



(21) 申請案號：111123522

(22) 申請日：中華民國 111 (2022) 年 06 月 23 日

(51) Int. Cl. :

*C07D403/04 (2006.01)**C07D403/14 (2006.01)**A61K31/4184(2006.01)**A61P35/00 (2006.01)**A61P43/00 (2006.01)**A61P13/12 (2006.01)**A61P25/00 (2006.01)*

(30) 優先權：2021/06/24

世界智慧財產權組織

PCT/CN2021/102061

2021/07/22

世界智慧財產權組織

PCT/CN2021/107806

2021/12/29

世界智慧財產權組織

PCT/CN2021/142624

(71) 申請人：香港商英科智能有限公司 (香港地區) INSILICO MEDICINE IP LIMITED (HK)
香港

(72) 發明人：程鑫 CHENG, XIN (CN)；劉穎濤 LIU, YINGTAO (CN)；秦灝恒 QIN, LUOHENG (CN)；任峰 REN, FENG (CN)；吳建平 WU, JIANPING (CN)

(74) 代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：109 項 圖式數：0 共 158 頁

(54) 名稱

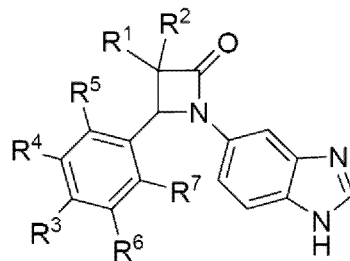
用於治療疾病之 β -內醯胺衍生物

(57) 摘要

本發明提供用於調節或抑制麩醯胺醯基肽環轉移酶樣蛋白(QPCTL)之化合物及方法。

The disclosure provides for compounds and methods for modulating or inhibiting glutaminy-peptide cyclotransferase-like protein (QPCTL).

特徵化學式：



式(I)

[(發明摘要)]

[(中文發明名稱)]

用於治療疾病之 β -內酰胺衍生物

[(英文發明名稱)]

BETA-LACTAM DERIVATIVES FOR THE TREATMENT OF DISEASES

[(中文)]

本發明提供用於調節或抑制麩醯胺醯基肽環轉移酶樣蛋白(QPCTL)之化合物及方法。

[(英文)]

The disclosure provides for compounds and methods for modulating or inhibiting glutaminyl-peptide cyclotransferase-like protein (QPCTL).

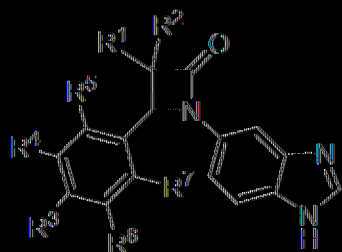
[(指定代表圖)]

無

[(代表圖之符號簡單說明)]

無

[(特徵化學式)]



式(I)

【發明說明書】

【中文發明名稱】

用於治療疾病之 β -內醯胺衍生物

【英文發明名稱】

BETA-LACTAM DERIVATIVES FOR THE TREATMENT OF DISEASES

【技術領域】

【0001】 本發明係關於充當麩醯胺醯基肽環轉移酶樣蛋白(QPCTL)之抑制劑之 β -內醯胺衍生物。

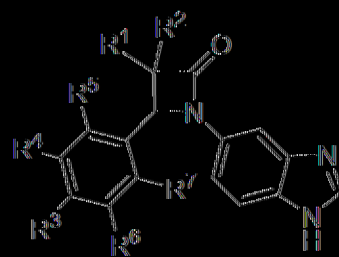
【先前技術】

【0002】 麩醯胺醯基肽環轉移酶，亦被稱作麩醯胺醯基環化酶(GC)，催化肽之N端L-麩醯胺醯基殘基轉化成焦麩胺醯基團。此酶屬於轉移酶、具體而言胺醯轉移酶家族，且存在於垂體及腎上腺中，其在此對於產生諸如神經調壓素及促甲狀腺激素釋放激素之肽激素之N端焦麩胺醯基團為至關重要的。麩醯胺醯基環化酶亦催化N端L-麩胺醯基殘基轉化成焦麩胺醯殘基。此活性可促成若干類澱粉相關斑塊形成肽之形成，促成阿茲海默氏症(Alzheimer's disease)病理。麩醯胺醯基環化酶亦被視為甲狀腺腫瘤之診斷標記物。

【發明內容】

【0003】 本發明解決以上需要且亦提供額外優勢。

【0004】 在一些態樣中，本發明提供一種由式(I)表示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物：



式(1)；

其中：

R^1 係鹵素、 $-OH$ 、 $-OR^{10a}$ 、 $-SR^{10a}$ 、 $-CN$ 、胺基、 $-NR^{22}R^{23}$ 、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_2-C_6 炔基、經取代或未經取代之 C_1-C_6 雜烷基、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_2-C_7 雜環烷基，且

R^2 係 H 、鹵素、 $-OH$ 、 $-OR^{10b}$ 、經取代或未經取代之 C_1-C_6 烷基、或經取代或未經取代之 C_1-C_6 雜烷基；或

R^1 及 R^2 與其所附接之碳原子共同形成3至7員環或雜環；或

R^1 及 R^2 一起形成側氧基或雙鍵鍵結至 $CR^{12a}R^{12b}$ ，其中 R^{12a} 及 R^{12b} 各自獨立地為氫、鹵素、 $-OH$ 、胺基、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_2-C_6 炔基、經取代或未經取代之 C_1-C_6 雜烷基、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 C_2-C_7 雜環烷基、經取代或未經取代之芳基、或經取代或未經取代之雜芳基；

R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^7 中之每一者獨立地選自 H 及鹵素； R^3 係 $-OR^{11}$ 、鹵素、 $-SR^{11}$ 、 $-S(O)R^{21}$ 、 $-S(O)_2R^{21}$ 、 $-NIS(O)_2R^{21}$ 、 $-S(O)_2NR^{22}R^{23}$ 、 $-C(O)R^{21}$ 、 $-OC(O)R^{21}$ 、 $-C(O)OR^{22}$ 、 $-OC(O)OR^{22}$ 、 $-C(O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-OC(O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{22}R^{23}$ 、 $-NO_2$ 、 $-NIS(O)_2R^{21}$ 、 $-NR^{22}C(O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{22}C(O)R^{21}$ 、 $-NR^{22}C(O)OR^{21}$ 、經取代或未經

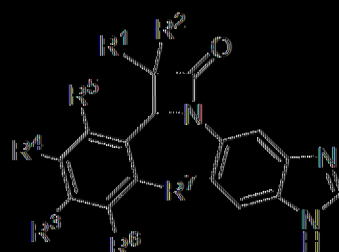
取代之 C_1-C_8 烷基、經取代或未經取代之 C_2-C_8 烯基、經取代或未經取代之 C_2-C_8 炔基、經取代或未經取代之 C_1-C_8 雜烷基、經取代或未經取代之 C_3-C_8 環烷基、經取代或未經取代之 C_2-C_7 雜環烷基、經取代或未經取代之苯基、經取代或未經取代之萘基、經取代或未經取代之單環雜芳基、或經取代或未經取代之雙環或多環雜芳基；

R^{10a} 及 R^{10b} 各自獨立地為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_2-C_6 炔基、或經取代或未經取代之 C_1-C_6 雜烷基；且

R^{11} 為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_2-C_6 炔基、經取代或未經取代之 C_1-C_6 雜烷基、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 C_2-C_7 雜環烷基、經取代或未經取代之苯基、經取代或未經取代之萘基、經取代或未經取代之單環雜芳基、或經取代或未經取代之雙環，或

R^{21} 、 R^{22} 及 R^{23} 各自獨立地為氫、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 雜烷基、 C_3-C_8 環烷基、或 C_2-C_7 雜環烷基，其中該烷基、雜烷基、環烷基或雜環烷基中之每一者視情況經取代。

〔0005〕 在一態樣中，本發明提供一種由式(I)表示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物：



式(I)，

其中，

R^1 為 H、鹵素、-OH、-OR^{10a}、-SR^{10a}、-CN、胺基、-NR²²R²³、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 C₂-C₆ 炔基、經取代或未經取代之 C₁-C₆ 雜烷基、經取代或未經取代之 C₃-C₈ 環烷基、或經取代或未經取代之 C₂-C₇ 雜環烷基，且

R^2 係 H、鹵素、-OH、-OR^{10b}、經取代或未經取代之 C₁-C₆ 烷基、或經取代或未經取代之 C₁-C₆ 雜烷基；或

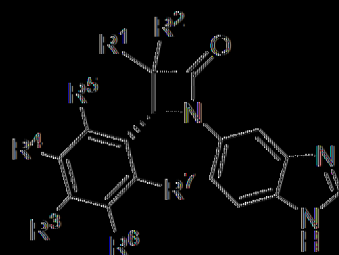
R^1 及 R^2 與其所附接之碳原子共同形成 3 至 7 員環或雜環；或

R^1 及 R^2 一起形成側氧基或雙鍵鍵結至 CR^{12a}R^{12b}，其中 R^{12a} 及 R^{12b} 各自獨立地為氫、鹵素、-OH、胺基、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 C₂-C₆ 炔基、經取代或未經取代之 C₁-C₆ 雜烷基、經取代或未經取代之 C₃-C₈ 環烷基、經取代或未經取代之 C₂-C₇ 雜環烷基、經取代或未經取代之芳基、或經取代或未經取代之雜芳基；

R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^7 中之每一者獨立地選自 H 及鹵素；

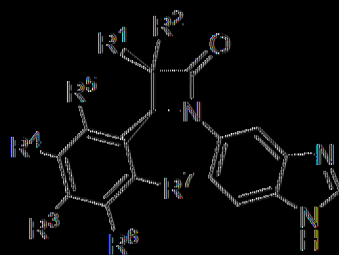
R^3 為 -OR¹¹、-SR¹¹、-S(=O)R²¹、-S(=O)₂R²¹、-NHS(=O)₂R²¹、-S(=O)₂NR²²R²³、-C(=O)R²¹、-OC(=O)R²¹、-C(=O)OR²²、-OC(=O)OR²²、-C(=O)NR²²R²³、-OC(=O)NR²²R²³、-NR²²R²³、-NO₂、-NHS(=O)₂R²¹、-NR²²C(=O)NR²²R²³、-NR²²C(=O)R²¹、-NR²²C(=O)OR²¹、經取代 C₁-C₈ 烷基、經取代 C₂-C₈ 烯基、經取代 C₂-C₈ 炔基、經取代 C₁-C₈ 雜烷基、經取代或未經取代之 C₃-C₈ 環烷基、經取代或未經取代之 C₂-C₇ 雜環烷基、經取代或未經取代之苯基、經取代或未經取代之萘基、經取代或未經取代之單環雜芳基、或經取代或未經取代之雙環或多環雜芳基，其中該烷基、烯基、炔基或雜烷基經選自以下之至少一個取

〔0007〕 在一些實施例中，本發明提供一種由式(Ib)表示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物：



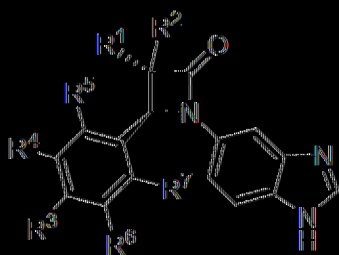
式(Ib)。

〔0008〕 在一些實施例中，本發明提供一種由式(Iaa)表示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物：



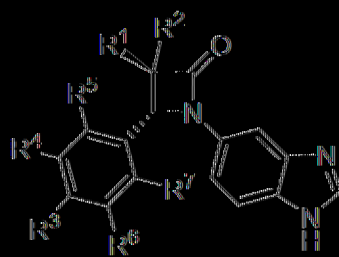
式(Iaa)。

〔0009〕 在一些實施例中，本發明提供一種由式(Iab)表示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物：



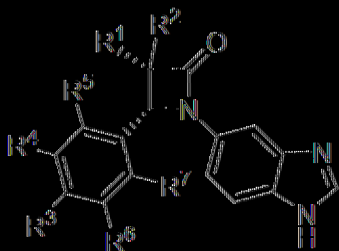
式(Iab)。

〔0010〕 在一些實施例中，本發明提供一種由式(Iba)表示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物：



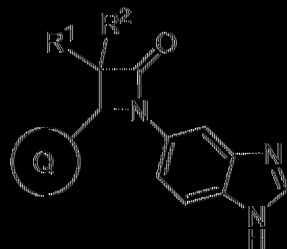
式(Iba)。

〔0011〕 在一些實施例中，本發明提供一種由式(Ibb)表示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物：



式(Ibb)。

〔0012〕 在另一態樣中，本發明提供一種式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物：



式(II)

其中，

R^1 為 H、鹵素、 $-OH$ 、 $-OR^{10a}$ 、 $-SR^{10a}$ 、 $-CN$ 、胺基、 $-NR^{22}R^{23}$ 、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_2-C_6 炔基、經取代或未經取代之 C_1-C_6 雜烷基、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_2-C_7 雜環烷基，且

R^2 係 H、鹵素、 $-OH$ 、 $-OR^{10b}$ 、經取代或未經取代之 C_1-C_6 烷基、或

經取代或未經取代之C₁-C₆雜烷基；或

R¹及R²與其所附接之碳原子共同形成3至7員環或雜環；或

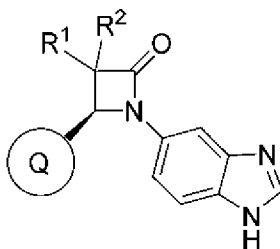
R¹及R²一起形成側氧基或雙鍵鍵結至CR^{12a}R^{12b}，其中R^{12a}及R^{12b}各自獨立地為氫、鹵素、-OH、胺基、經取代或未經取代之C₁-C₆烷基、經取代或未經取代之C₂-C₆烯基、經取代或未經取代之C₂-C₆炔基、經取代或未經取代之C₁-C₆雜烷基、經取代或未經取代之C₃-C₈環烷基、經取代或未經取代之C₂-C₇雜環烷基、經取代或未經取代之芳基、或經取代或未經取代之雜芳基；

環Q為經取代或未經取代之5或6員雜芳基；

R^{10a}及R^{10b}各自獨立地為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C₂-C₆炔基、或經取代或未經取代之C₁-C₆雜烷基；且

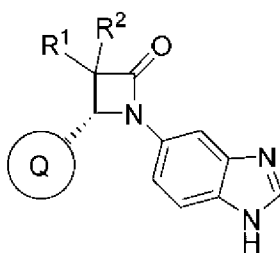
R²²及R²³各自獨立地為氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆雜烷基、C₃-C₈環烷基、或C₂-C₇雜環烷基，其中該烷基、雜烷基、環烷基或雜環烷基中之每一者視情況經取代。

【0013】 在一些實施例中，式(II)化合物具有式(IIa)、其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物之結構：



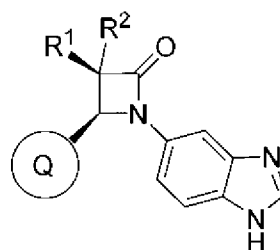
式(IIa)。

【0014】 在一些實施例中，式(II)化合物具有式(IIb)、其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物之結構：



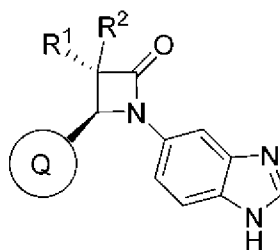
式(IIb)。

【0015】 在一些實施例中，式(II)化合物具有式(IIaa)、其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物之結構：



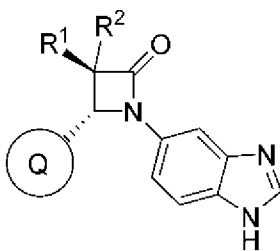
式(IIaa)。

【0016】 在一些實施例中，式(II)化合物具有式(IIab)、其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物之結構：



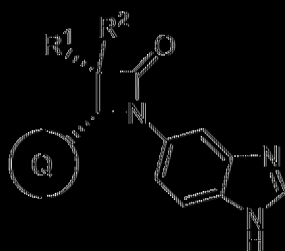
式(IIab)。

【0017】 在一些實施例中，式(II)化合物具有式(IIba)、其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物之結構：



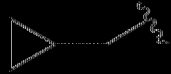
式(IIba)。

[0018] 在一些實施例中，式(I)化合物具有式(IIb)及其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物之結構：




式(IIb)。

[0019] 在一些實施例中，R¹為鹵素、-OH、-SR^{10a}、-CN、胺基、-NR²²R²³、-OR^{10a}、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C₂-C₆炔基、經取代或未經取代之C₁-C₆雜烷基、經取代或未經取代之C₃-C₈環烷基、或經取代或未經取代之C₂-C₇雜環烷基。在一些實施例中，R¹為-OH、-OR^{10a}、經取代或未經取代之C₁-C₆烷基、或經取代或未經取代之C₃-C₆環烷基。在一些實施例中，R¹為-OH。在一些實施例中，R¹為-OR^{10a}，且R^{10a}為經取代或未經取代之C₁-C₆烷基。在一些實施例中，R¹為-OCH₃。在一些實施例中，R¹為經取代或未經取代之C₁-C₆烷基。在一些實施例中，R¹為視情況經選自以下之一至五個取代基取代之C₁-C₆烷基：鹵素、-OH、胺基、氰基、肟、側氧基、單-C₁₋₆烷胺基、二-C₁₋₆烷胺基、經取代或未經取代之C₁₋₆烷氧基、經取代或未經取代之C₃₋₇環烷基、經取代或未經取代之C₂₋₈雜環烷基、經取代或未經取代之芳基、及經取代或未經取代之雜芳基。在一些實施例中，

R¹為-CH₃、-CHF₂、-CF₃、、-CH₂OH、-CH₂CH₃、

-CH₂CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₂CH₃或苯甲基。在一些實施例中，R¹為經取代

或未經取代之C₂-C₇雜環烷基。在一些實施例中，R¹為。在一些實施例中，R¹為H。

【0020】 在一些實施例中， R^2 為H、鹵素、-OH、或經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基。在一些實施例中， R^2 為H。在一些實施例中， R^2 為- CH_3 。

【0021】 在一些實施例中， R^1 及 R^2 與其所附接之碳原子共同形成3至7員環或雜環。在一些實施例中， R^1 及 R^2 與其所附接之碳原子共同形成環丙基或環丁基。在一些實施例中， R^1 及 R^2 一起形成側氧基。在一些實施例中， R^1 及 R^2 一起形成雙鍵鍵結至 $CR^{12a}R^{12b}$ ，其中 R^{12a} 及 R^{12b} 各自獨立地為氫、鹵素、-OH、胺基、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_2 - C_6 炔基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 雜烷基、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 C_2 - C_7 雜環烷基、經取代或未經取代之芳基、或經取代或未經取代之雜芳基。在一些實施例中， R^{12a} 為氫且 R^{12b} 為氫、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之苯基、或經取代或未經取代之單環雜芳基。在一些實施例中， R^{12a} 為氫且 R^{12b} 為氫或苯基。在一些實施例中， R^{12a} 為氫且 R^{12b} 為氫。

【0022】 在一些實施例中， R^5 為H、F、Cl或Br。在一些實施例中， R^5 為F。在一些實施例中， R^7 為H、F、Cl或Br。在一些實施例中， R^7 為F。在一些實施例中， R^4 為H、F、Cl或Br。在一些實施例中， R^4 為H。在一些實施例中， R^6 為H、F、Cl或Br。在一些實施例中， R^6 為H。

【0023】 在一些實施例中， R^3 為經取代或未經取代之單環雜芳基。在一些實施例中， R^3 為經取代或未經取代之5或6員單環雜芳基，其具有1至4個獨立地選自N、O及S之環雜原子。在一些實施例中， R^3 為經取代或未經取代之5員單環雜芳基。在一些實施例中， R^3 為經取代或未經取代之

雙環雜芳基。在一些實施例中， R^3 為具有8至10個環原子、1、2、3、4或5個獨立地選自N、O及S之環雜原子之稠合雙環雜芳基。在一些實施例中， R^3 為經取代或未經取代之 C_2 - C_7 雜環烷基。在一些實施例中， R^3 為單環5或6員雜環烷基，其具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子。在一些實施例中， R^3 為經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基。在一些實施例中， R^3 為環丙基、環丁基、環戊基或環己基，其中之每一者視情況經取代。在一些實施例中， R^3 為苯基或萘基，其中之每一者視情況經取代。在一些實施例中， R^3 經一或多個 R^{31} 取代，且各 R^{31} 獨立地選自氰基、肟、側氧基、鹵素、羥基、胺基、單- C_{1-6} 烷胺基、二- C_{1-6} 烷胺基、經取代或未經取代之 C_{1-6} 烷基、經取代或未經取代之 C_{2-6} 烯基、經取代或未經取代之 C_{2-6} 炔基、經取代或未經取代之 C_{1-6} 烷氧基、經取代或未經取代之 C_{3-7} 環烷基、經取代或未經取代之 C_{2-8} 雜環烷基、雜芳基、經取代或未經取代之雜環烷基- C_{1-6} 烷基、經取代或未經取代之 C_{1-6} 烷基-雜環烷基、經取代或未經取代之 C_{1-6} 烷基-芳基、經取代或未經取代之 C_{1-6} 烷基-雜芳基、經取代或未經取代之 C_{1-6} 烷氧基-芳基、經取代或未經取代之 C_{1-6} 烷氧基-雜環烷基、及經取代或未經取代之 C_{1-6} 烷氧基-雜芳基。在一些實施例中， R^3 為- OR^{11} 、- SR^{11} 、- $S(=O)R^{21}$ 、- $S(=O)_2R^{21}$ 、- $NHS(=O)_2R^{21}$ 、- $S(=O)_2NR^{22}R^{23}$ 、- $C(=O)R^{21}$ 、- $OC(=O)R^{21}$ 、- $C(=O)OR^{22}$ 、- $OC(=O)OR^{22}$ 、- $C(=O)NR^{22}R^{23}$ 、- $OC(=O)NR^{22}R^{23}$ 、- $NR^{22}R^{23}$ 、- NO_2 、- $NHS(=O)_2R^{21}$ 、- $NR^{22}C(=O)NR^{22}R^{23}$ 、- $NR^{22}C(=O)R^{21}$ 、- $NR^{22}C(=O)OR^{21}$ 、鹵素、經取代或未經取代之 C_1 - C_8 烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_8 烯基、經取代或未經取代之 C_2 - C_8 炔基、或經取代或未經取代之 C_1 - C_8 雜烷基。在一些實施例中， R^3 為- OR^{11} 、- SR^{11} 、經取代或未經取

代之C₁-C₈烷基、經取代或未經取代之C₂-C₈烯基、經取代或未經取代之C₂-C₈炔基、或經取代或未經取代之C₁-C₈雜烷基。在一些實施例中，R³為-OR¹¹。

【0024】 在一些實施例中，R¹¹為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C₂-C₆炔基、經取代或未經取代之C₁-C₆雜烷基、經取代或未經取代之C₃-C₈環烷基、經取代或未經取代之C₂-C₇雜環烷基、經取代或未經取代之苯基、經取代或未經取代之萘基、經取代或未經取代之單環雜芳基、或經取代或未經取代之雙環雜芳基。在一些實施例中，R¹¹為經取代或未經取代之C₁-C₆烷基或經取代或未經取代之C₃-C₆環烷基。在一些實施例中，R¹¹為經取代C₁-C₄烷基。在一些實施例中，R¹¹經一或多個選自以下之取代基取代：氰基、胍基、側氧基、鹵素、-CN、-NH₂、-NH(CH₃)、-N(CH₃)₂、-OH、-CO₂H、-CO₂(C₁-C₄烷基)、-C(=O)NH₂、-C(=O)NH(C₁-C₄烷基)、-C(=O)N(C₁-C₄烷基)₂、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NH(C₁-C₄烷基)、-S(=O)₂N(C₁-C₄烷基)₂、-SC₁-C₄烷基、-S(=O)C₁-C₄烷基、-S(=O)₂(C₁-C₄烷基)、單-C₁-₆烷胺基、二-C₁-₆烷胺基、經取代或未經取代之C₁-₆烷基、經取代或未經取代之C₂-₆烯基、經取代或未經取代之C₂-₆炔基、經取代或未經取代之C₁-₆烷氧基、經取代或未經取代之C₃-₇環烷基、經取代或未經取代之C₂-₈雜環烷基、雜芳基、經取代或未經取代之雜環烷基-C₁-₆烷基、經取代或未經取代之C₁-₆烷基-雜環烷基、經取代或未經取代之C₁-₆烷基-芳基、經取代或未經取代之C₁-₆烷基-雜芳基、經取代或未經取代之C₁-₆烷氧基-芳基、經取代或未經取代之C₁-₆烷氧基-雜環烷基、及經取代或未經取代之C₁-₆烷氧基-雜芳基。在一些實施例中，R¹¹經一或多個選自以下之取代基取代：鹵素、-

OH、C₁-C₄烷基、C₃-C₆環烷基、C₁-C₄氟烷基、C₁-C₄雜烷基、C₁-C₄烷氧基或C₁-C₄氟烷氧基。在一些實施例中，R¹¹經一或多個選自鹵素、-OH、及C₃-C₆環烷基之取代基取代。在一些實施例中，R¹¹經一或多個F取代。

【0025】 在一些實施例中，R³為-S(=O)R²¹、-S(=O)₂R²¹、-NHS(=O)₂R²¹、-S(=O)₂NR²²R²³、-C(=O)R²¹、-OC(=O)R²¹、-C(=O)OR²²、-OC(=O)OR²²、-C(=O)NR²²R²³、-OC(=O)NR²²R²³、-NR²²R²³、-NO₂、-NHS(=O)₂R²¹、-NR²²C(=O)NR²²R²³、-NR²²C(=O)R²¹或-NR²²C(=O)OR²¹。在一些實施例中，R²¹、R²²及R²³各獨立地選自氫及C₁-C₄烷基。在一些實施例中，R³為經取代C₁-C₈烷基、經取代C₂-C₈烯基、經取代C₂-C₈炔基、經取代C₁-C₈雜烷基，其中該烷基、烯基、炔基或雜烷基經選自以下之至少一個取代基取代：經取代或未經取代之C₃-C₈環烷基、經取代或未經取代之C₂-C₇雜環烷基、經取代或未經取代之苯基、經取代或未經取代之萘基、經取代或未經取代之單環雜芳基、及經取代或未經取代之雙環或多環雜芳基。在一些實施例中，R³為-OR¹¹或-SR¹¹，其中R¹¹為經取代C₁-C₆烷基、經取代C₂-C₆烯基、經取代C₂-C₆炔基、經取代C₁-C₆雜烷基、經取代或未經取代之C₃-C₈環烷基、經取代或未經取代之C₂-C₇雜環烷基、經取代或未經取代之苯基、經取代或未經取代之萘基、經取代或未經取代之單環雜芳基、或經取代或未經取代之雙環或多環雜芳基，其中該烷基、烯基、炔基或雜烷基經選自以下之至少一個取代基取代：經取代或未經取代之C₃-C₈環烷基、經取代或未經取代之C₂-C₇雜環烷基、經取代或未經取代之苯基、經取代或未經取代之萘基、經取代或未經取代之單環雜芳基、及經取代或未經取代之雙環或多環雜芳基。

【0026】 在一些實施例中，化合物為表1之化合物或其醫藥學上可

接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，化合物為式(Iaa)化合物。在一些實施例中，化合物為式(IIaa)化合物。

【0027】 在一些實施例中，化合物具有至多約0.0001、0.001、0.01、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、2、5或10之腦/血液AUC。

【0028】 在另一態樣中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含本文所描述之化合物及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑。在一些實施例中，醫藥組合物調配用於藉由經口投藥、靜脈內投藥或皮下投藥來向哺乳動物投與。在一些實施例中，醫藥組合物呈錠劑、丸劑、膠囊、液體、懸浮液、分散液、溶液或乳劑形式。

【0029】 在另一態樣中，本發明提供一種方法，調節個體內麩醯胺醯基肽環轉移酶樣蛋白(QPCTL)活性之方法，其包含向該個體投與本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，或本文所述之醫藥組合物。在另一態樣中，本發明提供一種抑制個體內麩醯胺醯基肽環轉移酶樣蛋白(QPCTL)活性之方法，其包含向該個體投與本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，或本文所述之醫藥組合物。在另一態樣中，本發明提供一種治療有需要之個體中疾病或病狀之方法，其包含向該個體投與治療有效量之本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，或本文所述之醫藥組合物。在一些實施例中，該疾病或病狀與異常麩醯胺醯基肽環轉移酶樣蛋白(QPCTL)活性相關聯。在一些實施例中，與異常QPCTL活性相關聯之該疾病或病狀係癌症。在另一態樣中，本發明提供一種治療有需要之個體中癌症之方法，該方法包含向該個體投與治療有效量之本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，

或本文所描述之醫藥組合物。

【0030】 在一些實施例中，癌症為白血病、急性骨髓性白血病(AML)、慢性骨髓性白血病、急性淋巴母細胞白血病(ALL)、非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma, NHL)、霍奇金氏淋巴瘤(HL)、多發性骨髓瘤(MM)或骨髓發育不良症候群(MDS)。在一些實施例中，癌症為AML。在一些實施例中，癌症為實體癌症或轉移癌。在一些實施例中，癌症為皮膚癌、眼部癌症、胃腸癌、甲狀腺癌、乳癌、卵巢癌、中樞神經系統癌症、喉癌、子宮頸癌、淋巴系統癌症、泌尿生殖道癌症、骨癌、膽道癌、子宮內膜癌、肝癌、肺癌、前列腺癌或大腸癌。

【0031】 在一個態樣中，本文描述一種治療有需要之個體中疾病或病狀之方法，該方法包含向該個體投與治療有效量之本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，或本文所描述之醫藥組合物，其中該疾病或病狀為涉及先天免疫系統之疾病。在一些實施例中，該疾病為動脈粥樣硬化、纖維化疾病、局部缺血-再灌注損傷、或由病原體引起之傳染病。在一些實施例中，該疾病為選自肝纖維化、肺纖維化、腎纖維化及硬皮病之纖維化疾病。在一些實施例中，該等疾病為慢性腎病，包括糖尿病腎病變及局部區段性腎小球硬化(FSGS)。

【0032】 在一個態樣中，本文描述一種治療有需要之個體中疾病或病狀之方法，該方法包含向該個體投與治療有效量之本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，或本文所描述之醫藥組合物，其中該疾病或病狀為甘迺迪氏症(Kennedy's disease)、伴隨或不伴隨幽門螺旋桿菌感染之十二指腸癌症、卓艾症候群(Zollinger-Ellison syndrome)、伴隨或不伴隨幽門螺旋桿菌感染之胃癌、病原性精神病性病狀、精神分裂

症、不孕症、贅瘤形成、發炎性宿主反應、癌症、牛皮癬、體液性及細胞介導免疫反應減弱、內皮中之白血球黏附及遷移、攝食量減少、睡眠-覺醒減弱、能量代謝恆定調節減弱、自律神經功能減弱、激素平衡減弱或體液調節減弱、多發性硬化、格-巴二氏症候群(Guillain-Barre syndrome)、慢性發炎性脫髓鞘性多神經根神經病、輕度認知障礙、阿茲海默氏症、家族性英國失智、家族性丹麥失智、唐氏症候群神經退化(neurodegeneration in Down Syndrome)、亨丁頓舞蹈症(Huntington's disease)、類風濕性關節炎、胰臟炎及再狹窄。在一些實施例中，該方法包含投與第二治療劑。在一些實施例中，該第二治療劑為單株抗體。在一些實施例中，單株抗體選自依決洛單抗(edrecolomab)、利妥昔單抗(rituximab)、吉妥單抗奧佐米星(gemtuzumab ozogamicin)、阿侖單抗(alemtuzumab)、替伊莫單抗替歇坦(ibritumomab tiuxetan)、托西莫單抗(tositumomab)、西妥昔單抗(cetuximab)、貝伐單抗(bevacizumab)及曲妥珠單抗(trastuzumab)。在一些實施例中，第二治療劑為免疫檢查點抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為CTLA-4抑制劑、PD-1抑制劑或PD-L1抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為伊派利單抗(Ipilimumab)、納武單抗(Nivolumab)、帕博利珠單抗(Pembrolizumab)、阿特珠單抗(Atezolizumab)、阿維魯單抗(Avelumab)、德瓦魯單抗(Durvalumab)或測米匹單抗(Cemiplimab)。

【0033】 根據以下詳細說明，本發明之其他態樣及優點對於熟習此項技術者將變得顯而易見，其中僅展示及描述本發明之說明性實施例。應認識到，本發明能夠具有其他及不同實施例，且其若干細節能夠在各種顯而易見的方面進行修改，該等修改皆不偏離本發明。因此，附圖及說明在

本質上應視為說明性而非限制性的。

以引用方式併入

【0034】 本說明書中所提及之所有公開案、專利及專利申請案均以引用之方式併入本文中，其引用的程度如同各個別公開案、專利或專利申請案經特定及個別地指示以引用的方式併入一般。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中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。

【實施方式】

【0035】 雖然本發明之各種實施例已展示且描述於本文中，但熟習此項技術者顯而易知，此類實施例僅為了舉例而提供。熟習此項技術者可在不脫離本發明之情況下想到眾多變化、改變及取代。應理解，本文中所描述之本發明實施例的各種替代方案均可採用。

A. 定義

【0036】 除非另外定義，否則本文所使用之所有技術及科學術語均具有與本發明所屬領域中之技術人員通常所理解之含義相同之含義。本文所提及之所有專利及公開案以引用之方式併入。

【0037】 「烷基」係指僅由碳原子及氫原子組成，不含不飽和基團，且較佳具有一至十五個碳原子(亦即C₁-C₁₅烷基)之直鏈或分支鏈烴鏈基團。在某些實施例中，烷基包含一至十三個碳原子(亦即C₁-C₁₃烷基)。在某些實施例中，烷基包含一至八個碳原子(亦即C₁-C₈烷基)。在其他實施例中，烷基包含一至五個碳原子(亦即C₁-C₅烷基)。在其他實施例中，烷基包含一至四個碳原子(亦即C₁-C₄烷基)。在其他實施例中，烷基包含一至三個碳原子(亦即C₁-C₃烷基)。在其他實施例中，烷基包含一至二個

碳原子(亦即C₁-C₂烷基)。在其他實施例中，烷基包含一個碳原子(亦即C₁烷基)。在其他實施例中，烷基包含五至十五個碳原子(亦即C₅-C₁₅烷基)。在其他實施例中，烷基包含五至八個碳原子(亦即C₅-C₈烷基)。在其他實施例中，烷基包含二至五個碳原子(亦即C₂-C₅烷基)。在其他實施例中，烷基包含三至五個碳原子(亦即C₃-C₅烷基)。在某些實施例中，烷基係選自甲基、乙基、1-丙基(正丙基)、1-甲基乙基(異丙基)、1-丁基(正丁基)、1-甲基丙基(二級丁基)、2-甲基丙基(異丁基)、1,1-二甲基乙基(三級丁基)、1-戊基(正戊基)。烷基藉由單鍵與分子之其餘部分連接。

【0038】 術語「C_{x-y}」當與諸如烷基、烯基或炔基之化學部分結合使用時意謂包括鏈中含有x至y個碳的基團。舉例而言，術語「C₁₋₆烷基」係指含有1至6個碳之經取代或未經取代之飽和烴基，包括直鏈烷基及分支鏈烷基。術語-C_{x-y}伸烷基-係指伸烷基鏈中具有x至y個碳之經取代或未經取代之伸烷基鏈。舉例而言，-C₁₋₆伸烷基-可選自亞甲基、伸乙基、伸丙基、伸丁基、伸戊基及伸己基，其中之任一者視情況經取代。

【0039】 「烷氧基」係指式-O-烷基之經由氧原子鍵結的基團，其中烷基係如上文所定義之烷基鏈。

【0040】 「烯基」係指僅由碳原子及氫原子組成，含有至少一個碳碳雙鍵，且較佳具有二至十二個碳原子(亦即C₂-C₁₂烯基)之直鏈或分支鏈烴鏈基團。在某些實施例中，烯基包含二至八個碳原子(亦即C₂-C₈烯基)。在某些實施例中，烯基包含二至六個碳原子(亦即C₂-C₆烯基)。在其他實施例中，烯基包含二至四個碳原子(亦即C₂-C₄烯基)。烯基藉由單鍵連接至分子之其餘部分，例如乙烯基(ethenyl)(亦即乙烯基(vinyl))、丙-1-烯基(亦即烯丙基)、丁-1-烯基、戊-1-烯基、戊-1,4-二烯基及類似基團。

【0041】 「炔基」係指僅由碳原子及氫原子組成，含有至少一個碳碳參鍵，且較佳具有二至十二個碳原子(亦即 C_2-C_{12} 炔基)之直鏈或分支鏈烴鏈基團。在某些實施例中，炔基包含二至八個碳原子(亦即 C_2-C_8 炔基)。在其他實施例中，炔基包含二至六個碳原子(亦即 C_2-C_6 炔基)。在其他實施例中，炔基包含二至四個碳原子(亦即 C_2-C_4 炔基)。炔基藉由單鍵連接至分子之其餘部分，例如乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基及其類似基團。

【0042】 術語「 C_{x-y} 烯基」及「 C_{x-y} 炔基」係指經取代或未經取代之不飽和脂族基，其長度及可能之取代與上述烷基類似，但分別含有至少一個雙鍵或參鍵。術語- C_{x-y} 伸烯基-係指伸烯基鏈中具有x至y個碳之經取代或未經取代之伸烯基鏈。舉例而言，- C_{2-6} 伸烯基-可係選自伸乙烯基、伸丙烯基、伸丁烯基、伸戊烯基及伸己烯基，其中之任一者視情況經取代。伸烯基鏈在伸烯基鏈中可具有一個雙鍵或超過一個雙鍵。術語- C_{x-y} 伸炔基-係指伸炔基鏈中具有x至y個碳之經取代或未經取代之伸炔基鏈。舉例而言，- C_{2-6} 伸炔基-可係選自伸乙炔基、伸丙炔基、伸丁炔基、伸戊炔基及伸己炔基，其中之任一者視情況經取代。伸炔基鏈在伸炔基鏈中可具有一個參鍵或超過一個參鍵。

