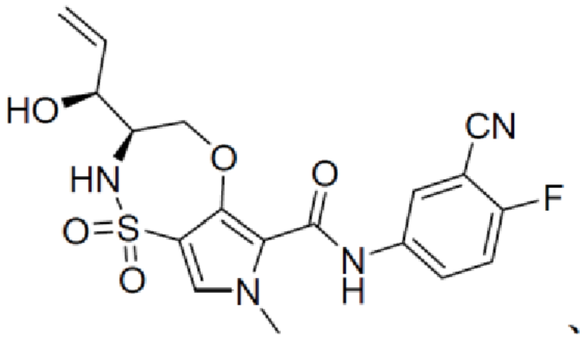


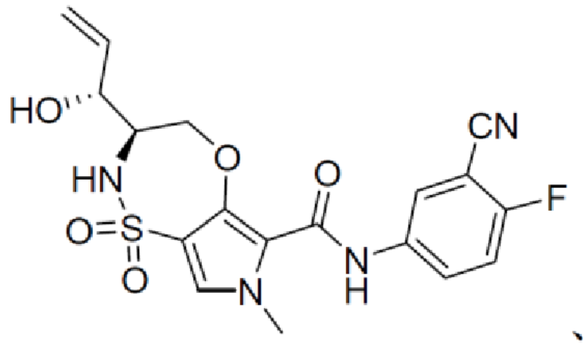


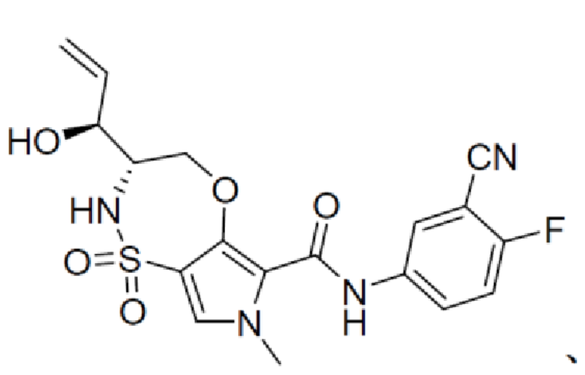


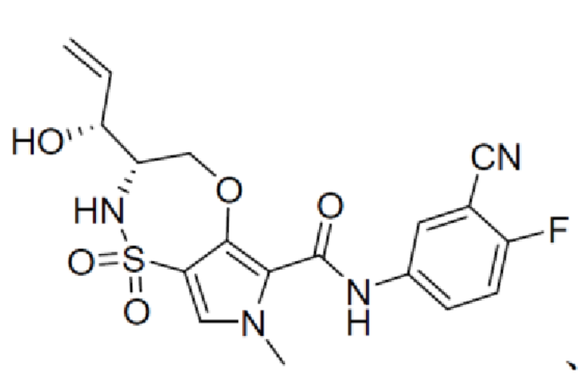


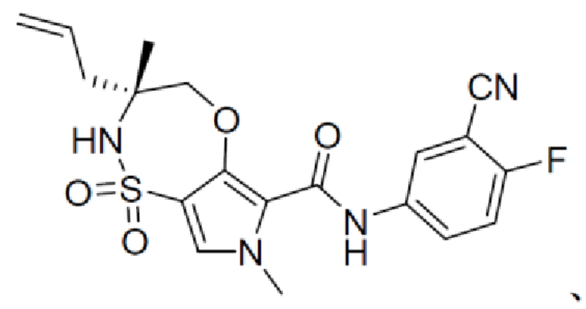


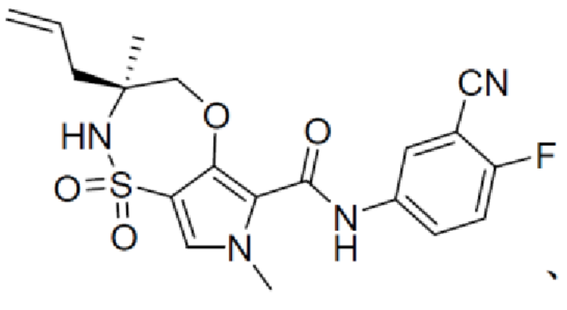


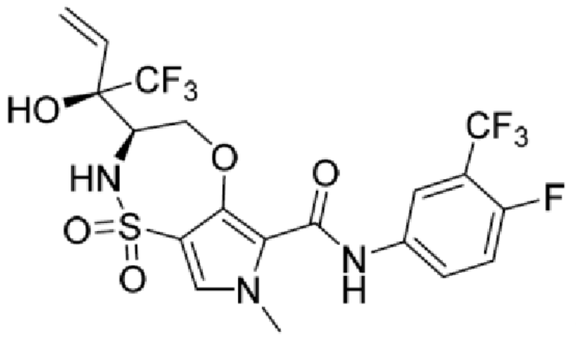


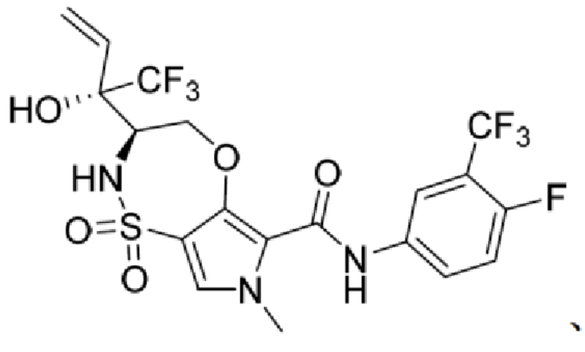


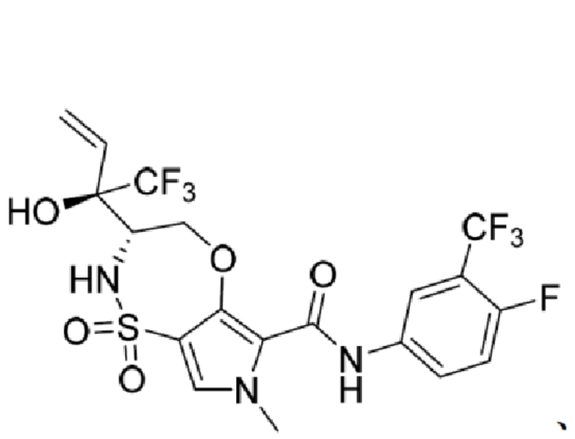


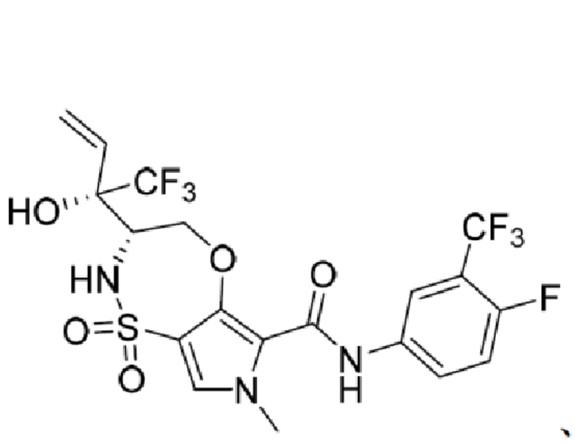


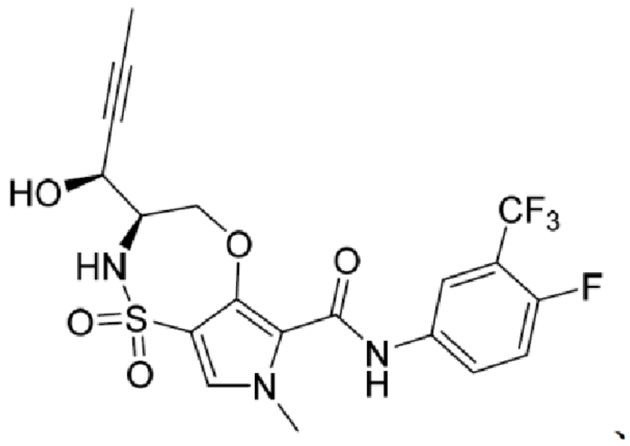


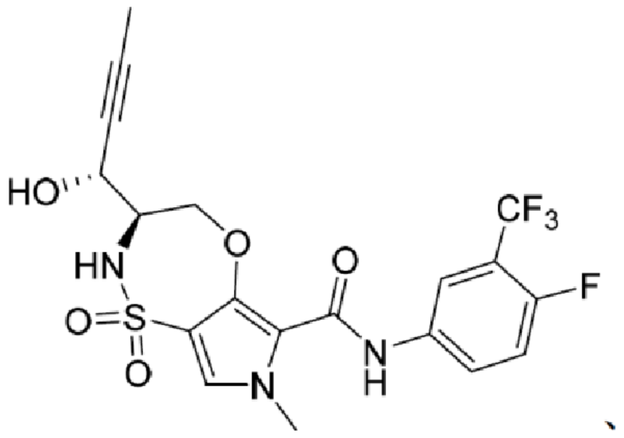


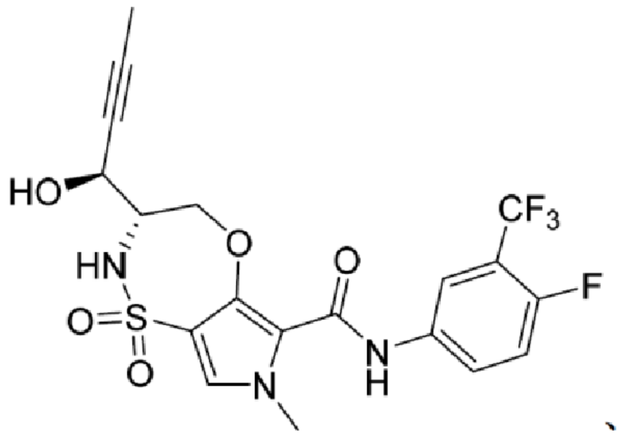


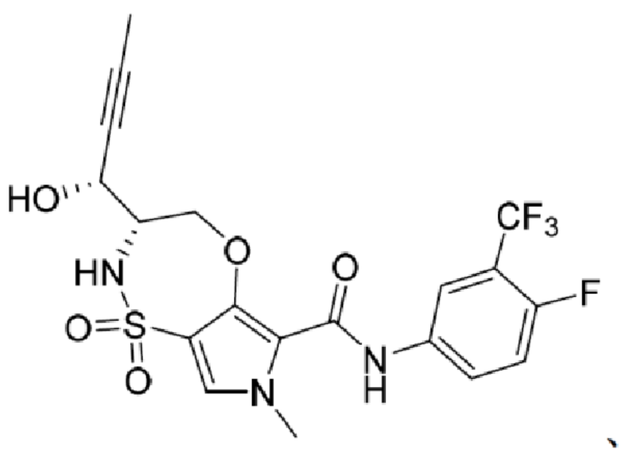


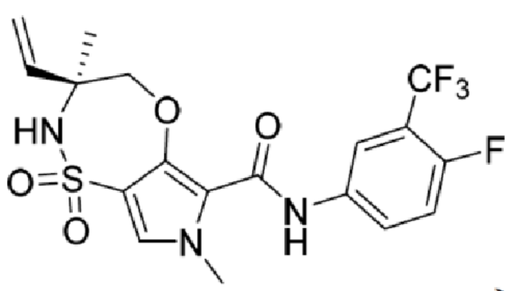


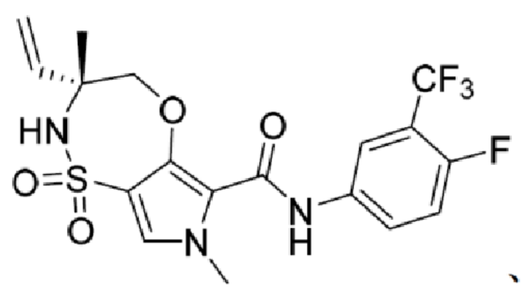


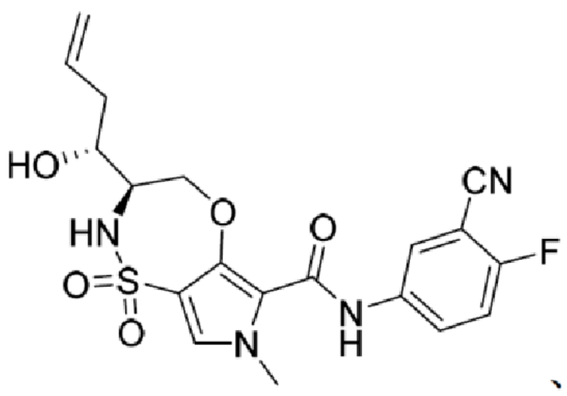


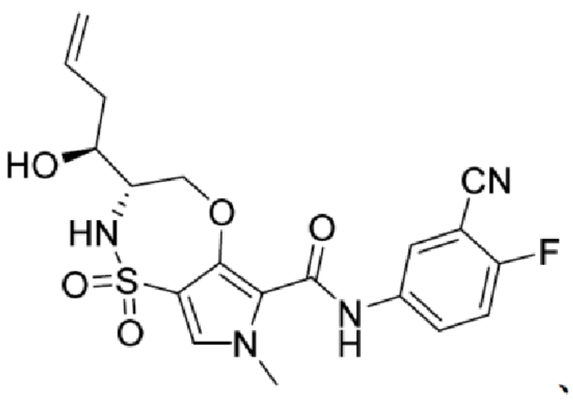


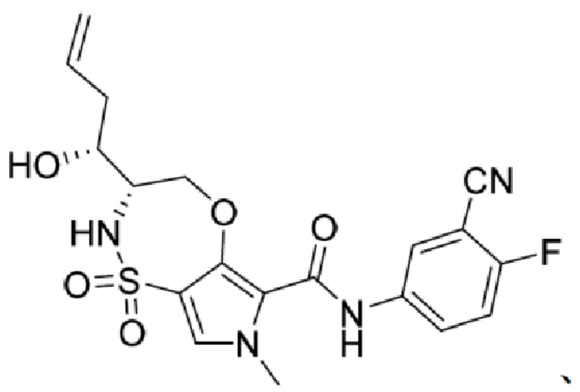


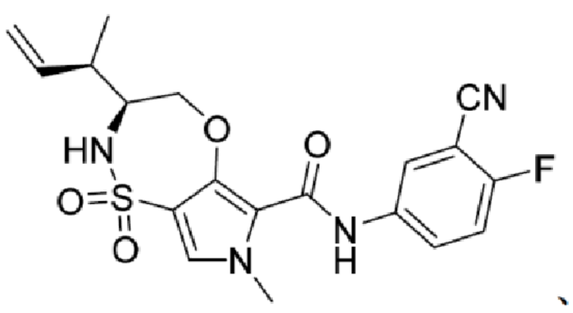


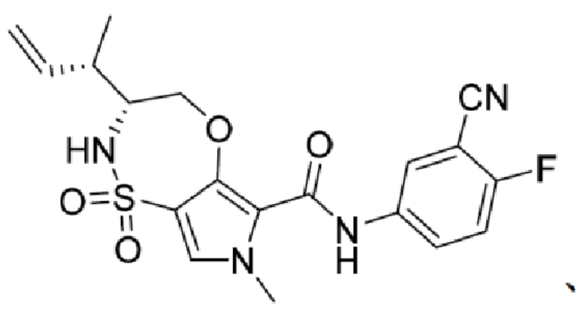


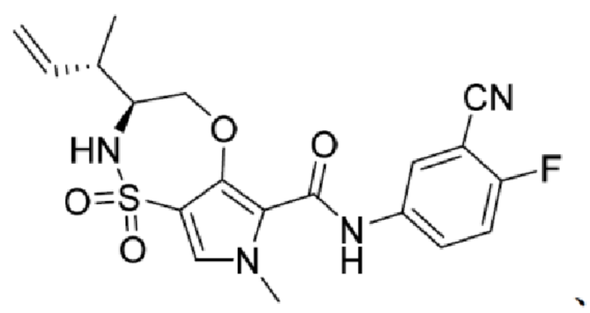


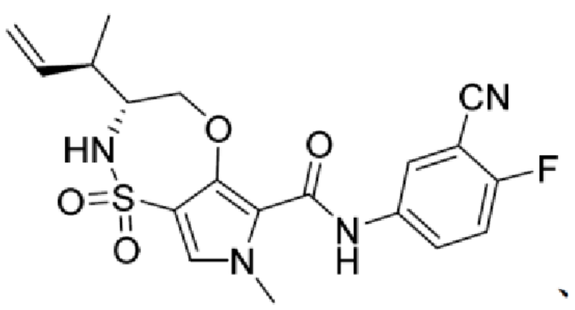
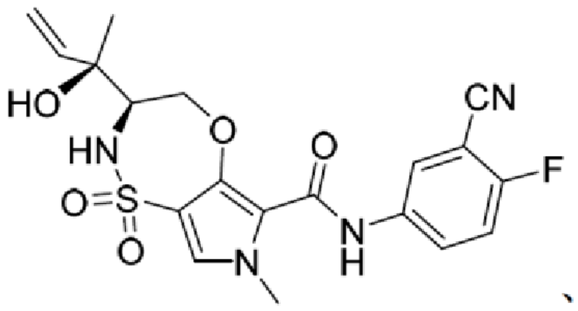
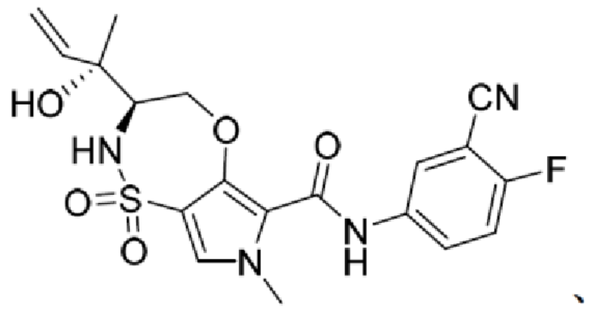
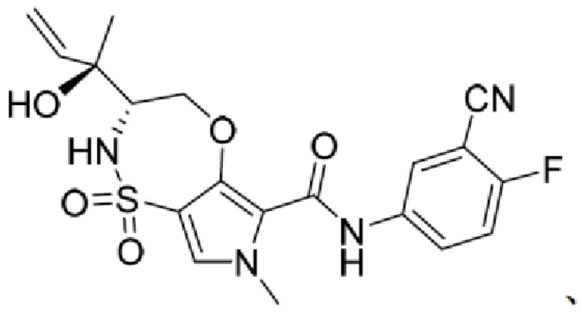
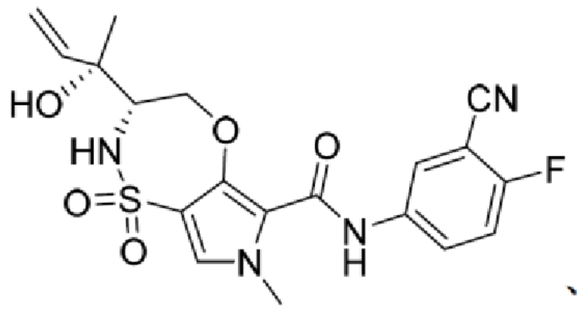
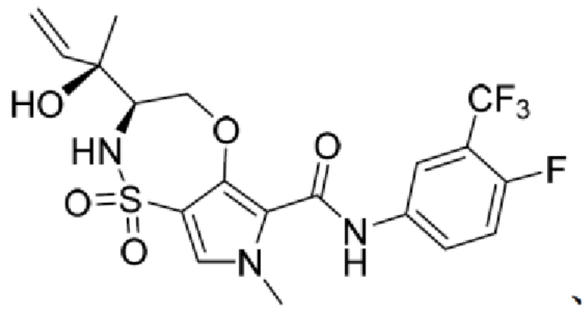
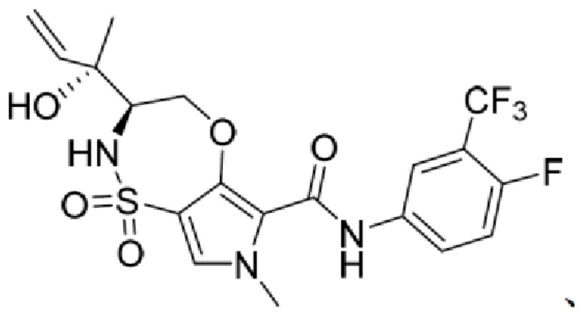
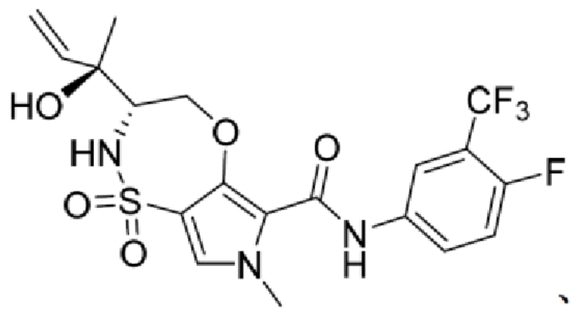
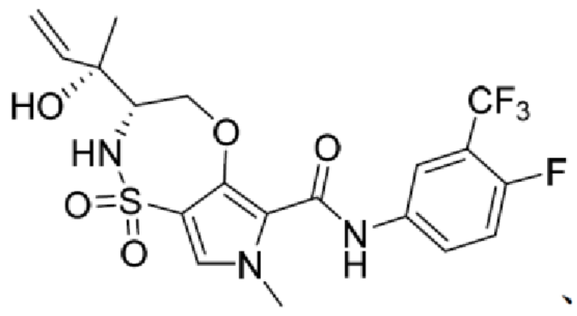
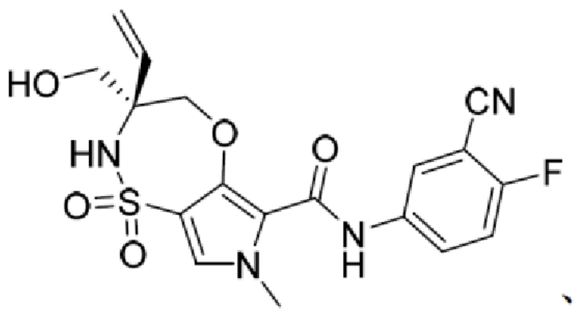
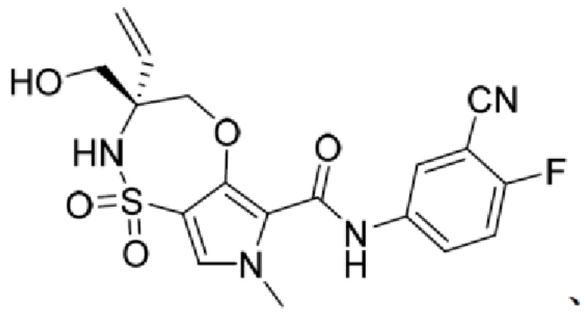
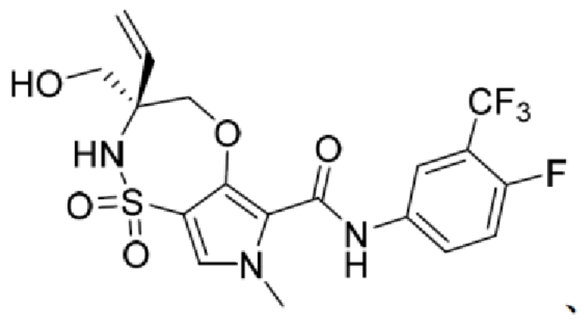
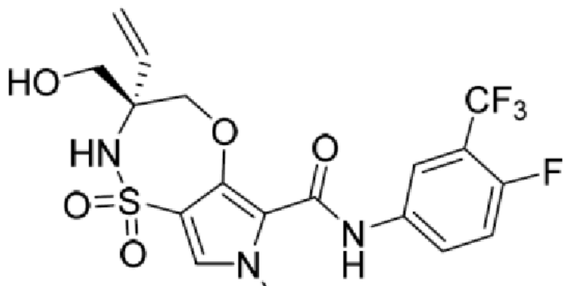
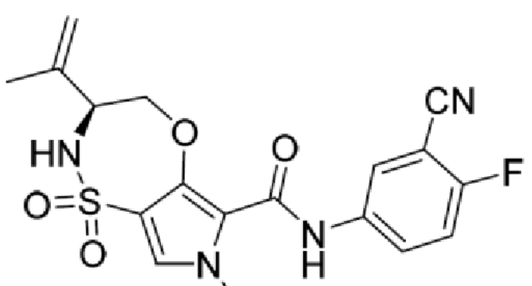
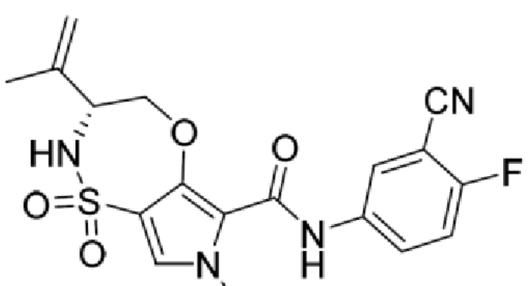
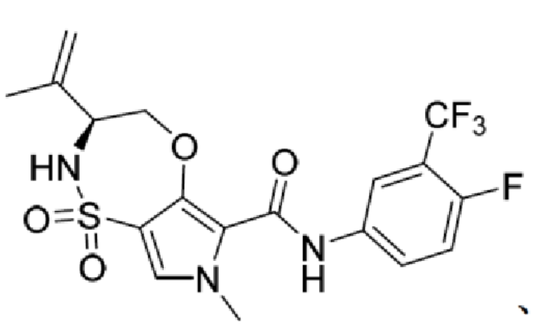
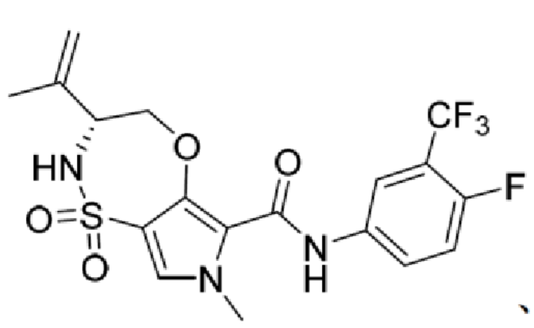
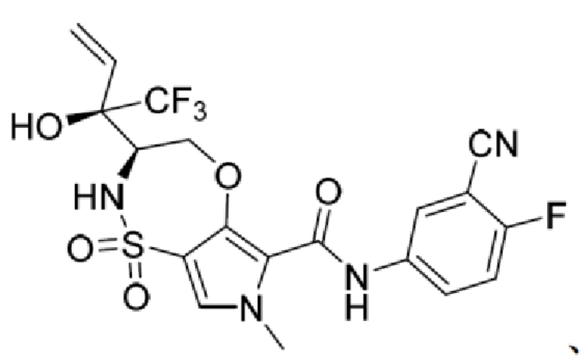
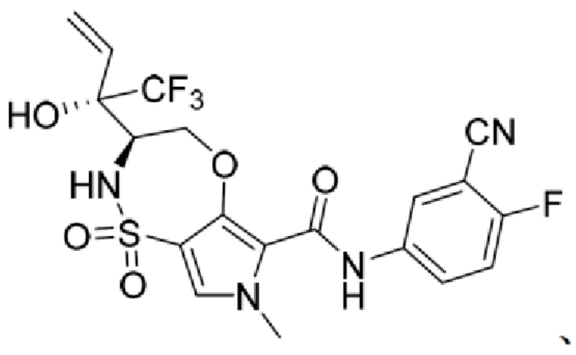
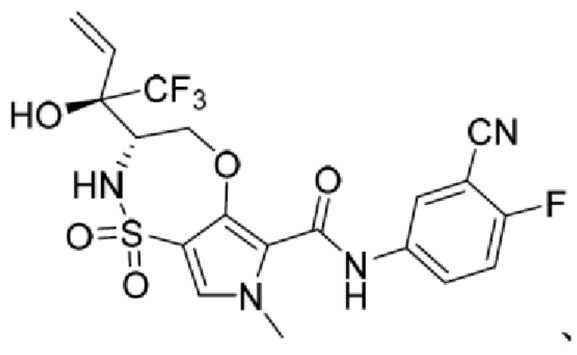
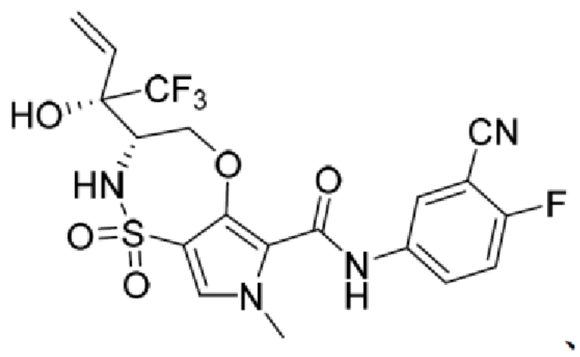


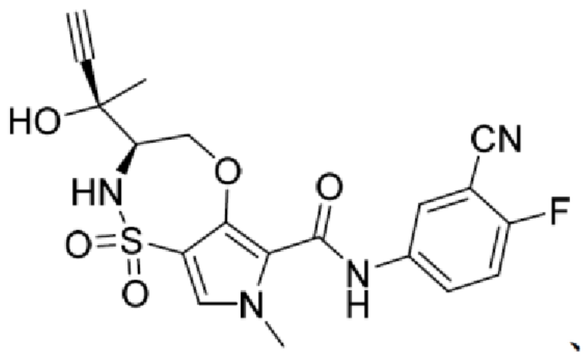
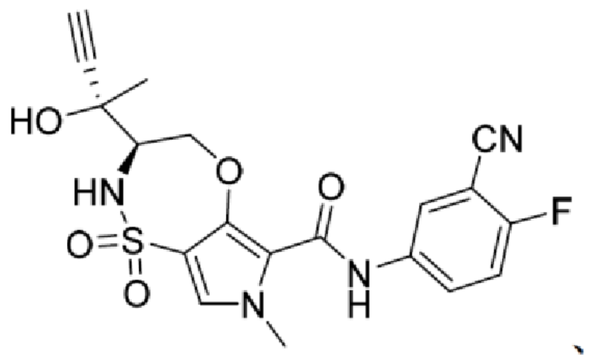
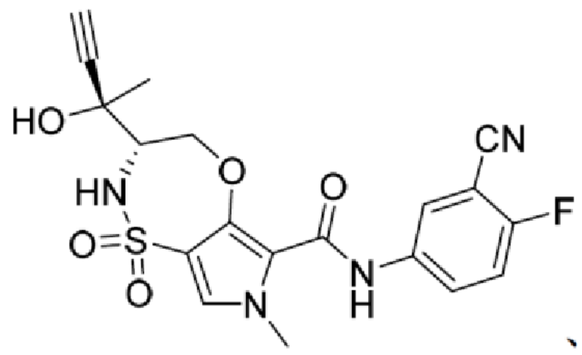






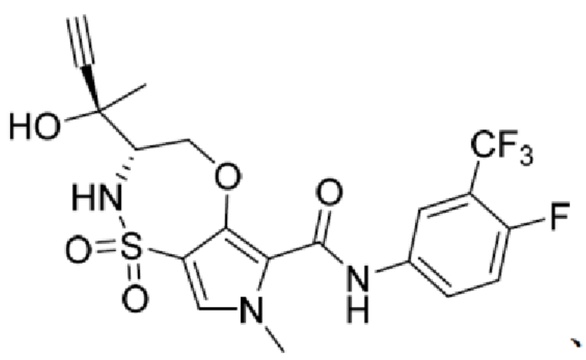
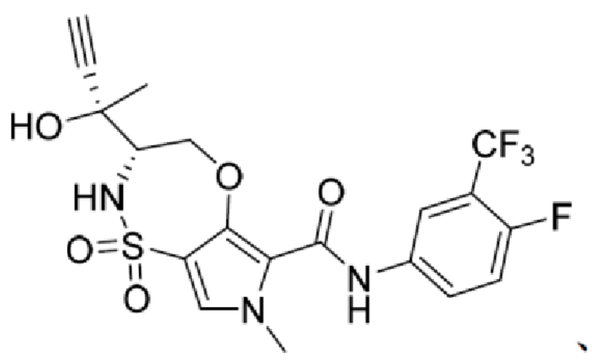
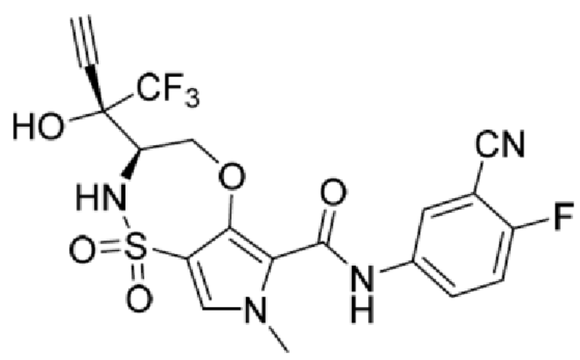
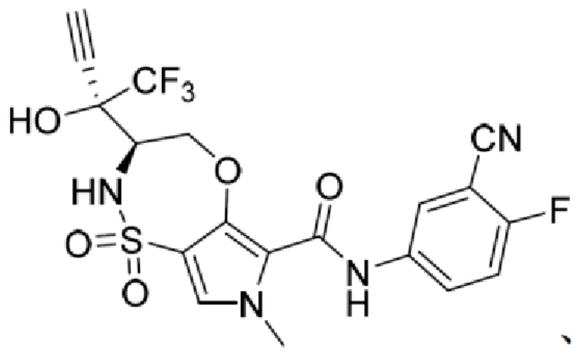
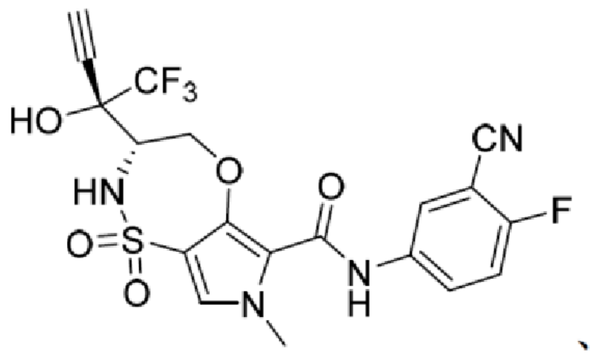
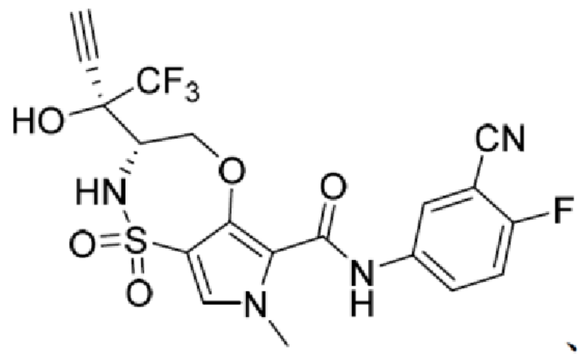
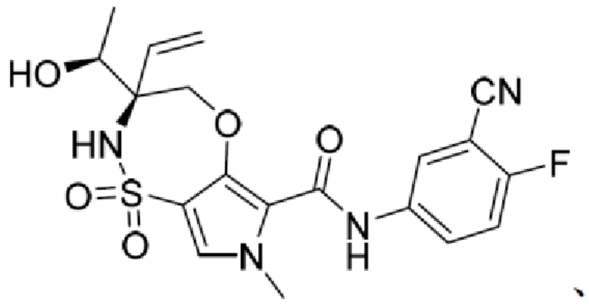
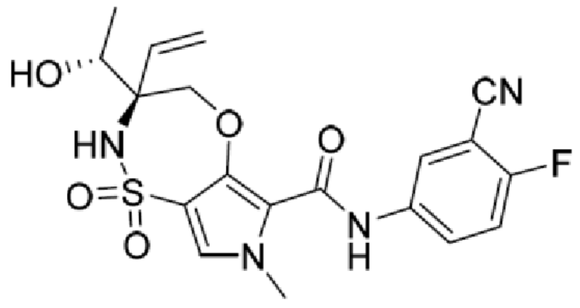
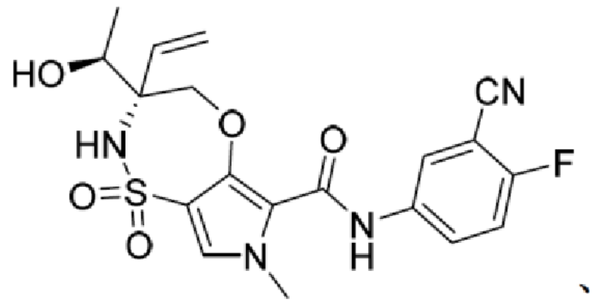
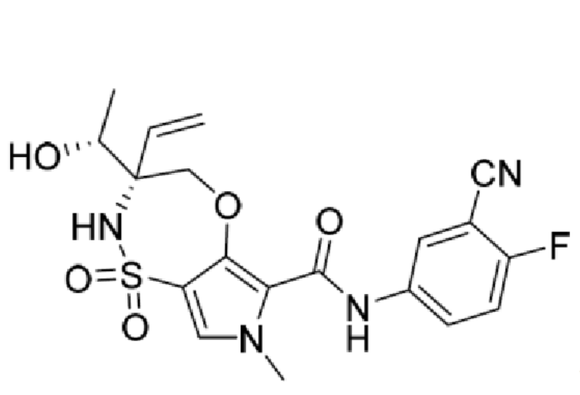
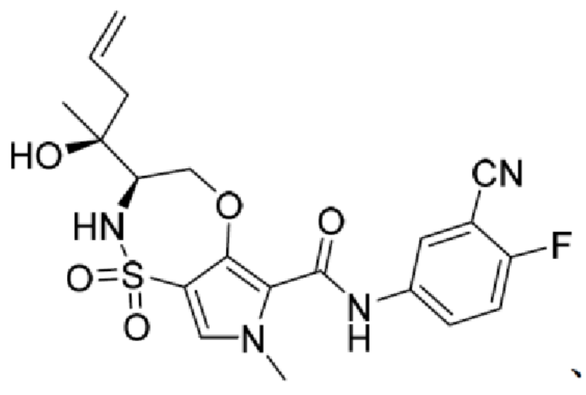
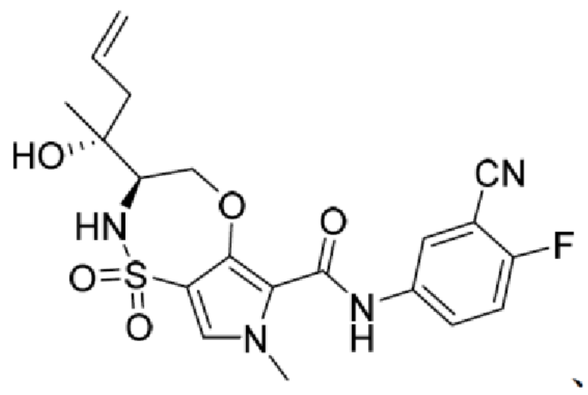


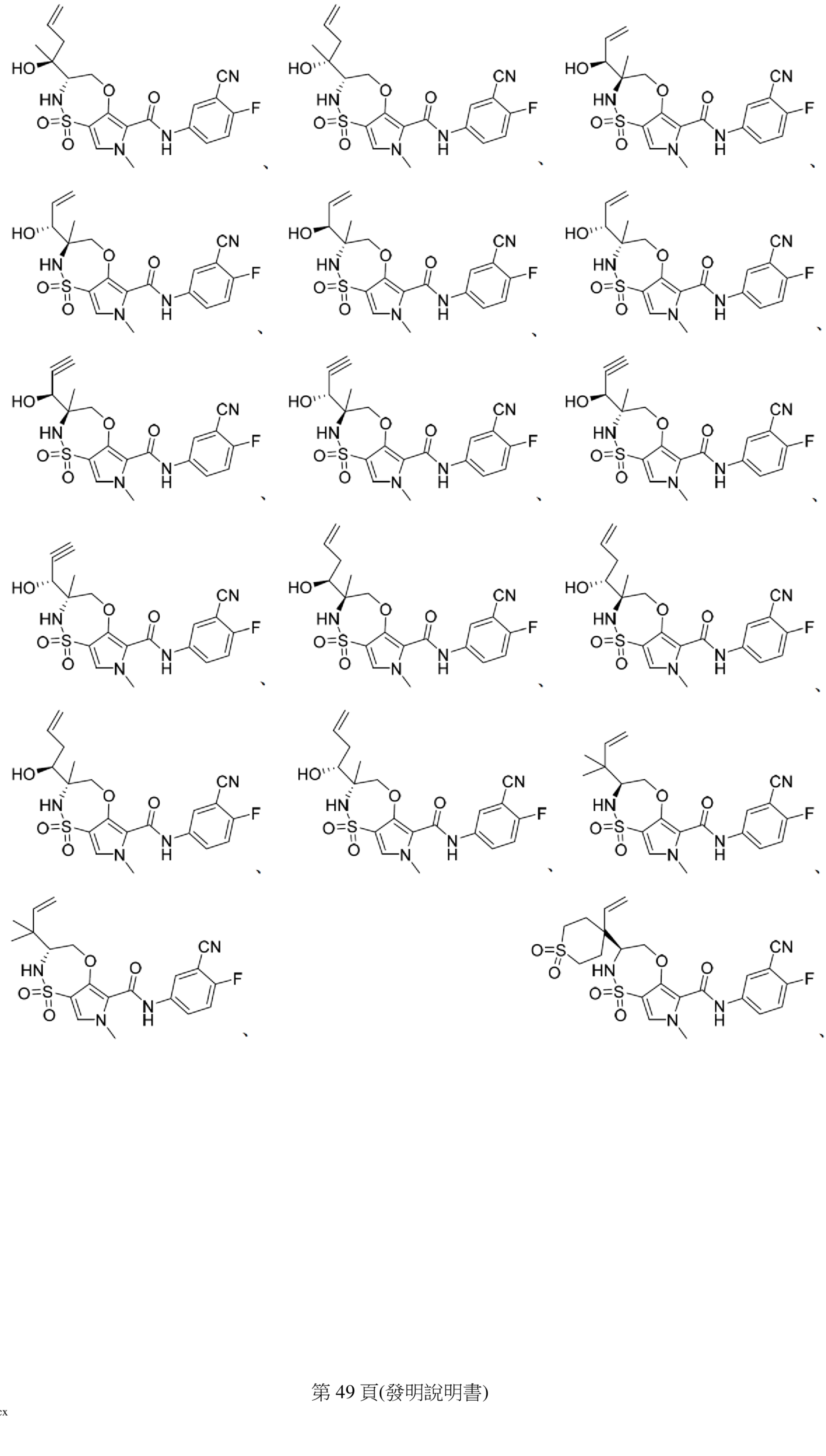

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

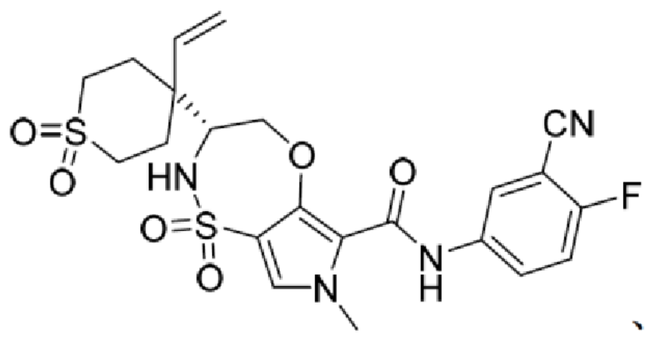
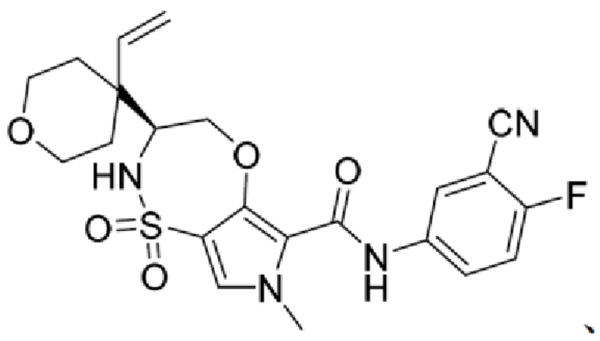
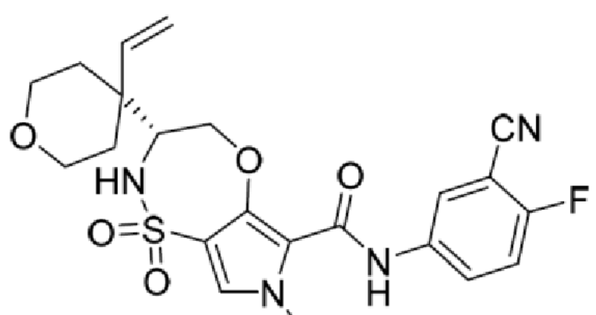
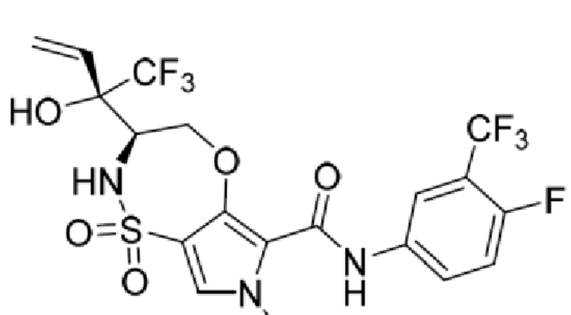
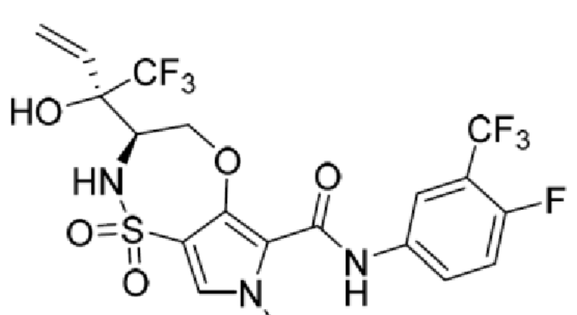
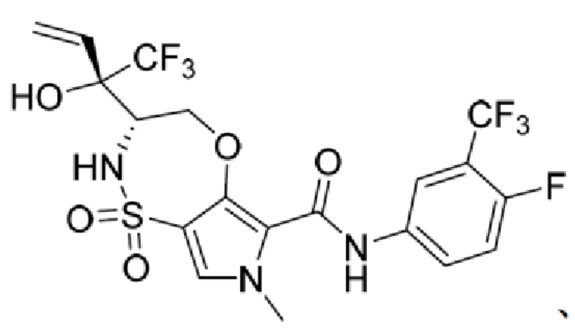
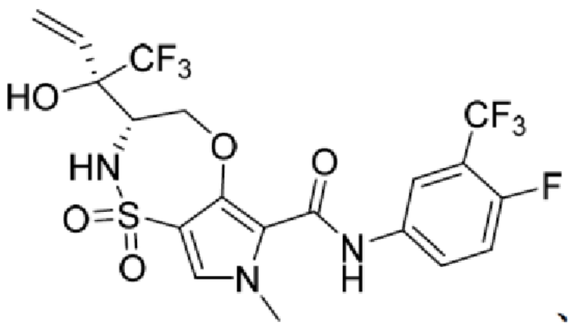
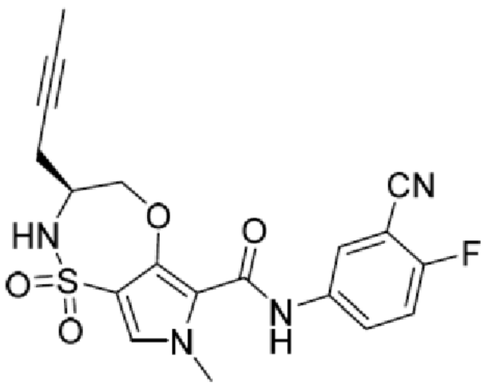
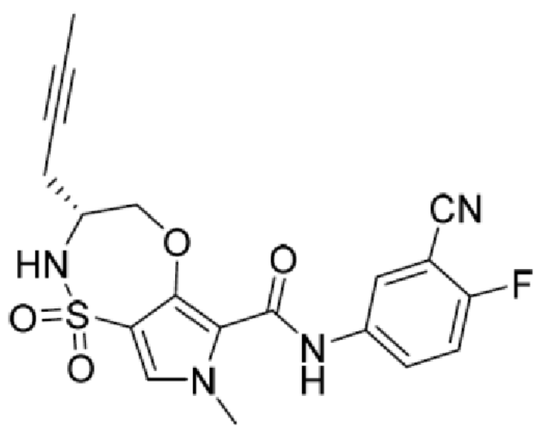

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、



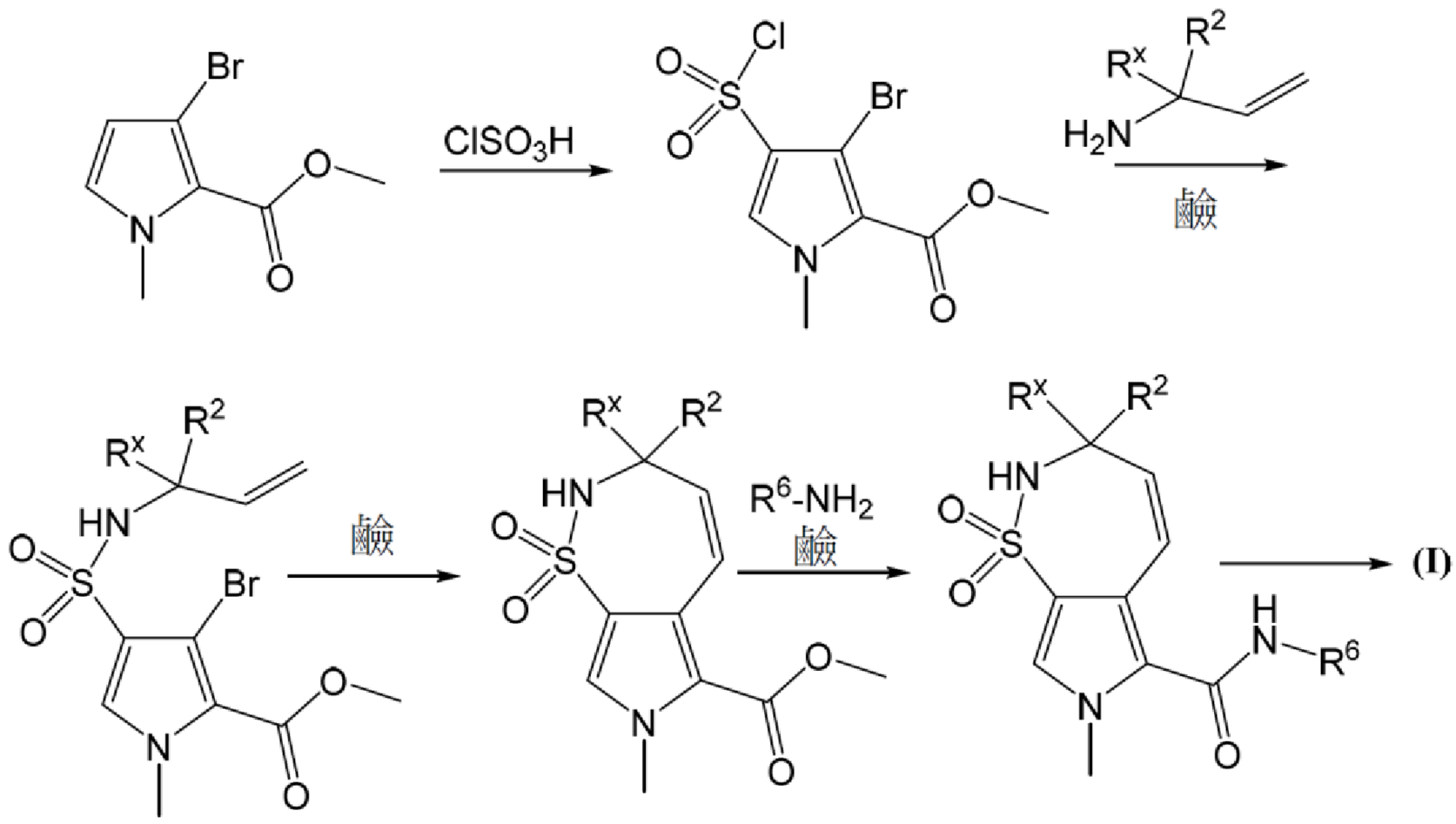










及，或前述化合物中之任一者之醫藥學上可接受之鹽。

合成

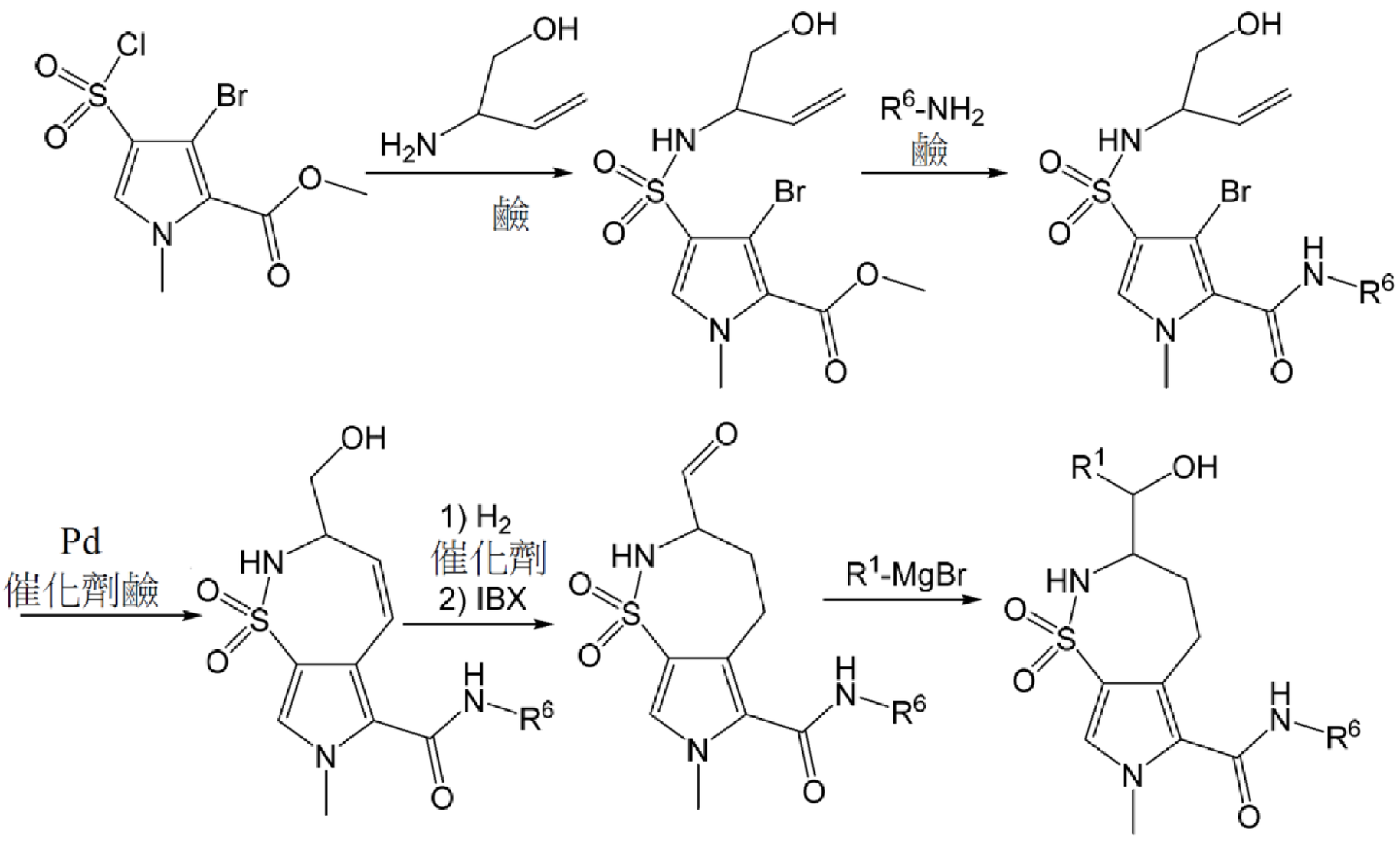
【0111】式(I)及(II)之化合物以及本文所描述之彼等化合物可以多種方式來製備。本文所展示且描述製備式(I)及(II)之化合物的通用合成途徑以及用於合成本文所描述之化合物的起始材料之一些實例。本文所展示且描述之途徑僅為說明性的且不預期亦不理解為以任何方式限制申請專利範圍之範疇。熟習此項技術者將能夠認識到所揭示合成之修改且基於本文之揭示內容設計替代途徑；所有此等修改及替代途徑均在申請專利範圍之範疇內。

流程1



【0112】如流程1中所示，可將磺醯氯添加至吡咯基環。接著磺醯氯可利用胺轉化成磺醯胺。使用適合鹼，可形成7員環，且使用熟習此項技術者已知之條件(諸如鹼及R^6-NH_2)可將C-羧基轉化成C-醯胺基。在流程1中，使用熟習此項技術者已知之方法，在合成之適當步驟期間，R^x可為R^1，或可將R^x轉化成R^1。

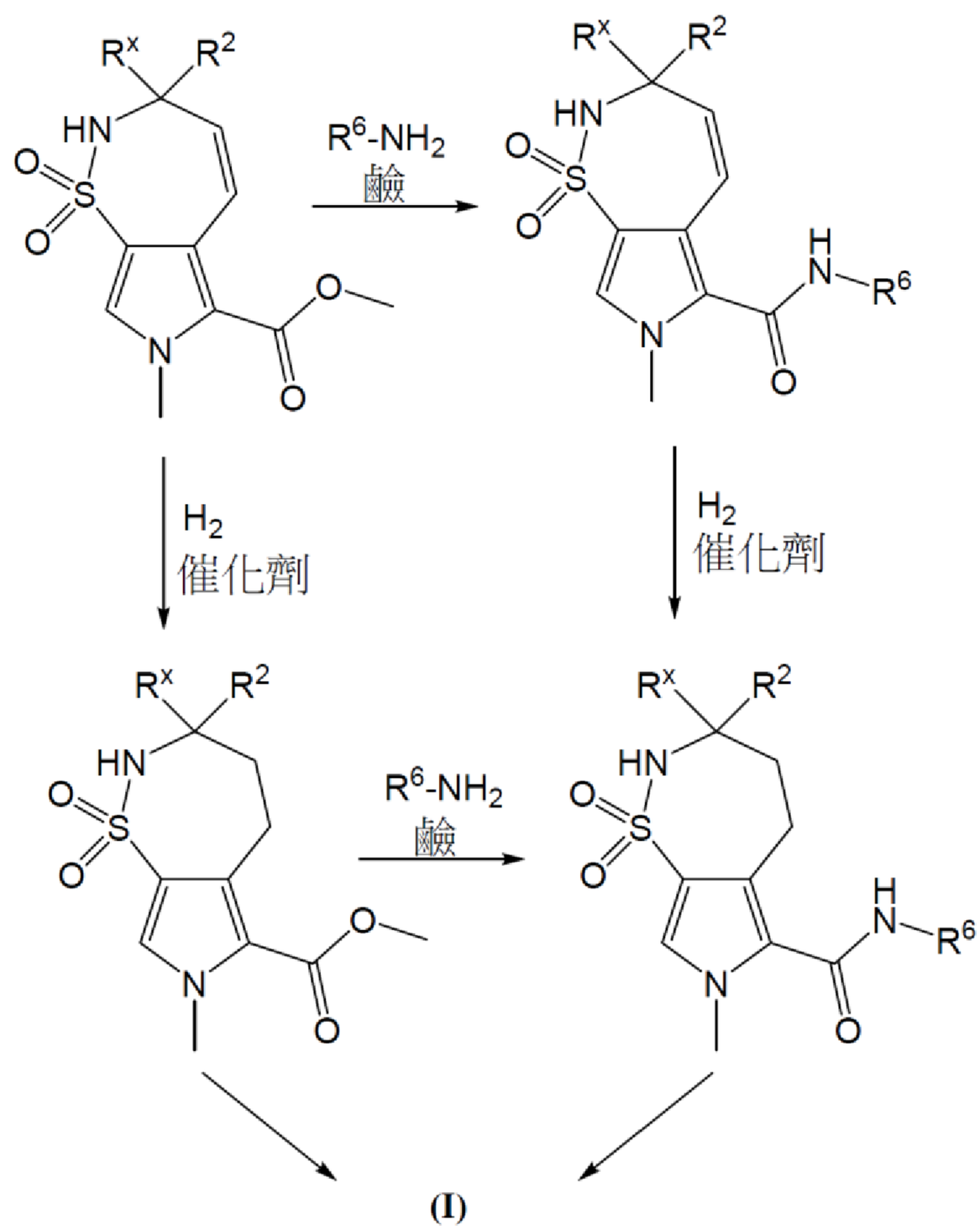
流程2



【0113】本文所描述之雙環磺醯胺亦可如流程2中所展示來製備。

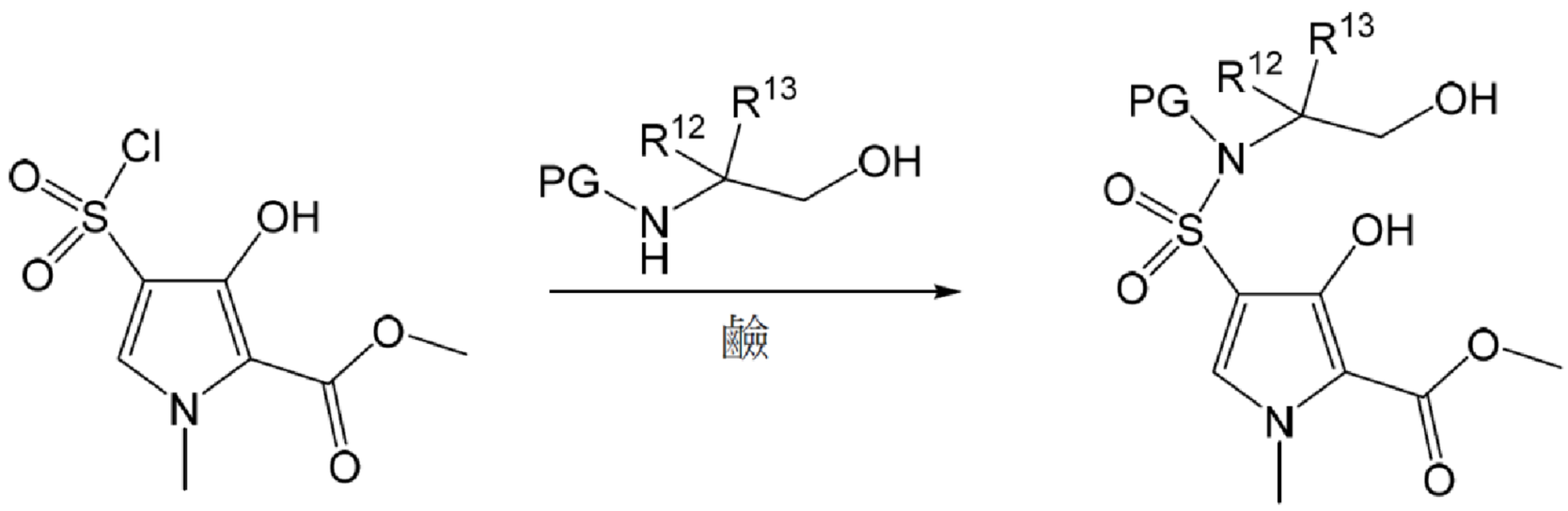
在如流程1中所展示添加磺醯氯之後，可藉由使連接至吡咯基之磺醯氯與胺反應來製備磺醯胺。使用適合鹼及R^6-NH_2，可經由醯胺化反應形成C-醯胺基。使用催化劑及鹼，例如鈀催化劑，可形成飽和7員環。接著，可使用熟習此項技術者已知之方法(諸如IBX)將連接至飽和7員環之羥基烷基氧化成醛。接著可使用適合的條件(諸如格氏反應(Grignard reaction))將R^1基團添加至醛中以形成二級醇。使用熟習此項技術者已知之維蒂希反應(Wittig reaction)條件，可將醛轉化成烯基衍生物。

流程3



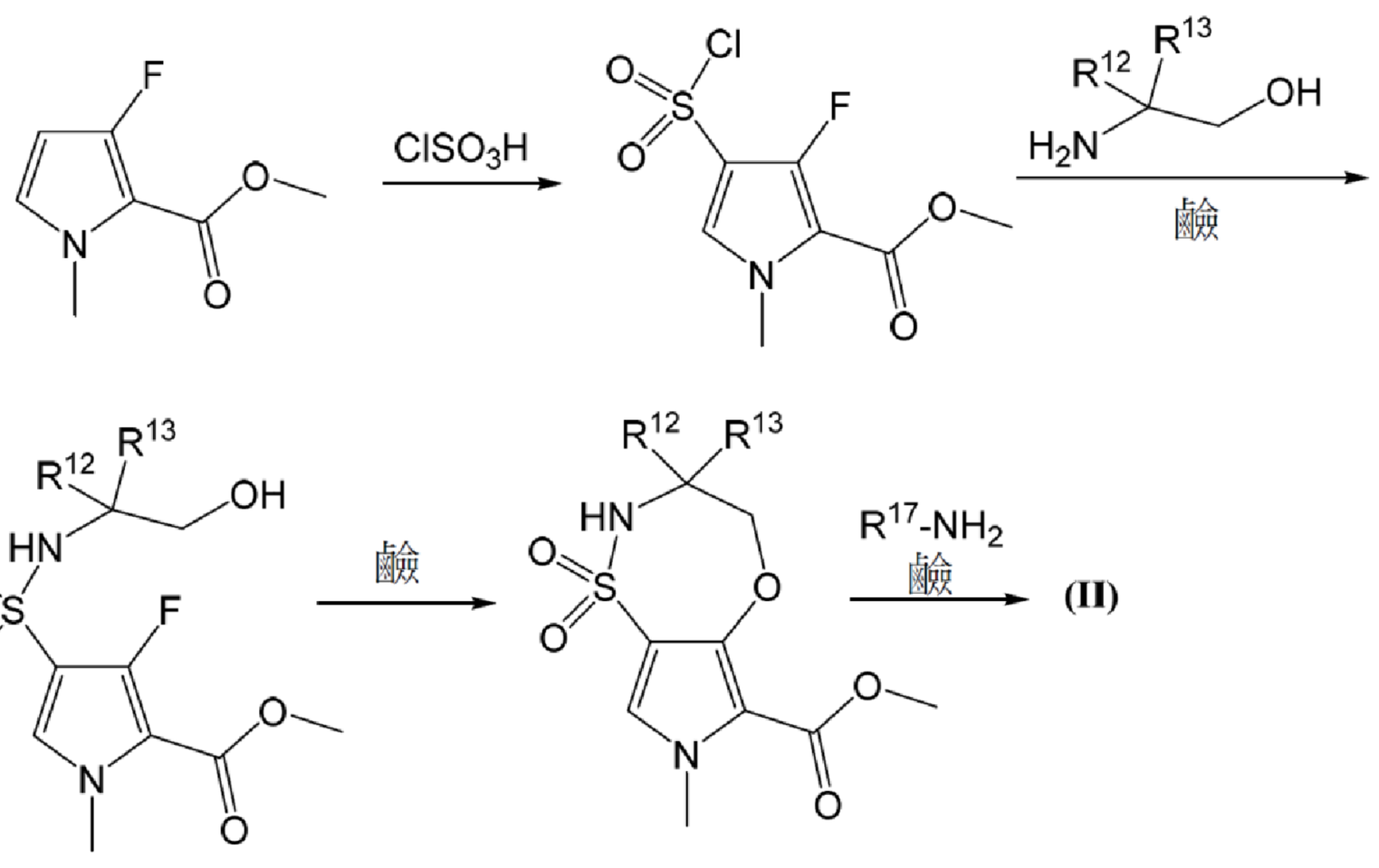
【0114】如流程3中所展示，化合物可使用催化劑(諸如鎳、鈀及/或鉑催化劑)及H_2進行氫化。在氫化之前或之後，可經由醯胺化反應將C-羧基轉化成C-醯胺基。在流程3中，使用熟習此項技術者已知之方法，在合成之適當步驟期間，R^x可為R^1，或可將R^x轉化成R^1。

流程4



【0115】 在流程4中，「PG」表示保護基。流程4中展示之磺醯胺可如本文所描述獲得，例如使用適合的胺及鹼。利用光延反應(Mitsunobu reaction)條件，使用經保護胺基醇，例如使用對甲氧基苯甲基保護基，可形成7員含氧環。C-羧基之醯胺化形成N-醯胺基，且保護基之移除可提供最終化合物。

流程5



【0116】 所展示之雙環磺醯胺可以與針對流程1所描述類似之方式來製備。可將磺醯氯添加至吡咯基中。磺醯胺之形成可使用適合的胺及鹼實現。使用適合的鹼，可形成7員環。C-羧基可利用鹼及R^{17}-NH_2轉化。

醫藥組合物

【0117】 本文所描述之一些實施例係關於一種醫藥組合物，其可包括有效量的本文所描述之化合物(例如，如本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽)及醫藥學上可接受之載劑、賦形劑或其組合。本文所描述之醫藥組合物適用於人類及/或獸醫應用。

【0118】 如本文所使用，「載劑」係指有助於化合物併入細胞或組織中之化合物。舉例而言(但不限於)，二甲亞碸(DMSO)為有助於多種有機化合物吸收至個體之細胞或組織中的常用載劑。

【0119】 如本文中所使用，「稀釋劑」係指醫藥組合物中缺乏藥理學活性但可為醫藥學上必需或合乎需要的成分。舉例而言，可使用稀釋劑以增加塊體就製造及/或投與而言太小之有效藥物的體積。其亦可為用於使待藉由注射、攝入或吸入而投與之藥物溶解的液體。此項技術中之常見稀釋劑形式為緩衝水溶液，諸如(但不限於)模擬人類血液組成之磷酸鹽緩衝鹽水。

【0120】 如本文所使用，「賦形劑」係指添加至醫藥組合物中以向組合物提供(但不限於)體積、稠度、穩定性、結合能力、潤滑、崩解能力等之惰性物質。「稀釋劑」為一類賦形劑。

