



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I742303 B

(45)公告日：中華民國 110 (2021) 年 10 月 11 日

(21)申請案號：107129086

(22)申請日：中華民國 107 (2018) 年 08 月 21 日

(51)Int. Cl. : A61K31/55 (2006.01)

A61K31/5377(2006.01)

A61K31/553 (2006.01)

A61K31/506 (2006.01)

A61P37/02 (2006.01)

(30)優先權：2017/08/25 美國

62/550,489

(71)申請人：美商拜歐斯瑞克斯公司(美國) BIOTHERYX, INC. (US)

美國

(72)發明人：程 凱爾 W H CHAN, KYLE W.H. (US)；艾德曼 保羅 E ERDMAN, PAUL E. (US)；方 黎 FUNG, LEAH (US)；海契特 大衛 亞倫 HECHT, DAVID AARON (US)；默庫里歐 法蘭克 MERCURIO, FRANK (US)；蘇利文 羅伯特 SULLIVAN, ROBERT (US)

(74)代理人：陳長文

審查人員：簡正芳

申請專利範圍項數：33 項 圖式數：5 共 175 頁

(54)名稱

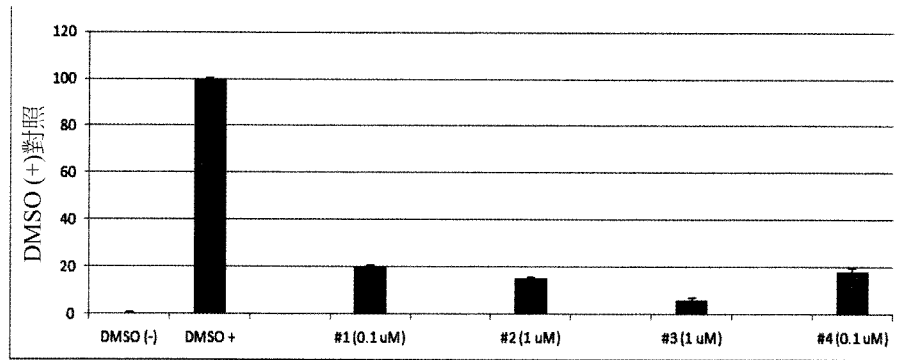
醚化合物及其用途

(57)摘要

本發明提供調節蛋白質功能以恢復蛋白質內穩態及/或細胞-細胞黏附之化合物。本發明提供調節蛋白質介導之疾病之方法，該等疾病諸如細胞介素介導之疾病、病症、病狀或反應。亦提供此等化合物之組合物。亦提供治療、改善或預防蛋白質介導之疾病、病症及病狀的方法。

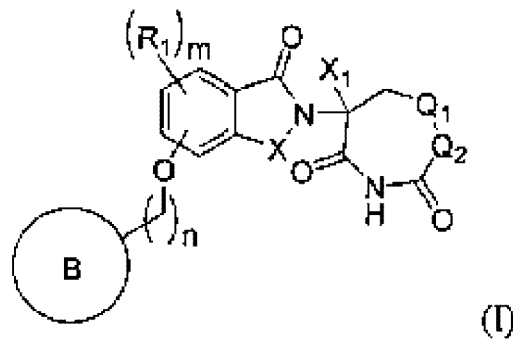
The present invention provides compounds that modulate protein function, to restore protein homeostasis and/or cell-cell adhesion. The invention provides methods of modulating protein-mediated diseases, such as cytokine-mediated diseases, disorders, conditions, or responses. Compositions of these compounds are also provided. Methods of treatment, amelioration, or prevention of protein-mediated diseases, disorders, and conditions are also provided.

指定代表圖：



【圖1】

特徵化學式：





公告本

I742303

【發明摘要】

【中文發明名稱】

醚化合物及其用途

【英文發明名稱】

ETHER COMPOUNDS AND USES THEREOF

【中文】

本發明提供調節蛋白質功能以恢復蛋白質內穩態及/或細胞-細胞黏附之化合物。本發明提供調節蛋白質介導之疾病之方法，該等疾病諸如細胞介素介導之疾病、病症、病狀或反應。亦提供此等化合物之組合物。亦提供治療、改善或預防蛋白質介導之疾病、病症及病狀的方法。

【英文】

The present invention provides compounds that modulate protein function, to restore protein homeostasis and/or cell-cell adhesion. The invention provides methods of modulating protein-mediated diseases, such as cytokine-mediated diseases, disorders, conditions, or responses. Compositions of these compounds are also provided. Methods of treatment, amelioration, or prevention of protein-mediated diseases, disorders, and conditions are also provided.

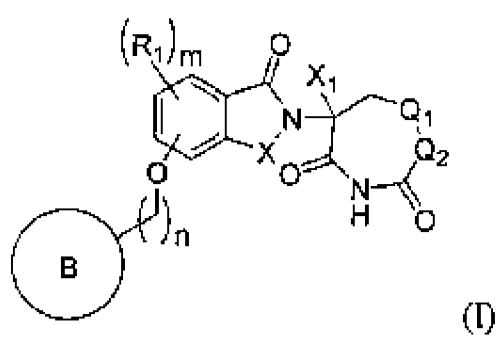
【指定代表圖】

圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

108年12月6日修正本

【中文發明名稱】

醚化合物及其用途

【英文發明名稱】

ETHER COMPOUNDS AND USES THEREOF

【技術領域】

【0001】 本發明提供化合物、製造此類化合物之方法、包含此類化合物之醫藥組合物及藥劑，以及使用此類化合物治療、預防或診斷與蛋白質功能失常相關之疾病、病症或病狀之方法。

【先前技術】

【0002】 蛋白質含量回應於生理信號而高度調控。在細胞中，許多蛋白質降解係藉由泛素-蛋白酶體系統(UPS)進行。異常蛋白質功能和/或蛋白質不平衡為許多疾病病況之標誌。舉例而言，需要動態調節免疫系統內之關鍵細胞轉導蛋白質，以維持促炎性介體或細胞介素與抗炎性介體或細胞介素之恰當平衡。一些細胞介素促進發炎(促炎性細胞介素)，而其他細胞介素抑制促炎性細胞介素之活性(抗炎性細胞介素)。舉例而言，IL-4、IL-10及IL-13為B淋巴細胞之強力活化劑，且亦充當消炎劑。IL-4、IL-10及IL-13由於能夠抑制諸如介白素1 (IL-1)、介白素6 (IL-6)、腫瘤壞死因子 α (TNF α)及趨化激素等促炎性細胞介素之基因而為抗炎性細胞介素。

【0003】 此等介體之不受調控活性可導致產生嚴重發炎病狀。舉例而言，自體免疫疾病在免疫系統細胞(淋巴細胞、巨噬細胞)變得相對於「自身」敏化時產生。淋巴細胞以及巨噬細胞通常在此系統控制下。然

而，該系統朝向身體自身組織之誤導可回應於仍未解釋的觸發物而發生。一種假定為淋巴細胞識別模擬「自身」之抗原且進行免疫系統之不同組分之活化的級聯，最終導致組織破壞。亦已假設遺傳傾向性造成自體免疫病症。

【0004】 TNF α 、IL-6及IL-1為介導與感染物及其他細胞應激相關之發炎反應的促炎性細胞介素。咸信此等細胞介素之過度產生構成尤其包括以下之許多發炎性疾病之進展的基礎：類風濕性關節炎(RA)、克羅恩氏病(Crohn's disease)、發炎性腸病、多發性硬化症、內毒素休克、骨質疏鬆、阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)、充血性心臟衰竭及牛皮癬。

【0005】 來自臨床試驗之最近資料支持使用細胞介素之蛋白質拮抗劑，例如可溶TNF α 受體融合蛋白質(依那西普(etanercept))或單株TNF α 抗體(英夫利昔單抗(infliximab))來治療類風濕性關節炎、克羅恩氏病、幼年型慢性關節炎及牛皮癬性關節炎。因此，諸如TNF α 、IL-6及IL-1之促炎性細胞介素之減少已變為用於此等病狀中之潛在藥物干預之可接受治療方法。

【0006】 此外，IL-2現經FDA批准用於治療腎癌及黑素瘤患者，其中藉由IL-2在至多148個月內實現持久、完全緩解。然而，IL-2於血清中之短半衰期需要注射大量IL-2以達成治療含量。已進行許多最小化全身性IL-2治療之副作用的嘗試，例如將IL-2直接引入至腫瘤中，但此情形使得治療複雜化，且在很大程度上不成功。

【0007】 出於多種原因，局部傳遞細胞介素相比於全身傳遞為吸引人的。局部傳遞利用已演化為以旁分泌或自分泌方式局部起作用之細胞介素之天然生物學。局部表現亦使細胞介素之全身傳遞之許多副作用顯著最

小化。因此，增加IL-2之局部表現之化合物及方法與高劑量IL-2治療相比耐受更佳，其將擴大增加IL-2之策略的治療效用。

【0008】 其他標靶包括細胞凋亡及細胞存活所涉及的若干候選基因，包括酪蛋白激酶1 α (CK1 α)及鋅指轉錄因子aiolos、helios及ikaros。aiolos、helios及ikaros為表現限於淋巴譜系之轉錄因子。舉例而言，aiolos結合至Bcl-2啟動子，且亦與Bcl-2及Bcl-XL蛋白質相互作用以促進細胞存活。aiolos表現之上調例如可減少HIV-1感染細胞之細胞凋亡。

【0009】 同樣，aiolos於肺癌及乳癌中之表現預示患者存活之顯著減少。aiolos減少大量黏著相關基因之表現、破壞細胞-細胞及細胞-基質相互作用、促進癌轉移。aiolos亦可充當某些轉移性上皮癌中之淋巴細胞擬態之表觀遺傳驅動因子。類似地，異常ikaros及helios表現可促進Bcl-XL表現，從而促使產生造血性惡性病。因此，aiolos、ikaros及/或helios之下調可減少或消除癌轉移。

【0010】 酪蛋白激酶1 α (CK1 α)為 β -連環蛋白降解複合物之組分且為Wnt信號轉導路徑之關鍵調控因子，且其清除誘導Wnt及p53兩者活化。Schitteck及Sinnberg, *Mol. Cancer*. 2014, 13, 231；Cheong及Virshup, *J. Biochem. Cell Biol*. 2011, 43, 465-469；Elyada等人, *Nature* 2011, 470, 409-413。CK1 α 使 β -連環蛋白磷酸化，該 β -連環蛋白隨後進一步由GSK-3 β 磷酸化。此使得 β -連環蛋白不穩定，且標記該蛋白質用於泛素化及蛋白酶體降解。因此，CK1 α 充當Wnt路徑之分子開關。Amit等人, *Genes Dev*. 2002, 16, 1066-1076。至少部分地與p53協作之CK1 α 對於胚胎發生十分關鍵，且在組織發育及DNA損傷反應中起重要作用。Elyada等人, *Nature* 2011, 470, 409-413；Schneider等人, *Cancer Cell* 2014, 26,

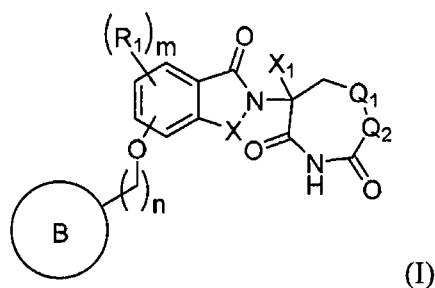
509-520。Levine及Oren, *Nat. Rev. Cancer* 2009, 9, 749-758。

【0011】實際上，CK1 α 亦使p53磷酸化，其抑制與MDM2之結合(p53抑制劑)且使p53與轉錄機構之結合相互作用穩定。Huart等人, *J. Biol. Chem.* 2009, 284, 32384-32394。因此，抑制CK1 α 活性增加p53之細胞含量。

【0012】破壞疾病之蛋白質驅動基因的一種機制為降低此等蛋白質之細胞濃度。舉例而言，細胞蛋白質之受調控蛋白水解性降解為正常細胞功能所必需的。藉由靶向特定疾病相關蛋白質劫持(Hijack)此過程提出了一種用於疾病治療之新穎機制。蛋白水解之不可逆性質使得其非常適合於充當用於控制單向過程之調控開關。舉例而言，ikaros為IL-2表現之轉錄抑制因子。因此，ikaros蛋白質含量之減少使得活化T細胞中之IL-2表現增加。目前正針對各種臨床適應症評估IL-2療法，包括用於治療全身性紅斑性狼瘡症(SLE)、創傷癒合及免疫腫瘤學。

【發明內容】

【0013】一些實施例提供一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽：

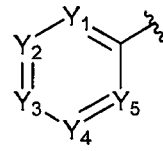


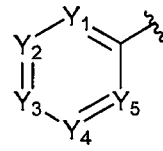
【0014】在一些實施例中，Q₁可為CH₂、O、NR₂、S或鍵。

【0015】在一些實施例中，Q₂可為CH₂或鍵。

【0016】在一些實施例中，X可為CH₂或C=O。

【0017】在一些實施例中，X₁可為氫、氘、甲基或氟基。



【0018】 在一些實施例中，環B可為 ，其中Y₁為N或CR_{3A}，Y₂為N或CR_{3B}，Y₃為N或CR_{3C}，Y₄為N或CR_{3D}，且Y₅為N或CR_{3E}。

【0019】 在一些實施例中，各R₁可獨立地為氫、羥基、鹵素、硝基、經取代或未經取代之胺基、經取代或未經取代之C₁-C₆烷氧基、經取代或未經取代之C₁-C₆烷基、經取代或未經取代之C₂-C₆烯基、經取代或未經取代之C₃-C₈環烷基、經取代或未經取代之3員至10員雜環基、經取代或未經取代之C₆-C₁₀芳基、經取代或未經取代之5員至10員雜芳基或L-Y。

【0020】 在一些實施例中，R₂可為氫、氫、經取代或未經取代之C₁-C₆烷基、經取代或未經取代之C₂-C₆烯基、醯基或-(SO₂)-C₁-C₆烷基。

【0021】 在一些實施例中，R_{3A}、R_{3B}、R_{3C}、R_{3D}及R_{3E}各自可獨立地為氫、氫、羥基、鹵素、硝基、經取代或未經取代之胺基、經取代或未經取代之C₁-C₆烷氧基、經取代或未經取代之C₁-C₆烷基、經取代或未經取代之C₂-C₆烯基、經取代或未經取代之C₃-C₈環烷基、經取代或未經取代之3員至10員雜環基、經取代或未經取代之烷氧基烷基、經取代或未經取代之環烷基烷基、經取代或未經取代之雜環基烷基、經取代或未經取代之芳烷基、經取代或未經取代之雜芳烷基或L-Y。

【0022】 在一些實施例中，m可為0、1、2或3。

【0023】 在一些實施例中，n可為1、2、3或4。在一些實施例中，n可為1或2。

【0024】 在一些實施例中，L可為-Z₁-(R₄)_t-Z₂-； -Z₁-(R₄-O-R₄)_t-Z₂-； -Z₁(R₄-NH-R₄)_t-Z₂-； -Z₁-(R₄-(NHCO)-R₄)_t-Z₂-； -Z₁-(R₄-

(NHC(O)NH)-R₄)_t-Z₂- ; 或-Z₁-(R₄-(CONH)-R₄)_t-Z₂- 。

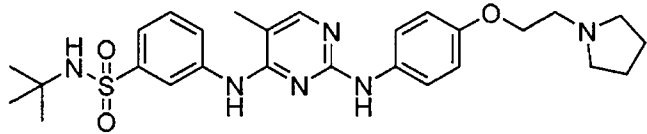
【0025】 在一些實施例中，Z₁可為-CH₂NH(CO)- ; -NH- ; -O- ; -CH₂- ; -NH(CO)- ; -(CO)NH- ; -CH₂NH- ; -(CO)NHCH₂- ; -CH₂CH₂NH- ; -NHCH₂- ; 或-NHCH₂CH₂- 。

【0026】 在一些實施例中，Z₂可為-NH- ; -O- ; -CH₂- ; -NH(CO)- ; -(CO)NH- ; -CH₂NH- ; -NHCH₂- ; -(CO)NHCH₂- ; -CH₂CH₂NH- ; -CH₂NH(CO)- 。

【0027】 在一些實施例中，各R₄可獨立地為未經取代之C₁-C₆伸烷基。

【0028】 在一些實施例中，t可為1、2、3、4、5或6。

【0029】 在一些實施例中，Y可為



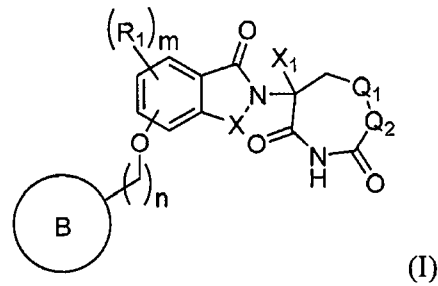
，其中Y可衍生化以連接至L。

【0030】 在一些實施例中，Y₁、Y₂、Y₃、Y₄及Y₅中之至少一者可為碳(其分別結合至R_{3A}、R_{3B}、R_{3C}、R_{3D}及R_{3E}中之一者，例如CR_{3A}、CR_{3B}、CR_{3C}、CR_{3D}及/或CR_{3E})。

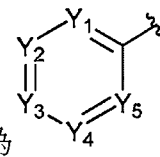
【0031】 在一些實施例中，當Q₁可為CH₂或鍵時，R_{3A}、R_{3B}、R_{3C}、R_{3D}及R_{3E}中之一或多者不可為氫。在其他實施例中，當R₁可為L-Y時，R_{3A}、R_{3B}、R_{3C}、R_{3D}及R_{3E}中之每一者均不可為L-Y。在另其他實施例中，當Q₁為鍵時，m不為0。在一些實施例中，當Q₁為鍵時，R₁為L-Y。在一些實施例中，當Q₁可為鍵時，X₁為氫或甲基，且Q₂為CH₂；m不為0。在其他實施例中，當Q₁可為鍵時，X₁可為氫或甲基，且Q₂可為CH₂；R₁、R_{3A}、R_{3B}、R_{3C}、R_{3D}及R_{3E}中之一者為L-Y。在一些實施例

中，當 Q_2 可為鍵時， Q_1 可為鍵或 CH_2 。

【0032】 一些實施例提供一種式(I)化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中： Q_1 為 CH_2 、O、 NR_2 、S或鍵； Q_2 為 CH_2

或鍵；X為 CH_2 或 $C=O$ ； X_1 為氫、氘或氟基；環B為 ，其中 Y_1 為N

或 CR_{3A} ； Y_2 為N或 CR_{3B} ； Y_3 為N或 CR_{3C} ； Y_4 為N或 CR_{3D} ； Y_5 為N或

CR_{3E} ；各 R_1 獨立地為氫、羥基、鹵素、硝基、經取代或未經取代之胺

基、經取代或未經取代之 C_1 至 C_6 鹵烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷氧

基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_6 烯基、經

取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基、經取代或未經取代之3員至10員雜環基、

經取代或未經取代之 C_6 - C_{10} 芳基、經取代或未經取代之5員至10員雜芳基

或L-Y； R_2 為氫、氘、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取

代之 C_2 - C_6 烯基、醯基或 $-(SO_2)-C_1$ - C_6 烷基；各 R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 及 R_{3E}

獨立地為氫、氘、羥基、鹵素、硝基、經取代或未經取代之胺基、經取代

或未經取代之 C_1 至 C_6 鹵烷基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷氧基、經取代

或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_6 烯基、經取代或未經

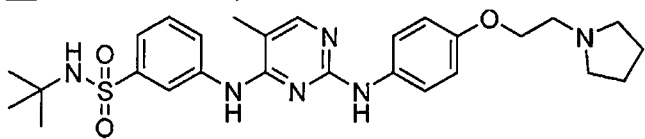
取代之 C_3 - C_8 環烷基、經取代或未經取代之3員至10員雜環基、經取代或未

經取代之烷氧基烷基、經取代或未經取代之環烷基烷基、經取代或未經取

代之雜環基烷基、經取代或未經取代之芳烷基、經取代或未經取代之雜芳

烷基或L-Y；m為0、1、2或3；n為1、2或3；L為 $-Z_1-(R_4-O-R_4)_t-Z_2-$ 、-

$Z_1(R_4-NH-R_4)_t-Z_2-$ 、 $-Z_1-(R_4-(NHCO)-R_4)_t-Z_2-$ 、 $-Z_1-(R_4-(NHC(O)NH)-R_4)_t-Z_2-$ 或 $-Z_1-(R_4-(CONH)-R_4)_t-Z_2-$ ； Z_1 為 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-NH(CO)-$ 、 $-(CO)NH-$ 、 $-CH_2NH-$ 、 $-NHCH_2-$ 、 $-CH_2NH(CO)-$ 或 $-NHCH_2CH_2-$ ； Z_2 為 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-NH(CO)-$ 或 $-(CO)NH-$ 、 $-CH_2NH-$ 、 $-NHCH_2-$ 或 $-NHCH_2CH_2-$ ；各 R_4 獨立地為未經取代之 C_1-C_6 伸烷基； t 為 1、2、3、4、5 或 6；且 Y 為



；其中 Y 衍生化以連接至 L ；且其中

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 及 Y_5 中之至少一者分別為 R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 或 R_{3E} ；當 Q_1 為 CH_2 或 鍵時， R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 或 R_{3E} 中之一或多者不為氫；當 R_1 為 $L-Y$ 時， R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 及 R_{3E} 中之每一者均不為 $L-Y$ ；且當 Q_1 為 鍵時， m 不為 0。

【0033】 在一些實施例中， X 可為 CH_2 。在一些實施例中， X 可為 $C=O$ 。

【0034】 在一些實施例中， X_1 可為氫。在其他實施例中， X_1 可為氘。在另其他實施例中， X_1 可為甲基。在一些實施例中， X_1 可為氟基。

【0035】 在一些實施例中， Q_1 可為 NR_2 。在一些實施例中， R_2 可為氫。在一些實施例中， R_2 可為經取代或未經取代之 C_1-C_6 烷基。在一些實施例中， R_2 可為未經取代之 C_1-C_6 烷基。在一些實施例中， R_2 可為醯基。在一些實施例中， R_2 可為 $-(SO_2)-C_1-C_6$ 烷基。在一些實施例中， R_2 可為甲基。

【0036】 在一些實施例中， Q_1 可為 CH_2 。在一些實施例中， Q_1 可為 O 。在一些實施例中， Q_1 可為 S 。在一些實施例中， Q_1 可為 鍵。在一些實

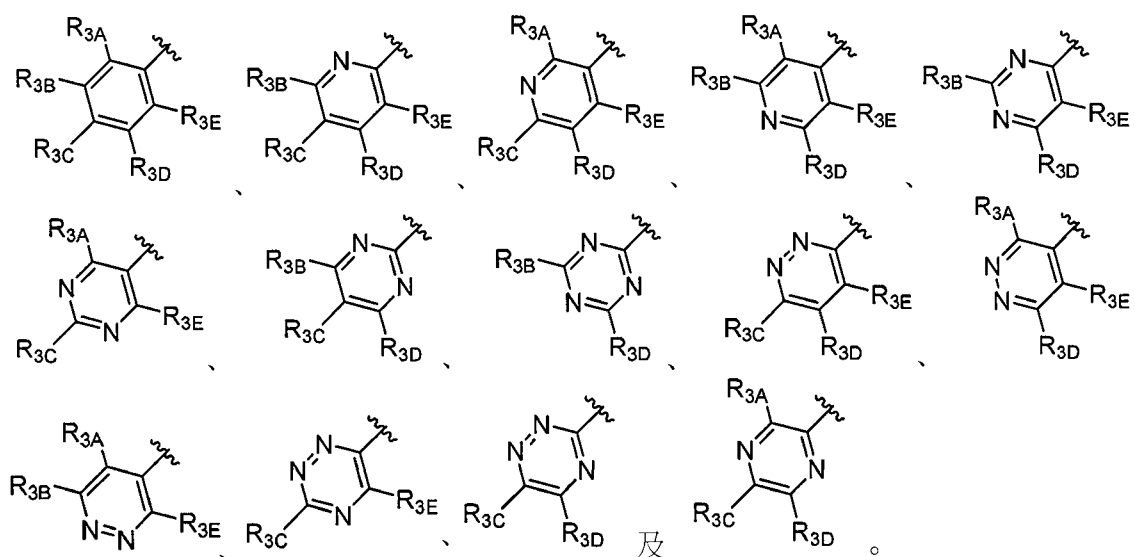
施例中，當 Q_1 為鍵時， m 不為0。在一些實施例中， Q_2 可為 CH_2 。在一些實施例中， Q_2 可為鍵。在一些實施例中，當 Q_2 可為鍵時， Q_1 可為鍵或 CH_2 。

【0037】 在一些實施例中， n 可為1。在一些實施例中， n 可為2。在一些實施例中， n 可為3。在一些實施例中， m 可為1。在一些實施例中， m 可為2。在一些實施例中， m 可為3。在一些實施例中， m 可為0。

【0038】 在一些實施例中，各 R_1 可獨立地為鹵素、經取代或未經取代之胺基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷氧基或經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基。在一些實施例中，各 R_1 可獨立地為鹵素、未經取代之胺基、未經取代之 C_1 - C_6 鹵烷基、未經取代之 C_1 - C_6 烷氧基或未經取代之 C_1 - C_6 烷基。

【0039】 在一些實施例中，各 R_1 可獨立地為氟基、氯基、 $-NH_2$ 、 $-NH(CH_3)$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 或 $-CH(CH_3)_2$ 。

【0040】 在一些實施例中，環B可選自：



【0041】 在一些實施例中， R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 及 R_{3E} 各自可獨立地為氫、氘、氚、鹵素、硝基、經取代或未經取代之胺基、經取代或未

經取代之 C_1 - C_6 烷氧基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_6 烯基、經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基、經取代或未經取代之3員至10員雜環基、經取代或未經取代之烷氧基烷基、經取代或未經取代之環烷基烷基、經取代或未經取代之雜環基烷基、經取代或未經取代之芳烷基或經取代或未經取代之雜芳烷基。

【0042】 在一些實施例中， R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 及 R_{3E} 各自可獨立地為氫、羥基、鹵素、硝基、未經取代之胺基、未經取代之 C_1 - C_6 鹵烷基、未經取代之 C_1 - C_6 烷氧基、未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基、經取代或未經取代之3員至10員雜環基、經取代或未經取代之烷氧基烷基、經取代或未經取代之環烷基烷基、經取代或未經取代之雜環基烷基、經取代或未經取代之芳烷基或經取代或未經取代之雜芳烷基。

【0043】 在一些實施例中， R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 及 R_{3E} 各自可獨立地為氫、羥基、鹵素、硝基、未經取代之胺基、未經取代之 C_1 - C_6 鹵烷基、未經取代之 C_1 - C_6 烷氧基、未經取代之 C_1 - C_6 烷基、未經取代之 C_3 - C_8 環烷基、未經取代之3員至10員雜環基、未經取代之環烷基烷基、未經取代之3員至10員雜環基烷基、未經取代之芳烷基或未經取代之5員至10員雜芳烷基。

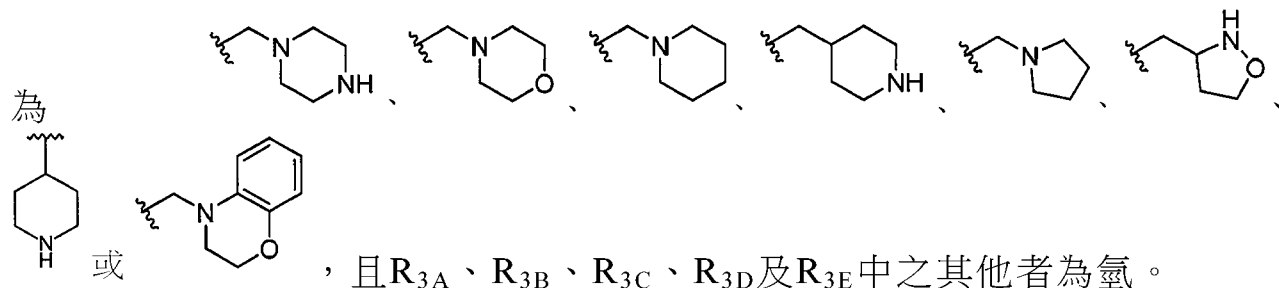
【0044】 在一些實施例中， R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 及 R_{3E} 各自可獨立地為氫、鹵素、未經取代之 C_1 - C_6 鹵烷基、未經取代之 C_1 - C_6 烷氧基、未經取代之 C_1 - C_6 烷基、未經取代之3員至10員雜環基或未經取代之3員至10員雜環基烷基。

【0045】 在一些實施例中， R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 及 R_{3E} 中之一者可

為鹵素、未經取代之 C_1-C_6 鹵烷基、未經取代之 C_1-C_6 烷氧基、未經取代之 C_1-C_6 烷基、未經取代之3員至10員雜環基或未經取代之3員至10員雜環基烷基，且 R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 及 R_{3E} 中之其他者為氫。

【0046】 在一些實施例中， R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 及 R_{3E} 中之一者可為氟基、氯基、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、未經取代之 C_1-C_6 烷基、未經取代之3員至10員雜環基或未經取代之3員至10員雜環基烷基，且 R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 及 R_{3E} 中之其他者為氫。

【0047】 在一些實施例中， R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 及 R_{3E} 中之一者可



【0048】 在一些實施例中，一個 R_1 可為L-Y。在一些實施例中， R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 及 R_{3E} 中之一者可為L-Y。在一些實施例中， Y_3 可為C-L-Y。

【0049】 在一些實施例中，L可為 $-Z_1-(R_4)_t-Z_2-$ 。在其他實施例中，L可為 $-Z_1-(R_4-O-R_4)_t-Z_2-$ 。在另其他實施例中，L可為 $-Z_1(R_4-NH-R_4)_t-Z_2-$ 。在一些實施例中，L可為 $Z_1-(R_4-(NHCO)-R_4)_t-Z_2-$ 。在一些實施例中，L可為 $-Z_1-(R_4-(CONH)-R_4)_t-Z_2-$ 。在其他實施例中，L可為 $-Z_1-(R_4-(NHC(O)NH)-R_4)_t-Z_2-$ 。

【0050】 在一些實施例中， Z_1 可為 $-CH_2NH(CO)-$ 。在其他實施例中， Z_1 可為 $-NH-$ 。在另其他實施例中， Z_1 可為 $-O-$ 。在一些實施例中， Z_1 可為 $-CH_2-$ 。在其他實施例中， Z_1 可為 $-NH(CO)-$ 。在另其他實施例中， Z_1 可為 $-CH_2NH-$ 。在一些實施例中， Z_1 可為 $-NHCH_2-$ 。在其他實施例中， Z_1

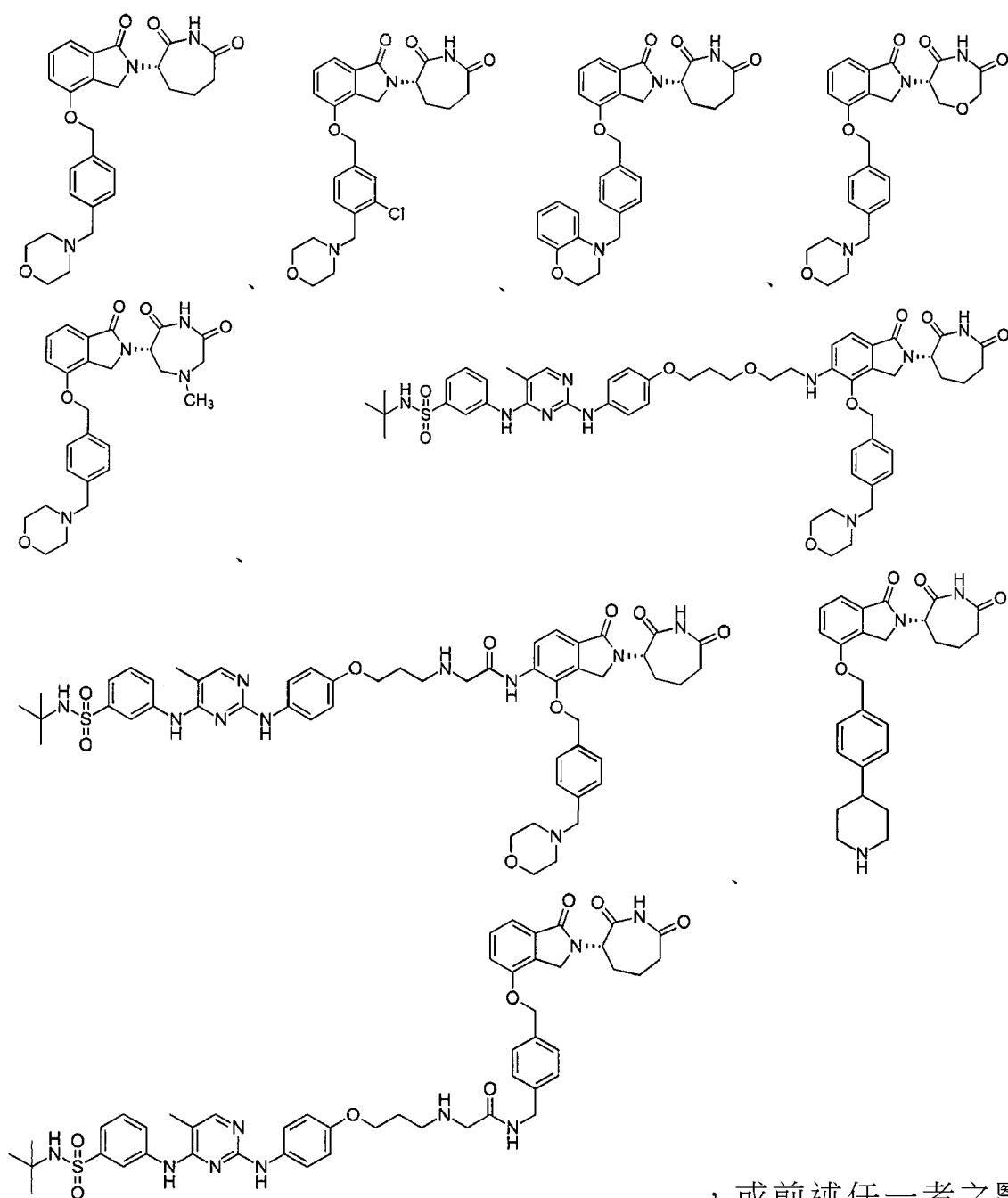
可為-(CO)NH-。在另其他實施例中， Z_1 可為-NHCH₂CH₂-。在一些實施例中， Z_1 可為-(CO)NHCH₂-。在另其他實施例中， Z_1 可為-CH₂CH₂NH-。

【0051】 在一些實施例中， Z_2 可為-NH-。在其他實施例中， Z_2 可為-O-。在另其他實施例中， Z_2 可為-CH₂-。在一些實施例中， Z_2 可為-NH(CO)-。在其他實施例中， Z_2 可為-(CO)NH-。在另其他實施例中， Z_2 可為-CH₂NH-。在一些實施例中， Z_2 可為-NHCH₂-。在其他實施例中， Z_2 可為-(CO)NH-。在另其他實施例中， Z_2 可為-NHCH₂CH₂-。在一些實施例中， Z_2 可為-(CO)NHCH₂-。在其他實施例中， Z_2 可為-CH₂CH₂NH-。在另其他實施例中， Z_2 可為-CH₂NH(CO)-。

【0052】 在一些實施例中，各 R_4 可獨立地為未經取代之C₁-C₄伸烷基。在一些實施例中，各 R_4 可獨立地為未經取代之C₁-C₂伸烷基。

【0053】 在一些實施例中， t 可為1。在一些實施例中， t 可為2。在一些實施例中， t 可為3。在一些實施例中， t 可為4。在一些實施例中， t 可為5。在一些實施例中， t 可為6。

【0054】 在一些實施例中，式(I)化合物係選自：



學上可接受之鹽。

【0055】 一些實施例提供一種醫藥組合物，其包含：式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽；及醫藥學上可接受之賦形劑。

【0056】 一些實施例提供一種抑制細胞介素之活性的方法，其包含使細胞與有效量的式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽接觸。其他實施例提供式(I)化合物或前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的用途，其係用

於抑制細胞介素之活性，其包含使細胞與有效量的式(I)化合物或前述任一者之醫藥學上可接受之鹽接觸。另其他實施例提供式(I)化合物或前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的用途，其係用於製造用以抑制細胞介素之活性的藥劑，其包含使細胞與有效量的式(I)化合物或前述任一者之醫藥學上可接受之鹽接觸。在一些實施例中，細胞介素係選自：IL-1 β 、IL-2、IL-6及TNF α 。在一些實施例中，細胞介素為TNF α 。在一些實施例中，該細胞為癌細胞。

【0057】 一些實施例提供一種抑制aiolos之活性的方法，其包含使細胞與有效量的式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽接觸。其他實施例提供式(I)化合物或前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的用途，其係用於抑制aiolos之活性，其包含使細胞與有效量的式(I)化合物或前述任一者之醫藥學上可接受之鹽接觸。另其他實施例提供式(I)化合物或前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的用途，其係用於製造用於抑制aiolos之活性的藥劑，其包含使細胞與有效量的式(I)化合物或前述任一者之醫藥學上可接受之鹽接觸。在一些實施例中，該細胞為癌細胞。

【0058】 一些實施例提供一種抑制ikaros之活性的方法，其包含使細胞與有效量的式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽接觸。其他實施例提供式(I)化合物或前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的用途，其係用於抑制ikaros之活性，其包含使細胞與有效量的式(I)化合物或前述任一者之醫藥學上可接受之鹽接觸。另其他實施例提供式(I)化合物或前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的用途，其係用於製造用以抑制ikaros之活性的藥劑，其包含使細胞與有效量的式(I)化合物或前述任一者之醫藥學上可接受之鹽接觸。在一些實施例中，該細胞為癌細胞。

【0059】 一些實施例提供一種抑制helios之活性的方法，其包含使細胞與有效量的式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽接觸。其他實施例提供式(I)化合物或前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的用途，其係用於抑制helios之活性，其包含使細胞與有效量的式(I)化合物或前述任一者之醫藥學上可接受之鹽接觸。另其他實施例提供式(I)化合物或前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的用途，其係用於製造用以抑制helios之活性的藥劑，其包含使細胞與有效量的式(I)化合物或前述任一者之醫藥學上可接受之鹽接觸。在一些實施例中，該細胞為癌細胞。

【0060】 一些實施例提供一種抑制CK-1 α 之活性的方法，其包含使細胞與有效量的式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽接觸。其他實施例提供式(I)化合物或前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的用途，其係用於抑制CK-1 α 之活性，其包含使細胞與有效量的式(I)化合物或前述任一者之醫藥學上可接受之鹽接觸。另其他實施例提供式(I)化合物或前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的用途，其係用於製造用以抑制CK-1 α 之活性的藥劑，其包含使細胞與有效量的式(I)化合物或前述任一者之醫藥學上可接受之鹽接觸。在一些實施例中，該細胞為癌細胞。

【0061】 在一些實施例中，該細胞為小細胞肺癌細胞、非小細胞肺癌細胞、乳癌細胞、前列腺癌細胞、頭頸癌細胞、胰臟癌細胞、結腸癌細胞、直腸癌細胞、畸胎瘤細胞、卵巢癌細胞、子宮內膜癌細胞、腦癌細胞、視網膜母細胞瘤細胞、白血病細胞、皮膚癌細胞、黑素瘤細胞、鱗狀細胞癌細胞、脂肪瘤細胞、淋巴瘤細胞、多發性骨髓瘤細胞、睪丸癌細胞、肝癌細胞、食道癌細胞、腎癌細胞、星形膠質細胞增生細胞、復發性/難治癒多發性骨髓瘤細胞或神經母細胞瘤細胞。

【0062】 一些實施例提供一種治療、改善或預防個體之與蛋白質相關之疾病、病症或病狀的方法，該蛋白質選自細胞介素、aiolos、ikaros、helios、CK1 α 及前述任一者之組合；該方法包含向該個體投與治療有效量的式(I)化合物、或其醫藥學上可接受之鹽、或包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組合物。其他實施例提供式(I)化合物或前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的用途，其係用於治療、改善或預防與蛋白質相關之疾病、病症或病狀，該蛋白質選自細胞介素、aiolos、ikaros、helios、CK1 α 及前述任一者之組合。另其他實施例提供式(I)化合物或前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的用途，其係用於製造用以治療、改善或預防與蛋白質相關之疾病、病症或病狀的藥劑，該蛋白質選自細胞介素、aiolos、ikaros、helios、CK1 α 及前述任一者之組合。

【0063】 在一些實施例中，該疾病、病症或病狀為選自惡性血液病及實體腫瘤之癌症。在一些實施例中，該疾病、病症或病狀為選自小細胞肺癌、非小細胞肺癌、乳癌、前列腺癌、頭頸癌、胰臟癌、結腸癌、直腸癌、畸胎瘤、卵巢癌、子宮內膜癌、腦癌、視網膜母細胞瘤、白血病、皮膚癌、黑素瘤、鱗狀細胞癌、脂肉瘤、淋巴瘤、多發性骨髓瘤、睪丸癌、肝癌、食道癌、腎癌、星形膠質細胞增生、復發性/難治癒多發性骨髓瘤及神經母細胞瘤。

【0064】 在一些實施例中，該疾病、病症或病狀係選自發炎、肌肉纖維疼痛、類風濕性關節炎、骨關節炎、僵直性脊椎炎、牛皮癬、牛皮癬性關節炎、發炎性腸病、克羅恩氏病、潰瘍性結腸炎、葡萄膜炎、發炎性肺病、慢性阻塞性肺病及阿茲海默氏病。在一些實施例中，該疾病、病症或病狀係選自肌肉纖維疼痛、類風濕性關節炎、骨關節炎、僵直性脊椎

炎、牛皮癬、牛皮癬性關節炎、克羅恩氏病及潰瘍性結腸炎。

【0065】 在一些實施例中，該蛋白質為細胞介素。在一些實施例中，該細胞介素係選自：IL-1 β 、IL-2、IL-6及TNF α 。在一些實施例中，該細胞介素為TNF α 。在一些實施例中，該蛋白質為aiolos。在一些實施例中，該蛋白質為ikaros。在一些實施例中，該蛋白質為helios。在一些實施例中，該蛋白質為CK1 α 。

【0066】 一實施例之特徵中的任一者適用於本文中鑑別之所有實施例。此外，一實施例之特徵中的任一者獨立地可以任何方式與本文描述之其他實施例部分或完全組合，例如一個、兩個或三個或多於三個實施例可完全或部分可組合。另外，可使一實施例之特徵中的任一者相對於其他實施例為視情況存在的。方法之任何實施例可包含化合物之另一實施例，且化合物之任何實施例可經組態以進行另一實施例之方法。

【圖式簡單說明】

【0067】 圖1表示外周血液單核細胞(PBMC)中之抗IL-1- β 活性，該等外周血液單核細胞接種於96孔培養盤中並用化合物預處理1小時，並且隨後用100 ng/mL LPS誘導18至24小時。培養基中之細胞介素根據MesoScale協定量測。陰性對照孔用DMSO處理。化合物活性量測為LPS誘導活性之百分比。

【0068】 圖2表示外周血液單核細胞(PBMC)中之抗IL-6活性，該等外周血液單核細胞接種於96孔培養盤中並用化合物預處理1小時，並且隨後用100 ng/mL LPS誘導18至24小時。細胞介素根據MesoScale協定量測。陰性對照孔用DMSO處理。化合物活性量測為LPS誘導活性之百分比。

【0069】 圖3表示外周血液單核細胞(PBMC)中之抗TNF α 活性，該等外周血液單核細胞接種於96孔培養盤中並用化合物預處理1小時，並且隨後用100 ng/mL LPS誘導18至24小時。培養基中之細胞介素根據MesoScale協定量測。陰性對照孔用DMSO處理。化合物活性量測為LPS誘導活性之百分比。

【0070】 圖4表示PBMC中之抗-CD3誘導之IL-2分泌。含1 μ g/mL抗-CD3 (OKT-3)抗體之PBS在4 $^{\circ}$ C下塗佈至96孔培養盤上隔夜。向各孔中添加大約550,000個PBMC，接著添加僅DMSO (對照)或化合物1。24小時後，誘導量測為與DMSO刺激對照之倍差。

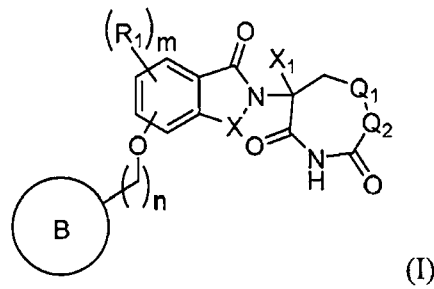
【0071】 圖5A表示用對照(僅DMSO)或指定濃度之化合物1處理之Jurkat細胞的西方墨點法。細胞使用RIPA緩衝液(Pierce)裂解且使用抗-酪蛋白激酶1 α (CK1- α)及抗- β -肌動蛋白抗體進行西方墨點法。圖5B表示用對照(僅DMSO)或指定濃度之化合物1、化合物2、化合物3或化合物4處理之Jurkat細胞的西方墨點法。細胞使用RIPA緩衝液(Pierce)裂解且使用抗-ikaros及抗- β -肌動蛋白抗體進行西方墨點法。

【實施方式】

以引用任何優先權申請案的方式併入

【0072】 國外或國內優先權主張標識於例如與本申請案一起申請之請求(Request)中的任何及所有申請案在此以引用之方式併入，包括2017年8月25日申請之美國臨時申請案第62/550489號。

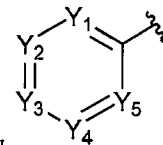
【0073】 一些實施例提供一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽：

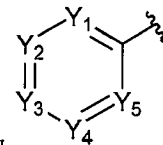


【0074】 在一些實施例中， Q_1 可為 CH_2 、 O 、 NR_2 、 S 或鍵。在一些實施例中，當 Q_1 為鍵時， m 不為 0 。在一些實施例中， Q_2 可為 CH_2 或鍵。在一些實施例中，當 Q_2 可為鍵時， Q_1 可為鍵或 CH_2 。

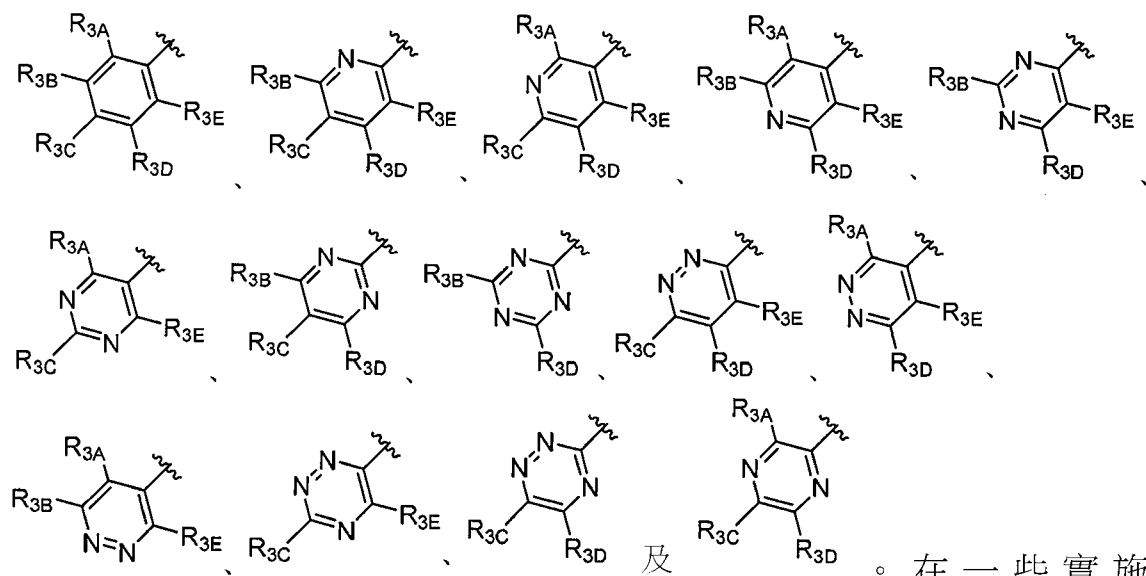
【0075】 在一些實施例中， X 可為 CH_2 或 $C=O$ 。在一些實施例中， X 可為 CH_2 。在一些實施例中， X 可為 $C=O$ 。