【0043】 「伸烷基」或「伸烷基鏈」係指僅由碳及氫組成，不含不飽和基團，且較佳具有一至十二個碳原子，將分子之其餘部分鏈連至基團之直鏈或分支鏈二價烴鏈，例如亞甲基、伸乙基、伸丙基、伸正丁基及其類似基團。伸烷基鏈藉由單鍵附接至分子之其餘部分且藉由單鍵附接至基團。伸烷基鏈與分子之其餘部分之連接點及與基團之連接點可經由鏈內的任意兩個碳。在某些實施例中，伸烷基包含一至十個碳原子(亦即 C_1-C_{10}

伸烷基)。在某些實施例中，伸烷基包含一至八個碳原子(亦即C₁-C₈伸烷基)。在其他實施例中，伸烷基包含一至五個碳原子(亦即C₁-C₅伸烷基)。在其他實施例中，伸烷基包含一至四個碳原子(亦即C₁-C₄伸烷基)。在其他實施例中，伸烷基包含一至三個碳原子(亦即C₁-C₃伸烷基)。在其他實施例中，伸烷基包含一至二個碳原子(亦即C₁-C₂伸烷基)。在其他實施例中，伸烷基包含一個碳原子(亦即C₁亞烷基)。在其他實施例中，伸烷基包含五至八個碳原子(亦即C₅-C₈伸烷基)。在其他實施例中，伸烷基包含二至五個碳原子(亦即C₂-C₅伸烷基)。在其他實施例中，伸烷基包含三至五個碳原子(亦即C₃-C₅伸烷基)。

【0044】 「伸烯基」或「伸烯基鏈」係指僅由碳及氫組成，含有至少一個碳碳雙鍵，且較佳具有二至十二個碳原子，將分子之其餘部分鍵連至基團之直鏈或分支鏈二價烴鏈。伸烯基鏈藉由單鍵附接至分子之其餘部分且藉由單鍵附接至基團。伸烯基鏈與分子之其餘部分之連接點及與基團之連接點可經由鏈內的任意兩個碳。在某些實施例中，伸烯基包含二至十個碳原子(亦即C₂-C₁₀伸烯基)。在某些實施例中，伸烯基包含二至八個碳原子(亦即C₂-C₈伸烯基)。在其他實施例中，伸烯基包含二至五個碳原子(亦即C₂-C₅伸烯基)。在其他實施例中，伸烯基包含二至四個碳原子(亦即C₂-C₄伸烯基)。在其他實施例中，伸烯基包含二至三個碳原子(亦即C₂-C₃伸烯基)。在其他實施例中，伸烯基包含兩個碳原子(亦即C₂伸烯基)。在其他實施例中，伸烯基包含五至八個碳原子(亦即C₅-C₈伸烯基)。在其他實施例中，伸烯基包含三至五個碳原子(亦即C₃-C₅伸烯基)。

【0045】 「伸炔基」或「伸炔基鏈」係指僅由碳及氫組成，含有至少一個碳碳參鍵，且較佳具有二至十二個碳原子，將分子之其餘部分鍵連

至基團之直鏈或分支鏈二價烴鏈。伸炔基鏈藉由單鍵附接至分子之其餘部分且藉由單鍵附接至基團。伸炔基鏈與分子之其餘部分之連接點及與基團之連接點可經由鏈內的任意兩個碳。在某些實施例中，伸炔基包含二至十個碳原子(亦即C₂-C₁₀伸炔基)。在某些實施例中，伸炔基包含二至八個碳原子(亦即C₂-C₈伸炔基)。在其他實施例中，伸炔基包含二至五個碳原子(亦即C₂-C₅伸炔基)。在其他實施例中，伸炔基包含二至四個碳原子(亦即C₂-C₄伸炔基)。在其他實施例中，伸炔基包含二至三個碳原子(亦即C₂-C₃伸炔基)。在其他實施例中，伸炔基包含兩個碳原子(亦即C₂伸炔基)。在其他實施例中，伸炔基包含五至八個碳原子(亦即C₅-C₈伸炔基)。在其他實施例中，伸炔基包含三至五個碳原子(亦即C₃-C₅伸炔基)。

【0046】 「芳基」係指藉由自環碳原子移除氫原子而自芳族單環或芳族多環烴環系統衍生的基團。芳族單環或芳族多環烴環系統僅含有氫及碳，五至十八個碳原子，其中環系統中之至少一個環為芳族，亦即根據Hückel理論，其含有環狀、非定域(4n+2) π電子系統。衍生芳基之環系統包括但不限於諸如苯、萘、蒽滿、茛、蒽滿及蒽之基團。

【0047】 「芳烷基」係指式-R^c-芳基之基團，其中R^c係如上文所定義之伸烷基鏈，例如亞甲基、伸乙基及其類似基團。

【0048】 「芳烯基」係指式-R^d-芳基之基團，其中R^d為如上文所定義之伸烯基鏈。「芳炔基」係指式-R^e-芳基之基團，其中R^e係如上文所定義之伸炔基鏈。

【0049】 「碳環」係指飽和、不飽和或芳族環，其中環之各原子為碳。碳環可包括3至10員單環、6至12員雙環及6至12員橋連環。雙環碳環之各環可選自飽和、不飽和及芳族環。芳族環，例如苯基，可與例如環己

烷、環戊烷或環己烯之飽和或不飽和環稠合。飽和、不飽和及芳族雙環之任何組合在價數准許時包括於碳環之定義中。例示性碳環包括環戊基、環己基、環己烯基、金剛烷基、苯基、二氫茛基及萘基。

【0050】 「環烷基」係指僅由碳原子及氫原子組成之完全飽和單環或多環烴基，其包括稠合或橋連環系統，且較佳具有三至十二個碳原子。在某些實施例中，環烷基包含三至十個碳原子。在其他實施例中，環烷基包含五至七個碳原子。環烷基可藉由單鍵附接至分子之其餘部分。單環環烷基之實例包括例如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基及環辛基。多環環烷基包括例如金剛烷基、降冰片烷基(亦即，雙環[2.2.1]庚基)、降冰片烯基、十氫萘基、7,7-二甲基-雙環[2.2.1]庚基及類似基團。

【0051】 「環烯基」係指僅由碳原子及氫原子組成之不飽和非芳族單環或多環烴基，其包括稠合或橋連環系統，較佳具有三至十二個碳原子且包含至少一個雙鍵。在某些實施例中，環烯基包含三至十個碳原子。在其他實施例中，環烯基包含五至七個碳原子。環烯基可藉由單鍵附接至分子之其餘部分。單環環烯基之實例包括例如環戊烯基、環己烯基、環庚烯基及環辛烯基。

【0052】 「環烷基烷基」係指式- R^c -環烷基之基團，其中 R^c 為如上所描述之伸烷基鏈。

【0053】 「環烷基烷氧基」係指具有式-O- R^c -環烷基之經由氧原子鍵結的基團，其中 R^c 為如上文所描述之伸烷基鏈。

【0054】 「鹵基」或「鹵素」係指鹵素取代基，諸如溴基、氯基、氟基及碘基取代基。

【0055】 如本文所用，術語「鹵代烷基」或「鹵代烷」係指如上文

所定義之烷基經一或多個鹵素基團取代，例如三氟甲基、二氟甲基、溴甲基、2,2,2-三氟乙基、1-氟甲基-2-氟乙基及其類似基團。在一些實施例中，氟烷基團之烷基部分視情況進一步經取代。經鹵素取代之烷烴之實例（「鹵代烷」）包括鹵代甲烷（例如氯甲烷、溴甲烷、氟甲烷、碘甲烷）、二鹵代甲烷及三鹵代甲烷（例如三氯甲烷、三溴甲烷、三氟甲烷、三碘甲烷）、1-鹵代乙烷、2-鹵代乙烷、1,2-二鹵代乙烷、1-鹵代丙烷、2-鹵代丙烷、3-鹵代丙烷、1,2-二鹵代丙烷、1,3-二鹵代丙烷、2,3-二鹵代丙烷、1,2,3-三鹵代丙烷，及烷烴（或經取代烷烴）與鹵素（例如Cl、Br、F、I等）之任何其他適合的組合。當烷基經超過一個鹵素基團取代時，各鹵素可獨立地選擇，例如1-氯,2-氟乙烷。

【0056】 「氟烷基」係指經一或多個氟基取代的如上文所定義之烷基，例如三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、2,2,2-三氟乙基、1-氟甲基-2-氟乙基及其類似基團。

【0057】 「雜環」係指包含一或多個雜原子之飽和、不飽和環或芳族環。例示性雜原子包括N、O、Si、P、B及S原子。雜環包括3至10員單環、6至12員雙環及6至12員橋連環。雙環雜環之各環可選自飽和、不飽和環及芳族環。「伸雜環基」係指將分子之其餘部分鍵連至基團之二價雜環。

【0058】 「雜芳基」或「芳族雜環」係指衍生自雜芳環之基團，其包含一至十一個碳原子及至少一個雜原子，其中各雜原子可選自N、O及S。如本文所使用，雜芳環可選自單環或雙環及稠合或橋連環系統環，其中環系統中之環中之至少一者為芳族的，亦即，根據Hückel理論，其含有環狀、非定域 $(4n+2)$ π 電子系統。雜芳基中之雜原子可視情況氧化。若存

在一或多個氮原子則其視情況四級銨化。雜芳基可在價數准許下經由雜芳基之任何原子，諸如雜芳基之碳或氮原子，連接至分子之其餘部分。雜芳基之實例包括但不限於吡啶、嘧啶、咪唑、呋喃、吩、苯并噻唑及咪唑吡啶。「X員雜芳基」係指內環原子之數量，亦即，環內X個。舉例而言，5員雜芳環或5員芳族雜環具有5個內環原子，例如三唑、咪唑、噻吩等。

【0059】 術語「經取代」係指具有置換結構之一或多個碳或可取代雜原子上之氫的取代基之部分，該等可取代雜原子例如NH。應理解，「取代」或「經取代」包括暗示限制條件：此類取代與經取代原子及取代基之准許價數一致，且取代產生穩定化合物，亦即，不自發進行諸如藉由重排、環化、消除等之轉化的化合物。在某些實施例中，經取代係指具有置換同一碳原子上之兩個氫原子之取代基的部分，諸如用側氧基、亞胺基或硫酮基取代單個碳上之兩個氫原子。如本文中所使用，術語「經取代」涵蓋包括有機化合物之所有可容許取代基。在一廣泛態樣中，准許的取代基包括有機化合物之非環狀及環狀、分支及未分支、碳環及雜環、芳族及非芳族取代基。對於合適有機化合物，容許的取代基可為一或多個及相同或不同。出於本發明之目的，諸如氮之雜原子可具有氫取代基及/或本文所述之滿足雜原子價數之有機化合物的任何准許的取代基。

【0060】 在一些實施例中，取代基可包括本文所描述之任何取代基，例如：鹵素、羥基、側氧基(=O)、硫酮基(=S)、氰基(-CN)、硝基(-NO₂)、亞胺基(=N-H)、肟基(=N-OH)、胍基(=N-NH₂)、-R^b-OR^a、-R^b-OC(O)-R^a、-R^b-OC(O)-OR^a、-R^b-OC(O)-N(R^a)₂、-R^b-N(R^a)₂、-R^b-C(O)R^a、-R^b-C(O)OR^a、-R^b-C(O)N(R^a)₂、-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)₂、-R^b-N(R^a)C(O)OR^a、-R^b-N(R^a)C(O)R^a、-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a (其中t為1或2)、-

$R^b-S(O)_tR^a$ (其中 t 為1或2)、 $-R^b-S(O)_tOR^a$ (其中 t 為1或2)及 $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中 t 為1或2)；及烷基、烯基、炔基、芳基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、環烷基、環烷基烷基及雜環，其中任一者可視情況經烷基、烯基、炔基、鹵素、鹵代烷基、鹵代烯基、鹵代炔基、側氧基(=O)、硫酮基(=S)、氰基(-CN)、硝基(-NO₂)、亞胺基(=N-H)、脞基(=N-OH)、胼基(=N-NH₂)、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-OC(O)-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中 t 為1或2)、 $-R^b-S(O)_tR^a$ (其中 t 為1或2)、 $-R^b-S(O)_tOR^a$ (其中 t 為1或2)及 $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中 t 為1或2)取代；其中各 R^a 獨立地選自氫、烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基及雜環，其中各 R^a ，在價數准許時，可視情況經烷基、烯基、炔基、鹵素、鹵代烷基、鹵代烯基、鹵代炔基、側氧基(=O)、硫酮基(=S)、氰基(-CN)、硝基(-NO₂)、亞胺基(=N-H)、脞基(=N-OH)、胼基(=N-NH₂)、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-OC(O)-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中 t 為1或2)、 $-R^b-S(O)_tR^a$ (其中 t 為1或2)、 $-R^b-S(O)_tOR^a$ (其中 t 為1或2)及 $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中 t 為1或2)取代；且其中各 R^b 獨立地選自直接鍵或直鍵或分支鏈伸烷基、伸烯基或伸炔基鏈，且各 R^c 為直鍵或分支鏈伸烷基、伸烯基或伸炔基鏈。

【0061】 如本說明書及申請專利範圍中所用，除非上下文另外明確指示，否則單數形式「一(a/an)」及「該」包括複數個參考物。

【0062】術語「鹽」或「醫藥學上可接受之鹽」係指衍生自此項技術中熟知的多種有機及無機相對離子之鹽。醫藥學上可接受之酸加成鹽可由無機酸及有機酸形成。可衍生鹽之無機酸包括例如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸及其類似酸。可衍生鹽之有機酸包括例如乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、順丁烯二酸、丙二酸、丁二酸、反丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、肉桂酸、杏仁酸、甲磺酸、乙磺酸、對甲苯磺酸、水楊酸及其類似酸。醫藥學上可接受之鹼加成鹽可用無機鹼及有機鹼形成。可衍生鹽之無機鹼包括例如鈉、鉀、鋰、銨、鈣、鎂、鐵、鋅、銅、錳、鋁及其類似物。可衍生鹽之有機鹼包括例如一級胺、二級胺以及三級胺、經取代胺，包括天然存在的經取代胺、環胺、鹼性離子交換樹脂以及類似有機鹼，特定言之，諸如異丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺及乙醇胺。在一些實施例中，醫藥學上可接受之鹼加成鹽係選自銨鹽、鉀鹽、鈉鹽、鈣鹽及鎂鹽。

【0063】如本文所用，片語「非經腸投與(parenteral administration/administered parenterally)」意謂除經腸及局部投與之外的投與模式，通常為注射，且包括但不限於靜脈內、肌肉內、動脈內、鞘內、囊內、眶內、心內、皮內、腹膜內、經氣管、皮下、表皮下、關節內、囊下、蛛膜下、脊柱內及胸骨內注射及輸注。

【0064】片語「醫藥學上可接受」在本文中用於指在合理醫學判斷範疇內，適用於與人類及動物之組織接觸而無過度毒性、刺激、過敏反應或其他問題或併發症、與合理益處/風險比相稱的彼等化合物、材料、組合物及/或劑型。

【0065】如本文所用之片語「醫藥學上可接受之賦形劑」或「醫藥

學上可接受之載劑」意謂醫藥學上可接受之材料、組合物或媒劑，諸如液體或固體填充劑、稀釋劑、賦形劑、溶劑或囊封材料。各載劑在與調配物之其他成分相容且對患者無害的意義上必須為「可接受的」。可充當醫藥學上可接受之載劑之物質的一些實例包括：(1)糖，諸如乳糖、葡萄糖及蔗糖；(2)澱粉，諸如玉米澱粉及馬鈴薯澱粉；(3)纖維素及其衍生物，諸如羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素及乙酸纖維素；(4)粉末狀黃耆膠；(5)麥芽；(6)明膠；(7)滑石；(8)賦形劑，諸如可可脂及栓劑蠟；(9)油，諸如花生油、棉籽油、紅花油、芝麻油、橄欖油、玉米油及大豆油；(10)二醇，諸如丙二醇；(11)多元醇，諸如丙三醇、山梨糖醇、甘露糖醇及聚乙二醇；(12)酯，諸如油酸乙酯及月桂酸乙酯；(13)瓊脂；(14)緩衝劑，諸如氫氧化鎂及氫氧化鋁；(15)褐藻酸；(16)無熱原質水；(17)等張鹽水；(18)林格氏溶液(Ringer's solution)；(19)乙醇；(20)磷酸鹽緩衝溶液；及(21)醫藥調配物中所採用之其他無毒相容性物質。

【0066】 在某些實施例中，術語「預防(prevent/preventing)」在與疾病或病症相關時，可指化合物在統計樣本中相對於未治療之對照樣本降低經治療之樣本中之病症或病狀發病率，或相對於未治療之對照樣本使病症或病狀之一或多種症狀之發作延遲或嚴重程度降低。

【0067】 如本文所用之術語「治療(treat/treating/treatment)」可包括緩解、緩和或改善疾病或病狀症狀；預防額外症狀；改善或預防症狀之根本病因；抑制疾病或病狀，例如阻止疾病或病狀發展；減輕疾病或病狀；引起疾病或病狀消退；減輕疾病或病狀所引起之病狀；或預防性及/或治療性遏止疾病或病狀之症狀。

B. 本發明之化合物

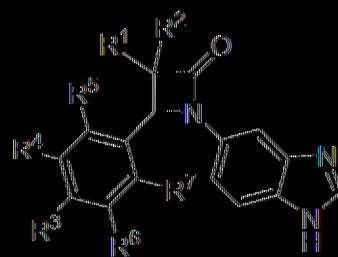
$C(=O)OR^{22}$ 、 $-OC(=O)OR^{22}$ 、 $-C(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-OC(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{22}R^{23}$ 、 $-NO_2$ 、 $-NHS(=O)_2R^{21}$ 、 $-NR^{22}C(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{22}C(=O)R^{21}$ 、 $-NR^{22}C(=O)OR^{21}$ 、經取代或未經取代之 C_1 - C_8 烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_8 烯基、經取代或未經取代之 C_2 - C_8 炔基、經取代或未經取代之 C_1 - C_8 雜烷基、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 C_2 - C_7 雜環烷基、經取代或未經取代之苯基、經取代或未經取代之萘基、經取代或未經取代之單環雜芳基、或經取代或未經取代之雙環或多環雜芳基；

R^{10a} 及 R^{10b} 各自獨立地為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_2 - C_6 炔基、或經取代或未經取代之 C_1 - C_6 雜烷基；且

R^{11} 為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_2 - C_6 炔基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 雜烷基、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 C_2 - C_7 雜環烷基、經取代或未經取代之苯基、經取代或未經取代之萘基、經取代或未經取代之單環雜芳基或經取代或未經取代之雙環或多環雜芳基；且

R^{21} 、 R^{22} 及 R^{23} 各自獨立地為氫、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 雜烷基、 C_3 - C_8 環烷基、或 C_2 - C_7 雜環烷基，其中該烷基、雜烷基、環烷基或雜環烷基中之每一者視情況經取代。

【0069】 在另一態樣中，本發明提供一種由式(I)表示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物：



式(I)，

其中，

R^1 為H、鹵素、 $-OH$ 、 $-OR^{10a}$ 、 $-SR^{10a}$ 、 $-CN$ 、胺基、 $-NR^{22}R^{23}$ 、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_2-C_6 炔基、經取代或未經取代之 C_1-C_6 雜烷基、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_2-C_7 雜環烷基，且

R^2 係H、鹵素、 $-OH$ 、 $-OR^{10b}$ 、經取代或未經取代之 C_1-C_6 烷基、或經取代或未經取代之 C_1-C_6 雜烷基；或

R^1 及 R^2 與其所附接之碳原子共同形成3至7員環或雜環；或

R^1 及 R^2 一起形成側基或雙鍵鍵結至 $CR^{12a}R^{12b}$ ，其中 R^{12a} 及 R^{12b} 各自獨立地為H、鹵素、 $-OH$ 、胺基、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_2-C_6 炔基、經取代或未經取代之 C_1-C_6 雜烷基、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 C_2-C_7 雜環烷基、經取代或未經取代之芳基、或經取代或未經取代之雜芳基；

R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^7 中之每一者獨立地選自H及鹵素；

R^3 為 $-OR^{11}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-S(O)R^{21}$ 、 $-S(O)_2R^{21}$ 、 $-NIS(O)_2R^{21}$ 、 $-S(O)_2NR^{22}R^{23}$ 、 $-C(O)R^{21}$ 、 $-OC(O)R^{21}$ 、 $-C(O)OR^{22}$ 、 $-OC(O)OR^{22}$ 、 $-C(O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-OC(O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{22}R^{23}$ 、 $-NO_2$ 、 $-NIS(O)_2R^{21}$ 、 $-NR^{22}C(O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{22}C(O)R^{21}$ 、

$\text{NR}^{22}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{21}$ 、經取代 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基、經取代 $\text{C}_2\text{-C}_8$ 烯基、經取代 $\text{C}_2\text{-C}_8$ 炔基、經取代 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 雜烷基、經取代或未經取代之 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 環烷基、經取代或未經取代之 $\text{C}_2\text{-C}_7$ 雜環烷基、經取代或未經取代之苯基、經取代或未經取代之萘基、經取代或未經取代之單環雜芳基、或經取代或未經取代之雙環或多環雜芳基，其中該烷基、烯基、炔基或雜烷基經選自以下之至少一個取代基取代：經取代或未經取代之 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 環烷基、經取代或未經取代之 $\text{C}_2\text{-C}_7$ 雜環烷基、經取代或未經取代之苯基、經取代或未經取代之萘基、經取代或未經取代之單環雜芳基、及經取代或未經取代之雙環或多環雜芳基；

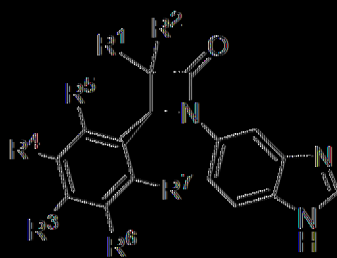
R^{10a} 及 R^{10b} 各自獨立地為經取代或未經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、經取代或未經取代之 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、經取代或未經取代之 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、或經取代或未經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 雜烷基；

R^{11} 為經取代 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、經取代 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、經取代 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、經取代 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 雜烷基、經取代或未經取代之 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 環烷基、經取代或未經取代之 $\text{C}_2\text{-C}_7$ 雜環烷基、經取代或未經取代之苯基、經取代或未經取代之萘基、經取代或未經取代之單環雜芳基、或經取代或未經取代之雙環或多環雜芳基，其中該烷基、烯基、炔基或雜烷基經選自以下之至少一個取代基取代：經取代或未經取代之 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 環烷基、經取代或未經取代之 $\text{C}_2\text{-C}_7$ 雜環烷基、經取代或未經取代之苯基、經取代或未經取代之萘基、經取代或未經取代之單環雜芳基、及經取代或未經取代之雙環或多環雜芳基；且

R^{21} 、 R^{22} 及 R^{23} 各自獨立地為氫、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 雜烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 環烷基、或 $\text{C}_2\text{-C}_7$ 雜環烷基，其中該烷基、雜烷基、環烷基或雜環烷基中之每一者視情況經取代。

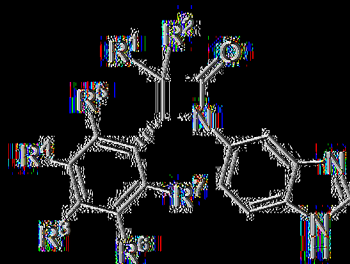
【0070】 在一些實施例中，式(I)化合物由式(Ia)或其醫藥學上可接

受之鹽或溶劑合物表示：



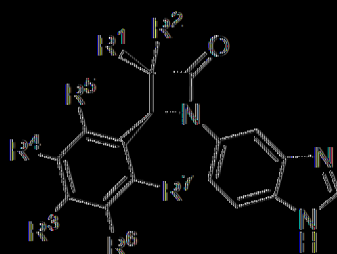
式(Ia)。

〔0071〕 在一些實施例中，式(I)化合物由式(Ib)或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物表示：



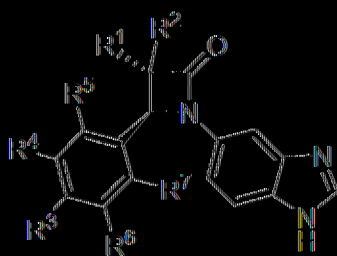
式(Ib)。

〔0072〕 在一些實施例中，式(I)化合物由式(Iaa)或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物表示：



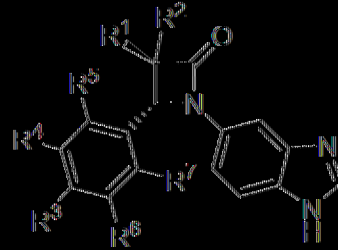
式(Iaa)。

〔0073〕 在一些實施例中，式(I)化合物由式(Iab)或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物表示：



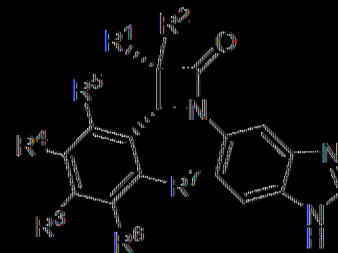
式(Iab)。

〔0074〕 在一態樣中，式(I)化合物由式(Iba)或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物表示：



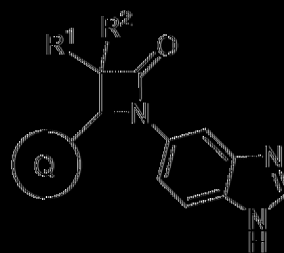
式(Iba)。

〔0075〕 在一實施例中，式(I)化合物由式(Ibb)或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物表示：



式(Ibb)。

〔0076〕 在另一態樣中，本發明提供一種式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物：



式(II)，

其中，

R^1 為 H、鹵素、OH、 OR^{10a} 、 SR^{10a} 、CN、胺基、 $NR^{22}R^{23}$ 、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C₂-C₆炔基、經取代或未經取代之C₁-C₆雜烷基、經取代或未經取代之C₃-C₈環烷基、或經取代或未經取代之C₂-C₇雜環烷基，且

R²係H、鹵素、-OH、-OR^{10b}、經取代或未經取代之C₁-C₆烷基、或經取代或未經取代之C₁-C₆雜烷基；或

R¹及R²與其所附接之碳原子共同形成3至7員環或雜環；或

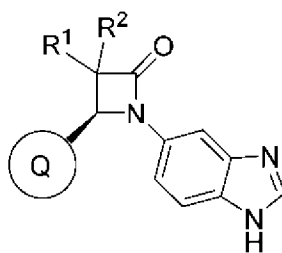
R¹及R²一起形成側氧基或雙鍵鍵結至CR^{12a}R^{12b}，其中R^{12a}及R^{12b}各自獨立地為氫、鹵素、-OH、胺基、經取代或未經取代之C₁-C₆烷基、經取代或未經取代之C₂-C₆烯基、經取代或未經取代之C₂-C₆炔基、經取代或未經取代之C₁-C₆雜烷基、經取代或未經取代之C₃-C₈環烷基、經取代或未經取代之C₂-C₇雜環烷基、經取代或未經取代之芳基、或經取代或未經取代之雜芳基；

環Q為經取代或未經取代之5或6員雜芳基；

R^{10a}及R^{10b}各自獨立地為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C₂-C₆炔基、或經取代或未經取代之C₁-C₆雜烷基；且

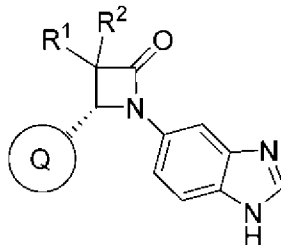
R²²及R²³各自獨立地為氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆雜烷基、C₃-C₈環烷基、或C₂-C₇雜環烷基，其中該烷基、雜烷基、環烷基或雜環烷基中之每一者視情況經取代。

【0077】 在一些實施例中，式(II)化合物具有式(IIa)、其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物之結構：



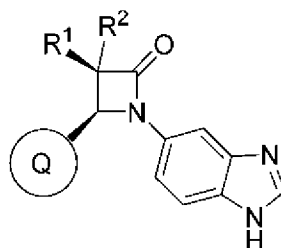
式(IIa)。

【0078】 在一些實施例中，式(II)化合物具有式(IIb)、其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物之結構：



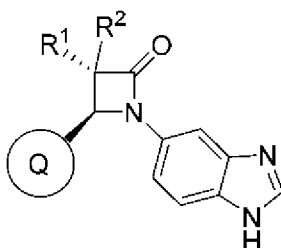
式(IIb)。

【0079】 在一些實施例中，式(II)化合物具有式(IIaa)、其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物之結構：



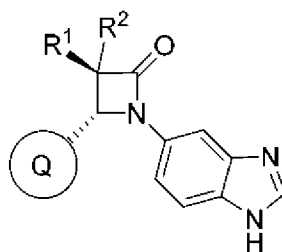
式(IIaa)。

【0080】 在一些實施例中，式(II)化合物具有式(IIab)、其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物之結構：



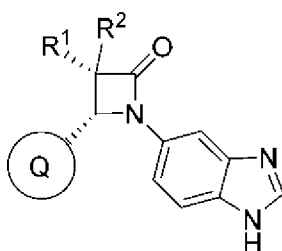
式(IIab)。

【0081】 在一些實施例中，式(II)化合物具有式(IIba)、其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物之結構：



式(IIba)。

【0082】 在一些實施例中，式(II)化合物具有式(IIbb)、其醫藥學上可接受的鹽或者溶劑合物之結構：



式(IIbb)。

【0083】 在一些實施例中，環Q為經取代或未經取代之5員雜芳基，其具有1至4個獨立地選自N、O及S之環雜原子。在一些實施例中，環Q為吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、咪唑基、噻唑基、異噻唑基、三唑基、四唑基、噻二唑基或嘮二唑基，其中之每一者視情況經取代。在一些實施例中，環Q為經取代或未經取代之吡咯基。在一些實施例中，環Q為經取代或未經取代之呋喃基。在一些實施例中，環Q為經取代或未經取代之噻吩基。在一些實施例中，環Q為經取代或未經取代之吡啶基。在一些實施例中，環Q為經取代或未經取代之咪唑基。在一些實施例中，環Q為經取代或未經取代之噻唑基。在一些實施例中，環Q為經取代或未經取代之異噻唑基。在一些實施例中，環Q為經取代或未經取代之三唑基。在一些實施例中，環Q為經取代或未經取代之四唑基。在一些實施例中，環Q為經取代或未經取代之噻二唑基。在一些實施例中，環Q為經取代或未經取代之嘮二唑基。

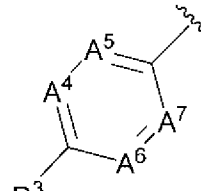
【0084】 在一些實施例中，環Q為經取代或未經取代之6員雜芳基，其具有1至4個獨立地選自N、O及S之環雜原子。

【0085】 在一些實施例中，環Q經0至3個鹵基及0至1個 R^3 基團取代，其中 R^3 為 $-OR^{11}$ 、鹵素、 $-SR^{11}$ 、 $-S(=O)R^{21}$ 、 $-S(=O)_2R^{21}$ 、 $-NHS(=O)_2R^{21}$ 、 $-S(=O)_2NR^{22}R^{23}$ 、 $-C(=O)R^{21}$ 、 $-OC(=O)R^{21}$ 、 $-C(=O)OR^{22}$ 、 $-OC(=O)OR^{22}$ 、 $-C(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-OC(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{22}R^{23}$ 、 $-NO_2$ 、 $-NHS(=O)_2R^{21}$ 、 $-NR^{22}C(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{22}C(=O)R^{21}$ 、 $-NR^{22}C(=O)OR^{21}$ 、經取代或未經取代之 C_1 - C_8 烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_8 烯基、經取代或未經取代之 C_2 - C_8 炔基、經取代或未經取代之 C_1 - C_8 雜烷基、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 C_2 - C_7 雜環烷基、經取代或未經取代之苯基、經取代或未經取代之萘基、經取代或未經取代之單環雜芳基、或經取代或未經取代之雙環或多環雜芳基，其中

R^{11} 為經取代 C_1 - C_6 烷基、經取代 C_2 - C_6 烯基、經取代 C_2 - C_6 炔基、經取代 C_1 - C_6 雜烷基、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 C_2 - C_7 雜環烷基、經取代或未經取代之苯基、經取代或未經取代之萘基、經取代或未經取代之單環雜芳基、或經取代或未經取代之雙環或多環雜芳基，其中該烷基、烯基、炔基或雜烷基經選自以下之至少一個取代基取代：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 C_2 - C_7 雜環烷基、經取代或未經取代之苯基、經取代或未經取代之萘基、經取代或未經取代之單環雜芳基、及經取代或未經取代之雙環或多環雜芳基；且

R^{21} 、 R^{22} 及 R^{23} 各自獨立地為氫、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 雜烷基、 C_3 - C_8 環烷基、或 C_2 - C_7 雜環烷基，其中該烷基、雜烷基、環烷基或雜環烷基中之

每一者視情況經取代。



【0086】 在一些實施例中，環Q為 R^3 ，其中

A^5 為N或 CR^5 ；

A^4 為N或 CR^4 ；

A^6 為N或 CR^6 ；

A^7 為N或 CR^7 ；

R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^7 中之每一者獨立地選自H及鹵素；

R^3 為 $-OR^{11}$ 、鹵素、 $-SR^{11}$ 、 $-S(=O)R^{21}$ 、 $-S(=O)_2R^{21}$ 、 $-NHS(=O)_2R^{21}$ 、 $-S(=O)_2NR^{22}R^{23}$ 、 $-C(=O)R^{21}$ 、 $-OC(=O)R^{21}$ 、 $-C(=O)OR^{22}$ 、 $-OC(=O)OR^{22}$ 、 $-C(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-OC(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{22}R^{23}$ 、 $-NO_2$ 、 $-NHS(=O)_2R^{21}$ 、 $-NR^{22}C(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{22}C(=O)R^{21}$ 、 $-NR^{22}C(=O)OR^{21}$ 、經取代或未經取代之 C_1 - C_8 烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_8 烯基、經取代或未經取代之 C_2 - C_8 炔基、經取代或未經取代之 C_1 - C_8 雜烷基、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 C_2 - C_7 雜環烷基、經取代或未經取代之苯基、經取代或未經取代之萘基、經取代或未經取代之單環雜芳基、或經取代或未經取代之雙環或多環雜芳基；

R^{11} 為經取代 C_1 - C_6 烷基、經取代 C_2 - C_6 烯基、經取代 C_2 - C_6 炔基、經取代 C_1 - C_6 雜烷基、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 C_2 - C_7 雜環烷基、經取代或未經取代之苯基、經取代或未經取代之萘基、經取代或未經取代之單環雜芳基、或經取代或未經取代之雙環或多環

雜芳基，其中該烷基、烯基、炔基或雜烷基經選自以下之至少一個取代基取代：經取代或未經取代之C₃-C₈環烷基、經取代或未經取代之C₂-C₇雜環烷基、經取代或未經取代之苯基、經取代或未經取代之萘基、經取代或未經取代之單環雜芳基、及經取代或未經取代之雙環或多環雜芳基；且

R²¹、R²²及R²³各自獨立地為氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆雜烷基、C₃-C₈環烷基、或C₂-C₇雜環烷基，其中該烷基、雜烷基、環烷基或雜環烷基中之每一者視情況經取代。

【0087】 在一些實施例中，A⁵為N。在一些實施例中，A⁵為CR⁵。

【0088】 在一些實施例中，A⁴為N。在一些實施例中，A⁴為CR⁴。

【0089】 在一些實施例中，A⁶為N。在一些實施例中，A⁶為CR⁶。

【0090】 在一些實施例中，A⁷為N。在一些實施例中，A⁷為CR⁷。

【0091】 在一些實施例中，A⁵為CR⁵，A⁴為N，A⁶為CR⁶，且A⁷為CR⁷。

【0092】 在一些實施例中，A⁵為CR⁵，A⁴為CR⁴，A⁶為N，且A⁷為CR⁷。

【0093】 在一些實施例中，A⁴、A⁵、A⁶、A⁷中之至少一者為N。在一些實施例中，A⁴、A⁵、A⁶、A⁷中之一者為N。

【0094】 在一些實施例中，R¹為鹵素、-OH、-SR^{10a}、-CN、胺基、-NR²²R²³、-OR^{10a}、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C₂-C₆炔基、經取代或未經取代之C₁-C₆雜烷基、經取代或未經取代之C₃-C₈環烷基、或經取代或未經取代之C₂-C₇雜環烷基。

【0095】 在一些實施例中，R¹為-OH、-OR^{10a}、經取代或未經取代

【0102】 在一些實施例中， R^1 及 R^2 與其所附接之碳原子共同形成3至7員環或雜環。在一些實施例中， R^1 及 R^2 與其所附接之碳原子共同形成環丙基或環丁基。在一些實施例中， R^1 及 R^2 與其所附接之碳原子共同形成環丙基。在一些實施例中， R^1 及 R^2 與其所附接之碳原子共同形成環丁基。

【0103】 在一些實施例中， R^1 及 R^2 一起形成側氧基。

【0104】 在一些實施例中， R^1 及 R^2 一起形成雙鍵鍵結至 $CR^{12a}R^{12b}$ ，其中 R^{12a} 及 R^{12b} 各自獨立地為氫、鹵素、-OH、胺基、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_2 - C_6 炔基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 雜烷基、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 C_2 - C_7 雜環烷基、經取代或未經取代之芳基、或經取代或未經取代之雜芳基。

【0105】 在一些實施例中， R^{12a} 及 R^{12b} 各自獨立地為氫、鹵素、-OH、胺基、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_2 - C_6 炔基、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 雜烷基、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 C_2 - C_7 雜環烷基、經取代或未經取代之芳基、或經取代或未經取代之雜芳基。