【0121】 醫藥組合物可以多種形式調配，諸如用於經口投與之錠劑、膠囊或溶液；用於經直腸或經陰道投與之栓劑；用於注射投與之無菌溶液或懸浮液。可注射劑可呈習知形式，以液體溶液或懸浮液形式、以適

用於在注射之前在液體中形成溶液或懸浮液之固體形式或以乳液形式來製備。

【0122】 適當之調配物視所選投與途徑而定。調配及投與本文所描述之化合物之技術為熟習此項技術者已知。此項技術中存在之多種投與化合物之技術包括(但不限於)經口、經直腸、表面、氣溶膠、注射及非經腸遞送，包括肌肉內、皮下、靜脈內、髓內注射、鞘內、直接室內、腹膜內、鼻內及眼內注射。醫藥組合物通常將依據特定預期投與途徑定製。

【0123】 吾人亦可以局部而非全身方式投與化合物，例如經由將化合物直接注射至感染區域中，通常以積存或持續釋放調配物形式注射。此外，吾人可在靶向藥物遞送系統中(例如，在塗佈有組織特異性抗體之脂質體中)投與化合物。脂質體可靶向器官且由器官選擇性吸收。

【0124】 本文所揭示之醫藥組合物可以自身已知之方式製造，例如，藉助於習知混合、溶解、粒化、製糖衣藥丸、水磨、乳化、囊封、截留或製錠方法製造。如本文所描述，醫藥組合物中使用之化合物可作為具有醫藥學上相容之相對離子之鹽提供。

使用方法

【0125】 本文描述之一些實施例係關於一種治療HBV及/或HDV感染之方法，其可包括向鑑別為患有HBV及/或HDV感染之個體投與有效量的如本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或包括有效量的如本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物。本文描述之其他實施例係關於在製造用於治療HBV及/或HDV感染之藥劑中使用如本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。本文描述之其他實施例係關於如本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或包括如本文所描述之化合

物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物用於治療HBV及/或HDV感染之用途。

【0126】本文揭示之一些實施例係關於一種治療HBV及/或HDV感染之方法，其可包括使感染有HBV及/或HDV之細胞與有效量的如本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或包括有效量的如本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物接觸。本文描述之其他實施例係關於在製造用於治療HBV及/或HDV感染之藥劑中使用如本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。本文描述之其他實施例係關於如本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或包括有效量的如本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物用於治療HBV及/或HDV感染之用途。

【0127】本文揭示之一些實施例係關於一種抑制HBV及/或HDV複製之方法，其可包括使感染有HBV及/或HDV之細胞與有效量的如本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或包括有效量的如本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物接觸。本文描述之其他實施例係關於在製造用於抑制HBV及/或HDV複製之藥劑中使用如本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。本文描述之其他實施例係關於如本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或包括有效量的如本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物用於抑制HBV及/或HDV複製之用途。

【0128】在一些實施例中，HBV感染可為急性HBV感染。在一些實施例中，HBV感染可為慢性HBV感染。

【0129】本文揭示之一些實施例係關於一種治療由於HBV及/或

HDV感染而患上之肝硬化的方法，其可包括向患有肝硬化之個體投與有效量的如本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或包括有效量的如本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物，且/或使患有肝硬化之個體中之感染有HBV及/或HDV之細胞與有效量的如本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或包括有效量的如本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物接觸。本文描述之其他實施例係關於在用有效量的化合物或其醫藥學上可接受之鹽製造用於治療肝硬化之藥劑中使用如本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。本文描述之其他實施例係關於如本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或包括有效量的如本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物用於治療肝硬化之用途。

【0130】本文揭示之一些實施例係關於一種治療由於HBV及/或HDV感染而患上之肝癌(諸如肝細胞癌)之方法，其可包括向患有肝癌之個體投與有效量的如本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或包括有效量的如本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物，且/或使患有肝癌之個體中之感染有HBV及/或HDV之細胞與有效量的如本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或包括有效量的如本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物接觸。本文描述之其他實施例係關於在製造用於治療肝癌(諸如肝細胞癌)之藥劑中使用如本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。本文描述之其他實施例係關於如本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或包括有效量的如本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物用於治療肝癌(諸如肝細胞癌)之用途。

【0131】本文揭示之一些實施例係關於一種治療由於HBV及/或HDV感染而患上之肝功能衰竭之方法，其可包括向患有肝功能衰竭之個體投與有效量的如本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或包括有效量的如本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物，且/或使患有肝功能衰竭之個體中之感染有HBV及/或HDV之細胞與有效量的如本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或包括有效量的如本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物接觸。本文描述之其他實施例係關於在製造用於治療肝功能衰竭之藥劑中使用如本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。本文描述之其他實施例係關於如本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或包括有效量的如本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物用於治療肝功能衰竭之用途。

【0132】用於測定治療HBV及/或HDV感染之方法之效果的多種指標亦為熟習此項技術者已知。適合指標之實例包括(但不限於)藉由HBV DNA (或負荷) (例如，血清中之減少<10^5複本/毫升)、HBV表面抗原(HBsAg)及HBV e-抗原(HBeAg)之減少所指示的病毒負荷之減少；血漿病毒負荷之減少；病毒複製之減少；血清轉化時間之減少(病毒在患者血清中不可檢測)；對療法之持續病毒反應之速率之增加；肝功能之改善；及/或臨床結果中罹病率或死亡率之降低。

【0133】如本文所使用，術語「治療(treat/treating/treatment)」、「治療性」及「療法」未必意謂完全治癒或消除疾病或病況。疾病或病況之任何非所需徵象或症狀在任何程度上之任何緩解均可視為治療及/或療法。此外，治療可包括可使個體之總體健康或外觀感覺惡化之動作。

【0134】如本文中所使用，「個體」係指為治療、觀測或實驗之目

標的動物。「動物」包括冷血及溫血脊椎動物及無脊椎動物，諸如魚、甲殼類動物、爬蟲及特定而言哺乳動物。「哺乳動物」包括(但不限於)小鼠、大鼠、家兔、天竺鼠、犬、貓、綿羊、山羊、母牛、馬、靈長類動物(諸如猴、黑猩猩及猿，及特定而言人類)。在一些實施例中，個體為人類。

【0135】術語「有效量」用於指示引發所指示生物或醫學反應的活性化合物或藥劑之量。舉例而言，化合物之有效量可為減輕或改善疾病症狀或延長所治療個體之存活所需的量。此反應可發生於組織、系統、動物或人類中且包括所治療疾病之病徵或症狀之減輕。鑒於本文所提供之揭示內容，有效量之確定完全在熟習此項技術者能力範圍內。本文所揭示之化合物作為一劑量所需之有效量將視投與途徑、所治療動物類型(包括人類)及考慮中之特定動物的身體特徵而定。劑量可適合於實現所要效果，但將視諸如以下之因素而定：體重、膳食、共同作用藥物及熟習醫學技術者將認可之其他因素。

【0136】在一些實施例中，如本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的有效量為可有效實現持續病毒反應，例如在治療完成後12個月之持續病毒反應的量。

【0137】臨床上診斷患有HBV及/或HDV感染之個體包括「未治療」個體(例如，先前未治療HBV及/或HDV之個體)及先前治療HBV及/或HDV已失敗之個體(「治療失敗」個體)。治療失敗個體包括「無反應者」(未實現ALT (丙胺酸轉胺酶)水準之足夠降低的個體，例如，在開始抗HBV及/或抗HDV療法之6個月內未能實現自基線之超過1 log10降低的個體)及「復發者」(先前治療HBV及/或HDV之ALT水準提高的個體，例

如，ALT >正常上限的兩倍且藉由雜交分析可偵測血清HBV DNA)。個體之其他實例包括無症狀之具有HBV及/或HDV感染的個體。

【0138】在一些實施例中，可將如本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽提供給患有HBV及/或HDV之治療失敗個體。在一些實施例中，可將如本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽提供給患有HBV及/或HDV之無反應者個體。在一些實施例中，可將如本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽提供給患有HBV及/或HDV之復發者個體。在一些實施例中，個體可患有HBeAg陽性慢性B型肝炎。在一些實施例中，個體可患有HBeAg陰性慢性B型肝炎。在一些實施例中，個體可患有肝硬化。在一些實施例中，個體可為無症狀的，例如個體可感染有HBV及/或HDV，但並不展現出任何病毒感染之症狀。在一些實施例中，個體可為免疫功能降低者。在一些實施例中，個體可經歷化學療法。

【0139】已用於治療HBV及/或HDV之藥劑之實例包括免疫調節劑及核苷/核苷酸。免疫調節劑之實例包括干擾素(諸如IFN-α及聚乙二醇化干擾素，其包括PEG-IFN-α-2a)；且核苷/核苷酸之實例包括拉米夫定(lamivudine)、替比夫定(telbivudine)、阿德福韋酯(adefovir dipivoxil)、克來夫定(clevudine)、恩替卡韋(entecavir)、替諾福韋艾拉酚胺(tenofovir alafenamide)及替諾福韋二吡呋酯(tenofovir disoproxil)。然而，與干擾素治療相關之一些缺點為不良副作用、皮下投藥之需求及高成本。式(I)及/或(II)之化合物或前述化合物中之任一者之醫藥學上可接受之鹽的潛在優點可為更小不良副作用、延遲不良副作用之發作及/或降低不良副作用之嚴重度。核苷/核苷酸治療之缺點可為出現耐藥性，包括交叉耐藥性。

【0140】 耐藥性可為治療失敗之原因。如本文所使用之術語「耐藥性」係指病毒株對抗病毒劑顯示延遲的反應、減少的反應及/或無反應。在一些實施例中，可將如本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽提供給對一或多種抗HBV及/或抗HDV藥劑具耐藥性之感染有HBV及/或HDV病毒株的個體。其中可出現耐藥性之抗病毒劑之實例包括拉米夫定、替比夫定、阿德福韋酯、克來夫定、恩替卡韋、替諾福韋艾拉酚胺及替諾福韋二吡呋酯。在一些實施例中，當用如本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽治療個體時，與對其他HBV及/或HDV抗病毒劑(諸如所描述之彼等抗病毒劑)具耐藥性的HBV及/或HDV病毒株之發展相比，耐藥性HBV及/或HDV病毒株之發展經延遲。

【0141】 劑量範圍大體上可視所需效果及治療適應症而定。替代地，如熟習此項技術者所理解，劑量可基於患者之體表面積且經計算。雖然確切劑量將基於藥物來確定，但在大多數情況下，可關於劑量作出一些歸納。用於成人患者之日劑量療程可為例如0.01 mg與3000 mg之間的各活性成分，較佳1 mg與700 mg之間(例如，5至200 mg)的經口劑量。劑量可為單一劑量或在一或多日時程中給藥的一系列兩次或更多次劑量，按個體需要。

【0142】 在針對至少一些病況確定化合物之人類劑量的情況下，可使用彼等同一劑量或在所確定人類劑量之約0.1%與500%之間，更佳在約25%與250%之間的劑量。當人類劑量未確定時，如新發現之醫藥組合物之情況下，適合人類劑量可依據ED_{50}或ID_{50}值或活體外或活體內研究所得之其他適當值推斷，如根據動物之毒性研究及功效研究所鑑定。

【0143】 在投與醫藥學上可接受之鹽的情況下，劑量可以游離鹼形

式計算。如熟習此項技術者所理解，在某些情形下，可能需要以超過或甚至遠超過上述較佳劑量範圍之量投與本文所揭示之化合物以便有效且積極地治療尤其侵襲性疾病或感染。

【0144】劑量及時間間隔可經個別地調節以提供足以維持調節作用或最少有效濃度(minimal effective concentration；MEC)之活性部分之血漿水準。MEC將因各化合物而異，但可依據活體外資料估算。達成MEC所需之劑量將視個別特徵及投與途徑而定。然而，HPLC分析或生物分析可用於測定血漿濃度。劑量時間間隔亦可使用MEC值來測定。組合物應使用維持血漿水準高於MEC持續時間的10-90%、較佳30-90%之間且最佳50-90%之間的方案投與。在局部投與或選擇性吸收之情況下，藥物之局部有效濃度可與血漿濃度無關。

【0145】應注意，主治醫師將瞭解如何且何時因毒性或器官功能障礙而終止、中斷或調整投與。反之，主治醫師亦已知在臨床反應不充足(排除毒性)時將治療調節至較高水準。管理所關注病症中之投與劑量之量值將隨待治療病況之嚴重強度及投與途徑而變化。可例如部分地藉由標準預後評估方法來評估病況之嚴重強度。此外，劑量及可能的給藥頻率亦將根據個別患者之年齡、體重及反應而變化。獸醫學中可使用與上文論述之程式類似的程式。

【0146】可使用已知方法來評估本文中所揭示之化合物的功效及毒性。舉例而言，可藉由測定對細胞株(諸如哺乳動物，包括人類細胞株)之活體外毒性來確定共用某些化學部分的特定化合物或化合物之子集之毒理學。此等研究之結果通常可預測動物(諸如哺乳動物，或更特定言之人類)中之毒性。替代地，可使用已知方法來測定特定化合物在動物模型(諸如

小鼠、大鼠、家兔或猴)中之毒性。可使用數種公認方法(諸如活體外方法、動物模型或人類臨床試驗)來確定特定化合物之功效。當選擇模型來測定功效時，熟習此項技術者可由目前先進技術指導來選擇適當模型、劑量、投與途徑及/或方案。

組合療法

【0147】在一些實施例中，如本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽可與一或多種用於治療及/或抑制複製HBV及/或HDV之額外藥劑組合使用。額外藥劑包括(但不限於)干擾素、核苷/核苷酸類似物、蛋白殼組裝調節劑、序列特異性寡核苷酸(諸如反義寡核苷酸及siRNA)、核酸聚合物(NAP) (諸如STOPS™化合物及其他降低HBsAg水準之核酸聚合物)、進入抑制劑及/或小分子免疫調節劑。額外藥劑之實例包括重組干擾素α2b、IFN-α、PEG-IFN-α-2a、拉米夫定、替比夫定、阿德福韋酯、克來夫定、恩替卡韋、替諾福韋艾拉酚胺、替諾福韋二吡呋酯、JNJ-6379、GLS4、ABI-HO731、JNJ-440、NZ-4、RG7907、AB-423、AB-506及ABI-H2158。NAP之實例包括(但不限於) REP 2139、REP 2165及描述於2019年11月7日申請之美國申請案第16/676,929號中的彼等STOPS™化合物，其出於其描述於前述美國申請案中之STOPS™化合物之揭示內容之目的特此以引用之方式併入。

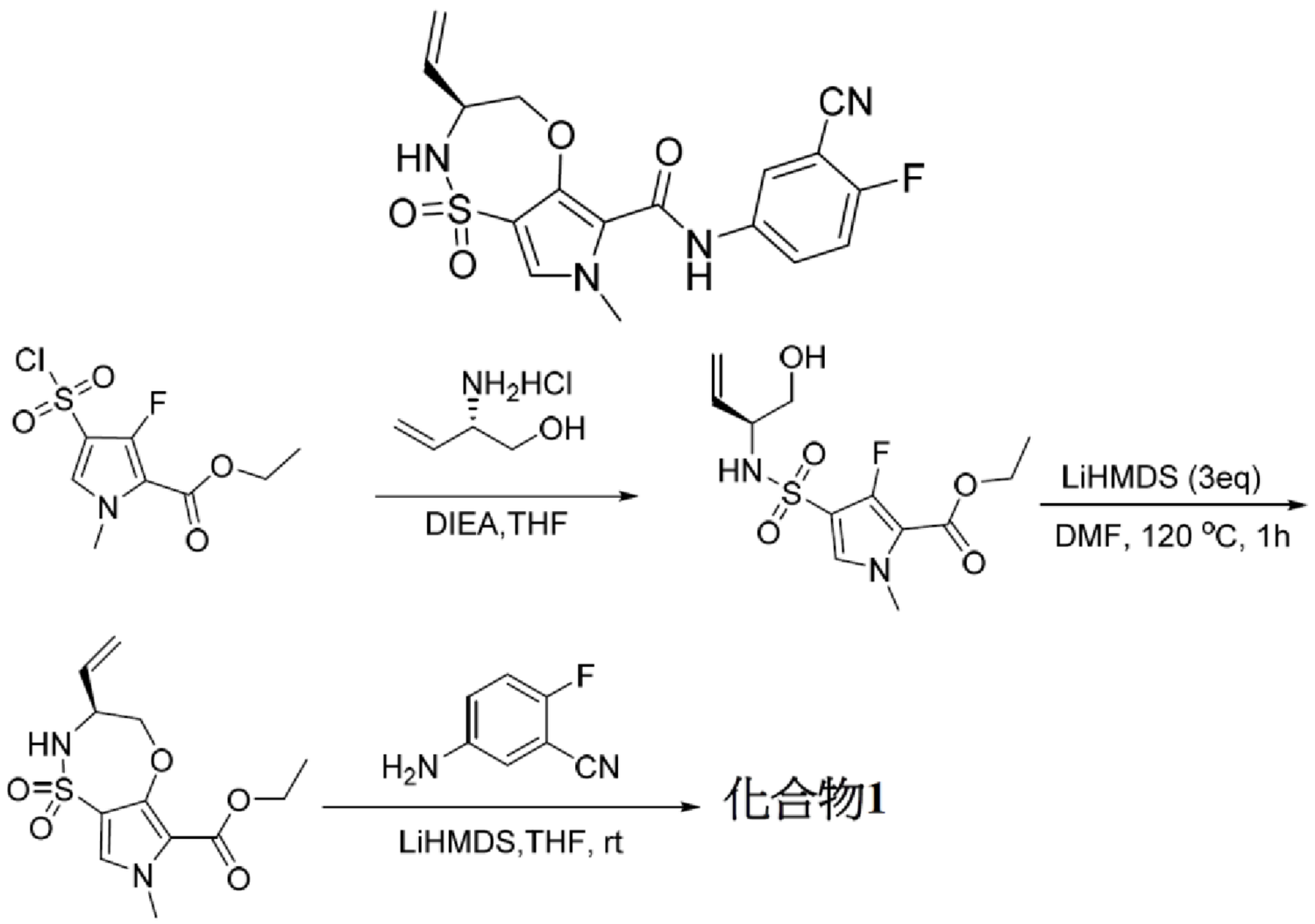
【0148】在一些實施例中，如本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽可以單一醫藥組合物形式與一或多種額外藥劑一起投藥。在一些實施例中，化合物或其醫藥學上可接受之鹽可以兩種或更多種獨立醫藥組合物形式與一或多種額外藥劑一起投藥。此外，如本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與一或多種額外藥劑之投藥次序可變化。

實例

【0149】 其他實施例進一步詳細揭示於以下實例中，該等實例不意欲以任何方式限制申請專利範圍之範疇。

實例1

(3S)-N-(3-氰基-4-氟苯基)-3-乙烯基-7-甲基-1,1-二側氧基-2H,3H,4H-11λ6-吡咯并[3,4-b][1,4,5]噁噻嗪-6-甲醯胺(化合物1)



【0150】 在室溫(rt)下在N_2氛圍下，向4-(氯磺醯基)-3-氟-1-甲基吡咯-2-甲酸乙酯(1000 mg，3.7 mmol，1.00當量)及氯化(2S)-1-羥基丁-3-烯-2-銨(687.4 mg，5.6 mmol，1.50當量)於THF (20 mL)中之經攪拌溶液/混合物中逐滴添加DIEA (2.39 g，18.5 mmol，5.00當量)。將所得物在室溫下在N_2氛圍下攪拌隔夜。混合物用H_2O (30 mL)稀釋且用EtOAc (3 × 20 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(1 × 30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。在減壓下濃縮濾液，且獲得呈灰白色固體狀之產物(3-氟-4-[[(2S)-1-羥基丁-3-烯-2-基]胺磺醯基]-1-甲基吡咯-2-甲酸乙酯(1.2914 g，88%))。LC-MS (管柱：HALO C18，3.0 × 30 mm，2.0 μm；管柱烘箱：

40℃；流動相A：水/0.1% FA，流動相B：ACN/0.1% FA；流速：1.5 mL/min；梯度：1.2 min內，5%B至100%B，保持0.5 min；254 nm：Rt = 0.569 min)。(ES，*m/z*)：321 $[M+H]^+$，準確質量= 320。

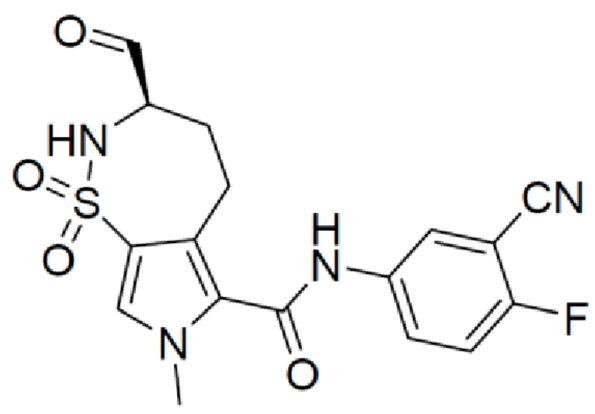
【0151】在室溫下，向3-氟-4-[[(2S)-1-羥基丁-3-烯-2-基]胺磺醯基]-1-甲基吡咯-2-甲酸乙酯(250.70 mg，0.783 mmol，1.00當量)於DMF (10 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加LiHMDS (1.0 mol/L於THF中，2.40 mL，2.400 mmol，3.00當量)。將混合物在120℃下攪拌1 h。將混合物冷卻至室溫且用H_2O (10 mL)稀釋，接著用EtOAc (3 × 10 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。在減壓下濃縮濾液。將殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EtOAc (3:1)溶離以得到呈灰白色固體狀之(3S)-3-乙烯基-7-甲基-1,1-二側氧基-2H,3H,4H-1λ6-吡咯并[3,4-b][1,4,5]噁噻嗪-6-甲酸乙酯(31.6 mg)。LC-MS (管柱：Ascentis Express C18，3.0 × 50 mm，2.7 μm；管柱烘箱：40℃；流動相A：水/0.1% FA，流動相B：ACN/0.1% FA；流速：1.2 mL/min；梯度：2.0 min內，10%B至100%B，保持0.6 min；254 nm：Rt = 1.004 min)。(ES，*m/z*)：301 $[M+H]^+$，準確質量= 300。

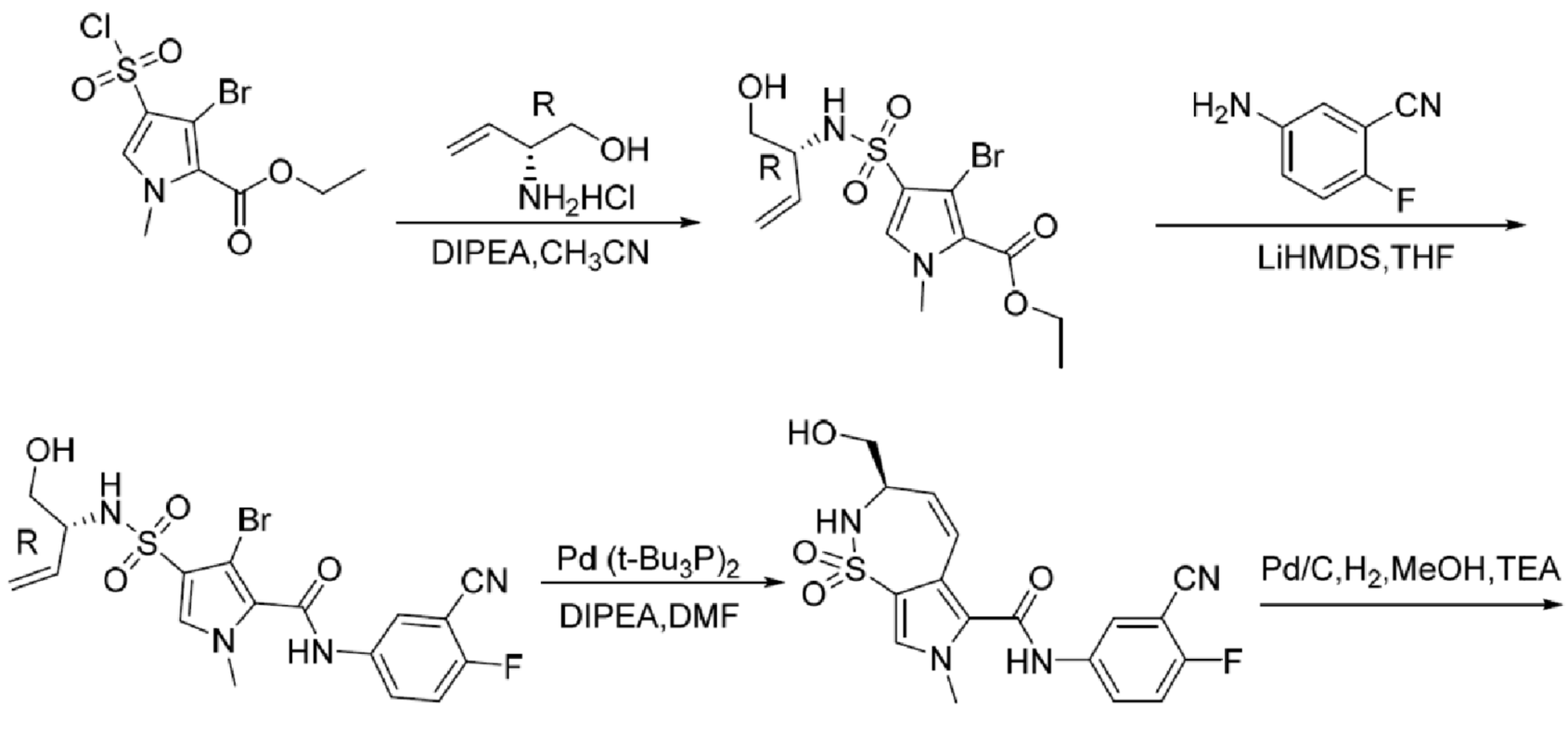
【0152】在室溫下在N_2氛圍下，向(3S)-3-乙烯基-7-甲基-1,1-二側氧基-2H,3H,4H-1λ6-吡咯并[3,4-b][1,4,5]噁噻嗪-6-甲酸乙酯(31.60 mg，0.105 mmol，1.00當量)及5-胺基-2-氟苯甲腈(17.19 mg，0.126 mmol，1.20當量)於THF (3 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加LiHMDS (1.0 mol/L於THF中，0.65 mL，6.00當量)。將混合物在室溫下攪拌12 h，用H_2O (10 mL)稀釋且用EtOAc (3 × 10 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾之後，在減壓下濃縮濾液。將殘

餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EtOAc (1:1)溶離以得到呈灰白色固體狀之化合物**1** (20.2 mg)。LC-MS (管柱：ACE Excel 3 SuperC18，3.0 × 50 mm，3.0 μm；管柱烘箱：40℃；流動相A：水/5 mM NH_4HCO_3，流動相B：ACN；流速：1.2 mL/min；梯度：2.1 min內，10%B至95%B，保持0.6 min；254 nm；Rt = 3.064 min)。(ES，*m/z*)：391 $[M+H]^+$，準確質量=390。^{1}H-NMR: (DMSO-*d*6, 300MHz, *ppm*): δ 9.56 (s, 1H), 8.20 (dd, *J* = 5.7, 2.6 Hz, 1H), 8.12-8.01 (m, 1H), 7.92 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.59 - 7.49 (m, 2H), 5.93 - 5.78 (m, 1H), 5.42 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 5.29 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 4.69 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 4.41-4.29 (m, 1H), 3.93 (dd, *J* = 12.7, 9.3 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H)。

實例2

(3R)-N-(3-氰基-4-氟苯基)-3-甲醯基-7-甲基-1,1-二側氧基-2H,3H,4H,5H-1λ6-吡咯并[3,4-f][1,2]噻氮呼-6-甲醯胺(化合物A)





【0153】向(2R)-2-胺基丁-3-烯-1-醇鹽酸鹽(1.46 g，11.814 mmol，1.30當量)於CH_3CN (30 mL)中之溶液中添加DIPEA (3.52 g，27.235 mmol，3.00當量)、3-溴-4-(氯磺醯基)-1-甲基吡咯-2-甲酸乙酯(3.00 g，9.075 mmol，1.00當量)。將溶液在80℃下攪拌1 h。濃縮混合物。將殘餘物施加至具有EA/PE (40:60)之矽膠管柱上。獲得呈白色固體狀之3-溴-4-[[(2R)-1-羥基丁-3-烯-2-基]胺磺醯基]-1-甲基吡咯-2-甲酸乙酯(3.1 g，89.60%)。LC-MS (管柱：Ascentis Express C18，3.0 × 50 mm，2.7 μm；管柱烘箱：40℃；流動相A：水/0.1% FA，流動相B：ACN/0.1% FA；流速：1.2 mL/min；梯度：2.0 min內，10%B至100%B，保持0.6 min；254 nm；Rt = 1.295 min)。(ES，*m/z*)：381 $[M+H]^+$，準確質量=380.0。

【0154】向3-溴-4-[[(2R)-1-羥基丁-3-烯-2-基]胺磺醯基]-1-甲基吡咯-2-甲酸乙酯(100 mg，0.262 mmol，1.00當量)於THF (3.00 mL)中之溶液中添加5-胺基-2-氟苯甲腈(53.56 mg，0.393 mmol，1.50當量)及

LiHMDS (1 mol/L於THF中，12.59 mL，12.590 mmol，48.00當量)。將溶液在25℃下攪拌隔夜。接著用水(10 mL)淬滅反應物。用EA (2 × 10 mL)萃取溶液。將混合物用鹽水(1 × 10 mL)洗滌。混合物經無水硫酸鈉乾燥且濃縮。將殘餘物施加至具有EA/PE (40:60)之矽膠管柱上。獲得呈紅色固體狀之3-溴-N-(3-氰基-4-氟苯基)-4-[[(2R)-1-羥基丁-3-烯-2-基]胺磺醯基]-1-甲基吡咯-2-甲醯胺(66.8 mg，52.95%)。LC-MS (管柱：HALO C18，3.0 × 30 mm，2.0 μm；流動相A：水/0.05% TFA，流動相B：ACN/0.05% TFA；流動速率：1.5 mL/min；梯度：1.2 min內，5%B至100%B，保持0.5 min；254 nm；Rt = 1.408 min)。(ES，*m/z*)：471 $[M+H]^+$，準確質量=470.0。

【0155】向3-溴-N-(3-氰基-4-氟苯基)-4-[[(2R)-1-羥基丁-3-烯-2-基]胺磺醯基]-1-甲基吡咯-2-甲醯胺(0.20 g，0.424 mmol，1.00當量)於DMF (3.00 mL)中之溶液中添加DIEA (71.30 mg，0.552 mmol，1.30當量)及Pd(t-Bu3P)2 (43.37 mg，0.085 mmol，0.20當量)。在130℃下，用微波輻射照射混合物持續1 h。用水(15 mL)稀釋溶液。用EA (2 × 15 mL)萃取溶液。將混合物用鹽水(1 × 15 mL)洗滌。混合物經無水硫酸鈉乾燥且濃縮。將殘餘物施加至具有CH_2Cl_2/CH_3OH (120:1)之矽膠管柱上。獲得呈紅色固體狀之(3R)-N-(3-氰基-4-氟苯基)-3-(羥基甲基)-7-甲基-1,1-二側氧基-2H,3H-1λ6-吡咯并[3,4-f][1,2]噻氮呼-6-甲醯胺(63.1 mg，36.18%)。LC-MS (管柱：Shim-pack XR-ODS，3.0 × 50 mm，2.2 μm；流動相A：水/0.05% TFA，流動相B：ACN/0.05% TFA；流速：1.2 mL/min；梯度：2.0 min內，5%B至100%B，保持0.7 min；254 nm；Rt = 1.356 min)。(ES，*m/z*)：391 $[M+H]^+$，準確質量=390.1。

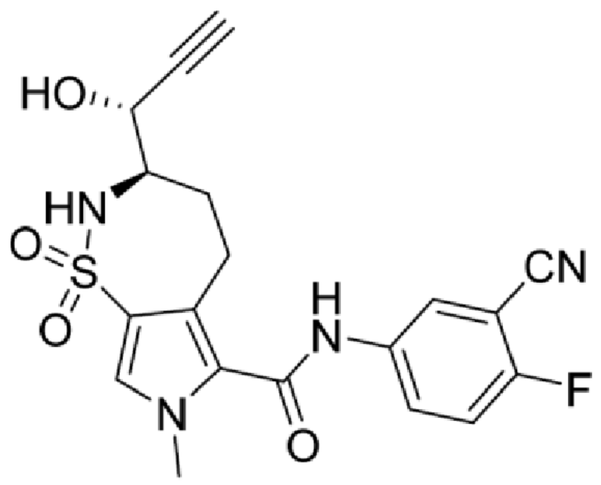
【0156】 向(3R)-N-(3-氰基-4-氟苯基)-3-(羥基甲基)-7-甲基-1,1-二側氧基-2H,3H-1lλ6-吡咯并[3,4-f][1,2]噻氮呼-6-甲醯胺(200.00 mg，0.512 mmol，1.00當量)於MeOH (6 mL)中之溶液中添加TEA (103.68 mg，1.025 mmol，2.00當量)、Pd/C (100.00 mg，10%)。將溶液在25℃下在H_2 (1 atm)氛圍下攪拌2 h。濾液藉由過濾收集且濃縮。粗產物用ACN漿化。藉由過濾收集固體。呈灰白色固體狀之(3R)-N-(3-氰基-4-氟苯基)-3-(羥基甲基)-7-甲基-1,1-二側氧基-2H,3H,4H,5H-1λ6-吡咯并[3,4-f][1,2]噻氮呼-6-甲醯胺(76.2 mg，37.90%)。LC-MS (管柱：Shim-pack XR-ODS，3.0 × 50 mm，2.2 μm；流動相A：水/0.05% TFA，流動相B：ACN/0.05% TFA；流速：1.2 mL/min；梯度：1.1 min內，5%B至100%B，保持0.7 min；254 nm；Rt = 1.445 min)。(ES，*m/z*)：393 $[M+H]^+$，準確質量=392.1。

【0157】 隨後在80℃下向(3R)-N-(3-氰基-4-氟苯基)-3-(羥基甲基)-7-甲基-1,1-二側氧基-2H,3H,4H,5H-1λ6-吡咯并[3,4-f][1,2]噻氮呼-6-甲醯胺(400 mg，1.019 mmol，1.00當量)於ACN (40.00 mL)中之溶液中添加IBX (570.87 mg，2.039 mmol，2.00當量)。將溶液在80℃下攪拌40 min。濾出固體且濃縮混合物。將殘餘物施加至具有CH_2Cl_2/CH_3OH (110:1)之矽膠管柱上。獲得呈黃色固體狀之化合物**A** (300 mg，75.39%)。LC-MS (管柱：YMC-Triart C18，3.0 μm，50 × 3.0 mm；管柱烘箱：40℃；流動相A：0.04% NH_4OH，流動相B：ACN；流速：1.2 mL/min；梯度：2.1 min內，10%B至95%B，保持0.6 min；254 nm；Rt = 0.826 min)。(ES，*m/z*)：391 $[M+H]^+$，準確質量=390.1。^{1}H-NMR: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.60 (m, 1H), 9.54 (s, 1H), 8.20 (m, 1H),

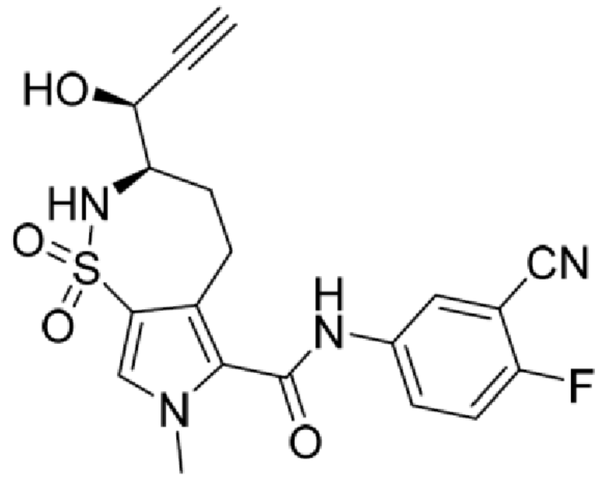
7.98 - 7.94 (m, 1H), 7.57 - 7.54 (m, 2H), 5.82 (m, 1H), 4.74 - 4.22 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.11 - 3.01 (m, 1H), 2.87 - 2.67 (m, 1H), 2.09 (s, 1H), 1.56 - 1.32 (m, 1H)。

實例3

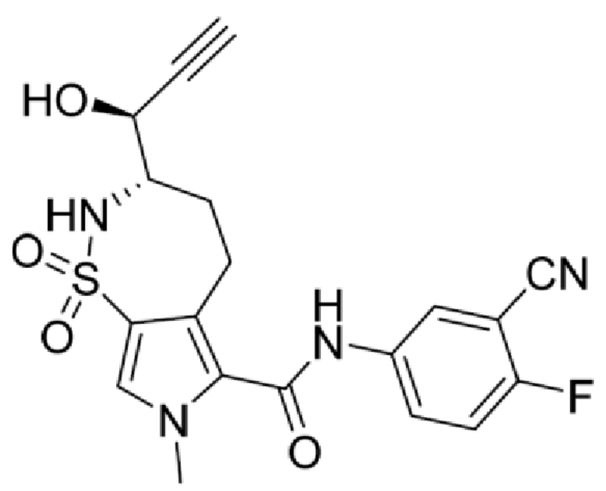
化合物2A、2B、2C及2D



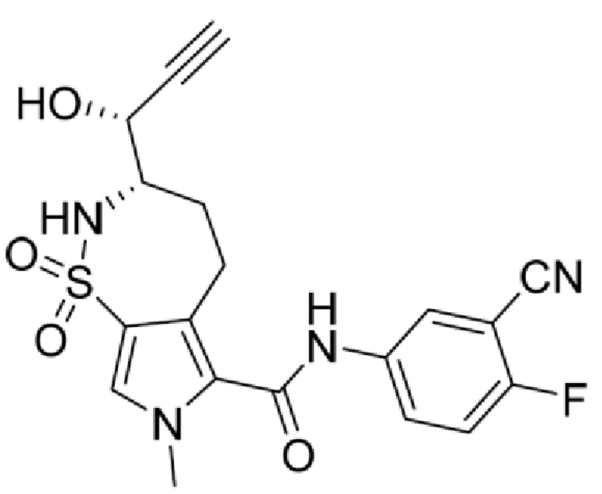
2A



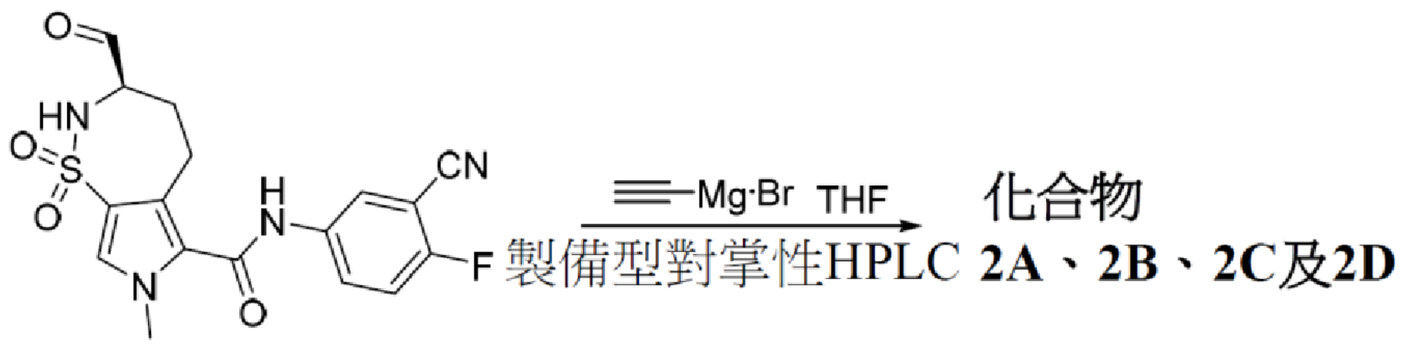
2B



2C



2D



【0158】在0℃下在攪拌下，向(3R)-N-(3-氰基-4-氟苯基)-3-甲醯基-7-甲基-1,1-二側氧基-2H,3H,4H,5H-1λ6-吡咯并[3,4-f][1,2]噻氮呼-6-甲醯胺(250 mg，0.640 mmol，1.00當量)於THF (6 mL)中之溶液中逐滴添加溴基(乙炔基)鎂(0.5 mol/L於THF中，6.40 mL，3.200 mmol，5.00當量)。將溶液在0℃下攪拌2 h。接著用水(8 mL)淬滅反應物。溶液用EA (2 × 15 mL)萃取，用鹽水(1 × 15 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮。將

殘餘物施加至具有CH_2Cl_2/CH_3OH (120:1)之矽膠管柱上。將粗產物藉由製備型HPLC純化(條件：2#SHIMADZU (HPLC-01))：管柱，XBridge製備型C18 OBD管柱，30 × 50 mm，5 μm，13 nm；流動相，水(10 MOL/L NH_4HCO_3)及ACN (30%之相B在9 min內達至38%))。此產生外消旋產物，其藉由對掌性製備型HPLC純化(條件：管柱：CHIRALPAK IG，3 × 25 cm，5 μm；流動相A：己烷(8 mmol/L NH_3•MeOH)-HPLC，流動相B：EtOH--HPLC；流速：40 mL/min；梯度：20 min內，40 B至40 B；254/220 nm；RT1：11.42；RT2：11.706)。獲得呈白色固體狀之(3R)-N-(3-氰基-4-氟苯基)-3-[(1R)-1-羥基丙-2-炔-1-基]-7-甲基-1,1-二側氧基-2H,3H,4H,5H-1λ6-吡咯并[3,4-f][1,2]噻氮呯-6-甲醯胺(1 mg，0.36%，化合物2A)；獲得呈白色固體狀之(3S)-N-(3-氰基-4-氟苯基)-3-[(1R)-1-羥基丙-2-炔-1-基]-7-甲基-1,1-二側氧基-2H,3H,4H,5H-1λ6-吡咯并[3,4-f][1,2]噻氮呯-6-甲醯胺(7.8 mg，2.90%，化合物**2D**)。亦獲得兩種其他產物之混合物(9.6 mg)。

【0159】 將產物之混合物(9.6 mg)藉由對掌性製備型HPLC純化(條件：管柱：CHIRALPAK IA，2 × 25 cm，5 μm；流動相A：MTBE (10 mM NH_3•MeOH)-HPLC，流動相B：EtOH-HPLC；流速：20 mL/min；梯度：11 min內，10 B至10 B；220/254 nm；RT1：7.657；RT2：9.222。獲得呈白色固體狀之(3R)-N-(3-氰基-4-氟苯基)-3-[(1S)-1-羥基丙-2-炔-1-基]-7-甲基-1,1-二側氧基-2H,3H,4H,5H-1λ6-吡咯并[3,4-f][1,2]噻氮呯-6-甲醯胺(3.3 mg，1.23%，化合物**2B**)且獲得呈白色固體狀之(3S)-N-(3-氰基-4-氟苯基)-3-[(1S)-1-羥基丙-2-炔-1-基]-7-甲基-1,1-二側氧基-2H,3H,4H,5H-1λ6-吡咯并[3,4-f][1,2]噻氮呯-6-甲醯胺(1 mg，0.37%，化

合物**2C**)。熟習此項技術者理解化合物2A、2B、2C及2D為非對映異構體。化合物2A、2B、2C及2D中之每一者所展示之立體化學為相對的且非絕對的。

【0160】化合物**2A**：LC-MS (管柱：HALO C18，3.0 × 30 mm，2.0 μm；管柱烘箱：40℃；流動相A：水/0.05% TFA，流動相B：ACN/0.05% TFA；流速：1.5 mL/min；梯度：1.2 min內，5%B至100%B，保持0.5 min；254 nm；Rt = 1.110 min)。(ES，*m/z*)：417 $[M+H]^+$，準確質量=416.1。^{1}H-NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.61 (s, 1H), 8.20 (dd, J = 5.8, 2.7 Hz, 1H), 7.97 (ddd, J = 9.2, 4.9, 2.7 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.92 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 5.61 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.25 (td, J = 5.6, 2.2 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.54 (td, J = 10.0, 4.9 Hz, 1H), 3.34 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 3.13-3.03 (m, 1H), 2.86-2.75 (m, 1H), 2.08 (q, J = 7.8, 6.5 Hz, 1H), 1.52 (q, J = 12.4 Hz, 1H)。

【0161】化合物**2B**：LC-MS (管柱：ACE Excel 3 SuperC18，3.0 × 50 mm，3.0 μm；管柱烘箱：40℃；流動相A：水/5 mM NH_4HCO_3，流動相B：ACN；流速：1.2 mL/min；梯度：2.1 min內，10%B至95%B，保持0.6 min；254 nm；Rt = 1.458 min)。(ES，*m/z*)：417 $[M+H]^+$，準確質量=416.1。^{1}H-NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.61 (s, 1H), 8.20 (dd, J = 5.8, 2.7 Hz, 1H), 7.97 (ddd, J = 9.2, 4.9, 2.7 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.06 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 5.72 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.13 (td, J = 6.7, 2.2 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.49 (q, J = 9.9 Hz, 1H), 3.35 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.09 (dd, J = 15.3, 6.6 Hz, 1H), 2.83-2.72 (m, 1H), 2.21 (dd, J = 14.3, 6.7 Hz, 1H), 1.39 (q, J = 12.3 Hz,

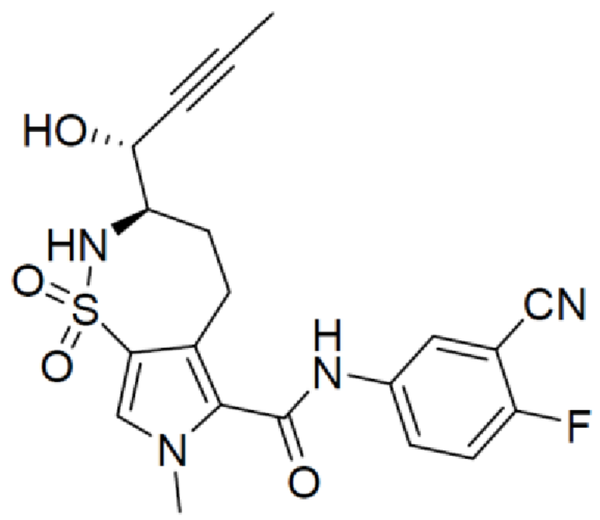
1H)。

【0162】化合物**2C**：LC-MS (管柱：ACE Excel 3 SuperC18，3.0 × 50 mm，3.0 μm；管柱烘箱：40℃；流動相A：水/5 mM NH_4HCO_3，流動相B：乙腈；流速：1.2 mL/min；梯度：2.1 min內，10%B至95%B，保持0.6 min；254 nm；Rt = 1.460 min)。(ES，*m/z*)：417 $[M+H]^+$，準確質量=416.1。^{1}H-NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.61 (s, 1H), 8.20 (dd, J = 5.8, 2.7 Hz, 1H), 7.97 (ddd, J = 9.3, 4.9, 2.7 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.06 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 5.72 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.13 (td, J = 6.7, 2.2 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.49 (q, J = 9.6 Hz, 1H), 3.36 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.09 (dd, J = 15.1, 6.6 Hz, 1H), 2.78 (dd, J = 15.2, 12.3 Hz, 1H), 2.21 (dd, J = 14.3, 6.6 Hz, 1H), 1.39 (q, J = 12.4 Hz, 1H)。

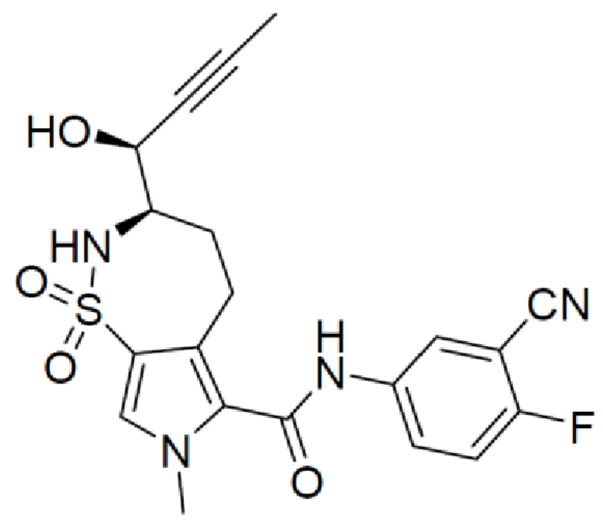
【0163】化合物**2D**：LC-MS (管柱：ACE Excel 3 SuperC18，3.0 × 50 mm，3.0 μm；管柱烘箱：40℃；流動相A：水/5 mM NH_4HCO_3，流動相B：乙腈；流速：1.2 mL/min；梯度：2.1 min內，10%B至95%B，保持0.6 min；254 nm；Rt = 1.453 min)。(ES，*m/z*)：417 $[M+H]^+$，準確質量=416.1。^{1}H-NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.61 (s, 1H), 8.20 (dd, J = 5.9, 2.7 Hz, 1H), 7.97 (ddd, J = 9.3, 4.9, 2.7 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.92 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 5.62 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.25 (td, J = 5.6, 2.2 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.54 (td, J = 10.2, 5.3 Hz, 1H), 3.34 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.13-3.03 (m, 1H), 2.86-2.75 (m, 1H), 2.07 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 1.52 (q, J = 12.4 Hz, 1H)。

實例4

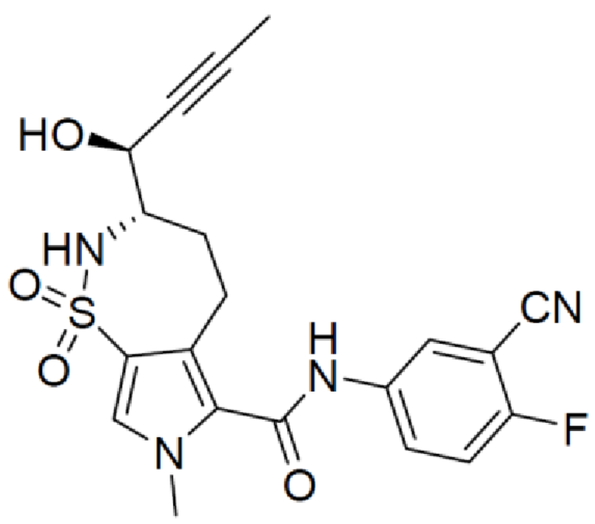
化合物3A、3B、3C及3D



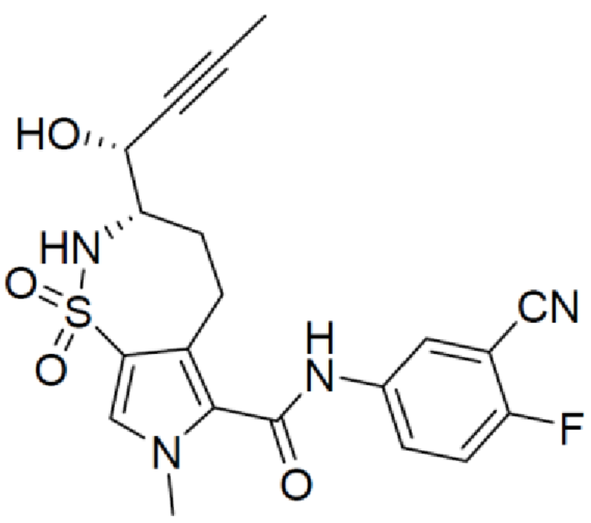
3A



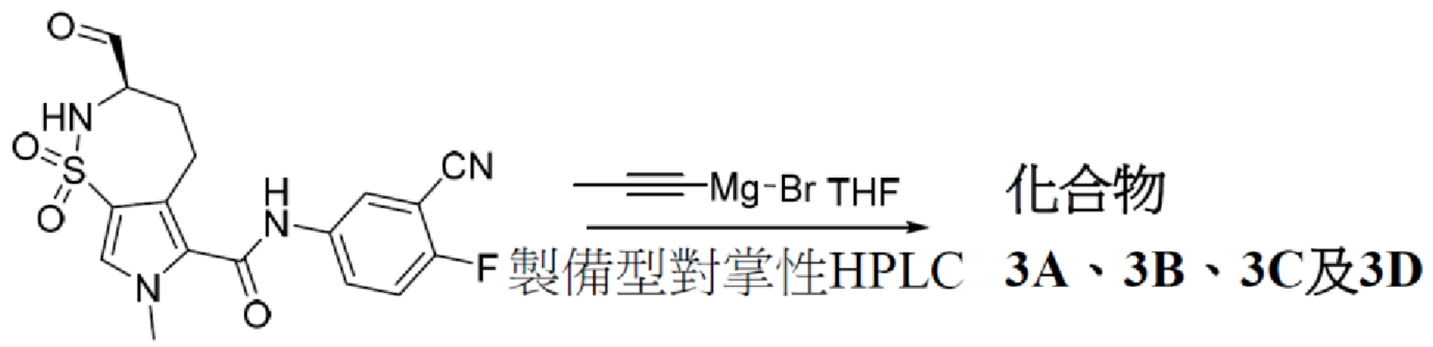
3B



3C



3D



化合物
3A、3B、3C及3D

【0164】在0℃下在攪拌下，向(3R)-N-(3-氰基-4-氟苯基)-3-甲醯基-7-甲基-1,1-二側氧基-2H,3H,4H,5H-1λ6-吡咯并[3,4-f][1,2]噻氮呼-6-甲醯胺(350 mg，0.897 mmol，1.00當量)於THF (7.00 mL)中之溶液中逐滴添加溴基(丙-1-炔-1-基)鎂(8.97 mL，4.485 mmol，5.00當量，0.5 mol/L於THF中)。將溶液在0℃下攪拌2 h。用水(10 mL)淬滅反應物。用乙酸乙酯(2 × 15 mL)萃取溶液。將混合物用鹽水(1 × 15 mL)洗滌。濃縮混合物。將殘餘物施加至具有CH_2Cl_2/CH_3OH (120:1)之矽膠管柱上。將粗產物藉由製備型HPLC純化(條件：2#SHIMADZU (HPLC-01))：管柱，XBridge製備型OBD C18管柱，30 × 150 mm，5 μm；流動相，水(10M MOL/L NH_4HCO_3)及ACN (30%之相B在9 min內達至52%))。此產生外消

旋產物，其藉由對掌性製備型HPLC純化(條件：(製備型HPLC-009)：管柱，CHIRALPAK IE，2 × 25 cm，5 μm；流動相，己烷(8 mmol/L NH_3•MeOH)及EtOH-(19 min內保持50% EtOH))。獲得呈固體狀之(3R)-N-(3-氰基-4-氟苯基)-3-[(1R)-1-羥基丁-2-炔-1-基]-7-甲基-1,1-二側氧基-2H,3H,4H,5H-1λ6-吡咯并[3,4-f][1,2]噻氮呼-6-甲醯胺(2 mg，0.51%，化合物**3A**)及呈白色固體狀之(3S)-N-(3-氰基-4-氟苯基)-3-[(1R)-1-羥基丁-2-炔-1-基]-7-甲基-1,1-二側氧基-2H,3H,4H,5H-1λ6-吡咯并[3,4-f][1,2]噻氮呼-6-甲醯胺(2 mg，0.51%，化合物**3D**)。亦獲得兩種其他產物之混合物(27.3 mg)。

【0165】 將產物之混合物(27.3 mg)藉由對掌性製備型HPLC純化(條件：管柱：CHIRAL ART Cellulose-SB，2 × 25 cm，5 μm；流動相A：己烷(8 mmol/L NH_3•MeOH) HPLC，流動相B：EtOH--HPLC；流速：20 mL/min；梯度：16 min內，35 B至35 B；220/254 nm；RT1：10.984；RT2：12.642)。此產生呈白色固體狀之(3R)-N-(3-氰基-4-氟苯基)-3-[(1R)-1-羥基丁-2-炔-1-基]-7-甲基-1,1-二側氧基-2H,3H,4H,5H-1λ6-吡咯并[3,4-f][1,2]噻氮呼-6-甲醯胺(5.6 mg，1.45%，化合物**3B**)及呈白色固體狀之(3S)-N-(3-氰基-4-氟苯基)-3-[(1S)-1-羥基丁-2-炔-1-基]-7-甲基-1,1-二側氧基-2H,3H,4H,5H-1λ6-吡咯并[3,4-f][1,2]噻氮呼-6-甲醯胺(10.7 mg，2.74%，化合物**3C**)。熟習此項技術者理解化合物3A、3B、3C及3D為非對映異構體。化合物3A、3B、3C及3D中之每一者所展示之立體化學為相對的且非絕對的。

【0166】 化合物**3A**：LC-MS (管柱：Shim-pack XR-ODS，3.0 × 50 mm，2.2 μm；流動相A：水/0.05% TFA，流動相B：ACN/0.05%

TFA；流速：1.2 mL/min；梯度：2.0 min內，5%B至100%B，保持0.7 min；254 nm；Rt = 1.337 min，(ES，*m/z*)：431 $[M+H]^+$，準確質量=430.1。^{1}H-NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.61 (s, 1H), 8.20 (dd, J = 5.8, 2.7 Hz, 1H), 7.97 (ddd, J = 9.2, 4.9, 2.7 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.83 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 5.44 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.22 (dq, J = 5.6, 2.4 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.50 (td, J = 10.8, 5.4 Hz, 1H), 3.08 (dd, J = 15.7, 6.3 Hz, 1H), 2.78 (dd, J = 15.3, 12.3 Hz, 1H), 2.15-2.05 (m, 1H), 1.79 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 1.48 (m, 1H)。

【0167】化合物**3B**：LC-MS (管柱：Kinetex C18 100A，50 × 3.0 mm，2.6 μm；管柱烘箱：40℃；流動相A：水/0.05% TFA，流動相B：ACN/0.05% TFA；流速：1.2 mL/min；梯度：2.1 min內，5%B至100%B，保持0.6 min；254 nm；Rt = 1.295 min，(ES，*m/z*)：431 $[M+H]^+$，準確質量=430.1。^{1}H-NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.60 (s, 1H), 8.20 (dd, J = 5.8, 2.7 Hz, 1H), 7.97 (ddd, J = 9.3, 4.9, 2.7 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.94 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 5.48 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.14 (ddt, J = 6.2, 4.1, 2.3 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.51-3.40 (m, 1H), 3.08 (dd, J = 15.2, 6.6 Hz, 1H), 2.82-2.72 (m, 1H), 2.17 (dd, J = 14.4, 6.7 Hz, 1H), 1.82 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 1.41 (m, 1H)。

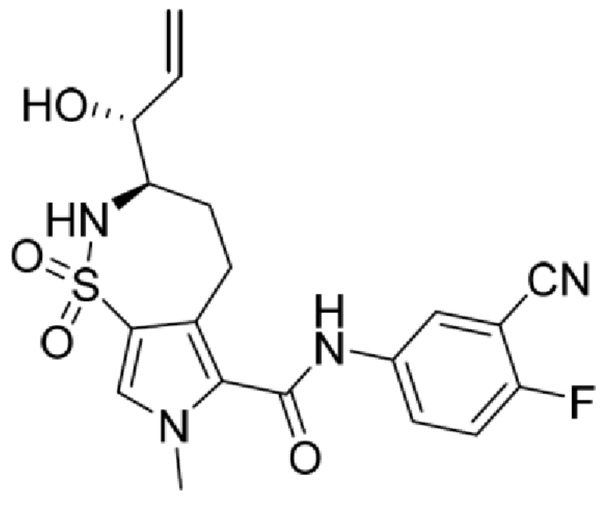
【0168】化合物**3C**：LC-MS (管柱：Kinetex C18 100A，50 × 3.0 mm，2.6 μm；管柱烘箱：40℃；流動相A：水/0.05% TFA，流動相B：ACN/0.05% TFA；流速：1.2 mL/min；梯度：2.1 min內，5%B至100%B，保持0.6 min；254 nm；Rt = 1.283 min，(ES，*m/z*)：431 $[M+H]^+$，準確質量=430.1。^{1}H-NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.60 (s,

1H), 8.20 (dd, J = 5.8, 2.7 Hz, 1H), 7.97 (ddd, J = 9.2, 4.9, 2.7 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.94 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 5.48 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.14 (ddq, J = 6.1, 4.1, 2.1 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.46 (td, J = 10.3, 5.5 Hz, 1H), 3.13-3.03 (m, 1H), 2.78 (dd, J = 15.1, 12.4 Hz, 1H), 2.17 (dd, J = 14.3, 6.7 Hz, 1H), 1.82 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 1.44-1.32 (m, 1H)。

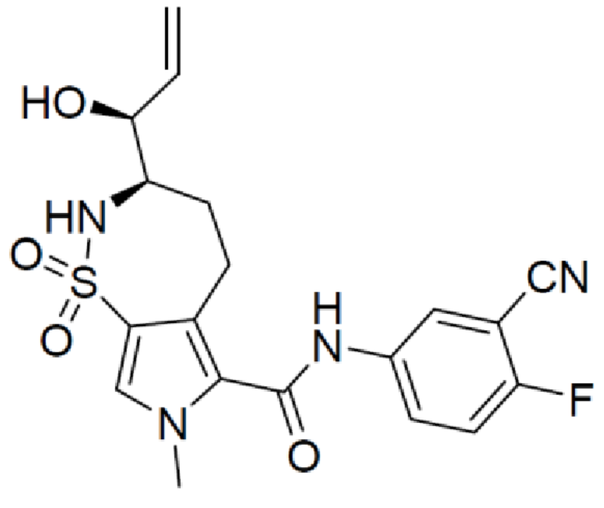
【0169】 化合物**3D**：LC-MS (管柱：Kinetex C18 100A，50 × 3.0 mm，2.6 μm；管柱烘箱：40℃；流動相A：水/0.05% TFA，流動相B：ACN/0.05% TFA；流速：1.2 mL/min；梯度：2.1 min內，5%B至100%B，保持0.6 min；254 nm；Rt = 1.293 min，(ES，m/z)：431 $[M+H]^+$，準確質量=430.1。^{1}H-NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.60 (s, 1H), 8.20 (dd, J = 5.8, 2.7 Hz, 1H), 7.97 (ddd, J = 9.2, 4.9, 2.7 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.94 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 5.48 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.14 (ddq, J = 6.1, 4.1, 2.1 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.46 (td, J = 10.3, 5.5 Hz, 1H), 3.13-3.03 (m, 1H), 2.78 (dd, J = 15.1, 12.4 Hz, 1H), 2.17 (dd, J = 14.3, 6.7 Hz, 1H), 1.82 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 1.44-1.32 (m, 1H)。

實例5

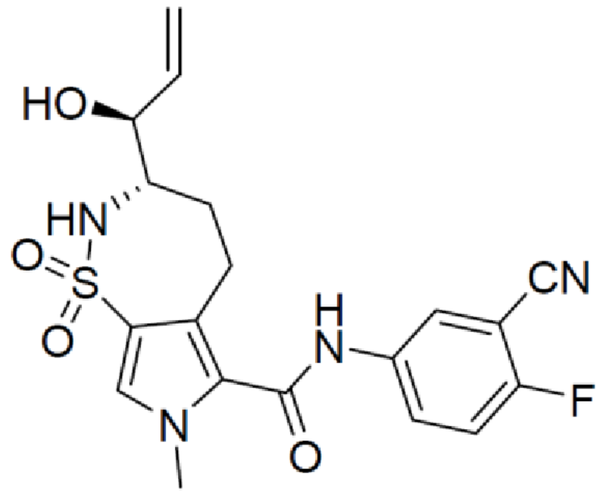
化合物4A、4B、4C及4D



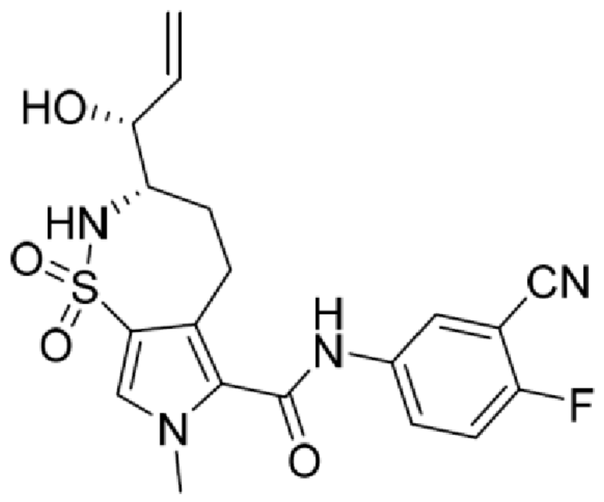
4A



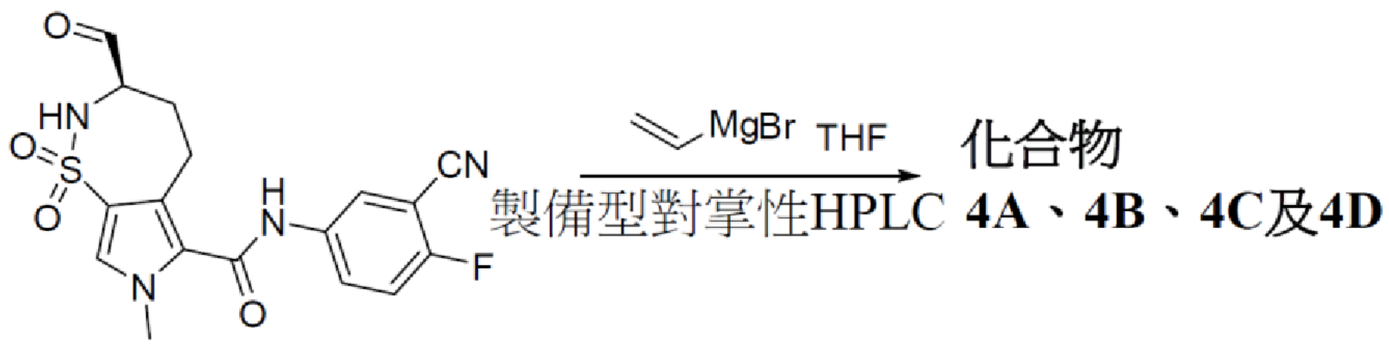
4B



4C



4D



【0170】在0℃下在攪拌下，向(3R)-N-(3-氰基-4-氟苯基)-3-甲醯基-7-甲基-1,1-二側氧基-2H,3H,4H,5H-1λ6-吡咯并[3,4-f][1,2]噻氮呼-6-甲醯胺(430 mg，1.101 mmol，1.00當量)於THF (8.00 mL)中之溶液中逐滴添加溴基(乙烯基)鎂(1 mol/L於THF中，5.51 mL，5.5 mmol，5.00當量)。將溶液在0℃下攪拌2 h。接著用水(8 mL)淬滅反應物。用乙酸乙酯(2 × 15 mL)萃取溶液。將混合物用鹽水(1 × 15 mL)洗滌。混合物經無水硫酸鈉乾燥。將殘餘物施加至具有CH_2Cl_2/CH_3OH (120:1)之矽膠管柱上。將粗產物藉由製備型HPLC純化(條件：2#SHIMADZU (HPLC-01))：管柱，XBridge製備型OBD C18管柱，30 × 150 mm，5 μm；流動相，水(10M MOL/L NH_4HCO_3)及ACN (25%之相B在9 min內達至50%))。此產生外消旋產物，其藉由對掌性製備型HPLC純化(條件：(製備型HPLC-

009)：管柱：CHIRALPAK IC，2 × 25 cm，5 μm；流動相A：己烷(8 mmol/L NH_3•MeOH)-HPLC，流動相B：EtOH-HPLC；流速：20 mL/min；梯度：18 min內，30 B至30 B；220/254 nm；RT1：4.178；RT2：11.194)。獲得呈白色固體狀之(3R)-N-(3-氰基-4-氟苯基)-3-[(1R)-1-羥基丙-2-烯-1-基]-7-甲基-1,1-二側氧基-2H,3H,4H,5H-1λ6-吡咯并[3,4-f][1,2]噻氮呼-6-甲醯胺(1.8 mg，0.38%，化合物**4A**)；獲得呈白色固體狀之(3S)-N-(3-氰基-4-氟苯基)-3-[(1R)-1-羥基丙-2-烯-1-基]-7-甲基-1,1-二側氧基-2H,3H,4H,5H-1λ6-吡咯并[3,4-f][1,2]噻氮呼-6-甲醯胺(8.6 mg，1.83%，化合物**4D**)。亦獲得兩種其他產物之混合物(13 mg)。

【0171】產物之混合物(13 mg)藉由對掌性製備型HPLC純化(條件：管柱：CHIRALPAK IE，2 × 25 cm，5 μm；流動相A：己烷(8 mmol/L NH_3•MeOH)-HPLC，流動相B：EtOH--HPLC；流速：18 mL/min；梯度：17 min內，50 B至50 B；220/254 nm；RT1：10.973；RT2：14.752)。獲得呈白色固體狀之(3R)-N-(3-氰基-4-氟苯基)-3-[(1S)-1-羥基丙-2-烯-1-基]-7-甲基-1,1-二側氧基-2H,3H,4H,5H-1λ6-吡咯并[3,4-f][1,2]噻氮呼-6-甲醯胺(1 mg，0.21%，化合物**4B**)；獲得呈白色固體狀之(3S)-N-(3-氰基-4-氟苯基)-3-[(1S)-1-羥基丙-2-烯-1-基]-7-甲基-1,1-二側氧基-2H,3H,4H,5H-1λ6-吡咯并[3,4-f][1,2]噻氮呼-6-甲醯胺(1 mg，0.21%，化合物**4D**)。熟習此項技術者理解化合物4A、4B、4C及4D為非對映異構體。化合物4A、4B、4C及4D中之每一者所展示之立體化學為相對的且非絕對的。

【0172】化合物**4A**：LC-MS (管柱：ACE Excel 3 Super C18，3.0 × 50 mm，3.0 μm；管柱烘箱：40℃；流動相A：水/5 mM NH_4HCO_3，