【0076】 在一些實施例中， X_1 可為氫、氘、甲基或氟基。在一些實施例中， X_1 可為氫。在其他實施例中， X_1 可為氟基。在另其他實施例中， X_1 可為甲基。在一些實施例中， X_1 可為氘。



【0077】 在一些實施例中，環 B 可為 ，其中 Y_1 為 N 或 CR_{3A} ； Y_2 為 N 或 CR_{3B} ； Y_3 為 N 或 CR_{3C} ； Y_4 為 N 或 CR_{3D} ； Y_5 為 N 或 CR_{3E} 。

在一些實施例中，環 B 可選自：



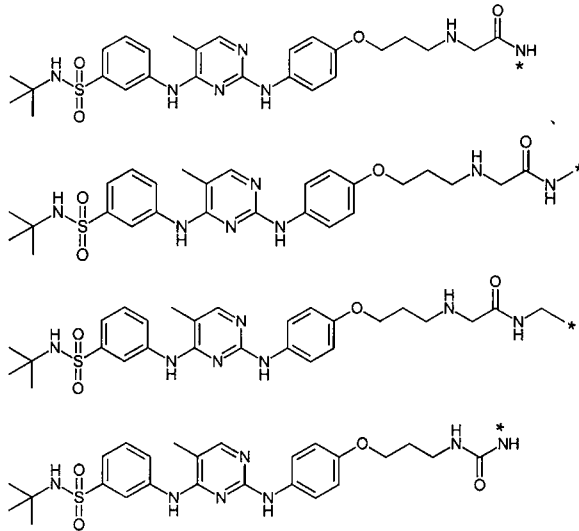
中，環B為苯基。在其他實施例中，環B為吡啶基，諸如2-吡啶基、3-吡啶基或4-吡啶基。

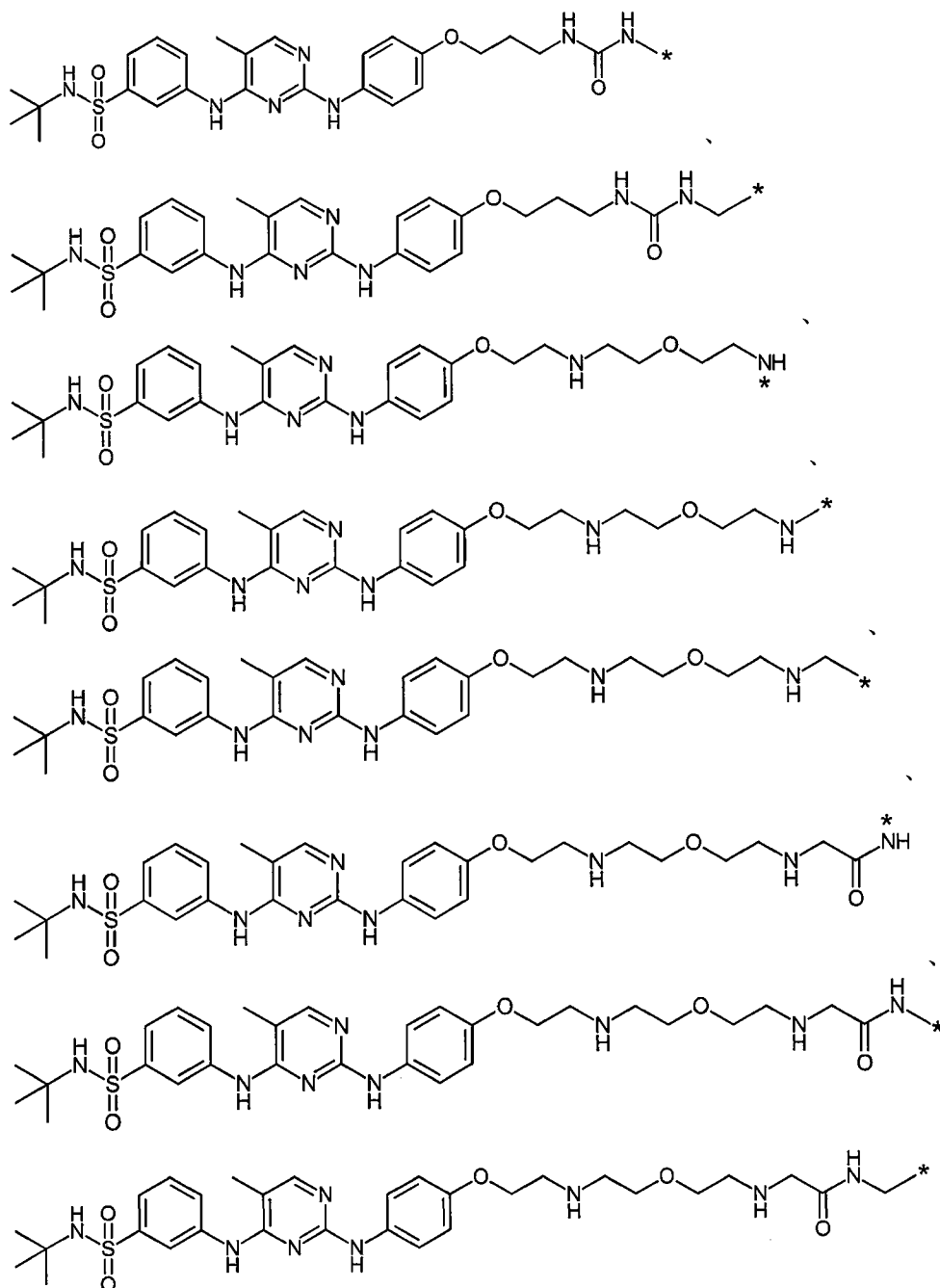
【0078】 在一些實施例中，m可為0、1、2或3。在一些實施例中，m為1。在一些實施例中，m為2。在一些實施例中，m為3。

【0079】 在一些實施例中，各R₁可獨立地為氬、羥基、鹵素、硝基、經取代或未經取代之胺基、經取代或未經取代之C₁-C₆烷氧基、經取代或未經取代之C₁-C₆烷基、經取代或未經取代之C₂-C₆烯基、經取代或未經取代之C₃-C₈環烷基、經取代或未經取代之3員至10員雜環基、經取代或未經取代之C₆-C₁₀芳基、經取代或未經取代之5員至10員雜芳基或L-Y。在一些實施例中，R₁可為氬。在一些實施例中，R₁可為羥基。在一些實施例中，R₁可為鹵素，例如氟基、氯基或溴基。在一些實施例中，R₁可為硝基。在一些實施例中，R₁可為經取代之胺基，例如(C₁-C₆烷基)胺基、(3員至10員雜環基)胺基或(C₆-C₁₀芳基)胺基。在一些實施例中，R¹可為未經取代之胺基。在一些實施例中，R₁可為經取代之C₁-C₆烷基，其為未經取代之C₁-C₆鹵烷基，例如鹵甲基、鹵乙基、鹵正丙基、鹵異丙基、鹵正丁基、鹵異丁基、鹵第二丁基、鹵第三丁基、鹵戊基(直鏈或分支鏈)或鹵己基(直鏈或分支鏈)。在一些實施例中，R₁可為未經取代之C₁-C₆氟烷基。在一些實施例中，R₁可為未經取代之C₁-C₆氯烷基。在一些實施例中，R₁可為包括氟及氯兩者之未經取代之C₁-C₆鹵烷基。在一些實施例中，R₁可為經取代或未經取代之C₁-C₆烷氧基，例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、第三丁氧基、戊氧基(直鏈或分支鏈)或己氧基(直鏈或分支鏈)。在一些實施例中，R₁可為未經取代之C₁-C₆烷氧基，例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧

基、異丁氧基、第二丁氧基、第三丁氧基、戊氧基(直鏈或分支鏈)或己氧基(直鏈或分支鏈)。在一些實施例中， R_1 可為經取代或未經取代之 C_1-C_6 烷基，例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基(直鏈或分支鏈)或己基(直鏈或分支鏈)。在一些實施例中， R_1 可為未經取代之 C_1-C_6 烷基，例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基(直鏈或分支鏈)或己基(直鏈或分支鏈)。在一些實施例中， R_1 可為經取代或未經取代之 C_2-C_6 烯基，例如亞甲基、伸乙基、伸正丙基、伸異丙基、伸正丁基、伸異丁基、伸第二丁基、伸第三丁基、伸戊基(直鏈或分支鏈)或伸己基(直鏈或分支鏈)。在一些實施例中， R_1 可為未經取代之 C_2-C_6 烯基，例如亞甲基、伸乙基、伸正丙基、伸異丙基、伸正丁基、伸異丁基、伸第二丁基、伸第三丁基、伸戊基(直鏈或分支鏈)或伸己基(直鏈或分支鏈)。在一些實施例中， R_1 可為經取代或未經取代之 C_3-C_8 環烷基，例如 C_3-C_8 單環環烷基或 C_6-C_8 橋接、稠合或螺雙環環烷基。在一些實施例中， R_1 可為未經取代之 C_3-C_8 環烷基，例如 C_3-C_8 單環環烷基或 C_6-C_8 橋接、稠合或螺雙環環烷基，諸如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、八氫并環戊二烯、十氫萘、雙環[4.2.0]辛烷及雙環[3.1.1]庚烷。在一些實施例中， R_1 可為經取代或未經取代之3員至10員雜環基，例如3員至8員單環雜環基；6員至8員橋接、稠合或螺雙環雜環基；或3員至8員含氮雜環基。在一些實施例中， R_1 可為未經取代之3員至10員雜環基，例如3員至8員單環雜環基；6員至8員橋接、稠合或螺雙環雜環基；或3員至8員含氮雜環基。在一些實施例中， R_1 可為經取代或未經取代之 C_6-C_{10} 芳基，例如苯基或萘基。在一些實施例中， R_1 可為未經取代之 C_6-C_{10} 芳基，諸如苯基或萘基。在一些實施例

中， R_1 可為經取代或未經取代之5員至10員雜芳基，例如5員雜芳基、6員雜芳基、10員雜芳基或具有一個或兩個氮原子之5員至10員雜芳基。在一些實施例中， R_1 可為未經取代之5員至10員雜芳基，例如5員雜芳基、6員雜芳基、10員雜芳基或具有一個或兩個氮原子之5員至10員雜芳基。在一些實施例中， R_1 可為L-Y，例如：





或

，其中

「*」表示L-Y部分與分子其餘部分之連接點。在一些實施例中，當R₁可為L-Y時，R_{3A}、R_{3B}、R_{3C}、R_{3D}及R_{3E}中之每一者均不可為L-Y。

【0080】 在一些實施例中，R₂可為氫、氘、經取代或未經取代之C₁-C₆烷基、經取代或未經取代之C₂-C₆烯基、醯基或-(SO₂)-C₁-C₆烷基。在一些實施例中，R₂可為氫。在一些實施例中，R₂可為氘。在一些實施例中，R₂可為經取代或未經取代之C₁-C₆烷基，例如甲基、乙基、正丙基、

異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基(直鏈或分支鏈)或己基(直鏈或分支鏈)。在一些實施例中， R_2 可為未經取代之 C_1-C_6 烷基，例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基(直鏈或分支鏈)或己基(直鏈或分支鏈)。在一些實施例中， R_2 可為經取代或未經取代之 C_2-C_6 烯基，例如亞甲基、伸乙基、伸正丙基、伸異丙基、伸正丁基、伸異丁基、伸第二丁基、伸第三丁基、伸戊基(直鏈或分支鏈)或伸己基(直鏈或分支鏈)。在一些實施例中， R_2 可為未經取代之 C_2-C_6 烯基，例如亞甲基、伸乙基、伸正丙基、伸異丙基、伸正丁基、伸異丁基、伸第二丁基、伸第三丁基、伸戊基(直鏈或分支鏈)或伸己基(直鏈或分支鏈)。在一些實施例中， R_2 可為醯基，例如 C_1-C_6 烷基羰基，諸如乙醯基(乙-1-酮)、丙-1-酮或3-甲基丁-1-酮。在一些實施例中， R_2 可為 $-(SO_2)-C_1-C_6$ 烷基，例如 $-(SO_2)$ -甲基、 $-(SO_2)$ -乙基、 $-(SO_2)$ -正丙基、 $-(SO_2)$ -異丙基、 $-(SO_2)$ -正丁基、 $-(SO_2)$ -異丁基、 $-(SO_2)$ -第二丁基、 $-(SO_2)$ -第三丁基、 $-(SO_2)$ -戊基(直鏈或分支鏈)或 $-(SO_2)$ -己基(直鏈或分支鏈)。

【0081】 在一些實施例中， n 可為1、2或3。在一些實施例中， n 可為1或2。在一些實施例中， n 可為1。在一些實施例中， n 可為2。

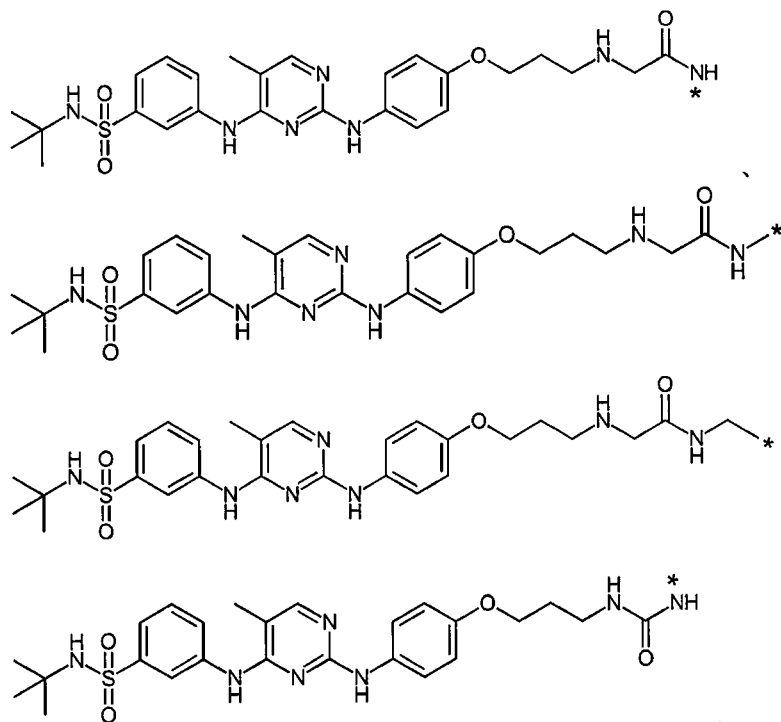
【0082】 在一些實施例中， R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 及 R_{3E} 各自可獨立地為氫、氘、羥基、鹵素、硝基、經取代或未經取代之胺基、經取代或未經取代之 C_1-C_6 烷氧基、經取代或未經取代之 C_1-C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_2-C_6 烯基、經取代或未經取代之 C_3-C_8 環烷基、經取代或未經取代之3員至10員雜環基、經取代或未經取代之烷氧基烷基、經取代或未經取代之環烷基烷基、經取代或未經取代之雜環基烷基、經取代或未經取代之芳烷基、經取代或未經取代之雜芳烷基或L-Y。在一些實施例中， R_{3A} 、

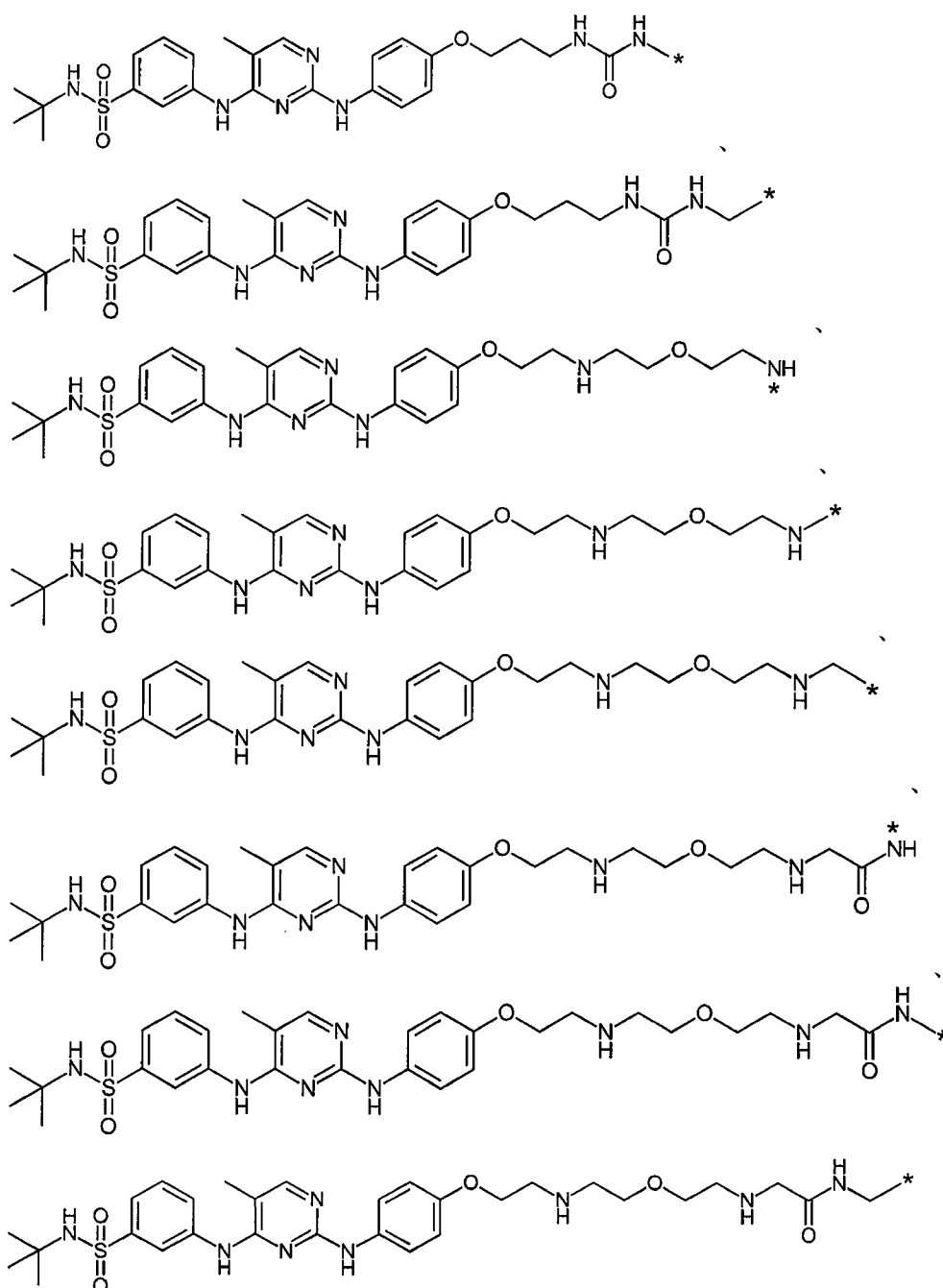
R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 及 R_{3E} 中之一或多者可為氫。在一些實施例中， R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 及 R_{3E} 中之一或多者可為氘。在一些實施例中， R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 及 R_{3E} 中之一或多者可為羥基。在一些實施例中， R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 及 R_{3E} 中之一或多者可為鹵素，例如氟基、氯基或溴基。在一些實施例中， R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 及 R_{3E} 中之一或多者可為硝基。在一些實施例中， R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 及 R_{3E} 中之一或多者可為經取代之胺基，例如(C_1 - C_6 烷基)胺基、(3員至10員雜環基)胺基或(C_6 - C_{10} 芳基)胺基。在一些實施例中， R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 及 R_{3E} 中之一或多者可為未經取代之胺基。在一些實施例中， R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 及 R_{3E} 中之一或多者可為經取代之 C_1 - C_6 烷基，其為未經取代之 C_1 - C_6 鹵烷基，例如鹵甲基、鹵乙基、鹵正丙基、鹵異丙基、鹵正丁基、鹵異丁基、鹵第二丁基、鹵第三丁基、鹵戊基(直鏈或分支鏈)或鹵己基(直鏈或分支鏈)。在一些實施例中， R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 及 R_{3E} 中之一或多者可為未經取代之 C_1 - C_6 氟烷基。在一些實施例中， R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 及 R_{3E} 中之一或多者可為未經取代之 C_1 - C_6 氯烷基。在一些實施例中， R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 及 R_{3E} 中之一或多者可為包括氟及氯兩者之未經取代之 C_1 - C_6 鹵烷基。在一些實施例中， R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 及 R_{3E} 中之一或多者可為經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷氧基，例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、第三丁氧基、戊氧基(直鏈或分支鏈)或己氧基(直鏈或分支鏈)。在一些實施例中， R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 及 R_{3E} 中之一或多者可為未經取代之 C_1 - C_6 烷氧基，例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、第三丁氧基、戊氧基(直鏈或分支鏈)或己氧基(直鏈或分支鏈)。在一些實施例中， R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D}

及 R_{3E} 中之一或多者可為經取代或未經取代之 C_1-C_6 烷基，例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基(直鏈或分支鏈)或己基(直鏈或分支鏈)。在一些實施例中， R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 及 R_{3E} 中之一或多者可為未經取代之 C_1-C_6 烷基，例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基(直鏈或分支鏈)或己基(直鏈或分支鏈)。在一些實施例中， R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 及 R_{3E} 中之一或多者可為經取代或未經取代之 C_2-C_6 烯基，例如亞甲基、伸乙基、伸正丙基、伸異丙基、伸正丁基、伸異丁基、伸第二丁基、伸第三丁基、伸戊基(直鏈或分支鏈)或伸己基(直鏈或分支鏈)。在一些實施例中， R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 及 R_{3E} 中之一或多者可為未經取代之 C_2-C_6 烯基，例如亞甲基、伸乙基、伸正丙基、伸異丙基、伸正丁基、伸異丁基、伸第二丁基、伸第三丁基、伸戊基(直鏈或分支鏈)或伸己基(直鏈或分支鏈)。在一些實施例中， R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 及 R_{3E} 中之一或多者可為經取代或未經取代之 C_3-C_8 環烷基，例如 C_3-C_8 單環環烷基或 C_6-C_8 橋接、稠合或螺雙環環烷基。在一些實施例中， R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 及 R_{3E} 中之一或多者可為未經取代之 C_3-C_8 環烷基，例如 C_3-C_8 單環環烷基或 C_6-C_8 橋接、稠合或螺雙環環烷基，諸如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、八氫并環戊二烯、十氫萘、雙環[4.2.0]辛烷及雙環[3.1.1]庚烷。在一些實施例中， R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 及 R_{3E} 中之一或多者可為經取代或未經取代之3員至10員雜環基，例如3員至8員單環雜環基；6員至8員橋接、稠合或螺雙環雜環基；或3員至8員含氮雜環基。在一些實施例中， R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 及 R_{3E} 中之一或多者可為未經取代之3員至10員雜環基，例如3員至8員單環雜環基；6員至8員橋接、稠合或螺雙環雜環基；或3員至

8員含氮雜環基。在一些實施例中， R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 及 R_{3E} 中之一或多者可為經取代或未經取代之烷氧基烷基，例如如本文中所描述之 C_1 - C_4 烷氧基及如本文中所描述之 C_1 - C_4 烷基。在一些實施例中， R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 及 R_{3E} 中之一或多者可為未經取代之烷氧基烷基，例如如本文中所描述之 C_1 - C_4 烷氧基及如本文中所描述之 C_1 - C_4 烷基，諸如甲氧基甲基、乙氧基甲基或乙氧基丙基。在一些實施例中， R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 及 R_{3E} 中之一或多者可為經取代或未經取代之環烷基烷基，例如 C_3 - C_8 單環環烷基或 C_6 - C_8 橋接、稠合或螺雙環環烷基以及如本文中所描述之 C_1 - C_6 烷基。在一些實施例中， R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 及 R_{3E} 中之一或多者可為未經取代之環烷基烷基，例如 C_3 - C_8 單環環烷基或 C_6 - C_8 橋接、稠合或螺雙環環烷基以及如本文中所描述之 C_1 - C_6 烷基，諸如環丙基甲基、環丁基甲基、環戊基乙基或環己基乙基。在一些實施例中， R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 及 R_{3E} 中之一或多者可為經取代或未經取代之雜環基烷基，例如3員至8員單環雜環基；6員至8員橋接、稠合或螺雙環雜環基；或3員至8員含氮雜環基，以及如本文中所描述之 C_1 - C_6 烷基。在一些實施例中， R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 及 R_{3E} 中之一或多者可為未經取代之雜環基烷基，例如3員至8員單環雜環基；6員至8員橋接、稠合或螺雙環雜環基；或3員至8員含氮雜環基，以及如本文中所描述之 C_1 - C_6 烷基，諸如吡咯啉基甲基、哌啉基甲基、哌嗪基甲基或(N-嗎啉基)甲基。在一些實施例中， R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 及 R_{3E} 中之一或多者可為經取代或未經取代之芳烷基，例如諸如苯基或萘基之 C_6 - C_{10} 芳基及如本文中所描述之 C_1 - C_6 烷基。在一些實施例中， R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 及 R_{3E} 中之一或多者可為未經取代之芳烷基，例如諸如苯基或萘基之 C_6 - C_{10} 芳基及如本文中所描述之 C_1 - C_6 烷基，諸如苯甲基或苯乙

基。在一些實施例中， R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 及 R_{3E} 中之一或多者可為經取代或未經取代之雜芳烷基，例如5員雜芳基、6員雜芳基、10員雜芳基或具有一個或兩個氮原子之5員至10員雜芳基，以及如本文中所描述之 C_1 - C_6 烷基。在一些實施例中， R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 及 R_{3E} 中之一或多者可為未經取代之雜芳烷基，例如5員雜芳基、6員雜芳基、10員雜芳基或具有一個或兩個氮原子之5員至10員雜芳基，以及如本文中所描述之 C_1 - C_6 烷基，諸如吡啶基甲基、嘧啶基甲基或咪唑并甲基。在一些實施例中， R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 及 R_{3E} 中之一者可為L-Y，例如：





或

，其中

「*」表示L-Y部分與分子其餘部分之連接點。

【0083】 在一些實施例中，當 R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 及 R_{3E} 中之任一者可為L-Y時， R_1 不可為L-Y。在一些實施例中， R_{3A} 不可為氫。在一些實施例中， R_{3B} 不可為氫。在一些實施例中， R_{3C} 不可為氫。在一些實施例中， R_{3D} 不可為氫。在一些實施例中， R_{3E} 不可為氫。

【0084】 在一些實施例中，L可為 $-Z_1-(R_4)_t-Z_2-$ ； $-Z_1-(R_4-O-R_4)_t-Z_2-$

； $-Z_1(R_4-NH-R_4)_t-Z_2-$ ； $-Z_1-(R_4-(NHCO)-R_4)_t-Z_2-$ ； 或 $-Z_1-(R_4-(CONH)-R_4)_t-Z_2-$ 。 在一些實施例中，L可為 $-Z_1-(R_4-O-R_4)_t-Z_2-$ 。 在其他實施例中，L可為 $-Z_1(R_4-NH-R_4)_t-Z_2-$ 。 在另其他實施例中，L可為 $-Z_1-(R_4-(NHCO)-R_4)_t-Z_2-$ 。 在一些實施例中，L可為 $Z_1-(R_4-(CONH)-R_4)_t-Z_2-$ 。 在其他實施例中，L可為 $-Z_1-(R_4)_t-Z_2-$ 。 在另其他實施例中，L可為 $-Z_1-(R_4-(NHC(O)NH)-R_4)_t-Z_2-$ 。

【0085】 在一些實施例中，各 R_4 可獨立地為未經取代之 C_1-C_6 伸烷基，例如亞甲基、伸乙基、伸正丙基、伸異丙基、伸正丁基、伸異丁基、伸第二丁基、伸第三丁基、伸戊基(直鏈或分支鏈)或伸己基(直鏈或分支鏈)。在一些實施例中，各 R_4 基團相同。在一些實施例中，各 R_4 基團不同。

【0086】 在一些實施例中， t 可為1、2、3、4、5或6。在一些實施例中， t 可為1。在一些實施例中， t 可為2。在一些實施例中， t 可為3。在一些實施例中， t 可為4。在一些實施例中， t 可為5。在一些實施例中， t 可為6。

【0087】 下表A中示出L之一些實施例。

表A

L	Z_1	Z_2	t
$-Z_1-(R_4-O-R_4)_t-Z_2-$	$-CH_2NH(CO)-$	$-NH-$	1
$-Z_1-(R_4-O-R_4)_t-Z_2-$	$-NH-$	$-NH-$	1
$-Z_1-(R_4-O-R_4)_t-Z_2-$	$-O-$	$-NH-$	1
$-Z_1-(R_4-O-R_4)_t-Z_2-$	$-CH_2-$	$-NH-$	1
$-Z_1-(R_4-O-R_4)_t-Z_2-$	$-NH(CO)-$	$-NH-$	1
$-Z_1-(R_4-O-R_4)_t-Z_2-$	$-CH_2NH-$	$-NH-$	1
$-Z_1-(R_4-O-R_4)_t-Z_2-$	$-NHCH_2-$	$-NH-$	1
$-Z_1-(R_4-O-R_4)_t-Z_2-$	$-CH_2NH(CO)-$	$-O-$	1

L	Z ₁	Z ₂	t
-Z ₁ -(R ₄ -O-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH-	-O-	1
-Z ₁ -(R ₄ -O-R ₄) _t -Z ₂ -	-O-	-O-	1
-Z ₁ -(R ₄ -O-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ -	-O-	1
-Z ₁ -(R ₄ -O-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH(CO)-	-O-	1
-Z ₁ -(R ₄ -O-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH-	-O-	1
-Z ₁ -(R ₄ -O-R ₄) _t -Z ₂ -	-NHCH ₂ -	-O-	1
-Z ₁ -(R ₄ -O-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH(CO)-	-CH ₂ -	1
-Z ₁ -(R ₄ -O-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH-	-CH ₂ -	1
-Z ₁ -(R ₄ -O-R ₄) _t -Z ₂ -	-O-	-CH ₂ -	1
-Z ₁ -(R ₄ -O-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ -	-CH ₂ -	1
-Z ₁ -(R ₄ -O-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH(CO)-	-CH ₂ -	1
-Z ₁ -(R ₄ -O-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH-	-CH ₂ -	1
-Z ₁ -(R ₄ -O-R ₄) _t -Z ₂ -	-NHCH ₂ -	-CH ₂ -	1
-Z ₁ -(R ₄ -O-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH(CO)-	-NH(CO)-	1
-Z ₁ -(R ₄ -O-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH-	-NH(CO)-	1
-Z ₁ -(R ₄ -O-R ₄) _t -Z ₂ -	-O-	-NH(CO)-	1
-Z ₁ -(R ₄ -O-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ -	-NH(CO)-	1
-Z ₁ -(R ₄ -O-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH(CO)-	-NH(CO)-	1
-Z ₁ -(R ₄ -O-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH-	-NH(CO)-	1
-Z ₁ -(R ₄ -O-R ₄) _t -Z ₂ -	-NHCH ₂ -	-NH(CO)-	1
-Z ₁ -(R ₄ -O-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH(CO)-	-(CO)NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -O-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH-	-(CO)NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -O-R ₄) _t -Z ₂ -	-O-	-(CO)NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -O-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ -	-(CO)NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -O-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH(CO)-	-(CO)NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -O-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH-	-(CO)NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -O-R ₄) _t -Z ₂ -	-NHCH ₂ -	-(CO)NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -O-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH(CO)-	-CH ₂ NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -O-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH-	-CH ₂ NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -O-R ₄) _t -Z ₂ -	-O-	-CH ₂ NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -O-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ -	-CH ₂ NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -O-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH(CO)-	-CH ₂ NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -O-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH-	-CH ₂ NH-	1

L	Z ₁	Z ₂	t
-Z ₁ -(R ₄ -O-R ₄) _t -Z ₂ -	-NHCH ₂ -	-CH ₂ NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -O-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH(CO)-	-NHCH ₂ -	1
-Z ₁ -(R ₄ -O-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH-	-NHCH ₂ -	1
-Z ₁ -(R ₄ -O-R ₄) _t -Z ₂ -	-O-	-NHCH ₂ -	1
-Z ₁ -(R ₄ -O-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ -	-NHCH ₂ -	1
-Z ₁ -(R ₄ -O-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH(CO)-	-NHCH ₂ -	1
-Z ₁ -(R ₄ -O-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH-	-NHCH ₂ -	1
-Z ₁ -(R ₄ -O-R ₄) _t -Z ₂ -	-NHCH ₂ -	-NHCH ₂ -	1
-Z ₁ (R ₄ -NH-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH(CO)-	-NH-	1
-Z ₁ (R ₄ -NH-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH-	-NH-	1
-Z ₁ (R ₄ -NH-R ₄) _t -Z ₂ -	-O-	-NH-	1
-Z ₁ (R ₄ -NH-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ -	-NH-	1
-Z ₁ (R ₄ -NH-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH(CO)-	-NH-	1
-Z ₁ (R ₄ -NH-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH-	-NH-	1
-Z ₁ (R ₄ -NH-R ₄) _t -Z ₂ -	-NHCH ₂ -	-NH-	1
-Z ₁ (R ₄ -NH-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH(CO)-	-O-	1
-Z ₁ (R ₄ -NH-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH-	-O-	1
-Z ₁ (R ₄ -NH-R ₄) _t -Z ₂ -	-O-	-O-	1
-Z ₁ (R ₄ -NH-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ -	-O-	1
-Z ₁ (R ₄ -NH-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH(CO)-	-O-	1
-Z ₁ (R ₄ -NH-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH-	-O-	1
-Z ₁ (R ₄ -NH-R ₄) _t -Z ₂ -	-NHCH ₂ -	-O-	1
-Z ₁ (R ₄ -NH-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH(CO)-	-CH ₂ -	1
-Z ₁ (R ₄ -NH-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH-	-CH ₂ -	1
-Z ₁ (R ₄ -NH-R ₄) _t -Z ₂ -	-O-	-CH ₂ -	1
-Z ₁ (R ₄ -NH-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ -	-CH ₂ -	1
-Z ₁ (R ₄ -NH-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH(CO)-	-CH ₂ -	1
-Z ₁ (R ₄ -NH-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH-	-CH ₂ -	1
-Z ₁ (R ₄ -NH-R ₄) _t -Z ₂ -	-NHCH ₂ -	-CH ₂ -	1
-Z ₁ (R ₄ -NH-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH(CO)-	-NH(CO)-	1
-Z ₁ (R ₄ -NH-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH-	-NH(CO)-	1
-Z ₁ (R ₄ -NH-R ₄) _t -Z ₂ -	-O-	-NH(CO)-	1
-Z ₁ (R ₄ -NH-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ -	-NH(CO)-	1

L	Z₁	Z₂	t
-Z ₁ (R ₄ -NH-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH(CO)-	-NH(CO)-	1
-Z ₁ (R ₄ -NH-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH-	-NH(CO)-	1
-Z ₁ (R ₄ -NH-R ₄) _t -Z ₂ -	-NHCH ₂ -	-NH(CO)-	1
-Z ₁ (R ₄ -NH-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH(CO)-	-(CO)NH-	1
-Z ₁ (R ₄ -NH-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH-	-(CO)NH-	1
-Z ₁ (R ₄ -NH-R ₄) _t -Z ₂ -	-O-	-(CO)NH-	1
-Z ₁ (R ₄ -NH-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ -	-(CO)NH-	1
-Z ₁ (R ₄ -NH-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH(CO)-	-(CO)NH-	1
-Z ₁ (R ₄ -NH-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH-	-(CO)NH-	1
-Z ₁ (R ₄ -NH-R ₄) _t -Z ₂ -	-NHCH ₂ -	-(CO)NH-	1
-Z ₁ (R ₄ -NH-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH(CO)-	-CH ₂ NH-	1
-Z ₁ (R ₄ -NH-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH-	-CH ₂ NH-	1
-Z ₁ (R ₄ -NH-R ₄) _t -Z ₂ -	-O-	-CH ₂ NH-	1
-Z ₁ (R ₄ -NH-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ -	-CH ₂ NH-	1
-Z ₁ (R ₄ -NH-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH(CO)-	-CH ₂ NH-	1
-Z ₁ (R ₄ -NH-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH-	-CH ₂ NH-	1
-Z ₁ (R ₄ -NH-R ₄) _t -Z ₂ -	-NHCH ₂ -	-CH ₂ NH-	1
-Z ₁ (R ₄ -NH-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH(CO)-	-NHCH ₂ -	1
-Z ₁ (R ₄ -NH-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH-	-NHCH ₂ -	1
-Z ₁ (R ₄ -NH-R ₄) _t -Z ₂ -	-O-	-NHCH ₂ -	1
-Z ₁ (R ₄ -NH-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ -	-NHCH ₂ -	1
-Z ₁ (R ₄ -NH-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH(CO)-	-NHCH ₂ -	1
-Z ₁ (R ₄ -NH-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH-	-NHCH ₂ -	1
-Z ₁ (R ₄ -NH-R ₄) _t -Z ₂ -	-NHCH ₂ -	-NHCH ₂ -	1
-Z ₁ (R ₄ -NH-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH(CO)-	-NH-	1
-Z ₁ (R ₄ -(NHCO)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH-	-NH-	1
-Z ₁ (R ₄ -(NHCO)-R ₄) _t -Z ₂ -	-O-	-NH-	1
-Z ₁ (R ₄ -(NHCO)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ -	-NH-	1
-Z ₁ (R ₄ -(NHCO)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH(CO)-	-NH-	1
-Z ₁ (R ₄ -(NHCO)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH-	-NH-	1
-Z ₁ (R ₄ -(NHCO)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NHCH ₂ -	-NH-	1
-Z ₁ (R ₄ -(NHCO)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH(CO)-	-O-	1
-Z ₁ (R ₄ -(NHCO)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH-	-O-	1

L	Z ₁	Z ₂	t
-Z ₁ -(R ₄ -(NHCO)-R ₄) _t -Z ₂ -	-O-	-O-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHCO)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ -	-O-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHCO)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH(CO)-	-O-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHCO)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH-	-O-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHCO)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NHCH ₂ -	-O-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHCO)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH(CO)-	-CH ₂ -	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHCO)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH-	-CH ₂ -	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHCO)-R ₄) _t -Z ₂ -	-O-	-CH ₂ -	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHCO)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ -	-CH ₂ -	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHCO)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH(CO)-	-CH ₂ -	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHCO)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH-	-CH ₂ -	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHCO)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NHCH ₂ -	-CH ₂ -	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHCO)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH(CO)-	-NH(CO)-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHCO)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH-	-NH(CO)-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHCO)-R ₄) _t -Z ₂ -	-O-	-NH(CO)-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHCO)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ -	-NH(CO)-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHCO)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH(CO)-	-NH(CO)-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHCO)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH-	-NH(CO)-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHCO)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NHCH ₂ -	-NH(CO)-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHCO)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH(CO)-	-(CO)NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHCO)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH-	-(CO)NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHCO)-R ₄) _t -Z ₂ -	-O-	-(CO)NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHCO)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ -	-(CO)NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHCO)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH(CO)-	-(CO)NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHCO)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH-	-(CO)NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHCO)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NHCH ₂ -	-(CO)NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHCO)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH(CO)-	-CH ₂ NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHCO)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH-	-CH ₂ NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHCO)-R ₄) _t -Z ₂ -	-O-	-CH ₂ NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHCO)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ -	-CH ₂ NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHCO)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH(CO)-	-CH ₂ NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHCO)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH-	-CH ₂ NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHCO)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NHCH ₂ -	-CH ₂ NH-	1

L	Z ₁	Z ₂	t
-Z ₁ -(R ₄ -(NHCO)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH(CO)-	-NHCH ₂ -	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHCO)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH-	-NHCH ₂ -	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHCO)-R ₄) _t -Z ₂ -	-O-	-NHCH ₂ -	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHCO)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ -	-NHCH ₂ -	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHCO)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH(CO)-	-NHCH ₂ -	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHCO)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH-	-NHCH ₂ -	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHCO)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NHCH ₂ -	-NHCH ₂ -	1
-Z ₁ -(R ₄ -(CONH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH(CO)-	-NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(CONH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH-	-NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(CONH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-O-	-NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(CONH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ -	-NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(CONH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH(CO)-	-NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(CONH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH-	-NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(CONH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NHCH ₂ -	-NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(CONH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH(CO)-	-O-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(CONH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH-	-O-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(CONH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-O-	-O-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(CONH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ -	-O-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(CONH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH(CO)-	-O-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(CONH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH-	-O-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(CONH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NHCH ₂ -	-O-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(CONH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH(CO)-	-CH ₂ -	1
-Z ₁ -(R ₄ -(CONH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH-	-CH ₂ -	1
-Z ₁ -(R ₄ -(CONH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-O-	-CH ₂ -	1
-Z ₁ -(R ₄ -(CONH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ -	-CH ₂ -	1
-Z ₁ -(R ₄ -(CONH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH(CO)-	-CH ₂ -	1
-Z ₁ -(R ₄ -(CONH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH-	-CH ₂ -	1
-Z ₁ -(R ₄ -(CONH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NHCH ₂ -	-CH ₂ -	1
-Z ₁ -(R ₄ -(CONH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH(CO)-	-NH(CO)-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(CONH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH-	-NH(CO)-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(CONH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-O-	-NH(CO)-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(CONH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ -	-NH(CO)-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(CONH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH(CO)-	-NH(CO)-	1

L	Z ₁	Z ₂	t
-Z ₁ -(R ₄ -(CONH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH-	-NH(CO)-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(CONH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NHCH ₂ -	-NH(CO)-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(CONH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH(CO)-	-(CO)NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(CONH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH-	-(CO)NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(CONH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-O-	-(CO)NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(CONH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ -	-(CO)NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(CONH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH(CO)-	-(CO)NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(CONH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH-	-(CO)NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(CONH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NHCH ₂ -	-(CO)NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(CONH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH(CO)-	-CH ₂ NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(CONH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH-	-CH ₂ NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(CONH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-O-	-CH ₂ NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(CONH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ -	-CH ₂ NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(CONH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH(CO)-	-CH ₂ NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(CONH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH-	-CH ₂ NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(CONH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NHCH ₂ -	-CH ₂ NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(CONH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH(CO)-	-NHCH ₂ -	1
-Z ₁ -(R ₄ -(CONH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH-	-NHCH ₂ -	1
-Z ₁ -(R ₄ -(CONH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-O-	-NHCH ₂ -	1
-Z ₁ -(R ₄ -(CONH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ -	-NHCH ₂ -	1
-Z ₁ -(R ₄ -(CONH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH(CO)-	-NHCH ₂ -	1
-Z ₁ -(R ₄ -(CONH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH-	-NHCH ₂ -	1
-Z ₁ -(R ₄ -(CONH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NHCH ₂ -	-NHCH ₂ -	1
-Z ₁ -(R ₄ -(CONH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH(CO)-	-NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH-	-NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-O-	-NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ -	-NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH(CO)-	-NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH-	-NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NHCH ₂ -	-NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH(CO)-	-O-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH-	-O-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-O-	-O-	1

L	Z ₁	Z ₂	t
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ -	-O-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH(CO)-	-O-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH-	-O-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NHCH ₂ -	-O-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH(CO)-	-CH ₂ -	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH-	-CH ₂ -	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-O-	-CH ₂ -	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ -	-CH ₂ -	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH(CO)-	-CH ₂ -	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH-	-CH ₂ -	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NHCH ₂ -	-CH ₂ -	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH(CO)-	-NH(CO)-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH-	-NH(CO)-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-O-	-NH(CO)-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ -	-NH(CO)-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH(CO)-	-NH(CO)-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH-	-NH(CO)-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NHCH ₂ -	-NH(CO)-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH(CO)-	-(CO)NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH-	-(CO)NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-O-	-(CO)NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ -	-(CO)NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH(CO)-	-(CO)NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH-	-(CO)NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NHCH ₂ -	-(CO)NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH(CO)-	-CH ₂ NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH-	-CH ₂ NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-O-	-CH ₂ NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ -	-CH ₂ NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH(CO)-	-CH ₂ NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH-	-CH ₂ NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NHCH ₂ -	-CH ₂ NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH(CO)-	-NHCH ₂ -	1

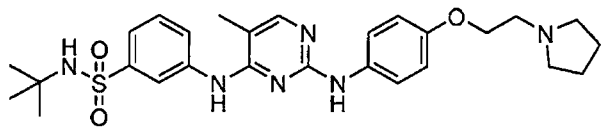
L	Z ₁	Z ₂	t
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH-	-NHCH ₂ -	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-O-	-NHCH ₂ -	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ -	-NHCH ₂ -	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH(CO)-	-NHCH ₂ -	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH-	-NHCH ₂ -	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NHCH ₂ -	-NHCH ₂ -	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH(CO)-	-NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH-	-NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-O-	-NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ -	-NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH(CO)-	-NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH-	-NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NHCH ₂ -	-NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH(CO)-	-O-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH-	-O-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-O-	-O-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ -	-O-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH(CO)-	-O-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH-	-O-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NHCH ₂ -	-O-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH(CO)-	-CH ₂ -	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH-	-CH ₂ -	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-O-	-CH ₂ -	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ -	-CH ₂ -	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH(CO)-	-CH ₂ -	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH-	-CH ₂ -	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NHCH ₂ -	-CH ₂ -	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH(CO)-	-NH(CO)-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH-	-NH(CO)-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-O-	-NH(CO)-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ -	-NH(CO)-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH(CO)-	-NH(CO)-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH-	-NH(CO)-	1

L	Z ₁	Z ₂	t
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NHCH ₂ -	-NH(CO)-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH(CO)-	-(CO)NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH-	-(CO)NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-O-	-(CO)NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ -	-(CO)NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH(CO)-	-(CO)NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH-	-(CO)NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NHCH ₂ -	-(CO)NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH(CO)-	-CH ₂ NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH-	-CH ₂ NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-O-	-CH ₂ NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ -	-CH ₂ NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH(CO)-	-CH ₂ NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH-	-CH ₂ NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NHCH ₂ -	-CH ₂ NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH(CO)-	-NHCH ₂ -	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH-	-NHCH ₂ -	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-O-	-NHCH ₂ -	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ -	-NHCH ₂ -	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH(CO)-	-NHCH ₂ -	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH-	-NHCH ₂ -	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NHCH ₂ -	-NHCH ₂ -	1

【0088】 在表A之一些實施例中，各R₄可獨立地為C₁-C₄伸烷基，例如亞甲基、伸乙基、伸正丙基、伸異丙基、伸正丁基、伸異丁基或伸第二丁基。在表A之一些實施例中，各R₄為亞甲基。在表A之一些實施例中，各R₄為伸乙基。在表A之一些實施例中，各R₄為伸正丙基。在表A之一些實施例中，各R₄為伸正丁基。在表A之一些實施例中，各R₄可相同。在表A之一些實施例中，各R₄可不同。舉例而言，一個R₄可為亞甲基且另一R₄可為伸乙基；一個R₄可為亞甲基且另一R₄可為伸正丙基；一個R₄可為亞甲基且另一R₄可為伸正丁基；一個R₄可為伸乙基且另一R₄可為伸正丙

