



(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 201728571 A

(43)公開日：中華民國 106 (2017) 年 08 月 16 日

(21)申請案號：106101727

(22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 12 月 21 日

(51)Int. Cl.：

C07C311/20 (2006.01)

C07D211/58 (2006.01)

C07D213/72 (2006.01)

C07D213/82 (2006.01)

C07D265/30 (2006.01)

C07D295/26 (2006.01)

C07D307/22 (2006.01)

A61K31/18 (2006.01)

A61K31/341 (2006.01)

A61K31/495 (2006.01)

A61K31/496 (2006.01)

A61K31/5375 (2006.01)

A61P31/20 (2006.01)

(30)優先權：2011/12/21 美國

61/578,716

2012/10/03 美國

61/709,331

(71)申請人：諾維拉治療公司 (美國) NOVIRA THERAPEUTICS, INC. (US)

美國

(72)發明人：霍特曼 喬治 D HARTMAN, GEORGE D. (US)；佛瑞斯 歐斯維多 A FLORES, OSVALDO A. (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：19 項 圖式數：1 共 294 頁

(54)名稱

B 型肝炎抗病毒劑

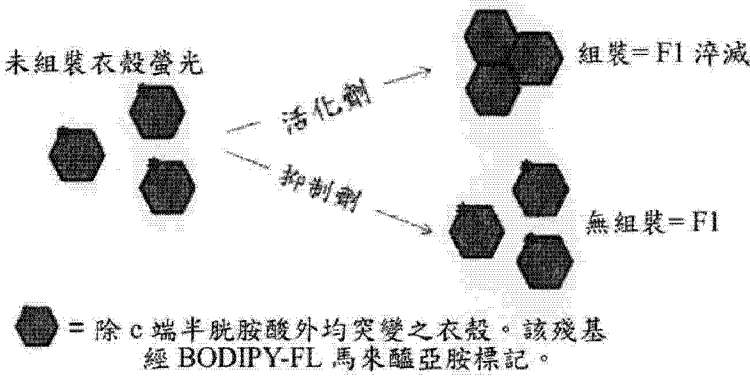
HEPATITIS B ANTIVIRAL AGENTS

(57)摘要

本發明包括一種為有需要之個體抑制、阻抑或預防 HBV 感染的方法，該方法包括向該個體投與治療有效量之至少一種本發明化合物。

The present invention includes a method of inhibiting, suppressing or preventing HBV infection in an individual in need thereof, comprising administering to the individual a therapeutically effective amount of at least one compound of the invention.

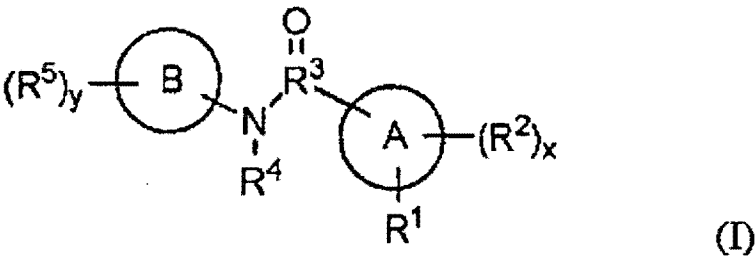
指定代表圖：



來源：Natural Protocols 2:490-498

圖 1

特徵化學式：



※ 申請案號：106101727 (由104135143分割)

※ 申請日：101/12/21

※IPC 分類：C07C 311/20 (2006.01) A61K 31/496 (2006.01)

C07D 211/58 (2006.01) A61K 31/5375 (2006.01)

C07D 213/72 (2006.01) A61P 31/20 (2006.01)

C07D 213/82 (2006.01)

C07D 265/30 (2006.01)

C07D 295/26 (2006.01)

C07D 307/22 (2006.01)

A61K 31/18 (2006.01)

A61K 31/341 (2006.01)

A61K 31/495 (2006.01)

【發明名稱】

B型肝炎抗病毒劑

HEPATITIS B ANTIVIRAL AGENTS

【中文】

本發明包括一種為有需要之個體抑制、阻抑或預防HBV感染的方法，該方法包括向該個體投與治療有效量之至少一種本發明化合物。

【英文】

The present invention includes a method of inhibiting, suppressing or preventing HBV infection in an individual in need thereof, comprising administering to the individual a therapeutically effective amount of at least one compound of the invention.

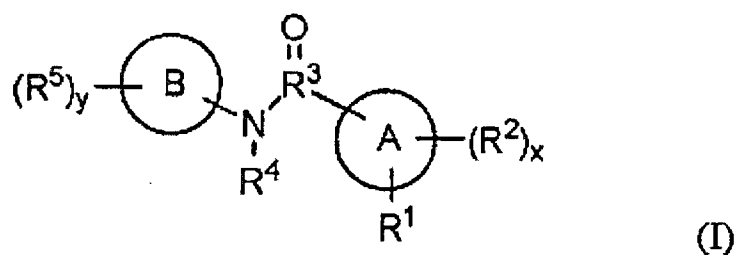
【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（1）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

（無）

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

B型肝炎抗病毒劑

HEPATITIS B ANTIVIRAL AGENTS

本申請案主張於2011年12月21日提出申請之美國臨時專利申請案第61/578,716號及於2012年10月3日提出申請之第61/709,331號的優先權。該等申請案之全部內容之全文皆以引用方式併入本文中。

【技術領域】

慢性B型肝炎病毒(HBV)感染係顯著的全球健康問題，其感染超過5%之世界人口(在世界範圍內超過3.5億人及在美國125萬個體)。

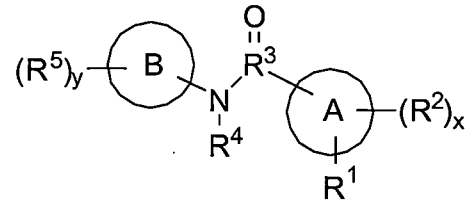
儘管預防性HBV疫苗有可用性，但由於次最佳治療選擇及發展中國家之大部分地區中持續的新感染者比率，慢性HBV感染之負擔仍係明顯未滿足之全世界醫療問題。當前治療不可治癒且限於僅兩類試劑(干擾素及核苷類似物/病毒聚合酶之抑制劑)；藥物抗性、低功效及耐受性問題限制其影響。HBV之低治癒率至少部分歸因於受感染肝細胞之核中之共價閉合環狀DNA (cccDNA)之存在及持續性。然而，HBV DNA之持續阻抑減緩肝病進展並有助於預防肝細胞癌。HBV感染患者之當前治療目標係旨在將血清HBV DNA減少至低或不可檢測之程度，且最終減少或預防肝硬化及肝細胞癌發生。

業內需要治療、改善或預防HBV感染之新穎治療劑。向HBV感染之患者投與該等治療劑作為單一療法或與其他HBV治療或輔助治療組合可產生顯著改良之預後、減少疾病進展及增強血清轉化率。

【發明內容】

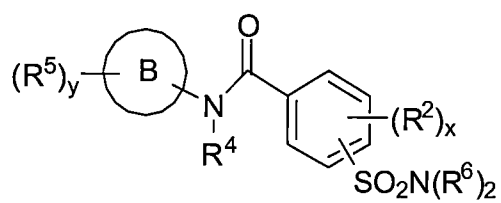
本文提供可用於治療人類之HBV感染之化合物。

因此，在一態樣中，本文提供式(I)化合物或其鹽、溶劑合物或N-氧化物：



(I)。

在一實施例中，式(I)化合物具有式(II)：

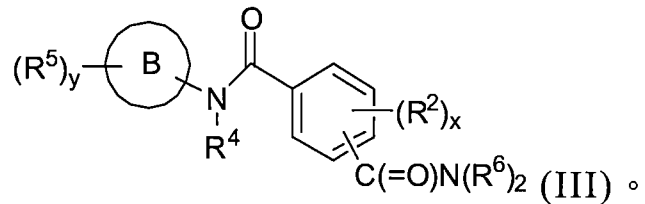


(II)

或其醫藥上可接受之鹽。

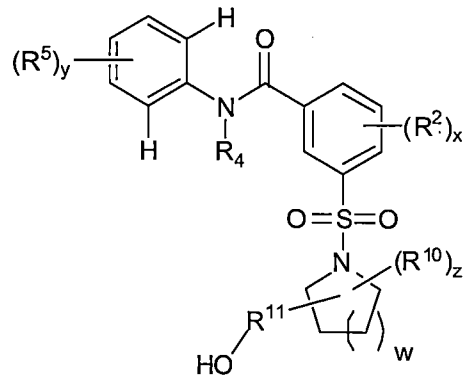
在一實施例中，式(II)化合物具有式(IIa)、(IIb)及(IIc)。

在另一實施例中，式(I)化合物具有式(III)：



(III)。

在另一態樣中，本文提供具有式IV之化合物：

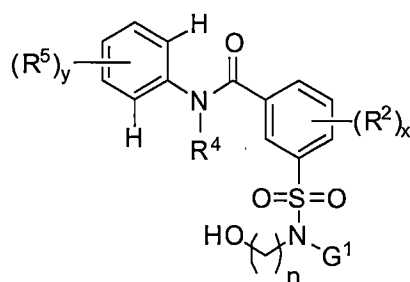


(IV)

或其醫藥上可接受之鹽。

在一實施例中，式IV化合物具有式IVa、IVb及IVc、或彼等化合物之醫藥上可接受之鹽。

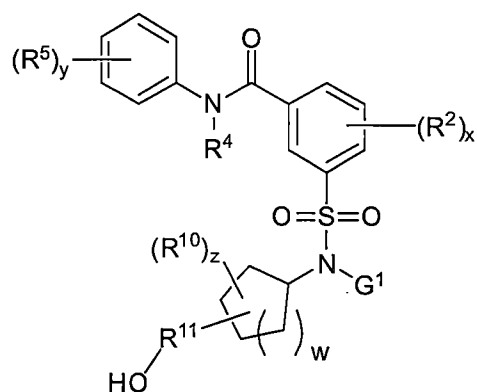
在另一態樣中，本文提供式V化合物：



(V)

或其醫藥上可接受之鹽。

在又一態樣中，本文提供式VI化合物：

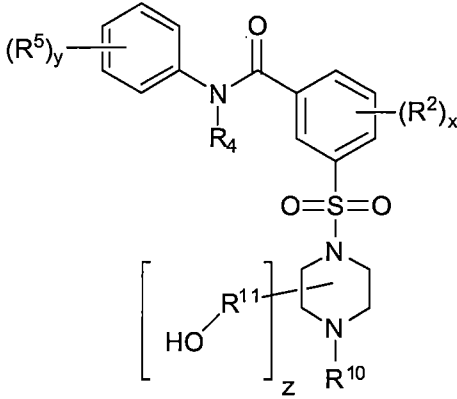


(VI)

或其醫藥上可接受之鹽。

在一實施例中，式VI化合物具有式VIa或VIb、或彼等化合物之醫藥上可接受之鹽。

在另一態樣中，本文提供式VII化合物：



(VII)

或其醫藥上可接受之鹽。

本文亦提供包含本文提供之化合物(在本文中亦稱作「本發明化合物」)的組合物。在一實施例中，該組合物係醫藥組合物且進一步包含至少一種醫藥上可接受之載劑。

在一態樣中，本文提供治療、根除、減少、減緩或抑制有需要之個體之HBV感染的方法，該方法包含向該個體投與治療有效量之本發明化合物。

在另一態樣中，本文提供減少有需要之個體之與HBV感染相關之病毒負荷的方法，該方法包含向該個體投與治療有效量之本發明化合物。

在又一態樣中，本文提供為有需要之個體減少HBV感染之復發的方法，該方法包含向該個體投與治療有效量之本發明化合物。

在再一態樣中，本文提供為有需要之個體減少HBV感染之不利生理影響的方法，該方法包含向該個體投與治療有效量之本發明化合物。

本文亦提供為有需要之個體誘發緩解因HBV感染之肝損傷的方法，該方法包含向該個體投與治療有效量之本發明化合物。

在另一態樣中，本文提供為有需要之個體減少HBV感染之長期抗病毒療法的生理影響的方法，該方法包含向該個體投與治療有效量之

本發明化合物。

本文亦提供為有需要之個體預防性治療HBV感染的方法，其中該個體患有潛在的HBV感染，該方法包含向該個體投與治療有效量之本發明化合物。

在任一上述方法中，該化合物可與額外治療劑組合投與。在一實施例中，額外治療劑係選自由以下組成之群：HBV聚合酶抑制劑、干擾素、病毒進入抑制劑、病毒成熟抑制劑、文獻闡述之衣殼組裝調節劑、逆轉錄酶抑制劑、TLR-激動劑、及獨特或未知機制之藥劑及其組合。

在另一實施例中，額外治療劑係選自免疫調節劑或免疫刺激劑療法，其包括屬於干擾素類別之生物試劑，例如干擾素 α 2a或2b或經改良干擾素(例如聚乙二醇化干擾素 α 2a、 α 2b、 λ)；或TLR調節劑(例如TLR-7激動劑或TLR-9激動劑)、或阻斷病毒進入或成熟或靶向HBV聚合酶之抗病毒劑(例如核苷或核苷酸或非核苷(核苷酸)聚合酶抑制劑)及獨特或未知機制之藥劑(包括破壞HBV複製或持續性所需之其他必需病毒蛋白質或宿主蛋白質之功能的藥劑)。

在組合療法之一實施例中，逆轉錄酶抑制劑係以下中之至少一者：齊多夫定(Zidovudine)、去羥肌苷(Didanosine)、紮西他濱(Zalcitabine)、ddA、司他夫定(Stavudine)、拉米夫定(Lamivudine)、阿巴卡韋(Abacavir)、恩曲他濱(Emtricitabine)、恩替卡韋(Entecavir)、阿立他濱(Apricitabine)、阿替韋拉平(Atevirapine)、利巴韋林(ribavirin)、阿昔洛維(acyclovir)、泛昔洛韋(famciclovir)、伐昔洛韋(valacyclovir)、更昔洛韋(ganciclovir)、纈更昔洛韋(valganciclovir)、替諾福韋(Tenofovir)、阿德福韋(Adefovir)、PMPA、西多福韋(cidofovir)、依法韋侖(Efavirenz)、奈韋拉平(Nevirapine)、地拉韋啉(Delavirdine)或依曲韋林(Etravirine)。

在組合療法之另一實施例中，TLR-7激動劑係選自由以下組成之群：SM360320 (9-苄基-8-羥基-2-(2-甲氧基-乙氧基)腺嘌呤)及AZD 8848 ([3-({[3-(6-胺基-2-丁氧基-8-側氧基-7,8-二氫-9H-嘌呤-9-基)丙基][3-(4-嗎啉基)丙基]胺基}甲基)苯基]乙酸甲酯)。

在該等組合療法之一實施例中，共同調配該化合物及額外治療劑。在另一實施例中，共同投與該化合物及額外治療劑。

在組合療法之另一實施例中，與單獨投與至少一種額外治療劑相比，投與本發明化合物允許以比在為有需要之個體預防性治療HBV感染中達成類似結果所需者為低之劑量或頻率投與額外治療劑。

在組合療法之另一實施例中，在投與治療有效量之本發明化合物之前，已知個體對選自由以下組成之群之化合物產生頑抗性：HBV聚合酶抑制劑、干擾素、病毒進入抑制劑、病毒成熟抑制劑、獨特衣殼組裝調節劑、獨特或未知機制之抗病毒化合物及其組合。

在該方法之又一實施例中，與投與選自由HBV聚合酶抑制劑、干擾素、病毒進入抑制劑、病毒成熟抑制劑、獨特衣殼組裝調節劑、獨特或未知機制之抗病毒化合物及其組合組成之群之化合物相比，投與本發明化合物更大程度地減少個體之病毒負荷。

在另一實施例中，與投與選自由HBV聚合酶抑制劑、干擾素、病毒進入抑制劑、病毒成熟抑制劑、獨特衣殼組裝調節劑、獨特或未知機制之抗病毒化合物及其組合組成之群之化合物相比，投與本發明化合物引起較低病毒突變及/或病毒抗性之發生率。

【圖式簡單說明】

圖1係圖解說明螢光淬滅活體外HBV組裝分析之方案。此分析利用突變C150 HBV衣殼蛋白質，其中所有野生型半胱胺酸突變成丙胺酸，但保存C末端半胱胺酸殘基並用螢光BoDIPY-FL染料標記。HBV C150Bo蛋白質之螢光信號在衣殼組裝製程期間減小，且因此監測反

應之螢光關於衣殼組裝之程度提供良好讀數。

【實施方式】

出於闡釋本發明之目的，在圖示中繪示本發明之某些實施例。然而，本發明並不限於圖示中所繪示實施例之精確佈置及工具。

本文提供可用於治療及預防人類之HBV之化合物。在一非限制性態樣中，該等化合物藉由與HBV衣殼相互作用來調節及/或破壞HBV組裝，從而提供毒力大大降低之缺陷性病毒顆粒。本發明化合物具有有效抗病毒活性，呈現有利代謝、組織分佈、安全及醫藥特性，且適用於人類中。

HBV衣殼蛋白質在病毒生命週期期間起基本作用。HBV衣殼/核蛋白質形成在細胞間通過期間保護病毒基因組之亞穩定病毒顆粒或蛋白質殼，且亦在病毒複製製程(包括基因組衣殼化、基因組複製、及病毒粒子形態發生及釋出)中起重要作用。衣殼結構亦對環境提示有反應以允許在病毒進入後無包被。已發現適當衣殼組裝始終對病毒感染性至關重要。

HBV衣殼蛋白質之重要功能對病毒衣殼蛋白質序列施加嚴格演化限制，從而導致觀察之低序列可變性及高保守性。HBV衣殼中破壞其組裝之突變始終係致命的，且干擾衣殼穩定性之突變嚴重減弱病毒複製。藥物靶標愈保守，則患者獲得之可複製抗性突變愈少。實際上，慢性感染患者之HBV衣殼中的天然突變在全長蛋白質中之183個殘基僅累積4個殘基。因此，HBV衣殼組裝抑制劑相對於現存HBV抗病毒劑可引起較低藥物抗性出現率。此外，在與靶向傳統NA酶活性位點之藥物相比，靶向HBV衣殼之藥物療法可較不易於有藥物抗性突變。闡述結合病毒衣殼並抑制HIV、鼻病毒及HBV複製之化合物的報道為作為抗病毒藥物靶標之病毒衣殼蛋白質提供強藥理概念證據。

在一個態樣中，本發明化合物可藉由破壞、加速、減少、延遲及

/或抑制不成熟或成熟顆粒之正常病毒衣殼組裝及/或拆卸、藉此誘導異常衣殼形貌並產生抗病毒效應(例如破壞病毒粒子組裝及/或拆卸、病毒粒子成熟及/或病毒釋出)用於HBV治療。在一個實施例中，衣殼組裝之干擾劑與成熟或不成熟病毒衣殼相互作用以干擾衣殼之穩定性，由此影響組裝及/或拆卸。在另一實施例中，衣殼組裝之干擾劑干擾病毒衣殼之穩定性、功能及/或正常形貌所需之蛋白質摺疊及/或鹽橋，藉此破壞及/或加速衣殼組裝及/或拆卸。在又一實施例中，本發明化合物結合衣殼並改變細胞多蛋白及前體之代謝，從而導致蛋白質單體及/或寡聚物及/或異常顆粒之異常累積，此引起細胞毒性及感染細胞死亡。在另一實施例中，本發明化合物引起最佳穩定性之衣殼的形成失敗，從而影響病毒之有效無包被及/或拆卸(例如在感染期間)。

在一個實施例中，在衣殼蛋白質不成熟時，本發明化合物破壞及/或加速衣殼組裝及/或拆卸。在另一實施例中，在衣殼蛋白質成熟時，本發明化合物破壞及/或加速衣殼組裝及/或拆卸。在又一實施例中，在病毒感染期間，本發明化合物破壞及/或加速衣殼組裝及/或拆卸。在又一實施例中，衣殼組裝及/或拆卸之破壞及/或加速會減弱HBV病毒感染性及/或減少病毒負荷。在又一實施例中，衣殼組裝及/或拆卸之破壞、加速、抑制、延遲及/或減少會自宿主有機體根除病毒。在又一實施例中，自宿主根除HBV會有利地消除慢性長期療法之需要及/或減少長期療法之持續時間。

在一個實施例中，本文所述化合物適於單一療法且有效抵抗天然或自然HBV菌株並抵抗對當前已知之藥物具有抗性之HBV菌株。在另一實施例中，本文所述化合物適用於組合療法中。

在另一實施例中，本發明化合物可用於調節(例如，抑制、破壞或加速) HBV cccDNA之活性之方法中。在又一實施例中，本發明化

合物可用於減少或防止HBV cccDNA形成之方法中。

定義

如本文所用，以下術語中之每一者在此部分中皆具有與其相關之含義。

除非另外定義，否則本文所用之所有技術及科學術語皆具有與熟習本發明所屬技術者通常所瞭解意義相同之意義。本文所用之命名及細胞培養、分子遺傳學、有機化學及肽化學中之實驗室程序通常係彼等業內熟知且常用者。

本文所用冠詞「一」(「a」及「an」)係指一個或一個以上(即指至少一個)的該冠詞之文法受詞。舉例而言，「元件」意指一個元件或一個以上元件。此外，使用術語「包括(including)」以及其他形式(例如「include」、「includes」及「included」)不具有限制意義。

本文所用術語「約」應由彼等熟習此項技術者所瞭解且在其使用上下文中在一定程度上變化。本文所用術語「約」在指可量測值(例如量、暫時持續時間及諸如此類)時意欲涵蓋與指定值變化偏離 $\pm 20\%$ 或 $\pm 10\%$ 、更佳 $\pm 5\%$ 、甚至更佳 $\pm 1\%$ 且仍更佳 $\pm 0.1\%$ ，因此該等變化適於實施所揭示方法。

本文所用術語「衣殼組裝調節劑」係指破壞及/或加速及/或抑制及/或阻礙及/或延遲及或減少及/或改良正常衣殼組裝(例如在成熟期間)及/或正常衣殼拆卸(例如在感染期間)及/或干擾衣殼穩定性、藉此誘導異常衣殼形貌及功能的化合物。在一個實施例中，衣殼組裝調節劑加速衣殼組裝及/或拆卸，藉此誘導異常衣殼形貌。在另一實施例中，衣殼組裝調節劑與主要衣殼組裝蛋白質(CA)相互作用(例如，於活性位點處結合、於變構位點處結合、改良及/或阻礙摺疊及諸如此類)，藉此破壞衣殼組裝及/或拆卸。在又一實施例中，衣殼組裝調節劑引起CA之結構及/或功能(例如，CA組裝、拆卸、結合至受質、摺

疊成適宜構形或諸如此類之能力)受干擾，此減弱病毒感染性及/或致死病毒。

本文所用術語「文獻闡述之衣殼組裝調節劑」係指並非本發明化合物之衣殼組裝調節劑。

本文所用術語「治療」(「treatment」或「treating」)定義為出於治癒、癒合、緩和、減少、改變、補救、改善、改良或影響HBV感染、HBV感染之症狀或發生HBV感染之潛能的目的，向患者施加或投與治療劑(即本發明化合物)(單獨或與另一醫藥試劑組合)、或向患者之分離組織或細胞系施加或投與治療劑(例如，用於診斷或離體應用)，該患者患有HBV感染、HBV感染之症狀或發生HBV感染之潛能。可基於自藥物基因組學領域獲得之知識特別調整或改良該等治療。

本文所用術語「預防」(「prevent」或「prevention」)意指若尚無病症或疾病發生，則將無病症或疾病發生，或若已發生病症或疾病，則無進一步病症或疾病發生。亦視為具有預防一些或所有與病症或疾病相關之症狀的能力。

本文所用術語「患者」、「個體」(「individual」或「subject」)係指人類或非人類哺乳動物。非人類哺乳動物包括(例如)家畜及寵物，例如綿羊、牛、豬、犬、貓及鼠類哺乳動物。較佳地，患者、個體(subject或individual)係人類。

本文所用術語「有效量」、「醫藥有效量」及「治療有效量」係指無毒性但足以提供期望生物結果之藥劑之量。該結果可為減少及/或緩解疾病之體徵、症狀或病因，或生物系統之任何其他期望變化。可由彼等熟習此項技術者使用常規實驗來確定在任一個體病例中之適當治療量。

本文所用術語「醫藥上可接受」係指材料(例如載劑或稀釋劑)不

會消除化合物之生物活性或性質且相對無毒性，即材料可投與個體而不引起不期望生物效應或以有害方式與組合物中包含之任一組份相互作用。

本文所用語言「醫藥上可接受之鹽」係指自醫藥上可接受之無毒性酸(包括無機酸、有機酸、其溶劑合物、水合物或晶籠化合物)製備之所投與化合物之鹽。該等無機酸之實例係氫氯酸、氫溴酸、氫碘酸、硝酸、硫酸、磷酸、乙酸、六氟磷酸、檸檬酸、葡萄糖酸、苯甲酸、丙酸、丁酸、磺基水楊酸、馬來酸、月桂酸、蘋果酸、富馬酸、琥珀酸、酒石酸、阿桑尼酸(amsonic acid)、巴莫酸(pamoic acid)、對甲苯磺酸及甲磺酸。適當有機酸可選自(例如)脂肪族、芳香族、羧酸及磺酸類別之有機酸，其實例係甲酸、乙酸、丙酸、琥珀酸、樟腦磺酸、檸檬酸、富馬酸、葡萄糖酸、羥乙磺酸、乳酸、蘋果酸、黏酸、酒石酸、對甲苯磺酸、乙醇酸、葡糖醛酸、馬來酸、糠酸、麩胺酸、苯甲酸、鄰胺基苯甲酸、水楊酸、苯乙酸、苯乙醇酸、雙羥萘酸(巴莫酸)、甲磺酸、乙磺酸、泛酸、苯磺酸(benzenesulfonic或besylate)、硬脂酸、磺胺酸、海藻酸、半乳糖醛酸及諸如此類。此外，作為非限制性實例，醫藥上可接受之鹽包括鹼土金屬鹽(例如鈣或鎂)、鹼金屬鹽(例如鈉依賴性或鉀)及銨鹽。

本文所用術語「醫藥上可接受之載劑」意指醫藥上可接受之材料、組合物或載劑，例如液體或固體填充劑、穩定劑、分散劑、懸浮劑、稀釋劑、賦形劑、增稠劑、溶劑或囊封材料，涉及在患者內或向患者攜帶或輸送在本發明內可用之化合物以使其可實施其預期功能。該等構築體通常自身體之一個器官或部分攜帶或輸送至身體之另一器官或部分。在可與調配物之其他成份(包括可用於本發明內之化合物)相容且不損害患者之意義上，每種載劑必須係「可接受的」。一些可用作醫藥上可接受之載劑之材料之實例包括：糖類，例如乳糖、葡萄

糖及蔗糖；澱粉，例如玉米澱粉及馬鈴薯澱粉；纖維素及其衍生物，例如羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素及乙酸纖維素；粉狀磺基膠；麥芽；明膠；滑石粉；賦形劑，例如可可油及栓劑蠟；油類，例如花生油、棉籽油、紅花油、芝麻油、橄欖油、玉米油及豆油；二醇類，例如丙二醇；多元醇類，例如甘油、山梨醇、甘露醇及聚乙二醇；酯類，例如油酸乙酯及月桂酸乙酯；瓊脂；緩衝劑，例如氫氧化鎂及氫氧化鋁；表面活性劑；海藻酸；無致熱源的水；等滲鹽水；林格氏溶液(Ringer's solution)；乙醇；磷酸鹽緩衝溶液；及其他用於醫藥調配物中之無毒相容物質。如本文所用「醫藥上可接受之載劑」亦包括任何及所有塗料、抗細菌及抗真菌劑、及吸收延遲劑及與可用於本發明內之化合物之活性相容且對患者而言生理上可接受之類似物。亦可將輔助活性化合物納入組合物中。「醫藥上可接受之載劑」可進一步包括可用於本發明內之化合物之醫藥上可接受之鹽。可用於本發明實踐中之醫藥組合物中可包括之其他額外成份為業內所知且闡述於(例如) Remington's Pharmaceutical Sciences (Genaro編輯，Mack Publishing公司，1985, Easton, PA)中，其以引用方式併入本文中。

本文所用術語「組合物」或「醫藥組合物」係指至少一種可用於本發明內之化合物與醫藥上可接受之載劑之混合物。醫藥組合物有利於化合物投與至患者或個體。業內已有多種投與化合物之技術，其包括(但不限於)靜脈內、經口、氣溶膠、非經腸、經眼、經肺及局部投與。

除非另外指明，否則本文所用術語「烷基」自身或作為另一取代基之一部分意指具有指示碳原子數之直鏈或具支鏈烴(即，C₁₋₆意指1至6個碳原子)且包括直鏈、具支鏈或環狀取代基。實例包括甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第三丁基、戊基、新戊基、己基及環丙基甲基。最佳者係(C₁-C₆)烷基，具體而言乙基、甲基、異丙

基、異丁基、正戊基、正己基及環丙基甲基。

本文所用術語「經取代之烷基」意指由1個、2個或3個選自由以下組成之群之取代基取代的如上文所定義之烷基：鹵素、-OH、烷氧基、-NH₂、-N(CH₃)₂、-C(=O)OH、三氟甲基、-C≡N、-C(=O)O(C₁-C₄)烷基、-C(=O)NH₂、-SO₂NH₂、-C(=NH)NH₂及-NO₂，較佳含有一或兩個選自鹵素、-OH、烷氧基、-NH₂、三氟甲基、-N(CH₃)₂及-C(=O)OH、更佳選自鹵素、烷氧基及-OH之取代基。經取代之烷基之實例包括(但不限於) 2,2-二氟丙基、2-羧基環戊基及3-氯丙基。

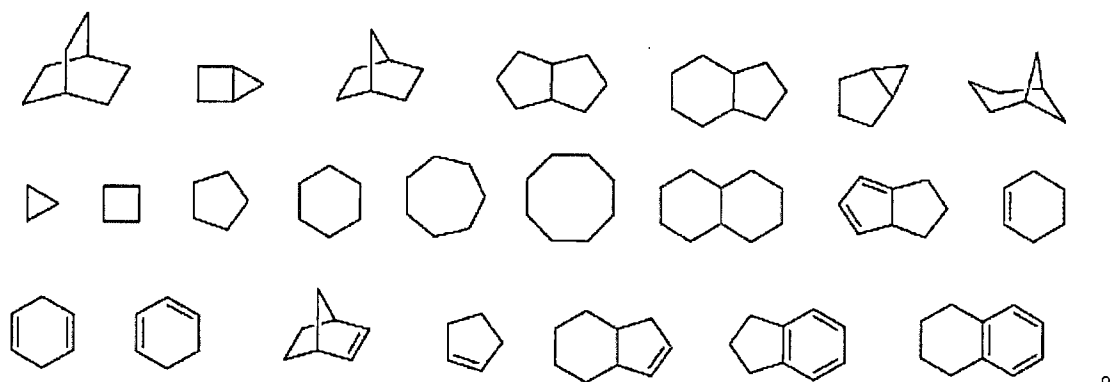
除非另外指明，否則本文所用術語「雜烷基」自身或與另一術語組合意指由所述數量之碳原子及一或兩個選自由O、N及S組成之群之雜原子組成的穩定直鏈或具支鏈烷基，且其中氮及硫原子可視情況經氧化且氮雜原子可視情況經四級胺化。雜原子可置於雜烷基之任何位置處，包括雜烷基之剩餘部分與其附接之片段之間，以及附接至雜烷基中之最遠端碳原子。實例包括：-O-CH₂-CH₂-CH₃、-CH₂-CH₂-CH₂-OH、-CH₂-CH₂-NH-CH₃、-CH₂-S-CH₂-CH₃及-CH₂CH₂-S(=O)-CH₃。最多兩個雜原子可連續，例如-CH₂-NH-OCH₃或-CH₂-CH₂-S-S-CH₃。較佳雜烷基具有1至10個碳。

除非另外指明，否則本文所用術語「烷氧基」單獨或與其他術語組合使用意指具有指示碳原子數且經由氧原子連接至分子之剩餘部分之如上文所定義之烷基，例如甲氧基、乙氧基、1-丙氧基、2-丙氧基(異丙氧基)及較高碳數同系物及異構體。較佳者係(C₁-C₃)烷氧基，具體而言乙氧基及甲氧基。

除非另外指明，否則本文所用術語「鹵基」或「鹵素」單獨或作為另一取代基之一部分意指氟、氯、溴或碘原子，較佳氟、氯或溴，更佳氟或氯。

本文所用術語「環烷基」係指單環或多環狀非芳香族基團，其中

形成環之每一原子(即，骨架原子)係碳原子。在一個實施例中，環烷基係飽和或部分不飽和。在另一實施例中，環烷基與芳香族環稠合。環烷基包括具有3至10個環原子之基團。環烷基之闡釋性實例包括(但不限於)以下部分：

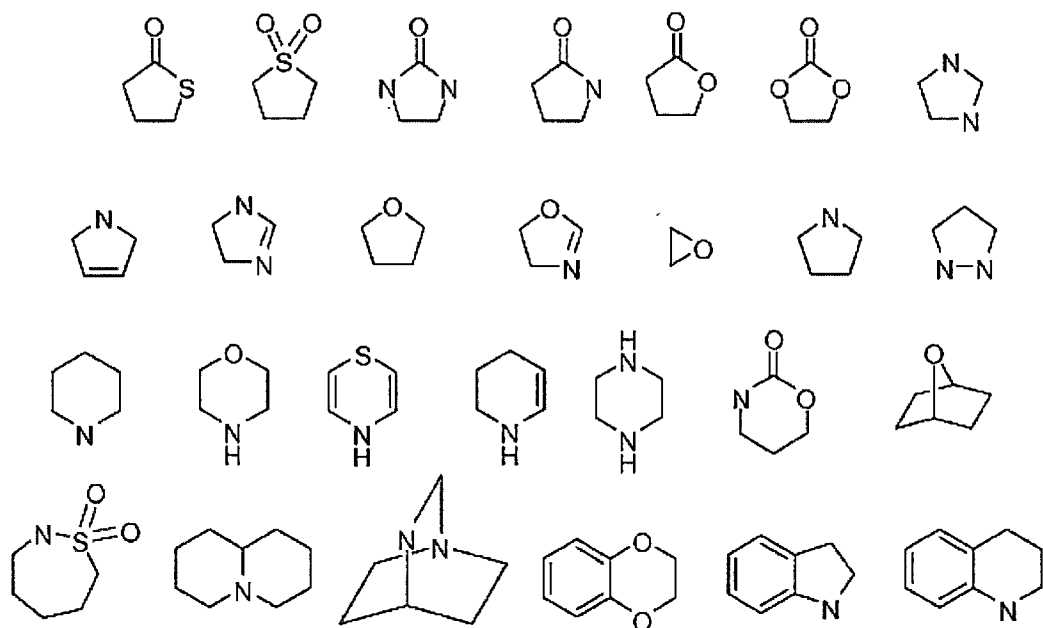


單環狀環烷基包括(但不限於)環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基及環辛基。二環狀環烷基包括(但不限於)四氫萘基、二氫茚基及四氫并環戊二烯。多環狀環烷基包括金剛烷及降莰烷。術語環烷基包括「不飽和非芳香族碳環基」或「非芳香族不飽和碳環基」，二者均係指如本文定義之非芳香族碳環，其含有至少一個碳碳雙鍵或一個碳碳三鍵。

本文所用術語「雜環烷基」或「雜環基」係指含有1至4個各自選自O、S及N之環雜原子的雜脂環族基團。在一個實施例中，每一雜環烷基在其環系統中具有4至10個原子，前提係該基團之環不含有兩個毗鄰O或S原子。在另一實施例中，雜環烷基與芳香族環稠合。在一個實施例中，氮及硫雜原子可視情況經氧化，且氮原子可視情況經四級銨化。除非另外指明，否則雜環系統可附接於提供穩定結構之任何雜原子或碳原子處。雜環本質上可為芳香族或非芳香族。在一實施例中，雜環係雜芳基。

3員雜環烷基之實例包括且不限於氮丙啶。4員雜環烷基之實例包括(但不限於)氮雜環丁烷及β內醯胺。5員雜環烷基之實例包括(但不限

於)吡咯啉、噁唑啉及噻唑啉二酮。6員雜環烷基之實例包括(但不限於)六氫吡啶、嗎啉及哌嗪。雜環烷基之其他非限制性實例係：



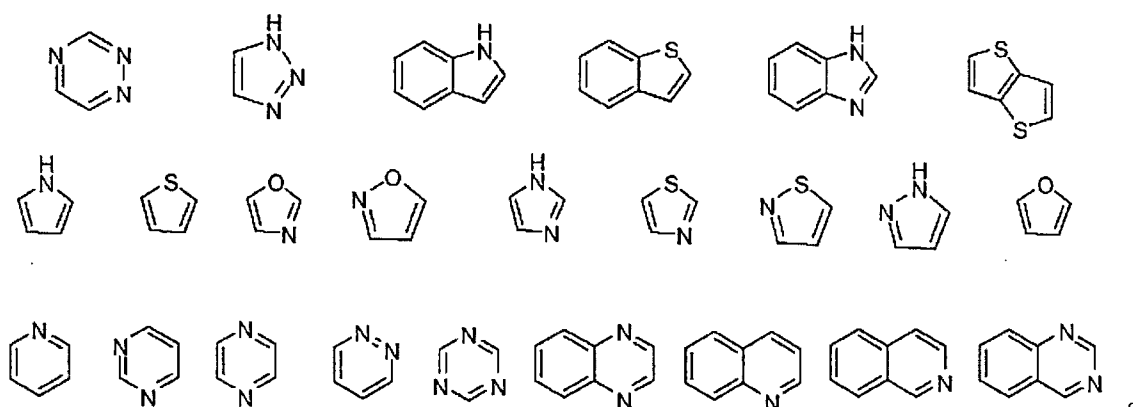
非芳香族雜環之實例包括單環基團，例如氮丙啶、環氧乙烷、硫雜環丙烷、氮雜環丁烷、環氧丙烷、硫雜環丁烷、吡咯啉、吡咯啉、吡啶啉、咪啶啉、二氧雜環戊烷、環丁砜、2,3-二氫呋喃、2,5-二氫呋喃、四氫呋喃、四氫噻吩、六氫吡啶、1,2,3,6-四氫吡啶、1,4-二氫吡啶、哌嗪、嗎啉、硫嗎啉、吡喃、2,3-二氫吡喃、四氫吡喃、1,4-二噁烷、1,3-二噁烷、高哌嗪、高六氫吡啶、1,3-二氧雜環庚烷、4,7-二氫-1,3-二氧呋及環氧己烷。

本文所用術語「芳香族」,係指具有一或多個多不飽和環且具有芳香族特性(即具有 $(4n + 2)$ 個離域 π (pi)電子,其中 n 係整數)之碳環或雜環。

除非另外指明，否則本文所用術語「芳基」單獨或與其他術語組合使用意指含有一或多個環(通常1個、2個或3個環)之碳環芳香族系統，其中該等環可以側基方式附接在一起(例如聯苯)或可稠合(例如萘)。芳基之實例包括苯基、蔥基及萘基。較佳實例係苯基及萘基，最佳者係苯基。

本文所用術語「芳基-(C₁-C₃)烷基」意指其中1至3碳伸烷基鏈附接至芳基之官能基，例如-CH₂CH₂-苯基。較佳者係芳基-CH₂-及芳基-CH(CH₃)-。術語「經取代之芳基-(C₁-C₃)烷基」意指芳基經取代之芳基-(C₁-C₃)烷基官能基。較佳者係經取代之芳基(CH₂)-。類似地，術語「雜芳基-(C₁-C₃)烷基」意指其中1至3碳伸烷基鏈附接至雜芳基之官能基，例如-CH₂CH₂-吡啶基。較佳者係雜芳基-(CH₂)-。術語「經取代之雜芳基-(C₁-C₃)烷基」意指雜芳基經取代之雜芳基-(C₁-C₃)烷基官能基。較佳者係經取代之雜芳基-(CH₂)-。

本文所用術語「雜芳基」或「雜芳香族」係指具有芳香族特性之雜環。多環狀雜芳基可包括一或多個部分飽和之環。實例包括以下部分：



雜芳基之實例亦包括吡啶基、吡嗪基、嘧啶基(具體而言2-及4-嘧啶基)、噻嗪基、噻吩基、呋喃基、吡咯基(具體而言2-吡咯基)、咪唑基、噻唑基、噁唑基、吡唑基(具體而言3-及5-吡唑基)、異噻唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,3,4-三唑基、四唑基、1,2,3-噻二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,3,4-噻二唑基及1,3,4-噁二唑基。

多環狀雜環及雜芳基之實例包括吡啶基(具體而言3-、4-、5-、6-及7-吡啶基)、二氫吡啶基、喹啉基、四氫喹啉基、異喹啉基(具體而言1-及5-異喹啉基)、1,2,3,4-四氫異喹啉基、吡啶基、喹啉基(具體而言2-及5-喹啉基)、喹啉基、酞嗪基、1,8-萘啶基、1,4-苯并二

噁烷基、香豆素、二氫香豆素、1,5-萘啶基、苯并呋喃基(具體而言3-、4-、5-、6-及7-苯并呋喃基)、2,3-二氫苯并呋喃基、1,2-苯并異噁唑基、苯并噻吩基(具體而言3-、4-、5-、6-,及7-苯并噻吩基)、苯并噁唑基、苯并噻唑基(具體而言2-苯并噻唑基及5-苯并噻唑基)、嘌呤基、苯并咪唑基(具體而言2-苯并咪唑基)、苯并三唑基、硫代黃嘌呤基、呋唑基、噁啉基、吡啶基、吡咯吡啶基及喹吡啶基。

本文所用術語「經取代」意指在取代基附接至另一基團時，原子或原子之群組替代氫。術語「經取代」進一步係指任何程度之取代，即單-、二-、三-、四-或五取代(若允許該取代)。取代基獨立地經選擇且取代可在任何化學上可觸及之位置處。在一個實施例中，取代基之數目在1與4之間變化。在另一實施例中，取代基之數目在1與3之間變化。在又一實施例中，取代基之數目在1與2之間變化。

本文所用術語「視情況經取代」意指所提及基團可經取代或未經取代。在一個實施例中，所提及基團視情況經零個取代基取代，即所提及基團未經取代。在另一實施例中，所提及基團視情況經一或多個個別且獨立地選自本文所述基團之額外基團取代。

在一個實施例中，取代基獨立地選自由以下組成之群：側氧基、鹵素、-CN、-NH₂、-OH、-NH(CH₃)、-N(CH₃)₂、烷基(包括直鏈、具支鏈及/或不飽和烷基)、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、氟烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之烷氧基、氟烷氧基、-S-烷基、S(=O)₂烷基、-C(=O)NH[經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之苯基]、-C(=O)N[H或烷基]₂、-OC(=O)N[經取代或未經取代之烷基]₂、-NHC(=O)NH[經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之苯基]、-NHC(=O)烷基、-N[經取代或未經取代之烷基]C(=O)[經取代或未經取代之烷基]、-NHC(=O)[經取代或未經取代之烷基]、-C(OH)[經取代或未經取代之

烷基]₂及-C(NH₂)[經取代或未經取代之烷基]₂。在另一實施例中，舉例而言，可選取代基係選自側氧基、氟、氯、溴、碘、-CN、-NH₂、-OH、-NH(CH₃)、-N(CH₃)₂、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CF₃、-CH₂CF₃、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH(CH₃)₂、-OCF₃、-OCH₂CF₃、-S(=O)₂-CH₃、-C(=O)NH₂、-C(=O)-NHCH₃、-NHC(=O)NHCH₃、-C(=O)CH₃及-C(=O)OH。在又一實施例中，取代基獨立地選自由以下組成之群：C₁₋₆烷基、-OH、C₁₋₆烷氧基、鹵基、胺基、乙醯胺基、側氧基及硝基。在又一實施例中，取代基獨立地選自由以下組成之群：C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、鹵基、乙醯胺基及硝基。如本文所用，若取代基係烷基或烷氧基，則碳鏈可為具支鏈、直鏈或環狀，其中直鏈較佳。

本發明化合物

本發明係關於可用於治療及預防人類之HBV的化合物之發現。在一個態樣中，本發明化合物可藉由破壞、加速、減少、延遲及/或抑制不成熟或成熟顆粒之正常病毒衣殼組裝及/或拆卸、藉此誘導異常衣殼形貌並產生抗病毒效應(例如破壞病毒粒子組裝及/或拆卸、及/或病毒粒子成熟及/或病毒釋出)用於HBV治療。

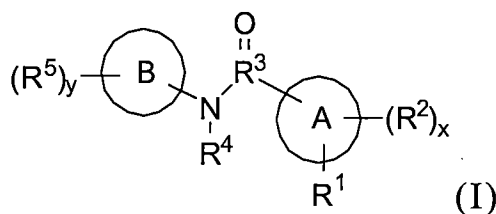
本文揭示之衣殼組裝干擾劑可用作單一療法及/或在新穎跨類別組合方案中用於治療人類之HBV感染。與呈現不同作用機制(MOA)且在病毒生命週期中之不同階段起作用之藥物之組合療法由於加性或協同抗病毒效應可遞送更大功效。臨床評價之HIV治療方案已顯示組合療法改良病毒負荷減少之功效，且顯著降低抗病毒抗性之發生率。用於治療C型肝炎(HCV)病毒感染之組合療法亦可顯著改良持續抗病毒反應及根除率。因此，使用本發明之HBV衣殼組裝抑制劑與(例如)NA藥物之組合可能比當前護理標準物遞送更顯著抗病毒效應及疾病根除率。

衣殼組裝在HBV基因組複製中起重要作用。HBV聚合酶結合前基因組HBV RNA (pgRNA)，且pgRNA衣殼化必須在HBV DNA合成之前進行。此外，已充分確立cccDNA複製中間體(其負責在核苷阻抑療法存在下維持慢性HBV複製)之核累積需要衣殼以將HBV DNA穿梭至核。因此，本發明之HBV衣殼組裝干擾劑在單獨或與現存核苷藥物組合使用時經由病毒基因組複製之協同或加性阻抑而具有增加HBV根除率及進一步減少cccDNA累積的潛能。本發明之衣殼組裝干擾劑亦可改變正常核蛋白質降解，此潛在地導致改變MHC-1抗原呈遞，此又可經由免疫刺激活性增加血清轉化/根除率，從而更有效地清潔受感染細胞。

在一個態樣中，藥物抗性對慢性HBV感染之當前療法具有重大威脅，且跨種類之組合療法係證明用於延遲藥物抗性菌株之發生率的策略。本發明之衣殼組裝干擾劑在單獨或與另一HBV療法組合投與時可提供增強之藥物抗性特性及改良之慢性HBV管控。

可使用有機合成領域中熟知之技術合成可用於本發明內之化合物。合成所需之起始材料及中間體可自商業來源獲得或根據彼等熟習此項技術者已知之方法合成。

在一個態樣中，本發明化合物係式(I)化合物、或其鹽、溶劑合物或N-氧化物：



其中：

環A係單環或二環芳基或單環或二環雜芳基環；

環B係單環或二環芳基或單環或二環雜芳基環；

R^1 係 $SO_2N(R^6)R^7$ 或 $C(=O)N(H)R^6$ ；

R^2 及 R^5 在每次出現時皆獨立地選自由以下組成之群：鹵基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-(L)_m-OR^8$ 、 $-(L)_m-SR^9$ 、 $-(L)_m-S(=O)R^9$ 、 $-(L)_m-S(=O)_2R^9$ 、 $-(L)_m-NHS(=O)_2R^9$ 、 $-(L)_m-C(=O)R^9$ 、 $-(L)_m-OC(=O)R^9$ 、 $-(L)_mCO_2R^8$ 、 $-(L)_m-OCO_2R^8$ 、 $-(L)_m-CH(R^8)_2$ 、 $-(L)_m-N(R^8)_2$ 、 $-(L)_m-C(=O)N(R^8)_2$ 、 $-(L)_m-OC(=O)N(R^8)_2$ 、 $-(L)_m-NHC(=O)NH(R^8)$ 、 $-(L)_m-NHC(=O)R^9$ 、 $-(L)_m-NHC(=O)OR^9$ 、 $-(L)_m-C(OH)(R^8)_2$ 、 $-(L)_mC(NH_2)(R^8)_2$ 、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_6$ 氟烷基及 $-C_1-C_6$ 雜烷基；

R^3 係C或 $S(=O)$ ；

R^4 係H、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 雜烷基、 $-C_1-C_3$ 烷基- $(C_3-C_6$ 環烷基)或 $-(L)_m$ -芳基，且其中該烷基、雜烷基、環烷基或芳基視情況經0至5個選自 R^2 之取代基取代；

R^6 及 R^7 獨立地選自由以下組成之群：H、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 氟烷基、 C_1-C_6 雜烷基、 C_3-C_{10} 環烷基、 C_2-C_{10} 雜環烷基、芳基、雜芳基、 $-C_1-C_4$ 烷基- $(C_3-C_{10}$ 環烷基)、 $-C_1-C_4$ 烷基- $(C_2-C_{10}$ 雜環烷基)、 $-C_1-C_4$ 烷基- $(芳基)$ 或 $-C_1-C_4$ 烷基(雜芳基)，且其中該烷基、雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基視情況經0至5個選自 R^2 之取代基取代，或附接至同一N原子之 R^6 及 R^7 基團與其附接之N原子一起形成視情況經取代之 C_2-C_{10} 雜環烷基環，其中該環視情況包含選自O、 $C=O$ 、 $S(O)_m$ 、 $NR^4S(O)_m$ 、 $NR^4(C=O)$ 或 $N-R^4$ 之部分，且其中該環烷基或雜環烷基環視情況經0至5個選自 R^2 之取代基取代；

每一 R^8 在每次出現時皆獨立地係H、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 氟烷基、 C_1-C_6 雜烷基、 C_3-C_{10} 環烷基、 C_2-C_{10} 雜環烷基、芳基、雜芳基、 $-C_1-C_4$ 烷基- $(C_3-C_{10}$ 環烷基)、 $-C_1-C_4$ 烷基- $(C_2-C_{10}$ 雜環烷基)、 $-C_1-C_4$ 烷基- $(芳基)$ 或 $-C_1-C_4$ 烷基(雜芳基)，且其中該烷基、雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況經0至5個選自 R^2 之取代基取代；或兩個附

接至同一N或C原子之 R^8 基團與其附接之N或C原子一起形成視情況經取代之 C_2-C_{10} 雜環烷基或 C_3-C_{10} 雜環烷基，其中該環視情況包含選自O、C=O、 $S(O)_m$ 、 $NR^4S(O)_m$ 、 $NR^4(C=O)$ 或 $N-R^4$ 之部分，且其中該環視情況經0至5個選自 R^2 之取代基取代；

R^9 係 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 氟烷基、 C_1-C_6 雜烷基、 C_3-C_{10} 環烷基、 C_2-C_{10} 雜環烷基、芳基、雜芳基、 $-C_1-C_4$ 烷基- $(C_3-C_{10}$ 環烷基)、 $-C_1-C_4$ 烷基- $(C_2-C_{10}$ 雜環烷基)、 $-C_1-C_4$ 烷基-(芳基)或 $-C_1-C_4$ 烷基-(雜芳基)，且其中該烷基、雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基環視情況經0至5個選自 R^2 之取代基取代；

x及y在每次出現時皆獨立地選自由0、1、2、3及4組成之群；

L在每次出現時皆獨立地係選自以下之二價基團： $-(C_1-C_3$ 伸烷基) $_m-$ 、 $-(C_3-C_7$ 伸環烷基)、 $-(C_1-C_3$ 伸烷基) $_m-O-(C_1-C_3$ 伸烷基) $_m-$ 或 $-(C_1-C_3$ 伸烷基) $_m-NH-(C_1-C_3$ 伸烷基) $_m-$ ；且

m在每次出現時皆獨立地係0、1或2。

在一個實施例中，環A係視情況經0至3個選自 R^2 之取代基取代之單環芳基環。在另一實施例中，環A係視情況經0至3個選自 R^2 之取代基取代的單環雜芳基環。在又一實施例中，環A係視情況經0至3個選自 R^2 之取代基取代的二環芳基環。在又一實施例中，環A係視情況經0至3個選自 R^2 之取代基取代的二環雜芳基環。在又一實施例中，環A視情況經零個選自 R^2 之取代基取代。

在一個實施例中，環B係視情況經0至3個選自 R^5 之取代基取代之單環芳基環。在另一實施例中，環B係視情況經0至3個選自 R^5 之取代基取代的單環雜芳基環。在又一實施例中，環B係視情況經0至3個選自 R^5 之取代基取代的二環芳基環。在又一實施例中，環B係視情況經0至3個選自 R^5 之取代基取代的二環雜芳基環。在又一實施例中，環B視情況經零個選自 R^5 之取代基取代。

在一個實施例中，B係苯基；A係芳基或雜芳基；R¹係SO₂N(R⁶)R⁷或C(=O)N(H)R⁶。

在一個實施例中，A係苯基；B係苯基；R³係C；R¹係SO₂N(R⁶)R⁷或C(=O)N(H)R⁶。

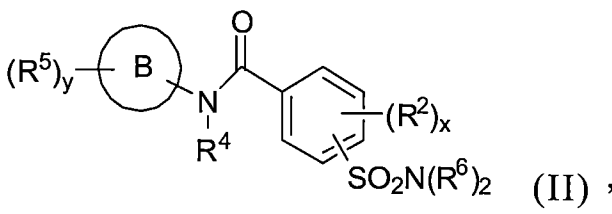
在一個實施例中，A係苯基；B係苯基；x係零；R³係C；R¹係SO₂N(R⁶)R⁷或C(=O)N(H)R⁶；其中取代基R¹及R³相對於彼此在1,3-位(或間-取代)。

在一個實施例中，A係苯基；B係苯基；x係零；R³係C；R¹係SO₂N(R⁶)R⁷；其中取代基R¹及R³相對於彼此在1,3-位(或間-取代)。

在一個實施例中，A係苯基；B係苯基；x係零；R³係C；R¹係C(=O)N(H)R⁶；其中取代基R¹及R³相對於彼此在1,3-位(或間-取代)。

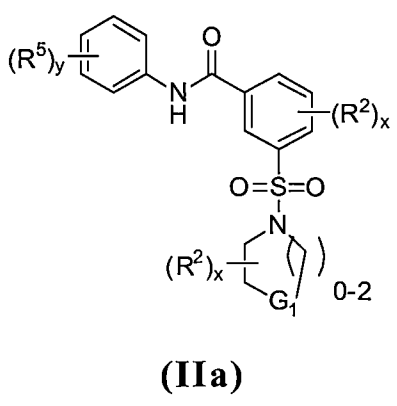
在一個實施例中，x為零。在另一實施例中，x為1且R²係鹵基。

在一個實施例中，本發明化合物係式(II)化合物、或其鹽、溶劑合物或N-氧化物：



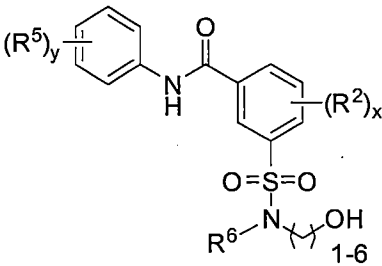
其中環B、R⁵、y、R⁴、R²、x及R⁶具有上文針對式I提供之定義。

在一實施例中，式(II)化合物係式(IIa)化合物、或其鹽、溶劑合物或N-氧化物：



其中 R^5 、 y 、 R^2 在每次出現時皆個別地且 x 在每次出現時皆個別地具有上文針對式I提供之定義，且 G_1 係碳或氮。

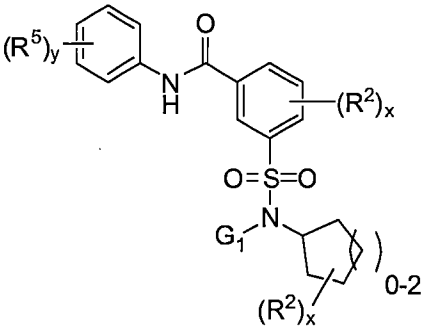
在另一實施例中，式(II)化合物係式(IIb)化合物、或其鹽、溶劑合物或N-氧化物：



(IIb)

其中 R^5 、 y 、 R^2 、 x 及 R^6 具有上文針對式I提供之定義，且其中 $(CH_2)_{1-6}$ 基團可視情況進一步經OH、 C_{1-6} 烷基或 OC_{1-6} 烷基取代。

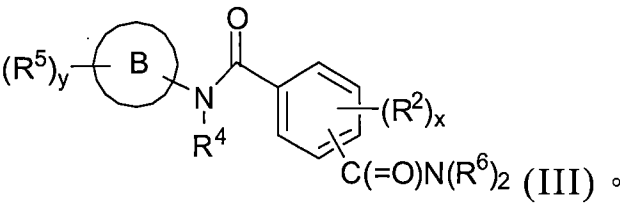
在又一實施例中，式(II)化合物係式(IIc)化合物、或其鹽、溶劑合物或N-氧化物：



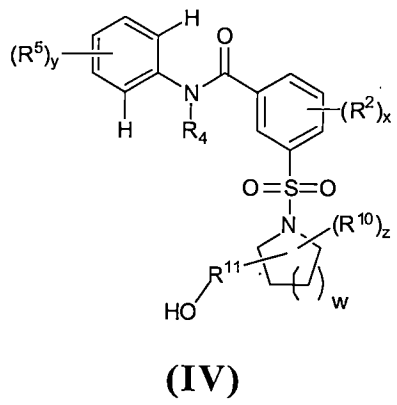
(IIc)

其中 R^5 、 y 、 R^2 在每次出現時皆個別地且 x 在每次出現時皆個別地具有上文針對式I提供之定義，且 G_1 係H、烷基或經取代之烷基。

在一個實施例中，本發明化合物係式(III)化合物、或其鹽、溶劑合物或N-氧化物：



在一個態樣中，本文提供具有式IV之化合物：



或其醫藥上可接受之鹽；

其中

R^4 係H或 C_1 - C_6 烷基；

其中每一 R^5 在每次出現時皆獨立地選自由以下組成之群： CH_3 、 C_1 - C_6 烷氧基、鹵基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-(L)_m-SR^9$ 、 $-(L)_m-S(=O)R^9$ 、 $-(L)_m-S(=O)_2R^9$ 、 $-(L)_m-NHS(=O)_2R^9$ 、 $-(L)_m-C(=O)R^9$ 、 $-(L)_m-OC(=O)R^9$ 、 $-(L)_mCO_2R^8$ 、 $-(L)_m-OCO_2R^8$ 、 $-(L)_m-N(R^8)_2$ 、 $-(L)_m-C(=O)N(R^8)_2$ 、 $-(L)_m-OC(=O)N(R^8)_2$ 、 $-(L)_m-NHC(=O)NH(R^8)$ 、 $-(L)_m-NHC(=O)R^9$ 、 $-(L)_m-NHC(=O)OR^9$ 、 $-(L)_m-C(OH)(R^8)_2$ 、 $-(L)_mC(NH_2)(R^8)_2$ 、 $-C_1$ - C_6 鹵烷基、 $-C_1$ - C_6 二鹵烷基及 $-C_1$ - C_6 三鹵烷基；

L 在每次出現時皆獨立地係選自以下之二價基團： $-(C_1$ - C_3 伸烷基)-、 $-(C_3$ - C_7 伸環烷基)-、 $-(C_1$ - C_3 伸烷基) $_m$ - O -(C_1 - C_3 伸烷基) $_m$ -或 $-(C_1$ - C_3 伸烷基) $_m$ - NH -(C_1 - C_3 伸烷基) $_m$ -；

每一 R^8 在每次出現時皆獨立地係H、 C_1 - C_6 烷基、 $-C_1$ - C_6 鹵烷基、 $-C_1$ - C_6 二鹵烷基、 $-C_1$ - C_6 三鹵烷基、 C_1 - C_6 雜烷基、 C_3 - C_{10} 環烷基、 C_3 - C_{10} 雜環烷基、芳基、雜芳基、 $-C_1$ - C_4 烷基-(C_3 - C_{10} 環烷基)、 $-C_1$ - C_4 烷基-(C_3 - C_{10} 雜環烷基)、 $-C_1$ - C_4 烷基-(芳基)或 $-C_1$ - C_4 烷基(雜芳基)，且其中該烷基、雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況經1至5個選自 R^2 之取代基取代；

R^9 係 C_1-C_6 烷基、 $-C_1-C_6$ 鹵烷基、 $-C_1-C_6$ 二鹵烷基、 $-C_1-C_6$ 三鹵烷基、 C_1-C_6 雜烷基、 C_3-C_{10} 環烷基、 C_3-C_{10} 雜環烷基、芳基、雜芳基、 $-C_1-C_4$ 烷基- $(C_3-C_{10}$ 環烷基)、 $-C_1-C_4$ 烷基- $(C_3-C_{10}$ 雜環烷基)、 $-C_1-C_4$ 烷基- $($ 芳基 $)$ 或 $-C_1-C_4$ 烷基- $($ 雜芳基 $)$ ，且其中該烷基、雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基環視情況經0至5個選自 R^2 之取代基取代；

R^{10} 係OH、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷基-OH、 $-C_1-C_6$ 鹵烷基、 $-C_1-C_6$ 二鹵烷基、 $-C_1-C_6$ 三鹵烷基、 C_1-C_6 雜烷基、 C_3-C_{10} 環烷基、 C_3-C_{10} 雜環烷基、芳基、雜芳基、 $-C_1-C_4$ 烷基- $(C_3-C_{10}$ 環烷基)、 $-C_1-C_4$ 烷基- $(C_3-C_{10}$ 雜環烷基)、 $-C_1-C_4$ 烷基- $($ 芳基 $)$ 或 $-C_1-C_4$ 烷基- $($ 雜芳基 $)$ ，且其中該烷基、雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基環視情況經1至5個選自 R^2 之取代基取代；

R^{11} 係鍵或 C_1-C_3 伸烷基，其中該 C_1-C_3 伸烷基視情況經1至3個選自 R^2 之取代基取代；

R^2 在每次出現時皆獨立地選自由以下組成之群：OH、鹵基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_6$ 烷氧基、 $-C_1-C_6$ 鹵烷基、 $-C_1-C_6$ 二鹵烷基、 $-C_1-C_6$ 三鹵烷基、 $-C_1-C_6$ 雜烷基及 $C(O)-C_1-C_6$ 烷基；

w為0、1或2；

x在每次出現時皆獨立地選自由0、1、2、3及4組成之群；

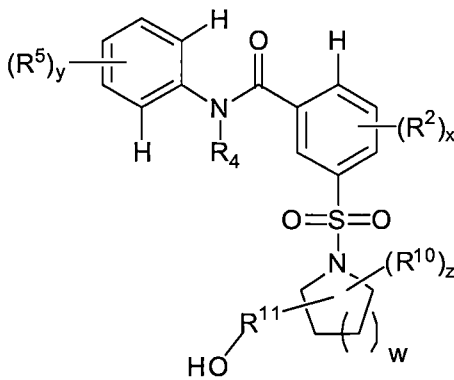
y在每次出現時皆獨立地選自由1、2及3組成之群；

z在每次出現時皆獨立地選自由0、1、2及3組成之群；

m在每次出現時皆獨立地係0、1或2。

在式IV之一個實施例中， R^2 在每次出現時皆獨立地選自由以下組成之群：鹵基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_6$ 烷氧基、 $-C_1-C_6$ 鹵烷基、 $-C_1-C_6$ 二鹵烷基、 $-C_1-C_6$ 三鹵烷基、 $-C_1-C_6$ 雜烷基及 $C(O)-C_1-C_6$ 烷基；

在一個實施例中，式IV化合物具有式IVa：



(IVa)

或其醫藥上可接受之鹽。

在式IV或IVa之實施例中，

每一R⁵在每次出現時皆獨立地選自由以下組成之群：CH₃、C₁-C₆烷氧基、鹵基、-CN、-NO₂、-C₁-C₆鹵烷基、-C₁-C₆二鹵烷基、-C₁-C₆及三鹵烷基；

R¹⁰係OH、鹵基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷基-OH、-C₁-C₆氯烷基、-C₁-C₆二氯烷基、-C₁-C₆三氯烷基、-C₁-C₆氟烷基、-C₁-C₆二氟烷基、-C₁-C₆三氟烷基、C₁-C₆雜烷基、C₃-C₁₀環烷基、C₃-C₁₀雜環烷基、芳基、雜芳基、-C₁-C₄烷基-(C₃-C₁₀環烷基)、-C₁-C₄烷基-(C₃-C₁₀雜環烷基)、-C₁-C₄烷基-(芳基)或-C₁-C₄烷基-(雜芳基)，且其中該烷基、雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基環視情況經1至5個選自R²之取代基取代；

R¹¹係鍵或C₁-C₃伸烷基，其中該C₁-C₃伸烷基視情況經1至3個選自R²之取代基取代；

R²在每次出現時皆獨立地選自由以下組成之群：鹵基、-CN、-NO₂、-C₁-C₆烷基、-C₁-C₆烷氧基、-C₁-C₆氟烷基、-C₁-C₆雜烷基、C(O)-C₁-C₆烷基及C(O)-C₁-C₆烷氧基。

在式IV或IVa之其他實施例中，每一R⁵在每次出現時皆獨立地選自由以下組成之群：CH₃、C₁-C₆烷氧基、鹵基、氟甲基、二氟甲基、

三氟甲基、氯甲基、二氯甲基及三氯甲基；

R^{10} 係OH、鹵基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷基-OH、 C_1 - C_6 氟烷基、 C_1 - C_6 二氟烷基、 C_1 - C_6 三氟烷基、 C_1 - C_6 雜烷基、 C_3 - C_{10} 環烷基、 C_3 - C_{10} 雜環烷基、芳基、雜芳基、 $-C_1$ - C_4 烷基- $(C_3$ - C_{10} 環烷基)、 $-C_1$ - C_4 烷基- $(C_3$ - C_{10} 雜環烷基)、 $-C_1$ - C_4 烷基-(芳基)或 $-C_1$ - C_4 烷基-(雜芳基)，且其中該烷基、雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基環視情況經1至5個選自 R^2 之取代基取代；

R^{11} 係鍵或 C_1 - C_3 伸烷基；

R^2 在每次出現時皆獨立地選自由以下組成之群：鹵基、-CN、-NO₂、 $-C_1$ - C_6 烷基、 $-C_1$ - C_6 烷氧基、 $-C_1$ - C_6 氟烷基、 $-C_1$ - C_6 雜烷基、及C(O)- C_1 - C_6 烷基及C(O)- C_1 - C_6 烷氧基。

在式IV及IVa之其他實施例中， R^5 (即 $(R^5)_y$)係3-F、3-Cl、3-CH₃、3-CH₂F、3-CHF₂、4-F、3-CH₃-4-F、3-Cl-4-F、3-Br-4-F、3,4,5-三氟、3,4,5-三氯或3-氯-4,5-二氟。在另一實施例中，w係1或2。

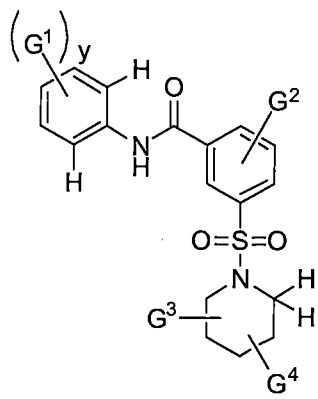
在式IV及IVa之又一些實施例中，

R^{11} 係鍵或 C_1 - C_3 伸烷基；

R^{10} 係OH、鹵基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷基-OH、 $-C_1$ - C_6 氯烷基、 $-C_1$ - C_6 二氯烷基、 $-C_1$ - C_6 三氯烷基、 $-C_1$ - C_6 氟烷基、 $-C_1$ - C_6 二氟烷基、 $-C_1$ - C_6 三氟烷基、 C_3 - C_{10} 環烷基、 C_3 - C_{10} 雜環烷基或苯基，其中 C_3 - C_{10} 環烷基、 C_3 - C_{10} 雜環烷基或苯基視情況經1至5個選自鹵基、 $-C_1$ - C_6 烷基及 $-C_1$ - C_6 烷氧基之取代基取代；且

z為0或1。

在另一實施例中，式IV化合物具有式IVb：



(IVb)

或其醫藥上可接受之鹽；

其中 G^1 在每次出現時皆獨立地選自 CH_3 、 OCH_3 、鹵基、 CF_3 、 CCl_3 、 CH_2Cl 、 CCl_2H 、 CF_2H 、 CH_2F 及 CF_3 ；

G^2 係 H 、 C_1 - C_4 烷基或鹵基；

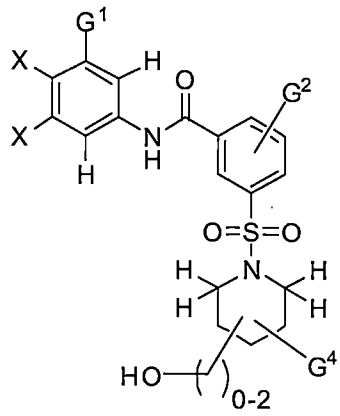
G^3 係 OH 、 CH_2OH 或 CH_2CH_2OH ；

G^4 係 H 、 OH 、鹵基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷基- OH 、 $-C_1$ - C_6 氯烷基、 $-C_1$ - C_6 二氯烷基、 $-C_1$ - C_6 三氯烷基、 $-C_1$ - C_6 氟烷基、 $-C_1$ - C_6 二氟烷基、 $-C_1$ - C_6 三氟烷基或苯基，其中該苯基視情況獨立地經 1 至 5 個選自鹵基、 $-C_1$ - C_6 烷基及 $-C_1$ - C_6 烷氧基之取代基取代；且

y 係 1、2 或 3。

在式 IVb 之一實施例中，其中 G^1 在每次出現時皆獨立地選自鹵基、 CF_3 、 CCl_3 、 CH_2Cl 、 CCl_2H 、 CF_2H 、 CH_2F 及 CF_3 ；

在另一實施例中，式 IV 化合物具有式 IVc：



(IVc)

或其醫藥上可接受之鹽；

其中X係鹵基；

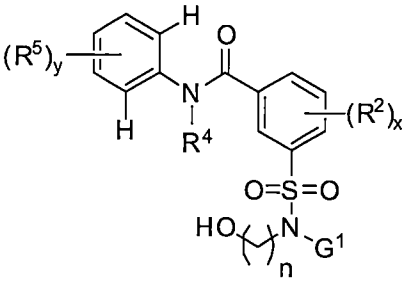
G¹係氫或鹵基；

G²係H、C₁-C₄烷基或鹵基；且

G⁴係H、鹵基、C₁-C₄烷基或OH。

在式IVc之一個實施例中，G²係C₁-C₄烷基或鹵基，且其中G²係在苯基環之2、3或4位。

在另一態樣中，本文提供式V化合物：



(V)

或其醫藥上可接受之鹽；

其中

R⁴係H或C₁-C₆烷基；

G¹係H或C₁-C₆烷基；

其中每一R⁵在每次出現時皆獨立地選自由以下組成之群：-C₁-C₆烷基、鹵基、-CN、-NO₂、-(L)_m-OR⁸、-(L)_m-SR⁹、-(L)_m-S(=O)R⁹、-(L)_m-S(=O)₂R⁹、-(L)_m-NHS(=O)₂R⁹、-(L)_m-C(=O)R⁹、-(L)_m-OC(=O)R⁹、-(L)_m-CO₂R⁸、-(L)_m-OCO₂R⁸、-(L)_m-CH(R⁸)₂、-(L)_m-N(R⁸)₂、-(L)_m-C(=O)N(R⁸)₂、-(L)_m-OC(=O)N(R⁸)₂、-(L)_m-NHC(=O)NH(R⁸)、-(L)_m-NHC(=O)R⁹、-(L)_m-NHC(=O)OR⁹、-(L)_m-C(OH)(R⁸)₂、-(L)_m-C(NH₂)(R⁸)₂、-C₁-C₆鹵烷基、-C₁-C₆二鹵烷基及-C₁-C₆三鹵烷基；

L在每次出現時皆獨立地係選自以下之二價基團：-(C₁-C₃伸烷基)-、-(C₃-C₇伸環烷基)-、-(C₁-C₃伸烷基)_m-O-(C₁-C₃伸烷基)_m-或-(C₁-C₃伸烷基)_m-NH-(C₁-C₃伸烷基)_m-；

每一R⁸在每次出現時皆獨立地係H、C₁-C₆烷基、-C₁-C₆鹵烷基、-C₁-C₆二鹵烷基、-C₁-C₆三鹵烷基、C₁-C₆雜烷基、C₃-C₁₀環烷基、C₃-C₁₀雜環烷基、芳基、雜芳基、-C₁-C₄烷基-(C₃-C₁₀環烷基)、-C₁-C₄烷基-(C₃-C₁₀雜環烷基)、-C₁-C₄烷基-(芳基)或-C₁-C₄烷基(雜芳基)，且其中該烷基、雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況經1至5個選自R²之取代基取代；

R⁹係C₁-C₆烷基、-C₁-C₆鹵烷基、-C₁-C₆二鹵烷基、-C₁-C₆三鹵烷基、C₁-C₆雜烷基、C₃-C₁₀環烷基、C₃-C₁₀雜環烷基、芳基、雜芳基、-C₁-C₄烷基-(C₃-C₁₀環烷基)、-C₁-C₄烷基-(C₃-C₁₀雜環烷基)、-C₁-C₄烷基-(芳基)或-C₁-C₄烷基-(雜芳基)，且其中該烷基、雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基視情況經1至5個選自R²之取代基取代；

R²在每次出現時皆獨立地選自由以下組成之群：鹵基、-OH、-CN、-NO₂、-C₁-C₆烷基、-C₁-C₆烷氧基、-C₁-C₆氟烷基、-C₁-C₆雜烷基及C(O)-C₁-C₆烷基；

n為1、2、3、4、5或6；

x在每次出現時皆獨立地選自由0、1、2、3及4組成之群；

y在每次出現時皆獨立地選自由1、2及3組成之群；且

m在每次出現時皆獨立地係0、1或2。

在式(V)之一個實施例中，

每一R⁵在每次出現時皆獨立地選自由以下組成之群：OH、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、鹵基、-CN、-NO₂、C₁-C₆氯烷基、-C₁-C₆二氯烷基、-C₁-C₆三氯烷基、-C₁-C₆氟烷基、-C₁-C₆二氟烷基及-C₁-C₆三氟

烷基；且

R^2 在每次出現時皆獨立地選自由以下組成之群：鹵基、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_6$ 烷氧基、 $-C_1-C_6$ 氟烷基、 $-C_1-C_6$ 雜烷基及 $C(O)-C_1-C_6$ 烷基。

在式(V)之另一實施例中，

每一 R^5 在每次出現時皆獨立地選自由以下組成之群： $-OH$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、鹵基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氯甲基、二氯甲基及三氯甲基；

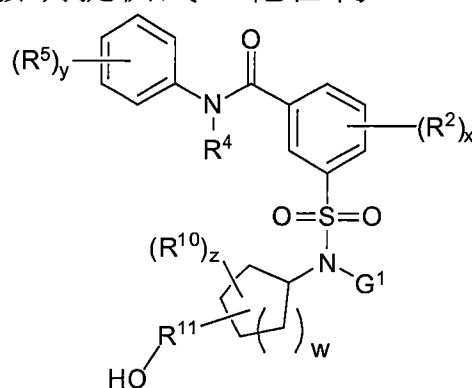
R^2 在每次出現時皆獨立地選自由以下組成之群： $-OH$ 、鹵基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_6$ 烷氧基、 $-C_1-C_6$ 氟烷基、 $-C_1-C_6$ 雜烷基及 $C(O)-C_1-C_6$ 烷基。

在式(V)之又一實施例中，

每一 R^5 在每次出現時皆獨立地選自由以下組成之群： $-OH$ 、 C_1-C_6 烷基、鹵基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氯甲基、二氯甲基及三氯甲基；且

每一 R^2 在每次出現時皆獨立地選自由以下組成之群：鹵基、 $-C_1-C_6$ 烷基或 $-C_1-C_6$ 烷氧基。

在另一態樣中，本發明提供式VI化合物：



(VI)

或其醫藥上可接受之鹽；

其中

R^4 係H或 C_1 - C_6 烷基；

G^1 係H或 C_1 - C_6 烷基；

其中每一 R^5 在每次出現時皆獨立地選自由以下組成之群： C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、鹵基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-(L)_m-SR^9$ 、 $-(L)_m-S(=O)R^9$ 、 $-(L)_m-S(=O)_2R^9$ 、 $-(L)_m-NHS(=O)_2R^9$ 、 $-(L)_m-C(=O)R^9$ 、 $-(L)_m-OC(=O)R^9$ 、 $-(L)_mCO_2R^8$ 、 $-(L)_m-OCO_2R^8$ 、 $-(L)_m-CH(R^8)_2$ 、 $-(L)_m-N(R^8)_2$ 、 $-(L)_m-C(=O)N(R^8)_2$ 、 $-(L)_m-OC(=O)N(R^8)_2$ 、 $-(L)_m-NHC(=O)NH(R^8)$ 、 $-(L)_m-NHC(=O)R^9$ 、 $-(L)_m-NHC(=O)OR^9$ 、 $-(L)_m-C(OH)(R^8)_2$ 、 $-(L)_mC(NH_2)(R^8)_2$ 、 $-C_1$ - C_6 鹵烷基、 $-C_1$ - C_6 二鹵烷基及 $-C_1$ - C_6 三鹵烷基；

L 在每次出現時皆獨立地係選自以下之二價基團： $-(C_1$ - C_3 伸烷基)-、 $-(C_3$ - C_7 伸環烷基)-、 $-(C_1$ - C_3 伸烷基) $_m$ - O -(C_1 - C_3 伸烷基) $_m$ -或 $-(C_1$ - C_3 伸烷基) $_m$ - NH -(C_1 - C_3 伸烷基) $_m$ -；

每一 R^8 在每次出現時皆獨立地係H、 C_1 - C_6 烷基、 $-C_1$ - C_6 鹵烷基、 $-C_1$ - C_6 二鹵烷基、 $-C_1$ - C_6 三鹵烷基、 C_1 - C_6 雜烷基、 C_3 - C_{10} 環烷基、 C_3 - C_{10} 雜環烷基、芳基、雜芳基、 $-C_1$ - C_4 烷基-(C_3 - C_{10} 環烷基)、 $-C_1$ - C_4 烷基-(C_3 - C_{10} 雜環烷基)、 $-C_1$ - C_4 烷基-(芳基)或 $-C_1$ - C_4 烷基(雜芳基)，且其中該烷基、雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況經1至5個選自 R^2 之取代基取代；

R^9 係 C_1 - C_6 烷基、 $-C_1$ - C_6 鹵烷基、 $-C_1$ - C_6 二鹵烷基、 $-C_1$ - C_6 三鹵烷基、 C_1 - C_6 雜烷基、 C_3 - C_{10} 環烷基、 C_3 - C_{10} 雜環烷基、芳基、雜芳基、 $-C_1$ - C_4 烷基-(C_3 - C_{10} 環烷基)、 $-C_1$ - C_4 烷基-(C_3 - C_{10} 雜環烷基)、 $-C_1$ - C_4 烷基-(芳基)或 $-C_1$ - C_4 烷基-(雜芳基)，且其中該烷基、雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基環視情況經1至5個選自 R^2 之取代基取代；

R^{10} 係OH、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷基-OH、 C_1 - C_6 氟烷基、 C_1 - C_6 雜烷基、 C_3 - C_{10} 環烷基、 C_3 - C_{10} 雜環烷基、芳基、雜芳基、 $-C_1$ - C_4 烷基-(C_3 - C_{10} 環烷基)、 $-C_1$ - C_4 烷基-(C_3 - C_{10} 雜環烷基)、 $-C_1$ - C_4 烷基-(芳基)或 $-C_1$ - C_4 烷基-(雜芳基)，且其中該烷基、雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基環視情況經1至5個選自 R^2 之取代基取代；

R^{11} 係鍵或 C_1 - C_3 伸烷基，其中該 C_1 - C_3 伸烷基視情況經1至3個選自 R^2 之取代基取代；

R^2 在每次出現時皆獨立地選自由以下組成之群：鹵基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C_1$ - C_6 烷基、 $-C_1$ - C_6 烷氧基、 $-C_1$ - C_6 氟烷基、 $-C_1$ - C_6 雜烷基及 $C(O)$ - C_1 - C_6 烷基；

w係0、1或2；

x在每次出現時皆獨立地選自由0、1、2、3及4組成之群；

y在每次出現時皆獨立地選自由0、1、2、3及4組成之群；

z在每次出現時皆獨立地選自由0、1、2及3組成之群；

m在每次出現時皆獨立地係0、1或2。

在式VI之某些實施例中，

每一 R^5 在每次出現時皆獨立地選自由以下組成之群： C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、鹵基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C_1$ - C_6 鹵烷基、 $-C_1$ - C_6 二鹵烷基及 $-C_1$ - C_6 三鹵烷基；

R^{10} 係OH、鹵基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷基-OH、 $-C_1$ - C_6 鹵烷基、 $-C_1$ - C_6 二鹵烷基、 $-C_1$ - C_6 三鹵烷基、 C_1 - C_6 雜烷基、 C_3 - C_{10} 環烷基、 C_3 - C_{10} 雜環烷基、芳基、雜芳基、 $-C_1$ - C_4 烷基-(C_3 - C_{10} 環烷基)、 $-C_1$ - C_4 烷基-(C_3 - C_{10} 雜環烷基)、 $-C_1$ - C_4 烷基-(芳基)或 $-C_1$ - C_4 烷基-(雜芳基)，且其中該烷基、雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基環視情況經1至5個選自 R^2 之取代基取代；

R^{11} 係鍵或 C_1-C_3 伸烷基，其中該 C_1-C_3 伸烷基視情況經1至3個選自 R^2 之取代基取代；

R^2 在每次出現時皆獨立地選自由以下組成之群：鹵基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_6$ 烷氧基、 $-C_1-C_6$ 氟烷基、 $-C_1-C_6$ 雜烷基、 $C(O)-C_1-C_6$ 烷基及 $C(O)-C_1-C_6$ 烷氧基。

在式VI之另一實施例中，

每一 R^5 在每次出現時皆獨立地選自由以下組成之群： C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、鹵基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氯甲基、二氯甲基及三氯甲基；

R^{10} 係 OH 、鹵基、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷基- OH 、 C_1-C_6 氟烷基、 C_1-C_6 二氟烷基、 C_1-C_6 三氟烷基、 C_1-C_6 雜烷基、 C_3-C_{10} 環烷基、 C_3-C_{10} 雜環烷基、芳基、雜芳基、 $-C_1-C_4$ 烷基- $(C_3-C_{10}$ 環烷基)、 $-C_1-C_4$ 烷基- $(C_3-C_{10}$ 雜環烷基)、 $-C_1-C_4$ 烷基- $(芳基)$ 或 $-C_1-C_4$ 烷基- $(雜芳基)$ ，且其中該烷基、雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基環視情況經1至5個選自 R^2 之取代基取代；

R^{11} 係鍵或 C_1-C_3 伸烷基；

R^2 在每次出現時皆獨立地選自由以下組成之群：鹵基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_6$ 烷氧基、 $-C_1-C_6$ 氟烷基、 $-C_1-C_6$ 雜烷基、及 $C(O)-C_1-C_6$ 烷基及 $C(O)-C_1-C_6$ 烷氧基。

在式VI之其他實施例中， R^5 係3-F、3-Cl、3- CH_3 、3- CH_2F 、3- CHF_2 、4-F、3- CH_3 -4-F、3-Cl-4-F、3-Br-4-F、3,4,5-三氟、3,4,5-三氯或3-氯-4,5-二氟。在另一實施例中， w 係1或2。

在式VI之又一實施例中，

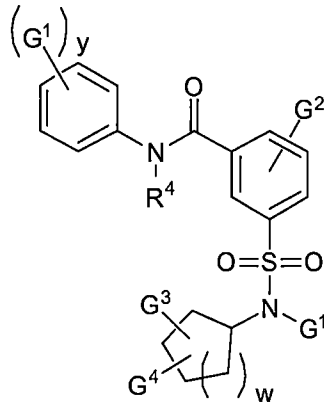
R^{11} 係鍵或 C_1-C_3 伸烷基；

R^{10} 係 OH 、鹵基、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷基- OH 、 $-C_1-C_6$ 氯烷基、