流動相B：ACN；流速：1.2 mL/min；梯度：2.1 min內，10% B至95% B，保持0.6 min；254 nm；Rt = 2.457 min)。(ES，*m/z*)：419 $[M+H]^+$，準確質量=418.1。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 10.60 (s, 1H), 8.19 (dd, J = 5.8, 2.7 Hz, 1H), 7.96 (ddd, J = 9.1, 4.8, 2.7 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.95 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 5.96 (ddd, J = 17.2, 10.5, 5.2 Hz, 1H), 5.24 (dt, J = 17.3, 1.8 Hz, 1H), 5.12 (dd, J = 10.4, 1.9 Hz, 1H), 5.04 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 3.93-3.86 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.38 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 3.06 (dd, J = 15.2, 6.5 Hz, 1H), 2.82-2.70 (m, 1H), 2.11 (dd, J = 14.2, 6.6 Hz, 1H), 1.38 (m, 1H)。

【0173】 化合物**4B**：LC-MS (管柱：ACE Excel 3 Super C18，3.0 × 50 mm，3.0 μm；管柱烘箱：40℃；流動相A：水/5 mM NH_4HCO_3，流動相B：ACN；流速：1.2 mL/min；梯度：2.1 min內，10% B至95% B，保持0.6 min；254 nm；Rt = 1.307 min)。(ES，*m/z*)：419 $[M+H]^+$，準確質量=418.1。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.60 (s, 1H), 8.19 (dd, J = 5.8, 2.7 Hz, 1H), 7.96 (ddd, J = 9.2, 4.8, 2.6 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.95 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 5.96 (ddd, J = 17.3, 10.5, 5.2 Hz, 1H), 5.24 (dt, J = 17.2, 1.9 Hz, 1H), 5.12 (dt, J = 10.5, 1.8 Hz, 1H), 5.04 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.90 (q, J = 5.9 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.43-3.33 (m, 1H), 3.06 (dd, J = 15.0, 6.7 Hz, 1H), 2.82-2.70 (m, 1H), 2.11 (dd, J = 15.1, 7.2 Hz, 1H), 1.35 (d, J = 12.8 Hz, 1H)。

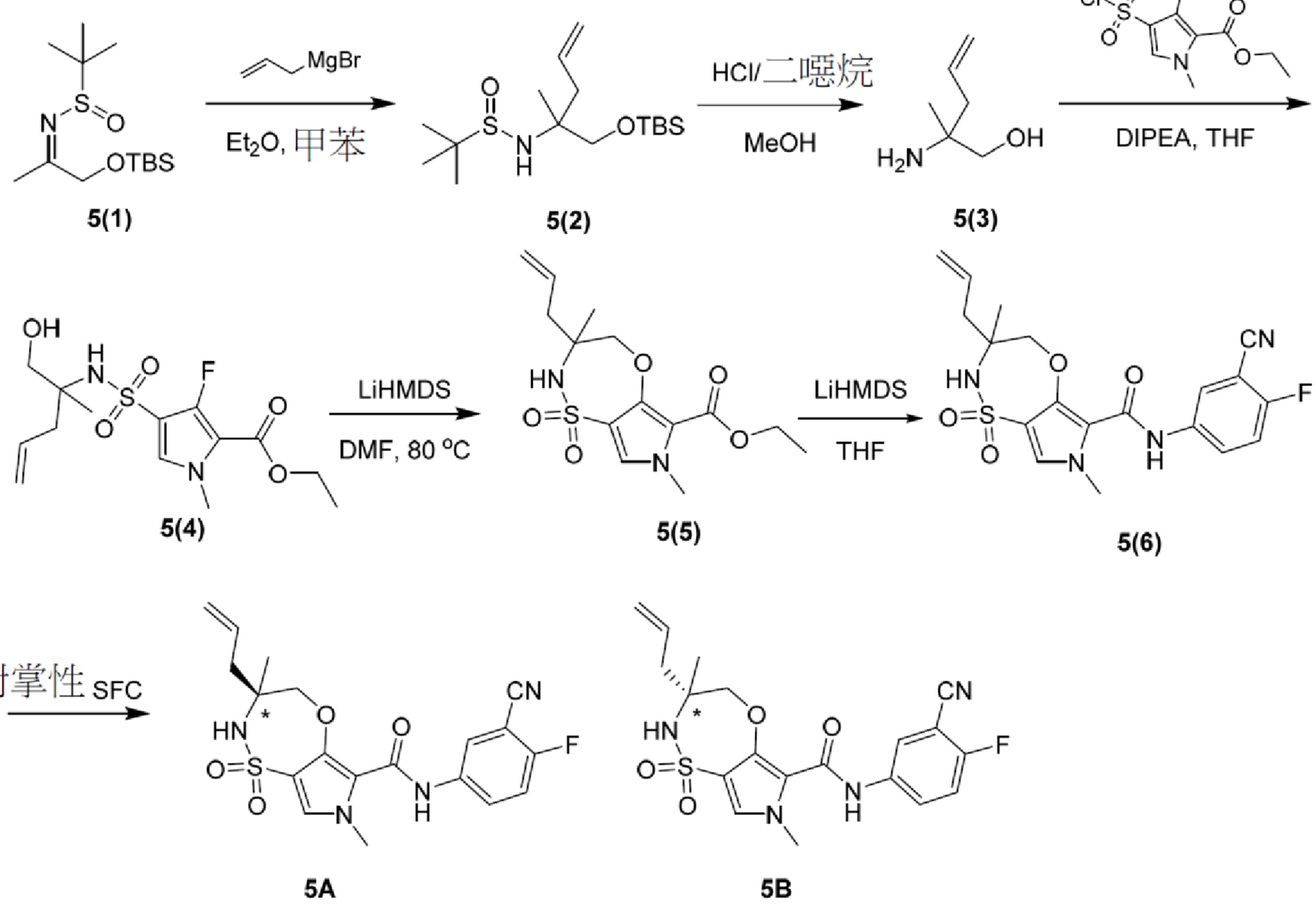
【0174】 化合物**4C**：LC-MS (管柱：ACE Excel 3 Super C18，3.0 × 50 mm，3.0 μm；管柱烘箱：40℃；流動相A：水/5 mM NH_4HCO_3，

流動相B：ACN；流速：1.2 mL/min；梯度：2.1 min內，10% B至95% B，保持0.6 min；254 nm：Rt = 2.450 min)。(ES，*m/z*)：419 $[M+H]^+$，準確質量=418.1。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.60 (s, 1H), 8.19 (dd, J = 5.7, 2.7 Hz, 1H), 7.96 (ddd, J = 9.2, 4.9, 2.7 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.78 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 5.92 (ddd, J = 17.1, 10.5, 5.0 Hz, 1H), 5.24 (dt, J = 17.2, 1.9 Hz, 1H), 5.10 (dt, J = 10.4, 1.9 Hz, 1H), 5.01 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.04 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.55 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 3.05 (dd, J = 15.1, 6.4 Hz, 1H), 2.84 -2.72 (m, 1H), 1.90 (dd, J = 14.2, 6.6 Hz, 1H), 1.43 (d, J = 12.4 Hz, 1H)。

【0175】 化合物**4D**：LC-MS (管柱：ACE Excel 3 Super C18，3.0 × 50 mm，3.0 μm；管柱烘箱：40℃；流動相A：水/5 mM NH_4HCO_3，流動相B：ACN；流速：1.2 mL/min；梯度：2.1 min內，10% B至95% B，保持0.6 min；254 nm；Rt = 1.307 min)。(ES，*m/z*)：419 $[M+H]^+$，準確質量=418.1。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.60 (s, 1H), 8.19 (dd, J = 5.8, 2.7 Hz, 1H), 7.96 (ddd, J = 9.2, 4.8, 2.7 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.79 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 5.92 (ddd, J = 17.2, 10.5, 5.0 Hz, 1H), 5.24 (dt, J = 17.2, 1.9 Hz, 1H), 5.10 (dt, J = 10.6, 1.8 Hz, 1H), 5.01 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.04 (q, J = 4.9 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.55 (ddd, J = 14.1, 10.2, 3.9 Hz, 1H), 3.10-3.00 (m, 1H), 2.78 (t, J = 13.7 Hz, 1H), 1.90 (dd, J = 14.2, 6.4 Hz, 1H), 1.40 (d, J = 12.8 Hz, 1H)。

實例6

化合物5A及5B



【0176】 在-78℃下在N_2下，向**5(1)** (4 g，13.72 mmol，1當量)於甲苯(40 mL)中之溶液中逐滴添加烯丙基(溴基)鎂(1 M於Et_2O中，34.30 mL，2.5當量)。將混合物在-78℃下攪拌2 h。將反應物用飽和NH_4Cl (40 mL)淬滅，接著緩慢升溫至15℃且用EtOAc (30 mL × 3)萃取。將合併之有機層在減壓下濃縮以得到殘餘物。將殘餘物藉由急驟矽膠層析純化(ISCO®；40 g SepaFlash®矽膠急驟管柱，0~30%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑，梯度為40 mL/min)，以得到呈無色油狀物之**5(2)** (0.94 g，2.82 mmol，20.54%)。

【0177】 在15℃下，向**5(2)** (3.39 g，10.16 mmol)於MeOH (30 mL)中之溶液中添加HCl/二噁烷(4 M，17.84 mL，20當量)。將混合物在15℃下攪拌1 h。將混合物在減壓下濃縮以得到呈棕色油狀物之粗產物**5(3)** (1.4 g，HCl鹽)，其不進一步純化即用於下一步驟中。

【0178】 在10℃下，向粗產物**5(3)** (450 mg，2.97 mmol，1.5當量)

於THF (25 mL)中之溶液中添加DIPEA (1.28 g，9.89 mmol，1.72 mL，5當量)。將混合物在10℃下攪拌1 h。將磺醯氯(533.54 mg，1.98 mmol，1當量)添加至混合物中，接著將其在10℃下攪拌15 h。將混合物在減壓下濃縮以得到殘餘物，其藉由急驟矽膠層析純化(ISCO®；12 g SepaFlash®矽膠急驟管柱，0~45%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑，梯度為20 mL/min)，以得到呈棕色油狀物之**5(4)** (150 mg，430.55 μmol，21.76%)。

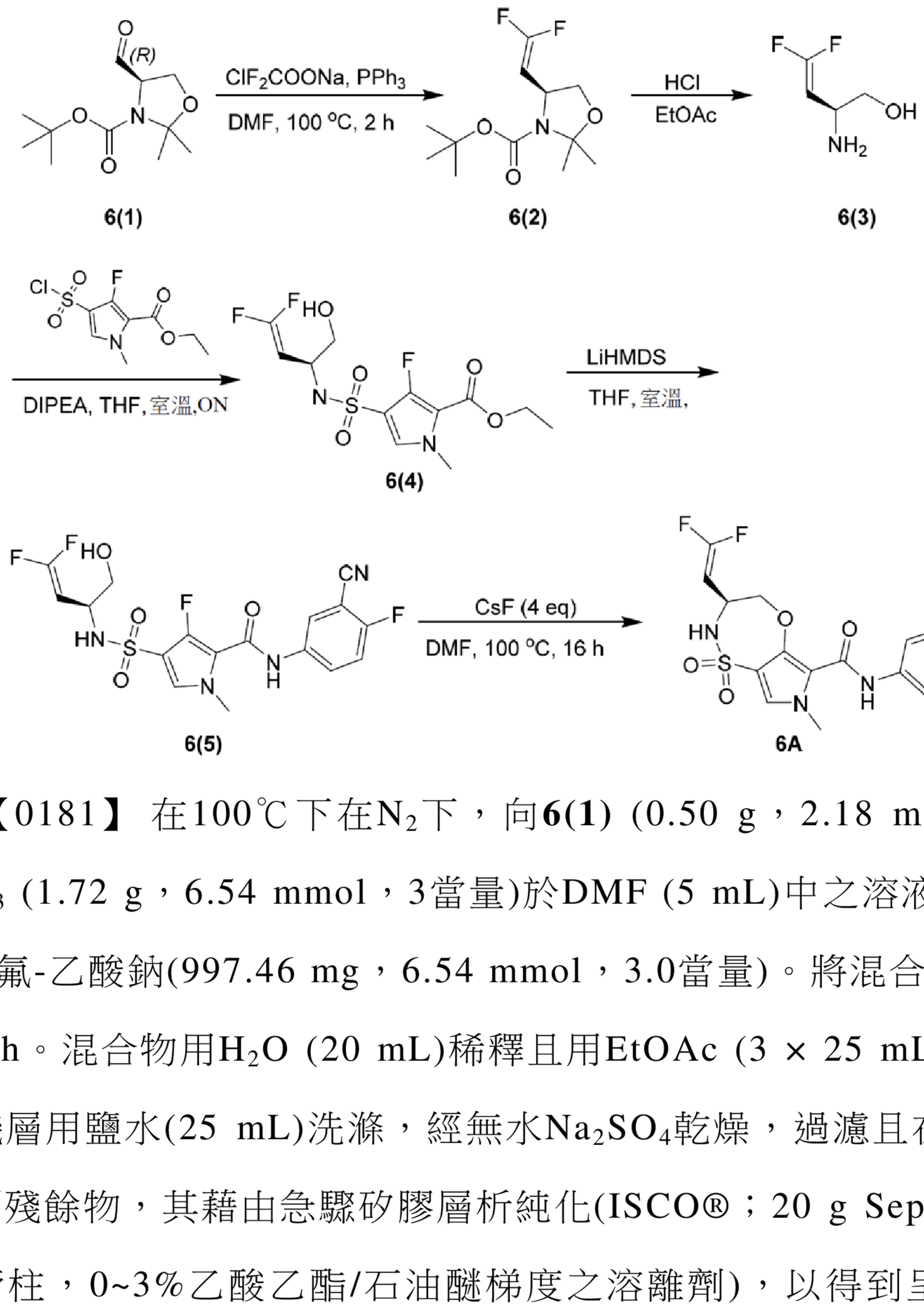
【0179】 在10℃下，向**5(4)** (150 mg，430.55 μmol，1當量)於DMF (3 mL)中之溶液中逐滴添加LiHMDS (1 M，1.5 mL，3.48當量)。將混合物在80℃下攪拌5 h。在10℃下藉由添加飽和NH_4Cl水溶液(15 mL)淬滅反應物。接著，混合物用H_2O (15 mL)稀釋且用EtOAc (3 × 15 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮以得到殘餘物。殘餘物藉由急驟矽膠層析純化(ISCO®；4 g SepaFlash®矽膠急驟管柱，0~25%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑，梯度為20 mL/min)，以得到呈黃色油狀物之**5(5)** (130 mg，307.36 μmol，71.39%產率，77.64%純度)。對映異構體藉由對掌性HPLC分離。

【0180】 在10℃下，向**5(5)** (130 mg，395.88 μmol，1當量)及5-胺基-2-氟-苯甲腈(75.45 mg，554.23 μmol，1.4當量)於THF (8 mL)中之溶液中添加LiHMDS (1 M，1.58 mL，4當量)。在添加之後，將混合物在10℃下攪拌2 h。TLC (石油醚:乙酸乙酯(2:1))指示起始材料完全耗盡。將反應物用飽和NH_4Cl水溶液(15 mL)及H_2O (10 mL)淬滅且接著用EtOAc (3 × 20 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(40 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮以得到殘餘物。將殘餘物藉由急驟矽膠層析純化(ISCO®；4 g SepaFlash®矽膠急驟管柱，0~35%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑，梯度為20

mL/min)，以得到呈棕色固體狀之**5(6)** (100 mg，223.57 μmol，56.47%產率，93.55%純度)。藉由對掌性HPLC分離對映異構體、化合物**5A**及化合物**5B**。化合物5A及5B中之每一者所展示之立體化學為相對的且非絕對的。

實例7

化合物6A



【0181】 在100℃下在N_2下，向**6(1)** (0.50 g，2.18 mmol，1當量)及PPh_3 (1.72 g，6.54 mmol，3當量)於DMF (5 mL)中之溶液中添加2-氯-2,2-二氟-乙酸鈉(997.46 mg，6.54 mmol，3.0當量)。將混合物在100℃下攪拌2 h。混合物用H_2O (20 mL)稀釋且用EtOAc (3 × 25 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(25 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮以得到殘餘物，其藉由急驟矽膠層析純化(ISCO®；20 g SepaFlash®矽膠急驟管柱，0~3%乙酸乙酯/石油醚梯度之溶離劑)，以得到呈無色油狀物之**5(2)** (0.53 g，2.01 mmol，92.31%產率)。

【0182】 將**6(2)** (0.530 g，2.01 mmol，1當量)於HCl/EtOAc (4 M，1.8 mL，3.58當量)中之溶液在15℃下攪拌0.5 h。將混合物濃縮至乾燥以得到呈淡黃色固體狀之粗產物**6(3)** (0.32 g，2.01 mmol，99.62%產率，HCl鹽)，其不經純化即直接用於下一步驟。

【0183】 將**6(3)** (0.250 g，2.03 mmol，1.22當量)及DIPEA (1.08 g，8.34 mmol，1.45 mL，5當量)於THF (20 mL)中之混合物在15℃下攪拌1 h。接著添加磺醯氯(0.450 g，1.67 mmol，1當量)。將混合物在15℃下攪拌15 h。將混合物濃縮以得到殘餘物，其藉由急驟矽膠層析純化(ISCO®；20 g SepaFlash®矽膠急驟管柱，0~90%乙酸乙酯/石油醚梯度之溶離劑)，以得到呈黃色固體狀之**6(4)** (0.48 g，80.73%)。

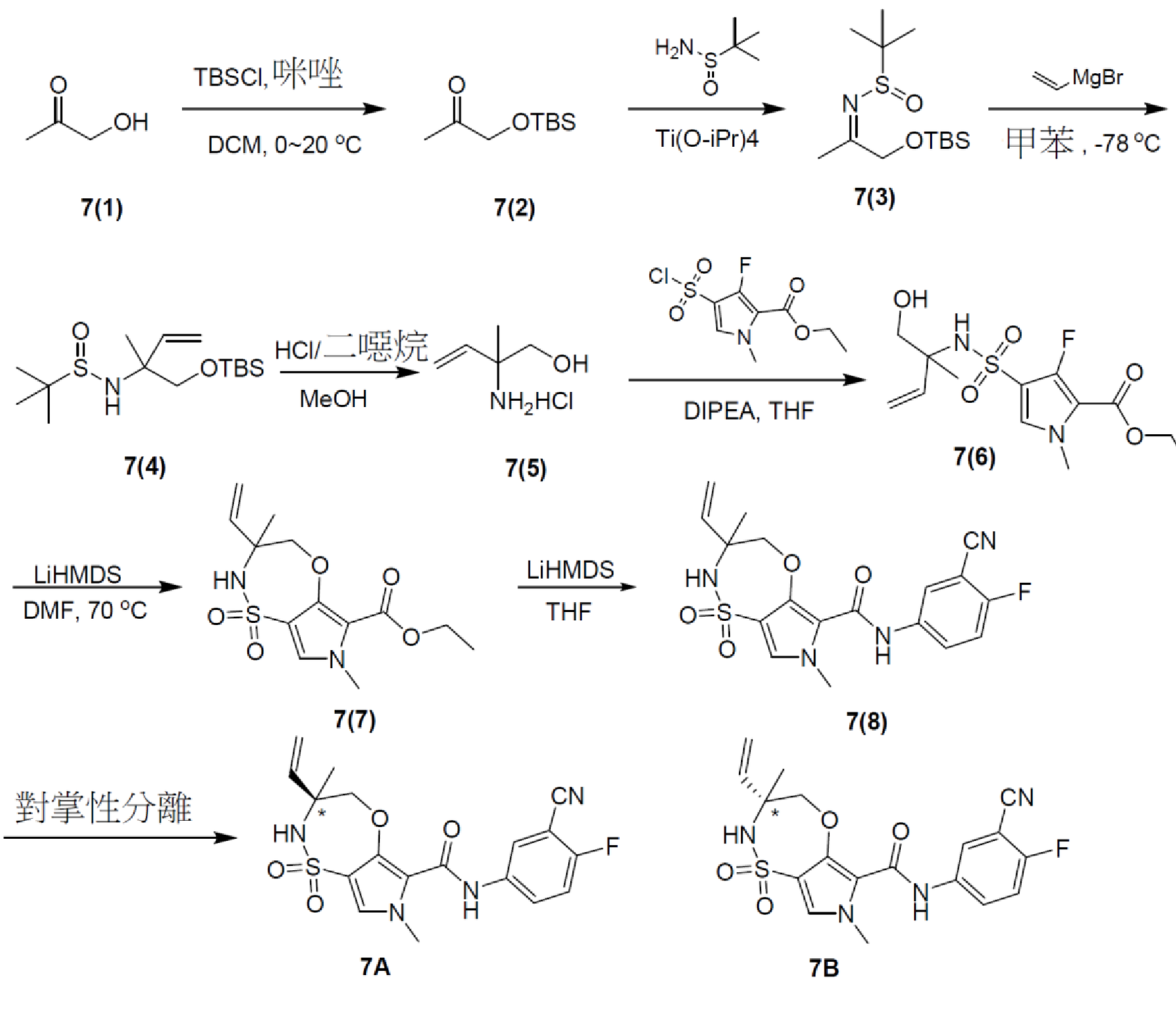
【0184】 在15℃下，向**6(4)** (0.25 g，701.62 μmol，1當量)、5-胺基-2-氟-苯甲腈(143.26 mg，1.05 mmol，1.5當量)於THF (5 mL)中之溶液中逐滴添加LiHMDS (1 M於THF中，3.5 mL，3.5 mmol，4.99當量)。將混合物在15℃下攪拌3 h。用飽和NH_4Cl水溶液(10 mL)及H_2O (5 mL)淬滅反應物。用EtOAc (3 × 20 mL)萃取混合物。合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮以得到殘餘物。殘餘物藉由急驟矽膠層析純化(ISCO®；4 g SepaFlash®矽膠急驟管柱，30~65%乙酸乙酯/石油醚梯度之溶離劑)，以得到呈紫色固體狀之粗產物(310 mg)。粗產物(190 mg)藉由急驟矽膠層析再純化(ISCO®；4 g SepaFlash®矽膠急驟管柱，10~50%乙酸乙酯/石油醚梯度之溶離劑)，以得到呈紫色固體狀之**6(5)** (180 mg)。

【0185】 向**6(5)** (0.11 g，246.43 μmol，1當量)於DMF (2 mL)中之溶液中添加CsF (149.73 mg，985.72 μmol，4當量)。將混合物在100℃下

攪拌16 h。混合物用H_2O (15 mL)稀釋且用EtOAc (3 × 15 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(2 × 15 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮以得到殘餘物。殘餘物藉由急驟矽膠層析純化(ISCO®；12 g SepaFlash®矽膠急驟管柱，0~100%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑，梯度為25 mL/min)，以得到呈紅色膠狀物之粗產物(35 mg)，其藉由製備型HPLC再純化(儀器：BK；管柱：Xtimate C18 150 × 25mm × 5μm；條件：水(0.05% HCl)-ACN；開始B：35；結束B：65；梯度時間(min)：11.5；100%B保持時間(min)：2；流速(mL/min)：25)，以得到呈白色固體狀之化合物**6A** (1.4 mg)。

實例8

化合物7A及7B



【0186】在0℃下，向1-羥基丙-2-酮(20 g，269.98 mmol，18.52

mL，1當量)及咪唑(25.73 g，377.98 mmol，1.4當量)於DCM (200 mL)中之溶液中添加TBSCl (44.76 g，296.98 mmol，36.39 mL，1.1當量)。將混合物在20℃下攪拌12 h。混合物在減壓下濃縮以得到殘餘物。殘餘物用H_2O (200 mL)稀釋，用EtOAc (3 × 150 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(200 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮以得到呈黃色油狀物之粗產物**7(2)** (47 g，249.55 mmol，92.43%產率)，其不進一步純化即用於下一步驟中。

【0187】 在15℃下，向粗產物**(2)** (37 g，196.45 mmol，1當量)於THF (370 mL)中之混合物中添加四異丙氧基鈦(139.59 g，491.14 mmol，144.95 mL，2當量)及2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(23.81 g，196.45 mmol，1當量)。將混合物在70℃下攪拌14 h。在冷卻至15℃後，在攪拌下將混合物倒入鹽水(400 mL)中。將所得懸浮液藉由矽藻土過濾且用EtOAc (6 × 50 mL)洗滌。濃縮濾液以得到殘餘物。向殘餘物中添加H_2O (200 mL)。用EtOAc (3 × 150 mL)萃取混合物。合併之有機層用鹽水(200 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮以得到粗產物，其藉由急驟矽膠層析純化(ISCO®；220 g SepaFlash®矽膠急驟管柱，0~15%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑，梯度為100 mL/min)，以得到呈黃色油狀物之**7(3)** (9 g，30.87 mmol，15.71%產率)。

【0188】 在-78℃下在N_2下，向**(3)** (5 g，17.15 mmol，1當量)於甲苯(50 mL)中之溶液中添加溴基(乙烯基)鎂(1.6 M於2-MeTHF中，32.16 mL，3當量)。將混合物在-78℃下攪拌2 h。在-78℃下用飽和NH_4Cl (100 mL)淬滅反應物。將混合物緩慢升溫至15℃。接著過濾混合物且用EtOAc (3 × 50 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾

燥，過濾且在減壓下濃縮以得到殘餘物。殘餘物藉由急驟矽膠層析純化(ISCO®；40 g SepaFlash®矽膠急驟管柱，0~20%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑，梯度為40 mL/min)，以得到呈黃色油狀物之**7(4)** (1.5 g，4.69 mmol，27.37%產率)。

【0189】 在15℃下，向**7(4)** (1.5 g，4.69 mmol，1當量)於MeOH (15 mL)中之溶液中添加HCl/二噁烷(4 M，11.73 mL，10當量)。將混合物在15℃下攪拌1 h。混合物在減壓下濃縮以得到殘餘物。殘餘物用MTBE (30 mL)稀釋且用H_2O (3 × 60 mL)萃取。合併之水層在減壓下濃縮以得到呈棕色油狀物之**7(5)** (620 mg，4.51 mmol，95.99%產率，HCl鹽)，其不進一步純化即用於下一步驟中。

【0190】 在10℃下，向**7(5)** (400 mg，2.91 mmol，1.5當量)於THF (25 mL)中之溶液中添加DIPEA (1.25 g，9.69 mmol，1.69 mL，5當量)。將混合物在10℃下攪拌1 h。接著向混合物中添加磺醯氯(522.60 mg，1.94 mmol，1當量)。將混合物在10℃下攪拌19 h。混合物在減壓下濃縮以得到殘餘物。殘餘物藉由急驟矽膠層析純化(ISCO®；12 g SepaFlash®矽膠急驟管柱，0~50%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑，梯度為30 mL/min)以得到呈棕色油狀物之**7(6)** (170 mg，508.43 μmol，26.24%產率)。

【0191】 在10℃下，向**7(6)** (170 mg，508.43 μmol，1當量)於DMF (4 mL)中之溶液中添加LiHMDS (1 M，1.77 mL，3.48當量)。將混合物在80℃下攪拌6 h。TLC (石油醚:乙酸乙酯(1:1))指示起始材料完全耗盡。在10℃下用飽和NH_4Cl水溶液(15 mL)淬滅反應物。接著，混合物用H_2O (15 mL)稀釋且用EtOAc (3 × 15 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(30 mL)

洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮以得到殘餘物。殘餘物藉由急驟矽膠層析純化(ISCO®；4 g SepaFlash®矽膠急驟管柱，0~25%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑；梯度為20 mL/min)，以得到呈黃色油狀物之**7(7)** (130 mg，370.37 μmol，72.85%產率，89.56%純度)。

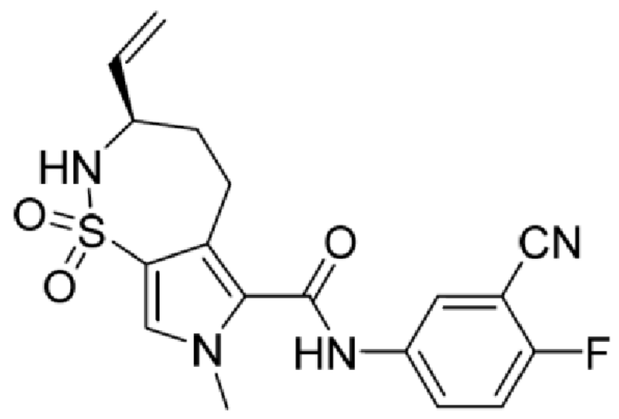
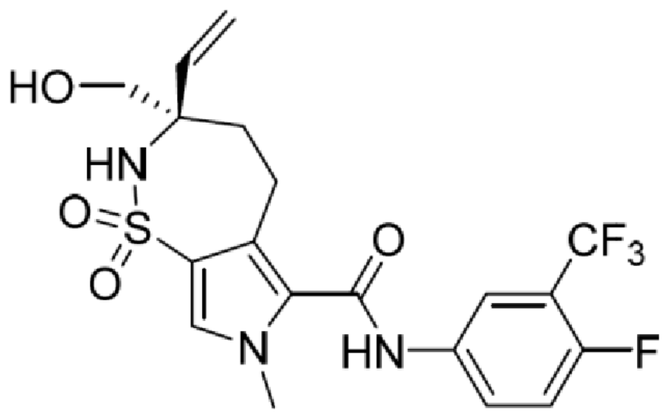
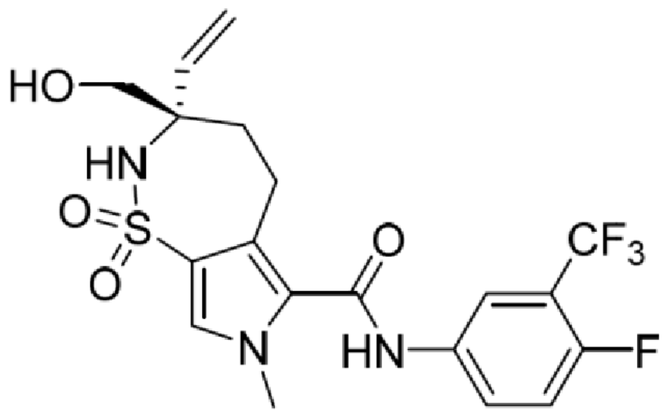
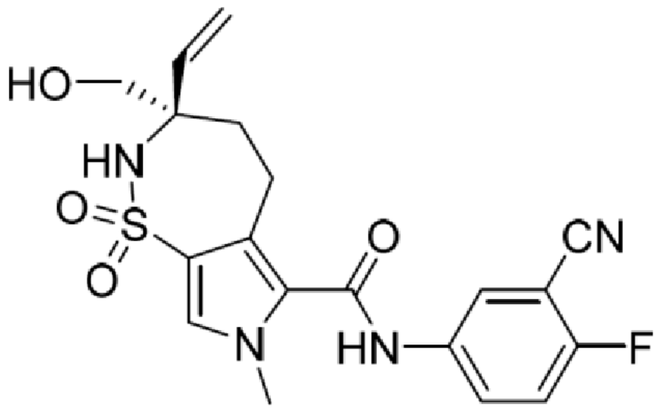
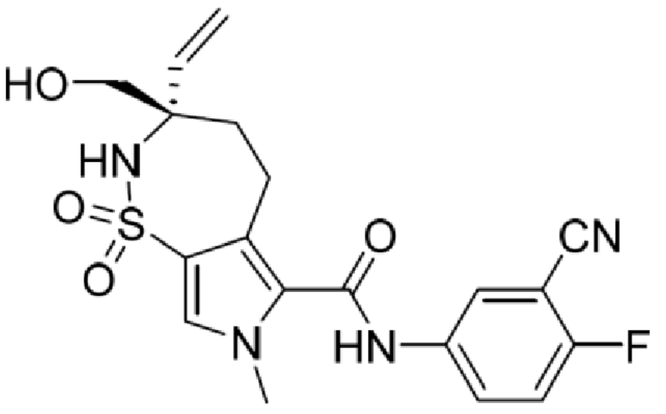
【0192】 在10℃下，向**7(7)** (130 mg，413.54 μmol，1當量)及5-胺基-2-氟-苯甲腈(78.81 mg，578.96 μmol，1.4當量)於THF (8 mL)中之溶液中添加LiHMDS (1 M，1.65 mL，4當量)。將混合物在10℃下攪拌2 h。TLC (石油醚:乙酸乙酯(2:1))指示起始材料完全耗盡。用飽和NH_4Cl水溶液(15 mL)及H_2O (10 mL)淬滅反應物。接著用EtOAc (3 × 20 mL)萃取混合物。合併之有機層用鹽水(40 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮以得到殘餘物，其藉由急驟矽膠層析純化(ISCO®；4 g SepaFlash®矽膠急驟管柱，0~35%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑；梯度為20 mL/min)，以得到呈棕色固體狀之**7(8)** (100 mg，58.62%產率，98.03%純度)。藉由對掌性HPLC進一步分離對映異構體、化合物**7A**及化合物**7B**。化合物7A及7B中之每一者所展示之立體化學為相對的且非絕對的。

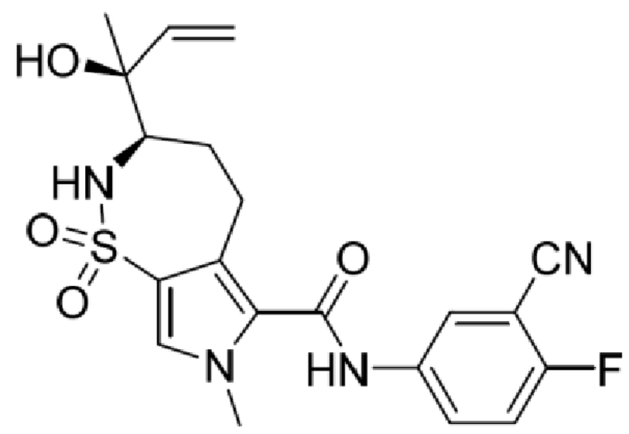
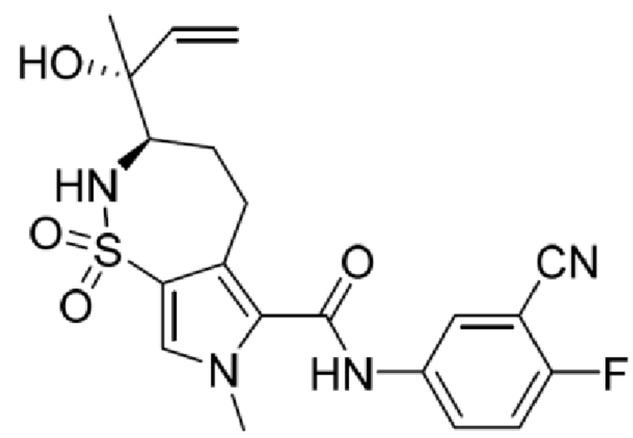
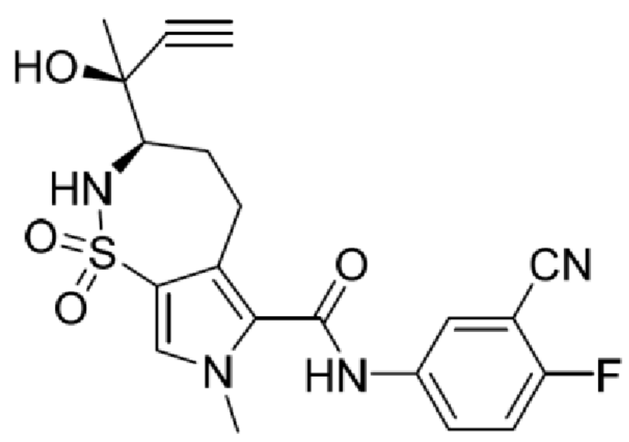
實例9

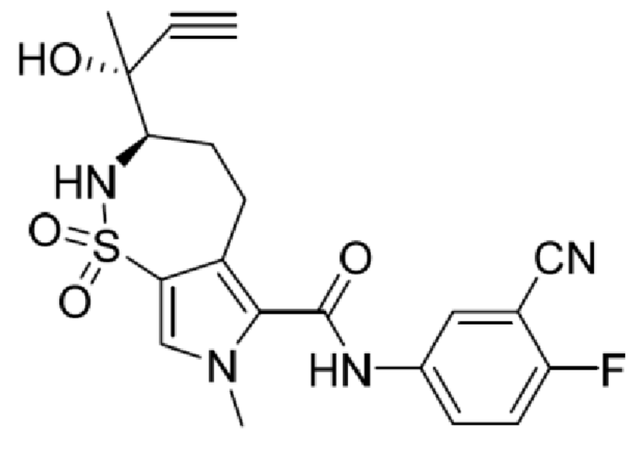
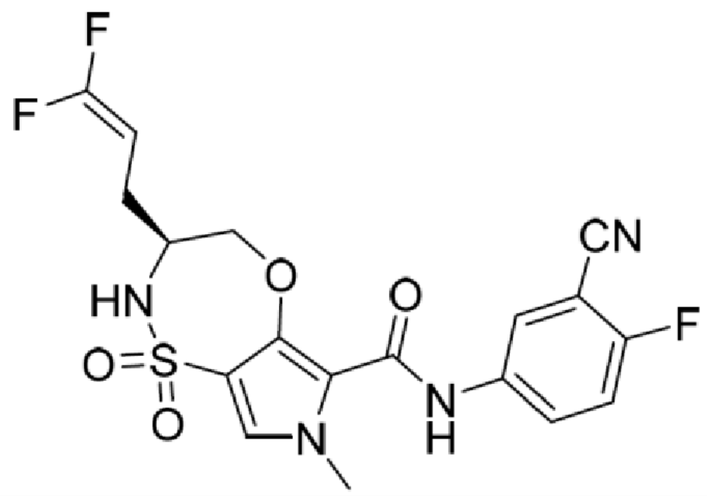
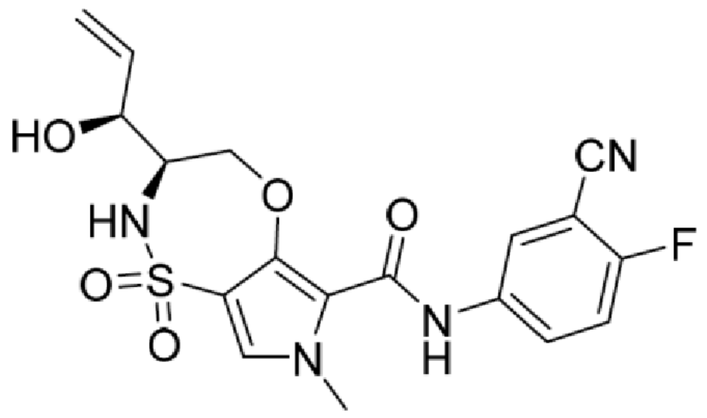
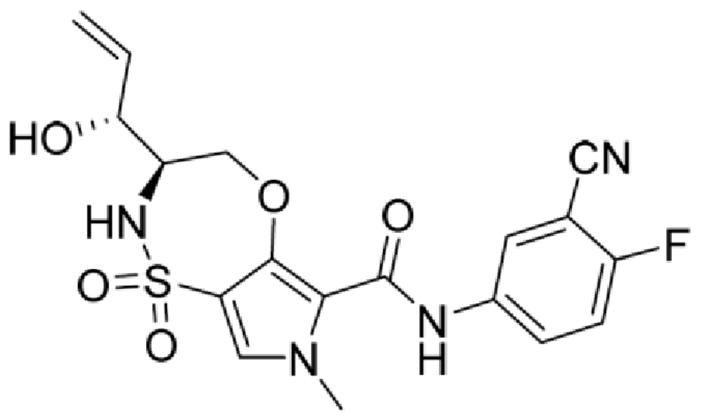
其他化合物

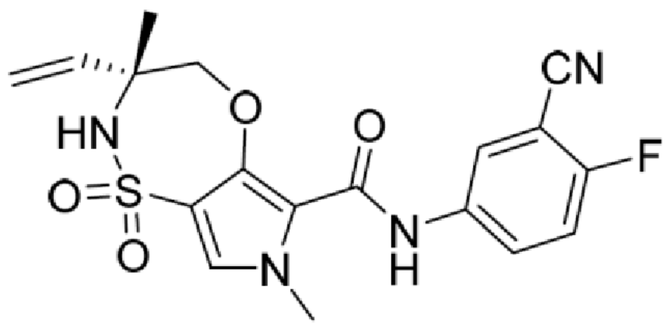
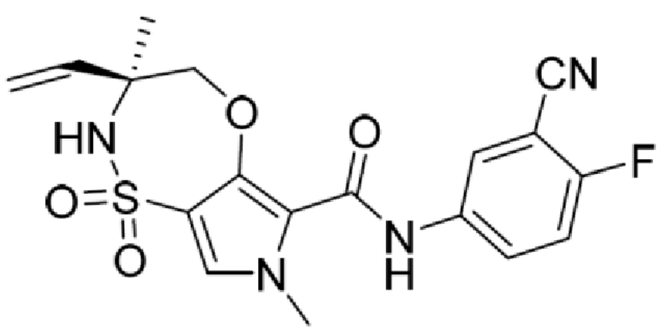
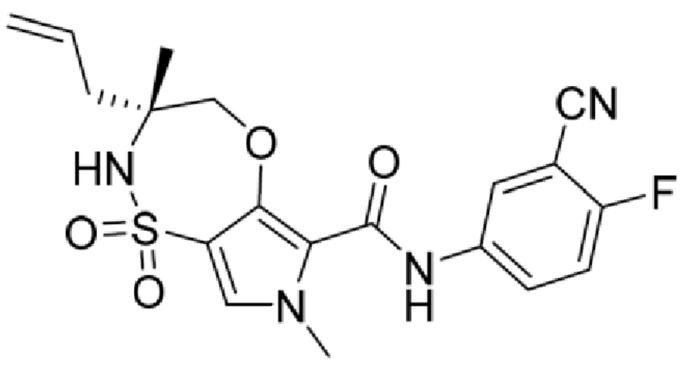
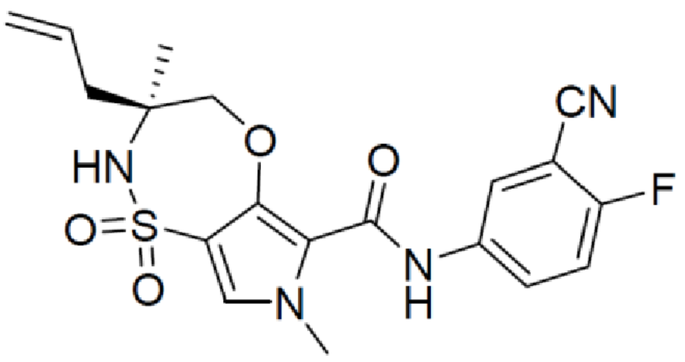
【0193】 前述合成為例示性的且可用作起始點以製備大量其他化合物，包括提供於表1中之彼等化合物。下文提供可以多種方式製備之式(I)及(II)之化合物之實例，包括本文所展示且描述之彼等合成流程。熟習此項技術者將能夠認識到所揭示合成之修改且基於本文之揭示內容設計途徑；所有此等修改及替代途徑均在申請專利範圍之範疇內。

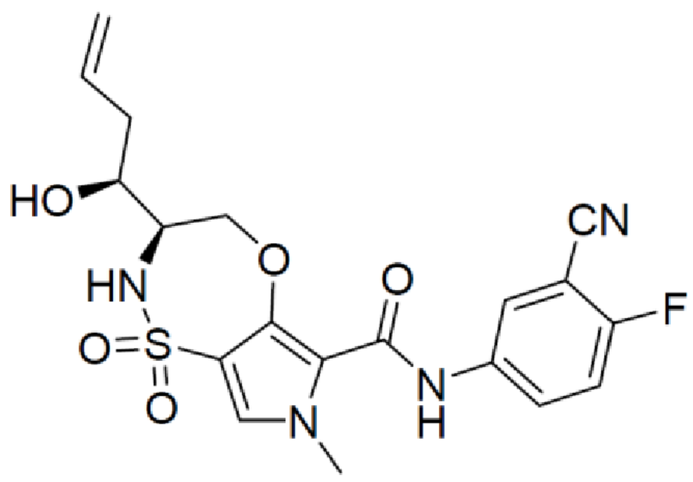
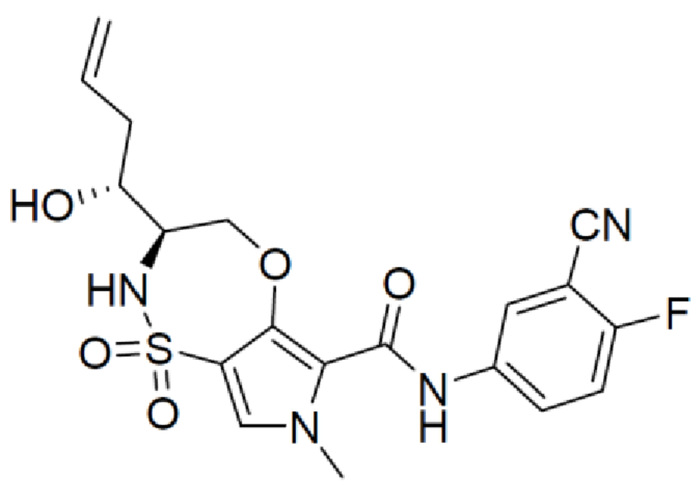
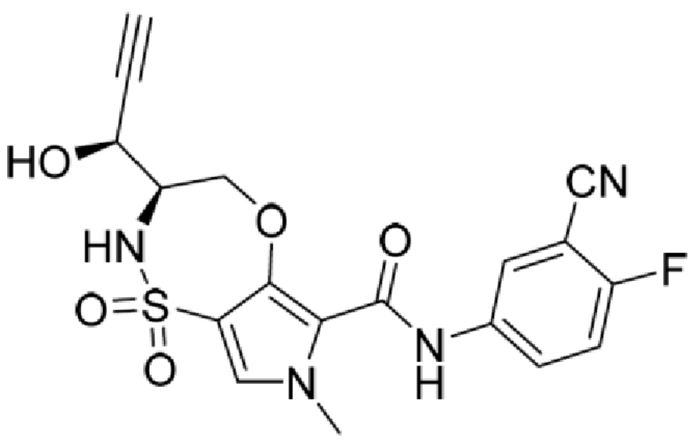
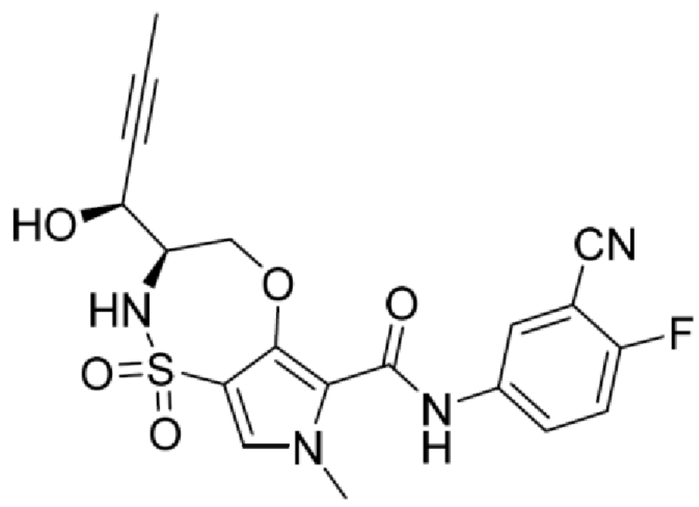
表1

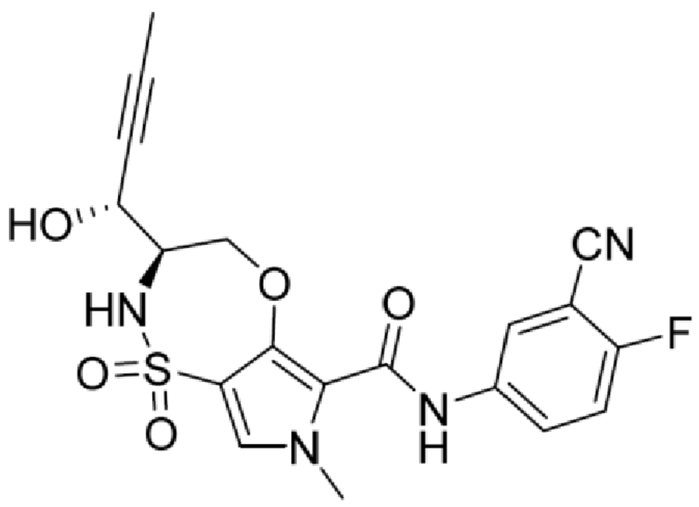
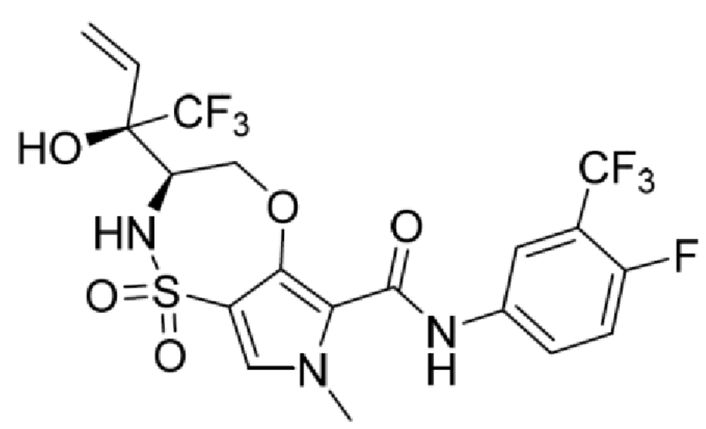
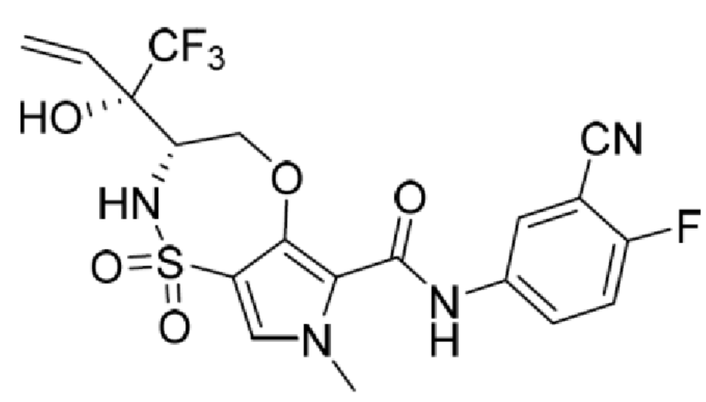
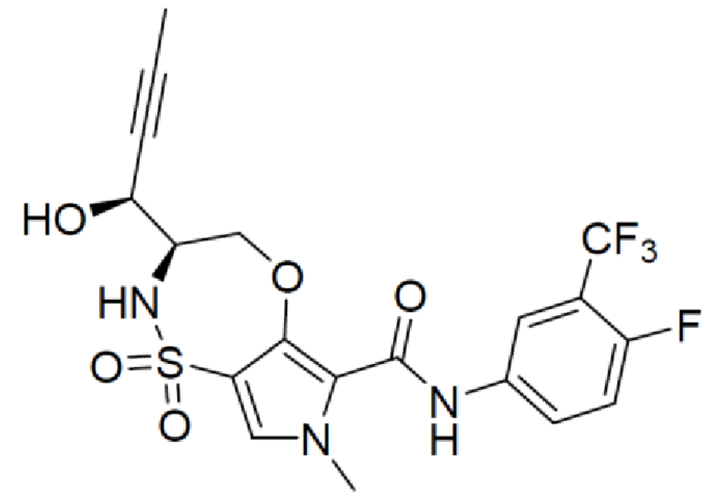
化合物編號	結構	MS $[M+1]^+$	^1H NMR
8		389.4	(400MHz, $CDCl_3$) δ: 8.13 - 7.98 (m, 2H), 7.80 (ddd, J=2.8, 4.5, 9.1 Hz, 1H), 7.24 (t, J=8.7 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.86 (ddd, J=4.9, 10.6, 17.3 Hz, 1H), 5.38 - 5.15 (m, 2H), 4.37 (br s, 1H), 4.12 (br d, J=8.4 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.27 - 3.05 (m, 2H), 2.17 (br dd, J=6.5, 14.6 Hz, 1H), 1.55 (br d, J=3.4 Hz, 1H)
9A		462.3	(400MHz, $CDOD_3$) δ: 8.07 (dd, J=2.7, 6.3 Hz, 1H), 7.93 - 7.82 (m, 1H), 7.38 - 7.27 (m, 2H), 6.02 (dd, J=11.1, 17.8 Hz, 1H), 5.33 - 5.22 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.63 - 3.55 (m, 1H), 3.54 - 3.43 (m, 1H), 3.20 - 3.00 (m, 2H), 2.30 - 2.12 (m, 2H)
9B		462.3	(400MHz, $CDOD_3$) δ: 8.09 (dd, J=2.6, 6.3 Hz, 1H), 7.89 (td, J=3.8, 8.7 Hz, 1H), 7.41 - 7.28 (m, 2H), 6.04 (dd, J=11.2, 17.7 Hz, 1H), 5.35 - 5.21 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.64 - 3.58 (m, 1H), 3.56 - 3.48 (m, 1H), 3.20 - 3.00 (m, 2H), 2.33 - 2.14 (m, 2H)
10A		419.1	(400MHz, $CDOD_3$) δ: 8.11 (dd, J=2.7, 5.7 Hz, 1H), 7.91 (ddd, J=2.8, 4.7, 9.2 Hz, 1H), 7.36 (t, J=9.0 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.02 (dd, J=11.2, 17.7 Hz, 1H), 5.34 - 5.20 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.62 - 3.46 (m, 2H), 3.22 - 2.99 (m, 2H), 2.32 - 2.13 (m, 2H)
10B		419.1	(400MHz, $CDCl_3$) δ: 8.07 - 7.96 (m, 1H), 7.85 (br s, 1H), 7.27 - 7.14 (m, 2H), 5.94 (br dd, J=11.7, 17.1 Hz, 1H), 5.40 - 5.20 (m, 2H), 5.08 (br s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.70 - 3.50 (m, 2H), 3.11 (br d, J=5.6 Hz, 2H), 2.32 (br s, 2H), 2.17 - 2.05 (m, 1H)

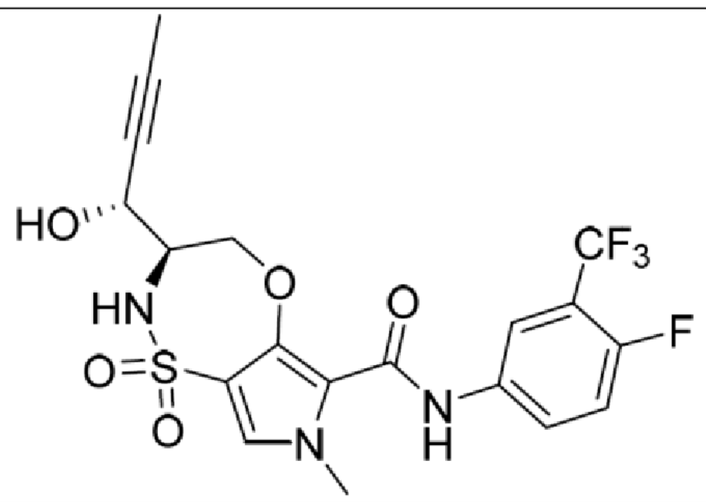
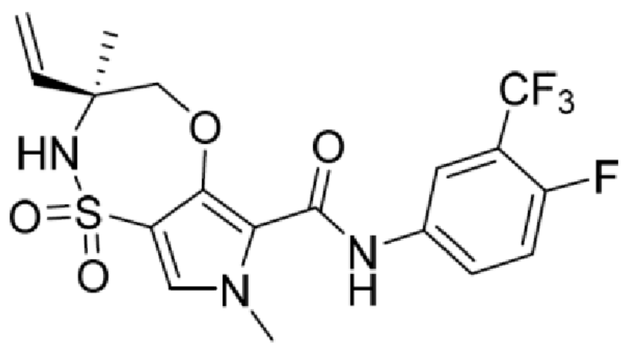
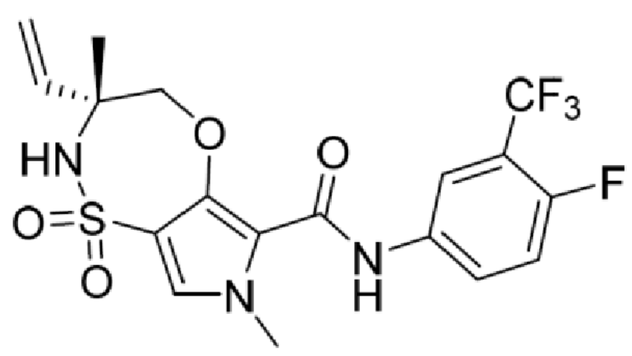
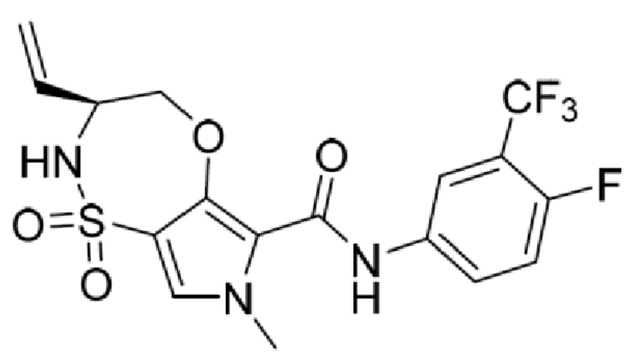
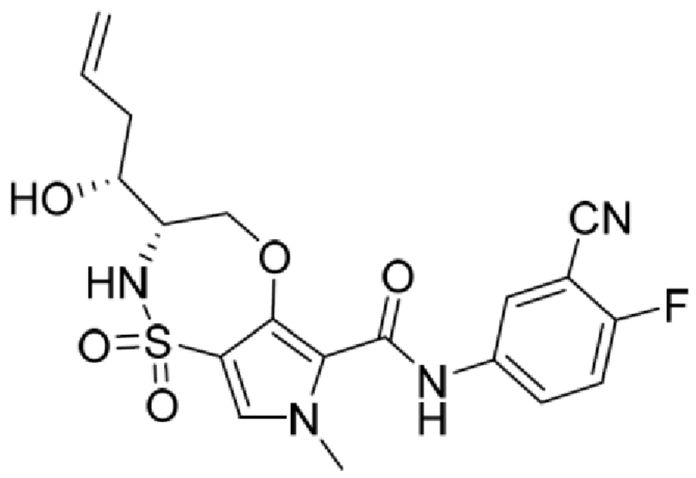
化合物編號	結構	MS [M+1]+	1H NMR
11A		433.4	(400MHz, DMSO-d_6) δ: 10.60 (s, 1H), 8.18 (dd, J=2.4, 5.6 Hz, 1H), 8.02 - 7.87 (m, 1H), 7.54 (t, J=9.1 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.92 (d, J=10.8 Hz, 1H), 5.92 (dd, J=10.7, 17.1 Hz, 1H), 5.20 (dd, J=1.9, 17.3 Hz, 1H), 5.06 - 4.95 (m, 1H), 4.76 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.03 (br dd, J=6.8, 15.1 Hz, 1H), 2.73 (br d, J=13.5 Hz, 1H), 2.13 - 2.04 (m, 1H), 1.26 - 1.09 (m, 5H)
11B		433.4	(400MHz, DMSO-d_6) δ: 10.59 (s, 1H), 8.18 (dd, J=2.6, 5.8 Hz, 1H), 7.95 (ddd, J=2.7, 4.9, 9.2 Hz, 1H), 7.53 (t, J=9.1 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.81 (d, J=10.6 Hz, 1H), 6.00 (dd, J=10.7, 17.3 Hz, 1H), 5.22 (dd, J=1.9, 17.3 Hz, 1H), 5.02 (dd, J=2.0, 10.6 Hz, 1H), 4.62 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.03 (br dd, J=6.6, 14.6 Hz, 1H), 2.79 - 2.65 (m, 1H), 2.07 (s, 1H), 1.47 - 1.32 (m, 1H), 1.15 (s, 3H)
12A		431.1	(400MHz, DMSO-d_6) δ: 10.61 (s, 1H), 8.19 (dd, J=2.7, 5.8 Hz, 1H), 7.96 (ddd, J=2.7, 4.8, 9.1 Hz, 1H), 7.54 (t, J=9.1 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.90 (d, J=10.8 Hz, 1H), 5.53 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.40 - 3.36 (m, 1H), 3.28 (s, 1H), 3.09 (br dd, J=6.9, 13.8 Hz, 1H), 2.80 - 2.70 (m, 1H), 2.25 (br dd, J=6.9, 13.8 Hz, 1H), 1.49 (q, J=12.0 Hz, 1H), 1.41 (s, 3H)

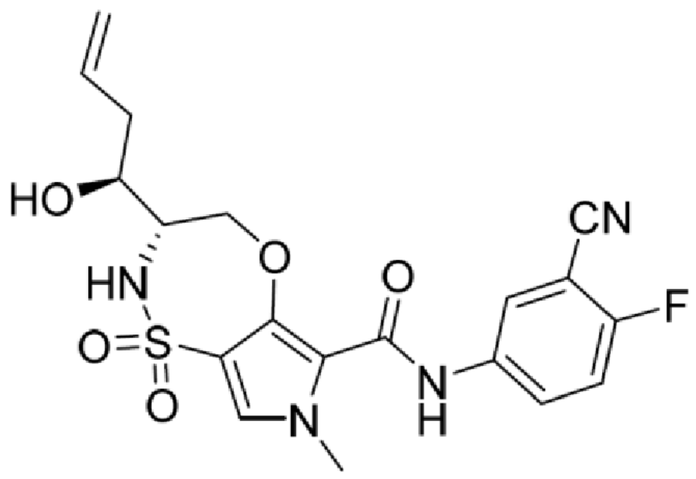
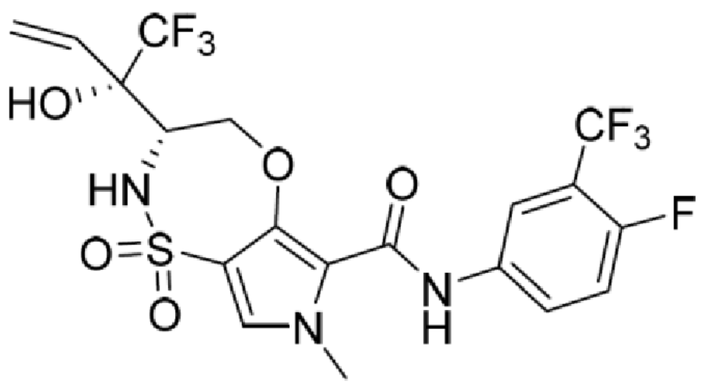
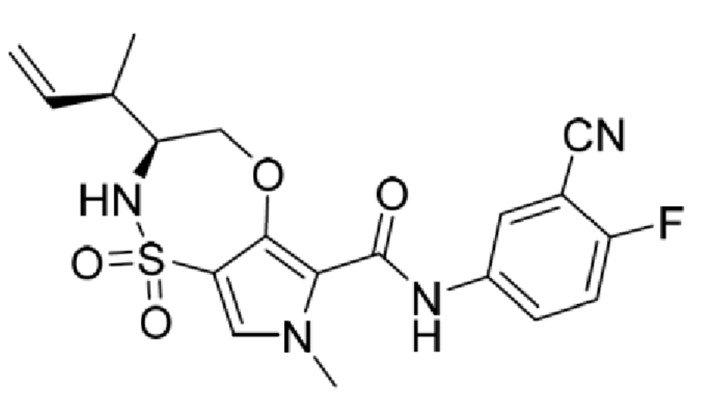
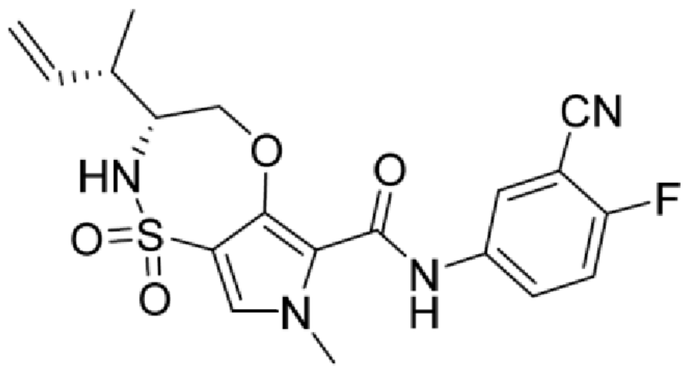
化合物編號	結構	MS $[M+1]^+$	^{1}H NMR
12B		431.1	(400MHz, DMSO-d_6) δ: 10.61 (br s, 1H), 8.19 (dd, J=2.6, 5.8 Hz, 1H), 8.00 - 7.92 (m, 1H), 7.54 (t, J=9.1 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.93 (br s, 1H), 5.52 (br s, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.51 - 3.41 (m, 1H), 3.34 (br s, 1H), 3.10 (br dd, J=6.6, 14.8 Hz, 1H), 2.82 - 2.65 (m, 2H), 2.25 (br dd, J=6.6, 13.9 Hz, 1H), 1.48 (q, J=11.6 Hz, 1H), 1.35 (s, 3H)
13		441.0	(400MHz, $CDCl_3$) δ: 8.78 (s, 1H), 7.96 (dd, J=2.7, 5.3 Hz, 1H), 7.72 (ddd, J=2.9, 4.4, 8.9 Hz, 1H), 7.20 (t, J=8.6 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 4.77 - 4.64 (m, 2H), 4.43 - 4.18 (m, 2H), 3.96 (s, 4H), 2.40 (br t, J=7.5 Hz, 2H)
14A		421.2	(400MHz, CD_3OD) δ: 8.17 (dd, J=2.7, 5.6 Hz, 1H), 7.91 (ddd, J=2.8, 4.7, 8.8 Hz, 1H), 7.36 (t, J=8.9 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.14 - 6.00 (m, 1H), 5.42 (d, J=17.1 Hz, 1H), 5.30 (d, J=10.5 Hz, 1H), 4.95 (d, J=2.0 Hz, 1H), 4.26 (t, J=6.0 Hz, 1H), 4.18 (dd, J=8.7, 12.8 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.83 - 3.75 (m, 1H)
14B		421.1	(400MHz, DMSO-d_6) δ: 9.54 (s, 1H), 8.20 (dd, J=2.6, 5.6 Hz, 1H), 8.05 (ddd, J=2.8, 4.8, 9.0 Hz, 1H), 7.68 - 7.36 (m, 3H), 6.03 - 5.85 (m, 1H), 5.57 - 5.07 (m, 3H), 4.72 (br d, J=12.3 Hz, 1H), 4.25 (br s, 1H), 3.97 - 3.70 (m, 5H)

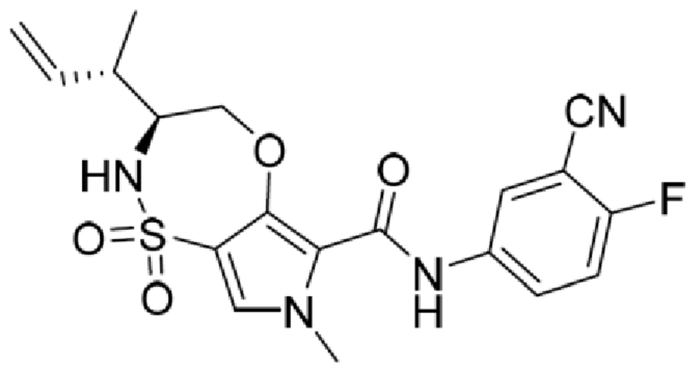
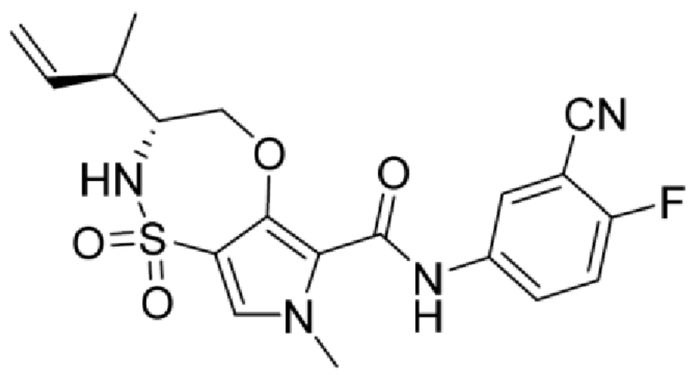
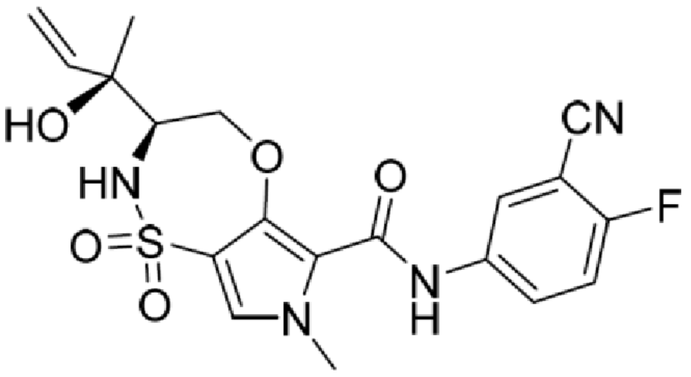
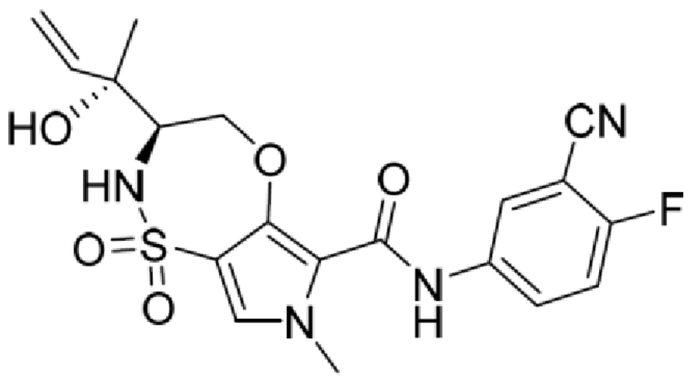
化合物編號	結構	MS [M+1]$^+$	^{1}H NMR
15A		405.0	(400MHz, $CDCl_3$) δ: 8.73 (s, 1H), 7.90 (dd, J=2.7, 5.4 Hz, 1H), 7.76 (ddd, J=2.8, 4.5, 9.0 Hz, 1H), 7.20 (t, J=8.7 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.10 (dd, J=10.8, 17.4 Hz, 1H), 5.48 (d, J=17.4 Hz, 1H), 5.40 (d, J=10.8 Hz, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.78 - 4.72 (m, 1H), 4.68 - 4.61 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.02 (s, 1H), 1.59 (s, 3H)
15B		405.0	(400MHz, $CDCl_3$) δ: 8.73 (s, 1H), 7.90 (dd, J=2.8, 5.4 Hz, 1H), 7.80 - 7.73 (m, 1H), 7.20 (t, J=8.7 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.10 (dd, J=10.8, 17.4 Hz, 1H), 5.48 (d, J=17.3 Hz, 1H), 5.40 (d, J=10.8 Hz, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.78 - 4.72 (m, 1H), 4.67-4.61 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.02 (s, 1H), 1.59 (s, 3H)
16A		419.0	(400MHz, $CDCl_3$) δ: 8.76 (s, 1H), 7.91 (dd, J=2.8, 5.4 Hz, 1H), 7.75 (ddd, J=2.8, 4.6, 9.0 Hz, 1H), 7.20 (t, J=8.6 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.99-5.85 (m, 1H), 5.35-5.23 (m, 2H), 4.75 (s, 1H), 4.70-4.58 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.67 (dd, J=7.4, 13.8 Hz, 1H), 2.41 (dd, J=7.5, 13.8 Hz, 1H), 1.45 (s, 3H)
16B		419.0	(400MHz, $CDCl_3$) δ: 8.77 (s, 1H), 7.91 (dd, J=2.8, 5.4 Hz, 1H), 7.75 (ddd, J=2.9, 4.5, 9.1 Hz, 1H), 7.20 (t, J=8.6 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.98-5.84 (m, 1H), 5.35-5.24 (m, 2H), 4.75 (s, 1H), 4.70-4.58 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.67 (dd, J=7.3, 13.4 Hz, 1H), 2.41 (dd, J=7.8, 13.6 Hz, 1H), 2.02 (s, 1H), 1.45 (s, 3H)

