



(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 202317536 A

(43)公開日：中華民國 112 (2023) 年 05 月 01 日

(21)申請案號：111122612

(22)申請日：中華民國 111 (2022) 年 06 月 17 日

(51)Int. Cl.：

C07D401/12 (2006.01)

C07D401/14 (2006.01)

C07D403/12 (2006.01)

C07D405/14 (2006.01)

C07D413/14 (2006.01)

C07D471/04 (2006.01)

C07D487/04 (2006.01)

C07D487/10 (2006.01)

C07D491/048(2006.01)

C07D498/10 (2006.01)

A61K31/506 (2006.01)

A61K31/501 (2006.01)

A61K31/5377(2006.01)

A61K31/5386(2006.01)

A61K31/513 (2006.01)

A61K31/53 (2006.01)

A61K31/519 (2006.01)

A61K31/444 (2006.01)

A61P31/20 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2021/06/18

美國

63/212,388

2021/11/02

美國

63/263,427

2022/04/28

美國

63/363,777

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

美國

(72)發明人：吳 同飛 WU, TONGFEI (BE)；拉博森 皮耶爾 珍 瑪莉 伯納德 RABOISSON, PIERRE JEAN-MARIE BERNARD (FR)；岡薩雷斯 佛蘭寇斯 GONZALVEZ, FRANCOIS (FR)；斯托切瓦 安蒂薩 迪米特羅娃 STOYCHEVA, ANTITSA DIMITROVA (BG)；劉程 LIU, CHENG (CN)；德瓦爾 傑羅姆 DEVAL, JEROME (FR)；麥高文 大衛 MCGOWAN, DAVID (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：158 項 圖式數：1 共 446 頁

(54)名稱

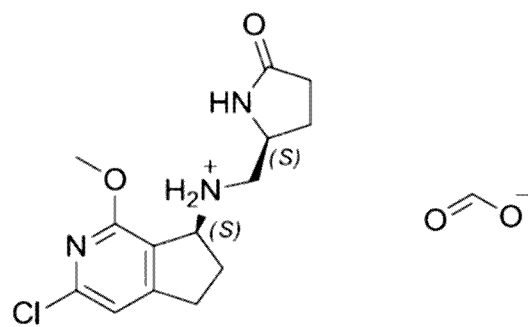
用於靶向 PD-L1 之方法及組成物

(57)摘要

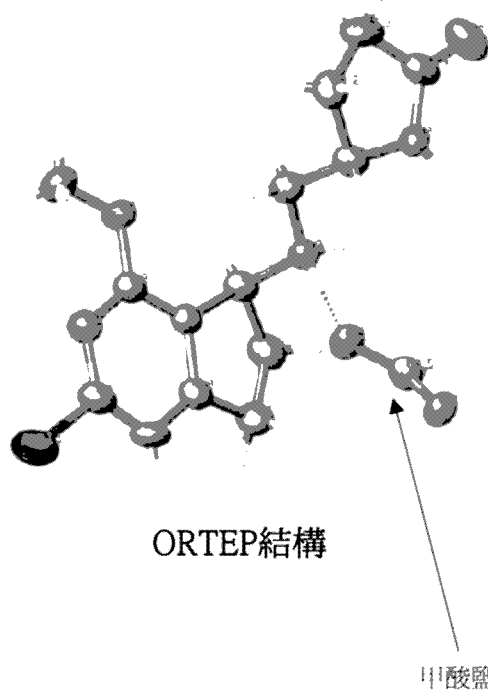
本揭露係關於可用作為 PD-1、PD-L1、或 PD-1/PD-L1 交互作用之抑制劑的化合物。本文亦揭示可包括式(I)之化合物或其醫藥上可接受之鹽的醫藥組成物、及式(I)之化合物或其醫藥上可接受之鹽之用途或使用方法，其用於治療 PD-L1 相關疾病，該等疾病包括但不限於肝臟疾病、癌症、肝細胞癌、病毒疾病、或 B 型肝炎。

The present disclosure related to compounds that can be useful as inhibitors of PD-1, PD-L1 or the PD-1/PD-L1 interaction. Also disclosed herein are pharmaceutical compositions of that can include a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and uses of or methods of using a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for the treatment of PD-L1 related diseases including but not limited to liver diseases, cancer, hepatocellular carcinoma, viral diseases, or hepatitis B.

指定代表圖：



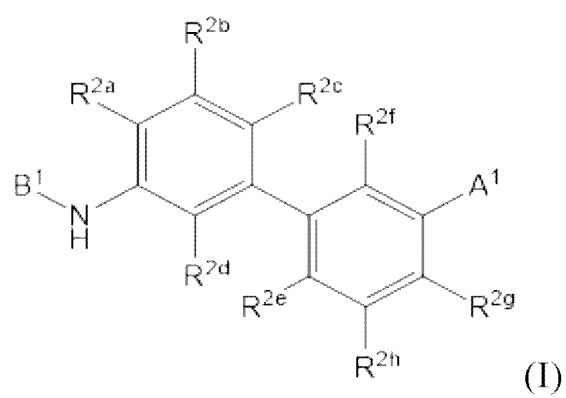
絕對構形結構



ORTEP結構

【圖1】

特徵化學式：



【發明摘要】

【中文發明名稱】 用於靶向PD-L1之方法及組成物

【英文發明名稱】 METHODS AND COMPOSITIONS FOR TARGETING
PD-L1

【中文】

本揭露係關於可用作為PD-1、PD-L1、或PD-1/PD-L1交互作用之抑制劑的化合物。本文亦揭示可包括式(I)之化合物或其醫藥上可接受之鹽的醫藥組成物、及式(I)之化合物或其醫藥上可接受之鹽之用途或使用方法，其用於治療PD-L1相關疾病，該等疾病包括但不限於肝臟疾病、癌症、肝細胞癌、病毒疾病、或B型肝炎。

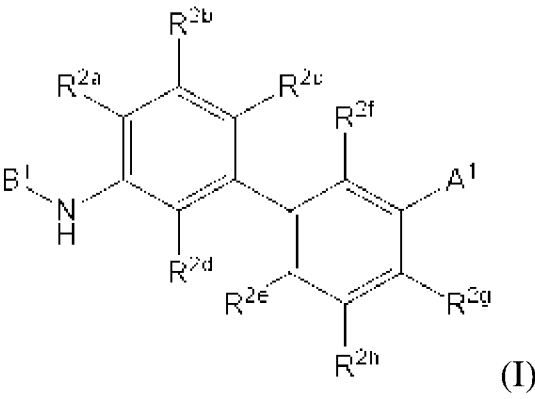
【英文】

The present disclosure related to compounds that can be useful as inhibitors of PD-1, PD-L1 or the PD-1/PD-L1 interaction. Also disclosed herein are pharmaceutical compositions of that can include a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and uses of or methods of using a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for the treatment of PD-L1 related diseases including but not limited to liver diseases, cancer, hepatocellular carcinoma, viral diseases, or hepatitis B.

【指定代表圖】 圖1A、圖1B

【代表圖之符號簡單說明】 無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】 用於靶向PD-L1之方法及組成物

【英文發明名稱】 METHODS AND COMPOSITIONS FOR TARGETING
PD-L1

【技術領域】

【0001】 本申請案係關於化學、生物化學、分子生物學、及醫學之領域。本揭露係關於可用作為PD-1、PD-L1、或PD-1/PD-L1交互作用之抑制劑的化合物。本文中亦揭示本文所述之化合物之醫藥組成物、及化合物之用途或使用方法，其用於治療PD-L1相關疾病，該等疾病包括但不限於肝臟疾病、癌症、肝細胞癌、病毒疾病、或B型肝炎。

【先前技術】

【0002】 表現於活化CD4⁺及CD8⁺ T細胞之表面上的程式性細胞死亡蛋白1 (programmed cell death 1, PD-1)免疫檢查點控制抑制機制以預防自體免疫。表現於多種細胞類型（包括巨噬細胞、樹突細胞、肥大細胞、以及癌細胞）上的程式性死亡配體1 (programmed death-ligand 1, PD-L1)與PD-1之接合會誘導T細胞耗竭，其導致效應細胞介素生產（例如IL-2、TNF- α 、IFN- γ ）的減少或損失、及其他抑制性受體及免疫檢查點（例如CTLA-4、LAG-3、及BTLA）的上調、或T細胞凋亡。PD-L1之高度表現係由許多類型的癌症展現以逃脫腫瘤免疫監視(immune surveillance)，且已與較差的預後相關聯。PD-1介導之免疫抑制亦與一些病毒感染（諸如B型肝炎）有關。持續需要PD-1/PD-L1療法及其改良以用於治療疾病。

【發明內容】

【0003】 本文中所揭示之一些實施例係關於一種式(I)之化合物、或其醫藥上可接受之鹽。

【0004】 本文中所揭示之一些實施例係關於一種醫藥組成物，其可含有有效量的式(I)之化合物、或其醫藥上可接受之鹽。

【0005】 本文所述之一些實施例係關於一種治療HBV及/或HDV感染之方法，其可包括向經識別為罹患HBV及/或HDV感染之對象投予有效量的如本文所述之化合物或其醫藥上可接受之鹽、或包括有效量的如本文所述之化合物或其醫藥上可接受之鹽的醫藥組成物。本文所述之其他實施例係關於如本文所述之化合物或其醫藥上可接受之鹽、或包括有效量的如本文所述之化合物或其醫藥上可接受之鹽的醫藥組成物，其用於治療HBV及/或HDV感染。

【0006】 本文所揭示之一些實施例係關於一種抑制HBV及/或HDV之複製的方法，其可包括使感染HBV及/或HDV之細胞與有效量的如本文所述之化合物或其醫藥上可接受之鹽、或包括有效量的如本文所述之化合物或其醫藥上可接受之鹽的醫藥組成物接觸。本文所述之其他實施例係關於如本文所述之化合物或其醫藥上可接受之鹽、或包括有效量的如本文所述之化合物或其醫藥上可接受之鹽的醫藥組成物，其用於抑制HBV及/或HDV之複製。

【0007】 此等係其他實施例，係更詳細地描述於下文中。

【圖式簡單說明】

【0008】

〔圖1A〕及〔圖1B〕顯示中間物5-1b之甲酸鹽的絕對構形結構及ORTEP晶體結構。

【實施方式】

【0009】 肝細胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)係肝癌中最常見的形式。HCC可由各種狀況引起，諸如飲酒、肝硬化、造成肝炎的病毒感染（諸如B型肝炎病毒、C型肝炎病毒、及D型肝炎病毒）。與此等狀況有關的發炎、纖維化、及肝硬化可能在受影響的肝細胞中誘導惡性疾病。HCC的預後相對較差，具有約30%之五年存活率，其取決於腫瘤的完全手術切除是否可能。

【0010】 就早期疾病而言，使用手術切除。然而，因為診斷困難，大多數HCC是在較晚期識別出。在晚期診斷時，腫瘤無法切除，且給予大多數患者全身性療法。目前在前線中的標準照護係多激酶抑制劑（包括例如索拉非尼(sorafenib)及/或樂伐替尼(lenvatinib)）。大多數患者對此等治療係難治或復發，並經歷第二線療法，該等第二線療法具有抗血管新生劑(anti-angiogenic agent)（包括例如瑞戈非尼(Regorafenib)、卡博替尼(Cabozantinib)、及/或雷莫蘆單抗(Ramircirumab)）或免疫檢查點抑制劑（包括例如尼魯單抗(nivolumab)及/或派姆單抗(pembrolizumab)）。然而，大多數患者不會對第一療法及第二療法有反應，且臨床效益不佳，且整體存活期不超過一年。此外，缺乏生物標記驅動療法。因此，需要開發更可耐受且有效的療法，以用於治療HCC及相關肝臟病症。

【0011】 HBV係具約3.2千鹼基(kilobase, kb)對之部分雙股環狀DNA，並被分類成八種基因型，即A至H。HBV複製路徑已經過詳細研究。複製之一部

分包括形成共價閉合環狀DNA (covalently closed circular DNA, cccDNA)形式。cccDNA的存在會在宿主生物體的一生中產生病毒再出現的風險。HBV帶原者可傳播疾病多年。估計有3億人遭受B型肝炎病毒感染，且估計每年全世界有超過750,000人死於B型肝炎。此外，經免疫抑制的個體或經歷化療的個體特別處於HBV感染再活化的風險。HBV可係急性及/或慢性。急性HBV感染可係無症狀或以有症狀的急性肝炎存在。

【0012】 HBV可藉由血液、精液、及/或另一種體液傳播。此可透過直接的血液與血液接觸、不安全性行為、共用針頭、及在分娩過程期間自受感染母體傳給其嬰兒而發生。HBV表面抗原(HBV surface antigen, HBsAg)最常用於篩檢是否存在此感染。目前可用藥物不會治癒HBV及/或HDV感染。相反地，該等藥物抑制病毒複製。

【0013】 D型肝炎病毒(hepatitis D virus, HDV)係DNA病毒，亦屬於肝病病毒科(Hepadnaviridae)病毒。HDV只能在HBV存在下繁殖。HDV的傳播途徑類似於HBV。HDV傳播可經由同時感染HBV（共感染(coinfection)）或在除了慢性B型肝炎或B型肝炎帶原狀態(carrier state)（重複感染(superinfection)）外發生。相較於單獨感染HBV，重複感染及共感染HDV導致更嚴重的併發症。此等併發症包括：有較大可能性在急性感染中經歷肝衰竭及快速進展肝硬化，其中在慢性感染中發展肝癌的風險增加。在與B型肝炎組合下，D型肝炎在所有肝炎感染中致死率最高（為20%）。目前沒有針對D型肝炎之治愈方法或疫苗。

【0014】 程式性細胞死亡蛋白1或程式性死亡蛋白1 (PD-1)係268個胺基酸長的I型跨膜蛋白，其經發現為T細胞及其他免疫細胞上之表面標記。作為免疫檢查點，PD-1用於負調控免疫反應以預防自體免疫病症。PD-1蛋白（NCBI

存取號NP_005009.2) 係表現自分化簇279 (cluster of differentiation 279, CD279) 基因 (NCBI存取號NG_012110.1) 或mRNA轉錄本 (NCBI存取號NM_005018.3)。在一些較佳實施例中，PD-1係人類PD-1蛋白，且CD279係人類CD279轉錄本或在2號染色體上之基因。應理解的是，當考慮到核酸 (DNA或RNA) 或對應的轉譯蛋白質、或其序列時，所屬技術領域中具有通常知識者會將用語PD-1及CD279視為常在名稱上可互換的。

【0015】 程式性細胞死亡蛋白配體1或程式性死亡蛋白配體1 (PD-L1)亦稱為B7同源體1 (B7 homolog 1, B7-H1)，且係272個胺基酸長的I型跨膜蛋白，其經發現為許多不同細胞類型上之表面標記。PD-L1係PD-1之主要配體，並導致T細胞毒性及細胞介素生產受抑制。癌細胞 (諸如HCC細胞) 藉由上調PD-L1表現來利用此免疫檢查點，導致近端T細胞的抗腫瘤免疫性功能異常。亦已觀察到病毒會調節PD-1/PD-L1路徑以抑制免疫宿主反應。B型肝炎病毒已顯示會上調受感染肝細胞中的PD-L1、及相關T細胞中的PD-1。PD-L1蛋白 (NCBI存取號NP_054862.1) 係表現自分化簇274 (cluster of differentiation 274, CD274)轉錄本 (NCBI存取號NM_014143.4)。在一些較佳實施例中，PD-L1係人類PD-L1蛋白，且CD274係人類CD274轉錄本或在9號染色體上之基因。應理解的是，當考慮到核酸 (DNA或RNA) 或對應的轉譯蛋白質、或其序列時，所屬技術領域中具有通常知識者會將用語PD-L1及CD274視為常在名稱上可互換的。

定義

【0016】 除非另外定義，否則本文中所使用之所有技術及科學用語具有與所屬技術領域中具有通常知識者所共同理解的相同含義。除非另有說明，本

文所引用之所有專利、申請案、公開申請案、及其他出版物之全文均以引用之方式併入本文中。在以引用方式併入之公開案及專利或專利申請案與本說明書所含有之揭露牴觸的情況下，本說明書意欲代替及/或優先於任何此類牴觸材料。若在本文中之用語具有複數個定義，除非另有說明，否則以此節之定義為主。

【0017】 每當基團經描述為「可選地經取代(optionally substituted)」時，該基團可未經取代或經一或多個指示取代基取代。同樣地，當基團經描述為「未經取代或經取代(unsubstituted or substituted)」時，若經取代，則（多個）取代基可選自一或多個指示取代基。若沒有指示取代基，則意味著所指示之「可選地經取代(optionally substituted)」或「經取代(substituted)」之基團可經一或多個個別地且獨立地選自下列之基團（諸如1、2、或3個基團）取代：氬、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)、(雜環基)烷基、羥基、烷氧基、鹼基、氰基、鹵素、硫羰基、O-胺甲鹼基、N-胺甲鹼基、O-胺硫甲鹼基、N-胺硫甲鹼基、C-鹼胺基、N-鹼胺基、S-磺鹼胺基、N-磺鹼胺基、C-羧基、O-羧基、異氰酸基、氰硫基、異硫氰基、硝基、疊氮基、矽基、次磺鹼基、亞磺鹼基、磺鹼基、鹵烷基、鹵烷氧基、三鹵甲烷磺鹼基、三鹵甲烷磺鹼胺基、胺基、經單取代之胺、及經二取代之胺。

【0018】 如本文中所使用，「C_a至C_b」（其中「a」及「b」係整數）係指烷基、烯基、或炔基中的碳原子數目，或是環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、或雜環基之環中的碳原子數目。亦即，烷基、烯基、炔基、環烷基之環、環烯基之環、芳基之環、雜芳基之環、或雜環基之環可含有「a」至「b」個

(含) 碳原子。因此, 「C₁至C₄烷基」係指所有具有1至4個碳之烷基, 亦即CH₃-、CH₃CH₂-、CH₃CH₂CH₂-、(CH₃)₂CH-、CH₃CH₂CH₂CH₂-、CH₃CH₂CH(CH₃)-、及(CH₃)₃C-。若未針對烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、或雜環基指定「a」及「b」, 則假定此等定義中所述之最寬廣範圍。

【0019】 如本文中所使用, 「烷基(alkyl)」係指包含完全飽和(無雙鍵或三鍵) 烴基的直鏈或支鏈烴鏈。烷基可具有1至20個碳原子(每當其出現於本文中時, 諸如「1至20」之數值範圍係指在給定範圍內之各個整數; 例如, 「1至20個碳原子」意指烷基可由1個碳原子、2個碳原子、3個碳原子等、至多且包括20個碳原子所組成, 雖然本定義亦涵蓋未指定數值範圍之情況下出現之用語「烷基」)。烷基亦可係具有1至10個碳原子之中等大小烷基。烷基亦可係具有1至6個碳原子之低級烷基。化合物之烷基可指定為「C₁-C₄烷基」或類似名稱。僅舉實例而言, 「C₁-C₄烷基」指示, 在烷基鏈中有一至四個碳原子, 即烷基鏈係選自甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、異丁基、二級丁基、及三級丁基。一般烷基包括但絕對不限於甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、三級丁基、戊基、及己基。烷基可係經取代或未經取代的。

【0020】 如本文中所使用, 「烯基(alkenyl)」係指在直鏈或支鏈烴鏈中含有一或多個雙鍵的烷基。烯基之長度可有所變化。例如, 烯基可係C₂₋₄烯基、C₂₋₆烯基、或C₂₋₈烯基。烯基之實例包括丙二烯基、乙烯甲基、及乙烯基。烯基可係未經取代或經取代的。

【0021】 如本文中所使用, 「炔基(alkynyl)」係指在直鏈或支鏈烴鏈中含有一或多個三鍵的烷基。炔基之長度可有所變化。例如, 炔基可係C₂₋₄炔

基、C₂₋₆炔基、或C₂₋₈炔基。炔基之實例包括乙炔基及丙炔基。炔基可係未經取代或經取代的。

【0022】 如本文中所使用，「環烷基(cycloalkyl)」係指完全飽和的（無雙鍵或三鍵）單環或多環烴環系統。當由二或更多個環構成時，環可以稠合方式連接在一起。環烷基可在（多個）環中含有3至10個原子。在（多個）環中含有3至8個原子，或在（多個）環中含有3至6個原子。環烷基可係未經取代或經取代的。一般環烷基包括但絕不限於環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、及環辛基。

【0023】 如本文中所使用，「環烯基(cycloalkenyl)」係指在至少一個環中含有一或多個雙鍵之單環或多環烴環系統；但是，若存在多於一個，則雙鍵不能在所有環中形成完全離域的 π -電子系統（否則該基團將如本文中所定義為「芳基」）。當由二或更多個環構成時，環可以稠合方式連接在一起。環烯基可在（多個）環中含有3至10個原子，或在（多個）環中含有3至8個原子。環烯基可係未經取代或經取代的。

【0024】 如本文中所使用，「芳基(aryl)」係指碳環（全碳）單環或多環芳環系統（包括兩個碳環共用化學鍵之稠合環系統），其在所有環中具有完全離域的 π -電子系統。芳基中的碳原子數目可有所變化。例如，芳基可係C₆-C₁₄芳基、C₆-C₁₀芳基、或C₆芳基。芳基的實例包括但不限於苯、萘、及蒽。芳基可係經取代或未經取代的。

【0025】 如本文中所使用，「雜芳基(heteroaryl)」係指含有一或多個雜原子（例如1至5個雜原子）之單環、雙環、及三環芳環系統（具有完全離域的 π 電子系統之環系統），雜原子即除碳之外的元素，包括但不限於氮、氧、及

硫。雜芳基之（多個）環中的原子數目可有所變化。例如，雜芳基可在（多個）環中含有4至14個原子、在（多個）環中含有5至10個原子、或在（多個）環中含有5至6個原子。此外，用語「雜芳基(heteroaryl)」包括稠合環系統，其中兩個環（諸如至少一個芳基環及至少一個雜芳基環、或至少兩個雜芳基環）共用至少一個化學鍵。雜芳基環之實例包括但不限于呋喃、呋咕、噻吩、苯并噻吩、吡啶、吡咯、𫓇唑、苯并𫓇唑、1,2,3-𫓇二唑、1,2,4-𫓇二唑、噻唑、1,2,3-噻二唑、1,2,4-噻二唑、苯并噻唑、咪唑、苯并咪唑、𪔐噪、𪔐唑、吡唑、苯并吡唑、異𫓇唑、苯并異𫓇唑、異噻唑、三唑、苯并三唑、噻二唑、四唑、吡啶、嘧啶、嘧啶、𪔐呤、喋啶、喹啉、異喹啉、喹唑啉、喹𫓇啉、𪔐啉、及三𪔐。雜芳基可係經取代或未經取代的。

【0026】 如本文中所使用，「雜環基(heterocyclyl)」係指單環、雙環、及三環環系統，其中碳原子與1至5個雜原子一起構成該環系統。雜環可以可選地含有一或多個以這種方式定位之不飽和鍵，然而，完全離域的 π 電子系統不會發生在所有環中。雜環基之（多個）環中的原子數目可有所變化。例如，雜環基可在（多個）環中含有4至14個原子，在（多個）環中含有5至10個原子，或在（多個）環中含有5至6個原子。（多個）雜原子係除碳以外的元素，包括但不限於氧、硫、及氮。雜環可進一步含有一或多個羰基或硫羰基官能性，以使定義包括側氧基系統及硫基系統，諸如內醯胺、內酯、環狀醯亞胺、環狀硫醯亞胺、及環狀胺甲酸酯。當由二或更多個環構成時，環可以稠合方式連接在一起。此外，雜環基中之任何氮可為四級胺化的。雜環基可係未經取代或經取代的。此類「雜環基(heterocyclyl group)」之實例包括但不限於1,3-戴奧辛、1,3-二噁烷、1,4-二噁烷、1,2-二氧雜環戊烷、1,3-二氧雜環戊烷、1,4-二氧雜環戊

烷、1,3-氧硫雜環己烷(1,3-oxathiane)、1,4-氧硫雜環己二烯(1,4-oxathiin)、1,3-氧硫雜環戊烷(1,3-oxathiolane)、1,3-二硫雜環戊烯(1,3-dithiole)、1,3-二硫雜環戊烷(1,3-dithiolane)、1,4-氧硫雜環己烷、四氫-1,4-噻吩、2H-1,2-噻吩、馬來醯亞胺、琥珀醯亞胺、巴比妥酸、硫巴比妥酸、二氧嘧啶、乙內醯脲、二氫尿嘧啶、三噻烷、六氫-1,3,5-三嗪、咪唑啉、咪唑啶、異噻唑啉、異噻唑啶、噻唑啉、噻唑啶、噻唑啶酮、噻唑啉、噻唑啶、嗎啉、環氧乙烷、哌啶N-氧化物、哌啶、哌啶、吡咯啶、吡咯啶酮、吡咯啶二酮、4-哌啶酮、吡唑啉、吡唑啶、2-氧吡咯啶、四氫哌喃、4H-哌喃、四氫噻喃、硫嗎啉、硫嗎啉亞磺、硫嗎啉磺、及其苯并稠合類似物（例如苯并咪唑啶酮、四氫喹啉、及3,4-亞甲基二氧基苯基）。

【0027】 如本文中所使用，「芳基(烷基) (aryl(alkyl))」係指經由低級伸烷基連接作為取代基之芳基。芳基(烷基)之低級伸烷基及芳基可係經取代或未經取代的。實例包括但不限於苄基、2-苯基(烷基)、3-苯基(烷基)、及萘基(烷基)。

【0028】 如本文中所使用，「雜芳基(烷基) (heteroaryl(alkyl))」係指經由低級伸烷基連接作為取代基之雜芳基。雜芳基(烷基)之低級伸烷基及雜芳基可係經取代或未經取代的。實例包括但不限於2-噻吩基(烷基)、3-噻吩基(烷基)、呋喃基(烷基)、噻吩基(烷基)、吡咯基(烷基)、吡啶基(烷基)、異噻唑基(烷基)、咪唑基(烷基)、及其苯并稠合類似物。

【0029】 「(雜環基)烷基((heterocyclyl)alkyl)」係指經由低級伸烷基連接作為取代基之雜環基。雜環基(烷基)之低級伸烷基及雜環基可係經取代或未經取代的。實例包括但不限於四氫-2H-哌喃-4-基(甲基)、哌啶-4-基(乙基)、哌啶-

4-基(丙基)、四氫-2H-噻喃-4-基(甲基)及1,3-噻嗪-4-基(甲基)(1,3-thiazinan-4-yl(methyl))。

【0030】 「低級伸烷基(lower alkylene group)」係形成鍵以經由其末端碳原子連接分子片段之直鏈-CH₂-繫鏈基團(tethering group)。在一些實施例中，低級伸烷基可包括1、2、3、4、5、或6個碳。實例包括但不限於亞甲基(-CH₂-)、伸乙基(-CH₂CH₂-)、伸丙基(-CH₂CH₂CH₂-)、及伸丁基(-CH₂CH₂CH₂CH₂-)。低級伸烷基可藉由用以「經取代(substituted)」之定義所列出的（多個）取代基，置換該低級伸烷基中之一或多個氫來取代。

【0031】 如本文中所使用，「烷氧基(alkoxy)」係指式-OR，其中R係本文中所定義之烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)、或雜環基(烷基)。烷氧基之非限制性列表係甲氧基、乙氧基、正丙氧基、1-甲基乙氧基(異丙氧基)、正丁氧基、異丁氧基、二級丁氧基、三級丁氧基、苯氧基、及苄醯氧基。在一些情況下，烷氧基可係-OR，其中R係未經取代之C₁₋₄烷基。烷氧基可係經取代或未經取代的。

【0032】 如本文中所使用，「醯基(acyl)」係指經由羰基連接作為取代基之氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)、或雜環基(烷基)。實例包括甲醯基、乙醯基、丙醯基、苄醯基、及丙烯醯基。醯基可係經取代或未經取代的。

【0033】 如本文中所使用，「羥烷基(hydroxyalkyl)」係指其中一或多個氫原子經羥基置換的烷基。例示性羥烷基包括但不限於2-羥乙基、3-羥丙基、2-羥丙基、及2,2-二羥乙基。羥烷基可係經取代或未經取代的。

【0034】 如本文中所使用，「鹵烷基(haloalkyl)」係指其中一或多個氫原子經鹵素置換的烷基（例如，單鹵烷基、二鹵烷基、及三鹵烷基）。此類基團包括但不限於氯甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、1-氯-2-氟甲基、及2-氟異丁基。鹵烷基可係經取代或未經取代的。

【0035】 如本文中所使用，「鹵烷氧基(haloalkoxy)」係指其中一或多個氫原子經鹵素置換的O-烷基（例如，單鹵烷氧基、二鹵烷氧基、及三鹵烷氧基）。此類基團包括但不限於氯甲氧基、氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、1-氯-2-氟甲氧基、及2-氟異丁氧基。在一些情況下，鹵烷氧基可係-OR，其中R係經1、2、或3個鹵素取代的C₁₋₄烷基。鹵烷氧基可係經取代或未經取代的。

【0036】 「次磺醯基(sulfenyl)」係指「-SR」基團，其中R可係氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)、或雜環基(烷基)。次磺醯基可係經取代或未經取代的。

【0037】 「亞磺醯基(sulfinyl)」係指「-S(=O)-R」基團，其中R可與關於次磺醯基所定義者相同。亞磺醯基可係經取代或未經取代的。

【0038】 「磺醯基(sulfonyl)」係指「SO₂R」基團，其中R可與關於次磺醯基所定義者相同。磺醯基可係經取代或未經取代的。

【0039】 「O-羧基(O-carboxy)」係指「RC(=O)O-」基團，其中R可係如本文中所定義之氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)、或雜環基(烷基)。O-羧基可係經取代或未經取代的。

【0040】 用語「酯(ester)」及「C-羧基(C-carboxy)係指「 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}$ 」基團，其中R可與關於O-羧基所定義者相同。酯及C-羧基可係經取代或未經取代的。

【0041】 「硫羰基(thiocarbonyl)」係指「 $-\text{C}(=\text{S})\text{R}$ 」基團，其中R可與關於O-羧基所定義者相同。硫羰基可係經取代或未經取代的。

【0042】 「三鹵甲烷磺醯基(trihalomethanesulfonyl)」係指「 X_3CSO_2- 」基團，其中各X係鹵素。

【0043】 「三鹵甲烷磺醯胺基(trihalomethanesulfonamido)」係指「 $\text{X}_3\text{CS}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}_\text{A})-$ 」基團，其中各X係鹵素，且 R_A 係氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)、或雜環基(烷基)。

【0044】 如本文中所使用，用語「胺基(amino)」係指 $-\text{NH}_2$ 基團。

【0045】 如本文中所使用，用語「羥基(hydroxy)」係指 $-\text{OH}$ 基團。

【0046】 「氰基(cyano)」係指「 $-\text{CN}$ 」基團。

【0047】 如本文中所使用，用語「疊氮基(azido)」係指 $-\text{N}_3$ 基團。

【0048】 「異氰酸基(isocyanato)」係指「 $-\text{NCO}$ 」基團。

【0049】 「氰硫基(thiocyanato)」係指「 $-\text{SCN}$ 」基團。

【0050】 「異硫氰基(isothiocyanato)」係指「 $-\text{NCS}$ 」基團。

【0051】 「巯基(mercapto)」係指「 $-\text{SH}$ 」基團。

【0052】 「羰基(carbonyl)」係指 $-\text{C}(=\text{O})-$ 基團。

【0053】 「S-磺醯胺基(S-sulfonamido)」係指「 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_\text{A}\text{R}_\text{B})$ 」基團，其中 R_A 及 R_B 可獨立地係氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳

基、雜環基、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)、或雜環基(烷基)。S-磺醯胺基可係經取代的或未經取代的。

【0054】 「N-磺醯胺基(N-sulfonamido)」係指「 $\text{RSO}_2\text{N}(\text{R}_\text{A})-$ 」基團，其中 R 及 R_A 可獨立地係氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)、或雜環基(烷基)。N-磺醯胺基可係經取代的或未經取代的。

【0055】 「O-胺甲醯基(O-carbamyl)」係指「 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_\text{A}\text{R}_\text{B})$ 」基團，其中 R_A 及 R_B 可獨立地係氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)、或雜環基(烷基)。O-胺甲醯基可係經取代的或未經取代的。

【0056】 「N-胺甲醯基(N-carbamyl)」係指「 $\text{ROC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_\text{A})-$ 」基團，其中 R 及 R_A 可獨立地係氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)、或雜環基(烷基)。N-胺甲醯基可係經取代的或未經取代的。

【0057】 「O-胺硫甲醯基(O-thiocarbamyl)」係指「 $-\text{OC}(=\text{S})-\text{N}(\text{R}_\text{A}\text{R}_\text{B})$ 」基團，其中 R_A 及 R_B 可獨立地係氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)、或雜環基(烷基)。O-硫胺甲醯基可係經取代的或未經取代的。

【0058】 「N-胺硫甲醯基(N-thiocarbamyl)」係指「 $\text{ROC}(=\text{S})\text{N}(\text{R}_\text{A})-$ 」基團，其中 R 及 R_A 可獨立地係氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)、或雜環基(烷基)。N-硫胺甲醯基可係經取代的或未經取代的。

【0059】 「C-醯胺基(C-amido)」係指「 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_\text{A}\text{R}_\text{B})$ 」基團，其中 R_A 及 R_B 可獨立地係氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)、或雜環基(烷基)。C-醯胺基可係經取代的或未經取代的。

【0060】 「N-醯胺基(N-amido)」係指「 $\text{RC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_\text{A})-$ 」基團，其中 R 及 R_A 可獨立地係氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)、或雜環基(烷基)。N-醯胺基可係經取代的或未經取代的。

【0061】 「經單取代之胺(mono-substituted amine)」係指「 $-\text{NHR}_\text{A}$ 」，其中 R_A 可獨立地係烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)、或雜環基(烷基)。經單取代之胺可係經取代或未經取代的。在一些情況下，經單取代之胺可係 $-\text{NHR}_\text{A}$ ，其中 R_A 可係未經取代之 C_{1-6} 烷基或未經取代或經取代之苄基。

【0062】 「經二取代之胺(di-substituted amine)」係指「 $-\text{NR}_\text{A}\text{R}_\text{B}$ 」，其中 R_A 及 R_B 可獨立地係烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)、或雜環基(烷基)。經單取代之胺可係經取代或未經取代的。在一些情況下，經單取代之胺可係 $-\text{NR}_\text{A}\text{R}_\text{B}$ ，其中 R_A 及 R_B 可獨立地係未經取代之 C_{1-6} 烷基或未經取代或經取代之苄基。

【0063】 如本文中所使用之用語「鹵素原子(halogen atom)」或「鹵素(halogen)」意指元素周期表第7欄之任一種放射穩定原子，諸如氟、氯、溴、及碘。

【0064】 當未指定取代基的數目（例如，鹵烷基）時，則可能有一或多個取代基存在。例如，「鹵烷基(haloalkyl)」可包括一或多個相同或不同的鹵素。作為另一個實例，「C₁-C₃烷氧基苯基(C₁-C₃ alkoxyphenyl)」可包括一或多個相同或不同的含有一、二、或三個原子之烷氧基。

【0065】 如本文中所使用，除非另有指示，否則用於任何保護基、胺基酸及其他化合物之縮寫係根據其常見使用、公認縮寫、或IUPAC-IUB生物化學命名委員會(IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature)（參見，Biochem.1 1:942-944 (1972)）。

【0066】 用語「醫藥上可接受之鹽(pharmaceutically acceptable salt)」係指不會對其所投予至之生物體造成顯著刺激且不會使化合物之生物活性及性質無效化的化合物之鹽。在一些實施例中，鹽係化合物之酸加成鹽。醫藥鹽可藉由使化合物與無機酸反應而獲得，無機酸諸如氫鹵酸（例如，氫氯酸或氫溴酸）、硫酸、硝酸、及磷酸。醫藥鹽亦可藉由使化合物與有機酸反應而獲得，該有機酸諸如脂族或芳族羧酸或磺酸，例如甲酸、乙酸、琥珀酸、乳酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、抗壞血酸、菸鹼酸、甲磺酸、乙磺酸、對甲苯磺酸、水楊酸、或萘磺酸。醫藥鹽亦可藉由使化合物與鹼反應以形成鹽而獲得，該鹽諸如銨鹽（例如銨鹽或三乙基銨鹽）、鹼金屬鹽（諸如鋰鹽、鈉鹽、或鉀鹽）、鹼土金屬鹽（諸如鈣或鎂鹽）、有機鹼（諸如二環己基胺、N-甲基-D-還原葡萄糖胺、參(羥甲基)甲基胺、C₁-C₇烷基胺、環己基胺、三乙醇胺、乙二胺）之鹽、及與胺基酸（諸如精胺酸及離胺酸）之鹽。

【0067】 除非另外明確說明，否則本申請案中所使用之用語、及片語、及其變化（尤其在隨附申請專利範圍中）應理解為開放式的而非限制性的。作

為前述之實例，用語「包括(including)」應解讀為意指「包括但不限於 (including, without limitation/including but not limited to)」或類似者；如本文中所使用，用語「包含(comprising)」與「包括(including)」、「含有(containing)」、或「其特徵為(characterized by)」同義，且係包括性(inclusive)或開放式且不排除額外、未列舉之元件或方法步驟；用語「具有(having)」應解讀為「至少具有(having at least)」；用語「包括(include)」應解讀為「包括但不限於」；用語「實例(example)」係用於提供討論項目之例示性例子而非其詳盡或限制性列表。此外，用語「包含(comprising)」應與片語「至少具有(having at least)」或「至少包括(including at least)」同義地解釋。當用於化合物或組成物之上下文中時，用語「包含(comprising)」意指化合物或組成物至少包括所列舉之特徵或組分，但亦可包括額外特徵或組分。

【0068】 關於在本文中使用實質上任何複數及/或單數用語，所屬技術領域中具有通常知識者可視適合上下文及/或應用之情況，從複數轉換成單數及/或從單數轉換成複數。各種單數/複數排列組合可在本文中明確闡述以求清晰。不定冠詞「一(a/an)」並不排除複數。

【0069】 應理解的是，在本文所述之具有一或多個掌性中心之任何化合物中，若未明確指示絕對立體化學，則各中心可獨立地具有(R)-構形、或(S)-構形、或其混合物。因此，本文中所提供之化合物可係鏡像異構地純的、鏡像異構地富集的外消旋混合物、非鏡像異構地純的、非鏡像異構地富集的、或立體異構的混合物。此外，應當理解，在具有一或多個雙鍵產生幾何異構物（可定義為E或Z）之任何本文中所述化合物中，各雙鍵可獨立地係E或Z或其混合

物。同樣地，應理解，在任何所述化合物中，亦意欲將所有互變異構形式包括在內。

【0070】 應理解，在本文中揭示之化合物具有未填滿價數時，則價數應以氫或其同位素填滿，例如氫-1（氕）及氫-2（氘）。

【0071】 應理解，本文所述之化合物可經同位素標示。以諸如氕之同位素取代可得到由較高代謝穩定性帶來的某些治療優點，例如體內半衰期增長或劑量需求降低。在化合物結構中表示之各化學元素可包括該元素之任何同位素。例如，在化合物結構中，氫原子可明確揭示或理解成存在於化合物中。在化合物之可能存在氫原子的任何位置處，氫原子可為氫之任何同位素，包括但不限於氫-1（氕）及氫-2（氘）。因此，在本文中參照之化合物涵蓋所有潛在同位素形式，除非上下文清楚另行表明。

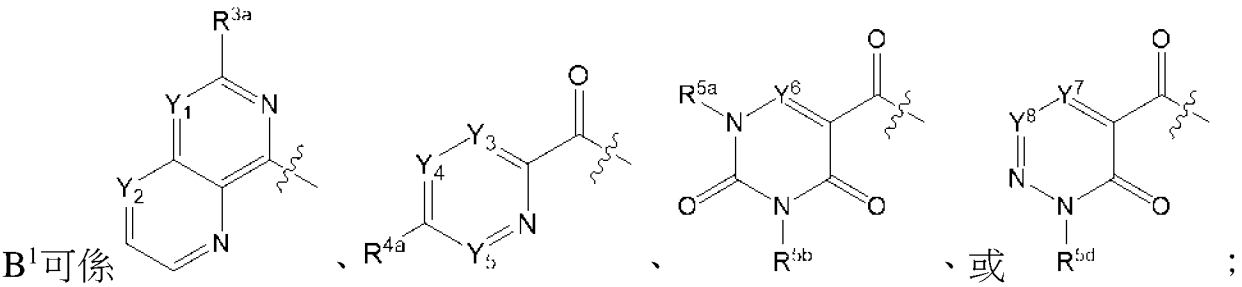
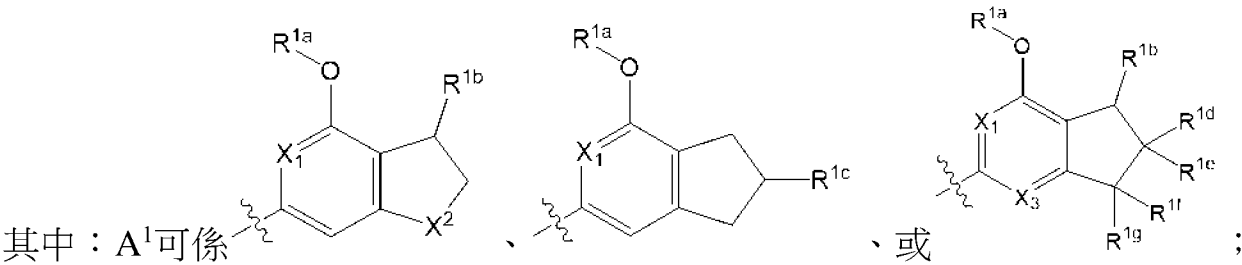
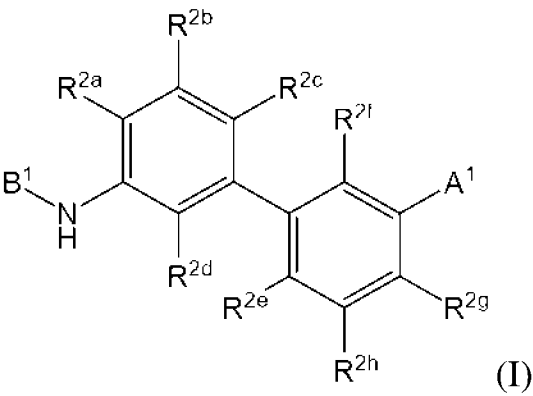
【0072】 當提供數值之範圍時，應理解範圍之上限及下限以及在上限及下限之間的各介入數值皆涵蓋於實施例之中。

化合物

【0073】 本申請案之實施例的實例包括下列：

實施例1

【0074】 一種式(I)之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，該化合物具有以下結構：

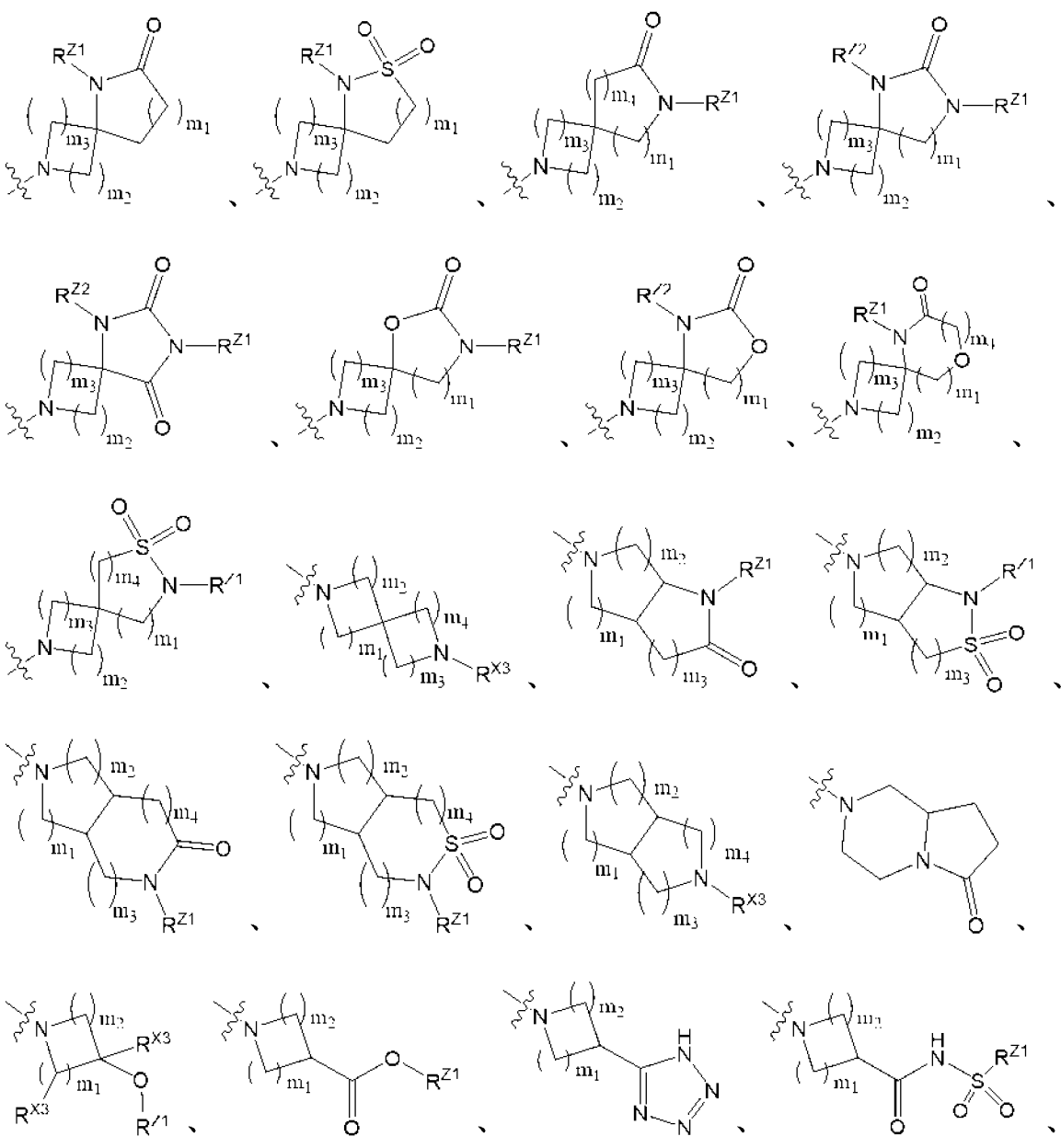


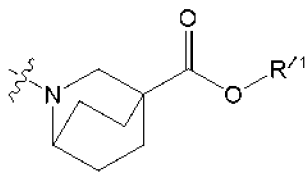
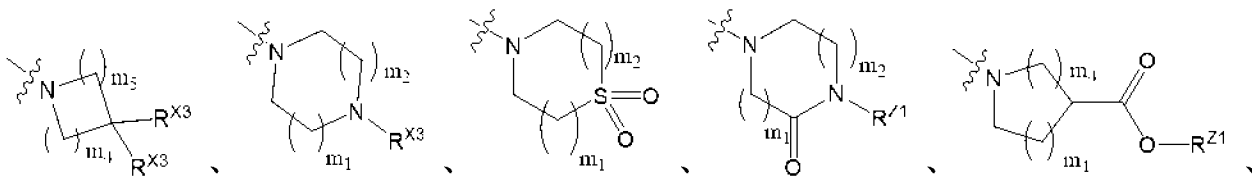
各X¹可選自CH及N（氮）；X²可係O（氧）；X³可選自CH、C-鹵基、及N；Y¹可選自N（氮）及CH；Y²可選自N（氮）及CH；Y³可選自N（氮）及CH；Y⁴可選自N（氮）及CH；Y⁵可選自N（氮）、CH、及C-OCH₃；Y⁶可選自N及CR^{5c}；Y⁷可係CR^{5e}；Y⁸可係CR^{5f}；各R^{1a}可選自-C₁₋₄烷基、-C₁₋₄鹵烷基、-CH₂(C₃₋₆單環環烷基)、-C₂₋₄烷基(C₁₋₄烷氧基)、-C₂₋₄烷基(C₁₋₄鹵烷氧基)、-CH₂(4至6員單環雜環基)、及-CH₂(5至6員單環雜芳基)；各R^{1b}可選自-N(R^{m1})Rⁿ¹及-R^{x1}；R^{1c}可選自-N(R^{m1})Rⁿ¹及-R^{x1}；R^{1d}可選自氫、-CH₃、-CH₂CH₃、-OH、-OCH₃、及-F；R^{1e}可選自氫、-CH₃、-CH₂CH₃、及-F；R^{1f}可選自氫、-CH₃、-CH₂CH₃、-OH、-OCH₃、及-F；R^{1g}可選自氫、-CH₃、-CH₂CH₃、及-F；R^{2a}、

R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2e} 、 R^{2g} 、 R^{2h} 可獨立地選自氫及鹵素； R^{2d} 及 R^{2f} 可獨立地選自氫、鹵素、氰基、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-OCH_3$ 、及 $-SCH_3$ ； R^{3a} 可選自H（氫）、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、及 $-CHF_2$ ； R^{4a} 可選自H（氫）、鹵素、 $-C_{1-4}$ 烷基、 $-C_{1-4}$ 鹵烷基、 $-CH_2R^{4b}$ 、及 $-C(CH_3)R^{4b}$ ； R^{4b} 可選自 $-N(R^{m2})R^{n2}$ 及 $-R^{y1}$ ； R^{5a} 可選自氫、 $-CH_3$ 、 $-C_{2-4}$ 烷基、及 $-C_{2-4}$ 鹵烷基； R^{5b} 可選自氫、 $-CH_3$ 、 $-C_{2-4}$ 烷基、及 $-C_{2-4}$ 鹵烷基； R^{5c} 可選自氫、 $-CH_3$ 、 $-C_{2-4}$ 烷基、及 $-C_{2-4}$ 鹵烷基； R^{5d} 可選自氫、 $-CH_3$ 、 $-C_{2-4}$ 烷基、及 $-C_{2-4}$ 鹵烷基； R^{5e} 可選自氫、鹵素、及 $-CH_3$ ； R^{5f} 可選自氫、鹵素、 $-OH$ 、 $-CN$ 、及 $-CH_3$ ； R^{m1} 可選自氫、 $-C_{1-4}$ 烷基、 C_{3-6} 單環環烷基、 C_{5-12} 雙環環烷基、5或6員單環雜芳基、4至7員單環雜環基、8至11員稠合雜芳基、8至11員稠合雜環基、及 $-R^{x2}$ ；其中該單環雜芳基、該雙環雜芳基、該單環雜環基、及該雙環雜環基可含有獨立地選自由下列所組成之群組的至少一個原子或原子團：O（氧）、S（硫）、 $C(=O)$ 、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、及N（氮）；其中該 $-C_{1-4}$ 烷基可以可選地經一或二或三個獨立地選自由下列之取代基取代：鹵素、氰基、羥基、 $-C_{1-4}$ 烷氧基、 $-C_{1-4}$ 鹵烷基、 $-C_{1-4}$ 鹵烷氧基、 $-C(=O)OR^{Z1}$ 、 $-C(=O)NHS(=O)_2R^{Z3}$ 、 $-C(=O)N(R^{Z1})R^{Z2}$ 、 $-S(=O)_2R^{Z3}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{Z1})R^{Z2}$ 、 $-N(R^{Z1})C(=O)R^{Z3}$ 、 $-N(R^{Z1})S(=O)R^{Z3}$ 、 $-N(R^{Z1})C(=O)N(R^{Z2})R^{Z3}$ 、及 $-N(R^{Z1})S(=O)N(R^{Z2})R^{Z3}$ ；其中該 C_{3-6} 單環環烷基、該 C_{5-12} 雙環環烷基、該5或6員單環雜芳基、該4至7員單環雜環基、該8至11員稠合雜芳基、及該8至11員稠合雜環基可以可選地經一、二、三、或四個獨立地選自由下列之取代基取代：鹵素、氰基、 $-C_{1-4}$ 烷基、羥基、 $-C_{1-4}$ 烷氧基、 $-C_{1-4}$ 鹵烷基、 $-C_{1-4}$ 鹵烷氧基、 $-C(=O)R^{Z1}$ 、 $-C(=O)OR^{Z1}$ 、 $-C(=O)NHS(=O)_2R^{Z3}$ 、 $-C(=O)N(R^{Z1})R^{Z2}$ 、 $-S(=O)_2R^{Z3}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{Z1})R^{Z2}$ 、 $-N(R^{Z1})C(=O)R^{Z3}$ 、 $-N(R^{Z1})S(=O)R^{Z3}$ 、

$N(R^{Z1})C(=O)N(R^{Z2})R^{Z3}$ 、及 $-N(R^{Z1})S(=O)N(R^{Z2})R^{Z3}$ ；且 R^{n1} 可係氫、 $-C_{1-4}$ 烷基、 $-C_{1-4}$ 鹵烷基、 C_{3-6} 單環環烷基 $(CH_2)-$ 、或 $-C(=O)OR^{Z4}$ ； R^{m2} 可選自 $-CH_3$ 、 $-C_{2-4}$ 烷基、 $-C_{1-4}$ 鹵烷基、及 $-R^{y2}$ ，其中該 $-C_{2-4}$ 烷基可選地經經基取代； R^{n2} 可選自H

(氫)、 $-C_{1-4}$ 烷基、及 $-C_{1-4}$ 鹵烷基； R^{x1} 可選自：





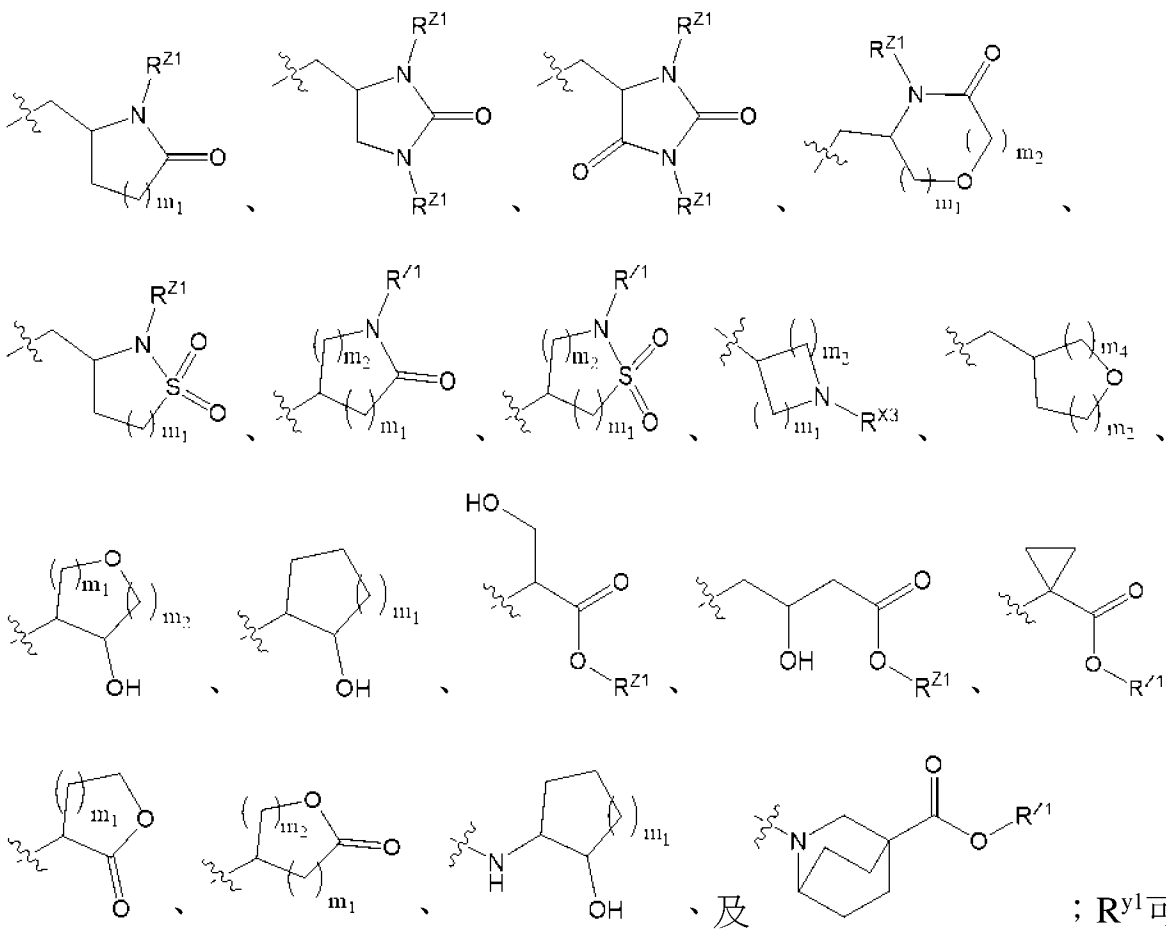
及 ; 其中R^{x1}可以可選地經一或兩個獨立地選自下列之取代

基取代：鹵素、氰基、-C₁₋₄烷基、羥基、-C₁₋₄烷氧基、-C₁₋₄鹵烷基、-C₁₋₄鹵烷

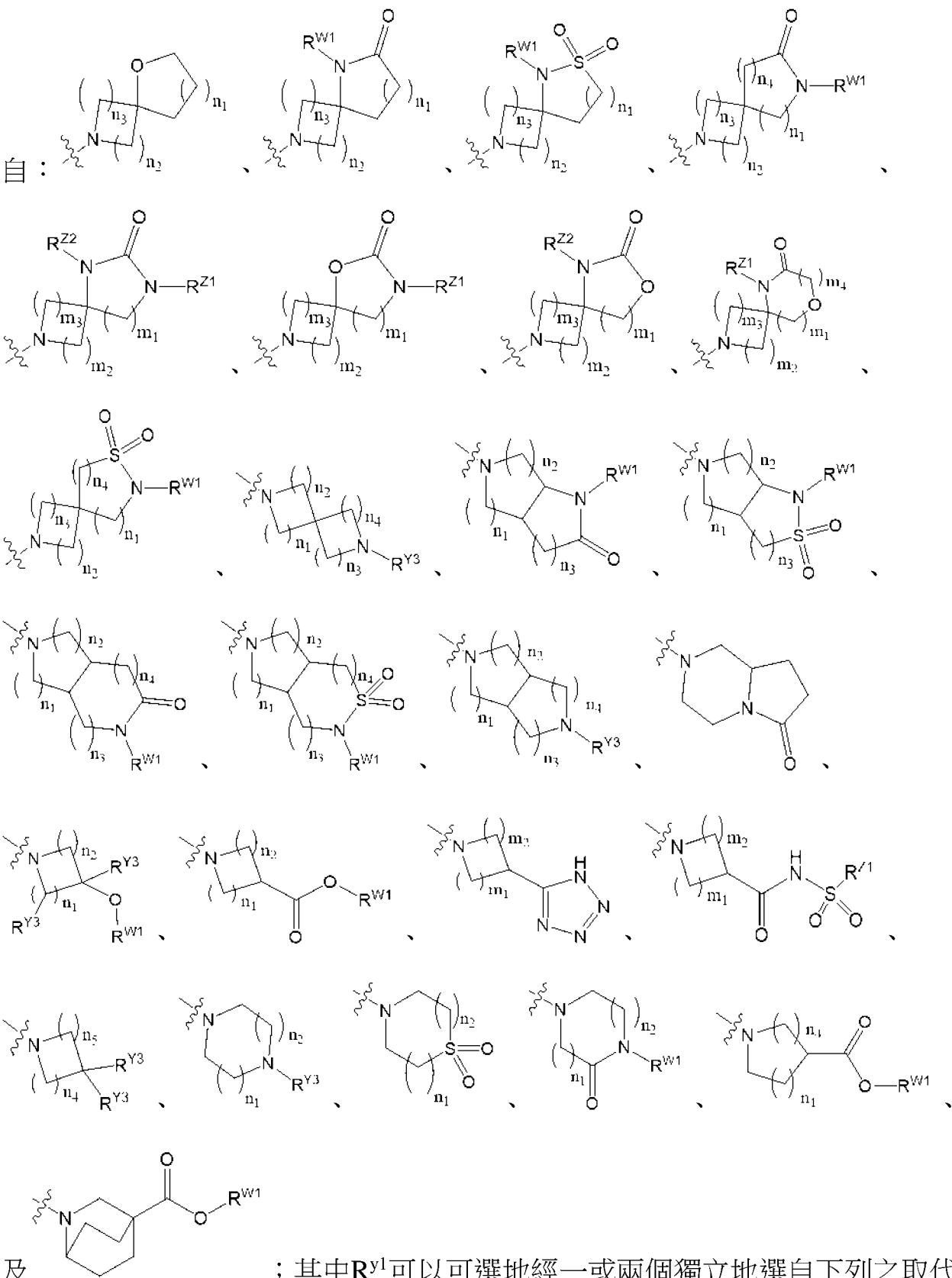
氧基、 $-C(=O)OR^{Z1}$ 、 $-C(=O)NHS(=O)_2R^{Z3}$ 、 $-C(=O)N(R^{Z1})R^{Z2}$ 、 $-S(=O)_2R^{Z3}$ 、-

$$\text{S(=O)}_2\text{N(R}^{Z1})\text{R}^{Z2}, -\text{N(R}^{Z1})\text{C(=O)R}^{Z3}, -\text{N(R}^{Z1})\text{S(=O)R}^{Z3}, -$$

$\text{N}(\text{R}^{\text{Z1}})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{Z1}})\text{R}^{\text{Z3}}$ 、及 $-\text{N}(\text{R}^{\text{Z1}})\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{Z2}})\text{R}^{\text{Z3}}$ ； R^{x2} 可選自：

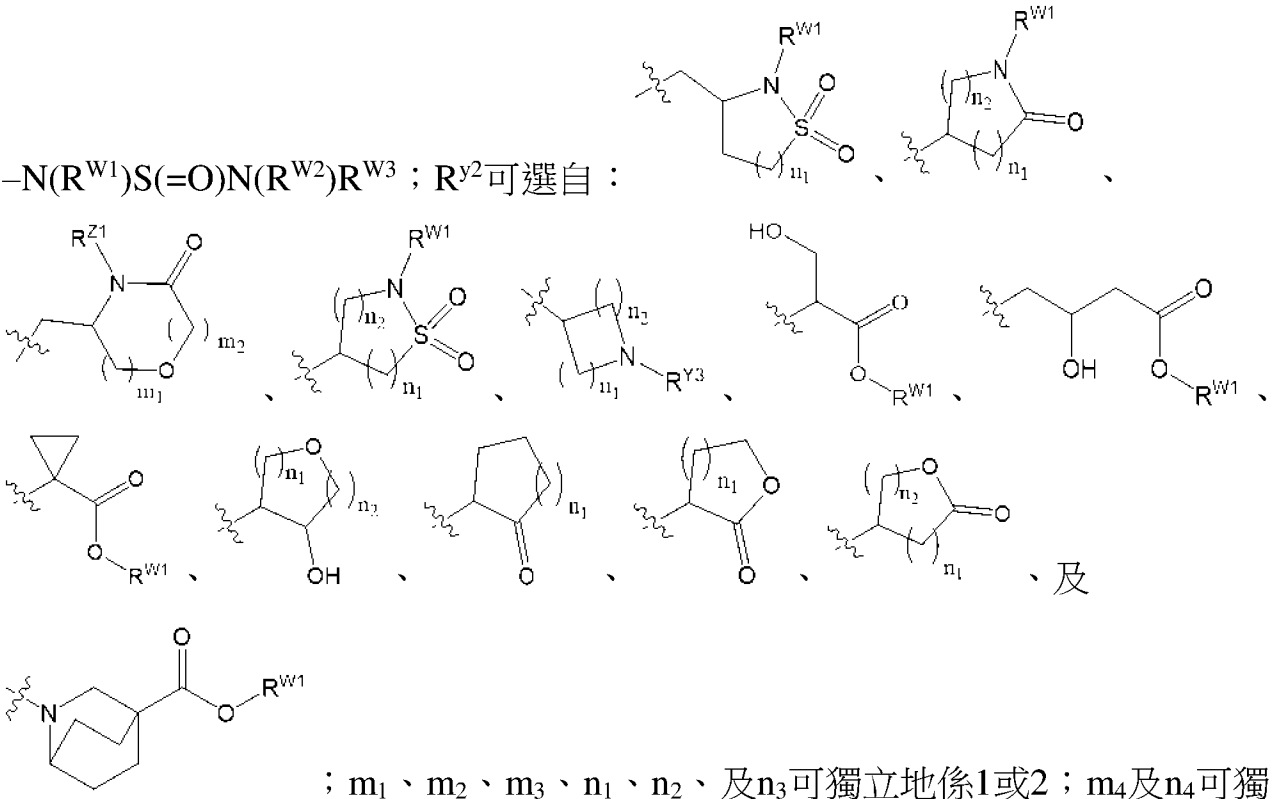


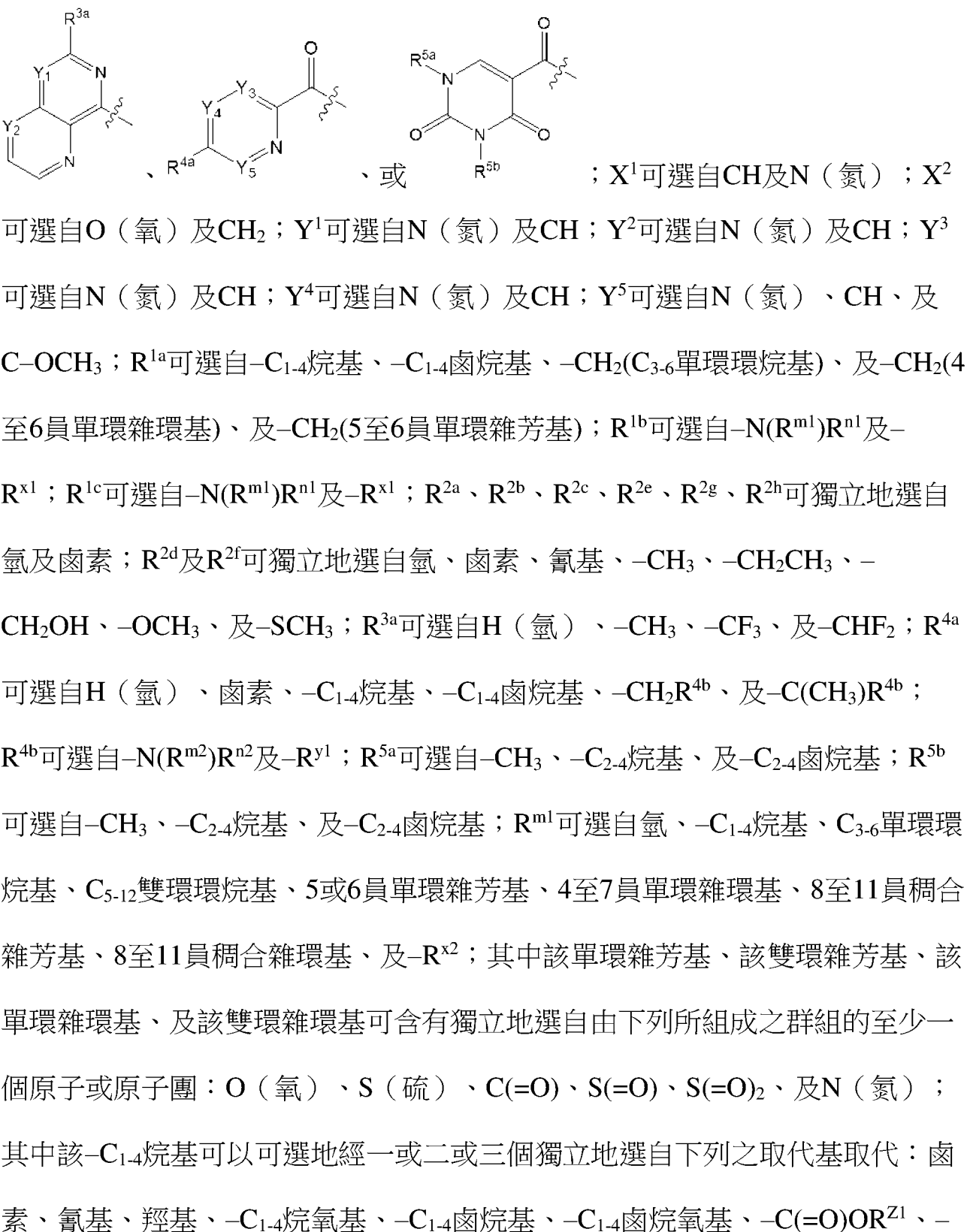
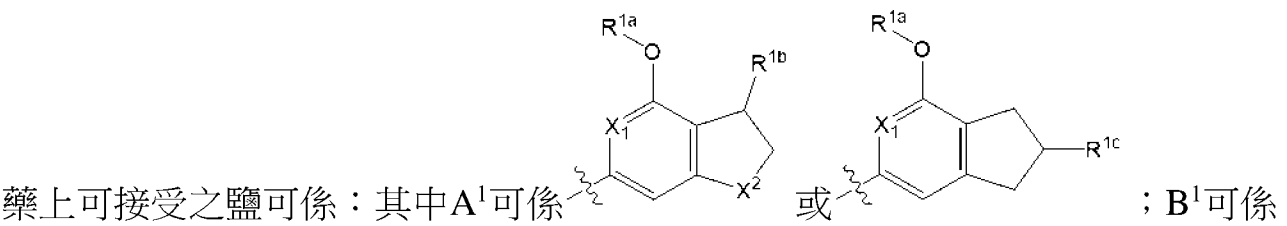
; R^{y1} 可選



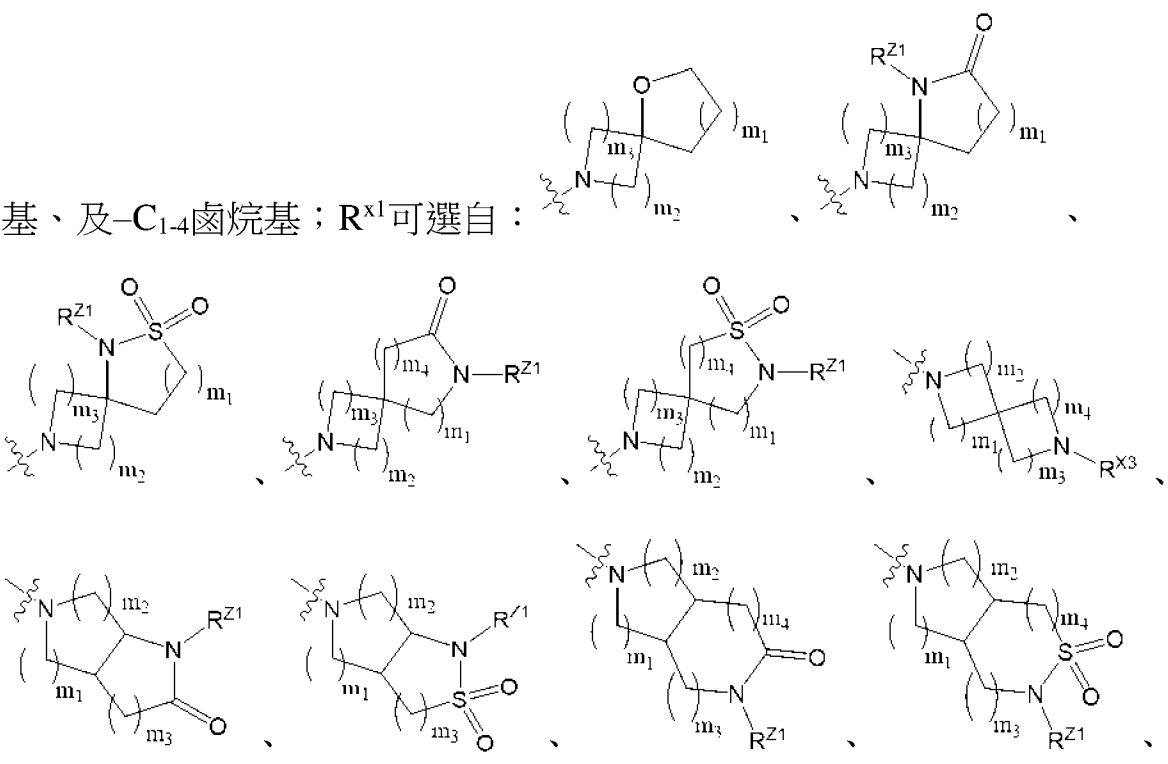
基取代：鹵素、氰基、 $-C_{1-4}$ 烷基、羥基、 $-C_{1-4}$ 烷氧基、 $-C_{1-4}$ 鹵烷基、 $-C_{1-4}$ 鹵烷氧基、 $-C(=O)OR^{W1}$ 、

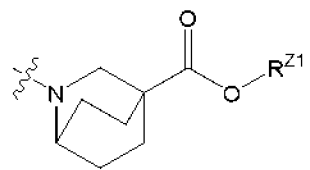
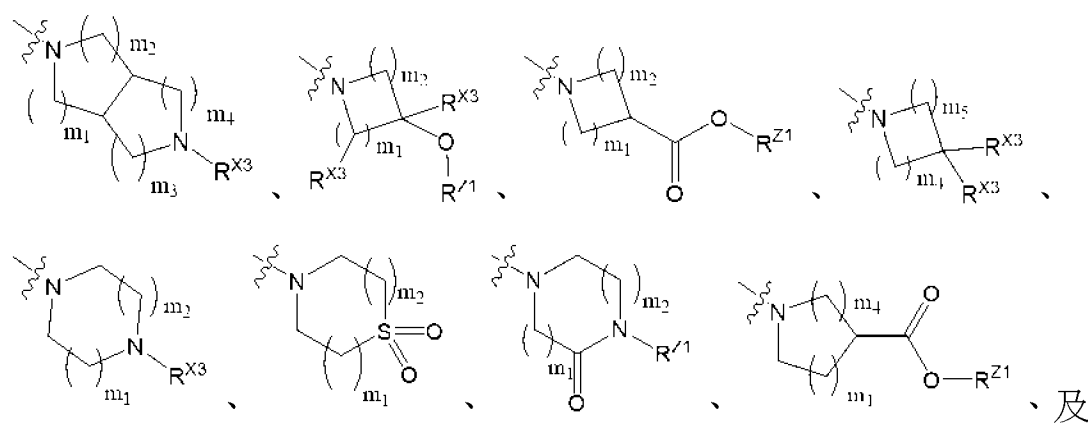
$-\text{C}(=\text{O})\text{NHS}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{W}3}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{W}1})\text{R}^{\text{W}2}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{W}3}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{W}1})\text{R}^{\text{W}2}$ 、
 $-\text{N}(\text{R}^{\text{W}1})\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{W}3}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{W}1})\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{W}3}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{W}1})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{W}2})\text{R}^{\text{W}3}$ 、及



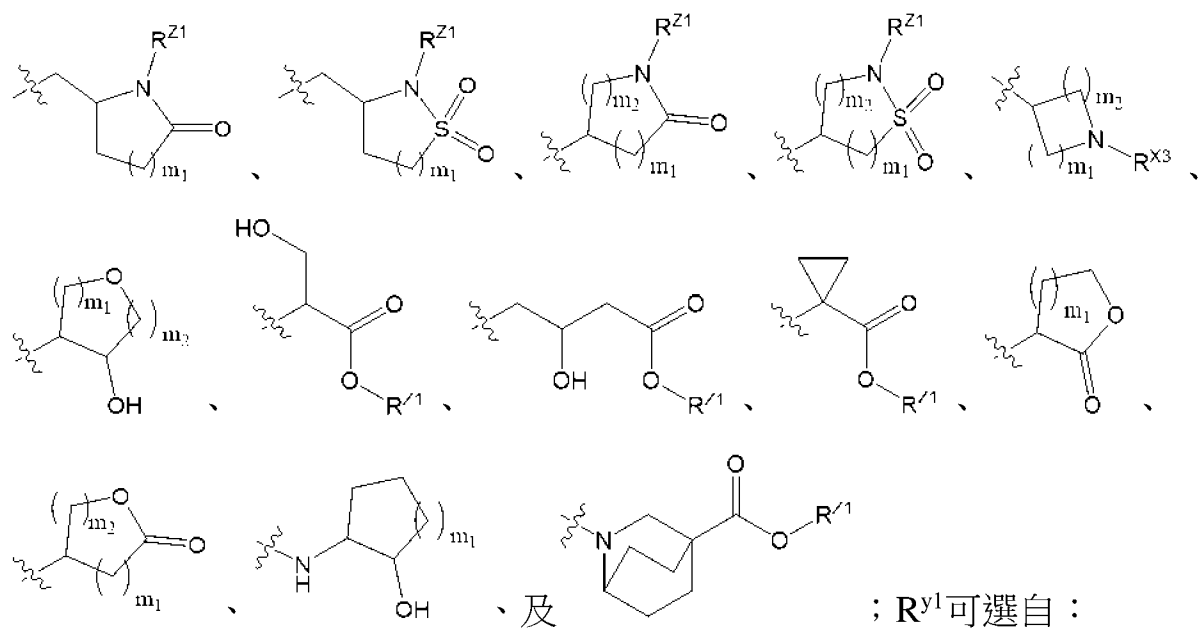


$C(=O)NHS(=O)_2R^{Z3}$ 、 $-C(=O)N(R^{Z1})R^{Z2}$ 、 $-S(=O)_2R^{Z3}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{Z1})R^{Z2}$ 、 $-N(R^{Z1})C(=O)R^{Z3}$ 、 $-N(R^{Z1})S(=O)R^{Z3}$ 、 $-N(R^{Z1})C(=O)N(R^{Z2})R^{Z3}$ 、及 $-N(R^{Z1})S(=O)N(R^{Z2})R^{Z3}$ ；其中該C₃₋₆單環環烷基、該C₅₋₁₂雙環環烷基、該5或6員單環雜芳基、該4至7員單環雜環基、該8至11員稠合雜芳基、及該8至11員稠合雜環基可以可選地經一或二或三個獨立地選自下列之取代基取代：鹵素、氰基、 $-C_{1-4}$ 烷基、羥基、 $-C_{1-4}$ 烷氧基、 $-C_{1-4}$ 鹵烷基、 $-C_{1-4}$ 鹵烷氧基、 $-C(=O)OR^{Z1}$ 、 $-C(=O)NHS(=O)_2R^{Z3}$ 、 $-C(=O)N(R^{Z1})R^{Z2}$ 、 $-S(=O)_2R^{Z3}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{Z1})R^{Z2}$ 、 $-N(R^{Z1})C(=O)R^{Z3}$ 、 $-N(R^{Z1})S(=O)R^{Z3}$ 、 $-N(R^{Z1})C(=O)N(R^{Z2})R^{Z3}$ 、及 $-N(R^{Z1})S(=O)N(R^{Z2})R^{Z3}$ ；且Rⁿ¹可係氫、 $-C_{1-4}$ 烷基、 $-C_{1-4}$ 鹵烷基、或C₃₋₆單環環烷基(CH₂)；R^{m2}可選自 $-CH_3$ 、 $-C_{2-4}$ 烷基、 $-C_{1-4}$ 鹵烷基、及 $-R^{y2}$ ，其中該 $-C_{2-4}$ 烷基可選地經羥基取代；Rⁿ²可選自H（氫）、 $-C_{1-4}$ 烷

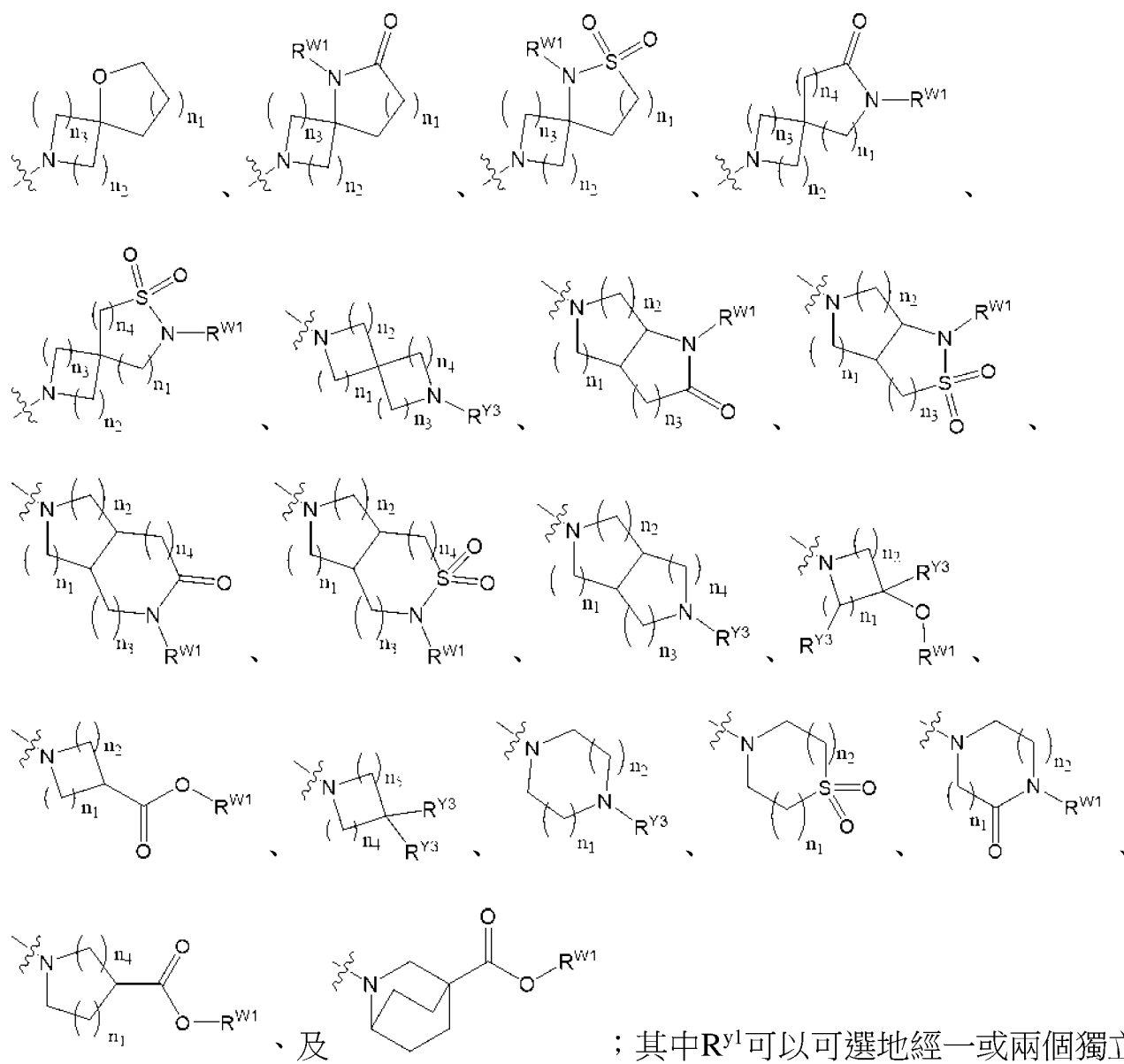




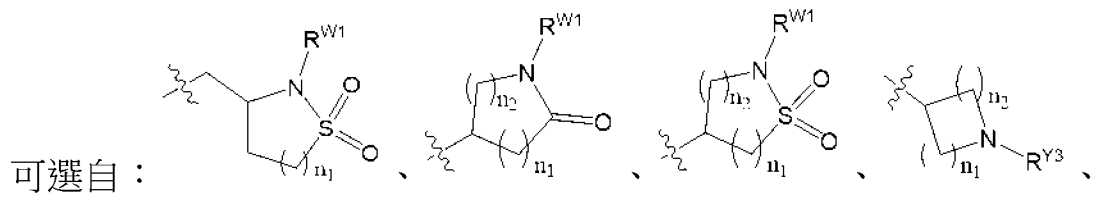
；其中 R^{x1} 可以可選地經一或兩個獨立地選自下列之取代基取代：鹵素、氰基、 $-C_{1-4}$ 烷基、羥基、 $-C_{1-4}$ 烷氧基、 $-C_{1-4}$ 鹵烷基、 $-C_{1-4}$ 鹵烷氧基、 $-C(=O)OR^{Z1}$ 、 $-C(=O)NHS(=O)_2R^{Z3}$ 、 $-C(=O)N(R^{Z1})R^{Z2}$ 、 $-S(=O)_2R^{Z3}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{Z1})R^{Z2}$ 、 $-N(R^{Z1})C(=O)R^{Z3}$ 、 $-N(R^{Z1})S(=O)R^{Z3}$ 、 $-N(R^{Z1})C(=O)N(R^{Z1})R^{Z3}$ 、及 $-N(R^{Z1})S(=O)_2N(R^{Z2})R^{Z3}$ ； R^{x2} 可選自：

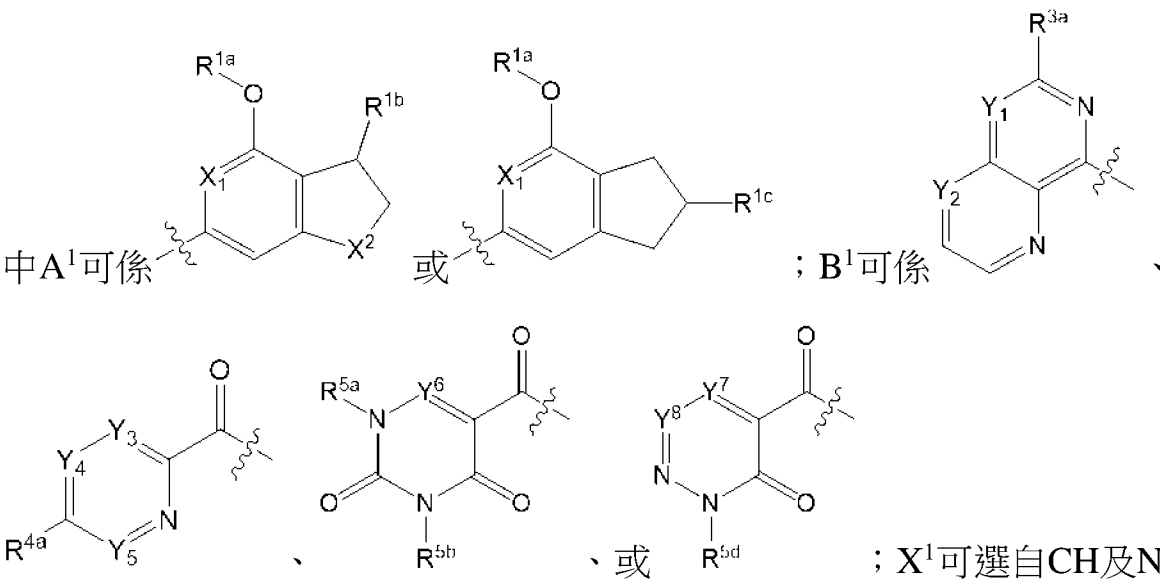
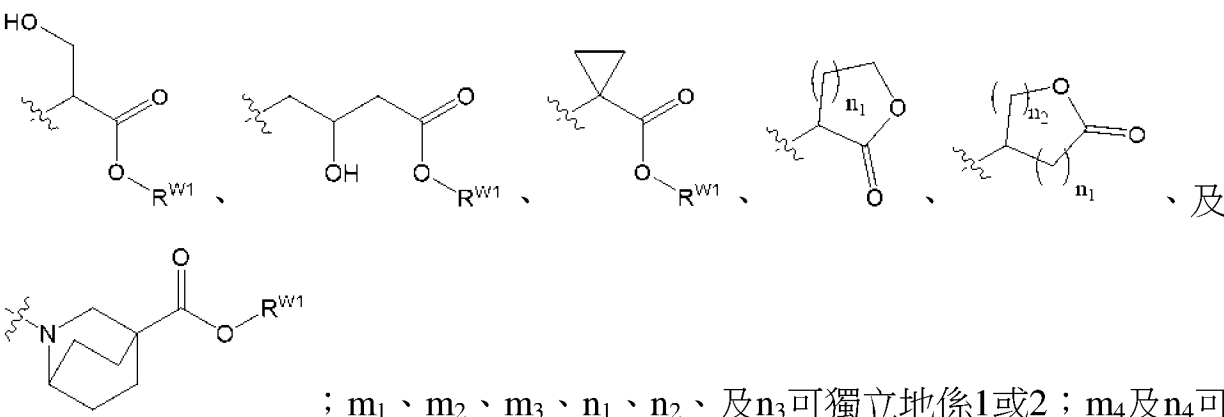


； R^{y1} 可選自：



；其中 R^{y1} 可以可選地經一或兩個獨立地選自下列之取代基取代：鹵素、氰基、 $-C_{1-4}$ 烷基、羥基、 $-C_{1-4}$ 烷氧基、 $-C_{1-4}$ 鹵烷基、 $-C_{1-4}$ 鹵烷氧基、 $-C(=O)OR^{W1}$ 、 $-C(=O)NHS(=O)_2R^{W3}$ 、 $-C(=O)N(R^{W1})R^{W2}$ 、 $-S(=O)_2R^{W3}$ 、 $-S(=O)N(R^{W1})R^{W2}$ 、 $-N(R^{W1})C(=O)R^{W3}$ 、 $-N(R^{W1})S(=O)R^{W3}$ 、 $-N(R^{W1})C(=O)N(R^{W2})R^{W3}$ 、及 $-N(R^{W1})S(=O)N(R^{W2})R^{W3}$ ； R^{y2}

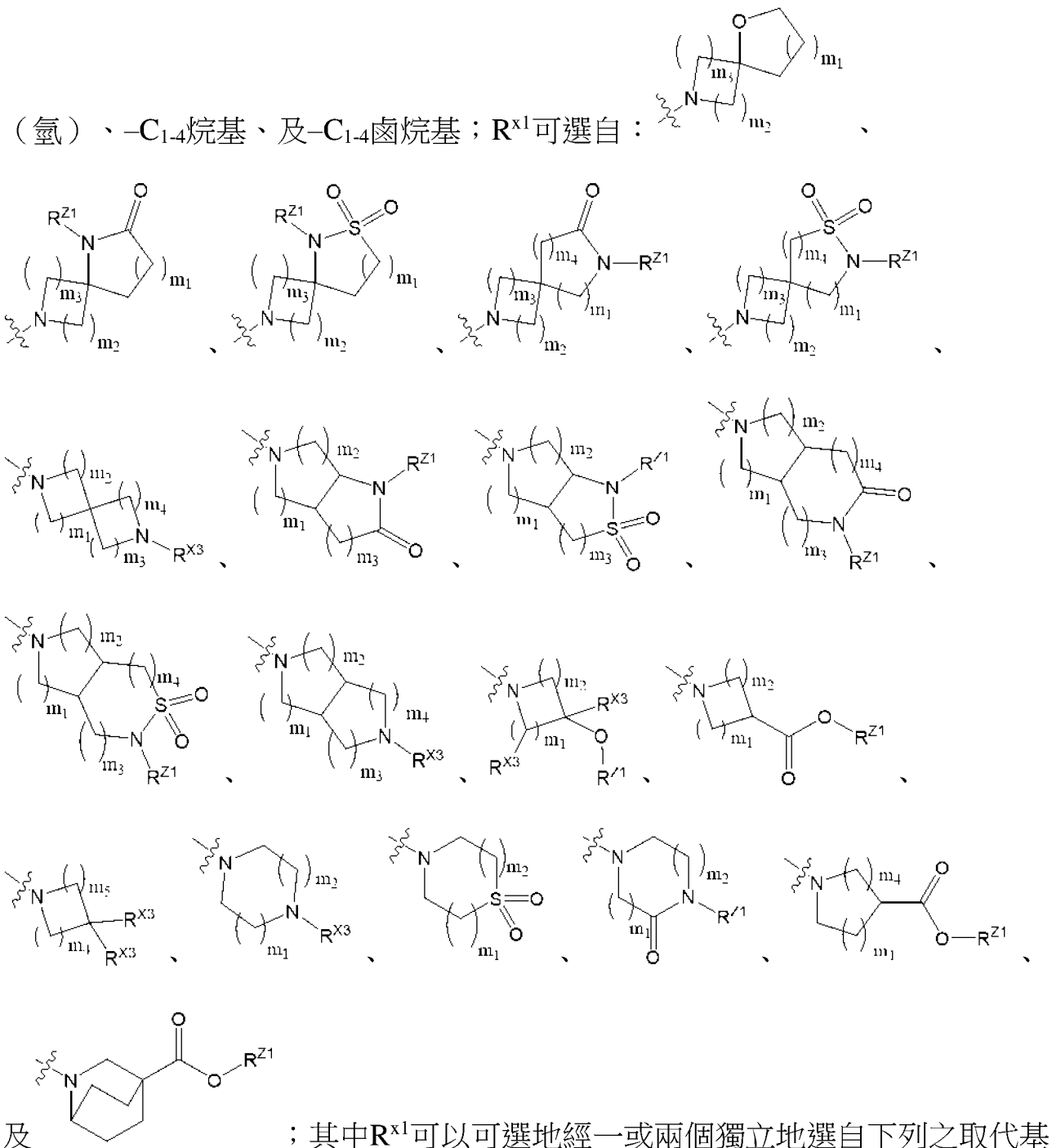




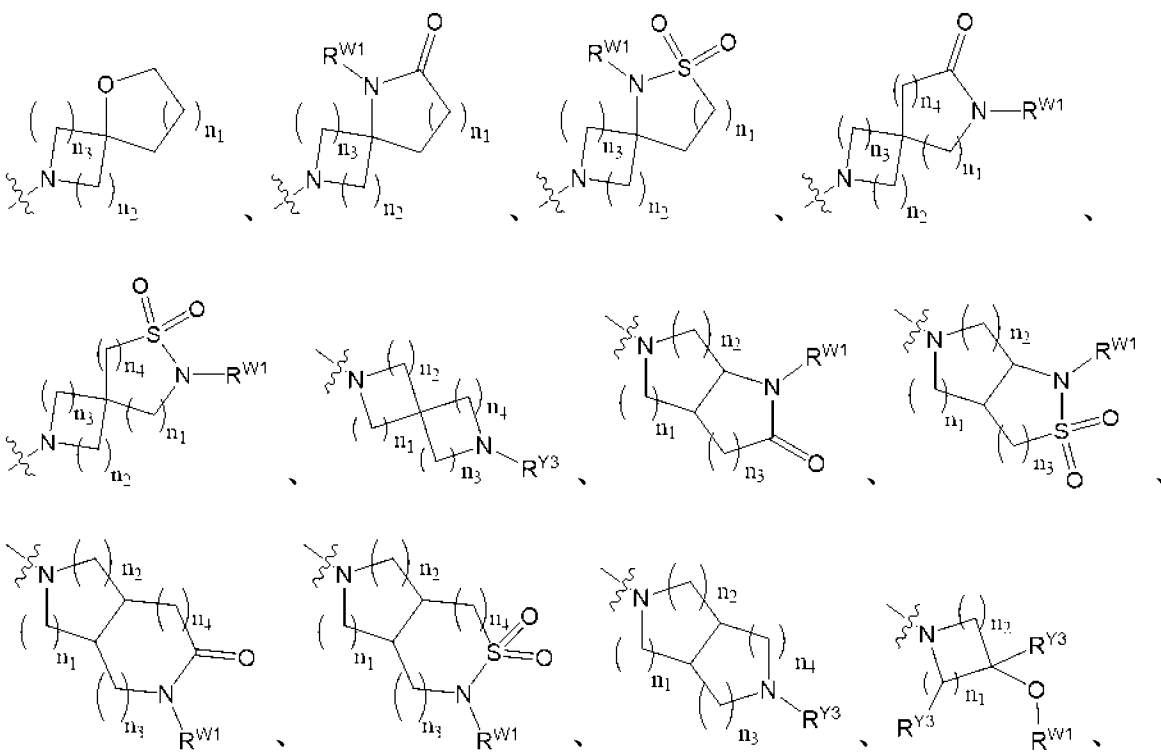
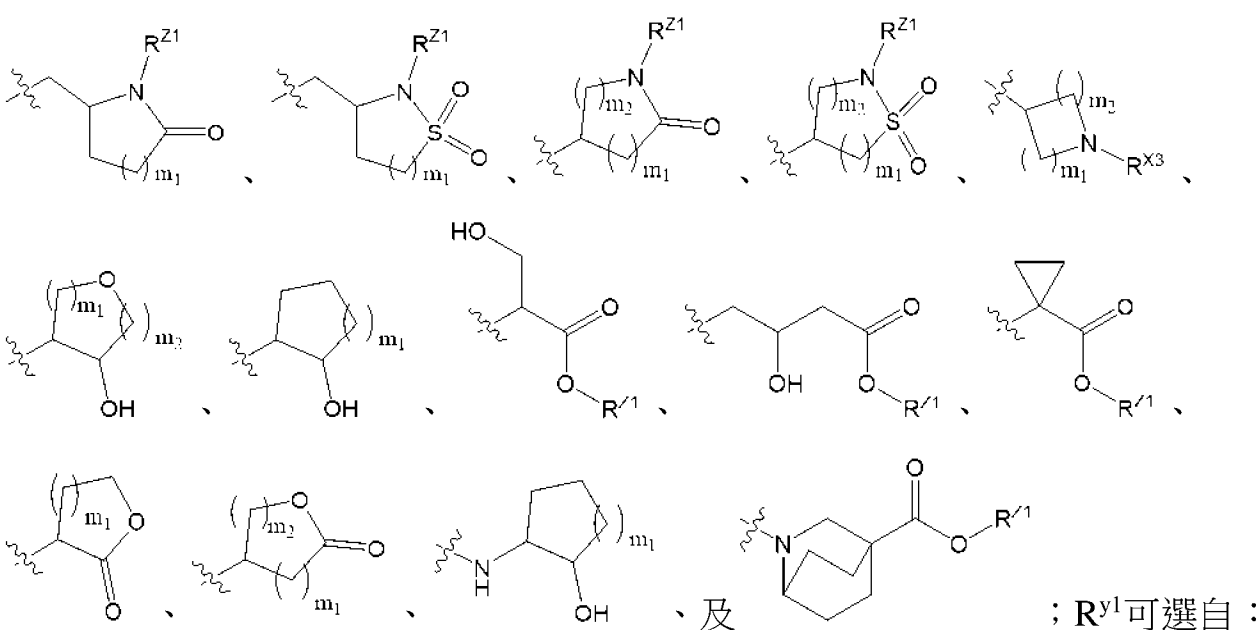
(氮)； X^2 可選自O(氧)及 CH_2 ； Y^1 可選自N(氮)及CH； Y^2 可選自N(氮)及CH； Y^3 可選自N(氮)及CH； Y^4 可選自N(氮)及CH； Y^5 可選自N(氮)、CH、及 $C-OCH_3$ ； Y^6 可選自N及 CR^{5c} ； Y^7 可係 CR^{5e} ； Y^8 可係 CR^{5f} ； R^{1a}

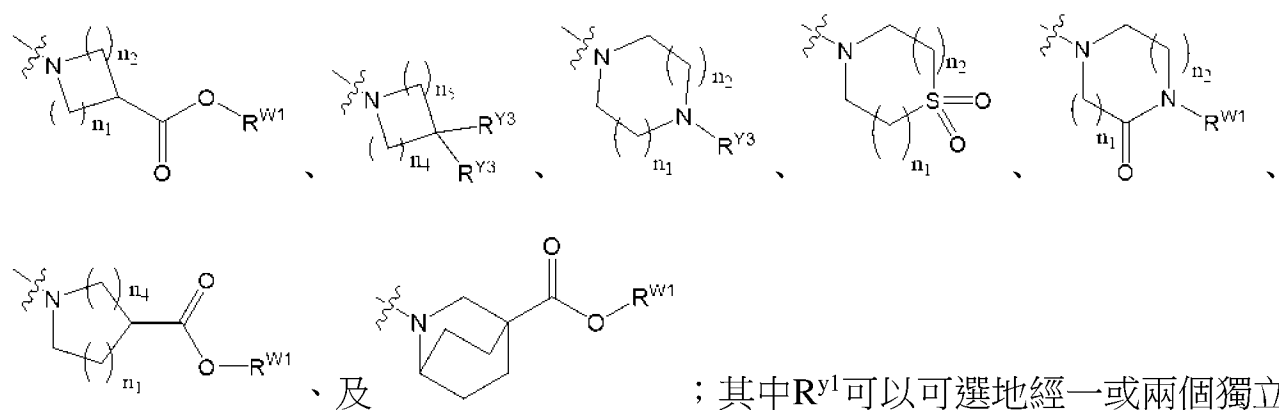
可選自 $-C_{1-4}$ 烷基、 $-C_{1-4}$ 鹵烷基、 $-CH_2(C_{3-6}$ 單環環烷基)、 $-CH_2(4$ 至 6 員單環雜環基)、及 $-CH_2(5$ 至 6 員單環雜芳基)； R^{1b} 可選自 $-N(R^{m1})R^{n1}$ 及 $-R^{x1}$ ； R^{1c} 可選自 $-N(R^{m1})R^{n1}$ 及 $-R^{x1}$ ； R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2e} 、 R^{2g} 、 R^{2h} 可獨立地選自氫及鹵素； R^{2d} 及 R^{2f} 可獨立地選自氫、鹵素、氰基、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-OCH_3$ 、及 $-SCH_3$ ； R^{3a} 可選自 H （氫）、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、及 $-CHF_2$ ； R^{4a} 可選自 H （氫）、鹵素、 $-C_{1-4}$ 烷基、 $-C_{1-4}$ 鹵烷基、 $-CH_2R^{4b}$ 、及 $-C(CH_3)R^{4b}$ ； R^{4b} 可選自 $-N(R^{m2})R^{n2}$ 及 $-R^{y1}$ ； R^{5a} 可選自氫、 $-CH_3$ 、 $-C_{2-4}$ 烷基、及 $-C_{2-4}$ 鹵烷基； R^{5b} 可選自氫、 $-CH_3$ 、 $-C_{2-4}$ 烷基、及 $-C_{2-4}$ 鹵烷基； R^{5c} 可選自氫、 $-CH_3$ 、 $-C_{2-4}$ 烷基、及 $-C_{2-4}$ 鹵烷基； R^{5d} 可選自氫、 $-CH_3$ 、 $-C_{2-4}$ 烷基、及 $-C_{2-4}$ 鹵烷基； R^{5e} 可選自氫、鹵素、及 $-CH_3$ ； R^{5f} 可選自氫、鹵素、 $-OH$ 、 CN 、及 $-CH_3$ ； R^{m1} 可選自氫、 $-C_{1-4}$ 烷基、 C_{3-6} 單環環烷基、 C_{5-12} 雙環環烷基、 5 或 6 員單環雜芳基、 4 至 7 員單環雜環基、 8 至 11 員稠合雜芳基、 8 至 11 員稠合雜環基、及 $-R^{x2}$ ；其中該單環雜芳基、該雙環雜芳基、該單環雜環基、及該雙環雜環基可含有獨立地選自由下列所組成之群組的至少一個原子或原子團： O （氧）、 S （硫）、 $C(=O)$ 、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、及 N （氮）；其中該 $-C_{1-4}$ 烷基可以可選地經一或二或三個獨立地選自下列之取代基取代：鹵素、氰基、羥基、 $-C_{1-4}$ 烷氧基、 $-C_{1-4}$ 鹵烷基、 $-C_{1-4}$ 鹵烷氧基、 $-C(=O)OR^{Z1}$ 、 $-C(=O)NHS(=O)_2R^{Z3}$ 、 $-C(=O)N(R^{Z1})R^{Z2}$ 、 $-S(=O)_2R^{Z3}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{Z1})R^{Z2}$ 、 $-N(R^{Z1})C(=O)R^{Z3}$ 、 $-N(R^{Z1})S(=O)R^{Z3}$ 、 $-N(R^{Z1})C(=O)N(R^{Z2})R^{Z3}$ 、及 $-N(R^{Z1})S(=O)N(R^{Z2})R^{Z3}$ ；其中該 C_{3-6} 單環環烷基、該 C_{5-12} 雙環環烷基、該 5 或 6 員單環雜芳基、該 4 至 7 員單環雜環基、該 8 至 11 員稠合雜芳基、及該 8 至 11 員稠合雜環基可以可選地經一或二或三個獨立地選自下列之取代基取代：鹵素、氰基、 $-C_{1-4}$ 烷基、羥基、 $-C_{1-4}$ 烷氧基、 $-C_{1-4}$ 鹵烷基、 $-$

C₁₋₄鹵烷基氧基、-C(=O)OR^{Z1}、-C(=O)NHS(=O)₂R^{Z3}、-C(=O)N(R^{Z1})R^{Z2}、-S(=O)₂R^{Z3}、-S(=O)₂N(R^{Z1})R^{Z2}、-N(R^{Z1})C(=O)R^{Z3}、-N(R^{Z1})S(=O)R^{Z3}、-N(R^{Z1})C(=O)N(R^{Z2})R^{Z3}、及-N(R^{Z1})S(=O)N(R^{Z2})R^{Z3}；且Rⁿ¹可係氫、-C₁₋₄烷基、-C₁₋₄鹵烷基、C₃₋₆單環環烷基(CH₂)-、或-C(=O)OR^{Z4}；R^{m2}可選自-CH₃、-C₂₋₄烷基、-C₁₋₄鹵烷基、及-R^{y2}，其中該-C₂₋₄烷基可選地經經基取代；Rⁿ²可選自H

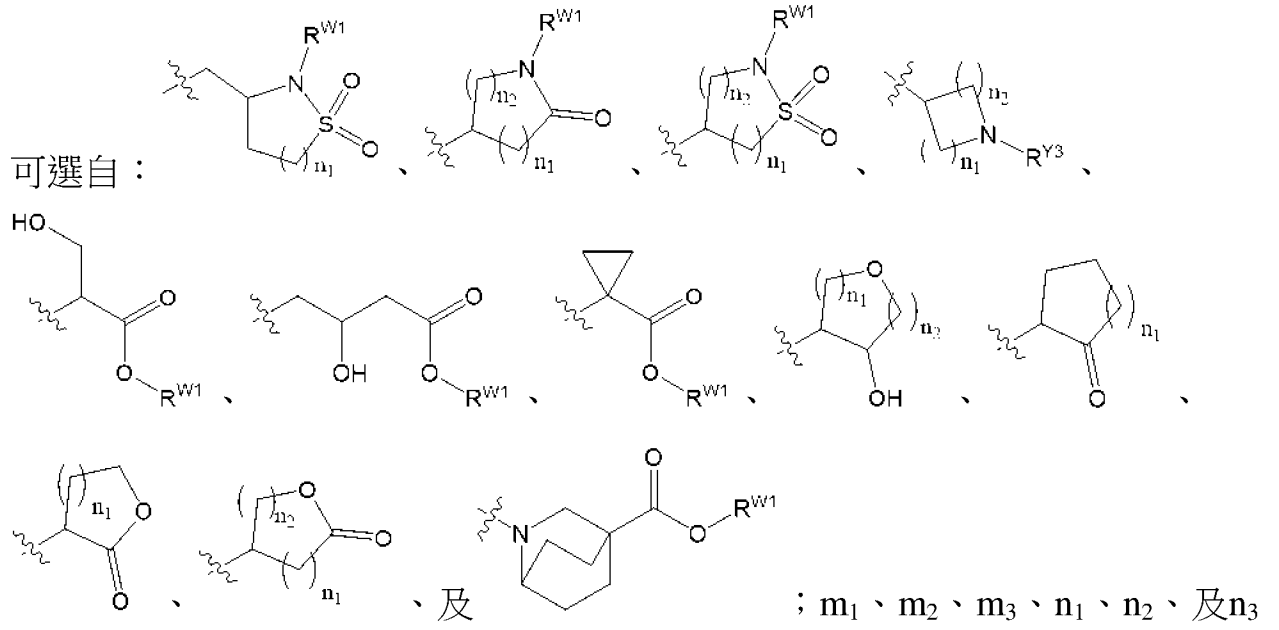


取代：鹵素、氰基、-C₁₋₄烷基、羥基、-C₁₋₄烷氧基、-C₁₋₄鹵烷基、-C₁₋₄鹵烷氧基、-C(=O)OR^{Z1}、-C(=O)NHS(=O)₂R^{Z3}、-C(=O)N(R^{Z1})R^{Z2}、-S(=O)₂R^{Z3}、-S(=O)₂N(R^{Z1})R^{Z2}、-N(R^{Z1})C(=O)R^{Z3}、-N(R^{Z1})S(=O)R^{Z3}、-N(R^{Z1})C(=O)N(R^{Z1})R^{Z3}、及-N(R^{Z1})S(=O)₂N(R^{Z2})R^{Z3}；R^{x2}可選自：



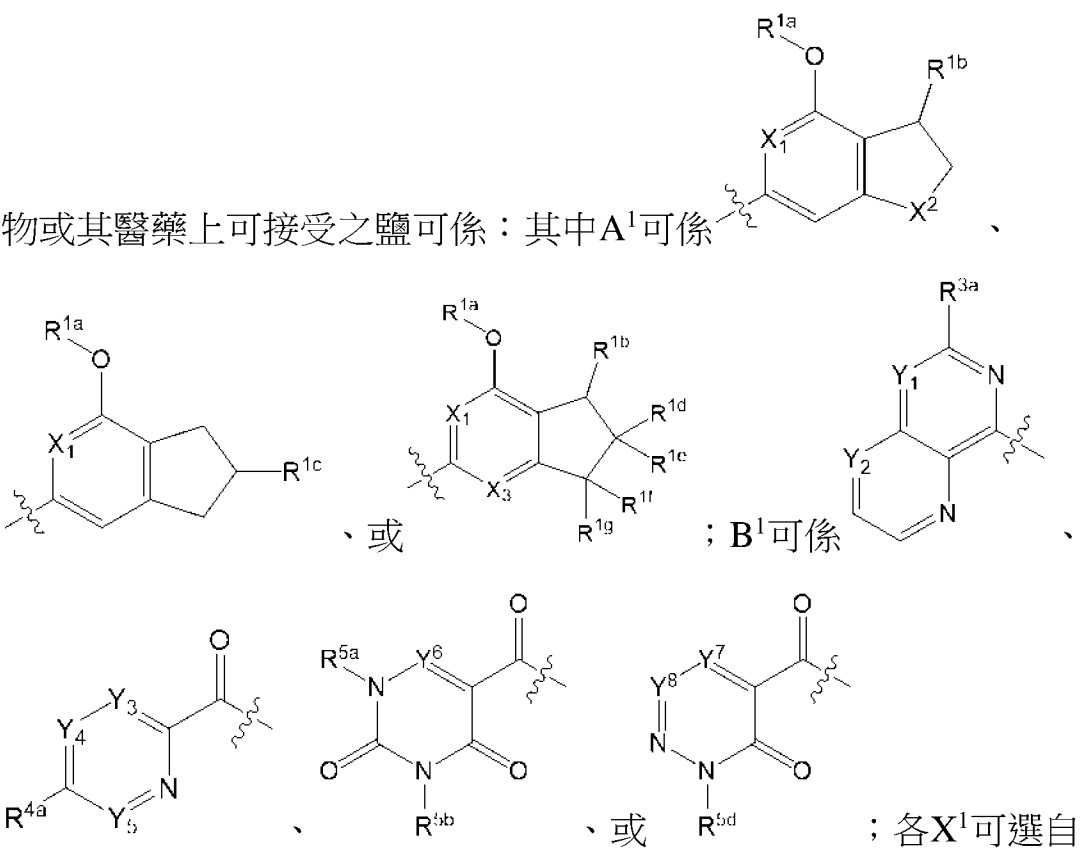


地選自下列之取代基取代：鹵素、氰基、 $-C_{1-4}$ 烷基、羥基、 $-C_{1-4}$ 烷氧基、 $-C_{1-4}$ 鹵烷基、 $-C_{1-4}$ 鹵烷氧基、 $-C(=O)OR^{W1}$ 、 $-C(=O)NHS(=O)_2R^{W3}$ 、 $-C(=O)N(R^{W1})R^{W2}$ 、 $-S(=O)_2R^{W3}$ 、 $-S(=O)N(R^{W1})R^{W2}$ 、 $-N(R^{W1})C(=O)R^{W3}$ 、 $-N(R^{W1})S(=O)R^{W3}$ 、 $-N(R^{W1})C(=O)N(R^{W2})R^{W3}$ 、及 $-N(R^{W1})S(=O)N(R^{W2})R^{W3}$ ； R^{Y2}



可獨立地係1或2； m_4 及 n_4 可獨立地係0、1、或2； m_5 及 n_5 可獨立地係1、2、3、或4；各 R^{X3} 可獨立地選自氫、鹵素、 $-C_{1-4}$ 烷基、 $-C_{1-4}$ 鹵烷基、 $-C(=O)R^{Z3}$ 、 $-C(=O)OR^{Z1}$ 、 $-S(=O)_2R^{Z1}$ 、 $-C(=O)N(R^{Z1})R^{Z2}$ 、及 $-S(=O)N(R^{Z1})R^{Z2}$ ；各 R^{Y3} 可獨立地選自氫、鹵素、 $-C_{1-4}$ 烷基、 $-C_{1-4}$ 鹵烷基、 $-C(=O)R^{W3}$ 、 $-C(=O)OR^{W3}$ 、 $-S(=O)_2R^{W3}$ 、 $-C(=O)N(R^{W1})R^{W2}$ 、及 $-S(=O)N(R^{W1})R^{W2}$ ； R^{Z1} 及 R^{Z2} 可獨立地選自

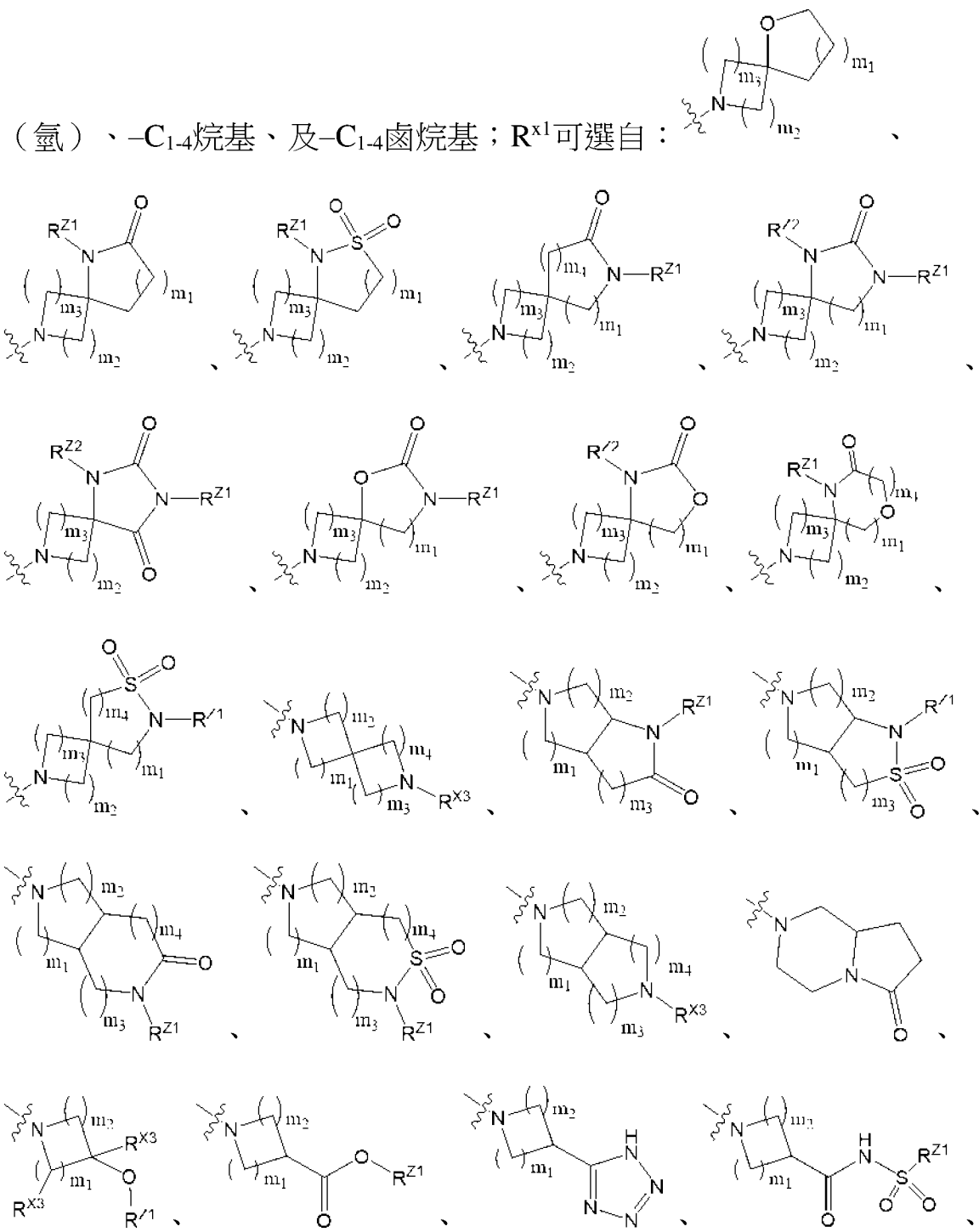
氫、-C₁₋₄烷基、及-C₁₋₄鹵烷基；或R^{Z1}及R^{Z2}當附接至相同氮時可一起形成單環雜環基；R^{W1}及R^{W2}可獨立地選自氫、-C₁₋₄烷基、及-C₁₋₄鹵烷基；R^{Z3}及R^{W3}可獨立地選自氫、-C₁₋₄烷基、及-C₁₋₄鹵烷基；且R^{Z4}可選自氫、-C₁₋₄烷基、及可選地經-C₁₋₄烷基取代之5至6員單環雜環基(CH₂)-。在一些實施例中，式(I)之化合物或其醫藥上可接受之鹽可係：

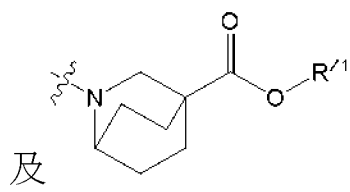
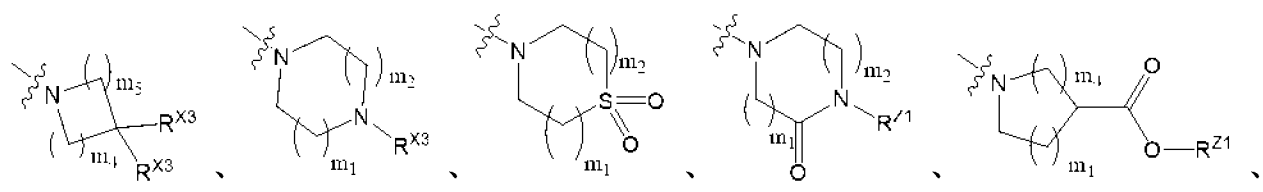


(氮)；X²可係O(氧)；X³可選自CH、C-鹵基、及N；Y¹可選自N(氮)及CH；Y²可選自N(氮)及CH；Y³可選自N(氮)及CH；Y⁴可選自N(氮)及CH；Y⁵可選自N(氮)、CH、及C-OCH₃；Y⁶可選自N及CR^{5c}；Y⁷可係CR^{5e}；Y⁸可係CR^{5f}；各R^{1a}可選自-C₁₋₄烷基、-C₁₋₄鹵烷基、-CH₂(C₃₋₆單環環烷基)、-C₂₋₄烷基(C₁₋₄烷氧基)、-C₂₋₄鹵烷基(C₁₋₄鹵烷氧基)、-CH₂(4至6員單環雜環基)、及-CH₂(5至6員單環雜芳基)；各R^{1b}可選自-N(R^{m1})Rⁿ¹及-R^{x1}；R^{1c}可選自-N(R^{m1})Rⁿ¹及-R^{x1}；R^{1d}可選自氫、-CH₃、-CH₂CH₃、-OH、-OCH₃、及-F；R^{1e}可選自氫、-CH₃、-CH₂CH₃、及-F；R^{1f}可選自氫、-CH₃、-CH₂CH₃、-OH、-OCH₃、

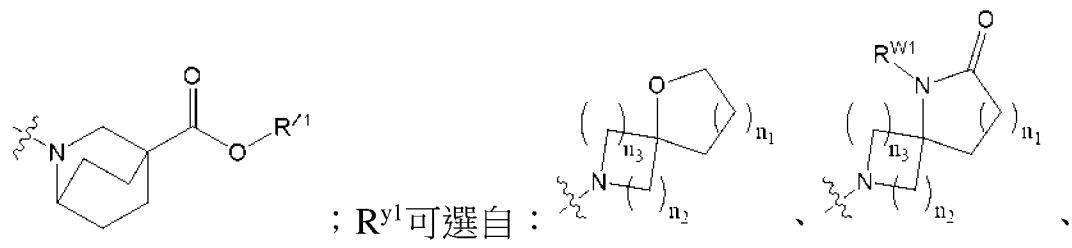
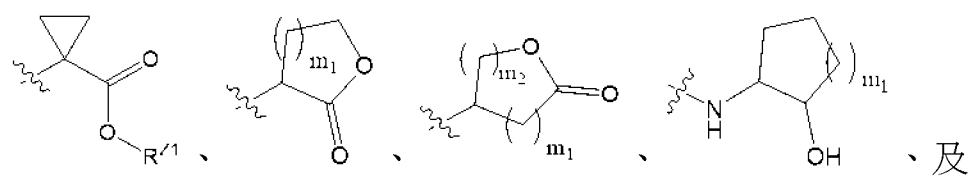
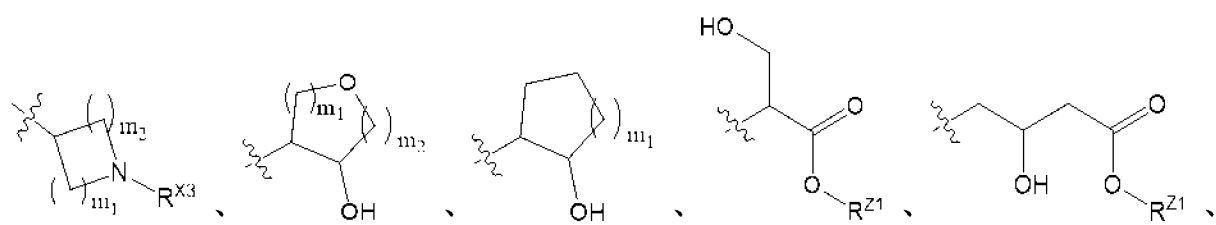
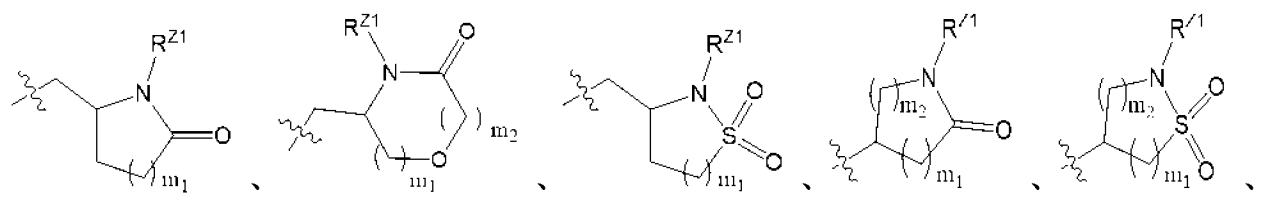
及-F； R^{1g} 可選自氫、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、及-F； R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2e} 、 R^{2g} 、 R^{2h} 可獨立地選自氫及鹵素； R^{2d} 及 R^{2f} 可獨立地選自氫、鹵素、氰基、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-OCH_3$ 、及 $-SCH_3$ ； R^{3a} 可選自H（氫）、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、及 $-CHF_2$ ； R^{4a} 可選自H（氫）、鹵素、 $-C_{1-4}$ 烷基、 $-C_{1-4}$ 鹵烷基、 $-CH_2R^{4b}$ 、及 $-C(CH_3)R^{4b}$ ； R^{4b} 可選自 $-N(R^{m2})R^{n2}$ 及 $-R^{y1}$ ； R^{5a} 可選自氫、 $-CH_3$ 、 $-C_{2-4}$ 烷基、及 $-C_{2-4}$ 鹵烷基； R^{5b} 可選自氫、 $-CH_3$ 、 $-C_{2-4}$ 烷基、及 $-C_{2-4}$ 鹵烷基； R^{5c} 可選自氫、 $-CH_3$ 、 $-C_{2-4}$ 烷基、及 $-C_{2-4}$ 鹵烷基； R^{5d} 可選自氫、 $-CH_3$ 、 $-C_{2-4}$ 烷基、及 $-C_{2-4}$ 鹵烷基； R^{5e} 可選自氫、鹵素、及 $-CH_3$ ； R^{5f} 可選自氫、鹵素、 $-OH$ 、 $-CN$ 、及 $-CH_3$ ； R^{m1} 可選自氫、 $-C_{1-4}$ 烷基、 C_{3-6} 單環環烷基、 C_{5-12} 雙環環烷基、5或6員單環雜芳基、4至7員單環雜環基、8至11員稠合雜芳基、8至11員稠合雜環基、及 $-R^{x2}$ ；其中該單環雜芳基、該雙環雜芳基、該單環雜環基、及該雙環雜環基可含有獨立地選自由下列所組成之群組的至少一個原子或原子團：O（氧）、S（硫）、 $C(=O)$ 、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、及N（氮）；其中該 $-C_{1-4}$ 烷基可以可選地經一或二或三個獨立地選自下列之取代基取代：鹵素、氰基、羥基、 $-C_{1-4}$ 烷氧基、 $-C_{1-4}$ 鹵烷基、 $-C_{1-4}$ 鹵烷氧基、 $-C(=O)OR^{Z1}$ 、 $-C(=O)NHS(=O)_2R^{Z3}$ 、 $-C(=O)N(R^{Z1})R^{Z2}$ 、 $-S(=O)_2R^{Z3}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{Z1})R^{Z2}$ 、 $-N(R^{Z1})C(=O)R^{Z3}$ 、 $-N(R^{Z1})S(=O)R^{Z3}$ 、 $-N(R^{Z1})C(=O)N(R^{Z2})R^{Z3}$ 、及 $-N(R^{Z1})S(=O)N(R^{Z2})R^{Z3}$ ；其中該 C_{3-6} 單環環烷基、該 C_{5-12} 雙環環烷基、該5或6員單環雜芳基、該4至7員單環雜環基、該8至11員稠合雜芳基、及該8至11員稠合雜環基可以可選地經一或二或三個獨立地選自下列之取代基取代：鹵素、氰基、 $-C_{1-4}$ 烷基、羥基、 $-C_{1-4}$ 烷氧基、 $-C_{1-4}$ 鹵烷基、 $-C_{1-4}$ 鹵烷氧基、 $-C(=O)OR^{Z1}$ 、 $-C(=O)NHS(=O)_2R^{Z3}$ 、 $-C(=O)N(R^{Z1})R^{Z2}$ 、 $-S(=O)_2R^{Z3}$ 、

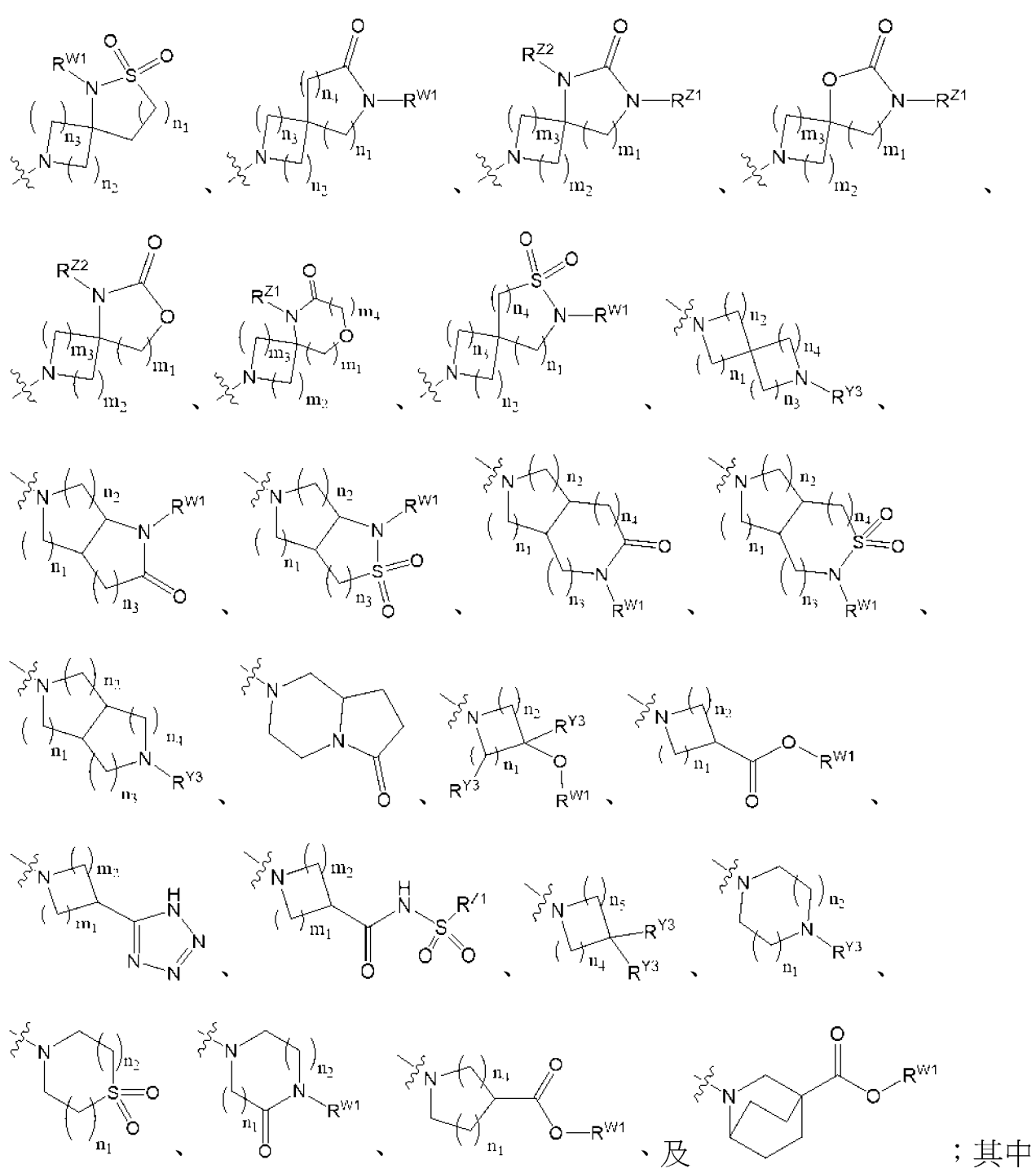
$S(=O)_2N(R^{Z1})R^{Z2}$ 、 $-N(R^{Z1})C(=O)R^{Z3}$ 、 $-N(R^{Z1})S(=O)R^{Z3}$ 、
 $N(R^{Z1})C(=O)N(R^{Z2})R^{Z3}$ 、及 $-N(R^{Z1})S(=O)N(R^{Z2})R^{Z3}$ ；且 R^{n1} 可係氫、 $-C_{1-4}$ 烷基、 $-C_{1-4}$ 鹵烷基、 C_{3-6} 單環環烷基 $(CH_2)-$ 、或 $-C(=O)OR^{Z4}$ ； R^{m2} 可選自 $-CH_3$ 、 $-C_{2-4}$ 烷基、 $-C_{1-4}$ 鹵烷基、及 $-R^{y2}$ ，其中該 $-C_{2-4}$ 烷基可選地經經基取代； R^{n2} 可選自H



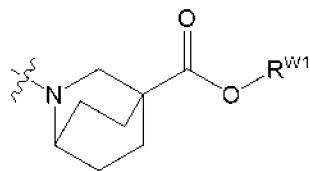
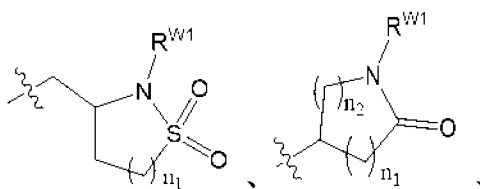


及；其中 R^{x1} 可以可選地經一或兩個獨立地選自下列之取代基取代：鹵素、氰基、 $-C_{1-4}$ 烷基、羥基、 $-C_{1-4}$ 烷氧基、 $-C_{1-4}$ 鹵烷基、 $-C_{1-4}$ 鹵烷氧基、 $-C(=O)OR^{Z1}$ 、 $-C(=O)NHS(=O)_2R^{Z3}$ 、 $-C(=O)N(R^{Z1})R^{Z2}$ 、 $-S(=O)_2R^{Z3}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{Z1})R^{Z2}$ 、 $-N(R^{Z1})C(=O)R^{Z3}$ 、 $-N(R^{Z1})S(=O)R^{Z3}$ 、 $-N(R^{Z1})C(=O)N(R^{Z1})R^{Z3}$ 、及 $-N(R^{Z1})S(=O)_2N(R^{Z2})R^{Z3}$ ； R^{x2} 可選自：



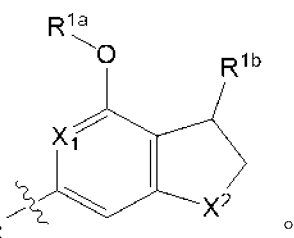


R^{Y1} 可以可選地經一或兩個獨立地選自下列之取代基取代：鹵素、氰基、 $-C_{1-4}$ 烷基、羥基、 $-C_{1-4}$ 烷氧基、 $-C_{1-4}$ 鹵烷基、 $-C_{1-4}$ 鹵烷氧基、 $-C(=O)OR^{W1}$ 、 $-C(=O)NHS(=O)_2R^{W3}$ 、 $-C(=O)N(R^{W1})R^{W2}$ 、 $-S(=O)_2R^{W3}$ 、 $-S(=O)N(R^{W1})R^{W2}$ 、 $-N(R^{W1})C(=O)R^{W3}$ 、 $-N(R^{W1})S(=O)R^{W3}$ 、 $-N(R^{W1})C(=O)N(R^{W2})R^{W3}$ 、及-



烷基取代之5至6員單環雜環基(CH₂)-

1113247816-0



【0075】 實施例1之化合物，其中A¹可係。

實施例3

【0076】 實施例2之化合物，其中X¹可係CH。

實施例4

【0077】 實施例2之化合物，其中X¹可係N（氮）。

實施例5

【0078】 實施例2至4中任一者之化合物，其中R^{1a}可係-C₁₋₄烷基。C₁₋₄烷基之實例包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、二級丁基、及三級丁基。

實施例6

【0079】 實施例2至4中任一者之化合物，其中R^{1a}可係-C₁₋₄鹵烷基，諸如-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-CCl₃、-CHCl₂、-CH₂Cl、-CH₂CF₃、及-CH₂CHF₂。

實施例7

【0080】 實施例2至4中任一者之化合物，其中R^{1a}可係-C₂₋₄烷基(C₁₋₄烷氧基)或-C₂₋₄鹵烷基(C₁₋₄鹵烷氧基)。

實施例8

【0081】 實施例2至4中任一者之化合物，其中 R^{1a} 可選自 $-CH_2(C_{3-6}$ 單環環烷基)、 $-CH_2(4至6員單環雜環基)$ 、及 $-CH_2(5至6員單環雜芳基)$ 。例示性單環環烷基包括環丙基、環丁基、環戊基、及環己基。在一些實施例中， $-CH_2(4至6員單環雜環基)$ 之4至6員單環雜環基及/或 $-CH_2(5至6員單環雜芳基)$ 之5至6員單環雜芳基可包括一或多個（諸如1、2、或3個）選自N（氮）、O（氧）、及S（硫）之環原子。

實施例9

【0082】 實施例2至8中任一者之化合物，其中 R^{1b} 可係 $-N(R^{m1})R^{n1}$ 。

實施例10

【0083】 實施例9之化合物，其中 R^{n1} 可係氫，使得 R^{1b} 可係 $-NH(R^{m1})$ 。

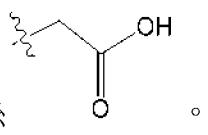
實施例11

【0084】 實施例2至8中任一者之化合物，其中 R^{n1} 可係 $-C(=O)OR^{Z4}$ 。在一些實施例中， R^{Z4} 可係 C_{1-4} 烷基。在其他實施例中， R^{Z4} 可係可選地經 $-C_{1-4}$ 烷基取代之5至6員單環雜環基 $(CH_2)-$ 。

實施例12

【0085】 實施例9至11中任一者之化合物，其中R^{m1}可係可選地經-C(=O)OR^{Z1}取代之-C₁₋₄烷基或可選地經經基取代之4至7員單環雜環基。C₁₋₄烷基之實例包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、二級丁基、及三級丁基。在一些實施例中，可選地經經基取代之4至7員單環雜環基可包括一或多個（諸如1、2、或3個）選自N（氮）、O（氧）、及S（硫）之環原子。

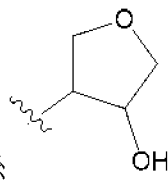
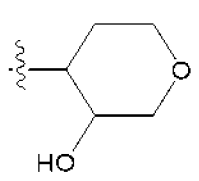
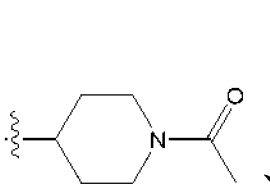
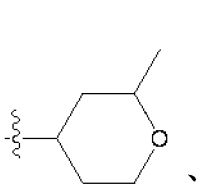
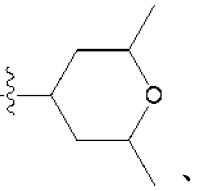
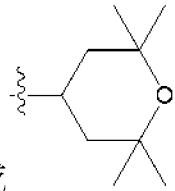
實施例13

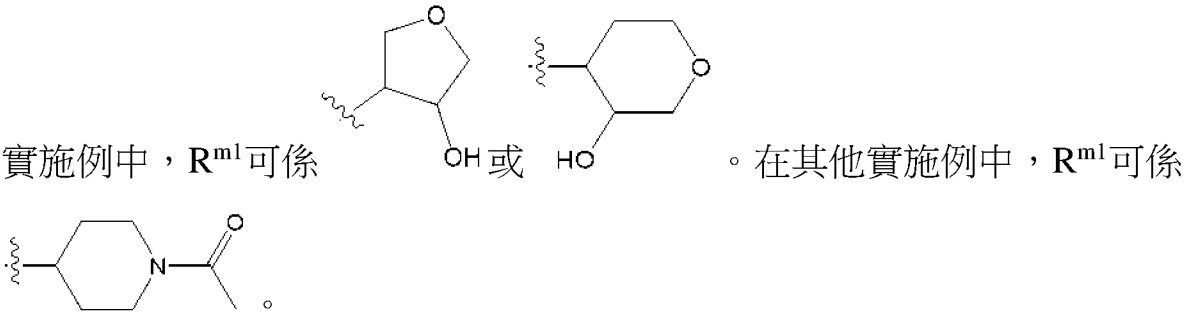
【0086】 實施例12之化合物，其中R^{m1}可係 。

實施例14

【0087】 實施例12之化合物，其中R^{m1}可係四氫呋喃或四氫-2H-吡喃，其各自可選地經經基取代。

實施例15

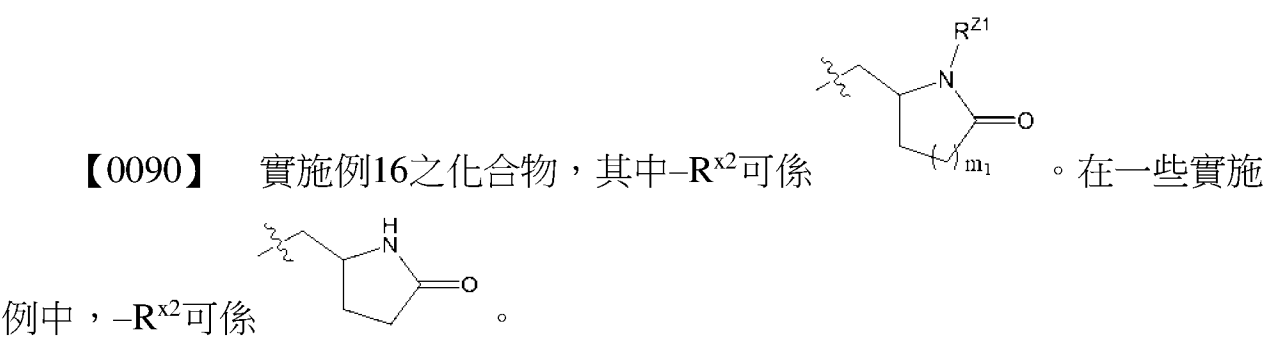
【0088】 實施例14之化合物，其中R^{m1}可係 、、、、、或 。在一些



實施例16

【0089】 實施例9至11中任一者之化合物，其中 R^{m1} 可係 $-R^{x2}$ 。

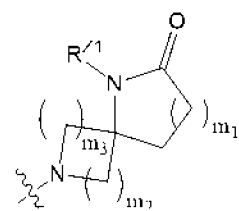
實施例17



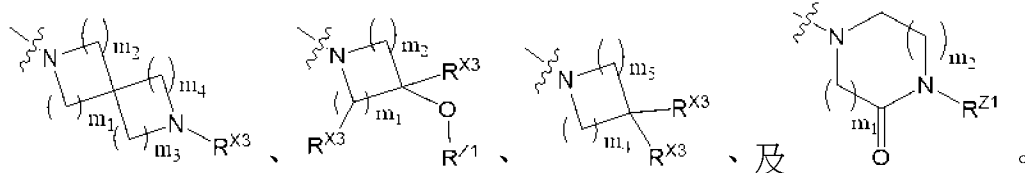
實施例18

【0091】 實施例2至8中任一者之化合物，其中 R^{1b} 可係 $-R^{x1}$ 。

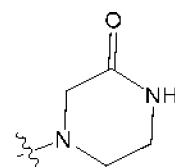
實施例19



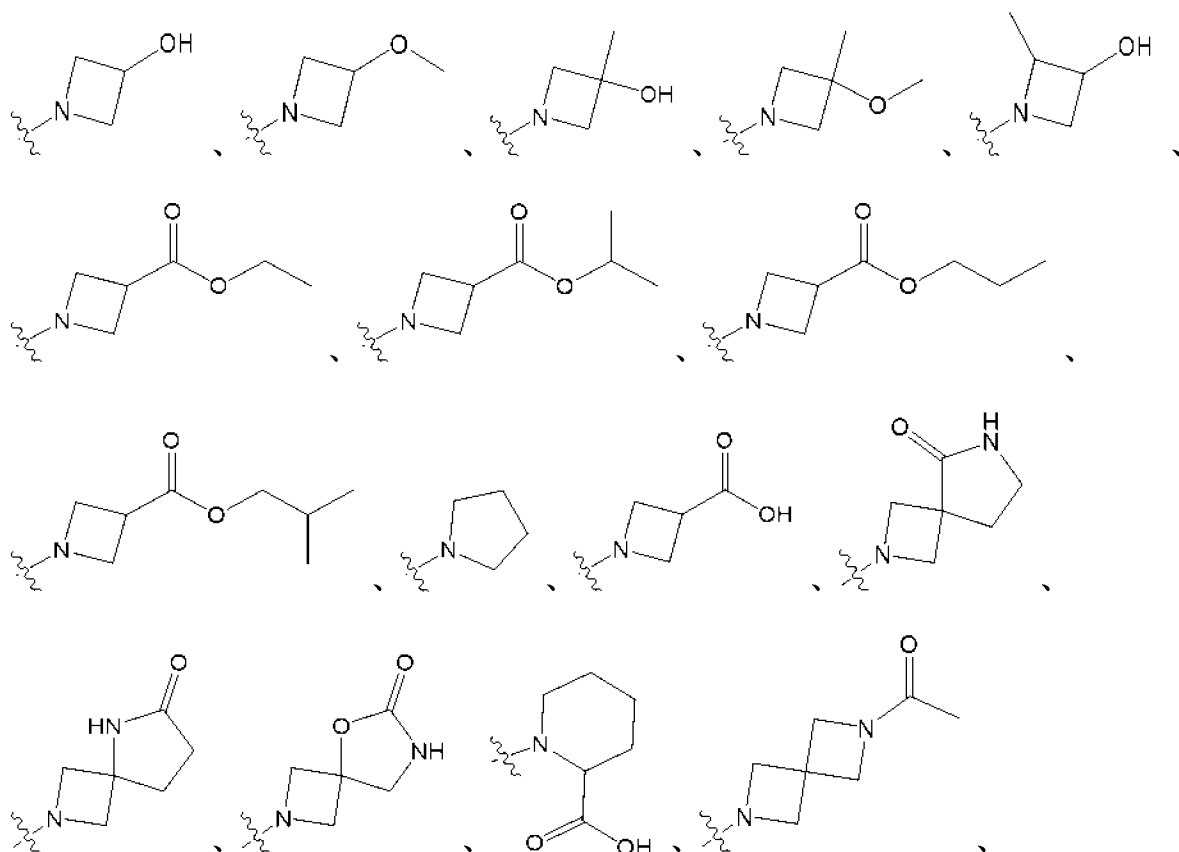
【0092】 實施例18之化合物，其中-R^{x1}可選自：

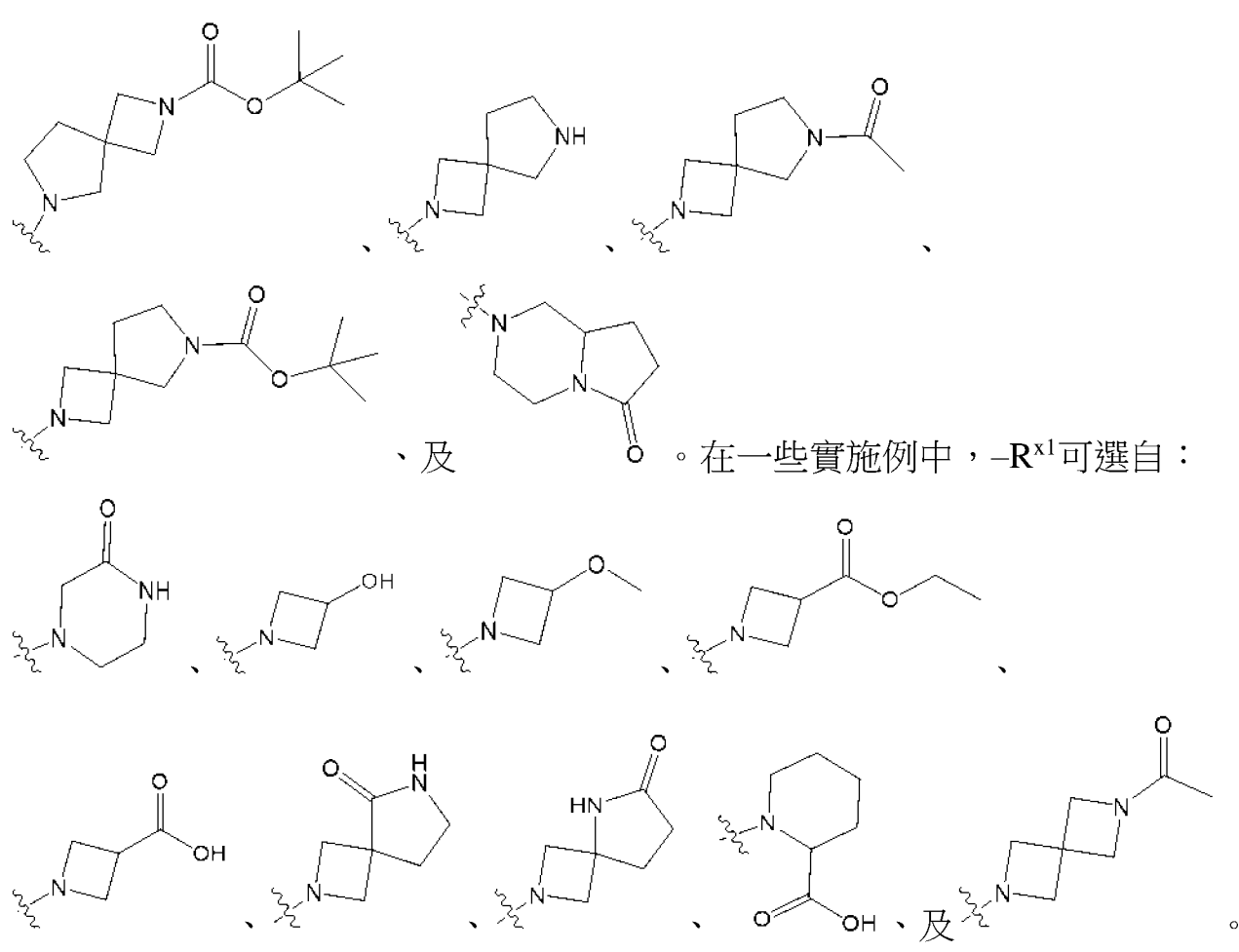


實施例20

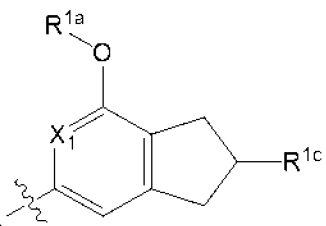


【0093】 實施例19之化合物，其中-R^{x1}可選自：





實施例21

【0094】 實施例1之化合物，其中 A^1 可係 。

實施例22

【0095】 實施例21之化合物，其中 X^1 可係CH。

實施例23

【0096】 實施例21之化合物，其中 X^1 可係N（氮）。

實施例24

【0097】 實施例21至23中任一者之化合物，其中 R^{1a} 可係 $-C_{1-4}$ 烷基，諸如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、二級丁基、及三級丁基。

實施例25

【0098】 實施例21至23中任一者之化合物，其中 R^{1a} 可係 $-C_{1-4}$ 鹵烷基。合適的 C_{1-4} 鹵烷基之實例包括但不限於 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2CF_3$ 、及 $-CH_2CHF_2$ 。

實施例26

【0099】 實施例21至23中任一者之化合物，其中 R^{1a} 可選自 $-CH_2(C_{3-6}$ 單環環烷基)、 $-CH_2(4至6員單環雜環基)$ 、及 $-CH_2(5至6員單環雜芳基)$ 。單環環烷基之實例包括環丙基、環丁基、環戊基、及環己基。在一些實施例中， $-CH_2(4至6員單環雜環基)$ 之4至6員單環雜環基及/或 $-CH_2(5至6員單環雜芳基)$ 之5至6員單環雜芳基可包括一或多個（諸如1、2、或3個）選自N（氮）、O（氧）、及S（硫）之環原子。

實施例27

【0100】 實施例21至26中任一者之化合物，其中 R^{1c} 可係 $-N(R^{m1})R^{n1}$ 。

實施例28

【0101】 實施例27之化合物，其中Rⁿ¹可係氫。

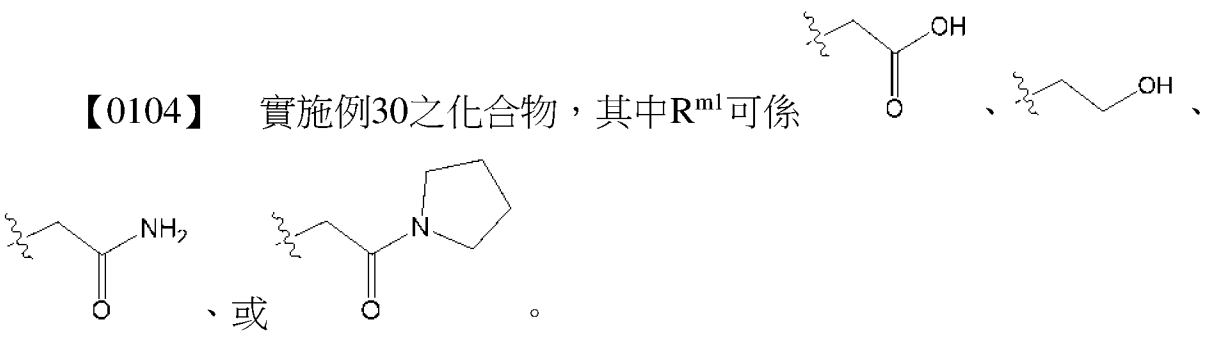
實施例29

【0102】 實施例27之化合物，其中Rⁿ¹可係-C(=O)OR^{Z4}。在一些實施例中，R^{Z4}可係C₁₋₄烷基。在其他實施例中，R^{Z4}可係可選地經-C₁₋₄烷基取代之5至6員單環雜環基(CH₂)-。

實施例30

【0103】 實施例27至29中任一者之化合物，其中R^{m1}可係C₃₋₆單環環烷基、可選地經-C(=O)OR^{Z1}取代之-C₁₋₄烷基、或可選地經經基取代之4至7員單環雜環基。例示性C₁₋₄烷基包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、二級丁基、及三級丁基。在一些實施例中，可選地經經基取代之4至7員單環雜環基可包括一或多個（諸如1、2、或3個）選自N（氮）、O（氧）、及S（硫）之環原子。

實施例31

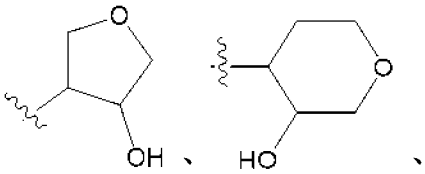


實施例32

【0105】 實施例30之化合物，其中R^{m1}可係氧呔、四氫呔喃、或四氫-2H-呔喃，f其各自可選地經經基取代。

實施例33

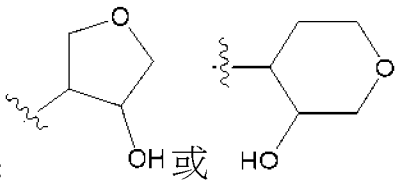
【0106】 實施例32之化合物，其中R^{m1}可係



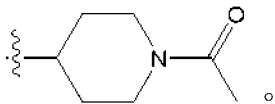





 。在一些



實施例中，R^{m1}可係  或 。在其他實施例中，R^{m1}可係

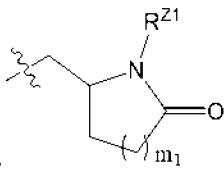


實施例34

【0107】 實施例27至29中任一者之化合物，其中R^{m1}可係-R^{x2}。

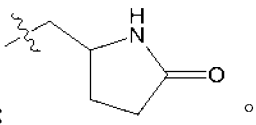
實施例35

【0108】 實施例34之化合物，其中 $-R^{x2}$ 可係



。在一些實施

例中， $-R^{x2}$ 可係

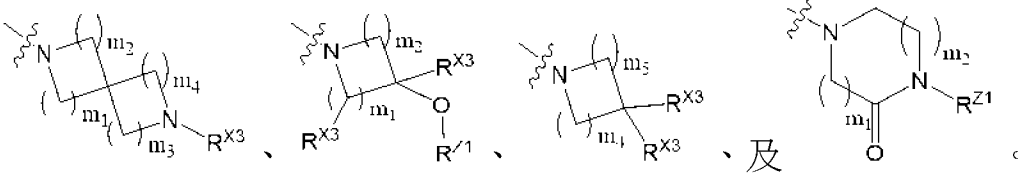
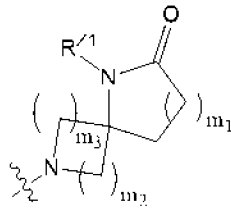