C₁-C₆二氯烷基、-C₁-C₆三氯烷基、-C₁-C₆氟烷基、-C₁-C₆二氟烷基、-C₁-C₆三氟烷基、C₃-C₁₀環烷基、C₃-C₁₀雜環烷基或苯基，其中C₃-C₁₀環烷基、C₃-C₁₀雜環烷基或苯基視情況經1至5個選自鹵基、-C₁-C₆烷基及-C₁-C₆烷氧基之取代基取代；且

z為0或1。

在一實施例中，式VI化合物具有式VIa：



(VIa)

或其醫藥上可接受之鹽；

其中G¹在每次出現時皆獨立地選自CH₃、OCH₃、鹵基、CF₃、CCl₃、CH₂Cl、CCl₂H、CF₂H、CH₂F及CF₃；

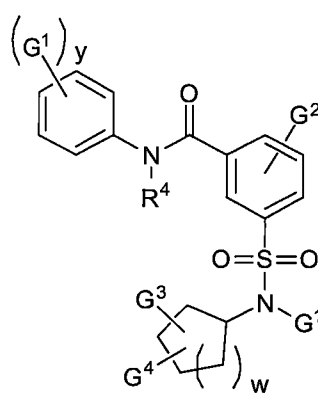
G²係H、C₁-C₄烷基或鹵基；

G³係OH、CH₂OH或CH₂CH₂OH；

G⁴係H、OH、鹵基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷基-OH、-C₁-C₆氯烷基、-C₁-C₆二氯烷基、-C₁-C₆三氯烷基、-C₁-C₆氟烷基、-C₁-C₆二氟烷基、-C₁-C₆三氟烷基或苯基，其中該苯基視情況獨立地經1至5個選自鹵基、-C₁-C₆烷基及-C₁-C₆烷氧基之取代基取代；且

y係1、2或3。

在一實施例中，式VI化合物具有式VIaa：



(VIa)

或其醫藥上可接受之鹽；

其中G¹在每次出現時皆獨立地選自C₁-C₆烷基、OC₁-C₆烷基、鹵基、CF₃、CCl₃、CH₂Cl、CCl₂H、CF₂H、CH₂F及CF₃；

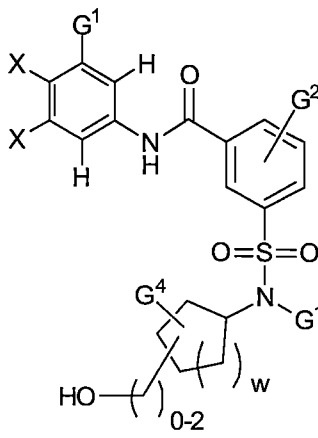
G²係H、C₁-C₄烷基或鹵基；

G³係OH、CH₂OH或CH₂CH₂OH；

G⁴係H、OH、鹵基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷基-OH、-C₁-C₆氯烷基、-C₁-C₆二氯烷基、-C₁-C₆三氯烷基、-C₁-C₆氟烷基、-C₁-C₆二氟烷基、-C₁-C₆三氟烷基或苯基，其中該苯基視情況獨立地經1至5個選自鹵基、-C₁-C₆烷基及-C₁-C₆烷氧基之取代基取代；且

y係1、2或3。

在另一實施例中，式VI化合物具有式VIb：



(VIb)

或其醫藥上可接受之鹽；

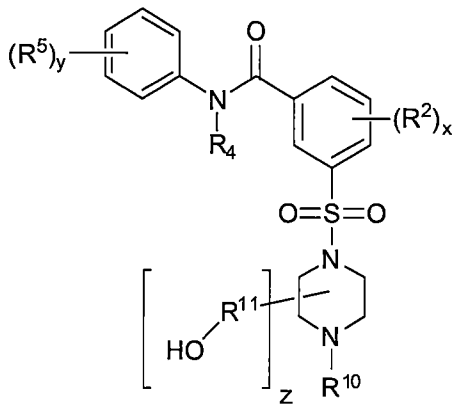
其中X係鹵基；

G¹係氫或鹵基；

G²係H、C₁-C₄烷基或鹵基；且

G⁴係H、鹵基、C₁-C₄烷基或OH。

在另一態樣中，本文提供式VII化合物：



(VII)

或其醫藥上可接受之鹽；

其中

R⁴係H或C₁-C₆烷基；

其中每一R⁵在每次出現時皆獨立地選自由以下組成之群：C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、鹵基、-CN、-NO₂、-(L)_m-SR⁹、-(L)_m-S(=O)R⁹、-(L)_m-S(=O)₂R⁹、-(L)_m-NHS(=O)₂R⁹、-(L)_m-C(=O)R⁹、-(L)_m-OC(=O)R⁹、-(L)_mCO₂R⁸、-(L)_m-OCO₂R⁸、-(L)_m-CH(R⁸)₂、-(L)_m-N(R⁸)₂、-(L)_m-C(=O)N(R⁸)₂、-(L)_m-OC(=O)N(R⁸)₂、-(L)_m-NHC(=O)NH(R⁸)、-(L)_m-NHC(=O)R⁹、-(L)_m-NHC(=O)OR⁹、-(L)_m-C(OH)(R⁸)₂、-(L)_mC(NH₂)(R⁸)₂、-C₁-C₆鹵烷基、-C₁-C₆二鹵烷基及-C₁-C₆三鹵烷基；

L在每次出現時皆獨立地係選自以下之二價基團：-(C₁-C₃伸烷基)-、-(C₃-C₇伸環烷基)-、-(C₁-C₃伸烷基)_m-O-(C₁-C₃伸烷基)_m-或-(C₁-C₃伸烷基)_m-NH-(C₁-C₃伸烷基)_m-；

每一R⁸在每次出現時皆獨立地係H、C₁-C₆烷基、-C₁-C₆鹵烷基、-C₁-C₆二鹵烷基、-C₁-C₆三鹵烷基、C₁-C₆雜烷基、C₃-C₁₀環烷基、C₃-C₁₀雜環烷基、芳基、雜芳基、-C₁-C₄烷基-(C₃-C₁₀環烷基)、-C₁-C₄烷基-(C₃-C₁₀雜環烷基)、-C₁-C₄烷基-(芳基)或-C₁-C₄烷基(雜芳基)，且其中該烷基、雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況經1至5個選自R²之取代基取代；

R⁹係C₁-C₆烷基、-C₁-C₆鹵烷基、-C₁-C₆二鹵烷基、-C₁-C₆三鹵烷基、C₁-C₆雜烷基、C₃-C₁₀環烷基、C₃-C₁₀雜環烷基、芳基、雜芳基、-C₁-C₄烷基-(C₃-C₁₀環烷基)、-C₁-C₄烷基-(C₃-C₁₀雜環烷基)、-C₁-C₄烷基-(芳基)或-C₁-C₄烷基-(雜芳基)，且其中該烷基、雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基視情況經1至5個選自R²之取代基取代；

R¹⁰係H、C₁-C₆烷基、-(L)_m-C(=O)C₁-C₆烷基、-(L)_m-C(=O)C₃-C₁₀環烷基、-(L)_m-C(=O)OC₁-C₆烷基、-(L)_m-C(=O)OC₃-C₁₀環烷基，其中烷基或環烷基視情況經鹵基、-C₁-C₆鹵烷基、-C₁-C₆二鹵烷基或-C₁-C₆三鹵烷基取代；

R¹¹係鍵或C₁-C₃伸烷基，其中該C₁-C₃伸烷基視情況經0至3個選自R²之取代基取代；

R²在每次出現時皆獨立地選自由以下組成之群：鹵基、-CN、-NO₂、-C₁-C₆烷基、-C₁-C₆烷氧基、-C₁-C₆氟烷基、-C₁-C₆雜烷基及C(O)-C₁-C₆烷基；

x在每次出現時皆獨立地選自由0、1、2、3或4組成之群；

y在每次出現時皆獨立地選自由1、2及3組成之群；

z為0或1；且

m在每次出現時皆獨立地係0、1或2。

在式VII之一個實施例中，每一 R^5 在每次出現時皆獨立地選自由以下組成之群： C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、鹵基、-CN、-NO₂、- C_1 - C_6 鹵烷基、- C_1 - C_6 二鹵烷基及- C_1 - C_6 三鹵烷基；

R^{11} 係鍵或 C_1 - C_3 伸烷基，其中該 C_1 - C_3 伸烷基視情況經0至3個選自 R^2 之取代基取代；

R^2 在每次出現時皆獨立地選自由以下組成之群：鹵基、-CN、-NO₂、- C_1 - C_6 烷基、- C_1 - C_6 烷氧基、- C_1 - C_6 氟烷基、- C_1 - C_6 雜烷基、C(O)- C_1 - C_6 烷基及C(O)- C_1 - C_6 烷氧基。

在式VII之一實施例中，

每一 R^5 在每次出現時皆獨立地選自由以下組成之群： C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、鹵基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氯甲基、二氯甲基及三氯甲基；

R^{11} 係鍵或 C_1 - C_3 伸烷基；

R^2 在每次出現時皆獨立地選自由以下組成之群：鹵基、-CN、-NO₂、- C_1 - C_6 烷基、- C_1 - C_6 烷氧基、- C_1 - C_6 氟烷基、- C_1 - C_6 雜烷基、及C(O)- C_1 - C_6 烷基及C(O)- C_1 - C_6 烷氧基。

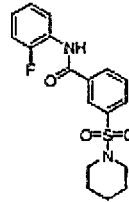
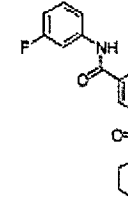
在式VII之一實施例中， R^5 係3-F、3-Cl、3-CH₃、3-CH₂F、3-CHF₂、4-F、3-CH₃-4-F、3-Cl-4-F、3-Br-4-F、3,4,5-三氟、3,4,5-三氯或3-氯-4,5-二氟。在另一實施例中， R^2 係H、 C_1 - C_4 烷基或鹵基。在又一實施例中， R^{10} 係C(=O) C_3 - C_{10} 環烷基，其中該環烷基視情況經鹵基、- C_1 - C_6 鹵烷基、- C_1 - C_6 二鹵烷基或- C_1 - C_6 三鹵烷基取代。

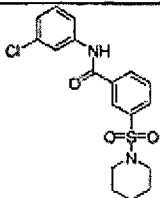
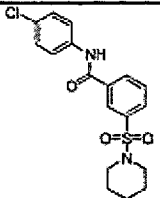
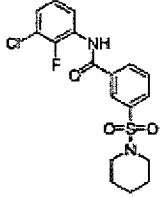
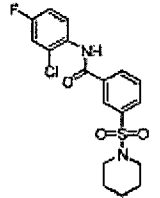
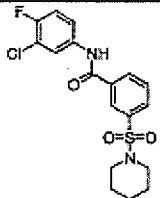
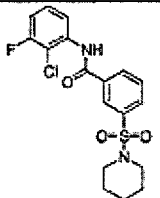
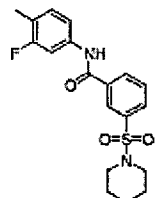
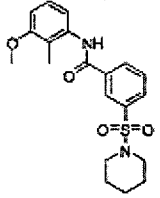
應瞭解，本文中本發明之說明應符合化學鍵結之定律及規則加以解釋。在一些情況下，可能需要移除氫原子以在任一給定位置處容納取代基。

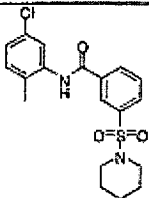
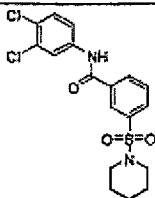
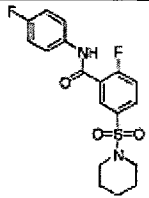
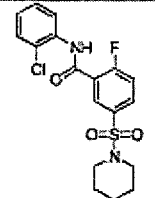
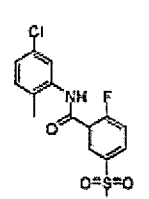
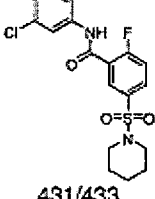
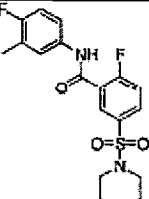
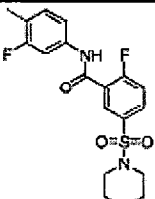
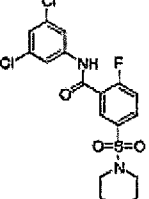
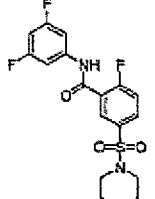
注意到針對本文所述一般結構而言，由兩個或更多個變量(R基團、G基團等)取代之環可指示相鄰取代模式(例如化合物960D1及960D2)或成對(例如化合物916)取代模式。

式I-VII (包括其醫藥上可接受之鹽、以及其對映異構體、立體異構體、旋轉異構體、互變異構體、非對映異構體、阻轉異構體或外消旋體)之較佳實施例示於下表1中且亦視為「本發明化合物」。(表1之一些化合物不包括羥基上之氫；應瞭解，「-O」指示該等位置處之羥基取代基)。

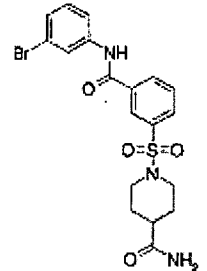
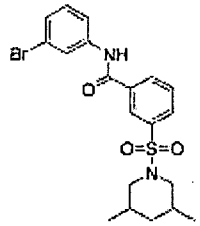
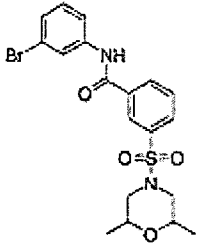
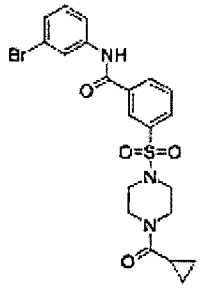
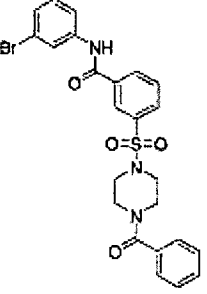
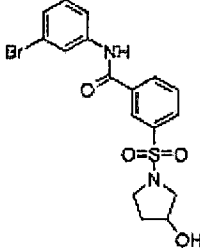
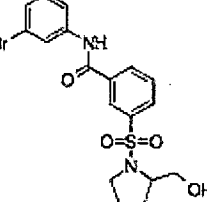
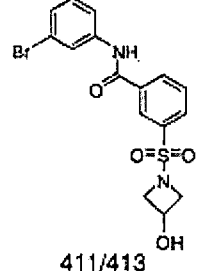
合成方法編碼係指實驗部分中提供之合成方法。舉例而言，「A19B03C15」係指針對區域A使用中間體A19，針對區域B使用中間體B03，且針對區域C使用中間體C15，且「GA」係指一般合成程序G及A。

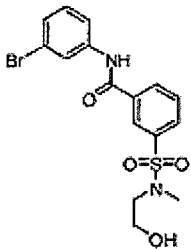
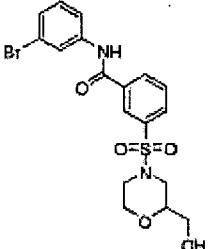
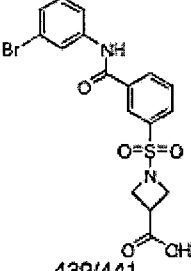
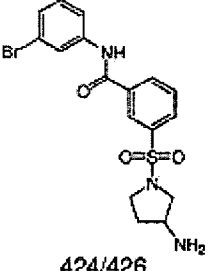
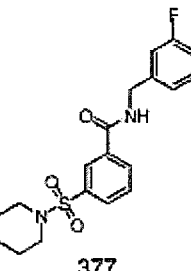
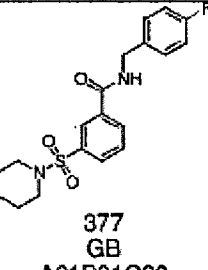
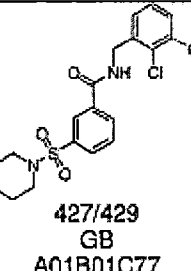
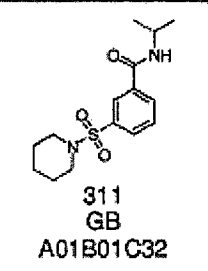
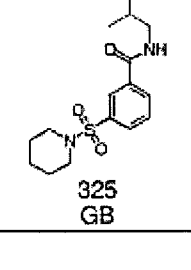
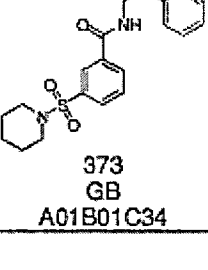
表 1			
結構 MS (M+H) ⁺ 合成方法	化 合 物 編	結構 MS (M+H) ⁺ 合成方法	化 合 物 編
 363 GB	001	 363 GB	002

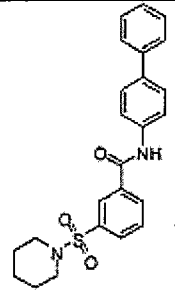
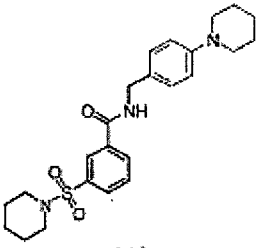
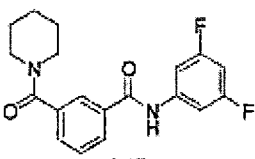
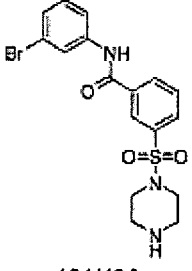
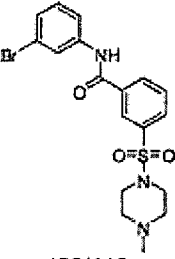
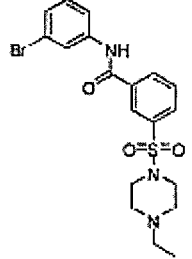
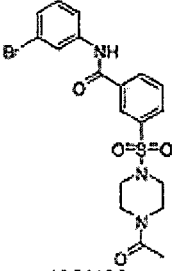
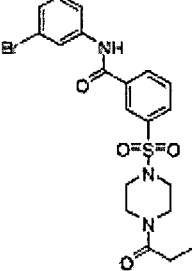
A01B01C01  379/381 GB A01B01C05	005	A01B01C02  379/381 GB A01B01C06	006
 397/399 GB A01B01C13 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.60 (br, 1H), 8.29 (m, 2H), 7.94 (m, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.22(m, 1H), 2.92(m,4H), 1.53(m, 4H), 1.35(m, 2H),	013	 397/399 GB A01B01C14	014
 397/399 GB A01B01C15	015	 397/399 GB A01B01C16	016
 377 GB A01B01C21	021	 389 GB A01B01C22 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.22 (br, 1H), 8.29 (m, 2H), 7.91 (m, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 6.89 (m, 2H), 3.79(s, 3H), 2.92(m,4H), 2.02(s, 3H), 1.53(m, 4H), 1.35(m, 2H),	022

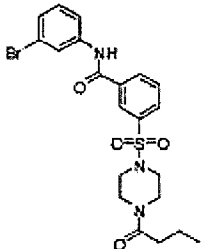
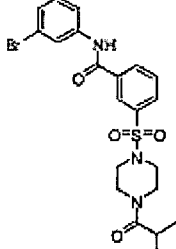
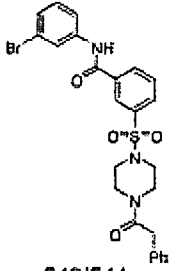
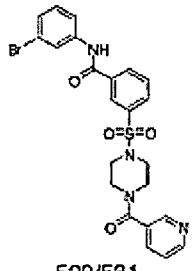
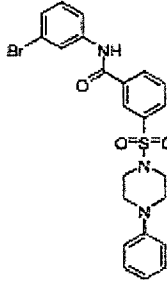
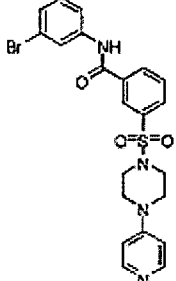
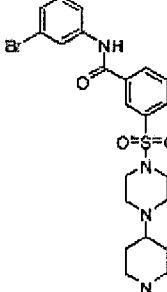
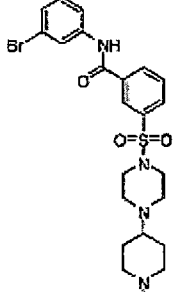
 393/395 GB A01B01C25	025	 413/415 GB A01B01C26	026
 381 GB A01B02C03	033	 397/399 GB A01B02C04	034
 411/413 GB A01B02C25	037	 431/433 GB A01B02C26 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.11 (m, 1 H), 8.05 (m, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.53(m, 2H), 3.05(m,4H), 1.67(m, 4H), 1.48(m, 2H)	038
 395 GB A01B02C20	041	 395 GB A01B02C21	042
 431/433 GB A01B02C89	049	 399 GB A01B02C24	050

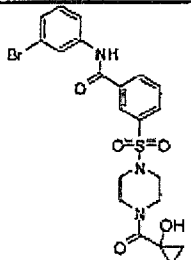
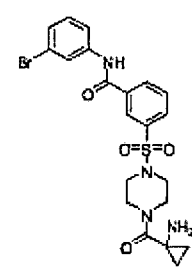
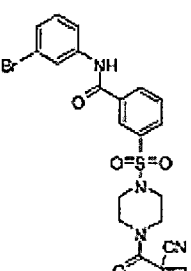
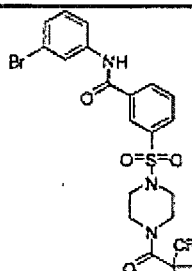
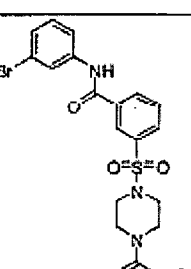
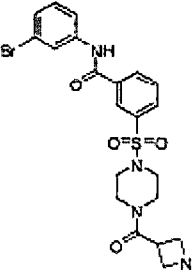
- 43 -

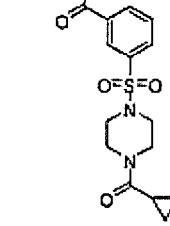
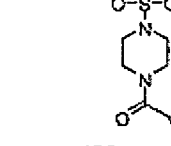
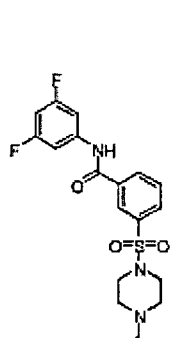
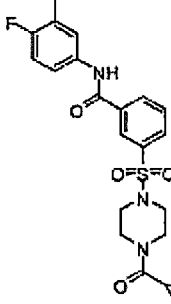
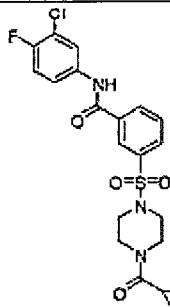
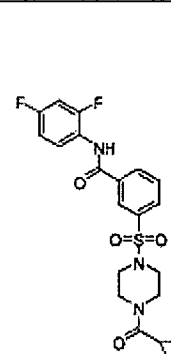
 466/468 GA A12B01C31	071	 451/453 GA A13B01C31	072
 453/455 GA A14B01C31	073	 492/494 GA A15B01C31	074
 528/530 GA A16B01C31	075	 425/427 GA A17B01C31	076
 439/441 GA A18B01C31	077	 411/413 GA A19B01C31	078

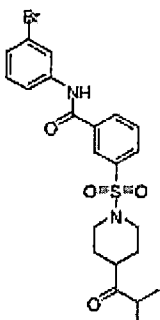
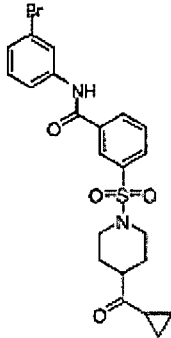
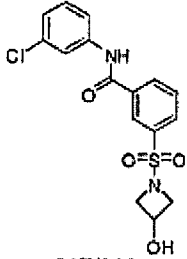
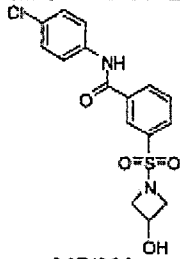
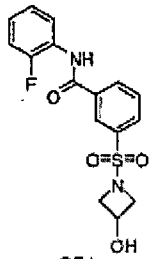
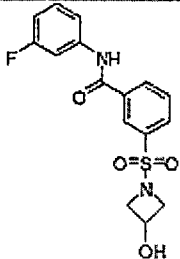
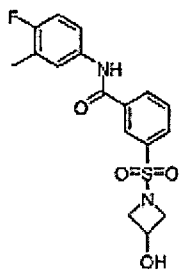
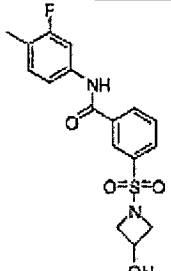
 413/415 GA A20B01C31	079	 455/457 GA A21B01C31	080
 439/441 GA A22B01C31	081	 424/426 GA A23B01C31	082
 377 GB A01B01C66	083	 377 GB A01B01C66 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm: 8.19 (m, 2H), 7.87 (m, 1H), 7.62 (t, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.08 (m, 3H), 6.87 (s, 1H), 4.65 (d, 2H), 2.98 (t, 4H), 1.62 (m, 4H), 1.42 (m, 2H).	084
 427/429 GB A01B01C77	097	 311 GB A01B01C32	098
 325 GB	099	 373 GB A01B01C34	100

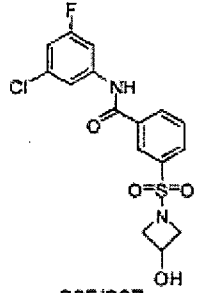
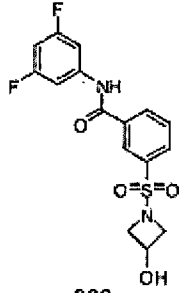
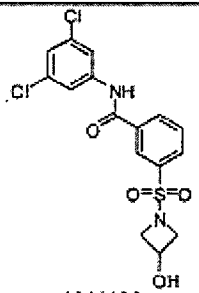
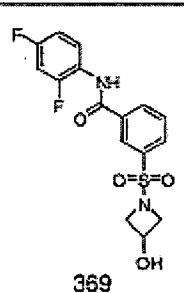
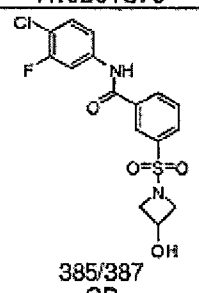
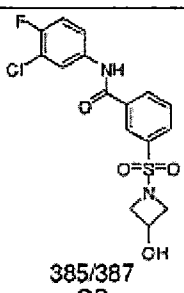
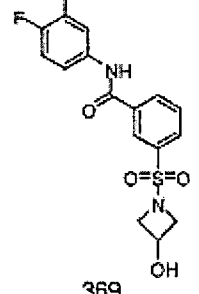
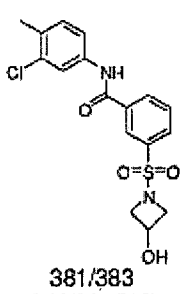
A01B01C33		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm: 7.98 (m, 2H), 7.84 (m, 1H), 7.59 (t, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.24 (m, 3H), 6.42 (d, 1H), 3.72 (m, 2H), 2.95 (m, 6H), 1.62 (m, 4H), 1.40 (m, 2H).	
 421 GB A01B01C36	103	 442 GB A01B01C37	104
 345 GB A01B13C24	115	 424/426 GA A24B01C31	116
 438/440 GA A25B01C31	117	 452/454 GA A26B01C31	118
 466/468 GA A27B01C31	119	 480/482 GA A28B01C31	120

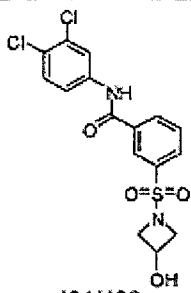
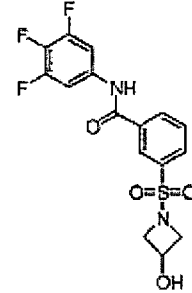
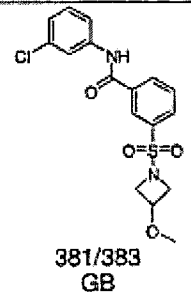
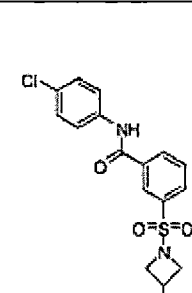
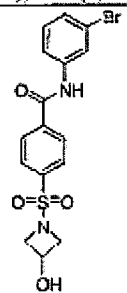
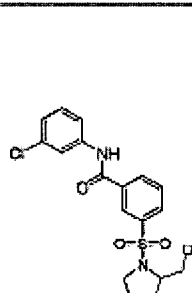
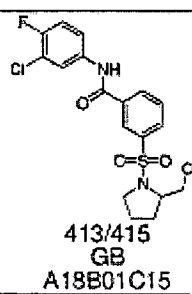
 494/496 GA A29B01C31	121	 494/496 GA A30B01C31	122
 542/544 GA A31B01C31	123	 529/531 GA A32B01C31	124
 500/502 GA A33B01C31	125	 501/503 GA A34B01C31	126
 507/509 GA A35B01C31	127	 521/523 GA A36B01C31	128

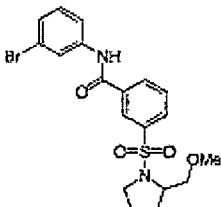
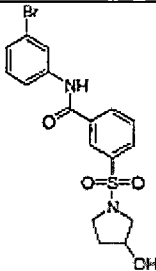
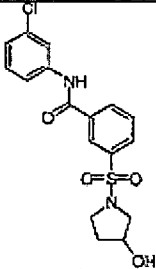
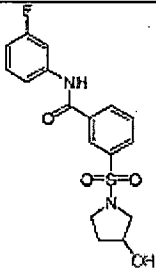
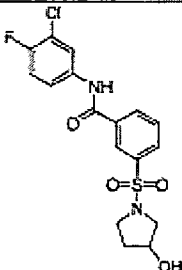
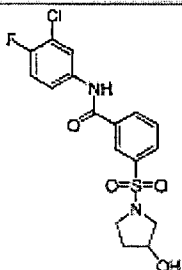
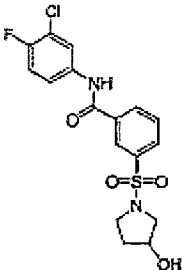
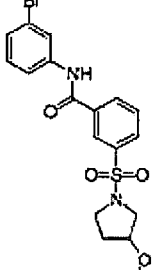
 508/510 GA A37B01C31 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.18 (m, 2H), 8.06(br, 1 H), 7.94 (d, 2H), 7.72 (t, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 3.80(m, 4H), 3.08(m, 4H), 2.87(m, 1H), 1.25 (m, 2H), 1.06 (m, 1H), 0.94 (m, 1H).	129	 507/509 GA A38B01C31	130
 517/519 GA A39B01C31	131	 560/562 GA A40B01C31 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.33 (s, 1H), 8.16(m, 2 H), 7.88 (m, 2H), 7.69 (t, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.32 (m, 1H), 3.71(m, 4H), 3.04(m, 4H), 1.29(m, 2H), 1.07 (m, 2H).	132
 506/508 GA A45B01C31	135	 521/523 GA A43B01C31	136

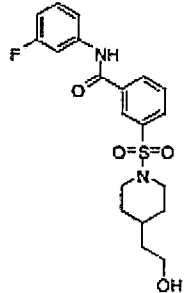
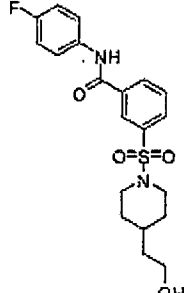
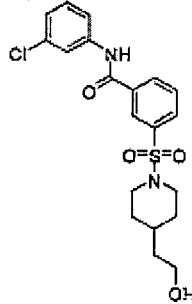
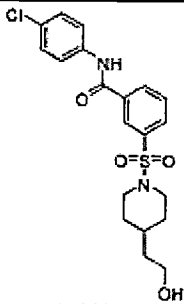
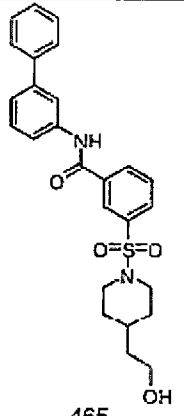
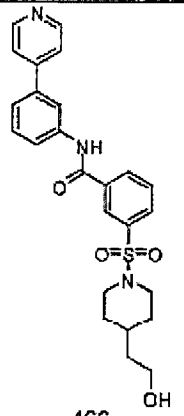
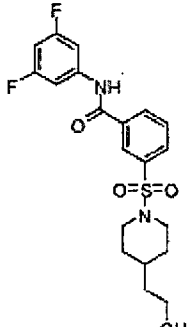
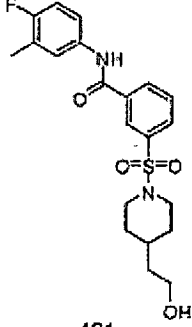
 432 GB A15B01C02	141	 432 GB A15B01C03 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.19 (s, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.93 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.72(m, 1H), 7.62(m, 2H), 7.10(t, 2H), 3.76(br,4H), 3.07 (br,4H), 1.62(m, 1H), 1.62 (m,1H), 0.93 (m,2H), 0.75(m,2H)	142
 450 GB A15B01C24	147	 446 GB A15B01C20 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.18 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.83(d, 1H), 7.70(t, 1H), 7.50(m, 1H), 7.40(m, 1H), 7.02(t, 1H), 3.75 (br,4H), 3.05 (br,4H), 1.62(m, 1H), 0.93 (m,2H), 0.75(m,2H)	148
 466/468 GB A15B01C15 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.18 (s, 1H), 8.17(m, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.91(m, 1H), 7.86(m, 1H), 7.71(t, 1H), 7.50(m, 1H), 7.16(t, 1H), 3.75 (br,4H), 3.04 (br,4H), 1.62(m, 1H), 0.93 (m,2H), 0.75(m,2H)	151	 450 GB A15B01C82	152

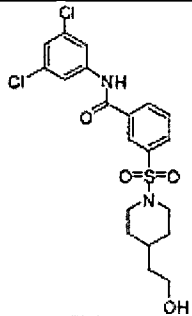
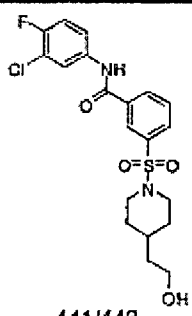
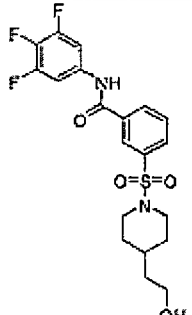
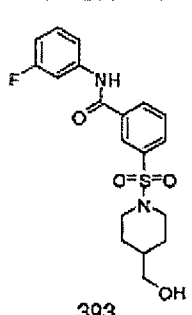
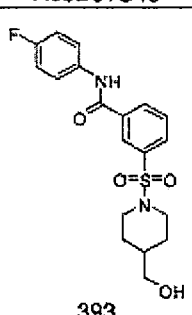
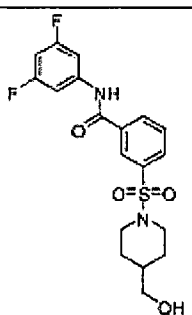
 493/495 GA A48B01C31	159	 491/493 GA A15B01C31	160
 367/369 GB A19B01C05	168	 367/369 GB A19B01C06	169
 351 GB A19B01C01	170	 351 GB A19B01C02	171
 365 GB A19B01C20	174	 365 GB A19B01C21	175

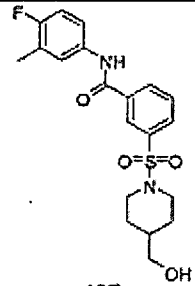
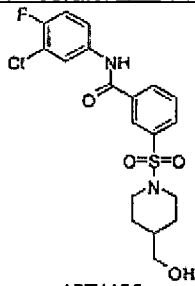
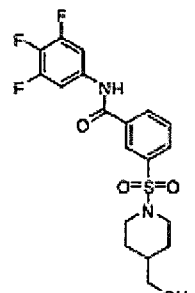
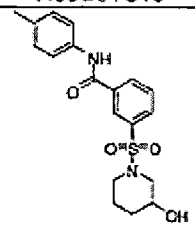
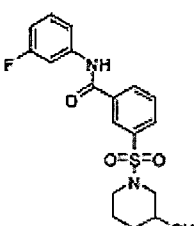
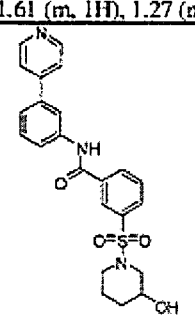
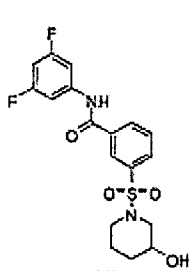
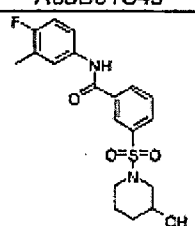
 385/387 GB A19B01C17	176	 369 GB A19B01C24	177
 401/403 GB A19B01C79	178	 369 GB A19B01C24	179
 385/387 GB A149B01C15	180	 385/387 GB A19B01C15	181
 369 GB A19B01C63	182	 381/383 A19B01C27	183

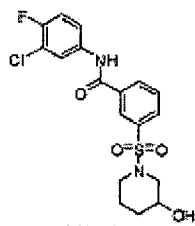
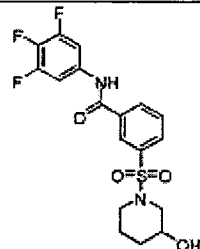
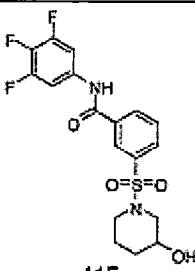
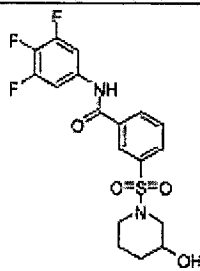
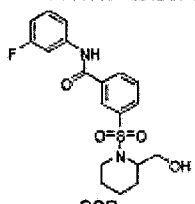
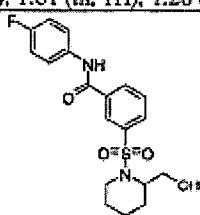
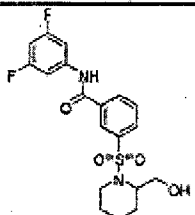
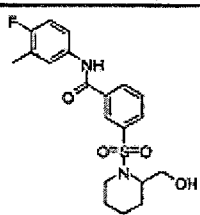
 401/403 GB A19B01C26	184	 387 GB A19B01C40	186
 381/383 GB A108B01C05 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.34 (m, 2H), 8.024(d, 1 H), 7.98 (d, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.74 (m, 2H), 7.55 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.14(m, 1H), 4.02(m, 3H), 3.60(m, 2H), 3.16(s, 3H)	191	 381/383 GB A108B01C06	192
 411/413 GA A108B16C31 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.16 (d, 2H), 8.04(br, 1 H), 7.97 (d, 2H), 7.67 (q, 1H), 7.30 (m, 2H), 4.34(m, 1H), 4.00(m, 2H), 3.50(m, 2H).	201	 395/397 GB A18B01C05	206
		 413/415 GB A18B01C15	208

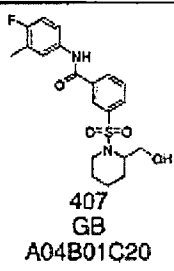
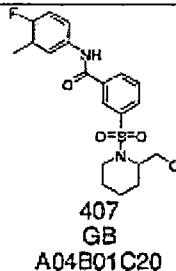
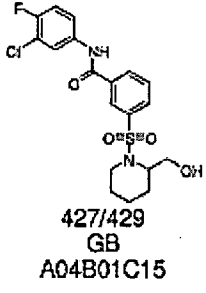
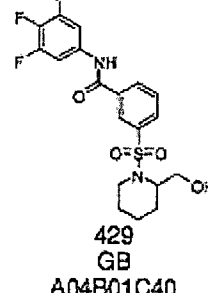
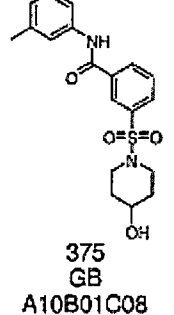
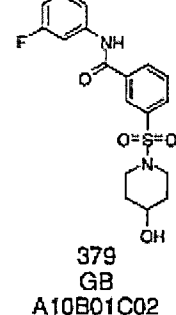
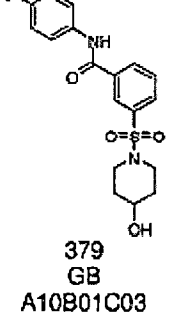
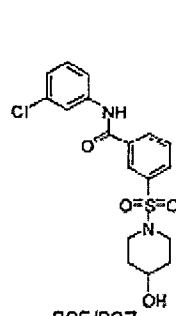
 453/455 GB A109B01C31	210	 425/427 GA A17B01C31	212
 381/383 GB A17B01C05	215	 365 GB A17B01C02	216
 399/411 GB A17B01C15	217	 399/411 GB A17B01C15	217_R
 399/411 GB A17B01C15	217_S	 439/441 GB A130B01C31	219

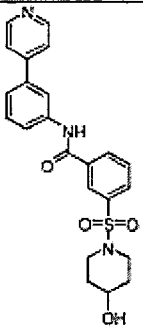
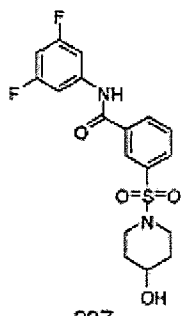
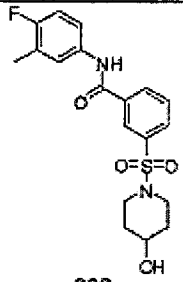
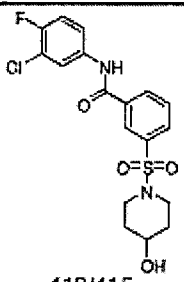
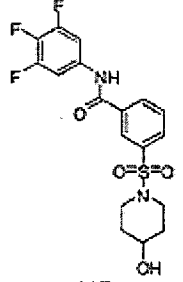
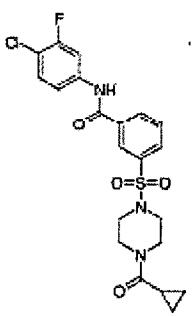
 407 GB A09B01C02	224	 407 GB A09B01C03	225
 423/425 GB A09B01C05	226	 423/425 GB A09B01C06	227
 465 GB A09B01C36	228	 466 GB A09B01C45	229
 425	230	 421 GB	231

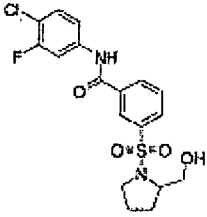
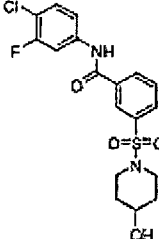
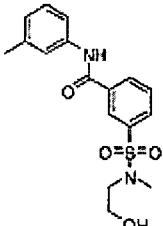
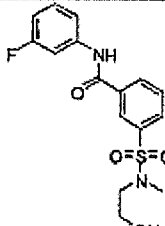
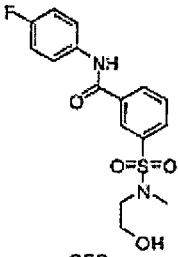
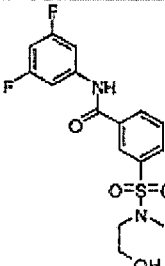
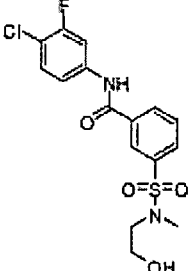
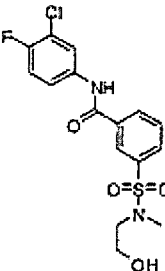
GB A09B01C24 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.39 (s, 1H), 8.16(m, 2 H), 7.90 (d, 1H), 7.68 (t, 1H), 7.36 (m, 2H), 6.64(m, 1H), 3.78 (m, 2H), 3.64 (m, 2H), 2.28 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 1.47 (m, 2H), 1.37 (m, 1H), 1.28 (m, 3H).		A09B01C20	
 457/459 GB A09B01C79	233	 441/443 GB A09B01C15	234
 443 GB A09B01C40	238	 393 GB A06B01C02	244
 393 GB A06B01C03	245	 411 GB A06B01C24	250

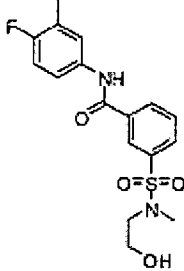
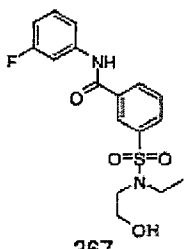
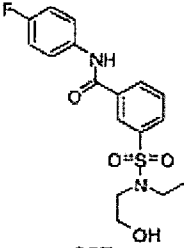
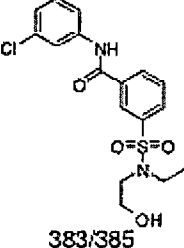
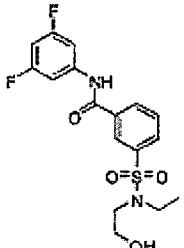
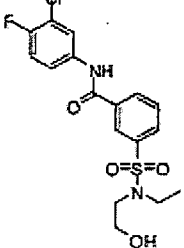
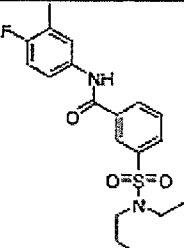
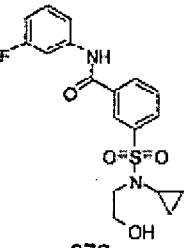
 407 GB A06B01C20	251	 427/429 GB A06B01C15	254
 429 GB A06B01C40	258	 375 GB A08B01C09 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.33 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.98 (t, 1H), 7.78 (t, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.21 (d, 2H), 3.72 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 2.61 (t, 1H), 2.47 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.85 (t, 2H), 1.61 (m, 1H), 1.27 (m, 1H)	263
 379 GB A08B01C02	264	 438 GB A08B01C45	269
 397 GB A08B01C24	270	 393 GB A08B01C20 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.33 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.79 (t, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.06 (t, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.43 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 3.31 (d,	271

		3H), 1.84 (m, 2H), 1.60 (m, 1H), 1.26 (m, 1H)	
 413/415 GB A08B01C15	274	 415 GB A08B01C40	278
 415 GB A08B01C40 ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.33 (s, 1H), 8.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.80 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (m, 2H), 3.73 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 1.85 (m, 2H), 1.61 (m, 1H), 1.28 (m, 1H).	278_E1	 415 GB A08B01C40 ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.33 (s, 1H), 8.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.80 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (m, 2H), 3.73 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 1.85 (m, 2H), 1.61 (m, 1H), 1.28 (m, 1H).	278_E2
 393 GB A04B01C02	284	 393 GB A04B01C03	285
 411 GB A04B01C24	290	 407 GB A04B01C20	291

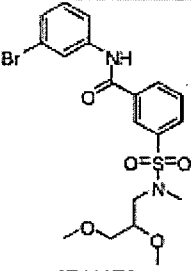
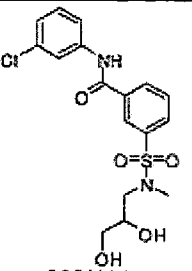
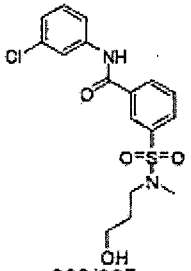
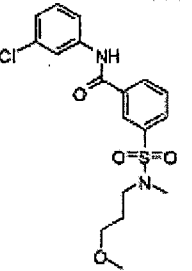
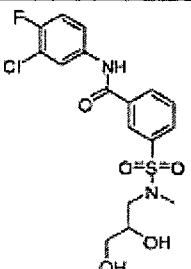
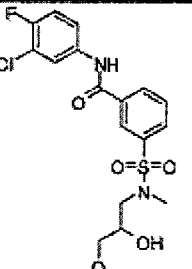
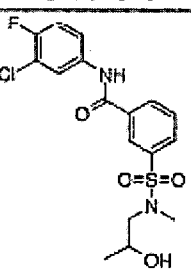
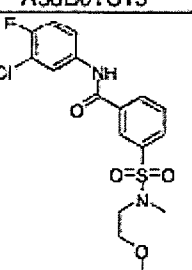
 407 GB A04B01C20	291_E1	 407 GB A04B01C20	291_E2
 427/429 GB A04B01C15	294	 429 GB A04B01C40	298
 375 GB A10B01C08	302	 379 GB A10B01C02	304
 379 GB A10B01C03 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.57(s, 1H), 8.26 (m, 2H), 7.94 (m, 1 H), 7.81 (m, 3H), 7.23 (m, 2H), 4.70(s, 1H), 3.47(d, 1H), 3.20(m,2H), 2.78(m, 2H), 1.76(m, 2H),1.45(m,2H)	305	 395/397 GB A10B01C05	306

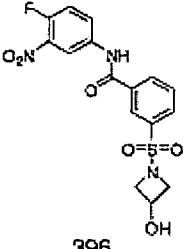
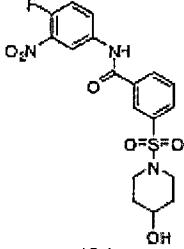
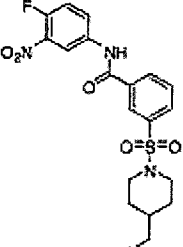
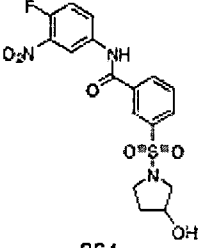
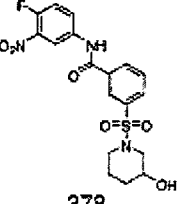
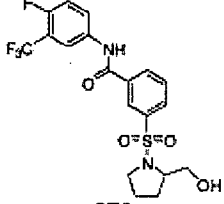
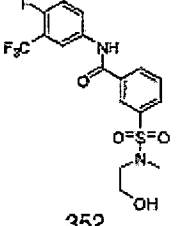
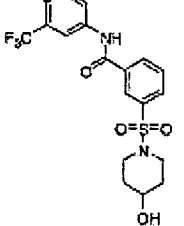
 438 GB A10B01C45 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.69(s, 1H), 8.67 (m, 1H), 8.33 (m, 2H), 8.21 (m, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.87(m, 2H), 7.68 (m, 2H), 7.57(m,2H), 3.53(m, 2H), 3.18(m, 3H), 2.68(m,2H), 1.77(m,2H), 1.45(m,2H)	309	 397 GB A10B01C24 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.83(s, 1H), 8.25 (m, 2H), 7.96 (m, 1 H), 7.83 (m, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.01(m, 1H), 4.68 (d, 1H), 4.54(m,1H),3.17(m, 2H), 1.76(m, 2H),1.44(m,2H)	310
 393 GB A10B01C20	311	 413/415 GB A10B01C15	314
 415 GB A10B01C40 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.81(s, 1H), 8.28 (m, 2H), 7.98 (d, 1 H), 7.85 (t, 1H), 7.74 (m, 2H), 4.68(d,1H), 3.54(m,2H), 3.15(m, 2H), 2.81(m, 2H), 1.74(m,2H), 1.42(m,2H).	318	 466/468 GA A15B01C83	321

 413/415 GA A04B01C83	322	 413/415 GA A10B01C83 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.79(s, 1H), 8.27(d, 1H), 7.95 (m, 2 H), 7.83 (m, 1H), 7.59 (d, 2H), 3.16(d, 2H), 2.77 (m, 2H), 1.73(m, 2H), 1.43(m, 2H), 1.17(m, 1H)	328
 349 GB A20B01C08	329	 353 GB A20B01C02	331
 353 GB A20B01C03	332	 371 GB A20B01C24	335
 387/389 GB A20B01C83	336	 387/389 GB A20B01C15	337

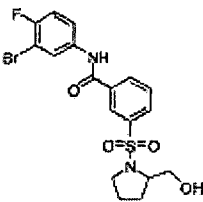
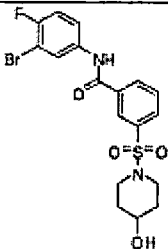
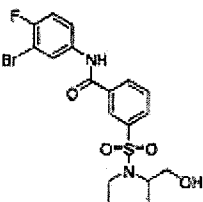
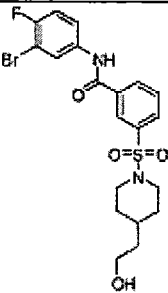
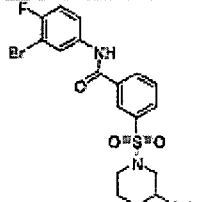
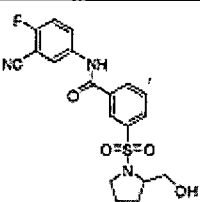
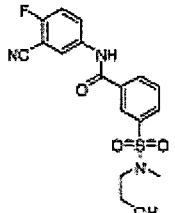
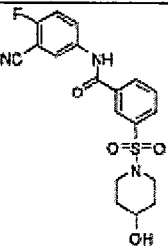
 367 GB A20B01C20	338	 367 GB A50B01C02	341
 367 GB A50B01C03	342	 383/385 GB A50B01C05	343
 385 GB A50B01C24	345	 401/403 GB A50B01C15	347
 381 GB A50B01C20	348	 379 GB A51B01C02	351

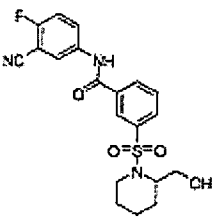
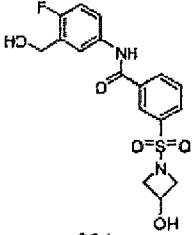
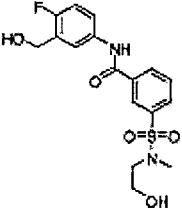
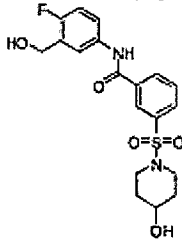
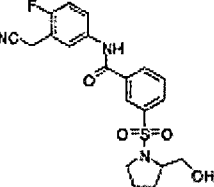
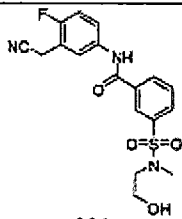
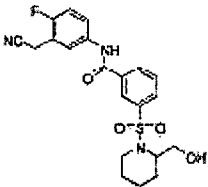
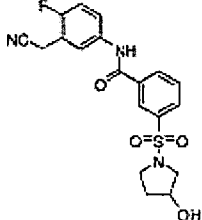
- 62 -

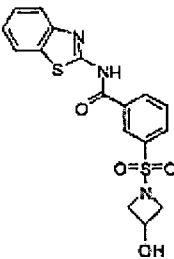
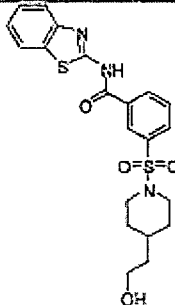
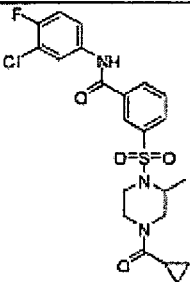
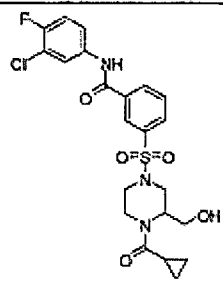
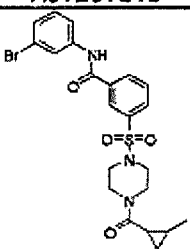
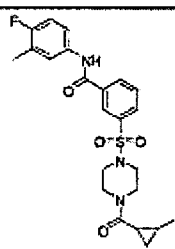
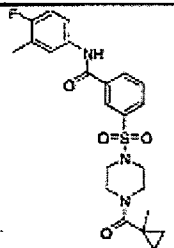
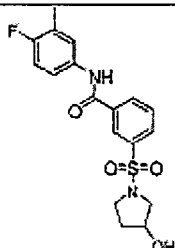
 471/473 GA A55B01C31	363	 399/411 GA A52B01C05	366
 383/385 GA A56B01C05	371	 397/399 GA A57B01C05	372
 417/419 GA A52B01C15	373	 431/433 GA A58B01C15	374
 401/403 GA A53B01C15	375	 401/403 GA A54B01C15	376

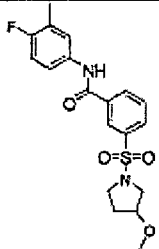
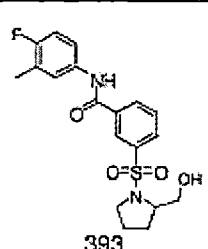
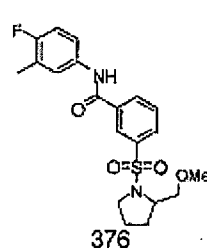
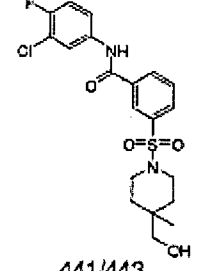
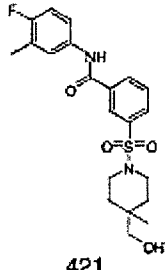
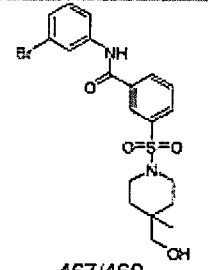
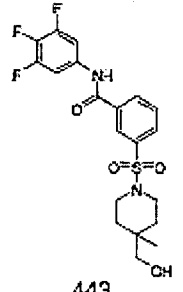
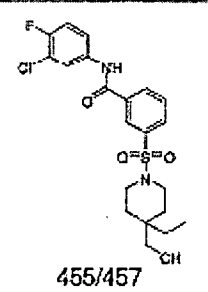
 396 GA A19B01C46	380	 424 GA A10B01C46	383
 392 GA A06B01C46 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 10.91 (s, 1H), 8.68(d, 1 H), 8.32 (d, 1H), 8.26 (m, 1H), 7.98 (m, 2H), 7.75(t, 1H), 7.64(m, 1H), 4.48(s, 1H) 3.62(m, 2H), 3.28(m, 2H), 2.25(m, 2H), 1.72(m, 2H), 1.32(m, 1H), 1.16(m, 2H) .	386	 364 GA A17B01C46	387
 378 GA A08B01C46	388	 378 GA A18B01C47	390
 352 GA A20B01C47	391	 447 GA A10B01C47	392

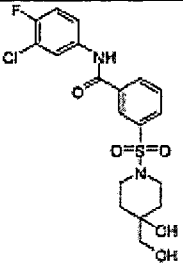
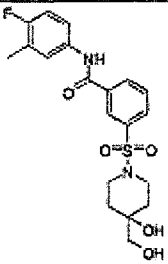
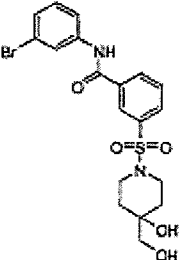
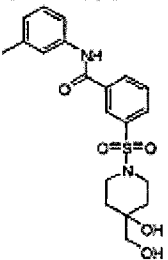
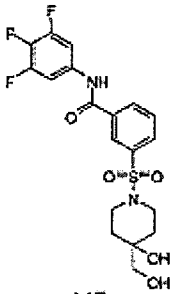
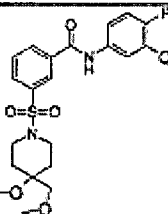
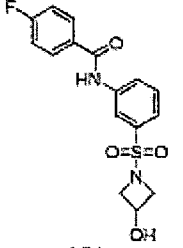
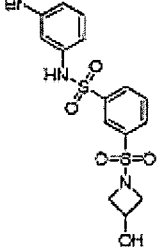
- 65 -

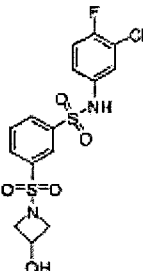
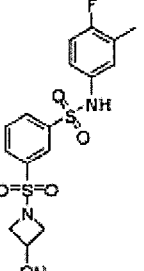
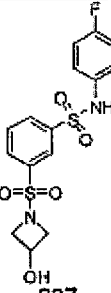
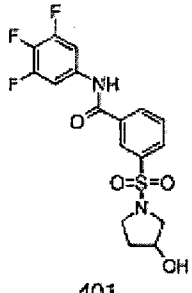
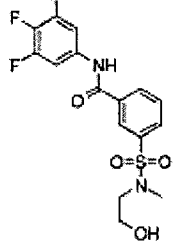
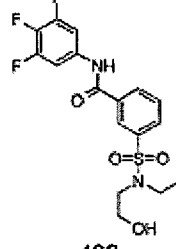
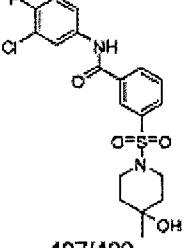
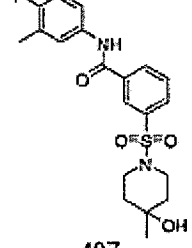
 457/459 GA A18B01C49	408	 457/459 GA A10B01C49	410
 471/473 GA A04B01C49	411	 48/487 GA A09B01C49	412
 457/459 GA A08B01C49	415	 404 GA A18B01C52	417
 378 GA A20B01C52	418	 404 GA A10B01C52 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 10.84 (s, 1H), 8.68(d, 1 H), 8.32 (d, 1H), 8.26 (m, 1H), 7.98 (m, 2H), 7.75(t, 1H), 7.64(m, 1H), 4.68(s, 1H), 3.52(m, 2H), 3.14(m, 2H), 2.79(m, 2H), 1.74(m, 2H), 1.42(m, 2H).	419

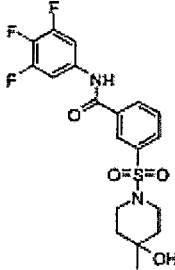
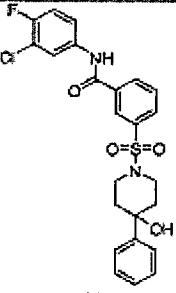
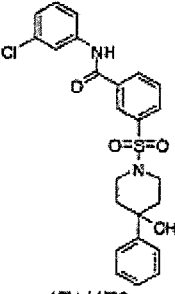
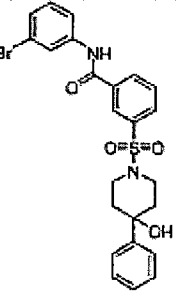
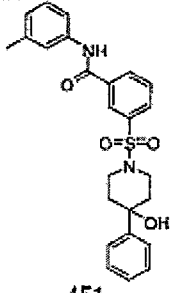
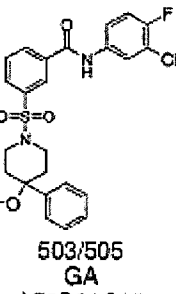
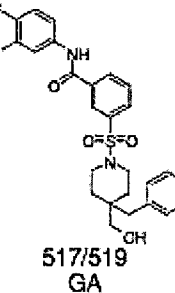
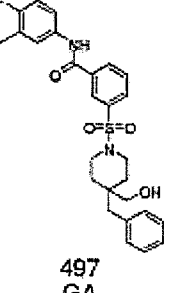
 418 GA A04B01C52	420	 381 GA A19B01C51	425
 383 GA A20B01C51	427	 409 GA A10B01C51	428
 418 GA A18B01C52	435	 392 GA A20B01C52	436
 406 GA A04B01C52	438	 378 GA A17B01A52 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.37 (s, 1H), 8.21(d, 1 H), 8.04 (d, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.76 (m, 2H), 7.18(t, 1H), 4.28(m, 1H), 3.92(s, 2H) 3.40(m, 3H), 3.24(m, 1H), 1.88(m, 1H), 1.76(m, 1H).	441

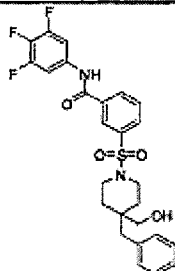
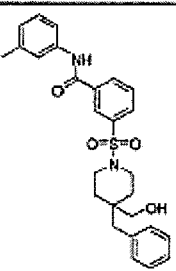
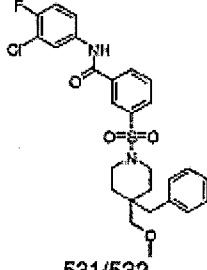
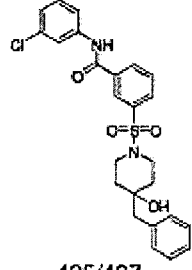
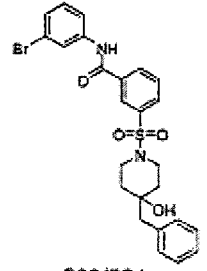
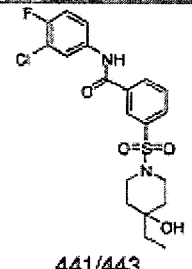
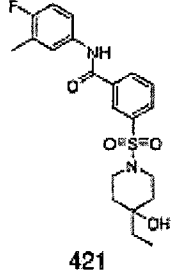
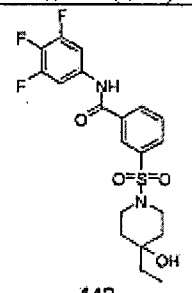
 390 GA A19B01C55	447	 446 GA A09B01C55	448
 480/482 GA A61B01C15	455	 496/498 GA A64B01C15	458
 506/508 GA A65B01C31	463	 460 GA A65B01C20	467
 460 GA A66B01C20	468	 379 GA A17B01C20	471

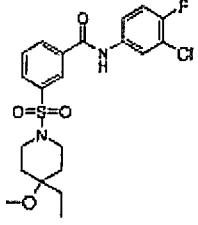
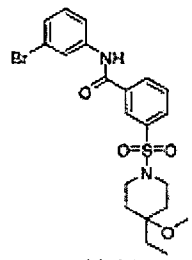
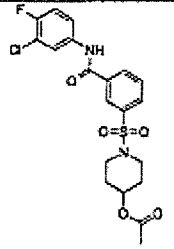
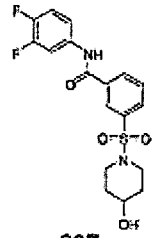
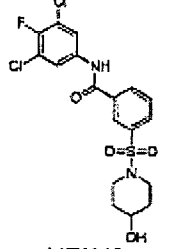
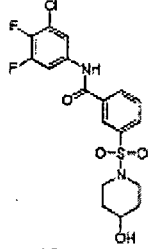
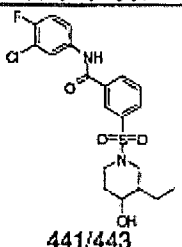
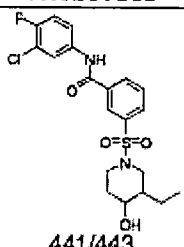
 393 GA A49B01C20	472	 393 GA A18B01C20	473
 376 GA A109B01C20	474	 441/443 GA A67B01C15	477
 421 GA A67B01C20	478	 467/469 GA A67B01C31	479
 443 GA A67B01C40	482	 455/457 GA A68B01C15	489

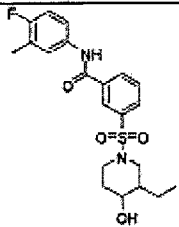
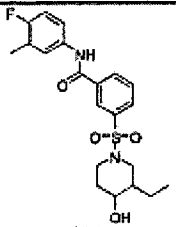
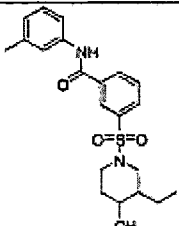
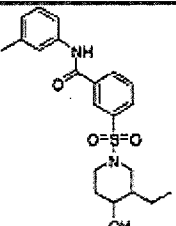
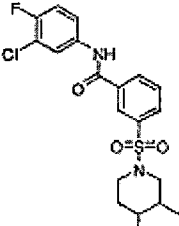
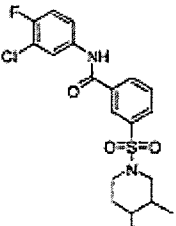
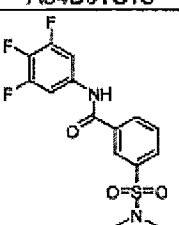
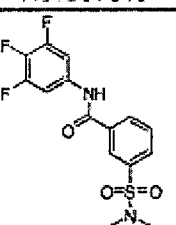
 443/445 GA A81B01C15	501	 423 GA A81B01C20	502
 469/471 GA A81B01C31	503	 405 GA A81B01C08	505
 445 GA A81B01C40	506	 471 GA A82B011C15 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.21 (s, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.72 (t, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.19 (t, 1H), 3.62(d, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.28(s, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.62 (t, 2H), 1.87(d, 2H), 1.65(d, 2H).	507
 351 GB A19B05C93	520	 448/450 GE A19B10C31	521

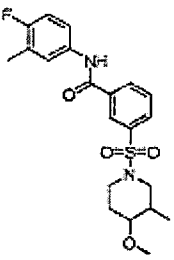
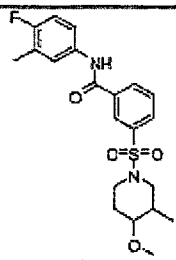
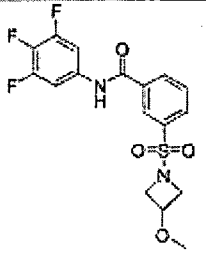
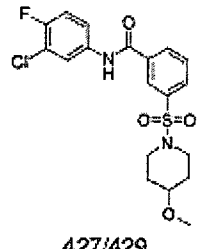
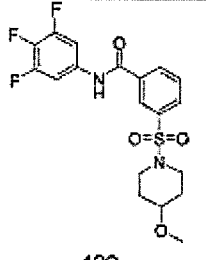
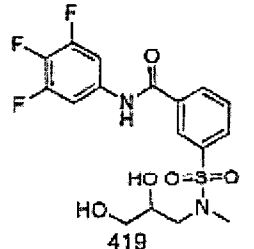
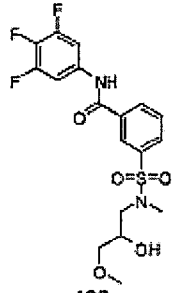
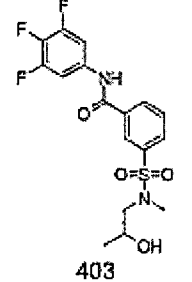
 421/423 GE A19B10C15	522	 401 GE A19B10C20	523
 387 GE A19B10C03	524	 401 GA A17B01C40	526
 389 GA A20B01C40	527	 403 GA A50B01C40	528
 427/429 GA A73B01C15	529	 407 GA A73B01C20	530

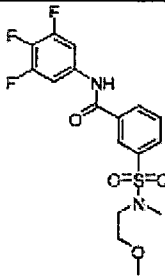
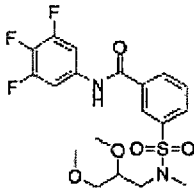
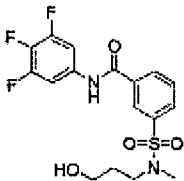
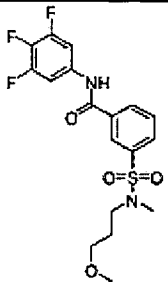
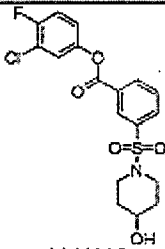
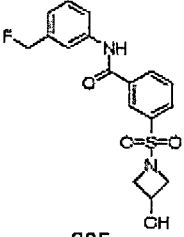
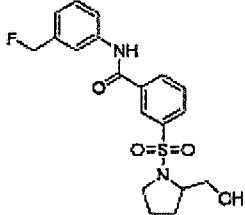
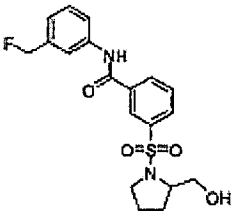
 429 GA A73B01C40 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.30 (s, 1H), 8.23(d, 1 H), 7.98 (d, 1H), 7.76 (t, 1H), 7.58 (m, 2H), 3.48(m, 2H), 2.74 (m, 2H), 1.61(m, 4H), 1.16 (s, 3H).	531	 489/491 GA A75B01C15 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 10.73 (s, 1H), 8.33(m, 2 H), 8.04 (d, 2H), 7.38 (t, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.46(m, 3H), 7.33 (m, 2H), 7.19(m, 1H), 4.85 (s, 1H), 3.63 (m, 2H), 2.63 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.63 (m, 2H)	541
 471/473 GA A75B01C05	544	 515/517 GA A75B01C31	545
 451 GA A75B01C05	546	 503/505 GA A79B01C15	547
 517/519 GA A69B01C15	553	 497 GA A69B01C20	554

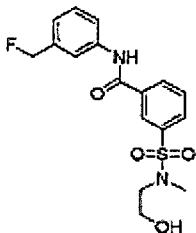
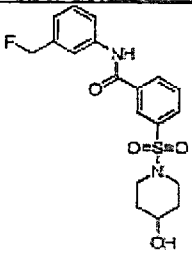
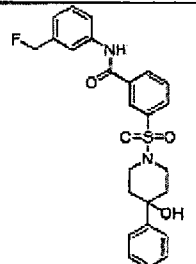
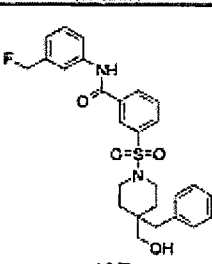
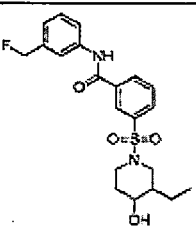
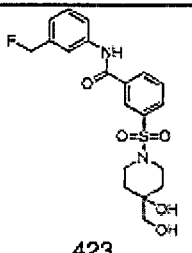
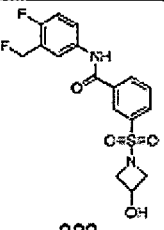
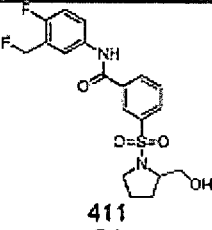
 519 GA A69B01C40	555	 479 GA A69B01C08	558
 531/532 GA A72B01C15	559	 485/487 GA A76B01C05	568
 529/531 GA A76B01C31	569	 441/443 GA A74B01C15 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.32 (s, 1H), 8.19 (d, 1H), 7.98 (m, 2H), 7.76 (t, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.23 (t, 1H), 3.55 (m, 2H), 2.68 (m, 2H), 1.58 (m, 4H), 1.42 (q, 2H), 0.84 (t, 3H).	577
 421 GA A74B01C20	578	 443 GA A74B01C40	579

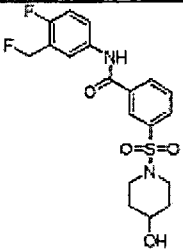
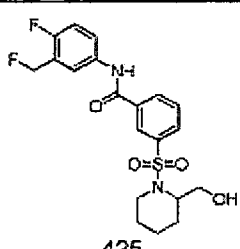
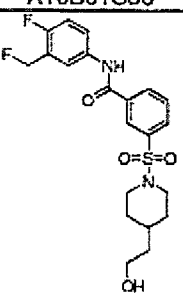
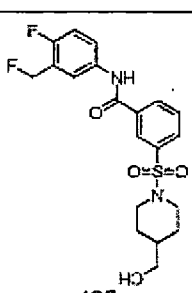
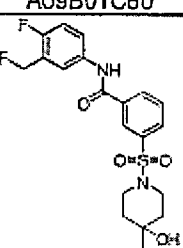
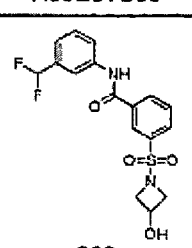
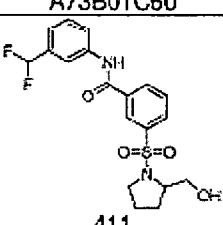
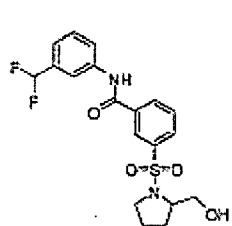
 455/457 GA A78B01C15 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.33 (s, 1H), 8.25(d, 1 H), 8.00 (d, 2H), 7.80 (t, 1H), 7.68(m, 1H), 7.30 (t, 1H), 3.58 (d, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.62 (t, 2H), 1.85 (d, 2H), 1.55 (m, 4H), 0.84 (t, 3H).	583	 481/483 GA A78B01C31	587
 455/457 GA A83B01C15	589	 397 GB A10B01C63	593
 447/449 GB A10B01C57	594	 431/432 GB A10B01C58	595
 441/443 GA A85B01C15	596-D1	 441/443 GA A85B01C15	596-D2

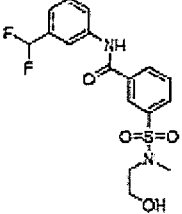
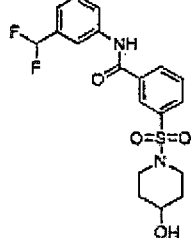
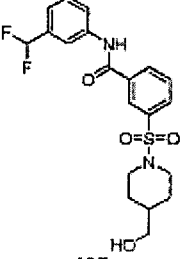
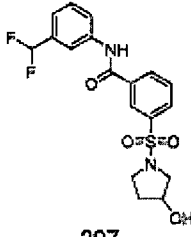
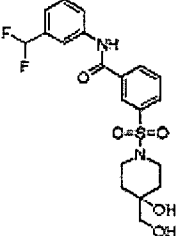
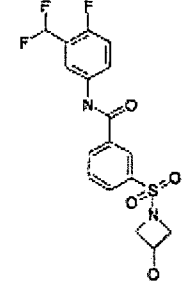
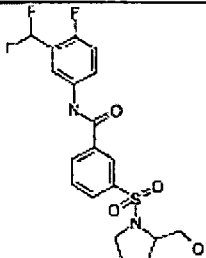
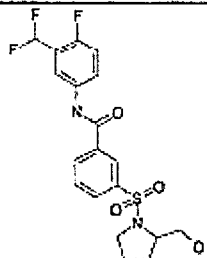
 421 GA A85B01C20 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.29 (s, 1H), 8.20(m, 1 H), 7.94 (m, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.50(m, 2H), 7.01 (t, 1H), 3.57 (m, 2H), 3.23 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.39 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.92 (m, 1H), 1.73 (m, 1H), 1.53 (m, 1H), 1.42 (m, 1H), 1.19 (m, 1H), 0.91 (t, 3H).	597_D1	 421 GA A85B01C20 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.29 (s, 1H), 8.20(m, 1 H), 7.94 (m, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.50(m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.37 (m, 1H), 3.30 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.54 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.76 (m, 2H), 1.56 (m, 1H), 1.39 (m, 1H), 1.27 (m, 1H), 0.91 (t, 3H).	597_D2
 403 GA A85B01C08	601_D1	 403 GA A85B01C08	601_D2
 427/429 GA A84B01C15	608_D1	 427/429 GA A84B01C15	608_D2
 429 GA A84B01C40	610_D1	 429 GA A84B01C40	610_D2

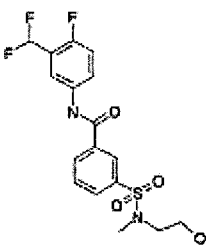
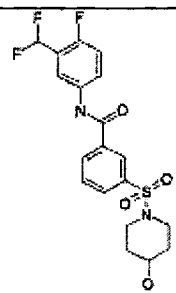
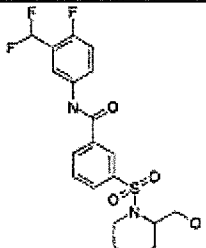
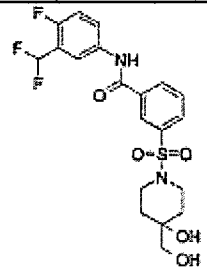
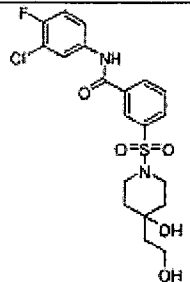
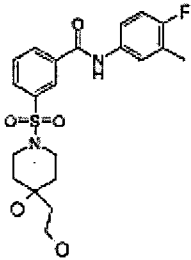
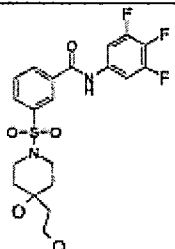
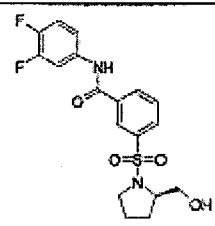
 421 GA A87B01C20	615_D1	 421 GA A87B01C20 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δppm: 8.17 - 8.13 (m, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.70 - 7.66 (m, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.42 (t, 1H), 7.00 (t, 1H), 3.46 - 3.42 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.80 - 2.70 (m, 2H), 2.45 - 2.40 (m, 1H), 2.40 (s, 1H), 2.07 - 2.00 (m, 1H), 1.85 - 1.81 (m, 1H), 1.57 - 1.54 (m, 1H), 1.00 - 0.99 (m, 3H).	615_D2
 401 GA A108B01C40	620	 427/429 GA A131B01C15	621
 429 GA A131B01C40	622	 419 GA A52B01C40	623
 433 GA A58B01C40	624	 403 GA A53B01C40 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.25 (s, 1H), 8.14 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.91 (d, J	625

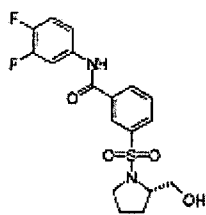
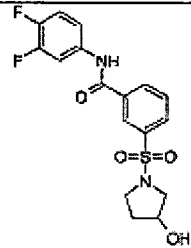
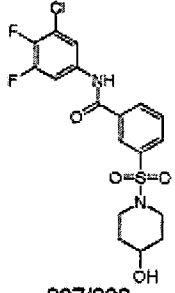
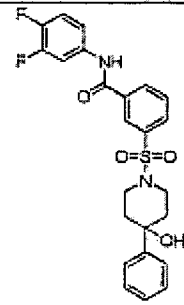
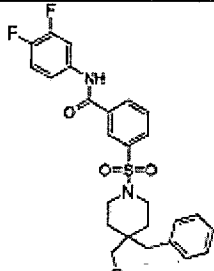
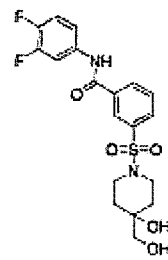
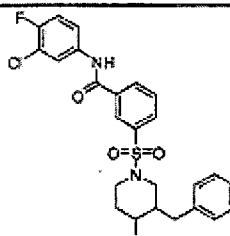
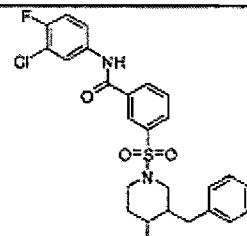
		=7.6 Hz, 1H), 7.64 (t, J =7.6 Hz, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.33 (s, 1H), 3.04 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 1.16 (m, 3H).	
 403 GA A54B01C40	626	 447 GA A55B01C40	627
 403 A GA 56B01C40	628	 417 GA A57B01C40	629
 414/416 GA A10B01C15	630	 365 GA A49B01C59	631
 393 GA A18B01C59	632_R	 393 GA A18B01C59	632_S

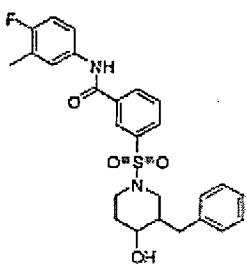
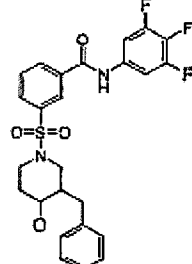
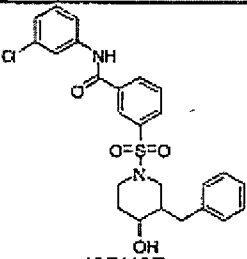
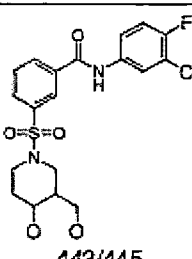
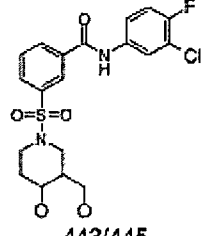
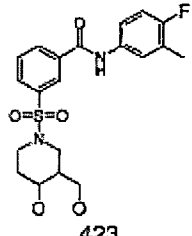
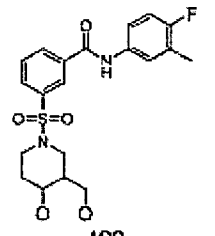
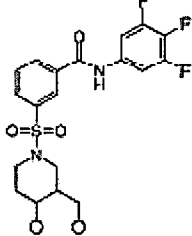
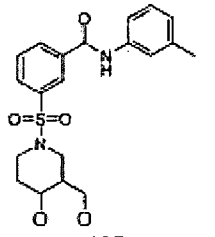
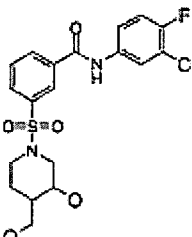
 367 GA A20B01C59	633	 393 GA A10B01C59 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm: 8.20 (s, 1H), 8.15 - 8.13 (m, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.94 - 7.92 (m, 1H), 7.74 - 7.63 (m, 3H), 7.44 - 7.41 (m, 1H), 7.21 - 7.19 (m, 1H), 5.42 (d, 2H), 3.81 (m, 1H), 3.34 - 3.29 (m, 2H), 2.98 - 2.92 (m, 2H), 1.96 - 1.89 (m, 2H), 1.71 - 1.62 (m, 2H), 1.42 (m, 1H).	634
 469 GA A75B01C59	641	 497 GA A69B01C59	642
 421 GA A85B01C59	644_D2	 423 GA A81B01C59	645
 383 GA A19B01C60 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm: 8.34 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.73 - 7.67 (m, 3H), 7.11 (t, 1H), 5.47 (d, 2H), 4.49 (m, 1H), 4.06 - 4.02 (m, 2H).	646	 411 GA A18B01C60 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm: 8.64 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.74 - 7.64 (m, 3H), 7.10 - 7.05 (m, 1H), 7.42 - 7.38 (m, 1H), 5.45 (d, 2H), 3.68 - 3.65 (m, 3H), 3.47 - 3.41 (m, 1H).	647_R

