



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 202237568 A

(43)公開日：中華民國 111 (2022) 年 10 月 01 日

(21)申請案號：110142934

(22)申請日：中華民國 110 (2021) 年 11 月 18 日

(51)Int. Cl.：

C07D239/84 (2006.01)

C07D401/12 (2006.01)

C07D471/04 (2006.01)

A61K31/519 (2006.01)

A61K31/444 (2006.01)

A61K31/517 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2020/11/18

美國

63/115,496

2021/05/07

美國

63/185,846

(71)申請人：美商迪賽孚爾製藥有限公司 (美國) DECIPHERA PHARMACEUTICALS, LLC
(US)

美國

(72)發明人：佛林 丹尼爾 L FLYNN, DANIEL L. (US)；科爾尼 帕特里克 KEARNEY, PATRICK (US)；茨威克 杰弗瑞 ZWICKER, JEFFERY (US)；阿爾 安尼 加達 AL-ANI, GADA (US)；賈維德 薩利姆 JAVED, SALIM (PK)；安 有美 AHN, YU MI (US)；斯托爾茲 克里斯汀 STOLTZ, KRISTEN (US)；勒布多內克 伯特蘭 LEBOURDONNEC, BERTRAND (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：225 項 圖式數：8 共 368 頁

(54)名稱

G C N 2 及 P E R K 激酶抑制劑及其使用方法

(57)摘要

本文描述為 GCN2 激酶或 PERK 激酶之抑制劑的化合物，及用該等化合物治療包括與 GCN2 激酶或 PERK 激酶有關之疾病之疾病的方法。

Described herein are compounds that are inhibitors of GCN2 kinase or PERK kinase, and methods of treating diseases, including diseases associated with GCN2 kinase or PERK kinase, with said compounds.

指定代表圖：

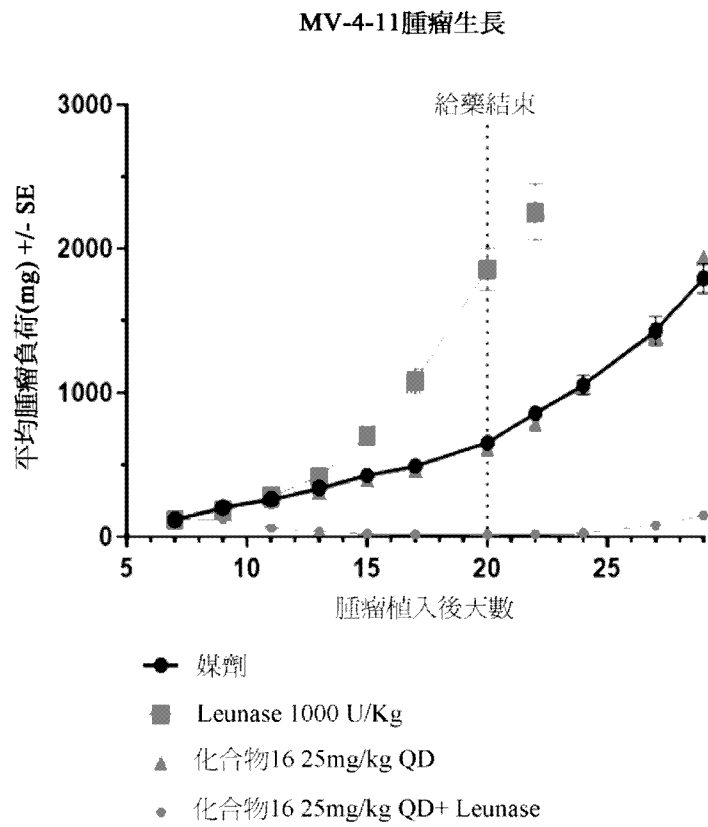
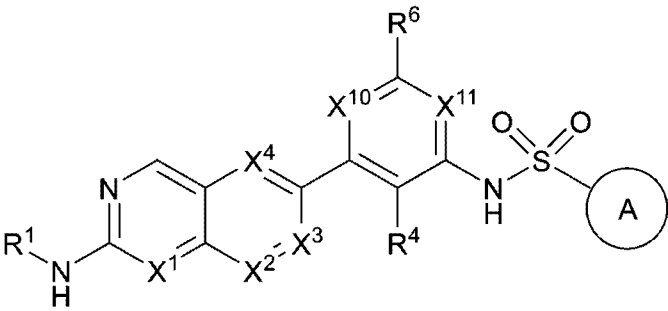


圖8

特徵化學式：



式I

【發明摘要】

【中文發明名稱】

GCN2及PERK激酶抑制劑及其使用方法

【英文發明名稱】

GCN2 AND PERK KINASE INHIBITORS AND METHODS OF USE THEREOF

【中文】

本文描述為GCN2激酶或PERK激酶之抑制劑的化合物，及用該等化合物治療包括與GCN2激酶或PERK激酶有關之疾病之疾病的方法。

【英文】

Described herein are compounds that are inhibitors of GCN2 kinase or PERK kinase, and methods of treating diseases, including diseases associated with GCN2 kinase or PERK kinase, with said compounds.

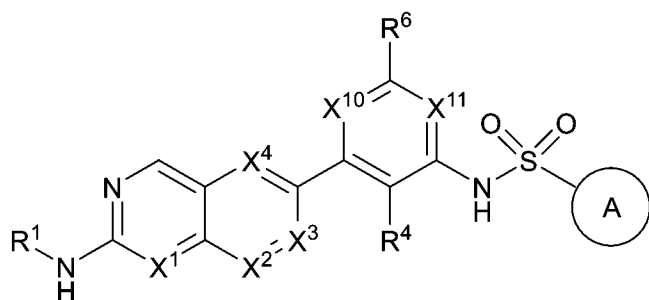
【指定代表圖】

圖8

【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】

GCN2及PERK激酶抑制劑及其使用方法

【英文發明名稱】

GCN2 AND PERK KINASE INHIBITORS AND METHODS OF USE THEREOF

【技術領域】

交叉參考

【0001】本申請案主張於2020年11月18日提交之美國臨時申請案第63/115,496號及2021年5月7日提交之美國臨時申請案第63/185,846號之優先權，其中之每一者以全文引用之方式併入本文中。

序列表

【0002】本申請案含有已以ASCII格式、以電子方式提交且特此以全文引用之方式併入之序列表。該ASCII複本創建於2021年10月28日，名為DCP-098WO_SL.txt且大小為23,670位元組。

【先前技術】

【0003】癌細胞需要持續供應營養素，以維持其不正常生長及快速分裂。作為此等營養素之一部分，胺基酸對於支撐腫瘤細胞的高代謝需求至關重要。

【0004】GCN2為絲胺酸/蘇胺酸蛋白質激酶，為真核起始因子2 α (eIF2 α)激酶中之一者，該等激酶為整合壓力反應(ISR)中的主要調節因子。ISR對於維持細胞在各種壓力源下之穩態為至關重要的，且當細胞適應諸如缺氧及胺基酸剝奪之壓力條件時經活化。ISR係藉由eIF2 α 激酶(包括GCN2)之磷酸化及活化來調節，該等激酶充當對細胞穩態中之紊亂的早期反應者。除了GCN2之外，存在三種其他eIF2 α 激酶家族，包括PKR樣ER激酶(PERK)、雙股RNA依賴性蛋白激

酶(PKR)及血紅素調節eIF2 α 激酶(HRI)。全部四種eIF2 α 激酶在其激酶催化域中共享廣泛的同源性，但具有不同的調節域。每種IF2 α 激酶對不同之環境及生理壓力起反應，反映其獨特的調節機制。PERK激酶在包括ATP耗竭及未摺疊蛋白反應之壓力條件下活化，且類似GCN2，PERK激酶活化導致關鍵ISR轉錄因子ATF4之上調。

【0005】 在必要胺基酸限制或其他壓力源(UV照射、氧化還原壓力或蛋白酶體抑制)之條件下，GCN2磷酸化eIF2 α ，此抑制新穎三元複合體的形成，因而抑制mRNA轉譯起始。在降低整體mRNA轉譯的同時，在腫瘤細胞中，eIF2 α 磷酸化亦增加ISR轉錄因子ATF4之轉譯，此增加許多壓力反應基因之表現，包括專門提供胺基酸至腫瘤細胞的基因：亦即，胺基酸合成酶及介導胺基酸流入腫瘤細胞中之轉運體。ATF4在人類固態及液態腫瘤中過度表現，表明其在腫瘤進展中具有重要功能。

【0006】 天門冬醯胺為參與多種可顯著影響致癌作用及腫瘤生物學之生物合成途徑的重要胺基酸。所有細胞均需要天門冬醯胺用於其蛋白質合成及生長。正常細胞將經由內部合成獲得其大部分所需的天門冬醯胺。與正常細胞相比，癌細胞需要更高量之天門冬醯胺來生長及增殖，無法自行產生所需的量，必須依賴循環中之天門冬醯胺才能存活。天門冬醯胺合成酶(ASNS)催化自天門冬胺酸鹽及麩醯胺酸合成天門冬醯胺。L-天門冬醯胺酶(L-asparaginase，ASNase)可移除循環中之天門冬醯胺，藉此剝奪癌細胞的關鍵營養素且使其死亡。L-天門冬醯胺酶之使用為靶向腫瘤特定代謝特徵之抗癌治療的第一實例，為兒童急性淋巴母細胞白血病(ALL)之公認治療，但毒性限制其在此患者群體之外的使用。與正常細胞相比，ASNS在許多ALL細胞株中之表現量特別低，使天門冬醯胺耗竭成為一種有效的治療方法，歸因於細胞對作為生長之必要營養素的循環中之血清天門冬醯胺的異常依賴。對天門冬醯胺酶之不良反應與增

加的復發風險有關。其他血液及固態癌症表現低含量之ASNS，因此亦應為天門冬醯胺營養缺陷型及天門冬醯胺酶敏感型。相反地，在某些癌症類型中，ASNS過度表現，促進細胞增殖、化學抗性及轉移性行為。在天門冬醯胺酶抗性癌症之情況下，經由L-天門冬醯胺酶耗竭血液天門冬醯胺之作用反而導致ASNS顯著過度表現來補償，實際上抹殺了化療藥物之作用。大量研究已顯示，ASNS處於細胞對胺基酸剝奪及其他形式細胞壓力之反應的中心。經由轉錄調節，ASNS基因係兩個旨在確保細胞存活之信號傳導途徑的目標。第一途徑，稱為胺基酸反應(AAR)，係在胺基酸可用性不平衡的條件下由GCN2激酶活化。第二途徑，稱為未摺疊蛋白反應(UPR)，係在內質網壓力增加的條件下由PERK激酶活化。AAR及UPR途徑彙聚在eIF2 α 磷酸化，引起整體蛋白質合成的減弱，同時引起包括轉譯因子ATF4之選定mRNA群體的優先轉譯。ATF4為ASNS誘導之主要因子，經由結合至ASNS啟動子中的增強子元件作為反式活化子發揮作用。

【0007】 GCN2在活體外及活體內，使ASNS基礎表現量低之癌細胞對於抗白血病藥物L-天門冬醯胺酶敏感。用GCN2抑制劑治療藉由防止ASNS之誘導，使急性淋巴母細胞性白血病細胞對L-天門冬醯胺酶敏感。GCN2抑制劑與L-天門冬醯胺酶在ASN低/缺陷型癌症中展現協同性抗增殖作用。因此，GCN2抑制劑及L-天門冬醯胺酶的組合治療，展示出有望在急性淋巴母細胞白血病及其他類型之癌症中獲得改善的結果。急性淋巴母細胞性白血病、急性骨髓性白血病及胰臟癌細胞對於L-天門冬醯胺酶及GCN2抑制劑組合治療尤其敏感。先前所報導之研究證實與L-天門冬醯胺酶或GCN2抑制劑單藥治療之結果相比，ASNase及GCN2抑制劑組合治療在急性淋巴母細胞白血病、急性骨髓性白血病及胰臟癌細胞中有穩健的抗腫瘤活性。因此，GCN2抑制劑可代表用於治療此等腫瘤之L-天門冬醯胺酶之敏化劑。總之，GCN2抑制藉由防止ASNS基礎表現

量低的癌細胞中之ASNS誘導，從而提高對L-天門冬醯胺酶治療的敏感性。

【0008】 GCN2抑制亦可為靶向包括免疫系統之腫瘤微環境之有效策略，包括腫瘤細胞之色胺酸依賴性免疫監視。

【0009】 腫瘤微環境[TME；包圍腫瘤細胞之一系列細胞外組分及基質細胞(內皮細胞、癌症相關纖維母細胞、腫瘤相關巨噬細胞、腫瘤浸潤性T細胞)]之特徵為缺乏氧及關鍵營養素(諸如葡萄糖及胺基酸)，導致整體免疫抑制環境。

【0010】 許多腫瘤藉由利用其代謝靈活性及為了其自身利益重新定向營養素而演化為逃逸免疫監視。腫瘤內之基質細胞及骨髓衍生之抑制細胞(MDSC)創造了抑制免疫功能且支持腫瘤生長之營養不良環境。

【0011】 由色胺酸代謝中關鍵酶[吡啶胺-2,3-二氧酶(IDO)及色胺酸-2,3-二氧酶(TDO)]之過度表現所驅動的色胺酸(必需胺基酸之一)之分解代謝升高係由腫瘤微環境細胞驅動，在多種癌症類型中產生免疫抑制微環境。局部色胺酸耗竭被認為係關鍵的T細胞免疫抑制機制。在T細胞中，GCN2激酶已被確定為色胺酸剝奪之分子感測器。藉由色胺酸耗竭來活化GCN2可誘導細胞凋亡且減輕T細胞增殖。GCN2為IDO/TDO之關鍵效應信號傳導組分，且被視為高度色胺酸依賴性T細胞之代謝檢查點。

【0012】 GCN2途徑不僅對腫瘤免疫逃逸很重要，而且在調節腫瘤微環境的其他態樣中亦發揮積極作用。GCN2減弱已被證明可防止胺基酸剝奪(AAD)誘導之血管內皮生長因子(VEGF)的表現，腫瘤會利用血管內皮生長因子經由增加血管形成來增強營養供應。因此，GCN2/ATF4途徑的活化經由AAD介導之VEGF表現促進腫瘤生長及血管生成。ATF4或GCN2表現的消除顯著抑制活體內腫瘤生長。

【0013】 因此，GCN2之選擇性抑制可增加免疫系統活性及降低腫瘤微環

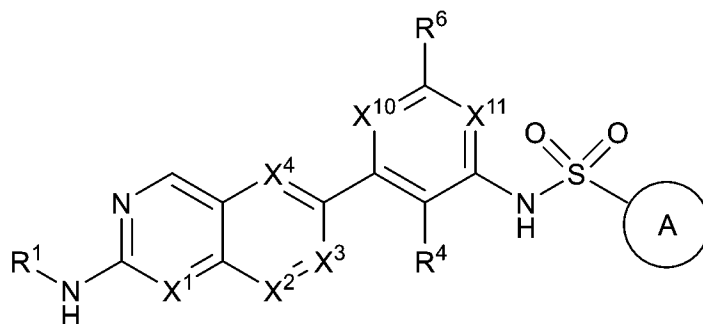
境中的血管形成。GCN2-eIF2 α -ATF4途徑對於維持腫瘤細胞在壓力條件下之代謝穩態及維持免疫抑制的免疫細胞微環境而言為關鍵的。PERK-ATF4途徑對於維持腫瘤細胞在壓力條件下之穩態亦為關鍵的。據報導，GCN2與PERK信號傳導途徑均存在串話調節，使得抑制GCN2可活化PERK作為補償機制，且反之亦然，亦即抑制PERK可活化GCN2作為補償機制。

【0014】 需要在腫瘤細胞(腫瘤細胞自主)與腫瘤免疫細胞微環境兩者中阻斷GCN2及/或PERK之促腫瘤態樣的GCN2及/或PERK之抑制劑。

【發明內容】

【0015】 本文描述顯示GCN2(一般對照非去抑制2)激酶及/或PERK(PKR樣ER激酶)激酶之抑制活性的化合物及其用於治療病症，包括GCN2或PERK相關疾病之方法。

【0016】 在一個實施例中，本文描述一種由式I表示之化合物：



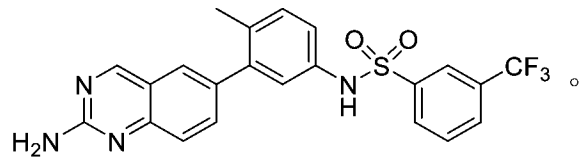
式I

或者其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、立體異構體或者互變異構體，其中：

X¹係選自由CH及N組成之群；X²及X³係各自獨立地選自由以下組成之群：N、CH、C-O-L²-E²、C-L²-E²及C-N(R²)-L²-E²，其限制條件為X²係選自由CH及N組成之群，且X³係選自由以下組成之群：CH、C-O-L²-E²、C-L²-E²及C-N(R²)-L²-E²；其限制條件為X²係選自由以下組成之群：CH、C-O-L²-E²、C-L²-E²及C-

$N(R^2)-L^2-E^2$ 且 X^3 係選自由CH及N組成之群； X^4 係選自由 CR^3 及N組成之群； X^{10} 係選自由 CR^5 及N組成之群； X^{11} 係選自由 CR^7 及N組成之群； R^1 係選自由以下組成之群：H、烷基、 $(C=O)R^{13}$ 、環烷基、烷氧基烷基、環烷氧基烷基、胺基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷基，其中芳基及雜芳基中之每一者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷氧基、烷氧基、鹵素、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，且其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及磺醯基； R^2 係選自由H及烷基組成之群； R^3 係選自由H、烷基及鹵素組成之群； R^4 及 R^5 係各自獨立地選自由以下組成之群：鹵素、H、烷氧基、烷胺基、胺基、烷基、鹵烷基及CN； R^6 及 R^7 係各自獨立地選自由鹵素、H及烷基組成之群； R^{13} 係選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基烷基、環烷氧基烷基、胺基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷基，其中芳基及雜芳基中之每一者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷氧基、烷氧基、鹵素、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，且其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及磺醯基；A係選自由以下組成之群：經取代之5員雜芳基、經取代之6員雜芳基、吡啶酮及經取代之芳基環； L^2 係選自由直接鍵及烷基組成之群，其中烷基視情況經 $(E^{21})_p$ 取代； E^2 係選自由以下組成之群：羥基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、鹵素、磺醯基、H、烷基、胺、醯胺、醯基、鹵烷氧基、鹵烷基及雜環基，其中雜環基視情況

經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基及氰基烷基；E²¹在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、氰基烷基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；且各p獨立地為0、1或2；其限制條件為化合物不為：



【0017】 在另一實施例中，本文描述一種醫藥組合物，其包含本文所描述之化合物(例如本文所描述之式I化合物)及醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。

【0018】 在另一實施例中，本文描述一種治療有需要的患者之由整合壓力反應之失調引起之疾病的方法，其包含向該患者投與治療有效量的本文所描述之化合物或者其醫藥學上可接受之鹽或本文所描述之醫藥組合物。

【0019】 在另一實施例中，本文描述一種治療有需要的患者由整合壓力反應及/或未摺疊蛋白反應之失調引起之疾病的方法，其包含向該患者投與治療有效量的本文所描述之化合物或者其醫藥學上可接受之鹽，或者本文所描述之醫藥組合物。

【0020】 在另一實施例中，本文描述一種調節有需要的患者之GCN2激酶活性之方法，其包含向該患者投與治療有效量的本文所描述之化合物或者其醫藥學上可接受之鹽，或者本文所描述之醫藥組合物。

【0021】 在另一實施例中，本文描述一種活化有需要的患者之GCN2激酶之方法，其包含向該患者投與治療有效量的本文所描述之化合物或者其醫藥學上可接受之鹽，或者本文所描述之醫藥組合物。

【0022】 在另一實施例中，本文描述一種調節有需要的患者之PERK激酶活性之方法，其包含向該患者投與治療有效量的本文所描述之化合物或者其醫藥學上可接受之鹽，或者本文所描述之醫藥組合物。

藥學上可接受之鹽，或者本文所描述之醫藥組合物。

【0023】在另一實施例中，本文描述一種活化有需要的患者之PERK激酶之方法，其包含向該患者投與治療有效量的本文所描述之化合物或者其醫藥學上可接受之鹽，或者本文所描述之醫藥組合物。

【0024】在另一實施例中，本文描述一種抑制有需要的患者之GCN2激酶及抑制PERK激酶之方法，其包含向該患者投與治療有效量的本文所描述之化合物或者其醫藥學上可接受之鹽，或者本文所描述之醫藥組合物。

【0025】在另一實施例中，本文描述一種調節有需要的患者之GCN2激酶活性之方法，其包含向該患者投與治療有效量的本文所描述之化合物或者其醫藥學上可接受之鹽，或者本文所描述之醫藥組合物。

【0026】在另一實施例中，本文描述一種抑制有需要的患者之PERK激酶活性之方法，其包含向該患者投與治療有效量的本文所描述之化合物或者其醫藥學上可接受之鹽，或者本文所描述之醫藥組合物。

【0027】在另一實施例中，本文描述一種治療有需要的患者之選自GCN2相關疾病及PERK相關疾病之疾病之方法，其包含向該患者投與治療有效量的本文所描述之化合物或者其醫藥學上可接受之鹽，或者本文所描述之醫藥組合物。

【0028】在另一實施例中，本文描述一種治療有需要的患者之選自GCN2相關疾病及PERK相關疾病之疾病之方法，其包含向該患者投與治療有效量的本文所描述之化合物或者其醫藥學上可接受之鹽及治療有效量的一或多種治療劑。

【0029】在另一實施例中，本文描述一種治療有需要的患者之癌症之方法，其包含向該患者投與治療有效量的本文所描述之化合物(例如本文所描述之式I化合物)或者其醫藥學上可接受之鹽，或者本文所描述之醫藥組合物。

【0030】 在另一實施例中，本文描述一種治療有需要的患者之選自由以下組成之群的病症之方法：黑色素瘤、纖維肉瘤、甲狀腺癌、卵巢癌、結腸癌、胰臟癌、肺癌、膀胱癌、胃腸道間質瘤、固態腫瘤、血源性癌症、急性骨髓性白血病(AML)、急性淋巴母細胞白血病(ALL)及其他由活化GCN2信號傳導途徑引起之癌症，該方法包含向患者投與治療有效量的本文所描述之化合物(例如本文所描述之式I化合物)或者其醫藥學上可接受之鹽。

【圖式簡單說明】

【0031】 圖1描繪由化合物16誘導之H929多發性骨髓瘤細胞中細胞ATF4之刺激圖。

【0032】 圖2描繪化合物16在基於HEK293T NanoBRET之分析中之PERK寡聚物刺激圖。

【0033】 圖3描繪以肌動蛋白作為內參考物之刺激PERK下游信號傳導蛋白ATF4及CHOP。該圖展示，如西方墨點分析所偵測，化合物16增加H929多發性骨髓瘤細胞中PERK信號傳導途徑之表現。

【0034】 圖4描繪了使用QRT-PCR分析在H929多發性骨髓瘤細胞中化合物16對PERK途徑目標基因ATF4、CHOP、GADD34、GPT2及VEGFA表現的倍數增加(相比於DMSO對照)。

【0035】 圖5說明使用西方墨點分析，化合物16作為單一藥劑在H929多發性骨髓瘤細胞中對細胞凋亡途徑讀數的影響，包括裂解之PARP、裂解之凋亡蛋白酶7及裂解之凋亡蛋白酶3。

【0036】 圖6A、6B、6C及6D展示化合物16作為單一藥劑以及與照護標準治療組合對RPMI8226多發性骨髓瘤細胞(圖6A)、H929多發性骨髓瘤細胞(圖6B)、GA-10伯奇氏(Burkitts)淋巴瘤細胞(圖6C)及DOHH-2濾泡性淋巴瘤細胞(圖6D)之細胞增殖的影響。

【0037】圖7A及7B展示使用西方墨點法分析在活體內PK/PD模型中，化合物16與天門冬醯胺酶組合對ATF4含量之影響，量測GCN2活性。化合物16之相對應的血漿含量係在給藥後2、6及10小時之PD時間點測定。圖7A展示自PK/PD模型研究獲得之結果的資料圖，且圖7B以表列式描繪結果。

【0038】圖8係描繪展示化合物16與天門冬醯胺酶組合在MV-4-11異種移植模型中對腫瘤生長之影響的圖。

【實施方式】

【0039】下文更特定地描述本發明之特徵及其他細節。本說明書、實例及所附申請專利範圍中所採用之特定術語在此處收集。此等定義應依據本發明之剩餘部分且如熟習此項技術者所理解來閱讀。除非另外定義，否則本文所使用之所有技術及科學術語具有如一般熟習此項技術者通常所理解之含義相同之含義。