【0106】 在一些實施例中， R^{12a} 為氫且 R^{12b} 為氫、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代或未經取代之苯基、或經取代或未經取代之單環雜芳基。

【0107】 在一些實施例中， R^{12a} 為氫且 R^{12b} 為氫或苯基。在一些實施例中， R^{12a} 為氫且 R^{12b} 為氫。

【0108】 在一些實施例中， R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^7 中之每一者獨立地選自H及鹵素。

【0109】 在一些實施例中， R^4 為H及鹵素。在一些實施例中， R^4 為H、F、Cl或Br。在一些實施例中， R^4 為F。在一些實施例中， R^4 為Cl。在一些實施例中， R^4 為Br。在一些實施例中， R^4 為H。

【0110】 在一些實施例中， R^5 為H及鹵素。在一些實施例中， R^5 為H、F、Cl或Br。在一些實施例中， R^5 為F。在一些實施例中， R^5 為Cl。在一些實施例中， R^5 為Br。在一些實施例中， R^5 為H。

【0111】 在一些實施例中， R^6 為H及鹵素。在一些實施例中， R^6 為H、F、Cl或Br。在一些實施例中， R^6 為F。在一些實施例中， R^6 為Cl。在一些實施例中， R^6 為Br。在一些實施例中， R^6 為H。

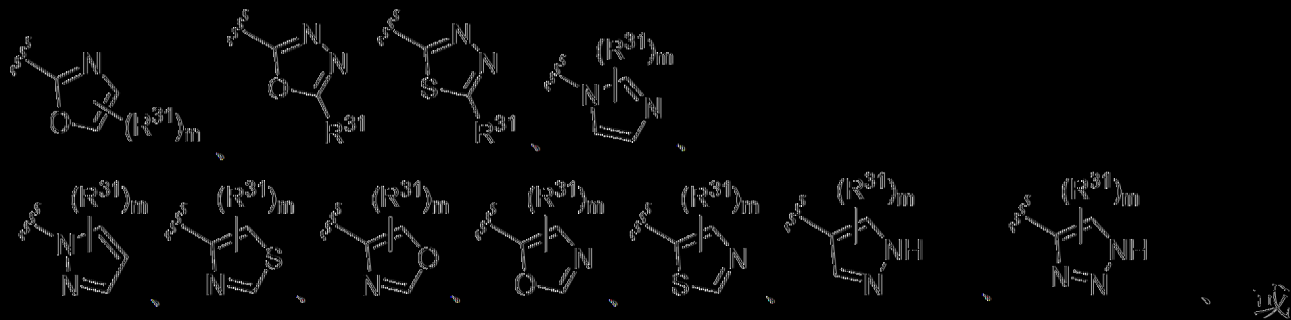
【0112】 在一些實施例中， R^7 為H及鹵素。在一些實施例中， R^7 為H、F、Cl或Br。在一些實施例中， R^7 為F。在一些實施例中， R^7 為Cl。在一些實施例中， R^7 為Br。在一些實施例中， R^7 為H。

【0113】 在一些實施例中， R^3 為 $-OR^{11}$ 、鹵素、 $-SR^{11}$ 、 $-S(=O)R^{21}$ 、 $-S(=O)_2R^{21}$ 、 $-NHS(=O)_2R^{21}$ 、 $-S(=O)_2NR^{22}R^{23}$ 、 $-C(=O)R^{21}$ 、 $-OC(=O)R^{21}$ 、 $-C(=O)OR^{22}$ 、 $-OC(=O)OR^{22}$ 、 $-C(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-OC(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{22}R^{23}$ 、 $-NO_2$ 、 $-NHS(=O)_2R^{21}$ 、 $-NR^{22}C(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{22}C(=O)R^{21}$ 、 $-NR^{22}C(=O)OR^{21}$ 、經取代或未經取代之 C_1 - C_8 烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_8 烯基、經取代或未經取代之 C_2 - C_8 炔基、經取代或未經取代之 C_1 - C_8 雜烷基、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 C_2 - C_7 雜環烷基、經取代或未經取代之苯基、經取代或未經取代之萘基、經取代或未經取代之單環雜芳基、或經取代或未經取代之雙環或多環雜芳基。

【0114】 在一些實施例中， R^3 為經取代或未經取代之單環雜芳基。

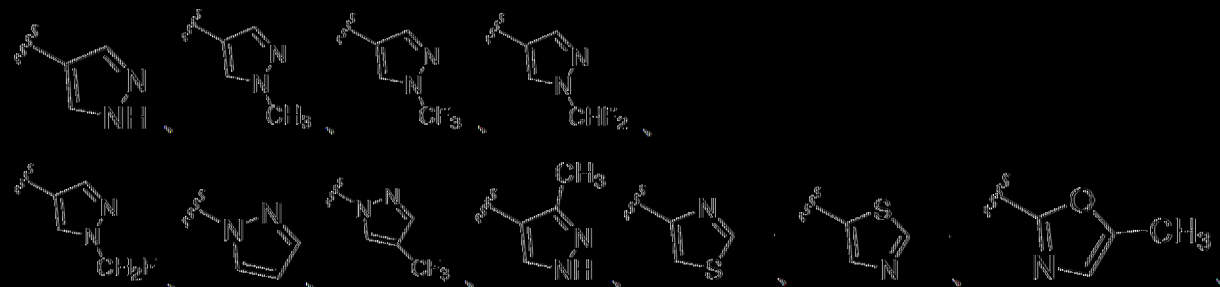
在一些實施例中， R^3 為經取代或未經取代之5或6員單環雜芳基，其具有1至4個獨立地選自N、O及S之環雜原子。在一些實施例中， R^3 為經取代或未經取代之5員單環雜芳基。

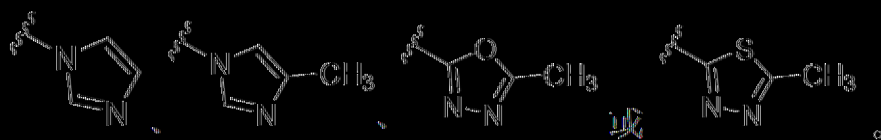
(0115) 在 一些 實施 例 中 ， R^3 為



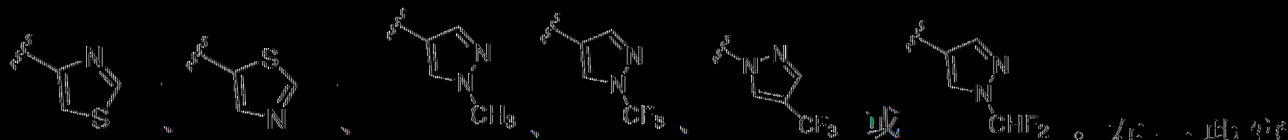
或
 $(R^3)^m$ ，其中各 R^{31} 獨立地選自氫、氫基、鹵素、羥基、經取代或未經取代之 C_{1-6} 烷基、 $-OCH_3$ 、 $-OCD_3$ 、經取代或未經取代之 C_{2-6} 烯基、經取代或未經取代之 C_{2-6} 炔基、經取代或未經取代之 C_{1-6} 烷氧基、經取代或未經取代之 C_3-7 環烷基、經取代或未經取代之 C_{2-8} 雜環烷基、雜芳基、經取代或未經取代之雜環烷基- C_{1-6} 烷基、經取代或未經取代之 C_{1-6} 烷基-芳基、經取代或未經取代之 C_{1-6} 烷基-雜環烷基、經取代或未經取代之 C_{1-6} 烷基-雜芳基、經取代或未經取代之 C_{1-6} 烷氧基-芳基、經取代或未經取代之 C_{1-6} 烷氧基-雜環烷基、經取代或未經取代之 C_{1-6} 烷氧基-雜芳基、及經羥基、 C_{1-6} 烷氧基、胺基、單- C_{1-6} 烷胺基及二- C_{1-6} 烷胺基取代之 C_{1-6} 烷氧基；且 m 為0、1、2或3。

(0116) 在 一些 實施 例 中 ， R^3 為





[0117] 在 一 些 實 施 例 中 ， R^3 為



施 例 中 ， R^3 為  。 在 一 些 實 施 例 中 ， R^3 為  。 在 一 些 實 施 例

中 ， R^3 為  。 在 一 些 實 施 例 中 ， R^3 為  。 在 一 些 實 施 例 中 ， R^3

為  。 在 一 些 實 施 例 中 ， R^3 為  。

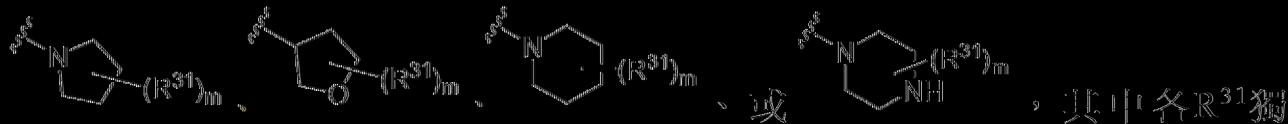
[0118] 在 一 些 實 施 例 中 ， R^3 為 經 取 代 或 未 經 取 代 之 雙 環 雜 芳 基 。

在 一 些 實 施 例 中 ， R^3 為 具 有 8 至 10 個 環 原 子 、 1 、 2 、 3 、 4 或 5 個 獨 立 地 選 自 N 、 O 及 S 之 環 雜 原 子 之 稠 合 雙 環 雜 芳 基 。

[0119] 在 一 些 實 施 例 中 ， R^3 為 經 取 代 或 未 經 取 代 之 C_2 - C_7 雜 環 烷 基 。

在 一 些 實 施 例 中 ， R^3 為 單 環 5 或 6 員 雜 環 烷 基 ， 其 具 有 1 至 3 個 獨 立 地 選 自 N 、 O 及 S 之 環 雜 原 子 。

[0120] 在 一 些 實 施 例 中 ， R^3 為



立 地 選 自 氫 基 、 鹵 素 、 羧 基 、 經 取 代 或 未 經 取 代 之 C_{1-6} 烷 基 、 $-OCH_3$ 、 $-OCD_3$ 、 經 取 代 或 未 經 取 代 之 C_{2-6} 烯 基 、 經 取 代 或 未 經 取 代 之 C_{2-6} 炔 基 、 經 取 代 或 未 經 取 代 之 C_{1-6} 烷 氧 基 、 經 取 代 或 未 經 取 代 之 C_{3-7} 環 烷 基 、 經 取 代 或 未 經 取 代 之 C_{2-8} 雜 環 烷 基 、 雜 芳 基 、 經 取 代 或 未 經 取 代 之 雜 環 烷 基 - C_{1-6} 烷 基 、 經 取 代 或 未 經 取 代 之 C_{1-6} 烷 基 - 芳 基 、 經 取 代 或 未 經 取 代 之 C_{1-6} 烷 基

第 45 頁 (發 明 說 明 書)

C₁₋₆烷氧基-雜環烷基、及經取代或未經取代之C₁₋₆烷氧基-雜芳基。

【0125】 在一些實施例中，R³為-OR¹¹、-SR¹¹、-S(=O)R²¹、-S(=O)₂R²¹、-NHS(=O)₂R²¹、-S(=O)₂NR²²R²³、-C(=O)R²¹、-OC(=O)R²¹、-C(=O)OR²²、-OC(=O)OR²²、-C(=O)NR²²R²³、-OC(=O)NR²²R²³、-NR²²R²³、-NO₂、-NHS(=O)₂R²¹、-NR²²C(=O)NR²²R²³、-NR²²C(=O)R²¹、-NR²²C(=O)OR²¹、鹵素、經取代或未經取代之C₁-C₈烷基、經取代或未經取代之C₂-C₈烯基、經取代或未經取代之C₂-C₈炔基、或經取代或未經取代之C₁-C₈雜烷基。在一些實施例中，R³為-OR¹¹、-SR¹¹、經取代或未經取代之C₁-C₈烷基、經取代或未經取代之C₂-C₈烯基、經取代或未經取代之C₂-C₈炔基、或經取代或未經取代之C₁-C₈雜烷基。在一些實施例中，R³為-OR¹¹、-SR¹¹、-S(=O)R²¹、-S(=O)₂R²¹、-NHS(=O)₂R²¹、-S(=O)₂NR²²R²³、-C(=O)R²¹、-OC(=O)R²¹、-C(=O)OR²²、-OC(=O)OR²²、-C(=O)NR²²R²³、-OC(=O)NR²²R²³、-NR²²R²³、-NO₂、-NHS(=O)₂R²¹、-NR²²C(=O)NR²²R²³、-NR²²C(=O)R²¹、-NR²²C(=O)OR²¹。在一些實施例中，R³為-OR¹¹。在一些實施例中，R³為-SR¹¹。

【0126】 在一些實施例中，R¹¹為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C₂-C₆炔基、經取代或未經取代之C₁-C₆雜烷基、經取代或未經取代之C₃-C₈環烷基、經取代或未經取代之C₂-C₇雜環烷基、經取代或未經取代之苯基、經取代或未經取代之萘基、經取代或未經取代之單環雜芳基、或經取代或未經取代之雙環雜芳基

【0127】 在一些實施例中，R¹¹為經取代或未經取代之C₁-C₆烷基或

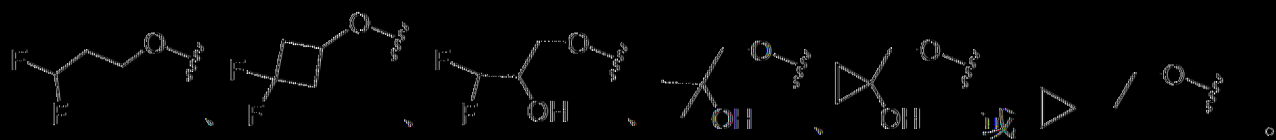
經取代或未經取代之C₃-C₆環烷基。在一些實施例中，R¹¹為經取代或未經取代之C₁-C₆烷基。在一些實施例中，R¹¹為經取代或未經取代之C₃-C₆環烷基。

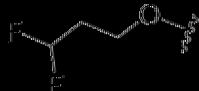
【0128】 在一些實施例中，R¹¹為經取代C₁-C₄烷基。

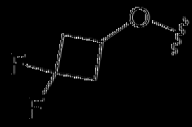
【0129】 在一些實施例中，R¹¹經一或多個選自以下之取代基取代：氰基、肟、側氧基、鹵素、-CN、-NH₂、-NH(CH₃)、-N(CH₃)₂、-OH、-CO₂H、-CO₂(C₁-C₄烷基)、-C(=O)NH₂、-C(=O)NH(C₁-C₄烷基)、-C(=O)N(C₁-C₄烷基)₂、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NH(C₁-C₄烷基)、-S(=O)₂N(C₁-C₄烷基)₂、-SC₁-C₄烷基、-S(=O)C₁-C₄烷基、-S(=O)₂(C₁-C₄烷基)、單-C₁₋₆烷胺基、二-C₁₋₆烷胺基、經取代或未經取代之C₁₋₆烷基、經取代或未經取代之C₂₋₆烯基、經取代或未經取代之C₂₋₆炔基、經取代或未經取代之C₁₋₆烷氧基、經取代或未經取代之C₃₋₇環烷基、經取代或未經取代之C₂₋₈雜環烷基、雜芳基、經取代或未經取代之雜環烷基-C₁₋₆烷基、經取代或未經取代之C₁₋₆烷基-雜環烷基、經取代或未經取代之C₁₋₆烷基-芳基、經取代或未經取代之C₁₋₆烷基-雜芳基、經取代或未經取代之C₁₋₆烷氧基-芳基、經取代或未經取代之C₁₋₆烷氧基-雜環烷基、及經取代或未經取代之C₁₋₆烷氧基-雜芳基。在一些實施例中，R¹¹經一或多個選自以下之取代基取代：鹵素、-OH、C₁-C₄烷基、C₃-C₆環烷基、C₁-C₄氟烷基、C₁-C₄雜烷基、C₁-C₄烷氧基或C₁-C₄氟烷氧基。在一些實施例中，R¹¹經一或多個選自鹵素、-OH、及C₃-C₆環烷基之取代基取代。

【0130】 在一些實施例中，R¹¹經一或多個F取代。

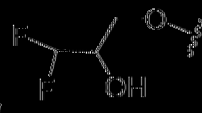
【0131】 在一些實施例中，R¹¹為



在一些實施例中， R^{11} 為 。在一些實施例中， R^{11} 為



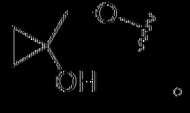
。在一些實施例中， R^{11} 為



。在一些實施例中， R^{11}



為 。在一些實施例中， R^{11} 為



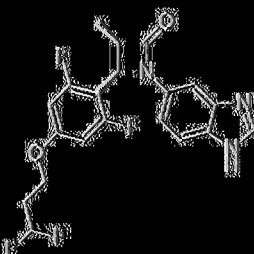
。在一些實施例中， R^{11} 為



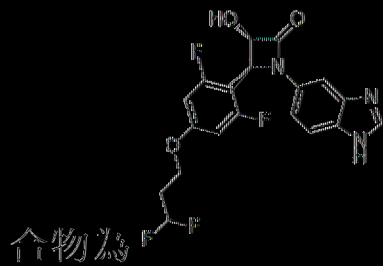
。

[0132] 在一些實施例中， R^{21} 、 R^{22} 及 R^{23} 各獨立地選自氫及 C_1 - C_4 烷基。在一些實施例中， R^{21} 、 R^{22} 及 R^{23} 各獨立地選自 C_1 - C_4 烷基。在一些實施例中， R^{21} 選自氫及 C_1 - C_4 烷基。在一些實施例中， R^{21} 為氫。在一些實施例中， R^{22} 選自氫及 C_1 - C_4 烷基。在一些實施例中， R^{22} 為氫。在一些實施例中，且 R^{23} 選自氫及 C_1 - C_4 烷基。在一些實施例中，且 R^{23} 為氫。

[0133] 在一些實施例中，在以下實例中製備之化合物由外消旋起始物質(及/或中間物)製成且藉由對映性層析分離成個別對映異構物作為最終產物或中間物。除非另外陳述，否則應理解，所抽取之分離中間物及最終化合物之絕對組態任意指定且不為確定的。

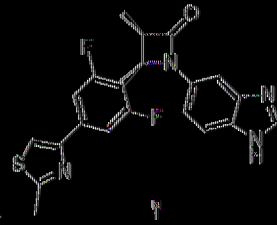


[0134] 在一些實施例中，本文所描述之化合物為 或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，本文所描述之化



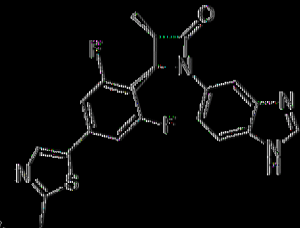
化合物為

或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施



例中，本文所描述之化合物為

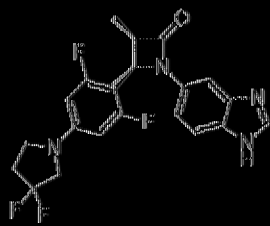
或其醫藥學上可接受之鹽或



溶劑合物。在一些實施例中，本文所描述之化合物為

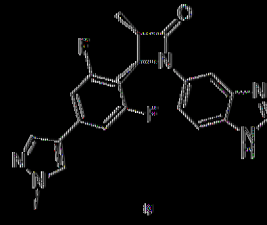
或

其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，本文所描述之化合



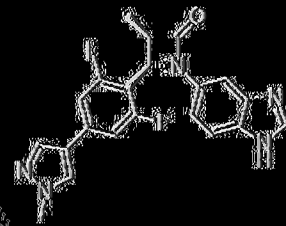
物為

或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例



中，本文所描述之化合物為

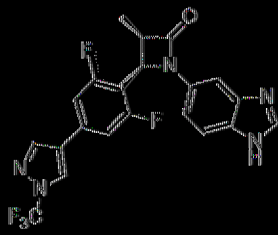
或其醫藥學上可接受之鹽或溶



劑合物。在一些實施例中，本文所描述之化合物為

或其醫

藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，本文所描述之化合物為

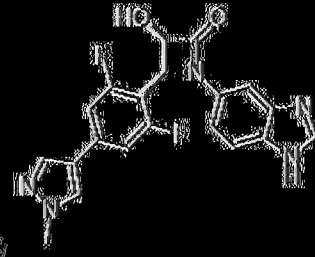


或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，



本文所描述之化合物為

或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合



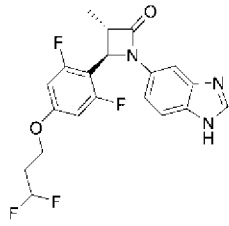
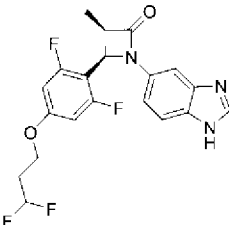
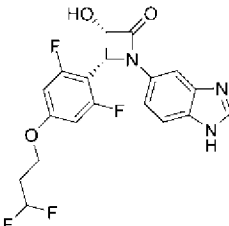
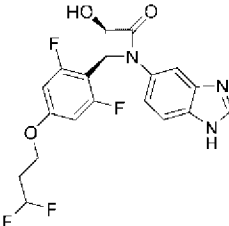
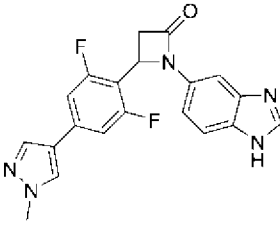
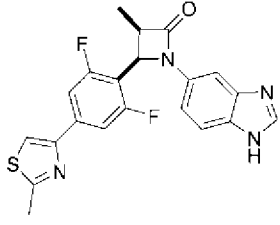
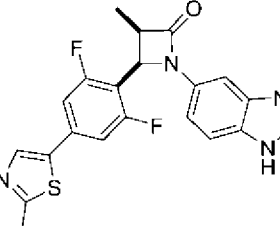
物。在一些實施例中，本文所描述之化合物為
學上可接受之鹽或溶劑合物。

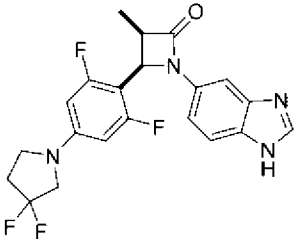
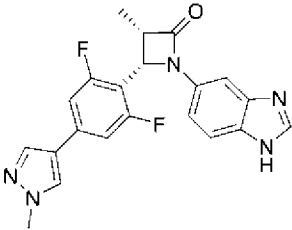
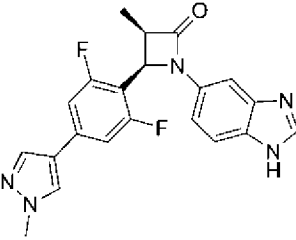
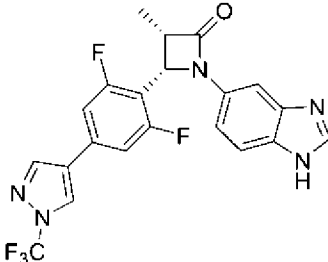
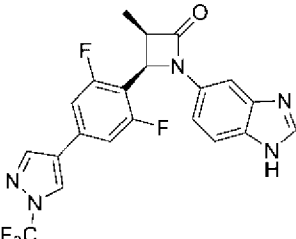
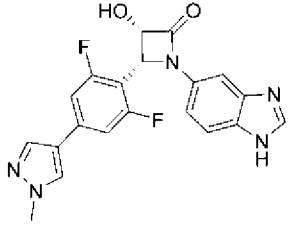
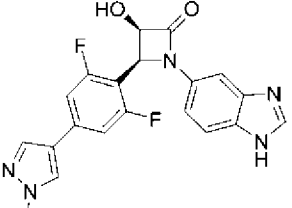
或其醫藥

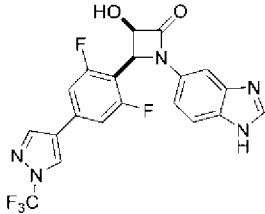
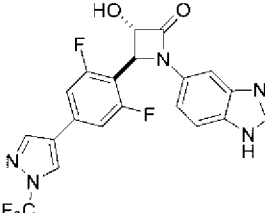
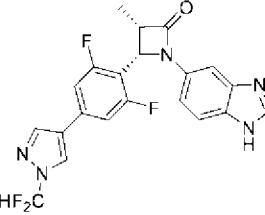
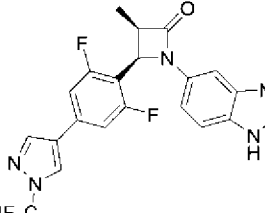
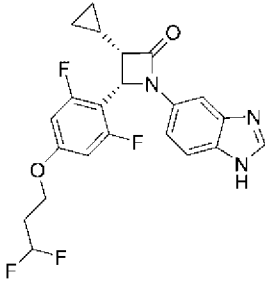
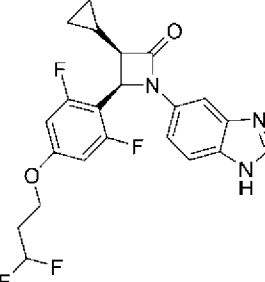
(0135) 本文所描述之化合物之非限制性實例為表1中呈現之化合物及其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

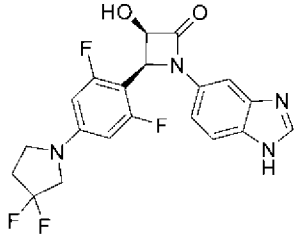
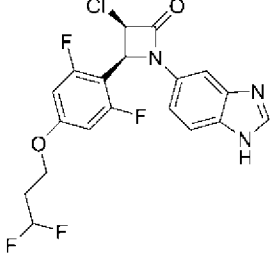
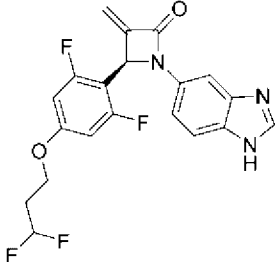
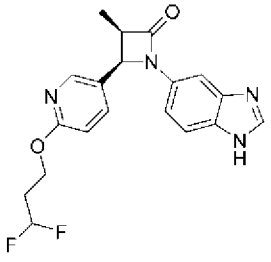
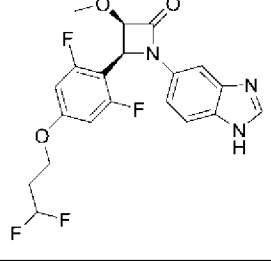
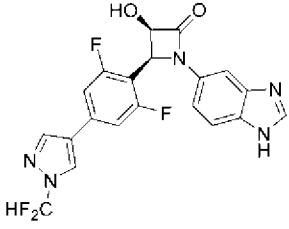
表1

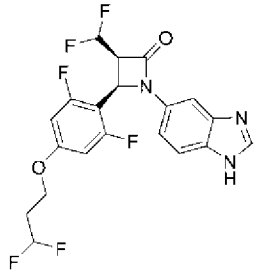
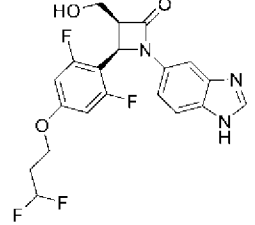
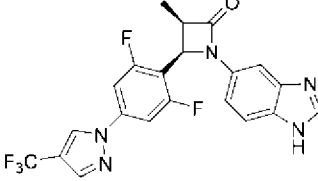
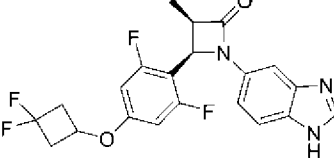
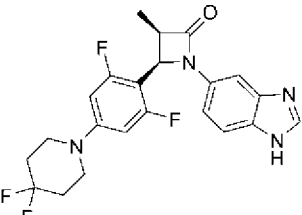
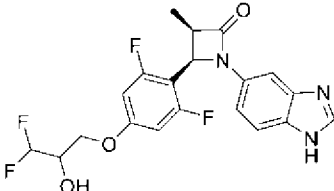
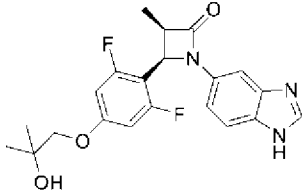
化合物編號	結構	註釋
2		外消旋
3		外消旋
4		外消旋

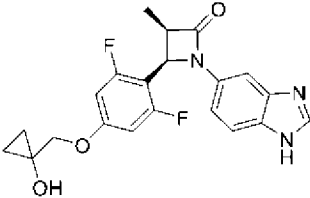
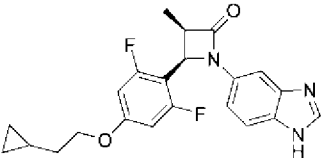
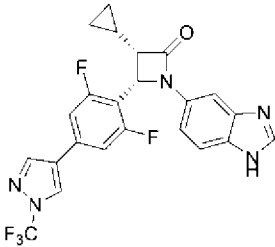
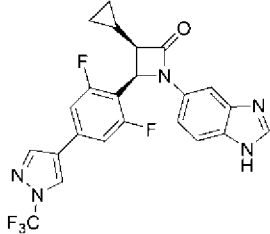
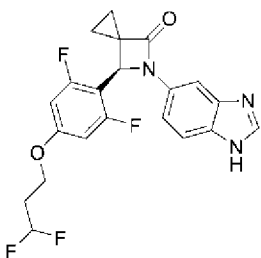
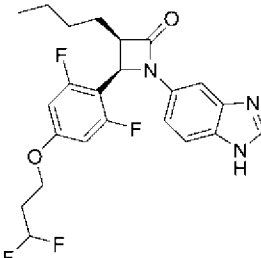
7A		SFC後對掌性
7B		SFC後對掌性
8A		SFC後對掌性
8B		SFC後對掌性
9		外消旋
10		順式及外消旋
11		順式及外消旋

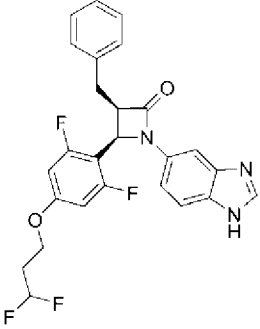
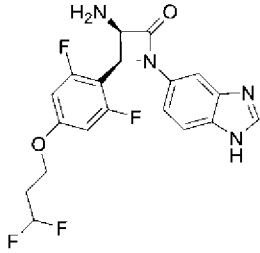
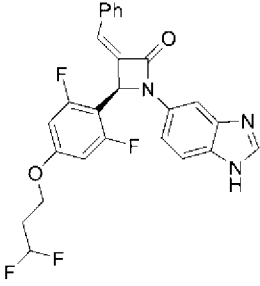
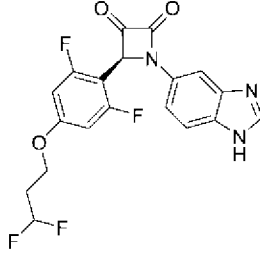
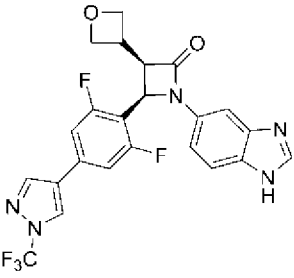
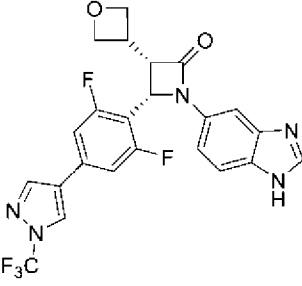
12		順式及外消旋
13A		SFC後對掌性
13B		SFC後對掌性
14A		SFC後對掌性
14B		SFC後對掌性
15A		SFC後對掌性
15B		SFC後對掌性

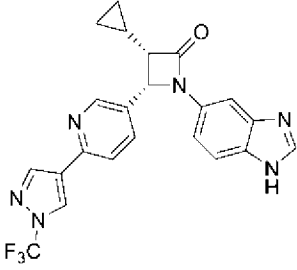
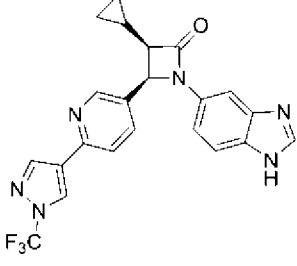
16		順式及外消旋
16B		反式及外消旋
17A		SFC後對掌性
17B		SFC後對掌性
18A		SFC後對掌性
18B		SFC後對掌性

20		
21		
22		
23		
24		
25		

26		
27		
28		
29		
30		
31		
32		

33		
34		
35A		SFC後對掌性
35B		SFC後對掌性
36		
37		

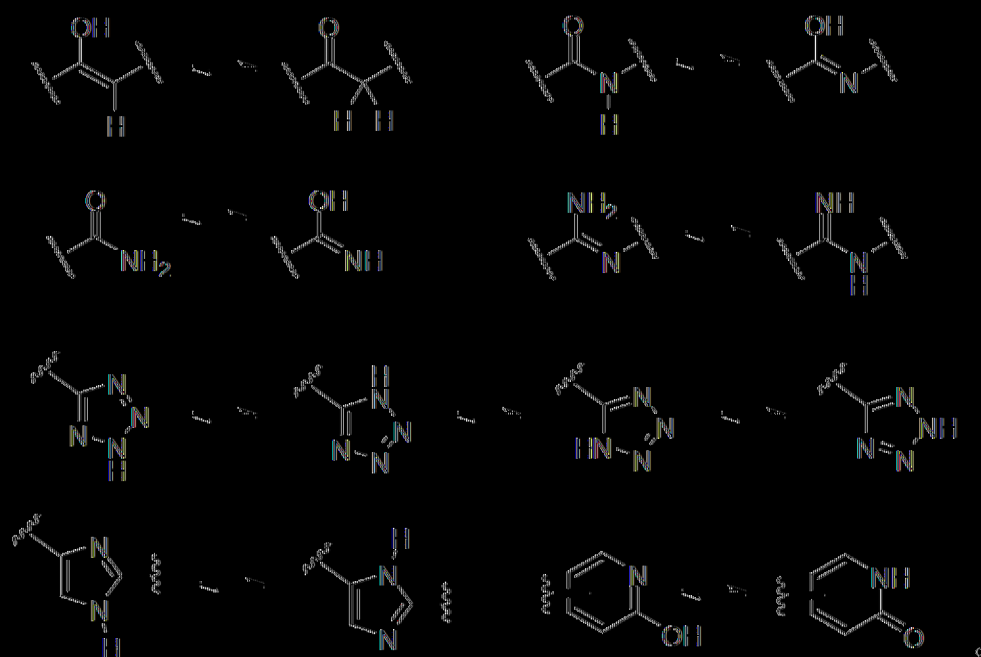
38		
39		
40		
41		
42A		SFC後對掌性
42B		SFC後對掌性

43A		SFC後對掌性
43B		SFC後對掌性

【0136】 本發明中包括本文所描述之化合物之鹽，特定言之醫藥學上可接受之鹽。具有充分酸性、充分鹼性或兩種官能基之本發明化合物能夠與多種無機鹼、及無機及有機酸中之任一者反應，形成鹽。替代地，本身帶電荷之化合物，諸如具有四級氮之彼等化合物，能夠與合適的相對離子形成鹽，該相對離子例如鹵離子，諸如溴離子、氯離子或氟離子，特定言之溴離子。

【0137】 具有碳-碳雙鍵或碳-氮雙鍵之化學實體可以*Z*-或*E*-形式(或順-或反-形式)存在。此外，一些化學實體可以各種互變異構形式存在。除非另外說明，否則本文所描述之化合物亦意欲包括所有*Z*-、*E*-及互變異構形式。

【0138】 「互變異構體」係指其中質子有可能自分子之一個原子移位至同一分子之另一原子的分子。在某些實施例中，本文中所展現之化合物以互變異構體形式存在。在可能發生互變異構化之情形中，將存在互變異構體之化學平衡。互變異構體之確切比率視若干因素而定，包括物理狀態、溫度、溶劑及pH。互變異構平衡之一些實例包括：



[0139] 在一些實施例中，本文所揭示之化合物係以不同的富集同位素形式使用，例如 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 及/或 ^{14}C 含量富集。在一個特定實施例中，化合物在至少一個位置中經氘化。可藉由在第5,846,514號及第6,334,997號美國專利中描述之程序來製得此類氘化形式。如美國專利第5,846,514號及第6,334,997號中所描述，氘化可改良代謝穩定性及/或功效，因此增加藥物作用之持續時間。

[0140] 除非另有說明，否則本文所述之化合物意欲包括不同之處僅在於存在一或多個同位素富集原子的化合物。舉例而言，除氘經氘或氘替換或碳經 ^{13}C 或 ^{14}C 富集之碳替換以外，具有本發明結構之化合物屬於本發明之範疇內。

[0141] 本發明化合物視情況在構成此類化合物之一或多個原子處含有非天然比例之原子同位素。舉例而言，化合物可經同位素標記，諸如，例如氘(^2H)、氚(^3H)、碘-125 (^{125}I)或碳-14 (^{14}C)。經 ^2H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}C 、 ^{12}N 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{16}N 、 ^{16}O 、 ^{17}O 、 ^{14}F 、 ^{15}F 、 ^{16}F 、 ^{17}F 、 ^{18}F 、 ^{33}S 、 ^{34}S 、 ^{35}S 、 ^{36}S 、 ^{35}Cl 、 ^{37}Cl 、 ^{79}Br 、 ^{81}Br 及 ^{125}I 同位素取代均考慮在

內。本發明化合物之所有同位素變體無論是否具放射性皆涵蓋在本發明之範疇內。

【0142】 在某些實施例中，本文所揭示之化合物的一些或所有¹H原子經²H原子替換。合成含氘化合物之方法為此項技術中已知的，且包括，僅作為非限制性實例，以下合成方法。

【0143】 經氘取代之化合物使用諸如描述於以下中之各種方法合成：Dean, Dennis C.; 編者. *Recent Advances in the Synthesis and Applications of Radiolabeled Compounds for Drug Discovery and Development*. [In: *Curr., Pharm. Des.*, 2000; 6(10)] 2000, 第110頁; George W.; Varma, Rajender S. *The Synthesis of Radiolabeled Compounds via Organometallic Intermediates*, *Tetrahedron*, 1989, 45(21), 6601-21; 及Evans, E. Anthony. *Synthesis of radiolabeled compounds*, *J. Radioanal. Chem.*, 1981, 64(1-2), 9-32。