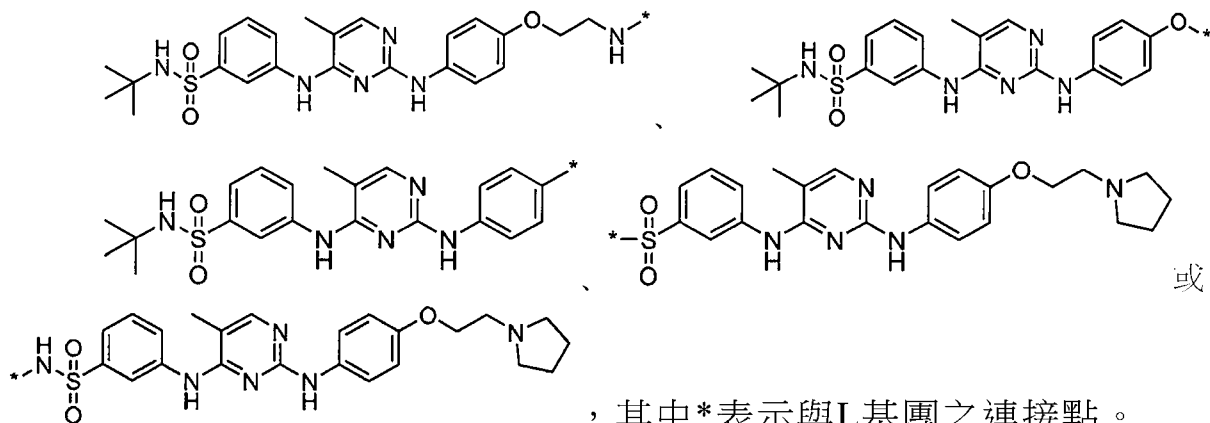
基；或一個 R_4 可為伸乙基且另一 R_4 可為伸正丁基。

【0089】 在 一 些 實 施 例 中 ， Y 可 為



，其中Y可衍生化以連接至L。如本文

中所使用，片語「Y衍生化以連接至L」係以一般熟習此項技術者將理解之形式使用。舉例而言，當Y衍生化以連接至L時，Y可為：



，其中*表示與L基團之連接點。

【0090】 在一些實施例中， Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 及 Y_5 中之至少一者為碳(例如 CR_{3A} 、 CR_{3B} 、 CR_{3C} 、 CR_{3D} 及/或 CR_{3E})。在一些實施例中， Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 及 Y_5 中之一者為碳。在一些實施例中， Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 及 Y_5 中之兩者為碳。在一些實施例中， Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 及 Y_5 中之三者為碳。在一些實施例中， Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 及 Y_5 中之四者為碳。在一些實施例中， Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 及 Y_5 五者皆為碳。

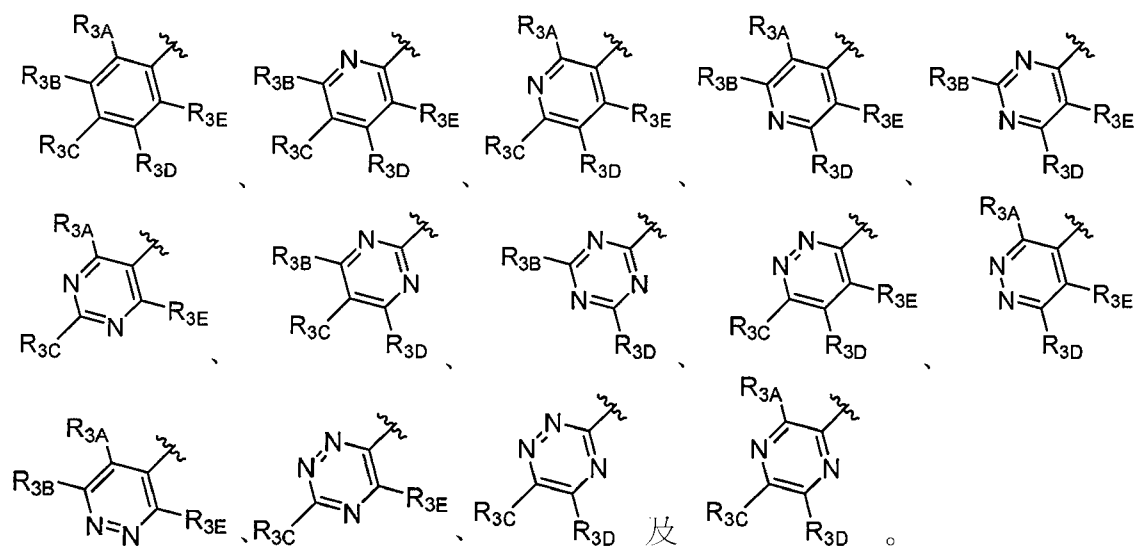
【0091】 在一些實施例中，當 Q_1 為 CH_2 時， R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 及 R_{3E} 中之一或多者不可為氫。在一些實施例中，當 Q_1 為鍵時， R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 及 R_{3E} 中之一或多者不可為氫。在一些實施例中，當 R_1 為L-Y時， R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 及 R_{3E} 中之每一者均不可為L-Y。在一些實施例中，當 Q_1 為鍵， X_1 為氫或甲基，且 Q_2 為 CH_2 時；則 R_1 、 R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 及 R_{3E} 中之一者為L-Y。在一些實施例中，當 Q_2 可為鍵時， Q_1 可為鍵或

CH₂。

【0092】 在一些實施例中，各R₁可獨立地為鹵素(例如氟基、氯基或溴基)、經取代或未經取代之胺基(例如-NH₂、二甲胺基、二乙胺基、異丙基乙胺基、苯胺基或苯甲基胺基)、未經取代之C₁-C₆鹵烷基(例如-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-CH₂CF₃或-CH₂CH₂CF₃)、經取代或未經取代之C₁-C₆烷氧基(例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、第三丁氧基、戊氧基(直鏈或分支鏈)或己氧基(直鏈或分支鏈))或經取代或未經取代之C₁-C₆烷基(例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基(直鏈或分支鏈)或己基(直鏈或分支鏈))。在一些實施例中，各R₁可獨立地為鹵素(例如氟基、氯基或溴基)、未經取代之胺基、未經取代之C₁-C₆鹵烷基、未經取代之C₁-C₆烷氧基(例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、第三丁氧基、戊氧基(直鏈或分支鏈)或己氧基(直鏈或分支鏈))或未經取代之C₁-C₆烷基(例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基(直鏈或分支鏈)或己基(直鏈或分支鏈))。

【0093】 在一些實施例中，各R₁可獨立地為氟基、氯基、-NH₂、-NH(CH₃)、-N(CH₃)₂、-CF₃、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH(CH₃)₂、-CH₃、-CH₂CH₃或-CH(CH₃)₂。

【0094】 在一些實施例中，環B可選自：



【0095】 在一些實施例中， R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 及 R_{3E} 各自可獨立地為氫、氘、羥基、鹵素(例如氟基、氯基或溴基)、硝基、經取代或未經取代之胺基(例如 $-NH_2$ 、二甲胺基、二乙胺基、異丙基乙胺基、苯胺基或苯甲基胺基)、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷氧基(例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、第三丁氧基、戊氧基(直鏈或分支鏈)或己氧基(直鏈或分支鏈))、或經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基(例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基(直鏈或分支鏈)或己基(直鏈或分支鏈))、經取代或未經取代之 C_2 - C_6 烯基(例如伸乙基、伸正丙基、伸異丙基、伸正丁基、伸異丁基、伸第二丁基、伸第三丁基、伸戊基(直鏈或分支鏈)或伸己基(直鏈或分支鏈))、經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基(例如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基或環辛基)、經取代或未經取代之3員至10員雜環基(例如含有一個或兩個選自氧及氮之雜原子的3員至8員單環雜環基，或含有一個或兩個選自氧及氮之雜原子的6員至8員雙環雜環基)、經取代或未經取代之烷氧基烷基(例如甲氧基甲基、乙氧基乙基或甲氧基第三丁基)、經取代或未經取代之環烷基烷基(例如 C_3 - C_8 環烷基，諸如環丙基、環丁

基、環戊基、環己基、環庚基或環辛基，其經由諸如甲基、乙基、正丙基或異丙基之 C_1-C_3 烷基連接至化合物之其餘部分)、經取代或未經取代之雜環基烷基(例如含有一個或兩個選自氧及氮之雜原子的3員至8員單環雜環基，其經由諸如甲基、乙基、正丙基或異丙基之 C_1-C_3 烷基連接至化合物之其餘部分)、經取代或未經取代之芳烷基(例如苯基或萘基，其經由諸如甲基、乙基、正丙基或異丙基之 C_1-C_3 烷基連接至化合物之其餘部分)或經取代或未經取代之雜芳烷基(例如含有一個氧、一個氮、一個氧及一個氮、兩個氮或三個氮之五員、六員或十員雜芳基，其經由諸如甲基、乙基、正丙基或異丙基之 C_1-C_3 烷基連接至化合物之其餘部分)。

【0096】 在一些實施例中， R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 及 R_{3E} 各自可獨立地為氫、氘、羥基、鹵素(例如氟基、氯基或溴基)、硝基、經取代或未經取代之胺基(例如 $-NH_2$ 、二甲胺基、二乙胺基、異丙基乙胺基、苯胺基或苯甲基胺基)、未經取代之 C_1-C_6 鹵烷基(例如 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2CF_3$ 或 $-CH_2CH_2CF_3$)、未經取代之 C_1-C_6 烷氧基(例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、第三丁氧基、戊氧基(直鏈或分支鏈)或己氧基(直鏈或分支鏈))、或未經取代之 C_1-C_6 烷基(例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基(直鏈或分支鏈)或己基(直鏈或分支鏈))、未經取代之 C_2-C_6 烯基(例如伸乙基、伸正丙基、伸異丙基、伸正丁基、伸異丁基、伸第二丁基、伸第三丁基、伸戊基(直鏈或分支鏈)或伸己基(直鏈或分支鏈))、未經取代之 C_3-C_8 環烷基(例如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基或環辛基)、未經取代之3員至10員雜環基(例如含有一個或兩個選自氧及氮之雜原子的3員至8員單環雜環基，或含有一個或兩個選自氧及氮

之雜原子的6員至8員雙環雜環基)、未經取代之烷氧基烷基(例如甲氧基甲基、乙氧基乙基或甲氧基第三丁基)、未經取代之環烷基烷基(例如C₃-C₈環烷基, 諸如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基或環辛基, 其經由諸如甲基、乙基、正丙基或異丙基之C₁-C₃烷基連接至化合物之其餘部分)、未經取代之雜環基烷基(例如含有一個或兩個選自氧及氮之雜原子的3員至8員單環雜環基, 其經由諸如甲基、乙基、正丙基或異丙基之C₁-C₃烷基連接至化合物之其餘部分)、未經取代之芳烷基(例如苯基或萘基, 其經由諸如甲基、乙基、正丙基或異丙基之C₁-C₃烷基連接至化合物之其餘部分)或未經取代之雜芳烷基(例如含有一個氧、一個氮、一個氧及一個氮、兩個氮或三個氮之五員、六員或十員雜芳基, 其經由諸如甲基、乙基、正丙基或異丙基之C₁-C₃烷基連接至化合物之其餘部分)。

【0097】 在一些實施例中, R_{3A}、R_{3B}、R_{3C}、R_{3D}及R_{3E}各自可獨立地為氫、鹵素(例如氟基、氯基或溴基)、未經取代之C₁-C₆鹵烷基(例如-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-CH₂CF₃或-CH₂CH₂CF₃)、未經取代之C₁-C₆烷氧基(例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、第三丁氧基、戊氧基(直鏈或分支鏈)或己氧基(直鏈或分支鏈))、未經取代之C₁-C₆烷基(例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基(直鏈或分支鏈)或己基(直鏈或分支鏈))、未經取代之3員至10員雜環基(例如含有一個或兩個選自氧及氮之雜原子的3員至8員單環雜環基, 或含有一個或兩個選自氧及氮之雜原子的6員至8員雙環雜環基)或未經取代之3員至10員雜環基烷基(例如含有一個或兩個選自氧及氮之雜原子的3員至8員單環雜環基, 或含有一個或兩個選自氧及氮之雜原子的6員至8員雙環雜環基, 其藉由甲基、乙基、正丙

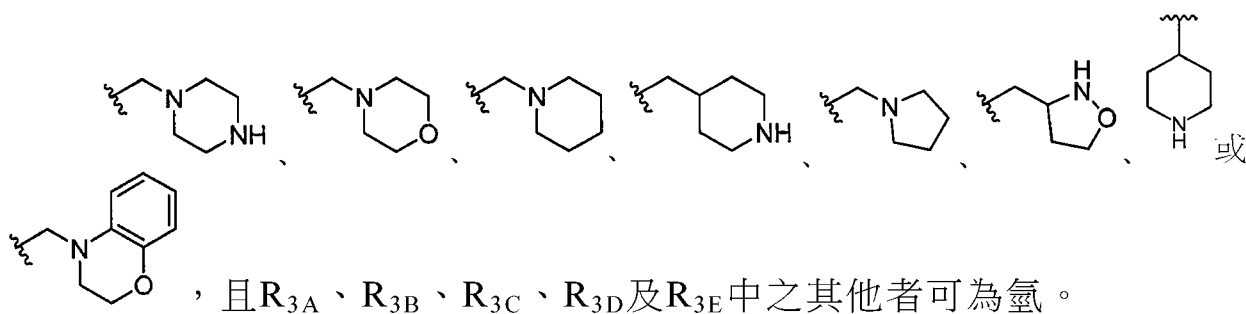
基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基(直鏈或分支鏈)或己基(直鏈或分支鏈)連接至化合物之其餘部分)。

【0098】 在一些實施例中， R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 及 R_{3E} 中之一者可為鹵素(例如氟基、氯基或溴基)、未經取代之 C_1 - C_6 鹵烷基、未經取代之 C_1 - C_6 烷氧基(例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、第三丁氧基、戊氧基(直鏈或分支鏈)或己氧基(直鏈或分支鏈))、未經取代之 C_1 - C_6 烷基(例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基(直鏈或分支鏈)或己基(直鏈或分支鏈))、未經取代之3員至10員雜環基(例如含有一個或兩個選自氧及氮之雜原子的3員至8員單環雜環基，或含有一個或兩個選自氧及氮之雜原子的6員至8員雙環雜環基)或未經取代之3員至10員雜環基烷基(例如含有一個或兩個選自氧及氮之雜原子的3員至8員單環雜環基，或含有一個或兩個選自氧及氮之雜原子的6員至8員雙環雜環基，其藉由甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基(直鏈或分支鏈)或己基(直鏈或分支鏈)連接至化合物之其餘部分)，且 R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 及 R_{3E} 中之其他者為氫。

【0099】 在一些實施例中， R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 及 R_{3E} 中之一者可為氟基、氯基、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、未經取代之 C_1 - C_6 烷基(例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基(直鏈或分支鏈)或己基(直鏈或分支鏈))、未經取代之3員至10員雜環基(例如含有一個或兩個選自氧及氮之雜原子的3員至8員單環雜環基，或含有一個或兩個選自氧及氮之雜原子的6員至8員雙環雜環基)、或未經取代之3員至10員雜環基烷基(例如含有一個或兩個選自氧及氮之雜原子的3員至8員單環雜

環基，或含有一個或兩個選自氧及氮之雜原子的6員至8員雙環雜環基，其藉由甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基(直鏈或分支鏈)或己基(直鏈或分支鏈)連接至化合物之其餘部分)，且 R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 及 R_{3E} 中之其他者為氫。

【0100】 在一些實施例中， R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 及 R_{3E} 中之一者可選自：



【0101】 在一些實施例中，一個 R_1 可為L-Y。在一些實施例中， R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 及 R_{3E} 中之一者可為L-Y。在一些實施例中， Y_3 可為C-L-Y。

【0102】 在一些實施例中，L可為 $-Z_1-(R_4-O-R_4)_t-Z_2-$ 。在一些實施例中，L可為 $-Z_1(R_4-NH-R_4)_t-Z_2-$ 。在一些實施例中，L可為 $Z_1-(R_4-(NHCO)-R_4)_t-Z_2-$ 。在一些實施例中，L可為 $-Z_1-(R_4-(CONH)-R_4)_t-Z_2-$ 。在其他實施例中，L可為 $-Z_1-(R_4-(NHC(O)NH)-R_4)_t-Z_2-$ 。在此段落之一些實施例中，t為1。在此段落之一些實施例中，t為2。

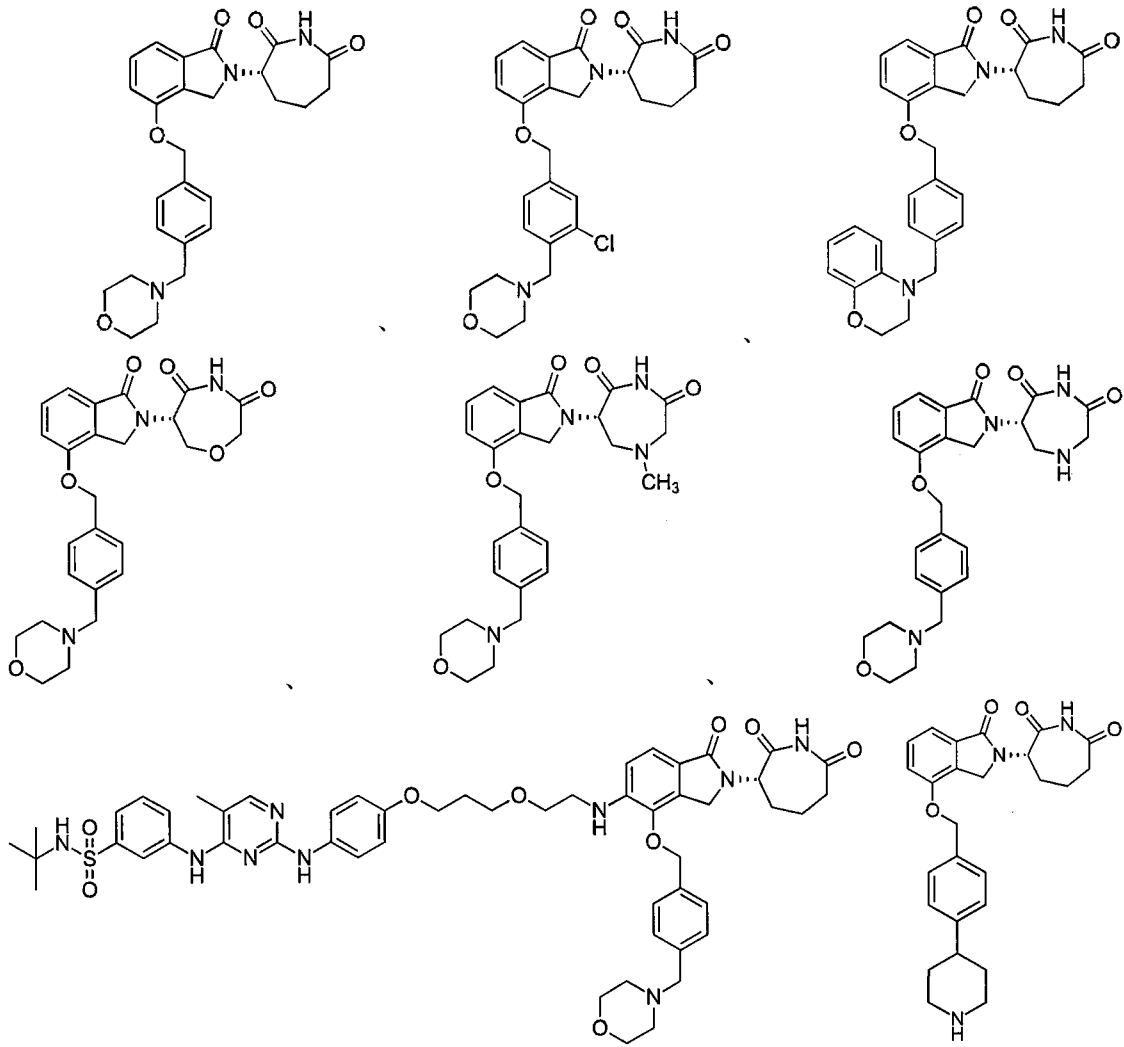
【0103】 在一些實施例中， Z_1 可為-NH-。在其他實施例中， Z_1 可為-O-。在一些實施例中， Z_1 可為-CH₂-。在一些實施例中， Z_1 可為-NH(CO)-。在一些實施例中， Z_1 可為-CH₂NH-。在一些實施例中， Z_1 可為-NHCH₂-。在一些實施例中， Z_2 可為-NH-。在一些實施例中， Z_2 可為-O-。在一些實施例中， Z_2 可為-CH₂-。在一些實施例中， Z_2 可為-NH(CO)-。

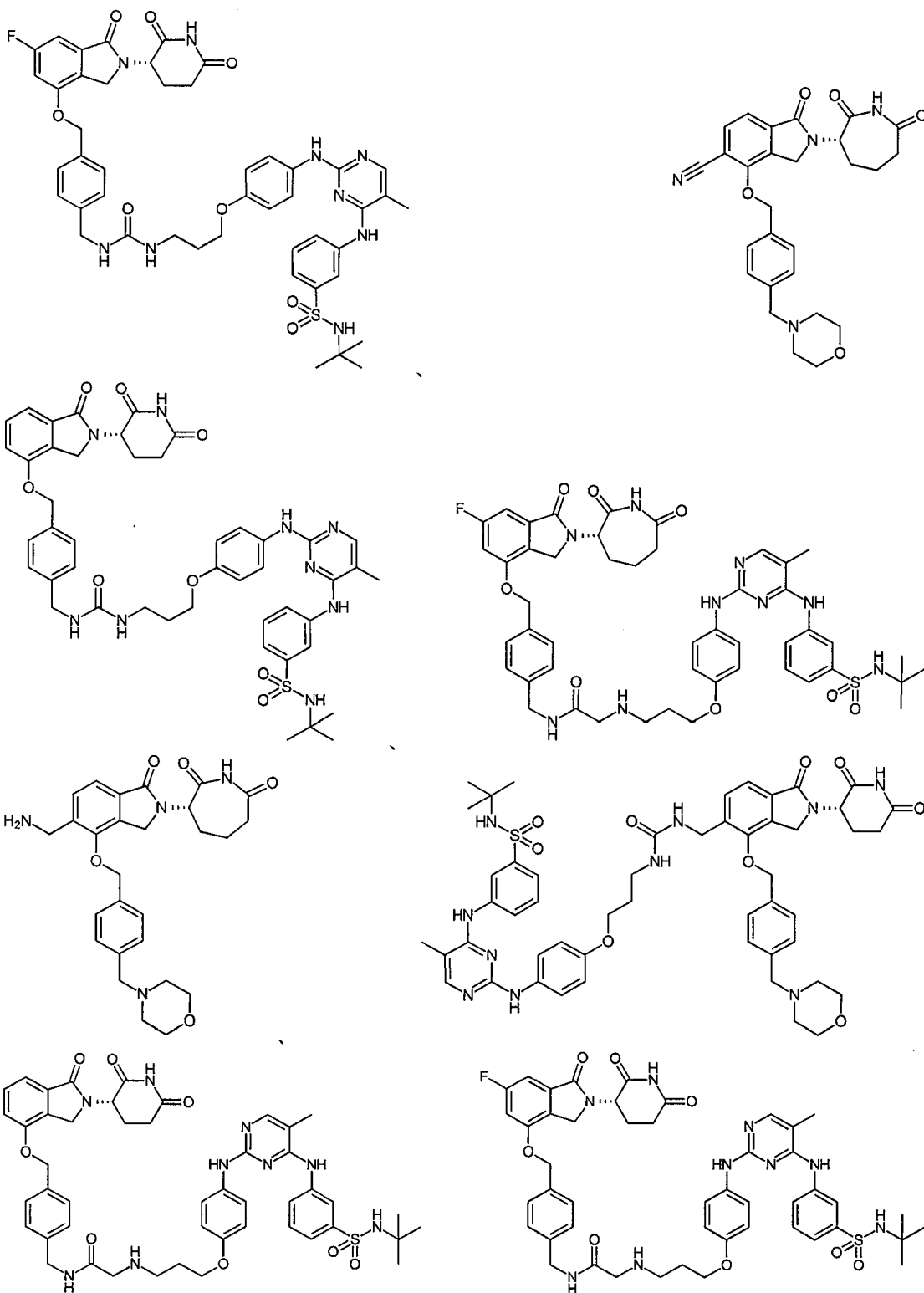
在一些實施例中， Z_2 可為 $-(CO)NH-$ 。在一些實施例中， Z_2 可為 $-CH_2NH-$ 。在一些實施例中， Z_2 可為 $-NHCH_2-$ 。在此段落之一些實施例中， Z_1 與 Z_2 相同。在此段落之一些實施例中， Z_1 與 Z_2 不同。在此段落之一些實施例中，當 Z_1 可為 $-NH-$ 時， Z_2 可為 $-NH-$ 。在此段落之一些實施例中，當 Z_1 可為 $-O-$ 時， Z_2 可為 $-O-$ 。在此段落之一些實施例中，當 Z_1 可為 $-CH_2-$ 時， Z_2 可為 $-CH_2-$ 。在此段落之一些實施例中，當 Z_1 可為 $-NH(CO)-$ 時， Z_2 可為 $-NH(CO)-$ 。在此段落之一些實施例中，當 Z_1 可為 $-CH_2NH-$ 時， Z_2 可為 $-CH_2NH-$ 。在此段落之一些實施例中，當 Z_1 可為 $-CH_2NH(CO)-$ 時， Z_2 可為 $-NH-$ 。在此段落之一些實施例中，當 Z_1 可為 $-CH_2NH(CO)-$ 時， Z_2 可為 $-O-$ 。在此段落之一些實施例中，當 Z_1 可為 $-CH_2NH(CO)-$ 時， Z_2 可為 $-CH_2-$ 。在此段落之一些實施例中，當 Z_1 可為 $-CH_2NH(CO)-$ 時， Z_2 可為 $-NH(CO)-$ 。在此段落之一些實施例中，當 Z_1 可為 $-CH_2NH(CO)-$ 時， Z_2 可為 $-CH_2NH-$ 。

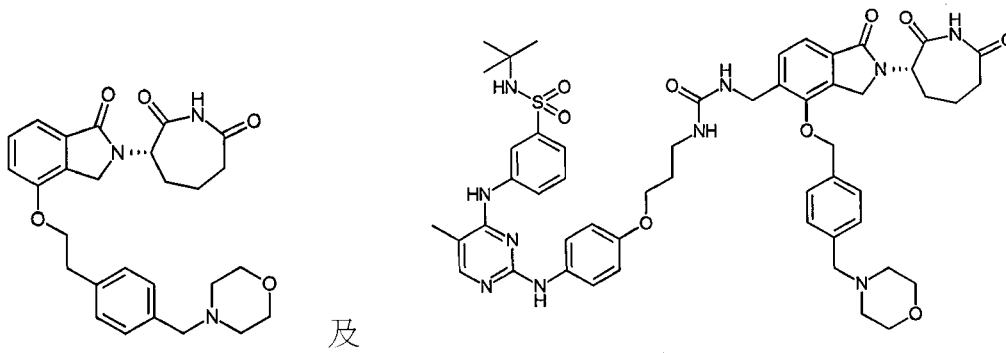
【0104】 在一些實施例中，各 R_4 可獨立地為未經取代之 C_1-C_4 伸烷基，例如亞甲基、伸乙基、伸正丙基、伸異丙基、伸正丁基、伸第二丁基或伸第三丁基。在一些實施例中，各 R_4 可獨立地為未經取代之 C_1-C_2 伸烷基，諸如亞甲基或伸乙基。

【0105】 在一些實施例中， t 可為1。在一些實施例中， t 可為2。在一些實施例中， t 可為3。在一些實施例中， t 可為4。在一些實施例中， t 可為5。在一些實施例中， t 可為6。

【0106】 在一些實施例中，式(I)化合物係選自：







及

；或前述任一

者之醫藥學上可接受之鹽。

【0107】 下表B中示出式(I)化合物之一些實施例。

表B

X	X ₁	Q ₁	Q ₂	Y ₁	Y ₂	Y ₃	Y ₄	Y ₅
C=O	H	CH ₂	CH ₂ 或鍵	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	H	O	CH ₂ 或鍵	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	H	NR ₂	CH ₂ 或鍵	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	H	S	CH ₂ 或鍵	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	H	鍵	CH ₂ 或鍵	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	甲基	CH ₂	CH ₂ 或鍵	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	甲基	O	CH ₂ 或鍵	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	甲基	NR ₂	CH ₂ 或鍵	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	甲基	S	CH ₂ 或鍵	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	甲基	鍵	CH ₂ 或鍵	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	D	CH ₂	CH ₂ 或鍵	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	D	O	CH ₂ 或鍵	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	D	NR ₂	CH ₂ 或鍵	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	D	S	CH ₂ 或鍵	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	D	鍵	CH ₂ 或鍵	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	氟基	CH ₂	CH ₂ 或鍵	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	氟基	O	CH ₂ 或鍵	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	氟基	NR ₂	CH ₂ 或鍵	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
X	X ₁	Q ₁	Q ₂	Y ₁	Y ₂	Y ₃	Y ₄	Y ₅
C=O	氟基	S	CH ₂ 或鍵	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	氟基	鍵	CH ₂ 或鍵	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	H	CH ₂	CH ₂ 或鍵	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	H	O	CH ₂ 或鍵	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃

CH ₂	H	NR ₂	CH ₂ 或鍵	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	H	S	CH ₂ 或鍵	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	H	鍵	CH ₂ 或鍵	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	甲基	CH ₂	CH ₂ 或鍵	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	甲基	O	CH ₂ 或鍵	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	甲基	NR ₂	CH ₂ 或鍵	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	甲基	S	CH ₂ 或鍵	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	甲基	鍵	CH ₂ 或鍵	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	D	CH ₂	CH ₂ 或鍵	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	D	O	CH ₂ 或鍵	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	D	NR ₂	CH ₂ 或鍵	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	D	S	CH ₂ 或鍵	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	D	鍵	CH ₂ 或鍵	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	氟基	CH ₂	CH ₂ 或鍵	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	氟基	O	CH ₂ 或鍵	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
X	X₁	Q₁	Q₂	Y₁	Y₂	Y₃	Y₄	Y₅
CH ₂	氟基	NR ₂	CH ₂ 或鍵	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	氟基	S	CH ₂ 或鍵	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	氟基	鍵	CH ₂ 或鍵	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	H	CH ₂	CH ₂ 或鍵	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	H	O	CH ₂ 或鍵	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	H	NR ₂	CH ₂ 或鍵	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	H	S	CH ₂ 或鍵	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	H	鍵	CH ₂ 或鍵	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	甲基	CH ₂	CH ₂ 或鍵	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	甲基	O	CH ₂ 或鍵	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	甲基	NR ₂	CH ₂ 或鍵	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	甲基	S	CH ₂ 或鍵	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	甲基	鍵	CH ₂ 或鍵	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	D	CH ₂	CH ₂ 或鍵	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	D	O	CH ₂ 或鍵	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	D	NR ₂	CH ₂ 或鍵	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	D	S	CH ₂ 或鍵	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	D	鍵	CH ₂ 或鍵	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	氟基	CH ₂	CH ₂ 或鍵	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃

X	X ₁	Q ₁	Q ₂	Y ₁	Y ₂	Y ₃	Y ₄	Y ₅
C=O	氟基	O	CH ₂ 或鍵	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	氟基	NR ₂	CH ₂ 或鍵	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	氟基	S	CH ₂ 或鍵	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	氟基	鍵	CH ₂ 或鍵	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	H	CH ₂	CH ₂ 或鍵	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	H	O	CH ₂ 或鍵	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	H	NR ₂	CH ₂ 或鍵	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	H	S	CH ₂ 或鍵	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	H	鍵	CH ₂ 或鍵	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	甲基	CH ₂	CH ₂ 或鍵	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	甲基	O	CH ₂ 或鍵	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	甲基	NR ₂	CH ₂ 或鍵	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	甲基	S	CH ₂ 或鍵	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	甲基	鍵	CH ₂ 或鍵	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	D	CH ₂	CH ₂ 或鍵	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	D	O	CH ₂ 或鍵	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	D	NR ₂	CH ₂ 或鍵	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	D	S	CH ₂ 或鍵	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
X	X ₁	Q ₁	Q ₂	Y ₁	Y ₂	Y ₃	Y ₄	Y ₅
CH ₂	D	鍵	CH ₂ 或鍵	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	氟基	CH ₂	CH ₂ 或鍵	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	氟基	O	CH ₂ 或鍵	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	氟基	NR ₂	CH ₂ 或鍵	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	氟基	S	CH ₂ 或鍵	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	氟基	鍵	CH ₂ 或鍵	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	H	CH ₂	CH ₂ 或鍵	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	H	O	CH ₂ 或鍵	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	H	NR ₂	CH ₂ 或鍵	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	H	S	CH ₂ 或鍵	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	H	鍵	CH ₂ 或鍵	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	甲基	CH ₂	CH ₂ 或鍵	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	甲基	O	CH ₂ 或鍵	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	甲基	NR ₂	CH ₂ 或鍵	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	甲基	S	CH ₂ 或鍵	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃

C=O	甲基	鍵	CH ₂ 或鍵	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	D	CH ₂	CH ₂ 或鍵	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	D	O	CH ₂ 或鍵	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	D	NR ₂	CH ₂ 或鍵	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
X	X ₁	Q ₁	Q ₂	Y ₁	Y ₂	Y ₃	Y ₄	Y ₅
C=O	D	S	CH ₂ 或鍵	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	D	鍵	CH ₂ 或鍵	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	氟基	CH ₂	CH ₂ 或鍵	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	氟基	O	CH ₂ 或鍵	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	氟基	NR ₂	CH ₂ 或鍵	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	氟基	S	CH ₂ 或鍵	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	氟基	鍵	CH ₂ 或鍵	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	H	CH ₂	CH ₂ 或鍵	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	H	O	CH ₂ 或鍵	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	H	NR ₂	CH ₂ 或鍵	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	H	S	CH ₂ 或鍵	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	H	鍵	CH ₂ 或鍵	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	甲基	CH ₂	CH ₂ 或鍵	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	甲基	O	CH ₂ 或鍵	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	甲基	NR ₂	CH ₂ 或鍵	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	甲基	S	CH ₂ 或鍵	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	甲基	鍵	CH ₂ 或鍵	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	D	CH ₂	CH ₂ 或鍵	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	D	O	CH ₂ 或鍵	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
X	X ₁	Q ₁	Q ₂	Y ₁	Y ₂	Y ₃	Y ₄	Y ₅
CH ₂	D	NR ₂	CH ₂ 或鍵	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	D	S	CH ₂ 或鍵	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	D	鍵	CH ₂ 或鍵	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	氟基	CH ₂	CH ₂ 或鍵	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	氟基	O	CH ₂ 或鍵	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	氟基	NR ₂	CH ₂ 或鍵	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	氟基	S	CH ₂ 或鍵	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	氟基	鍵	CH ₂ 或鍵	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	H	CH ₂	CH ₂ 或鍵	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
C=O	H	O	CH ₂ 或鍵	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃

C=O	H	NR ₂	CH ₂ 或鍵	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
C=O	H	S	CH ₂ 或鍵	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
C=O	H	鍵	CH ₂ 或鍵	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
C=O	甲基	CH ₂	CH ₂ 或鍵	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
C=O	甲基	O	CH ₂ 或鍵	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
C=O	甲基	NR ₂	CH ₂ 或鍵	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
C=O	甲基	S	CH ₂ 或鍵	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
C=O	甲基	鍵	CH ₂ 或鍵	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
X	X₁	Q₁	Q₂	Y₁	Y₂	Y₃	Y₄	Y₅
C=O	D	CH ₂	CH ₂ 或鍵	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
C=O	D	O	CH ₂ 或鍵	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
C=O	D	NR ₂	CH ₂ 或鍵	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
C=O	D	S	CH ₂ 或鍵	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
C=O	D	鍵	CH ₂ 或鍵	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
C=O	氟基	CH ₂	CH ₂ 或鍵	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
C=O	氟基	O	CH ₂ 或鍵	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
C=O	氟基	NR ₂	CH ₂ 或鍵	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
C=O	氟基	S	CH ₂ 或鍵	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
C=O	氟基	鍵	CH ₂ 或鍵	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
CH ₂	H	CH ₂	CH ₂ 或鍵	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
CH ₂	H	O	CH ₂ 或鍵	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
CH ₂	H	NR ₂	CH ₂ 或鍵	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
CH ₂	H	S	CH ₂ 或鍵	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
CH ₂	H	鍵	CH ₂ 或鍵	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
CH ₂	甲基	CH ₂	CH ₂ 或鍵	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
CH ₂	甲基	O	CH ₂ 或鍵	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
CH ₂	甲基	NR ₂	CH ₂ 或鍵	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
CH ₂	甲基	S	CH ₂ 或鍵	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
X	X₁	Q₁	Q₂	Y₁	Y₂	Y₃	Y₄	Y₅
CH ₂	甲基	鍵	CH ₂ 或鍵	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
CH ₂	D	CH ₂	CH ₂ 或鍵	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
CH ₂	D	O	CH ₂ 或鍵	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
CH ₂	D	NR ₂	CH ₂ 或鍵	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
CH ₂	D	S	CH ₂ 或鍵	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
CH ₂	D	鍵	CH ₂ 或鍵	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃

CH ₂	氟基	CH ₂	CH ₂ 或鍵	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
CH ₂	氟基	O	CH ₂ 或鍵	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
CH ₂	氟基	NR ₂	CH ₂ 或鍵	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
CH ₂	氟基	S	CH ₂ 或鍵	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
CH ₂	氟基	鍵	CH ₂ 或鍵	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
C=O	H	CH ₂	CH ₂ 或鍵	N	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	H	O	CH ₂ 或鍵	N	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	H	NR ₂	CH ₂ 或鍵	N	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	H	S	CH ₂ 或鍵	N	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	H	鍵	CH ₂ 或鍵	N	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	甲基	CH ₂	CH ₂ 或鍵	N	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	甲基	O	CH ₂ 或鍵	N	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	甲基	NR ₂	CH ₂ 或鍵	N	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
X	X₁	Q₁	Q₂	Y₁	Y₂	Y₃	Y₄	Y₅
C=O	甲基	S	CH ₂ 或鍵	N	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	甲基	鍵	CH ₂ 或鍵	N	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	D	CH ₂	CH ₂ 或鍵	N	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	D	O	CH ₂ 或鍵	N	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	D	NR ₂	CH ₂ 或鍵	N	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	D	S	CH ₂ 或鍵	N	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	D	鍵	CH ₂ 或鍵	N	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	氟基	CH ₂	CH ₂ 或鍵	N	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	氟基	O	CH ₂ 或鍵	N	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	氟基	NR ₂	CH ₂ 或鍵	N	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	氟基	S	CH ₂ 或鍵	N	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	氟基	鍵	CH ₂ 或鍵	N	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	H	CH ₂	CH ₂ 或鍵	N	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	H	O	CH ₂ 或鍵	N	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	H	NR ₂	CH ₂ 或鍵	N	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	H	S	CH ₂ 或鍵	N	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	H	鍵	CH ₂ 或鍵	N	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	甲基	CH ₂	CH ₂ 或鍵	N	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
X	X₁	Q₁	Q₂	Y₁	Y₂	Y₃	Y₄	Y₅
CH ₂	甲基	O	CH ₂ 或鍵	N	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	甲基	NR ₂	CH ₂ 或鍵	N	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃

CH ₂	甲基	S	CH ₂ 或鍵	N	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	甲基	鍵	CH ₂ 或鍵	N	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	D	CH ₂	CH ₂ 或鍵	N	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	D	O	CH ₂ 或鍵	N	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	D	NR ₂	CH ₂ 或鍵	N	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	D	S	CH ₂ 或鍵	N	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	D	鍵	CH ₂ 或鍵	N	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	氟基	CH ₂	CH ₂ 或鍵	N	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	氟基	O	CH ₂ 或鍵	N	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	氟基	NR ₂	CH ₂ 或鍵	N	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	氟基	S	CH ₂ 或鍵	N	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	氟基	鍵	CH ₂ 或鍵	N	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	H	CH ₂	CH ₂ 或鍵	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	N
C=O	H	O	CH ₂ 或鍵	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	N
C=O	H	NR ₂	CH ₂ 或鍵	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	N
C=O	H	S	CH ₂ 或鍵	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	N
C=O	H	鍵	CH ₂ 或鍵	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	N
X	X ₁	Q ₁	Q ₂	Y ₁	Y ₂	Y ₃	Y ₄	Y ₅
C=O	甲基	CH ₂	CH ₂ 或鍵	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	N
C=O	甲基	O	CH ₂ 或鍵	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	N
C=O	甲基	NR ₂	CH ₂ 或鍵	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	N
C=O	甲基	S	CH ₂ 或鍵	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	N
C=O	甲基	鍵	CH ₂ 或鍵	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	N
C=O	D	CH ₂	CH ₂ 或鍵	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	N
C=O	D	O	CH ₂ 或鍵	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	N
C=O	D	NR ₂	CH ₂ 或鍵	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	N
C=O	D	S	CH ₂ 或鍵	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	N
C=O	D	鍵	CH ₂ 或鍵	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	N
C=O	氟基	CH ₂	CH ₂ 或鍵	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	N
C=O	氟基	O	CH ₂ 或鍵	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	N
C=O	氟基	NR ₂	CH ₂ 或鍵	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	N
C=O	氟基	S	CH ₂ 或鍵	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	N
C=O	氟基	鍵	CH ₂ 或鍵	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	N
CH ₂	H	CH ₂	CH ₂ 或鍵	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	N
CH ₂	H	O	CH ₂ 或鍵	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	N

CH ₂	H	NR ₂	CH ₂ 或鍵	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	N
CH ₂	H	S	CH ₂ 或鍵	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	N
X	X₁	Q₁	Q₂	Y₁	Y₂	Y₃	Y₄	Y₅
CH ₂	H	鍵	CH ₂ 或鍵	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	N
CH ₂	甲基	CH ₂	CH ₂ 或鍵	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	N
CH ₂	甲基	O	CH ₂ 或鍵	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	N
CH ₂	甲基	NR ₂	CH ₂ 或鍵	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	N
CH ₂	甲基	S	CH ₂ 或鍵	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	N
CH ₂	甲基	鍵	CH ₂ 或鍵	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	N
CH ₂	D	CH ₂	CH ₂ 或鍵	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	N
CH ₂	D	O	CH ₂ 或鍵	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	N
CH ₂	D	NR ₂	CH ₂ 或鍵	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	N
CH ₂	D	S	CH ₂ 或鍵	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	N
CH ₂	D	鍵	CH ₂ 或鍵	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	N
CH ₂	氟基	CH ₂	CH ₂ 或鍵	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	N
CH ₂	氟基	O	CH ₂ 或鍵	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	N
CH ₂	氟基	NR ₂	CH ₂ 或鍵	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	N
CH ₂	氟基	S	CH ₂ 或鍵	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	N
CH ₂	氟基	鍵	CH ₂ 或鍵	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	N
C=O	H	CH ₂	CH ₂ 或鍵	CR ₃	N	CR ₃	N	CR ₃
C=O	H	O	CH ₂ 或鍵	CR ₃	N	CR ₃	N	CR ₃
X	X₁	Q₁	Q₂	Y₁	Y₂	Y₃	Y₄	Y₅
C=O	H	NR ₂	CH ₂ 或鍵	CR ₃	N	CR ₃	N	CR ₃
C=O	H	S	CH ₂ 或鍵	CR ₃	N	CR ₃	N	CR ₃
C=O	H	鍵	CH ₂ 或鍵	CR ₃	N	CR ₃	N	CR ₃
C=O	甲基	CH ₂	CH ₂ 或鍵	CR ₃	N	CR ₃	N	CR ₃
C=O	甲基	O	CH ₂ 或鍵	CR ₃	N	CR ₃	N	CR ₃
C=O	甲基	NR ₂	CH ₂ 或鍵	CR ₃	N	CR ₃	N	CR ₃
C=O	甲基	S	CH ₂ 或鍵	CR ₃	N	CR ₃	N	CR ₃
C=O	甲基	鍵	CH ₂ 或鍵	CR ₃	N	CR ₃	N	CR ₃
C=O	D	CH ₂	CH ₂ 或鍵	CR ₃	N	CR ₃	N	CR ₃
C=O	D	O	CH ₂ 或鍵	CR ₃	N	CR ₃	N	CR ₃
C=O	D	NR ₂	CH ₂ 或鍵	CR ₃	N	CR ₃	N	CR ₃
C=O	D	S	CH ₂ 或鍵	CR ₃	N	CR ₃	N	CR ₃
C=O	D	鍵	CH ₂ 或鍵	CR ₃	N	CR ₃	N	CR ₃

C=O	氟基	CH ₂	CH ₂ 或鍵	CR ₃	N	CR ₃	N	CR ₃
C=O	氟基	O	CH ₂ 或鍵	CR ₃	N	CR ₃	N	CR ₃
C=O	氟基	NR ₂	CH ₂ 或鍵	CR ₃	N	CR ₃	N	CR ₃
C=O	氟基	S	CH ₂ 或鍵	CR ₃	N	CR ₃	N	CR ₃
C=O	氟基	鍵	CH ₂ 或鍵	CR ₃	N	CR ₃	N	CR ₃
CH ₂	H	CH ₂	CH ₂ 或鍵	CR ₃	N	CR ₃	N	CR ₃
X	X₁	Q₁	Q₂	Y₁	Y₂	Y₃	Y₄	Y₅
CH ₂	H	O	CH ₂ 或鍵	CR ₃	N	CR ₃	N	CR ₃
CH ₂	H	NR ₂	CH ₂ 或鍵	CR ₃	N	CR ₃	N	CR ₃
CH ₂	H	S	CH ₂ 或鍵	CR ₃	N	CR ₃	N	CR ₃
CH ₂	H	鍵	CH ₂ 或鍵	CR ₃	N	CR ₃	N	CR ₃
CH ₂	甲基	CH ₂	CH ₂ 或鍵	CR ₃	N	CR ₃	N	CR ₃
CH ₂	甲基	O	CH ₂ 或鍵	CR ₃	N	CR ₃	N	CR ₃
CH ₂	甲基	NR ₂	CH ₂ 或鍵	CR ₃	N	CR ₃	N	CR ₃
CH ₂	甲基	S	CH ₂ 或鍵	CR ₃	N	CR ₃	N	CR ₃
CH ₂	甲基	鍵	CH ₂ 或鍵	CR ₃	N	CR ₃	N	CR ₃
CH ₂	D	CH ₂	CH ₂ 或鍵	CR ₃	N	CR ₃	N	CR ₃
CH ₂	D	O	CH ₂ 或鍵	CR ₃	N	CR ₃	N	CR ₃
CH ₂	D	NR ₂	CH ₂ 或鍵	CR ₃	N	CR ₃	N	CR ₃
CH ₂	D	S	CH ₂ 或鍵	CR ₃	N	CR ₃	N	CR ₃
CH ₂	D	鍵	CH ₂ 或鍵	CR ₃	N	CR ₃	N	CR ₃
CH ₂	氟基	CH ₂	CH ₂ 或鍵	CR ₃	N	CR ₃	N	CR ₃
CH ₂	氟基	O	CH ₂ 或鍵	CR ₃	N	CR ₃	N	CR ₃
CH ₂	氟基	NR ₂	CH ₂ 或鍵	CR ₃	N	CR ₃	N	CR ₃
CH ₂	氟基	S	CH ₂ 或鍵	CR ₃	N	CR ₃	N	CR ₃
CH ₂	氟基	鍵	CH ₂ 或鍵	CR ₃	N	CR ₃	N	CR ₃
X	X₁	Q₁	Q₂	Y₁	Y₂	Y₃	Y₄	Y₅
C=O	H	CH ₂	CH ₂ 或鍵	N	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
C=O	H	O	CH ₂ 或鍵	N	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
C=O	H	NR ₂	CH ₂ 或鍵	N	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
C=O	H	S	CH ₂ 或鍵	N	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
C=O	H	鍵	CH ₂ 或鍵	N	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
C=O	甲基	CH ₂	CH ₂ 或鍵	N	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
C=O	甲基	O	CH ₂ 或鍵	N	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
C=O	甲基	NR ₂	CH ₂ 或鍵	N	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃

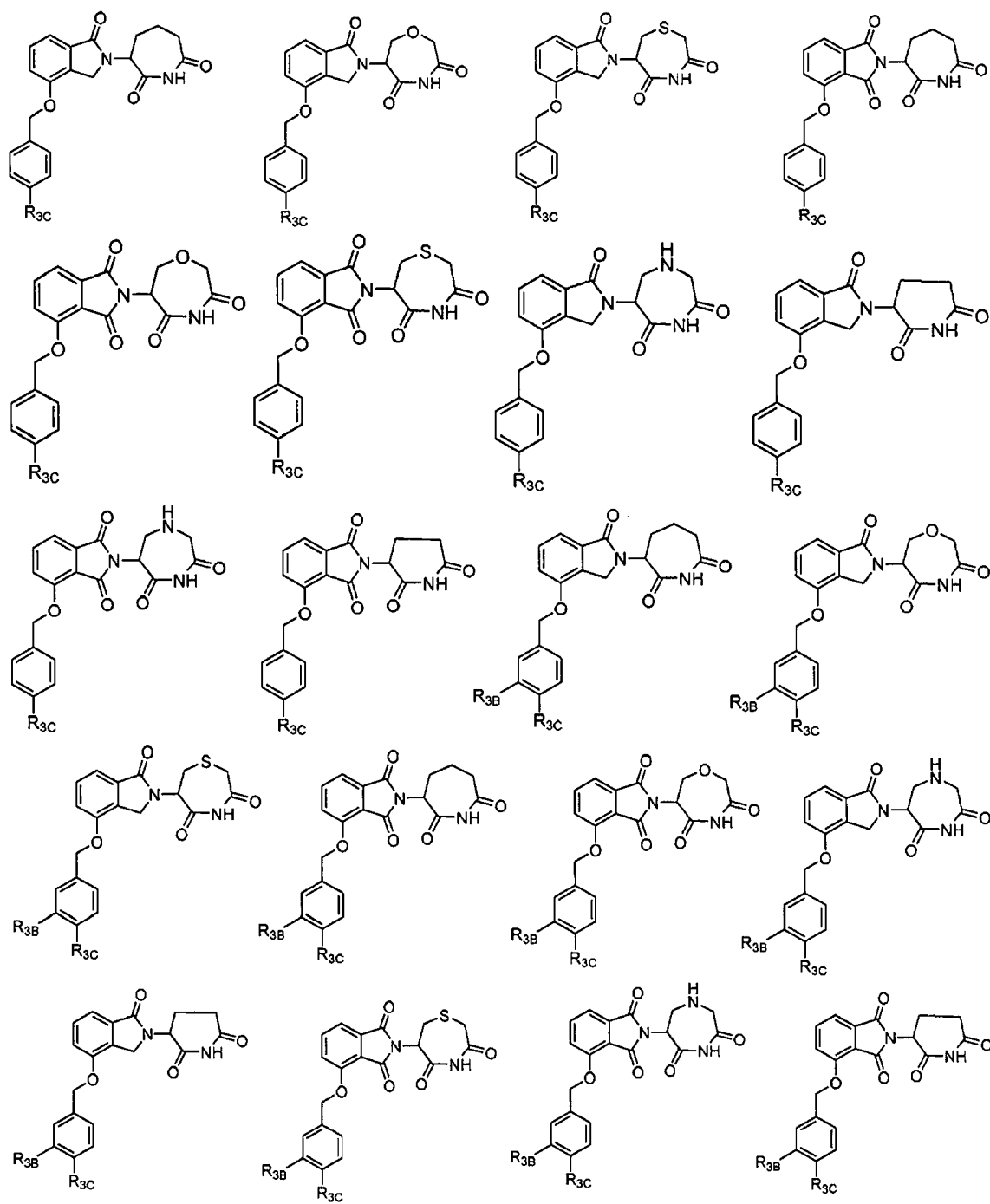
C=O	甲基	S	CH ₂ 或鍵	N	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
C=O	甲基	鍵	CH ₂ 或鍵	N	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
C=O	D	CH ₂	CH ₂ 或鍵	N	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
C=O	D	O	CH ₂ 或鍵	N	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
C=O	D	NR ₂	CH ₂ 或鍵	N	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
C=O	D	S	CH ₂ 或鍵	N	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
C=O	D	鍵	CH ₂ 或鍵	N	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
C=O	氟基	CH ₂	CH ₂ 或鍵	N	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
C=O	氟基	O	CH ₂ 或鍵	N	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
C=O	氟基	NR ₂	CH ₂ 或鍵	N	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
X	X₁	Q₁	Q₂	Y₁	Y₂	Y₃	Y₄	Y₅
C=O	氟基	S	CH ₂ 或鍵	N	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
C=O	氟基	鍵	CH ₂ 或鍵	N	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
CH ₂	H	CH ₂	CH ₂ 或鍵	N	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
CH ₂	H	O	CH ₂ 或鍵	N	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
CH ₂	H	NR ₂	CH ₂ 或鍵	N	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
CH ₂	H	S	CH ₂ 或鍵	N	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
CH ₂	H	鍵	CH ₂ 或鍵	N	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
CH ₂	甲基	CH ₂	CH ₂ 或鍵	N	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
CH ₂	甲基	O	CH ₂ 或鍵	N	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
CH ₂	甲基	NR ₂	CH ₂ 或鍵	N	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
CH ₂	甲基	S	CH ₂ 或鍵	N	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
CH ₂	甲基	鍵	CH ₂ 或鍵	N	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
CH ₂	D	CH ₂	CH ₂ 或鍵	N	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
CH ₂	D	O	CH ₂ 或鍵	N	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
CH ₂	D	NR ₂	CH ₂ 或鍵	N	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
CH ₂	D	S	CH ₂ 或鍵	N	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
CH ₂	D	鍵	CH ₂ 或鍵	N	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
CH ₂	氟基	CH ₂	CH ₂ 或鍵	N	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
CH ₂	氟基	O	CH ₂ 或鍵	N	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
X	X₁	Q₁	Q₂	Y₁	Y₂	Y₃	Y₄	Y₅
CH ₂	氟基	NR ₂	CH ₂ 或鍵	N	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
CH ₂	氟基	S	CH ₂ 或鍵	N	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
CH ₂	氟基	鍵	CH ₂ 或鍵	N	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
C=O	H	CH ₂	CH ₂ 或鍵	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	N

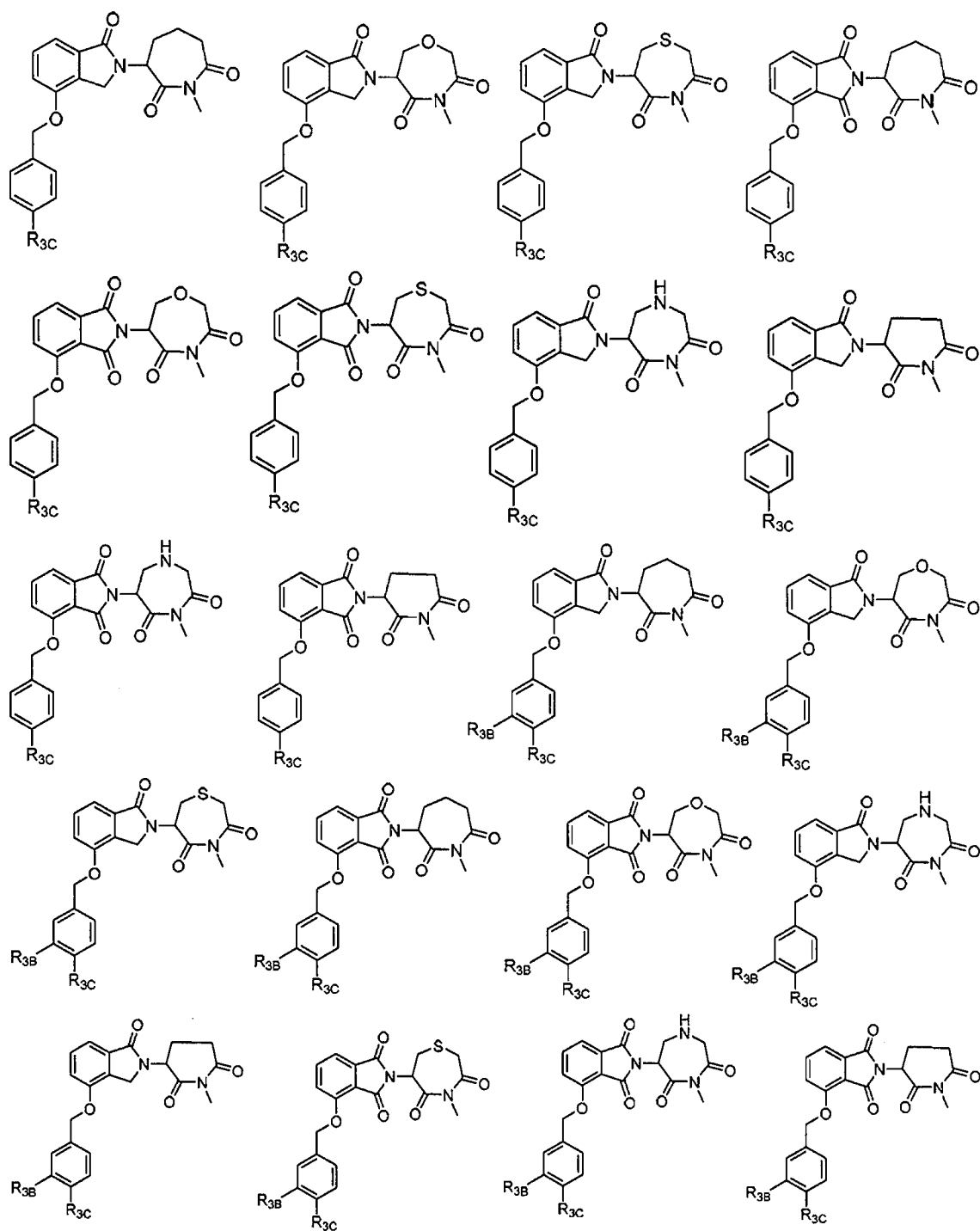
C=O	H	O	CH ₂ 或鍵	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	N
C=O	H	NR ₂	CH ₂ 或鍵	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	N
C=O	H	S	CH ₂ 或鍵	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	N
C=O	H	鍵	CH ₂ 或鍵	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	N
C=O	甲基	CH ₂	CH ₂ 或鍵	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	N
X	X₁	Q₁	CH ₂ 或鍵	Y₁	Y₂	Y₃	Y₄	Y₅
C=O	甲基	O	CH ₂ 或鍵	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	N
C=O	甲基	NR ₂	CH ₂ 或鍵	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	N
C=O	甲基	S	CH ₂ 或鍵	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	N
C=O	甲基	鍵	CH ₂ 或鍵	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	N
C=O	D	CH ₂	CH ₂ 或鍵	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	N
C=O	D	O	CH ₂ 或鍵	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	N
C=O	D	NR ₂	CH ₂ 或鍵	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	N
C=O	D	S	CH ₂ 或鍵	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	N
C=O	D	鍵	CH ₂ 或鍵	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	N
X	X₁	Q₁	Q₂	Y₁	Y₂	Y₃	Y₄	Y₅
C=O	氟基	CH ₂	CH ₂ 或鍵	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	N
C=O	氟基	O	CH ₂ 或鍵	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	N
C=O	氟基	NR ₂	CH ₂ 或鍵	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	N
C=O	氟基	S	CH ₂ 或鍵	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	N
C=O	氟基	鍵	CH ₂ 或鍵	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	N
CH ₂	H	CH ₂	CH ₂ 或鍵	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	N
CH ₂	H	O	CH ₂ 或鍵	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	N
CH ₂	H	NR ₂	CH ₂ 或鍵	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	N
CH ₂	H	S	CH ₂ 或鍵	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	N
CH ₂	H	鍵	CH ₂ 或鍵	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	N
CH ₂	甲基	CH ₂	CH ₂ 或鍵	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	N
CH ₂	甲基	O	CH ₂ 或鍵	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	N
CH ₂	甲基	NR ₂	CH ₂ 或鍵	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	N
CH ₂	甲基	S	CH ₂ 或鍵	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	N
CH ₂	甲基	鍵	CH ₂ 或鍵	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	N
CH ₂	D	CH ₂	CH ₂ 或鍵	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	N
CH ₂	D	O	CH ₂ 或鍵	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	N
CH ₂	D	NR ₂	CH ₂ 或鍵	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	N
CH ₂	D	S	CH ₂ 或鍵	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	N

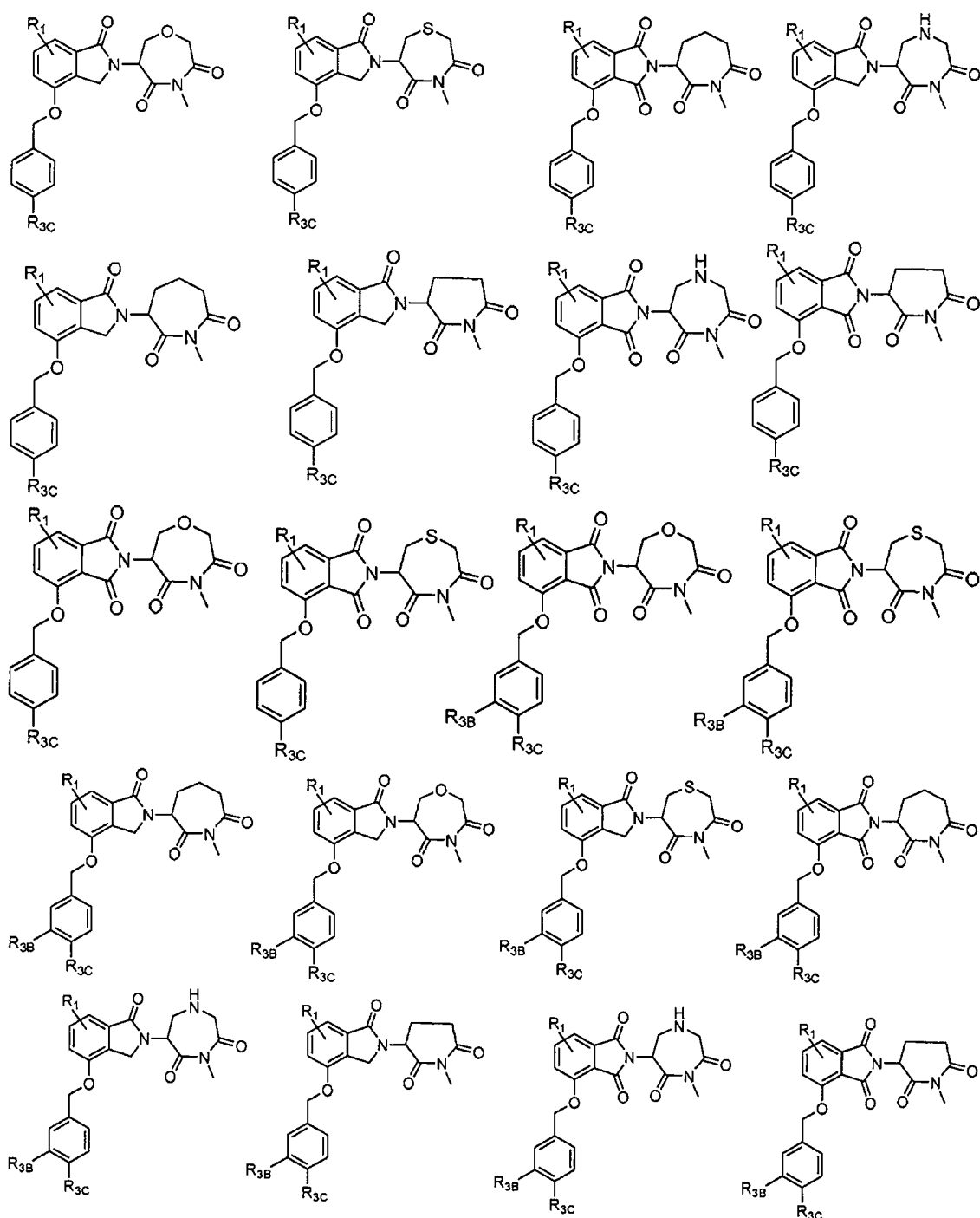
X	X ₁	Q ₁	Q ₂	Y ₁	Y ₂	Y ₃	Y ₄	Y ₅
CH ₂	D	鍵	CH ₂ 或鍵	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	N
CH ₂	氟基	CH ₂	CH ₂ 或鍵	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	N
CH ₂	氟基	O	CH ₂ 或鍵	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	N
CH ₂	氟基	NR ₂	CH ₂ 或鍵	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	N
CH ₂	氟基	S	CH ₂ 或鍵	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	N
CH ₂	氟基	鍵	CH ₂ 或鍵	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	N

【0108】 在表B之一些實施例中，R₂可為氫。在表B之一些實施例中，R₂可為經取代或未經取代之C₁-C₆烷基，例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基(直鏈或分支鏈)或己基(直鏈或分支鏈)。在表B之一些實施例中，R₂可為未經取代之C₁-C₆烷基，例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基(直鏈或分支鏈)或己基(直鏈或分支鏈)。在表B之一些實施例中，R₂可為醯基，例如-(C=O)-甲基、-(C=O)-乙基、-(C=O)-正丙基、-(C=O)-異丙基、-(C=O)-正丁基、-(C=O)-異丁基、-(C=O)-第二丁基、-(C=O)-第三丁基、-(C=O)-戊基(直鏈或分支鏈)或-(C=O)-己基(直鏈或分支鏈)。在表B之一些實施例中，R₂可為-(SO₂)-C₁-C₆烷基，例如-(SO₂)-甲基、-(SO₂)-乙基、-(SO₂)-正丙基、-(SO₂)-異丙基、-(SO₂)-正丁基、-(SO₂)-異丁基、-(SO₂)-第二丁基、-(SO₂)-第三丁基、-(SO₂)-戊基(直鏈或分支鏈)或-(SO₂)-己基(直鏈或分支鏈)。

【0109】 在一些實施例中，式(I)化合物係選自：







在此段落之一些實施例中， R_1 可為氟基。在此段落之一些實施例中， R_1 可為氯基。在此段落之一些實施例中， R_1 可為羥基。在此段落之一些實施例中， R_1 可為 $-NH_2$ 。在此段落之一些實施例中， R_1 可為 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ 。在此段落之一些實施例中， R_1 可為未經取代之 C_1 - C_6 烷氧基，諸如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、第三丁氧基、戊氧基(直鏈或分支鏈)或己氧基(直鏈或分支

鏈)。在此段落之一些實施例中， R_1 可為未經取代之 C_1 - C_6 烷基，諸如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基(直鏈或分支鏈)或己基(直鏈或分支鏈)。在此段落之一些實施例中， R_1 可為未經取代之 C_3 - C_8 環烷基，諸如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基及環辛基。在此段落之一些實施例中， R_1 可為未經取代之3員至10員雜環基，例如單環雜環基、橋接雜環基或稠合雜環基，包括諸如吡咯啉、哌啉、哌嗪及嗎啉之基團。在此段落之一些實施例中， R_{3B} 可為羥基。在此段落之一些實施例中， R_{3B} 可為氟基。在此段落之一些實施例中， R_{3B} 可為氨基。在此段落之一些實施例中， R_{3B} 可為經取代或未經取代之胺基，例如 $-NH_2$ 、二甲胺基、二乙胺基、異丙基乙胺基、苯胺基或苯甲基胺基。在此段落之一些實施例中， R_{3B} 可為 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ 。在此段落之一些實施例中， R_{3B} 可為未經取代之 C_1 - C_6 烷氧基，諸如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、第三丁氧基、戊氧基(直鏈或分支鏈)或己氧基(直鏈或分支鏈)。在此段落之一些實施例中， R_{3B} 可為未經取代之 C_1 - C_6 烷基，諸如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基(直鏈或分支鏈)或己基(直鏈或分支鏈)。在此段落之一些實施例中， R_{3B} 可為未經取代之 C_3 - C_8 環烷基，諸如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基及環辛基。在此段落之一些實施例中， R_{3C} 可為經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基，諸如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基及環辛基。在此段落之一些實施例中， R_{3C} 可為未經取代之 C_3 - C_8 環烷基，諸如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基及環辛基。在此段落之一些實施例中， R_{3C} 可為經取代或未經取代之3員至10員雜環基，例如單環雜環基、橋接雜環基或稠合

雜環基，包括諸如吡咯啉、哌啉、哌嗪及嗎啉之基團。在此段落之一些實施例中， R_{3C} 可為未經取代之3員至10員雜環基，例如單環雜環基、橋接雜環基或稠合雜環基，包括諸如吡咯啉、哌啉、哌嗪及嗎啉之基團。在此段落之一些實施例中， R_{3C} 可為經取代或未經取代之5員至10員雜芳基，例如含有至少一個氮之5員或6員雜芳基，諸如吡咯、咪唑、噁唑、噻唑、吡啶或嘧啶。在此段落之一些實施例中， R_{3C} 可為未經取代之5員至10員雜芳基，例如含有至少一個氮之5員或6員雜芳基，諸如吡咯、咪唑、噁唑、噻唑、吡啶或嘧啶。

【0110】 式(I)化合物可以其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或互變異構體之形式提供。

【0111】 一些實施例提供一種醫藥組合物，其包含：式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽；及醫藥學上可接受之賦形劑。在一些實施例中，醫藥組合物亦含有至少一種醫藥學上可接受之非活性成分。醫藥組合物可調配用於靜脈內注射、皮下注射、經口投與、經頰投與、吸入、經鼻投與、局部投與、經皮投與、經眼投與或經耳投與。醫藥組合物可呈錠劑、丸劑、膠囊、液體、吸入劑、鼻噴霧劑溶液、栓劑、懸浮液、凝膠、膠體、分散液、溶液、乳液、軟膏、洗劑、滴眼劑或滴耳劑形式。

【0112】 在一些實施例中，醫藥組合物調配為凝膠、油膏、軟膏、乳霜、乳液或膏體，以用於局部施用至皮膚。

【0113】 一些實施例提供一種抑制細胞介素之活性的方法，其包含使細胞與有效量的式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽接觸。在一些實施例中，細胞介素係選自：IL-1 β 、IL-2、IL-6及TNF α 。在一些實施例中，細胞介素為TNF α 。在一些實施例中，該細胞為癌細胞。

【0114】 一些實施例提供一種抑制aiolos之活性的方法，其包含使細胞與有效量的式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽接觸。

【0115】 一些實施例提供一種抑制ikaros之活性的方法，其包含使細胞與有效量的式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽接觸。在一些實施例中，該細胞為癌細胞。

【0116】 一些實施例提供一種抑制helios之活性的方法，其包含使細胞與有效量的式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽接觸。在一些實施例中，該細胞為癌細胞。

【0117】 一些實施例提供一種抑制CK-1 α 之活性的方法，其包含使細胞與有效量的式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽接觸。在一些實施例中，該細胞為癌細胞。

【0118】 在一些實施例中，該細胞為小細胞肺癌細胞、非小細胞肺癌細胞、乳癌細胞、前列腺癌細胞、頭頸癌細胞、胰臟癌細胞、結腸癌細胞、直腸癌細胞、畸胎瘤細胞、卵巢癌細胞、子宮內膜癌細胞、腦癌細胞、視網膜母細胞瘤細胞、白血病細胞、皮膚癌細胞、黑素瘤細胞、鱗狀細胞癌細胞、脂肉瘤細胞、淋巴瘤細胞、多發性骨髓瘤細胞、睪丸癌細胞、肝癌細胞、食道癌細胞、腎癌細胞、星形膠質細胞增生細胞、復發性/難治癒多發性骨髓瘤細胞或神經母細胞瘤細胞。

【0119】 在一些實施例中，抑制蛋白質之活性可包括將蛋白質之活性降低20-50%、30-70%、40-90%或其間之任何值。舉例而言，抑制蛋白質之活性可包括將蛋白質之活性降低10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、99%或其間之任何值。

【0120】 一些實施例提供一種治療、改善或預防個體之與蛋白質相關之疾病、病症或病狀的方法，該蛋白質選自細胞介素、aiolos、ikaros、helios、CK1 α 及前述任一者之組合；該方法包含向該個體投與治療有效量的式(I)化合物、或其醫藥學上可接受之鹽、或包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組合物。

【0121】 在一些實施例中，該疾病、病症或病狀為選自惡性血液病及實體腫瘤之癌症。在一些實施例中，該疾病、病症或病狀為選自小細胞肺癌、非小細胞肺癌、乳癌、前列腺癌、頭頸癌、胰臟癌、結腸癌、直腸癌、畸胎瘤、卵巢癌、子宮內膜癌、腦癌、視網膜母細胞瘤、白血病、皮膚癌、黑素瘤、鱗狀細胞癌、脂肉瘤、淋巴瘤、多發性骨髓瘤、睪丸癌、肝癌、食道癌、腎癌、星形膠質細胞增生、復發性/難治癒多發性骨髓瘤及神經母細胞瘤。

【0122】 在一些實施例中，該疾病、病症或病狀係選自發炎、肌肉纖維疼痛、類風濕性關節炎、骨關節炎、僵直性脊椎炎、牛皮癬、牛皮癬性關節炎、發炎性腸病、克羅恩氏病、潰瘍性結腸炎、葡萄膜炎、發炎性肺病、慢性阻塞性肺病及阿茲海默氏病。在一些實施例中，該疾病、病症或病狀係選自肌肉纖維疼痛、類風濕性關節炎、骨關節炎、僵直性脊椎炎、牛皮癬、牛皮癬性關節炎、克羅恩氏病及潰瘍性結腸炎。

【0123】 在一些實施例中，該蛋白質為細胞介素。在一些實施例中，細胞介素係選自：IL-1 β 、IL-2、IL-6及TNF α 。在一些實施例中，已知個體具有野生型IL-1 β 、IL-2、IL-6及TNF α 。在一些實施例中，已知個體過度表現IL-1 β 、IL-2、IL-6及TNF α 中之一或多者。在一些實施例中，已知個體具有突變形式之IL-1 β 、IL-2、IL-6及/或TNF α 。

【0124】 在一些實施例中，細胞介素為TNF α 。在一些實施例中，已知個體具有野生型TNF α 。在一些實施例中，已知個體過度表現TNF α 。在一些實施例中，已知個體具有突變形式之TNF α 。在一些實施例中，蛋白質為aiolos。在一些實施例中，已知個體具有野生型aiolos。在一些實施例中，已知個體過度表現aiolos。在一些實施例中，已知個體具有突變形式之aiolos。在一些實施例中，蛋白質為ikaros。在一些實施例中，已知個體具有野生型ikaros。在一些實施例中，已知個體過度表現ikaros。在一些實施例中，已知個體具有突變形式之ikaros。在一些實施例中，蛋白質為helios。在一些實施例中，已知個體具有野生型helios。在一些實施例中，已知個體過度表現helios。在一些實施例中，已知個體具有突變形式之helios。在一些實施例中，蛋白質為CK1 α 。在一些實施例中，已知個體具有野生型CK1 α 。在一些實施例中，已知個體過度表現CK1 α 。在一些實施例中，已知個體具有突變形式之CK1 α 。

【0125】 本文中所描述之化合物、方法及組合物之其他目標、特徵及優點將自以下詳細描述而變得顯而易見。然而，應理解，實施方式及特定實例儘管指示特定實施例，但僅為了說明而給出，因為對於熟習此項技術者，根據此實施方式本發明精神及範疇內之各種變化及修改顯而易見。

定義

【0126】 除非另外定義，否則本文所用之所有技術及科學術語均具有與一般技術者通常所瞭解相同之含義。除非另外說明，否則本文中所提及之所有專利、申請案、公開之申請案及其他公開案均以全文引用的方式併入。除非另有說明，否則在本文術語存在複數種定義之情況下，以本章節中之定義為準。除非上下文另外明確指示，否則如本說明書及所附申請

專利範圍中所用，單數形式「一(a/an)」及「該(the)」包括複數個指示物。除非另外指示，否則採用習知之質譜、NMR、HPLC、蛋白質化學、生物化學、重組DNA技術及藥理學方法。除非另外說明，否則使用「或」或「及」意謂「及/或」。此外，使用術語「包括(including)」以及其他形式，諸如「包括(include)」、「包括(includes)」及「包括(included)」，不具限制性。如在本說明書中所使用，無論是在請求項之過渡片語還是主體中，術語「包含(comprise/comprising)」應理解為具有開放式含義。亦即，術語應與片語「具有至少」或「包括至少」同義地解釋。當用於方法之上下文中時，術語「包含」意謂該方法至少包括所述步驟，但可包括其他步驟。當用於化合物、組合物或裝置之上下文中時，術語「包含」意謂該化合物、組合物或裝置至少包括所敘述之特徵或組分，但亦可包括其他特徵或組分。

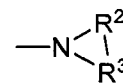
【0127】 本文中所用之章節標題僅出於組織目的而不應理解為限制所述主題。

【0128】 如本文所用之術語「共同投與」及類似術語為廣義術語，且應給予其就一般熟習此項技術者而言一般且慣用之含義(且不限於特殊或定製含義)，且係指(但不限於)向單一患者投與所選治療劑，且意欲包括藥劑藉由相同或不同投與途徑或在相同或不同時間投與之治療方案。

【0129】 術語「有效量」及「治療有效量」為廣義術語，且應給予其就一般熟習此項技術者而言一般且慣用之含義(且不限於特殊或定製含義)，且係指(但不限於)投與足夠量之藥劑或化合物，其將在一定程度上減輕治療之疾病或病狀之症狀中的一或多者。結果可為減輕及/或緩解疾病之病徵、症狀或病因，或生物系統之任何其他所需改變。舉例而言，用

於治療用途之「有效量」為使疾病症狀臨床上顯著減少所需之包含如本文所揭示之化合物之組合物的量。可使用諸如劑量遞增研究之技術測定任何個別情況下之適當「有效」量。當藥物已經美國食品藥物管理局(FDA)或對應外國藥品機構批准時，「治療有效量」視情況係指經FDA或其對應外國機構批准用於治療鑑別之疾病或病狀之劑量。

【0130】如本文中所使用，諸如(但不限於) R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_9 及 R_{10} 之任何「R」基團表示可連接至指定原子之取代基。R基團可經取代或未經取代。若兩個「R」基團被描述為「連在一起」，則R基團及其所連接之原子可形成環烷基、芳基、雜芳基或雜環。舉例而言，非限制性地，若 R^2 及 R^3 ，或 R^2 、 R^3 或 R^4 及其所連接之原子指定為「連在一起」或「連接在一起」，則其意謂其彼此共價鍵結以形成如下環：



【0131】每當基團被描述為「經取代」或「視情況經取代」時，彼基團可未經取代或經指定取代基中之一或多者取代。同樣，當基團被描述為「未經取代或經取代」時，若經取代，則取代基可選自指定取代基中之一或多者。若未指定取代基，則其意謂所指定或「經取代」之基團可單獨且獨立地經一或多個基團取代，該一或多個基團單獨且獨立地選自烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、芳烷基、雜芳烷基、(雜環基)烷基、羥基、受保護羥基、烷氧基、芳氧基、醯基、氰基、鹵素、酯、硝基、矽烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、未經取代之胺基、經取代之胺基及其受保護衍生物。

【0132】如本文中所使用，其中「a」及「b」為整數之「 C_a 至 C_b 」係指烷基、烯基或炔基中之碳原子數目；或環烷基、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、芳基之

環、雜芳基之環或雜環基之環可含有「a」至「b」(包括性)個碳原子。因此，舉例而言，「C₁至C₄烷基」或「C₁-C₄烷基」係指具有1至4個碳之所有烷基，亦即CH₃-、CH₃CH₂-、CH₃CH₂CH₂-、(CH₃)₂CH-、CH₃CH₂CH₂CH₂-、CH₃CH₂CH(CH₃)-及(CH₃)₃C-。同樣，舉例而言，雜環基可含有「a」至「b」(包括性)個總原子，諸如3員至10員雜環基，其包括3至十個總原子(碳原子及雜原子)。若關於烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基未指定「a」及「b」，則假定此等定義中所描述之最寬範圍。

【0133】 如本文所使用，「烷基」係指包含完全飽和(無雙鍵或參鍵)烴基之直鏈或分支鏈烴鏈。烷基可具有1至20個碳原子(每當在本文中出現時，諸如「1至20」之數值範圍係指給定範圍中之各整數；例如「1至20個碳原子」意謂烷基可由1個碳原子、2個碳原子、3個碳原子等、達至且包括20個碳原子組成，但本定義亦涵蓋其中不指定數值範圍之術語「烷基」之出現)。烷基亦可為具有1至10個碳原子之中等大小烷基。烷基亦可為具有1至6個碳原子之低碳數烷基。化合物中之烷基可指定為「C₁-C₄烷基」或類似名稱。僅藉助於實例，「C₁-C₄烷基」指示烷基鏈中存在一至四個碳原子，亦即烷基鏈係選自甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基及第三丁基。典型烷基包括(但不限於)甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第三丁基、戊基及己基。烷基可經取代或未經取代。

【0134】 如本文中所使用，「烯基」係指在直鏈或分支鏈烴鏈中含有一或多個雙鍵的如本文中所定義之烷基。烯基可未經取代或經取代。

【0135】 如本文中所使用，「炔基」係指在直鏈或分支鏈烴鏈中含

有一或多個參鍵的如本文中所定義之烷基。炔基可未經取代或經取代。

【0136】 如本文中所使用，「伸烷基」係指形成鍵以經由其末端碳原子連接分子片段之直鏈或分支鏈烷基。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-)。伸烷基可藉由用「經取代」之定義下所列之取代基置換伸烷基之一或多個氫來進行取代。

【0137】 如本文中所使用，「環烷基」係指完全飽和(無雙鍵或參鍵)之單環或多環烴環系統。當由兩個或超過兩個環構成時，環可以稠合方式連接在一起。環烷基可在環中含有3至10個原子或在環中含有3至8個原子。典型環烷基包括(但絕不限於)環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基及環辛基。環烷基可未經取代或經取代。

【0138】 如本文中所使用，「環烷基」係指所有碳環系統。此類系統可不飽和，且可包括一些不飽和基團，或可含有一些芳族部分，或為全芳族的。環烷基可含有3至30個碳原子。環烷基可未經取代或經取代。

【0139】 如本文中所使用，「環烷基烷基」係指-(伸烷基)-R基團，其中R為如上文所定義之環烷基。實例包括(但不限於)環丙基甲基及環己基甲基。環烷基烷基亦可稱為例如(C₁-C₆烷基)-環烷基。環烷基烷基可未經取代或經取代。

【0140】 如本文中所使用，「芳基」係指遍及環中之至少一者具有完全非定域π電子系統之碳環(全碳)單環或多環芳環系統(包括例如稠合、橋接或螺環系統，其中兩個碳環共用化學鍵，例如一或多個芳基環與一或多個芳基或非芳基環)。芳基中之碳原子數目可變化。舉例而言，芳基可為C₆-C₁₄芳基、C₆-C₁₀芳基或C₆芳基。芳基之實例包括(但不限於)苯、萘

及甘菊環(azulene)。芳香基可經取代或未經取代。

【0141】 如本文中所使用，「芳烷基」係指-(伸烷基)-R基團，其中R為如上文所定義之芳基。實例包括(但不限於)苯甲基及苯乙基。芳烷基亦可稱為例如(C₁-C₆烷基)-芳基。芳烷基可經取代或未經取代。

【0142】 如本文中所使用，「雜芳基」係指含有一或多個雜原子(亦即除碳以外之元素，包括(但不限於)氮、氧及硫)及至少一個芳環之單環或多環芳環系統(具有至少一個具有完全非定域π電子系統之環的環系統)。雜芳基之環中之原子數目可變化。舉例而言，雜芳基可在環中含有4至14個原子、在環中含有5至10個原子或在環中含有5至6個原子。此外，術語「雜芳基」包括稠合環系統，其中兩個環(諸如至少一個芳基環與至少一個雜芳基環或至少兩個雜芳基環)共用至少一個化學鍵。雜芳基環之實例包括(但不限於)呋喃、呋咕、噻吩、苯并噻吩、酞嗪、吡咯、噁唑、苯并噁唑、1,2,3-噁二唑、1,2,4-噁二唑、噻唑、1,2,3-噻二唑、1,2,4-噻二唑、苯并噻唑、咪唑、苯并咪唑、吡啶、吡啶、吡啶、苯并吡啶、異噁唑、苯并異噁唑、異噻唑、三唑、苯并三唑、噻二唑、四唑、吡啶、噻嗪、噻嗪、吡嗪、嘧啶、嘧啶、喹啉、異喹啉、喹啉、喹啉、喹啉及三嗪。雜芳基可經取代或未經取代。

【0143】 如本文中所使用，「雜芳烷基」係指-(伸烷基)-R基團，其中R為如上文所定義之雜芳基。實例包括(但不限於)甲基吡啶基及甲基噻啶基。雜芳烷基亦可稱為例如(C₁-C₆烷基)-雜芳基。雜芳烷基可經取代或未經取代。

【0144】 如本文中所使用，「雜環」或「雜環基」係指三員、四員、五員、六員、七員、八員、九員、十員、達至18員單環、雙環及三環

系統，其中碳原子與1至5個雜原子一起構成該環系統。然而，雜環可視情況含有一或多個以完全非定域 π 電子系統不存在於所有環中之方式定位的不飽和鍵。雜原子獨立地選自氧、硫及氮。雜環可進一步含有一或多個羰基或硫羰基官能基，以便使該定義包括側氧基系統及硫基系統，諸如內醯胺、內酯、環狀醯亞胺、環狀硫醯亞胺及環狀胺基甲酸酯。當由兩個或超過兩個環構成時，環可以稠合方式連接在一起。另外，雜環中之任何氮均可經四級銨化。此類「雜環基」之實例包括(但不限於) 1,3-二氧雜環己烯、1,3-二噁烷、1,4-二噁烷、1,2-二氧雜環戊烷、1,3-二氧雜環戊烷、1,4-二氧雜環戊烷、1,3-氧硫雜環己烷、1,4-氧硫雜環己二烯、1,3-氧硫雜環戊烷、1,3-二吩、1,3-二硫雜環戊烷、1,4-氧硫雜環己烷、四氫-1,4-噁嗪、2H-1,2-噁嗪、順丁烯二醯亞胺、琥珀醯亞胺、巴比妥酸(barbituric acid)、硫基巴比妥酸、二側氧基哌嗪、乙內醯脲、二氫尿嘧啶、三噁烷、六氫-1,3,5-三嗪、咪唑啉、咪唑啶、異噁唑啉、異噁唑啶、噁唑啉、噁唑啶、噁唑啶酮、噁唑啉、噁唑啶、嗎啉、環氧乙烷、哌啶N-氧化物、哌啶、哌嗪、吡咯啶、吡咯啶酮、吡咯啶二酮、4-哌啶酮、吡唑啉、吡唑啶、2-側氧基吡咯啶、四氫哌喃、4H-哌喃、四氫硫代哌喃、噻嗎啉、噻嗎啉亞磺、噻嗎啉磺及其苯并稠合類似物(例如，苯并咪唑啉二酮、四氫喹啉及3,4-亞甲基二氧基苯基)。雜環基可經取代或未經取代。

【0145】 如本文中所未使用，「雜環基烷基」係指-(伸烷基)-R基團，其中R為如上文所定義之雜環基。實例包括(但不限於)甲基吡咯啶基及甲基哌啶基。雜環基烷基亦可稱為例如(C₁-C₆烷基)-雜環基。雜環基烷基可經取代或未經取代。

【0146】 如本文中所未使用，「烷氧基」係指式-OR，其中R為如上

文所定義之烷基。烷氧基之非限制性清單為甲氧基、乙氧基、正丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基及第三丁氧基。烷氧基可經取代或未經取代。

【0147】 如本文中所未使用，「烷氧基烷基」係指經一個或兩個如上文所定義之烷氧基取代的如上文所定義之烷基。實例包括(但不限於)甲氧基乙基、乙氧基乙基及甲氧基丙基。烷氧基烷基可經取代或未經取代。

【0148】 如本文中所未使用，「醯基」係指經由如本文中所未定義之羰基連接作為取代基的如上文所定義之氫、烷基、烯基、炔基或芳基。實例包括甲醯基、乙醯基、苯甲醯基及丙烯基，較佳醯基為C₁-C₆烷基羰基。醯基可經取代或未經取代。

【0149】 如本文所用，「羥基烷基」係指其中一或多個氫原子經羥基置換之烷基。例示性羥基烷基包括(但不限於) 2-羥基乙基、3-羥基丙基、2-羥基丙基及2,2-二羥基乙基。羥基烷基可經取代或未經取代。

【0150】 如本文中所未使用，「鹵烷基」係指其中一或多個氫原子經鹵素置換之烷基(例如，單鹵烷基、二鹵烷基及三鹵烷基)。此類基團包括(但不限於)氯甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基及1-氯-2-氟甲基、2-氟異丁基。鹵烷基可經取代或未經取代。

【0151】 如本文中所未使用，「鹵烷氧基」係指其中一或多個氫原子經鹵素置換之烷氧基(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、三氟甲氧基及1-氯-2-氟甲氧基、2-氟異丁氧基。鹵烷氧基可經取代或未經取代。

【0152】 如本文中所未使用，「芳基氧基」係指-OR，其中R為如上文所定義之芳基，諸如(但不限於)苯基。芳基氧基可經取代或未經取代。

【0153】術語「酯」係指「 $-C(=O)OR$ 」基團，其中R可為例如烷基、烯基、炔基、芳基、雜芳基、雜環基或環烷基。酯可經取代或未經取代。

【0154】如本文所使用之術語「未經取代之胺基」係指 $-NH_2$ 基團。

【0155】如本文所使用之術語「經取代之胺基」係指 $-NR_aR_b$ 基團，其中 R_a 及 R_b 獨立地選自如本文中所述之氫、烷基、芳基、雜芳基、環烷基、雜環基、芳烷基、雜芳烷基、環烷基烷基及雜環基烷基；且 R_a 及 R_b 中不超過一者可為氫。

【0156】如本文中所使用，術語「羥基」係指 $-OH$ 基團。

【0157】「氰基」係指「 $-CN$ 」基團。

【0158】「羰基」係指 $C=O$ 基團。

【0159】如本文中所用之術語「鹵素原子」或「鹵素」意謂元素週期表第7行之任一種放射穩定原子，諸如氟、氯、溴及碘。

【0160】在本文所描述之所有定義中，用於定義新術語之術語如本文中先前所定義。

【0161】在取代基數目未指定(例如鹵烷基)的情況下，可存在一或多個取代基。舉例而言，「鹵烷基」可包括相同或不同鹵素中之一或多者。作為另一實例，「 C_1-C_3 烷氧基苯基」可包括含有一個、兩個或三個原子之相同或不同烷氧基中之一或多者。

【0162】如本文中所使用，除非另外指明，否則關於任何保護基、胺基酸及其他化合物之縮寫均依據其常見用法、公認縮寫或IUPAC-IUB生物化學命名委員會(參見*Biochem.* 11:942-944 (1972))。

【0163】如本文中所使用之術語「保護基(protecting group/

protecting groups)」係指添加至分子中以防止分子中之現有基團經歷非所需之化學反應的任何原子或原子基團。保護基部分之實例描述於T. W. Greene及P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第3版 John Wiley & Sons, 1999；及J.F.W. McOmie, *Protective Groups in Organic Chemistry* Plenum Press, 1973中，此兩個文獻均出於揭示適合保護基之有限目的以引用之方式併入本文中。保護基部分可以一定方式選擇，以使得其對某些反應條件穩定且易在合宜階段使用此項技術已知之方法移除。保護基之非限制性清單包括苯甲基；經取代之苯甲基；烷基羰基(例如，第三丁氧羰基(BOC)、乙醯基或異丁醯基)；芳基烷基羰基(例如，苯甲氧羰基或苯甲醯基)；經取代之甲基醚(例如，甲氧基甲基醚)；經取代之乙醚；經取代之苯甲基醚；四氫吡喃基醚；矽烷基醚(例如，三甲基矽烷基、三乙基矽烷基、三異丙基矽烷基、第三丁基二甲基矽烷基或第三丁基二苯基矽烷基)；酯(例如，苯甲酸酯)；碳酸酯(例如，甲氧基甲基碳酸酯)；磺酸酯(例如，甲苯磺酸酯或甲磺酸酯)；非環狀縮酮(例如，二甲基縮醛)；環狀縮酮(例如，1,3-二噁烷或1,3-二氧雜環戊烷)；非環狀縮醛；環狀縮醛；非環狀半縮醛；環狀半縮醛；環狀二硫縮酮(例如，1,3-二噻烷或1,3-二硫雜環戊烷)；及三芳基甲基(例如，三苯甲基；單甲氧基三苯甲基(MMTr)；4,4'-二甲氧基三苯甲基(DMTr)；或4,4',4''-三甲氧基三苯甲基(TMTr))。

【0164】如本文中所使用之「離去基」係指在化學反應中能夠由另一原子或部分取代之任何原子或部分。更特定言之，在一些實施例中，「離去基」係指在親核取代反應中經取代之原子或部分。在一些實施例中，「離去基」為作為強酸之共軛鹼之任何原子或部分。適合離去基之實

例包括(但不限於)甲苯磺酸酯及鹵素。離去基之非限制性特徵及實例可在例如 *Organic Chemistry*, 第二版, Francis Carey (1992), 第328-331頁; *Introduction to Organic Chemistry*, 第二版, Andrew Streitwieser 及 Clayton Heathcock (1981), 第169-171頁; 及 *Organic Chemistry*, 第五版, John McMurry (2000), 第398頁及第408頁中找到; 以上所有者出於揭示離去基之特徵及實例之有限目的以引用之方式併入本文中。

【0165】如本文中所使用之術語「醫藥學上可接受之鹽」為廣義術語，且應給予其就一般熟習此項技術者而言一般且慣用之含義(且不限於特殊或定製含義)，且係指(但不限於)不對所投與之有機體引起顯著刺激且不消除化合物之生物活性及特性之化合物之鹽。在一些實施例中，鹽為化合物之酸加成鹽。醫藥鹽可藉由使化合物與諸如氫鹵酸(例如HCl或HBr)、 H_2SO_4 、 HNO_3 及 H_3PO_4 之無機酸反應而獲得。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、AcOH、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、丙二酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、三氟乙酸、苯甲酸、肉桂酸、杏仁酸、丁二酸、乳酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、抗壞血酸、菸鹼酸、甲磺酸、乙磺酸、對甲苯磺酸、柳酸、硬脂酸、黏康酸、丁酸、苯乙酸、苯基丁酸、丙戊酸、1,2-乙二磺酸、2-羥基乙磺酸、苯磺酸、2-萘磺酸或萘磺酸。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、鹼金屬鹽(諸如Li、Na或K鹽)、鹼土金屬鹽(諸如Ca、Mg或Al鹽)、有機鹼之鹽(諸如二環己胺、N-甲基-D-還原葡萄糖胺、參(羥甲基)甲胺、 C_1 - C_7 烷胺、環己胺、二環己胺、三乙醇胺、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、緩血酸胺及與胺基酸(諸如精胺酸及離胺酸)之鹽); 或無機鹼之鹽，諸如 $Al(OH)_3$ 、 $Ca(OH)_2$ 、

KOH、 Na_2CO_3 、NaOH或其類似者。

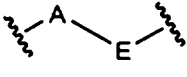
【0166】 一些實施例提供式(II)之醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，該鹽選自由鹽酸鹽、硫酸鹽、半硫酸鹽、乙酸鹽、反丁烯二酸鹽、蘋果酸鹽及檸檬酸鹽組成之群。