定義

【0040】本申請案中所闡述之定義意欲闡明本申請案全文所用之術語。

【0041】除非另有定義，否則本文中所使用的所有技術及科學術語具有與熟習本文標的物所屬技術者通常所瞭解相同的含義。除非相反地說明，否則如說明書及隨附申請專利範圍中所用，以下術語具有為了促進瞭解本發明而指定的含義。

【0042】當展示連至取代基之鍵與連接環中之兩個原子的鍵交叉時，則此類取代基可鍵結至該環上之任何原子。若所列取代基未指示此類取代基鍵結至指定化學式之化合物的其餘部分的原子，則此類取代基可經此類取代基中的任何原子鍵結。當取代基、取代基位置及/或變數之組合產生穩定化合物時，可允許此類組合。

【0043】如本文中所使用，除非上下文另外明確指示，否則單數形式「一

(a/an)」及「該」涵蓋複數個參考物。

【0044】如本文所使用，術語「本文」意調整個申請案。

【0045】如本文所使用，「氘化」意謂至少一個氫原子經氘置換。在氘化合物之任何樣品中，化合物之一些離散分子在指定位置可能具有氘而非氫。然而，在指定位置具有氘之氘化合物之分子百分比將遠大於天然存在之化合物。氘化位置處之氘增濃。

【0046】如本文所使用，術語「視情況選用之(optional)」或「視情況(optionally)」意謂隨後描述之事件或情形可能發生或可能不發生，且該描述包括其中該事件或情形發生之情況以及不發生之情況。舉例而言，「視情況經取代之烷基」係指烷基可經取代以及烷基未經取代之情況。

【0047】應瞭解，一般熟習此項技術者可對所揭示化合物之取代基及取代模式進行選擇以產生可易於藉由此項技術中已知之技術以及下文闡述的彼等方法自容易獲得之起始物質合成之化學穩定化合物。若取代基其自身經超過一個基團取代，則應理解，此等多個基團可在同一碳上或不同碳上，只要產生穩定結構即可。

【0048】如本文所使用，術語「視情況經取代」係指既定結構中之一至六個氫原子經指定取代基之基團置換，包括但不限於：羥基、羥烷基、烷氧基、鹵素、烷基、芳基、環烷基、雜環基、胺基、胺基烷基、氰基、鹵烷基、鹵烷氧基、-OC(=O)-CH₂-O烷基。較佳地，「視情況經取代」係指既定結構中之一至四個氫原子經上文所提及之取代基置換。更佳地，一至三個氫原子經如上文所提及之取代基置換。應理解，取代基可進一步經取代。

【0049】如本文所使用，術語「經取代」係指主鏈之一或多個碳上具有置換氫的取代基之部分。應瞭解「取代」或「經取代」包括暗示的限制條件，即此類取代根據經取代原子及取代基之准許價數，且取代產生穩定化合物，例如

其不自發地經歷轉換(諸如藉由重組、環化、消除等)。如本文所使用，涵蓋術語「經取代」以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。對於適當的有機化合物，可容許的取代基可為一個或多個且相同或不同的。出於本申請案之目的，諸如氮之雜原子可具有氫取代基及/或本文所描述之滿足雜原子價數之有機化合物的任何容許取代基。

【0050】 取代基可包括本文所描述之任何取代基，例如若未另外規定，則此類取代基可包括例如鹵素、羥基、羰基(諸如羧基、烷氧羰基、甲醯基或醯基)、烷氧基、胺基、醯胺基、亞胺、氰基、磺醯基、雜環基、芳烷基、雜芳烷基或芳族或雜芳族部分。熟習此項技術者應理解，取代基本身在適當時可經取代。舉例而言，經取代烷基之取代基可包括經取代及未經取代之形式的胺基、醯胺基、磺醯基以及醚、羧基(包括羧酸鹽及酯)、-CF₃、-CN及其類似基團。除非特別陳述為「未經取代」，否則在本文中提及化學部分應理解為包括經取代之變體。舉例而言，提及「芳基」基團或部分隱含地包括經取代之變體與未經取代之變體。

【0051】 如本文所使用，術語「烷基」係指完全飽和之直鏈或分支非芳族烴。通常，除非另外定義，否則直鏈或分支烷基具有1至約20個碳原子，較佳1至約10個，例如可為C₁-C₁₀烷基或例如C₁-C₆烷基。直鏈及分支烷基之實例包括但不限於甲基、乙基、1-丙基(正丙基)、2-丙基、正丁基、二級丁基、三級丁基、1-戊基、2-戊基、3-戊基、新戊基、1-己基、2-己基、3-己基、1-庚基、2-庚基、3-庚基、4-庚基、1-辛基、2-辛基、3-辛基或4-辛基及其類似基團。此外，如貫穿說明書、實例及申請專利範圍所用之術語「烷基」意欲包括「未經取代之烷基」及「經取代之烷基」兩者，後者係指具有取代基置換烴主鏈之一或多個碳上之氫的烷基部分。「烷基」可視情況經取代。

【0052】術語「 C_x-C_y 」當與諸如鹼基、鹼氧基、烷基、烯基、炔基或烷氧基之化學部分結合使用時意欲包括鏈中含有 x 至 y 個碳的基團。舉例而言，術語「 C_x-C_y 」係指鏈中含有 x 至 y 個碳的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，包括鹵烷基，諸如三氟甲基及2,2,2-三氟乙基等。 C_0 烷基在基團位於末端位置時指示氫，若位於內部則指示一鍵。

【0053】如本文所使用，術語「烷氧基」係指與附接至核心結構之氧原子鍵結之直鏈或分支、飽和脂族(烷基)烴基。較佳地，烷氧基具有一至六個碳原子，亦即可為 C_1-C_6 烷氧基。烷氧基之實例包含但不限於甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、異丁氧基、三級丁氧基、戊氧基、3-甲基丁氧基及其類似基團。

【0054】如本文所使用，術語「烷氧基烷基」係指經烷氧基取代之烷基(如上文所定義)，且可由通式烷基-O-烷基表示。烷氧基烷基之實例包括但不限於甲基-O-仲乙基-、乙基-O-仲乙基-。

【0055】如本文所使用，術語「鹵烷基」係指烷基(如上文所定義)經一或多個鹵素取代。舉例而言，單鹵烷基可具有氯、溴、碘或氟原子。二鹵及多鹵烷基可具有兩個或更多個相同或不同的鹵素原子。鹵烷基之實例包括但不限於氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、二氯乙基、二氯丙基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、五氟乙基、七氟丙基、二氟氯甲基、二氯氟甲基、二氟乙基、二氟丙基及其類似基團。

【0056】如本文所使用，術語「鹵烷氧基」係指烷氧基之一或多個氫原子經一或多個鹵素取代之基團。「鹵烷氧基」之代表性實例包括但不限於二氟甲氧基(-OCHF₂)、三氟甲氧基(-OCF₃)或三氟乙氧基(-OCH₂CF₃)。

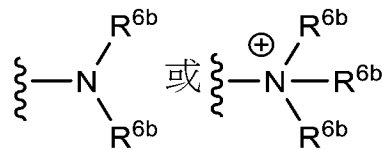
【0057】如本文所使用，術語「芳基」包括經取代或未經取代之單環芳族基，其中環上之每一原子為碳。環較佳為5員至7員環，更佳為6員環。術語

「芳基」亦包括具有兩個或更多個環之多環系統，其中兩個或更多個碳為兩個鄰接環(稠合環)所共用，該等兩個鄰接環中至少一個環為芳族，例如另一環可為環烷基、環烯基、環炔基、芳基、雜芳基及/或雜環基。術語「稠合」意謂藉由與第一環共用兩個相鄰原子而附接或形成第二環。術語「稠合」等效於術語「縮合」。芳基之實例包括但不限於苯基、萘基、菲基、苯酚、苯胺、二氫茛基、二氫苯并呋喃基、二氫異苯并呋喃基、吡啶基、異吡啶基及其類似基團。除非另外規定，否則本文所描述之芳基可視情況經取代。

【0058】如本文所使用，術語「多環基」、「多環」及「多環的」係指兩個或更多個環(例如環烷基、環烯基、環炔基、芳基、雜芳基及/或雜環基)，其中一或多個原子為兩個鄰接環所共用，例如該等環為「稠環」。多環中之每個環可經取代或未經取代。在某些實施例中，多環中之每個環在環中含有3至10個，較佳5至7個原子。

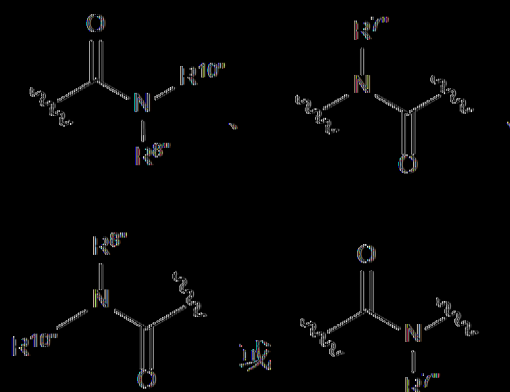
【0059】如本文所使用，術語「醯基」係指基團-C(=O)-R^w，其中R^w為視情況經取代之烷基。「醯基」之實例包括但不限於其中R^w為C₁-C₁₀烷基(C₁-C₁₀醯基)或C₁-C₆烷基(C₁-C₆醯基)之情形。在一些實施例中，視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、OH、烷氧基、氰基、F及胺基。「醯基」之其他實例包括-C(=O)-CH₃、-C(=O)-CH₂-CH₃、-C(=O)-CH₂-CH₂-CH₃或-C(=O)-CH(CH₃)₂。

【0060】如本文所使用，術語「胺」及「胺基」係指未經取代及經取代之胺及其鹽，例如可由下式表示之部分：



其中R^{6b}獨立地表示氫、烷基或環烷基，或R^{6b}基團與其所附接之N原子一起完成在環結構中具有4至8個原子之雜環。

〔0061〕 如本文所使用，術語「醯胺」及「醯胺基」係指由以下表示之基團：



其中 $R^{7''}$ 、 $R^{8''}$ 及 $R^{10''}$ 各自獨立地表示氫或烷基，或 $R^{8''}$ 及 $R^{10''}$ 與其所附接之N原子一起完成在環結構中具有4至8原子的雜環基。

〔0062〕 如本文所使用，術語「醯胺基」係指經醯基取代的如上文所定義之胺基。

〔0063〕 如本文所使用，術語「胺基羰基」係指經胺基取代之羰基。

〔0064〕 如本文所使用，術語「烷基胺基」係指經至少一個烷基取代的如上所定義之胺基。

〔0065〕 如本文所使用，術語「胺基烷基」係指經胺基取代之烷基。

〔0066〕 如本文所使用，術語「醯胺基烷基」係指經醯胺基取代之烷基。

〔0067〕 如本文所使用，術語「氧基烷基」係指經氧基取代之烷基。

〔0068〕 如本文所使用，術語「環烷氧基烷基」係指經環烷氧基取代之烷基(如上文所定義)且可由通式環烷基-O-烷基表示。環烷氧基烷基之實例包括但不限於環丙基-O-異丙基、環丙基-O-仲乙基。

〔0069〕 如本文所使用，術語「雜芳基烷基」係指經雜芳基取代之烷基。

〔0070〕 如本文所使用，術語「雜環基烷基」係指經雜環基取代之烷基。

〔0071〕 如本文所使用，術語「經烷基」係指經經基取代之烷基。

〔0072〕 如本文所使用，單獨或與其他術語組合之術語「環烷基」係指由

全飽和之環烴。「環烷基」包括單環、雙環及三環。一般而言，除非另外定義，否則單環環烷基具有3至約10個碳原子，更典型地具有3至8個碳原子(例如C₃-C₁₀環烷基或例如C₃-C₆環烷基)。單環環烷基之實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基及其類似基團。雙環環烷基之第二環或三環環烷基之第二環或第三環可選自飽和、不飽和及芳族環。環烷基包括雙環及三環分子，其中兩個環之間共用一個、兩個或三個或更多個原子。環烷基可進一步經烷基、烯基、烷氧基、胺基烷基、經羧基取代之烷基、CF₃、CN及其類似基團取代。

[0073] 如本文所使用，術語「環烷基烷基」係指經環烷基取代之烷基。

[0074] 如本文所使用，術語「腈基」係指CN基團。

[0075] 如本文所使用，術語「羥基(hydroxy)」或「羥基(hydroxyl)」係指OH基團。

[0076] 如本文所使用，單獨或與其他術語組合之術語「鹵基」或「鹵素」意謂氟、氯、溴及碘。

[0077] 如本文所使用，術語「雜原子」係指除碳或氫之外之任何元素的原子。例示性雜原子為氮(N)、氧(O)、硫(S)及矽(Si)。

[0078] 如本文中所用，術語「雜環基」、「雜環烷基」、「雜環」及「雜環的」係指非芳族、飽和或部分飽和，包括單環、多環(例如雙環、三環)橋接或稠合之3至15個成員的環系統，該等成員具有至少一個選自O、N、S、S(O)、S(O)₂、NH或C(O)之雜原子或雜基，其餘環原子獨立地選自由碳、氧、氮及硫組成之群。「雜環烷基」的實例包括但不限於吡啶基、氧吡基、咪唑啶基、吡咯啶基、噁唑啶基、噻唑啶基、吡嗪啶基、四氫呋喃基、哌啶基、哌啶基、四氫哌喃基、嗎啉基、硫代嗎啉基、1,4-二噁烷基、二氧離子基硫代嗎啉基、氧雜哌啶基、氧雜哌啶基、四氫呋喃基、四氫哌喃基、四氫噻吩基、二氫哌喃

臟癌(例如胰管癌、胰臟內分泌腫瘤)、咽癌、喉頭癌、食道癌、胃癌(例如乳頭狀腺癌、黏液性腺癌、腺鱗癌)、十二指腸癌、小腸癌、乳癌(例如浸潤性乳管癌、原位乳管癌、發炎性乳癌)、卵巢癌(例如卵巢上皮癌、性腺外生殖細胞腫瘤、卵巢生殖細胞腫瘤、卵巢低度惡性潛能腫瘤)、睪丸腫瘤、攝護腺癌(例如激素依賴型攝護腺癌、非激素依賴型攝護腺癌、抗去勢型攝護腺癌)、肝癌(例如肝癌、原發性肝癌、肝外膽管癌)、甲狀腺癌(例如甲狀腺髓質癌)、腎癌(例如腎細胞癌(例如透明細胞腎細胞癌)、腎盂及輸尿管之移行細胞癌)、子宮癌(例如宮頸癌、子宮體癌、子宮肉瘤)、妊娠性絨毛膜癌、腦腫瘤(例如神經管母細胞瘤、神經膠質瘤、松果體星形細胞瘤、毛狀星形細胞瘤、彌漫性星形細胞瘤、退行性星形細胞瘤、垂體腺瘤)、視網膜母細胞瘤、皮膚癌(例如基底細胞癌、惡性黑色素瘤(黑色素瘤))、肉瘤(例如橫紋肌肉瘤、平滑肌肉瘤、軟組織肉瘤、梭狀細胞肉瘤、骨肉瘤)、惡性骨腫瘤、膀胱癌、血液癌(例如多發性骨髓瘤、白血病(例如急性骨髓性白血病、急性淋巴球性白血病(包括慢性白血病之疾發))、惡性淋巴瘤、霍奇金氏病(Hodgkin's disease)、慢性骨髓增生性疾病)、不明原發性細胞核的癌症]、癌症生長抑制劑、癌症轉移抑制劑、細胞凋亡啟動子及用於預防或治療癌前病變(例如骨髓骨髓發育不良症候群)。

【0086】 本文所描述之化合物，例如如本文所定義的式I化合物可與一或多種額外治療劑組合投與以治療本文所描述之病症，諸如本文所描述之癌症。在一些實施例中，本文所描述之化合物可與激素治療劑、化學治療劑、免疫治療劑、抑制細胞生長因子及其受體之作用的藥劑(諸如PERK抑制劑及自噬抑制劑、酶天門冬醯胺酶(ASNase))及其類似者組合使用。

【0087】 「醫藥學上或藥理學上可接受」包括當適當時向動物或人類投與時不產生不利、過敏或其他不當反應之分子實體及組合物。對於人類投與，製劑應滿足如FDA生物製劑標準辦公室(FDA Office of Biologics standards)所要求之

無菌性、發熱性及通用安全及純度標準。

【0088】如本文所使用之術語「醫藥學上可接受之載劑」或者「醫藥學上可接受之賦形劑」係指與醫藥投與相容之任何及所有溶劑、分散介質、包衣、等張劑及吸收延遲劑以及其類似物。該等介質及藥劑用於醫藥活性物質之用途在本技藝中眾所周知。組合物亦可含有提供補充、額外或者增強型治療功能之其他活性化合物。

【0089】如本文所使用之術語「醫藥組合物」係指包含與一或多種醫藥學上可接受之載劑一起調配之如本文所揭示之至少一種化合物的組合物。

【0090】如本文所使用之術語「一或多種醫藥學上可接受之鹽 (pharmaceutically acceptable salt(s))」係指具有可存在於組合物中所使用之化合物中之酸性或者鹼性基團之鹽。本質上為鹼性之本發明組合物中所包括之化合物能夠與各種無機酸及有機酸一起形成廣泛多種之鹽。可用於製備該等鹼性化合物之醫藥學上可接受之酸加成鹽之酸為形成無毒酸加成鹽之酸，該等無毒酸加成鹽亦即含有藥理學上可接受之陰離子之鹽，其包括但不限於蘋果酸鹽、草酸鹽、氯化物、溴化物、碘化物、硝酸鹽、硫酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸鹽、酸式磷酸鹽、異菸鹼酸鹽、乙酸鹽、乳酸鹽、柳酸鹽、檸檬酸鹽、酒石酸鹽、油酸鹽、單寧酸鹽、泛酸鹽、酒石酸氫鹽、抗壞血酸鹽、丁二酸鹽、順丁烯二酸鹽、龍膽酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡萄糖酸鹽、葡萄糖醛酸鹽、葡萄糖二酸鹽、甲酸鹽、苯甲酸鹽、麩胺酸鹽、甲磺酸鹽、乙磺酸鹽、苯磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽及雙羥萘酸鹽(亦即1,1'-亞甲基-雙-(2-羥基-3-萘甲酸鹽))。本質上為酸性之本發明組合物中所包括之化合物能夠與各種藥理學上可接受之陽離子一起形成鹼鹽。該等鹽之實例包括鹼金屬鹽或者鹼土金屬鹽，特定言之鈣鹽、鎂鹽、鈉鹽、鋰鹽、鋅鹽、鉀鹽及鐵鹽。包括鹼性或者酸性部分之本發明組合物中所包括之化合物亦可與各種胺基酸一起形成醫藥學上可接受之鹽。本發明化合物可

含有酸性基團及鹼性基團；例如一個胺基及一個羧酸基。在此類情況下，化合物可以酸加成鹽、兩性離子或者鹼鹽之形式存在。

【0091】 本發明化合物可含有一或多個掌性中心且因此以立體異構體之形式存在。術語「立體異構體」當在本文中使用时由所有對映異構體或者非對映異構體組成。視立體生成碳原子周圍之取代基之組態而定，此等化合物可由符號「*R*」或「*S*」指定，但熟習此項技術者將認識到結構可隱含地表示掌性中心。此等化合物亦可基於其光學旋轉性質由「(+)」及「(-)」指定。本發明所描述之化合物涵蓋此等化合物之各種立體異構體及其混合物。對映異構體或非對映異構體之混合物在命名法中可指定為符號「(±)」，但熟習此項技術者應認識到結構可隱含地表示掌性中心。

【0092】 在本說明書中，術語「治療有效量」意謂研究人員、獸醫、醫學醫生或者其他臨床醫師正尋求之引發組織、系統或者動物(例如哺乳動物或者人類)之生物學或者醫學反應的本發明化合物的量。本文所描述之化合物以治療有效量投與以治療病症。

【0093】 「治療」包括引起病況、疾病、病症及其類似者改善之任何作用，例如減輕、減少、調節或者消除。

【0094】 本發明亦涵蓋與本文所敘述之化合物一致之經同位素標記之化合物，不同之處在於一或多個原子經原子質量或者質量數不同於自然界中通常所見之原子質量或者質量數的原子置換。可併入至所揭示化合物中之同位素的實例包括氫、碳、氮、氧、磷、硫、氟及氯之同位素，分別諸如²H、³H、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁸O、¹⁷O、³¹P、³²P、³⁵S、¹⁸F及³⁶Cl。舉例而言，本發明化合物可具有一或多個經氘置換之H原子。

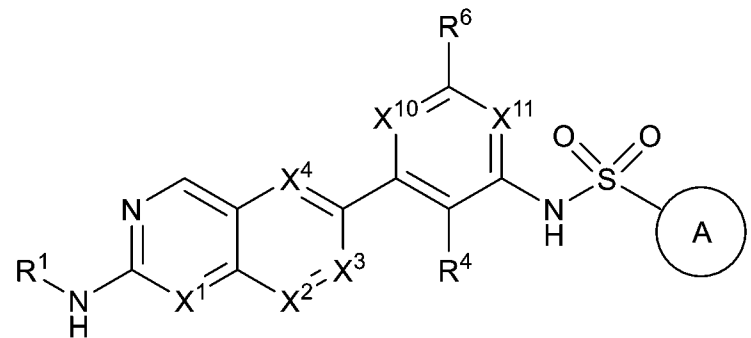
【0095】 所揭示化合物之個別對映異構體及非對映異構體可由含有不對稱或立體對稱中心之市售起始材料以合成方式製備，或藉由製備外消旋混合物，

隨後藉由一般技術者熟知之解析方法來製備。此等解析方法係藉由以下例示：

(1)將對映異構體之混合物附接至手性助劑，藉由再結晶或者層析分離非對映異構體之所得混合物且自助劑釋放光學純產物，(2)採用光學活性解析劑形成鹽，(3)在手性液相層析管柱上直接分離光學對映異構體之混合物，或者(4)使用立體選擇性化學或者酶試劑進行動力學解析。外消旋混合物亦可藉由諸如手性相液相層析或者在手性溶劑中結晶化合物之熟知方法解析成其成分對映異構體。作為在產生新立構中心期間或者在轉化預先存在之立構中心期間單一反應物形成立體異構體之不等混合物之化學或者酶反應的立體選擇性合成在本技藝中眾所周知。立體選擇性合成涵蓋對映及非對映立體選擇性變換，且可涉及手性助劑之使用。舉例而言，參見Carreira及Kvaerno, *Classics in Stereoselective Synthesis*, Wiley-VCH: Weinheim, 2009。

化合物

【0096】 在一個實施例中，本文描述一種由式I表示之化合物：



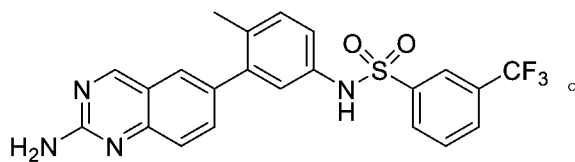
式I

或者其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、立體異構體或者互變異構體，其中：

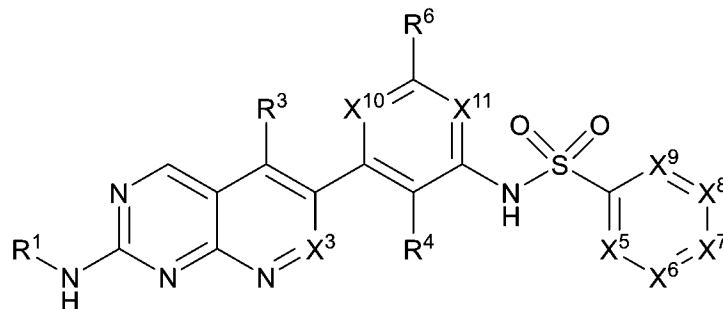
X^1 係選自由CH及N組成之群； X^2 及 X^3 係各自獨立地選自由以下組成之群：N、CH、C-O-L²-E²、C-L²-E²及C-N(R²)-L²-E²，其限制條件為 X^2 係選自由CH及N組成之群，且 X^3 係選自由以下組成之群：CH、C-O-L²-E²、C-L²-E²及C-N(R²)-