【0144】 氘化起始物質可容易地獲得，且經受本文所描述之合成方法以提供含氘化合物之合成。大量含氘試劑及建構組元可購自化學供應商，諸如Aldrich Chemical Co。

【0145】 本發明之化合物亦包括彼等化合物之結晶及非晶形式、醫藥學上可接受之鹽、及此等化合物之具有相同類型之活性的活性代謝物，包括例如化合物之多晶型物、假多晶型物、溶劑合物、水合物、非溶劑化多晶型物(包括無水物)、構形多晶型物及非晶形式，以及其混合物。

【0146】 在一些情況下本文所描述之化合物可以非對映異構體、對映異構體或其他立體異構形式存在。當未指定絕對立體化學時，本文中所呈現之化合物包括所有非對映異構體、對映異構體、及差向異構體形式以

及其適當混合物。立體異構體之分離可藉由層析或藉由形成非對映異構體及藉由再結晶或層析分離或其任何組合來執行。(Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, 「Enantiomers, Racemates and Resolutions」, John Wiley And Sons, Inc., 1981, 關於該揭示內容, 以引用之方式併入本文中)。立體異構體亦可藉由立體選擇性合成來獲得。

【0147】 本文所述之方法及組合物包括使用非晶形式以及結晶形式(亦稱為多晶型物)。本文所述之化合物可呈醫藥學上可接受之鹽形式。在一些實施例中, 具有相同類型活性之此等化合物之活性代謝物亦包括在本發明之範疇內。另外, 本文所述之化合物可以非溶劑化形式以及與諸如水、乙醇及其類似物之醫藥學上可接受之溶劑之溶劑化形式存在。本文中呈現之化合物之溶劑化形式亦視為揭示於本文中。

【0148】 在某些實施例中, 化合物或化合物之鹽可為前藥, 例如, 其中母體化合物中之羥基呈現為酯或碳酸酯, 或存在於母體化合物中之羧酸呈現為酯。術語「前藥」意欲涵蓋在生理條件下轉化為本發明之藥劑的化合物。一種製備前藥之方法係包括一或多個在生理學條件下水解而產生所要分子的所選部分。在其他實施例中, 前藥係藉由寄主動物之酶活性, 諸如寄主動物中之特異性目標細胞來轉化。舉例而言, 酯或碳酸酯(例如醇或羧酸之酯及磷酸酯)係本發明之較佳前藥。

【0149】 本文所描述之化合物之前藥形式, 其中前藥活體內代謝以產生如本文所闡述之化合物, 包括於申請專利範圍之範疇內。在一些情況下, 本文所描述之化合物中的一些可為另一衍生物或活性化合物之前藥。

【0150】 前藥通常適用, 因為在一些情況下其可比母體藥物更容易投與。其可例如藉由經口投與而為生物可用的, 而母體藥物則不行。前藥

相對於母體藥物可幫助增強化合物之細胞通透性。前藥亦可具有優於母體藥物之於醫藥組合物中之改良溶解度。前藥可經設計為可逆藥物衍生物，適用作調節劑以促進藥物運輸至位點特定組織或以增加細胞內部之藥物停留。

【0151】 在一些實施例中，前藥之設計增加藥劑之親脂性。在一些實施例中，前藥之設計增加有效水溶性。參見例如Fedorak等人, *Am. J. Physiol.* 269:G210-218 (1995)；McLoed等人, *Gastroenterol* 106:405-413 (1994)；Hochhaus等人, *Biomed. Chrom.*, 6:283-286 (1992)；J. Larsen及H. Bundgaard, *Int. J. Pharmaceutics*, 37, 87 (1987)；J. Larsen等人, *Int. J. Pharmaceutics* 47, 103 (1988)；Sinkula等人, *J. Pharm. Sci.*, 64:181-210 (1975)；T. Higuchi及V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems*, A.C.S.研討會系列第14卷；及Edward B. Roche, *Bioreversible Carriers in Drug Design*, American Pharmaceutical Association及Pergamon Press, 1987, 對於此類揭示內容全部併入本文)。根據另一個實施例，本發明提供產生上文所定義之化合物之方法。化合物可使用習知技術合成。有利地，此等化合物宜由可容易獲得之起始物質合成。

【0152】 用於合成本文所描述之化合物之合成化學轉化及方法為此項技術中已知的且包括例如R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations* (1989)；T. W. Greene及P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第2版. (1991)；L. Fieser及M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis* (1994)；及L. Paquette編, *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis* (1995)中所描述之彼等。

C. 醫藥組合物

【0153】 在某些實施例中，本文提供組合物，其包含治療有效量之式(I)、(Ia)、(Ib)、(Iaa)、(Iab)、(Iba)、(Ibb)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIaa)、(IIab)、(IIba)及(IIbb)中之任一者之任何化合物或鹽，(在本文中亦被稱作「藥劑」)。

【0154】 醫藥組合物可使用一或多種生理學上可接受之載劑，包括有助於將藥劑加工成醫藥學上使用之製劑的賦形劑及助劑來調配。恰當調配物視所選投與途徑而定。醫藥組合物之概述見於例如Remington: The Science and Practice of Pharmacy,第十九版(Easton, Pa., Mack Publishing Company, 1995)；Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975；Lieberman, H.A.及Lachman, L., 編, Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980；及Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems,第七版(Lippincott Williams & Wilkins, 1999)中。

【0155】 本發明之組合物及方法可用於治療有需要之個體。在某些實施例中，個體為哺乳動物，諸如人類，或非人類哺乳動物。當向動物，諸如人類投與組合物或藥劑時，較佳呈包含例如藥劑及醫藥學上可接受之載劑或賦形劑之醫藥組合物的形式投與。醫藥學上可接受之載劑在為此項技術中所熟知，且包括例如水性溶液，諸如水或生理學緩衝生理鹽水，或其他溶劑或媒劑，諸如二醇、甘油、油，諸如橄欖油，或可注射有機酯。在一較佳實施例中，當此類醫藥組合物用於人類投與、尤其用於侵入性投與途徑，例如避開經由上皮屏障傳輸或擴散之途徑，諸如注射或植入時，水溶液不含熱原質，或實質上不含熱原質。可選擇賦形劑，例如以實現藥劑之延遲釋放或選擇性靶向一或多種細胞、組織或器官。醫藥組合物可呈

單位劑型，諸如錠劑、膠囊、顆粒、復水用凍乾物、粉末、溶液、糊漿、栓劑、注射液或類似劑型。組合物亦可存在於經皮遞送系統中，例如皮膚貼片。組合物亦可存在於適用於局部投與之溶液中，諸如滴眼劑。

【0156】 醫藥學上可接受之賦形劑可含有生理學上可接受之試劑，其作用例如以使諸如藥劑之化合物穩定化、增加溶解度或增加吸收。此類生理學上可接受之藥劑包括例如碳水化合物，諸如葡萄糖、蔗糖或聚葡萄糖；抗氧化劑，諸如抗壞血酸或麩胱甘肽；螯合劑、低分子量蛋白質或其他穩定劑或賦形劑。包括生理學上可接受之試劑之醫藥學上可接受之賦形劑的選擇視例如組合物之投與途徑而定。製劑或醫藥組合物可為自乳化藥物遞送系統或自微乳化藥物遞送系統。醫藥組合物(製劑)亦可為脂質體或其他聚合物基質，其中可併入例如本發明之化合物。脂質體，例如包含磷脂或其他脂質之脂質體，為生理學上可接受且可代謝之無毒載劑，其可相對簡單地製備及投與。

【0157】 醫藥組合物(製劑)可藉由多種投與途徑中之任一者向個體投與，包括例如經口，例如水性或非水性溶液或懸浮液形式之大劑量藥液、錠劑、包括分散型膠囊及明膠膠囊之膠囊、大丸劑、粉末、顆粒、用於施用於舌頭之糊劑；經口腔黏膜吸收，例如舌下；經肛門、經直腸或經陰道，例如子宮托、乳膏或泡沫形式；非經腸，包括例如以無菌溶液或懸浮液形式進行肌肉內、靜脈內、皮下或鞘內投與；經鼻；腹膜內；皮下；經皮，例如施用於皮膚之貼片形式；以及局部，例如施用於皮膚之乳膏、軟膏或噴霧形式，或滴眼劑形式。化合物亦可經調配用於吸入。在某些實施例中，化合物可簡單地溶解或懸浮於無菌水中。

【0158】 醫藥組合物可為無菌水溶液或非水溶液、懸浮液或乳劑，

例如微乳劑。本文所述之賦形劑為實例且不為限制之方式。有效量或治療有效量係指呈單次給藥或呈系列劑量之部分向個體投與之一或多種藥劑有效產生所需療效的量。

【0159】 個體可一般使用適合於所治療之病狀的分析及方法來監測治療有效性，該等分析對於一般熟習此項技術者將為熟悉的且在本文中進行描述。向個體投與之藥劑或其一或多種代謝物之藥物動力學可藉由測定生物流體中，例如血液、血液分離物，例如血清、及/或尿液中，及/或來自個體之其他生物樣品或生物組織之藥劑或代謝物之含量來監測。此項技術中實施及本文所描述偵測試劑之任何方法可用於在治療過程期間量測藥劑或代謝物含量。

【0160】 本文所述之用於治療疾病或病症之藥劑之劑量可視個體之條件而定，即，疾病階段、由疾病引起之症狀之嚴重程度、一般健康狀況、以及年齡、性別及體重，及熟習醫療技術者清楚的其他因素。醫藥組合物可以如熟習醫療技術者所確定的適合於待治療之疾病的方式投與。除本文所述及以上關於使用治療疾病或病症之藥劑的因素以外，亦可藉由諸如以下之因素確定或調節藥劑投與之適合的持續時間及頻率：患者條件、患者疾病之類型及嚴重程度、活性成分之特定形式及投與方法。一般使用實驗模型及/或臨床試驗來確定藥劑之最佳劑量。最佳劑量可視個體之身體質量、體重或血量而定。通常較佳使用足以提供有效療法之最小劑量。本文所述之藥劑之臨床前及臨床研究的設計及執行，包括為了預防效益投與時，充分在熟習相關技術者之技術內。當投與兩種或更多種藥劑以治療疾病或病症時，各藥劑之最佳劑量可為不同的，諸如小於任一藥劑作為單一藥劑療法獨自投與時之劑量。在某些具體實施例中，兩種藥劑組合可協

同或相加起作用，且任一藥劑可以少於若獨自投與時的量使用。每天可投與之藥劑的量可為例如在約0.01 mg/kg與100 mg/kg之間，例如在約0.1至1 mg/kg之間、在約1至10 mg/kg之間、在約10至50 mg/kg之間、在約50至100 mg/kg體重之間。在其他實施例中，每天可投與之藥劑的量在約0.01 mg/kg與1000 mg/kg之間、約100至500 mg/kg之間、或約500至1000mg/kg體重之間。每天或每個治療過程之最佳劑量對於待治療之疾病或病症可為不同的，且亦可隨投與途徑及治療方案變化。

【0161】 包含藥劑之醫藥組合物可以適合於遞送方法之方式藉由使用此項技術中通常實施之技術來調配。組合物可呈固體形式，例如錠劑、膠囊，半固體形式，例如凝膠，液體或氣體形式，例如氣霧。在其他實施例中，醫藥組合物呈彈丸注射輸注形式投與。

【0162】 醫藥學上可接受之賦形劑為醫藥技術中所熟知的且描述於例如Rowe等人，*Handbook of Pharmaceutical Excipients: A Comprehensive Guide to Uses, Properties, and Safety*, 第5版, 2006及*Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (Gennaro, 第21版 Mack Pub. Co., Easton, PA (2005))中。例示性醫藥學上可接受之賦形劑包括無菌生理鹽水及生理pH下之磷酸鹽緩衝鹽水。防腐劑、穩定劑、染料、緩衝劑及其類似者可提供於醫藥組合物中。另外，亦可使用抗氧化劑及懸浮劑。一般而言，基於給藥模式以及活性成分之化學組成物選擇賦形劑的類型。替代地，本文所描述之組合物可調配為凍乾物。本文所描述之組合物可凍乾或另外使用一或多種合適的賦形劑溶液調配為凍乾產物，以在投與時溶解及/或稀釋組合物之藥劑。在其他實施例中，可使用此項技術中已知且實施之技術將藥劑囊封於脂質體內。在某些具體實施例中，不

將藥劑調配於脂質體內，以應用於血管支架，其用於治療高度但非完全阻塞動脈。醫藥組合物可調配用於本文所描述及此項技術中之任何合適的投與方式。

【0163】 例如用於經口投與或用於注射、輸注、皮下遞送、肌內遞送、腹膜內遞送或其他方法之醫藥組合物可呈液體形式。液體醫藥組合物可包括例如以下各者中之一或多者：無菌稀釋劑，諸如水、生理鹽水溶液，較佳生理鹽水，林格氏溶液(Ringer's solution)、等張氯化鈉、可充當溶劑或懸浮介質之不揮發性油、聚乙二醇、丙三醇、丙二醇或其他溶劑；抗菌劑；抗氧化劑；螯合劑；緩衝液及用於調節張力之試劑，諸如氯化鈉或右旋糖。可將非經腸組合物封裝於由玻璃或塑膠製成之安瓿、拋棄式注射器或多劑量小瓶中。較佳使用生理鹽水，且可注射醫藥組合物較佳為無菌的。在另一實施例中，為了治療眼部病狀或疾病，可將液體醫藥組合物呈滴眼劑形式施加至眼睛。液體醫藥組合物可經口遞送。

【0164】 對於口服調配物，本文所述之藥劑中之至少一者可單獨使用或與合適的添加劑組合使用以製得錠劑、粉劑、顆粒或膠囊，且若需要，與稀釋劑、緩衝劑、濕潤劑、防腐劑、著色劑及調味劑組合使用。藥劑可與緩衝劑一起調配，以使得化合物可抵禦胃環境之低pH，及/或與腸溶包衣一起調配。醫藥組合物中所包括之藥劑可調配用於與調味劑一起經口遞送，例如在液體、固體或半固體調配物中及/或與腸溶包衣一起。

【0165】 包含本文所述之藥劑中之任一者之醫藥組合物可調配用於持續或緩慢釋放，亦被稱作定時釋放或控制釋放。此類組合物可一般使用熟知之技術製備且藉由例如經口、經直腸、皮內或皮下植入或藉由在所需目標部位植入投與。持續釋放型調配物可含有分散於載劑基質中及/或包

含於速率控制膜所包圍之儲集層內的化合物。此類調配物內使用之賦形劑為生物相容的，且亦可為生物可降解的；較佳地調配物提供相對恆定之活性組分釋放水準。持續釋放調配物內含有之藥劑的量視植入部位、釋放速率及預期持續時間、及待治療或預防之病狀、疾病或病症的性質而定。

【0166】 在某些實施例中，包含藥劑之醫藥組合物經調配用於經皮、皮內或局部投與。組合物可使用注射器、繃帶、經皮貼片、插入物或注射器類施料器，呈粉末/滑石或其他固體、液體、噴霧、氣霧、軟膏、泡沫、乳膏、凝膠、糊狀物形式投與。此較佳呈控制釋放調配物或持續釋放調配物形式，局部投與或直接注入靠近待治療之區域或待治療之區域內的皮膚，例如皮內或皮下。活性組合物亦可經由離子導入療法遞送。可使用防腐劑以預防真菌及其他微生物之生長。適合的防腐劑包括但不限於苯甲酸、對羥基苯甲酸丁酯、對羥基苯甲酸乙酯、對羥基苯甲酸甲酯、對羥基苯甲酸丙酯、苯甲酸鈉、丙酸鈉、苯紮氯銨、苜索氯銨、苜醇、氯化十六烷基吡鎔、氯丁醇、酚、苯乙醇、硫柳汞及其組合。

【0167】 包含藥劑之醫藥組合物可調配為乳劑用於局部施用。乳劑含有一種液體分佈於第二液體主體中。乳劑可為油包水乳劑或水包油乳劑。油相及水相任一者或兩者可含有一或多種界面活性劑、乳化劑、乳劑穩定劑、緩衝劑及其他賦形劑。油相可含有其他油性的醫藥學上審批通過的賦形劑。適合的界面活性劑包括但不限於陰離子界面活性劑、非離子界面活性劑、陽離子界面活性劑及兩性界面活性劑。用於局部施用之組合物亦可包括至少一種適合的懸浮劑、抗氧化劑、螯合劑、軟化劑或保濕劑。

【0168】 軟膏及乳膏可例如用添加適合之增稠劑及/或膠凝劑之水性或油性基質調配。洗劑可用水性或油性基質調配且一般應亦含有一或多種

乳化劑、穩定劑、分散劑、懸浮劑、增稠劑或著色劑。液體噴霧劑可例如經由特定成形之封蓋自加壓包裝遞送。水包油乳劑亦可用於組合物、貼片、繃帶及物品中。此等系統為半固體乳劑、微乳劑或泡沫乳劑系統。

【0169】 在一些實施例中，本文所述之藥劑可調配為呈吸入劑形式。吸入法能夠直接將藥品遞送至呼吸道。藥劑可調配為氣霧劑、微粒、脂質體或奈米粒子。藥劑可與溶劑、氣體、硝酸酯或其任何組合一起調配。本文所描述之組合物視情況調配成以液體氣霧劑或可吸入乾粉形式遞送。液體氣霧劑調配物視情況主要霧化成可遞送至終末及呼吸道細支氣管的粒徑。液體氣霧劑及可吸入乾粉調配物較佳在支氣管內樹至終末細支氣管內遞送且最終遞送至實質組織。

【0170】 本文所描述之氣霧化調配物視情況使用氣霧劑形成裝置，諸如噴射器、振動多孔盤或超音噴霧器遞送，該氣霧劑形成裝置較佳經選擇以允許形成在質量介質存在下平均直徑主要在1至5 μ 之間的氣霧劑粒子。此外，調配物較佳具有平衡的容積滲透濃度離子強度及氯化物濃度，且最小可霧化體積能夠遞送有效劑量之藥劑。另外，氣霧化調配物較佳不會不利地削弱氣道之功能且不會引起不希望的副作用。

【0171】 適於投與本文所描述之氣霧劑調配物的氣霧化裝置包括例如噴射器、振動多孔盤、超音噴霧器及供能乾粉吸入器，其能夠將調配物霧化成尺寸範圍主要為1至5 μ 之氣霧劑粒度。主要在本申請案中意謂所有產生之氣霧劑粒子中至少70%但較佳超過90%在1至5 μ 範圍內。射流式噴霧器藉由氣壓將液體溶液分離成氣霧劑液滴來起作用。振動多孔盤噴霧器藉由使用迅速振動多孔盤產生之音波真空擠壓溶劑液滴通過多孔盤來起作用。超音噴霧器藉由壓電晶體將液體剪切成小氣霧劑液滴來起作用。多種

適合的裝置係可用的，包括例如AeroNeb™及AeroDose™振動多孔盤噴霧器(AeroGen, Inc., Sunnyvale, California)、Sidestream®噴霧器(Medic-Aid Ltd., West Sussex, England)、Pari LC®及Pari LC Star®射流式噴霧器(Pari Respiratory Equipment, Inc., Richmond, Virginia)及Aerosonic™ (DeVilbiss Medizinische Produkte (Deutschland) GmbH, Heiden, Germany)及UltraAire® (Omron Healthcare, Inc., Vernon Hills, Illinois)超聲噴霧器。

【0172】 在一些實施例中，藥劑可與油性基質或軟膏一起調配，形成具有所需形狀之半固體組合物。除藥劑外，此等半固體組合物可含有溶解及/或懸浮之殺菌劑、防腐劑及/或緩衝系統。可包括之石蠟油成分可為任何鏈烷烴，黏度範圍為合併仲異丁基、膠態二氧化矽或硬脂酸鹽之礦物油至鏈烷烴蠟。吸收基質可與油性系統一起使用。添加劑可包括膽固醇、羊毛蠟(羊毛蠟衍生物、蜂蠟、脂肪醇、毛絨蠟醇、低HLB(親水親油平衡值)乳化劑、及混合離子及非離子界面活性劑，單獨或組合。

【0173】 控制或持續釋放經皮或局部調配物可藉由添加定時釋放添加劑來達成，該等添加劑諸如此項技術中可獲得的高分子結構、基質。舉例而言，組合物可藉由使用熱熔擠出物品來投與，諸如生物黏附熱熔擠出膜。調配物可包含交聯聚羧酸聚合物調配物。交聯劑可以提供充分黏著力的量存在，以允許系統保持附著至目標上皮或內皮細胞表面持續充足時間，以允許化合物之所需釋放。

【0174】 插入物、經皮貼片、繃帶或物品可包含聚合物之混合物或塗層，其在長期時間段內以恆定速率提供藥劑釋放。在一些實施例中，物品、經皮貼片或插入物包含水可溶造孔劑，諸如聚乙二醇(PEG)，其可與

不可溶於水的聚合物混合以增加插入物之耐久性且延長活性成分釋放。

【0175】 經皮裝置(插入物、貼片、繃帶)亦可包含不可溶於水的聚合物。速率控制聚合物可適用於投與pH變化可用於影響釋放之部位。此等速率控制聚合物可使用連續塗層膜在活性化合物之噴霧及乾燥過程期間施加。在一個實施例中，塗層調配物用於塗佈包含活性成分之粒料，該等粒料經壓縮以形成固體、生物可降解插入物。

【0176】 亦可採用聚合物調配物以提供可控制的或持續的釋放。可使用此項技術中描述之生物黏附聚合物。借助於實例，持續釋放凝膠及化合物可併入聚合基質中，諸如疏水性聚合物基質。聚合基質之實例包括微粒。微粒可為微球粒，且核心可具有與聚合殼不同的材料。替代地，聚合物可澆築為薄板或膜，產生於研磨或其他標準技術之粉末，或諸如水凝膠之凝膠。聚合物亦可呈塗層形式，或為繃帶、血管支架、導管、血管移植物或其他裝置之一部分，以促進藥劑之遞送。基質可藉由溶劑蒸發、噴霧乾燥、溶劑萃取及熟習此項技術者已知之其他方法形成。

【0177】 提供具有本文所描述之藥劑中之一或多者之單位劑量，通常呈經口或可注射劑量形式之套組。此類套組可包括含有單位劑量之容器、描述藥物在治療疾病方面之用法及伴隨益處的資訊性藥品說明書，以及視情況選用之用於遞送組合物之器具或裝置。

D. 治療方法

【0178】 本文所描述之化合物可用於製備用於預防或治療疾病或病況之藥劑。另外，用於在需要此類治療之個體中治療本文所述之疾病或病狀中之任一者的方法涉及以治療有效量向該個體投與醫藥組合物，該等醫藥組合物含有至少一種本文所述之化合物、或其醫藥學上可接受之鹽、醫

藥學上可接受之前藥或醫藥學上可接受之溶劑合物。

【0179】 可投與含有本文所述之化合物之組合物以用於預防性及/或治療性治療。在治療性應用中，以足以治癒或至少部分抑制疾病或病狀之症狀的量向已罹患疾病或病狀之患者投與組合物。有效用於此用途之量將視疾病或病狀之嚴重程度及過程、先前療法、患者健康狀況、體重及對藥物之反應以及治療醫師之判斷而定。

【0180】 在預防性應用中，向易患特定疾病、病症或病狀或處於特定疾病、病症或病狀風險下之患者投與含有本文所述之化合物之組合物。此類量定義為「預防有效量或劑量」。在此用途中，精確量亦視患者之健康狀況、體重及其類似因素而定。當用於患者中時，此用途之有效量將視疾病、病症或病狀之嚴重程度及病程、先前療法、患者之健康狀況及對藥物之響應以及治療醫師之判斷而定。

【0181】 在患者之病狀並未改良之情況下，根據醫生之判斷，化合物之投與可為長期投與，亦即持續較長時段，包括患者壽命之整個持續時間，以改善或以其他方式控制或限制患者之疾病或病狀之症狀。

【0182】 一旦患者之病狀發生改善，則在必要時投與維持劑量。隨後，可以依據症狀將投藥劑量或頻率或兩者降低至所改善之疾病、病症或病狀得以保持的水準。然而，患者可根據症狀之任何復發而長期需要間歇性治療。

【0183】 將對應於此類量之既定試劑之量將視諸如下之因素而變化：特定化合物、疾病或病狀及其嚴重程度、需要治療之個體或主體之身分(例如體重)，但儘管如此，仍可以此項技術中公認之方式，根據圍繞此病例之特定情況，包括例如投與之特定試劑、投藥途徑、所治療之病狀及

所治療之個體或主體來確定。然而，一般而言，用於成人治療之劑量將通常在每日約0.02至約5000 mg範圍內，在一些實施例中，每日約1至約1500 mg。所需劑量宜以單一劑量形式呈現或以分次劑量同時投與(或歷經較短時間段)或以適當的間隔例如以每日兩次、三次、四次或更多次之子劑量形式投與。

【0184】 本文中所描述之醫藥組合物可呈適合於單一投與精確劑量之單位劑型。在單位劑型中，將調配物分成含有適當量之一或多種化合物之單位劑量。單位劑量可呈含有離散量調配物之封裝形式。非限制性實例為包裝錠劑或膠囊及小瓶或安瓿中之粉劑。水性懸浮液組合物可包裝於不可再封閉之單劑量容器中。替代地，可使用可再封閉多劑量容器，在此情況下，在組合物中典型地包括防腐劑。僅借助於實例，用於非經腸注射之調配物可以單位劑型呈現，其包括但不限於安瓿，或以多劑量容器呈現，其中添加有防腐劑。

【0185】 此類治療方案的毒性及治療效果可藉由細胞培養物或實驗動物中的標準藥學程序，包括但不限於測定LD₅₀(50%群體致死劑量)及ED₅₀(50%群體治療有效劑量)來測定。毒性與治療效果之間的劑量比為治療指數，且其可表示為LD₅₀與ED₅₀之間的比率。展現高治療指數之化合物為較佳的。自細胞培養分析及動物研究獲得之資料可用於調配用於人類的劑量範圍。此類化合物之劑量較佳處於循環濃度範圍內，包括具有最小毒性之ED₅₀。劑量可在此範圍內變化，視所用劑型及所用投與途徑而定。

【0186】 在一個態樣中，本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物具有至多約0.0001、0.001、0.01、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、2、5或10之腦/血液AUC。本文所描述之化

合物之腦滲透的值及特性可藉由此項技術中已知之任何適合的方法確定，諸如活體內分析或活體外分析，例如Caco-2滲透率分析及MDR1-MDCK分析。

【0187】 麩醯胺醯基肽環轉移酶樣蛋白(QPCTL)位於被稱作高基氏體(Golgi apparatus)之細胞器上，且已被鑑別為CD47/SIRP α 軸之關鍵調節因子。在血液惡性病及實體腫瘤兩者中之癌細胞上頻繁觀測到CD47表現，該等血液惡性病及實體腫瘤包括NHL、急性骨髓性白血病、骨髓發育不良症候群、以及神經膠母細胞瘤、胃癌、乳癌、大腸癌、肝細胞癌及前列腺癌。癌細胞使用由SIRP α 介導之CD47避開免疫系統偵測及後續巨噬細胞的摧毀。CD47蛋白之N端含有焦麩胺酸殘基，其對於創造高親和力SIRP α 結合位點為必要的，且蛋白質合成不久後之此修飾已表明視QPCTL蛋白而定。利用藥理學工具或生物工程改造基因敲除法對QPCTL之抑制已展示引起CD47與SIRP α 之間的結合減少或缺失，以及引起抗體依賴性細胞吞噬作用及嗜中性球誘導之細胞毒性增加。

【0188】 除接合CD47/SIRP α 軸外，QPCTL亦使C-C模體趨化因子配位體蛋白CCL2、CCL7、CCL8及CCL13焦麩胺醯化，該等配位體蛋白為負責引導包括單核球/巨噬細胞及樹突狀細胞之骨髓細胞系遷移之趨化激素受體CCR2的配位體。CCL趨化細胞素家族成員經QPCTL之修飾增加此趨化細胞素對抗降解之穩定性，且增強CCR2活化及信號轉導。經由免疫細胞補充至腫瘤微環境，CCL2/CCR2軸已與癌細胞存活、遷移及癌轉移相關聯。因此藉由抑制QPCTL下調CCL2/CCR2傳信轉導可用於減少CCL2/CCR2傳信在癌症致病機制中之生物學功能。

【0189】 在一個態樣中，本發明提供一種調節個體內麩醯胺醯基肽

環轉移酶樣蛋白(QPCTL)活性之方法，其包含向該個體投與本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【0190】 在一個態樣中，本發明提供一種抑制個體內麩醯胺醯基肽環轉移酶樣蛋白(QPCTL)活性之方法，其包含向該個體投與本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【0191】 在一個態樣中，本發明提供一種治療有需要之個體中癌症之方法，該方法包含投與治療有效量之本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物或本文所描述之醫藥組合物。

【0192】 在一個態樣中，本發明提供一種治療有需要之個體中疾病或病狀之方法，其包含向該個體投與治療有效量之本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物或本文所述之醫藥組合物。在一些實施例中，該疾病或病狀與異常麩醯胺醯基肽環轉移酶樣蛋白(QPCTL)活性相關聯。在一些實施例中，與異常QPCTL活性相關聯之該疾病或病狀係癌症。

【0193】 在一些實施例中，癌症為白血病、急性骨髓性白血病(AML)、慢性骨髓性白血病、急性淋巴母細胞白血病(ALL)、非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)、霍奇金氏淋巴瘤(HL)、多發性骨髓瘤(MM)或骨髓發育不良症候群(MDS)。

【0194】 在一些實施例中，癌症為白血病。在一些實施例中，癌症為急性骨髓性白血病(AML)。在一些實施例中，癌症為慢性類骨髓球性白血病。在一些實施例中，癌症為急性淋巴母細胞性白血病(ALL)。在一些實施例中，癌症為非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)。在一些實施例中，癌症為霍奇金氏淋巴瘤(HL)。在一些實施例中，癌症為多發性骨髓瘤(MM)。在一

些實施例中，癌症為或骨髓發育不良症候群(MDS)。

【0195】 在一些實施例中，癌症為實體癌症或轉移癌。在一些實施例中，癌症為實體癌症。在一些實施例中，癌症為轉移癌。

【0196】 在一些實施例中，癌症為皮膚癌、眼部癌症、胃腸癌、甲狀腺癌、乳癌、卵巢癌、中樞神經系統癌症、喉癌、子宮頸癌、淋巴系統癌症、泌尿生殖道癌症、骨癌、膽道癌、子宮內膜癌、肝癌、肺癌、前列腺癌或大腸癌。

【0197】 在某些實施例中，本發明提供一種在有需要之患者中治療或預防疾病、病況或病狀之方法，其包含向患者投與有效量之本發明之實施例中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。疾病、病況或病狀可選自由以下組成之群：大腸直腸癌、胃癌、乳癌、肺癌、胰臟癌、前列腺癌、多發性骨髓瘤、慢性骨髓性白血病、癌轉移、纖維化及精神病症。

【0198】 在一個態樣中，本文描述一種治療有需要之個體中疾病或病狀之方法，該方法包含向該個體投與治療有效量之本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，或本文所描述之醫藥組合物，其中該疾病或病狀為涉及先天免疫系統之疾病。在一些實施例中，該疾病為動脈粥樣硬化、纖維化疾病、局部缺血-再灌注損傷、或由病原體引起之傳染病。在一些實施例中，該疾病為選自肝纖維化、肺纖維化、腎纖維化及硬皮病之纖維化疾病。

【0199】 在一個態樣中，本文描述一種治療有需要之個體中疾病或病狀之方法，該方法包含向個體投與治療有效量之本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，或本文所描述之醫藥組合物，其中該疾病或病狀為慢性腎病(CKD)。在一些實施例中，慢性腎病為糖尿病腎病

變。糖尿病腎病變為糖尿病之併發症及CKD之主要原因，其典型特徵在於損害供應腎臟腎小球之毛細管，此導致腎臟過濾效能降低及腎功能進行性喪失，其會導致末期腎病，患者需要滲析或腎臟移植。在一些實施例中，糖尿病腎病變由糖尿病型或2型糖尿病引起。在一些實施例中，慢性腎病為局部區段性腎小球硬化(FSGS)。FSGS為腎病之慢性、進行性形式，其特徵在於腎小球之疤痕形成(硬化)。疤痕形成可歸因於以下而發生：感染、諸如合成代謝類固醇之藥物、或全身性疾病，諸如糖尿病、HIV感染、鎌狀細胞疾病或狼瘡。

【0200】 在一個態樣中，本文描述一種治療有需要之個體中疾病或病狀之方法，該方法包含向該個體投與治療有效量之本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，或本文所描述之醫藥組合物，其中該疾病或病狀為甘迺迪氏症、伴隨或不伴隨幽門螺旋桿菌感染之十二指腸癌症、大腸直腸癌、卓艾症候群、伴隨或不伴隨幽門螺旋桿菌感染之胃癌、病原性精神病性病狀、精神分裂症、不孕症、贅瘤形成、發炎性宿主反應、癌症、惡性癌轉移、黑素瘤、牛皮癬、體液性及細胞介導免疫反應減弱、內皮中之白血球黏附及遷移、攝食量減少、睡眠-覺醒減弱、能量代謝恆定調節減弱、自律神經功能減弱、激素平衡減弱或體液調節減弱、多發性硬化、格-巴二氏症候群、慢性發炎性脫髓鞘性多神經根神經病、輕度認知障礙、阿茲海默氏症、家族性英國失智、家族性丹麥失智、唐氏症候群神經退化、亨丁頓舞蹈症、類風濕性關節炎、動脈粥樣硬化、胰臟炎及再狹窄。

【0201】 在一些實施例中，該方法包含投與第二治療劑。在一些實施例中，該第二治療劑為單株抗體。在一些實施例中，單株抗體為抗

CD20抗體。在一些實施例中，單株抗體選自依決洛單抗、利妥昔單抗、吉妥單抗奧佐米星、阿侖單抗、替伊莫單抗替歇坦、托西莫單抗、西妥昔單抗、貝伐單抗及曲妥珠單抗。在一些實施例中，第二治療劑為表皮成長因子受體(EGFR)抑制劑。

【0202】 在一些實施例中，第二治療劑為免疫檢查點抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為CTLA-4抑制劑、PD-1抑制劑或PD-L1抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為伊派利單抗、納武單抗、帕博利珠單抗、阿特珠單抗、阿維魯單抗、德瓦魯單抗或測米匹單抗。

實例

【0203】 提供以下實例以說明而非限制所主張之本發明。以下實施例進一步說明本發明，但當然不應解釋為以任何方式限制其範疇。

【0204】 以下合成流程係出於說明之目的提供，而非限制性。以下實例說明製取本文所描述之化合物之多種方法。應瞭解，熟習此項技術者能夠藉由類似方法或藉由將熟習此項技術者已知的其他方法組合來製造此等化合物。亦應理解，熟習此項技術者將能夠藉由使用適合的起始材料及按需要修改合成途徑以如下所述之類似方式製作。一般而言，起始材料及反應劑可自商業供應商獲得或根據熟習此項技術者已知之來源合成或如本文所描述製備。

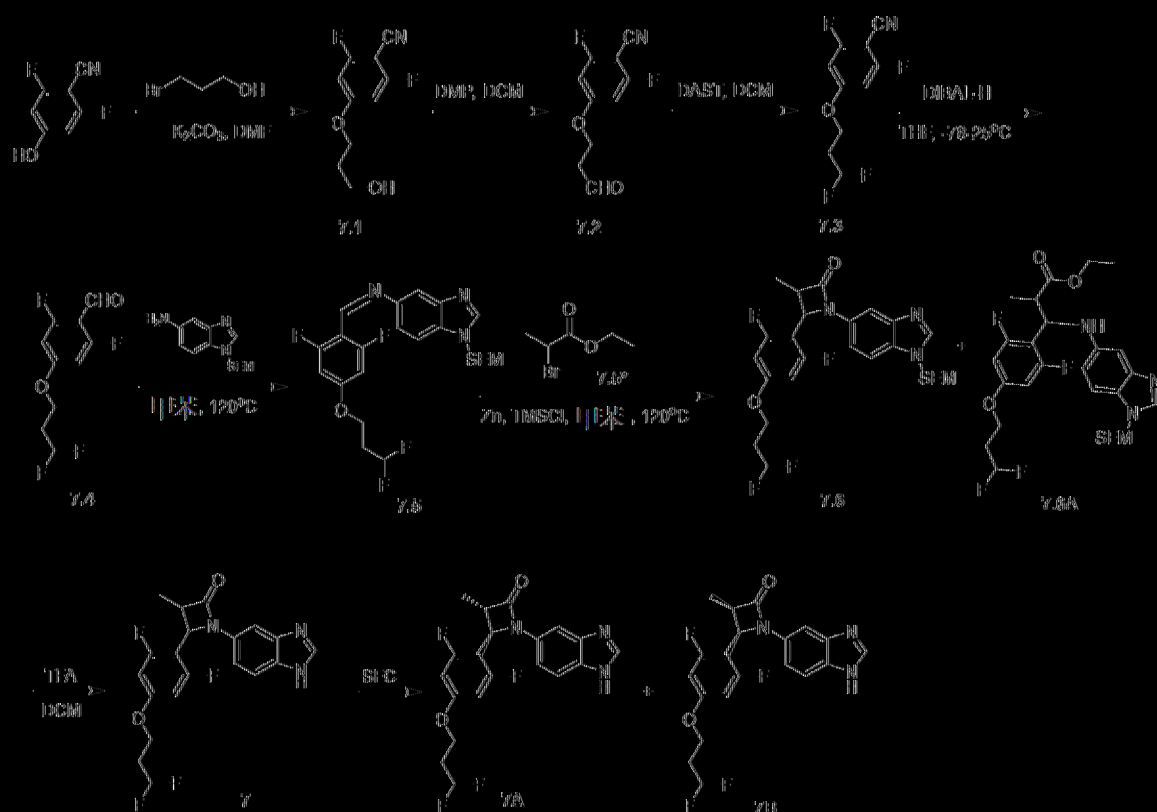
【0205】 式(I)、(Ia)、(Ib)、(Iaa)、(Iab)、(Iba)、(Ibb)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIaa)、(IIab)、(IIba)及(IIbb)之化合物及鹽可根據本文中之一或多個例示性流程及/或此項技術中已知之技術合成。本文所使用之材料係市售的或藉由此項技術中通常已知的合成方法製備。此等流程不限於實例中列出之化合物或任何特定取代基，其出於說明之目的採用。儘管