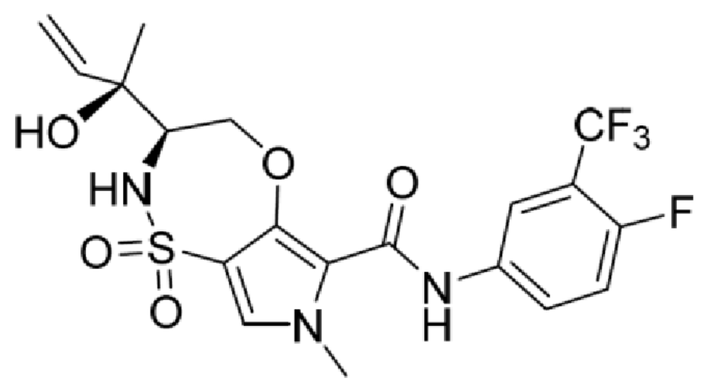
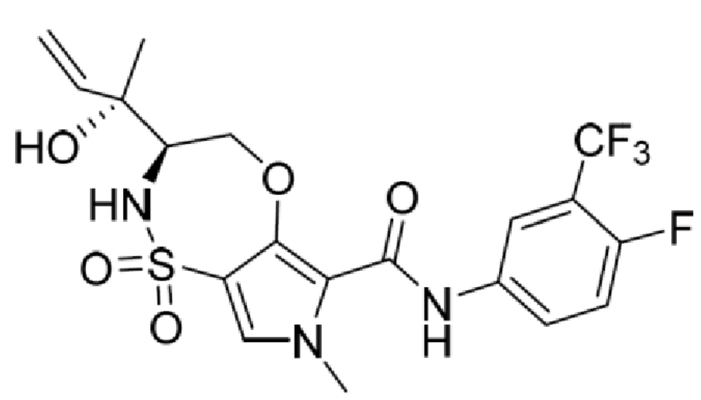
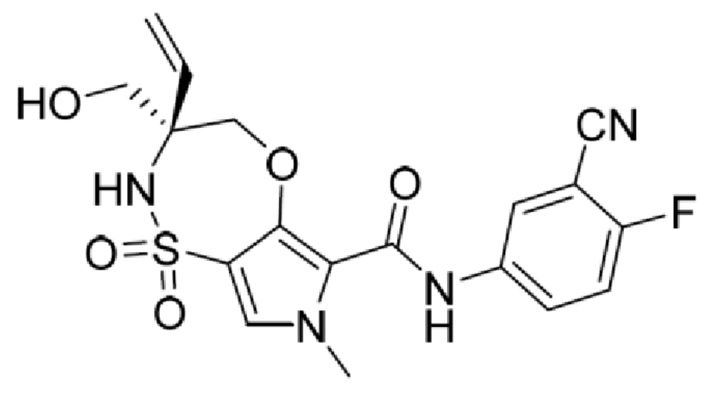
化合物編號	結構	MS [M+1]$^+$	^{1}H NMR
17A		435.5	(400MHz, $CDCl_3$) δ: 8.87 (s, 1H), 7.96 (dd, J=2.6, 5.4 Hz, 1H), 7.74 (ddd, J=2.9, 4.4, 9.0 Hz, 1H), 7.20 (t, J=8.6 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 5.85 (br d, J=8.0 Hz, 1H), 5.35-5.19 (m, 2H), 5.05 (d, J=9.6 Hz, 1H), 4.89 (dd, J=2.2, 12.9 Hz, 1H), 4.35 (dd, J=9.1, 12.9 Hz, 1H), 4.02-3.83 (m, 5H), 2.59 (br s, 1H), 2.45-2.27 (m, 1H), 2.09 (d, J=3.6 Hz, 1H)
17B		435.5	(400MHz, $CDCl_3$) δ: 8.91 (s, 1H), 7.95 (dd, J=2.7, 5.4 Hz, 1H), 7.75 (ddd, J=2.8, 4.6, 9.1 Hz, 1H), 7.21 (t, J=8.7 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.95-5.71 (m, 1H), 5.39-5.21 (m, 2H), 5.01 (d, J=10.4 Hz, 1H), 4.72 (dd, J=1.6, 12.8 Hz, 1H), 4.29 (dd, J=9.2, 12.8 Hz, 1H), 4.08-3.88 (m, 5H), 2.63-2.44 (m, 2H), 2.09-1.94 (m, 1H)
18		419.2	(400MHz, CD_3OD) δ: 8.17 (dd, J=2.8, 5.6 Hz, 1H), 7.92 (ddd, J=2.7, 4.7, 9.1 Hz, 1H), 7.36 (t, J=8.9 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 5.04 (dd, J=2.0, 12.8 Hz, 1H), 4.57 (dd, J=2.1, 5.7 Hz, 1H), 4.26 (dd, J=8.8, 12.8 Hz, 1H), 3.98-3.90 (m, 4H), 3.05 (d, J=2.1 Hz, 1H)
19A		433.0	(400MHz, DMSO-d_6) δ: 9.54 (s, 1H), 8.21 (dd, J=2.8, 5.8 Hz, 1H), 8.05 (ddd, J=2.8, 5.0, 9.3 Hz, 1H), 7.79 (br d, J=4.3 Hz, 1H), 7.56-7.48 (m, 2H), 5.88 (d, J=6.0 Hz, 1H), 4.89 (dd, J=1.9, 12.7 Hz, 1H), 4.34-4.24 (m, 1H), 4.02 (dd, J=9.3, 12.8 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.70-3.61 (m, 1H), 1.86 (d, J=2.0 Hz, 3H)

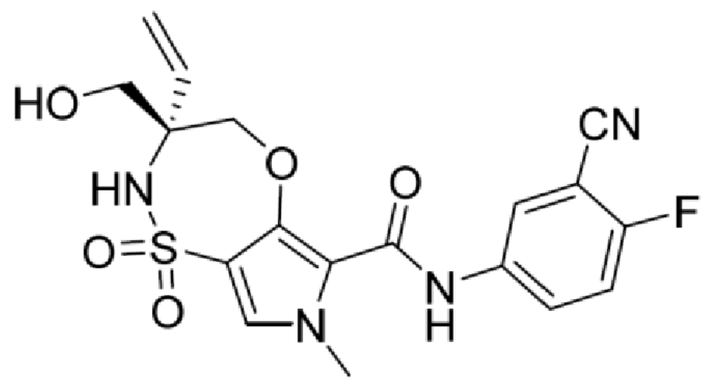
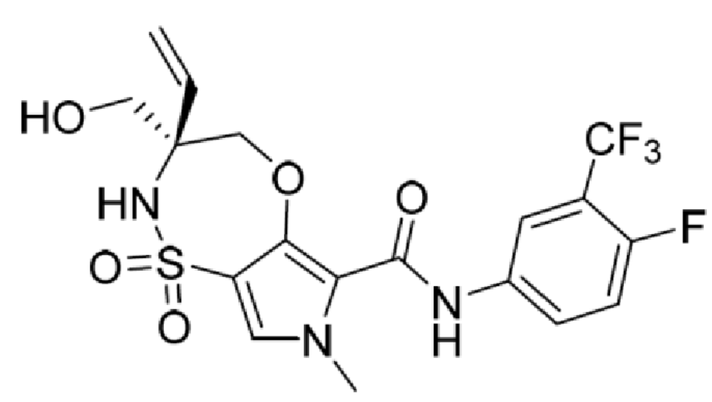
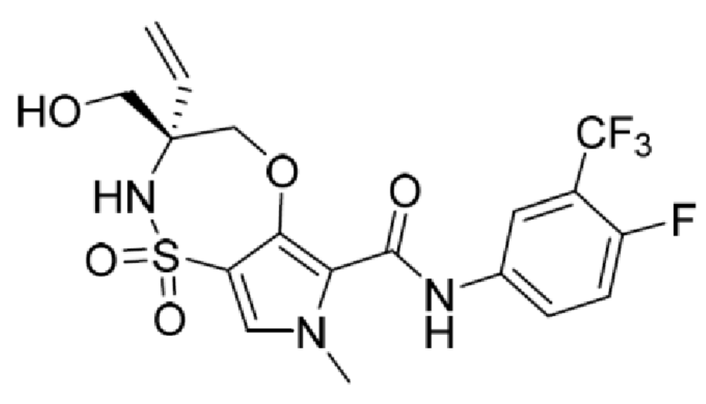
化合物編號	結構	MS [M+1]$^+$	^{1}H NMR
19B		433.3	(400MHz, $CDCl_3$) δ: 8.87 (s, 1H), 7.98 (dd, J=2.8, 5.4 Hz, 1H), 7.72 (ddd, J=2.7, 4.5, 9.0 Hz, 1H), 7.20 (t, J=8.7 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 4.95 (dd, J=2.1, 12.9 Hz, 2H), 4.78-4.65 (m, 2H), 4.30 (dd, J=8.6, 12.8 Hz, 1H), 4.11 (ddd, J=2.3, 5.6, 8.2 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.35 (br s, 1H), 1.89 (d, J=2.1 Hz, 3H)
20		532.1	(400MHz, $CDCl_3$) δ: 8.69 (s, 1H), 7.86 (dd, J=2.6, 6.1 Hz, 1H), 7.75-7.68 (m, 1H), 7.21 (t, J=9.2 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.09 (dd, J=10.9, 17.1 Hz, 1H), 5.81 (d, J=17.1 Hz, 1H), 5.70 (d, J=10.9 Hz, 1H), 4.98-4.89 (m, 2H), 4.39 (dd, J=9.1, 12.9 Hz, 1H), 4.29 (br d, J=7.5 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.40 (s, 1H)
21		489.2	1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 9.52 (s, 1H), 8.18 (dd, J=2.8, 5.8 Hz, 1H), 8.02 (ddd, J=2.8, 4.9, 9.1 Hz, 2H), 7.57-7.44 (m, 2H), 6.96 (s, 1H), 6.10 (dd, J=10.9, 17.0 Hz, 1H), 5.67 (dd, J=1.3, 17.0 Hz, 1H), 5.49 (d, J=11.9 Hz, 1H), 4.72 (d, J=11.8 Hz, 1H), 4.11 (br s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.74 (dd, J=8.9, 12.7 Hz, 1H)
22A		476.1	(400MHz, $CDCl_3$) δ: 8.84 (s, 1H), 7.84 (dd, J=2.6, 6.1 Hz, 1H), 7.73 (td, J=3.5, 8.8 Hz, 1H), 5.04 (br s, 1H), 4.95 (dd, J=1.4, 12.5 Hz, 1H), 4.71 (br s, 1H), 4.27-4.16 (m, 1H), 4.16-4.08 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.33 (br s, 1H), 1.91 (d, J=2.1 Hz, 3H)

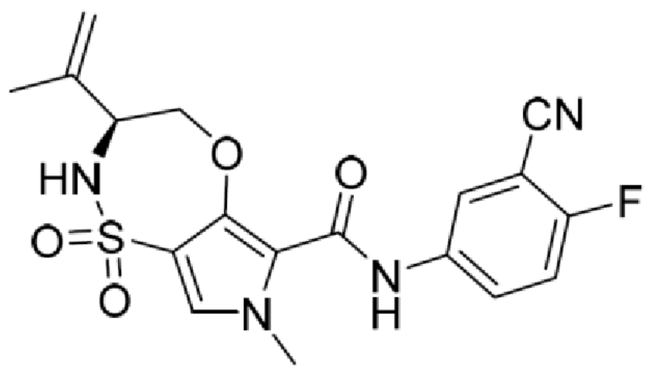
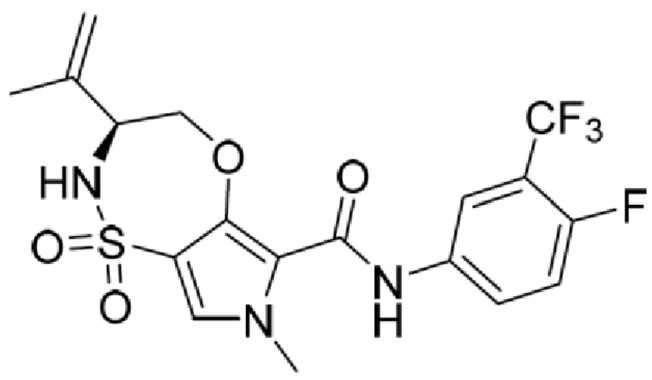
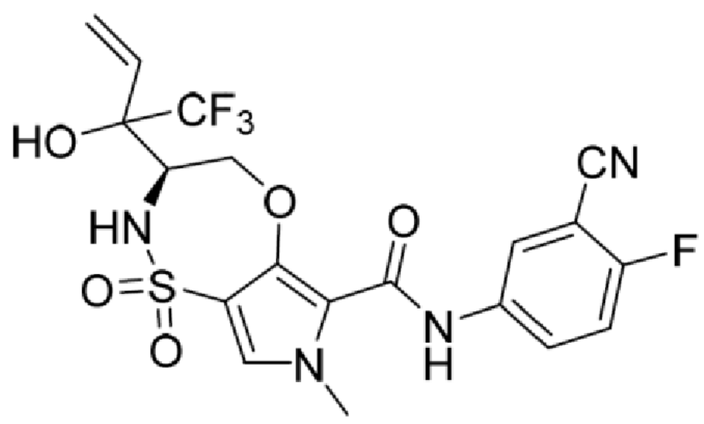
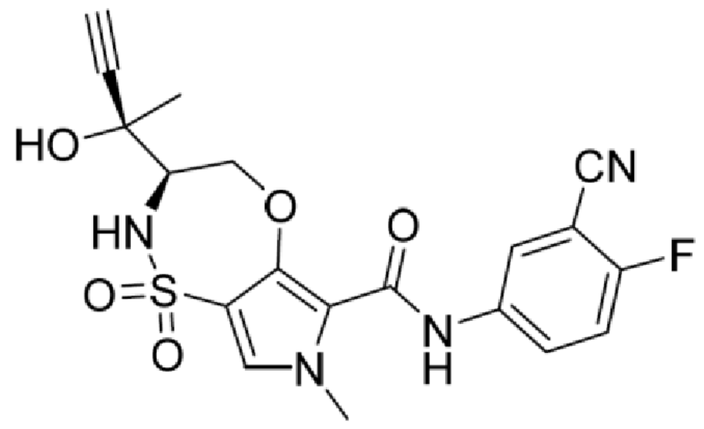
化合物編號	結構	MS [M+1]$^+$	^{1}H NMR
22B		476.3	(400MHz, $CDCl_3$) δ: 8.85 (s, 1H), 7.91-7.79 (m, 1H), 7.78-7.69 (m, 1H), 7.19 (t, J=9.3 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.05-4.83 (m, 2H), 4.78-4.63 (m, 2H), 4.30 (dd, J=8.7, 12.8 Hz, 1H), 4.11 (br s, 1H), 3.98 (s, 3H), 1.89 (d, J=2.0 Hz, 3H)
23A		448.2	(400MHz, $CDCl_3$) δ: 8.69 (s, 1H), 7.81-7.69 (m, 2H), 7.18 (t, J=9.3 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.09 (dd, J=10.8, 17.3 Hz, 1H), 5.52-5.34 (m, 2H), 4.85 (s, 1H), 4.78-4.70 (m, 1H), 4.68-4.58 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 1.58 (s, 3H)
23B		448.2	(400MHz, $CDCl_3$) δ: 8.69 (s, 1H), 7.82-7.68 (m, 2H), 7.18 (t, J=9.4 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.09 (dd, J=10.8, 17.4 Hz, 1H), 5.54-5.33 (m, 2H), 4.86 (s, 1H), 4.79-4.58 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 1.58 (s, 3H)
24		434.2	(400MHz, $CDCl_3$) δ: 8.81 (s, 1H), 7.83 (dd, J=2.6, 6.1 Hz, 1H), 7.79-7.71 (m, 1H), 7.28 (s, 2H), 7.21 (t, J=9.4 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.01-5.86 (m, 1H), 5.58-5.36 (m, 2H), 4.83-4.69 (m, 2H), 4.61 (br d, J=8.3 Hz, 1H), 4.21 (dd, J=8.5, 12.9 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H)
25A		435.4	(400MHz, $CDCl_3$) δ: 8.88 (br s, 1H), 7.98 (br d, J=2.0 Hz, 1H), 7.76 (br d, J=3.8 Hz, 1H), 7.25-7.18 (m, 1H), 7.11 (br s, 1H), 5.99-5.73 (m, 1H), 5.47-5.21 (m, 2H), 5.16-4.81 (m, 2H), 4.37 (br dd, J=9.4, 12.6 Hz, 1H), 4.15-3.79 (m, 5H), 2.63 (td, J=2.9, 5.6 Hz, 1H), 2.47-2.27 (m, 1H), 2.21-1.99 (m, 1H)

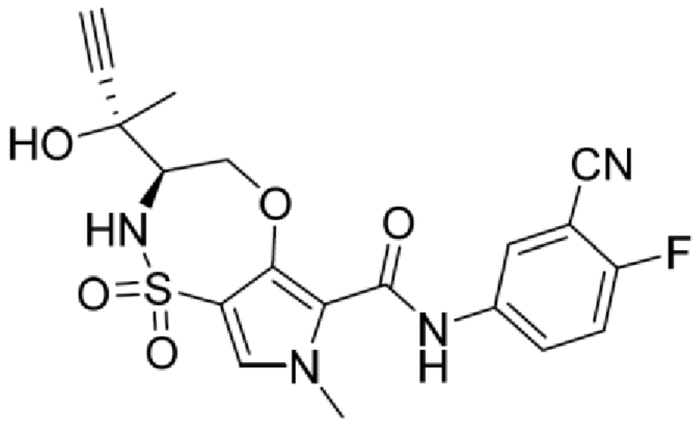
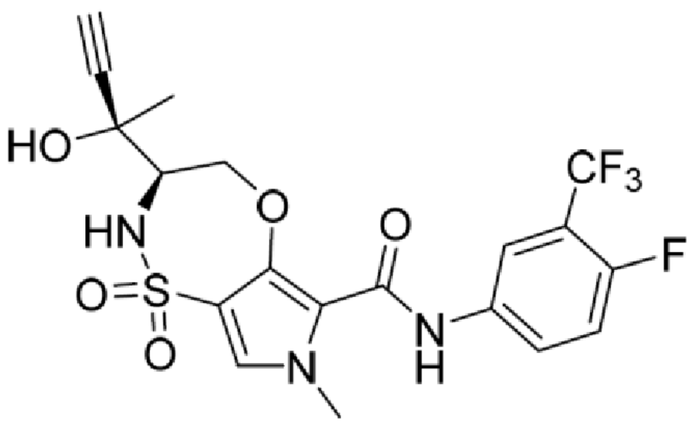
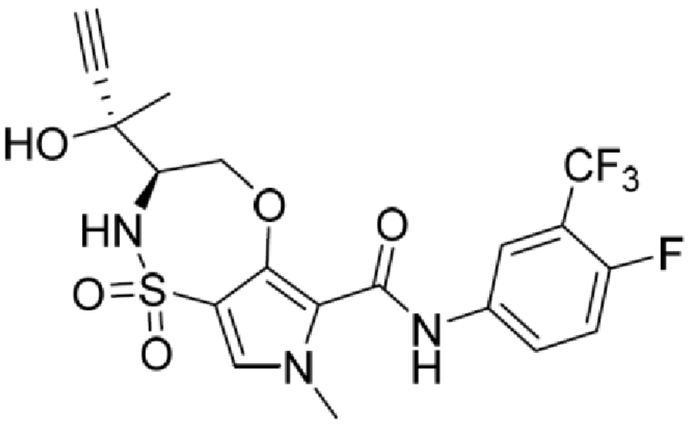
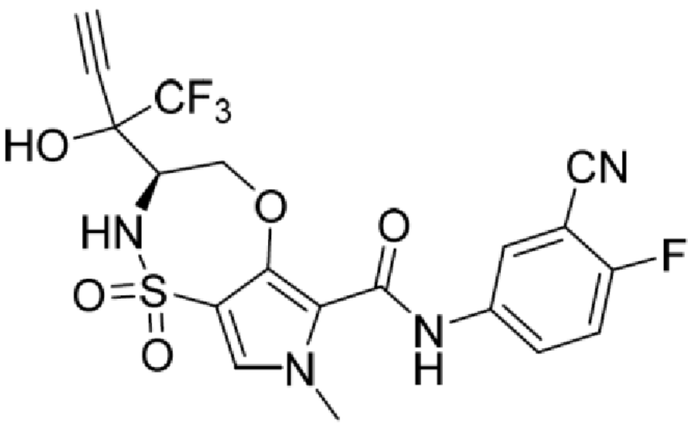
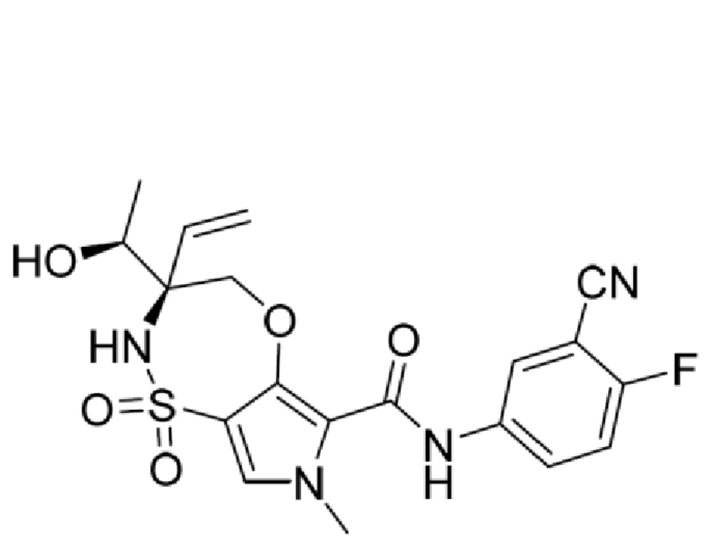
化合物編號	結構	MS [M+1]$^+$	^{1}H NMR
25B		435.4	(400MHz, $CDCl_3$) δ: 8.90 (br s, 1H), 7.95 (br d, J=2.6 Hz, 1H), 7.81-7.67 (m, 1H), 7.21 (br t, J=8.7 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.92-5.75 (m, 1H), 5.38-5.21 (m, 2H), 4.99 (br d, J=10.3 Hz, 1H), 4.72 (br d, J=13.0 Hz, 1H), 4.29 (br dd, J=9.5, 12.3 Hz, 1H), 4.08-3.85 (m, 5H), 2.63-2.43 (m, 2H), 2.00 (br s, 1H)
26		532.2	(400MHz, $CDCl_3$) δ: 8.70 (s, 1H), 7.86 (dd, J=2.6, 6.1 Hz, 1H), 7.71 (td, J=3.5, 8.7 Hz, 1H), 7.20 (t, J=9.3 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.08 (dd, J=10.9, 17.0 Hz, 1H), 5.81 (d, J=17.1 Hz, 1H), 5.70 (d, J=10.8 Hz, 1H), 4.94 (dd, J=2.4, 13.1 Hz, 2H), 4.46-4.35 (m, 1H), 4.27 (br d, J=7.8 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.45 (br d, J=1.8 Hz, 1H)
27A		419.1	(400MHz, DMSO-d_6) δ: 9.52 (s, 1H), 8.19 (dd, J=2.7, 5.7 Hz, 1H), 8.03 (ddd, J=2.8, 4.8, 9.2 Hz, 1H), 7.67 (br s, 1H), 7.56-7.48 (m, 2H), 5.90-5.76 (m, 1H), 5.18-5.04 (m, 2H), 4.70-4.59 (m, 1H), 3.92 (dd, J=9.4, 12.8 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.59-3.50 (m, 1H), 1.08 (d, J=6.8 Hz, 3H)
27B		419.1	(400MHz, DMSO-d_6) δ: 9.54 (s, 1H), 8.19 (dd, J=2.4, 5.7 Hz, 1H), 8.05 (ddd, J=2.8, 5.0, 9.2 Hz, 1H), 7.63-7.57 (m, 1H), 7.56-7.50 (m, 2H), 5.92-5.79 (m, 1H), 5.15-5.00 (m, 2H), 4.65 (br d, J=12.1 Hz, 1H), 3.90-3.85 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.71-3.59 (m, 1H), 1.10-1.04 (m, 3H)

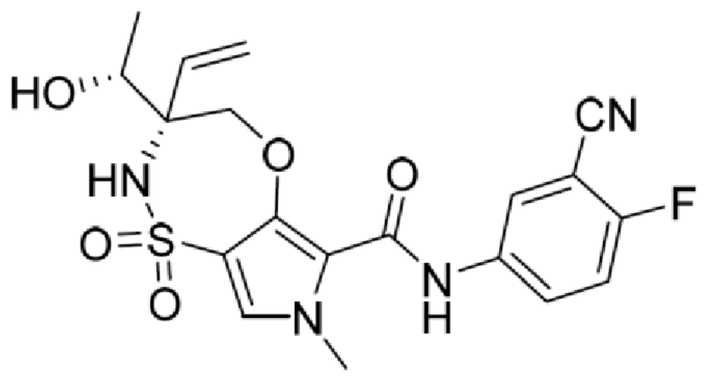
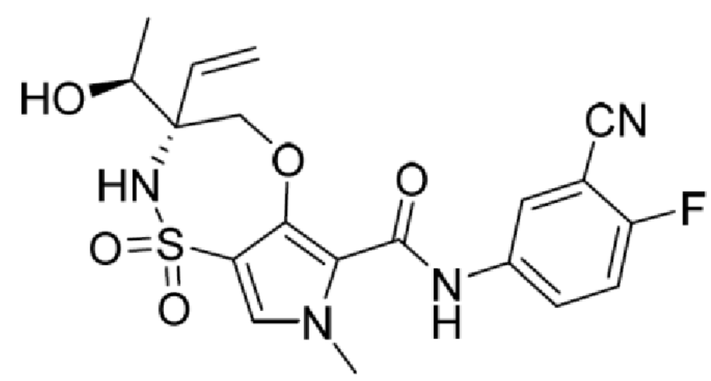
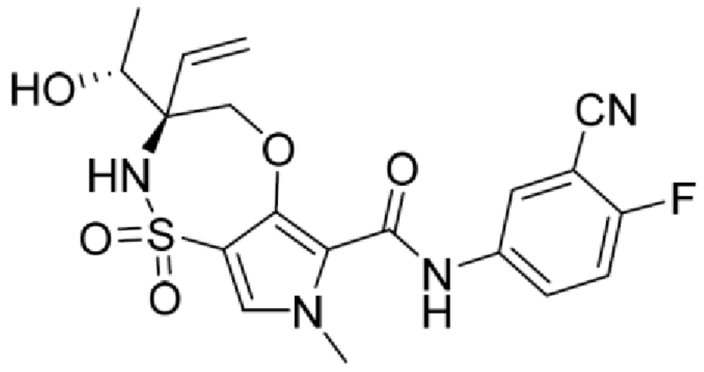
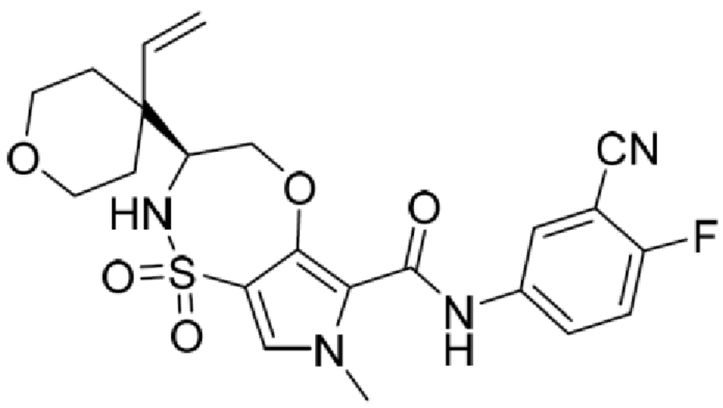
化合物編號	結構	MS $[M+1]^+$	^{1}H NMR
27C		419.1	(400MHz, DMSO-d_6) δ: 9.54 (s, 1H), 8.19 (dd, J=2.6, 5.6 Hz, 1H), 8.05 (ddd, J=2.9, 4.9, 9.0 Hz, 1H), 7.66-7.42 (m, 3H), 5.93-5.77 (m, 1H), 5.18-5.00 (m, 2H), 4.65 (d, J=12.3 Hz, 1H), 3.90-3.85 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.70-3.62 (m, 1H), 1.07 (d, J=7.0 Hz, 3H)
27D		419.1	(400MHz, DMSO-d_6) δ: 9.52 (s, 1H), 8.19 (dd, J=2.7, 5.7 Hz, 1H), 8.03 (ddd, J=2.6, 4.9, 9.2 Hz, 1H), 7.67 (d, J=9.5 Hz, 1H), 7.57-7.48 (m, 2H), 5.90-5.74 (m, 1H), 5.16-5.03 (m, 2H), 4.65 (dd, J=1.4, 12.8 Hz, 1H), 3.92 (dd, J=9.4, 12.6 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.59-3.49 (m, 1H), 1.08 (d, J=6.8 Hz, 3H)
28A		435.2	(400MHz, DMSO-d_6) δ: 9.49 (s, 1H), 8.19 (dd, J=2.7, 5.7 Hz, 1H), 8.04 (ddd, J=2.7, 4.8, 9.1 Hz, 1H), 7.59 (br s, 1H), 7.50 (s, 2H), 5.94 (dd, J=10.8, 17.0 Hz, 1H), 5.30 (d, J=2.0 Hz, 1H), 5.33-5.22 (m, 1H), 5.04 (dd, J=2.0, 10.6 Hz, 1H), 4.84 (d, J=12.0 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.72 (dd, J=9.1, 12.4 Hz, 1H), 3.64 (br s, 1H), 1.31 (s, 3H)
28B		435.3	(400MHz, DMSO-d_6) δ: 9.51 (s, 1H), 8.19 (dd, J=2.6, 5.8 Hz, 1H), 8.02 (br s, 1H), 7.58-7.41 (m, 3H), 6.07 (dd, J=10.6, 17.3 Hz, 1H), 5.30 (dd, J=1.5, 17.3 Hz, 1H), 5.13 (dd, J=1.6, 10.7 Hz, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.84 (d, J=12.0 Hz, 1H), 3.91 (br d, J=12.6 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.65-3.55 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 1.20 (s, 3H)

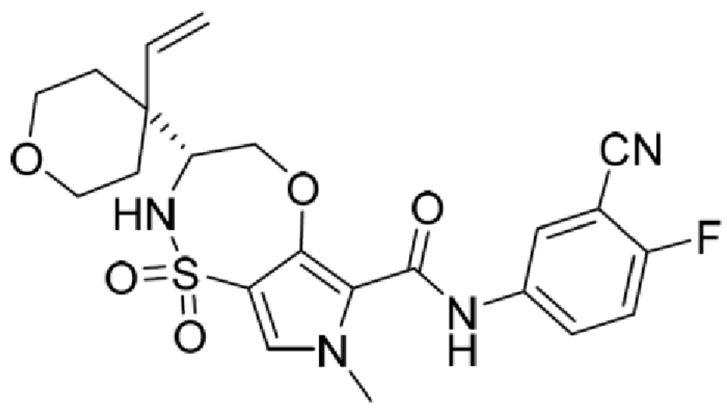
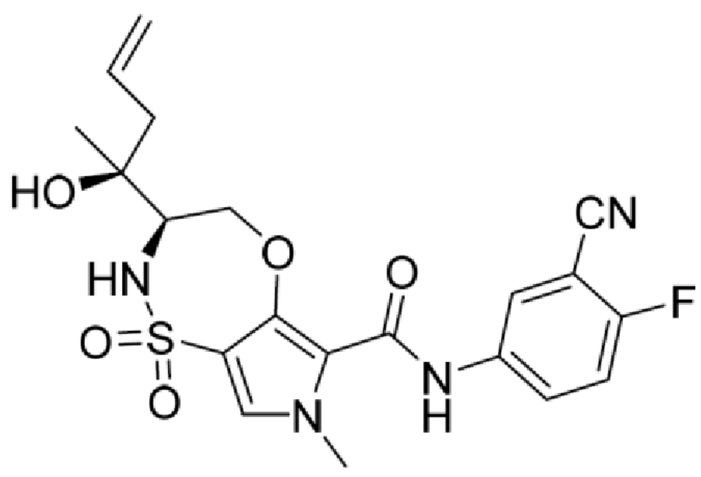
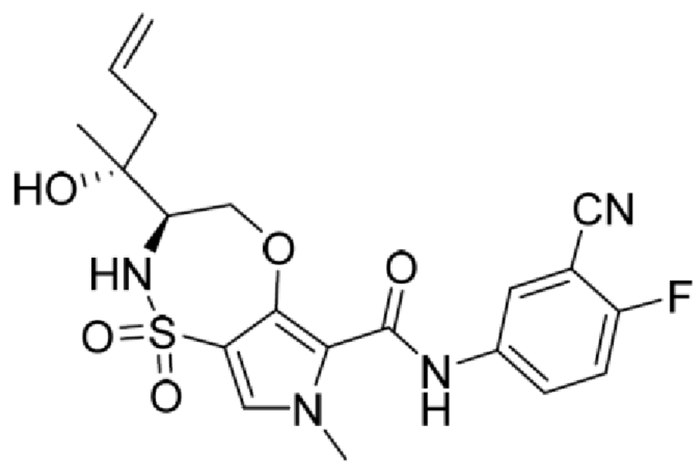
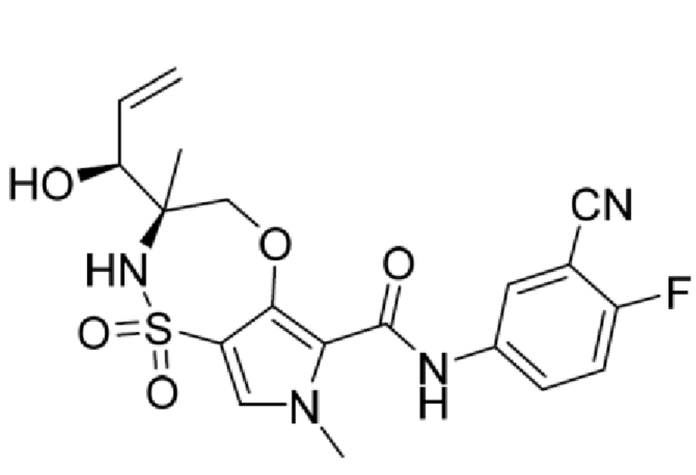
化合物編號	結構	MS [M+1]$^+$	^{1}H NMR
29A		478.2	(400MHz, DMSO-d_6) δ: 9.55 (s, 1H), 8.19 (dd, J=2.6, 6.3 Hz, 1H), 7.99-7.89 (m, 1H), 7.55-7.44 (m, 3H), 6.08 (dd, J=10.7, 17.2 Hz, 1H), 5.30 (dd, J=1.5, 17.3 Hz, 1H), 5.17-5.08 (m, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.82 (d, J=12.4 Hz, 1H), 3.92 (dd, J=8.9, 12.4 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.60 (br t, J=9.5 Hz, 1H), 1.20 (s, 3H)
29B		478.2	(400MHz, DMSO-d_6) δ: 9.54 (s, 1H), 8.19 (dd, J=2.5, 6.5 Hz, 1H), 7.98-7.89 (m, 1H), 7.59 (br d, J=9.3 Hz, 1H), 7.53-7.42 (m, 2H), 5.94 (dd, J=10.6, 17.0 Hz, 1H), 5.35-5.21 (m, 2H), 5.04 (dd, J=2.1, 10.7 Hz, 1H), 4.81 (d, J=12.3 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.72 (dd, J=9.1, 12.3 Hz, 1H), 3.67-3.59 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.31 (s, 3H)
30A		421.2	(400MHz, DMSO-d_6) δ: 9.41 (s, 1H), 8.17 (dd, J=2.7, 5.7 Hz, 1H), 8.02 (ddd, J=2.7, 4.8, 9.2 Hz, 1H), 7.83 (br s, 1H), 7.54 (t, J=9.1 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 5.89 (dd, J=11.0, 17.5 Hz, 1H), 5.47 (d, J=1.1 Hz, 1H), 5.42 (d, J=1.3 Hz, 1H), 5.27 (dd, J=1.1, 11.0 Hz, 1H), 5.16 (t, J=5.9 Hz, 1H), 4.76-4.65 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.76 (dd, J=5.9, 10.8 Hz, 1H), 3.40-3.37 (m, 1H), 3.33 (s, 1H), 3.31 (s, 16H)

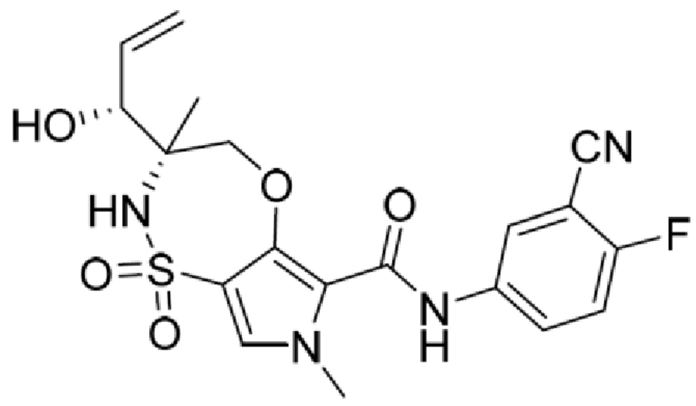
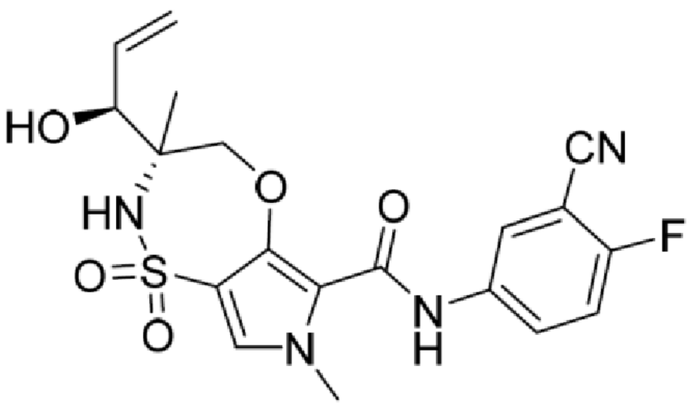
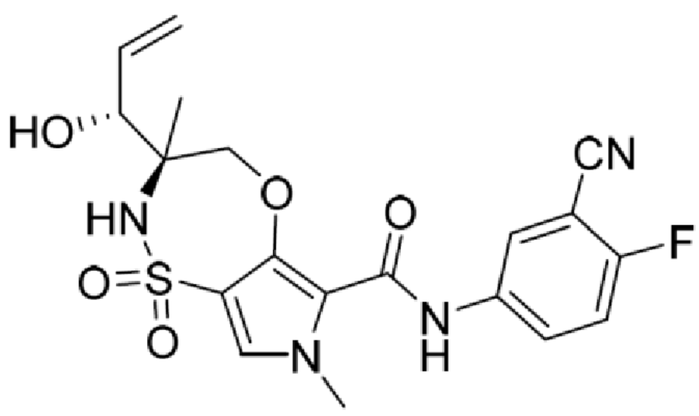
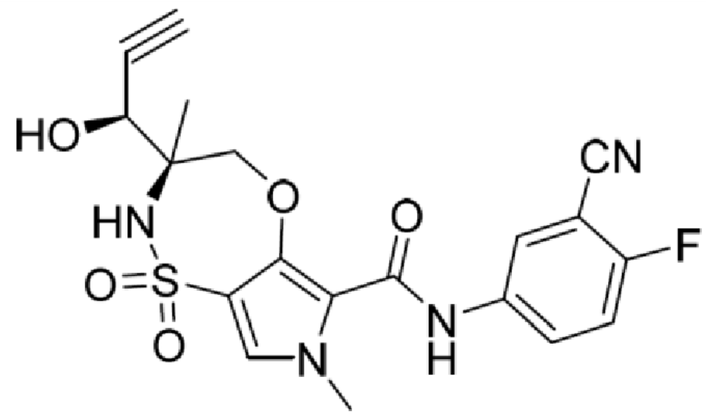
化合物編號	結構	MS [M+1]$^+$	^{1}H NMR
30B		421.2	(400MHz, DMSO-d_6) δ: 9.42 (s, 1H), 8.17 (dd, J=2.7, 5.7 Hz, 1H), 8.02 (ddd, J=2.7, 4.9, 9.2 Hz, 1H), 7.84 (br s, 1H), 7.54 (t, J=9.1 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 5.89 (dd, J=11.0, 17.5 Hz, 1H), 5.45 (dd, J=1.1, 17.5 Hz, 1H), 5.27 (dd, J=1.2, 10.9 Hz, 1H), 5.17 (t, J=6.0 Hz, 1H), 4.78-4.62 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.76 (dd, J=6.0, 10.8 Hz, 1H), 3.39 (br d, J=6.3 Hz, 1H)
31A		464.3	(400MHz, DMSO-d_6) δ: 9.46 (s, 1H), 8.18 (dd, J=2.5, 6.4 Hz, 1H), 7.95-7.90 (m, 1H), 7.85 (br s, 1H), 7.52 (t, J=9.8 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 5.90 (dd, J=10.9, 17.5 Hz, 1H), 5.45 (dd, J=0.9, 17.5 Hz, 1H), 5.28 (dd, J=0.9, 10.9 Hz, 1H), 5.17 (br t, J=5.9 Hz, 1H), 4.77-4.64 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.77 (br dd, J=5.9, 10.8 Hz, 1H), 3.39 (dd, J=5.5, 10.6 Hz, 1H)
31B		464.3	(400MHz, DMSO-d_6) δ: 9.45 (s, 1H), 8.17 (dd, J=2.4, 6.4 Hz, 1H), 7.95-7.89 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.52 (t, J=9.8 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 5.89 (dd, J=11.0, 17.5 Hz, 1H), 5.44 (d, J=17.5 Hz, 1H), 5.27 (d, J=10.9 Hz, 1H), 5.16 (t, J=5.9 Hz, 1H), 4.75-4.64 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.76 (dd, J=6.1, 10.7 Hz, 1H), 3.38 (dd, J=5.9, 10.7 Hz, 1H)

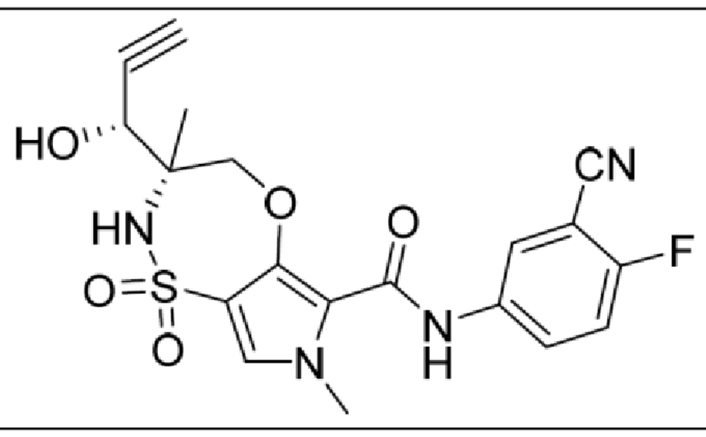
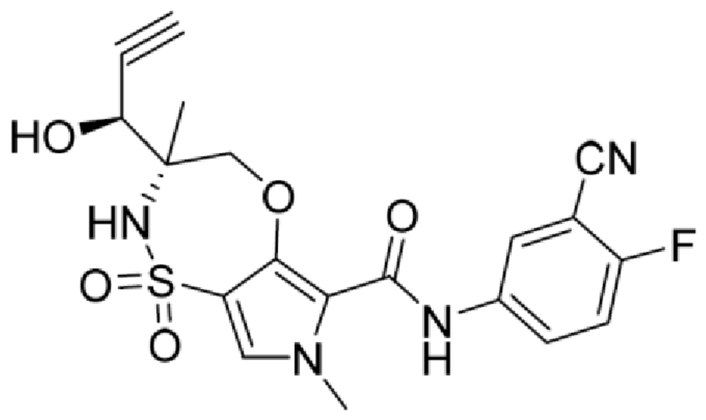
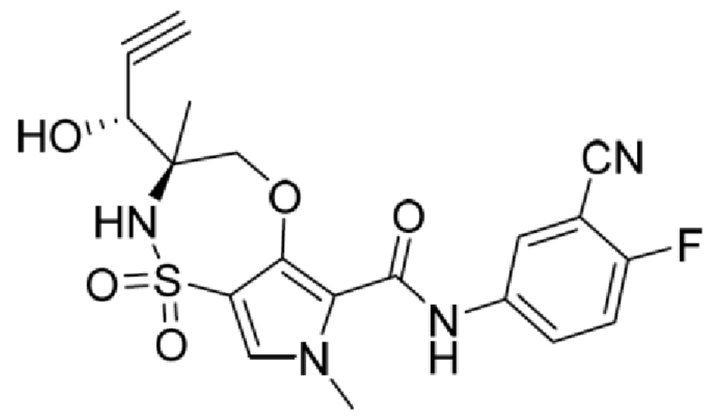
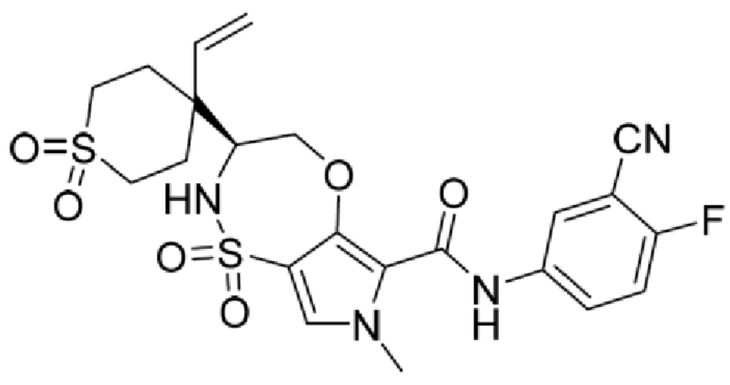
化合物編號	結構	MS $[M+1]^+$	^{1}H NMR
32		405.1	(400MHz, $CDCl_3$) δ: 8.84 (s, 1H), 7.95 (dd, J=2.8, 5.4 Hz, 1H), 7.73 (ddd, J=2.8, 4.5, 9.1 Hz, 1H), 7.20 (t, J=8.6 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.12 (d, J=1.4 Hz, 1H), 5.04-4.93 (m, 1H), 4.80 (dd, J=2.3, 12.8 Hz, 1H), 4.66 (d, J=9.0 Hz, 1H), 4.44 (br t, J=8.1 Hz, 1H), 4.21 (dd, J=8.4, 12.8 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 1.99-1.86 (m, 1H), 1.95 (s, 3H)
33		448.2	(400MHz, $CDCl_3$) δ: 8.82 (s, 1H), 7.84 (dd, J=2.6, 6.0 Hz, 1H), 7.74 (td, J=3.6, 8.7 Hz, 1H), 7.21 (t, J=9.3 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.13 (d, J=1.4 Hz, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.81 (dd, J=2.3, 12.8 Hz, 1H), 4.66 (br d, J=3.9 Hz, 1H), 4.46 (br s, 1H), 4.21 (dd, J=8.4, 12.8 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 1.96 (s, 3H)
34		489.1	(400MHz, DMSO-d_6) δ: 9.52 (s, 1H), 8.18 (dd, J=2.8, 5.8 Hz, 1H), 8.08-7.97 (m, 2H), 7.60-7.45 (m, 2H), 6.97 (s, 1H), 6.10 (dd, J=10.9, 17.0 Hz, 1H), 5.67 (dd, J=1.2, 17.1 Hz, 1H), 5.49 (d, J=11.8 Hz, 1H), 4.72 (d, J=11.6 Hz, 1H), 4.11 (br t, J=9.6 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.75 (dd, J=9.0, 12.6 Hz, 1H)
35A		433.2	(400MHz, DMSO-d_6) δ: 9.55 (s, 1H), 8.20 (dd, J=2.6, 5.6 Hz, 1H), 8.10-7.95 (m, 1H), 7.64 (br s, 1H), 7.57-7.41 (m, 2H), 5.94 (s, 1H), 5.02 (d, J=12.1 Hz, 1H), 3.98 (dd, J=8.8, 12.7 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.70 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 3.53 (s, 1H), 1.41 (s, 3H)

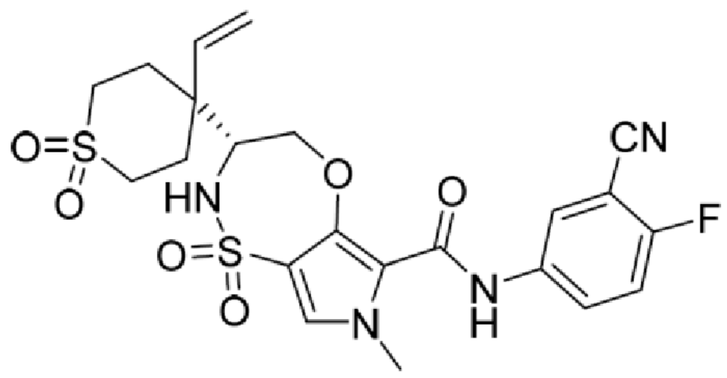
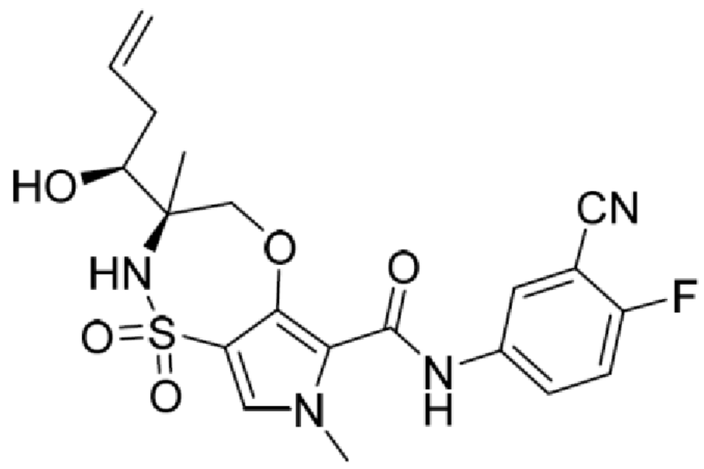
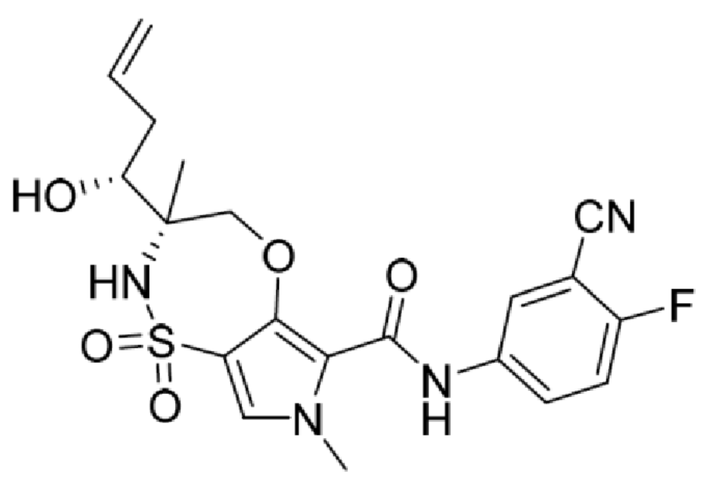
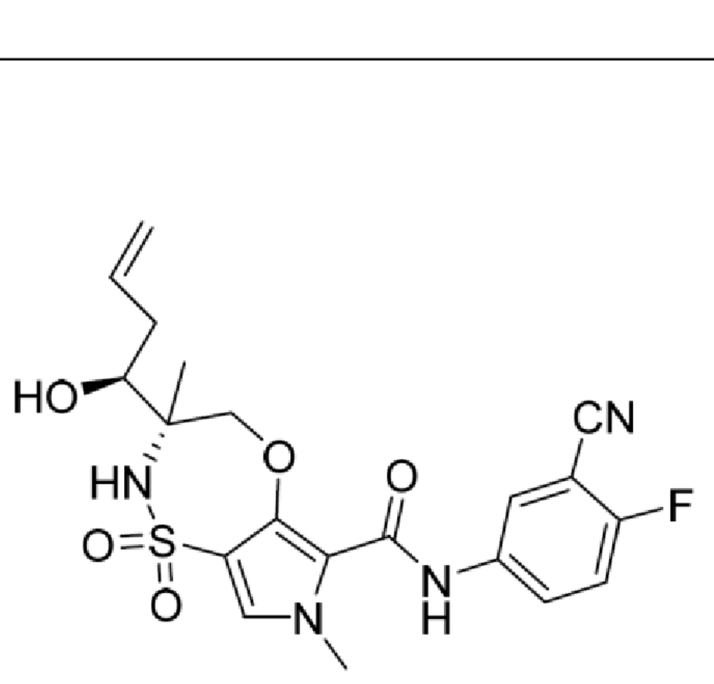
化合物編號	結構	MS $[M+1]^+$	^{1}H NMR
35B		433.2	(400MHz, DMSO-d_6) δ: 9.53 (s, 1H), 8.20 (dd, J=2.7, 5.8 Hz, 1H), 8.06 (ddd, J=2.8, 4.9, 9.3 Hz, 1H), 7.62 (br s, 1H), 7.57-7.46 (m, 2H), 5.98 (s, 1H), 5.02 (d, J=11.5 Hz, 1H), 4.08-3.94 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.63 (br s, 1H), 1.48 (s, 3H)
36A		476.3	(400MHz, DMSO-d_6) δ: 9.59 (s, 1H), 8.20 (dd, J=2.6, 6.6 Hz, 1H), 7.99-7.92 (m, 1H), 7.72-7.56 (m, 1H), 7.53-7.45 (m, 2H), 5.93 (s, 1H), 5.00 (d, J=12.0 Hz, 1H), 3.99 (dd, J=8.8, 12.6 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.70 (br d, J=8.9 Hz, 1H), 3.52 (s, 1H), 1.41 (s, 3H)
36B		476.3	(400MHz, DMSO-d_6) δ: 9.57 (s, 1H), 8.20 (dd, J=2.6, 6.4 Hz, 1H), 7.97 (br dd, J=3.6, 8.8 Hz, 1H), 7.60 (br s, 1H), 7.53-7.42 (m, 2H), 5.98 (s, 1H), 4.99 (d, J=11.6 Hz, 1H), 4.00 (dd, J=8.9, 12.5 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.70-3.57 (m, 1H), 1.48 (s, 3H)
37		487.1	(400MHz, $CDCl_3$) δ: 8.70 (s, 1H), 8.00 (dd, J=2.7, 5.6 Hz, 1H), 7.66-7.59 (m, 1H), 7.19 (t, J=8.6 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.84 (d, J=4.4 Hz, 1H), 5.29 (d, J=4.3 Hz, 1H), 5.22 (dd, J=2.5, 13.9 Hz, 1H), 5.01 (br d, J=13.6 Hz, 1H), 4.59 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.85 (s, 1H)
38A		435.1	(400MHz, DMSO-d_6) δ: 9.36 (s, 1H), 8.17 (dd, J=2.6, 5.6 Hz, 1H), 8.07-7.98 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.53 (t, J=9.1 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 5.79 (dd, J=11.1, 17.6 Hz, 1H), 5.44 (d, J=17.8 Hz, 1H), 5.34 (d, J=11.6 Hz, 1H), 5.20 (d, J=5.9 Hz, 1H), 4.89-4.82 (m, 1H), 4.06 (quin, J=6.1 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 1.05 (d, J=6.3 Hz, 3H)

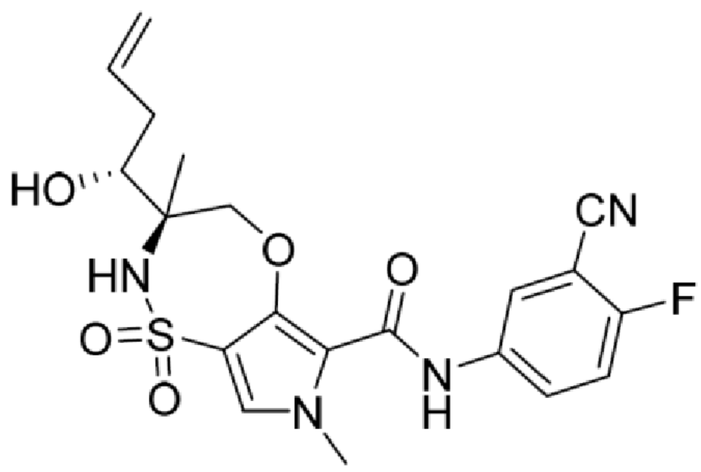
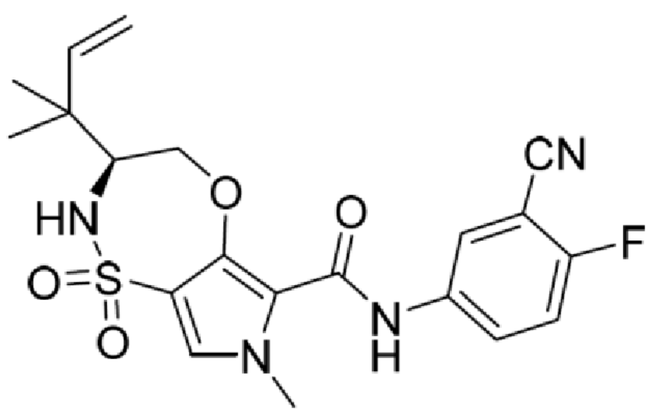
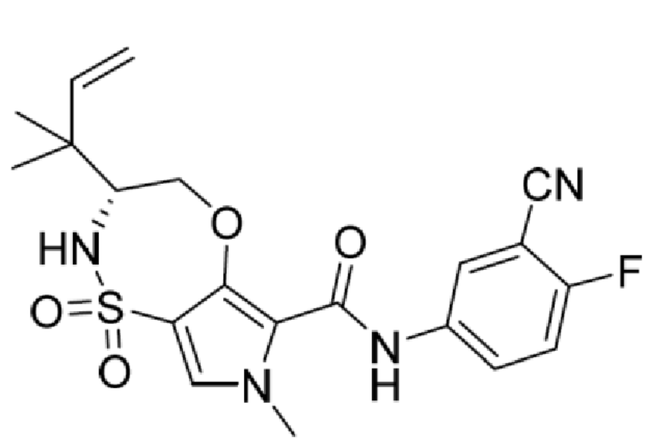
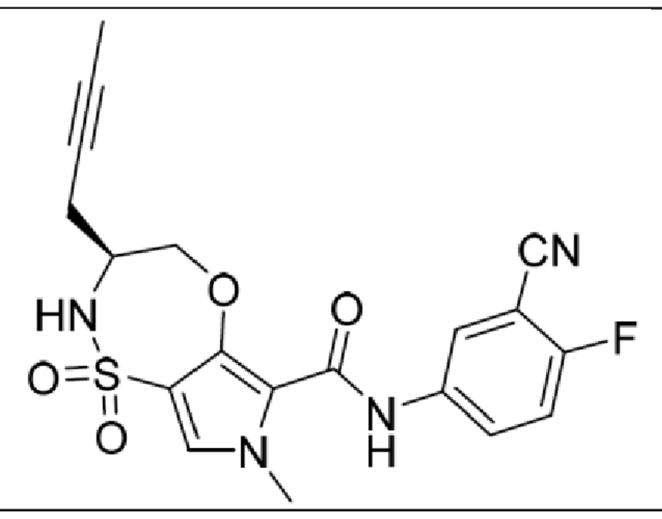
化合物編號	結構	MS $[M+1]^+$	^{1}H NMR
38B		435.3	(400MHz, DMSO-d_6) δ: 9.36 (s, 1H), 8.17 (dd, J=2.7, 5.7 Hz, 1H), 8.02 (ddd, J=2.8, 4.9, 9.1 Hz, 1H), 7.70 (br s, 1H), 7.53 (t, J=9.1 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 5.79 (dd, J=11.1, 17.6 Hz, 1H), 5.44 (dd, J=1.1, 17.6 Hz, 1H), 5.34 (d, J=11.3 Hz, 1H), 5.21 (br d, J=5.6 Hz, 1H), 4.88-4.72 (m, 2H), 4.10-4.01 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 1.05 (d, J=6.1 Hz, 3H)
38C		435.3	(400MHz, DMSO-d_6) δ: 9.37 (s, 1H), 8.17 (dd, J=2.7, 5.7 Hz, 1H), 8.02 (ddd, J=2.8, 4.8, 9.2 Hz, 1H), 7.57-7.43 (m, 3H), 5.87 (dd, J=11.1, 17.8 Hz, 1H), 5.42-5.25 (m, 2H), 4.93-4.82 (m, 2H), 4.73 (d, J=13.6 Hz, 1H), 3.89 (quin, J=6.2 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 1.13 (d, J=6.4 Hz, 3H)
38D		435.1	(400MHz, DMSO-d_6) δ: 9.37 (s, 1H), 8.17 (dd, J=2.7, 5.7 Hz, 1H), 8.02 (ddd, J=2.6, 4.9, 9.2 Hz, 1H), 7.56-7.45 (m, 3H), 5.37 (d, J=17.3 Hz, 1H), 5.28 (d, J=11.4 Hz, 1H), 4.89-4.83 (m, 2H), 4.73 (d, J=13.6 Hz, 1H), 3.89 (quin, J=6.3 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 1.13 (d, J=6.4 Hz, 3H)
39A		475.2	(400MHz, DMSO-d_6) δ: 9.56 (s, 1H), 8.19 (dd, J=2.8, 5.8 Hz, 1H), 8.08-8.01 (m, 1H), 7.62-7.49 (m, 3H), 5.71 (dd, J=11.1, 17.8 Hz, 1H), 5.35 (d, J=11.4 Hz, 1H), 5.17 (d, J=17.5 Hz, 1H), 4.71 (br d, J=12.3 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.76 (br dd, J=9.1, 12.8 Hz, 1H), 3.73-3.65 (m, 2H), 3.59 (br s, 1H), 3.49-3.38 (m, 2H), 1.89-1.74 (m, 2H), 1.72-1.57 (m, 2H)

化合物編號	結構	MS $[M+1]^+$	^{1}H NMR
39B		475.2	(400MHz, DMSO-d_6) δ: 9.55 (s, 1H), 8.18 (dd, J=2.6, 5.6 Hz, 1H), 8.07-8.01 (m, 1H), 7.60-7.49 (m, 3H), 5.70 (dd, J=11.1, 17.8 Hz, 1H), 5.34 (d, J=11.0 Hz, 1H), 5.17 (br d, J=17.8 Hz, 1H), 4.71 (br d, J=12.6 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.76 (br dd, J=9.0, 12.6 Hz, 1H), 3.72-3.64 (m, 2H), 3.62-3.54 (m, 1H), 3.48-3.38 (m, 2H), 1.89-1.55 (m, 4H)
40A		449.1	(400MHz, DMSO-d_6) δ: 9.51 (s, 1H), 8.20 (dd, J=2.8, 5.8 Hz, 1H), 8.06 (ddd, J=2.8, 4.9, 9.2 Hz, 1H), 7.57-7.43 (m, 3H), 5.93-5.78 (m, 1H), 5.13-5.03 (m, 2H), 4.98 (d, J=12.1 Hz, 1H), 4.81 (s, 1H), 3.96 (dd, J=8.8, 12.7 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.58 (br t, J=9.1 Hz, 1H), 2.37-2.28 (m, 1H), 2.10 (br dd, J=7.1, 13.9 Hz, 1H), 1.19 (s, 3H)
40B		449.3	(400MHz, DMSO-d_6) δ: 9.52 (s, 1H), 8.20 (dd, J=2.8, 5.8 Hz, 1H), 8.04 (ddd, J=2.7, 4.8, 9.2 Hz, 1H), 7.57-7.44 (m, 3H), 5.89 (dt, J=2.2, 9.2 Hz, 1H), 5.16-5.05 (m, 2H), 4.99 (d, J=11.9 Hz, 1H), 4.87 (s, 1H), 3.94 (dd, J=8.9, 12.5 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.62 (br t, J=9.6 Hz, 1H), 2.39-2.22 (m, 2H), 1.01 (s, 3H)
41A		435.1	(400MHz, $CDCl_3$) δ: 8.79 (s, 1H), 7.93 (dd, J=2.8, 5.4 Hz, 1H), 7.74 (ddd, J=2.8, 4.5, 9.1 Hz, 1H), 7.20 (t, J=8.7 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.08 (ddd, J=6.4, 10.6, 17.2 Hz, 1H), 5.56-5.41 (m, 2H), 5.04 (s, 1H), 4.92 (d, J=13.4 Hz, 1H), 4.75 (d, J=13.3 Hz, 1H), 4.50 (d, J=6.4 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.14 (br s, 1H), 1.43 (s, 4H)

化合物編號	結構	MS $[M+1]^+$	^{1}H NMR
41B		435.0	(400MHz, $CDCl_3$) δ: 8.79 (s, 1H), 7.93 (dd, J=2.8, 5.5 Hz, 1H), 7.74 (ddd, J=2.9, 4.5, 9.1 Hz, 1H), 7.20 (t, J=8.6 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.08 (ddd, J=6.3, 10.6, 17.1 Hz, 1H), 5.57-5.35 (m, 2H), 5.06 (s, 1H), 4.91 (d, J=13.3 Hz, 1H), 4.75 (d, J=13.4 Hz, 1H), 4.50 (br d, J=6.3 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.18 (br d, J=2.6 Hz, 1H), 1.43 (s, 3H)
41C		435.1	(400MHz, $CDCl_3$) δ: 8.76 (s, 1H), 7.91 (dd, J=2.8, 5.4 Hz, 1H), 7.75 (ddd, J=2.8, 4.5, 9.1 Hz, 1H), 7.22 (t, J=8.7 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 5.99 (ddd, J=7.4, 10.2, 17.3 Hz, 1H), 5.53-5.42 (m, 2H), 5.28 (s, 1H), 4.83 (d, J=13.5 Hz, 1H), 4.64 (d, J=13.5 Hz, 1H), 4.38 (dd, J=4.9, 7.3 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.56 (d, J=4.9 Hz, 1H), 1.45 (s, 3H)
41D		435.1	(400MHz, $CDCl_3$) δ: 8.75 (s, 1H), 7.90 (dd, J=2.8, 5.4 Hz, 1H), 7.74 (ddd, J=2.8, 4.5, 9.1 Hz, 1H), 7.20 (t, J=8.7 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.09-5.84 (m, 1H), 5.97 (ddd, J=7.4, 10.2, 17.3 Hz, 1H), 5.52-5.40 (m, 2H), 5.30 (br s, 1H), 4.81 (d, J=13.5 Hz, 1H), 4.62 (d, J=13.5 Hz, 1H), 4.36 (br d, J=7.4 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.61 (br s, 1H), 2.02 (s, 1H), 1.49-1.36 (m, 1H), 1.43 (s, 2H)
42A		433.1	(400MHz, DMSO-d_6) δ: 9.40 (br s, 1H), 8.18 (dd, J=2.6, 5.6 Hz, 1H), 8.10-7.87 (m, 1H), 7.58-7.36 (m, 2H), 6.04 (br s, 1H), 4.77-4.45 (m, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.33 (br s, 1H), 1.43-1.29 (m, 3H)