L^2-E^2 ；其限制條件為 X^2 係選自由以下組成之群： CH 、 $C-O-L^2-E^2$ 、 $C-L^2-E^2$ 及 $C-N(R^2)-L^2-E^2$ 且 X^3 係選自由 CH 及 N 組成之群； X^4 係選自由 CR^3 及 N 組成之群； X^{10} 係選自由 CR^5 及 N 組成之群； X^{11} 係選自由 CR^7 及 N 組成之群； R^1 係選自由以下組成之群： H 、烷基、 $(C=O)R^{13}$ 、環烷基、烷氧基烷基、環烷氧基烷基、胺基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷基，其中芳基及雜芳基中之每一者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷氧基、烷氧基、鹵素、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，且其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及磺醯基； R^2 係選自由 H 及烷基組成之群； R^3 係選自由 H 、烷基及鹵素組成之群； R^4 及 R^5 係各自獨立地選自由以下組成之群：鹵素、 H 、烷氧基、烷胺基、胺基、烷基、鹵烷基及 CN ； R^6 及 R^7 係各自獨立地選自由鹵素、 H 及烷基組成之群； R^{13} 係選自由以下組成之群： H 、烷基、環烷基、烷氧基烷基、環烷氧基烷基、胺基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷基，其中芳基及雜芳基中之每一者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷氧基、烷氧基、鹵素、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，且其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及磺醯基； A 係選自由以下組成之群：經取代之5員雜芳基、經取代之6員雜芳基、吡啶酮及經取代之芳基環； L^2 係選自由直接鍵及烷基組成之群，其中烷基視情況經 $(E^{21})_p$ 取代； E^2 係選自由以下組成之群：羥基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、鹵素、磺醯基、

H、烷基、胺、醯胺、醯基、鹵烷氧基、鹵烷基及雜環基，其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基及氰基烷基；E²¹在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、氰基烷基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；且各p獨立地為0、1或2；其限制條件為化合物不為：



【0097】 在一些實施例中，化合物由式I-A表示：



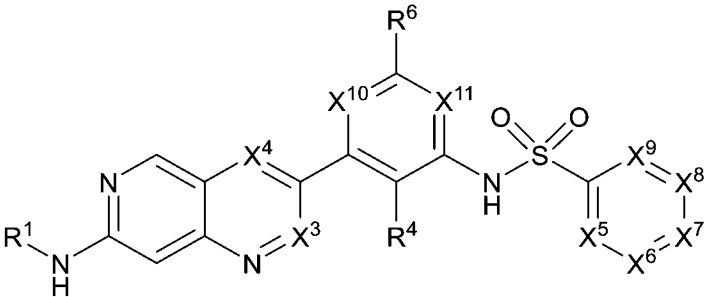
式I-A

或者其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、立體異構體或者互變異構體，其中：X³係選自由以下組成之群：CH、C-O-L²-E²、C-L²-E²及C-N(R²)-L²-E²；X⁵係選自由CR⁸及N組成之群；X⁶係選自由CR⁹及N組成之群；X⁷係選自由CR¹⁰及N組成之群；X⁸係選自由CR¹¹及N組成之群；X⁹係選自由CR⁸及N組成之群，其限制條件為X⁵、X⁶、X⁷、X⁸及X⁹中不超過三者為N；X¹⁰係選自由CR⁵及N組成之群；X¹¹係選自由CR⁷及N組成之群；R¹係選自由以下組成之群：H、烷基、(C=O)R¹³、環烷基、烷氧基烷基、環烷氧基烷基、胺基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷基，其中芳基及雜芳基中之每一者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷氧基、烷氧基、鹵素、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、羥基、羥烷基、氰

基、氰基烷基及雜環基，且其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及磺醯基； R^2 係選自由H及烷基組成之群； R^3 係選自由H、烷基及鹵素組成之群； R^4 及 R^5 係各自獨立地選自由以下組成之群：鹵素、H、烷氧基、烷胺基、胺基、烷基、鹵烷基及CN； R^6 及 R^7 係各自獨立地選自由鹵素、H及烷基組成之群； R^8 係選自由以下組成之群：烷氧基、烷胺基、環烷氧基、環烷胺基、鹵素、H、烷基、鹵烷氧基、鹵烷基、醯胺、烷氧羰基、羥烷基、羥基及CN； R^9 、 R^{10} 及 R^{11} 係各自獨立地選自由以下組成之群：羥烷基、羥環烷基、烷氧基烷基、烷氧基環烷基、胺基、胺基烷基、胺基環烷基、胺基羰基、醯基胺基、鹵素、氰基、烷氧基、烷胺基、H、氰基烷基、烷基、環烷基、環烷氧基、環烷胺基、鹵烷基、雜環基、烷氧羰基及雜環基烷基； R^{13} 係選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基烷基、環烷氧基烷基、胺基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷基，其中芳基及雜芳基中之每一者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷氧基、烷氧基、鹵素、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，且其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及磺醯基； L^2 係選自由直接鍵及 C_1 - C_6 烷基組成之群，其中 C_1 - C_6 烷基視情況經 $(E^{21})_p$ 取代； E^2 係選自由以下組成之群：羥基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、鹵素、磺醯基、H、烷基、胺、醯胺、醯基、鹵烷氧基、鹵烷基及雜環基，其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、

側氧基、氰基及氰基烷基；E²¹在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、氰基烷基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；且各p獨立地為0、1或2。

【0098】 在一些實施例中，化合物由式I-B表示：

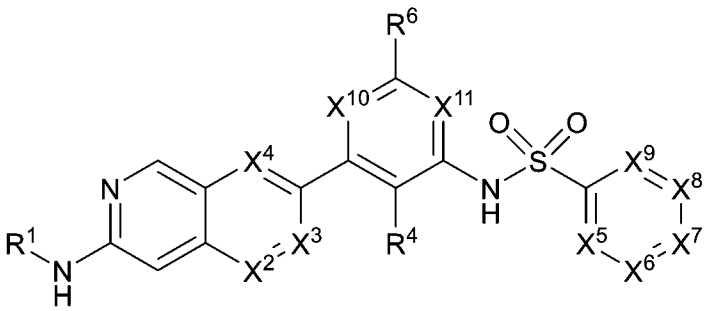


式I-B

或者其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、立體異構體或者互變異構體，其中：X³係選自由以下組成之群：CH、C-O-L²-E²、C-L²-E²及C-N(R²)-L²-E²；X⁴係選自由CR³及N組成之群；X⁵係選自由CR⁸及N組成之群；X⁶係選自由CR⁹及N組成之群；X⁷係選自由CR¹⁰及N組成之群；X⁸係選自由CR¹¹及N組成之群；X⁹係選自由CR⁸及N組成之群，其限制條件為X⁵、X⁶、X⁷、X⁸及X⁹中不超過三者為N；X¹⁰係選自由CR⁵及N組成之群；X¹¹係選自由CR⁷及N組成之群；R¹係選自由以下組成之群：H、烷基、(C=O)R¹³、環烷基、烷氧基烷基、環烷氧基烷基、胺基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷基，其中芳基及雜芳基中之每一者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷氧基、烷氧基、鹵素、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，且其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及磺醯基；R²係選自由H及烷基組成之群；R³係選自由H、烷基及鹵素組成之群；R⁴及R⁵係各自獨立地選自由以下組成之群：

鹵素、H、烷氧基、烷胺基、胺基、烷基、鹵烷基及CN；R⁶及R⁷係各自獨立地選自由鹵素、H及烷基組成之群；R⁸係選自由以下組成之群：烷氧基、烷胺基、環烷氧基、環烷胺基、鹵素、H、烷基、鹵烷氧基、鹵烷基、醯胺、烷氧羰基、羥烷基、羥基及CN；R⁹、R¹⁰及R¹¹係各自獨立地選自由以下組成之群：羥烷基、羥環烷基、烷氧基烷基、烷氧基環烷基、胺基、胺基烷基、胺基環烷基、胺基羰基、醯胺基、鹵素、氰基、烷氧基、烷胺基、H、氰基烷基、烷基、環烷基、環烷氧基、環烷胺基、鹵烷基、雜環基、烷氧羰基及雜環基烷基；R¹³係選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基烷基、環烷氧基烷基、胺基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷基，其中芳基及雜芳基中之每一者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷氧基、烷氧基、鹵素、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，且其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及磺醯基；L²係選自由直接鍵及C₁-C₆烷基組成之群，其中C₁-C₆烷基視情況經(E²¹)_p取代；E²係選自由以下組成之群：羥基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、鹵素、磺醯基、H、烷基、胺、醯胺、醯基、鹵烷氧基、鹵烷基及雜環基，其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基及氰基烷基；E²¹在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、氰基烷基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；且各p獨立地為0、1或2。

【0099】 在一些實施例中，化合物由式I-C表示：



式I-C

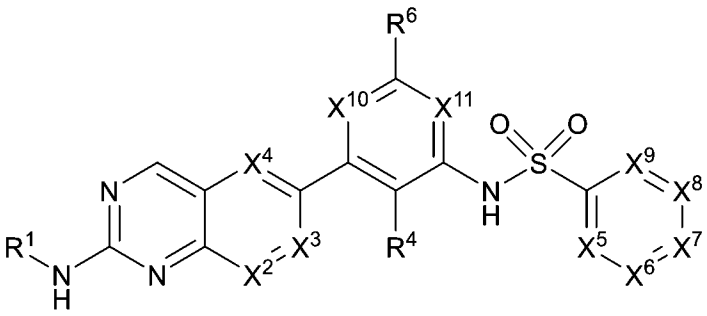
或者其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、立體異構體或者互變異構體，

其中：

X²及X³各自獨立地選自由以下組成之群：N、CH、C-O-L²-E²、C-L²-E²及C-N(R²)-L²-E²，其限制條件為X²係選自由CH及N組成之群，且X³係選自由以下組成之群：CH、C-O-L²-E²、C-L²-E²及C-N(R²)-L²-E²；其限制條件為X²係選自由以下組成之群：CH、C-O-L²-E²、C-L²-E²及C-N(R²)-L²-E²及X³係選自由CH及N組成之群；X⁴係選自由CR³及N組成之群；X⁵係選自由CR⁸及N組成之群；X⁶係選自由CR⁹及N組成之群；X⁷係選自由CR¹⁰及N組成之群；X⁸係選自由CR¹¹及N組成之群；X⁹係選自由CR⁸及N組成之群，其限制條件為X⁵、X⁶、X⁷、X⁸及X⁹中不超過三者為N；X¹⁰係選自由CR⁵及N組成之群；X¹¹係選自由CR⁷及N組成之群；R¹係選自由以下組成之群：H、烷基、(C=O)R¹³、環烷基、烷氧基烷基、環烷氧基烷基、胺基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷基，其中芳基及雜芳基中之每一者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷氧基、烷氧基、鹵素、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，且其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及磺醯基；R²係選自由H及烷基組成之群；R³係選自由H、烷基及鹵素組成之群；R⁴及R⁵係各自獨立地選自

由以下組成之群：鹵素、H、烷氧基、烷胺基、胺基、烷基、鹵烷基及CN；R⁶及R⁷係各自獨立地選自由鹵素、H及烷基組成之群；R⁸係選自由以下組成之群：烷氧基、烷胺基、環烷氧基、環烷胺基、鹵素、H、烷基、鹵烷氧基、鹵烷基、醯胺、烷氧羰基、羧烷基、羧基及CN；R⁹、R¹⁰及R¹¹係各自獨立地選自由以下組成之群：羧烷基、羧環烷基、烷氧基烷基、烷氧基環烷基、胺基、胺基烷基、胺基環烷基、胺基羰基、醯胺基、鹵素、氰基、烷氧基、烷胺基、H、氰基烷基、烷基、環烷基、環烷氧基、環烷胺基、鹵烷基、雜環基、烷氧羰基及雜環基烷基；R¹³係選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基烷基、環烷氧基烷基、胺基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷基，其中芳基及雜芳基中之每一者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷氧基、烷氧基、鹵素、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、羧基、羧烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，且其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羧基、羧烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及磺醯基；L²係選自由直接鍵及C₁-C₆烷基組成之群，其中C₁-C₆烷基視情況經(E²¹)_p取代；E²係選自由以下組成之群：羧基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、鹵素、磺醯基、H、烷基、胺、醯胺、醯基、鹵烷氧基、鹵烷基及雜環基，其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羧基、羧烷基、側氧基、氰基及氰基烷基；E²¹在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、氰基烷基、鹵烷氧基、鹵烷基、羧基、羧烷基及鹵素；且各p獨立地為0、1或2。

【0100】 在一些實施例中，化合物由式I-D表示：



式I-D

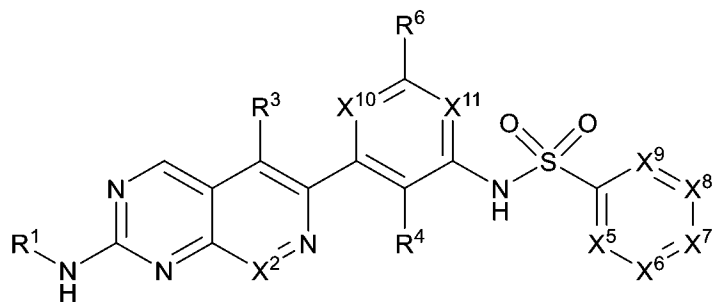
或者其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、立體異構體或者互變異構體，

其中：

X²及X³各自獨立地選自由以下組成之群：N、CH、C-O-L²-E²、C-L²-E²及C-N(R²)-L²-E²，其限制條件為X²係選自由CH及N組成之群，且X³係選自由以下組成之群：CH、C-O-L²-E²、C-L²-E²及C-N(R²)-L²-E²；其限制條件為X²係選自由以下組成之群：CH、C-O-L²-E²、C-L²-E²及C-N(R²)-L²-E²及X³係選自由CH及N組成之群；X⁴係選自由CR³及N組成之群；X⁵係選自由CR⁸及N組成之群；X⁶係選自由CR⁹及N組成之群；X⁷係選自由CR¹⁰及N組成之群；X⁸係選自由CR¹¹及N組成之群；X⁹係選自由CR⁸及N組成之群，其限制條件為X⁵、X⁶、X⁷、X⁸及X⁹中不超過三者為N；X¹⁰係選自由CR⁵及N組成之群；X¹¹係選自由CR⁷及N組成之群；R¹係選自由以下組成之群：H、烷基、(C=O)R¹³、環烷基、烷氧基烷基、環烷氧基烷基、胺基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷基，其中芳基及雜芳基中之每一者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷氧基、烷氧基、鹵素、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，且其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及磺醯基；R²係選自由H及烷基組成之群；R³係選自由H、烷基及鹵素組成之群；R⁴及R⁵係各自獨立地選自

由以下組成之群：鹵素、H、烷氧基、烷胺基、胺基、烷基、鹵烷基及CN；R⁶及R⁷係各自獨立地選自由以下組成之群：鹵素、H及烷基；R⁸係選自由以下組成之群：烷氧基、烷胺基、環烷氧基、環烷胺基、鹵素、H、烷基、鹵烷氧基、鹵烷基、醯胺、烷氧羰基、羥烷基、羥基及CN；R⁹、R¹⁰及R¹¹各自獨立地選自由以下組成之群：羥烷基、羥環烷基、烷氧基烷基、烷氧基環烷基、胺基、胺基烷基、胺基環烷基、胺基羰基、醯基胺基、鹵素、氰基、烷氧基、烷胺基、H、氰基烷基、烷基、環烷基、環烷氧基、環烷胺基、鹵烷基、雜環基、烷氧羰基及雜環基烷基；R¹³係選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基烷基、環烷氧基烷基、胺基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷基，其中芳基及雜芳基中之每一者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷氧基、烷氧基、鹵素、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，且其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及磺醯基；L²係選自由直接鍵及C₁-C₆烷基組成之群，其中C₁-C₆烷基視情況經(E²¹)_p取代；E²係選自由以下組成之群：羥基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、鹵素、磺醯基、H、烷基、胺、醯胺、醯基、鹵烷氧基、鹵烷基及雜環基，其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基及氰基烷基；E²¹在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、氰基烷基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；且各p獨立地為0、1或2。

【0101】 在一些實施例中，化合物由式I-E表示：



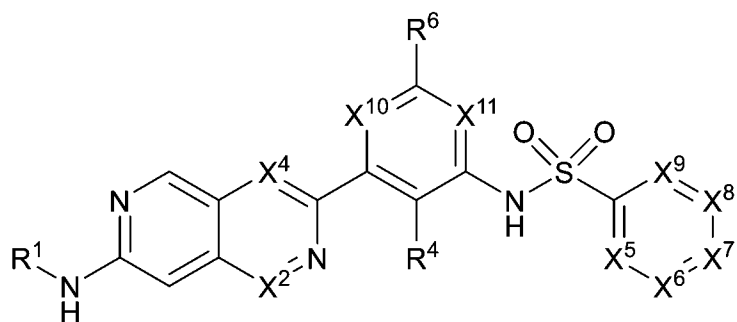
式I-E

或者其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、立體異構體或者互變異構體，其中：

X²係選自由以下組成之群：CH、C-O-L²-E²、C-L²-E²及C-N(R²)-L²-E²；X⁵係選自由CR⁸及N組成之群；X⁶係選自由CR⁹及N組成之群；X⁷係選自由CR¹⁰及N組成之群；X⁸係選自由CR¹¹及N組成之群；X⁹係選自由CR⁸及N組成之群，其限制條件為X⁵、X⁶、X⁷、X⁸及X⁹中不超過三者為N；X¹⁰係選自由CR⁵及N組成之群；X¹¹係選自由CR⁷及N組成之群；R¹係選自由以下組成之群：H、烷基、(C=O)R¹³、環烷基、烷氧基烷基、環烷氧基烷基、胺基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷基，其中芳基及雜芳基中之每一者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷氧基、烷氧基、鹵素、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，且其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及磺醯基；R²係選自由H及烷基組成之群；R³係選自由以下組成之群：H、烷基及鹵素；R⁴及R⁵係各自獨立地選自由以下組成之群：鹵素、H、烷氧基、烷胺基、胺基、烷基、鹵烷基及CN；R⁶及R⁷係各自獨立地選自由鹵素、H及烷基組成之群；R⁸係選自由以下組成之群：烷氧基、烷胺基、環烷氧基、環烷胺基、鹵素、H、烷基、鹵烷氧基、鹵烷基、醯胺、烷氧羰基、羥烷基、羥基及CN；

R^9 、 R^{10} 及 R^{11} 係各自獨立地選自由以下組成之群：羥烷基、羥環烷基、烷氧基烷基、烷氧基環烷基、胺基、胺基烷基、胺基環烷基、胺基羰基、醯胺基、鹵素、氰基、烷氧基、烷胺基、H、氰基烷基、烷基、環烷基、環烷氧基、環烷胺基、鹵烷基、雜環基、烷氧羰基及雜環基烷基； R^{13} 係選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基烷基、環烷氧基烷基、胺基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷基，其中芳基及雜芳基中之每一者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷氧基、烷氧基、鹵素、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，且其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及磺醯基； L^2 係選自由直接鍵及 C_1 - C_6 烷基組成之群，其中 C_1 - C_6 烷基視情況經 $(E^{21})_p$ 取代； E^2 係選自由以下組成之群：羥基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、鹵素、磺醯基、H、烷基、胺、醯胺、醯基、鹵烷氧基、鹵烷基及雜環基，其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基及氰基烷基； E^{21} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、氰基烷基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；且各 p 獨立地為0、1或2。

【0102】 在一些實施例中，化合物由式I-F表示：



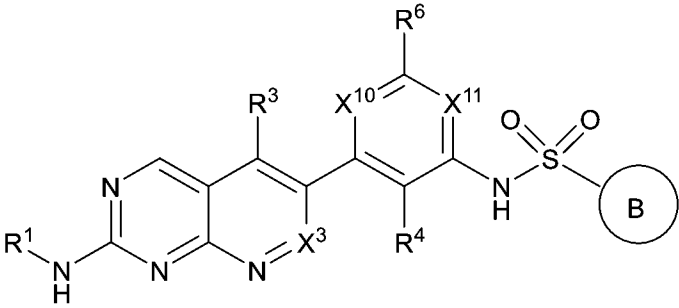
式I-F

或者其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、立體異構體或者互變異構體，
其中：

X²係選自由以下組成之群：CH、C-O-L²-E²、C-L²-E²及C-N(R²)-L²-E²；X⁴係選自由CR³及N組成之群；X⁵係選自由CR⁸及N組成之群；X⁶係選自由CR⁹及N組成之群；X⁷係選自由CR¹⁰及N組成之群；X⁸係選自由CR¹¹及N組成之群；X⁹係選自由CR⁸及N組成之群，其限制條件為X⁵、X⁶、X⁷、X⁸及X⁹中不超過三者為N；X¹⁰係選自由CR⁵及N組成之群；X¹¹係選自由CR⁷及N組成之群；R¹係選自由以下組成之群：H、烷基、(C=O)R¹³、環烷基、烷氧基烷基、環烷氧基烷基、胺基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷基，其中芳基及雜芳基中之每一者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷氧基、烷氧基、鹵素、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，且其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及磺醯基；R²係選自由H及烷基組成之群；R³係選自由以下組成之群：H、烷基及鹵素；R⁴及R⁵係各自獨立地選自由以下組成之群：鹵素、H、烷氧基、烷胺基、胺基、烷基、鹵烷基及CN；R⁶及R⁷係各自獨立地選自由鹵素、H及烷基組成之群；R⁸係選自由以下組成之群：烷氧基、

烷基、環烷基、環烷氧基、環烷胺基、鹵素、H、烷基、鹵烷基、鹵烷基、醯胺、
烷氧羰基、羥烷基、羥基及CN； R^9 、 R^{10} 及 R^{11} 係各自獨立地選自由以下組成之
群：羥烷基、羥環烷基、烷氧基烷基、烷氧基環烷基、胺基、胺基烷基、胺基
環烷基、胺基羰基、醯胺基、鹵素、氰基、烷氧基、烷胺基、H、氰基烷基、
烷基、環烷基、環烷氧基、環烷胺基、鹵烷基、雜環基、烷氧羰基及雜環基烷
基； R^{13} 係選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基烷基、環烷氧基烷
基、胺基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷基，其中芳基
及雜芳基中之每一者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取
代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵素、胺、醯胺、醯基、烷氧
基烷基、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，且其中雜環基視情況經一
或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、烷氧
基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷基、鹵素、羥基、羥烷
基、側氧基、氰基、氰基烷基及磺醯基； L^2 係選自由直接鍵及 C_1-C_6 烷基組成之
群，其中 C_1-C_6 烷基視情況經 $(E^{21})_p$ 取代； E^2 係選自由以下組成之群：羥基、烷
氧基、烷氧基烷基、氰基、鹵素、磺醯基、H、烷基、胺、醯胺、醯基、鹵烷
氧基、鹵烷基及雜環基，其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以
下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷基
、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基及氰基烷基； E^{21} 在每次出現時獨立地
選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、氰基烷基、鹵烷氧
基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；且各 p 獨立地為0、1或2。

【0103】 在一些實施例中，化合物由式I-G表示：



式I-G

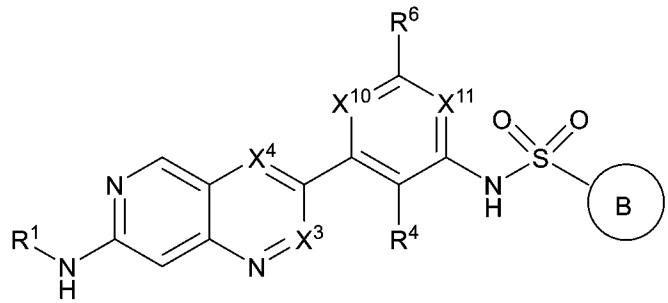
或者其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、立體異構體或者互變異構體，

其中：

X³係選自由以下組成之群：CH、C-O-L²-E²、C-L²-E²及C-N(R²)-L²-E²；X¹⁰係選自由CR⁵及N組成之群；X¹¹係選自由CR⁷及N組成之群；R¹係選自由以下組成之群：H、烷基、(C=O)R¹³、環烷基、烷氧基烷基、環烷氧基烷基、胺基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷基，其中芳基及雜芳基中之每一者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷氧基、烷氧基、鹵素、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，且其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及磺醯基；R²係選自由H及烷基組成之群；R³係選自由以下組成之群：H、烷基及鹵素；R⁴及R⁵係各自獨立地選自由以下組成之群：鹵素、H、烷氧基、烷胺基、胺基、烷基、鹵烷基及CN；R⁶及R⁷係各自獨立地選自由鹵素、H及烷基組成之群；R¹²個別且獨立地選自由以下組成之群：羥烷基、羥環烷基、烷氧基烷基、烷氧基環烷基、胺基、胺基烷基、胺基環烷基、胺基羰基、醯胺基、鹵素、氰基、鹵烷基、烷氧基、烷胺基、H、氰基烷基、烷基、環烷基、環烷氧基、環烷胺基、雜環基及雜環基烷基；R¹³係選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基烷基、環烷氧基烷基、胺基烷基、雜環