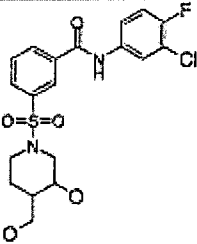
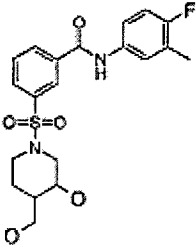
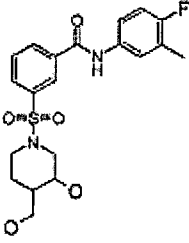
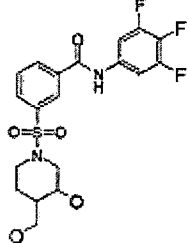
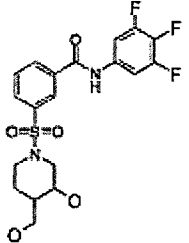
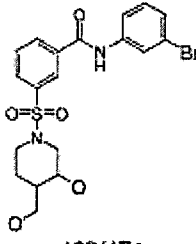
3.63 - 3.59 (m, 2H), 2.51 (br, 2H).		3.27 - 3.21 (m, 1H), 2.88 (br, 1H), 1.85 - 1.76 (m, 2H), 1.74 - 1.64 (m, 2H).	
 411 GA A10B01C60	649	 425 GA A04B01C60	650
 439 GA A09B01C60	651	 425 GA A06B01C60	652
 425 GA A73B01C60	655	 383 GA A19B01C61	661
 411 GA A18B01C61 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm: 8.38 - 8.35 (m, 1H), 8.23 - 8.21 (m, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.05 - 8.03 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.75 - 7.51 (m, 1H), 7.74 - 7.64 (m, 3H), 7.10 - 7.05 (m, 1H), 7.42 - 7.38 (m, 1H), 5.45 (d, 2H), 3.68 - 3.65 (m, 3H), 3.47 - 3.41 (m, 1H), 3.27 - 3.21 (m, 1H), 2.88 (br, 1H), 1.85 - 1.76 (m, 2H), 1.74 - 1.64 (m, 2H).	662_R	 411 GA A18B01C61	662_S

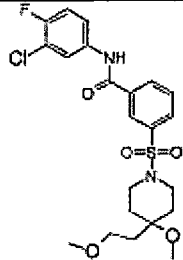
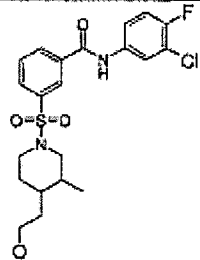
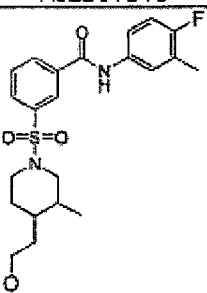
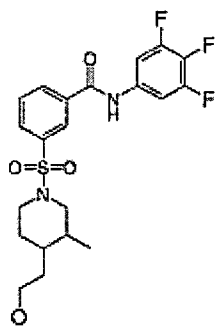
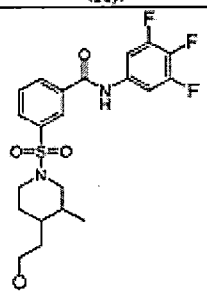
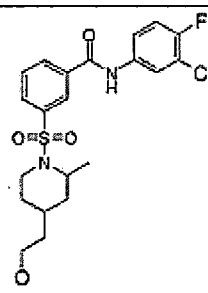
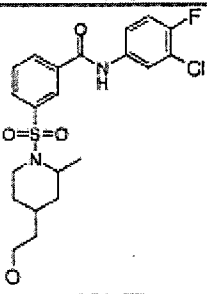
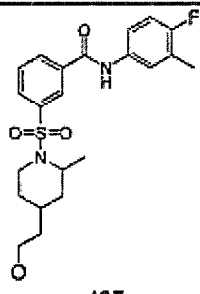
 385 GA A20B01C61	663	 411 GA A10B01C61	664
 425 GA A06B01C61	667	 397 GA A17B01C61	668
 441 GA A81B01C61	675	 401 GA A19B01C62	676
 429 GA A19B01C62	677_R	 429 GA A18B01C62	677_S

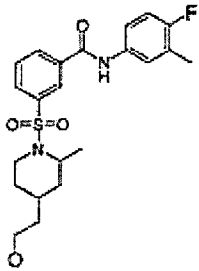
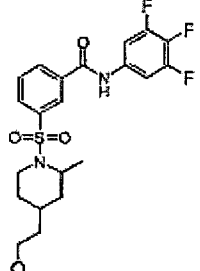
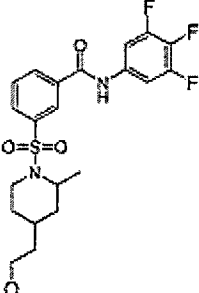
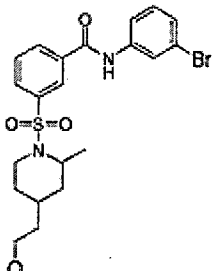
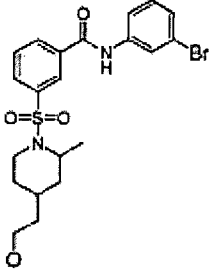
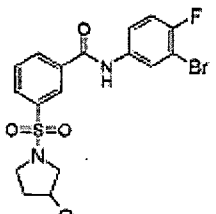
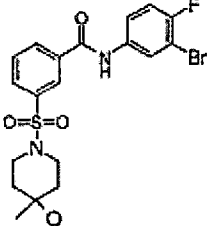
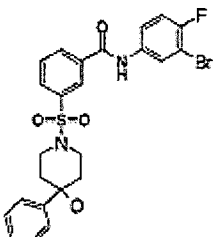
 403 GA A20B01C62	678	 429 GA A10B01C62 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.23 (s, 1H), 8.17-8.18 (d, 2H), 7.95-7.97 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 7.88-7.89 (d, J= 5.2 Hz, 2H), 7.40-7.74 (m, 1H), 7.18-7.23 (t, J= 18.8 Hz, 1H), 6.79-7.07 (t, J= 29.6 Hz, 1H), 3.82-3.85 (m, 1H), 3.30-3.35 (m, 2H), 2.96-3.02 (m, 2H), 1.92-1.98 (m, 2H), 1.61-1.73 (m, 2H), 1.42 (s, 1H).	679
 443 GA A04B01C62	680	 459 GA A81B01C62	690
 457/459 GA A90B01C15	694	 437 GA A90B01C20	695
 459 GA	696	 397 GA A18B01C63	700_R

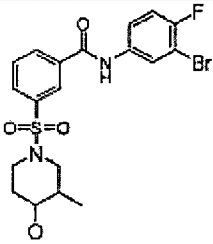
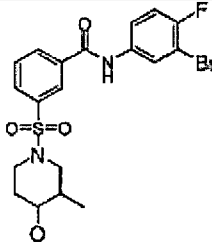
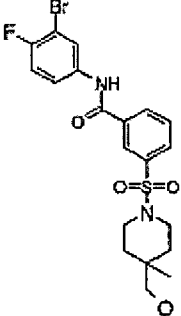
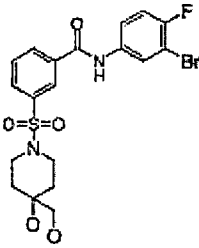
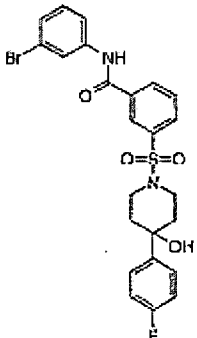
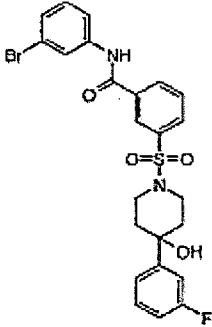
A90B01C40  397 GA A18B01C63	700_S	 383 GA A17B01C63	705
 397/399 GA A10B01C58	706	 473 GA A75B01C63	708
 501 GA A69B01C63	709	 427 GA A81B01C63	712
 503/505 GA A86B01C15	713_D1	 503/505 GA A86B01C15	713-D2

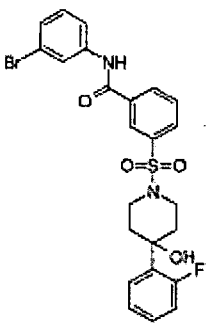
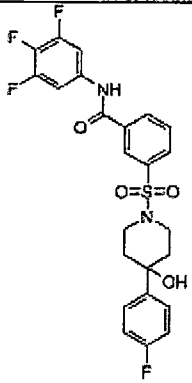
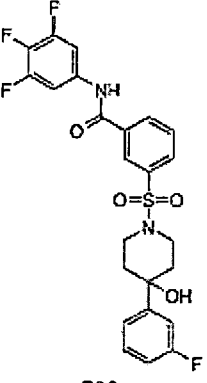
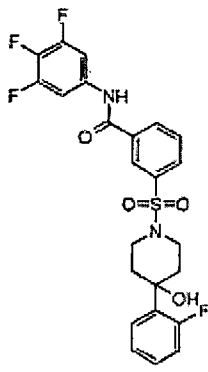
 483 GA A86B01C20	714_D1	 505 GA A86B01C40	715_D2
 485/487 GA A86B01C05	716_D1	 443/445 GA A103B01C15	719_D1
 443/445 GA A103B01C15	719_D2	 423 GA A103B01C20	720_D1
 423 GA A103B01C20	720_D2	 445 GA A103B01C40	721_D1
 405 GA	724_D2	 443/445	725_D1

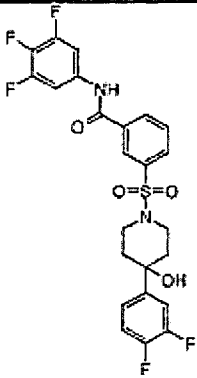
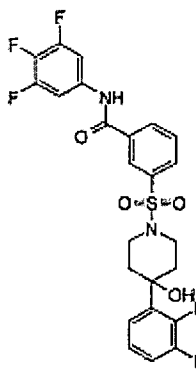
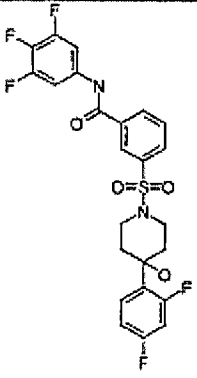
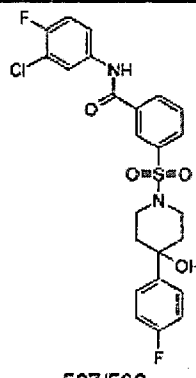
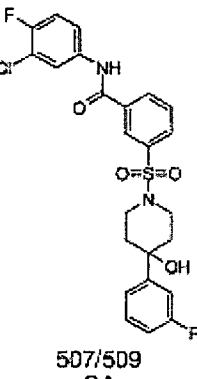
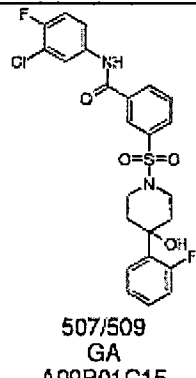
A103B01C08 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.33 (s, 1H), 8.24(d, 1 H), 8.02 (d, 1H), 7.80 (t, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.29 (t, 1H), 7.03 (d, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.91 (s, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.53 (m, 2H), 2.80 (m, 1H), 2.61 (t, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.91 (m, 1H), 1.76 (m, 2H).		GA A104B01C15	
 443/445 GA A104B01C15 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.34 (s, 1H), 8.25(d, 1 H), 8.00 (m, 2H), 7.78 (t, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.27 (t, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.56 (m, 2H), 2.34 (t, 1H), 2.13 (t, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.48 (m, 1H), 1.33 (m, 1H).	725_D2	 423 GA A104B01C20	726_D1
 423 GA A104B01C20	726_D2	 445 GA A104B01C40	727_D1
 445 GA A104B01C40 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.34 (s, 1H), 8.25(d, 1 H), 8.03 (d, 1H), 7.82 (t, 1H), 7.65 (m, 2H), 3.91 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.57 (m, 2H), 2.35 (t, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 1.47 (m, 1H), 1.31 (m, 1H).	727_D2	 469/471 GA A104B01C31	729_D2

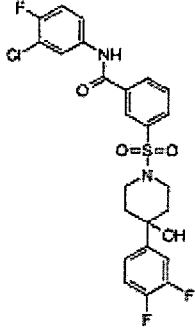
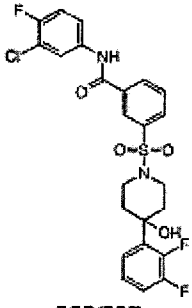
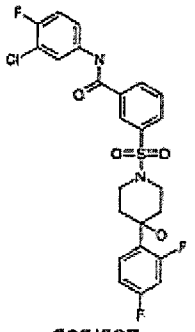
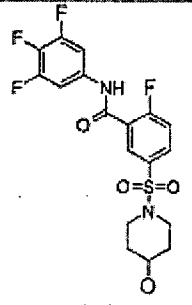
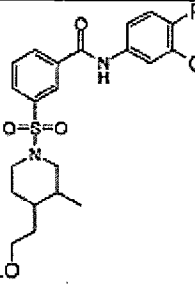
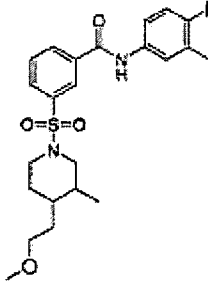
 485/487 GA A92B01C15	731	 455/457 GA A93B01C15	741
 435 GA A93B01C20 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.31 (m, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.03 (t, 1H), 3.70 (m, 4H), 2.52 (d, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.92 (m, 2H), 1.50 (m, 4H), 1.10 (m, 4H).	742	 457 GA A93B01C40	743_D1
 457 GA A93B01C40	743_D2	 455/457 GA A95B01C15	747_D1
 455/457 GA A95B01C15	747_D2	 435 GA A95B01C20	748_D1

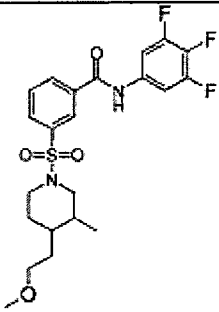
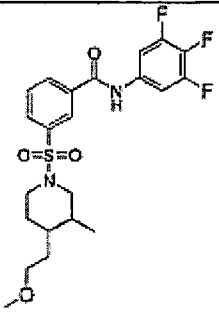
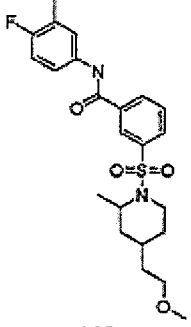
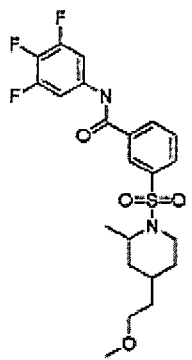
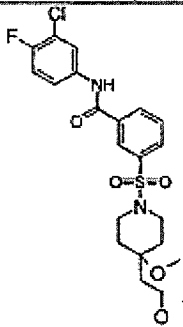
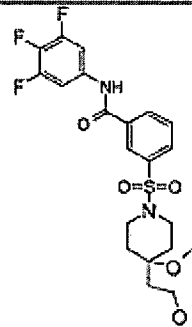
 435 GA A95B01C20	748_D2	 457 GA A95B01C40	749_D1
 457 GA A95B01C40	749_D2	 481/483 GA A95B01C31	751_D1
 481/483 GA A95B01C31 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.37 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.06 (m, 2H), 7.78 (t, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.33 (m, 2H), 3.86 (m, 1H), 3.55 (m, 2H), 3.22 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.75 (d, 1H), 1.47 (m, 3H), 1.36 (d, 3H), 1.23 (m, 2H).	751_D2	 443/445 GA A17B01C49	753
 471/473 GA A73B01C49 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.34 (s,	754	 533/535 GA A75B01C49	755

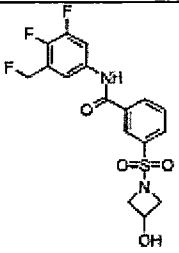
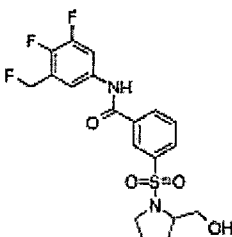
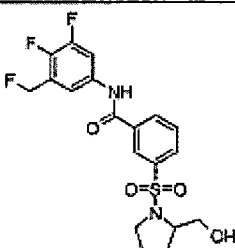
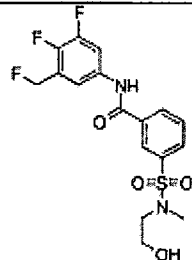
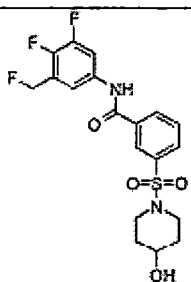
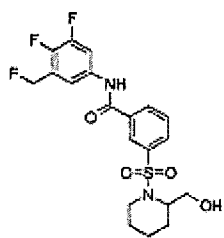
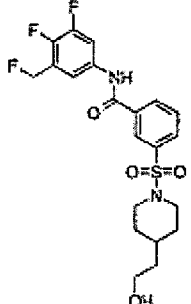
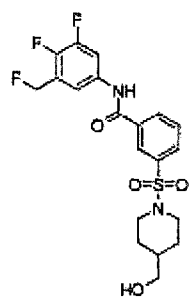
1H), 8.25(d, 1H), 8.14 (m, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.79 (t, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.27 (t, 1H), 3.53 (m, 2H), 2.77 (m, 2H), 1.68 (m, 4H), 1.19 (s, 3H).		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.39 (s, 1H), 8.26(d, 1H), 8.15 (m, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.84 (t, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.28(t, 2H), 7.25 (m, 2H), 3.77 (m, 2H), 2.87 (t, 2H), 2.19 (m, 2H), 1.77 (d, 2H).	
 471/473 GA A84B01C49	756_D1	 471/473 GA A84B01C49	756_D2
 485/487 GA A67B01C49	757	 487/489 GA A81B01C49	758
 533/535 GA A97B01C31	759	 533/535 GA A98B01C31	760

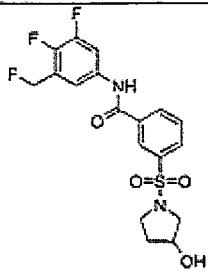
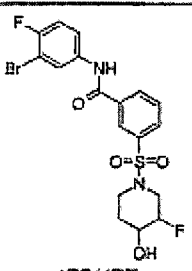
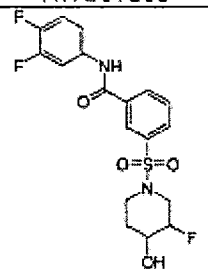
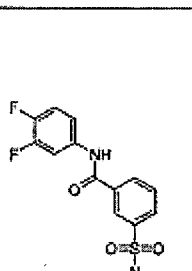
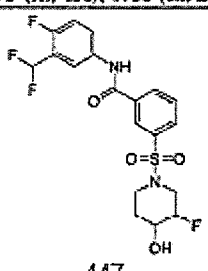
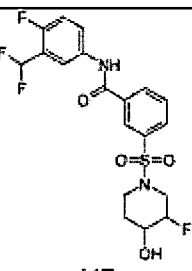
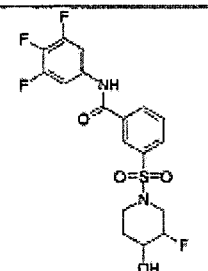
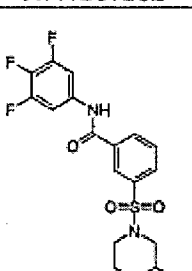
 533/535 GA A99B01C31	761	 509 GA A97B01C40 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.85 (s, 1H), 8.31 (t, J = 2 Hz, 2H), 8.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.90 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 6.8, 10.4 Hz, 2H), 7.47 (m, 2H), 7.13 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 5.03 (s, 1H), 3.62 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 2.62 (t, J = 10.8 Hz, 2H), 1.99 (m, 2H), 1.66 (d, J = 13.2 Hz, 2H).	765
 509 GA A98B01C40 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.31 (m, 2H), 8.04 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.90 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 6.8, 10.4 Hz, 2H), 7.47 (m, 2H), 7.03 (m, 1H), 5.11 (s, 1H), 3.62 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.62 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 2.03 (dt, J = 4.0, 12.8 Hz, 2H), 1.66 (d, J = 12.8 Hz, 2H).	766	 509 GA A99B01C40	767

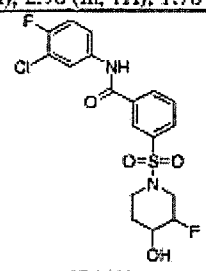
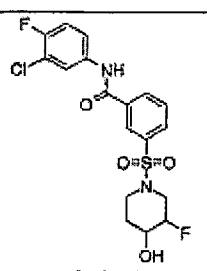
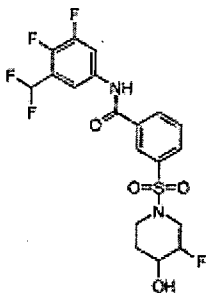
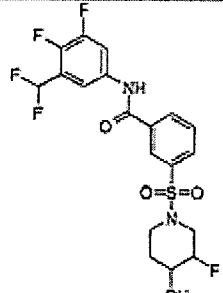
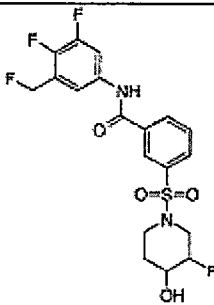
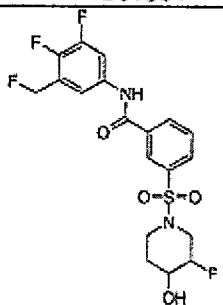
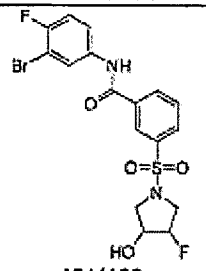
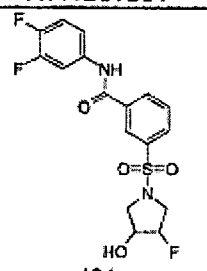
 527 GA A100B01C40 ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 10.38 (m, 1H), 8.26 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.83 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.38 (m, 1H), 7.26 (m, 2H), 3.76 (dd, J = 2, 9.2 Hz, 2H), 2.62 (dt, J = 2, 12 Hz, 2H), 2.23 (dt, J = 4.8, 9.2 Hz, 2H), 1.66 (d, J = 12.4 Hz, 2H).	768	 527 GA A101B01C40	769
 527 GA A102B01C40	770	 507/509 GA A97B01C15	771
 507/509 GA A98B01C15	772	 507/509 GA A99B01C15 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.73 (s, 1H), 8.33 (m, 2H), 8.08 (dd, J = 2.8, 6.8 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.90 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.57 (m, 1H),	773

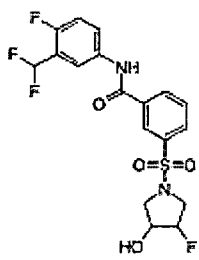
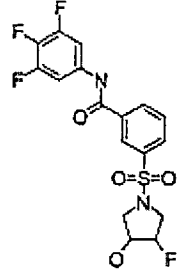
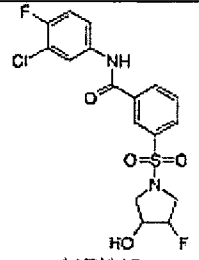
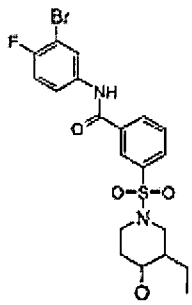
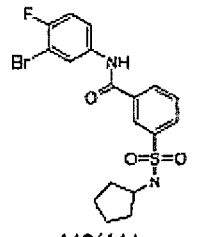
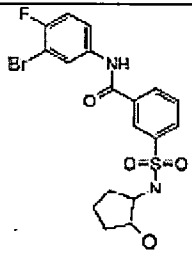
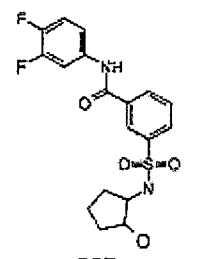
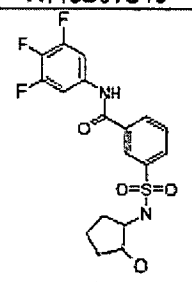
		7.46 (t, J = 9.2 Hz, 1 H), 7.29 (m, 1H), 7.16 (m, 2H), 5.23 (s, 1H), 3.62 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 2.62 (t, J = 10.8 Hz, 2H), 2.23 (m, 2H), 1.66 (d, J = 13.2 Hz, 2H).	
 525/527 GA A100B01C15 ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.46 (s, 1H), 8.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.03 (m, 2H), 7.82 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.24 (m, 3H), 3.76 (dd, J = 2, 8.8 Hz, 2H), 2.62 (dt, J = 2, 12 Hz, 2H), 2.13 (dt, J = 4.4, 13.2 Hz, 2H), 1.77 (d, J = 12.4 Hz, 2H).	774	 525/527 GA A101B01C15	775
 525/527 GA A102B01C15	776	 433 GA A10B02C40 ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.13 (m, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.56 (m, 3H), 3.68 (m, 1H), 3.40 (m, 2H), 2.89 (m, 2H), 1.91 (m, 2H), 1.61 (m, 2H).	777
 469/471 GA A94B01C15	785	 449 GA A94B01C20	786

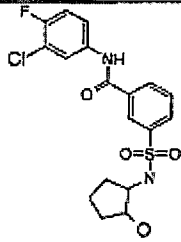
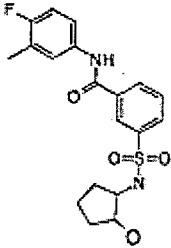
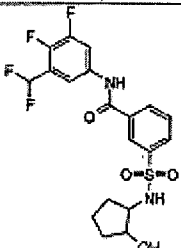
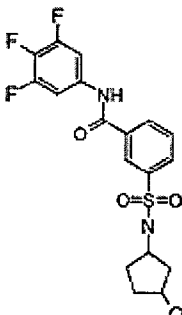
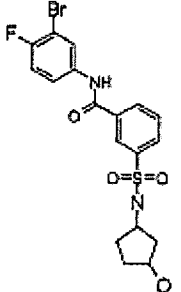
 471 GA A94B01C40	787_D1	 471 GA A94B01C40	787_D2
 449 GA A96B01C20 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.25 (s, 1H), 8.00-8.12 (m, 1H), 7.94-7.98 (m, 2H), 7.66-7.70 (m, 1H), 7.55-7.56 (m, 1H), 7.42-7.44 (m, 1H), 7.02-7.07 (t, J= 17.6 Hz, 1H), 3.86-3.92 (m, 1H), 3.18-3.38 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 3.12-3.20 (m, 1H), 2.93-2.99 (m, 1 H), 2.33-2.35 (d, J= 1.6 Hz, 3H), 1.72-1.82 (m, 2H), 1.50-1.55 (m, 3H), 1.49-1.58 (m, 5H).	792	 471 GA A96B01C40	793
 471/473 GA A91B01C15	797	 473 GA A91B01C40	799

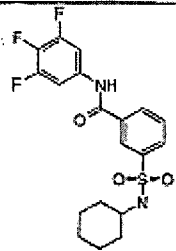
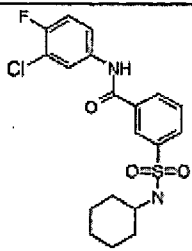
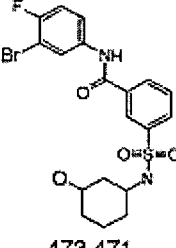
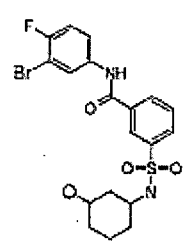
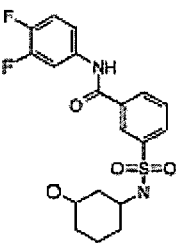
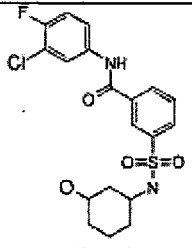
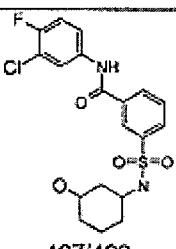
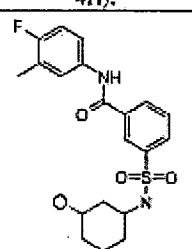
 401 GA A19B01C65 ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.41 (m, 1H), 8.31 - 8.30 (m, 1H), 8.09 - 8.07 (m, 1H), 7.92 - 7.91 (m, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.63 - 7.62 (m, 1H), 5.58 (s, 1H), 5.46 (s, 1H), 4.45 - 4.39 (m, 1H), 4.05 - 4.03 (m, 2H), 3.56 (m, 2H).	803	 429 GA A18B01C65	804_R
 429 GA A18B01C65	804_S	 403 GA A20B01C65	805
 429 GA A10B01C65	806	 443 GA A04B01C65	807
 457 GA A09B01C65	808	 443 GA A06B01C65	809

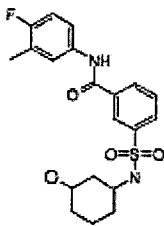
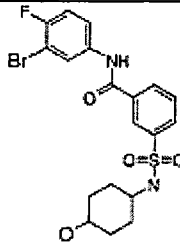
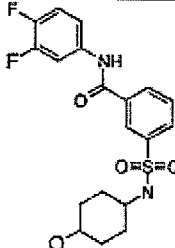
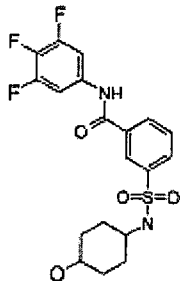
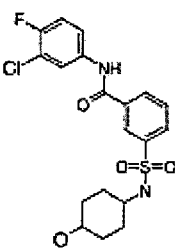
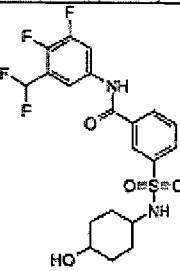
 415 GA A17B01C65	810	 475/477 GA A111B01C49	818_D2
 415 GA A111B01C63 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.38 (s, 1H), 8.25 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 4.71 (m, 1H), 3.70 (m, 2H), 3.45 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 2.93 (m, 1H), 1.86 (m, 2H)	819_D1	 415 GA A111B01C63	819_D2
 447 GA A111B01C62	820_D1	 447 GA A111B01C62	820_D2
 433 GA A111B01C40 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.40 (s, 1H), 8.25 (d, J=7.6 Hz, 1H), 8.08 (d, J=7.6	821_D1	 433 GA A111B01C40	821_D2

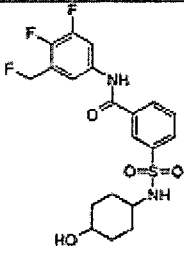
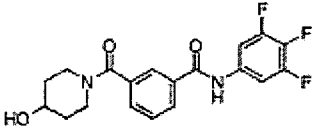
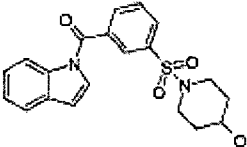
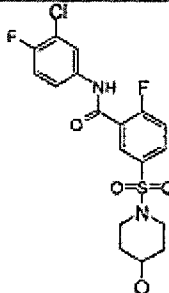
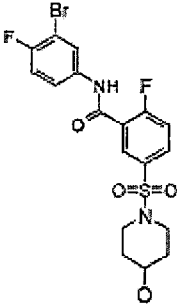
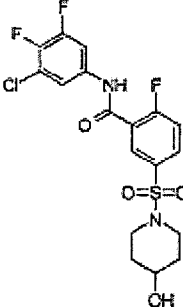
Hz, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.65 (m, 2H), 4.70 (m, 1H), 3.75 (m, 2H), 3.45 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 1.78 (m, 2H)			
 431/433 GA A111B01C15	822_D1	 431/433 GA A111B01C15	822_D2
 465 GA A111B01C64	824_D1	 465 GA A111B01C64	824_D2
 447 GA A111B01C64	825_D1	 447 GA A111B01C64	825_D2
 461/463 GA A110B01C49 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.30 (s, 1H), 8.14 (d, J=7.6Hz, 1H), 8.05 (m, 2H), 7.65 (m, 2H), 7.15 (m, 1H), 4.65 (m, 1H),	826	 401 GA A110B01C63 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.41 (d, J=2Hz, 1H), 8.25 (m, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.45 (m, 1H), 7.25 (m, 1H),	827

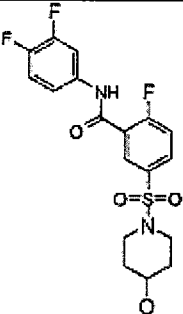
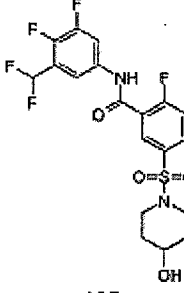
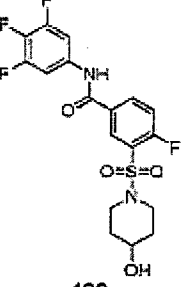
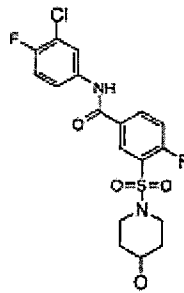
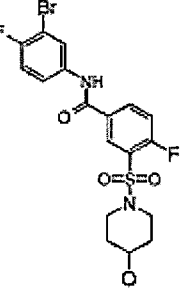
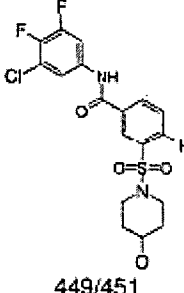
4.15 (m, 1H), 3.55 (s, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.36 (m, 1H), 3.28 (s, 1H).		4.75 (m, 1H), 4.25 (m, 1H), 3.60 (m, 2H), 3.51 (m, 1H), 3.40 (m, 1H)	
 433 GA A110B01C62	828	 419 GA A110B01C40	829
 417/419 GA A110B01C15 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.41 (s, 1H), 8.25 (d, J=8 Hz, 1H), 8.01 (m, 2H), 7.75 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 4.75 (m, 1H), 4.24 (m, 1H), 3.66 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.36 (m, 1H).	830	 487/485 GA A85B01C49	834_D1
 443/441 GA A112B01C49	835	 457/459 GA A113B01C49	843
 397 GA A113B01C63	844	 415 GA A113B01C40	846

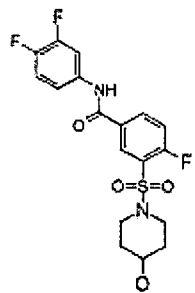
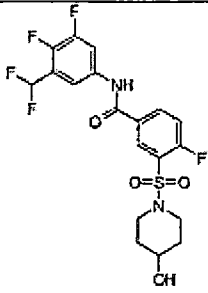
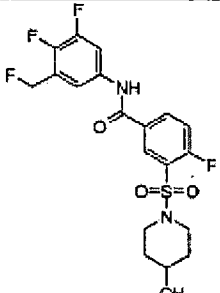
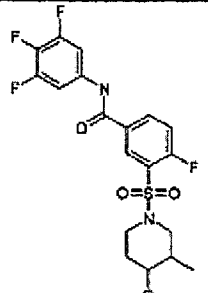
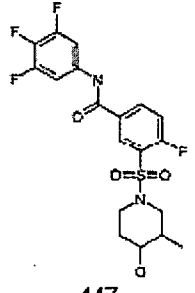
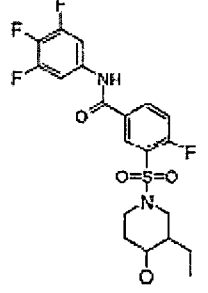
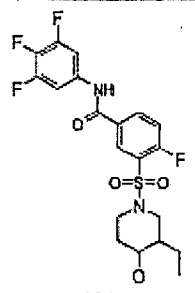
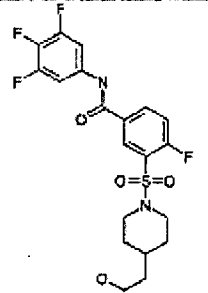
 413/415 GA A113B01C15 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.45 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.72 (t, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.27 (t, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.33 (m, 1H), 1.86 (m, 2H), 1.66 (m, 2H), 1.52 (m, 1H), 1.36 (m, 1H).	847	 393 GA A113B01C20	848
 447 GA A113B01C64 ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.47 (s, 1H), 8.20 - 8.03 (m, 3H), 7.77 - 7.73 (m, 2H), 7.20 - 6.93 (t, 1H), 3.97 - 3.93 (m, 1H), 3.40 - 3.39 (m, 1H), 1.94 - 1.84 (m, 2H), 1.68 - 1.63 (m, 2H), 1.55 - 1.49 (m, 1H), 1.40 - 1.34 (m, 1H).	849	 415 GA A114B01C40	854
 459/457 GA A114B01C49 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.42 (m, 1H), 8.19 (m, 1H), 8.13 (m, 1H), 8.08 (m, 1H), 7.76 (t, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.25 (t, 1H), 4.13 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.69 (m, 4H), 1.36 (m, 1H).	851		

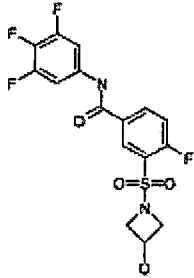
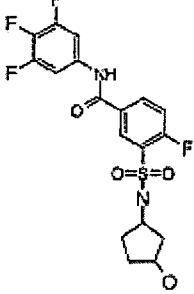
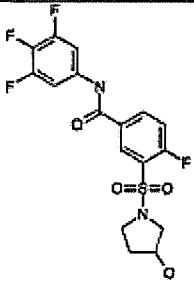
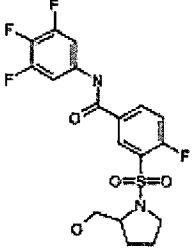
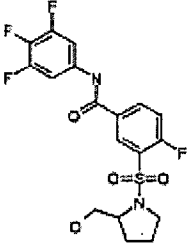
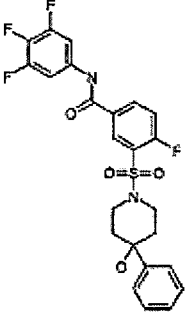
 413 GA A115B01C40	862	 411/413 GA A115B01C15	863
 473,471 GA A116B01C49 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.45 (m, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.14 (m, 1H), 8.10 (m, 1H), 7.76 (t, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.27 (t, 1H), 3.46 (m, 1H), 3.17 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.69 (m, 2H), 1.20 (m, 4H).	867_D1	 473,471 GA A116B01C49 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.46 (m, 1H), 8.18 (m, 1H), 8.14 (m, 1H), 8.11 (m, 1H), 7.76 (t, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.27 (t, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 1.68 (m, 3H), 1.50 (m, 4H), 1.29 (m, 1H).	867_D2
 411 GA A116B01C63	868_D1	 427/429 GA A116B01C15 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.44 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.08(d, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.76 (t, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.30 (t, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.16 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.16 (m, 4H).	871_D1
 427/429 GA A116B01C15	871_D2	 407 GA	872_D1

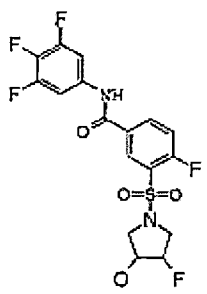
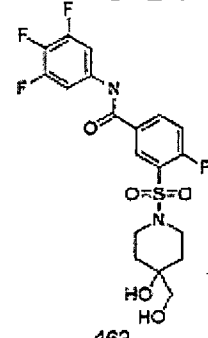
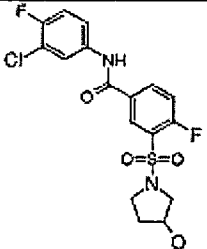
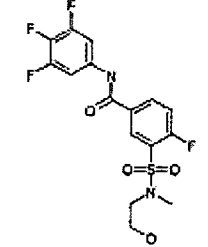
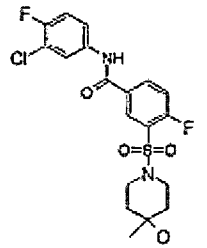
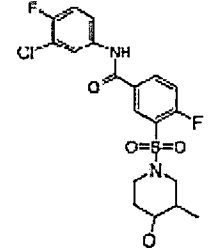
¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.45 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.76 (t, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.30 (t, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 1.59 (m, 3H), 1.48 (m, 4H), 1.29 (m, 1H).		A116B01C20	
 407 GA A116B01C20	872_D2	 473/471 GA A117B01C49 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.43 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.14 (m, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.76 (m, 2H), 7.27 (t, 1H), 3.46 (m, 1H), 3.07 (m, 1H), 1.87 (m, 2H), 1.76 (m, 2H), 1.27 (m, 4H).	875
 411 GA A117B01C63 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.43 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.76 (t, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.07 (m, 1H), 1.87 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.27 (m, 4H).	876	 429 GA A117B01C40	878
 427/429 GA A117B01C15	879	 461 GA A117B01C64 ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.45 (s, 1H), 8.20 - 8.02 (m, 3H), 7.77 - 7.73 (m, 2H), 7.20 - 6.92 (t, 1H), 3.49 - 3.44 (m, 1H), 3.11 - 3.05 (m, 1H), 1.87 - 1.75 (m, 4H), 1.34 - 1.22 (m, 4H).	881

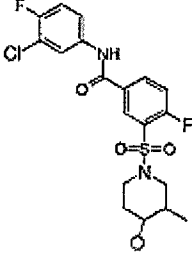
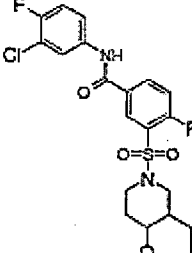
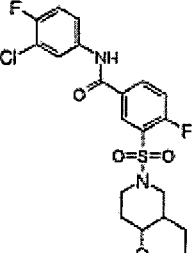
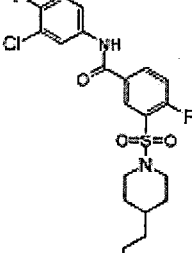
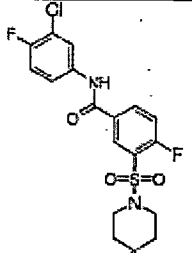
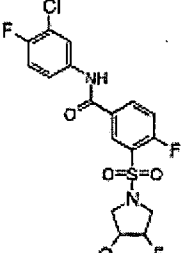
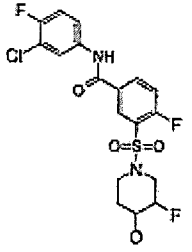
 443 GA A117B01C65 ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.44 (s, 1H), 8.19 - 8.17 (m, 1H), 8.11 - 8.09 (m, 1H), 7.93 - 7.89 (m, 1H), 7.77 - 7.73 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 5.58 (s, 1H), 5.46 (s, 1H), 3.49 - 3.44 (m, 1H), 3.11 - 3.05 (m, 1H), 1.88 - 1.75 (m, 4H), 1.34 - 1.19 (m, 4H).	882	 379 GA A10B13C40	883
 385 GA A10B01C87	884	 431/433 GA A10B02V15 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.14 (m, 1H), 8.02 (m, 2H), 7.62 (m, 1H), 7.53 (t, 1H), 7.27 (t, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.39 (m, 2H), 2.88 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.63 (m, 2H).	885
 475/477 GA A10B02C49	886	 449/451 GA A10B02C58	887

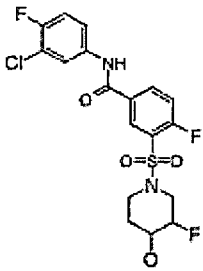
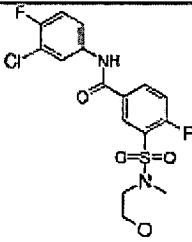
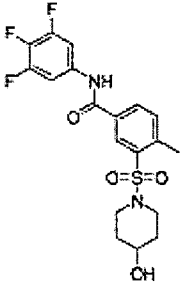
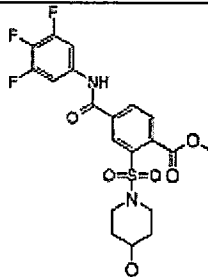
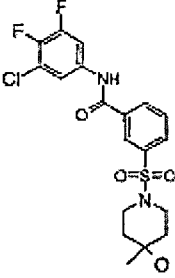
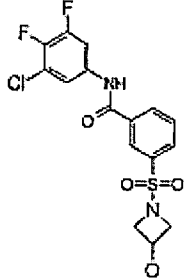
 415 GA A10B02C63	888	 465 GA A10B02C64	889
 433 GA A10B03C40 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.71 (s, 1H), 8.31 (dd, J = 2.0, 6.4 Hz, 1H), 8.21 (m, 1H), 7.49 (dd, J = 6.4, 9.6 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.49 (m, 2H), 3.12 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.66 (m, 2H).	890	 431/433 GA A10B03C15	891
 475/477 GA A10B03C49	892	 449/451 GA A10B03C58 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.44 (m, 1H), 8.27 (m, 1H), 7.74 (m, 2H), 7.55 (t, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.58 (s, 2H), 3.06 (m, 2H), 1.93 (m, 2H), 1.60 (m, 2H).	893

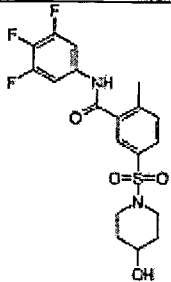
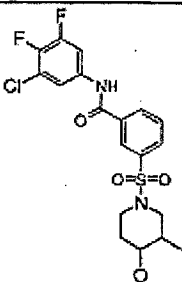
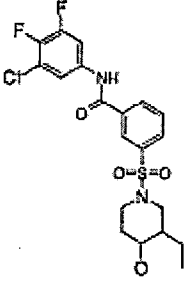
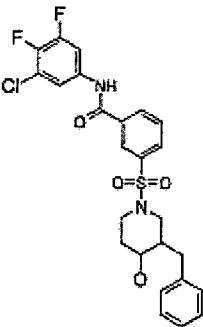
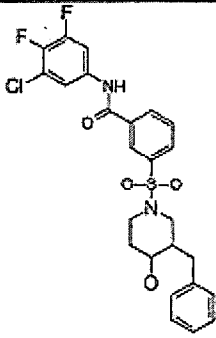
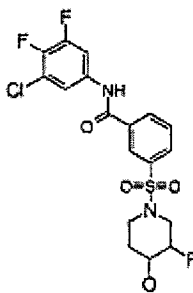
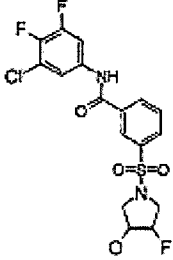
 415 GA A10B03C63	894	 465 GA A10B03C64 ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ: 8.46 - 8.44 (m, 1H), 8.30 - 8.27 (m, 1H), 8.05 - 8.01 (m, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.54 - 7.50 (m, 1H), 7.19 - 6.92 (t, 1H), 3.77 - 3.73 (m, 1H), 3.59 - 3.56 (m, 2H), 3.10 - 3.04 (m, 2H), 1.94 - 1.90 (m, 2H), 1.64 - 1.56 (m, 2H).	895
 447 GA A10B03C65	896	 447 GA A84B03C40	898_D1
 447 GA A84B03C40	898_D2	 461 GA A85B03C40	899_D1
 461	899_D2	 461	900

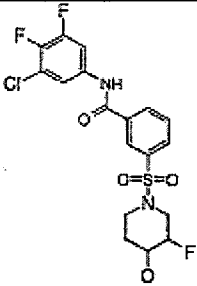
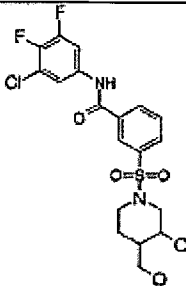
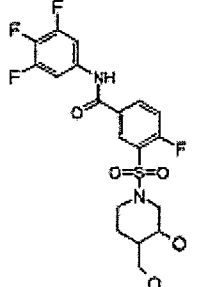
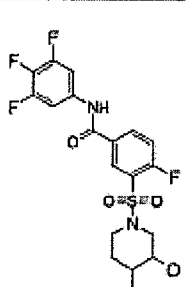
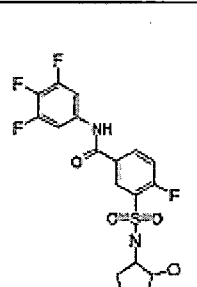
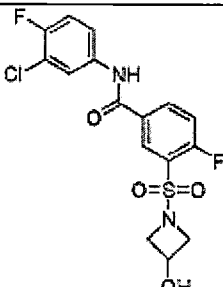
GA A85B03C40  405 GA A19B03C40	901	GA A09B03C40  433 GA A114B03C40	902
 419 GA A17B03C40 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.37 (m, 1H), 8.14 (m, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.37 (t, 1H), 4.27 (m, 1H), 3.43 (m, 3H), 3.28 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 1.78 (m, 1H).	903	 433 GA A18B03C40	904_R
 433 GA A18B03C40	904_S	 509 GA A75B03C40 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.48 (m, 1H), 8.31 (m, 1H), 7.64 (m, 3H), 7.49 (m, 2H), 7.36 (m, 2H), 7.26 (m, 1H), 3.83 (m, 2H), 3.14 (m, 2H), 2.18 (m, 2H), 1.83 (m, 1H).	907

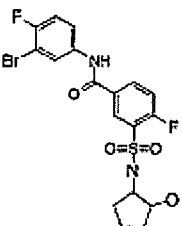
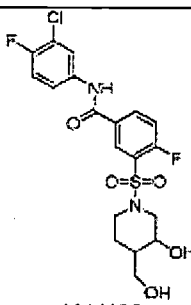
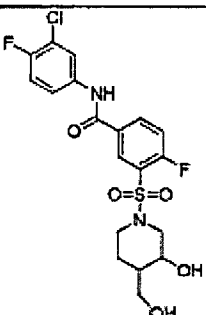
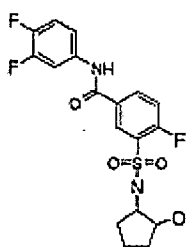
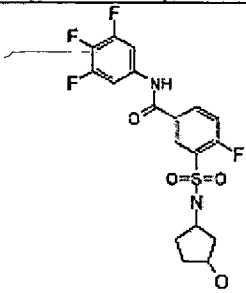
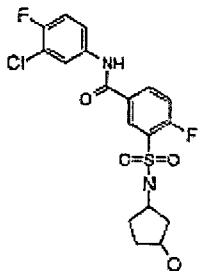
 437 GA A110B03C40	908	 463 GA A81B03C40 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.44 (m, 1H), 8.26 (m, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.52 (t, 1H), 3.72 (m, 2H), 3.35 (s, 2H), 3.01 (t, 2H), 1.73 (m, 2H), 1.63 (m, 2H).	916
 417/419 GA A17B03C15 ¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ ppm: 10.65(s, 1H), 8.40(dd, J = 2.0, 6.4 Hz, 1H), 8.27(m, 1H), 8.04 (dd, J = 2.4, 7.2 Hz, 1H), 7.68(m, 2H), 7.44(t, J = 9.0 Hz, 1H), 4.94(d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.23(s, 1H), 3.40(m, 2H), 3.18(m, 1H), 1.85(m, 2H).	917	 407 GA A20B03C40	910
 445/447 GA A73B03C15	911	 445/447 GA A84B03C15	912_D1

 445/447 GA A84B03C15	912_D2	 459/461 GA A85B03C15	913_D1
 459/461 GA A85B03C15	913_D2	 459/461 GA A09B03C15	914
 461/463 GA A81B03C15 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.44 (m, 1H), 8.27 (m, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.29 (t, 1H), 3.72 (m, 2H), 3.35 (s, 2H), 2.98 (t, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.63 (m, 2H).	919		
 435/437 GA A110B03C15 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.46 (m,	922	 449/451 GA A111B03C15	923_D1

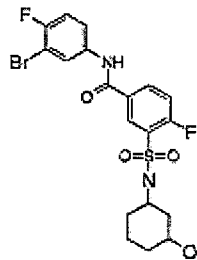
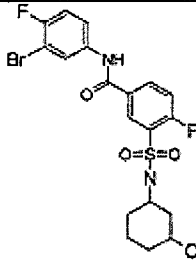
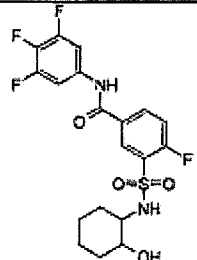
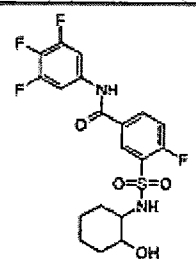
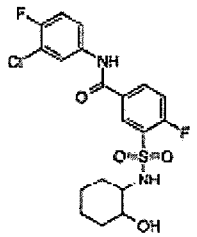
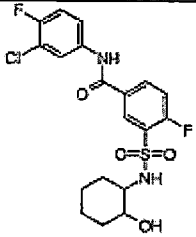
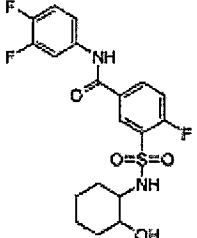
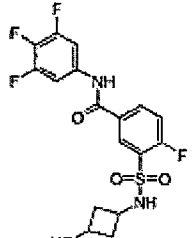
1H), 8.26 (m, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.49 (t, 1H), 7.29 (t, 1H), 4.28 (m, 1H), 3.76 (s, 1H), 3.69 (s, 1H), 3.62 (t, 1H), 3.58 (t, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.32 (d, 1H).			
 449/451 GA A111B03C15	923_D2	 405/407 GA A20B03C15 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ ppm: 8.44(dd, <i>J</i> = 2.4, 7.2 Hz, 1H), 8.21(m, 1H), 7.95(dd, <i>J</i> = 2.4, 6.4 Hz, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.48(t, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.24(t, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 3.70(t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 3.31(m, 2H), 2.97(d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 3H).	924
 429 GA A10B18C40	925	 473 GG A10B17C40 ¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ ppm: 10.86(s, 1H), 8.31(s, 1H), 8.29(s, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.72(t, <i>J</i> = 5.0 Hz, 2H), 4.73(d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 3.86(s, 3H), 3.61(m, 1H), 3.35(m, 2H), 2.95(m, 2H), 1.75(m, 2H), 1.38(m, 2H).	927
 445/447 GA A73B01C58	931	 403/405 GA A19B01C58	935

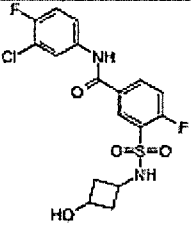
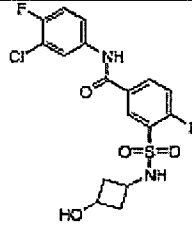
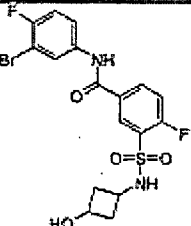
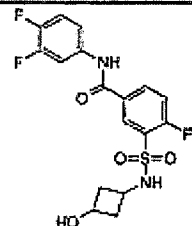
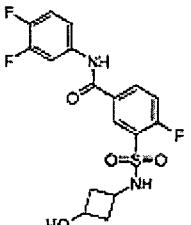
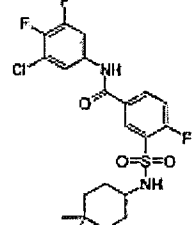
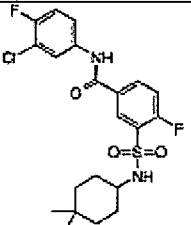
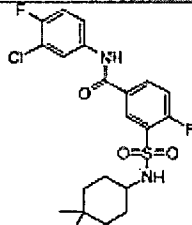
 429 GA A10B17C40	928	 445/447 GA AGA A84B01C58	932_D1
 459/461 GA A85B01C58 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.34 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.75 (m, 1H), 3.60 (m, 2H), 3.27 (m, 1H), 2.74 (m, 1H), 2.47 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.59 (m, 1H), 1.44 (m, 1H), 1.27 (m, 1H), 0.99 (t, 3H).	933_D1	 521/523 GA A86B01C58	940_D1
 521/523 GA A86B01C58	940_D2	 449/451 GA A111B01C58	943_D1
 435/439	942		

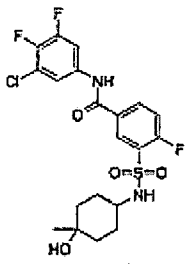
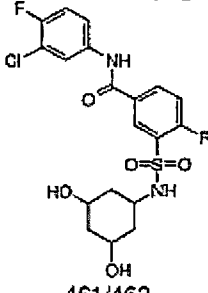
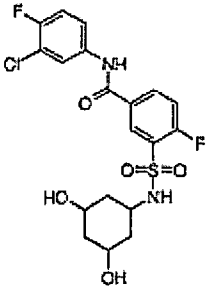
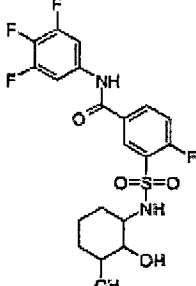
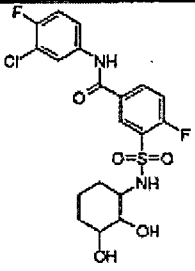
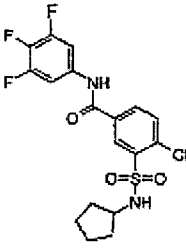
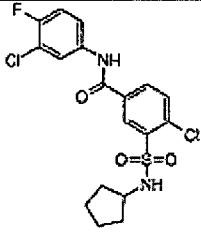
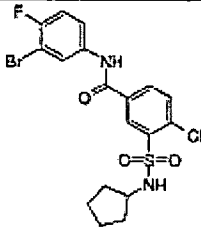
GA A110B01C58			
 449/451 GA A111B01C58	943_D2	 461/463 GA A104B01C58	945_D2
 463 GA A104B01C40	946_D1	 463 GA A104B01C40	946_D2
 433 GA A113B03C40 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.50 (m, 1H), 8.23 (m, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.45 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 1.91 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.48 (m, 2H).	952	 403/405 GA A19B03C15 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm: 8.42(dd, <i>J</i> = 2.0, 6.4 Hz, 1H), 8.26(m, 1H), 7.96(dd, <i>J</i> = 2.4, 6.8 Hz, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.54(t, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.25(t, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 4.45(m, 1H), 4.12(t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 3.72(t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H).	953

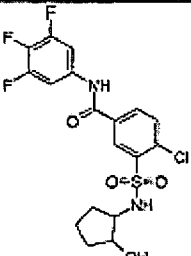
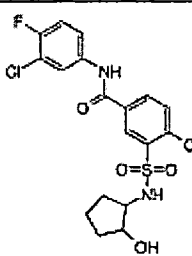
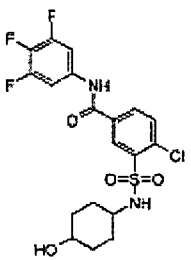
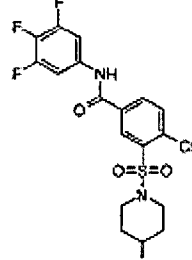
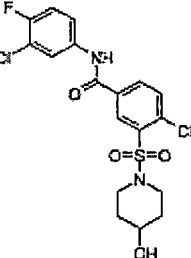
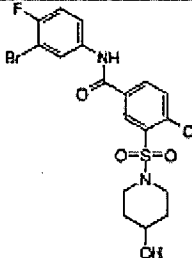
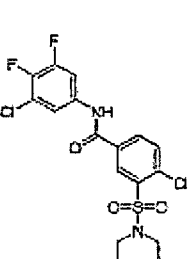
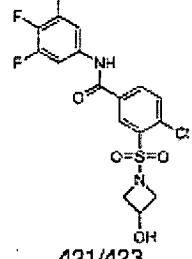
 475/477 GA A113B03C49 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.49 (m, 1H), 8.25 (m, 1H), 8.13 (m, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.47 (t, 1H), 7.25 (t, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.46 (m, 1H), 1.93 (m, 2H), 1.69 (m, 2H), 1.47 (m, 2H).	954	 461/463 GA A104B01C15 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.42 (m, 1H), 8.25 (m, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.25 (t, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.86 (d, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 2.59 (t, 1H), 2.47 (t, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.42 (m, 2H).	955_D1
 461/463 GA A104B01C15 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.42 (m, 1H), 8.25 (m, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.25 (t, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.86 (d, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 2.59 (t, 1H), 2.47 (t, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.42 (m, 2H).	955_D2	 415 GA A113B03C63	956
 433 GA A114B03C40 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.48 (m, 1H), 8.23 (m, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.52 (t, 1H), 4.13 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 1.68 (m, 4H), 1.44 (m, 1H).	957	 431/433 GA A114B03C15	958

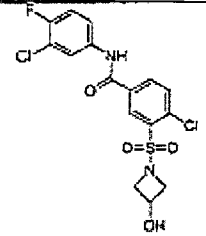
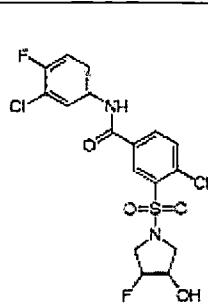
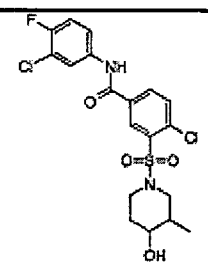
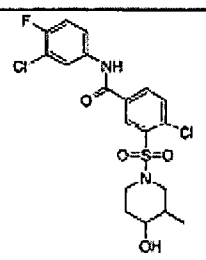
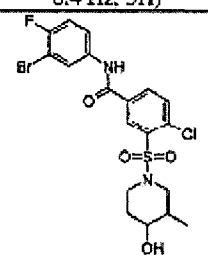
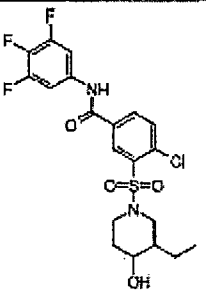
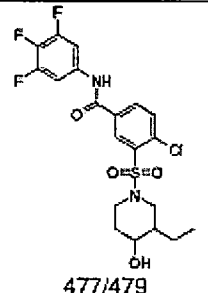
- 109 -

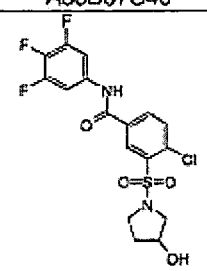
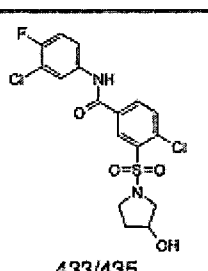
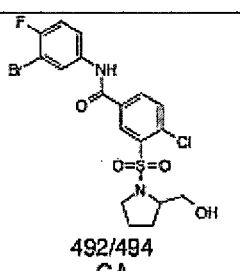
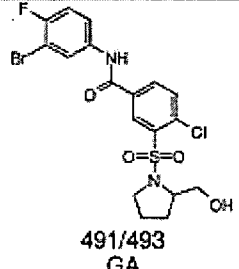
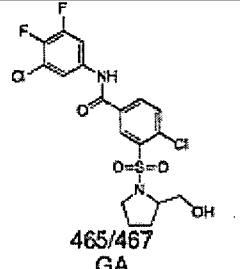
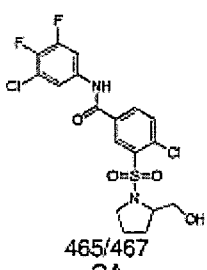
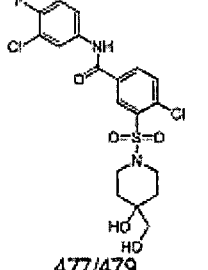
A116B03C15  489/491 GA A116B03C15	964_D1	A116B03C15  489/491 GA A116B03C49 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.49 (m, 1H), 8.23 (m, 1H), 8.13 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.25 (t, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 1.57 (m, 8H).	964_D2
 447 GA A118B03C40	972_D1	 447 GA A118B03C40	972_D2
 445/447 GA A118B03C15	973_D1	 445/447 GA A118B03C15 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.49 (m, 1H), 8.23 (m, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.27 (t, 1H), 3.78 (m, 1H), 1.58 (m, 9H).	973_D2
 429 GA A118B03C63	976_D1	 419 GA A119B03C40	977_D2

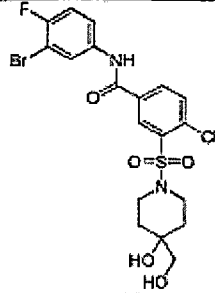
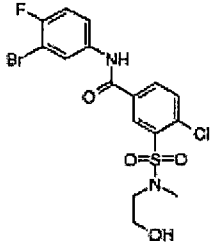
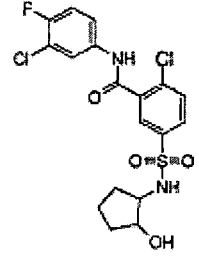
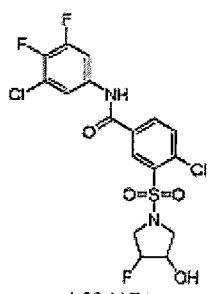
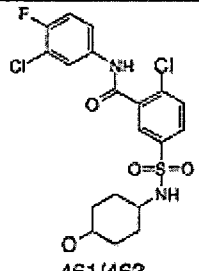
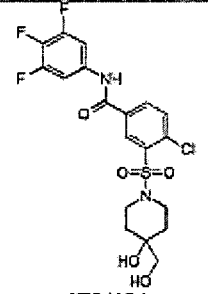
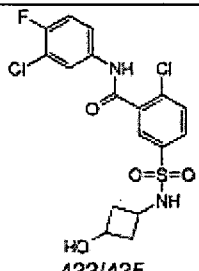
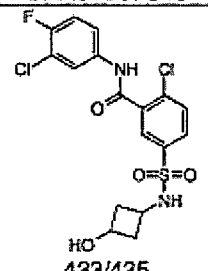
¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.49 (m, 1H), 8.21 (m, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.42 (t, 2H), 7.27 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 1.91 (m, 2H), 1.67 (m, 2H), 1.27 (m, 5H).			
 417/419 GA A119B03C15	978_CT 1	 417 GA A119B03C15	978_CT 2
 462/464 GA A119B03C49	979_CT 1	 401 GA A119B03C63	981_CT 2
 401 GA A119B03C63	981_D1	 477/479 GA A121B03C58	990_D1
 459/461 GA A121B03C15	988_D1	 459/461 GA A121B03C15	988_D2

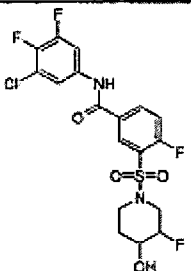
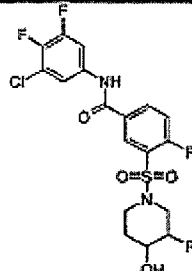
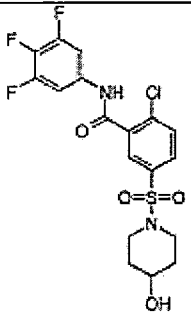
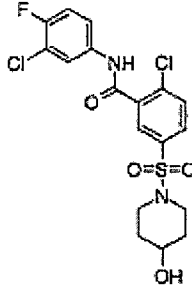
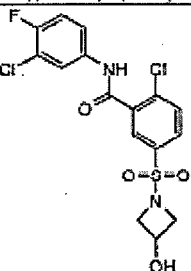
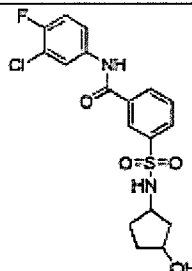
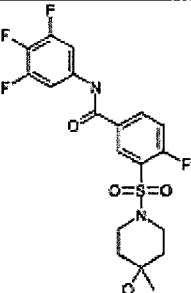
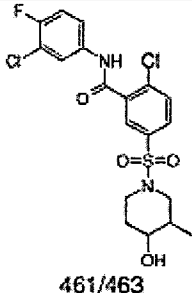
 477/479 GA A121B03C58	990_D2	 461/463 GA A123B03C15	998_D1
 461/463 GA A123B03C15	998_D2	 463 GA A125B03C40	1007
 461/463 GA A125B03C15 ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.51 - 8.49 (m, 2H), 7.99 - 7.96 (m, 1H), 7.63 - 7.62 (m, 1H), 7.50 - 7.45 (m, 1H), 7.28 - 7.24 (m, 1H), 3.77 - 3.76 (m, 1H), 3.65 - 3.62 (m, 1H), 3.56 - 3.54 (m, 1H), 1.79 - 1.73 (m, 2H), 1.49 - 1.42 (m, 2H), 1.41 - 1.38 (m, 2H).	1008	 433/435 GA A112B07C40	1017
 431/435 GA A112B07C15	1018	 476/478 GA A112B07C49	1019

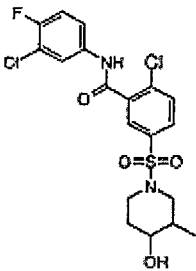
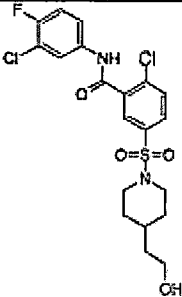
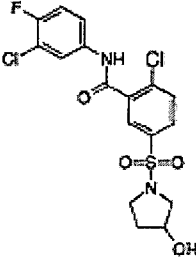
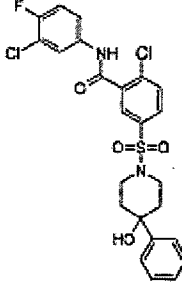
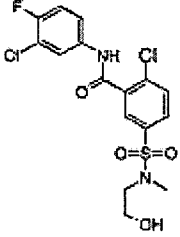
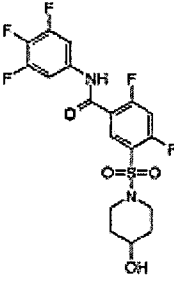
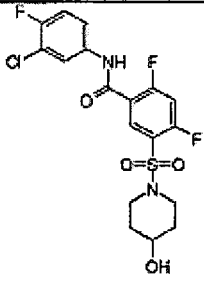
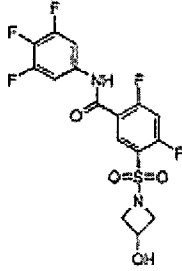
 449/451 GA A113B07C40	1021	 447/449 GA A113B07C15	1022
 463/465 GA A117B07C40	1033	 449/451 GA A10B07C40	1057
 447/449 GA A10B07C15	1058	 492/494 GA A10B07C49	1059
 465/467 GA A10B07C58	1060	 421/423 GA A19B07C40 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.56 (d, 1 H), 8.15 (m, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.61 (m, 2H), 4.53 (m, 1H), 4.16 (m, 2H), 3.89 (m, 2H).	1061

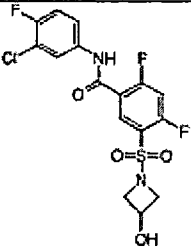
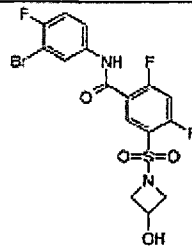
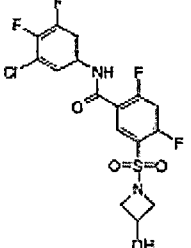
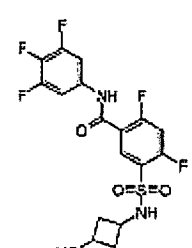
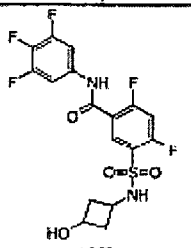
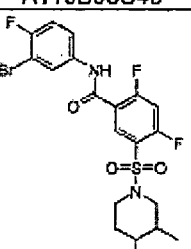
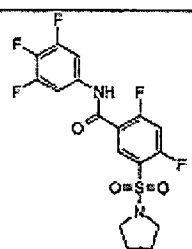
 419/421 GA A19B07C15 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.56 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 4.53 (m, 1H), 4.17 (m, 2H), 3.89 (m, 2H).	1062	 451/453 GA A110B07C15	1070
		 461/463 GA A84B07C15 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.48 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1H), 8.08 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 3.75 (m, 2H), 3.30 (m, 1H), 3.01 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 1.68 (m, 2H), 1.10 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H).	1078_D 1
 461/463 GA A84B07C15	1078_D 2	 506/508 GA A84B07C49	1079
 477/479 GA	1081_D 1	 477/479 GA	1081_D 2

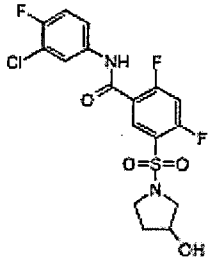
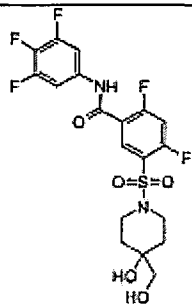
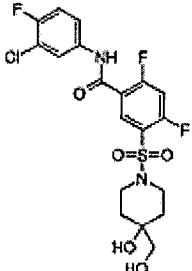
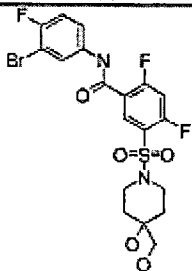
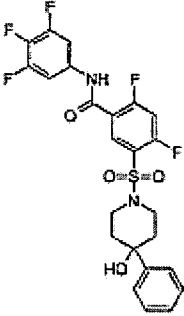
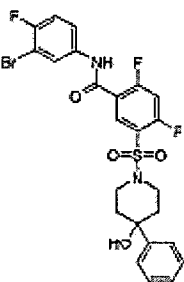
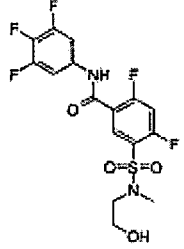
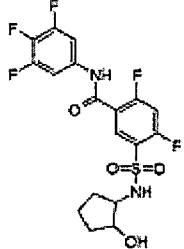
GA A85B07C40		A85B07C40	
 435/437 GA A17B07C40	1089	 433/435 GA A17B07C15	1090
		 492/494 GA A18B07C49	1095_R
 491/493 GA A18B07C49	1095_S	 465/467 GA A18B07C58	1096_R
 465/467 GA A18B07C58	1096_S	 477/479 GA A81B07C15	1098

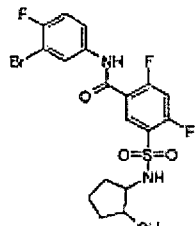
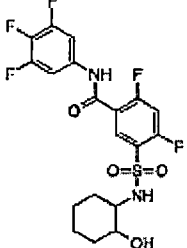
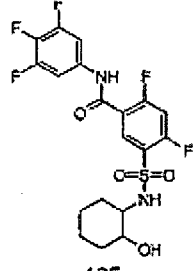
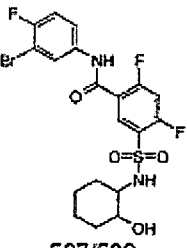
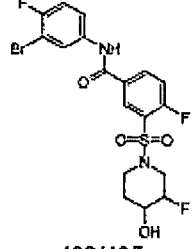
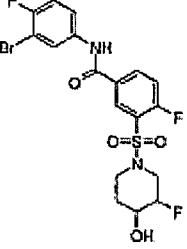
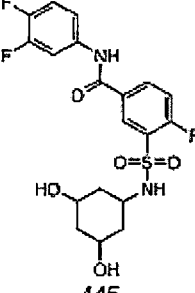
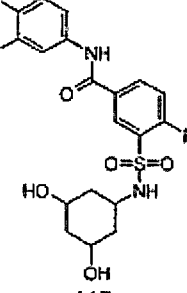
 523/521 GA A81B07C49	1099	 466/468 GA A20B07C49	1107
 447/449 GA A113B06C15 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.06 (d, J= 2 Hz, 1 H), 7.99 (m, 2 H), 7.75 (m, 1 H), 7.30 (m, 1 H), 7.25 (m, 1 H), 3.93 (m, 1 H), 3.35 (m, 1 H), 1.93 (m, 2 H), 1.88 (m, 2 H), 1.68 (m, 1 H), 1.52 (m, 1 H).	1114	 469/471 GA A110B07C58	1116
 461/463 GA A117B06C15	1126	 479/481 GAA81B07C40	1130
 433/435 GA A119B06C15	1134_C T1	 433/435 GA A119B06C15	1134_C T2

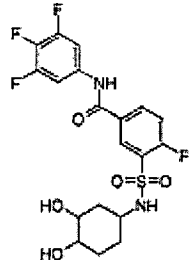
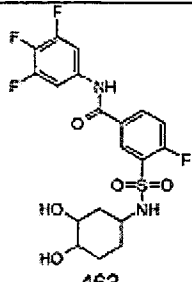
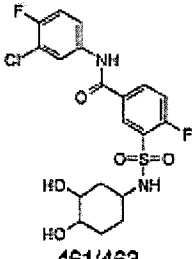
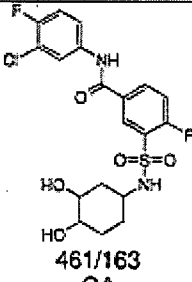
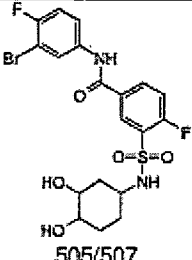
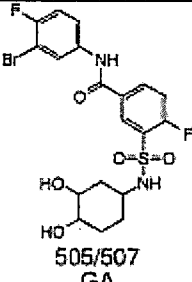
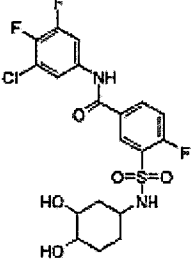
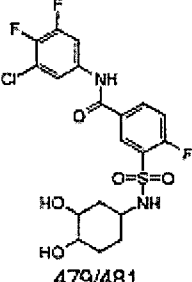
 467/469 GA A111B03C58	1135_D 1	 467/469 GA A111B03C58	1135_D 2
 449/451 GA A10B06C40 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.95 (s, 1 H), 7.88 (d, J=2 Hz, 1 H), 7.81 (d, J=4.4 Hz, 1 H), 7.53 (m, 2 H), 3.69 (m, 1 H), 3.40 (m, 2 H), 2.91 (m, 2 H), 1.88 (m, 2 H), 1.60 (m, 2 H).	1149	 447/449 GA A10B06C15	1150
 419/421 GA A19B06C15	1154	 413/415 GA A114B01C15	1157
 447 GA	1161	 461/463 GA A84B06C15	1170_D 1

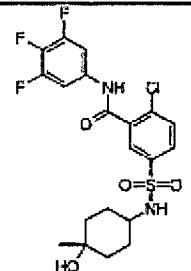
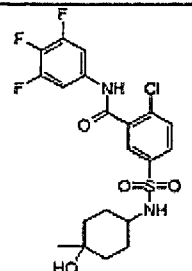
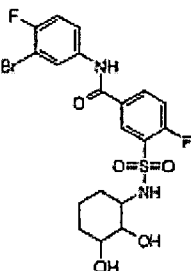
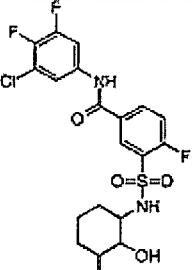
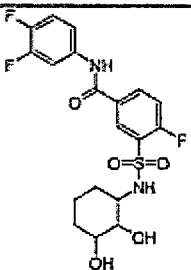
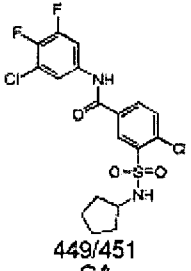
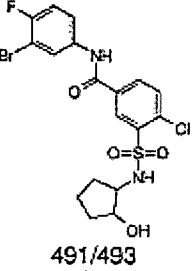
A73B03C40  461/463 GA A84B06C15	1170_D 2	 475/477 GA A09B06C15	1178
 433/435 GA A17B06C15	1182	 523/525 GA A75B06C15	1194
 421/423 GA A20B06C15	1198	 451 GA A10B08C40 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.24 (t, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.42 (t, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.08 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.60 (m, 2H).	1201
 449/451 GA A10B08C15	1202	 423 GA A19B08C40	1205

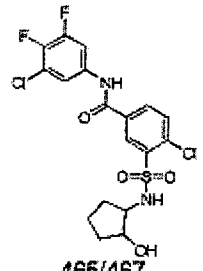
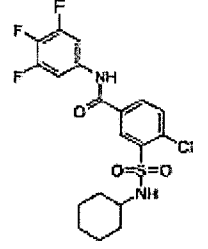
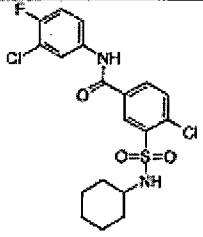
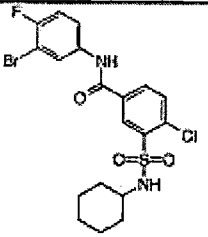
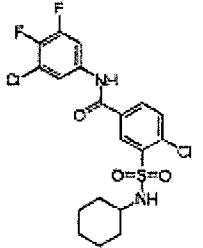
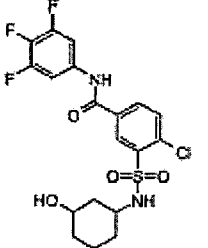
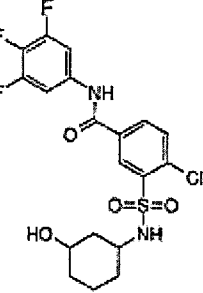
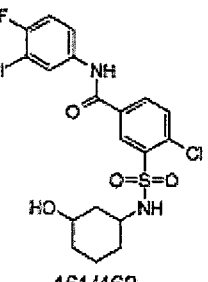
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.25 (t, 1H), 7.97 (m, 1H), 7.58(m, 1H), 7.47 (t, 1H), 7.27 (t, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.06 (m, 1H), 1.91(m, 2H), 1.60 (m,2H).			
 421/423 GA A19B08C15	1206	 466/468 GA A19B08C49	1207
 439/441 GA A19B08C58 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.26 (t, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.51 (t, 1H), 4.49 (m, 1H), 4.13 (m, 2H), 3.73 (m, 2H).	1208	 437 GA A119B08C40 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.24 (t, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.44 (m, 1H), 4.34 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 2.20 (m, 4H).	1209_C T1
 437 GA A119B08C40	1209_C T2		
 507/509 GA A84B08C49	1231	 437 GA A17B08C40	1241

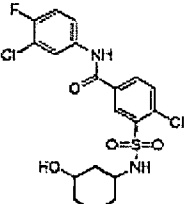
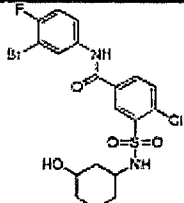
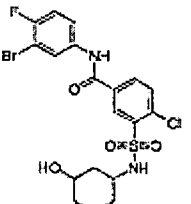
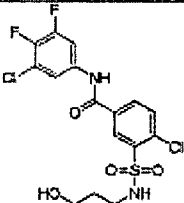
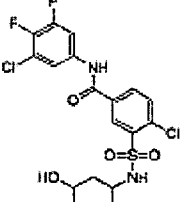
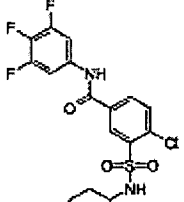
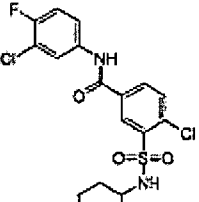
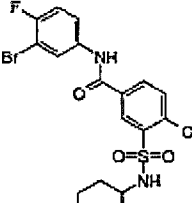
 435/437 GA A17B08C15	1242	 481 GA A81B08C40	1249
 479/481 GA A81B08C15	1250	 GA A81B08C49 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.25 (t, 1H), 8.08 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.43 (t, 1H), 7.27 (t, 1H), 3.66 (m, 2H), 3.38 (s, 2H), 2.97 (t, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.60 (m, 2H).	1251
 527 GA A75B08C40	1253	 569/571 GA A75B08C49	1255
 425 GA A20B08C40	1257	 451 GA A113B08C40	1261