實施例36

【0109】 實施例21至26中任一者之化合物，其中 R^{1c} 可係 $-R^{x1}$ 。

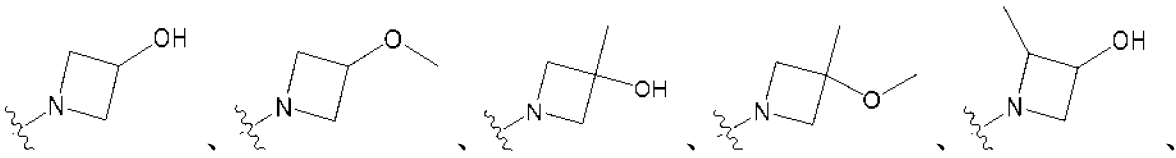
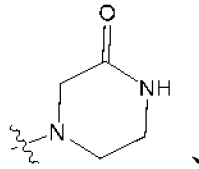
實施例37

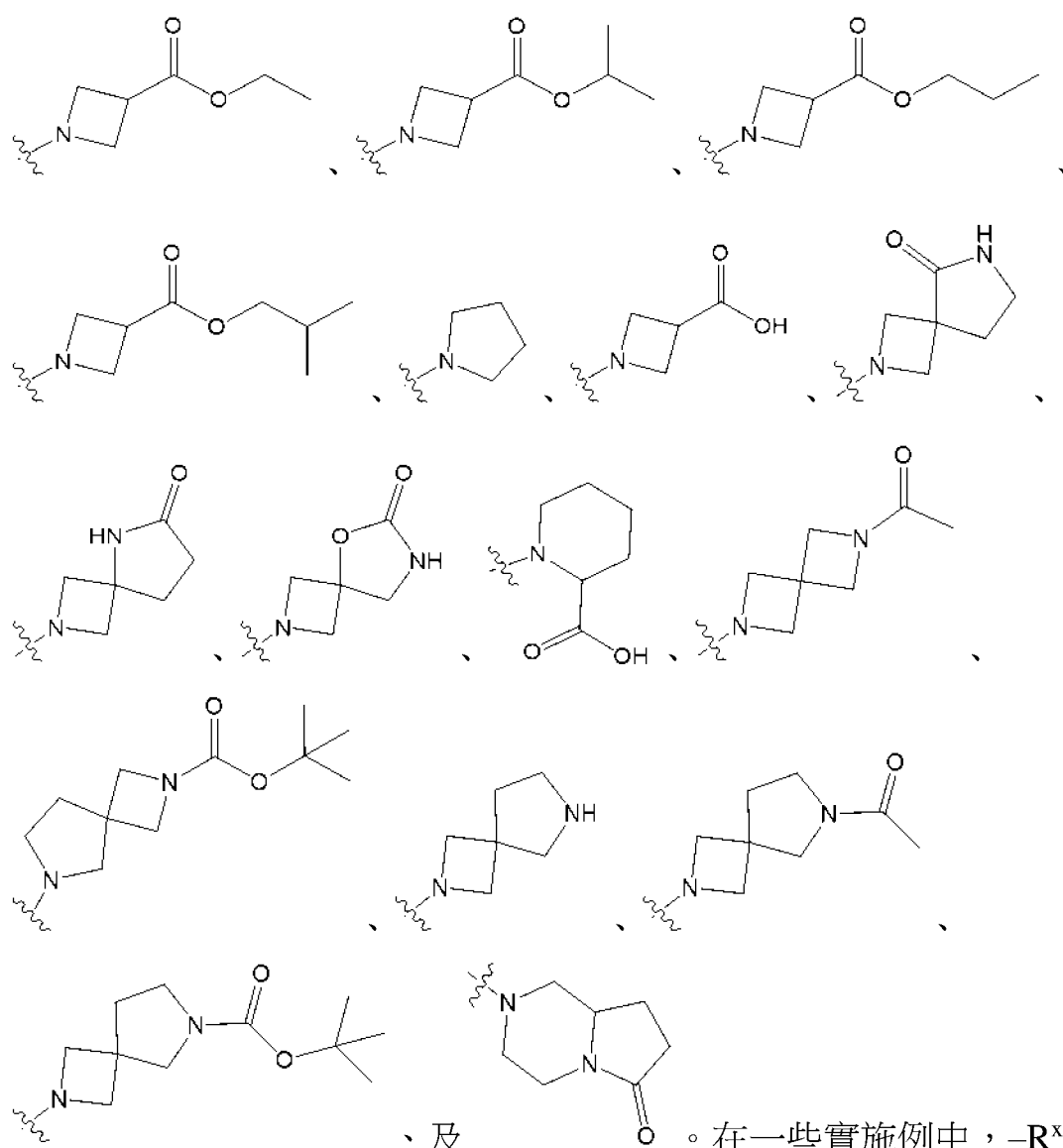
【0110】 實施例36之化合物，其中 $-R^{x1}$ 可選自：



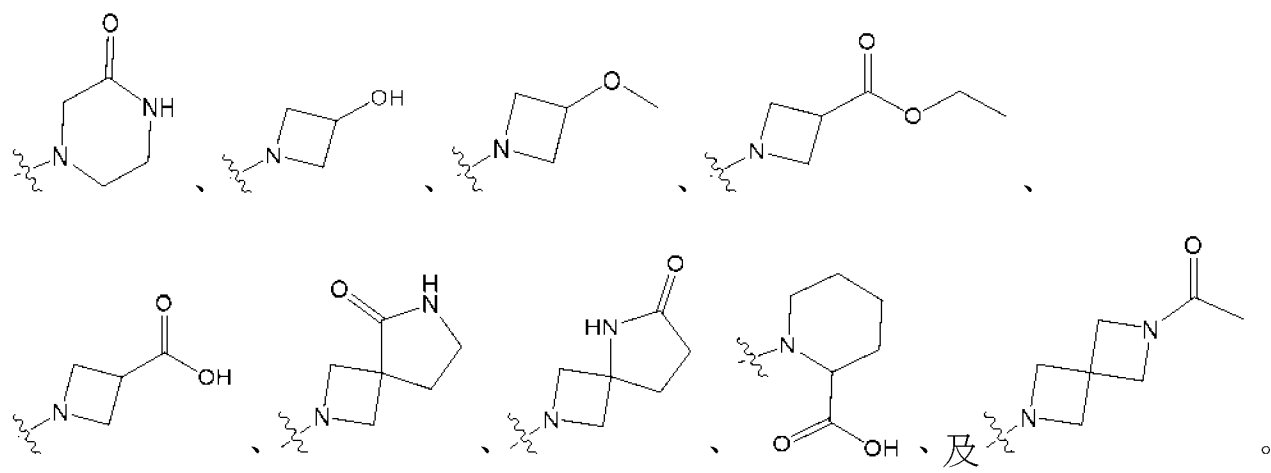
實施例38

【0111】 實施例37之化合物，其中 $-R^{x1}$ 可選自：

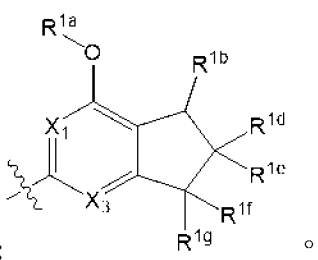




、及。在一些實施例中，-R^{x1}可選自：



實施例39



【0112】 如請求項1之化合物，其中A¹係

實施例40

【0113】 實施例39之化合物，其中X¹係CH。

實施例41

【0114】 實施例39之化合物，其中X¹係N。

實施例42

【0115】 實施例39至41中任一者之化合物，其中X³係CH。

實施例43

【0116】 實施例39至41中任一者之化合物，其中X³係C-鹵基。

實施例44

【0117】 實施例39至41中任一者之化合物，其中X³係N。

實施例45

【0118】 實施例39至44中任一者之化合物，其中R^{1a}係-C₁₋₄烷基。作為一實例，R^{1a}可係-CH₃。

實施例46

【0119】 實施例39至44中任一者之化合物，其中 R^{1a} 係 $-C_{1-4}$ 鹵烷基。

實施例47

【0120】 實施例39至44中任一者之化合物，其中 R^{1a} 係選自由 $-CH_2(C_{3-6}$ 單環環烷基)、 $-CH_2(4至6員單環雜環基)$ 、及 $-CH_2(5至6員單環雜芳基)$ 所組成之群組。

實施例48

【0121】 實施例39至47中任一者之化合物，其中 R^{1b} 係 $-N(R^{m1})R^{n1}$ 。

實施例49

【0122】 實施例39至47中任一者之化合物，其中 R^{n1} 係氫。

實施例50

【0123】 實施例39至47中任一者之化合物，其中 R^{n1} 係 $-C(=O)OR^{Z4}$ 。

實施例51

【0124】 實施例39至50中任一者之化合物，其中 R^{m1} 係氫。

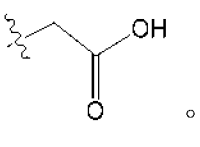
實施例52

【0125】 實施例39至50中任一者之化合物，其中 R^{m1} 係可選地經- $C(=O)OR^{Z1}$ 取代之 $-C_{1-4}$ 烷基或可選地經經基取代之4至7員單環雜環基。

實施例53

【0126】 實施例39至50中任一者之化合物，其中 R^{m1} 係 C_5 單環環烷基或 C_6 單環環烷基。

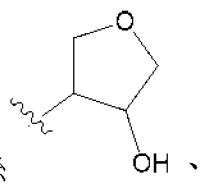
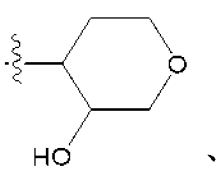
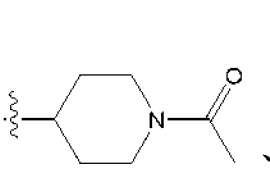
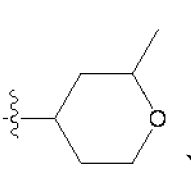
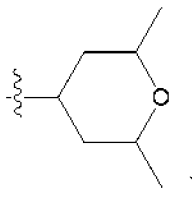
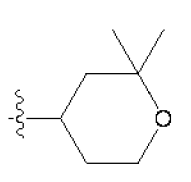
實施例54

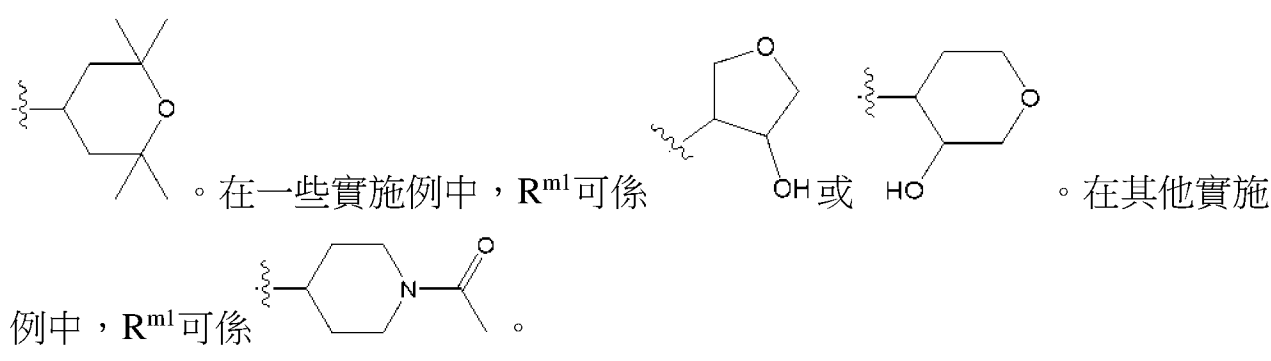
【0127】 實施例52之化合物，其中 R^{m1} 係 。

實施例55

【0128】 實施例52之化合物，其中 R^{m1} 係各自可選地經經基取代之四氫呋喃或四氫-2H-呋喃、或可選地經- $C(=O)R^{Z1}$ 取代之哌啶。

實施例56

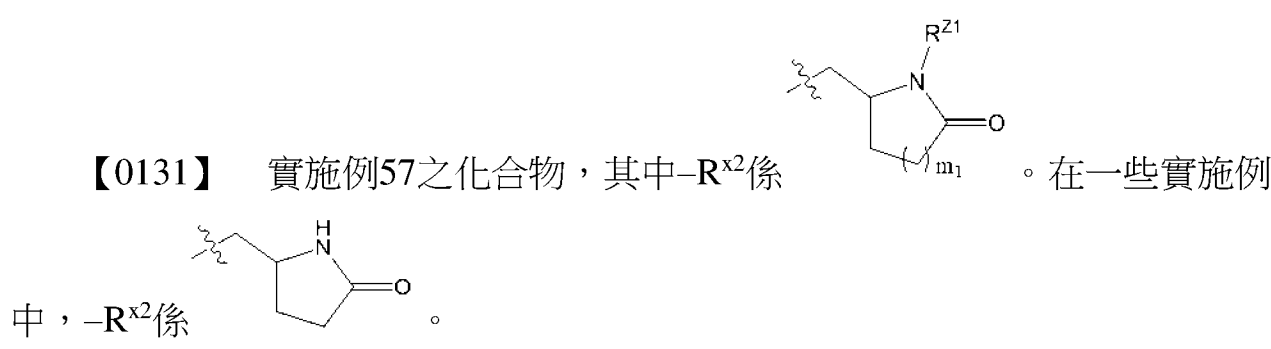
【0129】 實施例55之化合物，其中 R^{m1} 係其中 R^{m1} 可係 、
、
、
、
、
、或



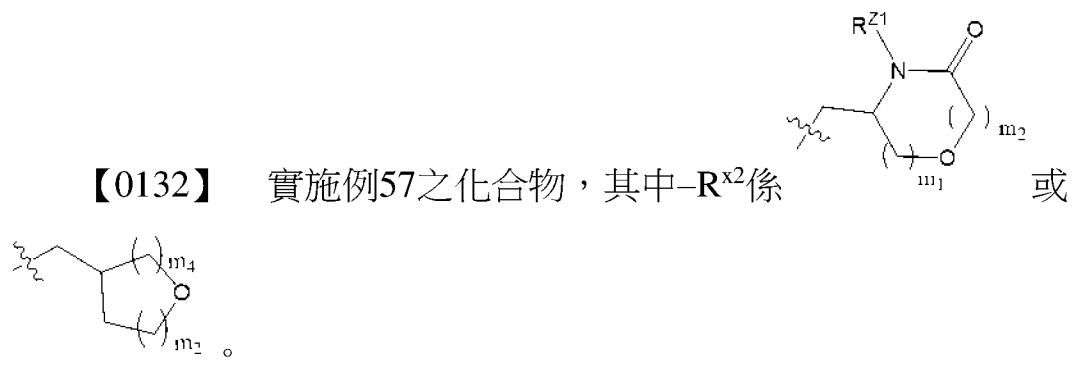
實施例57

【0130】 實施例39至50中任一者之化合物，其中 R^{m1} 係 $-R^{x2}$ 。

實施例58



實施例59

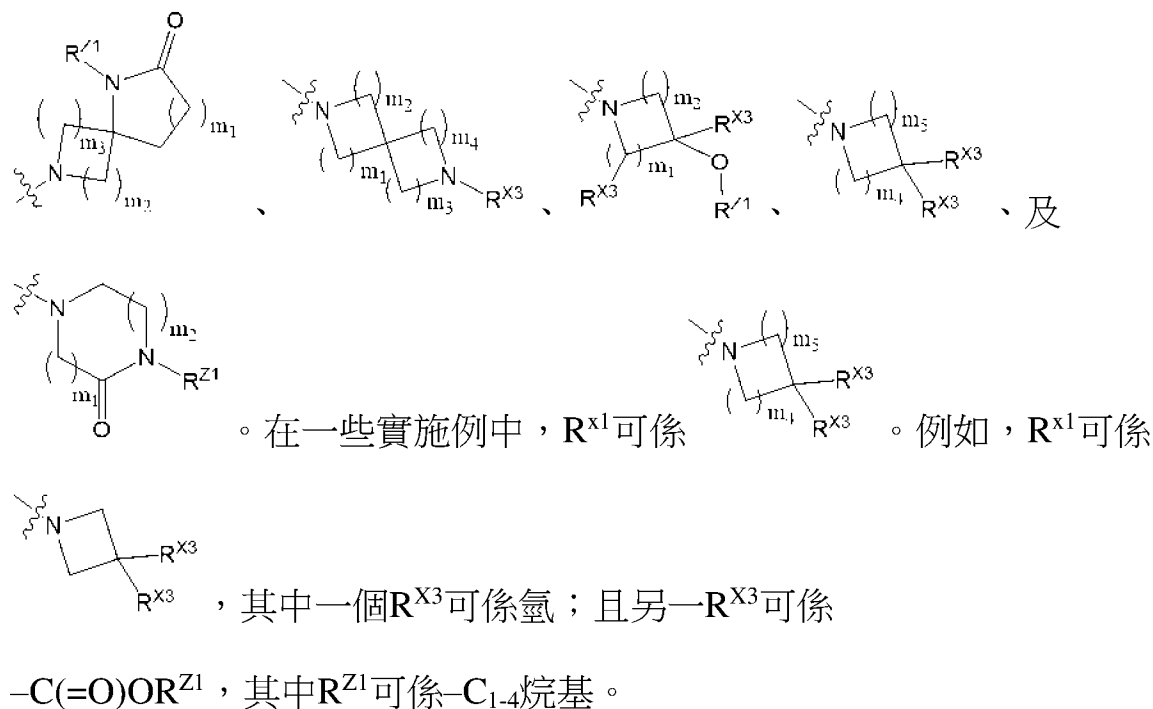


實施例60

【0133】 實施例39至47中任一者之化合物，其中 R^{1b} 係 $-R^{x1}$ 。

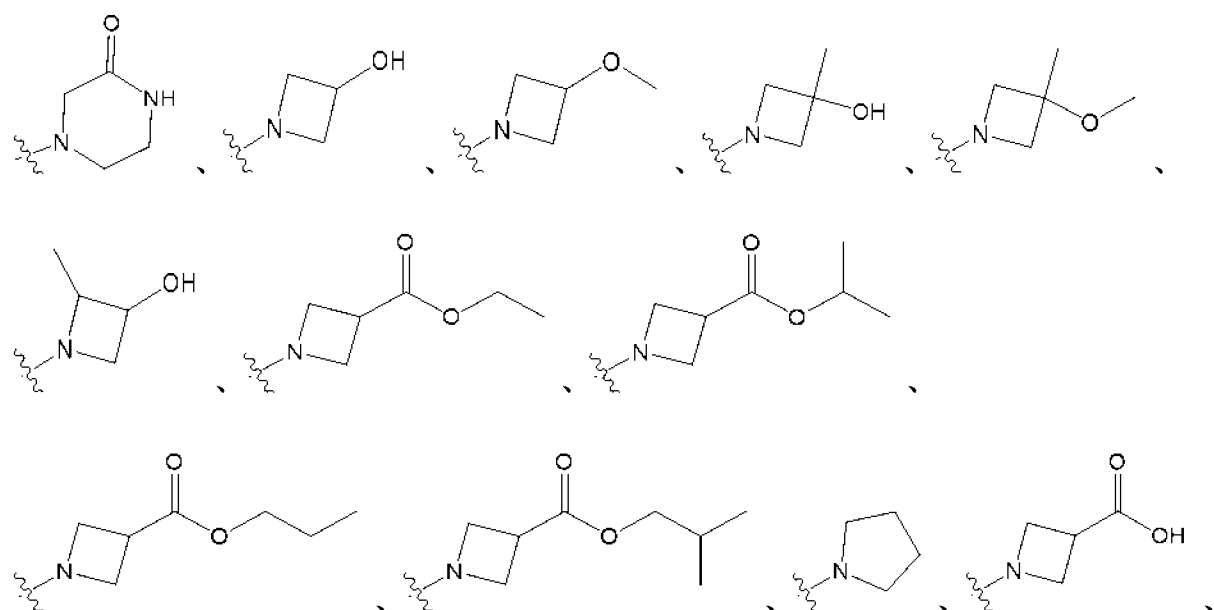
表單編號 A0202

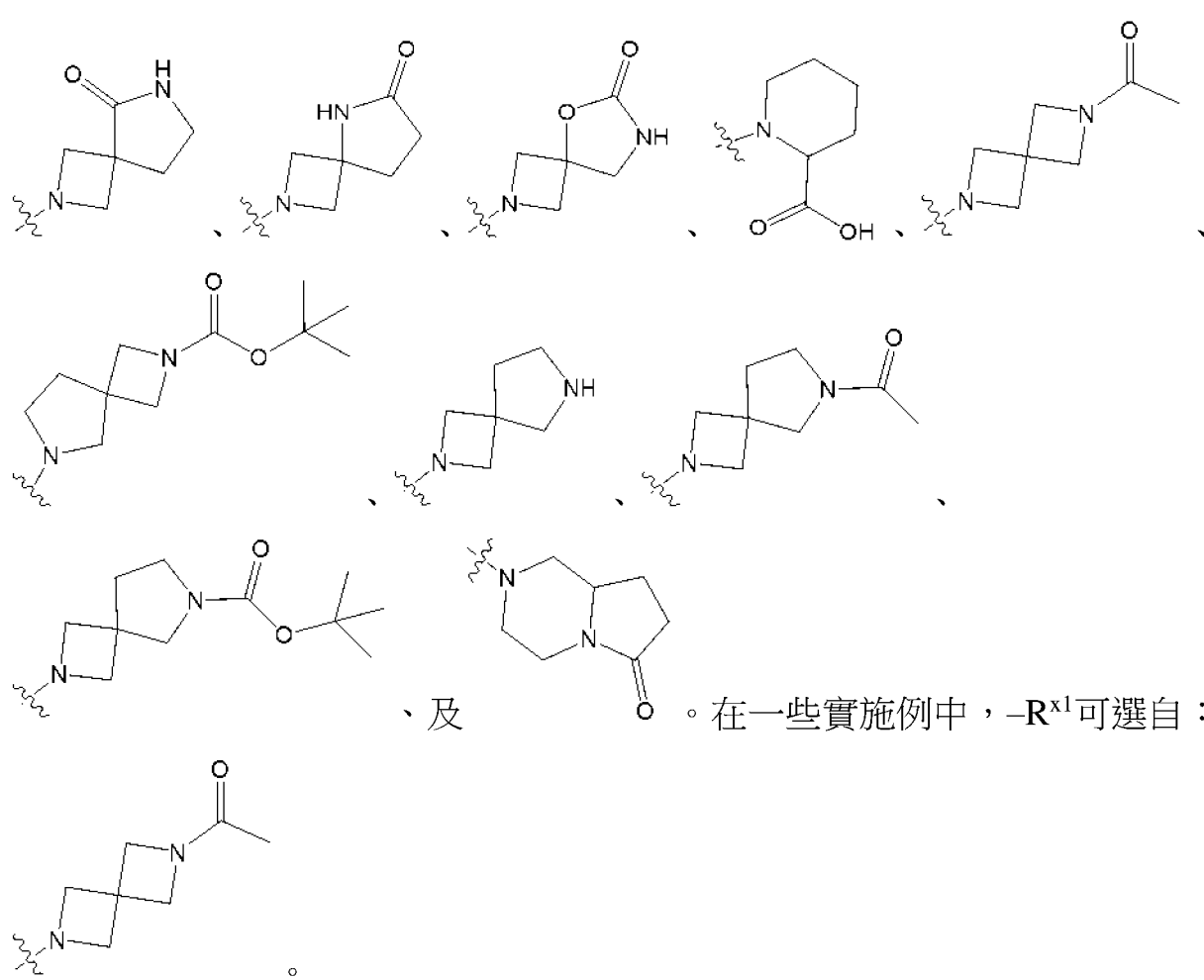
1113247816-0



實施例62

【0135】 實施例61之化合物，其中-R^{x1}係選自由下列所組成之群組：





實施例63

【0136】 實施例39至62中任一者之化合物，其中R^{1d}係氫。

實施例64

【0137】 實施例39至62中任一者之化合物，其中R^{1d}係-OH。

實施例65

【0138】 實施例39至62中任一者之化合物，其中R^{1d}係-CH₃。

實施例66

【0139】 實施例39至62中任一者之化合物，其中R^{1d}係-F。

實施例67

【0140】 實施例63至66中任一者之化合物，其中R^{1e}係氫。

實施例68

【0141】 實施例63至66中任一者之化合物，其中R^{1e}係-CH₃。

實施例69

【0142】 實施例63至68中任一者之化合物，其中R^{1f}係氫。

實施例70

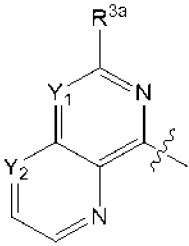
【0143】 實施例63至68中任一者之化合物，其中R^{1f}係-CH₃。

實施例71

【0144】 實施例63至70中任一者之化合物，其中R^{1g}係氫。

實施例72

【0145】 實施例1至71中任一者之化合物，其中B¹可係



實施例73

【0146】 實施例72之化合物，其中Y¹可係N（氮）。

實施例74

【0147】 實施例72之化合物，其中Y¹可係CH。

實施例75

【0148】 實施例72至74中任一者之化合物，其中Y²可係N（氮）。

實施例76

【0149】 實施例72至74中任一者之化合物，其中Y²係CH。

實施例77

【0150】 實施例72至76中任一者之化合物，其中R^{3a}可係H（氫）。

實施例78

【0151】 實施例72至76中任一者之化合物，其中R^{3a}可係-CH₃。

實施例79

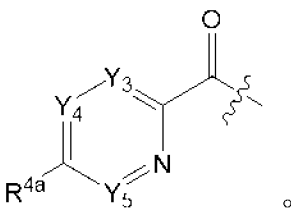
【0152】 實施例72至76中任一者之化合物，其中R^{3a}可係-CF₃。

實施例80

【0153】 實施例72至76中任一者之化合物，其中R^{3a}可係—CHF₂。

實施例81

【0154】 實施例1至71中任一者之化合物，其中B¹可係



實施例82

【0155】 實施例81之化合物，其中Y³可係N（氮）。

實施例83

【0156】 實施例81之化合物，其中Y³可係CH。

實施例84

【0157】 實施例81至83中任一者之化合物，其中Y⁴可係N（氮）。

實施例84

【0158】 實施例81至83中任一者之化合物，其中Y⁴可係CH。

實施例86

【0159】 實施例81至85中任一者之化合物，其中Y⁵可係N（氮）。

實施例87

【0160】 實施例81至85中任一者之化合物，其中 Y^5 可係CH。

實施例88

【0161】 實施例81至85中任一者之化合物，其中 Y^5 可係C-OCH₃。

實施例89

【0162】 實施例81至88中任一者之化合物，其中 R^{4a} 可係H（氫）。

實施例90

【0163】 實施例81至88中任一者之化合物，其中 R^{4a} 可係鹵素。在一些實施例中， R^{4a} 可係氟基。在其他實施例中， R^{4a} 可係氯基。

實施例91

【0164】 實施例81至88中任一者之化合物，其中 R^{4a} 可係-C₁₋₄烷基，諸如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、二級丁基、及三級丁基。

實施例92

【0165】 實施例81至88中任一者之化合物，其中 R^{4a} 可係-C₁₋₄鹵烷基。例如， R^{4a} 可選自-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-CCl₃、-CHCl₂、-CH₂Cl、-CH₂CF₃、或-CH₂CHF₂。

實施例93

【0166】 實施例81至88中任一者之化合物，其中 R^{4a} 可係 $-CH_2R^{4b}$ 。

實施例94

【0167】 實施例81至88中任一者之化合物，其中 R^{4a} 可係 $-C(CH_3)R^{4b}$ 。

實施例95

【0168】 實施例93或94之化合物，其中 R^{4b} 可係 $-N(R^{m2})R^{n2}$ 。

實施例96

【0169】 實施例95之化合物，其中 R^{m2} 可係 $-CH_3$ 。

實施例97

【0170】 實施例95之化合物，其中 R^{m2} 可係 $-C_{2-4}$ 烷基，諸如乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、二級丁基、及三級丁基。

實施例98

【0171】 實施例95之化合物，其中 R^{m2} 可係 $-C_{1-4}$ 鹵烷基。在一些實施例中， R^{m2} 可選自 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2CF_3$ 、及 $-CH_2CHF_2$ 。

實施例99

【0172】 實施例95之化合物，其中 R^{m2} 可係經經基取代之 $-C_{2-4}$ 烷基。合適的 C_{2-4} 烷基之實例包括乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、二級丁基、及三級丁基。

實施例100

【0173】 實施例95至99中任一者之化合物，其中 R^{n2} 可係H（氫）。

實施例101

【0174】 實施例95至99中任一者之化合物，其中 R^{n2} 可係 $-C_{1-4}$ 烷基。例如， R^{n2} 可係甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、二級丁基、或三級丁基。

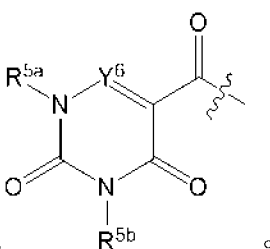
實施例102

【0175】 實施例95至99中任一者之化合物，其中 R^{n2} 可係 $-C_{1-4}$ 鹵烷基。例如， R^{n2} 可係 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2CF_3$ 、或 $-CH_2CHF_2$ 。

實施例103

【0176】 實施例93或94之化合物，其中 R^{4b} 可係 $-R^{y1}$ 。

實施例104



【0177】 實施例1至71中任一者之化合物，其中B¹可係。

實施例105

【0178】 實施例104之化合物，R^{5a}可係氫。

實施例106

【0179】 實施例104之化合物，R^{5a}可係-CH₃。

實施例107

【0180】 實施例104之化合物，R^{5a}可係-C₂₋₄烷基。例示性C₂₋₄烷基包括乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、二級丁基、及三級丁基。

實施例108

【0181】 實施例104之化合物，R^{5a}可係-C₂₋₄鹵烷基。合適的C₂₋₄鹵烷基包括但不限於-CH₂CF₃、-CH₂CHF₂、-CH₂CH₂CF₃、-CH₂CH₂CHF₂、-CH₂CH₂CH₂CF₃、及-CH₂CH₂CH₂CHF₂。

實施例109

【0182】 實施例104至108中任一者之化合物，其中R^{5b}係氫。

實施例110

【0183】 實施例104至108中任一者之化合物，其中 R^{5b} 可係 $-CH_3$ 。

實施例111

【0184】 實施例104至108中任一者之化合物，其中 R^{5b} 可係 $-C_{2-4}$ 烷基，諸如乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、二級丁基、及三級丁基。

實施例112

【0185】 實施例104至108中任一者之化合物，其中 R^{5b} 可係 $-C_{2-4}$ 鹵烷基。例示性 C_{2-4} 鹵烷基包括但不限於 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CF_3$ 、及 $-CH_2CH_2CH_2CHF_2$ 。

實施例113

【0186】 實施例104至112中任一者之化合物，其中 Y^6 可係N（氮）。

實施例114

【0187】 實施例104至112中任一者之化合物，其中 Y^6 可係 CR^{5c} 。

實施例115

【0188】 實施例114之化合物，其中 R^{5c} 可係氫。

實施例116

【0189】 實施例114之化合物，其中R^{5c}可係-CH₃。

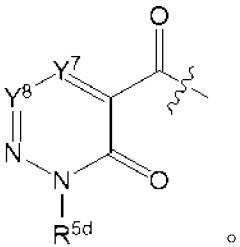
實施例117

【0190】 實施例114之化合物，其中R^{5c}可係-C₂₋₄烷基，例如乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、二級丁基、及三級丁基。。

實施例118

【0191】 實施例114之化合物，其中R^{5c}可係-C₂₋₄鹵烷基。C₂₋₄鹵烷基之非限制性列表包括但不限於-CH₂CF₃、-CH₂CHF₂、-CH₂CH₂CF₃、-CH₂CH₂CHF₂、-CH₂CH₂CH₂CF₃、及-CH₂CH₂CH₂CHF₂。

實施例119



【0192】 實施例1至71中任一者之化合物，其中B¹可係

實施例120

【0193】 實施例119之化合物，其中R^{5d}可係氫。

實施例121

【0194】 實施例119之化合物，其中R^{5d}可係-CH₃。

實施例122

【0195】 實施例119之化合物，其中 R^{5d} 可係 $-C_{2-4}$ 烷基。

實施例123

【0196】 實施例119之化合物，其中 R^{5d} 可係 $-C_{2-4}$ 鹵烷基。

實施例124

【0197】 實施例119至123中任一者之化合物，其中 Y^7 可係 CR^{5e} ，其中 R^{5e} 係氫。

實施例125

【0198】 實施例119至123中任一者之化合物，其中 Y^7 可係 CR^{5e} ，其中 R^{5e} 係鹵素，諸如氟基或氯基。

實施例126

【0199】 實施例119至123中任一者之化合物，其中 Y^7 可係 CR^{5e} ，其中 R^{5e} 係 $-CH_3$ 。

實施例127

【0200】 實施例119至126中任一者之化合物，其中 Y^8 可係 CR^{5f} ，其中 R^{5f} 可係氫。

實施例128

【0201】 實施例119至126中任一者之化合物，其中 Y^8 可係 CR^{5f} ，其中 R^{5f} 可係鹵素，諸如F、Cl、或Br。

實施例129

【0202】 實施例119至126中任一者之化合物，其中 Y^8 可係 CR^{5f} ，其中 R^{5f} 可係-OH。

實施例130

【0203】 實施例119至126中任一者之化合物，其中 Y^8 可係 CR^{5f} ，其中 R^{5f} 可係CN。

實施例131

【0204】 實施例119至126中任一者之化合物，其中 Y^8 可係 CR^{5f} ，其中 R^{5f} 可係-CH₃。

實施例132

【0205】 實施例1至131中任一者之化合物，其中 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2e} 、 R^{2g} 、及 R^{2g} 可各係氫。

實施例133

【0206】 實施例1至131中任一者之化合物，其中 R^{2a} 、 R^{2c} 、 R^{2e} 、 R^{2g} 、及 R^{2h} 各係氫；且 R^{2b} 係鹵素。

實施例134

【0207】 實施例1至131中任一者之化合物，其中 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2e} 、 R^{2g} 、及 R^{2h} 各係氫；且 R^{2a} 係鹵素。

實施例135

【0208】 實施例1至134中任一者之化合物，其中 R^{2d} 及 R^{2f} 可各係鹵素。在一些實施例中， R^{2d} 及 R^{2f} 可各係氟基。在其他實施例中， R^{2d} 及 R^{2f} 可各係氯基。

實施例136

【0209】 實施例1至134中任一者之化合物，其中 R^{2d} 及 R^{2f} 可各係 $-CH_3$ 。

實施例137

【0210】 實施例1至134中任一者之化合物，其中 R^{2d} 可係鹵素；且 R^{2f} 可係 $-CH_3$ 。

實施例138

【0211】 實施例1至134中任一者之化合物，其中 R^{2d} 係 $-CH_3$ ；且 R^{2f} 係鹵素。

實施例139

【0212】 實施例1至134中任一者之化合物，其中 R^{2d} 係氰基；且 R^{2f} 係鹵素。

實施例140

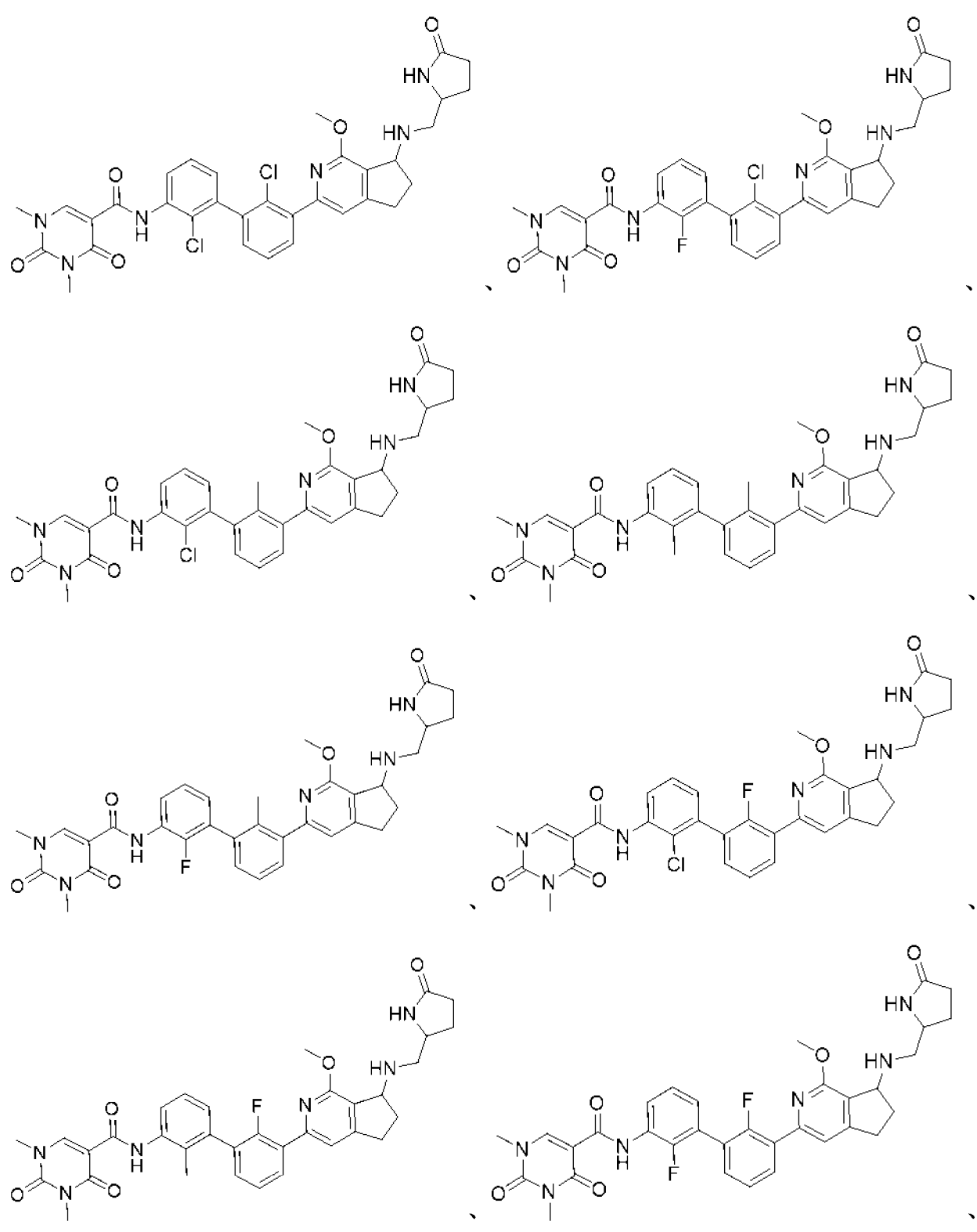
【0213】 實施例1至134中任一者之化合物，其中 R^{2d} 係 $-OCH_3$ ；且 R^{2f} 係鹵素。

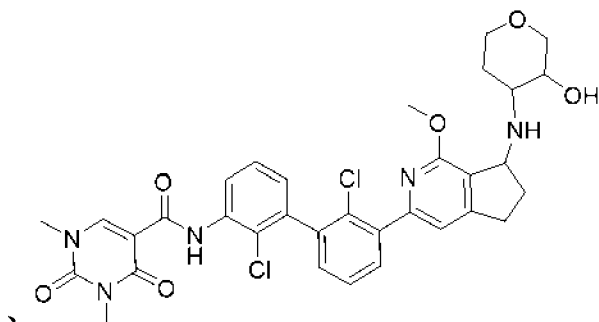
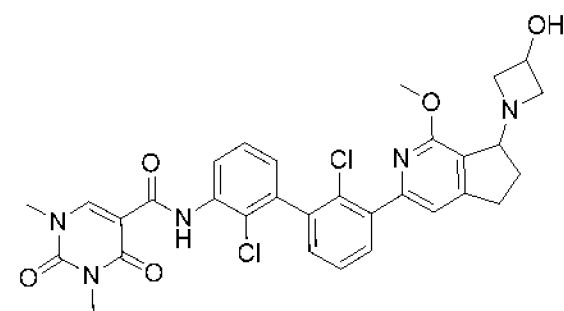
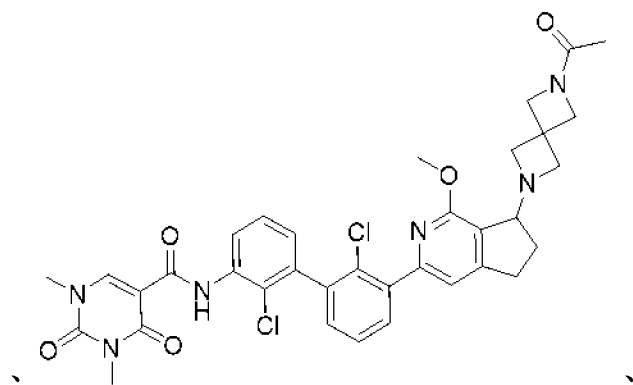
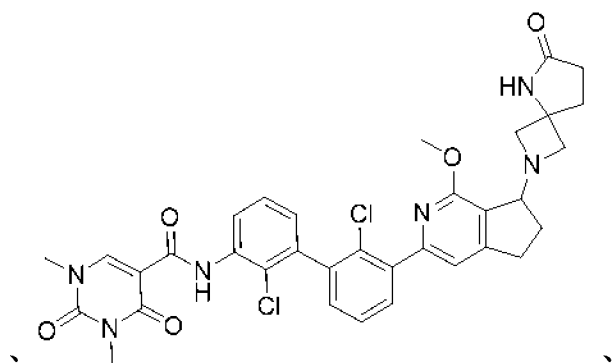
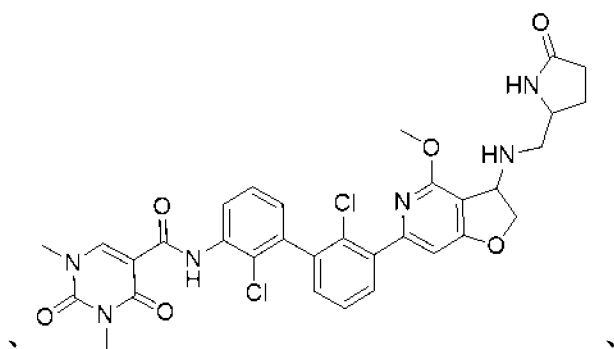
實施例141

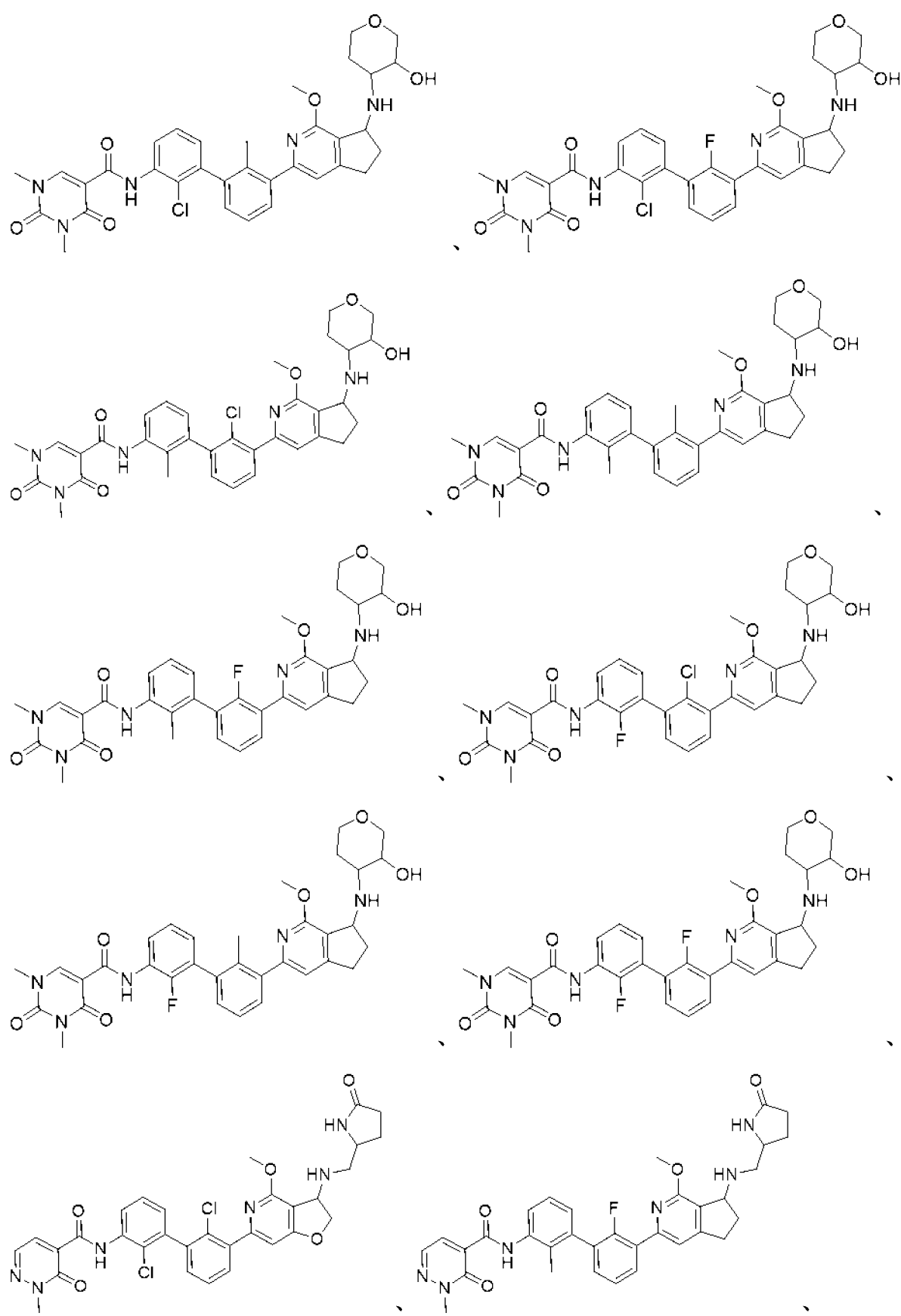
【0214】 實施例133至135或137至140中任一者之化合物，其中該鹵素可係氯基或氟基。

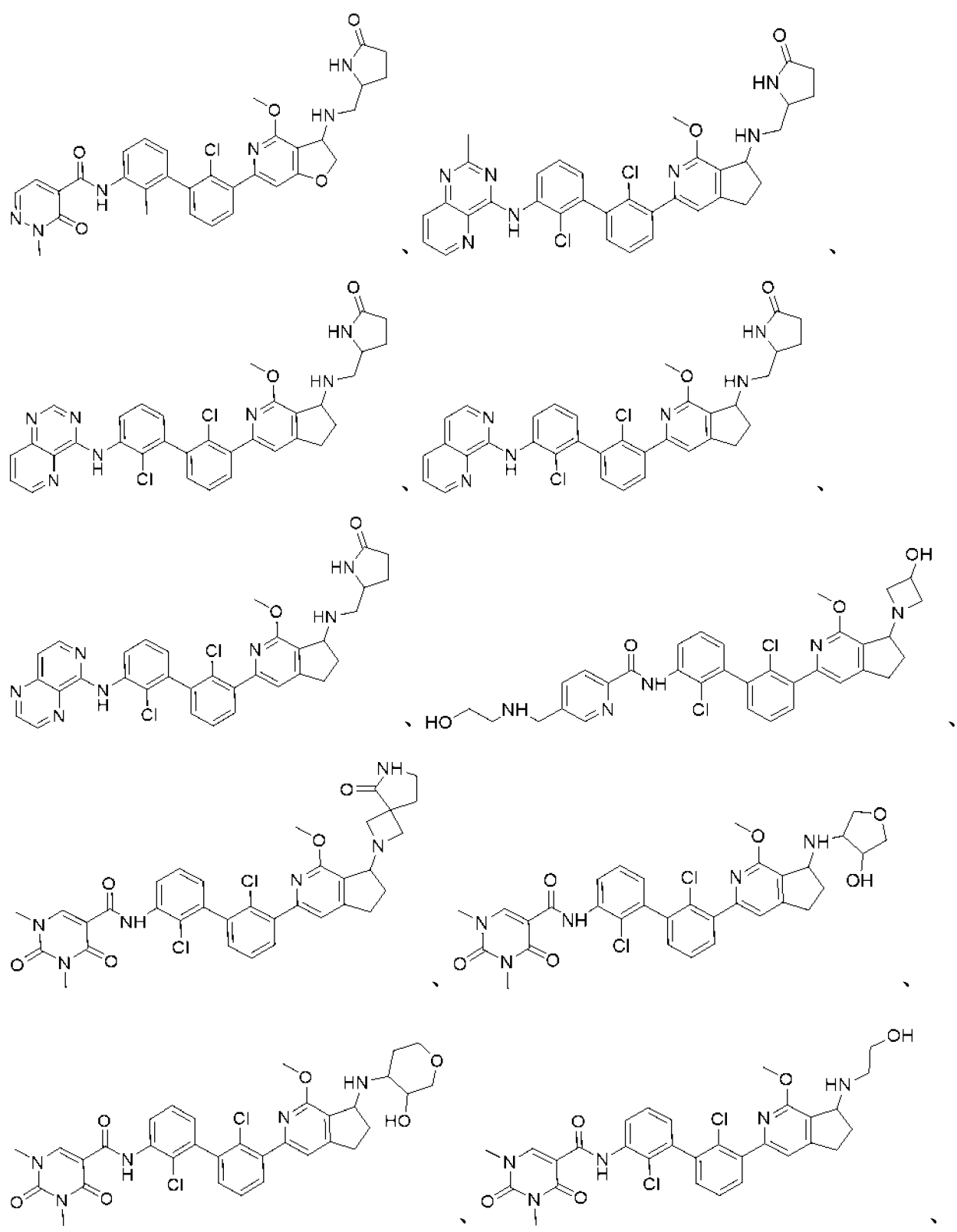
實施例142

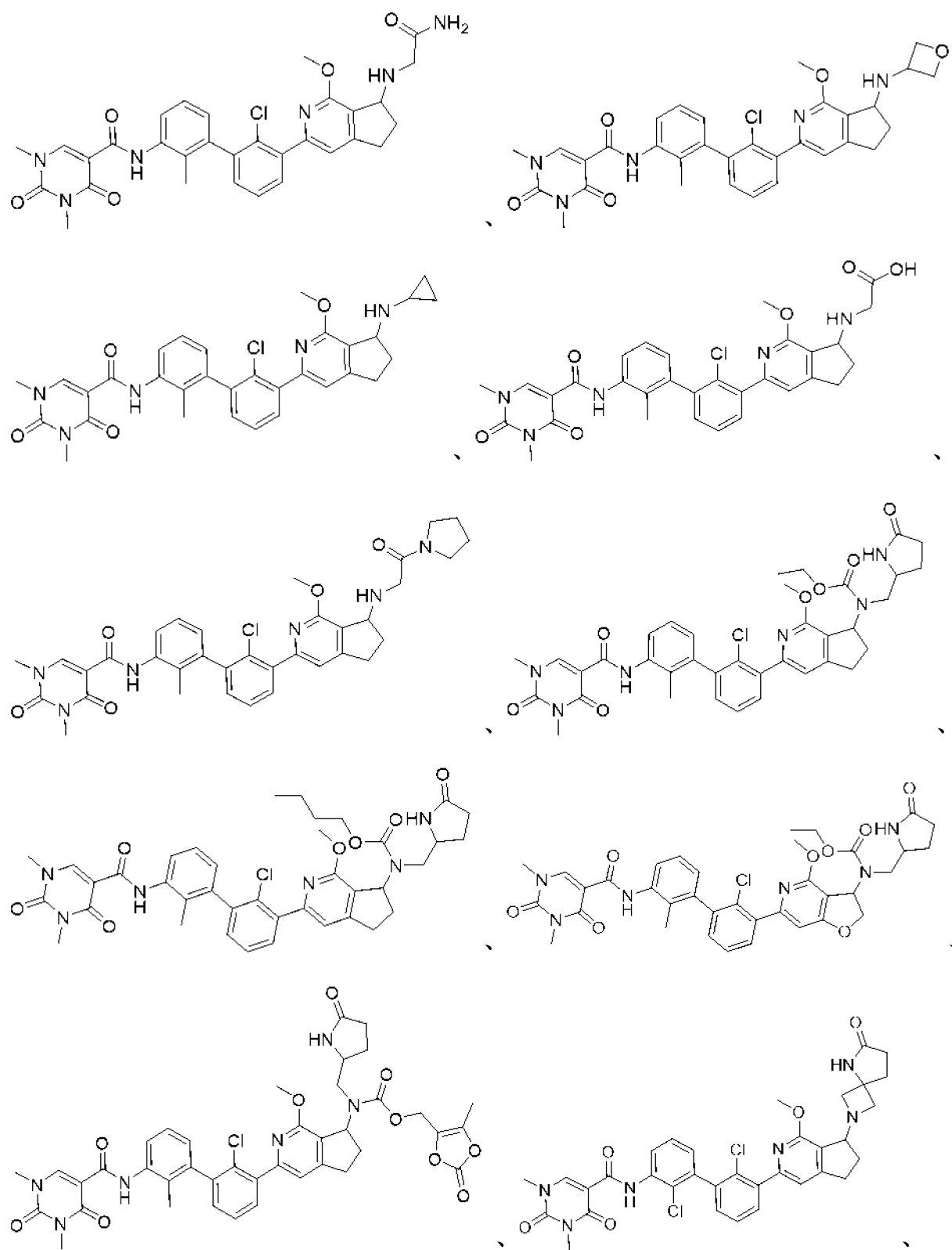
【0215】 實施例1之化合物，其係選自：

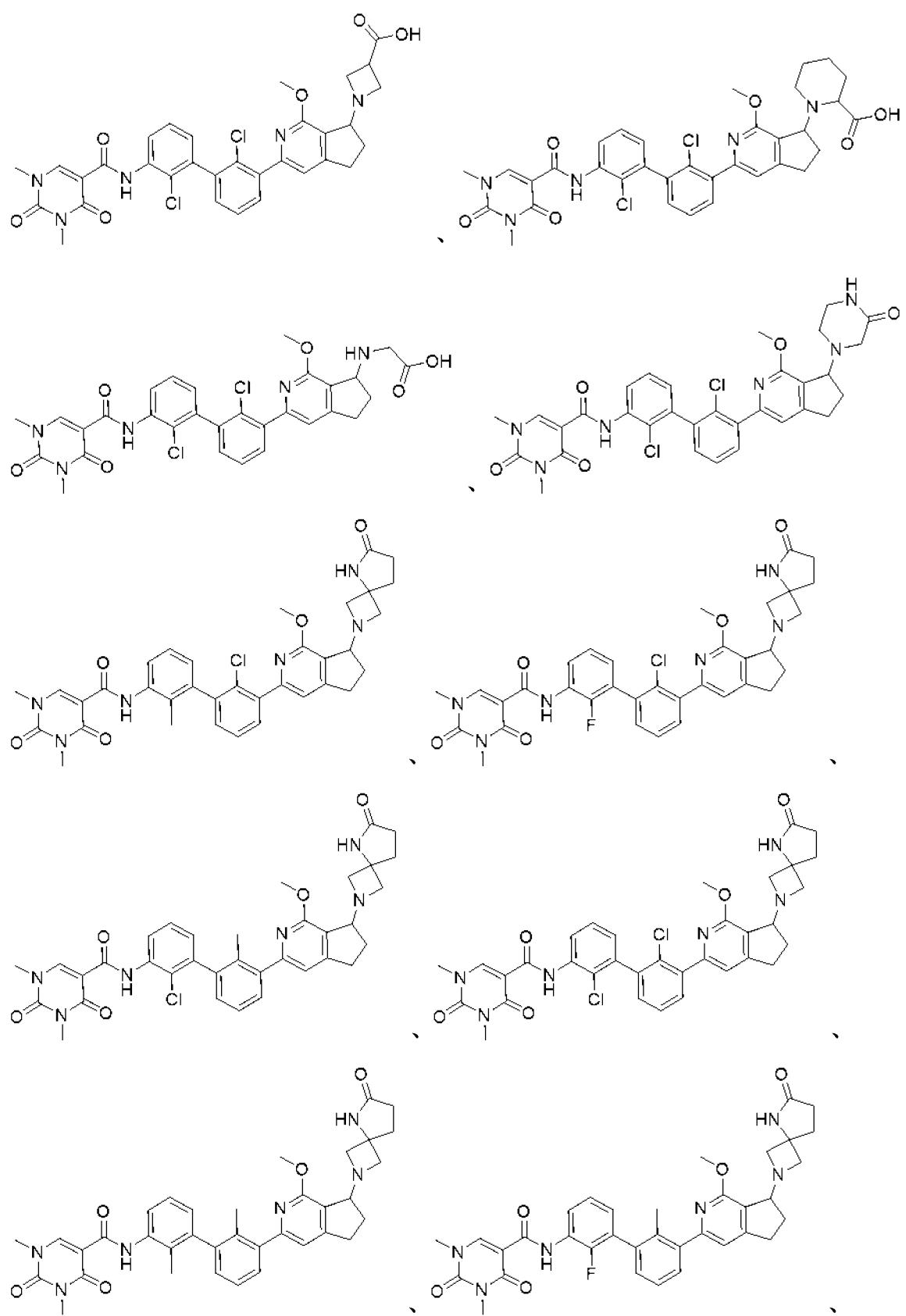


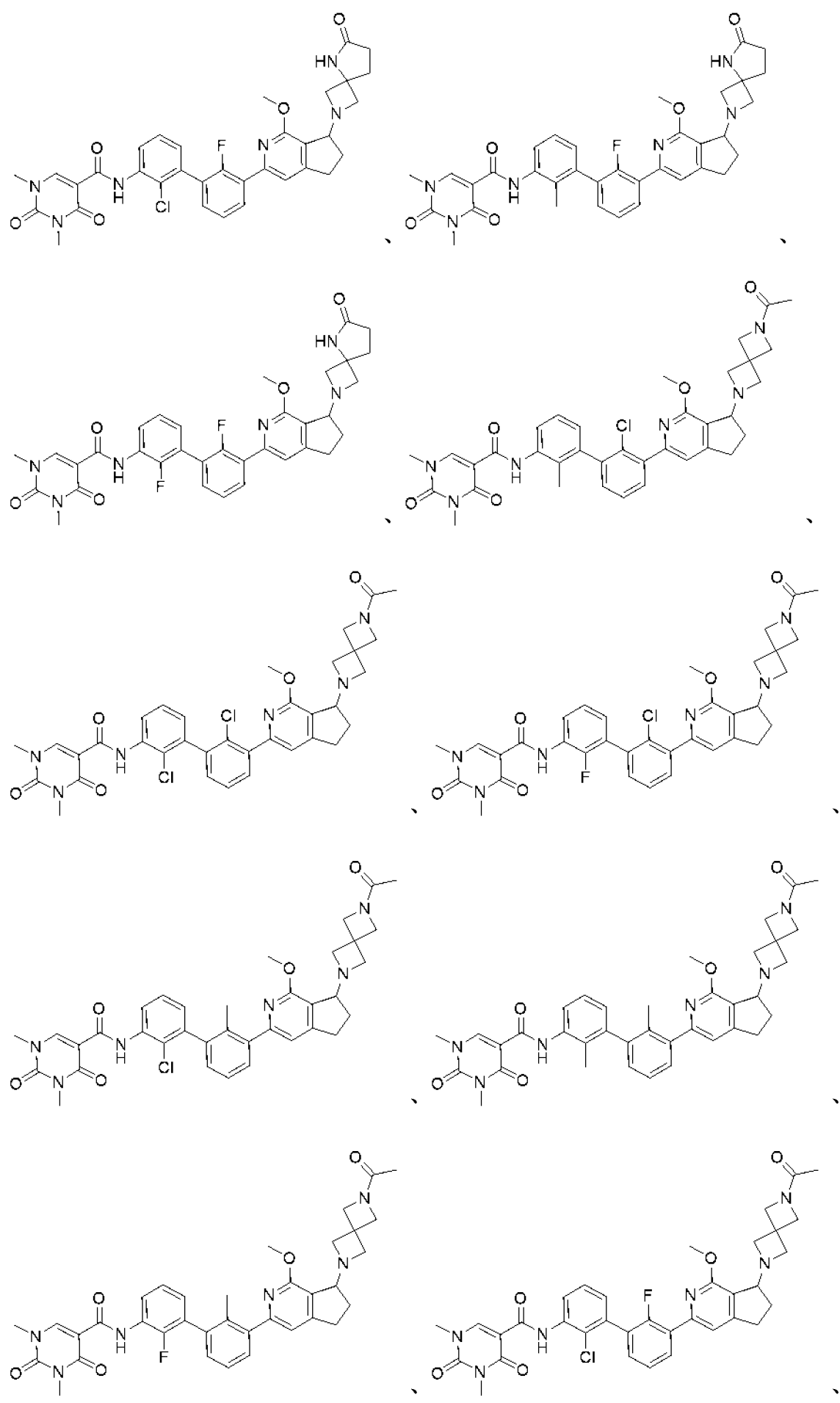


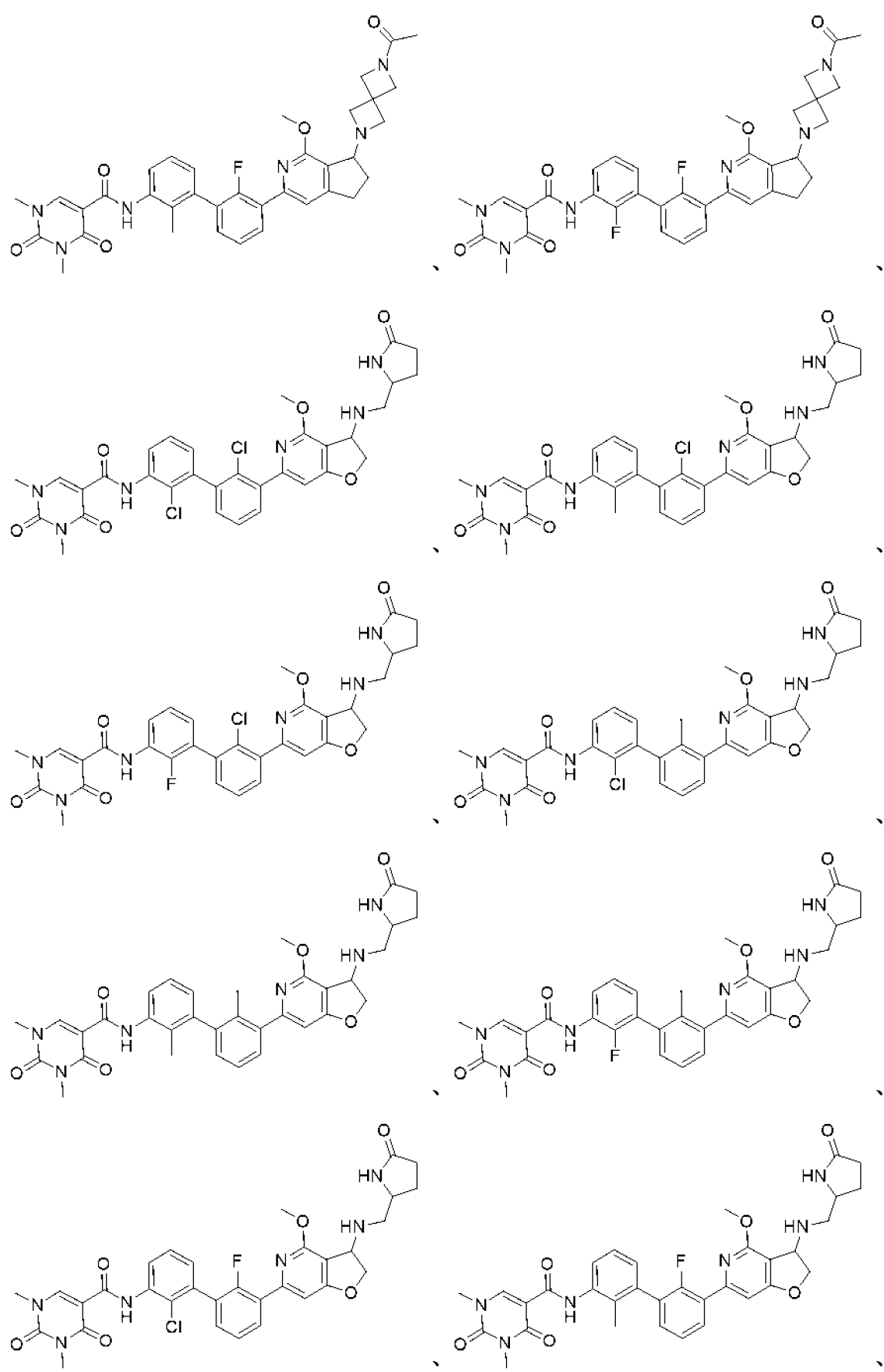


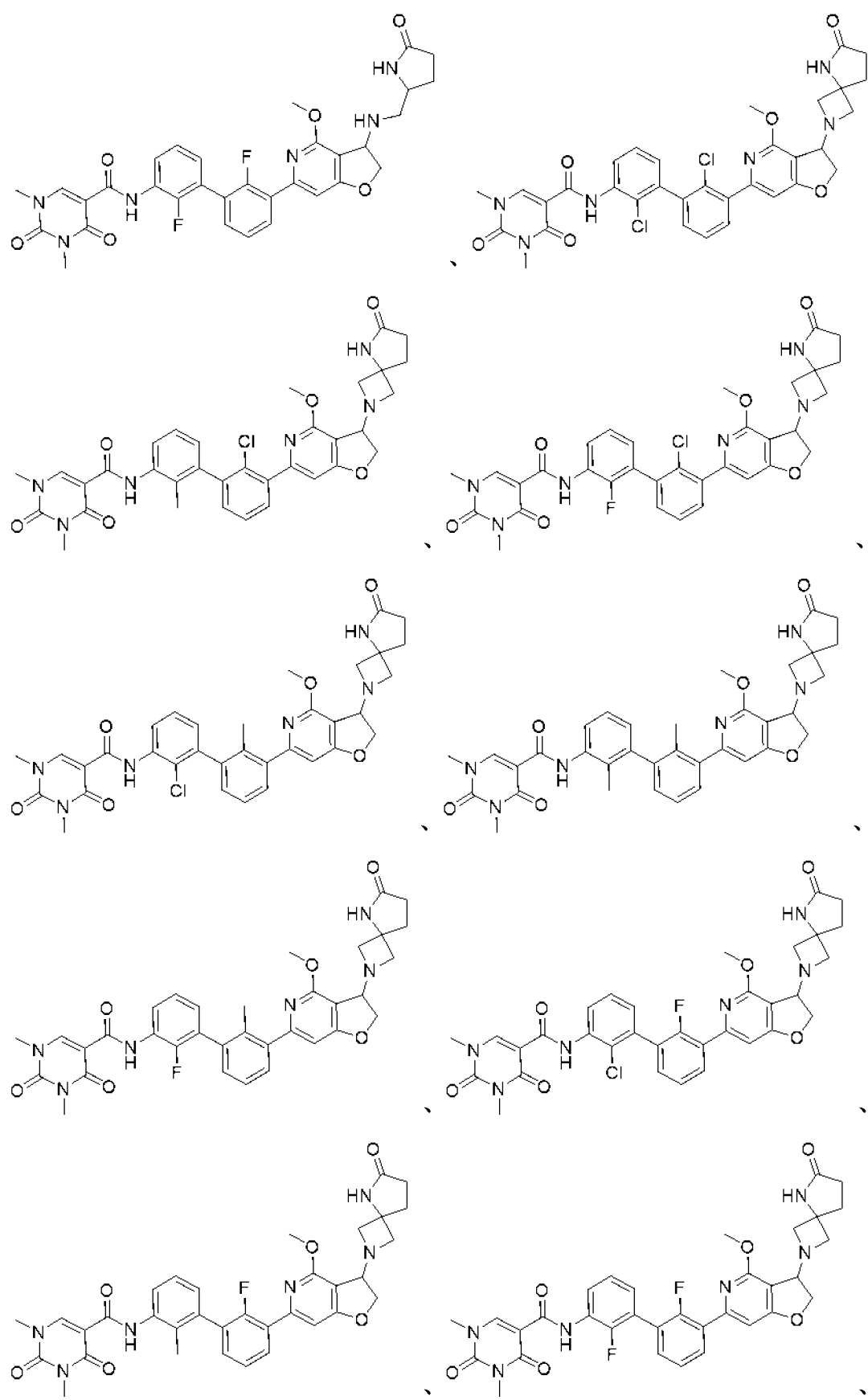


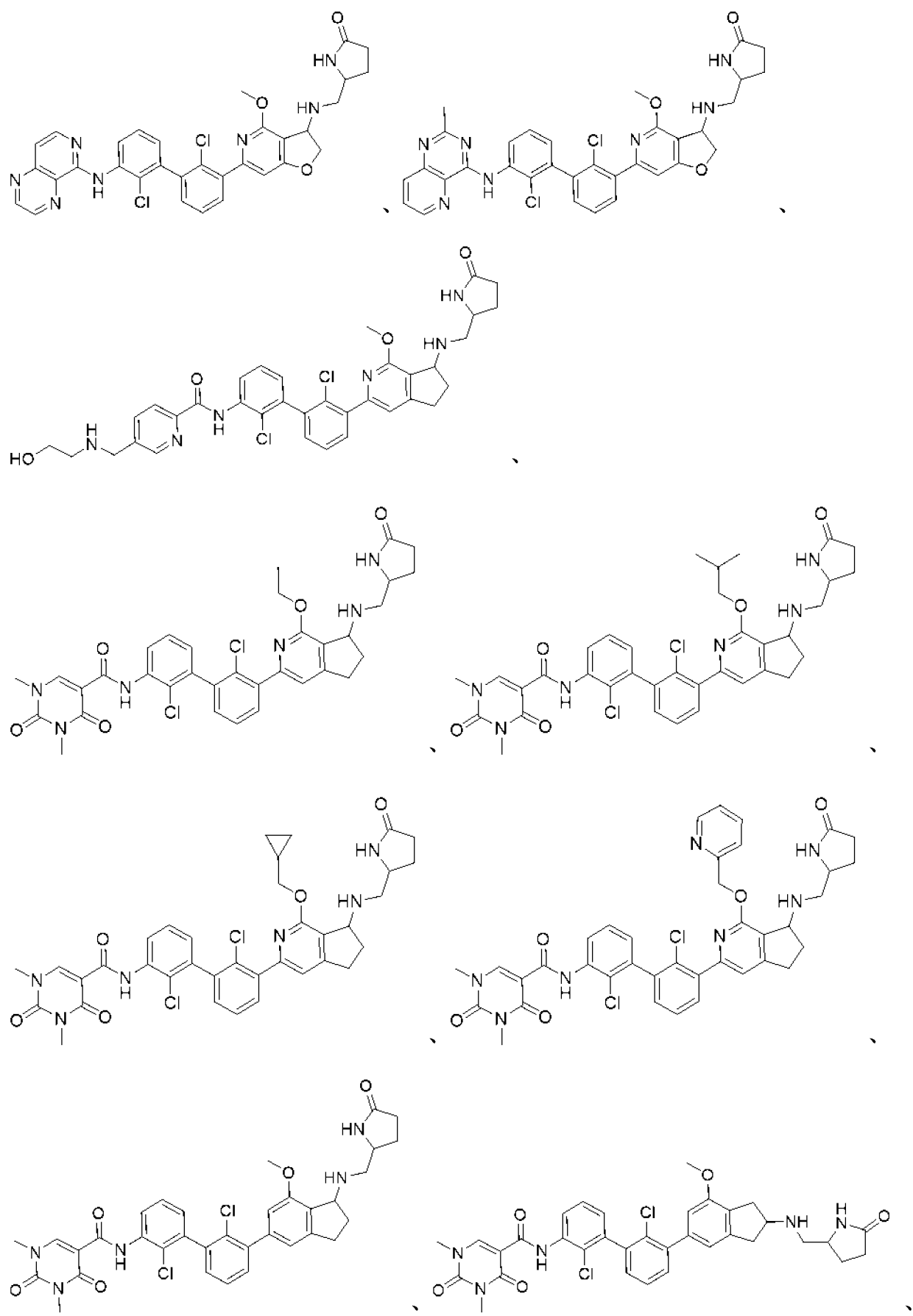


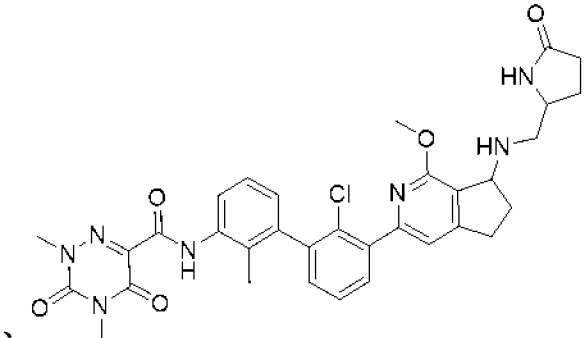
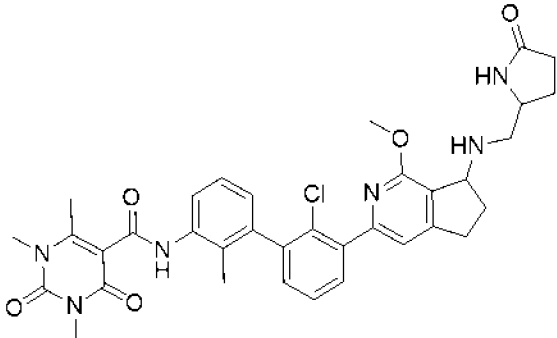
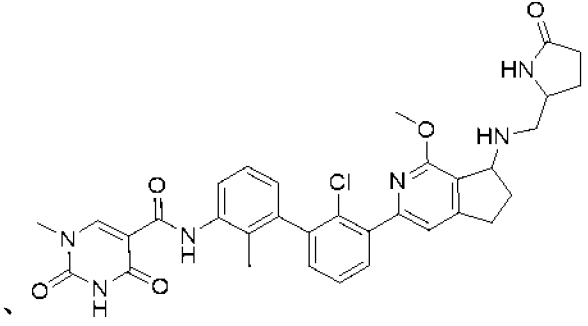
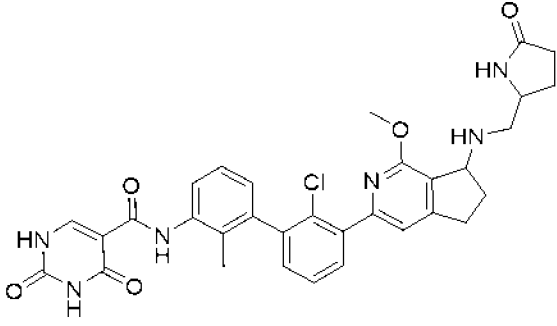
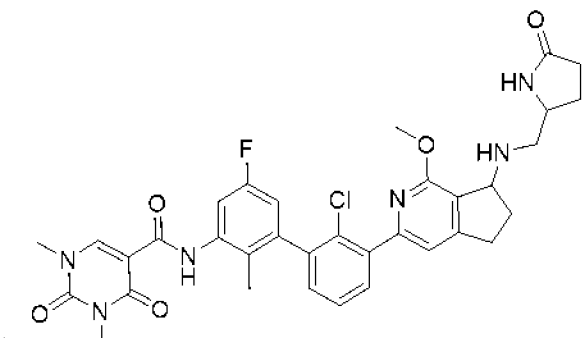
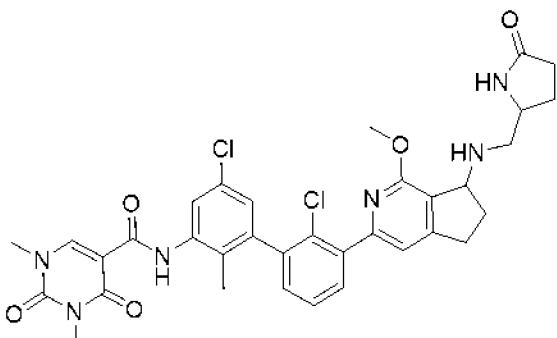
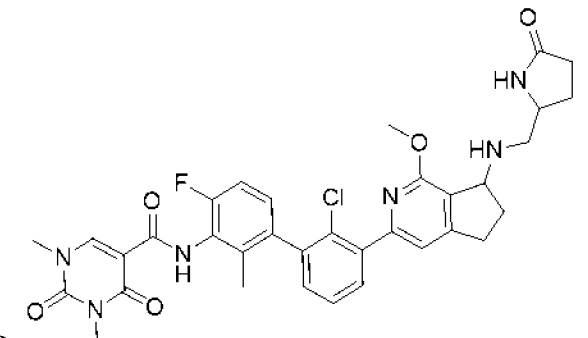
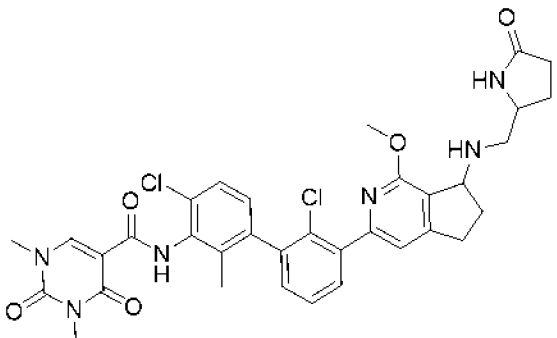
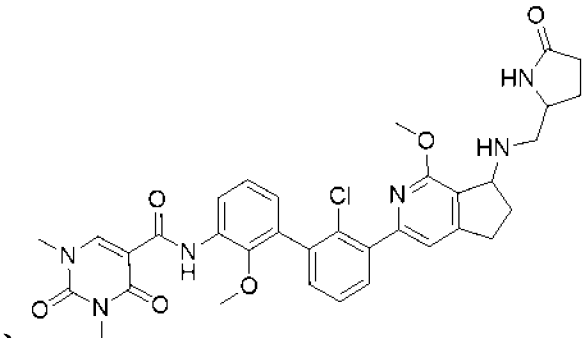
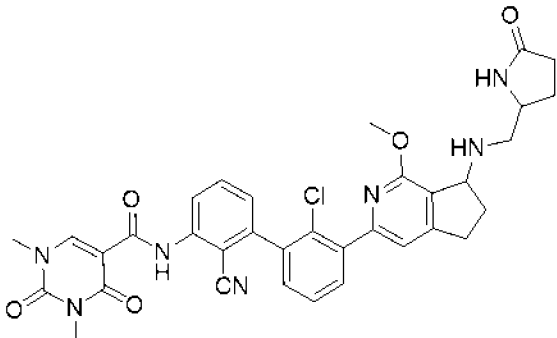


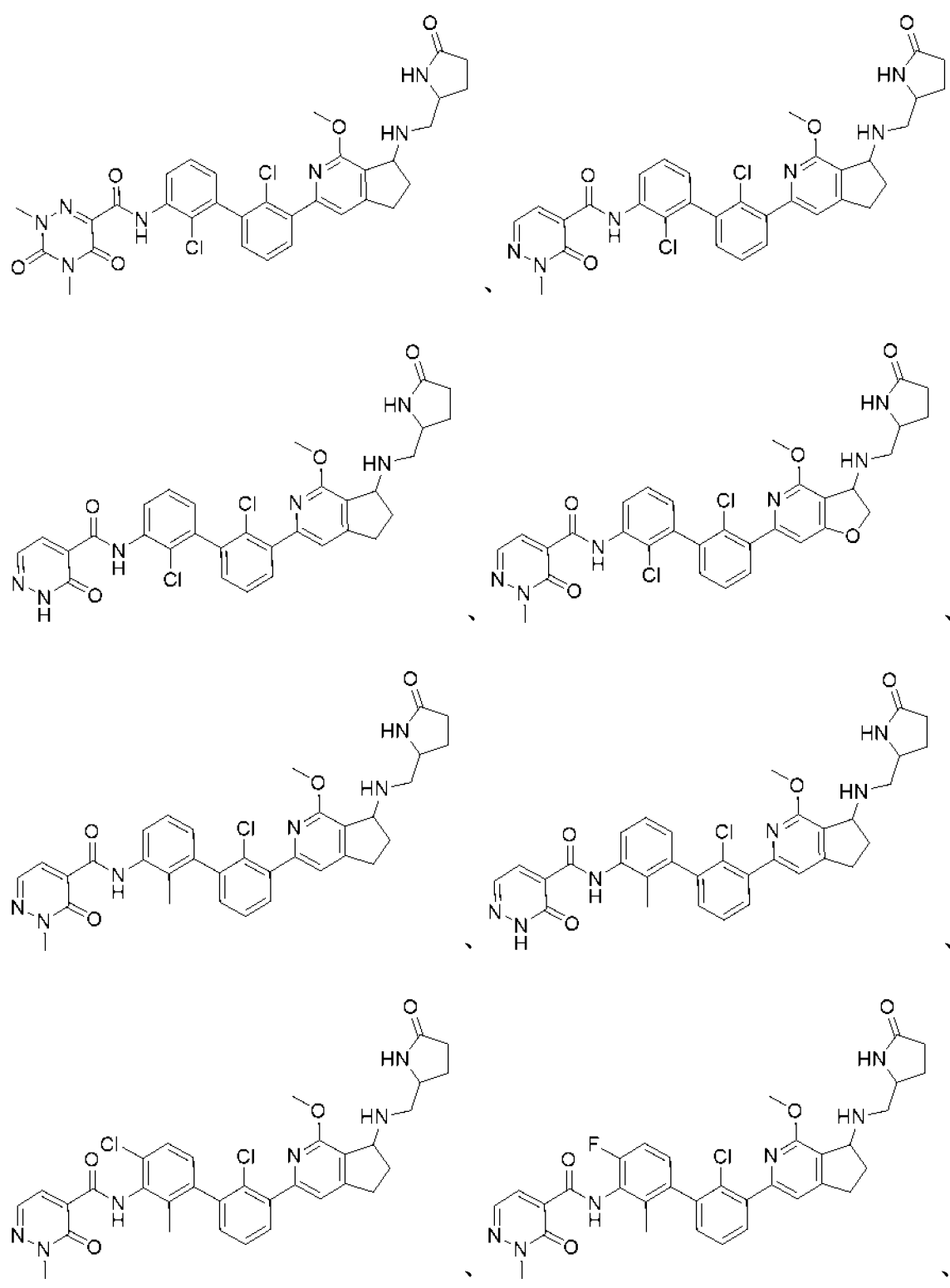


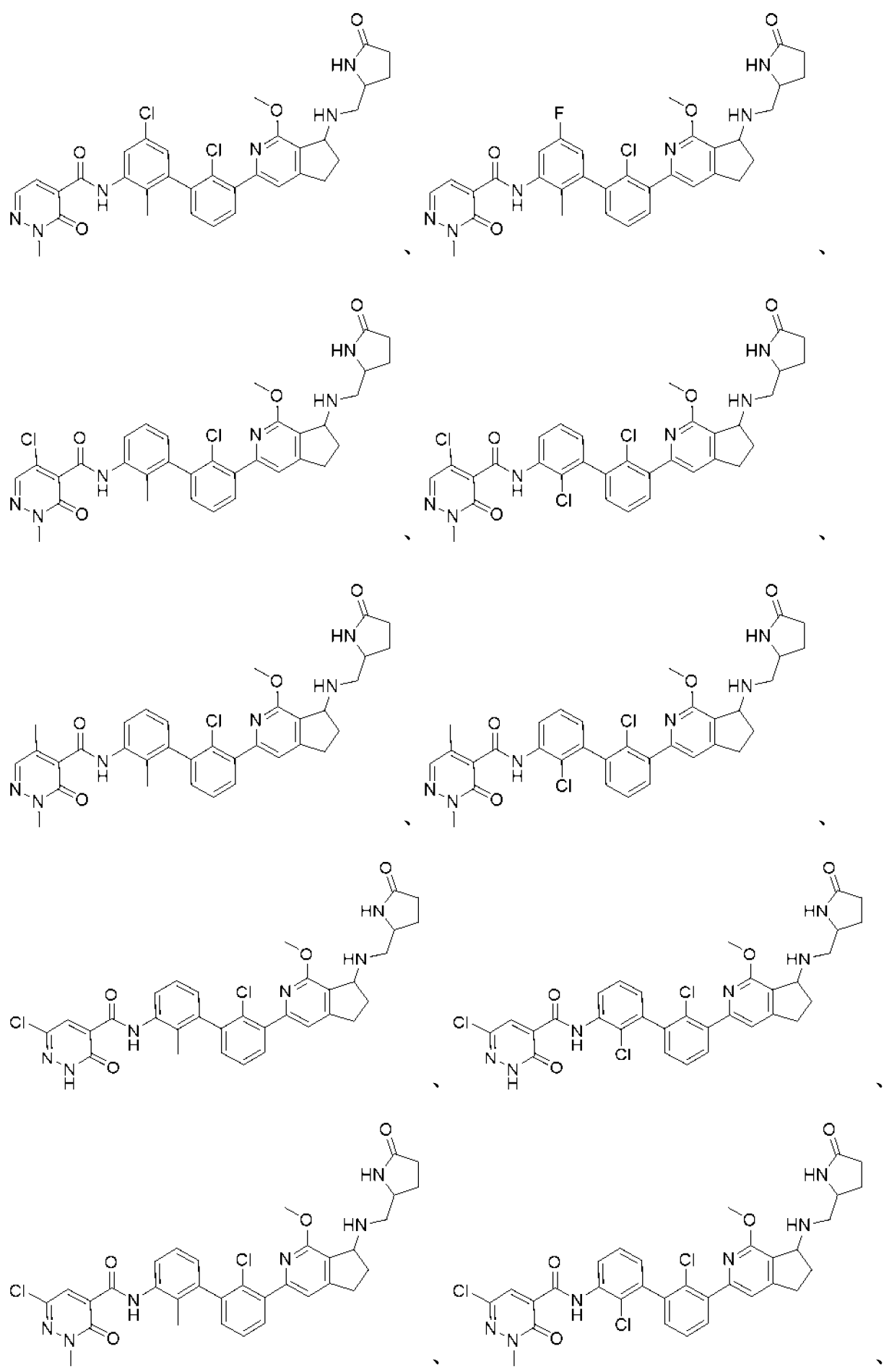


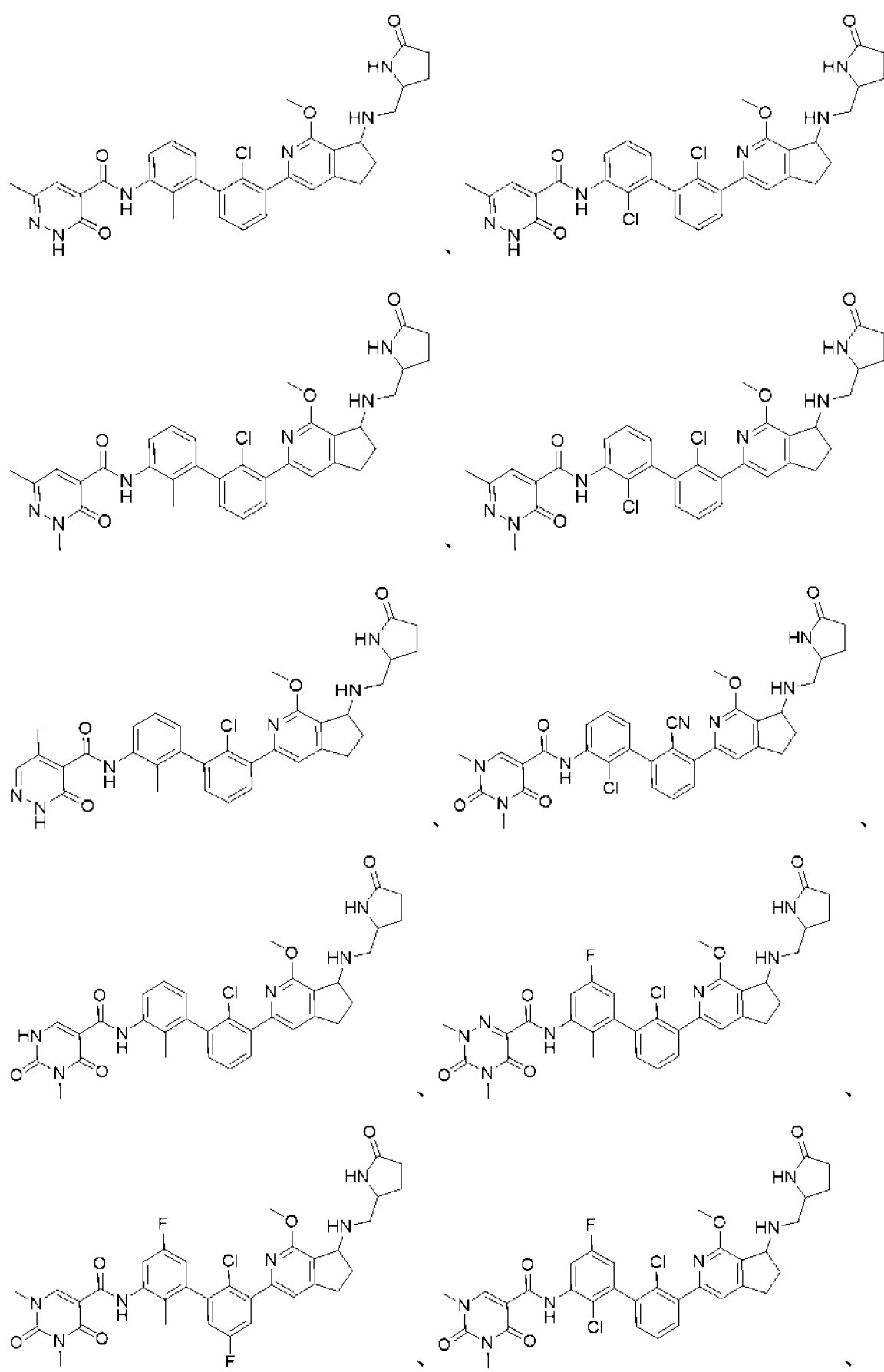


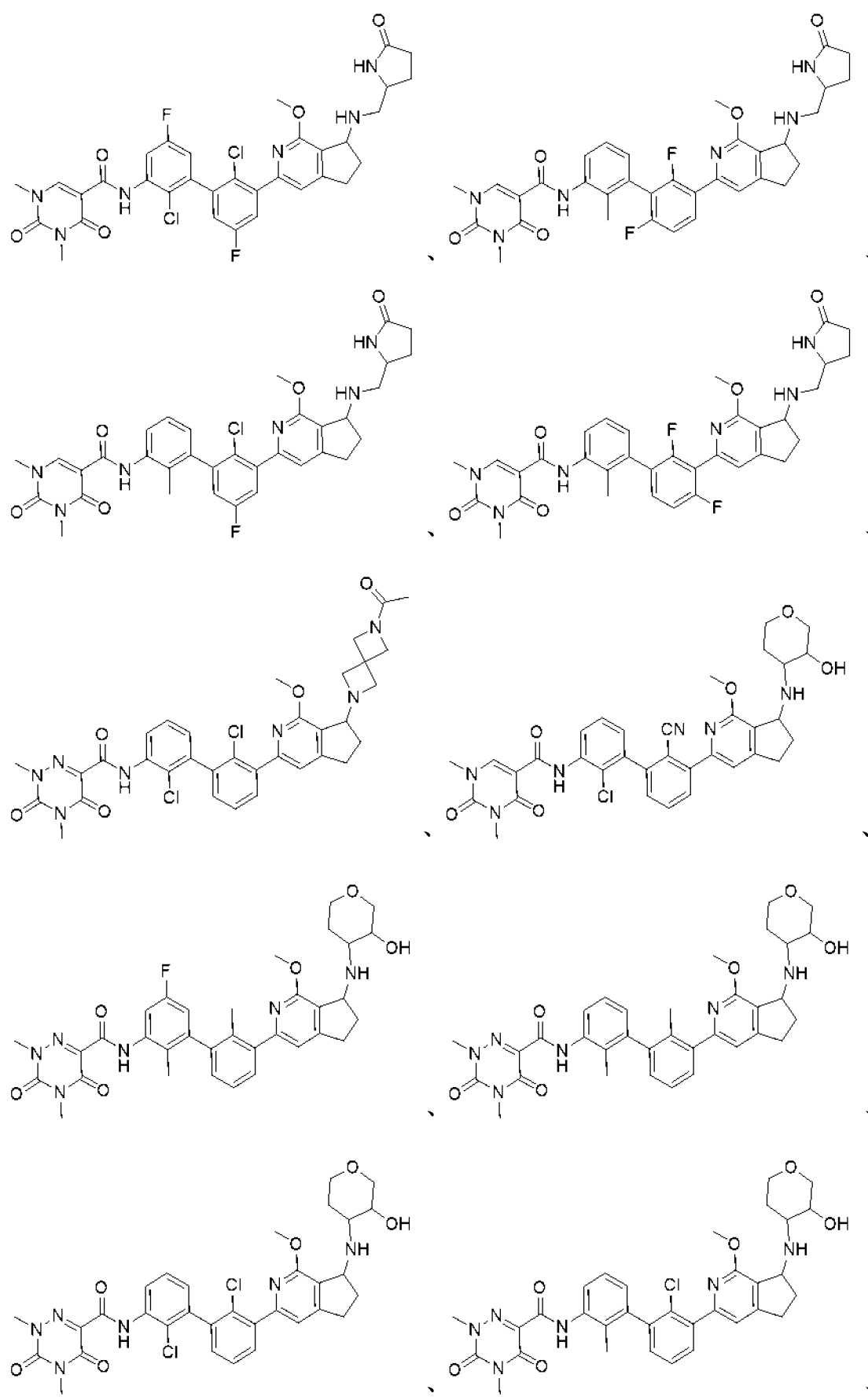


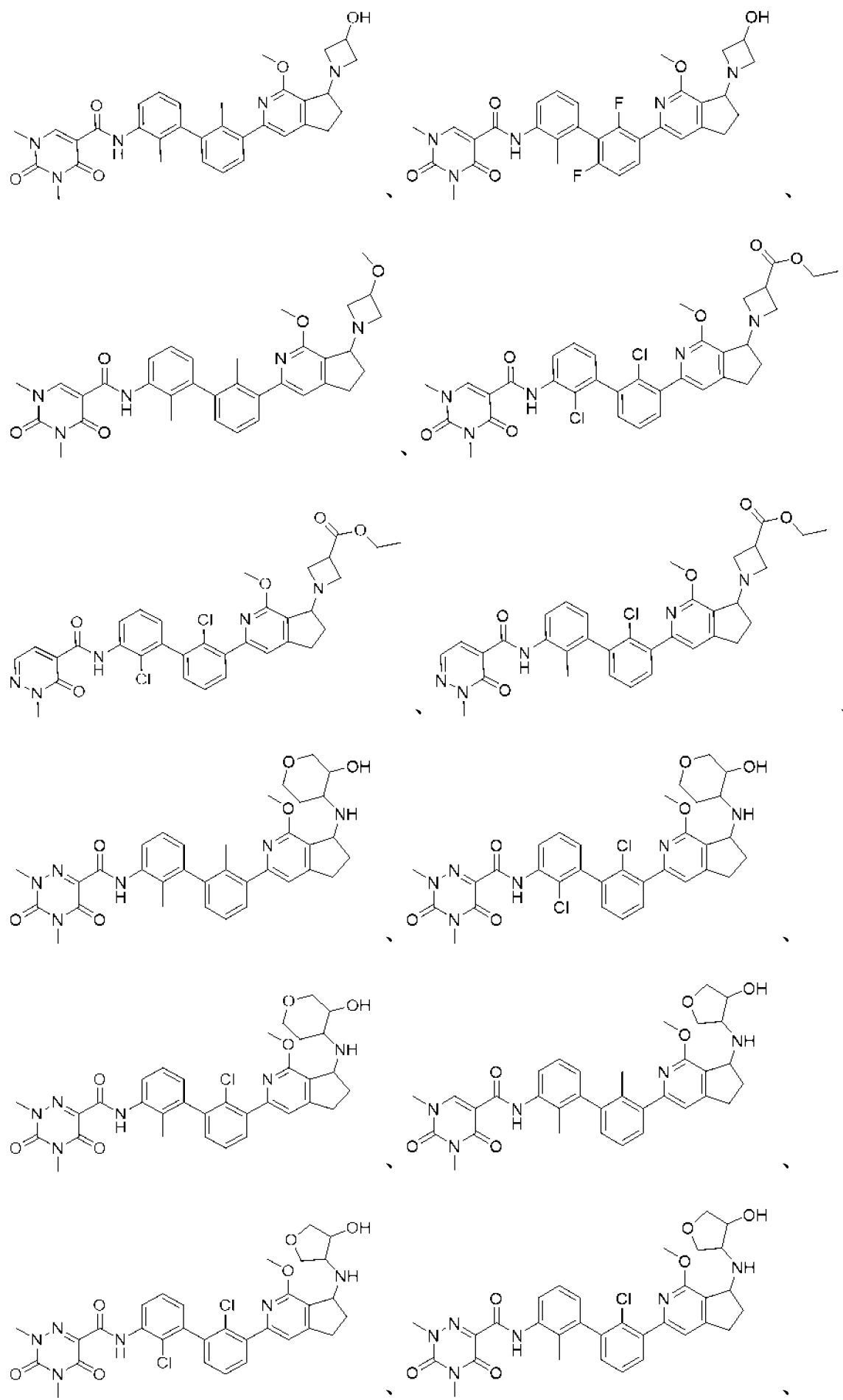


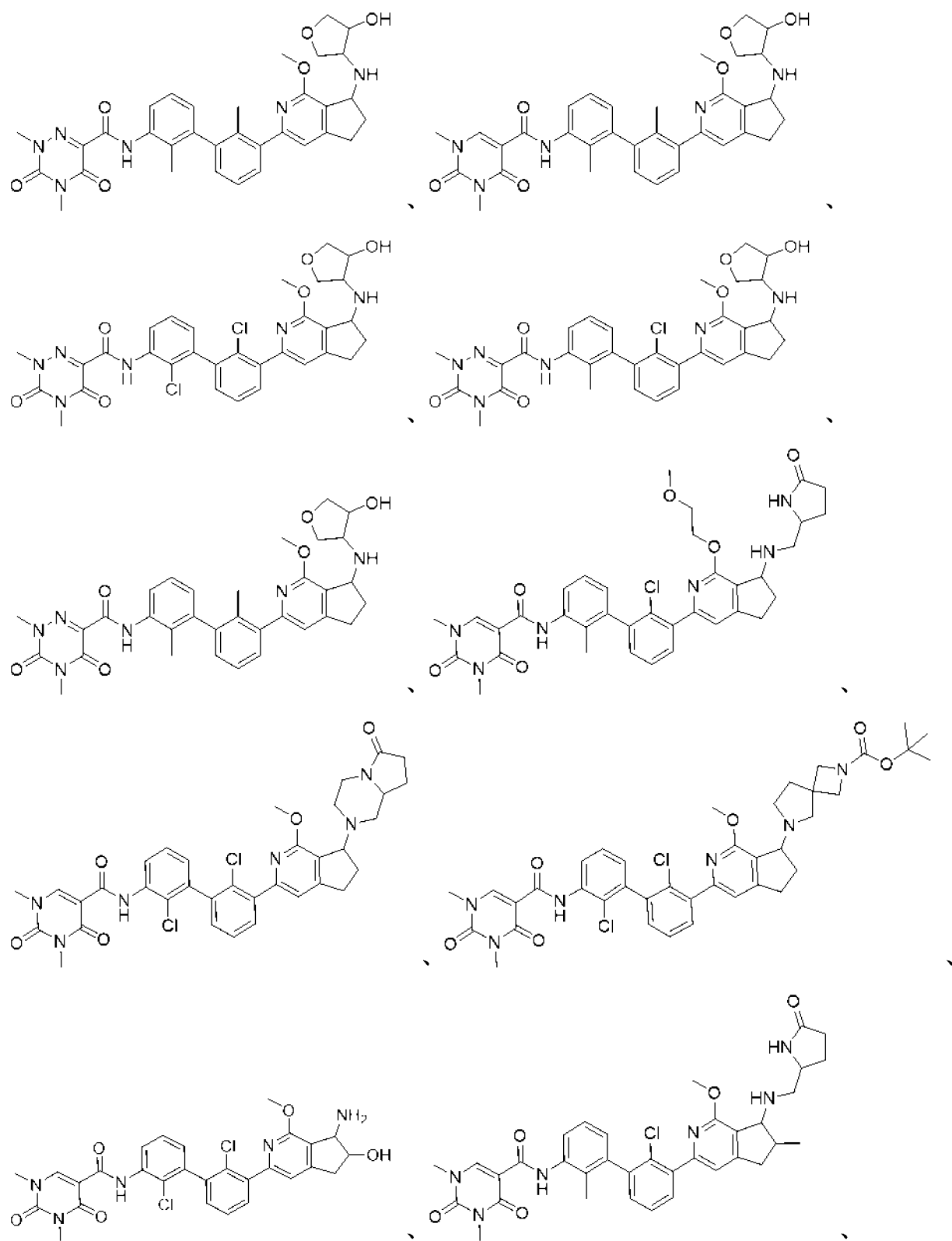


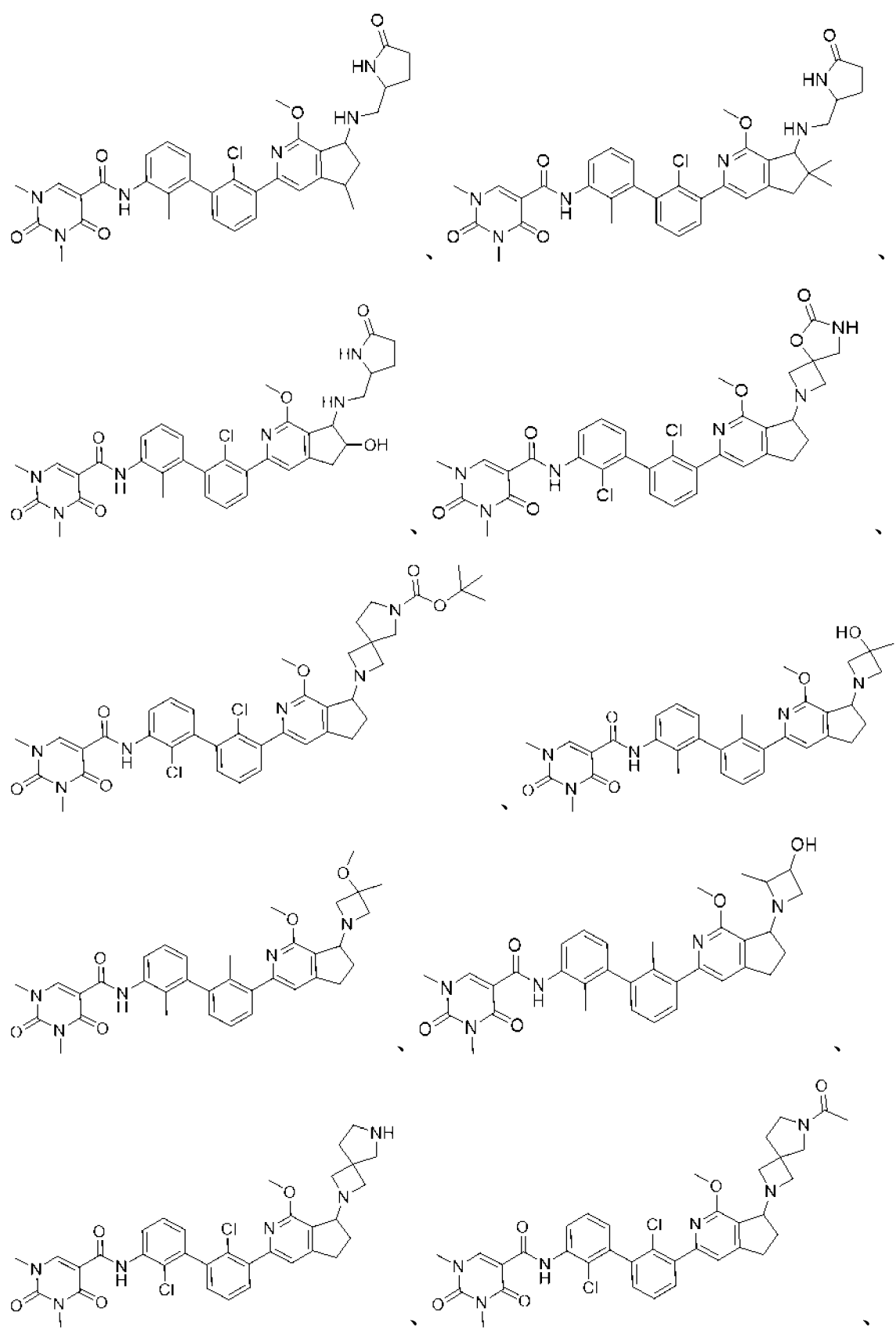


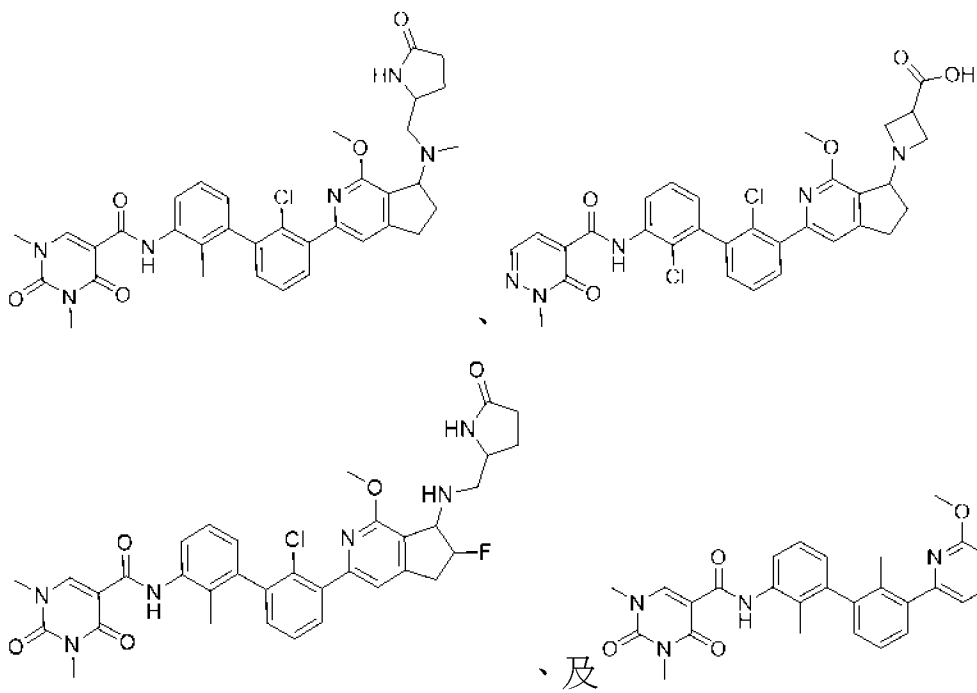








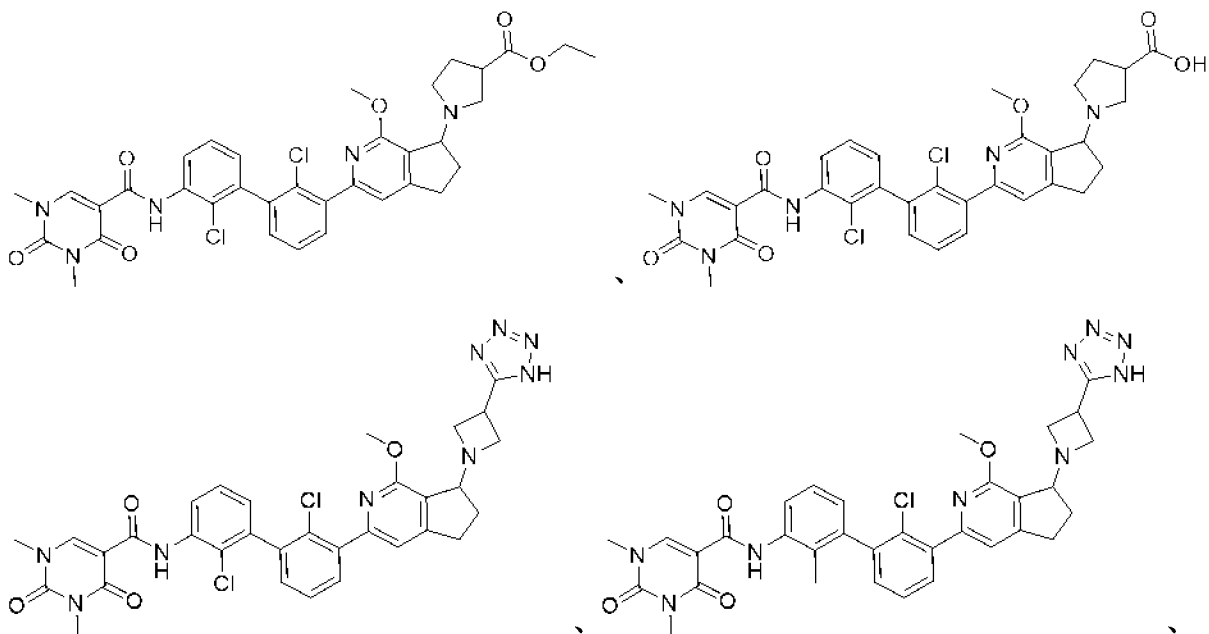


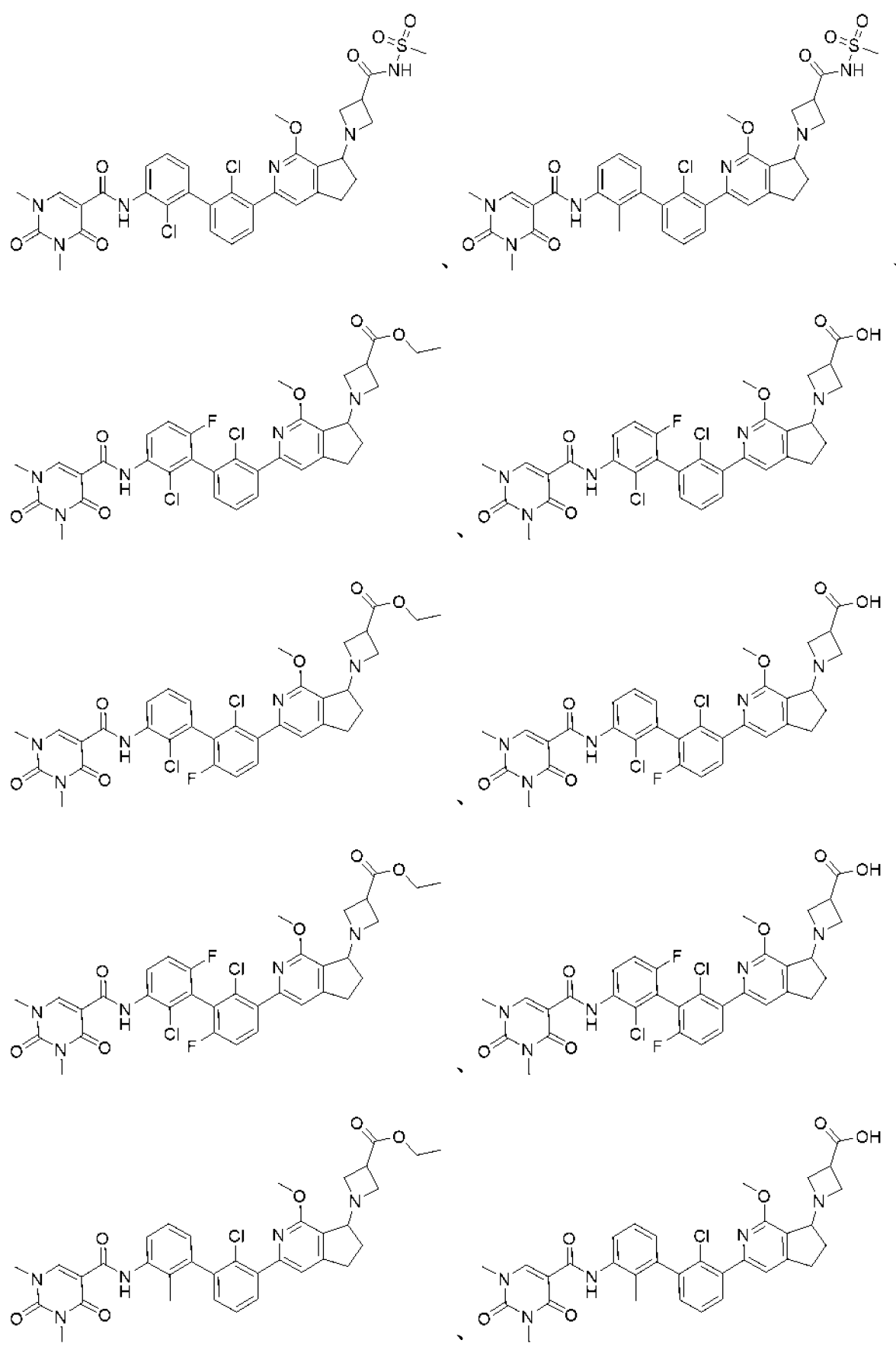


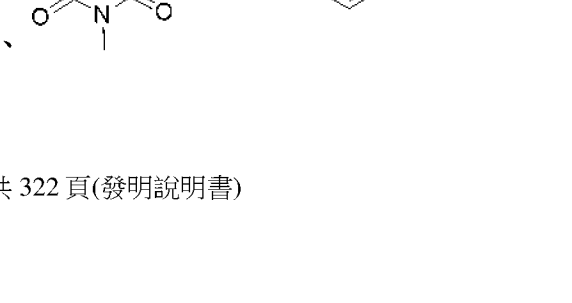
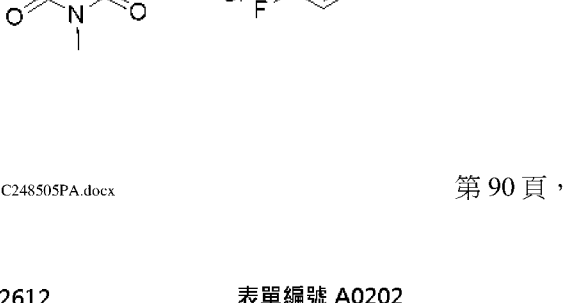
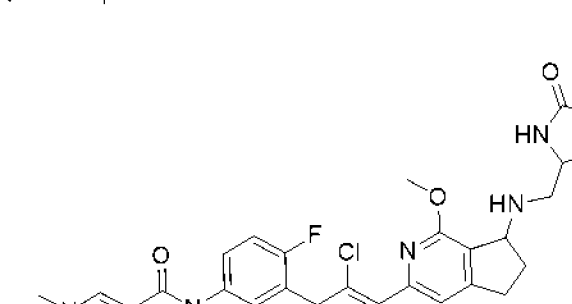
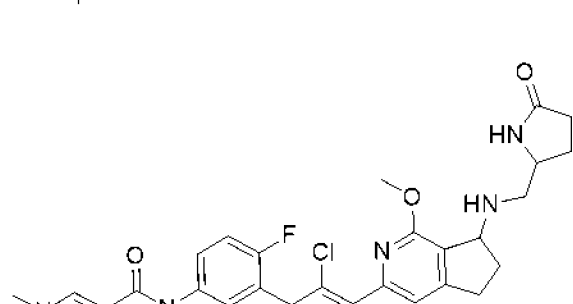
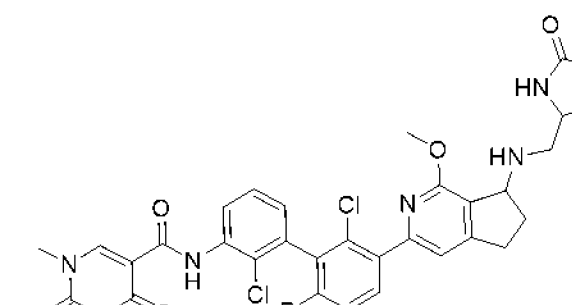
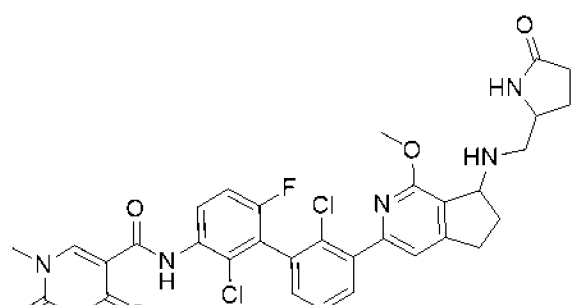
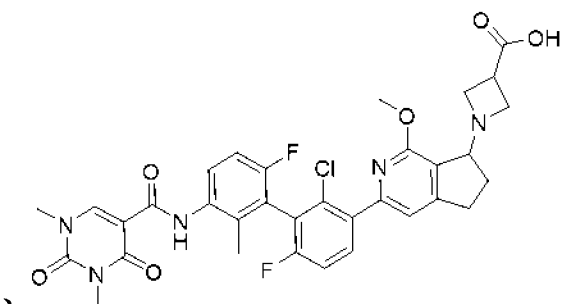
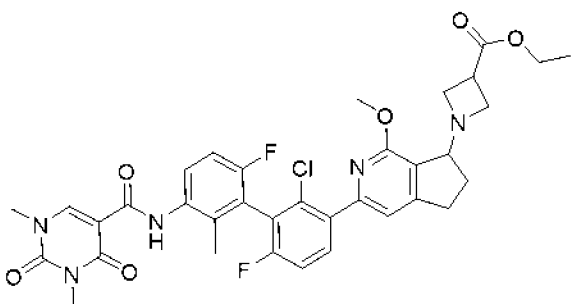
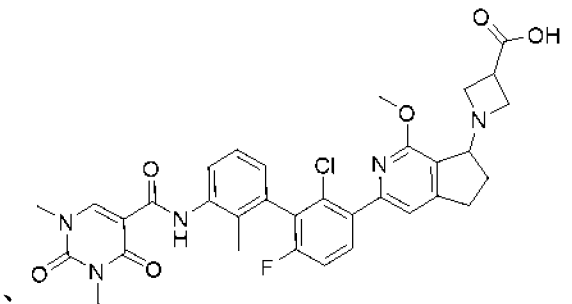
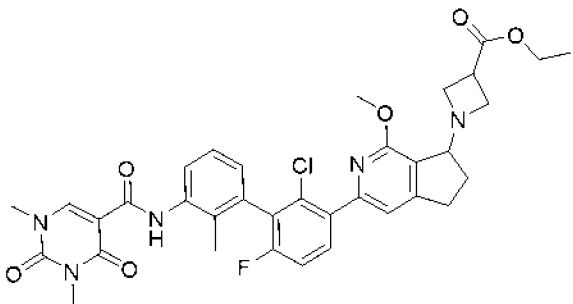
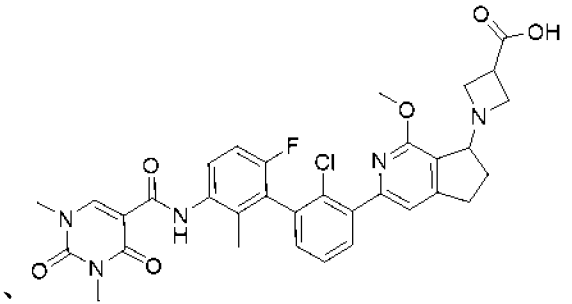
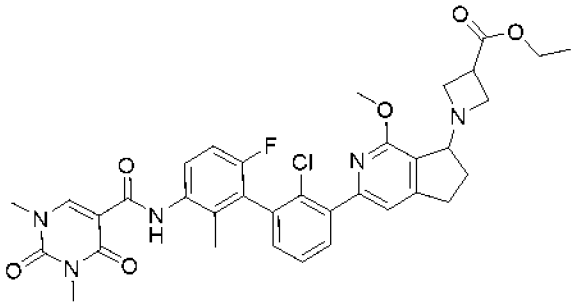
一者之醫藥上可接受之鹽。

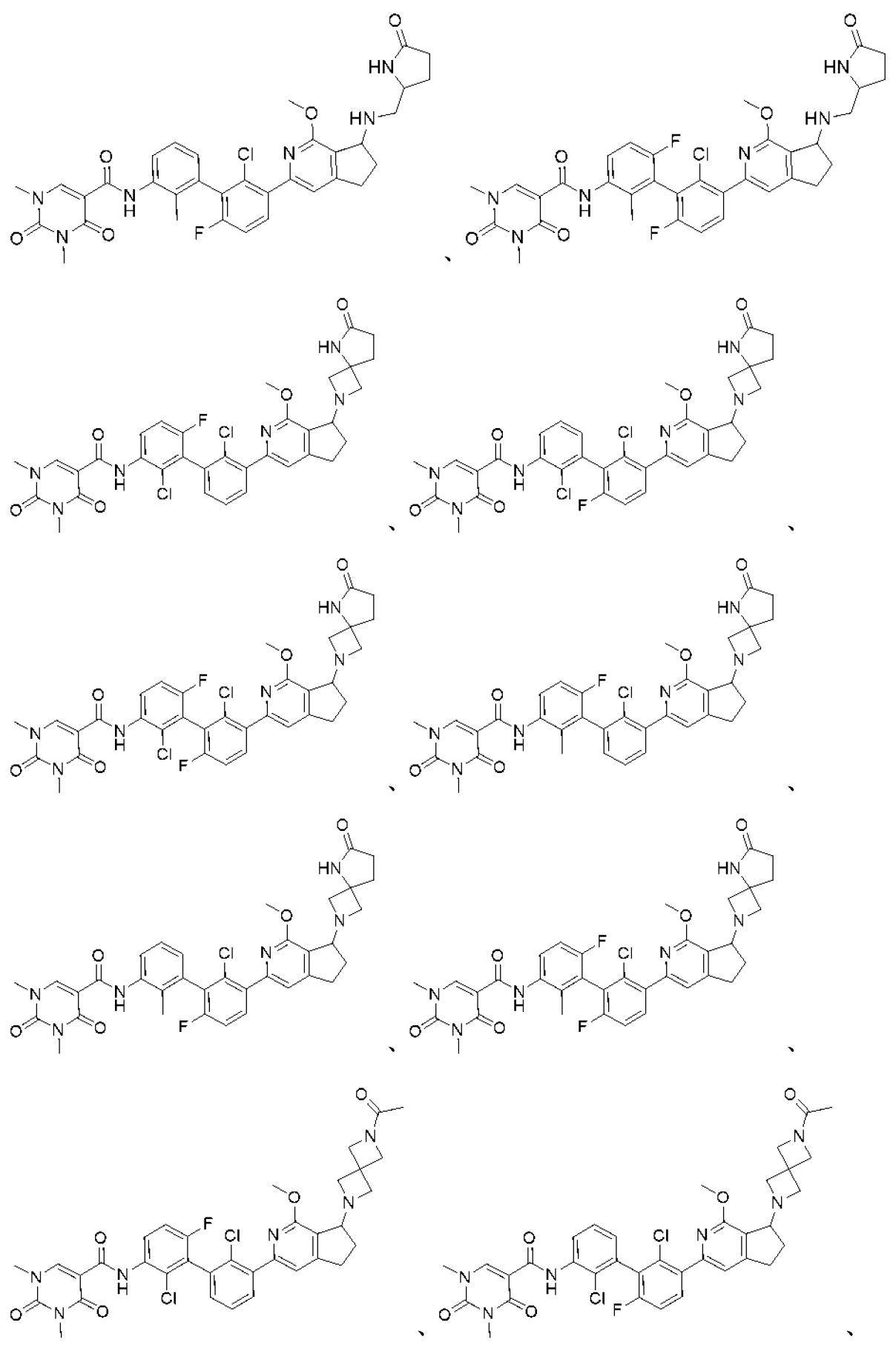
實施例143

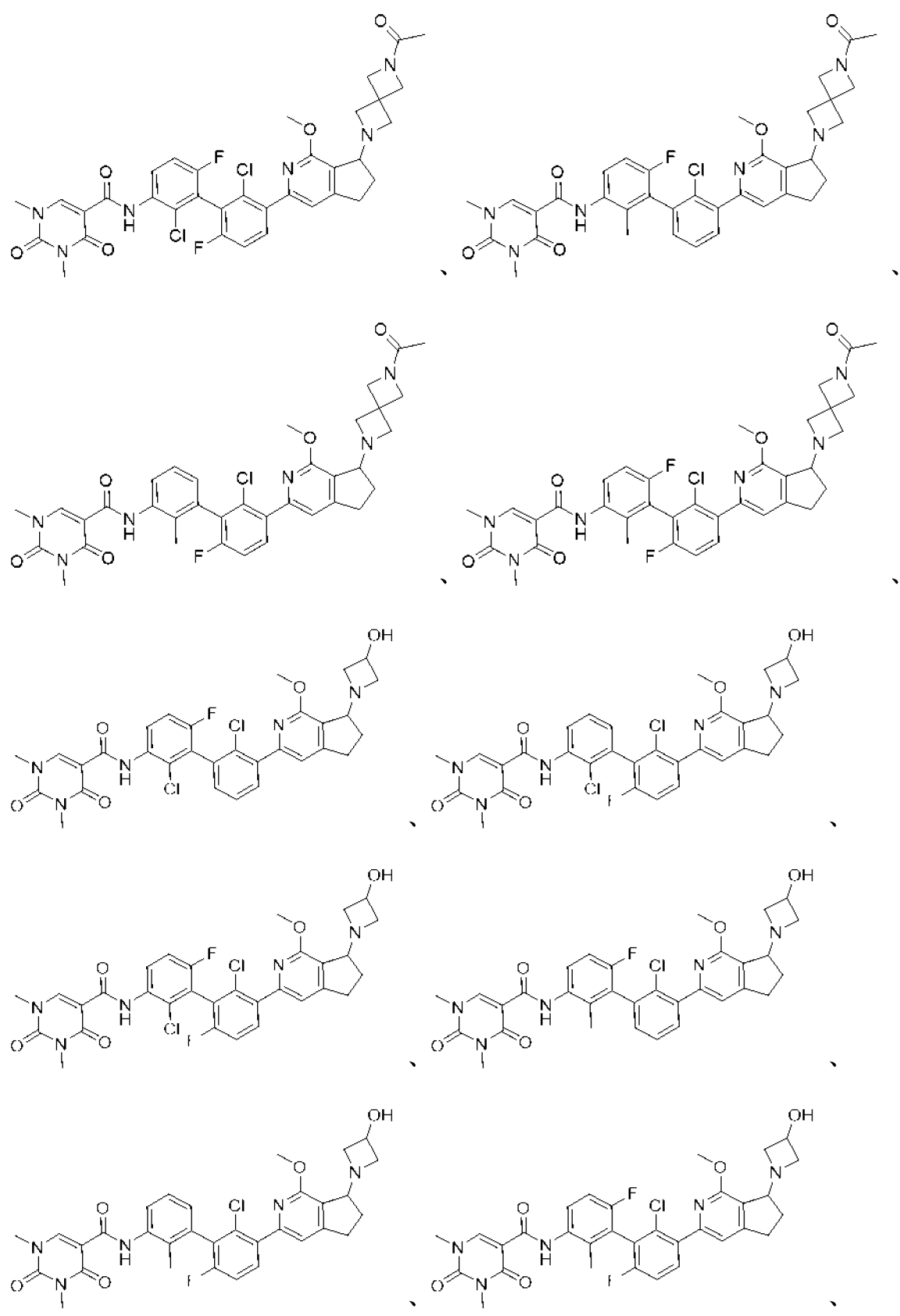
【0216】 實施例1之化合物，其係選自：

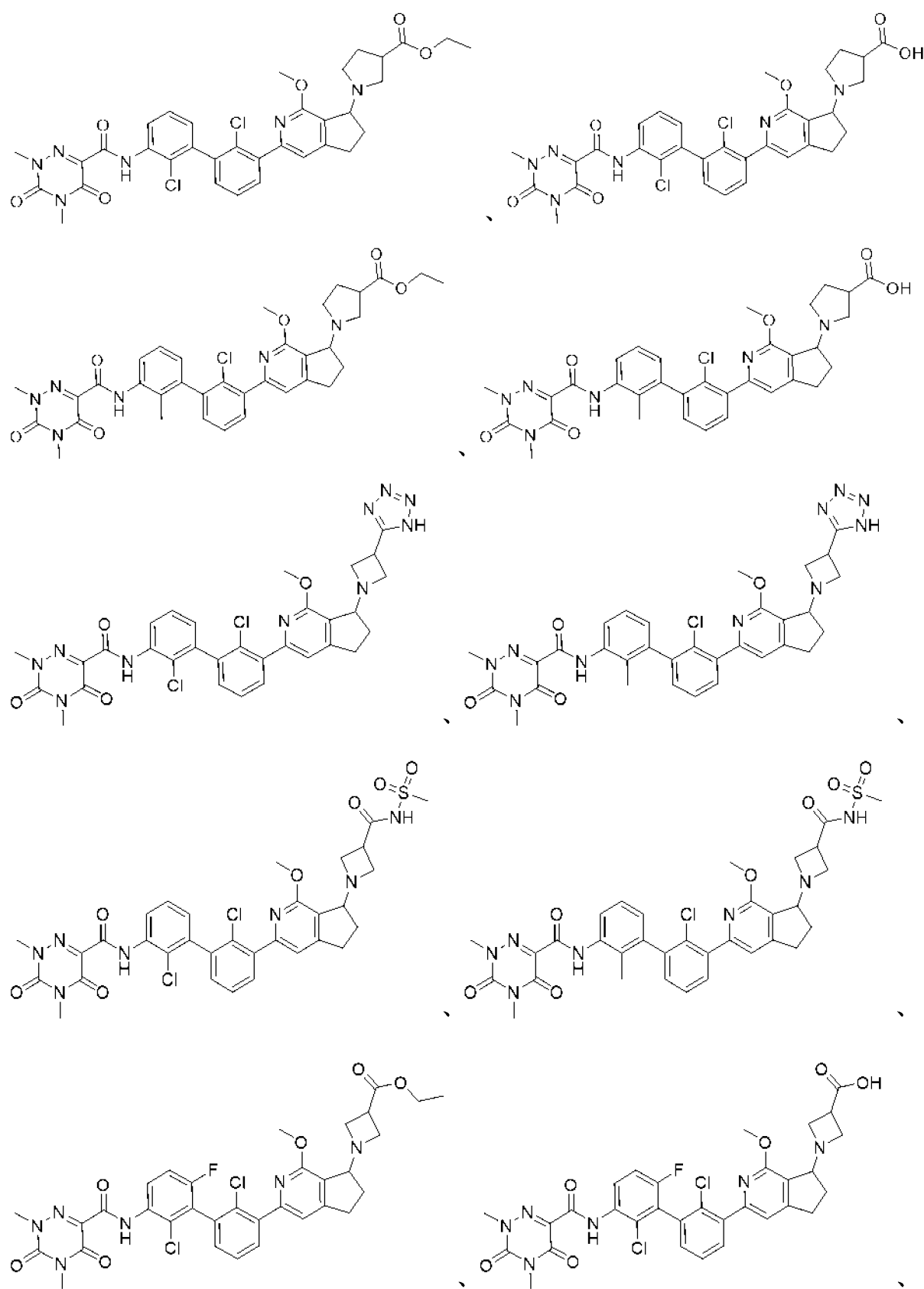


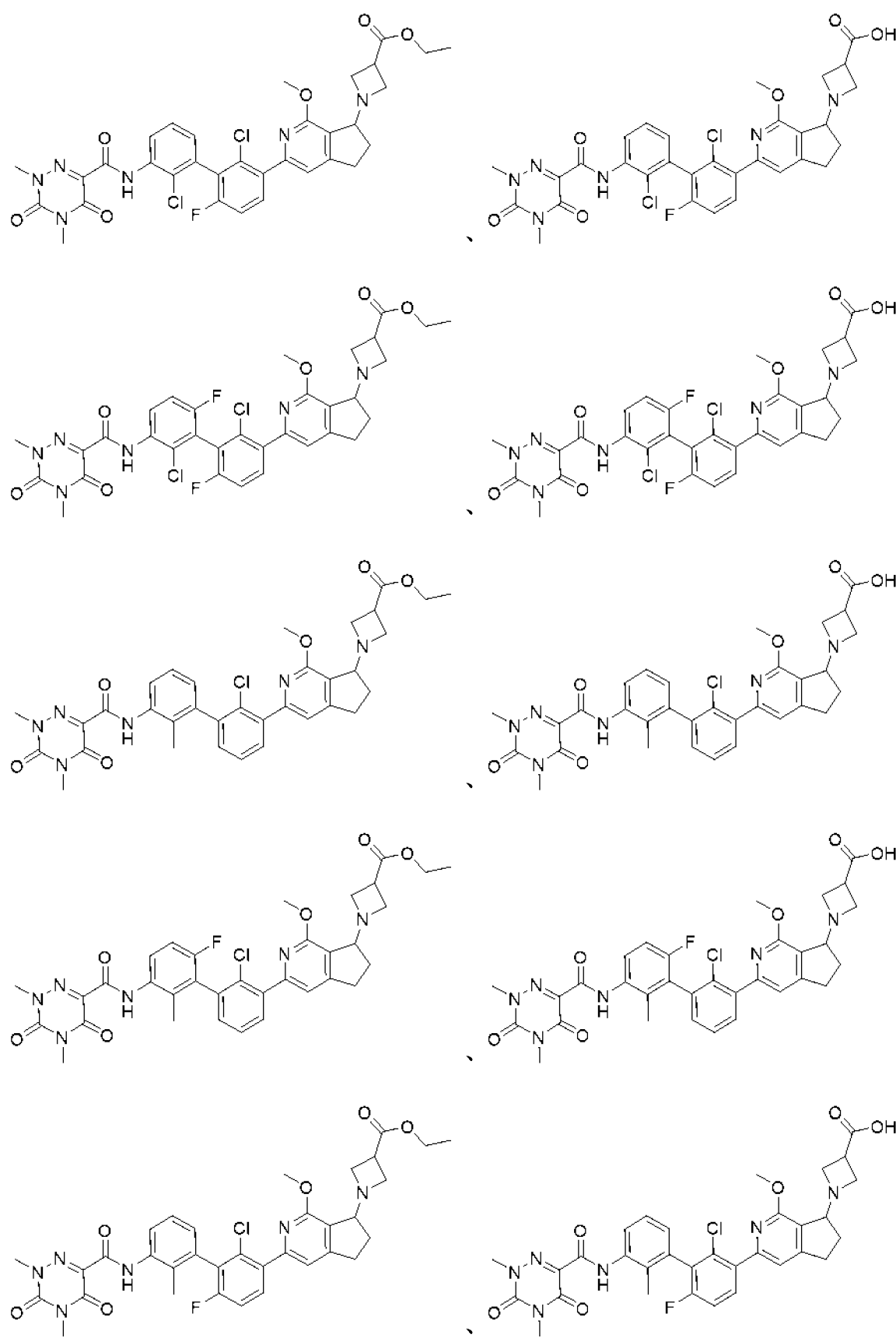


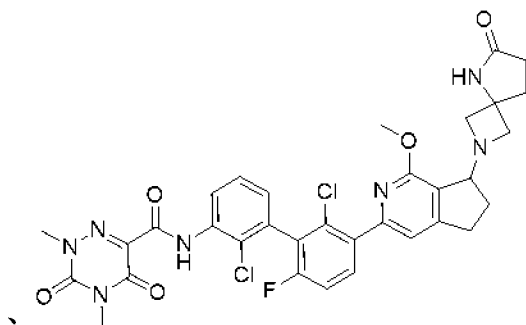
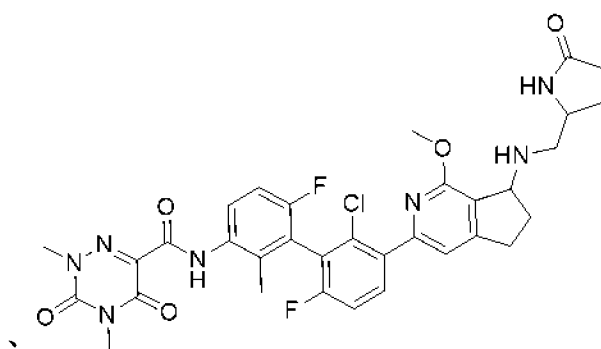
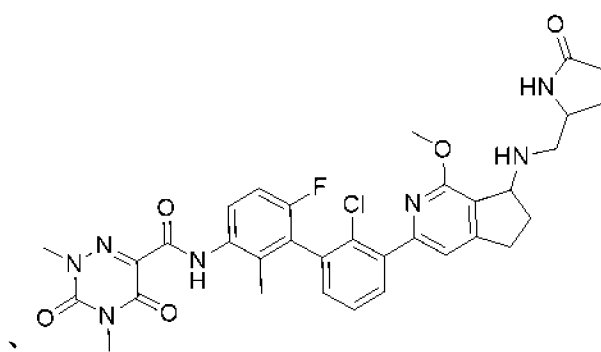
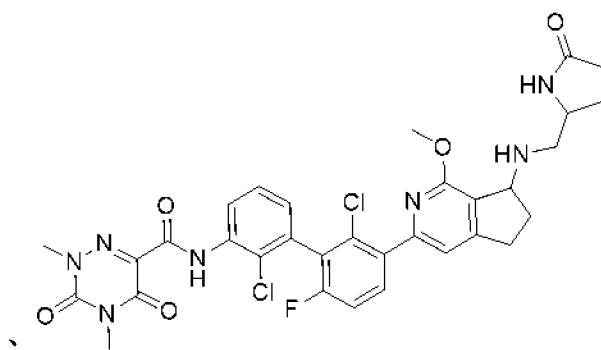
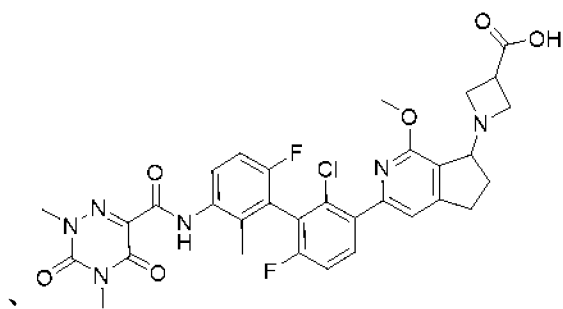


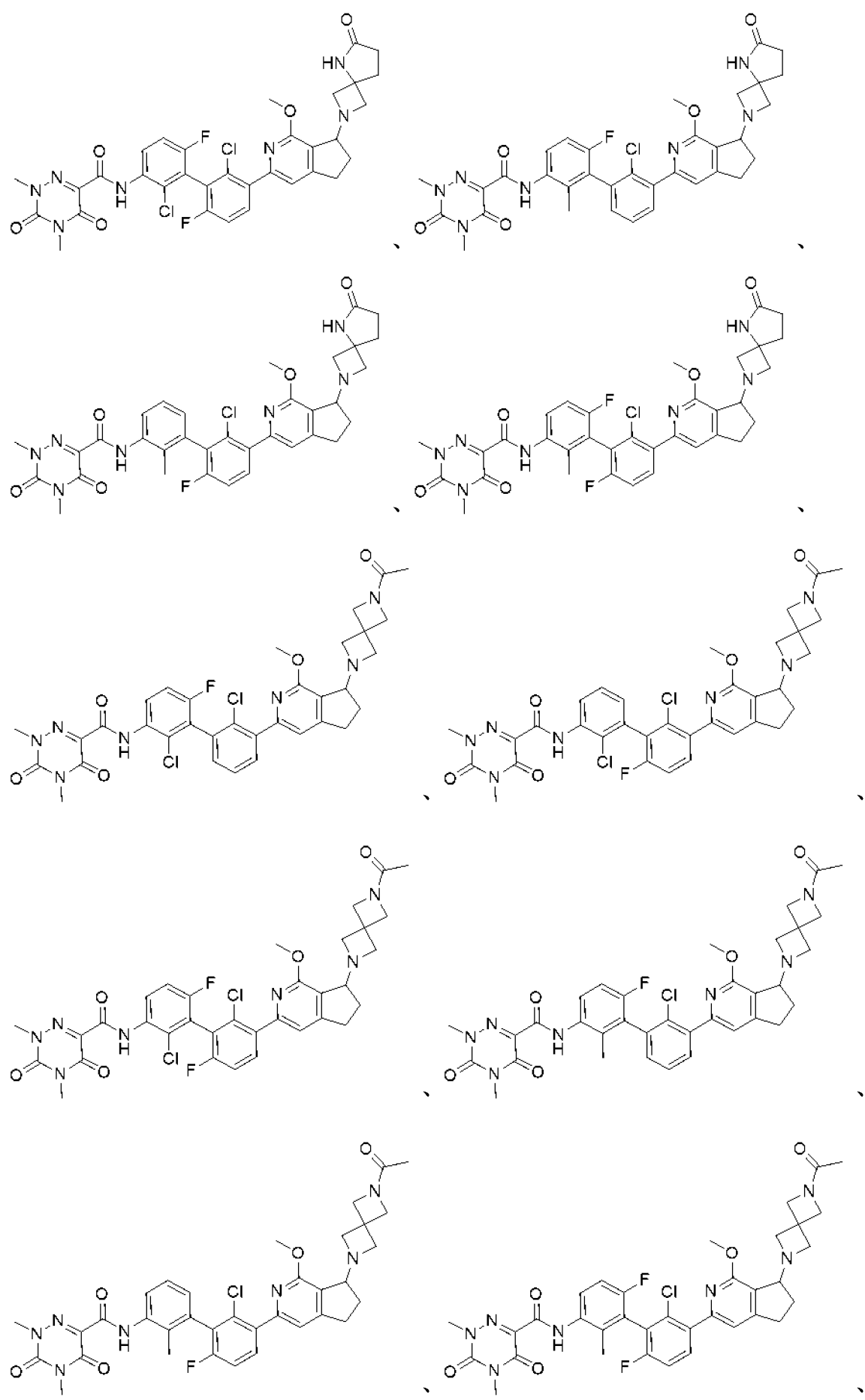


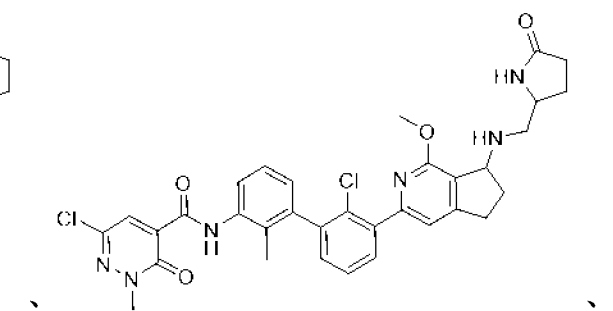
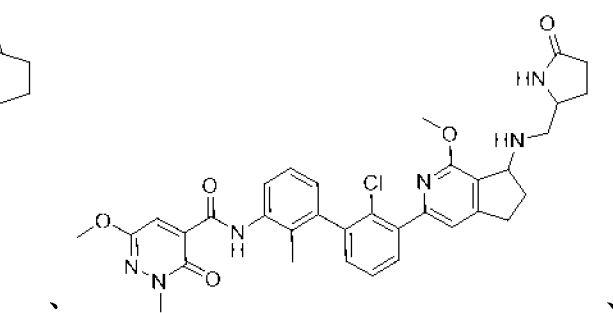
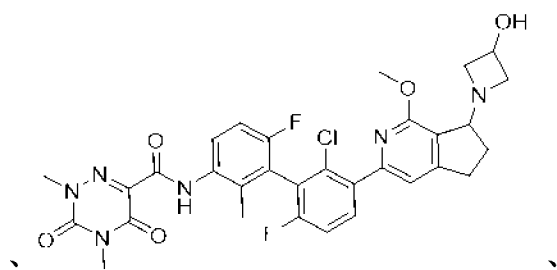
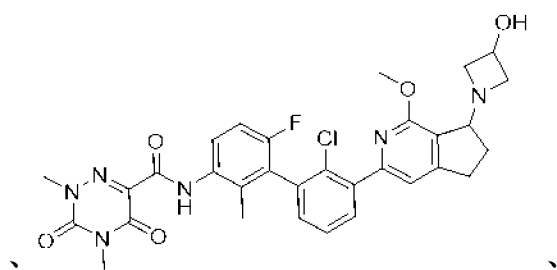
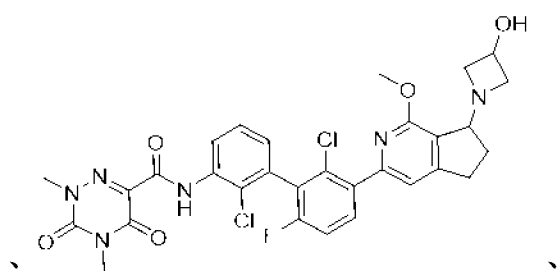