【0167】 如本文所用之術語「溶劑合物」為廣義術語，且應給予其就一般熟習此項技術者而言一般且慣用之含義(且不限於特殊或定製含義)，且係指(但不限於)與化合物以包括(但不限於) 0.5:1、1:1或2:1之可再現莫耳比混合之溶劑。因此，術語「醫藥學上可接受之溶劑合物」係指一種溶劑合物，其中溶劑為不對所投向之有機體引起顯著刺激且不消除化合物之生物活性之溶劑。

【0168】 一些實施例提供式(I)之溶劑合物。在一些實施例中，溶劑合物中之溶劑係選自水、乙醇及丙酮或其組合。

【0169】 應理解，在本文中所描述、具有一或多個對掌性中心之任何化合物中，若不明確指定絕對立體化學，則各中心可獨立地具有R組態或S組態或其混合物。因此，本文所提供之化合物可為對映異構性純、對映異構性增濃的，或可為立體異構混合物，且包括所有非對映異構及對映異構形式。此外，應理解，在本文所描述之具有一或多個產生可定義為E或Z之幾何異構體的雙鍵之任何化合物中，各雙鍵可獨立地為E或Z或其混合物。必要時藉由諸如立體選擇性合成及/或藉由對掌性層析管柱分離立體異構體之方法獲得立體異構體。同樣，應理解，在任何所述化合物中，所有互變異構形式亦均意欲包括在內。

【0170】 除非另外規定，否則每當取代基描繪為二基團(亦即與分子之其餘部分具有兩個連接點)時，應理解，取代基可以任何方向構形連

接。因此，舉例而言，描繪為-AE-或  之取代基包括經定向使得 A 在分子之最左連接點處連接之取代基以及 A 在分子之最右連接點處連接的情形。

【0171】 應理解，當本文所揭示之化合物具有未填充價時，則該等價欲經氫及/或氬填充。

【0172】 應理解，本文所描述之化合物可同位素地或藉由另一方法，包括(但不限於)使用發色團或螢光部分、生物發光標籤或化學發光標籤來標記。用諸如氬之同位素取代可獲得某些由更大代謝穩定性產生之治療優勢，諸如增加之活體內半衰期或降低之劑量需求。化合物結構中所呈現之每一化學元素可包括該元素之任何同位素。舉例而言，在化合物結構中，氫原子可明確揭示或理解為存在於該化合物中。在可存在氫原子之化合物之任何位置處，氫原子可為氫之任何同位素，包括(但不限於)氫-1 (氬)、氫-2 (氬)及氫-3 (氬)。由此，除非上下文另外明確指示，否則本文中提及之化合物涵蓋所有可能的同位素形式。

【0173】 應理解，本文中所描述之方法及調配物包括使用較佳實施例化合物之鹽、溶劑合物、水合物及構象異構體，以及此等化合物之具有相同類型活性之代謝物及活性代謝物。構象異構體為作為構形異構體之結構。構形異構為分子具有相同結構式但原子圍繞旋轉鍵之構形(構象異構體)不同的現象。在特定實施例中，本文所述之化合物以用醫藥學上可接受之溶劑(諸如水、乙醇或其類似物)溶劑化之形式存在。在其他實施例中，本文所述之化合物以非溶劑化形式存在。溶劑合物含有化學計量或非化學計量之量的溶劑，且可在結晶過程中與醫藥學上可接受之溶劑(諸如水、乙醇或其類似物)形成。當溶劑為水時形成水合物，或當溶劑為醇時

形成醇化物。另外，本文所提供之化合物可以非溶劑化以及溶劑化形式存在。一般而言，出於本文所提供之化合物及方法之目的，溶劑化形式視為等效於非溶劑化形式。式(I)化合物亦可以例如非晶形式、經研磨形式及奈米粒子形式提供。

【0174】 同樣，應理解，本文所描述之化合物，諸如較佳實施例之化合物包括本文所述之任一形式之化合物(例如，醫藥學上可接受之鹽、結晶形式、非晶形式、溶劑化形式、對映異構形式、互變異構形式及其類似形式)。

給藥方案

【0175】 在一些實施例中，每日投與約1 mg至約5 g式(I)化合物。在一些實施例中，每日投與約2 mg至約2 g式(I)化合物。在一些實施例中，每日投與之式(I)化合物之量為或約為5 mg至1 g；10 mg至800 mg；20 mg至600 mg；30 mg至400 mg；40 mg至200 mg；50 mg至100 mg；或其間之任何量。

【0176】 在一些實施例中，每週投與約1 mg至約5 g式(I)化合物。在一些實施例中，每週投與約2 mg至約2 g式(I)化合物。在一些實施例中，每週投與之式(I)化合物之量為或約為5 mg至1 g；10 mg至800 mg；20 mg至600 mg；30 mg至400 mg；40 mg至200 mg；50 mg至100 mg；或其間之任何量。

【0177】 在一些實施例中，各治療週期投與約1 mg至約5 g式(I)化合物。在一些實施例中，各治療週期投與約2 mg至約2 g式(I)化合物。在一些實施例中，各治療週期投與之式(I)化合物之量為或約為5 mg至1 g；10 mg至800 mg；20 mg至600 mg；30 mg至400 mg；40 mg至200 mg；

50 mg至100 mg；或其間之任何量。

【0178】 在一些實施例中，至少每天一次、每天兩次、每天三次或每天四次投與式(I)化合物。在一些實施例中，至少每週一次、每週兩次、每週三次或每週四次投與式(I)化合物。在一些實施例中，各治療週期持續1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天或其間之任何時間。在一些實施例中，各治療週期在式(I)化合物之投與之間具有至少1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天或14天。

【0179】 在一些實施例中，式(I)化合物在約10分鐘、約20分鐘、約30分鐘、約1小時、約1.5小時、約2小時、約2.5小時、約3小時、約3.5小時、約4小時或其間之任何時間內經靜脈內提供。

實例

【0180】 其他實施例進一步詳細揭示於以下實例中，該等實例不意欲以任何方式限制申請專利範圍之範疇。

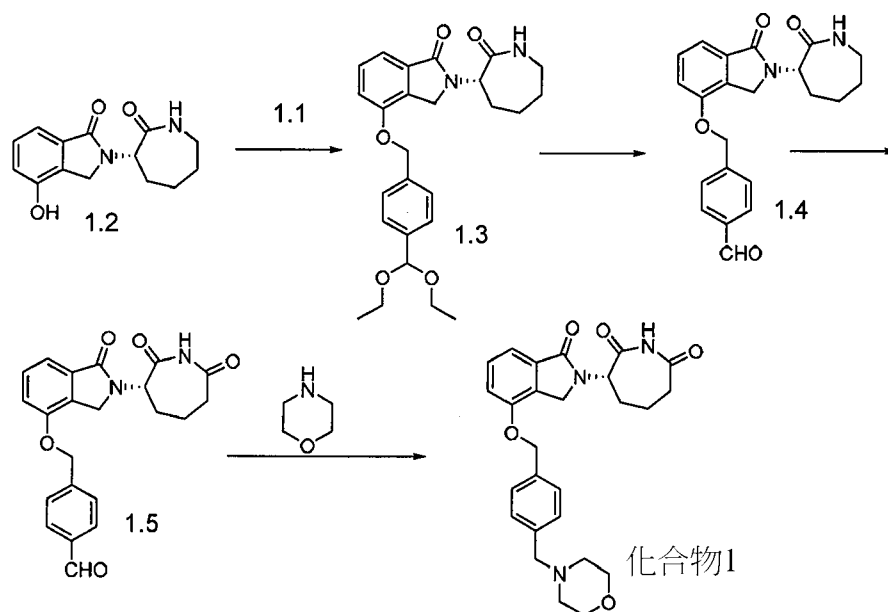
【0181】 本文所揭示之化合物之表徵藉由Bruker AV-500及DRX-500 NMR光譜儀及Perkin Elmer PE-SCIEX API-150質譜儀進行。

【0182】 在本文中所描述之合成過程中，「處理及純化」係指在萃取水相之後合併有機層、用鹽水洗滌、經由 Na_2SO_4 乾燥、濾波、濃縮且使用指定溶劑系統藉由矽膠層析進行純化。處理及純化亦可包括在用鹽水洗滌前用10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液/飽和 NaHCO_3 水溶液(1:1)進行之視情況存在之洗滌步驟。

實例1

化合物1：(S)-3-(4-((4-((N-嗎啉基)甲基)苯甲基)氧基)-1-側氧基異吡啶啉

-2-基)氮雜環庚烷-2,7-二酮



【0183】 在0℃下向4-(二乙氧基甲基)苯甲醛(2.43 g, 11.67 mmol)於MeOH (40 mL)中之溶液中添加NaBH₄ (886.7 mg, 23.34 mmol)。將懸浮液在RT下攪拌3小時。隨後移除溶劑，且殘餘物用水稀釋並用DCM萃取。合併之有機層經Na₂SO₄乾燥、過濾、濃縮，且用EtOAc/石油醚(10%至23%)藉由矽膠層析純化殘餘物，得到呈無色油狀物之(4-(二乙氧基甲基)苯基)甲醇1.1 (2.21 g, 90%產率)。MS (ESI) *m/z* 165.1 [M-42]⁺。

【0184】 在0℃下向化合物1.2 (323 mg, 1.24 mmol)於THF (20 mL)中之溶液中添加1.1 (326.5 mg, 1.55 mmol)，接著添加PPh₃ (650.4 mg, 2.48 mmol)。逐滴添加DEAD (431.9 mg, 2.48 mmol)於THF (1 mL)中之溶液，且將懸浮液在RT下攪拌16小時。移除溶劑，且使用EtOAc/石油醚(40%至100%)藉由矽膠層析純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物1.3 (373 mg, 66.7%產率)。MS (ESI) *m/z* 407.1 [M-45]⁺。

【0185】 在RT下向化合物1.3 (473 mg, 1.05 mmol)於THF (10 mL)中之溶液中添加4 M HCl (1.31 mL)，且將反應物在RT下攪拌30分

第 87 頁(發明說明書)

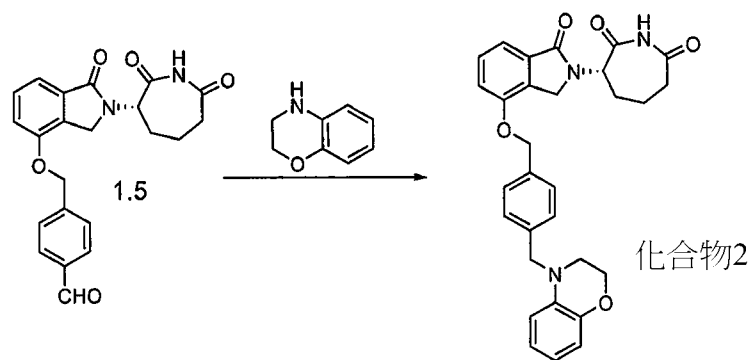
鐘。移除溶劑，且將殘餘物在真空下乾燥，得到呈白色固體狀之化合物 1.4 (397 mg, 100%產率)。MS (ESI) m/z 379.1 $[M+1]^+$ 。

【0186】向化合物 1.4 (396.9 mg, 1.05 mmol) 於氟苯/DMSO (30 mL/5 mL, 1滴水/DMSO) 中之溶液中添加戴斯-馬丁(Dess-Martin)試劑 (1.12 g, 2.63 mmol)。將懸浮液在 80°C 下加熱 18 小時。添加額外戴斯-馬丁試劑 (550 mg)，且將混合物在 80°C 下加熱 5 小時。將混合物冷卻至 RT 並過濾。將濾液添加至飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液中。將懸浮液在 0°C 下攪拌 5 分鐘，隨後用 DCM 萃取。使用 EtOAc/石油醚 (40-100%) 藉由矽膠層析處理並純化，得到呈白色固體狀之化合物 1.5 (184 mg, 45%產率)。MS (ESI) m/z 393.1 $[M+1]^+$ 。

【0187】向化合物 1.5 (76 mg, 0.194 mmol) 於 DCM (10 mL) 中之溶液中添加嗎啉 (25.3 mg, 0.291 mmol)，接著添加 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (82.3 mg, 0.384 mmol)。將混合物在 RT 下攪拌 48 小時，濃縮，使用 EtOAc 藉由製備型 TLC 純化，隨後藉由製備型 HPLC (5 μM C18 管柱, 0.1% TFA/ H_2O , 0.1% TFA/ACN, 5%-95% 0.1% TFA/ACN) 進一步純化，得到呈白色固體狀之化合物 1 (30.7 mg, 21.7%產率)。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 10.70 (s, 1 H), 7.49-7.45 (m, 3H), 7.35-7.31 (m, 4H), 5.24-5.21 (m, 3H), 4.47 (s, 2H), 3.57 (s, 4H), 3.47 (s, 2H), 3.08 (t, $J = 11.2$ Hz, 1 H), 2.59-2.54 (m, 1H), 2.35 (s, 5H), 2.12-1.97 (m, 2H), 1.86-1.74 (m, 1H)。MS (ESI) m/z 464.1 $[M+H]^+$ 。

實例 2

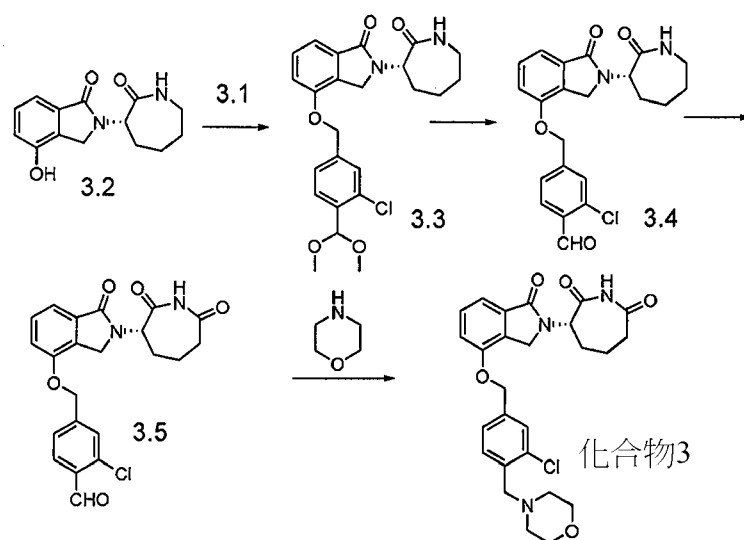
化合物 2：(S)-3-(4-((4-((2,3-二氫-4H-苯并[b][1,4]噁嗪-4-基)甲基)苯甲基)氧基)-1-側氧基異吡啶啉-2-基)氮雜環庚烷-2,7-二酮



【0188】 在RT下向化合物1.5 (90 mg, 0.229 mmol)於AcOH (4 mL)中之溶液中添加3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪(46.5 mg, 0.344 mmol), 接著添加NaBH(OAc)₃ (145.6 mg, 0.687 mmol)。將混合物在RT下攪拌3小時, 移除溶劑, 且殘餘物使用EtOAc/石油醚(1:2)藉由製備型TLC純化, 隨後藉由如先前所描述之製備型HPLC進一步純化, 得到呈白色固體狀之化合物2 (45.0 mg, 39%產率)。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ: 10.69 (s, 1 H), 7.49-7.45 (m, 3H), 7.35-7.31 (m, 4H), 6.70-6.63 (m, 3H), 6.51 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.23 -5.19 (m, 3H), 4.47 (d, *J* = 8.8 Hz, 4H), 4.21 (t, *J* = 3.6 Hz, 2H), 3.39-3.35 (m, 2H), 3.06 (t, *J* = 13.2 Hz, 1 H), 2.57 (d, *J* = 18.0 Hz, 1H), 2.36-2.29 (m, 1H), 2.09-1.99 (m, 2H), 1.85-1.74 (m, 1H)。MS (ESI) *m/z* 512.2 [M+H]⁺。

實例3

化合物3: ((S)-3-(4-((3-氯-4-((N-嗎啉基)甲基)苯甲基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)氮雜環庚烷-2,7-二酮



【0189】在RT下向3-氯-4-甲醯基苯甲酸甲酯(500 mg, 2.52 mmol)於甲醇(10 mL)中之溶液中添加2,2-二甲氧基丙烷(393.6 mg, 3.78 mmol), 接著添加p-TsOH (48 mg, 0.252 mmol)。將混合物回流16小時, 移除溶劑, 殘餘物用EtOAc (10 mL)稀釋、用飽和NaHCO₃水溶液洗滌、經Na₂SO₄乾燥、過濾且濃縮, 得到呈黃色油狀物之3-氯-4-(二甲氧基甲基)苯甲酸甲酯(540 mg, 87.8%產率)。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ 7.94 (s, 2 H), 7.71 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.60 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.31 (d, *J* = 0.9 Hz, 6H)。

【0190】在0°C下向3-氯-4-(二甲氧基甲基)苯甲酸甲酯(480 mg, 2.05 mmol)於THF (20 mL)中之溶液中添加LiAlH₄ (3.074 mL, 1 M於THF中)。將懸浮液在RT下攪拌2小時。向反應物中緩慢添加水(1 mL), 隨後添加10% NaOH (2 mL), 接著添加水(1 mL)。過濾懸浮液, 且用EtOAc萃取濾液。合併之有機層經Na₂SO₄乾燥、過濾且濃縮, 得到呈黃色油狀物之粗產物(3-氯-4-(二甲氧基甲基)苯基)甲醇3.1 (380 mg), 其不經進一步純化即直接用於下一步驟中。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.60 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H), 7.39 (s, 1H), 7.26 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.63 (s, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.38 (d, *J* = 0.9 Hz, 6H)。

【0191】 在0℃下向化合物3.1 (264 mg, 1.22 mmol)於THF (15 mL)中之溶液中添加化合物3.2 (260 mg, 1.0 mmol), 接著添加PPh₃ (524.6 mg, 2.0 mmol)。逐滴添加DEAD (348.3 mg, 2.0 mmol)於THF (1 mL)中之溶液, 且將懸浮液在RT下攪拌16小時。移除溶劑, 且用EtOAc/石油醚(40%至100%)藉由矽膠層析純化殘餘物, 得到呈白色固體狀之化合物3.3 (262 mg, 39%產率)。MS (ESI) *m/z* 427.1 [M-31]⁺。

【0192】 在RT下向化合物3.3 (262 mg, 0.572 mmol)於THF (10 mL)中之溶液中添加4 M HCl (0.72 mL)。將反應物在RT下攪拌1小時。移除溶劑, 且將殘餘物在真空下乾燥, 得到呈白色固體狀之化合物3.4 (235.7 mg, 100%產率)。MS (ESI) *m/z* 413.0 [M+1]⁺。

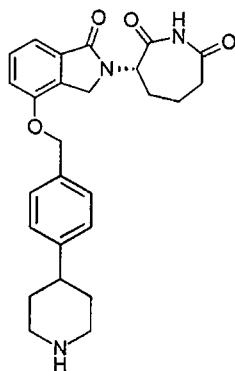
【0193】 向化合物3.4 (235.7 mg, 0.572 mmol)於氟苯/DMSO (30 mL/5 mL, 1滴水/DMSO)中之溶液中添加戴斯-馬丁試劑(607 mg, 1.43 mmol)。將懸浮液在80℃下加熱18小時, 隨後冷卻至RT。添加額外戴斯-馬丁試劑(303 mg), 且將混合物在80℃下加熱5小時並冷卻至RT。過濾懸浮液, 且將濾液添加至飽和Na₂S₂O₃水溶液(30 mL)中。將懸浮液在0℃下攪拌5分鐘, 隨後用DCM萃取。使用EtOAc/石油醚(20%至80%)藉由矽膠層析處理並純化, 得到呈白色固體狀之化合物3.5 (72 mg, 30%產率)。MS (ESI) *m/z* 427.0 [M+1]⁺。

【0194】 在RT下向化合物3.5 (54 mg, 0.127 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液中添加嗎啉(22.1 mg, 0.254 mmol), 接著添加NaBH(OAc)₃ (80.8 mg, 0.38 mmol)。在RT下將混合物攪拌24小時。移除溶劑, 且殘餘物使用EtOAc/石油醚(2:1)藉由製備型TLC純化, 隨後藉由如先前所描述之製備型HPLC純化, 得到呈白色固體狀之化合物3 (19.9 mg, 32%產

率)。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 10.70 (s, 1 H), 7.57 (s, 1H), 7.53-7.45 (m, 3H), 7.33 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 5.27 (s, 2H), 5.20 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.59-3.56 (m, 6H), 3.11-3.03 (m, 1H), 2.58 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 2.42 (s, 4H), 2.38-2.33 (m, 1H), 2.14-1.99 (m, 2H), 1.86-1.76 (m, 1H)。MS (ESI) *m/z* 498.1 [M+H]⁺。

實例4

化合物4：(S)-3-(4-{[對(4-哌啶基)苯基]甲氧基}-2-異吲哚啉鹽基)-2,7-氮雜環庚烷二酮



【0195】在RT下向4-碘苯甲酸乙酯(750 mg, 2.72 mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-5,6-二氫吡啶-1(2*H*)-甲酸第三丁酯(923 mg, 2.99 mmol)於DMF (50 mL)中之溶液中添加[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈣(II) (400 mg)及K₂CO₃ (1.12 g, 8.16 mmol)。將懸浮液在85 °C下攪拌16小時。經由矽藻土墊過濾混合物。將濾液用水稀釋，且用EtOAc萃取。用石油醚/EtOAc (8:1)處理並純化，得到呈白色固體狀之1,2,3,6-四氫-[1,1'-聯苯基]-4,4'-二甲酸4-第三丁酯4'-乙酯(720 mg, 80%產率)。

【0196】在RT下向1,2,3,6-四氫-[1,1'-聯苯基]-4,4'-二甲酸4-第三丁酯4'-乙酯(720 mg, 2.18 mmol)於EtOH (20 mL)中之溶液中添加鈣/活性碳(80 mg)。將混合物在RT下攪拌3小時。經由矽藻土墊過濾混合物且濃

縮濾液，得到粗產物，將該粗產物藉由矽膠層析純化、用石油醚/EtOAc (7:1)溶離，得到呈無色油狀物之4-(4-(第三丁氧基羰基)環己基)苯甲酸乙酯(680 mg，93%產率)。

【0197】 在0°C下向4-(4-(第三丁氧基羰基)環己基)苯甲酸乙酯(680 mg，2.04 mmol)於THF (15 mL)中之溶液中逐滴添加LAH (1.0 M於THF中，1.63 mL，4.08 mmol)。將混合物在RT下攪拌2小時。將反應物用Na₂SO₄十水合物(5.0 g)淬滅。在RT下攪拌1小時後，將混合物過濾，濃縮，且藉由矽膠層析純化、用MeOH/DCM (3%)溶離，得到呈白色固體狀之4-(4-(羥甲基)苯基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(410 mg，69%產率)。

【0198】 在0°C下向4-(4-(羥甲基)苯基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(186 mg，0.64 mmol)、(S)-4-羥基-2-(2-側氧基氮雜環庚烷-3-基)異吲哚啉-1-酮(200 mg，0.51 mmol)、三苯膦(524 mg，1.024 mmol)於THF (10 mL)中之溶液中逐滴添加DEAD (178 mg，1.024 mmol)。將混合物在RT下攪拌16小時，隨後濃縮，得到粗產物，藉由製備型HPLC (5 μM C18管柱，0.1% TFA/H₂O，0.1% TFA/ACN，5%-95% 0.1% TFA/ACN)純化該粗產物，得到呈白色固體狀之(S)-4-(4-(((1-側氧基-2-(2-側氧基氮雜環庚烷-3-基)異吲哚啉-4-基)氧基)甲基)苯基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(200 mg，56%產率)。MS (ESI) *m/z* 478.1 [M+H-^tBu]⁺。

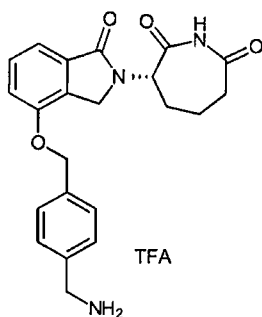
【0199】 在RT下向(S)-4-(4-(((1-側氧基-2-(2-側氧基氮雜環庚烷-3-基)異吲哚啉-4-基)氧基)甲基)苯基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(200 mg，0.375 mmol)於氟苯/DMSO (10 mL/1 mL，1滴水/DMSO)中之溶液中添加戴斯-馬丁試劑(397 mg，0.94 mmol)。將混合物加熱至80°C後保持18小時。隨後將混合物冷卻至0°C，且用飽和硫代硫酸鈉水溶液(25 mL)淬滅。在0°C

下攪拌15分鐘後，將混合物用DCM萃取。用EtOAc/石油醚(20%至80%)處理並純化，得到呈白色固體狀之(S)-4-(4-(((2-(2,7-二側氧基氮雜環庚烷-3-基)-1-側氧基異吡啶啉-4-基)氧基)甲基)苯基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(32 mg, 15%產率)。

【0200】 向(S)-4-(4-(((2-(2,7-二側氧基氮雜環庚烷-3-基)-1-側氧基異吡啶啉-4-基)氧基)甲基)苯基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(110 mg, 0.2 mmol)於DCM (4 mL)中之溶液中添加TFA (1 mL)。將混合物在RT下攪拌2小時，隨後添加飽和NaHCO₃溶液達至pH = 7，且將混合物用DCM萃取。合併之有機相經無水Na₂SO₄乾燥、過濾且濃縮，得到粗產物，藉由如先前所描述之製備型HPLC純化該粗產物，得到呈白色固體狀之化合物4 (2.5 mg, 6.2%產率)。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 10.71 (s, 1 H), 8.64 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.49 (m, 3H), 7.31 (m, 4H), 5.23 (m, 3H), 3.12 (s, 2H), 2.85 (m, 2H), 2.55 (m, 3H), 2.32 (m, 1H), 2.12 (m, 4H), 2.07 (m, 3H)。MS (ESI) *m/z* 448.0 [M+H]⁺。

實例5

化合物5：(S)-3-(4-[[對(胺基甲基)苯基]甲氧基]-2-異吡啶啉鹽基)-2,7-氮雜環庚烷二酮三氟乙酸



【0201】 在RT下向(3-(4-(((4-(((3-(*N*-(第三丁基)胺磺鹽基)苯基)胺基)-5-甲基嘧啶-2-基)胺基)苯氧基)丙基)胺基)甲酸第三丁酯(120 mg,

0.205 mmol)於DCM (8 mL)中之溶液中添加TFA (2 mL)。將混合物攪拌2小時。蒸發溶劑，得到3-((2-((4-(3-氨基丙氧基)苯基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)胺基)-*N*-(第三丁基)苯磺醯胺(102 mg，粗產物)，其不經進一步純化即直接用於下一步驟中。MS (ESI) m/z 485.1 [M+H]⁺。

【0202】 在RT下向(*S*)-4-羥基-2-(2-側氧基氮雜環庚烷-3-基)異吡啶啉-1-酮(700 mg，2.69 mmol)、4-(羥甲基)苯甲基胺基甲酸第三丁酯(804 mg，3.37 mmol)及三苯膦(1.41 g，5.38 mmol)於THF (10 mL)中之溶液中添加DEAD (938.7 mg，5.38 mmol)於THF (1 mL)中之溶液。將混合物在RT下攪拌16小時。蒸發溶劑，且將殘餘物藉由矽膠層析純化、用MeOH/DCM (0%至7%)溶離，得到呈白色固體狀之(*S*)-4-(((1-側氧基-2-(2-側氧基氮雜環庚烷-3-基)異吡啶啉-4-基)氧基)甲基)苯甲基胺基甲酸第三丁酯(674 mg，52%產率)。MS (ESI) m/z 480.2 [M+H]⁺。

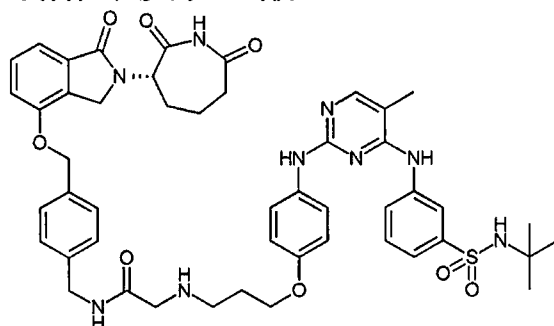
【0203】 在RT下向(*S*)-4-(((1-側氧基-2-(2-側氧基氮雜環庚烷-3-基)異吡啶啉-4-基)氧基)甲基)苯甲基胺基甲酸第三丁酯(674 mg，1.41 mmol)於氟苯/DMSO (30 mL/5 mL，1滴H₂O/DMSO)中之溶液中添加戴斯-馬丁試劑(1.49 g，3.52 mmol)。將混合物在80°C下攪拌16小時。將混合物冷卻至RT並過濾。將濾液添加至冷卻的飽和硫代硫酸鈉水溶液(30 mL)中，且在0°C下攪拌5分鐘，隨後用DCM萃取。用40%至100%之EtOAc/石油醚處理並純化，得到呈白色固體狀之(*S*)-4-(((2-(2,7-二側氧基氮雜環庚烷-3-基)-1-側氧基異吡啶啉-4-基)氧基)甲基)苯甲基胺基甲酸第三丁酯(320 mg，46%產率)。MS (ESI) m/z 494.2[M+H]⁺。

【0204】 在RT下向(*S*)-4-(((2-(2,7-二側氧基氮雜環庚烷-3-基)-1-側氧基異吡啶啉-4-基)氧基)甲基)苯甲基胺基甲酸第三丁酯(22 mg，0.0446

mmol)於DCM (2 mL)中之溶液中添加TFA (0.5 mL)。將混合物在RT下攪拌2小時。蒸發溶劑，得到所要產物，將其凍乾，得到呈白色固體狀之化合物5 (17.6 mg, 78%產率)。MS (ESI) m/z 394.1 $[M+1]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.71 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.55 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.48-7.45 (m, 3H), 7.33-7.30 (m, 2H), 5.30 (s, 2H), 5.23 (dd, $J = 4.8, 12.4$ Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.05 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.11-3.05 (m, 1H), 2.60-2.53 (m, 1H), 2.34-2.31 (m, 1H), 2.11-1.99 (m, 2H), 1.85-1.80 (m, 1H)。

實例6

化合物6：(S)-3-(4-{[對({2-[3-(對{5-甲基-4-[間(第三丁基胺基磺醯基)苯基胺基]-2-嘓啶基胺基}苯氧基)丙基胺基]乙醯基胺基}甲基)苯基]甲氧基}-2-異吡啶啉醯基)-2,7-氮雜環庚烷二酮



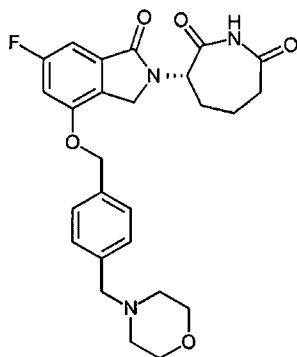
【0205】在RT下向(S)-3-(4-((4-(胺基甲基)苯甲基)氧基)-1-側氧基異吡啶啉-2-基)氮雜環庚烷-2,7-二酮(112 mg, 0.284 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液中添加TEA (24.2 mg, 0.175 mmol)，接著添加2-溴乙醯氯(45 mg, 0.284 mmol)。將混合物攪拌1小時。蒸發溶劑，且將殘餘物藉由矽膠層析純化、用20%至100%之EtOAc/石油醚溶離，得到呈白色固體狀之(S)-2-溴-N-(4-(((2-(2,7-二側氧基氮雜環庚烷-3-基)-1-側氧基異吡啶啉-4-基)氧基)甲基)苯甲基)乙醯胺(89 mg, 61%產率)。MS (ESI) m/z

514.1 [M+H]⁺。

【0206】 在RT下向(S)-2-溴-N-(4-(((2-(2,7-二側氧基氮雜環庚烷-3-基)-1-側氧基異吡啶啉-4-基)氧基)甲基)苯甲基)乙醯胺(45 mg, 0.0877 mmol)於DMF (5 mL)中之溶液中添加K₂CO₃ (24.2 mg, 0.175 mmol)，接著添加3-(((2-((4-(3-胺基丙氧基)苯基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)胺基)-N-(第三丁基)苯磺醯胺(45 mg, 0.0877 mmol)。將混合物在50°C下加熱2小時。蒸發溶劑，且藉由如先前所描述之製備型HPLC純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物6 (12.6 mg, 16%產率)。MS (ESI) *m/z* 917.7 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.71 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.55-7.41 (m, 9H), 7.31-7.27 (m, 4H), 6.77 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.23-5.18 (m, 3H), 4.44 (s, 2H), 4.31 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.96 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.09-3.01 (m, 2H), 2.74-2.67 (m, 2H), 2.58-2.53 (m, 2H), 2.32-2.26 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.04-1.97(m, 3H), 1.87-1.84 (m, 3H), 1.12 (s, 9H)。

實例7

化合物7：(S)-3-(6-氟-4-[[對((N-嗎啶基)甲基)苯基]甲氧基]-2-異吡啶啉醯基)-2,7-氮雜環庚烷二酮



【0207】 在RT下向5-氟-2-甲基苯甲酸(1.0 g, 6.5 mmol)於硫酸(8 mL)中之經冷卻(-15°C)溶液中逐滴添加硝酸(0.44 mL)。將混合物攪拌1小

時，隨後升溫至0°C，攪拌1小時。將混合物緩慢倒入冰水中且用EtOAc萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌、經無水Na₂SO₄乾燥、過濾且濃縮，得到5-氟-2-甲基-3-硝基苯甲酸(830 mg，粗產物)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。

【0208】 在0°C下向5-氟-2-甲基-3-硝基苯甲酸(830 mg粗產物)於MeOH (8 mL)中之溶液中逐滴添加亞硫醯氯(1 mL)。隨後將混合物加熱至回流3小時。蒸發溶劑，得到粗產物，使用石油醚/EtOAc (100:1至50:1)藉由矽膠層析純化該粗產物，得到呈黃色固體狀之5-氟-2-甲基-3-硝基苯甲酸甲酯(530 mg，59%產率)。

【0209】 在RT下向5-氟-2-甲基-3-硝基苯甲酸甲酯(530 mg，2.66 mmol)於MeOH (6 mL)中之溶液中添加Pd/C (400 mg)。將懸浮液在RT下、在H₂下攪拌3小時。經由矽藻土墊過濾懸浮液，且濃縮濾液，得到3-胺基-5-氟-2-甲基苯甲酸甲酯(420 mg，粗產物)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。

【0210】 在0°C下向含3-胺基-5-氟-2-甲基苯甲酸甲酯(420 mg，2.28 mmol)之水中逐滴添加硫酸(5 mL)，接著添加硝酸鈉(165 mg，2.39 mmol，2.5 mL於水中)。在0°C下攪拌2.5小時後，在100°C下將混合物逐滴添加至硫酸(50%於水中)中後保持20分鐘，隨後將混合物冷卻至RT且用EtOAc萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌、經無水Na₂SO₄乾燥、過濾且濃縮，得到5-氟-3-羥基-2-甲基苯甲酸甲酯，其不經進一步純化即用於下一步驟中。

【0211】 在0°C下向5-氟-3-羥基-2-甲基苯甲酸甲酯(320 mg，1.74 mmol)於DMF (6 mL)中之溶液中添加氫化鈉(60%，84 mg，2.1 mmol)。

將混合物在此溫度下攪拌15分鐘，隨後添加碘甲烷。在0°C下攪拌15分鐘後，將混合物升溫至RT且攪拌1小時。將反應物用水淬滅且用第三丁基甲基醚萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌、經無水Na₂SO₄乾燥、過濾且濃縮，得到5-氟-3-甲氧基-2-甲基苯甲酸甲酯(327 mg粗產物)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。

【0212】 在RT下向5-氟-3-甲氧基-2-甲基苯甲酸甲酯(5.4 g, 30.8 mmol)於四氯化碳(40 mL)中之溶液中添加NBS (8.2 g, 46.3 mmol)及2,2'-偶氮雙(2-甲基丙腈) (2.0 mg, 12.3 mmol)。將混合物回流隔夜，蒸發溶劑，且藉由矽膠層析(石油醚/EtOAc, 100:1至20:1)純化粗產物，得到呈白色固體狀之2-(溴甲基)-5-氟-3-甲氧基苯甲酸甲酯(4.6 g, 59%產率)。

【0213】 向(*S*)-3-胺基氮雜環庚烷-2-酮(56 mg, 0.43 mmol)及TEA (72 mg, 0.72 mmol)於DMF (2 mL)中之溶液中添加2-(溴甲基)-5-氟-3-甲氧基苯甲酸甲酯(100 mg, 0.36 mmol)於DMF (2 mL)中之溶液。將混合物在50°C下攪拌3小時，濃縮，且用EtOAc洗滌，得到呈白色固體狀之(*S*)-6-氟-4-甲氧基-2-(2-側氧基氮雜環庚烷-3-基)異吲哚啉-1-酮(100 mg, 95%產率)。MS (ESI) *m/z* 293.0 [M+H]⁺。

【0214】 在0°C下向(*S*)-6-氟-4-甲氧基-2-(2-側氧基氮雜環庚烷-3-基)異吲哚啉-1-酮(100 mg, 0.34 mmol)於DCM (6 mL)中之溶液中添加三溴化硼(515 mg, 2.05 mmol於2 mL DCM中)。在此溫度下攪拌15分鐘後，將混合物升溫至RT且攪拌3小時。將反應物在0°C下用水淬滅，濃縮，且藉由矽膠層析(DCM/MeOH, 100:1至20:1)純化，得到呈白色固體狀之(*S*)-6-氟-4-羥基-2-(2-側氧基氮雜環庚烷-3-基)異吲哚啉-1-酮(20

mg, 21%產率)。MS (ESI) m/z 279.0 $[M+H]^+$ 。

【0215】在0°C下向(*S*)-6-氟-4-羥基-2-(2-側氧基氮雜環庚烷-3-基)異吲哚啉-1-酮(250 mg, 0.90 mmol)及(4-(二乙氧基甲基)苯基)MeOH (284 mg, 1.35 mmol)、三苯膦(472 mg, 1.8 mmol)於THF (2.5 mL)中之溶液中添加DEAD (373 mg, 1.80 mmol)。將混合物攪拌15分鐘，升溫至RT並攪拌1小時，蒸發溶劑，且藉由矽膠層析(DCM/MeOH, 100:1至50:1)純化粗產物，得到呈白色固體狀之(*S*)-4-((4-(二乙氧基甲基)苯基)氧基)-6-氟-2-(2-側氧基氮雜環庚烷-3-基)異吲哚啉-1-酮(310 mg, 73%產率)。

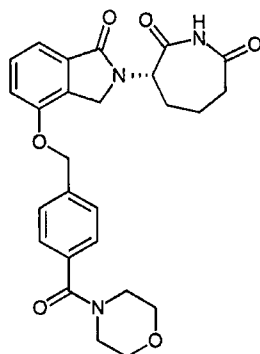
【0216】向(*S*)-4-((4-(二乙氧基甲基)苯基)氧基)-6-氟-2-(2-側氧基氮雜環庚烷-3-基)異吲哚啉-1-酮(120 mg, 0.303 mmol)於氟苯/DMSO (24 mL/6 mL)中之溶液中添加戴斯-馬丁高碘烷試劑(321.3 mg, 0.758 mmol)。將混合物在80°C下攪拌16小時。在冷卻至RT之後，添加戴斯-馬丁試劑(160 mg)。將懸浮液加熱至80°C後保持另外16小時。在冷卻至RT之後，將反應物用飽和硫代硫酸鈉水溶液(15 mL)淬滅並攪拌5分鐘。所得混合物用DCM萃取。用10%至69%之EtOAc/石油醚處理並純化，得到呈白色固體狀之(*S*)-4-(((2-(2,7-二側氧基氮雜環庚烷-3-基)-6-氟-1-側氧基異吲哚啉-4-基)氧基)甲基)苯甲醛(45 mg, 36%產率)。MS (ESI) m/z 411.1 $[M+H]^+$ 。

【0217】在RT下向(*S*)-4-(((2-(2,7-二側氧基氮雜環庚烷-3-基)-6-氟-1-側氧基異吲哚啉-4-基)氧基)甲基)苯甲醛(30 mg, 0.076 mmol)於DCM (4 mL)中之溶液中添加嗎啉(13 mg, 0.152 mmol)，接著添加三乙醯氧基硼氫化鈉(32 mg, 0.152 mmol)。將混合物在RT下攪拌16小時，隨後蒸發

溶劑。藉由製備型TLC (EtOAc)純化殘餘物，得到粗產物，藉由如先前所描述之製備型HPLC純化該粗產物，得到呈白色固體狀之化合物7 (5.5 mg, 15%產率)。MS (ESI) m/z 481.8 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.72 (s, 1H), 7.45 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.32-5.19 (m, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 3.57 (s, 4H), 3.47 (s, 2H), 3.21-3.06 (m, 1H), 2.59-2.57 (m, 1H), 2.34 (s, 5H), 2.02-1.96 (m, 2H), 1.82-1.75 (m, 1H)。

實例8

化合物8：(S)-3-{4-[(對(N-嗎啉基)羰基苯基)甲氧基]-2-異吡啶啞基}-2,7-氮雜環庚烷二酮



【0218】向4-(羥甲基)苯甲酸(500 mg, 3.28 mmol)於DMF (5 mL)中之溶液中添加嗎啉(326 mg, 3.94 mmol)，接著添加HOBt (678.9 mg, 4.92 mmol)、EDAC·HCl (944 mg, 4.92 mmol)及DIEA (846.2 mg, 6.56 mmol)。將混合物在RT下攪拌16小時。將反應物用水(5 mL)稀釋，且用DCM萃取。用30%至90%之EtOAc/石油醚處理並純化，得到呈無色油狀物之(4-(羥甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮(520 mg, 72%產率)。MS (ESI) m/z 221.1 $[M+H]^+$ 。

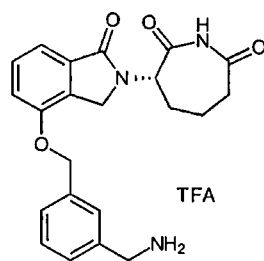
【0219】在0°C下向(S)-4-羥基-2-(2-側氧基氮雜環庚烷-3-基)異吡啶

啉-1-酮(100 mg, 0.385 mmol)、(4-(羥甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮(85 mg, 1.55 mmol)及三苯膦(201 mg, 0.77 mmol)於THF (3 mL)中之溶液中逐滴添加DEAD (134 mg, 0.77 mmol)於THF (1 mL)中之溶液。將混合物在RT下攪拌16小時。蒸發溶劑，且藉由製備型TLC (EtOAc)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之(S)-4-((4-(嗎啉-4-羰基)苯甲基)氧基)-2-(2-側氧基氮雜環庚烷-3-基)異吲哚啉-1-酮(135 mg, 76%產率)。MS (ESI) $m/z = 333.1 [M+1]^+$ 。

【0220】向(S)-4-((4-(嗎啉-4-羰基)苯甲基)氧基)-2-(2-側氧基氮雜環庚烷-3-基)異吲哚啉-1-酮(135 mg, 0.292 mmol)於氟苯/DMSO (12 mL/2 mL, 1滴H₂O/DMSO)中之溶液中添加戴斯-馬丁高碘烷(309.6 mg, 0.73 mmol)。將懸浮液在80°C下攪拌隔夜，冷卻至RT，過濾，且將濾液添加至飽和硫代硫酸鈉水溶液(10 mL)中。在0°C下攪拌5分鐘後，將混合物用DCM萃取。將合併之有機層用10%硫代硫酸鈉/飽和NaHCO₃ (1:1)及鹽水洗滌、經無水Na₂SO₄乾燥、過濾且濃縮，得到粗產物，藉由製備型TLC (EtOAc)純化該粗產物，得到呈白色固體狀之化合物8 (52.5 mg, 38%產率)。MS (ESI) $m/z 333.1 [M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.68 (s, 1H), 7.57 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.51-7.44 (m, 3H), 7.33 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 5.31 (s, 2H), 5.23 (dd, $J = 5.2, 12.4$ Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.60 (s, 6H), 3.11-3.03 (m, 1H), 2.60-2.54 (m, 1H), 2.38-2.29 (m, 1H), 2.12-1.98 (m, 2H), 1.86-1.76 (m, 1H)。

實例9

化合物9：(S)-3-(4-[[間(胺基甲基)苯基]甲氧基]-2-異吲哚啉鹽基)-2,7-氮雜環庚烷二酮三氟乙酸



【0221】 在RT下向(S)-4-羥基-2-(2-側氧基氮雜環庚烷-3-基)異吲哚啉-1-酮(150 mg, 0.577 mmol)、3-(羥甲基)苯甲腈(154 mg, 1.15 mmol)及三苯膦(378 mg, 1.44 mmol)於THF (3.5 mL)中之溶液中添加DEAD (251 mg, 1.44 mmol)。將混合物攪拌30分鐘。蒸發溶劑，且藉由製備型TLC (DCM/MeOH, 100:1至30:1)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之(S)-3-(((1-側氧基-2-(2-側氧基氮雜環庚烷-3-基)異吲哚啉-4-基)氧基)甲基)苯甲腈(235 mg, 81%產率)。MS (ESI) m/z 376.2 [M+H]⁺。

【0222】 在RT下向(S)-3-(((1-側氧基-2-(2-側氧基氮雜環庚烷-3-基)異吲哚啉-4-基)氧基)甲基)苯甲腈(200 mg, 0.48 mmol)於氟苯/DMSO (15 mL/2 mL)中之溶液中添加戴斯-馬丁高碘烷(508 mg, 1.2 mmol)。將混合物加熱至80°C後保持隔夜，冷卻至RT，且添加20 mL飽和硫代硫酸鈉溶液，並且將混合物用DCM萃取。處理後得到粗產物，用第三丁基甲基醚洗滌該粗產物，得到呈白色固體狀之(S)-3-(((2-(2,7-二側氧基氮雜環庚烷-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-4-基)氧基)甲基)苯甲腈(120 mg, 58%產率)。MS (ESI) m/z 390.1 [M+H]⁺。

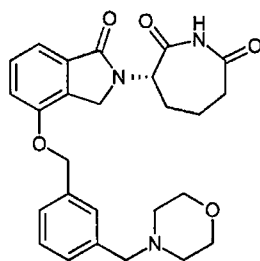
【0223】 在RT下向(S)-3-(((2-(2,7-二側氧基氮雜環庚烷-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-4-基)氧基)甲基)苯甲腈(130 mg, 0.334 mmol)於THF (8 mL)中之溶液中添加二碳酸二第三丁酯(146 mg, 0.668 mmol)及Raney Ni (60 mg)。除氣且用H₂沖洗後，將混合物在RT下攪拌隔夜。經由矽藻土墊過濾懸浮液。濃縮濾液且藉由製備型TLC (EtOAc)純化，得到呈白色固體

狀之(*S*)-3-(((2-(2,7-二側氧基氮雜環庚烷-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-4-基)氧基)甲基)苯甲基胺基甲酸第三丁酯(150 mg, 59%)。

【0224】 在RT下向(*S*)-3-(((2-(2,7-二側氧基氮雜環庚烷-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-4-基)氧基)甲基)苯甲基胺基甲酸第三丁酯(75 mg, 0.152 mmol)於DCM (2 mL)中之溶液中添加TFA (1 mL)。將混合物在RT下攪拌30分鐘。蒸發溶劑，且將殘餘物凍乾，得到呈白色固體狀之化合物9 (40 mg, 66%產率)。MS (ESI) m/z 394.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.73 (s, 1H), 8.18 (s, 3H), 7.58-7.43 (m, 5H), 7.34 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 5.28-5.23 (m, 3H), 4.80 (m, 2H), 4.10-4.07 (m, 2H), 3.08-3.06 (m, 1H), 2.60-2.55 (m, 1H), 2.32-2.29 (m, 1H), 2.12-1.99 (m, 2H), 1.80-1.77 (m, 1H)。