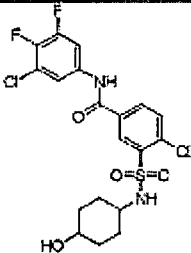
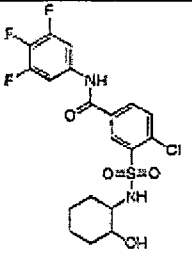
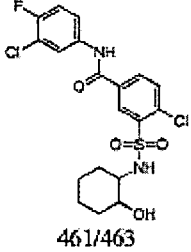
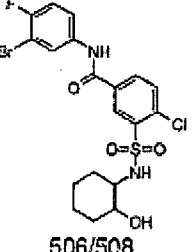
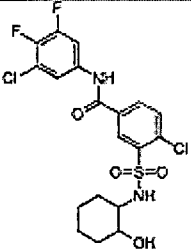
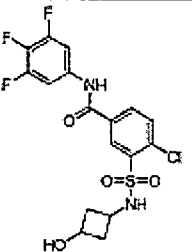
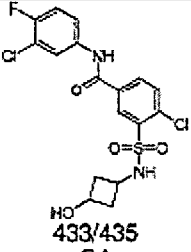
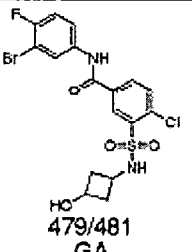
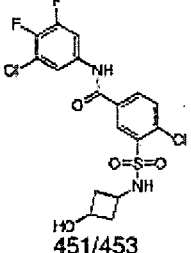
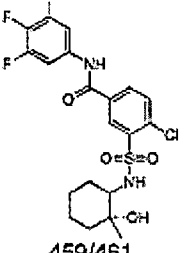
 493/495 GA A113B08C49	1263	 465 GA A118B08C40	1273_D 1
 465 GA A118B08C40 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.29 (t, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.35 (t, 1H), 2.98 (m, 1H), 1.91 (m, 2H), 1.67 (m, 2H), 1.25 (m, 5H).	1273_D 2	 507/509 GA A118B08C49	1275
 493/495 GA A111B03C49	1281_D 1	 493/495 GA A111B03C49	1281_D 2
 445 GA A123B03C63	1001_D 1	 445 GA A123B03C63	1001_D 2

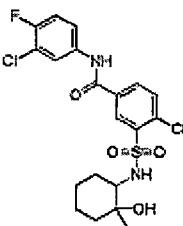
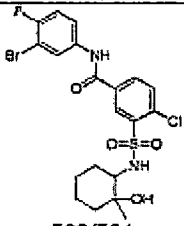
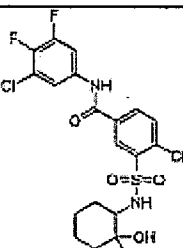
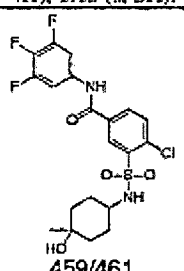
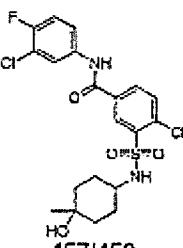
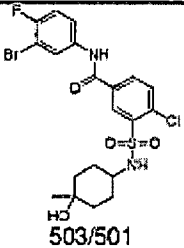
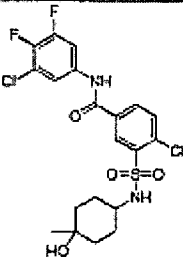
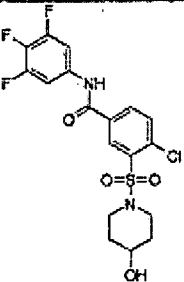
 463 GA A124B03C40	1002_D 1	 463 GA A124B03C40 1H NMR (400MHz, METHANOL-d4) □ = 8.47 (m, 1H), 8.23 (m, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.49 (m, 1H), 3.78 - 3.72 (m, 1H), 3.58 - 3.49 (m, 1H), 3.32 - 3.27 (m, 1H), 1.83 - 1.75 (m, 1H), 1.74 - 1.56 (m, 3H), 1.51 - 1.36 (m, 2H)	1002_D 2
 461/463 GA A124B03C15	1003_D 1	 461/163 GA A124B03C15	1003_D 2
 505/507 GA A124B03C49	1004_D 1	 505/507 GA A124B03C49	1004_D 2
 479/481 GA A124B03C58	1005_D 1	 479/481 GA A124B03C58	1005_D 2

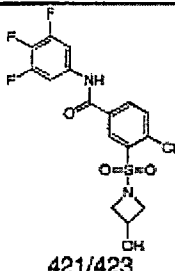
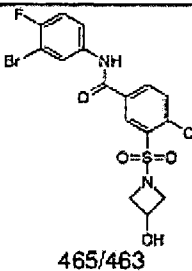
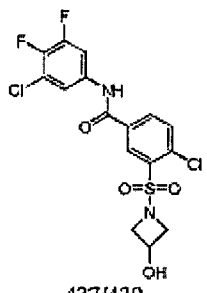
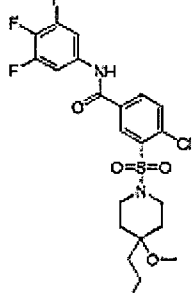
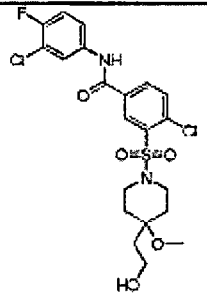
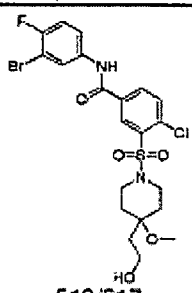
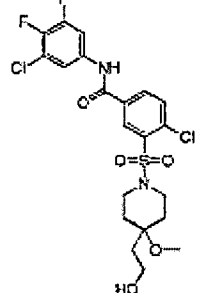
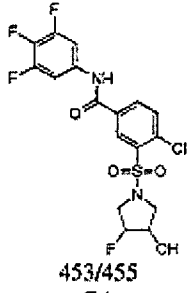
 445/446 GA A121B06C40	1006_D 1	 445/446 GA A121B06C40	1006_D 2
 505/507 GA A125B03C49	1009	 479/481 GA A125B03C58 ¹H NMR (400MHz, METHANOL-d4) δ = 8.58 - 8.48 (m, 1H), 8.26 - 8.17 (m, 1H), 7.83 - 7.71 (m, 2H), 7.48 - 7.43 (m, 1H), 3.98 - 3.91 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.36 - 3.34 (m, 1H), 1.89 - 1.71 (m, 2H), 1.68 - 1.55 (m, 1H), 1.44 (m, 2H), 1.37 - 1.26 (m, 1H)	1010
 445 GA A125B03C63	1011		
 449/451 GA A112B07C49	1020	 491/493 GA A113B07C49	1023

 465/467 GA A113B07C58	1024	 447/449 GA A115B07C40 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.62 (d, J= 2Hz, 1H), 8.11 (d, J= 2.4Hz, 1H), 7.66 (d, J= 8Hz, 1H), 7.61 (m, 2H), 3.10 (m, 1H), 1.67 (m, 4H), 1.55 (m, 1H), 1.26 (m, 5H).	1025
 445/447 GA A115B07C15	1026	 489/491 GA A115B07C49	1027
 463/465 GA A115B07C58	1028	 463/465 GA A116B07C40	1029_D 1
 463/465 GA A116B07C40	1029_D 2	 461/463 GA A116B07C15	1030_D 1

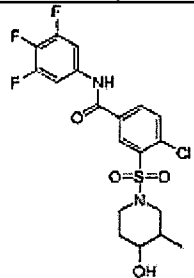
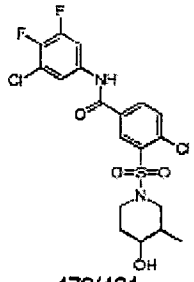
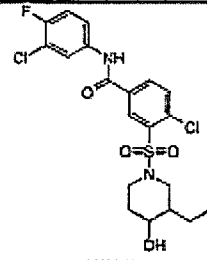
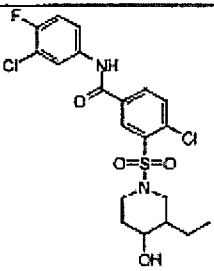
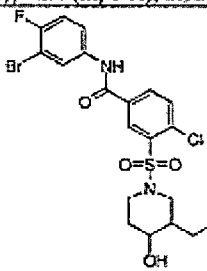
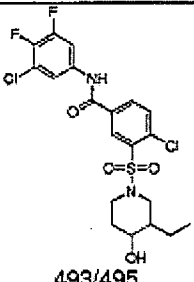
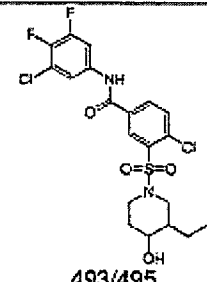
 461/463 GA A116B07C15	1030_D 2	 507/505 GA A116B07C49 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.62 (d, 1 H), 8.12 (m, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.73 (m, 2H), 1.25 (m, 4H).	1031_D 1
 507/505 GA A116B07C49	1031_D 2	 479/481 GA A116B07C58	1032_D 1
 479/481 GA A116B07C58	1032_D 2	 463/465 GA A117B07C40	1033
 461/463 GA A117B07C15	1034	 506/508 GA A117B07C49 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.63 (d, J= 2Hz, 1H), 8.12 (m, 2H), 7.76 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 1.79 (m, 4H), 1.36 (m, 2H), 1.24 (m, 2H).	1035

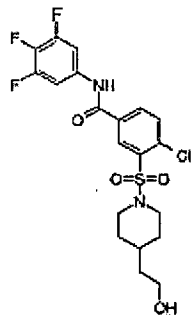
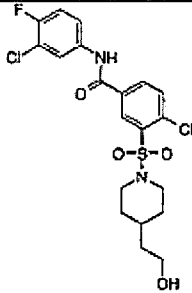
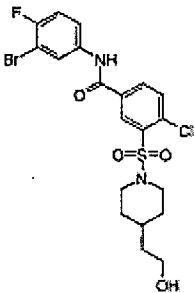
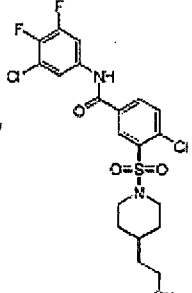
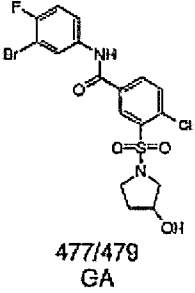
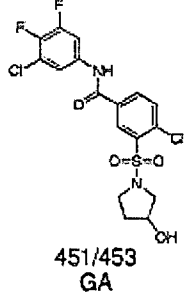
 479/481 GA A117B07C58	1036	 463/465 GA A118B07C40	1037
 461/463 GA A118B07C15	1038	 506/508 GA A118B07C49	1039
 479/481 GA A118B07C58	1040	 452/454 GA A119B07C40	1041
 433/435 GA A119B07C15	1042	 479/481 GA A119B07C49	1043
 451/453 GA A119B07C58	1044	 459/461 GA A122B07C40	1049

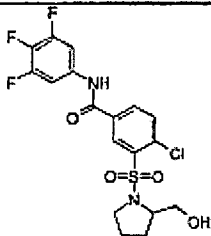
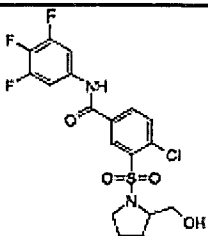
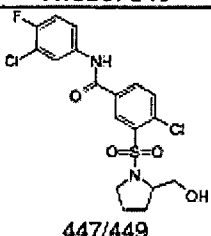
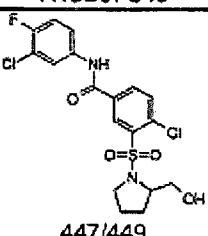
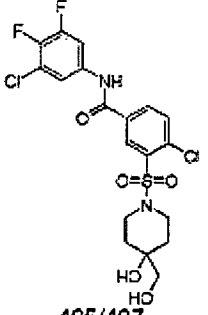
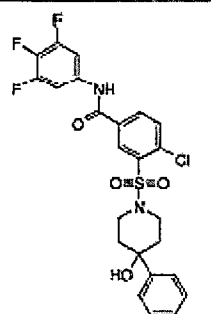
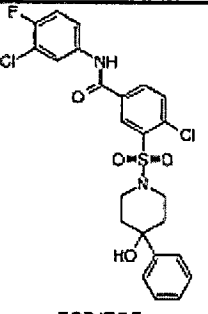
		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.62 (d, 1 H), 8.05 (m, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.53(m, 2H), 3.18(m, 1H), 1.76(m, 1H), 1.64(m, 3H), 1.40 (m, 4H), 1.15 (s, 3H).	
 457/459 GA A122B07C15	1050	 503/501 GA A122B07C49 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.62 (d, 1 H), 8.11 (m, 2H), 7.75 (m, 2H), 7.25 (m, 1H), 3.18(m, 1H), 1.64(m, 4H), 1.37 (m, 4H), 1.15 (s, 3H).	1051
 475/477 GA A122B07C58	1052	 459/461 GA A121B07C40	1053
 457/459 GA A121B07C15	1054	 503/501 GA A121B07C49 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.63 (d, 1 H), 8.13 (m, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.25 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 1.73 (m, 2H), 1.64 (m, 2H), 1.48 (m, 4H), 1.20 (s, 3H).	1055
 475/477 GA	1056_D 2	 449/451	1057

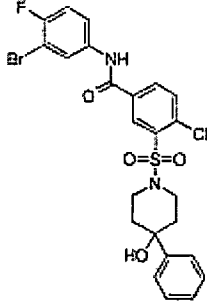
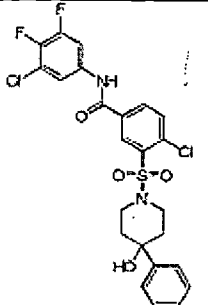
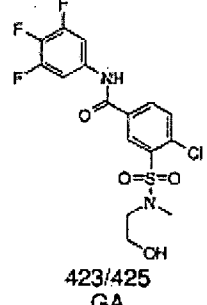
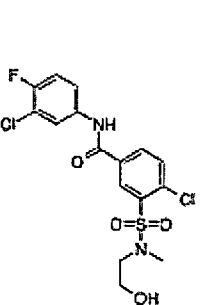
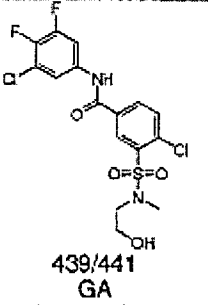
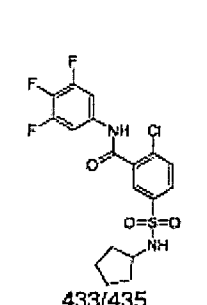
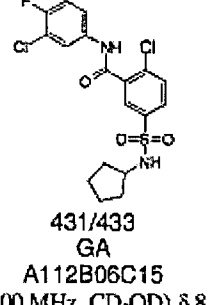
A121B07C58  421/423 GA A19B07C40 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.56 (d, 1 H), 8.15 (m, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.61 (m, 2H), 4.53 (m, 1H), 4.16 (m, 2H), 3.89 (m, 2H).	1061	GA A10B07C40  465/463 GA A19B07C49 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.56 (d, 1 H), 8.15 (m, 2H), 7.82 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 4.53 (m, 1H), 4.17 (m, 2H), 3.89 (m, 2H).	1063
 437/439 GA A19B07C58	1064	 475/477 GA A91B07C40	1065
 473/475 GA A91B07C15	1066	 519/517 GA A91B07C49	1067
 491/493 GA	1068	 453/455 GA A110B07C40	1069

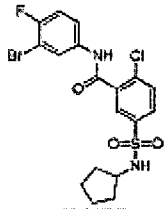
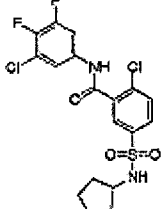
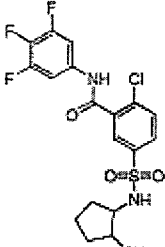
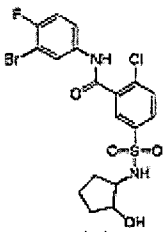
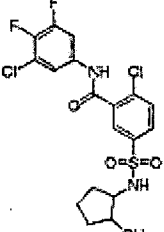
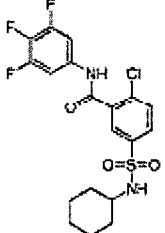
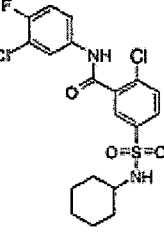
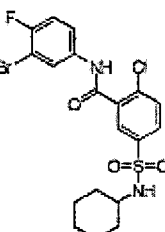
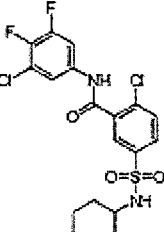
- 129 -

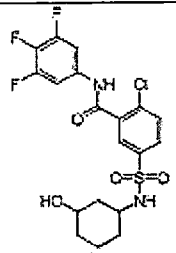
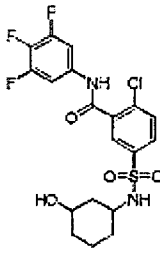
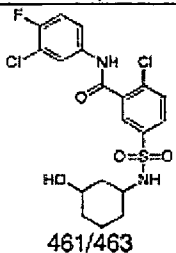
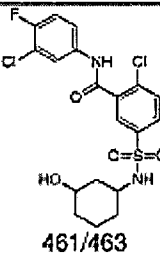
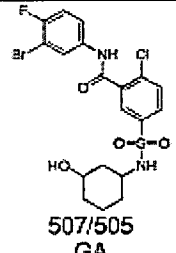
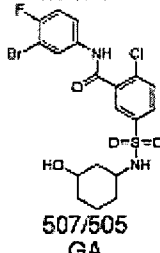
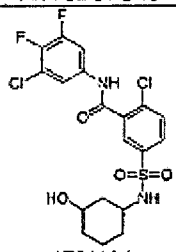
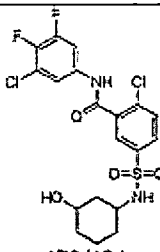
 463/465 GA A84B07C40	1077_D 2		
 479/481 GA A84B07C58	1080	 475/477 GA A85B07C15 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.59 (d, J= 2.4 Hz, 1H), 8.15 (m, 1H), 7.99 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.39 (m, 1H), 3.07 (m, 1H), 2.77 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.56 (m, 1H), 1.43 (m, 1H), 1.24 (m, 1H), 0.93 (m, 3 H).	1082_D 1
 475/479 GA A85B07C15	1082_D 2	 520/522 GA A85B07C49	1083_D 1
 493/495 GA A85B07C58	1084_D 1	 493/495 GA A85B07C58	1084_D 2

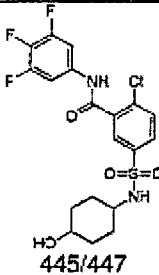
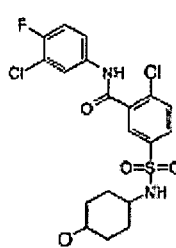
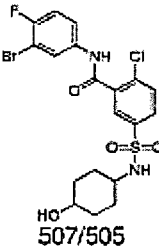
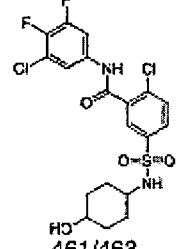
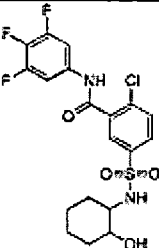
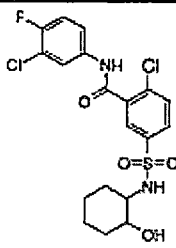
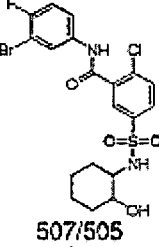
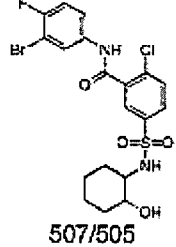
 477/479 GA A09B07C40	1085	 475/477 GA A09B07C15 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.57 (d, J= 6.4 Hz, 1 H), 8.14 (m, 1 H), 8.12 (m, 1 H), 7.99 (m, 1 H), 7.63 (m, 1 H), 7.27 (m, 1H), 3.84 (m, 2H), 3.64 (m, 2 H), 2.82 (m, 2H), 1.79 (m, 2H), 1.60 (m, 1 H), 1.50 (m, 2H), 1.26 (m, 2H).	1086
 519/521 GA A09B07C49	1087	 493/495 GA A09B07C58	1088
 477/479 GA A17B07C49 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.61 (d, J= 2.4 Hz, 1 H), 8.14 (m, 2 H), 7.80 (m, 1H), 7.68 (m, 1 H), 7.22 (m, 1 H), 4.45 (m, 1 H), 3.59 (m, 3H), 3.38 (m, 1 H), 2.05 (m, 2H).	1091	 451/453 GA A17B07C58	1092

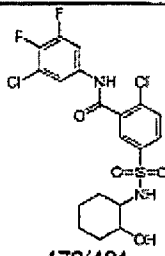
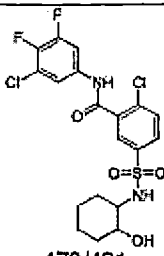
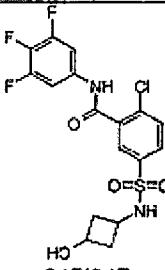
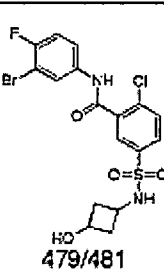
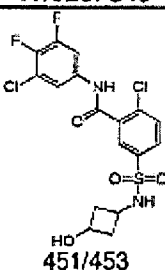
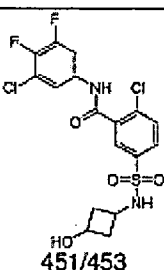
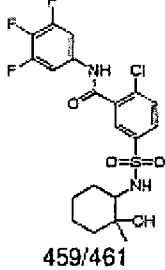
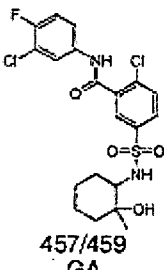
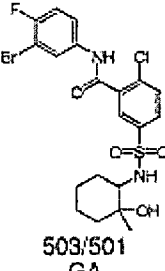
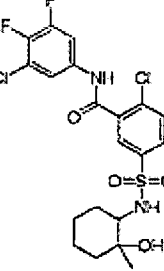
 449/451 GA A18B07C40	1093_R	 449/451 GA A18B07C40	1093_S
 447/449 GA A18B07C15	1094_R	 447/449 GA A18B07C15	1094_S
		 495/497 GA A81B07C58	1100
 525/527 GA A75B07C40 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.62 (d, J= 2 Hz, 1 H), 8.15 (m, 1H), 7.82 (d, J= 8.4 Hz, 1 H), 7.62 (m, 2 H), 7.49 (m, 2 H), 7.35 (m, 2 H), 7.25 (m, 1 H), 3.84 (m, 2 H), 2.15 (m, 4H), 1.82 (m, 2 H).	1101	 523/525 GA A75B07C15 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.63 (d, J= 2.4 Hz, 1H), 8.17 (m, 1H), 7.98 (m, 1 H), 7.82 (d, J= 8 Hz, 1 H), 7.49 (m, 1H), 7.47 (m, 1 H), 7.35 (m, 2 H), 7.25 (m, 2 H), 7.22 (m, 2 H), 3.81 (m, 2 H), 3.31 (m, 2 H), 2.21 (m, 2 H), 1.81 (m, 2 H).	1102

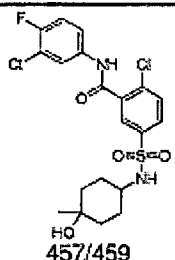
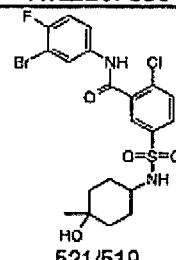
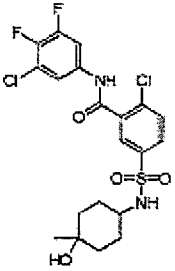
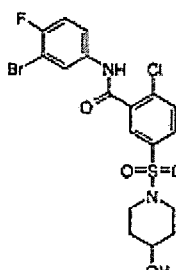
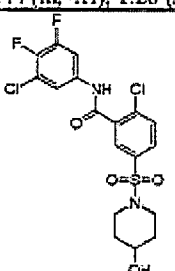
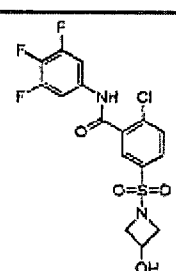
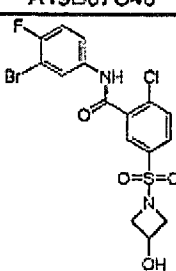
 567/569 GA A75B07C49	1103	 523/525 GA A75B07C58	1104
 423/425 GA A20B07C40 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.60 (d, <i>J</i>= 2 Hz, 1 H), 8.12 (m, 1 H), 7.98 (d, <i>J</i>= 8 Hz, 1 H), 7.61 (m, 2 H), 3.71 (m, 2 H), 3.42 (m, 2 H), 3.02 (s, 3 H).	1105	 421/423 GA A20B07C15	1106
		 439/441 GA A20B07C58	1108
 433/435 GA A112B07C40	1109	 431/433 GA A112B06C15 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.03 (d, <i>J</i>= 2 Hz, 1 H), 7.92 (m, 2 H), 7.84 (m, 1 H), 7.75 (m, 1 H), 7.25 (m, 1 H), 3.58 (m, 1 H), 1.80 (m, 2 H), 1.66 (m, 2 H), 1.51 (m, 4 H).	1110

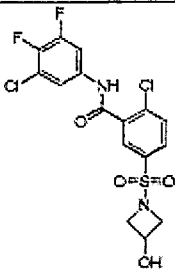
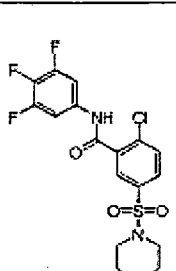
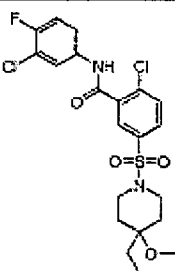
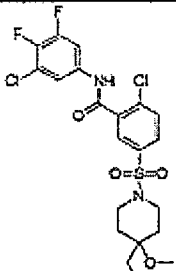
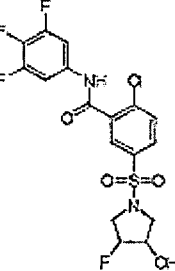
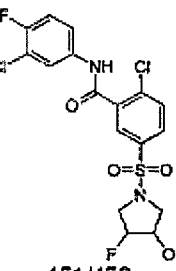
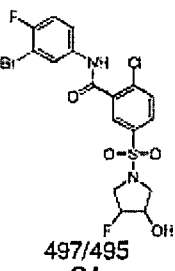
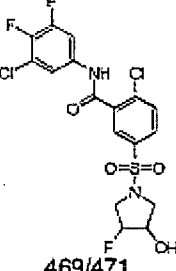
 477/475 GA A112B07C49	1111	 449/451 GA A112B07C58	1112
 449/451 GA A113B07C40	1113		
 493/491 GA A113B07C49	1115	 465/467 GA A113B07C58	1433
 447/449 GA A115B07C40	1117	 445/447 GA A115B06C15	1118
 491/489 GA A115B07C49	1119	 463/465 GA A115B07C58	1120

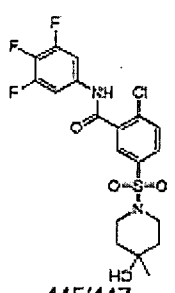
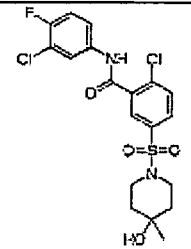
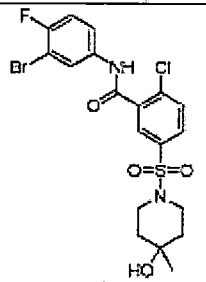
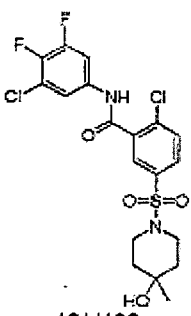
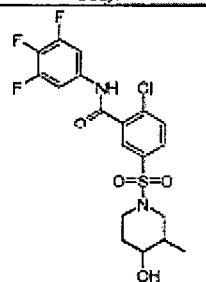
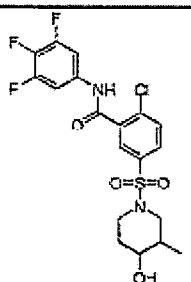
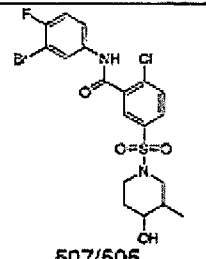
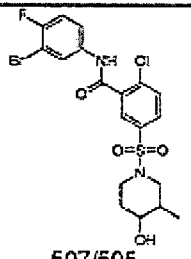
 463/465 GA A116B07C40 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.03 (d, 1 H), 7.96 (m, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.54 (m, 2H), 3.47 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 2.17 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 1.73 (m, 2H), 1.15 (m, 4H).	1121_D 1	 463/465 GA A116B07C40	1121_D 2
 461/463 GA A116B07C15	1122_D 1	 461/463 GA A116B07C15	1122_D 2
 507/505 GA A116B07C49	1123_D 1	 507/505 GA A116B07C49	1123_D 2
 479/481 GA A116B07C58	1124_D 1	 479/481 GA A116B07C58	1124_D 2

 445/447 GA A117B07C40 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.03 (d, 1 H), 7.95 (m, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.54 (m, 2H), 3.47 (m, 2H), 3.06 (m, 1H), 1.86 (m, 4H), 1.26 (m, 4H).	1125	 461/463 GA A117B06C15	1126
 507/505 GA A117B07C49	1127	 461/463 GA A117B07C58	1128
 463/465 GA A118B07C40	1129	 461/463 GA A118B06C15	1444
 507/505 GA A118B07C49	1131_D 1	 507/505 GA A118B07C49	1131_D 2

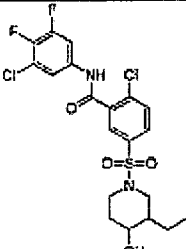
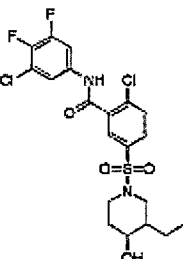
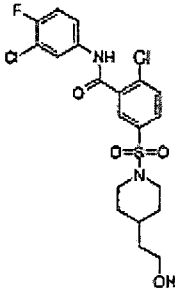
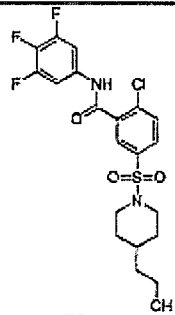
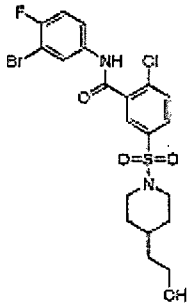
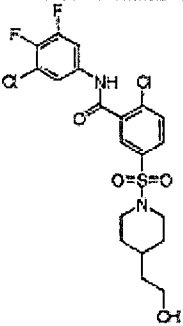
 479/481 GA A118B07C58	1132_D 1	 479/481 GA A118B07C58	1132_D 2
 345/347 GA A19B07C40	1133	 479/481 GA A119B07C49	1445
 451/453 GA A119B07C58	1136_C T1	 451/453 GA A119B07C58	1136_C T2
 459/461 GA A122B07C40	1141	 457/459 GA A122B07C15	1142
 503/501 GA	1143	 475/477	1144

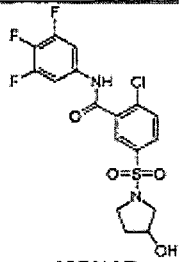
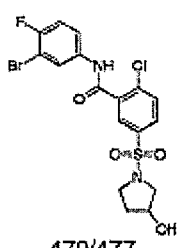
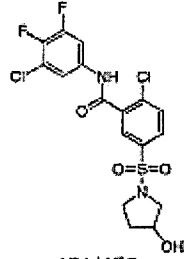
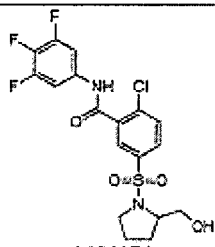
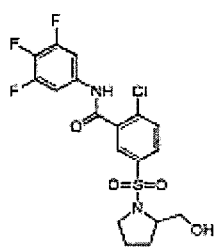
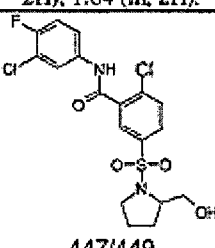
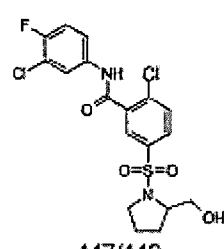
A122B07C49  457/459 GA A121B07C15	1146	GA A122B07C58  521/519 GA A121B07C49	1147
 475/477 GA A121B07C58 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.05 (d, 1 H), 7.99 (m, 1H), 7.76 (m, 2H), 7.64 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 1.73 (m, 2H), 1.64 (m, 2H), 1.44 (m, 4H), 1.20 (s, 3H).	1148	 492 /494 GA A10B07C49	1151
 465/467 GA A10B07C58	1152	 421/423 GA A19B07C40	1153
		 465/463 GA A19B07C49	1155

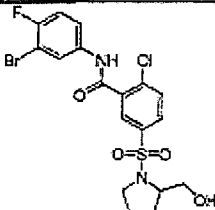
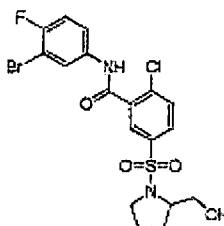
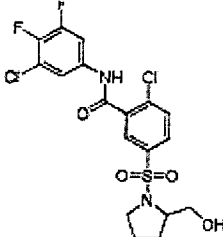
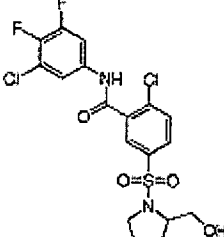
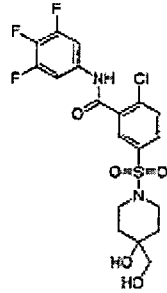
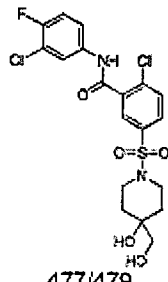
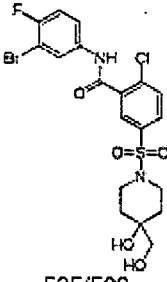
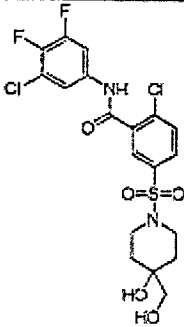
 437/439 GA A19B07C58 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.03 (d, 1 H), 7.97 (m, 1H), 7.84(m, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 3.55(m,2H), 4.45 (m, 1H), 4.03 (m, 2H), 3.57 (m, 2H).	1156	 475/477 GA A91B07C40	1421
 473/475 GA A91B07C15	1158	 491/493 GA A91B07C58	1160
 453/455 GA A110B07C40	1422	 451/453 GA A110B07C15	1162
 497/495 GA A110B07C49	1163	 469/471 GA A110B07C58	1164

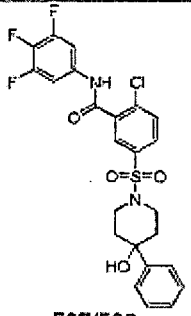
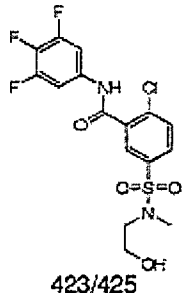
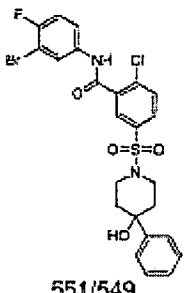
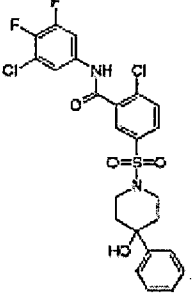
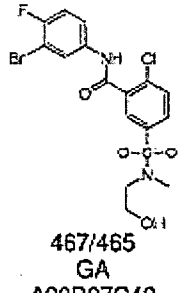
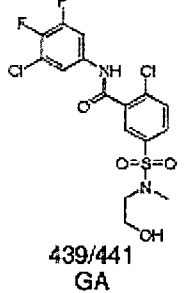
 445/447 GA A73B07C40	1165	 443/445 GA A73B07C15 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.10 (d, 1 H), 8.01 (d, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 3.50 (m, 2H), 2.77 (m, 2H), 1.68 (m, 4H), 1.21 (s, 3H).	1166
 489/487 GA A73B07C49 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.97 (d, 1 H), 7.95 (d, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 3.49 (m, 2H), 2.77 (m, 2H), 1.68 (m, 4H), 1.21 (s, 3H).	1167	 461/463 GA A73B07C58	1168
 463/465 GA A84B07C40	1169_D 1	 463/465 GA A84B07C40	1169_D 2
 507/505 GA	1171_D 1	 507/505 GA	1171_D 2

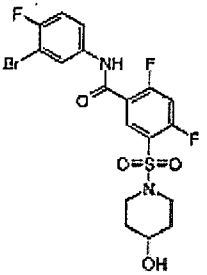
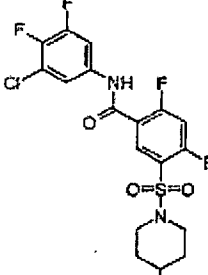
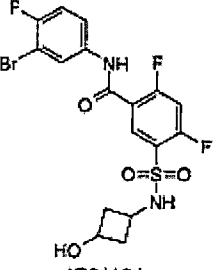
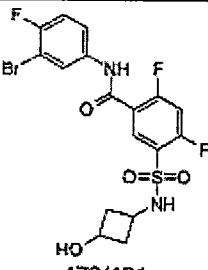
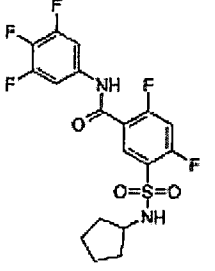
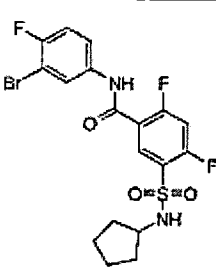
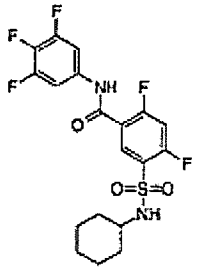
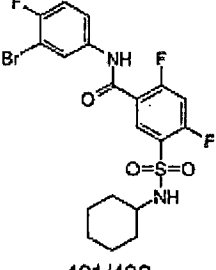
- 141 -

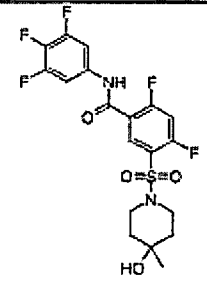
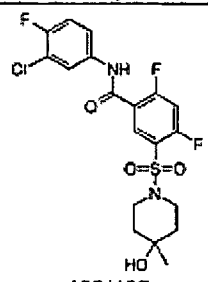
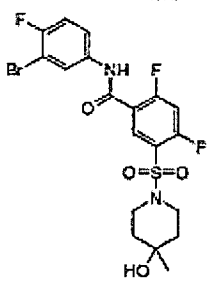
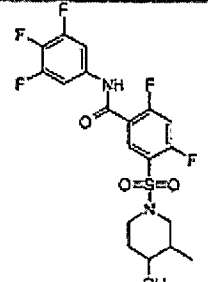
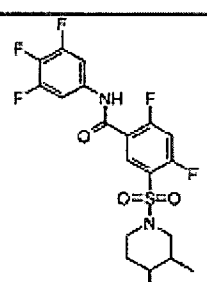
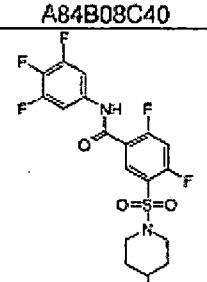
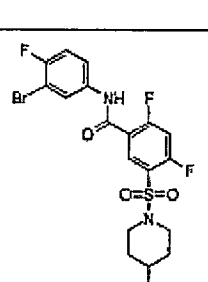
1H), 7.68 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 3.55 (m, 2H), 3.29 (m, 1H), 2.76(m, 1H), 2.45 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.55(m, 2H), 1.24 (m, 1H), 0.98 (m, 3H).			
 493/495 GA A85B07C58 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.97 (d, 1 H), 7.93 (m, 1H), 7.81(m, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.68(m, 1H), 3.55(m,2H), 3.41(m, 1H), 2.76(m, 1H), 2.45 (m, 1H), 1.96(m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.55(m, 2H), 1.24 (m, 1H), 0.98 (m, 3H).	1176_D 1	 493/495 GA A85B07C58	1176_D 2
 475/477 GA A09B06C15	1178	 477/479 GA A09B07C40	1177
 521/519 GA A09B07C49	1179	 493/495 GA A09B07C58 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.95 (d, 1 H), 7.87 (m, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.79 (m, H), 7.78 (m, 1H), 3.77 (m,2H), 3.59 (m, 2H), 2.38 (m, 2H), 1.83 (m, 2H), 1.47 (m, 2H), 1.38 (m, 2H)	1180

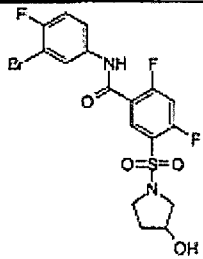
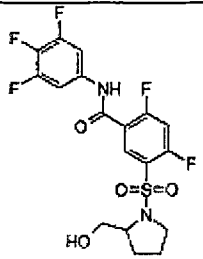
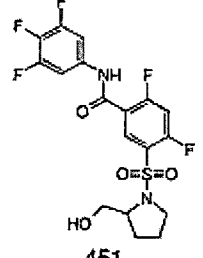
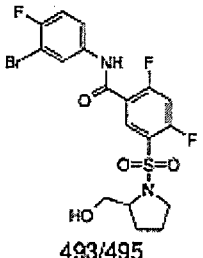
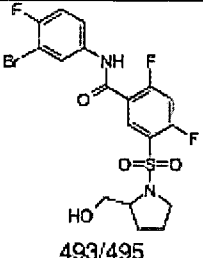
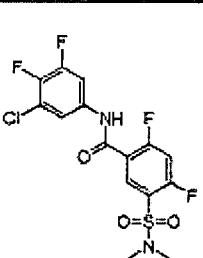
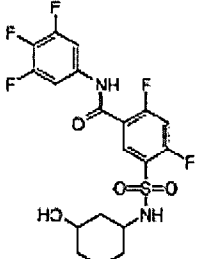
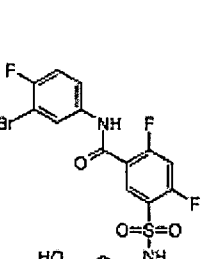
 435/437 GA A17B07C40	1181		
 479/477 GA A17B07C49	1183	 451/453 GA A17B07C58	1184
 449/451 GA A18B07C40 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.05 (m, 1 H), 7.97 (d, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.54 (m, 2H), 3.73 (m, 2H), 3.69 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 1.83 (m, 2H), 1.64 (m, 2H).	1185_R	 449/451 GA A18B07C40	1185_S
 447/449 GA A18B06C15 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.04 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.98 (m, 2 H), 7.80 (m, 1 H), 7.57 (m, 1 H), 7.28 (m, 1 H), 3.75 (m, 2 H), 3.60 (m, 1 H), 3.48 (m, 1 H), 3.27 (m, 1 H), 1.93 (m, 2 H), 1.60 (m, 2 H).	1186_R	 447/449 GA A18B06C15	1186_S

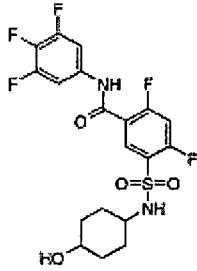
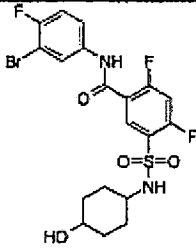
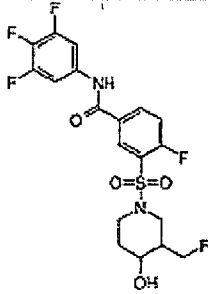
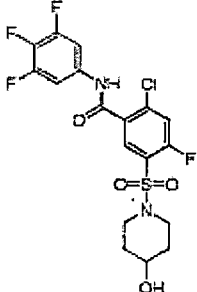
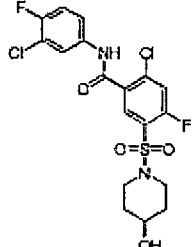
 493/491 GA A18B07C49 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.11 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 3.73 (m, 2H), 3.69 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 1.83 (m, 2H), 1.68 (m, 2H).	1187_R	 493/491 GA A18B07C49	1187_S
 465/467 GA A18B07C58	1188_R	 465/467 GA A18B07C58	1188_S
 479/481 GA A81B07C40	1189	 477/479 GA A81B07C15	1190
 505/503 GA A81B07C49	1191	 477/479 GA A81B07C58	1192

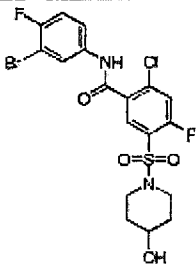
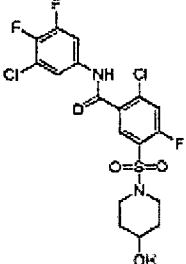
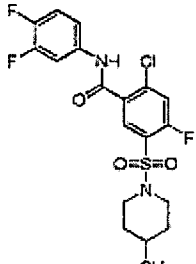
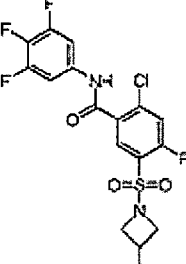
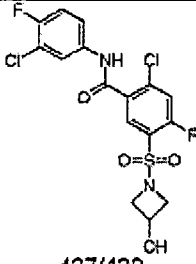
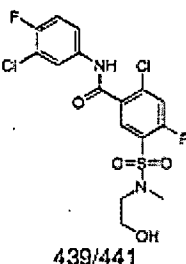
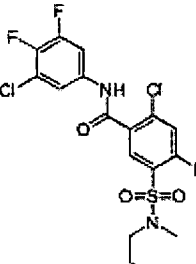
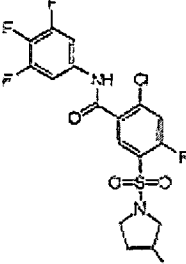
 507/509 GA A75B07C40 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.01 (d, 1 H), 7.84 (m, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.46 (m, 2H), 7.32 (m, 2H), 7.24 (m, 1H), 3.72 (m, 2H), 2.86 (m, 2H), 2.17 (m, 2H), 1.79 (m, 2H).	1193	 423/425 GA A20B07C40	1197
 551/549 GA A75B07C49	1195	 523/525 GA A75B07C58	1196
 467/465 GA A20B07C49 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.09 (d, 1 H), 7.99 (m, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 3.70 (m, 2H), 3.22 (m, 2H), 2.89 (s, 3H)	1199	 439/441 GA A20B07C58 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.01 (d, 1 H), 7.93 (m, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.64(m,1H), 3.70 (m, 2H), 3.22 (m,2H), 2.89(s, 3H)	1200

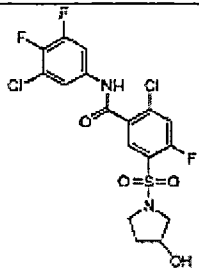
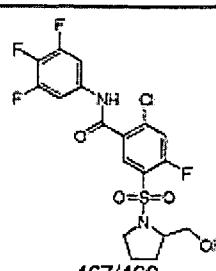
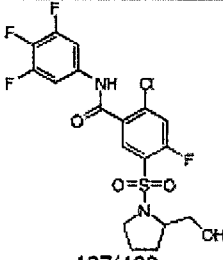
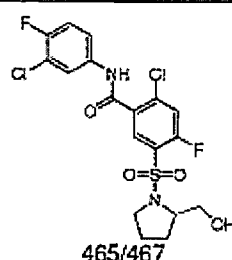
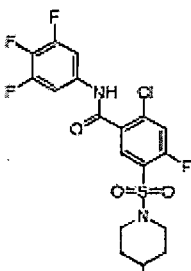
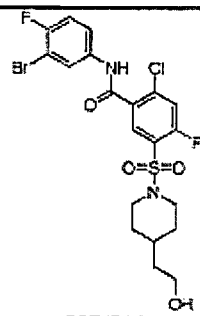
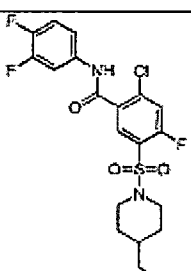
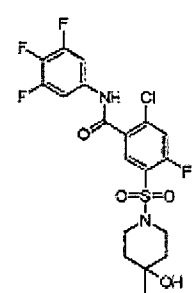
 494/496 GA A10B08C49 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.25 (t, 1H), 8.10 (m, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.47 (t, 1H), 7.25 (t, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.54 (m, 2H), 3.08 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.60 (m, 2H).	1203	 467/469 GA A10B08C58 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.25 (t, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.48 (t, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.52 (m, 2H), 3.08 (m, 2H), 1.91 (m, 2H), 1.60 (m, 2H).	1204
 479/481 GA A119B08C49	1211_C T1	 479/481 GA A119B08C49	1211_C T2
 435 GA A112B08C40	1217	 477/479 GA A112B08C4	1219
 449 GA A115B08C40	1221	 491/493 GA A115B08C49 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.29 (t,	1223

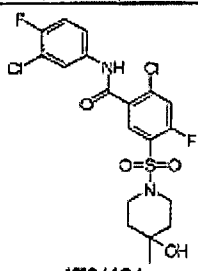
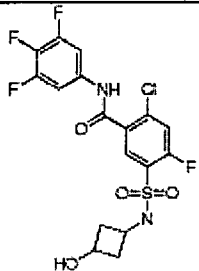
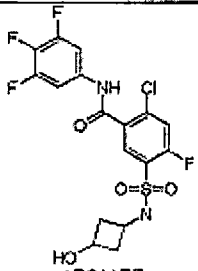
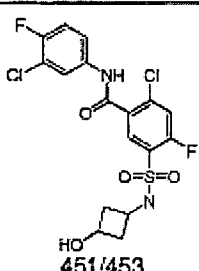
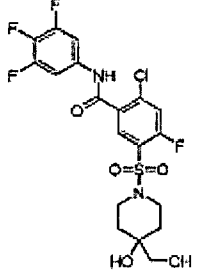
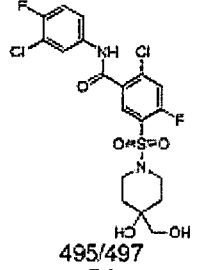
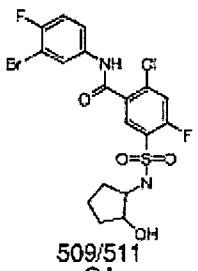
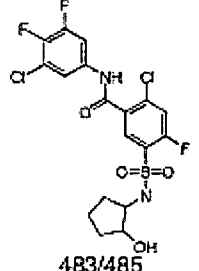
		1H), 8.10 (m, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.43 (t, 1H), 7.27 (t, 1H), 3.17 (m, 1H), 1.76 (m, 4H), 1.59 (m, 1H), 1.30 (m, 4H), 1.16 (m, 1H).	
 465 GA A73B08C40	1225	 463/465 GA A73B08C15	1226
 507/509 GA A73B08C49	1227	 465 GA A84B08C40	1229_D 1
 465 GA A84B08C40	1229_D 2		
 479 GA A09B08C40	1237	 521/523 GA A09B08C49	1239

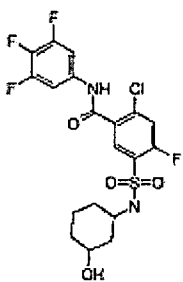
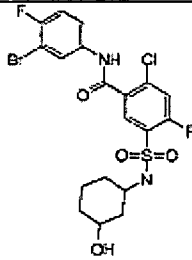
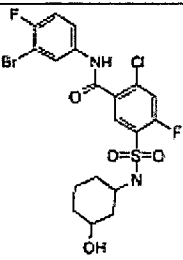
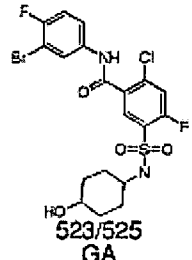
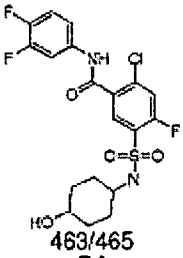
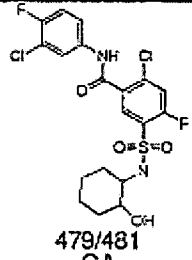
 479/481 GA A17B08C49	1243	 451 GA A18B08C40	1245_R
 451 GA A18B08C40	1245_S	 493/495 GA A18B08C49	1247_R
 493/495 GA A18B08C49 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.31 (t, 1H), 8.10 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.25 (t, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.38 (m, 1H), 1.98 (m, 4H).	1247_S	 497/499 GA A81B08C58	1252
 465 GA A116B08C40 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.25 (t, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.40 (t, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 1.99 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.71 (m, 2H), 1.27 (m, 4H).	1265	 507/509 GA A116B08C49	1267

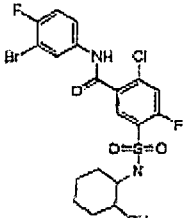
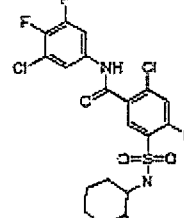
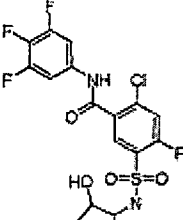
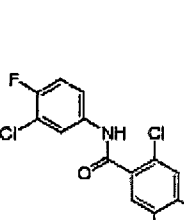
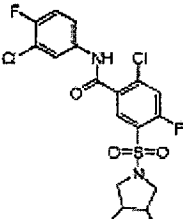
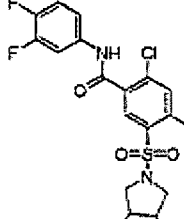
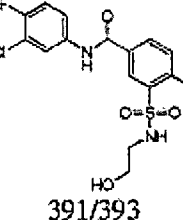
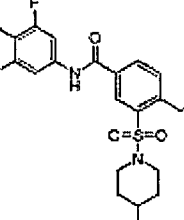
 465 GA A117B08C40	1269	 507/509 GA A117B08C49 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.29 (t, 1H), 8.10 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.41 (t, 1H), 7.25 (t, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.16 (m, 1H), 1.87 (m, 4H), 1.30 (m, 4H).	1271
		 465 GA A127B03C40 ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.45 - 8.43 (m, 1H), 8.29 - 8.26 (m, 1H), 7.64 - 7.61 (m, 2H), 7.59 - 7.51 (m, 1H), 3.78 - 3.73 (m, 3H), 3.62 - 3.52 (m, 1H), 3.01 - 2.98 (m, 1H), 2.88 - 2.85 (m, 1H), 2.14 - 1.98 (m, 1H), 1.87 - 1.82 (m, 1H).	1283
 467/469 GA A10B09C40 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.05 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.55 (dd, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.56 (m, 2H), 3.09 (td, 2H), 1.94 (m, 2H), 1.60 (m, 2H).	1334	 465/467 GA A10B09C15	1335

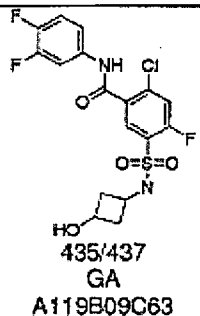
 509/512 GA A10B09C49	1336	 483/485 GA A10B09C58	1337
 449/451 GA A10B09C63	1338	 439/441 GA A19B09C40 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.06 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.54 (dd, 2H), 4.50 (t, 1H), 4.13 (t, 2H), 3.73 (t, 2H).	1339
 437/439 GA A19B09C15	1340	 439/441 GA A20B09C15	1345
 457/459 GA A20B09C58	1347	 453/455 GA A17B09C40 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.09 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.53 (dd, 2H), 4.38 (d, 1H), 3.51 (m, 3H), 3.39 (m, 1H), 2.02 (m, 2H).	1349

 469/471 GA A17B09C58	1352	 467/469 GA A18B09C40	1354_R
 467/469 GA A18B09C40	1354_S	 465/467 GA A18B09C15	1355_R
 495/497 GA A09B09C40	1359	 537/539 GA A09B09C49 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.09 (dd, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.27 (t, 1H), 3.83 (d, 2H), 3.62 (t, 2H), 2.66 (t, 2H), 1.83 (d, 2H), 1.51 (m, 3H), 1.28 (m, 2H).	1361
 477/479 GA A09B09C63 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.03 (d,	1363	 481/483 GA A73B09C40	1364

1H), 7.84 (m, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.30 (q, 1H), 3.86 (d, 2H), 3.62 (t, 2H), 2.67 (t, 2H), 1.83 (d, 2H), 1.50 (m, 3H), 1.28 (m, 2H).			
 479/481 GA A73B09C15	1365	 453/455 GA A119B09C40	1374_C T1
 453/455 GA A119B09C40	1374_C T2	 451/453 GA A119B09C15	1375
 497/499 GA A81B09C40 ¹ H NMR (400 MHz, CD3OD-d4) δ 8.02 – 8.04 (m, 1H), 7.65 – 7.69 (m, 1H), 7.49 – 7.53 (m, 2H), 3.64 – 3.68 (m, 2H), 3.34 (s, 2H), 2.93 – 2.99 (m, 2H), 1.57 – 1.71 (m, 4H).	1379	 495/497 GA A81B09C15 ¹ H NMR (400 MHz, CD3OD-d4) δ 8.02 – 8.04 (m, 1H), 7.92 – 7.95 (m, 1H), 7.65 – 7.68 (m, 1 H), 7.54 – 7.56 (m, 1H), 7.23 – 7.28 (m, 1H), 3.65 – 3.68 (m, 2H), 3.34 (s, 2H), 2.94 – 3.00 (m, 2H), 1.57 – 1.71 (m, 4H).	1380
 509/511 GA A113B09C49	1386	 483/485 GA A113B09C58	1387

 481/483 GA A116B09C40	1389_D 2	 525/523 GA A116B09C49 ¹H NMR (400MHz, METHANOL-d4) □ = 8.13 - 8.04 (m, 2H), 7.68 - 7.59 (m, 2H), 7.30 - 7.21 (m, 1H), 3.53 - 3.44 (m, 1H), 3.28 - 3.20 (m, 1H), 2.08 - 1.97 (m, 1H), 1.91 - 1.81 (m, 1H), 1.77 - 1.70 (m, 2H), 1.22 (s, 4H)	1391_D 1
 525/523 GA A116B09C49 ¹H NMR (400MHz, METHANOL-d4) □ = 8.11 - 8.06 (m, 2H), 7.63 (d, J=9.7 Hz, 2H), 7.25 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.65 - 3.55 (m, 1H), 1.80 - 1.61 (m, 3H), 1.61 - 1.05 (m, 5H)	1391_D 2	 523/525 GA A117B09C49 ¹H NMR (400 MHz, CD3OD-d4) 8.04 - 8.08 (m, 2H), 7.60 - 7.64 (m, 2H), 7.21 - 7.26 (m, 1H), 3.40 - 3.50 (m, 1H), 3.10 - 3.20 (m, 1H), 1.75 - 1.92 (m, 4H), 1.20 - 1.37 (m, 4H).	1396
 463/465 GA A117B09C63	1398	 479/481 GA A118B09C15 ¹H NMR (400 MHz, CD3OD-d4) 8.06 - 8.08 (m, 1H), 7.92 - 7.95 (m, 1H), 7.54 - 7.62 (m, 2H), 7.23 - 7.28 (m, 1H), 3.74 - 3.76 (m, 1H), 3.30 - 3.34 (m, 1H), 1.23 - 1.73 (m, 8H).	1400

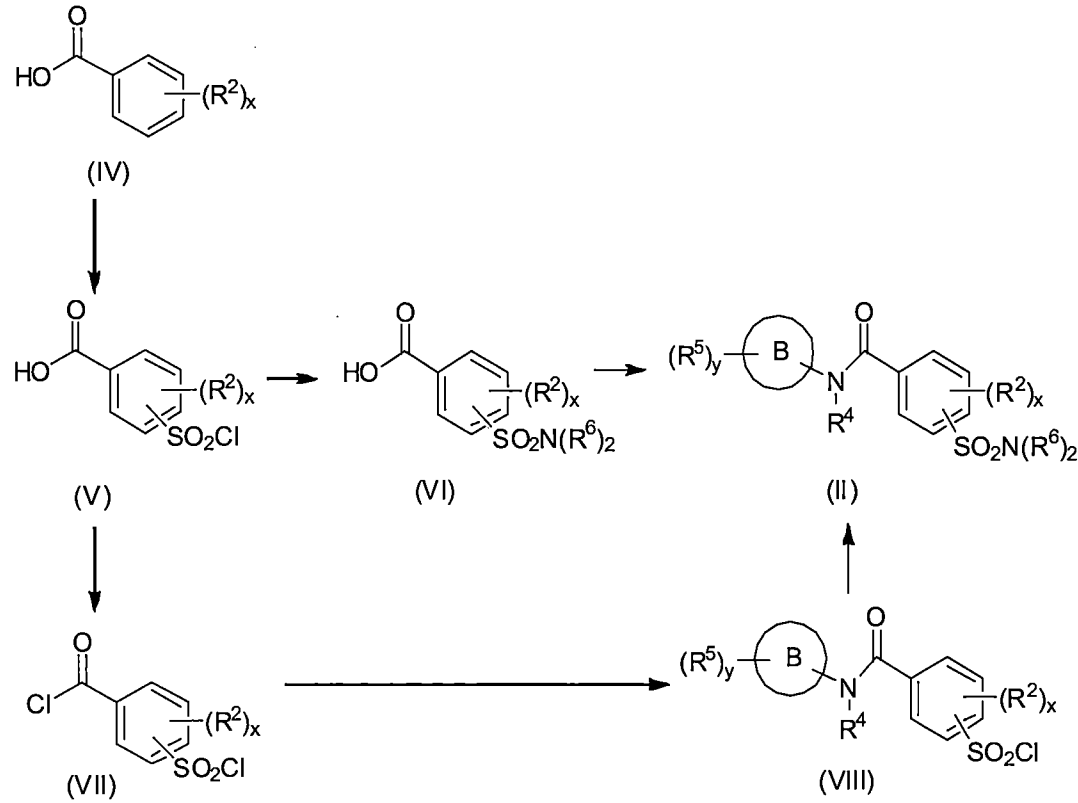
 523/525 GA A118B09C49 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-d₄) δ 8.06 – 8.08 (m, 1H), 7.59 – 7.63 (m, 2H), 7.21 – 7.26 (m, 1H), 3.74 – 3.76 (m, 1H), 3.30 – 3.34 (m, 1H), 1.23 – 1.73 (m, 8H).	1401	 497/499 GA A118B09C58 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-d₄) δ 8.07 – 8.09 (m, 1H), 7.68 – 7.71 (m, 1H), 7.60 – 7.64 (m, 2H), 3.74 – 3.76 (m, 1H), 3.30 – 3.34 (m, 1H), 1.23 – 1.73 (m, 8H).	1402
 469/471 GA A129B09C40 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-d₄) δ 8.07 – 8.10 (m, 1H), 7.63 – 7.66 (m, 1H), 7.49 – 7.54 (m, 2H), 4.16 – 4.18 (m, 1H), 3.91 – 3.96 (m, 2H), 3.65 – 3.70 (m, 1H), 3.50 – 3.60 (m, 2H).	1404	 467/469 GA A129B09C15	1405
 469/471 GA A110B09C15	1410	 453/455 GA A110B09C63	1413
 391/393 GA A128B03C15 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-d₄) δ 8.44 – 8.46 (m, 1H), 8.20 – 8.30 (m, 1H), 7.94 –	1419	 445 GG A01B21C40 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-d₄) δ 8.41 – 8.42 (m, 1H), 8.21 – 8.23 (m, 1H), 8.05 –	1420

7.97 (m, 1 H), 7.60 -7.62 (m, 1H), 7.44 - 7.49 (m, 1H), 7.22 - 7.26 (m, 1H), 3.55 - 3.58 (m, 2H), 3.09 - 3.12 (m, 2H).		8.07 (m, 1 H), 7.61 -7.65 (m, 2H), 5.06 (s, 2H), 3.74 - 3.77 (m, 1H), 3.52 - 3.56 (m, 2H), 3.03 - 3.06 (m, 2H), 1.87 - 1.92 (m, 2H), 1.57 - 1.62 (m, 2H).	
 1378_C T2			

本發明進一步包括包含式(I)化合物或其鹽、溶劑合物或N-氧化物之組合物。在一個實施例中，組合物係醫藥組合物且進一步包含至少一種醫藥上可接受之載劑。

本發明化合物之製備

式(II)化合物可藉由方案1中闡釋之反應順序製備。

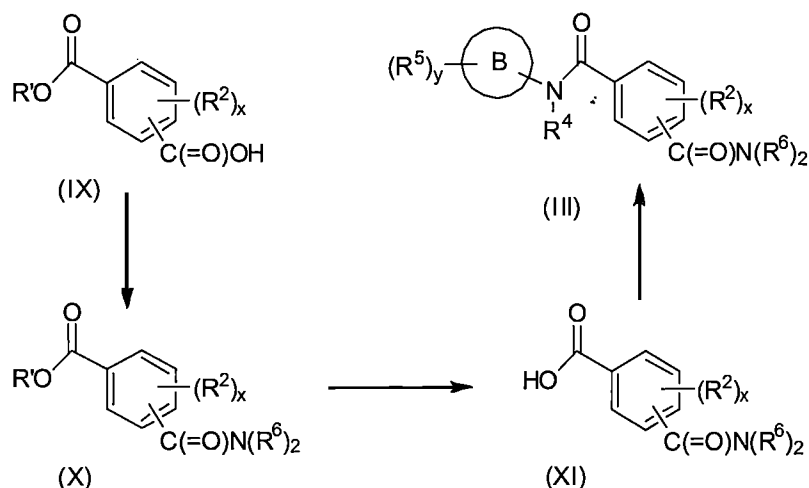


方案1.

可使式(IV)化合物與氯磺酸反應以產生式(V)之磺醯氯。可使式(V)化合物與式HNR⁶R⁶之二級或一級胺在溶劑(例如但不限於四氫呋

喃、二氯甲烷、乙基醚或其混合物)中、較佳在三級鹼(例如但不限於三乙胺、二異丙基乙胺或吡啶)存在下反應，從而得到式(VI)化合物，其可經由醯胺鍵與胺偶合，從而得到式(II)化合物。醯胺偶合可在如下條件下實施：在偶合劑(例如但不限於DCC (N,N'-二環己基 碳化二亞胺)、DIC (N,N'-二異丙基碳化二亞胺)、EDC (1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺)、HBTU (六氟磷酸O-苯并三唑-N,N,N',N'-四甲基-脲鎂鹽)、HATU (六氟磷酸2-(1H-7-氮雜苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎂甲鎂鹽)、HCTU (六氟磷酸(2-(6-氯-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基鎂鹽)、TBTU (四氟硼酸O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎂鹽)或PyBOP (六氟磷酸苯并三唑-1-基-氧基三吡咯啉基-鎂鹽))存在下在溶劑(例如但不限於四氫呋喃、二氯甲烷或其混合物)中、及在三級鹼(例如但不限於三乙胺、二異丙基乙胺或吡啶)之可選存在下。或者，可使式(V)之磺醯氯與氯化試劑(例如但不限於亞硫醯氯、光氣、雙光氣或三光氣)反應，從而得到式(VII)之醯氯。隨後可使式(VII)化合物與胺在溶劑(例如但不限於四氫呋喃、二氯甲烷、乙基醚或其混合物)中在不會促進磺醯氯基團與胺反應之條件下反應，從而得到式(VIII)化合物，隨後可使其與胺 HNR^6R^6 在溶劑(例如但不限於四氫呋喃、甲苯、二氯甲烷、或其混合物)中且在三級鹼(例如但不限於三乙胺、二異丙基乙胺或吡啶)存在下反應，從而得到式(II)化合物。

式(III)化合物可藉由方案2中闡釋之反應方案製備。



方案2.

可使式(IX)化合物與式 HNR^6R^6 之二級或一級胺在溶劑(例如但不限於四氫呋喃、二氯甲烷、乙醚或其混合物)中、在偶合劑(例如但不限於DCC、EDC、HBTU、HATU、HCTU、TBTU或PyBOP)存在下、在溶劑(例如但不限於四氫呋喃、二氯甲烷或其混合物)中及在三級鹼(例如但不限於三乙胺、二異丙基乙胺或吡啶)之可選存在下反應，從而得到式(X)化合物。可用鹼(例如但不限於氫氧化鋰、氫氧化鈉或氫氧化鉀)處理式(X)化合物，從而得到式(XI)化合物。可使式(XI)化合物與二級或一級胺在溶劑(例如但不限於四氫呋喃、二氯甲烷、乙醚或其混合物)中在偶合劑(例如但不限於DCC、EDC、HBTU、HATU、HCTU、TBTU或PyBOP)存在下、在溶劑(例如但不限於四氫呋喃、二氯甲烷或其混合物)中且在三級鹼(例如但不限於三乙胺、二異丙基乙胺或吡啶)之可選存在下反應，從而得到式(III)化合物。

本發明化合物可具有一或多個立體中心，且每一中心可獨立地以R或S構型存在。在一個實施例中，本文所述化合物係以光學活性或外消旋形式存在。應瞭解，本文所述化合物涵蓋具有本文所述治療有用性質之外消旋、光學活性、區域異構體及立體異構體形式或其組合。

光學活性形式係以任何適宜方式製備，其非限制性實例包括採用

再結晶技術解析外消旋形式、從光學活性起始材料合成、對掌性合成法或使用對掌性固定相進行層析分離。在一個實施例中，利用一或多種異構體之混合物作為本文所述之治療性化合物。在另一實施例中，本文所述化合物含有一或多個對掌性中心。該等化合物係藉由任何方式製備，包括立體選擇性合成法、對映選擇性合成法及/或對映異構體及/或非對映異構體混合物之分離法。化合物及其異構體可藉由任何方式解析，其非限制性實例包括化學方法、酶方法、分步結晶、蒸餾及層析法。

本文所述方法及調配物包括使用具有任何本發明化合物結構的化合物的N-氧化物(若適當)、結晶形式(亦稱為多晶型物)、溶劑合物、非晶相及/或醫藥上可接受之鹽，以及具有相同活性類型之該等化合物的代謝產物及活性代謝產物。溶劑合物包括水、醚(例如四氫呋喃、甲基第三丁基醚)或醇(例如乙醇)溶劑合物、乙酸鹽及諸如此類。在一個實施例中，本文所述化合物係呈與醫藥上可接受之溶劑(例如水及乙醇)形成溶劑化形式存在。在另一實施例中，本文所述化合物係呈非溶劑化形式存在。

在一個實施例中，本發明化合物可呈互變異構體形式存在。所有互變異構體皆包括於本文所提供化合物的範疇內。

在一個實施例中，本文所述化合物係製成前藥。「前藥」係指可在活體內轉化成母體藥物的藥劑。在一個實施例中，在活體內投與後，前藥以化學方式轉化成化合物之生物、醫藥或治療活性形式。在另一實施例中，前藥經過一或多個步驟或過程，以酶促方式代謝成化合物之生物、醫藥或治療活性形式。

在一個實施例中，例如，本發明化合物之芳香環部分上的位點易於進行各種代謝反應。在芳香環結構上納入適當取代基可減少、最小化或消除此代謝途徑。在一個實施例中，適於減小或消除芳香環對代

謝反應之易感性之取代基係(僅舉例而言)氘、鹵素或烷基。

本文所述化合物亦包括同位素標記之化合物，其中一或多個原子由具有相同原子數但原子量或質量數與在自然界中通常發現之原子量或質量數不同之原子替代。適於納入本文所述化合物中之同位素之實例包括(但不限於) ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{36}Cl 、 ^{18}F 、 ^{123}I 、 ^{125}I 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{32}P 及 ^{35}S 。在一個實施例中，同位素標記之化合物可用於藥物及/或受質組織分佈研究中。在另一實施例中，用較重同位素(例如氘)進行取代可提供更大代謝穩定性(例如，增加之活體內半衰期或降低之劑量需求)。在又一實施例中，用正電子發射同位素(例如 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 及 ^{13}N)進行取代可在正電子發射斷層掃描(PET)研究中用於檢測受質受體佔據情況。同位素標記之化合物係藉由任何適宜方法或藉由使用適當同位素標記之試劑代原本使用之未經標記試劑來製備。

在一個實施例中，本文所述化合物係藉由其他方式(包括但不限於使用發色團或螢光部分、生物發光標記或化學發光標記)來標記。

本文所述化合物及具有不同取代基之其他有關化合物係使用本文所述及如下中所述技術及材料合成：例如，Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis，第1-17卷(John Wiley and Sons, 1991)；Rodd's Chemistry of Carbon Compounds，第1-5卷及增刊(Elsevier Science Publishers, 1989)；Organic Reactions，第1-40卷(John Wiley and Sons, 1991)，Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers 公司，1989)，3月，Advanced Organic Chemistry，第4版(Wiley 1992)；Carey及Sundberg, Advanced Organic Chemistry，第4版，第A及B卷(Plenum 2000,2001)，及Green及Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis，第3版(Wiley 1999)(所有參考文獻之該等揭示內容皆以引用方式併入)。藉由使用適於引

入如本文提供之式中發現之不同部分的試劑及條件來改良如本文所述化合物之一般製備方法。

本文所述化合物係藉由使用任何適宜程序自可自商業來源購得或使用本文所述程序製備之化合物開始來合成。

在一個實施例中，對反應性官能基(例如羥基、胺基、亞胺基、硫基或羧基)進行保護以避免其不期望地參與反應。使用保護基團來阻斷一些或全部反應性部分並阻止該等基團參與化學反應，直至移除保護基團。在另一實施例中，各保護基團可藉由不同方式來移除。在完全不同的反應條件下裂解之保護基團滿足差別移除的要求。

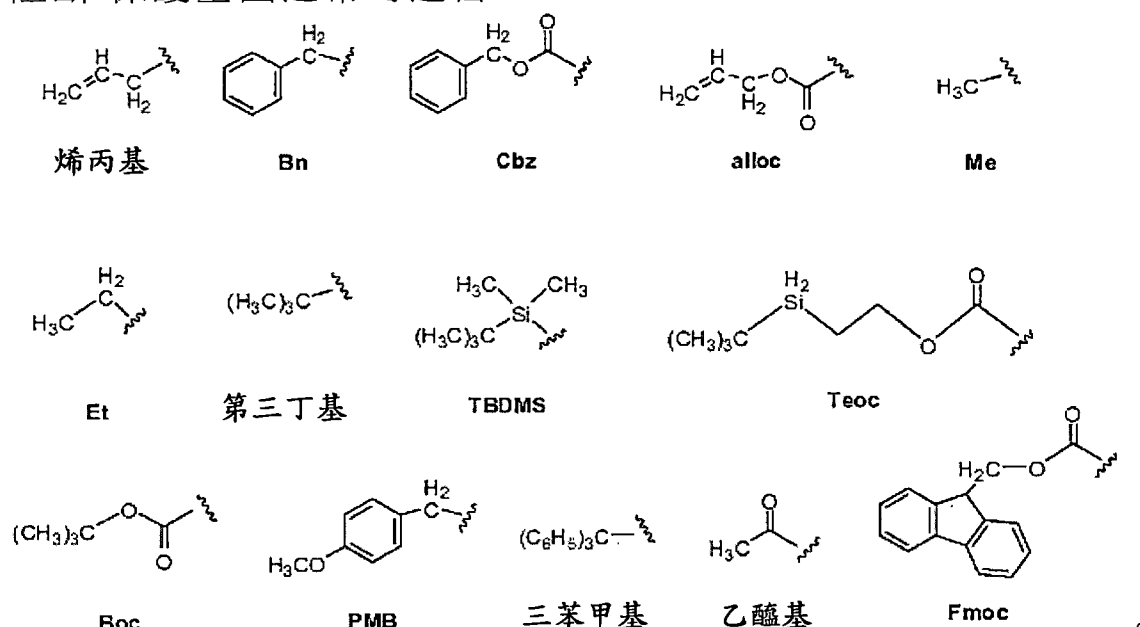
在一個實施例中，藉由酸、鹼、還原條件(例如氫解)及/或氧化條件移除保護基團。諸如三苯甲基、二甲氧基三苯甲基、縮醛及第三丁基二甲基甲矽烷基等基團係酸不穩定性基團，且用於在經Cbz基團(其可藉由氫解來移除)及Fmoc基團(其為鹼不穩定性基團)保護的胺基存在下保護羧基及羥基反應性部分。在經諸如胺基甲酸第三丁基酯等酸不穩定性基團或酸及鹼穩定性但可水解移除的胺基甲酸酯阻斷的胺存在下，用鹼不穩定性基團(例如但不限於甲基、乙基及乙醯基)阻斷羧酸及羥基反應性部分。

在一個實施例中，用可水解移除之保護基團(例如苄基)阻斷羧酸及羥基反應性部分，同時用諸如Fmoc等鹼不穩定性基團阻斷能夠與酸氫鍵結的胺基。羧酸反應性部分係藉由轉化成本文例示之簡單酯化合物(其包括轉化成烷基酯)予以保護，或係用諸如2,4-二甲氧基苄基等可氧化移除之保護基團來阻斷，同時用氟化物不穩定性胺基甲酸甲矽烷基酯阻斷共存在之胺基。

烯丙基阻斷基團在酸及鹼保護基團存在下可用，此乃因前者穩定且可隨後機油哦金屬或 π 酸觸媒予以移除。舉例而言，在酸不穩定性胺基甲酸第三丁基酯或鹼不穩定性乙酸酯胺保護基團存在下經Pd催化

的反應使經烯丙基阻斷之羧酸去保護。保護基團之又一形式係可附接化合物或中間體的樹脂。只要將殘基附接至樹脂，官能基即被阻斷且不能反應。一旦自樹脂釋放，則官能基不能反應。

阻斷/保護基團通常可選自：



其他保護基團加上適用於產生及移除保護基團之技術的詳細說明闡述於以下中：Greene 及 Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第3版, John Wiley & Sons, New York, NY, 1999, 及 Kocienski, *Protective Groups*, Thieme Verlag, New York, NY, 1994, 所述揭示內容以引用方式併入本文中。

分析

HBV衣殼蛋白質組裝測試

根據由Zlotnick及同事(*Nature Biotechnology* 2006, 24:358)闡述之方案研發螢光淬滅活體外組裝HBV分析。該分析係基於以下觀察：HBV核蛋白質之C端在衣殼形成期間簇集在一起。此分析利用突變C150 HBV衣殼蛋白質，其中所有野生型半胱胺酸突變成丙胺酸，但保留C端半胱胺酸殘餘物並用螢光BoDIPY-FL染料標記。HBV C150Bo蛋白質高度發螢光，然在衣殼組裝製程期間螢光顯著降低。

因此，該分析藉由監測經標記衣殼C150Bo蛋白質之螢光來量測測試化合物調節衣殼組裝之能力及效力。

在典型分析中，將突變HBV C150蛋白質(胺基酸1-150、C49A、C61A、C107A、150C)選殖至在大腸桿菌中表現之基於T7 RNA-聚合酶之表現載體中並純化為均質二聚體。使純化HBV核蛋白質去鹽並用BODIPY-FL染料標記。

在一非限制性實施例中，在96孔板格式中實施組裝分析。在50 mM Hepes緩衝液(pH 7.5)及150 mM NaCl中實施組裝反應。將化合物與HBV CA蛋白質一起預培育15 min，且藉由添加NaCl起始組裝反應。使反應於室溫下繼續1小時。

為測定對衣殼組裝之效應，最初以4種不同濃度篩選每一測試化合物：10 μ M、3 μ M、1 μ M及0.3 μ M，一式兩份。主要目標係於10 μ M下在組裝分析中顯示活性之化合物且該等活性化合物之代表性群組示於表1中。在如本文別處所述之隨訪研究中確認所識別主要目標。在該等實驗中使用HBV CA組裝之已知調節劑(例如HAP-1及BAY 41-4109)作為對照化合物且其呈現與文獻一致之EC₅₀值。經由劑量-反應曲線之分析測定測試化合物之EC₅₀值。

HBV抗病毒測試

在細胞分析中測試在HBV組裝分析中具有活性之化合物的活性及毒性。在第一抗病毒分析中，使用圓點印記法評價化合物抑制HBV在產生HBV之肝細胞瘤細胞系中複製之能力。

簡言之，用含有不同濃度之測試化合物之完全培養基培育HepG2-2.2.15細胞之融合單層。三天後，將培養基更換為含有適當稀釋之測試化合物之新鮮培養基。最初投與測試化合物六天後，收集細胞培養上清液並實施細胞裂解。將試樣施加於Nylons膜上並藉由UV交聯將DNA固定至膜。預雜交後，添加HBV探針並實施雜交過夜。將膜

暴露於Kodak薄膜；自HBV DNA量(EC_{50})之減少計算抗病毒活性。自活性化合物之劑量反應曲線計算抗病毒活性之 EC_{50} 。藉由使用標準陽性對照化合物ETV、BAY 41-4109及HAP-1監測隨時間之分析性能。

在此相同HepG2-2.2.15細胞系中使用如由製造商(Promega)推薦使用之基於CellTiter Blue之細胞毒性分析量測化合物細胞毒性(TC_{50})。為確認並論述該等結果，使用穩定HBV細胞系HepG2.2.15並藉由實時PCR量測抗HBV效力並藉由CellTiter Blue量測細胞毒性對活性化合物實施第二抗病毒分析。在此分析中，在接種細胞24小時後，將HepG2-2.2.15細胞與含有不同濃度之測試化合物之培養基一起培育，其中使用BAY 41-4109及HAP-1作為陽性對照。三天後，將培養基更換為含有適當稀釋之測試化合物之新鮮培養基。最初投與測試化合物六天後，收集細胞培養物，之後使用QIAamp 96 DNA Blood Kit (Qiagen)進行HBV DNA萃取。稀釋所萃取HBV DNA並藉由實時PCR進行分析。藉由繪製Ct值對HBV質粒標準物之量之曲線生成標準曲線。藉由施用染料攝取方法(CellTiter Blue kit, Promega)類似於上述方法測定細胞毒性。

HBV前基因組RNA (pgRNA)納入之防止

在HBV複製之兩個不同細胞培養物模型中基於本發明化合物阻抑細胞外及細胞內HBV DNA產生之能力評定本發明化合物之抗病毒活性。為評定該等效應是否係由於細胞內衣殼組裝被破壞，實施可對細胞內病毒衣殼、以及衣殼化前基因組RNA及DNA進行定量之顆粒-凝膠分析。該分析依賴於病毒衣殼與無衣殼/核之亞單元及病毒pg-RNA及DNA的瓊脂糖凝膠分離。

治療方法

本發明包括治療有需要之個體之HBV感染的方法，該方法包含向該個體投與治療有效量之本發明化合物。

本發明亦包括為有需要之個體減少與HBV感染相關之病毒負荷的方法，該方法包含向該個體投與治療有效量之本發明化合物。

本發明進一步包括為有需要之個體減少HBV感染復發的方法，該方法包含向該個體投與治療有效量之本發明化合物。

本發明亦包括為有需要之個體減少HBV感染的生理影響的方法，該方法包含向該個體投與治療有效量之本發明化合物。

本發明進一步包括減少、減緩或抑制有需要之個體之HBV感染的方法，該方法包含向該個體投與治療有效量之本發明化合物。

本發明亦包括為有需要之個體誘發緩解因HBV感染之肝損傷的方法，該方法包含向該個體投與治療有效量之本發明化合物。

本發明進一步包括為有需要之個體減少HBV感染的長期抗病毒療法之生理影響的方法，該方法包含向該個體投與治療有效量之本發明化合物。

本發明亦包括根除有需要之個體之HBV感染的方法，該方法包含向該個體投與治療有效量之本發明化合物。

本發明進一步包括為有需要之個體預防性治療HBV感染的方法，其中該個體患有潛在的HBV感染，該方法包含向該個體投與治療有效量之本發明化合物。

在一個實施例中，本文所述方法進一步包含投與至少一種選自由以下組成之群之治療劑：核苷酸/核苷類似物、進入抑制劑、融合抑制劑及該等或其他抗病毒機制之任一組合。在另一實施例中，共同調配本發明化合物及至少一種額外治療劑。在又一實施例中，共同投與本發明化合物及至少一種額外治療劑。

在一個實施例中，個體對其他治療類別之藥物(例如HBV聚合酶抑制劑、干擾素、病毒進入抑制劑、病毒成熟抑制劑、文獻闡述之衣殼組裝調節劑、獨特或未知機制之抗病毒化合物及諸如此類或其組