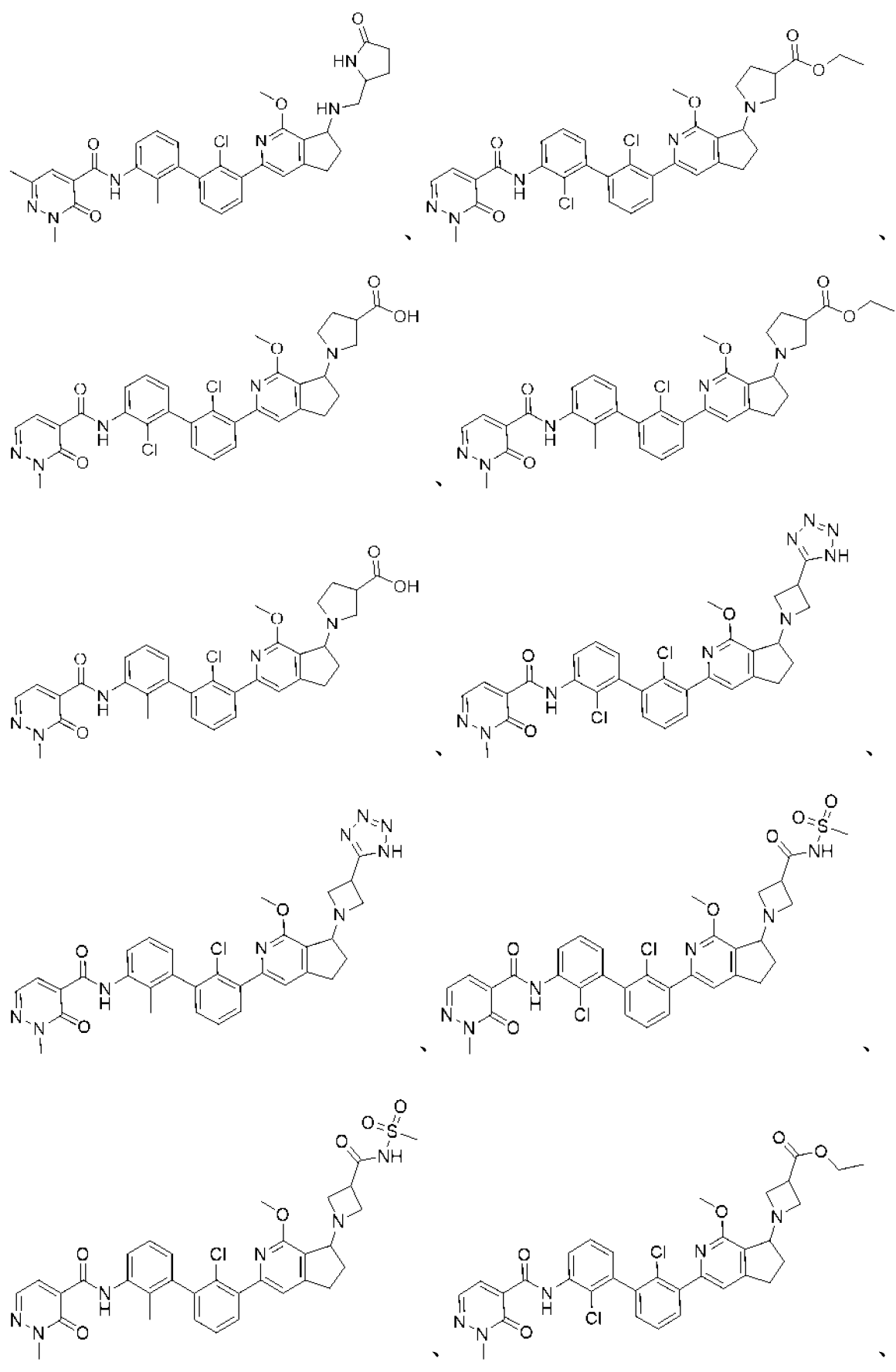


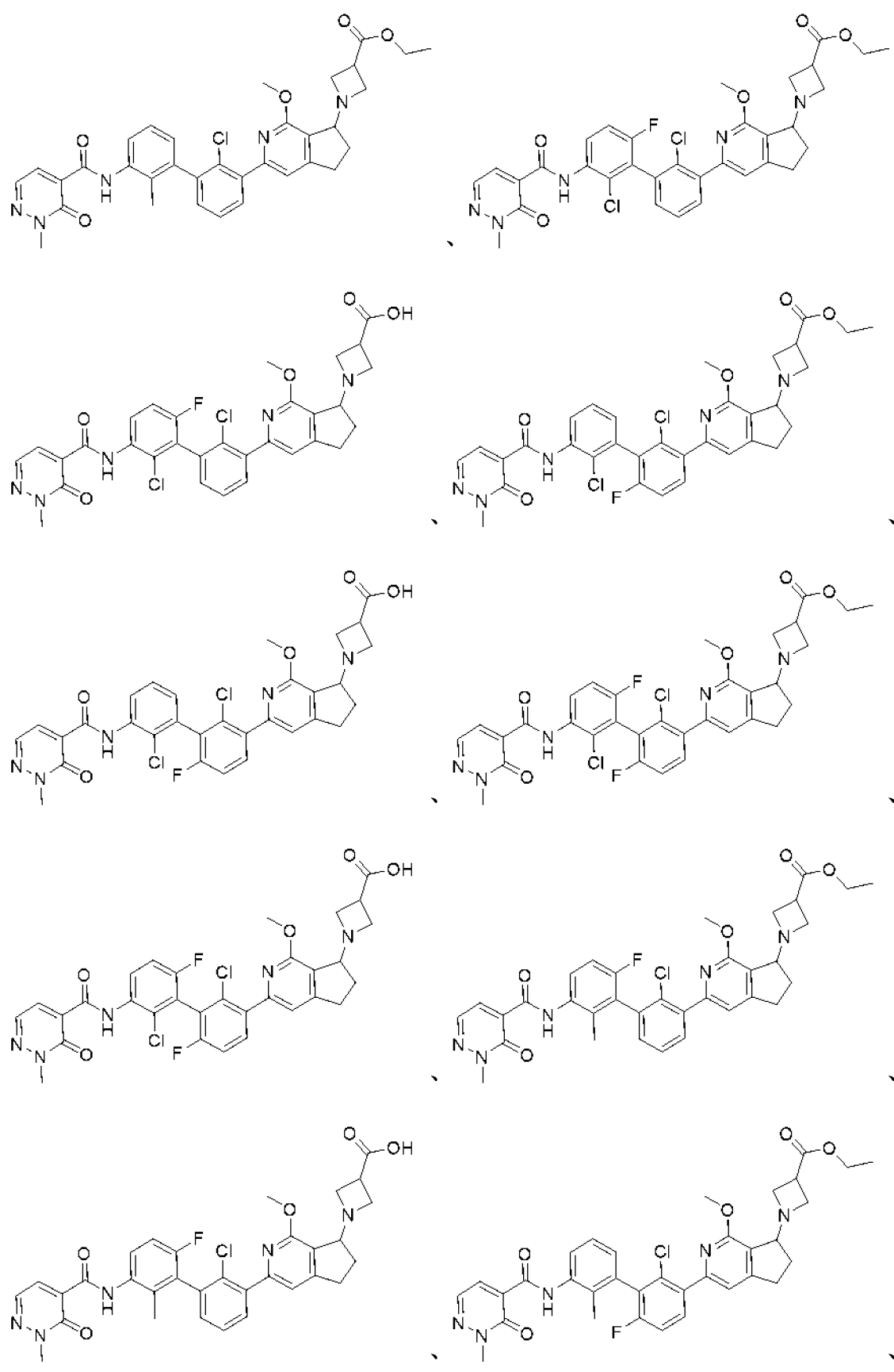


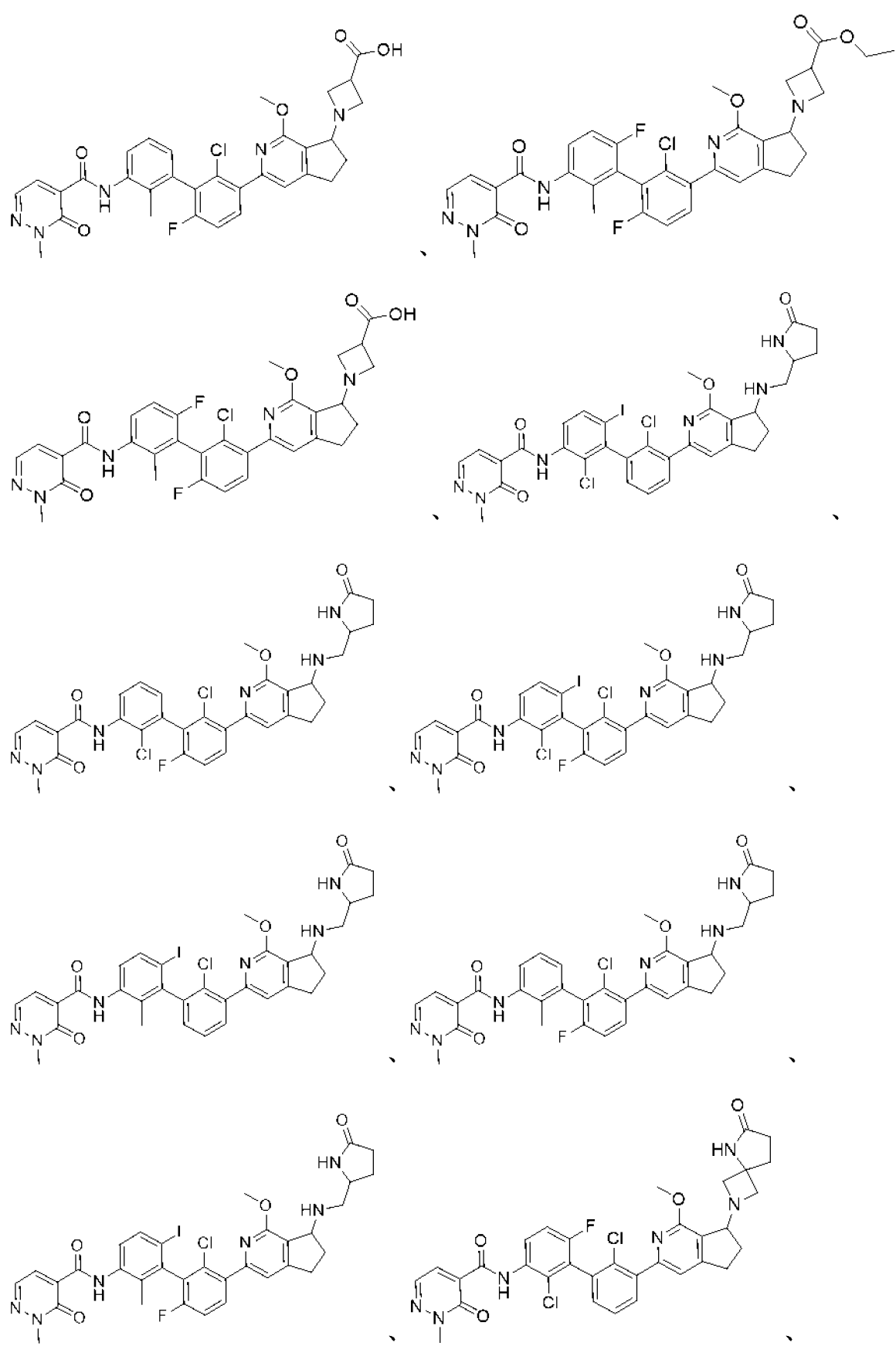


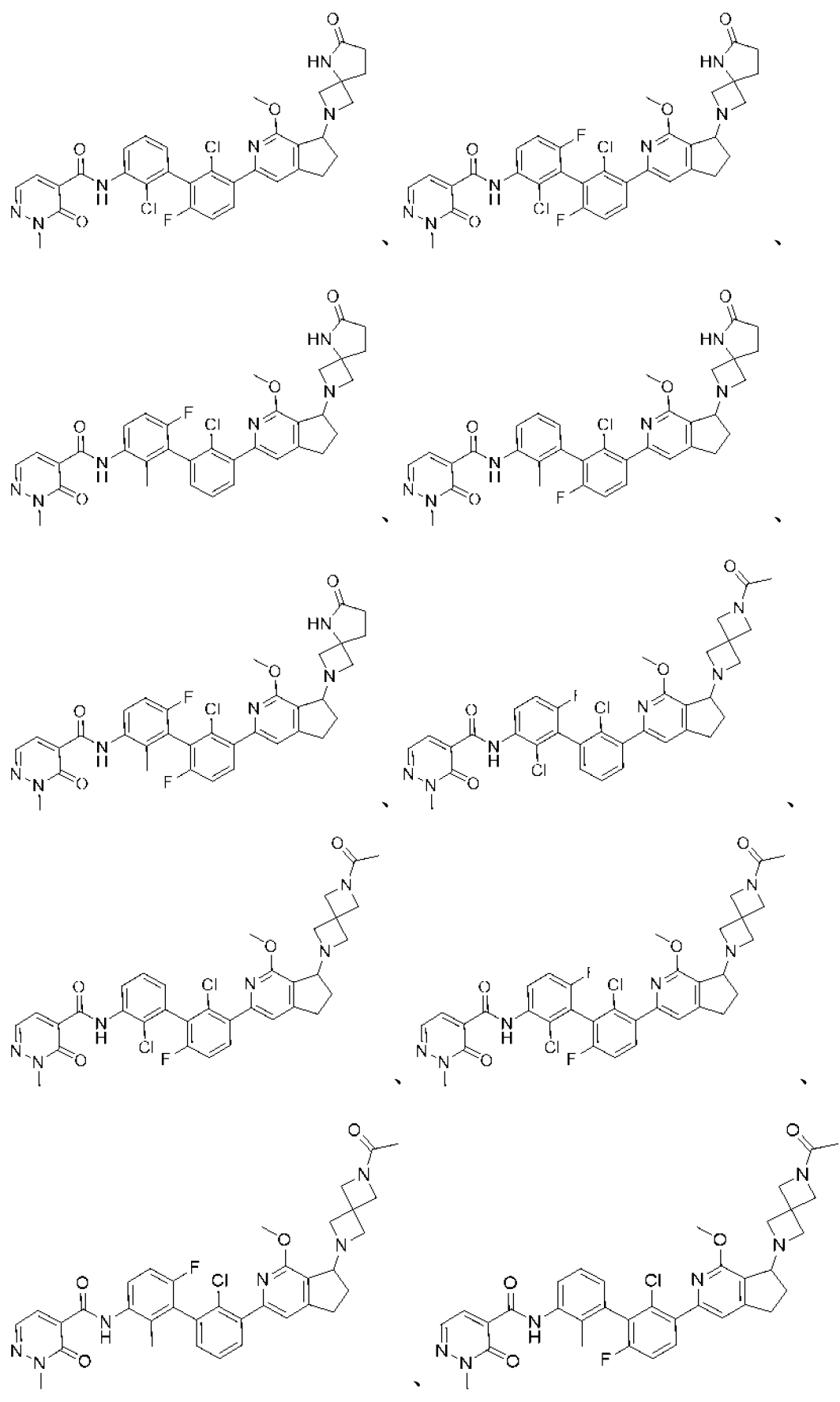


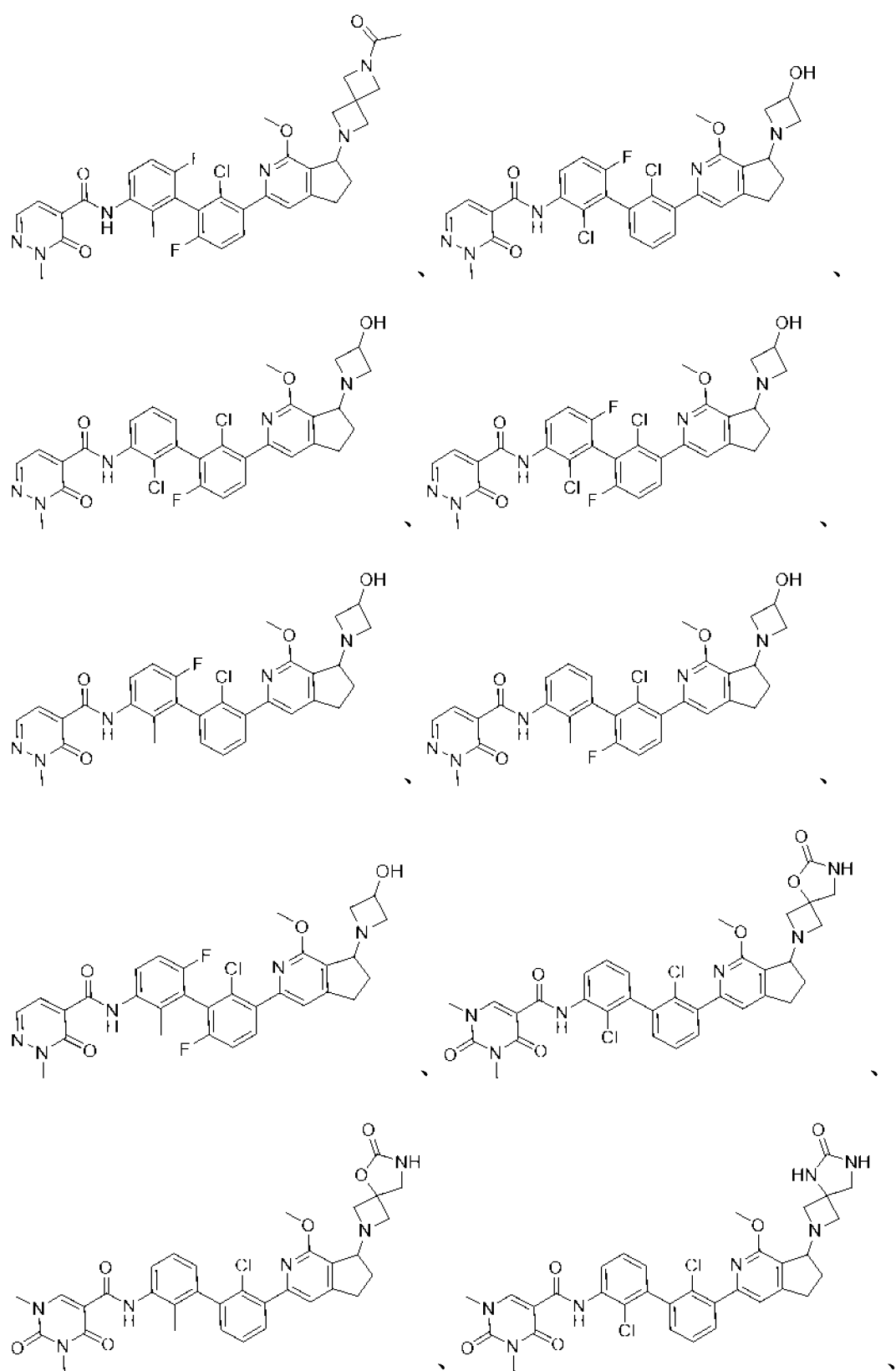








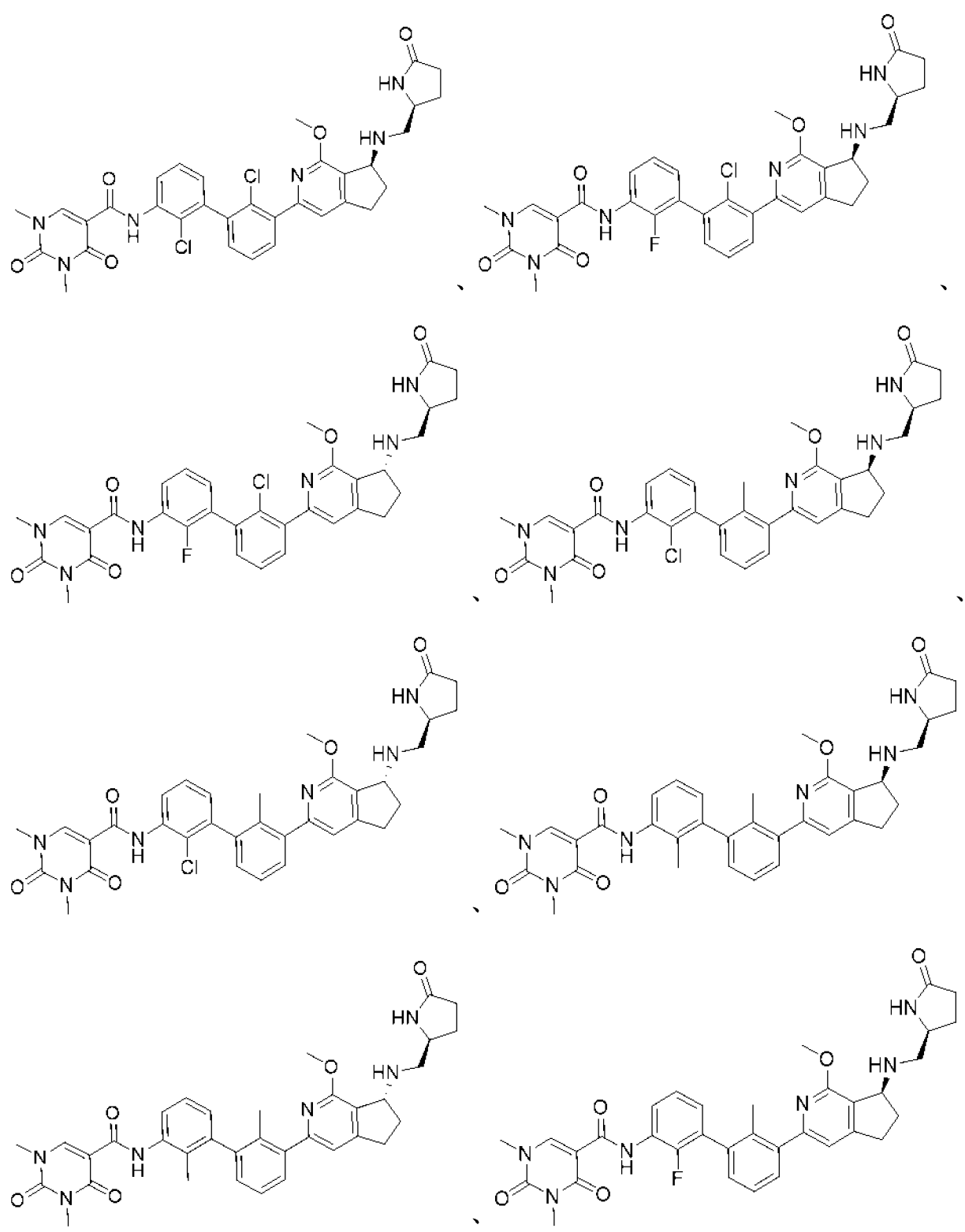


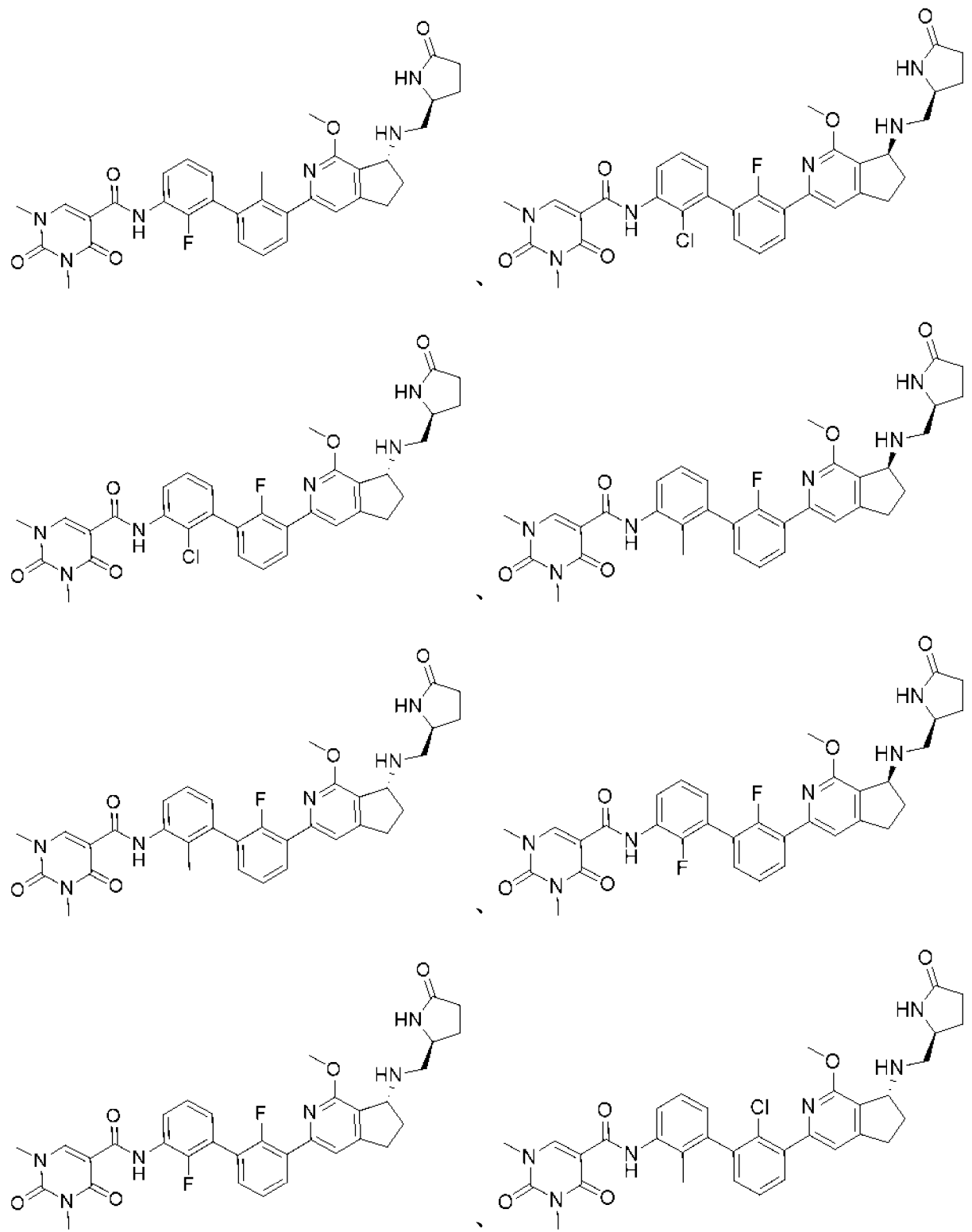


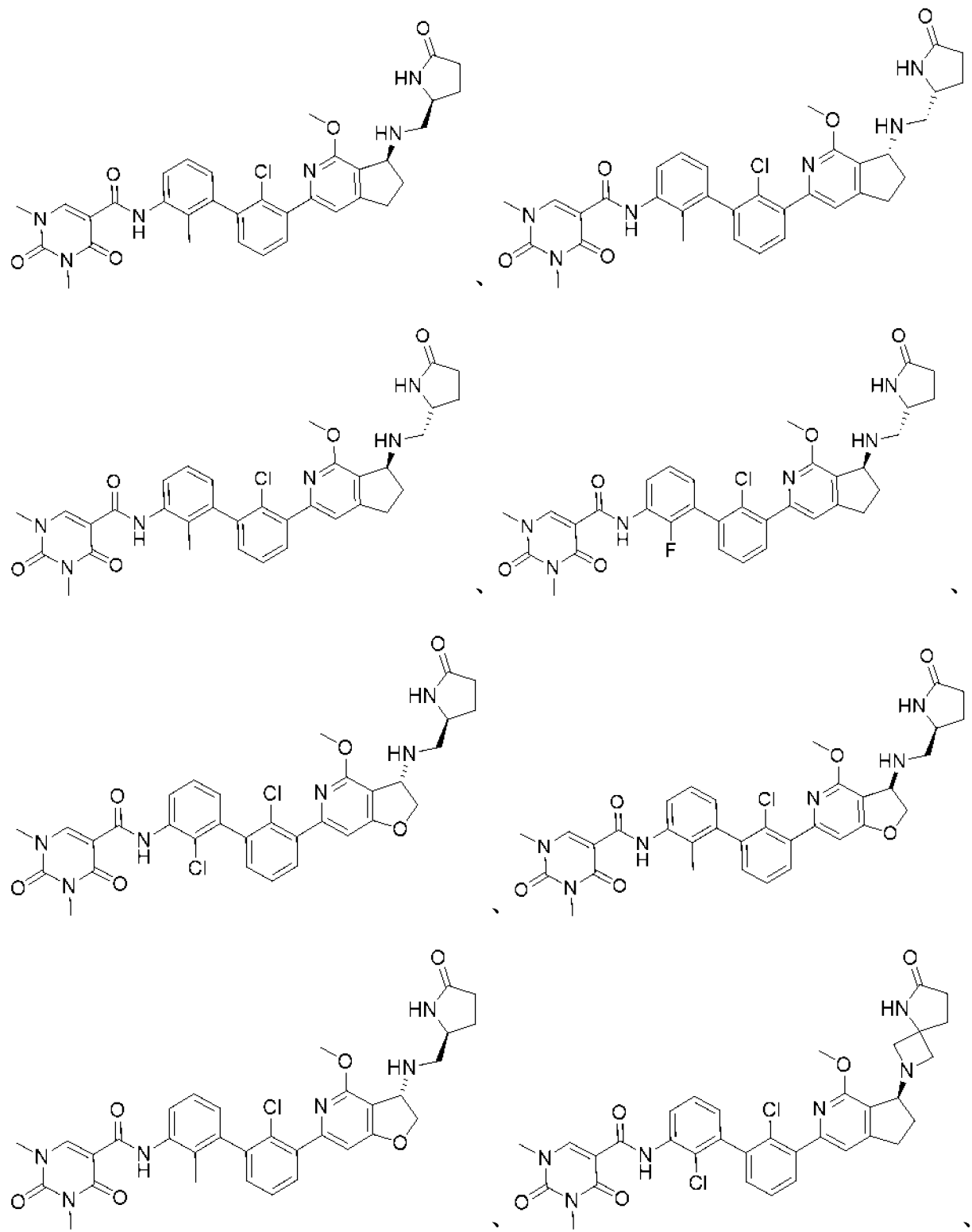
任一者之醫藥上可接受之鹽。

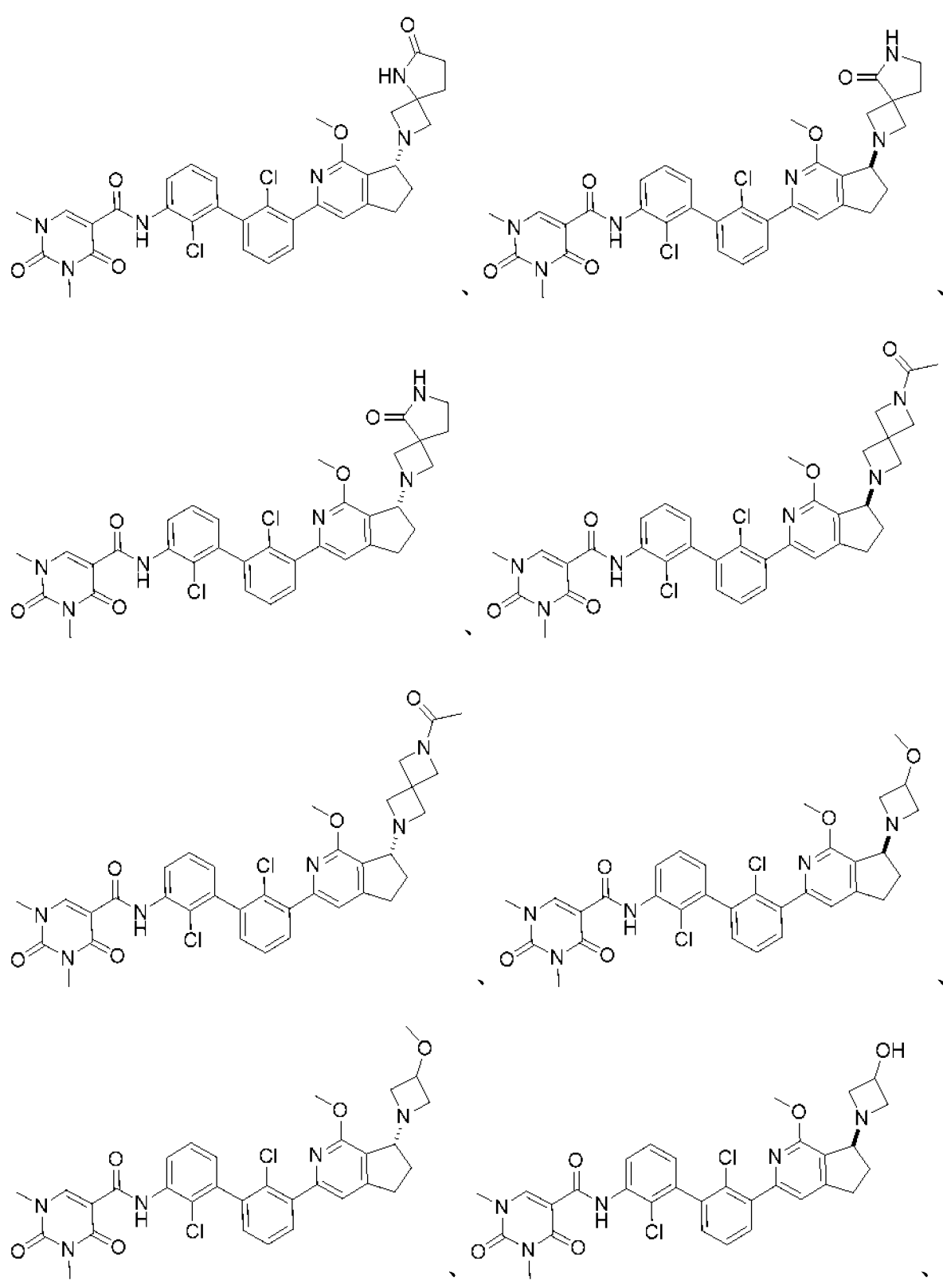
實施例144

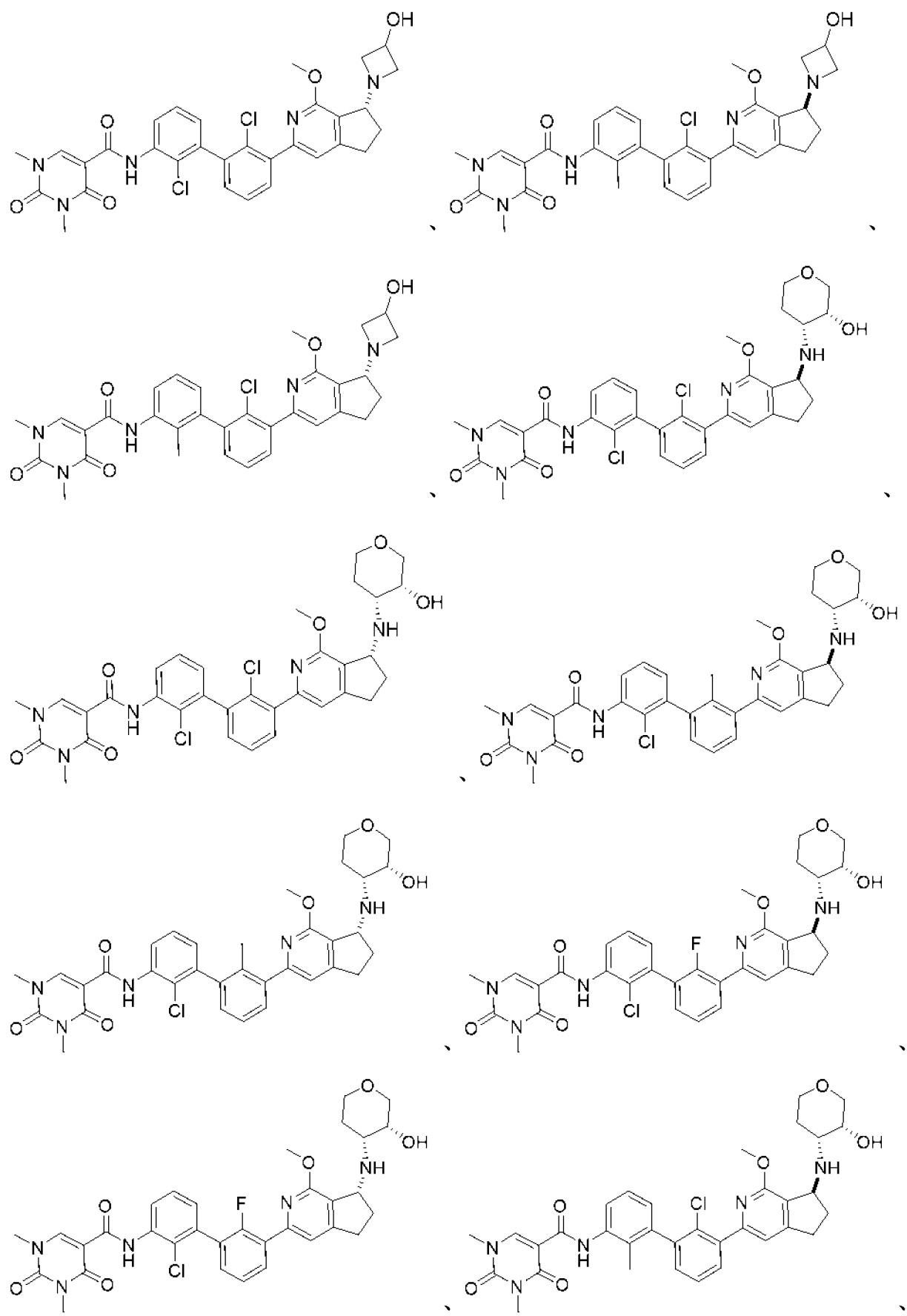
【0217】 實施例1之化合物，其係選自：

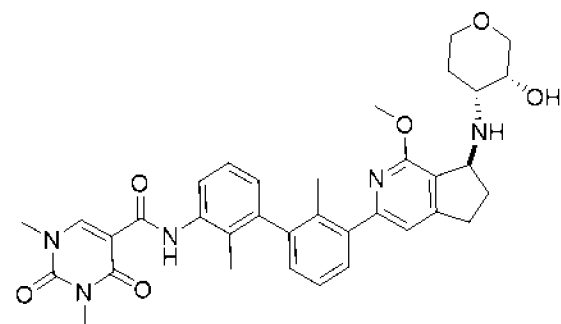
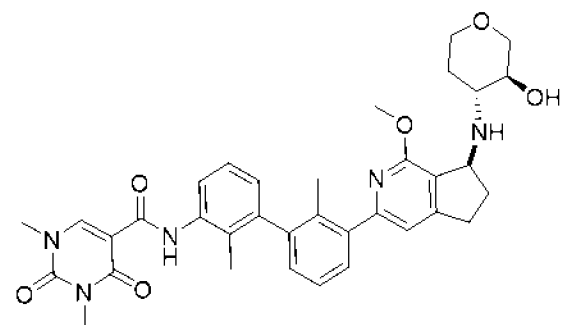
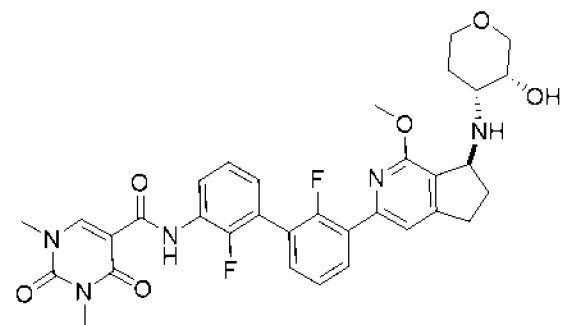
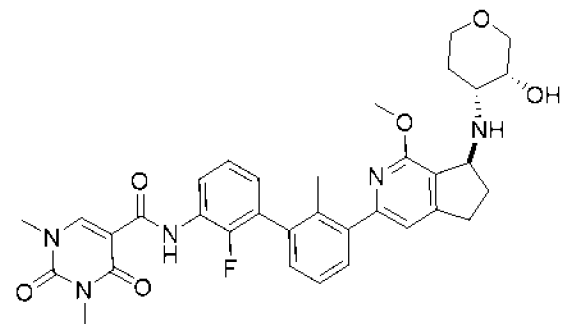
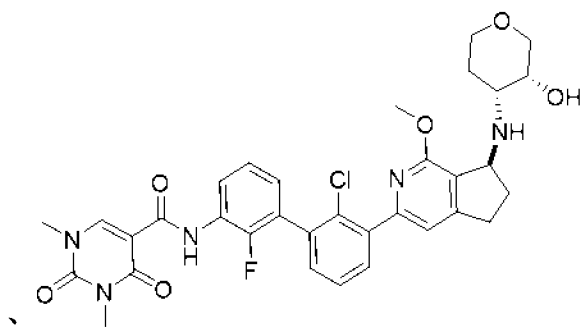


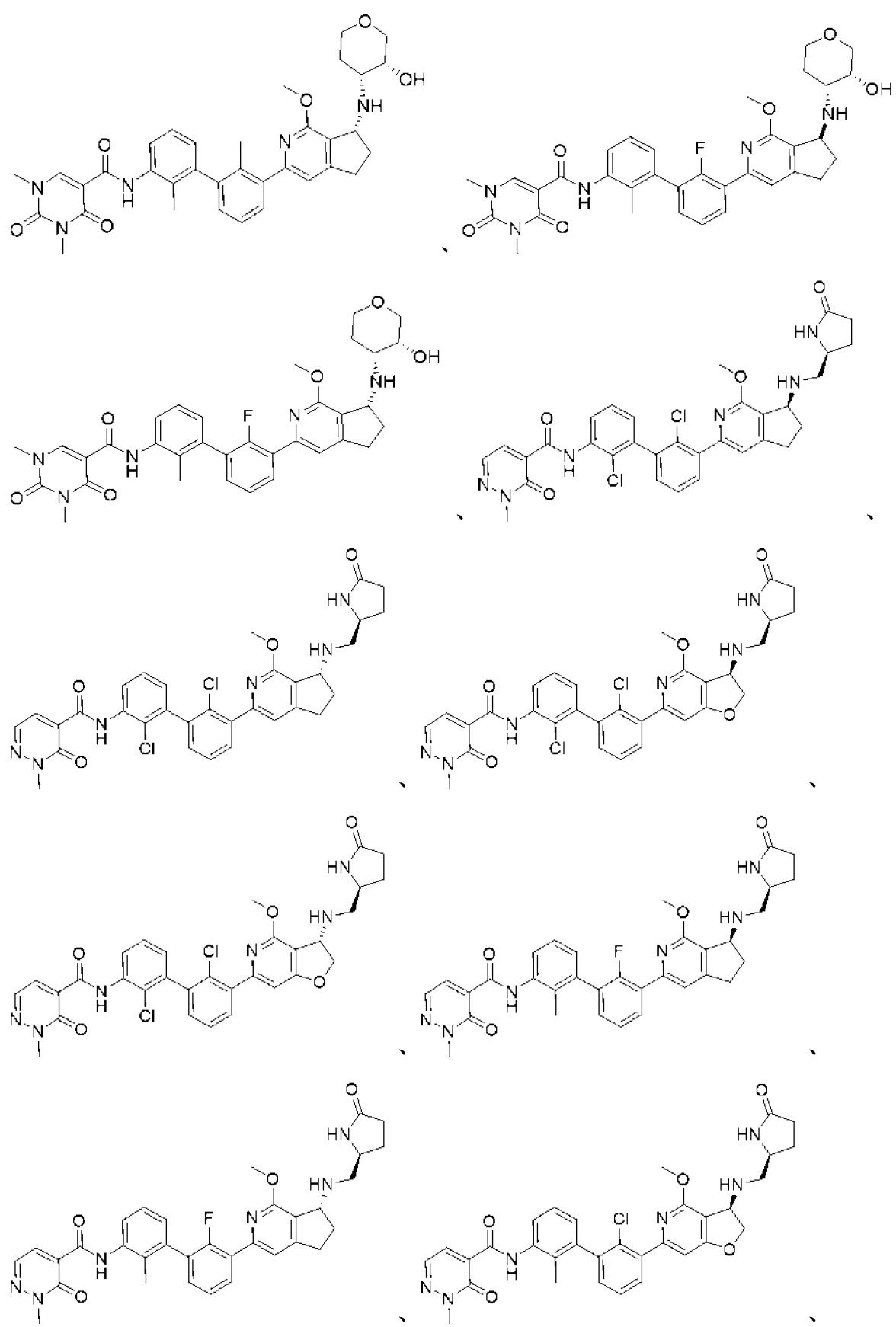


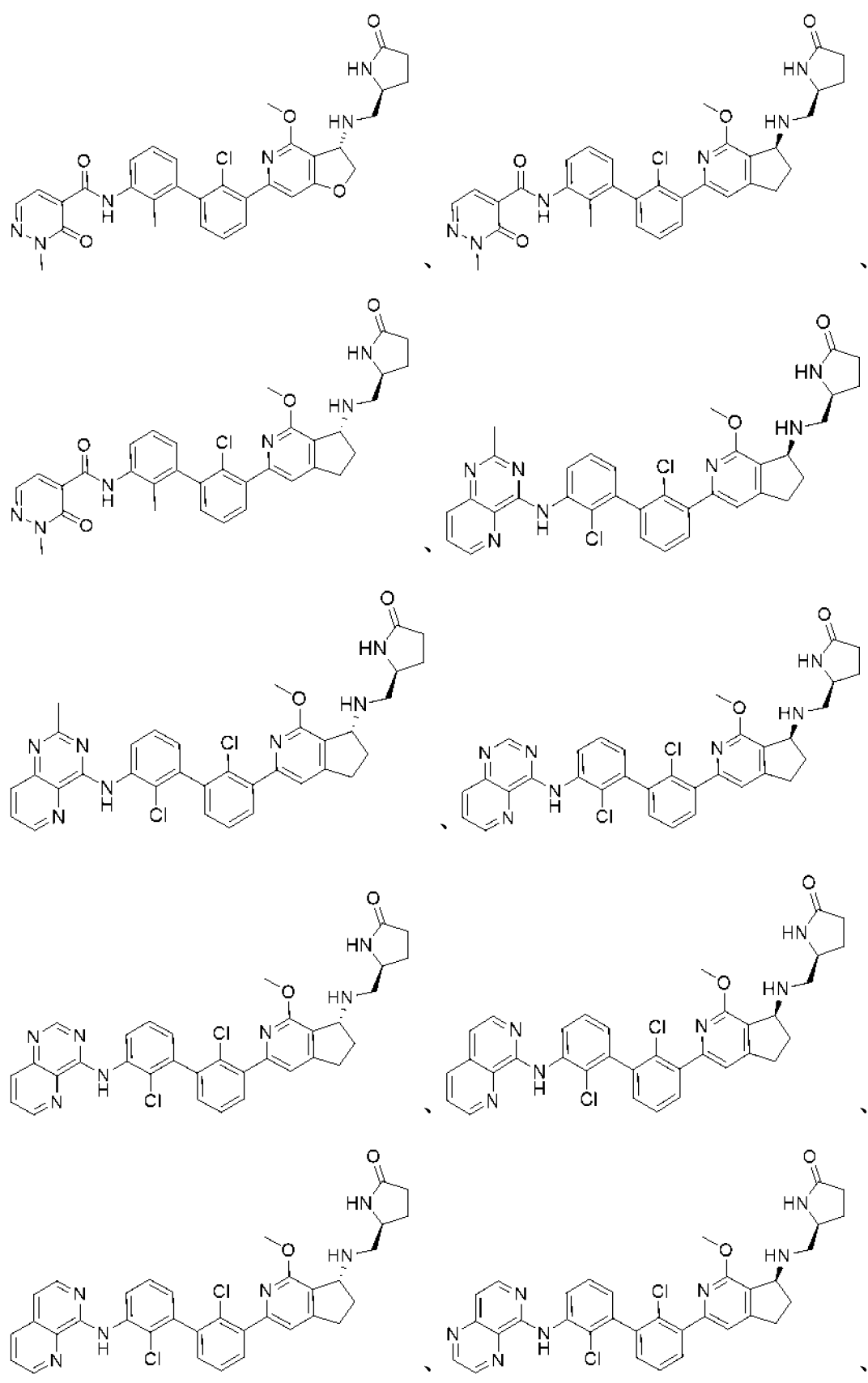


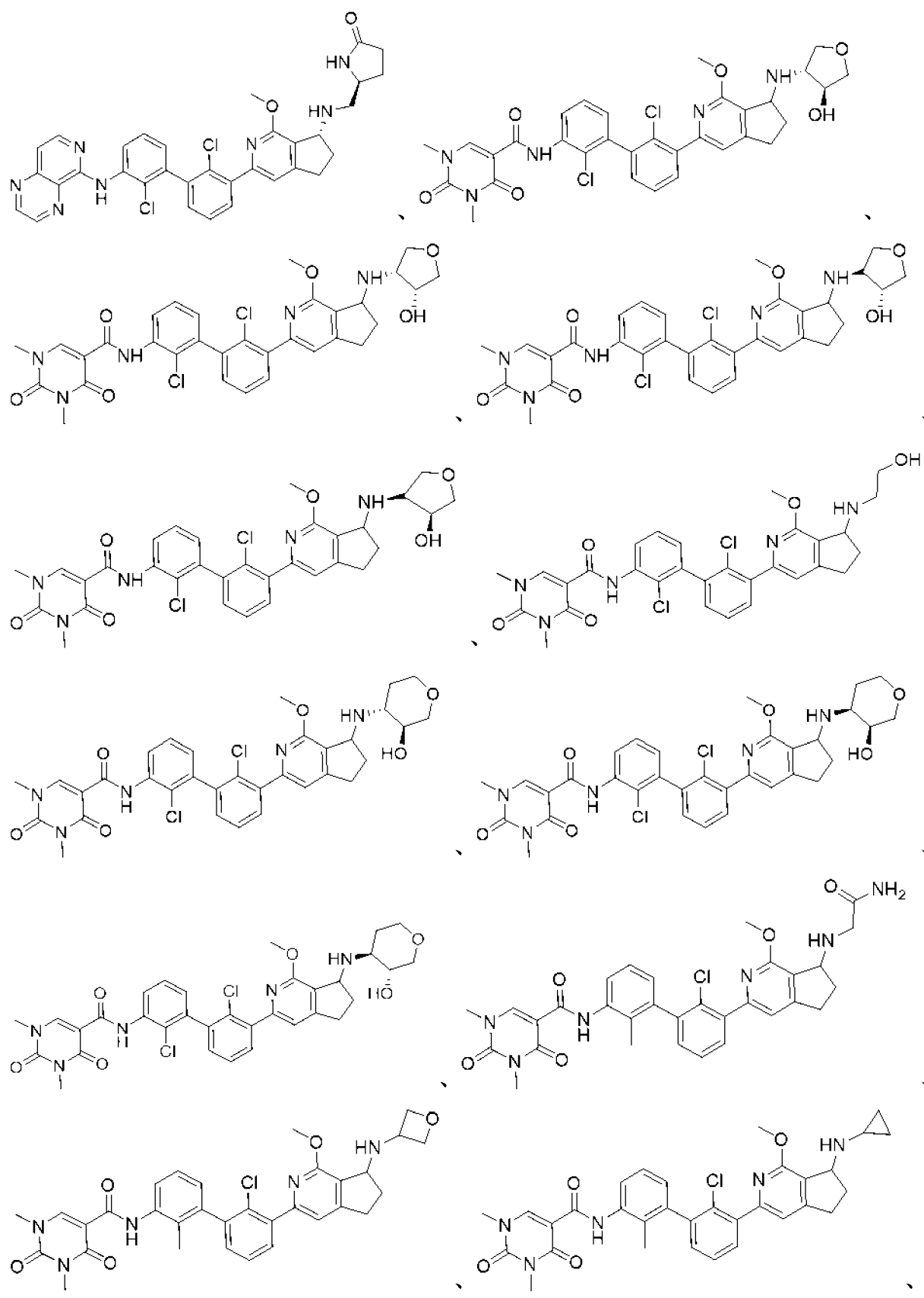


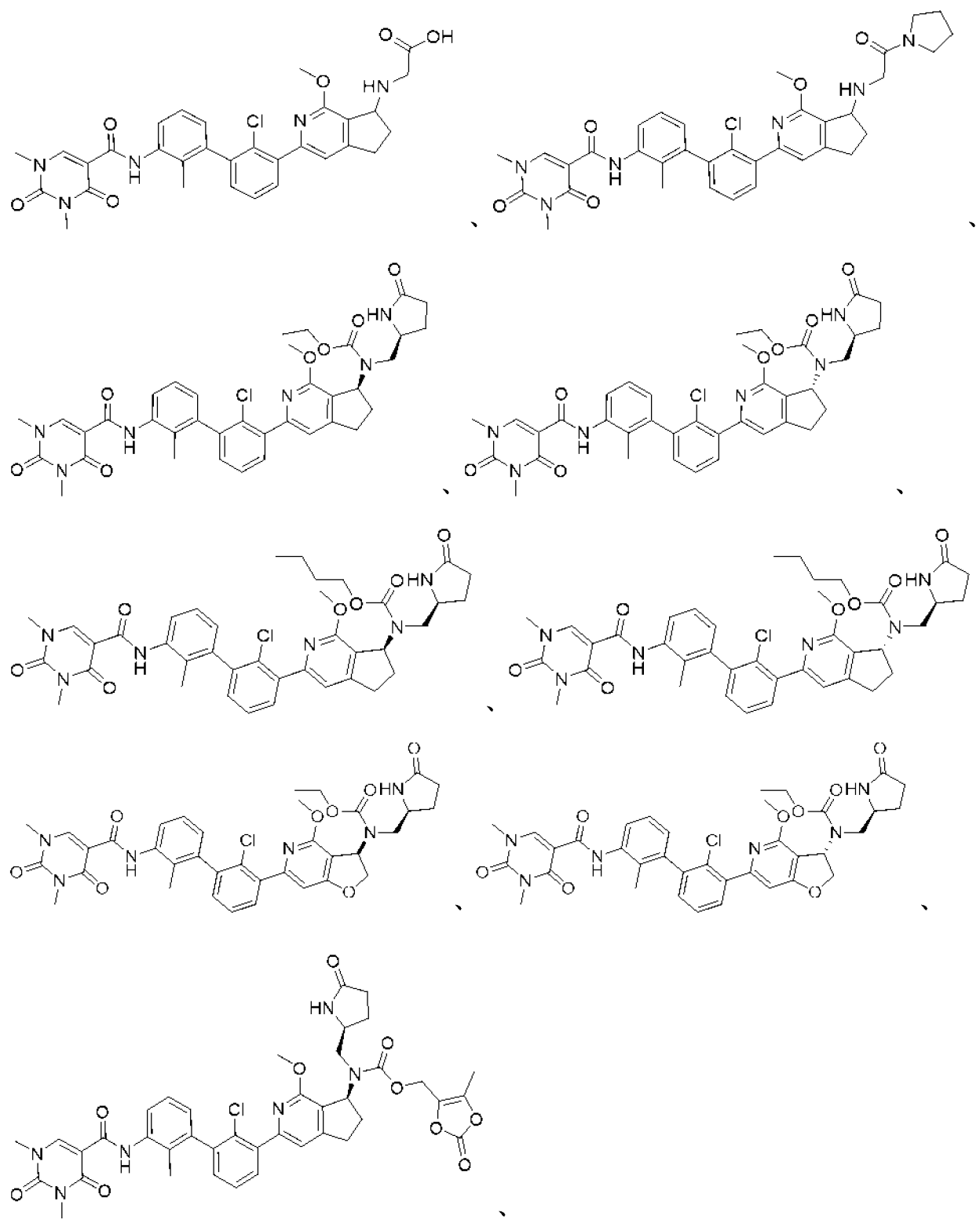


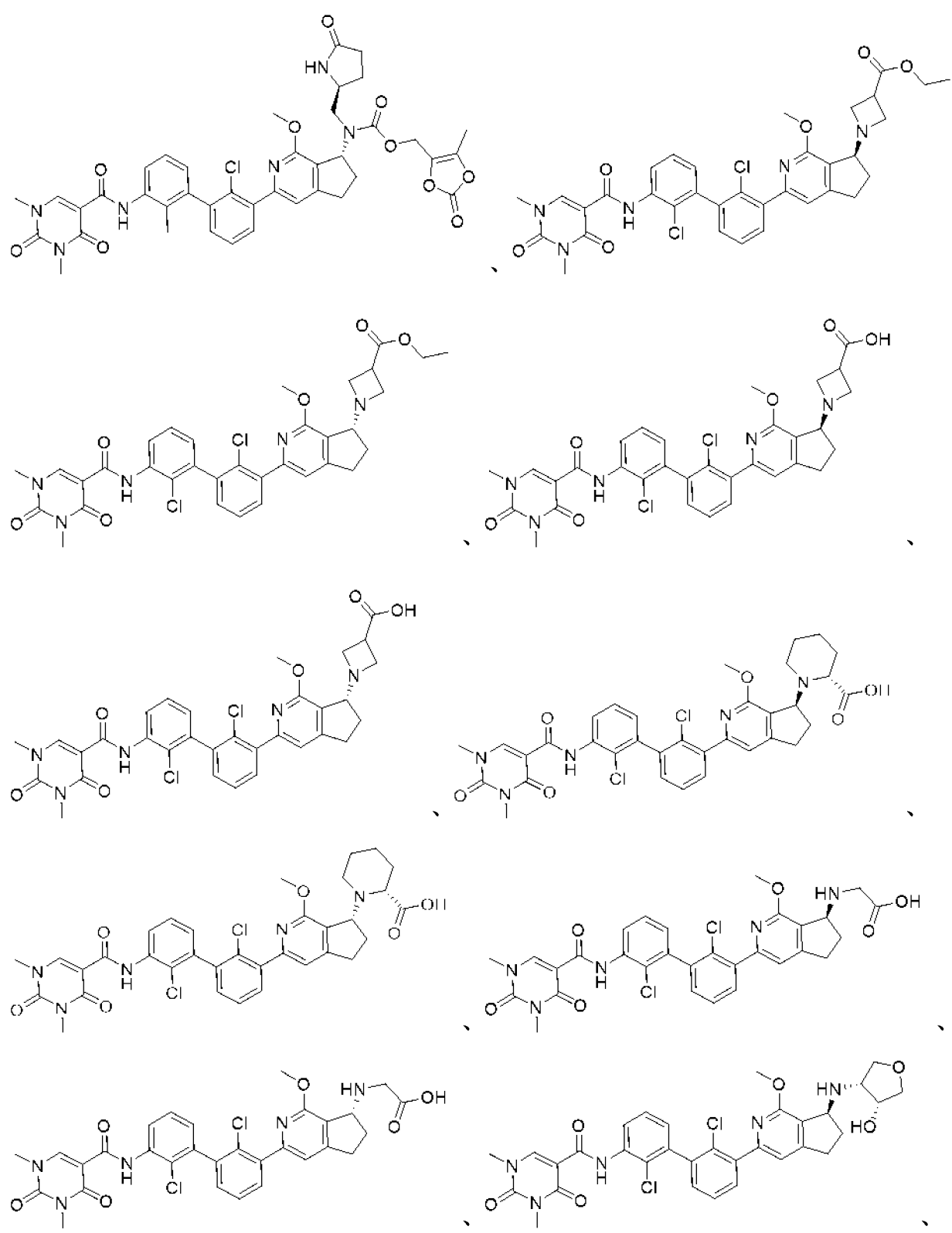


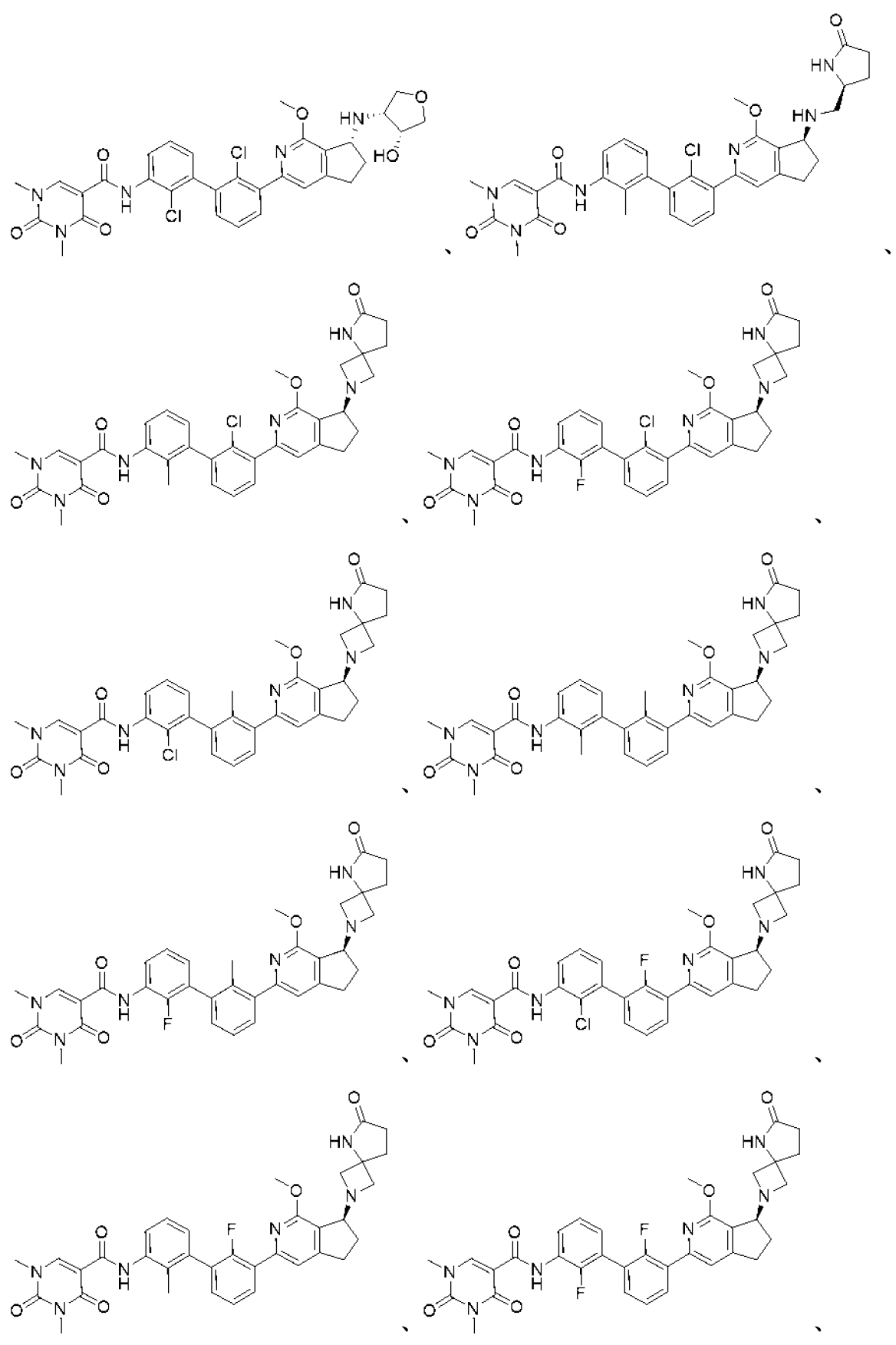


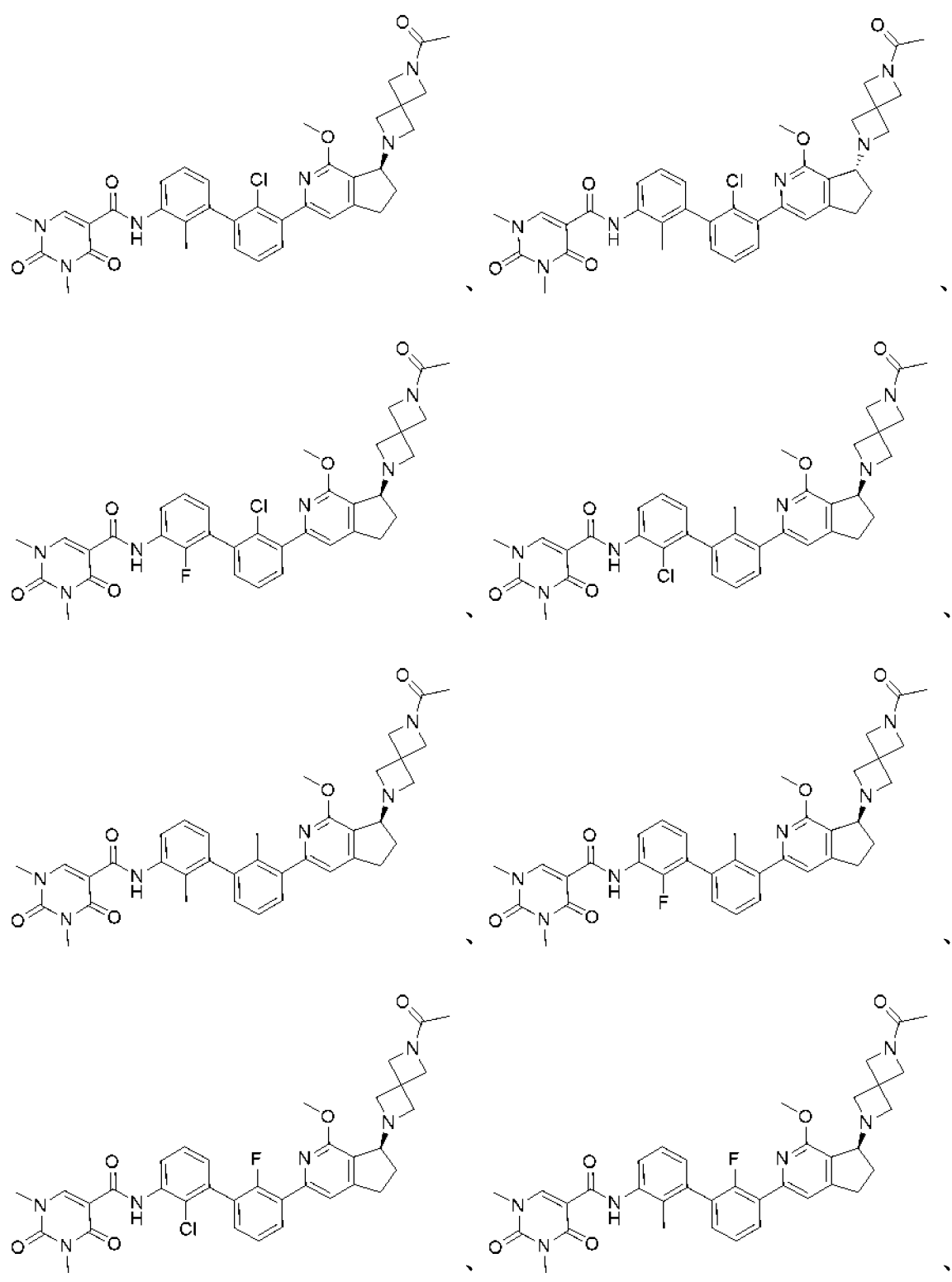


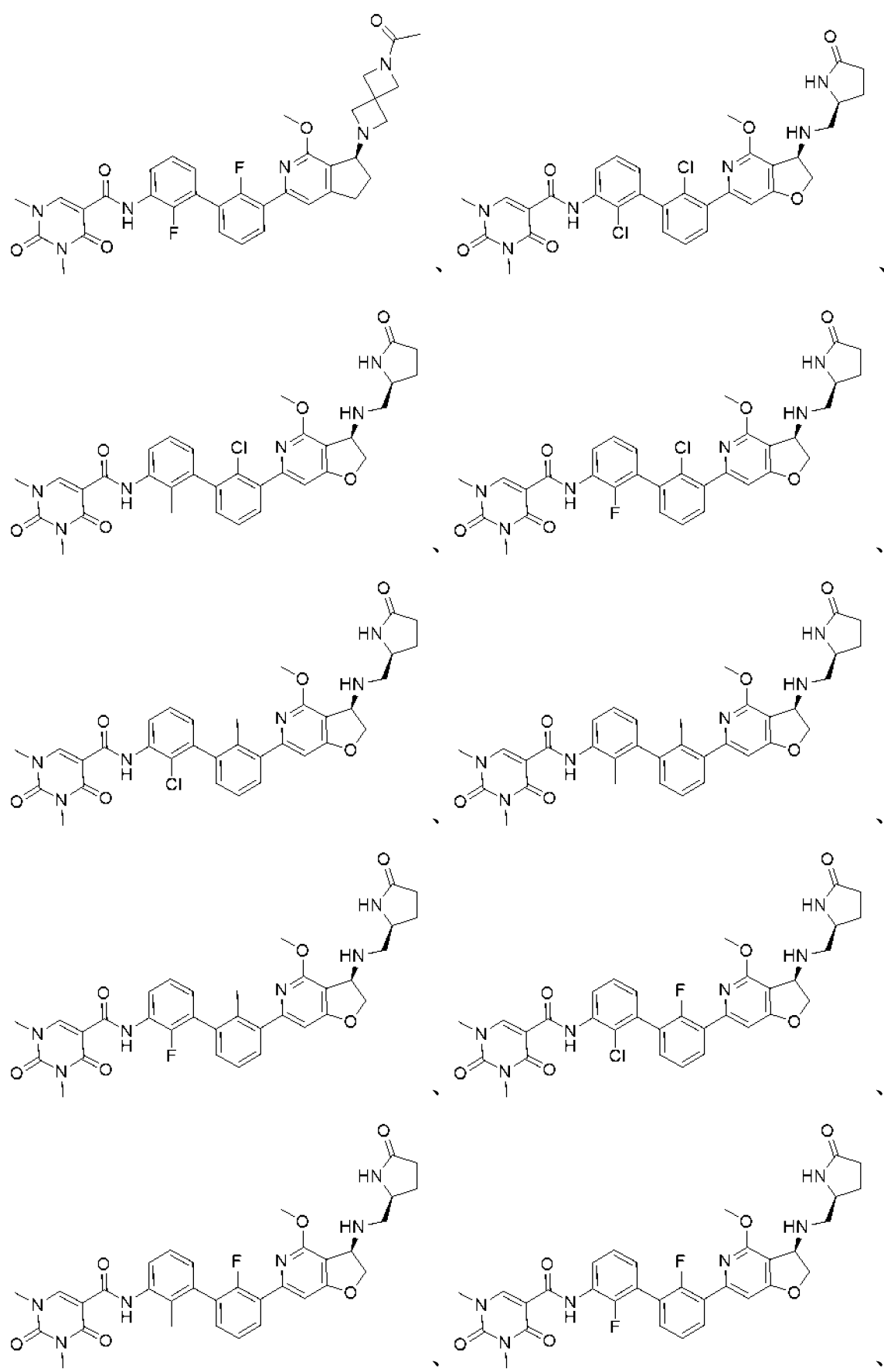


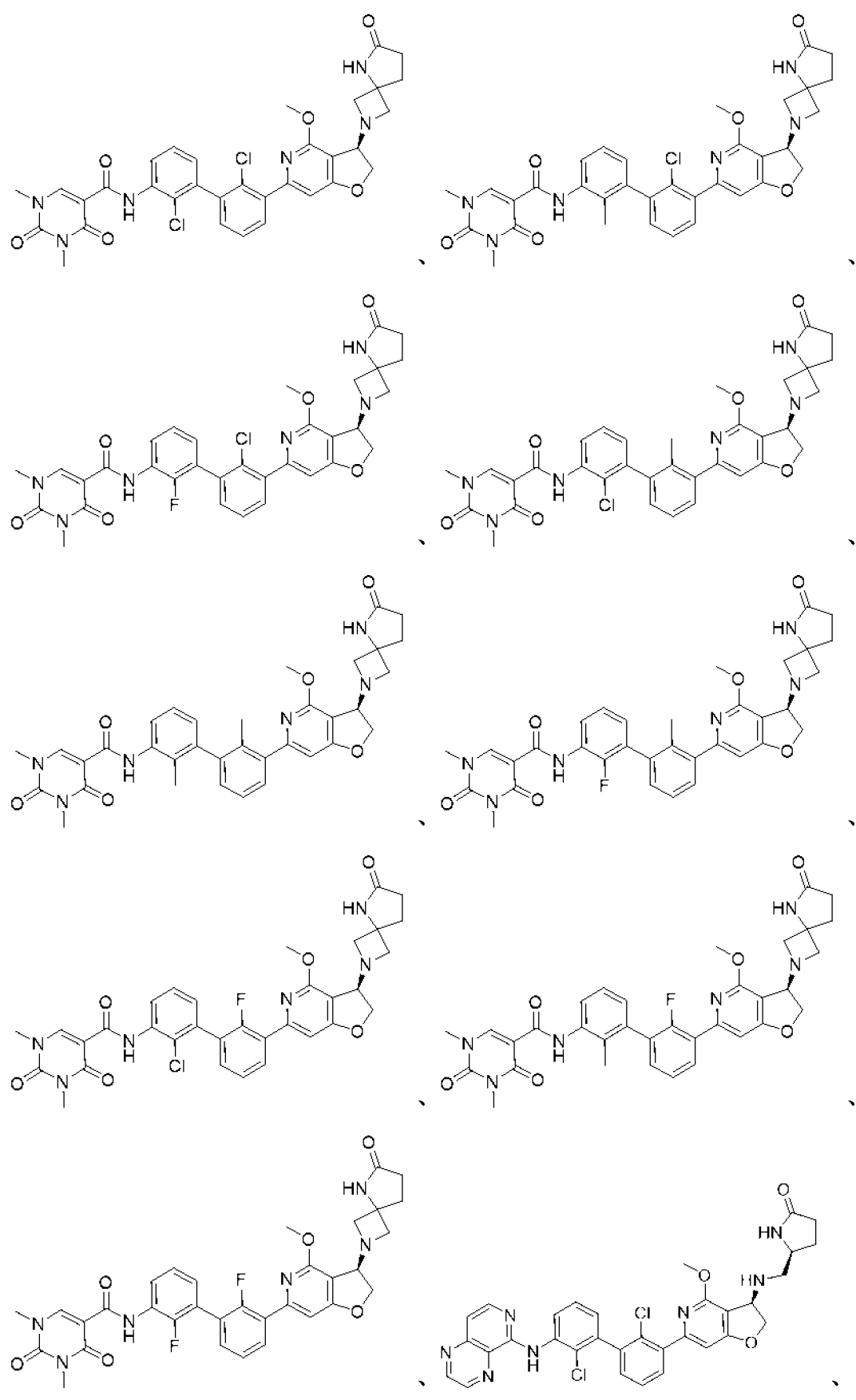


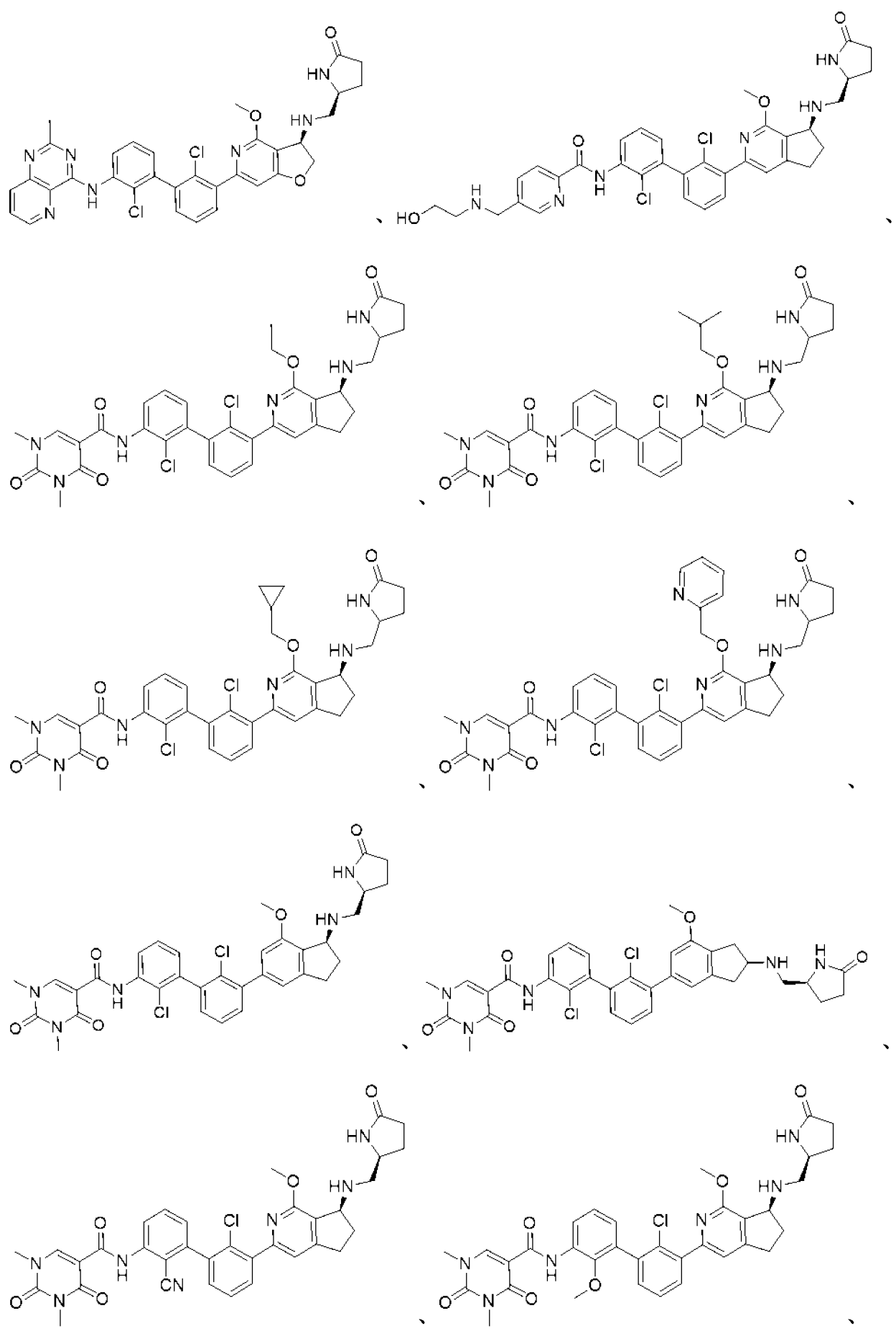


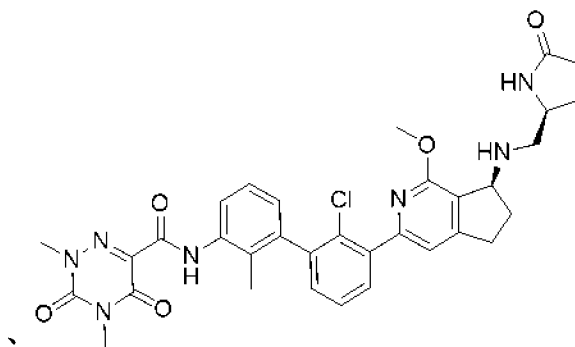
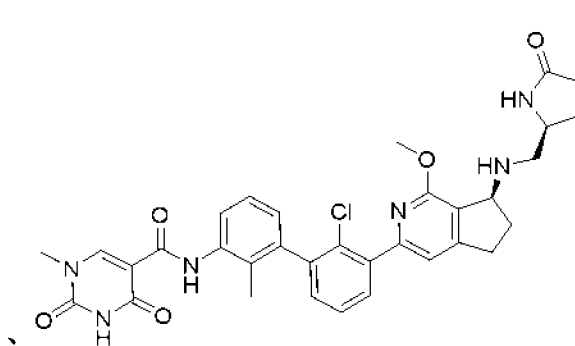
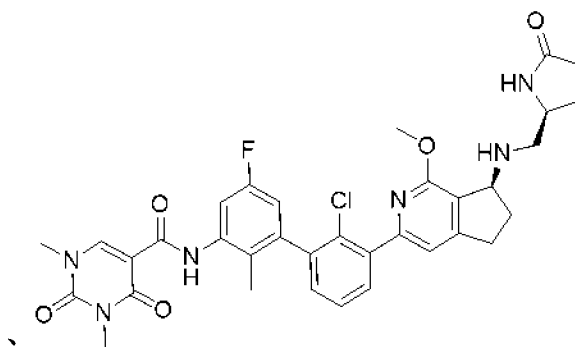
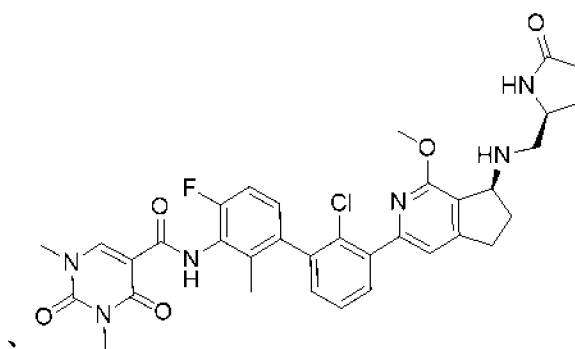


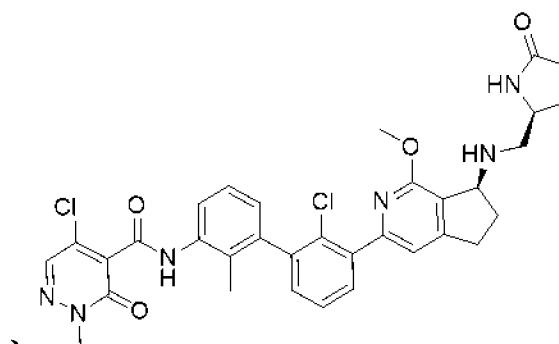
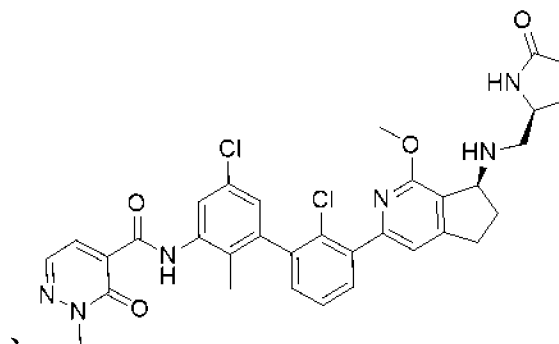
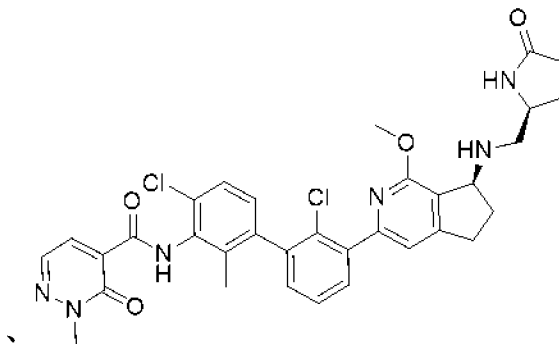
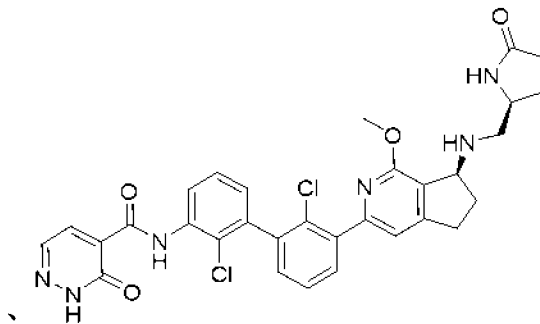


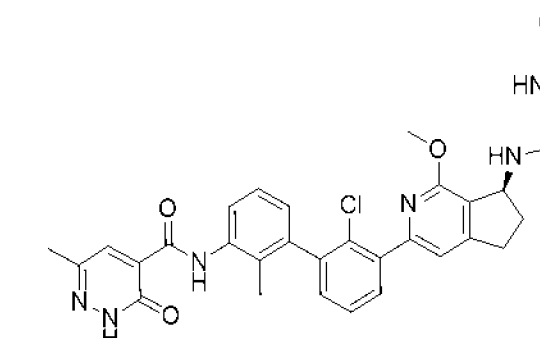
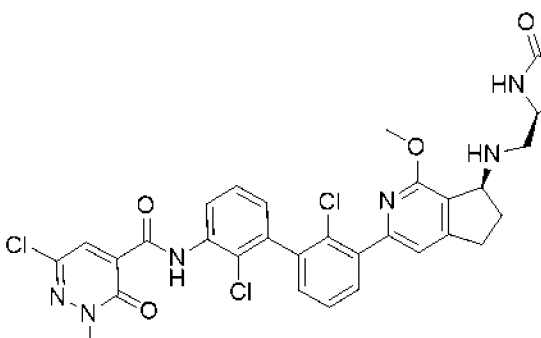
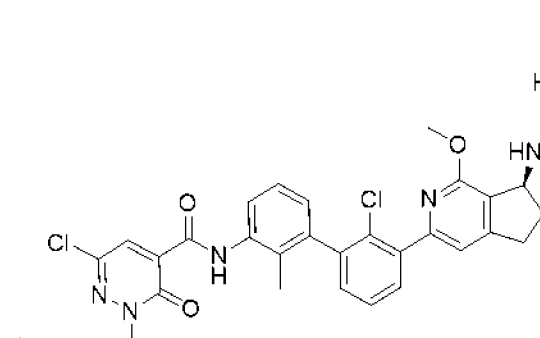
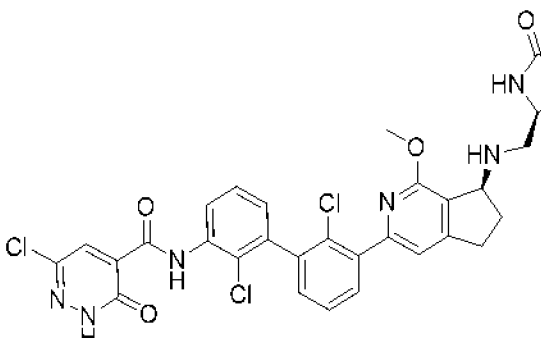
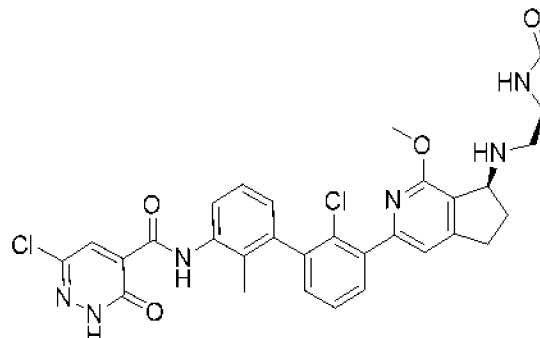
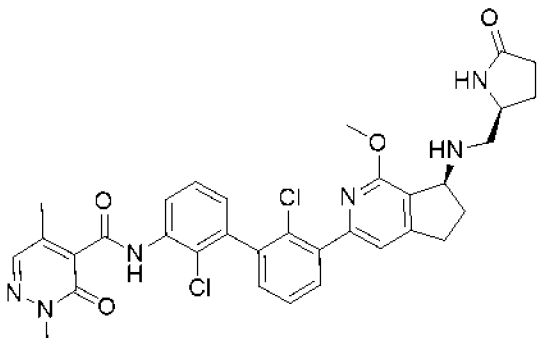
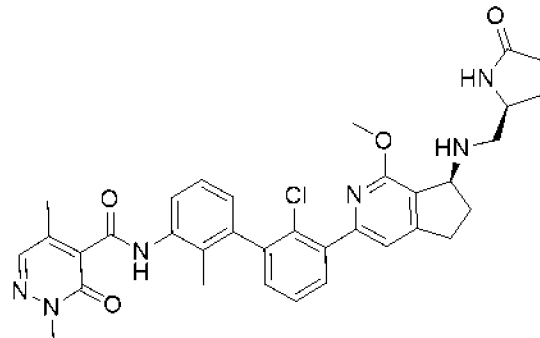
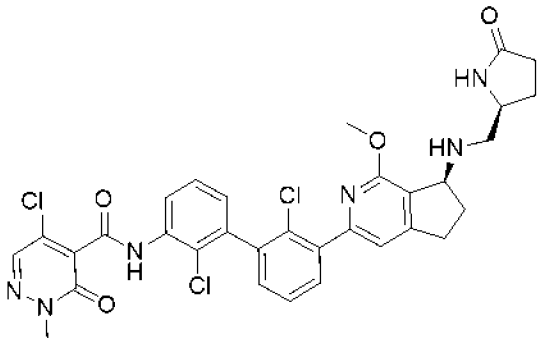


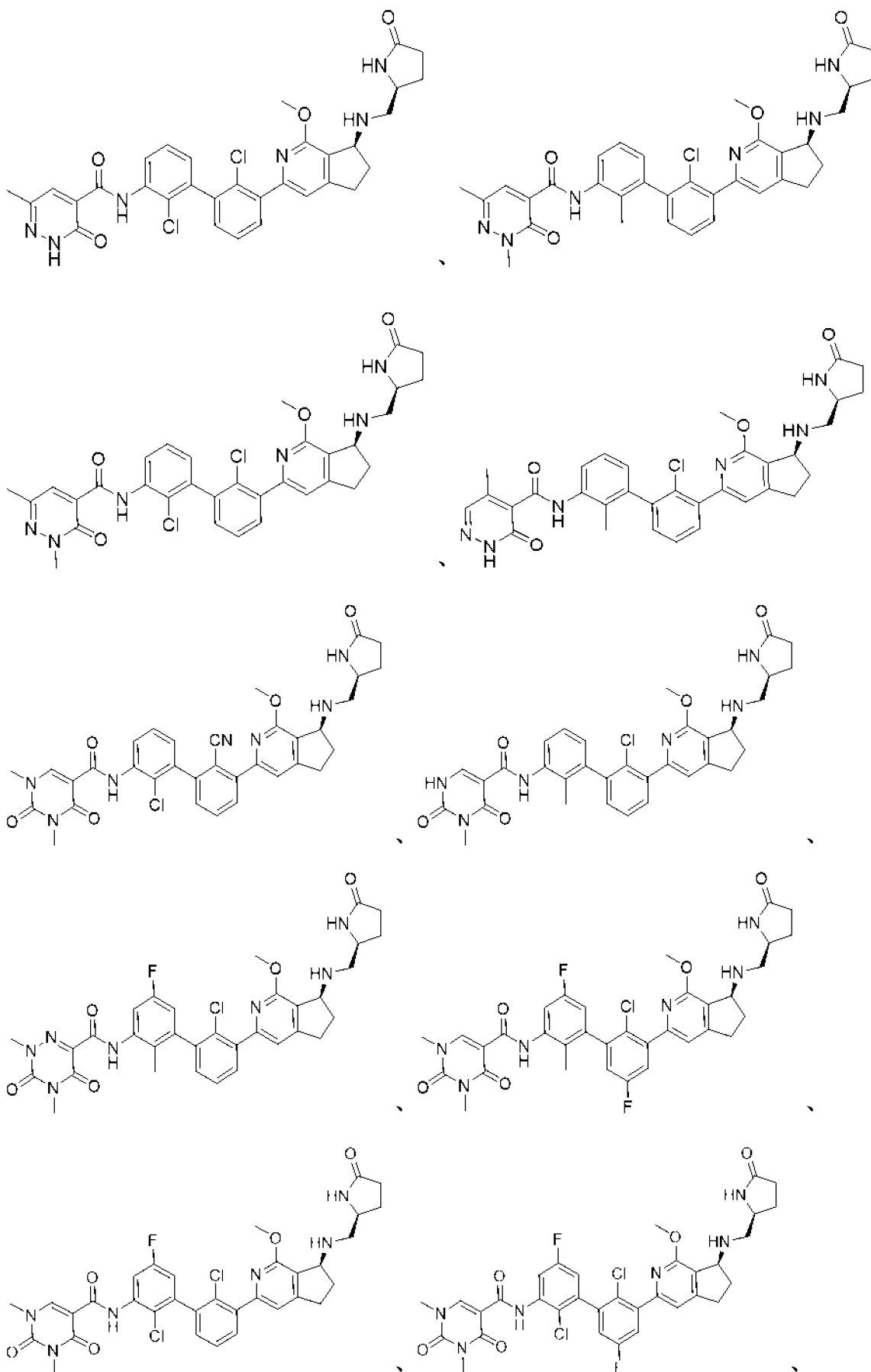


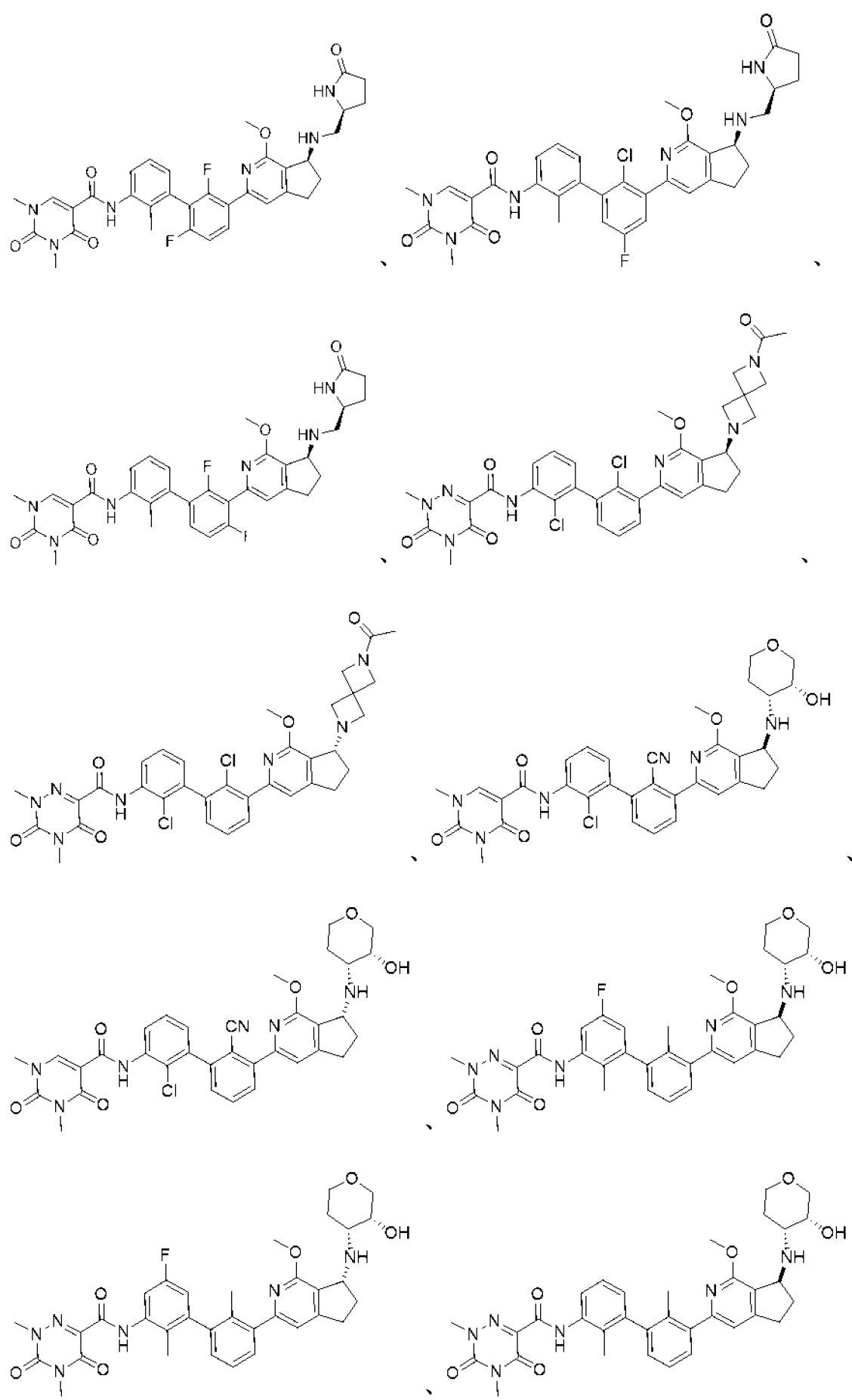


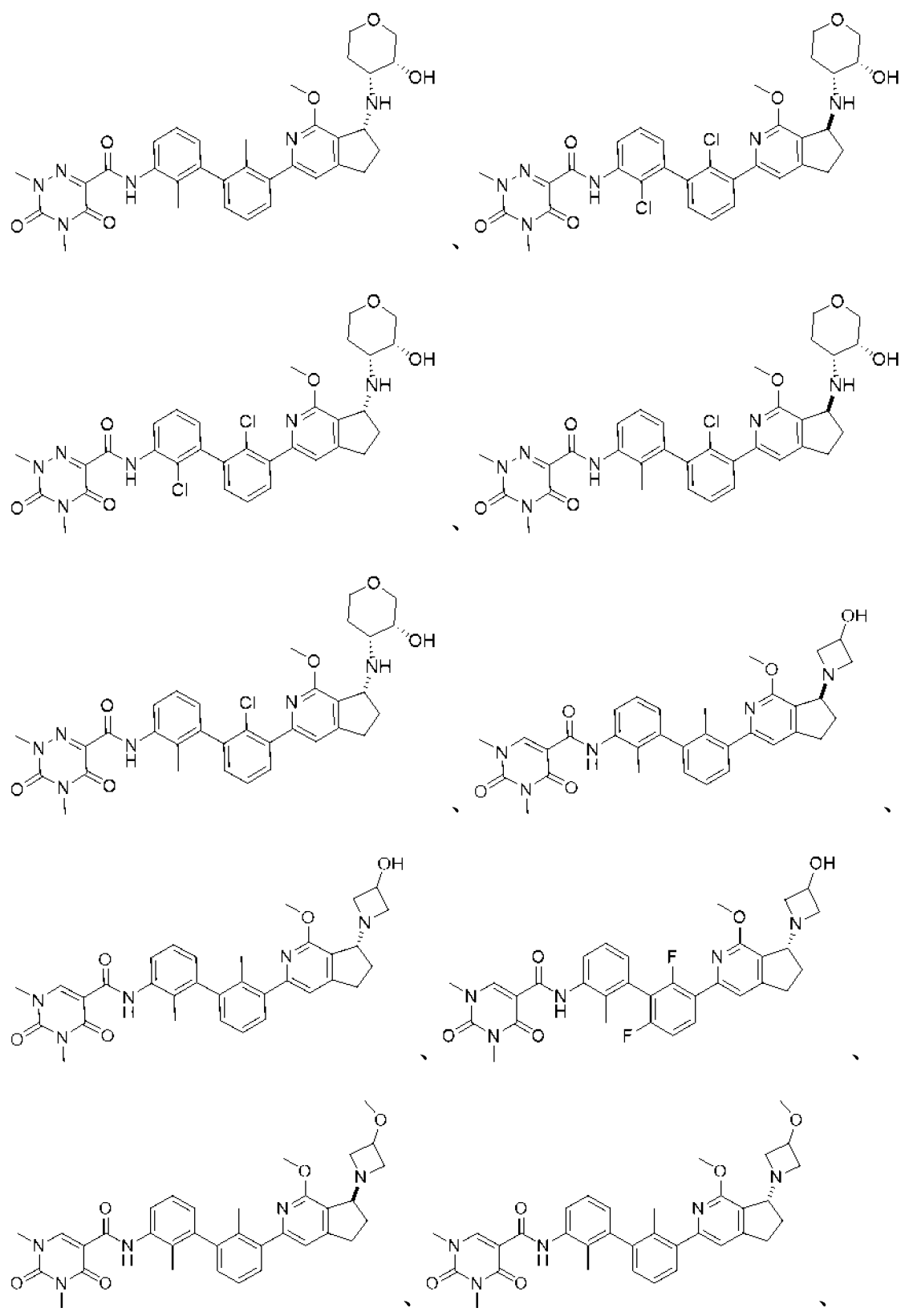


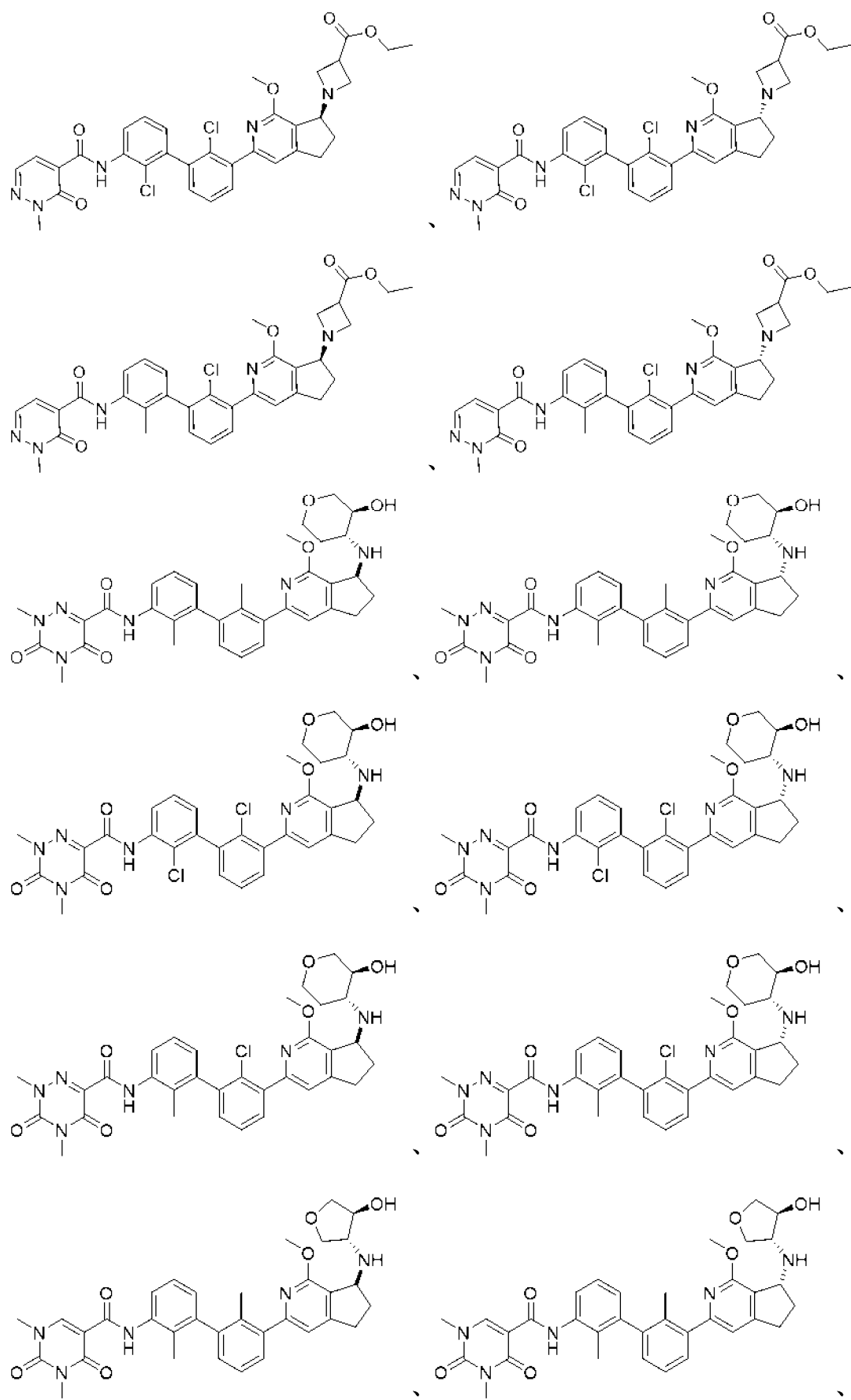


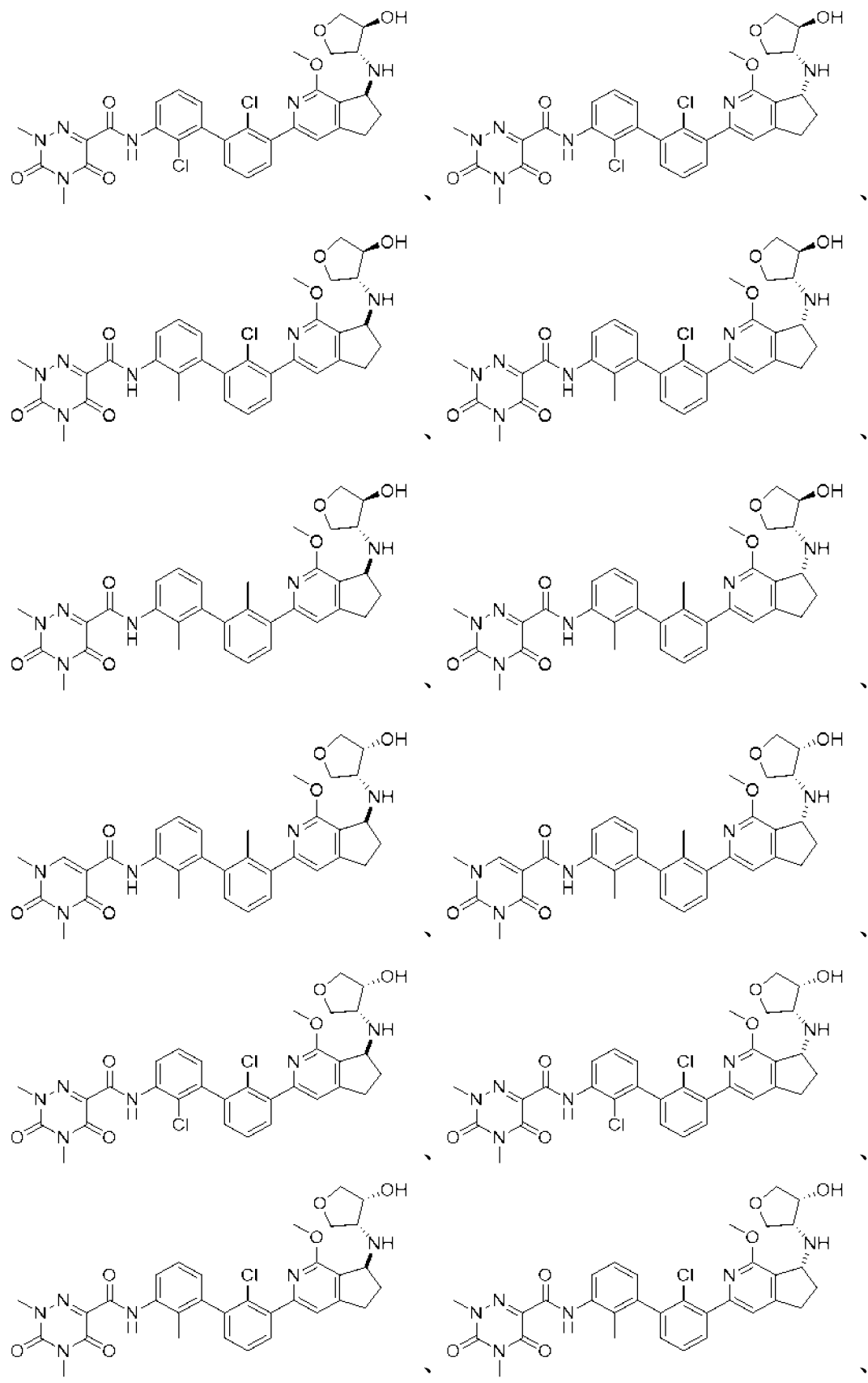


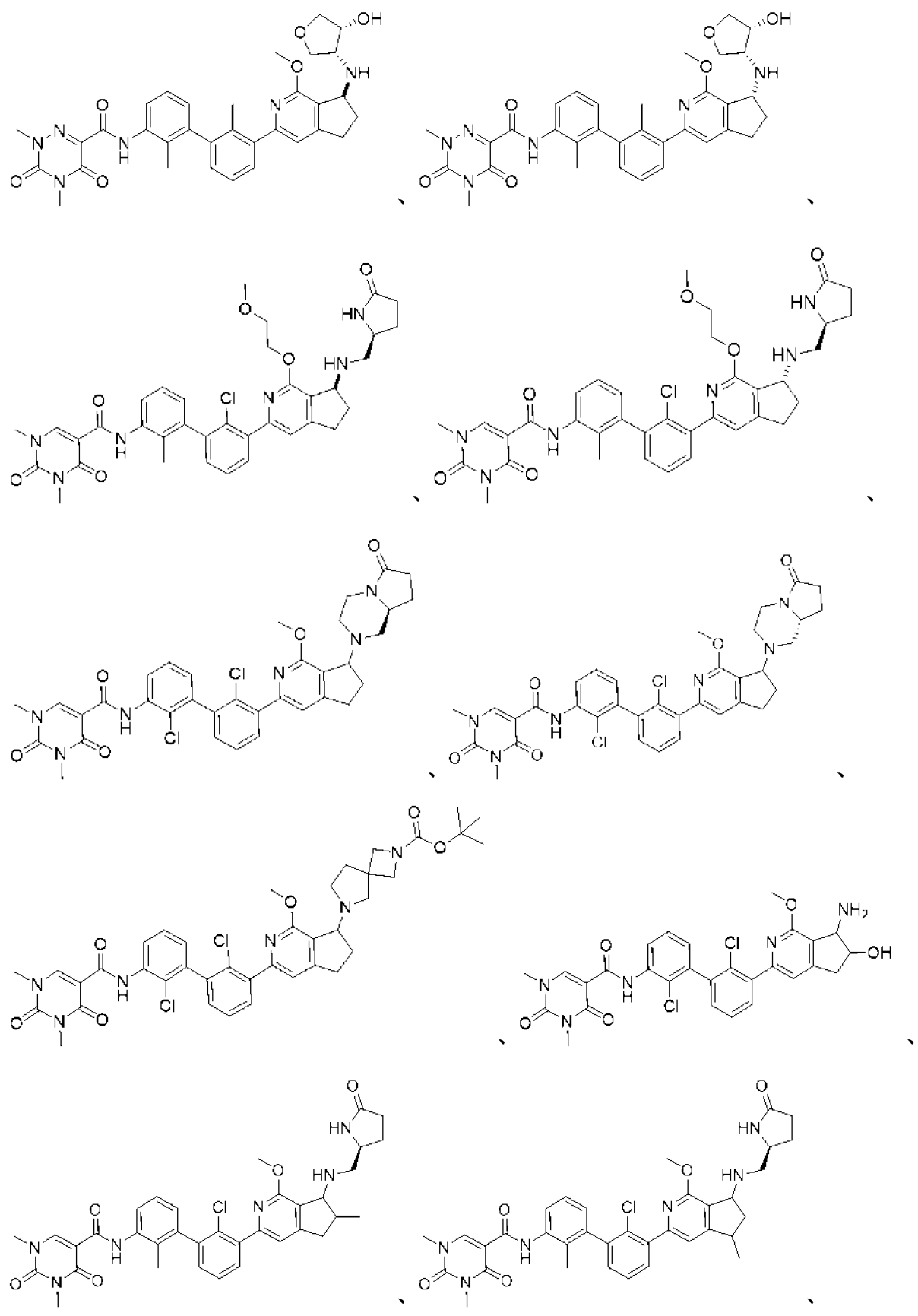


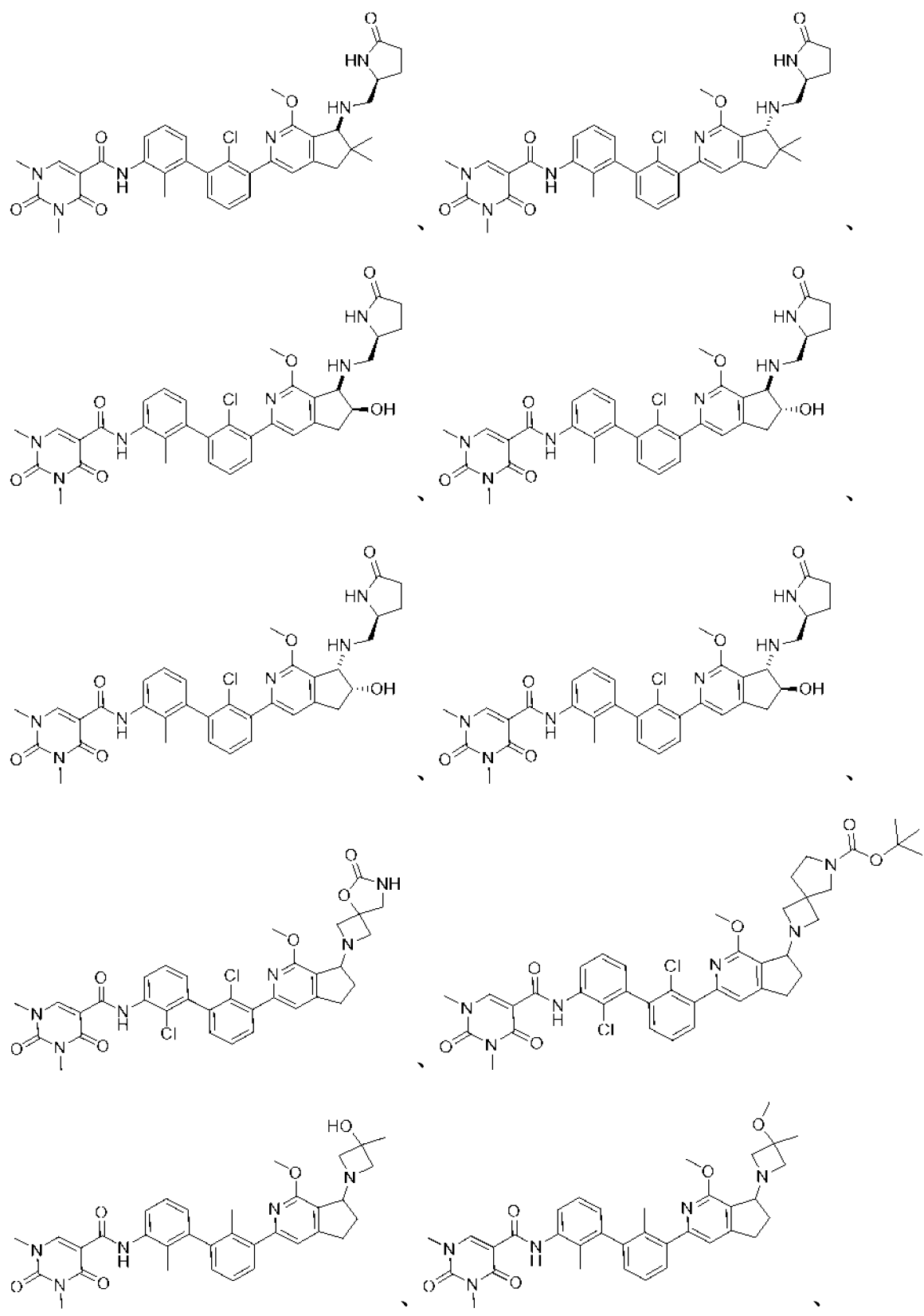






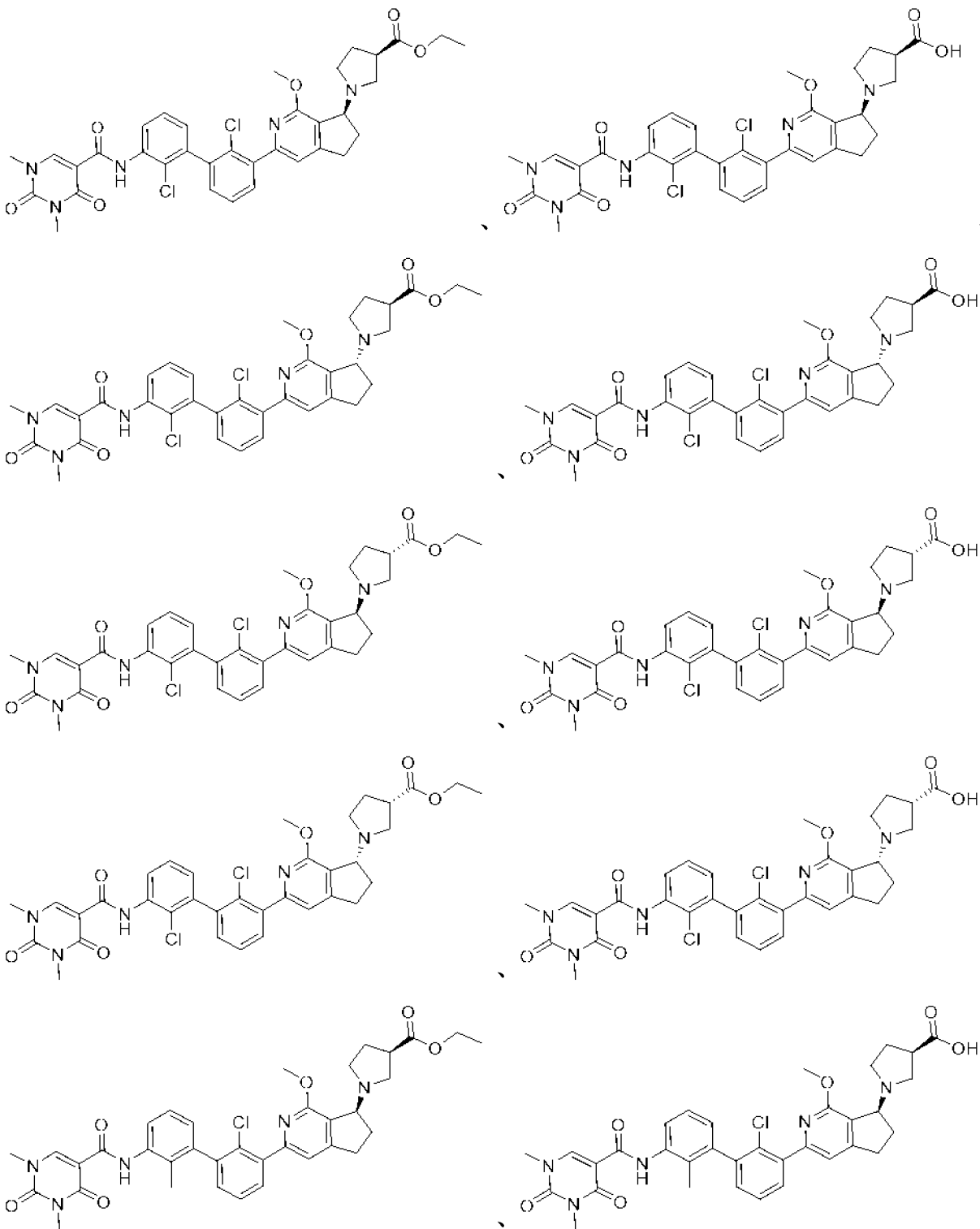


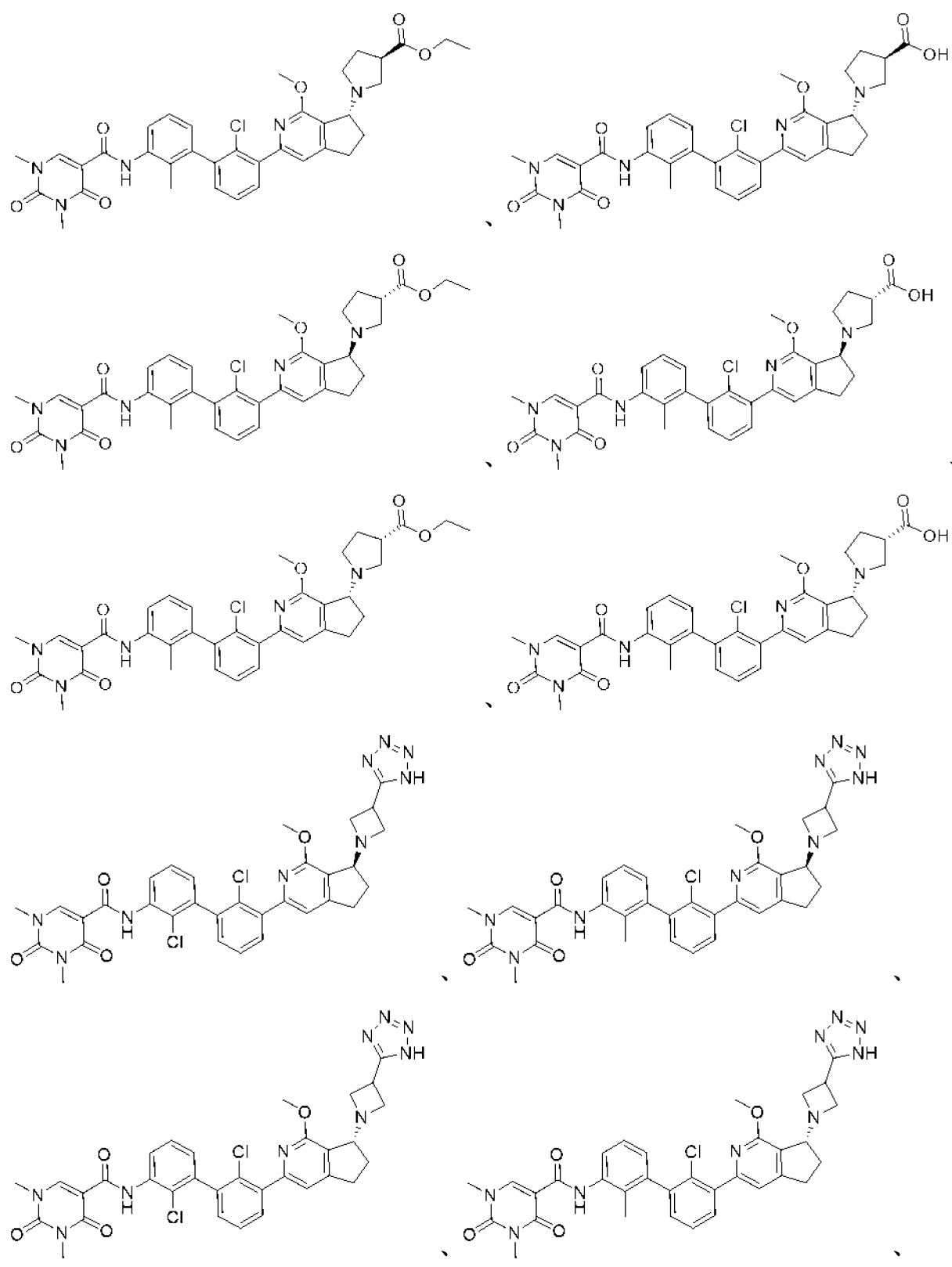


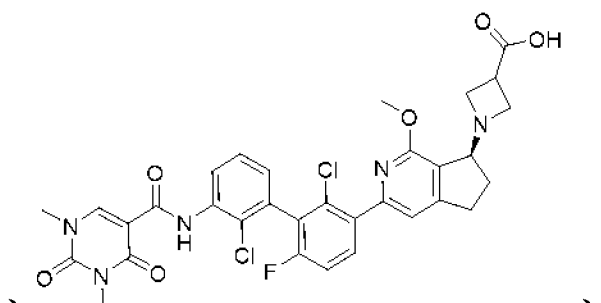
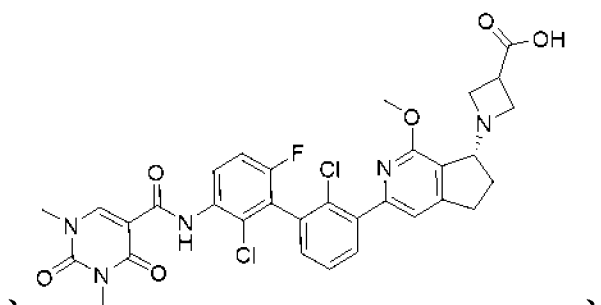
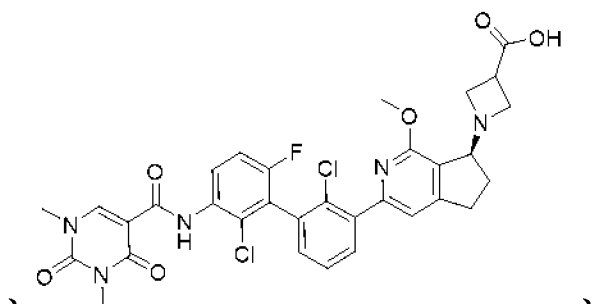
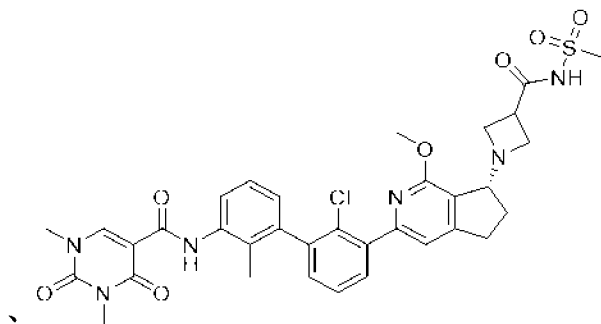
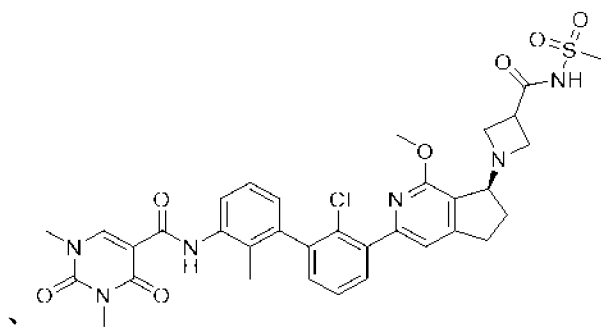