實例10

化合物10：(*S*)-3-(4-{[間((*N*-嗎啉基)甲基)苯基]甲氧基}-2-異吲哚啉醯基)-2,7-氮雜環庚烷二酮



【0225】 在RT下向(*S*)-4-羥基-2-(2-側氧基氮雜環庚烷-3-基)異吲哚啉-1-酮(160 mg, 0.615 mmol)、1,3-伸苯基二甲醇(170 mg, 1.23 mmol)及三苯膦(402 mg, 1.538 mmol)於THF (8 mL)中之溶液中添加DEAD (268 mg, 1.53 mmol)。將混合物在RT下攪拌30分鐘。蒸發溶劑，且藉由製備型TLC (DCM/MeOH, 100:1至30:1)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之(*S*)-4-((3-(羥甲基)苯甲基)氧基)-2-(2-側氧基氮雜環庚烷-3-基)異吲哚啉

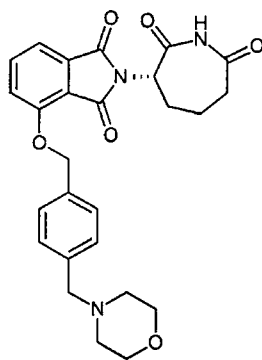
-1-酮(156 mg, 59%產率)。MS (ESI) m/z 381.2 [M+H]⁺。

【0226】在RT下向(S)-4-((3-(羥甲基)苯甲基)氧基)-2-(2-側氧基氮雜環庚烷-3-基)異吲哚啉-1-酮(138 mg, 0.363 mmol)於氟苯/DMSO (4 mL/1 mL)中之溶液中添加戴斯-馬丁高碘烷(462 mg, 1.09 mmol)。在80 °C下攪拌隔夜後，將混合物冷卻至RT，且接著添加20 mL飽和硫代硫酸鈉溶液，並且將混合物用DCM萃取。處理後得到粗產物，用第三丁基甲基醚洗滌該粗產物，得到呈白色固體狀之(S)-3-(((2-(2,7-二側氧基氮雜環庚烷-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-4-基)氧基)甲基)苯甲醛(85 mg, 60%產率)。MS (ESI) m/z 391.2 [M+H]⁺。

【0227】在RT下向(S)-3-(((2-(2,7-二側氧基氮雜環庚烷-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-4-基)氧基)甲基)苯甲醛(80 mg, 0.204 mmol)及嗎啉(36 mg, 0.408 mmol)於DCM (4 mL)中之溶液中添加NaBH(OAc)₃ (87 mg, 0.408 mmol)。將混合物攪拌隔夜。蒸發溶劑，且使用DCM/MeOH (10:1)藉由製備型TLC純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物10 (30.5 mg, 32%產率)。MS (ESI) m/z 464.2[M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.73 (s, 1H), 7.49-7.27 (m, 7H), 5.27-5.22 (m, 3H), 4.47 (s, 2H), 3.56 (s, 4H), 3.48 (s, 2H), 3.12-3.05 (m, 1H), 2.58 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 2.34 (s, 5H), 2.12-2.06 (m, 1H), 2.04-1.99 (m, 1H), 1.82-1.78 (m, 1H)。

實例11

化合物11：(S)-3-(4-{{對((N-嗎啉基)甲基)苯基]甲氧基}-3-側氧基-2H-異吲哚-2-醯基)-2,7-氮雜環庚烷二酮



【0228】 在RT下向3-甲氧基苯二甲酸(3.0 g, 15.306 mmol)於THF (24 mL)中之溶液中添加乙酸酐(10 mL)。將混合物在80°C下攪拌3小時。蒸發溶劑，得到呈白色固體狀之4-甲氧基異苯并呋喃-1,3-二酮(2.72 g, 定量產率)。MS (ESI) $m/z = 178.9 [M+H]^+$ 。

【0229】 在RT下向(*S*)-3-胺基氮雜環庚烷-2-酮(1.96 g, 15.28 mmol)於AcOH/ACN (28 mL/20 mL)中之溶液中添加4-甲氧基異苯并呋喃-1,3-二酮(2.71 g, 15.28 mmol)。將混合物在85°C下攪拌隔夜，隨後冷卻至RT。添加乙酸鈉(3.13 g, 38.20 mmol)，接著添加AcOH (12 mL)。將混合物在85°C下攪拌隔夜。蒸發溶劑，隨後將殘餘物用水(30 mL)稀釋且在RT下攪拌30分鐘。過濾所得懸浮液，且用EtOAc洗滌濾餅，得到呈白色固體狀之(*S*)-4-甲氧基-2-(2-側氧基氮雜環庚烷-3-基)異吲哚啉-1,3-二酮(2.154 g, 49%產率)。MS (ESI) $m/z = 289.1 [M+H]^+$ 。

【0230】 在0°C下向(*S*)-4-甲氧基-2-(2-側氧基氮雜環庚烷-3-基)異吲哚啉-1,3-二酮(2.1 g, 7.292 mmol)於DCM (40 mL)中之溶液中逐滴添加含三溴硼烷(3.4 mL)之DCM (10 mL)。在RT下攪拌3小時後，將混合物用冰水稀釋且用DCM萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌、經無水Na₂SO₄乾燥、過濾且濃縮，得到粗產物，用EtOAc洗滌該粗產物，得到呈淡黃色固體狀之(*S*)-4-羥基-2-(2-側氧基氮雜環庚烷-3-基)異吲哚啉-1,3-二酮(1 g, 50%產率)。MS (ESI) $m/z = 275.0 [M+H]^+$ 。

【0231】 在0°C下向(*S*)-4-羥基-2-(2-側氧基氮雜環庚烷-3-基)異吡啶啉-1,3-二酮(300 mg, 1.095 mmol)、1,4-伸苯基二甲醇(272 mg, 1.971 mmol)及三苯膦(574 mg, 2.190 mmol)於THF (5 mL)中之溶液中添加DEAD (381 mg, 2.19 mmol)。將混合物在RT下攪拌隔夜。蒸發溶劑，且使用20%至96%之EtOAc/石油醚藉由矽膠層析純化粗產物，得到呈白色固體狀之(*S*)-4-((4-(羥甲基)苯甲基)氧基)-2-(2-側氧基氮雜環庚烷-3-基)異吡啶啉-1,3-二酮(168 mg, 39%產率)。MS (ESI) $m/z = 395.1 [M+H]^+$ 。

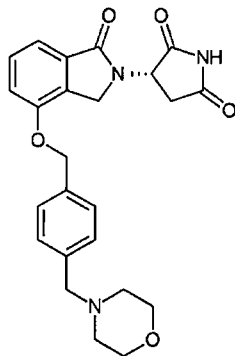
【0232】 在RT下向(*S*)-4-((4-(羥甲基)苯甲基)氧基)-2-(2-側氧基氮雜環庚烷-3-基)異吡啶啉-1,3-二酮(140 mg, 0.355 mmol)於1,2-二氯乙烷/DMSO (12 mL/2 mL)中之溶液中添加戴斯-馬丁試劑(753 mg, 1.775 mmol)。將混合物在80°C下攪拌隔夜。將混合物冷卻至RT並過濾，且將濾液用飽和硫代硫酸鈉溶液(15 mL)淬滅。攪拌10分鐘後，將混合物用DCM萃取。用20%至96%之EtOAc/石油醚處理並純化，得到呈黃色固體狀之(*S*)-4-(((2-(2,7-二側氧基氮雜環庚烷-3-基)-1,3-二側氧基異吡啶啉-4-基)氧基)甲基)苯甲醛(95 mg, 54%產率)。

【0233】 在RT下向(*S*)-4-(((2-(2,7-二側氧基氮雜環庚烷-3-基)-1,3-二側氧基異吡啶啉-4-基)氧基)甲基)苯甲醛(75 mg, 0.1847 mmol)於DCM (3 mL)中之溶液中添加嗎啉(32 mg, 0.3694 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(78 mg, 0.3694 mmol)，且將混合物攪拌隔夜。蒸發溶劑，且使用DCM/MeOH (10:1)藉由製備型TLC純化粗產物，得到呈白色固體狀之化合物11 (42 mg, 48%產率)。MS (ESI) $m/z = 477.8 [M+H]^+$ 。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz)δ: 10.84 (s, 1H), 7.82-7.35 (m, 7H), 5.35 (s, 2H), 5.19-5.15 (m, 1H), 3.60-3.50 (m, 4H), 3.50-3.40 (m, 2H), 3.14-3.07 (m,

1H), 2.70-2.60 (m, 1H), 2.35 (s, 4H), 2.19-1.87 (m, 4H)。

實例12

化合物12：(S)-3-(4-{[對((N-嗎啉基)甲基)苯基]甲氧基}-2-異吡啶啉-2-基)-2,5-吡咯啉二酮



【0234】 在0°C下向(S)-4-胺基-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-4-側氧基丁酸(2.0 g, 8.6 mmol)於THF (10 mL)及MeOH (10 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加(三甲基矽烷基)重氮甲烷溶液(2 M於己烷中, 6.5 mL)。將混合物在0°C下攪拌1小時, 隨後濃縮, 得到呈無色油狀物之(S)-4-胺基-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-4-側氧基丁酸甲酯(粗產物)。

【0235】 在RT下向(S)-4-胺基-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-4-側氧基丁酸甲酯(8.6 mmol)於DCM (6 mL)中之經攪拌溶液中添加TFA (3 mL)。攪拌隔夜後, 濃縮混合物, 得到(S)-2,4-二胺基-4-側氧基丁酸甲酯, 其直接用於下一步驟。

【0236】 向(S)-2,4-二胺基-4-側氧基丁酸甲酯(8.6 mmol)及2-(溴甲基)-3-甲氧基苯甲酸甲酯(2.2 g, 8.6 mmol)於DMF (20 mL)中之溶液中添加TEA (3.6 mL)。在50°C下攪拌5小時後, 將混合物用水稀釋且用EtOAc萃取。用EtOAc/石油醚(20%至80%)處理並純化, 得到呈黃色固體狀之(S)-4-胺基-2-(4-甲氧基-1-側氧基異吡啶啉-2-基)-4-側氧基丁酸甲酯(1.2 g, 48%產率)。MS (ESI) $m/z = 293.0 [M+H]^+$ 。

【0237】 在0℃下向(S)-4-胺基-2-(4-甲氧基-1-側氧基異吡啶啉-2-基)-4-側氧基丁酸甲酯(1.2 g, 4.1 mmol)於DCM (12 mL)中之溶液中逐滴添加三溴化硼(2.3 mL)。將混合物在RT下攪拌2小時，且用水及MeOH淬滅。蒸發溶劑，且藉由矽膠層析(DCM/MeOH, 20:1)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之(S)-4-胺基-2-(4-羥基-1-側氧基異吡啶啉-2-基)-4-側氧基丁酸(3 g, 粗產物)。MS (ESI) $m/z = 265.0$ [M+H]⁺。

【0238】 在0℃下向(S)-4-胺基-2-(4-羥基-1-側氧基異吡啶啉-2-基)-4-側氧基丁酸(3 g粗產物)於THF (15 mL)及MeOH (15 mL)中之溶液中逐滴添加(三甲基矽烷基)重氮甲烷溶液(2 M於己烷中, 6.8 mL)。將混合物在0℃下攪拌1.5小時並濃縮。藉由矽膠層析(DCM/MeOH, 10:1)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之(S)-4-胺基-2-(4-羥基-1-側氧基異吡啶啉-2-基)-4-側氧基丁酸甲酯(470 mg, 43%產率)。MS (ESI) $m/z = 279.0$ [M+H]⁺。

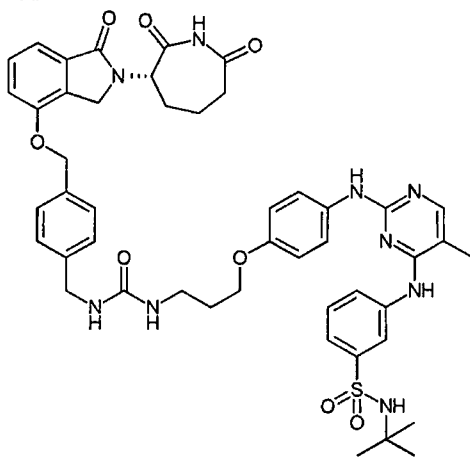
【0239】 在0℃下向(S)-4-胺基-2-(4-羥基-1-側氧基異吡啶啉-2-基)-4-側氧基丁酸甲酯(300 mg, 1.08 mmol)、(4-((N-嗎啶基)甲基)苯基)甲醇(335 mg, 1.62 mmol)及三苯膦(567 mg, 2.16 mmol)於THF中, 8 mL)之溶液中添加DEAD (376 mg, 2.16 mmol)，且將混合物在RT下攪拌隔夜。蒸發溶劑，且藉由製備型TLC (DCM/MeOH, 10:1)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之(S)-甲基-4-胺基-2-(4-((4-((N-嗎啶基)甲基)苯基)氧基)-1-側氧基異吡啶啉-2-基)-4-側氧基丁酸酯(150 mg, 30%產率)。MS (ESI) $m/z = 468.1$ [M+H]⁺。

【0240】 在RT下向(S)-甲基-4-胺基-2-(4-((4-((N-嗎啶基)甲基)苯基)氧基)-1-側氧基異吡啶啉-2-基)-4-側氧基丁酸酯(100 mg, 0.21 mmol)於THF (6 mL)中之溶液中添加氫氧化鋰(11 mg, 0.42 mmol)。將混合物

攪拌3小時，隨後用水稀釋且用1 N HCl將pH調整至3。藉由製備型TLC (DCM/MeOH, 10:1)處理並純化，得到呈黃色固體狀之化合物12 (13 mg, 14%產率)。MS (ESI) $m/z = 453.9 [M+H]^+$ 。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.49 (brs, 1H), 7.51-7.44 (m, 3H), 7.34-7.30 (m, 4H), 5.27 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.61 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.27 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 3.57 (t, $J = 4.0$ Hz, 4H), 3.46 (s, 2H), 2.94 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.34 (s, 4H)。

實例13

化合物13：(S)-3-(4-([對({3-[3-(對{5-甲基-4-[間(第三丁基胺基磺醯基)苯基胺基]-2-嘓啶基胺基}苯氧基)丙基]胺基}甲基)苯基]甲氧基)-2-異吡啶啉醯基)-2,7-氮雜環庚烷二酮



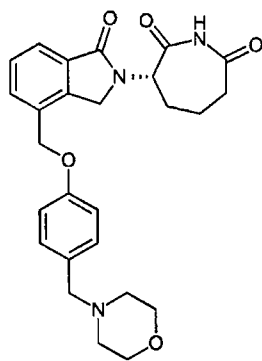
【0241】在0°C下向(3-(4-((4-((3-(N-(第三丁基)胺磺醯基)苯基)胺基)-5-甲基嘓啶-2-基)胺基)苯氧基)丙基)胺基甲酸第三丁酯(100 mg, 0.171 mmol)於無水DCM (8 mL)中之溶液中添加TFA (2 mL)。將反應物在RT下攪拌16小時。蒸發溶劑，且乾燥殘餘物，得到胺TFA鹽(100 mg, 粗產物)。將胺TFA鹽溶解於THF (5 mL)中，且在RT下添加TEA (34.5 mg, 0.342 mmol)，接著添加氯甲酸4-硝基苯甲酯(34.2 mg, 0.171 mmol)。將混合物攪拌1小時。蒸發溶劑，得到(3-(4-((4-((3-(N-(第三丁

基)胺磺醯基)苯基)胺基)-5-甲基嘧啶-2-基)胺基)苯氧基)丙基)胺基甲酸4-硝基苯酯(30 mg, 粗產物), 其直接用於下一步驟。MS (ESI) m/z 650.2[M+H]⁺。

【0242】在RT下向(S)-4-(((2-(2,7-二側氧基氮雜環庚烷-3-基)-1-側氧基異吡啶啉-4-基)氧基)甲基)苯甲基胺基甲酸第三丁酯(23 mg, 0.046 mmol)於DCM (4 mL)中之溶液中添加TFA (1 mL)。蒸發溶劑, 且乾燥殘餘物, 得到呈黃色膠狀物之胺TFA鹽(30 mg, 粗產物)。將胺TFA鹽溶解於THF (5 mL)中, 且在RT下添加TEA (10 mg, 0.092 mmol), 接著添加(3-(4-((4-((3-(N-(第三丁基)胺磺醯基)苯基)胺基)-5-甲基嘧啶-2-基)胺基)苯氧基)丙基)胺基甲酸4-硝基苯酯(30 mg, 0.046 mmol)於THF (1 mL)中之懸浮液。將反應物在60°C下攪拌3小時。蒸發溶劑, 且將殘餘物藉由矽膠層析純化、用0%至9%之MeOH/DCM溶離, 得到呈白色固體狀之化合物13 (22.3 mg, 53%產率)。MS (ESI) m/z 903.7[M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.72 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.15-8.12 (m, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.54-7.41 (m, 7H), 7.31-7.25 (m, 4H), 6.79 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.37 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 6.06 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 5.23-5.19 (m, 3H), 4.45 (s, 2H), 4.21 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.91 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.19-3.15 (m, 2H), 3.09-3.02 (m, 1H), 2.58-2.54 (m, 1H), 2.35-2.31 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.04-1.97 (m, 1H), 1.82-1.78 (m, 3H), 1.12 (s, 9H)。

實例14

化合物14 : (S)-3-(4-{[對((N-嗎啶基)甲基)苯氧基]甲基}-2-異吡啶啉醯基)-2,7-氮雜環庚烷二酮



【0243】 在RT下向(*S*)-1-側氧基-2-(2-側氧基氮雜環庚烷-3-基)異吲哚啉-4-甲醛(910 mg, 3.35 mmol)於THF (25 mL)中之溶液中添加硼氫化鈉(254 mg, 6.70 mmol)。將混合物攪拌2小時。濃縮反應物，得到粗產物，將該粗產物藉由矽膠層析純化、用MeOH/DCM (1:10)溶離，得到呈白色固體狀之(*S*)-4-(羥甲基)-2-(2-側氧基氮雜環庚烷-3-基)異吲哚啉-1-酮(539 mg, 59%產率)。MS (ESI) $m/z=275.1$ [M+H]⁺。

【0244】 在0°C下向(*S*)-4-(羥甲基)-2-(2-側氧基氮雜環庚烷-3-基)異吲哚啉-1-酮(539 mg, 1.97 mmol)、4-羥基苯甲醛(288 mg, 2.36 mmol)及三苯膦(1.03 g, 3.93 mmol)於THF (30 mL)中之溶液中添加DEAD (685 mg, 3.93 mmol)。將混合物攪拌15分鐘，隨後升溫至RT且攪拌隔夜。蒸發溶劑，得到粗產物，將該粗產物藉由矽膠層析純化、用0%至5%之MeOH/DCM溶離，得到呈白色固體狀之(*S*)-4-((1-側氧基-2-(2-側氧基氮雜環庚烷-3-基)異吲哚啉-4-基)甲氧基)苯甲醛(520 mg, 70%產率)。MS (ESI) m/z 379.1 [M+H]⁺。

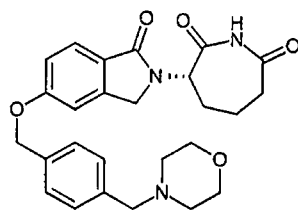
【0245】 向(*S*)-4-((1-側氧基-2-(2-側氧基氮雜環庚烷-3-基)異吲哚啉-4-基)甲氧基)苯甲醛(520 mg, 1.38 mmol)於氟苯/DMSO (24 mL/4 mL, 1滴水/DMSO)中之溶液中添加戴斯-馬丁試劑(1.46 g, 3.44 mmol)。將懸浮液在80°C下加熱18小時。將懸浮液冷卻至RT，隨後添加至0°C之飽和硫代硫酸鈉水溶液(20 mL)中並攪拌5分鐘，隨後用DCM萃

取。用20%至96%之EtOAc/石油醚處理並純化，得到呈白色固體狀之(*S*)-4-((2-(2,7-二側氧基氮雜環庚烷-3-基)-1-側氧基異吡啶啉-4-基)甲氧基)苯甲醛(174.2 mg, 32%產率)。MS (ESI) m/z 393.1 [M+H]⁺。

【0246】在RT下向(*S*)-4-((2-(2,7-二側氧基氮雜環庚烷-3-基)-1-側氧基異吡啶啉-4-基)甲氧基)苯甲醛(100 mg, 0.255 mmol)於THF (5 mL)中之溶液中添加嗎啉(88 mg, 1.02 mmol)，接著添加氰基硼氫化鈉(64 mg, 1.02 mmol)。將混合物攪拌2小時。蒸發溶劑，且藉由如先前所描述之製備型HPLC純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物14 (22.1 mg, 19%產率)。MS (ESI) m/z = 498.1 [M+H]⁺。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 10.76 (s, 1H), 7.73-7.71 (m, 2H), 7.55 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.25 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 3.55 (s, 4H), 3.36 (s, 2H), 3.13-3.06 (m, 1H), 2.59-2.55 (m, 1H), 2.32 (s, 4H), 2.17-1.97 (m, 3H), 1.86-1.76 (m, 1H)。

實例15

化合物15：(*S*)-3-(5-[[對((*N*-嗎啉基)甲基)苯基]甲氧基]-2-異吡啶啉醯基)-2,7-氮雜環庚烷二酮



【0247】在RT下向4-甲氧基-2-甲基苯甲酸甲酯(10 g, 55.56 mmol)於四氯化碳(150 mL)中之溶液中添加NBS (10 g, 55.57 mmol)及2,2'-偶氮雙(2-甲基丙腈) (4.0 mg, 9.43 mmol)。將混合物在回流下攪拌6小時。蒸發溶劑，得到粗產物，藉由矽膠層析(EtOAc/石油醚, 1:20至1:5)純化該粗產物，得到呈白色固體狀之2-(溴甲基)-4-甲氧基苯甲酸甲酯(13.6 g,

94%產率)。

【0248】 在RT下向(*S*)-3-胺基氮雜環庚烷-2-酮(1.6 g, 12.4 mmol)於DMF (16 mL)中之溶液中添加含TEA (2.9 mL, 20.6 mmol)及2-(溴甲基)-4-甲氧基苯甲酸甲酯(2.7 g, 10.3 mmol)之4 mL DMF。將混合物在85 °C下攪拌隔夜。蒸發溶劑，且藉由矽膠層析(DCM/MeOH, 50:1)純化粗產物，得到呈白色固體狀之(*S*)-5-甲氧基-2-(2-側氧基氮雜環庚烷-3-基)異吡啶啉-1-酮(1.39 g, 49%產率)。MS (ESI) m/z 275.0 [M+H]⁺。

【0249】 在0 °C下向(*S*)-5-甲氧基-2-(2-側氧基氮雜環庚烷-3-基)異吡啶啉-1-酮(1.0 g, 3.65 mmol)於DCM (12 mL)中之溶液中逐滴添加三溴化硼(2.0 mL, 21.89 mmol, 於4 mL DCM中)。將混合物在此溫度下攪拌30分鐘，隨後升溫至RT後保持2小時，且用水及MeOH淬滅。蒸發溶劑，且藉由矽膠層析(DCM/MeOH, 20:1)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之(*S*)-5-羥基-2-(2-側氧基氮雜環庚烷-3-基)異吡啶啉-1-酮(1.7 g粗產物)。MS (ESI) m/z 261.0 [M+H]⁺。

【0250】 在RT下向(*S*)-5-羥基-2-(2-側氧基氮雜環庚烷-3-基)異吡啶啉-1-酮(500 mg, 1.92 mmol)、1,4-伸苯基二甲醇(1.0 g, 7.68 mmol)及三苯膦(2.0 g, 7.68 mmol)於THF (2 mL)中之溶液中添加RT下之DEAD (1.3 mg, 7.68 mmol)。將混合物攪拌2小時。蒸發溶劑，且藉由矽膠層析(DCM/MeOH, 50:1至20:1)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之(*S*)-5-((4-(羥甲基)苯甲基)氧基)-2-(2-側氧基氮雜環庚烷-3-基)異吡啶啉-1-酮(90 mg, 12%產率)。MS (ESI) m/z 381.1 [M+H]⁺。

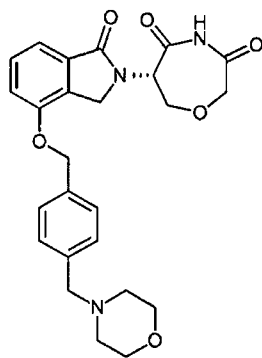
【0251】 在RT下向(*S*)-5-((4-(羥甲基)苯甲基)氧基)-2-(2-側氧基氮雜環庚烷-3-基)異吡啶啉-1-酮(60 mg, 0.157 mmol)於氟苯/DMSO (6.0

mL/1.5 mL)中之溶液中添加戴斯-馬丁高碘烷(268 mg, 0.631 mmol)。在80°C下攪拌隔夜後，將混合物冷卻至RT，隨後添加20 mL飽和硫代硫酸鈉溶液，且將混合物在RT下攪拌5分鐘。使用己烷/EtOAc (1:1)藉由製備型TLC處理並純化，得到呈白色固體狀之(S)-4-(((2-(2,7-二側氧基氮雜環庚烷-3-基)-1-側氧基異吡啶啉-5-基)氧基)甲基)苯甲醛(15 mg, 16%產率)。MS (ESI) m/z 393.0 $[M+H]^+$ 。

【0252】 在RT下向(S)-4-(((2-(2,7-二側氧基氮雜環庚烷-3-基)-1-側氧基異吡啶啉-5-基)氧基)甲基)苯甲醛(15 mg, 0.038 mmol)及嗎啉(7 mg, 0.076 mmol)於DCM中之溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(16 mg, 0.076 mmol)。將混合物攪拌28小時。蒸發溶劑，且使用DCM/MeOH (10:1)藉由製備型TLC純化粗產物，得到呈白色固體狀之化合物15 (6.5 mg, 38%產率)。MS (ESI) m/z 464.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.71 (s, 1H), 7.64 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.13 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.23-5.19 (m, 3H), 4.48-4.47 (m, 2H), 3.58-3.56 (m, 4H), 3.47 (s, 2H), 3.08-3.06 (m, 1H), 2.60-2.51 (m, 1H), 2.35 (s, 4H), 2.27-2.24 (m, 1H), 2.10-2.00 (m, 2H), 1.80-1.77 (m, 1H)。

實例16

化合物16：(S)-6-(4-{[對((N-嗎啉基)甲基)苯基]甲氧基}-2-異吡啶啉醯基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3,5-二酮



【0253】 在0℃下向3-羥基-2-甲基苯甲酸(20 g, 0.13 mmol)於MeOH (240 mL)中之溶液中逐滴添加亞硫醯氯，隨後將混合物在回流下攪拌3小時。蒸發溶劑，且藉由矽膠層析(石油醚/EtOAc, 20:1至5:1)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之3-羥基-2-甲基苯甲酸甲酯(18.7 g, 86%產率)。

【0254】 在RT下向3-羥基-2-甲基苯甲酸甲酯(18.7 g, 0.11 mol)及咪唑(19.0 g, 0.25 mol)於DMF (28 mL)中之溶液中添加第三丁基二甲基矽烷基氯(20.4 g, 0.12 mol)。在60℃下攪拌3小時後，將混合物冷卻至RT，且用第三丁基甲基醚萃取。將合併之有機層經無水Na₂SO₄乾燥、過濾且濃縮，得到呈黃色固體狀之3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-甲基苯甲酸甲酯(32 g粗產物)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。

【0255】 在RT下向3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-甲基苯甲酸酯(5.0 g, 17.8 mmol)於四氯化碳(30 mL)中之溶液中添加NBS (4.7 g, 26.8 mmol)及2,2'-偶氮雙(2-甲基丙腈) (1.1 g, 7.1 mmol)。將懸浮液在回流下攪拌5小時。蒸發溶劑，且藉由矽膠層析(石油醚/EtOAc, 100:1至50:1)純化殘餘物，得到呈黃色油狀物之2-(溴甲基)-3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)苯甲酸甲酯(5.8 g, 90%產率)。

【0256】 在RT下向2-(溴甲基)-3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)苯甲酸甲酯(490 mg, 1.4 mmol)於DMF (6 mL)中之溶液中添加TEA (0.4

mL, 2.8 mmol) 及 (*S*)-6-胺基-1,4-氧氮雜環庚烷-5-酮 (200 mg, 1.5 mmol, 於 2 mL DMF 中)。將混合物在 RT 下攪拌 4 小時, 隨後加熱至 80°C 後保持隔夜。濃縮混合物, 且用 THF (10 mL) 稀釋殘餘物。添加 TBAF (200 mg, 0.76 mmol), 且將混合物在回流下攪拌 2 小時。蒸發溶劑, 且藉由矽膠層析 (DCM/MeOH, 50:1 至 20:1) 純化殘餘物, 得到呈白色固體狀之 (*S*)-6-(4-羥基-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-5-酮 (183 mg, 50% 產率)。MS (ESI) m/z 263.0 [M+H]⁺。

【0257】在 RT 下向 (*S*)-6-(4-羥基-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-5-酮 (230 mg, 0.87 mmol)、1,4-伸苯基二甲醇 (182 mg, 1.31 mmol) 及三苯膦 (568 mg, 2.17 mmol) 於 THF (2.5 mL) 中之溶液中添加 DEAD (377 mg, 2.17 mmol)。將混合物在 RT 下攪拌 3 小時。蒸發溶劑, 且藉由矽膠層析 (DCM/MeOH, 100:1 至 20:1) 純化粗產物, 得到呈白色固體狀之 (*S*)-6-(4-((4-(羥甲基)苯甲基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-5-酮 (110 mg, 33% 產率)。MS (ESI) m/z 383.1 [M+H]⁺。

【0258】在 RT 下向 (*S*)-6-(4-((4-(羥甲基)苯甲基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-5-酮 (110 mg, 0.288 mmol) 於 ACN/DMSO (8 mL/2 mL) 中之溶液中添加戴斯-馬丁高碘烷 (732 mg, 1.72 mmol)。將混合物在 80°C 下攪拌 4 小時, 隨後冷卻至 RT, 且添加 20 mL 飽和硫代硫酸鈉溶液, 接著攪拌 5 分鐘。將混合物用 DCM 萃取。用 DCM 隨後用 DCM/EtOAc (5:1 至 1:1) 處理並純化, 得到呈白色固體狀之 (*S*)-4-(((2-(3,5-二側氧基-1,4-氧氮雜環庚烷-6-基)-1-側氧基異吲哚啉-4-基)氧基)甲基)苯甲醛 (58 mg, 51% 產率)。MS (ESI) m/z 395.0 [M+H]⁺。

【0259】在 RT 下向 (*S*)-4-(((2-(3,5-二側氧基-1,4-氧氮雜環庚烷-6-

咪唑(19.0 g, 0.25 mol)於DMF (28 mL)中之溶液中添加第三丁基二甲基矽烷基氯(20.4 g, 0.12 mol)。在60°C下攪拌3小時後，將混合物冷卻至RT，且用第三丁基甲基醚萃取。將合併之有機層經無水Na₂SO₄乾燥、過濾且濃縮，得到呈黃色固體狀之3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-甲基苯甲酸甲酯(32 g粗產物)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。

【0262】 在RT下向3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-甲基苯甲酸甲酯(3.0 g, 10.7 mmol)於四氯化碳(22 mL)中之溶液中添加NBS (2.9 g, 16.0 mmol)及2,2'-偶氮雙(2-甲基丙腈) (701 mg, 4.3 mmol)。將混合物在80°C下攪拌5小時。蒸發溶劑，得到粗產物，藉由矽膠層析(石油醚/EtOAc, 30:1)純化該粗產物，得到呈黃色油狀物之2-(溴甲基)-3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)苯甲酸甲酯(3.7 g 97%)。

【0263】 在RT下向2-(溴甲基)-3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)苯甲酸甲酯(1.0 g, 2.77 mmol)及TEA (0.8 mL, 5.54 mmol)於DMF (6 mL)中之溶液中添加含2,5-二胺基-5-側氧基戊酸第三丁酯(670 mg, 3.32 mmol)之DMF (4 mL)。將混合物攪拌2小時，隨後加熱至80°C並攪拌隔夜。蒸發溶劑，得到粗產物，藉由矽膠層析(DCM/MeOH, 100:1至50:1)純化該粗產物，得到呈白色固體狀之5-胺基-4-(4-羥基-1-側氧基異吡啶啉-2-基)-5-側氧基戊酸第三丁酯(820 mg, 88%產率)。MS (ESI) *m/z* 279.0 [M+H-56]⁺。

【0264】 在RT下向5-胺基-4-(4-羥基-1-側氧基異吡啶啉-2-基)-5-側氧基戊酸第三丁酯(450 mg, 1.34 mmol)、4-(羥甲基)苯甲腈(360 mg, 2.69 mmol)及三苯膦(1.4 g, 5.36 mmol)於THF (2 mL)中之溶液中逐滴添加DEAD (932 mg, 5.36 mmol)。將混合物在RT下攪拌4小時。蒸發溶

劑，且藉由矽膠層析(DCM/MeOH，100:1至20:1)純化粗產物，得到呈白色固體狀之5-胺基-4-(4-((4-氰基苯甲基)氧基)-1-側氧基異吡啶啉-2-基)-5-側氧基戊酸第三丁酯(290 mg，39%產率)。MS (ESI) m/z 394.0 [M+H-56]⁺。

【0265】在RT下向5-胺基-4-(4-((4-氰基苯甲基)氧基)-1-側氧基異吡啶啉-2-基)-5-側氧基戊酸第三丁酯(200 mg，0.45 mmol)於DCM (6 mL)中之溶液中添加TFA (1.5 mL)。將混合物在RT下攪拌5小時，隨後濃縮，得到呈白色固體狀之5-胺基-4-(4-((4-氰基苯甲基)氧基)-1-側氧基異吡啶啉-2-基)-5-側氧基戊酸TFA鹽(250 mg粗產物)，其不經進一步純化即用於下一步驟。MS (ESI) m/z 394.0 [M+H]⁺。

【0266】在RT下向5-胺基-4-(4-((4-氰基苯甲基)氧基)-1-側氧基異吡啶啉-2-基)-5-側氧基戊酸TFA鹽(250 mg，0.45 mmol)於ACN (8 mL)中之溶液中添加CDI (291 mg，1.80 mmol)。將混合物在95℃下攪拌6小時。蒸發溶劑，得到粗產物，藉由矽膠層析(DCM/MeOH，100:1至50:1)純化該粗產物，得到呈白色固體狀之4-(((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吡啶啉-4-基)氧基)甲基)苯甲腈(130 mg，77%)。MS (ESI) m/z 376.0 [M+H]⁺。

【0267】在RT下向4-(((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吡啶啉-4-基)氧基)甲基)苯甲腈(130 mg，0.346 mmol)及二碳酸二第三丁酯(0.16 mL，0.693 mmol)於DCM (4 mL)及THF (4 mL)中之溶液中添加Raney-Ni (80 mg)。將混合物在RT下、在H₂下攪拌16小時，隨後添加MeOH (4 mL)，且將混合物加熱至80℃後保持5小時。在冷卻至RT之後，經由矽藻土墊過濾懸浮液且濃縮濾液，得到粗產物，使用DCM/MeOH

(50:1至20:1)藉由矽膠層析純化該粗產物，得到呈白色固體狀之4-(((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吡啶啉-4-基)氧基)甲基)苯甲基胺基甲酸第三丁酯(100 mg，60%產率)。MS (ESI) m/z 380.0 [M+H-100]⁺。

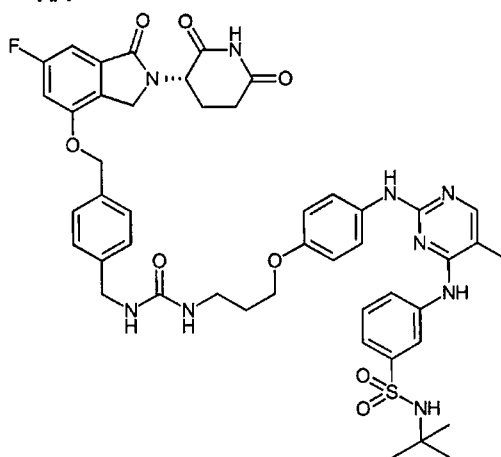
【0268】在RT下向4-(((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吡啶啉-4-基)氧基)甲基)苯甲基胺基甲酸第三丁酯(100 mg，0.208 mmol)於DCM (4 mL)中之溶液中添加TFA (2 mL)。將混合物在RT下攪拌隔夜。蒸發溶劑，得到呈白色固體狀之3-(4-((4-(胺基甲基)苯甲基)氧基)-1-側氧基異吡啶啉-2-基)哌啶-2,6-二酮TFA鹽(80 mg粗產物)，其不經進一步純化即用於下一步驟。MS (ESI) m/z 380.0 [M+H]⁺。

【0269】在RT下向2-((3-(4-((4-((3-(*N*-(第三丁基)胺磺醯基)苯基)胺基)-5-甲基嘧啶-2-基)胺基)苯氧基)丙基)胺基)乙酸第三丁酯(70 mg，0.117 mmol)於DCM (4 mL)中之溶液中添加TFA (1.5 mL)，且將混合物在RT下攪拌隔夜。蒸發溶劑，且將殘餘物溶解於DMF (4 mL)中，隨後添加3-(4-((4-(胺基甲基)苯甲基)氧基)-1-側氧基異吡啶啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(80 mg，0.162 mmol)、DIEA (63 mg，0.486 mmol)、HOBt (33 mg，0.243 mmol)及EDAC·HCl (47 mg，0.243 mmol)。將混合物在RT下攪拌18小時。蒸發溶劑，且藉由如先前所描述之製備型HPLC純化粗產物，得到呈白色固體狀之化合物17 (11.3 mg，10%產率)。MS (ESI) m/z 904.3 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.98 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.32 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.15 (s, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.58-7.40 (m, 9H), 7.32-7.26 (m, 4H), 6.78 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.19 (s, 2H), 5.12-5.07 (m, 1H), 4.41-4.21 (m, 4H), 3.96 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.16 (s, 2H), 2.93-2.86 (m, 1H), 2.65-2.62 (m, 2H), 2.59-2.51 (m, 1H), 2.46-2.41

(m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.09-1.95 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 2H), 1.12 (s, 9H)。

實例18

化合物18：(S)-3-(6-氟-4-[[對({3-[3-(對{5-甲基-4-[間(第三丁基胺基磺醯基)苯基胺基]-2-嘓啶基胺基}苯氧基)丙基]脲基}甲基)苯基]甲氧基}-2-異吡啶啞基)-2,6-哌啶二酮



【0270】 在RT下向5-氟-3-羥基-2-甲基苯甲酸甲酯(3.2 g, 17.4 mmol)及咪啞(2.9 g, 43.5 mmol)於DMF (6 mL)中之溶液中添加第三丁基二甲基矽烷基氯(3.1 g, 20.8 mmol)。將混合物在60°C下攪拌1小時，冷卻至RT，且用第三丁基甲基醚萃取，經無水Na₂SO₄乾燥，濃縮，得到呈黃色油狀物之3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-5-氟-2-甲基苯甲酸甲酯(5.2 g粗產物)，其不經進一步純化即用於下一步驟。

【0271】 在RT下向3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-5-氟-2-甲基苯甲酸甲酯(3.2 g, 10.7 mmol)於四氯化碳(30 mL)中之溶液中添加NBS(2.9 g, 16.1 mmol)及2,2'-偶氮雙(2-甲基丙腈) (700 mg, 4.3 mmol)。將混合物在80°C下攪拌6小時。蒸發溶劑，得到粗產物，藉由矽膠層析(石油醚/EtOAc, 10:1)純化該粗產物，得到呈黃色油狀物之2-(溴甲基)-3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-5-氟苯甲酸甲酯(4.0 g, 定量產率)。

【0272】 在RT下向2-(溴甲基)-3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-5-氟苯甲酸甲酯(1.0 g, 2.66 mmol)及TEA (0.7 mL, 5.32 mmol)於DMF (6 mL)中之溶液中添加含(S)-4,5-二胺基-5-側氧基戊酸第三丁酯(696 mg, 2.92 mmol)之4 mL DMF。將混合物攪拌2小時，隨後加熱至80°C 隔夜。蒸發溶劑，得到粗產物，藉由矽膠層析(DCM/MeOH, 50:1至20:1)純化該粗產物，得到呈白色固體狀之(S)-5-胺基-4-(6-氟-4-羥基-1-側氧基異吡啶啉-2-基)-5-側氧基戊酸第三丁酯(1.0 g粗產物)。MS (ESI) m/z 297.0 [M+H-56]⁺。

【0273】 在RT下向(S)-5-胺基-4-(6-氟-4-羥基-1-側氧基異吡啶啉-2-基)-5-側氧基戊酸第三丁酯(500 mg, 1.42 mmol)、4-(羥甲基)苯甲腈(283 mg, 2.13 mmol)及三苯膦(930 mg, 3.55 mmol)於THF (4 mL)中之溶液中添加DEAD (617 mg, 3.55 mmol)。將混合物在RT下攪拌2小時。蒸發溶劑，且藉由矽膠層析(DCM/MeOH, 100:1至50:1)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之(S)-5-胺基-4-(4-((4-氟基苯甲基)氧基)-6-氟-1-側氧基異吡啶啉-2-基)-5-側氧基戊酸第三丁酯(350 mg, 52%產率)。MS (ESI) m/z 412.0 [M+H-56]⁺。

【0274】 在RT下向(S)-5-胺基-4-(4-((4-氟基苯甲基)氧基)-6-氟-1-側氧基異吡啶啉-2-基)-5-側氧基戊酸第三丁酯(350 mg, 0.75 mmol)於DCM (4 mL)中之溶液中添加TFA (4 mL)。將混合物在RT下攪拌隔夜。蒸發溶劑，得到呈黃色固體狀之(S)-5-胺基-4-(4-((4-氟基苯甲基)氧基)-6-氟-1-側氧基異吡啶啉-2-基)-5-側氧基戊酸(400 mg粗產物)，其不經進一步純化即用於下一步驟。MS (ESI) m/z 412.0 [M+H]⁺。

【0275】 在RT下向(S)-5-胺基-4-(4-((4-氟基苯甲基)氧基)-6-氟-1-

側氧基異吡啶啉-2-基)-5-側氧基戊酸(400 mg, 0.75 mmol)於ACN (10 mL)中之溶液中添加CDI (485 mg, 2.99 mmol)。將混合物在95°C下攪拌3.5小時。蒸發溶劑，得到粗產物，藉由矽膠層析(DCM/MeOH, 100:1至50:1)純化該粗產物，得到呈白色固體狀之(S)-4-(((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-6-氟-1-側氧基異吡啶啉-4-基)氧基)甲基)苯甲腈(200 mg, 68%)。MS (ESI) m/z 394.0 [M+H]⁺。

【0276】在RT下向(S)-4-(((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-6-氟-1-側氧基異吡啶啉-4-基)氧基)甲基)苯甲腈(200 mg, 0.51 mmol)及二碳酸二第三丁酯(166 mg, 0.76 mmol)於THF (6 mL)中之溶液中添加Raney-Ni (80 mg)。將混合物在H₂下攪拌隔夜。過濾懸浮液並濃縮濾液，且藉由矽膠層析(DCM/MeOH, 100:1至20:1)純化，得到呈白色固體狀之(S)-4-(((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-6-氟-1-側氧基異吡啶啉-4-基)氧基)甲基)苯甲基胺基甲酸第三丁酯(90 mg, 35%產率)。MS (ESI) m/z 398.0 [M+H-100]⁺。

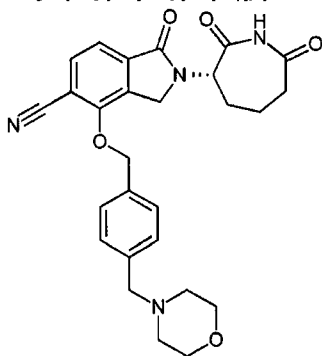
【0277】在RT下向(S)-4-(((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-6-氟-1-側氧基異吡啶啉-4-基)氧基)甲基)苯甲基胺基甲酸第三丁酯(70 mg, 0.146 mmol)於DCM (2 mL)中之溶液中添加TFA (0.5 mL)。將混合物在RT下攪拌2小時。蒸發溶劑，得到呈白色固體狀之(S)-3-(4-((4-(胺基甲基)苯甲基)氧基)-6-氟-1-側氧基異吡啶啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(80 mg粗產物)，其不經進一步純化即用於下一步驟。MS (ESI) m/z 398.0 [M+H]⁺。

【0278】在RT下向(S)-3-(4-((4-(胺基甲基)苯甲基)氧基)-6-氟-1-側氧基異吡啶啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(80 mg, 0.146 mmol)及TEA (45 mg, 0.438 mmol)於THF中之溶液中添加(3-(4-((4-((3-(N-(第三丁基)胺磺醯基)

苯基)胺基)-5-甲基嘧啶-2-基)胺基)苯氧基)丙基)胺基甲酸4-硝基苯酯(90 mg, 0.138 mmol)。攪拌15分鐘後，添加TEA (103 mg, 1.022 mmol)，且將反應物攪拌2小時。蒸發溶劑，得到粗產物，藉由如先前所描述之製備型HPLC純化該粗產物，得到呈白色固體狀之化合物18 (60.9 mg, 46% 產率)。MS (ESI) m/z 908.3 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.96 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.14-8.12 (m, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.55-7.40 (m, 7H), 7.26-7.24 (m, 3H), 7.11-7.08 (m, 1H), 6.79 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 6.36 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 6.04 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 5.20 (s, 2 H), 5.11-5.06 (m, 1H), 4.36 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.23-4.19 (m, 3H), 3.91 (t, J = 6.0 Hz, 2 H), 3.19-3.14 (m, 2H), 2.89-2.82 (m, 1H), 2.58-2.50 (m, 1H), 2.45-2.40 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.99-1.89 (m, 1H), 1.82-1.79 (m, 2H), 1.12 (s, 9H)。

實例19

化合物19：2-[(S)-2,7-二側氧基-3-氮雜環庚烷基]-4-[[對((N-嗎啉基)甲基)苯基]甲氧基]-1-側氧基-5-異吡啶啉甲腈



【0279】 在0°C下向3-羥基-2-甲基苯甲酸(100.0 g, 660 mmol)於無水MeOH (700 mL)中之溶液中添加亞硫醯氯(156.0 g, 1316 mmol)。將反應物加熱至70°C後保持3小時。將反應物冷卻至RT且蒸發溶劑。殘餘物用水稀釋且用EtOAc萃取。用0%至8%之EtOAc/石油醚處理並純化，得到

呈白色固體狀之3-羥基-2-甲基苯甲酸甲酯(102 g, 93%產率)。

【0280】 在-78℃下向3-羥基-2-甲基苯甲酸甲酯(50.0 g, 301.2 mmol)於DCM (800 mL)中之溶液中添加NBS (53.6 g, 301.2 mmol)。將混合物在-78℃下攪拌1小時，隨後濃縮。將粗產物用EtOAc/石油醚(0%至8%)溶離、藉由矽膠層析純化，得到呈無色固體狀之4-溴-3-羥基-2-甲基苯甲酸甲酯(15.0 g, 21%產率)。

【0281】 向4-溴-3-羥基-2-甲基苯甲酸甲酯(10.0 g, 40.82 mmol)於DMF (50 mL)中之溶液中添加氰化鋅(480 mg, 40.82 mmol)及肆(三苯基膦)鈣(240 mg, 2.04 mmol)。將混合物加熱至100℃後保持5小時。將反應物冷卻至RT且蒸發溶劑。殘餘物用水稀釋且用EtOAc萃取。用EtOAc/石油醚(0%至15%)處理並純化，得到呈白色固體狀之4-氰基-3-羥基-2-甲基苯甲酸甲酯(2.1 g, 27%產率)。