合)產生頑抗性。在另一實施例中，與其他治療類別之HBV藥物減少患有HBV感染之個體之病毒負荷之程度相比，本發明方法更大程度地減少個體的病毒負荷。

在一個實施例中，本發明方法減少患有HBV感染之個體的病毒負荷，由此允許使用較低劑量或組合療法之變化方案。

在一個實施例中，與其他類別之HBV藥物相比，本發明方法引起較低病毒突變及/或病毒抗性之發生率，藉此允許長期療法並使治療方案變化之需要最小化。

在一個實施例中，本發明方法使血清轉化率增加超過當前治療方案之血清轉化率。

在一個實施例中，本發明方法提高及/或正規化及/或恢復正常健康，引起正常健康完全痊癒，恢復預期壽命，及/或使有需要之個體之病毒感染消退。

在一個實施例中，本發明方法自感染HBV之個體根除HBV，藉此消除長期及/或終身治療之需要，或縮短治療之持續時間，及/或允許減少其他抗病毒劑之劑量。

因此，在一個實施例中，本文提供治療有需要之個體之HBV感染的方法，該方法包含向該個體投與治療有效量之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽。

在另一實施例中，本文提供治療有需要之個體之HBV感染的方法，該方法包含向該個體投與治療有效量之式II化合物或其醫藥上可接受之鹽。

在另一實施例中，本文提供治療有需要之個體之HBV感染的方法，該方法包含向該個體投與治療有效量之式IIa化合物或其醫藥上可接受之鹽。在另一實施例中，本文提供治療有需要之個體之HBV感染的方法，該方法包含向該個體投與治療有效量之式IIb化合物或其

醫藥上可接受之鹽。

在另一實施例中，本文提供治療有需要之個體之HBV感染的方法，該方法包含向該個體投與治療有效量之式IIc化合物或其醫藥上可接受之鹽。

在另一實施例中，本文提供治療有需要之個體之HBV感染的方法，該方法包含向該個體投與治療有效量之式III化合物或其醫藥上可接受之鹽。

在另一實施例中，本文提供治療有需要之個體之HBV感染的方法，該方法包含向該個體投與治療有效量之式IV化合物或其醫藥上可接受之鹽。

在另一實施例中，本文提供治療有需要之個體之HBV感染的方法，該方法包含向該個體投與治療有效量之式IVa化合物或其醫藥上可接受之鹽。

在另一實施例中，本文提供治療有需要之個體之HBV感染的方法，該方法包含向該個體投與治療有效量之式IVb化合物或其醫藥上可接受之鹽。

在另一實施例中，本文提供治療有需要之個體之HBV感染的方法，該方法包含向該個體投與治療有效量之式IVc化合物或其醫藥上可接受之鹽。

在另一實施例中，本文提供治療有需要之個體之HBV感染的方法，該方法包含向該個體投與治療有效量之式V化合物或其醫藥上可接受之鹽。

在另一實施例中，本文提供治療有需要之個體之HBV感染的方法，該方法包含向該個體投與治療有效量之式VI化合物或其醫藥上可接受之鹽。

在另一實施例中，本文提供治療有需要之個體之HBV感染的方

法，該方法包含向該個體投與治療有效量之式VIa化合物或其醫藥上可接受之鹽。

在另一實施例中，本文提供治療有需要之個體之HBV感染的方法，該方法包含向該個體投與治療有效量之式VIb化合物或其醫藥上可接受之鹽。

在另一實施例中，本文提供治療有需要之個體之HBV感染的方法，該方法包含向該個體投與治療有效量之式VII化合物或其醫藥上可接受之鹽。

因此，在一個實施例中，本文提供治療有需要之個體之HBV感染的方法，該方法包含向該個體投與治療有效量之化合物318。

在另一實施例中，本文提供治療有需要之個體之HBV感染的方法，該方法包含向該個體投與治療有效量之化合物890。

在另一實施例中，本文提供治療有需要之個體之HBV感染的方法，該方法包含向該個體投與治療有效量之化合物826。

在另一實施例中，本文提供治療有需要之個體之HBV感染的方法，該方法包含向該個體投與治療有效量之化合物891。

在另一實施例中，本文提供治療有需要之個體之HBV感染的方法，該方法包含向該個體投與治療有效量之化合物903。

在另一實施例中，本文提供治療有需要之個體之HBV感染的方法，該方法包含向該個體投與治療有效量之化合物917。

在另一實施例中，本文提供治療有需要之個體之HBV感染的方法，該方法包含向該個體投與治療有效量之化合物924。

在另一實施例中，本文提供治療有需要之個體之HBV感染的方法，該方法包含向該個體投與治療有效量之化合物922。

在另一實施例中，本文提供治療有需要之個體之HBV感染的方法，該方法包含向該個體投與治療有效量之化合物955D1。

在另一實施例中，本文提供治療有需要之個體之HBV感染的方法，該方法包含向該個體投與治療有效量之化合物955D2。

在另一實施例中，本文提供治療有需要之個體之HBV感染的方法，該方法包含向該個體投與治療有效量之化合物129。

在另一實施例中，本文提供治療有需要之個體之HBV感染的方法，該方法包含向該個體投與治療有效量之化合物132。

在另一實施例中，本文提供治療有需要之個體之HBV感染的方法，該方法包含向該個體投與治療有效量之化合物142。

在另一實施例中，本文提供治療有需要之個體之HBV感染的方法，該方法包含向該個體投與治療有效量之化合物278。

在另一實施例中，本文提供治療有需要之個體之HBV感染的方法，該方法包含向該個體投與治療有效量之化合物305。

在另一實施例中，本文提供治療有需要之個體之HBV感染的方法，該方法包含向該個體投與治療有效量之化合物318。

在另一實施例中，本文提供治療有需要之個體之HBV感染的方法，該方法包含向該個體投與治療有效量之化合物404。

在另一實施例中，本文提供治療有需要之個體之HBV感染的方法，該方法包含向該個體投與治療有效量之化合物507。

在另一實施例中，本文提供治療有需要之個體之HBV感染的方法，該方法包含向該個體投與治療有效量之化合物531。

在另一實施例中，本文提供治療有需要之個體之HBV感染的方法，該方法包含向該個體投與治療有效量之化合物597D1。

在另一實施例中，本文提供治療有需要之個體之HBV感染的方法，該方法包含向該個體投與治療有效量之化合物634。

在另一實施例中，本文提供治療有需要之個體之HBV感染的方法，該方法包含向該個體投與治療有效量之化合物694。

在另一實施例中，本文提供治療有需要之個體之HBV感染的方法，該方法包含向該個體投與治療有效量之化合物754。

在另一實施例中，本文提供治療有需要之個體之HBV感染的方法，該方法包含向該個體投與治療有效量之化合物758。

在另一實施例中，本文提供治療有需要之個體之HBV感染的方法，該方法包含向該個體投與治療有效量之化合物768。

在另一實施例中，本文提供治療有需要之個體之HBV感染的方法，該方法包含向該個體投與治療有效量之化合物803。

在另一實施例中，本文提供治療有需要之個體之HBV感染的方法，該方法包含向該個體投與治療有效量之化合物820。

在另一實施例中，本文提供治療有需要之個體之HBV感染的方法，該方法包含向該個體投與治療有效量之化合物919。

在另一實施例中，本文提供治療有需要之個體之HBV感染的方法，該方法包含向該個體投與治療有效量之化合物824_D1。

在另一實施例中，本文提供治療有需要之個體之HBV感染的方法，該方法包含向該個體投與治療有效量之化合物824_D2。

在另一實施例中，本文提供治療有需要之個體之HBV感染的方法，該方法包含向該個體投與治療有效量之化合物825_D1。

在另一實施例中，本文提供治療有需要之個體之HBV感染的方法，該方法包含向該個體投與治療有效量之化合物825_D2。

在另一實施例中，本文提供治療有需要之個體之HBV感染的方法，該方法包含向該個體投與治療有效量之化合物826。

在另一實施例中，本文提供治療有需要之個體之HBV感染的方法，該方法包含向該個體投與治療有效量之化合物843。

在另一實施例中，本文提供治療有需要之個體之HBV感染的方法，該方法包含向該個體投與治療有效量之化合物851。

在另一實施例中，本文提供治療有需要之個體之HBV感染的方法，該方法包含向該個體投與治療有效量之化合物1157。

在另一實施例中，本文提供治療有需要之個體之HBV感染的方法，該方法包含向該個體投與治療有效量之化合物867_D1。

在另一實施例中，本文提供治療有需要之個體之HBV感染的方法，該方法包含向該個體投與治療有效量之化合物867_D2。

在另一實施例中，本文提供治療有需要之個體之HBV感染的方法，該方法包含向該個體投與治療有效量之化合物875。

在另一實施例中，本文提供治療有需要之個體之HBV感染的方法，該方法包含向該個體投與治療有效量之化合物1161。

在另一實施例中，本文提供治療有需要之個體之HBV感染的方法，該方法包含向該個體投與治療有效量之化合物901。

在另一實施例中，本文提供治療有需要之個體之HBV感染的方法，該方法包含向該個體投與治療有效量之化合物903。

在另一實施例中，本文提供治療有需要之個體之HBV感染的方法，該方法包含向該個體投與治療有效量之化合物916。

在另一實施例中，本文提供治療有需要之個體之HBV感染的方法，該方法包含向該個體投與治療有效量之化合物960D1。

在另一實施例中，本文提供治療有需要之個體之HBV感染的方法，該方法包含向該個體投與治療有效量之化合物960D2。

在另一實施例中，本文提供治療有需要之個體之HBV感染的方法，該方法包含向該個體投與治療有效量之化合物953。

在另一實施例中，本文提供治療有需要之個體之HBV感染的方法，該方法包含向該個體投與治療有效量之化合物922。

在另一實施例中，本文提供治療有需要之個體之HBV感染的方法，該方法包含向該個體投與治療有效量之化合物924。

在另一實施例中，本文提供治療有需要之個體之HBV感染的方法，該方法包含向該個體投與治療有效量之化合物927。

在另一實施例中，本文提供治療有需要之個體之HBV感染的方法，該方法包含向該個體投與治療有效量之化合物931。

在另一實施例中，本文提供治療有需要之個體之HBV感染的方法，該方法包含向該個體投與治療有效量之化合物935。

在另一實施例中，本文提供治療有需要之個體之HBV感染的方法，該方法包含向該個體投與治療有效量之化合物942。

在另一實施例中，本文提供治療有需要之個體之HBV感染的方法，該方法包含向該個體投與治療有效量之化合物946D1。

在另一實施例中，本文提供治療有需要之個體之HBV感染的方法，該方法包含向該個體投與治療有效量之化合物946D2。

在另一實施例中，本文提供治療有需要之個體之HBV感染的方法，該方法包含向該個體投與治療有效量之化合物955D1。

在另一實施例中，本文提供治療有需要之個體之HBV感染的方法，該方法包含向該個體投與治療有效量之化合物955D2。

在另一實施例中，本文提供治療有需要之個體之HBV感染的方法，該方法包含向該個體投與治療有效量之化合物952。

在另一實施例中，本文提供治療有需要之個體之HBV感染的方法，該方法包含向該個體投與治療有效量之化合物958。

在另一實施例中，本文提供治療有需要之個體之HBV感染的方法，該方法包含向該個體投與治療有效量之化合物964D1。

在另一實施例中，本文提供治療有需要之個體之HBV感染的方法，該方法包含向該個體投與治療有效量之化合物964D2。

在另一實施例中，本文提供治療有需要之個體之HBV感染的方法，該方法包含向該個體投與治療有效量之化合物976D1。

在另一實施例中，本文提供治療有需要之個體之HBV感染的方法，該方法包含向該個體投與治療有效量之化合物988。

在另一實施例中，本文提供治療有需要之個體之HBV感染的方法，該方法包含向該個體投與治療有效量之化合物1008。

在另一實施例中，本文提供治療有需要之個體之HBV感染的方法，該方法包含向該個體投與治療有效量之化合物1021。

在另一實施例中，本文提供治療有需要之個體之HBV感染的方法，該方法包含向該個體投與治療有效量之化合物1022。

在另一實施例中，本文提供治療有需要之個體之HBV感染的方法，該方法包含向該個體投與治療有效量之化合物1035。

在另一實施例中，本文提供治療有需要之個體之HBV感染的方法，該方法包含向該個體投與治療有效量之化合物1078D1。

在另一實施例中，本文提供治療有需要之個體之HBV感染的方法，該方法包含向該個體投與治療有效量之化合物1086。

在另一實施例中，本文提供治療有需要之個體之HBV感染的方法，該方法包含向該個體投與治療有效量之化合物1091。

在另一實施例中，本文提供治療有需要之個體之HBV感染的方法，該方法包含向該個體投與治療有效量之化合物1105。

在另一實施例中，本文提供治療有需要之個體之HBV感染的方法，該方法包含向該個體投與治療有效量之化合物1114。

在另一實施例中，本文提供治療有需要之個體之HBV感染的方法，該方法包含向該個體投與治療有效量之化合物1126。

在另一實施例中，本文提供治療有需要之個體之HBV感染的方法，該方法包含向該個體投與治療有效量之化合物1134CT1。

在另一實施例中，本文提供治療有需要之個體之HBV感染的方法，該方法包含向該個體投與治療有效量之化合物1134CT2。

在另一實施例中，本文提供治療有需要之個體之HBV感染的方法，該方法包含向該個體投與治療有效量之化合物1149。

在另一實施例中，本文提供治療有需要之個體之HBV感染的方法，該方法包含向該個體投與治療有效量之化合物1281D1。

在另一實施例中，本文提供治療有需要之個體之HBV感染的方法，該方法包含向該個體投與治療有效量之化合物1281D2。

在另一實施例中，本文提供治療有需要之個體之HBV感染的方法，該方法包含向該個體投與治療有效量之化合物1116。

在另一實施例中，本文提供治療有需要之個體之HBV感染的方法，該方法包含向該個體投與治療有效量之化合物1130。

在另一實施例中，本文提供治療有需要之個體之HBV感染的方法，該方法包含向該個體投與治療有效量之化合物1135D1。

組合療法

本發明化合物意欲與一或多種用於治療HBV感染之額外化合物組合使用。該等額外化合物可包含本發明化合物或已知用於治療、預防HBV感染或減少HBV感染之症狀或效應的化合物。該等化合物包括(但不限於) HBV聚合酶抑制劑、干擾素、病毒進入抑制劑、病毒成熟抑制劑、文獻闡述之衣殼組裝調節劑及具有影響HBV生命週期及/或影響HBV感染之結果之獨特或未知機制的其他藥劑。

在非限制性實例中，本發明化合物可與一或多種選自由以下組成之群之藥物(或其鹽、溶劑合物或前藥)組合使用：

HBV逆轉錄酶抑制劑、及*DNA及RNA聚合酶抑制劑*，其包括(但不限於)：拉米夫定(3TC、幹安能(Zeffix)、海托韋(Heptovir)、肝安能(Epivir)及肝安能-HBV)、恩替卡韋(博路定(Baraclude)、貝樂克(Entavir))、阿德福韋酯(adefovir dipivoxil) (肝適能(Hepsara)、普旺(Preveon)、雙-POM PMEA)、替諾福韋雙索酯富馬酸鹽(韋瑞德

(Viread)、TDF或PMPA)；

干擾素，其包括(但不限於)干擾素 α (IFN- α)、干擾素 λ (IFN- λ)及干擾素 γ (IFN- γ)；

病毒進入抑制劑；

病毒成熟抑制劑；

文獻闡述之衣殼組裝調節劑，例如但不限於BAY 41-4109；

獨特或未知機制之化合物，例如但不限於AT-61 ((E)-N-(1-氯-3-側氧基-1-苯基-3-(六氫吡啶-1-基)丙-1-烯-2-基)苯甲醯胺)、AT-130 ((E)-N-(1-溴-1-(2-甲氧基苯基)-3-側氧基-3-(六氫吡啶-1-基)丙-1-烯-2-基)-4-硝基苯甲醯胺)及相似類似物。

在另一實施例中，額外治療劑選自：免疫調節劑或免疫刺激劑療法，其包括屬於干擾素類別之生物試劑，例如干擾素 α 2a或2b或經改良干擾素(例如聚乙二醇化干擾素 α 2a、 α 2b、 λ)；或TLR調節劑(例如TLR-7激動劑或TLR-9激動劑)、或阻斷病毒進入或成熟或靶向HBV聚合酶之抗病毒劑(例如核苷或核苷酸或非核苷(核苷酸)聚合酶抑制劑)、及獨特或未知機制之藥劑(包括破壞HBV複製或持續性所需之其他必需病毒蛋白質或宿主蛋白質之功能的藥劑)。

在組合療法之一實施例中，逆轉錄酶抑制劑DNA及/或RNA聚合酶抑制劑：齊多夫定、去羥肌苷、紮西他濱、ddA、司他夫定、拉米夫定、阿巴卡韋、恩曲他濱、恩替卡韋、阿立他濱、阿替韋拉平、利巴韋林、阿昔洛維、泛昔洛韋、伐昔洛韋、更昔洛韋、纈更昔洛韋、替諾福韋、阿德福韋、PMPA、西多福韋、依法韋侖、奈韋拉平、地拉韋啉或依曲韋林。

在組合療法之另一實施例中，TLR-7激動劑係選自由以下組成之群：SM360320 (9-苄基-8-羥基-2-(2-甲氧基-乙氧基)腺嘌呤)及AZD 8848 ([3-([3-(6-胺基-2-丁氧基-8-側氧基-7,8-二氫-9H-嘌呤-9-基)丙

基][3-(4-嗎啉基)丙基]胺基}甲基)苯基]乙酸甲酯)。

可使用(例如)適宜方法計算協同效應，該等方法係(例如) S形- $E_{\max}$ 方程(Holford 及 Scheiner, 19981, Clin. Pharmacokinet. 6: 429-453)、Loewe加性方程(Loewe及Muischnek, 1926, Arch. Exp. Pathol Pharmacol. 114: 313-326)及中值效應方程(Chou及Talalay, 1984, Adv. Enzyme Regul. 22: 27-55)。可將上文提及之每一方程施加至實驗數據以產生相應圖表以有助於評定藥物組合之效應。與上文提及之方程相關之相應圖表分別係濃度效應曲線、等效線圖曲線及組合指數曲線。

投與/劑量/調配

投與方案可影響有效量之構成。可在HBV感染發作之前或之後向患者投與治療性調配物。此外，若干分開劑量以及錯開劑量可每天或依次投與，或者該劑量可連續輸注，或者可係濃注。此外，治療性調配物之劑量可依照治療或預防情形的緊急程度所示按比例增加或減少。

可使用已知程序、以有效治療患者之HBV感染之劑量及持續時間期實施向患者(較佳哺乳動物，更佳人類)投與本發明組合物。達成治療效應所需之治療性化合物之有效量可根據以下因素變化：例如患者之疾病或病症之狀態；患者之年齡、性別及體重；及治療性化合物治療患者之HBV感染之能力。可對劑量方案進行調整以獲得最佳治療反應。舉例而言，每日可投與若干分開劑量或者該劑量可依照治療情形之緊急程度所示按比例減少。本發明之治療性化合物之有效劑量範圍的非限制性實例係約1 mg至5,000 mg/kg體重/天。彼等熟習此項技術者應能對有關因素進行研究並作出關於治療性化合物之有效量的決定而無需過多實驗。

本發明醫藥組合物中活性成份之實際劑量可有所變化，以獲得對於特定患者、組合物及投與模式達到期望治療反應而對患者不具毒

性之有效活性成份量。

具體而言，所選劑量可端視多種因素而定，該等因素包括所用特定化合物之活性；投與時間；化合物之排泄速度；治療之持續時間；與該化合物組合使用之其他藥物、化合物或材料；所治療患者之年齡、性別、體重、狀況、一般健康狀況及先前用藥史及醫藥技術中熟知之類似因素。

具有一般技術之醫師(例如內科醫師或獸醫)可容易地確定並處方所需醫藥組合物之有效量。舉例而言，為達成期望治療效果，內科醫師或獸醫開始可以低於所需值投與醫藥組合物中所用本發明化合物之劑量，並逐漸增加該劑量直至已達成期望效應。

在特定實施例中，以劑量單位形式來調配組合物尤其有利於方便投與及達成劑量一致性。本文所用劑量單元形式係指適於作為單位劑量供欲接受治療之患者使用的物理分散單元；各單元含有預定量的活性化合物，此預定量經計算可與所需醫藥媒劑一起產生期望治療效應。本發明之劑量單元形式取決於且直接依賴於：(a)治療性化合物之獨特特性及欲達成之特定治療效應，及(b)業內複合/調配此治療化合物以治療患者之HBV感染之固有限制條件。

在一個實施例中，使用一或多種醫藥上可接受之賦形劑或載劑調配本發明組合物。在一個實施例中，本發明醫藥組合物包含治療有效量之本發明化合物及醫藥上可接受之載劑。

載劑可為溶劑或分散介質，其含有(例如)水、乙醇、多元醇(例如，甘油、丙二醇及液體聚乙二醇及諸如此類)、其適宜混合物及植物油。可藉由(例如)使用諸如卵磷脂等包衣、藉由保持所需粒徑(對於分散劑而言)及藉由使用表面活性劑維持適當流動性。可藉由多種抗菌劑及抗真菌劑(例如，對羥基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、抗壞血酸、硫柳汞及諸如此類)來達成預防微生物作用。在許多情況下，該

組合物中較佳包括等滲劑，例如糖類、氯化鈉或多元醇(例如甘露醇及山梨醇)。可藉由在組合物中包括延遲吸收之試劑(例如單硬脂酸鋁或明膠)達成可注射組合物之延長吸收。在一個實施例中，醫藥上可接受之載劑並非僅係DMSO。

在一個實施例中，以每天1至5次或更多次範圍內之劑量向患者投與本發明組合物。在另一實施例中，以包括(但不限於)每天、每兩天、每三天一次至每週一次及每兩週一次之劑量範圍向患者投與本發明組合物。彼等熟習此項技術者應容易地明瞭，本發明各種組合組合物之投與頻率可端視多種因素因個體而異，該等因素包括(但不限於)年齡、欲治療之疾病或病況、性別、整體健康狀況及其他因素。因此，本發明不應理解為限於任何特定劑量方案及精確劑量且欲投與任何患者之組合物將由主治醫師考慮關於患者之所有其他因素決定。

用於投與之本發明化合物可在以下範圍內：約1 μg 至約10,000 mg、約20 μg 至約9,500 mg、約40 μg 至約9,000 mg、約75 μg 至約8,500 mg、約150 μg 至約7,500 mg、約200 μg 至約7,000 mg、約3050 μg 至約6,000 mg、約500 μg 至約5,000 mg、約750 μg 至約4,000 mg、約1 mg至約3,000 mg、約10 mg至約2,500 mg、約20 mg至約2,000 mg、約25 mg至約1,500 mg、約30 mg至約1,000 mg、約40 mg至約900 mg、約50 mg至約800 mg、約60 mg至約750 mg、約70 mg至約600 mg、約80 mg至約500 mg、及其之間之任何及所有整個或部分增量。

在一些實施例中，本發明化合物之劑量係約1 mg及約2,500 mg。在一些實施例中，本文所述組合物中所用之本發明化合物之劑量係小於約10,000 mg、或小於約8,000 mg、或小於約6,000 mg、或小於約5,000 mg、或小於約3,000 mg、或小於約2,000 mg、或小於約1,000 mg、或小於約500 mg、或小於約200 mg、或小於約50 mg。類似地，在一些實施例中，如本文所述第二化合物(即，用於治療帕金森氏病

(Parkinson's Disease)之藥物)之劑量係小於約1,000 mg、或小於約800 mg、或小於約600 mg、或小於約500 mg、或小於約400 mg、或小於約300 mg、或小於約200 mg、或小於約100 mg、或小於約50 mg、或小於約40 mg、或小於約30 mg、或小於約25 mg、或小於約20 mg、或小於約15 mg、或小於約10 mg、或小於約5 mg、或小於約2 mg、或小於約1 mg、或小於約0.5 mg及其任何及所有整個或部分增量。

在一個實施例中，本發明係關於包含以下之封裝醫藥組合物：容納單獨治療有效量之本發明化合物或與第二醫藥試劑之組合之容器；及使用該化合物治療、預防患者之HBV感染或減少該感染之一或多種症狀的說明書。

調配物可與適於經口、非經腸、經鼻、靜脈內、皮下、經腸或業內已知之任一其他適宜投與模式的習用賦形劑(即，醫藥上可接受之有機或無機載劑物質)混合使用。醫藥製劑可經滅菌且(若需要)與輔助試劑(例如，潤滑劑、防腐劑、穩定劑、潤濕劑、乳化劑、影響滲透壓緩衝液之鹽、著色、矯味及/或芳香族物質及諸如此類)混合。若需要，其亦可與其他活性劑(例如其他止痛劑)組合。

任何本發明組合物之投與途徑包括經口、經鼻、經直腸、陰道內、非經腸、經頰、舌下或局部。用於本發明中之化合物可經調配以藉由任何適宜途徑投與，例如經口或非經腸，例如皮下、經黏膜(例如，經舌下、經舌、(穿)頰、(穿)尿道、陰道(例如，穿陰道及經陰道周圍)、經鼻(內)及(穿)直腸)、膀胱內、肺內、十二指腸內、胃內、鞘內、皮下、肌內、皮內、動脈內、靜脈內、枝氣管內、吸入及局部投與。

適宜組合物及劑型包括(例如)錠劑、膠囊、膜衣錠、丸劑、凝膠蓋、口含錠、分散液、懸浮液、溶液、糖漿、顆粒劑、珠粒、經皮貼劑、凝膠、粉劑、小丸、乳漿劑、菱形錠劑、乳霜、膏糊、石膏、洗

液、盤、栓劑、經鼻或經口投與之液體噴霧、吸入之乾粉或氣溶膠化調配物、膀胱內投與之組合物及調配物及諸如此類。應瞭解，可用於本發明中之調配物及組合物並不限於本文所述之特定調配物及組合物。

經口投與

對於經口施加而言，尤其適宜者係錠劑、糖衣丸、液體、滴劑、栓劑、或膠囊、膜衣錠及凝膠蓋。意欲經口使用之組合物可根據業內已知之任一方法製備且該等組合物可含有一或多種選自由適於製造錠劑之惰性、無毒性醫藥賦形劑組成之群之試劑。該等賦形劑包括(例如)惰性稀釋劑，例如乳糖；製粒劑及崩解劑，例如玉米澱粉；結合劑，例如澱粉；及潤滑劑，例如硬脂酸鎂。錠劑可無包衣或其可藉由已知技術包被以美化或延遲活性成份之釋放。經口施用之調配物亦可以硬明膠膠囊形式提供，其中混合活性成份與惰性稀釋劑。

對於經口投與而言，本發明化合物可呈藉由習用方式利用醫藥上可接受之賦形劑製備之錠劑或膠囊形式，該等賦形劑係(例如)結合劑(例如，聚乙炔基吡咯啉酮、羥丙基纖維素或羥丙基甲基纖維素)；填充劑(例如，玉米澱粉、乳糖、微晶纖維素或磷酸鈣)；潤滑劑(例如，硬脂酸鎂、滑石粉或二氧化矽)；崩解劑(例如，澱粉乙醇酸鈉)；或潤濕劑(例如，月桂基硫酸鈉)。若需要，可使用適宜方法及包被材料(例如，可自Colorcon, West Point, Pa.購得之OPADRY™膜包被系統(例如，OPADRY™ OY類型、OYC類型、Organic Enteric OY-P類型、Aqueous Enteric OY-A類型、OY-PM類型及OPADRY™ White、32K18400))包被錠劑。經口投與之液體製劑可呈溶液、糖漿或懸浮液形式。該等液體製劑可藉由習用方式利用醫藥上可接受之添加劑來製備，該等添加劑係(例如)懸浮劑(例如，山梨醇糖漿、甲基纖維素或氫化食用脂肪)；乳化劑(例如，卵磷脂或阿拉伯樹膠)；非水性媒劑(例

如，杏仁油、油性酯或乙醇)；及防腐劑(例如，對羥基苯甲酸甲酯或對羥基苯甲酸丙酯或山梨酸)。

製粒技術已為醫藥領域所熟知用於改良起始粉末或活性成份之其他微粒材料。通常將粉末與黏合劑材料混合成較大的永久自由流動之聚集物或顆粒劑，稱作「製粒」。舉例而言，使用溶劑之「濕」製粒製程的特徵通常在於在可形成隨後必須蒸發溶劑之濕製粒物質之條件下合併粉末與黏合劑材料並用水或有機溶劑潤濕。

熔融製粒通常在於基本上在不存在添加水或其他液體溶劑下使用於室溫下係固體或半固體(即具有相對較低軟化或熔點範圍)之材料以促進粉末化或其他材料之製粒。低熔點固體在加熱至熔點範圍內之溫度時液化以起黏合劑或製粒介質作用。液化固體自身在與其接觸之粉末化材料表面上鋪開，且在冷卻時形成與初始材料結合在一起之固體製粒物質。隨後可將所得熔融製粒提供至錠劑壓機或經囊封以製備經口劑型。熔融製粒藉由形成固體分散液或固體溶液改良活性物質(即藥物)之溶解速率及生物利用度。

美國專利第5,169,645號揭示具有改良流動性質之可直接壓縮之含蠟顆粒劑。在蠟以熔融形式與某些改良流動之添加劑混合、之後冷卻混合物並對其進行製粒時獲得顆粒劑。在某些實施例中，在蠟及添加劑之熔融組合中，僅蠟本身熔融，且在其他情形下，蠟及添加劑二者均熔融。

本發明亦包括多層錠劑，其包含可使一或多種本發明化合物延遲釋放之層及可使用於治療帕金森氏病之醫藥即刻釋放的又一層。使用蠟/pH敏感性聚合物混合物，可獲得胃不溶性組合物，其中包埋活性成份，從而確保其延遲釋放。

非經腸投與

對於非經腸投與而言，本發明化合物可調配用於注射或輸注(例

如靜脈內、肌內或皮下注射或輸注)，或用於以濃注及/或連續輸注形式投與。可使用視情況含有其他調配劑(例如懸浮劑、穩定劑及/或分散劑)之存於油性或水性媒劑中之懸浮液、溶液或乳液。

其他投與形式

本發明之其他劑型包括如美國專利第6,340,475號、第6,488,962號、第6,451,808號、第5,972,389號、第5,582,837號及第5,007,790號中所述之劑型。本發明之其他劑型亦包括如美國專利申請案第20030147952號、第20030104062號、第20030104053號、第20030044466號、第20030039688號及第20020051820號中所述之劑型。本發明之其他劑型亦包括如PCT申請案第WO 03/35041號、第WO 03/35040號、第WO 03/35029號、第WO 03/35177號、第WO 03/35039號、第WO 02/96404號、第WO 02/32416號、第WO 01/97783號、第WO 01/56544號、第WO 01/32217號、第WO 98/55107號、第WO 98/11879號、第WO 97/47285號、第WO 93/18755號及第WO 90/11757號中所述之劑型。

受控釋放調配物及藥物遞送系統

在一個實施例中，本發明調配物可為(但不限於)短期、快速消除以及受控(例如持續釋放、延遲釋放及脈衝釋放)調配物。

術語持續釋放係以其習用含義使用，係指藥物調配物，其在延長時間期內達成藥物之逐漸釋放，且可(儘管未必一定)在延長時間期內導致基本上恆定之血液藥物含量。時間期可長達1個月或更長且應為釋放長於以濃注形式投與之相同量之藥劑。

對於持續釋放而言，化合物可與為化合物提供持續釋放性質之適宜聚合物或疏水材料調配在一起。因此，使用本發明方法之化合物可以微粒形式藉由(例如)注射或以薄片或盤形式藉由植入投與。

在本發明之一個實施例中，將本發明化合物單獨或與另一醫藥試

劑組合使用持續釋放調配物投與患者。

術語延遲釋放係以其習用含義用於本文中，係指如下藥物調配物：在藥物投與後一定延遲後達成藥物之初始釋放，且可(儘管未必一定)包括延遲約10分鐘至約12小時。

術語脈衝釋放係以其習用含義用於本文中，係指如下藥物調配物：以在藥物投與後產生藥物之脈衝血漿性質的方式達成藥物之釋放。

術語即刻釋放係以其習用含義使用，係指如下藥物調配物：在藥物投與後即刻達成藥物之釋放。

如本文所用短期係指在藥物投與後最長且包括以下之任一時間期：約8小時、約7小時、約6小時、約5小時、約4小時、約3小時、約2小時、約1小時、約40分鐘、約20分鐘、或約10分鐘及其任何或所有整個或部分增量。

如本文所用快速消除係指在藥物投與後最多且包括以下之任一時間期：約8小時、約7小時、約6小時、約5小時、約4小時、約3小時、約2小時、約1小時、約40分鐘、約20分鐘、或約10分鐘及其任何及所有整個或部分增量。

投藥劑量

本發明化合物之治療有效量或劑量將端視患者之年齡、性別及體重、患者之當前醫學狀況及所治療患者之HBV感染的進展而定。熟習此項技術者端視該等及其他因素能夠確定適當劑量。

本發明化合物之適宜劑量可在如下範圍內：約0.01 mg至約5,000 mg/天，例如約0.1 mg至約1,000 mg、例如約1 mg至約500 mg、例如約5 mg至約250 mg/天。該劑量可以單次劑量或以多次劑量(例如每天1至4次或更多次)投與。在使用多次劑量時，每一劑量之量可相同或不同。舉例而言，1 mg/天之劑量可分成兩個0.5 mg劑量投與，其中

在劑量之間間隔約12小時。

應瞭解，在非限制性實例中，可每天、每隔一天、每2天、每3天、每4天或每5天投與化合物之日劑量。舉例而言，在每隔一天投與之情況下，可在星期一開始投與5 mg之日劑量，在星期三第一次接續投與5 mg之日劑量，在星期五第二次接續投與5 mg之日劑量，依此類推。

在患者狀況確實改善之情形下，遵醫囑，視情況連續投與本發明之抑制劑；或者，暫時降低或暫時中止所投與藥物劑量一段時間(即，「休藥期」)。休藥期的長度視情況介於2天至1年之間，包括(僅舉例而言) 2天、3天、4天、5天、6天、7天、10天、12天、15天、20天、28天、35天、50天、70天、100天、120天、150天、180天、200天、250天、280天、300天、320天、350天或365天。休藥期期間的劑量降低包括10%至100%，包括(僅舉例而言) 10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%。

在患者病況得以改良後，視需要投與維持劑量。隨後，將隨病毒負荷變化之投與劑量或投與頻率或二者降低到保持疾病改良的程度。在一個實施例中，在任一症狀及/或感染復發時，患者需要長期間歇治療。

用於本發明方法中之化合物可調配於單位劑型中。術語「單位劑型」係指適於作為單位劑量用於經歷治療之患者的物理離散單位，其中每一單位含有經計算可視情況與一種或多種適宜醫藥載劑結合產生期望治療效應的預定量的活性材料。單位劑型可針對單一日劑量或多個日劑量中之一者(例如，約1至4次或更多次/天)。在使用多個日劑量時，針對每一劑量之單位劑型可相同或不同。

視情況在細胞培養物或實驗動物中測定該等治療方案之毒性及治

療功效，包括但不限於測定LD₅₀(導致50%群體死亡之劑量)及ED₅₀(在50%群體中治療有效之劑量)。毒性與治療效應間之劑量比係治療指數，將其表示為LD₅₀與ED₅₀之比率。呈現高治療指數之衣殼組裝抑制劑較佳。自細胞培養分析及動物研究獲得之數據視情況用於調配用於人類多種劑量。該等衣殼組裝抑制劑之劑量較佳在具有最小毒性之循環濃度範圍內(包括ED₅₀)。端視所用劑型及所用投與途徑而定，劑量視情況在此範圍內變化。

彼等熟習此項技術者使用常規實驗即可識別或或能夠確定本文所述具體程序、實施例、申請專利範圍及實例之諸多等效形式。該等等效形式視為在本發明之範疇內且由隨附申請專利範圍涵蓋。舉例而言，應瞭解，利用業內公認之替代物並使用常規實驗即可進行之反應條件(包括(但不限於)反應時間、反應大小/體積、及實驗試劑(例如溶劑)、觸媒、壓力、大氣條件(例如氮氣氛)、及還原劑/氧化劑)之改良形式在本申請案之範疇內。

應瞭解，只要本文提供值及範圍，所有值及範圍皆欲涵蓋在本發明之範疇內。此外，本發明亦涵蓋屬於該等範圍內之所有值以及值之範圍之上限或下限。

以下實例進一步闡釋本發明之態樣。然而，其絕不限制本文所述本發明之教示或揭示內容。

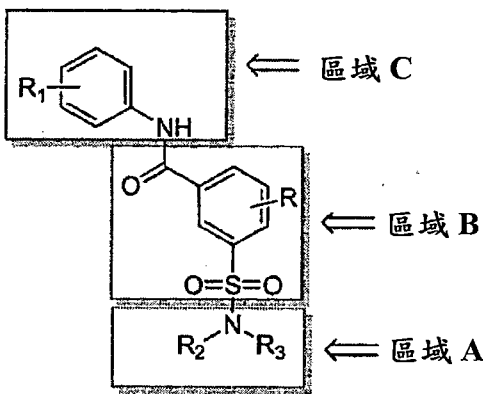
實例

現參照以下實例對本發明進行闡述。該等實例僅出於闡釋目的提供，且本發明並不限於該等實例，而是涵蓋由於本文提供之教示明顯之所有變化形式。

材料：

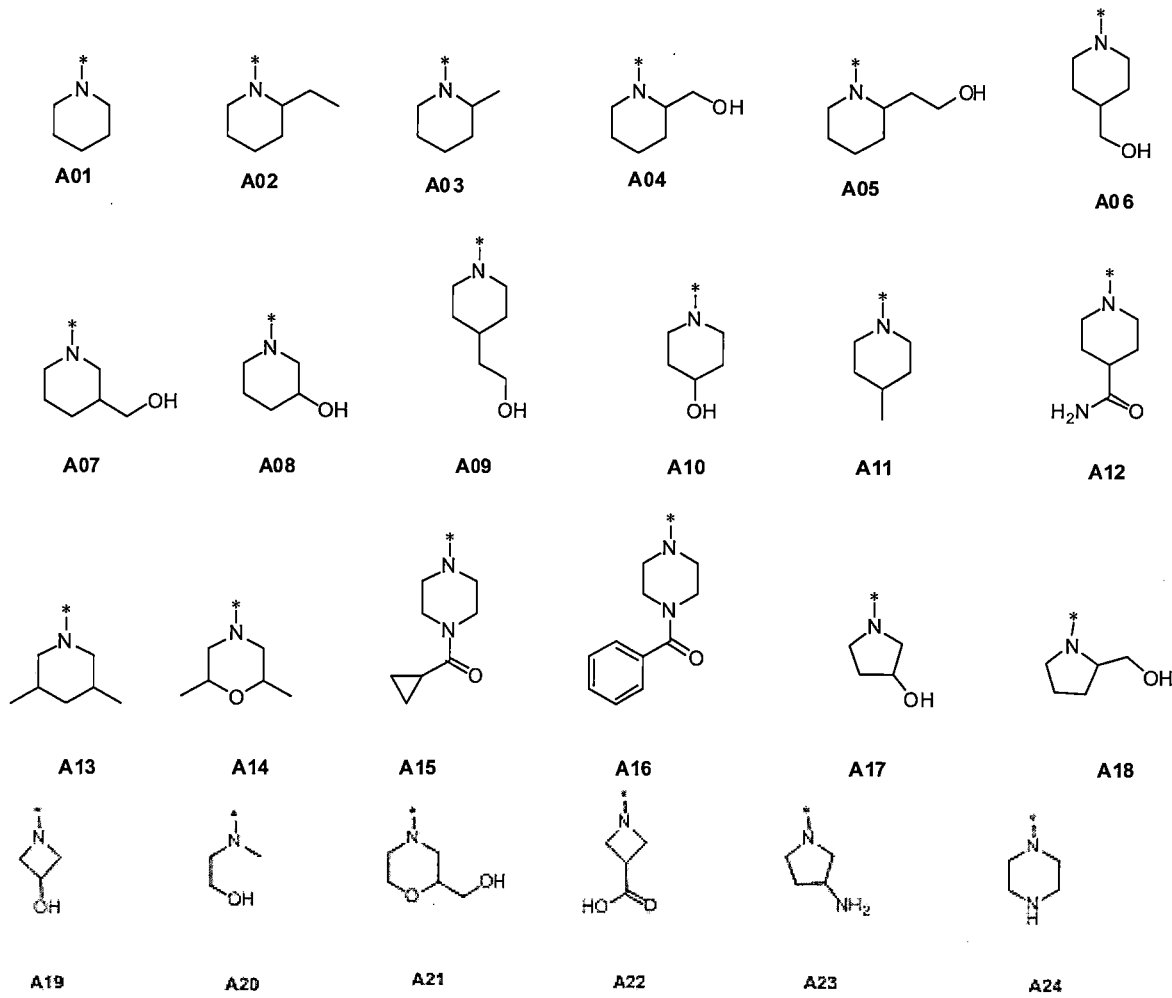
除非另有說明，否則所有起始材料及樹脂均自商業供應商獲得且無需純化即使用。

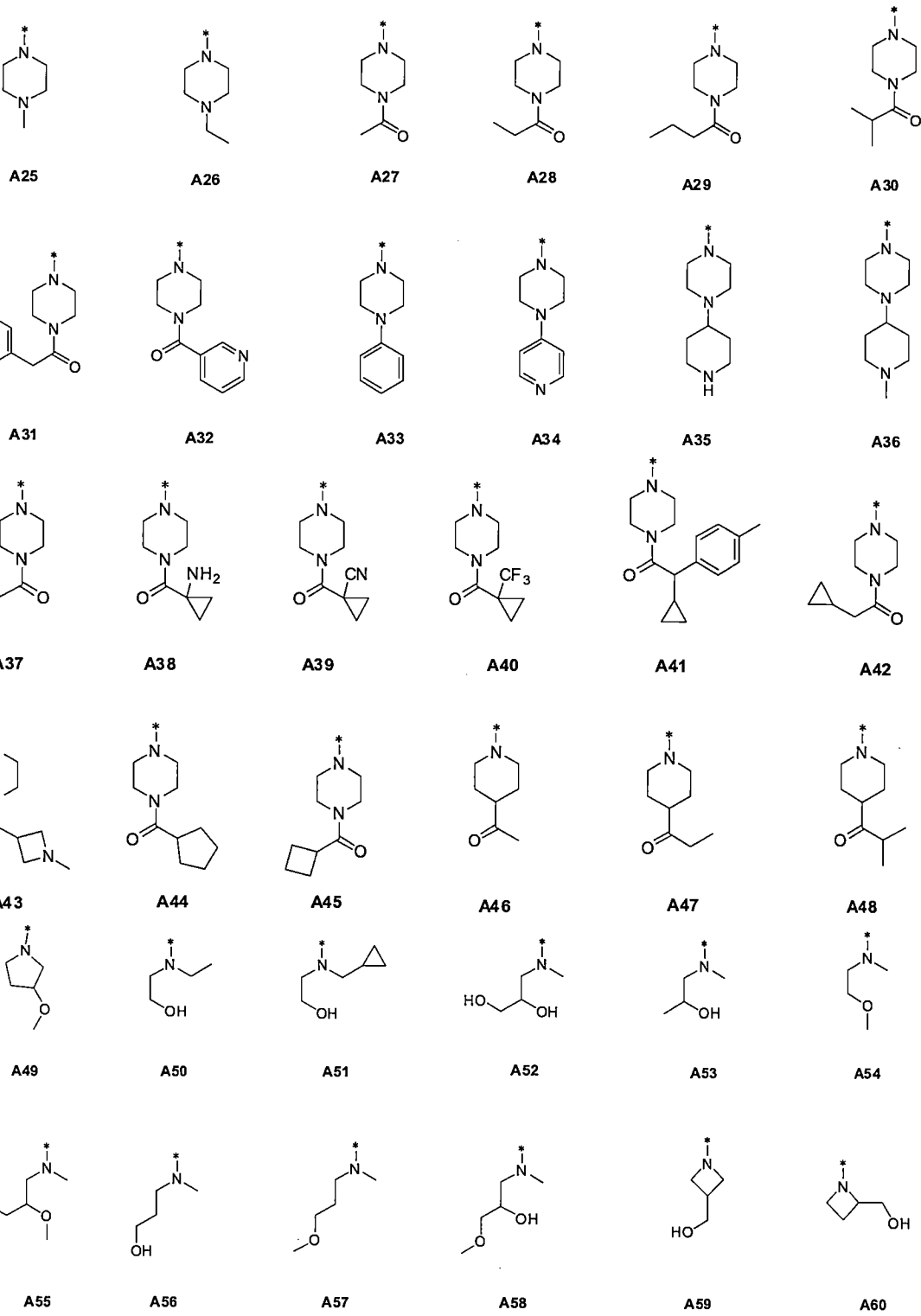
文庫一般設計

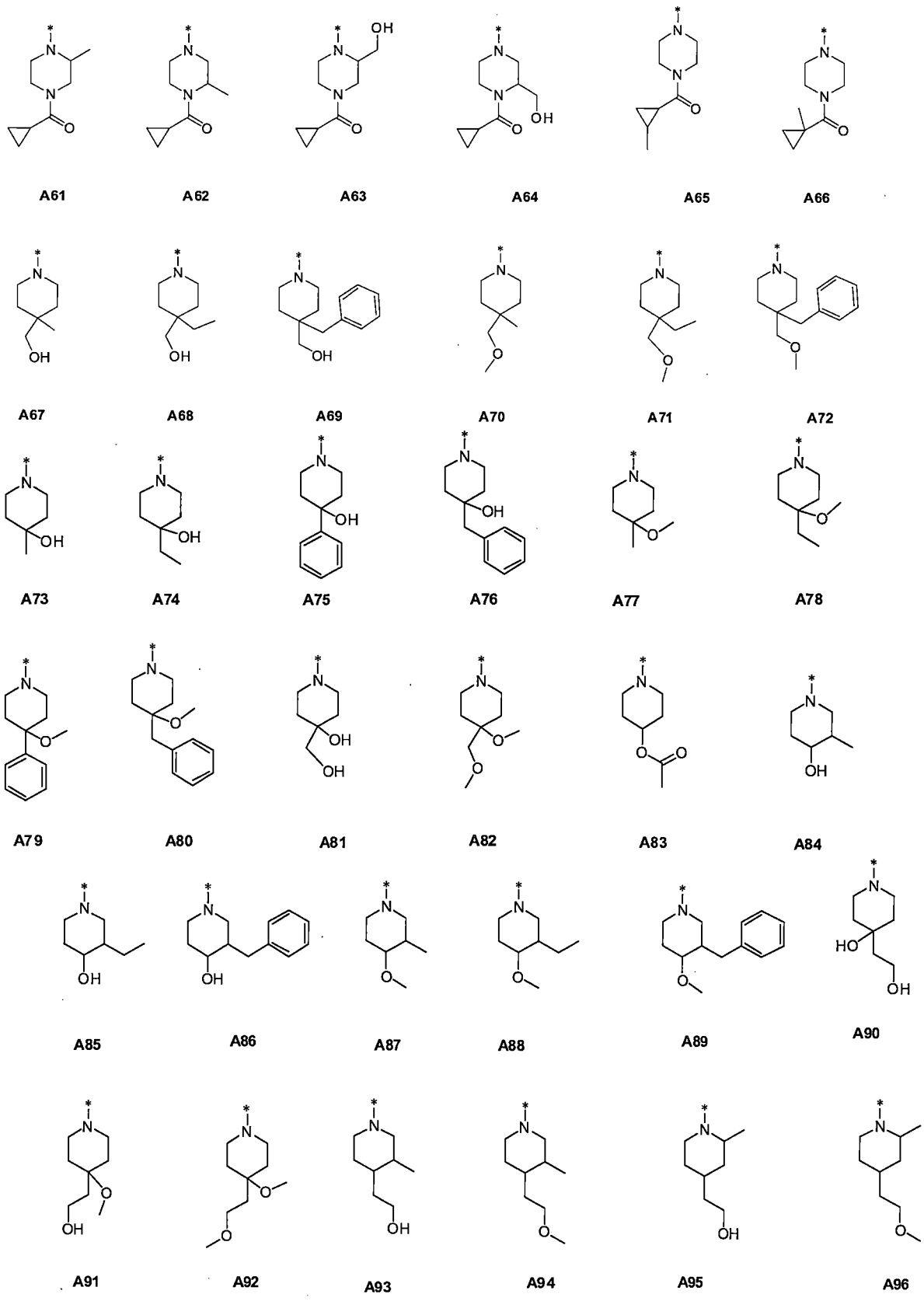


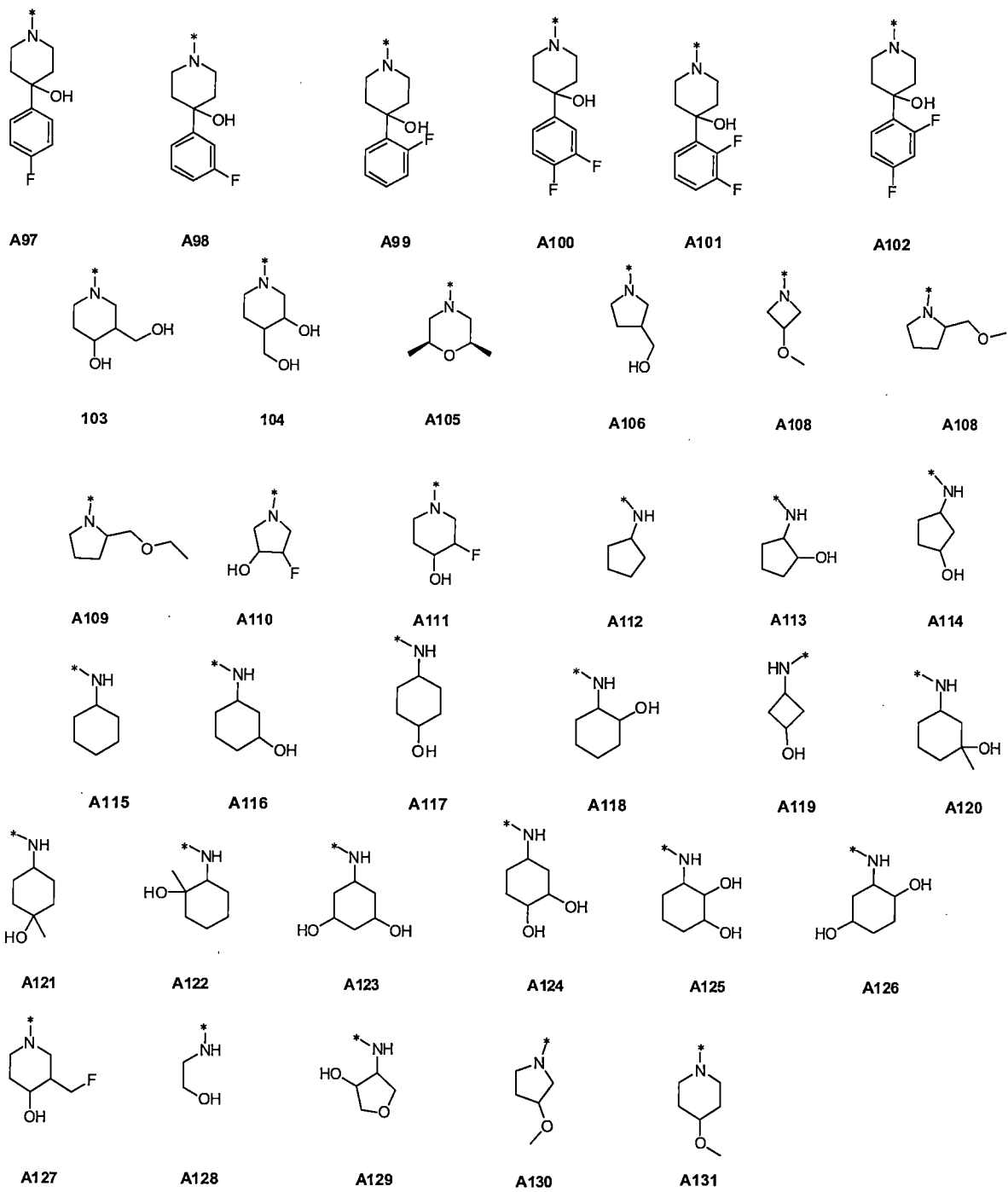
NVR_003_iii

區域A (胺及胺基醇)：

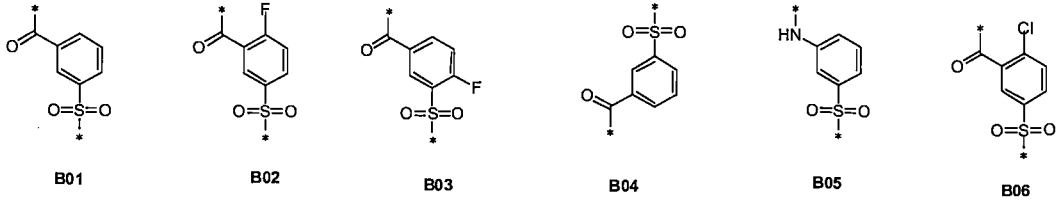


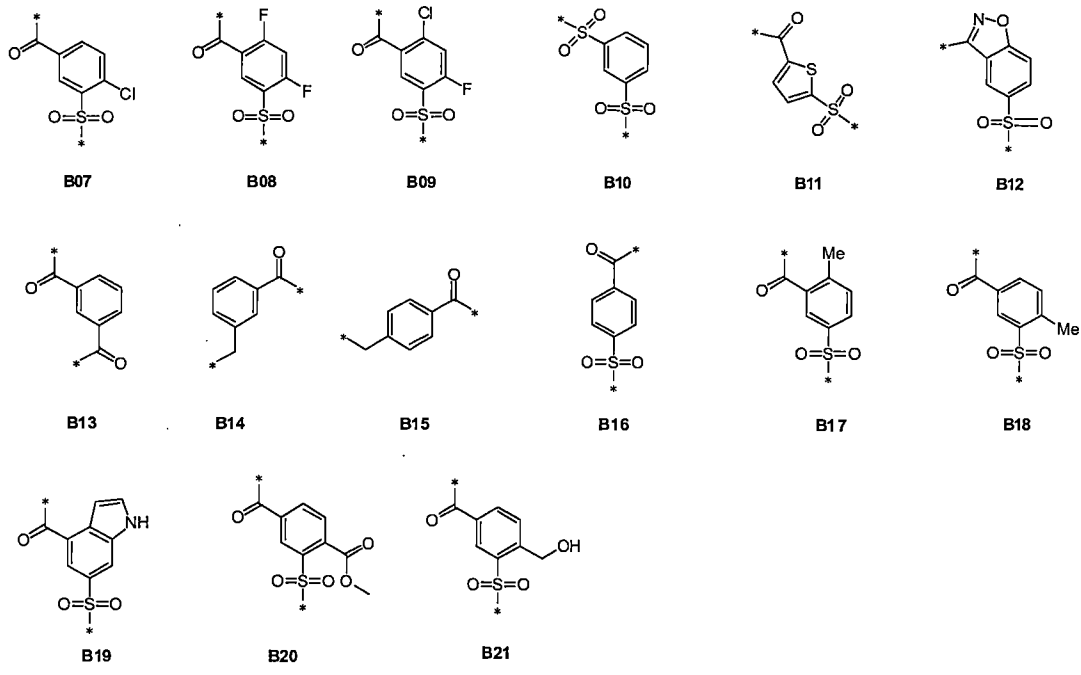




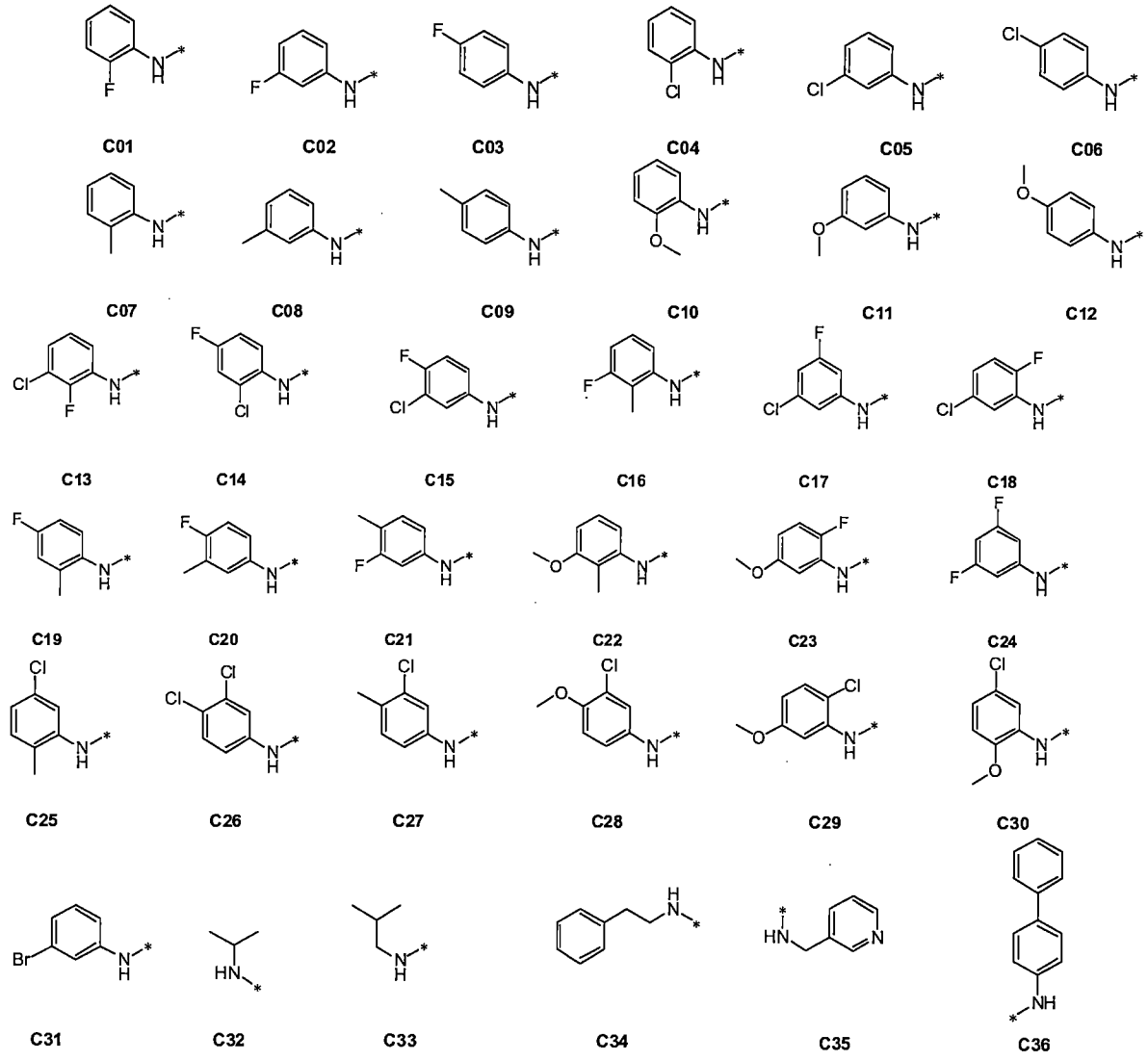


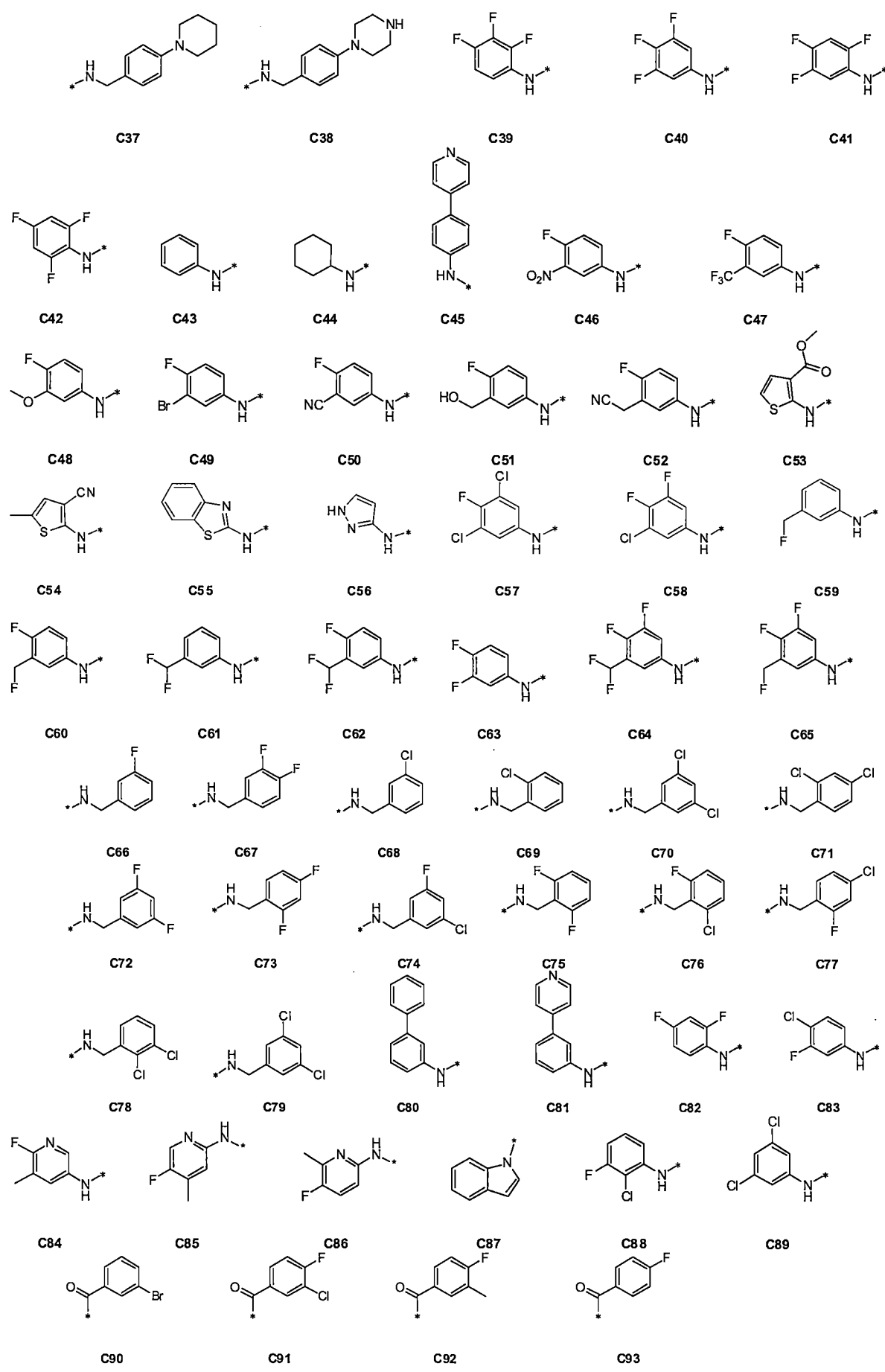
區域B (核變化):





區域C (苯胺、胺及芳基羧酸)：

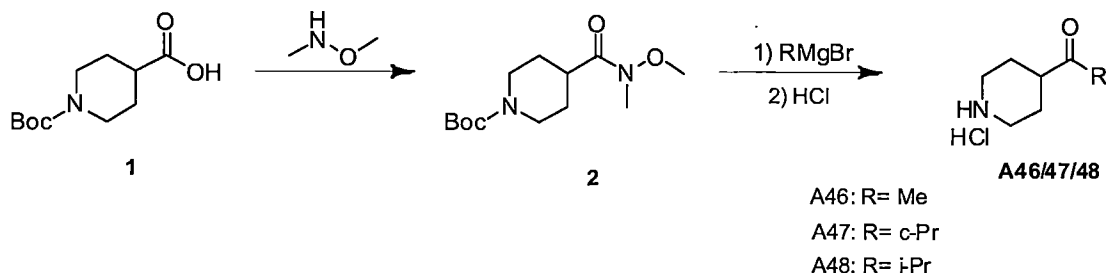




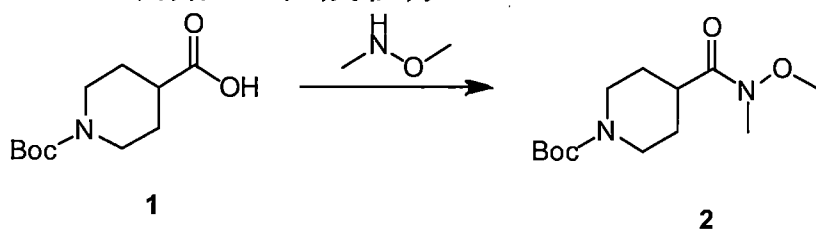
部分I 中間體合成(區域A、B及C)

1 區域A中間體之製備

1.1 A46/47/48之製備

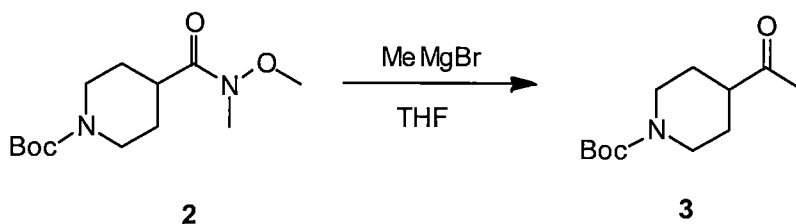


1.1.1 製劑2之合成程序



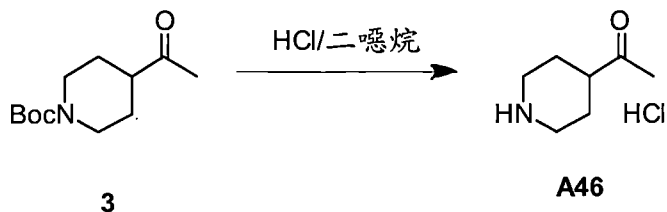
於rt下向化合物1 (5 g, 21.8 mmol)及N,O_二甲基羥基胺(1.6 g, 26.2 mmol)存於DCM (50 mL)中之溶液中添加HATU (9.9 g, 26.2 mmol)及Et₃N (2.65 g, 26.2 mmol)。將所形成混合物於rt下攪拌過夜。將混合物用水洗滌，並藉由管柱層析純化，從而產生期望產物(3 g, 51%)。

1.1.2 化合物3之製備



於0℃下向化合物2 (500 mg, 1.84 mmol)存於無水THF (5 mL)中之溶液中添加CH₃MgBr (0.8 mL, 2.4 mmol)。將所形成混合物升溫至室溫。用NH₄Cl水溶液淬滅反應。將有機層分離並用EtOAc (10 mL×2)萃取。濃縮合併之有機層以產生粗產物，藉由管柱層析對其進行純化，從而產生期望產物(300 mg, 72%)。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm: 4.04(br, 2H), 2.73(t, 2H), 2.43(m, 1H), 2.15(s, 3H), 1.82(m, 2H), 1.53(m, 2H), 1.45(s, 9H)。

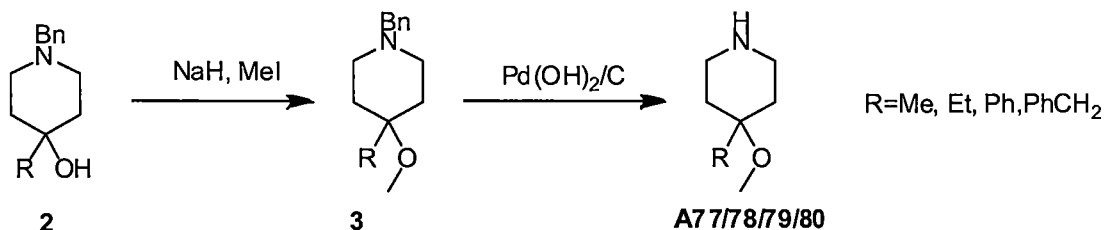
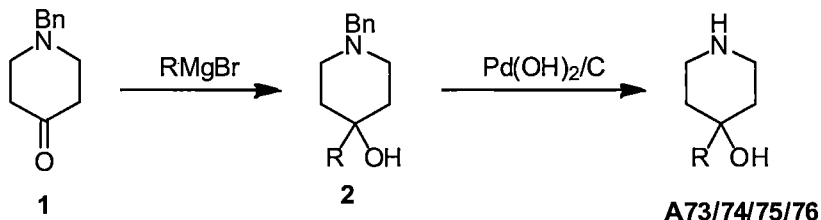
1.2.3 A46之製備



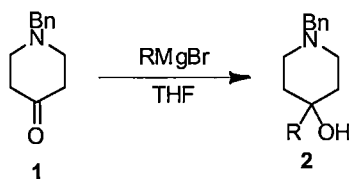
於0°C下向化合物**3** (350 mg, 1.54 mmol)存於無水DCM (5 mL)中之溶液中添加存於二噁烷(2 mL)中之HCl。將所形成混合物攪拌2 h。濃縮所形成混合物以產生用於下一步驟中之期望產物(260 mg, 100%)。

根據與**A46**類似之程序製備**A47/48**。

1.2 A73-80之製備

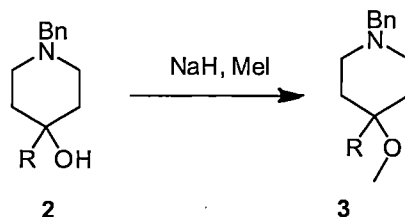


2.1 化合物2之製備



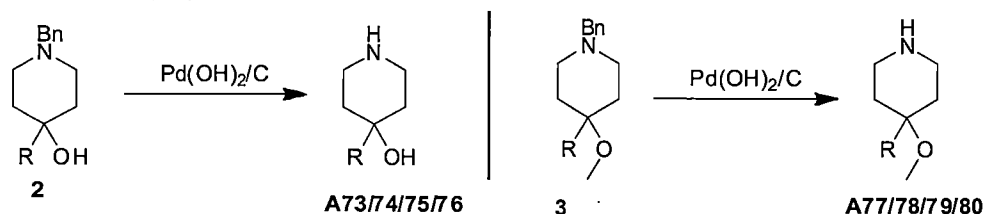
於0°C至4°C下向存於THF中之RMgBr (0.5 M, 20 mmol)中添加化合物**1** (2.0 g, 10.56 mmol)存於THF (20 mL)中之溶液。將所形成混合物於rt下攪拌3 h。藉由NH₄Cl溶液淬滅反應，並用EtOAc (20 mL×3)萃取混合物。濃縮有機層以產生粗產物，藉由管柱層析對其進行純化，從而產生期望產物。

2.2 化合物3之製備



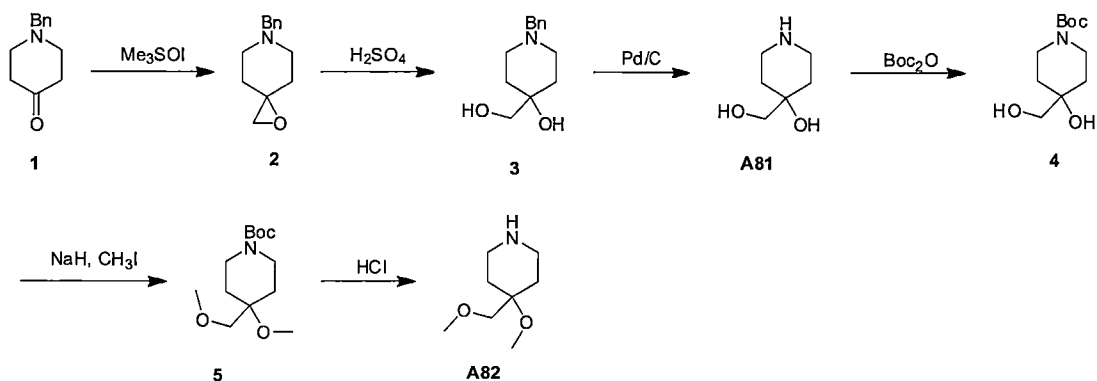
於0°C下向化合物**2** (10 mmol)存於DMF (40 mL)中之溶液中添加NaH (10 mmol)。在攪拌30 min後，逐滴添加MeI (10 mmol)存於DMF(5 mL)中之溶液，並於rt下攪拌4 h。將混合物倒入水中並用EA萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥並在真空中濃縮。經由管柱層析純化殘餘物，從而產生期望產物。

2.3 A73-80之製備

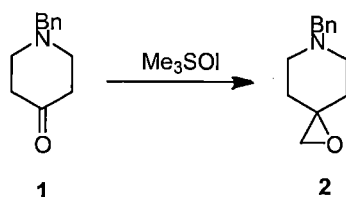


向化合物**2**或**3**存於MeOH中之溶液中添加Pd(OH)₂/C (100 mg)，並在H₂及50 psi下將所形成混合物攪拌過夜。過濾Pd並濃縮濾液，從而產生期望產物。

1.3 A81/82之製備

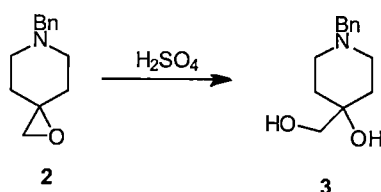


1.3.1 化合物2之製備



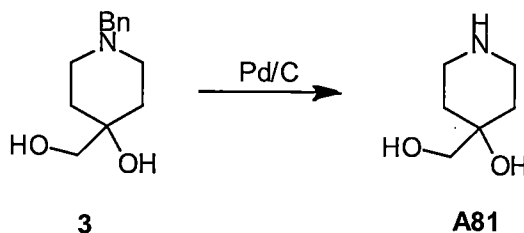
於0°C下向化合物1 (1.9 g, 10 mmol)存於DMSO (30 mL)中之溶液中添加Me₃SOI (3.3 g, 15 mmol)、之後添加NaH (0.6 g, 16 mmol)。將所形成混合物於rt下攪拌過夜。將混合物倒入水中並用EA萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥並在真空中濃縮。經由管柱層析純化殘餘物，從而產生期望產物。(0.46 g, 23%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ: 7.34(m, 4H), 7.30(m, 1H), 3.55(s, 2H), 2.62(s, 2H), 2.55 (m, 4H), 1.83(m, 2H), 1.52(m, 2H)。

1.3.2 化合物3之製備



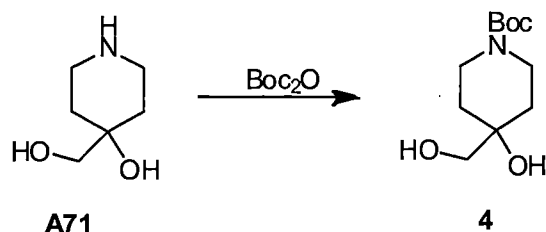
將化合物2 (3.0 g, 14.76 mmol)存於H₂SO₄ (60 mL, 0.2 M)中之混合物於rt下攪拌過夜。將混合物用NaOH溶液中和至pH8。用EtOAc萃取所形成混合物。濃縮合併之有機層，從而產生期望產物(1.5 g, 46%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm: 7.32(m, 4H), 7.27(m, 1H), 3.52(s, 2H), 3.44(s, 2H), 2.64 (m, 2H), 2.36(m, 2H), 2.03(m, 2H), 1.59(m, 4H)。

1.3.3 A81之製備



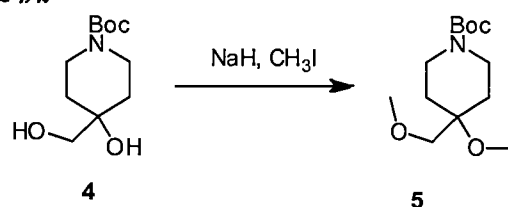
向化合物3 (500 mg, 2 mmol)存於CH₃OH (5 mL)中之溶液中添加Pd(OH)₂/C (50 mg)。將所形成混合物在H₂氣氛下氫化過夜。過濾觸媒並濃縮濾液，從而產生期望產物(200 mg, 68%)。

1.3.4 化合物4之製備



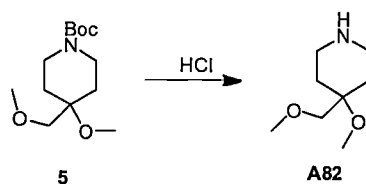
於rt下向A12 (100 mg, 0.762 mmol)及Et₃N (116 mg, 1.14 mmol)存於MeOH (3 mL)中之溶液中添加Boc₂O (200 mg, 0.915 mmol)。將所形成混合物攪拌過夜。濃縮混合物並用DCM (20 mL)稀釋。將所得混合物用水洗滌。濃縮有機層以產生粗產物，其用於下一步驟(180 mg, 68%)。

1.3.5 化合物5之製備



於rt下向NaH (125 mg, 3.11 mmol)存於THF (3 mL)中之懸浮液中添加化合物4之溶液(240 mg, 1.04 mmol)。將所形成混合物攪拌10分鐘。隨後向上述混合物中添加CH₃I (736 mg, 5.19 mmol)。將混合物攪拌過夜。藉由水淬滅反應，且濃縮所形成混合物以產生粗產物，藉由管柱層析對其進行純化，從而產生期望產物(200 mg, 74%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm: 3.72(m, 2H), 3.35(s, 3H), 3.29(s, 2H), 3.24(s, 3H), 3.06 (m, 2H), 1.74(m, 2H), 1.47(m, 1H), 1.46(s, 9H), 1.42(m, 1H)。

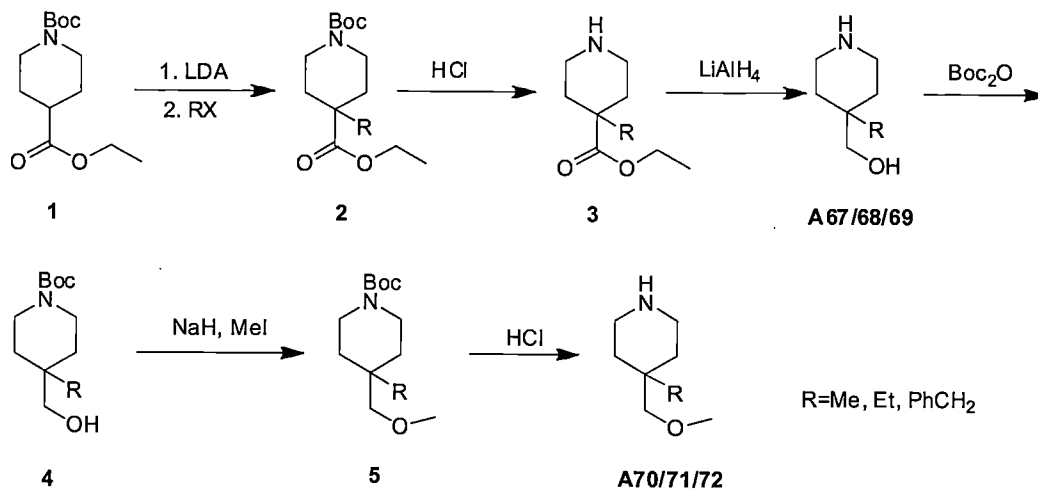
1.3.6 A82之製備



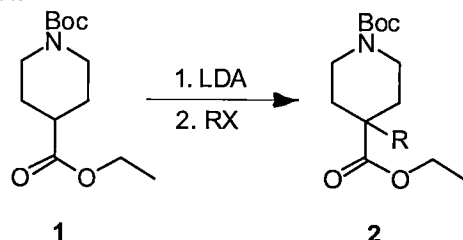
將化合物5 (200 mg, 0.77 mmol)用存於甲醇(10 mL)中之4 N HCl處理，於rt下攪拌20 min。在真空中濃縮混合物，從而產生HCl鹽(150

mg, 99 %)。

1.4 A67-72之製備

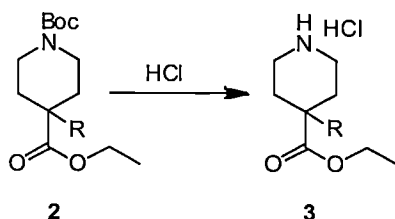


1.4.1 化合物2之製備



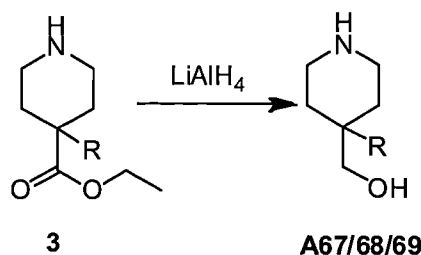
於-30℃下向無水THF溶液(20 mL)中減緩添加LDA (4 mmol)。將溶液冷凍至-75℃且隨後逐滴添加存於THF (10 mL)中之化合物1 (1.00 g, 3.89 mmol)。在添加後，將反應混合物於-30℃下攪拌1 h。逐滴添加存於THF (10 mL)中之RX (5 mmol)。將所得混合物於RT下攪拌過夜。添加NH₄Cl水溶液(30 mL)並用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取水層。乾燥並濃縮有機層以產生粗產物，藉由矽膠上管柱對其進行純化，從而產生產物。

1.4.2 化合物3之製備



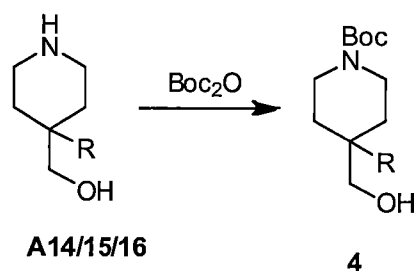
將化合物2 (4.87 mmol)溶解於HCl/二噁烷(20 mL)中。將混合物於rt下攪拌2 h。移除溶劑以產生產物。

1.4.3 A67/68/69之製備



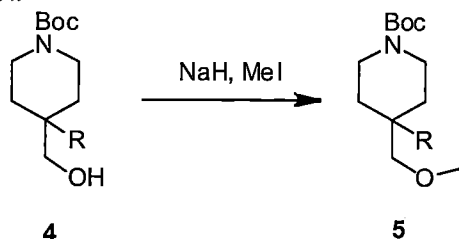
於0℃下將LiAlH₄ (367.80 mg, 9.93 mmol)懸浮於無水THF (30 mL)中。減緩添加存於無水THF (10 mL)中之化合物3 (4.96 mmol)。將反應混合物於RT下攪拌過夜。將反應混合物用水(0.37 mL)及10% NaOH (0.37 mL)淬滅，隨後添加水(1.11 mL)。將混合物於RT下攪拌30 min並過濾。濃縮濾液以產生產物。

1.4.4 化合物4之製備



向TEA (6 mmol)及Boc₂O (5 mmol)存於DCM (40 mL)中之混合物中添加 **A14/15/16** (4.2 mmol)，並於rt下攪拌過夜。將混合物用1N HCl、NaHCO₃及鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥並在真空中濃縮。經由管柱層析純化殘餘物，從而產生期望產物。

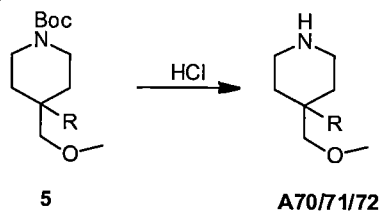
1.4.5 化合物5之製備



將NaH (13 mmol)懸浮於無水THF (10 mL)中並冷卻至0℃。減緩添加化合物4 (6.55 mmol)存於無水THF (10 mL)中之溶液。將反應混合物於0℃下攪拌20 min且隨後逐滴添加MeI (1.4 g, 9.8 mmol)。將所

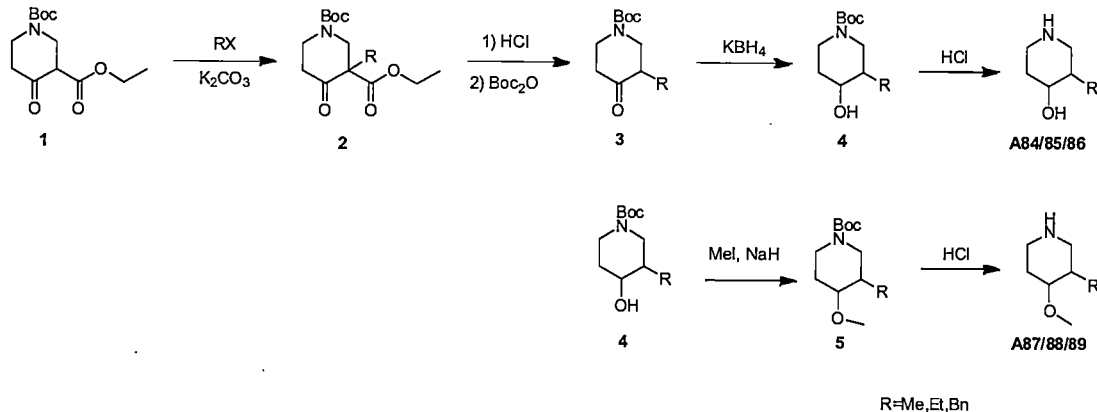
得混合物於RT下攪拌過夜。將反應混合物用水洗滌並濃縮。經由管柱層析純化殘餘物，從而產生期望產物。