以下合成流程中描述及描繪了各種步驟，但該等步驟在某些情況下可按與下文所示之順序不同的順序執行。各流程中之編號或R基團不一定與請求項或其他流程或本文中表相對應。

(0206)

實例1：合成化合物7A及7B

流程1。



步驟1：製備2,6-二氟-4-羥基苯甲腈之一般程序

向2,6-二氟-4-羥基苯甲腈(5.00 g, 32.2 mmol, 1當量)、 K_2CO_3 (6.68 g, 48.3 mmol, 1.5當量)於DMF (10 mL)中之溶液添加3-溴丙-1-醇 (6.72 g, 48.4 mmol, 4.36 mL, 1.5當量)。將混合物在35°C下攪拌12小時。過濾反應混合物。過濾物用EtOAc (200 mL)稀釋，用飽和NaCl (50 mL \times 4)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且減壓濃縮。藉由急驟矽膠層析 (ISCO®；120g SepaFlash®矽膠急驟管柱，溶離劑為85 mL/min之0~37%

乙酸乙酯/石油醚梯度)純化殘餘物。獲得呈無色油狀物之目標化合物(5.5 g, 23.20 mmol, 71.98%產率)。

LCMS: 滯留時間: 0.834 min, (M+H)⁺ = 214.1, 10-80AB_2min_Agilent。

¹HNMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7.11 - 7.05 (m, 2H), 4.61 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.17 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.57 - 3.49 (m, 2H), 1.90 - 1.82 (m, 2H)。

步驟2: 製備2,6-二氟-4-(3-側氧基丙氧基)苯甲腈之一般程序

【0207】向2,6-二氟-4-(3-羥丙氧基)苯甲腈(1.00 g, 4.69 mmol, 1當量)於DCM (30 mL)中之溶液添加DMP (2.98 g, 7.04 mmol, 2.18 mL, 1.5當量)。將混合物在0°C下攪拌1小時。藉由添加飽和Na₂S₂O₃ (30 mL)水溶液淬滅反應混合物。有機層用NaHCO₃水溶液(30 mL)洗滌, 經Na₂SO₄乾燥, 過濾且減壓濃縮, 得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(ISCO®; 20g SepaFlash®矽膠急驟管柱, 溶離劑為20 mL/min之0~30%乙酸乙酯/石油醚梯度)純化殘餘物。獲得呈黃色固體之目標化合物(500 mg, 2.11 mmol, 44.92%產率)。

LCMS: 滯留時間: 0.791 min, (M+H) = 212.1, 10-80AB_2min_Agilent。

步驟3: 製備4-(3,3-二氟丙氧基)-2,6-二氟苯甲腈之一般程序

【0208】在0°C於N₂下向2,6-二氟-4-(3-側氧基丙氧基)苯甲腈(310 mg, 1.47 mmol, 1當量)於DCM (10 mL)中之溶液添加DAST (473 mg, 2.94 mmol, 388 μL, 2當量)。在25°C下攪拌混合物1小時。藉由添加水(10 mL)淬滅反應混合物, 用水(50 mL)稀釋且用EtOAc (50 mL×3)萃取。

合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且減壓濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(ISCO®；4g SepaFlash®矽膠急驟管柱，溶離劑為20 mL/min之0~20%乙酸乙酯/石油醚梯度)純化殘餘物。獲得呈無色油狀物之目標化合物(120 mg，515 μmol，35.06%產率)。

LCMS： 滯留時間：1.005 min，(M+H) = 234.1，10-80AB_2min_220&254。

¹HNMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7.16 - 7.14 (m, 1H), 7.13 - 7.11 (m, 1H), 6.40 - 6.07 (m, 1H), 4.27 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.43 - 2.28 (m, 2H)。

步驟4：製備4-(3,3-二氟丙氧基)-2,6-二氟苯甲醛之一般程序

【0209】 在-78°C於N₂下向4-(3,3-二氟丙氧基)-2,6-二氟苯甲腈(9.50 g，40.7 mmol，1當量)於DCM (100 mL)中之溶液添加DIBAL-H (1 M，57.0 mL，1.4當量)。將混合物在25°C下攪拌12小時。藉由添加飽和2,3-二羥基丁二酸鉀鈉水溶液200 mL淬滅反應混合物且用DCM (150 mL × 3)萃取。合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且減壓濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(ISCO®；110 g SepaFlash®矽膠急驟管柱，溶離劑為85 mL/min之0~15%乙酸乙酯/石油醚梯度)純化殘餘物。獲得呈白色固體狀之目標化合物(5.1 g，20.82 mmol，51.11%產率)。

LCMS： 滯留時間：1.080 min，(M+H) = 237.2，10-80AB_2min_220&254。

¹HNMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.07 (s, 1H), 6.96 - 6.88 (m, 2H), 6.43 - 6.06 (m, 1H), 4.27 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.41 - 2.29 (m, 2H)。

步驟5：製備1-(4-(3,3-二氟丙氧基)-2,6-二氟苯基)-N-(1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲亞胺之一般程序

【0210】向4-(3,3-二氟丙氧基)-2,6-二氟苯甲醛(1.17 g, 4.94 mmol, 1當量)於甲苯(50 mL)中之溶液添加1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-胺(1.30 g, 4.94 mmol, 1當量)。將混合物在120 °C下攪拌12小時。減壓濃縮混合物，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(ISCO®；20g SepaFlash®矽膠急驟管柱，溶離劑為25 mL/min之0~100%乙酸乙酯/石油醚梯度)純化殘餘物。獲得呈橙色油狀物之目標化合物(1.80 g, 3.74 mmol, 75.74%產率)。

¹HNMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8.63 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.37 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.67 (dd, *J* = 6.4, 8.4 Hz, 1H), 7.56 - 7.51 (m, 1H), 7.24 - 7.18 (m, 1H), 6.97 - 6.89 (m, 2H), 6.46 - 6.05 (m, 1H), 5.65 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.25 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.57 - 3.46 (m, 2H), 2.43 - 2.31 (m, 2H), 0.84 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), -0.09 (d, *J* = 3.6 Hz, 9H)。

步驟6：製備4-(4-(3,3-二氟丙氧基)-2,6-二氟苯基)-3-甲基-1-(1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氮雜環丁-2-酮之一般程序

【0211】在Ar下向Zn (54.3 mg, 831 μmol, 2當量)於甲苯(20 mL)中之溶液添加TMS-Cl (31.6 mg, 291 μmol, 36.9 μL, 0.7當量)。在回流下(120 °C)將混合物攪拌0.25小時。在冷卻至25 °C後，隨後添加化合物7.5* (128 mg, 706 μmol, 92.0 μL, 1.7當量)及化合物7.5(200 mg, 415 μmol, 1當量)。所得混合物回流(120 °C)12小時。將反應混合物減壓濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(ISCO®；4g SepaFlash®矽膠急驟管柱，溶離劑為20 mL/min之0~75%乙酸乙酯/石油醚梯度)純化殘餘物。獲

得呈黃色固體之化合物**7.6**及化合物**7.6A**之混合物(180 mg, 334.81 μmol , 80.61%產率)。

LCMS: 滯留時間: 1.191 min, (M+H) = 538.3, 10-80AB_2min_220&254。

步驟7: 製備1-(1H-苯并[d]咪唑-5-基)-4-(4-(3,3-二氟丙氧基)-2,6-二氟苯基)-3-甲基氮雜環丁-2-酮之一般程序

【0212】 向化合物**7.6** (180 mg, 335 μmol , 1當量) (含有化合物1013_10A)於THF (1 mL)中之溶液添加TBAF (1 M, 4.50 mL, 13.4當量)。將混合物在25°C下攪拌12小時。將反應混合物傾入水(10 mL)中且用EtOAc (10 mL \times 3)萃取。合併之有機層經Na₂SO₄乾燥, 過濾且減壓濃縮, 得到殘餘物。向殘餘物添加TFA (2.77 g, 24.3 mmol, 1.8 mL, 72.6當量)及DCM (0.2 mL)之溶液。在25°C攪拌混合物2小時。將反應混合物減壓濃縮, 得到殘餘物。藉由製備型HPLC (管柱: Phenomenex Gemini-NX 80*40mm*3 μm ; 移動相: [水(0.05%NH₃H₂O)-ACN]; B%: 33%-63%, 8min)純化殘餘物。獲得呈白色固體狀之化合物**7** (30.72 mg, 71.55 μmol , 21.37%產率)。

LCMS: 滯留時間: 0.943 min, (M+H) = 408.2, 10-80AB_2min_220&254。

¹HNMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 12.61 - 12.24 (m, 1H), 8.23 - 8.06 (m, 1H), 7.62 - 7.01 (m, 3H), 6.92 - 6.70 (m, 2H), 6.37 - 6.02 (m, 1H), 5.64 - 5.01 (m, 1H), 4.24 - 4.05 (m, 2H), 3.92 - 3.46 (m, 1H), 2.35 - 2.19 (m, 2H), 1.43 - 0.96 (m, 3H)。

步驟8: 製備(3S,4R)-1-(1H-苯并[d]咪唑-5-基)-4-(4-(3,3-二氟丙氧基)-

2,6-二氟苯基)-3-甲基氮雜環丁-2-酮(化合物7A)及(3R,4R)-1-(1H-苯并[d]咪唑-5-基)-4-(4-(3,3-二氟丙氧基)-2,6-二氟苯基)-3-甲基氮雜環丁-2-酮(化合物7B)之一般程序

【0213】藉由SFC (管柱：Phenomenex-Cellulose-2 (250mm*30mm, 10um)；移動相：[0.1%NH₃H₂O EtOH]；B%：30%-30%，min)分離化合物7。獲得呈白色固體之化合物7A (17.80 mg，41.24 μmol，7.00%產率)及呈白色固體之化合物7B (10.63 mg，24.15 μmol，4.10%產率)。

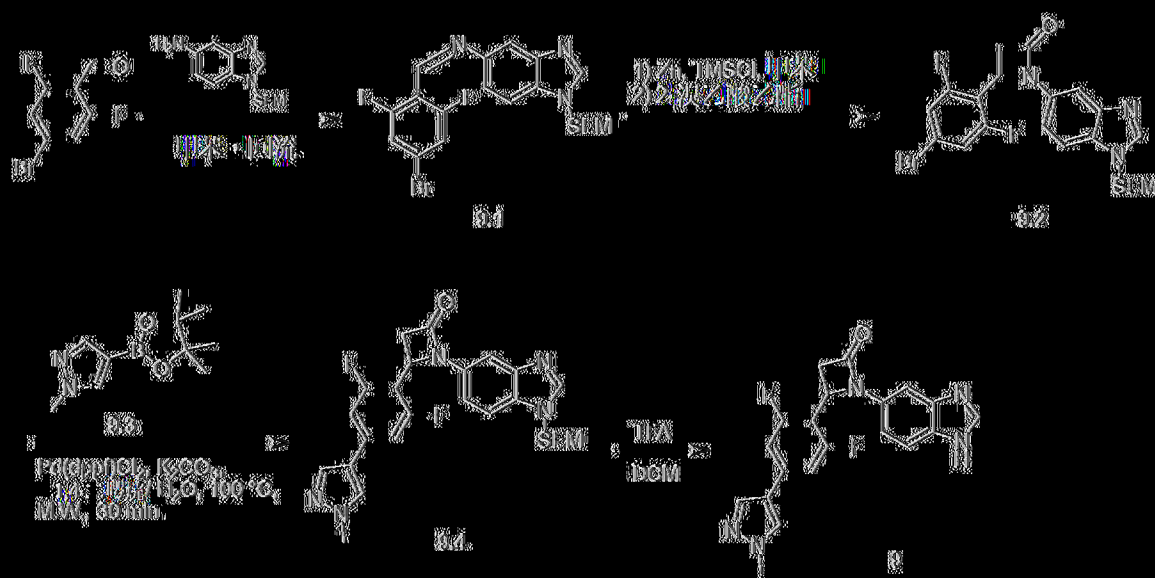
【0214】化合物7A：SFC：滯留時間：5.117 min。LCMS：滯留時間：0.805 min，(M+H) = 408.1, 5-95AB_220&254_Agilent。¹HNMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 12.55 - 12.29 (m, 1H), 8.20 - 8.10 (m, 1H), 7.59 - 7.45 (m, 1H), 7.40 - 7.27 (m, 1H), 7.26 - 7.00 (m, 1H), 6.87 - 6.76 (m, 2H), 6.37 - 6.03 (m, 1H), 5.09 - 5.04 (m, 1H), 4.13 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.57 - 3.44 (m, 1H), 2.33 - 2.20 (m, 2H), 1.40 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

【0215】化合物7B：SFC：滯留時間：6.271 min。LCMS：滯留時間：0.802 min, (M+H) = 408.1, 5-95AB_220&254_Agilent。¹HNMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 12.54 - 12.15 (m, 1H), 8.18 - 8.11 (m, 1H), 7.61 - 7.43 (m, 1H), 7.42 - 7.31 (m, 1H), 7.30 - 7.03 (m, 1H), 6.96 - 6.59 (m, 2H), 6.39 - 6.03 (m, 1H), 5.59 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.14 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.92 - 3.83 (m, 1H), 2.35 - 2.24 (m, 2H), 1.00 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

【0216】

實例2：合成化合物9

流程2.



步驟1：製備1-(4-溴-2,6-二氟苯基)-N-(1-(2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基甲酰胺之一般程序

將4-溴-2,6-二氟苯甲醛(2.68 g, 12.15 mmol, 1當量)、1-(2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-胺(3.2 g, 12.15 mmol, 1當量)於甲苯(40 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 淨化3次，且隨後在 N_2 氛圍下將混合物在 $120^\circ C$ 下攪拌12小時。將混合物減壓濃縮且藉由急驟矽膠層析(ISCO®; 40 g SepaFlash®矽膠急驟管柱，溶離劑為60 mL/min之0~60%乙酸乙酯/石油醚梯度)純化，得到目標化合物(4.7 g, 10.08 mmol, 82.95%產率)，獲得呈褐色油狀物。

1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) 8.70 (s, 1H), 8.40 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.79 - 7.53 (m, 4H), 7.39 - 7.19 (m, 1H), 5.66 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.58 - 3.41 (m, 2H), 0.84 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 0.11 - -0.30 (m, 9H)。

步驟2：製備1-(4-溴基-2,6-二氟苯基)-1-(1-(2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基氮雜環丁-2-酮之一般程序

[0217] 在 Ar 下在 $25^\circ C$ 下向Zn (28.04 mg, 428.82 μ mol, 2當量)於甲苯(5 mL)中之混合物一、次性添加TMS-Cl (16.31 mg, 150.09 μ mol,

19.05 μL , 0.7當量)。在120°C下攪拌混合物15 min，且隨後冷卻至25°C。添加2-溴乙酸乙酯(60.87 mg, 364.50 μmol , 40.31 μL , 1.7當量)及1-(4-溴-2,6-二氟苯基)-N-(1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲亞胺(100 mg, 214.41 μmol , 1當量)。將混合物在120°C下攪拌12小時。將混合物減壓濃縮。藉由急驟矽膠層析(ISCO®; 4 g SepaFlash®矽膠急驟管柱，溶離劑為18 mL/min之0~60%乙酸乙酯/石油醚梯度)純化殘餘物，得到呈褐色油狀物之目標化合物(62 mg, 121.94 μmol , 56.87%產率)。

LCMS： 滯留時間：0.940 min, (M+H) = 509.9, 5-95AB_1.5min_220&254_Shimadzu。

步驟3：製備4-(2,6-二氟-4-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)苯基)-1-(1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氮雜環丁-2-酮之一般程序

【0218】在 N_2 下將4-(4-溴-2,6-二氟苯基)-1-(1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氮雜環丁-2-酮(30 mg, 59.01 μmol , 1當量)、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊-2-基)-1H-吡啶(14.73 mg, 70.81 μmol , 1.2當量)及 K_2CO_3 (24.47 mg, 177.02 μmol , 3當量)、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (4.32 mg, 5.90 μmol , 0.1當量)置於微波管二噁烷(2 mL)及 H_2O (0.4 mL)中。在微波下在100°C下加熱密封管30 min。過濾混合物。減壓濃縮濾液，得到目標化合物(40 mg, 粗物質)，獲得呈褐色固體狀，且不進一步純化即用於下一步驟。

LCMS： 滯留時間：3.257 min, (M+H) = 510.3, 10-80AB_7min_220&254。

步驟4：製備1-(1H-苯并[d]咪唑-5-基)-4-(2,6-二氟-4-(1-甲基-1H-吡啶-4-

基)苯基)氮雜環丁-2-酮之一般程序

[(0219)] 向4-(2,6-二氟-4-(1-甲基-1H-吡嗪-4-基)苯基)-1-(1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氮雜環丁-2-酮化合物9.4 (40.00 mg, 78.49 μmol , 1當量)於DCM (2 mL)中之溶液添加TFA (1 mL)。在25°C下攪拌混合物0.5小時。過濾混合物。減壓濃縮濾液且藉由製備型HPLC (管柱: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30mm*3 μm ; 移動相: [水(0.225%FA)-ACN]; B%: 10%-30%, 7min)純化, 得到呈白色固體之化合物9 (1 mg, 2.64 μmol , 3.36%產率)。

LCMS: 滯留時間: 0.734 min, (M-H)⁻: 380.0, 5.95AB 1.5min 220&254 Shimadzu。

[(0220)]

實例3: 合成化合物4

流程3.



步驟1: 製備4-(2,6-二氟-4-(4-甲基吡啶-1-基)苯基)-1-(1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氮雜環丁-2-酮之一般程序

將4-(4-溴-2,6-二氟苯基)-1-(1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氮雜環丁-2-酮化合物9.2 (250 mg, 491.71 μmol , 1當量)、1-甲基吡啶(59.10 mg, 590.05 μmol , 65.45 μL , 1.2當量)、 Cs_2CO_3 (320.42 mg, 983.42 μmol , 2當量)及1,4-二噁烷(2 mL)添加至10 mL圓底燒瓶, 隨後用 N_2 噴射5 min, 隨後用Xphos-Pd-G3 (41.62 mg, 49.17

μmol ，0.1當量)處理。混合物用 N_2 噴射另外5分鐘，且隨後在 100°C 下攪拌3小時。過濾混合物，且減壓濃縮濾液。藉由製備型TLC (SiO_2 ， $\text{THF}:\text{MeOH} = 4:1$ ， $R_f = 0.3$)純化殘餘物。得到呈白色固體狀之目標化合物(60 mg，粗物質)。

LCMS：滯留時間：2.083 min， $(\text{M}+\text{H})^+ = 528.2$ ，10-80CD_3min_220&254。

步驟2：製備1-(1H-苯并[d]咪唑-5-基)-4-(2,6-二氟-4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基)氮雜環丁-2-酮之一般程序

【0221】向4-(2,6-二氟-4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基)-1-(1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氮雜環丁-2-酮化合物**4.1** (40 mg，75.80 μmol ，1當量)於DCM (1 mL)中之溶液添加TFA (1.54 g，13.51 mmol，1.00 mL，178.17當量)。將混合物在 40°C 下攪拌1.5小時。將反應混合物與另一批反應混合物(0.5等值)合併，且減壓濃縮，得到粗產物。粗產物用 $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ 鹼化至 $\text{pH} = 9\sim 10$ ，且藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Gemini-NX 80*40mm*3um；移動相：[水(0.05% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$)-ACN]；B%：34%-64%，8min)純化。獲得呈白色固體狀之化合物**4** (1.07 mg，2.06 μmol ，1.81%產率)。

LCMS：滯留時間：1.464 min， $(\text{M}+\text{H})^+ = 398.1$ ，10-80CD_3min_220&254。

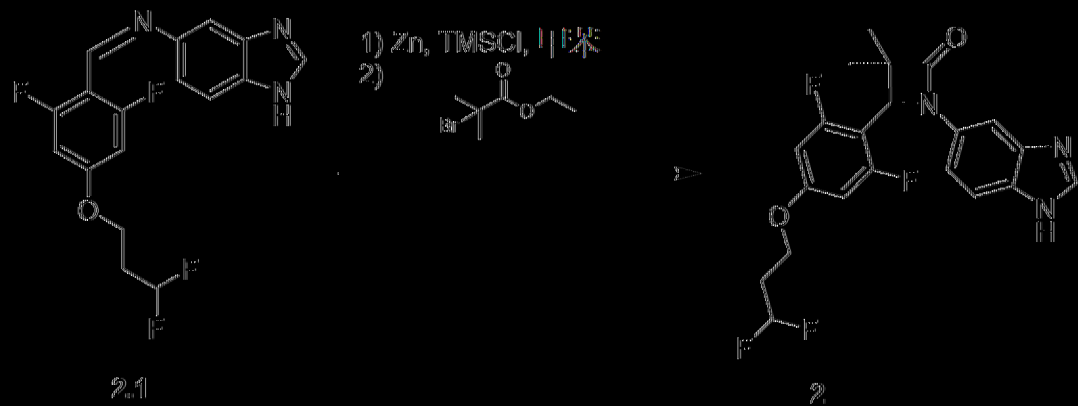
^1H NMR: (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta = 12.48 - 12.31$ (m, 1H), 8.18 - 8.12 (m, 1H), 7.59 - 7.42 (m, 1H), 7.39 - 7.26 (m, 1H), 7.25 - 7.03 (m, 1H), 6.65 (d, $J = 12.8$ Hz, 2H), 5.42 - 5.32 (m, 1H), 3.61 - 3.52 (m, 1H), 3.20 - 3.15 (m, 4H), 3.11 - 3.03 (m, 1H), 2.41 - 2.33 (m, 4H), 2.18 (s,

311)。

[(0222)]

實例4：合成化合物2

流程4。



製備1-(1,1,1-三氟乙氧基)-4-(4-(3,3-二氟丙基)-2,6-二氟苯基)-3,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)-1-(4-(3,3-二氟丙基)-2,6-二氟苯基)-3,3-二甲基氮雜環丁-2-酮之一般程序

[(0223)] 在Ar下在25°C下向Zn (37.23 mg, 569.32 μ mol, 2當量)於甲苯(5 mL)中之混合物一次性添加TMS-Cl (21.65 mg, 199.26 μ mol, 25.29 μ L, 0.7當量)。在120°C下攪拌混合物15 min, 且隨後冷卻至25°C。添加(%) N-(1,1,1-三氟乙氧基)-4-(4-(3,3-二氟丙基)-2,6-二氟苯基)甲亞胺(100 mg, 284.66 μ mol, 1當量)及2-溴-2-甲基丙酸乙酯(94.39 mg, 483.92 μ mol, 70.97 μ L, 1.7當量)且在120°C下攪拌混合物12小時。減壓濃縮混合物且藉由製備型HPLC (管柱: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30mm*3 μ m; 移動相: [水(0.225%FA)-ACN]; B%: 23%-43%, 7min)純化。獲得呈白色固體之化合物2 (25.26 mg, 59.94 μ mol, 21.06%產率)。

LCMS: 滯留時間: 2.750 min, (M+H)⁺: 422.2, 10.80AB 7min 2.20&2.54。

μmol , 19.74%產率)。

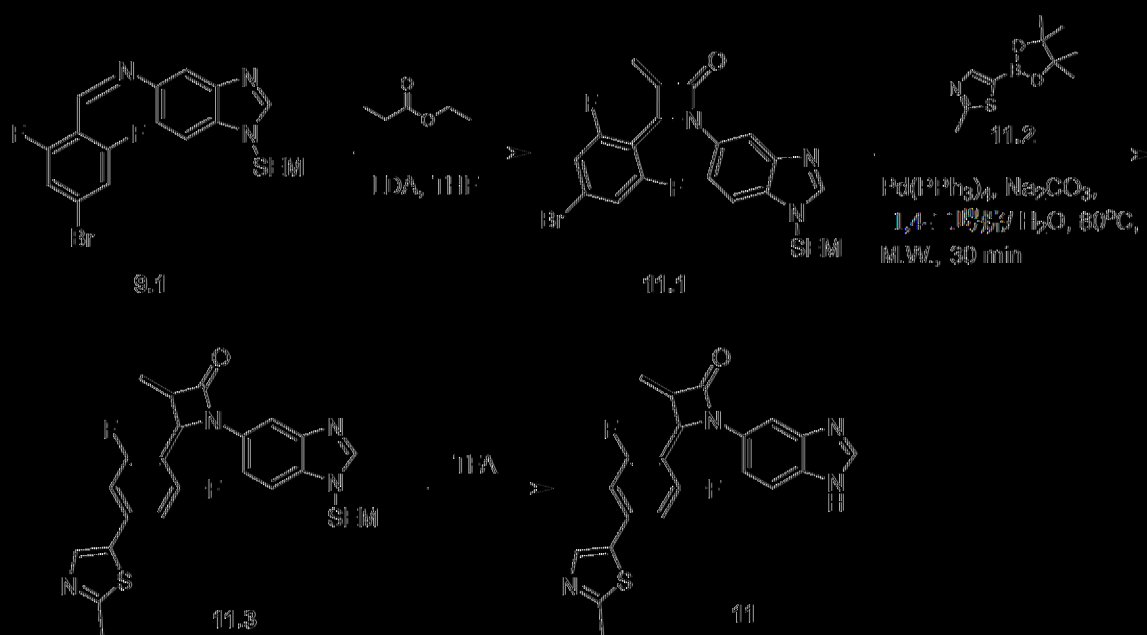
LCMS: 滯留時間: 2.886 min, M^+ : 434.2, 10.80AB $^{\circ}/\text{min}$ 220&254。

^1H NMR: (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 12.62 - 12.14 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.63 - 7.43 (m, 1H), 7.41 - 7.03 (m, 2H), 7.02 - 6.57 (m, 2H), 6.40 - 6.02 (m, 1H), 5.36 (s, 1H), 4.24 - 4.05 (m, 2H), 2.49 - 2.44 (m, 2H), 2.37 - 2.20 (m, 3H), 2.02 - 1.70 (m, 3H)。

(0226)

實例6: 合成化合物11

流程6.



步驟1: 製備(順及外消旋)-4-(4-溴-2,6-二氟苯基)-3-甲基-1-((2-(2-甲基噻唑基)乙基)乙基)吡咯-2-酮之一般程序

(0227) 在 70°C 下在 N_2 下向 N-異丙基丙-2-胺(282.05 mg, 2.19 mmol, 393.92 μL , 1.3當量)於 THF (4 mL)中之溶液添加 *n*-BuLi (2.5 M, 1.03 mL, 1.2當量)。在 70°C 下攪拌混合物1小時。在 70°C 下在 N_2 下添加

(Z)-1-(4-溴-2,6-二氟苯基)-N-(1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲亞胺(218.98 mg, 2.14 mmol, 246.05 μ L, 1當量)於THF (1 mL)中之混合物且在-70°C下攪拌混合物1小時。在-70°C下在N₂下添加丙酸乙酯(1 g, 2.14 mmol, 1當量)於THF (1 mL)中之混合物且在20°C下攪拌混合物12小時。添加HCl水溶液(10 mL, 1M)且用乙酸乙酯(20 mL*3)萃取混合物。經合併之有機萃取物用鹽水(30 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且減壓濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析(ISCO®; 20 g SepaFlash®矽膠急驟管柱，溶離劑為40 mL/min之0~100%乙酸乙酯/石油醚梯度)純化殘餘物，得到呈褐色油狀物之目標化合物(900 mg, 粗物質)。

LCMS： 滯留時間：0.952 min, (M+H) = 523.7, 5-95AB_1.5min_220&254_Shimadzu。

【0228】

步驟2：製備(順及外消旋)-4-(2,6-二氟-4-(2-甲基噻唑-5-基)苯基)-3-甲基-1-(1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氮雜環丁-2-酮之一般程序

在N₂下將(3R,4R)-4-(4-溴-2,6-二氟苯基)-3-甲基-1-(1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氮雜環丁-2-酮(100 mg, 191.40 μ mol, 1當量)、2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊-2-基)噻唑(64.63 mg, 287.11 μ mol, 1.5當量)、Na₂CO₃ (60.86 mg, 574.21 μ mol, 3當量)及Pd(PPh₃)₄ (22.12 mg, 19.14 μ mol, 0.1當量)置於微波管中二噁烷(3 mL)及H₂O (0.6 mL)中。在微波下在80°C下加熱密封管30 min。過濾混合物。減壓濃縮濾液且藉由急驟矽膠層析(ISCO®; 4 g SepaFlash®矽

膠急驟管柱，溶離劑為18 mL/min之0~60%乙酸乙酯/石油醚梯度)純化，得到呈黃色油狀物之目標化合物(90 mg，粗物質)。

LCMS：滯留時間：1.119 min, (M+H) = 541.3, 10-80AB_2min_220&254。

【0229】

步驟3：製備(順及外消旋)-1-(1H-苯并[d]咪唑-5-基)-4-(2,6-二氟-4-(2-甲基噻唑-5-基)苯基)-3-甲基氮雜環丁-2-酮之一般程序

向順及外消旋)-4-(2,6-二氟-4-(2-甲基噻唑-5-基)苯基)-3-甲基-1-(1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氮雜環丁-2-酮(90 mg, 166.45 μmol , 1當量)於DCM (2 mL)中之溶液添加TFA (1 mL)。在25°C下攪拌混合物0.5小時。減壓濃縮混合物且用飽和 NaHCO_3 調節至pH 7。混合物用乙酸乙酯(20 mL*3)萃取。經合併之有機萃取物用鹽水(30 mL)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且減壓濃縮。藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Gemini-NX 80*40mm*3 μm ；移動相：[水(0.05% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$)-ACN]；B%：27%-57%，8min)純化殘餘物，得到呈白色固體之化合物11 (10 mg, 24.36 μmol , 14.64%產率) (呈順及外消旋形式)。

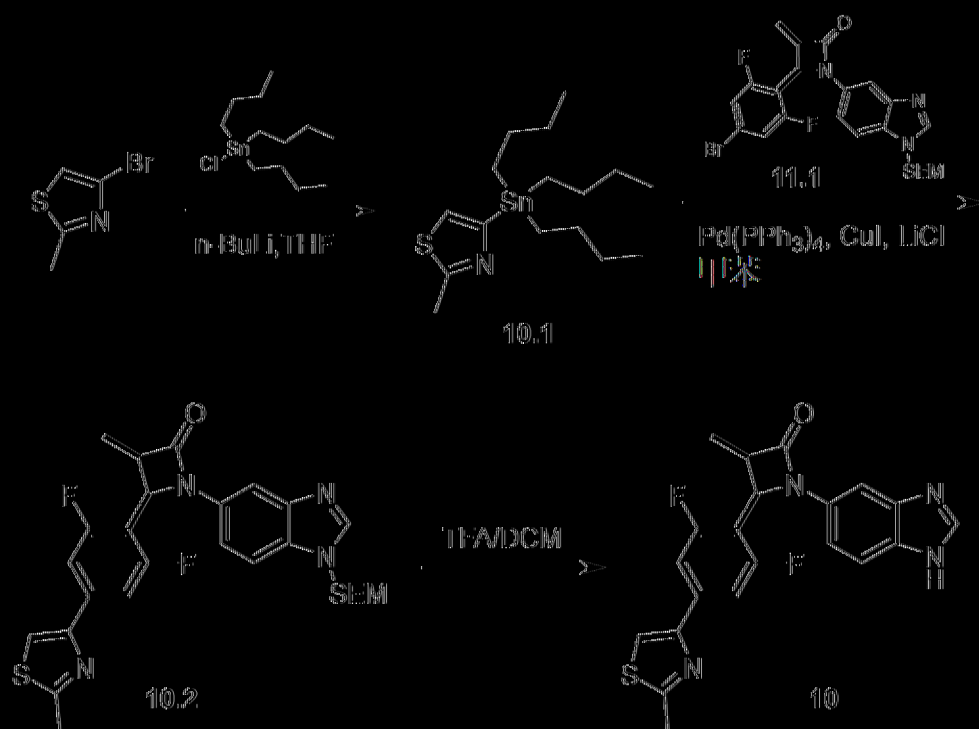
LCMS：滯留時間：0.656 min, (M+H) = 411.2, 5-95AB_220&254_Agilent。

^1H NMR: (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 8.22 - 8.18 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.59 - 7.33 (m, 4H), 7.23 - 7.13 (m, 1H), 5.68 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.02 - 3.88 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 1.03 (d, J = 7.6 Hz, 3H)。

【0230】

實例7：合成化合物10

流程7。



步驟1：製備2-甲基-4-(三丁基錫烷基)噁唑之一般程序

在 -78°C 下在 N_2 下向THF (40 mL)中之4-溴-2-甲基噁唑(2.00 g, 11.2 mmol, 1當量)添加 $n\text{-BuLi}$ (1 M, 13.5 mL, 1.2當量)。在 -78°C 下攪拌混合物1小時。在 -78°C 下逐滴添加三丁基氯錫烷(6.25 g, 19.2 mmol, 5.17 mL, 1.71當量)於THF (20 mL)中之混合物。在 -78°C 下攪拌所得混合物1小時。藉由添加 NH_4Cl 水溶液(20 mL)淬滅反應混合物，用 H_2O (100 mL)稀釋且用 EtOAc (100 mL * 3)萃取。合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且減壓濃縮。藉由急驟矽膠層析(ISCO®; 20g SepaFlash®矽膠急驟管柱，溶離劑為30 mL/min之0~10%乙酸乙酯/石油醚梯度)純化殘餘物。獲得呈黃色油狀物之目標化合物(1.00 g, 2.29 mmol, 20.41%產率)。

LCMS： 滯留時間：1.140 min, (M+H)⁺ = 389.4, 5.

95AB_1.5min_220&254_Shimadzu。

¹HNMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7.59 - 7.54 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 1.61 - 1.43 (m, 6H), 1.33 - 1.25 (m, 6H), 1.17 - 1.01 (m, 6H), 0.86 (t, *J* = 7.2 Hz, 9H)。

【0231】

步驟2：製備(順及外消旋)-4-(2,6-二氟-4-(2-甲基噻唑-4-基)苯基)-3-甲基-1-(1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氮雜環丁-2-酮之一般程序

使2-甲基-4-(三丁基錫烷基)噻唑(156 mg, 402 μmol, 1.5當量)、(3R,4R)-4-(4-溴-2,6-二氟苯基)-3-甲基-1-(1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氮雜環丁-2-酮化合物11.1 (140 mg, 268 μmol, 1當量)、Pd(PPh₃)₄ (31.0 mg, 26.8 μmol, 0.1當量)、CuI (51.0 mg, 268 μmol, 1當量)及LiCl (17.0 mg, 402 μmol, 8.23 μL, 1.5當量)於甲苯(3 mL)中之混合物脫氣且用N₂淨化3次。在N₂氛圍下在120°C下攪拌混合物12小時。減壓濃縮反應混合物且藉由急驟矽膠層析(ISCO®; 4 g SepaFlash®矽膠急驟管柱; 溶離劑為12 mL/min之0~70%乙酸乙酯/石油醚梯度)純化。獲得呈白色固體狀之目標化合物(110 mg, 116.71 μmol, 43.55%產率)。

LCMS： 滯留時間：0.907 min, (M+H) = 541.2, 5-95AB_1.5min_220&254_Shimadzu。

【0232】

步驟3：製備(順及外消旋)-1-(1H-苯并[d]咪唑-5-基)-4-(2,6-二氟-4-(2-甲基噻唑-4-基)苯基)-3-甲基氮雜環丁-2-酮之一般程序

向化合物10.2 (110 mg, 203 μmol , 1當量)於DCM (0.4 mL)中之溶液添加TEA (3.08 g, 27.0 mmol, 2 mL, 133當量)。將混合物在25°C下攪拌12小時。減壓濃縮反應混合物且藉由製備型HPLC (管柱: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30mm*3 μm ; 移動相: [水(0.225%FA)-ACN]; 3%: 15% 45%, 7min)純化。獲得呈白色固體狀之化合物10 (15.97 mg, 37.50 μmol , 18.43%產率) (呈順及外消旋形式)。

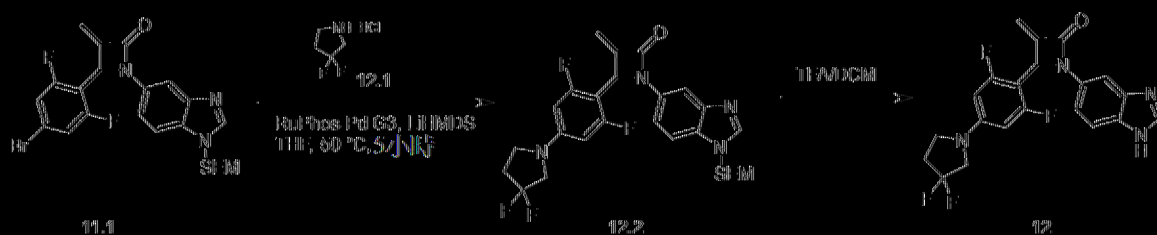
LCMS: 滯留時間: 0.774 min, (M+H)⁺: 411.0, 5.95AB 1.5min 220&254 Shimadzu。

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 12.37, 11.82 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.54, 7.49 (m, 1H), 7.46, 7.36 (m, 3H), 7.27, 7.16 (m, 1H), 5.67 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.99, 3.90 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 1.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H)。

[(0233)]

實例8: 合成化合物12

流程8.