化合物編號	結構	MS [M+1]$^+$	^{1}H NMR
42B		433.1	(400MHz, DMSO-d_6) δ: 9.41 (br s, 1H), 8.18 (dd, J=2.6, 5.8 Hz, 1H), 8.10-7.84 (m, 2H), 7.58-7.40 (m, 2H), 6.02 (br s, 1H), 4.78-4.48 (m, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.22 (br s, 1H), 1.36 (s, 3H)
42C		433.1	(400MHz, DMSO-d_6) δ: 9.45 (s, 1H), 8.17 (dd, J=2.6, 5.8 Hz, 1H), 8.00 (ddd, J=2.7, 4.8, 9.1 Hz, 1H), 7.82 (br d, J=3.0 Hz, 1H), 7.52 (t, J=9.1 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 5.90-5.75 (m, 1H), 4.66-4.54 (m, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.51 (d, J=2.1 Hz, 1H), 1.33 (s, 3H)
42D		433.1	(400MHz, DMSO-d_6) δ: 9.45 (s, 1H), 8.17 (dd, J=2.7, 5.7 Hz, 1H), 8.00 (ddd, J=2.7, 4.9, 9.2 Hz, 1H), 7.83 (br s, 1H), 7.52 (t, J=9.1 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 5.83 (d, J=6.3 Hz, 1H), 4.68-4.54 (m, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.51 (d, J=2.1 Hz, 1H), 1.33 (s, 3H)
43A		523.1	(400MHz, CD_3CN) δ: 9.06-8.95 (m, 1H), 8.03 (dd, J=2.8, 5.6 Hz, 1H), 7.95 (ddd, J=2.8, 4.8, 9.1 Hz, 1H), 7.31 (t, J=9.1 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 5.71 (dd, J=11.0, 17.8 Hz, 2H), 5.51 (d, J=11.0 Hz, 1H), 5.34 (d, J=17.8 Hz, 1H), 4.82 (dd, J=1.6, 12.8 Hz, 1H), 3.99-3.87 (m, 4H), 3.76 (d, J=7.9 Hz, 1H), 3.04-2.90 (m, 4H), 2.46-2.33 (m, 1H), 2.30-2.18 (m, 3H)

化合物編號	結構	MS $[M+1]^+$	^{1}H NMR
43B		523.1	(400MHz, CD_3CN) δ: 9.01 (s, 1H), 8.02 (dd, J=2.7, 5.6 Hz, 1H), 7.98-7.90 (m, 1H), 7.31 (t, J=9.1 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 5.71 (br dd, J=11.0, 17.6 Hz, 2H), 5.51 (d, J=11.0 Hz, 1H), 5.34 (d, J=17.8 Hz, 1H), 4.82 (dd, J=1.4, 12.6 Hz, 1H), 3.99-3.88 (m, 4H), 3.81-3.70 (m, 1H), 3.05-2.91 (m, 4H), 2.47-2.33 (m, 1H), 2.31-2.18 (m, 4H)
44A		449.1	(400MHz, $CDCl_3$) δ: 8.82 (s, 1H), 7.96 (dd, J=2.7, 5.4 Hz, 1H), 7.74 (ddd, J=2.7, 4.6, 9.1 Hz, 1H), 7.22 (t, J=8.7 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.00-5.80 (m, 1H), 5.35-5.21 (m, 2H), 5.07-4.84 (m, 2H), 4.73 (d, J=13.3 Hz, 1H), 4.06 (td, J=2.4, 10.4 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.79 (br dd, J=3.6, 13.8 Hz, 1H), 2.18-2.00 (m, 2H), 1.47 (s, 3H)
44B		449.1	(400MHz, $CDCl_3$) δ: 8.82 (s, 1H), 7.96 (dd, J=2.8, 5.5 Hz, 1H), 7.74 (ddd, J=2.8, 4.5, 9.1 Hz, 1H), 7.22 (t, J=8.7 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.00-5.74 (m, 1H), 5.34-5.20 (m, 2H), 5.01 (d, J=13.4 Hz, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.73 (d, J=13.4 Hz, 1H), 4.06 (br d, J=10.6 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.79 (br dd, J=3.6, 13.8 Hz, 1H), 2.20-2.00 (m, 2H), 1.47 (s, 3H)
44C		449.1	(400MHz, $CDCl_3$) δ: 8.77 (s, 1H), 7.91 (dd, J=2.7, 5.4 Hz, 1H), 7.76 (ddd, J=2.8, 4.6, 9.1 Hz, 1H), 7.20 (t, J=8.7 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 5.87 (dddd, J=5.9, 8.3, 10.6, 16.4 Hz, 1H), 5.38-5.11 (m, 3H), 4.78 (d, J=13.3 Hz, 1H), 4.57 (d, J=13.3 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.74 (br d, J=9.4 Hz, 1H), 2.58-2.42 (m, 2H), 2.35 (td, J=9.3, 14.0 Hz, 1H), 1.50 (s, 3H)

化合物編號	結構	MS [M+1]$^+$	^{1}H NMR
44D		449.1	(400MHz, $CDCl_3$) δ: 8.77 (s, 1H), 7.91 (dd, J=2.7, 5.4 Hz, 1H), 7.76 (ddd, J=2.8, 4.5, 9.1 Hz, 1H), 7.20 (t, J=8.7 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 5.97-5.78 (m, 1H), 5.44-5.08 (m, 3H), 4.78 (d, J=13.3 Hz, 1H), 4.57 (d, J=13.3 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.80-3.69 (m, 1H), 2.58-2.42 (m, 2H), 2.35 (td, J=9.3, 14.1 Hz, 1H), 1.50 (s, 3H)
45A		433.1	(400MHz, $CDCl_3$) δ: 8.83 (s, 1H), 7.94 (dd, J=2.7, 5.4 Hz, 1H), 7.74 (ddd, J=2.8, 4.5, 9.1 Hz, 1H), 7.21 (t, J=8.7 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 5.81 (dd, J=10.8, 17.4 Hz, 1H), 5.27-5.16 (m, 2H), 4.80 (dd, J=1.9, 12.6 Hz, 1H), 4.52-4.46 (m, 1H), 4.00-3.92 (m, 4H), 3.79 (br t, J=7.4 Hz, 1H), 1.27 (s, 3H), 1.20 (s, 3H)
45B		433.2	(400MHz, $CDCl_3$) δ: 8.83 (s, 1H), 7.94 (dd, J=2.8, 5.4 Hz, 1H), 7.74 (ddd, J=2.8, 4.5, 9.1 Hz, 1H), 7.20 (t, J=8.7 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 5.81 (dd, J=10.7, 17.4 Hz, 1H), 5.29-5.13 (m, 2H), 4.80 (dd, J=1.8, 12.6 Hz, 1H), 4.51 (d, J=10.5 Hz, 1H), 4.01-3.92 (m, 4H), 3.84-3.76 (m, 1H), 1.27 (s, 3H), 1.20 (s, 3H)
46		416.8	(400MHz, DMSO-d_6) δ: 9.55 (s, 1H), 8.18 (m, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.50-7.54 (m, 2H), 4.70 (m, 1H), 3.92-3.97 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.73 (m, 1H), 2.33-2.42 (m, 2H), 1.78 (s, 3H)

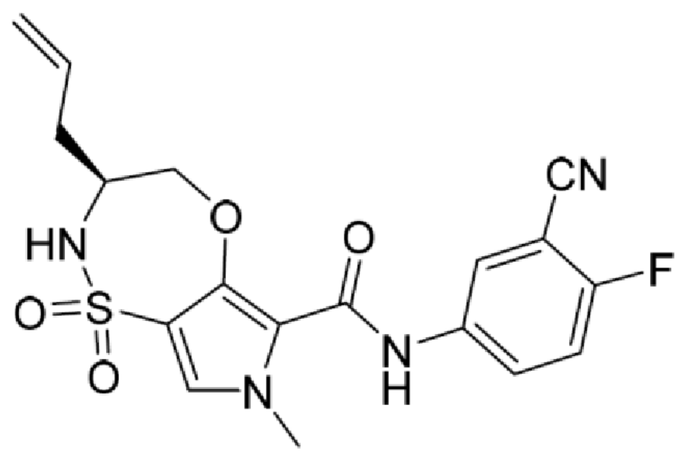
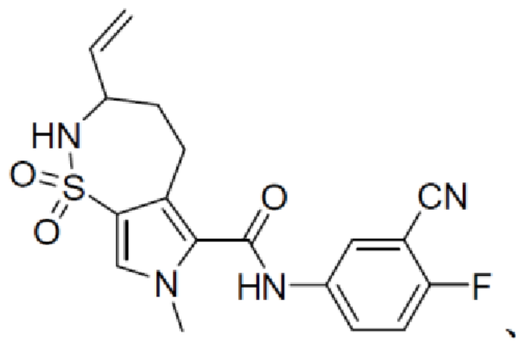
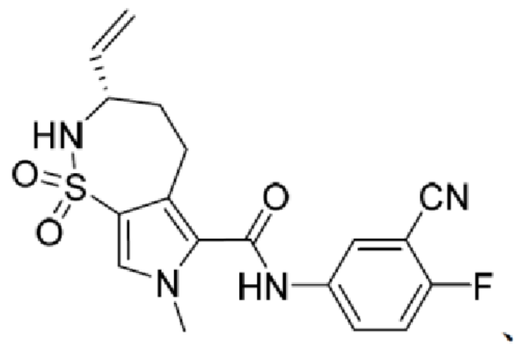
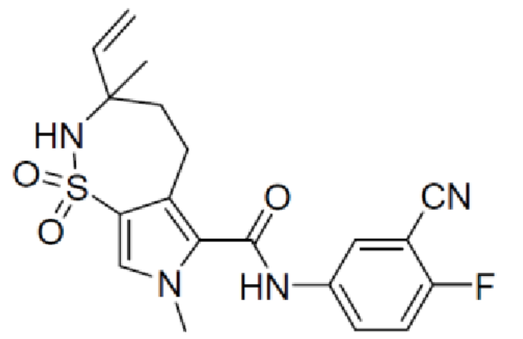
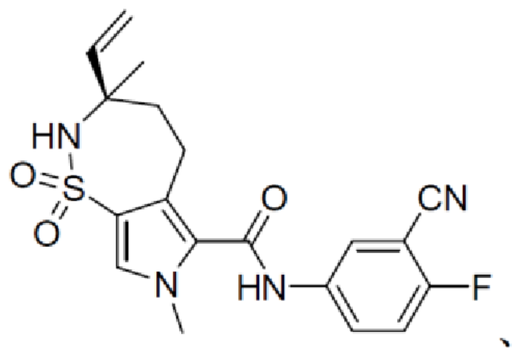
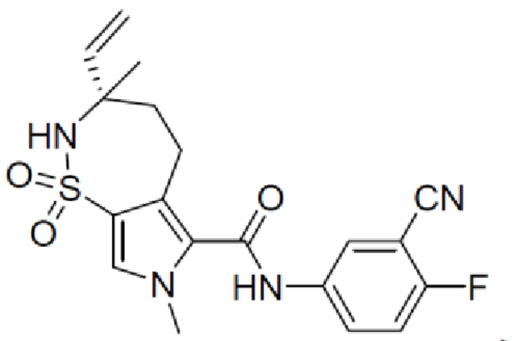
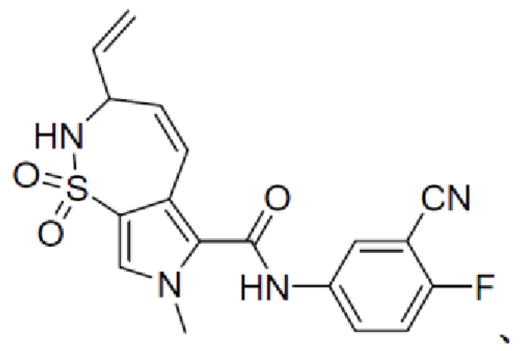
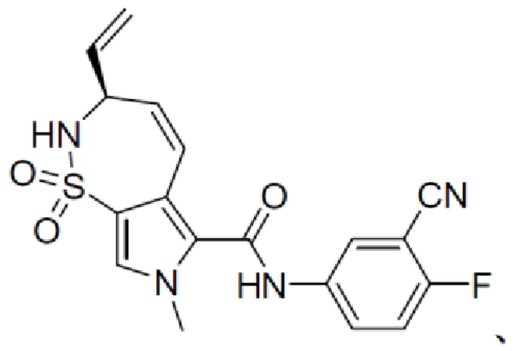
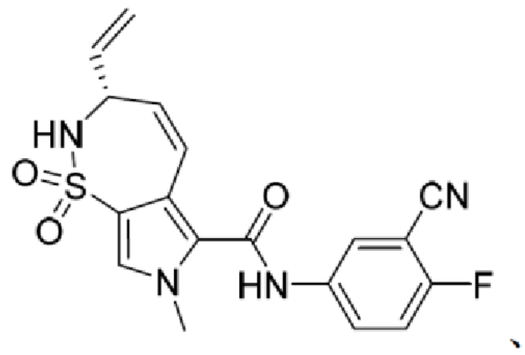
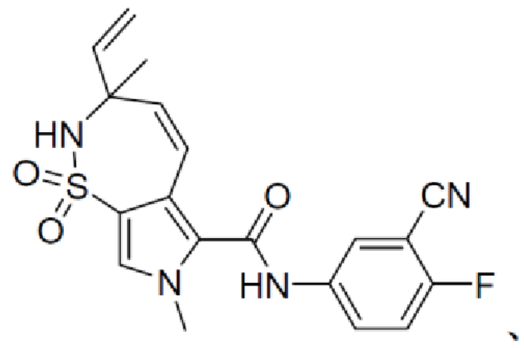
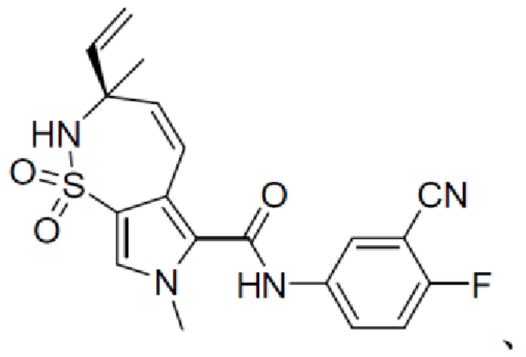
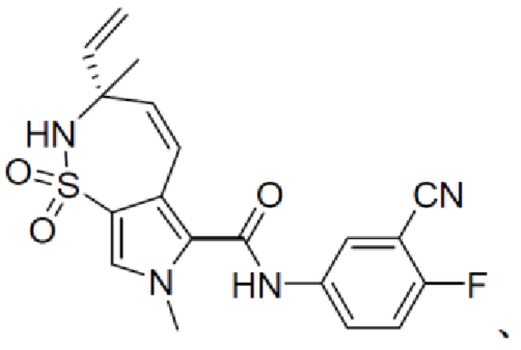
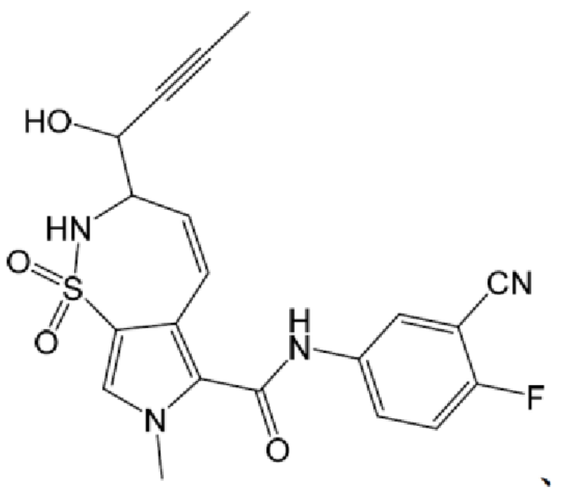
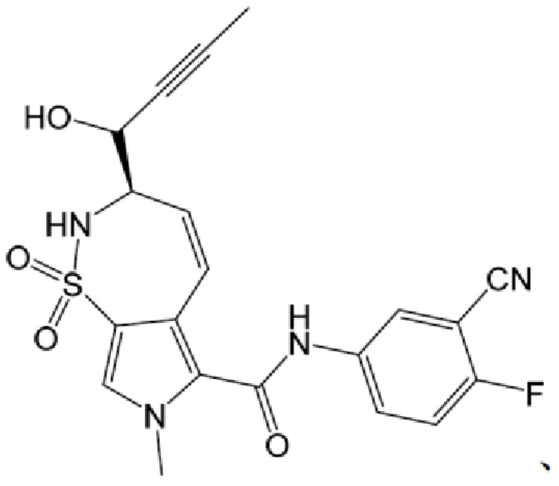
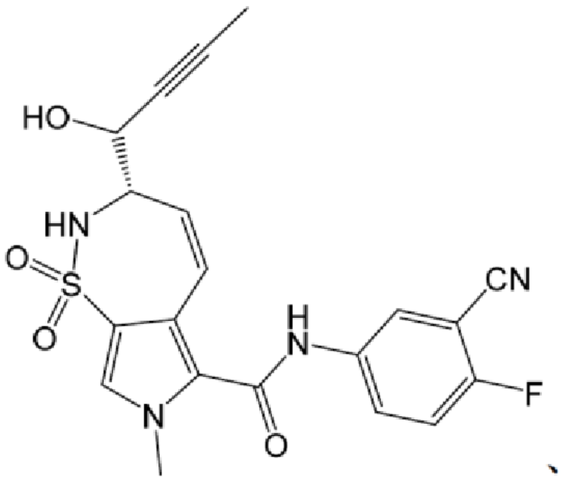
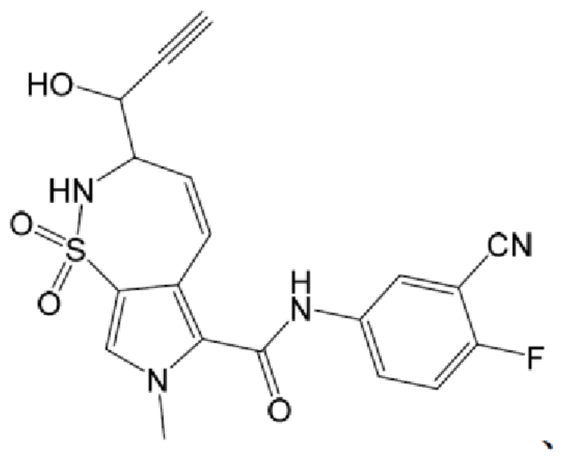
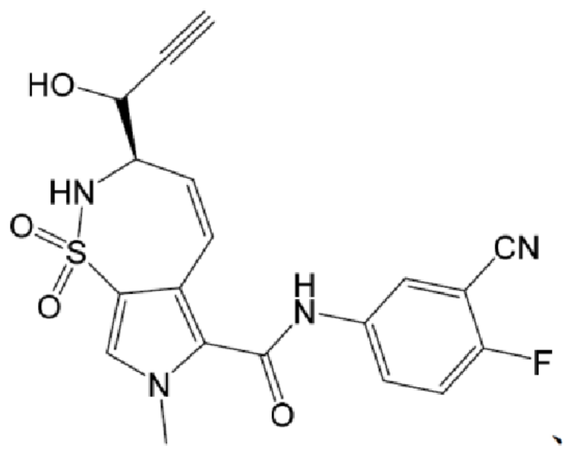
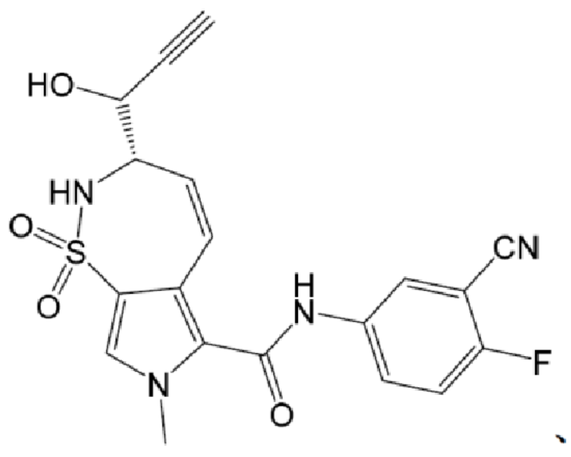
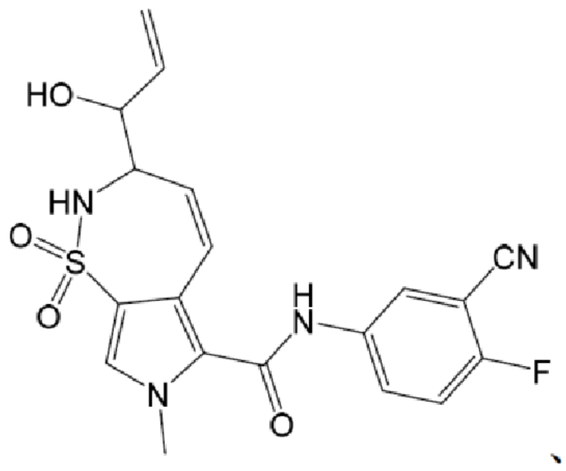
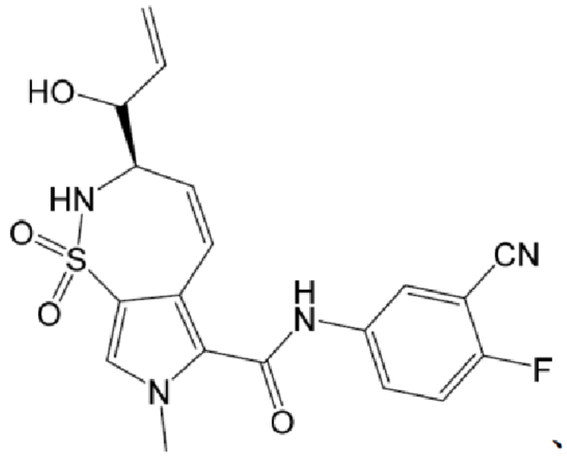
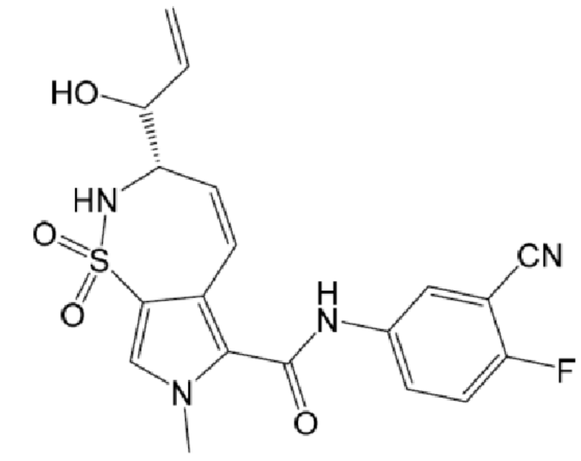
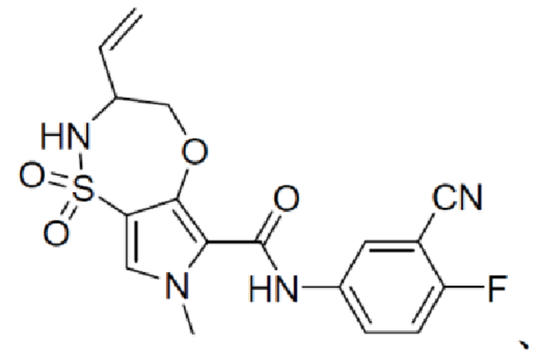
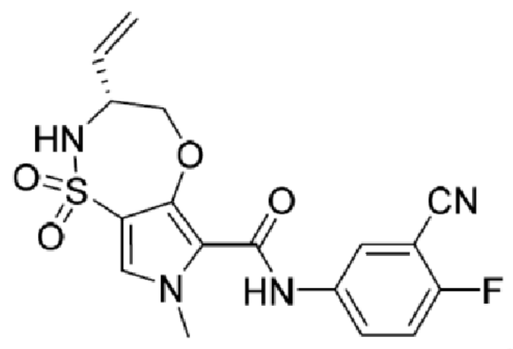
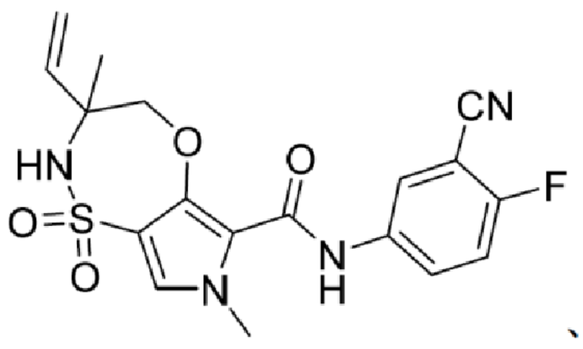
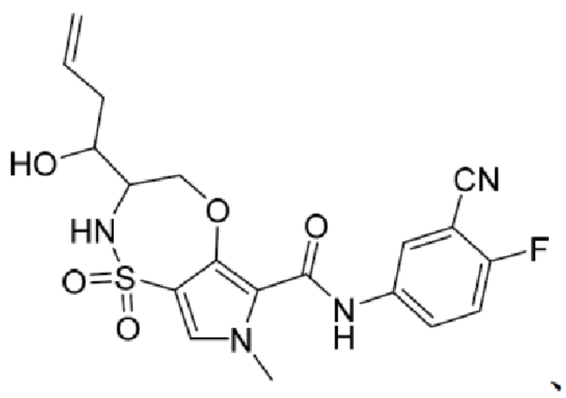
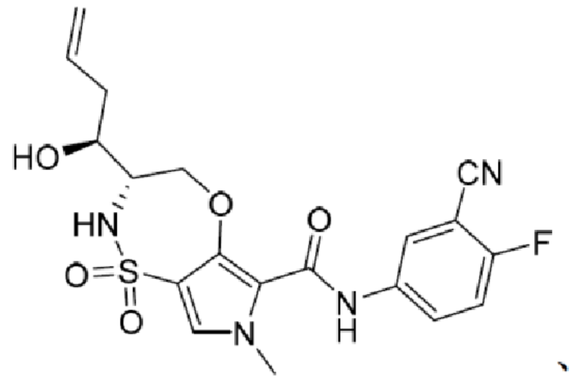
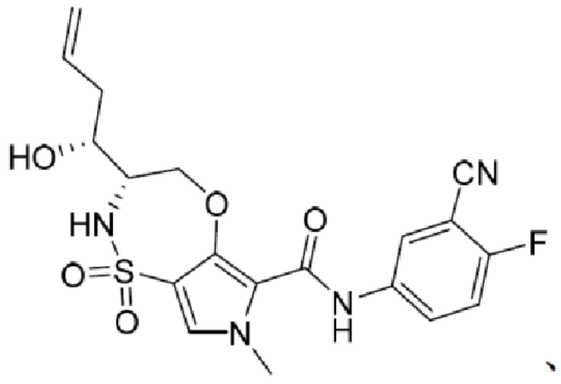
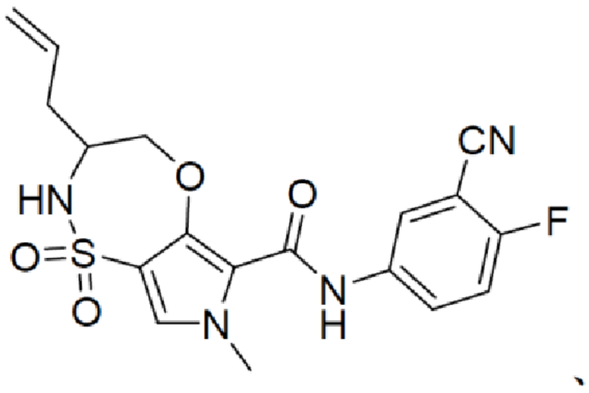
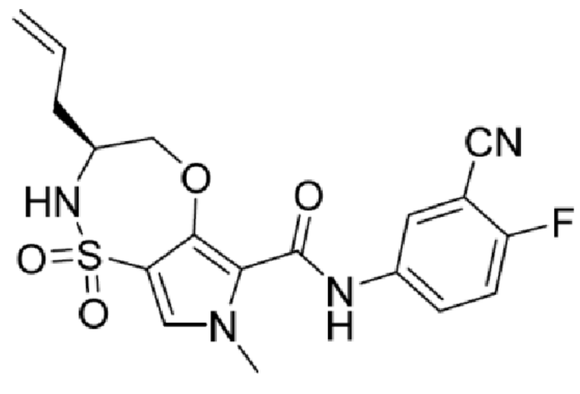
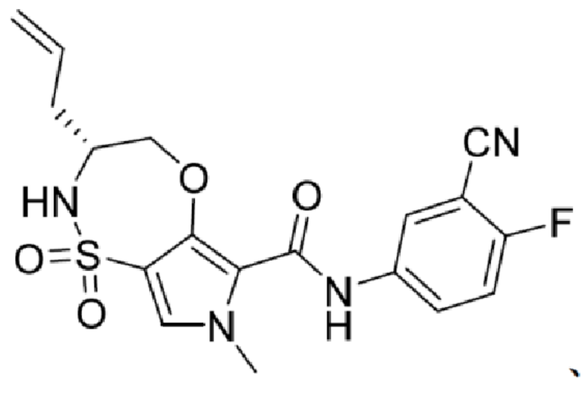
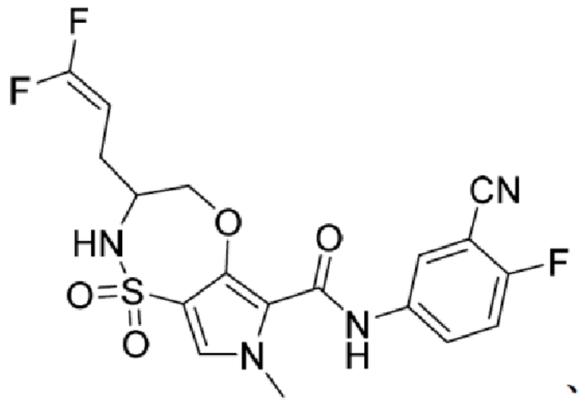
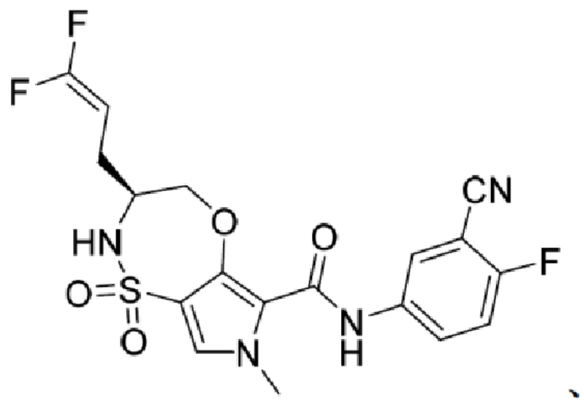
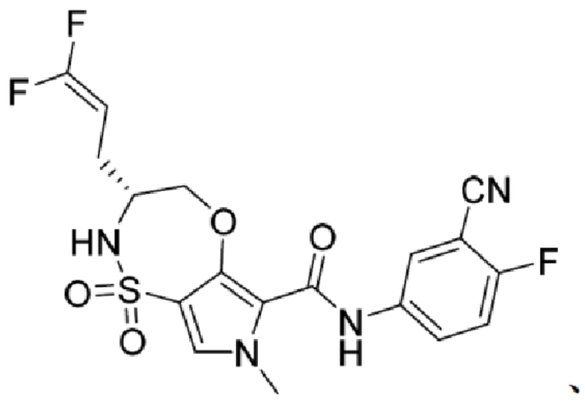
化合物編號	結構	MS [M+1]$^+$	^{1}H NMR
47		405.0	(400MHz, DMSO-d_6) δ: 8.83 (s, 1H), 7.95 (dd, J=2.8, 5.3 Hz, 1H), 7.73 (ddd, J=2.8, 4.6, 9.2 Hz, 1H), 7.20 (t, J=8.7 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 5.89 - 5.75 (m, 1H), 5.29 (s, 1H), 5.27 - 5.22 (m, 1H), 4.74 (dd, J=2.3, 12.8 Hz, 1H), 4.69 - 4.59 (m, 1H), 4.15 (dd, J=7.8, 12.8 Hz, 1H), 4.09 - 3.99 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.60 - 2.35 (m, 2H)

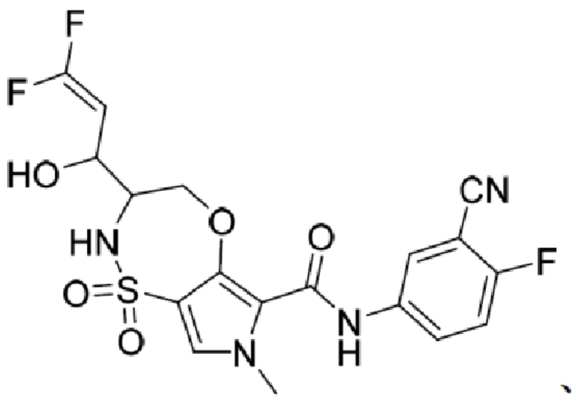
表1中之化合物中之每一者所展示之立體化學為相對的且非絕對的。

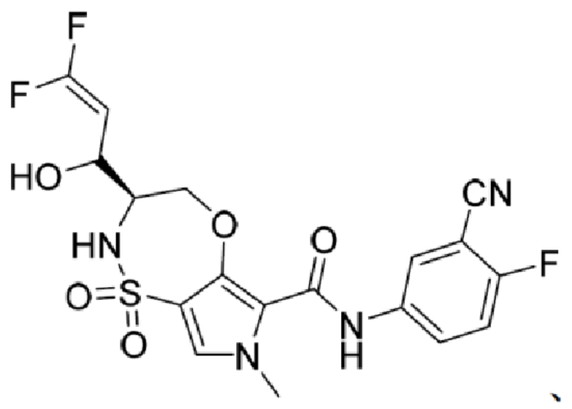
















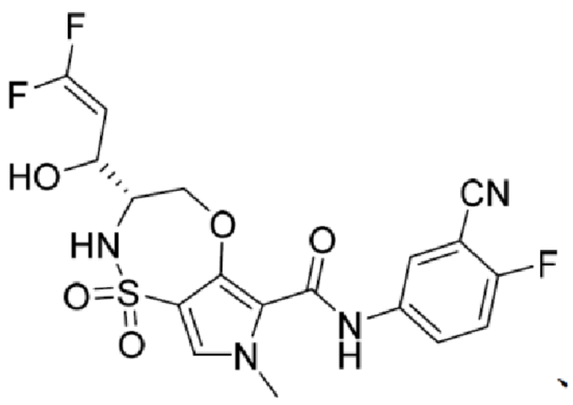
















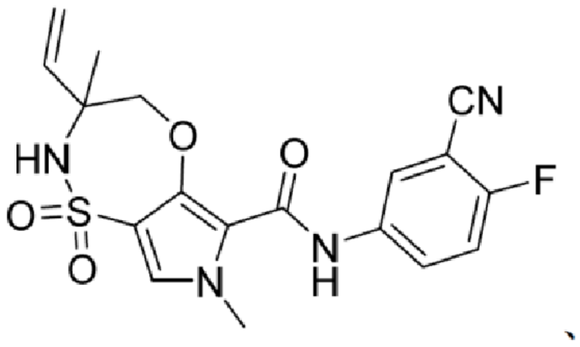


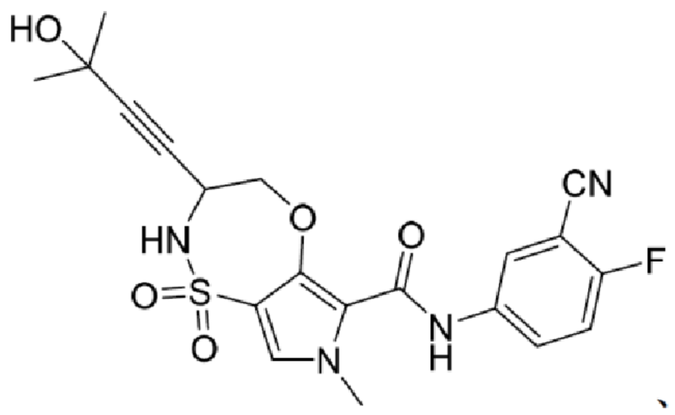


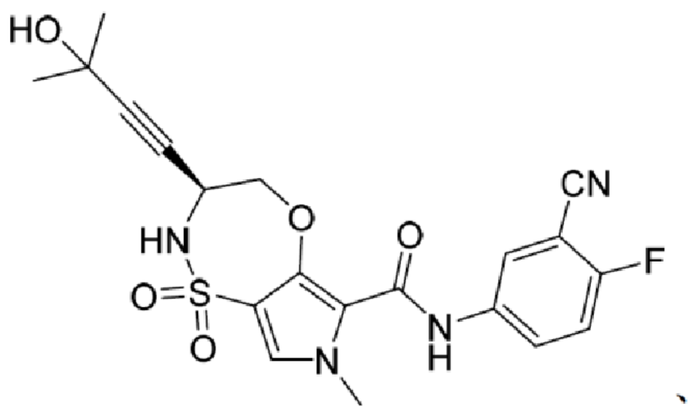


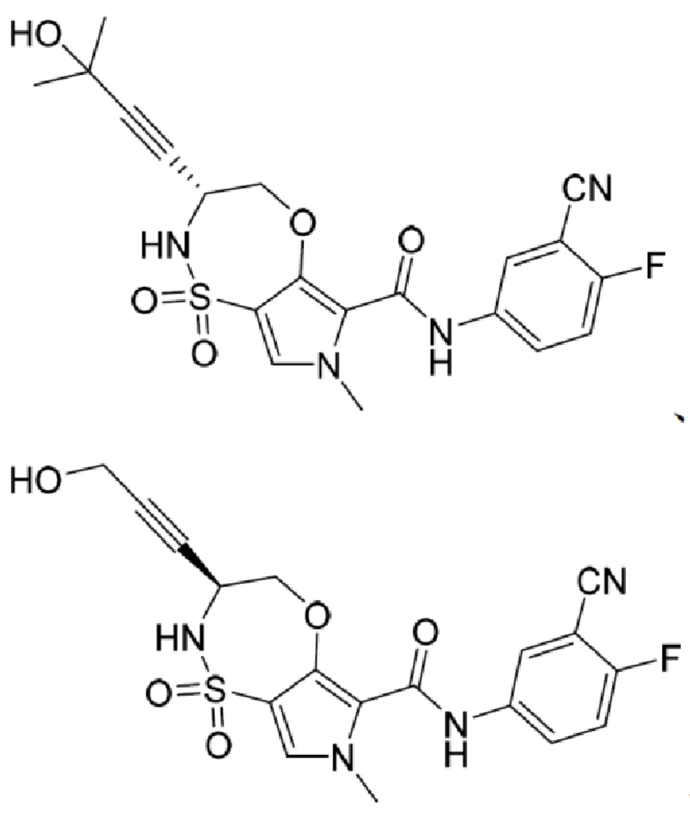


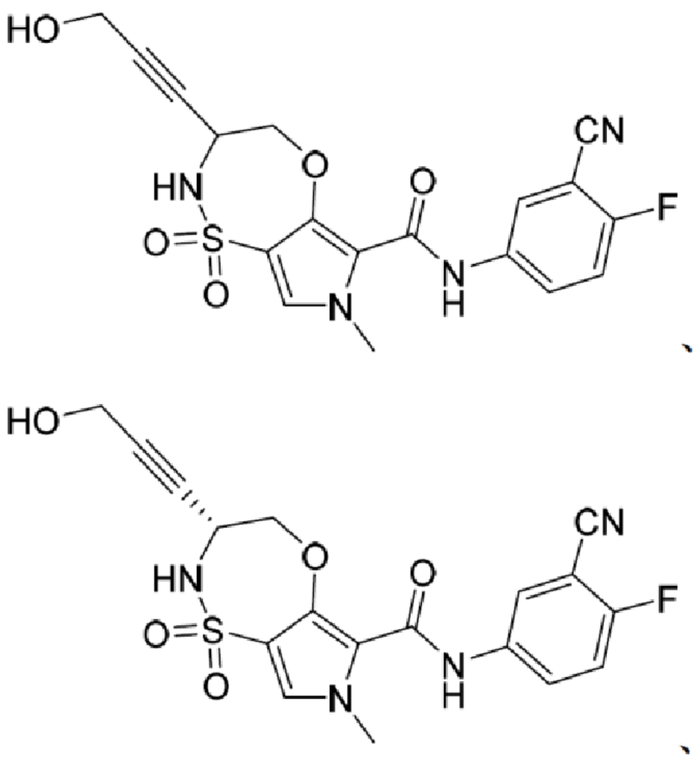


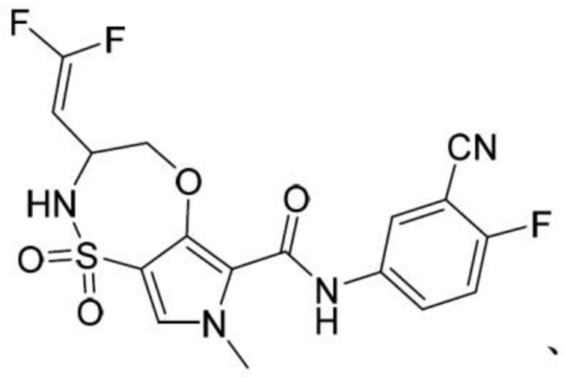
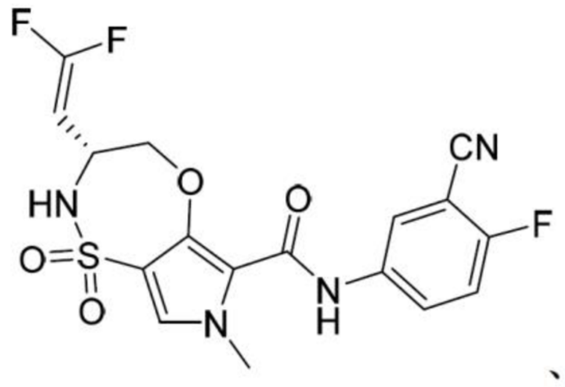
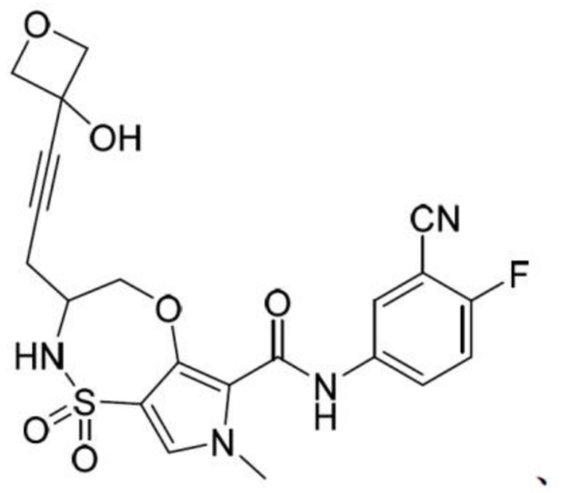
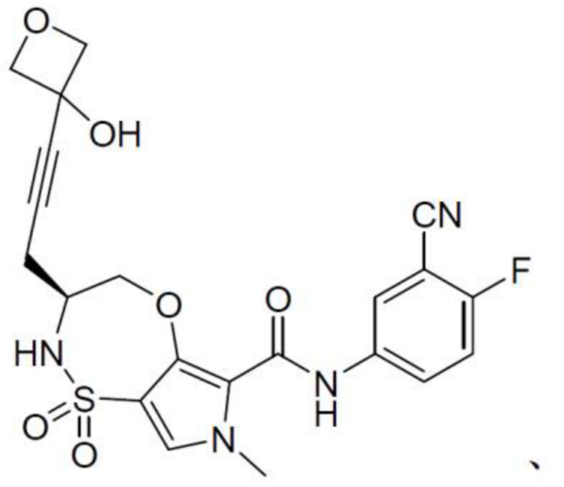
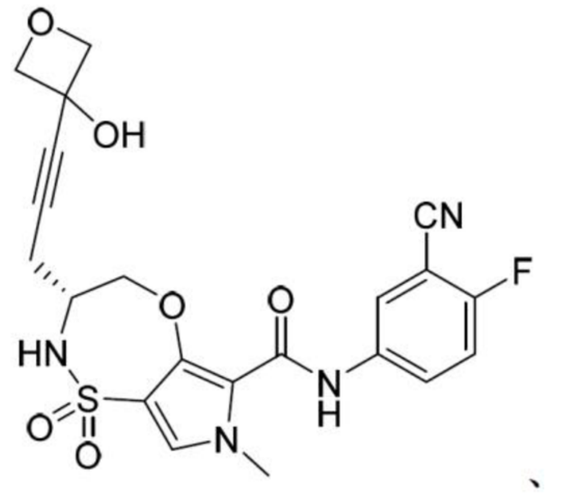
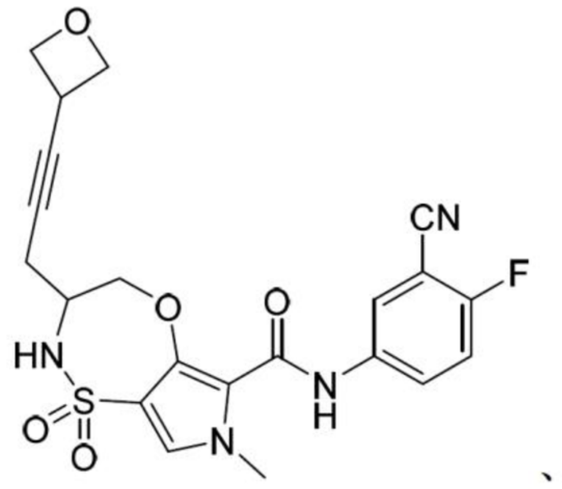
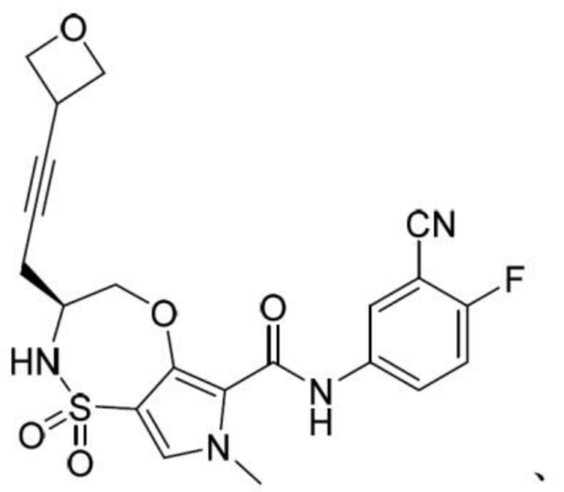
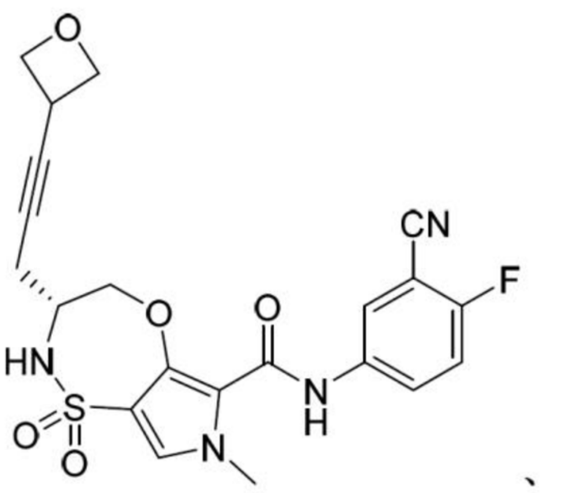
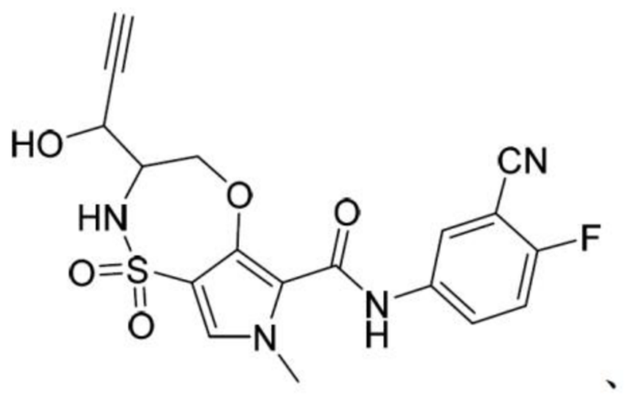
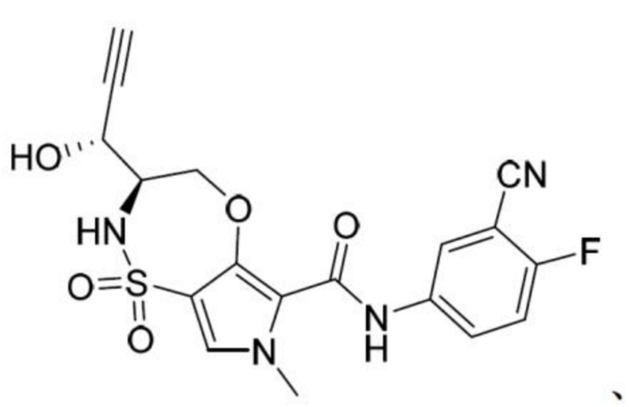
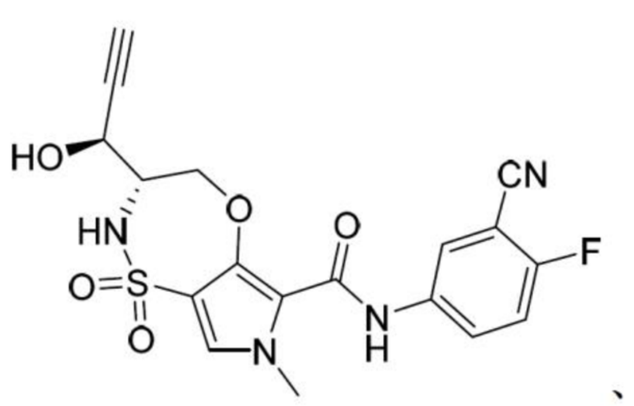
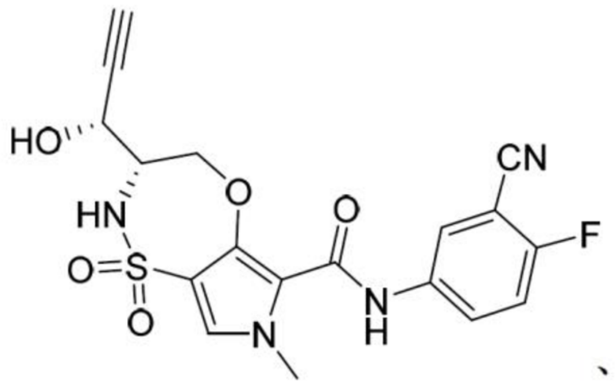
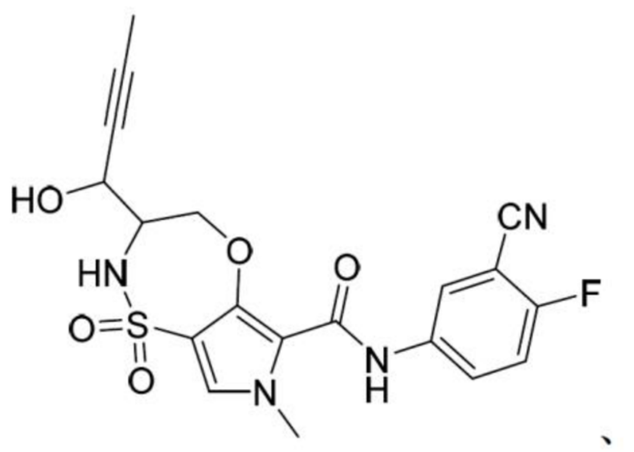


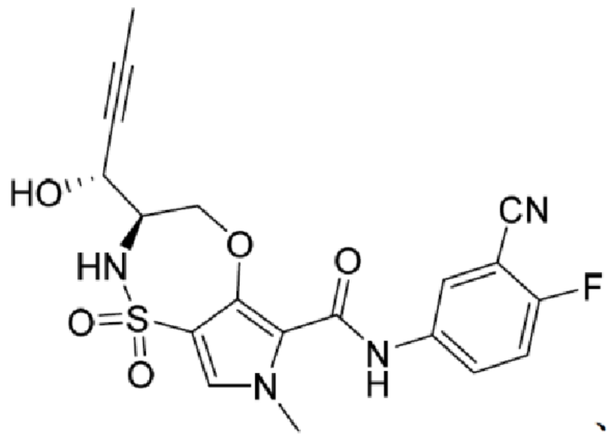


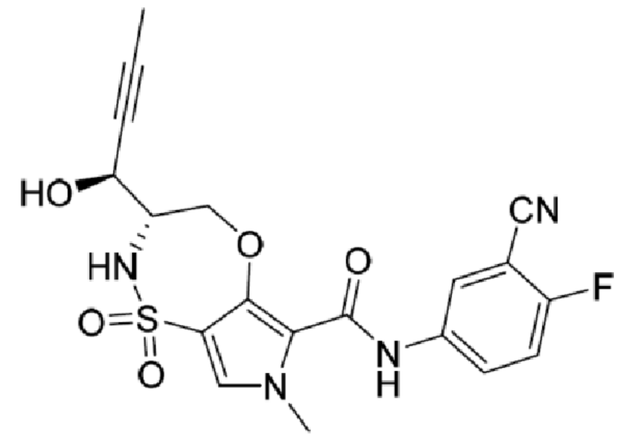


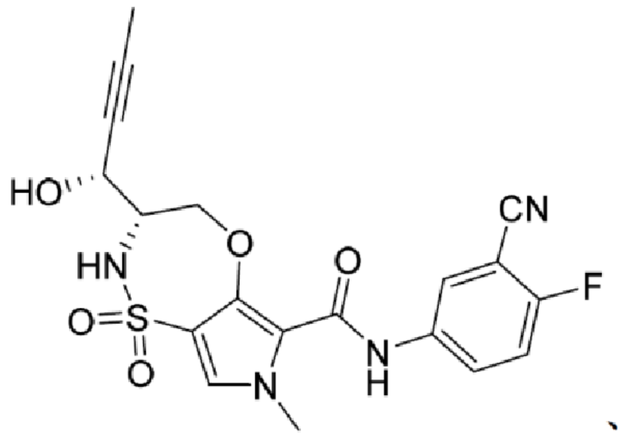


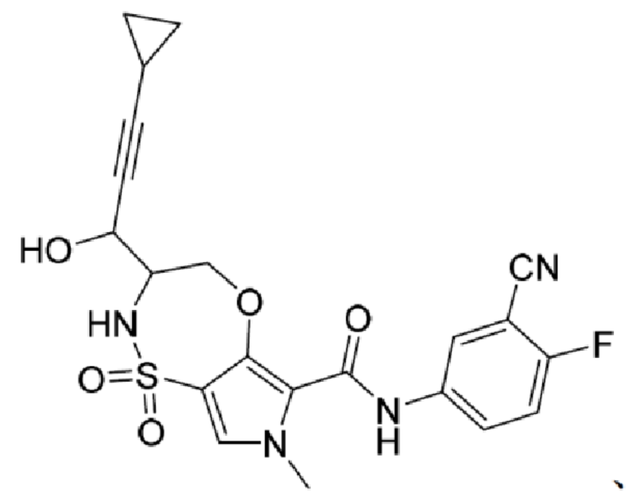


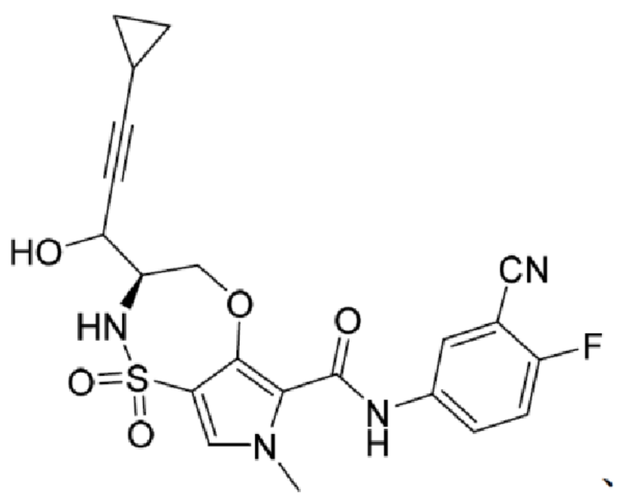














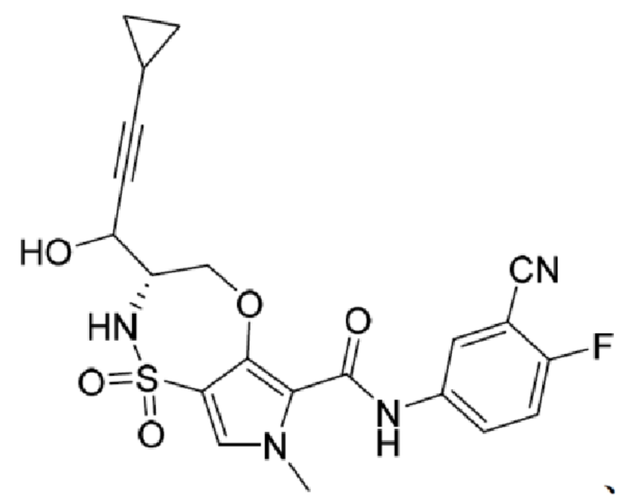


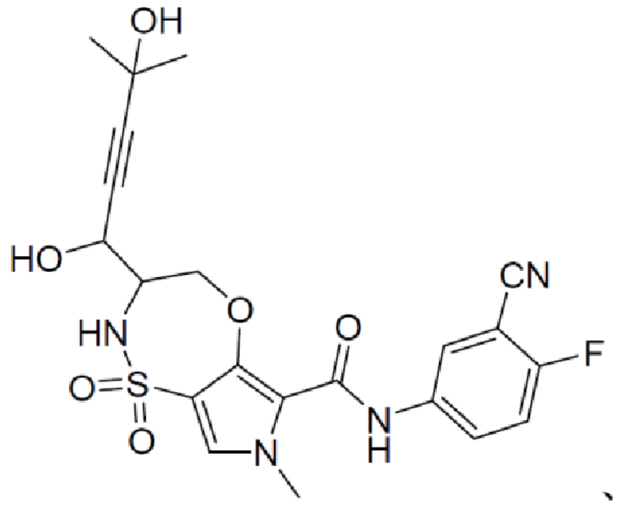


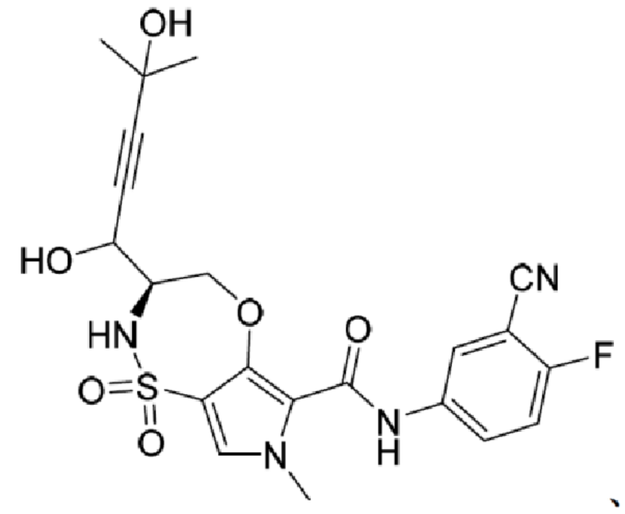


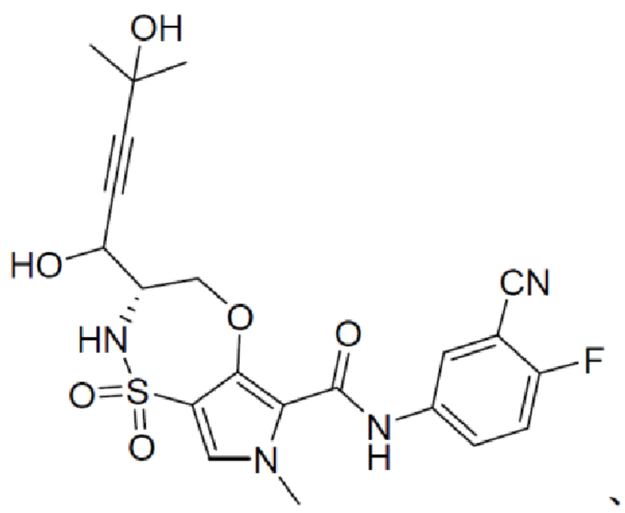


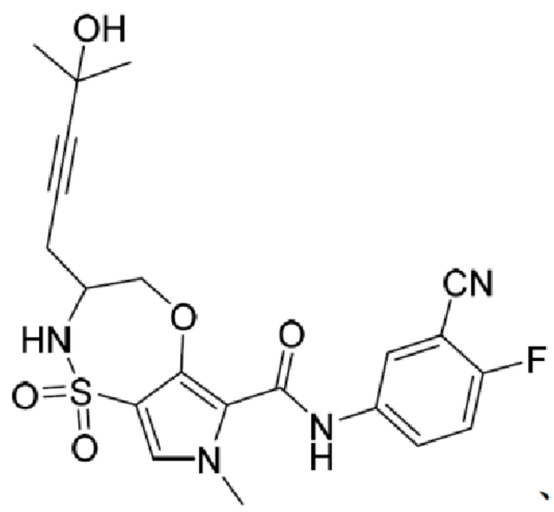


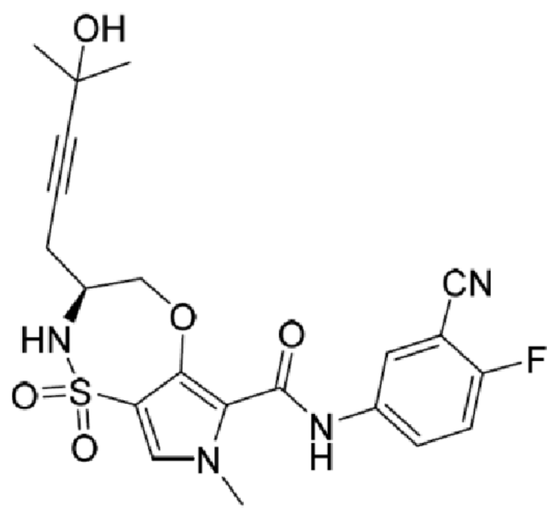


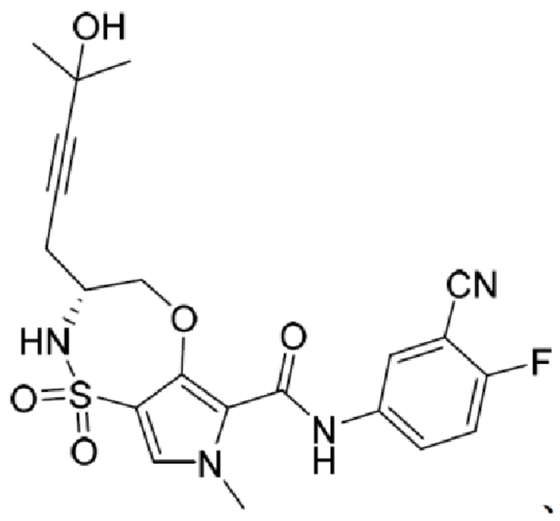




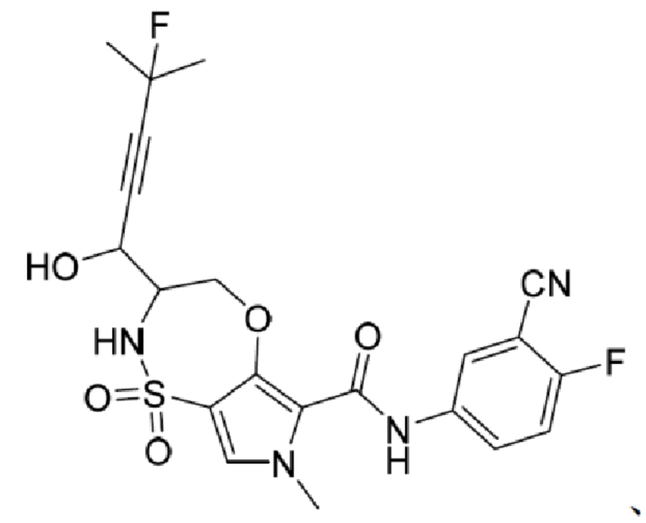




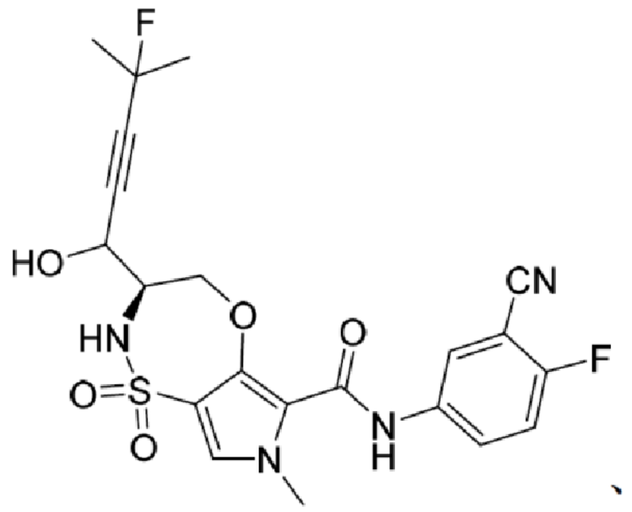




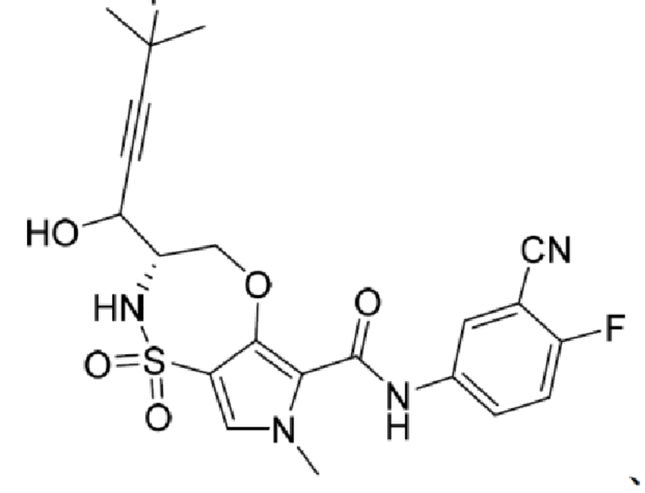
、



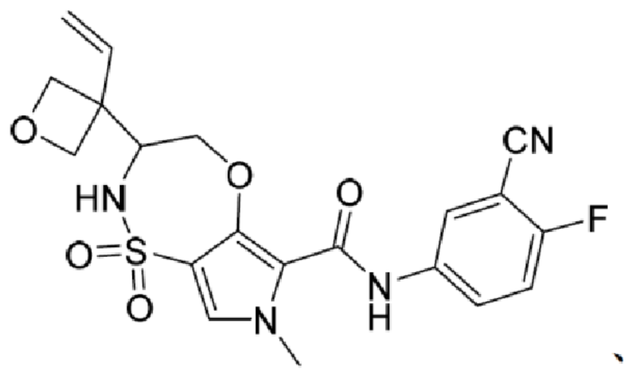
、



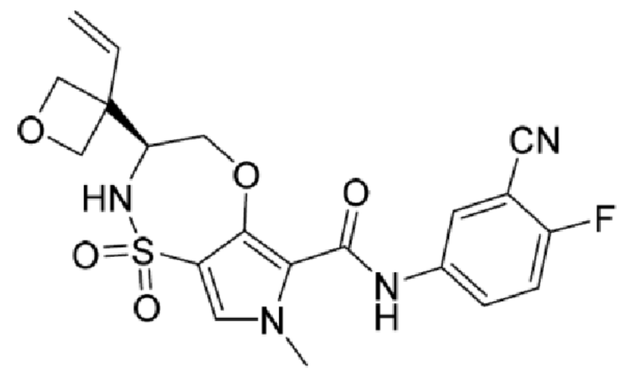
、



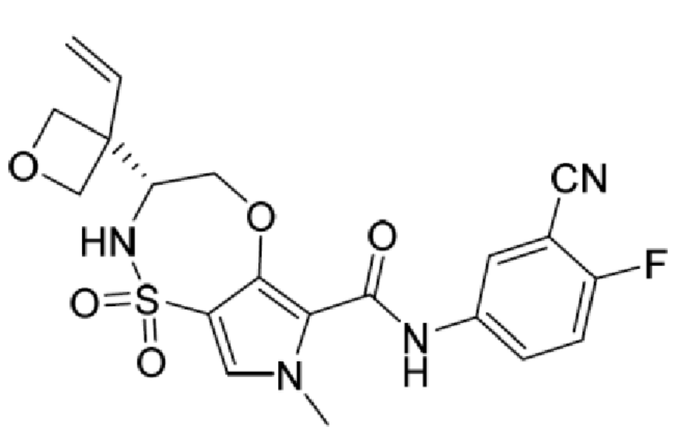
、



、



及



，(包括前述化合物中之任一者之醫藥學上可接受之鹽)。

實例A

使用HepG2.2.15細胞之HBV-DNA抗病毒分析

【0194】 以下分析程序描述HBV抗病毒分析。此分析使用已經HBV基因組轉染之HepG2.2.15細胞及細胞外HBV DNA定量作為終點。藉由使用來自Promega之CellTiter-Glo®試劑量測胞內ATP含量來平行地評定細胞生存力。

【0195】 在第0天，將HepG2.2.15細胞以6.0 × 10^4個細胞/孔(0.1毫

升/孔)之密度接種於96孔盤中。將細胞在37℃及5% CO_2下培育。

【0196】 在第1天，將測試物品稀釋且添加至細胞培養孔中(8種濃度，4倍稀釋，一式兩份)。GLS4、替諾福韋及索拉非尼(Sorafenib)用作參考化合物。將100 μl含有化合物之培養基添加至盤中，且每孔之最終總體積為200 μl。培養基中DMSO之最終濃度為0.5%。下文展示化合物治療之盤圖譜。將細胞在37℃及5% CO_2下培養3天。