1.4.6 A70/71/72之製備

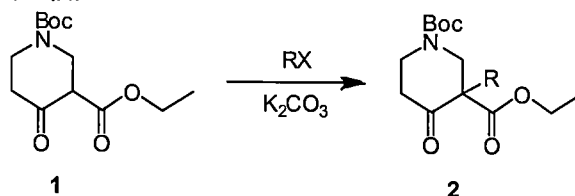


將化合物5 (3.4 mmol)溶解於HCl/二噁烷(20 mL)中。將混合物於RT下攪拌2 h。移除溶劑以產生產物。

1.5 A84-89之製備

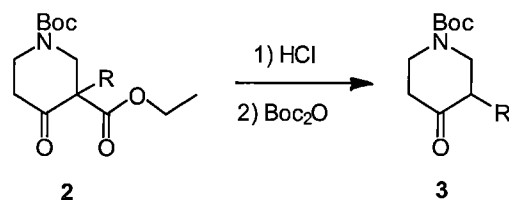


1.5.1 化合物2之製備



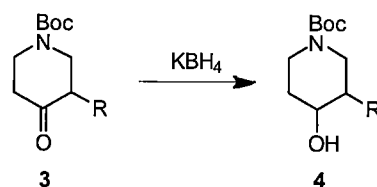
於rt下向化合物1 (2.0 g, 7.37 mmol)及K₂CO₃ (3.06 g, 22.11 mmol)存於丙酮(80 mL)中之溶液中減緩添加RX (2.30 g, 14.74mmol)。將反應混合物在回流下攪拌過夜。過濾並濃縮反應混合物。將殘餘物溶解於水(50 mL)中並用乙酸乙酯(50 mL×2)萃取。乾燥並濃縮有機層，從而產生產物。

1.5.2 化合物3之製備



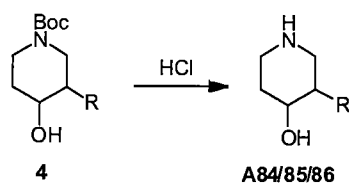
將化合物**2** (13.36 mmol)溶解於20% HCl (50 mL)中。將反應混合物於回流下攪拌2天。移除溶劑並將粗產物溶解於THF (100 mL)及H₂O (20 mL)中。添加Boc₂O (5.83 g, 26.73 mmol)及Na₂CO₃ (4.25 g, 40.10 mmol).將反應混合物於RT下攪拌過夜。藉由管柱純化粗產物，從而產生產物。

1.5.3 化合物4之製備



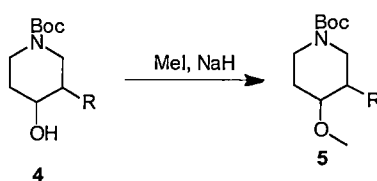
於0℃下向化合物3 (11.00 mmol)存於乙醇(50 mL)中之溶液中減緩添加KBH₄ (0.712 g, 13.20 mmol)。將反應混合物於0℃下攪拌0.5 h並於RT下攪拌2 h。將反應混合物倒入水(50 mL)中並用DCM (50 mL×3)萃取。乾燥並濃縮有機層，從而產生產物。

1.5.4 A84/85/86之製備



將化合物4 (4.36 mmol)溶解於HCl/二噁烷(20 mL)中。將混合物於rt下攪拌2 h。移除溶劑以產生產物。

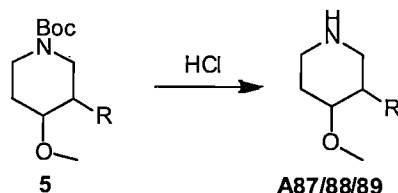
1.5.5 化合物5之製備



於0°C下向化合物**4** (17 mmol)存於無水THF (10 mL)中之溶液中減

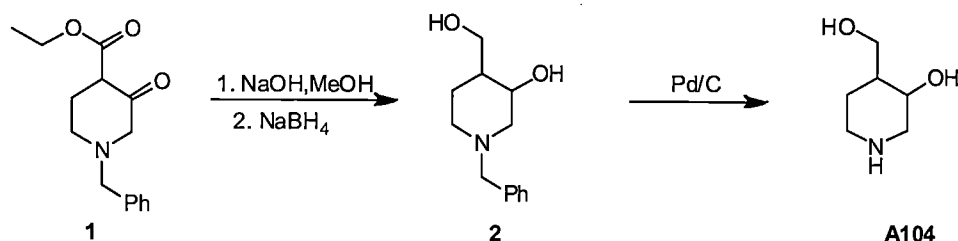
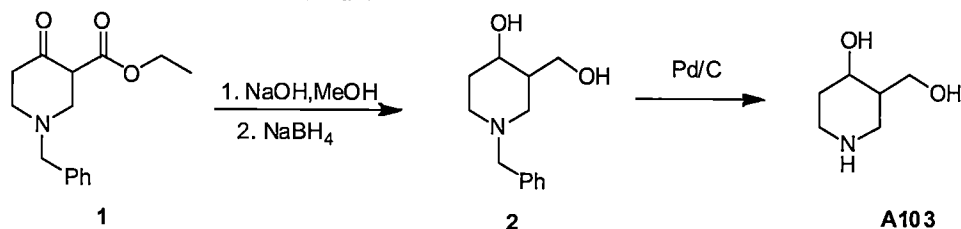
緩添加NaH (20 mmol)。將反應混合物於0℃下減緩攪拌，隨後逐滴添加MeI (20 mmol)。將所得混合物於RT下攪拌過夜。將反應混合物用水洗滌並濃縮。藉由層析純化，從而產生產物。

1.5.4 A87/88/89之製備

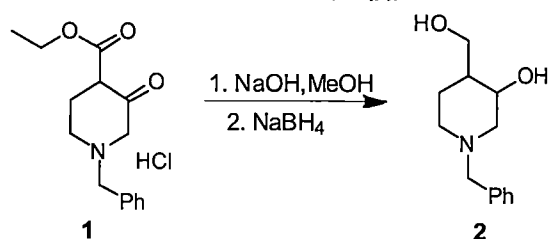


將化合物5 (5.5 mmol)溶解於HCl/二噁烷(25 mL)中。將混合物於rt下攪拌2 h。移除溶劑以產生產物。

1.6 A103/104之製備

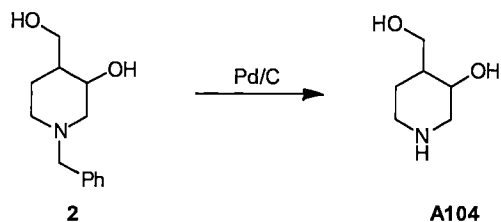


1.6.1 化合物2之製備



向化合物1之溶液(1.9 mmol)中添加存於MeOH (20 ml)中之NaOH (1.9 mmol)，並於rt下攪拌30 min。逐份添加NaBH₄ (14.4 mmol)，並將混合物於rt下攪拌過夜。減緩添加水，並於rt下攪拌30 min。將混合物用EA萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥並在真空中濃縮。經由管柱層析純化殘餘物，從而產生期望產物。

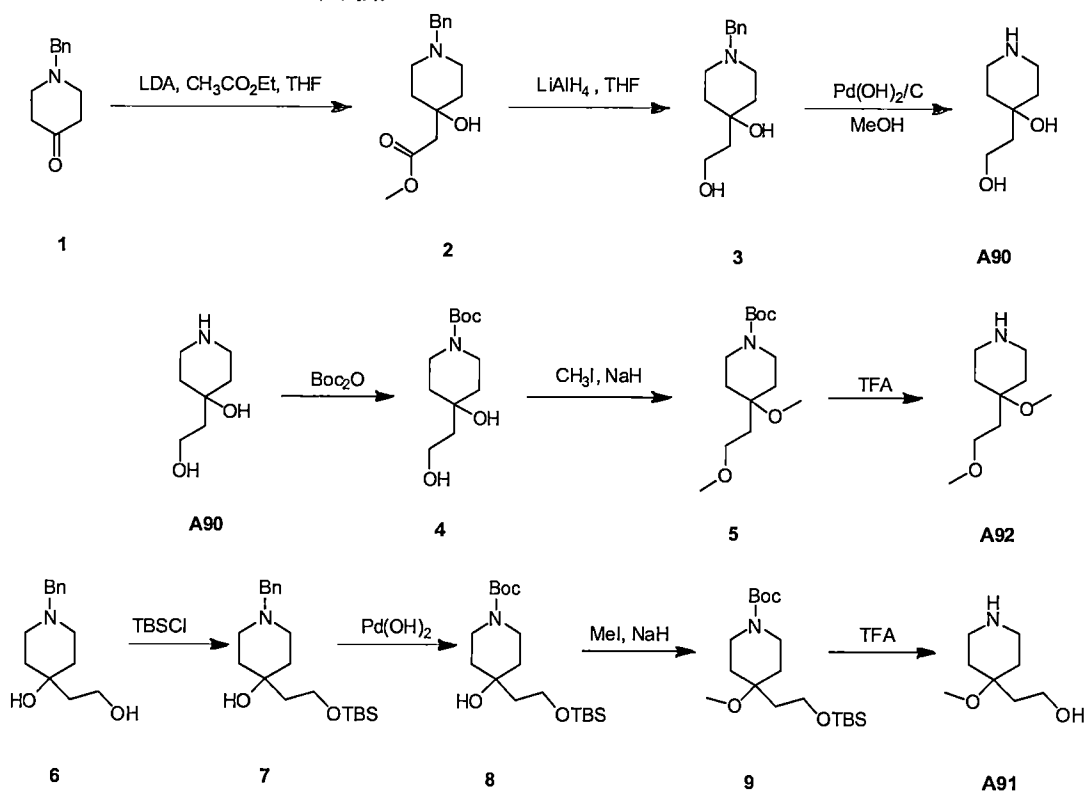
1.6.2 A104之製備



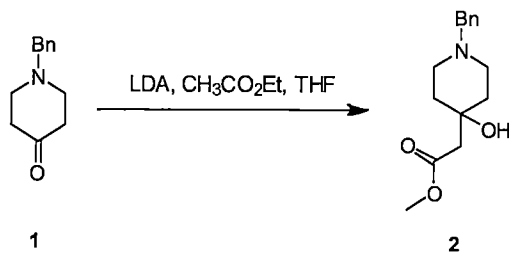
向化合物**2** (450 mg, 2 mmol)存於MeOH (50 mL)中之溶液中添加Pd(OH)₂/C (100 mg)，並在H₂及50 psi下將所形成混合物攪拌過夜。過濾觸媒並濃縮濾液，從而產生期望產物(230 mg, 88 %)。

遵循與**A104**相同之程序製備**A103**。

1.7 A90/91/92之製備



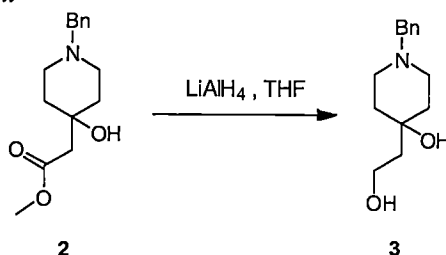
1.7.1 化合物2之製備



於-78℃下向二異丙基醯胺鋰溶液(13 mL, 2.0 M, 存於THF中, 26 mmol)中添加乙酸乙酯(2.11 g, 24 mmol)存於THF (30 mL)中之溶

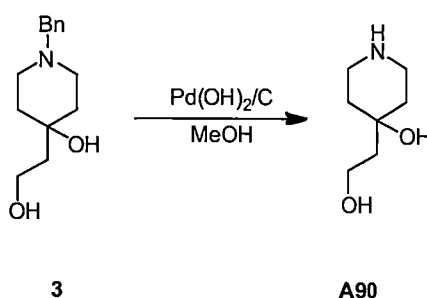
液。在相同溫度下攪拌30 min後，添加化合物**1** (3.8 g, 20 mmol)存於THF (30 mL)中之溶液並將混合物於-40℃下攪拌15 h。將反應溶液用飽和NH₄Cl (100 mL)淬滅並用乙酸乙酯(250 mL×2)萃取。將合併之有機層乾燥(Na₂SO₄)並在真空中濃縮。使用石油醚/乙酸乙酯(2:1)作為洗脫劑對殘餘物進行管柱層析，從而產生白色固體狀化合物**2**。(4.2 g，產率：80%)。

1.7.2 化合物**3**之製備



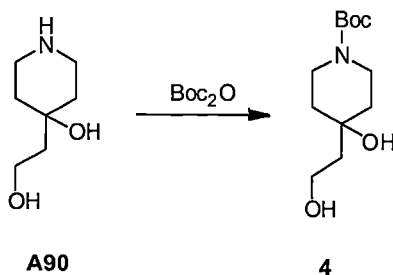
將化合物**2** (2.63 g, 10 mmol)溶解於THF (40 mL)中，隨後添加LiAlH₄ (380 mg, 10 mmol)，將混合物於rt下攪拌1 h。添加水(0.4 g)，隨後添加NaOH (0.4 mL, 10%)，將混合物攪拌30 min，添加水(1.2 mL)，過濾固體，濃縮濾液並用EtOAc (100 mL)萃取，濃縮有機層，從而產生期望化合物**3** (2.1 g，產率：90%)。

1.7.3 A90之製備



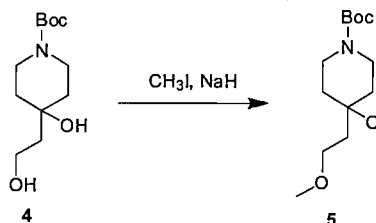
向化合物**3** (460 mg, 2 mmol)存於CH₃OH (5 mL)中之溶液中添加Pd(OH)₂/C (50 mg)。將所形成混合物在H₂氣氛下氫化過夜。過濾觸媒並濃縮濾液，從而產生期望產物**A90** (190 mg, 68%)。

1.7.4 化合物**4**之製備



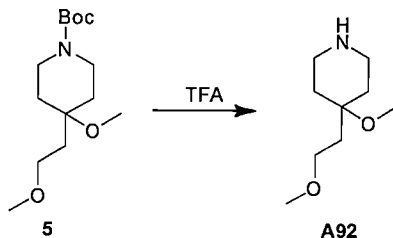
將 **A90** (1.45 g, 10 mmol) 溶解於 MeOH (20 mL) 中，隨後添加 Boc_2O (2.16 g, 10 mmol) 及 TEA (1.5 g, 15 mmol)。將混合物於 rt 下攪拌 3 h。濃縮溶液並用 EA 溶解，用 1N HCl 及 NaHCO_3 洗滌，在真空中濃縮，從而產生期望化合物 **2** (2.3 g，產率：100 %)。

1.7.5 化合物5之製備



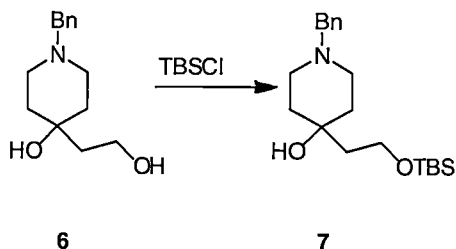
於 rt 下向 NaH (240 mg, 6 mmol) 存於 THF (10 mL) 中之懸浮液中添加化合物 **4** 之溶液 (490 mg, 2 mmol)。將所形成混合物攪拌 10 分鐘。隨後向上述混合物中添加 CH_3I (852 mg, 6 mmol)。將混合物攪拌過夜。藉由水淬滅反應，且濃縮所形成混合物，從而產生粗產物，藉由管柱層析 (PE: EtOAc=10:1) 對其進行純化，從而產生期望產物 (437 mg, 80 %)。

1.7.6 A92之製備



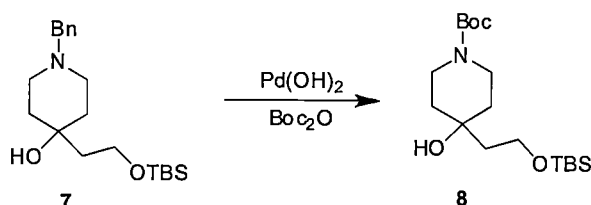
將化合物 **5** (2.73 g, 10 mmol) 溶解於 DCM (20 mL) 中，隨後添加 CF_3COOH (20 mL)，將混合物於室溫下攪拌 2 小時。濃縮溶液，從而產生期望 **A92** (1.6 g, 91 %)。

1.7.7 化合物2之製備：



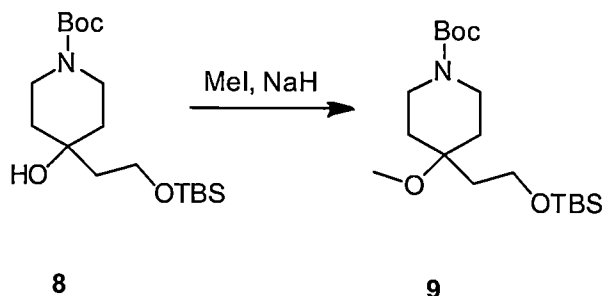
於rt下向化合物**6** (2.4 g, 10 mmol)存於DMF (30 mL)中之溶液中添加TEA (2.02 g, 20 mmol)及TBSCl (1.5 g, 10 mmol)。將所形成混合物攪拌12小時。藉由水(100 mL)淬滅反應，並藉由EtOAc (100 mL)萃取。濃縮有機層以產生粗產物，藉由管柱層析(PE:EtOAc=10:1)對其進行純化，從而產生期望產物(2.0 g, 80 %)。

1.7.8 化合物8之製備



向化合物**7** (700 mg, 2 mmol)存於CH₃OH (5 mL)中之溶液中添加Pd(OH)₂/C (250 mg)及Boc₂O (512 mg, 2mmol)。將所形成混合物在H₂氣氛下氫化過夜。過濾觸媒並濃縮濾液，從而產生期望產物**4** (575 mg, 81%)。

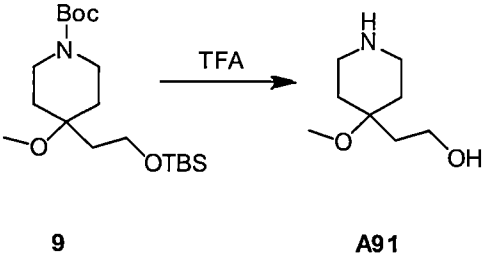
1.7.9 化合物9之製備



於rt下向NaH (240 mg, 6 mmol)存於THF (10 mL)中之懸浮液中添加化合物**8**之溶液(720 mg, 2 mmol)。將所形成混合物攪拌10分鐘。隨後向上述混合物中添加CH₃I (852 mg, 6 mmol)。將混合物攪拌過夜。

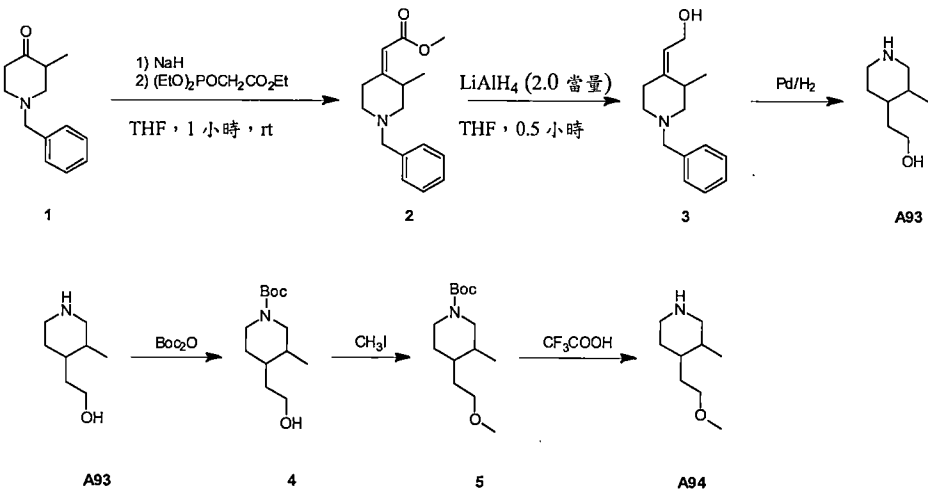
藉由水淬滅反應，且濃縮所形成混合物，從而產生粗產物，藉由管柱層析(PE: EtOAc=10:1)對其進行純化，從而產生期望產物9 (520 mg, 69 %)。

1.7.10 A91之製備

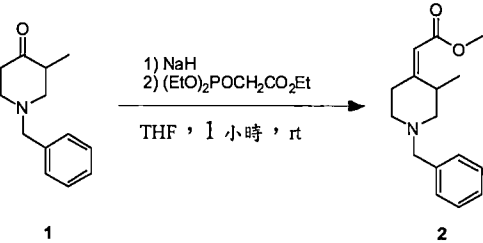


將化合物9 (373 mg, 1 mmol)溶解於DCM (5 mL)中，隨後添加CF₃COOH (5 mL)，將混合物於室溫下攪拌2小時。濃縮溶液，從而產生期望化合物A91 (273 mg, 100 %)。

1.8 A93/94之製備



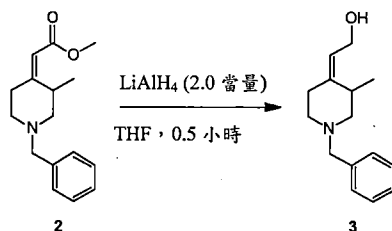
1.8.1 化合物2之製備：



於0℃下向(二乙氧基-磷醯基)-乙酸乙基酯(4.5 g, 20 mmol)存於THF (50 mL)中之溶液中添加NaH (960 mg, 24 mmol)。將所形成混合物攪拌10分鐘。隨後向上述混合物中添加化合物1 (4.1 g, 20 mmol)。

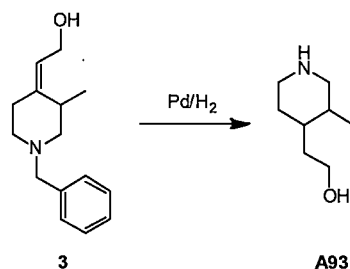
將混合物攪拌過夜。藉由水淬滅反應，並用EtOAc (200 mL)萃取所形成混合物。濃縮有機層以產生粗產物，藉由管柱層析(PE:EtOAc=5:1)對其進行純化，從而產生期望產物2 (3.36 g, 71 %)。

1.8.2 化合物3之製備



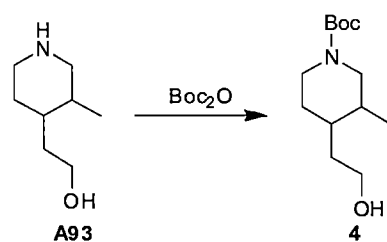
將化合物2 (2.59 g, 10 mmol)溶解於THF (40 mL)中，隨後添加LiAlH₄ (380 mg, 10 mmol)，將混合物於室溫下攪拌1小時。添加水(0.4 g)，隨後添加NaOH (0.4 mL, 10%)，將混合物攪拌30 min，添加水(1.2 mL)，過濾固體，濃縮濾液並用EtOAc (100 mL)萃取，濃縮有機層，從而產生期望化合物5 (2.07 g，產率：90%)。

1.8.3 A93之製備



向化合物3 (2.31 g, 10 mmol)存於CH₃OH (30 mL)中之溶液中添加Pd/C (1.0 g)。將所形成混合物在H₂氣氛下氫化過夜。過濾觸媒並濃縮濾液，從而產生期望產物A93 (1.28 g, 90 %)。

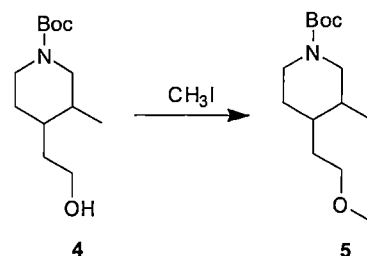
1.8.4 化合物4之製備



將A93 (1.43 g, 10 mmol)溶解於MeOH (20 mL)中，隨後添加Boc₂O (2.16 g, 10 mmol)及TEA (1.5 g, 15 mmol)。將混合物在室溫下

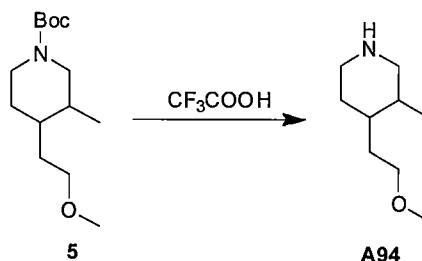
攪拌3小時。在真空中濃縮溶液。將殘餘物用EA溶解，用1N HCl及飽和NaHCO₃洗滌，經Na₂SO₄乾燥並在真空中濃縮，從而產生期望化合物**4** (2.43 g，產率：100%)。

1.8.5 化合物5之製備



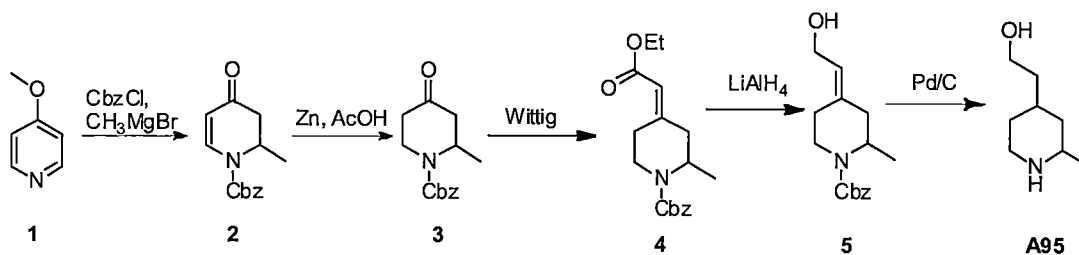
於rt下向NaH (1.2 g, 30 mmol)存於THF (50 mL)中懸浮液中添加化合物**4**溶液(2.43 g, 10 mmol)。將所形成混合物攪拌10分鐘。隨後向上述混合物中添加CH₃I (4.2 g, 30 mmol)。將混合物攪拌過夜。藉由水淬滅反應，且濃縮所形成混合物，從而產生粗產物，藉由管柱層析(PE: EtOAc=10:1)對其進行純化，從而產生期望產物(2.05 g, 80 %)。

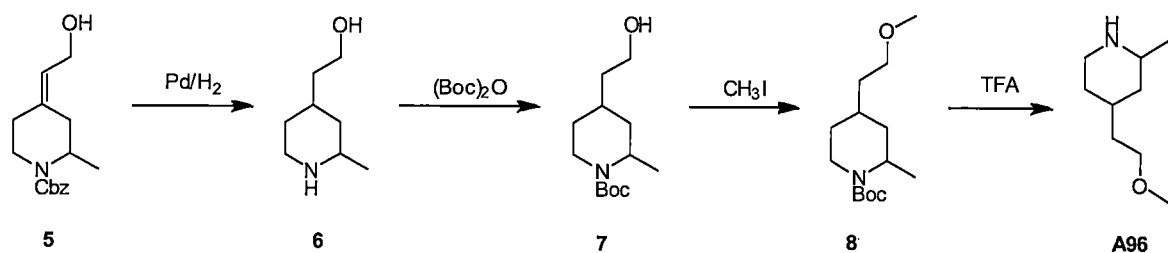
1.8.6 A94之製備



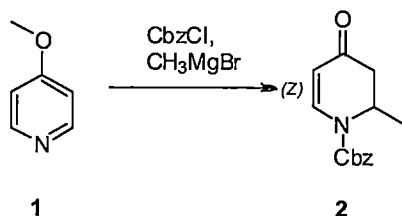
將化合物**5** (2.57 g, 10 mmol)溶解於DCM (20 mL)中，隨後添加CF₃COOH (20 mL)，將混合物於室溫下攪拌2小時。在真空中濃縮溶液，從而產生期望A94 (1.57 g, 100 %)。

1.9 A95/96之製備



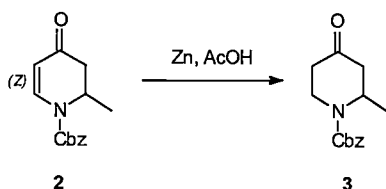


1.9.1 化合物2之製備：



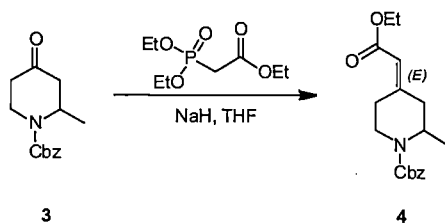
於 0°C 下向化合物1 (10.9 g, 100 mmol)存於THF (100 mL)中之溶液中添加CbzCl (17.6 g, 100 mmol)。將所形成混合物攪拌10分鐘。隨後向上述混合物中添加 CH_3MgBr (100 mL, 100 mmol)。將混合物攪拌過夜。藉由水淬滅反應，並用EtOAc (200 mL)萃取所形成混合物。濃縮有機層以產生粗產物，藉由管柱層析(PE:EtOAc=4:1)對其進行純化，從而產生期望產物2 (14.7 mg, 58 %)。

1.9.2 化合物3之製備



於rt下向Zn (6.5 g, 100 mmol)存於AcOH (50 mL)中之懸浮液中添加化合物2之溶液(4.9 g, 20 mmol)。將混合物攪拌過夜。過濾並濃縮反應物以產生粗產物，藉由管柱層析(PE:EtOAc=5:1)對其進行純化，從而產生期望產物3 (2.9 g, 62 %)。

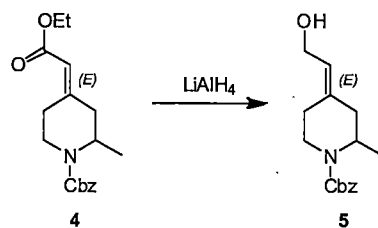
1.9.3 化合物4之製備



於 0°C 下向(二乙氧基-磷醯基)-乙酸乙基酯(4.5 g, 20 mmol)存於

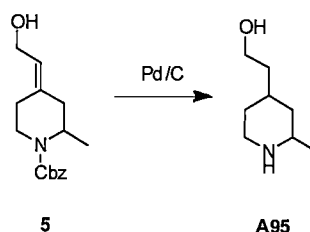
THF (50 mL)中之溶液中添加NaH (960 mg, 24 mmol)。將所形成混合物攪拌10分鐘。隨後向上述混合物中添加化合物3 (4.94 g, 20 mmol)。將混合物攪拌過夜。藉由水淬滅反應，並用EtOAc (200 mL)萃取所形成混合物。濃縮有機層以產生粗產物，藉由管柱層析(PE:EtOAc=5:1)對其進行純化，從而產生期望產物4 (3.94 g, 62 %)。

1.9.4 化合物5之製備



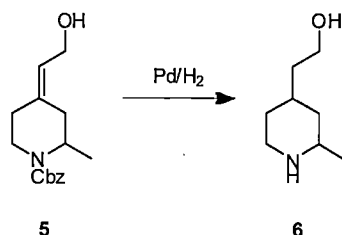
將化合物4 (3.17 g, 10 mmol)溶解於THF (40 mL)中，隨後添加LiAlH₄ (380 mg, 10 mmol)，將混合物於室溫下攪拌1小時。添加水(0.4 g)，隨後添加NaOH (0.4 mL, 10%)，將混合物攪拌30 min，添加水(1.2 mL)，過濾固體，濃縮濾液並用EtOAc (100 mL)萃取，濃縮有機層，從而產生期望化合物5 (2.47 g，產率：90%)。

1.9.5 A95之製備



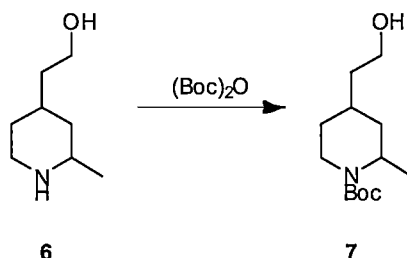
向化合物5 (2.75 g, 10 mmol)存於CH₃OH (30 mL)中之溶液中添加Pd/C (1.0 g)。將所形成混合物在H₂氣氛下氫化過夜。過濾觸媒並濃縮濾液，從而產生期望產物A33 (1.28 g, 90 %)。

1.9.6 化合物6之製備



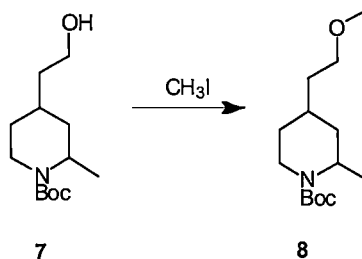
向化合物5 (2.31 g, 10 mmol)存於CH₃OH (30 mL)中之溶液中添加Pd/C (1.0 g)。將所形成混合物在H₂氣氛下氫化過夜。過濾觸媒並濃縮濾液，從而產生期望產物(1.28 g, 90 %)。

1.9.7 化合物7之製備



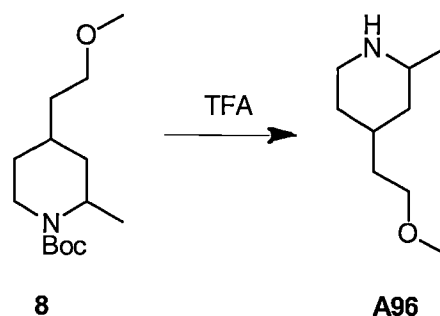
將化合物6 (1.43 g, 10 mmol)溶解於MeOH (20 mL)中，隨後添加Boc₂O (2.16 g, 10 mmol)及TEA (1.5 g, 15 mmol)。將混合物在室溫下攪拌3小時。在真空中濃縮溶液，用EA溶解，用1N HCl及NaHCO₃洗滌，經Na₂SO₄乾燥並在真空中濃縮，從而產生期望化合物7 (2.43 g，產率：100%)。

1.9.8 化合物8之製備



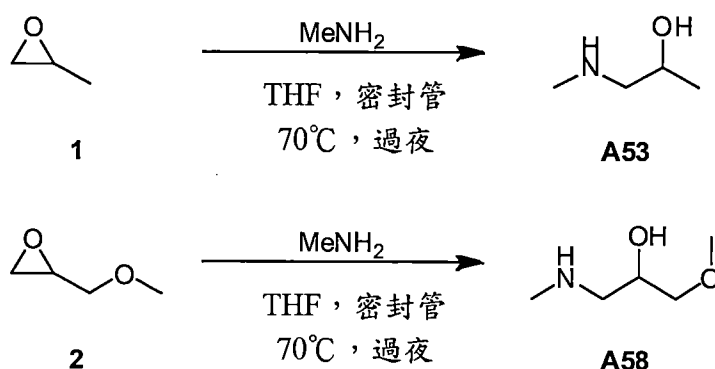
於rt下向NaH (1.2 g, 30 mmol)存於THF (50 mL)中懸浮液中添加化合物7之溶液(2.43 g, 10 mmol)。將所形成混合物攪拌10分鐘。隨後向上述混合物中添加CH₃I (4.2 g, 30 mmol)。將混合物攪拌過夜。藉由水淬滅反應，且濃縮所形成混合物，從而產生粗產物，藉由管柱層析(PE: EtOAc=10:1)對其進行純化，從而產生期望產物(2.05 g, 80 %)。

1.9.9 A96之製備



將化合物**8** (2.57 g, 10 mmol)溶解於DCM (20 mL)中，隨後添加CF₃COOH (20 mL)，將混合物於室溫下攪拌2小時。濃縮溶液，從而產生期望化合物**H** (1.57 g, 100 %)。

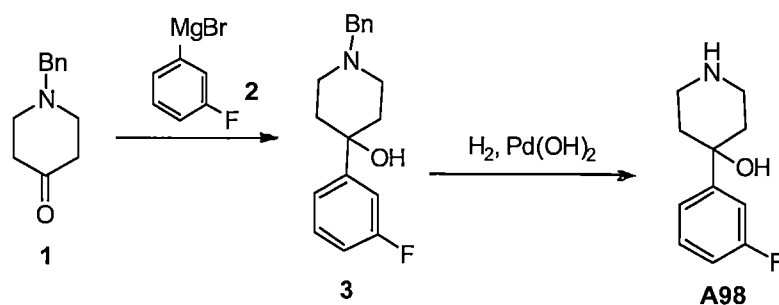
1.10 A53/58之製備



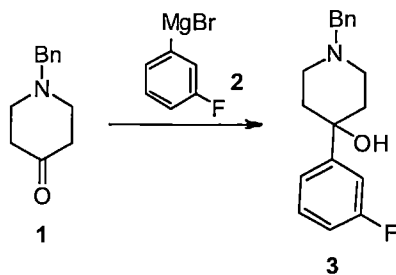
在密封管中將化合物**1** (1.2 g, 20 mmol)及MeNH₂存於THF中之混合物加熱至70°C過夜。在真空中濃縮混合物。將殘餘物重新溶解於甲苯中，並在真空中濃縮，從而產生期望產物**A53** (1.8 g, 98 %)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm: 3.79 - 3.84(m, 1H), 2.42 - 2.46 (m, 2H), 3.35(s, 3H), 1.16 (d, 2H)。

遵循與**A53**相同之程序製備**A58**。

1.11 A98之製備

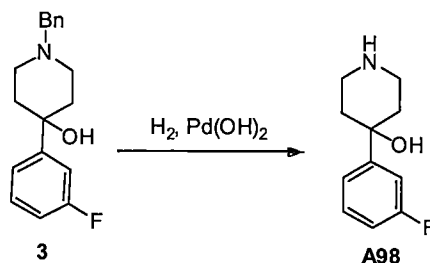


1.11.1 化合物3之製備



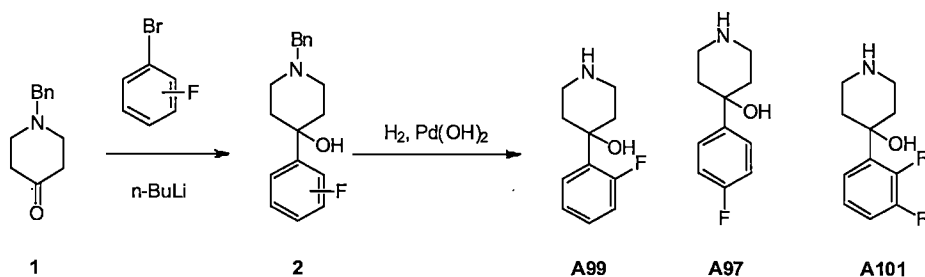
於0℃下向化合物**2** (10 mL, 1 M, 10 mmol)存於THF中之溶液中添加化合物**1** (0.95 g, 5 mmol)存於THF (20 mL)中之溶液。將所形成混合物於rt下攪拌3 h。藉由NH₄Cl溶液淬滅反應，並用EtOAc (20 mL×3)萃取混合物。濃縮有機層以產生粗產物，藉由管柱層析對其進行純化，從而產生期望產物(1.1 g, 78 %)。LCMS: 286.3 [M+1]。

1.11.2 A98之製備

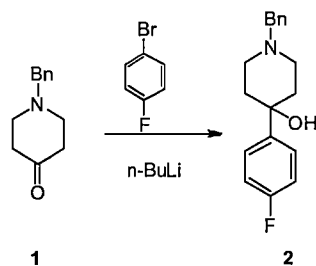


向化合物**3** (1.1 g, 3.8 mmol)存於MeOH中之溶液中添加Pd(OH)₂/C (100 mg)，並在H₂氣球下將所形成混合物攪拌過夜。過濾Pd並濃縮濾液，從而產生期望產物(680 mg, 90 %)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm: 7.24 - 7.38 (m, 3H), 6.95 - 7.00 (m, 1H), 3.10 - 3.17 (m, 2H), 2.98 - 3.01 (m, 2 H), 1.99 - 2.06 (m, 2H), 1.72 - 1.79 (m, 2H)。

1.12 A97/99/101之製備

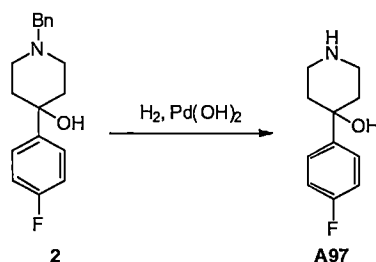


1.12.1 化合物2之製備



於-78℃及N₂下向1-溴-4-氟苯(1.75 g, 10 mmol)存於THF中之溶液中添加n-BuLi (4 mL, 10 mmol, 2.5 M)。攪拌15 min後，於-78℃下逐滴添加化合物1 (0.95 g, 5 mmol)存於THF (20 mL)中之溶液。將所形成混合物於rt下攪拌3 h。藉由NH₄Cl溶液淬滅反應，並用EtOAc (20 mL×3)萃取混合物。濃縮有機層以產生粗產物，藉由管柱層析對其進行純化，從而產生期望產物(0.9 g, 64 %)。LCMS: 286.3 [M+1]。

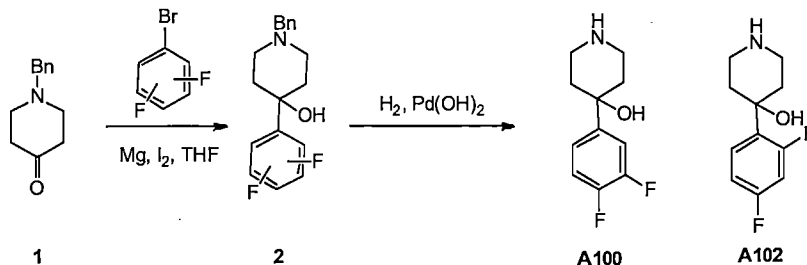
1.12.2 A97之製備



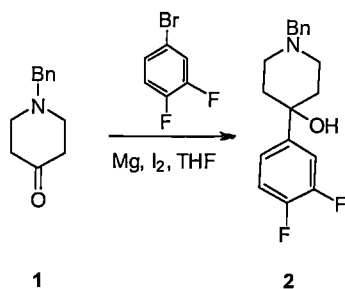
向化合物2 (0.9 g, 3.1 mmol)存於MeOH中之溶液中添加Pd(OH)₂/C (100 mg)，並在H₂氣球下將所形成混合物攪拌過夜。過濾Pd並濃縮濾液，從而產生期望產物(0.5 g, 82 %)。LCMS: 196.2 [M+1]。

遵循與A97相同之程序製備A99/101。

1.13 A100/102之製備

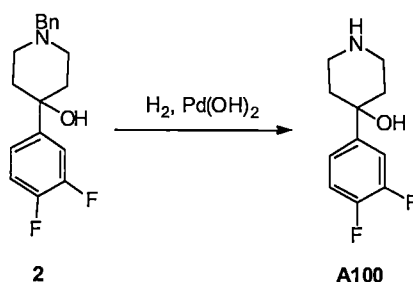


1.12.1 化合物2之製備



於rt及N₂下向4-溴-1,2-二氟苯(3.86 g, 20 mmol)存於THF (50 mL)中之溶液中添加I₂ (64 mg, 0.25 mmol)，之後添加Mg (0.48 g, 20 mmol)。攪拌1 h後，Mg消失，於0℃下逐滴添加化合物1 (1.9 g, 10 mmol)存於THF (20 mL)中之溶液。將所形成混合物於rt下攪拌3 h。藉由NH₄Cl溶液淬滅反應，並用EtOAc (500 mL×3)萃取混合物。濃縮有機層以產生粗產物，藉由管柱層析對其進行純化，從而產生期望產物 (2.8 g, 93 %)。LCMS: 304.1 [M+1]。

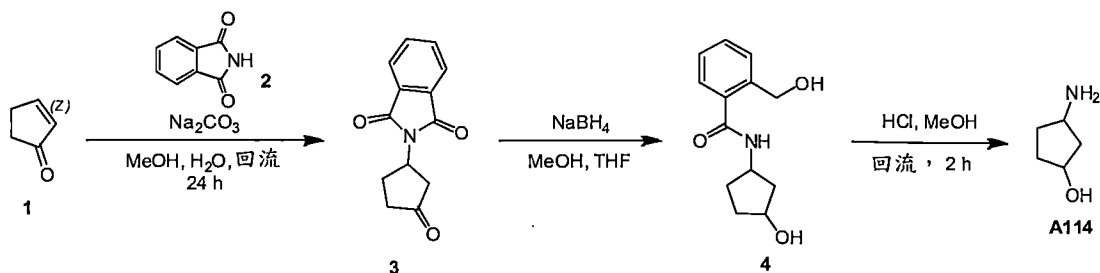
1.12.2 A100之製備



向化合物2 (2.8 g, 9.3 mmol)存於MeOH (200 mL)中之溶液中添加Pd(OH)₂/C (0.5 g)，並在H₂氣球下將所形成混合物攪拌過夜。過濾Pd並濃縮濾液，從而產生期望產物(1.6 g, 80 %)。LCMS: 214.1 [M+1]。

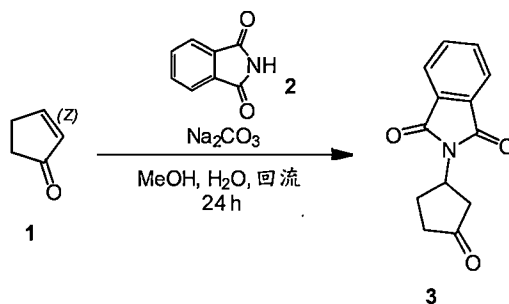
遵循與A100相同之程序製備A102。

1.14 A114之製備



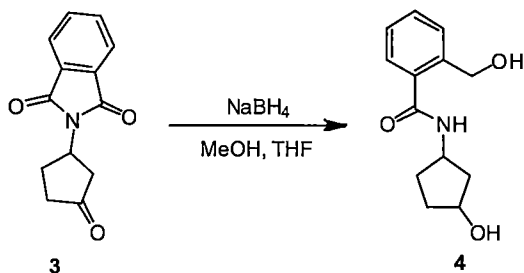
1.

1.14.1 化合物2之製備



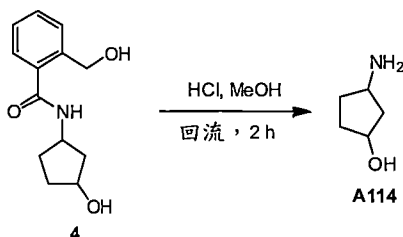
向化合物1 (6.5 g, 79 mmol)及化合物2 (10.2 g, 69 mmol)存於 MeOH (100 mL)中之漿液中添加 Na_2CO_3 水溶液 (6 mL, 2 N, 12 mmol), 並於rt下攪拌24 h。藉由過濾收集固體, 用MeOH洗滌並在真空中乾燥, 其用於下一步驟(14 g, 粗製)。LCMS: 230.2 $[\text{M}+1]$ 。

1.14.1 化合物4之製備



於 0°C 下向化合物3 (14 g, 61 mmol)存於 MeOH/THF (300 mL/50mL)中之混合物中添加 NaBH_4 (3.4 g, 90 mmol), 並於rt下攪拌過夜。向淬滅反應物中減緩添加1 N HCl 。在真空中濃縮混合物, 並用 EtOAc (500 mL $\times$ 3)萃取混合物。濃縮有機層以產生粗產物, 藉由管柱層析對其進行純化, 從而產生化合物4 (8.0 g, 57 %)。LCMS: 236.1 $[\text{M}+1]$ 。

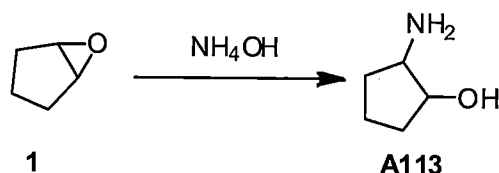
1.14.3 A114之製備



向濃 HCl (10 mL)中添加化合物4 (8.0 g, 34 mmol)存於 MeOH (100

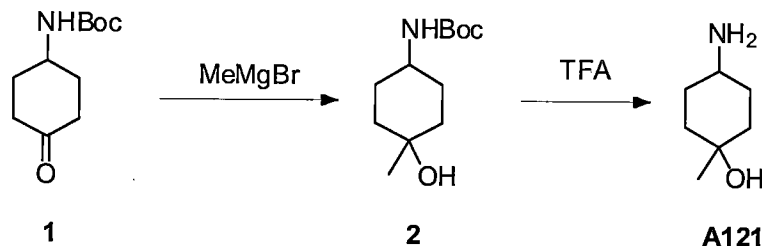
mL)中之混合物，並加熱回流2 h。在真空中濃縮混合物。將殘餘物用水溶解並用EA洗滌。在真空中濃縮水相，從而產生呈HCl鹽形式之期望產物(2.8 g, 82 %)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm: 4.33 (bs, 1H), 3.66 (bs, 1H), 2.08 - 2.16 (m, 2H), 1.74 - 1.90 (m, 4 H)。

1.15 A113之製備

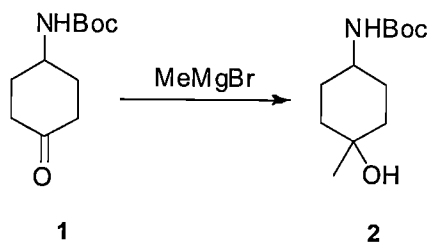


在密封管中將化合物**1** (4.2 g, 50 mmol)及氨(25 %, 20 mL)存於MeOH(100 mL)中之混合物加熱至60°C過夜。在真空中濃縮混合物。將殘餘物用0.5 N HCl (20mL)溶解並用EA洗滌。在真空中濃縮水相，從而產生期望產物A44，其直接用於下一步驟(3.0 g, 59 %)。

1.16 A121之製備

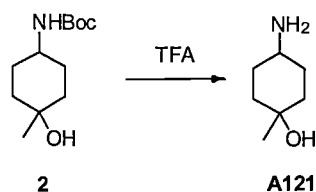


1.16.1 化合物2之製備



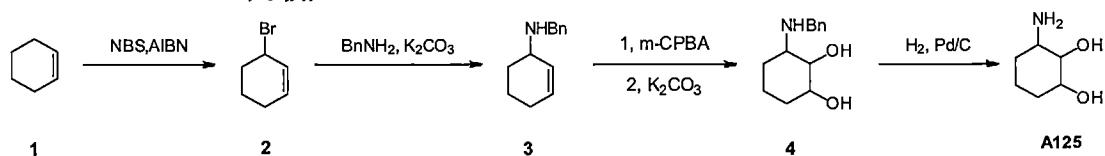
於0°C至4°C下向存於THF中之MeMgBr (3 mL, 12 mmol)中逐滴添加化合物**1** (1.0 g, 4.7 mmol)存於THF (20 mL)中之溶液。將所形成混合物於rt下攪拌3 h。藉由NH₄Cl溶液淬滅反應，並用EtOAc (20 mL×3)萃取混合物。濃縮有機層，從而產生期望產物**2**，其未經進一步純化即直接用於下一步驟(0.97 g, 94%)。

1.16.2 A121之製備

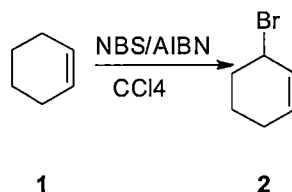


向化合物**2** (970 mg, 4.43 mmol)存於DCM (10 mL)中之溶液中添加TFA (5 mL)。將所形成混合物於rt下攪拌過夜。濃縮反應混合物，從而產生產物**A121** (1.3 g)，其直接用於下一步驟。

1.17 A125之製備

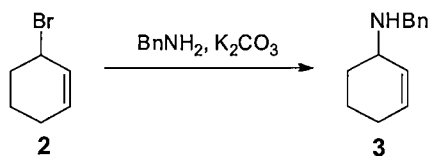


1.17.1 化合物2之製備：



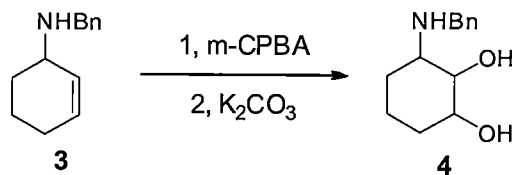
於rt下向化合物**1** (8.2 g, 0.1 mol)及NBS (21.4 g, 0.12 mol)存於CCl₄ (100 mL)中之溶液中添加AIBN (3.3 g, 20 mmol)，並加熱回流3 h。將混合物用Na₂SO₃、飽和 NaHCO₃及鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥並濃縮，從而獲得期望產物**2** (8.5 g, 53 %)，其直接用於下一步驟。

1.17.2 化合物3之製備



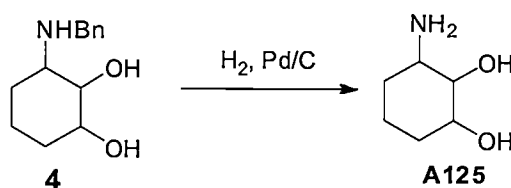
向化合物**2** (4.0g, 24.8 mmol)及苯基甲胺(3.2 g, 29.8 mmol)存於無水THF (60 mL)中之溶液中添加K₂CO₃ (5.1 g, 37.2 mmol)，並加熱至60 °C達5 h。冷卻至rt後，將混合物用EA及H₂O (80 mL)稀釋。用EA (100 mL×3)萃取水相。將合併之有機相用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，濃縮，從而獲得粗產物，藉由矽膠管柱層析(存於PE中之20-50% EtOAc)對其進行純化，從而獲得**3** (3.1 g，68%產率)。LCMS: 187 [M+1]。

1.17.3 化合物4之製備



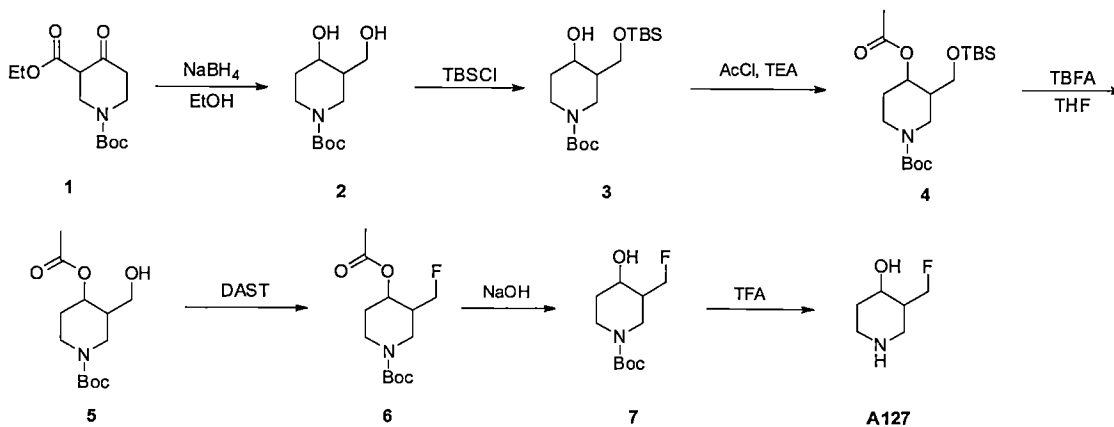
將化合物3 (1.0 g, 5.3 mmol)溶解於DCM (20 mL)中，添加CF₃COOH (3.0 g, 26.7 mmol)並於rt下攪拌30分鐘。添加m-CPBA (1.5 g, 8.6 mmol)並將混合物於rt下攪拌過夜。向反應混合物中添加NaHCO₃水溶液並分離各相並用DCM (3 50 mL)萃取。將合併之有機萃取物乾燥，過濾並在真空中濃縮，從而得到粗製胺基二醇。藉由SiO₂ (EA)上層析進行純化，從而產生無色油狀物4 (600 mg, 51 %)。LCMS: 222 [M+1]。

1.17.4 A125之製備

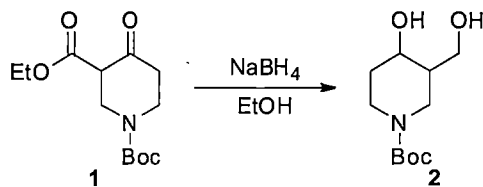


向化合物5 (600 mg, 2.7 mmol)存於CH₃OH (8 mL)中之溶液中添加Pd(OH)₂/C (60 mg)。將所形成混合物在H₂氣氛下氫化過夜。過濾觸媒並濃縮濾液，從而產生期望產物(340 mg, 95%)。

1.18 A127之製備

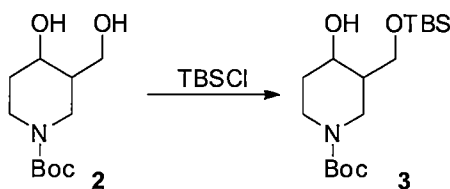


1.18.1 化合物2之製備



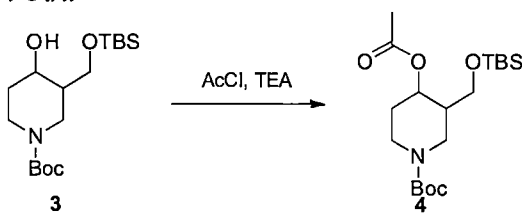
於0℃下向**化合物1** (7.0 g, 25.8 mmol)存於EtOH (100 mL)中之溶液中逐份添加NaBH₄ (9.8 g, 258 mmol)。將反應混合物於0℃下攪拌0.5 h且隨後於rt下攪拌過夜。將反應混合物倒入水(100 mL)中並用DCM (100 mL×3)萃取。乾燥並濃縮有機層，從而產生產物**2** (4.5 g, 75%)。

1.18.3 化合物3之製備



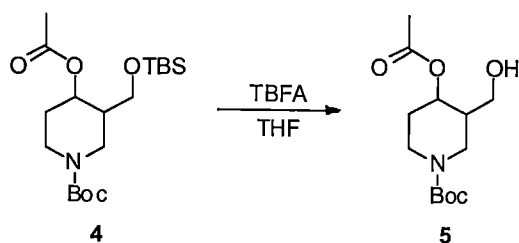
於0℃下向**化合物2** (2.5 g, 10.8 mmol)及咪唑(0.9 g, 12 mmol)存於無水DCM (30 mL)中之溶液中逐滴添加TBSCl (1.7 g, 11.4 mmol)。在完全添加後，將溶液升溫至rt，並攪拌2 h。將反應混合物用DCM溶解，用1N HCl、飽和NaHCO₃及鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥並濃縮，從而獲得期望產物**3** (3.3 g, 89%)。LCMS: 345 [M+1]。

1.18.4 化合物4之製備



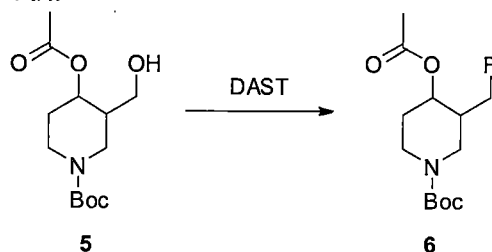
於0℃下向**化合物3** (3.3 g, 9.6 mmol)及TEA(1.16 g, 11.5 mmol)存於無水THF (30 mL)中之溶液中逐滴添加AcCl (0.83 g, 11.6 mmol)。在完全添加後，將溶液升溫至rt，並攪拌2 h。將反應混合物用DCM溶解，用1N HCl、飽和Na₂CO₃及鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥並濃縮，從而獲得期望產物**4** (3.5 g, 95%)。LCMS: 388 [M+1]

1.18.5 化合物5之製備



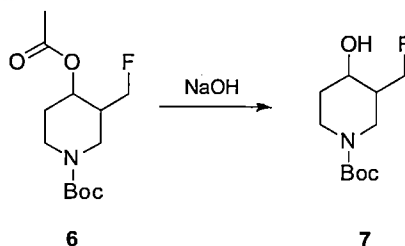
向**化合物4** (3.5 g, 9.0 mmol)存於THF (40 mL)中之溶液中添加TBAF (2.75 g, 10 mmol)。將所形成混合物於rt下攪拌過夜。將混合物倒入水中並用EA萃取。將合併之有機相用1N HCl、飽和NaHCO₃及鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥並在真空中濃縮。經由管柱層析純化殘餘物，從而產生期望產物**5** (2.4 g, 96%)。

1.18.6 化合物6之製備



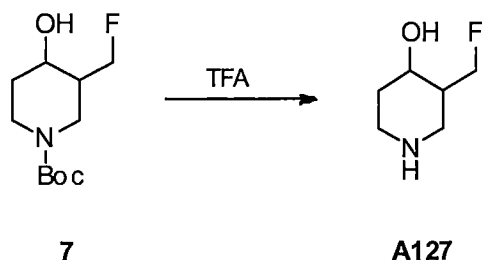
於-78℃及N₂下向**化合物5** (1.0 g, 3.7 mmol)存於無水DCM (15 mL)中之溶液中逐滴添加DAST(1.19 g, 7.4 mmol, 2.0當量)。在添加後，將溶液逐漸升溫至rt並攪拌2 h。將反應物用飽和 NaHCO₃ (30 mL)淬滅，用DCM (30 mL×3)萃取，合併有機層，用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥並濃縮，從而獲得期望產物 **6** (870 mg, 87%)。

1.18.7 化合物7之製備



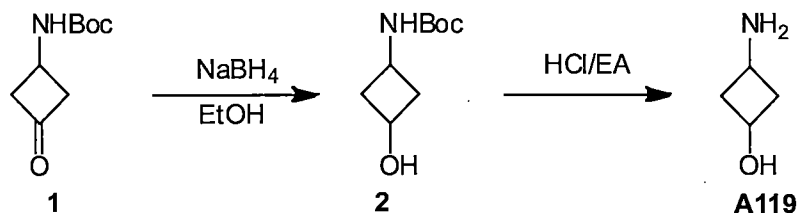
向**化合物6** (870 mg, 3.2 mmol)存於MeOH/H₂O (10 mL, v:v=4:1)中之溶液中添加NaOH (256 mg, 6.4 mmol)。將所形成混合物於rt下攪拌過夜。將反應混合物用1N HCl溶液中和並濃縮，從而產生粗產物(720 mg, 96%)。

1.18.7 A127之製備

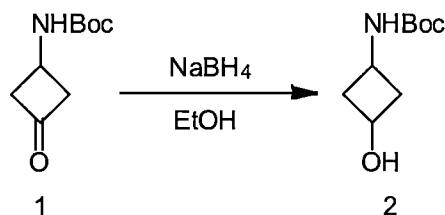


向化合物7 (720 mg, 3.1 mmol)存於DCM (6 mL)中之溶液中添加TFA (5 mL)。將所形成混合物於rt下攪拌過夜。濃縮反應混合物，從而產生粗產物(800 mg，粗製)，其直接用於下一步驟。

1.19 A119之製備

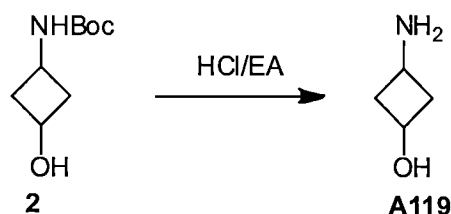


1.19.1 化合物2之製備



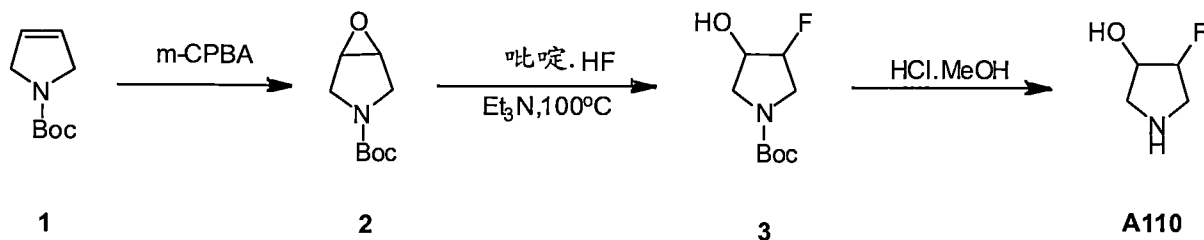
於0°C下向化合物1 (4.0 g, 21.6 mmol)存於乙醇(40 mL)中之溶液中緩慢添加NaBH₄ (1.64 g, 43.2 mmol)。將反應混合物於rt下攪拌5 h。將反應混合物用NH₄Cl (50 mL)淬滅並用乙酸乙酯(50 mL)萃取。乾燥並濃縮有機層，從而產生產物。

1.19.2 A119之製備

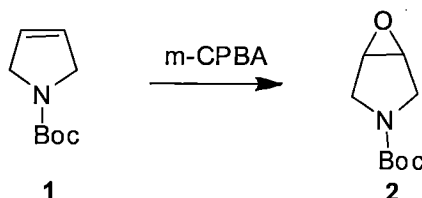


將化合物2 (4g 21.6 mmol)溶解於HCl/EtOAc (25 mL)中。將混合物於rt下攪拌2 h。移除溶劑以產生產物。

1.20 A110之製備

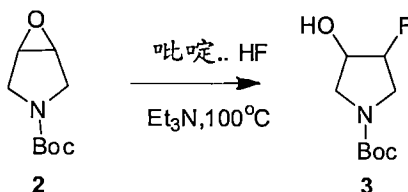


1.20.1 化合物2之製備



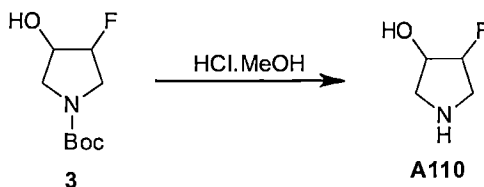
於室溫下向化合物1 (4.0 g, 0.024 mmol)存於CH₂Cl₂ (40 mL)中之溶液中添加m-CPBA (0.3 mol)，並將混合物於rt下攪拌12小時。將混合物用Na₂SO₃淬滅，用NaHCO₃洗滌並濃縮，從而產生化合物2 (4.4 g, 100 %)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm: 3.73 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.23 (m, 2H), 1.37 (s, 9H)。

1.20.2 化合物3之製備



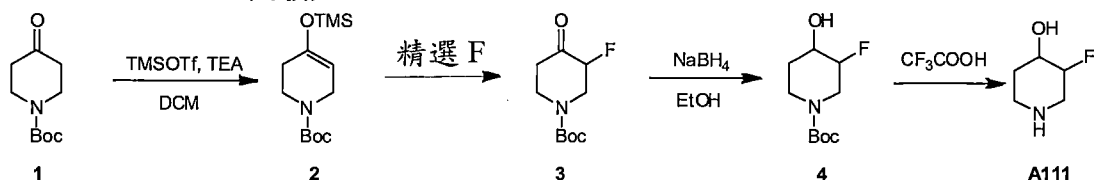
於0°C下向化合物2 (2.0 g, 0.01 mmol)存於Et₃N (20 mL)中之溶液中添加吡啶HF (3 mL)，並將混合物加熱至80°C達12小時。隨後在真空中濃縮混合物。將殘餘物用AcOEt稀釋，用NH₄Cl水溶液及鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥並在真空中濃縮。藉由管柱層析(PE:EA=4:1)純化殘餘物，從而產生期望產物。

1.20.3 A110之製備

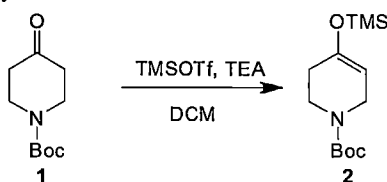


於0℃下向**化合物3** (0.5g, 0.002 mol)存於無水DCM (2 mL)中之溶液中添加TFA (2 mL)。將所形成混合物攪拌2 h並濃縮，從而產生用於下一步驟之期望產物(500 mg, 100%)。

1.21 A111之製備



1.21.1 化合物2之製備



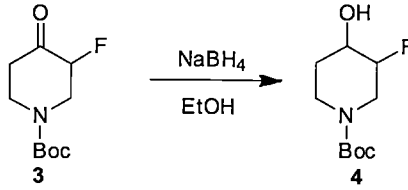
於室溫下向**化合物1** (4 g, 0.02 mol)存於DCM (40 mL)中溶液中添加TMSOTf (6.6 g, 0.03 mol)、Et₃N (6.0 g, 0.06 mol)。將反應混合物攪拌1小時。隨後濃縮反應混合物，藉由管柱層析(PE:AcOEt=10:1)對其進行純化，從而產生**化合物2** (4.3 g, 80%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm: 4.79 (s, 1H), 3.87 (m, 2H), 3.52 (m, 2H), 2.11 (s, 1H), 1.43 (s, 9H), 0.16 (s, 9H)。

1.21.2 化合物3之製備



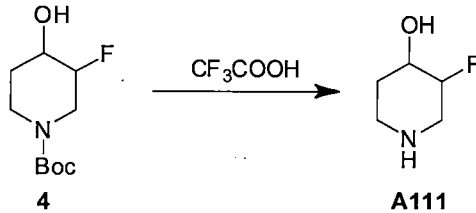
將**化合物2** (250 mg, 0.92 mmol)、精選F (360 mg, 0.92 mmol)存於MeCN (20 mL)中之混合物攪拌4小時。濃縮混合物並藉由管柱層析(PE:AcOEt=4:1)純化，從而產生**化合物3** (180 mg, 90%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm: 4.10~4.84 (m, 1H), 3.63~3.66 (m, 1H), 3.14~3.21 (m, 1H), 2.48~2.52 (m, 1H), 2.35~2.39 (m, 2H), 1.42 (s, 9H)。

1.21.3 化合物4之製備



於0℃下向化合物3 (1 g, 4.6 mmol)存於乙醇(10 mL)中之溶液中緩慢添加NaBH₄ (0.3 g, 7.8 mmol)。將反應混合物於0℃下攪拌0.5 h並於室溫下攪拌4小時。將反應混合物用NH₄Cl水溶液淬滅並用AcOEt萃取。乾燥並濃縮有機層，從而產生期望產物。

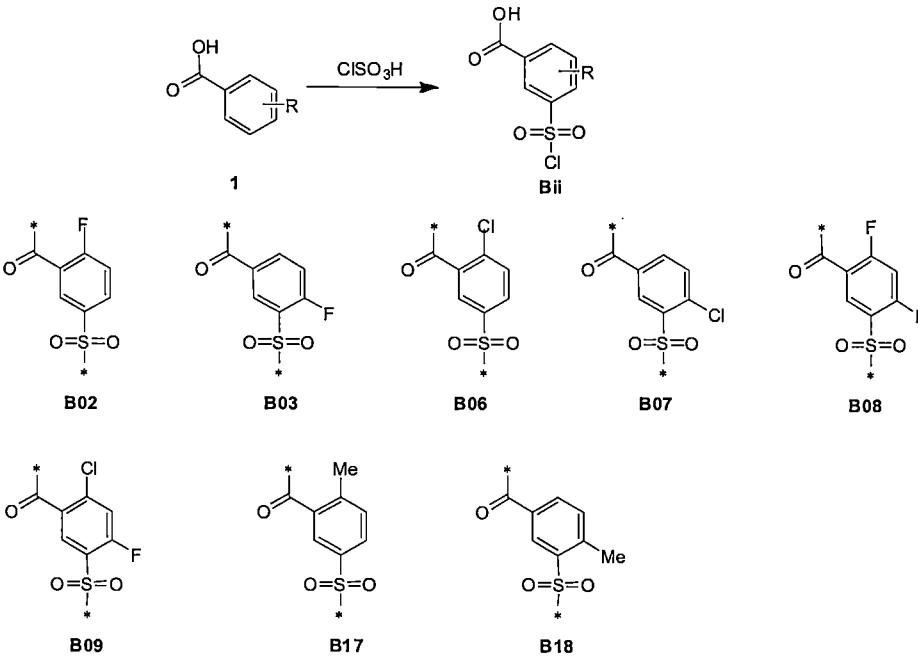
1.21.4 化合物A111之製備



於0℃下向化合物4 (0.6 g, 2.7 mmol)存於無水DCM (4 mL)中之溶液中添加TFA (4 mL)。將所形成混合物攪拌2 h並濃縮，從而產生用於下一步驟之期望產物(600 mg, 100%)。

2 區域B中間體之製備

2.1 B02、03、06、07、08、09、17、18之製備

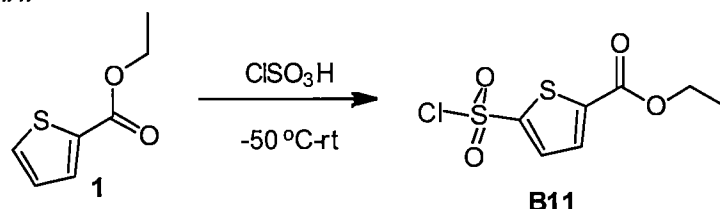


向冷卻至0℃之氯磺酸(23.8 mL, 350 mmol)中逐份添加2-氟苯甲酸(5 g, 35 mmol)。在完全添加後，將黃色溶液升溫至室溫，隨後加熱至75℃過夜。將反應混合物冷卻至室溫且隨後逐滴添加至冰水(150 mL)中。過濾白色沈澱，用水洗滌，並在真空中乾燥，從而獲得白色固體狀期望產物**B02** (3.37 g, 40.4 %)。

遵循與**B02**相同之程序製備**B03**、**06**、**07**、**08**、**09**、**17**、**18**。

在遠更高之溫度(例如140℃至150℃)及更長反應時間(例如6-12 h)下產生**B06/07/08/09**。

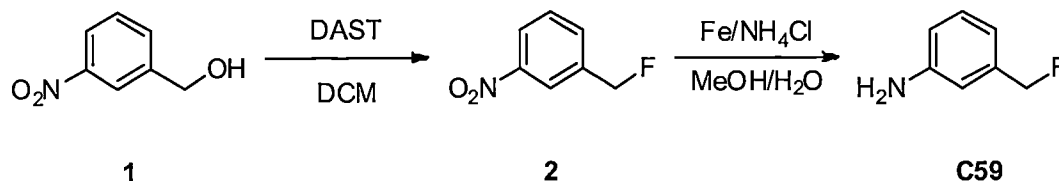
2.2 B11之製備



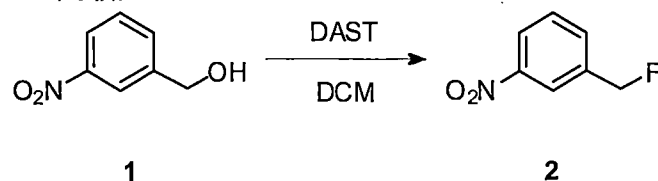
於-50℃及N₂下向化合物1 (5.0 g, 34 mmol)存於DCM (30 mL)中之溶液中添加氯磺酸(8.5 mL, 130 mmol)並於rt下攪拌過夜。隨後將反應混合物倒入冰水中，用DCM萃取，將有機相經Na₂SO₄乾燥並在真空中濃縮。藉由層析純化殘餘物，從而產生期望產物之混合物(1.6 g，含有3位異構體副產物，其未經分離即用於下一步驟)。

3 區域C中間體之製備

3.1 C59之製備



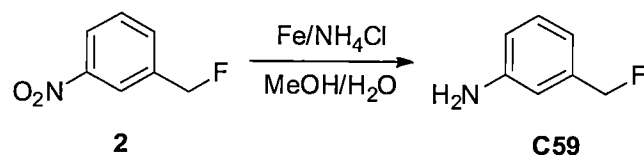
3.1.1 化合物2之製備



於-78℃及N₂下向化合物1 (5.0 g, 32.7 mmol)存於無水DCM (50

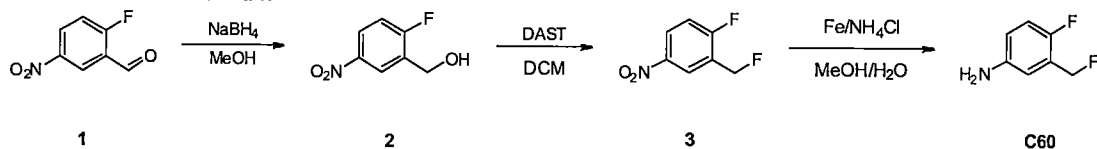
mL)中之溶液中逐滴添加DAST (5.5 g, 34.3 mmol)。在添加後，將反應混合物升溫回rt並倒入含有30 g冰之燒杯中，分解任何未反應DAST。分離有機層，並將水層用45 mL之DCM部分萃取兩次。將合併之有機層用50 mL水洗滌且經無水硫酸鎂乾燥。在減壓下蒸發至乾燥，從而產生粗產物，藉由矽膠層析(用PE:EA=100:1洗脫)對其進行純化，從而獲得**化合物2**。(3.5 g，產率：70%)

3.1.2 C59之製備

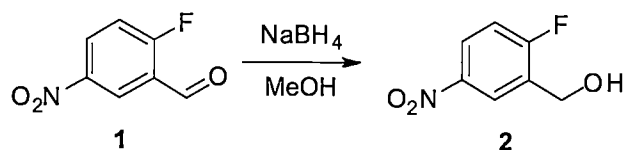


將**化合物2** (3.5 g, 22.6 mmol)、Fe粉(6.3 g, 0.11 mol, 5當量)及NH₄Cl (5.9 g, 0.11mol)存於MeOH (40 mL)及水(10 mL)中之溶液加熱回流3 h。過濾混合物。在真空中濃縮濾液並用DCM萃取。在真空中濃縮有機相並經由管柱層析純化。

3.2 C60之製備



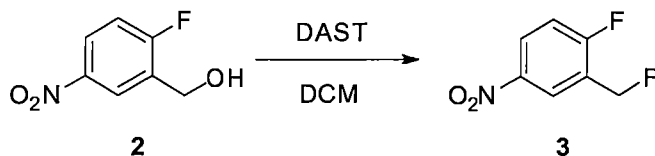
3.2.1 化合物2之製備



於0℃下向NaBH₄中逐份添加**化合物1** (9.6 g, 56.8 mmol)存於MeOH (100 mL)中之混合物。在添加後，將反應混合物於rt下攪拌1 h。

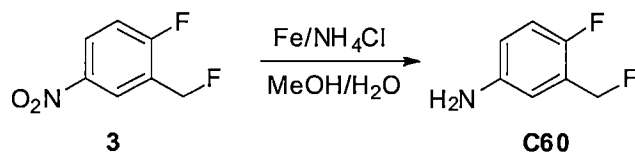
將反應混合物用1 N HCl淬滅並在真空中濃縮。用EtOAc (100 mL3)萃取殘餘物。濃縮有機層以產生粗產物，其直接用於下一步驟。(9.8 g，粗製)

3.2.2 化合物3之製備



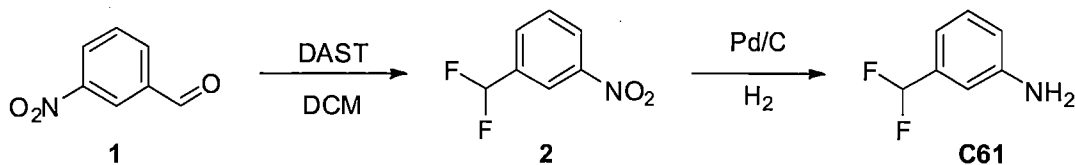
於-78℃及N₂下向化合物**2** (6.2 g, 36.3 mmol)存於無水DCM (80 mL)中之溶液中逐滴添加DAST (11.7 g, 34.3 mmol)。將反應混合物於rt下攪拌2 h，並倒入含有30 g冰之燒杯中，分解任何未反應DAST。將混合物用45 mL DCM之部分萃取兩次。將合併之有機層用50 mL水洗滌且經無水硫酸鎂乾燥。在減壓下蒸發至乾燥，從而產生粗產物，藉由矽膠層析(用PE:EA=100:1至50:1洗脫)對其進行純化，從而獲得化合物**3**。(4.5 g，產率：71%)

3.2.3 C60之製備

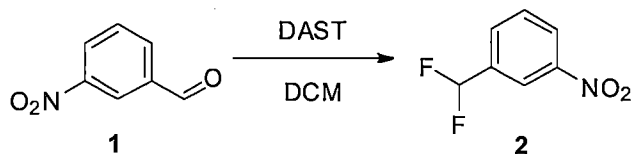


將化合物**2** (4.2 g, 24.3 mmol)、Fe粉(7.0 g, 0.12 mol, 5當量)及NH₄Cl (6.8 g, 0.12 mol)存於MeOH (40 mL)及水(10 mL)中之溶液加熱回流3 h。過濾，在真空中濃縮濾液，從而產生固體，其直接用於下一步驟。

3.3 C61之製備



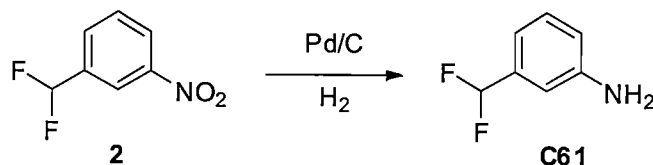
3.3.1 化合物2之製備



於-78℃及N₂下向化合物**1** (0.5 g, 3.3 mmol)存於無水DCM (10 mL)中之溶液中逐滴添加DAST (1.3 g, 7.95 mmol)。將反應混合物於rt

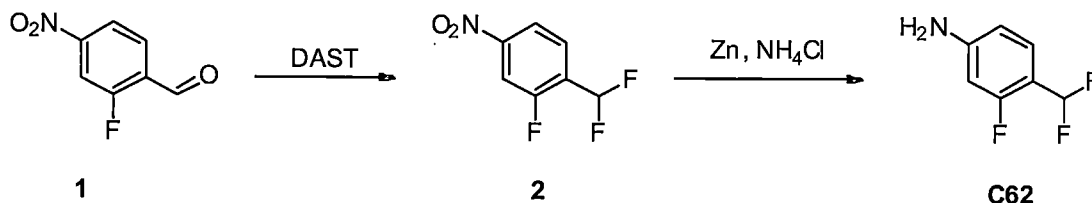
下攪拌 2 h，並倒入含有 5 g 冰之燒杯中，分解任何未反應 DAST。用 DCM (45 mL) 萃取混合物。將合併之有機層用 50 mL 水洗滌且經無水硫酸鎂乾燥。在減壓下蒸發至乾燥，從而產生粗產物，藉由矽膠層析 (用 PE:EA=100:1 洗脫) 對其進行純化，從而獲得 **化合物2**。(0.45 g，產率：79%)

3.3.2 C61之製備

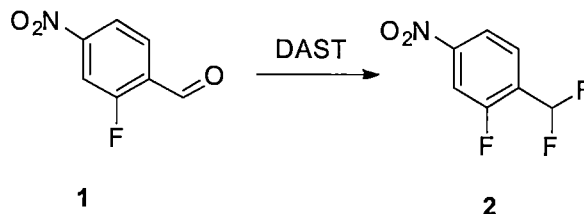


將 **化合物2** (0.45 g, 2.9 mmol) 及 Pd/C (50 mg) 存於 EtOH (5 mL) 中之溶液於 rt 及 H₂ 氣氛下攪拌過夜。藉由過濾移除 Pd/C。在真空中濃縮濾液，從而產生期望產物，其直接用於下一步驟。

3.4 C62之製備

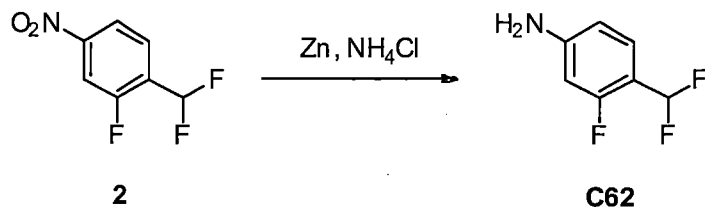


3.4.1 化合物2之製備



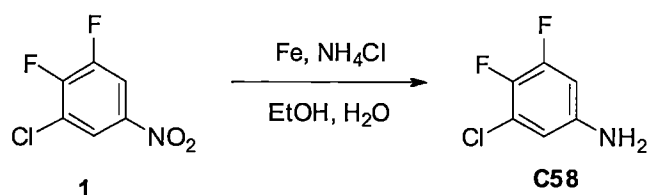
於 0°C 及 N₂ 下向 **化合物1** (3.0 g, 17.8 mmol) 存於無水 DCM (50 mL) 中之溶液中添加 DAST (6.3 g, 39.0 mmol)。將所形成混合物於 rt 下攪拌 2 h，藉由飽和 NaHCO₃ 溶液淬滅，並用 EA (100 mL) 稀釋。分離有機層，經 Na₂SO₄ 乾燥並在減壓下濃縮。藉由矽膠上急驟管柱層析 (PE:EA 5:1 至 3:1) 純化殘餘物，從而產生 **化合物2** (3.2 g, 94.1%)。