步驟1: 製備(順及外消旋)-4-(4-(3,3-二氟吡咯嗪-1-基)-2,6-二氟苯基)-3-甲基-1-(1-(2-(2-甲基丁基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氨基羧酸丁-2-醇之一般程序

使化合物11.1 (130 mg, 248.82 μmol , 1當量)、化合物12.1 (71.44 mg, 497.65 μmol , 2當量, HCl)及RuPhos Pd G3 (83.24 mg, 99.53

μmol ，0.4當量)、LiHMDS (1 M，1.24 mL，5當量)於THF (8 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 淨化3次，且隨後在 50°C 下攪拌混合物5小時。減壓濃縮混合物，且藉由矽膠急驟管柱層析(ISCO®；12 g SepaFlash®矽膠急驟管柱，溶離劑為30 mL/min之0~100%乙酸乙酯/石油醚梯度)純化，得到呈褐色油狀物之化合物**12.2** (100 mg，182.27 μmol ，73.25%產率)。

LCMS： 滯留時間：1.005 min， $(\text{M}+\text{H})^+ = 549.0$ ， 5-95AB_1.5min_220&254_Shimadzu。

【0234】

步驟2：製備(順及外消旋)-1-(1H-苯并[d]咪唑-5-基)-4-(4-(3,3-二氟吡咯啉-1-基)-2,6-二氟苯基)-3-甲基氮雜環丁-2-酮之一般程序

向化合物**12.2** (100 mg，182.27 μmol ，1當量)於DCM (2 mL)中之溶液添加TFA (1 mL)。在 25°C 下攪拌混合物0.5小時。減壓濃縮混合物，得到殘餘物，且用飽和 NaHCO_3 調節至pH 7。混合物用乙酸乙酯(20 mL*3)萃取。經合併之有機萃取物用鹽水(30 mL)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且減壓濃縮。藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Gemini-NX 80*40mm*3 μm ；移動相：[水(0.05% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$)-ACN]；B%：34%-64%，8min)純化殘餘物，得到呈白色固體之化合物**12** (5 mg，11.95 μmol ，6.56%產率) (呈順及外消旋形式)。

LCMS： 滯留時間：0.952 min， $(\text{M}+\text{H})^+ = 419.2$ ， 10-80AB_2min_220&254。

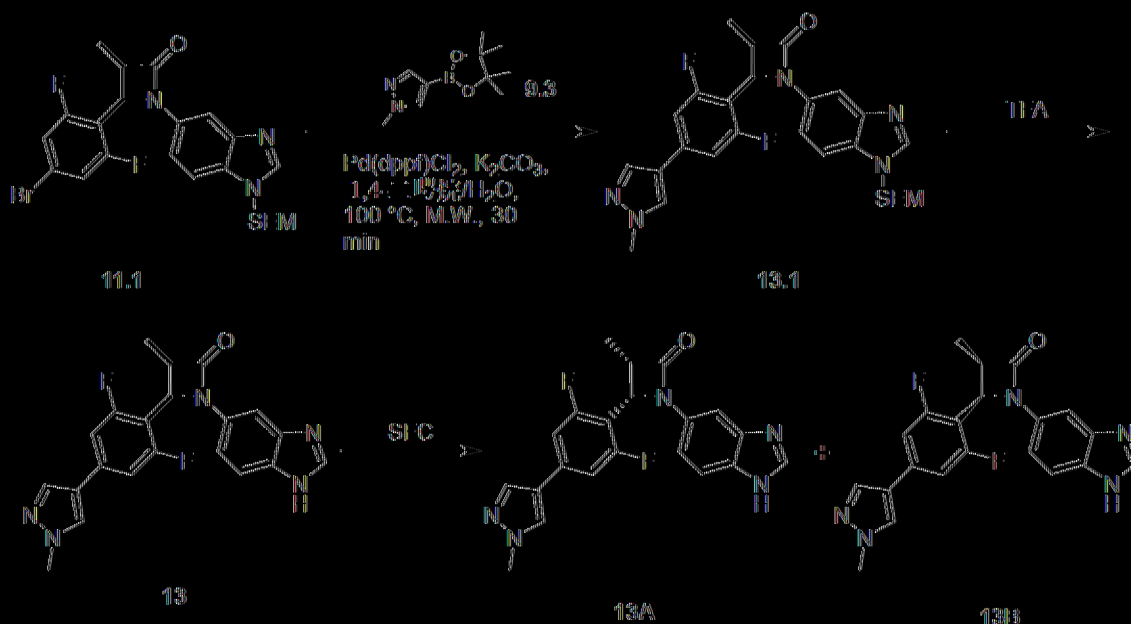
^1H NMR: (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta = 12.55 - 12.18$ (m, 1H), 8.20 - 8.07 (m, 1H), 7.61 - 7.44 (m, 1H), 7.42 - 7.31 (m, 1H), 7.29 - 7.02 (m, 1H), 6.55 - 6.12 (m, 2H), 5.53 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 3.90 - 3.78 (m, 1H),

3.77 - 3.64 (m, 2H), 3.51 - 3.40 (m, 2H), 2.60 - 2.53 (m, 2H), 1.01 (br d, $J = 7.6$ Hz, 3H)。

(0235)

實例9：合成化合物13A及13B

流程9。



步驟1：製備(順及外消旋)-4-(2,6-二碘-4-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)苯基)-3-甲基-1-(1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)乙基)乙基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氮雜環丁-2-酮之一般程序

在 N_2 下將化合物9.3 (43.01 mg, 206.72 μmol , 1.2當量)、化合物11.1 (90 mg, 172.26 μmol , 1當量)及 K_2CO_3 (71.43 mg, 516.79 μmol , 3當量)、 $Pd(dppf)Cl_2$ (12.60 mg, 17.23 μmol , 0.1當量)置於微波管中(1,4-二噁烷(2 mL)及 H_2O (0.4 mL)中。在微波下在 100°C 下加熱密封管30 min。過濾混合物。減壓濃縮濾液，獲得呈褐色油狀物之化合物13.1 (90 mg, 粗物質)，且不進一步純化即用於下一步驟。

LCMS：滯留時間：3.358 min, (M+H)⁺ = 524.3, 10.

80AB_7min_220&254。

【0236】

步驟2：製備(順及外消旋)-1-(1H-苯并[d]咪唑-5-基)-4-(2,6-二氟-4-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)苯基)-3-甲基氮雜環丁-2-酮之一般程序

向化合物**13.1** (90 mg, 171.87 μmol , 1當量)於DCM (2 mL)中之溶液添加TFA (1 mL)。在25°C下攪拌混合物0.5小時。過濾混合物。減壓濃縮濾液且藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Gemini-NX C18 75*30mm*3um；移動相：[水(0.225%FA)-ACN]；B%：5%-35%，7min)純化。獲得呈白色固體狀之化合物**13** (18 mg, 45.76 μmol , 26.62%產率) (呈順及外消旋形式)。

LCMS： 滯留時間：0.846 min, (M+H) = 394.2, 10-80AB_2min_220&254。

^1H NMR: (400MHz, DMSO- d_6) δ = 13.51 - 10.97 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.84 - 7.02 (m, 5H), 5.64 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 3.97 - 3.88 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 1.03 (d, J = 7.5 Hz, 3H)。

【0237】

步驟3：製備(3S,4S)-1-(1H-苯并[d]咪唑-5-基)-4-(2,6-二氟-4-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)苯基)-3-甲基氮雜環丁-2-酮(化合物13A)及(3R,4R)-1-(1H-苯并[d]咪唑-5-基)-4-(2,6-二氟-4-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)苯基)-3-甲基氮雜環丁-2-酮(化合物13B)之一般程序

藉由SFC (管柱：DAICEL CHIRALPAK AD (250mm*30mm, 10um)；移動相：[0.1% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ ETOH]；B%：35%-35%，min)純化化合物**13** (15 mg, 38.13 μmol)，得到呈白色固體之化合物**13A** (4.84 mg，

12.30 μmol ，32.27%產率)及呈白色固體之化合物**13B** (5.28 mg，13.42 μmol ，35.20%產率)。

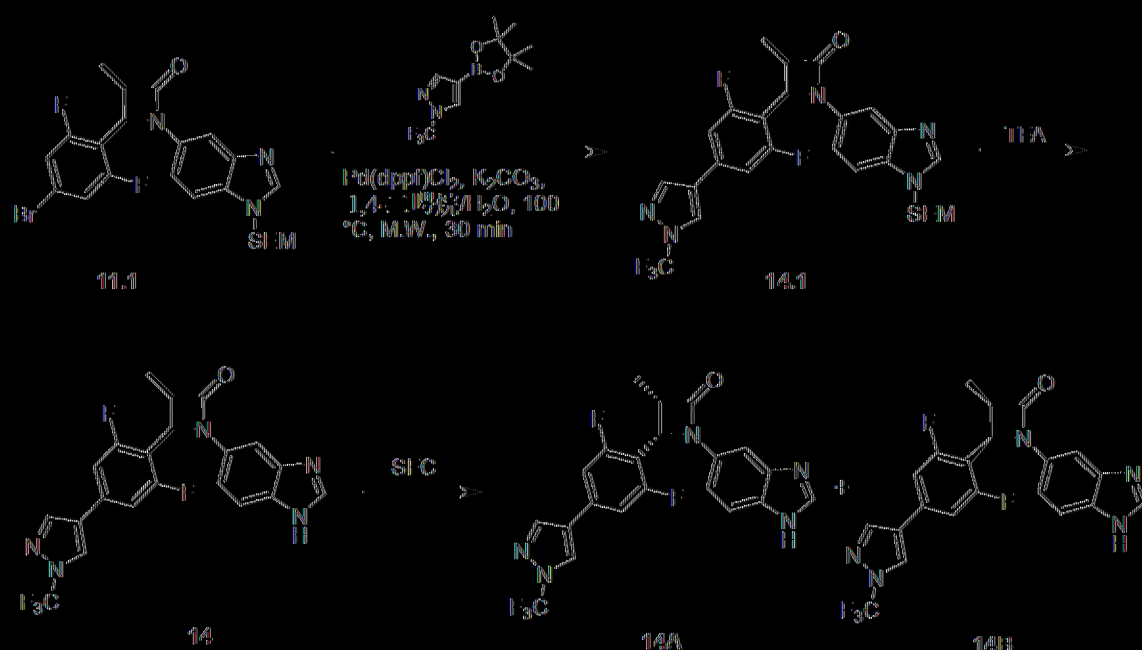
【0238】 化合物13A：SFC：滯留時間：1.743 min。LCMS：滯留時間：0.745 min，(M+H) = 394.1，5-95AB_1.5min_220&254_Shimadzu。¹H NMR: (400MHz, DMSO-*d*₆) δ = 12.60 - 12.10 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.19 - 8.09 (m, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.61 - 7.00 (m, 5H), 5.64 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.99 - 3.88 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 1.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H)。

【0239】 化合物13B：SFC：滯留時間：1.935 min。LCMS：滯留時間：0.752 min。¹H NMR: (400MHz, DMSO-*d*₆) δ = 12.43 - 11.65 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.60 - 7.45 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.35 - 7.03 (m, 3H), 5.63 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.01 - 3.87 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 1.06 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

【0240】

實例10：合成化合物14A及14B

流程10.



步驟1：製備(順及外消旋)-4-(2,6-二溴-4-(1-(3-(*tert*-丁基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-3-甲基-1-(1-(2-(3-(*tert*-丁基)乙氧基)甲基)苯基)咪唑-5-基)氮雜環丁-2-酮之一般程序

在N₂下將化合物11.1 (100 mg, 191.40 μmol, 1當量)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊-2-基)-1-(3-(*tert*-丁基)-1H-吡唑(75.23 mg, 287.11 μmol, 1.5當量)、K₂CO₃ (79.36 mg, 574.21 μmol, 3當量)及Pd(dppf)Cl₂ (14.01 mg, 19.14 μmol, 0.1當量)置於微波管中(1,4-二噁烷(3 mL)及H₂O (0.6 mL)中。在微波下在100°C下加熱密封管30 min。過濾混合物。減壓濃縮濾液且藉由急驟矽膠層析(ISCO®; 4 g SepaFlash®矽膠急驟管柱, 溶離劑為18 mL/min之0~60%乙酸乙酯/石油醚梯度)純化。獲得呈黃色油狀物之化合物14.1 (100 mg, 173.12 μmol, 90.45%產率)。

LCMS : 滯留時間 : 1.158 min, (M+H)⁺ : 578.3, 10.80AB 7/min 220&254。

(0241)

步驟2：製備(順及外消旋)-1-(1H-吡唑-5-基)-4-(2,6-二溴-4-(1-(3-(*tert*-

氟甲基)-1H-吡啶-4-基)苯基)-3-甲基氮雜環丁-2-酮之一般程序

向化合物**14.1** (100 mg, 173.12 μmol , 1當量)於DCM (2 mL)中之溶液添加TFA (1 mL)。在25°C下攪拌混合物0.5小時。減壓濃縮混合物，得到殘餘物，且用飽和 NaHCO_3 調節至pH 7。混合物用乙酸乙酯(20 mL*3)萃取。經合併之有機萃取物用鹽水(30 mL)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且減壓濃縮。藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Gemini-NX 80*40mm*3 μm ；移動相：[水0.05% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$]-ACN]；B%：34%-64%，8min)純化殘餘物。獲得呈白色固體狀之化合物**14** (11.49 mg, 25.68 μmol , 14.84%產率) (呈順及外消旋形式)。

LCMS： 滯留時間：0.707 min, (M+H) = 448.1, 5-95AB_220&254_Agilent。

^1H NMR: (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 12.57 - 12.15 (m, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.24 - 8.08 (m, 1H), 7.78 - 7.04 (m, 5H), 5.69 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.07 - 3.80 (m, 1H), 1.03 (d, J = 7.6 Hz, 3H)。

【0242】

步驟3：製備(3S,4S)-1-(1H-苯并[d]咪啶-5-基)-4-(2,6-二氟-4-(1-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-基)苯基)-3-甲基氮雜環丁-2-酮(化合物14A)及(3R,4R)-1-(1H-苯并[d]咪啶-5-基)-4-(2,6-二氟-4-(1-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-基)苯基)-3-甲基氮雜環丁-2-酮(化合物14B)之一般程序

藉由SFC (管柱：Phenomenex-Cellulose-2 (250mm*30mm, 5 μm)；移動相：[0.1% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ ETOH]；B%：25%-25%，min)純化化合物**14** (40 mg, 89.41 μmol , 1當量)，得到呈白色固體之化合物**14A** (11.71 mg, 26.18 μmol , 29.28%產率)及呈白色固體之化合物**14B** (12.01 mg,

26.85 μmol ，30.03%產率)。

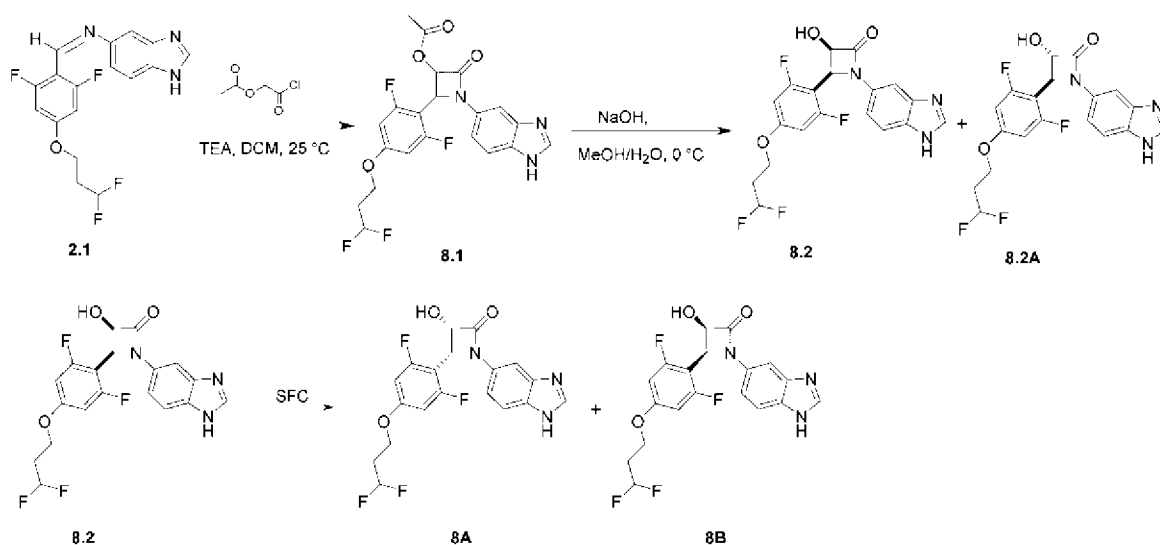
【0243】 化合物**14A**：SFC：滯留時間：3.351 min。LCMS：滯留時間：0.814 min，(M+H) = 448.3，5-95AB_1.5min_220&254_Shimadzu。¹H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 12.52 - 12.15 (m, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.19 - 8.11 (m, 1H), 7.69 - 7.39 (m, 3H), 7.38 - 7.27 (m, 1H), 7.10 (dd, *J* = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 5.69 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.04 - 3.81 (m, 1H), 1.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H)。

【0244】 化合物**14B**：SFC：滯留時間：3.897 min。LCMS：滯留時間：0.809 min，(M+H) = 448.0，5-95AB_1.5min_220&254_Shimadzu。¹H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 12.67 - 12.11 (m, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.81 - 7.01 (m, 5H), 5.69 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.08 - 3.80 (m, 1H), 1.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H)。

【0245】

實例11：合成化合物**8A**及**8B**

流程11.



步驟1：製備乙酸1-(1H-苯并[d]咪唑-5-基)-2-(4-(3,3-二氟丙氧基)-2,6-二

氟苯基)-4-側氧基氮雜環丁-3-酯之一般程序

在25°C下向(Z)-N-(1H-苯并[d]咪唑-5-基)-1-(4-(3,3-二氟丙氧基)-2,6-二氟苯基)甲亞胺(100 mg, 284.66 μmol , 1當量)及TEA (86.41 mg, 853.98 μmol , 118.86 μL , 3當量)於DCM (1 mL)中之溶液逐滴添加乙酸2-氯-2-側氧基乙酯(150.80 mg, 1.10 mmol, 118.74 μL , 3.88當量)。在25°C下將反應混合物攪拌1小時。混合物用乙酸乙酯(20 mL)稀釋，且用飽和 NaHCO_3 水溶液(5 mL \times 2)、鹽水(20 mL)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且減壓濃縮。藉由急驟矽膠層析(ISCO®; 12g SepaFlash®矽膠急驟管柱，溶離劑為35 mL/min之0~100%乙酸乙酯/石油醚梯度)純化殘餘物。獲得呈褐色固體狀之目標化合物(40 mg, 244.59 μmol , 28.64%產率)。

LCMS：滯留時間：0.884-0.901 min, $(\text{M}+\text{H})^+ = 452.2$, 10-80AB_2min_220&254。

【0246】

步驟2：製備(順及外消旋)-1-(1H-苯并[d]咪唑-5-基)-4-(4-(3,3-二氟丙氧基)-2,6-二氟苯基)-3-羥基氮雜環丁-2-酮及(反及外消旋)-1-(1H-苯并[d]咪唑-5-基)-4-(4-(3,3-二氟丙氧基)-2,6-二氟苯基)-3-羥基氮雜環丁-2-酮之一般程序

在0°C下向化合物8.1 (15 mg, 33.23 μmol , 1當量)於MeOH (0.5 mL)及 H_2O (0.5 mL)中之溶液添加NaOH (13.29 mg, 33.23 μmol , 85.97 μL , 10%純度, 1當量)。在0°C下攪拌混合物5 min。將FA (0.25 mL)添加至混合物中且減壓濃縮混合物，得到粗產物。藉由製備型HPLC (管柱：Boston Green ODS 150*30mm*5 μm ；移動相：[水(0.225%FA)-ACN]；B%: 15%-45%，7min)純化殘餘物，得到呈白色固體之化合物8.2 (0.57 mg, 1.39 μmol , 4.19%產率) (呈順及外消旋形式)及呈白色固體之化合物

8.2A (1.93 mg, 4.71 μmol , 14.19%產率) (呈反及外消旋形式)。

化合物8.2 : LCMS : 滯留時間 : 0.780 min, $(\text{M}+\text{H})^+ = 410.2$, 10-80AB_2MIN_220&254。 ^1H NMR: (400 MHz, CD_3OD) $\delta = 8.12$ (s, 1H), 7.62 - 7.49 (m, 2H), 7.40 - 7.28 (m, 1H), 6.71 - 6.54 (m, 2H), 6.27 - 5.90 (m, 1H), 5.67 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 5.32 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.13 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.52 - 2.16 (m, 2H)。

化合物8.2A : LCMS : 滯留時間 : 0.823 min, $(\text{M}+\text{H})^+ = 410.2$, 10-80AB_2MIN_220&254。 ^1H NMR: (400 MHz, CD_3OD) $\delta = 8.14$ (s, 1H), 7.54 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.50 - 7.46 (m, 1H), 7.30 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J = 10.8$ Hz, 2H), 6.24 - 5.90 (m, 1H), 5.24 - 5.16 (m, 1H), 5.11 - 5.04 (m, 1H), 4.12 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.37 - 2.20 (m, 2H)。

【0247】

步驟3 : 製備(3*S*,4*R*)-1-(1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)-4-(4-(3,3-二氟丙氧基)-2,6-二氟苯基)-3-羥基氮雜環丁-2-酮(化合物8*A*)及(3*R*,4*S*)-1-(1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)-4-(4-(3,3-二氟丙氧基)-2,6-二氟苯基)-3-羥基氮雜環丁-2-酮(化合物8*B*)之一般程序

藉由製備型SFC (管柱 : DAICEL CHIRALPAK AD (250mm*30mm,10 μm) ; 移動相 : [0.1% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ ETOH] ; B% : 40%-40%, min)純化化合物**8.2** (35 mg, 85.50 μmol , 1當量), 得到呈白色固體之化合物**8A** (11.51 mg, 26.90 μmol , 31.46%產率)及呈白色固體之化合物**8B** (12.57 mg, 30.14 μmol , 35.25%產率)。

【0248】 化合物**8A** : SFC : 滯留時間 : 1.355 min。LCMS : 滯留時間 : 0.805 min, $(\text{M}+\text{H})^+ = 409.9$, 5-95AB_1.5min_220&254_

Shimadzu。¹H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 12.58 ~ 12.19 (m, 1H), 8.27 ~ 8.07 (m, 1H), 7.63 ~ 7.06 (m, 3H), 6.93 ~ 6.54 (m, 2H), 6.43 ~ 6.02 (m, 2H), 5.58 (d, *J* : 4.8 Hz, 1H), 5.32 ~ 5.23 (m, 1H), 4.22 ~ 4.08 (m, 2H), 2.37 ~ 2.22 (m, 2H)。

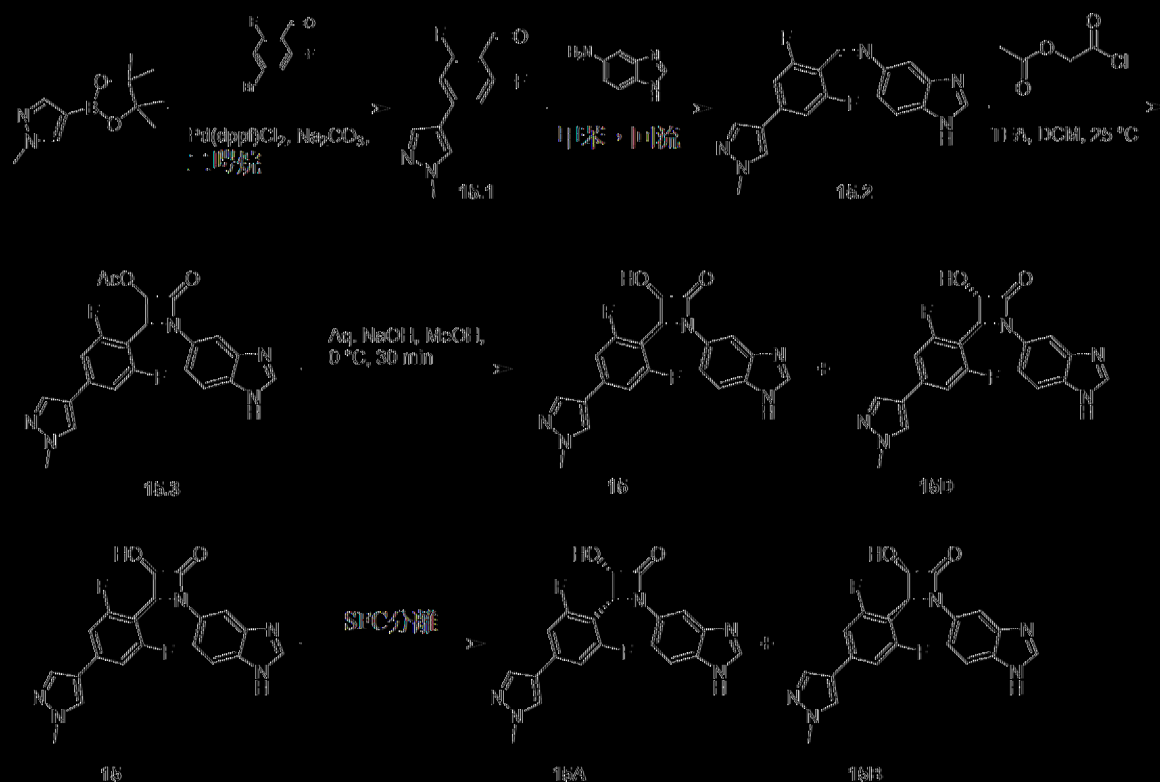
[(0249)] 化合物8B : SFC : 滯留時間 : 2.668 min。LCMS : 滯留時間 : 0.803 min, (M+H)⁺ : 409.9, 5.95AB 1.5min 220&254

Shimadzu。¹H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 12.61 ~ 12.16 (m, 1H), 8.22 ~ 8.10 (m, 1H), 7.64 ~ 7.06 (m, 3H), 6.75 (br s, 2H), 6.43 ~ 6.01 (m, 2H), 5.58 (d, *J* : 4.8 Hz, 1H), 5.32 ~ 5.24 (m, 1H), 4.17 ~ 4.10 (m, 2H), 2.38 ~ 2.21 (m, 2H)。

[(0250)]

實例12 : 合成化合物15A及15B

流程12。



步驟1：製備2,6-二氟-4-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)苯甲醛之一般程序

向二噁烷(10 mL)及H₂O (2ml)中之攪拌棒、4-溴-2,6-二氟苯甲醛(1 g, 4.52 mmol, 1當量)及1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊-2-基)-1H-吡啶(1.13 g, 5.43 mmol, 1.2當量)添加Na₂CO₃ (1.44 g, 13.57 mmol, 3當量), 且用N₂使混合物脫氣3次。添加Pd(dppf)Cl₂ (331.09 mg, 452.49 μmol, 0.1當量)且在100°C下攪拌混合物1小時。反應混合物用H₂O (12 ml)稀釋且用EtOAc (8 mL * 2)萃取。合併之有機層經Na₂SO₄乾燥, 過濾且減壓濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析(ISCO®; 20g SepaFlash®矽膠急驟管柱, 溶離劑為40 mL/min之0~100%乙酸乙酯/石油醚梯度)純化殘餘物。獲得呈黃色固體之標題化合物(622 mg, 2.80 mmol, 61.87%產率)。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ = 10.30 (s, 1H), 7.91 - 7.67 (m, 2H), 7.06 (d, *J* = 9.8 Hz, 2H), 3.98 (s, 3H)。

【0251】**步驟2：製備N-(1H-苯并[d]咪唑-5-基)-1-(2,6-二氟-4-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)苯基)甲亞胺之一般程序**

向2,6-二氟-4-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)苯甲醛(622 mg, 2.80 mmol, 1當量)於甲苯(10 mL)中之溶液添加1H-苯并[d]咪唑-5-胺(372.74 mg, 2.80 mmol, 1當量), 且在N₂下在120°C下攪拌混合物12小時。減壓濃縮混合物以移除溶劑。藉由在25°C下自EtOAc (12 mL)再結晶純化粗產物且過濾。收集濾餅, 得到呈黃色固體之標題化合物(920 mg, 2.73 mmol, 97.43%產率)。

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8.69 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.25

(s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.62 (br d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.52 (br d, $J = 10.5$ Hz, 3H), 7.27 - 7.17 (m, 1H), 3.89 (s, 3H)。

【0252】

步驟3：製備乙酸1-(1H-苯并[d]咪唑-5-基)-2-(2,6-二氟-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-4-側氧基氮雜環丁-3-酯之一般程序

在25°C下向(Z)-N-(1H-苯并[d]咪唑-5-基)-1-(2,6-二氟-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)甲亞胺(100 mg, 296.45 μmol , 1當量)及TEA (89.99 mg, 889.35 μmol , 123.79 μL , 3當量)於DCM (1.5 mL)中之溶液逐滴添加乙酸2-氟-2-側氧基乙酯(157.04 mg, 1.15 mmol, 123.66 μL , 3.88當量)。在25°C下將反應混合物攪拌1小時。減壓濃縮混合物且藉由急驟矽膠層析(ISCO®; 5 g SepaFlash®矽膠急驟管柱; 溶離劑為35 mL/min之0~100%乙酸乙酯/石油醚梯度)純化。獲得呈淡黃色固體之標題化合物(120 mg, 403.27 μmol , 54.41%產率)。

LCMS：滯留時間：0.758 min, $(M+H)^+ = 438.1$, 5-95AB_1.5min_220&254。

【0253】

步驟4：製備(順及外消旋)-1-(1H-苯并[d]咪唑-5-基)-4-(2,6-二氟-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-3-羥基氮雜環丁-2-酮(化合物1029)及(反及外消旋)-1-(1H-苯并[d]咪唑-5-基)-4-(2,6-二氟-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-3-羥基氮雜環丁-2-酮之一般程序

在0°C下向化合物15.3 (250 mg, 571.56 μmol , 1當量)於MeOH (1 mL)及H₂O (1 mL)中之溶液添加NaOH (228.62 mg, 571.56 μmol , 228.62 μL , 10%純度, 1當量)。在0°C下攪拌混合物5 min。用FA酸化殘餘物至

pH = 5~6，且減壓濃縮混合物，得到粗產物。藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Gemini-NX C18 75*30mm*3um；移動相：[水(0.225%FA)-ACN]；B%：0%-30%，7min)純化殘餘物，得到呈白色固體之化合物**15** (8.15 mg，19.08 μ mol，3.34%產率) (呈順及外消旋形式)及呈白色固體之化合物**15D** (4.00 mg，9.23 μ mol，1.61%產率) (呈反及外消旋形式)。

化合物**15**：LCMS：滯留時間：0.877 min，(M+H)⁺ = 396.2，0-60AB_2min_220&254。¹HNMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 12.31 (br. s., 1H), 8.25 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.64 - 7.07 (m, 5H), 6.41 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.63 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 5.38 - 5.28 (m, 1H), 3.84 (s, 3H)。

化合物**15D**：LCMS：滯留時間：0.925 min，(M+H)⁺ = 396.2，0-60AB_2min_220&254。¹HNMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 12.68 - 12.23 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.22 - 8.12 (m, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.64 - 7.03 (m, 5H), 6.86 - 6.72 (m, 1H), 5.17 - 5.12 (m, 1H), 5.07 - 5.00 (m, 1H), 3.84 (s, 3H)。

【0254】

步驟5：製備(3*S*,4*R*)-1-(1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)-4-(2,6-二氟-4-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)苯基)-3-羥基氮雜環丁-2-酮(化合物**15A**)及(3*R*,4*S*)-1-(1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)-4-(2,6-二氟-4-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)苯基)-3-羥基氮雜環丁-2-酮(化合物**15B**)之一般程序

化合物**15** (7 mg，17.71 μ mol，1當量)為製備型SFC (管柱：DAICEL CHIRALPAK IG (250mm*30mm, 10 μ m)；移動相：[0.1%NH₃•H₂O ETOH]；B%：%-60%，min)，得到呈白色固體之化合物**15A** (2.56 mg，

6.48 μmol , 36.51%產率)及呈白色固體之化合物15B (2.89 mg, 7.04 μmol , 39.74%產率)。

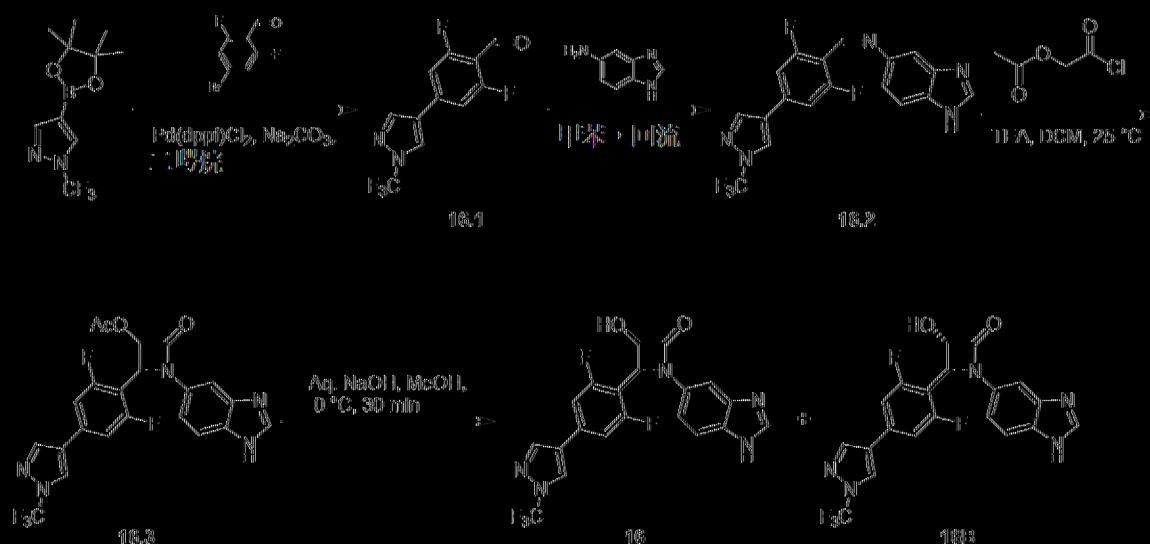
(0255) 化合物15A: SFC: 滯留時間: 1.831 min。LCMS: 滯留時間: 0.871 min, (M+H)⁺: 396.2, 0.60AB 2min 220&254。

(0256) 化合物15B: SFC: 滯留時間: 4.851 min。LCMS: 滯留時間: 0.870 min, (M+H)⁺: 396.2, 0.60AB 2min 220&254。

(0257)

實例13: 合成化合物16及16B

流程13.