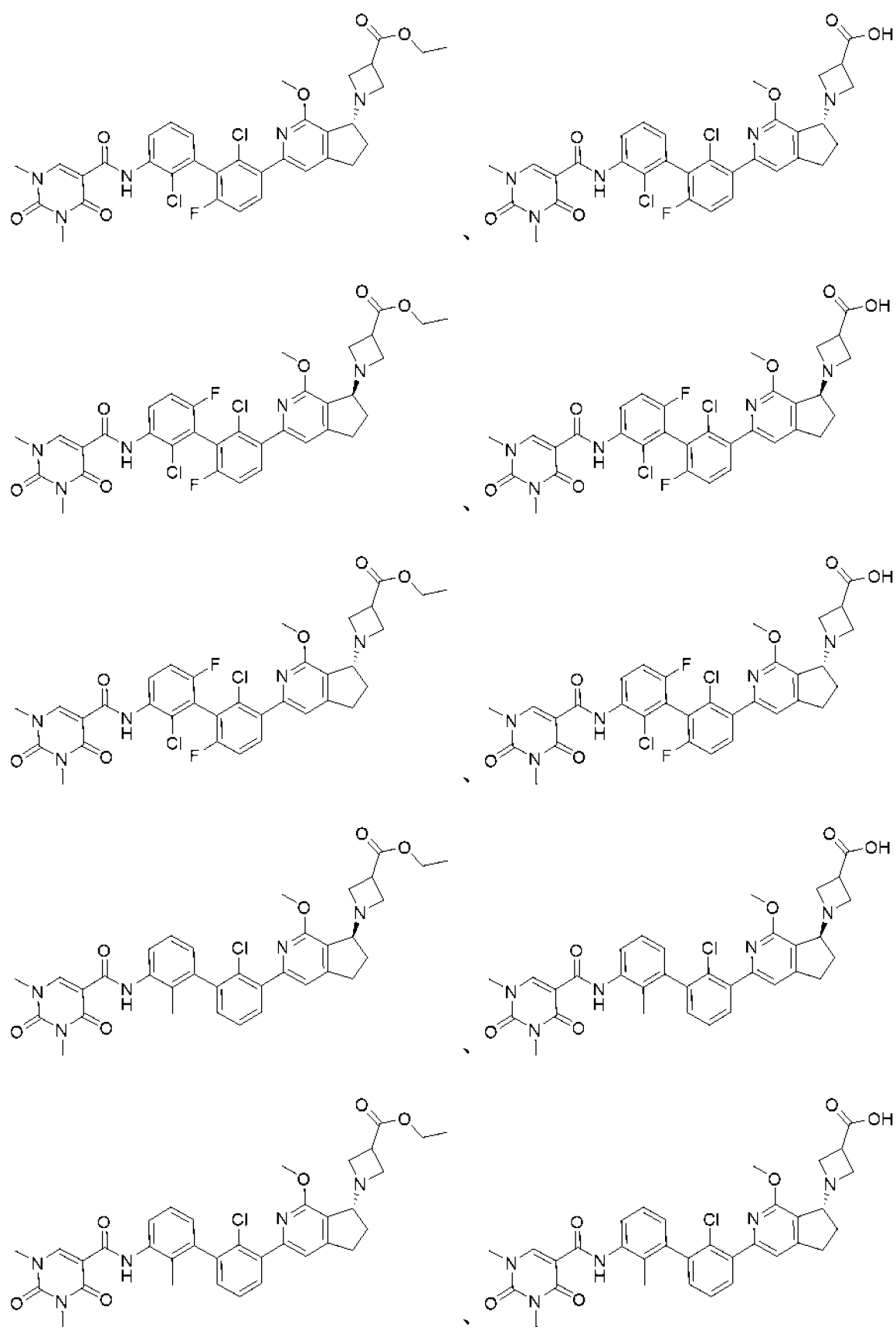
實施例145

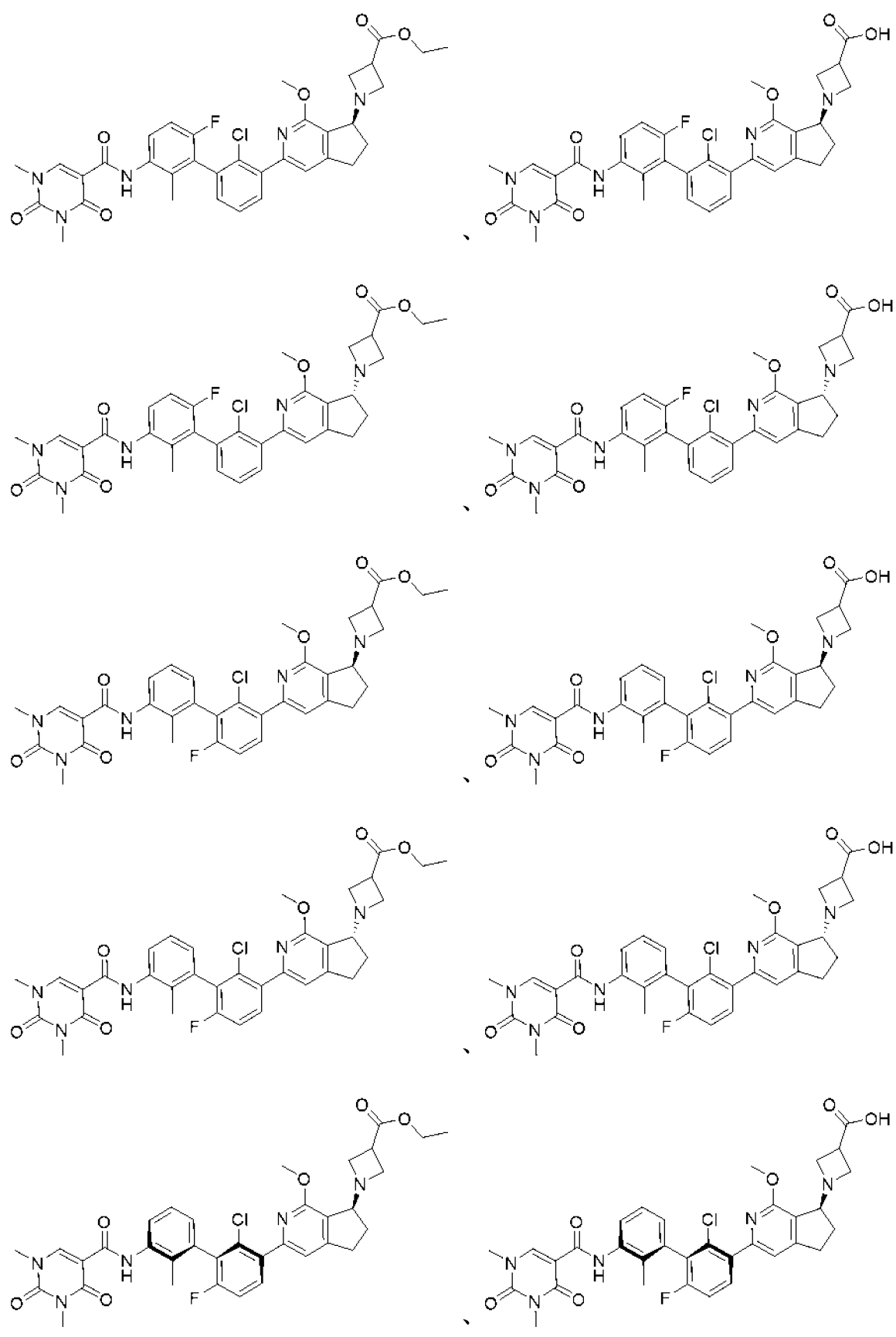
【0218】 實施例1之化合物，其係選自：

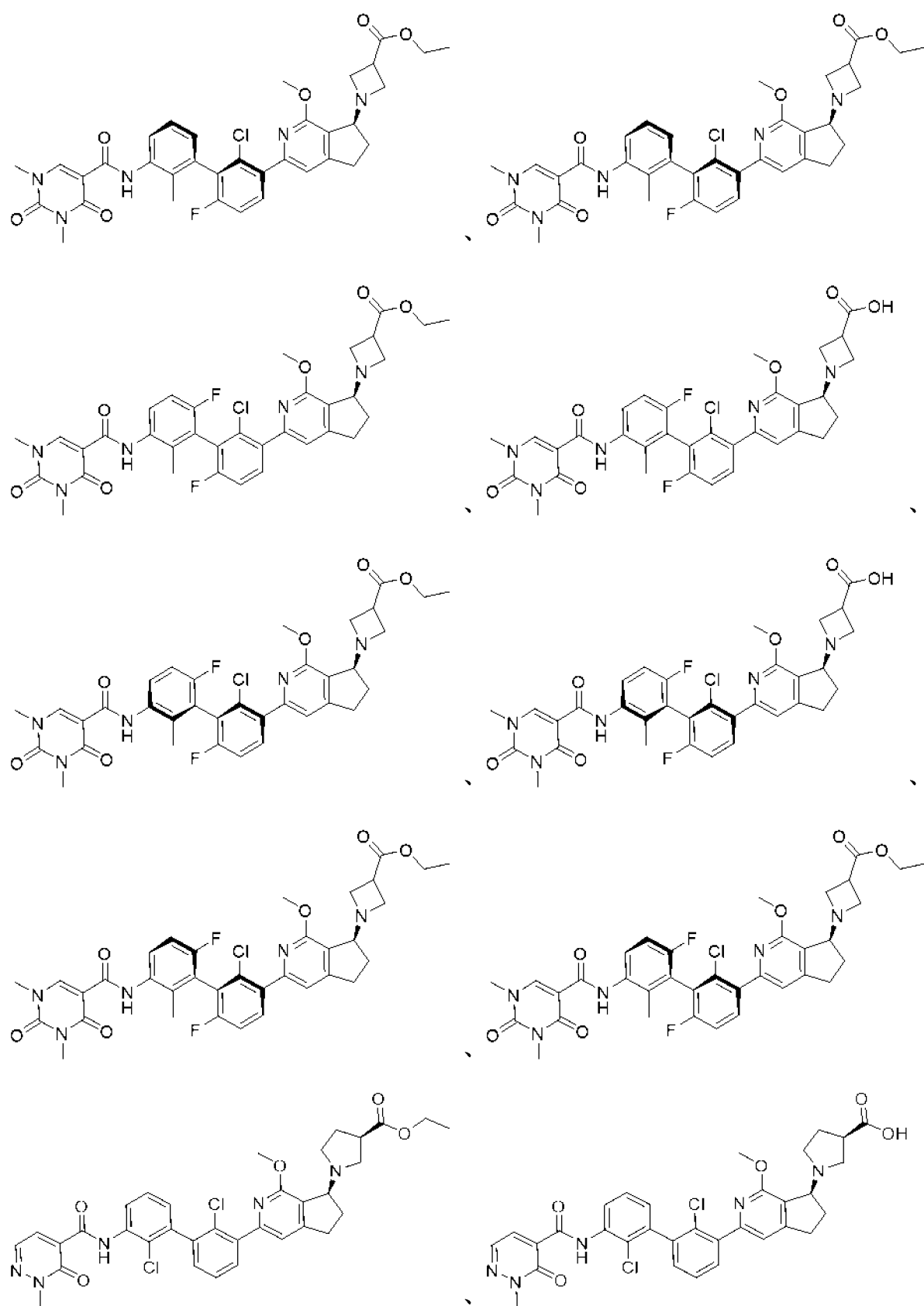


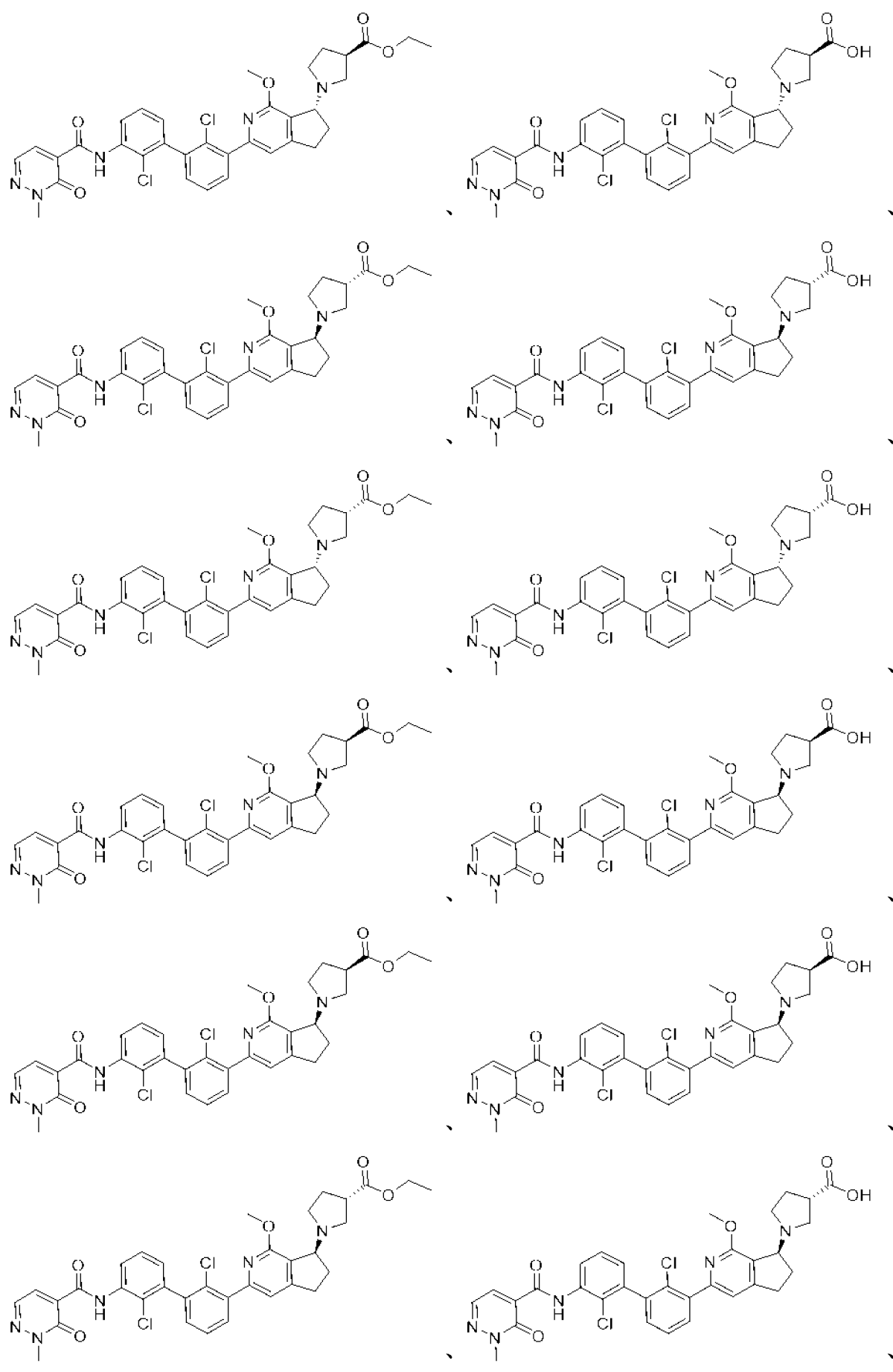


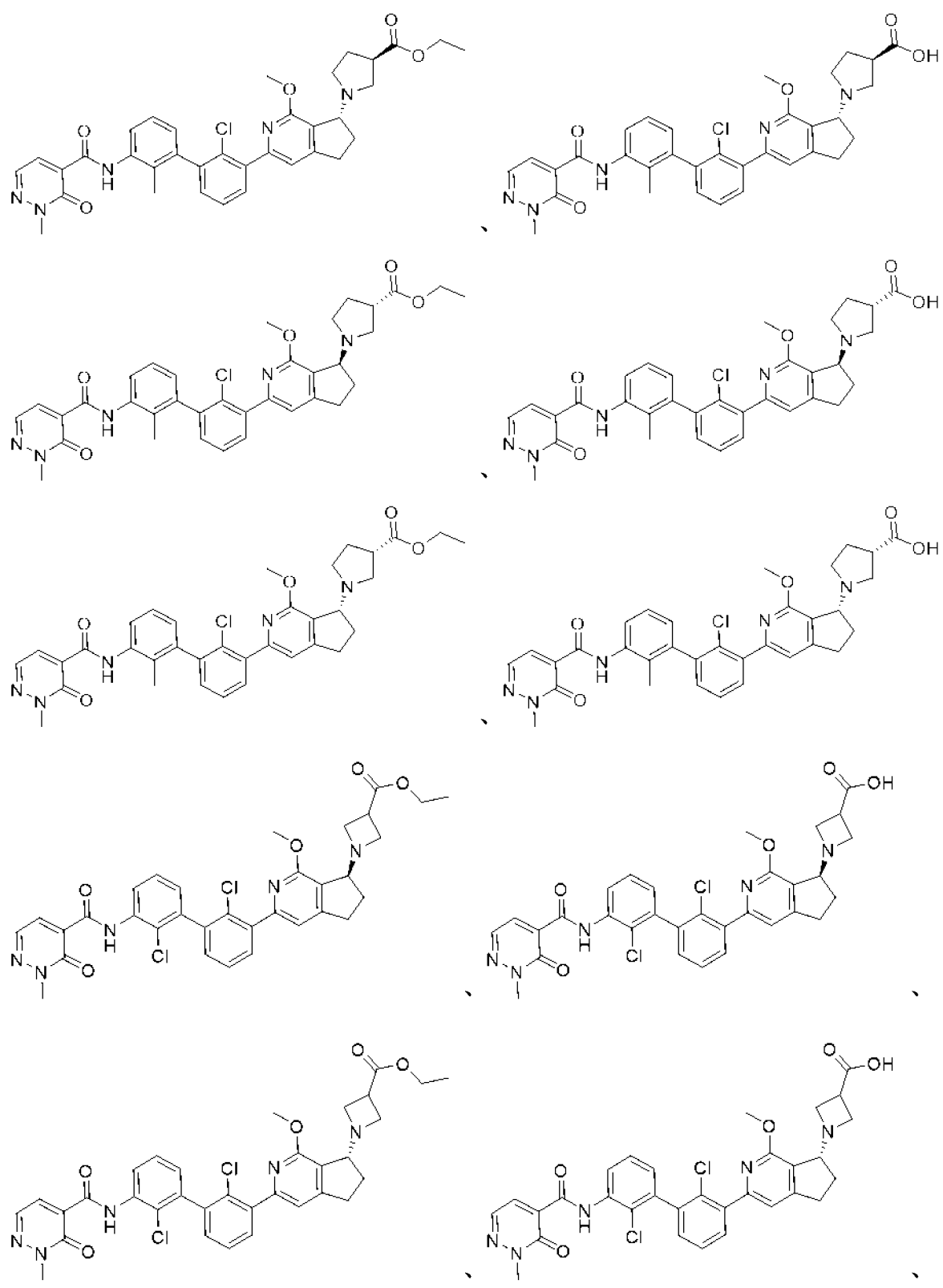


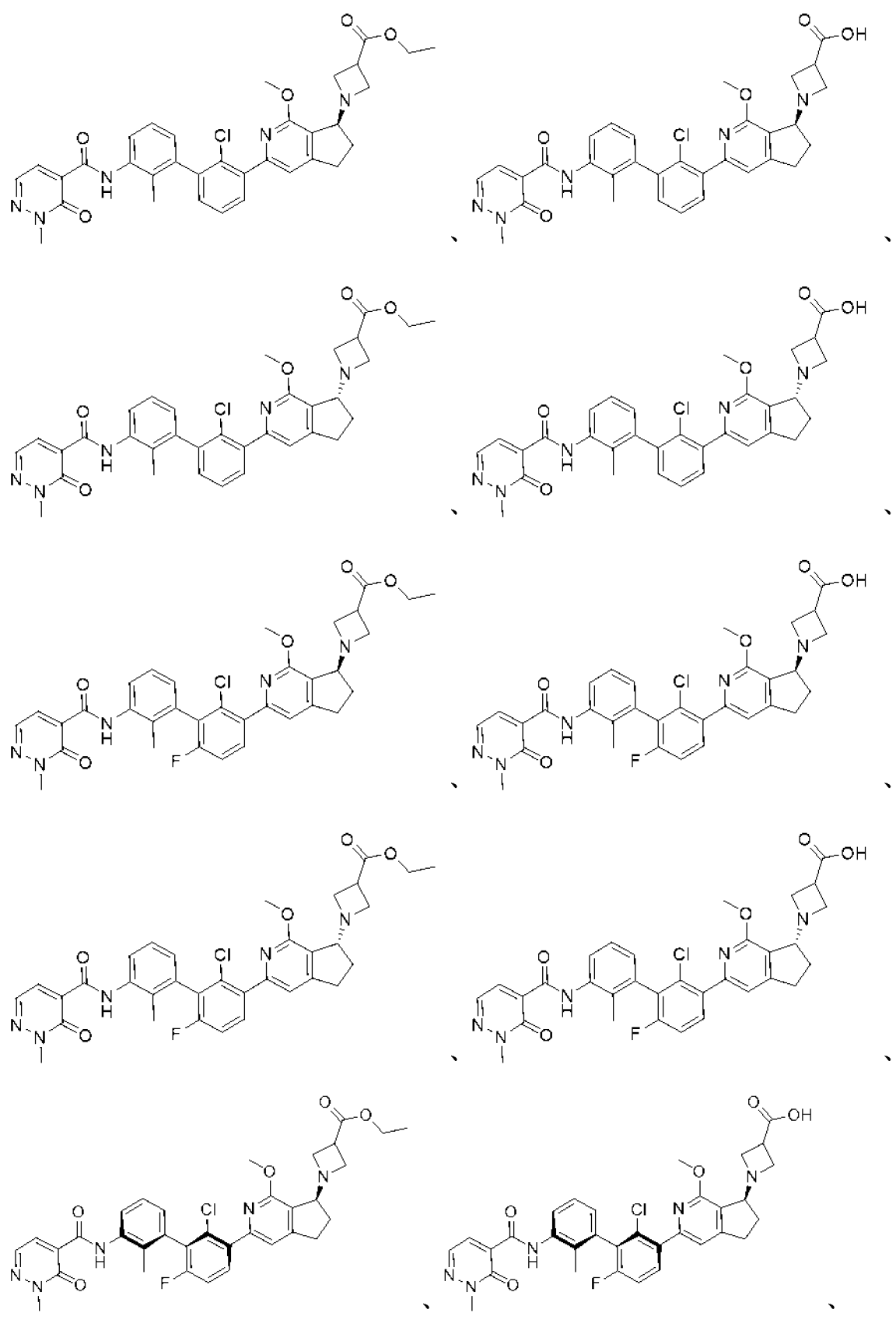


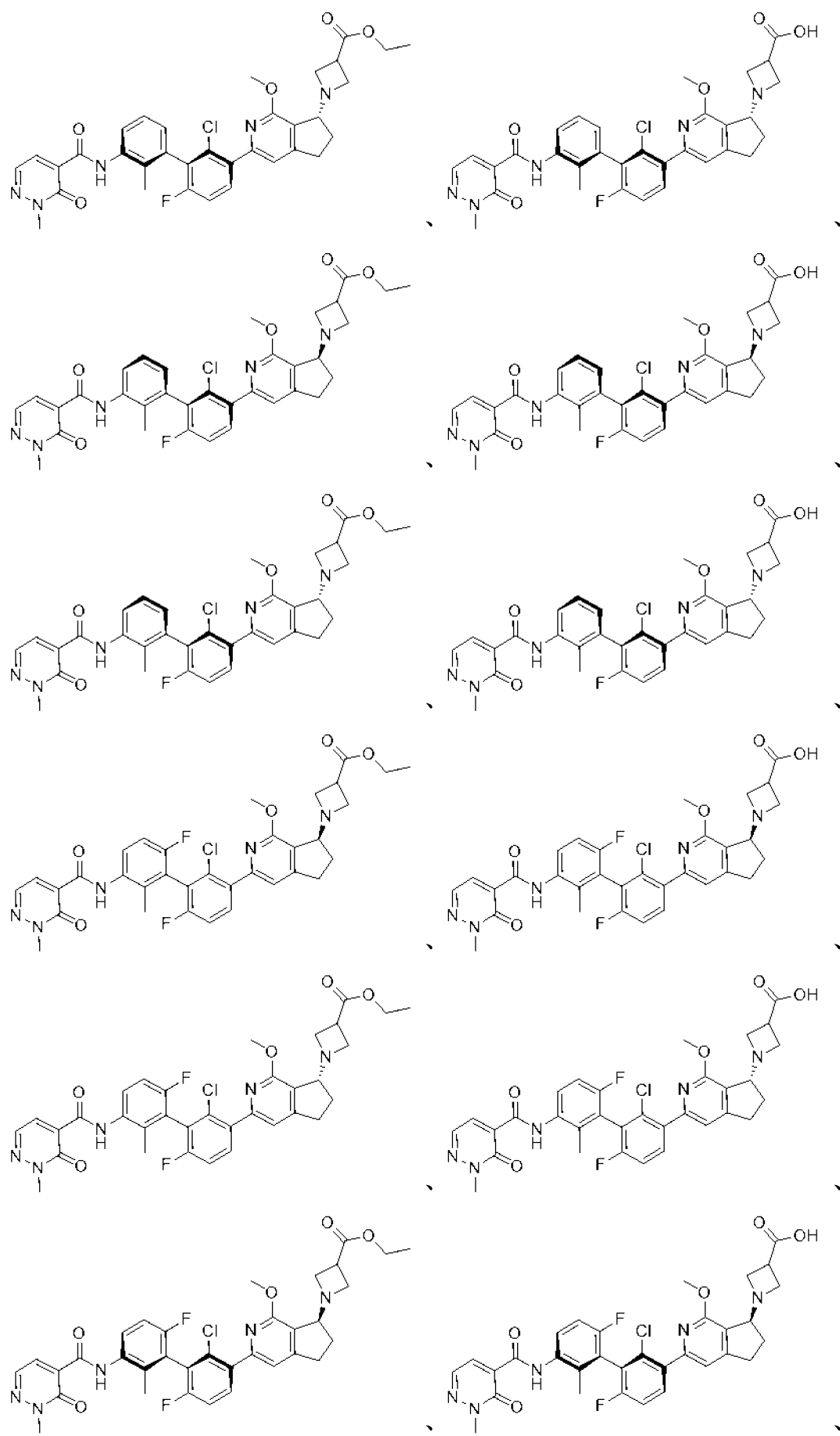


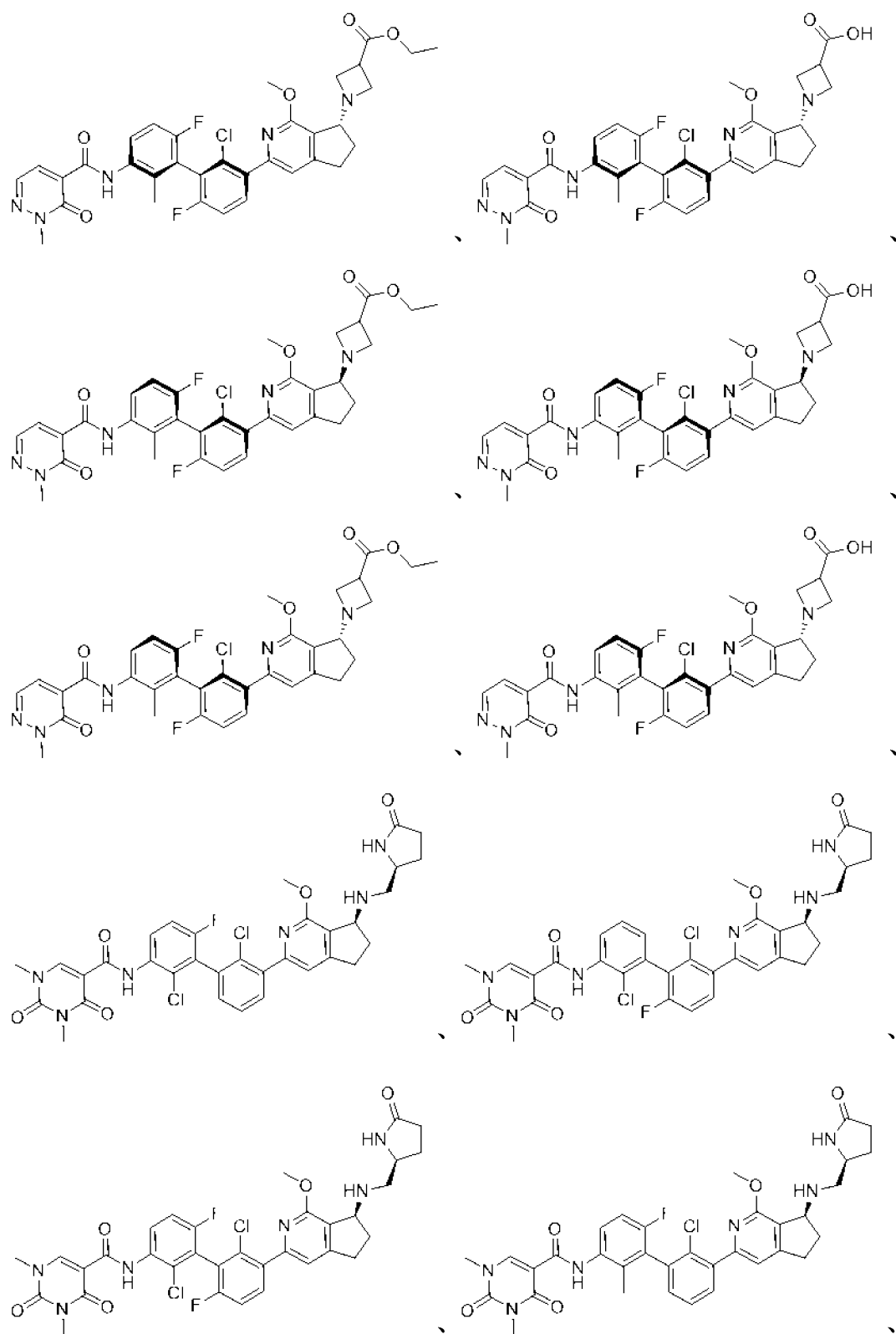


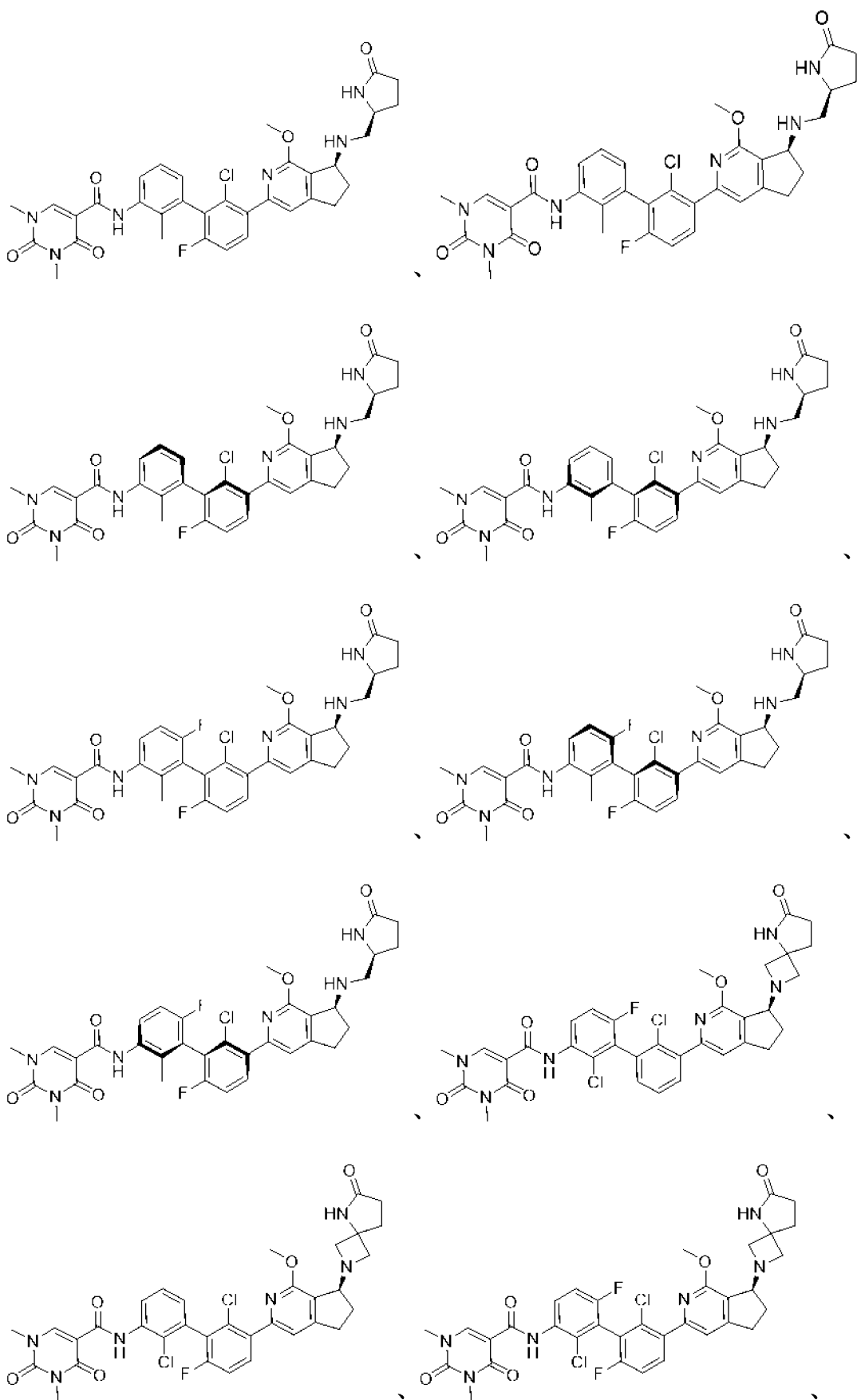


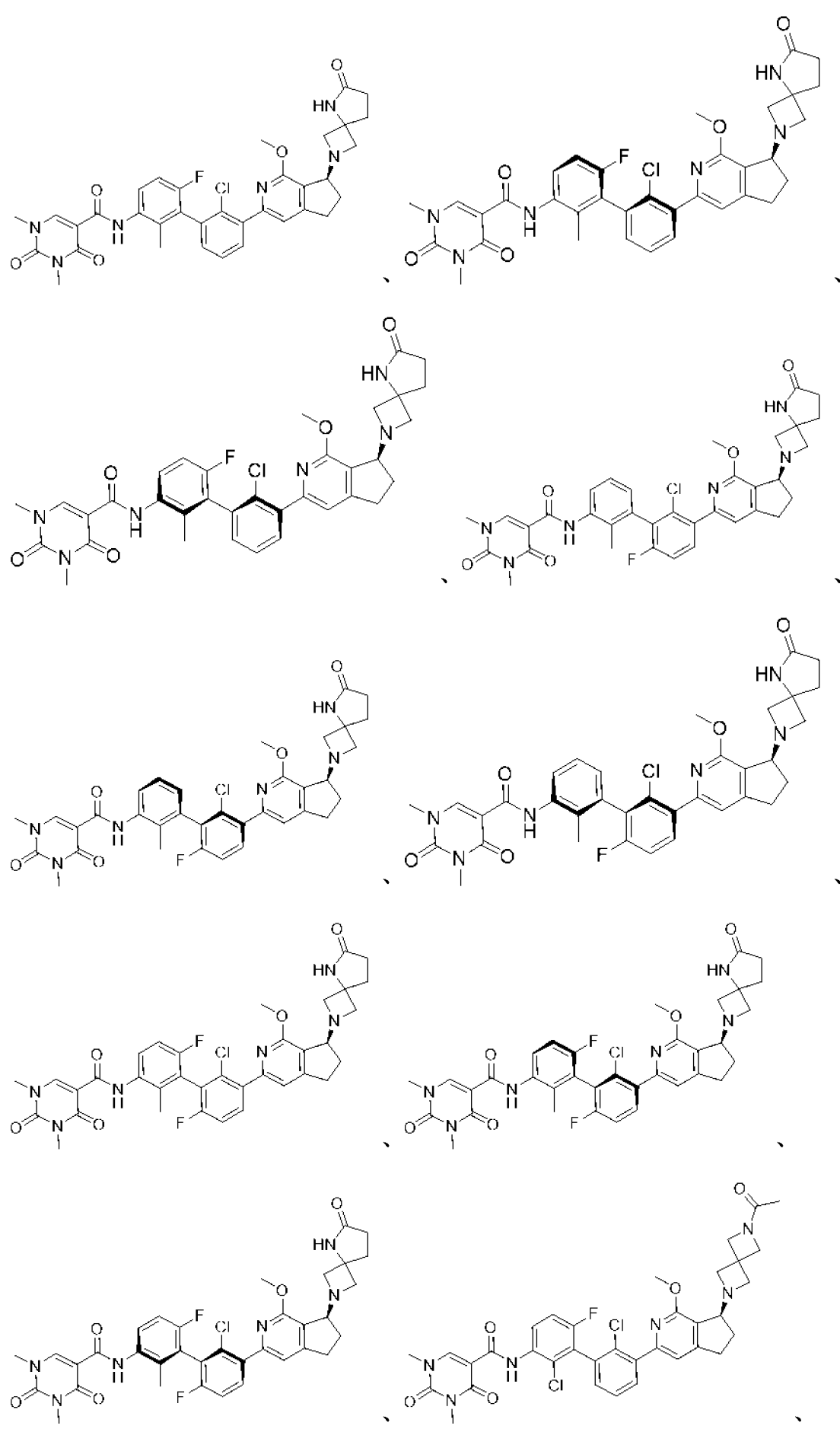


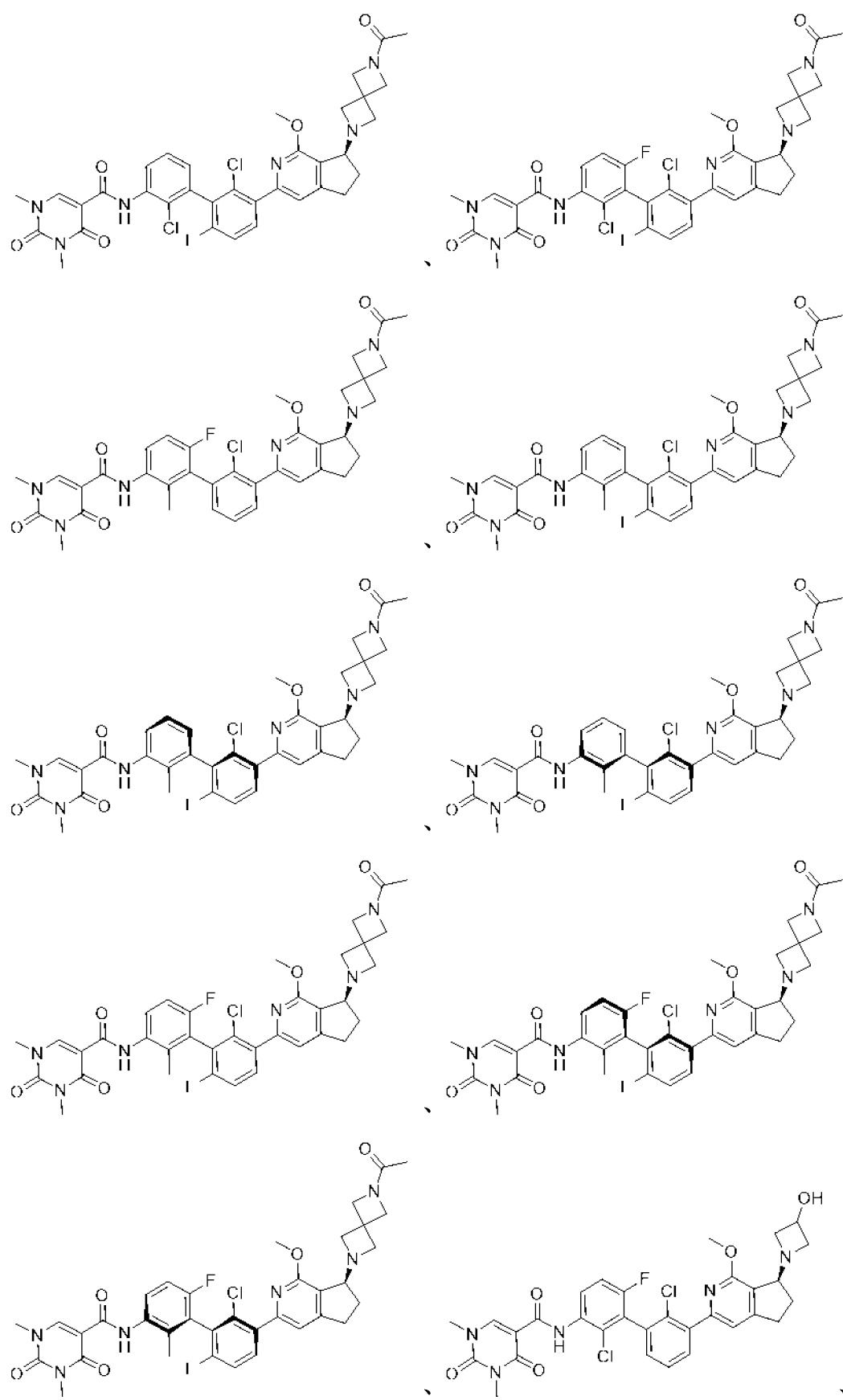


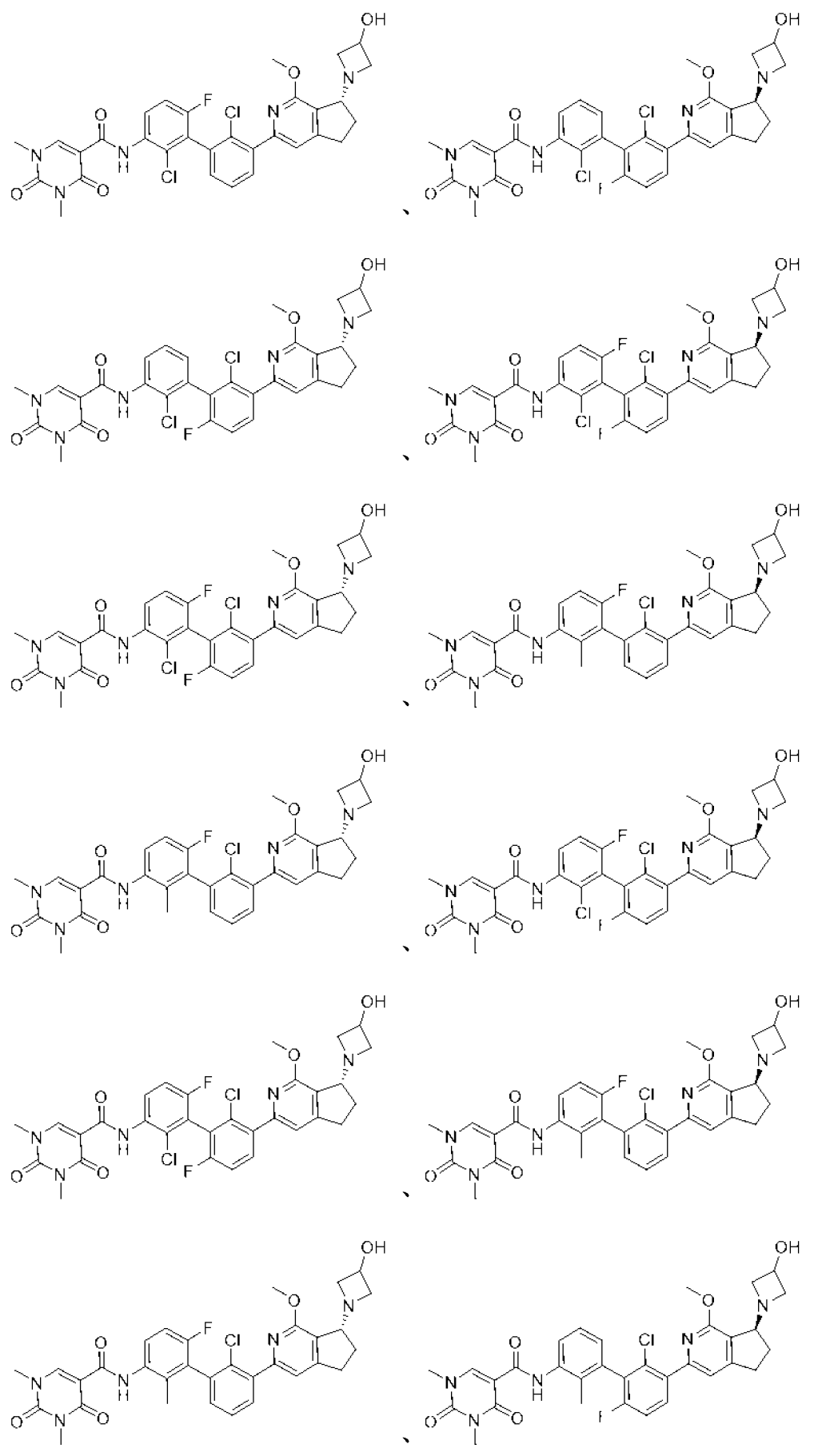


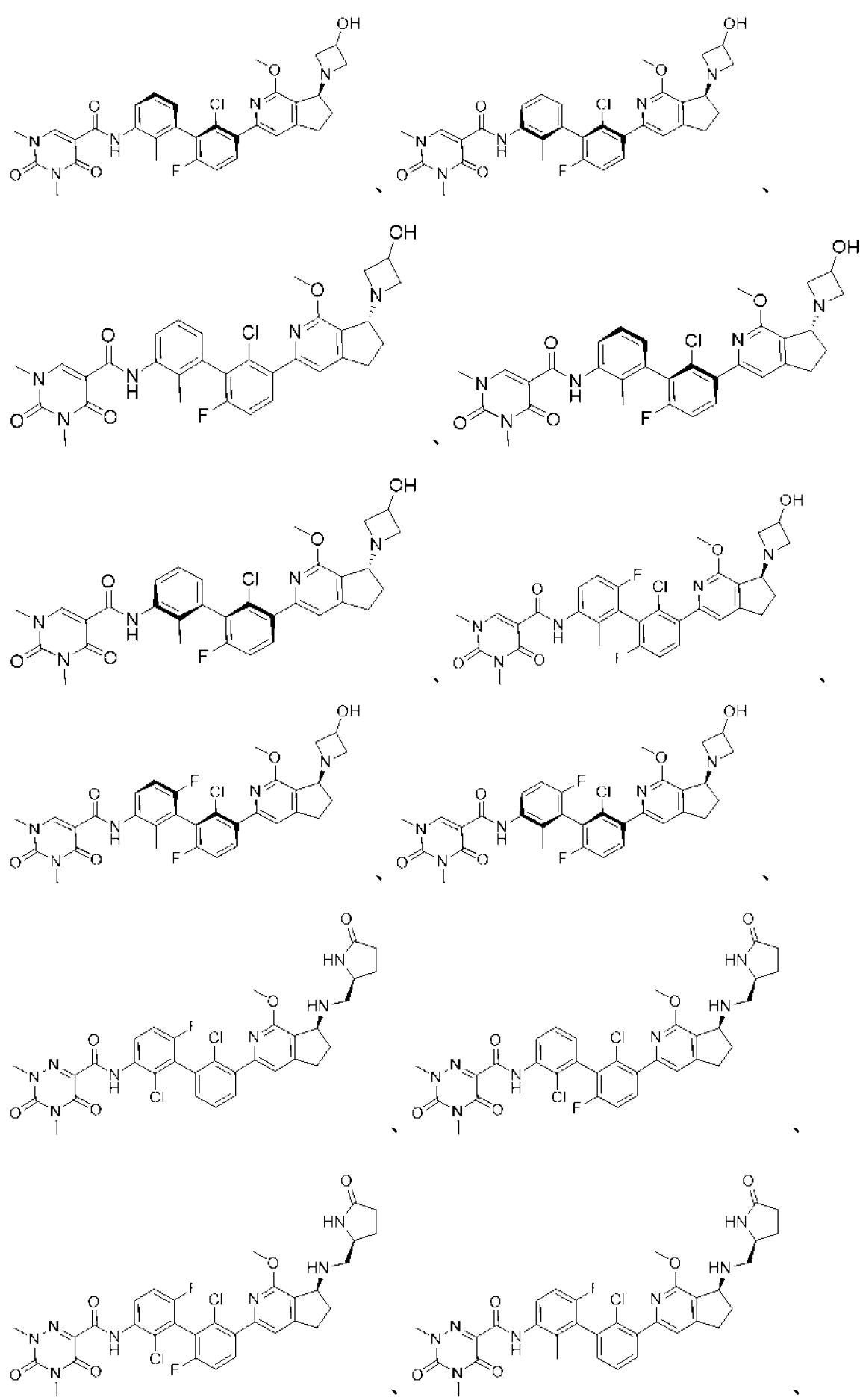


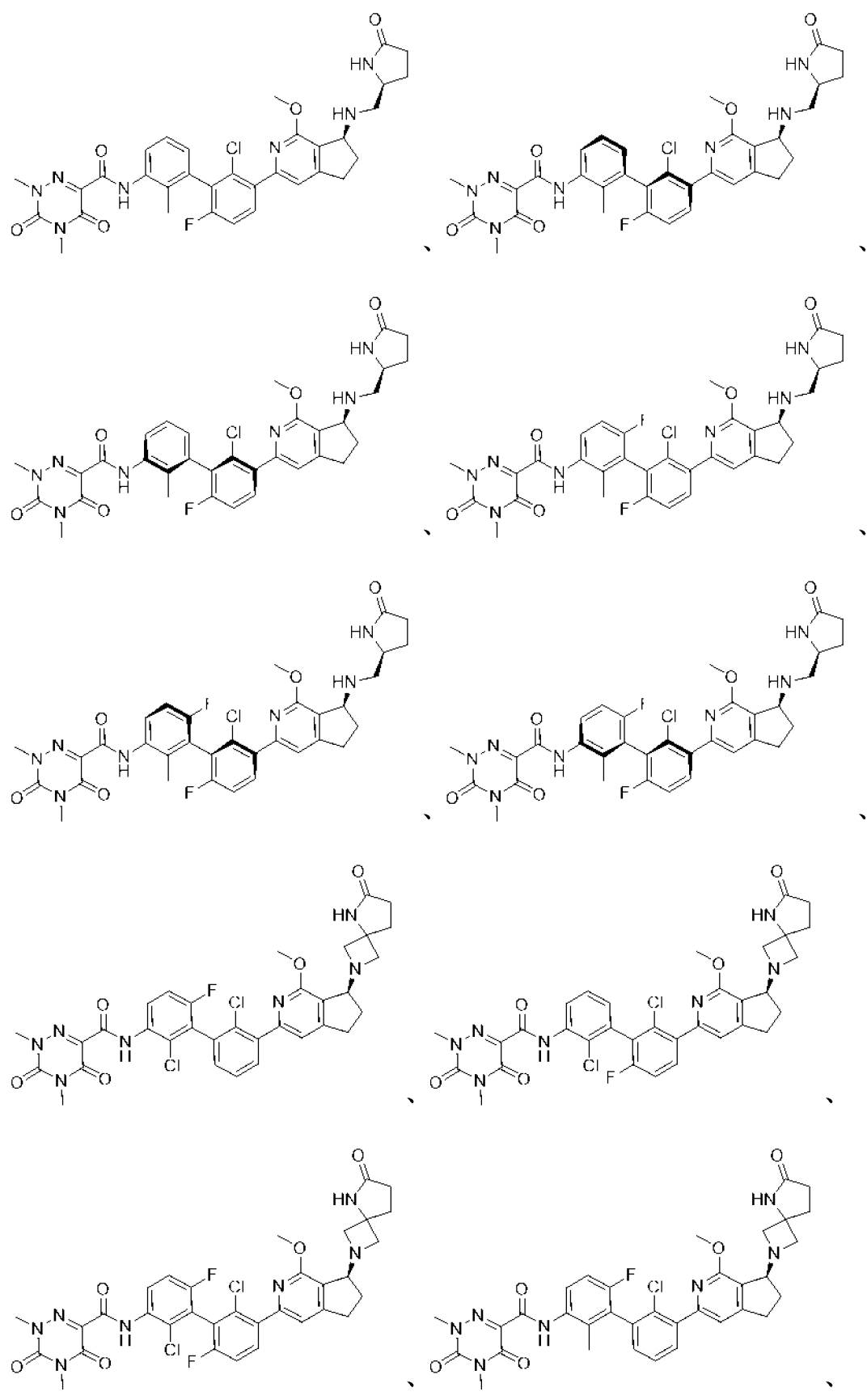


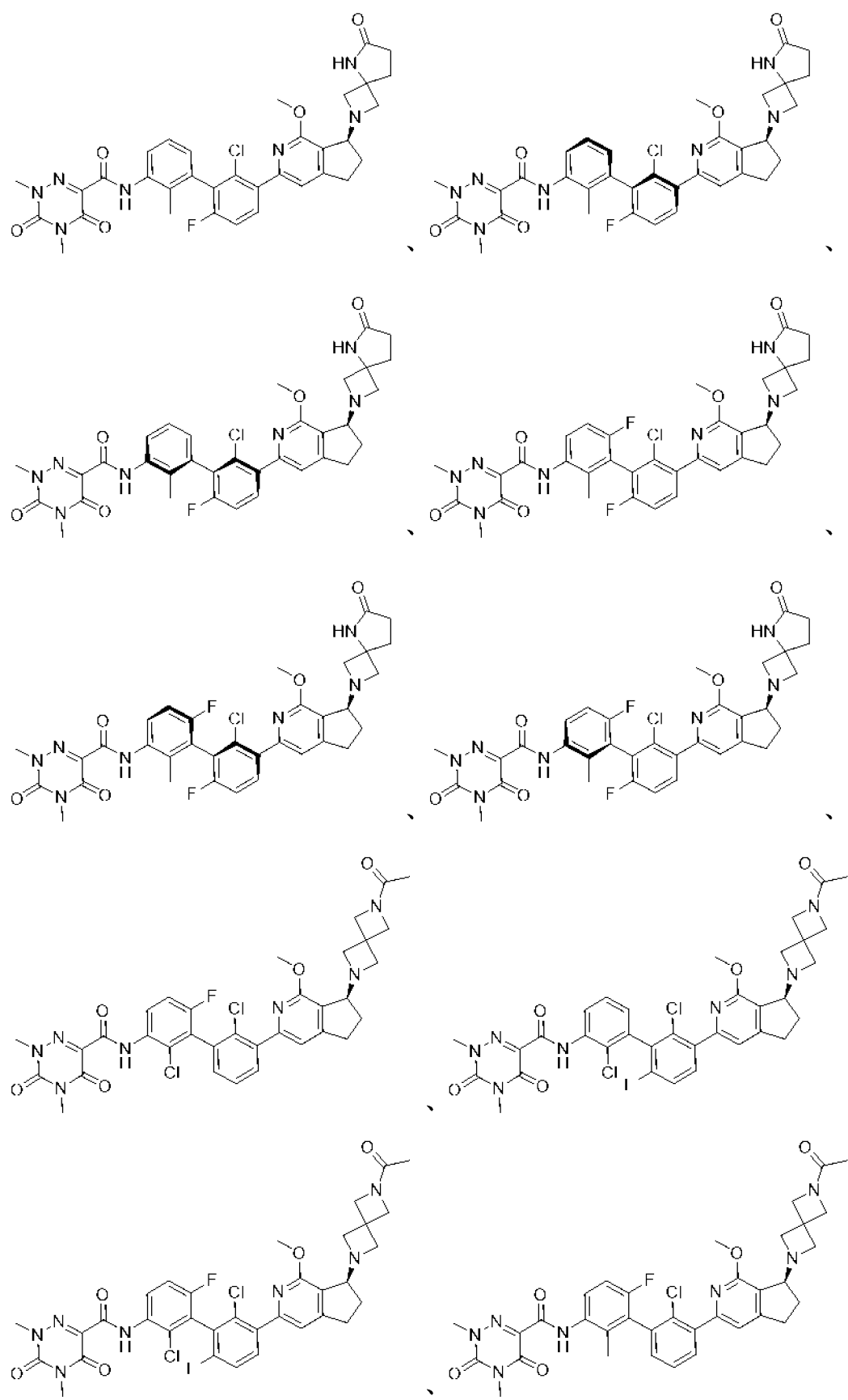


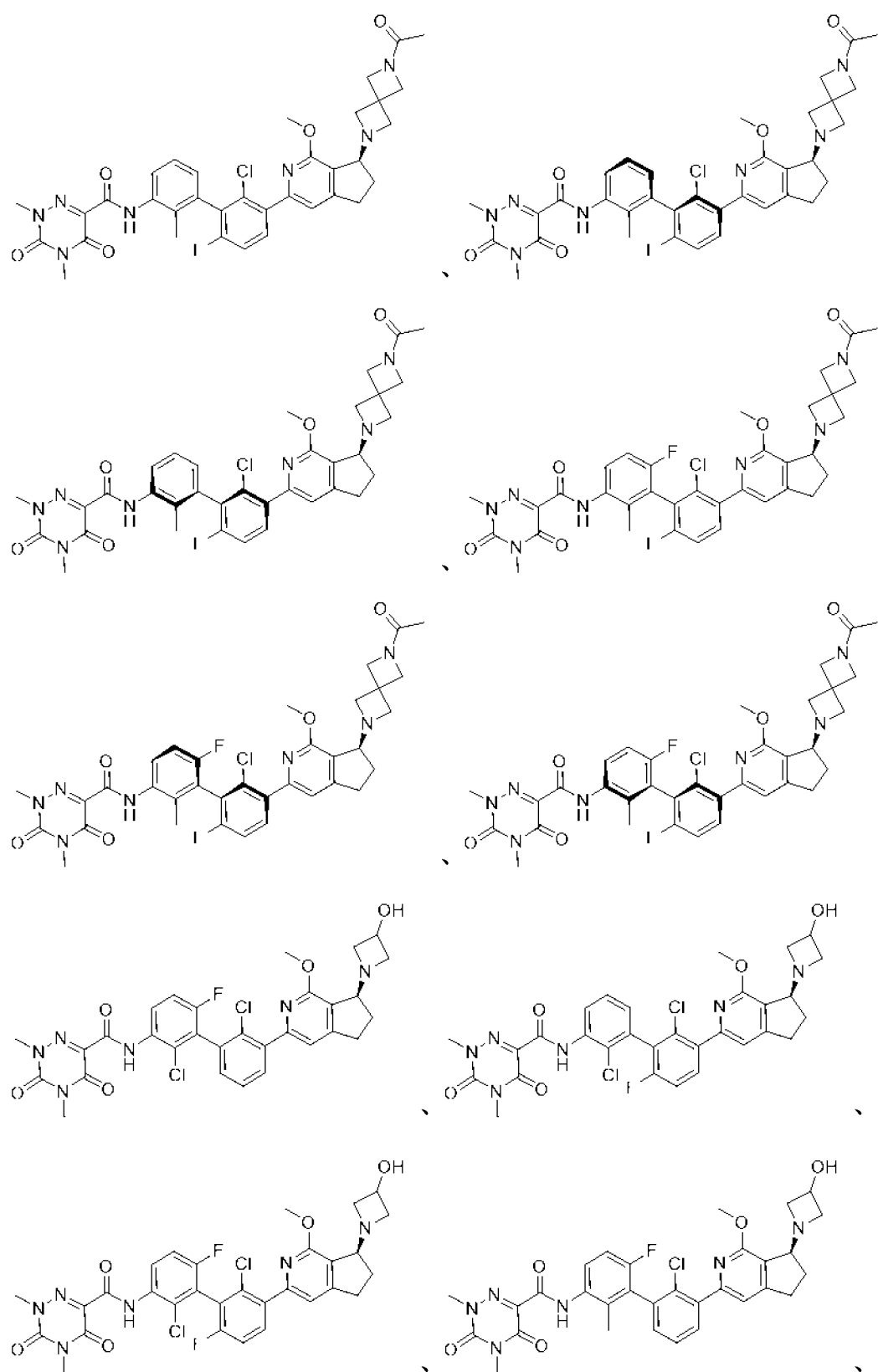


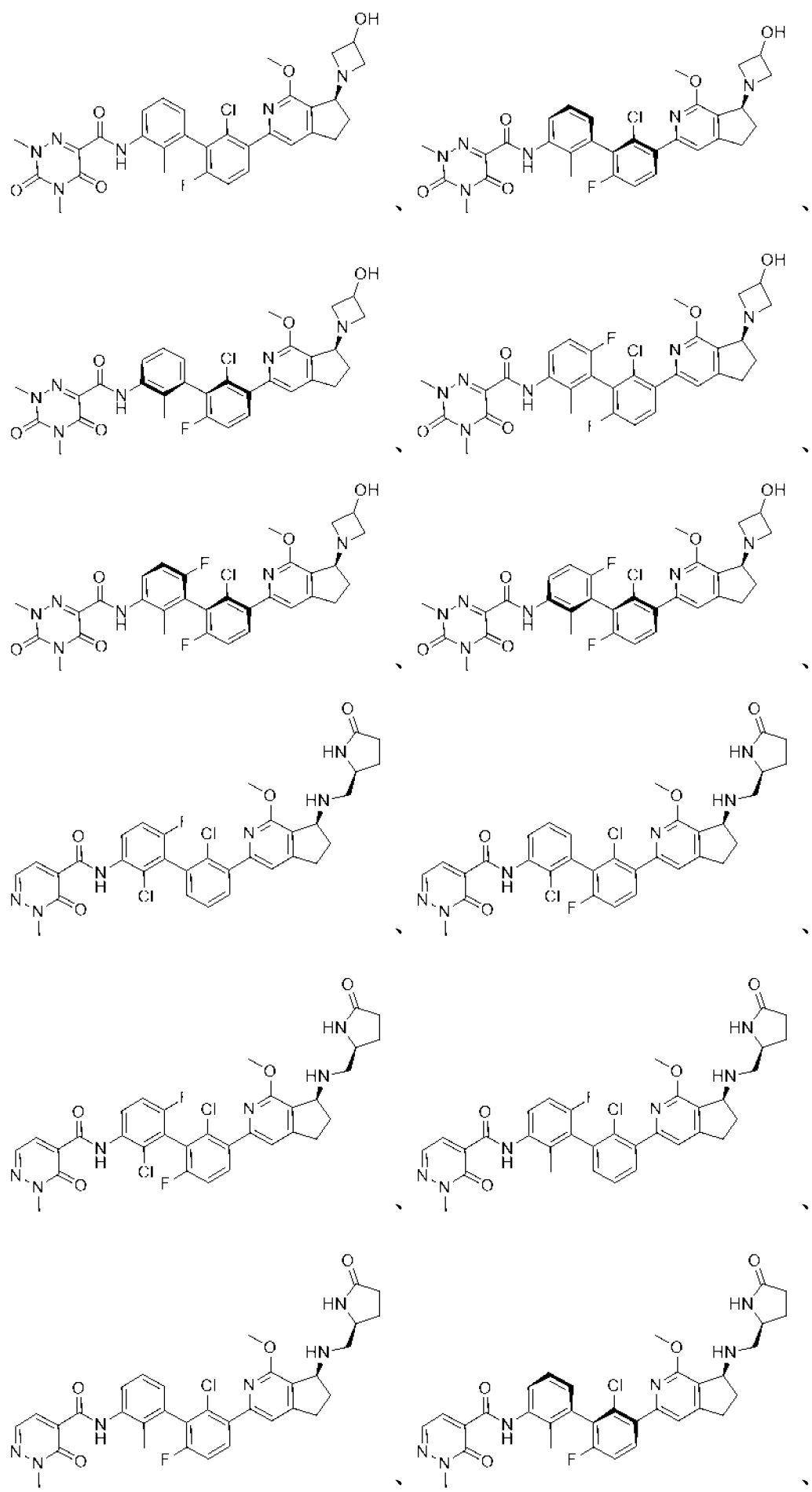


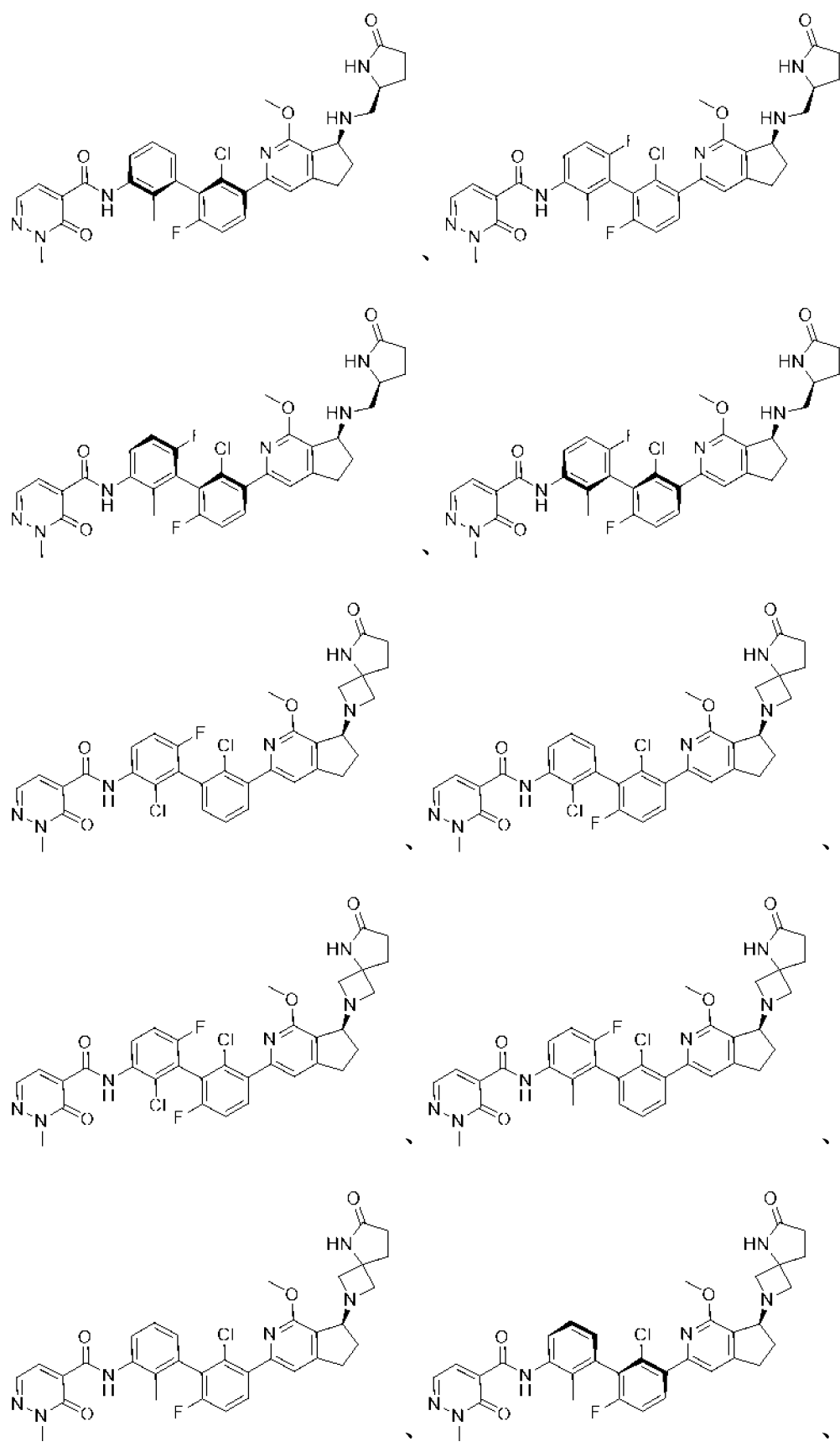


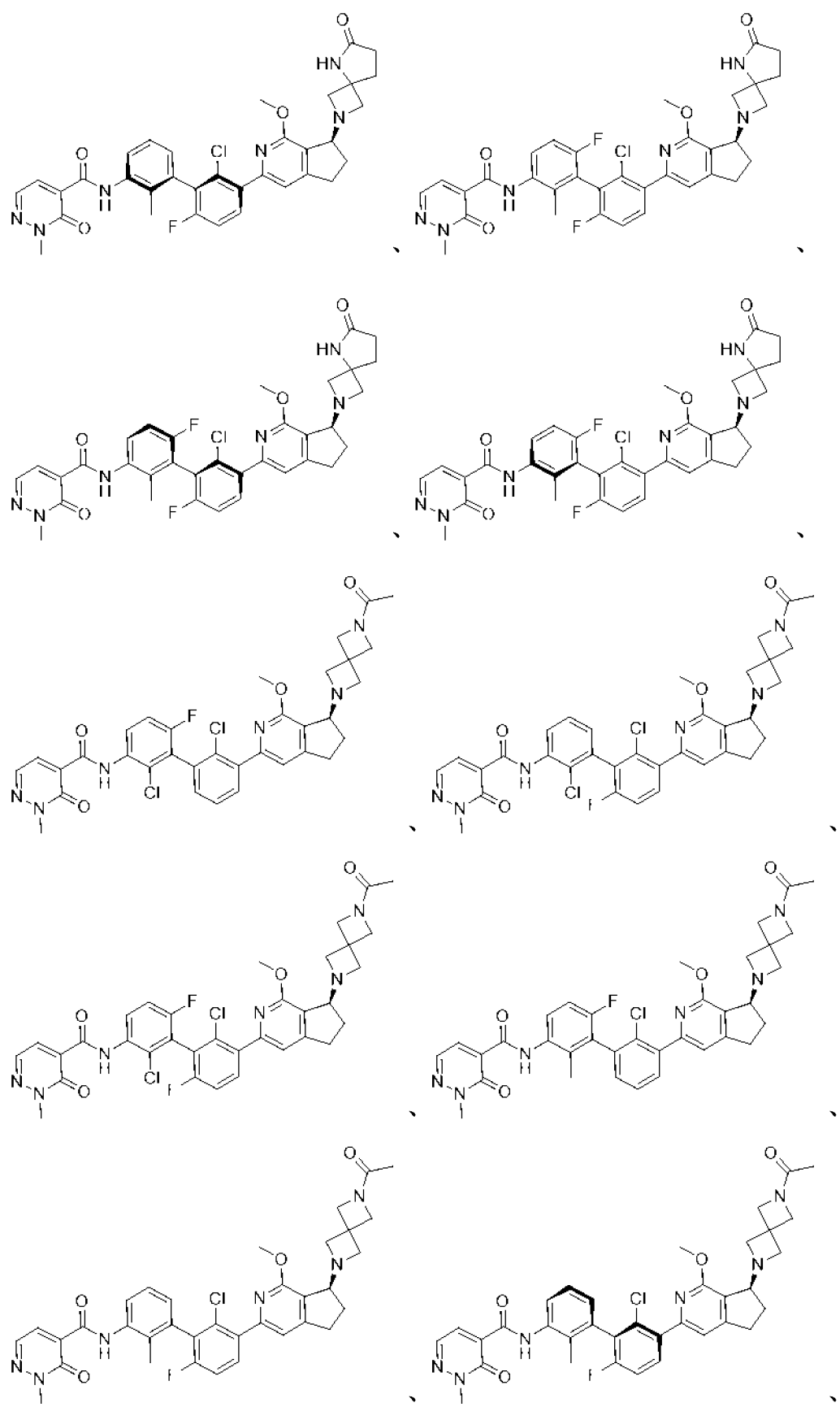


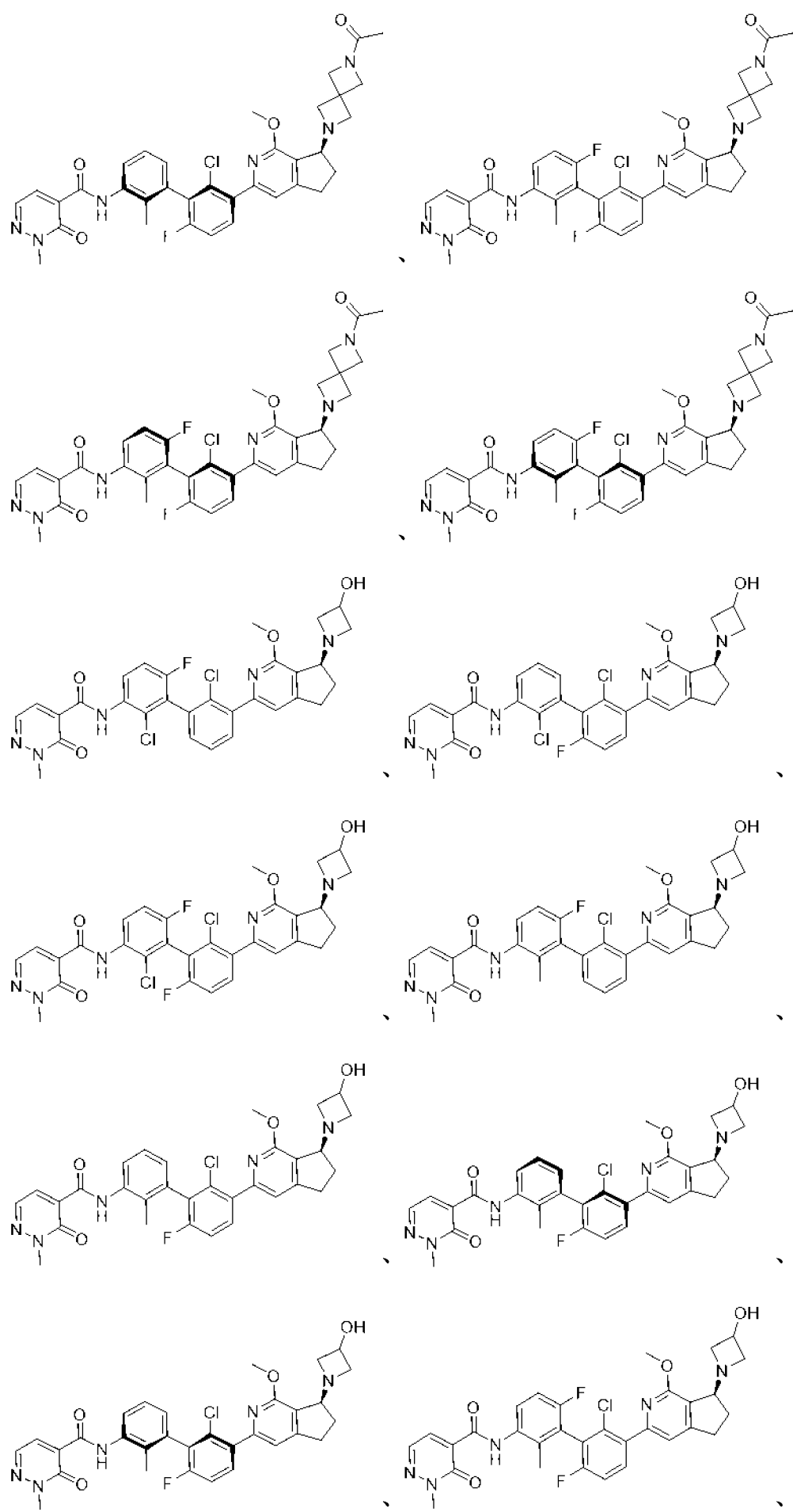


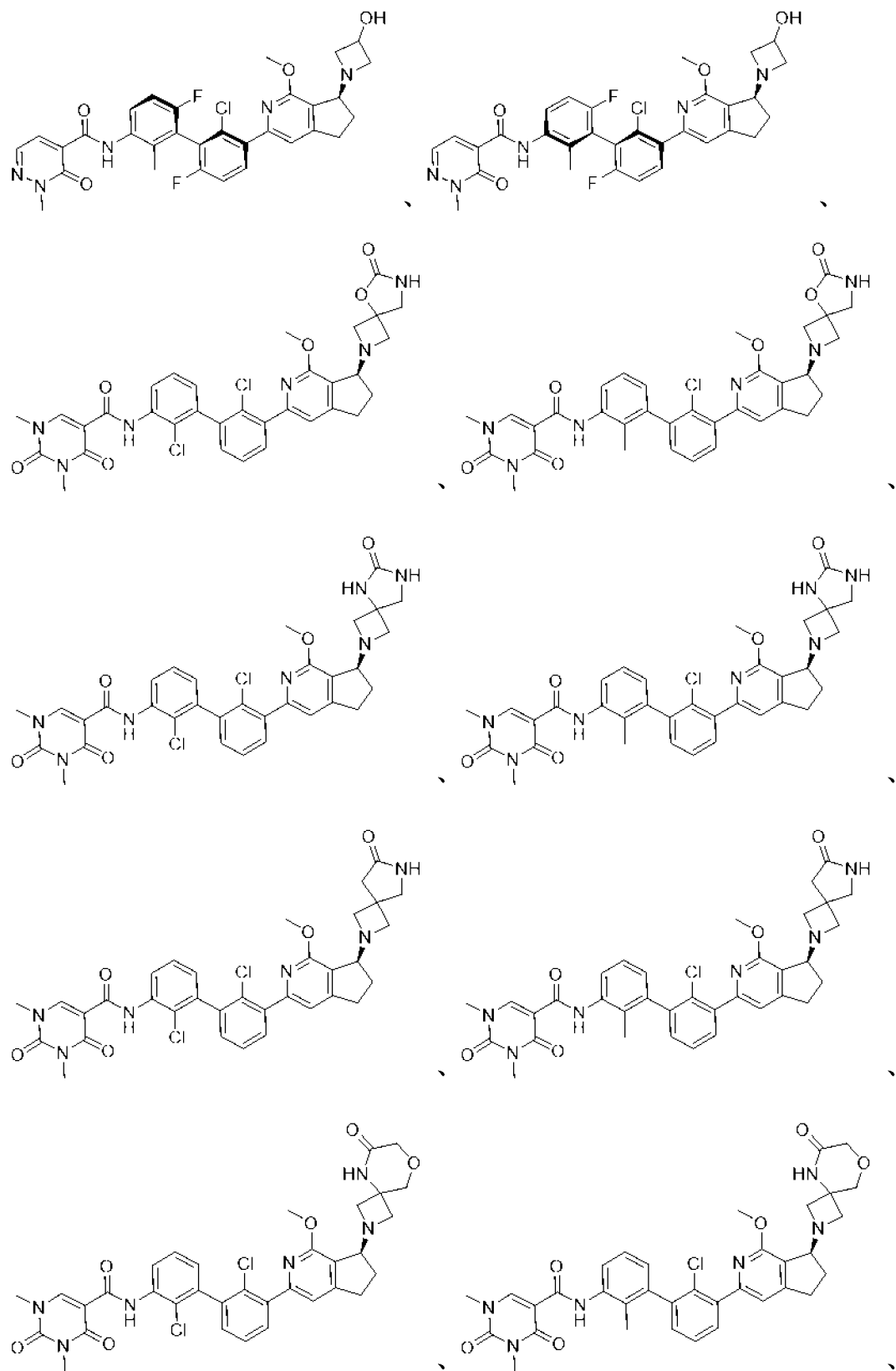


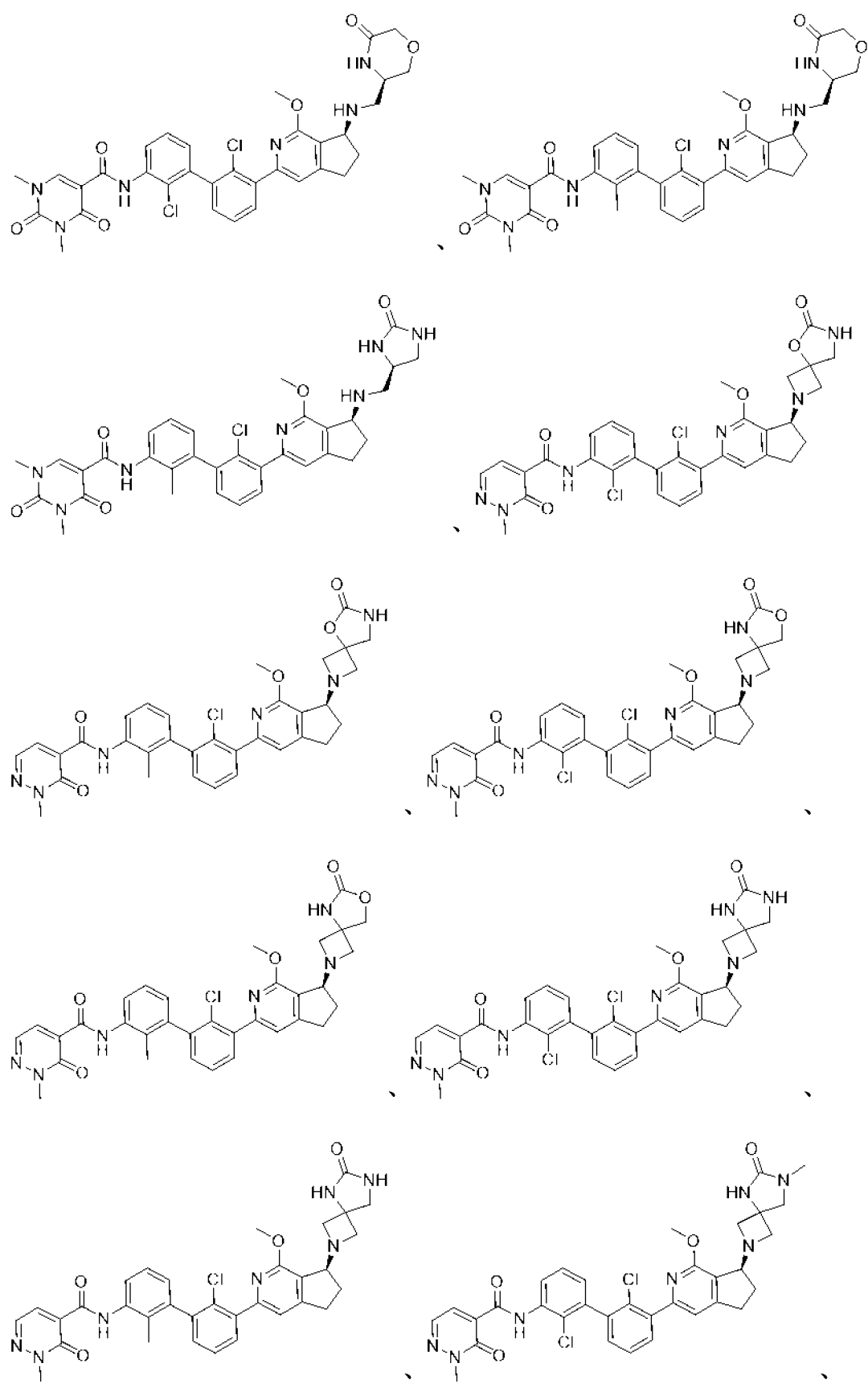


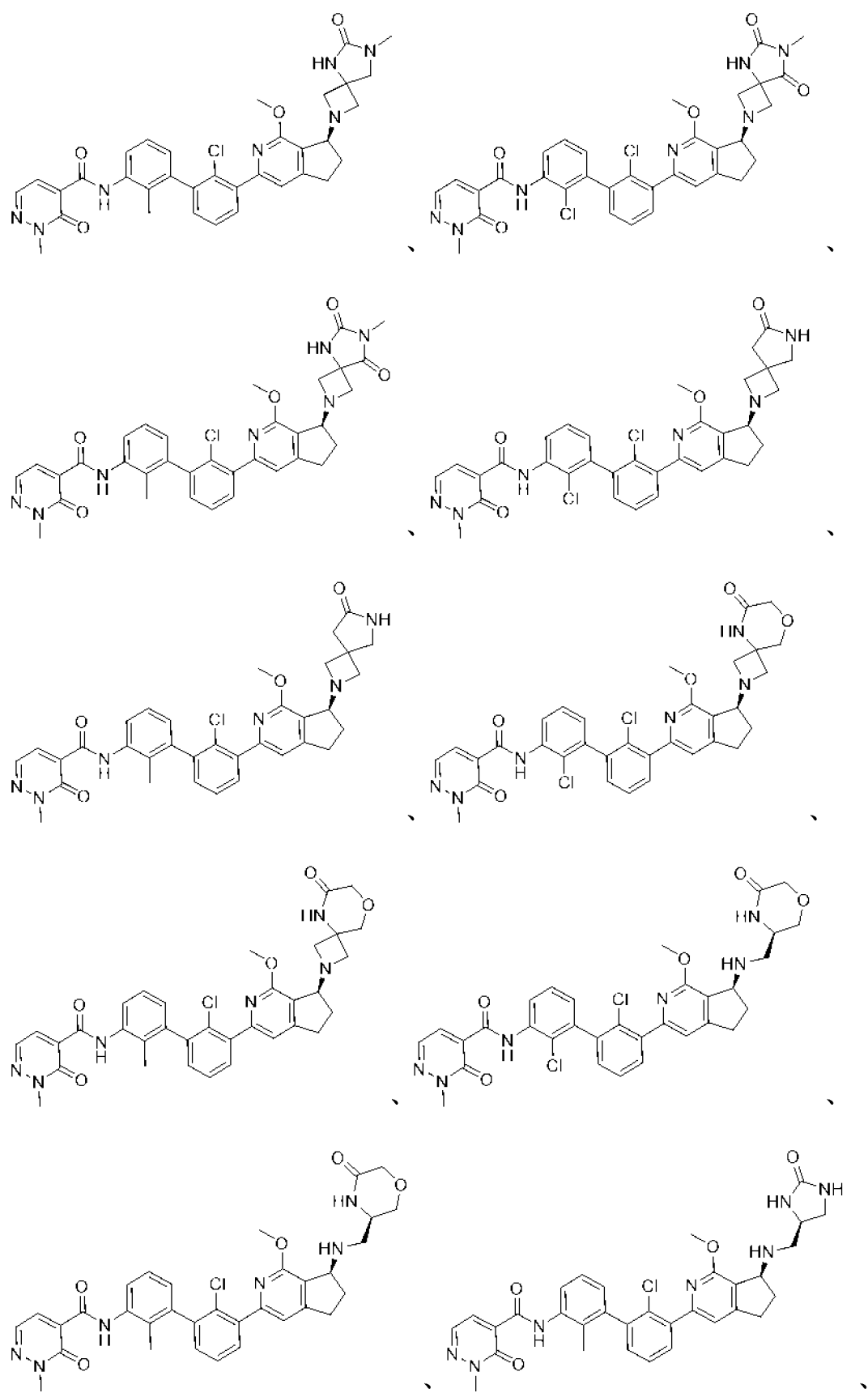


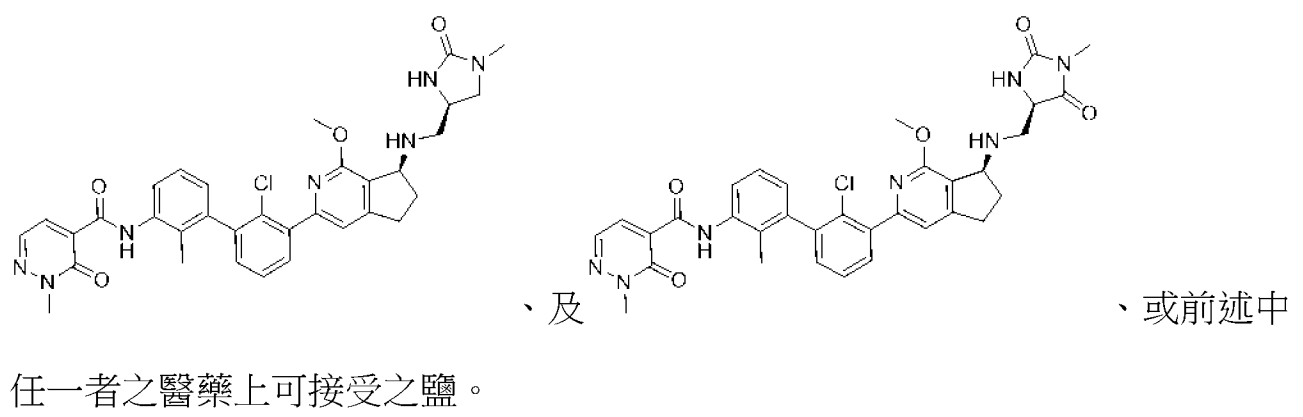






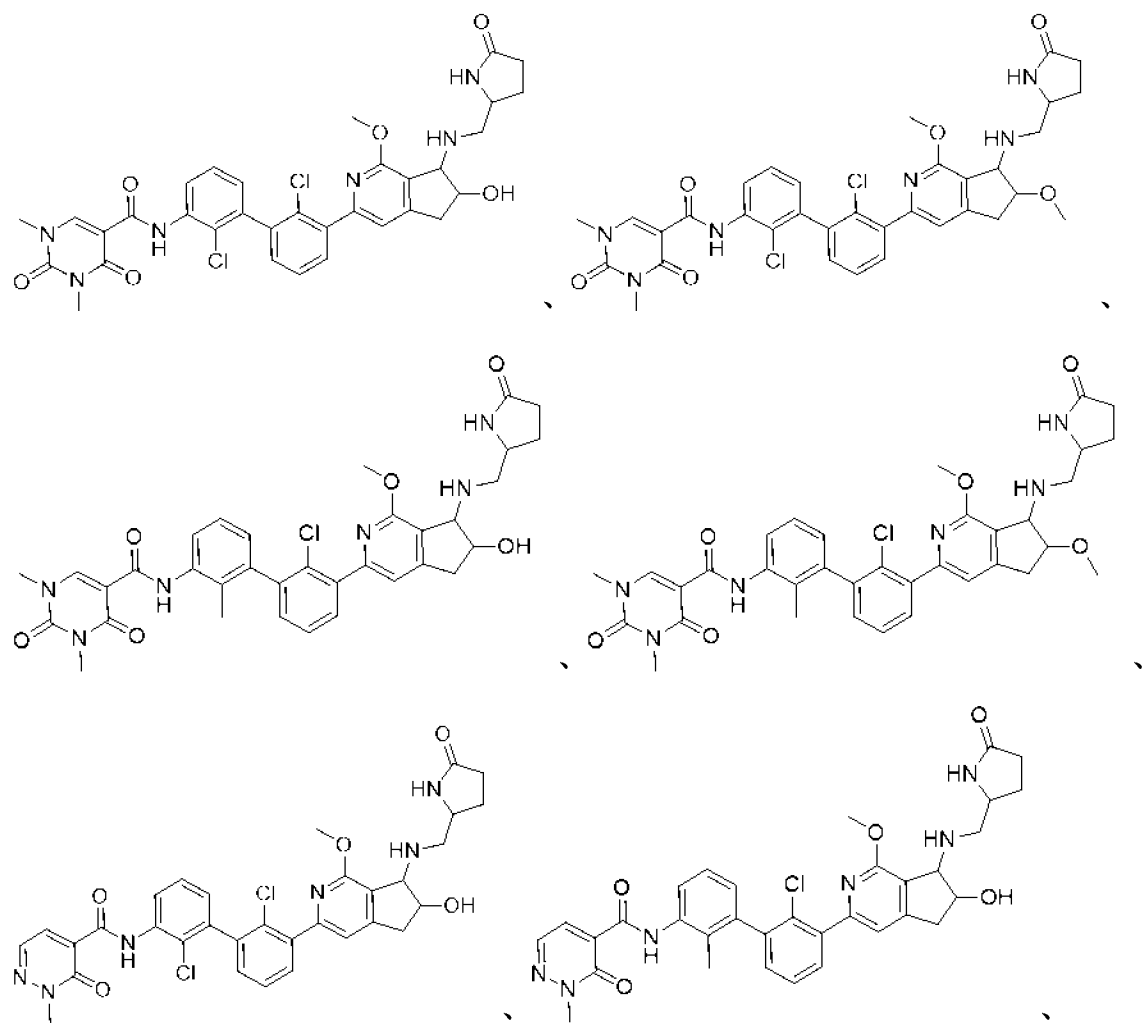


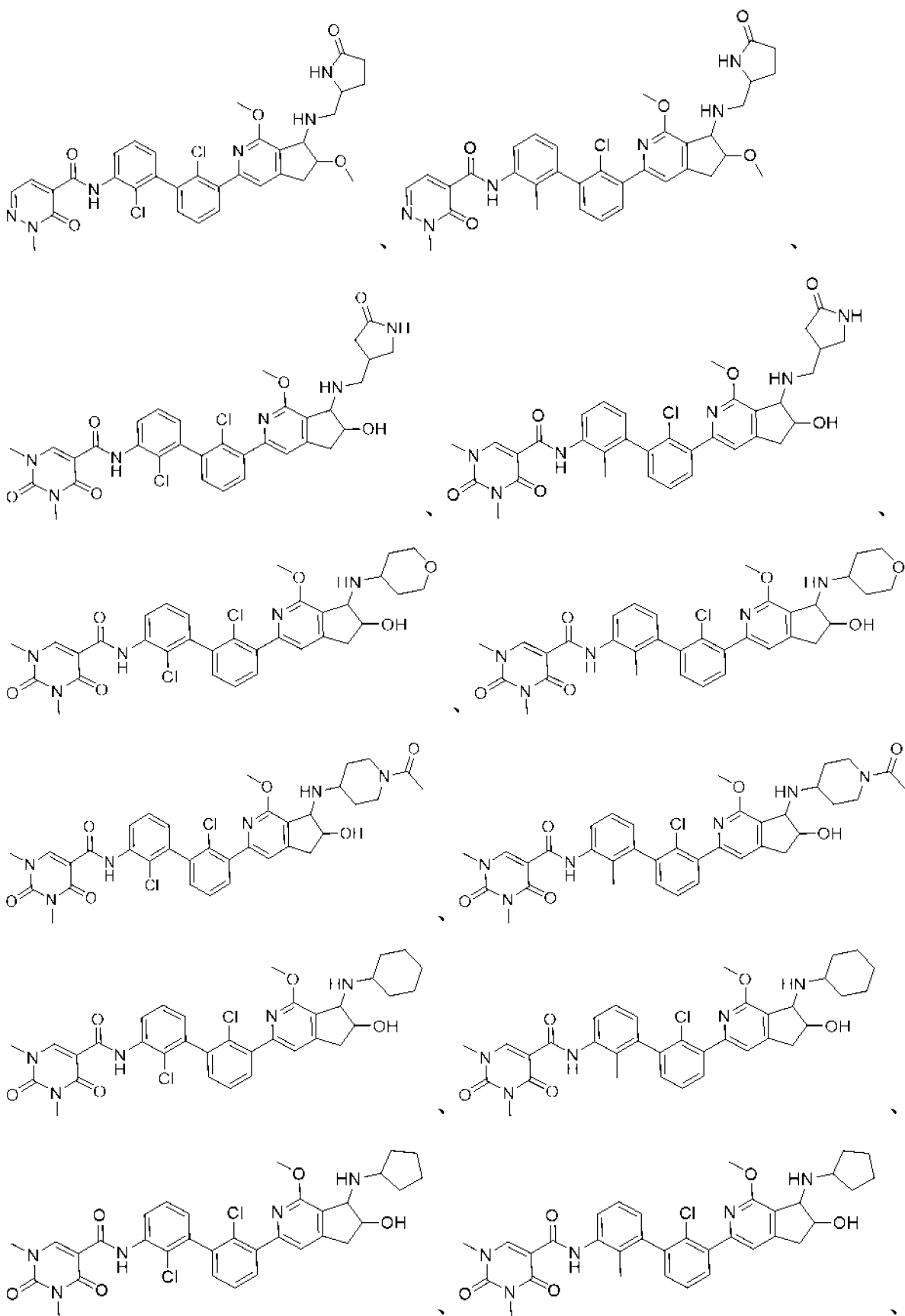


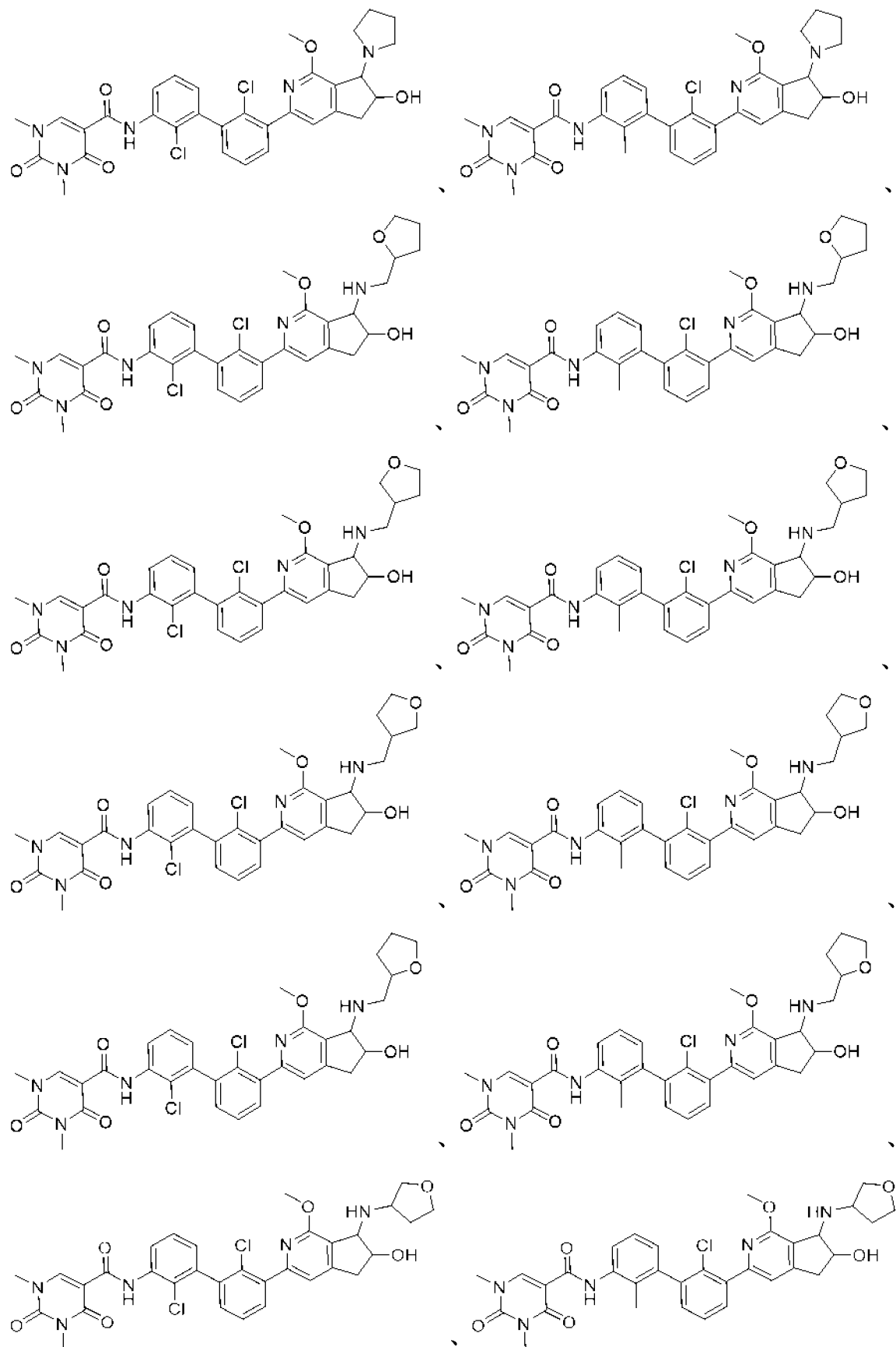


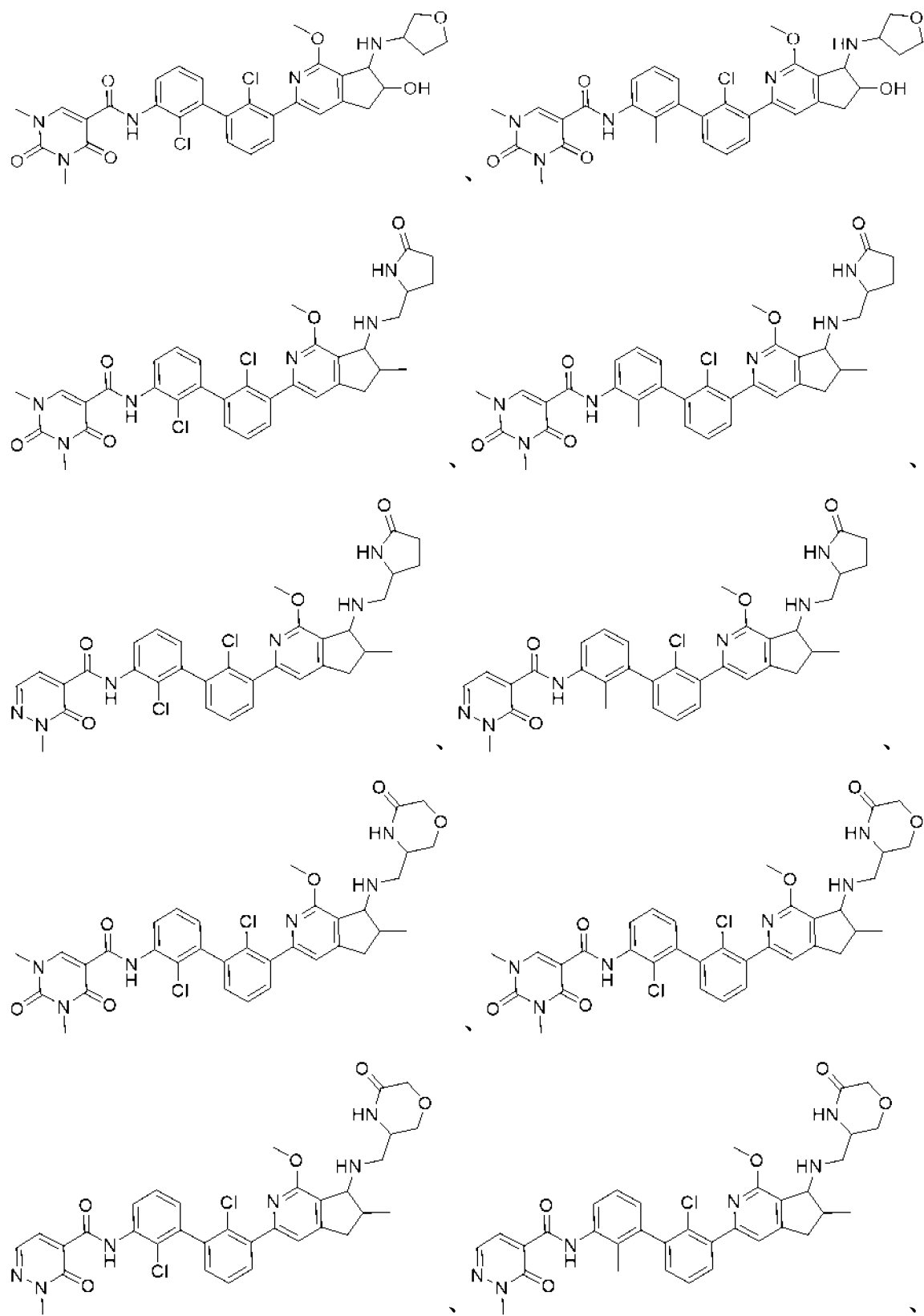
實施例146

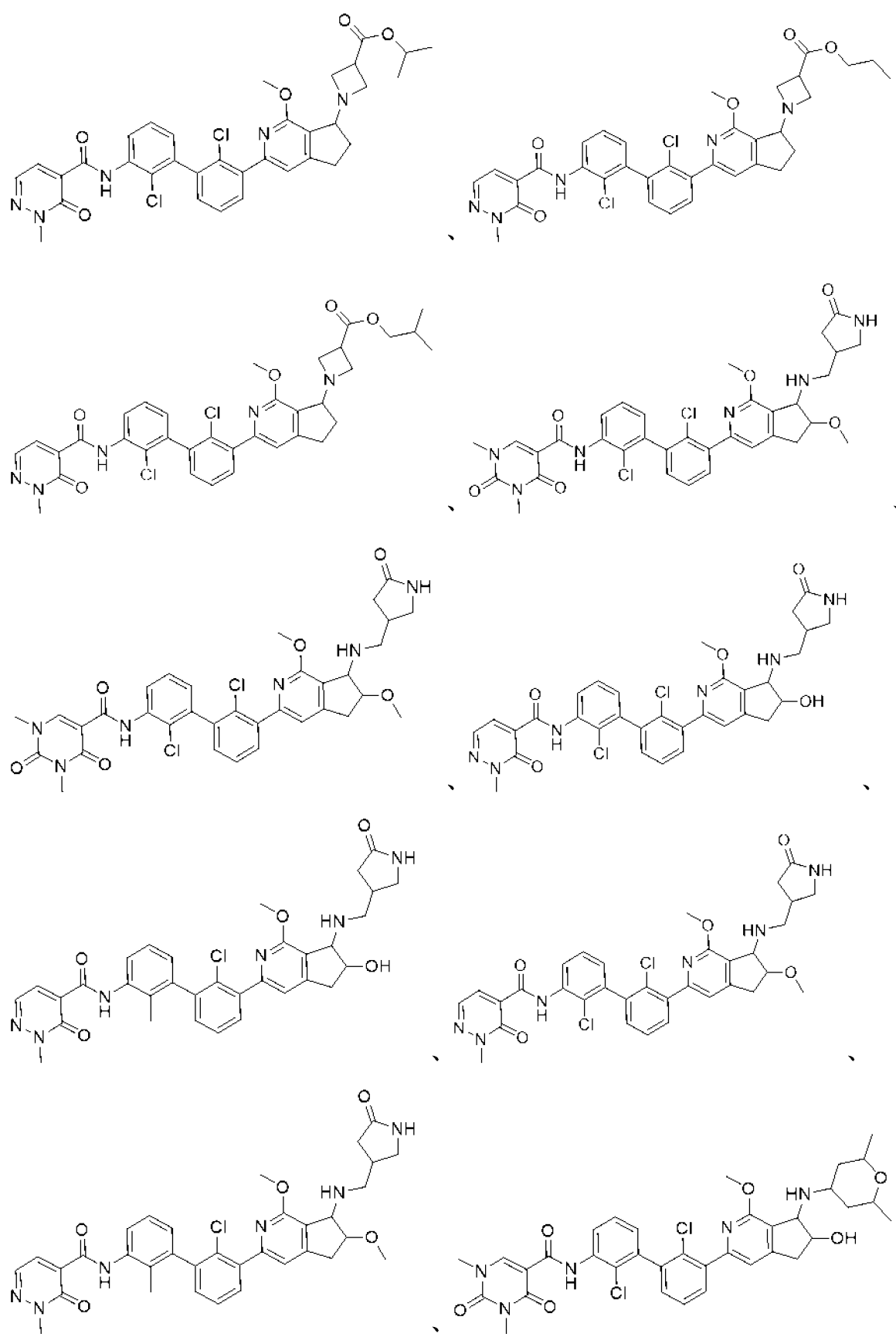
【0219】 實施例1之化合物，其係選自：

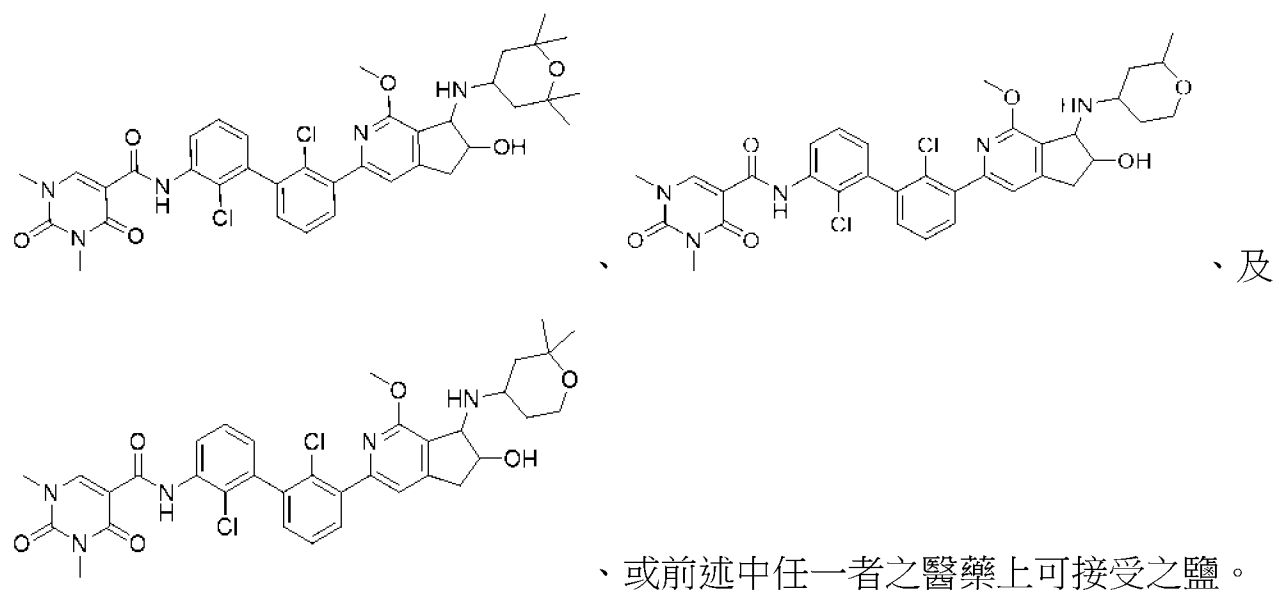






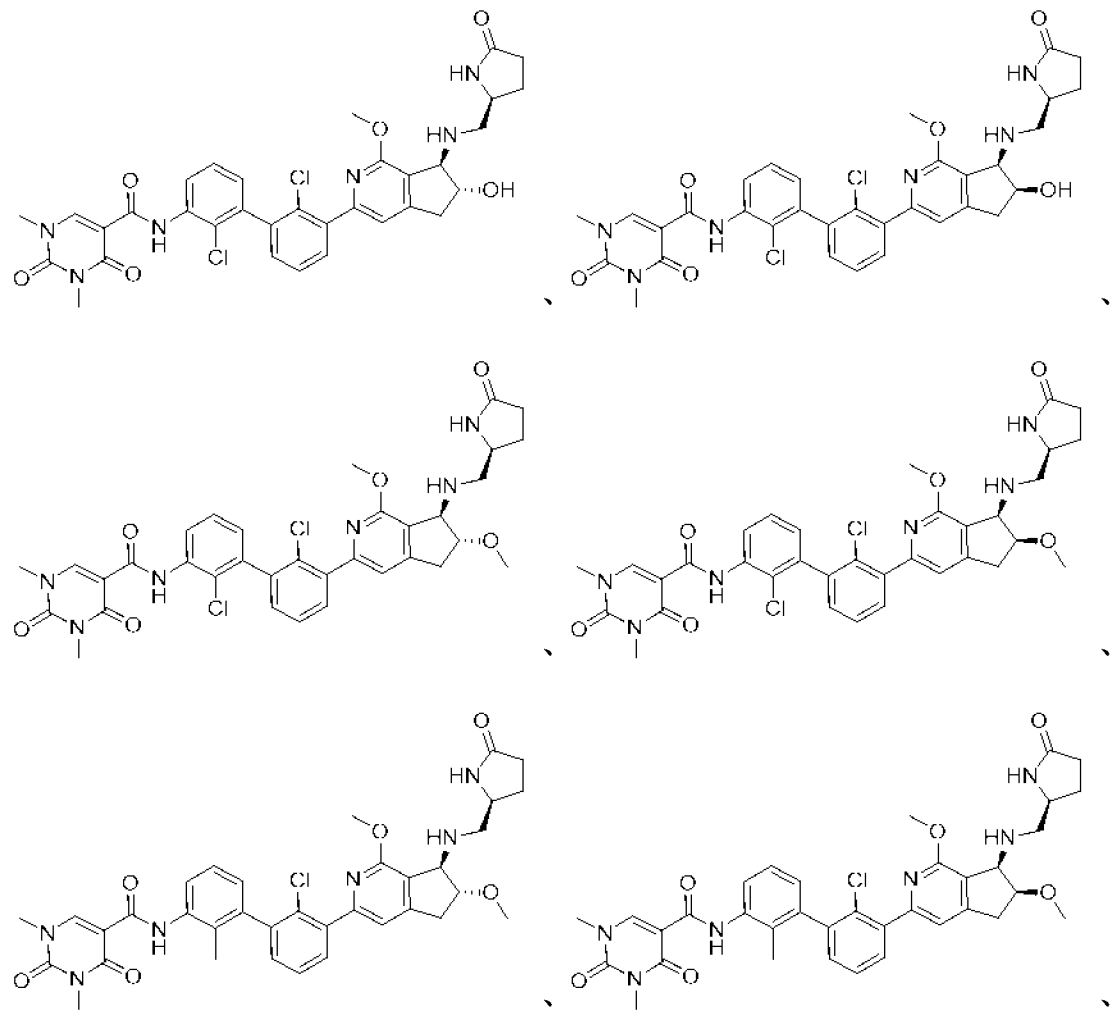


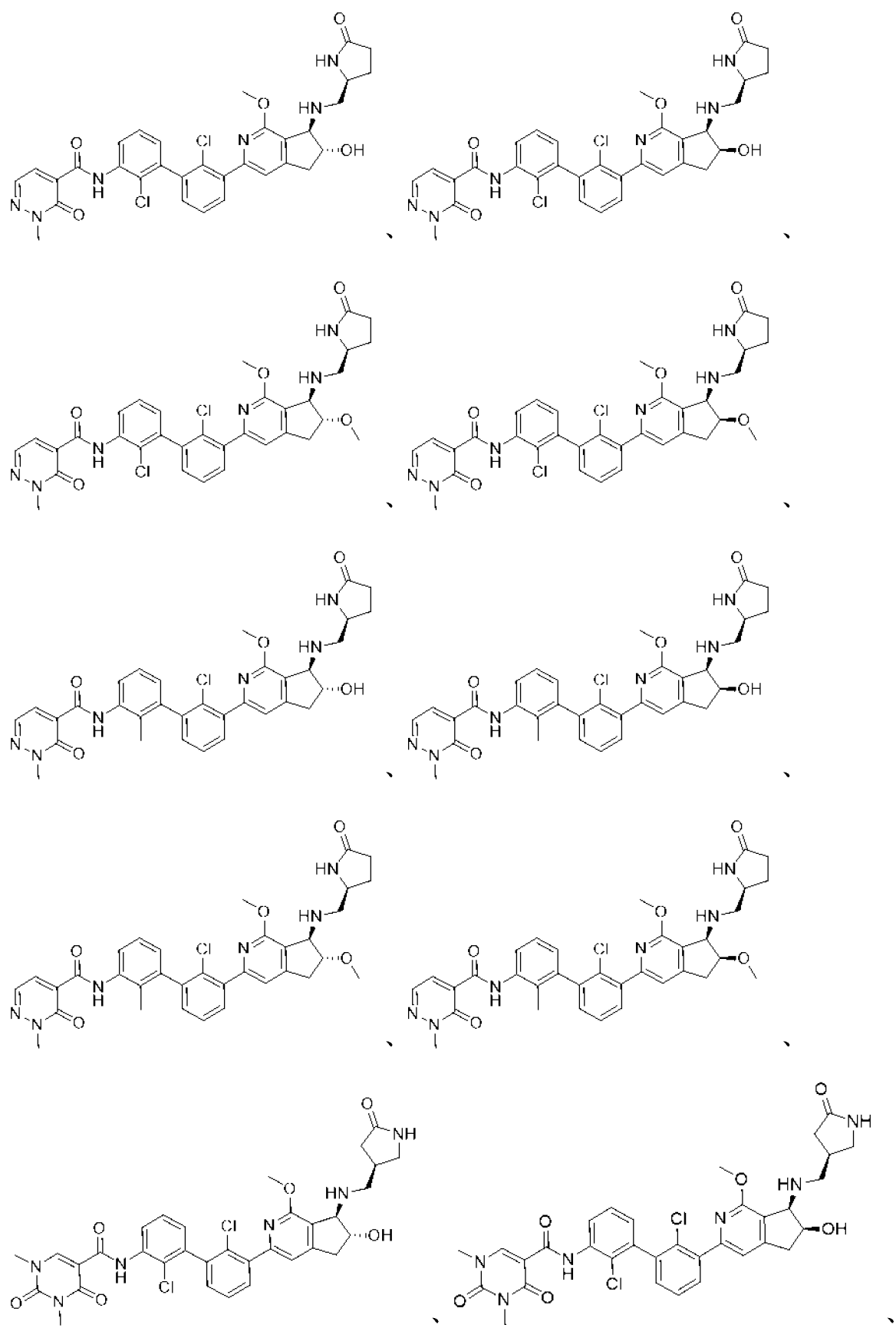


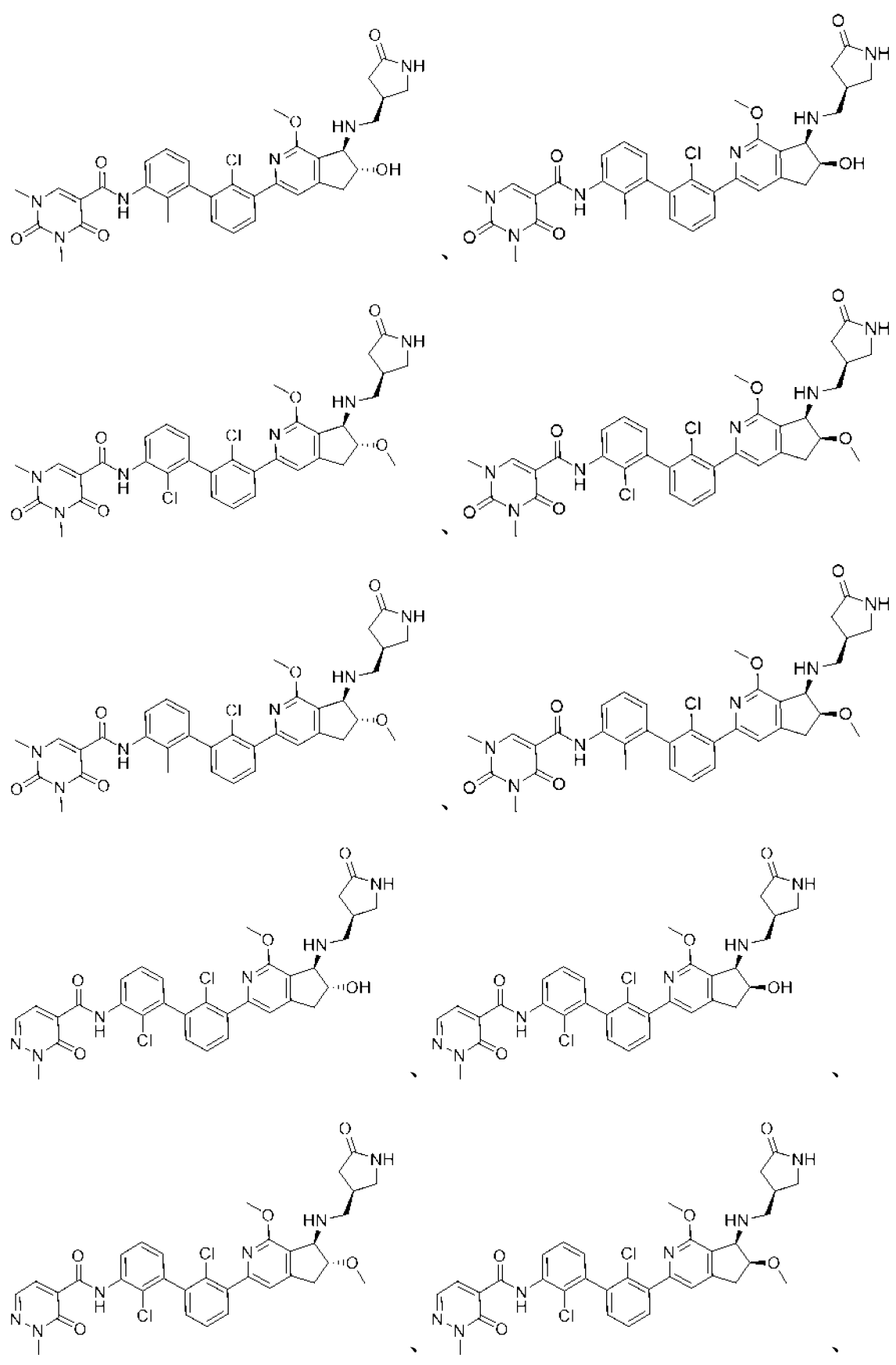


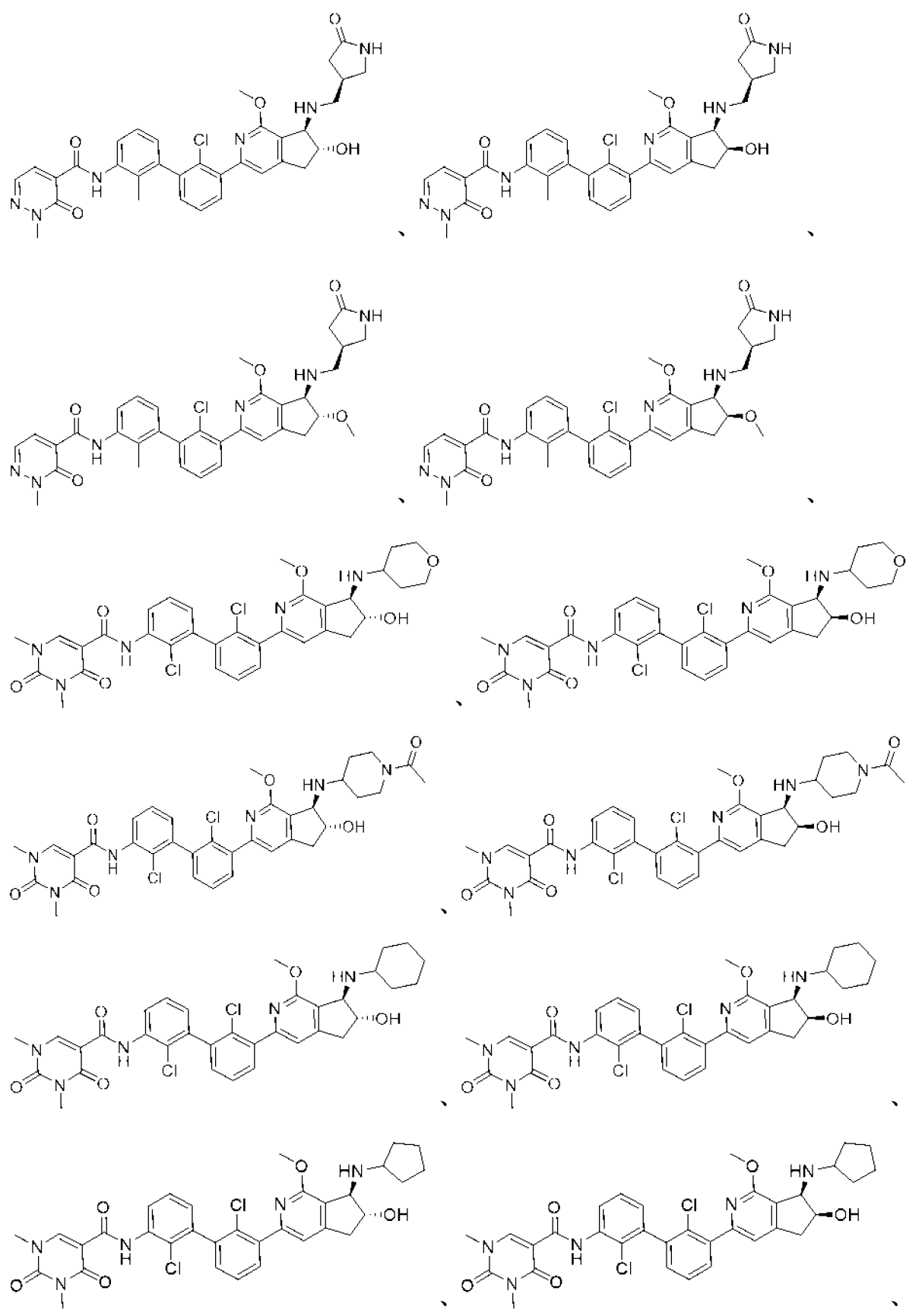
實施例147

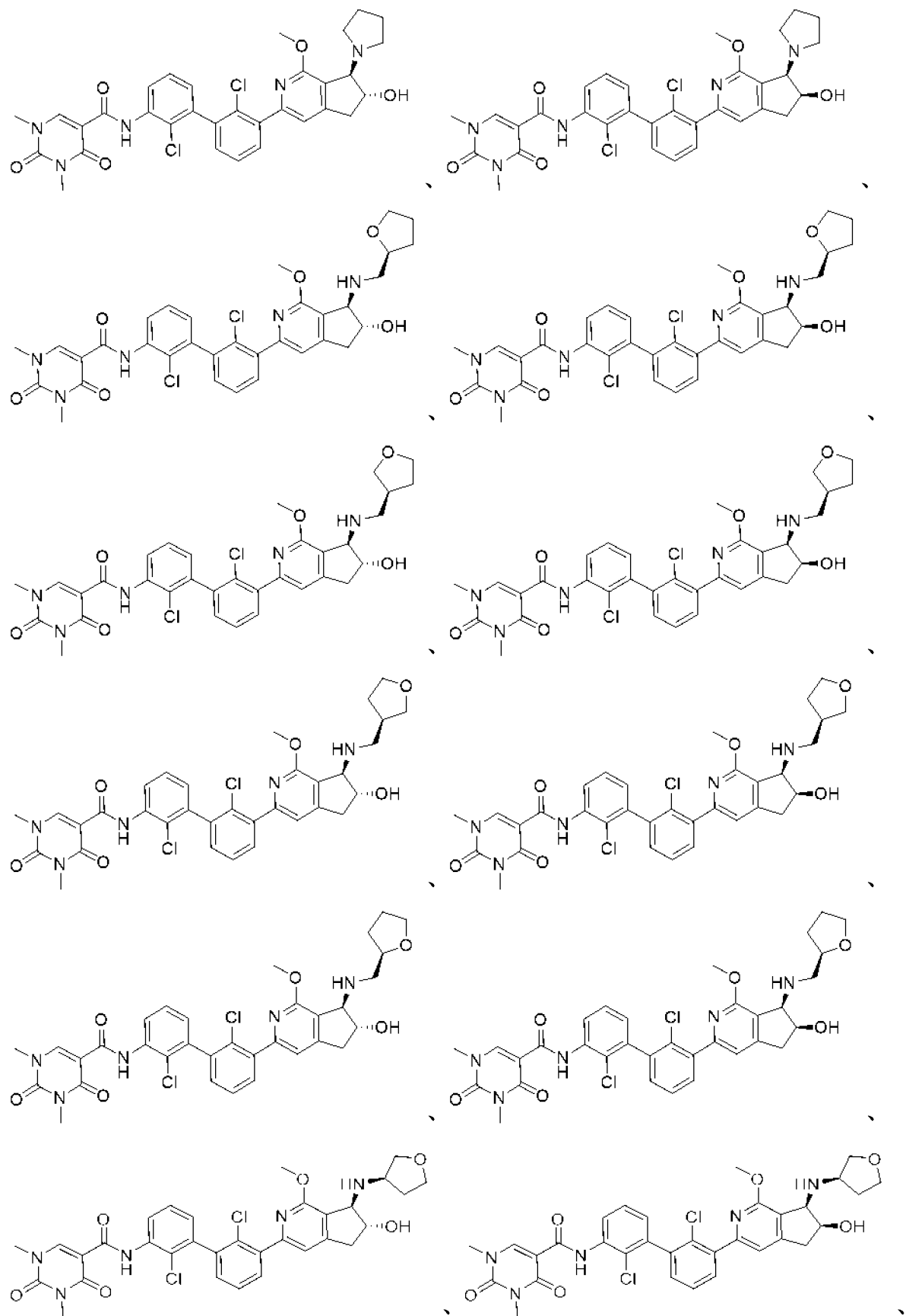
【0220】 實施例1之化合物，其係選自：

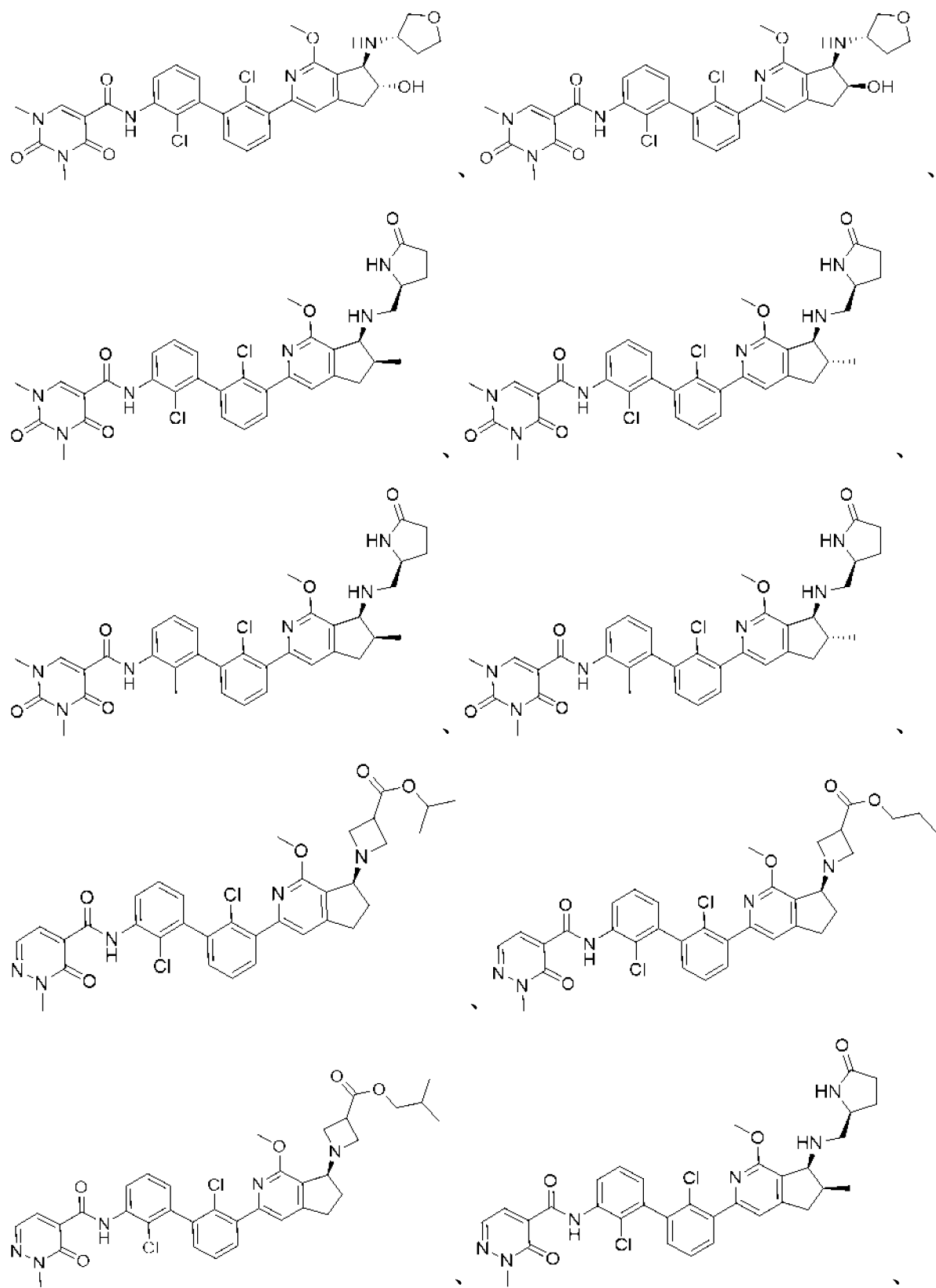


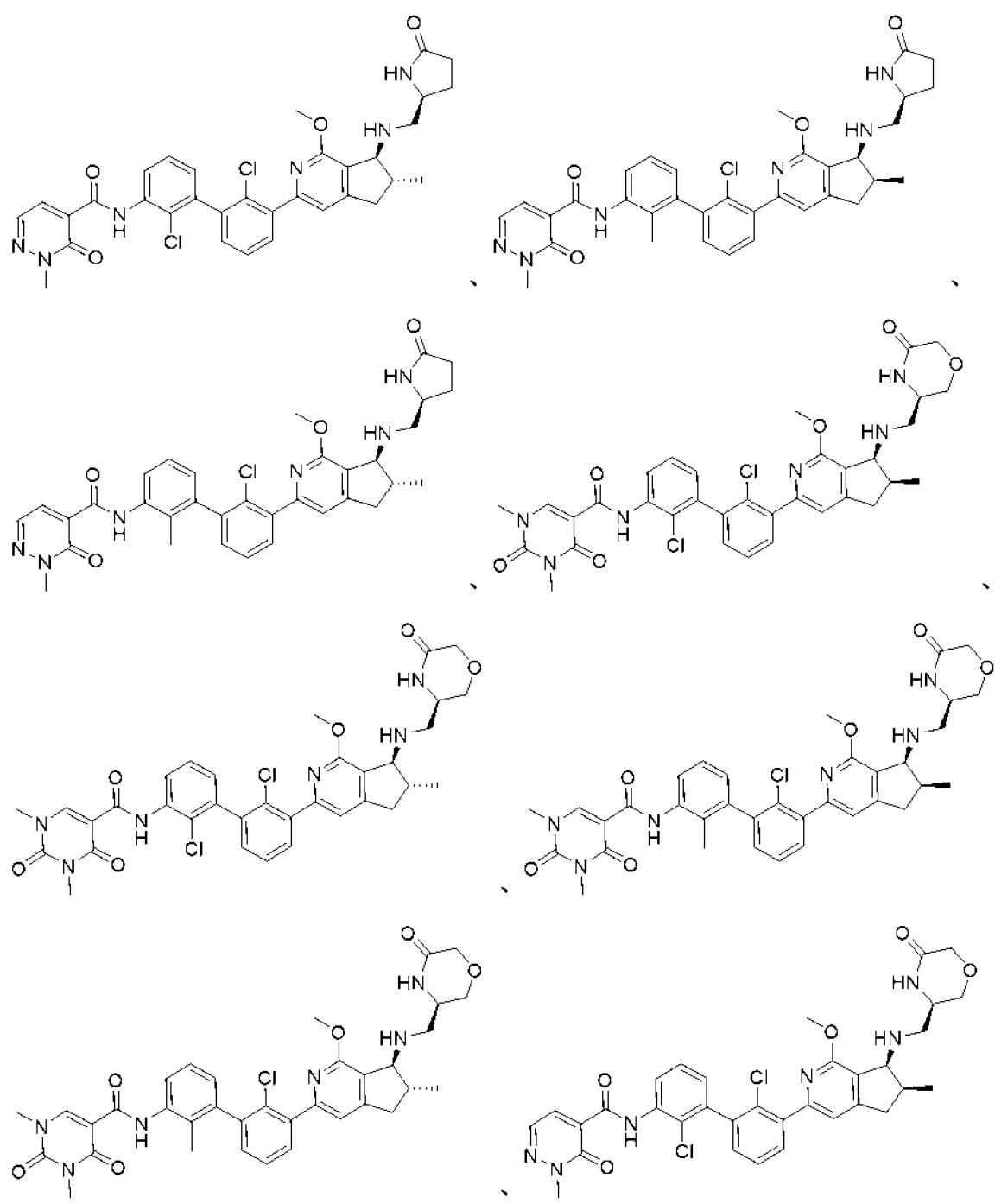


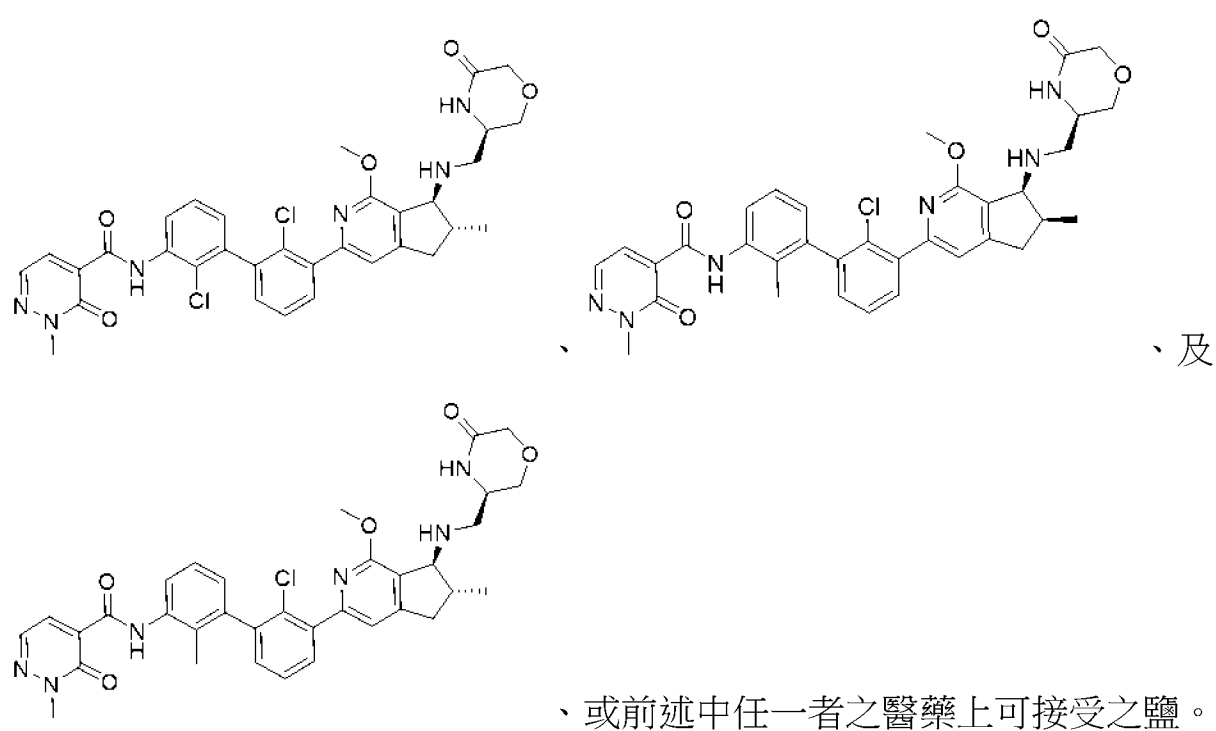












實施例148

【0221】 實施例1之化合物，其係選自：A-1至A-139、B-1、B-2、B-3、B-4、C-1、D-1、D-2、D-3、D-4、D-5、D-6、D-7、D-8a、D-8b、D-10、D-11、D-12、D-13、D-14、D-15、D-16、D-17、D-18、D-19、E-1、E-2、E-3、F-1、G-1、H-1、I-1、J-1、J-2、J-3、J-4、K-1a、K-1b、L-1a、L-1b、M-1a、M-1b、M-2a、M-2b、M-3a、及M-3b、或前述中任一者之醫藥上可接受之鹽。

實施例149

【0222】 一種醫藥組成物，其可包括有效量的實施例1至148中任一者之化合物或其醫藥上可接受之鹽、及賦形劑。

實施例150

【0223】 一種用於治療對象之B型肝炎的方法，其可包括向有需要之對象投予有效量的實施例1至148中任一者之化合物、或其醫藥上可接受之鹽。

實施例151

【0224】 一種用於治療對象之肝細胞癌(HCC)的方法，其可包括向有需要之對象投予有效量的實施例1至148中任一者之化合物、或其醫藥上可接受之鹽。

實施例152

【0225】 實施例150至151中任一者之方法，其可進一步包括投予手術、放射療法、化療、標靶療法、免疫療法、荷爾蒙療法、或抗病毒療法。

實施例153

【0226】 實施例1至148中任一者之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其用於治療B型肝炎。

實施例154

【0227】 實施例1至148中任一者之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其用於治療肝細胞癌(HCC)。

實施例155

【0228】 實施例153至154中任一者之化合物，其可進一步包括投予手術、放射療法、化療、標靶療法、免疫療法、荷爾蒙療法、或抗病毒療法。

實施例156

【0229】 一種實施例1至148中任一者之化合物、或其醫藥上可接受之鹽於製備用於治療B型肝炎之藥劑的用途。

實施例157

【0230】 一種實施例1至148中任一者之化合物、或其醫藥上可接受之鹽於製備用於治療肝細胞癌(HCC)之藥劑的用途。

實施例158

【0231】 實施例156至157中任一者之用途，其可進一步包括投予手術、放射療法、化療、標靶療法、免疫療法、荷爾蒙療法、或抗病毒療法。

製備方法

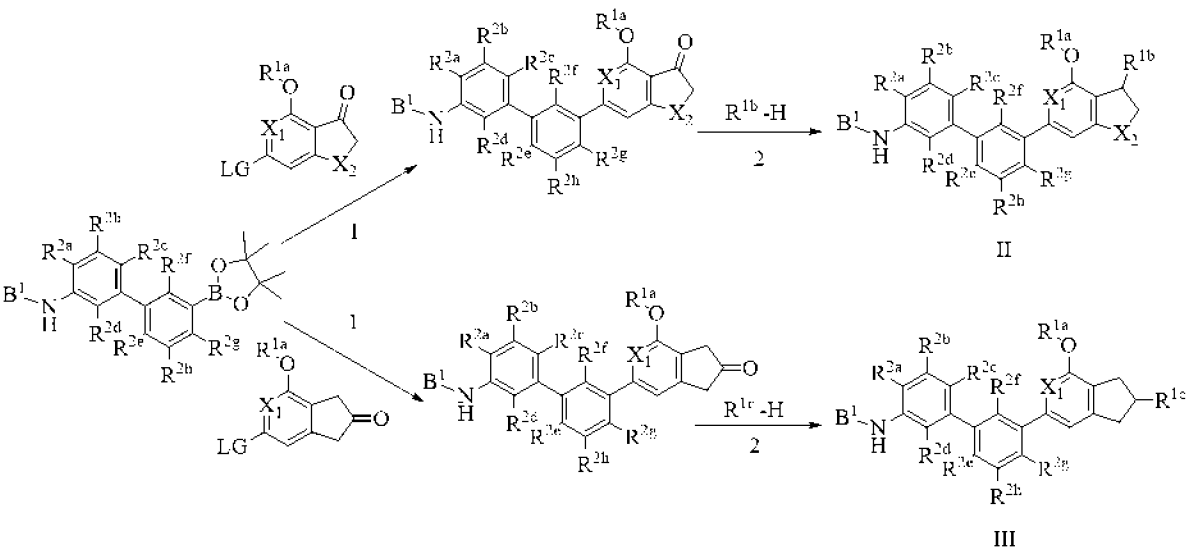
【0232】 在此節中，如同所有其他節中（除非上下文另有指示），對式(I)連同其醫藥上可接受之鹽的指涉包括如本文所提供之其所有其他子群及實例。本文描述式(I)之化合物之一些代表性實例的一般製劑，且該等製劑通常係製備自起始材料，該等起始材料係市售可得、或由所屬技術領域中具有通常知識者使用標準合成程序製備。

【0233】 在此節中，如同所有其他節中（除非上下文另有指示），對式(I)、式(II)、式(III)、及式(IV)連同其醫藥上可接受之鹽的指涉包括如本文所提供之其所有其他子群及實例。本文描述式(I)、式(II)、式(III)、及式(IV)之化合物之一些代表性實例的一般製劑，且該等製劑通常係製備自起始材料，該等起始材料係市售可得、或由所屬技術領域中具有通常知識者使用標準合成程序製備。

【0234】 下文提出代表性實例製劑式(I)、式(II)、式(III)、及式(IV)之化合物連同其醫藥上可接受之鹽。式(I)、式(II)、式(III)、及式(IV)之化合物連同其醫藥上可接受之鹽亦可藉由與以下一般方案中所述類似的反應規程、與所屬技術領域中具有通常知識者使用之標準合成程序組合來製備。

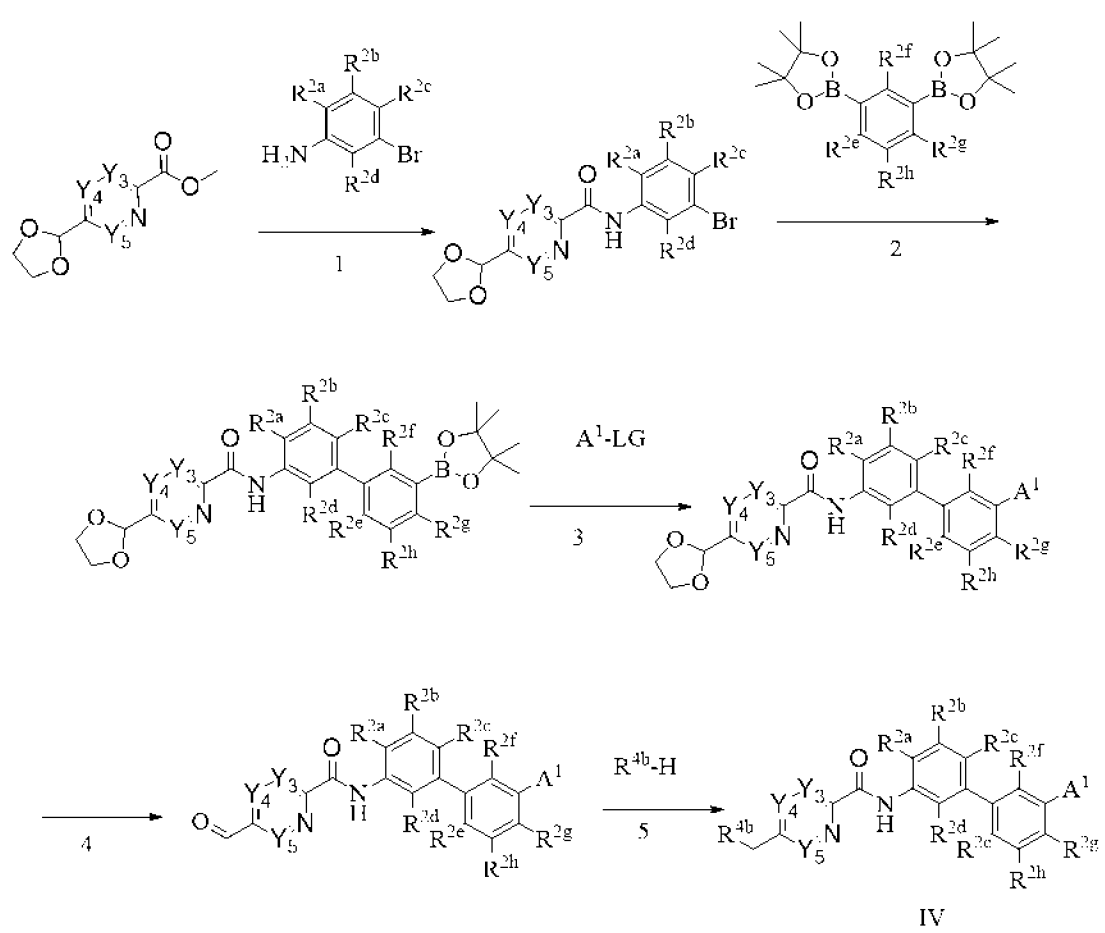
【0235】 除非另有指示或自上下文為明確的，否則方案中所示之所有變數係如本文所述定義。

一般方案1



【0237】 大致上，式(II)及式(III)之化合物可根據方案2製備。在方案2中，下列反應條件適用：(1)在合適的催化劑（例如雙(三苯基磷)二氯化鈮(II)）存在下、於合適的溶劑（諸如1,4-二噁烷）中、用合適的鹼（例如K₂CO₃）、在合適的溫度（例如90℃）下；(2)在適當的還原試劑（諸如氰基硼氫化鈉或三乙醯氧基硼氫化鈉）存在下、於合適的溶劑（例如DCM或MeOH）中、在合適的溫度（諸如大約20℃）下。

一般方案3



【0239】 大致上，式(IV)之化合物亦可根據方案4製備。在方案4中，下列反應條件適用：(1)在合適的鹼（例如三級丁醇鉀）存在下、於合適的溶劑（諸如THF）中、在合適的溫度（例如，20℃）下；(2)在合適的催化劑（例如雙(三苯基膦)二氯化鈾(II)）存在下、於合適的溶劑（諸如1,4-二噁烷）中、用合適的鹼（例如K₂CO₃）、在合適的溫度（例如90℃）下；(3)在合適的催化劑（例如雙(三苯基膦)二氯化鈾(II)）存在下、於合適的溶劑（諸如1,4-二噁烷）中、用合適的鹼（例如K₂CO₃）、在合適的溫度（例如90℃）下；(4)在合適的酸（諸如濃HCl酸）存在下、於合適的溶劑（例如H₂O及THF之混合物）中、在合適的溫度（例如大約20℃）下；(5)在適當的還原試劑（諸如氰基硼氫化鈉或

三乙醯氧基硼氫化鈉) 存在下、於合適的溶劑(例如DCM或MeOH)中、在合適的溫度(諸如大約20°C)下。

醫藥組成物

【0240】 本文所述之一些實施例係關於醫藥組成物，其包含下列、基本上由下列所組成、或由下列所組成：有效量的本文所述之化合物(諸如式(I)之化合物、或其醫藥上可接受之鹽)及醫藥上可接受之載劑、賦形劑、或其組合。本文所述之醫藥組成物適用於人類及/或獸醫應用。

【0241】 如本文中所使用，用語「功能(function)」及「功能性(functional)」係指生物、酶、或治療功能。

【0242】 用語「有效量(effective amount)」或「有效劑量(effective dose)」係用於指示引發指示生物或藥物反應之活性化合物或醫藥製劑的量。例如，化合物之有效量可係減輕或改善疾病之症狀、或延長受治療對象之存活期所需的量。此反應可發生在組織、系統、動物、或人類中，且包括減輕受治療疾病之徵象或症狀。鑒於本文所提供之揭露，有效量之判定完全在所屬技術領域中具有通常知識者之能力範圍內。作為劑量所需的本文中揭示之化合物的有效量將取決於投予途徑、受治的動物(包括人類)之類型、及所考慮的特定動物之身體特徵。可調整劑量以達到所預的效果，但是取決於諸如體重、飲食、併用藥物、及所屬醫學領域中具有通常知識者將認識到的其他因素之因素。

【0243】 用語「醫藥上可接受之鹽(pharmaceutically acceptable salt)」包括組成物之相對無毒的無機及有機酸、或鹼加成鹽，組成物包括但不限於止痛劑、治療劑、其他材料、及類似者。醫藥上可接受之鹽之實例包括衍生自磺酸

(諸如鹽酸及硫酸)者、及衍生自有機酸(諸如乙磺酸、苯磺酸、對甲苯磺酸、及類似者)者。用於形成鹽之合適無機鹼之實例包括氨、鈉、鋰、鉀、鈣、鎂、鋁、鋅、及類似物之氫氧化物、碳酸鹽、及碳酸氫鹽。鹽亦可以合適的有機鹼形成，有機鹼包括無毒且強到足以形成此類鹽者。例如，此類有機鹼的類別可包括但不限於：單、二、及三烷基胺，包括甲胺、二甲胺、及三乙胺；單、二、及三羥烷基胺，包括單、二、及三乙醇胺；胺基酸，包括甘胺酸、精胺酸、及離胺酸；胍；N-甲基葡萄糖胺；N-甲基還原葡萄糖胺；L-麩醯胺酸；N-甲基哌啶；嗎啉；乙二胺；N-苄基苯乙胺；三羥甲基胺乙烷。

【0244】 本文中可互換使用的「配方(formulation)」、「醫藥組成物(pharmaceutical composition)」、及「組成物(composition)」係等效用語，其等係指用於向對象投予之物質組成物。

【0245】 用語「醫藥上可接受(pharmaceutically acceptable)」意指與對象(特別是人類)的治療相容。

【0246】 用語「劑(agent)」係指具有生物活性且可用於療法中之活性劑。此外，「劑(agent)」可與「至少一種劑(at least one agent)」、「化合物(compound)」、或「至少一種化合物(at least one compound)」同義，且可指任何形式之劑，諸如衍生物、類似物、鹽、或其前藥。劑可以各種形式、分子複合物(molecular complex)之組分、及醫藥上可接受之鹽(例如鹽酸鹽、氫溴酸鹽、硫酸鹽、磷酸鹽、硝酸鹽、硼酸鹽、乙酸鹽、順丁烯二酸鹽、酒石酸鹽、柳酸鹽)存在。用語「劑(agent)」亦可指任何醫藥分子或化合物、治療分子或化合物、基質形成分子或化合物、聚合物、合成分子及化合物、天然分子及化合物、及其任何組合。

【0247】 如本文中所使用，用語「對象(subject)」具有其根據本說明書所理解的普通含義，且係指為治療、抑制、或改善、觀察或實驗目標的動物。

「動物(animal)」具有其根據本說明書所理解的普通含義，且包括冷血及溫血脊椎動物及/或無脊椎動物，諸如魚、貝類及甲殼類、或爬蟲類、及特別是哺乳動物。「哺乳動物(mammal)」具有其根據本說明書所理解的普通含義，且包括但不限於小鼠、大鼠、兔、天竺鼠、狗、貓、綿羊、山羊、牛、馬、靈長類動物（諸如人類、猴、黑猩猩、或猿）。在一些實施例中，對象係人類。

【0248】 適當配方取決於選擇的投予途徑。用於本文所述之化合物的配方及投予之技術係所屬技術領域中具有通常知識者已知的。所屬技術領域中存在多種投予化合物之技術，包括但不限於腸內、口服、直腸、外用、舌下、經頰、耳內、硬脊膜外、皮上、氣溶膠、腸胃外遞送，包括肌肉內、皮下、動脈內、靜脈內、門靜脈內、關節內、皮內、腹膜、髓內注射、鞘內、直接室內(direct intraventricular)、腹膜內、鼻內、或眼內注射。醫藥組成物通常將針對特定意圖投予途徑設計。亦可將醫藥組成物投予至來自患者或個體之單離細胞，諸如T細胞、自然殺手細胞、B細胞、巨噬細胞、淋巴球、幹細胞、骨髓細胞、或造血幹細胞。

【0249】 醫藥化合物亦可局部而非全身性方式投予，例如經由將化合物直接注射至器官、組織、癌症、腫瘤、或感染區域中（通常以貯劑(depot)或持續釋放配方）。另外，可以標靶藥物遞送系統（例如塗佈組織特異性抗體之脂質體）投予化合物。脂質體可靶向下列且由下列選擇性吸收：器官、組織、癌症、腫瘤、或感染區域。

【0250】 本文中揭示之醫藥組成物可以本身已知之方式製造，例如藉由習知的混合、溶解、造粒、糖衣錠製造、研調、乳化、囊封(encapsulating)、包封(entrapping)、或製錠程序之手段。如本文所述，醫藥組成物中使用之化合物可以具有醫藥上相容的相對離子之鹽提供。

【0251】 如本文中所使用，「載劑(carrier)」係指促進化合物通過(passage)、遞送、及/或併入細胞、組織、及/或身體器官之化合物、粒子、固體、半固體、液體、或稀釋劑。例如但不限於，脂質奈米粒子(lipid nanoparticle, LNP)係一種載劑類型，其可囊封如本文所述之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，以藉此保護如本文所述之化合物、或其醫藥上可接受之鹽在通過血流期間免於降解且/或促進遞送至所欲器官（諸如至肝臟）。

【0252】 如本文中所使用，「稀釋劑(diluent)」係指醫藥組成物中缺乏藥理學活性但可能為醫藥上必需或所欲之成分。例如，稀釋劑可用於增加質量過小而無法用於製造及/或投予之有效藥物的體積。其亦可為用於溶解將藉由注射、攝取或吸入投予之藥物的液體。所屬技術領域中常見的稀釋劑形式係緩衝水溶液，諸如但不限於模擬人類血液組成之磷酸鹽緩衝鹽水。

【0253】 用語「賦形劑(excipient)」具有其根據本說明書所理解的普通含義，且係指添加至醫藥組成物之惰性物質、化合物、或材料，以為組成物提供（但不限於）體積、稠度、穩定性、結合能力、潤滑、崩解能力等。具有所欲性質之賦形劑包括但不限於保存劑、佐劑、穩定劑、溶劑、緩衝液、稀釋劑、助溶劑、清潔劑、界面活性劑、螯合劑、抗氧化劑、醇、酮、醛、乙二胺四乙酸(EDTA)、檸檬酸、鹽、氯化鈉、碳酸氫鈉、磷酸鈉、硼酸鈉、檸檬酸鈉、氯化鉀、磷酸鉀、硫酸鎂糖、右旋糖、果糖、甘露糖、乳糖、半乳糖、蔗糖、山

梨醇、纖維素、血清、胺基酸、聚山梨醇酯20、聚山梨醇酯80、去氧膽酸鈉、牛磺去氧膽酸鈉(sodium taurodeoxycholate)、硬脂酸鎂、辛酚乙氧基化物(octylphenol ethoxylate)、氯化苯索寧(benzethonium chloride)、硫柳汞(thimerosal)、明膠、酯、醚、2-苯氧基乙醇、脲、或維生素、或其任何組合。醫藥組成物中可發現賦形劑的量係0%、0.1%、0.2%、0.3%、0.4%、0.5%、0.6%、0.7%、0.8%、0.9%、1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、100%w/w之百分比、或在前述數字中任二者所定義之範圍內的任何重量百分比。

【0254】 如本文中所使用，用語「佐劑(adjuvant)」係指刺激免疫反應並增加保護性免疫之效力的物質、化合物、或材料，且係與免疫原性抗原、表位、或組成物組合投予。佐劑能夠持續釋放抗原、上調細胞介素及趨化激素、在投予部位進行細胞招募、增加抗原呈現細胞的抗原攝取及呈現、或活化抗原呈現細胞及發炎體(inflammasome)，以用於改善免疫反應。常用佐劑包括但不限於明礬、鋁鹽、硫酸鋁、氫氧化鋁、磷酸鋁、羥磷灰石(calcium phosphate hydroxide)、硫酸鋁鉀、油、礦物油、石蠟油、水包油乳液、清潔劑、MF59®、鯊烯、AS03、 α -生育酚、聚山梨醇酯80、AS04、單磷醯脂質A、病毒體(virosome)、核酸、聚肌胞苷酸(polyinosinic:polycytidylic acid)、皂素、QS-21、蛋白質、鞭毛蛋白、細胞介素、趨化激素、IL-1、IL-2、IL-12、IL-15、IL-21、咪唑并喹啉、CpG寡核苷酸、脂質、磷脂質、二油醯基磷脂醯膽鹼(dioleoyl phosphatidylcholine, DOPC)、海藻糖二黴菌酸酯(trehalose dimycolate)、肽聚醣、細菌萃取物、脂多醣、或弗氏佐劑(Freund's Adjuvant)、或其任何組合。

【0255】 如本文中所使用，任何給定物質、化合物、或材料的用語「純度(purity)」係指該物質、化合物、或材料相對於預期豐度的實際豐度。例如，物質、化合物、或材料可係至少80、85、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、或100%純的，包括介於其間之所有小數。純度可能受到非所要的雜質影響，包括但不限於副產物、異構物、鏡像異構物、降解產物、溶劑、載劑、媒劑、或污染物、或其任何組合。純度可係測量技術，包括但不限於層析法、液相層析法、氣相層析法、光譜法、UV-可見光光譜法、紅外線光譜法、質譜法、核磁共振、重量分析、或滴定法、或其任何組合。

使用方法

【0256】 本文中揭示之一些實施例係關於選擇有需要之對象或患者。在一些實施例中，選擇需要治療、抑制、改善、預防、或減緩與PD-L1失調相關之疾病或病況的患者。在一些實施例中，與PD-L1失調相關之此類疾病或病況可包括例如癌症、HCC、病毒感染、或HBV。在一些實施例中，可選擇先前已因本文所述之疾病或病症而接受治療之對象。在一些實施例中，可選擇先前已因處於本文所述之疾病或病症的風險而接受治療之對象。在一些實施例中，可選擇本文所述之疾病或病症已再發之對象。在一些實施例中，可選擇已對用於本文所述之疾病或病症的療法發展出抗性之對象。在一些實施例中，可選擇可能具有前述選擇標準之任何組合之對象。

【0257】 可使用已知方法評估本文中揭示之化合物、及其醫藥上可接受之鹽的效力及毒性。本文所述之化合物、或其醫藥上可接受之鹽的潛在優點之

非限制性列表包括改善穩定性、提升安全性概況、增加效力、增加與目標的結合、增加針對目標（例如癌細胞或病毒感染細胞）的特異性。

【0258】 如本文中所使用，用語「治療(treating/treatment/therapeutic)」或「療法(therapy)」具有其根據本說明書所理解的普通含義，且不必然意指完全治癒或消除疾病或病況。如本文中所使用（且如所屬技術領域中所充分理解），用語「治療(treating/treatment)」亦意指用於在對象病況中獲得有益或所欲結果（包括臨床結果）之方法。有益或所欲之臨床結果可包括但不限於一或多種症狀或病況的減輕或改善、疾病程度的減小、疾病狀態的穩定（即未惡化）、疾病傳播或擴散的預防、疾病進展的延遲或減緩、疾病狀態的改善或緩和、疾病再發的減少、及緩解（無論部分或完全，且無論可偵測或不可偵測）。如本文中所使用，「治療(treating/treatment)」亦包括疾病預防性治療。治療方法包含向對象投予治療有效量的活性劑。投予步驟可由單次投予所組成，或可包含一系列投予。組成物係以足以治療對象之量及持續時間向對象投予。治療期之長度取決於各種因素，諸如病況之嚴重性、對象之年齡及基因輪廓(genetic profile)、活性劑之濃度、治療中所使用組成物之活性、或其組合。亦將理解的是，在具體治療或疾病預防方案之過程中，用於治療或疾病預防之劑的有效劑量可增加或減少。藉由所屬技術領域中已知之標準診斷檢定，劑量變化可因此發生並變得顯而易見。在一些情況下，可能需要長期投予。

【0259】 本文所述之一些實施例係關於一種治療、抑制、改善、預防、或減緩本文所述之疾病或病症的方法。在一些實施例中，該等方法包括向經識別為罹患本文所述之疾病或病症之對象投予有效量的本文所述之化合物或其醫藥上可接受之鹽、或包括有效量的如本文所述之化合物或其醫藥上可接受之鹽

的醫藥組成物。本文所述之其他實施例係關於在製造用於治療、抑制、改善、預防、或減緩本文所述之疾病或病症的藥劑中，使用如本文所述之化合物或其醫藥上可接受之鹽。本文所述之又其他實施例係關於一種如本文所述之化合物或其醫藥上可接受之鹽、或包括有效量的如本文所述之化合物或其醫藥上可接受之鹽的醫藥組成物於用於治療、抑制、改善、預防、或減緩本文所述之疾病或病症的用途。

【0260】 本文所述之一些實施例係關於一種用於抑制癌細胞或病毒之複製的方法，其可包括使細胞或病毒與下列接觸或向經識別為罹患癌症或病毒感染之對象投予下列：有效量的本文所述之化合物或其醫藥上可接受之鹽、或包括有效量的本文所述之化合物或其醫藥上可接受之鹽的醫藥組成物。本文所述之其他實施例係關於一種有效量的本文所述之化合物或其醫藥上可接受之鹽、或包括有效量的本文所述之化合物或其醫藥上可接受之鹽的醫藥組成物於製造用於抑制癌細胞或病毒之複製之藥劑的用途。本文所述之又其他實施例係關於有效量的本文所述之化合物或其醫藥上可接受之鹽、或包括有效量的本文所述之化合物或其醫藥上可接受之鹽的醫藥組成物，其用於抑制癌細胞或病毒之複製。在一些實施例中，癌細胞係HCC細胞。在一些實施例中，病毒係B型肝炎。

【0261】 本文所述之一些實施例係關於一種用於抑制細胞增生（諸如抑制癌細胞或感染病毒之細胞的細胞增生）之方法，其可包括向經識別為罹患其中抑制細胞增生為所欲的疾病之對象投予有效量的本文所述之化合物或其醫藥上可接受之鹽、或包括有效量的本文所述之化合物或其醫藥上可接受之鹽的醫藥組成物。本文所述之其他實施例係關於一種有效量的本文所述之化合物或其

醫藥上可接受之鹽、或包括有效量的本文所述之化合物或其醫藥上可接受之鹽的醫藥組成物於製造用於抑制細胞增生（諸如抑制癌細胞或感染病毒之細胞的細胞增生）之藥劑的用途。本文所述之又其他實施例係關於有效量的本文所述之化合物或其醫藥上可接受之鹽、或包括有效量的本文所述之化合物或其醫藥上可接受之鹽的醫藥組成物，其用於抑制細胞增生（諸如抑制癌細胞或感染病毒之細胞的細胞增生）。在一些實施例中，癌細胞係HCC細胞。在一些實施例中，感染病毒之細胞係感染B型肝炎病毒。

【0262】 本文所述之一些實施例係關於一種誘導細胞（例如癌細胞或感染病毒之細胞）之細胞凋亡的方法，其可包括使細胞與有效量的本文所述之化合物或其醫藥上可接受之鹽、或包括有效量的如本文所述之式(I)之化合物或其醫藥上可接受之鹽的醫藥組成物接觸。本文所述之其他實施例係關於在製造用於誘導細胞（諸如癌細胞或感染病毒之細胞）之細胞凋亡的藥劑中，使用有效量的如本文所述之化合物或其醫藥上可接受之鹽、或包括有效量的本文所述之化合物或其醫藥上可接受之鹽的醫藥組成物。本文所述之又其他實施例係關於一種有效量的如本文所述之化合物或其醫藥上可接受之鹽、或包括有效量的如本文所述之化合物或其醫藥上可接受之鹽的醫藥組成物於用於誘導細胞（諸如癌細胞或感染病毒之細胞）之細胞凋亡的用途。在一些實施例中，癌細胞係HCC細胞。在一些實施例中，感染病毒之細胞係感染B型肝炎病毒。

【0263】 本文所述之一些實施例係關於一種降低細胞（例如癌細胞或感染病毒之細胞）之活力的方法，其可包括使細胞與有效量的本文所述之化合物或其醫藥上可接受之鹽、或包括有效量的如本文所述之化合物或其醫藥上可接受之鹽的醫藥組成物接觸。本文所述之其他實施例係關於在製造用於降低細胞

(諸如癌細胞或感染病毒之細胞)之活力的藥劑中,使用如本文所述之化合物或其醫藥上可接受之鹽。本文所述之及其他實施例係關於一種有效量的如本文所述之化合物或其醫藥上可接受之鹽、或包括有效量的如本文所述之化合物或其醫藥上可接受之鹽的醫藥組成物用於降低細胞(諸如癌細胞或感染病毒之細胞)之活力的用途。在一些實施例中,癌細胞係HCC細胞。在一些實施例中,感染病毒之細胞係感染B型肝炎病毒。

【0264】 對此類疾病治療具有通常知識者可由測試結果判定每日有效治療量。每日有效治療量會是約0.005 mg /kg至50 mg/kg,特別是0.01 mg/kg至50 mg/kg體重,更特別是0.01 mg/kg至25 mg/kg體重,較佳的是約0.01 mg/kg至約15 mg/kg,更佳的是約0.01 mg/kg至約10 mg/kg,甚至更佳的是約0.01 mg/kg至約1 mg/kg,最佳的是約0.05 mg/kg至約1 mg/kg體重。

【0265】 在一些實施例中,有效量的本文所述之化合物或其醫藥上可接受之鹽係給藥多於一次。在一些實施例中,本文所述之化合物或其醫藥上可接受之鹽可每1、2、3、4、5、6、7天、或1、2、3、4週、或1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12個月、或1、2、3、4、5年、或其任何期間或組合(在任兩個前述時間所定義之範圍內)投予一次。在一些實施例中,向對象投予至少一次負載劑量(loading dose)及至少一次維持劑量,其中該至少一次負載劑量係較該至少一次維持劑量高的本文所述之化合物或其醫藥上可接受之鹽的劑量。

【0266】 如本文中所使用,用語「組合療法(combination therapy)」意欲定義包含使用二或更多種醫藥化合物/劑或療法之組合的療法。因此,本申請案中對「組合療法」、「組合(combination)」及「組合(in combination)」使用化

合物/劑的指涉可指作為相同整體治療方案之部分投予的化合物/劑。因此，二或更多種化合物/劑之各者的劑量或時機可不同：各者可在相同時間或不同時間投予。因此，組合之化合物/劑可以相同醫藥配方（即一起）或以不同醫藥配方（即分開）依序（例如之前或之後）或同時投予。組合療法中二或更多種化合物/劑之各者亦可在投予途徑方面不同。

【0267】 如本文中所使用，用語「抑制劑(inhibitor)」係指一種酶抑制劑或受體抑制劑，其係結合至酶或受體並降低且/或阻斷其活性之分子。該用語可關於可逆或不可逆抑制劑。

【0268】 癌症可用手術、放射療法、化療、標靶療法、免疫療法、或荷爾蒙療法治療。任何此等所述療法可與另一種療法組合使用，作為組合療法。化療化合物包括但不限於：阿侖單抗(alemtuzumab)、六甲蜜胺(altrephine)、阿扎胞苷(azacitidine)、苯達莫司汀(bendamustine)、博來黴素(bleomycin)、硼替佐米(bortezomib)、白消安(busulfan)、卡巴他賽(cabazitaxel)、卡培他濱(capecitabine)、卡鉑(carboplatin)、卡莫氟(carmofur)、卡莫司汀(carmustine)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、氮芥(chlormethine)、順鉑(cisplatin)、克拉屈濱(cladribine)、克羅拉濱(clofarabine)、環磷醯胺(cyclophosphamide)、阿糖胞苷(cytarabine)、達卡巴仁(dacarbazine)、放線菌素(dactinomycin)、道諾黴素(daunorubicin)、地西他濱(decitabine)、地諾單抗(denosumab)、歐洲紫杉醇(docetaxel)、阿黴素(doxorubicin)、表柔比星(epirubicin)、雌莫司汀(estrarnustine)、依託泊苷(etoposide)、依維莫司(everolimus)、氟尿苷(floxuridine)、氟達拉濱(fludarabine)、氟尿嘧啶、福莫司汀(fotemustine)、吉西他濱(gemcitabine)、吉妥單抗(gemtuzumab)、羥基脲(hydroxycarbamide)、替伊

莫單抗(ibritumomab)、伊達比星(idarubicin)、異環磷醯胺(ifosfamide)、愛萊諾迪肯(irinotecan)、伊沙匹隆(ixabepilone)、洛莫司汀(lomustine)、美法侖(melphalan)、巯嘌呤、胺甲喋呤、絲裂黴素、米托蒽醌(mitoxantrone)、奈達鉑(nedaplatin)、奈拉濱(nelarabine)、奧法木單抗(ofatumumab)、奧沙利鉑(oxaliplatin)、紫杉醇(paclitaxel)、培美曲塞(pemetrexed)、噴司他丁(pentostatin)、帕妥珠單抗(pertuzumab)、丙卡巴肼(procarbazine)、雷替曲塞(raltitrexed)、鏈脲佐菌素(streptozotocin)、替加氟(tegafur)、替莫唑胺(temozolomide)、坦西莫司(temsirolimus)、替尼泊苷(teniposide)、硫鳥嘌呤(tioguanine)、托泊替康(topotecan)、托西莫單抗(tositumomab)、戊柔比星(valrubicin)、長春鹼(vinblastine)、長春新鹼(vincristine)、長春地辛(vindesine)、長春氟寧(vinflunine)、或長春瑞濱(vinorelbine)、或其任何組合。

【0269】 如本文中所使用，用語「蛋白質激酶抑制劑(protein kinase inhibitor)」係指用於治療癌症或其他疾病的蛋白質激酶、絲胺酸/蘇胺酸激酶、酪胺酸激酶、或雙特異性激酶之抑制劑。在一些實施例中，蛋白質激酶抑制劑係小分子、化合物、多醣、脂質、肽、多肽、蛋白質、抗體、核苷、核苷類似物、核苷酸、核苷酸類似物、核酸、或寡核苷酸。在一些實施例中，蛋白質激酶抑制劑包括但不限於阿卡替尼(acalabrutinib)、阿達替布(adavosertib)、阿法替尼(afatinib)、艾樂替尼(alectinib)、阿西替尼(axitinib)、畢尼替尼(binimetinib)、伯舒替尼(bosutinib)、布加替尼(brigatinib)、西地尼布(cediranib)、色瑞替尼(ceritinib)、西妥昔單抗(cetuximab)、考比替尼(cobimetinib)、克唑替尼(crizotinib)、卡博替尼(cabozantinib)、達克替尼(dacomitinib)、達沙替尼(dasatinib)、恩曲替尼(entrectinib)、厄達替尼(erdafitinib)、厄洛替尼(erlotinib)、

福他替尼(fostamatinib)、吉非替尼(gefitinib)、依魯替尼(ibrutinib)、伊馬替尼(imatinib)、拉帕替尼(lapatinib)、樂伐替尼(lenvatinib)、來他替尼(lestaurtinib)、勞他替尼(lortatinib)、馬賽替尼(masitinib)、莫羅替尼(momelotinib)、木利替尼(mubritinib)、來那替尼(neratinib)、尼羅替尼(nilotinib)、尼達尼布(nintedanib)、奧莫替尼(olmutinib)、奧希替尼(osimertinib)、帕瑞替尼(pacritinib)、帕尼單抗(panitumumab)、帕唑帕尼(pazopanib)、哌加他尼(pegaptanib)、普納替尼(ponatinib)、拉多替尼(radotinib)、瑞戈非尼(regorafenib)、羅西替尼(rociletinib)、魯索替尼(ruxolitinib)、司美替尼(selumetinib)、司馬沙尼(semaxanib)、索拉非尼(sorafenib)、舒尼替尼(sunitinib)、SU6656、替沃紫尼(tivozanib)、托西尼布(toceranib)、曲美替尼(trametinib)、曲妥珠單抗(trastuzumab)、凡德他尼(vandetanib)、或維羅非尼(vemurafenib)、或其任何組合。

【0270】 如本文中所使用，用語「檢查點抑制劑(checkpoint inhibitor)」係指靶向免疫檢查點以刺激免疫功能的免疫療法。在一些實施例中，檢查點抑制劑係小分子、化合物、多醣、脂質、肽、多肽、蛋白質、抗體、核苷、核苷類似物、核苷酸、核苷酸類似物、核酸、或寡核苷酸。在一些實施例中，免疫檢查點係PD-1/PD-L1檢查點。在一些實施例中，PD-1檢查點包括但不限於尼魯單抗(nivolumab)、派姆單抗(pembrolizumab)、斯巴達利珠單抗(spartalizumab)、賽米單抗(cemiplimab)、卡瑞利珠單抗(camrelizumab)、信迪利單抗(sintilimab)、替雷利珠單抗(tislelizumab)、特瑞普利單抗(toripalimab)、AMP-224、或AMP-514、或其任何組合。在一些實施例中，PD-L1檢查點抑制劑包括但不限於阿替珠單抗(atezolizumab)、阿維單抗(avelumab)、德瓦魯單抗(durvalumab)、

KN035、AUNP12、CA-170、或BMS-986189、或其任何組合。在一些實施例中，免疫檢查點係CTLA-4檢查點。在一些實施例中，CTLA-4檢查點抑制劑包括但不限於伊匹單抗(ipilimumab)、或曲美木單抗(tremilimumab)、或其任何組合。

【0271】 如本文中所使用，用語「VEGF抑制劑(VEGF inhibitor)」係指血管內皮生長因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)或VEGF受體(VEGFR)之抑制劑。在一些實施例中，VEGF抑制劑係小分子、化合物、多醣、脂質、肽、多肽、蛋白質、抗體、核苷、核苷類似物、核苷酸、核苷酸類似物、核酸、或寡核苷酸。在一些實施例中，VEGF抑制劑包括但不限於阿柏西普(aflibercept)、阿西替尼(axitinib)、貝伐單抗(bevacizumab)、布立尼布(brivanib)、卡博替尼(cabozantinib)、西地尼布(cediranib)、樂伐替尼(lenvatinib)、利尼伐尼(linifanib)、尼達尼布(nintedanib)、帕唑帕尼(pazopanib)、普納替尼(ponatinib)、雷莫蘆單抗(ramucirumab)、瑞戈非尼(regorafenib)、司馬沙尼(semaxanib)、索拉非尼(sorafenib)、舒尼替尼(sunitinib)、替沃紫尼(tivozanib)、托西尼布(toceranib)、或凡德他尼(vandetanib)、或其任何組合。

【0272】 如本文中所使用，用語「抗病毒藥物(antiviral medication)」係指經投予以治療病毒感染之醫藥組成物。在一些實施例中，病毒感染係由下列引起：腺病毒、伊波拉病毒、冠狀病毒、EB病毒(Epstein-Barr virus, EBV)、弗林德病毒(Friend virus)、漢他病毒(hantavirus)、B型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)、C型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)、單純疱疹病毒、人類免疫不全病毒(human immunodeficiency virus, HIV)、人類間質肺炎病毒(human metapneumovirus)、人類乳突病毒(human papillomavirus, HPV)、流感病毒、日

本腦炎病毒、卡波西氏肉瘤相關疱疹病毒(Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus)、淋巴球性脈絡叢腦膜炎病毒、副流感病毒、狂犬病病毒、呼吸道融合病毒、鼻病毒、水痘帶狀疱疹病毒。

【0273】 在一些實施例中，抗病毒藥物係小分子、化合物、多醣、脂質、肽、多肽、蛋白質、抗體、核苷、核苷類似物、核苷酸、核苷酸類似物、核酸、或寡核苷酸。在一些實施例中，抗病毒藥物係干擾素、殼體組裝調節劑(capsid assembly modulator)、序列特異性寡核苷酸、進入抑制劑(entry inhibitor)、或小分子免疫調節劑。在一些實施例中，抗病毒藥物包括但不限於AB-423、AB-506、ABI-H2158、維比可韋(vebicorvir) (ABI-HO731)、阿昔洛韋(acyclovir)、阿達普明(adapromine)、阿德福韋(adefovir)、阿德福韋二吡呋酯(adefovir dipivoxil)、艾拉酚胺(alafenamide)、金剛烷胺(amantadine)、阿舒瑞韋(asunaprevir)、巴洛沙韋瑪波西酯(baloxavir marboxil)、貝克拉布韋(beclabuvir)、波普瑞韋(boceprevir)、溴夫定(brivudine)、西多福韋(cidofovir)、西魯瑞韋(ciluprevir)、克來夫定(clevudine)、阿糖胞苷(cytarabine)、達卡他韋(daclatasvir)、丹諾普韋(danoprevir)、達薩布韋(dasabuvir)、得利奧布韋(deleobuvir)、二吡呋酯(dipivoxil)、依度尿苷(edoxudine)、艾爾巴韋(elbasvir)、恩替卡韋(entecavir)、法達普韋(faldaprevir)、泛昔洛韋(famciclovir)、法匹拉韋(favipiravir)、非利布韋(filibuvir)、福米韋生(fomivirsen)、膦甲酸(foscarnet)、加利地韋(galidesivir)、更昔洛韋(ganciclovir)、格卡瑞韋(glecaprevir)、GLS4、格佐普韋(grazoprevir)、碘苷(idoxuridine)、咪喹莫特(imiquimod)、IFN- α 、干擾素 α 2b、JNJ-440、JNJ-6379 (JNJ-56136379)、拉米夫定(lamivudine)、拉尼米韋(laninamivir)、雷迪帕韋(ledipasvir)、美西他濱(mericitabine)、美替沙脞

(methisazone)、MK-608、嗎啉胍(moroxydine)、那拉匹韋(narlaprevir)、
 NITD008、NZ-4、奧達拉韋(odalasvir)、奧比他韋(ombitasvir)、奧司他韋
 (oseltamivir)、帕利瑞韋(paritaprevir)、聚乙二醇化干擾素 α -2a、噴昔洛韋
 (penciclovir)、帕拉米韋(peramivir)、哌侖他韋(pibrentasvir)、吡莫地韋
 (pimodivir)、普利康那利(pleconaril)、鬼臼毒素(podophyllotoxin)、普沙托韋
 (presatovir)、瑞達布韋(radalbuvir)、拉維達韋(ravidasvir)、瑞德西韋
 (remdesivir)、REP 2139、REP 2165、雷西莫特(resiquimod)、R07049389
 (RG7907)、利巴韋林(ribavirin)、利福平(rifampicin)、金剛乙胺(rimantadine)、
 盧紮司韋(ruzasvir)、薩馬他韋(samatasvir)、西卓布韋(setrobuvir)、司美匹韋
 (simeprevir)、索非布韋(sofosbuvir)、索立夫定(sorivudine)、索瓦普韋
 (sovaprevir)、塔利韋林(taribavirin)、特拉匹韋(telaprevir)、替比夫定
 (telbivudine)、替諾福韋(tenofovir)、替諾福韋二吡呋酯(tenofovir disoproxil)、替
 諾福韋艾拉酚胺(tenofovir alafenamide)、三氮唑核苷(triazavirin)、曲氟尿苷
 (trifluridine)、曲金剛胺(tromantadine)、烏米諾韋(umifenovir)、烏普立布韋
 (uprifosbuvir)、伐昔洛韋(valaciclovir)、纈更昔洛韋(valganciclovir)、伐尼瑞韋
 (vaniprevir)、維多普韋(vedroprevir)、維帕他韋(velpatasvir)、阿糖腺苷
 (vidarabine)、伏西瑞韋(voxilaprevir)、扎那米韋(zanamivir)、克拉夫定
 (cledvudine)、ANA-380/LB80380、胸腺法新(thymalfasin) (Zadaxin)、ATI-
 2173、VIR-2218、RG6346、JNJ-73763989 (JNJ-3989)、AB-729、BB-103、
 Hepcludex (布列維肽(Bulevirtide)，原名米魯德西B (Myrcludex B))、hzVSF、
 莫非賽定(morphothiadin)、JNJ-56136379、EDP-514、QL-007、ABI-H3733、
 ZM-H1505R、B-836、VNRX-9945、GLP-26、ABI-4334、IONIS-HBVRx (GSK

3228836)、EBT107、NASVAC、GS-4774、HepTcell、VBI-2601 (BRIL-179)、
 VVX001、VTP-300、CVI-HBV-002、AIC-649、HB-110、JNJ-64300535、
 CARG-201、PRGN-2013、SA104、VRON-0200、賽爾甘托莫德
 (selgantolimod)、RG7854、SBT-8230、YS-HBV-002、倫韋單抗(lenvimerab)、
 Vir-3434、IMC-I109V、LTCR-H2-1、APG-1387、ASC42、EYP001、EDP-
 721、ENOB-HB-01、GV1001、CP101、DF-006、ALG-000184、ALG-010133、
 ALG-125097、ALG-020572、ALG-125755、或其任何組合。

【0274】 如本文中所使用，用語「% w/w」或「% wt/wt」具有其根據本說明書所理解的普通含義，且係指就成分或劑之重量除以組成物之總重量乘以100表示之百分比。如本文中所使用，用語「% v/v」或「% vol/vol」具有其根據本說明書所理解的普通含義，且係指就化合物、物質、成分、或劑之液體體積除以組成物之總液體體積乘以100表示之百分比。

實例

【0275】 上文所討論之實施例的一些態樣係在下列實例中進一步詳細揭示，其並非以任何方式意欲限制本揭露之範疇。所屬技術領域中具有通常知識者將理解，許多其他實施例亦落入本揭露之範疇內，如其係描述於上文及申請專利範圍中。

【0276】 在下文中，用語「rt」、「r.t.」、或「RT」意指室溫；「h」意指小時；「Me」意指甲基；「MeOH」意指甲醇；「Et」意指乙基；「EtOH」意指乙醇；「NaH」意指氫化鈉；「NaBH(AcO)₃」或「NaBH(OAc)₃」意指三乙醯氧基硼氫化鈉；「EtOAc」意指乙酸乙酯；「TEA」或「Et₃N」意指三乙

胺；「DCM」意指二氯甲烷；「MeCN」或「ACN」意指乙腈；「DMF」意指二甲基甲醯胺；「DMA」意指二甲基乙醯胺；「Pd(dppf)Cl₂」意指[1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]-二氯化鈀(II)；「THF」意指四氫呋喃；「i-PrOH」或「iPrOH」意指2-丙醇；「LC」意指液相層析法；「LCMS」意指液相層析法/質譜法；「HPLC」意指高效液相層析法；「prep-HPLC」意指製備型高效液相層析法；「TFA」意指三氟乙酸；「RP」意指逆相；「min」意指分鐘；「h」意指小時；「PE」意指石油醚；「v/v」意指體積/體積；「Celite®」意指矽藻土；「DMSO」意指二甲基亞砜；「SFC」意指超臨界流體層析法；「DIPE」意指二異丙基醚；「DIPEA」或「DIEA」意指N,N-二異丙基乙基胺；「Pd₂(dba)₃」意指參(二亞苺基丙酮)-二鈀；「Pd(OAc)₂」意指乙酸鈀(II)；「AcOH」意指乙酸；「DMAP」意指4-(二甲基胺基)吡啶；「t-BuOK」、 「BuO」、或「KOtBu」意指三級丁醇鉀；「TLC」意指薄層層析法；「prep-TLC」意指製備型TLC；「KOAc」意指乙酸鉀。

【0277】 針對中間物（其等係以粗製物或部分純化之中間物用於下一個反應步驟中），在以下所述之反應規程中指示估計mol量（在一些情況下以~指示），或替代地指示理論mol量。

【0278】 核磁共振光譜中縮寫的意義係提供如下：s = 單峰(singlet)，d = 二重峰(doublet)，dd = 雙二重峰(double doublet)，dt = 雙三重峰(double triplet)，ddd = 雙雙二重峰(doublet of doublets of doublets)，Sept = 七重峰(septet)，t = 三重峰(triplet)，m = 多重峰(multiplet)，br = 寬峰(broad)，brs = 寬單峰(broad singlet)，q = 四重峰(quartet)。

【0282】 在25℃下向**中間物2-1** (3.68 g, 15.1 mmol)於THF (350 mL)中之溶液中，添加TsOH (782 mg, 4.54 mmol)。將混合物在60℃下攪拌16 h。將混合物用H₂O (200 mL)稀釋，接著用EtOAc (3 x 150 mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(200 mL)洗滌，以Na₂SO₄乾燥，過濾，並濃縮，以給出殘餘物，將殘餘物藉由快速矽膠層析法（ISCO®；40 g SepaFlash®二氧化矽Flash管柱，0至5% EtOAc:PE）純化，以給出呈白色固體之**中間物2-2** (3.16 g)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.26 (s, 1H), 7.01 - 6.90 (m, 2H), 6.45 (td, J = 1.9, 5.6 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.40 (s, 2H)；

【0283】 在0℃下向**中間物2-2** (3.16 g, 14.0 mmol)於THF (60 mL)中之溶液中，添加BH₃·THF (1 M, 42.12 mL)。將混合物在25℃下攪拌2 h。將反應藉由在0℃下添加冰水(100 mL)淬熄，並用EtOAc (3 x 100 mL)萃取。將合併的有機層用NaHCO₃ (2 x 80 mL)洗滌，以無水Na₂SO₄乾燥，並濃縮，以給出殘餘物，將殘餘物藉由快速矽膠層析法（ISCO®；40 g SepaFlash®二氧化矽Flash管柱，0至10% EtOAc:PE）純化，以給出呈黃色油狀物之**中間物2-3** (2.86 g)。

【0284】 在25℃下向**中間物2-3** (2.86 g)於DCM (40 mL)中之溶液中，添加戴斯-馬丁過碘烷(Dess-Martin periodinane) (7.48 g, 17.7 mmol)。將混合物在25℃下攪拌1 h。將混合物用Na₂SO₃ (100 mL)稀釋，並用DCM (3 x 80 mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(100 mL)洗滌，以Na₂SO₄乾燥，過濾，並濃縮，以給出殘餘物，將殘餘物藉由快速矽膠層析法（ISCO®；12 g SepaFlash®二氧化矽Flash管柱，0至10% EtOAc:PE）純化，以給出呈白色固體之**中間物2** (1.4 g)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.08 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.53 (s, 2H), 3.40 (s, 2H)。

著在減壓下濃縮。將混合物用1M NaOH水溶液(300 mL)稀釋，並用EtOAc (2 x 200 mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(2 x 100 mL)洗滌，以無水Na₂SO₄乾燥，過濾，並在減壓下濃縮，以給出殘餘物。將殘餘物藉由快速矽膠層析法純化，以提供呈白色固體之**中間物3-2** (17 g, 61%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.87 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 3.06-3.01 (m, 2H), 2.74 (br t, 2H)。

【0287】 在-70℃下向**中間物3-2** (3.4 g, 10.1 mmol)於THF (40 mL)中之溶液中，添加n-BuLi (2.5 M, 6.04 mL)。將混合物在-70℃下攪拌0.5 h。將混合物倒入飽和NH₄Cl水溶液(80 mL)中，接著用EtOAc (2 x 100 mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(2 x 80 mL)洗滌，以無水Na₂SO₄乾燥，過濾，並在減壓下濃縮，以給出殘餘物。將殘餘物藉由快速矽膠層析法純化，以提供呈白色固體之**中間物3** (1.45 g, 73%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.03 (s, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.20-2.97 (m, 2H), 2.79-2.52 (m, 2H)。

實例A4

中間物4之製備

【0290】 在0℃下向**中間物4-2** (1.7 g, 5.22 mmol)及氯碳酸甲酯(1.21 mL, 15.67 mmol)於MeOH (20 mL)中之溶液中，逐滴添加TEA (1.59 g, 15.7 mmol, 2.18 mL)。在添加之後，將混合物在20℃下攪拌1 h。在20℃下添加額外的氯碳酸甲酯(1.21 mL, 15.67 mmol)，接著在0℃下逐滴添加TEA (2.18 mL, 15.67 mmol)。將混合物在20℃下攪拌3 h，接著在減壓下濃縮。將殘餘物用H₂O (40 mL)稀釋，接著用EtOAc (2 x 50 mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(30 mL x 2)洗滌，以無水Na₂SO₄乾燥，過濾，並在減壓下濃縮，以給出殘餘物，將殘餘物藉由快速矽膠層析法純化，以給出呈白色固體之**中間物4-3** (1.3 g, 73%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.44 (s, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.25 (s, 3H)。

【0291】 在-70℃下在N₂下向**中間物4-3** (1.3 g, 3.83 mmol)於THF (15 mL)中之溶液中，添加n-BuLi (2.5 M, 2.30 mL)。將混合物在-70℃下攪拌1 h。將反應藉由在0℃下添加飽和NH₄Cl水溶液(10 mL)淬熄，接著用EtOAc (3 x 20 mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(20 mL)洗滌，以無水Na₂SO₄乾燥，過濾，並在減壓下濃縮，以給出殘餘物，將殘餘物藉由快速矽膠層析法純化，以給出呈黃色固體之**中間物4** (534 mg, 70%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.75 (s, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.12 (s, 3H)。

實例A4a

中間物4a之製備

【0301】 將中間物3 (1.45 g, 7.34 mmol)及(5S)-5-(胺基甲基)吡咯啉-2-酮HCl鹽(2.21 g, 14.7 mmol)於EtOH (20 mL)中之混合物在20至45°C下攪拌1 h。在20°C下向混合物中添加NaBH₃CN (1.38 g, 22 mmol)。將混合物在20至45°C下攪拌15 h，過濾，並在減壓下濃縮，以給出殘餘物。將殘餘物用H₂O (80 mL)稀釋並用EtOAc (2 x 100 mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(2 x 80 mL)洗滌，以無水Na₂SO₄乾燥，過濾，並在減壓下濃縮，以給出殘餘物。將殘餘物藉由快速矽膠層析法純化，以給出呈黃色油狀物之中間物5-1 (2.2 g, 92%純度)。

【0302】 中間物5-1係藉由SFC進一步分離(管柱：DAICEL CHIRALPAK IC (250 mm*50 mm, 10um)，流動相：A：CO₂；B：IPA (0.1% NH₃πH₂O)；梯度：55% B；流速(mL/min)：140；注射：300 min (每次注射3 mL；週期時間：~6.8 min)；管柱溫度：40°C)，以給出純的鏡像異構物中間物5-1a及中間物5-1b。中間物之絕對掌性中心係基於中間物5-1b之單晶結構指派。

【0303】 中間物5-1a (800 mg)係用SFC獲得，呈黃色油狀物。Rt = 3.44分鐘 (SFC分析儀器：CAS-QD-ANA-SFC-SD (Agilent 1260，配有DAD偵測器)；方法：管柱：Chrialpak IC-3 100×4.6 mm I.D., 3 μm；流動相：40%的IPA (0.05%)於CO₂中；流速：2.8 mL/min；管柱溫度：40°C)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 6.96 (s, 1H), 4.51 (dd, *J* = 3.9, 7.7 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.91-3.80 (m, 1H), 3.61 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.18-3.02 (m, 1H), 2.95-2.74 (m, 3H), 2.52-2.40 (m, 1H), 2.39 - 2.25 (m, 3H), 2.08 (tdd, *J* = 4.4, 8.9, 13.4 Hz, 1H), 1.92-1.76 (m, 1H)。

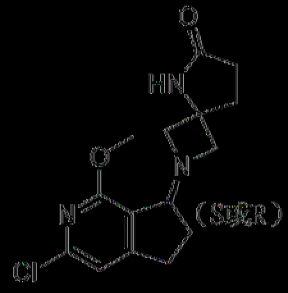
【0304】 中間物5-1b (1.14 g)係用SFC獲得，呈黃色固體。Rt = 4.74分鐘 (SFC分析儀器：CAS-QD-ANA-SFC-SD (Agilent 1260，配有DAD偵測器)；

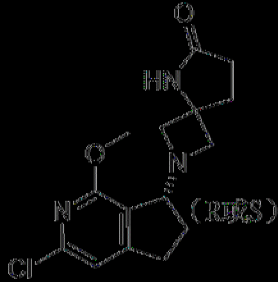
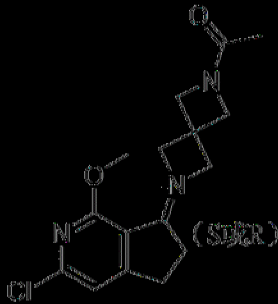
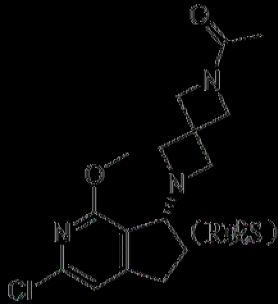
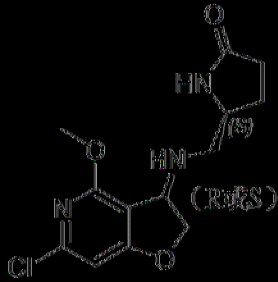
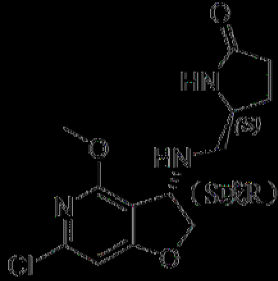
方法：管柱：Chiralpak IC-3 100×4.6 mm I.D., 3 μm；流動相：40%的DPA (0.05%)於CO₂中；流速：2.8 mL/min；管柱溫度：40℃)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 6.91 (s, 1H), 4.37 (dd, J = 4.8, 7.5 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.86-3.74 (m, 1H), 3.05 (ddd, J = 5.9, 8.8, 17.1 Hz, 1H), 2.89-2.68 (m, 2H), 2.59 (dd, J = 7.1, 11.9 Hz, 1H), 2.46-2.19 (m, 4H), 1.97 (tdd, J = 5.3, 8.4, 13.5 Hz, 1H), 1.89-1.72 (m, 1H)。