3.4.2 C62之製備



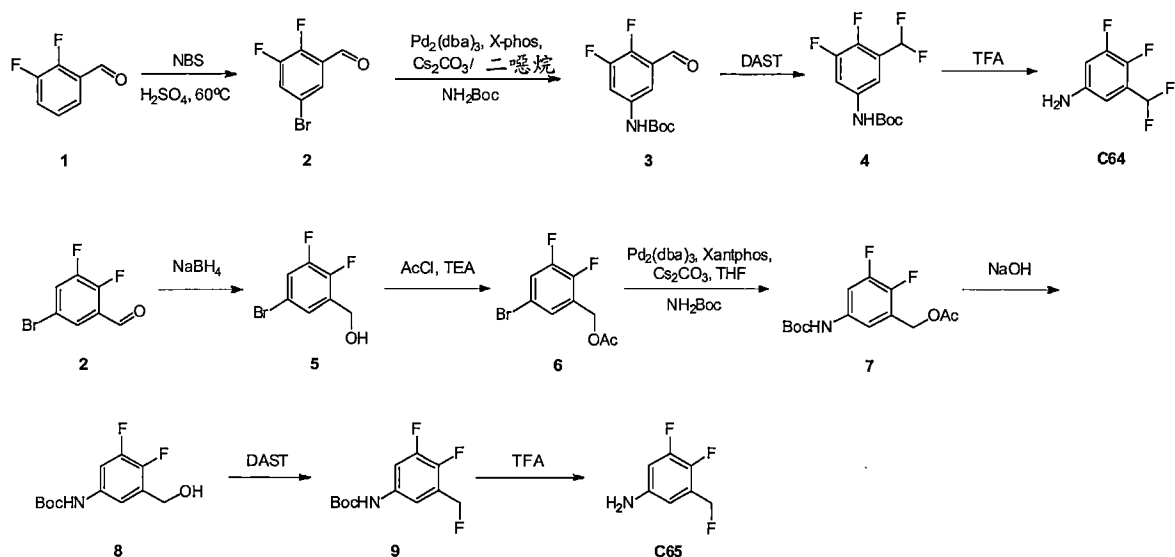
於50℃下將化合物**2** (3.2 g, 16.8 mmol)、Zn ((10.9 g, 168 mmol)及NH₄Cl (9.0 g, 168 mmol)之溶液於水(20 mL)及甲醇(50 mL)中攪拌4 h。過濾混合物，並在真空下濃縮。藉由矽膠層析純化殘餘物，從而產生期望產物(2.6 g, 96.3%)。LCMS: 162 [M+1]。

3.5 C58之製備

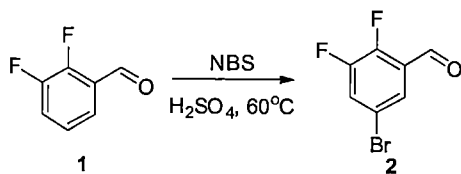


將化合物**1** (5.0 g, 25.83 mmol)、Fe粉(14.47 g, 258.3 mmol, 10當量)及NH₄Cl (13.95 g, 258.3 mmol)存於EtOH (80 mL)及水(10 mL)中之溶液加熱回流3 h。過濾並濃縮反應混合物。將殘餘物溶解於水(50 mL)中並用乙酸乙酯(50 mL×2)萃取。乾燥並濃縮有機層，從而產生直接用於下一步驟之產物。LCMS: 164 [M+1]。

3.6 C64/65之製備

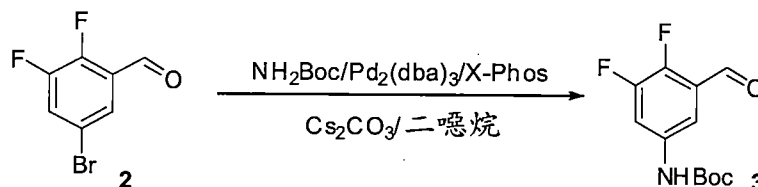


3.6.1 化合物2之製備



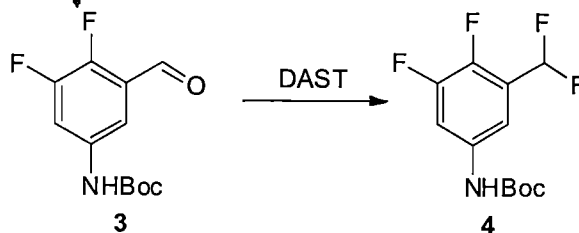
將化合物1 (5.0 g, 3.5 mmol)溶解於濃 H_2SO_4 (16 mL)中並加熱至 60°C 。經30 min之時段以三份添加N-溴琥珀醯亞胺(7.5, 4.2 mmol)。在 N_2 下加熱3 h後，將反應混合物倒入冰水中。將產物用EtOAc萃取，用水及鹽水洗滌，並經 Na_2SO_4 乾燥。藉由矽膠管柱層析(存於PE中之0-10% EtOAc)純化，從而以45%之產率得到橙色液體作為產物2。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.31 (d, 1H, $J=1.2$ Hz), 7.80 - 7.99 (m, 1H), 7.64 - 7.60 (m, 1H)。

3.6.2 化合物3之製備



將化合物2 (1.0 g, 4.5 mmol)、 NH_2Boc (660 mg, 5.7 mmol)、 Cs_2CO_3 (2.05 g, 6.3 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (124 mg, 0.135 mmol)及X-Phos (193 mg, 0.405 mmol)存於30 mL二噁烷中之混合物加熱至 100°C 過夜。在冷卻至rt後，將水性層用EA萃取三次。將有機層用水及鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並蒸發，從而產生粗產物，藉由矽膠管柱層析(存於PE中之0-10% EtOAc)純化，從而產生3 (300 mg, 13%)。LCMS: 258 $[\text{M}+1]$ 。

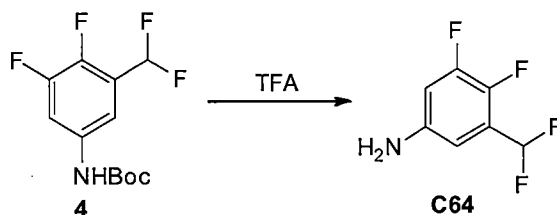
3.6.3 化合物4之製備



於 -78°C 及 N_2 下向化合物3 (500 mg, 1.95 mmol)存於無水DCM (10

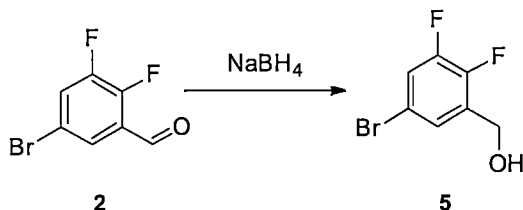
mL)中之溶液中逐滴添加DAST (1.25 g, 7.78 mmol, 4.0當量)。在添加後，將溶液逐漸升溫至rt並攪拌2 h。將混合物用飽和NaHCO₃ (30 mL)淬滅，用DCM (10 mL×3)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥並在真空中濃縮，從而獲得期望產物**4** (380 mg, 70%)。LCMS: 280.1 [M+1]。

3.6.4 C64之製備



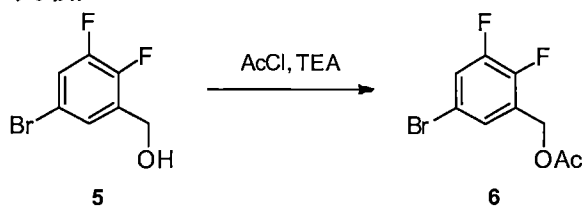
向化合物**4** (280 mg, 1.0 mmol)存於DCM (5 mL)中之溶液中添加TFA(5 ml)。將所形成混合物於室溫下攪拌過夜。濃縮反應混合物，從而產生粗產物**G** (145 mg, 81%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.94-6.67 (t, 1H), 5.58-6.54 (m, 2H), 3.75 (br, 2H) LCMS: 180.1 [M+1]。

3.6.5 化合物5之製備



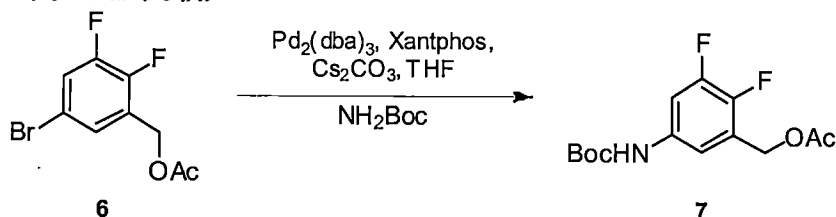
於0℃下向化合物**2** (1.0 g, 3.5 mmol)存於MeOH (20 mL)中之溶液中緩慢添加NaBH₄ (200 mg, 5.0 mmol)。將反應混合物於0℃下攪拌0.5 h且隨後於RT下攪拌2 h。將反應混合物用1N HCl (20 mL)淬滅並在真空中濃縮。用DCM (30 mL×3)萃取殘餘物。乾燥並濃縮有機層，從而產生產物**5** (1.05 g, 粗製)。

3.6.6 化合物6之製備



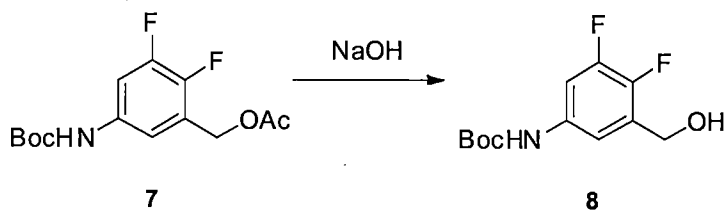
於0℃下向化合物**5** (2.0 g, 9.0 mmol)及TEA(1.36 g, 13.5 mmol)存於無水THF (20 mL)中之溶液中逐滴添加AcCl (0.85 g, 10.8 mmol)。在添加後，將溶液升溫至rt，並攪拌2 h。將反應物用EtOAc (100 mL)溶解，用1 N HCl、5 % NaOH及鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥並在真空中濃縮，從而獲得期望產物**6** (2.3 g, 96%)。LCMS: 265/267 [M+1]。

3.3.7 化合物7之製備



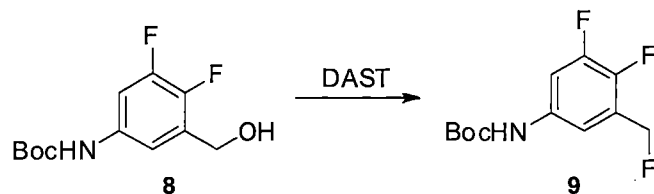
將化合物**6** (6.0 g, 22.3 mmol)、NH₂Boc (3.3 g, 27.9 mmol, 1.2 當量)、Cs₂CO₃ (10.2 g, 31.2 mmol)、Pd₂(dba)₃ (613 mg, 0.7 mmol, 3%)及Xant-Phos(955 mg, 2.01 mmol, 9%)存於200 mL二噁烷中之混合物加熱至100℃過夜。在冷卻至rt後，過濾混合物，並在真空中濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析(存於PE中之0-10% EtOAc)純化殘餘物，從而獲得**7** (4.5 g, 66%產率)。LCMS: 302 [M+1]。

3.3.8 化合物8之製備



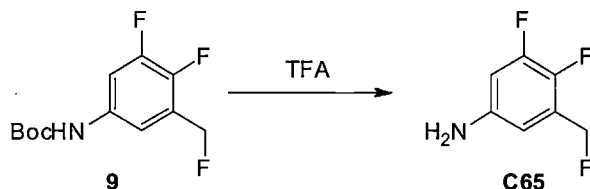
向化合物**7** (490 mg, 1.63 mmol)存於THF (50 mL)中之溶液中添加NaOH水溶液(80 mg, 2.0 mmol, 10 %)，並於rt下攪拌過夜。藉由1N HCl溶液酸化反應混合物並在真空中濃縮。用EA萃取殘餘物。將有機層用水及鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥並在真空中濃縮，從而獲得期望產物**8** (380 mg, 90%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38-7.33 (m, 1H), 7.07-7.05 (m, 1H), 4.75 (s, 2H), 1.51 (s, 9H)。LCMS: 260 [M+1]。

3.3.9 化合物9之製備



於-78℃及N₂下向化合物**8** (380 mg, 1.47 mmol)存於無水DCM (5 mL)中之溶液中逐滴添加DAST(473 mg, 2.94 mmol, 2.0當量)。在添加後，將溶液逐漸升溫至rt並攪拌2 h。於0℃下將反應混合物倒入飽和NaHCO₃ (20 mL)中，用DCM (10 mL×3)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥並濃縮，從而獲得期望產物**9** (370 mg, 96 %)。LCMS: 262 [M+1]。

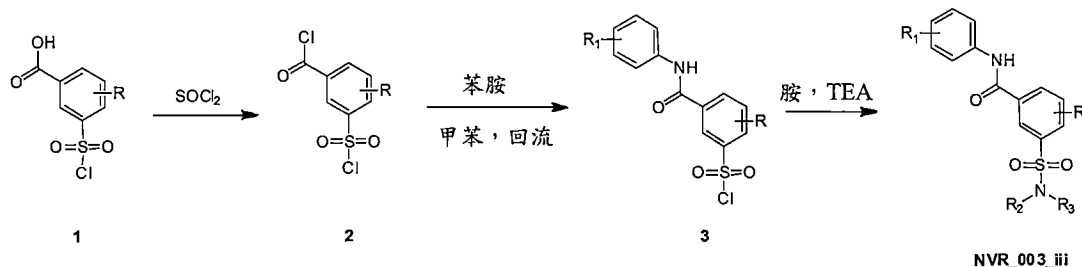
3.3.10 C65之製備



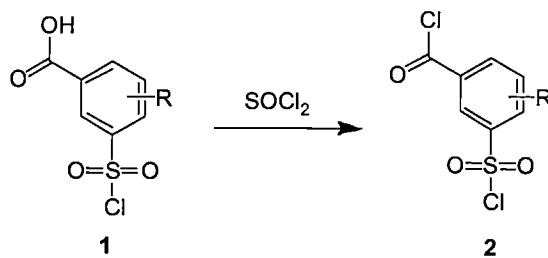
向化合物**9** (370 mg, 1.7 mmol)存於DCM (5 mL)中之溶液中添加TFA (5 mL)。將所形成混合物於rt下攪拌過夜。將反應混合物在真空中濃縮，從而產生粗產物**C65** (130 mg, 58 %)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.42-6.38 (m, 2H), 5.38 (d, J=1.2 Hz, 1H), 5.26 (d, 2 H, J=1.2 Hz) LCMS: 162 [M+1]。

部分II 靶標之一般程序

一般程序A

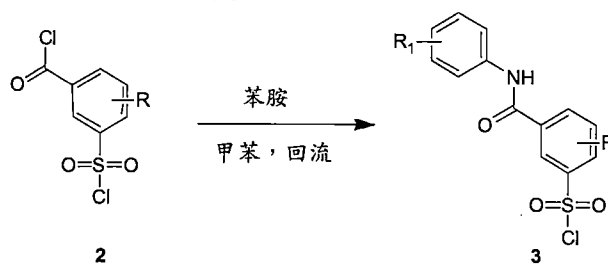


1.1 化合物2之一般製備程序



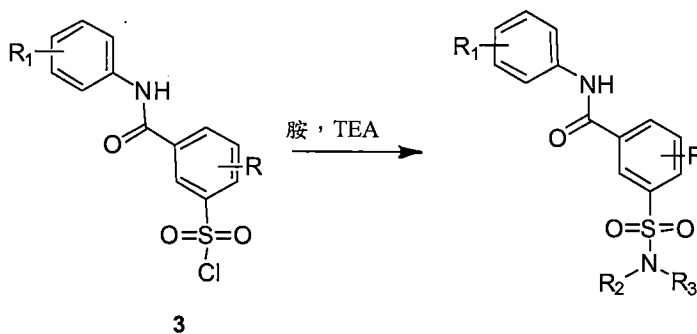
將**化合物1** (4.53 mmol)存於SOCl₂ (10 mL)中之混合物加熱回流過夜。濃縮混合物以產生粗產物，其直接用於下一步驟。

1.2. 化合物3之一般製備程序



向**化合物2** (1.08 g, 4.52 mmol)存於甲苯(10 mL)中之沸騰溶液中添加苯胺(4.52 mmol)，並回流2 h。在真空中濃縮混合物，從而產生固體，其直接用於下一步驟。

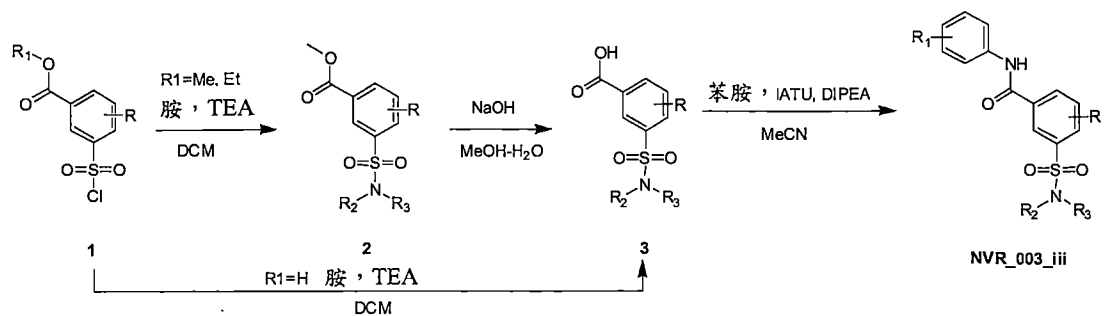
1.3 iii之一般製備程序



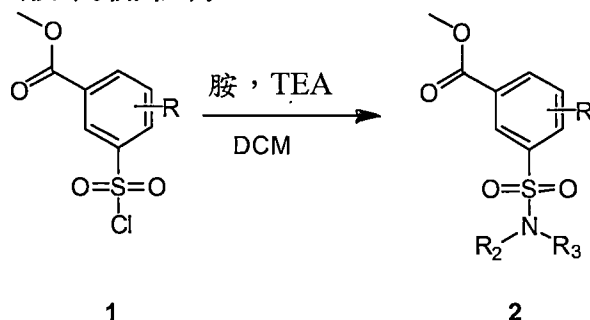
NVR_003_iii

於rt下向**化合物3** (0.3 mmol)存於CH₂Cl₂ (3 mL)中之溶液中添加胺(0.3 mmol)及Et₃N (30 mg, 0.33 mmol)，並將混合物於rt下攪拌2 h。將混合物用CH₂Cl₂ (20 mL)稀釋並用水洗滌。在真空中濃縮有機相以產生粗產物，藉由製備型HPLC對其進行純化，從而產生期望產物。

一般程序B

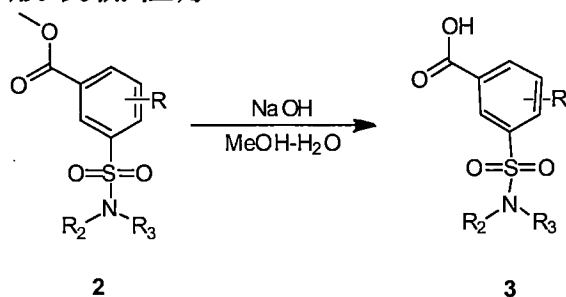


1.1 化合物2之一般製備程序



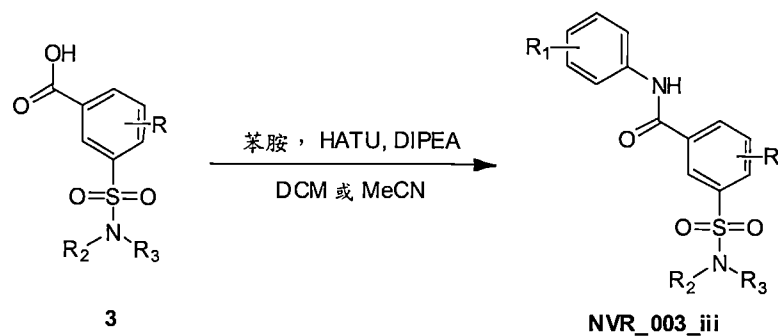
向化合物1 (10 mmol)存於CH₂Cl₂ (50 mL)中之溶液中添加胺(10 mmol)及TEA (11 mmol)，並於rt下攪拌過夜。將混合物用1 N HCl及飽和NaHCO₃洗滌，並在真空中濃縮。藉由層析純化殘餘物，從而產生期望產物。

1.2 化合物3之一般製備程序



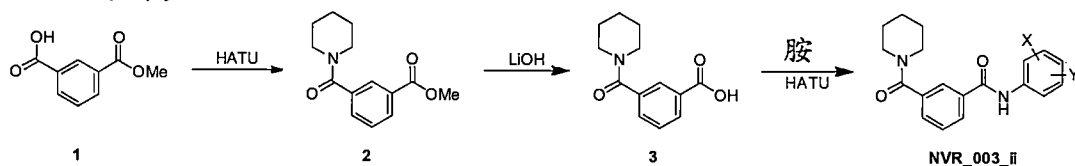
向化合物2 (5 mmol)存於MeOH (40mL)中之溶液中添加NaOH水溶液(7 mmol, 1N)，並於rt下攪拌過夜。藉由1N HCl溶液將反應混合物酸化至pH 6並用DCM萃取。將合併之有機相在真空中濃縮，從而產生產物。

1.3 iii之一般製備程序

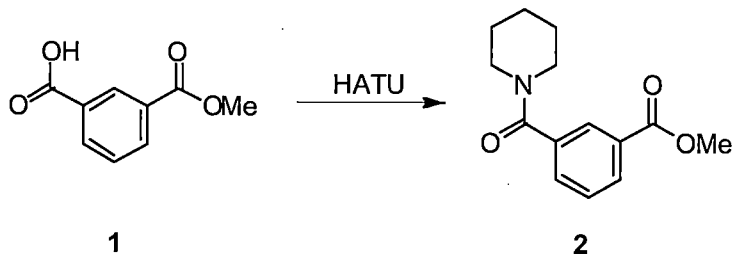


向化合物3 (1 mmol)及苯胺(1 mmol)存於DCM (10 mL)中之溶液中添加HATU (1.1 mmol)，之後添加DIPEA (1.5 mmol)。將所形成混合物於rt下攪拌過夜。將混合物用CH₂Cl₂ (20 mL)稀釋並用水洗滌。濃縮有機層以產生粗產物，藉由製備型HPLC對其進行純化，從而產生期望產物。

一般程序C

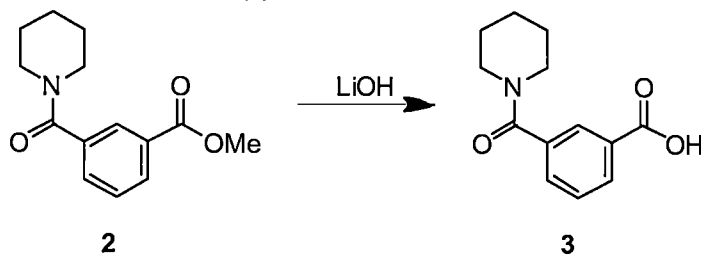


1.1 化合物2之一般製備程序



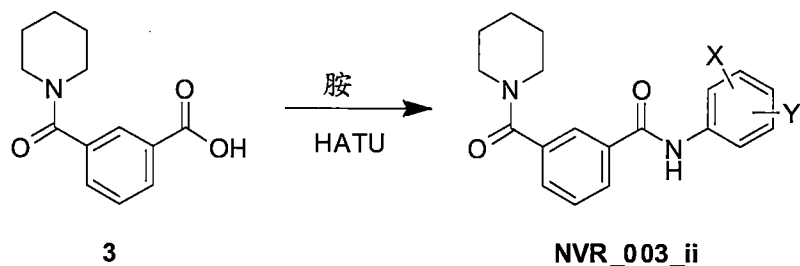
於rt下向化合物1 (1.80 g, 10 mmol)及六氫吡啶(2.1 g, 25 mmol)存於DCM (50 mL)中之溶液中添加HATU (3.8 g, 10 mmol)。將所形成混合物攪拌過夜。將混合物用1N HCl、NaOH (5 %)及鹽水洗滌，且在真空中濃縮，從而產生期望產物(2.1 g, 85 %)。LCMS: 248 [M+1]。

1.2 化合物3之一般製備程序



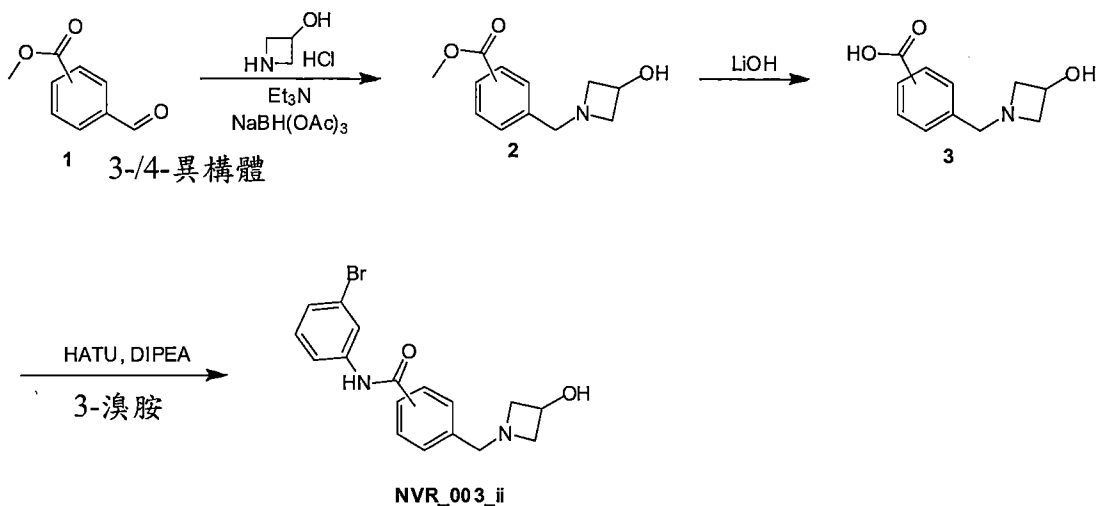
向甲基化合物2 (2.1 g, 8.5 mmol)存於CH₃OH (40 mL)及H₂O (10 mL)中之溶液中添加LiOH H₂O (0.6 g, 15 mmol)。將所形成混合物攪拌過夜。將所得混合物藉由1N HCl酸化並在真空中濃縮。用DCM萃取殘餘物。在真空中濃縮合併之有機相，從而產生粗產物，其直接用於下一步驟(1.7 g, 86 %)。LCMS: 234 [M+1]。

1.3 iii之一般製備程序

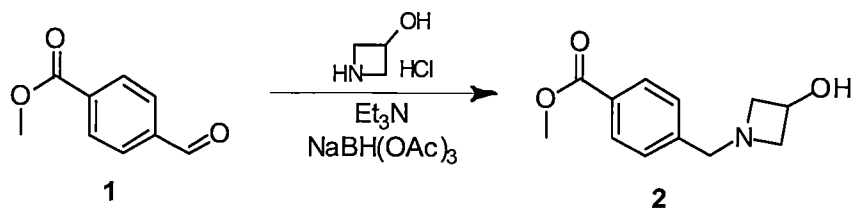


向化合物3 (0.3 mmol)、胺(0.3 mmol)及Et₃N (30 mg, 0.33 mmol)存於CH₂Cl₂ (3 mL)中之溶液中添加HATU (0.33 mmol)，並將化合物於rt下攪拌2 h。將混合物用CH₂Cl₂ (20 mL)稀釋並用水洗滌。在真空中濃縮有機相以產生粗產物，藉由製備型HPLC對其進行純化，從而產生期望產物。

一般程序D

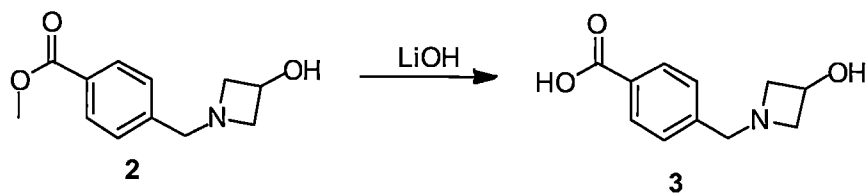


1.1 化合物2之一般製備程序



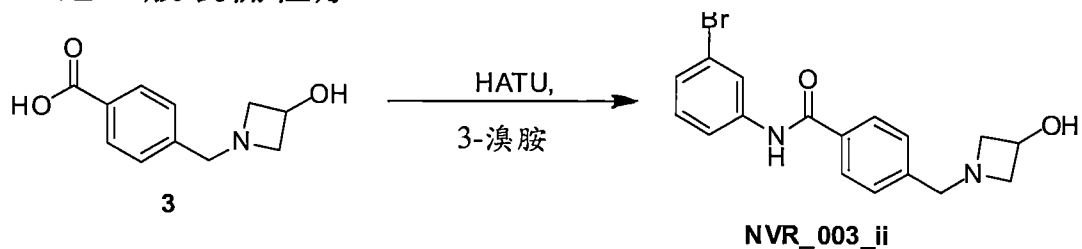
向4-甲醯基苯甲酸甲酯(150 mg, 0.914 mmol)、氮雜環丁-3-醇鹽酸鹽(120 mg, 1.10 mmol)及Et₃N (111 mg, 1.10 mmol)存於CH₂Cl₂ (3 mL)中之溶液中添加NaBH(OAc)₃ (580 mg, 2.74 mmol)。將所形成混合物於rt下攪拌過夜。藉由NaHCO₃溶液淬滅反應物，並用CH₂Cl₂ (10 mL × 3)萃取所形成混合物。濃縮有機層以產生粗產物，藉由製備型TLC對其進行純化，從而產生期望產物(150 mg, 74%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm: 7.97(d, 2H), 7.34(d, 2H), 3.89(s, 3H), 3.68(s, 2H), 3.63(m, 2H), 3.04(m, 2H)。

1.2 化合物3之一般製備程序



向4-((3-羥基氮雜環丁-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(150 mg, 0.68 mmol)存於CH₃OH (3 mL)及H₂O (1 mL)中之溶液中添加LiOH H₂O (57 mg, 1.36 mmol)。將所形成混合物攪拌過夜。將所得混合物藉由1N HCl酸化並在真空中濃縮。用DCM萃取殘餘物。在真空中濃縮合併之有機相，從而產生粗產物，其直接用於下一步驟(150 mg，粗製)。

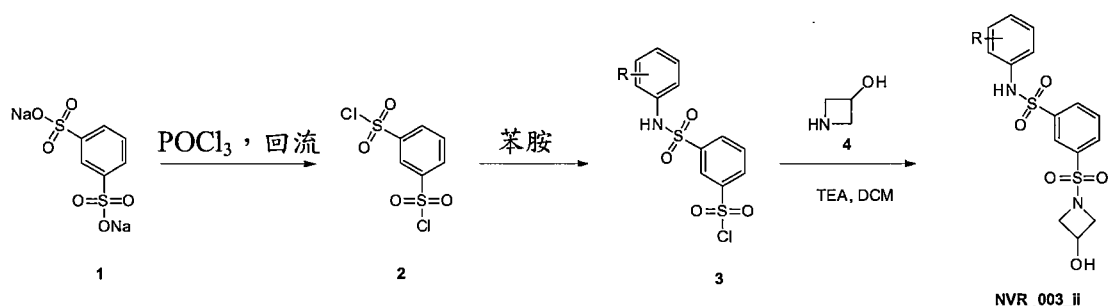
1.3 iii之一般製備程序



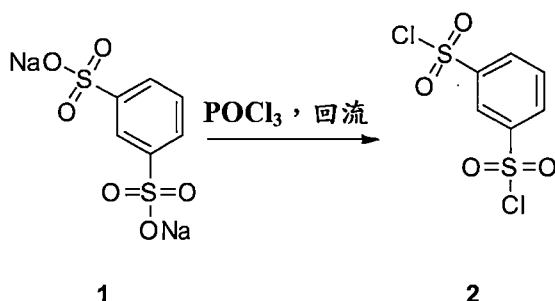
於rt下向((3-羥基氮雜環丁-1-基)甲基)苯甲酸(150 mg, 0.723 mmol)及3-溴胺(187 mg, 1.09 mmol)存於DMF (3 mL)中之溶液中添加

HATU (413 mg, 1.09 mmol)及DIEA (187 mg, 1.45 mmol)。將所形成混合物攪拌過夜。將混合物用CH₂Cl₂ (20 mL)稀釋並用水(5 mL × 2)洗滌。濃縮有機層以產生粗產物，藉由製備型HPLC對其進行純化，從而產生期望產物(15 mg, 6%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm: 11.03(br, 1H), 10.49(s, 1H), 8.11(s, 1H), 7.98 (d, 2H), 7.75(m, 1H), 7.67(d, 2H), 7.29(m, 2H), 4.45(m, 3H), 4.16(m, 2H), 3.87(m, 2H)。LCMS: 361/363 [M+1/M+1+2]。

一般程序E

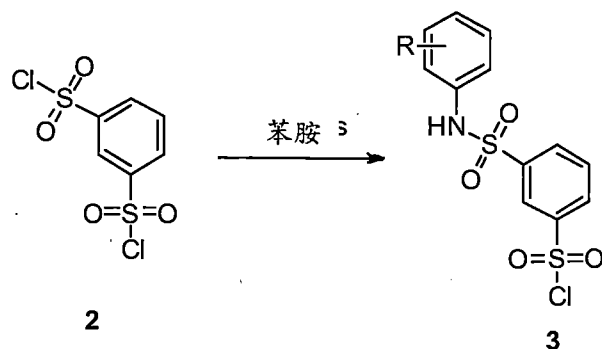


1.1 化合物2之一般製備程序



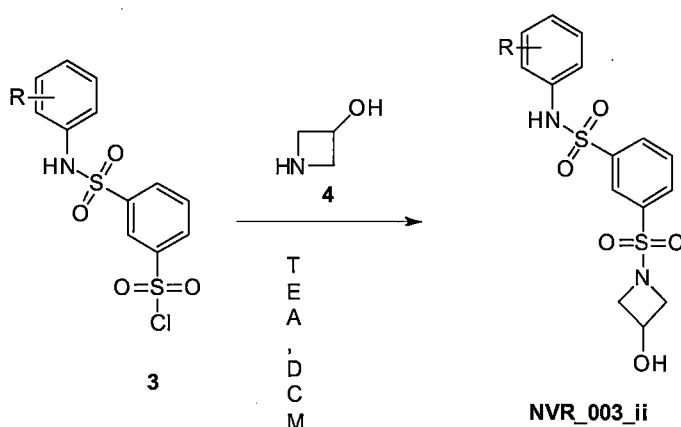
將化合物1 (1.0 g, 3.54 mmol)溶解於10 g (65.22 mmol) POCl₃中，隨後將混合物升溫至100℃並攪拌過夜。在真空中蒸發溶劑且殘餘物準備用於下一步驟。

1.2 化合物3之一般製備程序



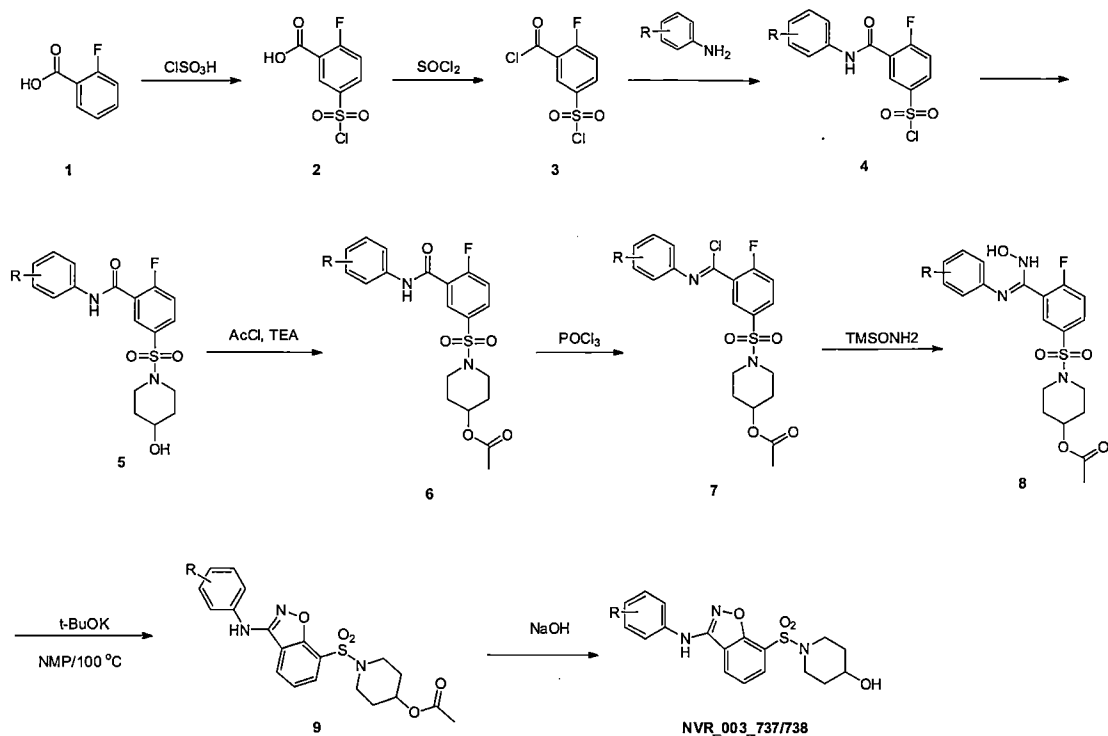
向化合物2 (138 mg, 0.50 mmol)存於5 mL DCM中之溶液中添加苯胺(0.55 mmol)及Et₃N (51 mg, 0.50 mmol)。將混合物於rt下攪拌過夜。向混合物中添加水並用DCM萃取，將有機層用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾並在真空中蒸發溶劑。殘餘物準備用於下一步驟。

1.3 iii之一般製備程序

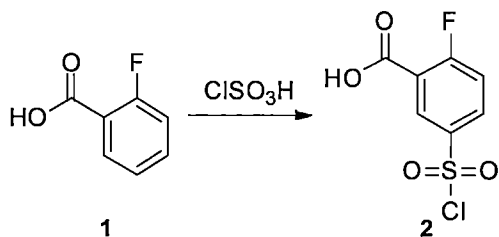


於rt下向化合物3 (0.3 mmol)存於CH₂Cl₂ (3 mL)中之溶液中添加胺(0.3 mmol)及Et₃N (30 mg, 0.33 mmol)，且將混合物於rt下攪拌2 h。將混合物用CH₂Cl₂ (20 mL)稀釋並用水洗滌。在真空中濃縮有機相以產生粗產物，藉由製備型HPLC對其進行純化，從而產生期望產物。

一般程序F

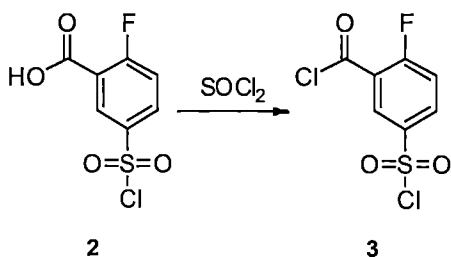


1.1 化合物2之製備



向冷卻至0℃之氯磺酸(65 g, 0.56 mol)中逐份添加化合物1 (10.2 g, 73 mmol)。在完全添加後，將黃色溶液升溫至室溫，隨後加熱至70℃過夜。將反應混合物冷卻至室溫且逐滴添加至冰(0.5 L)中。過濾白色沈澱，用水洗滌並在真空中乾燥，從而獲得白色固體狀期望產物(13.7 g, 80%)。

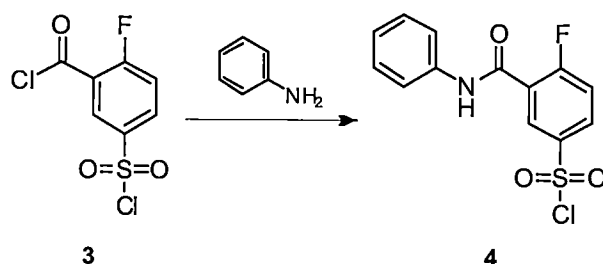
1.2 化合物3之製備



將化合物2(13.7 g, 57.6 mmol)存於SOCl₂ (60 mL)中之混合物加熱

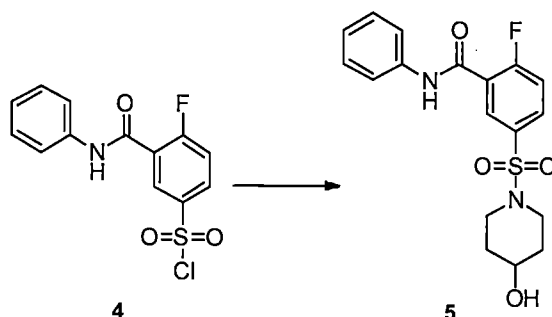
回流過夜。濃縮混合物以產生粗產物，其直接用於下一步驟。

1.3 化合物4之製備



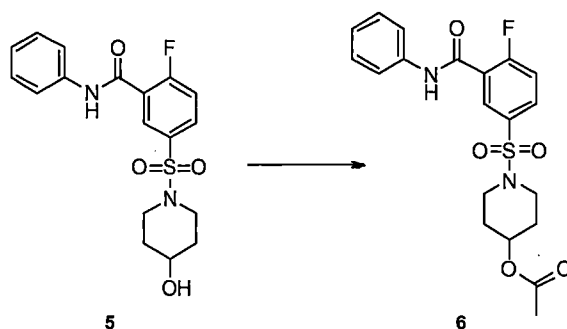
向**化合物3** (5.5 g, 21 mmol)存於無水甲苯(50 mL)中之沸騰溶液中添加苯胺之溶液(2.0 mg, 21 mmol)。將所形成混合物再攪拌30分鐘。將混合物冷卻至室溫並用EtOAc (50 mL)稀釋。用冰水(20 mL)洗滌混合物。濃縮有機層以產生期望產物，其直接用於下一步驟(7.0 g, 67%)。

1.4 化合物5之製備



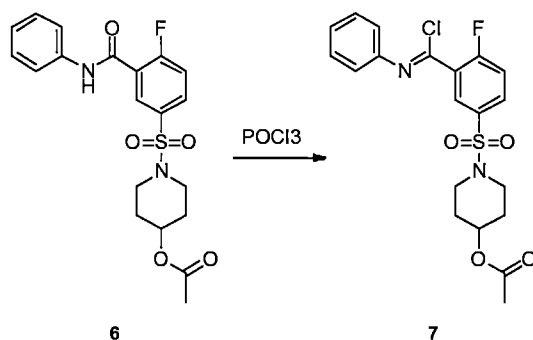
於rt下向**化合物4** (7.0 g, 22 mmol)存於無水CH₂Cl₂ (80 mL)中之溶液中添加六氫吡啶-4-醇(2.2 g, 22 mmol)及Et₃N (3 mL)。將所形成混合物攪拌過夜。將混合物用CH₂Cl₂ (100 mL)稀釋並用水(50 mL, 2)洗滌。濃縮有機層以產生粗產物，藉由矽膠層析對其進行純化，從而產生期望產物(4.5 g, 53%)。

1.5 化合物6之製備



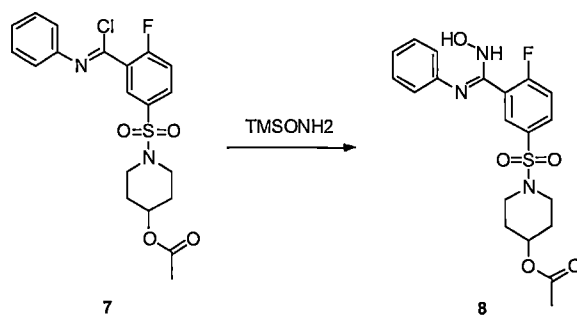
於0℃下向**化合物5** (4.5 g, 12.1 mmol)存於CH₂Cl₂ (50 mL)中之溶液中添加Et₃N (2.5 mL)，之後添加CH₃COCl (1.2 g, 12.1 mmol)。將所形成混合物在室溫下攪拌過夜。用Na₂CO₃水溶液洗滌混合物，並藉由1N HCl酸化水層。用CH₂Cl₂ (100 mL×3)萃取所形成混合物。濃縮合併之有機層以產生粗產物，藉由矽膠層析對其進行純化，從而產生期望產物(3.0 g, 60%)。

1.6 化合物7之製備



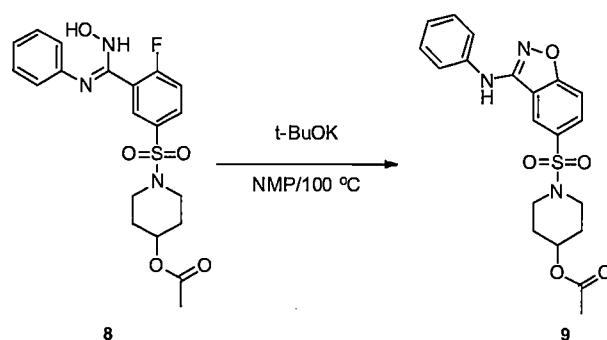
將**化合物6** (310 mg, 0.73 mmol)存於POCl₃ (3.5 mL)中之溶液加熱至80℃達3小時。濃縮有機層以產生期望產物，其直接用於下一步驟(340 mg，粗製)。

1.7 化合物8之製備



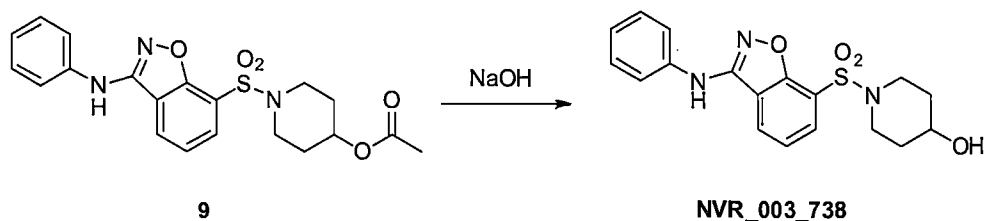
於0℃下向**化合物7** (340 mg, 0.73 mmol)存於無水THF (5 mL)中之溶液中逐滴添加O-(三甲基甲矽烷基)羥基胺(94 mg, 0.9 mmol)。將所形成混合物在室溫下攪拌過夜。用1N HCl溶液洗滌混合物，並藉由Na₂CO₃水溶液酸化水層。用CH₂Cl₂ (10 mL×3)萃取所形成混合物。濃縮合併之有機層，從而產生粗產物。(360 mg，粗製)

1.8 化合物9之製備



於rt下向**化合物8** (360 mg)存於NMP (3 mL)中之溶液中添加t-BuOK (80 mg, 0.71 mmol)，並將混合物加熱至80℃達3 h。將混合物用EtOAc (20 mL)稀釋並用水洗滌。在真空中濃縮有機相以產生粗產物，藉由製備型HPLC對其進行純化，從而產生期望產物。(50 mg，產率：20%)

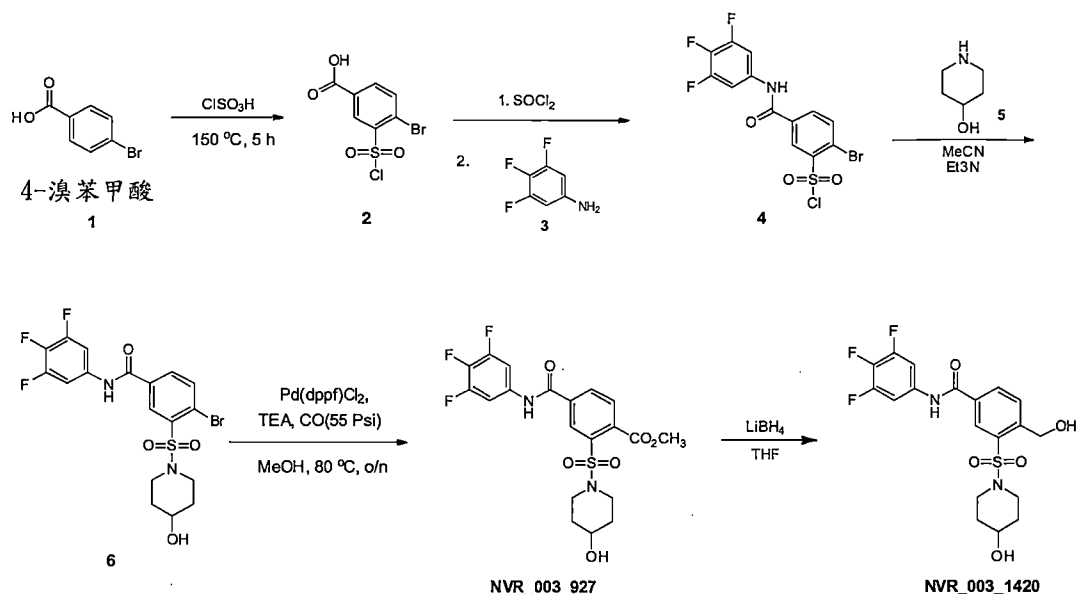
1.9 738之製備



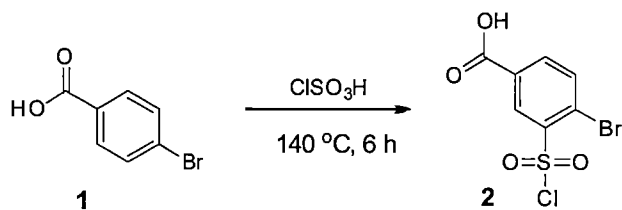
將**化合物 9** (50 mg, 0.12 mmol)、NaOH (10 mg, 0.24 mmol)存於1 mL MeOH及1 mL水中之溶液於室溫下攪拌16小時。移除溶劑並藉由製備型HPLC純化，從而獲得20 mg **738** (20 mg, 40%)。LCMS: 374 [M+1]。

遵循與**738**類似之程序製備**737**。

一般程序G



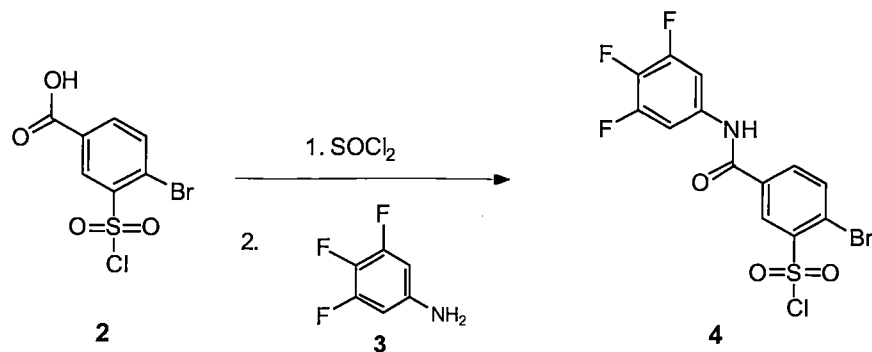
1.1 化合物2之製備



向冷卻至 0°C 之氯磺酸(82.4 g, 0.71 mol)中逐份添加化合物1 (5.0 g, 25 mmol)。在完全添加後，將黃色溶液升溫至室溫，隨後加熱至 150°C 達5 h。將反應混合物冷卻至室溫且隨後逐滴添加至冰(60 g)中。過濾白色沈澱，用水洗滌並在真空中乾燥，從而獲得黃色固體狀期望產物(6.0 g, 80%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm: 8.89(d, $J=2.0$ Hz 1H), 8.25(dd, $J=2.0, 8.4$ Hz, 1H), 8.02(d, $J=8.4$ Hz, 1H)。

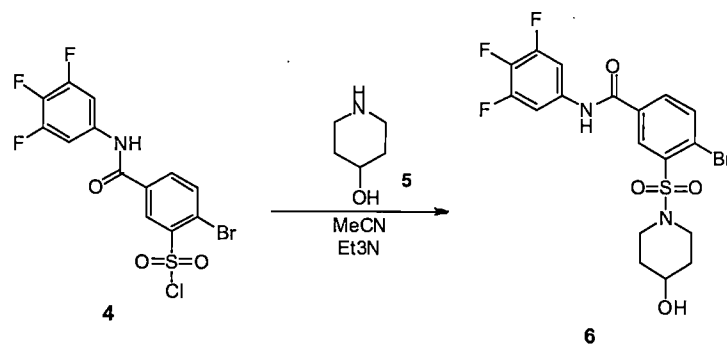
1.2 化合物3之製備



將**化合物2**(6.0 g, 20.1 mmol)存於SOCl₂ (60 mL)中之混合物加熱回流3 h。濃縮混合物以產生粗產物，其直接用於下一步驟。向**化合物3** (6.4 g, 20.1 mmol)存於無水甲苯(60 mL)中之沸騰溶液中添加3,4,5-三氟苯胺(2.9 g, 20.1 mmol)。將所形成混合物加熱至100℃達6 h。將混合物冷卻至室溫，且隨後濃縮，從而產生期望產物，其直接用於下一步驟(7.5 g, 87%)。

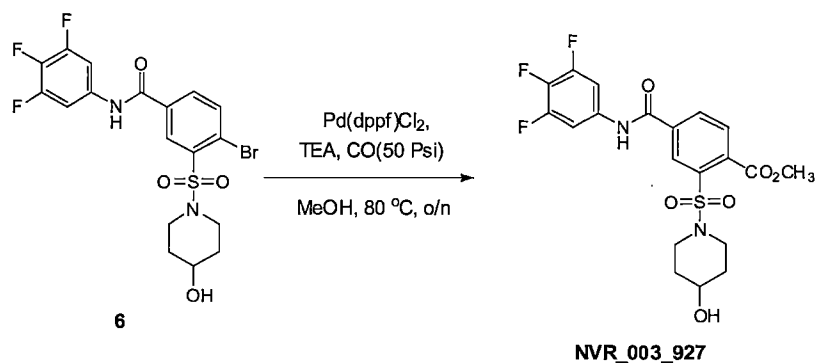
¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ ppm: 10.78(s, 1H), 8.45(d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.75(m, 4H)。

1.3 化合物6之製備



於rt下向**化合物4** (2.0 g, 4.7 mmol)存於MeCN (20 mL)中之溶液中添加六氫吡啶-4-醇(0.47 g, 4.7 mmol)及Et₃N (1.4 mL)。將所形成混合物攪拌2 h。將混合物用EA (150 mL)稀釋並用水(50 mL×2)洗滌。濃縮有機層以產生粗產物，藉由矽膠層析對其進行純化，從而產生期望產物(1.7 g, 74%)。

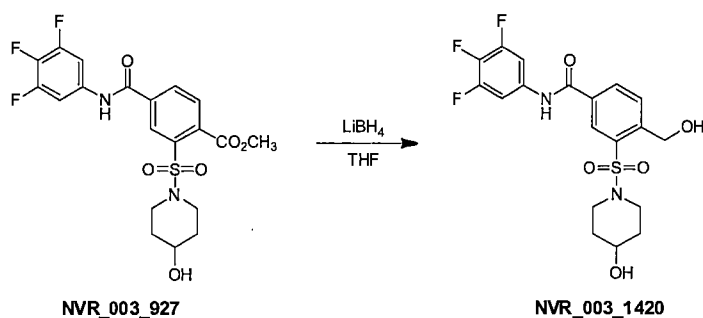
1.4 927之製備



在N₂下向**化合物6** (200 mg, 0.41 mmol)存於MeOH (10 mL)中之溶液中添加Et₃N (165 mg, 1.62 mmol)及Pd(dppf)Cl₂ (33 mg, 0.04 mmol)。將所形成混合物於80℃及50 Psi壓力之CO下攪拌12 h。將混合物冷卻至室溫並過濾。濃縮濾液並藉由矽膠層析純化，從而產生期望產物(150 mg, 79%)。LCMS: 473.1 [M+1]。

¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ ppm: 10.86(s, 1H), 8.31(s, 1H), 8.29(s, 1H), 7.85 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.72(t, *J*=5.0 Hz, 2H), 4.73(d, *J*=4.0 Hz, 1H), 3.86(s, 3H), 3.61(m, 1H), 3.35(m, 2H), 2.95(m, 2H), 1.75(m, 2H), 1.38(m, 2H)。

1.5 1420之製備



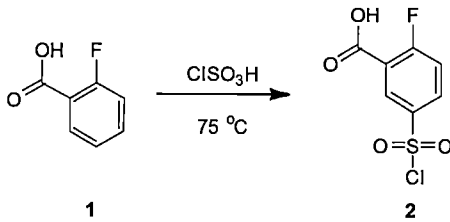
於N₂及0℃下向**化合物927** (200 mg, 0.42mmol)存於THF (10 mL)中之溶液中添加LiBH₄ (38 mg, 1.72 mmol)，將所形成混合物於室溫下攪拌過夜。將反應混合物用EA (100 mL)稀釋並用鹽水(50 mL×2)洗滌。將有機層經Na₂SO₄乾燥，濃縮並藉由矽膠層析純化，從而產生期望產物(45 mg, 24 %)。LCMS: 445.1 [M+1]。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ ppm: 8.42(d, *J*=2.0 Hz, 1H),

8.21(dd, $J=2.0$, 8.4 Hz, 1H), 8.06(d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.63 (m, 2H), 5.06(s, 2H), 3.76(m, 1H), 3.53(m, 2H), 3.05(m, 2H), 1.90(m, 2H) 1.59(m, 2H)。

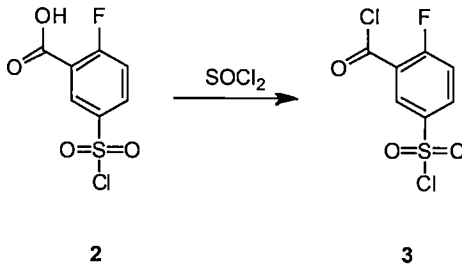
777之製備之具體實驗程序

1.1 化合物2之製備



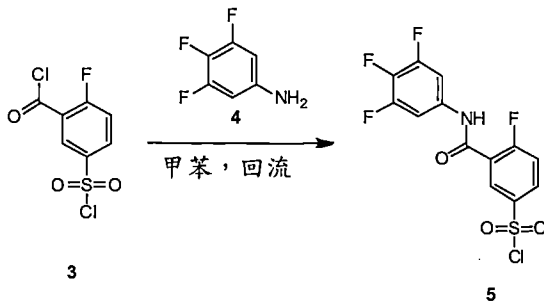
於0℃下向氯磺酸(23.8 mL, 350 mmol)中逐份添加2-氟苯甲酸(5 g, 35 mmol)。在添加後，將黃色溶液升溫至室溫，且隨後於75℃下加熱12 h。將反應混合物冷卻至室溫且隨後倒入冰水(150 mL)上。過濾白色沈澱，用水洗滌，並在真空中乾燥，從而獲得期望產物(3.37 g, 40.4 %)。

1.2 化合物3之製備



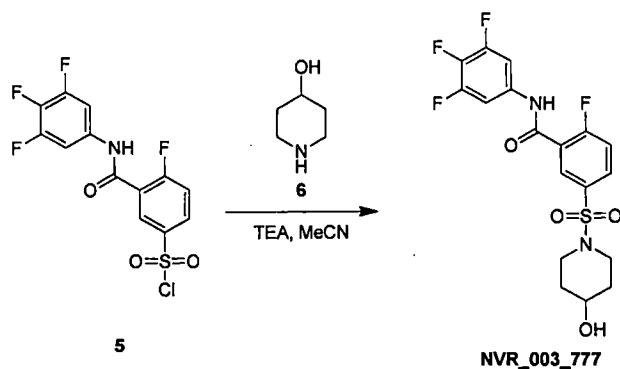
將化合物2(238 mg, 1 mmol)存於SOCl₂ (10 mL)中之混合物加熱回流12 h。濃縮混合物以產生粗產物，其直接用於下一步驟。

1.3 化合物5之製備



向**化合物3** (260 mg, 1 mmol)存於回流甲苯(10 mL)中之溶液中添加**化合物4** (147 mg, 1 mmol)。將所得溶液於回流溫度下加熱2 h且隨後在真空中濃縮，從而產生固體，其未經純化即直接用於下一步驟。

1.4 777之製備

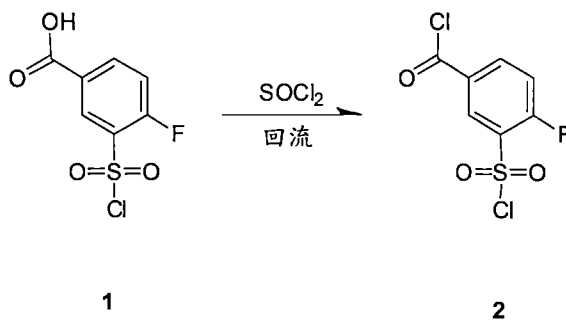


於室溫下向粗製**化合物5** (370 mg, 1 mmol)及**化合物6** (101 mg, 1 mmol)存於MeCN (15 mL)中之溶液中添加Et₃N (150 mg, 1.5 mmol)。在添加後，將所得混合物攪拌2 h，此時LCMS指示反應完全。蒸發溶液並藉由製備型HPLC純化殘餘物，從而產生期望產物**777** (251 mg, 61%)。

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.11-8.14 (m, 1H), 8.00-8.03 (m, 1H), 7.51-7.59 (m, 3H), 3.66-3.71 (m, 1H), 3.36-3.42 (m, 2H), 2.85-2.91 (m, 2H), 1.89-1.94 (m, 2H), 1.15-1.64 (m, 2H)。LCMS: 433 [M+1]。

化合物890之製備之具體實驗程序

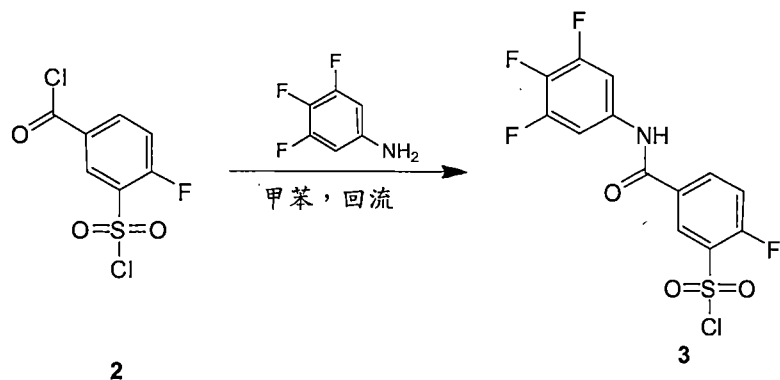
1.1 化合物2之製備程序



將**化合物1**(10.0 g, 42.0 mmol)存於SOCl₂ (60 mL)中之混合物加熱

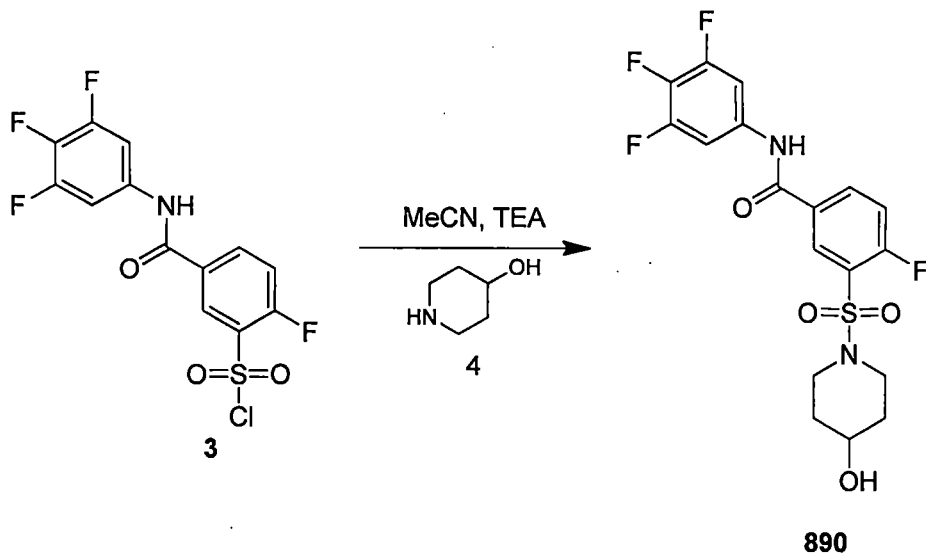
回流過夜。在真空中濃縮混合物。將殘餘物用甲苯(30 mL)溶解，並在真空中濃縮，從而產生粗產物，其直接用於下一步驟。

1.2 化合物3之製備程序



向粗製化合物2 (42 mmol)存於甲苯(100 mL)中之沸騰溶液中添加苯胺(6.17 g, 42 mmol)存於甲苯(40 mL)中之懸浮液，並回流2 h。在真空中濃縮混合物，從而產生固體，其直接用於下一步驟。

1.3 890之製備程序



於rt下向化合物3 (42 mmol)存於MeCN (250 mL)中之溶液中添加胺4 (4.3 g, 42 mmol)及Et₃N (6.18 g, 61.2 mmol)，並將混合物於rt下攪拌3 h。在真空中濃縮溶液。藉由矽膠層析純化殘餘物，從而產生白色固體狀期望產物(15.7 g, 86.5 %)。

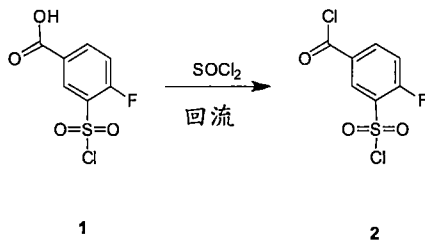
H-NMR (甲醇-d₄ 400MHz): 8.41-8.39 (dd, J=6.5, 2.4 Hz, 1H),

8.26-8.23 (m, 1H), 7.61-7.50 (m, 3H), 3.74-3.72 (m, 1H), 3.56-3.52 (m, 2H), 3.06-3.01 (m, 2H), 1.91-1.87 (m, 2H), 1.59-1.56 (m, 2H)。

LCMS: 433.0 [M+1]。

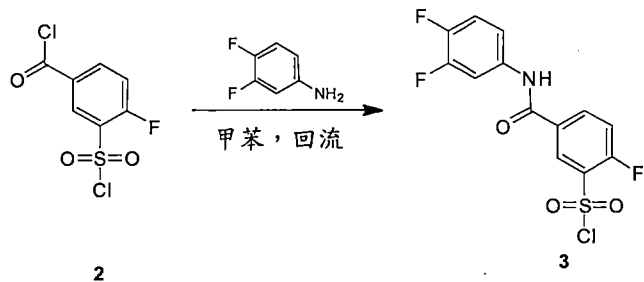
894之製備之具體實驗程序

1.1 化合物2之製備程序



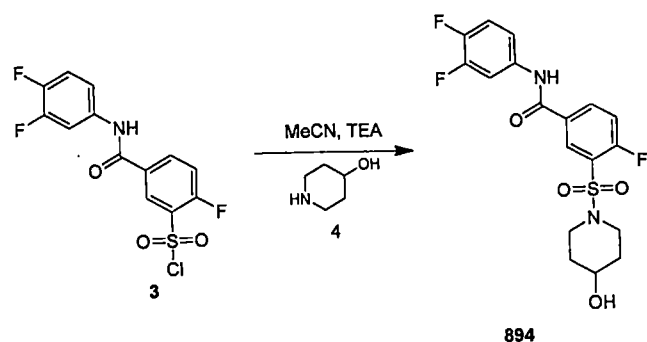
將化合物1(3.0 g, 12.6 mmol)存於SOCl₂ (80 mL)中之混合物加熱回流過夜。在真空中濃縮混合物。將殘餘物用甲苯(30 mL)重新溶解，並在真空中濃縮，從而產生粗產物，其直接用於下一步驟。

1.2 化合物3之製備程序



向化合物2 (12.6 mmol)存於回流甲苯(10 mL)中之溶液中添加3,4-二氟苯胺(1.6 g, 12.6 mmol)。將所得溶液於回流溫度下加熱2 h且隨後在真空中濃縮，從而產生固體，其未經純化即直接用於下一步驟。

1.3 894之製備程序

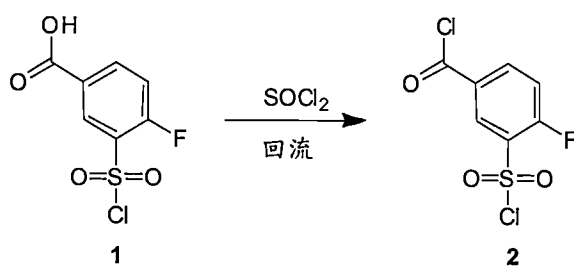


於室溫下向粗製**化合物3** (600 mg, 2.0 mmol)及**化合物4** (203 mg, 2.0 mmol)存於MeCN (10 mL)中之溶液中添加Et₃N (303 mg, 3.0 mmol)。將混合物於rt下攪拌3 h，此時LCMS指示反應完全。在真空中濃縮溶液。藉由製備型HPLC純化殘餘物，從而產生白色固體狀期望產物(430 mg, 60.3 %)。

H-NMR (甲醇-d₄ 400MHz): 8.40-8.42 (m, 1H), 8.23-8.25 (m, 1H), 7.75-7.82 (m, 1H), 7.42-7.52 (m, 2H), 7.25-7.28 (m, 1H), 3.74-3.74 (m, 1H), 3.52-3.56 (m, 2H), 3.01-3.07 (m, 2H), 1.187-1.91 (m, 2H), 1.56-1.59 (m, 2H)。LCMS: 415.0 [M+1]。

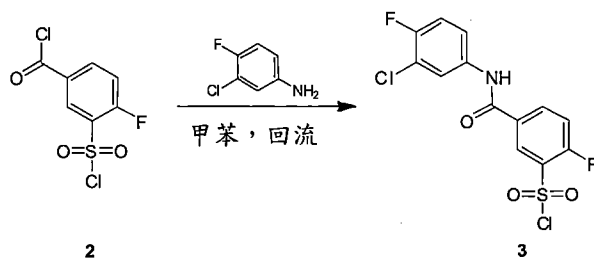
化合物891之製備之實驗程序

1.1 化合物2之製備程序



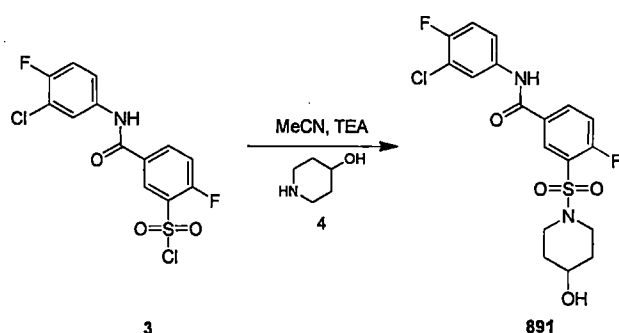
將**化合物1** (20.0 g, 84.0 mmol)存於SOCl₂ (120 mL)中之混合物於回流溫度下加熱3 h。在真空中濃縮混合物。將殘餘物用甲苯(60 mL)溶解，並在真空中濃縮，從而產生粗產物，其直接用於下一步驟。

1.2 化合物3之製備程序



向粗製**化合物2** (84 mmol)存於回流甲苯(200 mL)中之溶液中添加3-氯-4-氟苯胺(12.3 g, 42 mmol)。將所得混合物回流5 h。在真空中濃縮混合物，從而產生固體，其直接用於下一步驟。

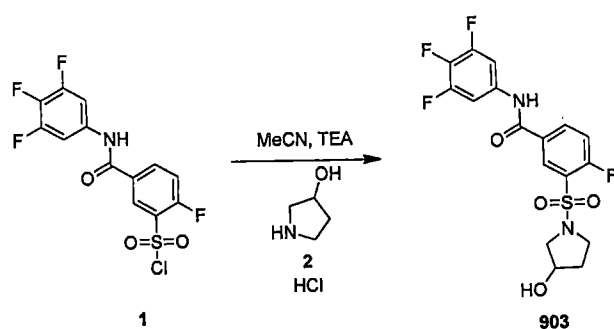
1.3 化合物891之製備程序



於rt下向粗製**化合物3** (2.0 g, 5.5 mmol)及**化合物4** (0.55 g, 5.5 mmol)存於MeCN (30 mL)中之溶液中添加Et₃N (0.83 g, 8.2 mmol)。將混合物於rt下攪拌2 h，此時LCMS指示反應完全。在真空中濃縮溶液。藉由矽膠層析純化殘餘物，從而產生白色固體狀期望產物(1.41 g, 60.3 %)。

H-NMR (DMSO-d₆ 400MHz): 10.66 (s, 1H), 8.37-8.33 (m, 2H), 8.04-8.02 (m, 1H), 7.72-7.62 (m, 2H), 7.47-7.38 (m, 1H), 4.75-4.74 (d, J=4.0 Hz, 1H), 3.65-3.55 (m, 1H), 3.37-3.27(m, 2H), 2.98-2.88(m, 2H), 1.75-1.65 (m, 2H), 1.45-1.35(m, 2H)。LCMS: 431.0 [M+1]。

化合物903之製備之具體實驗程序

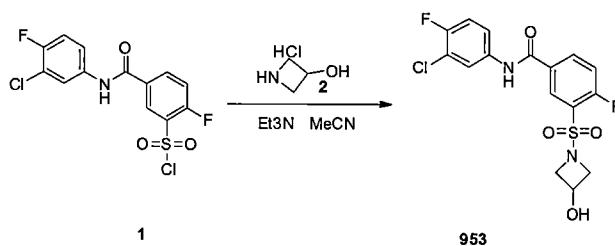


於rt下向**化合物1** (4.5 g, 12.2 mmol)及**化合物2** (1.5 g, 12.2 mmol)存於MeCN (70 mL)中之溶液中添加Et₃N (3.1 g, 30.7 mmol)。將混合物於rt下攪拌2 h，此時LCMS指示反應完全。在真空中濃縮溶液。藉由矽膠層析純化殘餘物，從而產生白色固體狀期望產物(2.69 g, 52.7%)。

H-NMR (甲醇-d₄ 400MHz): 8.59-8.33 (m, 1H), 8.13-8.10 (m, 1H), 7.51-7.42 (m, 2H), 7.41-7.35 (m, 1H), 4.27-4.24 (m, 1H), 3.42-3.37 (m, 3H), 3.25-3.20 (m, 1H), 1.90-1.86 (m, 1H), 1.82-1.78 (m, 1H)。

LCMS: 419.0 [M+1]。

化合物953之製備之實驗程序



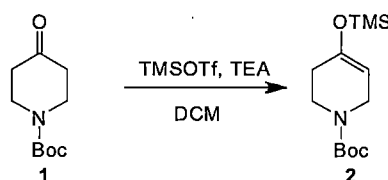
於rt下向**化合物1** (5.5 g, 15.1 mmol)及**化合物2** (1.6 g, 14.7 mmol)存於MeCN (80 mL)中之溶液中添加Et₃N (3.8 g, 37.7 mmol)。將混合物於rt下攪拌2 h，此時LCMS指示反應完全。在真空中濃縮溶液。藉由矽膠層析純化殘餘物，從而產生白色固體狀純產物(1.1 g, 18.3%)及不純產物(約1.0 g)。

H-NMR (甲醇-d₄ 400MHz): 8.46-8.41 (m, 1H), 8.35-8.25 (m, 1H), 7.99-7.92 (m, 1H), 7.68-7.52 (m, 2H), 7.29-7.24 (t, J=8.4 Hz, 1H), 4.55-

4.45 (m, 1H), 4.16-4.12 (m, 2H), 3.76-3.71 (m, 2H) 。 LCMS: 403.0 [M+1] 。

化合物960_D1及化合物960_D2之製備之實驗程序

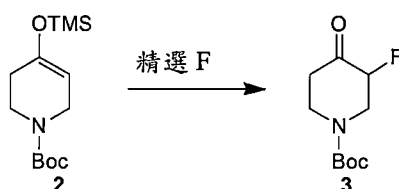
1.1 化合物2之製備



於室溫下向**化合物1** (40 g, 188 mol)存於DCM (400 mL)中溶液中添加TMSOTf (44 g, 198 mol)，之後添加Et₃N (38.0 g, 0.377 mol)。將反應混合物攪拌1小時。隨後濃縮反應物，從而產生粗產物**化合物2** (48.0g, 88.8%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm: 4.79 (s, 1H), 3.87 (m, 2H), 3.52 (m, 2H), 2.11 (s, 1H), 1.43 (s, 9H), 0.16 (s, 9H) 。

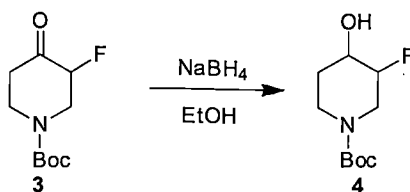
1.2 化合物3之製備



將**化合物2** (48 g, 167 mmol)及精選F (69 g, 184 mmol)存於MeCN (500 mL)中之混合物攪拌4小時。濃縮混合物並藉由管柱層析(PE: AcOEt=5:1)對其進行純化，從而產生**化合物3** (14 g, 36%)。

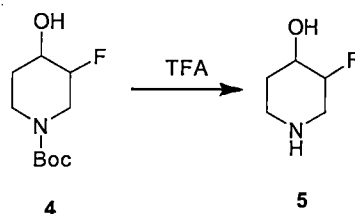
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm: 4.10-4.84 (m, 1H), 3.63-3.66 (m, 1H), 3.14-3.21 (m, 1H), 2.48-2.52 (m, 1H), 2.35-2.39 (m, 2H), 1.42 (s, 9H) 。

1.3 化合物4之製備



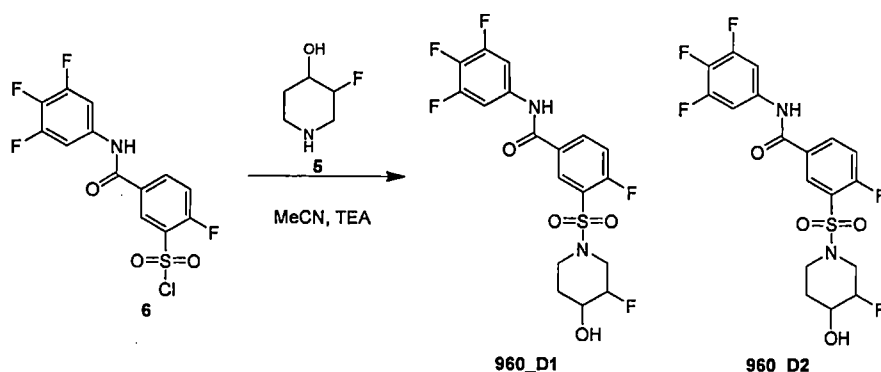
於0℃下向化合物**3** (8.6 g, 36.1 mmol)存於乙醇(90 mL)中之溶液中緩慢添加NaBH₄ (2.13 g, 56.7 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌4小時。將反應混合物用NH₄Cl水溶液淬滅並用AcOEt萃取。乾燥有機層並在真空中濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物，從而產生呈順式異構體及反式異構體之混合物形式之期望產物(8.3 g, 97.6%)。

1.4 化合物5之製備



向化合物**4** (650 mg, 2.73 mmol)存於無水DCM (6 mL)中之溶液中添加TFA (4 mL)。將混合物攪拌2 h並濃縮，從而產生用於下一步驟之期望產物(300 mg, 80%)。

1.5 960_D1之製備



於rt下向化合物**6** (1.54 g, 4.2 mmol)及化合物**5** (500 mg, 4.2 mmol)存於MeCN (25 mL)中之溶液中添加Et₃N (848 mg, 8.4 mmol)。將混合物於rt下攪拌3 h，此時LCMS指示反應完全。在真空中濃縮溶液。藉由製備型HPLC純化殘餘物，從而產生白色固體狀期望產物(580 mg,

42.3 %)。HPLC中之第一峰命名為 **960_D1**，同時第二峰係 **960_D2** (12.83 mg, 21.2%)。

960_D1 : H-NMR (DMSO-d₆ 400MHz): 10.79 (s, 1H), 8.37-8.29 (m, 2H), 7.72-7.68 (m, 3H), 5.17-5.16 (d, J=4.0Hz, 1H), 4.71-4.58(m, 1H), 3.69-3.53 (m, 3H), 3.200-3.10 (m, 1H), 2.95-2.93 (m, 1H), 1.71-1.66(m, 2H)。

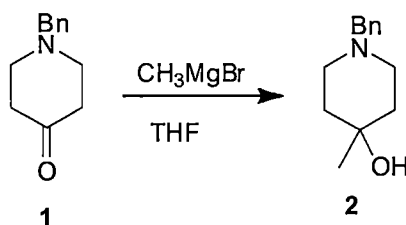
LCMS: 451.1 [M+1]。

960_D2 : H-NMR (DMSO-d₆ 400MHz):10.82(s, 1H), 8.38-8.32(m, 2H), 7.75-7.69(m, 3H), 5.39-5.38(d, J=4.0 Hz, 1H), 4.48-4.67(d, J=4.0 Hz, 1H), 3.71(s, 1H), 3.35(s, 2H), 3.23-3.20(t, J=4.0Hz, 2H), 1.88-1.85(m, 1H), 1.56-1.52(m, 1H)。

LCMS: 451.1 [M+1]。

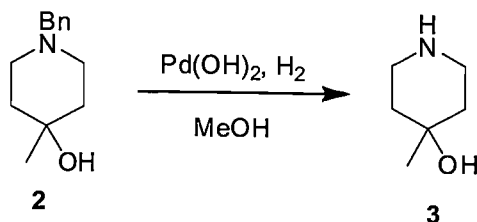
化合物1161/911之製備之具體實驗程序

1.1 化合物2之製備



於0℃至4℃下向存於THF (50 mL)中之CH₃MgBr (3 M, 60 mmol)中減緩添加**化合物1** (10.0 g, 53 mmol)存於THF (50 mL)中之溶液。將所得混合物於rt下攪拌1 h。藉由NH₄Cl溶液淬滅反應混合物，並用EtOAc (100 mL×3)萃取。濃縮有機層以產生粗產物，藉由管柱層析對其進行純化，從而產生期望產物(2.24g，產率：20.7%)。LCMS: 206.0 [M+1]。

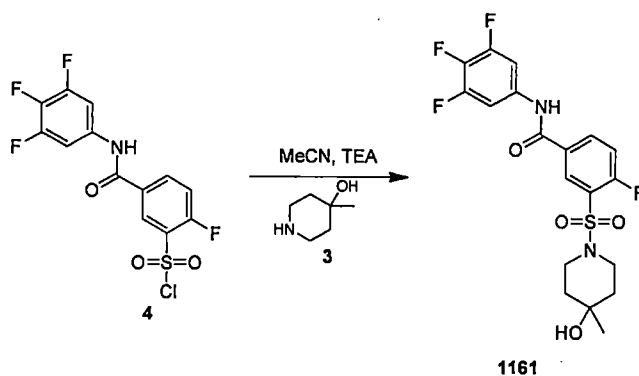
1.2 化合物3之製備



向化合物**2** (2.26 g, 11 mmol)存於MeOH (40mL)中之溶液中添加Pd(OH)₂ (350 mg)，並在H₂及50 psi下攪拌72 h。過濾混合物並濃縮濾液，從而產生期望產物(1.26 g，產率：100%)。

H-NMR (CDCl₃ 400MHz): 2.85-2.91 (m, 2H), 2.70-2.76 (m, 2H), 2.47-2.51 (m, 4H), 1.18 (s, 3H)。

1.3 化合物1161之製備程序

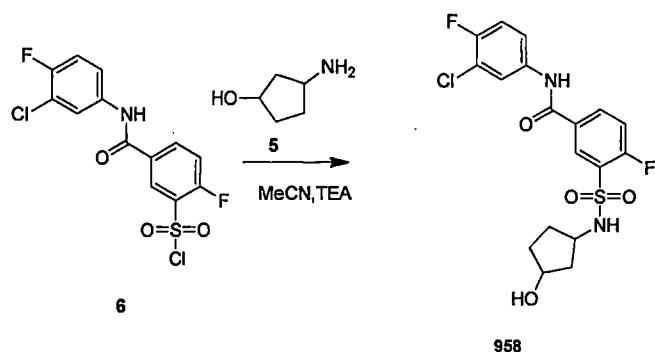


於rt下向化合物**3** (350 mg, 3 mmol)及化合物**4** (1.28 g, 3.5 mmol)存於MeCN (15 mL)中之溶液中添加Et₃N (2 mL)。將混合物於rt下攪拌1 h。將反應混合物用EA (150 mL)溶解並用鹽水(70 mL * 2)洗滌。將有機層經Na₂SO₄乾燥，在真空中濃縮並藉由矽膠層析純化，從而產生期望產物(652 mg, 48.7 %)。

¹H NMR (甲醇-d₄ 400MHz): 8.43-8.41 (dd, J=6.5, 2.4 Hz, 1H), 8.27-8.25 (m, 1H), 7.65-7.60 (m, 2H), 7.55-7.50 (dd, J=9.8, 8.8 Hz, 1H), 3.60-3.57 (m, 2H), 3.04-2.97 (m, 2H), 1.68-1.63 (m, 4H), 1.22 (s, 3H)。

LCMS: 447.0 [M+1]。

1.4 911之製備程序

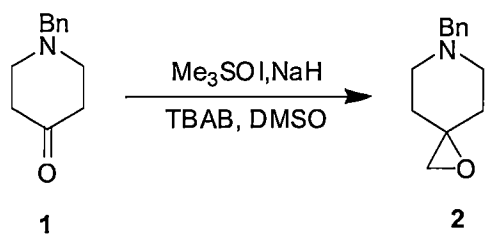


於rt下向**化合物3** (335 mg, 2.9 mmol)存於MeCN (14 mL)中之溶液中添加**化合物5** (1.22 g, 3.4 mmol)及Et₃N (2 mL)，且將混合物於rt下攪拌1 h。將反應混合物用EA (150 mL)稀釋並用鹽水(70 mL * 2)洗滌。將有機層經Na₂SO₄乾燥，濃縮並藉由矽膠層析純化，從而產生期望產物(686 mg, 54.9 %)。

H-NMR (甲醇-d₄ 400MHz): 8.44-8.41 (dd, J=6.5, 2.1 Hz, 1H), 8.28-8.25 (m, 1H), 7.99-7.97 (dd, J=6.8, 2.5 Hz, 1H), 7.65-7.62 (m, 1H), 7.54-7.50 (t, J=9.3 Hz, 1H), 7.29-7.24 (t, J=9.0 Hz, 1H), 3.60-3.57 (m, 2H), 3.04-2.98 (m, 2H), 1.72-1.65 (m, 4H), 1.22 (s, 3H)。
LCMS: 445.0 [M+1] /447.0 [M+3]。

化合物916之製備之實驗程序

1.1 化合物2之製備

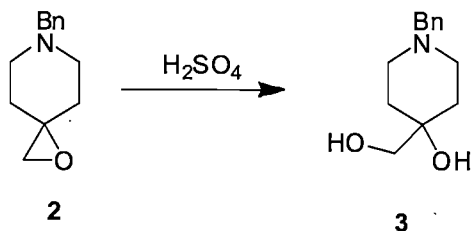


於0℃下向Me₃SOI (87.5 g, 396 mmol)存於DMSO (400 mL)中之溶液中添加NaH (17 g, 706 mmol)，並於室溫下攪拌1 h。隨後向溶液中添加Bu₄NBr (8.05 g, 26 mmol)，之後添加**化合物1** (50.0 g, 265 mmol)存於DMSO (200 mL)中之溶液，且將混合物於室溫下攪拌1.5 h。將混合物減緩倒入水中並用EA萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經

Na₂SO₄乾燥並在真空中濃縮，從而產生期望產物 (50.5 g, 93 %)。

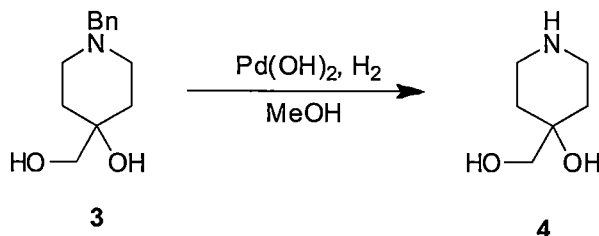
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ: 7.28-7.17 (m, 5H), 2.57-2.45(m, 6H), 1.77-1.74(m, 2H), 1.50-1.46 (m, 2H), 1.20-1.17(m, 2H)。

1.2 化合物3之製備



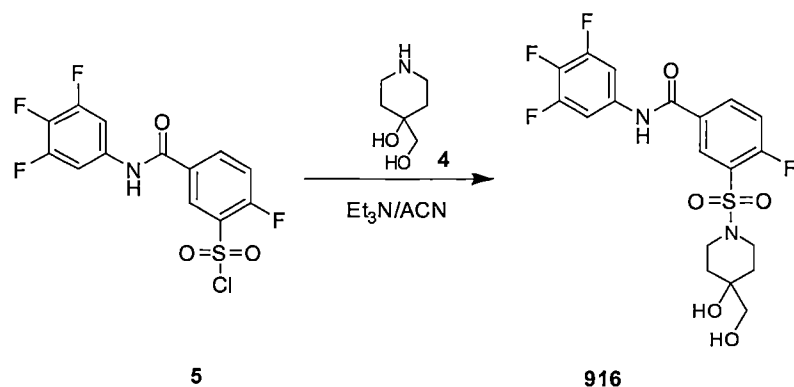
將化合物2 (30.5 g, 150 mmol)存於H₂SO₄ (37.5 g, 380 mmol, 0.2 M)中之混合物於rt下攪拌過夜。將混合物用Na₂CO₃中和至pH10並用EtOAc萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥並濃縮，從而產生期望產物 (20.0 g, 58%)。 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ ppm: 7.29-7.22(m, 5H), 3.50(s, 2H), 3.44(s, 2H), 3.31-3.27 (m, 2H), 2.61-2.58(m, 2H), 2.41-2.36(m, 2H), 1.69-1.64(m, 2H), 1.51-1.49(m, 2H)。

1.3 化合物4之製備



向化合物3 (20 g, 90 mmol)存於CH₃OH (800 mL)中之溶液中添加無水Pd(OH)₂ (2 g)。將所形成混合物在15 Psi壓力之H₂氣氛下氫化過夜。過濾觸媒並濃縮濾液，從而產生期望產物(12 g, 98%)。

1.4 化合物916之製備



於rt下向**化合物5** (7.8 g, 21.2 mmol)存於MeCN (100 mL)中之溶液中添加胺**4** (2.8 g, 21.2 mmol)及Et₃N (4.3 g, 42.4 mmol)，並將混合物於rt下攪拌3 h。在真空中濃縮溶液。藉由矽膠層析用PE：EA=3:1至1:2洗脫純化殘餘物，從而產生白色固體狀期望產物(6.2 g)，藉由自EA (30 mL)再結晶對其進行純化，從而獲得白色固體狀純產物(4.1 g，產率：41%)。

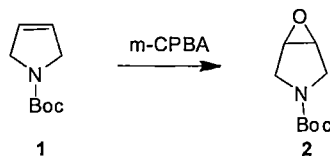
¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄): 8.48-8.39 (m, 1H), 8.33-8.21 (m, 1H), 7.63-7.59 (m, 2H), 7.59-7.52 (m, 1H), 3.72-3.69 (m, 2H), 3.35 (s, 2H), 3.03-2.94 (m, 2H), 1.78-1.67 (m, 2H), 1.63-1.60 (m, 2H)

LCMS: 463.1 [M+1]。

化合物826/922之製備之具體實驗程序

實驗數據：

1.1 化合物2之製備

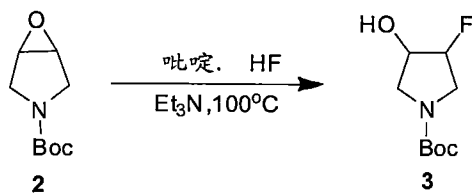


於室溫下向**化合物1** (10 g，0.06 mmol)存於CH₂Cl₂ (40 mL)中之溶液中添加m-CPBA (9.0 g, 0.66 mol)，並將混合物於rt下攪拌12小時。將混合物用Na₂SO₃淬滅，用NaHCO₃洗滌並濃縮，從而產生**化合物2** (10 g, 90 %)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm: 3.73-3.75 (m, 2H), 3.59-3.