基、雜環基烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷基，其中芳基及雜芳基中之每一者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷氧基、烷氧基、鹵素、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，且其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及磺醯基；B係選自由五員雜芳基、六員雜芳基及吡啶酮組成之群，其中該五員或六員雜芳基環或該吡啶酮視情況在各可取代位置經 R^{12} 取代； L^2 係選自由直接鍵及 C_1 - C_6 烷基組成之群，其中 C_1 - C_6 烷基視情況經 $(E^{21})_p$ 取代； E^2 係選自由以下組成之群：羥基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、鹵素、磺醯基、H、烷基、胺、醯胺、醯基、鹵烷氧基、鹵烷基及雜環基，其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基及氰基烷基； E^{21} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、氰基烷基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；且各p獨立地為0、1或2。

【0104】 在一些實施例中，化合物由式I-H表示：



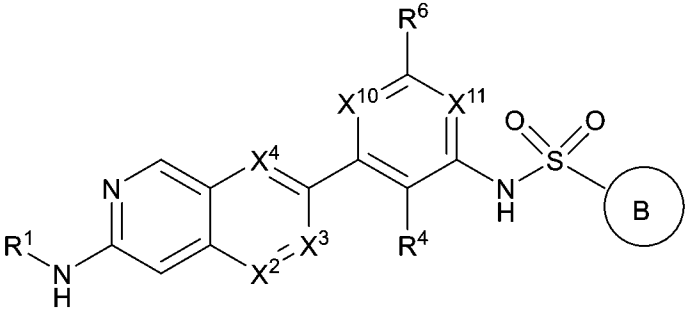
式I-H

或者其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、立體異構體或者互變異構體，其中：

X^3 係選自由以下組成之群： CH 、 $C-O-L^2-E^2$ 、 $C-L^2-E^2$ 及 $C-N(R^2)-L^2-E^2$ ； X^4 係選自由 CR^3 及 N 組成之群； X^{10} 係選自由 CR^5 及 N 組成之群； X^{11} 係選自由 CR^7 及 N 組成之群； R^1 係選自由以下組成之群： H 、烷基、 $(C=O)R^{13}$ 、環烷基、烷氧基烷基、環烷氧基烷基、胺基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷基，其中芳基及雜芳基中之每一者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷氧基、烷氧基、鹵素、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，且其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及磺醯基； R^2 係選自由 H 及烷基組成之群； R^3 係選自由以下組成之群： H 、烷基及鹵素； R^4 及 R^5 係各自獨立地選自由以下組成之群：鹵素、 H 、烷氧基、烷胺基、胺基、烷基、鹵烷基及 CN ； R^6 及 R^7 係各自獨立地選自由鹵素、 H 及烷基組成之群； R^{12} 個別且獨立地選自由以下組成之群：羥烷基、羥環烷基、烷氧基烷基、烷氧基環烷基、胺基、胺基烷基、胺基環烷基、胺基羰基、醯胺基、鹵素、氰基、鹵烷基、烷氧基、烷胺基、 H 、氰基烷基、烷基、環烷基、環烷氧基、環烷胺基、雜環基及雜環基烷基； R^{13} 係選自由以下組成之群： H 、烷基、環烷基、烷氧基烷基、環烷氧基烷基、胺基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷基，其中芳基及雜芳基中之每一者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷氧基、烷氧基、鹵素、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，且其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及磺醯基； B 係選自由五員雜芳基、六員雜

芳基及吡啶酮組成之群，其中該五員或六員雜芳基環或吡啶酮視情況在各可取代位置經 R^{12} 取代； L^2 係選自由直接鍵及 C_1 - C_6 烷基組成之群，其中 C_1 - C_6 烷基視情況經 $(E^{21})_p$ 取代； E^2 係選自由以下組成之群：羥基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、鹵素、磺醯基、H、烷基、胺、醯胺、醯基、鹵烷氧基、鹵烷基及雜環基，其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基及氰基烷基； E^{21} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、氰基烷基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；且各 p 獨立地為0、1或2。

【0105】 在一些實施例中，化合物由式I-J表示：



式I-J

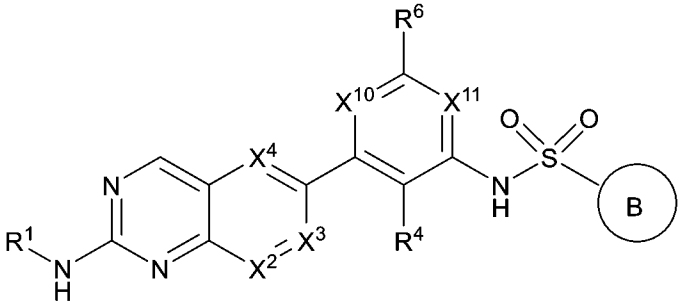
或者其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、立體異構體或者互變異構體，其中：

X^2 及 X^3 各自獨立地選自由以下組成之群：N、CH、 $C-O-L^2-E^2$ 、 $C-L^2-E^2$ 及 $C-N(R^2)-L^2-E^2$ ，其限制條件為 X^2 係選自由CH及N組成之群，且 X^3 係選自由以下組成之群：CH、 $C-O-L^2-E^2$ 、 $C-L^2-E^2$ 及 $C-N(R^2)-L^2-E^2$ ；其限制條件為 X^2 係選自由以下組成之群：CH、 $C-O-L^2-E^2$ 、 $C-L^2-E^2$ 及 $C-N(R^2)-L^2-E^2$ 及 X^3 係選自由CH及N組成之群； X^4 係選自由 CR^3 及N組成之群； X^{10} 係選自由 CR^5 及N組成之群； X^{11} 係選自由 CR^7 及N組成之群； R^1 係選自由以下組成之群：H、烷基、 $(C=O)R^{13}$ 、環烷基、烷氧基烷基、環烷氧基烷基、胺基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳

基、雜芳基及雜芳基烷基，其中芳基及雜芳基中之每一者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷氧基、烷氧基、鹵素、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，且其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及磺醯基； R^2 係選自由H及烷基組成之群； R^3 係選自由H、烷基及鹵素組成之群； R^4 及 R^5 係各自獨立地選自由以下組成之群：鹵素、H、烷氧基、烷胺基、胺基、烷基、鹵烷基及CN； R^6 及 R^7 係各自獨立地選自由鹵素、H及烷基組成之群； R^{12} 個別且獨立地選自由以下組成之群：羥烷基、羥環烷基、烷氧基烷基、烷氧基環烷基、胺基、胺基烷基、胺基環烷基、胺基羰基、醯胺基、鹵素、氰基、鹵烷基、烷氧基、烷胺基、H、氰基烷基、烷基、環烷基、雜環基及雜環基烷基； R^{13} 係選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、環烷氧基、環烷胺基、烷氧基烷基、環烷氧基烷基、胺基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷基，其中芳基及雜芳基中之每一者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷氧基、烷氧基、鹵素、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，且其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及磺醯基；B係選自由五員雜芳基、六員雜芳基及吡啶酮組成之群，其中該五員或六員雜芳基環或該吡啶酮視情況在各可取代位置經 R^{12} 取代； L^2 係選自由直接鍵及 C_1 - C_6 烷基組成之群，其中 C_1 - C_6 烷基視情況經 $(E^{21})_p$ 取代； E^2 係選自由以下組成之群：羥基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、鹵素、磺醯基、H、烷基、胺、醯胺、醯基、鹵烷氧

基、鹵烷基及雜環基，其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基及氰基烷基；E²¹在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、氰基烷基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；且各p獨立地為0、1或2。

【0106】 在一些實施例中，化合物由式I-K表示：



式I-K

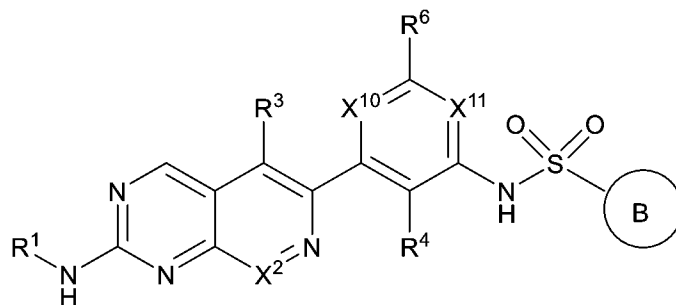
或者其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、立體異構體或者互變異構體，其中：

X²及X³各自獨立地選自由以下組成之群：N、CH、C-O-L²-E²、C-L²-E²及C-N(R²)-L²-E²，其限制條件為X²係選自由CH及N組成之群，且X³係選自由以下組成之群：CH、C-O-L²-E²、C-L²-E²及C-N(R²)-L²-E²；其限制條件為X²係選自由以下組成之群：CH、C-O-L²-E²、C-L²-E²及C-N(R²)-L²-E²及X³係選自由CH及N組成之群；X⁴係選自由CR³及N組成之群；X¹⁰係選自由CR⁵及N組成之群；X¹¹係選自由CR⁷及N組成之群；R¹係選自由以下組成之群：H、烷基、(C=O)R¹³、環烷基、烷氧基烷基、環烷氧基烷基、胺基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷基，其中芳基及雜芳基中之每一者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷氧基、烷氧基、鹵素、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，且其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群

的取代基取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及磺醯基； R^2 係選自由H及烷基組成之群； R^3 係選自由H、烷基及鹵素組成之群； R^4 及 R^5 係各自獨立地選自由以下組成之群：鹵素、H、烷氧基、烷胺基、胺基、烷基、鹵烷基及CN； R^6 及 R^7 係各自獨立地選自由鹵素、H及烷基組成之群； R^{12} 個別且獨立地選自由以下組成之群：羥烷基、羥環烷基、烷氧基烷基、烷氧基環烷基、胺基、胺基烷基、胺基環烷基、胺基羰基、醯胺基、鹵素、氰基、鹵烷基、烷氧基、烷胺基、H、氰基烷基、烷基、環烷基、環烷氧基、環烷胺基、雜環基及雜環基烷基； R^{13} 係選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基烷基、環烷氧基烷基、胺基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷基，其中芳基及雜芳基中之每一者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷氧基、烷氧基、鹵素、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，且其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及磺醯基；B係選自由五員雜芳基、六員雜芳基及吡啶酮組成之群，其中該五員或六員雜芳基環或該吡啶酮視情況在各可取代位置經 R^{12} 取代； L^2 係選自由直接鍵及 C_1 - C_6 烷基組成之群，其中 C_1 - C_6 烷基視情況經 $(E^{21})_p$ 取代； E^2 係選自由以下組成之群：羥基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、鹵素、磺醯基、H、烷基、胺、醯胺、醯基、鹵烷氧基、鹵烷基及雜環基，其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基及氰基烷基； E^{21} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、氰基烷基、鹵烷氧

基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；且各p獨立地為0、1或2。

【0107】 在一些實施例中，化合物由式I-L表示：



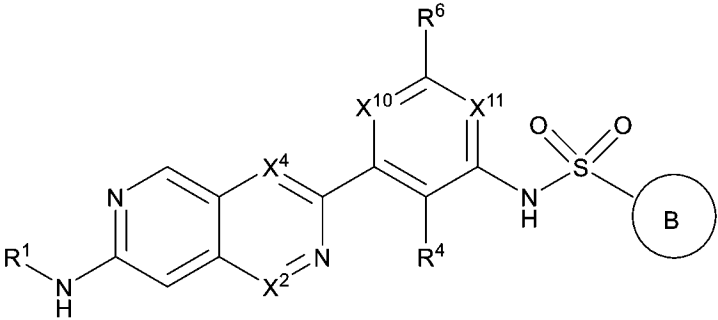
式I-L

或者其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、立體異構體或者互變異構體，其中：

X^2 係選自由以下組成之群：CH、C-O- L^2 - E^2 、C- L^2 - E^2 及C-N(R^2)- L^2 - E^2 ； X^{10} 係選自由CR⁵及N組成之群； X^{11} 係選自由CR⁷及N組成之群； R^1 係選自由以下組成之群：H、烷基、(C=O)R¹³、環烷基、烷氧基烷基、環烷氧基烷基、胺基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷基，其中芳基及雜芳基中之每一者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷氧基、烷氧基、鹵素、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，且其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及磺醯基； R^2 係選自由H及烷基組成之群； R^3 係選自由H、烷基及鹵素組成之群； R^4 及 R^5 係各自獨立地選自由以下組成之群：鹵素、H、烷氧基、烷胺基、胺基、烷基、鹵烷基及CN； R^6 及 R^7 係各自獨立地選自由鹵素、H及烷基組成之群； R^{12} 個別且獨立地選自由以下組成之群：羥烷基、羥環烷基、烷氧基烷基、烷氧基環烷基、胺基、胺基烷基、胺基環烷基、胺基羰基、醯胺基、鹵素、氰基、鹵烷基、烷氧基、烷胺基、H、氰基烷基、烷基、

環烷基、雜環基及雜環基烷基； R^{13} 係選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、環烷氧基、環烷胺基、烷氧基烷基、環烷氧基烷基、胺基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷基，其中芳基及雜芳基中之每一者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷氧基、烷氧基、鹵素、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，且其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及磺醯基；B係選自由五員雜芳基、六員雜芳基及吡啶酮組成之群，其中該五員或六員雜芳基環或該吡啶酮視情況在各可取代位置經 R^{12} 取代； L^2 係選自由直接鍵及 C_1 - C_6 烷基組成之群，其中 C_1 - C_6 烷基視情況經 $(E^{21})_p$ 取代； E^2 係選自由以下組成之群：羥基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、鹵素、磺醯基、H、烷基、胺、醯胺、醯基、鹵烷氧基、鹵烷基及雜環基，其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基及氰基烷基； E^{21} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、氰基烷基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；且各p獨立地為0、1或2。

【0108】 在一些實施例中，化合物由式I-M表示：



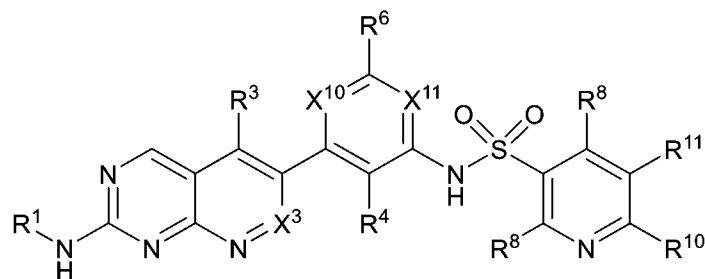
式I-M

或者其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、立體異構體或者互變異構體，其中：

X²係選自由以下組成之群：CH、C-O-L²-E²、C-L²-E²及C-N(R²)-L²-E²；X⁴係選自由CR³及N組成之群；X¹⁰係選自由CR⁵及N組成之群；X¹¹係選自由CR⁷及N組成之群；R¹係選自由以下組成之群：H、烷基、(C=O)R¹³、環烷基、烷氧基烷基、環烷氧基烷基、胺基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷基，其中芳基及雜芳基中之每一者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷氧基、烷氧基、鹵素、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，且其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及磺醯基；R²係選自由H及烷基組成之群；R³係選自由H、烷基及鹵素組成之群；R⁴及R⁵係各自獨立地選自由以下組成之群：鹵素、H、烷氧基、烷胺基、胺基、烷基、鹵烷基及CN；R⁶及R⁷係各自獨立地選自由鹵素、H及烷基組成之群；R¹²個別且獨立地選自由以下組成之群：羥烷基、羥環烷基、烷氧基烷基、烷氧基環烷基、胺基、胺基烷基、胺基環烷基、胺基羰基、醯胺基、鹵素、氰基、鹵烷基、烷氧基、烷胺基、H、氰基烷基、烷基、環烷基、環烷氧基、環烷胺基、雜環基及雜環基烷基；R¹³係選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基烷基、環烷氧基烷基、胺基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷基，其中芳基及雜芳基中之每一者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷氧基、烷氧基、鹵素、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，且其中雜環基視情況經一

或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、鹵胺、胺、胺基烷基、鹵基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及磺鹵基；B係選自由五員雜芳基、六員雜芳基及吡啶酮組成之群，其中該五員或六員雜芳基環或吡啶酮視情況在各可取代位置經 R^{12} 取代； L^2 係選自由直接鍵及 C_1 - C_6 烷基組成之群，其中 C_1 - C_6 烷基視情況經 $(E^{21})_p$ 取代； E^2 係選自由以下組成之群：羥基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、鹵素、磺鹵基、H、烷基、胺、鹵胺、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基及雜環基，其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、鹵胺、胺、鹵基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基及氰基烷基； E^{21} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、氰基烷基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；且各p獨立地為0、1或2。

【0109】 在一些實施例中，化合物由式I-N表示：



式I-N

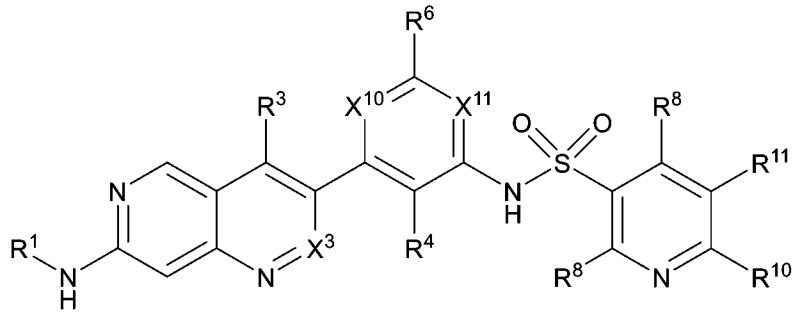
或者其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、立體異構體或者互變異構體，其中：

X^3 係選自由以下組成之群：CH、 $C-O-L^2-E^2$ 、 $C-L^2-E^2$ 及 $C-N(R^2)-L^2-E^2$ ； X^{10} 係選自由 CR^5 及N組成之群； X^{11} 係選自由 CR^7 及N組成之群； R^1 係選自由以下組成之群：H、烷基、 $(C=O)R^{13}$ 、環烷基、烷氧基烷基、環烷氧基烷基、胺基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷基，其中芳基及雜芳基中

之每一者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷氧基、烷氧基、鹵素、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，且其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及磺醯基；R²係選自由H及烷基組成之群；R³係選自由H、烷基及鹵素組成之群；R⁴及R⁵係各自獨立地選自由以下組成之群：鹵素、H、烷氧基、烷胺基、胺基、烷基、鹵烷基及CN；R⁶係選自由鹵素、H及烷基組成之群；R⁷係選自由H及F組成之群；R⁸係選自由以下組成之群：烷氧基、烷胺基、環烷氧基、環烷胺基、鹵素、H、烷基、鹵烷氧基、鹵烷基、醯胺、烷氧羰基、羥烷基、羥環烷基、羥基及CN；R¹⁰及R¹¹係各自獨立地選自由以下組成之群：羥烷基、羥環烷基、烷氧基烷基、烷氧基環烷基、胺基、胺基烷基、胺基環烷基、胺基羰基、醯胺基、鹵素、氰基、烷氧基、烷胺基、H、氰基烷基、烷基、環烷基、鹵烷基、環烷氧基、環烷胺基、雜環基、烷氧羰基及雜環基烷基；R¹³係選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基烷基、環烷氧基烷基、胺基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷基，其中芳基及雜芳基中之每一者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷氧基、烷氧基、鹵素、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，且其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及磺醯基；L²係選自由直接鍵及C₁-C₆烷基組成之群，其中C₁-C₆烷基視情況經(E²¹)_p取代；E²係選自由以下組成之群：羥基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、鹵素、磺醯基、H、烷基、胺、醯胺、醯

基、鹵烷基、鹵烷基及雜環基，其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基及氰基烷基； E^{21} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、氰基烷基、鹵烷基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；且各p獨立地為0、1或2。

【0110】 在一些實施例中，化合物由式I-O表示：



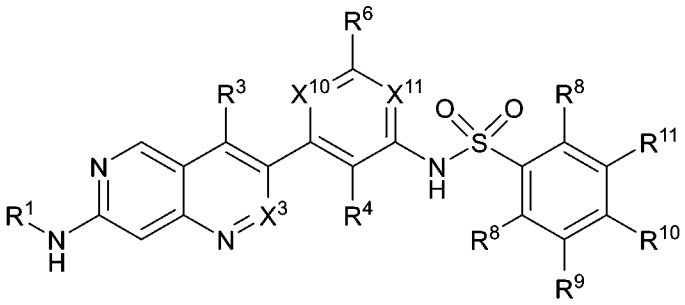
式I-O

或者其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、立體異構體或者互變異構體，其中：

X^3 係選自由以下組成之群：CH、C-O- L^2 - E^2 、C- L^2 - E^2 及C-N(R^2)- L^2 - E^2 ； X^{10} 係選自由CR⁵及N組成之群； X^{11} 係選自由CR⁷及N組成之群； R^1 係選自由以下組成之群：H、烷基、(C=O)R¹³、環烷基、烷氧基烷基、環烷氧基烷基、胺基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷基，其中芳基及雜芳基中之每一者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵素、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，且其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及磺醯基； R^2 係選自由H及烷基組成之群； R^3 係選自由H、烷基及鹵素組成之群； R^4 及 R^5 係各自獨立地選自由以下組成之群：鹵素、H、

烷氧基、烷胺基、胺基、烷基、鹵烷基及CN；R⁶係選自由鹵素、H及烷基組成之群；R⁷係選自由H及F組成之群；R⁸係選自由以下組成之群：烷氧基、烷胺基、環烷氧基、環烷胺基、鹵素、H、烷基、鹵烷氧基、鹵烷基、醯胺、烷氧羰基、羥烷基、羥環烷基、羥基及CN；R¹⁰及R¹¹係各自獨立地選自由以下組成之群：羥烷基、羥環烷基、烷氧基烷基、烷氧基環烷基、胺基、胺基烷基、胺基環烷基、胺基羰基、醯胺基、鹵素、氰基、烷氧基、烷胺基、H、氰基烷基、烷基、環烷基、鹵烷基、環烷氧基、環烷胺基、雜環基、烷氧羰基及雜環基烷基；R¹³係選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基烷基、環烷氧基烷基、胺基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷基，其中芳基及雜芳基中之每一者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷氧基、烷氧基、鹵素、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，且其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及磺醯基；L²係選自由直接鍵及C₁-C₆烷基組成之群，其中C₁-C₆烷基視情況經(E²¹)_p取代；E²係選自由以下組成之群：羥基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、鹵素、磺醯基、H、烷基、胺、醯胺、醯基、鹵烷氧基、鹵烷基及雜環基，其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基及氰基烷基；E²¹在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、氰基烷基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；且各p獨立地為0、1或2。

【0111】 在一些實施例中，化合物由式I-P表示：

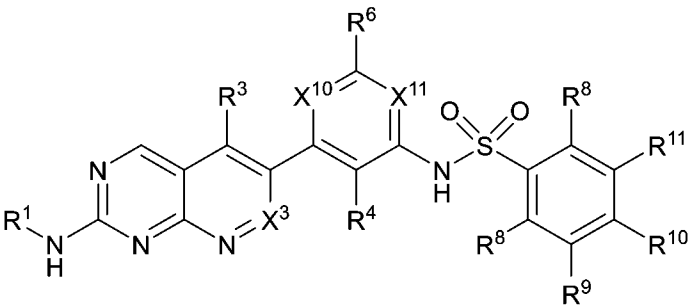


式I-P

或者其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、立體異構體或者互變異構體，其中：X³係選自由以下組成之群：CH、C-O-L²-E²、C-L²-E²及C-N(R²)-L²-E²；X¹⁰係選自由CR⁵及N組成之群；X¹¹係選自由CR⁷及N組成之群；R¹係選自由以下組成之群：H、烷基、(C=O)R¹³、環烷基、烷氧基烷基、環烷氧基烷基、胺基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷基，其中芳基及雜芳基中之每一者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷氧基、烷氧基、鹵素、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，且其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及磺醯基；R²係選自由H及烷基組成之群；R³係選自由H、烷基及鹵素組成之群；R⁴及R⁵係各自獨立地選自由以下組成之群：鹵素、H、烷氧基、烷胺基、胺基、烷基、鹵烷基及CN；R⁶係選自由鹵素、H及烷基組成之群；R⁷係選自由H及F組成之群；R⁸係選自由以下組成之群：烷氧基、烷胺基、環烷氧基、環烷胺基、鹵素、H、烷基、鹵烷氧基、鹵烷基、醯胺、烷氧羰基、羥烷基、羥環烷基、羥基及CN；R⁹、R¹⁰及R¹¹係各自獨立地選自由以下組成之群：羥烷基、羥環烷基、烷氧基烷基、烷氧基環烷基、胺基、胺基烷基、胺基環烷基、胺基羰基、醯胺基、鹵素、氰基、烷氧基、烷胺基、H、氰基烷基、烷基、環烷基、環烷氧基、環烷胺基、鹵烷基、雜環基、烷氧