步驟1: 製備2,6-二氟-4-(1-(3-氟甲基)-1H-吡唑-4-基)苯甲醛之一般程序

在N₂氛圍下向4-溴-2,6-二氟苯甲醛(30 mg, 135.75 μmol , 1當量)、(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-氧雜硼戊-2-基)-1-(3-氟甲基)-1H-吡唑(35.57 mg, 135.75 μmol , 1當量)、K₂CO₃ (56.28 mg, 407.25 μmol , 3當量)於二噁烷(0.5 mL)及H₂O (0.1 mL)中之混合物添加Pd(dppf)Cl₂ (9.93 mg, 13.58 μmol , 0.1當量)。使懸浮液脫氣且用N₂淨化3次。在MW下, 在100 °C下在N₂下攪拌混合物0.5小時。減壓濃縮反應混合物且藉由急驟矽膠層析(ISCO®; 4 g SepaFlash®矽膠急驟管柱; 溶離劑為12 mL/min之0~10%
第 111 頁(發明說明書)

乙酸乙酯/石油醚梯度)純化。獲得呈白色固體狀之2,6-二氟-4-(1-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-基)苯甲醛(10 mg, 36.21 μmol , 26.67%產率)。

$^1\text{HNMR}$: (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ = 10.19 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.84 - 7.67 (m, 2H)。

【0258】

步驟2：製備N-(1H-苯并[d]咪啶-5-基)-1-(2,6-二氟-4-(1-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-基)苯基)甲亞胺之一般程序

使2,6-二氟-4-(1-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-基)苯甲醛(200 mg, 724.21 μmol , 1當量)、1H-苯并[d]咪啶-5-胺(96.43 mg, 724.21 μmol , 1當量)於甲苯(10 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 淨化3次。且隨後在 N_2 氛圍下在 120°C 下攪拌混合物12小時。減壓濃縮混合物，得到殘餘物。將殘餘物在PE:EA=1:1 (30 mL)中漿化且過濾。收集固體。獲得呈白色固體狀之N-(1H-苯并[d]咪啶-5-基)-1-(2,6-二氟-4-(1-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-基)苯基)甲亞胺(250 mg, 638.90 μmol , 88.22%產率)。

$^1\text{HNMR}$: (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ = 12.52 (br s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.72 (br s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.24 (br s, 1H), 7.75 (d, J = 10.3 Hz, 2H), 7.71 - 7.12 (m, 3H)。

【0259】

步驟3：製備乙酸1-(1H-苯并[d]咪啶-5-基)-2-(2,6-二氟-4-(1-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-基)苯基)-4-側氧基氮雜環丁-3-酯之一般程序

在 25°C 下向(Z)-N-(1H-苯并[d]咪啶-5-基)-1-(2,6-二氟-4-(1-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-基)苯基)甲亞胺(60 mg, 153.34 μmol , 1當量)及TEA (46.55 mg, 460.01 μmol , 64.03 μL , 3當量)於DCM (1.5 mL)中之溶液逐

滴添加乙酸2-氯-2-側氧基乙酯(41.87 mg, 306.67 μmol , 32.97 μL , 2當量)。在25°C下將反應混合物攪拌1小時。將反應混合物與另一批反應混合物(2等值)合併。減壓濃縮經合併之混合物，且藉由急驟矽膠層析(ISCO®; 4 g Sepa Flash®矽膠急驟管柱，溶離劑為55 mL/min之0~100%乙酸乙酯/石油醚梯度)純化。獲得呈黃色固體狀之標題化合物(35 mg, 粗物質)。

LCMS : 滯留時間 : 1.785 min, $(\text{M}+\text{H})^+ = 492.2$, 10-80CD_3min_220&254。

【0260】

步驟4 : 製備(順及外消旋)-1-(1H-苯并[d]咪唑-5-基)-4-(2,6-二氟-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-3-羥基氮雜環丁-2-酮及(反及外消旋)-1-(1H-苯并[d]咪唑-5-基)-4-(2,6-二氟-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-3-羥基氮雜環丁-2-酮之一般程序

在0°C下向化合物**16.3** (10 mg, 20.35 μmol , 1當量)於MeOH (1 mL)及H₂O (1 mL)中之溶液添加NaOH (16.28 mg, 40.70 μmol , 16.28 μL , 10%純度, 2當量)。在0°C下攪拌混合物5 min。用乙酸乙酯(20 mL)稀釋混合物，且用H₂O (5 mL \times 2)、鹽水(20 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且減壓濃縮。藉由製備型HPLC (管柱: Phenomenex Gemini-NX 80*40mm*3um; 移動相: [水(0.05%NH₃•H₂O)-ACN]; B%: 30%-60%, 8min)純化殘餘物，得到呈白色固體之化合物**16** (0.51 mg, 1.14 μmol , 5.58%產率) (呈順及外消旋形式)及呈白色固體之化合物**16B** (0.40 mg, 0.861 μmol , 4.23%產率) (呈反及外消旋形式)。

【0261】 化合物**16**: LCMS: 滯留時間: 1.564 min, $(\text{M}+\text{H})^+ =$

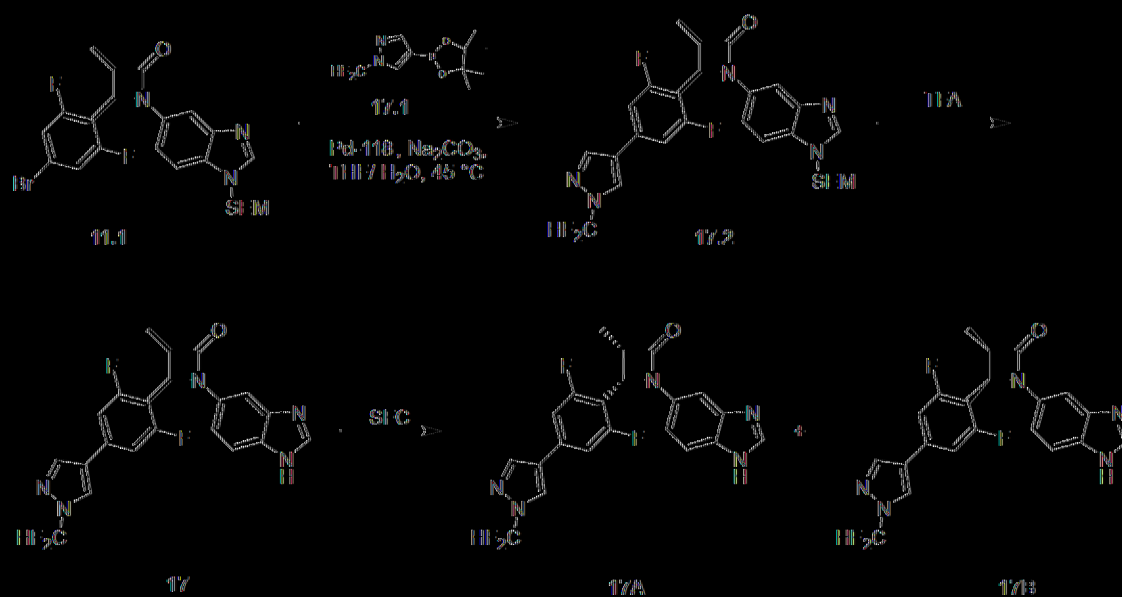
450.1, 10.80CD 3min 220&254. ^1H NMR: (400 MHz, DMSO d_6) δ : 12.61 - 12.24 (m, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.20 - 8.14 (m, 1H), 7.68 - 7.10 (m, 5H), 6.50 - 6.42 (m, 1H), 5.67 (d, J : 5.2 Hz, 1H), 5.38 - 5.31 (m, 1H).

[(0262)] 化合物16B: LCMS: 滯留時間: 1.595 min, (M+H) $^+$: 450.0, 10.80CD 3min 220&254. ^1H NMR: (400 MHz, DMSO d_6) δ : 12.57 - 12.19 (m, 1H), 9.28 - 9.01 (m, 1H), 8.69 - 8.45 (m, 1H), 8.21 - 8.13 (m, 1H), 7.70 - 7.03 (m, 5H), 6.87 - 6.80 (m, 1H), 5.20 - 5.17 (m, 1H), 5.09 - 5.04 (m, 1H).

[(0263)]

實例14: 合成化合物17A及17B

流程14.



步驟1: 製備(順及外消旋)-4-(4-(1-(2-(3-甲基)丁氧基)-1H-咪唑-4-基)-2,6-二氟苯基)-3-甲基-1-(1-(2-(3-甲基丁基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙酰胺之一般程序

將攪拌棒、在 H_2O (3 mL)及THF (18 mL)中之(3R,4R)-4-(4-溴-2,6-

二氟苯基)-3-甲基-1-(1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氮雜環丁-2-酮(2 g, 3.83 mmol, 1當量)、1-(二氟甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊-2-基)-1H-吡啶(1.40 g, 5.74 mmol, 1.5當量)、Na₂CO₃ (405.73 mg, 3.83 mmol, 1當量)添加至100 mL圓底燒瓶，隨後用N₂噴射5分鐘，隨後經二氯[1,1'-雙(二-三級丁基膦)二茂鐵]鈀(II) (374.24 mg, 574.21 μmol, 0.15當量)處理。混合物用N₂噴射另外5分鐘，且隨後在45°C下攪拌3小時。過濾反應混合物，且減壓濃縮濾液。藉由急驟矽膠層析(ISCO®; 12g SepaFlash®矽膠急驟管柱，溶離劑為80 mL/min之0~50%乙酸乙酯/石油醚梯度)純化殘餘物。獲得呈黃色油狀物之標題化合物(1.2 g, 1.76 mmol, 46.02%產率)。

LCMS： 滯留時間：1.121 min, (M+H) = 560.3, 10-80AB_2min_Agilent。

【0264】

步驟2：製備(順及外消旋)-1-(1H-苯并[d]咪唑-5-基)-4-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡啶-4-基)-2,6-二氟苯基)-3-甲基氮雜環丁-2-酮之一般程序

向(順及外消旋)-4-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡啶-4-基)-2,6-二氟苯基)-3-甲基-1-(1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氮雜環丁-2-酮(1.2 g, 2.14 mmol, 1當量)於DCM (10 mL)中之溶液添加TFA (5 mL)。在25°C下攪拌混合物8小時。將反應混合物用DCM (50 mL)稀釋，用NaHCO₃水溶液(1N)鹼化至pH = 8~9，且用DCM (100 mL × 3)萃取。有機層經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且減壓濃縮，得到呈黃色油狀物之粗產物。藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Genimi NX 80*40mm*3um；移動相：[水(0.05%NH₃•H₂O)-ACN]；B%：35%-65%，8min)純化殘餘

物。獲得呈白色固體狀之標題化合物(60 mg, 139.74 μmol , 6.52%產率)。

LCMS: 滯留時間: 0.893 min, (M+H) = 430.2, 10-80AB_2min_Agilent。

^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 12.68 - 12.10 (m, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.20 - 8.10 (m, 1H), 8.02 - 7.67 (m, 1H), 7.56 (br d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.50 - 7.40 (m, 1H), 7.37 - 7.27 (m, 1H), 7.10 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 5.70 - 5.65 (m, 1H), 5.67 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.04 - 3.85 (m, 1H), 1.02 (d, J = 7.5 Hz, 3H)。

【0265】

步驟3: 製備(3*S*,4*S*)-1-(1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)-4-(4-(1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)-2,6-二氟苯基)-3-甲基氮雜環丁-2-酮(化合物17A)及(3*R*,4*R*)-1-(1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)-4-(4-(1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)-2,6-二氟苯基)-3-甲基氮雜環丁-2-酮(化合物17B)之一般程序

藉由SFC (管柱: DAICEL CHIRALPAK AD (250mm*30mm, 10 μm); 移動相: [0.1% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ ETOH]; B%: 25%-25%, min)純化化合物17(40 mg), 得到呈白色固體之化合物17A (12.83 mg, 29.53 μmol , 41.31%產率)及呈白色固體之化合物17B (15.12 mg, 34.38 μmol , 48.10%產率)。

【0266】 化合物17A: SFC: 滯留時間: 1.437 min。LCMS: 滯留時間: 0.709 min, (M+H) = 430.1, 5-95AB_220&254_Agilent.M ^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 12.54 - 12.21 (m, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.39 - 8.35 (m, 1H), 8.19 - 8.12 (m, 1H), 8.02 - 7.68 (m, 1H), 7.66 - 7.06 (m,

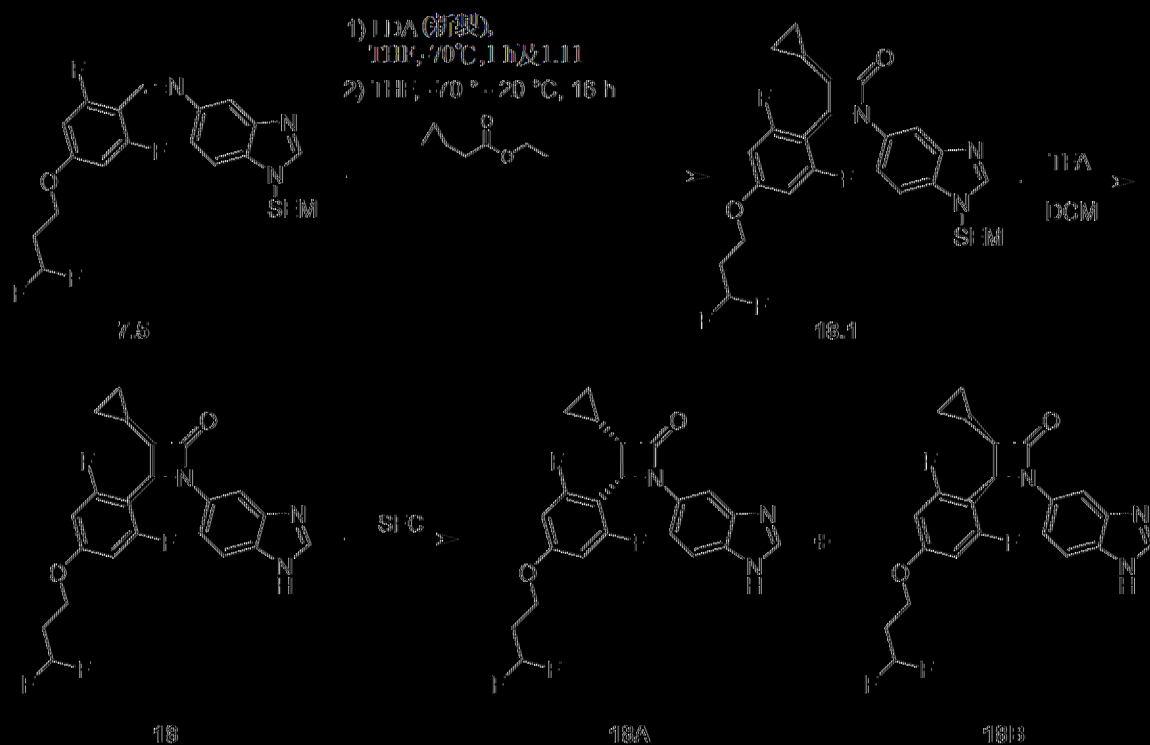
5H), 5.68 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 3.99 - 3.85 (m, 1H), 1.03 (d, $J = 7.6$ Hz, 3H)。

[(0267)] 化合物17B: SFC: 滯留時間: 1.552 min。LCMS: 滯留時間: 0.792 min, (M+H)⁺: 430.1, 5.95A,B 220&254 Agilent.M ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 12.55 - 12.19 (m, 1H), 8.89 - 8.84 (m, 1H), 8.39 - 8.35 (m, 1H), 8.18 - 8.11 (m, 1H), 8.02 - 7.69 (m, 1H), 7.67 - 7.02 (m, 5H), 5.68 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 4.02 - 3.86 (m, 1H), 1.03 (d, $J = 7.6$ Hz, 3H)。

[(0268)]

實例15: 合成化合物18A及18B

流程15.



步驟1: 製備(順及外消旋)-3-環丙基-4-(4-(3,3,3-三氟丙氧基)-2,6-二氟苯基)-1-(1-((2-(2-甲基吡啶基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氮雜環丁-2-酮之一般程序

在-70°C下在Ar下向N-異丙基丙-2-胺(81.95 mg, 809.87 μmol, 114.46 μL, 1.3當量)於THF (1.5 mL)中之溶液添加BuLi (2.5 M, 299.03 μL, 1.2當量)。在-70°C下攪拌混合物1小時。在-70°C下在Ar下添加2-環丙基乙酸乙酯(79.85 mg, 622.98 μmol, 1當量)於THF (0.1 mL)中之混合物,且在-70°C下攪拌混合物1小時。在-70°C下在Ar下添加(Z)-1-(4-(3,3-二氟丙氧基)-2,6-二氟苯基)-N-(1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲亞胺(300 mg, 622.98 μmol, 1當量)於THF (0.5 mL)中之混合物,且在20°C下攪拌混合物16小時。用HCl水溶液(1N)將混合物調節至pH = 7-8且用乙酸乙酯(20 mL*3)萃取。經合併之有機萃取物經無水Na₂SO₄乾燥,過濾且減壓濃縮。藉由急驟矽膠層析(ISCO®; 20g SepaFlash®矽膠急驟管柱,溶離劑為35 mL/min之0~50%乙酸乙酯/石油醚梯度)純化殘餘物。獲得呈褐色固體狀之標題化合物(200 mg, 粗物質)。

LCMS: 滯留時間: 3.912 min, (M+H) = 564.0, 10-80AB_7min_220&254_Shimadzu。

【0269】

步驟2: 製備(順及外消旋)-1-(1H-苯并[d]咪唑-5-基)-3-環丙基-4-(4-(3,3-二氟丙氧基)-2,6-二氟苯基)氮雜環丁-2-酮之一般程序

將TFA (1.54 g, 13.51 mmol, 1 mL, 38.06當量)添加至化合物18.1 (200 mg, 354.83 μmol, 1當量)及DCM (2 mL)之混合物中,且隨後在20°C下攪拌混合物2小時。在減壓下將反應混合物濃縮至乾燥,且用MeOH (5 mL)稀釋。添加NH₃/MeOH (7 M, 1 mL)。在室溫下攪拌所得溶液10 min。在減壓下將所得溶液濃縮至乾燥,且藉由製備型HPLC (管柱: Welch Xtimate C18 150*30mm*5um; 移動相: [水(NH₃H₂O+NH₄HCO₃)-

ACN]；B%：40%-70%，9min)純化。獲得呈白色固體狀之化合物**18** (15.52 mg，34.75 μ mol，9.79%產率) (呈順及外消旋形式)。

LCMS： 滯留時間：0.846 min，(M+H) = 434.2，5-95AB_220&254。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 8.16 (s, 1H), 7.64 - 7.05 (m, 3H), 7.00 - 6.59 (m, 2H), 6.39 - 6.02 (m, 1H), 5.55 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.14 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.32 - 3.29 (m, 1H), 2.38 - 2.23 (m, 2H), 0.75 - 0.63 (m, 1H), 0.56 - 0.47 (m, 1H), 0.44 - 0.36 (m, 1H), 0.25 - 0.14 (m, 1H), 0.08 - -0.01 (m, 1H)。

【0270】

步驟3：製備(3*S*,4*S*)-1-(1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)-3-環丙基-4-(4-(3,3-二氟丙氧基)-2,6-二氟苯基)氮雜環丁-2-酮(化合物**18A**)及(3*R*,4*R*)-1-(1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)-3-環丙基-4-(4-(3,3-二氟丙氧基)-2,6-二氟苯基)氮雜環丁-2-酮(化合物**18B**)之一般程序

藉由SFC (管柱：Phenomenex-Cellulose-2 (250mm*30mm, 10 μ m)；移動相：[0.1% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ ETOH]；B%：40%-40%，min)純化化合物**18** (14.52 mg，33.50 μ mol，1當量)，得到呈白色固體之化合物**18A** (4.46 mg，10.14 μ mol，30.28%產率)及呈白色固體之化合物**18B** (5.76 mg，12.94 μ mol，38.62%產率)。

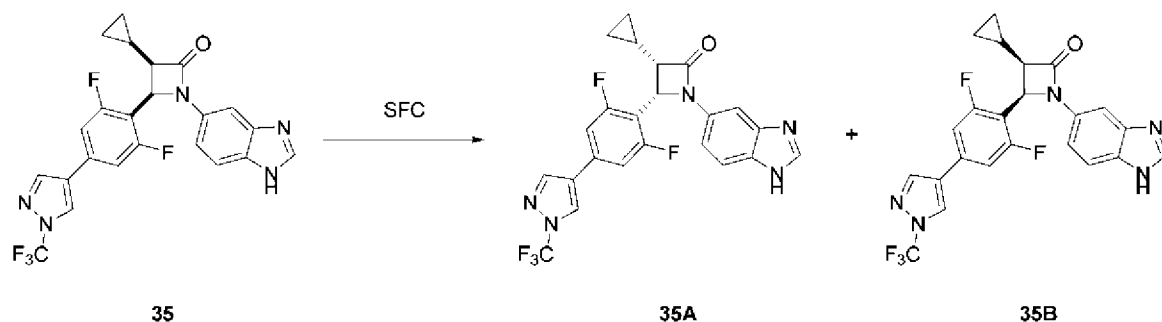
【0271】 化合物**18A**：SFC：滯留時間：0.918 min。LCMS：滯留時間：0.757 min，(M+H)⁺ = 434.2，5-95AB_220&254_Agilent。

【0272】 化合物**18B**：SFC：滯留時間：1.864 min。LCMS：滯留時間：0.756 min，(M+H)⁺ = 434.2，5-95AB_220&254_Agilent。

【0273】

實例16：合成化合物35A及35B (使用與化合物11類似之程序)

流程16.



(3*S*,4*S*)-3-環丙基-4-{2,6-二氟-4-[1-(三氟甲基)吡唑-4-基]苯基}-1-(1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)氮雜環丁-2-酮(化合物35A)及(3*R*,4*R*)-3-環丙基-4-{2,6-二氟-4-[1-(三氟甲基)吡唑-4-基]苯基}-1-(1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)氮雜環丁-2-酮(化合物35B)

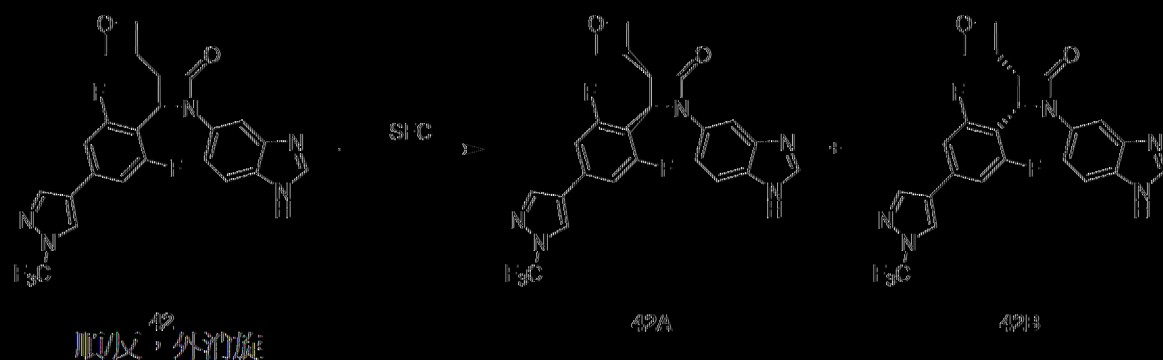
化合物35A：SFC：滯留時間：1.429 min。LCMS：滯留時間：0.850 min，(M+H) = 474.1，5-95AB_220&254_Agilent。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 12.39 (br s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.79 - 7.19 (m, 5H), 5.64 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 3.40 - 3.39 (m, 1H), 0.76 - 0.64 (m, 1H), 0.56 - 0.47 (m, 1H), 0.45 - 0.37 (m, 1H), 0.23 - 0.15 (m, 1H), 0.11 - 0.02 (m, 1H)。

【0274】化合物35B：SFC：滯留時間：2.431 min。LCMS：滯留時間：0.852 min，(M+H) = 474.1，5-95AB_220&254_Agilent。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 12.49 - 12.24 (m, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.21 - 8.12 (m, 1H), 7.81 - 7.08 (m, 5H), 5.64 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 3.43 - 3.42 (m, 1H), 0.75 - 0.64 (m, 1H), 0.56 - 0.47 (m, 1H), 0.45 - 0.37 (m, 1H), 0.24 - 0.14 (m, 1H), 0.11 - 0.01 (m, 1H)。

【0275】

實例17：合成化合物42A及42B(使用與化合物11類似之程序)

流程17。



(3R,4R)-1-(1H-苯并[d]咪唑-5-基)-4-(2,6-二氟-4-(1-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-基)苯基)-3-(氧吡-3-基)氮雜環丁-2-醇(化合物42A)及(3S,4S)-1-(1H-苯并[d]咪唑-5-基)-4-(2,6-二氟-4-(1-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-基)苯基)-3-(氧吡-3-基)氮雜環丁-2-醇(化合物42B)

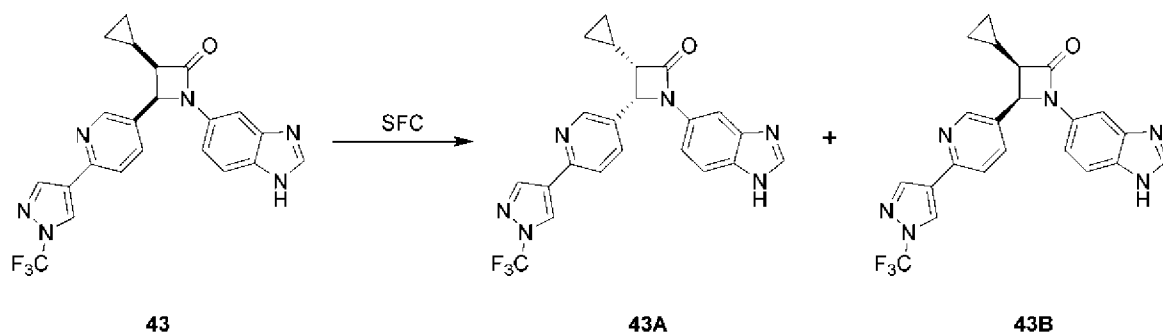
[0276] 化合物42A：SFC：滯留時間：2.033 min。LCMS：滯留時間：0.656 min，(M+H)⁺：490.1，5-95AB 220&254 Agilent。H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ：12.32 (br s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.84 ~ 7.04 (m, 5H), 5.73 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.70 ~ 4.54 (m, 2H), 4.49 ~ 4.37 (m, 1H), 4.29 ~ 4.13 (m, 2H), 3.19 ~ 3.04 (m, 1H)。

[0277] 化合物42B：SFC：滯留時間：2.865 min。LCMS：滯留時間：0.661 min，(M+H)⁺：490.1，5-95AB 220&254 Agilent。H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ：12.86 ~ 11.76 (m, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.82 ~ 7.47 (m, 3H), 7.41 (br s, 1H), 7.18 (br s, 1H), 5.73 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.72 ~ 4.52 (m, 2H), 4.48 ~ 4.36 (m, 1H), 4.32 ~ 4.13 (m, 2H), 3.19 ~ 3.02 (m, 1H)。

[0278]

實例18：合成化合物43A及43B(使用與化合物11類似之程序)

流程 18.



(3*S*,4*S*)-1-(1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)-3-環丙基-4-(6-(1-(三氟甲基)-1*H*-吡啶-4-基)吡啶-3-基)氮雜環丁-2-酮(化合物43A)及(3*R*,4*R*)-1-(1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)-3-環丙基-4-(6-(1-(三氟甲基)-1*H*-吡啶-4-基)吡啶-3-基)氮雜環丁-2-酮(化合物43B)

【0279】 化合物**43A**：SFC：滯留時間：3.090 min。LCMS：滯留時間：0.790 min，(M+H) = 439.1，5-95AB_220&254_Agilent。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 12.54 - 12.27 (m, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.61 (br. s., 1H), 8.50 (s, 1H), 8.17 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 7.89 - 7.76 (m, 2H), 7.63 - 7.11 (m, 3H), 5.52 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 3.52 - 3.44 (m, 1H), 0.54 - 0.33 (m, 3H), 0.20 - 0.05 (m, 2H)。

【0280】 化合物**43B**：SFC：滯留時間：3.298 min。LCMS：滯留時間：0.790 min，(M+H) = 439.1，5-95AB_220&254_Agilent。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 12.55 - 12.25 (m, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.61 (br. s., 1H), 8.50 (s, 1H), 8.17 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 7.88 - 7.76 (m, 2H), 7.63 - 7.12 (m, 3H), 5.52 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 3.52 - 3.44 (m, 1H), 0.55 - 0.33 (m, 3H), 0.22 - 0.04 (m, 2H)。

生物學實例

【0281】

實例B-1：活體外分析

使用SensoLyte綠色麩醯胺醯基環化酶活性分析K確定針對QPCTL之化合物IC₅₀。材料列於表2中。

表2.分析材料

試劑：	供應商
QPCTL	OriGene Technologies
Tris	Sigma
BSA	Sigma
96孔黑色平底96孔盤，具有非結合表面	Greiner
移液尖管	Rainin
SensoLyte綠色麩醯胺醯基環化酶活性分析套組	ANASPEC
設備：	供應商
MultiDrop Combi	Thermo
Cassette	Thermo
離心機	Eppendorf Centrifuge
Bravo	Agilent
Presicion	Biotek
SpectraMax Paradigm多模式偵測平台	Molecular Devices

【0282】 製備工作溶液：將2×麩醯胺醯基環化酶受質在分析緩衝液中稀釋至5 μM。將2×酶溶液及QPCTL在分析緩衝液中稀釋至0.8 nM。將麩醯胺醯基環化酶顯色劑在分析緩衝液中稀釋至1×(含有10 mM 1-苯甲基-咪唑)。在DMSO中進行測試化合物之連續稀釋。100 μl反應物中之最終DMSO濃度為1%。分析緩衝液為50 mM Tris，pH 8.0，0.01% BSA。

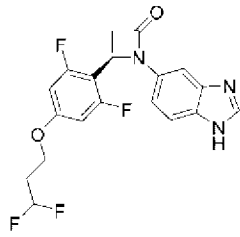
【0283】 程序：將50 μL 2×麩醯胺醯基環化酶受質溶液添加至分析盤中，隨後添加50 μL 2×酶溶液。盤在1000 rmp下離心1 min。隨後在37 °C下使盤培育45分鐘。在此之後添加50 μL製備之麩醯胺醯基環化酶顯色劑且在37°C下再培育30 min。在用Ex/Em=490nm/520 nm處之發射偵測之SpectraMax Paradigm上讀取結果。

【0284】 計算各分析盤的Z'值。Z'值必須>0.5，否則放棄該盤。若對照化合物之IC₅₀值自平均值偏離>3倍，則放棄該盤。化合物抑制百分比由下式計算：化合物抑制率= (ZPE-化合物讀數) / (ZPE-HPE) * 100%。結

果使用GraphPad Prism 7軟體計算，用於確定IC₅₀。

【0285】 代表性生物化學資料呈現於表3中。

表3.活體外資料。

化合物編號	QPCTL IC ₅₀ (nM)
 化合物RF-1	B
2	D
3	C
4	B
7A	C
7B	B
8A	D
8B	A
9	C
10	B
11	B
12	B
13A	D
13B	B
14A	C
14B	A
15A	D
15B	A
16	A
16B	C
17A	C
17B	A
18A	D
18B	A
35A	C
35B	A
42A	A
42B	C
43A	C
43B	A

A: $0 < IC_{50} \leq 2.0$ (nM)
 B: $2.0 < IC_{50} \leq 25$ (nM)
 C: $25 < IC_{50} \leq 1000$ (nM)
 D: $1000 < IC_{50}$ (nM)

【0286】

實例B-2：SIRP α 結合至MV4-11及DLD-1。

方案：將MV4-11或DLD-1細胞以五十萬個/mL之密度一式兩份接種在含有DMSO或化合物之適合的培養基中。在48小時培育後，收集細胞，且用活/死可固定存活率染料(LIVE/DEAD Fixable Viability Dye)、抗人類CD47-B6H12及人類SIRP α -Fc連續染色30 min，隨後進行流動式細胞測量術分析。平均螢光強度用於確定抗體或融合蛋白與所欲細胞之表面結合。

【0287】

實例B-3：巨噬細胞對Raji氏細胞及DLD-1細胞之吞噬作用的活體外分析

方案：人類單核球衍生之巨噬細胞充當效應細胞且Raji B細胞淋巴瘤用作目標細胞。自健康個體之周邊血液分離周邊血液單核細胞(PBMC)。藉由在Percoll上之梯度離心進行單核球分離，隨後藉由磁活化之細胞分離進行單核球之陰性選擇。在37°C及5% CO₂下在補充有10% FBS及20 ng/ml之人類巨噬細胞群落刺激因子(M-CSF)之RPMI1640培養基中培養新分離之單核球7天，以使其分化成巨噬細胞。用DMSO及化合物預處理Raji氏細胞48小時且洗滌兩次。對於所有處理進行細胞計數，隨後用CFSE對Raji氏細胞染色8 min，且隨後將細胞懸浮液分別用培養基(無血清培養基 + DMSO或無血清培養基 + 化合物)稀釋至一定的細胞密度。隨後將細胞懸浮液置於超低黏附96孔U底盤之各孔中。藉由經FACS偵測各目標細胞培養結束時之SIRP α 結合，從而監測在DMSO或化合物存在下，之前的培養物對SIRP α 結合於目標細胞上CD47的抑制。在37°C 5% CO₂下，在調理素化抗CD20利妥昔單抗(1 μ g/mL)或抗CD47抗體(10 μ g/mL作

為陽性對照)存在或不存在之情況下使Raji氏細胞與經分化巨噬細胞(1:2之Raji比巨噬細胞)一起培育4小時，隨後收集細胞，用抗CD11b染色(4°C持續60 min)，且藉由FACS偵測CD11b⁺加CFSE⁺群體。對DLD-1大腸直腸癌細胞之巨噬細胞吞噬分析與對Raji氏細胞之分析類似。例外地，在經化合物處理後，在抗EGFR西妥昔單抗存在或不存在之情況下使DLD-1細胞與巨噬細胞(2:1之DLD-1比巨噬細胞)一起培育2小時。

【0288】

實例B-4：活體內MV4-11異種移植腫瘤模型。

方案：在六至八週齡之雌性BALB/c裸鼠之右側腹皮下接種0.2 mL PBS中之MV4-11細胞(10×10^6 個懸浮於基質膠中)用於腫瘤發展。當平均腫瘤體積達至平均100-120 mm³時，將動物隨機分組。每週使用測徑規在兩個維度上量測腫瘤體積三次，且以mm³為單位使用公式： $V = 0.5 a \times b^2$ 表示體積，其中a及b分別為腫瘤之長徑及短徑。在治療開始後第21天停止腫瘤體積及體重變化之監測。

【0289】

實例B-5：活體內Raji異種移植小鼠模型。

方案：在六至八週齡之雌性CB17 SCID小鼠之右側腹皮下接種0.2 mL PBS中之Raji腫瘤細胞(5×10^6 個細胞懸浮於基質膠中)用於腫瘤發展。當平均腫瘤體積達至平均150-200 mm³時，將動物隨機分組。每週使用測徑規在兩個維度上量測腫瘤體積三次，且以mm³為單位使用公式： $V = 0.5 a \times b^2$ 表示體積，其中a及b分別為腫瘤之長徑及短徑。

【0290】

實例B-6：小鼠急性腹膜炎模型中之巨噬細胞浸潤。

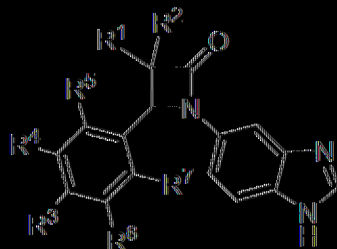
方案：腹膜炎模型組中之8週齡雌性C57BL/6小鼠腹膜內注射有1.5 mL之無菌3%巰基乙酸鹽，而未處理對照組中之小鼠腹膜內注射有DPBS (1.5 mL)。另外，在腹膜內注射巰基乙酸鹽之前一小時，藉由經口投與將化合物或媒劑施加至非禁食雄性小鼠。其後每日兩次向小鼠經口給藥。在經巰基乙酸鹽刺激後三天，藉由異氟醚麻醉小鼠且用8 ml預溫熱PBS收集腹膜灌洗物。自1 ml之灌洗流體收集細胞且將其用於藉由FACS分析之發炎群體繪製。藉由與抗小鼠CD16/CD32一起培育使FC受體封閉。隨後使細胞與抗小鼠F4/80選殖株(BM8)、抗小鼠CD11b及抗Ly6G一起培育。使用FACS基於BD絕對計數管(Trucount tube)中5000珠粒/樣品作為參考標準進行流動式細胞測量分析。根據基於CD11b⁺F4/80⁺鑑別之巨噬細胞組及基於CD11b⁺Ly6G⁺鑑別之嗜中性球，分析腹膜液中之單核球及嗜中性球。

【0291】 應理解，本文中所描述之實例及實施例僅用於說明之目的，且根據其之各種修改或變化將由熟習此項技術者提出且包括在本申請案之精神及範圍內及所附申請專利範圍之範疇內。本文中所引用之所有公開案、專利及專利申請案均以全文引用的方式併入本文中以達成所有目的。

(發明申請專利範圍)

【請求項1】

一種式(I)化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，



式(I)

其中，

R^1 係鹵素、 $-OH$ 、 $-OR^{10a}$ 、 $-SR^{10a}$ 、 $-CN$ 、胺基、 $-NR^{22}R^{23}$ 、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_2-C_6 炔基、經取代或未經取代之 C_1-C_6 雜烷基、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_2-C_7 雜環烷基，且

R^2 係 H 、鹵素、 $-OH$ 、 $-OR^{10b}$ 、經取代或未經取代之 C_1-C_6 烷基、或經取代或未經取代之 C_1-C_6 雜烷基；或

R^1 及 R^2 與其所附接之碳原子共同形成3至7員環或雜環；或

R^1 及 R^2 一起形成側氧基或雙鍵鍵結至 $CR^{12a}R^{12b}$ ，其中 R^{12a} 及 R^{12b} 各自獨立地為氫、鹵素、 $-OH$ 、胺基、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_2-C_6 炔基、經取代或未經取代之 C_1-C_6 雜烷基、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 C_2-C_7 雜環烷基、經取代或未經取代之芳基、或經取代或未經取代之雜芳基；

R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^7 中之每一者獨立地選自 H 及鹵素；

R^3 為 $-OR^{11}$ 、鹵素、 $-SR^{11}$ 、 $-S(O)R^{21}$ 、 $-S(O)_2R^{21}$ 、

NHS(=O)₂R²¹、-S(=O)₂NR²²R²³、-C(=O)R²¹、-OC(=O)R²¹、-C(=O)OR²²、-OC(=O)OR²²、-C(=O)NR²²R²³、-OC(=O)NR²²R²³、-NR²²R²³、-NO₂、-NHS(=O)₂R²¹、-NR²²C(=O)NR²²R²³、-NR²²C(=O)R²¹、-NR²²C(=O)OR²¹、經取代或未經取代之C₁-C₈烷基、經取代或未經取代之C₂-C₈烯基、經取代或未經取代之C₂-C₈炔基、經取代或未經取代之C₁-C₈雜烷基、經取代或未經取代之C₃-C₈環烷基、經取代或未經取代之C₂-C₇雜環烷基、經取代或未經取代之苯基、經取代或未經取代之萘基、經取代或未經取代之單環雜芳基、或經取代或未經取代之雙環或多環雜芳基；

R^{10a}及R^{10b}各自獨立地為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C₂-C₆炔基、或經取代或未經取代之C₁-C₆雜烷基；且

R¹¹為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C₂-C₆炔基、經取代或未經取代之C₁-C₆雜烷基、經取代或未經取代之C₃-C₈環烷基、經取代或未經取代之C₂-C₇雜環烷基、經取代或未經取代之苯基、經取代或未經取代之萘基、經取代或未經取代之單環雜芳基或經取代或未經取代之雙環或多環雜芳基；且

R²¹、R²²及R²³各自獨立地為氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆雜烷基、C₃-C₈環烷基、或C₂-C₇雜環烷基，其中該烷基、雜烷基、環烷基或雜環烷基中之每一者視情況經取代。

【請求項2】

一種式(I)化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，

$\text{NR}^{22}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{21}$ 、經取代 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基、經取代 $\text{C}_2\text{-C}_8$ 烯基、經取代 $\text{C}_2\text{-C}_8$ 炔基、經取代 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 雜烷基、經取代或未經取代之 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 環烷基、經取代或未經取代之 $\text{C}_2\text{-C}_7$ 雜環烷基、經取代或未經取代之苯基、經取代或未經取代之萘基、經取代或未經取代之單環雜芳基、或經取代或未經取代之雙環或多環雜芳基，其中該烷基、烯基、炔基或雜烷基經選自以下之至少一個取代基取代：經取代或未經取代之 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 環烷基、經取代或未經取代之 $\text{C}_2\text{-C}_7$ 雜環烷基、經取代或未經取代之苯基、經取代或未經取代之萘基、經取代或未經取代之單環雜芳基、及經取代或未經取代之雙環或多環雜芳基；