60(m, 2H), 3.20-3.25 (m, 2H), 1.37 (s, 9H)。

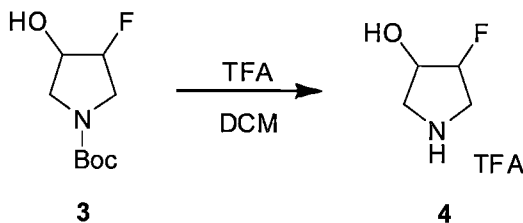
1.2 化合物3之製備



於0℃下向**化合物2** (10.0 g, 0.054 mol)存於Et₃N (60 mL)中之溶液中添加Py HF (20 mL)，並將混合物加熱至80℃達12小時。隨後在真空中濃縮混合物。將殘餘物用AcOEt稀釋，用NH₄Cl水溶液及鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥並在真空中濃縮。藉由管柱層析(PE:EA=4:1)純化殘餘物，從而產生**化合物3** (4 g, 36 %)。

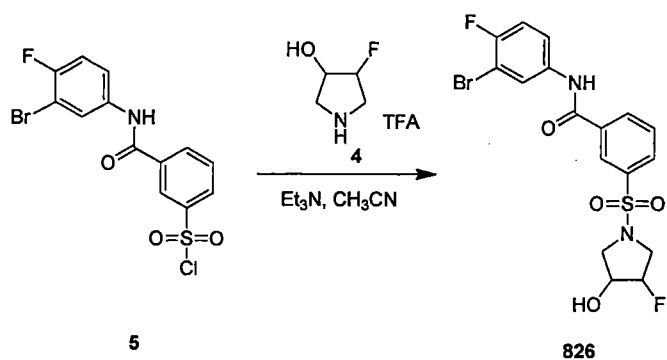
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm: 4.79-4.90 (m, 1H), 4.31-4.34 (m, 1H), 3.46-3.56 (m, 4H), 2.25(s, 1H), 1.40 (s, 9H)。

1.3 化合物4之製備



於0℃下向**化合物3** (2 g, 0.01 mol)存於無水DCM (10 mL)中之溶液中添加TFA (10 mL)。將所形成混合物攪拌2 h並濃縮，從而產生用於下一步驟之TFA鹽形式之期望產物(2.4 g)。

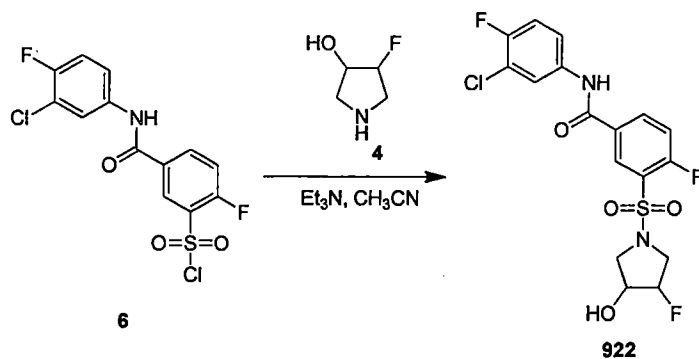
1.4 826之製備



於室溫下向**化合物5** (900 mg, 2.3 mmol)及**化合物4** (580 mg)存於MeCN (50 mL)中之溶液中添加Et₃N (690 mg, 6.9 mmol)。將混合物於rt下攪拌3小時。在真空中濃縮溶液。藉由矽膠層析(PE:EA=3:1)純化殘餘物，從而產生白色固體狀**826** (0.6 g, 60 %)。

¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄): δ ppm: 8.40 (s, 1H), 8.21-8.23 (d, J=7.6Hz, 1H), 8.06-8.13 (m, 2H), 7.69-8.06 (m, 2H), 4.77-4.88 (m, 1H), 4.23-4.25 (m, 1H), 3.43-3.66 (m, 3H), 3.32-3.33 (m, 1H)。

1.5 922之製備



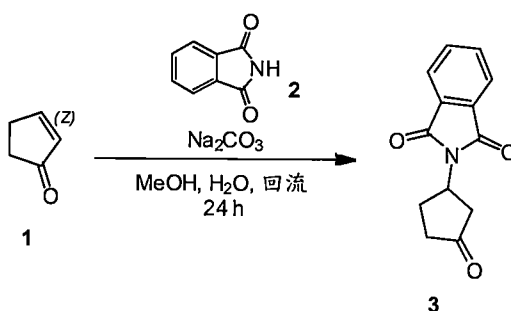
於室溫下向**化合物6** (900 mg, 2.47 mmol)及**化合物4** (620 mg)存於MeCN (50 mL)中之溶液中添加Et₃N (750 mg, 7.41 mmol)。將混合物於rt下攪拌3小時。將溶液用AcOEt稀釋，用水洗滌，用無水Na₂SO₄乾燥並在真空中濃縮。藉由矽膠層析(PE:EA=3:1)純化殘餘物，從而產生白色固體狀**922** (0.6 g, 50 %)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm: 8.40 (s, 1H), 10.68 (s, 1H), 8.39-8.42 (m, 2H), 8.03-8.05 (m, 1H), 7.68-7.70 (m, 1H), 7.43-7.48 (m,

1H), 5.61-5.62 (d, $J=3.6\text{Hz}$ 1H), 4.87-5.01(m, 1H), 4.20-4.22 (m,1H), 3.57-3.65 (m, 2H), 3.48-3.49 (m, 1H), 3.45-3.47 (m,1H) 。 LCMS: 435.0 [M+1] 。

化合物958之具體實驗程序

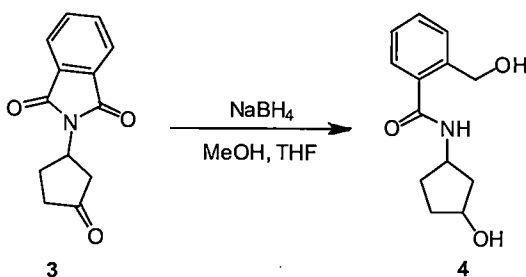
1.1 化合物2之製備



向化合物1 (6.5 g, 79 mmol)及化合物2 (10.2 g, 69 mmol)存於 MeOH (100 mL)中之漿液中添加 Na_2CO_3 水溶液(6 mL, 2 N, 12 mmol) , 並於rt下攪拌24 h。藉由過濾收集固體，用MeOH洗滌並在真空中乾燥，其用於下一步驟(14 g，粗製)。

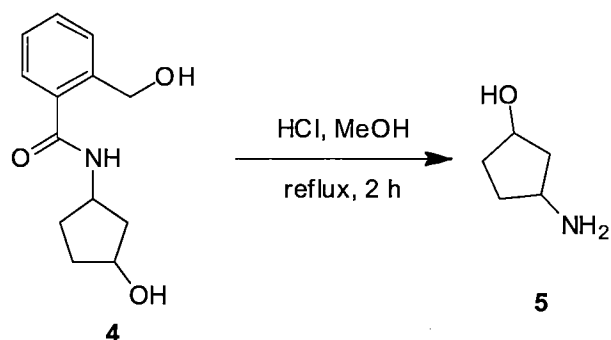
LCMS: 230.2 [M+1] 。

1.2 化合物4之製備



於 0°C 下向化合物3 (14 g, 61 mmol)存於 MeOH/THF (300 mL/50mL)中之混合物中添加 NaBH_4 (3.4 g, 90 mmol)並於rt下攪拌過夜。減緩添加1 N HCl以淬滅反應。在真空中濃縮所得混合物。用水及EtOAc溶解殘餘物。用EtOAc (500 mL $\times$ 2)萃取水相。濃縮合併之有機相以產生粗產物，藉由管柱層析對其進行純化，從而產生化合物4 (8.0 g, 57 %)。LCMS: 236.1 [M+1] 。

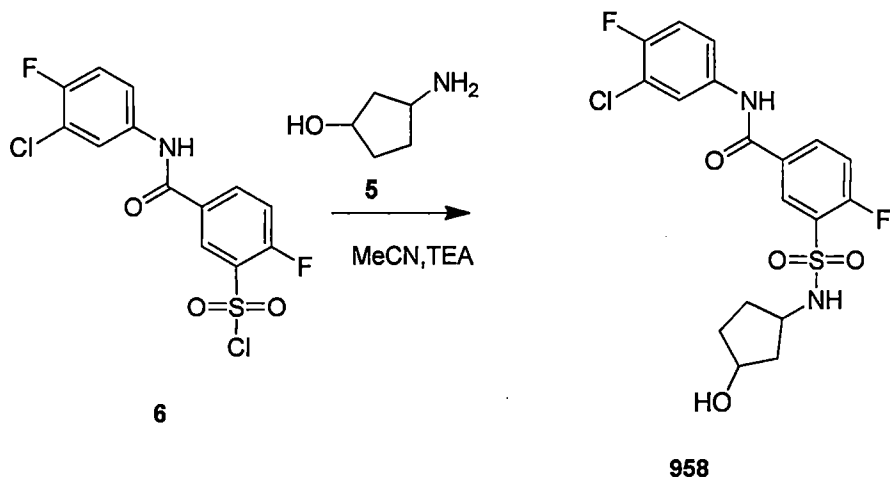
1.3 化合物5之製備



向濃HCl (10 mL)中添加化合物4 (8.0 g, 34 mmol)存於MeOH (100 mL)中之混合物，並加熱回流2 h。在真空中濃縮混合物。將殘餘物用水溶解並用EA洗滌。在真空中濃縮水相，從而產生呈HCl鹽形式之期望產物(2.8 g, 82 %)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm: 4.33 (bs, 1H), 3.66 (bs, 1H), 2.08 - 2.16 (m, 2H), 1.74 - 1.90 (m, 4 H)。

1.4 958之製備



於rt下向化合物6 (626 mg, 1.72 mmol)及化合物5 (174 mg, 1.72 mmol)存於MeCN (7 mL)中之溶液中添加 Et_3N (260 mg, 2.58 mmol)，將混合物於rt下攪拌2 h。在真空中濃縮溶液。在真空中濃縮有機相以產生粗產物，藉由製備型HPLC對其進行純化，從而產生期望產物(355 mg, 48%)。

H NMR (MeOD-d4 400MHz): 8.47-8.45(m, 1H) , 8.230-8.22 (m, 1H), 7.98-7.96 (m, 1H), 7.62-7.61 (m, 1H), 7.50-7.48 (m, 1H), 7.46-7.26(m, 1H), 4.13-4.10 (m, 1H), 3.72-3.68 (m, 1H), 2.10-2.08 (m, 1H), 1.08-1.64 (m, 4H).1.64-1.43 (m, 1H) 。

LCMS: 431.0 [M+1] 。

實例：

HBV組裝分析

在如本文別處闡述之HBV組裝分析中分析所選之本發明化合物。在96孔板格式中實施組裝分析。在50 mM Hepes緩衝液(pH 7.5)及150 mM NaCl中實施組裝反應。將化合物與HBV CA蛋白質一起預培育15 min，且藉由添加NaCl起始組裝反應。使反應於室溫下繼續1小時。96孔板組裝分析之Z'因子始終大於0.7且穩健且在每板之間及在每天之間均可重現。

為測定對衣殼組裝之效應，最初以4種不同濃度篩選每一測試化合物：10 μM、3 μM、1 μM及0.3 μM，一式兩份。主要目標係於10 μM下在組裝分析中顯示>50%活性之化合物且該等活性化合物之代表性群組闡釋於表2中。

表2.

化合物	HBV組裝分析中之活性 (「+」指示於10 μM下活性>50%)
065	+
078	+
079	+
119	+
121	+
126	+

129	+
148	+
191	+
208	+
242	+
258	+
282	+
318	+
332	+
349	+
366	+
407	+
419	+
451	+
462	+
478	+
501	+
541	+
553	+
595	+
610D2	+
646	+
659D2	+
677R	+
688	+
713D2	+
719D1	+

725D1	+
743D1	+
758	+
765	+
775	+
803	+
820D2	+
824D2	+
826	+
843	+
867D2	+
885	+
890	+
900	+
901	+
903	+
914	+
916	+
927	+
928	+
935	+
946D2	+
953	+
955D1	+
955D2	+
958	+
959	+

960D1	+
960D2	+
989D1	+
1042	+
1057	+
1087	+
1094S	+
1099	+
1106	+
1113	+
1114	+
1116	+
1129	+
1130	+
1134CT2	+
1135D1	+
1149	+
1153	+
1157	+
1161	+
1189	+
1283	+
1338	+
1339	+
1345	+
1374CT1	+
1374CT2	+

1378CT2	+
1379	+
1380	+
1404	+
1410	+
1413	+
1420	+

實例：

斑點印跡分析

在細胞分析中測試顯示在HBV組裝分析中具有活性之所選化合物的活性及毒性。在第一抗病毒分析中，使用斑點印跡法評價化合物抑制HBV在產生HBV之肝細胞瘤細胞系中複製之能力。

用含有不同濃度之測試化合物之完全培養基培育HepG2-2.2.15細胞之融合單層。三天後，將培養基更換為含有適當稀釋之測試化合物之新鮮培養基。最初投與測試化合物六天後，收集細胞培養上清液並實施細胞裂解。將試樣施加於Nylos膜上並藉由UV交聯將DNA固定至膜。預雜交後，添加HBV探針並實施雜交過夜。將膜暴露於Kodak薄膜；自HBV DNA量之減少計算抗病毒活性(EC₅₀)。自活性化合物之劑量反應曲線計算抗病毒活性之EC₅₀。藉由使用標準陽性對照化合物ETV、BAY 41-4109及HAP-1監測隨時間之分析性能。結果闡釋於表3中。

在此相同HepG2-2.2.15細胞系中使用如由製造商(Promega)推薦使用之基於CellTiter Blue之細胞毒性分析量測細胞毒性(CC₅₀)。表3中之所有化合物皆證實於5 μM下毒性較低。

表3

化合物	斑點印跡分析中之活性 (「+」指示於10 μ M下活性>50%)
065	+
078	+
079	+
119	+
121	+
126	+
129	+
148	+
191	+
208	+
242	+
258	+
282	+
318	+
332	+
349	+
366	+
407	+
419	+
451	+
462	+
478	+
501	+
541	+
553	+

595	+
610D2	+
646	+
659D2	+
677R	+
688	+
713D2	+
719D1	+
725D1	+
743D1	+
758	+
765	+
775	+
803	+
820D2	+
826	+
843	+
867D2	+
885	+
890	+
900	+
901	+
903	+
914	+
916	+
927	+
928	+

935	+
946D2	+
953	+
955D1	+
955D2	+
958	+
959	+
960D1	+
960D2	+
989D1	+
1042	+
1057	+
1087	+
1094S	+
1099	+
1106	+
1113	+
1114	+
1116	+
1129	+
1130	+
1134CT2	+
1135D1	+
1149	+
1153	+
1157	+
1161	+

1189	+
1283	+
1338	+
1339	+
1345	+
1374CT1	+
1374CT2	+
1378CT2	+
1379	+
1380	+
1404	+
1410	+
1413	+
1420	+

實例：

HBV前基因組RNA (pgRNA)納入之防止

在HBV複製之兩種不同細胞培養物模型中評定本發明化合物阻抑細胞外及細胞內HBV DNA產生之能力。實施可使細胞內病毒衣殼、以及衣殼化前基因組RNA及DNA定量之顆粒-凝膠分析。該分析依賴於病毒衣殼與無衣殼/核之亞單元及病毒pg-RNA及DNA的瓊脂糖凝膠分離。

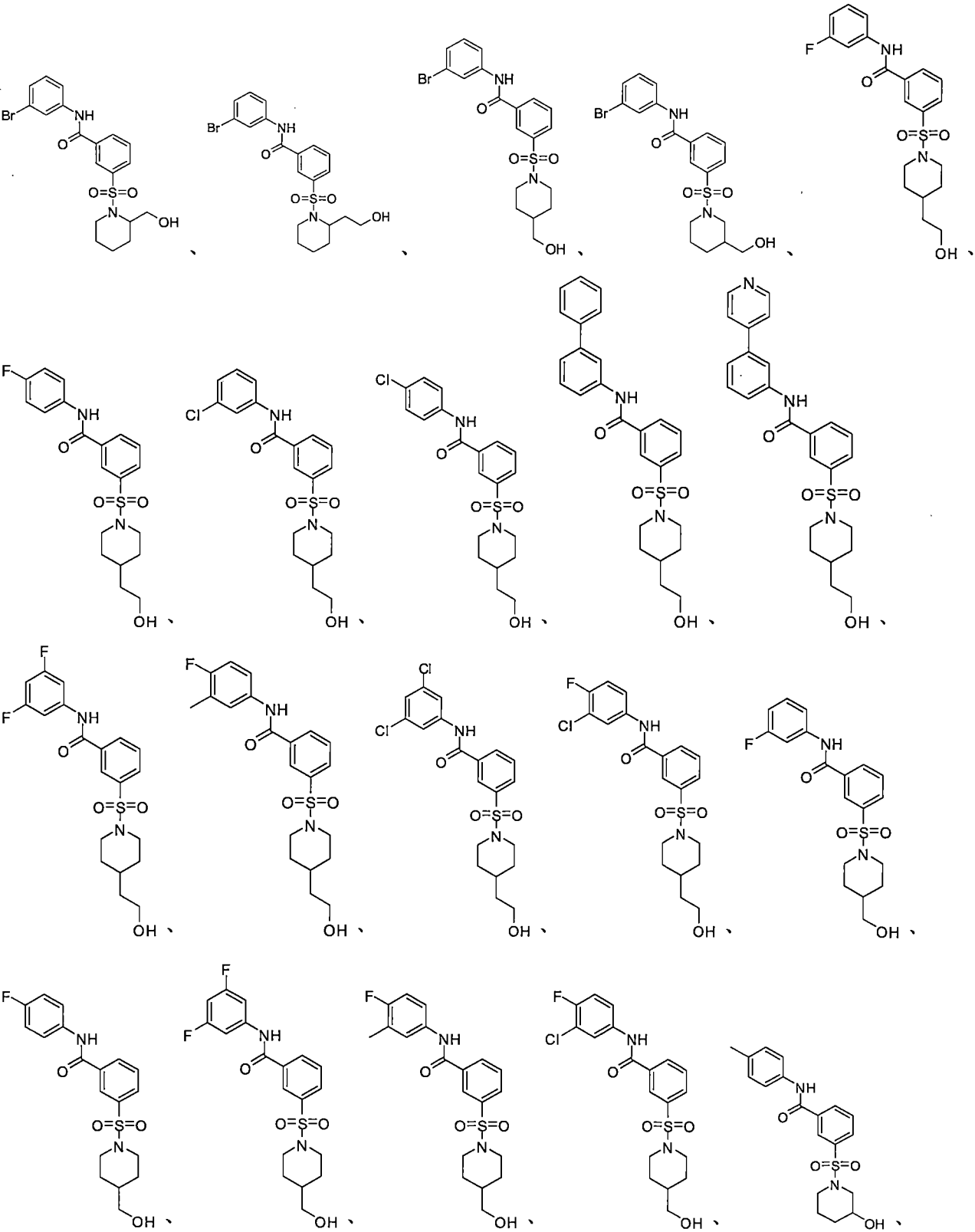
此分析揭示，本發明化合物防止前基因組RNA包裝至病毒衣殼中，而對細胞內核顆粒含量無顯著效應。此效應與本發明化合物之生物化學活性一致，該等化合物用作錯誤導向活體外組裝從而導致形成異常、無功能顆粒的變構效應劑。有效抗病毒效應係由於病毒DNA合成需要pg-RNA衣殼化。

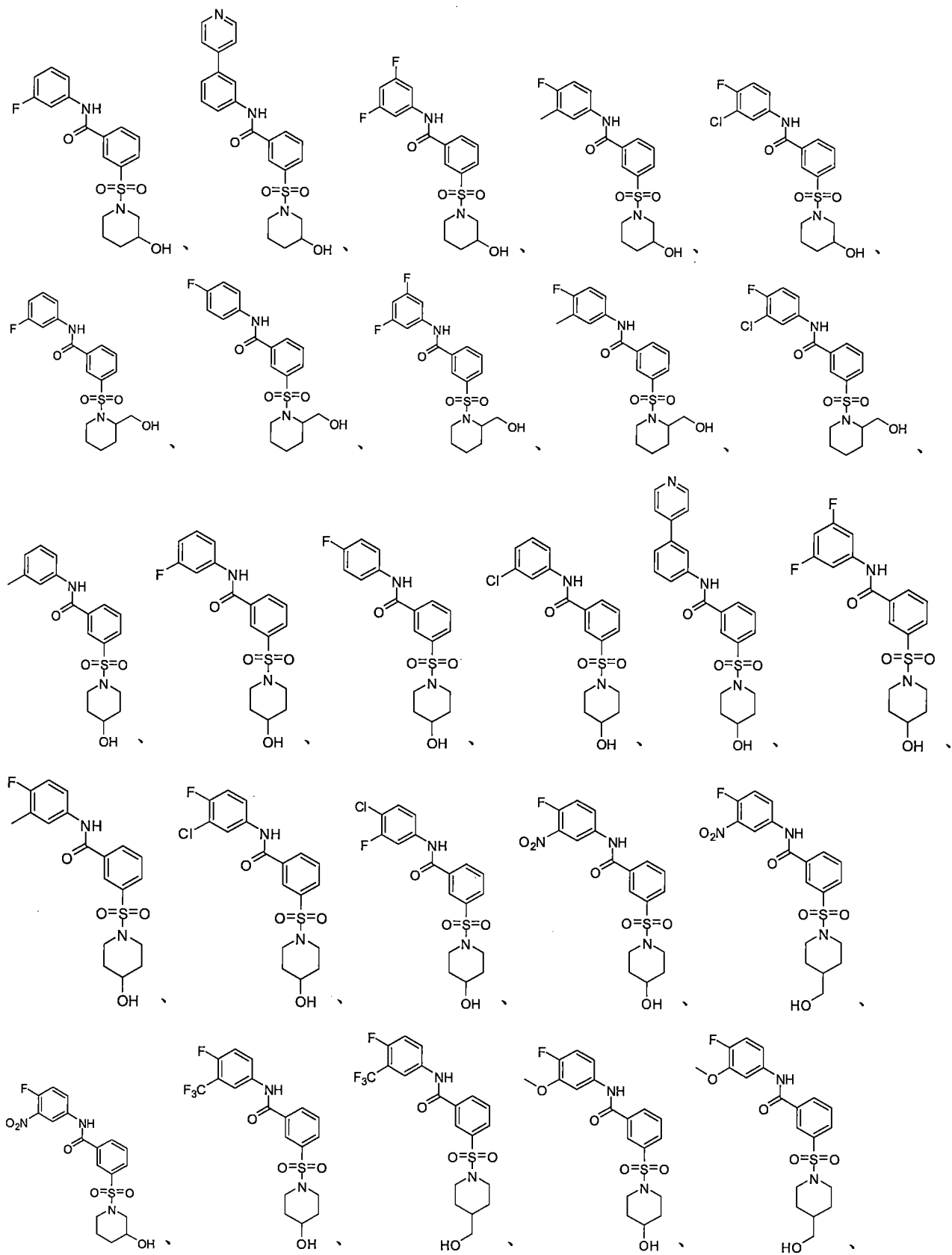
本文中引用之每一及每個專利、專利申請案及公開案之揭示內容的全文皆以引用方式併入本文中。

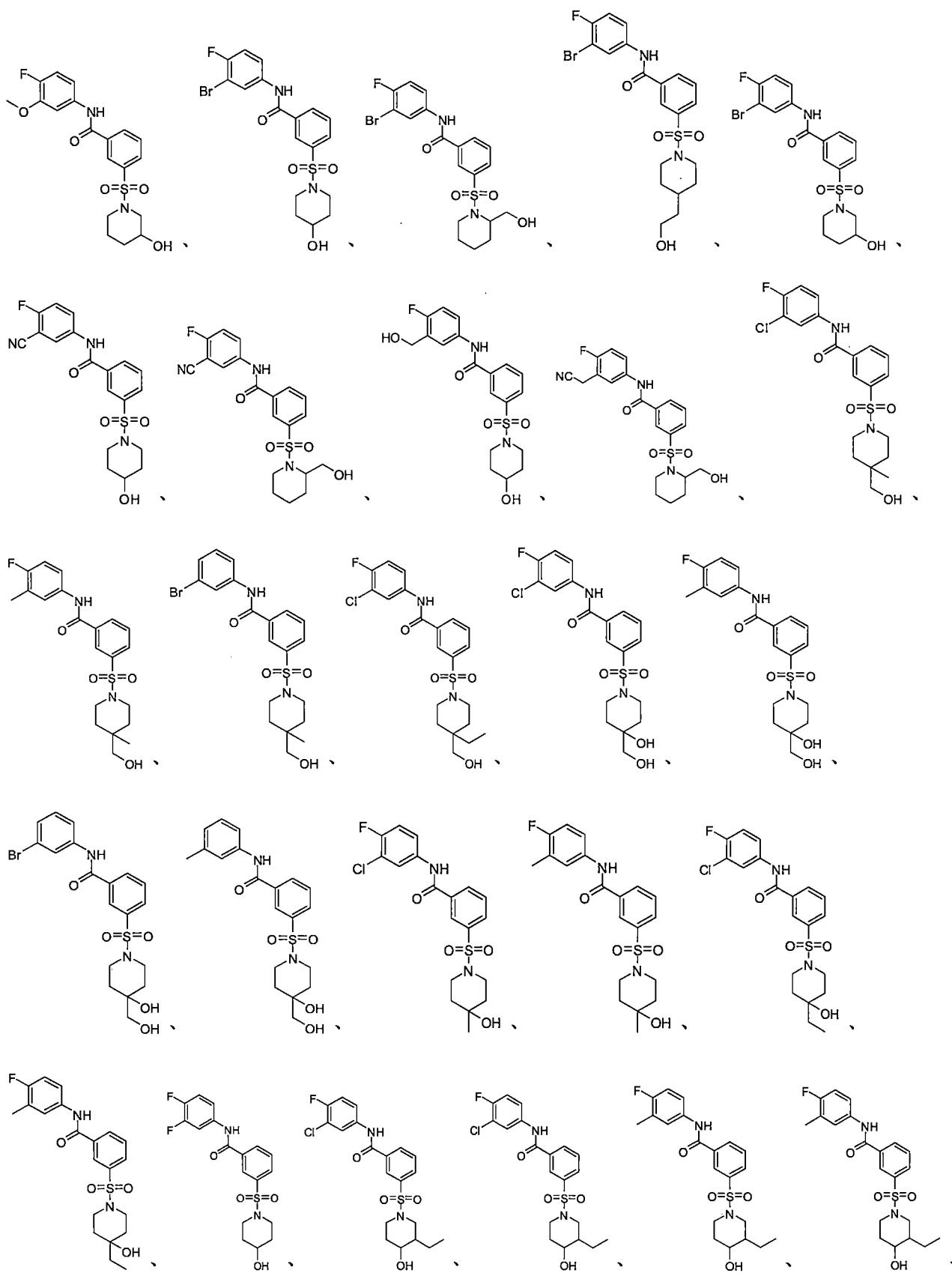
儘管已參照具體實施例揭示了本發明，但應明瞭，彼等熟習此項技術者可構想出本發明之其他實施例及變化形式，此並不背離本發明之真實精神及範疇。隨附申請專利範圍意欲理解為包括所有該等實施例及等效變化形式。

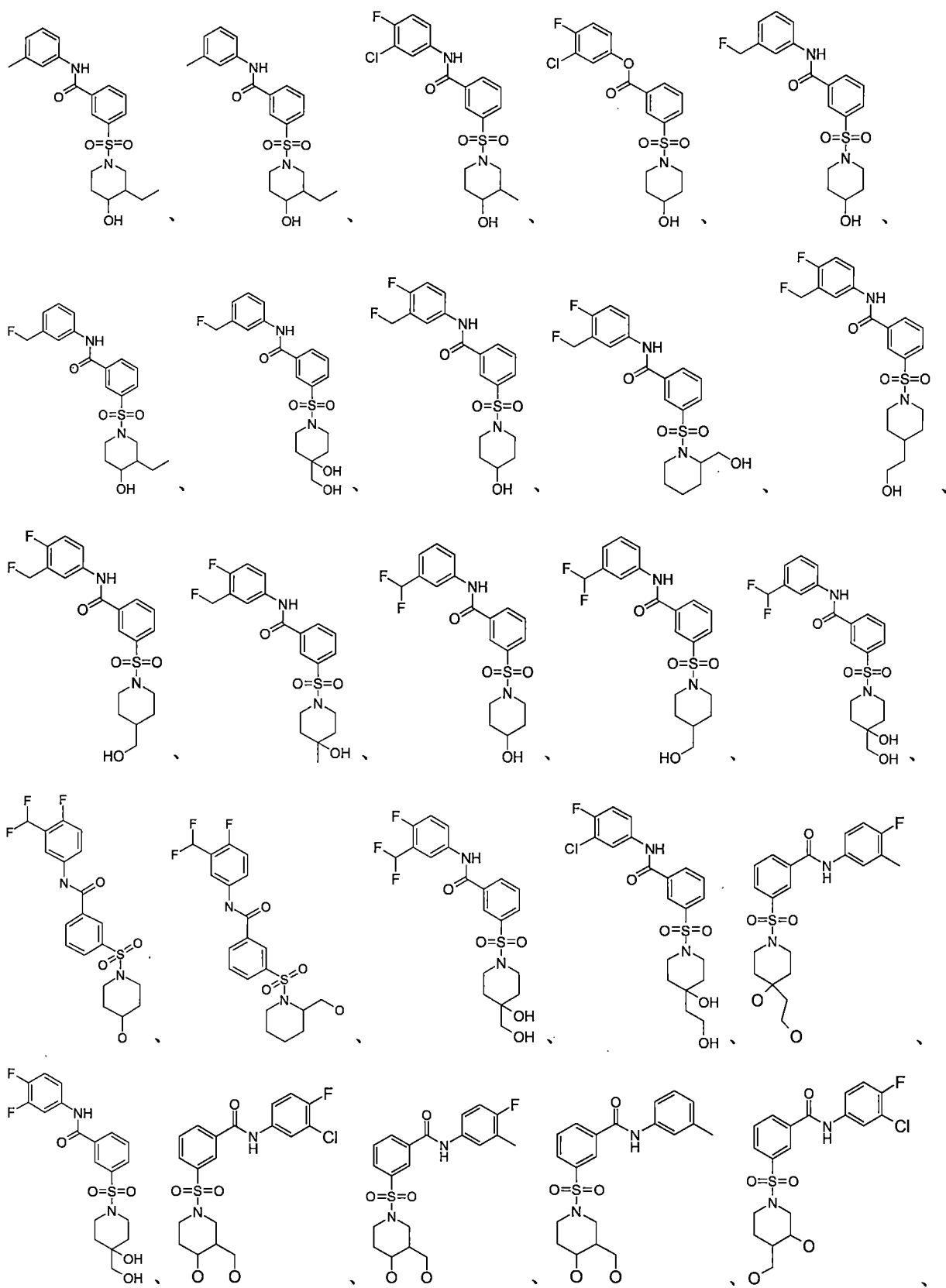
申請專利範圍

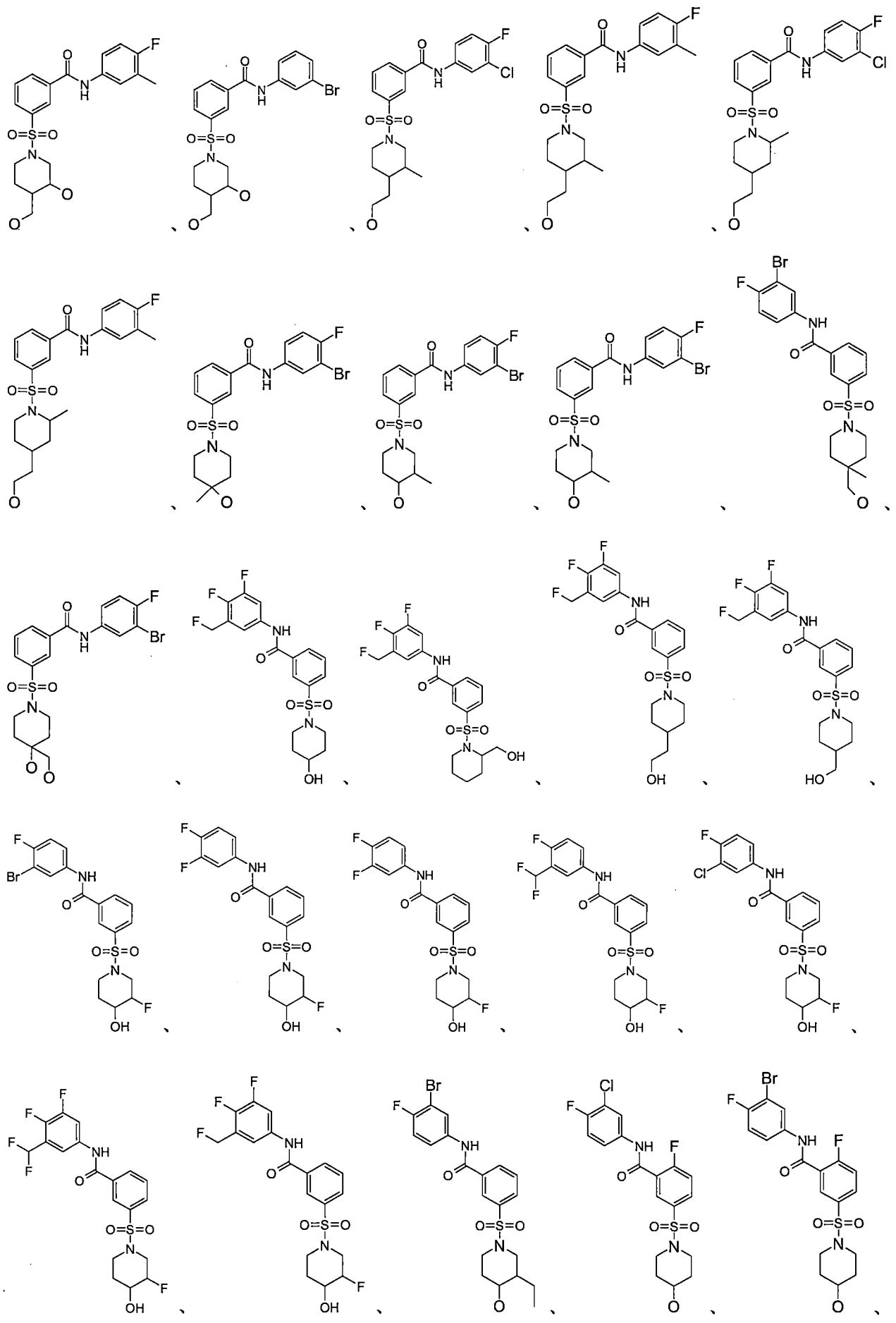
1. 一種化合物，其係選自下列所組成之群：

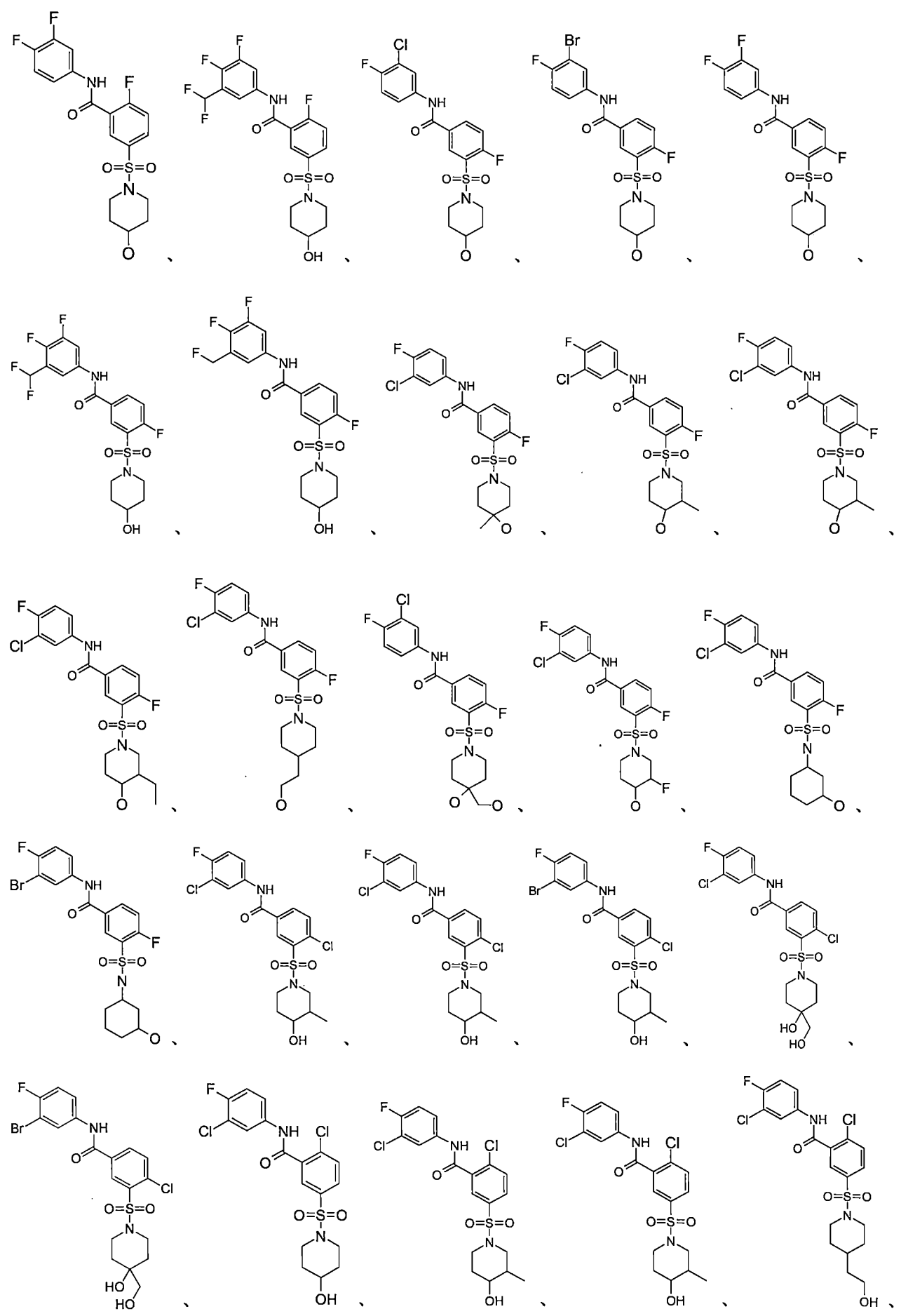


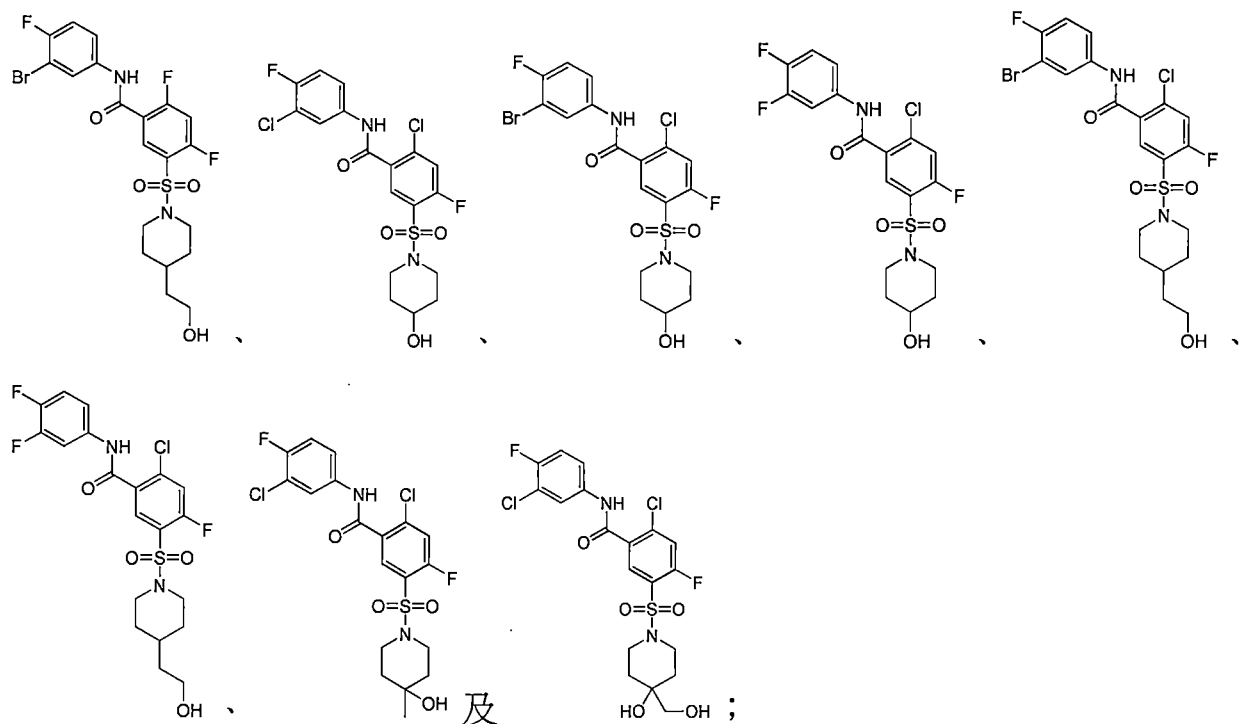






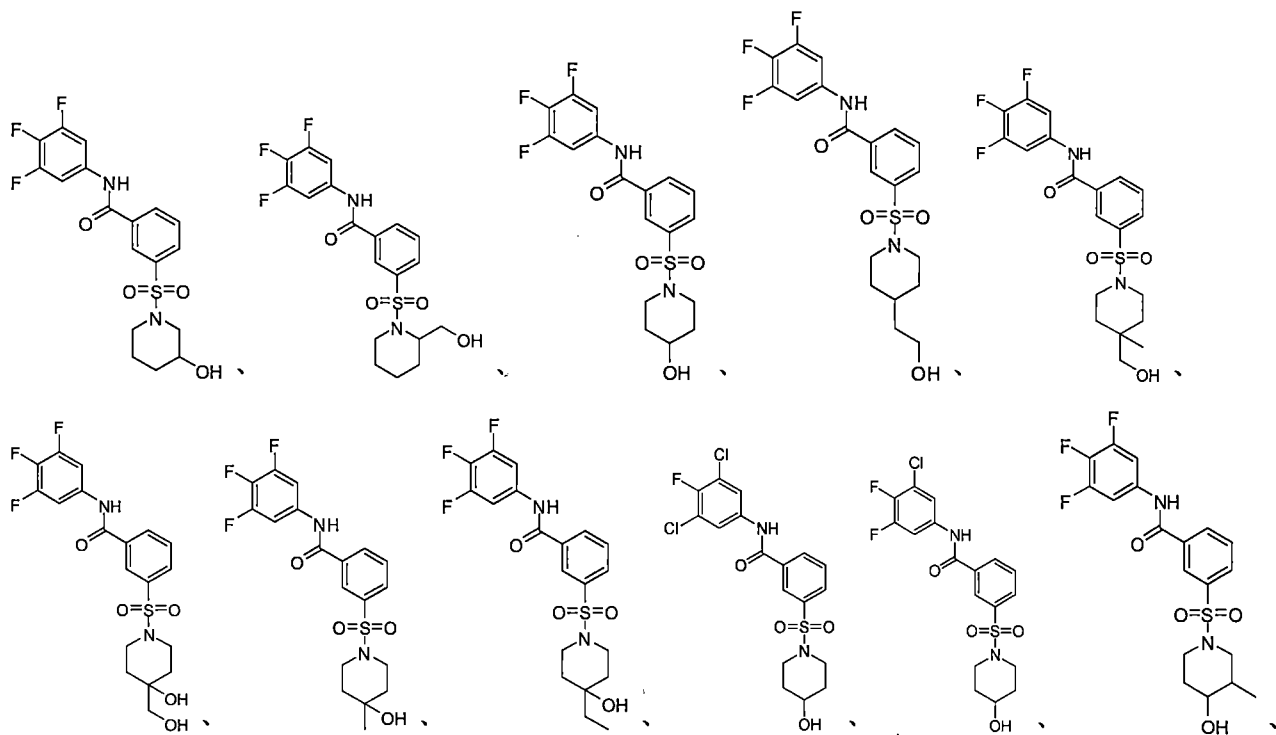


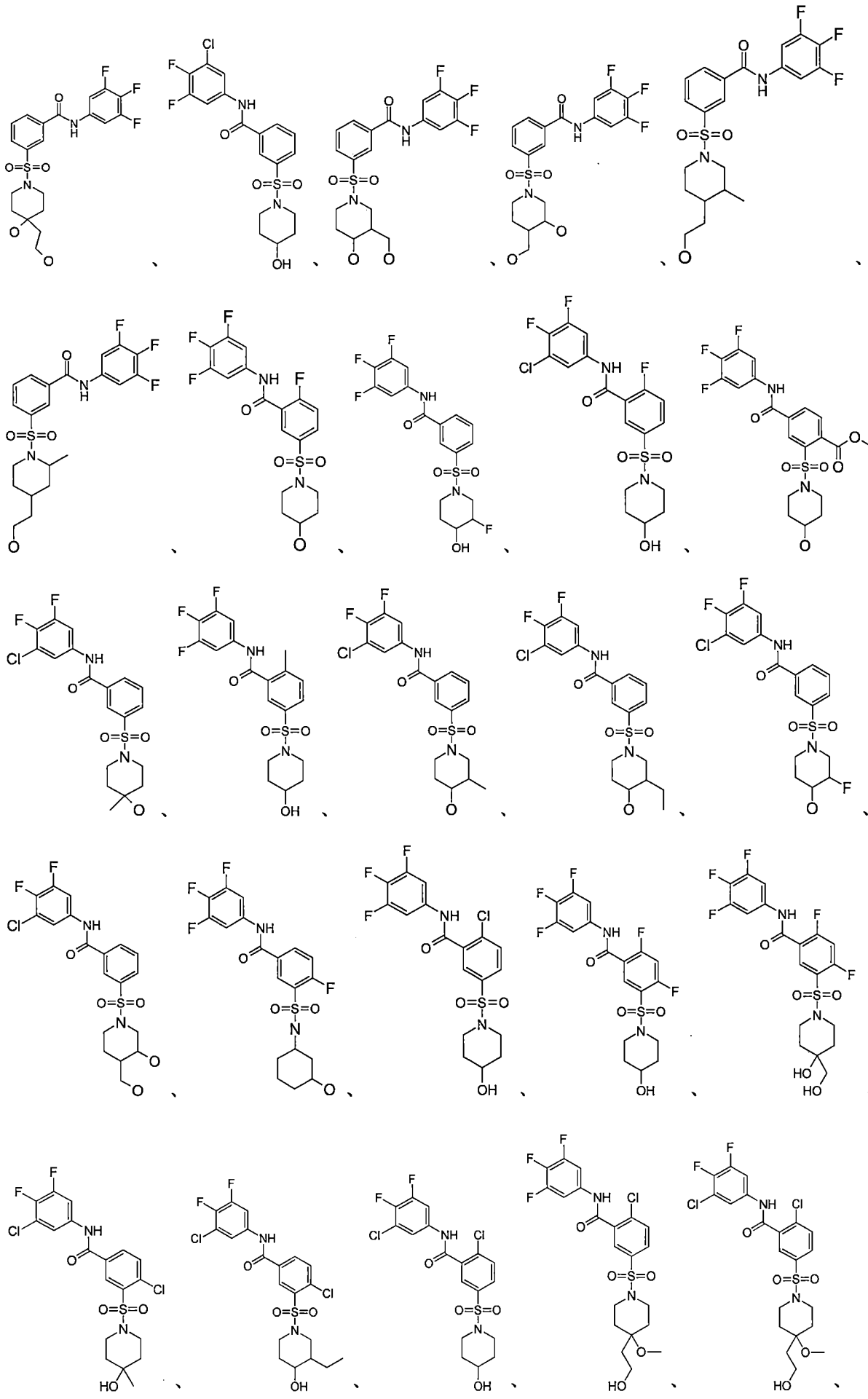




或其醫藥上可接受之鹽。

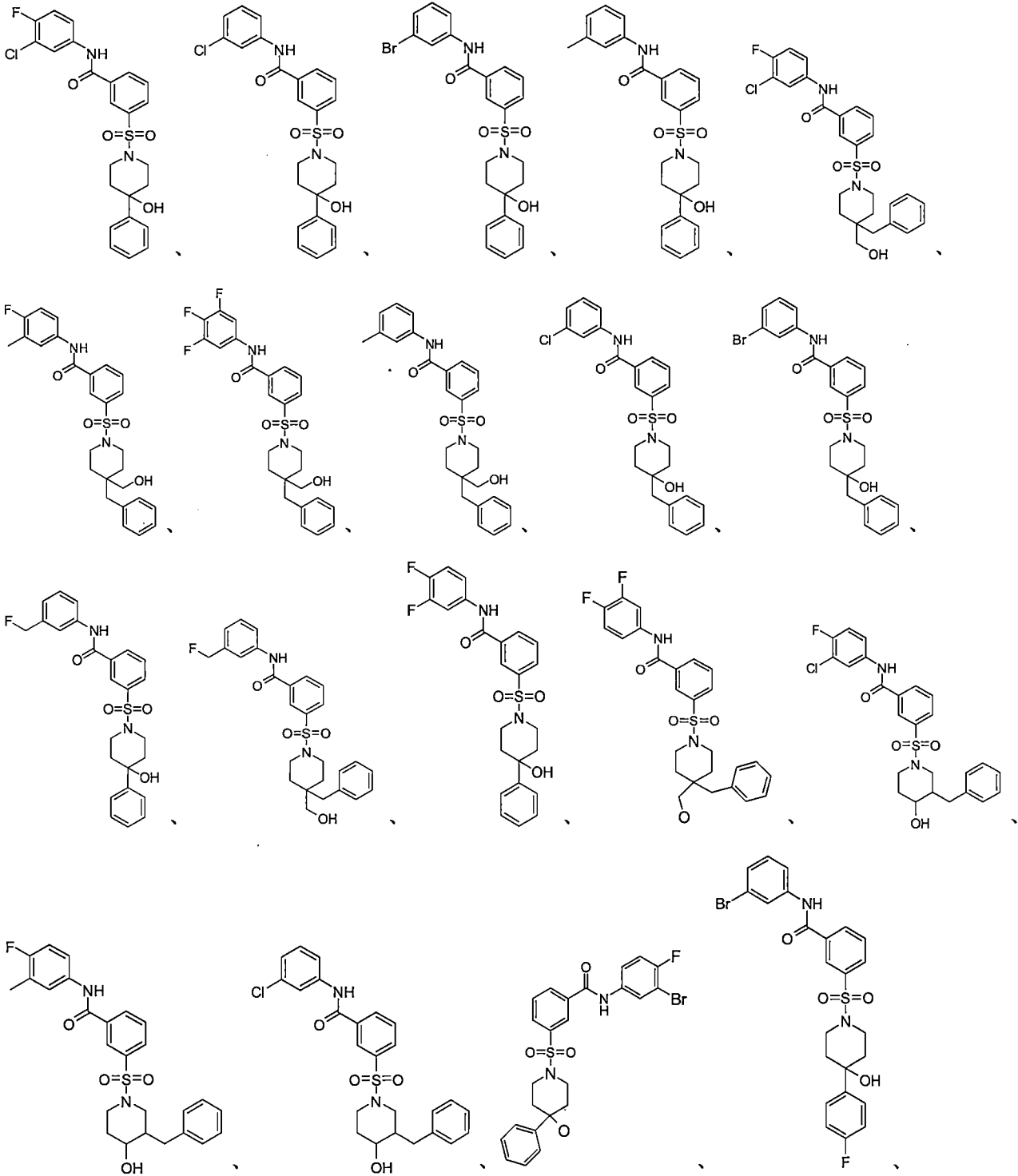
2. 一種化合物，其係選自下列所組成之群：

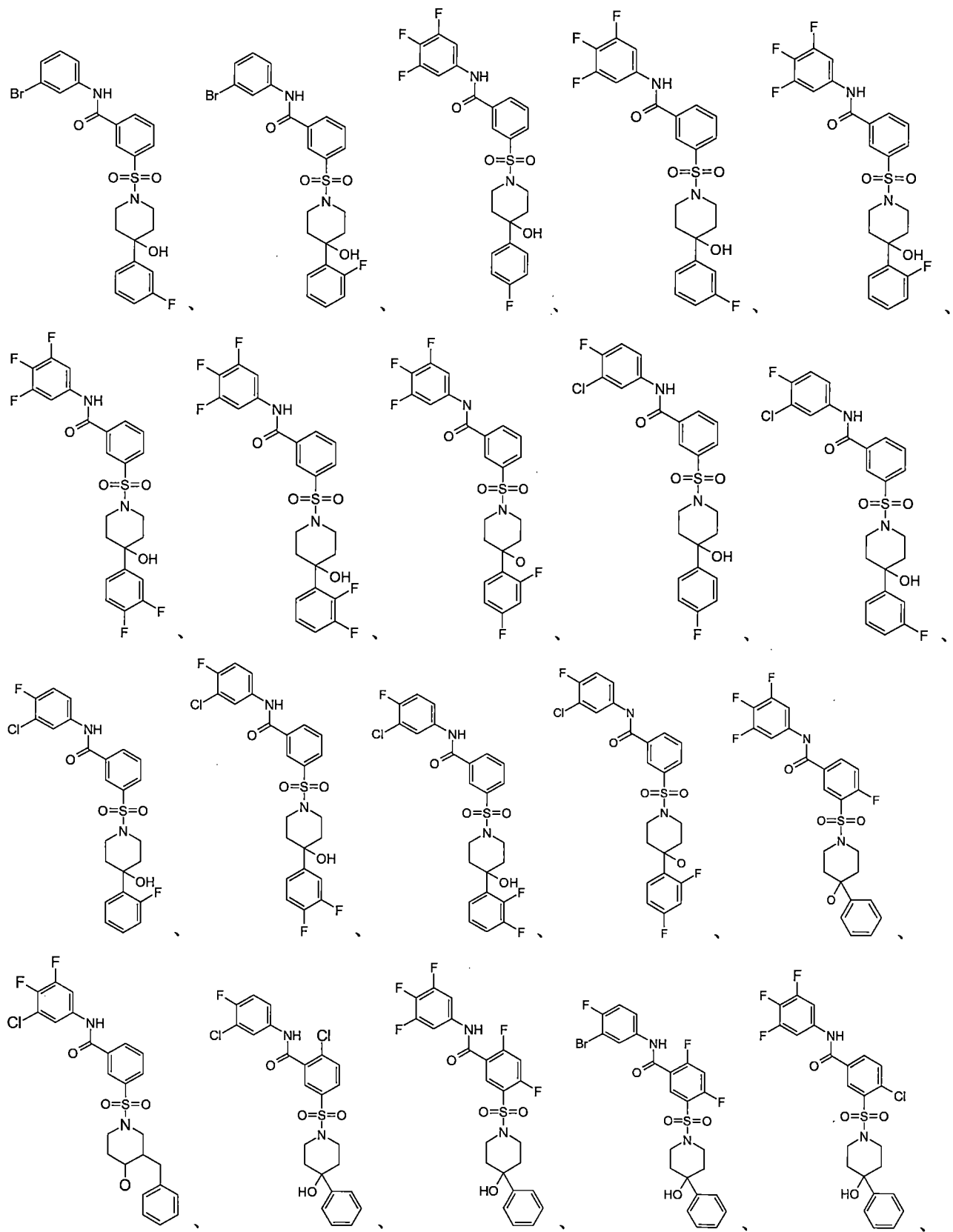


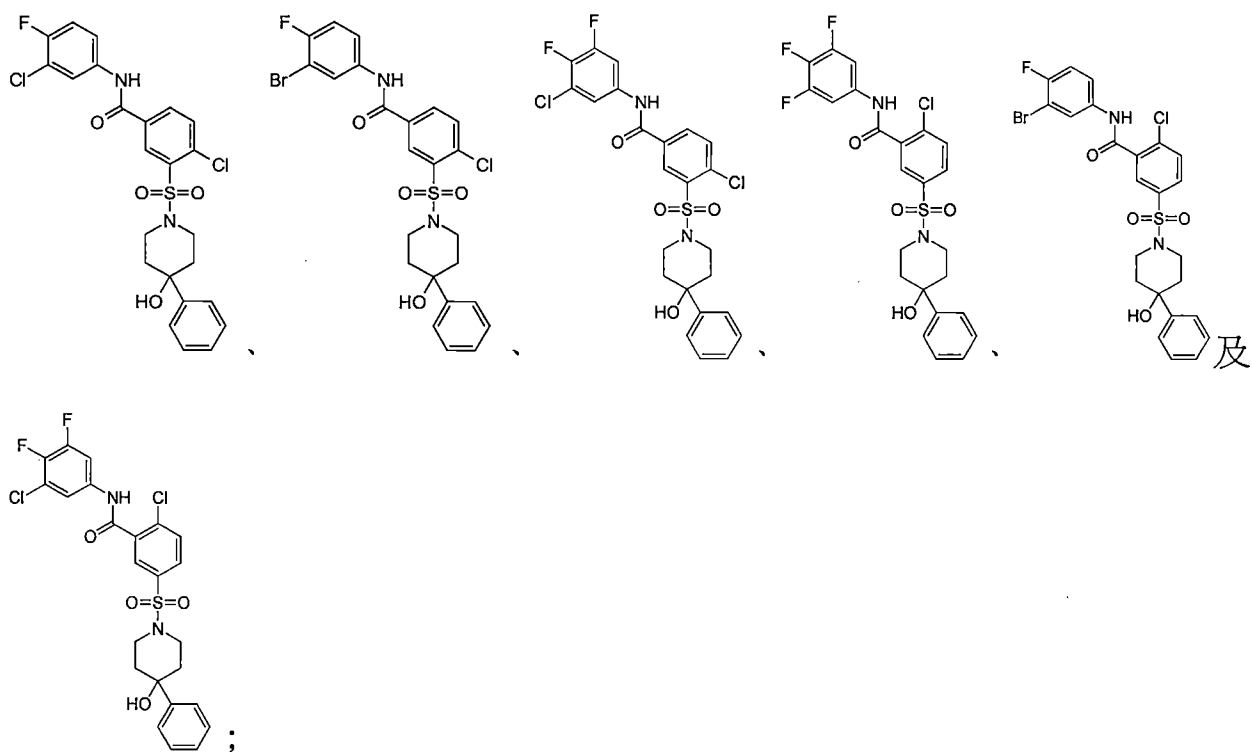


或其醫藥上可接受之鹽。

3. 一種化合物，其係選自下列所組成之群：







或其醫藥上可接受之鹽。

4. 一種組合物，其包含如請求項1至3中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或N-氧化物。
5. 如請求項4之組合物，其中該組合物係醫藥品且進一步包含至少一種醫藥上可接受之載劑。
6. 一種如請求項1至3中任一項之化合物或如請求項5之組合物的用途，其係用於製備為有需要之個體治療、根除、減少、減緩或抑制HBV感染的藥物。
7. 一種如請求項1至3中任一項之化合物或如請求項5之組合物的用途，其係用於製備為有需要之個體減少與HBV感染相關之病毒負荷的藥物。
8. 一種如請求項1至3中任一項之化合物或如請求項5之組合物的用途，其係用於製備為有需要之個體減少HBV感染之復發的藥物。
9. 一種如請求項1至3中任一項之化合物或如請求項5之組合物的用途，其係用於製備為有需要之個體誘發緩解因HBV感染之肝損傷

的藥物。

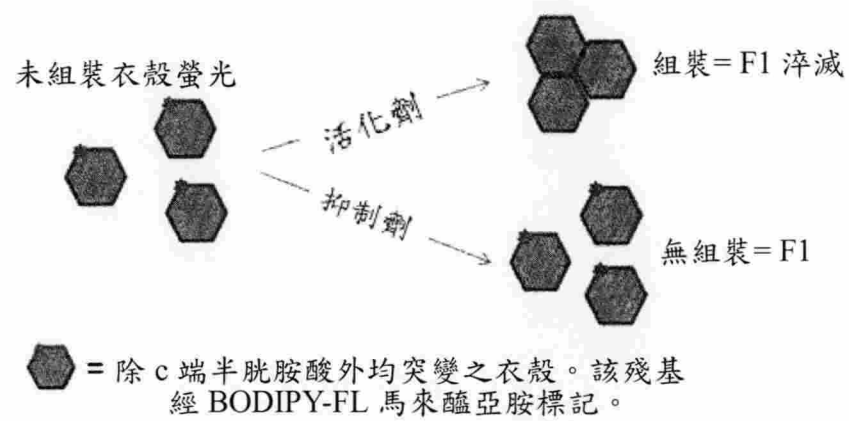
10. 一種如請求項1至3中任一項之化合物或如請求項5之組合物的用途，其係用於製備為有需要之個體預防性治療HBV感染的藥物，其中該個體患有潛在的HBV感染。
11. 如請求項6之用途，其中該藥物與至少一種選自由以下組成之群之額外治療劑投與至該個體：HBV聚合酶抑制劑、干擾素、病毒進入抑制劑、病毒成熟抑制劑、BAY 41-4109、逆轉錄酶抑制劑、TLR-激動劑、(E)-N-(1-氯-3-側氧基-1-苯基-3-(六氫吡啶-1-基)丙-1-烯-2-基)苯甲醯胺、(E)-N-(1-溴-1-(2-甲氧基苯基)-3-側氧基-3-(六氫吡啶-1-基)丙-1-烯-2-基)-4-硝基苯甲醯胺及其組合。
12. 如請求項11之用途，其中該逆轉錄酶抑制劑係以下至少一者：齊多夫定(Zidovudine)、去羥肌苷(Didanosine)、紮西他濱(Zalcitabine)、ddA、司他夫定(Stavudine)、拉米夫定(Lamivudine)、阿巴卡韋(Abacavir)、恩曲他濱(Emtricitabine)、恩替卡韋(Entecavir)、阿立他濱(Apricitabine)、阿替韋拉平(Atevirapine)、利巴韋林(ribavirin)、阿昔洛維(acyclovir)、泛昔洛韋(famciclovir)、伐昔洛韋(valacyclovir)、更昔洛韋(ganciclovir)、纈更昔洛韋(valganciclovir)、替諾福韋(Tenofovir)、阿德福韋(Adefovir)、西多福韋(cidofovir)、依法韋侖(Efavirenz)、奈韋拉平(Nevirapine)、地拉韋啉(Delavirdine)或依曲韋林(Etravirine)。
13. 如請求項11之用途，其中該TLR-激動劑係選自由9-芞基-8-

經基-2-(2-甲氧基-乙氧基)腺嘌呤及[3-({[3-(6-胺基-2-丁氧基-8-側氧基-7,8-二氫-9H-嘌呤-9-基)丙基][3-(4-嗎啉基)丙基]胺基}甲基)苯基]乙酸甲酯組成之群。

14. 如請求項11之用途，其中該藥物及該至少一種額外治療劑係共同調配。
15. 如請求項11之用途，其中該藥物及該至少一種額外治療劑係共同投與。
16. 如請求項11之用途，其中為有需要之個體預防性治療HBV感染時，該藥物可以使該至少一種額外治療劑之投藥劑量或頻率低於單獨投與該至少一種額外治療劑達成類似結果時所需之投藥劑量或頻率。
17. 如請求項11之用途，其中在投與該藥物之前，已知該個體對選自由以下組成之群之化合物產生頑抗性：HBV聚合酶抑制劑、干擾素、病毒進入抑制劑、病毒成熟抑制劑、BAY 41-4109、(E)-N-(1-氯-3-側氧基-1-苯基-3-(六氫吡啶-1-基)丙-1-烯-2-基)苯甲醯胺、(E)-N-(1-溴-1-(2-甲氧基苯基)-3-側氧基-3-(六氫吡啶-1-基)丙-1-烯-2-基)-4-硝基苯甲醯胺及其組合。
18. 如請求項11之用途，其中與選自由HBV聚合酶抑制劑、干擾素、病毒進入抑制劑、病毒成熟抑制劑、BAY 41-4109、(E)-N-(1-氯-3-側氧基-1-苯基-3-(六氫吡啶-1-基)丙-1-烯-2-基)苯甲醯胺、(E)-N-(1-溴-1-(2-甲氧基苯基)-3-側氧基-3-(六氫吡啶-1-基)丙-1-烯-2-基)-4-硝基苯甲醯胺及其組合組成之群之化合物相比，該藥物可更大程度減少該個體之病毒負荷。

19. 如請求項11之用途，其中與選自由HBV聚合酶抑制劑、干擾素、病毒進入抑制劑、病毒成熟抑制劑、BAY 41-4109、(E)-N-(1-氯-3-側氧基-1-苯基-3-(六氫吡啶-1-基)丙-1-烯-2-基)苯甲醯胺、(E)-N-(1-溴-1-(2-甲氧基苯基)-3-側氧基-3-(六氫吡啶-1-基)丙-1-烯-2-基)-4-硝基苯甲醯胺及其組合組成之群之化合物相比，該藥物可引起較低病毒突變及/或病毒抗性之發生率。

圖式

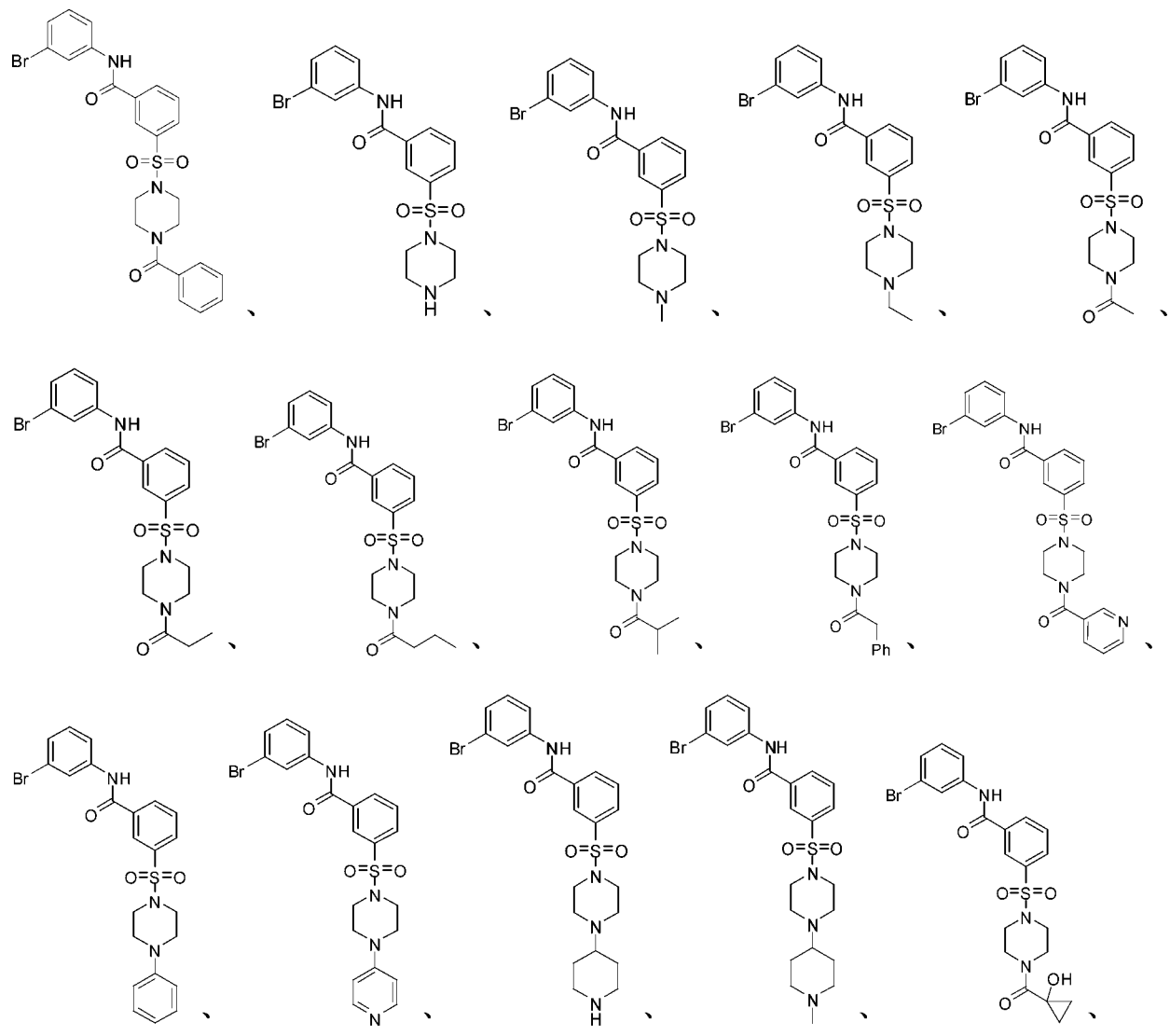


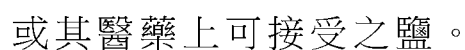
來源：Natural Protocols 2:490-498

圖 1

申請專利範圍

1. 一種化合物，其係選自下列所組成之群：

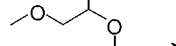


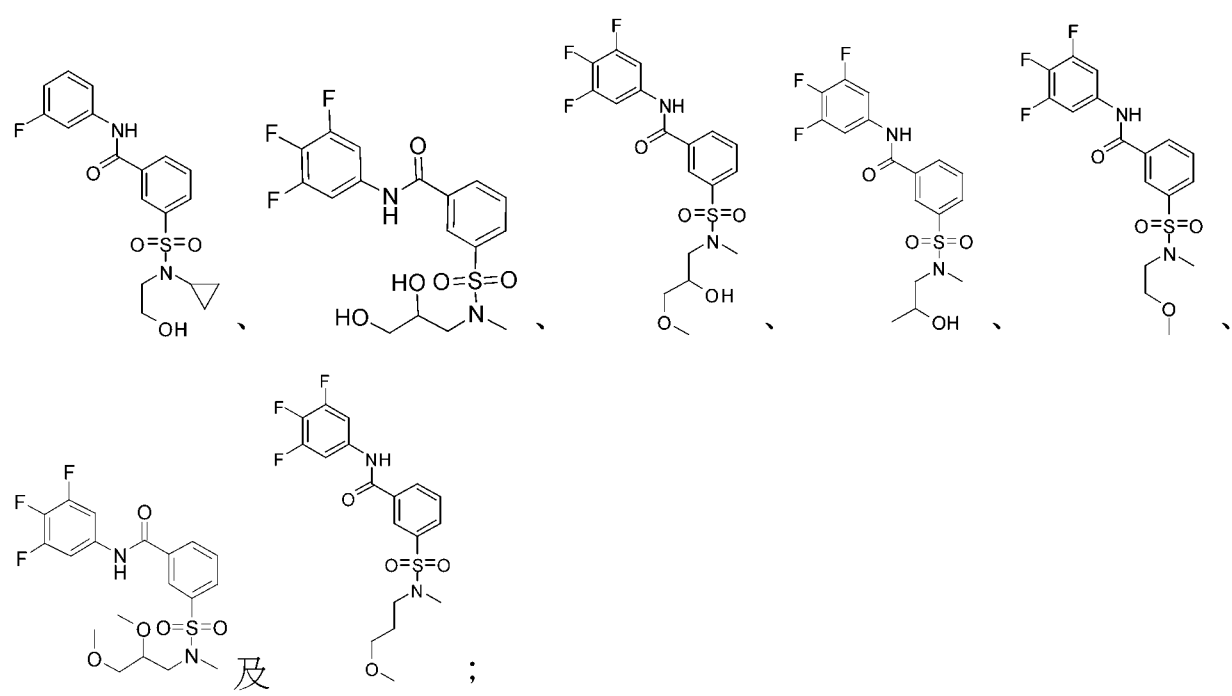




或其醫藥上可接受之鹽。

3. 一種化合物，其係選自下列所組成之群：





或其醫藥上可接受之鹽。

- 4. 一種組合物，其包含如請求項1至3中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或N-氧化物。
- 5. 如請求項4之組合物，其中該組合物係醫藥品且進一步包含至少一種醫藥上可接受之載劑。
- 6. 一種如請求項1至3中任一項之化合物或如請求項4或5之組合物的用途，其係用於製備為有需要之個體治療、根除、減少、減緩或抑制HBV感染的藥物。
- 7. 一種如請求項1至3中任一項之化合物或如請求項4或5之組合物的用途，其係用於製備為有需要之個體減少與HBV感染相關之病毒負荷的藥物。
- 8. 一種如請求項1至3中任一項之化合物或如請求項4或5之組合物的用途，其係用於製備有需要之個體減少HBV感染之復發的藥物。
- 9. 一種如請求項1至3中任一項之化合物或如請求項4或5之組合物的用途，其係用於製備為有需要之個體誘發緩解因HBV感染之肝

損傷的藥物。

10. 一種如請求項1至3中任一項之化合物或如請求項4或5之組合物的用途，其係用於製備為有需要之個體預防性治療HBV感染的藥物，其中該個體患有潛在的HBV感染。
11. 如請求項6之用途，其中該藥物與至少一種選自由以下組成之群之額外治療劑投與至該個體：HBV聚合酶抑制劑、干擾素、病毒進入抑制劑、病毒成熟抑制劑、BAY 41-4109、逆轉錄酶抑制劑、TLR-激動劑、(E)-N-(1-氯-3-側氧基-1-苯基-3-(六氫吡啶-1-基)丙-1-烯-2-基)苯甲醯胺、(E)-N-(1-溴-1-(2-甲氧基苯基)-3-側氧基-3-(六氫吡啶-1-基)丙-1-烯-2-基)-4-硝基苯甲醯胺及其組合。
12. 如請求項11之用途，其中該逆轉錄酶抑制劑係以下至少一者：齊多夫定(Zidovudine)、去羥肌昔(Didanosine)、紮西他濱(Zalcitabine)、ddA、司他夫定(Stavudine)、拉米夫定(Lamivudine)、阿巴卡韋(Abacavir)、恩曲他濱(Emtricitabine)、恩替卡韋(Entecavir)、阿立他濱(Apricitabine)、阿替韋拉平(Atevirapine)、利巴韋林(ribavirin)、阿昔洛維(acyclovir)、泛昔洛韋(famciclovir)、伐昔洛韋(valacyclovir)、更昔洛韋(ganciclovir)、纈更昔洛韋(valganciclovir)、替諾福韋(Tenofovir)、阿德福韋(Adefovir)、西多福韋(cidofovir)、依法韋侖(Efavirenz)、奈韋拉平(Nevirapine)、地拉韋啉(Delavirdine)或依曲韋林(Etravirine)。
13. 如請求項11之用途，其中該TLR-激動劑係選自由9-芞基-8-

經基-2-(2-甲氧基-乙氧基)腺嘌呤及[3-({[3-(6-胺基-2-丁氧基-8-側氧基-7,8-二氫-9H-嘌呤-9-基)丙基][3-(4-嗎啉基)丙基]胺基}甲基)苯基]乙酸甲酯組成之群。

14. 如請求項11之用途，其中該藥物及該至少一種額外治療劑係共同調配。
15. 如請求項11之用途，其中該藥物及該至少一種額外治療劑係共同投與。
16. 如請求項11之用途，其中為有需要之個體預防性治療HBV感染時，該藥物可以使該至少一種額外治療劑之投藥劑量或頻率低於單獨投與該至少一種額外治療劑達成類似結果時所需之投藥劑量或頻率。
17. 如請求項11之用途，其中在投與該藥物之前，已知該個體對選自由以下組成之群之化合物產生頑抗性：HBV聚合酶抑制劑、干擾素、病毒進入抑制劑、病毒成熟抑制劑、BAY 41-4109、(E)-N-(1-氯-3-側氧基-1-苯基-3-(六氫吡啶-1-基)丙-1-烯-2-基)苯甲醯胺、(E)-N-(1-溴-1-(2-甲氧基苯基)-3-側氧基-3-(六氫吡啶-1-基)丙-1-烯-2-基)-4-硝基苯甲醯胺及其組合。
18. 如請求項11之用途，其中與選自由HBV聚合酶抑制劑、干擾素、病毒進入抑制劑、病毒成熟抑制劑、BAY 41-4109、(E)-N-(1-氯-3-側氧基-1-苯基-3-(六氫吡啶-1-基)丙-1-烯-2-基)苯甲醯胺、(E)-N-(1-溴-1-(2-甲氧基苯基)-3-側氧基-3-(六氫吡啶-1-基)丙-1-烯-2-基)-4-硝基苯甲醯胺及其組合組成之群之化合物相比，該藥物可更大程度減少該個體之病毒負荷。

19. 如請求項 11 之用途，其中與選自由 HBV 聚合酶抑制劑、干擾素、病毒進入抑制劑、病毒成熟抑制劑、BAY 41-4109、(E)-N-(1-氯-3-側氧基-1-苯基-3-(六氫吡啶-1-基)丙-1-烯-2-基)苯甲醯胺、(E)-N-(1-溴-1-(2-甲氧基苯基)-3-側氧基-3-(六氫吡啶-1-基)丙-1-烯-2-基)-4-硝基苯甲醯胺及其組合組成之群之化合物相比，該藥物可引起較低病毒突變及/或病毒抗性之發生率。