羰基及雜環基烷基；R¹³係選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基烷基、環烷氧基烷基、胺基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷基，其中芳基及雜芳基中之每一者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷氧基、烷氧基、鹵素、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，且其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及磺醯基；L²係選自由直接鍵及C₁-C₆烷基組成之群，其中C₁-C₆烷基視情況經(E²¹)_p取代；E²係選自由以下組成之群：羥基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、鹵素、磺醯基、H、烷基、胺、醯胺、醯基、鹵烷氧基、鹵烷基及雜環基，其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基及氰基烷基；E²¹在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、氰基烷基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；且各p獨立地為0、1或2。

【0112】 在一些實施例中，化合物由式I-Q表示：



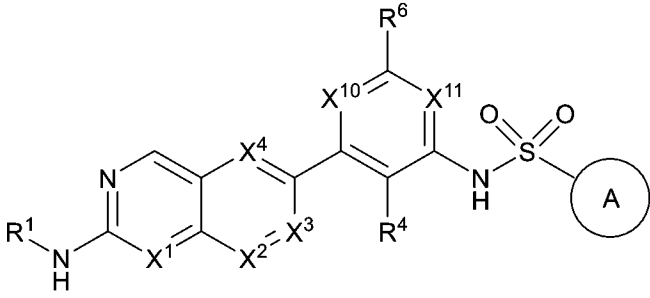
式I-Q

或者其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、立體異構體或者互變異構體，其中：

X^3 係選自由以下組成之群： CH 、 $C-O-L^2-E^2$ 、 $C-L^2-E^2$ 及 $C-N(R^2)-L^2-E^2$ ； X^{10} 係選自由 CR^5 及 N 組成之群； X^{11} 係選自由 CR^7 及 N 組成之群； R^1 係選自由以下組成之群： H 、烷基、 $(C=O)R^{13}$ 、環烷基、烷氧基烷基、環烷氧基烷基、胺基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷基，其中芳基及雜芳基中之每一者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷氧基、烷氧基、鹵素、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，且其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及磺醯基； R^2 係選自由 H 及烷基組成之群； R^3 係選自由 H 、烷基及鹵素組成之群； R^4 及 R^5 係各自獨立地選自由以下組成之群：鹵素、 H 、烷氧基、烷胺基、胺基、烷基、鹵烷基及 CN ； R^6 係選自由鹵素、 H 及烷基組成之群； R^7 係選自由 H 及 F 組成之群； R^8 係選自由以下組成之群：烷氧基、烷胺基、環烷氧基、環烷胺基、鹵素、 H 、烷基、鹵烷氧基、鹵烷基、醯胺、烷氧羰基、羥烷基、羥環烷基、羥基及 CN ； R^9, R^{10} 及 R^{11} 係各自獨立地選自由以下組成之群：羥烷基、羥環烷基、烷氧基烷基、烷氧基環烷基、胺基、胺基烷基、胺基環烷基、胺基羰基、醯胺基、鹵素、氰基、烷氧基、烷胺基、 H 、氰基烷基、烷基、環烷基、環烷氧基、環烷胺基、鹵烷基、雜環基、烷氧羰基及雜環基烷基； R^{13} 係選自由以下組成之群： H 、烷基、環烷基、烷氧基烷基、環烷氧基烷基、胺基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷基，其中芳基及雜芳基中之每一者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷氧基、烷氧基、鹵素、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，且其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、

烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及磺醯基； L^2 係選自由直接鍵及 C_1-C_6 烷基組成之群，其中 C_1-C_6 烷基視情況經 $(E^{21})_p$ 取代； E^2 係選自由以下組成之群：羥基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、鹵素、磺醯基、H、烷基、胺、醯胺、醯基、鹵烷氧基、鹵烷基及雜環基，其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基及氰基烷基； E^{21} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、氰基烷基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；且各 p 獨立地為0、1或2。

【0113】 在一些實施例中，化合物由式I表示：

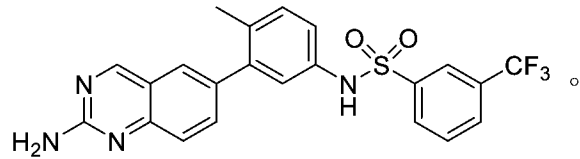


式I

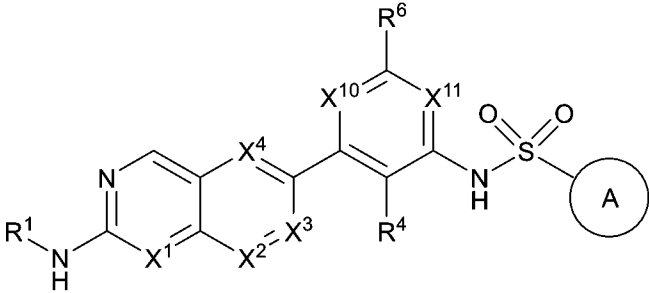
或者其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、立體異構體或者互變異構體，其中： X^1 係選自由CH及N組成之群； X^2 及 X^3 係各自獨立地選自由以下組成之群：N、CH、C-O- L^2 - E^2 、C- L^2 - E^2 及C-N(R^2)- L^2 - E^2 ，其限制條件為 X^2 係選自由CH及N組成之群，且 X^3 係選自由以下組成之群：CH、C-O- L^2 - E^2 、C- L^2 - E^2 及C-N(R^2)- L^2 - E^2 ；其限制條件為 X^2 係選自由以下組成之群：CH、C-O- L^2 - E^2 、C- L^2 - E^2 及C-N(R^2)- L^2 - E^2 且 X^3 係選自由CH及N組成之群； X^4 係選自由 CR^3 及N組成之群； X^4 係選自由 CR^3 及N組成之群； X^{10} 係選自由 CR^5 及N組成之群； X^{11} 係選自由 CR^7 及N組成之群； R^1 係選自由以下組成之群：H、烷基、(C=O) R^{13} 、烷氧基烷基、環烷氧基烷基、胺基烷基、雜環基烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷基，

其中芳基及雜芳基中之每一者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷氧基、烷氧基、鹵素、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，且其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及磺醯基；R²係選自由H及烷基組成之群；R³係選自由H、烷基及鹵素組成之群；R⁴及R⁵係各自獨立地選自由以下組成之群：鹵素、H、烷氧基、烷胺基、胺基、烷基、鹵烷基及CN；R⁶及R⁷係各自獨立地選自由鹵素、H及烷基組成之群；R¹³係選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基烷基、環烷氧基烷基、胺基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷基，其中芳基及雜芳基中之每一者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷氧基、烷氧基、鹵素、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，且其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及磺醯基；A係選自由以下組成之群：經取代之5員雜芳基、經取代之6員雜芳基、吡啶酮及經取代之芳基環；L²係選自由直接鍵及C₁-C₆烷基組成之群，其中C₁-C₆烷基視情況經(E²¹)_p取代；E²係選自由以下組成之群：羥基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、鹵素、磺醯基、H、烷基、胺、醯胺、醯基、鹵烷氧基、鹵烷基及雜環基，其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基及氰基烷基；E²¹在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、氰基烷基、鹵烷氧基、鹵烷基、

經基、經烷基及鹵素；且各p獨立地為0、1或2；其限制條件為化合物不為：



【0114】 在一些實施例中，化合物由式I表示：



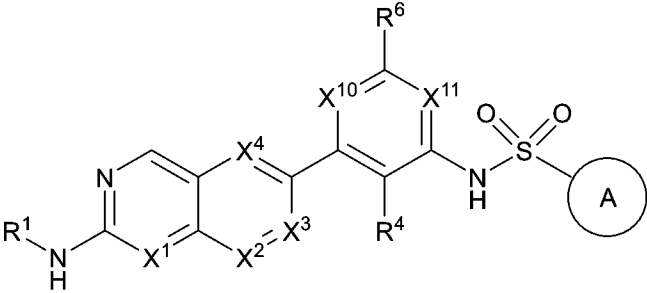
式I

或者其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、立體異構體或者互變異構體，其中：

X¹係選自由CH及N組成之群；X²係選自由以下組成之群：N、CH、C-O-L²-E²及C-L²-E²；X³為C-N(R²)-L²-E²；X⁴係選自由CR³及N組成之群；X¹⁰係選自由CR⁵及N組成之群；X¹¹係選自由CR⁷及N組成之群；R¹係選自由以下組成之群：H、烷基、(C=O)R¹³、環烷基、烷氧基烷基、環烷氧基烷基、胺基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷基，其中芳基及雜芳基中之每一者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷氧基、烷氧基、鹵素、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、經基、經烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，且其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、經基、經烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及磺醯基；R²係選自由H及烷基組成之群；R³係選自由H、烷基及鹵素組成之群；R⁴及R⁵係各自獨立地選自由以下組成之群：鹵素、H、烷氧基、烷胺基、胺基、烷基、鹵烷基及CN；R⁶及R⁷係各自獨立地選自由鹵素、H

及烷基組成之群； R^{13} 係選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基烷基、環烷氧基烷基、胺基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷基，其中芳基及雜芳基中之每一者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷氧基、烷氧基、鹵素、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，且其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及磺醯基；A係選自由以下組成之群：經取代之5員雜芳基、經取代之6員雜芳基、吡啶酮及經取代之芳基環； L^2 係選自由直接鍵及 C_1-C_6 烷基組成之群，其中 C_1-C_6 烷基視情況經 $(E^{21})_p$ 取代； E^2 係選自由以下組成之群：羥基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、鹵素、磺醯基、H、烷基、胺、醯胺、醯基、鹵烷氧基、鹵烷基及雜環基，其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基及氰基烷基； E^{21} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、氰基烷基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；且各p獨立地為0、1或2。

【0115】 在一個實施例中，本文描述一種由式I表示之化合物：



式I

或者其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、立體異構體或者互變異構體，

其中：

X^1 為CH； X^2 及 X^3 係各自獨立地選自由以下組成之群：N、CH、C-O- L^2 - E^2 、C- L^2 - E^2 及C-N(R^2)- L^2 - E^2 ，其限制條件為 X^2 係選自由CH及N組成之群，且 X^3 係選自由以下組成之群：CH、C-O- L^2 - E^2 、C- L^2 - E^2 及C-N(R^2)- L^2 - E^2 ；其限制條件為 X^2 係選自由以下組成之群：CH、C-O- L^2 - E^2 、C- L^2 - E^2 及C-N(R^2)- L^2 - E^2 且 X^3 係選自由CH及N組成之群； X^4 係選自由CR³及N組成之群； X^{10} 係選自由CR⁵及N組成之群； X^{11} 係選自由CR⁷及N組成之群； R^1 係選自由以下組成之群：H、烷基、(C=O)R¹³、環烷基、烷氧基烷基、環烷氧基烷基、胺基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷基，其中芳基及雜芳基中之每一者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷氧基、烷氧基、鹵素、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，且其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及磺醯基； R^2 係選自由H及烷基組成之群； R^3 係選自由H、烷基及鹵素組成之群； R^4 及 R^5 係各自獨立地選自由以下組成之群：鹵素、H、烷氧基、烷胺基、胺基、烷基、鹵烷基及CN； R^6 及 R^7 係各自獨立地選自由鹵素、H及烷基組成之群； R^{13} 係選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基烷基、環烷氧基烷基、胺基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷基，其中芳基及雜芳基中之每一者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷氧基、烷氧基、鹵素、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，且其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基

基、側氧基、氰基、氰基烷基及磺醯基；A係選自由以下組成之群：經取代之5員雜芳基、經取代之6員雜芳基、吡啶酮及經取代之芳基環；L²係選自由直接鍵及C₁-C₆烷基組成之群，其中C₁-C₆烷基視情況經(E²¹)_p取代；E²係選自由以下組成之群：羥基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、鹵素、磺醯基、H、烷基、胺、醯胺、醯基、鹵烷氧基、鹵烷基及雜環基，其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基及氰基烷基；E²¹在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、氰基烷基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；且各p獨立地為0、1或2。

【0116】 在一些實施例中，L²為直接鍵。在一些實施例中，L²為烷基。在一些實施例中，L²為C₁-C₆烷基，其中C₁-C₆烷基視情況經(E²¹)_p取代。

【0117】 在一些實施例中，X²為N且X³係選自由以下組成之群：CH、C-O-L²-E²、C-L²-E²及C-N(R²)-L²-E²。

【0118】 在一些實施例中，X²為CH且X³係選自由以下組成之群：N、C-O-L²-E²、C-L²-E²及C-N(R²)-L²-E²。

【0119】 在一些實施例中，X²係選自由以下組成之群：CH、C-O-L²-E²、C-L²-E²及C-N(R²)-L²-E²，且X³為N。

【0120】 在一些實施例中，X²係選自由以下組成之群：CH、C-O-L²-E²、C-L²-E²及C-N(R²)-L²-E²，且X³為CH。

【0121】 在一些實施例中，X²係選自由N及CH組成之群，且X³為C-N(R²)-L²-E²。

【0122】 在一些實施例中，X²為N且X³為C-N(R²)-L²-E²。

【0123】 在一些實施例中，X²為CH且X³為C-N(R²)-L²-E²。

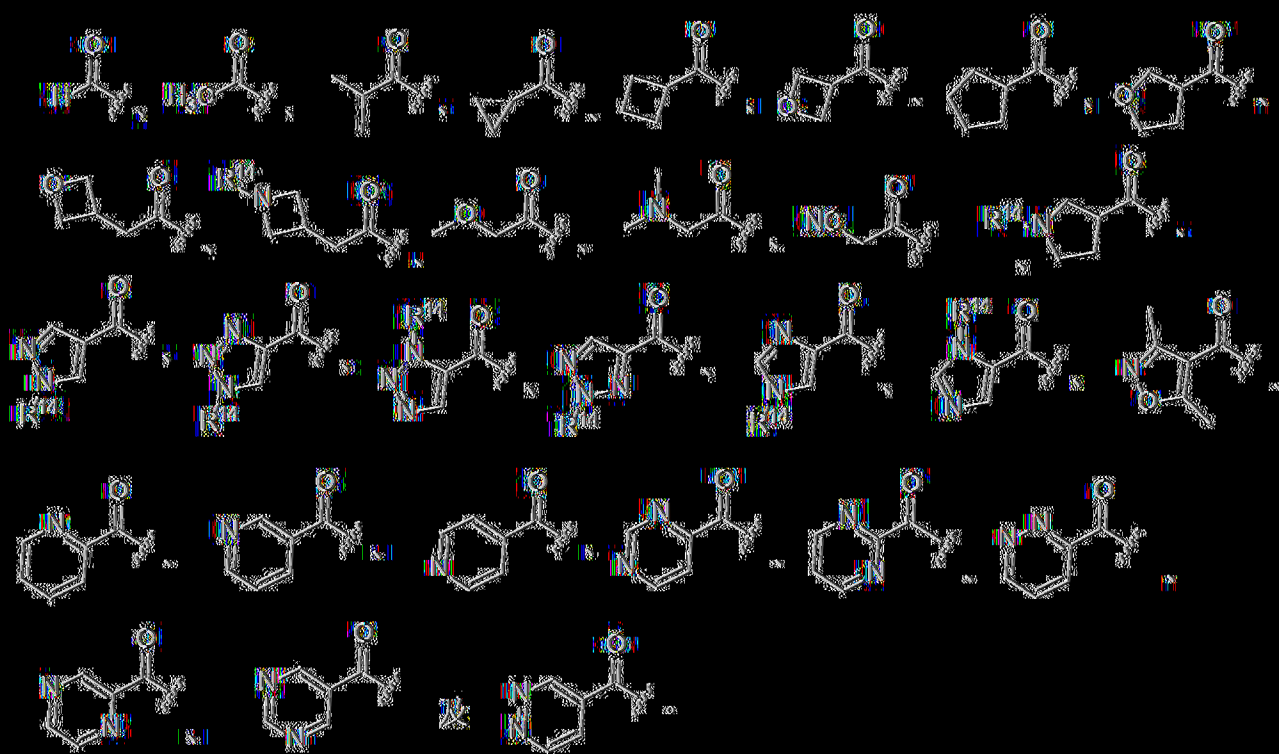
〔0135〕 在一些實施例中， R^1 係選自由芳基及雜芳基組成之群，其中芳基及雜芳基中之每一者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵素、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、羥基、羥烷基、氨基、氨基烷基及雜環基。

〔0136〕 在一些實施例中， R^1 係選自由以下組成之群：



〔0137〕 在一些實施例中， R^1 係選自由以下組成之群： $(C-O)R^{13}$ ，其中 R^{13} 係選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基烷基、環烷氧基烷基、胺基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷基，其中芳基及雜芳基中之每一者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵素、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、羥基、羥烷基、氨基、氨基烷基及雜環基，且其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氨基、氨基烷基及磺醯基。

〔0138〕 在一些實施例中， R^1 係選自由以下組成之群：

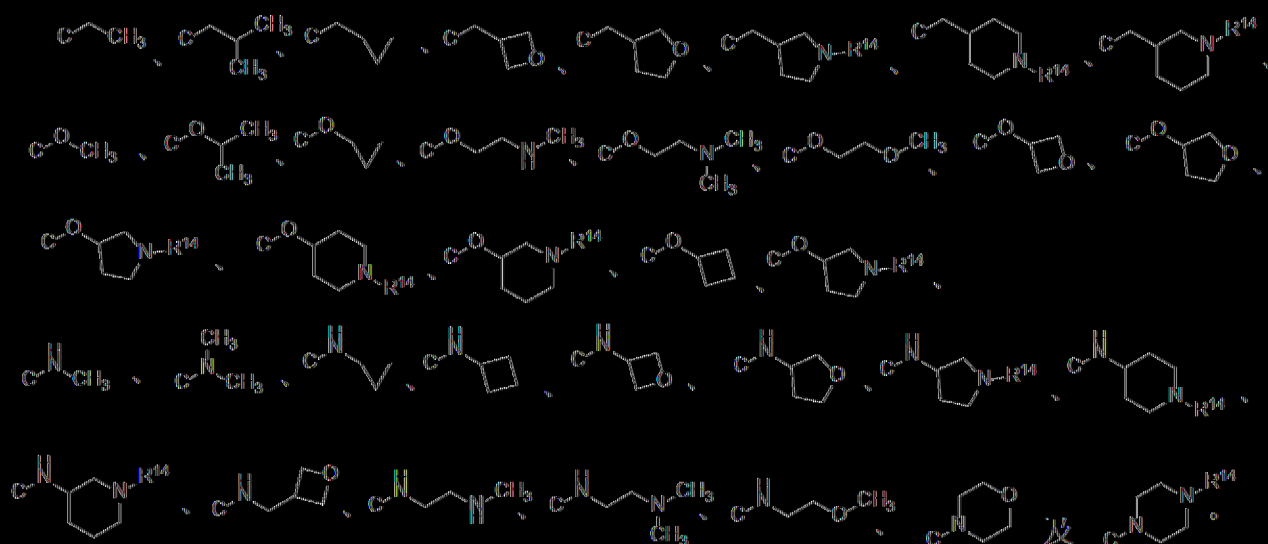


其中 R^{14} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、烷氧基烷基、鹵烷基、羧烷基及氬基烷基。

[0139] 在一些實施例中， X^1 為N。

[0140] 在一些實施例中， X^1 為CH。

[0141] 在一些實施例中， X^2 係選自由以下組成之群：



其中 R^{14} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、烷氧基烷基、鹵烷基、羧烷基及氬基烷基。

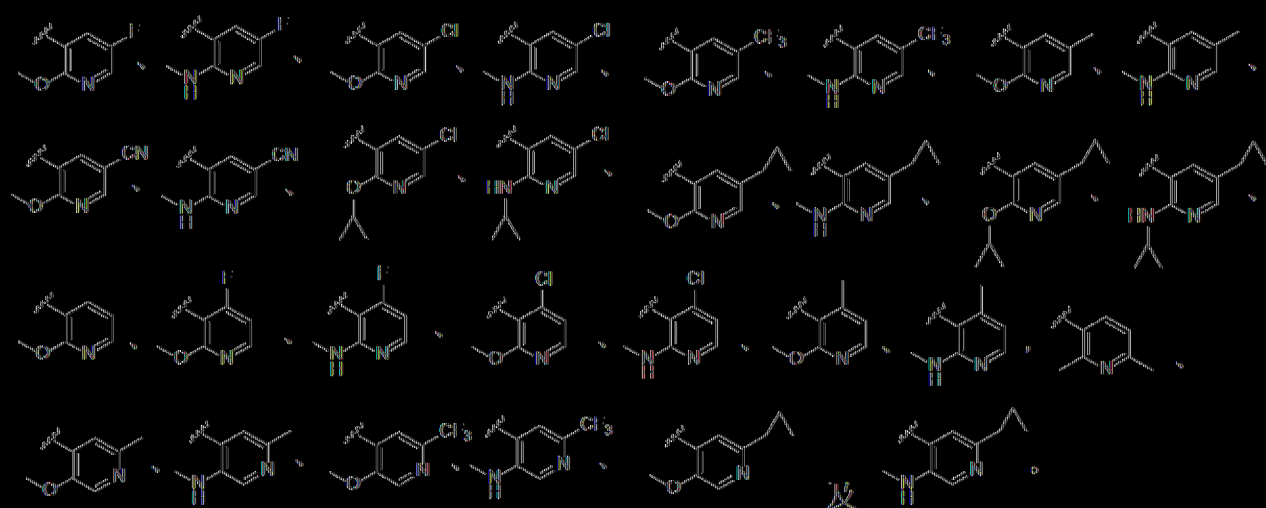
〔0153〕 在一些實施例中， R^4 及 R^5 各自為F，且 R^6 及 R^7 各自為H。

〔0154〕 在一些實施例中， R^5 及 R^6 各自為F，且 R^4 及 R^7 各自為H。

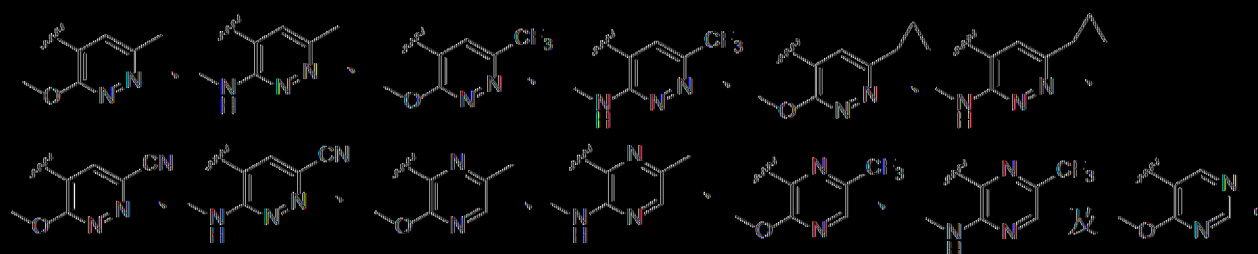
〔0155〕 在一些實施例中， R^4 及 R^6 各自為F，且 R^5 及 R^7 各自為H。