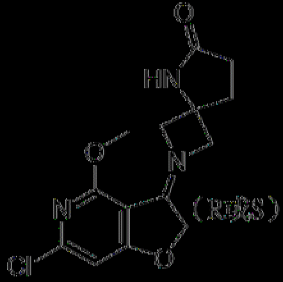
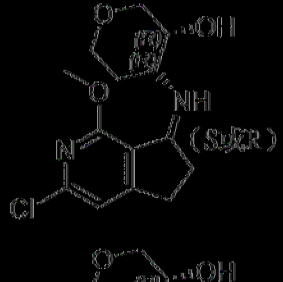
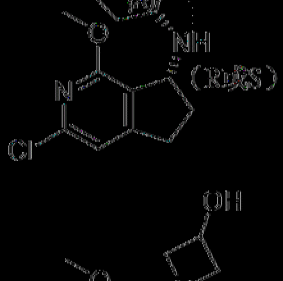
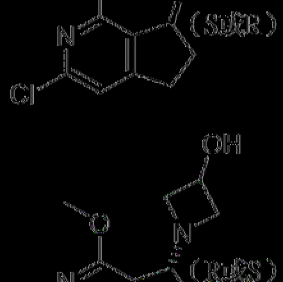
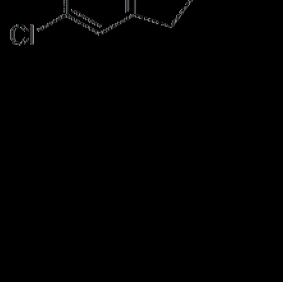
[(0305)] 獲得中間物5.1b之甲酸鹽的單晶。晶體係具有下列尺寸之無色針狀物：0.30 × 0.04 × 0.04 mm³。晶體結構之對稱性係指派為單斜晶空間群 P2₁，其具有下列參數：a = 20.8793(7) Å、b = 5.8084(2) Å、c = 28.1836(9) Å、α = 90°、β = 102.238(3)°、γ = 90°、V = 3340.3(2) Å³、Z = 8、Dc = 1.359 g/cm³、R(000) = 1440.0、μ(CuKα) = 2.236 mm⁻¹、及T = 149.99(10) K。圖1A及圖1B顯示中間物5.1b之甲酸鹽的絕對構形結構及ORTEP晶體結構。

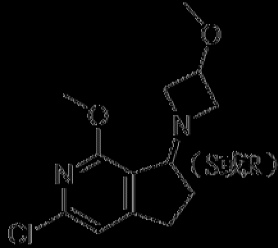
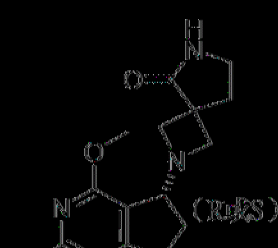
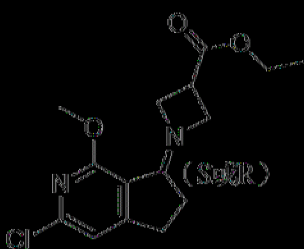
[(0306)] 使用描述用於製備中間物5.1a及5.1b的類似方法製備表A.1中之中間物。

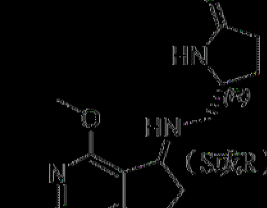
[表A.1]

中間物編號	結構	SFC方法	滯留時間 (分鐘)	起始材料
5.2a		B	3.33	中間物 3 2,5-二氯(雜螺[3.4] 辛-6-酮)鹽酸鹽

中間物編號	結構	SFC方法	滯留時間 (分鐘)	起始材料
5-2b		B	4.00	中間物 3 2,5-二氯[雜螺[3.4]辛-6-酮]鹽酸鹽
5-3a		B	1.19	中間物 3 1-(2,6-二氯[雜螺[3.3]庚-2-基]乙-1-基)吡咯-2-酮
5-3b		B	1.34	中間物 3 1-(2,6-二氯[雜螺[3.3]庚-2-基]乙-1-基)吡咯-2-酮
6-1a		I	1.36	中間物 4 (5S)-5-(4-氨基-2-噻咯啉-2-基)吡咯-2-酮 HCl
6-1b		I	1.67	中間物 4 (5S)-5-(4-氨基-2-噻咯啉-2-基)吡咯-2-酮 HCl

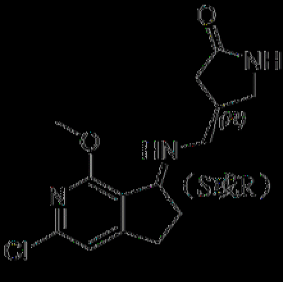
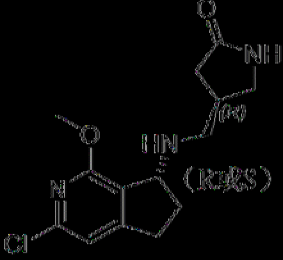
中間物編號	結構	SFC方法	滯留時間 (分鐘)	起始材料
6.2a		G	1.51	中間物 4 2,5-二氯[雜螺[3.4]辛-6-酮]鹽酸鹽
6.2b		G	2.10	中間物 4 2,5-二氯[雜螺[3.4]辛-6-酮]鹽酸鹽
5.4a		J	1.98	中間物 3 (3R,4R)-4-胺基-2-甲氧基-3-丁醇鹽酸鹽
5.4b		J	1.83	中間物 3 (3R,4R)-4-胺基-2-甲氧基-3-丁醇鹽酸鹽
5.5a		L	3.28	中間物 3 3-胺基吡啶鹽酸鹽
5.5b		L	3.58	中間物 3 3-胺基吡啶鹽酸鹽

中間物編號	結構	SFC方法	滯留時間 (分鐘)	起始材料
5-6a		L	1.96	中間物 3 3-甲氧基吡啶鹽酸鹽
5-6b		L	2.14	中間物 3 3-甲氧基吡啶鹽酸鹽
5-7a		K	1.69	中間物 3 2,6-二氯[雜螺[3.4]辛-5-酮]鹽酸鹽
5-7b		K	1.80	中間物 3 2,6-二氯[雜螺[3.4]辛-5-酮]鹽酸鹽
5-8a		J	0.76	中間物 3 吡啶-3-羧酸乙酯 鹽酸鹽
5-8b		J	0.96	中間物 3 吡啶-3-羧酸乙酯 鹽酸鹽

中間物編號	結構	SFC方法	滯留時間 (分鐘)	起始材料
5.9a		J	1.02	中間物 3 (3S,4R)-4-胺基四 氫吡喃-3-醇 鹽酸鹽
5.9b		J	1.31	中間物 3 (3S,4R)-4-胺基四 氫吡喃-3-醇 鹽酸鹽
5.10a		N	1.62	中間物 3 (3R,4R)-4-胺基四 氫吡喃-3-醇鹽酸 鹽
5.10b		N	1.81	中間物 3 (3R,4R)-4-胺基四 氫吡喃-3-醇鹽酸 鹽
5.11a		M	1.64	中間物 3 (3S,4R)-4-胺基四 氫-3-呋喃醇
5.11b		M	1.78	中間物 3 (3S,4R)-4-胺基四 氫-3-呋喃醇
5.12a		O	2.10	中間物 3 (5R)-5-(胺基甲基) 吡咯啉-2-酮 HCl

中間物編號	結構	SFC方法	滯留時間 (分鐘)	起始材料
5-12b		O	2.33	中間物 3 (5R)-5-(胺基甲基) 吡咯啉-2-酮 HCl
5-13a		J	1.48	中間物 4a (5S)-5-(胺基甲基) 吡咯啉-2-酮 HCl
5-13b		J	1.89	中間物 4a (5S)-5-(胺基甲基) 吡咯啉-2-酮 HCl
5-14a		G	1.69	中間物 4b-A (5S)-5-(胺基甲基) 吡咯啉-2-酮 HCl
5-14b		G	2.37	中間物 4b-A (5S)-5-(胺基甲基) 吡咯啉-2-酮 HCl
5-15a		P	1.99	中間物 4b-B (5S)-5-(胺基甲基) 吡咯啉-2-酮 HCl

中間物編號	結構	SFC方法	滯留時間 (分鐘)	起始材料
5-15b		P	2.72	中間物 4b-B (5S)-5-(胺基甲基) 吡咯啉-2-酮 HCl
5-16a		P	1.61	中間物 4c-3 (5S)-5-(胺基甲基) 吡咯啉-2-酮 HCl
5-16b		P	1.85	中間物 4c-3 (5S)-5-(胺基甲基) 吡咯啉-2-酮 HCl
5-17a		M	2.47	中間物 3 2,6-二氫雜螺[3.4] 辛-7-酮鹽酸鹽
5-17b		M	2.67	中間物 3 2,6-二氫雜螺[3.4] 辛-7-酮鹽酸鹽
5-18a		G	1.411	中間物 3 8-氧雜-2,5-二氫雜 螺[3.5]壬-6-酮鹽 酸鹽

中間物編號	結構	SFC方法	滯留時間 (分鐘)	起始材料
5-18b		G	1.675	中間物 3 8-氧雜-2,5-二氮雜 螺[3.5]11-6-酮鹽 酸鹽
5-19a		Q	1.97	中間物 3 (R)-4-(胺基甲以基) 吡咯定-2-酮鹽酸 鹽
5-19b		Q	2.16	中間物 3 (R)-4-(胺基甲以基) 吡咯定-2-酮鹽酸 鹽

[(0307)] SFC方法E：管柱：UniChiral ND 100×4.6 mm I.D., 5 μm；流動相：A：CO₂；B：異丙醇(0.05% DEA)；梯度：在4.5min內自15%至40%的B，並保持40%達0.5 min，接著保持5%的B達1 min；流速：2.8 mL/min；管柱溫度：40℃。

[(0308)] SFC方法E：管柱：Chiralpak AD-3 100×4.6 mm I.D., 3 μm；流動相：A：CO₂，B：乙醇(0.05% DEA)；梯度：在4.5min內自15%至40%的B，並保持40%達2.5 min，接著保持5%的B達1 min；流速：2.8 mL/min；管柱溫度：40℃。

【0309】 SFC方法G：管柱：Chiralpak AD-3 50×4.6 mm I.D., 3 μm；流動相：A：CO₂，B：乙醇(0.05% DEA)；梯度：在2.5min內自5%至40%的B，並保持40%達0.5 min，接著保持5%的B達1 min；流速：4 mL/min；管柱溫度：35°C。

【0310】 SFC方法H：管柱：Lux Cellulose-2 100×4.6 mm I.D., 3 μm；流動相：A：CO₂；B：IPA (0.05% DEA)；梯度：在4.5min內自5%至40%的B，並保持40%達2.5 min，接著保持5%的B達1 min；流速：2.5 mL/min；管柱溫度：40°C。

【0311】 SFC方法I：管柱：Chiralpak AY-3 50×4.6 mm I.D., 3 μm；流動相：A：CO₂；B：IPA (0.05% DEA)；梯度：在2.5min內自5%至40%的B，並保持40%達0.5 min，接著保持5%的B達1 min；流速：4 mL/min；管柱溫度：35°C。

【0312】 SFC方法J：管柱：Chiralpak AY-3 50×4.6 mm I.D., 3 μm；流動相：A：CO₂；B：乙醇(0.05% DEA)；梯度：在2.5 min內自5%至40%的B，並保持40%達0.5 min，接著保持5%的B達1 min；流速：4 mL/min；管柱溫度：35°C。

【0313】 SFC方法K：管柱：(S,S)-Whelk-0-1.8 50×4.6 mm I.D., 1.8 μm；流動相：A：CO₂；B：甲醇(0.05% DEA)；梯度：在2 min內自10%至40%的B，並保持40%達1 min，接著保持5%的B達1 min；流速：2.8 mL/min；管柱溫度：35°C。

【0314】 SFC方法L：管柱：Lux Cellulose-2 100×4.6 mm I.D., 3 μm；流動相：A：CO₂；B：IPA (0.05% DEA)；梯度：在4.5 min內自5%至40%的B，接

著5%的B持續2.5 min，接著5%的B持續1 min；流速：2.5 mL/min；管柱溫度：40°C。

【0315】 SFC方法M：管柱：MChiral NS-3 100×4.6 mm I.D., 3 μm，流動相：A：CO₂ B：IPA (0.05% DEA)，梯度：在2 min內自5%至40%的B，並保持40%達1 min，接著保持5%的B達1 min，流速：2.8 mL/min；管柱溫度：35°C。

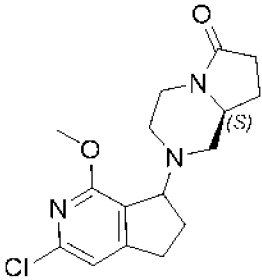
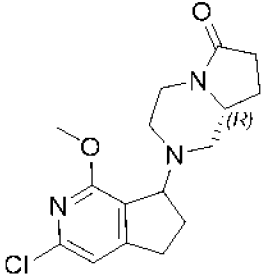
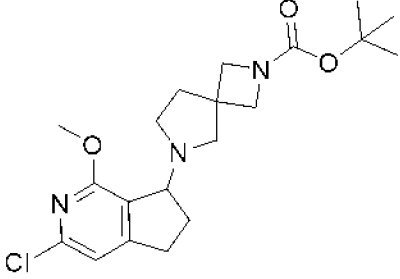
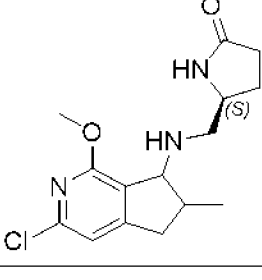
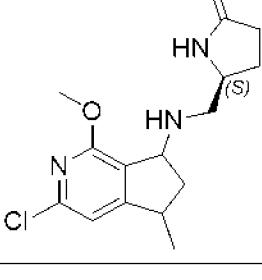
【0316】 SFC方法N：管柱：Chiralcel OJ-3 100×4.6 mm I.D., 3 μm，流動相：A：CO₂ B：乙醇(0.05% DEA)，梯度：在2 min內自5%至40%的B，並保持40%達1 min，接著保持5%的B達1 min，流速：2.8 mL/min；管柱溫度：35°C。

【0317】 SFC方法O：管柱：Chiralpak AS-3 50×4.6 mm I.D., 3 μm；流動相：A：CO₂；B：乙醇(0.05% DEA)；梯度：在2.5 min內自5%至40%的B，接著40%的B持續0.5 min，接著5%的B持續1 min；流速：4 mL/min；管柱溫度：35°C。

【0318】 SFC方法P：管柱：Chiralpak IG 50×4.6 mm I.D., 3 μm；流動相：A：CO₂；B：乙醇(0.05% DEA)；梯度：在2.5 min內自5%至40%的B，接著40%的B持續0.5 min，接著5%的B持續1 min；流速：4 mL/min；管柱溫度：35°C。

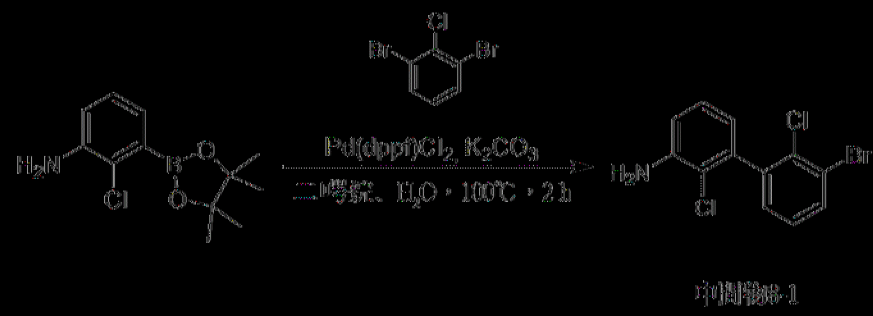
【0319】 SFC方法Q：管柱：Chiralpak IC-3 50×4.6 mm I.D., 3 μm；流動相：A：CO₂ B：甲醇(0.05% DEA)；梯度：在2.5 min內自20%至40%的B，並保持40%達0.5 min，接著保持20%的B達1 min；流速：mL/min；管柱溫度：35°C。

實例A6

7-3		(8aS)-六氫吡咯并[1,2-a]吡 啉-6(2H)-酮鹽酸鹽 中間物 3
7-4		(8aR)-六氫吡咯并[1,2-a]吡 啉-6(2H)-酮鹽酸鹽 中間物 3
7-5		2,6-二氫雜螺[3.4]辛烷-2-羧 酸三級丁基酯 中間物 3
7-6		(5S)-5- (胺基甲基)吡咯啉-2- 酮 HCl 鹽 中間物 4e-1
7-7		(5S)-5- (胺基甲基)吡咯啉-2- 酮 HCl 鹽 中間物 4e-2

實例7

中間物8-1之製備



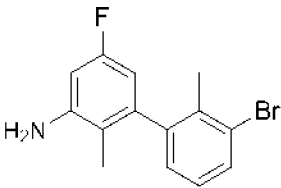
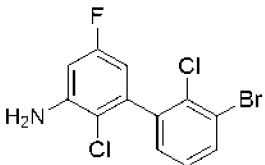
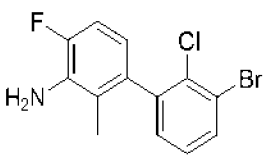
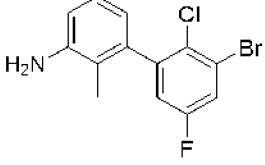
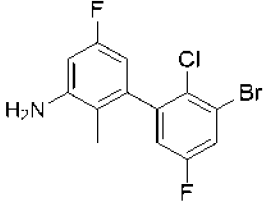
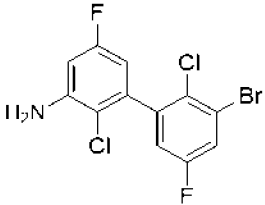
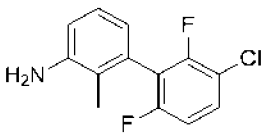
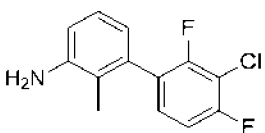
〔0322〕 將2-氨基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-氧雜硼雜環戊-2-基)苯胺(2.1 g, 8.28 mmol)、1,3-二溴-2-氯苯(4.48 g, 16.6 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (606 mg, 828 μmol)、及K₂CO₃ (3.43 g, 24.9 mmol)於 二噁烷(25 mL)及H₂O (2.5 mL)中之混合物除氣並用N₂ (3x)吹掃。在將混合物在100°C下在N₂氣氛下攪拌2 h之後，將反應用H₂O (30 mL)淬熄，接著用EtOAc (3 x 30 mL)萃取。將合併的有機相以Na₂SO₄乾燥，過濾，並在減壓下濃縮，以給出殘餘物，將殘餘物藉由快速矽膠層析法純化，以給出呈黃色固體之中間物8-1 (1.4 g)。MS: ES *m/z* C₁₂H₉BrCl₂N [(M+H)]⁺之計算值315.9，測得316.0。

〔0323〕 藉由與用於製備中間物8-1類似的反應規程，使用適當的起始材料，製備表A-3中所示之中間物。

〔表A-3〕

中間物編號	結構	起始材料
8-2		2-氨基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-氧雜硼雜環戊-2-基)苯胺 1,3-二溴-2-氯苯
8-3		2-氨基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-氧雜硼雜環戊-2-基)苯胺 1,3-二溴-2-氯苯

中間物編號	結構	起始材料
8-4		2-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)苯胺 1,3-二溴-2-甲苯
8-5		2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)苯胺 1,3-二溴-2-甲苯
8-6		2-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)苯胺 1,3-二溴-2-甲苯
8-7		2-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)苯胺 1,3-二溴-2-氟苯
8-8		2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)苯胺 1,3-二溴-2-氟苯
8-9		2-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)苯胺 1,3-二溴-2-氟苯
8-10		2-甲氧基-3-(四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)苯胺 1,3-二溴-2-氯苯
8-11		2-胺基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)苯甲腈 1,3-二溴-2-氯苯
8-12		2-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)苯胺 2,6-二溴苯甲腈
8-14		5-氯-2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)苯胺 1,3-二溴-2-氯苯
8-15		5-氟-2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)苯胺 1,3-二溴-2-氯苯

中間物編號	結構	起始材料
8-15a		5-氟-2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)苯基胺 1,3-二溴-2-甲苯
8-16		2-氯-5-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)苯胺 1,3-二溴-2-氯苯
8-18		6-氟-2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)苯胺 1,3-二溴-2-氯苯
8-20		2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)苯胺 1,3-二溴-2-氯-5-氟苯
8-21		5-氟-2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)苯基胺 1,3-二溴-2-氯-5-氟苯
8-22		2-氯-5-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)苯胺 1,3-二溴-2-氯-5-氟苯
8-23		2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)苯胺 2-溴-4-氯-1,3-二氟苯
8-24		2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)苯胺 1-溴-3-氯-2,4-二氟苯

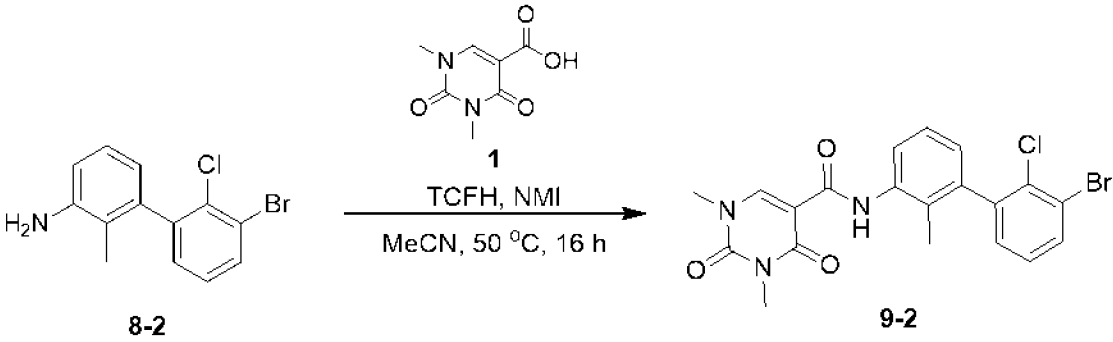
實例A8

中間物10-1之製備

出呈黃色固體之**中間物10-1** (330 mg)。MS: ES m/z $C_{25}H_{27}BrCl_2N_3O_5$ $[M+H]^+$ 之計算值530.1，測得530.1

實例A8a

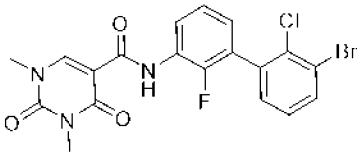
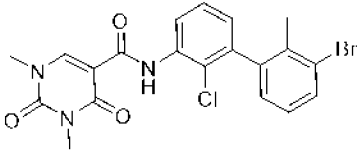
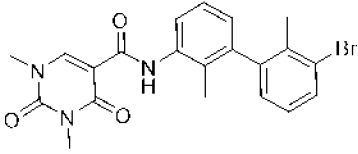
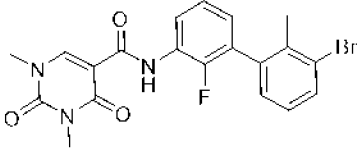
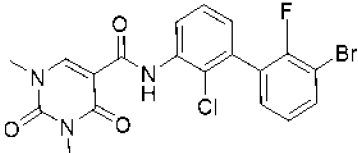
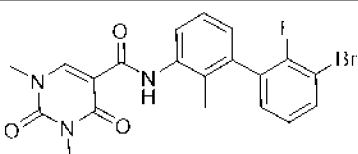
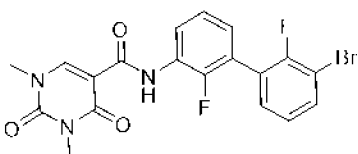
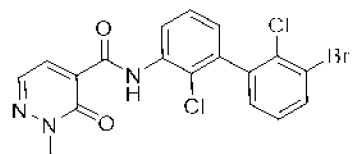
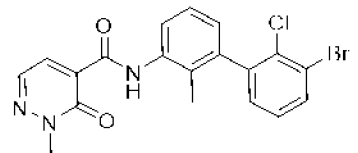
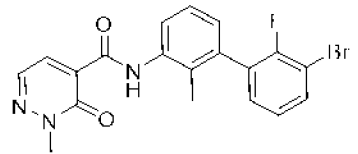
中間物9-2之製備



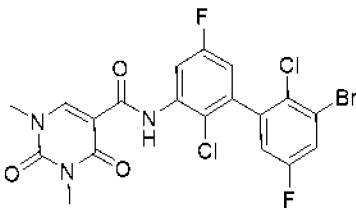
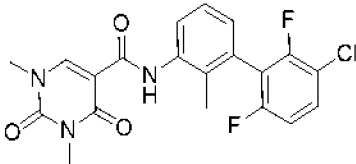
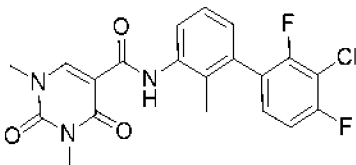
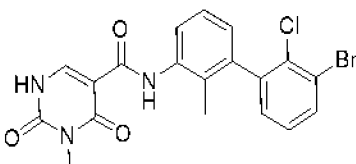
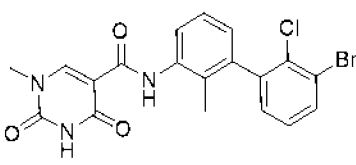
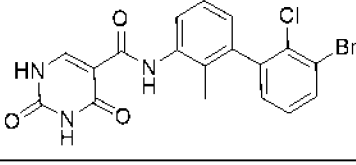
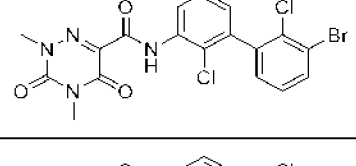
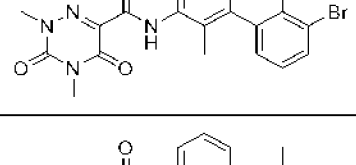
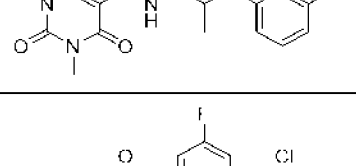
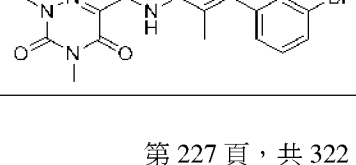
【0326】 向**中間物8-2** (850 mg, 2.87 mmol)及1,3-二甲基-2,4-二側氧基嘧啶-5-羧酸(580 mg, 3.15 mmol)於MeCN (8 mL)中之溶液中，添加N, N, N', N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸鹽(TCFH) (1.61 g, 5.73 mmol)及N-甲基咪唑(NMI) (571 μ L 7.16 mmol)。將反應混合物在50°C下攪拌16小時。將反應混合物過濾，且將粗產物在25°C下用EtOAc (30 mL)研製10 min。將固體殘餘物過濾並乾燥，以給出呈白色固體之**中間物9-2** (1 g)。

【0327】 藉由與用於製備**中間物9-2**類似的反應規程，使用適當的起始材料，製備表A-4中所示之**中間物**。

[表A-4]

中間物編號	結構	起始材料
9-3		1,3-二甲基-2,4-二側氧基嘧啶-5-羧酸 中間物 8-3
9-4		1,3-二甲基-2,4-二側氧基嘧啶-5-羧酸 中間物 8-4
9-5		1,3-二甲基-2,4-二側氧基嘧啶-5-羧酸 中間物 8-5
9-6		1,3-二甲基-2,4-二側氧基嘧啶-5-羧酸 中間物 8-6
9-7		1,3-二甲基-2,4-二側氧基嘧啶-5-羧酸 中間物 8-7
9-8		1,3-二甲基-2,4-二側氧基嘧啶-5-羧酸 中間物 8-8
9-9		1,3-二甲基-2,4-二側氧基嘧啶-5-羧酸 中間物 8-9
9-10		2-甲基-3-側氧基-2,3-二氫嘧啶-4-羧酸 中間物 8-1
9-11		2-甲基-3-側氧基-2,3-二氫嘧啶-4-羧酸 中間物 8-2
9-12		2-甲基-3-側氧基-2,3-二氫嘧啶-4-羧酸 中間物 8-8

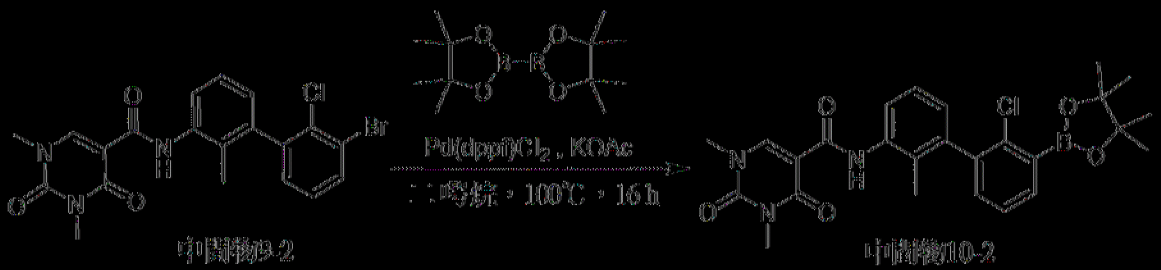
中間物編號	結構	起始材料
9-13		1,3-二甲基-2,4-二側氧基嘧啶-5-羧酸 中間物 8-10
9-14		1,3-二甲基-2,4-二側氧基嘧啶-5-羧酸 中間物 8-11
9-15		1,3-二甲基-2,4-二側氧基嘧啶-5-羧酸 中間物 8-12
9-17		1,3-二甲基-2,4-二側氧基嘧啶-5-羧酸 中間物 8-14
9-18		1,3-二甲基-2,4-二側氧基嘧啶-5-羧酸 中間物 8-15
9-19		1,3-二甲基-2,4-二側氧基嘧啶-5-羧酸 中間物 8-16
9-21		1,3-二甲基-2,4-二側氧基嘧啶-5-羧酸 中間物 8-18
9-23		1,3-二甲基-2,4-二側氧基嘧啶-5-羧酸 中間物 8-20
9-24		1,3-二甲基-2,4-二側氧基嘧啶-5-羧酸 中間物 8-21

中間物編號	結構	起始材料
9-25		1,3-二甲基-2,4-二側氧基嘧啶-5-羧酸 中間物 8-22
9-26		1,3-二甲基-2,4-二側氧基嘧啶-5-羧酸 中間物 8-23
9-27		1,3-二甲基-2,4-二側氧基嘧啶-5-羧酸 中間物 8-24
9-28a		1,2,3,6-四氫-1-甲基-2,6-二側氧基-5-嘧啶羧酸 中間物 8-2
9-28b		1,2,3,4-四氫-1-甲基-2,4-二側氧基-5-嘧啶羧酸 中間物 8-2
9-29		1,2,3,4-四氫-2,4-二側氧基-5-嘧啶羧酸 中間物 8-2
9-30		2,3,4,5-四氫-2,4-二甲基-3,5-二側氧基-1,2,4-三吡-6-羧酸 中間物 8-1
9-31		2,3,4,5-四氫-2,4-二甲基-3,5-二側氧基-1,2,4-三吡-6-羧酸 中間物 8-2
9-32		2,3,4,5-四氫-2,4-二甲基-3,5-二側氧基-1,2,4-三吡-6-羧酸 中間物 8-5
9-33		2,3,4,5-四氫-2,4-二甲基-3,5-二側氧基-1,2,4-三吡-6-羧酸 中間物 8-15

中間物編號	結構	起始材料
9.33a		2,3,4,5-四氫-2,4-二甲基-3,5-二側氧基-1,2,4-三嘧啶-6-羧酸 中間物 8-15a
9.34		3-氯基-4-嘓啡-羧酸 中間物 8-1
9.35		3-氯基-4-嘓啡-羧酸 中間物 8-2
9.36		2-甲基-3-側氧基-2,3-二氫嘓啡-4-羧酸 中間物 8-15

實例A8b

中間物10-2之製備

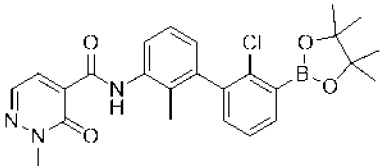
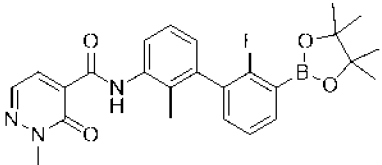
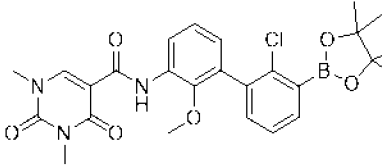
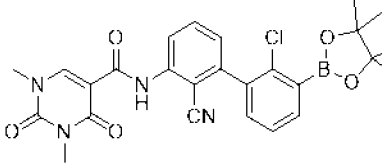
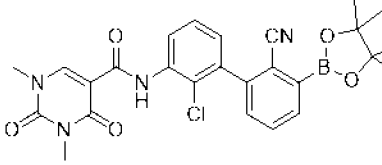
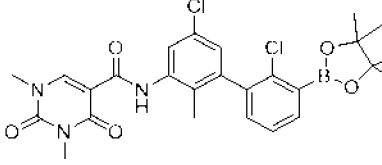
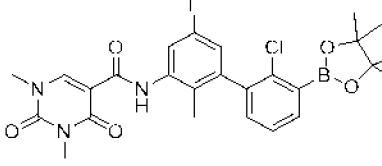
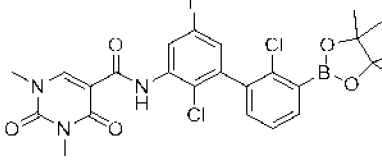
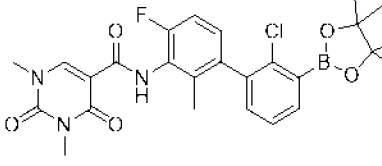


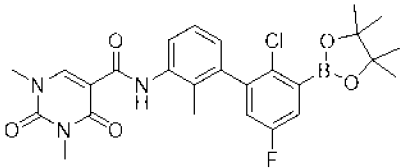
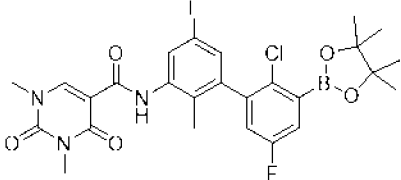
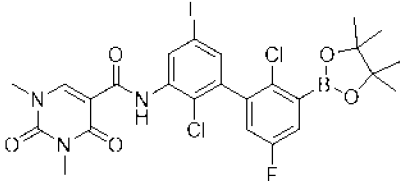
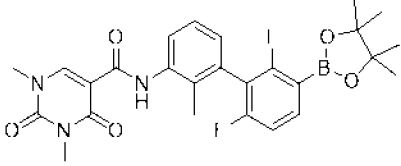
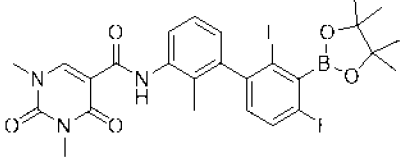
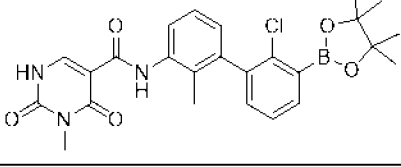
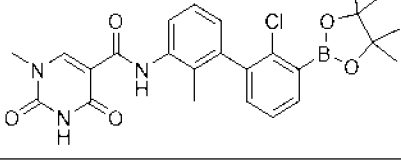
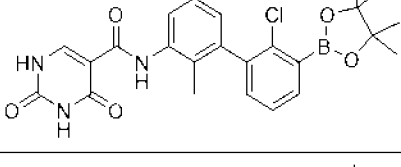
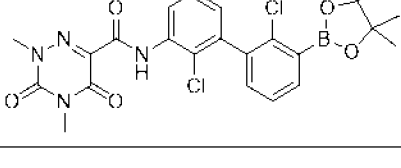
[0328] 將中間物9-2 (1.0 g)、雙(頻哪醇硼基)-4-硼(823 mg, 3.24 mmol)、
KOAc (636 mg, 6.48 mmol)、及Pd(dppf)Cl₂ (158 mg, 216 μmol)於 1,2-二氯乙烷(10 mL)
中之混合物除氣並用N₂ (3x)吹掃。將混合物在100°C下在N₂氣氛下攪拌16 h。將
混合物過濾並在減壓下濃縮，以給出殘餘物，將殘餘物藉由快速矽膠管柱純
化，以給出呈白色固體之中間物10-2 (780 mg)。MS: ES m/z C₂₆H₃₀BClN₃O₅
[M+H]⁺之計算值510.2，測得510.0

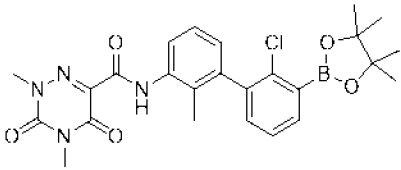
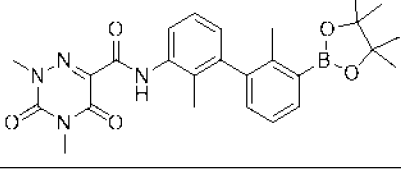
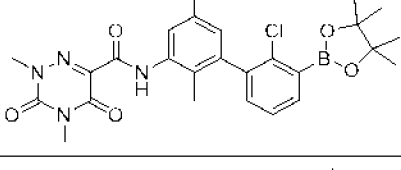
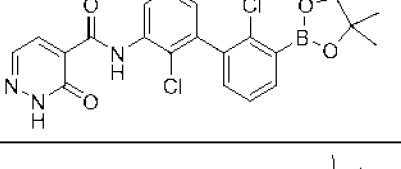
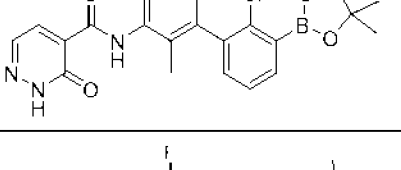
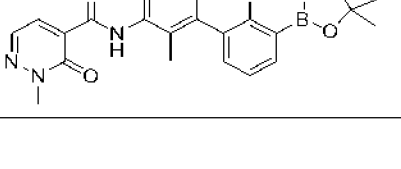
【0329】 藉由與用於製備**中間物10-2**類似的反應規程，使用適當的起始材料，製備表A-5中所示之中間物。

[表A-5]

中間物編號	結構	起始材料
10-3		雙(頻哪醇根基)二硼 中間物 9-3
10-4		雙(頻哪醇根基)二硼 中間物 9-4
10-5		雙(頻哪醇根基)二硼 中間物 9-5
10-6		雙(頻哪醇根基)二硼 中間物 9-6
10-7		雙(頻哪醇根基)二硼 中間物 9-7
10-8		雙(頻哪醇根基)二硼 中間物 9-8
10-9		雙(頻哪醇根基)二硼 中間物 9-9
10-10		雙(頻哪醇根基)二硼 中間物 9-10

中間物編號	結構	起始材料
10-11		雙(頻哪醇根基)二硼 中間物 9-11
10-12		雙(頻哪醇根基)二硼 中間物 9-12
10-13		雙(頻哪醇根基)二硼 中間物 9-13
10-14		雙(頻哪醇根基)二硼 中間物 9-14
10-15		雙(頻哪醇根基)二硼 中間物 9-15
10-17		雙(頻哪醇根基)二硼 中間物 9-17
10-18		雙(頻哪醇根基)二硼 中間物 9-18
10-19		雙(頻哪醇根基)二硼 中間物 9-19
10-21		雙(頻哪醇根基)二硼 中間物 9-21

中間物編號	結構	起始材料
10-23		雙(頻哪醇根基)二硼 中間物 9-23
10-24		雙(頻哪醇根基)二硼 中間物 9-24
10-25		雙(頻哪醇根基)二硼 中間物 9-25
10-26		雙(頻哪醇根基)二硼 中間物 9-26
10-27		雙(頻哪醇根基)二硼 中間物 9-27
10-28a		雙(頻哪醇根基)二硼 中間物 9-28a
10-28b		雙(頻哪醇根基)二硼 中間物 9-28b
10-29		雙(頻哪醇根基)二硼 中間物 9-29
10-30		雙(頻哪醇根基)二硼 中間物 9-30

中間物編號	結構	起始材料
10-31		雙(頻哪醇根基)二硼 中間物 9-31
10-32		雙(頻哪醇根基)二硼 中間物 9-32
10-33		雙(頻哪醇根基)二硼 中間物 9-33
10-34		雙(頻哪醇根基)二硼 中間物 9-34
10-35		雙(頻哪醇根基)二硼 中間物 9-35
10-36		雙(頻哪醇根基)二硼 中間物 9-36

實例A9

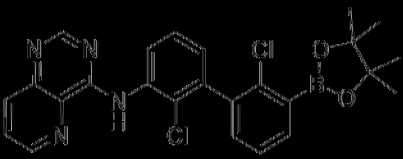
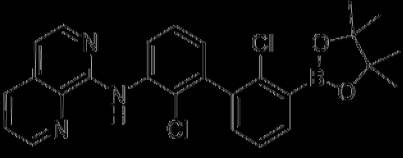
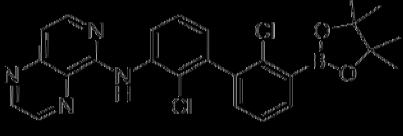
中間物12-1之製備

快速矽膠層析法純化，以給出呈棕色固體之中間物12.1 (244 mg，粗製)。

MS: ES *m/z* C₂₆H₂₆BrCl₂N₄O₂ [M+H]⁺之計算值507.1，測得507.1。

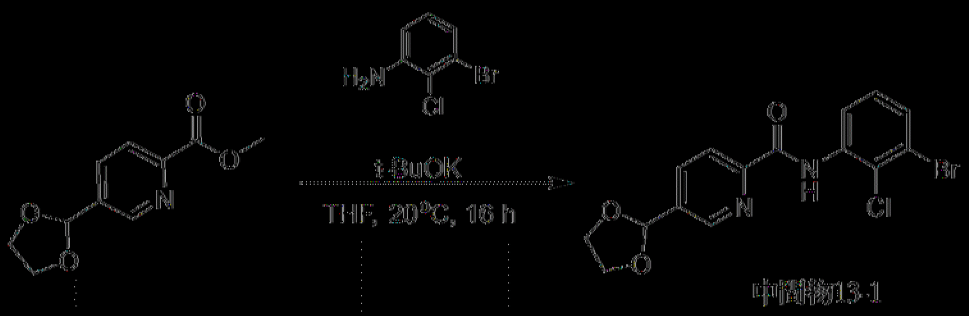
[(0332)] 藉由與用於製備中間物12.1類似的反應規程，使用適當的起始材料，製備表A.6中所示之中間物。

[表A.6]

中間物編號	結構	起始材料
12.2		4-氨基嘧啶并[3,2-d]嘧啶 中間物 8.1
12.3		8-氨基-1,7-噻啶 中間物 8.1
12.4		5-氨基嘧啶并[4,3-b]嘧啶 中間物 8.1

實例A10

中間物13.1之製備

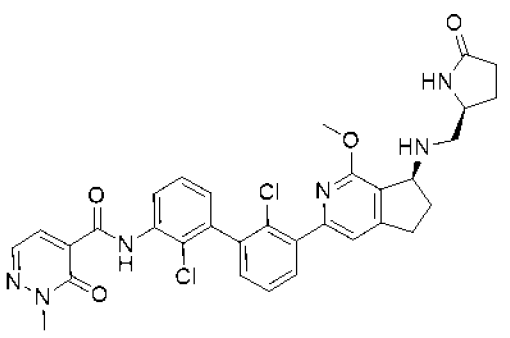
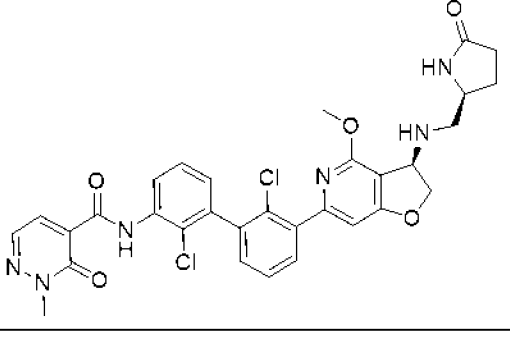
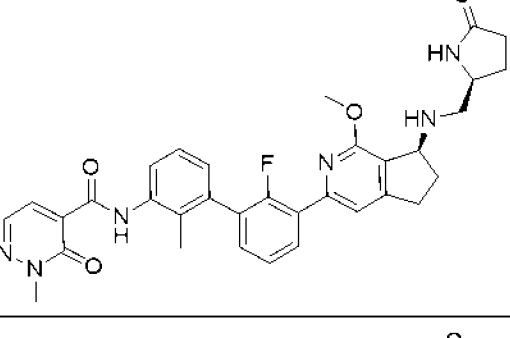
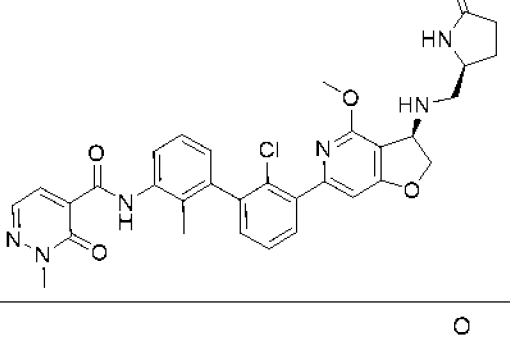
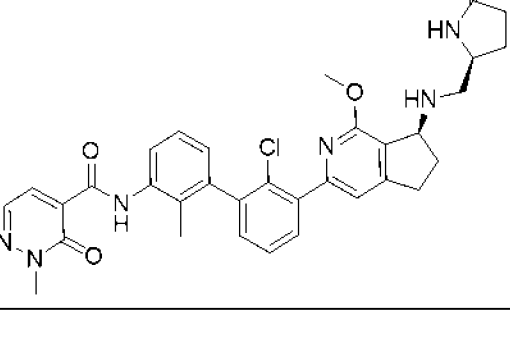


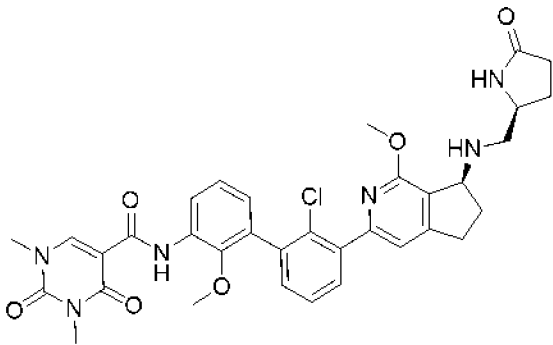
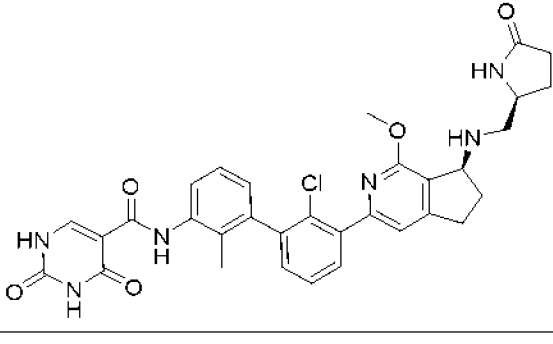
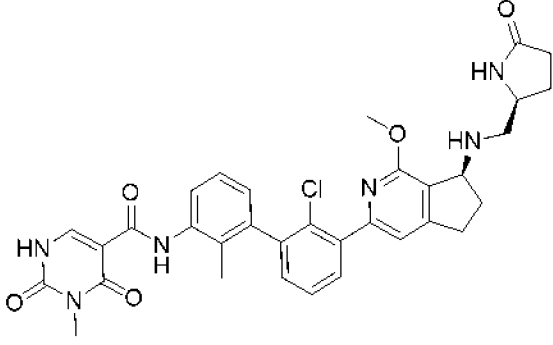
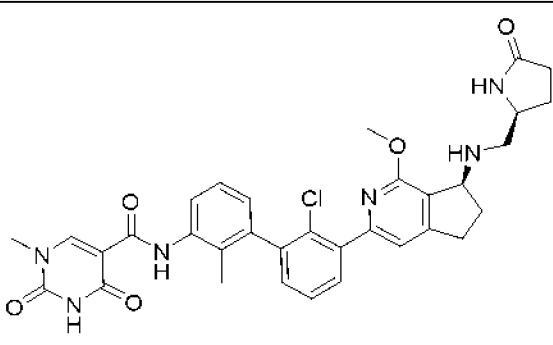
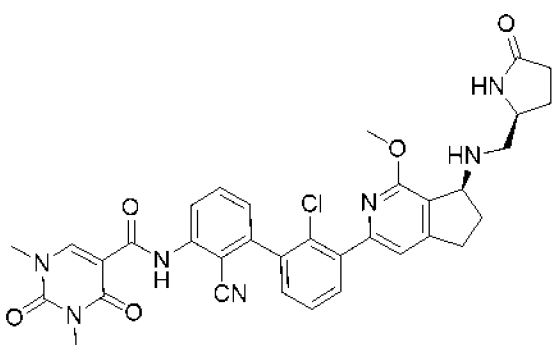
[(0333)] 向5-(1,3-二氧雜環戊-2-基)吡啶-2-羧酸甲酯(800 mg, 3.82 mmol)及3-溴-2-氯苯胺(190 mg, 3.82 mmol)於THF (6 mL)中之溶液中，添加*t*-BuOK

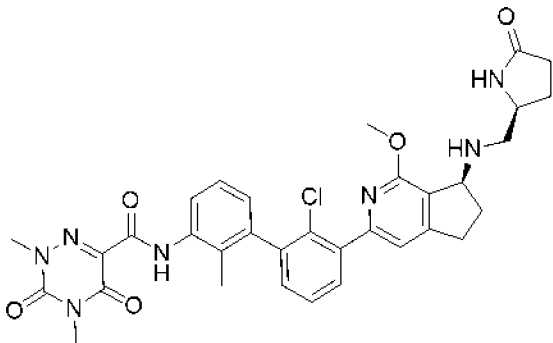
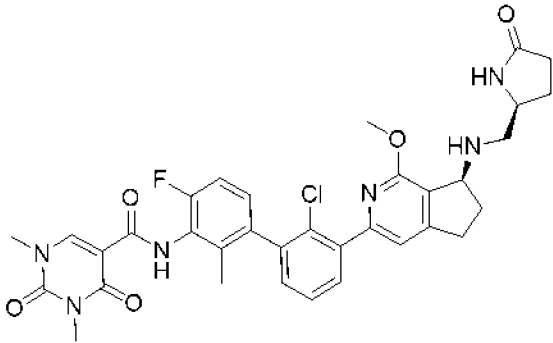
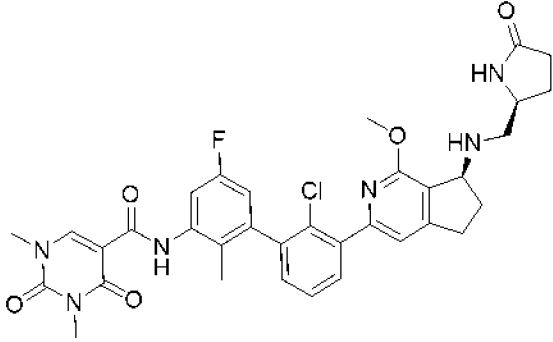
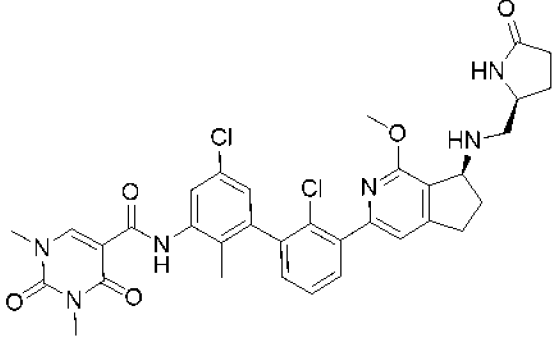
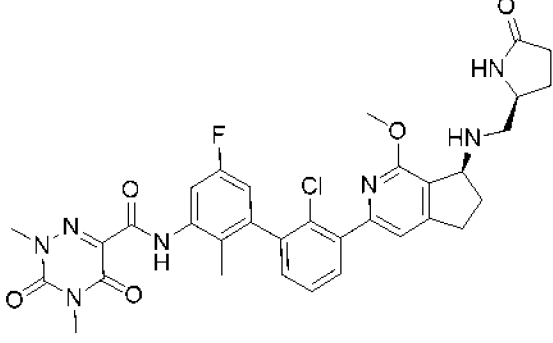
化合物編號	結構	起始材料
A-3		中間物 10-3 中間物 5-1b
A-4		中間物 10-4 中間物 5-1b
A-5		中間物 10-5 中間物 5-1b
A-6		中間物 10-6 中間物 5-1b
A-7		中間物 10-7 中間物 5-1b

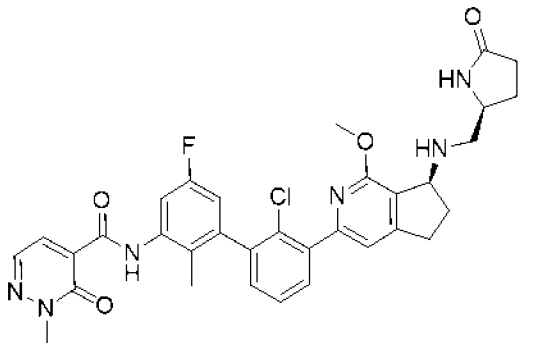
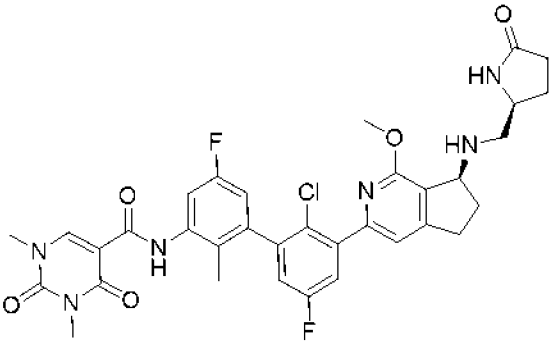
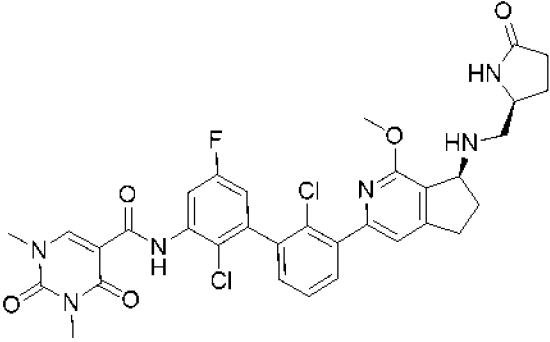
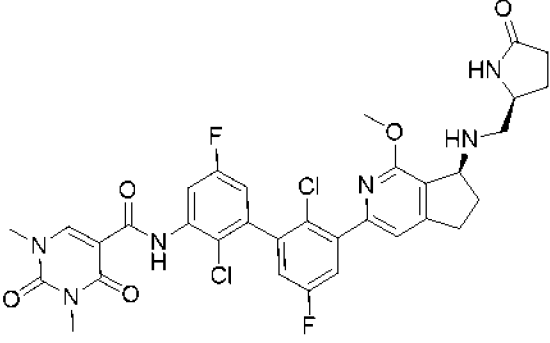
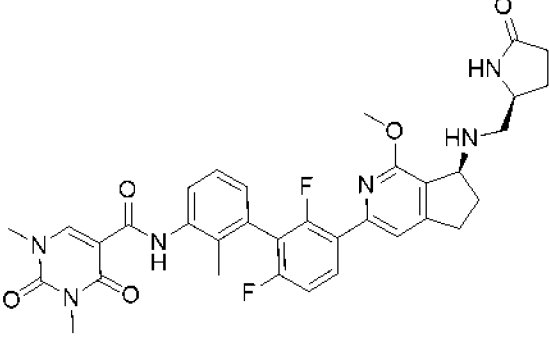
化合物編號	結構	起始材料
A-8		中間物 10-8 中間物 5-1b
A-9		中間物 10-9 中間物 5-1b
A-10		中間物 10-2 中間物 5-1a
A-11		中間物 10-3 中間物 5-1a
A-12		中間物 10-4 中間物 5-1a

化合物編號	結構	起始材料
A-13		中間物 10-5 中間物 5-1a
A-14		中間物 10-6 中間物 5-1a
A-15		中間物 10-7 中間物 5-1a
A-16		中間物 10-8 中間物 5-1a
A-17		中間物 10-9 中間物 5-1a

化合物編號	結構	起始材料
A-43		中間物 10-10 中間物 5-1b
A-44		中間物 10-10 中間物 6-1a
A-45		中間物 10-12 中間物 5-1b
A-46		中間物 10-11 中間物 6-1a
A-47		中間物 10-11 中間物 5-1b

化合物編號	結構	起始材料
A-53		中間物 10-13 中間物 5-1b
A-54		中間物 10-29 中間物 5-1b
A-55		中間物 10-28a 中間物 5-1b
A-56		中間物 10-28b 中間物 5-1b
A-57		中間物 10-14 中間物 5-1b

化合物編號	結構	起始材料
A-58		中間物 10-31 中間物 5-1b
A-59		中間物 10-21 中間物 5-1b
A-60		中間物 10-18 中間物 5-1b
A-61		中間物 10-17 中間物 5-1b
A-62		中間物 10-33 中間物 5-1b

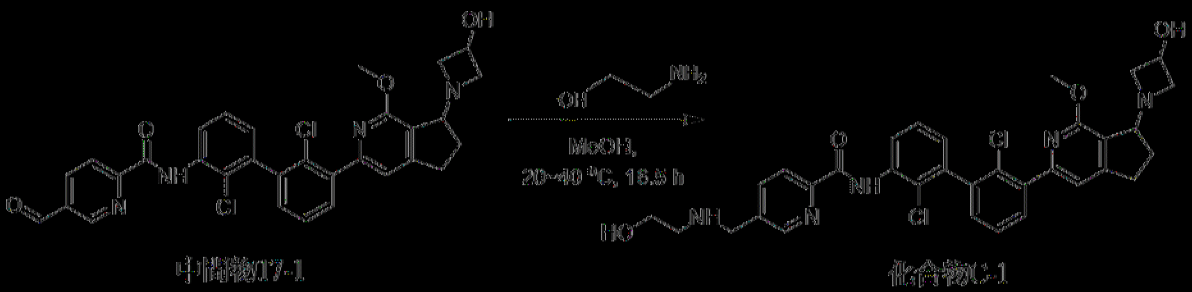
化合物編號	結構	起始材料
A-63		中間物 10-36 中間物 5-1b
A-64		中間物 10-24 中間物 5-1b
A-65		中間物 10-19 中間物 5-1b
A-66		中間物 10-25 中間物 5-1b
A-67		中間物 10-26 中間物 5-1b

化合物編號	結構 阻轉異構物 R 或 S	起始材料
A-68		中間物 10-26 中間物 5-1b
A-69		中間物 10-23 中間物 5-1b
A-70		中間物 10-27 中間物 5-1b
A-71		中間物 10-30 中間物 5-3b

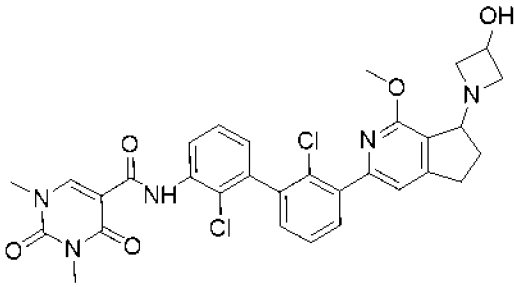
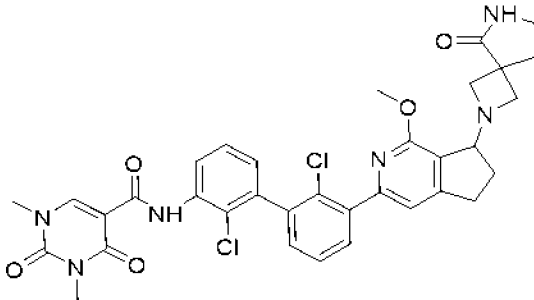
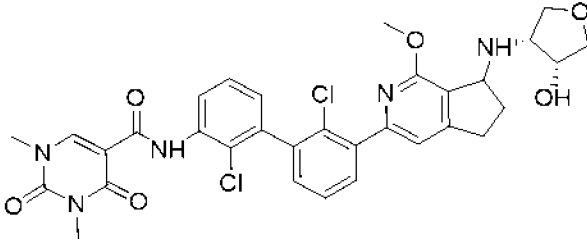
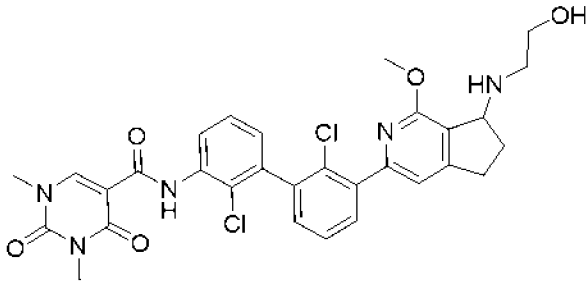
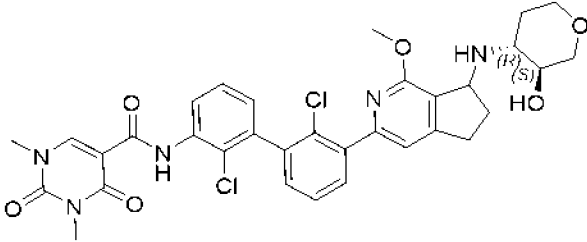
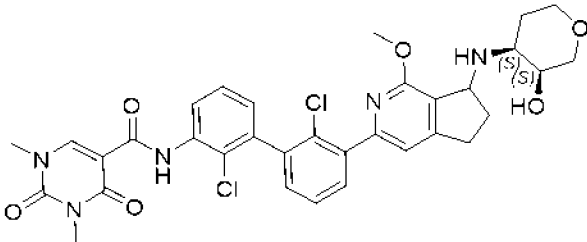
化合物編號	結構	起始材料
B.2		中間物 12.2 中間物 5.1b
B.3		中間物 12.3 中間物 5.1b
B.4		中間物 12.4 中間物 5.1b

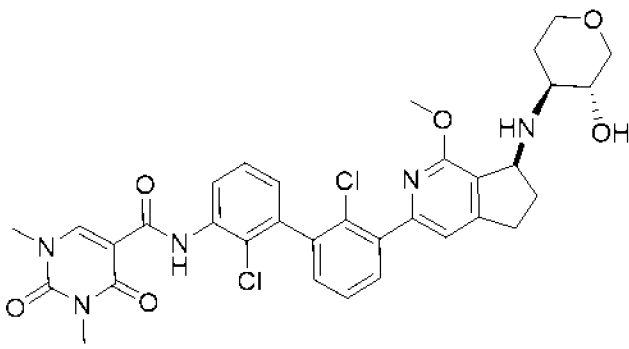
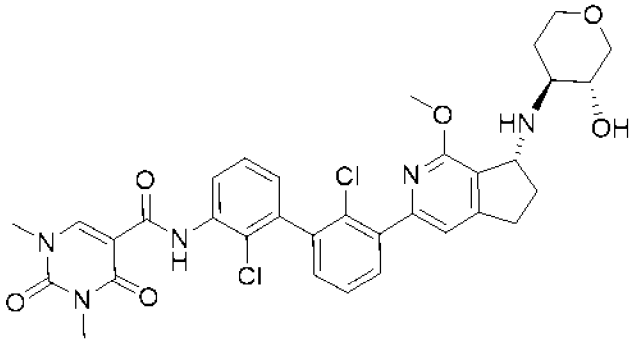
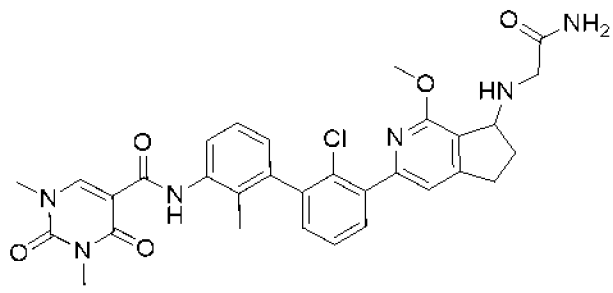
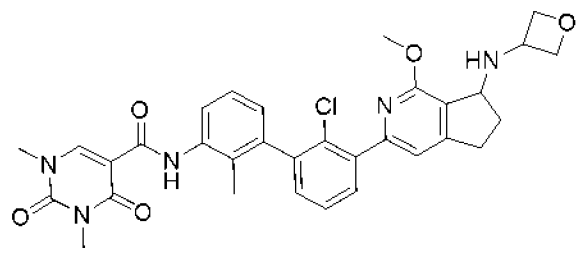
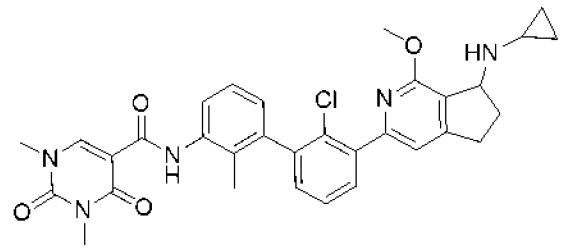
實例3

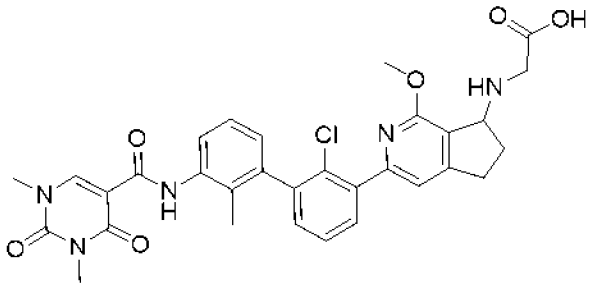
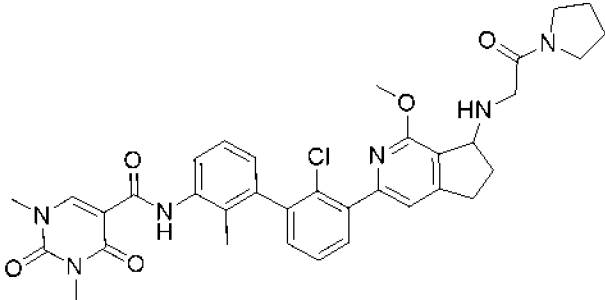
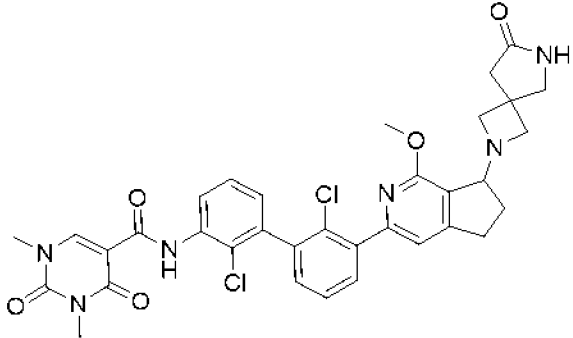
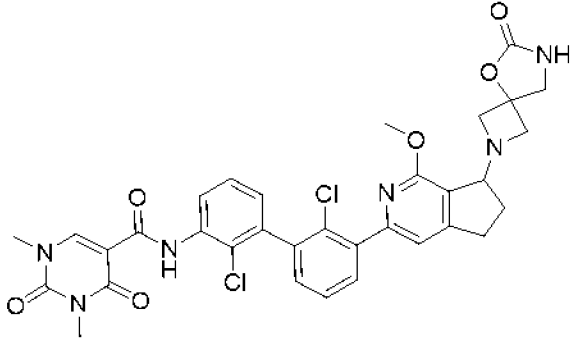
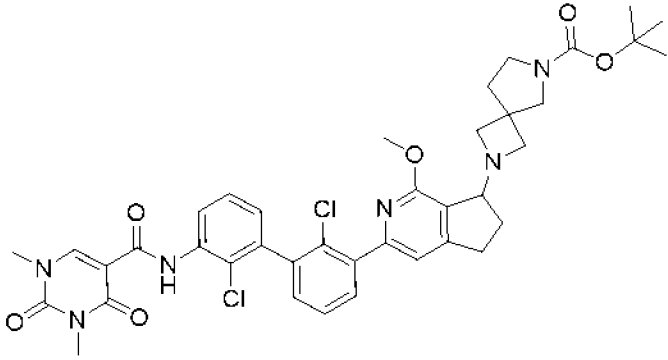
化合物C.1之製備



[0345] 將中間物 17-1 (37 mg, 62.8 μmol) 及 2-氨基乙醇 (5.7 μL, 94.2 μmol) 於 MeOH (2 mL) 中之混合物在 20°C 下攪拌 0.5 h。在將 NaBH₃CN (11.8 mg,

化合物編號	結構	起始材料
D-2		3-羟基吡唑盐酸盐 中间物 18-1
D-3		2,6-二氮杂螺[3.4]辛-5-酮盐酸盐 中间物 18-1
D-4		(3R,4R)-4-胺基氧杂环戊-3-醇 中间物 18-1
D-5		乙醇胺 中间物 18-1
D-6		(3S,4R)-4-胺基四氢呋喃-3-醇盐酸盐 中间物 18-1
D-7		(3S,4S)-4-胺基四氢呋喃-3-醇盐酸盐 中间物 18-1

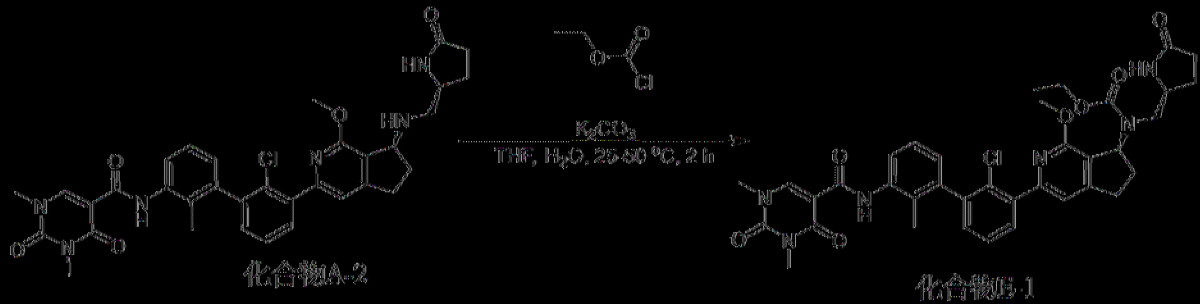
化合物編號	結構	起始材料
D-8a		(3R,4S)-4-胺基 ¹ 呋喃-3-醇鹽酸鹽 中間物 18-1
D-8b		(3R,4S)-4-胺基 ¹ 呋喃-3-醇鹽酸鹽 中間物 18-1
D-9		甘胺鹽胺鹽酸鹽 中間物 18-2
D-10		氧呋-3-胺 中間物 18-2
D-11		環丙胺 中間物 18-2

化合物編號	結構	起始材料
D-12		甘胺酸 中間物 18-2
D-13		2-胺基-1-(吡咯啉-1-基)乙酮鹽酸鹽 中間物 18-2
D-14		2,6-二氮雜螺[3.4]辛-7-酮 中間物 18-1
D-15		5-氧雜-2,7-二氮雜螺[3.4]辛-6-酮 中間物 18-1
D-16		2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-羧酸三級丁基酯 中間物 18-1

化合物編號	結構	起始材料
10-17		3-羥基-3-甲基吡哩鹽 酸鹽 中間物 18-3
10-18		3-甲氧基-3-甲基吡哩 鹽酸鹽 中間物 18-3
10-19		(2S,3R)-2-甲基-3-吡哩 醇 中間物 18-3

實例3b

化合物3-1之製備



(0348) 向化合物A-2 (120 mg)於THF (3 mL)中之溶液中，添加K₂CO₃ (46 mg, 336 μmol)及氯乙酸乙酯(40 μL, 420 μmol)。將混合物在25℃下攪拌2 h。

N₂氣氛下攪拌16 h。將混合物過濾並在減壓下濃縮，以給出殘餘物，將殘餘物藉由快速矽膠層析法純化，以給出**中間物L-1-4** (390 mg)。MS: ES *m/z*

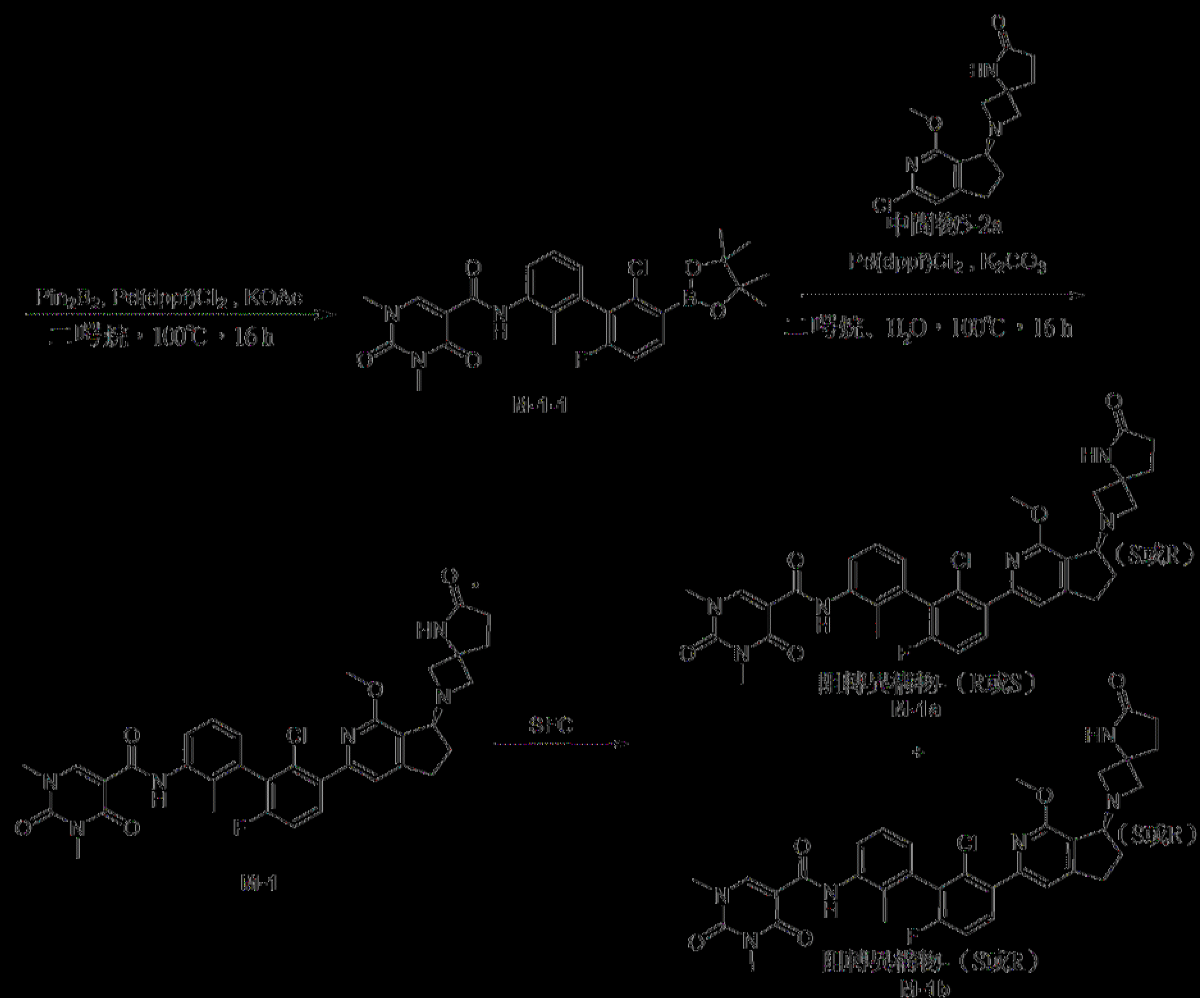
C₁₃H₂₀BFNO₂ [M+H]⁺之計算值252.1，測得252.3。

【0359】 將**中間物L-1-4** (390 mg)、1,3-二溴-2-氯苯(840 mg, 3.11 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (180 mg, 155 μmol)、及CsF (708 mg, 4.66 mmol)於二噁烷(5 mL)及H₂O (0.5 mL)中之混合物除氣並用N₂ (3x)吹掃。將混合物在100°C下在N₂氣氛下攪拌16 h。將混合物過濾並在減壓下濃縮，以給出殘餘物，將殘餘物藉由快速矽膠層析法純化，以給出以黃色液體獲得之**中間物L-1-3** (190 mg)。MS: ES *m/z* C₁₃H₁₁BrClFN₂ [M+H]⁺之計算值314.0，測得314.0。

【0360】 向**中間物L-1-3** (190 mg)及1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶羧酸(167 mg, 906 μmol)於MeCN (3 mL)中之溶液中，添加氯-N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸鹽(TCFH, 339 mg, 1.21 mmol)及N-甲基咪唑(NMI, 124 mg, 1.51 mmol)。將混合物在50°C下攪拌16 h，以給出黃色混合物。將混合物過濾並在減壓下濃縮，以給出殘餘物，將殘餘物在25°C下用乙酸乙酯研製1 h，以給出呈白色固體之**中間物L-1-2** (130 mg)。MS: ES *m/z* C₂₀H₁₇BrClFN₃O₃ [M+H]⁺之計算值480.0，測得480.0。

【0361】 將**中間物L-1-2** (130 mg, 270 μmol)、雙(頻哪醇根基)二硼(172 mg, 676 μmol)、Pd(dppf)Cl₂ (20 mg, 27 μmol)、及KOAc (80 mg, 811 μmol)於二噁烷(5 mL)中之混合物除氣並用N₂ (3x)吹掃。將混合物在100°C下在N₂氣氛下攪拌16 h。將混合物過濾並在減壓下濃縮，以給出殘餘物，將殘餘物藉由快速矽膠層析法純化，以給出呈黃色液體之**中間物L-1-1** (230 mg)。MS: ES *m/z*

C₂₆H₂₉BClFN₃O₅ [M+H]⁺之計算值528.2，測得528.3。



(0364) 向2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)苯胺 (3.80 g, 16.3 mmol,)及1,3-二甲基-2,4-二氟-5-吡啶羧酸(3 g, 16.29 mmol)於MeCN (30 mL)中之溶液中，添加氯-N,N,N',N'-四甲基氮甲脒六氟磷酸鹽(TCFLU, 9.14 g, 32.6 mmol)及N-甲基咪唑(NMI, 3.34 g, 40.73 mmol, 3.25 mL)。將混合物在60 °C下攪拌16 h。將混合物過濾並在減壓下濃縮，以給出殘餘物，將殘餘物在25 °C下用EtOAc (30 mL)淘洗10 min，以給出呈白色固體之中間物M1-4 (4.5 g)。

(0365) 將中間物M1-4 (3.5 g, 8.77 mmol)、3-溴-2-氯-4-氟苯胺(1.97 g, 8.77 mmol)、K₂CO₃ (3.63 g, 26.3 mmol)、及Pd(dppf)Cl₂ (641 mg, 8.77 μmol)於二

噁烷(35 mL)及H₂O (3.5 mL)中之混合物除氣並用N₂ (3x)吹掃。將混合物在100℃下在N₂氣氛下攪拌16 h。將混合物過濾並在減壓下濃縮，以給出殘餘物，將殘餘物藉由快速矽膠層析法純化，以給出呈黃色固體之**中間物M-1-3** (2.2 g)。MS: ES *m/z* C₂₀H₁₉ClFN₄O₃ [M+H]⁺之計算值417.0，測得417.1。

【0366】 向**中間物M-1-3** (1.7 g, 4.08 mmol)於MeCN (15 mL)中之溶液中，添加CuBr (878 mg, 6.12 mmol)及亞硝酸異戊酯(956 mg, 8.16 mmol)。將混合物在40℃下攪拌16 h。將混合物過濾並在減壓下濃縮，以給出殘餘物，將殘餘物藉由快速矽膠層析法純化，以給出呈黃色固體之**中間物M-1-2** (1.2 g)。

【0367】 將**中間物M-1-2** (1.49 g, 3.10 mmol)、雙(頻哪醇根基)二硼(866 mg, 3.41 mmol)、KOAc (913 mg, 9.30 mmol)、及Pd(dppf)Cl₂ (227 mg, 310 μmol, 0.1 eq.)於二噁烷(15 mL)中之混合物除氣並用N₂ (3x)吹掃。將混合物在100℃下在N₂氣氛下攪拌16 h。將混合物過濾並在減壓下濃縮，以給出殘餘物，將殘餘物藉由快速矽膠層析法 (ISCO®; 12 g SepaFlash® 二氧化矽Flash管柱，0至50% 乙酸乙酯/石油醚梯度之洗提液，@ 60 mL/min) 純化，以給出呈黃色固體之**中間物M-1-1** (1.1 g, 43.99%產率，70%純度)。MS: ES *m/z* C₂₆H₂₉BClFN₃O₅ [M+H]⁺之計算值528.2，測得528.1。

【0368】 將**中間物M-1-1** (211 mg)、**中間物5-2a** (80 mg, 260 μmol)、K₂CO₃ (108 mg, 780 μmol)、及Pd-118 (16.9 mg, 26 μmol)於二噁烷(2 mL)及H₂O (0.2 mL)中之混合物除氣並用N₂ (3x)吹掃。將混合物在100℃下在N₂氣氛下攪拌16 h。將混合物過濾並在減壓下濃縮，以給出殘餘物，將殘餘物藉由製備型HPLC純化，以給出呈白色固體之**化合物M-1** (45 mg)。MS: ES *m/z* C₃₅H₃₅ClFN₆O₅ [M+H]⁺之計算值673.2，測得673.5。

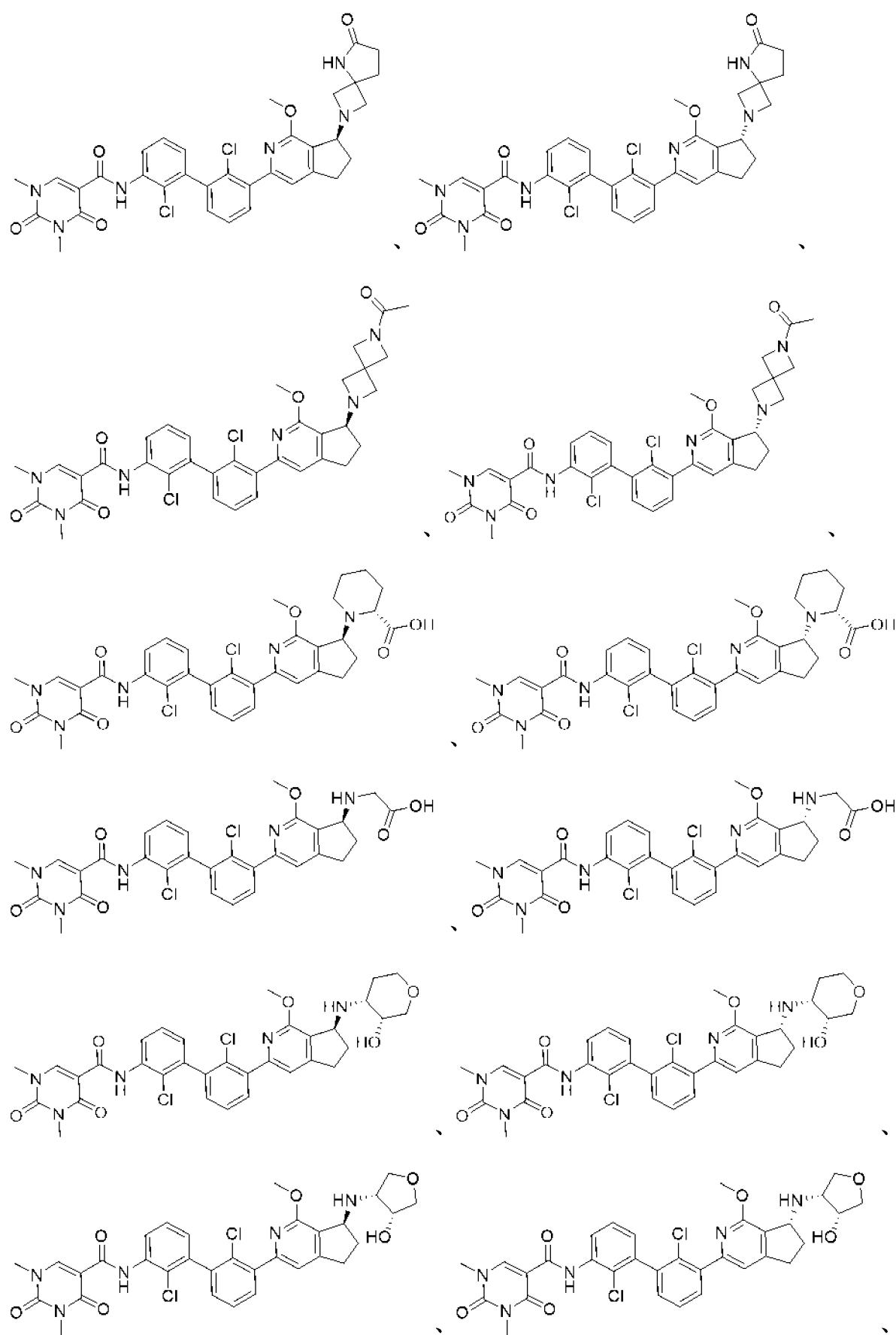
(0.2 mL)中之混合物除氣並用N₂ (3x)吹掃。將混合物在100°C下在N₂氣氛下攪拌16 h。將混合物過濾並在減壓下濃縮，以給出殘餘物，將殘餘物藉由製備型HPLC純化，以給出呈棕色固體之**化合物M-3** (80 mg)。MS: ES *m/z* C₃₄H₃₅ClFN₆O₅ [M+H]⁺之計算值661.2，測得661.2。

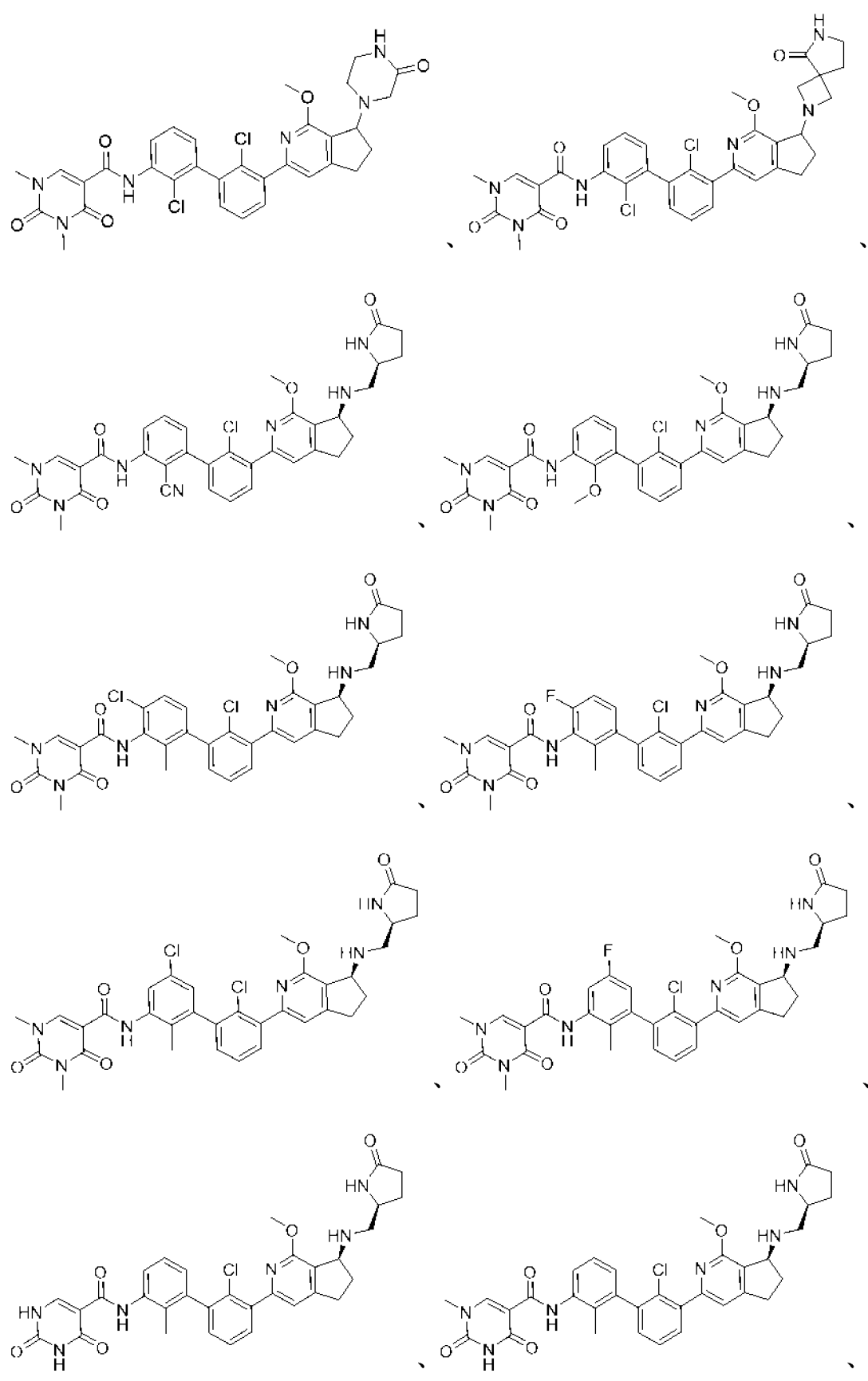
【0373】 **化合物M-3** (80 mg)係藉由SFC分離（儀器：SFC-80；管柱：管柱：DAICEL CHIRALPAK OD (250 mm*30 mm, 10um)；條件：A：CO₂；B：0.1% NH₃H₂O MeOH；開始B：60；結束B：60；流速(mL/min)：80；注射：150）。將兩個分離之峰藉由製備型HPLC再純化，以給出呈白色固體之**化合物M-3a**（16.5 mg，96.38% ee，99.76%純度）及**化合物M-3b**（6.5 mg，96.98% ee，99.71%純度）。

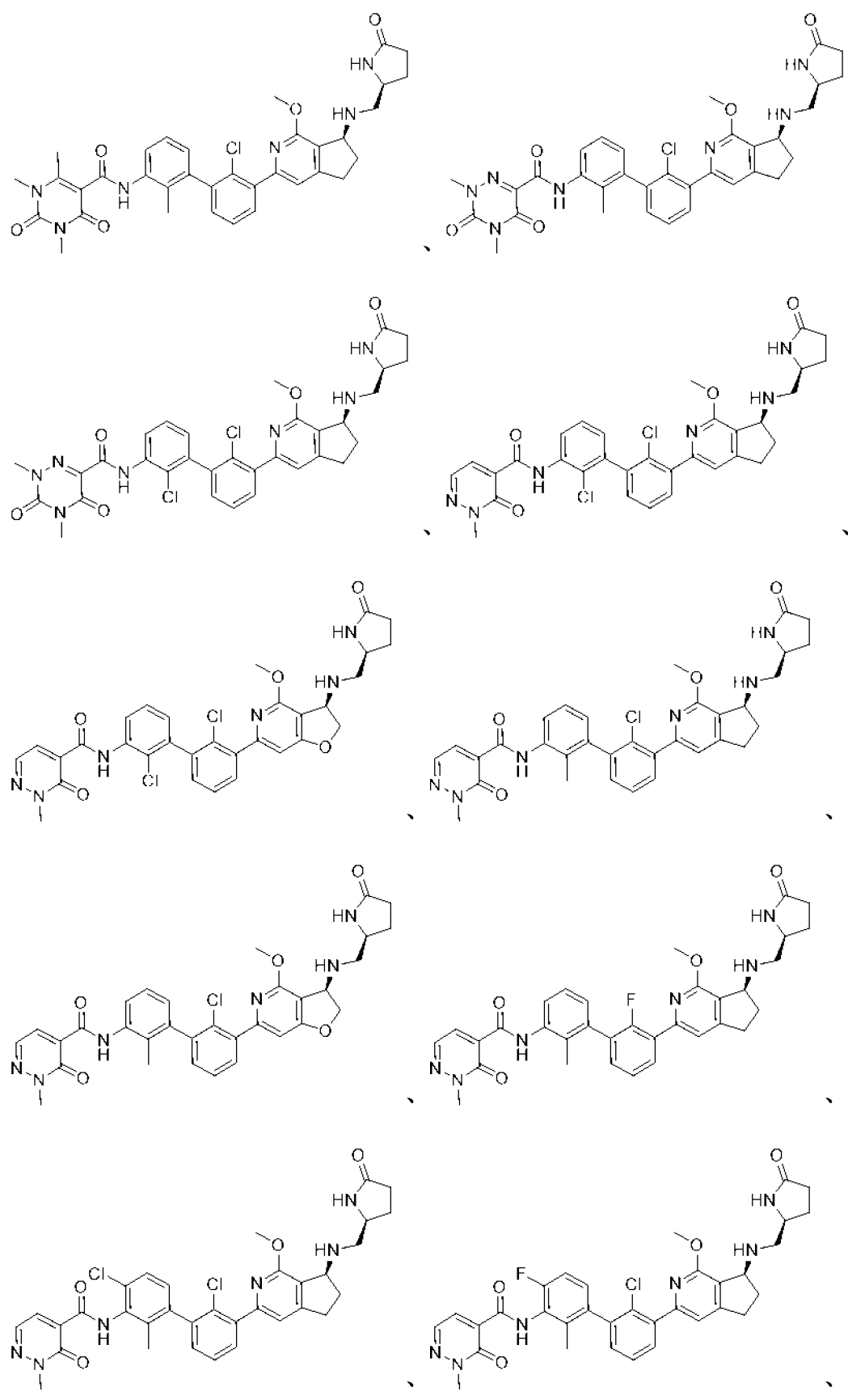
實例4

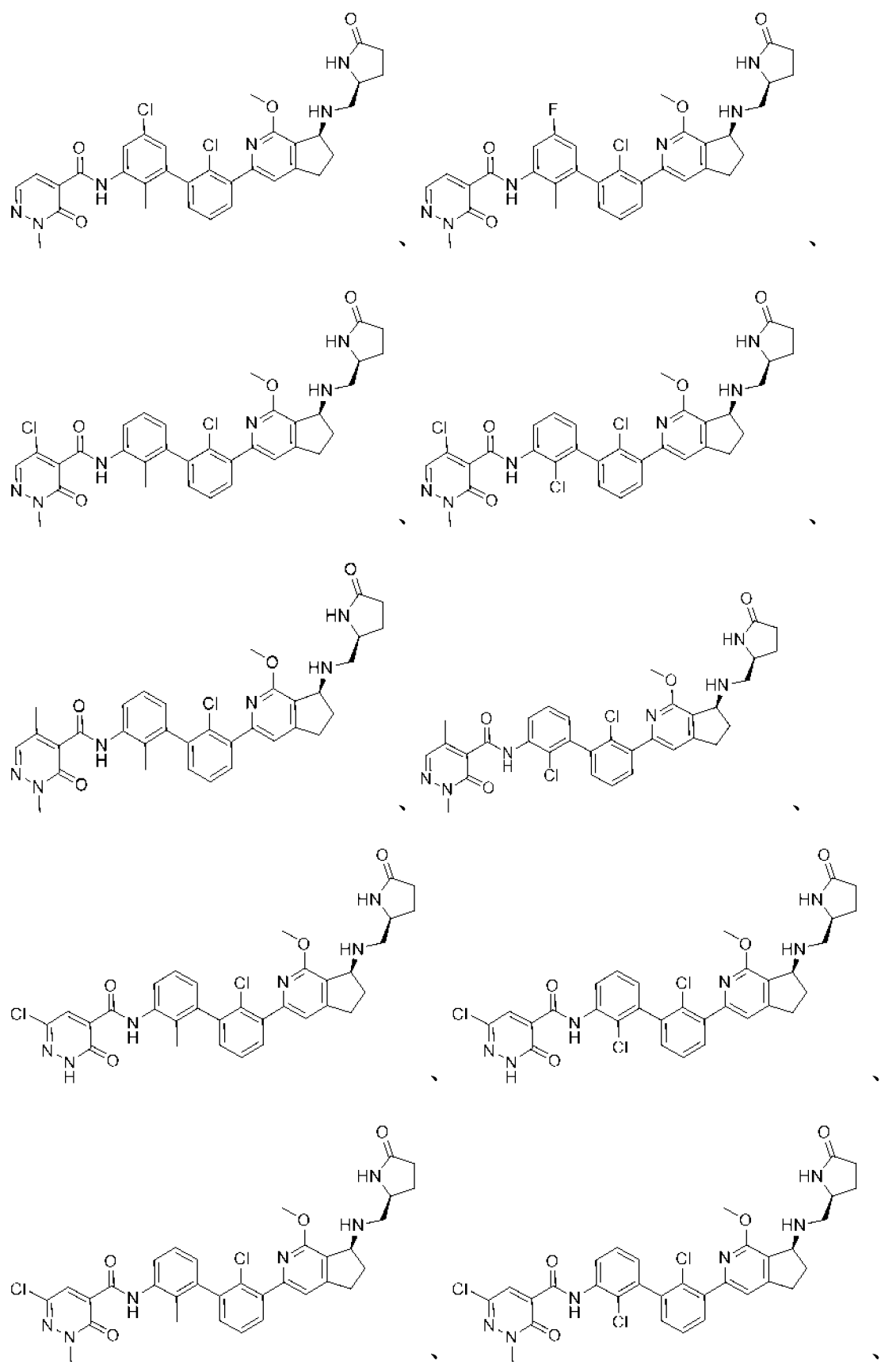
額外化合物

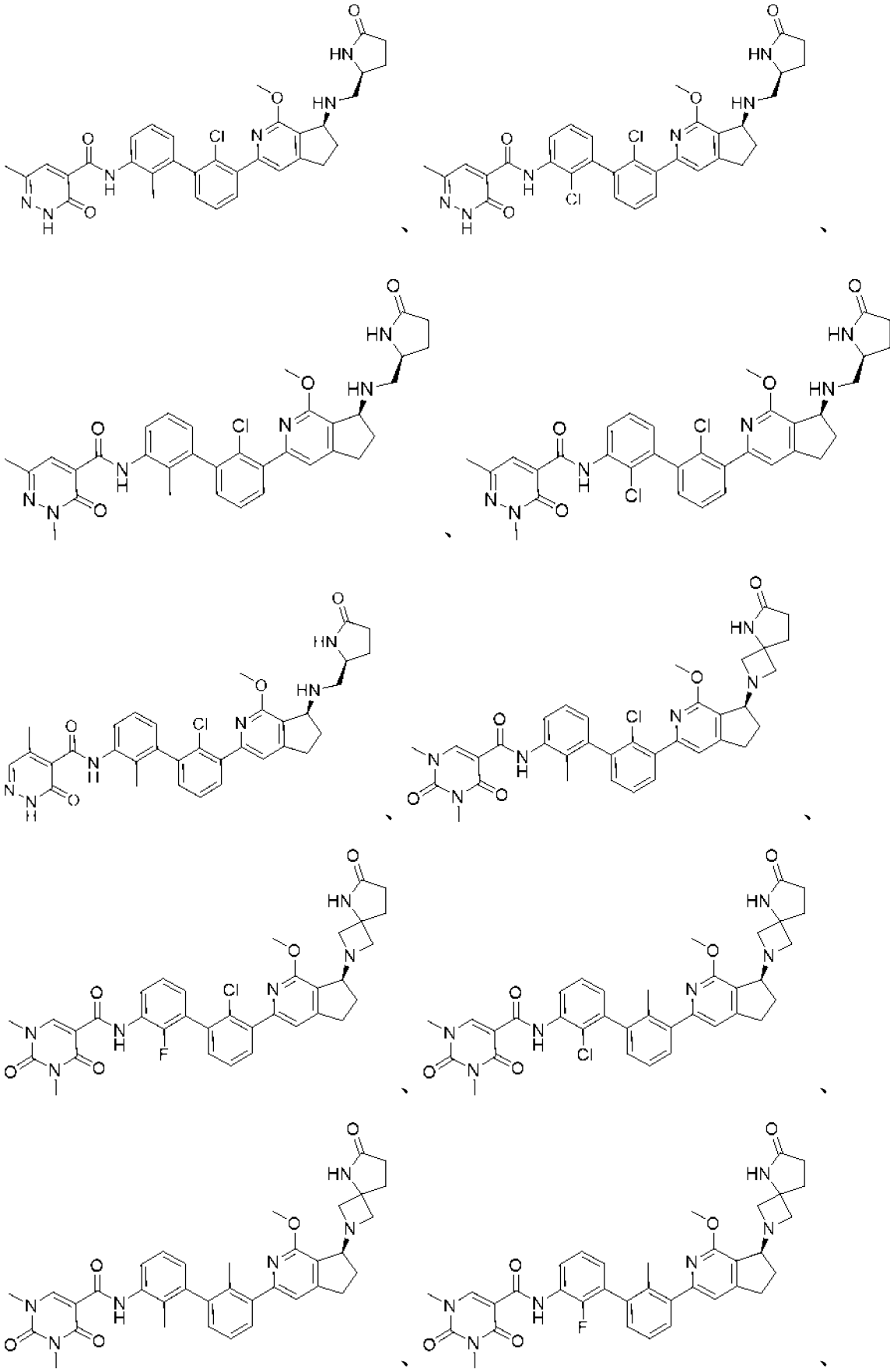
【0374】 其他化合物（包括實施例145至147及以下提供之化合物）可應用與本文所述之程序類似的程序來製備。

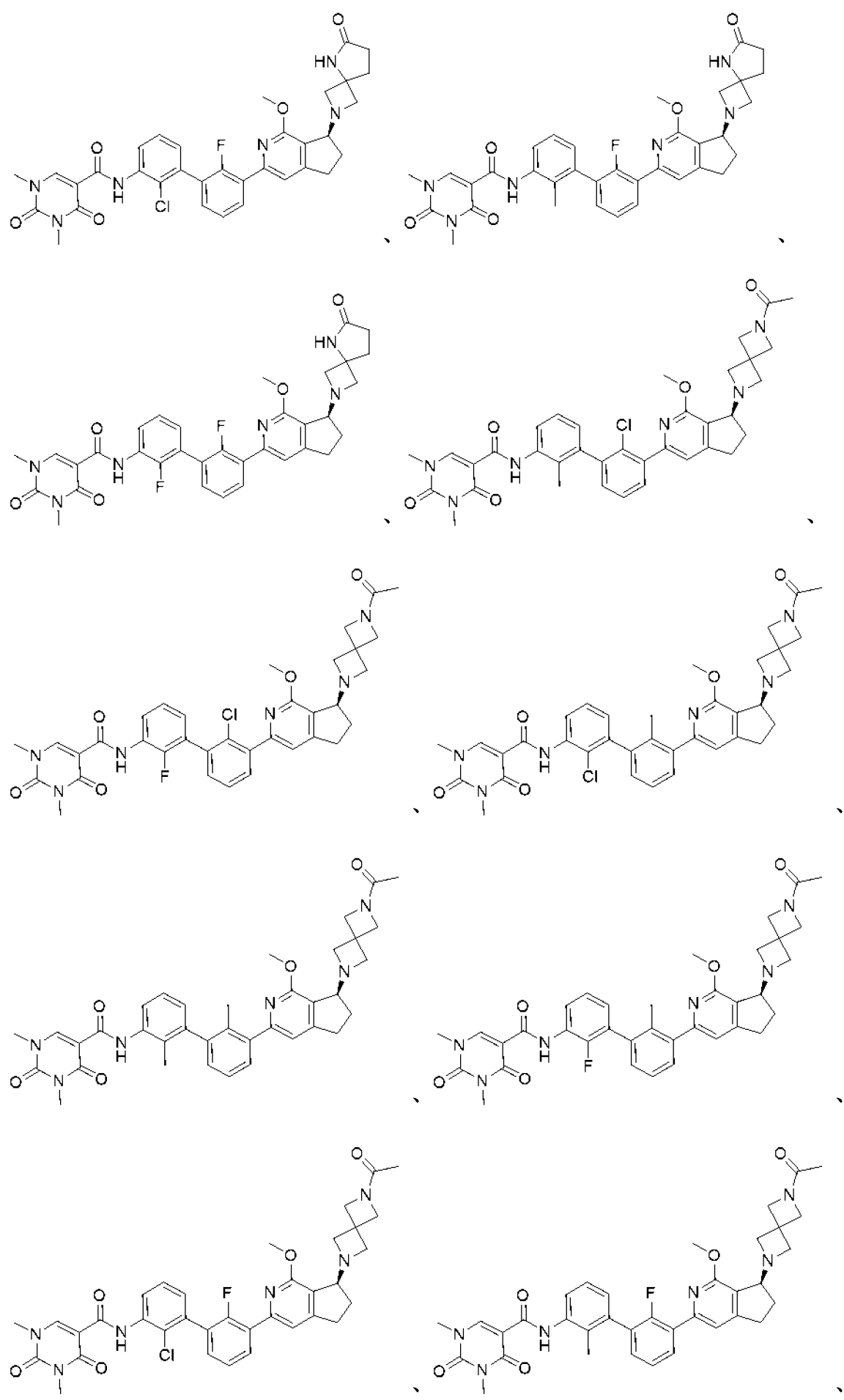


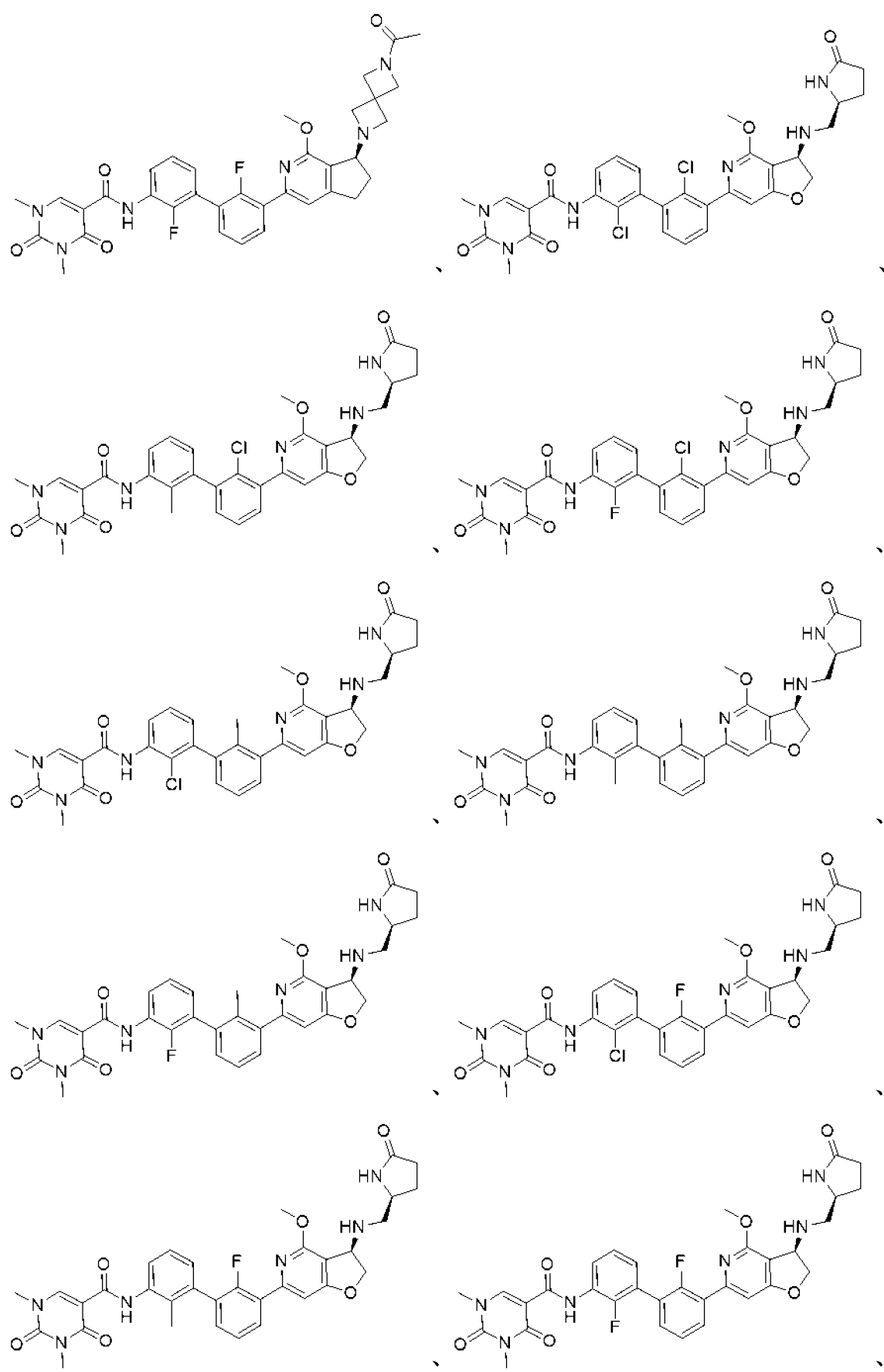


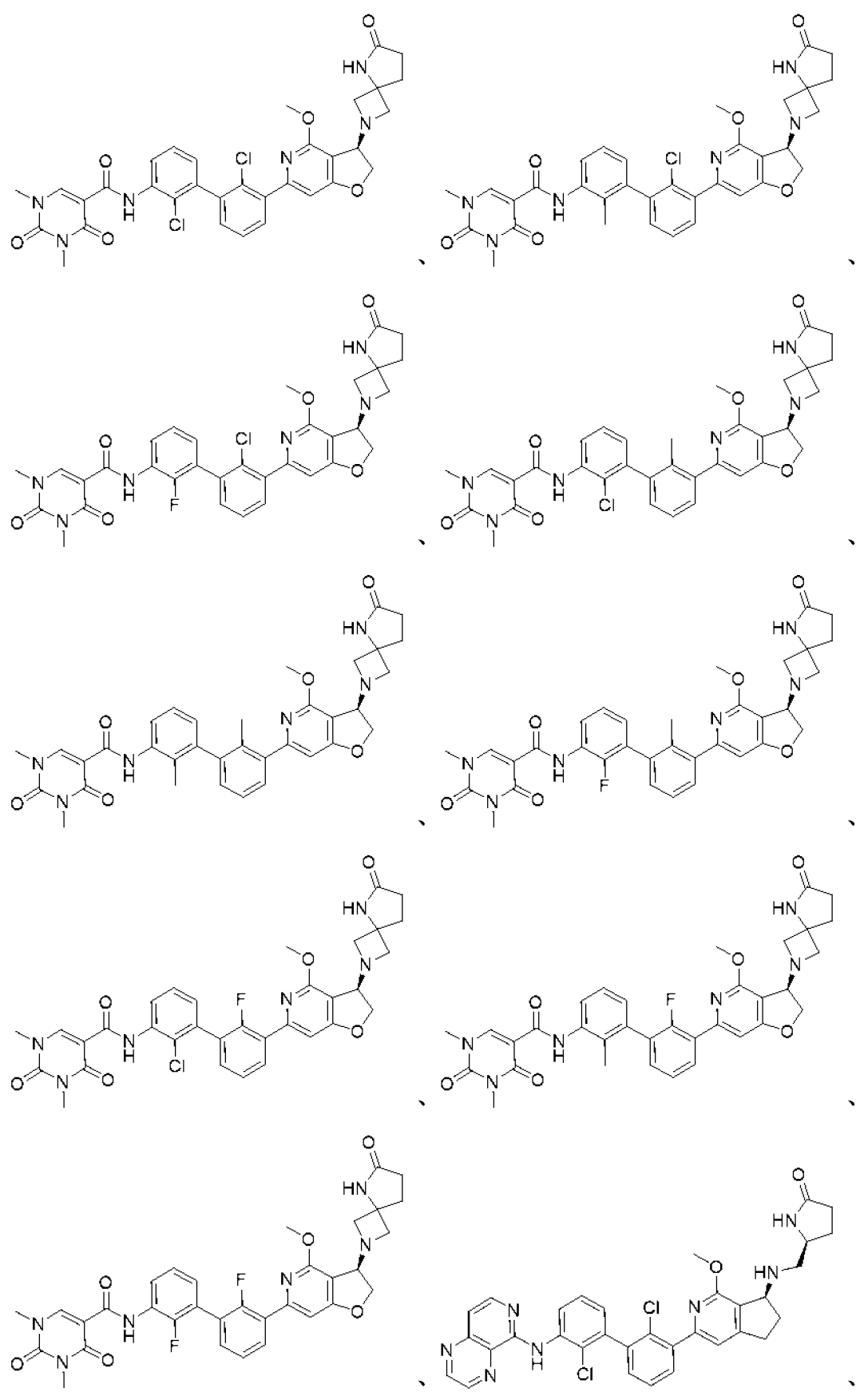


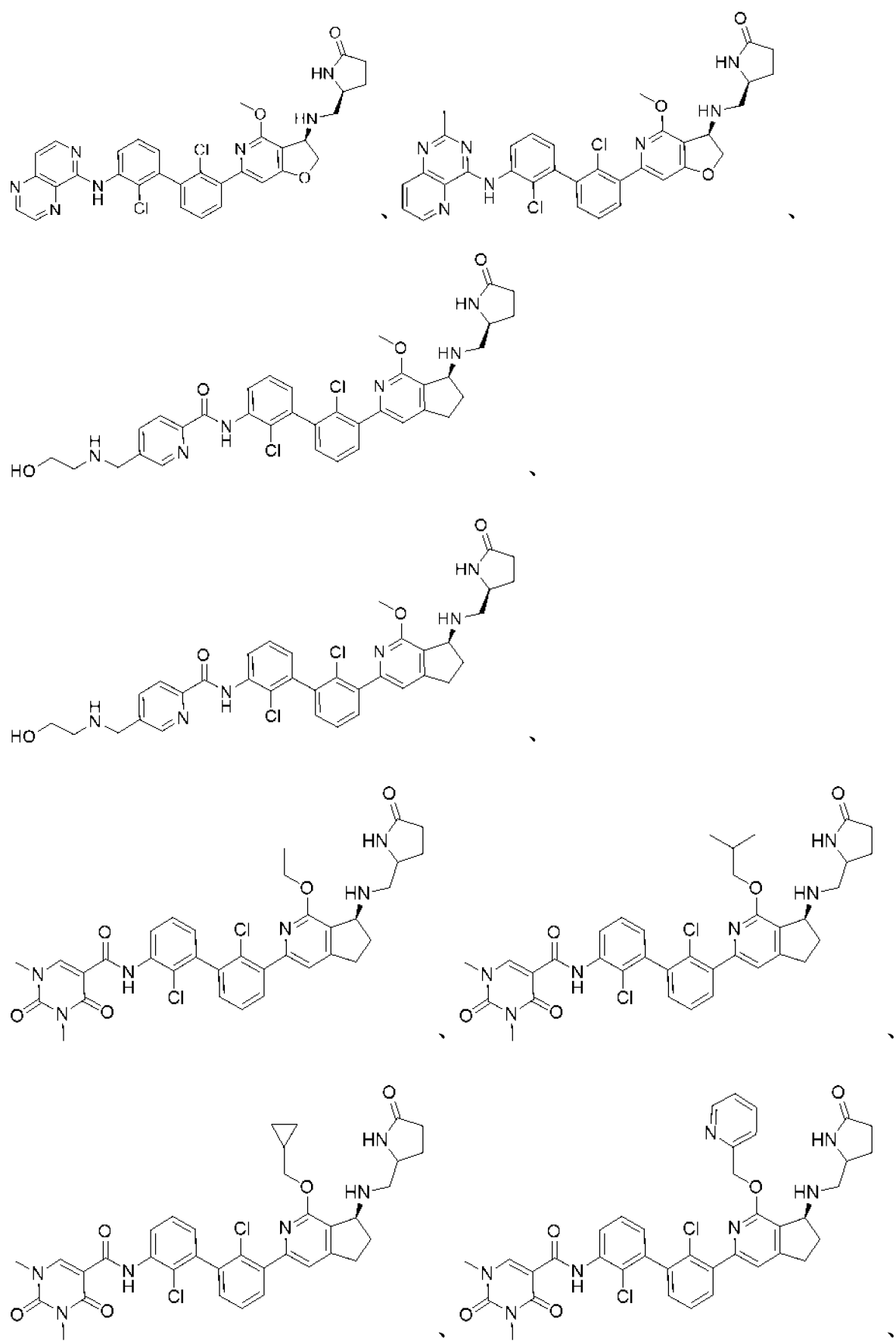


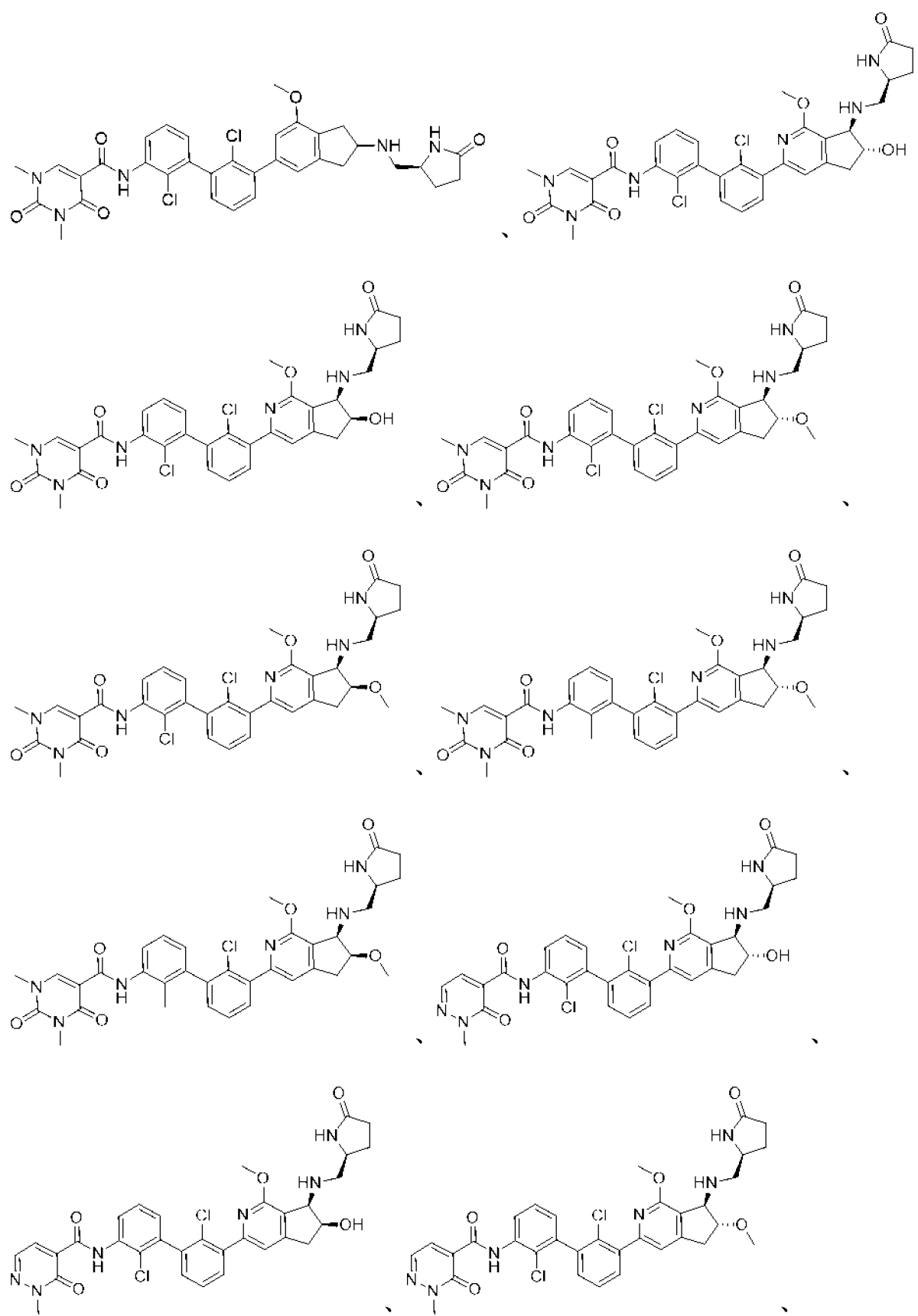


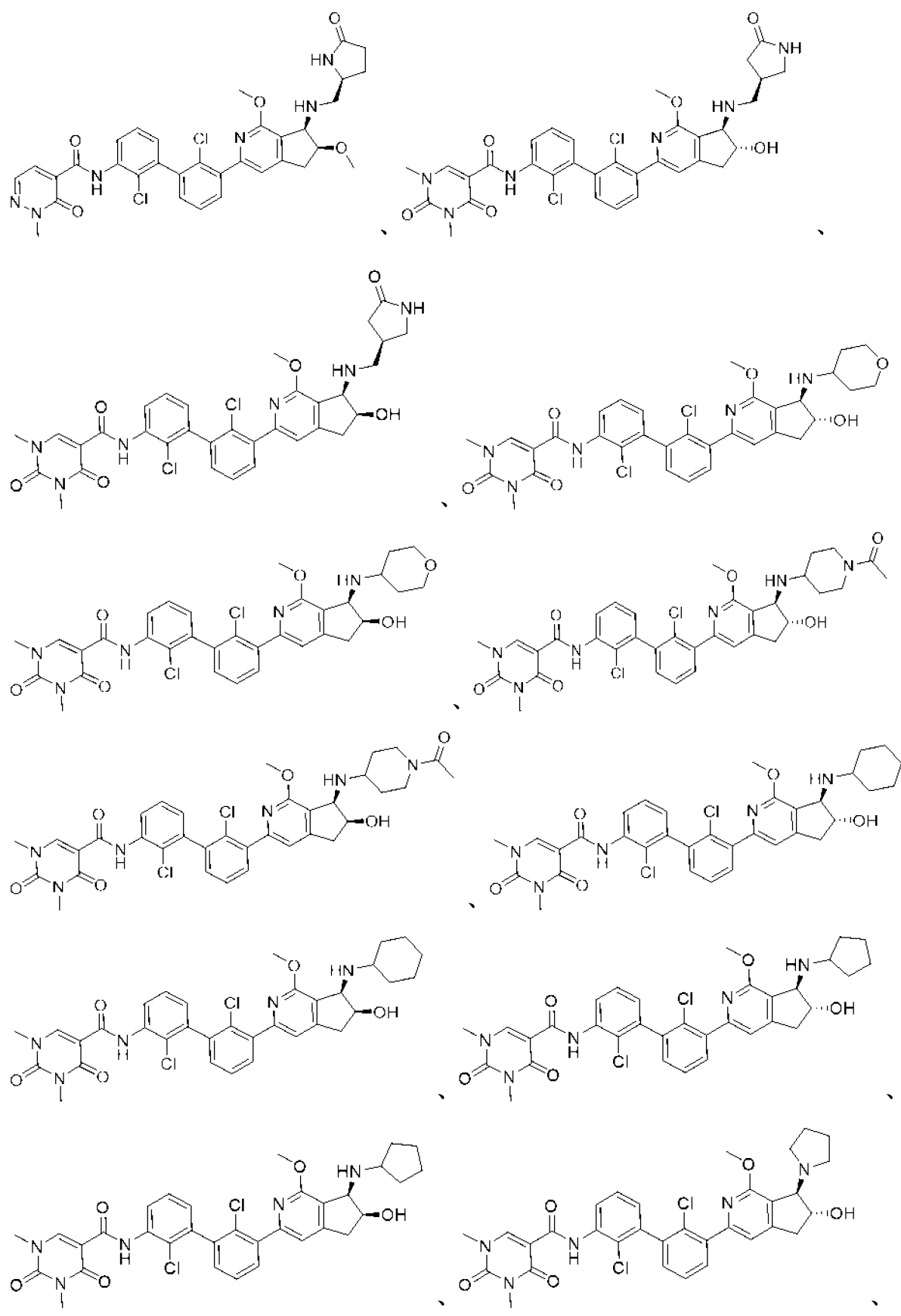


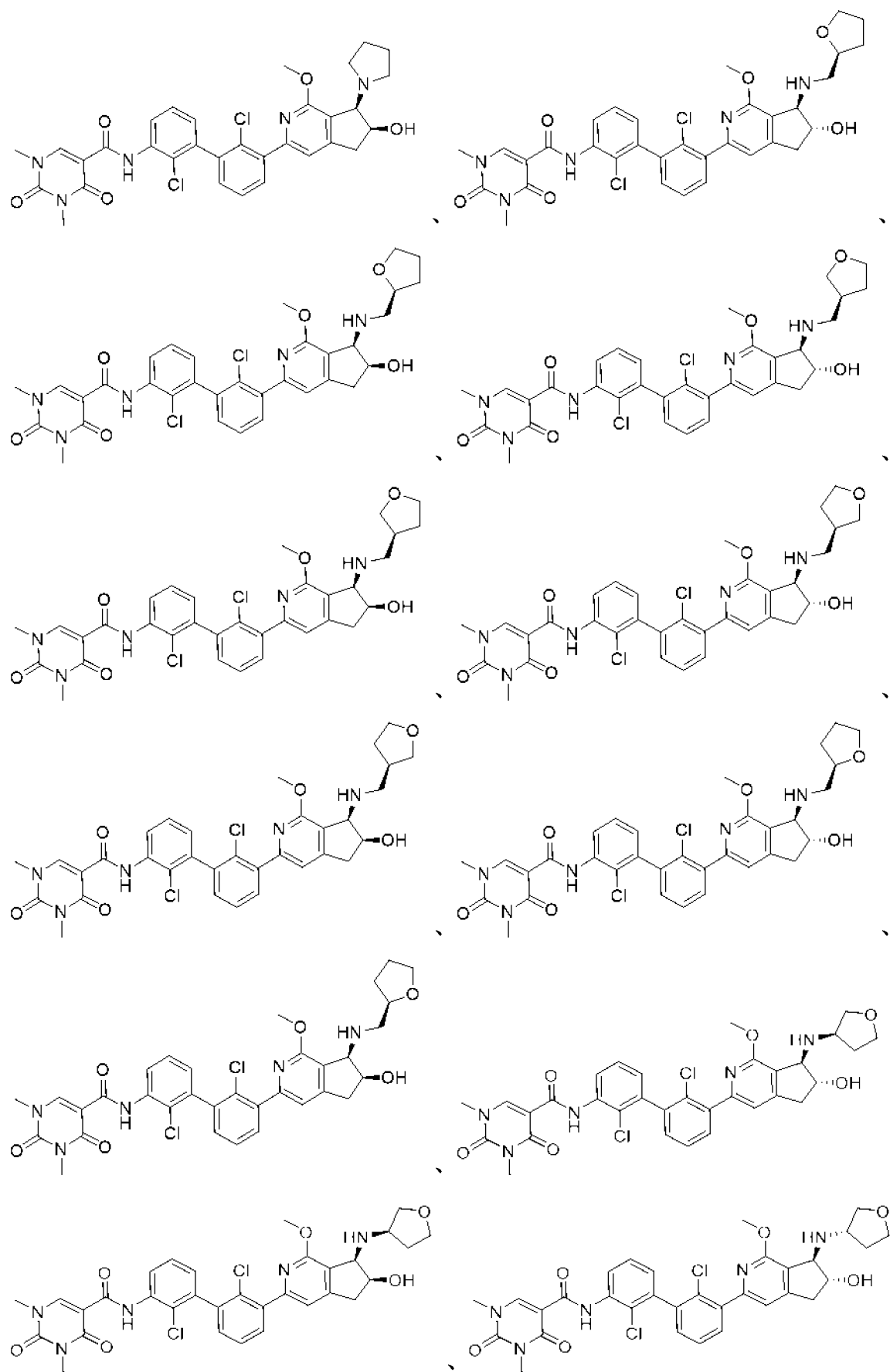


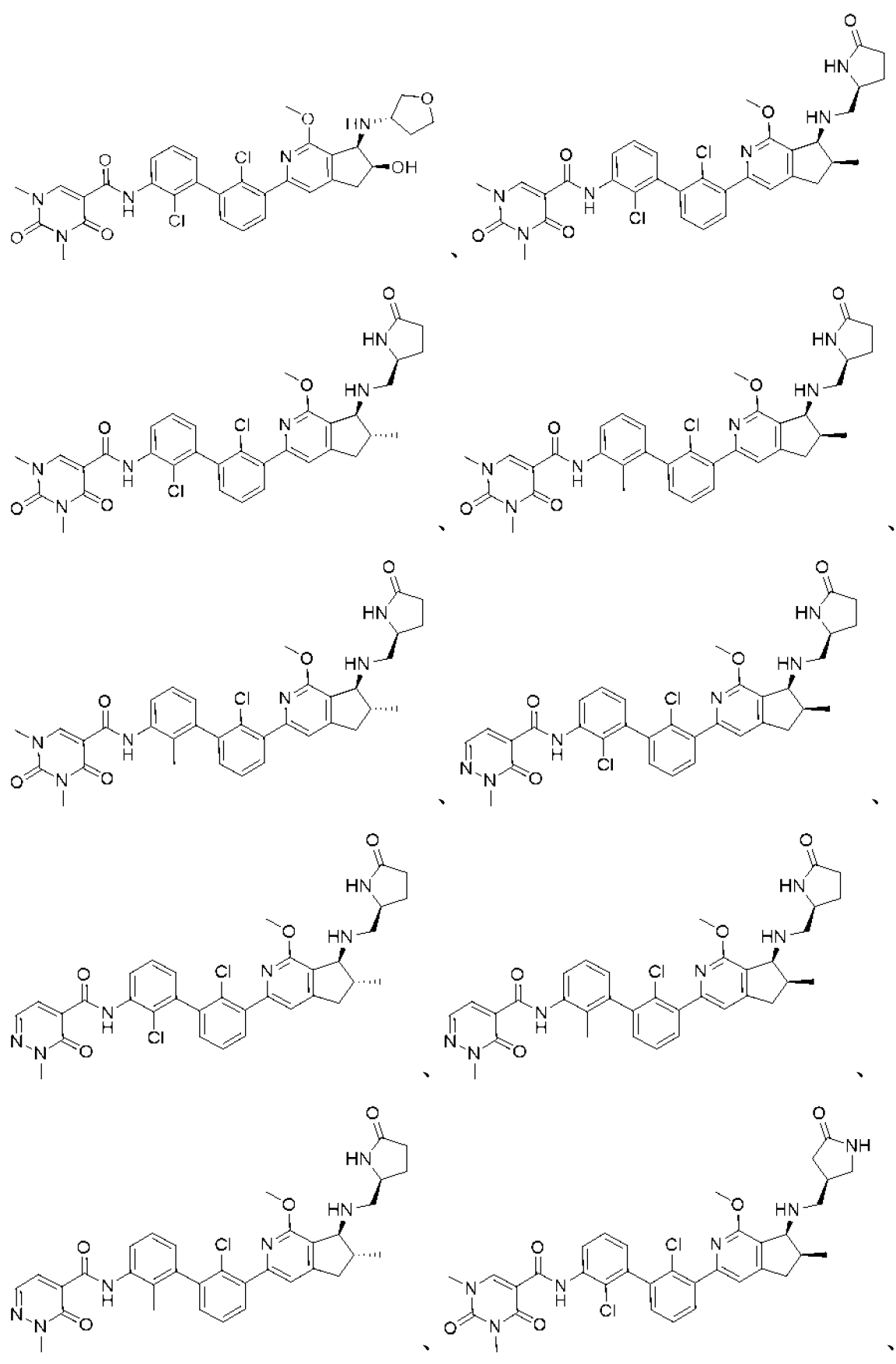


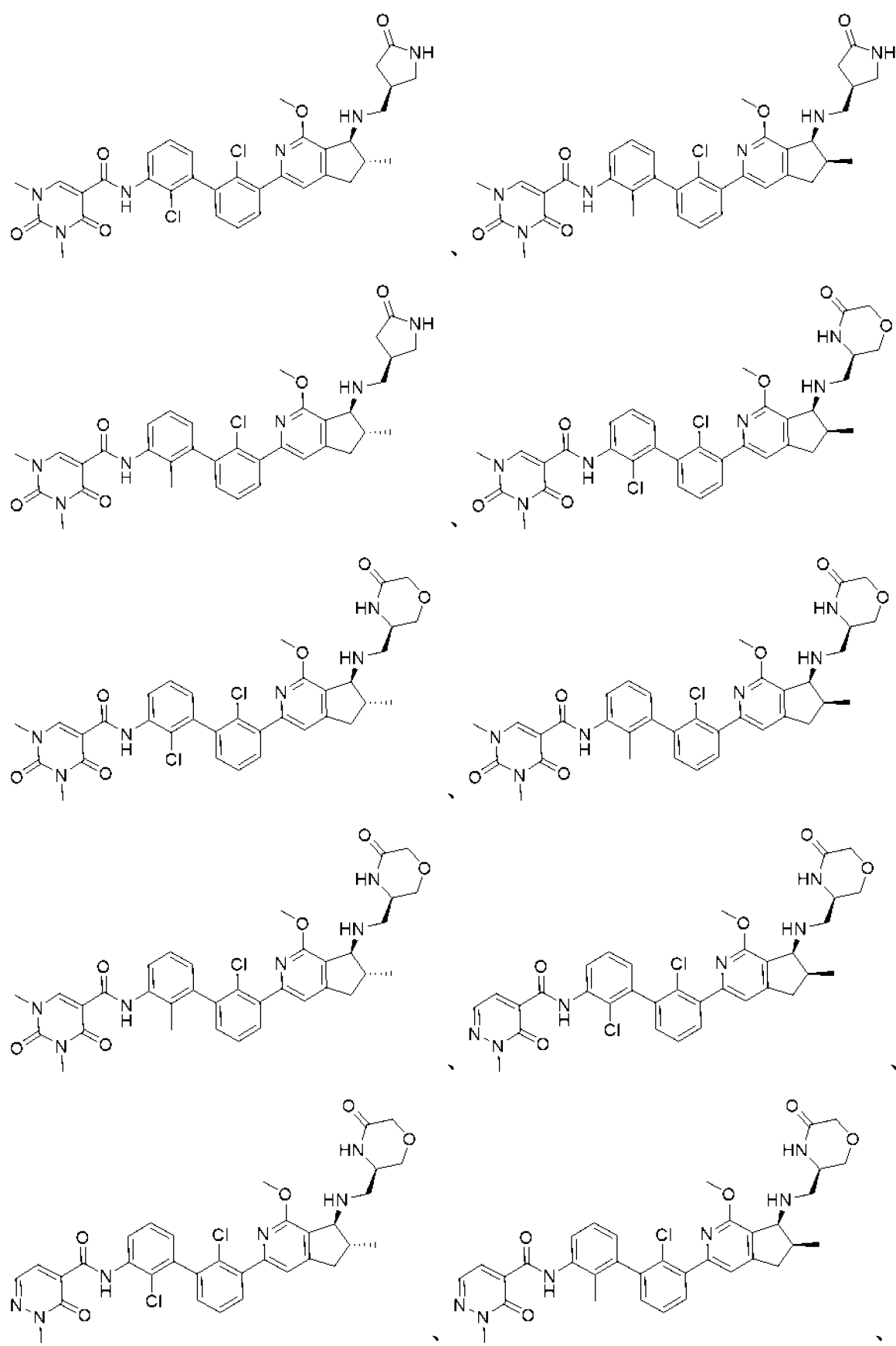


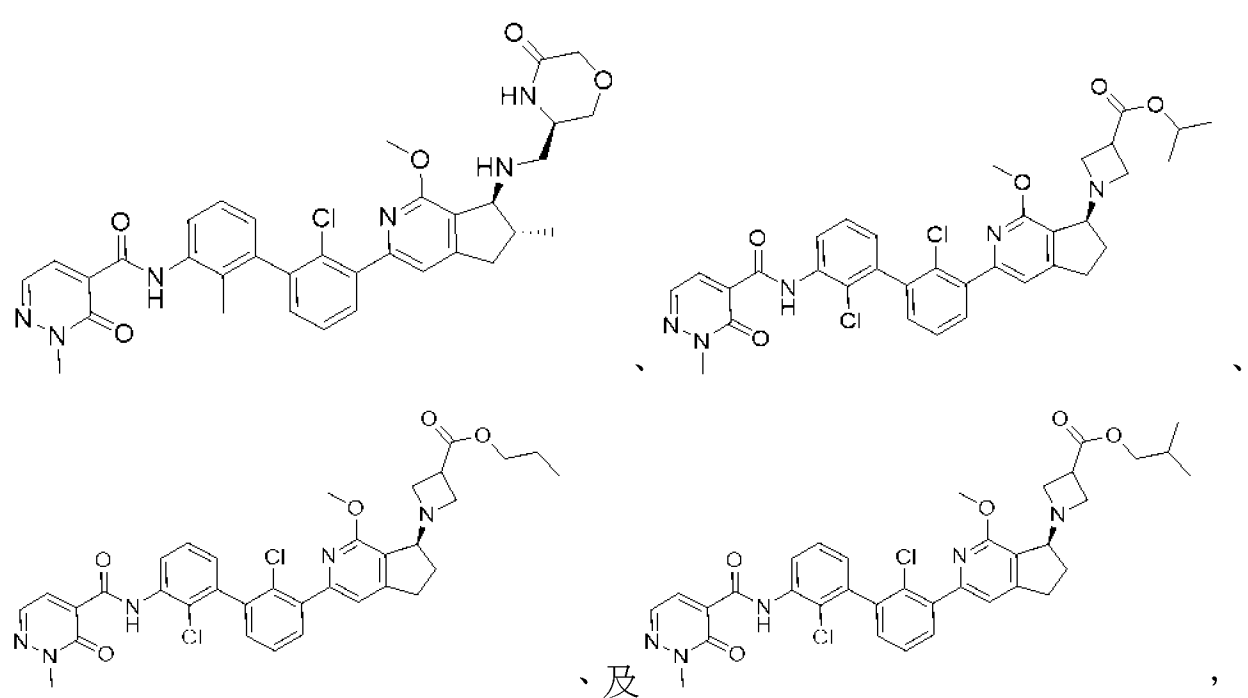












(包括其醫藥上可接受之鹽)。

實例A

LCMS (液相層析法/質譜法)

【0375】 高效液相層析法(HPLC)測量係使用LC泵、二極體陣列(DAD)或UV偵測器、及管柱(如各別方法中所指明)執行。若有必要,則包括額外偵測器(參見下表方法)。將來自管柱的流帶至質譜儀(MS),質譜儀經組態具有大氣壓離子源。設定微調(tune)參數(例如掃描範圍、駐留時間(dwell time))以獲得允許識別化合物之標稱單同位素分子量(MW)的離子係在所屬技術領域中具有通常知識者的知識內。用適當軟體執行數據擷取。化合物係藉由其實驗滯留時間(retention time, Rt)及離子來描述。若數據表中沒有不同地指定,則所記述之分子離子對應於[M+H]⁺(質子化分子)及/或[M-H]⁻(去質子化分子)。在化合物不可直接離子化的情況下,加成物類型經指定(即[M+NH₄]⁺、[M+Na]⁺、[M+HCOO]⁻等)。對於具有多種同位素模式的分子(Br, Cl),所記述

之值係針對最低同位素質量獲得之值。所有結果的獲得皆具實驗不確定性（通常與所使用方法相關）。在下文中，「SQD」意指單一四極偵測器(Single Quadrupole Detector)，「MSD」意指質量選擇偵測器(Mass Selective Detector)，「RT」意指室溫，「BEH」意指橋接乙基矽氧烷/二氧化矽混成(bridged ethylsiloxane/silica hybrid)，「DAD」意指二極體陣列偵測器(Diode Array Detector)，「HSS」意指高強度二氧化矽(High Strength silica)，「Q-Tof」意指四極飛行時間式質譜儀(Quadrupole Time-of-flight mass spectrometer)，「CLND」意指化學發光氮偵測器(ChemiLuminescent Nitrogen Detector)，「ELSD」意指蒸發光掃描偵測器(Evaporative Light Scanning Detector)。

〔表A〕：LCMS方法代碼

方法代碼	儀器	管柱	流動相	梯度	流量 T	運行時間
1	Shimadzu LCMS2020	Xtimate C18 2.1*30 mm,3um	A：水 (4L)+TFA(1.5 mL) B：乙腈(4L)+TFA (0.75 mL)	在 3 分鐘內自 90% A 至 20% A 並保持在 20%達 0.5 分鐘，在 0.01 min 內至 90% A 並保持 0.49 min	1.0 50	4.0
2	Shimadzu LCMS2020	Chromolith® Flash RP-18e 25-3 mm	A：水 (4L)+TFA(1.5 mL) B：乙腈(4L)+TFA (0.75 mL)	在 0.7 分鐘內自 95% A 至 5% A 並保持在 5%達 0.4 分鐘，在 0.01 min 內至 95% A 並保持 0.49 min	1.5 50	1.5
3	Shimadzu LC20-MS2020	Agilent Pursit 5 C18 20*2.0 mm	A：水 (4L)+TFA(1.5 mL) B：乙腈(4L)+TFA (0.75 mL)	在 0.7 分鐘內自 95% A 至 5% A 並保持在 5%達 0.4 分鐘，在 0.01 min 內至 95% A 並保持 0.39 min	1.5 50	1.5

方法代碼	儀器	管柱	流動相	梯度	流量 T	運行時間
4	Shimadzu LCMS2020	Xbrige Shield RP-18,5um,2.1*50 mm	A：水 (4L)+NH ₃ H ₂ O (0.8 mL) B：乙腈(4L)	在 3 分鐘內自 90% A 至 20% A 並保持在 20%達 0.5 分鐘，在 0.01 min 內至 90% A 並保持 0.49 min	1.0 50	4.0
5	Shimadzu LCMS2020	Xtimate® C18 2.1*30 mm,3um	A：水 (4L)+TFA(1.5 mL) B：乙腈(4L)+TFA (0.75 mL)	在 3 分鐘內自 95% A 至 5% A 並保持在 5% 達 0.5 分鐘，在 0.01 min 內至 95% A 並保持 0.49 min	1.0 50	4.0
6	Shimadzu LCMS2020	Xtimate® C18 2.1*30 mm,3um	A：水 (4L)+TFA(1.5 mL) B：乙腈(4L)+TFA (0.75 mL)	在 3 分鐘內自 95% A 至 5% A 並保持在 5% 達 0.5 分鐘，在 0.01 min 內至 95% A 並保持 0.49 min	1.2 50	4.0
7	Shimadzu LCMS2020	Xtimate C18 2.1*30 mm,3um	A：水 (4L)+TFA(1.5 mL) B：乙腈(4L)+TFA (0.75 mL)	在 3 分鐘內自 90% A 至 20% A 並保持在 20%達 0.5 分鐘，在 0.01 min 內至 90% A 並保持 0.49 min	1.0 50	4.0
8	Shimadzu LCMS2020	Xtimate® C18 2.1*30 mm,3um	A：水 (4L)+TFA(1.5 mL) B：乙腈(4L)+TFA (0.75 mL)	在 3 分鐘內自 90% A 至 20% A 並保持在 20%達 0.5 分鐘，在 0.01 min 內至 90% A 並保持 0.49 min	1.2 50	4.0
9	Shimadzu LCMS2020	Xtimate C18 2.1*30 mm,3um	A：水 (4L)+TFA(1.5 mL) B：乙腈(4L)+TFA (0.75 mL)	在 3 分鐘內自 100% A 至 40% A，在 0.01 min 內至 10% A，並保持在 10%達 0.5 分鐘，在 0.01 min 內至 0% A 並保持 0.49 min	1.2 50	4.0
10	Shimadzu LCMS2020	Xtimate C18 2.1*30 mm,3um	A：水 (4L)+TFA(1.5 mL) B：乙腈(4L)+TFA (0.75 mL)	在 3 分鐘內自 100% A 至 40% A，在 0.01 min 內至 10% A，並保持在 10%達 0.5 分鐘，在 0.01 min 內至 0% A 並保持 0.49 min	1.0 50	4.0

方法代碼	儀器	管柱	流動相	梯度	流量 T	運行時間
11	Shimadzu LCMS2020	Xtimate C18 2.1*30 mm,3um	A：水 (4L)+TFA(1.5 mL) B：乙腈(4L)+TFA (0.75 mL)	在 6 分鐘內自 100% A 至 40% A，在 0.01 min 內至 10% A，並保持在 10%達 0.5 分鐘，在 0.01 min 內至 0% A 並保持 0.49 min	1.0 50	7.0

流量以mL/min表示；管柱溫度(T)以℃表示；運行時間以分鐘表示。

〔表B〕：LCMS

化合物編號	R _t	LC/MS	LCMS 方法
A-1	1.35	640.4	1
B-1	1.28	634.4	1
C-1	1.61	663.4	1
A-2	1.54	643.5	7
A-3	1.53	647.4	7
A-4	1.60	643.5	7
A-5	1.59	623.5	7
A-6	1.57	627.5	7
A-7	1.60	647.5	7
A-8	1.56	627.5	7
A-9	1.55	631.4	7
A-10	1.55	643.5	7
A-11	2.19	647.2	4
A-12	2.28	643.2	4
A-13	1.58	623.5	7
A-14	1.56	627.5	7
A-15	2.23	647.3	4
A-16	1.56	627.5	7
A-17	1.59	631.5	7
A-18	1.56	665.4	7
A-19	1.65	645.4	7
A-20	1.62	675.4	7

化合物編號	R _t	LC/MS	LCMS 方法
A-21	1.61	675.4	7
A-22	1.62	675.4	7
A-23	1.62/1.65	689.5/689.4	7
A-24	1.87	636.4	7
A-25	1.74	636.4	7
A-26	1.63	622.4	7
A-27	1.62	622.4	7
A-28	1.80	602.4	7
A-29	1.69	666.2	5
A-30	1.62	666.4	7
A-31	1.64	646.4	7
A-32	1.66	650.4	7
A-33	1.59	646.5	7
A-34	1.64	626.5	7
A-35	1.61	630.5	7
A-36	1.58	650.4	7
A-37	1.61	630.5	7
A-38	1.63	634.5	7
A-39	1.86	646.5	7
A-40	1.67	646.5	7
A-41	1.77	626.5	7
A-42	1.84	630.6	7
A-43	1.80	633.4	7
A-44	1.77	635.4	7
A-45	1.74	597.5	7
A-46	1.72	615.4	7
A-47	1.72	613.5	7
A-48	1.64	662.4	7
A-49	1.68	625.5	7
A-50	1.44	654.5	7
A-51	1.57	619.4	7
A-52	1.50	599.4	7
A-53	1.60	659.5	7
A-54	1.36	615.5	7

化合物編號	R _t	LC/MS	LCMS 方法
A-55	1.51	629.5	7
A-56	3.42	629.2	11
A-57	1.51	654.5	7
A-58	1.49	644.6	7
A-59	1.57	661.5	7
A-60	1.71	661.5	7
A-61	1.82	677.5	7
A-62	1.70	662.6	7
A-63	1.88	631.5	7
A-64	1.76	679.3	8
A-65	1.80	681.4	7
A-66	1.84	699.5	7
A-67	1.64	645.5	7
A-68	1.66	645.5	7
A-69	1.72	661.5	7
A-70	1.65	645.5	7
A-71	1.63	690.2	5
A-72	1.66	669.3	5
A-73	1.43	657.5	5
A-74	1.66	645.3	5
A-75	1.58	627.3	5
A-76	1.67	667.5	7
A-77	1.59	647.5	7
A-79	1.71	582.5	7
A-80	1.72	582.5	7
A-81	1.57	604.5	7
A-82	1.61	604.4	7
A-83	1.76	596.5	7
A-84	1.78	596.5	7
A-85	1.90	678.5	7
A-86	1.90	678.5	7
A-87	1.83	648.4	7
A-88	1.77	628.5	7
A-89	1.75	626.5	7

化合物編號	R _t	LC/MS	LCMS 方法
A-90	1.74	626.5	7
A-91	1.62	627.5	8
A-92	1.62	627.3	8
A-93	1.65	667.4	7
A-94	1.67	667.4	7
A-95	1.58	647.3	7
A-96	1.61	647.5	7
A-97	1.64	612.5	5
A-98	1.62	612.5	5
A-99	1.59	653.2	5
A-100	1.58	653.3	5
A-101	1.51	633.5	5
A-102	1.52	633.6	5
A-103	1.55	613.5	5
A-104	1.55	613.6	5
A-105	1.64	612.5	5
A-106	1.66	612.5	5
A-107	1.59	653.2	5
A-108	1.60	653.2	5
A-109	1.51	633.5	5
A-110	1.54	633.5	5
A-111	1.54	613.6	5
A-112	1.60	613.3	5
A-113	1.62	643.5	7
A-114	1.63	643.5	7
A-115	1.56	687.6	7
A-116	1.56	687.6	7
A-117	1.61	689.5	7
A-118	1.60	689.4	7
A-119	1.91	761.5	7
A-120	1.66	582.3	7
A-121	1.81	657.5	7
A-122	1.80	657.6	7
A-123	1.48	671.5	5

化合物編號	R _t	LC/MS	LCMS 方法
A-124	1.47	671.5	5
A-125	1.36	659.5	7
A-126	1.39	659.5	7
A-127	1.35	659.6	7
A-128	1.38	659.5	7
A-129	1.48	675.5	7
A-130	1.49	675.5	7
A-131	1.44	655.5	7
A-132	1.43	655.5	7
A-133	1.44	691.5	7
A-134	1.46	691.5	7
A-135	1.45	663.5	7
A-136	1.45	663.5	7
A-137	1.40	643.5	7
A-138	1.42	643.5	7
A-139	2.03	655.5	10
B-2	1.74	626.4	7
B-3	1.56	625.4	7
B-4	1.50	626.4	7
D-1	2.32	636.4	10
D-2	1.64	622.4	7
D-3	1.62	675.4	7
D-4	1.61	652.4	7
D-5	1.59	610.4	7
D-6	1.64	666.4	7
D-7	1.62	666.4	7
D-8a	1.651	666.5	7
D-8b	1.650	666.5	7
D-9	1.70	603.5	7
D-10	1.73	602.5	7
D-11	1.83	586.5	7
D-12	1.24	604.2	4
D-13	2.29	657.3	4
D-14	1.76	675.5	7

化合物編號	R _t	LC/MS	LCMS 方法
D-15	2.19	677.4	10
D-16	1.91	761.5	5
D-17	1.76	596.6	7
D-18	1.84	610.6	7
D-19	1.78	596.6	7
E-1	2.35	715.5	7
E-2	2.54	743.5	7
E-3	2.27	717.5	7
F-1	2.23	799.5	7
G-1	1.58	661.5	5
H-1	1.71	703.5	5
I-1	1.61	657.5	7
J-1	1.67	620.4	7
J-2	1.64	600.5	7
J-3	1.77	650.4	7
J-4	1.77	650.5	7
K-1a	1.46	661.6	7
K-1b	1.55	661.6	7
L-1a	1.42	673.5	7
L-1b	1.43	673.5	7
M-1a	1.44	673.5	7
M-1b	1.44	673.5	7
M-2a	1.45	620.1	7
M-2b	1.45	620.1	7
M-3a	1.40	661.5	7
M-3b	1.42	661.5	7

滯留時間（R_t）以min表示；LC/MS：未指示，質量對應於[M+H]⁺

實例B

核磁共振光譜法

【0376】 對於許多化合物， ^1H NMR光譜係在以360 MHz操作之Bruker DPX-360上、在以600 MHz操作之Bruker Avance 600上、在以400 MHz操作之Bruker Avance 400上、或在以400 MHz操作之Varian 400MR光譜儀上記錄。使用氯仿- d_3 （氘化氯仿， CDCl_3 ）及/或DMSO- d_6 （氘化DMSO，二甲基- d_6 亞砜）作為溶劑。化學位移(δ)係以相對於四甲基矽烷(TMS)（其用作內部標準品）之百萬分點(ppm)記述。

【0377】 化合物A-1： ^1H -NMR (400 MHz, 氯仿- d_3) δ = 11.48 (s, 1H), 8.57 (dd, J = 1.4, 8.3 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.63 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.39 (td, J = 7.8, 15.4 Hz, 2H), 7.29 (br d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.21 (br s, 1H), 7.09 (dd, J = 1.3, 7.6 Hz, 1H), 4.62-4.31 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.90 (br dd, J = 3.6, 6.8 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 3.31-3.12 (m, 1H), 3.07-2.96 (m, 1H), 2.94-2.83 (m, 1H), 2.77-2.60 (m, 1H), 2.38 (br t, J = 8.1 Hz, 3H), 2.33-2.25 (m, 1H), 2.15-2.01 (m, 1H), 1.85-1.73 (m, 2H)。

【0378】 化合物A-2： ^1H -NMR (400 MHz, 氯仿- d_3) δ = 10.92 (br d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.61-8.51 (m, 1H), 8.22 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.59 (ddd, J = 1.5, 4.4, 7.5 Hz, 1H), 7.40 (br t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.36-7.27 (m, 2H), 7.21 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.98-6.64 (m, 1H), 5.33-4.38 (m, 1H), 4.13-3.93 (m, 4H), 3.64-3.58 (m, 3H), 3.45 (s, 3H), 3.28-3.19 (m, 1H), 3.03 (br d, J = 12.8 Hz, 1H), 2.94-2.86 (m, 1H), 2.76-2.66 (m, 1H), 2.44 (br d, J = 6.6 Hz, 1H), 2.39-2.34 (m, 2H), 2.30 (br dd, J = 6.4, 13.8 Hz, 2H), 2.22-2.17 (m, 4H), 1.78-1.73 (m, 1H)。

【0379】 化合物A-71： ^1H -NMR (400 MHz, 氯仿- d_3) δ = 11.43 (s, 1H), 8.66 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.63 (br d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.49-7.39 (m, 2H), 7.37-7.29 (m, 2H), 7.14 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.72-4.48 (m, 2H), 4.40-4.03 (m, 9H), 3.94-

3.62 (m, 5H), 3.49 (s, 3H), 3.02-2.92 (m, 1H), 2.63-2.29 (m, 2H), 1.92-1.85 (m, 3H)。

【0380】 化合物A-87：¹H-NMR (400 MHz, 氯仿-*d*₃) δ = 12.24 (s, 1H), 8.64 (dd, J = 1.4, 8.3 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.63 (ddd, J = 1.7, 6.1, 7.7 Hz, 1H), 7.43-7.40 (m, 1H), 7.39-7.37 (m, 1H), 7.31-7.28 (m, 1H), 7.19 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.14-7.10 (m, 1H), 4.18 (dq, J = 0.8, 7.1 Hz, 2H), 4.05 (br d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.01 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.68 (br dd, J = 7.3, 14.9 Hz, 2H), 3.58 (br t, J = 6.9 Hz, 1H), 3.46 (br t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.34-3.27 (m, 1H), 3.17-3.09 (m, 1H), 2.84-2.76 (m, 1H), 2.14-2.06 (m, 1H), 2.02-1.95 (m, 1H), 1.29 (dt, J = 0.9, 7.1 Hz, 3H)。

【0381】 化合物A-126：¹H-NMR (400 MHz, 氯仿-*d*₃) δ = 10.91 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.56 (br d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.34-7.28 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.03 (br d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.34 (br s, 1H), 4.49-4.42 (m, 1H), 4.25 (br d, J = 3.9 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.94 (br d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 3.09-3.03 (m, 3H), 2.75 (br dd, J = 7.9, 12.2 Hz, 1H), 2.44-2.39 (m, 2H), 2.37-2.30 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.91-1.85 (m, 1H)。