化合物治療之盤圖譜

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A		高劑量		4倍稀釋、8個稀釋點、一式兩份					低劑量			
B C	化合物 1									ETV (1μM)	0.5% DMSO 對照	空白
D E	化合物 2											
F G	化合物 3											
H		高劑量		4倍稀釋、8個稀釋點、一式兩份					低劑量			

【0197】 在第4天，用具有化合物之培養基更新盤。

【0198】 在第7天，使用CellTiter-Glo®評定細胞生存力，且收集細胞培養物上清液以用於藉由qPCR測定HBV DNA。

藉由qPCR進行HBV DNA定量

【0199】 根據製造商之手冊，用QIAamp 96 DNA血液套組分離細胞外DNA。接著使用來自Roche的FastStart Universal MasterMix在ABI-7900HT上，用如表2中所指定之HBV特異性引子及探針藉由qPCR來定量HBV DNA。PCR循環程式由95℃持續10 min，隨後在95℃下持續15秒及60℃下持續1 min之40次循環組成。

表2：HBV DNA引子及探針

製品	名稱	序列(5'→3')
HBV引子	HBV-正向	GTGTCTGCGGCGTTTTATCA
	HBV-反向	GACAAACGGGCAACATACCTT
HBV探針	HBV探針	FAM-CCTCTKCATCCTGCTGCTATGCCTCATC-TAMRA

【0200】 DNA標準物係藉由稀釋濃度範圍介於10至1 × 10^7個複本/微升之pAAV2 HBV1.3質體來製備且用於藉由繪製Ct值相較於HBV質體DNA標準物之濃度來產生標準曲線。藉由自標準曲線內插來測定各樣品中HBV DNA之數量。

細胞生存力

【0201】 在採集上清液之後，根據製造商之手冊藉由CellTiter-Glo®來偵測細胞生存力。簡言之，將50 μL新鮮細胞培養基添加至培養盤中，隨後將50 μL CellTiter-Glo添加至各孔中。將盤在室溫下培育10分鐘。在BioTek Synergy 2盤讀取器上收集發光信號。

資料分析

【0202】 細胞生存力係如下計算：細胞生存力% = (測試樣品之發光值-空白之平均發光值) / (0.5% DMSO對照之平均發光值-空白之平均發光) × 100%。HBV DNA抑制係如下計算：100-(測試樣品之HBV DNA複本-ETV之HBV DNA複本)/(0.5% DMSO對照之HBV DNA複本-ETV之HBV DNA複本) × 100%。藉由利用GraphPad Prism使用「對數(促效劑)相較於反應--可變斜率」擬合之劑量反應曲線來測定CC_{50}、EC_{50}及EC_{90}值。

【0203】 如表3中所示，式(I)及式(II)之化合物對HBV具有活性，其中「A」指示EC_{50} < 1 μM，「B」指示EC_{50} ≥ 1 μM且< 10 μM，且「C」指示EC_{50} ≥ 10 μM且< 50 μM。

表3-化合物之活性

編號	EC_{50}
1	A
2A, 2B, 2C	A*

編號	EC_{50}
2D	
3A, 3B, 3C 3D	A*
4A, 4B, 4C 4D	A*
6A	A

*指示至少2個非對映異構體具有所指示之活性

實例B

使用HepG2.117細胞之HBV-DNA抗病毒分析

【0204】 以下分析程序描述使用攜帶處於Tet-off啟動子之控制下的穩定整合之基因型D HBV基因組的HepG2.117細胞之HBV抗病毒分析，且胞內HBV DNA定量作為終點。藉由使用ATPlite (Perkin Elmer)量測胞內ATP含量來平行地評定細胞生存力。

【0205】 在第0天，將HepG2.117細胞(其以1 μg /mL之最終濃度與存在於培養基中的多西環素(doxycycline)一起保持於常規細胞培養物中)以2.0×10^4個細胞/孔(0.1毫升/孔)之密度接種於96孔盤(白色，底部透明)中的不具有多西環素之培養基中，以誘導pgRNA轉錄及HBV粒子之隨後形成。將細胞在37℃及5% CO_2下培育。

【0206】 在第1天，自各孔移除培養基，將測試物品稀釋於不具有多西環素之培養基中，且將100 μL添加至細胞培養孔中(9種濃度，4倍稀釋)。對於各盤，包括6個未經處理(僅DMSO)之孔。培養基中DMSO之最終濃度為2%。一式兩份地製備各盤(一個用於HBV DNA提取，一個用於ATPlite量測)。將細胞在37℃及5% CO_2下培育3天。

【0207】 在第4天，使用ATPlite評定細胞生存力且針對HBV DNA

提取及藉由qPCR進行之隨後定量來製備細胞溶胞物。

藉由qPCR進行HBV DNA定量

【0208】 自各孔移除培養基且將100 μL含0.33% NP-40之H_2O添加至各孔中。將盤密封，在4℃下培育5分鐘，充分渦旋且短暫離心。隨後，針對各孔，將35 μL之溶胞物添加至PCR盤中之65 μL QuickExtract DNA提取溶液(Epicentre)中。將PCR盤在65℃下培育6分鐘，在98℃下培育2分鐘且最後冷卻至4℃。接著，藉由qPCR用如表4中所指定之HBV特異性引子及探針，使用Bio-Rad SSOAdvanced Universal Probes Supermix在CFX96機器(Bio-Rad)上定量HBV DNA。PCR循環程式由95℃持續3分鐘，隨後在95℃下持續10秒及60℃下持續30秒之40次循環組成。

表4：用於HepG2.117分析之HBV DNA引子及探針

製品	名稱	序列(5'→3')
HBV引子	HBV-正向	GTGTCTGCGGCGTTTTATCA
	HBV-反向	GACAAACGGGCAACATACCTT
HBV探針	HBV探針	FAM/CCTCTKCAT/ZEN/CCTGCTGCTATGCCTCATC/3IABkFQ/

【0209】 DNA標準物係藉由稀釋對應於濃度範圍介於10^2至10^8複本/輸入(亦即，每4 μL)之擴增子的IDT gBlock來製備且用於藉由繪製Cq值相較於HBV DNA標準物濃度來產生標準曲線。藉由自標準曲線內插來測定各樣品中HBV DNA之數量。

細胞生存力

【0210】 使用其他盤，根據製造商之手冊藉由ATPlite來量化細胞生存力。簡言之，將50 μL之細胞裂解溶液添加至培養盤中且振盪5'，隨後將50 μL底物添加至各孔中且進一步振盪。將盤在室溫下培育10分鐘且隨後在VarioSkan Lux (ThermoFisher)盤讀取器上量測發光信號。

資料分析

【0211】 細胞生存力係如下計算：細胞生存力% = (測試樣品之發光值) / (2% DMSO對照之平均發光值) × 100%。HBV DNA抑制係如下計算：100 - (測試樣品之HBV DNA複本) / (2% DMSO對照之平均HBV DNA複本) × 100%。由於此分析之極佳動態窗口，因此不需要對恩替卡韋進行標準化。藉由利用GraphPad Prism使用「對數(促效劑)相較於反應--可變斜率」擬合之劑量反應曲線來測定CC_{50}、EC_{50}及EC_{90}值。

【0212】 如表5中所示，式(I)及(II)之化合物對HBV具有活性，其中「A」指示EC_{50} < 1 nM，「B」指示EC_{50} ≥ 1 nM且< 10 nM，「C」指示EC_{50} ≥ 10 nM且< 100 nM，且「D」指示EC_{50} ≥ 100 nM且< 1000 nM。

表5

化合物	**EC_{50} HepG2.117 (nM)**
1	B
8	B
9A	C
9B	C
10A	C
10B	C
11A	B
11B	B
12A	C
12B	C
13	B
14A	B
14B	B
15A	B
15B	B
16A	B
16B	B
17A	B
17B	B
18	B
19A	B
19B	B
20	B
21	C
22A	C
22B	B

化合物	**EC_{50} HepG2.117 (nM)**
23A	B
23B	B
24	B
25A	C
25B	C
26	C
27A	C
27B	B
27C	C
27D	A
28A	B
28B	B
29A	C
29B	B
30A	B
30B	C
31A	B
31B	B
32	B
33	B
34	A
35A	B
35B	B
36A	C
36B	B
37	C

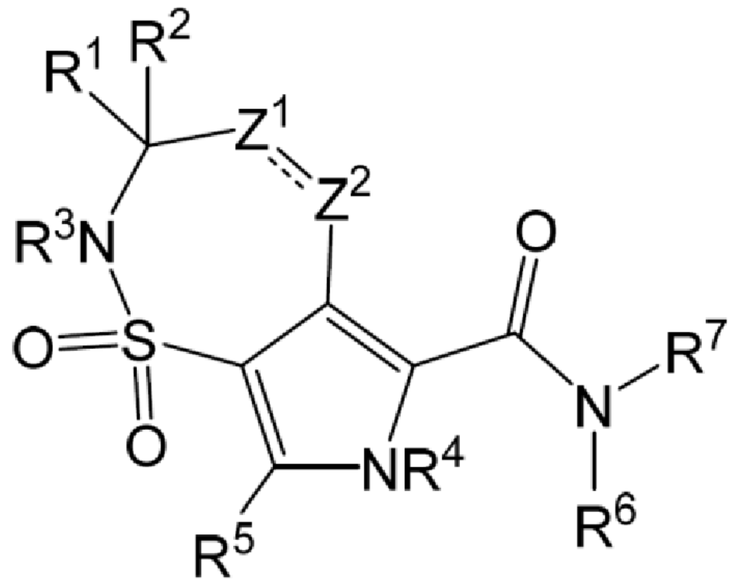
化合物	**EC_{50} HepG2.117 (nM)**
38A	C
38B	C
38C	B
38D	D
39A	C
39B	C
40A	B
40B	B
41A	B
41B	B
41C	C
41D	C
42A	B
42B	B
42C	B
42D	C
43A	C
43B	C
44A	C
44B	B
44C	B
44C	C
45A	B
45B	B
46	B
47	B

【0213】 儘管已出於明確性及理解之目的藉助於說明及實例相當詳細地描述前文，但熟習此項技術者應理解，可在不背離本發明之精神之情況下進行眾多及各種修改。因此，應清楚地理解，本文所揭示之形式僅為說明性的且並不意欲限制本發明之範疇，而確切而言亦涵蓋屬於本發明真實範疇及精神內之所有修改及替代方案。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其具有以下結構：



(I)

其中：

------ 為單鍵或雙鍵，

其中當 ------ 為單鍵時，則Z^1為$CR^{8A}R^{9A}$且Z^2為$CR^{8B}R^{9B}$；且

其中當 ------ 為雙鍵時，則Z^1及Z^2各自獨立地為CR^{10}；

R^1為經取代或未經取代之C_{2-8}烯基或經取代或未經取代之C_{2-8}炔基，其中該經取代之C_{2-8}烯基及該經取代之C_{2-8}炔基經一或多個獨立地選自以下的取代基取代：鹵素、羥基、視情況經取代之單環C_{3-6}環烷基、視情況經取代之雙環C_{3-8}環烷基、視情況經取代之單環雜環基及R^{11A}；

R^2為氫、氘或經取代或未經取代之C_{1-4}烷基，其中該經取代之C_{1-4}烷基經一或多個選自以下的取代基取代：鹵素、羥基及R^{11B}；

R^3為氫、氘或未經取代之C_{1-4}烷基；

R^4為氫、氘或未經取代之C_{1-4}烷基；

R^5為氫、氘、鹵素、未經取代之C_{1-4}烷基、氰基、未經取代之C_{1-4}鹵烷基或未經取代之C_{3-8}單環環烷基；

R^6為經取代之苯基或經取代之吡啶基，其中該經取代之苯基及該經取代之吡啶基經一或多個獨立地選自以下的取代基取代：鹵素、氰基、未

經取代之C_{1-4}鹵烷基及未經取代之C_{1-4}烷基；及

R^7為氫、氘或未經取代之C_{1-4}烷基；

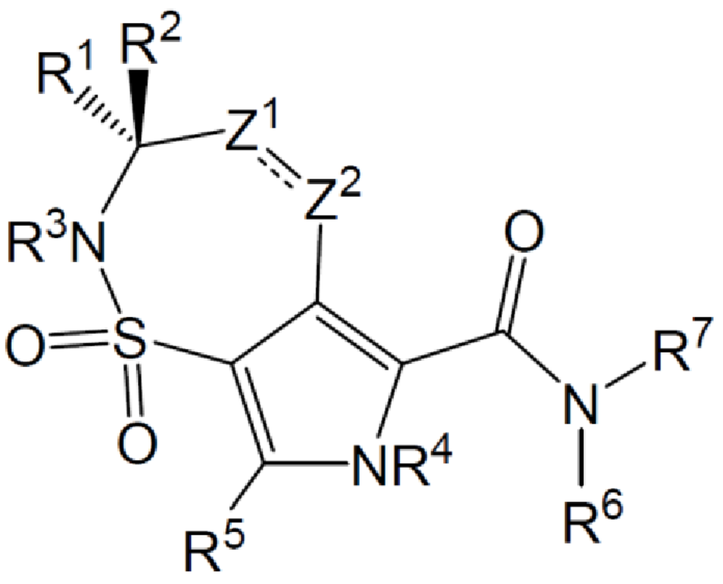
R^{8A}、R^{8B}、R^{9A}及R^{9B}獨立地為氫、氘、鹵素、未經取代之C_{1-4}烷基或羥基；

各R^{10}獨立地為氫、氘、鹵素或未經取代之C_{1-4}烷基；及

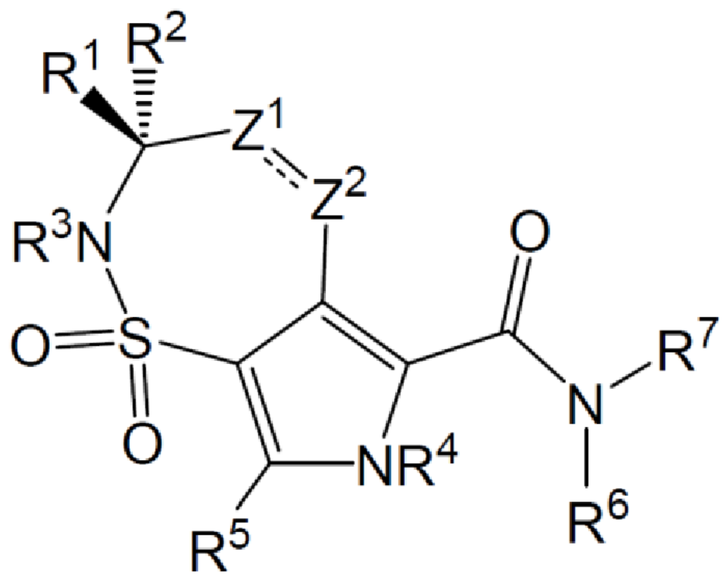
R^{11A}及R^{11B}獨立地為視情況經取代之-O-醯基、未經取代之O-鍵聯之α-胺基酸、$-O-P(=O)(OH)_2$或$-CH_2-P(=O)(OH)_2$。

【請求項2】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該式(I)化合物具有選自由以下組成之群的結構：



(Ia)及



(Ib)。

【請求項3】

如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 ------ 為單鍵或雙鍵；Z^1為$CR^{8A}R^{9A}$；且Z^2為$CR^{8B}R^{9B}$。

【請求項4】

如請求項3之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{8A}為氫。

【請求項5】

如請求項3之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{8A}為氘。

【請求項6】

如請求項3之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{8A}為鹵素。

【請求項7】

如請求項3之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{8A}為未經取代之C_{1-4}烷基。

【請求項8】

如請求項3之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{8A}為羥基。

【請求項9】

如請求項3至8中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{9A}為氫。

【請求項10】

如請求項3至8中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{9A}為氘。

【請求項11】

如請求項3至8中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{9A}為鹵素。

【請求項12】

如請求項3至8中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{9A}為未經取代之C_{1-4}烷基。

【請求項13】

如請求項3至8中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{9A}為羥基。

【請求項14】

如請求項3至13中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中

R^{8B}為氫。

【請求項15】

如請求項3至13中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{8B}為氘。

【請求項16】

如請求項3至13中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{8B}為鹵素。

【請求項17】

如請求項3至13中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{8B}為未經取代之C_{1-4}烷基。

【請求項18】

如請求項3至13中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{8B}為羥基。

【請求項19】

如請求項3至18中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{9B}為氫。

【請求項20】

如請求項3至18中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{9B}為氘。

【請求項21】

如請求項3至18中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{9B}為鹵素。

【請求項22】

如請求項3至18中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{9B}為未經取代之C_{1-4}烷基。

【請求項23】

如請求項3至18中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{9B}為羥基。

【請求項24】

如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 ------ 為雙鍵，Z^1及Z^2各自獨立地為CR^{10}。

【請求項25】

如請求項24之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{10}為氫。

【請求項26】

如請求項24之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{10}為氘。

【請求項27】

如請求項24之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{10}為鹵素。

【請求項28】

如請求項24之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{10}為未經取代之C_{1-4}烷基。

【請求項29】

如請求項1至28中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^1為未經取代之C_{2-8}烯基。

【請求項30】

如請求項1至28中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^1為未經取代之C_{2-8}炔基。

【請求項31】

如請求項1至28中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^1為經取代之C_{2-8}烯基，其中該經取代之C_{2-8}烯基經一或多個獨立地選自以下的取代基取代：鹵素、羥基、視情況經取代之單環C_{3-6}環烷基、視情況經取代之雙環C_{3-8}環烷基、視情況經取代之單環雜環基及R^{11A}。

【請求項32】

如請求項1至28中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^1為經取代之C_{3-4}烯基，其中該經取代之C_{3-4}烯基經一或多個獨立地選自以下的取代基取代：鹵素、羥基、視情況經取代之單環C_{3-6}環烷基、視情況經取代之雙環C_{3-8}環烷基、視情況經取代之單環雜環基及R^{11A}。

【請求項33】

如請求項31至32中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該經取代之烯基經一或多個鹵素取代。

【請求項34】

如請求項31至32中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該經取代之烯基經一或多個羥基取代。

【請求項35】

如請求項31至32中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該經取代之烯基經未經取代之單環C_{3-6}環烷基取代。

【請求項36】

如請求項31至32中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該經取代之烯基由經取代之單環C_{3-6}環烷基取代。

【請求項37】

如請求項31至32中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該經取代之烯基經選自以下的未經取代之雙環C_{3-8}環烷基取代：未經取代之稠合雙環C_{3-8}環烷基、未經取代之橋連雙環C_{3-8}環烷基及未經取代之螺雙環C_{3-8}環烷基。

【請求項38】

如請求項31至32中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該經取代之烯基經選自以下的經取代之雙環C_{3-8}環烷基取代：經取代之稠合雙環C_{3-8}環烷基、經取代之橋連雙環C_{3-8}環烷基及經取代之螺雙環C_{3-8}環烷基。

【請求項39】

如請求項31至32中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該經取代之烯基經未經取代之單環雜環基取代。

【請求項40】

如請求項31至32中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該經取代之烯基由經取代之單環雜環基取代。

【請求項41】

如請求項31至32中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該經取代之烯基經R^{11A}取代。

【請求項42】

如請求項41之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{11A}為視情況經取代之-O-醯基。

【請求項43】

如請求項41之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{11A}為未經取

代之O-鍵聯之α-胺基酸。

【請求項44】

如請求項41之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{11A}為-O-$P(=O)(OH)_2$。

【請求項45】

如請求項1至28中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^1為經取代之C_{2-8}炔基，其中該經取代之C_{2-8}炔基經一或多個獨立地選自以下的取代基取代：鹵素、羥基、視情況經取代之單環C_{3-6}環烷基、視情況經取代之雙環C_{3-8}環烷基、視情況經取代之單環雜環基及R^{11A}。

【請求項46】

如請求項1至28中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^1為經取代之C_{3-4}炔基，其中該經取代之C_{3-4}炔基經一或多個獨立地選自以下的取代基取代：鹵素、羥基、視情況經取代之單環C_{3-6}環烷基、視情況經取代之雙環C_{3-8}環烷基、視情況經取代之單環雜環基及R^{11A}。

【請求項47】

如請求項45至46中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該經取代之炔基經一或多個鹵素取代。

【請求項48】

如請求項45至46中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該經取代之炔基經一或多個羥基取代。

【請求項49】

如請求項45至46中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該經取代之炔基經未經取代之單環C_{3-6}環烷基取代。

【請求項50】

如請求項45至46中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該經取代之炔基由經取代之單環C_{3-6}環烷基取代。

【請求項51】

如請求項45至46中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該經取代之炔基經選自以下的未經取代之雙環C_{3-8}環烷基取代：未經取代之稠合雙環C_{3-8}環烷基、未經取代之橋連雙環C_{3-8}環烷基及未經取代之螺雙環C_{3-8}環烷基。

【請求項52】

如請求項45至46中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該經取代之炔基經選自以下的經取代之雙環C_{3-8}環烷基取代：經取代之稠合雙環C_{3-8}環烷基、經取代之橋連雙環C_{3-8}環烷基及經取代之螺雙環C_{3-8}環烷基。

【請求項53】

如請求項45至46中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該經取代之炔基經未經取代之單環雜環基取代。

【請求項54】

如請求項45至46中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該經取代之炔基由經取代之單環雜環基取代。

【請求項55】

如請求項46至47中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該經取代之炔基經R^{11A}取代。

【請求項56】

如請求項55之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{11A}為視情況經取代之-O-醯基。

【請求項57】

如請求項55之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{11A}為未經取代之O-鍵聯之α-胺基酸。

【請求項58】

如請求項55之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{11A}為-O-$P(=O)(OH)_2$。

【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，其中R^2為氫。

【請求項60】

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，其中R^2為氘。

【請求項61】

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，其中R^2為未經取代之C_{1-4}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，其中R^3為氫。

【請求項63】

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，其中R^3為氘。

【請求項64】

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，其中R^3為未經取代之C_{1-4}烷基。

【請求項65】

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，其中R^3為經取代之C_{1-4}烷基。

【請求項66】

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，其中R^4為氫。

【請求項67】

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，其中R^4為氘。

【請求項68】

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，其中R^4為未經取代之C_{1-4}烷基。

【請求項69】

如請求項1至68中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^5為氫。

【請求項70】

如請求項1至68中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^5為氘。

【請求項71】

如請求項1至68中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^5

為鹵素。

【請求項72】

如請求項1至68中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^5為未經取代之C_{1-4}烷基。

【請求項73】

如請求項1至68中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^5為氰基。

【請求項74】

如請求項1至68中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^5為未經取代之C_{1-4}鹵烷基。

【請求項75】

如請求項1至68中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^5為未經取代之C_{3-8}單環環烷基。

【請求項76】

如請求項1至75中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^6為經取代之苯基。

【請求項77】

如請求項76之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該經取代之苯基為經單取代之苯基。

【請求項78】

如請求項76之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該經取代之苯基為經二取代之苯基。

【請求項79】

如請求項1至75中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^6為經取代之吡啶基。

【請求項80】

如請求項79之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該經取代之吡啶基為經單取代之吡啶基。

【請求項81】

如請求項79之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該經取代之吡啶基為經二取代之吡啶基。

【請求項82】

如請求項1至81中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^7為氫。

【請求項83】

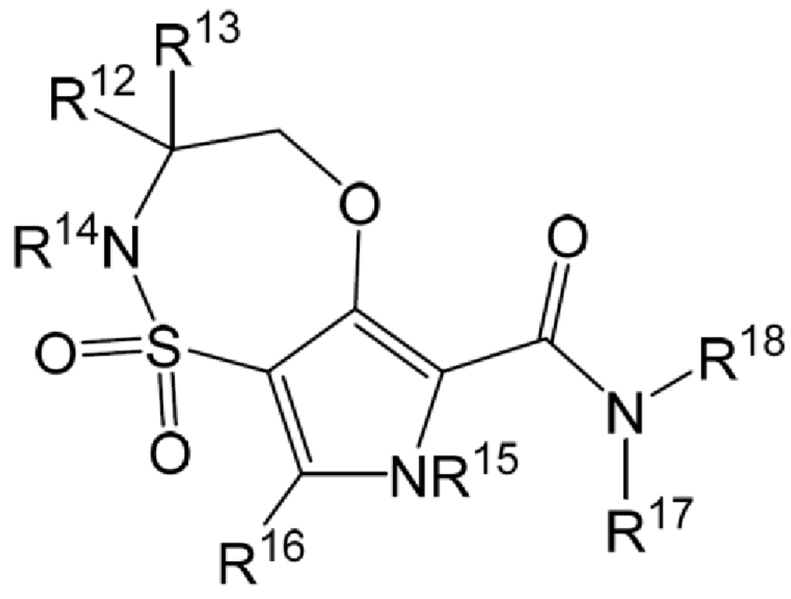
如請求項1至81中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^7為氘。

【請求項84】

如請求項1至81中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^7為未經取代之C_{1-4}烷基。

【請求項85】

一種式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其具有以下結構：



(II)

其中：

R^{12}為經取代或未經取代之C_{2-8}烯基或經取代或未經取代之C_{2-8}炔基，其中該經取代之C_{2-8}烯基及該經取代之C_{2-8}炔基經一或多個獨立地選自以下的取代基取代：鹵素、羥基、視情況經取代之單環C_{3-6}環烷基、視情況經取代之雙環C_{3-8}環烷基、視情況經取代之單環雜環基及R^{19A}；

R^{13}為氫、氘或經取代或未經取代之C_{1-4}烷基，其中該經取代之C_{1-4}烷基經一或多個選自以下的取代基取代：鹵素、羥基及R^{19B}；

R^{14}為氫、氘或未經取代之C_{1-4}烷基；

R^{15}為氫、氘或未經取代之C_{1-4}烷基；

R^{16}為氫、氘、鹵素、未經取代之C_{1-4}烷基、氰基、未經取代之C_{1-4}鹵烷基或未經取代之C_{3-8}單環環烷基；

R^{17}為經取代之苯基或經取代之吡啶基，其中該經取代之苯基及該經取代之吡啶基經一或多個獨立地選自以下的取代基取代：鹵素、氰基、未經取代之C_{1-4}鹵烷基及未經取代之C_{1-4}烷基；

R^{18}為氫、氘或未經取代之C_{1-4}烷基；及

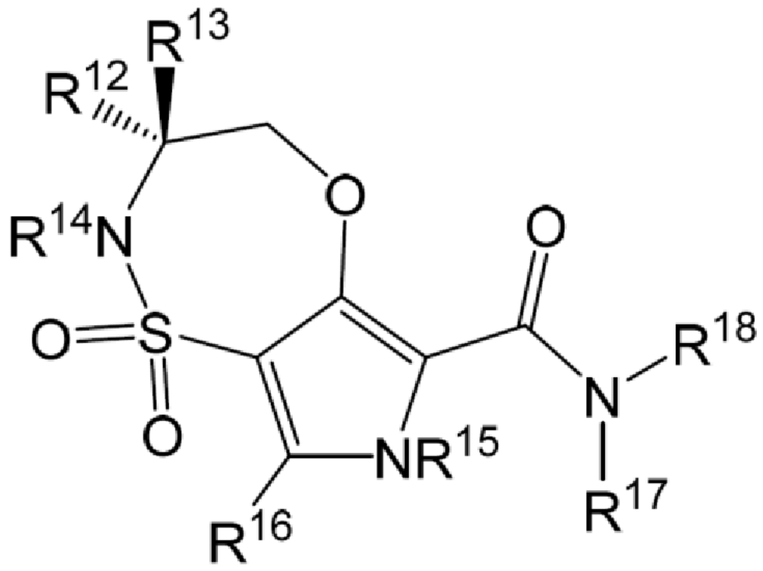
R^{19A}及R^{19B}獨立地為視情況經取代之-O-醯基、未經取代之O-鍵聯之α-胺基酸、$-O-P(=O)(OH)_2$或$-CH_2-P(=O)(OH)_2$；及

其限制條件為，當R^{12}為未經取代之2-丁炔基，R^{13}為氫，R^{14}及R^{18}各

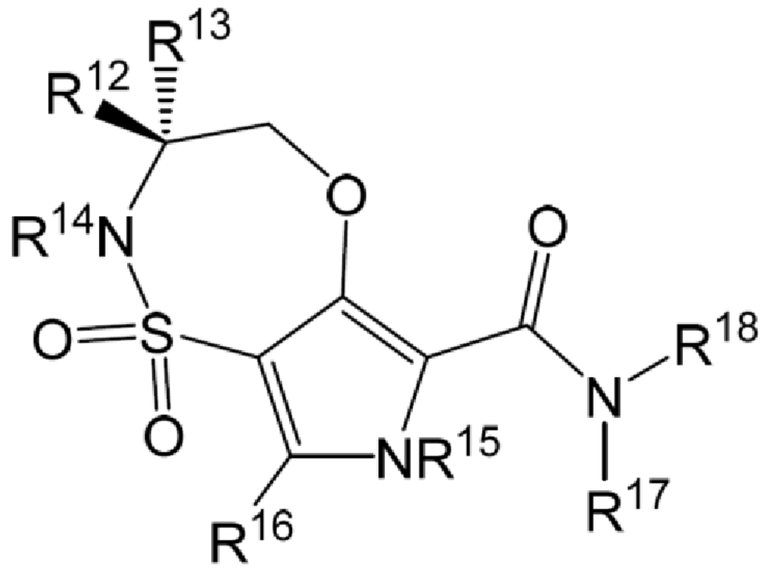
自為氫，R^{15}為甲基且R^{16}為氫時，則R^{17}不為3,4-二氟苯基。

【請求項86】

如請求項85之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該式(II)化合物具有選自由以下組成之群的結構：



(IIa)及



(IIb)。

【請求項87】

如請求項85至86中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{12}為未經取代之C_{2-8}烯基。

【請求項88】

如請求項85至86中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{12}為未經取代之C_{2-8}炔基。

【請求項89】

如請求項85至86中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{12}為經取代之C_{2-8}烯基，其中該經取代之C_{2-8}烯基經一或多個獨立地選自以下的取代基取代：鹵素、羥基、視情況經取代之單環C_{3-6}環烷基、視情況經取代之雙環C_{3-8}環烷基、視情況經取代之單環雜環基及R^{19A}。

【請求項90】

如請求項85至86中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{12}為經取代之C_{3-4}烯基，其中該經取代之C_{3-4}烯基經一或多個獨立地選自以下的取代基取代：鹵素、羥基、視情況經取代之單環C_{3-6}環烷基、視情

況經取代之雙環C_{3-8}環烷基、視情況經取代之單環雜環基及R^{19A}。

【請求項91】

如請求項89至90中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該經取代之烯基經一或多個鹵素取代。

【請求項92】

如請求項89至90中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該經取代之烯基經一或多個羥基取代。

【請求項93】

如請求項89至90中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該經取代之烯基經未經取代之單環C_{3-6}環烷基取代。

【請求項94】

如請求項89至90中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該經取代之烯基由經取代之單環C_{3-6}環烷基取代。

【請求項95】

如請求項89至90中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該經取代之烯基經選自以下的未經取代之雙環C_{3-8}環烷基取代：未經取代之稠合雙環C_{3-8}環烷基、未經取代之橋連雙環C_{3-8}環烷基及未經取代之螺雙環C_{3-8}環烷基。

【請求項96】

如請求項89至90中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該經取代之烯基經選自以下的經取代之雙環C_{3-8}環烷基取代：經取代之稠合雙環C_{3-8}環烷基、經取代之橋連雙環C_{3-8}環烷基及經取代之螺雙環C_{3-8}環烷基。

【請求項97】

如請求項89至90中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該經取代之烯基經未經取代之單環雜環基取代。

【請求項98】

如請求項89至90中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該經取代之烯基由經取代之單環雜環基取代。

【請求項99】

如請求項89至90中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該經取代之烯基經R^{19A}取代。

【請求項100】

如請求項99之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{19A}為視情況經取代之-O-醯基。

【請求項101】

如請求項99之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{19A}為未經取代之O-鍵聯之α-胺基酸。

【請求項102】

如請求項99之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{19A}為-O-$P(=O)(OH)_2$。

【請求項103】

如請求項85至86中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{12}為經取代之C_{2-8}炔基，其中該經取代之C_{2-8}炔基經一或多個獨立地選自以下的取代基取代：鹵素、羥基、視情況經取代之單環C_{3-6}環烷基、視情況經取代之雙環C_{3-8}環烷基、視情況經取代之單環雜環基及R^{19A}。

【請求項104】

如請求項85至86中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{12}為經取代之C_{3-4}炔基，其中該經取代之C_{3-4}炔基經一或多個獨立地選自以下的取代基取代：鹵素、羥基、視情況經取代之單環C_{3-6}環烷基、視情況經取代之雙環C_{3-8}環烷基、視情況經取代之單環雜環基及R^{19A}。

【請求項105】

如請求項103至104中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該經取代之炔基經一或多個鹵素取代。

【請求項106】

如請求項103至104中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該經取代之炔基經一或多個羥基取代。

【請求項107】

如請求項103至104中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該經取代之炔基經未經取代之單環C_{3-6}環烷基取代。

【請求項108】

如請求項103至104中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該經取代之炔基由經取代之單環C_{3-6}環烷基取代。

【請求項109】

如請求項103至104中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該經取代之炔基經選自以下的未經取代之雙環C_{3-8}環烷基取代：未經取代之稠合雙環C_{3-8}環烷基、未經取代之橋連雙環C_{3-8}環烷基及未經取代之螺雙環C_{3-8}環烷基。

【請求項110】

如請求項103至104中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該經取代之炔基經選自以下的經取代之雙環C_{3-8}環烷基取代：經取代之稠合雙環C_{3-8}環烷基、經取代之橋連雙環C_{3-8}環烷基及經取代之螺雙環C_{3-8}環烷基。

【請求項111】

如請求項103至104中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該經取代之炔基經未經取代之單環雜環基取代。

【請求項112】

如請求項103至104中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該經取代之炔基由經取代之單環雜環基取代。

【請求項113】

如請求項103至104中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該經取代之炔基經R^{19A}取代。

【請求項114】

如請求項113之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{19A}為視情況經取代之-O-醯基。

【請求項115】

如請求項113之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{19A}為未經取代之O-鍵聯之α-胺基酸。

【請求項116】

如請求項113之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{19A}為-O-$P(=O)(OH)_2$。

【請求項117】

如請求項85至116中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{13}為氫。

【請求項118】

如請求項85至116中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{13}為氘。

【請求項119】

如請求項85至116中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{13}為未經取代之C_{1-4}烷基。

【請求項120】

如請求項85至116中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{13}為經取代之C_{1-4}烷基。

【請求項121】

如請求項85至120中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{14}為氫。

【請求項122】

如請求項85至120中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{14}為氘。

【請求項123】

如請求項85至120中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{14}為未經取代之C_{1-4}烷基。

【請求項124】

如請求項85至123中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{15}為氫。

【請求項125】

如請求項85至123中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{15}為氘。

【請求項126】

如請求項85至123中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{15}為未經取代之C_{1-4}烷基。

【請求項127】

如請求項85至126中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{5}為氫。

【請求項128】

如請求項85至126中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{5}為氘。

【請求項129】

如請求項85至126中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{5}為鹵素。

【請求項130】

如請求項85至126中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{5}為未經取代之C_{1-4}烷基。

【請求項131】

如請求項85至126中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{5}為氰基。

【請求項132】

如請求項85至126中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中

R^5為未經取代之C_{1-4}鹵烷基。

【請求項133】

如請求項85至126中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^5為未經取代之C_{3-8}單環環烷基。

【請求項134】

如請求項85至133中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{17}為經取代之苯基。

【請求項135】

如請求項134之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該經取代之苯基為經單取代之苯基。

【請求項136】

如請求項134之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該經取代之苯基為經二取代之苯基。

【請求項137】

如請求項85至133中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{16}為經取代之吡啶基。

【請求項138】

如請求項137之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該經取代之苯基為經單取代之吡啶基。

【請求項139】

如請求項137之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該經取代之苯基為經二取代之吡啶基。

【請求項140】

如請求項85至139中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{18}為氫。

【請求項141】

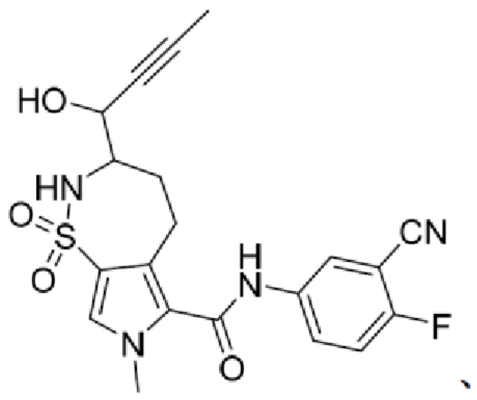
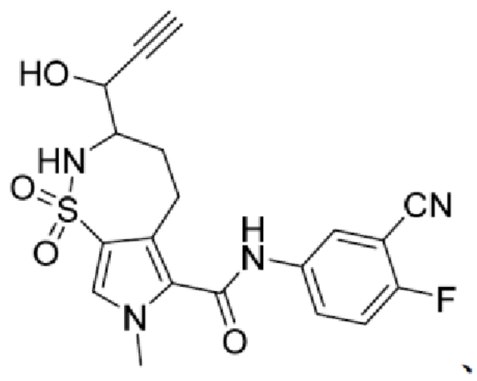
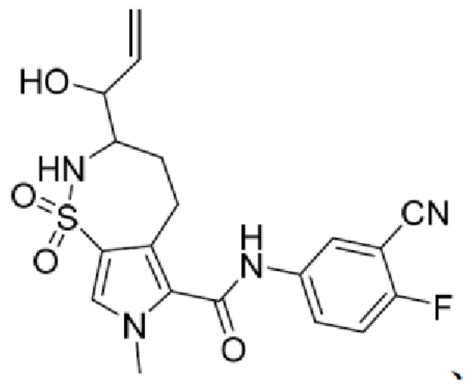
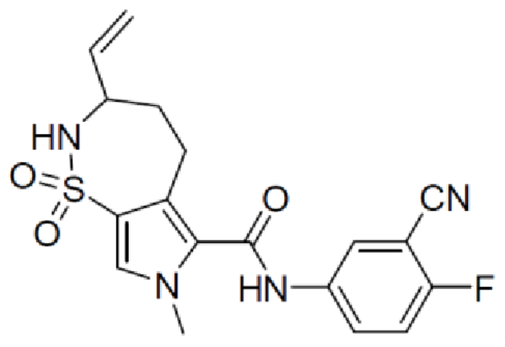
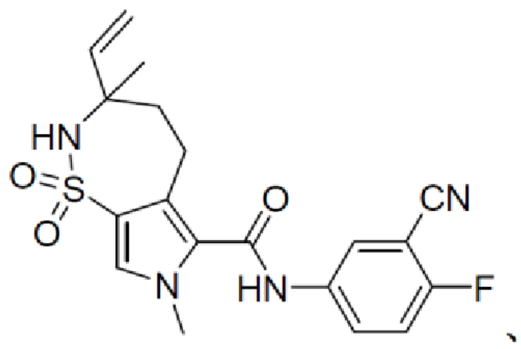
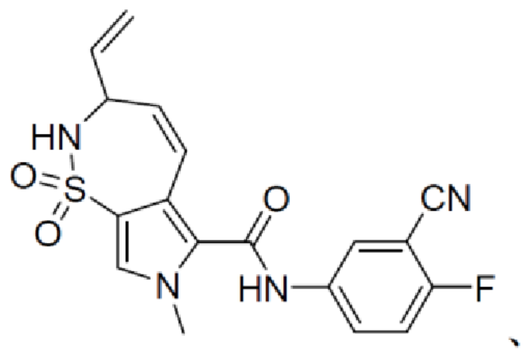
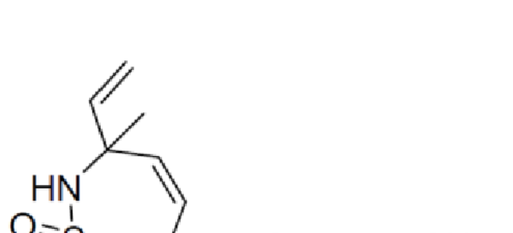
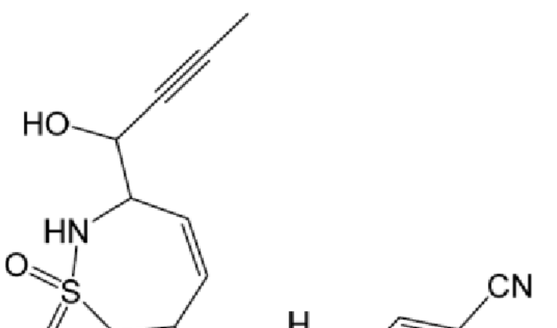
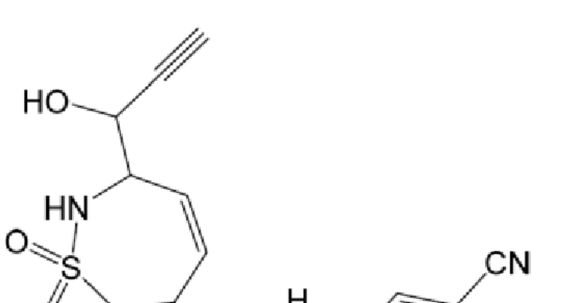
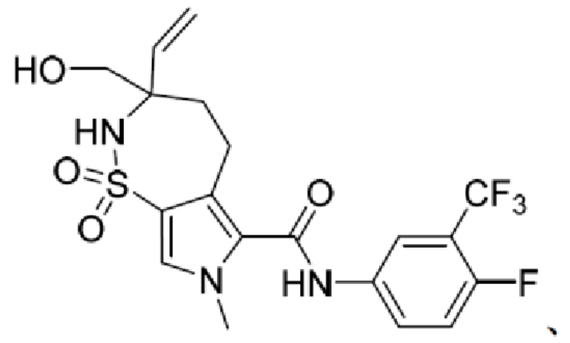
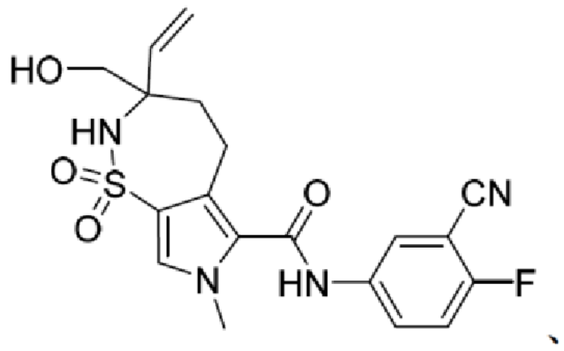
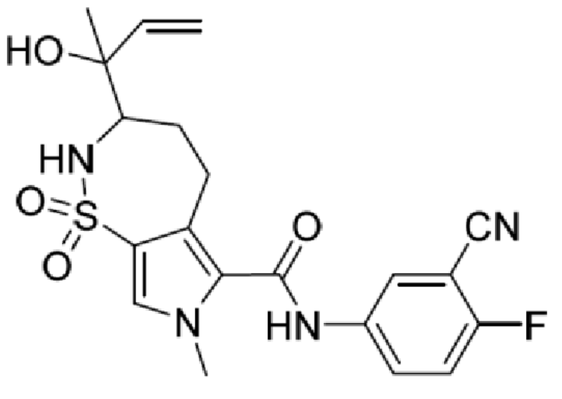
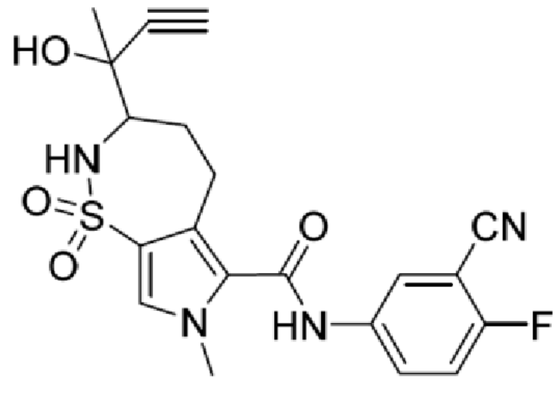
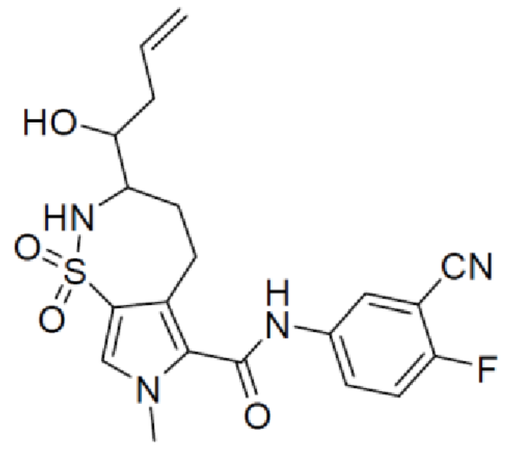
如請求項85至139中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{18}為氘。

【請求項142】

如請求項85至139中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{18}為未經取代之C_{1-4}烷基。

【請求項143】

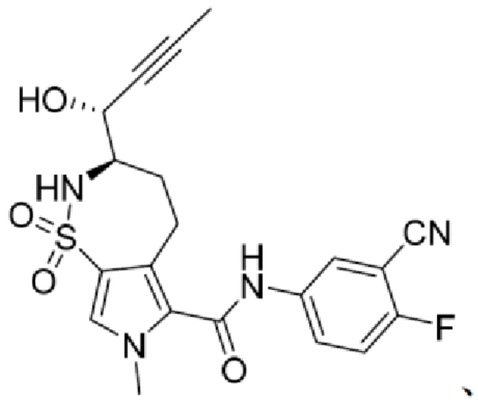
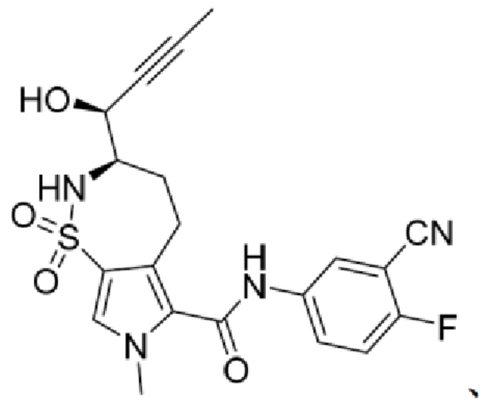
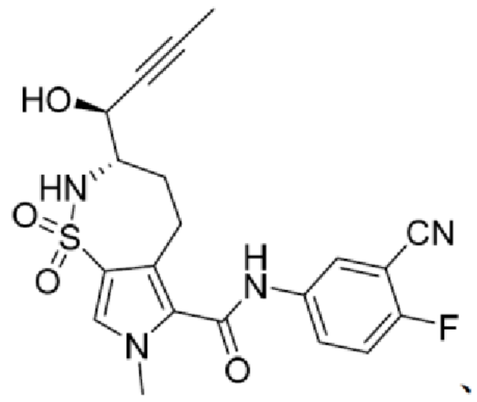
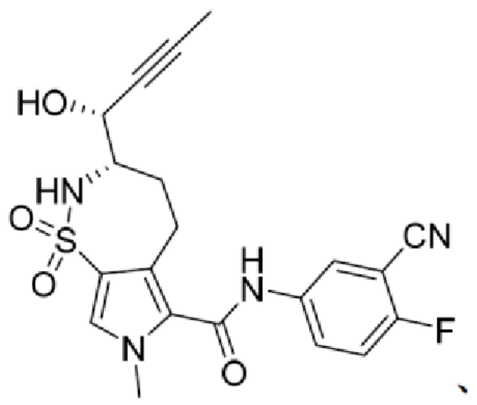
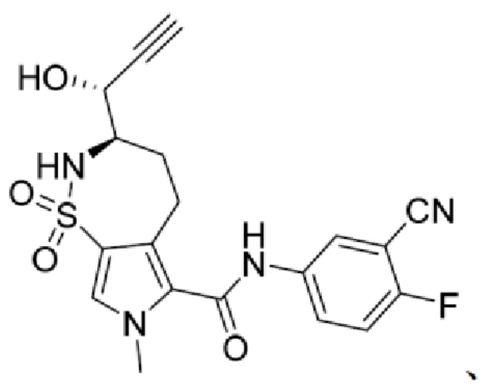
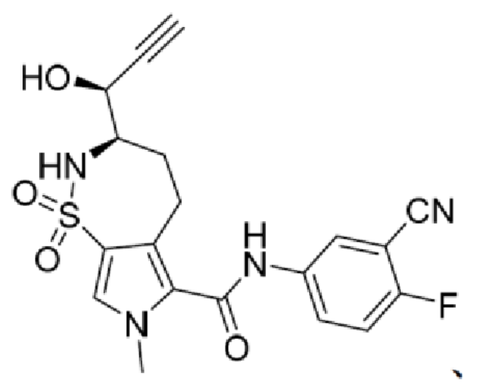
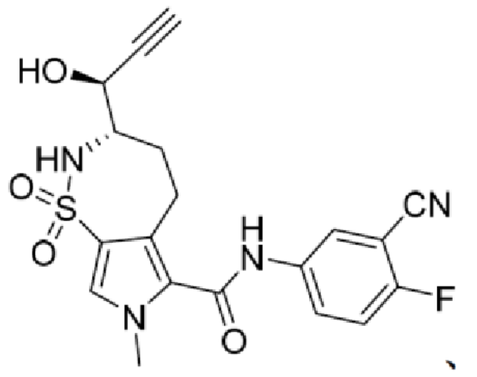
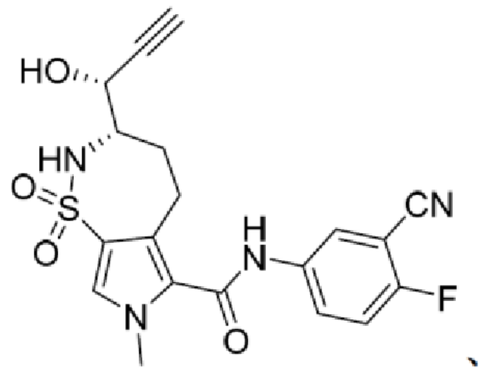
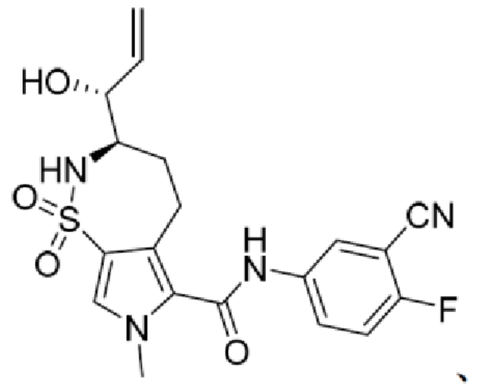
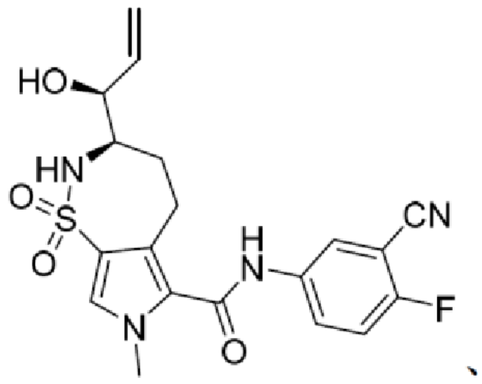
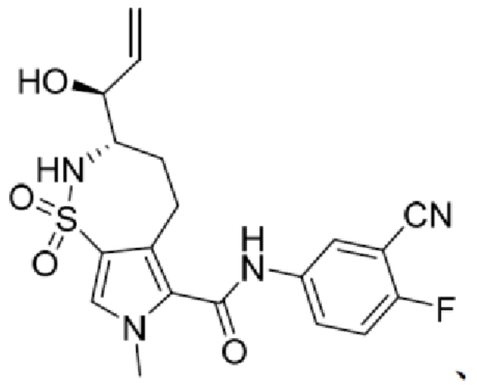
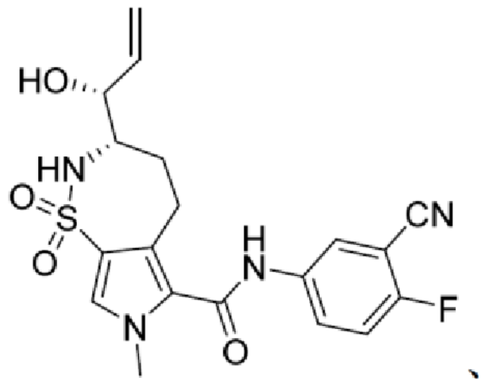
如請求項1之化合物，其中該化合物選自由以下組成之群：

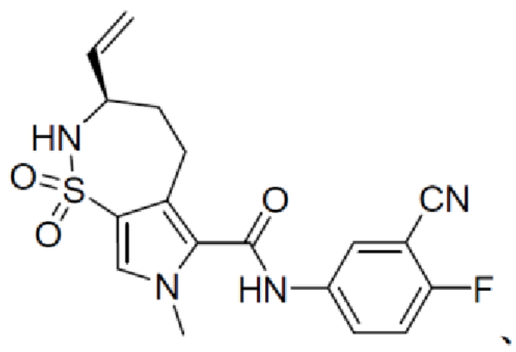
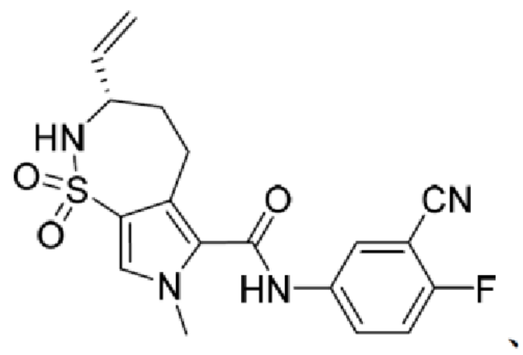
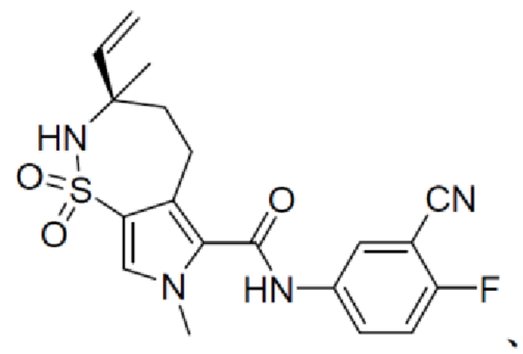
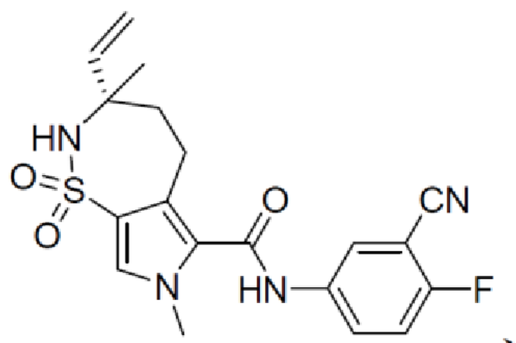
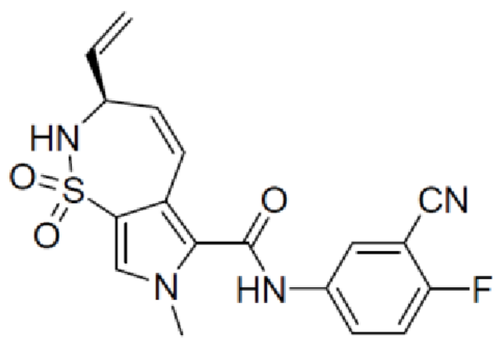
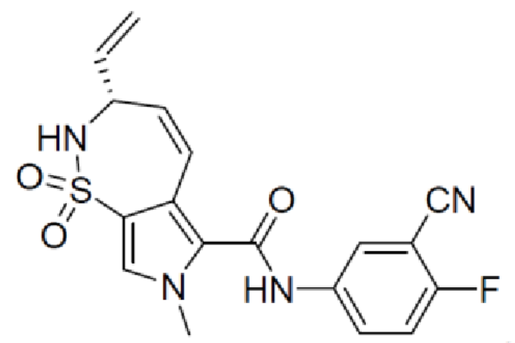
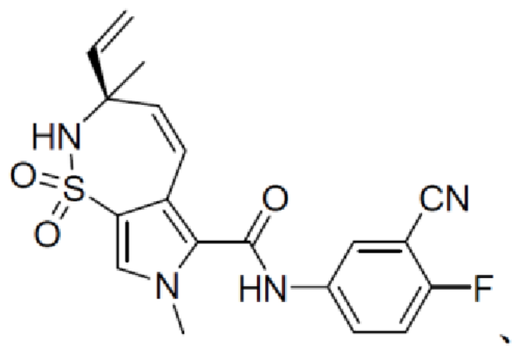
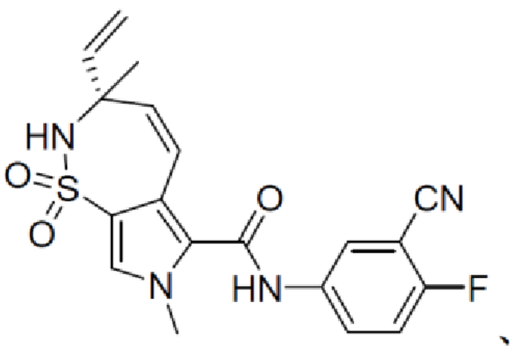
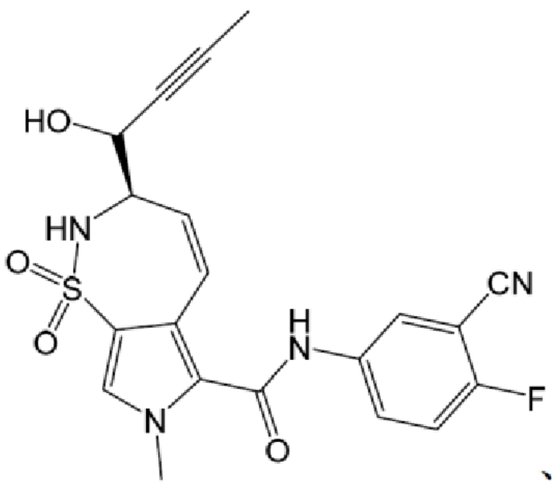
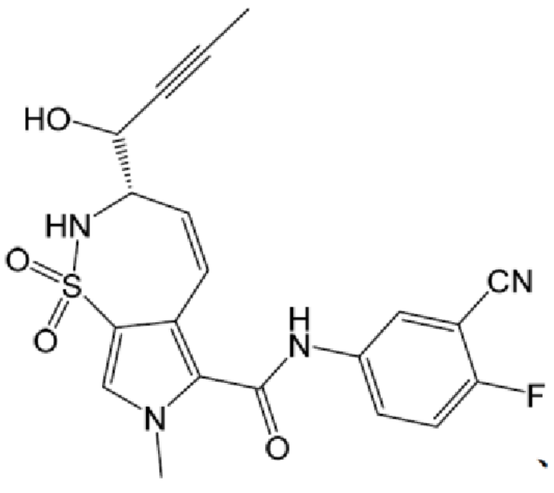
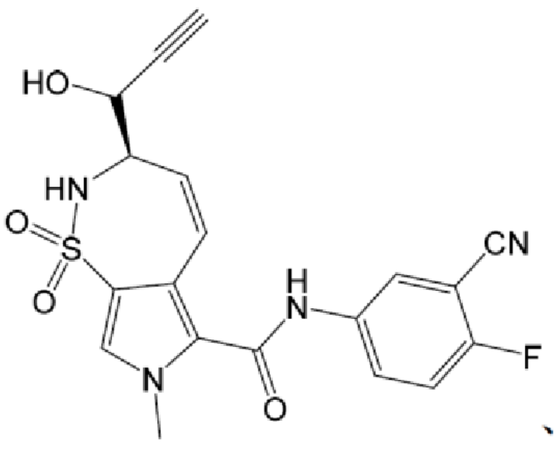
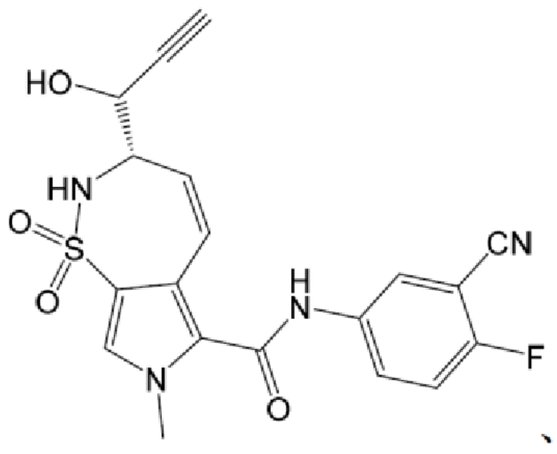
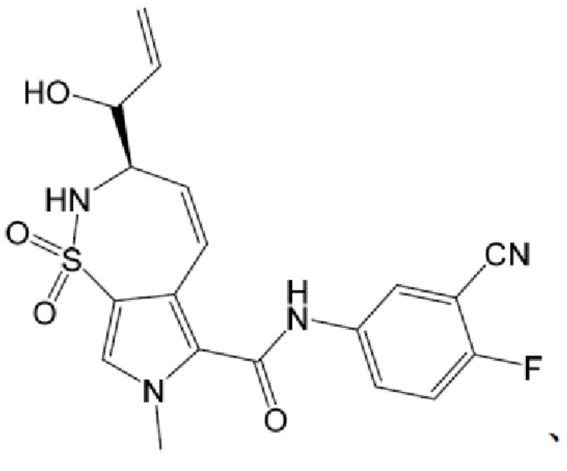
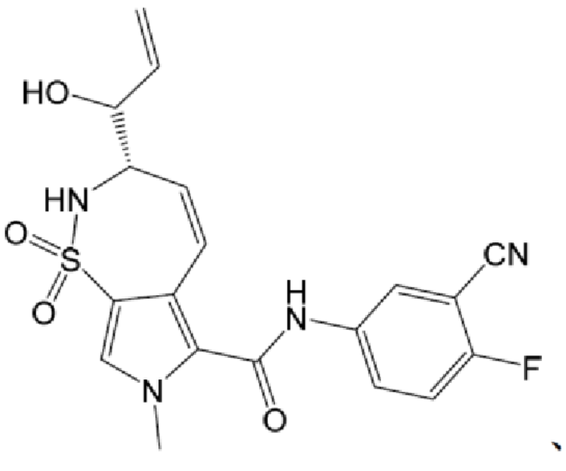
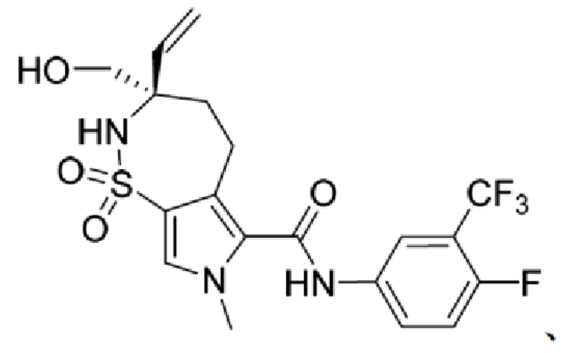
 、  、  、  、  、  、  、  、  、 、  、  、  、  及  ，

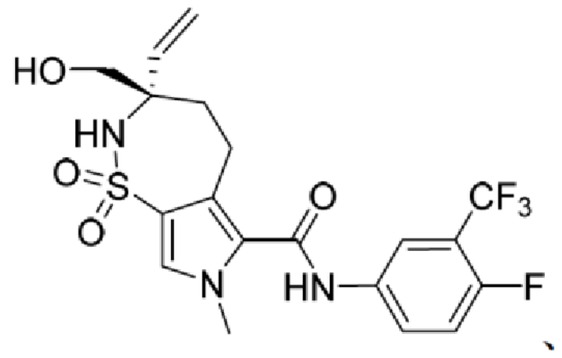
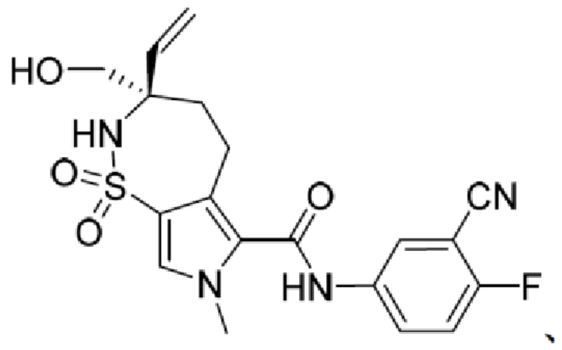
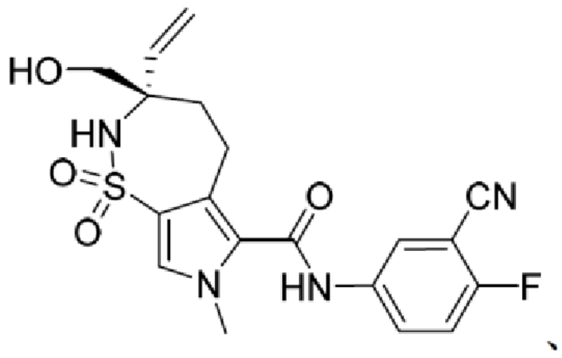
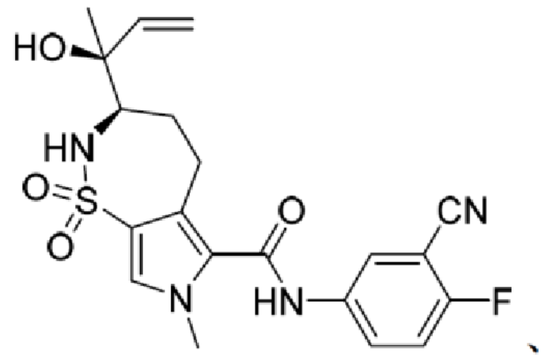
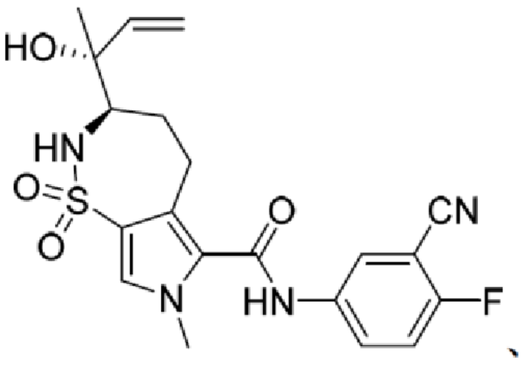
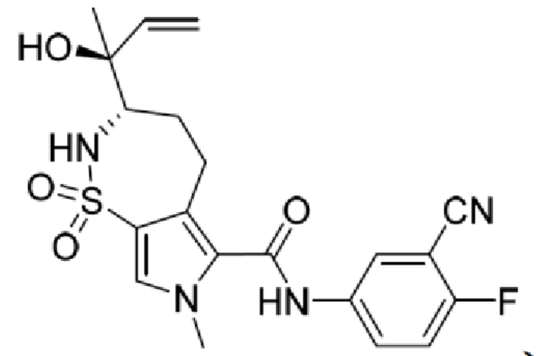
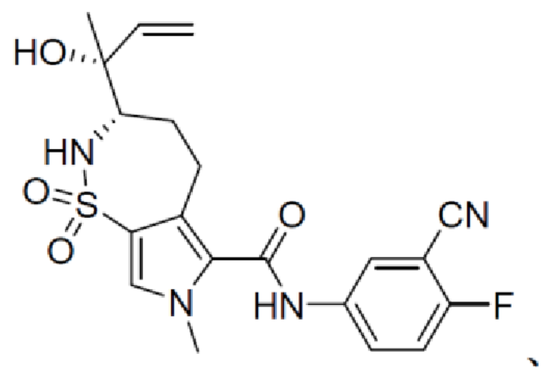
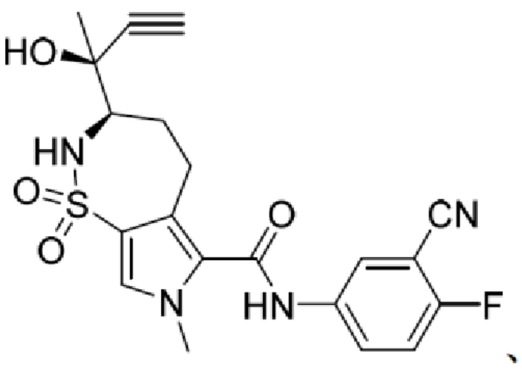
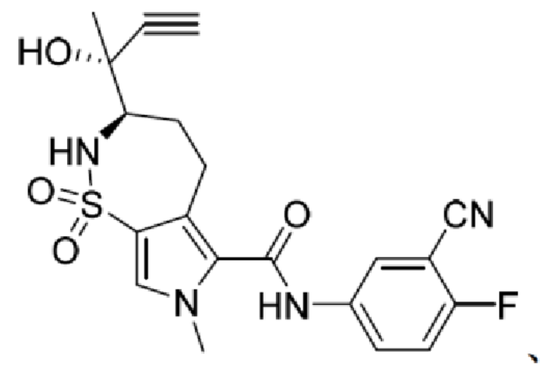
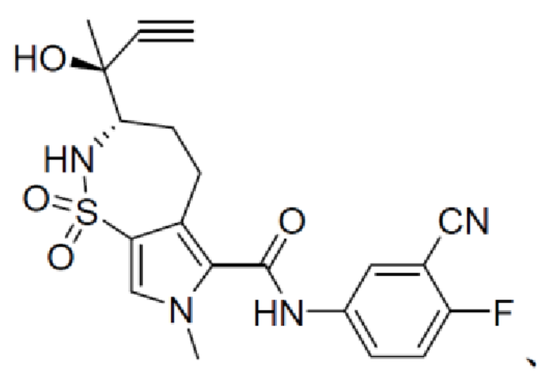
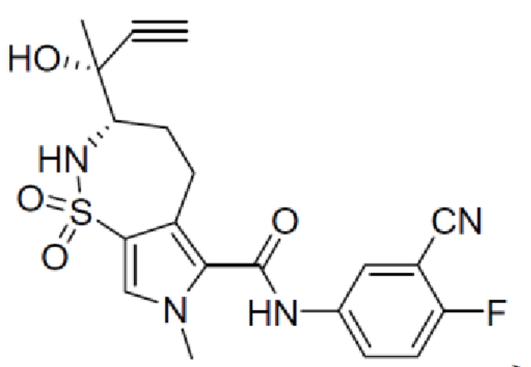
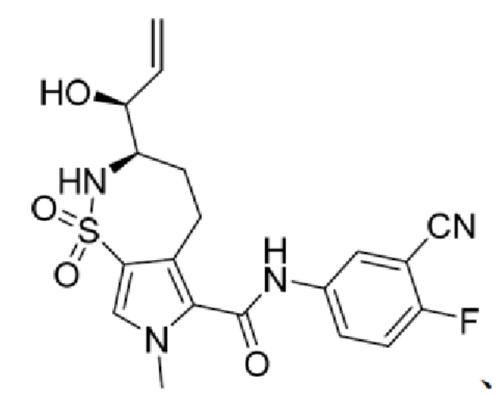
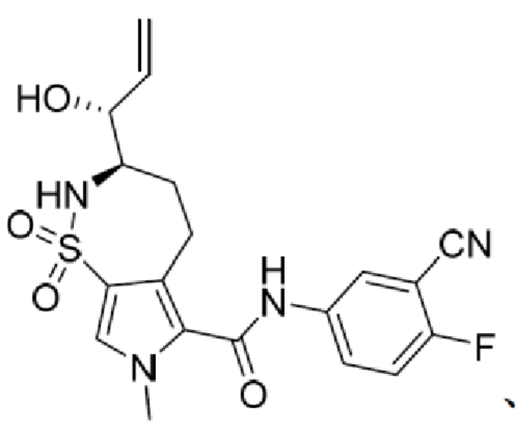
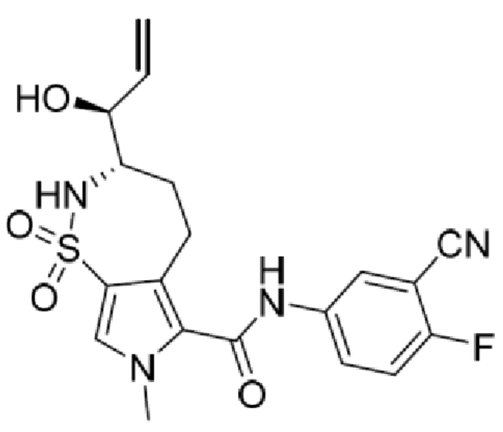
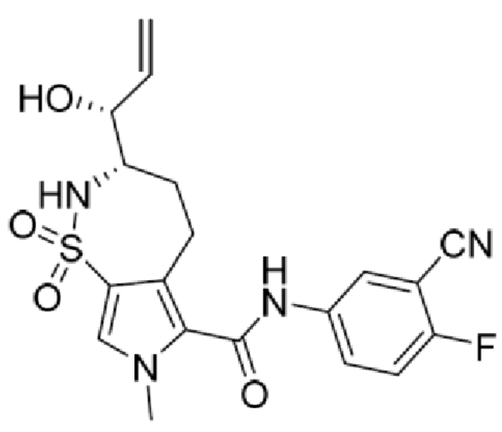
或前述化合物中之任一者之醫藥學上可接受之鹽。