〔0156〕 在一些實施例中， R^4 及 R^6 各自為H，且 R^5 及 R^7 各自為F。

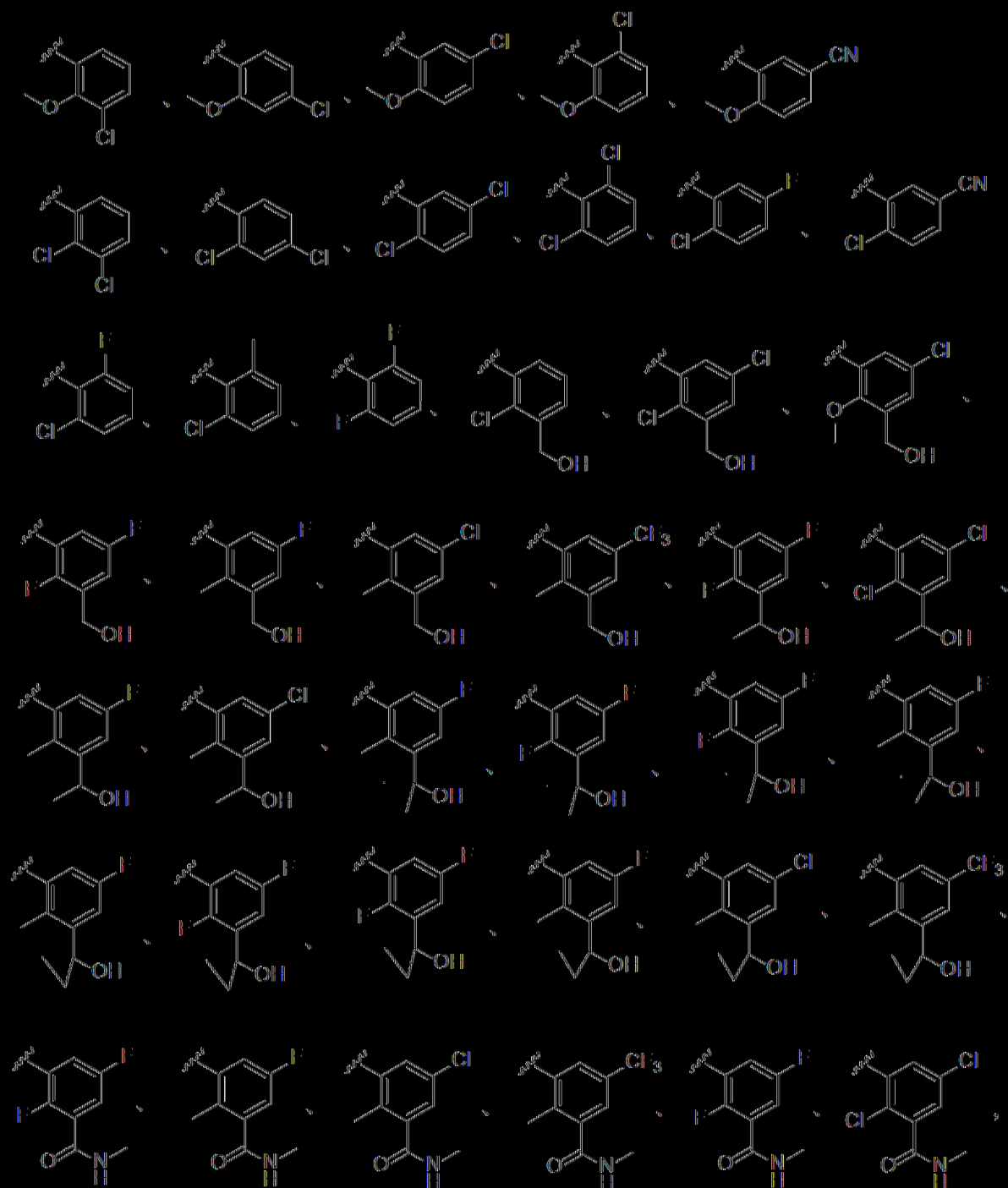
〔0157〕 在一些實施例中，A或B係選自由以下組成之群：



〔0158〕 在一些實施例中，A或B係選自由以下組成之群：

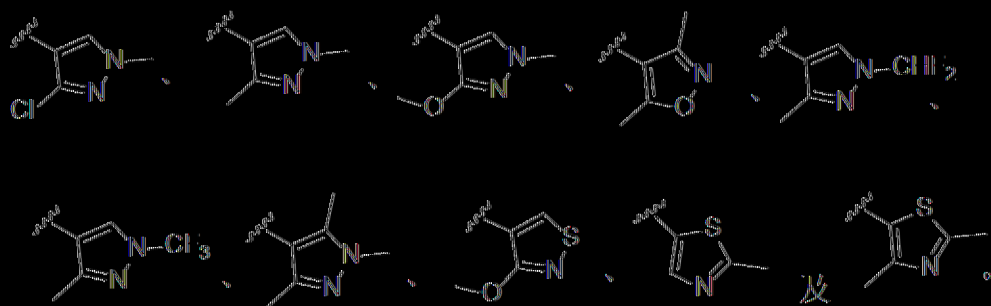


〔0159〕 在一些實施例中，A係選自由以下組成之群：



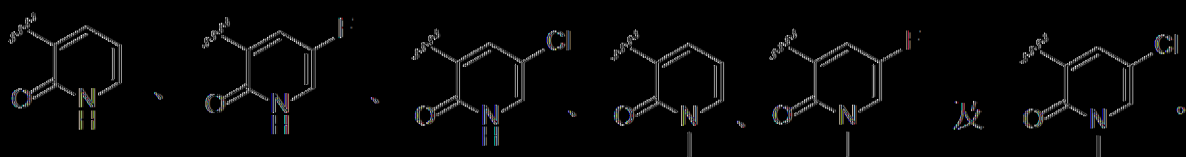
〔0160〕 在一些實施例中，A係選自由以下組成之群：

〔0161〕 在一些實施例中，A或B係選自由以下組成之群：



〔0162〕 在一般實施例中，A為視情況經取代之吡啶基。

〔0163〕 在典實施例中，A係選自由以下組成之群：



〔0164〕 在一些實施例中， 為 ，其中X³

係選自由以下組成之群：CH、C(L²H²)、C(O(L²H²)及C(N(R²))(L²H²)。

〔0165〕 在一些實施例中， 為 ，其中

X³係選自由以下組成之群：CH、C(L²H²)、C(O(L²H²)及C(N(R²))(L²H²)，其中X⁴為N或CR³。

〔0166〕 在一些實施例中， 為 ，其中

X²係選自由以下組成之群：CH、C(L²H²)、C(O(L²H²)及C(N(R²))(L²H²)，其中X⁴為N或CR³。

〔0167〕 在一些實施例中， 為 ，其中

X²係選自由以下組成之群：CH、C(L²H²)、C(O(L²H²)及C(N(R²))(L²H²)。

〔0168〕 在一些實施例中， 為 ，其中

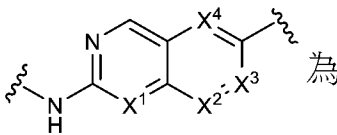
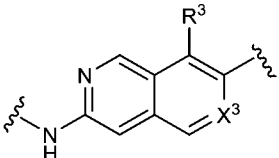
X³係選自由以下組成之群：CH、C(L²H²)、C(O(L²H²)及C(N(R²))(L²H²)。

〔0169〕 在一些實施例中， 為 ，其

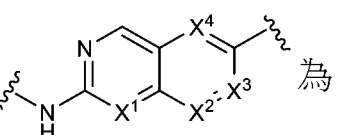
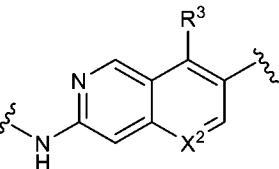
中X²為CH、C(L²H²)、C(O(L²H²)及C(N(R²))(L²H²)，其中H²不為F。

〔0170〕 在一些實施例中， 為 ，其中

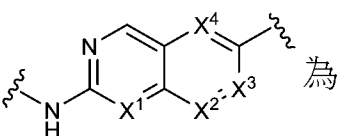
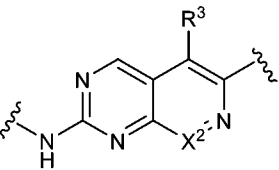
X³為CH、C(L²H²)、C(O(L²H²)及C(N(R²))(L²H²)，其中H²不為F。

【0171】 在一些實施例中， 為 ，其中

X^3 為 CH 、 $\text{C-L}^2\text{-E}^2$ 、 $\text{C-O-L}^2\text{-E}^2$ 及 $\text{C-N(R}^2\text{)-L}^2\text{-E}^2$ 。

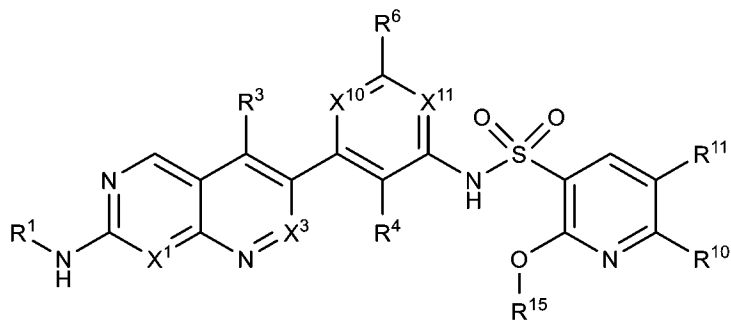
【0172】 在一些實施例中， 為 ，其中

X^3 為 CH 、 $\text{C-L}^2\text{-E}^2$ 、 $\text{C-O-L}^2\text{-E}^2$ 及 $\text{C-N(R}^2\text{)-L}^2\text{-E}^2$ 。

【0173】 在一些實施例中， 為 ，其中

X^2 為 CH 、 $\text{C-L}^2\text{-E}^2$ 、 $\text{C-O-L}^2\text{-E}^2$ 及 $\text{C-N(R}^2\text{)-L}^2\text{-E}^2$ 。

【0174】 在一個實施例中，本文描述一種由式I-R表示之化合物：



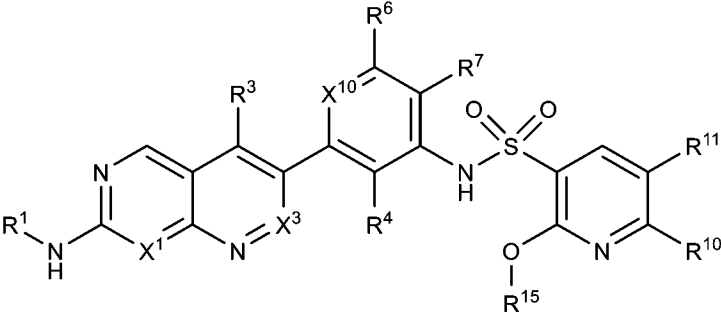
式I-R

或者其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、立體異構體或者互變異構體，其中： X^1 係選自由 CH 及 N 組成之群； X^3 係選自由以下組成之群： $\text{C-O-L}^2\text{-E}^2$ 、 $\text{C-L}^2\text{-E}^2$ 及 $\text{C-N(R}^2\text{)-L}^2\text{-E}^2$ ； X^{10} 係選自由 CR^5 及 N 組成之群； X^{11} 係選自由 CR^7 及 N 組成之群； R^1 係選自由以下組成之群：烷基、 $(\text{C=O})\text{R}^{13}$ 、環烷基、烷氧基烷基、環烷氧基烷基、胺基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷基，其中芳基及雜芳基中之每一者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷氧基、烷氧基、鹵素、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，且其中雜

環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及磺醯基；R²係選自由H及烷基組成之群；R³係選自由H、烷基及鹵素組成之群；R⁴及R⁵係各自獨立地選自由以下組成之群：鹵素、H、烷氧基、烷胺基、胺基、烷基、鹵烷基及CN；R⁶係選自由鹵素、H及烷基組成之群；R⁷係選自由H及F組成之群；R¹⁰及R¹¹係各自獨立地選自由以下組成之群：羥烷基、羥環烷基、烷氧基烷基、烷氧基環烷基、胺基、胺基烷基、胺基環烷基、胺基羰基、醯胺基、鹵素、氰基、烷氧基、烷胺基、H、氰基烷基、烷基、環烷基、鹵烷基、環烷氧基、環烷胺基、雜環基、烷氧羰基及雜環基烷基；R¹³係選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基烷基、環烷氧基烷基、胺基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷基，其中芳基及雜芳基中之每一者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷氧基、烷氧基、鹵素、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，且其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及磺醯基；R¹⁵係選自由烷基、環烷基及雜環基組成之群；L²係選自由直接鍵及C₁-C₆烷基組成之群，其中C₁-C₆烷基視情況經(E²¹)_p取代；E²係選自由以下組成之群：羥基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、鹵素、磺醯基、H、烷基、胺、醯胺、醯基、鹵烷氧基、鹵烷基及雜環基，其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基及氰基烷基；E²¹在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、氰基烷基、鹵烷氧

基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素，且各p獨立地為0、1或2。

【0175】 在一個實施例中，本文描述一種由式I-S表示之化合物：

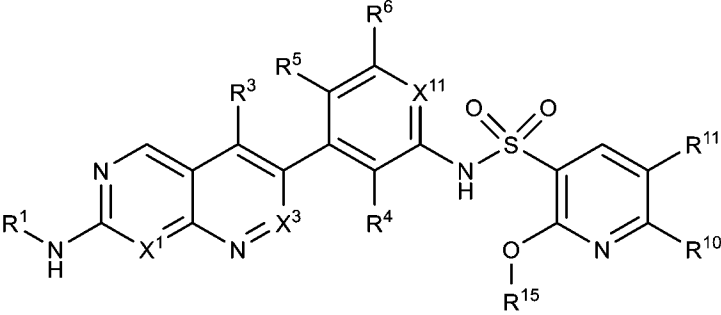


式I-S

或者其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、立體異構體或者互變異構體，其中：X¹係選自由CH及N組成之群；X³係選自由以下組成之群：C-O-L²-E²、C-L²-E²及C-N(R²)-L²-E²；X¹⁰係選自由CR⁵及N組成之群；R¹係選自由以下組成之群：烷基、(C=O)R¹³、環烷基、烷氧基烷基、環烷氧基烷基、胺基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷基，其中芳基及雜芳基中之每一者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷氧基、烷氧基、鹵素、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，且其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及磺醯基；R²係選自由H及烷基組成之群；R³係選自由H、烷基及鹵素組成之群；R⁴及R⁵係各自獨立地選自由以下組成之群：鹵素、H、烷氧基、烷胺基、胺基、烷基、鹵烷基及CN；R⁶係選自由鹵素、H及烷基組成之群；R⁷係選自由H及F組成之群；R¹⁰及R¹¹係各自獨立地選自由以下組成之群：羥烷基、羥環烷基、烷氧基烷基、烷氧基環烷基、胺基、胺基烷基、胺基環烷基、胺基羰基、醯胺基、鹵素、氰基、烷氧基、烷胺基、H、氰基烷基、烷基、環烷基、鹵烷基、環烷氧基、環烷胺基、雜環基、烷氧羰基及雜環基烷

基； R^{13} 係選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基烷基、環烷氧基烷基、胺基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷基，其中芳基及雜芳基中之每一者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷氧基、烷氧基、鹵素、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，且其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及磺醯基； R^{15} 係選自由烷基、環烷基及雜環基組成之群； L^2 係選自由直接鍵及 C_1-C_6 烷基組成之群，其中 C_1-C_6 烷基視情況經 $(E^{21})_p$ 取代； E^2 係選自由以下組成之群：羥基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、鹵素、磺醯基、H、烷基、胺、醯胺、醯基、鹵烷氧基、鹵烷基及雜環基，其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基及氰基烷基； E^{21} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、氰基烷基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素，且各 p 獨立地為0、1或2。

【0176】 在一個實施例中，本文描述一種由式I-T表示之化合物：



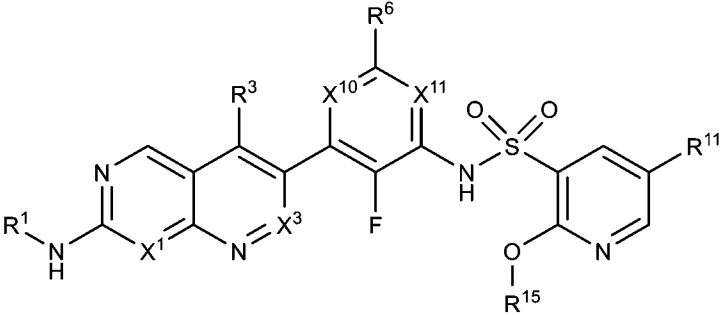
式I-T

或者其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、立體異構體或者互變異構體，其中： X^1 係選自由CH及N組成之群； X^3 係選自由以下組成之群： $C-O-L^2-E^2$ 、

C-L²-E²及C-N(R²)-L²-E²；R¹係選自由以下組成之群：烷基、(C=O)R¹³、環烷基、烷氧基烷基、環烷氧基烷基、胺基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷基，其中芳基及雜芳基中之每一者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷氧基、烷氧基、鹵素、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，且其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及磺醯基；R²係選自由H及烷基組成之群；R³係選自由H、烷基及鹵素組成之群；R⁴及R⁵係各自獨立地選自由以下組成之群：鹵素、H、烷氧基、烷胺基、胺基、烷基、鹵烷基及CN；R⁶係選自由鹵素、H及烷基組成之群；R⁷係選自由H及F組成之群；R¹⁰及R¹¹係各自獨立地選自由以下組成之群：羥烷基、羥環烷基、烷氧基烷基、烷氧基環烷基、胺基、胺基烷基、胺基環烷基、胺基羰基、醯胺基、鹵素、氰基、烷氧基、烷胺基、H、氰基烷基、烷基、環烷基、鹵烷基、環烷氧基、環烷胺基、雜環基、烷氧羰基及雜環基烷基；R¹³係選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基烷基、環烷氧基烷基、胺基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷基，其中芳基及雜芳基中之每一者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷氧基、烷氧基、鹵素、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，且其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及磺醯基；R¹⁵係選自由烷基、環烷基及雜環基組成之群；L²係選自由直接鍵及C₁-C₆烷基組成之群，其中C₁-C₆烷基視情況經(E²¹)_p取代；E²係選自由以下組成之

群：羥基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、鹵素、磺醯基、H、烷基、胺、醯胺、醯基、鹵烷氧基、鹵烷基及雜環基，其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基及氰基烷基；E²¹在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、氰基烷基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素，且各p獨立地為0、1或2。

【0177】 在一個實施例中，本文描述一種由式I-U表示之化合物：

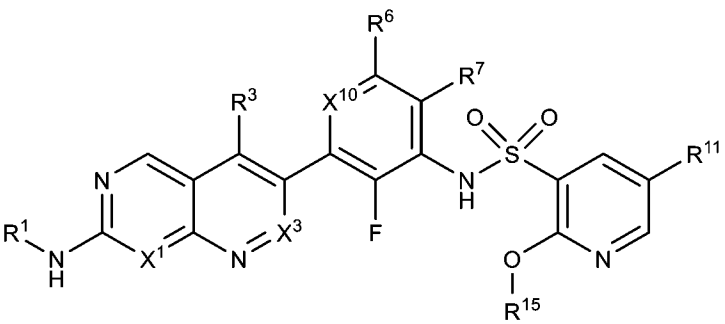


式I-U

或者其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、立體異構體或者互變異構體，其中：X¹係選自由CH及N組成之群；X³係選自由以下組成之群：C-O-L²-E²、C-L²-E²及C-N(R²)-L²-E²；X¹⁰係選自由CR⁵及N組成之群；X¹¹係選自由CR⁷及N組成之群；R¹係選自由以下組成之群：烷基、(C=O)R¹³、環烷基、烷氧基烷基、環烷氧基烷基、胺基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷基，其中芳基及雜芳基中之每一者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷氧基、烷氧基、鹵素、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，且其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及磺醯基；R²係選自由H及烷基組成之群；R³係選自由H、烷基及鹵素組成之群；R⁵係選自由以下組成之

群：鹵素、H、烷氧基、烷胺基、胺基、烷基、鹵烷基及CN；R⁶係選自由鹵素、H及烷基組成之群；R⁷係選自由H及F組成之群；R¹¹係選自由以下組成之群：羥烷基、羥環烷基、烷氧基烷基、烷氧基環烷基、胺基、胺基烷基、胺基環烷基、胺基羰基、醯胺基、鹵素、氰基、烷氧基、烷胺基、H、氰基烷基、烷基、環烷基、鹵烷基、環烷氧基、環烷胺基、雜環基、烷氧羰基及雜環基烷基；R¹³係選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基烷基、環烷氧基烷基、胺基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷基，其中芳基及雜芳基中之每一者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷氧基、烷氧基、鹵素、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，且其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及磺醯基；R¹⁵係選自由烷基、環烷基及雜環基組成之群；L²係選自由直接鍵及C₁-C₆烷基組成之群，其中C₁-C₆烷基視情況經(E²¹)_p取代；E²係選自由以下組成之群：羥基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、鹵素、磺醯基、H、烷基、胺、醯胺、醯基、鹵烷氧基、鹵烷基及雜環基，其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基及氰基烷基；E²¹在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、氰基烷基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素，且各p獨立地為0、1或2。

【0178】 在一個實施例中，本文描述一種由式I-V表示之化合物：

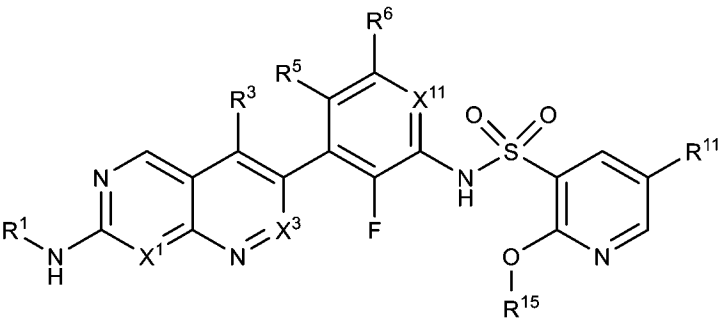


式1-V

或者其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、立體異構體或者互變異構體，其中：X¹係選自由CH及N組成之群；X³係選自由以下組成之群：C-O-L²-E²、C-L²-E²及C-N(R²)-L²-E²；X¹⁰係選自由CR⁵及N組成之群；R¹係選自由以下組成之群：烷基、(C=O)R¹³、環烷基、烷氧基烷基、環烷氧基烷基、胺基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷基，其中芳基及雜芳基中之每一者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷氧基、烷氧基、鹵素、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，且其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及磺醯基；R²係選自由H及烷基組成之群；R³係選自由H、烷基及鹵素組成之群；R⁵係選自由以下組成之群：鹵素、H、烷氧基、烷胺基、胺基、烷基、鹵烷基及CN；R⁶係選自由鹵素、H及烷基組成之群；R⁷係選自由H及F組成之群；R¹¹係選自由以下組成之群：羥烷基、羥環烷基、烷氧基烷基、烷氧基環烷基、胺基、胺基烷基、胺基環烷基、胺基羰基、醯胺基、鹵素、氰基、烷氧基、烷胺基、H、氰基烷基、烷基、環烷基、鹵烷基、環烷氧基、環烷胺基、雜環基、烷氧羰基及雜環基烷基；R¹³係選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基烷基、環烷氧基烷基、胺基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷基，其中芳基及雜芳基中之每一者視情況經一或多次

出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷氧基、烷氧基、鹵素、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，且其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及磺醯基； R^{15} 係選自由烷基、環烷基及雜環基組成之群； L^2 係選自由直接鍵及 C_1-C_6 烷基組成之群，其中 C_1-C_6 烷基視情況經 $(E^{21})_p$ 取代； E^2 係選自由以下組成之群：羥基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、鹵素、磺醯基、H、烷基、胺、醯胺、醯基、鹵烷氧基、鹵烷基及雜環基，其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基及氰基烷基； E^{21} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、氰基烷基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素，且各 p 獨立地為0、1或2。

【0179】 在一個實施例中，本文描述一種由式I-W表示之化合物：



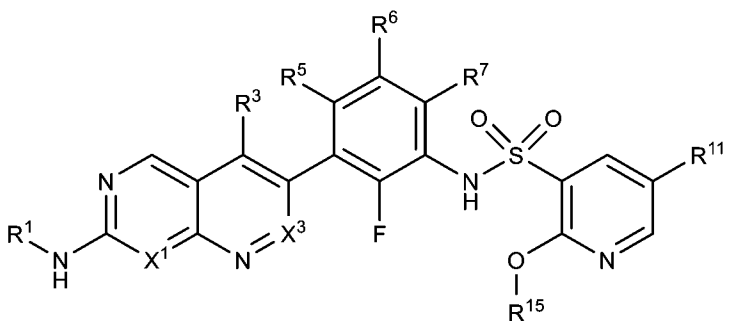
式I-W

或者其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、立體異構體或者互變異構體，其中： X^1 係選自由CH及N組成之群； X^3 係選自由以下組成之群： $C-O-L^2-E^2$ 、 $C-L^2-E^2$ 及 $C-N(R^2)-L^2-E^2$ ； X^{11} 係選自由 CR^7 及N組成之群； R^1 係選自由以下組成之群：烷基、 $(C=O)R^{13}$ 、環烷基、烷氧基烷基、環烷氧基烷基、胺基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷基，其中芳基及雜芳基中之每一

者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷氧基、烷氧基、鹵素、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，且其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及磺醯基； R^2 係選自由H及烷基組成之群； R^3 係選自由H、烷基及鹵素組成之群； R^5 係選自由以下組成之群：鹵素、H、烷氧基、烷胺基、胺基、烷基、鹵烷基及CN； R^6 係選自由鹵素、H及烷基組成之群； R^7 係選自由H及F組成之群； R^{11} 係選自由以下組成之群：羥烷基、羥環烷基、烷氧基烷基、烷氧基環烷基、胺基、胺基烷基、胺基環烷基、胺基羰基、醯胺基、鹵素、氰基、烷氧基、烷胺基、H、氰基烷基、烷基、環烷基、鹵烷基、環烷氧基、環烷胺基、雜環基、烷氧羰基及雜環基烷基； R^{13} 係選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基烷基、環烷氧基烷基、胺基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷基，其中芳基及雜芳基中之每一者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷氧基、烷氧基、鹵素、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，且其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及磺醯基； R^{15} 係選自由烷基、環烷基及雜環基組成之群； L^2 係選自由直接鍵及 C_1-C_6 烷基組成之群，其中 C_1-C_6 烷基視情況經 $(E^{21})_p$ 取代； E^2 係選自由以下組成之群：羥基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、鹵素、磺醯基、H、烷基、胺、醯胺、醯基、鹵烷氧基、鹵烷基及雜環基，其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、

鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基及氰基烷基；E²¹在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、氰基烷基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素，且各p獨立地為0、1或2。

【0180】 在一個實施例中，本文描述一種由式I-X表示之化合物：

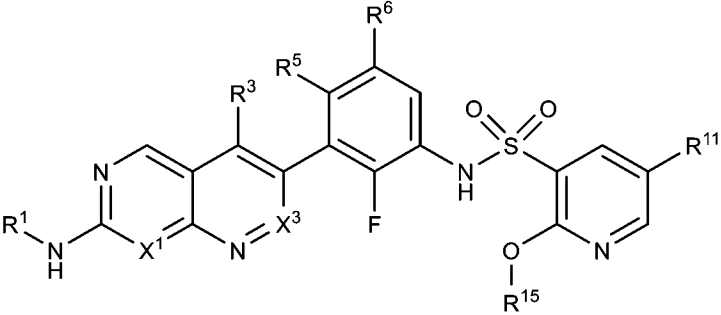


式I-X

或者其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、立體異構體或者互變異構體，其中：X¹係選自由CH及N組成之群；X³係選自由以下組成之群：C-O-L²-E²、C-L²-E²及C-N(R²)-L²-E²；R¹係選自由以下組成之群：烷基、(C=O)R¹³、環烷基、烷氧基烷基、環烷氧基烷基、胺基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷基，其中芳基及雜芳基中之每一者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷氧基、烷氧基、鹵素、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，且其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及磺醯基；R²係選自由H及烷基組成之群；R³係選自由H、烷基及鹵素組成之群；R⁵係獨立地選自由以下組成之群：鹵素、H、烷氧基、烷胺基、胺基、烷基、鹵烷基及CN；R⁶係選自由鹵素、H及烷基組成之群；R⁷係選自由H及F組成之群；R¹¹係選自由以下組成之群：羥烷基、羥環烷基、烷氧基烷基、烷氧基環烷基、胺基、胺基烷基、胺基環烷基、胺基羰基、醯胺基、鹵素、氰基、烷氧基、烷胺基、H、氰

基烷基、烷基、環烷基、鹵烷基、環烷氧基、環烷胺基、雜環基、烷氧羰基及雜環基烷基； R^{13} 係選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基烷基、環烷氧基烷基、胺基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷基，其中芳基及雜芳基中之每一者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷氧基、烷氧基、鹵素、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，且其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及磺醯基； R^{15} 係選自由烷基、環烷基及雜環基組成之群； L^2 係選自由直接鍵及 C_1 - C_6 烷基組成之群，其中 C_1 - C_6 烷基視情況經 $(E^{21})_p$ 取代； E^2 係選自由以下組成之群：羥基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、鹵素、磺醯基、H、烷基、胺、醯胺、醯基、鹵烷氧基、鹵烷基及雜環基，其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基及氰基烷基； E^{21} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、氰基烷基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素，且各 p 獨立地為0、1或2。

【0181】 在一個實施例中，本文描述一種由式I-Y表示：



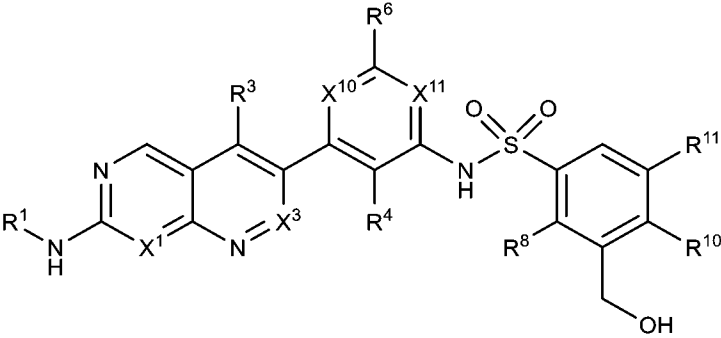
式I-Y

或者其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、立體異構體或者互變異構體，

其中： X^1 係選自由CH及N組成之群； X^3 係選自由以下組成之群： $C-O-L^2-E^2$ 、 $C-L^2-E^2$ 及 $C-N(R^2)-L^2-E^2$ ； R^1 係選自由以下組成之群：烷基、 $(C=O)R^{13}$ 、環烷基、烷氧基烷基、環烷氧基烷基、胺基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷基，其中芳基及雜芳基中之每一者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷氧基、烷氧基、鹵素、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，且其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及磺醯基； R^2 係選自由H及烷基組成之群； R^3 係選自由H、烷基及鹵素組成之群； R^5 係獨立地選自由以下組成之群：鹵素、H、烷氧基、烷胺基、胺基、烷基、鹵烷基及CN； R^6 係選自由鹵素、H及烷基組成之群； R^{11} 係選自由以下組成之群：羥烷基、羥環烷基、烷氧基烷基、烷氧基環烷基、胺基、胺基烷基、胺基環烷基、胺基羰基、醯胺基、鹵素、氰基、烷氧基、烷胺基、H、氰基烷基、烷基、環烷基、鹵烷基、環烷氧基、環烷胺基、雜環基、烷氧羰基及雜環基烷基； R^{13} 係選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基烷基、環烷氧基烷基、胺基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷基，其中芳基及雜芳基中之每一者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷氧基、烷氧基、鹵素、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，且其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及磺醯基； R^{15} 係選自由烷基、環烷基及雜環基組成之群； L^2 係選自由直接鍵及 C_1-C_6 烷基組成之群，其中 C_1-C_6 烷基視情況經 $(E^{21})_p$ 取代； E^2 係選

自由以下組成之群：羥基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、鹵素、磺醯基、H、烷基、胺、醯胺、醯基、鹵烷氧基、鹵烷基及雜環基，其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基及氰基烷基；E²¹在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、氰基烷基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素，且各p獨立地為0、1或2。

【0182】 在一個實施例中，本文描述一種由式I-Z表示之化合物：



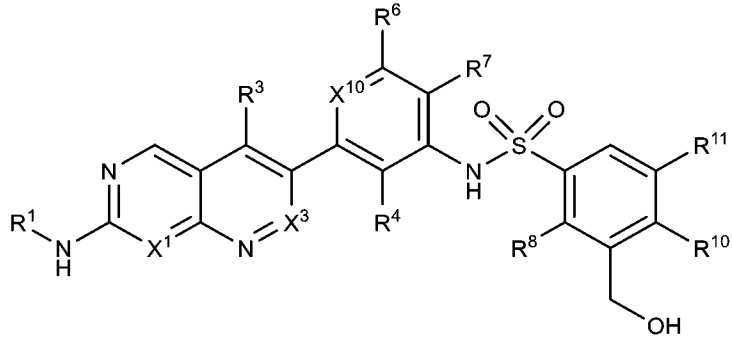
式I-Z

或者其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、立體異構體或者互變異構體，其中：X¹係選自由CH及N組成之群；X³係選自由以下組成之群：C-O-L²-E²、C-L²-E²及C-N(R²)-L²-E²；X¹⁰係選自由CR⁵及N組成之群；X¹¹係選自由CR⁷及N組成之群；R¹係選自由以下組成之群：烷基、(C=O)R¹³、環烷基、烷氧基烷基、環烷氧基烷基、胺基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷基，其中芳基及雜芳基中之每一者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷氧基、烷氧基、鹵素、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，且其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、

鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及磺醯基；R²係選自由H及烷基組成之群；R³係選自由H、烷基及鹵素組成之群；R⁴及R⁵係各自獨立地選自由以下組成之群：鹵素、H、烷氧基、烷胺基、胺基、烷基、鹵烷基及CN；R⁶係選自由鹵素、H及烷基組成之群；R⁷係選自由H及F組成之群；R⁸係選自由以下組成之群：烷氧基、烷胺基、環烷氧基、環烷胺基、鹵素、H、烷基、鹵烷氧基、鹵烷基、醯胺、烷氧羰基、羥烷基、羥環烷基、羥基及CN；R¹⁰及R¹¹係各自獨立地選自由以下組成之群：羥烷基、羥環烷基、烷氧基烷基、烷氧基環烷基、胺基、胺基烷基、胺基環烷基、胺基羰基、醯胺基、鹵素、氰基、烷氧基、烷胺基、H、氰基烷基、烷基、環烷基、鹵烷基、環烷氧基、環烷胺基、雜環基、烷氧羰基及雜環基烷基；R¹³係選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基烷基、環烷氧基烷基、胺基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷基，其中芳基及雜芳基中之每一者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷氧基、烷氧基、鹵素、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，且其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及磺醯基；L²係選自由直接鍵及C₁-C₆烷基組成之群，其中C₁-C₆烷基視情況經(E²¹)_p取代；E²係選自由以下組成之群：羥基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、鹵素、磺醯基、H、烷基、胺、醯胺、醯基、鹵烷氧基、鹵烷基及雜環基，其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基及氰基烷基；E²¹在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、氰基烷基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素，且各p獨

立地為0、1或2。

【0183】 在一個實施例中，本文描述一種由式I-AA表示之化合物：

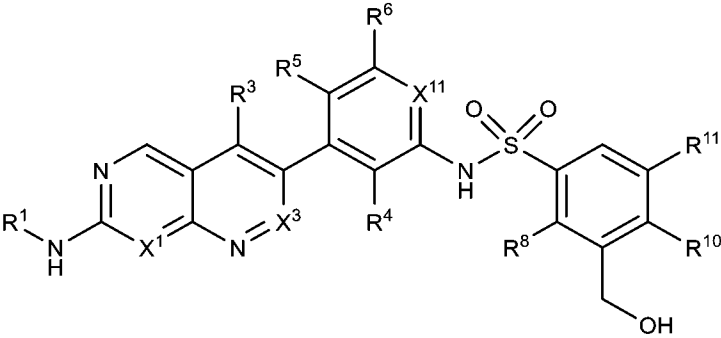


式I-AA

或者其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、立體異構體或者互變異構體，其中：X¹係選自由CH及N組成之群；X³係選自由以下組成之群：C-O-L²-E²、C-L²-E²及C-N(R²)-L²-E²；X¹⁰係選自由CR⁵及N組成之群；R¹係選自由以下組成之群：烷基、(C=O)R¹³、環烷基、烷氧基烷基、環烷氧基烷基、胺基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷基，其中芳基及雜芳基中之每一者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷氧基、烷氧基、鹵素、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，且其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及磺醯基；R²係選自由H及烷基組成之群；R³係選自由H、烷基及鹵素組成之群；R⁴及R⁵係各自獨立地選自由以下組成之群：鹵素、H、烷氧基、烷胺基、胺基、烷基、鹵烷基及CN；R⁶係選自由鹵素、H及烷基組成之群；R⁷係選自由H及F組成之群；R⁸係選自由以下組成之群：烷氧基、烷胺基、環烷氧基、環烷胺基、鹵素、H、烷基、鹵烷氧基、鹵烷基、醯胺、烷氧羰基、羥烷基、羥環烷基、羥基及CN；R¹⁰及R¹¹係各自獨立地選自由以下組成之

群：羥烷基、羥環烷基、烷氧基烷基、烷氧基環烷基、胺基、胺基烷基、胺基環烷基、胺基羰基、醯胺基、鹵素、氰基、烷氧基、烷胺基、H、氰基烷基、烷基、環烷基、鹵烷基、環烷氧基、環烷胺基、雜環基、烷氧羰基及雜環基烷基；R¹³係選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基烷基、環烷氧基烷基、胺基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷基，其中芳基及雜芳基中之每一者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷氧基、烷氧基、鹵素、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，且其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及磺醯基；L²係選自由直接鍵及C₁-C₆烷基組成之群，其中C₁-C₆烷基視情況經(E²¹)_p取代；E²係選自由以下組成之群：羥基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、鹵素、磺醯基、H、烷基、胺、醯胺、醯基、鹵烷氧基、鹵烷基及雜環基，其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基及氰基烷基；E²¹在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、氰基烷基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素，且各p獨立地為0、1或2。

【0184】 在一個實施例中，本文描述一種由式I-AB表示之化合物：

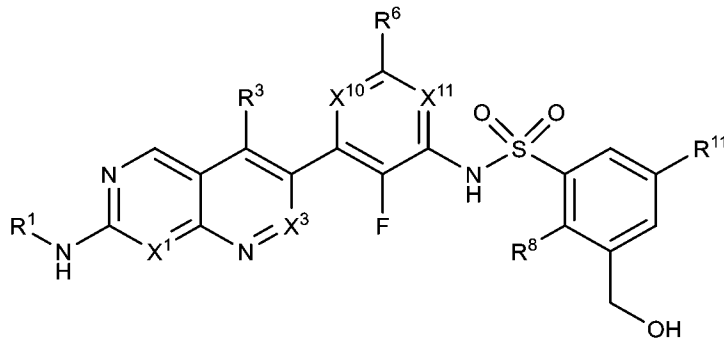


式I-AB

或者其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、立體異構體或者互變異構體，其中： X^1 係選自由CH及N組成之群； X^3 係選自由以下組成之群： $C-O-L^2-E^2$ 、 $C-L^2-E^2$ 及 $C-N(R^2)-L^2-E^2$ ； X^{11} 係選自由 CR^7 及N組成之群； R^1 係選自由以下組成之群：烷基、 $(C=O)R^{13}$ 、環烷基、烷氧基烷基、環烷氧基烷基、胺基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷基，其中芳基及雜芳基中之每一者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷氧基、烷氧基、鹵素、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，且其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及磺醯基； R^2 係選自由H及烷基組成之群； R^3 係選自由H、烷基及鹵素組成之群； R^4 及 R^5 係各自獨立地選自由以下組成之群：鹵素、H、烷氧基、烷胺基、胺基、烷基、鹵烷基及CN； R^6 係選自由鹵素、H及烷基組成之群； R^7 係選自由H及F組成之群； R^8 係選自由以下組成之群：烷氧基、烷胺基、環烷氧基、環烷胺基、鹵素、H、烷基、鹵烷氧基、鹵烷基、醯胺、烷氧羰基、羥烷基、羥環烷基、羥基及CN； R^{11} 係選自由以下組成之群：羥烷基、羥環烷基、烷氧基烷基、烷氧基環烷基、胺基、胺基烷基、胺基環烷基、胺基羰基、醯胺基、鹵素、氰基、烷氧基、烷胺基、H、氰基烷基、烷基、環烷基、鹵烷基、環烷氧基、環烷胺基、雜環基、烷氧羰基及雜環基烷基； R^{13} 係選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基烷基、環烷氧基烷基、胺基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷基，其中芳基及雜芳基中之每一者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷氧基、烷氧基、鹵素、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、羥基、

經烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，且其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及磺醯基； L^2 係選自由直接鍵及 C_1-C_6 烷基組成之群，其中 C_1-C_6 烷基視情況經 $(E^{21})_p$ 取代； E^2 係選自由以下組成之群：羥基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、鹵素、磺醯基、H、烷基、胺、醯胺、醯基、鹵烷氧基、鹵烷基及雜環基，其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基及氰基烷基； E^{21} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、氰基烷基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素，且各 p 獨立地為0、1或2。

【0185】 在一個實施例中，本文描述一種由式I-AC表示之化合物：



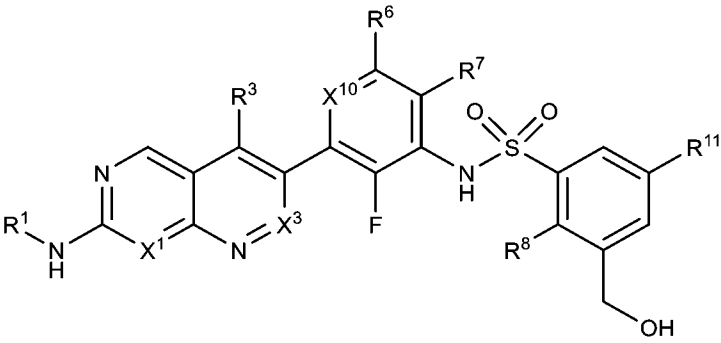
式1-AC

或者其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、立體異構體或者互變異構體，其中： X^1 係選自由CH及N組成之群； X^3 係選自由以下組成之群： $C-O-L^2-E^2$ 、 $C-L^2-E^2$ 及 $C-N(R^2)-L^2-E^2$ ； X^{10} 係選自由 CR^5 及N組成之群； X^{11} 係選自由 CR^7 及N組成之群； R^1 係選自由以下組成之群：烷基、 $(C=O)R^{13}$ 、環烷基、烷氧基烷基、環烷氧基烷基、胺基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷基，其中芳基及雜芳基中之每一者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以

下組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷氧基、烷氧基、鹵素、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，且其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及磺醯基； R^2 係選自由H及烷基組成之群； R^3 係選自由H、烷基及鹵素組成之群； R^5 係選自由以下組成之群：鹵素、H、烷氧基、烷胺基、胺基、烷基、鹵烷基及CN； R^6 係選自由鹵素、H及烷基組成之群； R^7 係選自由H及F組成之群； R^8 係選自由以下組成之群：烷氧基、烷胺基、環烷氧基、環烷胺基、鹵素、H、烷基、鹵烷氧基、鹵烷基、醯胺、烷氧羰基、羥烷基、羥環烷基、羥基及CN； R^{11} 係選自由以下組成之群：羥烷基、羥環烷基、烷氧基烷基、烷氧基環烷基、胺基、胺基烷基、胺基環烷基、胺基羰基、醯胺基、鹵素、氰基、烷氧基、烷胺基、H、氰基烷基、烷基、環烷基、鹵烷基、環烷氧基、環烷胺基、雜環基、烷氧羰基及雜環基烷基； R^{13} 係選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基烷基、環烷氧基烷基、胺基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷基，其中芳基及雜芳基中之每一者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷氧基、烷氧基、鹵素、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，且其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及磺醯基； L^2 係選自由直接鍵及 C_1 - C_6 烷基組成之群，其中 C_1 - C_6 烷基視情況經 $(E^{21})_p$ 取代； E^2 係選自由以下組成之群：羥基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、鹵素、磺醯基、H、烷基、胺、醯胺、醯基、鹵烷氧基、鹵烷基及雜環基，其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地

選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基及氰基烷基；E²¹在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、氰基烷基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素，且各p獨立地為0、1或2。

【0186】 在一個實施例中，本文描述一種由式I-AD表示之化合物：

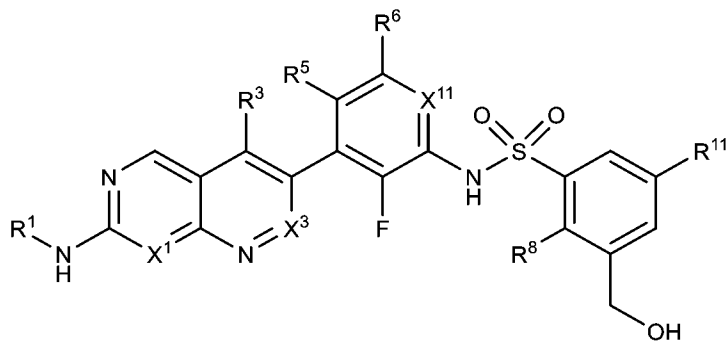


式I-AD

或者其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、立體異構體或者互變異構體，其中：X¹係選自由CH及N組成之群；X³係選自由以下組成之群：C-O-L²-E²、C-L²-E²及C-N(R²)-L²-E²；X¹⁰係選自由CR⁵及N組成之群；R¹係選自由以下組成之群：烷基、(C=O)R¹³、環烷基、烷氧基烷基、環烷氧基烷基、胺基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷基，其中芳基及雜芳基中之每一者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷氧基、烷氧基、鹵素、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，且其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及磺醯基；R²係選自由H及烷基組成之群；R³係選自由H、烷基及鹵素組成之群；R⁵係選自由以下組成之群：鹵素、H、烷氧基、烷胺基、胺基、烷基、鹵烷基及CN；R⁶係選自由鹵素、H及烷基組成之群；R⁷係選自由H

及F組成之群；R⁸係選自由以下組成之群：烷氧基、烷胺基、環烷氧基、環烷胺基、鹵素、H、烷基、鹵烷氧基、鹵烷基、醯胺、烷氧羰基、羥烷基、羥環烷基、羥基及CN；R¹¹係選自由以下組成之群：羥烷基、羥環烷基、烷氧基烷基、烷氧基環烷基、胺基、胺基烷基、胺基環烷基、胺基羰基、醯胺基、鹵素、氰基、烷氧基、烷胺基、H、氰基烷基、烷基、環烷基、鹵烷基、環烷氧基、環烷胺基、雜環基、烷氧羰基及雜環基烷基；R¹³係選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基烷基、環烷氧基烷基、胺基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷基，其中芳基及雜芳基中之每一者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷氧基、烷氧基、鹵素、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，且其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及磺醯基；L²係選自由直接鍵及C₁-C₆烷基組成之群，其中C₁-C₆烷基視情況經(E²¹)_p取代；E²係選自由以下組成之群：羥基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、鹵素、磺醯基、H、烷基、胺、醯胺、醯基、鹵烷氧基、鹵烷基及雜環基，其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基及氰基烷基；E²¹在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、氰基烷基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素，且各p獨立地為0、1或2。

【0187】 在一個實施例中，本文描述一種由式I-AE表示之化合物：

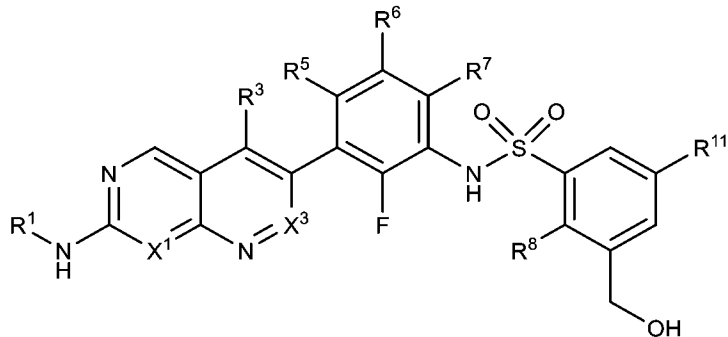


式1-AE

或者其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、立體異構體或者互變異構體，其中： X^1 係選自由CH及N組成之群； X^3 係選自由以下組成之群： $C-O-L^2-E^2$ 、 $C-L^2-E^2$ 及 $C-N(R^2)-L^2-E^2$ ； X^{11} 係選自由 CR^7 及N組成之群； R^1 係選自由以下組成之群：烷基、 $(C=O)R^{13}$ 、環烷基、烷氧基烷基、環烷氧基烷基、胺基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷基，其中芳基及雜芳基中之每一者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷氧基、烷氧基、鹵素、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，且其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及磺醯基； R^2 係選自由H及烷基組成之群； R^3 係選自由H、烷基及鹵素組成之群； R^5 係選自由以下組成之群：鹵素、H、烷氧基、烷胺基、胺基、烷基、鹵烷基及CN； R^6 係選自由鹵素、H及烷基組成之群； R^7 係選自由H及F組成之群； R^8 係選自由以下組成之群：烷氧基、烷胺基、環烷氧基、環烷胺基、鹵素、H、烷基、鹵烷氧基、鹵烷基、醯胺、烷氧羰基、羥烷基、羥環烷基、羥基及CN； R^{11} 係選自由以下組成之群：羥烷基、羥環烷基、烷氧基烷基、烷氧基環烷基、胺基、胺基烷基、胺基環烷基、胺基羰基、醯胺基、鹵素、氰基、烷氧基、烷胺基、H、氰基烷基、烷基、環烷基、鹵烷基、環烷氧

基、環烷基、雜環基、烷氧羰基及雜環基烷基； R^{13} 係選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基烷基、環烷氧基烷基、胺基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷基，其中芳基及雜芳基中之每一者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷氧基、烷氧基、鹵素、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，且其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及磺醯基； L^2 係選自由直接鍵及 C_1 - C_6 烷基組成之群，其中 C_1 - C_6 烷基視情況經 $(E^{21})_p$ 取代； E^2 係選自由以下組成之群：羥基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、鹵素、磺醯基、H、烷基、胺、醯胺、醯基、鹵烷氧基、鹵烷基及雜環基，其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基及氰基烷基； E^{21} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、氰基烷基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素，且各 p 獨立地為0、1或2。