【0382】 化合物A-129：¹H-NMR (400 MHz, 氯仿-*d*₃) δ = 11.48 (s, 1H), 8.59-8.52 (m, 2H), 8.26 (s, 1H), 7.67-7.61 (m, 1H), 7.45-7.35 (m, 2H), 7.32-7.28 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.11-7.06 (m, 1H), 5.87 (br s, 1H), 4.25 (br d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.02 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 3.88 (br t, J = 7.8 Hz, 1H), 3.81-3.75 (m, 1H), 3.67-3.58 (m, 7H), 3.45 (s, 3H), 3.19 (br d, J = 8.5 Hz, 1H), 2.86-2.79 (m, 1H), 2.55 (d, J = 2.6 Hz, 2H), 2.28-2.18 (m, 1H), 2.11 (br d, J = 7.4 Hz, 1H)。

【0383】 化合物A-130：¹H-NMR (400 MHz, 氯仿-*d*₃) δ = 11.48 (s, 1H),

8.60-8.47 (m, 2H), 8.26 (s, 1H), 7.63 (ddd, J = 1.6, 3.3, 7.7 Hz, 1H), 7.40 (td, J = 7.9, 17.0 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.09 (ddd, J = 1.4, 3.0, 7.5 Hz, 1H), 5.72 (br s, 1H), 4.20 (br d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.02 (d, J = 1.3 Hz, 3H), 3.81 (br t, J = 6.4 Hz, 1H), 3.77-3.71 (m, 1H), 3.66-3.53 (m, 6H), 3.46 (s, 3H), 3.26-3.15 (m, 1H), 2.86-2.78 (m, 1H), 2.55 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 2.20-2.17 (m, 1H), 2.10-2.05 (m, 1H)。

【0384】 化合物A-131：¹H-NMR (400 MHz, 氯仿-*d*₃) δ = 10.91 (s, 1H),

8.54 (s, 1H), 8.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.59 (td, J = 2.0, 7.6 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.34-7.28 (m, 2H), 7.21 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.03 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.72 (s, 1H), 4.27 (br d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.91 (br d, J = 6.6 Hz, 1H), 3.85-3.77 (m, 1H), 3.71-3.56 (m, 7H), 3.45 (s, 3H), 3.29-3.18 (m, 1H), 2.97 (s, 1H), 2.89 (s, 1H), 2.88-2.81 (m, 1H), 2.56 (s, 2H), 2.23-2.18 (m, 4H)。

【0385】 化合物A-132：¹H-NMR (400 MHz, 氯仿-*d*₃) δ = 10.91 (s, 1H),

8.55 (s, 1H), 8.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.59 (td, J = 1.9, 7.6 Hz, 1H), 7.43-7.36 (m, 1H), 7.34-7.29 (m, 1H), 7.26-7.24 (m, 1H), 7.21 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.05-7.00 (m, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.24 (br d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.87 (br t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.78 (br dd, J = 4.6, 8.3 Hz, 1H), 3.67-3.57 (m, 7H), 3.45 (s, 3H), 3.23-3.17 (m, 1H), 2.86-2.78 (m, 1H), 2.55 (s, 2H), 2.19 (d, J = 3.1 Hz, 4H), 2.14-2.05 (m, 1H)。

【0386】 化合物A-135：¹H-NMR (400 MHz, 氯仿-*d*₃) δ = 11.49 (s, 1H),

8.61-8.49 (m, 2H), 7.63 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.44-7.34 (m, 2H), 7.32-7.29 (m, 1H), 7.24 (br s, 1H), 7.08 (br d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.03 (br s, 1H), 4.65 (br d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.08-3.99 (m, 3H), 3.71-3.63 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 3.36-3.25 (m, 2H), 3.03-2.88 (m, 4H), 2.62-2.47 (m, 3H), 2.19-2.13 (m, 2H)。

【0387】 化合物A-136：¹H-NMR (400 MHz, 氯仿-*d*₃) δ = 11.49 (s, 1H),

8.81-8.38 (m, 2H), 7.63 (br d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.40 (td, J = 7.8, 19.1 Hz, 2H), 7.31 (br s, 1H), 7.24 (br s, 1H), 7.09 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.06 (br s, 1H), 4.74 (br d, J = 3.8 Hz, 1H), 4.11-3.99 (m, 3H), 3.71-3.57 (m, 4H), 3.46 (s, 3H), 3.42-3.28 (m, 2H), 3.11-2.99 (m, 2H), 2.99-2.88 (m, 2H), 2.65-2.47 (m, 3H), 2.24-2.18 (m, 2H)。

【0388】 化合物A-137：¹H-NMR (400 MHz, 氯仿-*d*₃) δ = 10.91 (s, 1H),

8.55 (s, 1H), 8.22 (br d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.59 (br d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.34-7.30 (m, 1H), 7.26-7.24 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.06-7.00 (m, 1H), 5.96 (br s, 1H), 4.63 (br d, J = 1.1 Hz, 1H), 4.10-3.98 (m, 3H), 3.70-3.56 (m, 4H), 3.45 (s, 3H), 3.35-3.20 (m, 2H), 3.02-2.83 (m, 4H), 2.67-2.43 (m, 3H), 2.19 (br d, J = 1.9 Hz, 5H)。

【0389】 化合物A-138：¹H-NMR (400 MHz, 氯仿-*d*₃) δ = 10.91 (s, 1H),

8.55 (s, 1H), 8.22 (br d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.59 (br d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.40 (br t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.34-7.29 (m, 2H), 7.24 (br s, 1H), 7.06-7.00 (m, 1H), 6.03 (br s, 1H), 4.70 (br d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.11-3.98 (m, 3H), 3.71-3.55 (m, 4H), 3.45 (s, 3H), 3.40-3.25 (m, 2H), 3.08-2.85 (m, 4H), 2.65-2.45 (m, 3H), 2.19 (br d, J = 2.8 Hz, 5H)。

【0390】 化合物139：¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 11.06 (d, J = 2.9

Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.25 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.62-7.57 (m, 1H), 7.51 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.37-7.29 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 6.98 (dd, J = 3.4, 7.3 Hz, 1H), 3.90 (s, 4H), 3.50 (s, 4H), 3.27 (s, 3H), 3.25 (br s, 2H), 3.19-3.16 (m, 1H), 3.03-2.96 (m, 1H), 2.77 (br dd, J = 7.8, 17.2 Hz, 1H), 2.19-2.11 (m, 4H), 2.09 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 2.02 (br dd, J = 7.8, 13.9 Hz, 1H), 1.91-1.85 (m, 1H)。

【0391】 化合物J-1：¹H-NMR (400 MHz, 氯仿-*d*₃) δ = 12.23 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.64 (dd, J = 1.4, 8.3 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 1.7, 7.7 Hz, 1H), 7.44-7.37 (m, 2H), 7.35-7.27 (m, 2H), 7.25 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.11 (td, J = 1.3, 7.6 Hz, 1H), 4.57 (br d, J = 7.5 Hz, 2H), 4.28 (br s, 1H), 4.25-4.19 (m, 1H), 4.11 (br t, J = 9.4 Hz, 1H), 4.02 (d, J = 3.4 Hz, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.48 (br dd, J = 8.7, 16.1 Hz, 1H), 3.17 (br s, 1H), 2.93-2.85 (m, 1H), 2.62-2.51 (m, 1H), 2.37-2.27 (m, 1H)。

【0392】 化合物H-1：¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 11.62 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.57 (dd, J = 1.3, 8.3 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.64 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.55-7.45 (m, 2H), 7.40 (dd, J = 1.5, 7.5 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.14 (ddd, J = 1.4, 3.4, 7.6 Hz, 1H), 3.95-3.87 (m, 4H), 3.50 (br s, 1H), 3.51 (s, 4H), 3.34-3.32 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.25-3.23 (m, 1H), 3.18-3.06 (m, 3H), 3.02-2.95 (m, 1H), 2.76 (br dd, J = 8.6, 16.8 Hz, 1H), 2.05-1.95 (m, 2H), 1.93-1.86 (m, 5H)。

【0393】 化合物L-1a：¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.99 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.20 (dd, J = 5.4, 9.0 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.66 (br d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.39 (br d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.25-7.18 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.87 (br d, J = 6.5 Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.27 (br s, 4H), 3.21-3.20 (m, 1H), 3.14 (br d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.09-2.94 (m, 2H), 2.77 (br dd, J = 8.1, 16.8 Hz, 1H), 2.15 (br dd, J = 5.4, 10.9 Hz, 4H), 2.04 (s, 3H), 1.99 (br s, 1H), 1.91-1.85 (m, 1H)。

【0394】 化合物L-1b：¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 11.00 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.20 (dd, J = 5.6, 8.8 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.65 (br d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.42-7.35 (m, 1H), 7.24-7.19 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.86 (br d, J = 6.5 Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.27 (br s, 4H), 3.21 (br s, 1H), 3.14 (br d, J = 6.9

Hz, 1H), 2.98 (br d, J = 8.8 Hz, 2H), 2.77 (br dd, J = 8.9, 16.2 Hz, 1H), 2.19-2.11 (m, 4H), 2.06 (s, 3H), 1.99 (br d, J = 6.4 Hz, 1H), 1.89 (br d, J = 7.3 Hz, 1H)。

【0395】 化合物M-2a：¹H-NMR (400 MHz, 氯仿-*d*₃) δ = 10.94 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.29 (br d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 6.1, 8.5 Hz, 1H), 7.38-7.37 (m, 1H), 7.38-7.33 (m, 1H), 7.22-7.17 (m, 2H), 7.04 (br d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.42 (br s, 1H), 4.27 (br s, 1H), 4.30-4.21 (m, 1H), 4.08-3.97 (m, 4H), 3.91-3.79 (m, 1H), 3.71-3.63 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.45 (s, 4H), 3.33-3.25 (m, 1H), 2.85 (br dd, J = 8.5, 16.9 Hz, 1H), 2.28-2.21 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.14-2.04 (m, 2H)。

【0396】 化合物M-2b：¹H-NMR (400 MHz, 氯仿-*d*₃) δ = 10.94 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.30 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 6.1, 8.6 Hz, 1H), 7.35 (br t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.21 (br s, 1H), 7.05-7.00 (m, 1H), 4.76-4.54 (m, 2H), 4.53-4.40 (m, 1H), 4.29-4.15 (m, 2H), 4.13-3.99 (m, 4H), 3.98-3.87 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 2.94 (br dd, J = 8.3, 17.0 Hz, 1H), 2.48-2.24 (m, 3H), 2.19 (s, 3H)。

【0397】 化合物M-3a：¹H-NMR (400 MHz, 氯仿-*d*₃) δ = 10.95 (s, 1H), 8.63-8.51 (m, 1H), 8.29 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 6.1, 8.5 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.21-7.14 (m, 2H), 7.07-7.00 (m, 1H), 6.69 (br s, 1H), 4.47 (br dd, J = 4.1, 7.3 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.95 (br d, J = 6.9 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 3.17 (td, J = 7.8, 15.8 Hz, 1H), 2.99 (br dd, J = 3.1, 12.1 Hz, 1H), 2.94-2.82 (m, 1H), 2.65 (br dd, J = 9.3, 11.9 Hz, 1H), 2.46-2.25 (m, 6H), 2.19 (s, 3H), 1.82-1.72 (m, 1H)。

【0398】 化合物M-3b：¹H-NMR (400 MHz, 氯仿-*d*₃) δ = 10.94 (s, 1H), 9.84-9.55 (m, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.29 (br d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.14-7.95 (m, 1H), 7.77-7.57 (m, 1H), 7.34 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.26-7.11 (m, 2H), 7.07-6.99 (m, 1H), 4.96-

4.74 (m, 1H), 4.46-3.88 (m, 4H), 3.59 (s, 4H), 3.45 (d, $J = 3.6$ Hz, 3H), 3.30-2.89 (m, 3H), 2.78-2.12 (m, 7H), 2.10-1.80 (m, 1H)。

實例C

PDL1/PD1結合檢定

【0399】 將待測試之化合物連續稀釋於DMSO中，並進一步稀釋於檢定緩衝液(25 mM Hepes pH 7.4, 150 mM NaCl, 0.005% Tween 20, BSA 0.01%)中。將經稀釋化合物添加至孔中，其中DMSO之最終濃度係1%。將PDL1-6xHis蛋白添加至孔中，與化合物充分混合。將盤在室溫下培養30 min。將PD1-Fc-Avi-生物素蛋白添加至孔中。PDL1及PD1蛋白的最終濃度分別為0.3 nM及2.5 nM。在室溫下30 min的結合時間之後，將抗6xHis受體珠（最終濃度20 ug/ml）添加至孔中，並繼續培養1 h。在弱光下，添加鏈黴親和素供體珠（最終濃度20 ug/mL）。將盤用箔密封，並在黑暗中再培養1 h或整夜，之後在Envision讀取儀上讀取。使用Graphpad Prism 8中之四參數方程式擬合曲線來判定IC₅₀值。

實例D

PD-1/PD-L1 NFAT報導子檢定

【0400】 使用共培養報導子檢定評估化合物之細胞活性，其中Jurkat T細胞之TCR介導之NFAT活性因PD-L1表現性CHO細胞與PD-1接合而受到組成性抑制。阻斷PD-1/PD-L1交互作用將釋放抑制信號並導致TCR信號傳導及NFAT介導之螢光素酶活性。

【0401】 首先將表現表面結合之抗CD3抗體及PD-L1的CHO細胞接種整夜，並用化合物處理。接著，立即將過度表現PD-1及螢光素酶構築體（在NFAT啟動子下）的Jurkat細胞接種在單層CHO細胞上。接著，將共培養物在37℃下培養6 hr。添加ONE-Glo試劑並用盤讀取儀測量發光，以評估螢光素酶活性。自劑量反應曲線之擬合判定EC₅₀值。

【0402】 本文所述之化合物（如實例中所例示）顯示在下列範圍內的EC₅₀或IC₅₀值：A：IC₅₀或EC₅₀ ≤10 nM；B：10 nM < IC₅₀或EC₅₀ ≤100 nM；C：100 nM < IC₅₀或EC₅₀ ≤1000 nM；D：1000 nM < IC₅₀或EC₅₀ ≤10000 nM；E：IC₅₀或EC₅₀ > 10000 nM；F：IC₅₀或EC₅₀ > 5000 nM；n.d.=未判定；n.r.= EC₅₀未達到（在自1 nM開始至10000 nM之測試濃度範圍內）。

〔表C〕：

化合物編號	PD-1/PD-L1 PPI IC ₅₀	Jurkat NFAT EC ₅₀	化合物編號	PD-1/PD-L1 PPI IC ₅₀	Jurkat NFAT EC ₅₀
A-1	A	A	A-13	A	n.r
B-1	A	B	A-14	A	n.r
C-1	A	B	A-15	A	n.r
A-2	A	A	A-16	A	n.r
A-3	A	A	A-17	A	C
A-4	A	A	A-18	A	A
A-5	A	A	A-19	A	B
A-6	A	B	A-20	A	B
A-7	A	A	A-21	A	C
A-8	A	A	A-22	A	A
A-9		B	A-23	A	A
A-10	A	n.r	A-24	A	n.r
A-11	A	n.r	A-25	A	A
A-12	A	n.r	A-26	A	n.r

化合物編號	PD-1/PD-L1 PPI IC50	Jurkat NFAT EC ₅₀
A-27	A	A
A-28	A	A
A-29	A	A
A-30	A	C
A-31	A	D
A-32	A	n.r
A-33	A	A
A-34	A	n.r
A-35	A	n.r
A-36	A	n.r
A-37	A	n.r
A-38	A	n.r
A-39	A	A
A-40	A	A
A-41	A	A
A-42	A	B
A-43	A	A
A-44	A	B
A-45	A	B
A-46	A	A
A-47	A	A
A-48		C
A-49	A	B
A-50		B
A-51	A	A
A-52	A	B
A-53	A	C
A-54	A	B
A-55	A	A
A-56	A	B
A-57	A	A
A-58	A	A
A-59	A	B

化合物編號	PD-1/PD-L1 PPI IC50	Jurkat NFAT EC ₅₀
A-60	A	A
A-61	A	B
A-62	A	A
A-63	A	A
A-64	A	A
A-65	A	A
A-66	A	B
A-67	A	A
A-68	A	B
A-69	A	A
A-70	A	B
A-71		A
A-72	A	B
A-73		B
A-74	A	B
A-75	A	B
A-76		A
A-77		A
A-79	B	F
A-80	A	B
A-81		B
A-82		B
A-83	A	B
A-84	B	F
A-85	A	B
A-86	C	F
A-87	A	B
A-88	A	B
A-89	B	D
A-90	A	B
A-91	A	D
A-92	A	B
A-93	A	C

化合物編號	PD-1/PD-L1 PPI IC50	Jurkat NFAT EC ₅₀
A-94	A	A
A-95	A	C
A-96	A	A
A-97	B	D
A-98	A	C
A-99	A	C
A-100	A	A
A-101	A	F
A-102	A	A
A-103	B	F
A-104	A	B
A-105	B	B
A-106	A	C
A-107	A	A
A-108	A	C
A-109	A	A
A-110	A	C
A-111	A	B
A-112	A	D
A-113	B	D
A-114	A	A
A-115	A	B
A-116	A	D
A-117	A	B
A-118	A	B
A-119	A	C
A-120	A	B
A-121	A	B
A-122	A	C
A-123		F
A-124		D
A-125	A	F
A-126	A	B

化合物編號	PD-1/PD-L1 PPI IC50	Jurkat NFAT EC ₅₀
A-127	A	C
A-128	A	C
A-129	A	A
A-130	A	B
A-131	A	A
A-132	A	C
A-133	B	C
A-134	A	A
A-135	A	C
A-136	A	A
A-137	A	D
A-138		A
A-139		A
B-2	A	B
B-3	A	C
B-4	A	B
D-1	A	A
D-2	A	A
D-3	A	A
D-4	A	B
D-5	A	B
D-6	A	B
D-7	A	B
D-8a		B
D-8b		B
D-9	A	B
D-10	A	B
D-11	A	B
D-12		B
D-13		B
D-14		A
D-15	A	B
D-16	B	C

化合物編號	PD-1/PD-L1 PPI IC50	Jurkat NFAT EC ₅₀
D-17	A	B
D-18	A	B
D-19	A	C
E-1	A	n.r
E-2	A	E
E-3	A	E
F-1	A	
G-1	A	B
H-1	A	A
I-1		A
J-1	A	A
J-2	A	A

化合物編號	PD-1/PD-L1 PPI IC50	Jurkat NFAT EC ₅₀
J-3	A	A
J-4	A	C
K-1a	A	B
K-1b	A	C
L-1a		C
L-1b		A
M-1a		C
M-1b		A
M-2a		C
M-2b		A
M-3a		A

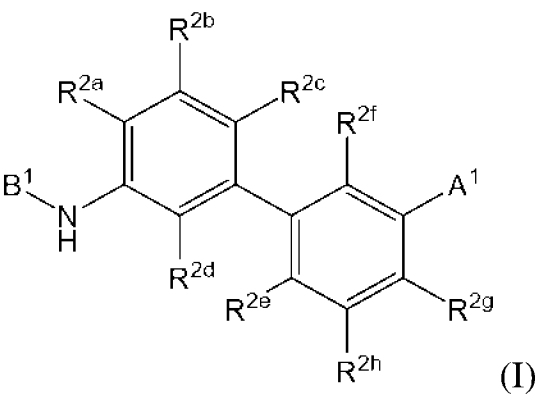
【0403】 雖然前述已藉由說明及示例之方式稍微詳細地描述以達清晰及理解之目的，所屬技術領域中具有通常知識者將理解可進行許多及各種修改而不悖離本揭露之精神。因此，應清楚理解在本文中揭示之形式僅用以說明，且並非意欲限制本揭露之範疇，而是亦涵蓋伴隨本揭露之真實範疇及精神而來的所有修改及替代方案。

【符號說明】

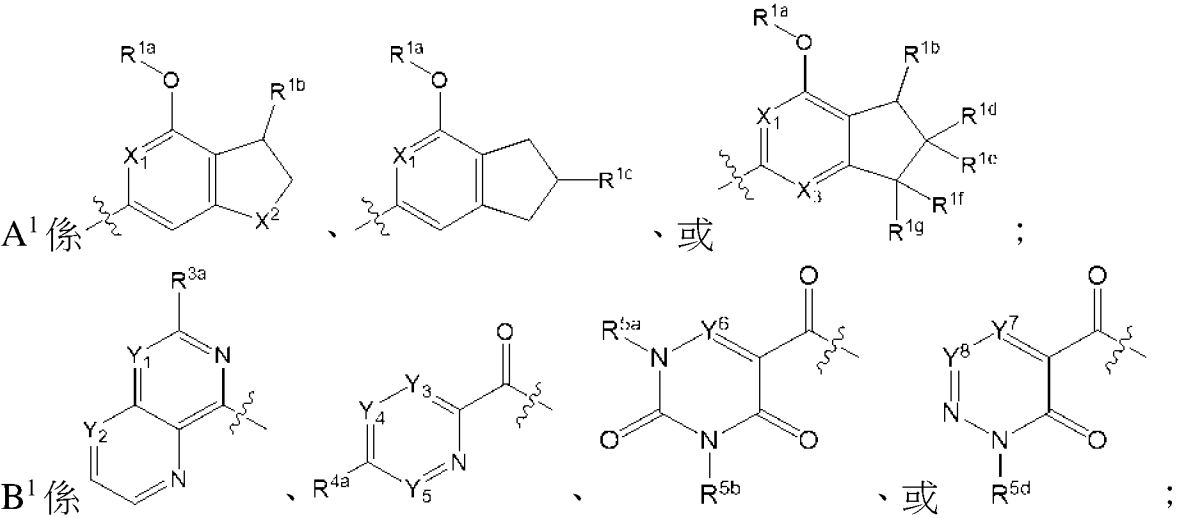
無

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種式(I)之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，該化合物具有以下結構：



其中：



各 X¹ 係選自由 CH 及 N 所組成之群組；
X² 係 O；
X³ 係選自由 CH、C-鹵基、及 N 所組成之群組；
Y¹ 係選自由 N 及 CH 所組成之群組；
Y² 係選自由 N 及 CH 所組成之群組；

Y^3 係選自由 N 及 CH 所組成之群組；

Y^4 係選自由 N 及 CH 所組成之群組；

Y^5 係選自由 N、CH、及 C-OCH₃ 所組成之群組；

Y^6 係選自由 N 及 CR^{5c} 所組成之群組；

Y^7 係 CR^{5e}；

Y^8 係 CR^{5f}；

各 R^{1a} 係選自由下列所組成之群組：-C₁₋₄ 烷基、-C₁₋₄ 鹵烷基、-CH₂(C₃₋₆ 單環環烷基)、-C₂₋₄ 烷基(C₁₋₄ 烷氧基)、-C₂₋₄ 烷基(C₁₋₄ 鹵烷氧基)、-CH₂(4 至 6 員單環雜環基)、及 -CH₂(5 至 6 員單環雜芳基)；

各 R^{1b} 係選自由 -N(R^{ml})R^{nl} 及 -R^{x1} 所組成之群組；

R^{1d} 係選自由下列所組成之群組：氫、-CH₃、-CH₂CH₃、-OH、-OCH₃、及 -F；

R^{1e} 係選自由下列所組成之群組：氫、-CH₃、-CH₂CH₃、及 -F；

R^{1f} 係選自由下列所組成之群組：氫、-CH₃、-CH₂CH₃、-OH、-OCH₃、及 -F；

R^{1g} 係選自由下列所組成之群組：氫、-CH₃、-CH₂CH₃、及 -F；

R^{1c} 係選自由 -N(R^{ml})R^{nl} 及 -R^{x1} 所組成之群組；

R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2e} 、 R^{2g} 、 R^{2h} 係獨立地選自由氫及鹵素所組成之群組；

R^{2d} 及 R^{2f} 係獨立地選自由下列所組成之群組：氫、鹵素、氰基、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂OH、-OCH₃、及 -SCH₃；

R^{3a} 係選自由下列所組成之群組：H、-CH₃、-CF₃、及 -CHF₂；

R^{4a} 係選自由下列所組成之群組：H、鹵素、-C₁₋₄ 烷基、-C₁₋₄ 鹵烷基、

$-\text{CH}_2\text{R}^{4b}$ 及 $-\text{C}(\text{CH}_3)\text{R}^{4b}$;

R^{4b} 係選自由 $-\text{N}(\text{R}^{m2})\text{R}^{n2}$ 及 $-\text{R}^{y1}$ 所組成之群組 ;

R^{5a} 係選自由下列所組成之群組 : 氫、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}_{2-4}$ 烷基、及 $-\text{C}_{2-4}$ 鹵烷基 ;

R^{5b} 係選自由下列所組成之群組 : 氫、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}_{2-4}$ 烷基、及 $-\text{C}_{2-4}$ 鹵烷基 ;

R^{5c} 係選自由下列所組成之群組 : 氫、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}_{2-4}$ 烷基、及 $-\text{C}_{2-4}$ 鹵烷基 ;

R^{5d} 係選自由下列所組成之群組 : 氫、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}_{2-4}$ 烷基、及 $-\text{C}_{2-4}$ 鹵烷基 ;

R^{5e} 係選自由氫、鹵素、及 $-\text{CH}_3$ 所組成之群組 ;

R^{5f} 係選自由下列所組成之群組 : 氫、鹵素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、及 $-\text{CH}_3$;

R^{m1} 係選自由下列所組成之群組 : 氫、 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 C_{3-6} 單環環烷基、 C_{5-12} 雙環環烷基、5 或 6 員單環雜芳基、4 至 7 員單環雜環基、8 至 11 員稠合雜芳基、8 至 11 員稠合雜環基、及 $-\text{R}^{x2}$; 其中該單環雜芳基、該雙環雜芳基、該單環雜環基、及該雙環雜環基含有獨立地選自由下列所組成之群組的至少一個原子或原子團 : O (氧)、 S (硫)、 $\text{C}(=\text{O})$ 、 $\text{S}(=\text{O})$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2$ 、及 N (氮) ; 其中該 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基可選地經一或二或三個獨立地選自下列之取代基取代 : 鹵素、氰基、羥基、 $-\text{C}_{1-4}$ 烷氧基、 $-\text{C}_{1-4}$ 鹵烷基、 $-\text{C}_{1-4}$ 鹵烷氧基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{Z1}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHS}(=\text{O})_2\text{R}^{Z3}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{Z1})\text{R}^{Z2}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{Z3}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{Z1})\text{R}^{Z2}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{Z1})\text{C}(=\text{O})\text{R}^{Z3}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{Z1})\text{S}(=\text{O})\text{R}^{Z3}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{Z1})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{Z2})\text{R}^{Z3}$ 、及 $-\text{N}(\text{R}^{Z1})\text{S}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{Z2})\text{R}^{Z3}$; 其中該 C_{3-6} 單環環烷基、該 C_{5-12} 雙環環烷基、該 5 或 6 員單環雜芳基、該 4 至 7 員單環雜環基、該 8 至 11 員稠合雜芳基、及該 8 至 11 員稠合雜環基可選地經一、二、三、或四個獨立地選自下列之取代基取代 : 鹵素、氰基、 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基、羥基、 $-\text{C}_{1-4}$ 烷氧基、 $-\text{C}_{1-4}$ 鹵烷基、 $-\text{C}_{1-4}$ 鹵烷氧基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{Z1}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{Z1}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHS}(=\text{O})_2\text{R}^{Z3}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{Z1})\text{R}^{Z2}$ 、

$-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{Z3}}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{Z1}})\text{R}^{\text{Z2}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{Z1}})\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{Z3}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{Z1}})\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{Z3}}$ 、

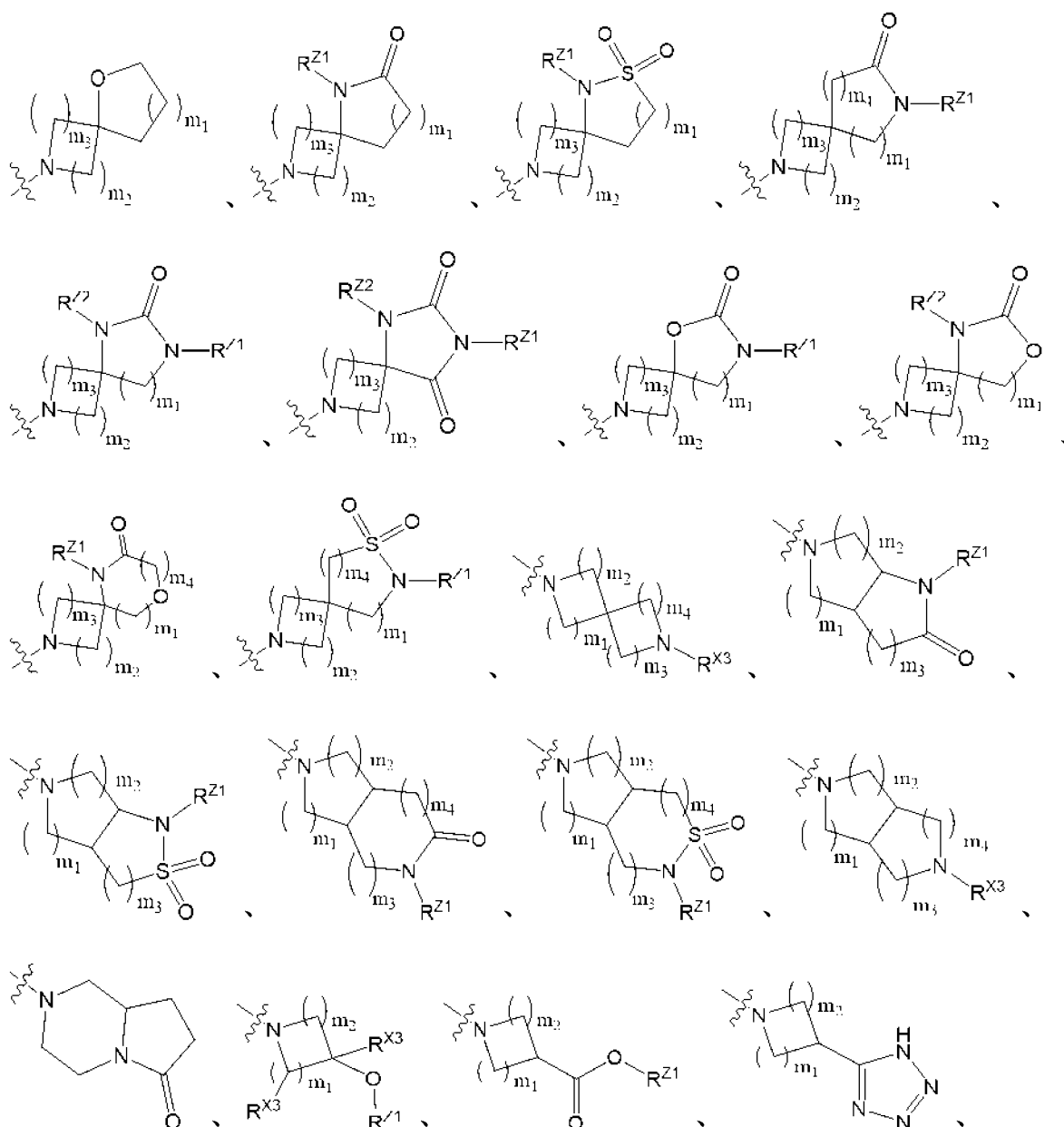
$-\text{N}(\text{R}^{\text{Z1}})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{Z2}})\text{R}^{\text{Z3}}$ 及 $-\text{N}(\text{R}^{\text{Z1}})\text{S}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{Z2}})\text{R}^{\text{Z3}}$ ；且 R^{n1} 係氫、 $-\text{C}_{1-4}$ 烷

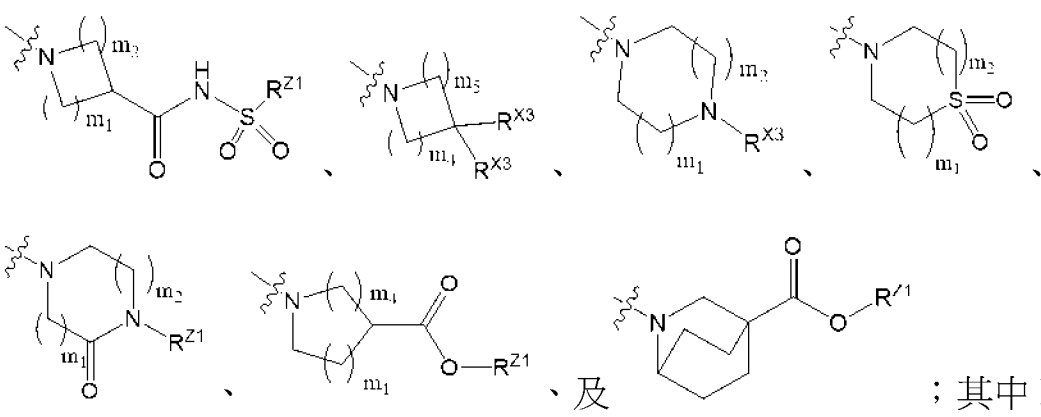
基、 $-\text{C}_{1-4}$ 鹵烷基、 C_{3-6} 單環環烷基 $(\text{CH}_2)-$ 、或 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{Z4}}$ ；

R^{m2} 係選自由下列所組成之群組： $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}_{2-4}$ 烷基、 $-\text{C}_{1-4}$ 鹵烷基、及 $-\text{R}^{\text{y2}}$ ，其中該 $-\text{C}_{2-4}$ 烷基可選地經經基取代；

R^{n2} 係選自由 H 、 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基、及 $-\text{C}_{1-4}$ 鹵烷基所組成之群組；

R^{x1} 係選自由下列所組成之群組：

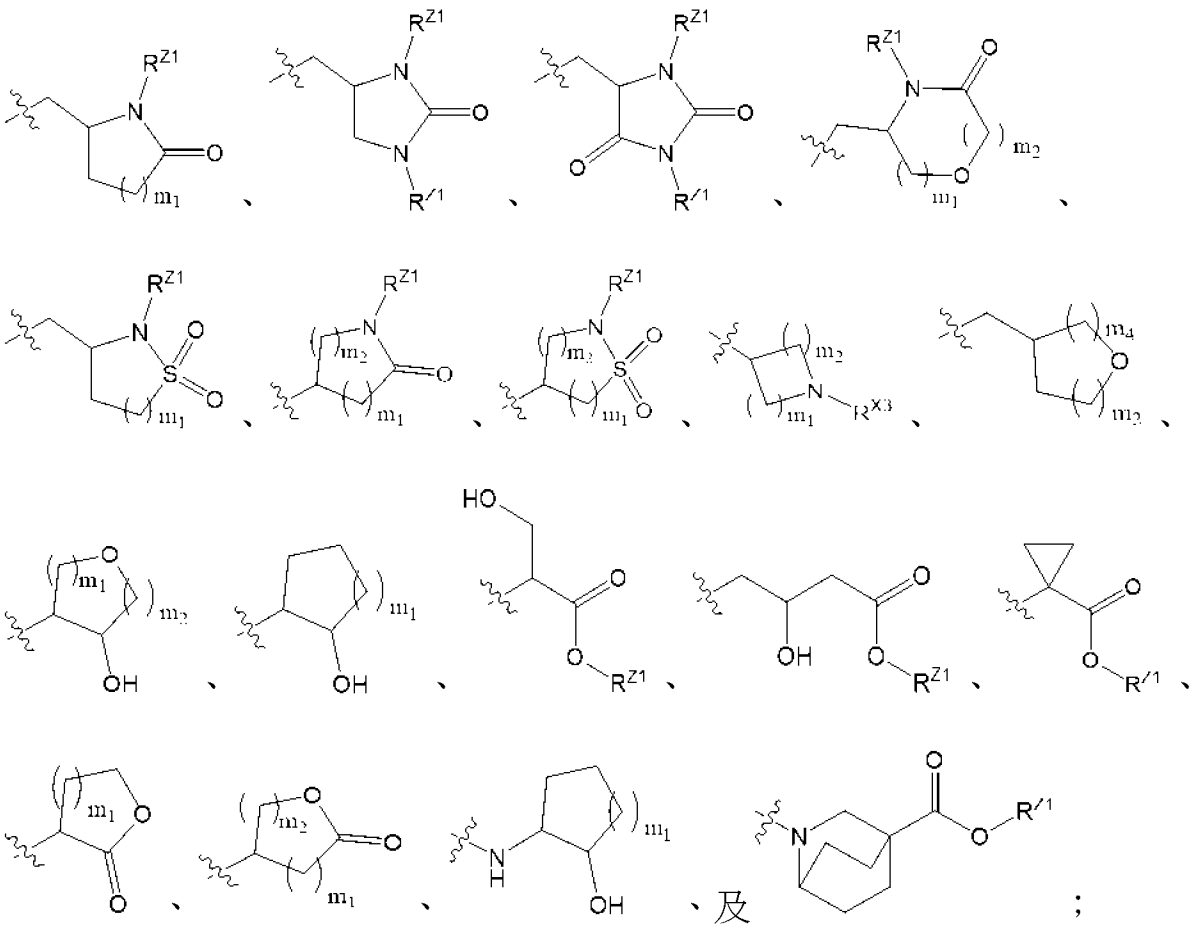




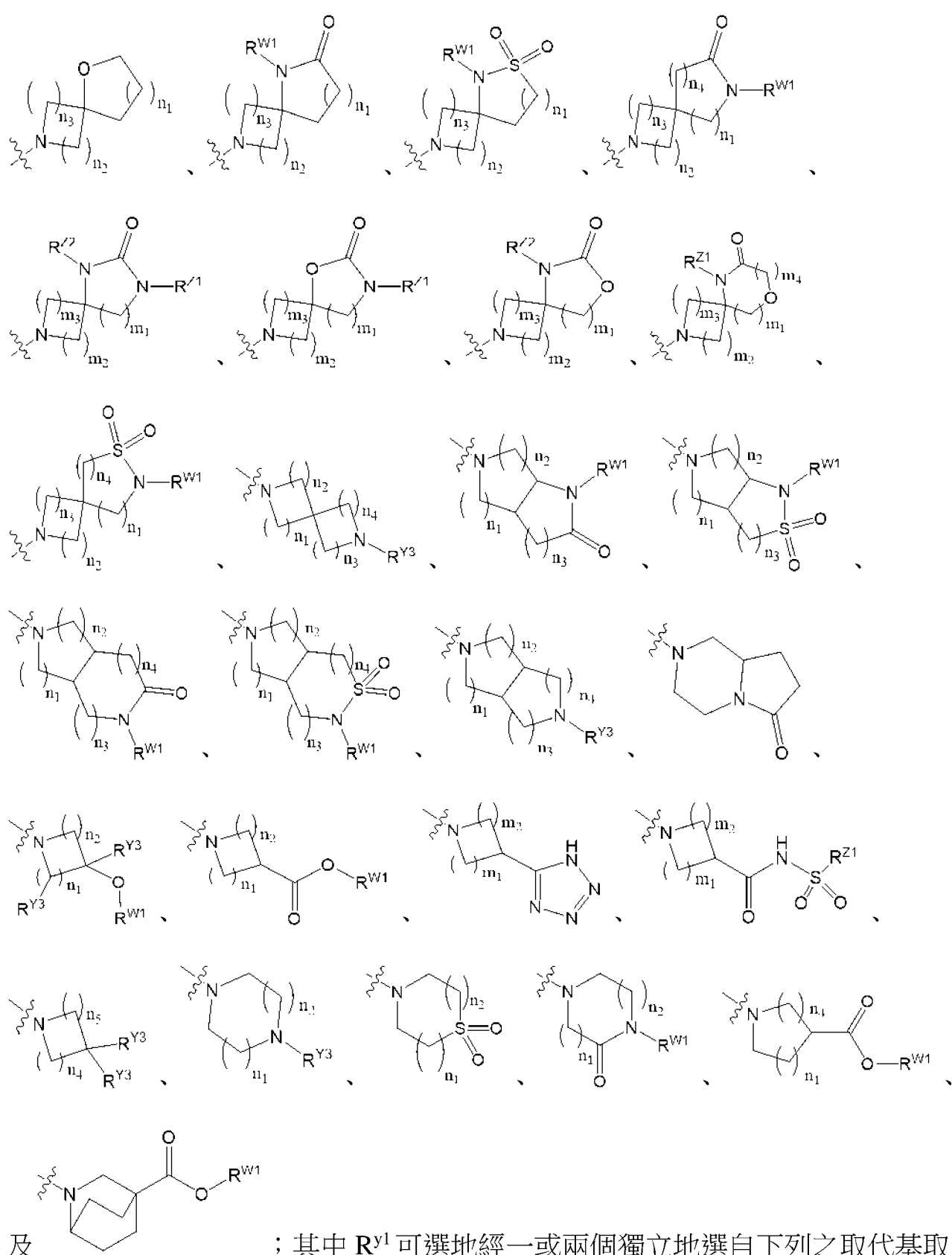
；其中 R^{x1} 可選地經一或兩個獨立地選自下列之取代基取代：鹵素、氰基、 $-C_{1-4}$ 烷基、羥基、 $-C_{1-4}$ 烷氧基、 $-C_{1-4}$ 鹵烷基、 $-C_{1-4}$ 鹵烷氧基、 $-C(=O)OR^{Z1}$ 、

$-C(=O)NHS(=O)_2R^{Z3}$ 、 $-C(=O)N(R^{Z1})R^{Z2}$ 、 $-S(=O)_2R^{Z3}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{Z1})R^{Z2}$ 、
 $-N(R^{Z1})C(=O)R^{Z3}$ 、 $-N(R^{Z1})S(=O)R^{Z3}$ 、 $-N(R^{Z1})C(=O)N(R^{Z1})R^{Z3}$ 、及
 $-N(R^{Z1})S(=O)_2N(R^{Z2})R^{Z3}$ ；

R^{x2} 係選自由下列所組成之群組：



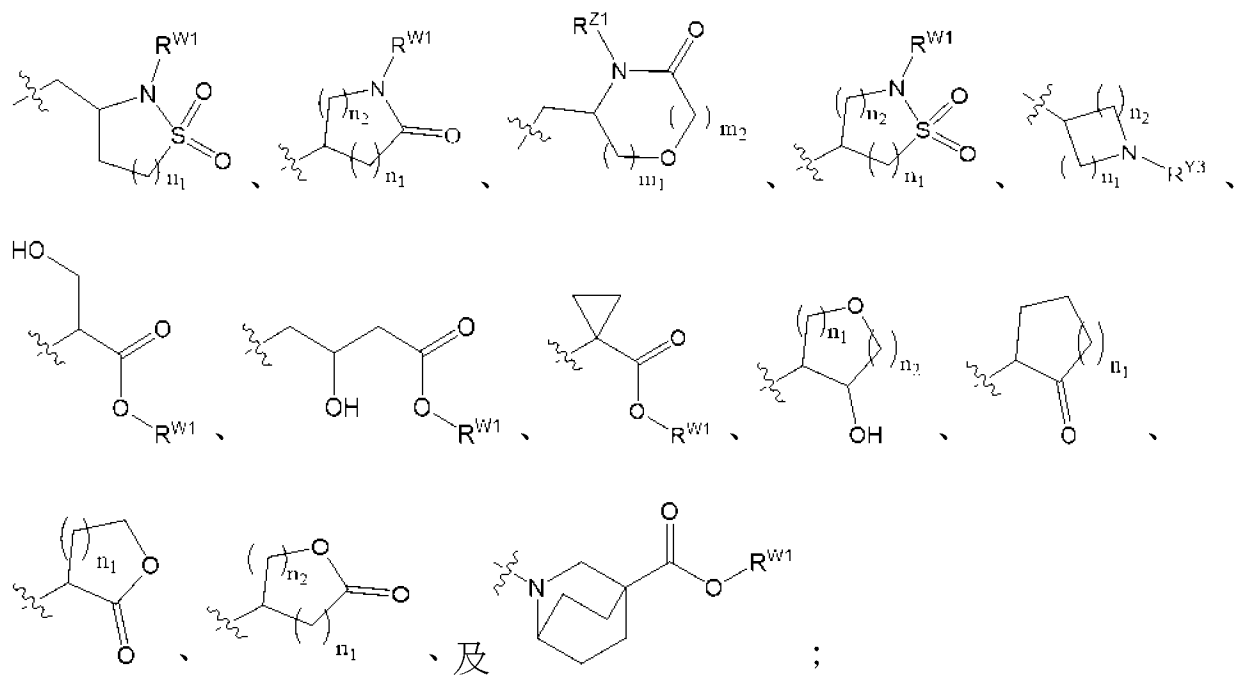
R^{y1} 係選自由下列所組成之群組：



；其中 R^{y1} 可選地經一或兩個獨立地選自由下列之取代基取代：鹵素、氰基、-C₁₋₄烷基、羥基、-C₁₋₄烷氧基、-C₁₋₄鹵烷基、-C₁₋₄鹵烷氧

基、 $-C(=O)OR^{W1}$ 、 $-C(=O)NHS(=O)_2R^{W3}$ 、 $-C(=O)N(R^{W1})R^{W2}$ 、 $-S(=O)_2R^{W3}$ 、 $-S(=O)N(R^{W1})R^{W2}$ 、 $-N(R^{W1})C(=O)R^{W3}$ 、 $-N(R^{W1})S(=O)R^{W3}$ 、 $-N(R^{W1})C(=O)N(R^{W2})R^{W3}$ 、及 $-N(R^{W1})S(=O)N(R^{W2})R^{W3}$ ；

R^{Y2} 係選自由下列所組成之群組：



m_1 、 m_2 、 m_3 、 n_1 、 n_2 、及 n_3 獨立地係 1 或 2；

m_4 及 n_4 獨立地係 0、1、或 2；

m_5 及 n_5 獨立地係 1、2、3、或 4；

各 R^{X3} 係獨立地選自由下列所組成之群組：氫、鹵素、 $-C_{1-4}$ 烷基、 $-C_{1-4}$ 鹵烷基、 $-C(=O)R^{Z3}$ 、 $-C(=O)OR^{Z1}$ 、 $-S(=O)_2R^{Z1}$ 、 $-C(=O)N(R^{Z1})R^{Z2}$ 、及 $-S(=O)N(R^{Z1})R^{Z2}$ ；

各 R^{Y3} 係獨立地選自由下列所組成之群組：氫、鹵素、 $-C_{1-4}$ 烷基、 $-C_{1-4}$ 鹵烷基、 $-C(=O)R^{W3}$ 、 $-C(=O)OR^{W3}$ 、 $-S(=O)_2R^{W3}$ 、 $-C(=O)N(R^{W1})R^{W2}$ 、及 $-S(=O)N(R^{W1})R^{W2}$ ；

R^{Z1} 及 R^{Z2} 係獨立地選自由氫、 $-C_{1-4}$ 烷基、及 $-C_{1-4}$ 鹵烷基所組成之群組；

或

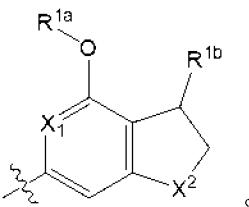
R^{Z1} 及 R^{Z2} 當附接至相同氮時一起形成單環雜環基；

R^{W1} 及 R^{W2} 係獨立地選自由氫、 $-C_{1-4}$ 烷基、及 $-C_{1-4}$ 鹵烷基所組成之群組；

R^{Z3} 及 R^{W3} 係獨立地選自由氫、 $-C_{1-4}$ 烷基、及 $-C_{1-4}$ 鹵烷基所組成之群組；

且

R^{Z4} 係選自由下列所組成之群組：氫、 $-C_{1-4}$ 烷基、及可選地經 $-C_{1-4}$ 烷基取代之 5 至 6 員單環雜環基(CH₂)—。



【請求項2】 如請求項1之化合物，其中A¹係

【請求項3】 如請求項2之化合物，其中X¹係CH。

【請求項4】 如請求項2之化合物，其中X¹係N。

【請求項5】 如請求項2至4中任一項之化合物，其中R^{1a}係 $-C_{1-4}$ 烷基。

【請求項6】 如請求項2至4中任一項之化合物，其中R^{1a}係 $-C_{1-4}$ 鹵烷基。

【請求項7】 如請求項2至4中任一項之化合物，其中R^{1a}係 $-C_{2-4}$ 烷基(C₁₋₄烷氧基)或 $-C_{2-4}$ 鹵烷基(C₁₋₄鹵烷氧基)。

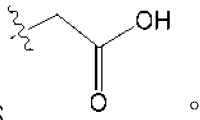
【請求項8】 如請求項2至4中任一項之化合物，其中R^{1a}係選自由 $-CH_2$ (C₃₋₆單環環烷基)、 $-CH_2$ (4至6員單環雜環基)、及 $-CH_2$ (5至6員單環雜芳基)所組成之群組。

【請求項9】 如請求項2至8中任一項之化合物，其中R^{1b}係 $-N(R^{m1})R^{n1}$ 。

【請求項10】 如請求項9之化合物，其中Rⁿ¹係氫。

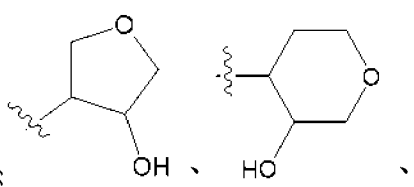
【請求項11】 如請求項9之化合物，其中 R^{n1} 係 $-C(=O)OR^{Z4}$ 。

【請求項12】 如請求項9至11中任一項之化合物，其中 R^{m1} 係可選地經 $-C(=O)OR^{Z1}$ 取代之 $-C_{1-4}$ 烷基或可選地經經基取代之4至7員單環雜環基。

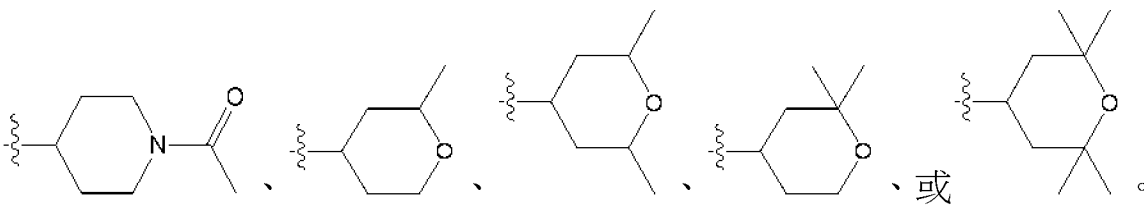


【請求項13】 如請求項12之化合物，其中 R^{m1} 係

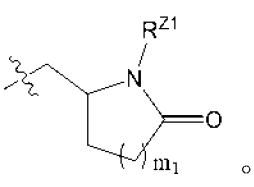
【請求項14】 如請求項12之化合物，其中 R^{m1} 係四氫呋喃或四氫-2H-吡喃，其各自可選地經經基或 C_{1-4} 烷基取代。



【請求項15】 如請求項14之化合物，其中 R^{m1} 係



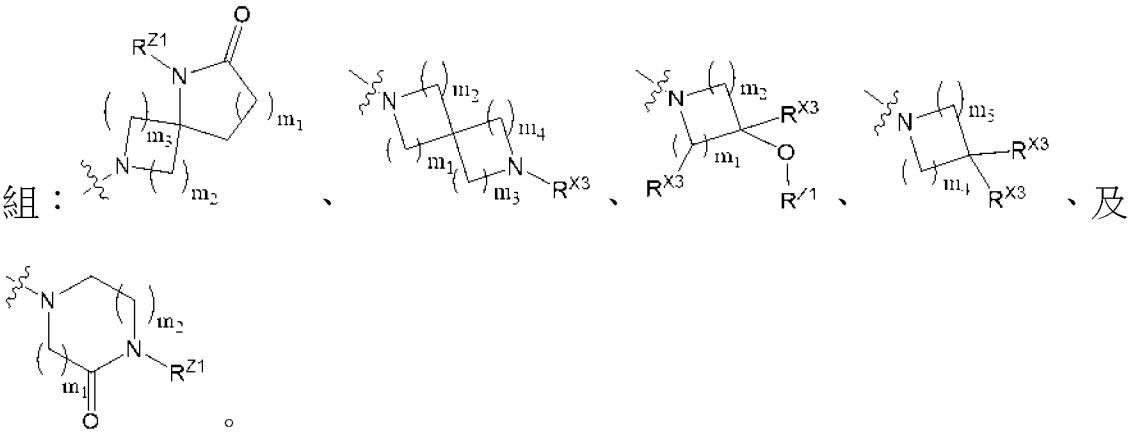
【請求項16】 如請求項9至11中任一項之化合物，其中 R^{m1} 係 $-R^{x2}$ 。



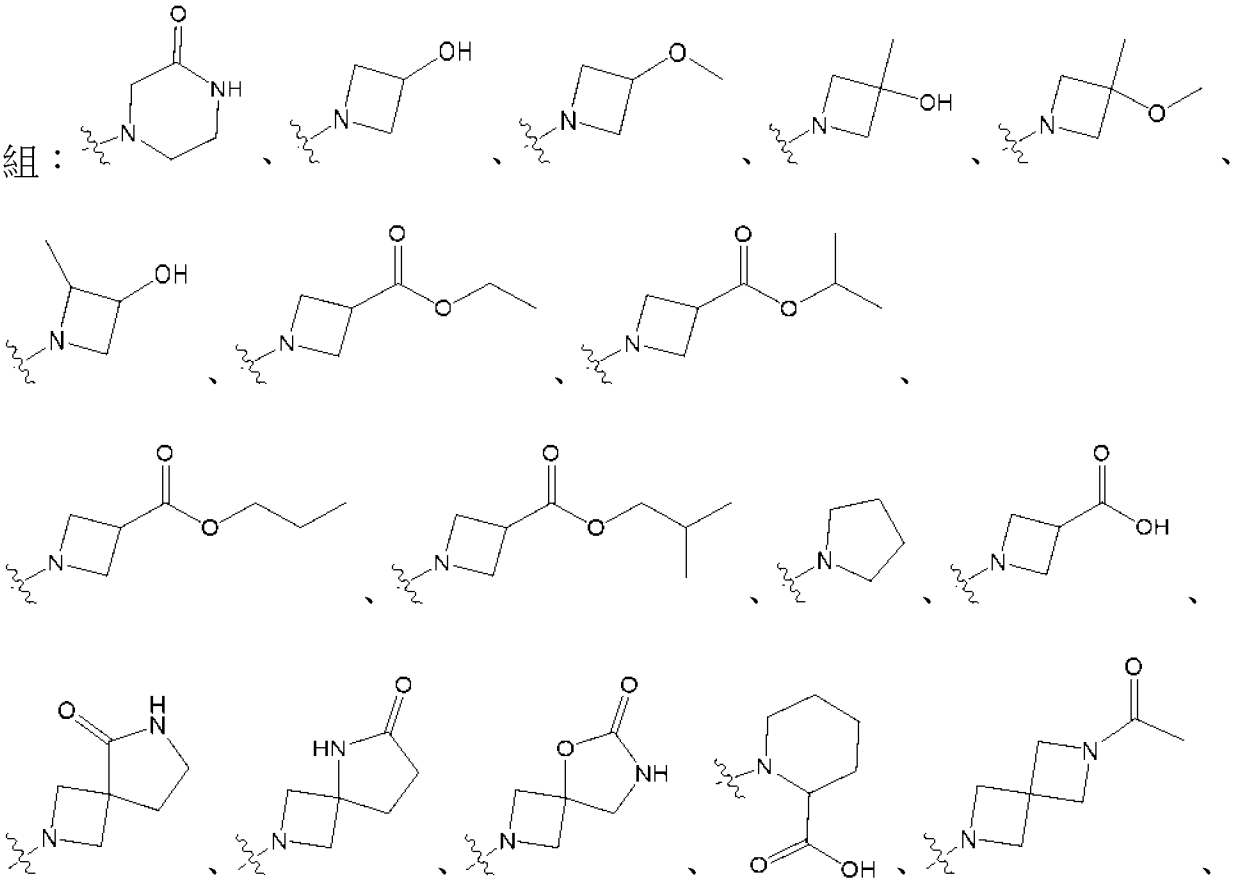
【請求項17】 如請求項16之化合物，其中 $-R^{x2}$ 係

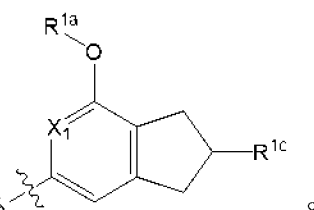
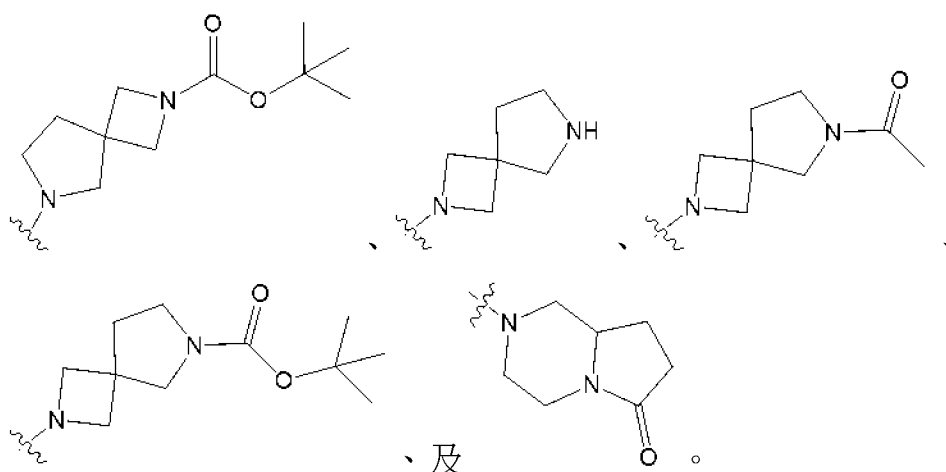
【請求項18】 如請求項2至8中任一項之化合物，其中 R^{1b} 係 $-R^{x1}$ 。

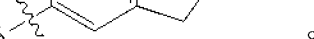
【請求項19】 如請求項18之化合物，其中-R^{x1}係選自由下列所組成之群



【請求項20】 如請求項19之化合物，其中-R^{x1}係選自由下列所組成之群





【請求項21】 如請求項1之化合物，其中A¹係。

【請求項22】 如請求項21之化合物，其中X¹係CH。

【請求項23】 如請求項21之化合物，其中X¹係N。

【請求項24】 如請求項21至23中任一項之化合物，其中R^{1a}係-C₁₋₄烷基。

【請求項25】 如請求項21至23中任一項之化合物，其中R^{1a}係-C₁₋₄鹵烷基。

【請求項26】 如請求項21至23中任一項之化合物，其中R^{1a}係選自由-CH₂(C₃₋₆單環環烷基)、-CH₂(4至6員單環雜環基)、及-CH₂(5至6員單環雜芳基)所組成之群組。

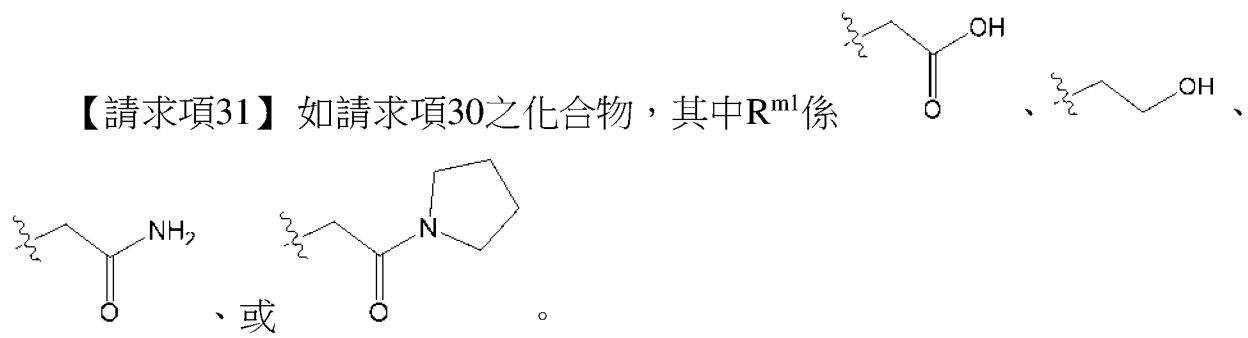
【請求項27】 如請求項21至26中任一項之化合物，其中R^{1c}係-N(R^{m1})Rⁿ¹。

【請求項28】 如請求項27之化合物，其中Rⁿ¹係氫。

【請求項29】 如請求項27之化合物，其中Rⁿ¹係-C(=O)OR^{Z4}。

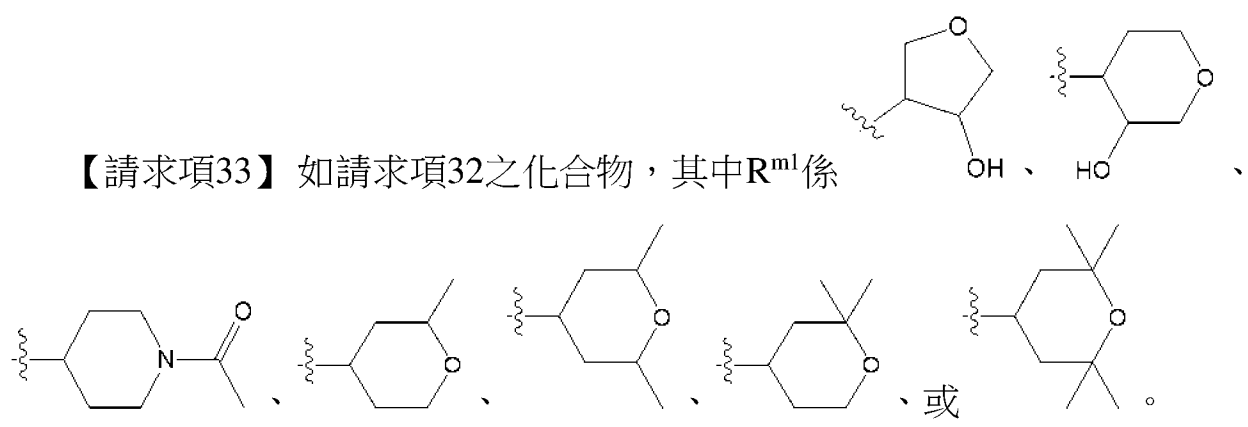
【請求項30】 如請求項27至29中任一項之化合物，其中R^{m1}係C₃₋₆單環環烷基、可選地經-C(=O)OR^{Z1}取代之-C₁₋₄烷基、或可選地經經基取代之4至7員單環雜環基。

【請求項31】 如請求項30之化合物，其中R^{m1}係



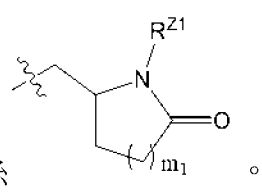
【請求項32】 如請求項30之化合物，其中R^{m1}係四氫呋喃或四氫-2H-嘓喃，其各自可選地經經基取代。

【請求項33】 如請求項32之化合物，其中R^{m1}係



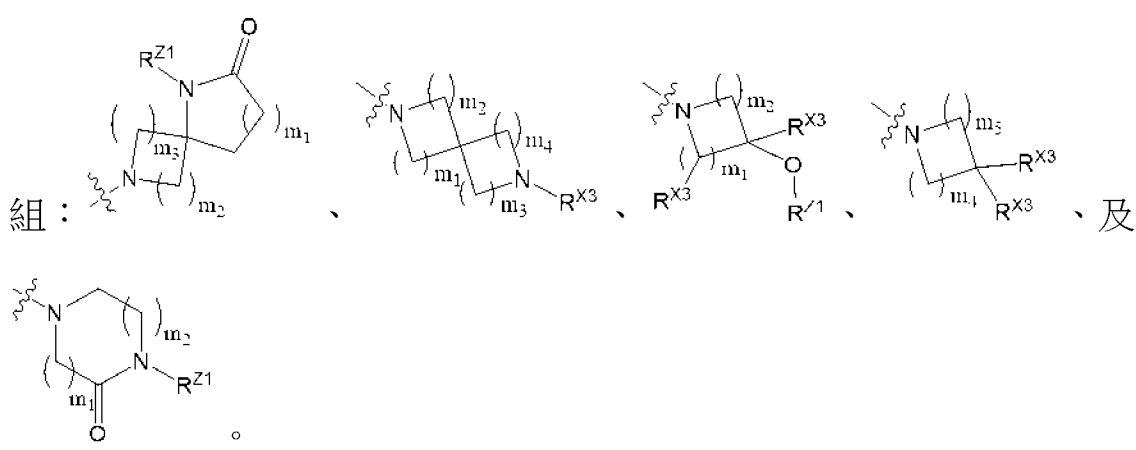
【請求項34】 如請求項27至29中任一項之化合物，其中R^{m1}係-R^{x2}。

【請求項35】 如請求項34之化合物，其中-R^{x2}係

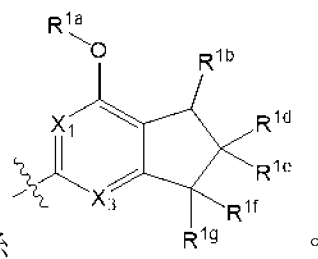
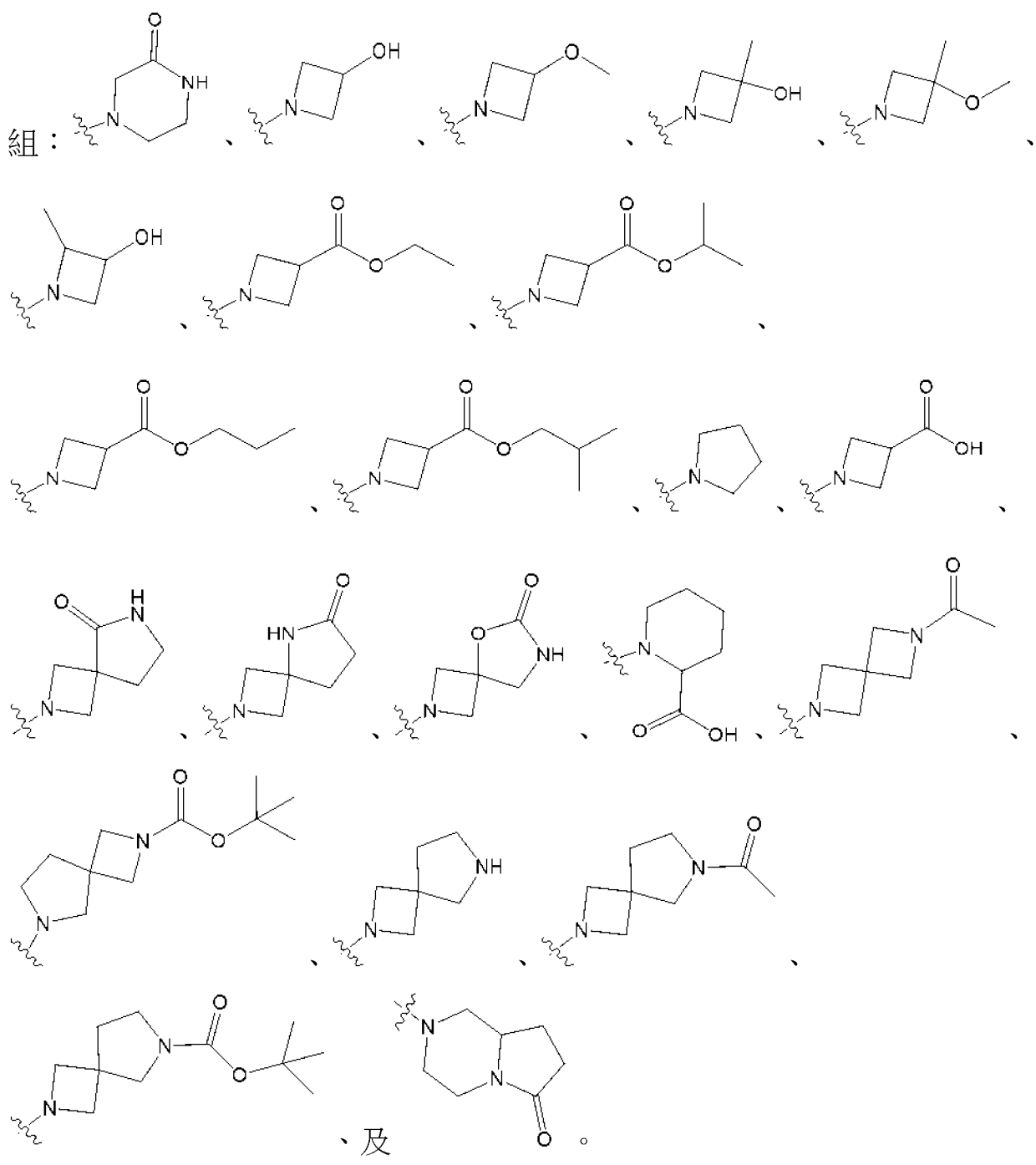


【請求項36】 如請求項21至26中任一項之化合物，其中R^{1c}係-R^{x1}。

【請求項37】 如請求項36之化合物，其中-R^{x1}係選自由下列所組成之群



【請求項38】 如請求項37之化合物，其中-R^{x1}係選自由下列所組成之群



【請求項39】 如請求項1之化合物，其中A¹係

【請求項40】 如請求項39之化合物，其中X¹係CH。

【請求項41】 如請求項39之化合物，其中X¹係N。

【請求項42】如請求項39至41中任一項之化合物，其中 X^3 係CH。

【請求項43】如請求項39至41中任一項之化合物，其中 X^3 係C-鹵基。

【請求項44】如請求項39至41中任一項之化合物，其中 X^3 係N。

【請求項45】如請求項39至44中任一項之化合物，其中 R^{1a} 係 $-C_{1-4}$ 烷基。

【請求項46】如請求項39至44中任一項之化合物，其中 R^{1a} 係 $-C_{1-4}$ 鹵烷基。

【請求項47】如請求項39至44中任一項之化合物，其中 R^{1a} 係選自由 $-CH_2(C_{3-6}$ 單環環烷基)、 $-CH_2(4至6員單環雜環基)$ 、及 $-CH_2(5至6員單環雜芳基)$ 所組成之群組。

【請求項48】如請求項39至47中任一項之化合物，其中 R^{1b} 係 $-N(R^{m1})R^{n1}$ 。

【請求項49】如請求項39至47中任一項之化合物，其中 R^{n1} 係氫。

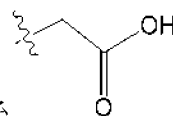
【請求項50】如請求項39至47中任一項之化合物，其中 R^{n1} 係 $-C(=O)OR^{Z4}$ 。

【請求項51】如請求項39至50中任一項之化合物，其中 R^{m1} 係氫。

【請求項52】如請求項39至50中任一項之化合物，其中 R^{m1} 係可選地經 $-C(=O)OR^{Z1}$ 取代之 $-C_{1-4}$ 烷基或可選地經經基取代之4至7員單環雜環基。

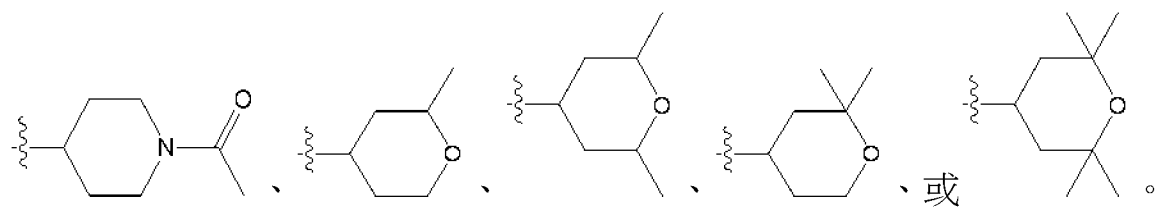
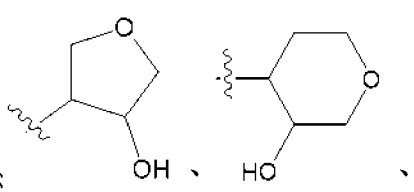
【請求項53】如請求項39至50中任一項之化合物，其中 R^{m1} 係 C_5 單環環烷基或 C_6 單環環烷基。

【請求項54】如請求項52之化合物，其中 R^{m1} 係



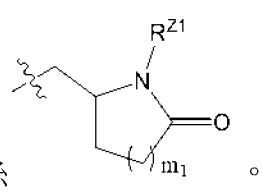
【請求項55】如請求項52之化合物，其中 R^{m1} 係各自可選地經經基取代之四氫呋喃或四氫-2H-吡喃、或可選地經 $-C(=O)R^{Z1}$ 取代之吡啶。

【請求項56】 如請求項55之化合物，其中 R^{m1} 係

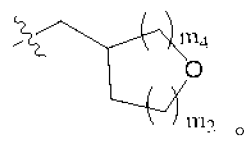
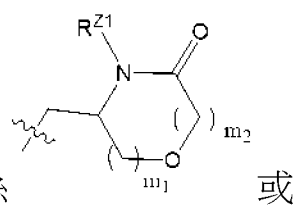


【請求項57】 如請求項39至50中任一項之化合物，其中 R^{m1} 係 R^{x2} 。

【請求項58】 如請求項57之化合物，其中 R^{x2} 係

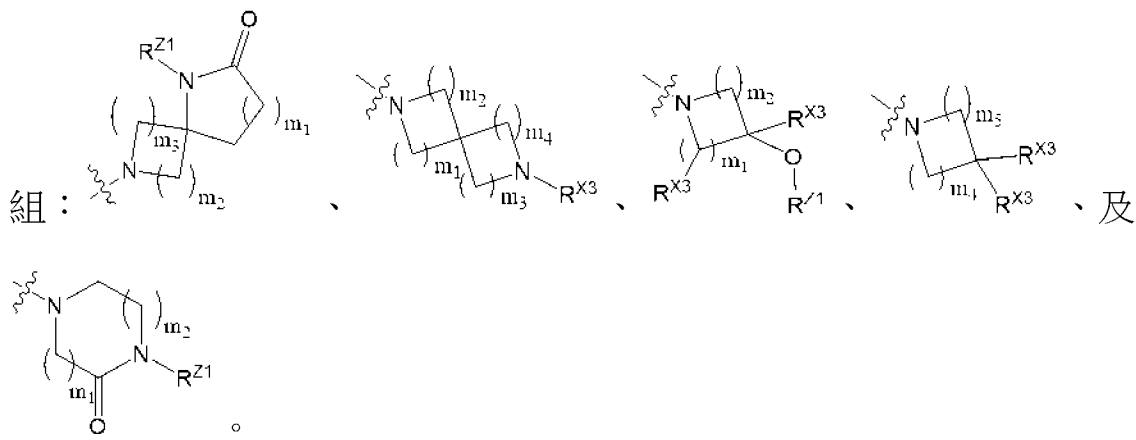


【請求項59】 如請求項57之化合物，其中 R^{x2} 係

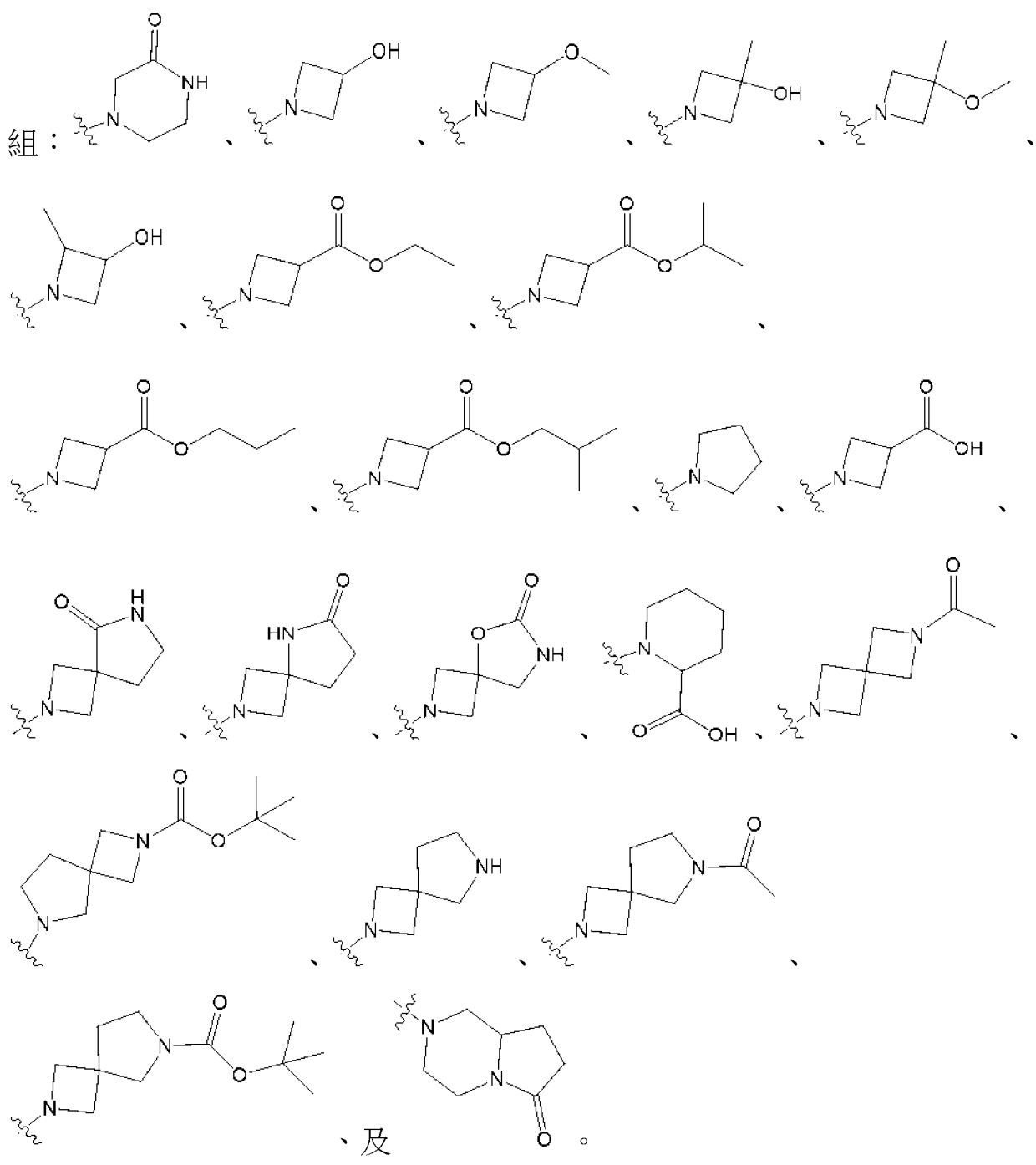


【請求項60】 如請求項39至47中任一項之化合物，其中 R^{1b} 係 R^{x1} 。

【請求項61】 如請求項60之化合物，其中 R^{x1} 係選自由下列所組成之群

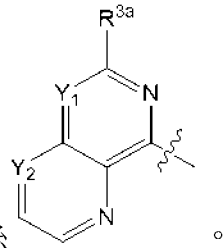


【請求項62】 如請求項61之化合物，其中-R^{x1}係選自由下列所組成之群

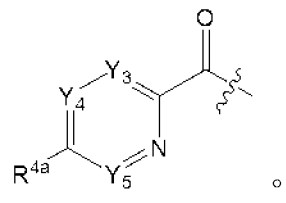


- 【請求項63】 如請求項39至62中任一項之化合物，其中R^{1d}係氫。
- 【請求項64】 如請求項39至62中任一項之化合物，其中R^{1d}係-OH。
- 【請求項65】 如請求項39至62中任一項之化合物，其中R^{1d}係-CH₃。
- 【請求項66】 如請求項39至62中任一項之化合物，其中R^{1d}係-F。
- 【請求項67】 如請求項63至66中任一項之化合物，其中R^{1e}係氫。

- 【請求項68】 如請求項63至66中任一項之化合物，其中R^{1e}係-CH₃。
- 【請求項69】 如請求項63至68中任一項之化合物，其中R^{1f}係氫。
- 【請求項70】 如請求項63至68中任一項之化合物，其中R^{1f}係-CH₃。
- 【請求項71】 如請求項63至70中任一項之化合物，其中R^{1g}係氫。



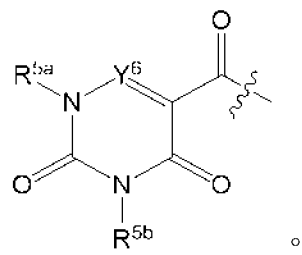
- 【請求項72】 如請求項1至71中任一項之化合物，其中B¹係
- 【請求項73】 如請求項72之化合物，其中Y¹係N。
- 【請求項74】 如請求項72之化合物，其中Y¹係CH。
- 【請求項75】 如請求項72至74中任一項之化合物，其中Y²係N。
- 【請求項76】 如請求項72至74中任一項之化合物，其中Y²係CH。
- 【請求項77】 如請求項72至76中任一項之化合物，其中R^{3a}係H。
- 【請求項78】 如請求項72至76中任一項之化合物，其中R^{3a}係-CH₃。
- 【請求項79】 如請求項72至76中任一項之化合物，其中R^{3a}係-CF₃。
- 【請求項80】 如請求項72至76中任一項之化合物，其中R^{3a}係-CHF₂。
- 【請求項81】 如請求項1至71中任一項之化合物，其中B¹係



- 【請求項82】 如請求項81之化合物，其中Y³係N。
- 【請求項83】 如請求項81之化合物，其中Y³係CH。
- 【請求項84】 如請求項81至83中任一項之化合物，其中Y⁴係N。

- 【請求項85】如請求項81至83中任一項之化合物，其中 Y^4 係CH。
- 【請求項86】如請求項81至85中任一項之化合物，其中 Y^5 係N。
- 【請求項87】如請求項81至85中任一項之化合物，其中 Y^5 係CH。
- 【請求項88】如請求項81至85中任一項之化合物，其中 Y^5 係C—OCH₃。
- 【請求項89】如請求項81至88中任一項之化合物，其中 R^{4a} 係H。
- 【請求項90】如請求項81至88中任一項之化合物，其中 R^{4a} 係鹵素。
- 【請求項91】如請求項81至88中任一項之化合物，其中 R^{4a} 係—C₁₋₄烷基。
- 【請求項92】如請求項81至88中任一項之化合物，其中 R^{4a} 係—C₁₋₄鹵烷基。
- 【請求項93】如請求項81至88中任一項之化合物，其中 R^{4a} 係—CH₂R^{4b}。
- 【請求項94】如請求項81至88中任一項之化合物，其中 R^{4a} 係—C(CH₃)R^{4b}。
- 【請求項95】如請求項93或94之化合物，其中 R^{4b} 係—N(R^{m2})Rⁿ²。
- 【請求項96】如請求項95之化合物，其中 R^{m2} 係—CH₃。
- 【請求項97】如請求項95之化合物，其中 R^{m2} 係—C₂₋₄烷基。
- 【請求項98】如請求項95之化合物，其中 R^{m2} 係—C₁₋₄鹵烷基。
- 【請求項99】如請求項95之化合物，其中 R^{m2} 係經經基取代之—C₂₋₄烷基。
- 【請求項100】如請求項95至99中任一項之化合物，其中 R^{n2} 係H。
- 【請求項101】如請求項95至99中任一項之化合物，其中 R^{n2} 係—C₁₋₄烷基。
- 【請求項102】如請求項95至99中任一項之化合物，其中 R^{n2} 係—C₁₋₄鹵烷基。
- 【請求項103】如請求項93或94之化合物，其中 R^{4b} 係—R^{y1}。

【請求項104】如請求項1至71中任一項之化合物，其中B¹係



【請求項105】如請求項104之化合物，R^{5a}係氫。

【請求項106】如請求項104之化合物，R^{5a}係-CH₃。

【請求項107】如請求項104之化合物，R^{5a}係-C₂₋₄烷基。

【請求項108】如請求項104之化合物，R^{5a}係-C₂₋₄鹵烷基。

【請求項109】如請求項104至108中任一項之化合物，其中R^{5b}係氫。

【請求項110】如請求項104至108中任一項之化合物，其中R^{5b}係-CH₃。

【請求項111】如請求項104至108中任一項之化合物，其中R^{5b}係-C₂₋₄烷基。

【請求項112】如請求項104至108中任一項之化合物，其中R^{5b}係-C₂₋₄鹵烷基。

【請求項113】如請求項104至112中任一項之化合物，其中Y⁶係N。

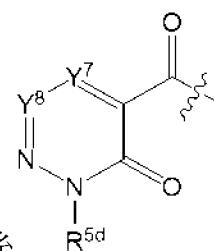
【請求項114】如請求項104至112中任一項之化合物，其中Y⁶係CR^{5c}。

【請求項115】如請求項114之化合物，其中R^{5c}係氫。

【請求項116】如請求項114之化合物，其中R^{5c}係-CH₃。

【請求項117】如請求項114之化合物，其中R^{5c}係-C₂₋₄烷基。

【請求項118】如請求項114之化合物，其中R^{5c}係-C₂₋₄鹵烷基。



【請求項119】如請求項1至71中任一項之化合物，其中B¹係

【請求項120】如請求項119之化合物，其中R^{5d}係氫。

【請求項121】如請求項119之化合物，其中R^{5d}係-CH₃。

【請求項122】如請求項119之化合物，其中R^{5d}係-C₂₋₄烷基。

【請求項123】如請求項119之化合物，其中R^{5d}係-C₂₋₄鹵烷基。

【請求項124】如請求項119至123中任一項之化合物，其中Y⁷係CR^{5e}，其中R^{5e}係氫。

【請求項125】如請求項119至123中任一項之化合物，其中Y⁷係CR^{5e}，其中R^{5e}係鹵素。

【請求項126】如請求項119至123中任一項之化合物，其中Y⁷係CR^{5e}，其中R^{5e}係-CH₃。

【請求項127】如請求項119至126中任一項之化合物，其中Y⁸係CR^{5f}，其中R^{5f}係氫。

【請求項128】如請求項119至126中任一項之化合物，其中Y⁸係CR^{5f}，其中R^{5f}係鹵素。

【請求項129】如請求項119至126中任一項之化合物，其中Y⁸係CR^{5f}，其中R^{5f}係-OH。

【請求項130】如請求項119至126中任一項之化合物，其中Y⁸係CR^{5f}，其中R^{5f}係CN。

【請求項131】如請求項119至126中任一項之化合物，其中 Y^8 係 CR^{5f} ，其中 R^{5f} 係 $-CH_3$ 。

【請求項132】如請求項1至131中任一項之化合物，其中 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2e} 、 R^{2g} 、及 R^{2h} 各係氫。

【請求項133】如請求項1至131中任一項之化合物，其中 R^{2a} 、 R^{2c} 、 R^{2e} 、 R^{2g} 、及 R^{2h} 各係氫；且 R^{2b} 係鹵素。

【請求項134】如請求項1至131中任一項之化合物，其中 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2e} 、 R^{2g} 、及 R^{2h} 各係氫；且 R^{2a} 係鹵素。

【請求項135】如請求項1至134中任一項之化合物，其中 R^{2d} 及 R^{2f} 各係鹵素。

【請求項136】如請求項1至134中任一項之化合物，其中 R^{2d} 及 R^{2f} 各係 $-CH_3$ 。

【請求項137】如請求項1至134中任一項之化合物，其中 R^{2d} 係鹵素；且 R^{2f} 係 $-CH_3$ 。

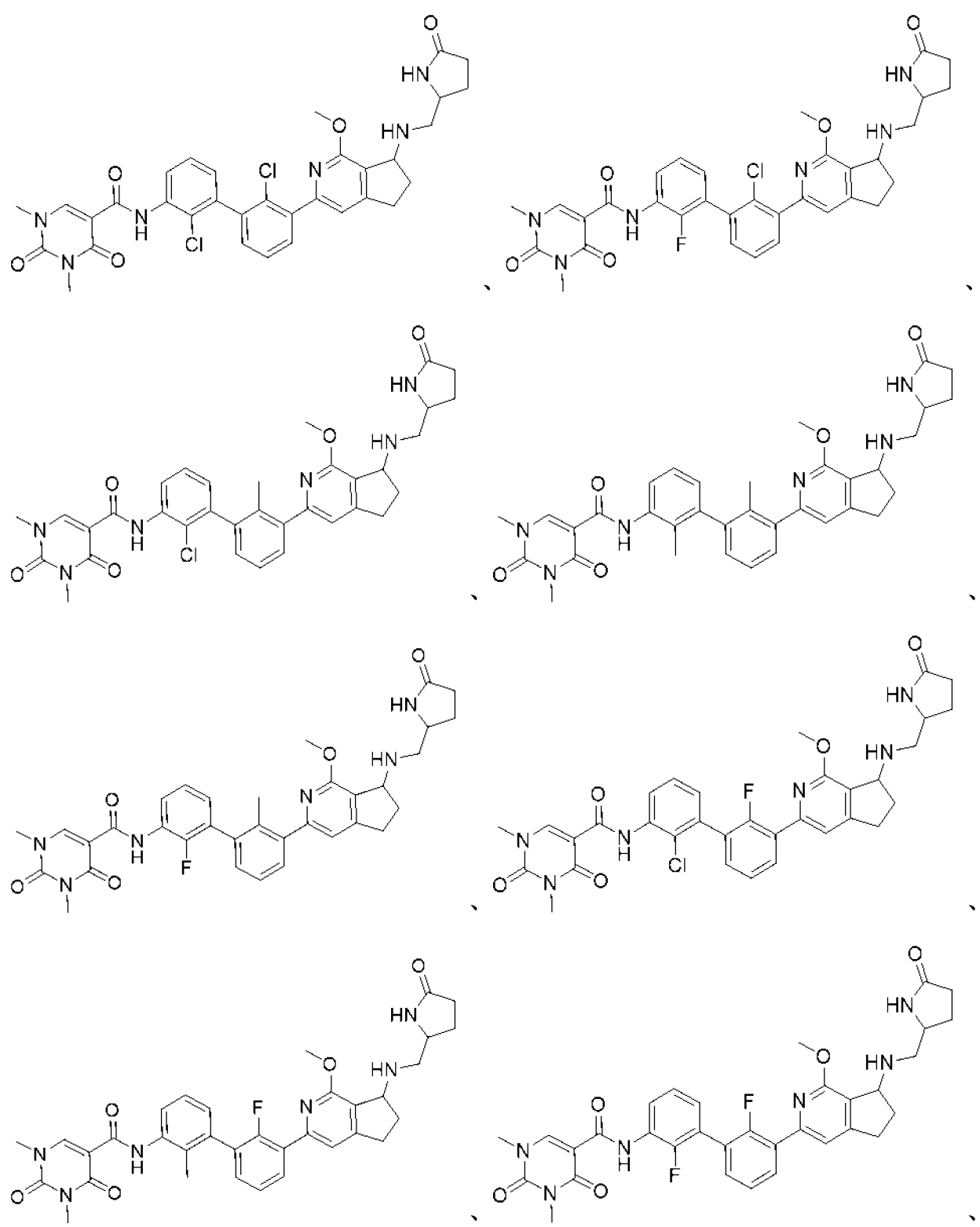
【請求項138】如請求項1至134中任一項之化合物，其中 R^{2d} 係 $-CH_3$ ；且 R^{2f} 係鹵素。

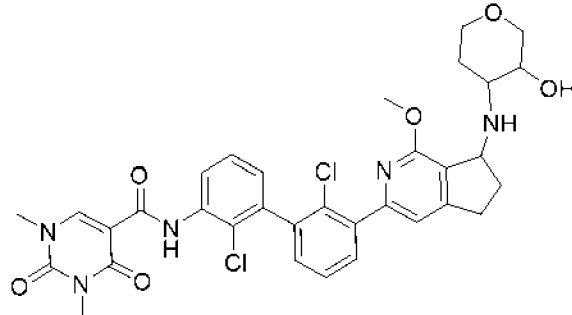
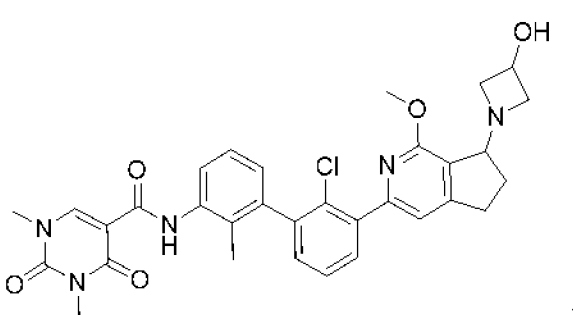
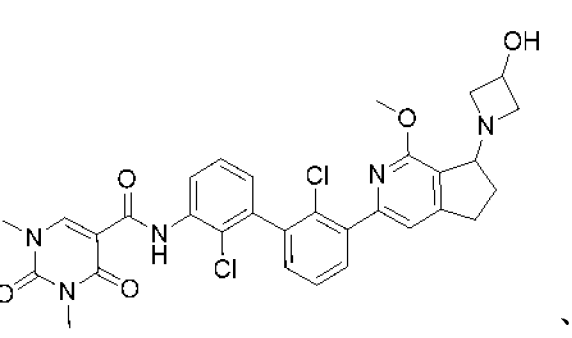
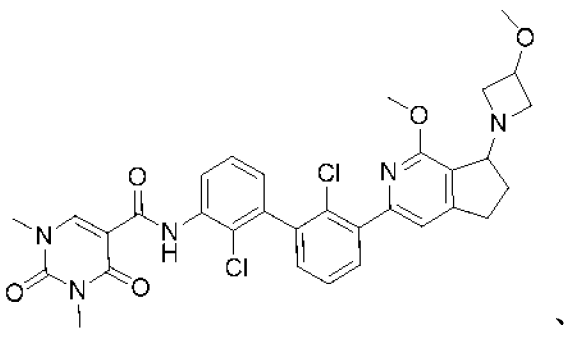
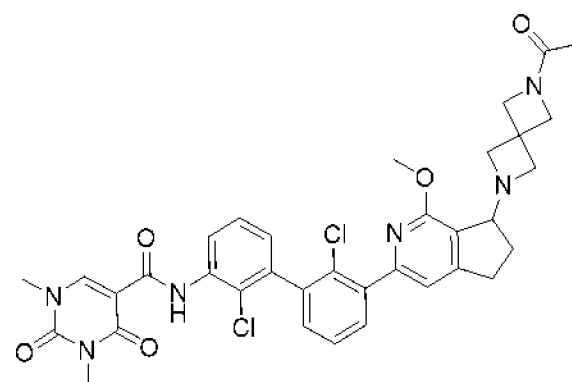
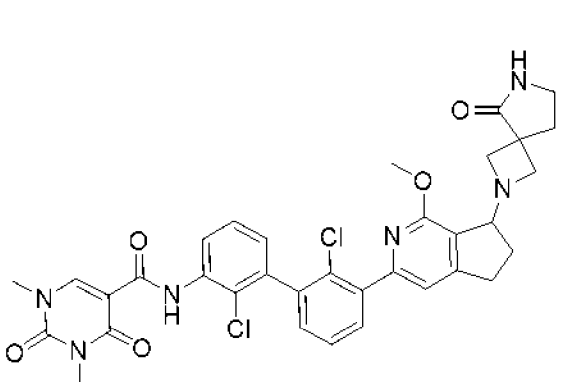
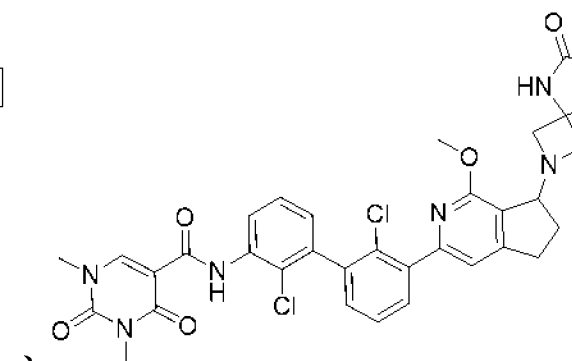
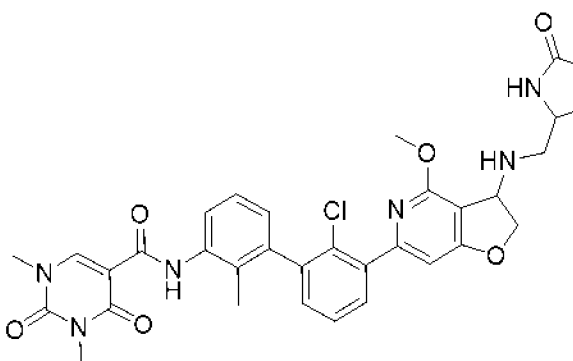
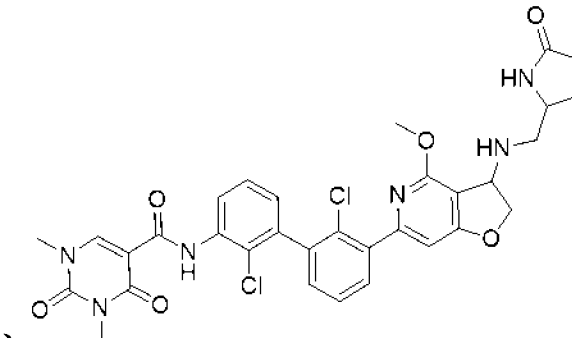
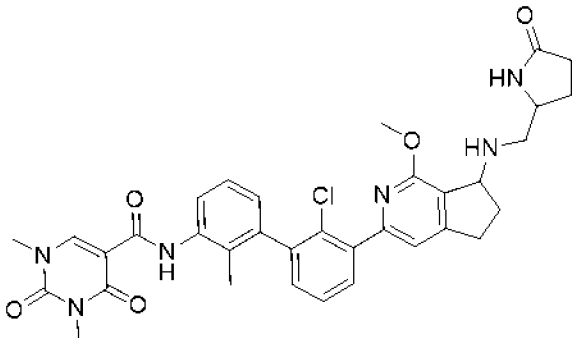
【請求項139】如請求項1至134中任一項之化合物，其中 R^{2d} 係氰基；且 R^{2f} 係鹵素。

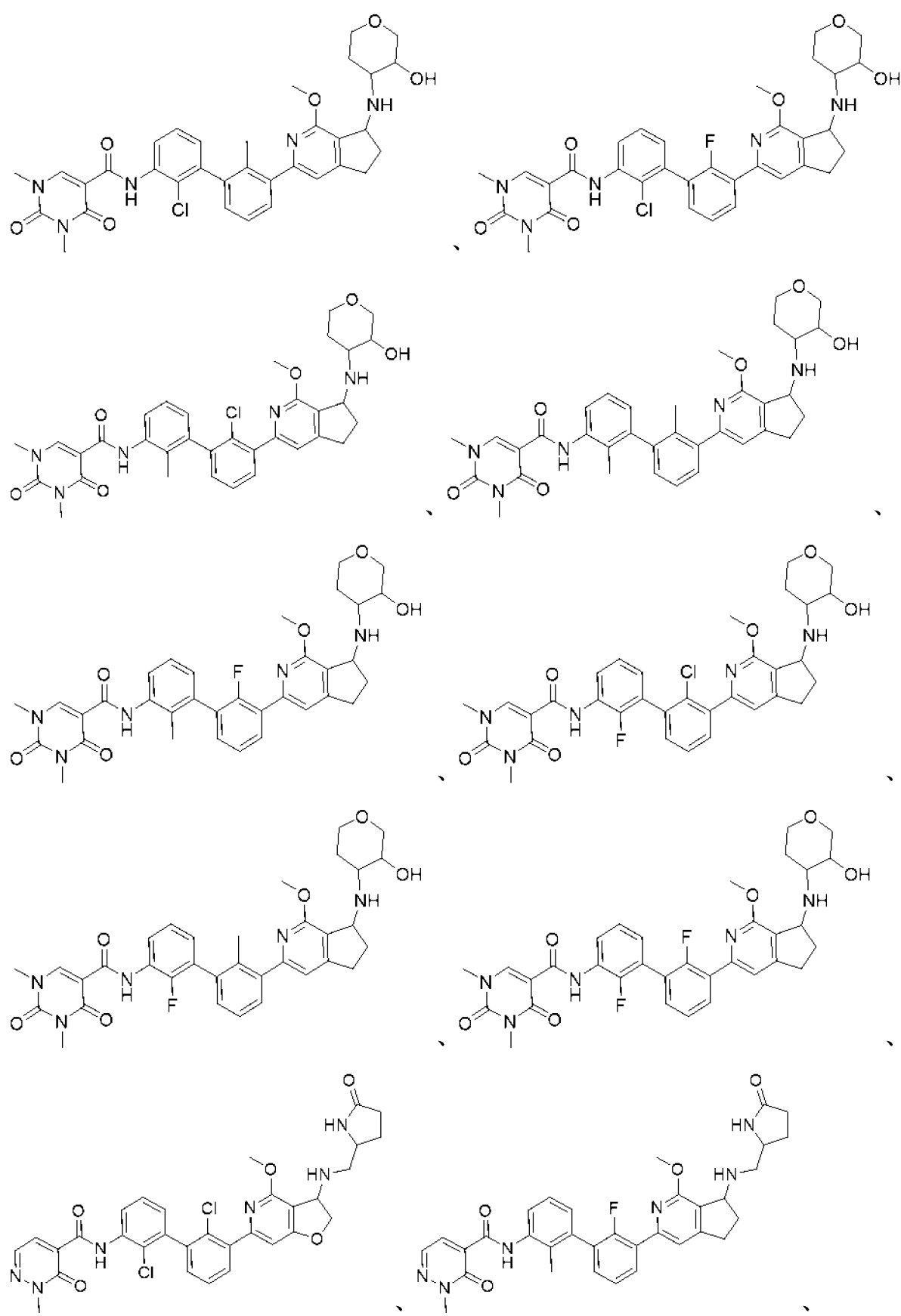
【請求項140】如請求項1至134中任一項之化合物，其中 R^{2d} 係 $-OCH_3$ ；且 R^{2f} 係鹵素。

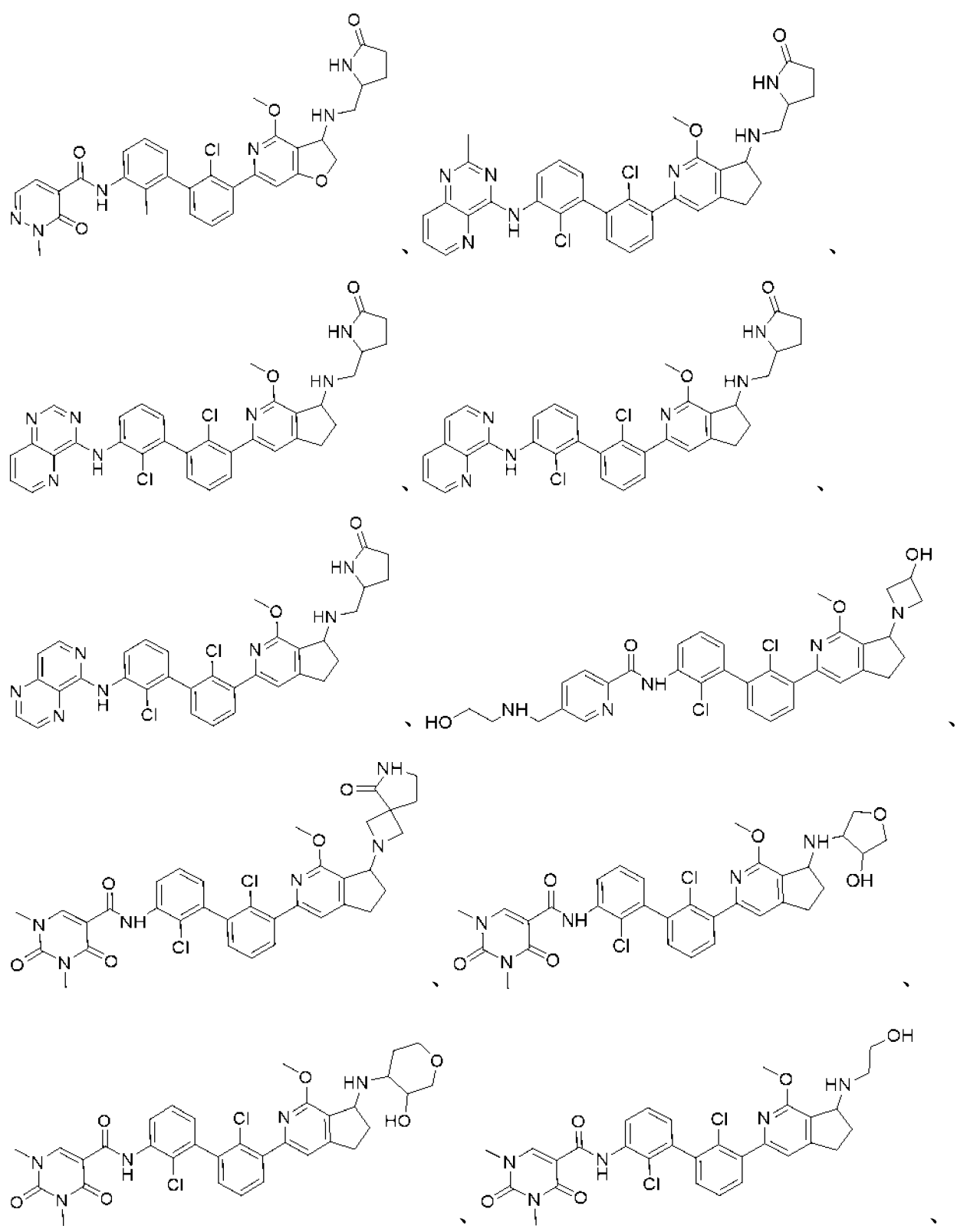
【請求項141】如請求項133至135或137至140中任一項之化合物，其中該鹵素係氯基或氟基。

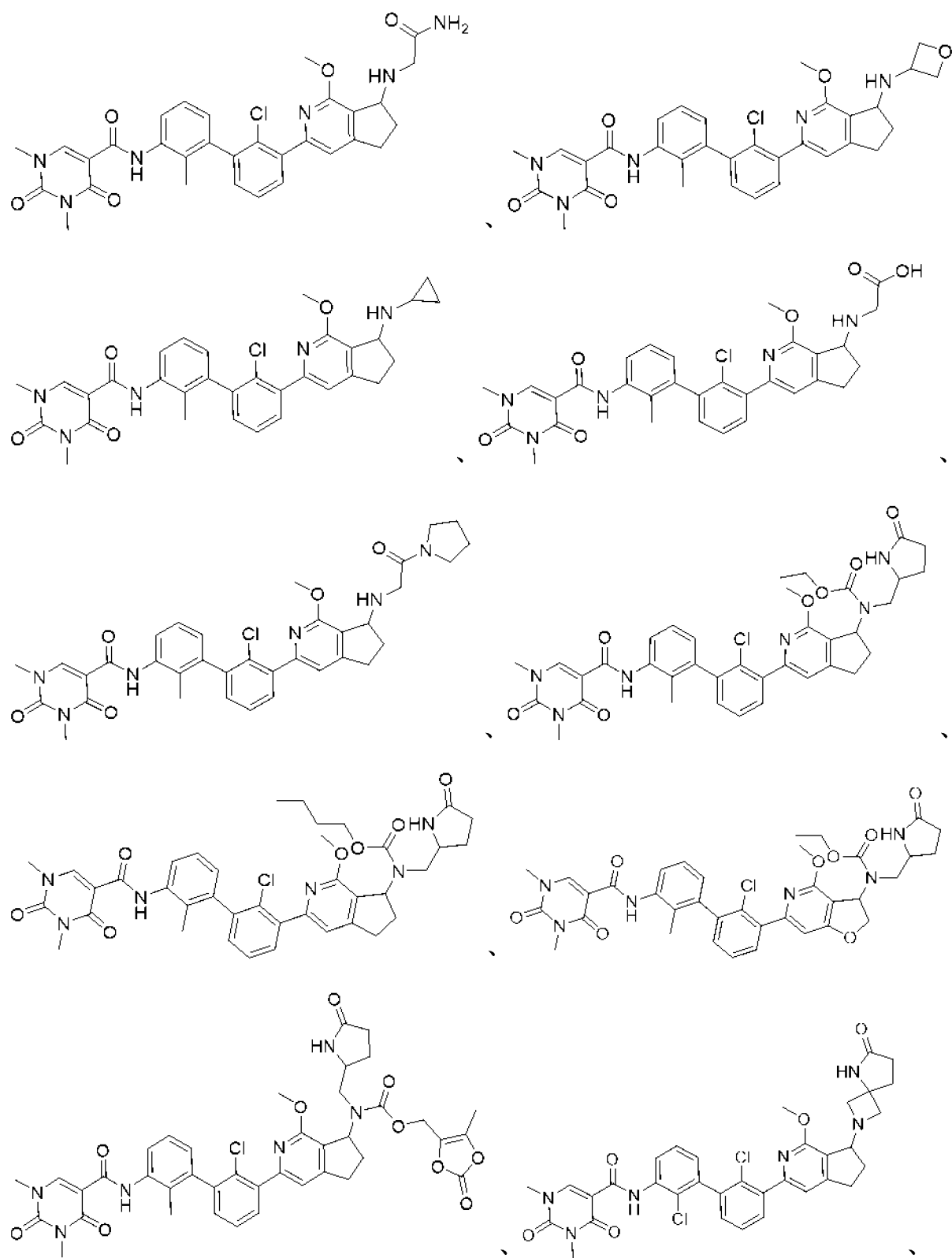
【請求項142】 如請求項1之化合物，其係選自由下列所組成之群組：

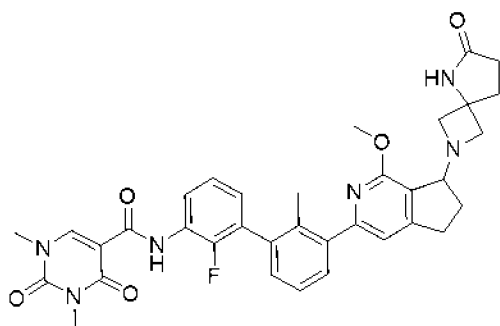
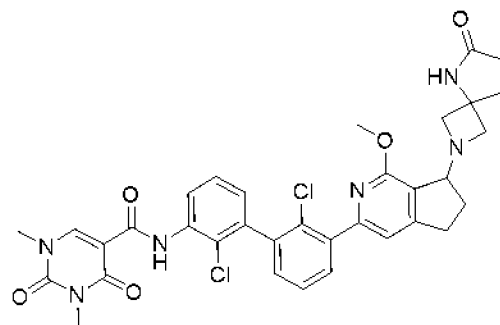
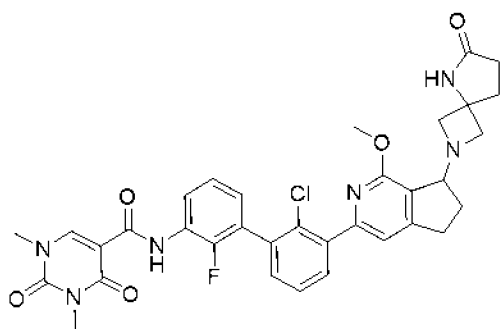
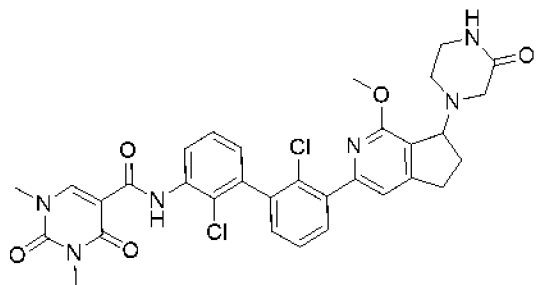
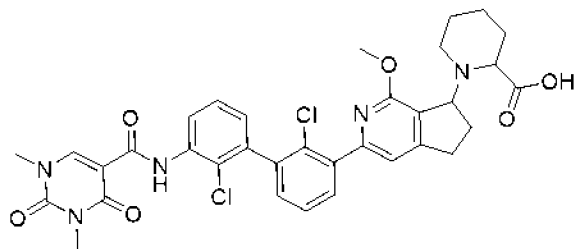


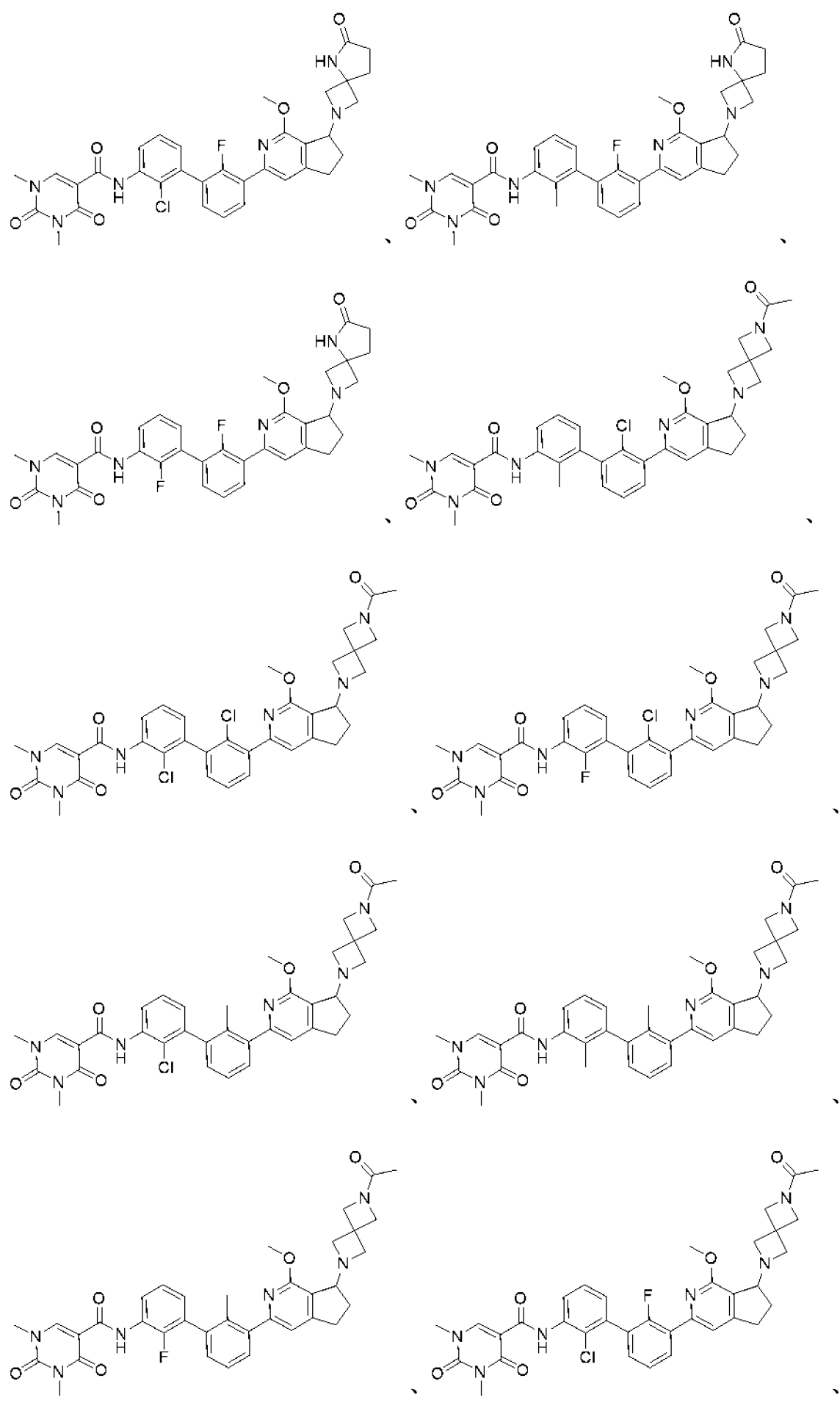


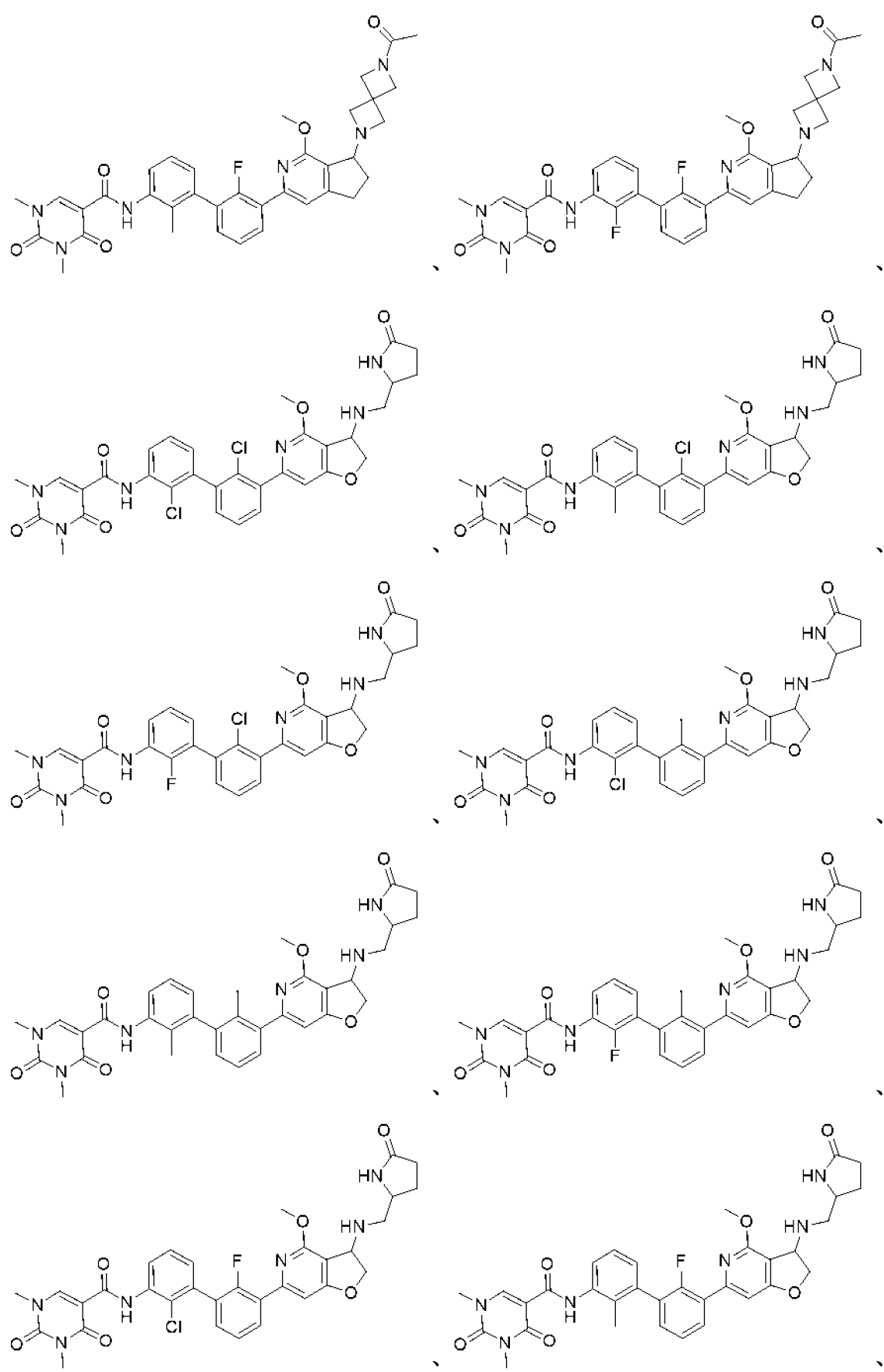


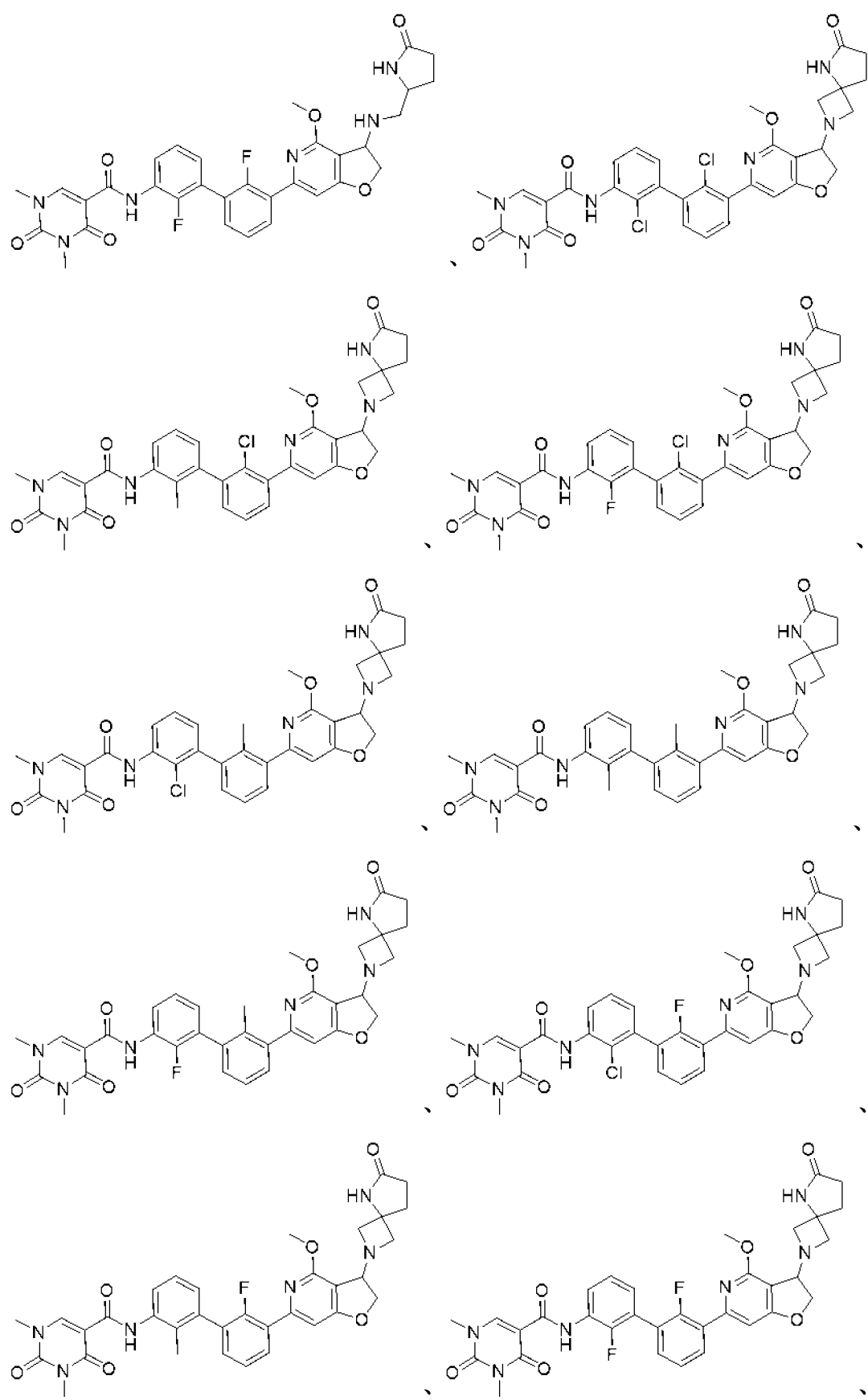


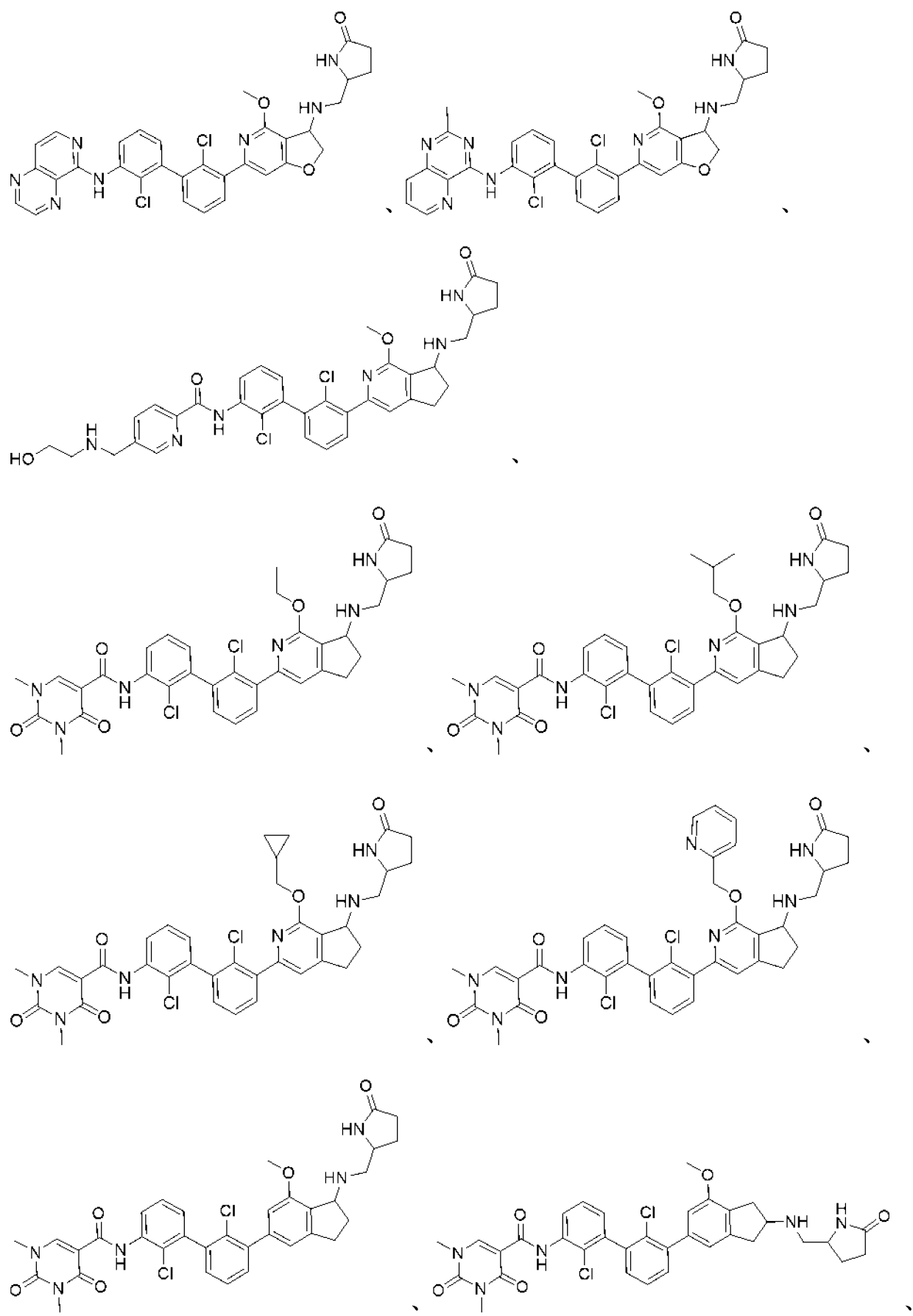


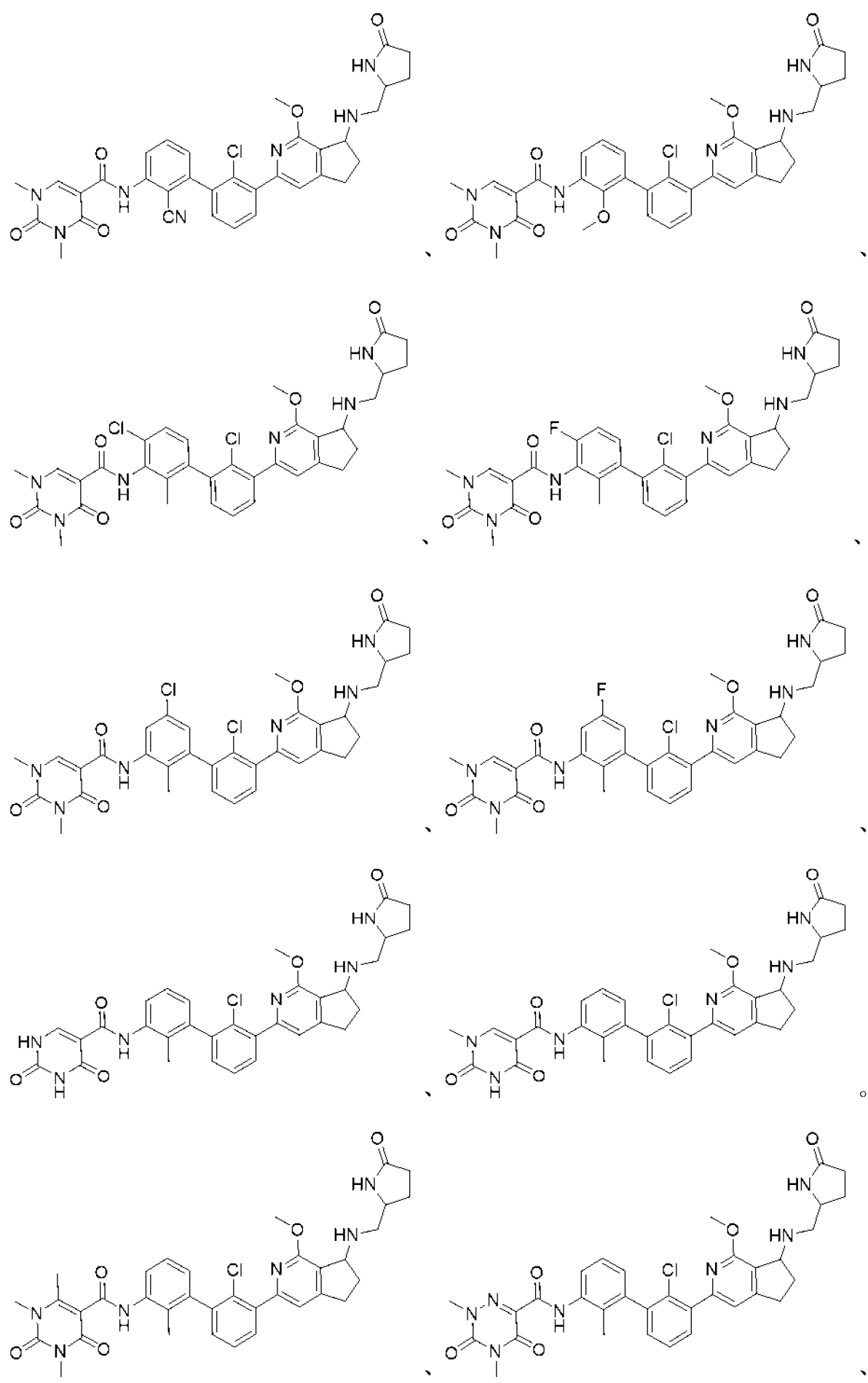


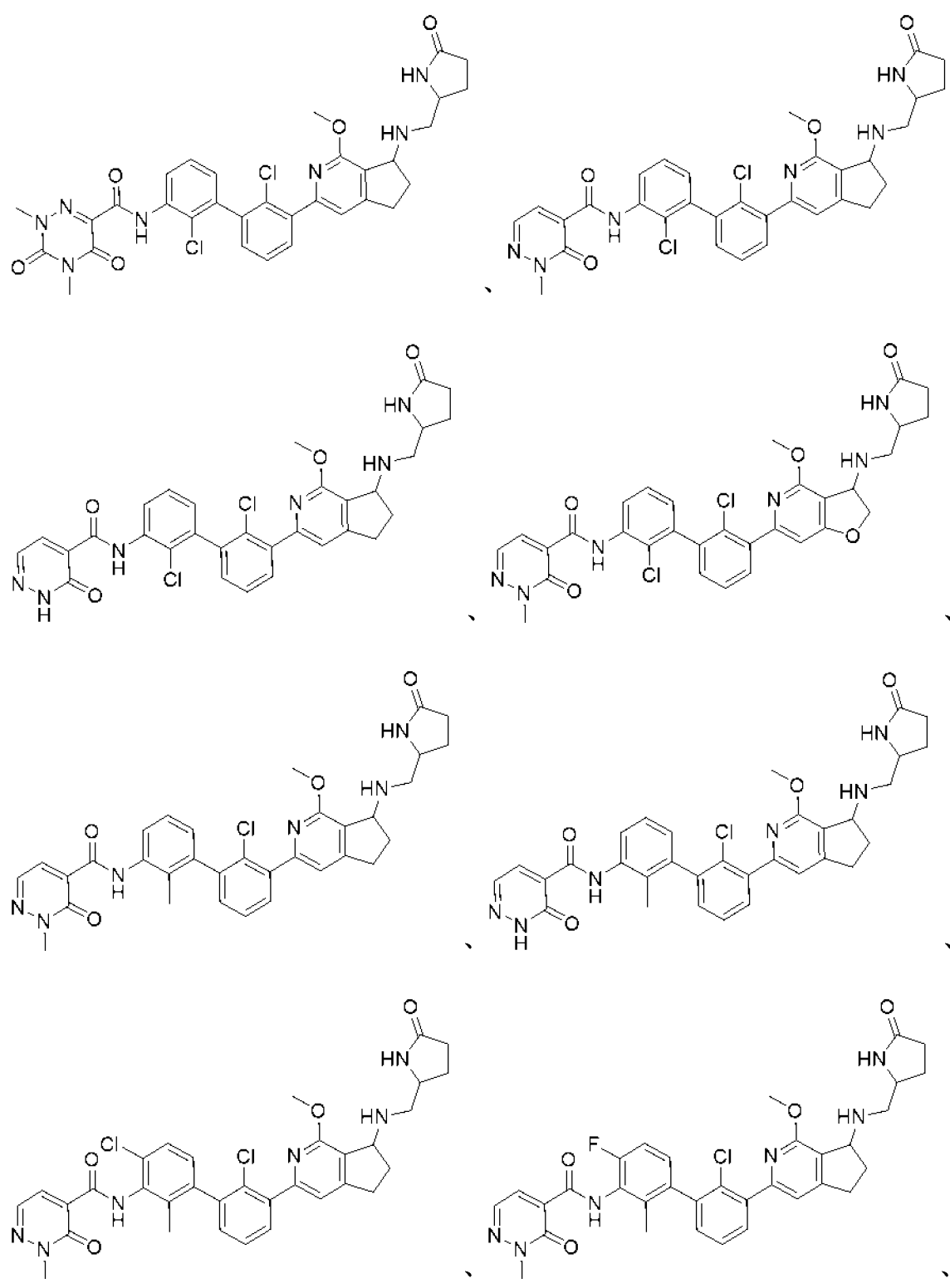


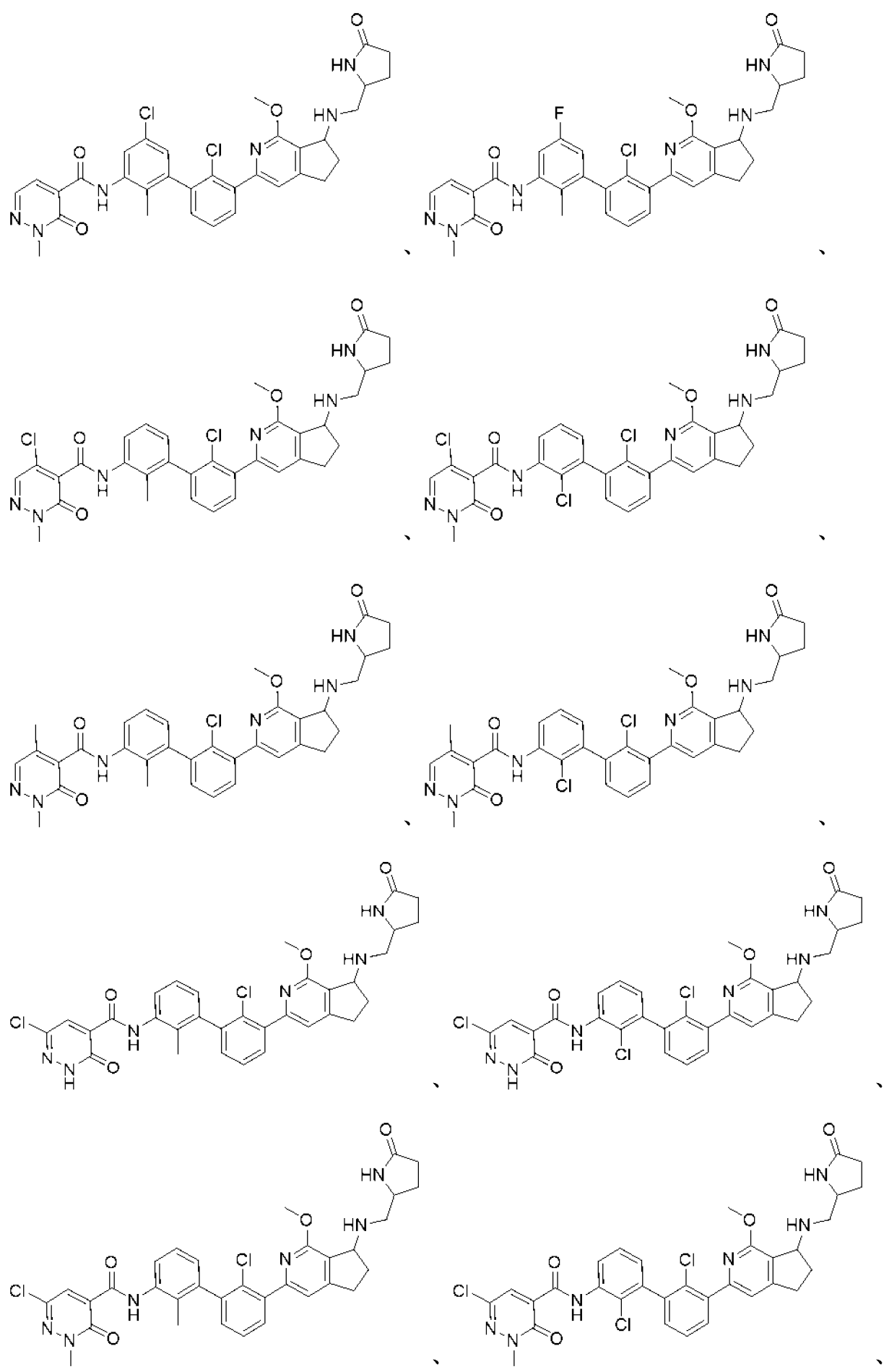


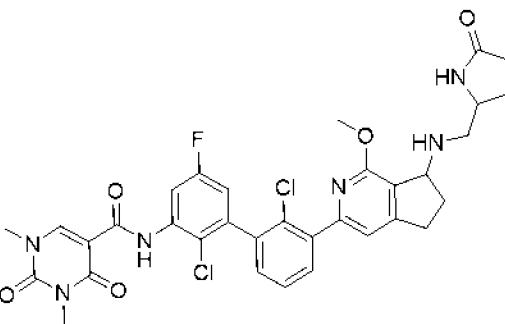
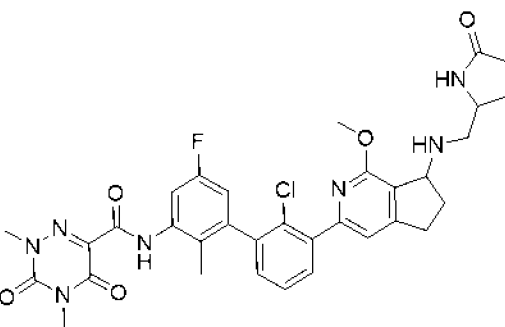
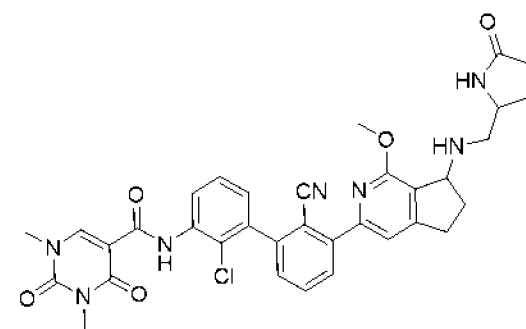
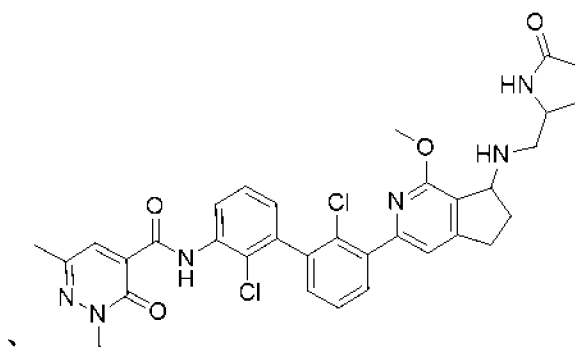
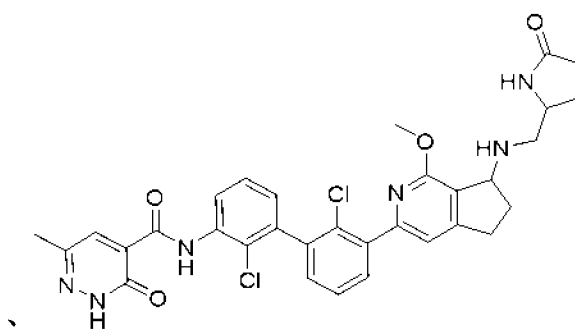