【請求項144】

如請求項1之化合物，其中該化合物選自由以下組成之群：

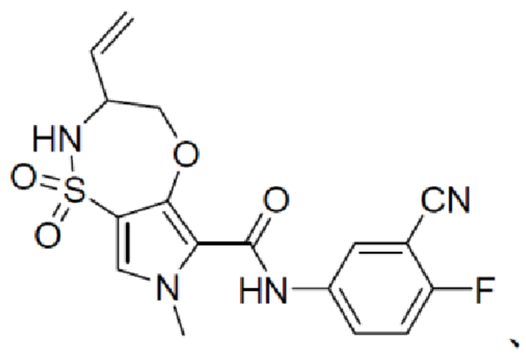





























、

及

，

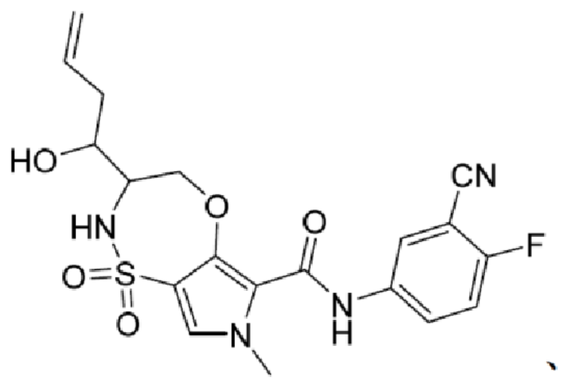
或前述化合物中之任一者之醫藥學上可接受之鹽。

【請求項145】

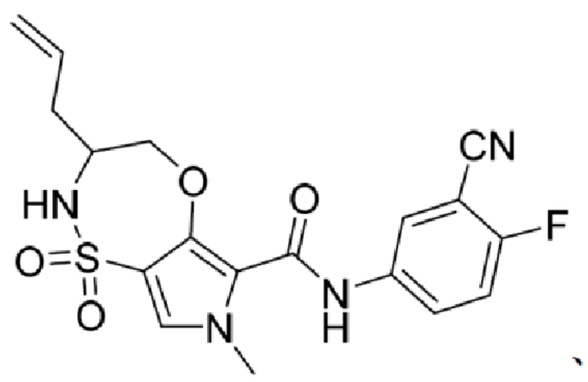
如請求項85之化合物，其中該化合物選自由以下組成之群：



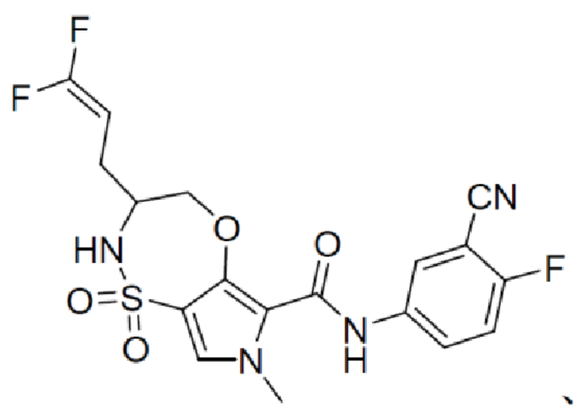
、



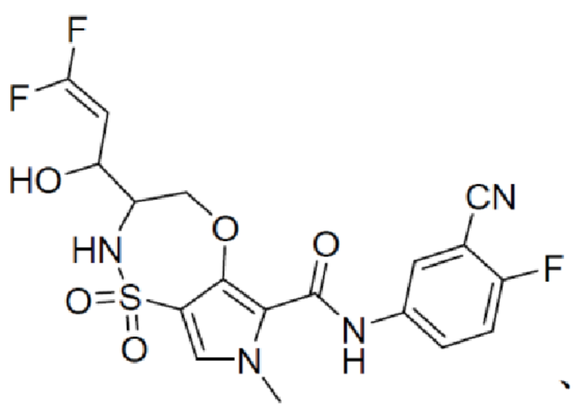
、



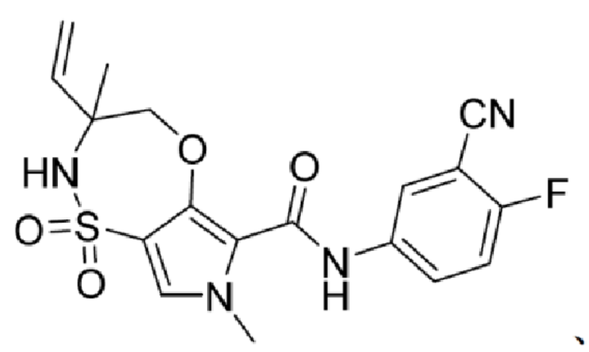
、



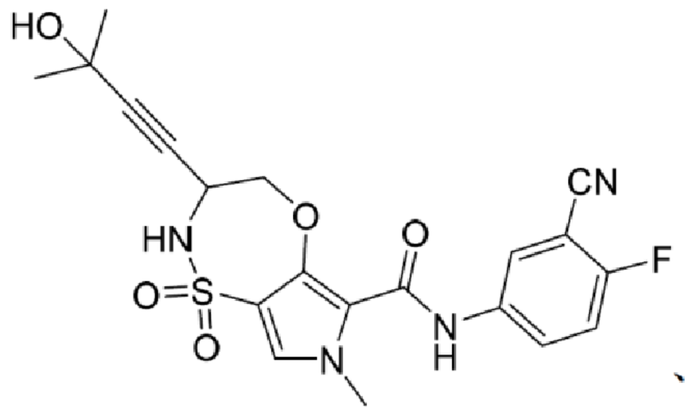
、



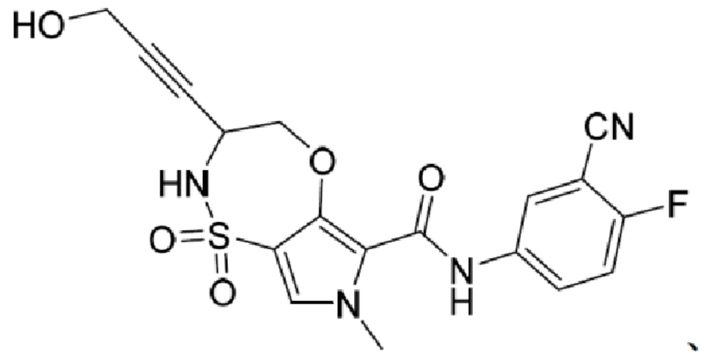
、



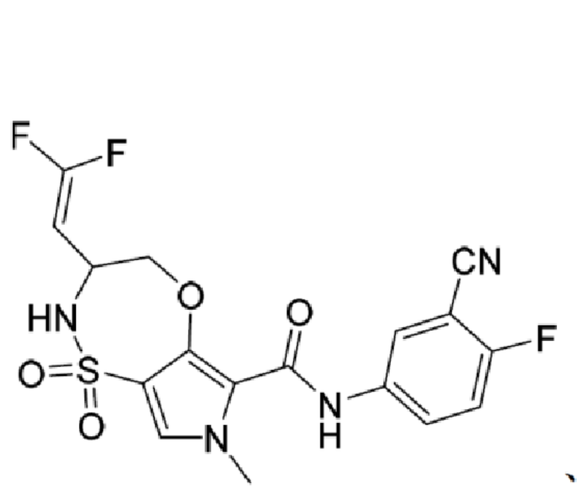
、



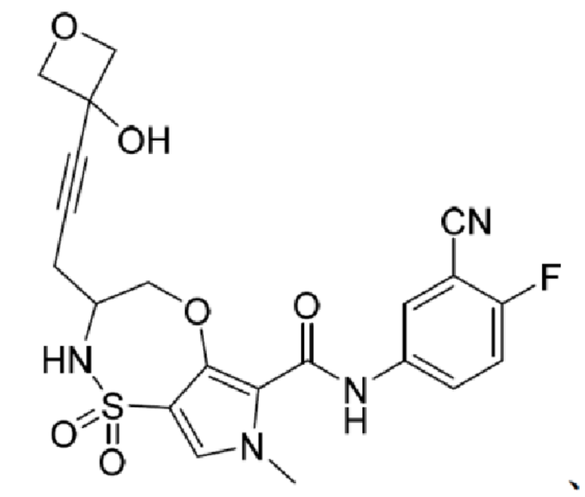
、



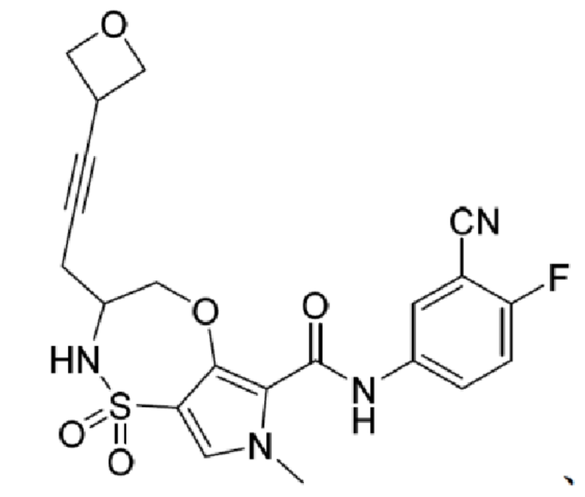
、



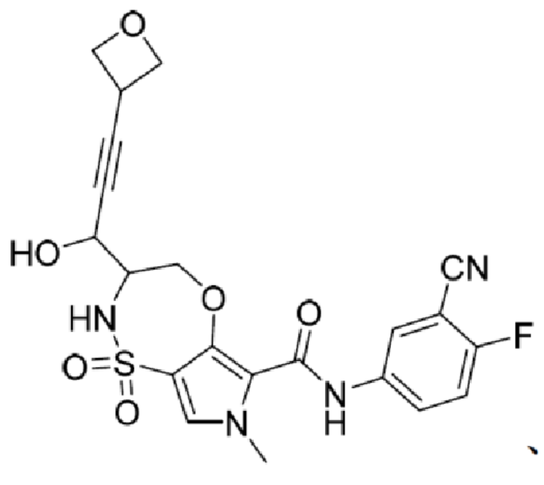
、



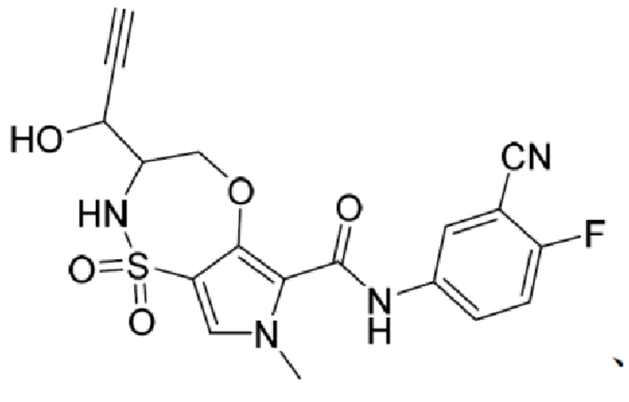
、



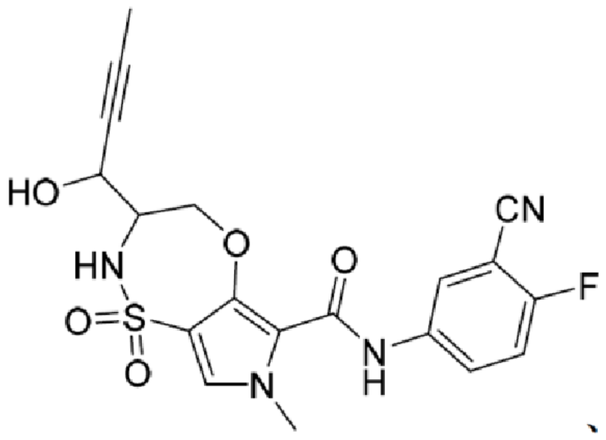
、

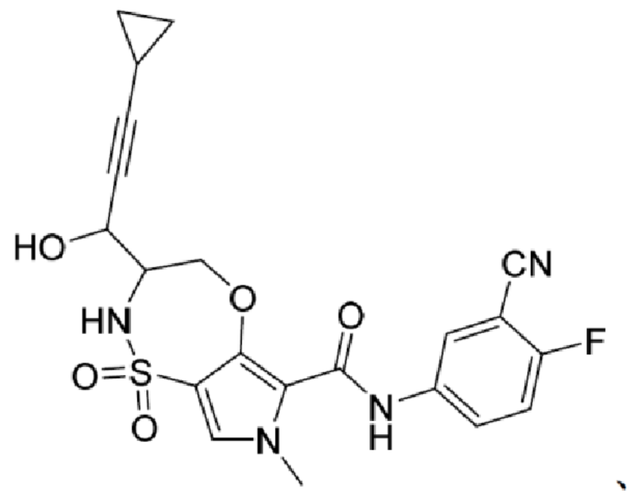


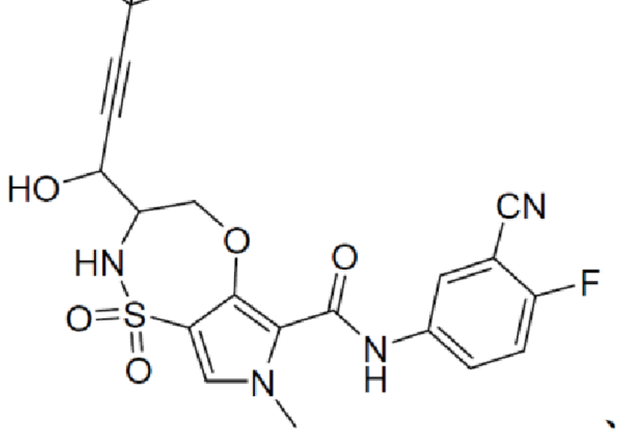
、

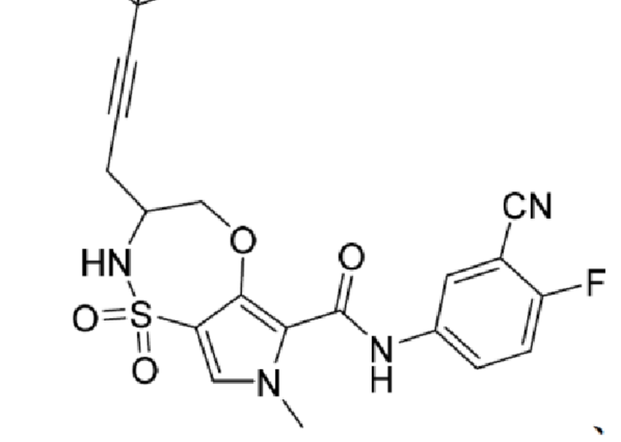


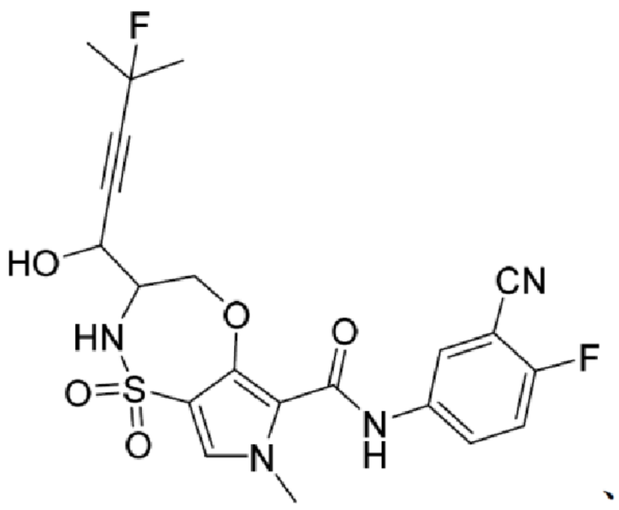
、

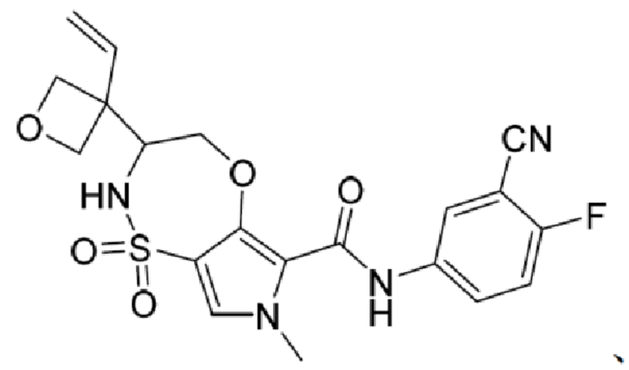


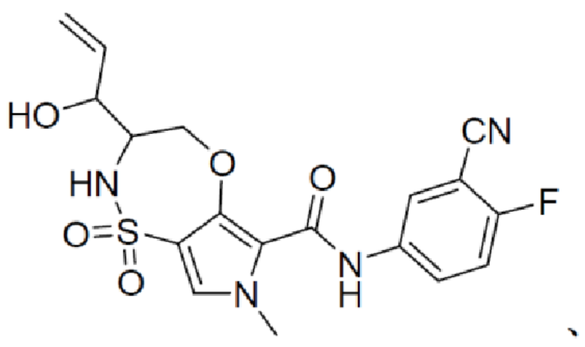


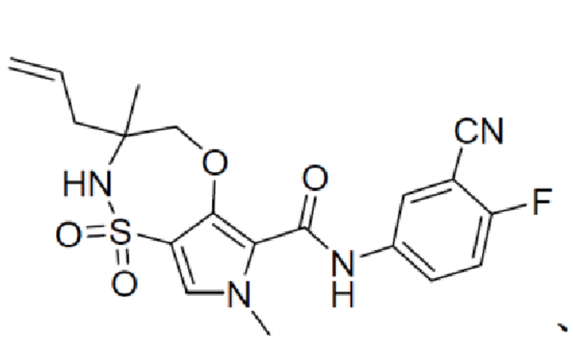


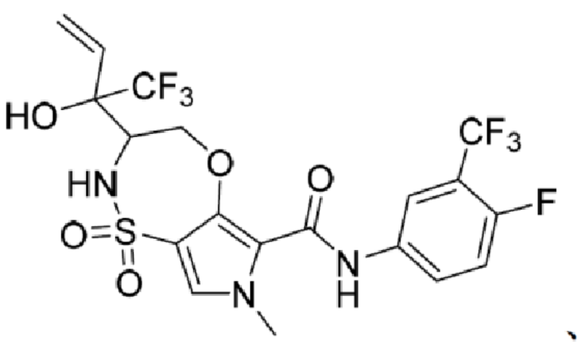


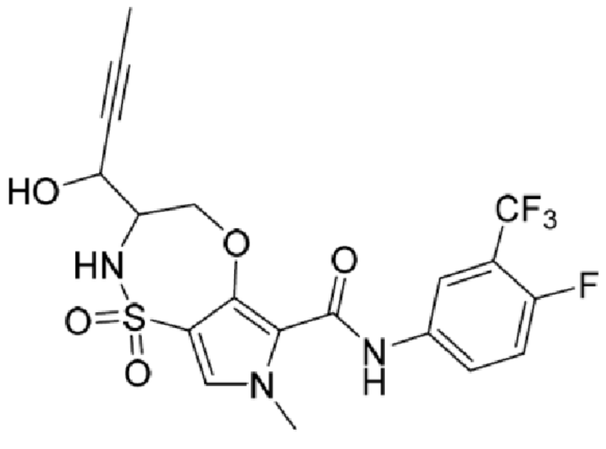


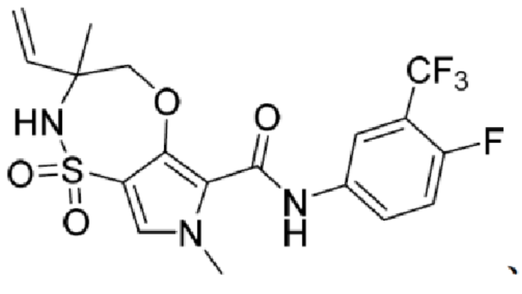


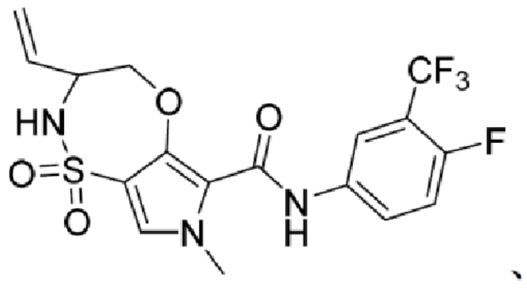


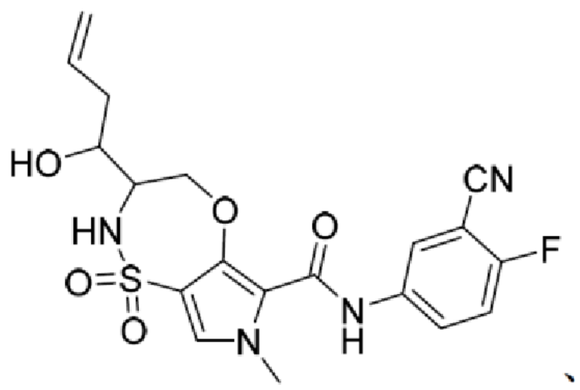
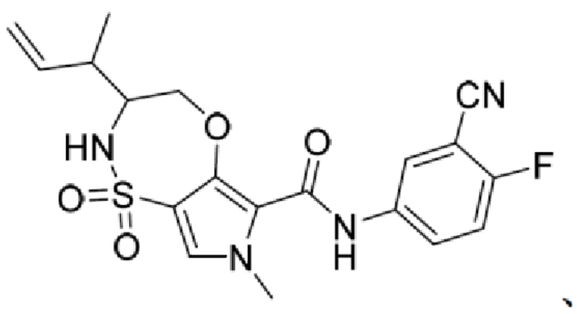
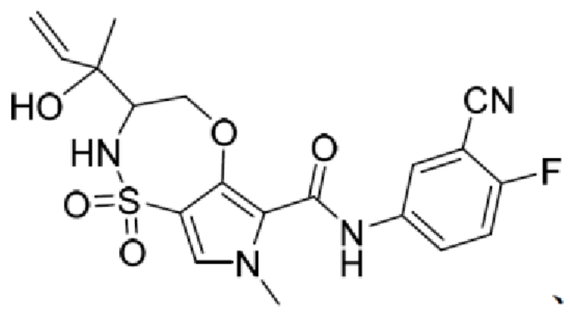






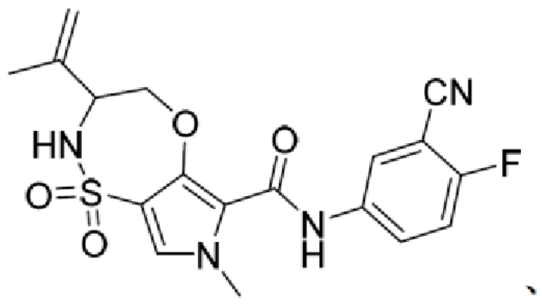
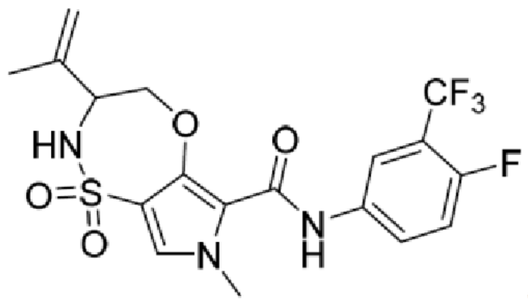
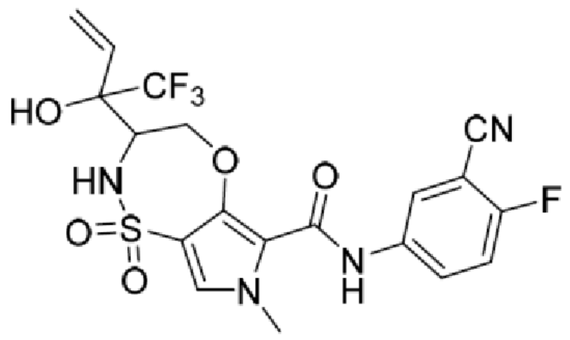
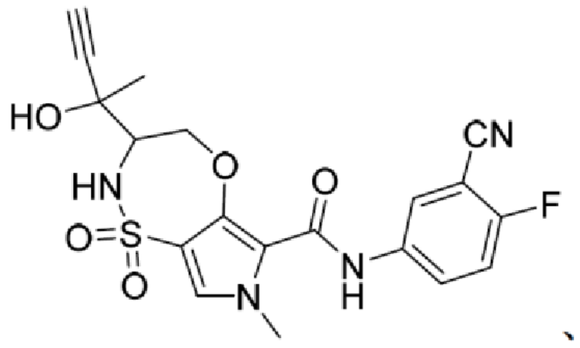
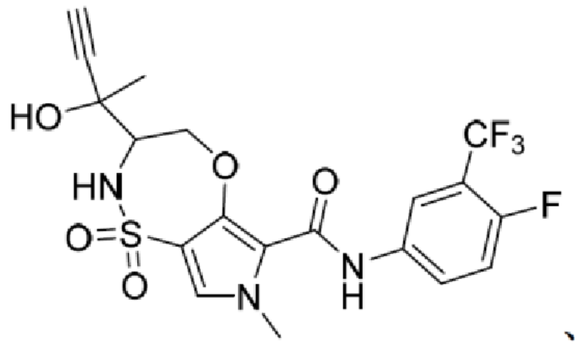
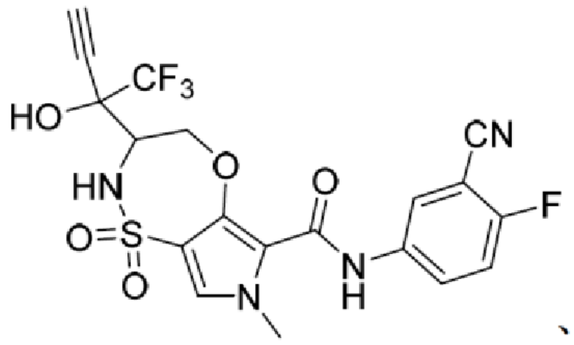
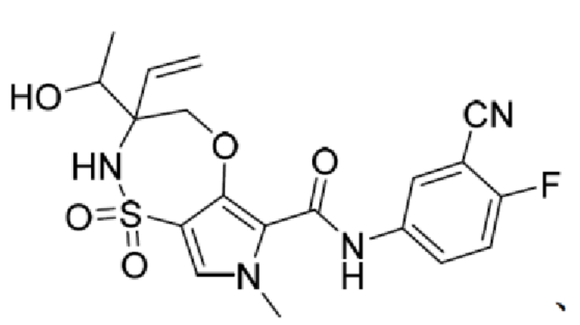
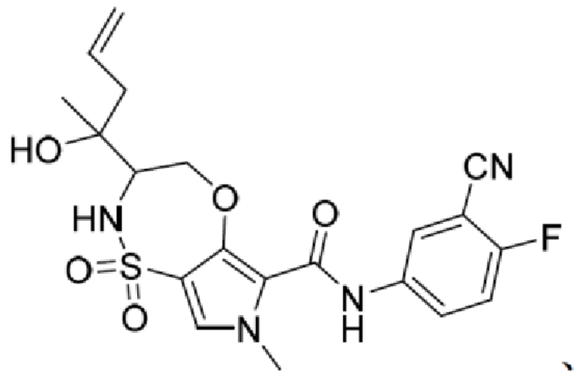
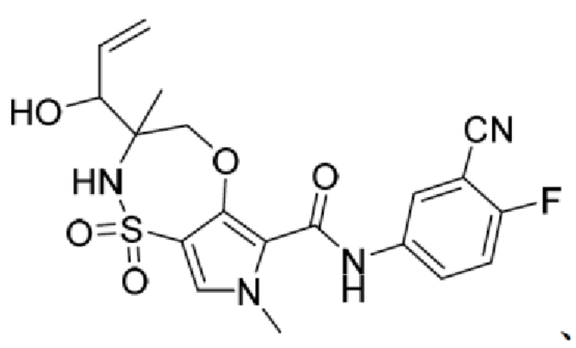
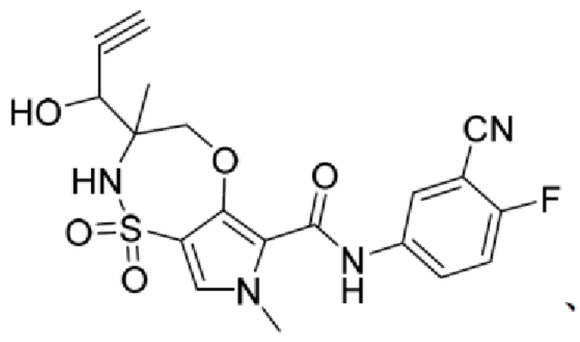
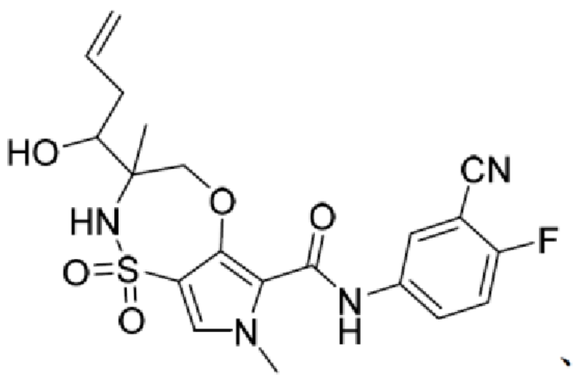
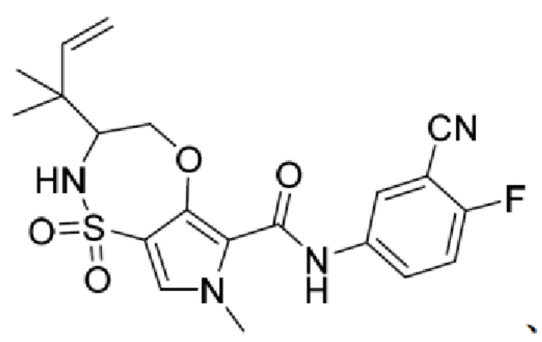
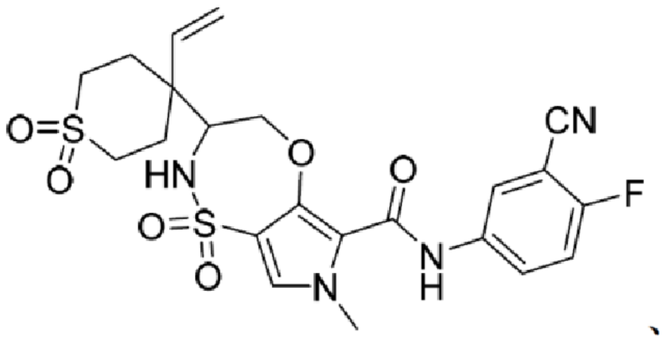
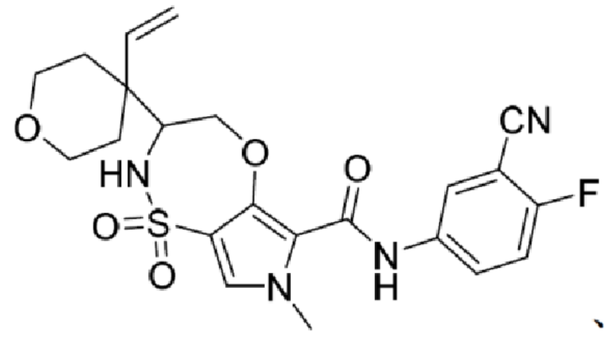


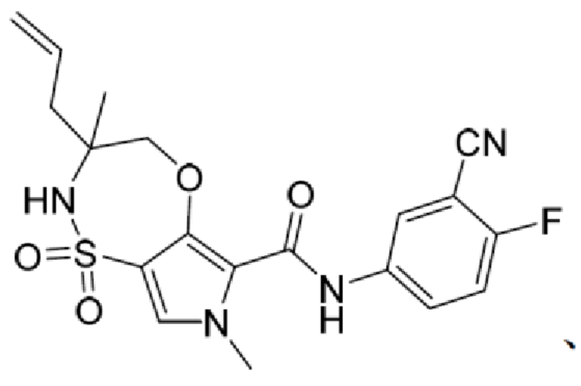
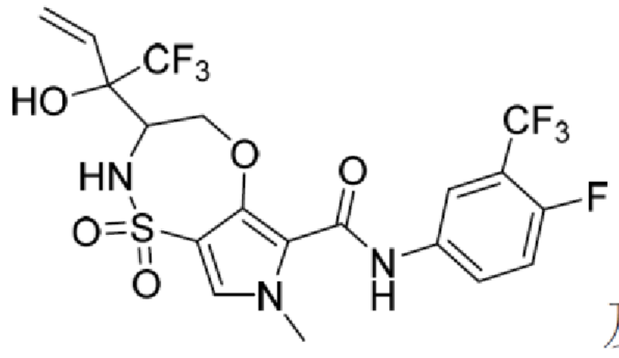
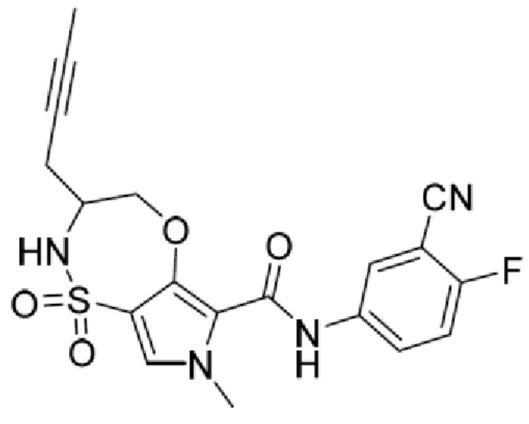



、

、

、

、

、

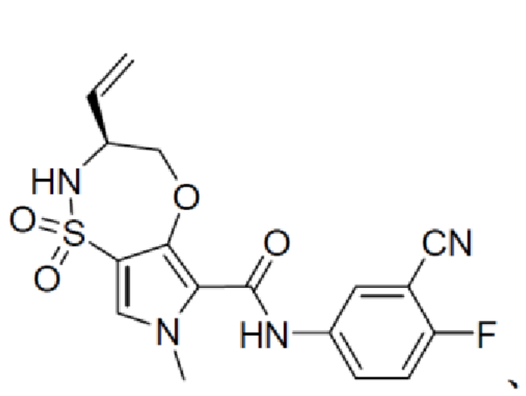
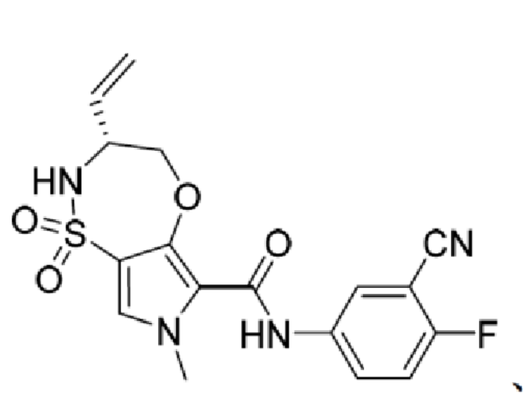
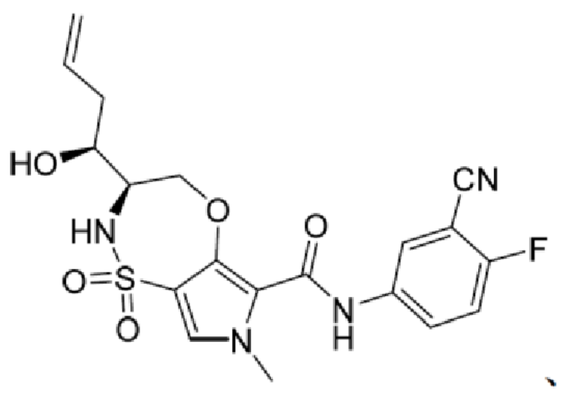
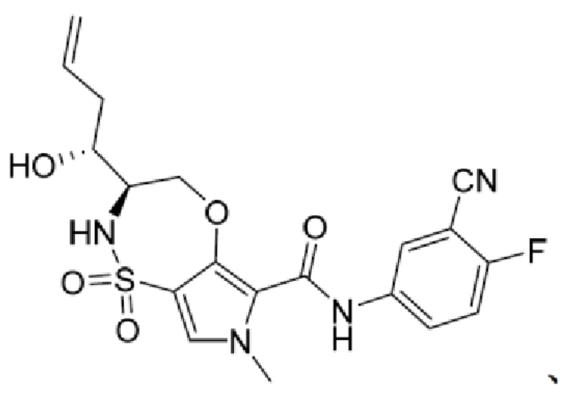
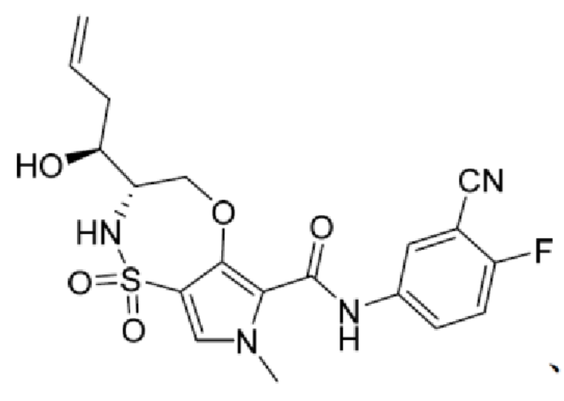
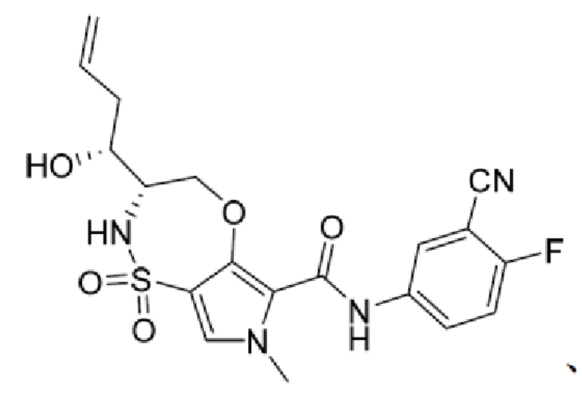
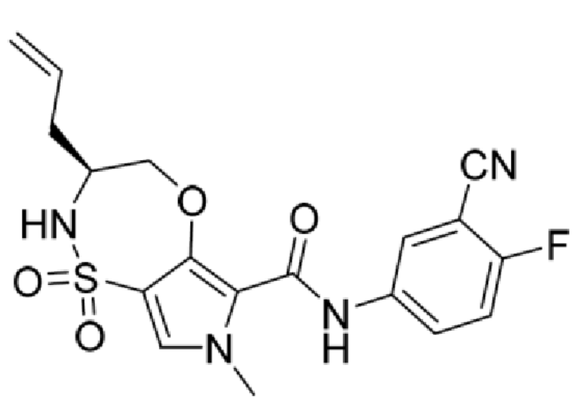
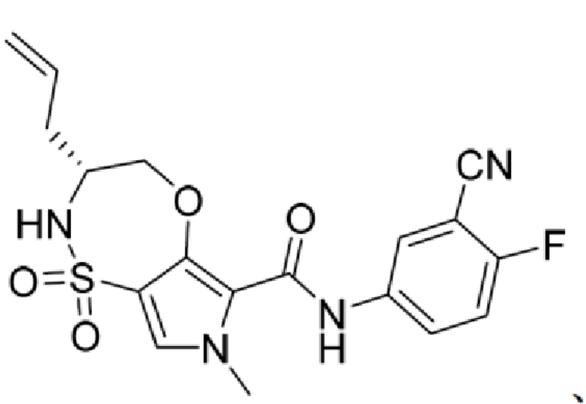
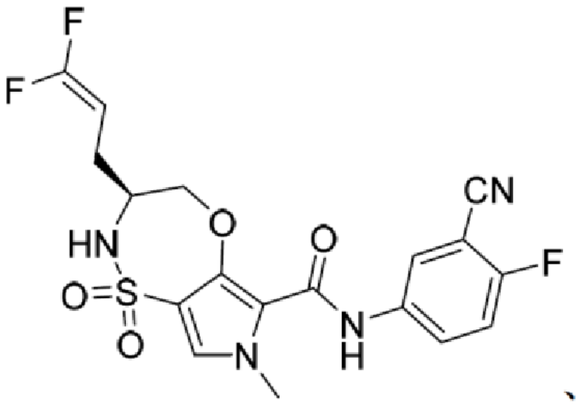
、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

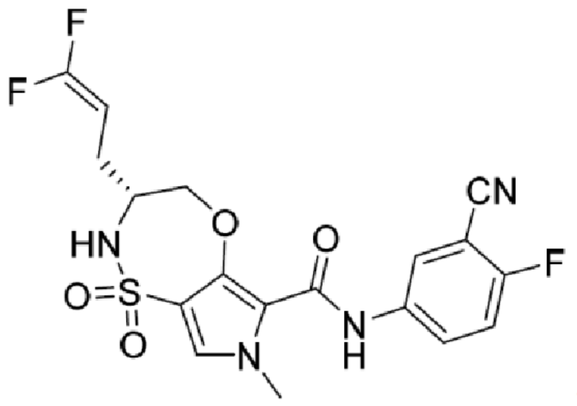
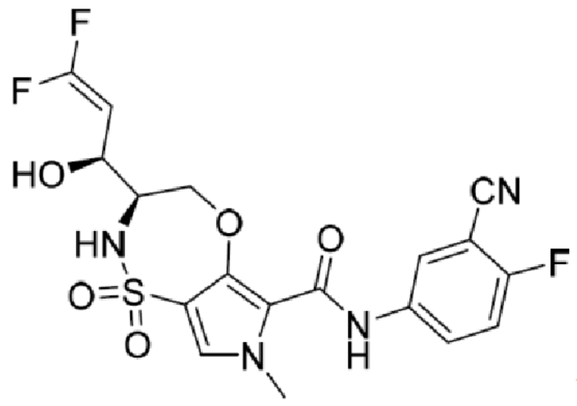
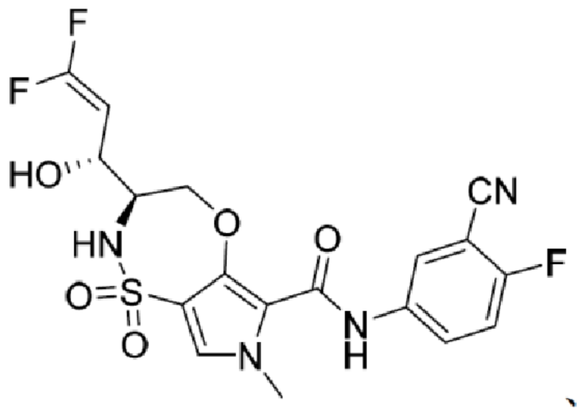
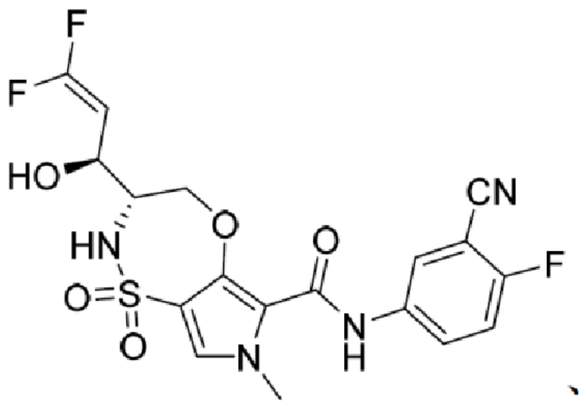
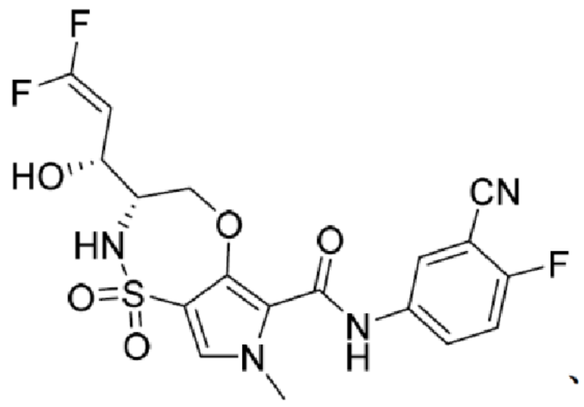
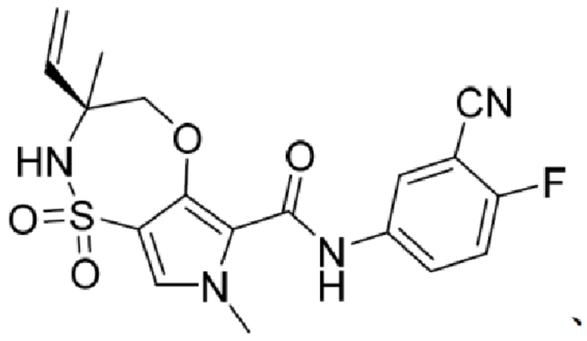
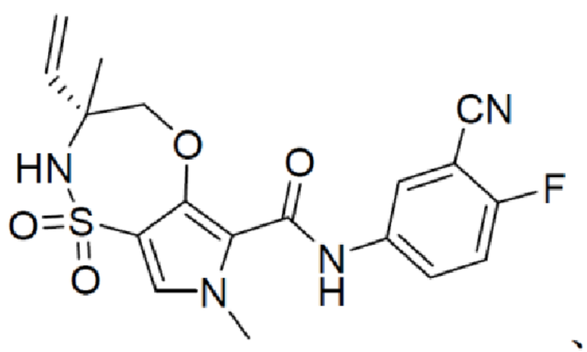
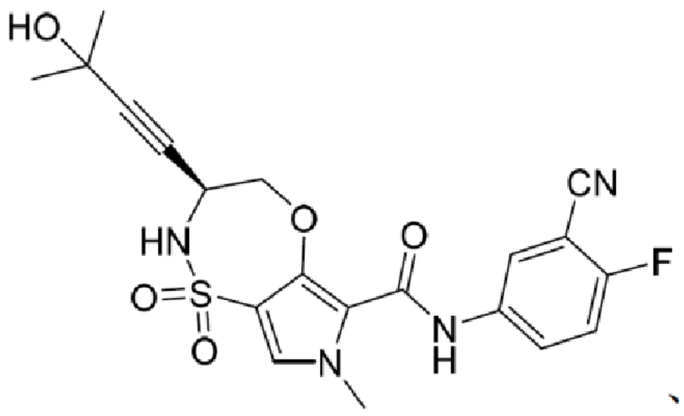
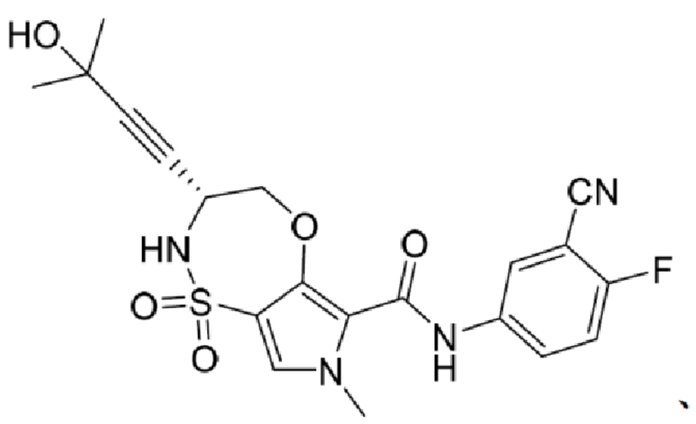
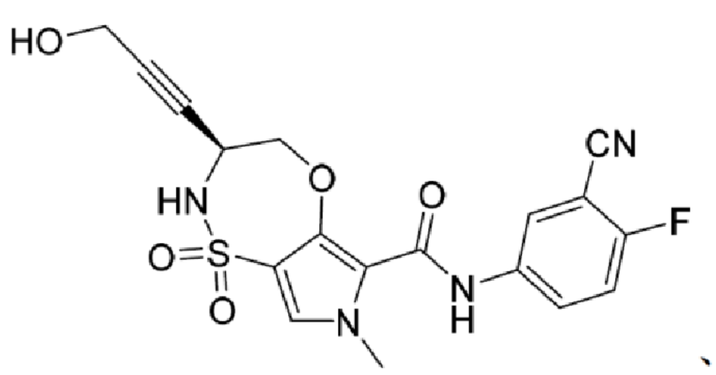
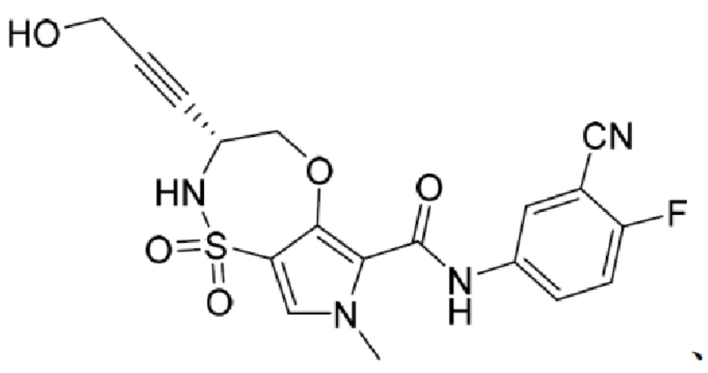
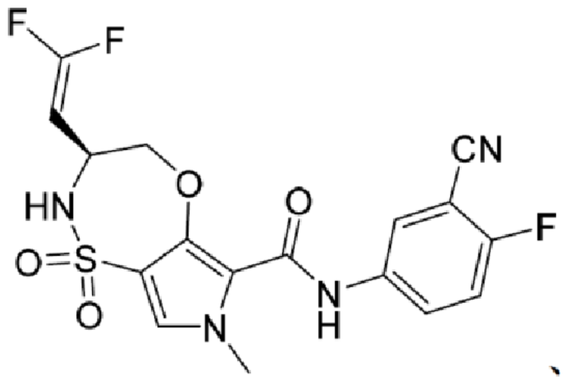