【0282】 在RT下向4-氰基-3-羥基-2-甲基苯甲酸甲酯(2.1 g, 11.0 mmol)及咪唑(1.5 g, 22.0 mmol)於DMF (6 mL)中之溶液中添加第三丁基二甲基矽烷基氯(1.98 g, 13.2 mmol)。在60℃下攪拌1小時後，將溶液冷卻至RT且用第三丁基甲基醚萃取、經無水Na₂SO₄乾燥、過濾、濃縮，得到呈黃色油狀物之3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-4-氰基-2-甲基苯甲酸甲酯(3.2 g粗產物)，其不經進一步純化即用於下一步驟。

【0283】 在RT下向3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-4-氰基-2-甲基苯甲酸甲酯(3.2 g, 10.5 mmol)於四氯化碳(50 mL)中之溶液中添加NBS (2.43 g, 13.64 mmol)及2,2'-偶氮雙(2-甲基丙腈) (690 mg, 4.2 mmol)。將懸浮液在80℃下攪拌5小時。蒸發溶劑，得到粗產物，藉由矽膠層析(石油醚/EtOAc, 10:1)純化該粗產物，得到呈無色油狀物之2-(溴甲基)-3-

((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-4-腈基苯甲酸甲酯(3.5 g, 87%)。

【0284】 在RT下向2-(溴甲基)-3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-4-腈基苯甲酸甲酯(2.65 g, 6.92 mmol)及TEA (1.39 g, 113.8 mmol)於DMF (20 mL)中之溶液中添加(*S*)-3-胺基氮雜環庚烷-2-酮(1.06 g, 8.3 mmol)。將混合物攪拌2小時，隨後加熱至50°C隔夜。在冷卻至RT之後，添加氟化四丁銨(2.61 g, 8.3 mmol)。將混合物加熱至50°C後保持1小時。蒸發溶劑，得到粗產物，藉由矽膠層析(DCM/MeOH, 50:1至20:1)純化該粗產物，得到呈黃色固體狀之(*S*)-4-羥基-1-側氧基-2-(2-側氧基氮雜環庚烷-3-基)異吡啶啉-5-甲腈(1.3 g, 粗產物)。

【0285】 向(*S*)-4-羥基-1-側氧基-2-(2-側氧基氮雜環庚烷-3-基)異吡啶啉-5-甲腈(1.0 g, 3.5 mmol)、4-(溴甲基)苯甲醛(900 mg, 4.6 mmol)於DMF (515 mL)中之溶液中添加K₂CO₃ (970 mg, 7.1 mmol)。將混合物加熱至50°C後保持2小時。蒸發溶劑，得到粗產物，藉由矽膠層析(DCM/MeOH, 50:1至20:1)純化該粗產物，得到呈黃色固體狀之(*S*)-4-((4-甲醯基苯甲基)氧基)-1-側氧基-2-(2-側氧基氮雜環庚烷-3-基)異吡啶啉-5-甲腈(600 mg, 42%產率)。MS (ESI) *m/z* 404.2 [M+H]⁺。

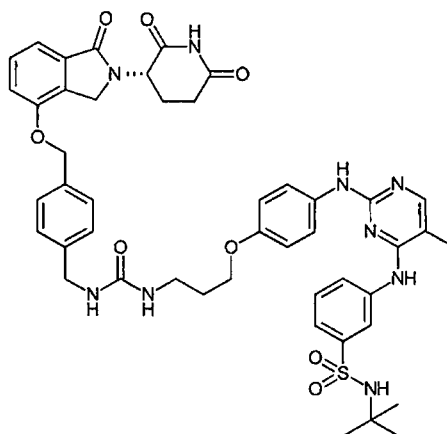
【0286】 在RT下向(*S*)-4-((4-甲醯基苯甲基)氧基)-1-側氧基-2-(2-側氧基氮雜環庚烷-3-基)異吡啶啉-5-甲腈(980 mg, 2.44 mmol)於ACN/DMSO (12 mL/2 mL)中之溶液中添加戴斯-馬丁高碘烷(2.6 g, 6.1 mmol)。將混合物在80°C下攪拌隔夜。將混合物冷卻至RT，且添加100 mL飽和硫代硫酸鈉溶液，接著攪拌5分鐘。將混合物用DCM萃取。用5:1至3:1之DCM/ACN處理並純化，得到呈白色固體狀之(*S*)-2-(2,7-二側氧基氮雜環庚烷-3-基)-4-((4-甲醯基苯甲基)氧基)-1-側氧基異吡啶啉-5-甲腈

(600 mg, 59%產率)。MS (ESI) m/z 418.0 $[M+H]^+$ 。

【0287】在RT下向(S)-2-(2,7-二側氧基氮雜環庚烷-3-基)-4-((4-甲醯基苯甲基)氧基)-1-側氧基異吡啶啉-5-甲腈(700 mg, 1.68 mmol)及嗎啉(292 mg, 3.36 mmol)於DCM (15 mL)中之溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(850 mg, 4.2 mmol)。將混合物攪拌3小時，隨後濃縮。藉由矽膠層析(DCM/ACN, 3:1至1:1)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物19 (800 mg, 57%產率)。MS (ESI) m/z 489.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.79 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.54-7.46 (m, 3H), 7.36 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 5.47(s, 2H), 5.29-5.25 (m, 1H), 4.86 (t, $J = 2.4$ Hz, 2H), 3.58-3.56 (m, 4H), 3.47(s, 2H), 3.14-3.06 (m, 1H), 2.58 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 2.40-2.34 (m, 5H), 2.13-2.00 (m, 2H), 1.83-1.81 (m, 1H)。

實例20

化合物20：(S)-3-(4-{{對({3-[3-(對{5-甲基-4-[間(第三丁基胺基磺醯基)苯基胺基]-2-嘧啶基胺基}苯氧基)丙基]脲基}甲基)苯基]甲氧基}-2-異吡啶啉醯基)-2,6-哌啶二酮



【0288】在RT下向(S)-4-(((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吡啶啉-4-基)氧基)甲基)苯甲基胺基甲酸第三丁酯(100 mg, 0.2 mmol)於

DCM (4 mL)中之溶液中添加TFA (1 mL)。將混合物攪拌1小時，隨後蒸發溶劑，得到(S)-3-(4-((4-(胺基甲基)苯甲基)氧基)-1-側氧基異吡啶啉-2-基)哌啶-2,6-二酮TFA鹽，其不經進一步純化即用於下一步驟。MS (ESI) $m/z = 380.0 [M+H]^+$ 。

【0289】在RT下向(S)-3-(4-((4-(胺基甲基)苯甲基)氧基)-1-側氧基異吡啶啉-2-基)哌啶-2,6-二酮TFA鹽(0.2 mmol)於DCM (4 mL)中之溶液中添加TEA (41 mg, 0.4 mmol)及氯甲酸4-硝基苯酯(50 mg, 0.24 mmol)。攪拌2小時後，濃縮混合物，得到(S)-4-(((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吡啶啉-4-基)氧基)甲基)苯甲基胺基甲酸4-硝基苯酯，其用於下一步驟。

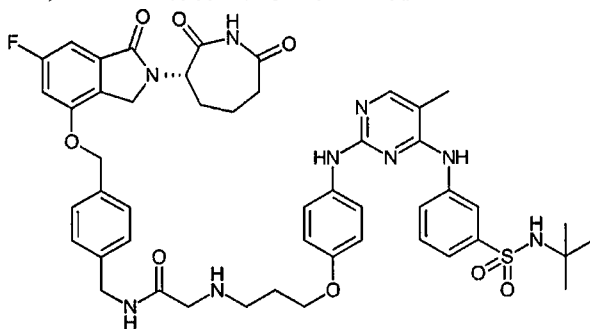
【0290】向3-(4-((4-((3-(*N*-(第三丁基)胺磺醯基)苯基)胺基)-5-甲基嘧啶-2-基)胺基)苯氧基)丙基)胺基甲酸第三丁酯(120 mg, 0.2 mmol)於DCM (2 mL)中之溶液中添加TFA (1 mL)。將混合物在RT下攪拌1小時，隨後蒸發溶劑，得到3-((2-((4-(3-胺基丙氧基)苯基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)胺基)-*N*-(第三丁基)胺磺醯胺，其用於下一步驟。MS (ESI) $m/z = 485.1 [M+H]^+$ 。

【0291】向4-(((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吡啶啉-4-基)氧基)甲基)苯甲基胺基甲酸苯酯(S)-4-硝基苯酯(0.2 mmol)於THF (4 mL)中之溶液中添加TEA (0.2 mL)，接著添加3-((2-((4-(3-胺基丙氧基)苯基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)胺基)-*N*-(第三丁基)胺磺醯胺(0.2 mmol)於DCM (4 mL)中之溶液，且將混合物在RT下攪拌隔夜。蒸發溶劑，且將殘餘物藉由矽膠層析(DCM/MeOH, 10:1)及如先前所描述之製備型HPLC純化，得到呈白色固體狀之化合物20 (11.5 mg, 6.5%產率)。MS (ESI) m/z

= 890.3 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.94 (s, 1 H), 8.76 (s, 1 H), 8.52 (s, 1 H), 8.11-8.14 (m, 2 H), 7.89 (s, 1 H), 7.39-7.78 (m, 8 H), 7.24-7.31 (m, 4 H), 6.79 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 6.35 (t, *J* = 6.0 Hz, 1 H), 6.03 (t, *J* = 5.6 Hz, 1 H), 5.19 (s, 2 H), 5.09 (dd, *J* = 4.8, 13.2 Hz, 1 H), 4.19-4.41 (m, 4 H), 3.91 (t, *J* = 6.0 Hz, 2 H), 3.16 (q, *J* = 6.4 Hz, 2 H), 2.85-2.94 (m, 1 H), 2.53-2.58 (m, 1 H), 2.42-2.49 (m, 1 H), 2.11 (s, 3 H), 1.95-1.99 (m, 1 H), 1.77-1.84 (m, 2 H), 1.12 (s, 9 H)。

實例21

化合物21：(S)-3-(6-氟-4-{{對({2-[3-(對{5-甲基-4-[間(第三丁基磺醯胺基)苯基胺基]-2-噁啶基胺基}苯氧基)丙基胺基]乙醯基胺基}甲基)苯基]甲氧基}-2-異吡啶啉醯基)-2,7-氮雜環庚烷二酮



【0292】在RT下向(S)-3-胺基氮雜環庚烷-2-酮(2.0 g, 15.9 mmol)及TEA (2.8 mL, 19.9 mmol)於DMF (30 mL)中之溶液中添加含2-(溴甲基)-3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-5-氟苯甲酸甲酯(5.0 g, 13.3 mmol)之10 mL DMF。將混合物攪拌2小時，加熱至50°C隔夜，且冷卻至RT。添加TBAF (2.4 g, 9.31 mmol)，且將混合物加熱至70°C後保持1小時。蒸發溶劑，且藉由矽膠層析(DCM/MeOH, 100:1至30:1)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之(S)-6-氟-4-羥基-2-(2-側氧基氮雜環庚烷-3-基)異吡啶啉-1-酮(3.1 g, 83%產率)。MS (ESI) *m/z* 279.0 [M+H]⁺。

【0293】 在RT下向(S)-6-氟-4-羥基-2-(2-側氧基氮雜環庚烷-3-基)異吲哚啉-1-酮(320 mg, 1.15 mmol)、4-(羥甲基)苯甲基胺基甲酸第三丁酯(409 mg, 1.72 mmol)及三苯膦(602 mg, 2.30 mmol)於THF (2 mL)中之溶液中添加DEAD (400 mg, 2.30 mmol), 且將混合物攪拌30分鐘。蒸發溶劑, 且藉由矽膠層析(DCM/MeOH, 100:1至30:1)純化殘餘物, 得到呈黃色固體狀之(S)-4-(((6-氟-1-側氧基-2-(2-側氧基氮雜環庚烷-3-基)異吲哚啉-4-基)氧基)甲基)苯甲基胺基甲酸第三丁酯(430 mg, 75%產率)。MS (ESI) m/z 398.1 [M+H-100]⁺。

【0294】 在RT下向(S)-4-(((6-氟-1-側氧基-2-(2-側氧基氮雜環庚烷-3-基)異吲哚啉-4-基)氧基)甲基)苯甲基胺基甲酸第三丁酯(200 mg, 0.40 mmol)於ACN/DMSO (4 mL/1 mL)中之溶液中添加戴斯-馬丁高碘烷(426 mg, 1.00 mmol)。將混合物在80°C下攪拌隔夜。在冷卻至RT之後, 添加20 mL飽和硫代硫酸鈉溶液, 且將混合物用DCM萃取。處理後得到粗產物, 用第三丁基甲基醚洗滌該粗產物, 得到呈白色固體狀之(S)-4-(((2-(2,7-二側氧基氮雜環庚烷-3-基)-6-氟-1-側氧基異吲哚啉-4-基)氧基)甲基)苯甲基胺基甲酸第三丁酯(100 mg, 50%產率)。MS (ESI) m/z 412.0 [M+H-100]⁺。

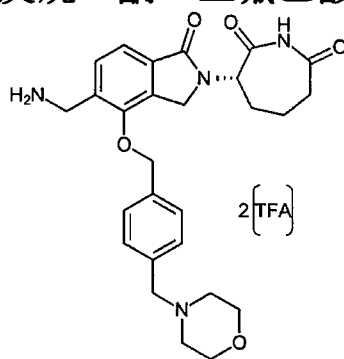
【0295】 在RT下向(S)-4-(((2-(2,7-二側氧基氮雜環庚烷-3-基)-6-氟-1-側氧基異吲哚啉-4-基)氧基)甲基)苯甲基胺基甲酸第三丁酯(61 mg, 0.117 mmol)於DCM (4 mL)中之溶液中添加TFA (1 mL)。將反應物在RT下攪拌1小時。蒸發溶劑, 得到呈黃色膠狀物之胺TFA鹽。

【0296】 將胺TFA鹽溶解於DMA (1 mL)中, 且添加2-((3-(4-((4-((3-(N-(第三丁基)胺磺醯基)苯基)胺基)-5-甲基嘧啶-2-基)胺基)苯氧基)丙

基)胺基)乙酸(76 mg, 0.141 mmol), 接著添加HOBt (23.7 mg, 0.176 mmol)、EDAC·HCl (34.1 mg, 0.176 mmol)及DIEA (30.0 mg, 0.234 mmol)。將反應物在RT下攪拌10小時。蒸發溶劑, 且藉由如先前所描述之製備型HPLC純化殘餘物, 得到呈白色固體狀之化合物21 (10.8 mg, 10.2%產率)。MS (ESI) m/z 936.4[M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.69 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.29 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.14-8.11 (m, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.54-7.23 (m, 10H), 7.09-7.07 (m, 1H), 6.77 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 5.20-5.17 (m, 3H), 4.40 (s, 2H), 4.30 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.96 (t, *J* = 2.4 Hz, 2H), 3.15 (s, 2H), 3.09-3.00 (m, 1H), 2.67-2.54 (m, 3H), 2.32-2.25 (m, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.05-1.96 (m, 2H), 1.84-1.71 (m, 3H), 1.12 (s, 9H)。

實例23

化合物22 : (S)-3-[5-(胺基甲基)-4-{[對((N-嗎啉基)甲基)苯基]甲氧基}-2-異吲哚啉醯基]-2,7-氮雜環庚烷二酮二三氟乙酸



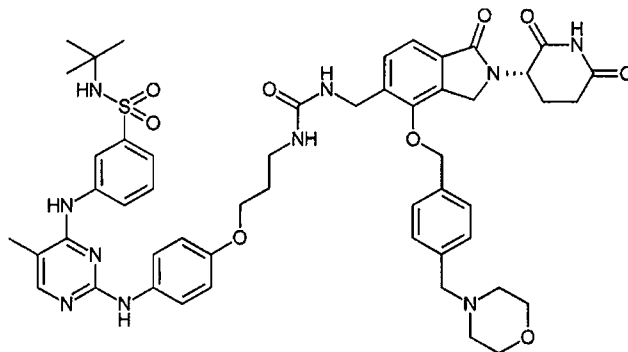
【0297】 在RT下向(S)-2-(2,7-二側氧基氮雜環庚烷-3-基)-4-((4-((N-嗎啉基)甲基)苯基)甲氧基)-1-側氧基異吲哚啉-5-甲腈(700 mg, 1.43 mmol)及二碳酸二第三丁酯(625 mg, 2.87 mmol)於DMF (10 mL)/THF (15 mL)中之溶液中添加Raney-Ni (500 mg)。將混合物在RT下、在H₂下攪拌48小時。懸浮液經由矽藻土墊過濾且濃縮, 得到粗產物, 藉由矽膠層

析(DCM/CAN, 3:1至1:1)純化該粗產物, 得到呈白色固體狀之(S)-((2-(2,7-二側氧基氮雜環庚烷-3-基)-4-((4-((N-嗎啉基)甲基)苯甲基)氧基)-1-側氧基異吡啶啉-5-基)甲基)胺基甲酸第三丁酯(800 mg, 85%產率)。MS (ESI) m/z 593.1 $[M+H]^+$ 。

【0298】 在RT下向(S)-((2-(2,7-二側氧基氮雜環庚烷-3-基)-4-((4-((N-嗎啉基)甲基)苯甲基)氧基)-1-側氧基異吡啶啉-5-基)甲基)胺基甲酸第三丁酯(70 mg, 0.118 mmol)於DCM (3 mL)中之溶液中添加TFA (1.0 mL)。將混合物攪拌1小時。蒸發溶劑, 得到呈白色固體狀之化合物22 (70 mg, 83%產率)。MS (ESI) m/z 493.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.75 (s, 1H), 10.56 (s, 1H), 8.29 (s, 3H), 7.64-7.52 (m, 6H), 5.36(s, 2H), 5.28-5.24 (m, 1H), 4.85-4.73 (m, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.14(s, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.24-3.01 (m, 4H), 2.61-2.57 (m, 2H), 2.37-2.32 (m, 1H), 2.15-2.03 (m, 2H), 1.87-1.78 (m, 1H)。

實例24

化合物23 : (S)-3-[5-({3-[3-(對{5-甲基-4-[間(第三丁基胺基磺醯基)苯基胺基]-2-嘓啶基胺基}苯氧基)丙基]脲基}甲基)-4-{[對((N-嗎啉基)甲基)苯基]甲氧基}-2-異吡啶啉醯基]-2,6-哌啶二酮



【0299】 在RT下向2-(溴甲基)-3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-4-脞基苯甲酸甲酯(3.5 g, 9.096 mmol)及TEA (1.84 g, 18.2 mmol)於DMF

(15 mL)中之溶液中添加(*S*)-4,5-二胺基-5-側氧基戊酸第三丁酯(2.6 g, 10.91 mmol)。將混合物攪拌2小時，隨後加熱至50°C隔夜。在冷卻至RT之後，添加氟化四丁銨(4.3 g, 13.6 mmol)。將混合物加熱至50°C後保持1小時。蒸發溶劑，得到粗產物，藉由矽膠層析(DCM/MeOH, 50:1至20:1)純化該粗產物，得到呈黃色固體狀之(*S*)-5-胺基-4-(5-氰基-4-羥基-1-側氧基異吡啶啉-2-基)-5-側氧基戊酸第三丁酯(1.1 g, 產率; 34%產率)。

【0300】 向(*S*)-5-胺基-4-(5-氰基-4-羥基-1-側氧基異吡啶啉-2-基)-5-側氧基戊酸第三丁酯(200 mg, 0.56 mmol)、4-(4-(氯甲基)苯甲基)嗎啉(188 mg, 0.835 mmol)於DMF (5 mL)中之溶液中添加K₂CO₃ (156 mg, 1.13 mmol)，且將混合物加熱至50°C後保持2小時。蒸發溶劑，且藉由矽膠層析(DCM/MeOH, 50:1至20:1)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之(*S*)-5-胺基-4-(5-氰基-4-((4-((*N*-嗎啉基)甲基)苯甲基)氧基)-1-側氧基異吡啶啉-2-基)-5-側氧基戊酸第三丁酯(240 mg, 80%產率)。

【0301】 在RT下向(*S*)-5-胺基-4-(5-氰基-4-((4-((*N*-嗎啉基)甲基)苯甲基)氧基)-1-側氧基異吡啶啉-2-基)-5-側氧基戊酸第三丁酯(240 mg, 0.44 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液中添加TFA (2 mL)。將混合物攪拌隔夜且濃縮，得到呈黃色油狀物之(*S*)-5-胺基-4-(5-氰基-4-((4-((*N*-嗎啉基)甲基)苯甲基)氧基)-1-側氧基異吡啶啉-2-基)-5-側氧基戊酸(200 mg, 粗產物)，其不經進一步純化即用於下一步驟。

【0302】 在RT下向(*S*)-5-胺基-4-(5-氰基-4-((4-((*N*-嗎啉基)甲基)苯甲基)氧基)-1-側氧基異吡啶啉-2-基)-5-側氧基戊酸(200 mg, 0.41 mmol)於ACN (10 mL)中之溶液中添加CDI (200 mg, 1.22 mmol)。將混合物加熱至50°C後保持2小時。蒸發溶劑，且藉由矽膠層析(DCM/MeOH, 50:1

至10:1)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之(*S*)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((4-((*N*-嗎啉基)甲基)苯甲基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-5-甲腈(100 mg, 52%產率)。MS (ESI) m/z 475.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.05 (s, 1H), 7.92 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7.36 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 5.45(s, 2H), 5.18-5.14 (m, 1H), 4.85-4.66 (m, 2H), 3.58-3.56 (m, 4H), 3.47(s, 2H), 2.96-2.89 (m, 1H), 2.65-2.60 (m, 1H), 2.47-2.44 (m, 1H), 2.36-2.33 (m, 4H), 2.05-1.99 (m, 1H)。

【0303】在RT下向(*S*)-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((4-((*N*-嗎啉基)甲基)苯甲基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-5-甲腈(600 mg, 1.265 mmol)及二碳酸二第三丁酯(550 mg, 2.53 mmol)於DMF (5 mL)及MeOH (10 mL)中之溶液中添加Raney-Ni (300 mg)。將混合物在RT下、在 H_2 下攪拌16小時。懸浮液經由矽藻土墊過濾且濃縮，得到粗產物，藉由矽膠層析(DCM/MeOH, 50:1至20:1)純化該粗產物，得到呈白色固體狀之(*S*)-((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((4-((*N*-嗎啉基)甲基)苯甲基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)甲基)胺基甲酸第三丁酯(400 mg, 55%產率)。MS (ESI) m/z 579.1 $[M+H]^+$ 。

【0304】在RT下向(*S*)-((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-((4-((*N*-嗎啉基)甲基)苯甲基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)甲基)胺基甲酸第三丁酯(250 mg, 0.435 mmol)於DCM (4 mL)中之溶液中添加TFA (1.0 mL)。將混合物在RT下攪拌1小時。蒸發溶劑，得到呈白色固體狀之(*S*)-3-(5-(胺基甲基)-4-((4-((*N*-嗎啉基)甲基)苯甲基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(250 mg, 81%產率)。MS (ESI) m/z 479.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR

(400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.02 (s, 1H), 10.37 (s, 1H), 8.25 (s, 3H), 7.61-7.59 (m, 3H), 7.55-7.53 (m, 3H), 5.32(s, 2H), 5.17-5.12 (m, 1H), 4.78-4.55 (m, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.14(d, $J = 4.4$ Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.71-3.60 (m, 2H), 3.26-3.09 (m, 4H), 2.96-2.91 (m, 1H), 2.66-2.61 (m, 1H), 2.46-2.42 (m, 1H), 2.04-1.99 (m, 1H)。

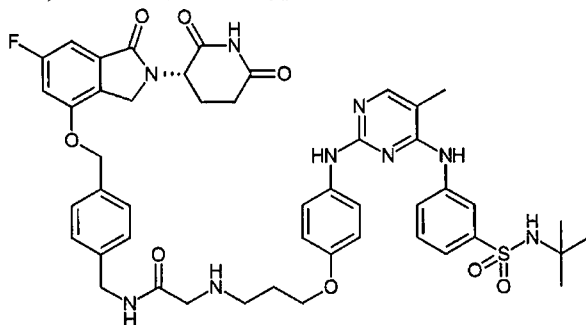
【0305】 在RT下向(S)-3-(5-(胺基甲基)-4-((4-((N-嗎啉基)甲基)苯甲基)氧基)-1-側氧基異吡啶啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(150 mg, 0.21 mmol)於甲酸(5 mL)中之溶液中添加甲醛(1 mL, 40%)。將混合物加熱至100°C後保持1小時。蒸發溶劑，且藉由如先前所描述之製備型HPLC純化殘餘物，得到呈白色固體狀之(S)-3-(5-((二甲胺基)甲基)-4-((4-((N-嗎啉基)甲基)苯甲基)氧基)-1-側氧基異吡啶啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(80 mg, 79%產率)。MS (ESI) m/z 507.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.05 (s, 1H), 10.91 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 7.68-7.54 (m, 6H), 5.37(s, 2H), 5.17-5.06 (m, 2H), 4.85-4.78 (m, 1H), 4.65-4.61 (m, 1H), 4.38 (s, 4H), 3.96 (s, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.24-2.92 (m, 4H), 2.83-2.61 (m, 7H), 2.50-2.42 (m, 1H), 2.07-2.01 (m, 1H)。

【0306】 向(S)-3-(5-(胺基甲基)-4-((4-((N-嗎啉基)甲基)苯甲基)氧基)-1-側氧基異吡啶啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(80 mg, 0.112 mmol)於THF (5 mL)中之溶液中添加TEA (113 mg, 1.12 mmol)。將混合物在RT下攪拌10分鐘，隨後添加(3-(4-((4-((3-(N-(第三丁基)胺磺醯基)苯基)胺基)-5-甲基嘧啶-2-基)胺基)苯氧基)丙基)胺基甲酸4-硝基苯酯(80 mg, 0.124 mmol)，接著添加TEA (90 mg, 0.9 mmol)。在RT下攪拌1小時後，濃縮混合物，且藉由如先前所描述之製備型HPLC純化殘餘物，得到呈白色固

MS (ESI) $m/z = 904.3 [M+H]^+$ 。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.95 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.11-8.14 (m, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.40-7.54 (m, 8H), 7.27-7.31 (m, 4H), 6.78 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 5.20 (s, 2H), 5.09 (dd, $J = 5.2, 13.2$ Hz, 1H), 4.21-4.41 (m, 4H), 3.96 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.85-2.94 (m, 1H), 2.76 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.53-2.58 (m, 1H), 2.40-2.45 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.95-1.98 (m, 2H), 1.87-1.90 (m, 2H), 1.12 (s, 9H)。

實例26

化合物25：(S)-3-(6-氟-4-[[對({2-[3-(對{5-甲基-4-[間(第三丁基胺基磺醯基)苯基胺基]-2-嘓啶基胺基}苯氧基)丙基胺基]乙醯基胺基}甲基)苯基]甲氧基}-2-異吡啶啞基)-2,6-哌啶二酮



【0308】在RT下向5-氟-3-羥基-2-甲基苯甲酸甲酯(3.2 g, 17.4 mmol)及咪唑(2.9 g, 43.5 mmol)於DMF (6 mL)中之溶液中添加第三丁基二甲基矽烷基氯(3.1 g, 20.8 mmol)。將混合物在60°C下攪拌1小時，隨後冷卻至RT且用第三丁基甲基醚萃取。將合併之有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥、過濾且濃縮，得到呈黃色油狀物之3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-5-氟-2-甲基苯甲酸甲酯(5.2 g粗產物)，其不經進一步純化即用於下一步驟。

【0309】在RT下向3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-5-氟-2-甲基苯

甲酸甲酯(3.2 g, 10.7 mmol)於四氯化碳(30 mL)中之溶液中添加NBS (2.9 g, 16.1 mmol)及2,2'-偶氮雙(2-甲基丙腈) (700 mg, 4.3 mmol)。將混合物在80°C下攪拌6小時。蒸發溶劑，得到粗產物，藉由矽膠層析(石油醚/EtOAc, 10:1)純化該粗產物，得到呈黃色油狀物之2-(溴甲基)-3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-5-氟苯甲酸甲酯(4.0 g, 定量產率)。

【0310】 在RT下向2-(溴甲基)-3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-5-氟苯甲酸甲酯(1.0 g, 2.66 mmol)及TEA (0.7 mL, 5.32 mmol)於DMF (6 mL)中之溶液中添加含4,5-二胺基-5-側氧基戊酸第三丁酯(696 mg, 2.92 mmol)之4 mL DMF。將混合物攪拌2小時，隨後加熱至80°C隔夜。蒸發溶劑，得到粗產物，藉由矽膠層析(DCM/MeOH, 50:1至20:1)純化該粗產物，得到呈白色固體狀之5-胺基-4-(6-氟-4-羥基-1-側氧基異吡啶啉-2-基)-5-側氧基戊酸第三丁酯(1.0 g粗產物)。MS (ESI) m/z 297.0 $[M+H-56]^+$ 。

【0311】 在RT下向5-胺基-4-(6-氟-4-羥基-1-側氧基異吡啶啉-2-基)-5-側氧基戊酸第三丁酯(500 mg, 1.42 mmol)、4-(羥甲基)苯甲腈(283 mg, 2.13 mmol)及三苯膦(930 mg, 3.55 mmol)於THF (4 mL)中之溶液中添加DEAD (617 mg, 3.55 mmol)。將混合物在RT下攪拌2小時。蒸發溶劑，且藉由矽膠層析(DCM/MeOH, 100:1至50:1)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之5-胺基-4-(4-((4-氟基苯甲基)氧基)-6-氟-1-側氧基異吡啶啉-2-基)-5-側氧基戊酸第三丁酯(350 mg, 52%產率)。MS (ESI) m/z 412.0 $[M+H-56]^+$ 。

【0312】 在RT下向5-胺基-4-(4-((4-氟基苯甲基)氧基)-6-氟-1-側氧基異吡啶啉-2-基)-5-側氧基戊酸第三丁酯(350 mg, 0.75 mmol)於DCM (4 mL)中之溶液中添加TFA (4 mL)。將混合物在RT下攪拌隔夜。蒸發溶

劑，得到呈黃色固體狀之5-胺基-4-(4-((4-氟基苯甲基)氧基)-6-氟-1-側氧基異吡啶啉-2-基)-5-側氧基戊酸(400 mg，粗產物)，其不經進一步純化即用於下一步驟。MS (ESI) m/z 412.0 $[M+H]^+$ 。

【0313】在RT下向5-胺基-4-(4-((4-氟基苯甲基)氧基)-6-氟-1-側氧基異吡啶啉-2-基)-5-側氧基戊酸(400 mg，0.75 mmol)於ACN (10 mL)中之溶液中添加CDI (485 mg，2.99 mmol)。將混合物在95°C下攪拌3.5小時。蒸發溶劑，得到粗產物，藉由矽膠層析(DCM/MeOH，100:1至50:1)純化該粗產物，得到呈白色固體狀之4-(((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-6-氟-1-側氧基異吡啶啉-4-基)氧基)甲基)苯甲腈(200 mg，68%)。MS (ESI) m/z 394.0 $[M+H]^+$ 。

【0314】在RT下向4-(((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-6-氟-1-側氧基異吡啶啉-4-基)氧基)甲基)苯甲腈(200 mg，0.51 mmol)及二碳酸二第三丁酯(166 mg，0.76 mmol)於THF (6 mL)中之溶液中添加Raney-Ni (80 mg)。將混合物在RT下、在H₂下攪拌隔夜。經由矽藻土墊過濾懸浮液且濃縮濾液，得到粗產物，藉由矽膠層析(DCM/MeOH，100:1至20:1)純化該粗產物，得到呈白色固體狀之4-(((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-6-氟-1-側氧基異吡啶啉-4-基)氧基)甲基)苯甲基胺基甲酸第三丁酯(90 mg，35%產率)。MS (ESI) m/z 398.0 $[M+H-100]^+$ 。

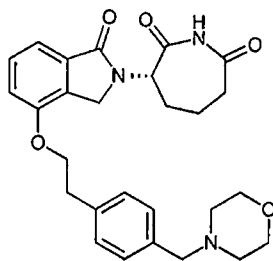
【0315】在RT下向4-(((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-6-氟-1-側氧基異吡啶啉-4-基)氧基)甲基)苯甲基胺基甲酸第三丁酯(80 mg，0.161 mmol)於DCM (4 mL)中之溶液中添加TFA (1 mL)。將反應物攪拌1小時。蒸發溶劑，且乾燥殘餘物，得到呈黃色膠狀物之胺TFA鹽。

【0316】將胺TFA鹽溶解於DMA (1 mL)中，且添加2-((3-(4-((4-

((3-(N-(第三丁基)胺磺醯基)苯基)胺基)-5-甲基嘧啶-2-基)胺基)苯氧基)丙基)胺基)乙酸(109 mg, 0.161 mmol), 接著添加HOBt (32.6 mg, 0.242 mmol)、EDAC·HCl (46.5 mg, 0.242 mmol)及DIEA (41.5 mg, 0.322 mmol), 且將混合物在RT下攪拌10小時。蒸發溶劑, 且藉由如先前所描述之製備型HPLC純化殘餘物, 得到呈白色固體狀之化合物25 (23.9 mg, 16%產率)。MS (ESI) m/z 922.3[M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.96 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.29 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 8.14-8.11 (m, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.55-7.23 (m, 10H), 7.10-7.08 (m, 1H), 6.77 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 5.19 (s, 2H), 5.08 (dd, *J* = 8.4, 13.6 Hz, 1H), 4.37-4.18 (m, 4H), 3.95 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.16 (s, 2H), 2.93-2.83 (m, 1H), 2.66-2.57 (m, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.02-1.93 (m, 1H), 1.86-1.79 (m, 3H), 1.12 (s, 9H)。

實例27

化合物26：(S)-3-(4-{2-[對((N-嗎啉基)甲基)苯基]乙氧基}-2-異吡啶啉醯基)-2,7-氮雜環庚烷二酮



【0317】 在0°C下向4-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)苯甲酸甲酯(5 g, 0.24 mol)於THF (25 mL)中之溶液中逐滴添加氫化鋰鋁(於THF中之1 M溶液, 36 mL)。將混合物在0°C下攪拌2小時, 隨後將反應物用十水合Na₂SO₄淬滅、用EtOAc稀釋並過濾。將濾液用鹽水洗滌、經無水Na₂SO₄乾燥、過濾且濃縮, 得到呈黃色油狀物之2-(4-(羥甲基)苯基)乙醇(3 g, 粗

產物)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.13-7.23 (m, 4H), 5.08 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.61 (t, *J* = 5.2, 8.4 Hz, 1H), 4.44 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.54-3.59 (m, 2H), 2.69 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H)。

【0318】向2-(4-(*trans*-1-甲氧基)苯基)乙醇(3 g, 粗產物, 19.7 mmol)於氯仿(30 mL)中之經攪拌溶液中添加二氧化錳(6.9 g, 79 mmol)。將混合物在70°C下攪拌隔夜, 隨後過濾且濃縮。藉由矽膠層析(石油/EtOAc, 5:1)純化殘餘物, 得到呈黃色油狀物之4-(2-*trans*-1-甲氧基)苯甲醛(1.3 g, 2個步驟後為38%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.90 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.84 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.88 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H)。

【0319】向4-(2-*trans*-1-甲氧基)苯甲醛(1.3 g, 8.67 mmol)於DCM (20 mL)中之經攪拌溶液中添加甲苯磺醯氯(2.5 g, 13 mmol)及TEA (4.8 mL)。將混合物在RT下攪拌隔夜, 隨後蒸發且藉由矽膠層析(石油/EtOAc, 5:1)純化, 得到呈白色固體狀之4-甲基苯磺酸4-甲醯基苯乙酯(2 g, 77%產率)。

【0320】在RT下向(*S*)-4-*trans*-1-甲氧基-2-(2-側氧基氮雜環庚烷-3-基)異吡啶啉-1-酮(250 mg, 0.96 mmol)及4-甲基苯磺酸4-甲醯基苯乙酯(392 mg, 1.15 mmol)於ACN (5 mL)中之經攪拌溶液中添加K₂CO₃ (400 mg, 2.88 mmol)。在80°C下攪拌隔夜後, 濃縮混合物, 且藉由矽膠層析(DCM/MeOH, 50:1)純化殘餘物, 得到呈無色油狀物之(*S*)-4-(2-((1-側氧基-2-(2-側氧基氮雜環庚烷-3-基)異吡啶啉-4-基)氧基)乙基)苯甲醛(100 mg, 27%產率)。MS (ESI) *m/z* = 393.1 [M+H]⁺。

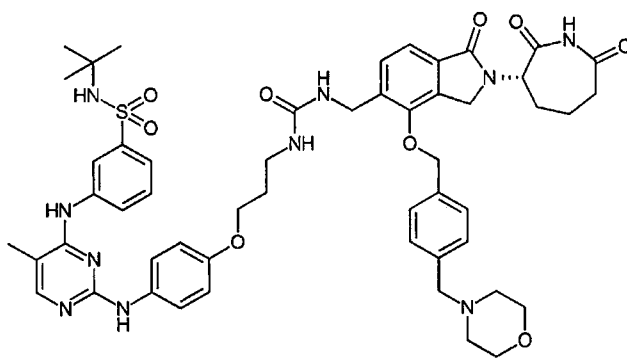
【0321】在RT下向(*S*)-4-(2-((1-側氧基-2-(2-側氧基氮雜環庚烷-3-基)異吡啶啉-4-基)氧基)乙基)苯甲醛(100 mg, 0.25 mmol)於1,2-二氯乙

烷(6 mL)及DMSO (1 mL)中之溶液中添加戴斯-馬丁試劑(530 mg, 1.25 mol)。將混合物在80°C下攪拌隔夜，接著冷卻至RT並過濾。濾液用飽和硫代硫酸鈉溶液淬滅且用DCM萃取。藉由製備型TLC (EtOAc)處理並純化，得到呈白色固體狀之(S)-4-(2-((2-(2,7-二側氧基氮雜環庚烷-3-基)-1-側氧基異吡啶啉-4-基)氧基)乙基)苯甲醛(40 mg, 38%產率)。MS (ESI) $m/z = 407.0 [M+H]^+$ 。

【0322】在RT下向(S)-4-(2-((2-(2,7-二側氧基氮雜環庚烷-3-基)-1-側氧基異吡啶啉-4-基)氧基)乙基)苯甲醛(40 mg, 0.1 mmol)及嗎啶(26 mg, 0.3 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(106 mg, 0.5 mmol)。將混合物攪拌隔夜，隨後濃縮。藉由如先前所描述之製備型HPLC純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物26 (18 mg, 38%產率)。MS (ESI) $m/z = 478.1 [M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.72 (s, 1H), 7.45 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.23-7.30 (m, 6H), 5.22 (dd, $J = 4.8, 12.4$ Hz, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.32 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.55 (t, $J = 4.4$ Hz, 4H), 3.41 (s, 2H), 3.03-3.08 (m, 3H), 2.59-2.60 (m, 1H), 2.29-2.32 (m, 5H), 1.99-2.10 (m, 2H), 1.74-1.84 (m, 1H)。

實例28

化合物27：(S)-3-[5-({3-[3-(對{5-甲基-4-[間(第三丁基胺基磺醯基)苯基胺基]-2-嘓啶基胺基}苯氧基)丙基]脲基}甲基)-4-{[對((N-嗎啶基)甲基)苯基]甲氧基}-2-異吡啶啉醯基]-2,7-氮雜環庚烷二酮



【0323】 在RT下向(S)-3-(5-(胺基甲基)-4-((4-((N-嗎啉基)甲基)苯基)氧基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)氮雜環庚烷-2,7-二酮(50 mg, 0.084 mmol)於THF (5 mL)中之溶液中添加TEA (68 mg, 0.672 mmol), 接著添加(3-(4-((4-((3-(N-(第三丁基)胺磺醯基)苯基)胺基)-5-甲基嘧啶-2-基)胺基)苯氧基)丙基)胺基甲酸4-硝基苯酯(54 mg, 0.084 mmol)於THF (1 mL)中之懸浮液。將混合物攪拌3小時。蒸發溶劑, 且將殘餘物用0%至10%之DCM/MeOH溶離、藉由矽膠層析純化, 得到呈白色膠狀物之粗產物(70 mg), 藉由如先前所描述之製備型HPLC進一步純化該粗產物, 得到呈白色固體狀之化合物 27 (27.7 mg, 33% 產率)。MS (ESI) m/z 1003.4[M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.70 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.59-7.38 (m, 9H), 7.34 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.79 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.34 (t, $J = 6.0$ Hz, 1 H), 6.13 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 5.23 (dd, $J = 4.8, 12.0$ Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.33 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.92 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.58-3.55 (m, 4H), 3.47 (s, 2H), 3.20-3.15 (m, 2H), 3.12-3.04 (m, 1H), 2.60-2.56 (m, 1H), 2.35-2.31 (m, 5H), 2.12 (s, 3H), 2.08-1.99 (m, 1H), 1.86-1.78 (m, 4H), 1.12 (s, 9H)。

PBMC分析

【0324】 自AllCells購買冷凍的初級血液單核細胞(PBMC)。將細胞

快速解凍，用RPMI-1640/10% FBS洗滌一次。

【0325】 1%青黴素/1%鏈黴素，且以每孔200,000個細胞接種於96孔培養盤中。細胞用僅DMSO或化合物1預處理1小時，且隨後用100 ng/mL脂多醣(LPS)誘導18至24小時。根據製造商的協定使用Meso Scale分析來分析上清液之IL-1 β 、IL-6及TNF α 。陰性對照孔用DMSO處理。

【0326】 對於IL-2分析，用1 μ g/mL抗人類CD3抗體(OKT3，eBioscience Inc.)預塗佈96孔培養盤。在用PBS洗滌之後，添加化合物1(每孔50 μ L)，接著添加以3至4百萬個細胞/毫升稀釋之PBMC(每孔150 μ L)。將培養盤培育24小時，且收集上清液以用於Mesoscale IL-2分析。

【0327】 化合物活性量測為與DMSO對照之倍差。IL-1 β 活性示於圖1中；IL-6活性示於圖2中；TNF α 活性示於圖3中；且IL-2活性示於圖4中。10 μ M化合物之額外資料(展示為抑制百分比)示於表1中；1 μ M化合物之額外資料示於表2中；且0.1 μ M化合物之額外資料示於表3中。IL-活性之額外資料(量測為活性之倍數變化)示於表4至6中。

表1

化合物編號	IL-1 β 抑制%	IL-6 抑制%	TNF α 抑制%
3	93	77	94
12	99.6	100	99
14	65	42	83
15	81	50	87
16	52	78	75
17	100	100	100
18	83	45	89
21	11	7	30
24	23	1	23

表2

化合物編號	IL-1 β 抑制%	IL-6 抑制%	TNF α 抑制%
1	88	71	93
2	86	67	90
3	93	79	93
4	86	67	90
6	92	76	83
12	23	0	32
13	51	59	84
14	76	37	82
15	59	10	65
16	24	5	27
17	75	35	75
18	80	49	83
19	65	43	73
20	43	5	57
21	6	8	20
22	74	27	80
23	79	32	88
24	7	9	10
25	8	32	25
26	81	8	87
27	62	4	72

表3

化合物編號	IL-1 β 抑制%	IL-6 抑制%	TNF α 抑制%
1	83	63	89
2	72	43	81
3	91	72	91
4	72	43	81
5	64	37	55
6	68	42	62
7	71	55	62
8	73	56	63
9	74	51	62
10	52	27	48
11	21	12	21
19	22	12	41
20	30	1	43
22	69	23	78

23	35	23	48
25	0	3	13
26	78	5	82
27	50	5	60

表4

IL-2 化合物10 μ M	
化合物編號	倍數變化
12	0.7
13	0.1
14	2.3
15	2.1
16	0.2
17	0.1
18	3.3
21	1
24	1

表5

IL-2 1 μ M化合物	
化合物編號	倍數變化
1	0.8
2	2.3
3	0.7
4	2.3
5	2.1
6	2.5
7	1.1
8	2.3
9	1.6
10	2.1
11	1.9
12	1
13	0.3
14	2.2
15	1.9
16	0.7
17	1.5

18	3.2
19	2.4
20	1.4
21	0.9
22	2.4
23	1.3
24	1
25	1
26	2.7
27	1.5

表6

IL-2 0.1 μ M化合物	
化合物編號	倍數變化
1	2.1
2	1.3
3	2
4	1.3
5	1.2
6	1
7	1
8	1.8
9	1.6
10	1.9
11	1.2
19	1.5
20	0.9
22	2
23	0.9
25	0.9
26	2.6
27	1.3

西方墨點分析

【0328】 西方墨點方案：使Jurkat細胞在補充有鏈黴素、青黴素及10%胎牛血清之RPMI 1640中生長。

【0329】 以每毫升大約 10^6 個細胞培養Jurkat細胞，向細胞中添加

DMSO或指定濃度之指定化合物，且使其培育指定時間段。藉由RIPA試劑根據製造商的方案(Pierce)製備全細胞提取物。簡言之，將約 5×10^6 個細胞在PBS中洗滌一次，將細胞集結粒再懸浮於RIPA溶液中且使其在室溫下培育10分鐘。細胞碎片藉由離心移除且將清除之全細胞溶解物轉移至新試管中用於進一步分析。

【0330】 對於西方墨點分析，全細胞提取物在4-12% SDS-聚丙烯醯胺凝膠上分離、轉移至硝化纖維素且藉由指定一級抗體探測。膜隨後經洗滌且藉由適當辣根過氧化酶(HRP)結合之二級抗體探測。信號使用WesternBright Sirius試劑(Advansta)偵測。結果展示於圖5A及圖5B中。

【0331】 以下抗體用於此等研究中：

β -肌動蛋白：小鼠抗 β -肌動蛋白獲自Cell Signaling (8H10D10)。

CK1 α 山羊多株抗體：Santa Cruz Biotechnology，sc-6477 (Santa Cruz, CA)

ikaros兔單株抗體：Cell Signaling，第9034號，D10E5 (Danver, MA)

驢抗山羊IgG-HRP：Santa Cruz Biotechnology，sc-2056 (Santa Cruz, CA)

山羊抗兔IgG-HRP：Cell Signaling，第7074號(Danver, MA)

山羊抗小鼠IgG-HRP：Sigma，A4416 (St. Louis, MO)

細胞活力分析

【0332】 將Molm-13及MV-4-11細胞在RPMI-1640 (10% FBS/1% 青黴素-鏈黴素)中進行培養，且以每孔20,000個細胞接種於白壁96孔培養盤中。

【0333】 用指定濃度之化合物或DMSO (對照)處理細胞，且將培養物在37°C及5% CO₂下培育3天。培育期後，向各孔中添加100 µL CellTiterGlow (CTG)試劑(CellTiter-Glo[®]發光細胞活力分析，Promega (Madison, WI))。在震盪下培育10分鐘之後，使用Victor Wallac光度計來量測發光。

【0334】 Molm-13細胞增殖活性示於表7至9中。MV-4-11細胞增殖活性示於表10及11中。

表7

Molm-13增殖 10 µM化合物	
化合物編號	抑制%
1	37
2	30
3	29
5	40
6	91
8	16
9	34
10	38
18	99

表8

Molm-13增殖 1 µM化合物	
化合物編號	抑制%
1	15
2	5
3	1
13	29
14	35
20	99
22	56
23	30
26	66
27	37

表9

Molm-13增殖 0.1 μ M化合物	
化合物編號	抑制%
1	30
20	93
22	31
26	21

表10

MV-4-11增殖 10 μ M化合物	
化合物編號	抑制%
1	5
2	16
3	20
4	0
5	3
6	76
7	0
8	0
9	10
10	35
11	0
12	35
13	50
14	0
15	99
16	99
17	98
18	99
19	0
20	88
21	97
22	4
23	79
24	80
25	90
26	23
27	36