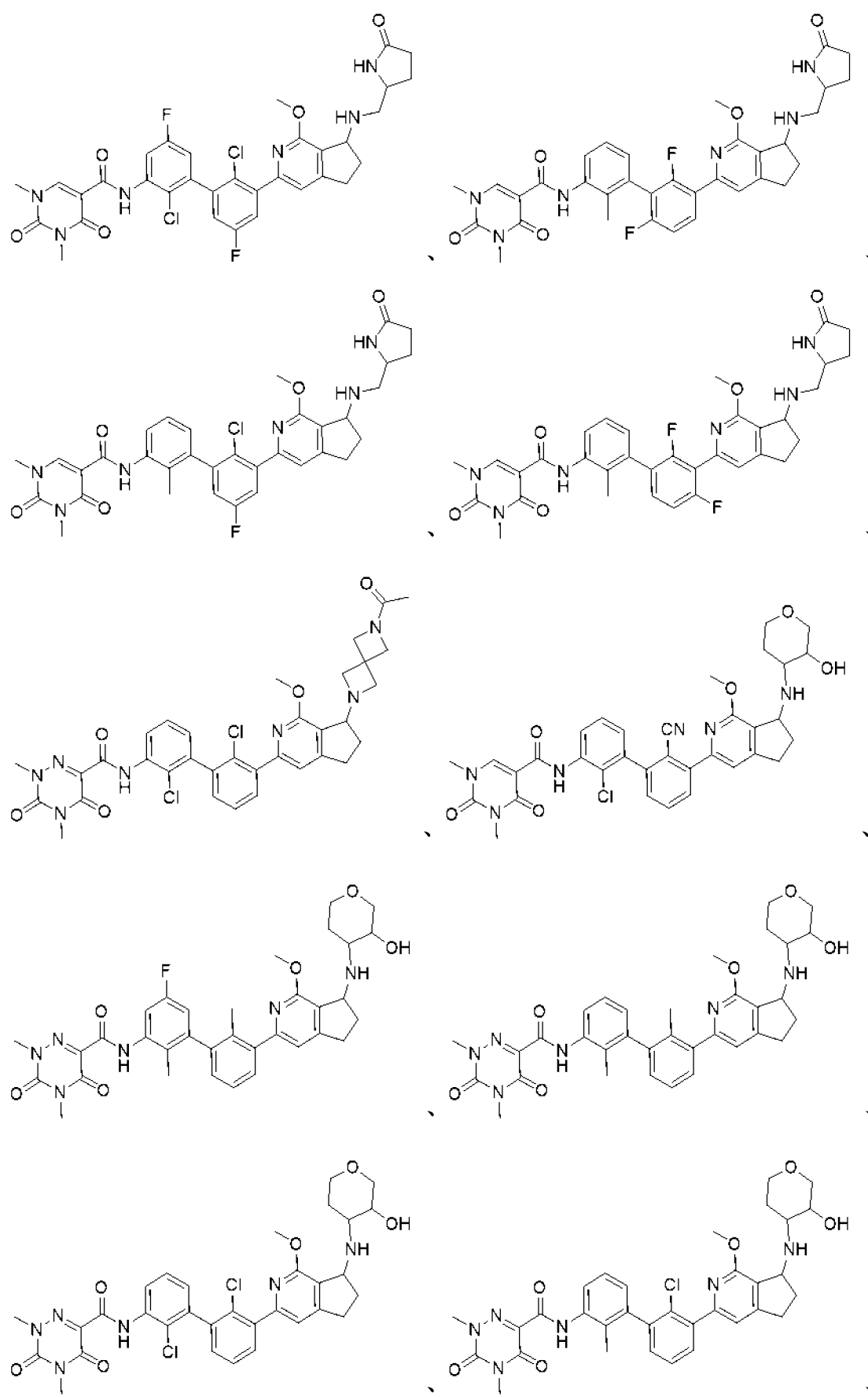


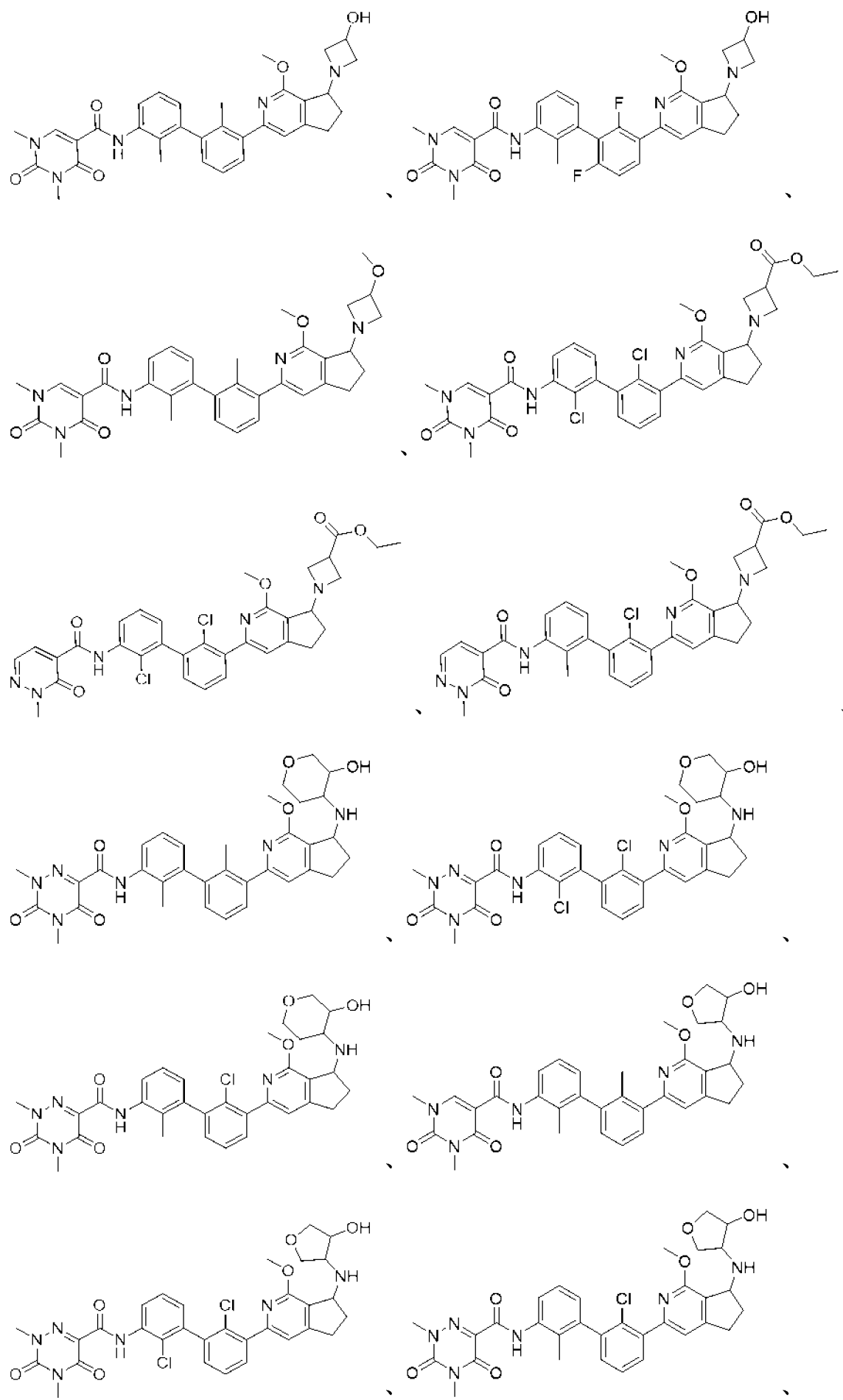


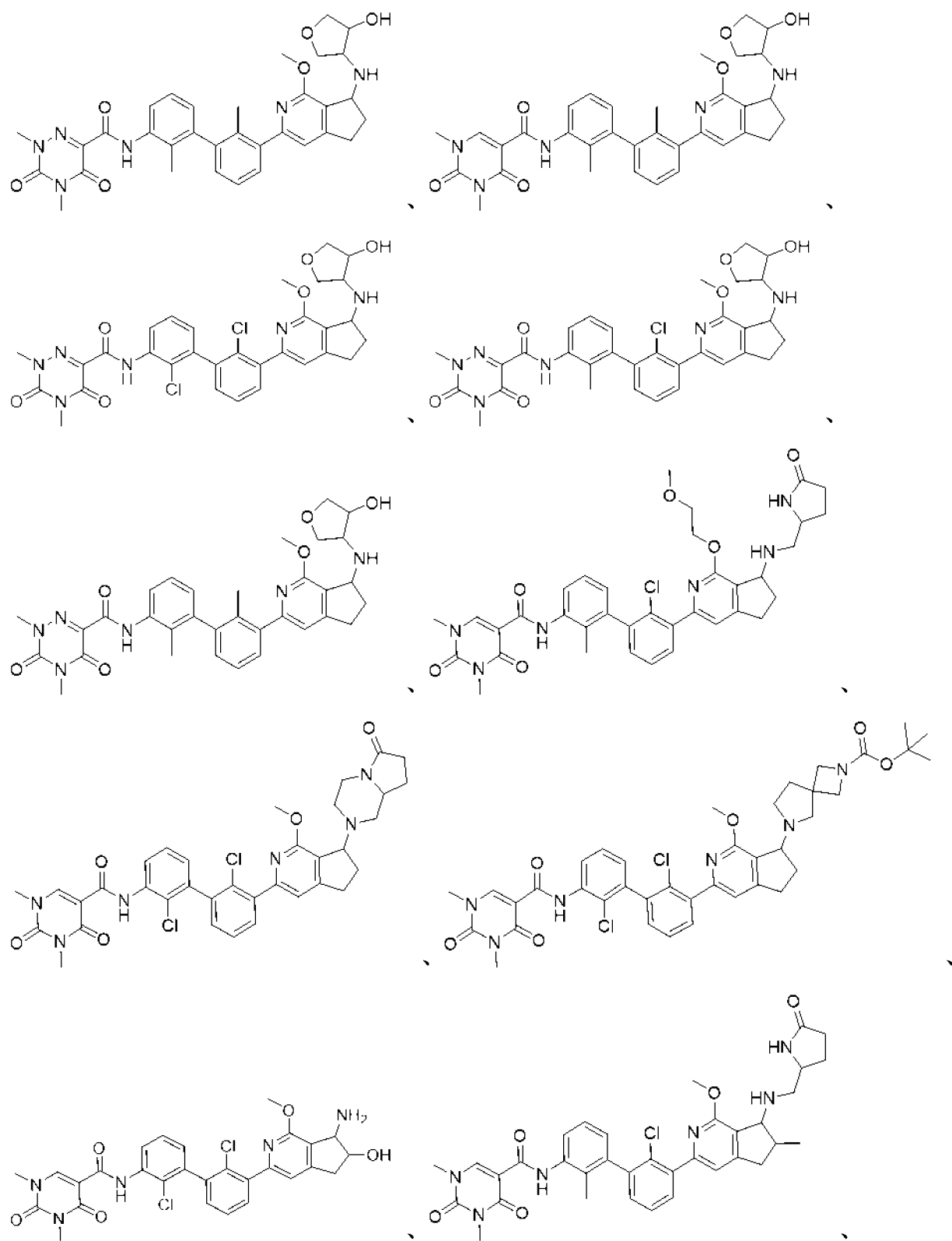


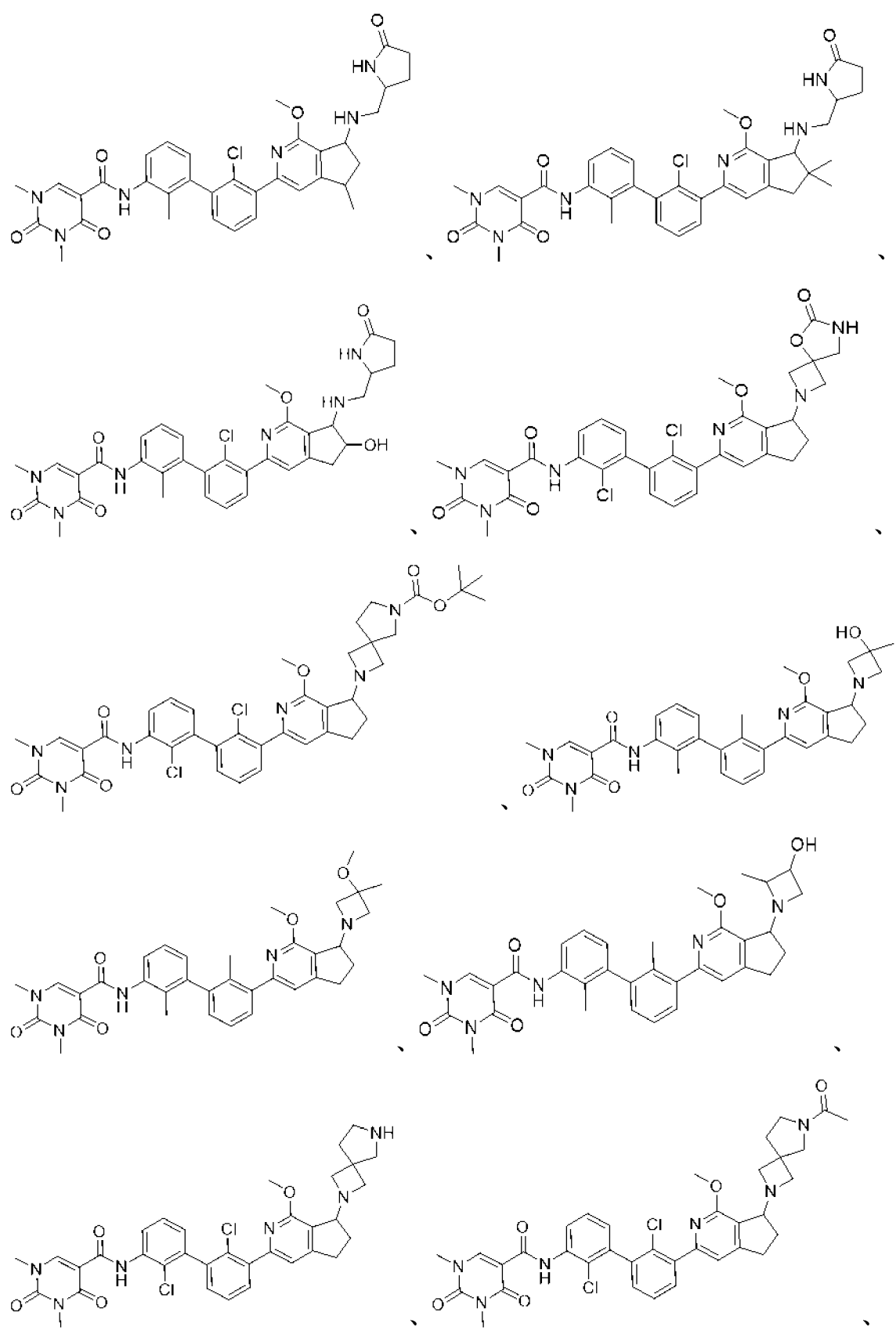


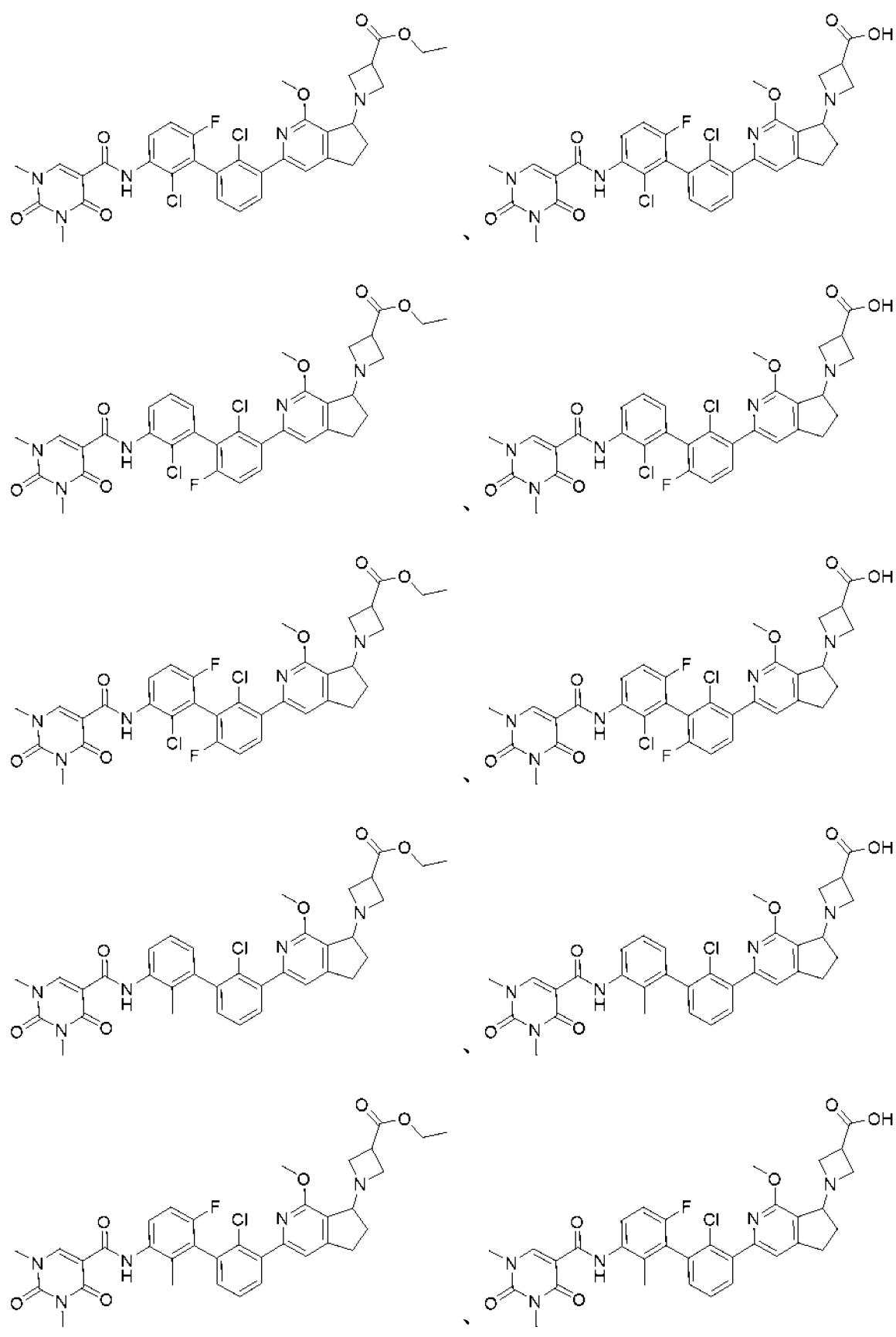


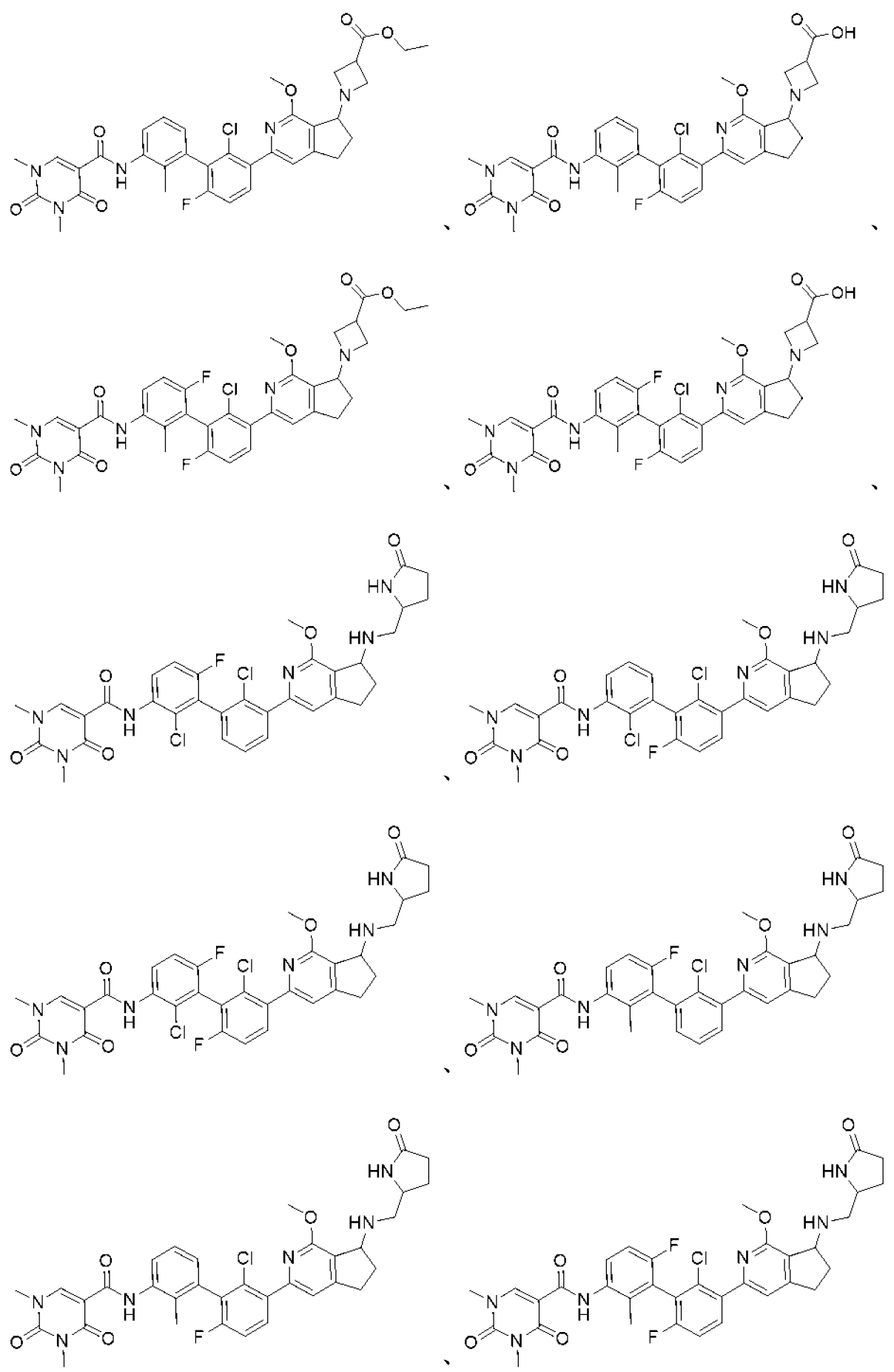


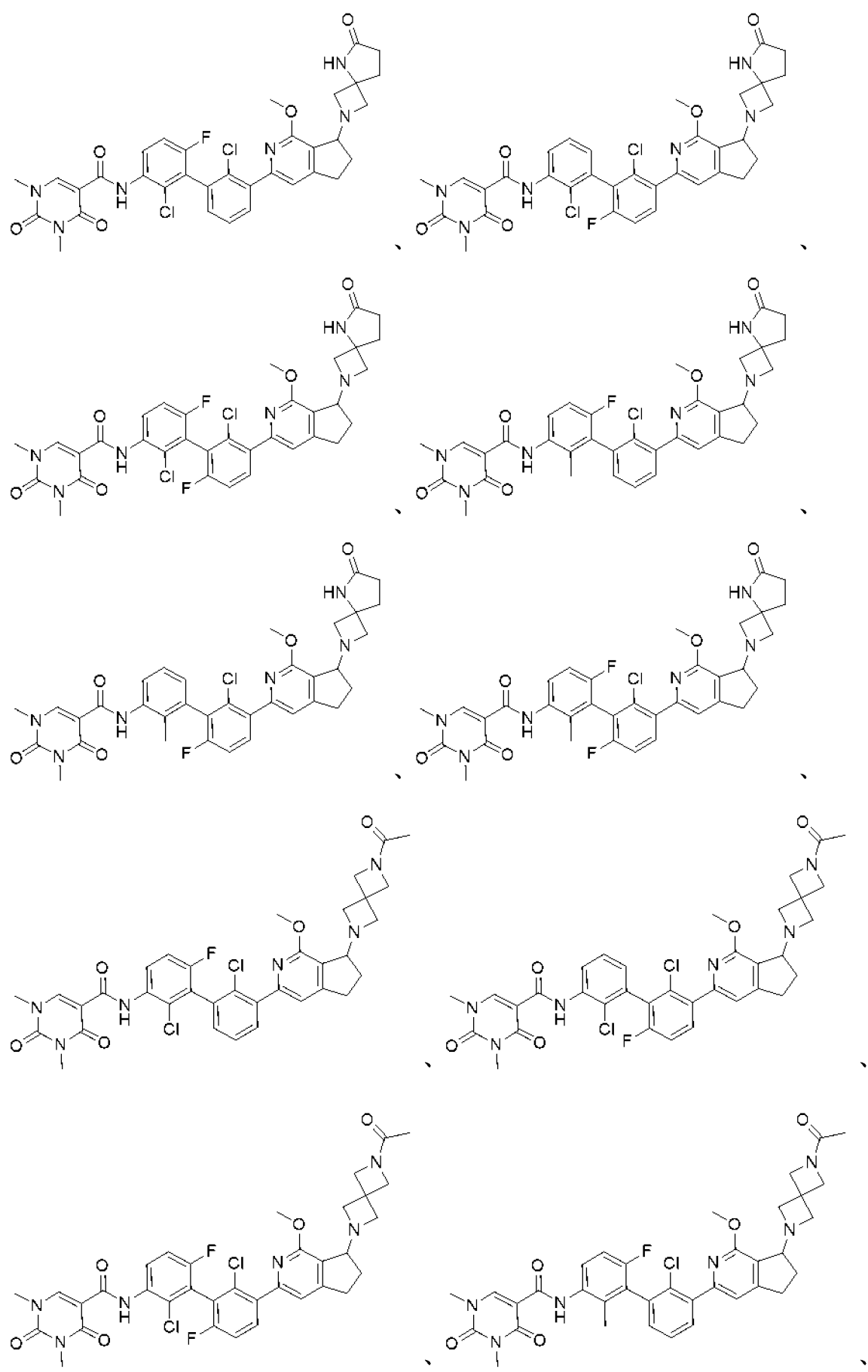


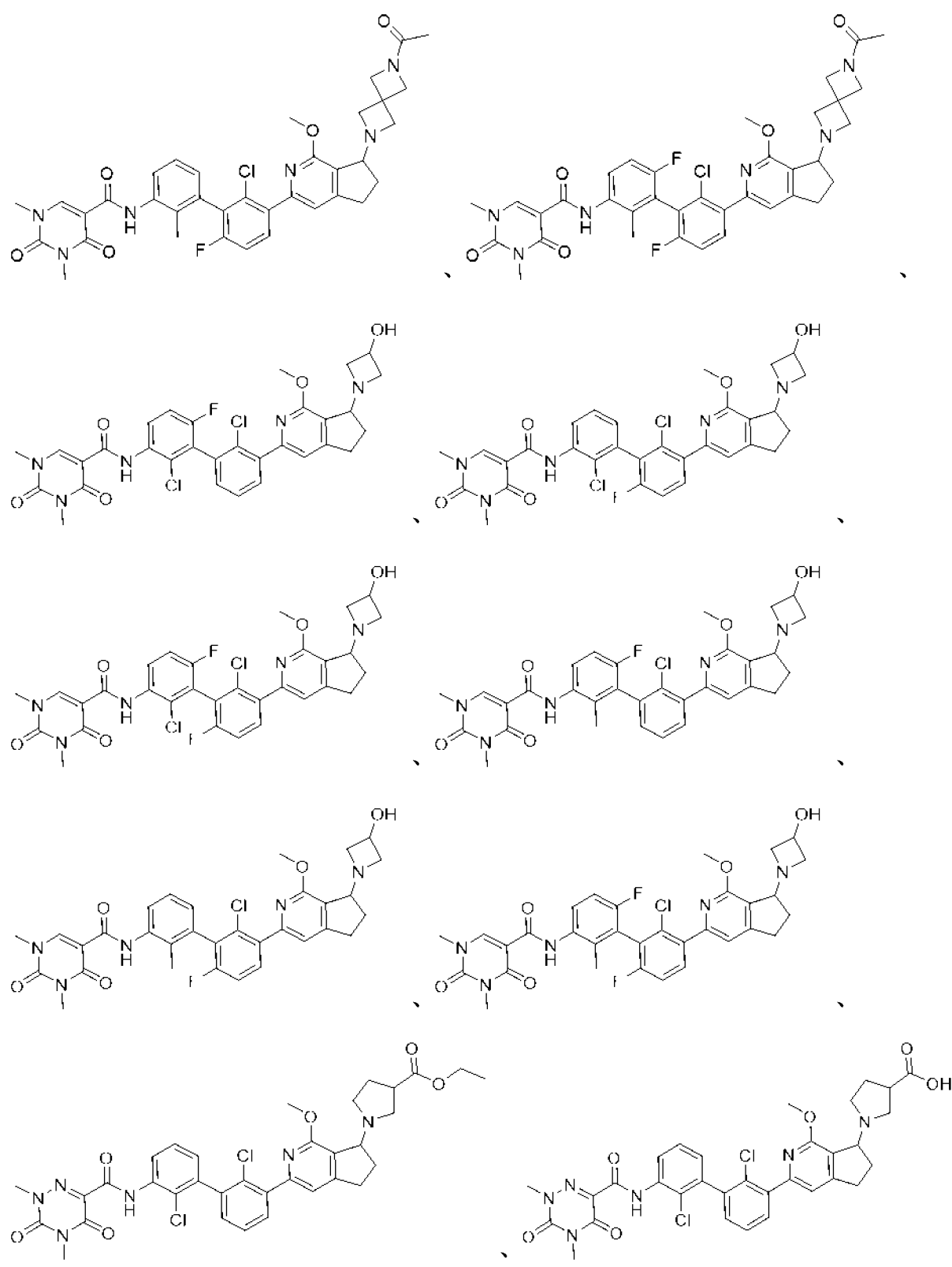


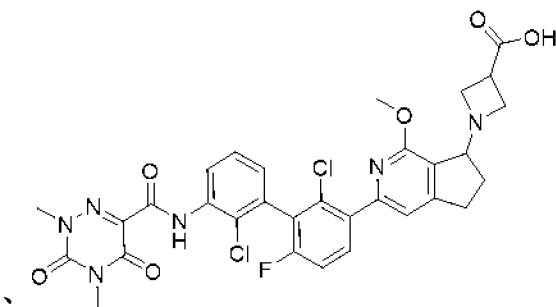
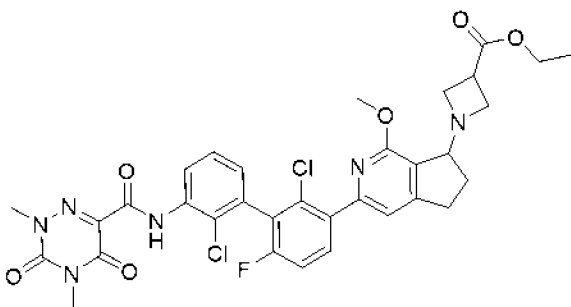
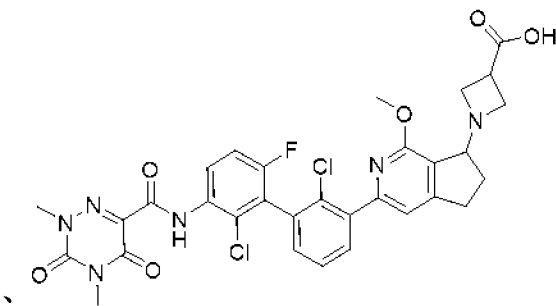
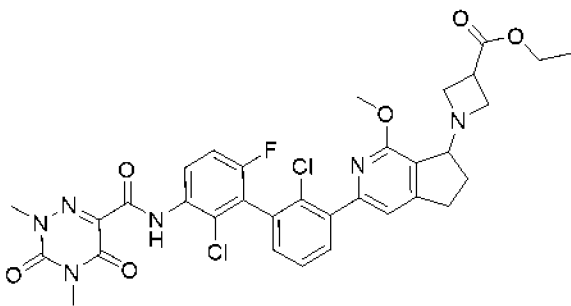
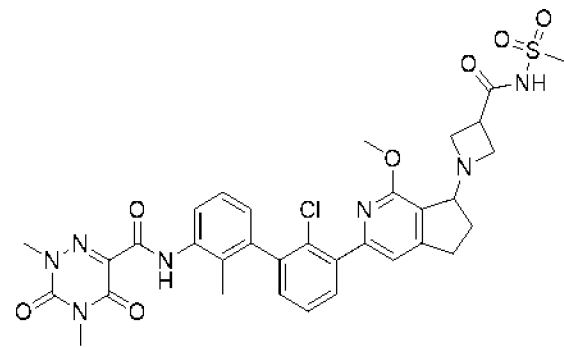
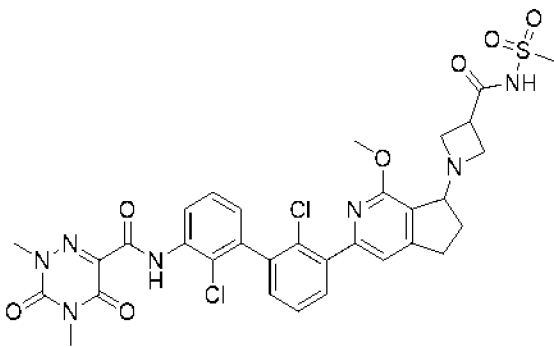
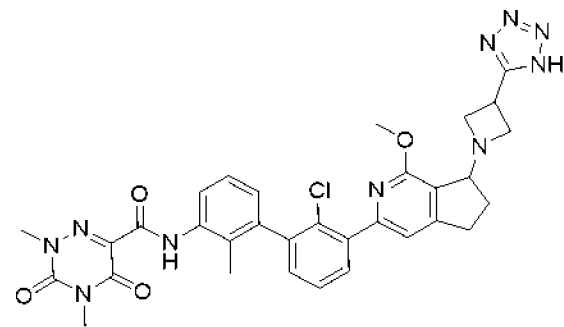
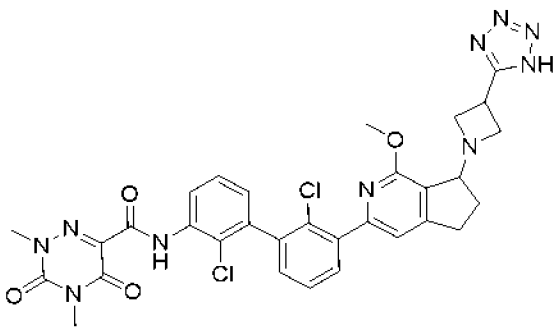
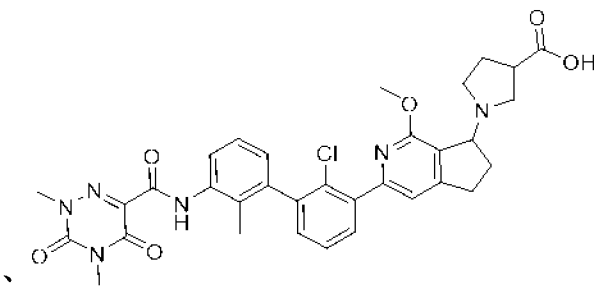
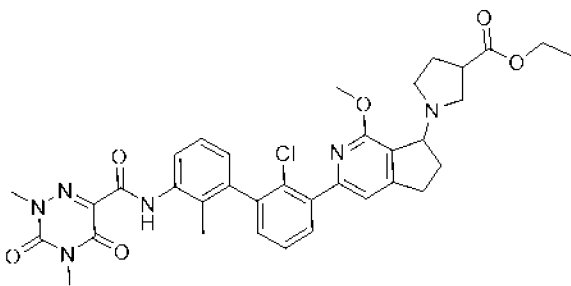


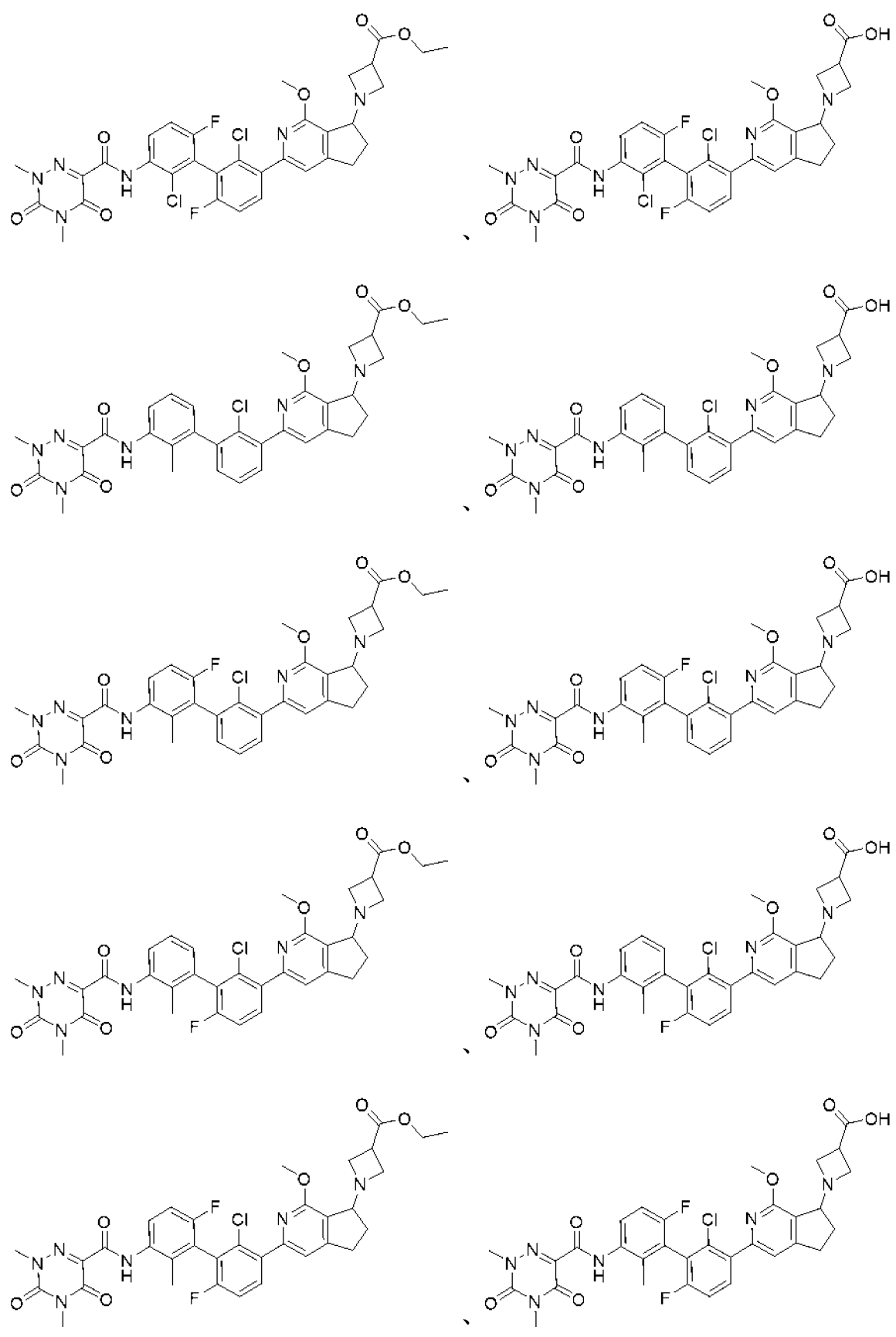


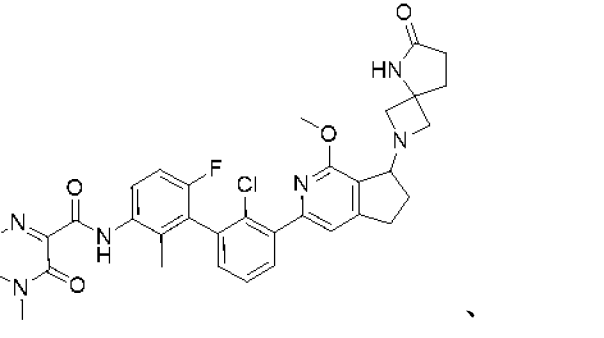
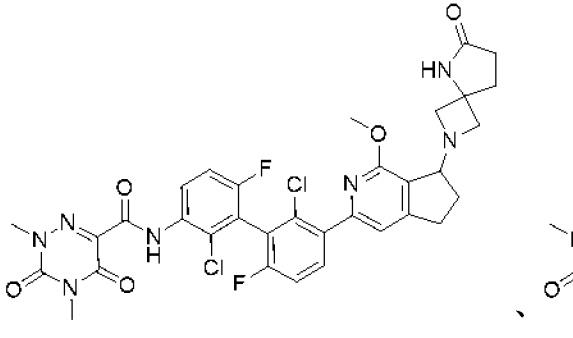
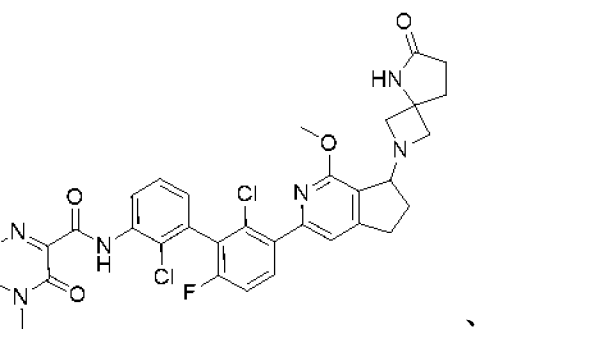
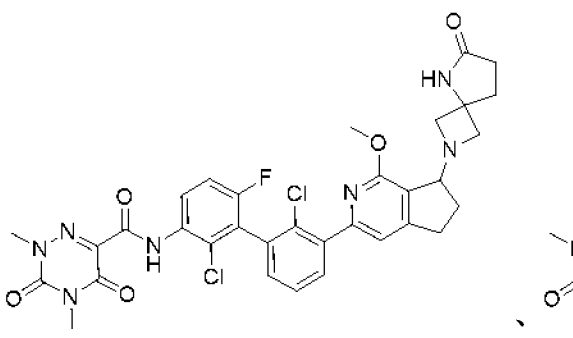
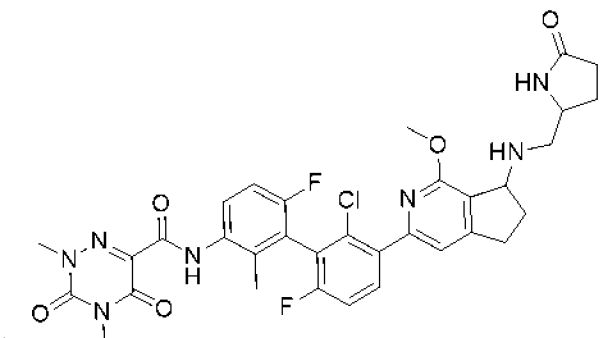
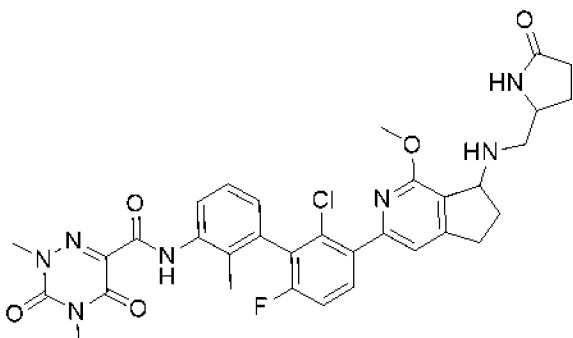
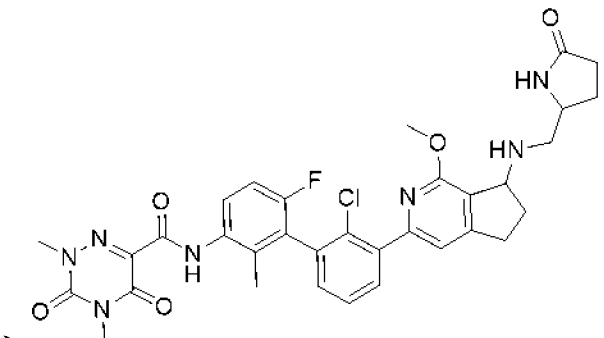
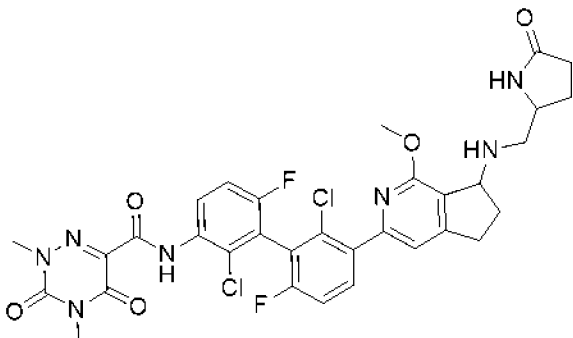
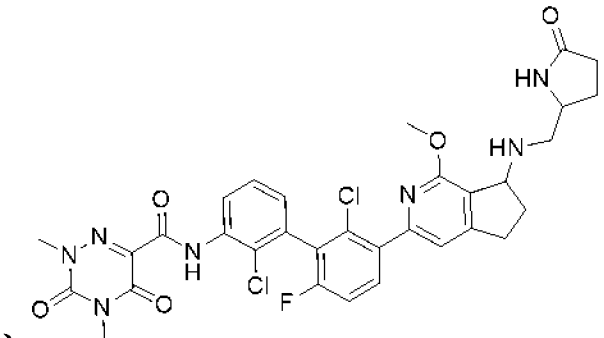
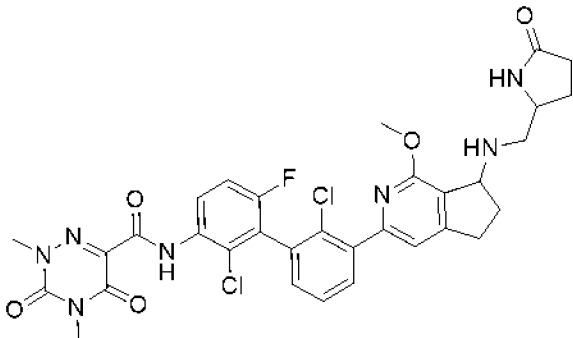


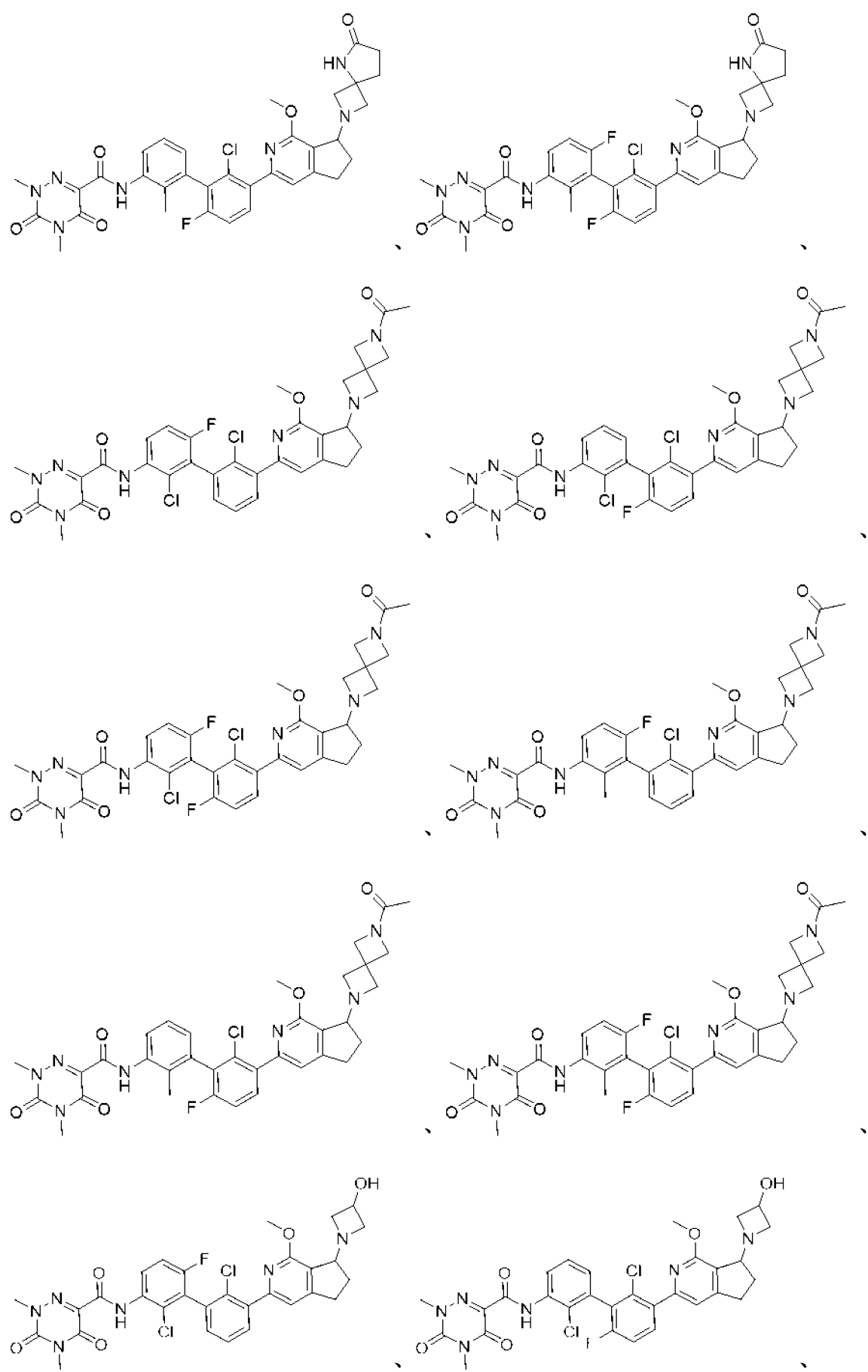


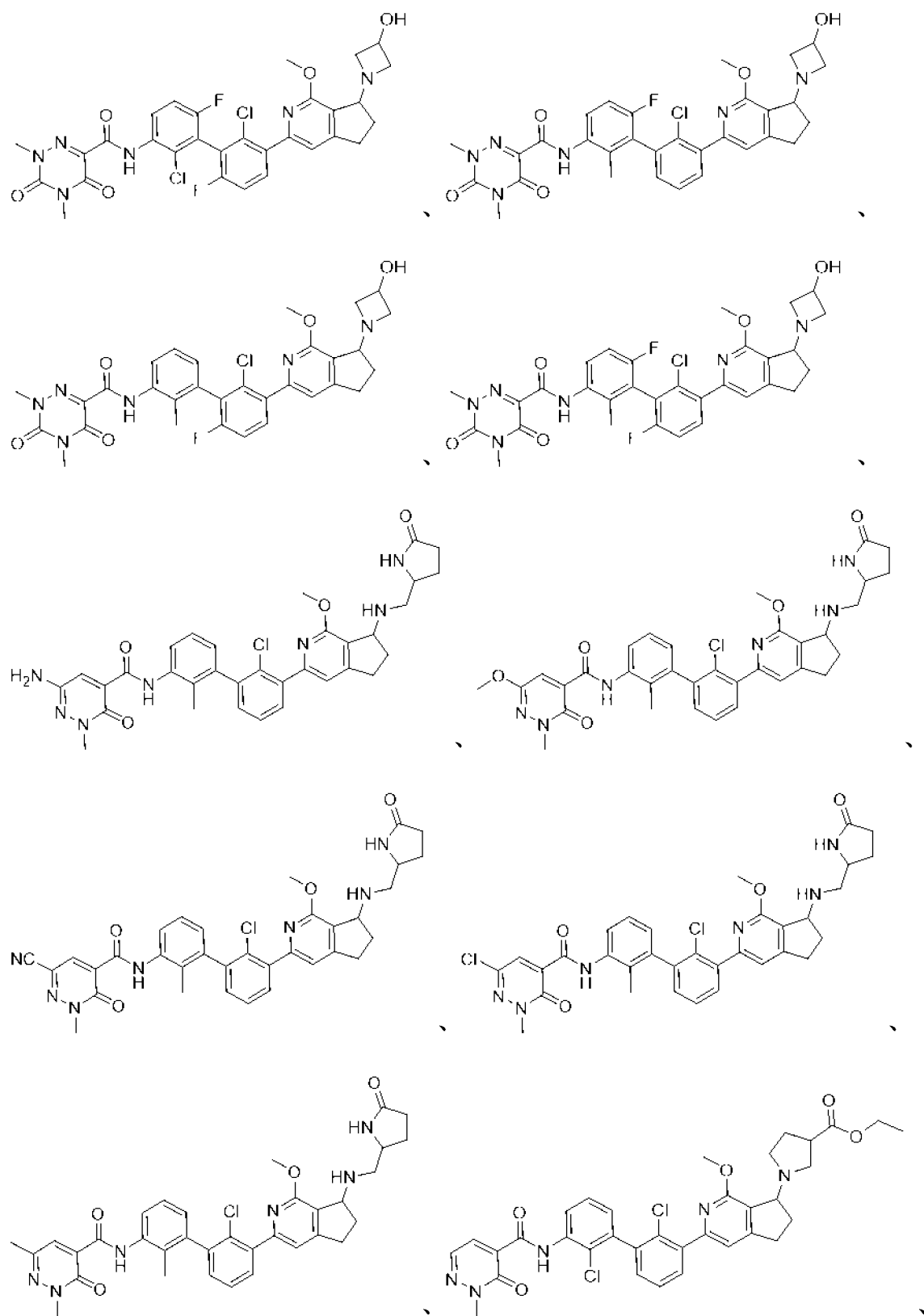


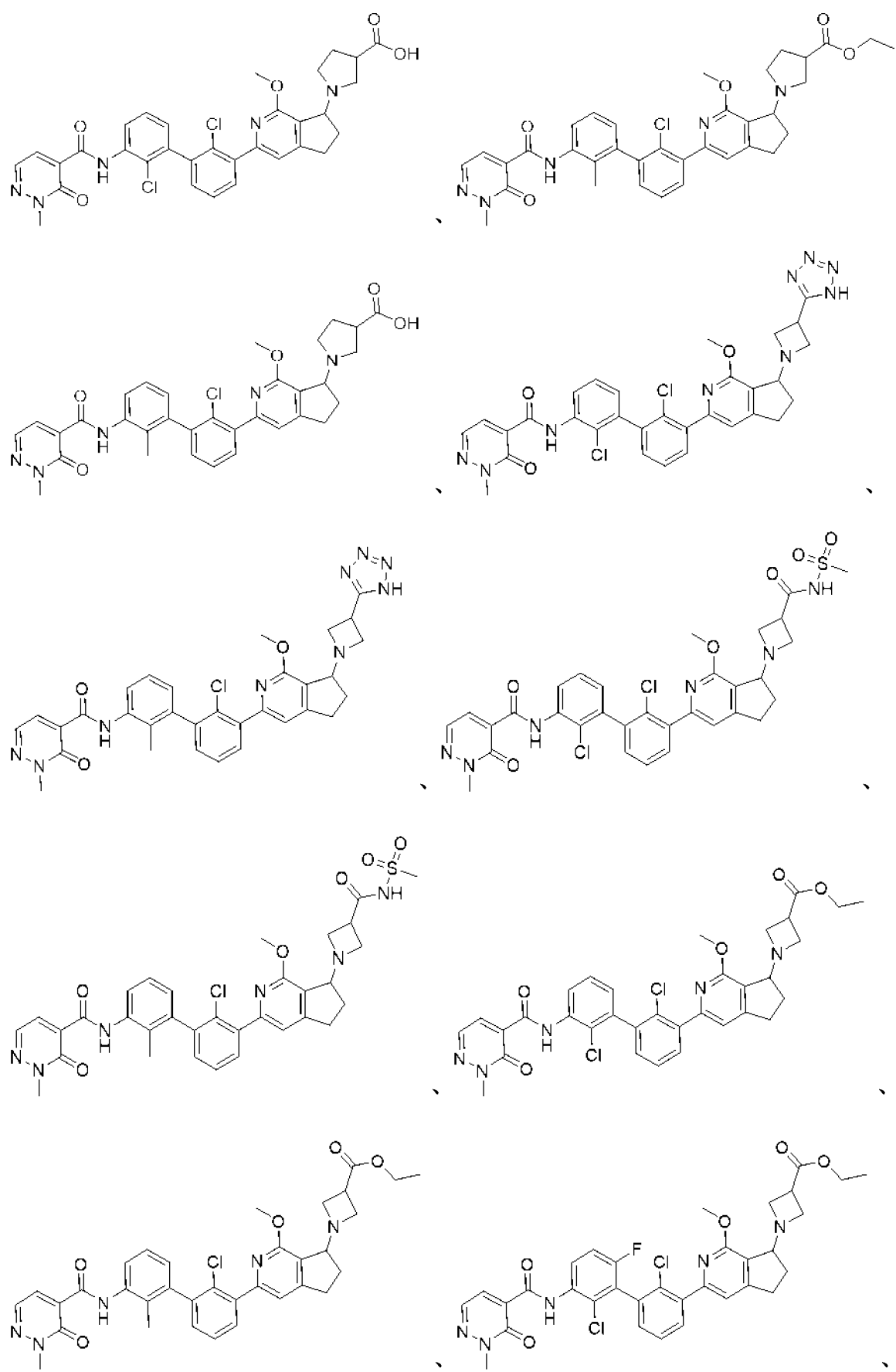


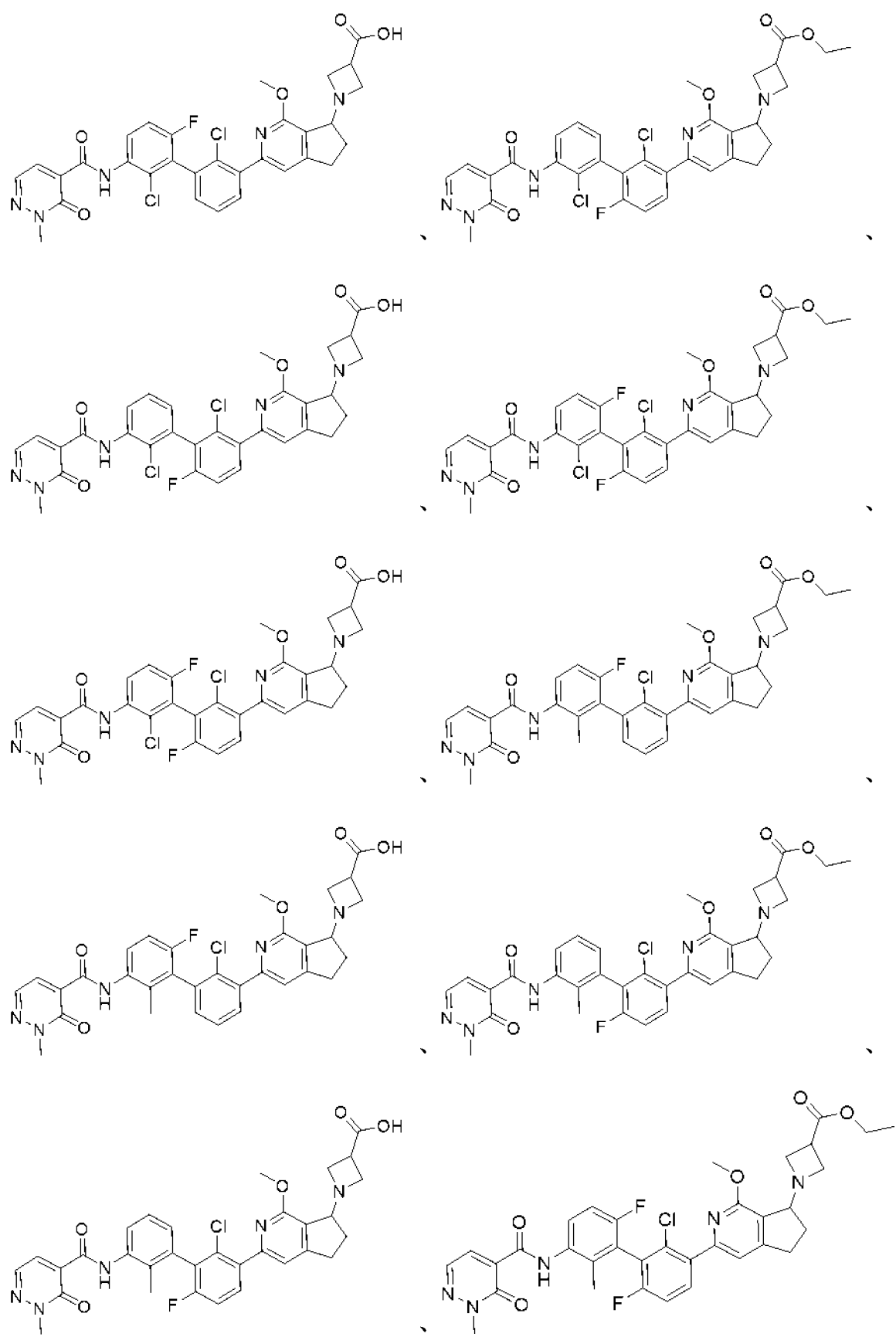


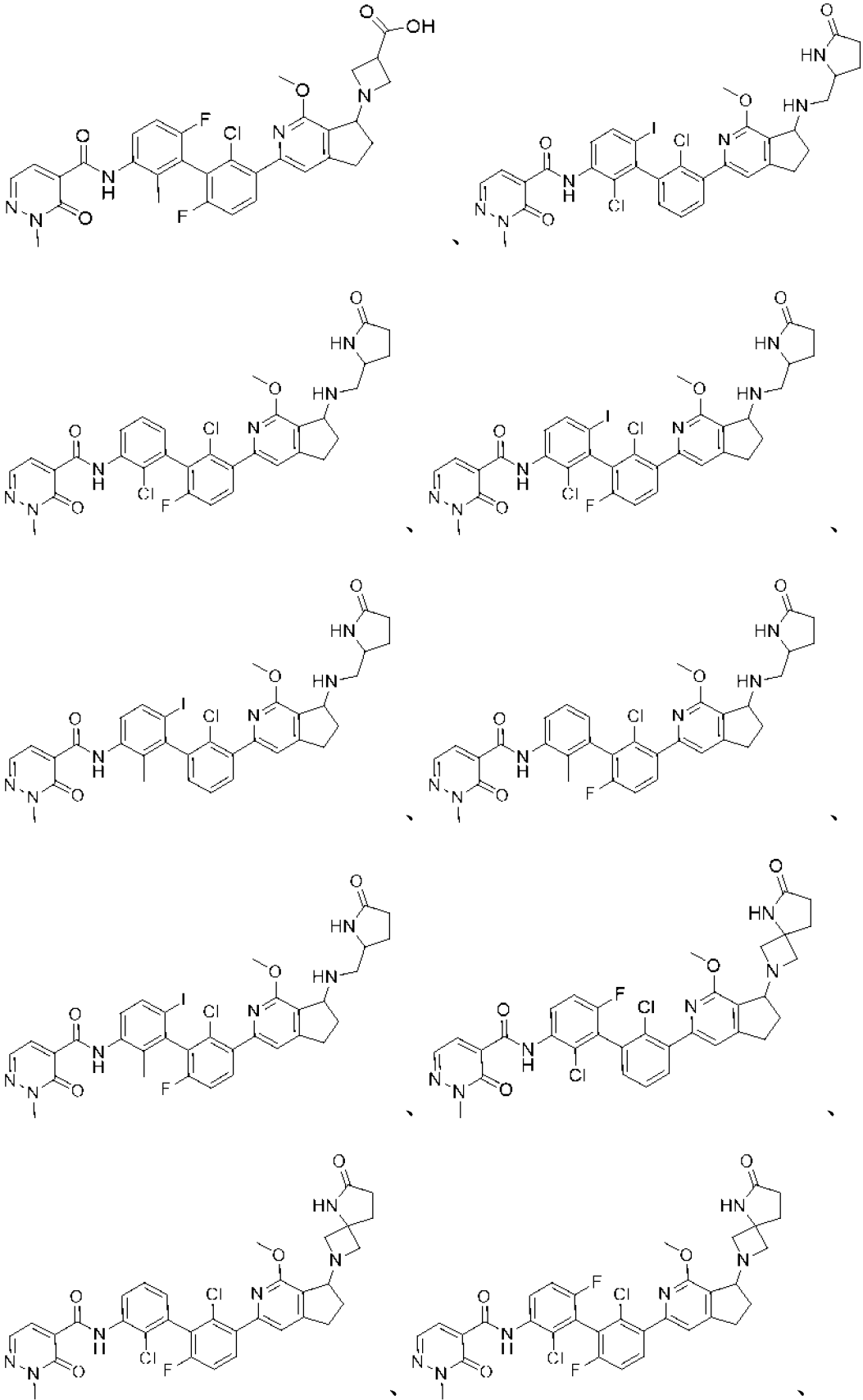


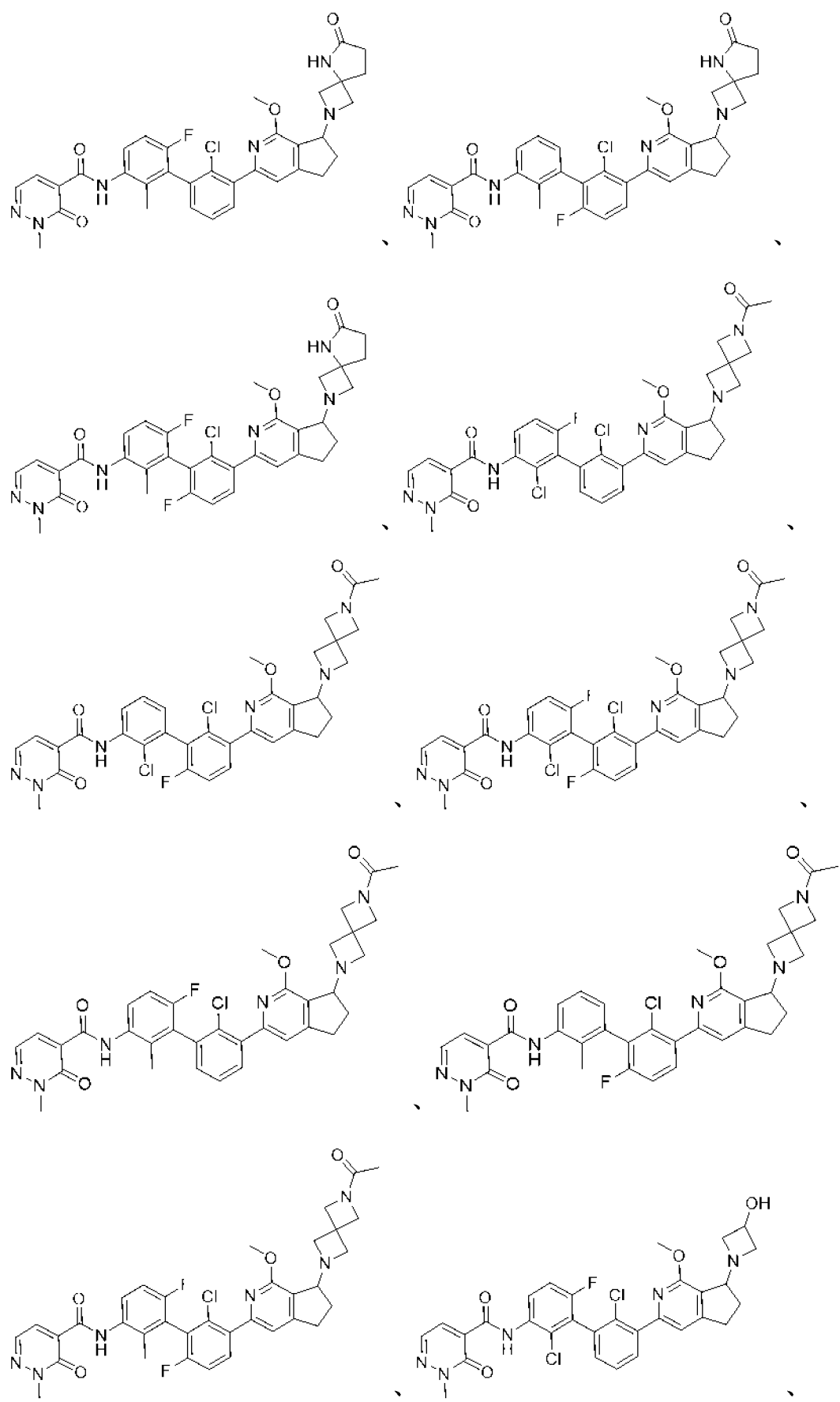


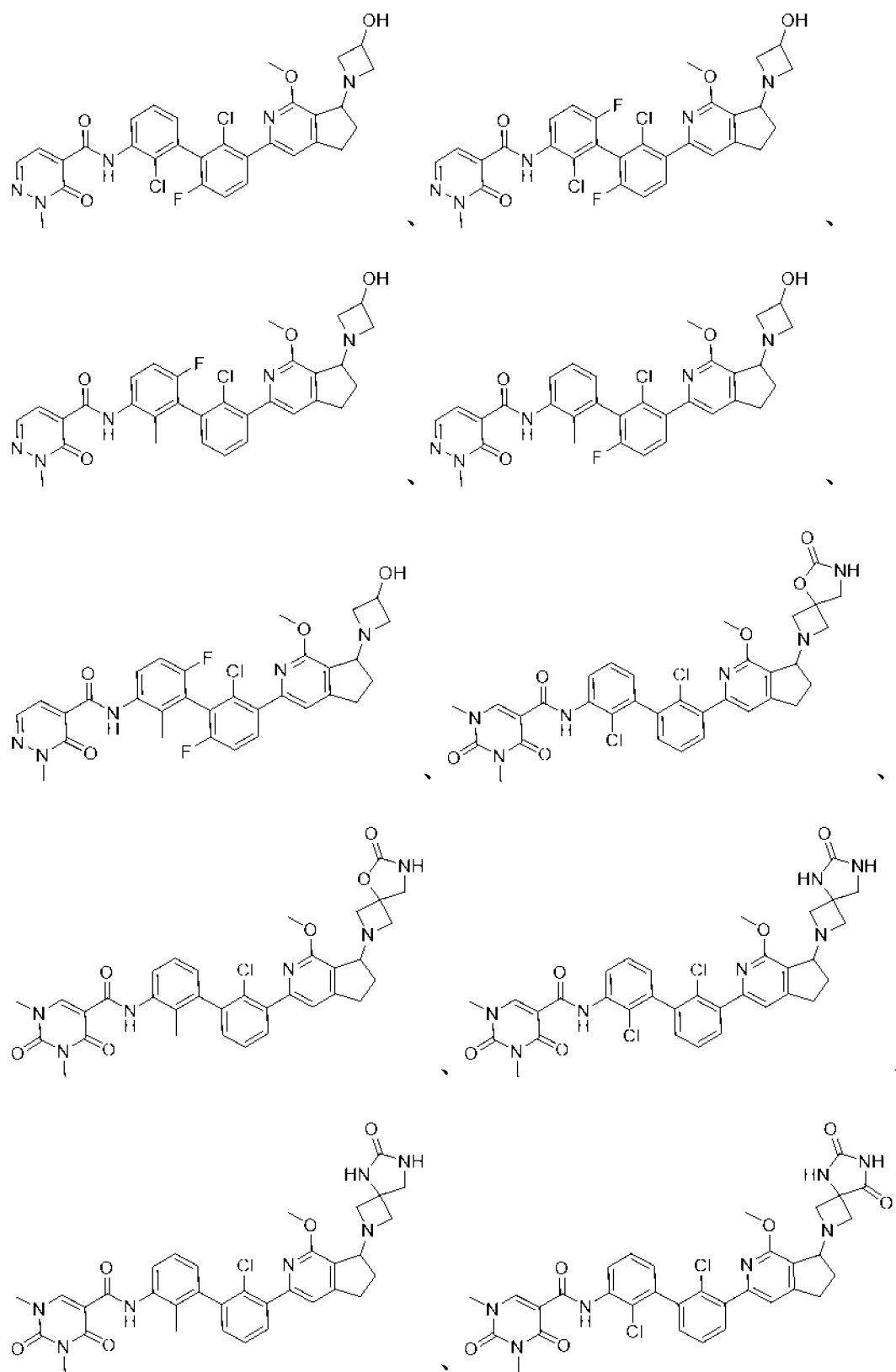


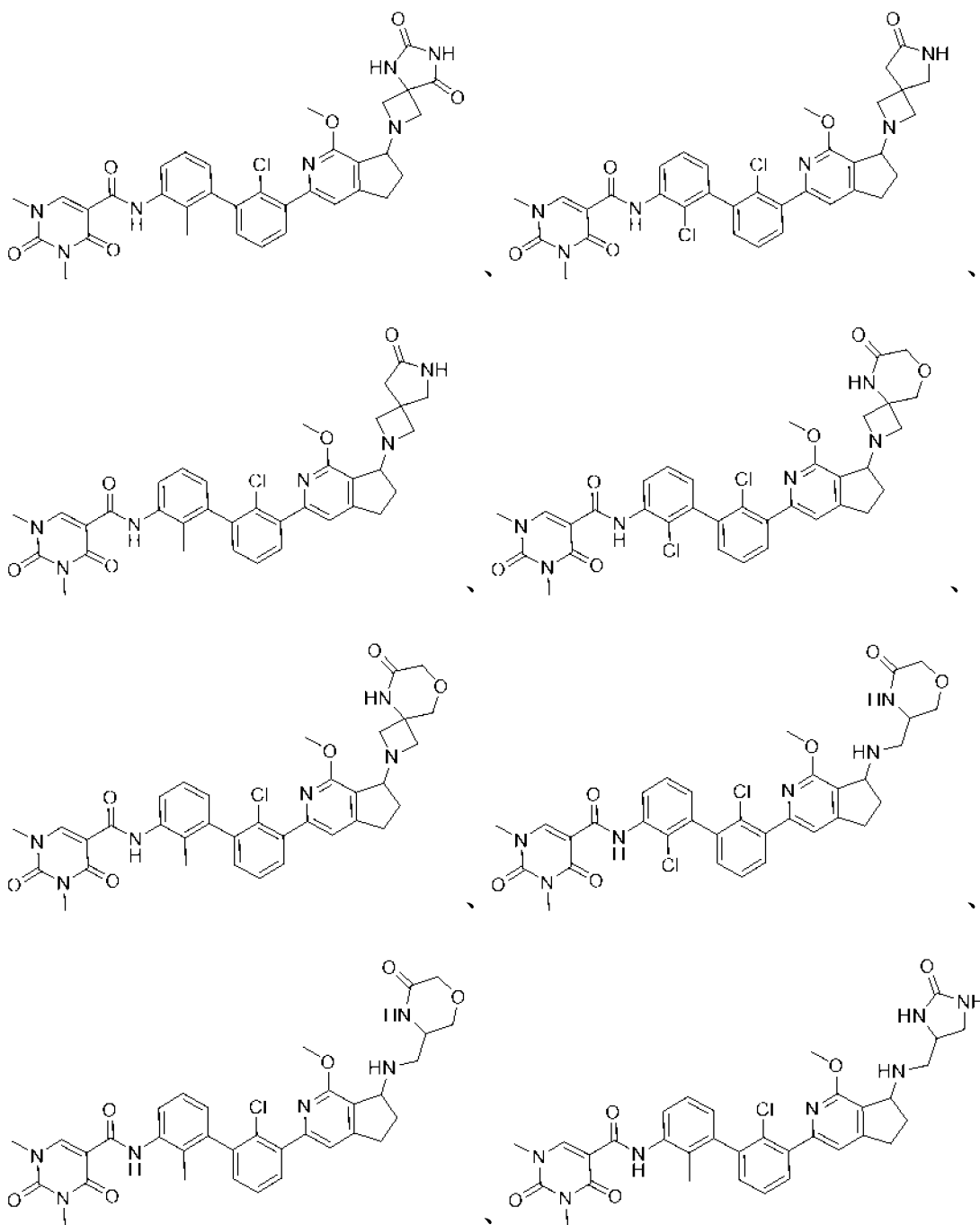








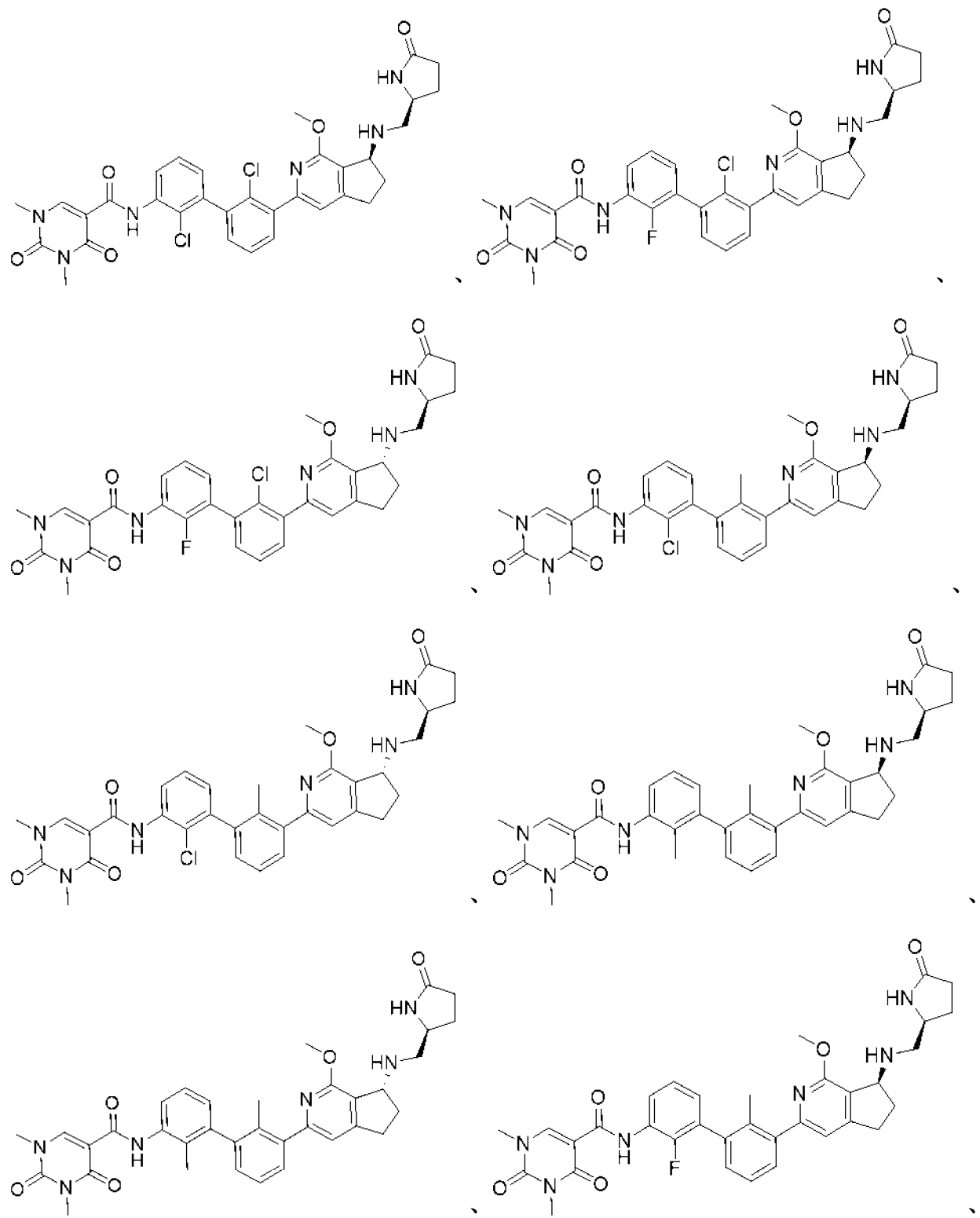


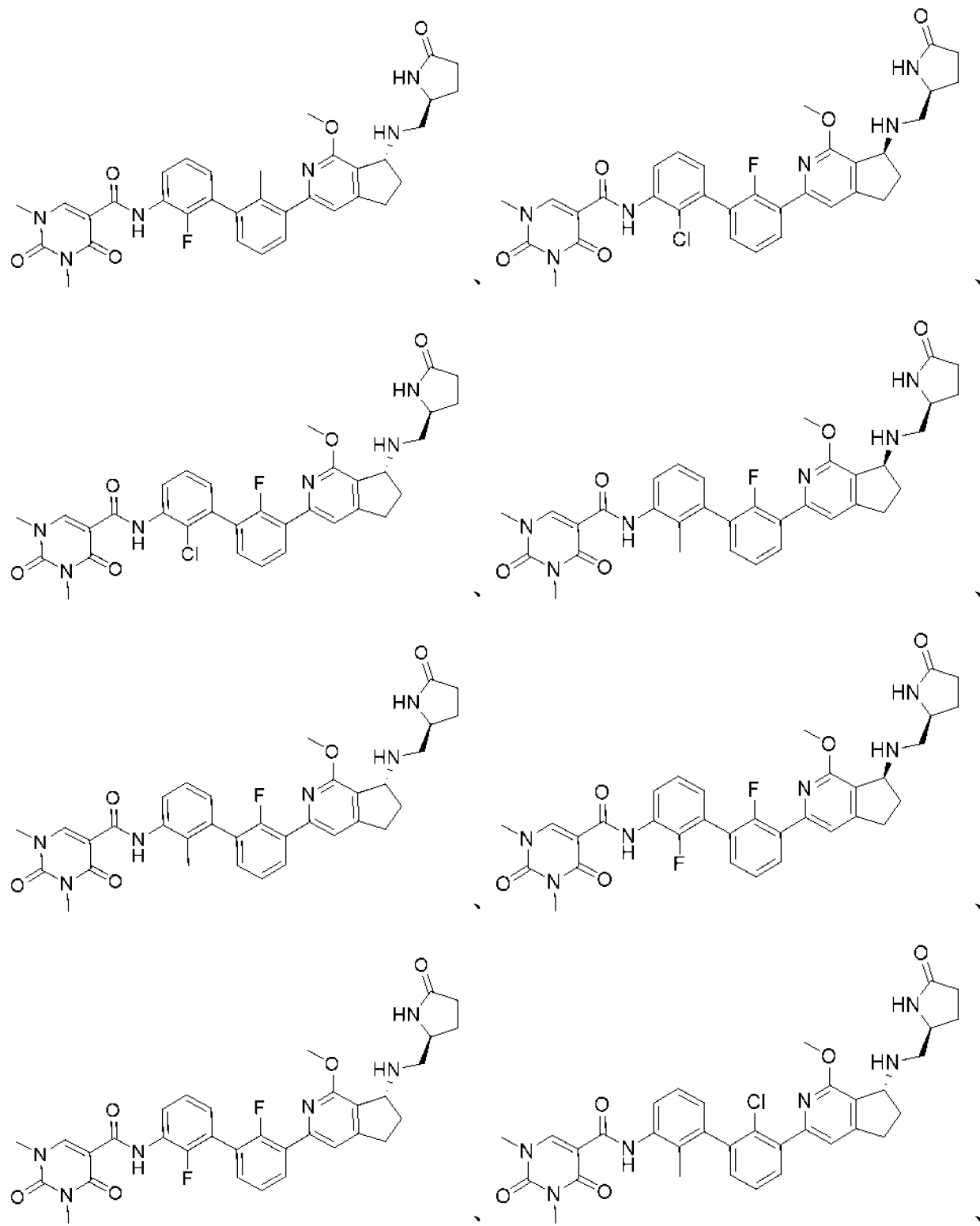


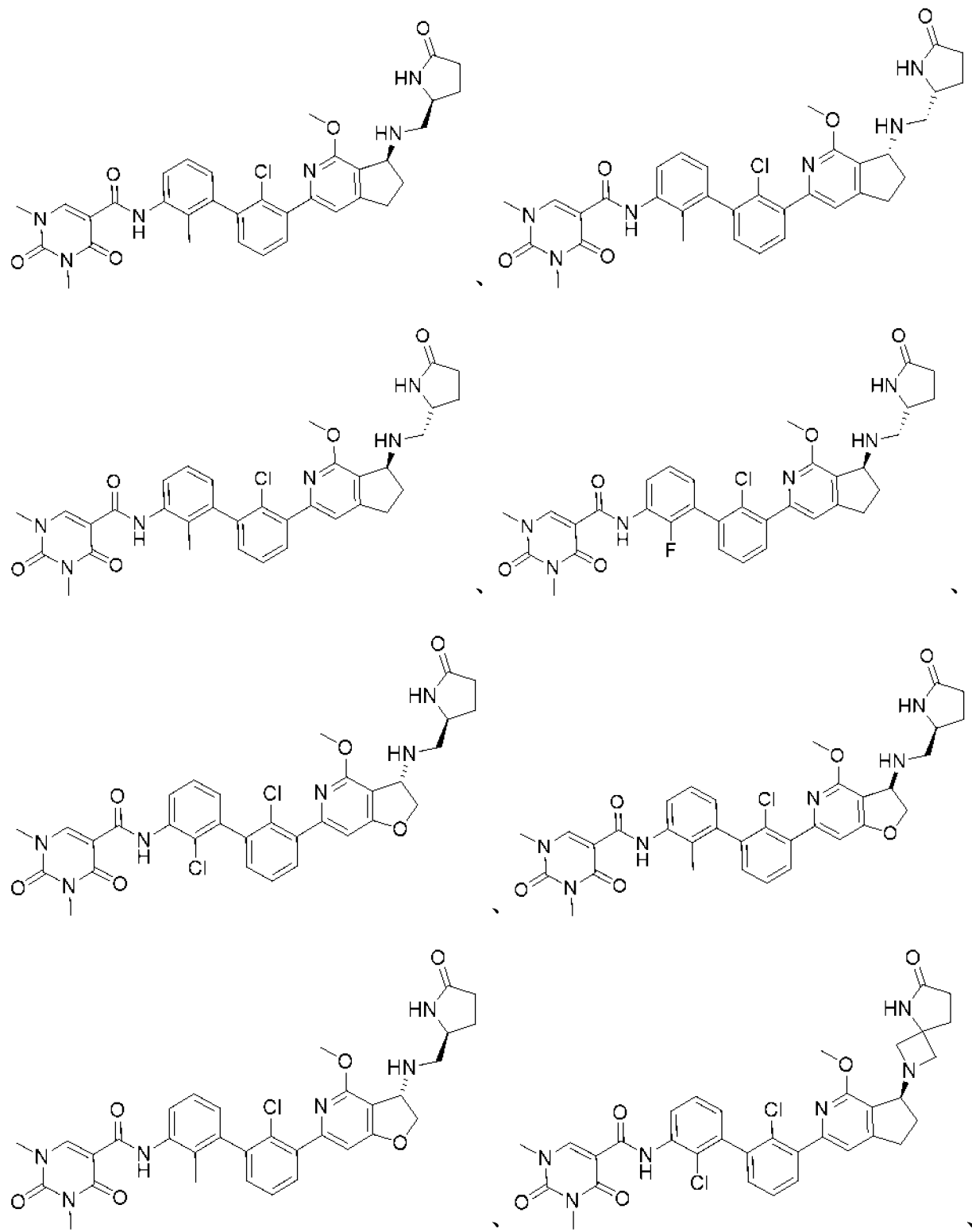
、或前述中

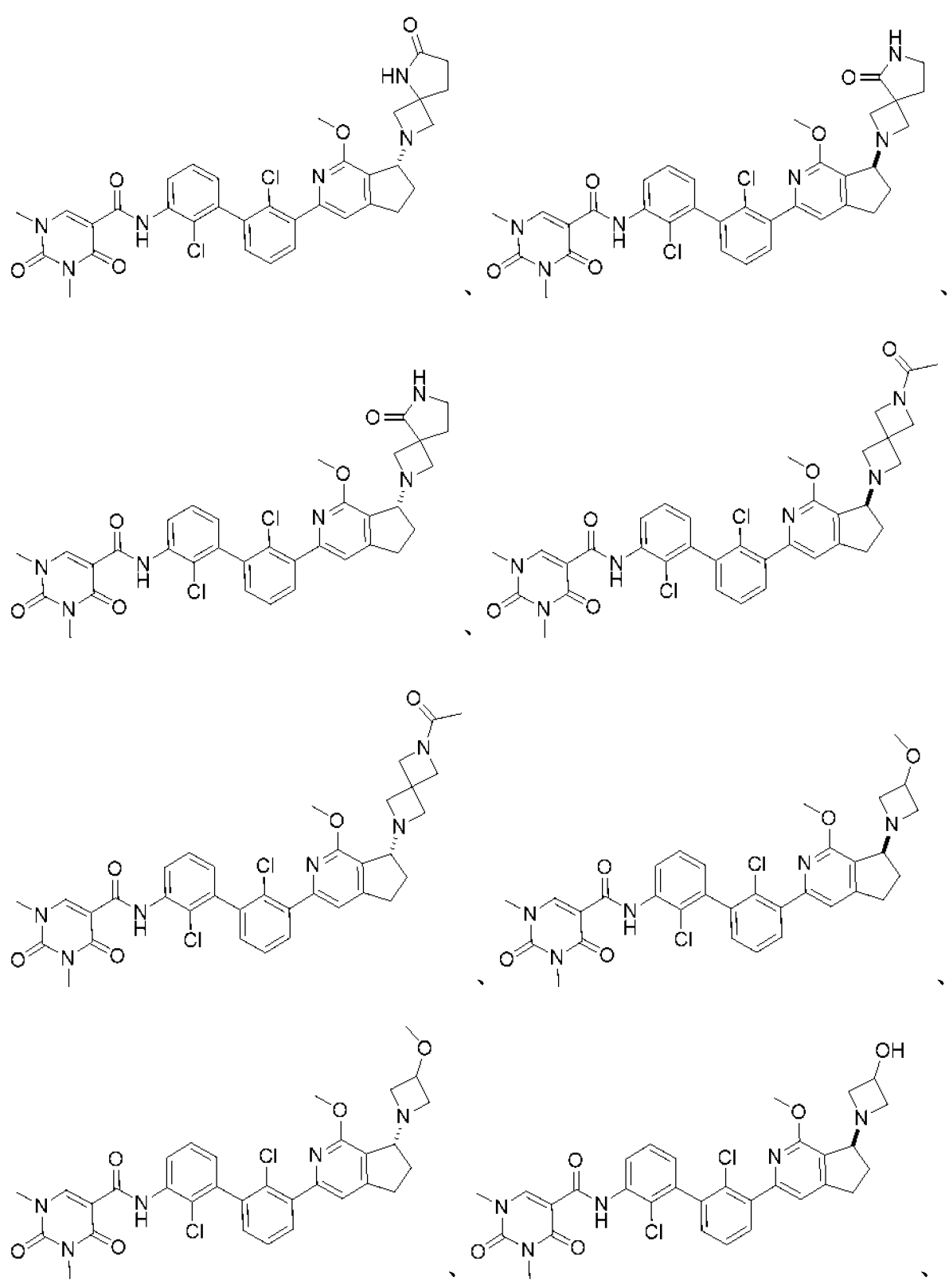
任一者之醫藥上可接受之鹽。

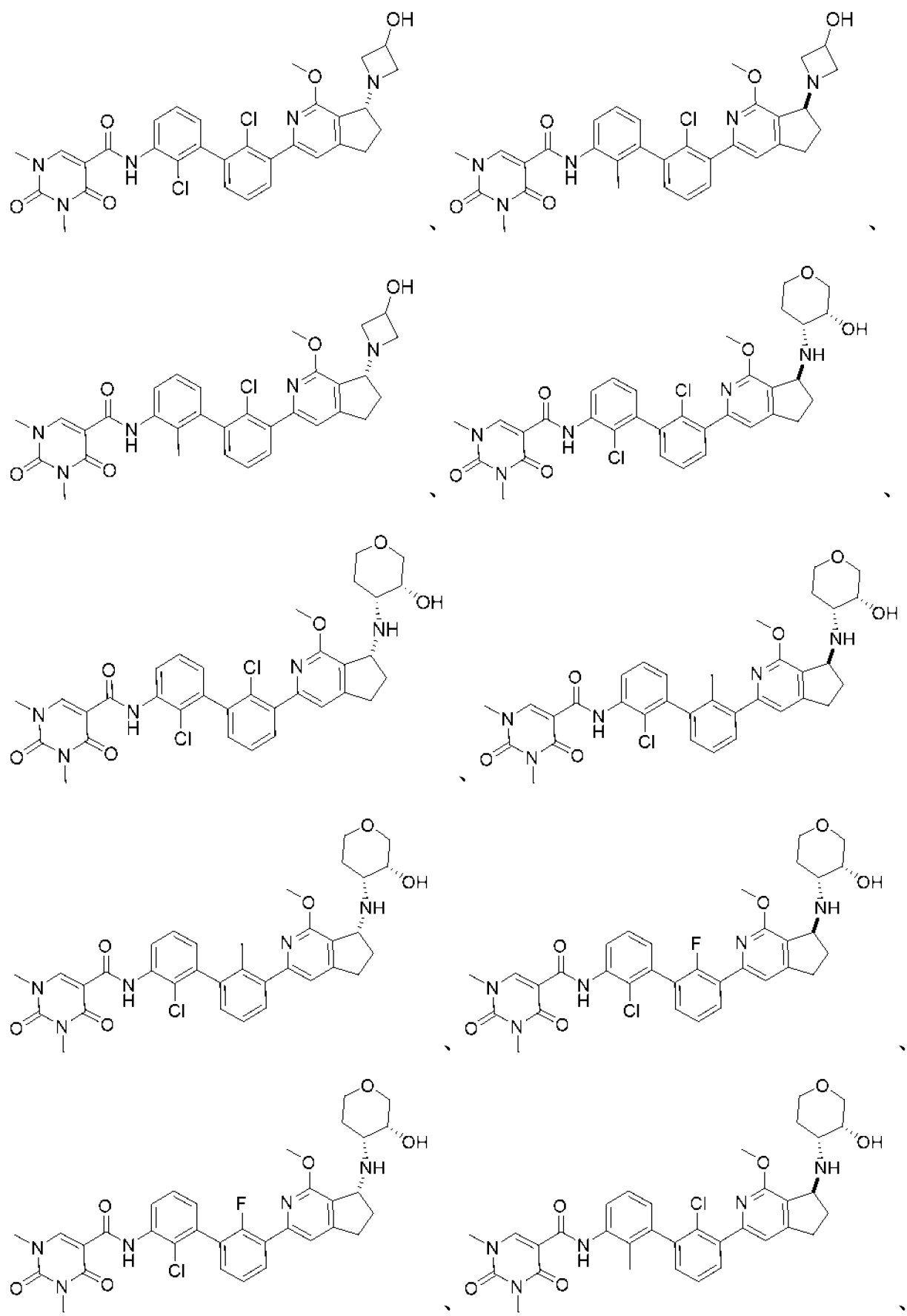
【請求項144】 如請求項1之化合物，其係選自由下列所組成之群組：

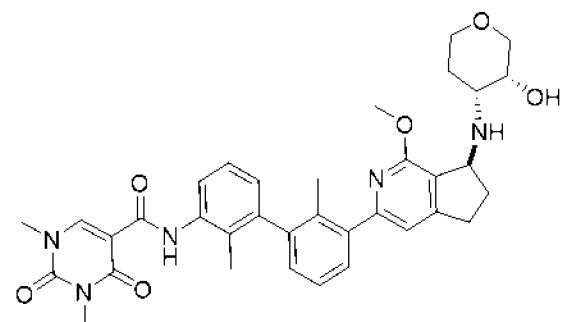
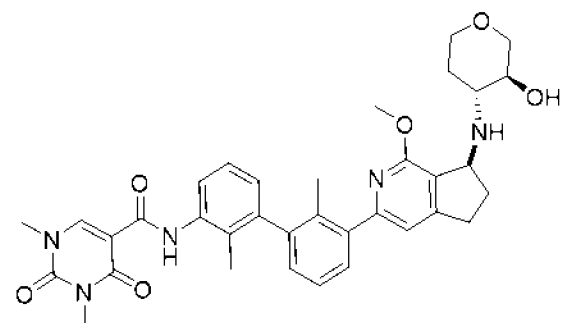
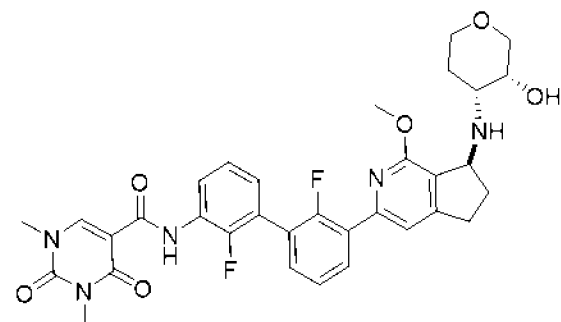
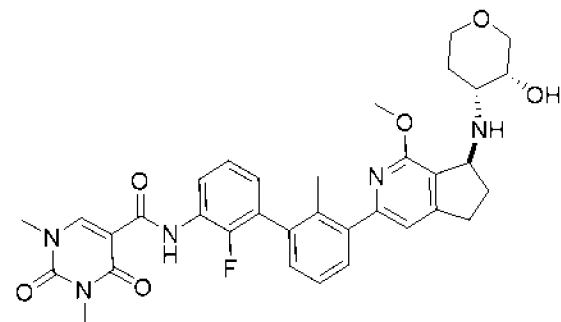
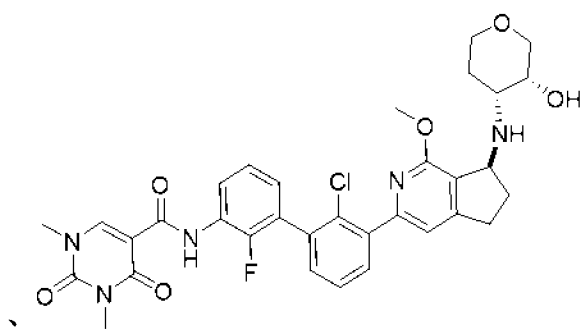


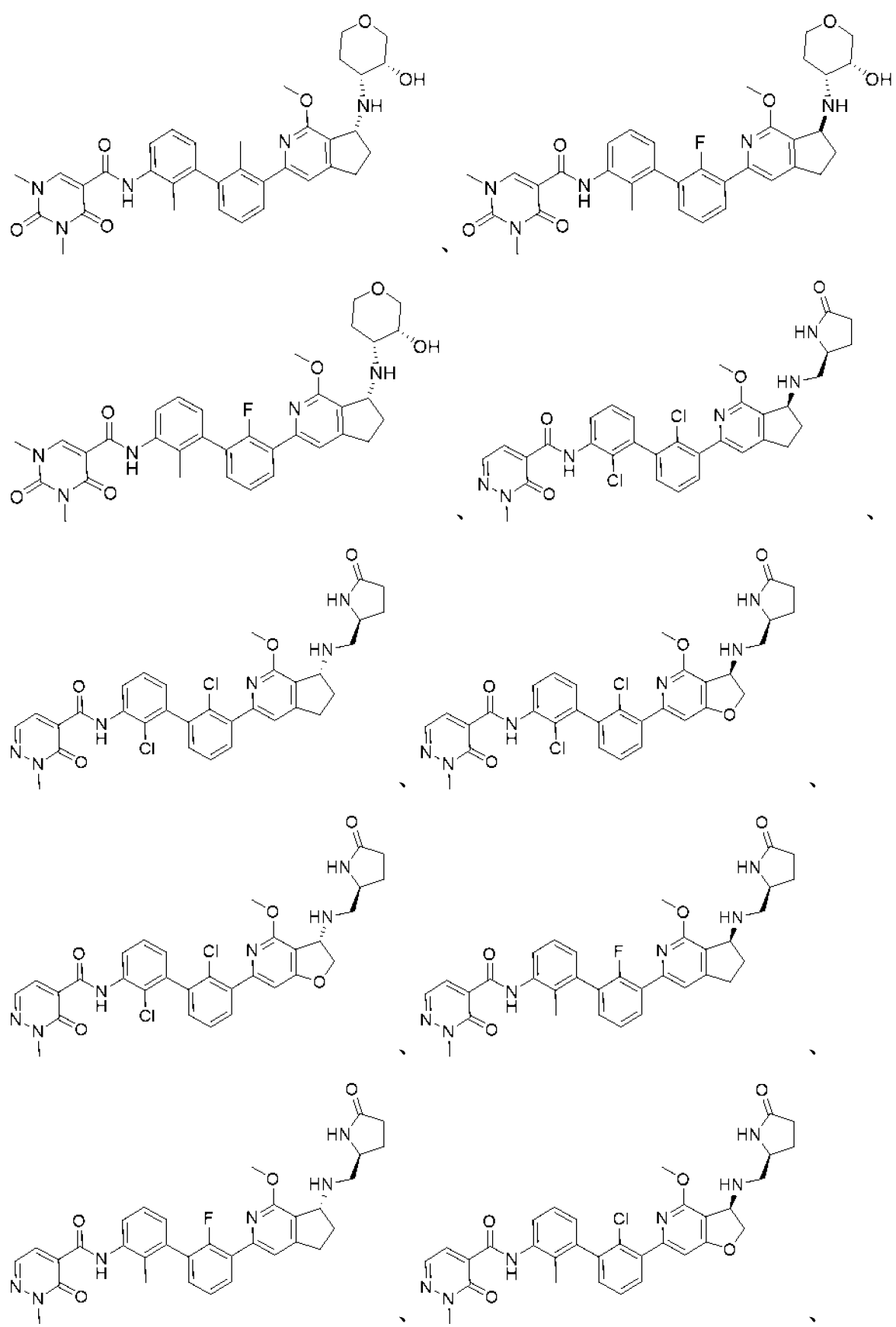


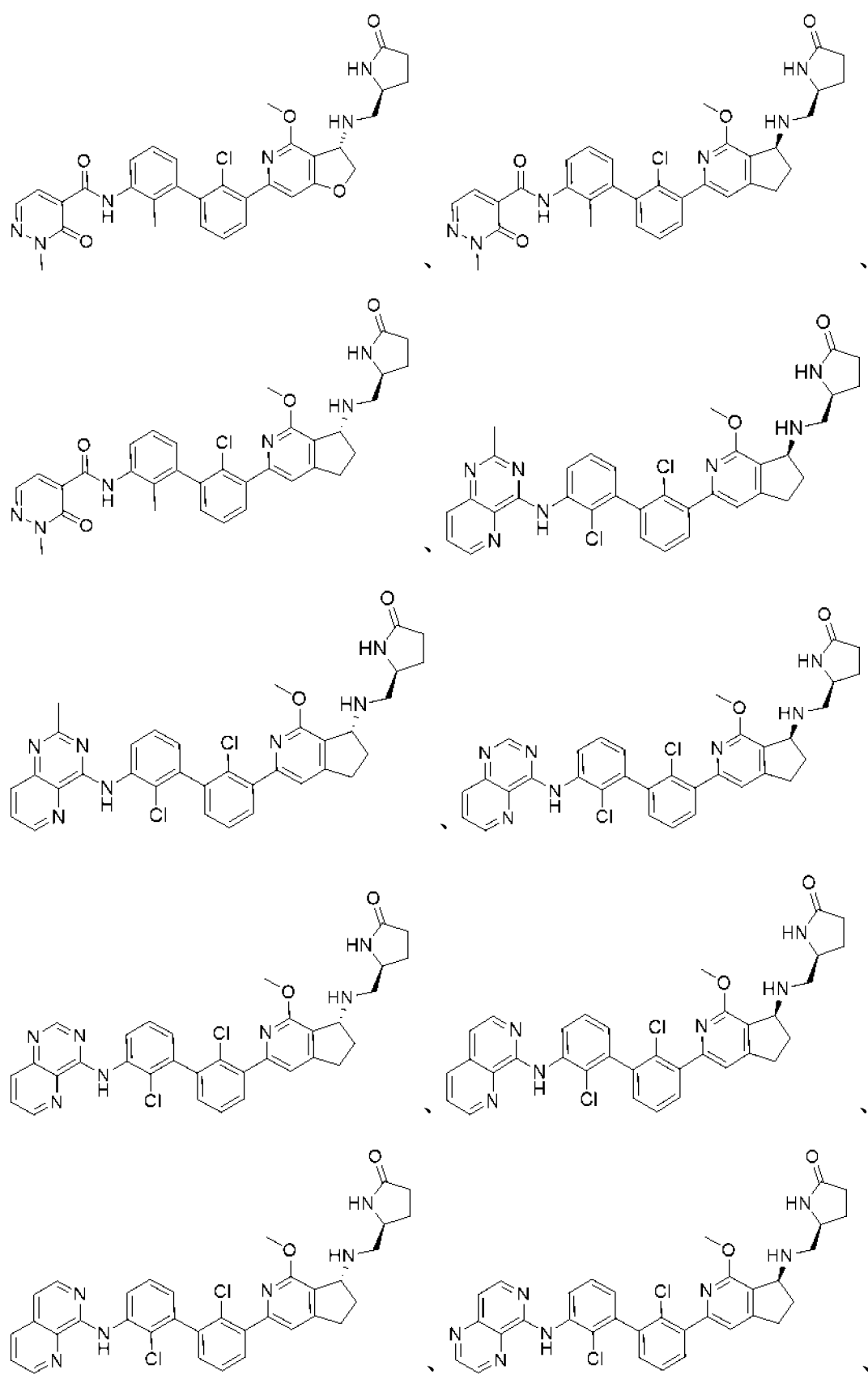


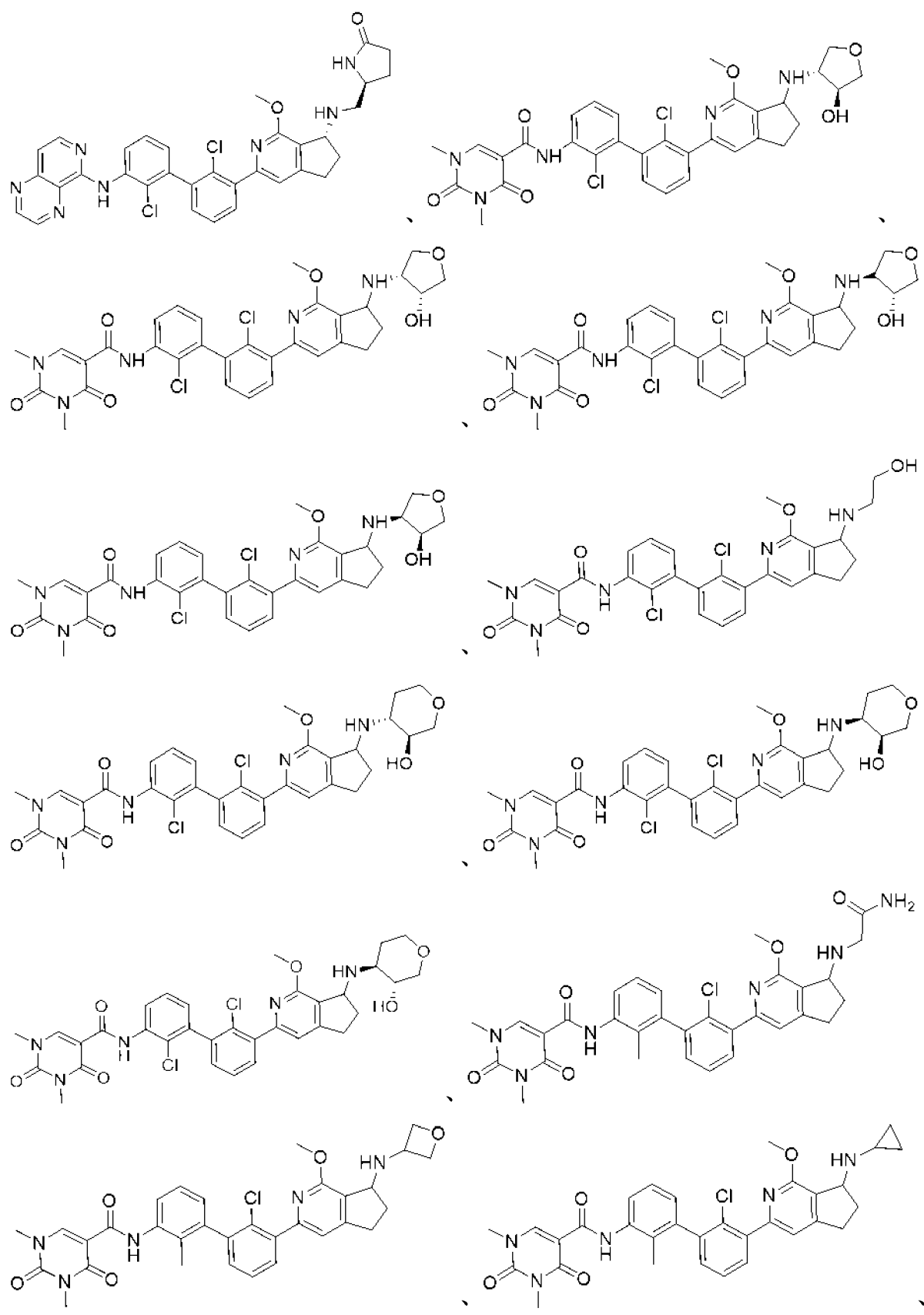


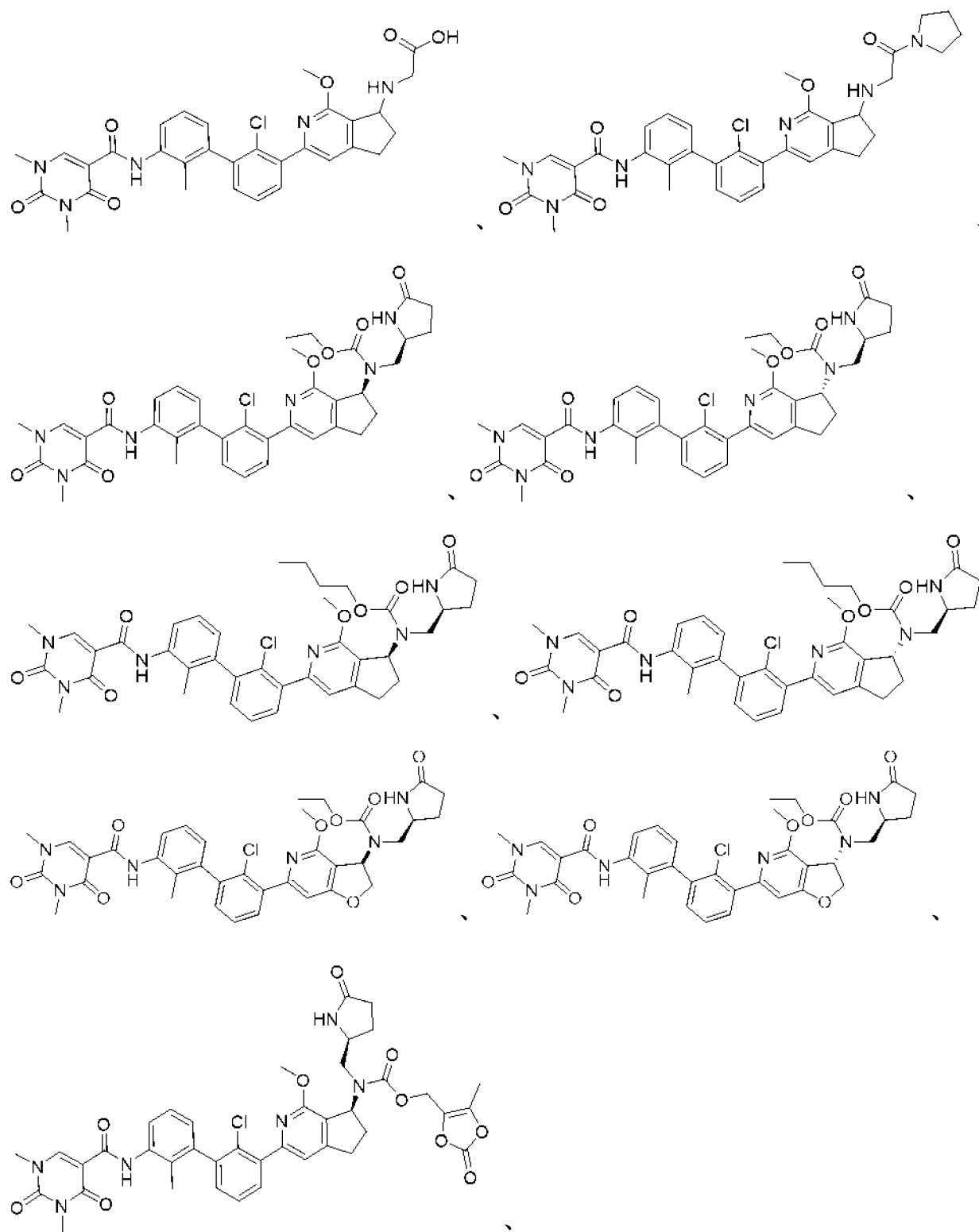


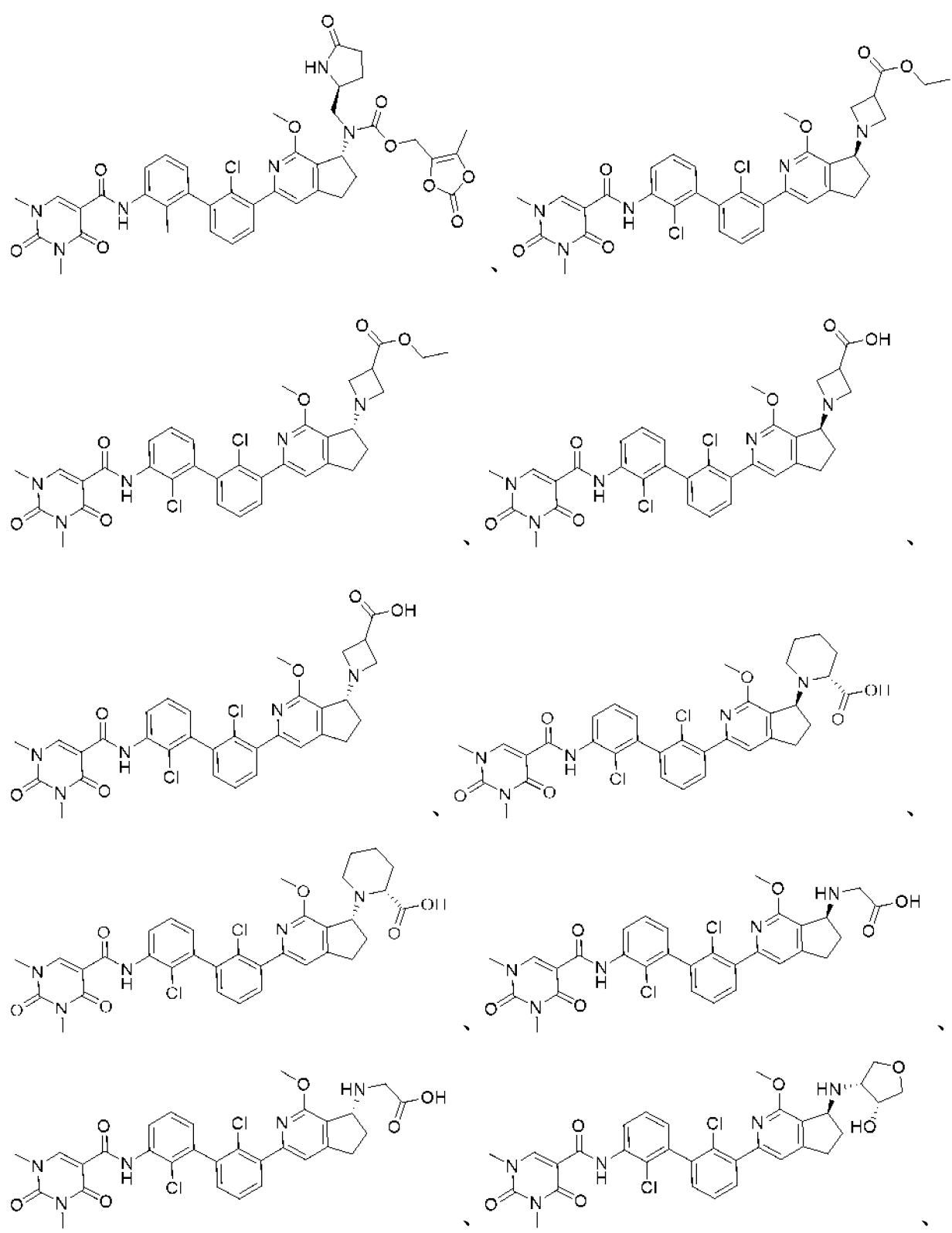


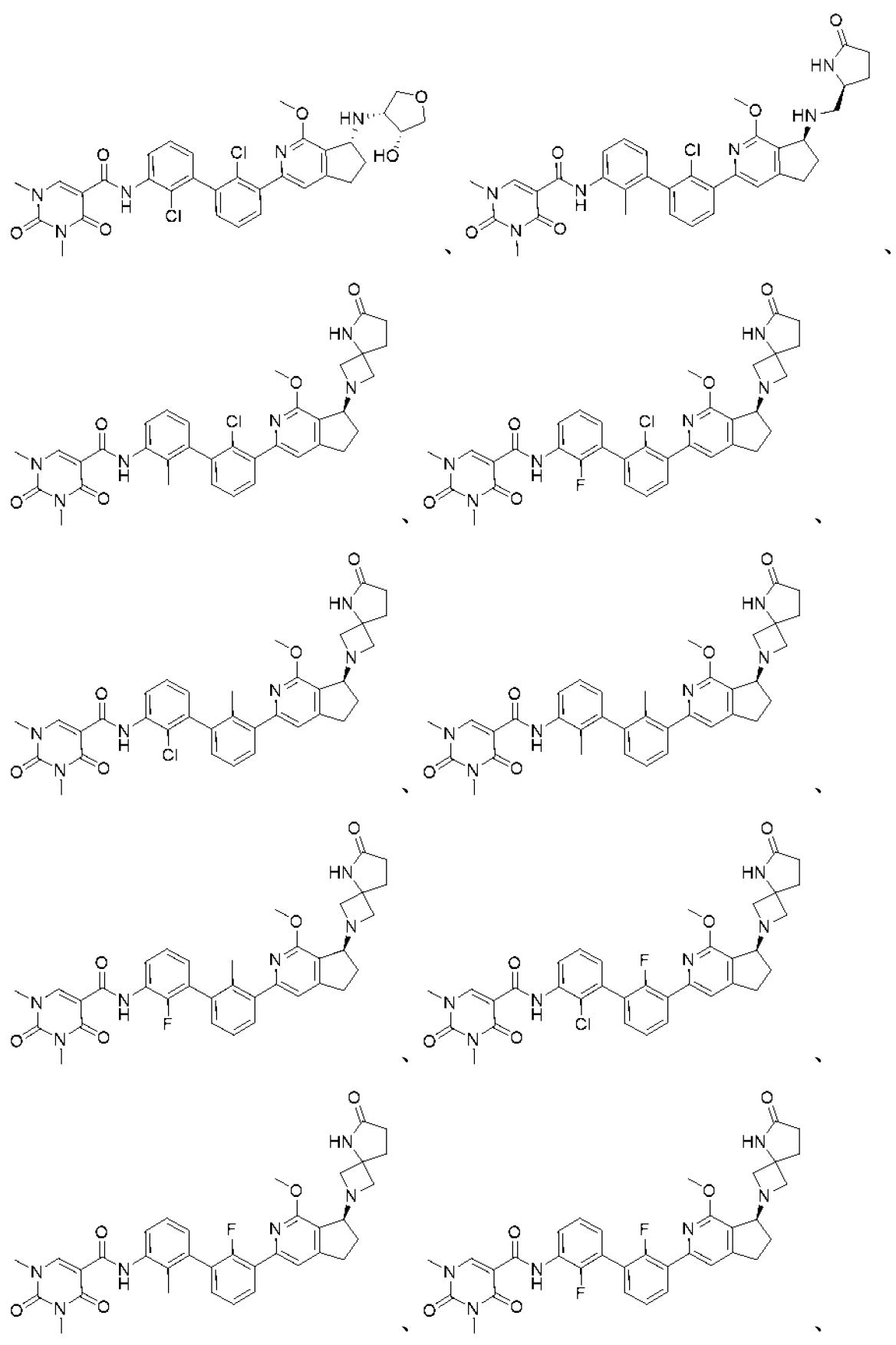


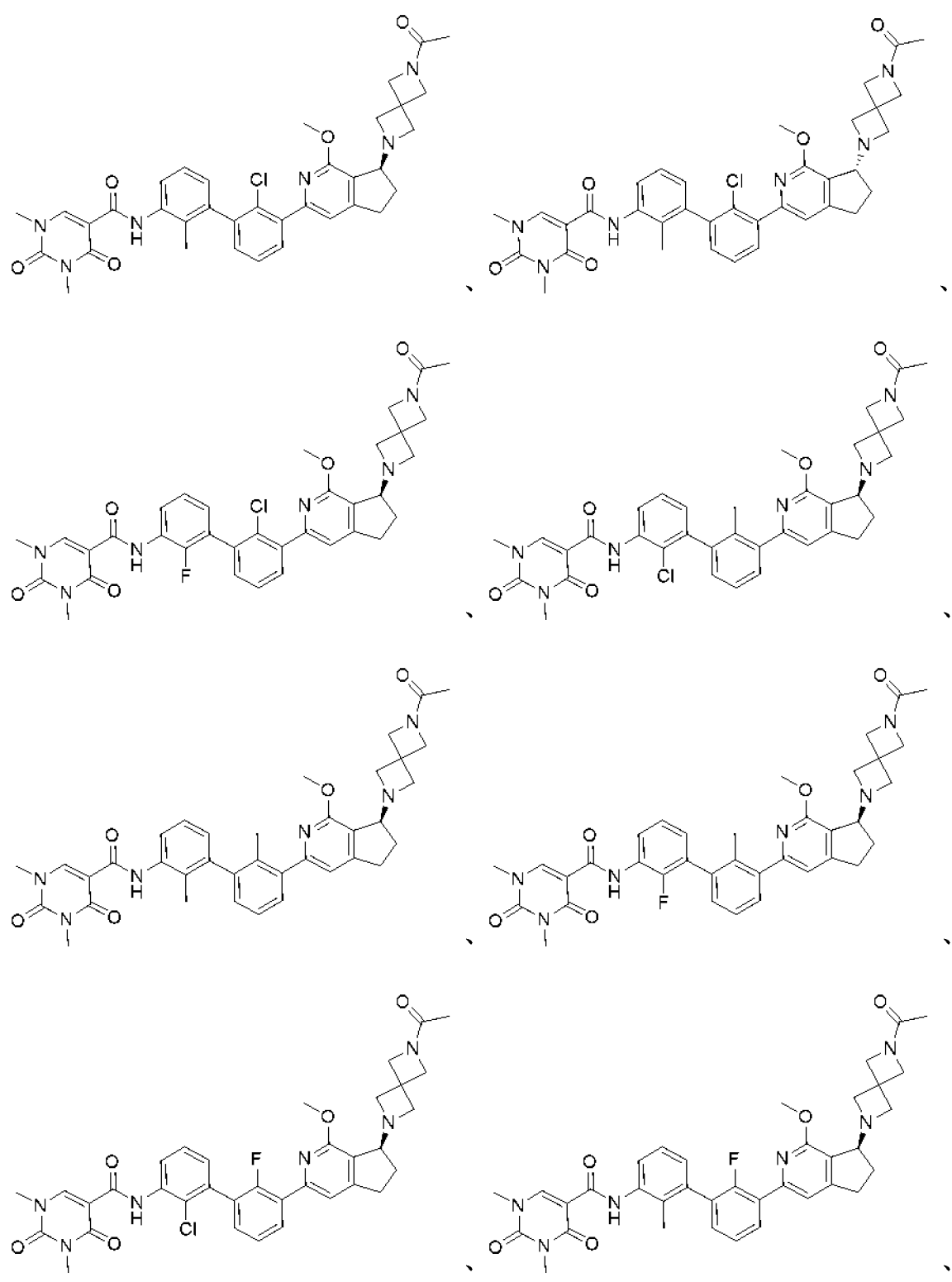


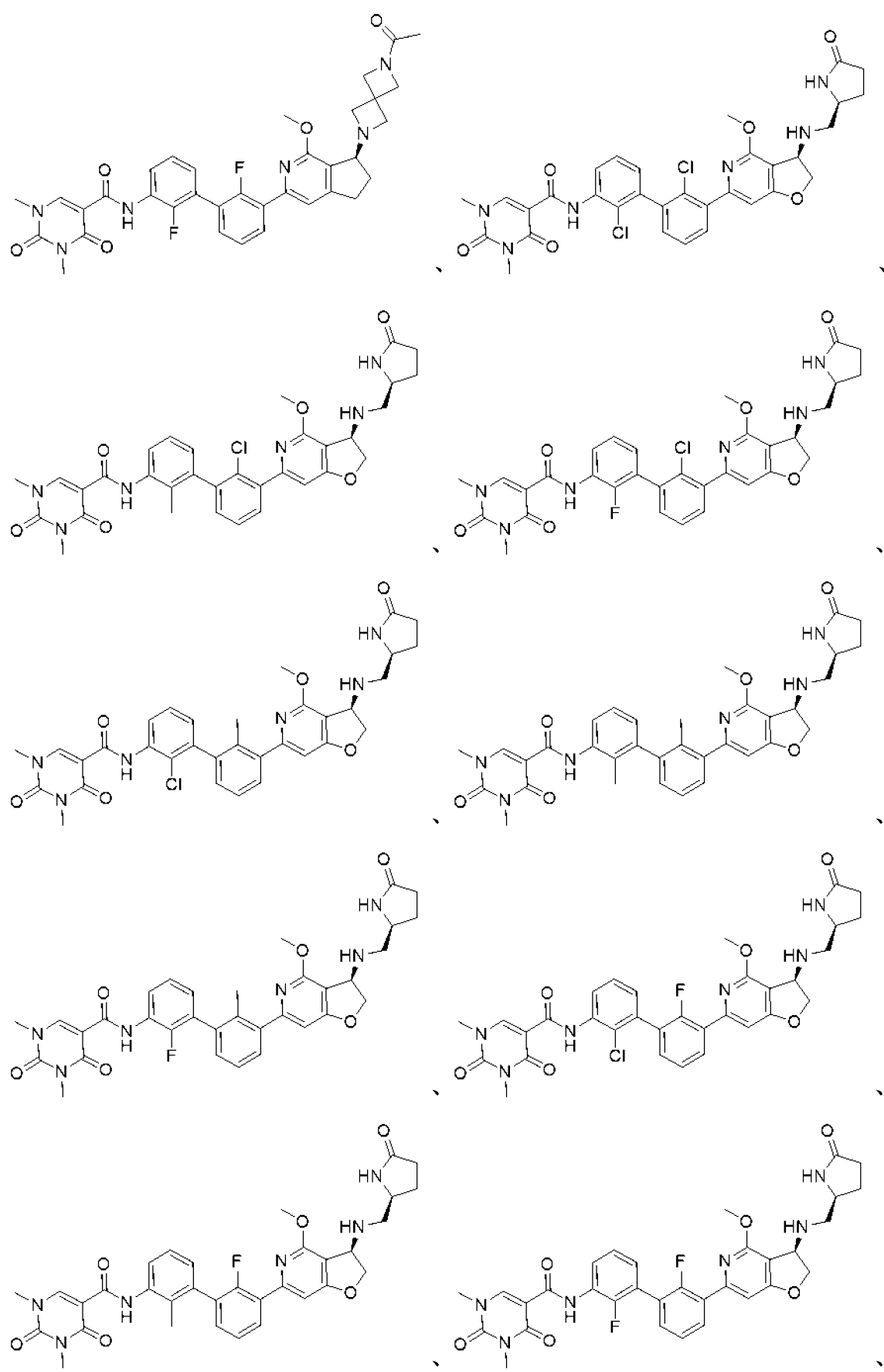


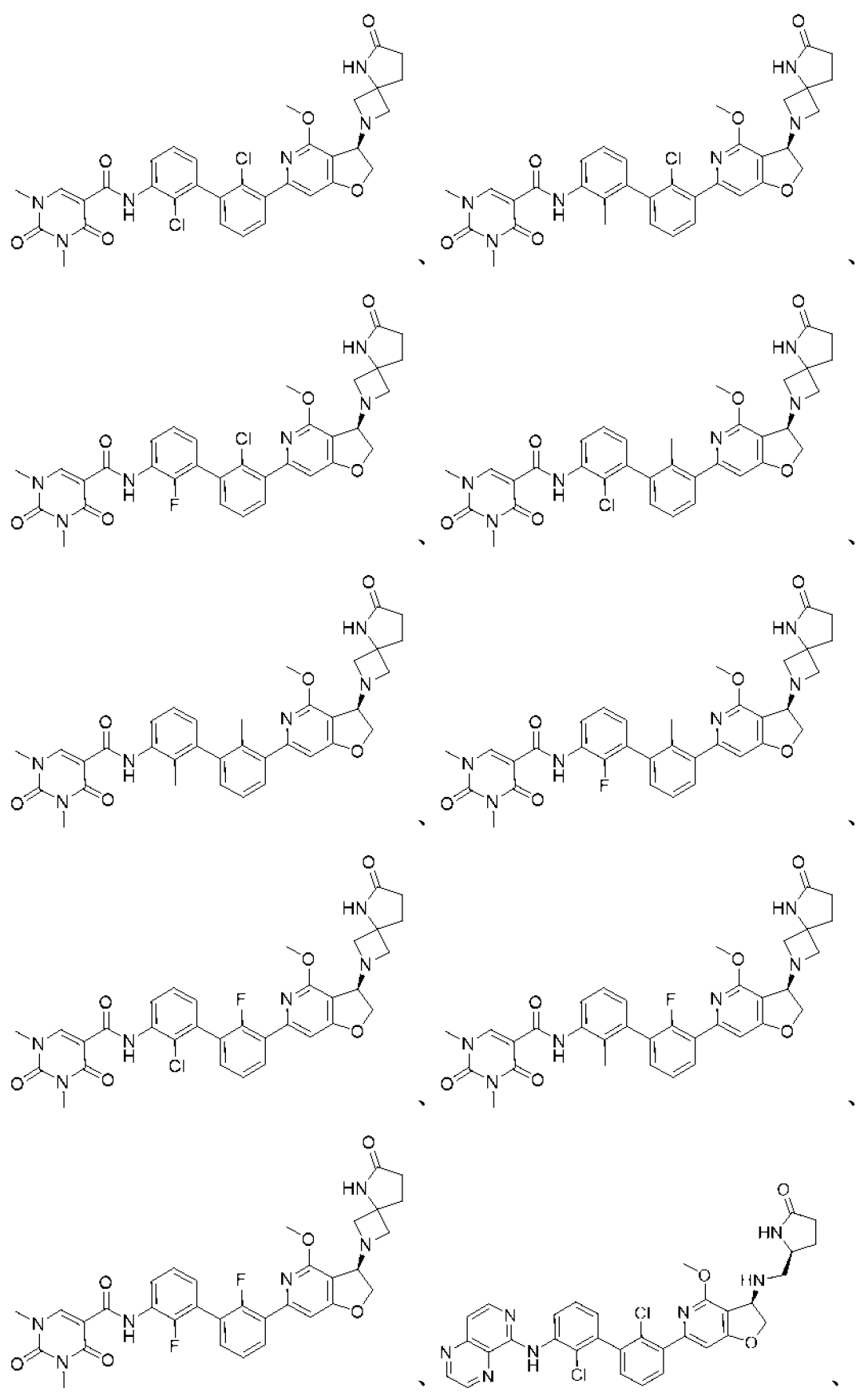


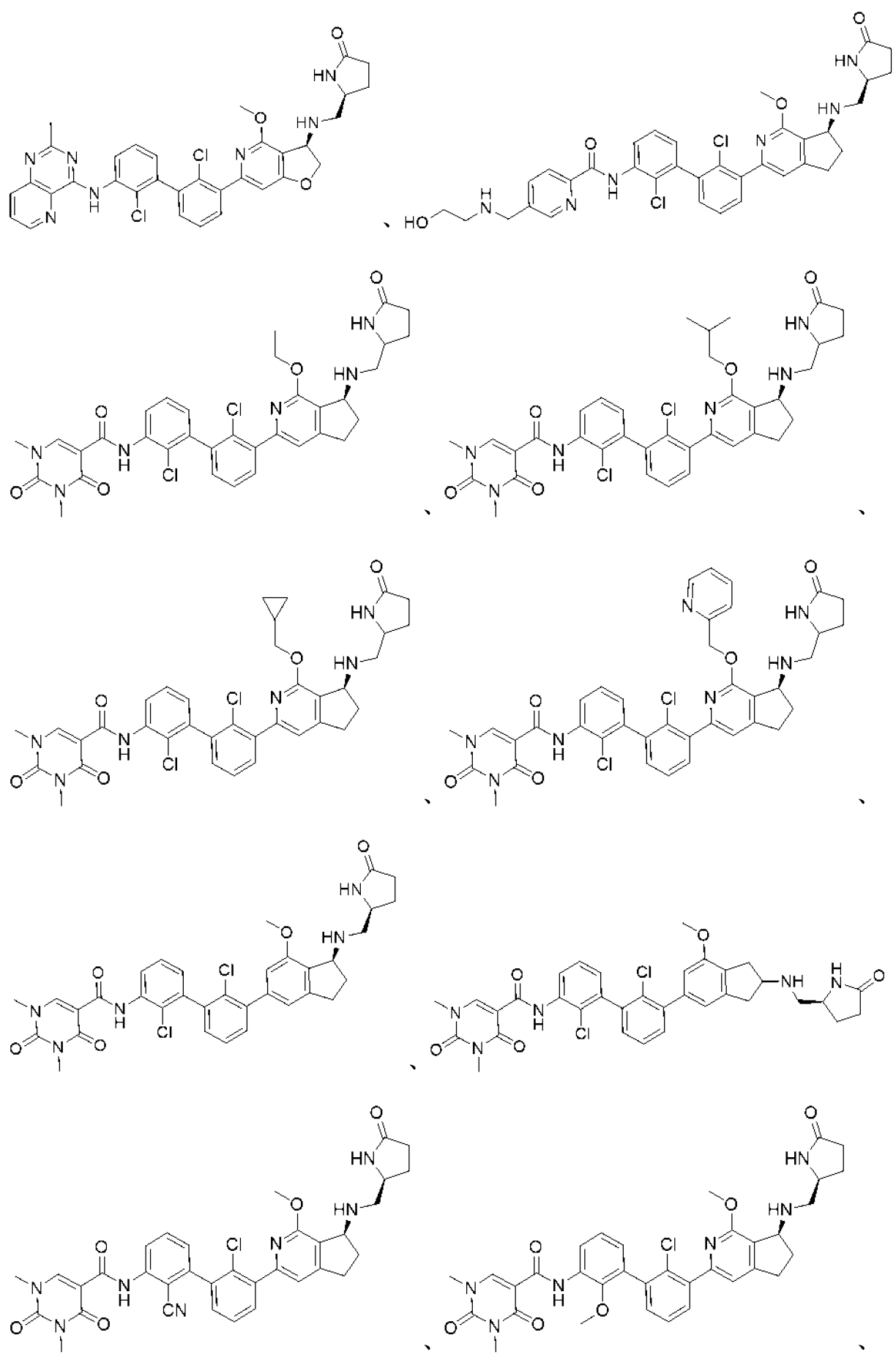


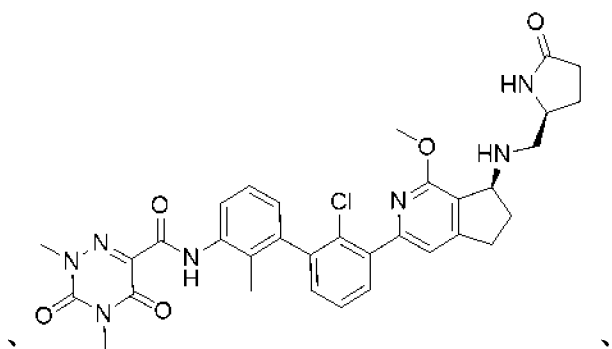
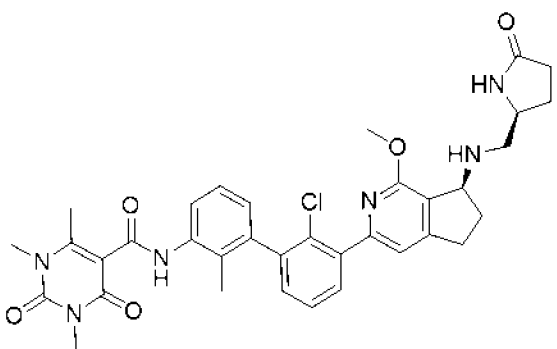
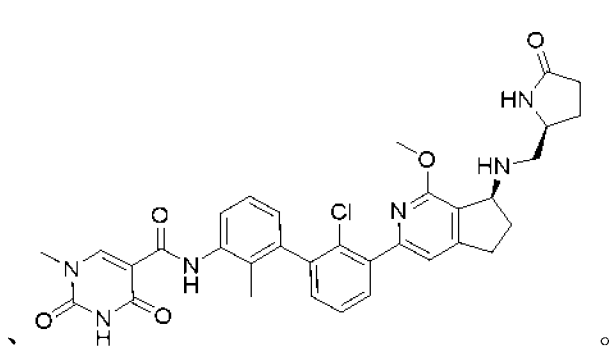
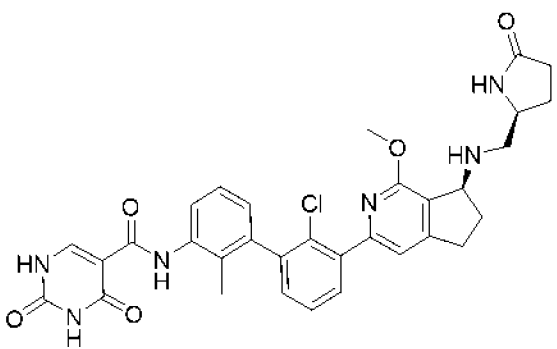
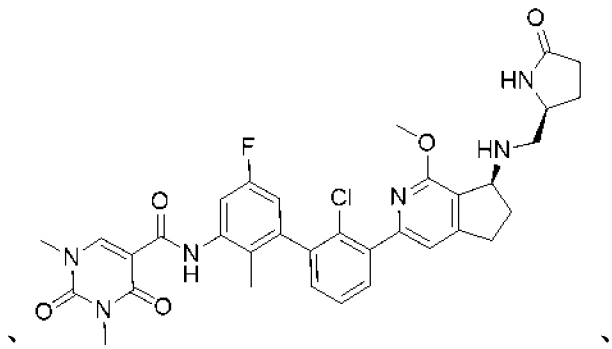
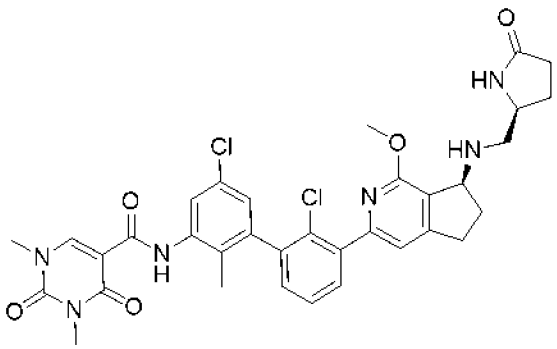
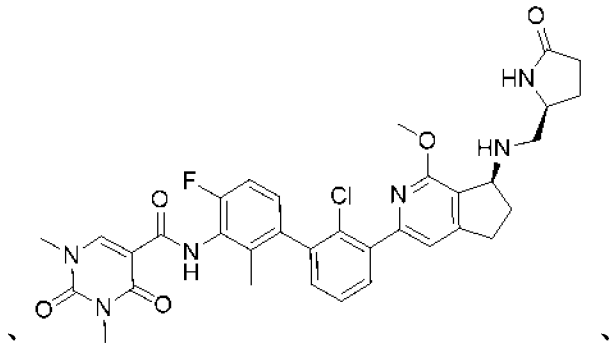
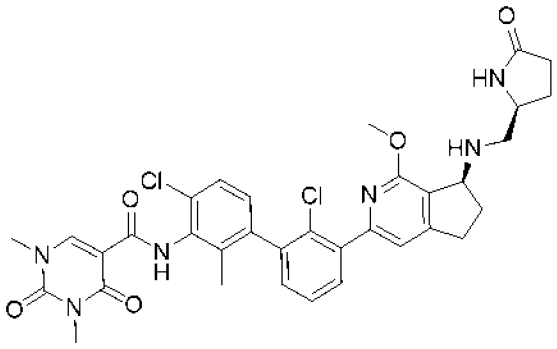


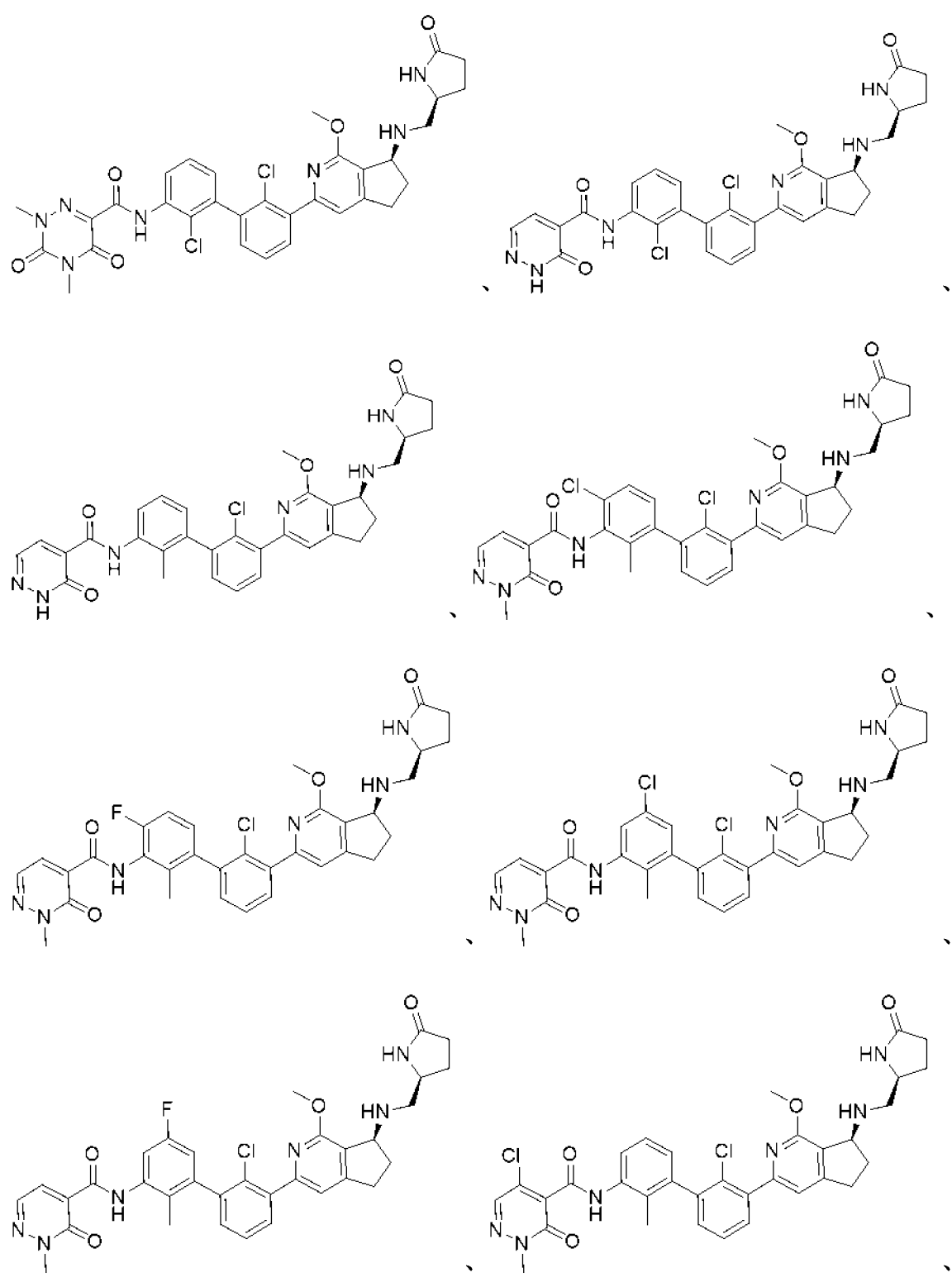


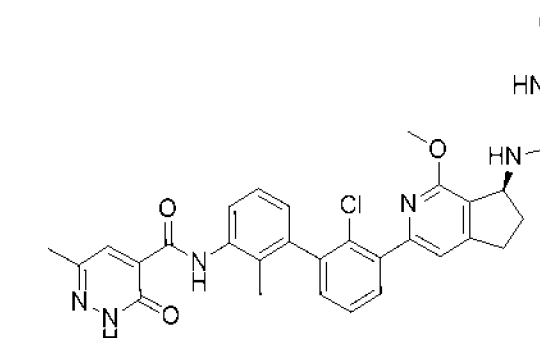
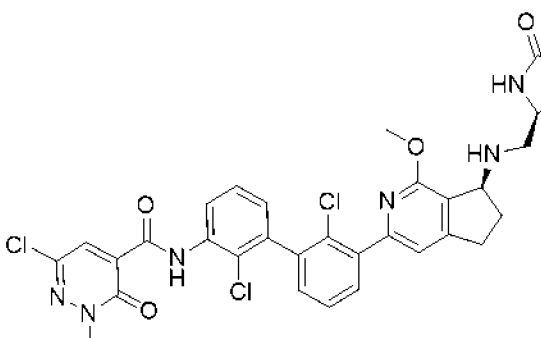
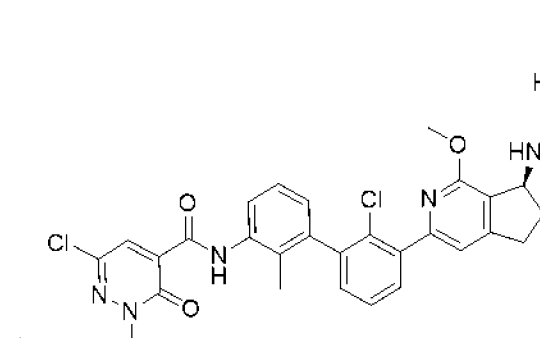
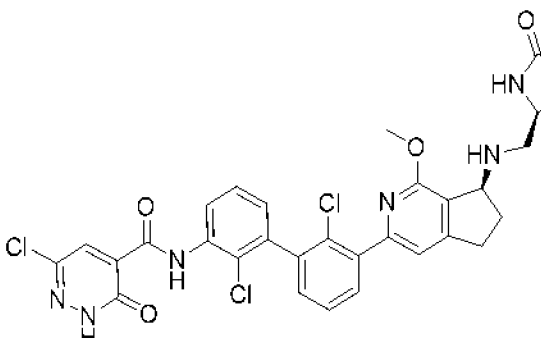
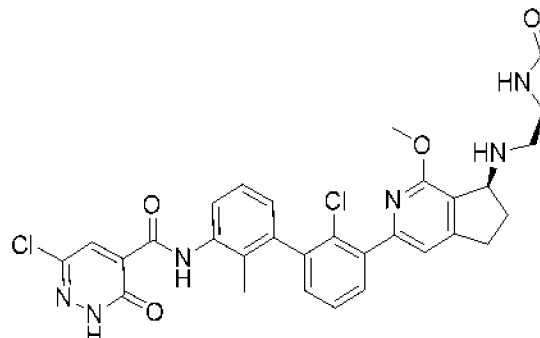
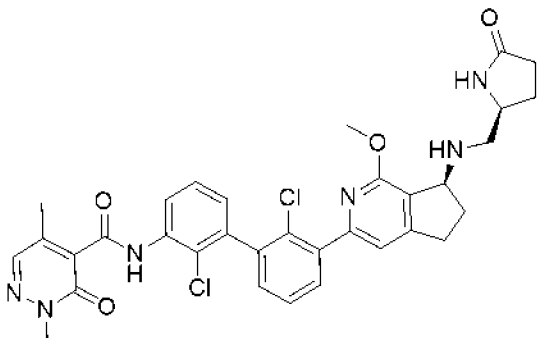
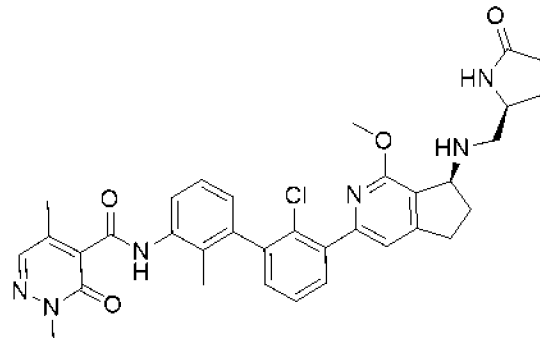
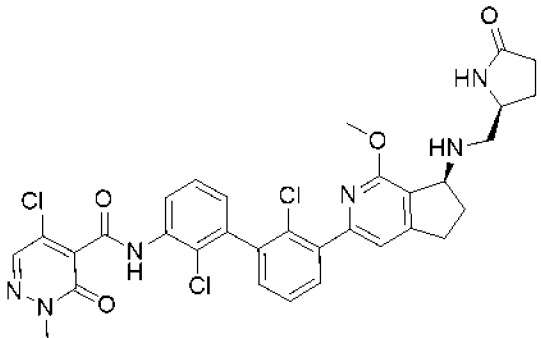