、

及


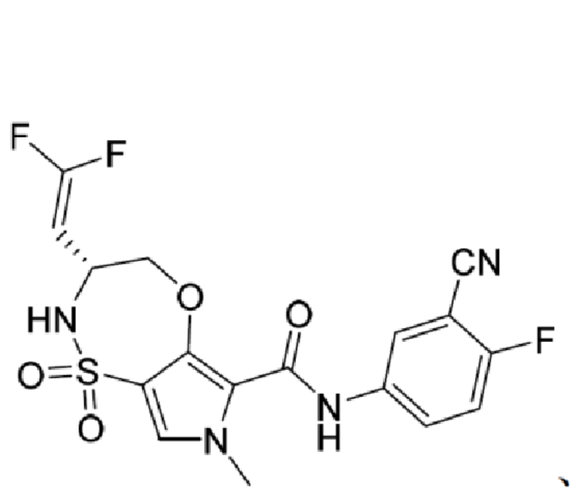
，或前述化合物中之任一者之醫藥學上可接受之鹽。

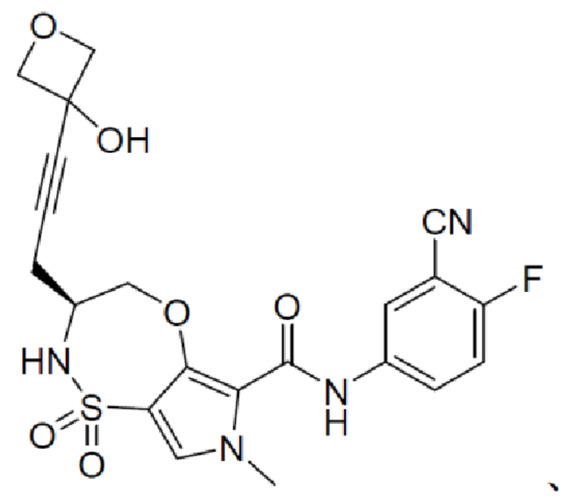
【請求項146】

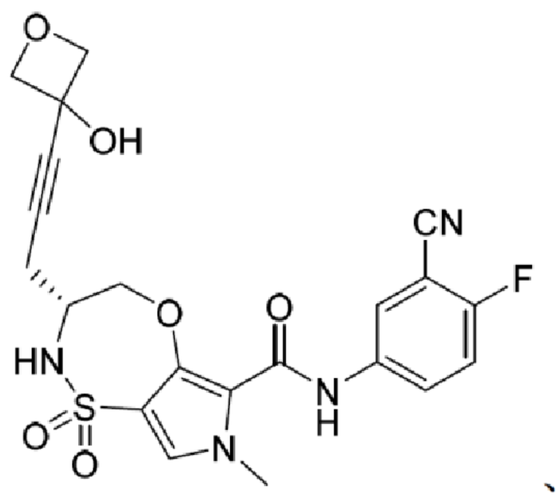
如請求項85之化合物，其中該化合物選自由以下組成之群：

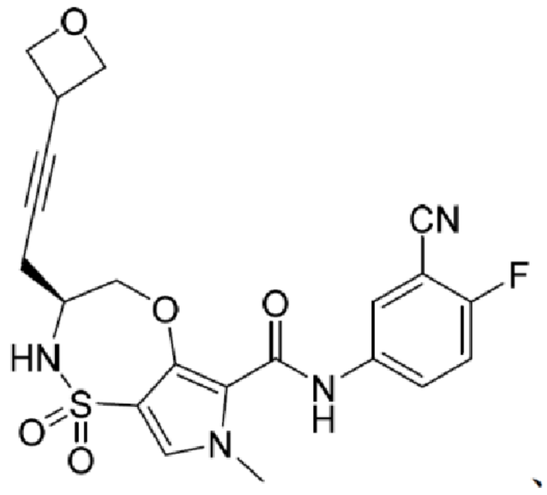

、

、

、

、

、

、

、

、

、

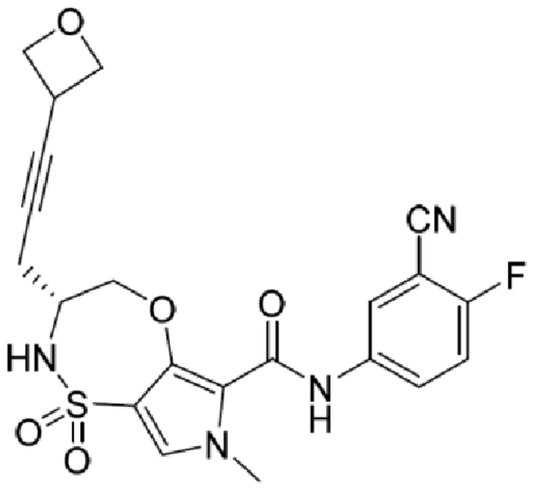

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

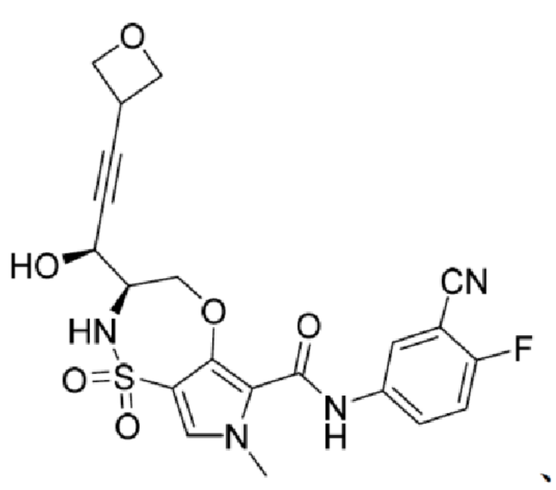


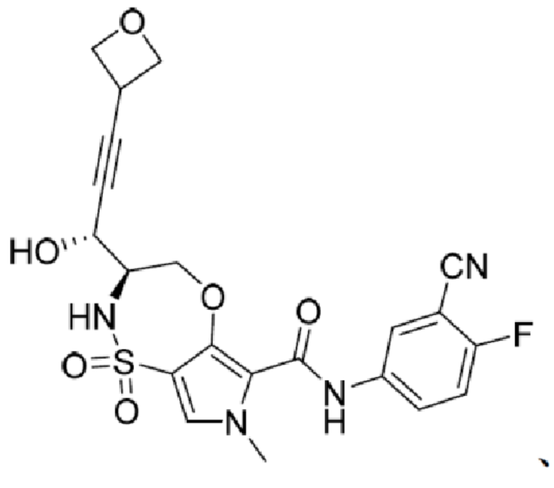


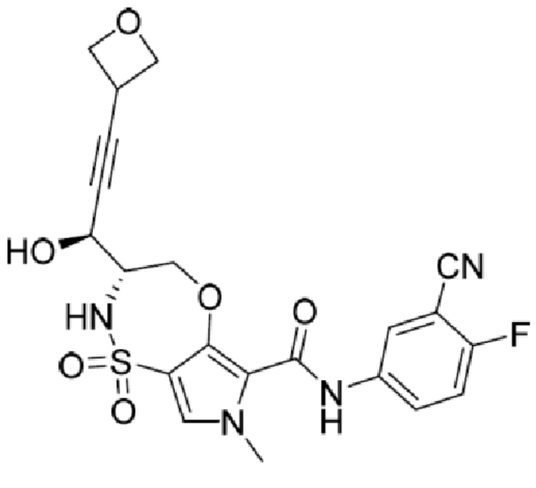


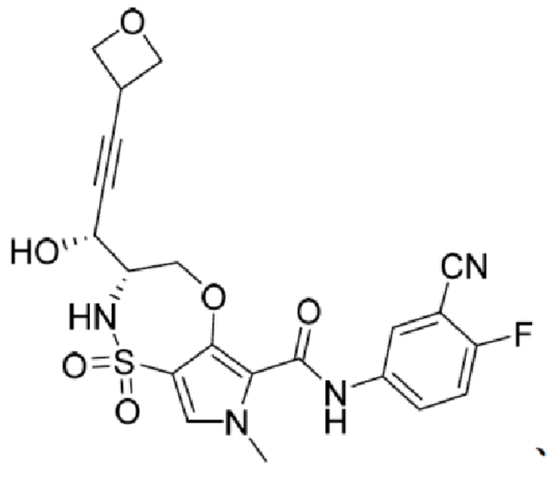


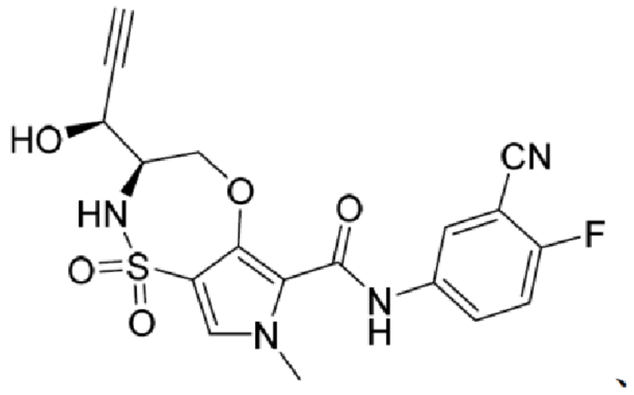


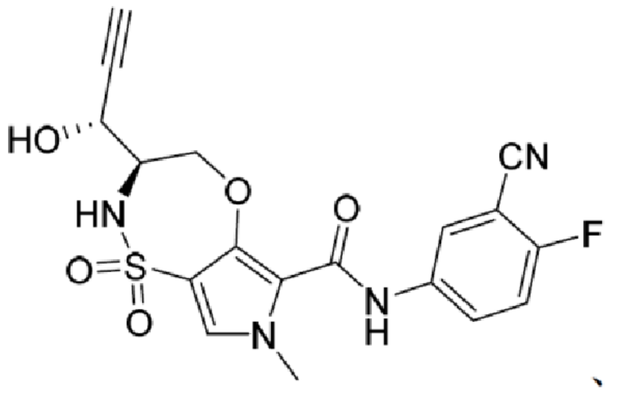


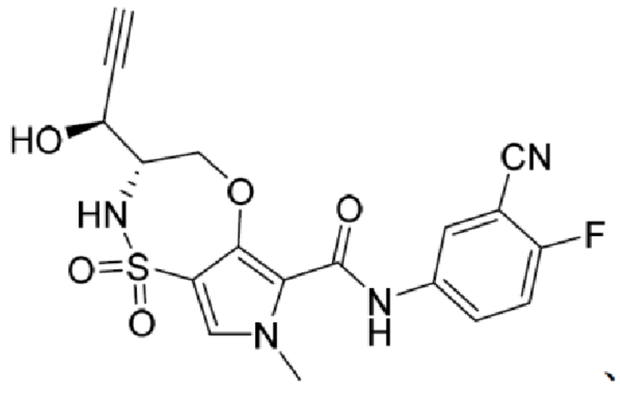


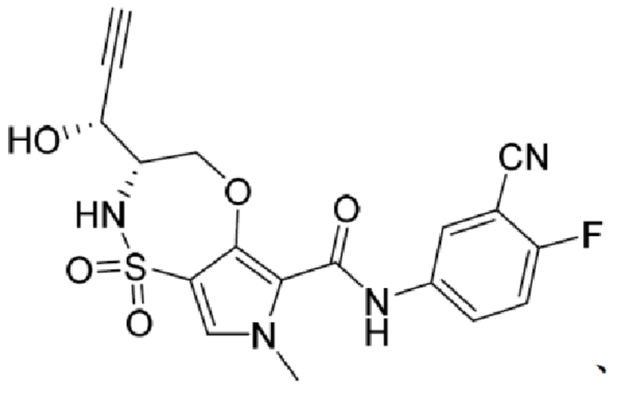


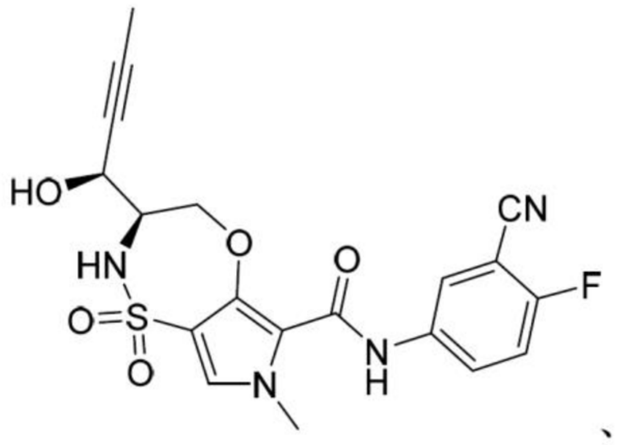


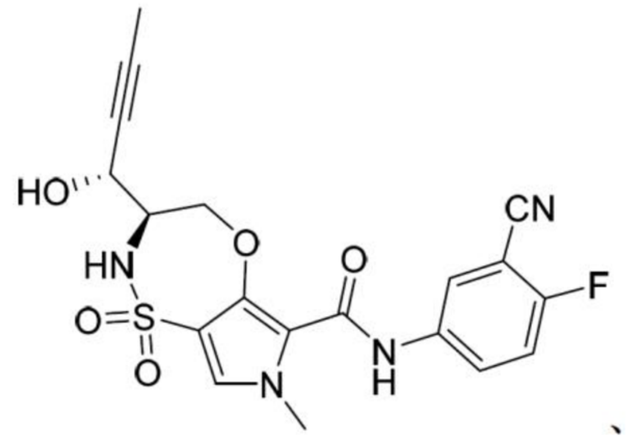


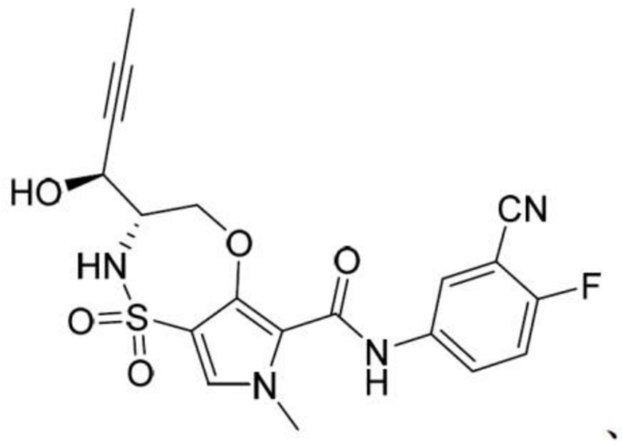


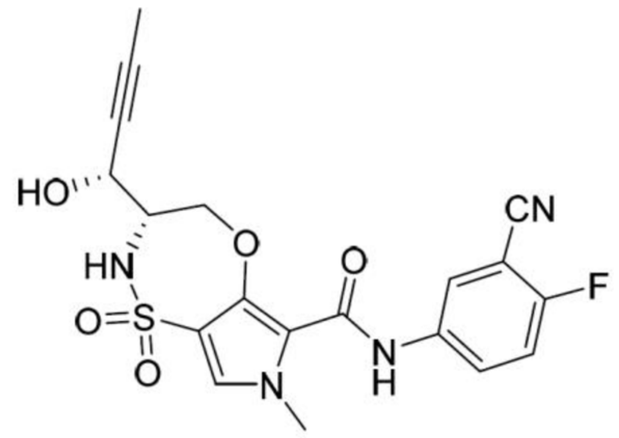


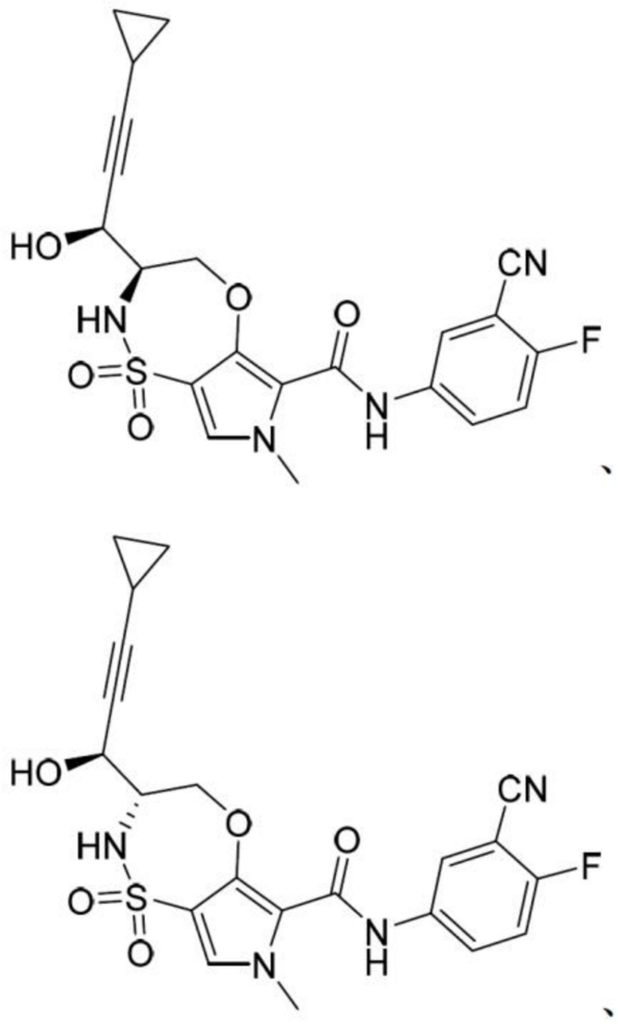


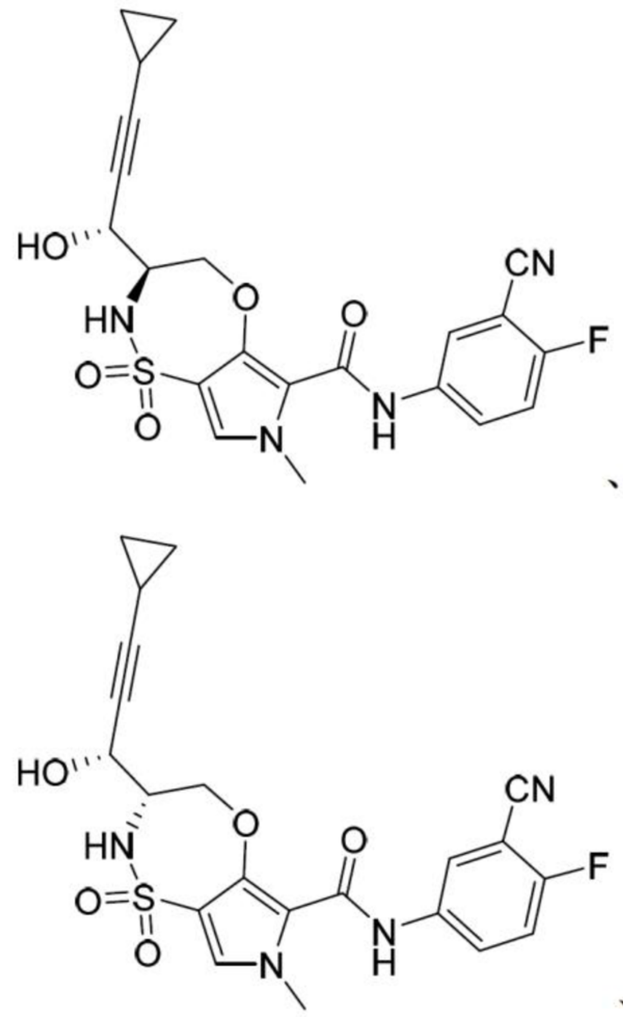


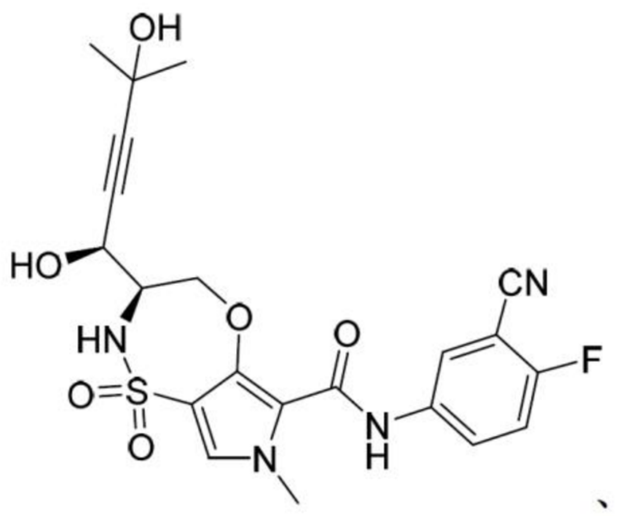


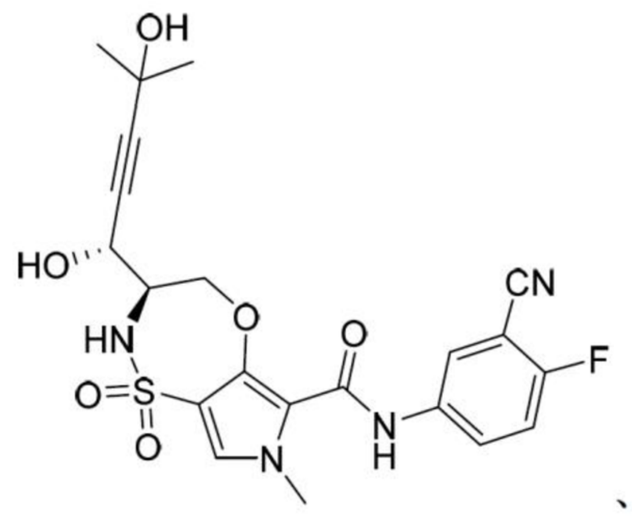


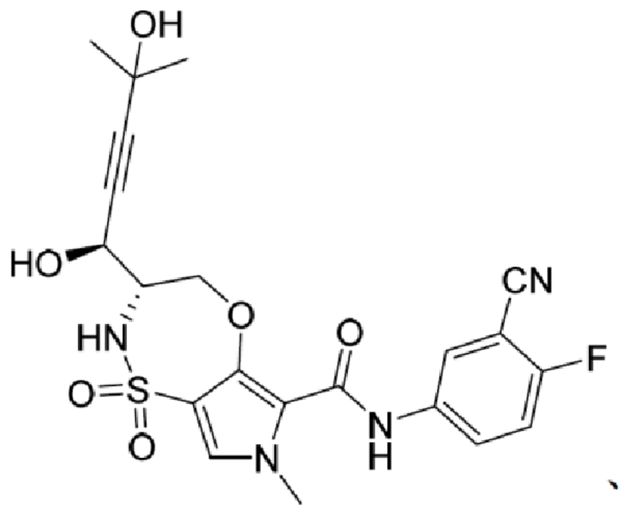


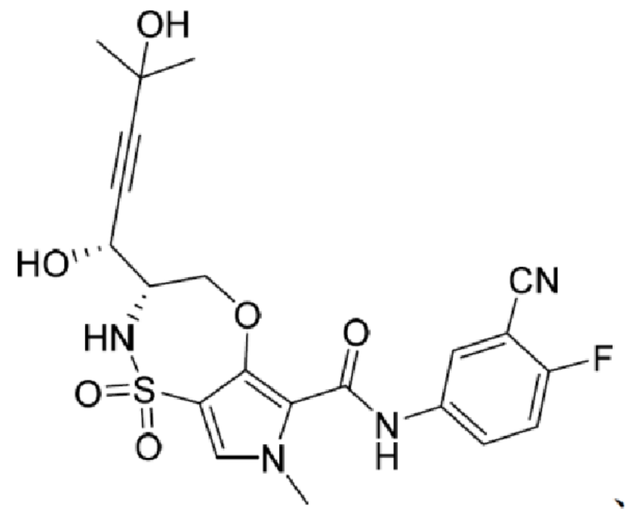


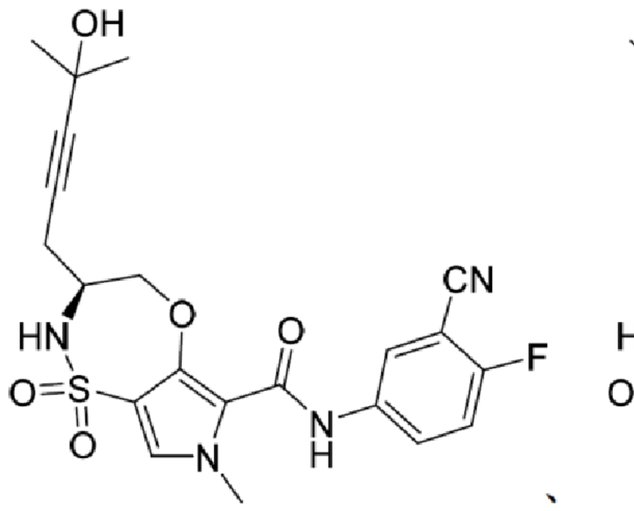


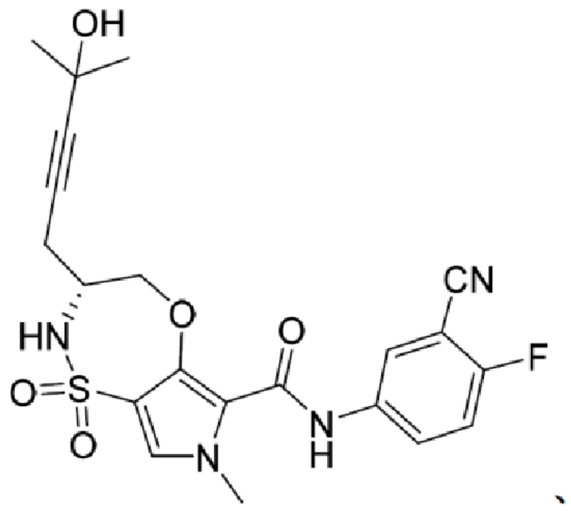


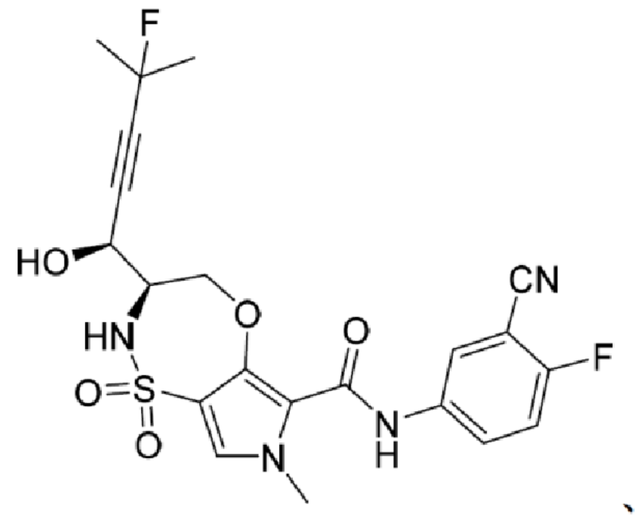


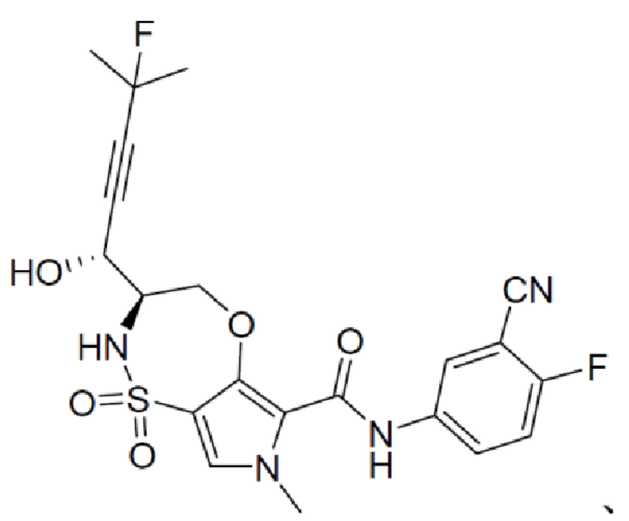


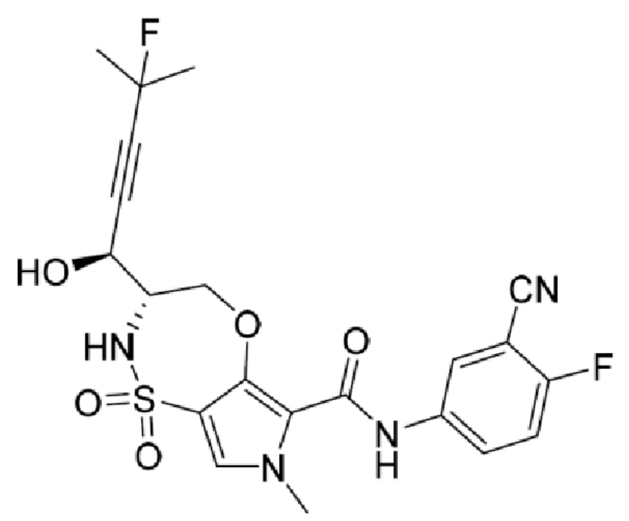


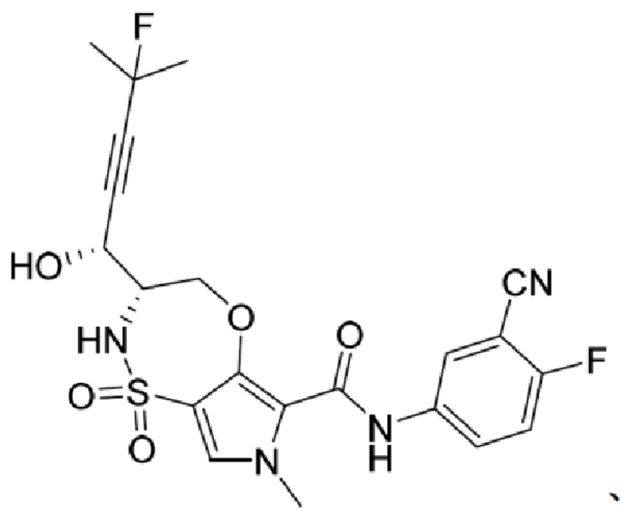


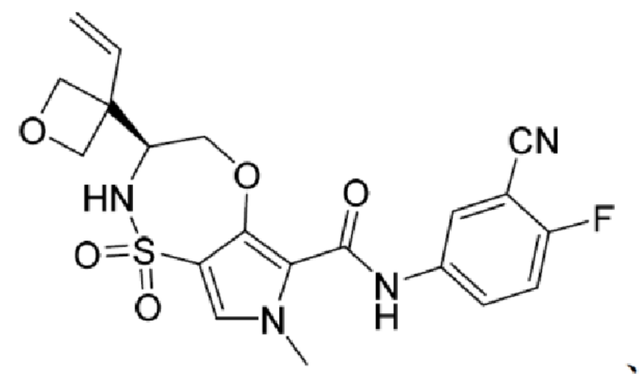


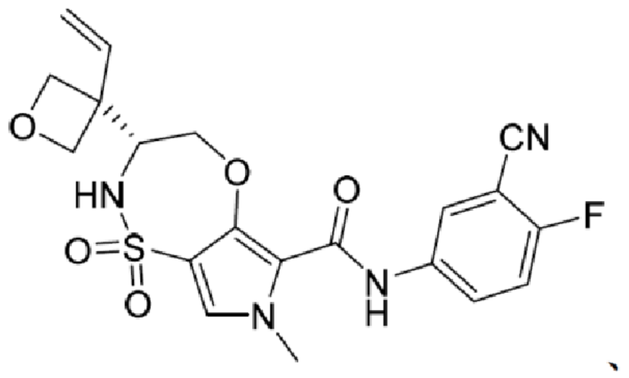


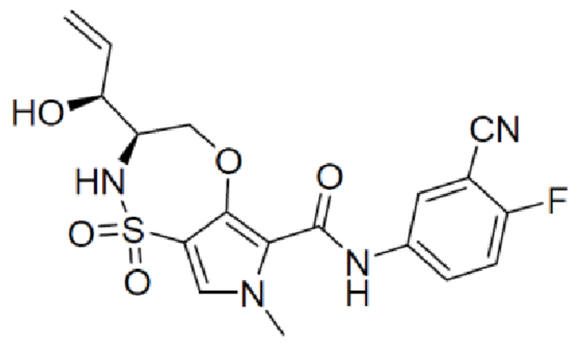


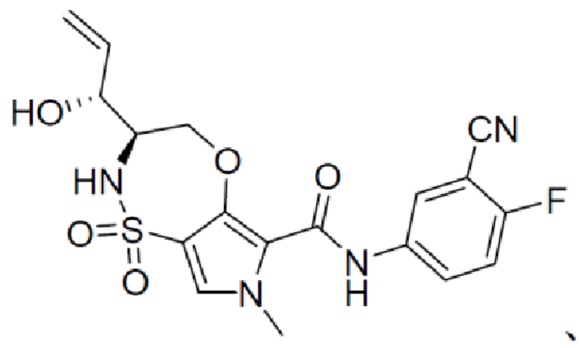


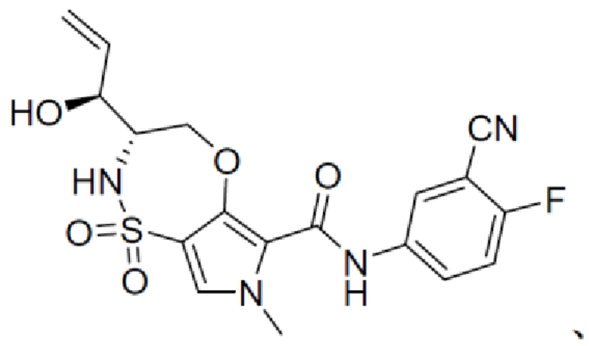
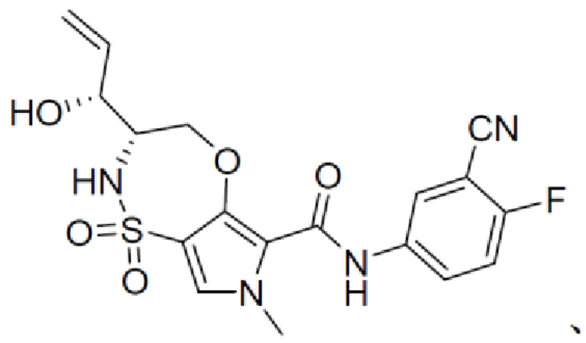
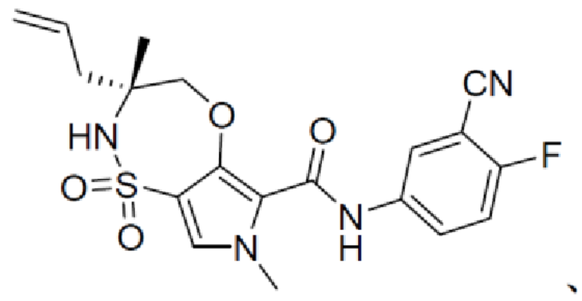
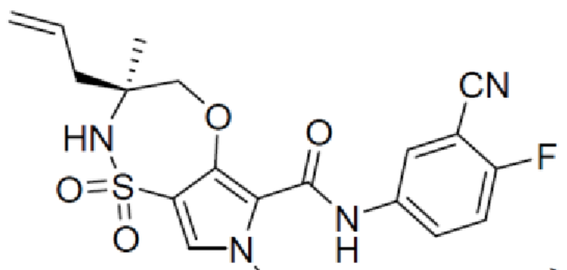
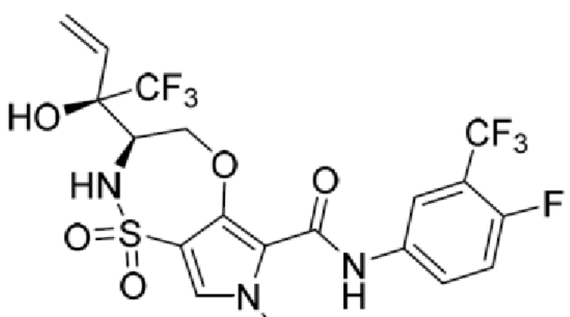
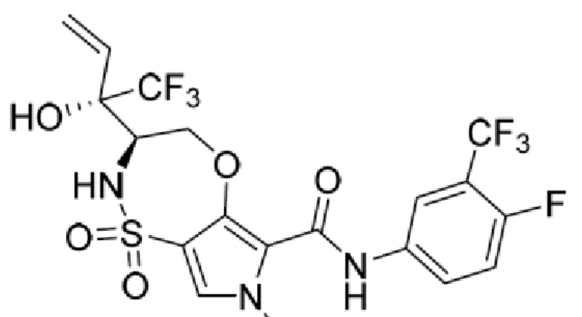
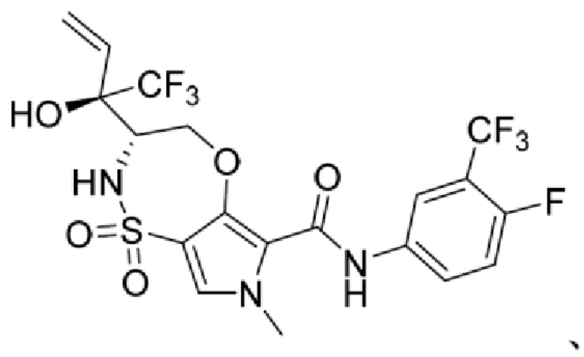
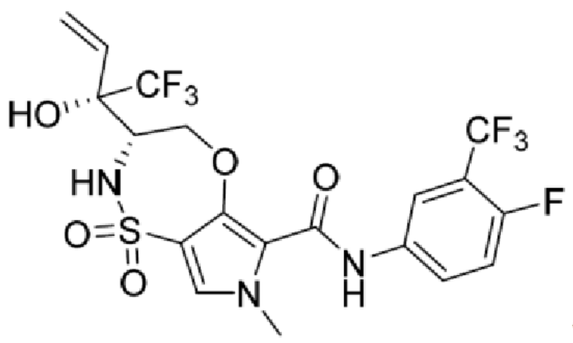
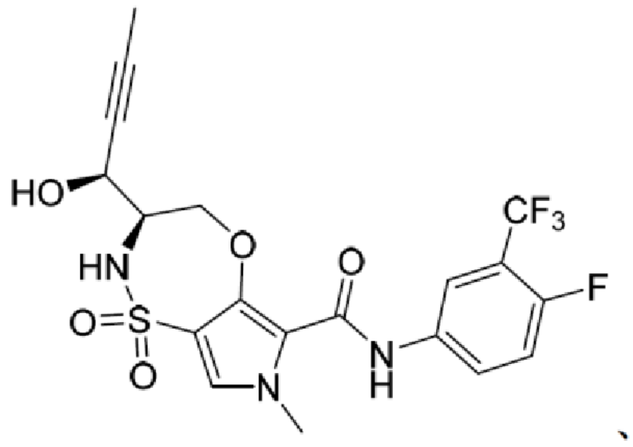
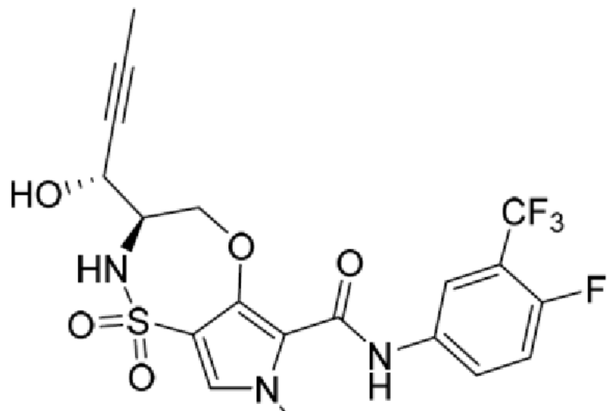
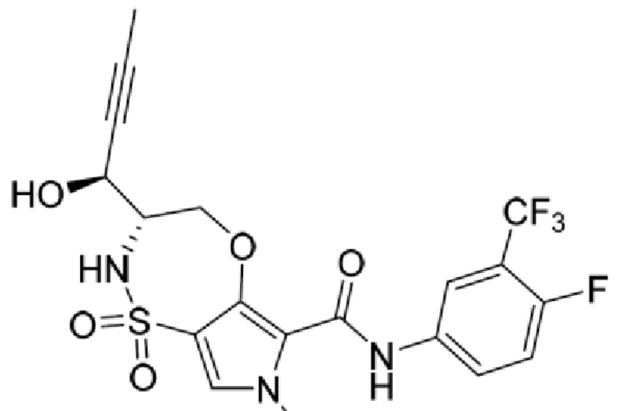
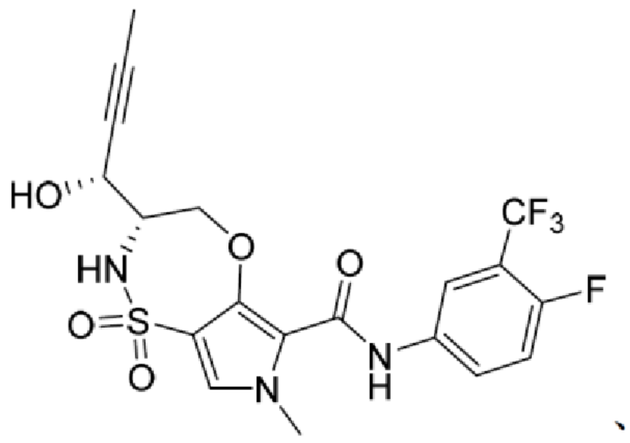
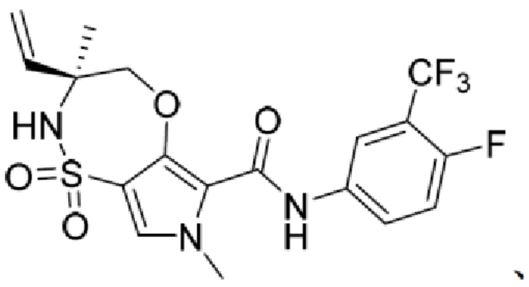
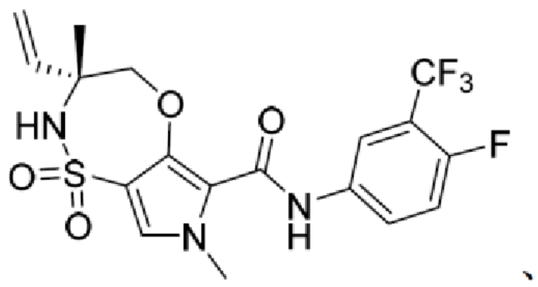
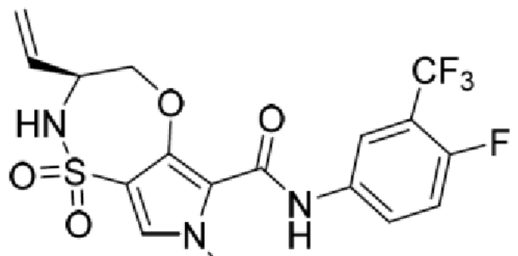
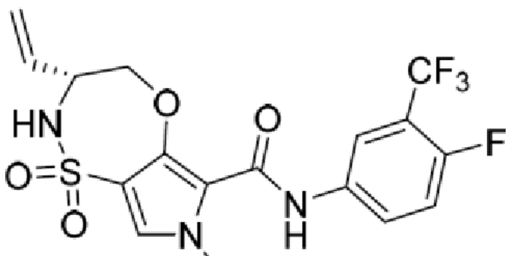
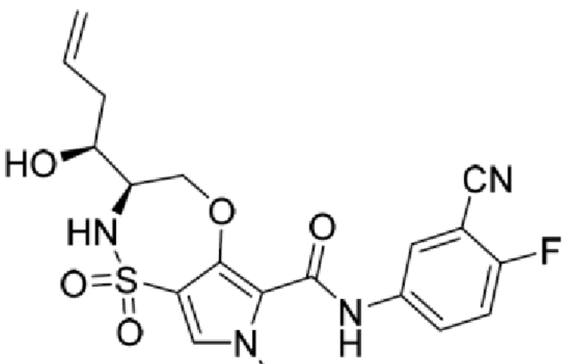


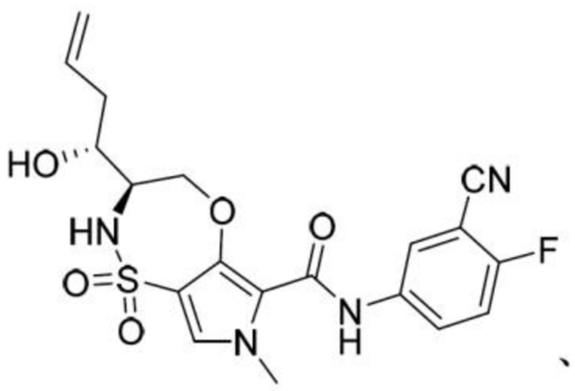
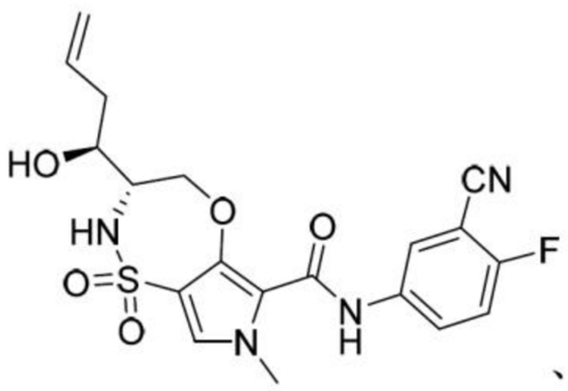
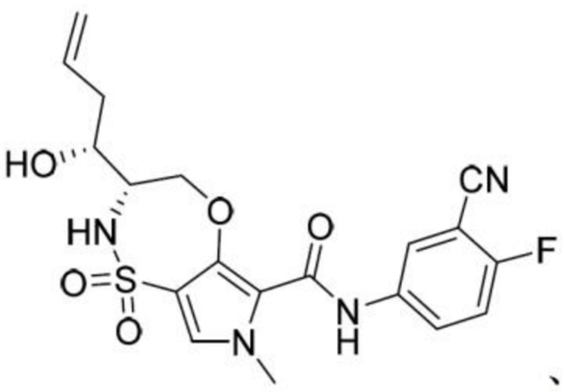






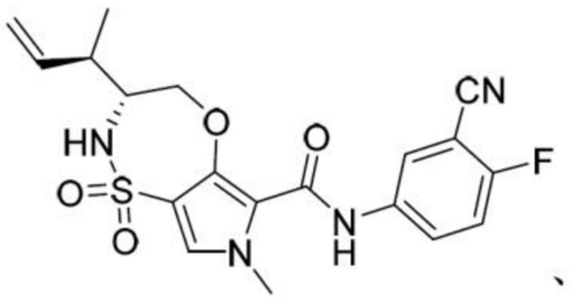
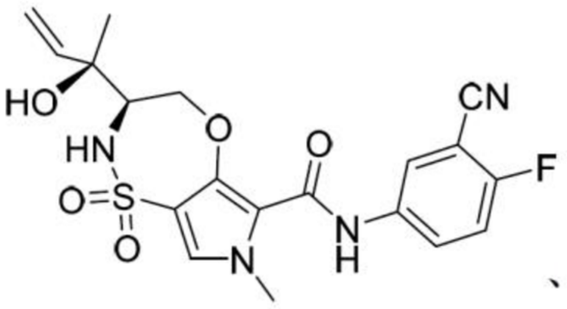
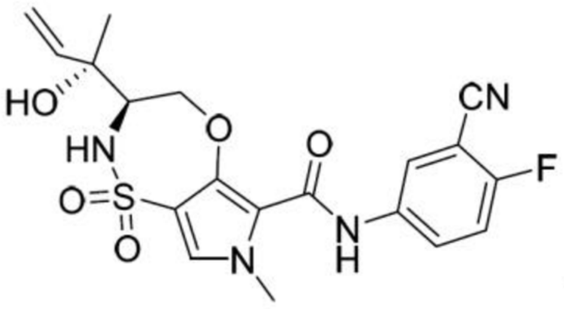
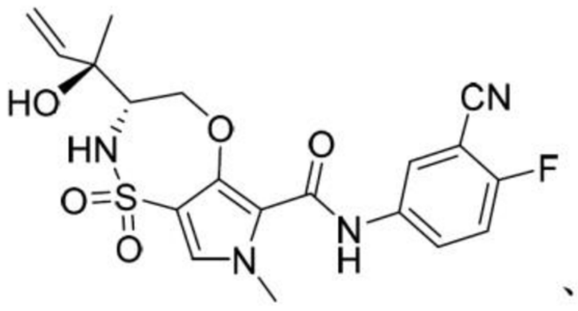
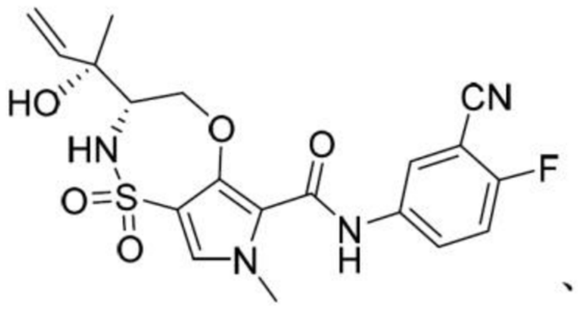
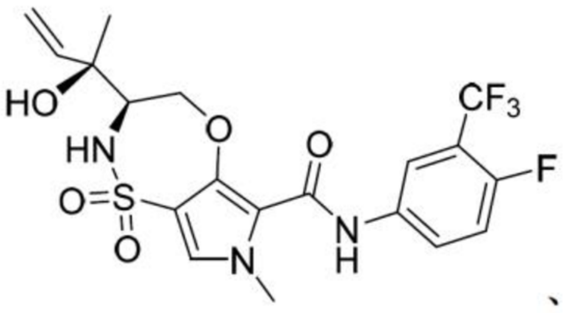
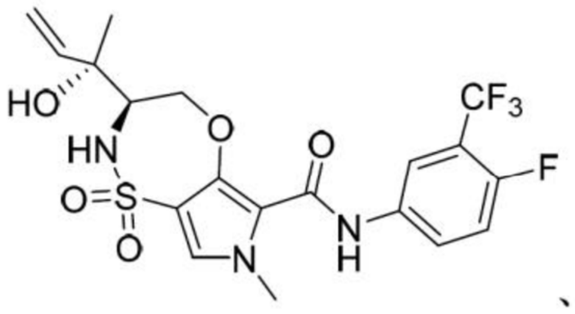
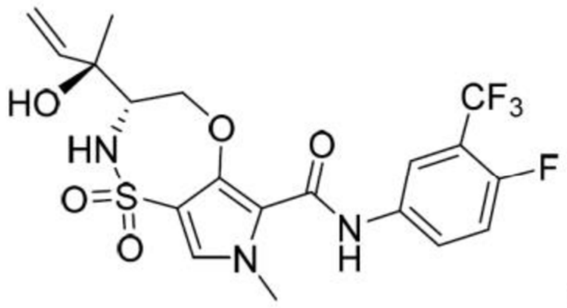
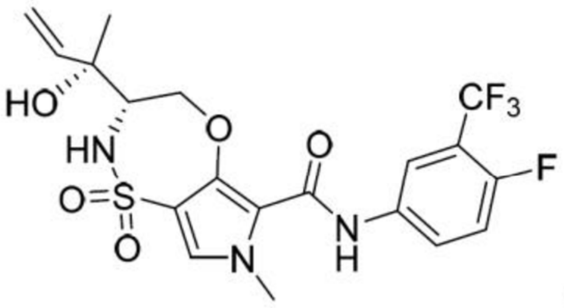
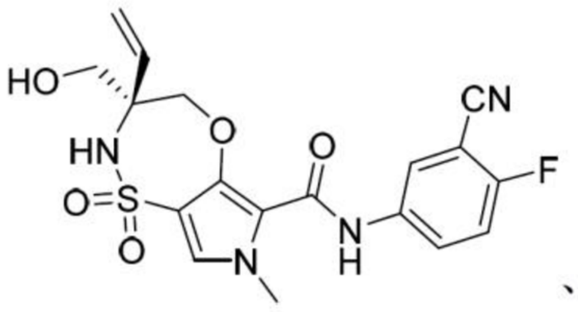
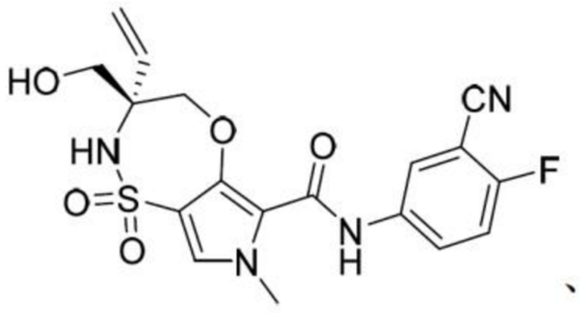
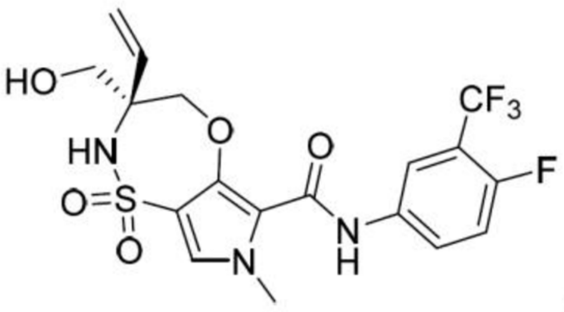
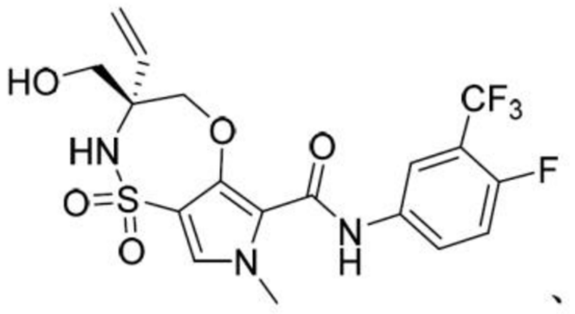
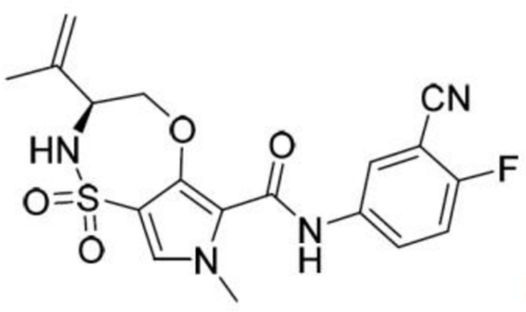
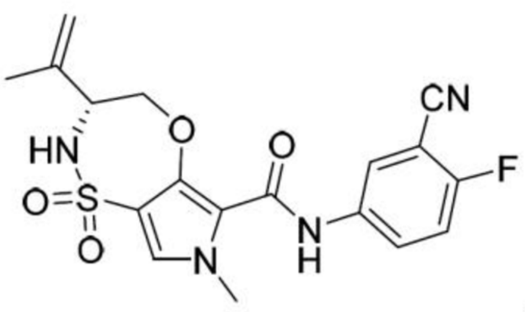


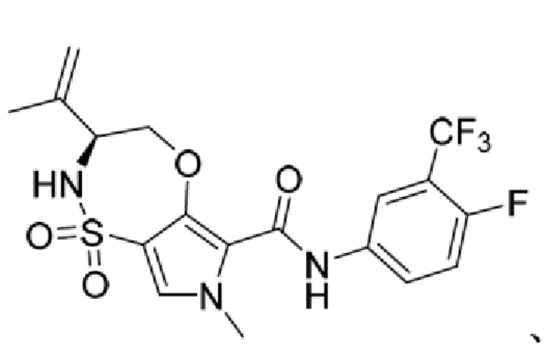
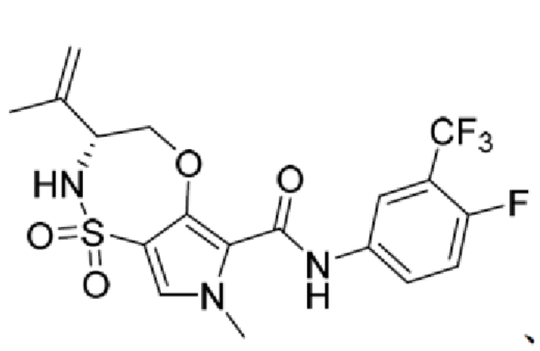
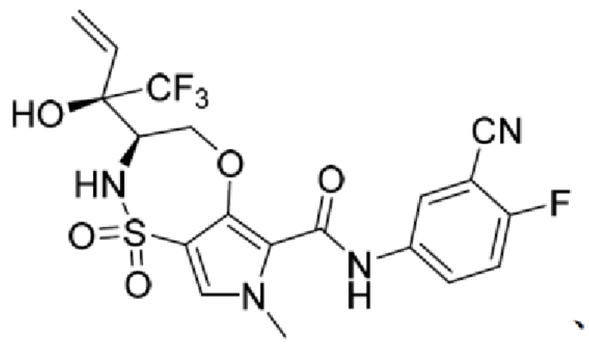
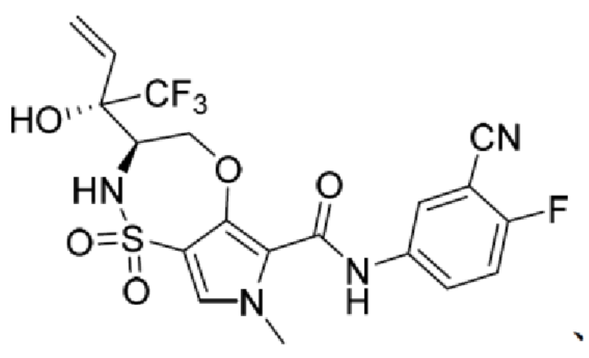
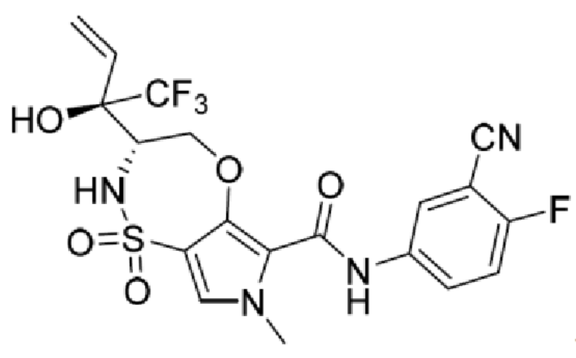
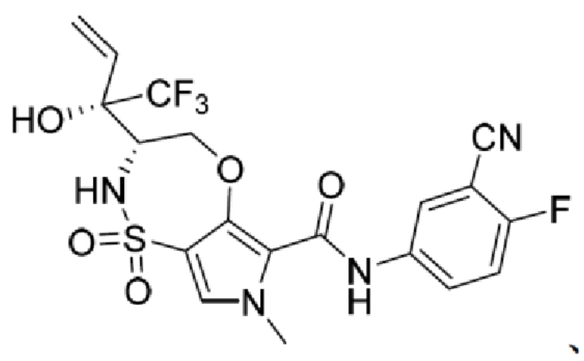
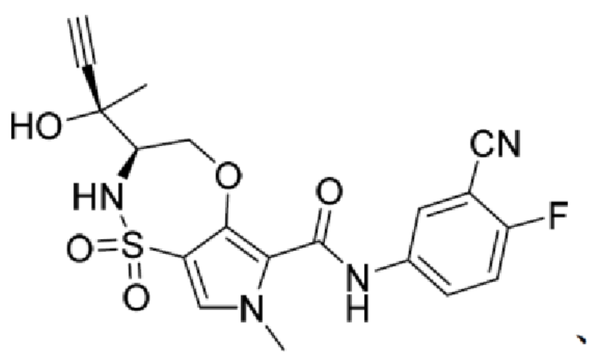
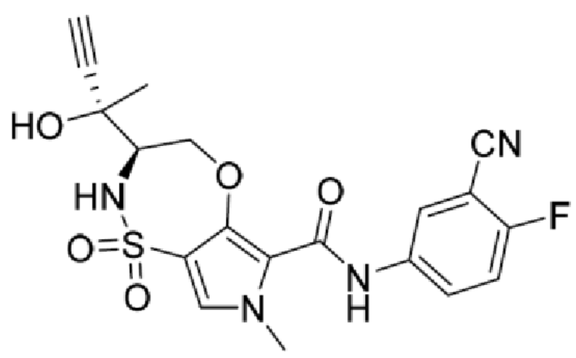
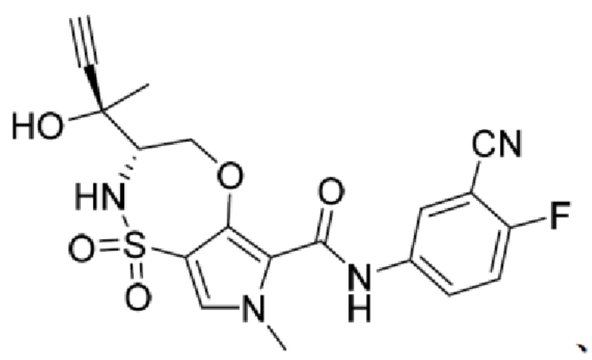
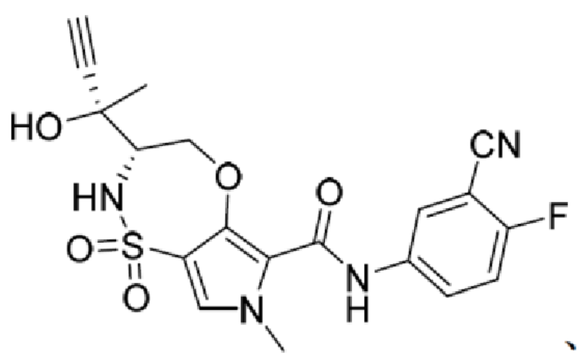
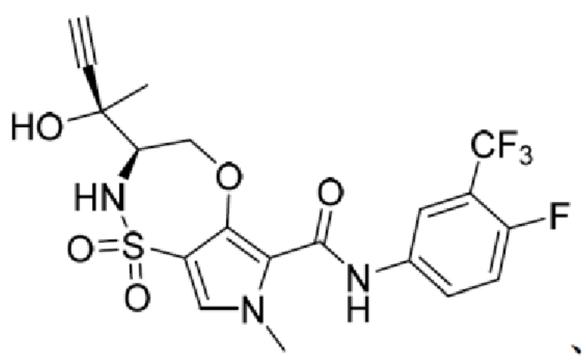
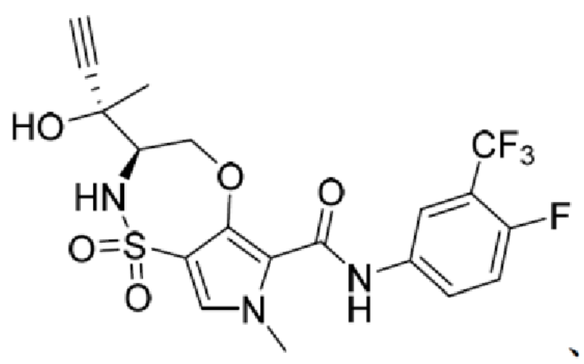
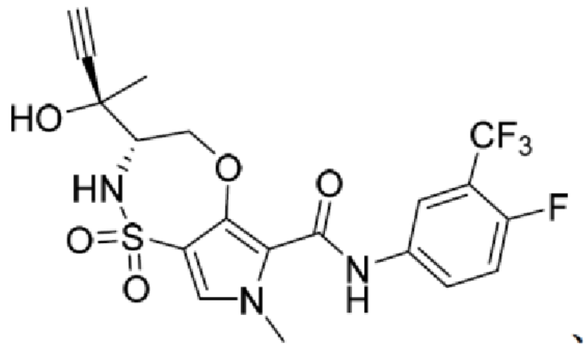
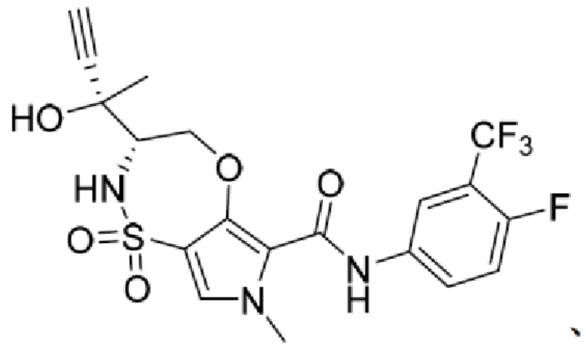
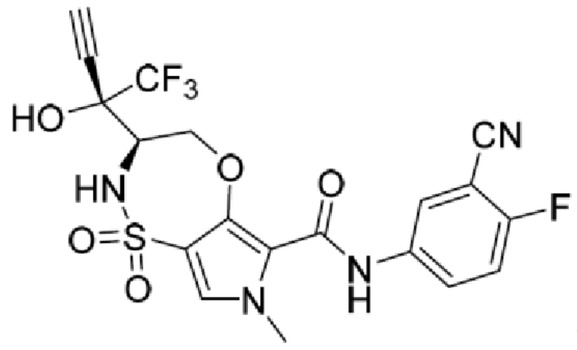
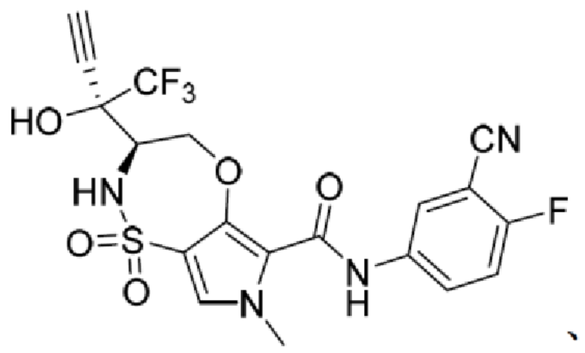
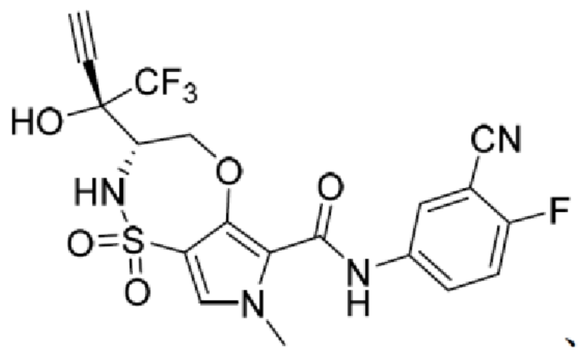
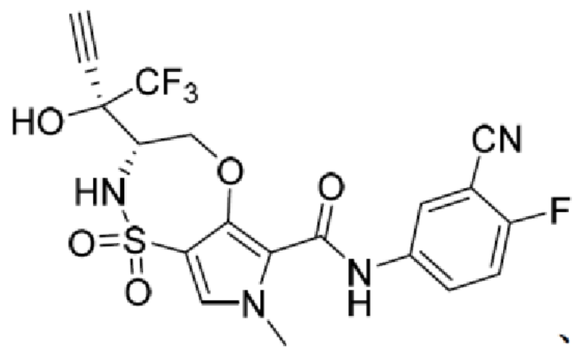
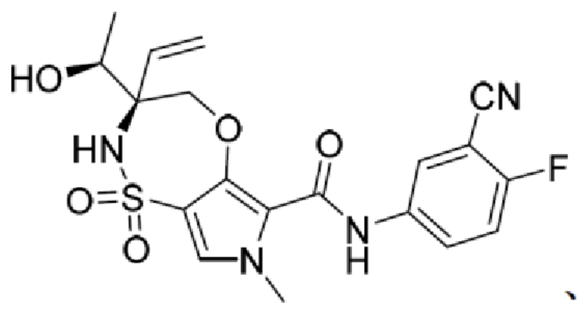
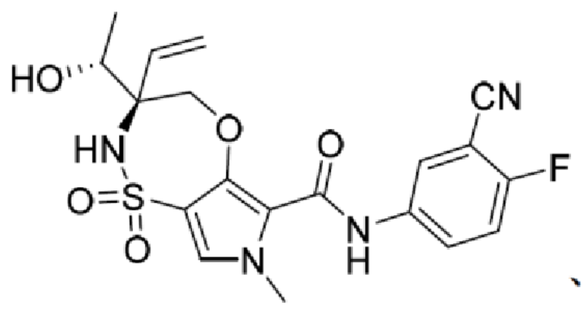
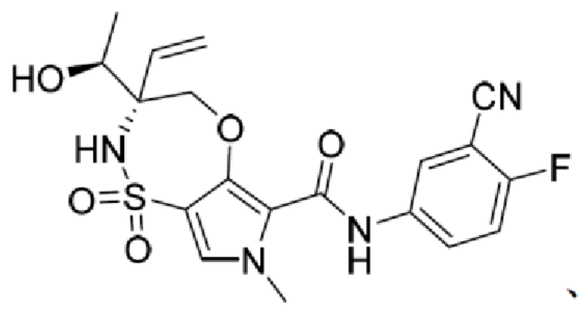


















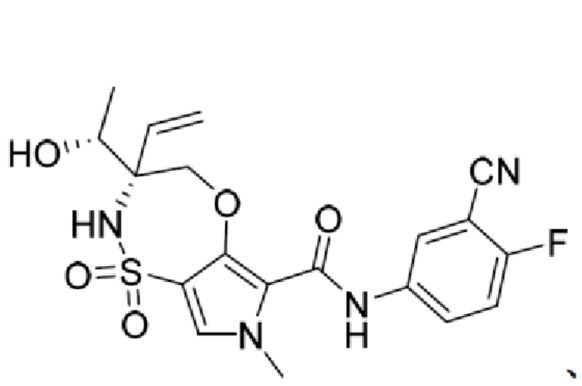
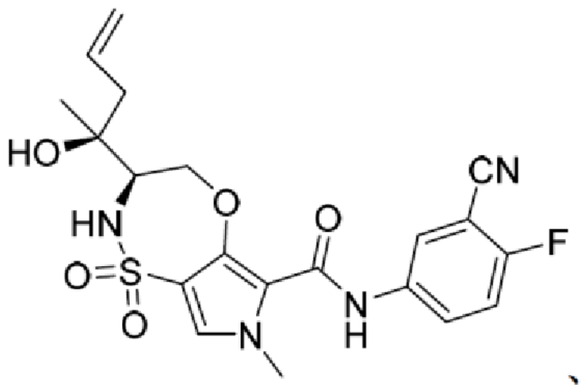
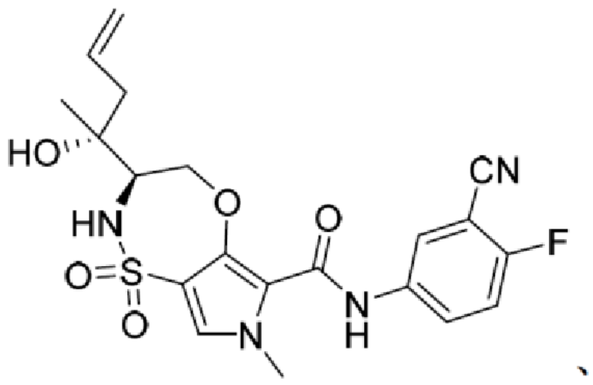

、

、

、

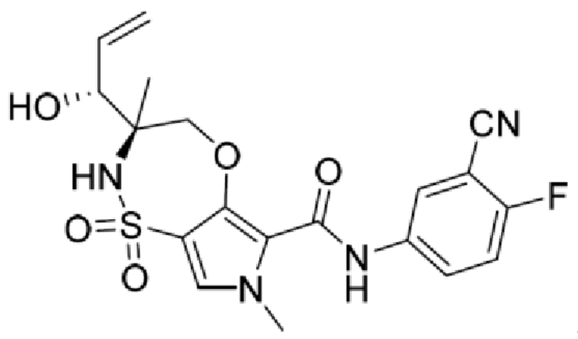
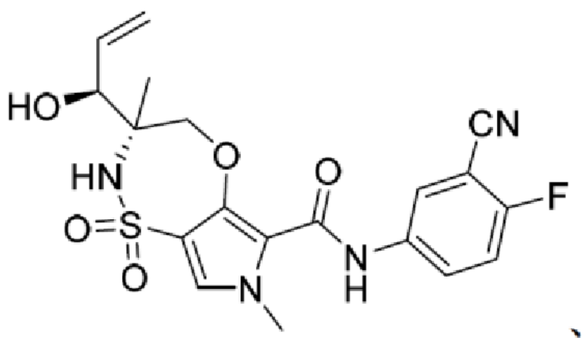
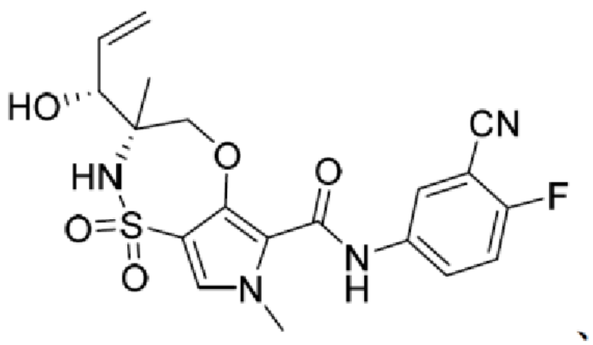
、

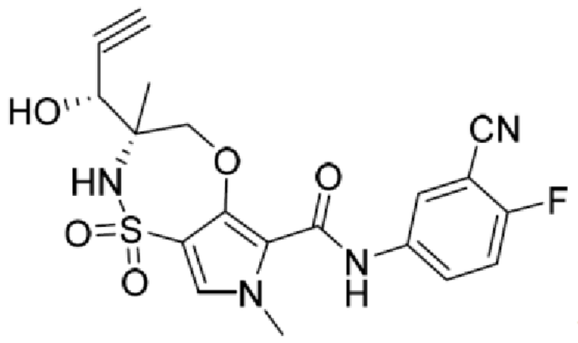
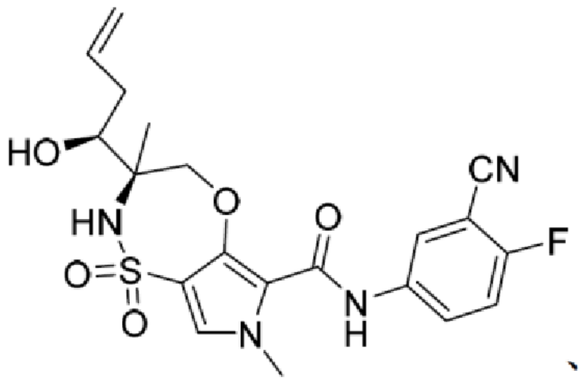
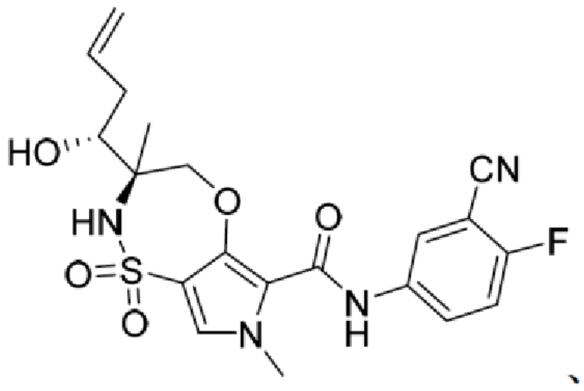
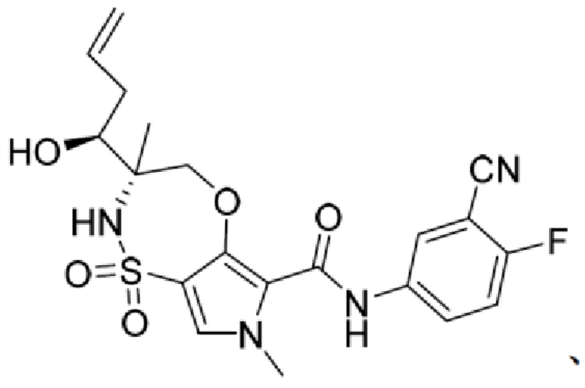
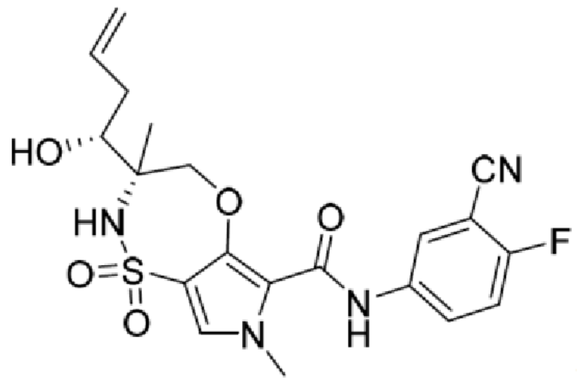
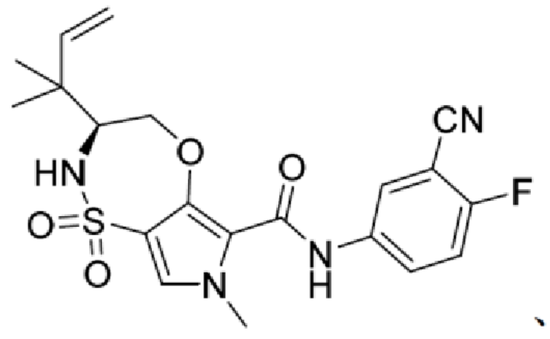
、

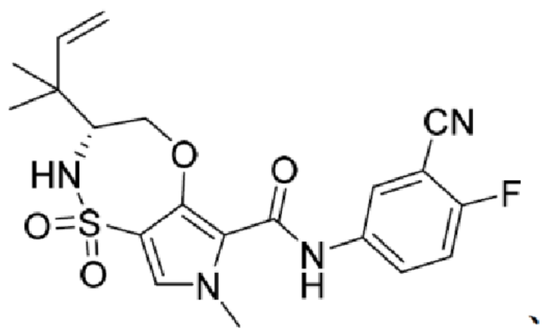
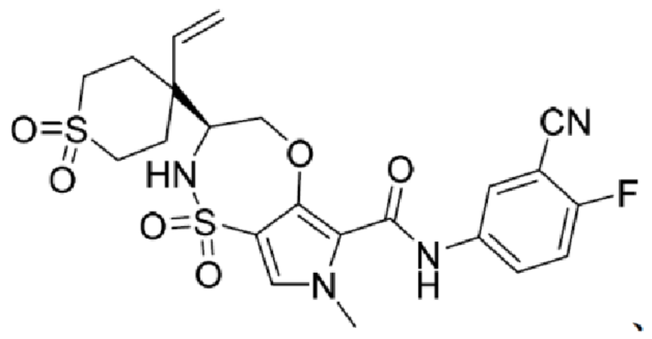
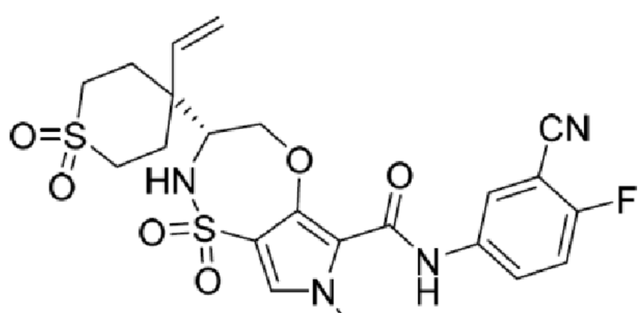
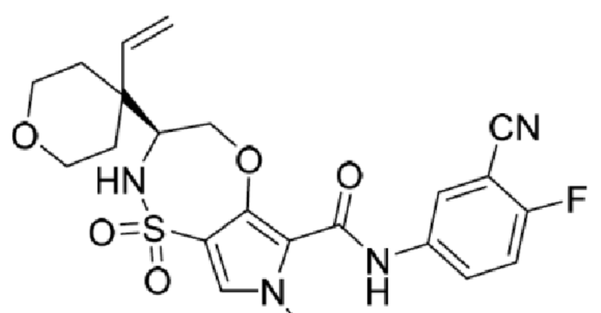
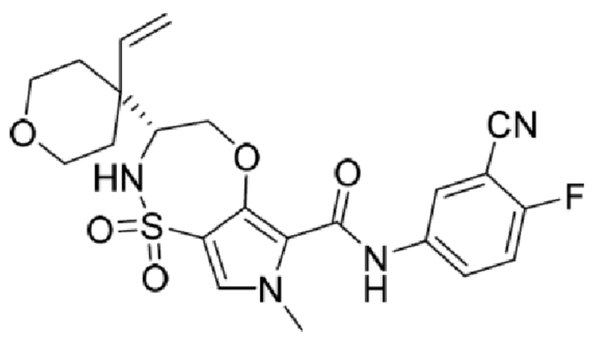
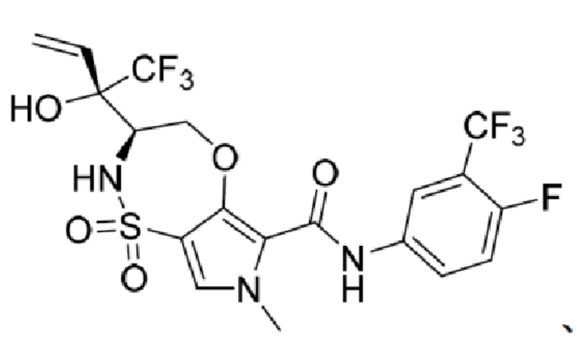
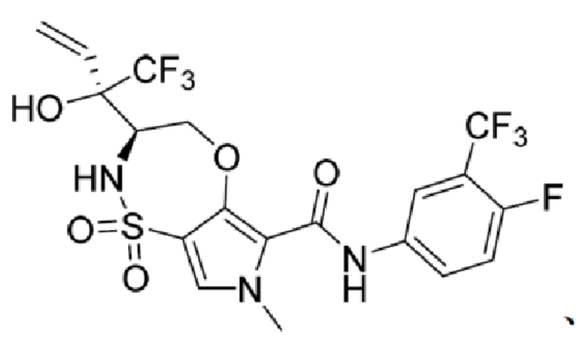
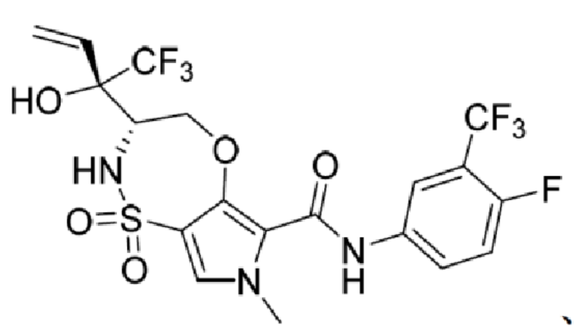
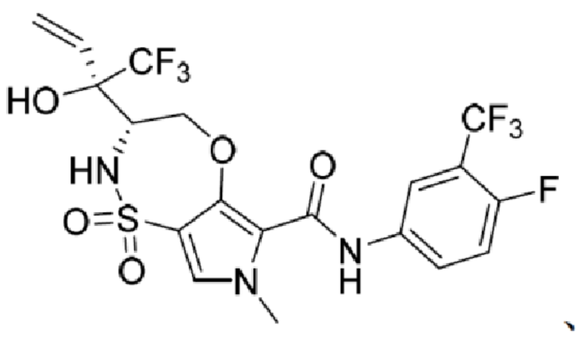
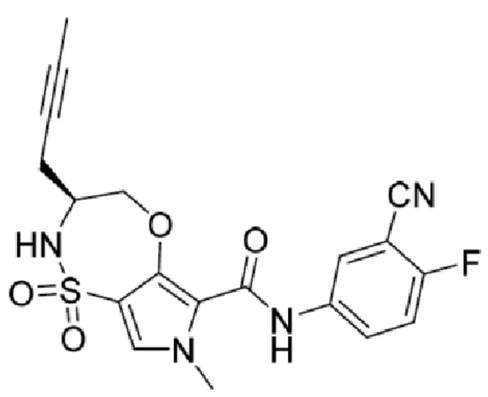
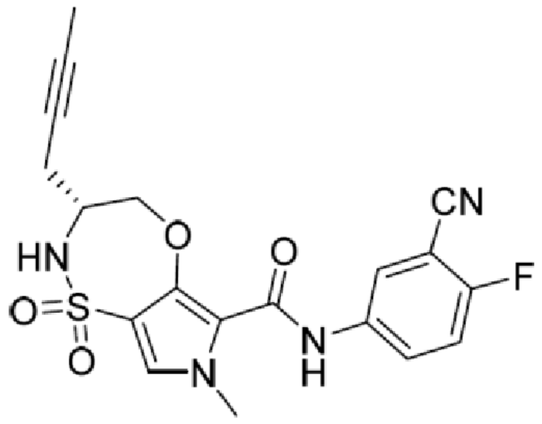
、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

及，或前述化合物中之任一者之醫藥學上可接受之鹽。

【請求項147】

一種醫藥組合物，其包含有效量的如請求項1至146中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及賦形劑。

【請求項148】

一種如請求項1至146中任一項之化合物，其用於治療B型肝炎。

【請求項149】

一種如請求項1至146中任一項之化合物，其用於治療D型肝炎。

【請求項150】

如請求項148至149中任一項之化合物，其中該化合物可與選自由以下組成之群的額外藥劑組合使用：干擾素、核苷類似物、核苷酸類似物、蛋白殼組裝調節劑、序列特異性寡核苷酸、核酸聚合物、進入抑制劑及小分子免疫調節劑。

【請求項151】

如請求項150之化合物，其中該額外藥劑選自由以下組成之群：重組干擾素α 2b、IFN-α、PEG-IFN-α-2a、拉米夫定(lamivudine)、替比夫定(telbivudine)、阿德福韋酯(adefovir dipivoxil)、克來夫定(clevudine)、恩替卡韋(entecavir)、替諾福韋艾拉酚胺(tenofovir alafenamide)、替諾福韋二吡呋酯(tenofovir disoproxil)、JNJ-6379、GLS4、ABI-HO731、JNJ-440、NZ-4、RG7907、AB-423、AB-506、ABI-H2158、REP 2139及REP 2165。

【請求項152】

一種用於治療個體之B型肝炎之方法，其包含向有需要之患有B型肝炎之該個體投與有效量的如請求項1至146中任一項之化合物。

【請求項153】

一種用於治療個體之D型肝炎之方法，其包含向有需要之患有D型肝炎之該個體投與有效量的如請求項1至146中任一項之化合物。

【請求項154】

如請求項152至153中任一項之方法，其進一步包含投與選自由以下組成之群的額外藥劑：干擾素、核苷類似物、核苷酸類似物、蛋白殼組裝調節劑、序列特異性寡核苷酸、核酸聚合物、進入抑制劑及小分子免疫調

節劑。

【請求項155】

如請求項154之方法，其中該額外藥劑選自由以下組成之群：重組干擾素α 2b、IFN-α、PEG-IFN-α-2a、拉米夫定、替比夫定、阿德福韋酯、克來夫定、恩替卡韋、替諾福韋艾拉酚胺、替諾福韋二吡呋酯、JNJ-6379、GLS4、ABI-HO731、JNJ-440、NZ-4、RG7907、AB-423、AB-506、ABI-H2158、REP 2139及REP 2165。