表11

MV-4-11增殖 1 μ M化合物	
化合物編號	抑制%
1	2
2	6
3	0
4	0
5	1
6	0
7	0
8	0
9	2
10	1
11	0
12	0
13	0
14	0
15	38
16	0
17	31
18	99
19	0
20	77
21	0
22	2
23	8
24	44
25	54
26	2
27	10

【0335】 儘管已在圖式及前述描述中詳細說明並描述本發明，但此類說明及描述應視為說明性或例示性而非限制性的。本發明不限於所揭示實施例。所揭示之實施例的變化形式可由熟習此項技術者在實踐所主張揭示內容時自圖式、揭示內容及所附申請專利範圍的研究中理解且實現。

【0336】 所有本文中引用之參考文獻均以全文引用的方式併入本文

中。就以引用的方式併入之公開案及專利或專利申請案與本說明書所含之揭示內容相抵觸而言，本說明書意欲替代及/或優先於任何此類相抵觸之材料。

【0337】 除非另外定義，否則所有術語(包括技術及科學術語)應指所述術語之對一般熟習此項技術者來說普通且慣用之含義，且除非本文中如此明確定義，否則不限於特殊或定製含義。應注意，當描述揭示內容之某些特徵或態樣時特定術語之使用不應認為是暗示該術語在本文中重新定義以限於包括揭示內容之與彼術語相關之特徵或態樣之任何特殊特性。

【0338】 在提供值範圍的情況下，應理解，範圍之上限及下限以及上限與下限之間的各中間值涵蓋於實施例內。

【0339】 除非另有明確陳述，否則本申請案中所使用、尤其隨附申請專利範圍中所使用之術語及片語及其變化形式應視為開放性的(與限制性相反)。作為上述內容之實例，術語「包括」應該理解為意謂「包括(但不限於) (including, without limitation/including but not limited to)」或其類似表述；如本文中所使用之術語「包含」與「包括」、「含有」或「其特徵在於」同義且為包括性或開放式的且不排除附加之未列出之要素或方法步驟；術語「具有」應該解釋為「至少具有」；術語「包括」應該解釋為「包括(但不限於)」；術語「實例」用於提供所論述項目之例示性情況，而非其窮盡性或限制性清單；諸如「已知」、「普通」、「標準」及具有類似含義之術語之形容詞不應視為將所描述項目限制於指定時間段或指定時間可獲得之項目，而實際上應該理解為涵蓋現在或在將來任何時間可獲得或可已知之已知、普通或標準技術；及如「較佳地」、「較佳的」、「所需」或「所需的」以及具有類似含義之詞的術語之使用不應該

理解為暗示某些特徵對於本發明之結構或功能為關鍵、必需或甚至至關重要的，而實際上應該理解為僅意欲突出在本發明之特定實施例中可採用或可不採用之替代或附加特徵。同樣，除非另外明確說明，否則與連接詞「及」關聯之一組項目不應理解為需要彼等項目中之每一者均存在於群組中，而應理解為「及/或」。類似地，除非另外明確說明，否則與連接詞「或」關聯之一組項目不應理解為在彼群組中需要相互排他性，而應理解為「及/或」。

【0340】 關於本文中實質上任何複數及/或單數術語之使用，熟習此項技術者可視對情形及/或應用適當而自複數轉變為單數及/或自單數轉變為複數。為清晰起見，本文中可明確闡述不同的單數/複數排列。不定冠詞「一(a/an)」不排除複數個。單一處理程式或其他單元可滿足申請專利範圍中所述之若干項之功能。某些措施敘述於相互不同的附屬項中的純粹事實並不指示此等措施不能有利地組合使用。申請專利範圍中之任何參考記號均不應視為限制範疇。

【0341】 本領域的技術人員將進一步理解，若希望存在特定數目的所引入請求項敘述，則此意圖將明確敘述於請求項中，且在無此敘述的情況下不存在此意圖。舉例而言，作為對理解之輔助，以下隨附申請專利範圍可含有介紹性片語「至少一個」及「一或多個」之使用以介紹技術方案敘述。然而，此等片語之使用不應被理解為暗示由不定冠詞「一(a/an)」對請求項敘述之引入將含有此類所引入請求項敘述之任何特定請求項限制於僅含有一個此類敘述的實施例，即使當同一請求項包含介紹性片語「一或多個」或「至少一個」以及諸如「一」之不定冠詞時(例如，「一」通常應被解釋為意謂「至少一個」或「一或多個」)；此情況同樣適用於用

以介紹請求項敘述之定冠詞的使用。此外，即使明確地敘述特定數目之所引入請求項敘述，熟習此項技術者將認識到，此類敘述通常應解釋為意謂至少所敘述之數目(例如，不具有其他修飾語的無修飾敘述「兩個敘述」通常意謂至少兩個敘述或兩個或多於兩個敘述)。此外，在使用類似於「A、B及C中之至少一者等」之定則的彼等情況下，一般而言，此類構造意欲用於熟習此項技術者將理解該定則之含義(例如，「具有A、B及C中之至少一者之系統」將包括(但不限於)僅具有A、僅具有B、僅具有C、具有A及B、具有A及C、具有B及C及/或具有A、B及C等之系統)。在使用類似於「A、B或C中之至少一者等」之定則的彼等情況下，一般而言，此類構造意欲用於熟習此項技術者將理解該定則之含義(例如，「具有A、B或C中之至少一者之系統」將包括(但不限於)僅具有A、僅具有B、僅具有C、具有A及B、具有A及C、具有B及C及/或具有A、B及C等之系統)。所屬領域的技術人員將進一步理解，無論在描述內容、申請專利範圍或圖式中，實際上任何呈現兩種或超過兩種替代性術語之分離性詞語及/或短語應理解為涵蓋包括該等術語中之一者、該等術語中之任一者或兩種術語之可能性。舉例而言，片語「A或B」應理解為包括「A」或「B」或「A及B」的可能性。

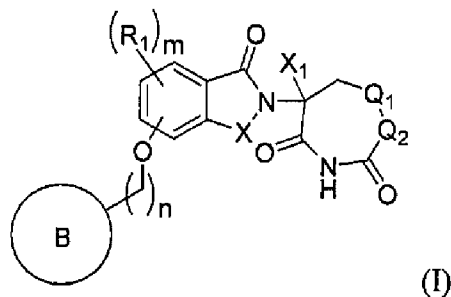
【0342】 本說明書中用於表示成分之量、反應條件等之所有數值均應理解為在所有情況下均由術語「約」修飾。因此，除非有相反指示，否則本文中所闡述之數值參數為可視設法得到之所需特性變化的近似值。至少，且不試圖將主張優先權之任何申請案中之任何申請專利範圍的範疇之等效物原則之應用限制於本申請案，各數值參數應根據有效數位之數目及一般捨位方法來理解。

公告本

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種式(I)化合物或其立體異構物或醫藥學上可接受之鹽，



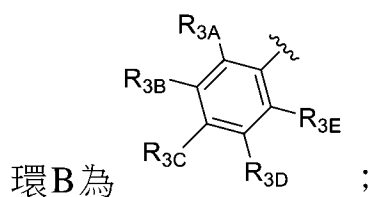
其中：

Q_1 為 CH_2 或鍵；

Q_2 為 CH_2 ；

X 為 CH_2 或 $C=O$ ；

X_1 為氫、甲基或氟基；



各 R_1 獨立地為氫、羥基、鹵素、硝基、經取代或未經取代之胺基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷氧基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_6 烯基、經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基、經取代或未經取代之 3 員至 10 員雜環基、經取代或未經取代之 C_6 - C_{10} 芳基、經取代或未經取代之 5 員至 10 員雜芳基或 L-Y；

各 R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 及 R_{3E} 獨立地為氫、鹵素、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之 3 員至 10 員雜環基、經取代或未經取代之雜環基烷基經取代或未經取代之雜芳烷基或 L-Y；其中 R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 或 R_{3E} 中之一或多者不為氫；

m為0、1、2或3的整數；

n為1、2或3的整數；且

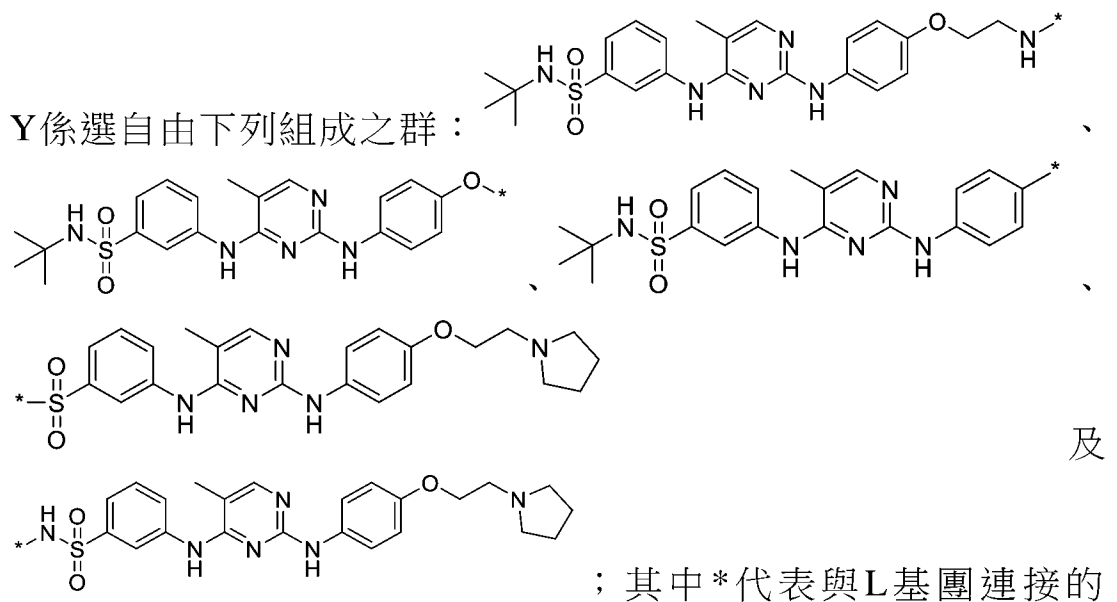
L及Y一起為：

- (i) L為 $-Z_1-(R_4)_t-Z_2-$ ； $-Z_1-(R_4-O-R_4)_t-Z_2-$ ； $-Z_1(R_4-NH-R_4)_t-Z_2-$ ； $-Z_1-(R_4-(NHCO)-R_4)_t-Z_2-$ ； $-Z_1-(R_4-(NHC(O)NH)-R_4)_t-Z_2-$ 或 $-Z_1-(R_4-(CONH)-R_4)_t-Z_2-$ ；

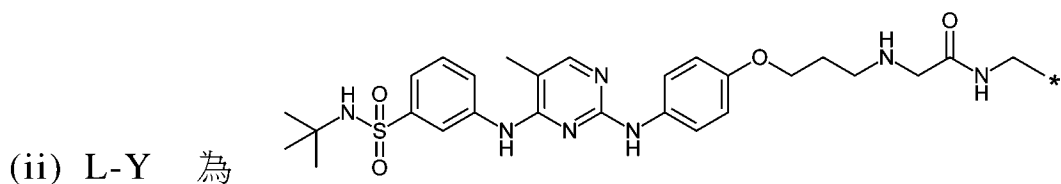
Z_1 及 Z_2 獨立地選自 $-NH-$ ； $-O-$ ； $-CH_2-$ ； $-NH(CO)-$ ； $-(CO)NH-$ ； $-CH_2NH-$ ； $-NHCH_2-$ ； $-(CO)NHCH_2-$ ； $-CH_2CH_2NH-$ ； $-CH_2NH(CO)-$ ；或 $-NHCH_2CH_2-$ ；

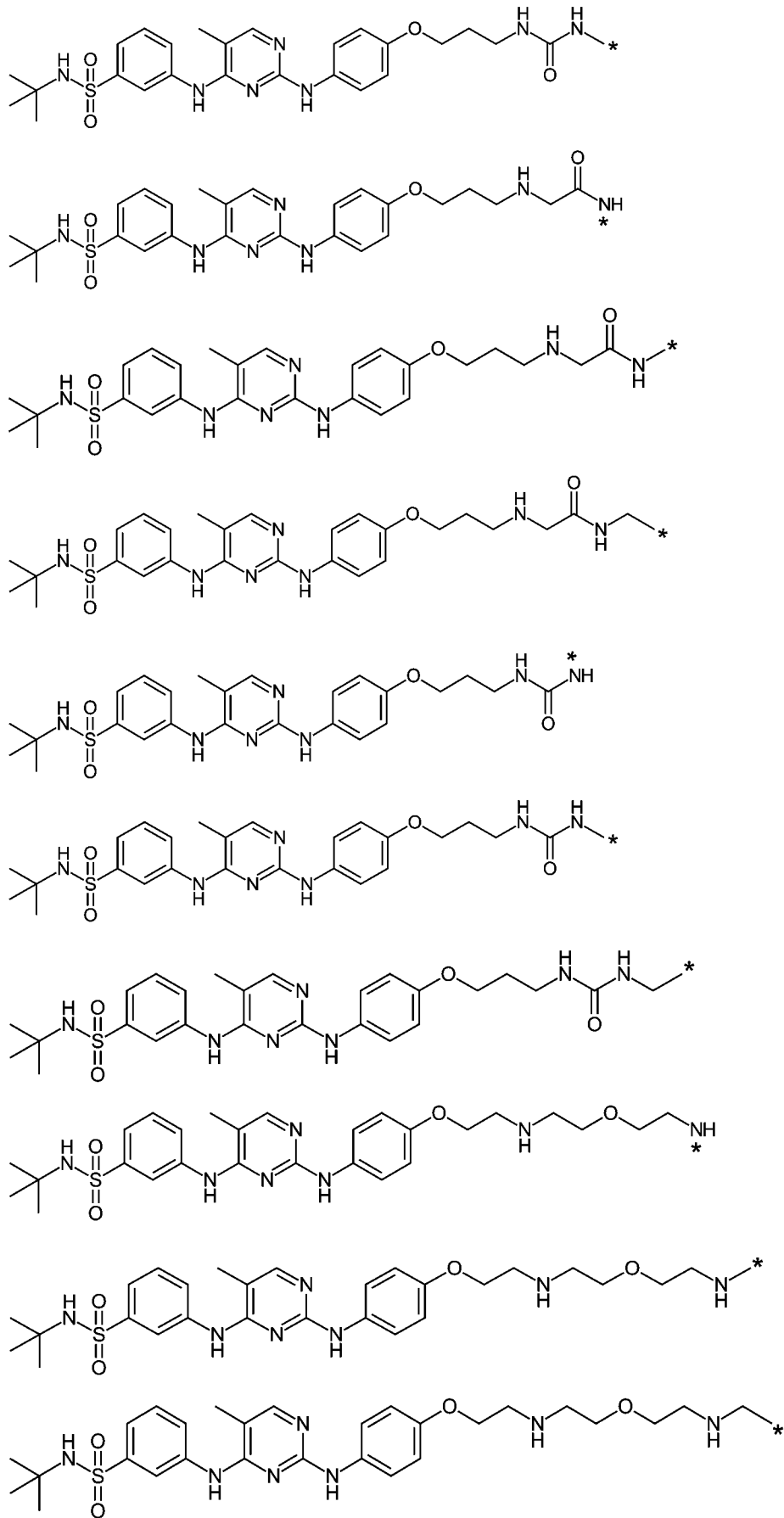
各 R_4 獨立地為未經取代之 C_1-C_6 伸烷基；

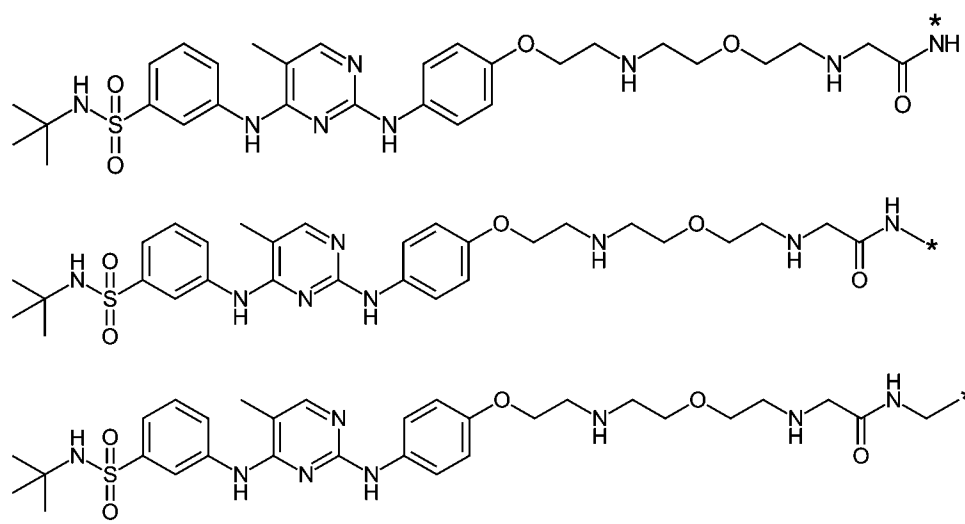
各t獨立地為1、2、3、4、5或6的整數；且



點；或







其中*代表L-Y部分與環B連接之點；

其中當R₁為L-Y，則R_{3A}、R_{3B}、R_{3C}、R_{3D}及R_{3E}中之每一者均不為L-Y時；及

其中R₁、R_{3A}、R_{3B}、R_{3C}、R_{3D}及R_{3E}中之一者為L-Y。

【第2項】

如請求項1之化合物或其立體異構物或醫藥學上可接受之鹽，其中X為CH₂。

【第3項】

如請求項1之化合物或其立體異構物或醫藥學上可接受之鹽，其中X為C=O。

【第4項】

如請求項1之化合物或其立體異構物或醫藥學上可接受之鹽，其中X₁為氫。

【第5項】

如請求項1之化合物或其立體異構物或醫藥學上可接受之鹽，其中Q₁為CH₂。

【第6項】

如請求項1之化合物或其立體異構物或醫藥學上可接受之鹽，其中 Q_1 為鍵。

【第7項】

如請求項1至6中任一項之化合物或其立體異構物或醫藥學上可接受之鹽，其中 n 為整數1。

【第8項】

如請求項1至6中任一項之化合物或其立體異構物或醫藥學上可接受之鹽，其中 n 為整數2。

【第9項】

如請求項1至6中任一項之化合物或其立體異構物或醫藥學上可接受之鹽，其中 m 為整數0。

【第10項】

如請求項1至6中任一項之化合物或其立體異構物或醫藥學上可接受之鹽，其中 m 為整數1且 R_1 為鹵素、經取代或未經取代之胺基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷氧基、經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基或經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基。

【第11項】

如請求項10之化合物或其立體異構物或醫藥學上可接受之鹽，其中各 R_1 為氟基、氯基、 $-NH_2$ 、 $-NH(CH_3)$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、未經取代之環丙基、未經取代之環丁基或未經取代之環戊基。

【第12項】

如請求項1至6中任一項之化合物或其立體異構物或醫藥學上可接受之鹽，其中 R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 及 R_{3E} 各自獨立地為氫、鹵素、未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之3員至10員雜環基、經取代或未經取代之雜環基烷基或經取代或未經取代之雜芳烷基。

【第13項】

如請求項12之化合物或其立體異構物或醫藥學上可接受之鹽，其中 R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 及 R_{3E} 中之一者為鹵素、未經取代之3員至10員雜環基或未經取代之3員至10員雜環基烷基；且 R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 及 R_{3E} 中之其他者為氫。

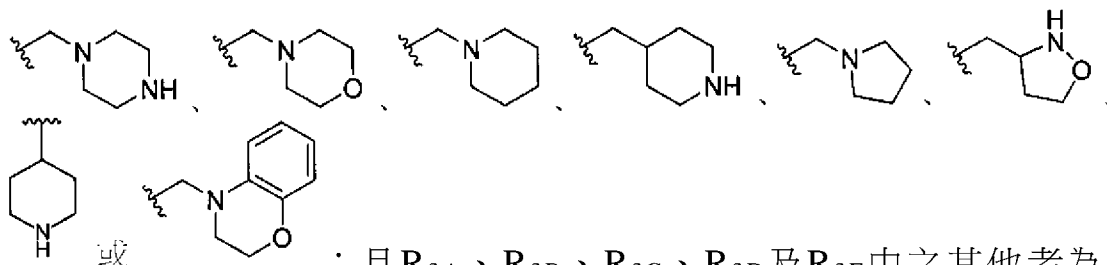
【第14項】

如請求項13之化合物或其立體異構物或醫藥學上可接受之鹽，其中 R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 及 R_{3E} 中之一者為氟基、氯基、未經取代之3員至10員雜環基或未經取代之3員至10員雜環基烷基；且 R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 及 R_{3E} 中之其他者為氫。

【第15項】

如請求項14之化合物或其立體異構物或醫藥學上可接受之鹽，其中

R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 及 R_{3E} 中之一者為



【第16項】

如請求項1至6中任一項之化合物或其立體異構物或醫藥學上可接受之鹽，其中一個 R_1 為L-Y。

【第17項】

如請求項1至6中任一項之化合物或其立體異構物或醫藥學上可接受之鹽，其中 R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 及 R_{3E} 中之一者為L-Y。

【第18項】

如請求項17之化合物或其立體異構物或醫藥學上可接受之鹽，其中 R_{3C} 為L-Y。

【第19項】

如請求項17之化合物或其立體異構物或醫藥學上可接受之鹽，其中L為 $-Z_1-(R_4-O-R_4)_t-Z_2-$ ； $-Z_1(R_4-NH-R_4)_t-Z_2-$ ； $Z_1-(R_4-(NHCO)-R_4)_t-Z_2-$ ； $-Z_1-(R_4-(CONH)-R_4)_t-Z_2-$ 或 $-Z_1-(R_4-(NHC(O)NH)-R_4)_t-Z_2-$ 。

【第20項】

如請求項19之化合物或其立體異構物或醫藥學上可接受之鹽，其中 Z_1 及 Z_2 獨立為 $-NH-$ ； $-O-$ ； $-CH_2-$ ； $-NH(CO)-$ ； $-(CO)NH-$ ； $-CH_2NH(CO)-$ ； $-CH_2NH-$ ； $-NHCH_2-$ 或 $-NHCH_2CH_2-$ 。

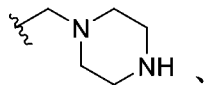
【第21項】

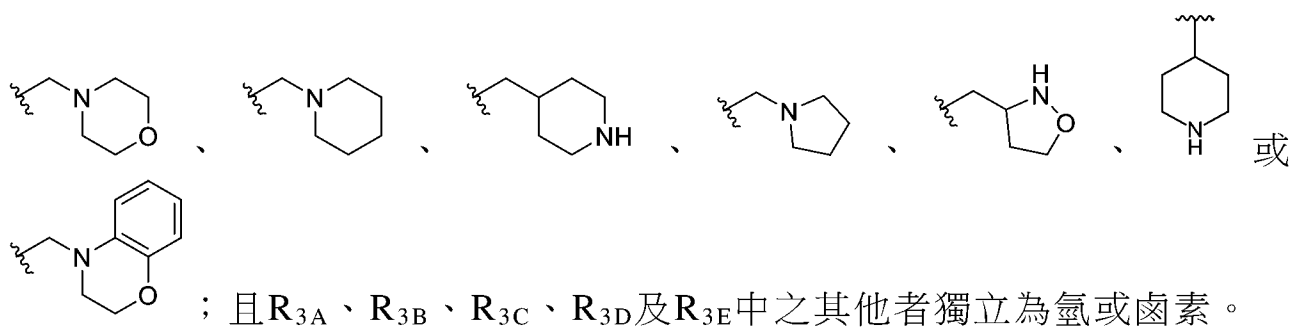
如請求項19之化合物或其立體異構物或醫藥學上可接受之鹽，其中各 R_4 獨立地為未經取代之 C_1-C_4 伸烷基。

【第22項】

如請求項19之化合物或其立體異構物或醫藥學上可接受之鹽，其中各t獨立地為1或2的整數。

【第23項】

如請求項1至6中任一項之化合物或其立體異構物或醫藥學上可接受之鹽，其中 R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 及 R_{3E} 中之一者為 $-CH_2NH_2$ 、、

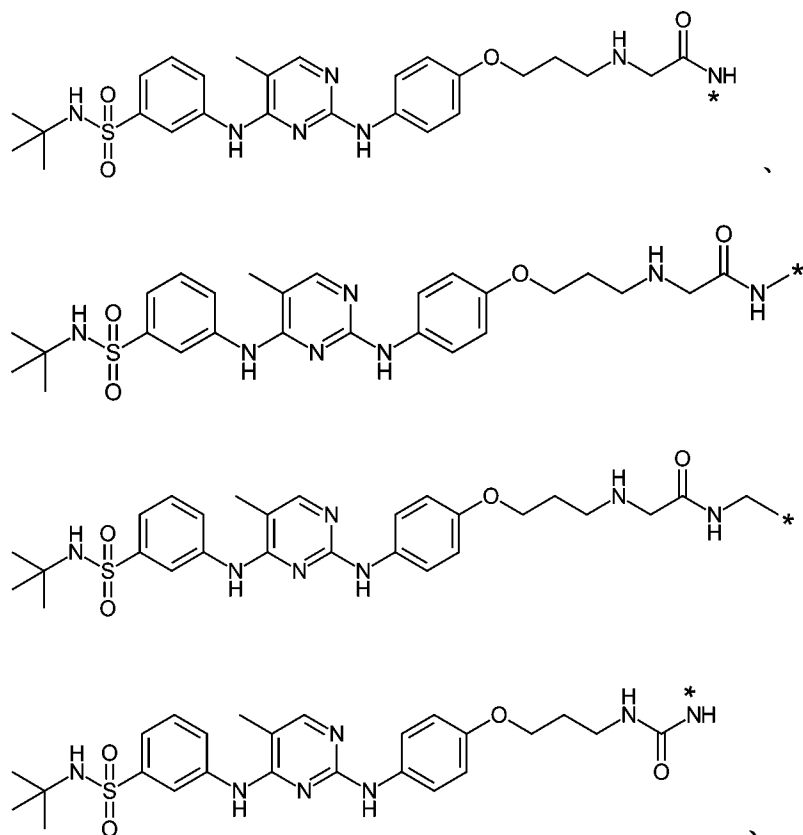


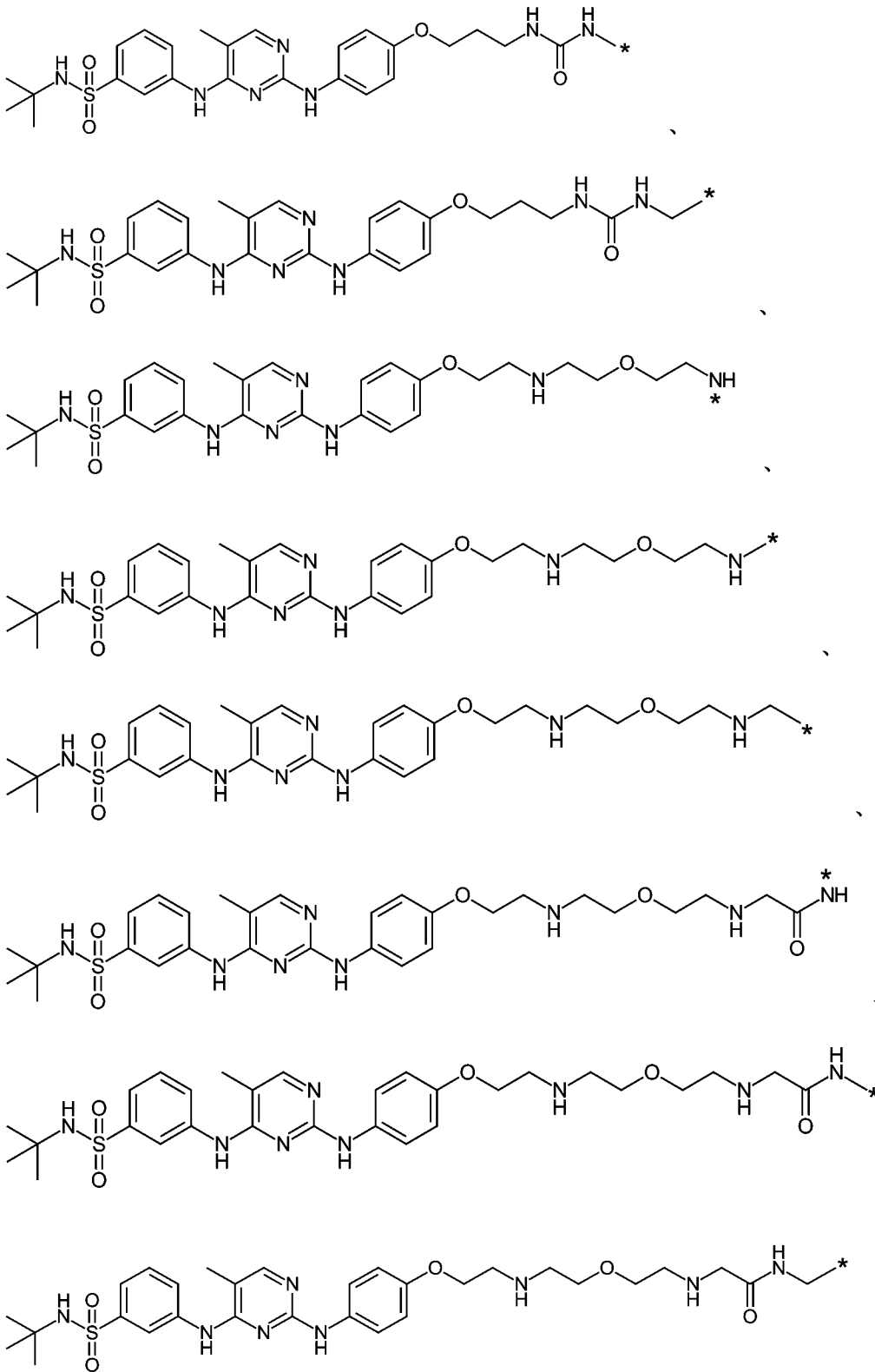
【第24項】

如請求項1至6中任一項之化合物或其立體異構物或醫藥學上可接受之鹽，其中 R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 及 R_{3E} 中之一者為L-Y；且 R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 及 R_{3E} 中之其他者獨立為氫或鹵素。

【第25項】

如請求項24之化合物或其立體異構物或醫藥學上可接受之鹽，其中 R_{3C} 為L-Y；且L-Y係選自以下組成之群：





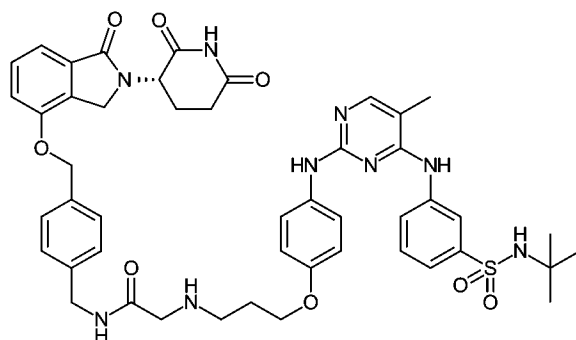
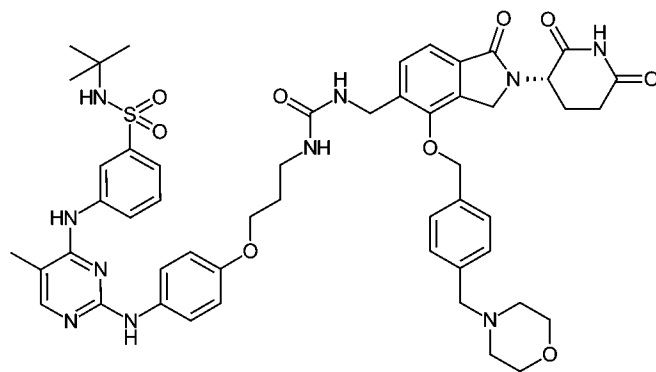
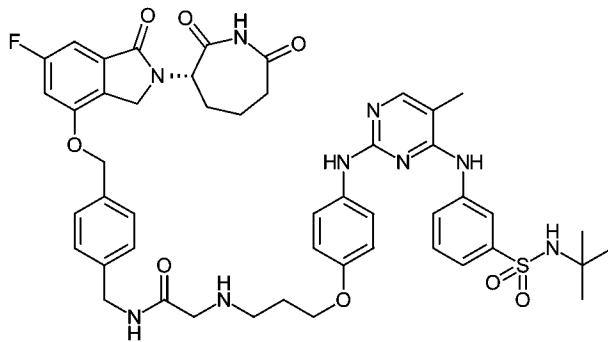
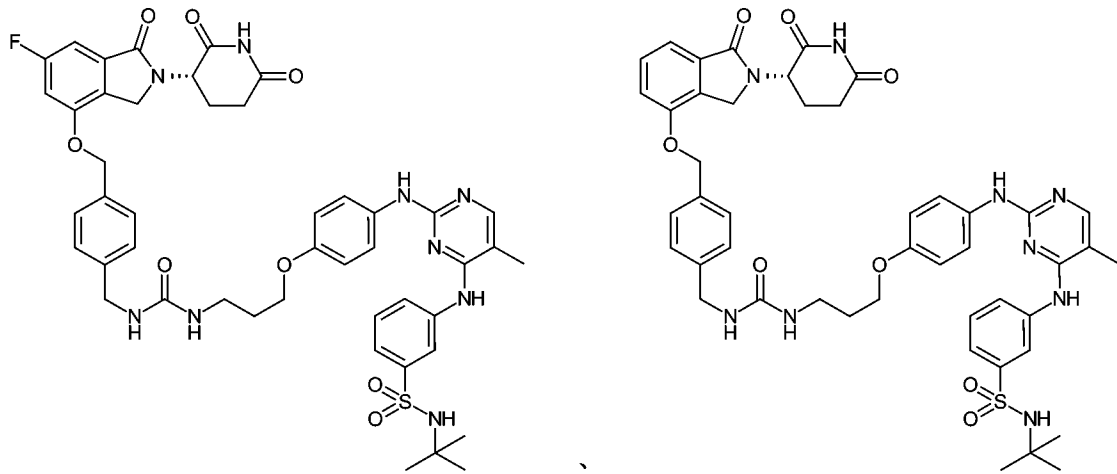
及

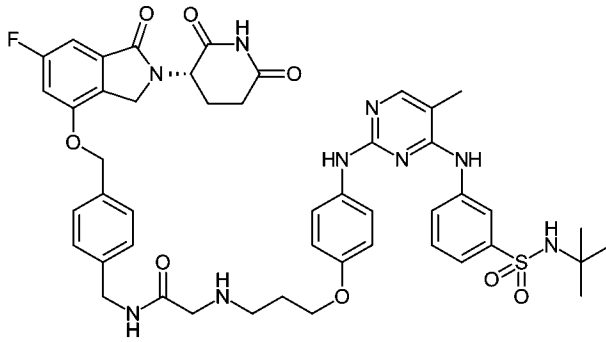
；其中*代表 L-

Y 部分與環 B 連接之點。

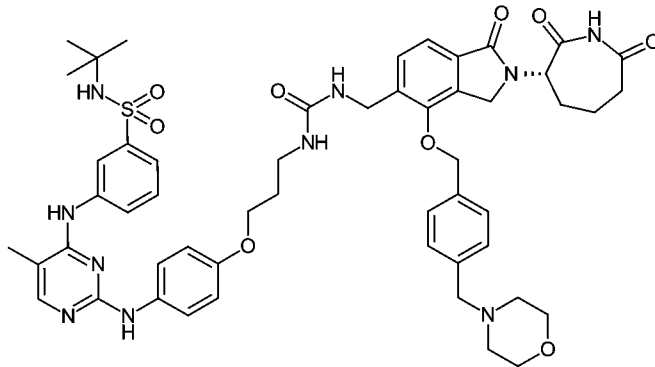
【第26項】

如請求項1之化合物或其立體異構物或醫藥學上可接受之鹽，其係選





及



；或其醫藥學上可接受之鹽。

【第27項】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至26中任一項之化合物或其立體異構物或醫藥學上可接受之鹽；及醫藥學上可接受之賦形劑。

【第28項】

一種如請求項1至26中任一項之化合物或其立體異構物或醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用於製備抑制細胞介素之活性之藥物，其包含使細胞與有效量的該藥物接觸；其中該細胞介素係IL-1 β 、IL-6或TNF α 。

【第29項】

一種如請求項1至26中任一項之化合物或其立體異構物或醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用於製備抑制蛋白質活性之藥物，其包含使細胞與有效量的藥物接觸；其中該蛋白質係aiolos、ikaros、helios或CK1 α 。

【第30項】

一種如請求項1至26中任一項之化合物或其立體異構物或醫藥學上可

接受之鹽之用途，其係用於製備治療或改善癌症之藥物。

【第31項】

如請求項30之用途，其中該癌症係選自由以下組成之群：小細胞肺癌、非小細胞肺癌、乳癌、前列腺癌、頭頸癌、胰臟癌、結腸癌、直腸癌、畸胎瘤、卵巢癌、子宮內膜癌、腦癌、視網膜母細胞瘤、白血病、皮膚癌、黑素瘤、鱗狀細胞癌、脂肉瘤、淋巴瘤、多發性骨髓瘤、睪丸癌、肝癌、食道癌、腎癌、星形膠質細胞增生、復發性/難治癒多發性骨髓瘤及神經母細胞瘤。

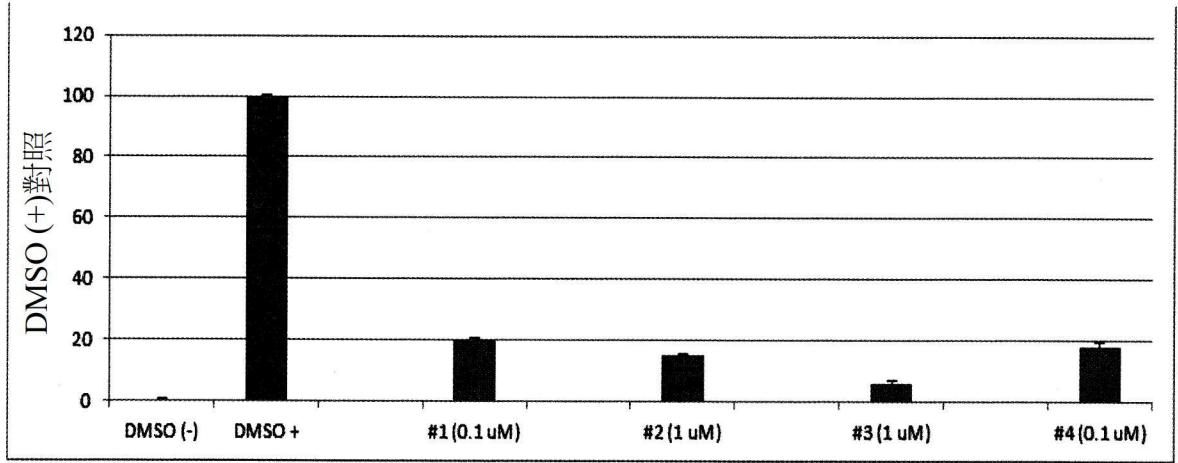
【第32項】

如請求項30之用途，其中該癌症係白血病、淋巴瘤或多發性骨髓瘤。

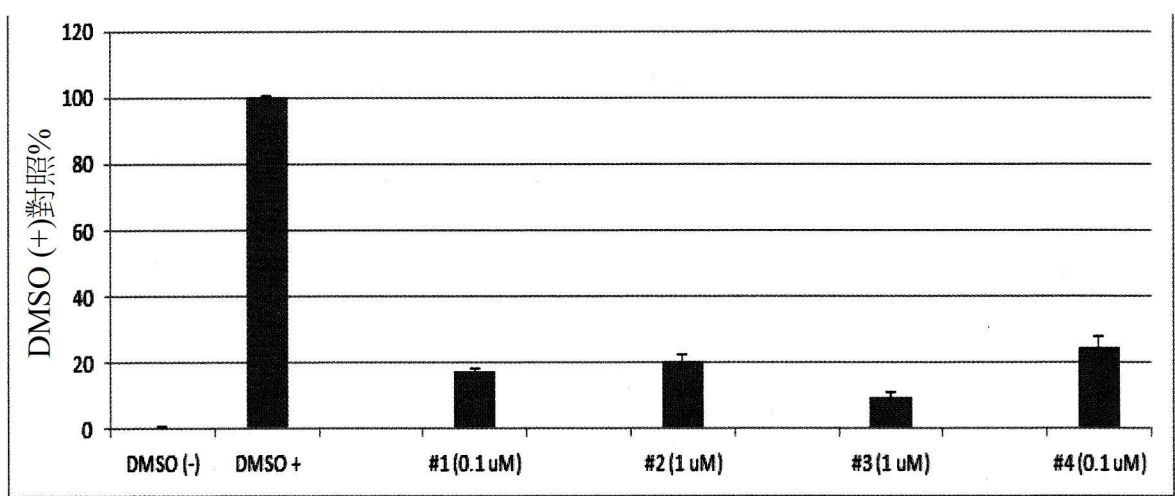
【第33項】

一種如請求項1至26中任一項之化合物或其立體異構物或醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用於製備治療或改善疾病、病症或病狀之藥物，該疾病、病症或病狀係選自由以下組成之群：發炎、肌肉纖維疼痛、類風濕性關節炎、骨關節炎、僵直性脊椎炎、牛皮癬、牛皮癬性關節炎、發炎性腸病、克羅恩氏病、潰瘍性結腸炎、葡萄膜炎、發炎性肺病、慢性阻塞性肺病及阿茲海默氏病。

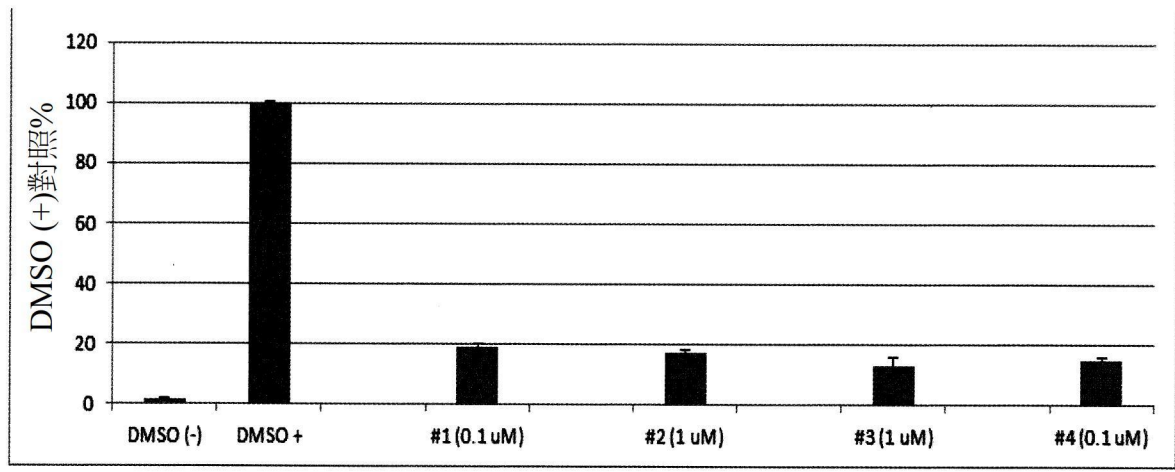
【發明圖式】



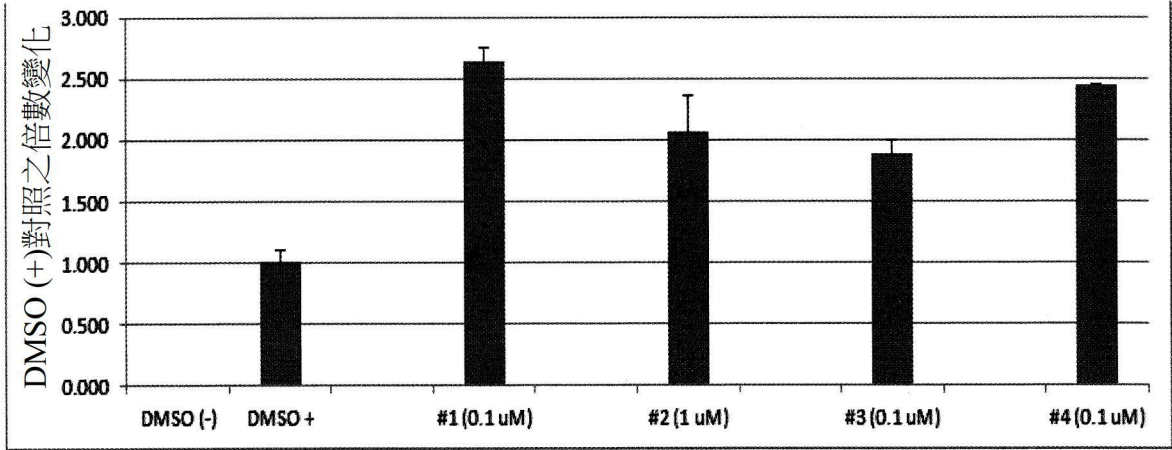
【圖1】



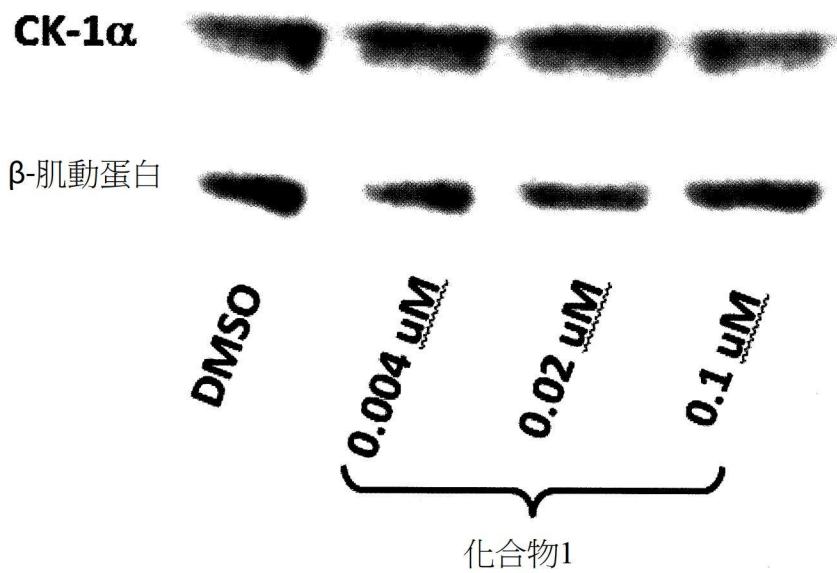
【圖2】



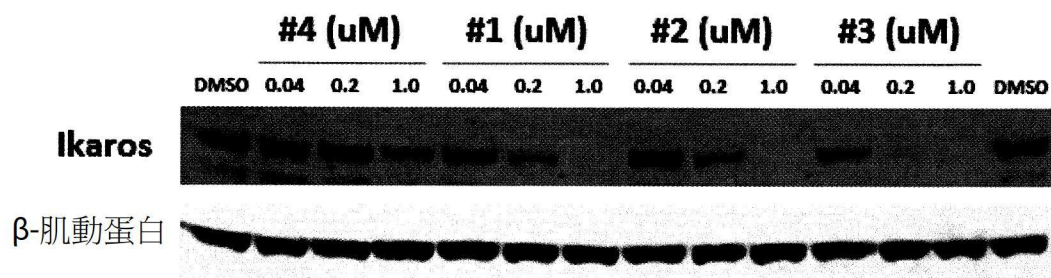
【圖3】



【圖4】



【圖5A】



【圖5B】