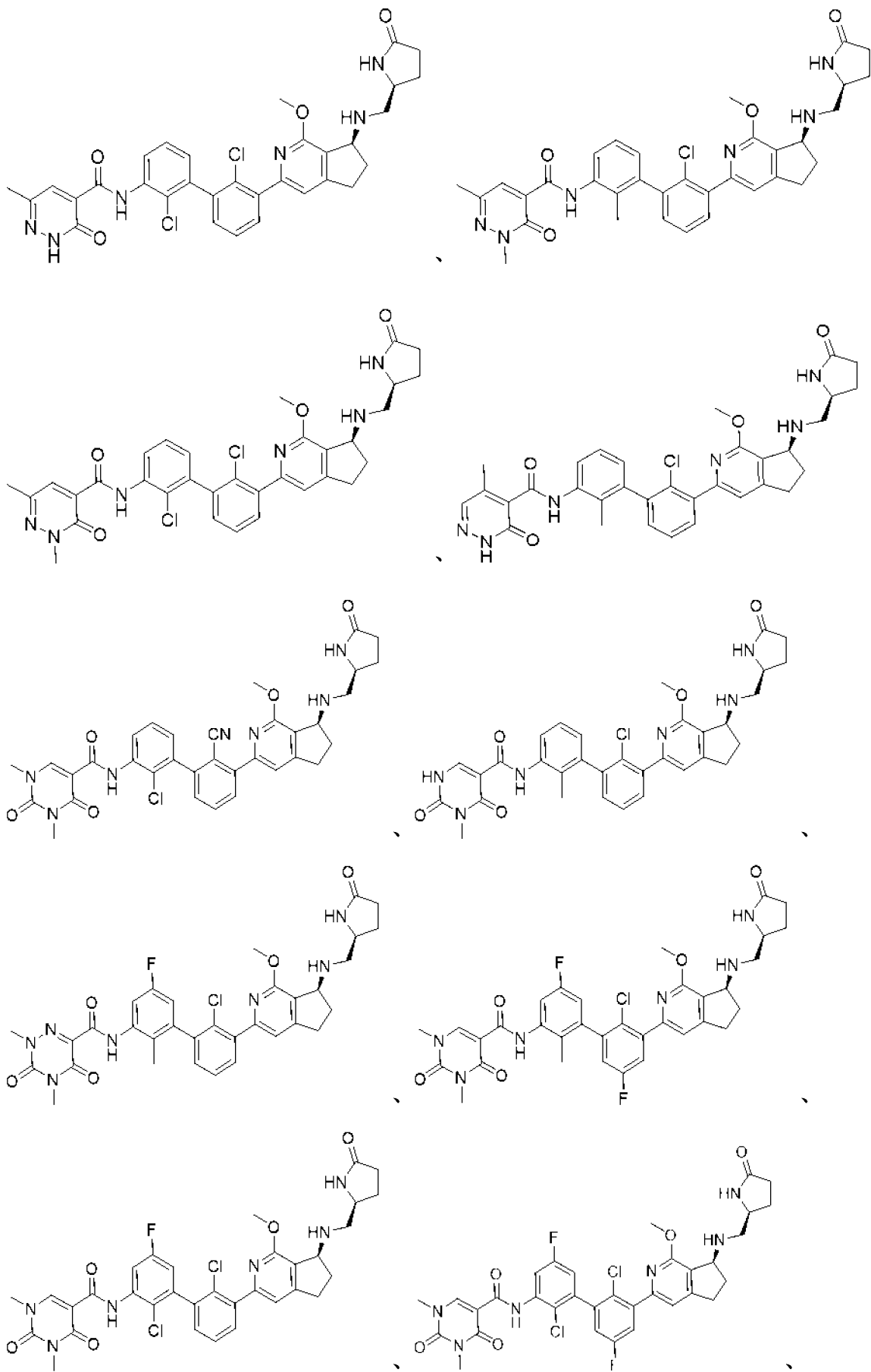


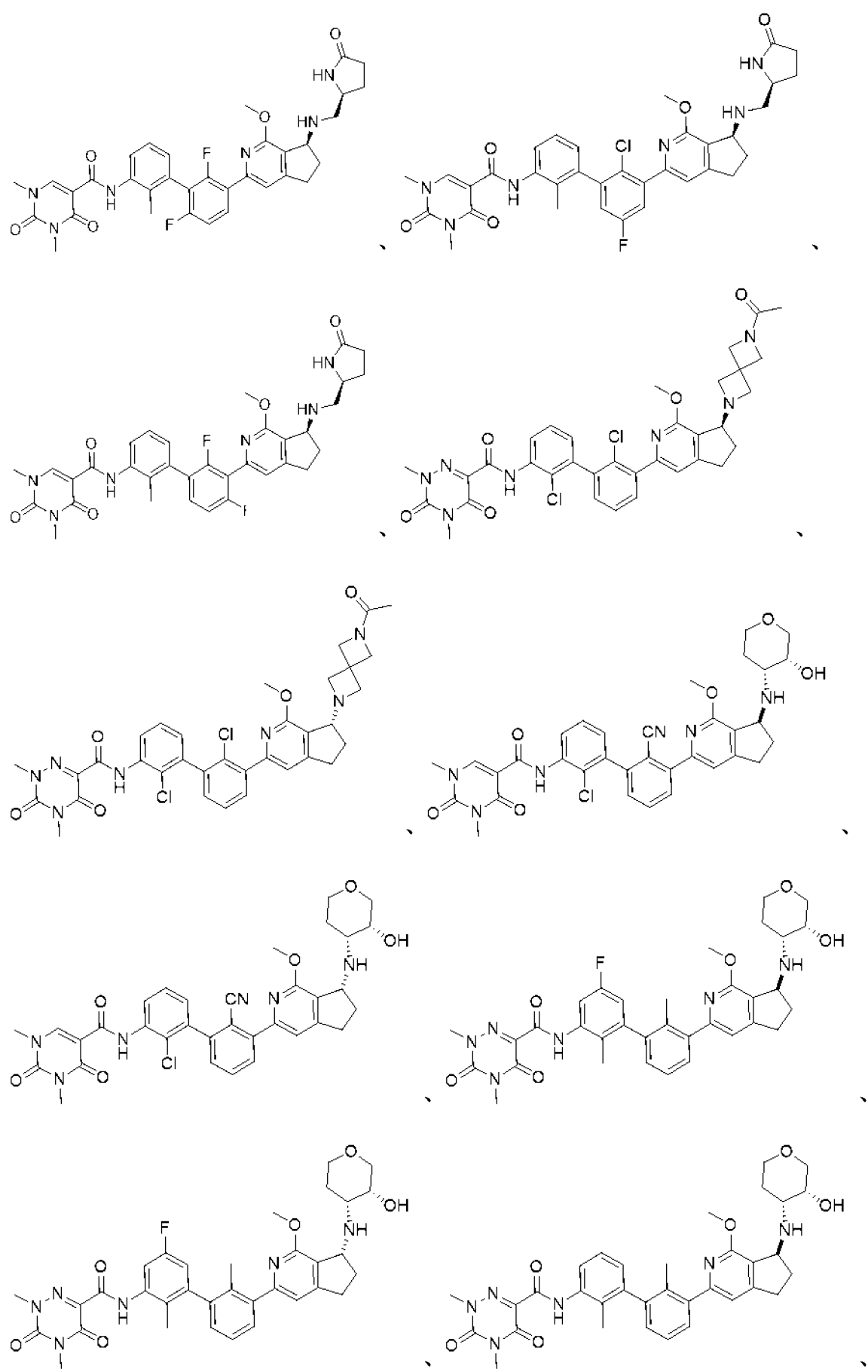


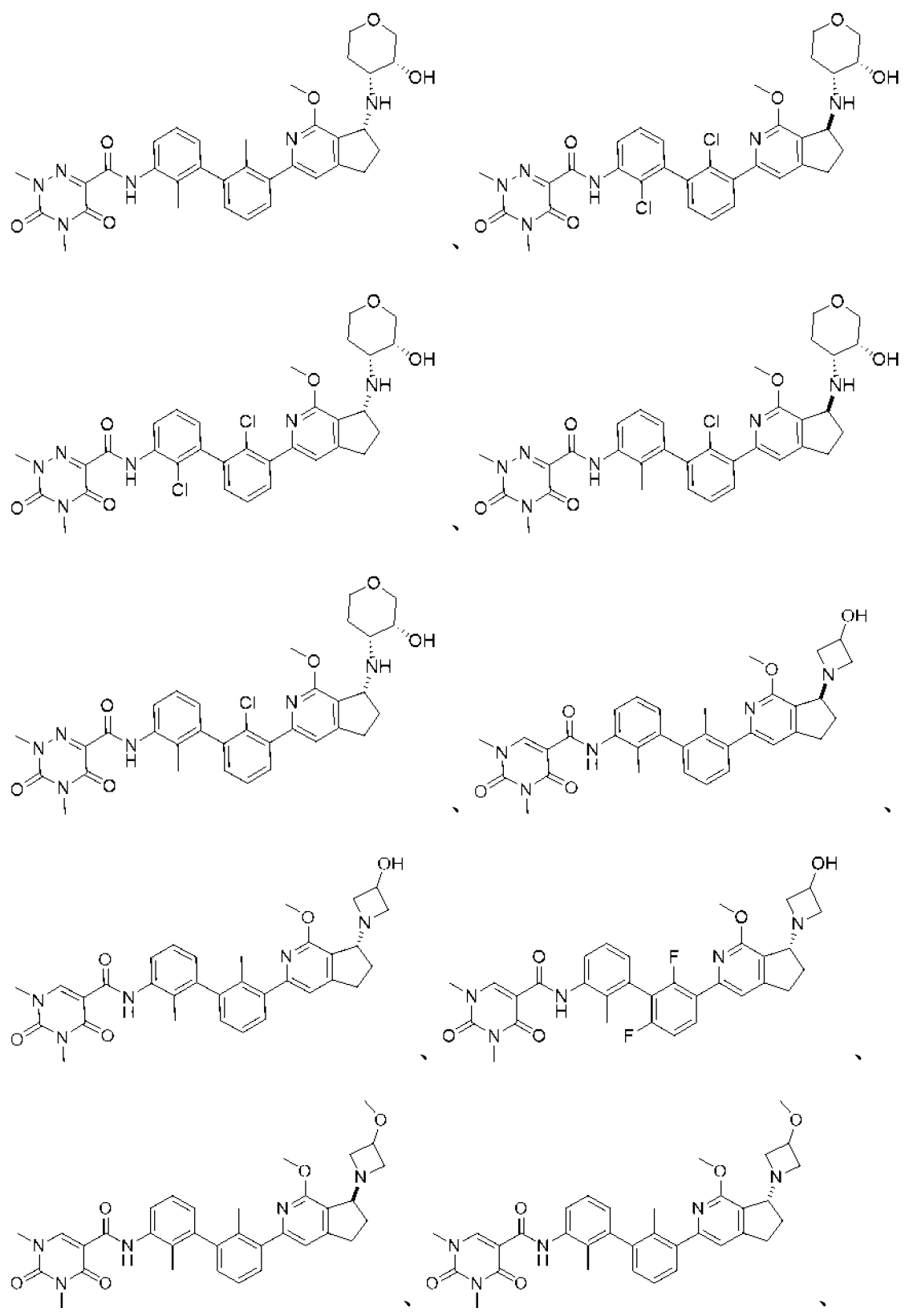


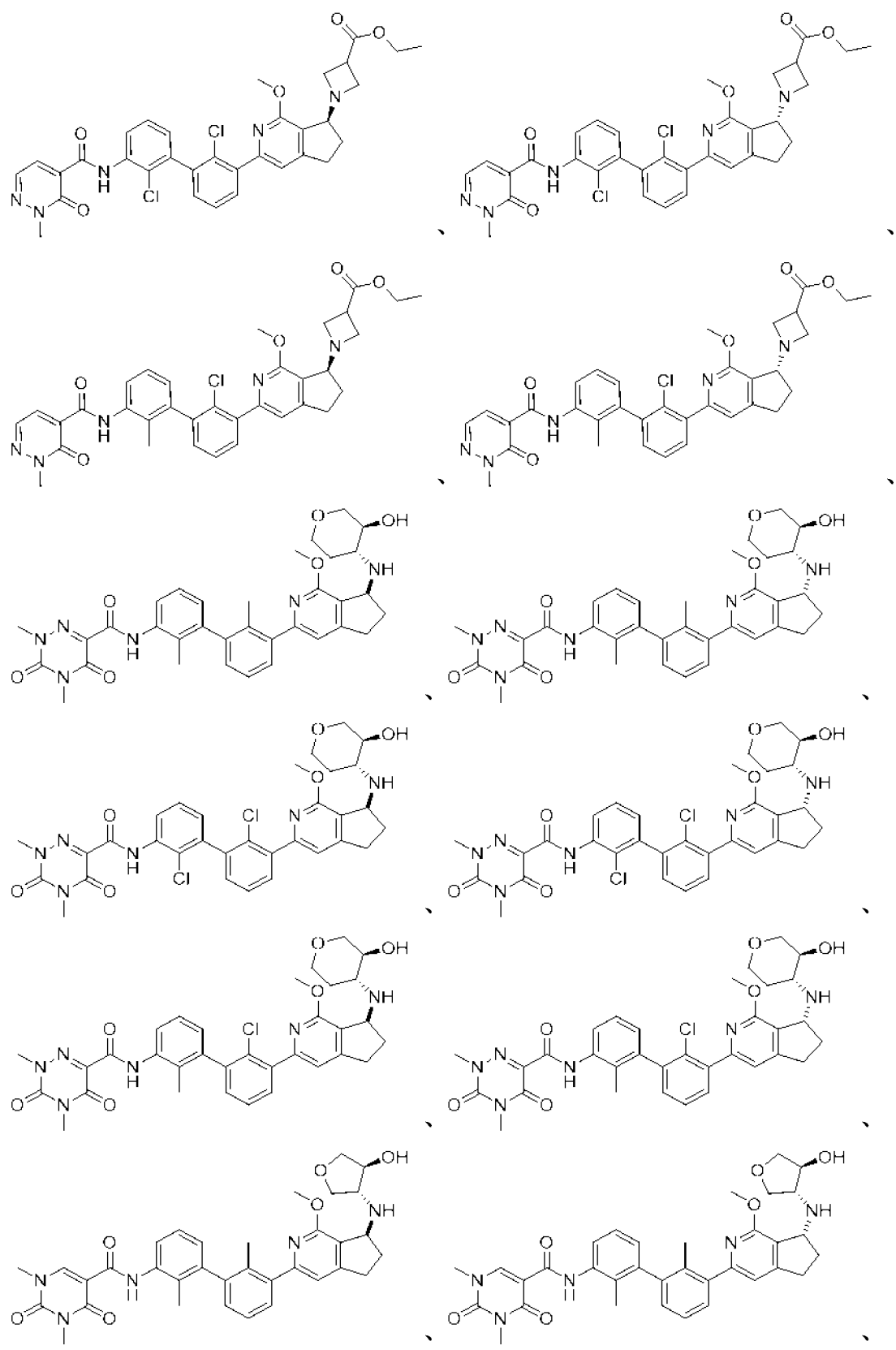


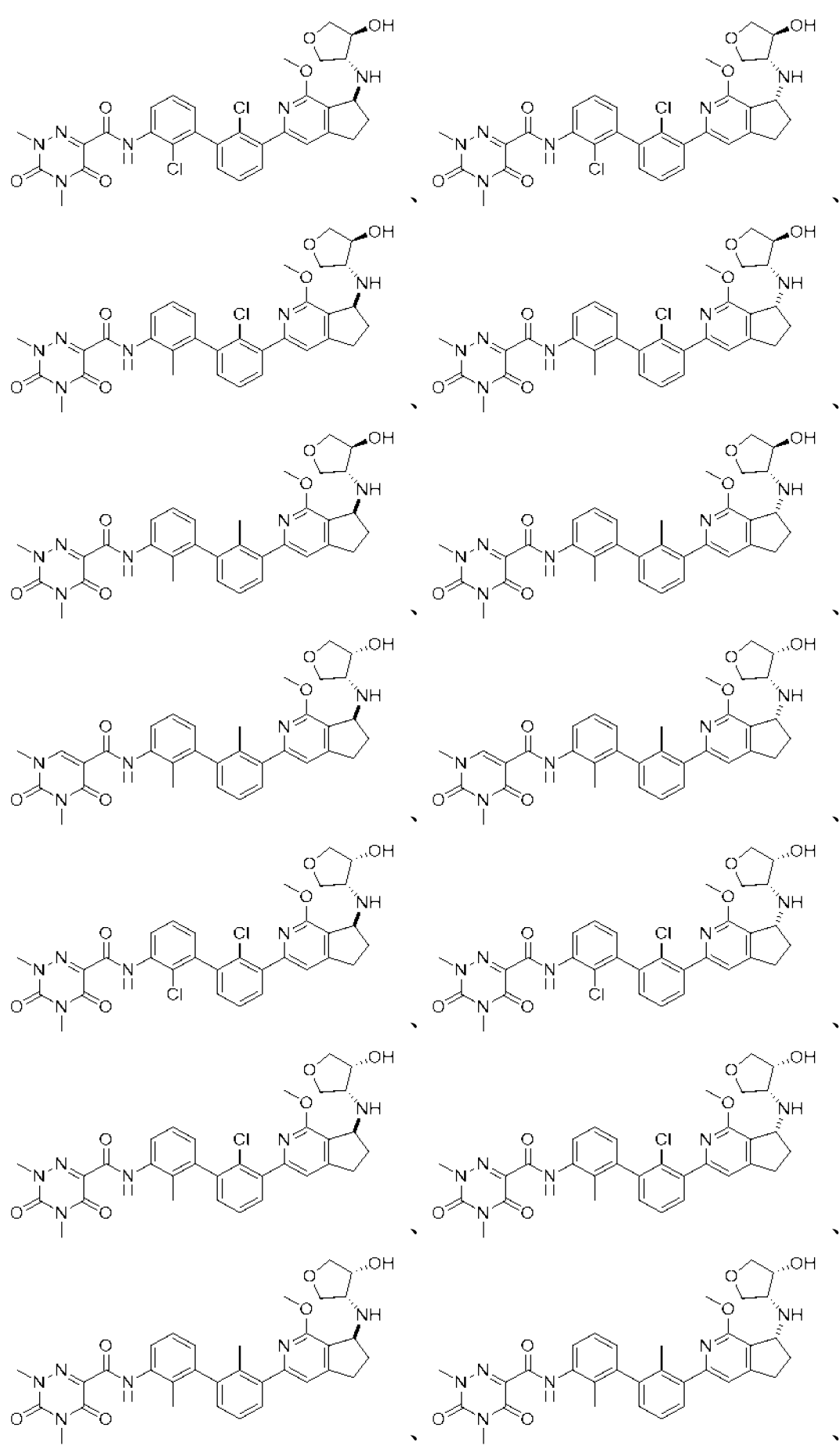


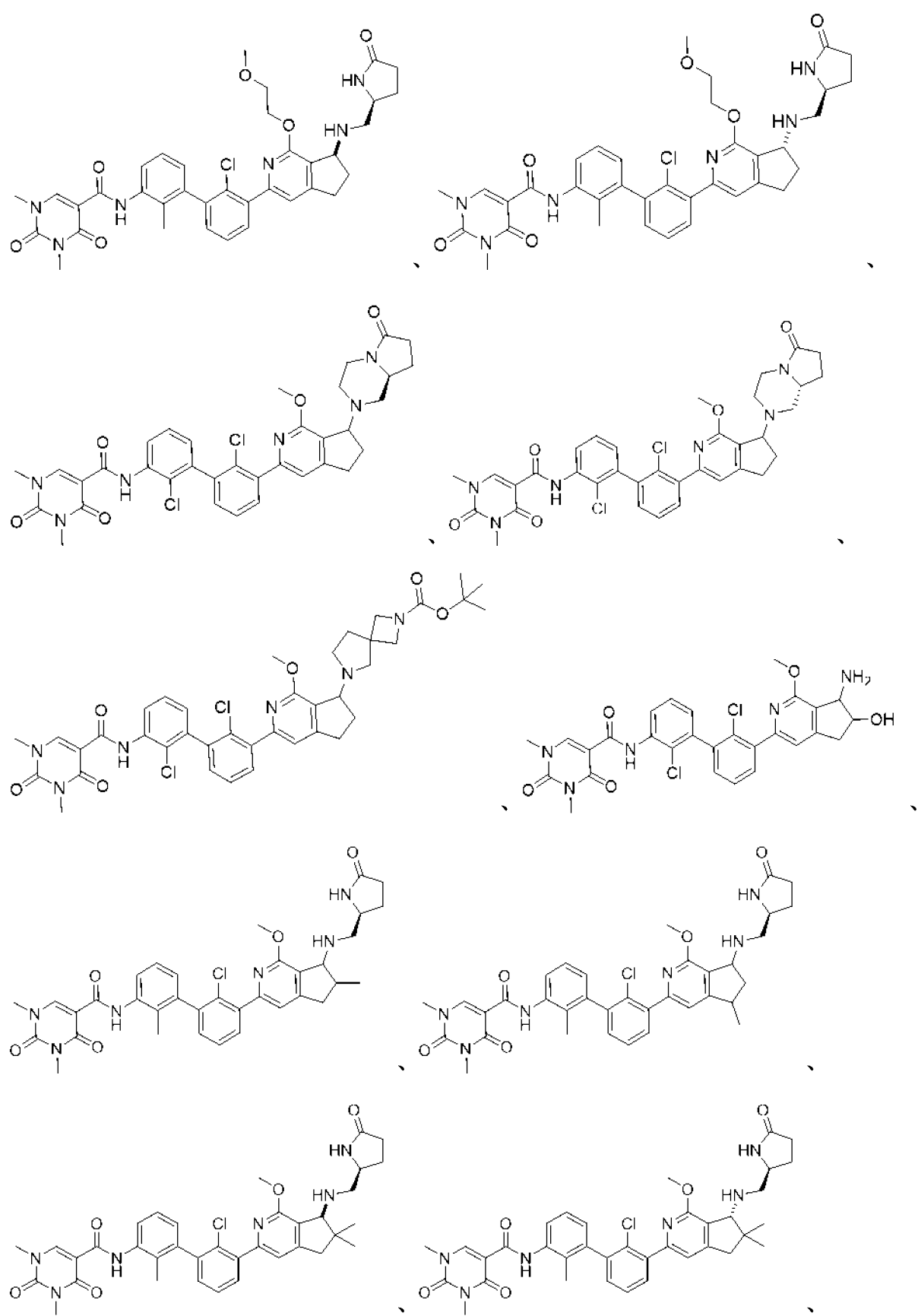


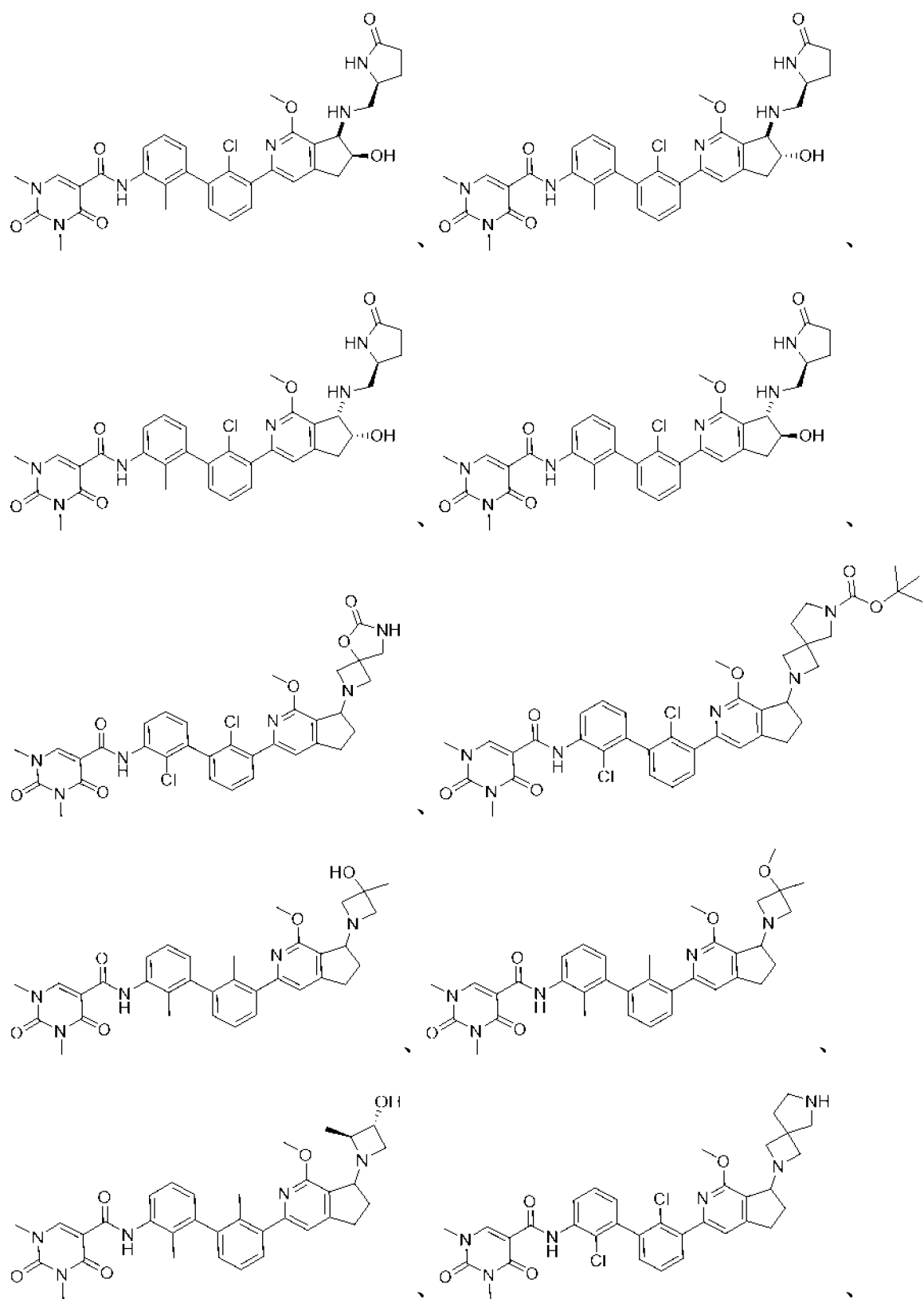


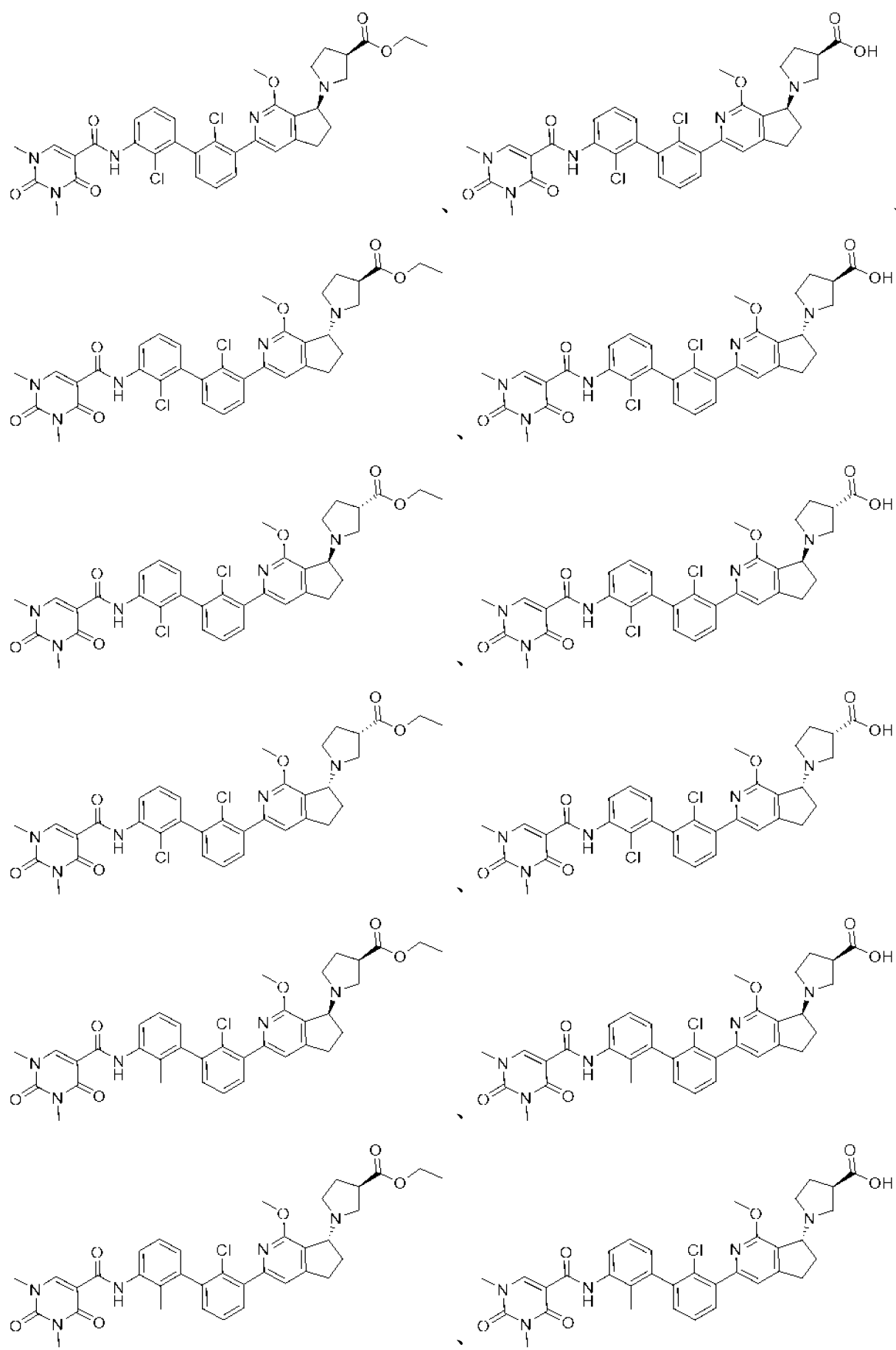


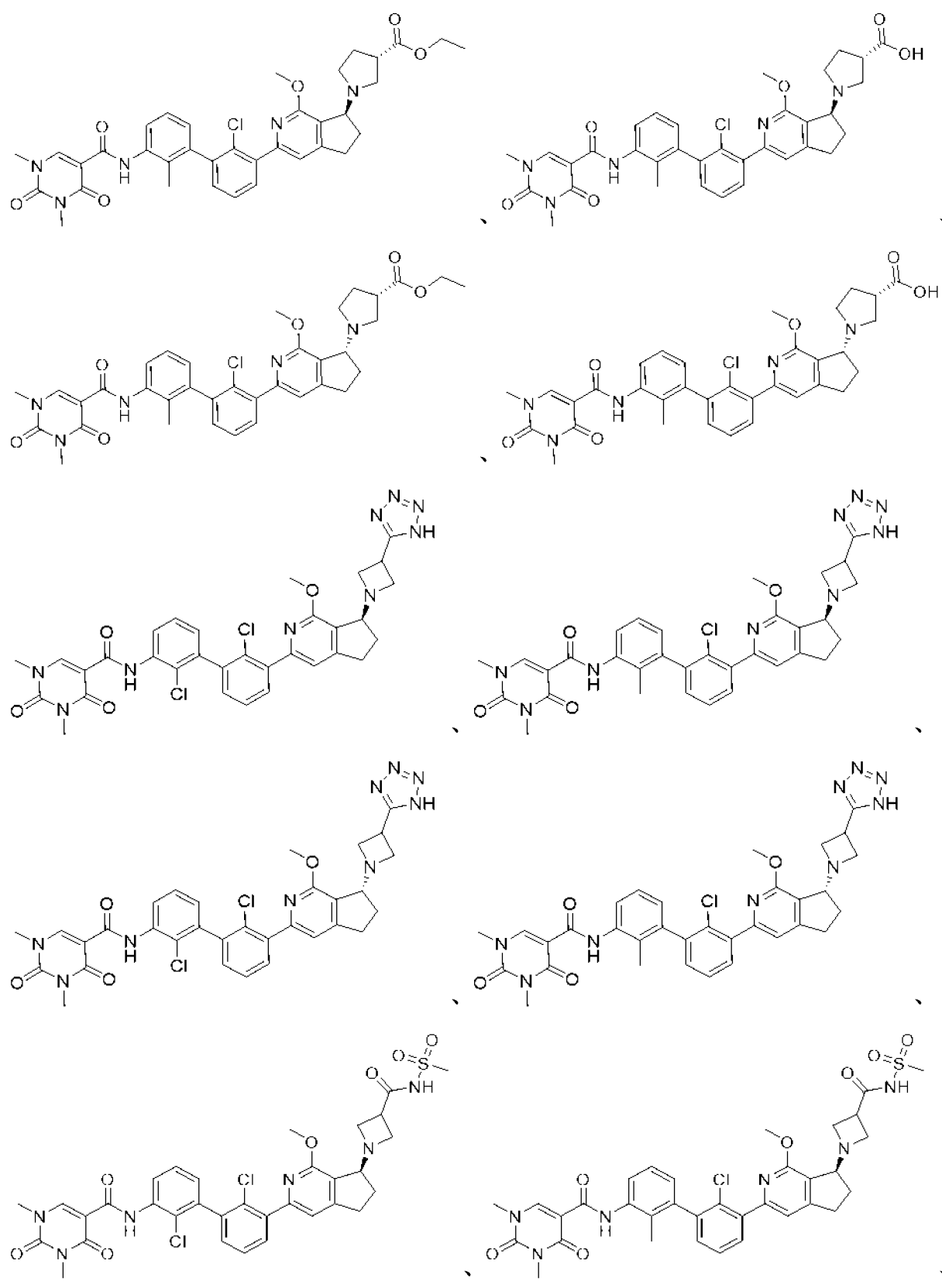


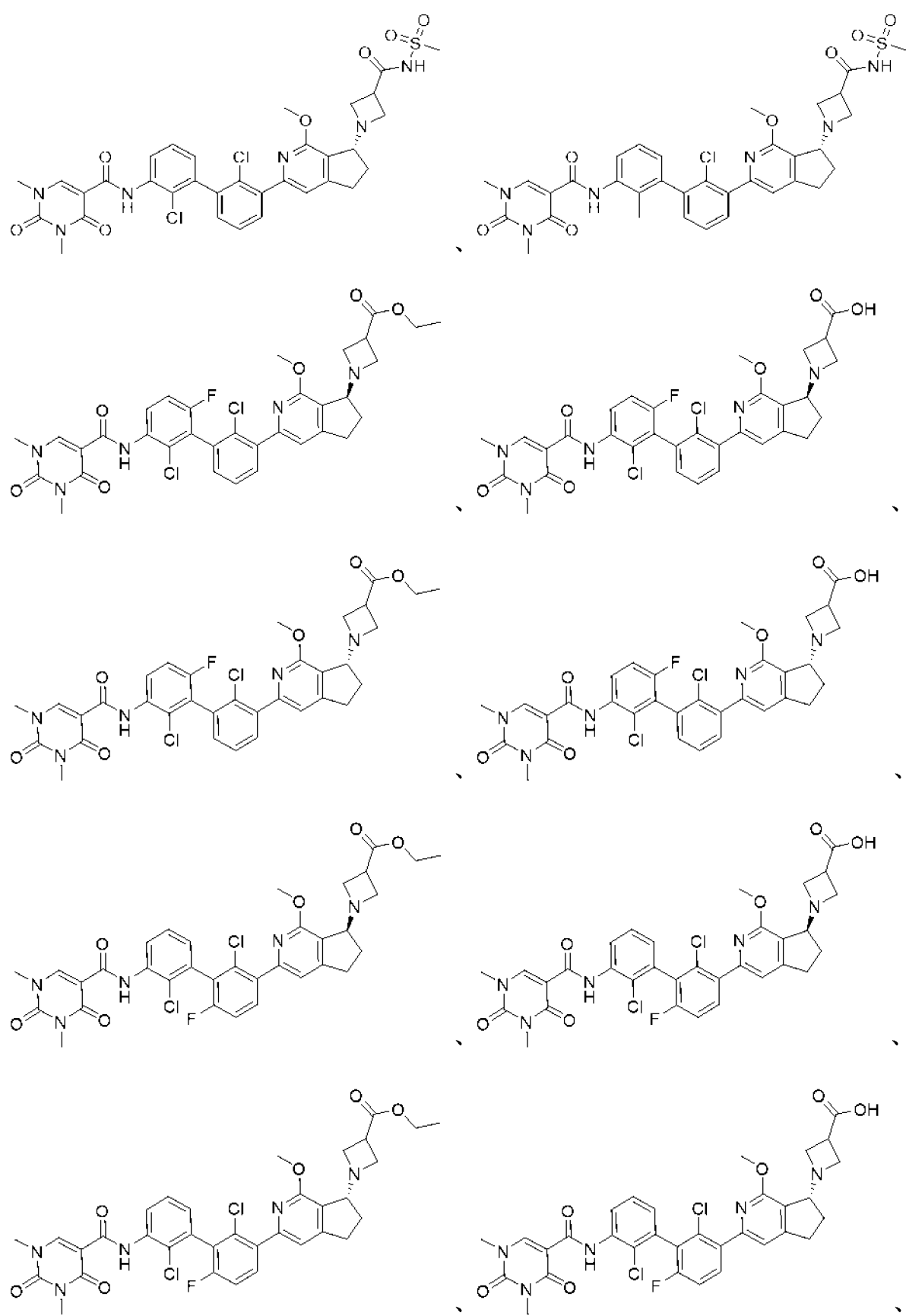


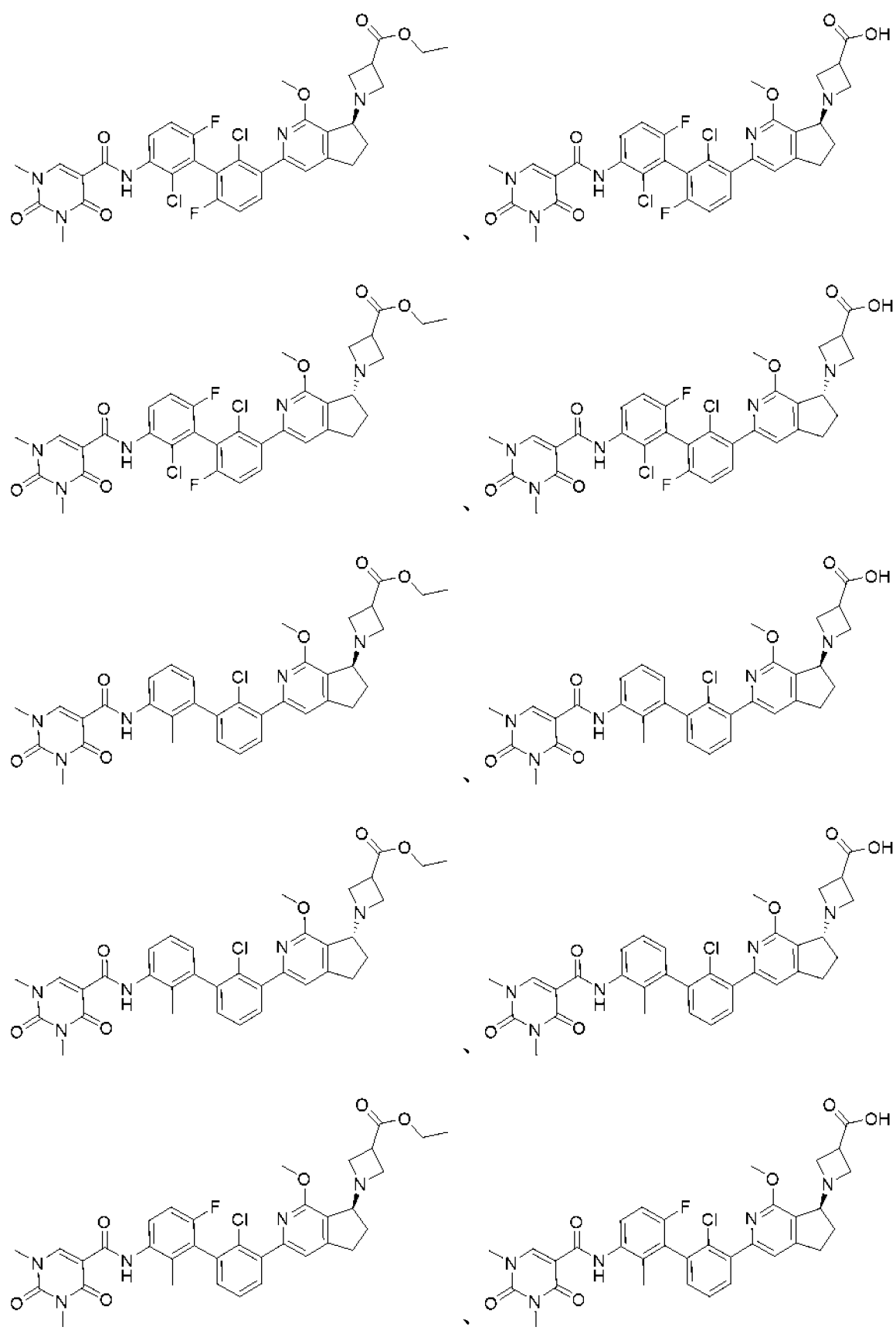


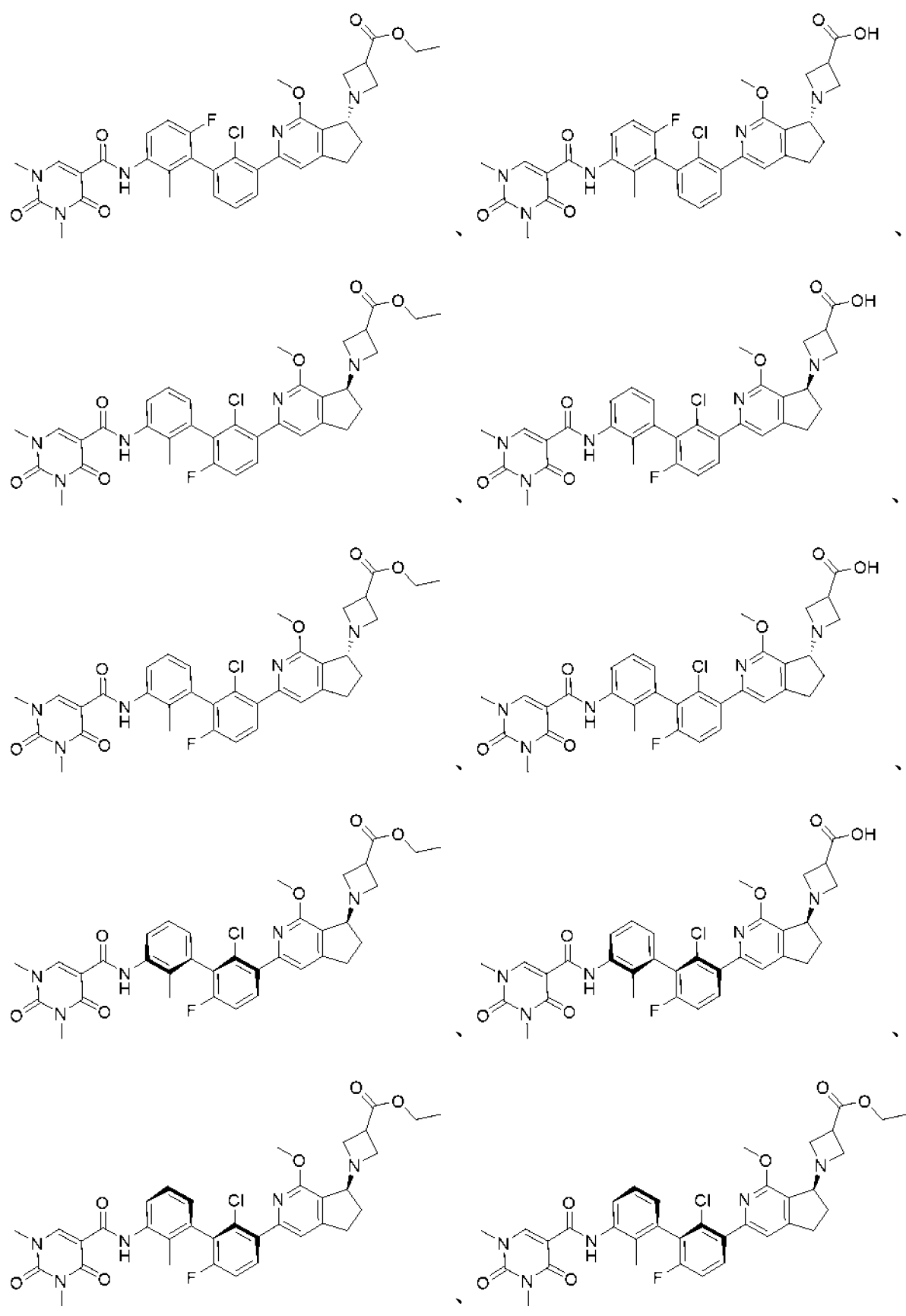


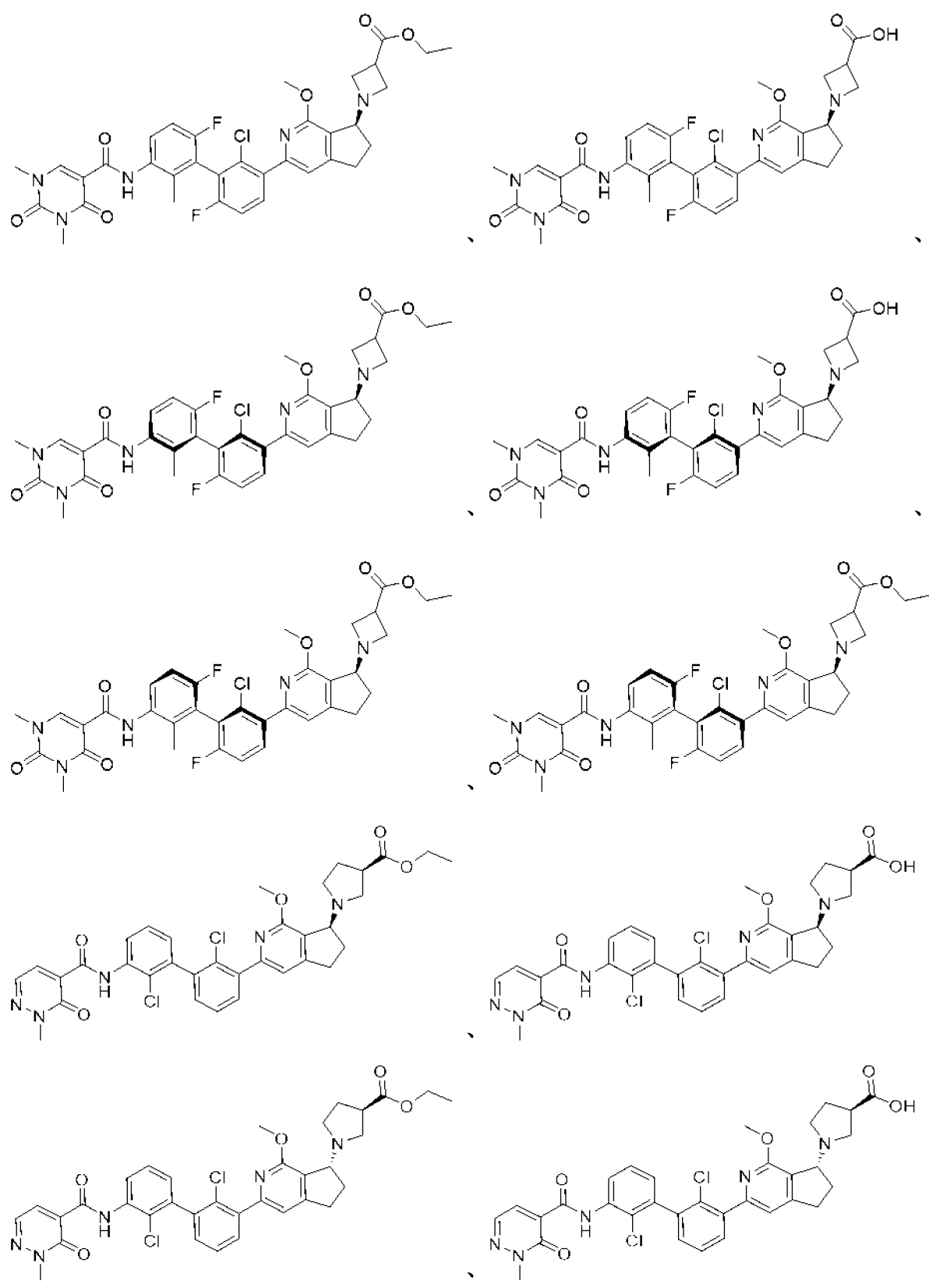


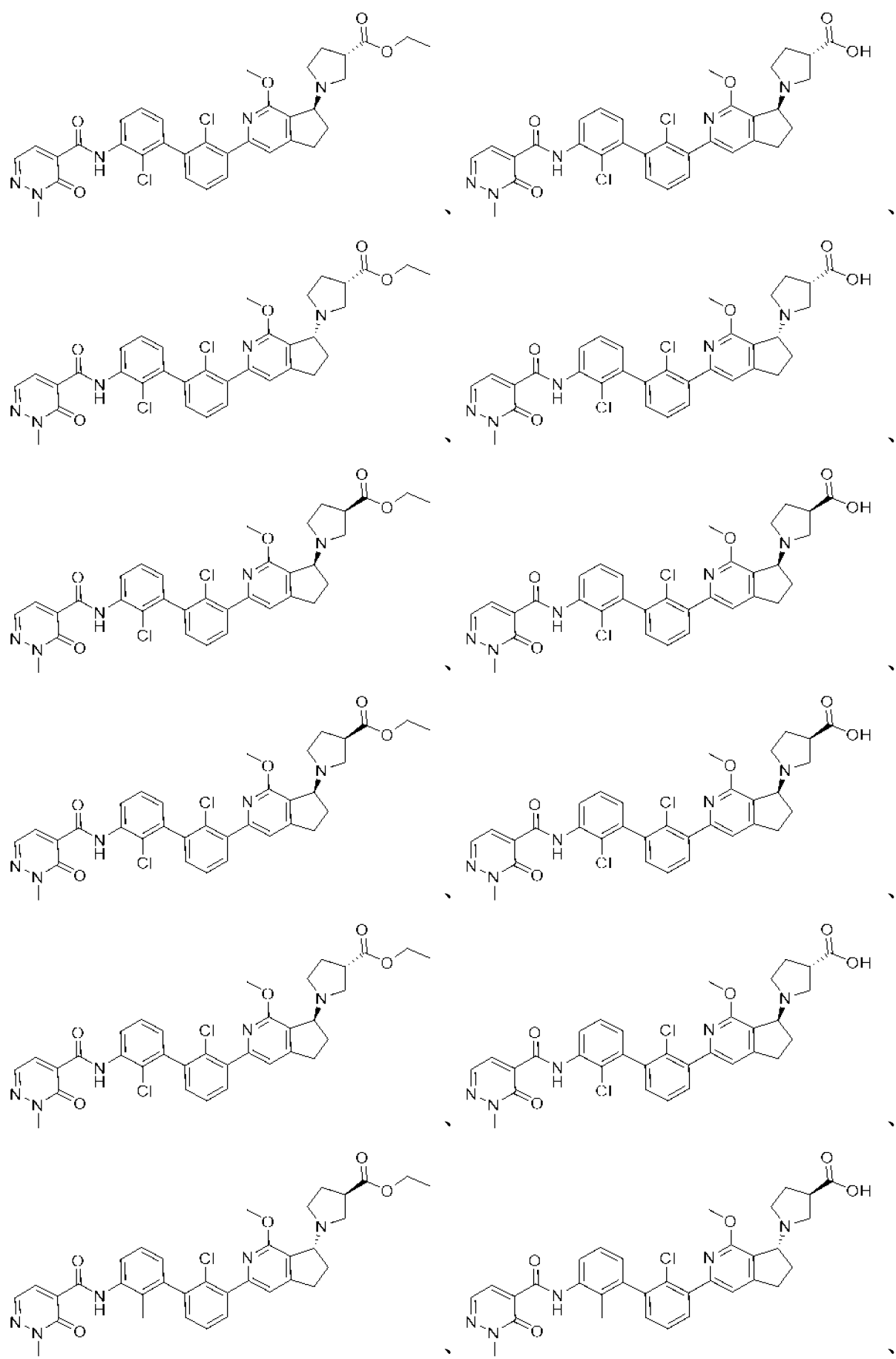


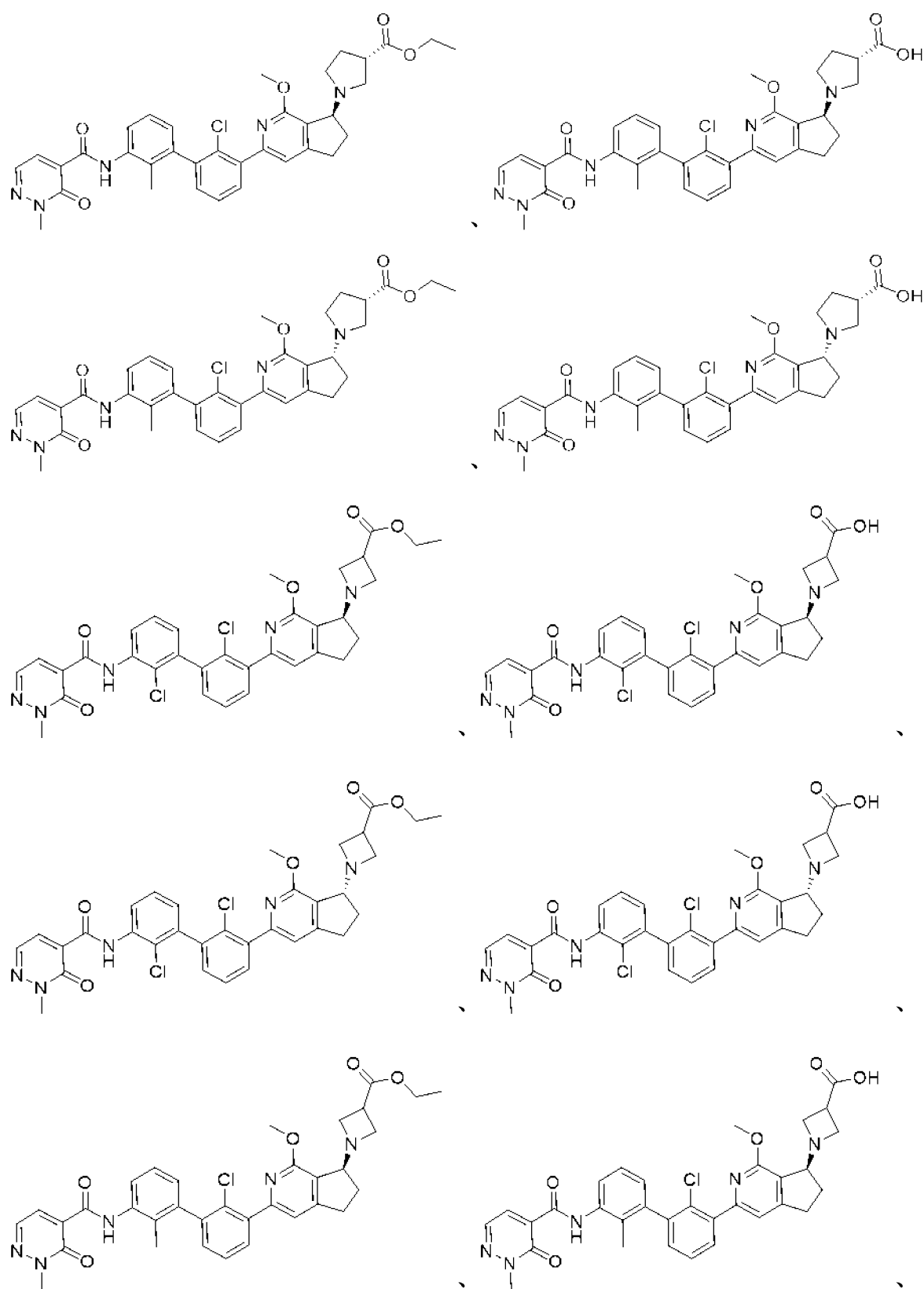


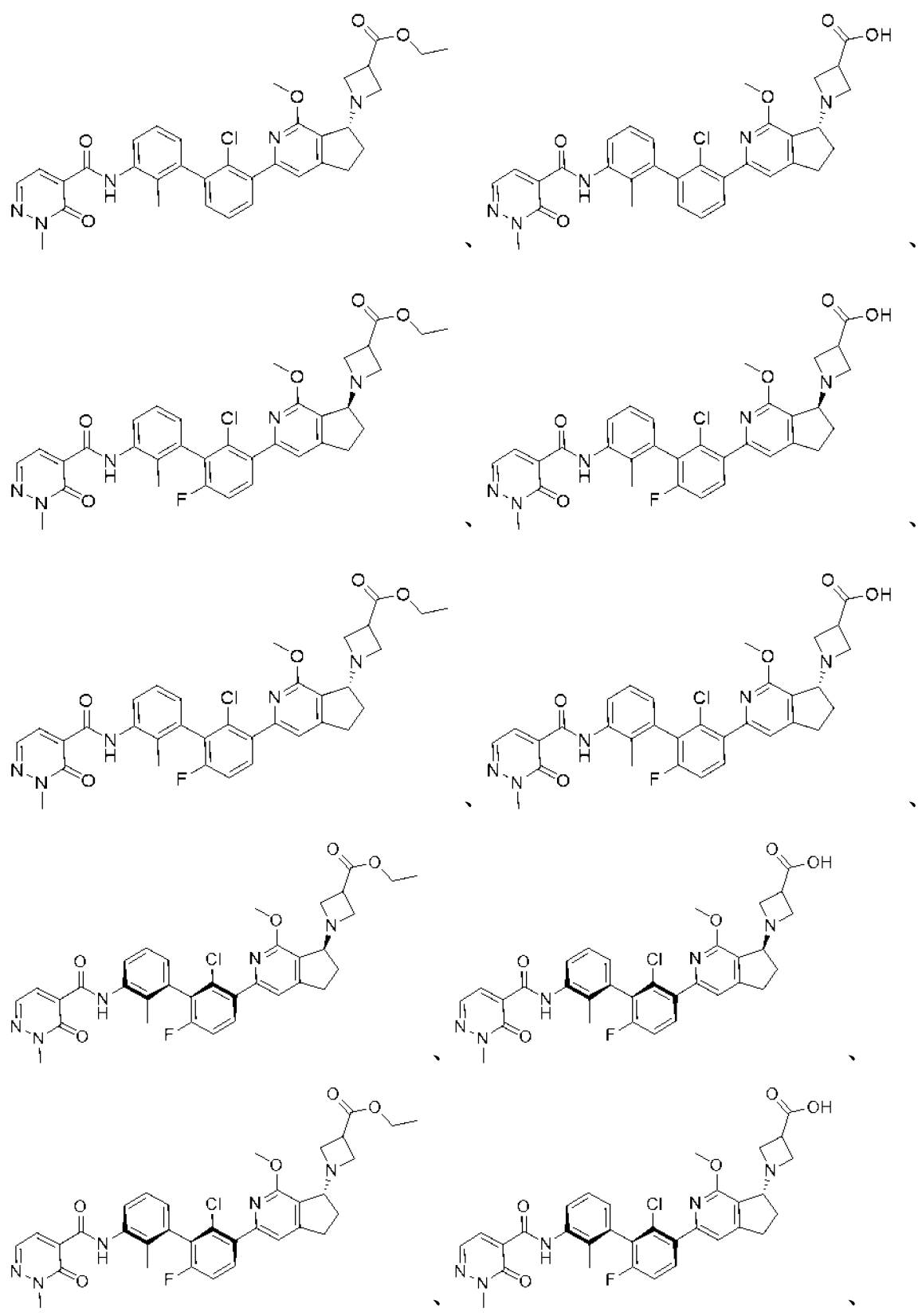


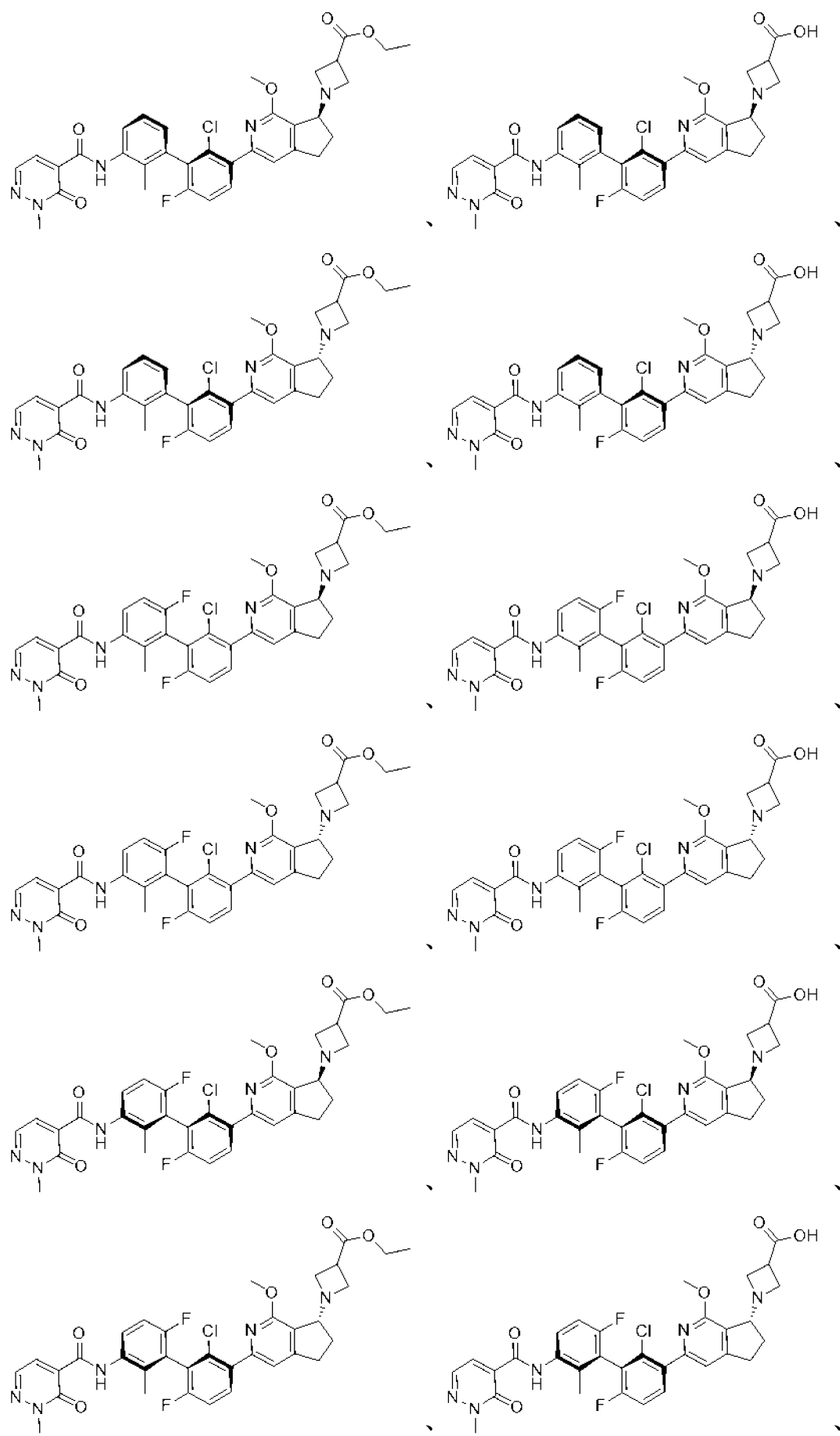


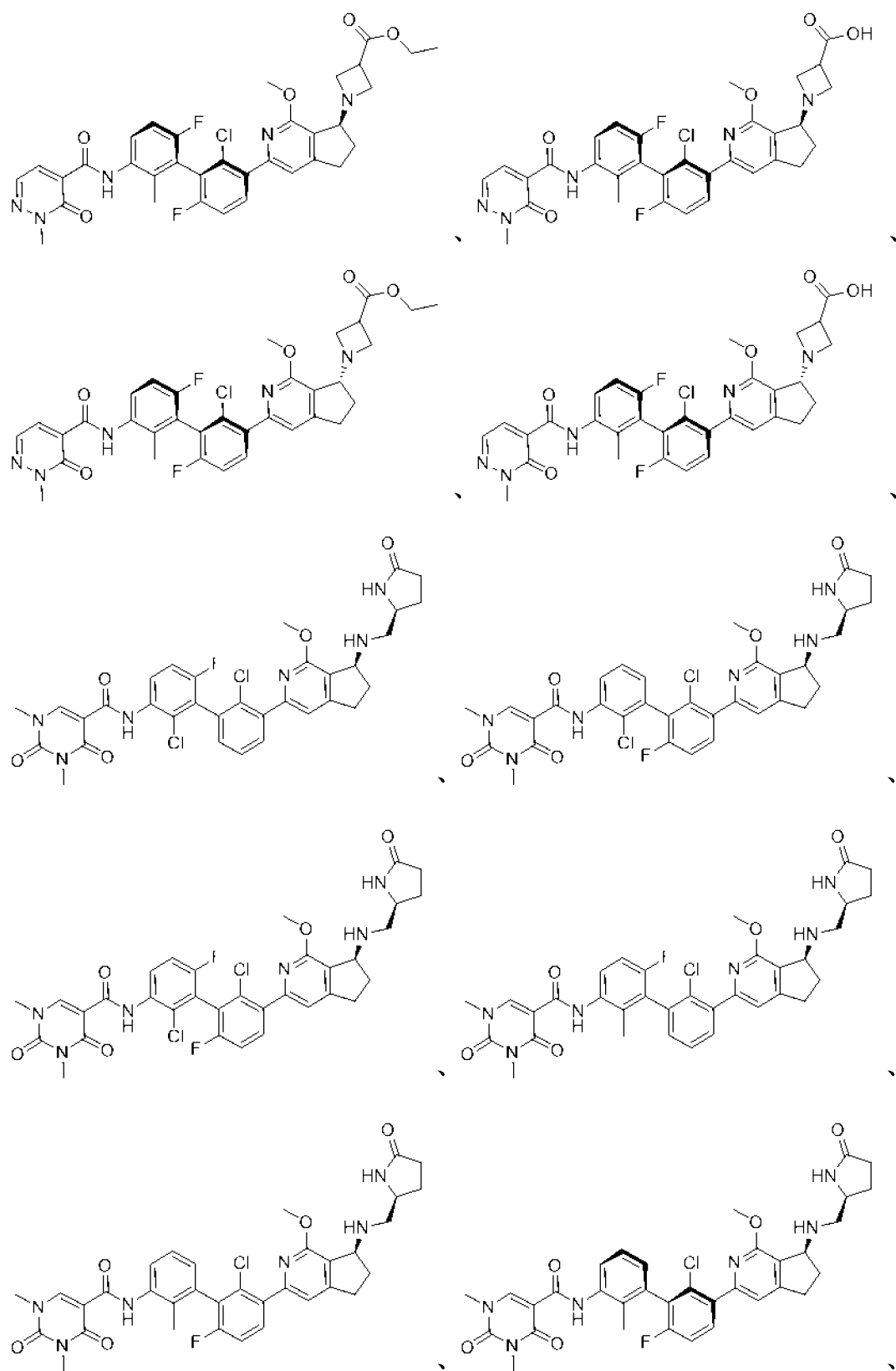


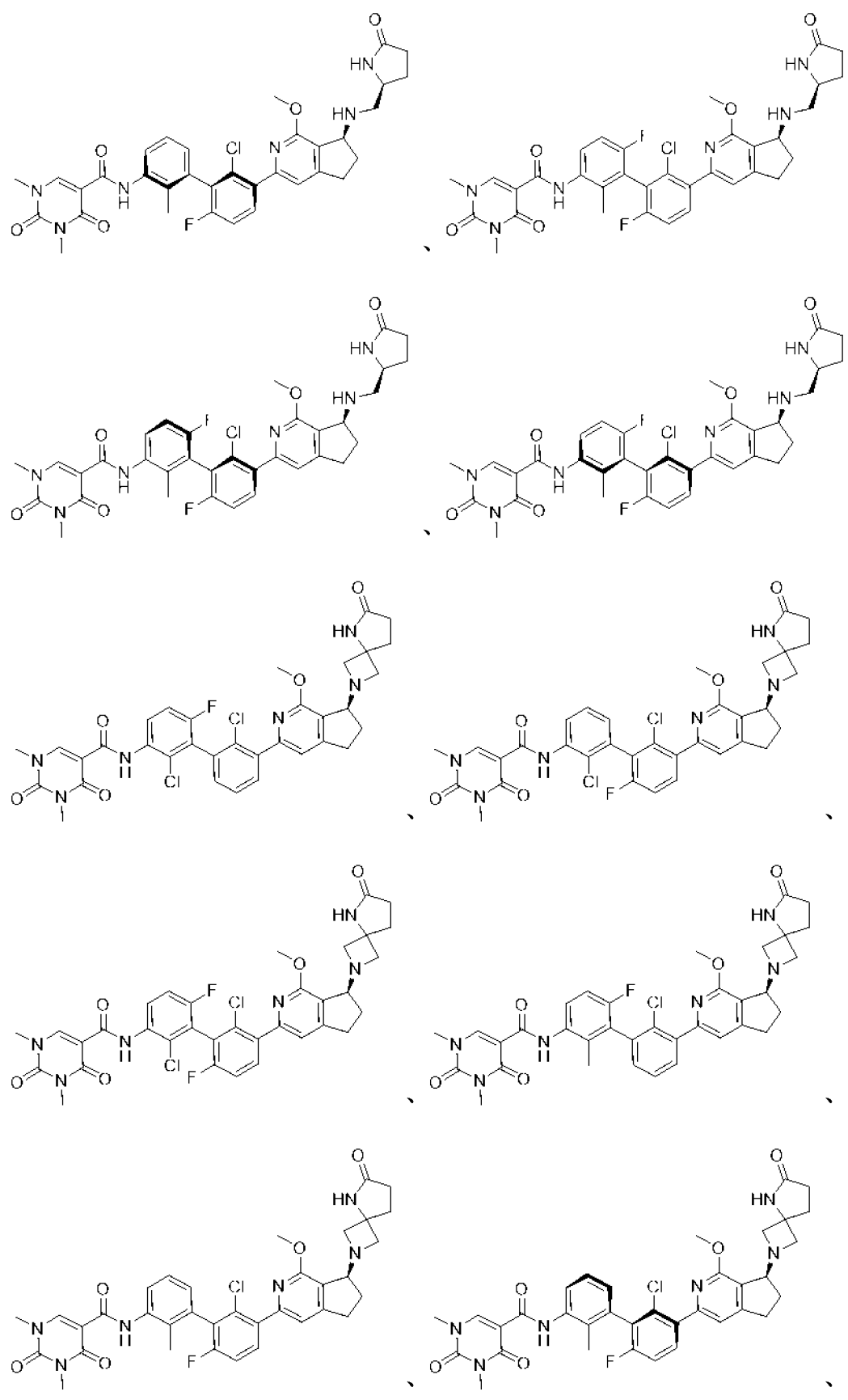


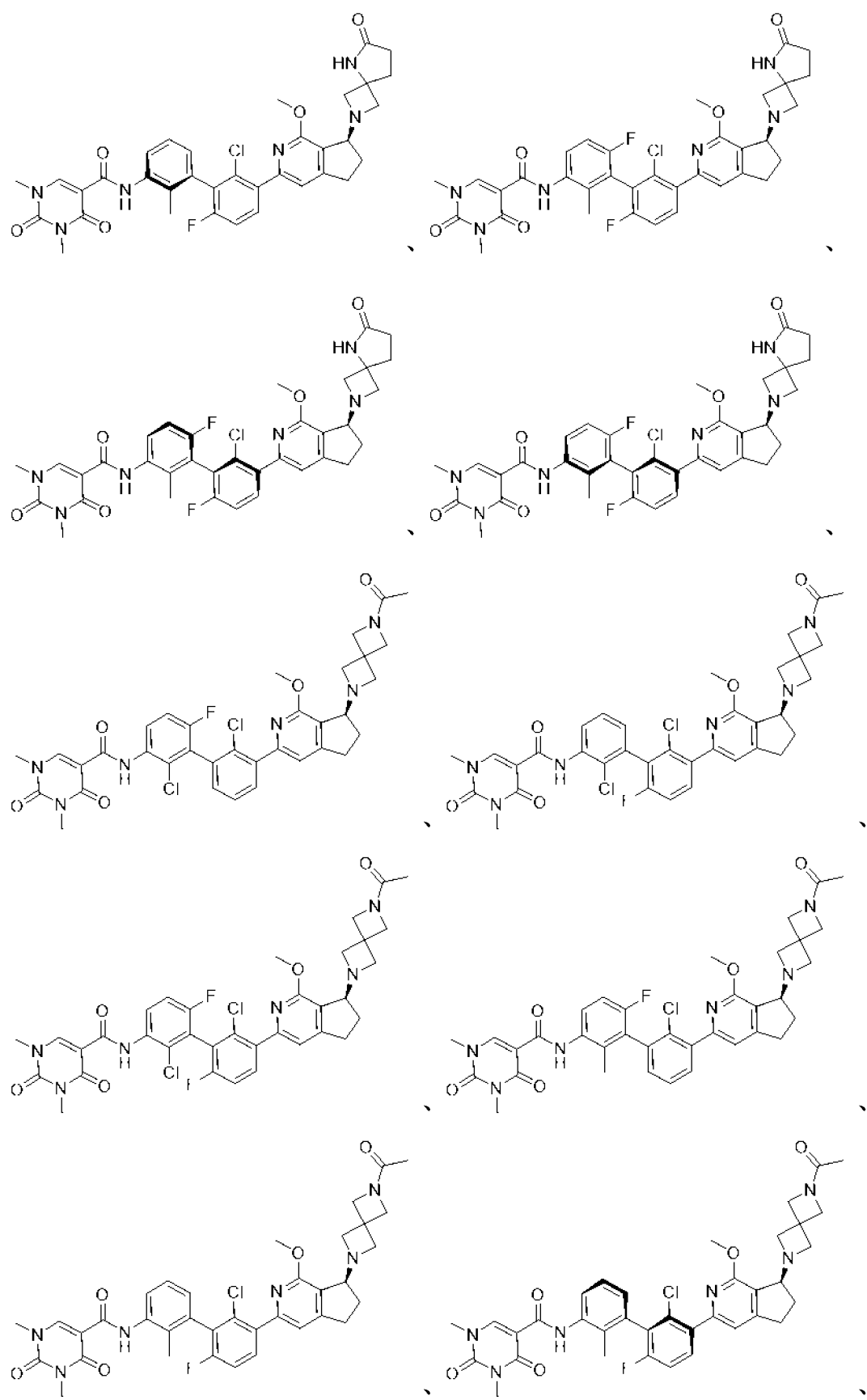


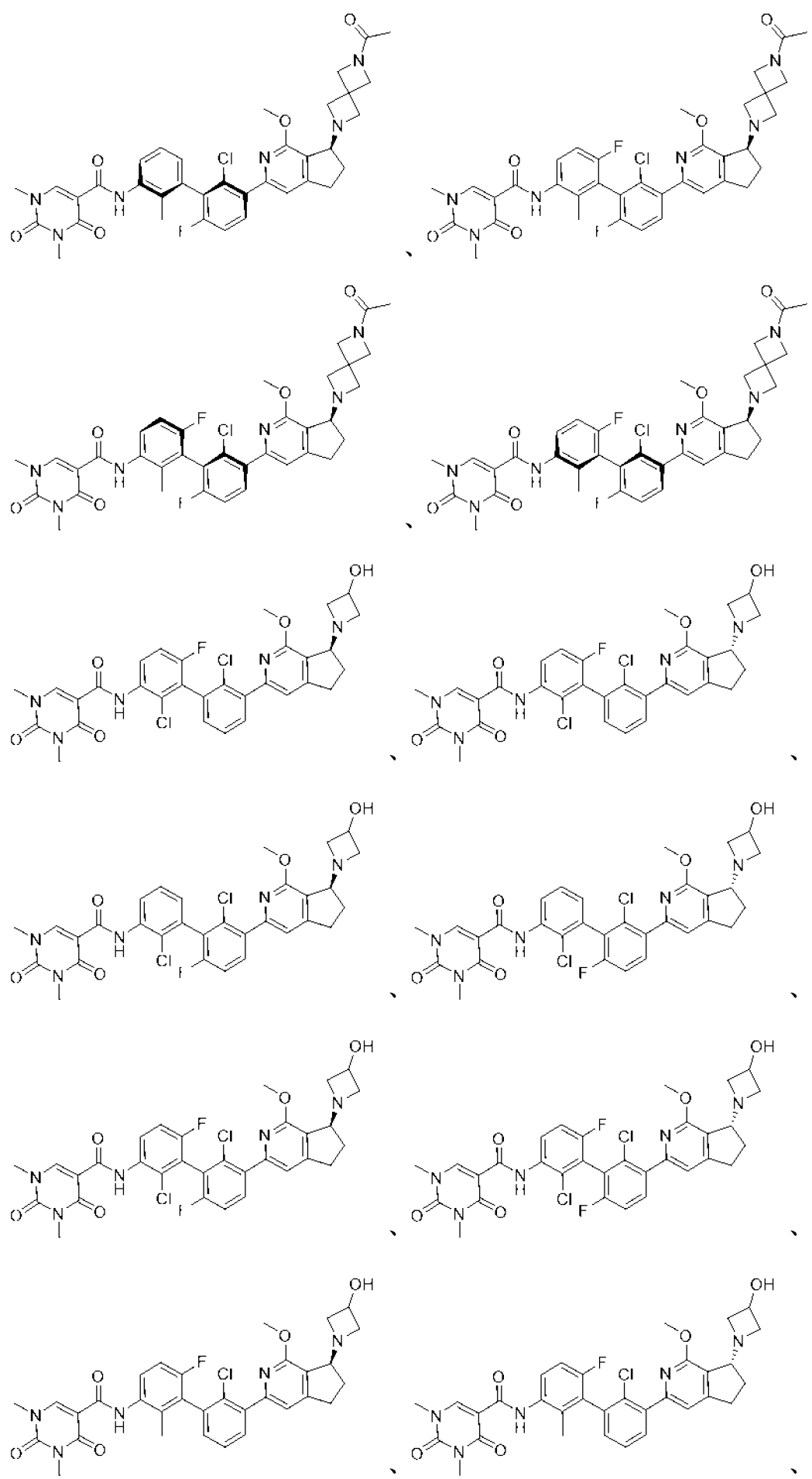


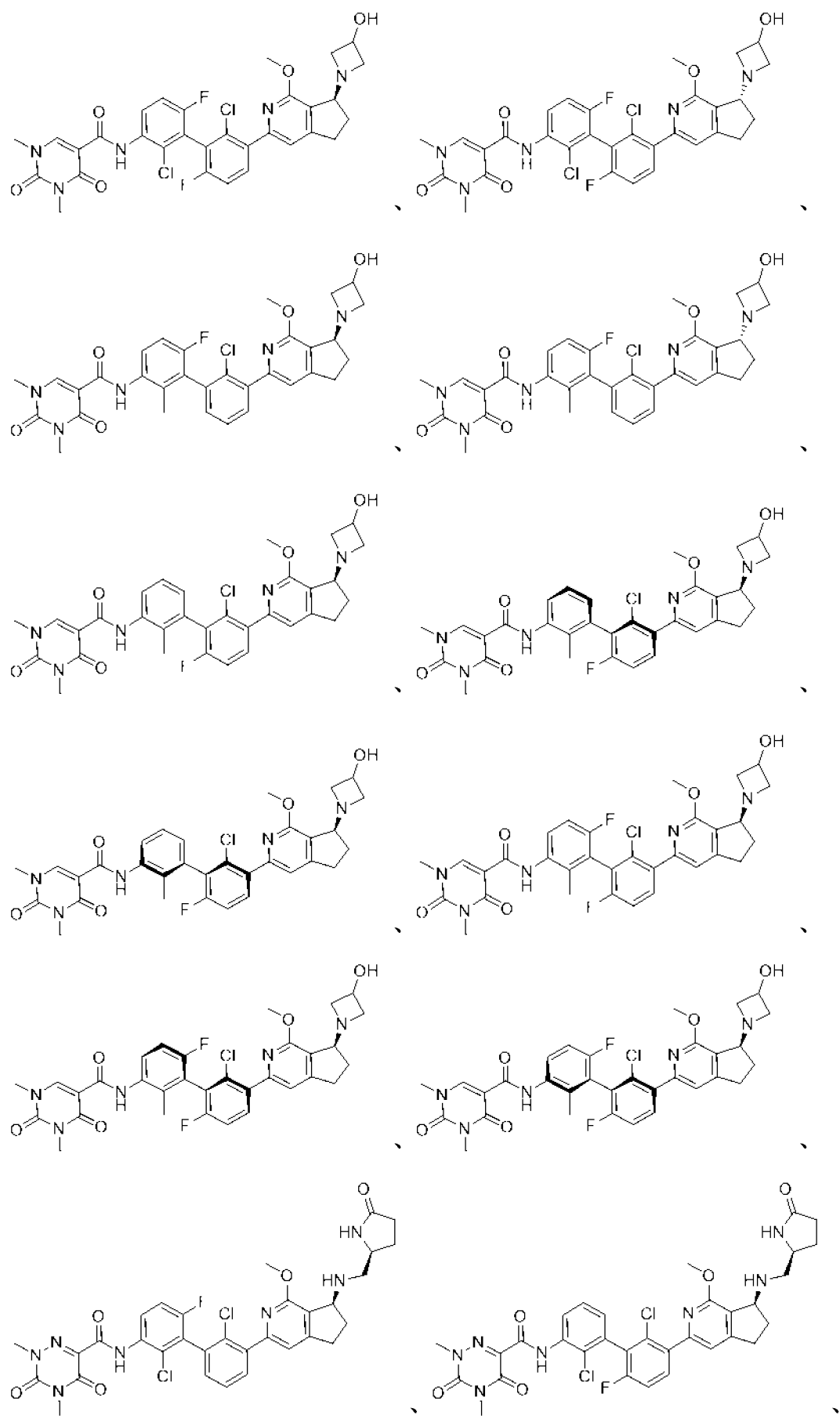


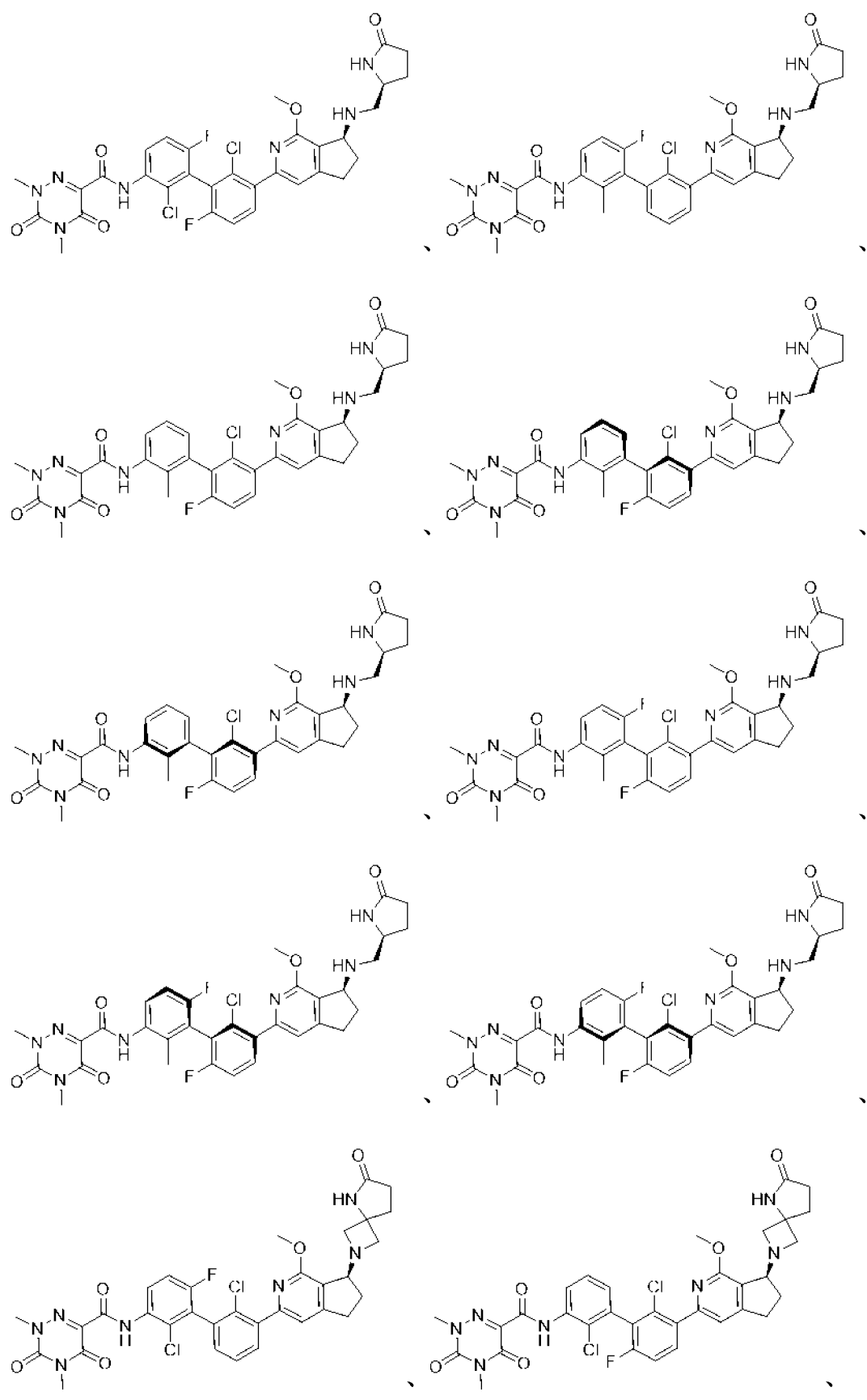


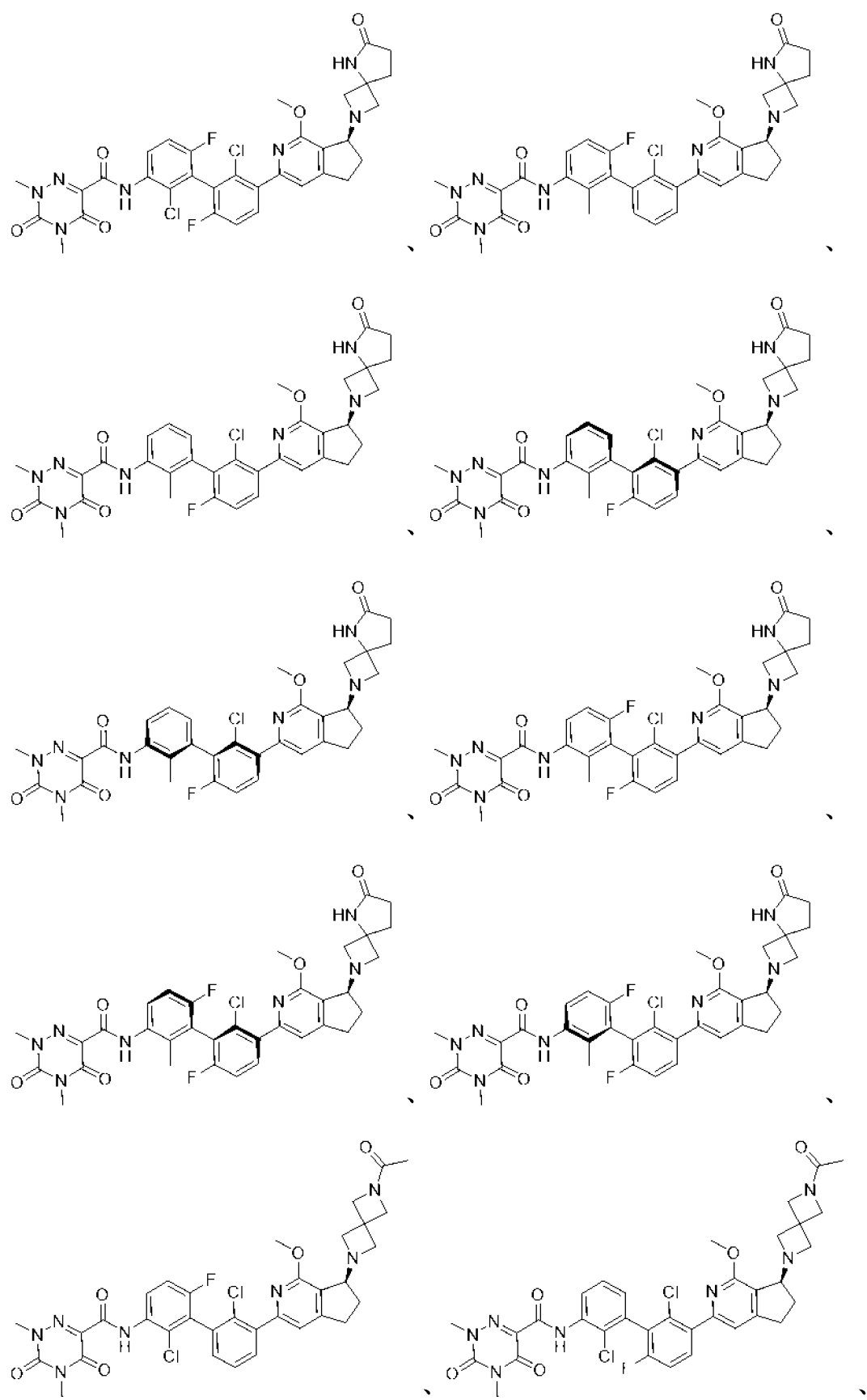


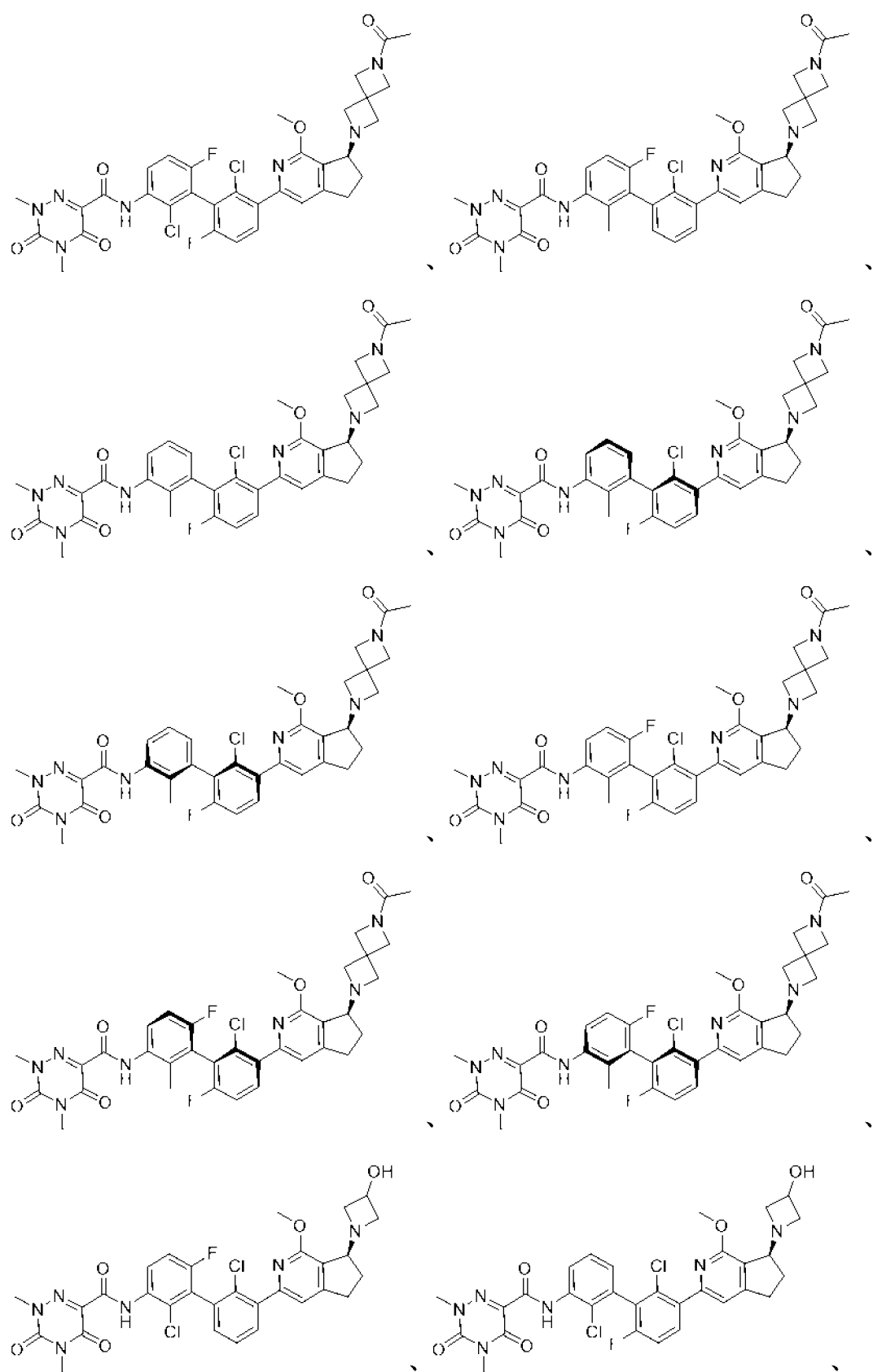


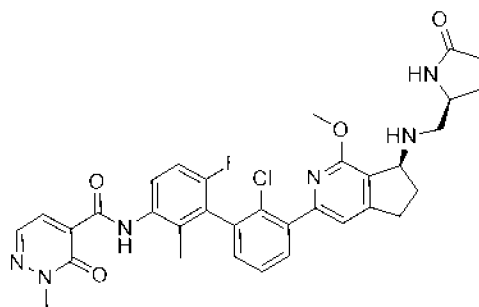
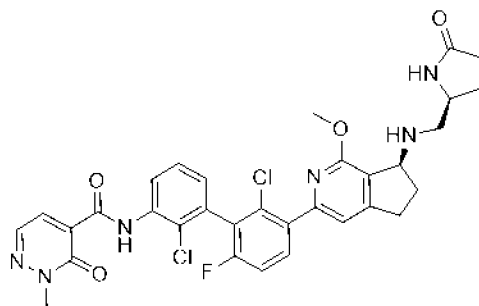
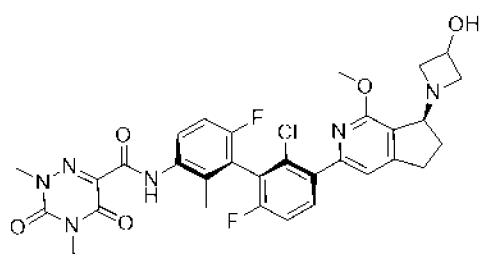
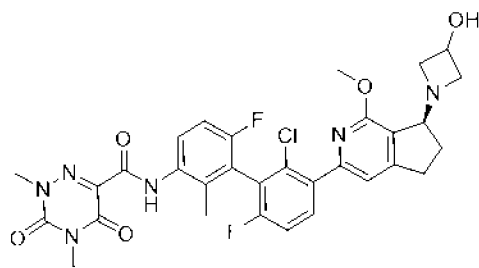
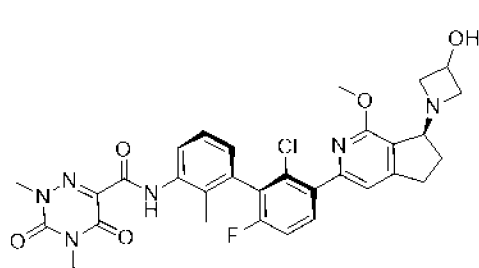
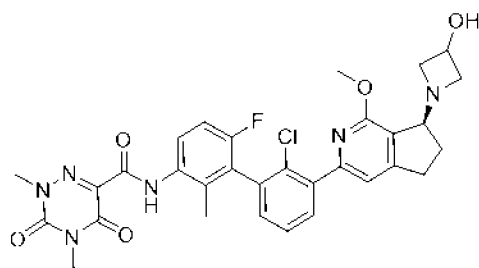


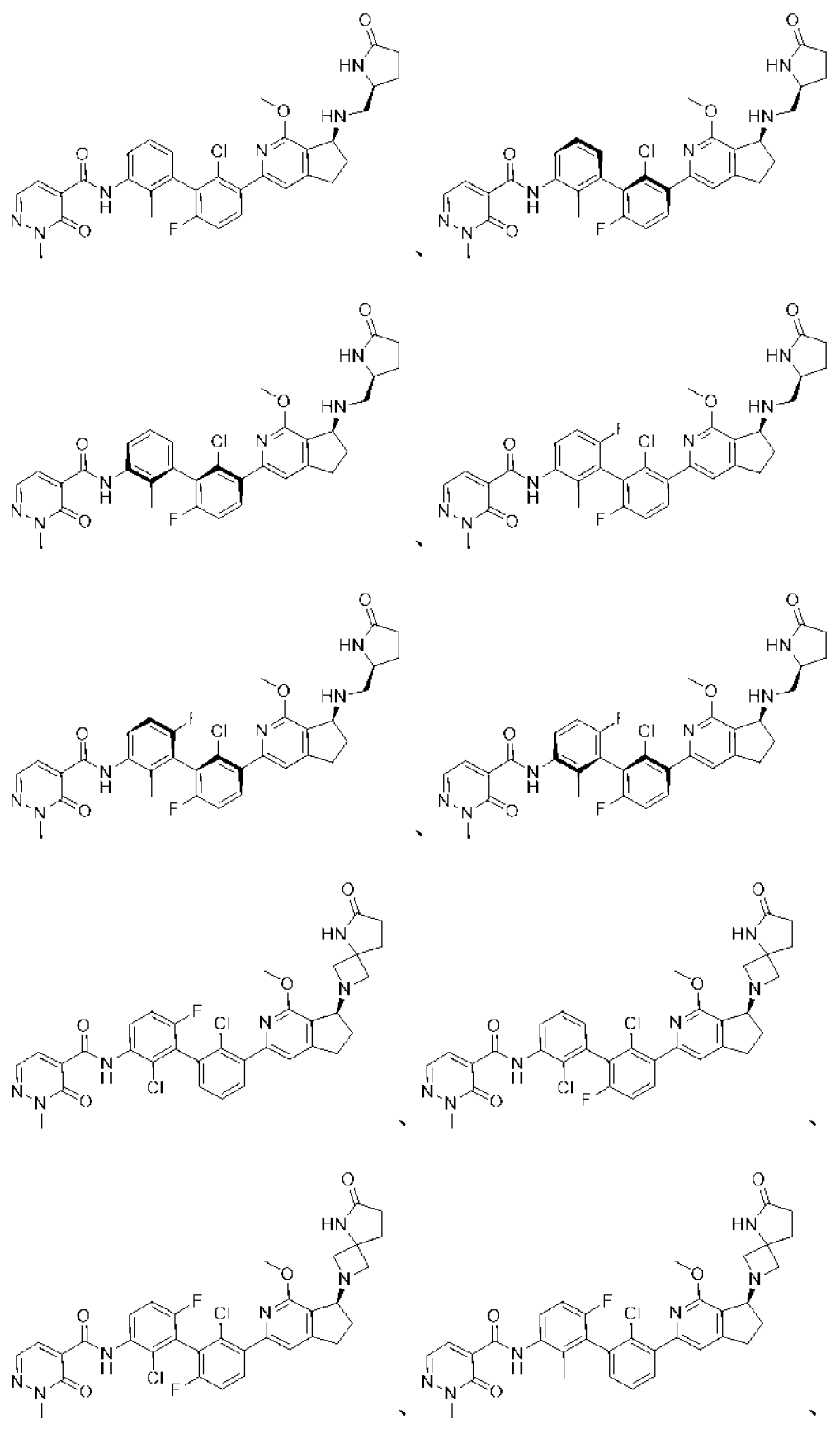


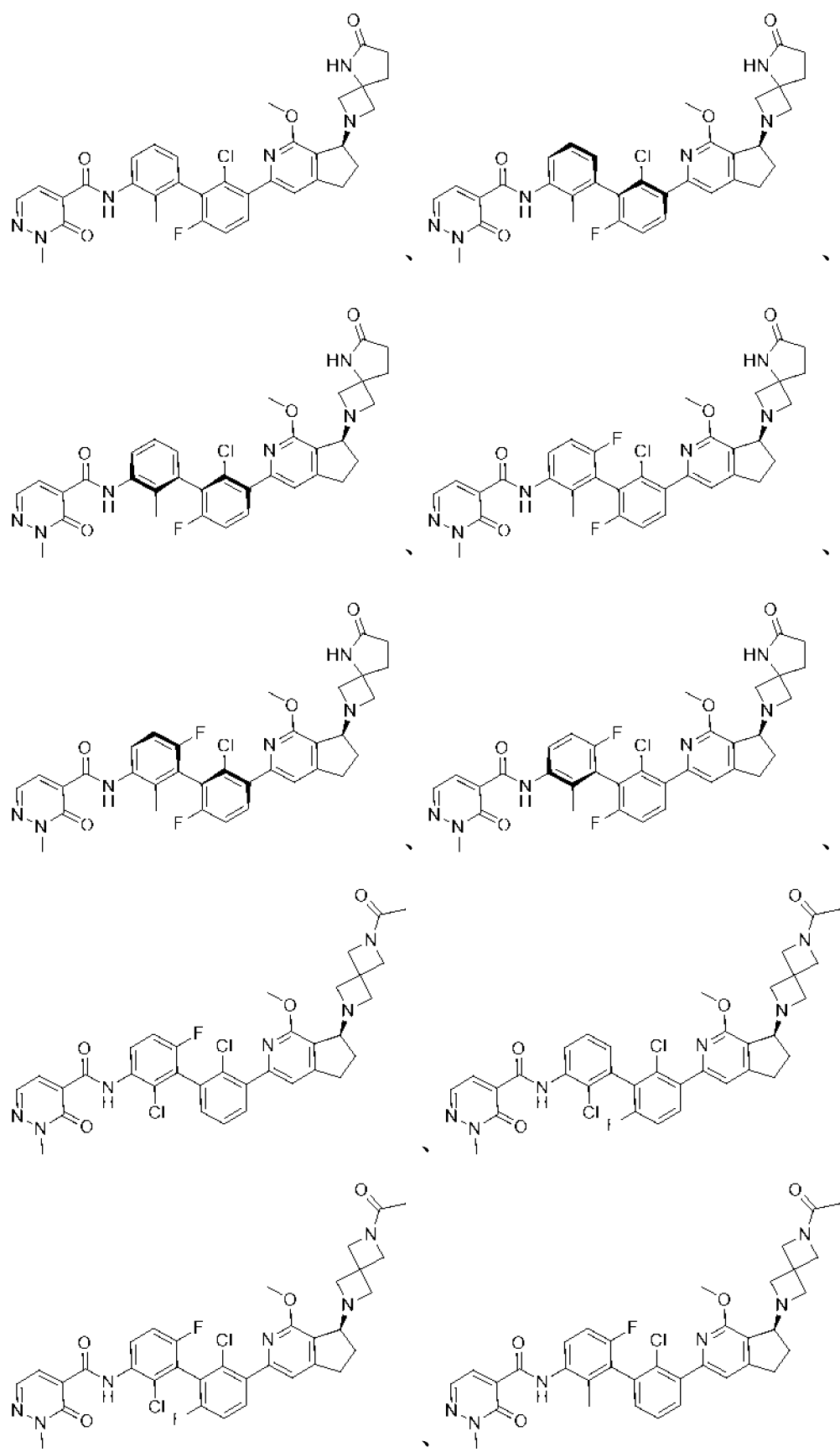


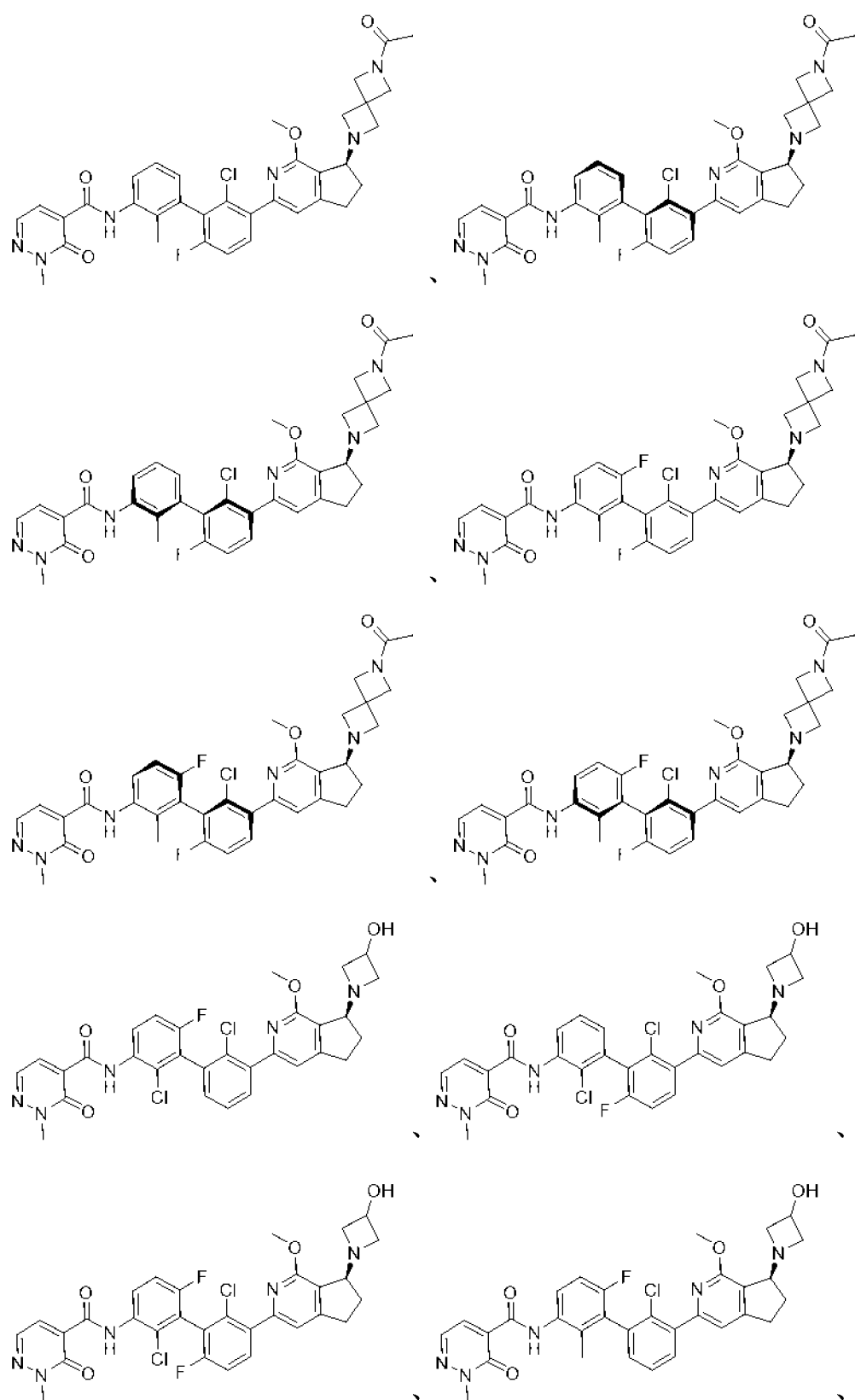


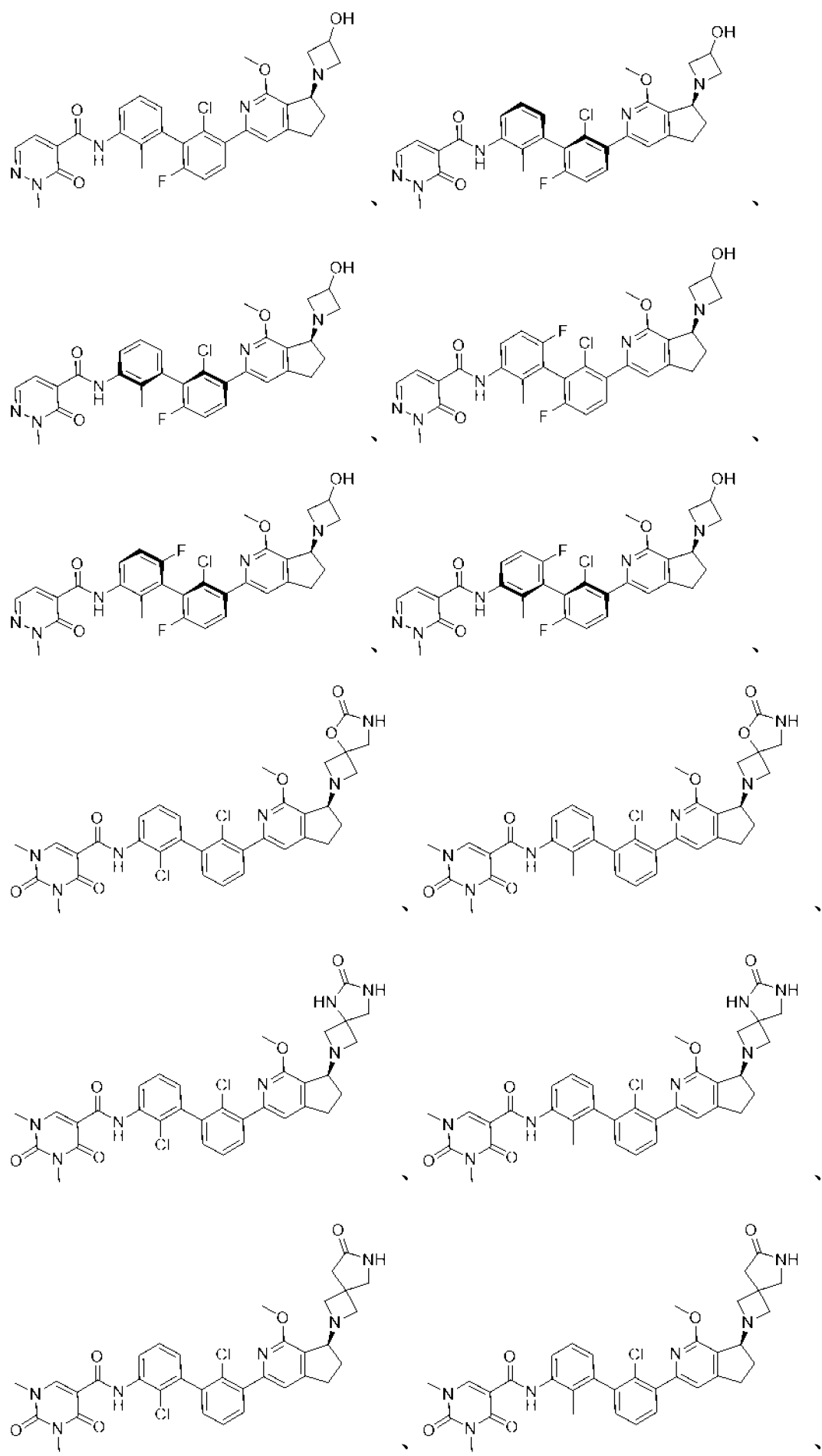


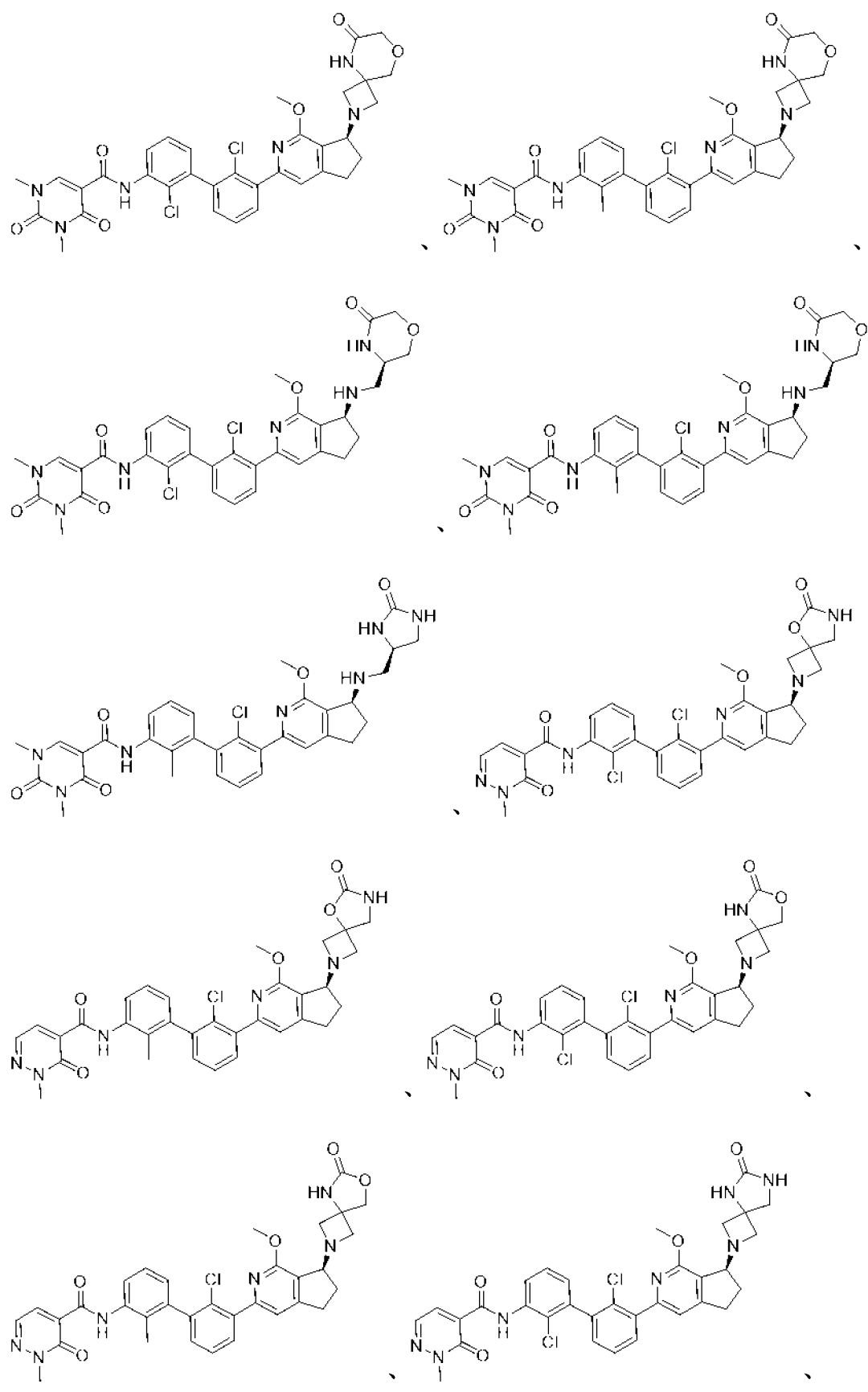


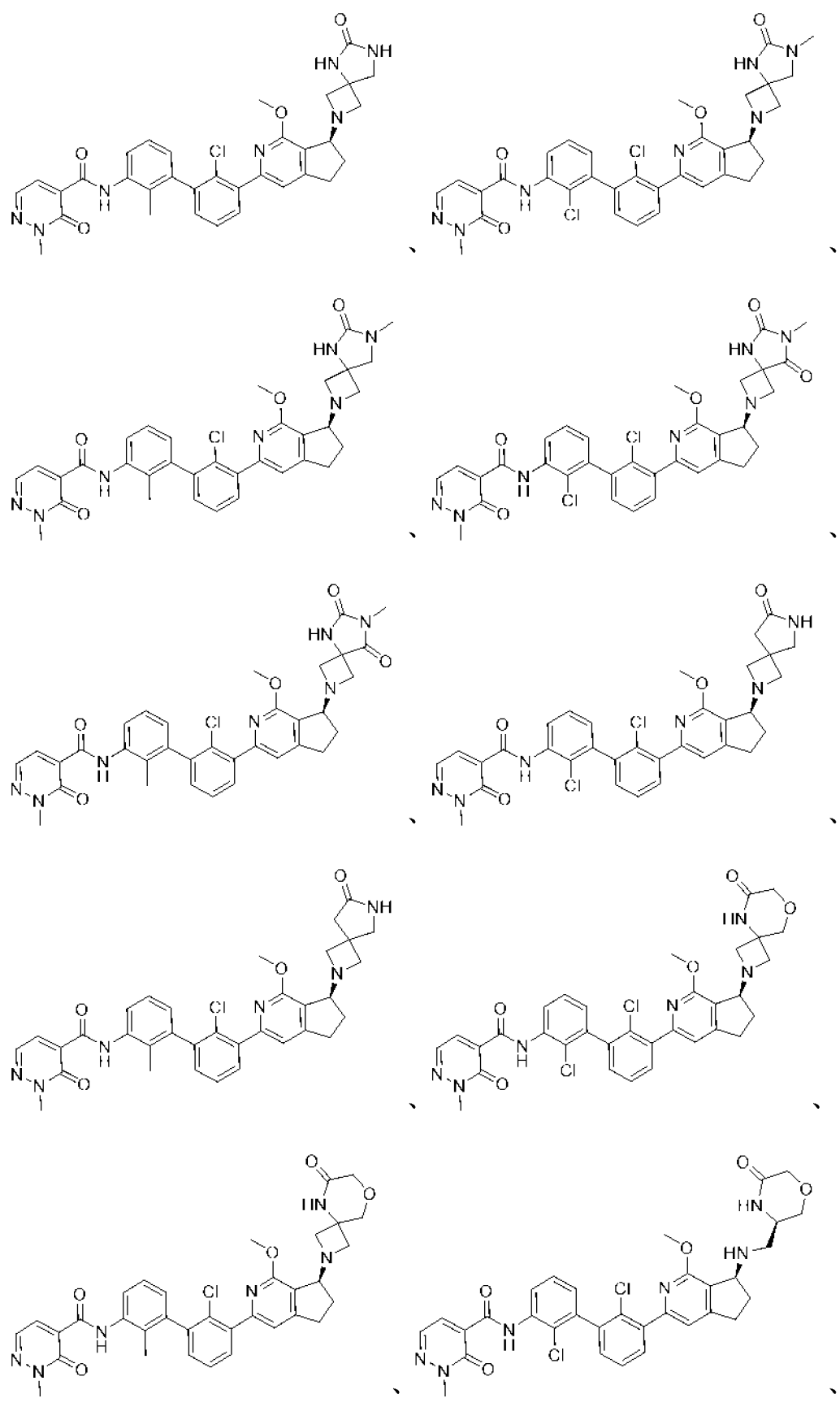


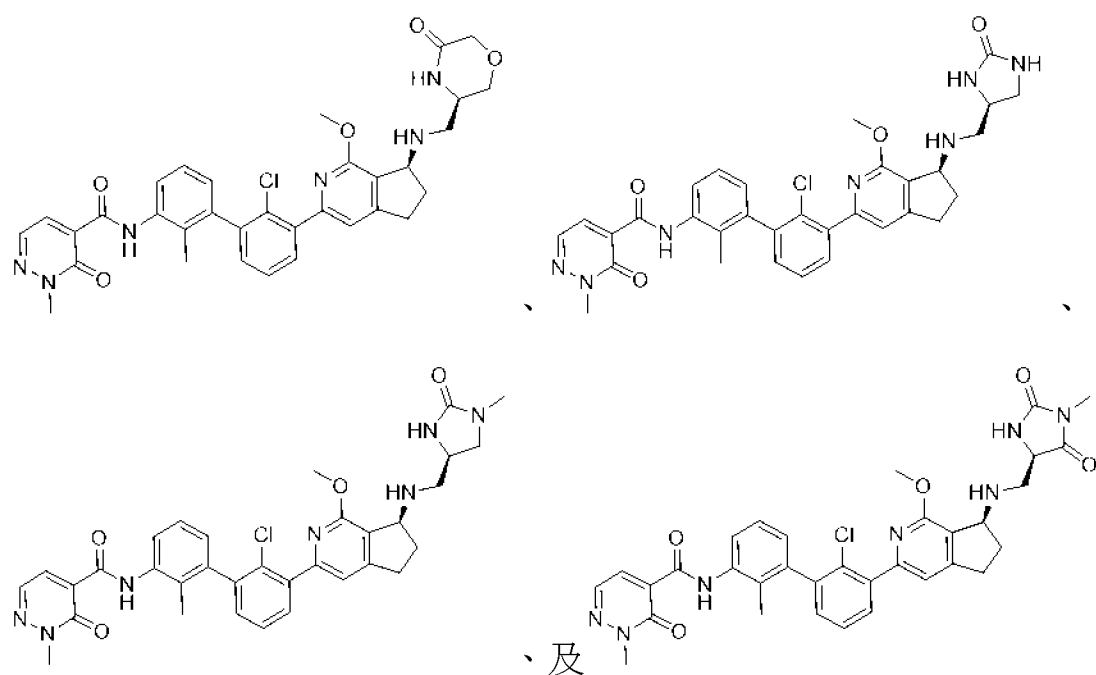






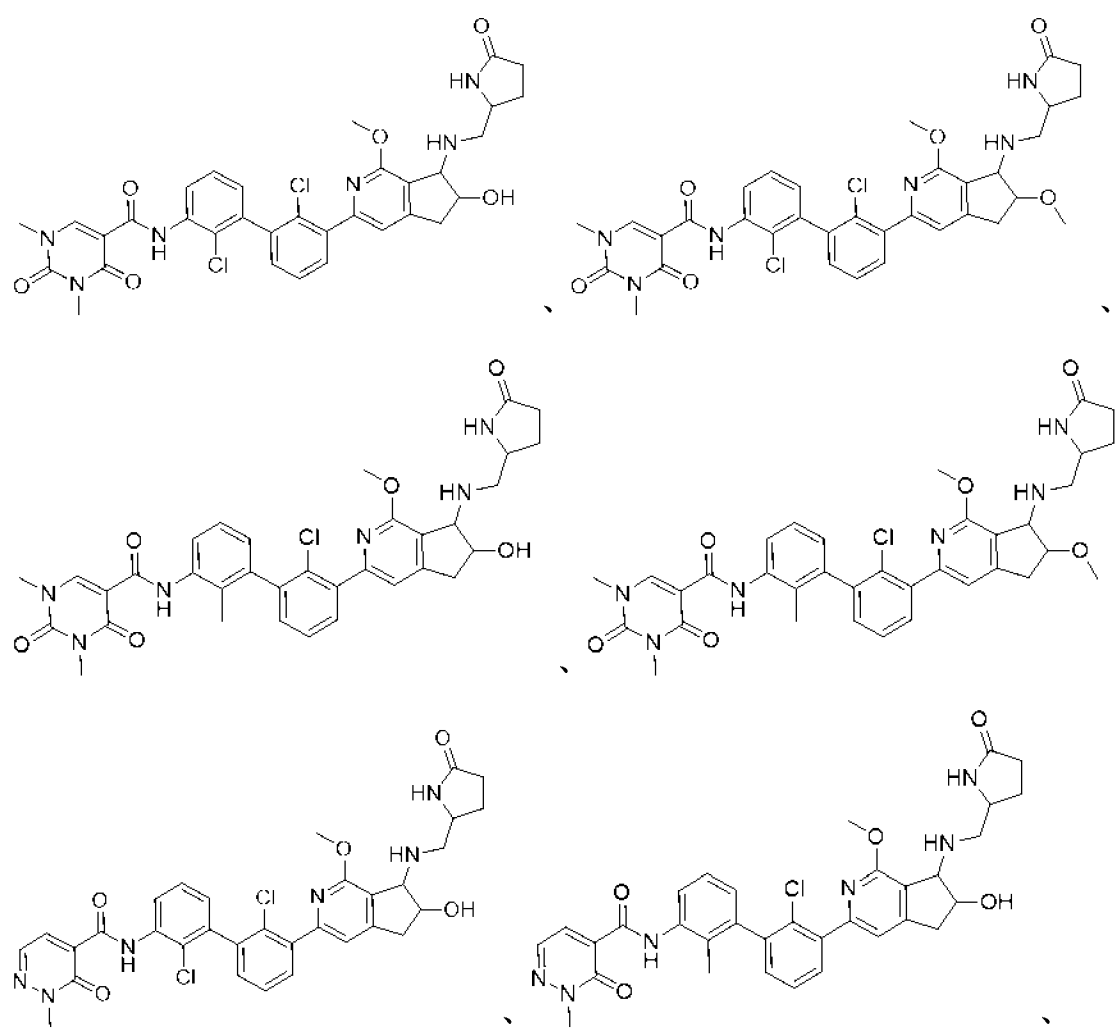


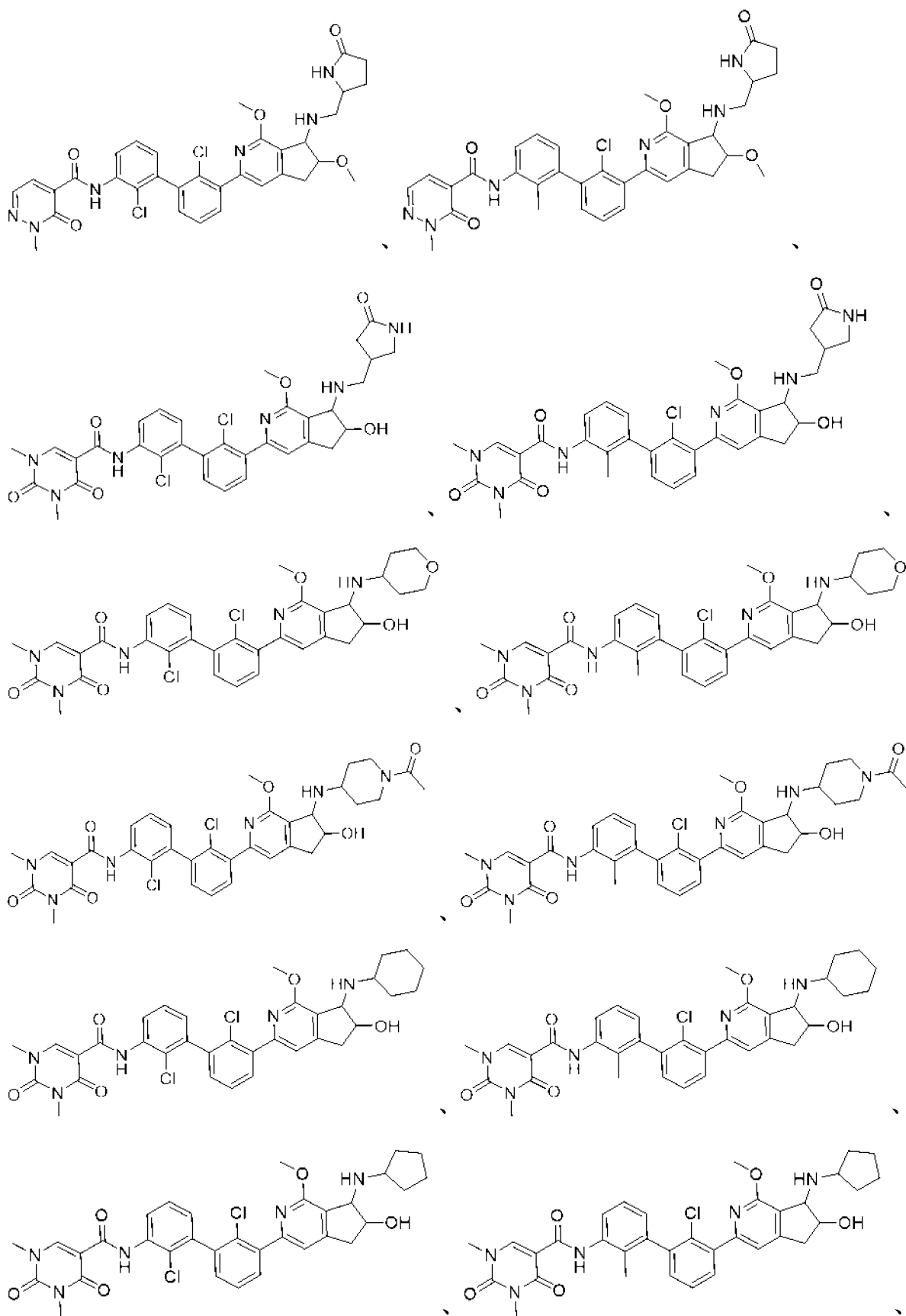


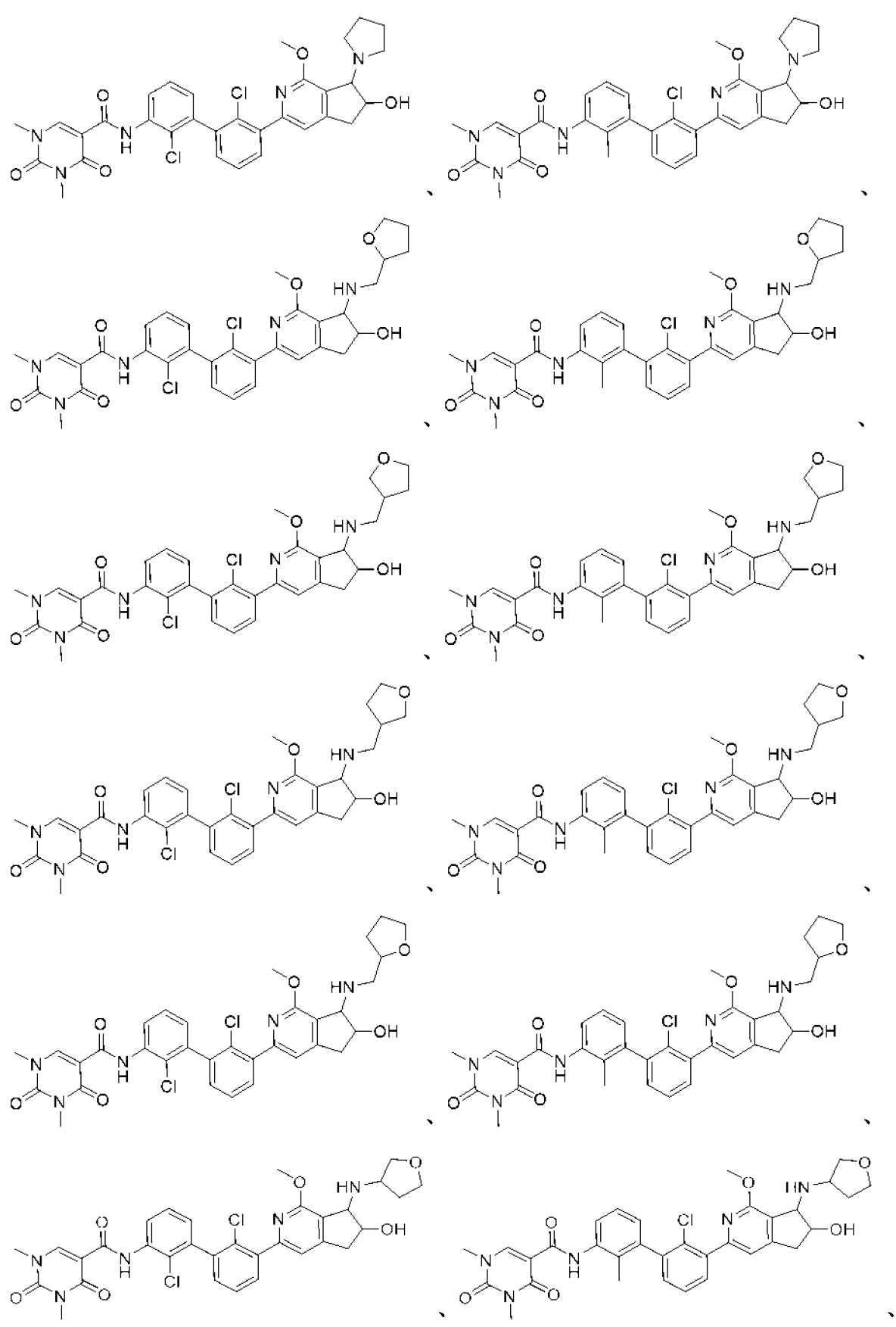


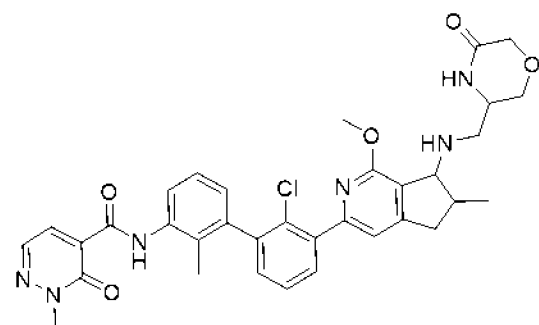
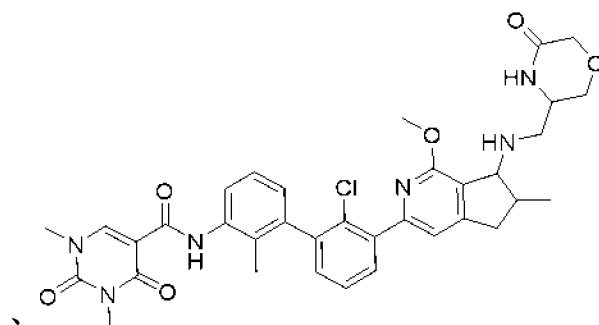
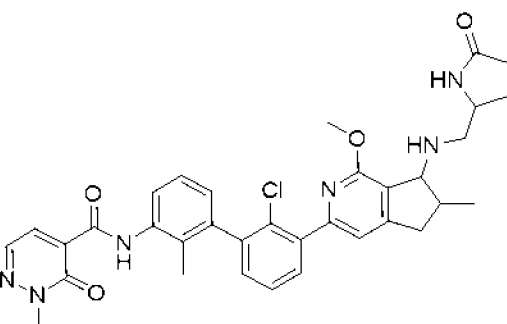
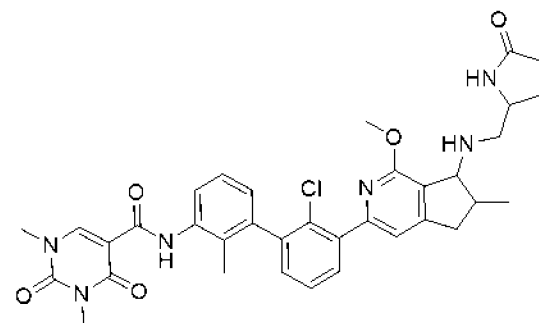
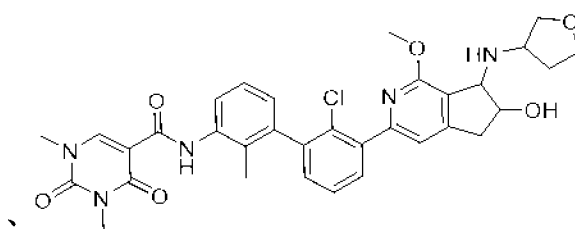
任一者之醫藥上可接受之鹽。

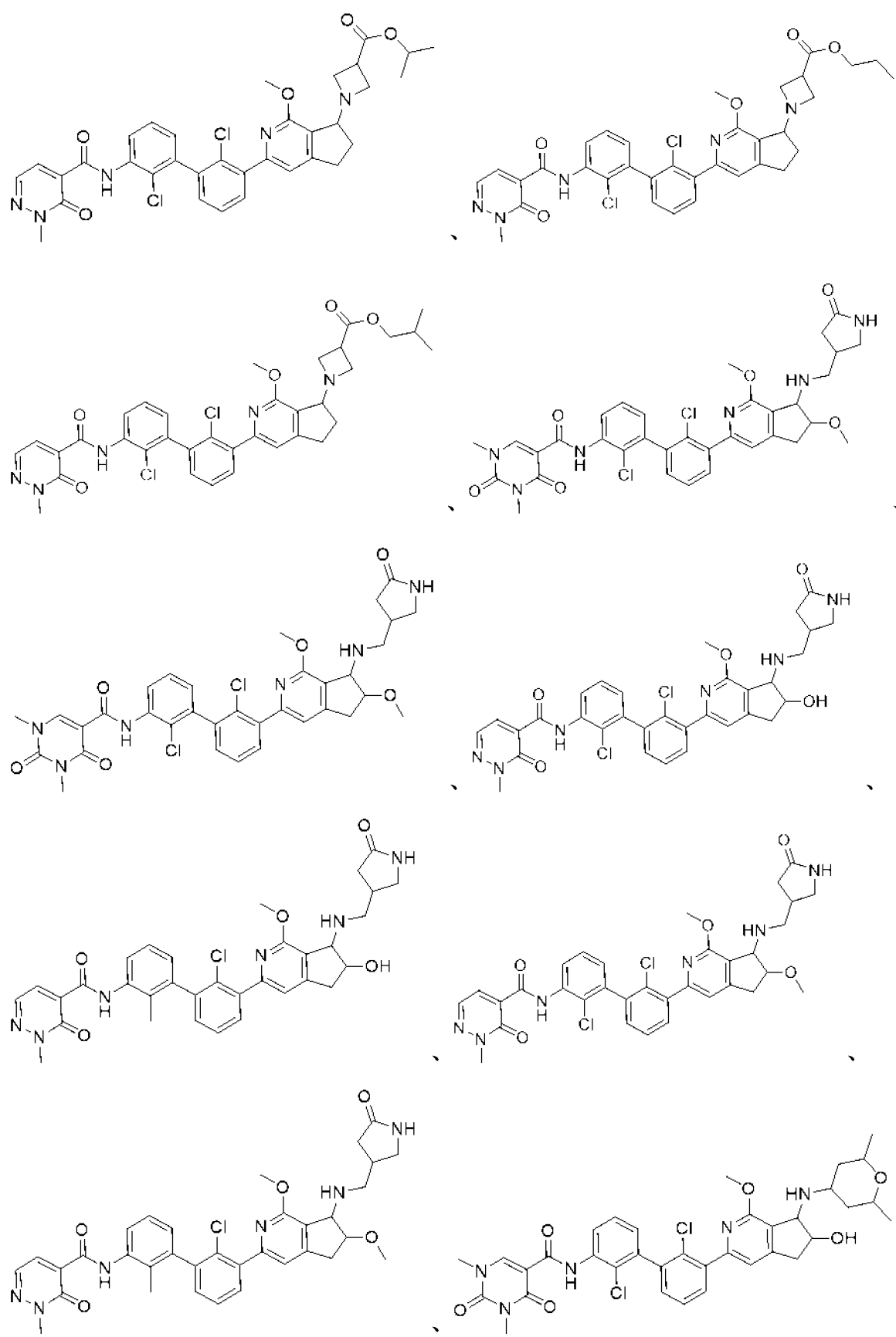
【請求項146】如請求項1之化合物，其係選自由下列所組成之群組：

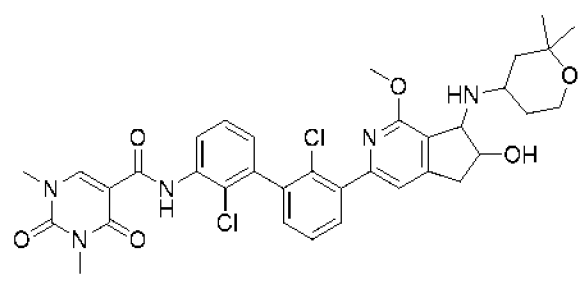
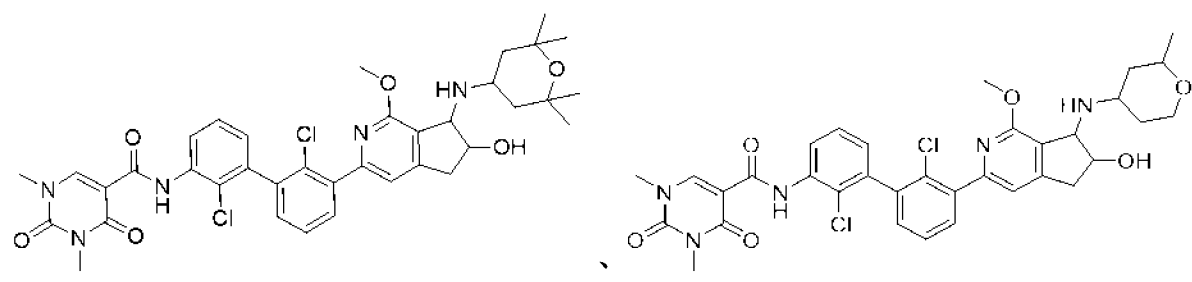






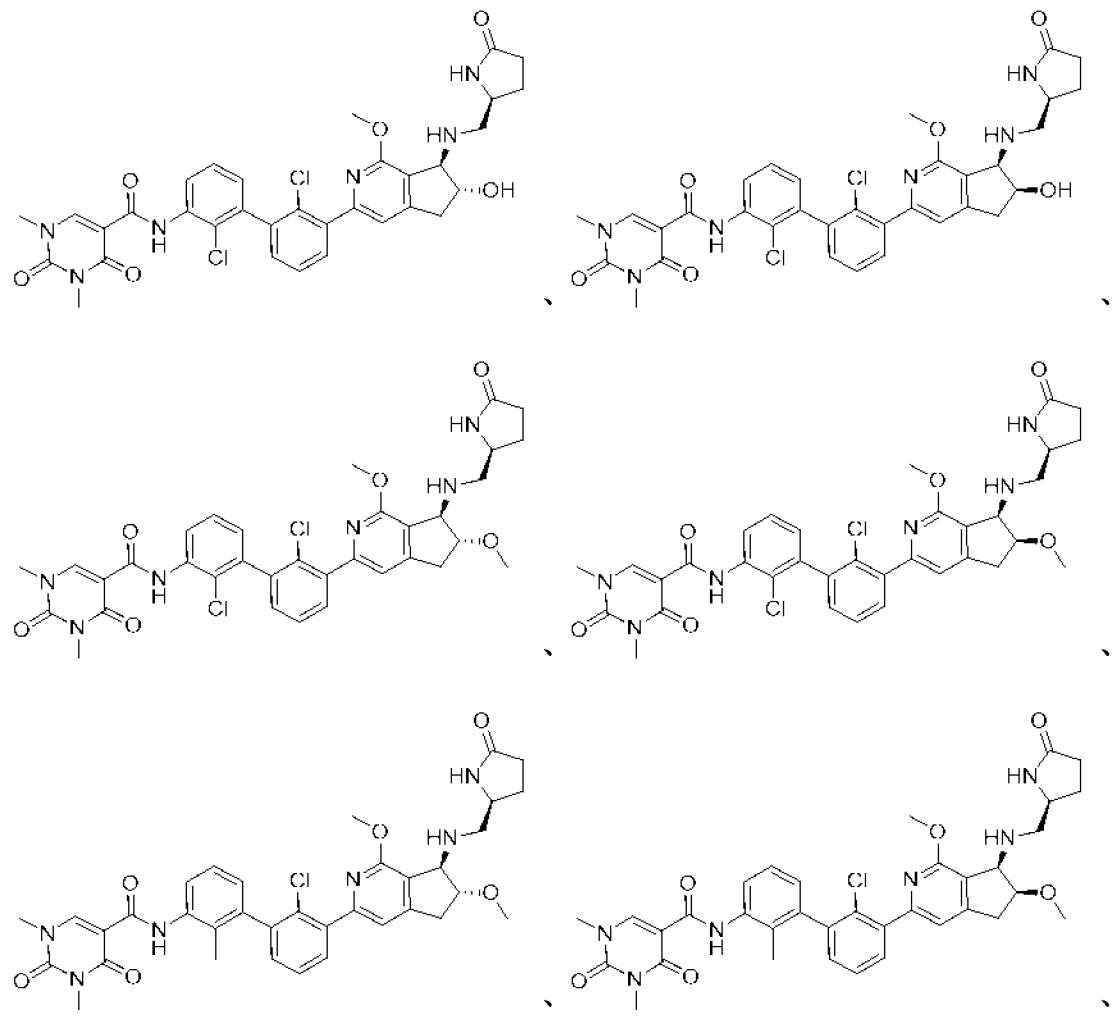


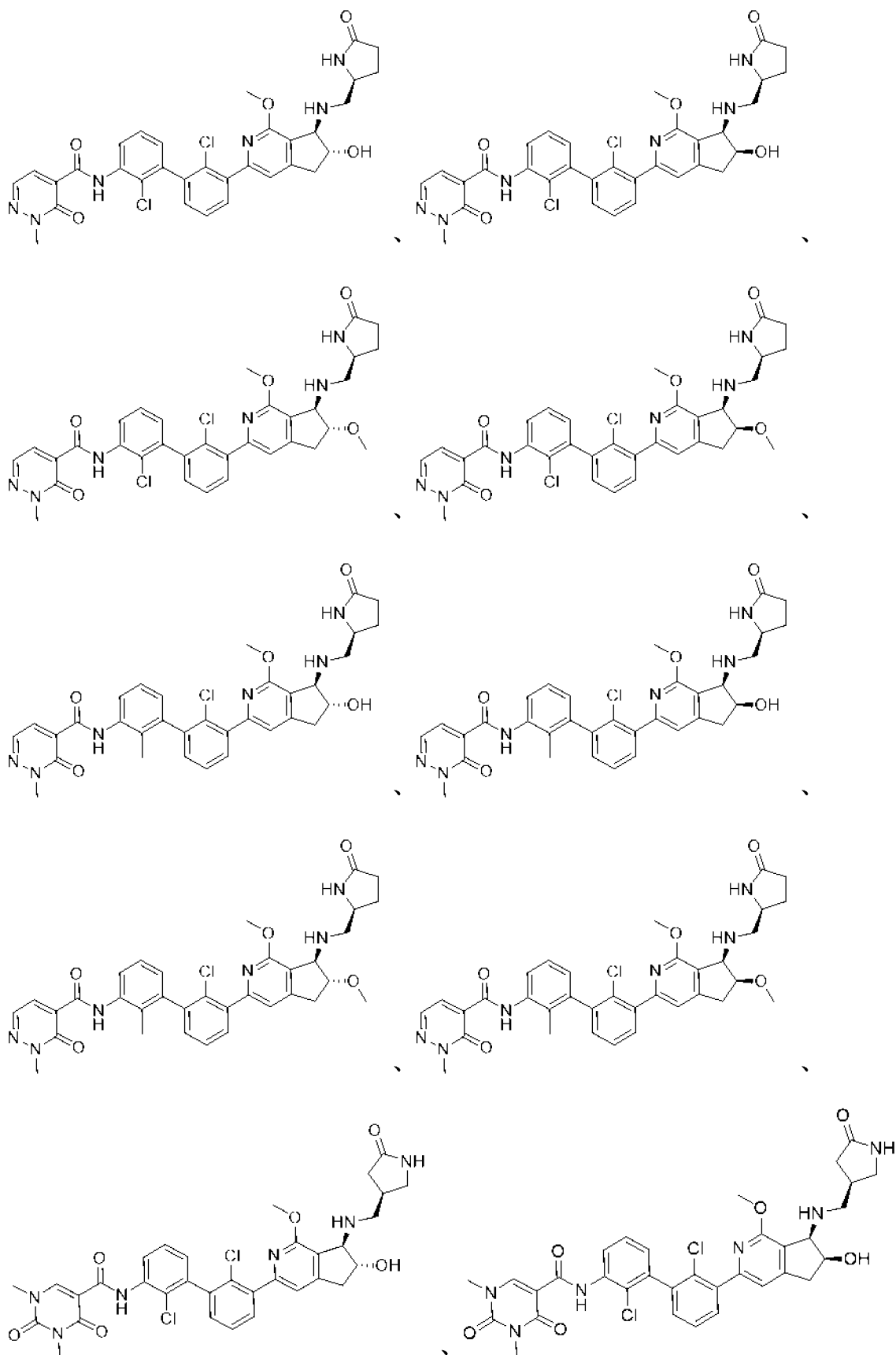


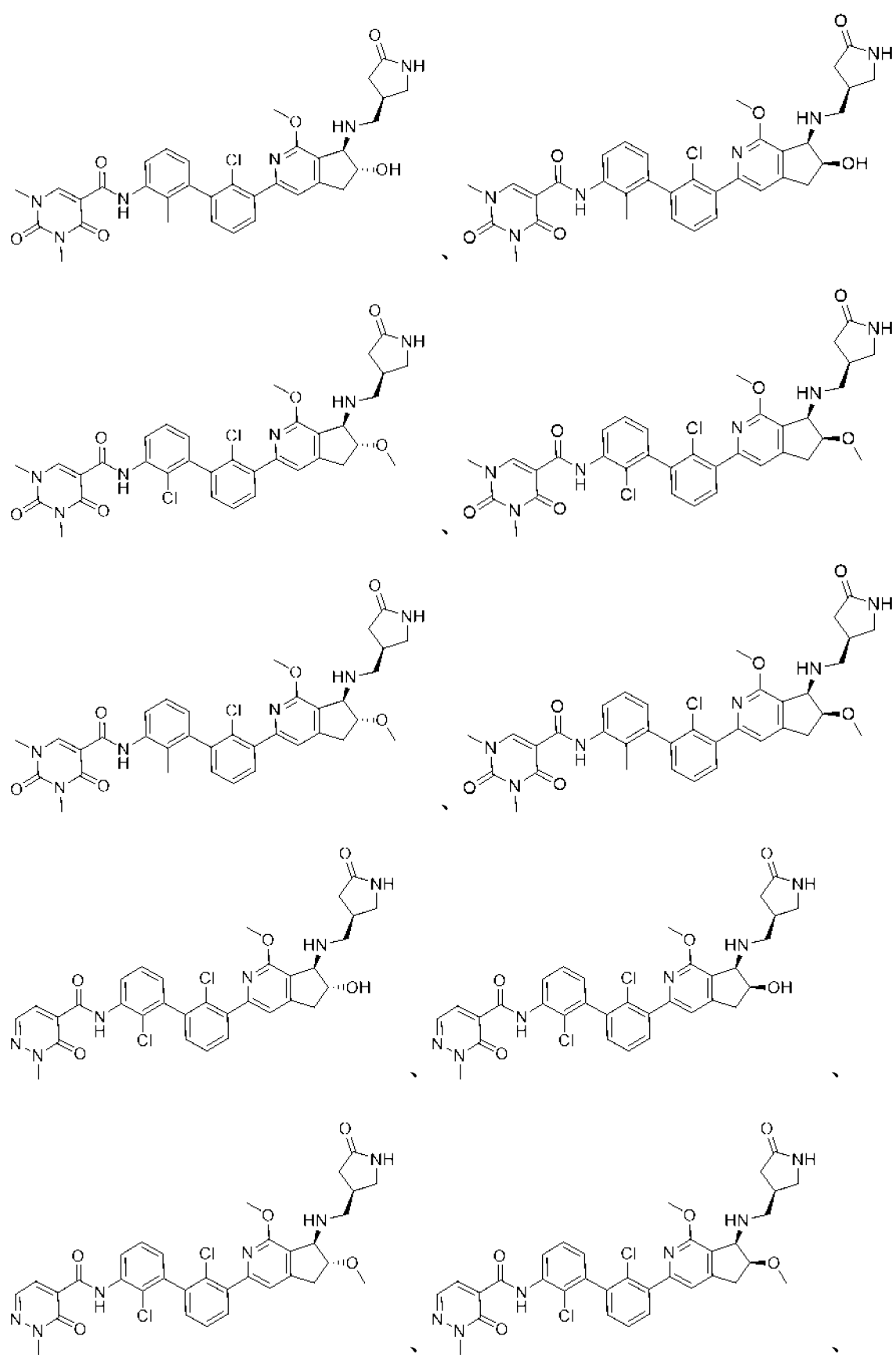


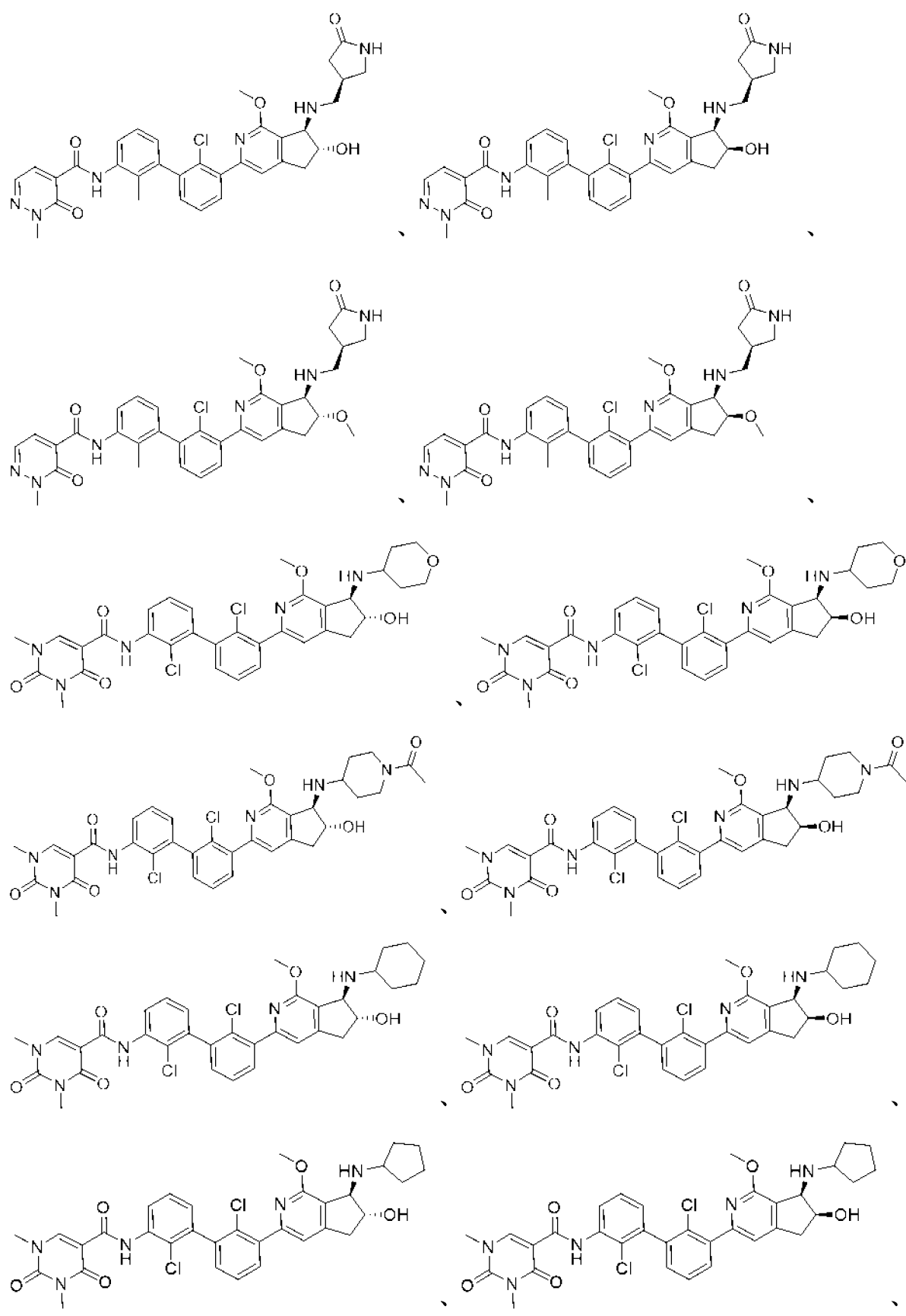
、或前述中任一者之醫藥上可接受之鹽。

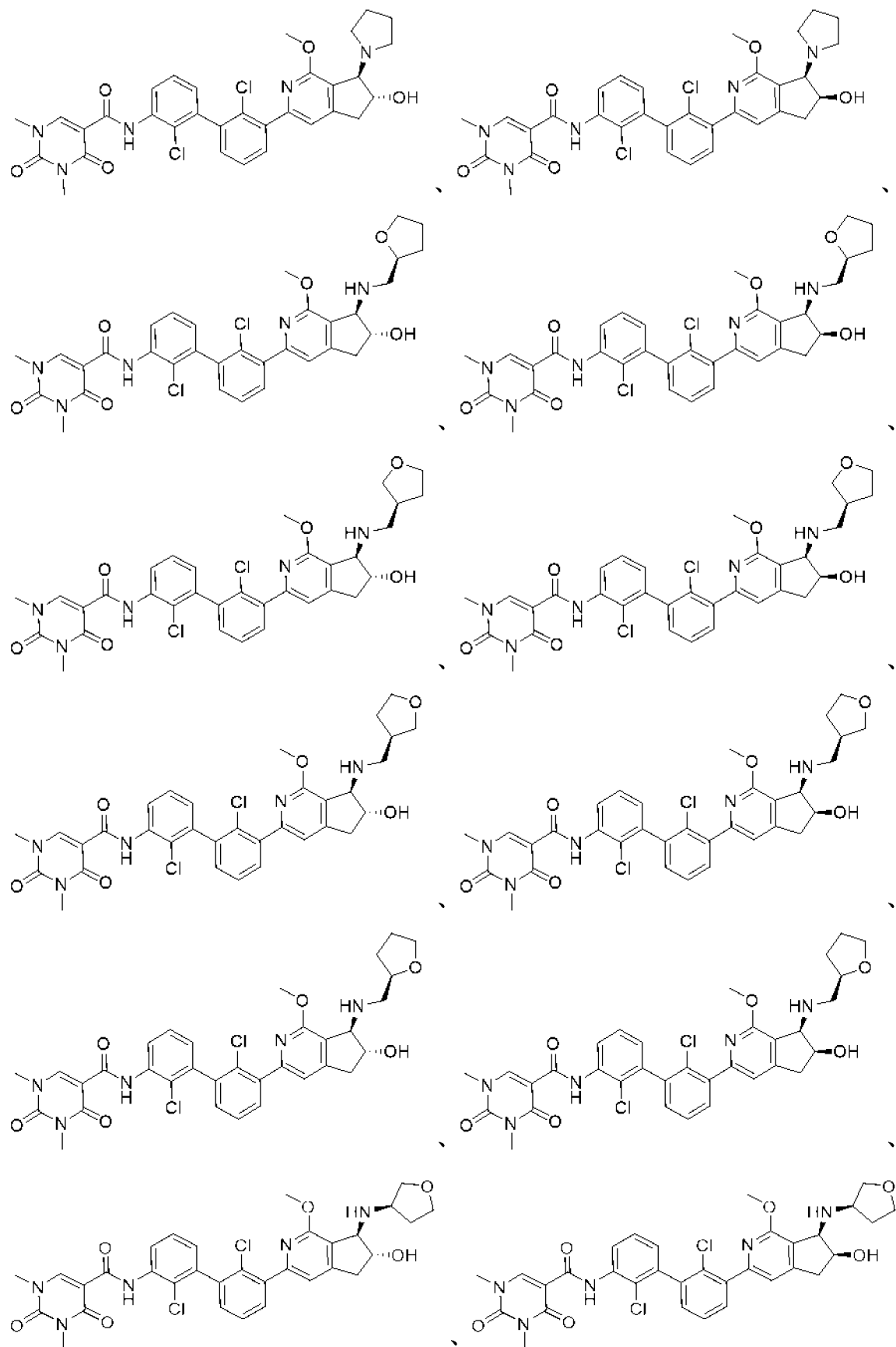
【請求項147】如請求項1之化合物，其係選自由下列所組成之群組：

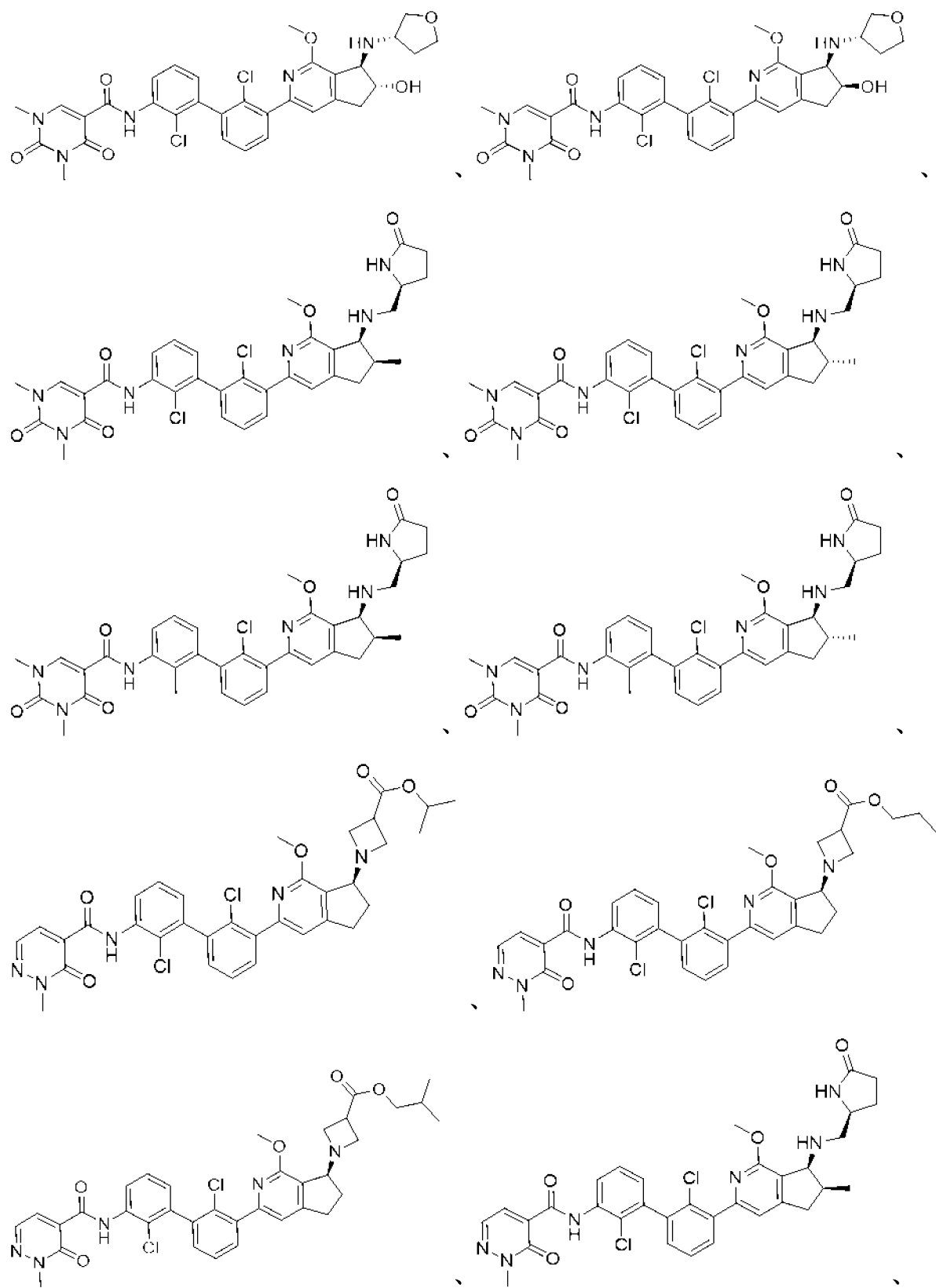


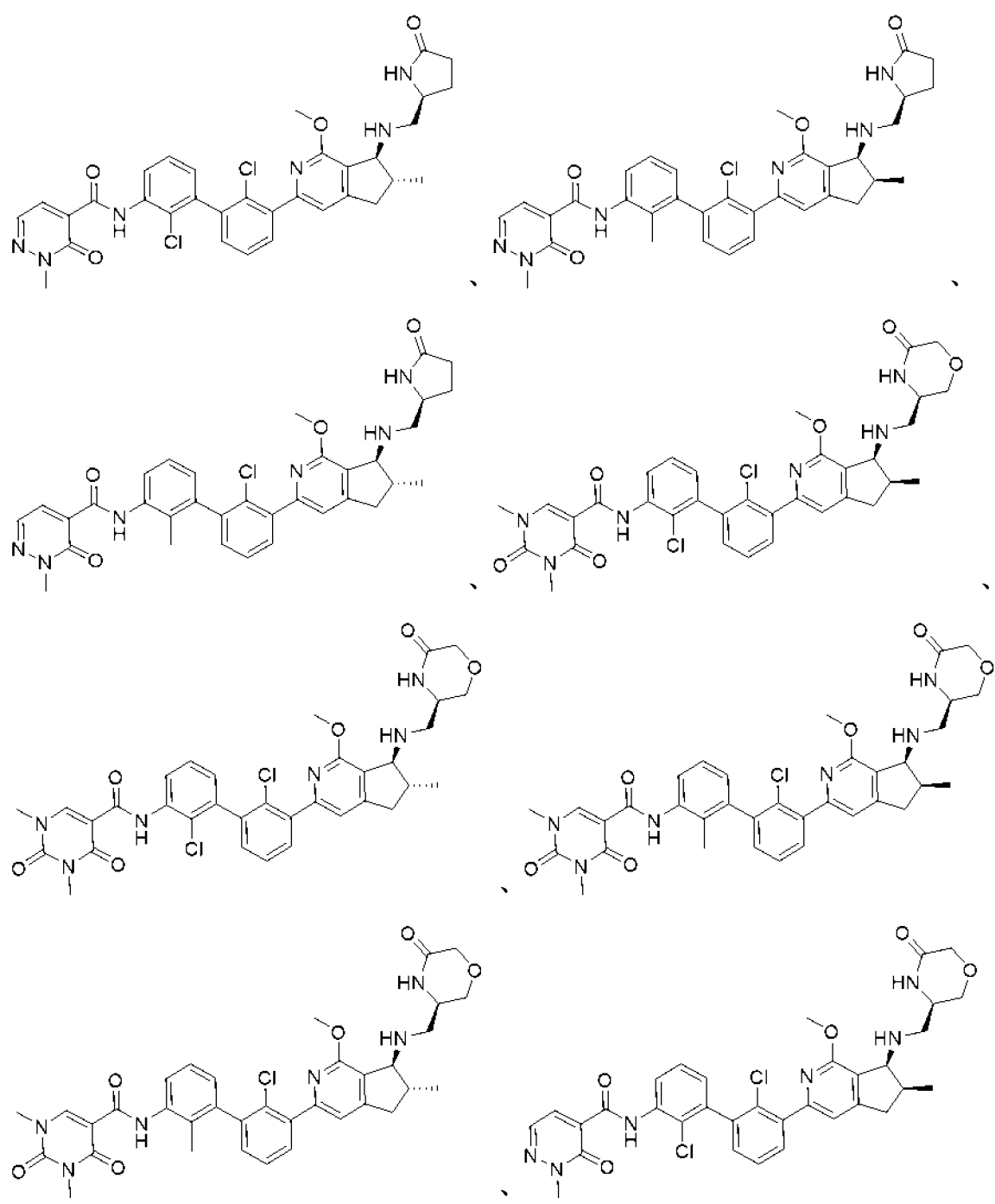


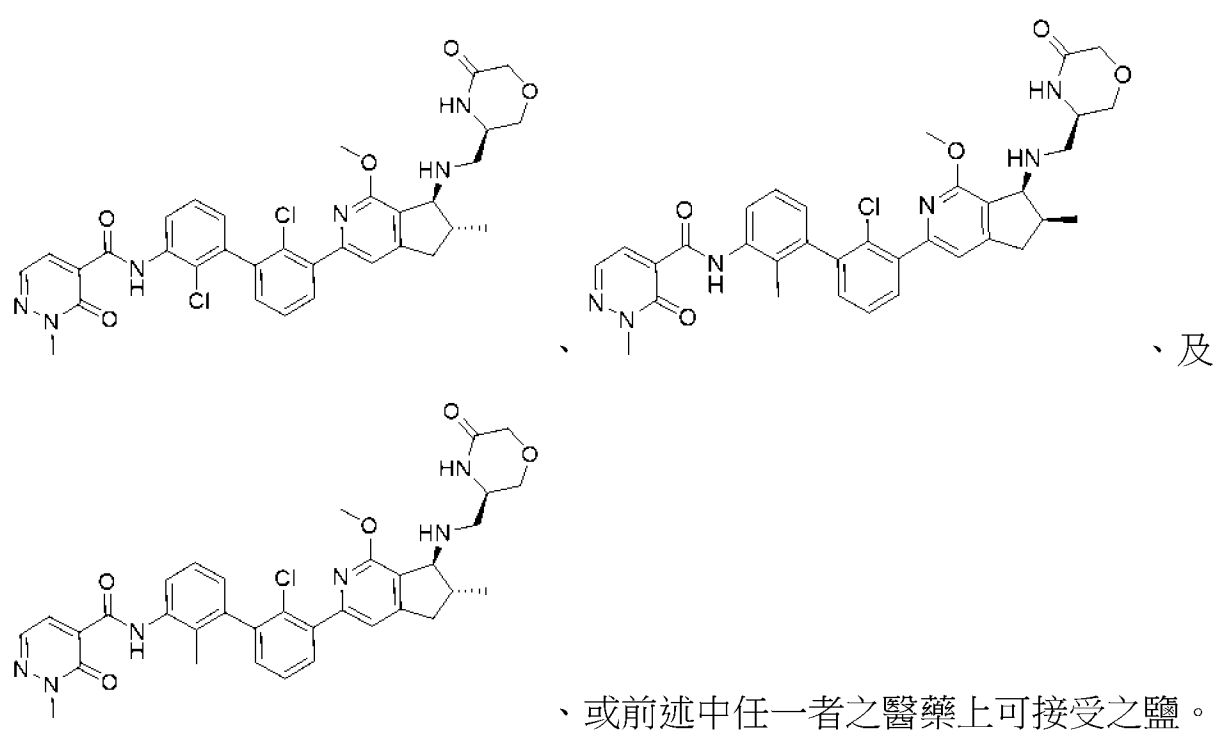












【請求項148】如請求項11之化合物，其係選自由下列所組成之群組：A-1至A-139、B-1、B-2、B-3、B-4、C-1、D-1、D-2、D-3、D-4、D-5、D-6、D-7、D-8a、D-8b、D-10、D-11、D-12、D-13、D-14、D-15、D-16、D-17、D-18、D-19、E-1、E-2、E-3、F-1、G-1、H-1、I-1、J-1、J-2、J-3、J-4、K-1a、K-1b、L-1a、L-1b、M-1a、M-1b、M-2a、M-2b、M-3a、及M-3b、或前述中任一者之醫藥上可接受之鹽。

【請求項149】一種醫藥組成物，其包含有效量的如請求項1至148中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、及賦形劑。

【請求項150】一種用於治療對象之B型肝炎的方法，其包含向有需要之該對象投予有效量的如請求項1至148中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項151】一種用於治療對象之肝細胞癌(HCC)的方法，其包含向有需要之該對象投予有效量的如請求項1至148中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項152】如請求項150至151中任一項之方法，其進一步包含投予手術、放射療法、化療、標靶療法、免疫療法、荷爾蒙療法、或抗病毒療法。

【請求項153】如請求項1至148中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其用於治療B型肝炎。

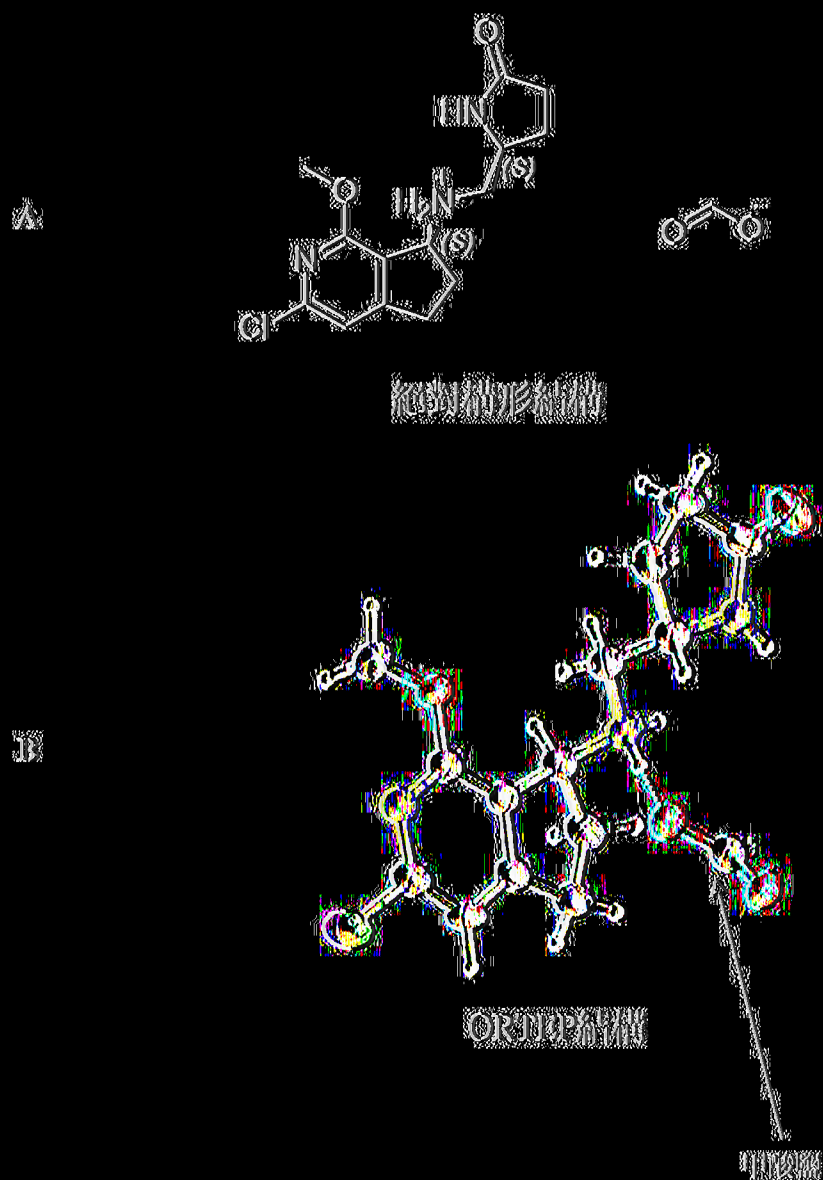
【請求項154】如請求項1至148中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其用於治療肝細胞癌(HCC)。

【請求項155】如請求項153至154中任一項之化合物，其進一步包含投予手術、放射療法、化療、標靶療法、免疫療法、荷爾蒙療法、或抗病毒療法。

【請求項156】一種如請求項1至148中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽於製備用於治療B型肝炎之藥劑的用途。

【請求項157】一種如請求項1至148中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽於製備用於治療肝細胞癌(HCC)之藥劑的用途。

【請求項158】如請求項156至157中任一項之用途，其進一步包含投予手術、放射療法、化療、標靶療法、免疫療法、荷爾蒙療法、或抗病毒療法。



|(圖1)|