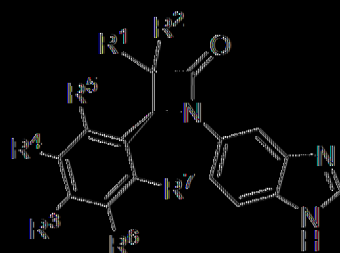
R^{10a} 及 R^{10b} 各自獨立地為經取代或未經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、經取代或未經取代之 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、經取代或未經取代之 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、或經取代或未經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 雜烷基；

R^{11} 為經取代 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、經取代 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、經取代 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、經取代 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 雜烷基、經取代或未經取代之 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 環烷基、經取代或未經取代之 $\text{C}_2\text{-C}_7$ 雜環烷基、經取代或未經取代之苯基、經取代或未經取代之萘基、經取代或未經取代之單環雜芳基、或經取代或未經取代之雙環或多環雜芳基，其中該烷基、烯基、炔基或雜烷基經選自以下之至少一個取代基取代：經取代或未經取代之 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 環烷基、經取代或未經取代之 $\text{C}_2\text{-C}_7$ 雜環烷基、經取代或未經取代之苯基、經取代或未經取代之萘基、經取代或未經取代之單環雜芳基、及經取代或未經取代之雙環或多環雜芳基；且

R^{21} 、 R^{22} 及 R^{23} 各自獨立地為氫、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 雜烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 環烷基、或 $\text{C}_2\text{-C}_7$ 雜環烷基，其中該烷基、雜烷基、環烷基或雜環烷基中之每一者視情況經取代。

【請求項3】

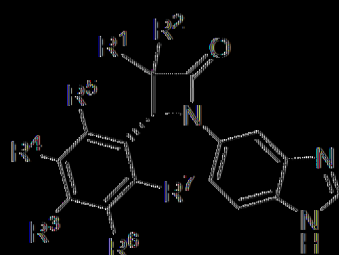
如請求項1或2之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中該化合物具有式(1a)之結構，



式(1a)。

〔請求項4〕

如請求項1或2之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中該化合物具有式(1b)之結構，



式(1b)。

〔請求項5〕

如請求項1或2之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中該化合物具有式(1aa)之結構，

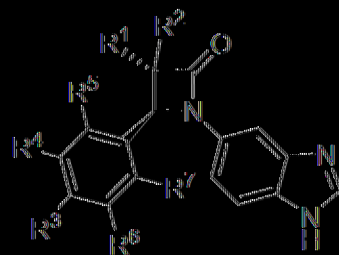


式(1aa)。

〔請求項6〕

如請求項1或2之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其

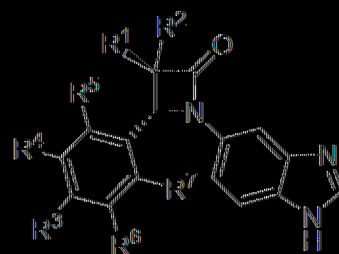
中該化合物具有式(Iab)之結構，



式(Iab)。

【請求項7】

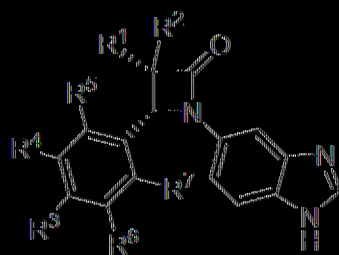
如請求項1或2之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中該化合物具有式(Iba)之結構，



式(Iba)。

【請求項8】

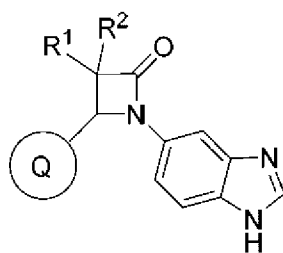
如請求項1或2之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中該化合物具有式(Ibb)之結構，



式(Ibb)。

【請求項9】

一種式(II)化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，



式(II)

其中，

R^1 為H、鹵素、-OH、-OR^{10a}、-SR^{10a}、-CN、胺基、-NR²²R²³、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C₂-C₆炔基、經取代或未經取代之C₁-C₆雜烷基、經取代或未經取代之C₃-C₈環烷基、或經取代或未經取代之C₂-C₇雜環烷基，且

R^2 係H、鹵素、-OH、-OR^{10b}、經取代或未經取代之C₁-C₆烷基、或經取代或未經取代之C₁-C₆雜烷基；或

R^1 及 R^2 與其所附接之碳原子共同形成3至7員環或雜環；或

R^1 及 R^2 一起形成側氧基或雙鍵鍵結至CR^{12a}R^{12b}，其中R^{12a}及R^{12b}各自獨立地為氫、鹵素、-OH、胺基、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C₂-C₆炔基、經取代或未經取代之C₁-C₆雜烷基、經取代或未經取代之C₃-C₈環烷基、經取代或未經取代之C₂-C₇雜環烷基、經取代或未經取代之芳基、或經取代或未經取代之雜芳基；

環Q為經取代或未經取代之5或6員雜芳基；

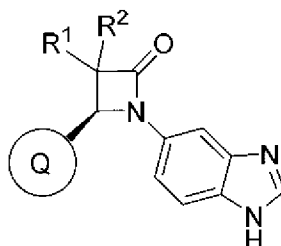
R^{10a}及R^{10b}各自獨立地為經取代或未經取代之C₁-C₆烷基、經取代或未經取代之C₂-C₆烯基、經取代或未經取代之C₂-C₆炔基、或經取代或未經取代之C₁-C₆雜烷基；且

R²²及R²³各自獨立地為氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆雜烷基、C₃-C₈環烷

基、或C₂-C₇雜環烷基，其中該烷基、雜烷基、環烷基或雜環烷基中之每一者視情況經取代。

【請求項10】

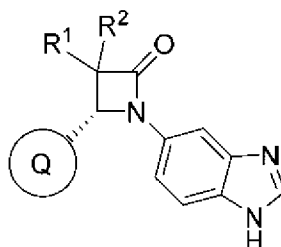
如請求項9之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中該化合物具有式(IIa)之結構，



式(IIa)。

【請求項11】

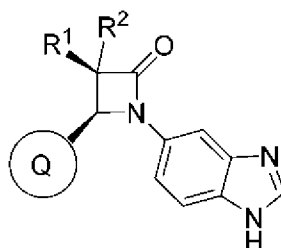
如請求項9之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中該化合物具有式(IIb)之結構，



式(IIb)。

【請求項12】

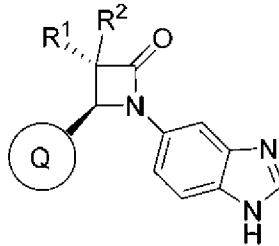
如請求項9之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中該化合物具有式(IIaa)之結構，



式(IIaa)。

【請求項13】

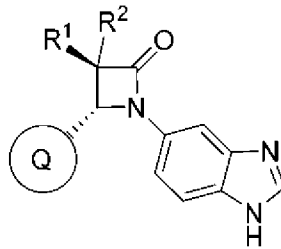
如請求項9之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中該化合物具有式(IIab)之結構，



式(IIab)。

【請求項14】

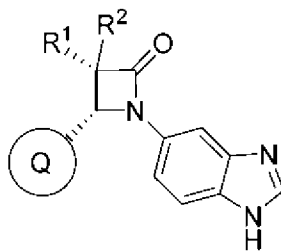
如請求項9之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中該化合物具有式(IIba)之結構，



式(IIba)。

【請求項15】

如請求項9之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中該化合物具有式(IIbb)之結構，



式(IIbb)。

【請求項16】

如請求項9至15中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中環Q為具有1至4個獨立地選自N、O及S之環雜原子之經取代或未經取代之5員雜芳基。

【請求項17】

如請求項16之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中環Q為吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、咪唑基、噻唑基、異噻唑基、三唑基、四唑基、噻二唑基或噁二唑基，其中之每一者視情況經取代。

【請求項18】

如請求項16或17之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中環Q經0至3個鹵基及0至1個 R^3 基團取代，其中 R^3 為 $-OR^{11}$ 、鹵素、 $-SR^{11}$ 、 $-S(=O)R^{21}$ 、 $-S(=O)_2R^{21}$ 、 $-NHS(=O)_2R^{21}$ 、 $-S(=O)_2NR^{22}R^{23}$ 、 $-C(=O)R^{21}$ 、 $-OC(=O)R^{21}$ 、 $-C(=O)OR^{22}$ 、 $-OC(=O)OR^{22}$ 、 $-C(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-OC(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{22}R^{23}$ 、 $-NO_2$ 、 $-NHS(=O)_2R^{21}$ 、 $-NR^{22}C(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{22}C(=O)R^{21}$ 、 $-NR^{22}C(=O)OR^{21}$ 、經取代或未經取代之 C_1 - C_8 烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_8 烯基、經取代或未經取代之 C_2 - C_8 炔基、經取代或未經取代之 C_1 - C_8 雜烷基、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 C_2 - C_7 雜環烷基、經取代或未經取代之苯基、經取代或未經取代之萘基、經取代或未經取代之單環雜芳基、或經取代或未經取代之雙環或多環雜芳基，其中

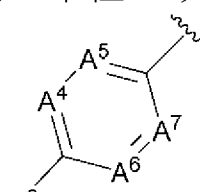
R^{11} 為經取代 C_1 - C_6 烷基、經取代 C_2 - C_6 烯基、經取代 C_2 - C_6 炔基、經取代 C_1 - C_6 雜烷基、經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基、經取代或未經取代之 C_2 - C_7 雜環烷基、經取代或未經取代之苯基、經取代或未經取代之萘

基、經取代或未經取代之單環雜芳基、或經取代或未經取代之雙環或多環雜芳基，其中該烷基、烯基、炔基或雜烷基經選自以下之至少一個取代基取代：經取代或未經取代之C₃-C₈環烷基、經取代或未經取代之C₂-C₇雜環烷基、經取代或未經取代之苯基、經取代或未經取代之萘基、經取代或未經取代之單環雜芳基、及經取代或未經取代之雙環或多環雜芳基；且

R²¹、R²²及R²³各自獨立地為氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆雜烷基、C₃-C₈環烷基、或C₂-C₇雜環烷基，其中該烷基、雜烷基、環烷基或雜環烷基中之每一者視情況經取代。

【請求項19】

如請求項9至15中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑

化合物，其中環Q為 ，其中

A⁵為N或CR⁵；

A⁴為N或CR⁴；

A⁶為N或CR⁶；

A⁷為N或CR⁷；

R⁴、R⁵、R⁶及R⁷中之每一者獨立地選自H及鹵素；

R³為-OR¹¹、鹵素、-SR¹¹、-S(=O)R²¹、-S(=O)₂R²¹、-NHS(=O)₂R²¹、-S(=O)₂NR²²R²³、-C(=O)R²¹、-OC(=O)R²¹、-C(=O)OR²²、-OC(=O)OR²²、-C(=O)NR²²R²³、-OC(=O)NR²²R²³、-NR²²R²³、-NO₂、-NHS(=O)₂R²¹、-NR²²C(=O)NR²²R²³、-NR²²C(=O)R²¹、-NR²²C(=O)OR²¹、經取代或未經取代之C₁-C₈烷基、經

取代或未經取代之C₂-C₈烯基、經取代或未經取代之C₂-C₈炔基、經取代或未經取代之C₁-C₈雜烷基、經取代或未經取代之C₃-C₈環烷基、經取代或未經取代之C₂-C₇雜環烷基、經取代或未經取代之苯基、經取代或未經取代之萘基、經取代或未經取代之單環雜芳基、或經取代或未經取代之雙環或多環雜芳基；

R¹¹為經取代C₁-C₆烷基、經取代C₂-C₆烯基、經取代C₂-C₆炔基、經取代C₁-C₆雜烷基、經取代或未經取代之C₃-C₈環烷基、經取代或未經取代之C₂-C₇雜環烷基、經取代或未經取代之苯基、經取代或未經取代之萘基、經取代或未經取代之單環雜芳基、或經取代或未經取代之雙環或多環雜芳基，其中該烷基、烯基、炔基或雜烷基經選自以下之至少一個取代基取代：經取代或未經取代之C₃-C₈環烷基、經取代或未經取代之C₂-C₇雜環烷基、經取代或未經取代之苯基、經取代或未經取代之萘基、經取代或未經取代之單環雜芳基、及經取代或未經取代之雙環或多環雜芳基；且

R²¹、R²²及R²³各自獨立地為氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆雜烷基、C₃-C₈環烷基、或C₂-C₇雜環烷基，其中該烷基、雜烷基、環烷基或雜環烷基中之每一者視情況經取代。

【請求項20】

如請求項19之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中A⁵為CR⁵，A⁴為N，A⁶為CR⁶，且A⁷為CR⁷。

【請求項21】

如請求項19之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中A⁵為CR⁵，A⁴為CR⁴，A⁶為N，且A⁷為CR⁷。

【請求項22】

如請求項1至21中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^1 為鹵素、 $-OH$ 、 $-SR^{10a}$ 、 $-CN$ 、胺基、 $-NR^{22}R^{23}$ 、 $-OR^{10a}$ 、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_2-C_6 炔基、經取代或未經取代之 C_1-C_6 雜烷基、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_2-C_7 雜環烷基。

【請求項23】

如請求項22之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^1 為 $-OH$ 、 $-OR^{10a}$ 、經取代或未經取代之 C_1-C_6 烷基、或經取代或未經取代之 C_3-C_6 環烷基。

【請求項24】

如請求項23之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^1 為 $-OH$ 。

【請求項25】

如請求項23之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^1 為 $-OR^{10a}$ ，且 R^{10a} 為經取代或未經取代之 C_1-C_6 烷基。

【請求項26】

如請求項25之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^1 為 $-OCH_3$ 。

【請求項27】

如請求項23之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^1 為經取代或未經取代之 C_1-C_6 烷基。

【請求項28】

如請求項2至21中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑化合物，其中 R^1 為H。

【請求項35】

如請求項1至34中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑化合物，其中 R^2 為H、鹵素、-OH、或經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基。

【請求項36】

如請求項35之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑化合物，其中 R^2 為H。

【請求項37】

如請求項35之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑化合物，其中 R^2 為 $-CH_3$ 。

【請求項38】

如請求項1至21中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑化合物，其中 R^1 及 R^2 與其所附接之碳原子共同形成3至7員環或雜環。

【請求項39】

如請求項38之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑化合物，其中 R^1 及 R^2 與其所附接之碳原子共同形成環丙基或環丁基。

【請求項40】

如請求項1至21中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑化合物，其中 R^1 及 R^2 一起形成側氧基。

【請求項41】

如請求項1至21中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑化合物，其中 R^1 及 R^2 一起形成雙鍵鍵結至 $CR^{12a}R^{12b}$ ，其中 R^{12a} 及 R^{12b} 各自獨

立地為氫、鹵素、-OH、胺基、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C₂-C₆炔基、經取代或未經取代之C₁-C₆雜烷基、經取代或未經取代之C₃-C₈環烷基、經取代或未經取代之C₂-C₇雜環烷基、經取代或未經取代之芳基、或經取代或未經取代之雜芳基。

【請求項42】

如請求項41之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^{12a}為氫且R^{12b}為氫、經取代或未經取代之C₁-C₆烷基、經取代或未經取代之苯基、或經取代或未經取代之單環雜芳基。

【請求項43】

如請求項41之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^{12a}為氫且R^{12b}為氫或苯基。

【請求項44】

如請求項1至8或19至43中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R⁵為H、F、Cl或Br。

【請求項45】

如請求項44之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R⁵為F。

【請求項46】

如請求項1至8或19至45中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R⁷為H、F、Cl或Br。

【請求項47】

如請求項46之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中

R^7 為F。

【請求項48】

如請求項1至8或19至47中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^4 為H、F、Cl或Br。

【請求項49】

如請求項48之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^4 為H。

【請求項50】

如請求項1至8或19至49中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^6 為H、F、Cl或Br。

【請求項51】

如請求項50之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^6 為H。

【請求項52】

如請求項1至8或18至51中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^3 為經取代或未經取代之單環雜芳基。

【請求項53】

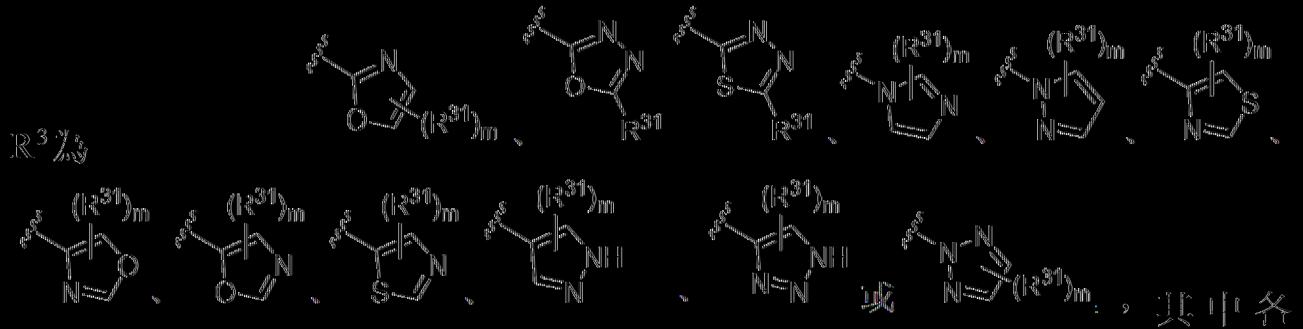
如請求項52之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^3 為具有1至4個獨立地選自N、O及S之環雜原子之經取代或未經取代之5或6員單環雜芳基。

【請求項54】

如請求項52或53之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^3 為經取代或未經取代之5員單環雜芳基。

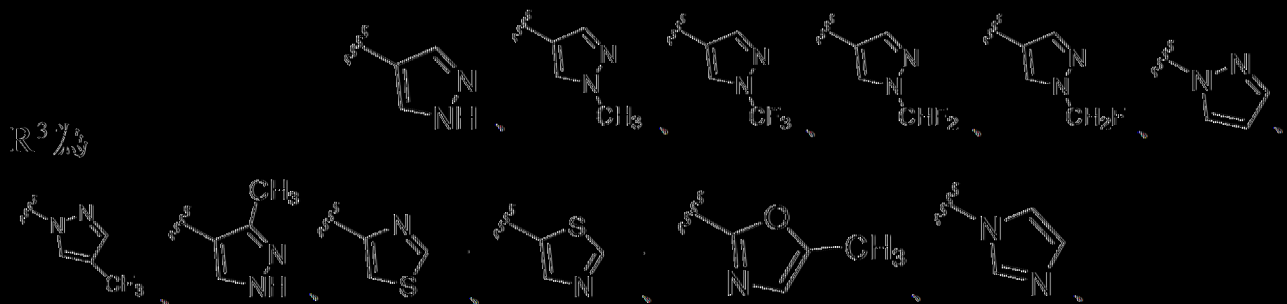
〔請求項55〕

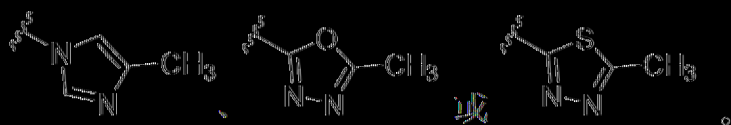
如請求項52之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中



〔請求項56〕

如請求項55之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中





〔請求項57〕

如請求項55之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中



〔請求項58〕

如請求項1至8或18至51中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R³為經取代或未經取代之雙環雜芳基。

〔請求項59〕

如請求項58之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R³為具有8至10個環原子、1、2、3、4或5個獨立地選自N、O及S之環雜原子之稠合雙環雜芳基。

〔請求項60〕

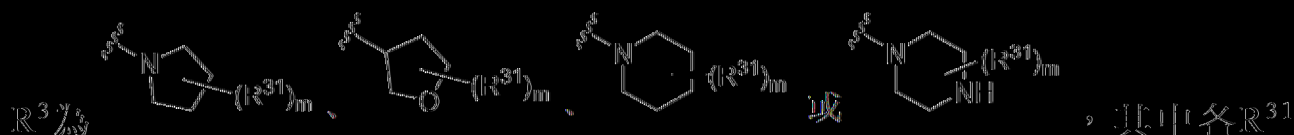
如請求項1至8或18至51中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R³為經取代或未經取代之C₂-C₇雜環烷基。

〔請求項61〕

如請求項60之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R³為具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子之單環5或6員雜環烷基。

〔請求項62〕

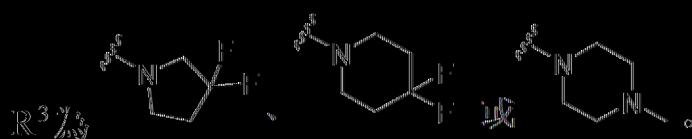
如請求項60之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中



獨立地選自氫基、鹵素、羥基、經取代或未經取代之 C_{1-6} 烷基、 $-OCH_3$ 、 $-OCD_3$ 、經取代或未經取代之 C_{2-6} 烯基、經取代或未經取代之 C_{2-6} 炔基、經取代或未經取代之 C_{1-6} 烷氧基、經取代或未經取代之 C_{3-7} 環烷基、經取代或未經取代之 C_{2-8} 雜環烷基、雜芳基、經取代或未經取代之雜環烷基- C_{1-6} 烷基、經取代或未經取代之 C_{1-6} 烷基-芳基、經取代或未經取代之 C_{1-6} 烷基-雜環烷基、經取代或未經取代之 C_{1-6} 烷基-雜芳基、經取代或未經取代之 C_{1-6} 烷氧基-芳基、經取代或未經取代之 C_{1-6} 烷氧基-雜環烷基、經取代或未經取代之 C_{1-6} 烷氧基-雜芳基、及經羥基、 C_{1-6} 烷氧基、胺基、單- C_{1-6} 烷胺基及二- C_{1-6} 烷胺基取代之 C_{1-6} 烷氧基；且 m 為0、1、2、3、4或5。

〔請求項63〕

如請求項62之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中



〔請求項64〕

如請求項1至8或18至51中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^3 為經取代或未經取代之 C_3 - C_8 環烷基。

〔請求項65〕

如請求項64之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^3 為環丙基、環丁基、環戊基或環己基，其中之每一者視情況經取代。

〔請求項66〕

如請求項1至8或18至51中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^3 為苯基或萘基，其中之每一者視情況經取代。

〔請求項67〕

如請求項52至54、58至61或64至66中任一項之化合物，其中 R^3 經一

第 20 頁(發明申請專利範圍)

或多個 R^{31} 取代，且各 R^{31} 獨立地選自氰基、肟基、側氧基、鹵素、羥基、胺基、單- C_{1-6} 烷胺基、二- C_{1-6} 烷胺基、經取代或未經取代之 C_{1-6} 烷基、經取代或未經取代之 C_{2-6} 烯基、經取代或未經取代之 C_{2-6} 炔基、經取代或未經取代之 C_{1-6} 烷氧基、經取代或未經取代之 C_{3-7} 環烷基、經取代或未經取代之 C_{2-8} 雜環烷基、雜芳基、經取代或未經取代之雜環烷基- C_{1-6} 烷基、經取代或未經取代之 C_{1-6} 烷基-雜環烷基、經取代或未經取代之 C_{1-6} 烷基-芳基、經取代或未經取代之 C_{1-6} 烷基-雜芳基、經取代或未經取代之 C_{1-6} 烷氧基-芳基、經取代或未經取代之 C_{1-6} 烷氧基-雜環烷基、及經取代或未經取代之 C_{1-6} 烷氧基-雜芳基。

【請求項68】

如請求項1、3至8或18至51中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^3 為- OR^{11} 、- SR^{11} 、- $S(=O)R^{21}$ 、- $S(=O)_2R^{21}$ 、- $NHS(=O)_2R^{21}$ 、- $S(=O)_2NR^{22}R^{23}$ 、- $C(=O)R^{21}$ 、- $OC(=O)R^{21}$ 、- $C(=O)OR^{22}$ 、- $OC(=O)OR^{22}$ 、- $C(=O)NR^{22}R^{23}$ 、- $OC(=O)NR^{22}R^{23}$ 、- $NR^{22}R^{23}$ 、- NO_2 、- $NHS(=O)_2R^{21}$ 、- $NR^{22}C(=O)NR^{22}R^{23}$ 、- $NR^{22}C(=O)R^{21}$ 、- $NR^{22}C(=O)OR^{21}$ 、鹵素、經取代或未經取代之 C_1-C_8 烷基、經取代或未經取代之 C_2-C_8 烯基、經取代或未經取代之 C_2-C_8 炔基、或經取代或未經取代之 C_1-C_8 雜烷基。

【請求項69】

如請求項68之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^3 為- OR^{11} 、- SR^{11} 、經取代或未經取代之 C_1-C_8 烷基、經取代或未經取代之 C_2-C_8 烯基、經取代或未經取代之 C_2-C_8 炔基、或經取代或未經取代之 C_1-C_8 雜烷基。

【請求項70】

如請求項68之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^3 為 $-OR^{11}$ 。

【請求項71】

如請求項1至8、18至51或68至70中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^{11} 為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_2-C_6 炔基、經取代或未經取代之 C_1-C_6 雜烷基、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 C_2-C_7 雜環烷基、經取代或未經取代之苯基、經取代或未經取代之萘基、經取代或未經取代之單環雜芳基、或經取代或未經取代之雙環雜芳基。

【請求項72】

如請求項1至8、18至51或68至71中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^{11} 為經取代或未經取代之 C_1-C_6 烷基或經取代或未經取代之 C_3-C_6 環烷基。

【請求項73】

如請求項1至8、18至51或68至72中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^{11} 為經取代 C_1-C_4 烷基。

【請求項74】

如請求項1至8、18至51或68至73中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^{11} 經一或多個選自以下之取代基取代：氰基、肟基、側氧基、鹵素、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(CH_3)$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-OH$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_1-C_4$ 基)、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NH(C_1-C_4$ 基)、-

C(=O)N(C₁-C₄烷基)₂、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NH(C₁-C₄烷基)、-S(=O)₂N(C₁-C₄烷基)₂、-SC₁-C₄烷基、-S(=O)C₁-C₄烷基、-S(=O)₂(C₁-C₄烷基)、單-C₁₋₆烷基胺基、二-C₁₋₆烷基胺基、經取代或未經取代之C₁₋₆烷基、經取代或未經取代之C₂₋₆烯基、經取代或未經取代之C₂₋₆炔基、經取代或未經取代之C₁₋₆烷氧基、經取代或未經取代之C₃₋₇環烷基、經取代或未經取代之C₂₋₈雜環烷基、雜芳基、經取代或未經取代之雜環烷基-C₁₋₆烷基、經取代或未經取代之C₁₋₆烷基-雜環烷基、經取代或未經取代之C₁₋₆烷基-芳基、經取代或未經取代之C₁₋₆烷基-雜芳基、經取代或未經取代之C₁₋₆烷氧基-芳基、經取代或未經取代之C₁₋₆烷氧基-雜環烷基、及經取代或未經取代之C₁₋₆烷氧基-雜芳基。

【請求項75】

如請求項1至8、18至51或68至74中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R¹¹經一或多個選自以下之取代基取代：鹵素、-OH、C₁-C₄烷基、C₃-C₆環烷基、C₁-C₄氟烷基、C₁-C₄雜烷基、C₁-C₄烷氧基、或C₁-C₄氟烷氧基。

【請求項76】

如請求項1至8、18至51或68至75中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R¹¹經一或多個選自鹵素、-OH及C₃-C₆環烷基之取代基取代。

【請求項77】

如請求項1至8、18至51或68至76中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R¹¹經一或多個F取代。

【請求項78】

如請求項1至8或18至51中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^3 為 $-OR^{11}$ 或 $-SR^{11}$ ，其中 R^{11} 為經取代 C_1-C_6 烷基、經取代 C_2-C_6 烯基、經取代 C_2-C_6 炔基、經取代 C_1-C_6 雜烷基、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 C_2-C_7 雜環烷基、經取代或未經取代之苯基、經取代或未經取代之萘基、經取代或未經取代之單環雜芳基、或經取代或未經取代之雙環或多環雜芳基，其中該烷基、烯基、炔基或雜烷基經選自以下之至少一個取代基取代：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 C_2-C_7 雜環烷基、經取代或未經取代之苯基、經取代或未經取代之萘基、經取代或未經取代之單環雜芳基、及經取代或未經取代之雙環或多環雜芳基。

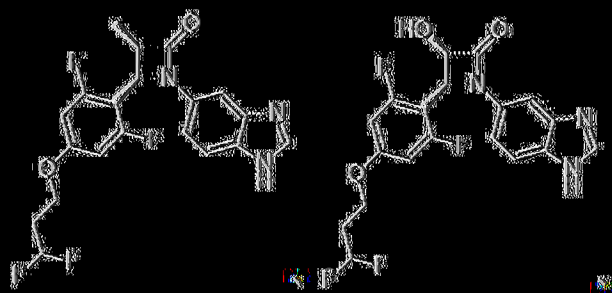
〔請求項83〕

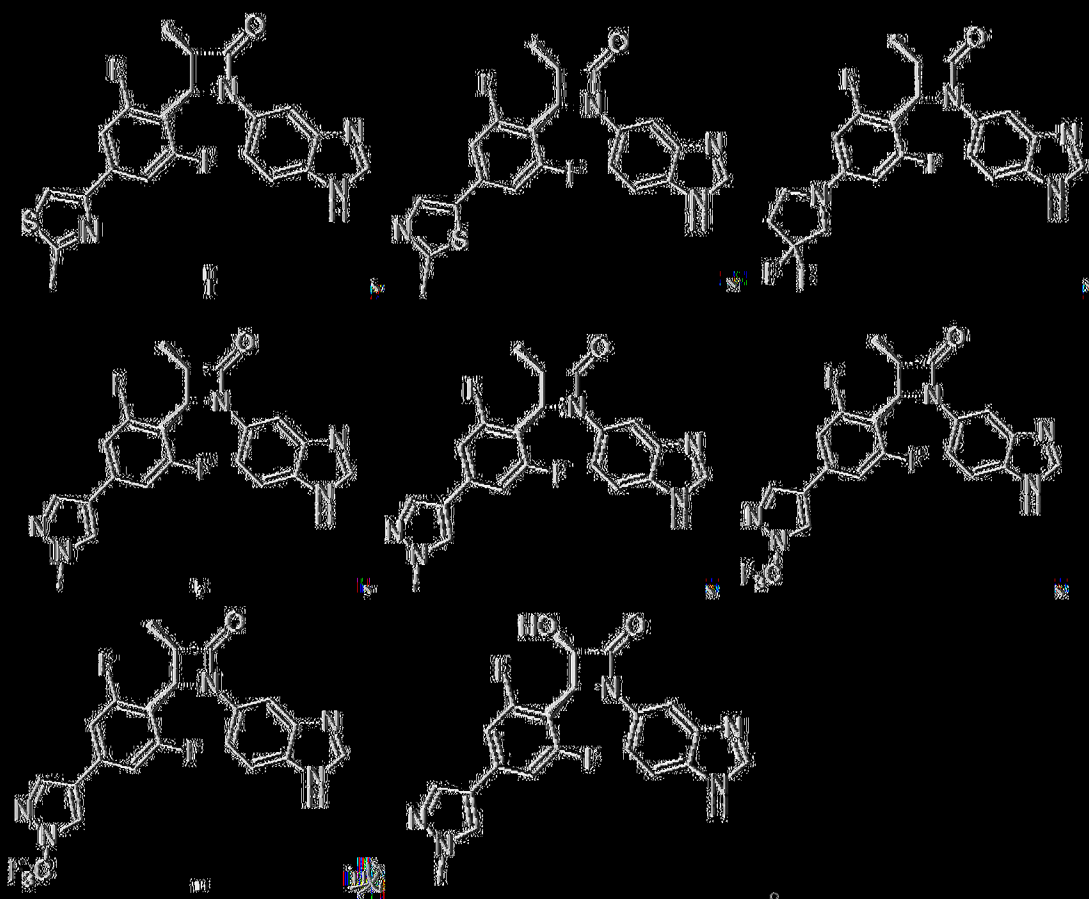
如請求項1或2之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中該化合物為表1之化合物。

〔請求項84〕

如請求項1或2之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其

中該化合物為





〔請求項85〕

如請求項1至84中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑化合物，其中該化合物具有至多約0.0001、0.001、0.01、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、2、5或10之腦/血液AUC。

〔請求項86〕

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至85中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑化合物，及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑。

〔請求項87〕

如請求項86之醫藥組合物，其中該醫藥組合物經調配用於藉由經口投藥、靜脈內投藥或皮下投藥來向哺乳動物投與。

〔請求項88〕

如請求項86或87之醫藥組合物，其中該醫藥組合物呈錠劑、丸劑、

膠囊、液體、懸浮液、分散液、溶液或乳劑形式。

【請求項89】

一種調節個體內麩醯胺醯基肽環轉移酶樣蛋白(QPCTL)活性之方法，其包含向該個體投與如請求項1至85中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，或如請求項86至88中任一項之醫藥組合物。

【請求項90】

一種抑制個體內麩醯胺醯基肽環轉移酶樣蛋白(QPCTL)活性之方法，其包含向該個體投與如請求項1至85中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，或如請求項86至88中任一項之醫藥組合物。

【請求項91】

一種治療有需要之個體之疾病或病狀之方法，該方法包含向該個體投與治療有效量之如請求項1至85中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，或如請求項86至88中任一項之醫藥組合物，其中該疾病或病狀與異常麩醯胺醯基肽環轉移酶樣蛋白(QPCTL)活性相關聯。

【請求項92】

一種治療有需要之個體之癌症之方法，該方法包含投與治療有效量之如請求項1至85中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，或如請求項86至88中任一項之醫藥組合物。

【請求項93】

如請求項92之方法，其中該癌症為白血病、急性骨髓性白血病(AML)、慢性骨髓性白血病、急性淋巴母細胞白血病(ALL)、非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma, NHL)、霍奇金氏淋巴瘤(HL)、多發性骨髓瘤(MM)或骨髓發育不良症候群(MDS)。

【請求項94】

如請求項92之方法，其中該癌症為AML。

【請求項95】

如請求項92之方法，其中該癌症為實體癌症或轉移癌。

【請求項96】

如請求項95之方法，其中該癌症為皮膚癌、眼部癌症、胃腸癌、甲狀腺癌、乳癌、卵巢癌、中樞神經系統癌症、喉癌、子宮頸癌、淋巴系統癌症、泌尿生殖道癌症、骨癌、膽道癌、子宮內膜癌、肝癌、肺癌、前列腺癌或大腸癌。

【請求項97】

一種治療有需要之個體之疾病或病狀之方法，該方法包含向該個體投與治療有效量之如請求項1至85中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，或如請求項86至88中任一項之醫藥組合物，其中該疾病或病狀為涉及先天免疫系統之疾病。

【請求項98】

如請求項97之方法，其中該疾病為動脈粥樣硬化、纖維化疾病、局部缺血-再灌注損傷、或由病原體引起之傳染病。

【請求項99】

如請求項98之方法，其中該疾病為選自肝纖維化、肺纖維化、腎纖維化及硬皮病之纖維化疾病。

【請求項100】

一種治療有需要之個體之腎病之方法，該方法包含向該個體投與治療有效量之如請求項1至85中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或

溶劑合物，或如請求項86至88中任一項之醫藥組合物。

【請求項101】

如請求項100之方法，其中該腎病為慢性腎病(CKD)。

【請求項102】

如請求項100或101之方法，其中該腎病為糖尿病腎病變或局部區段性腎小球硬化(FSGS)。

【請求項103】

一種治療有需要之個體之疾病或病狀之方法，該方法包含向該個體投與治療有效量之如請求項1至85中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，或如請求項86至88中任一項之醫藥組合物，其中該疾病或病狀為甘迺迪氏症(Kennedy's disease)、伴隨或不伴隨幽門螺旋桿菌感染之十二指腸癌症、卓艾症候群(Zollinger-Ellison syndrome)、伴隨或不伴隨幽門螺旋桿菌感染之胃癌、病原性精神病性病狀、精神分裂症、不孕症、贅瘤形成、發炎性宿主反應、癌症、牛皮癬、體液性及細胞介導免疫反應減弱、內皮中之白血球黏附及遷移過程、攝食量減少、睡眠-覺醒減弱、能量代謝恆定調節減弱、自律神經功能減弱、激素平衡減弱或體液調節減弱、多發性硬化、格-巴二氏症候群(Guillain-Barre syndrome)、慢性發炎性脫髓鞘性多神經根神經病、輕度認知障礙、阿茲海默氏症(Alzheimer's disease)、家族性英國失智(Familial British Dementia)、家族性丹麥失智(Familial Danish Dementia)、唐氏症候群神經退化(neurodegeneration in Down Syndrome)、亨丁頓舞蹈症(Huntington's disease)、類風濕性關節炎、動脈粥樣硬化、胰臟炎及再狹窄。

【請求項104】

如請求項89至103中任一項之方法，其進一步包含投與第二治療劑。

【請求項105】

如請求項104之方法，其中該第二治療劑為單株抗體。

【請求項106】

如請求項105之方法，其中該單株抗體係選自依決洛單抗(edrecolomab)、利妥昔單抗(rituximab)、吉妥單抗奧佐米星(gemtuzumab ozogamicin)、阿侖單抗(alemtuzumab)、替伊莫單抗替歇坦(ibritumomab tiuxetan)、托西莫單抗(tositumomab)、西妥昔單抗(cetuximab)、貝伐單抗(bevacizumab)及曲妥珠單抗(trastuzumab)。

【請求項107】

如請求項104之方法，其中該第二治療劑為免疫檢查點抑制劑。

【請求項108】

如請求項107之方法，其中該免疫檢查點抑制劑為CTLA-4抑制劑、PD-1抑制劑或PD-L1抑制劑。

【請求項109】

如請求項107或108之方法，其中該免疫檢查點抑制劑為伊派利單抗(Ipilimumab)、納武單抗(Nivolumab)、帕博利珠單抗(Pembrolizumab)、阿特珠單抗(Atezolizumab)、阿維魯單抗(Avelumab)、德瓦魯單抗(Durvalumab)或測米匹單抗(Cemiplimab)。