【0188】 在一個實施例中，本文描述一種由式I-AF表示之化合物：



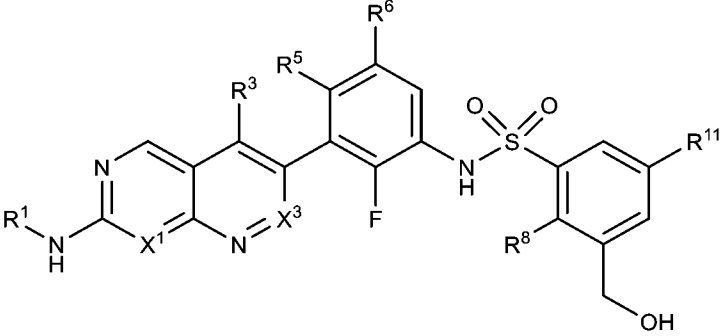
式1-AF

或者其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、立體異構體或者互變異構體，

其中： X^1 係選自由CH及N組成之群； X^3 係選自由以下組成之群： $C-O-L^2-E^2$ 、 $C-L^2-E^2$ 及 $C-N(R^2)-L^2-E^2$ ； R^1 係選自由以下組成之群：烷基、 $(C=O)R^{13}$ 、環烷基、烷氧基烷基、環烷氧基烷基、胺基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷基，其中芳基及雜芳基中之每一者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷氧基、烷氧基、鹵素、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，且其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及磺醯基； R^2 係選自由H及烷基組成之群； R^3 係選自由H、烷基及鹵素組成之群； R^5 係選自由以下組成之群：鹵素、H、烷氧基、烷胺基、胺基、烷基、鹵烷基及CN； R^6 係選自由鹵素、H及烷基組成之群； R^7 係選自由H及F組成之群； R^8 係選自由以下組成之群：烷氧基、烷胺基、環烷氧基、環烷胺基、鹵素、H、烷基、鹵烷氧基、鹵烷基、醯胺、烷氧羰基、羥烷基、羥環烷基、羥基及CN； R^{11} 係選自由以下組成之群：羥烷基、羥環烷基、烷氧基烷基、烷氧基環烷基、胺基、胺基烷基、胺基環烷基、胺基羰基、醯胺基、鹵素、氰基、烷氧基、烷胺基、H、氰基烷基、烷基、環烷基、鹵烷基、環烷氧基、環烷胺基、雜環基、烷氧羰基及雜環基烷基； R^{13} 係選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基烷基、環烷氧基烷基、胺基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷基，其中芳基及雜芳基中之每一者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷氧基、烷氧基、鹵素、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，且其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥

基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及磺醯基； L^2 係選自由直接鍵及 C_1 - C_6 烷基組成之群，其中 C_1 - C_6 烷基視情況經 $(E^{21})_p$ 取代； E^2 係選自由以下組成之群：羥基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、鹵素、磺醯基、H、烷基、胺、醯胺、醯基、鹵烷氧基、鹵烷基及雜環基，其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基及氰基烷基； E^{21} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、氰基烷基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素，且各 p 獨立地為0、1或2。

【0189】 在一個實施例中，本文描述一種由式I-AG表示之化合物：



式I-AG

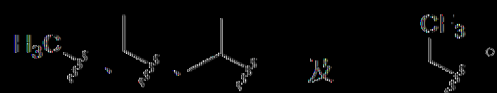
或者其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、立體異構體或者互變異構體，其中： X^1 係選自由CH及N組成之群； X^3 係選自由以下組成之群： $C-O-L^2-E^2$ 、 $C-L^2-E^2$ 及 $C-N(R^2)-L^2-E^2$ ； R^1 係選自由以下組成之群：烷基、 $(C=O)R^{13}$ 、環烷基、烷氧基烷基、環烷氧基烷基、胺基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷基，其中芳基及雜芳基中之每一者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷氧基、烷氧基、鹵素、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，且其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、

鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及磺醯基；R²係選自由H及烷基組成之群；R³係選自由H、烷基及鹵素組成之群；R⁵係選自由以下組成之群：鹵素、H、烷氧基、烷胺基、胺基、烷基、鹵烷基及CN；R⁶係選自由鹵素、H及烷基組成之群；R⁸係選自由以下組成之群：烷氧基、烷胺基、環烷氧基、環烷胺基、鹵素、H、烷基、鹵烷氧基、鹵烷基、醯胺、烷氧羰基、羥烷基、羥環烷基、羥基及CN；R¹¹係選自由以下組成之群：羥烷基、羥環烷基、烷氧基烷基、烷氧基環烷基、胺基、胺基烷基、胺基環烷基、胺基羰基、醯胺基、鹵素、氰基、烷氧基、烷胺基、H、氰基烷基、烷基、環烷基、鹵烷基、環烷氧基、環烷胺基、雜環基、烷氧羰基及雜環基烷基；R¹³係選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基烷基、環烷氧基烷基、胺基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷基，其中芳基及雜芳基中之每一者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷氧基、烷氧基、鹵素、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，且其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及磺醯基；L²係選自由直接鍵及C₁-C₆烷基組成之群，其中C₁-C₆烷基視情況經(E²¹)_p取代；E²係選自由以下組成之群：羥基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、鹵素、磺醯基、H、烷基、胺、醯胺、醯基、鹵烷氧基、鹵烷基及雜環基，其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基及氰基烷基；E²¹在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、氰基烷基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素，且各p獨立地為0、1或2。

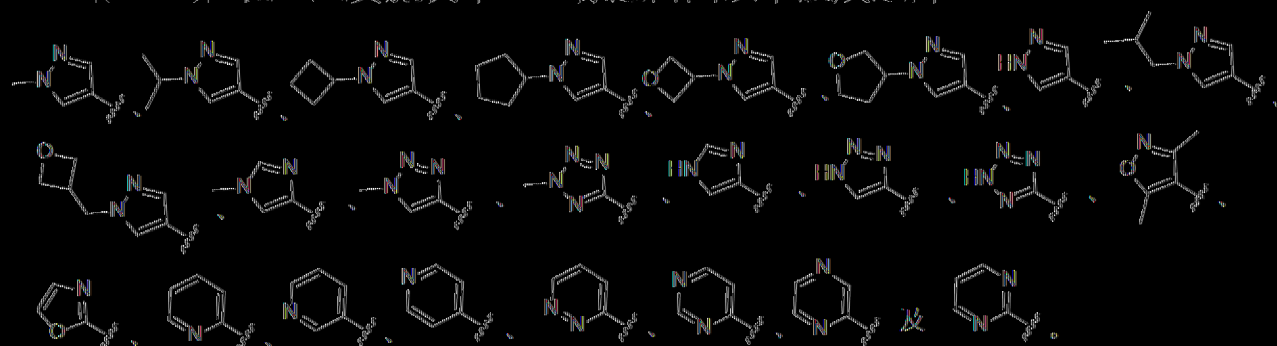
(0190) 在 一些實施例中， R^1 係選自由以下組成之群：

(0191) 在一些實施例中， R^1 係選自由以下組成之群：

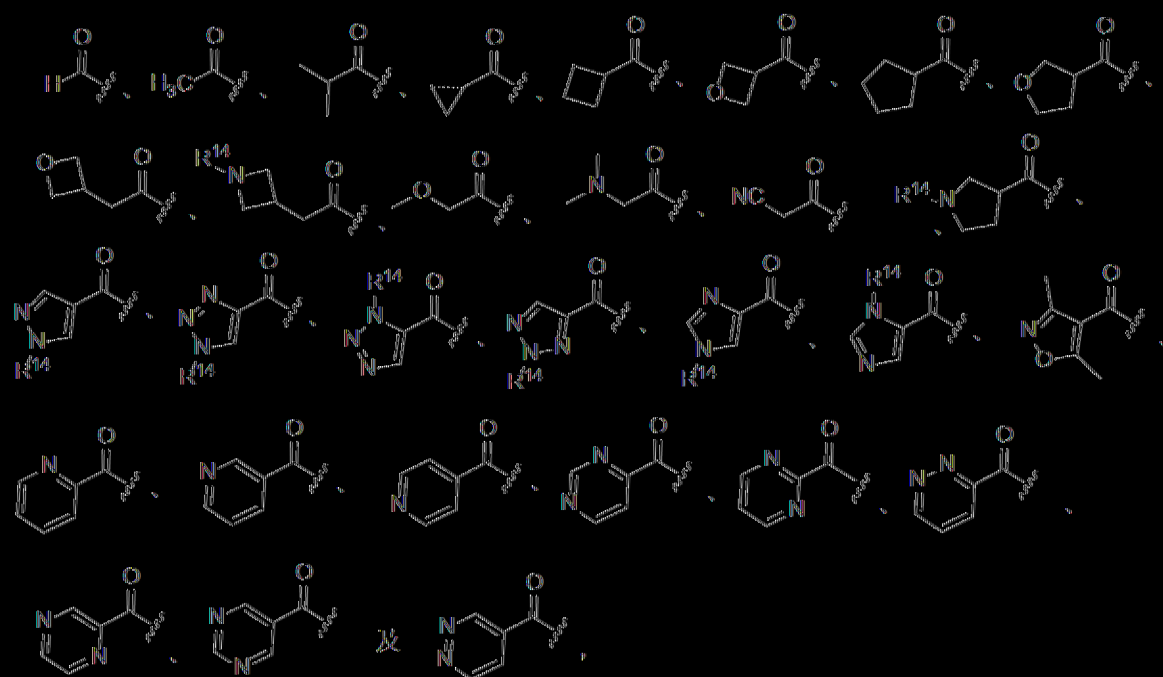
〔0192〕 在一個實施例中， R^1 係選自由以下組成之群：H、



[(0193)] 在一些實施例中， R^1 係選自由以下組成之群：



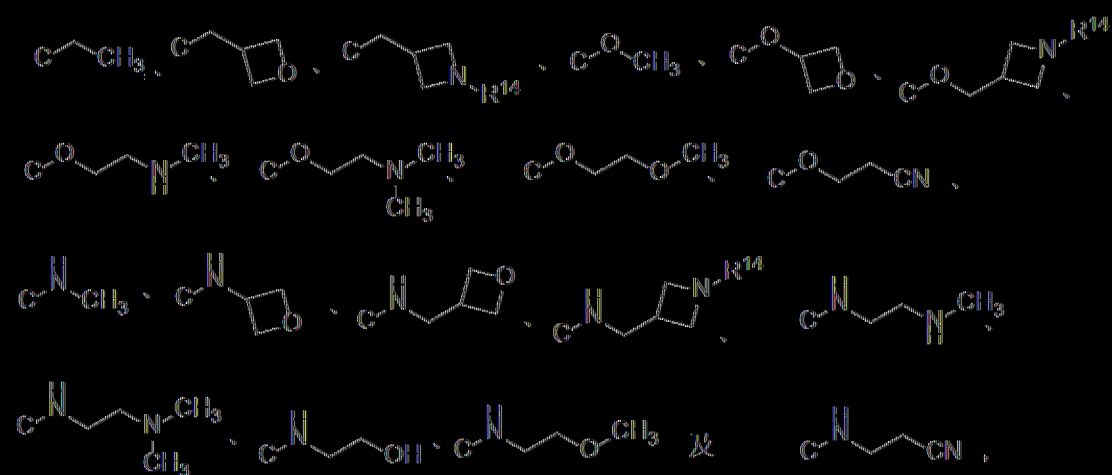
〔0194〕 在 一些實施例中， R^1 係選自由以下組成之群：



其中 R^{14} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、烷氧基烷基、鹵烷基、羧烷基及氬基烷基。

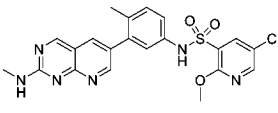
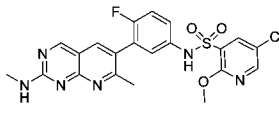
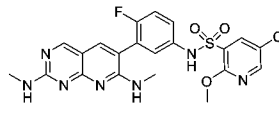
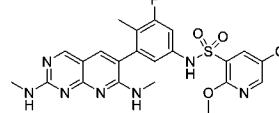
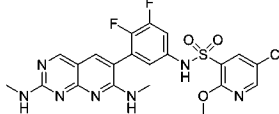
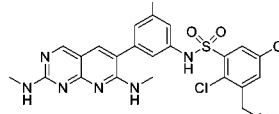
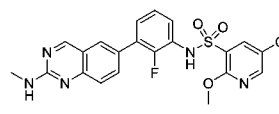
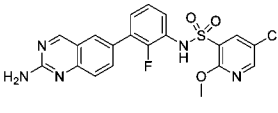
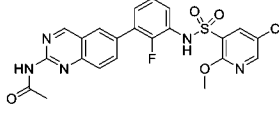
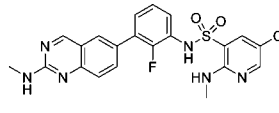
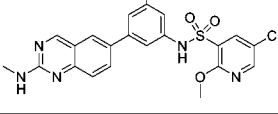
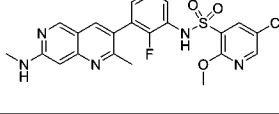
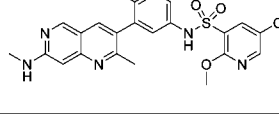
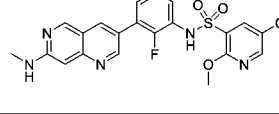
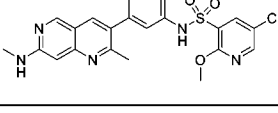
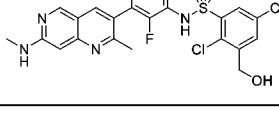
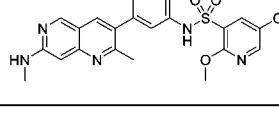
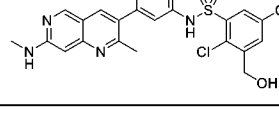
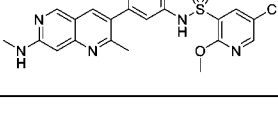
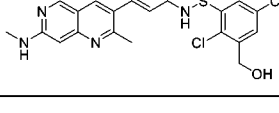
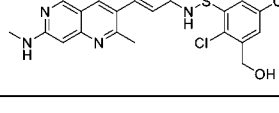
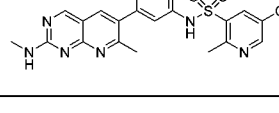
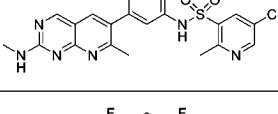
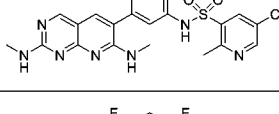
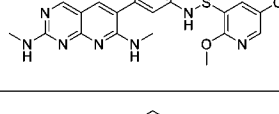
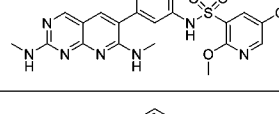
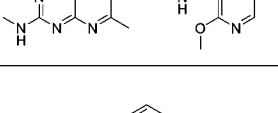
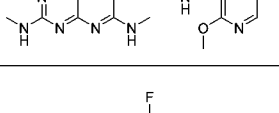
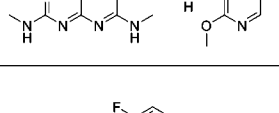
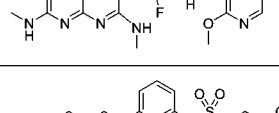
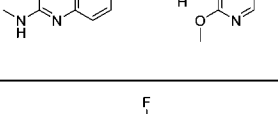
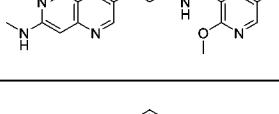
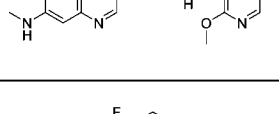
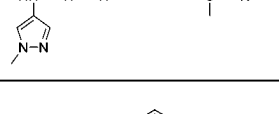
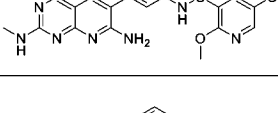
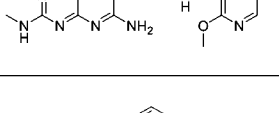
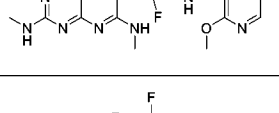
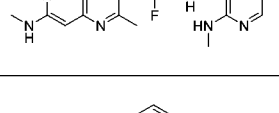
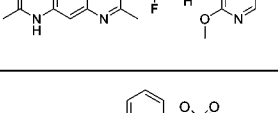
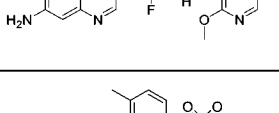
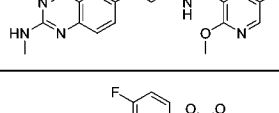
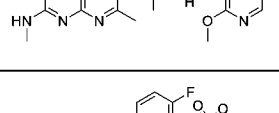
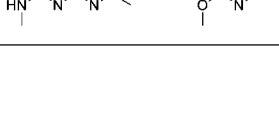
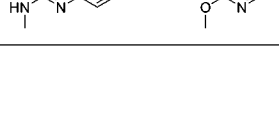
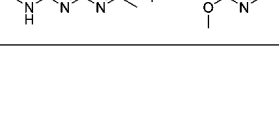
[0195] 在一些實施例中， X^1 為N。在一些實施例中， X^1 為Cl。在一些實施例中， X^3 為C N(R^2) L² E²。在一些實施例中， X^3 為CN(L)Cl₃。在一些實施例中， X^3 為CCl₃。

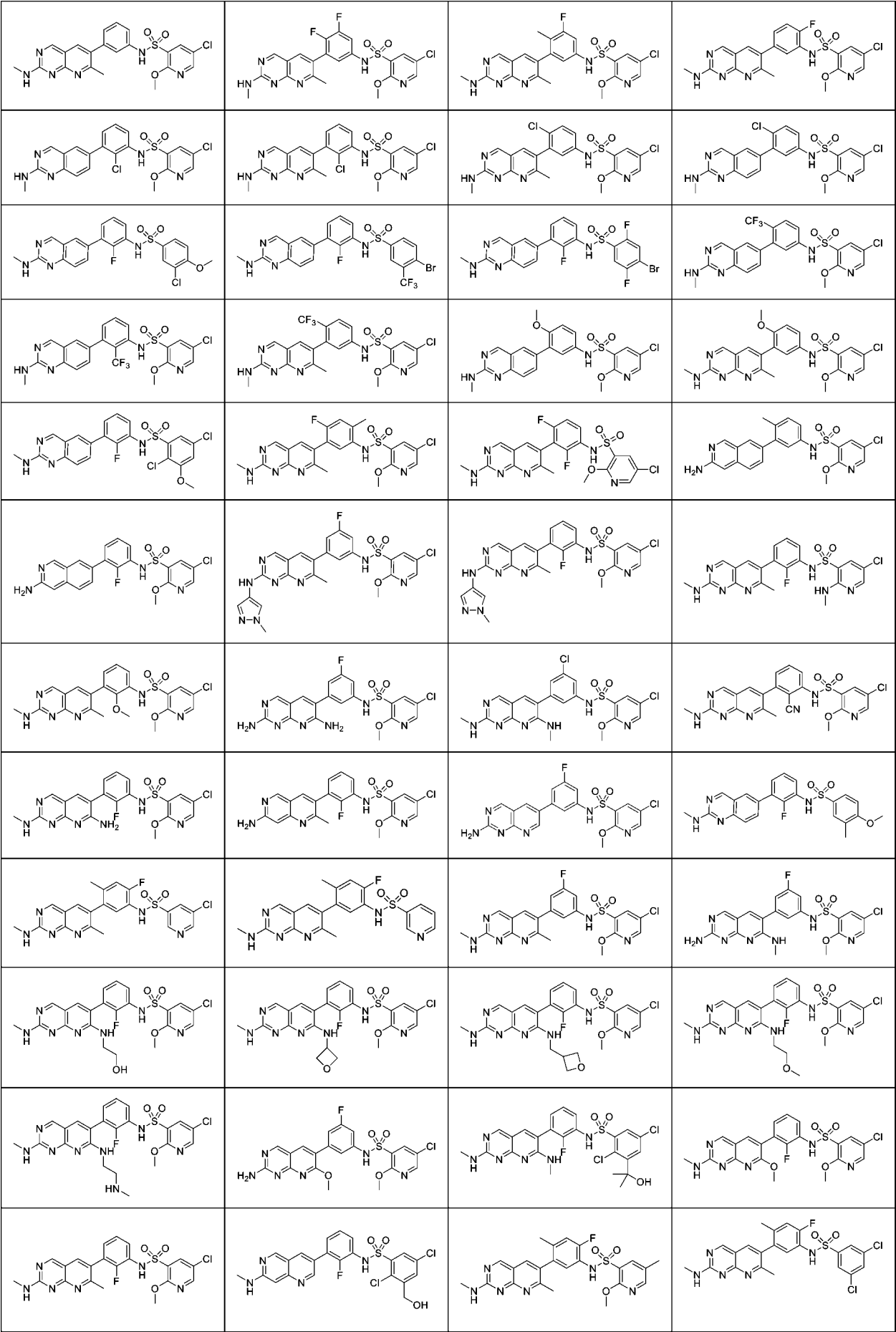
[0196] 在一些實施例中， X^3 係選自由以下組成之群：

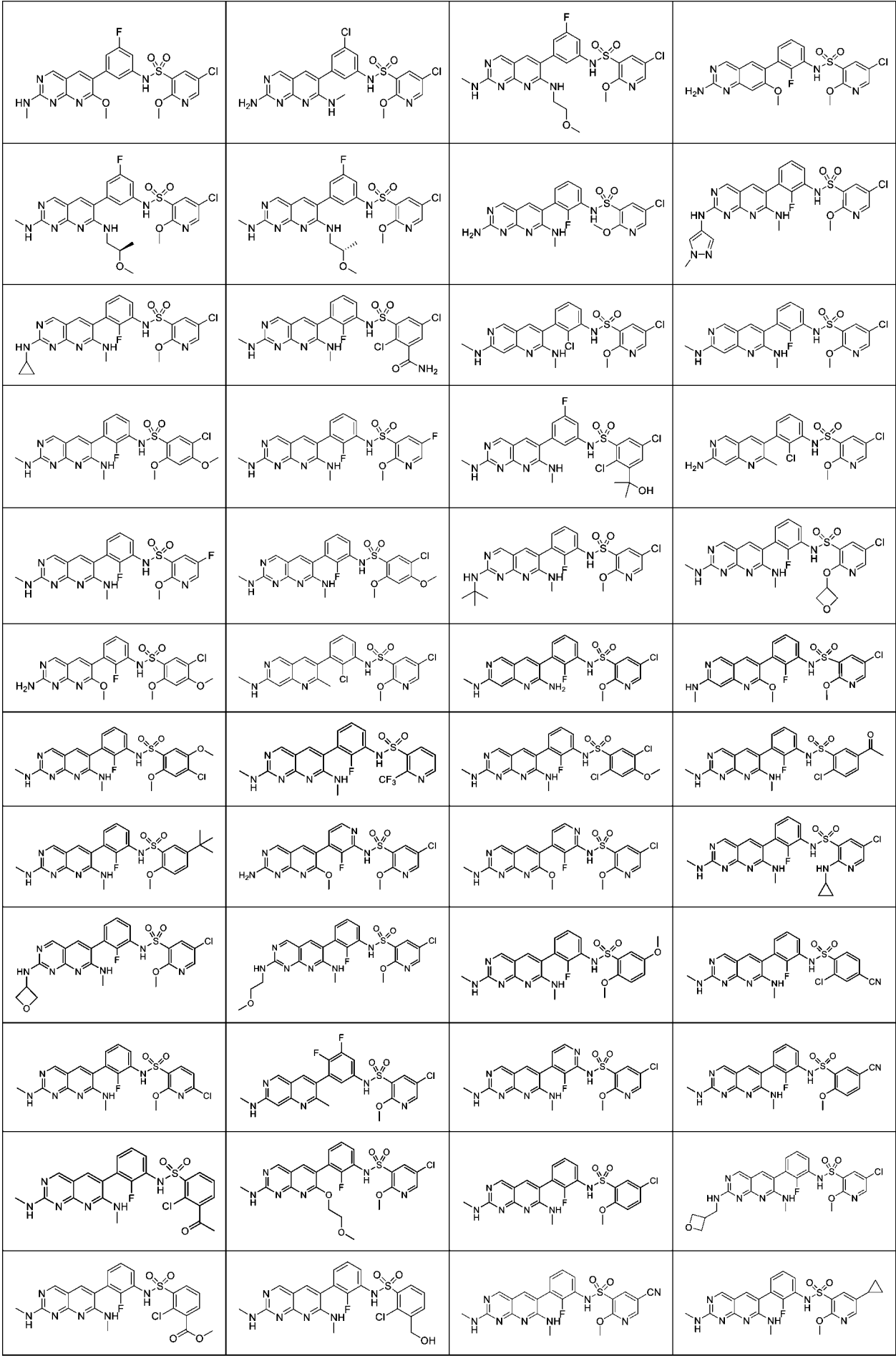


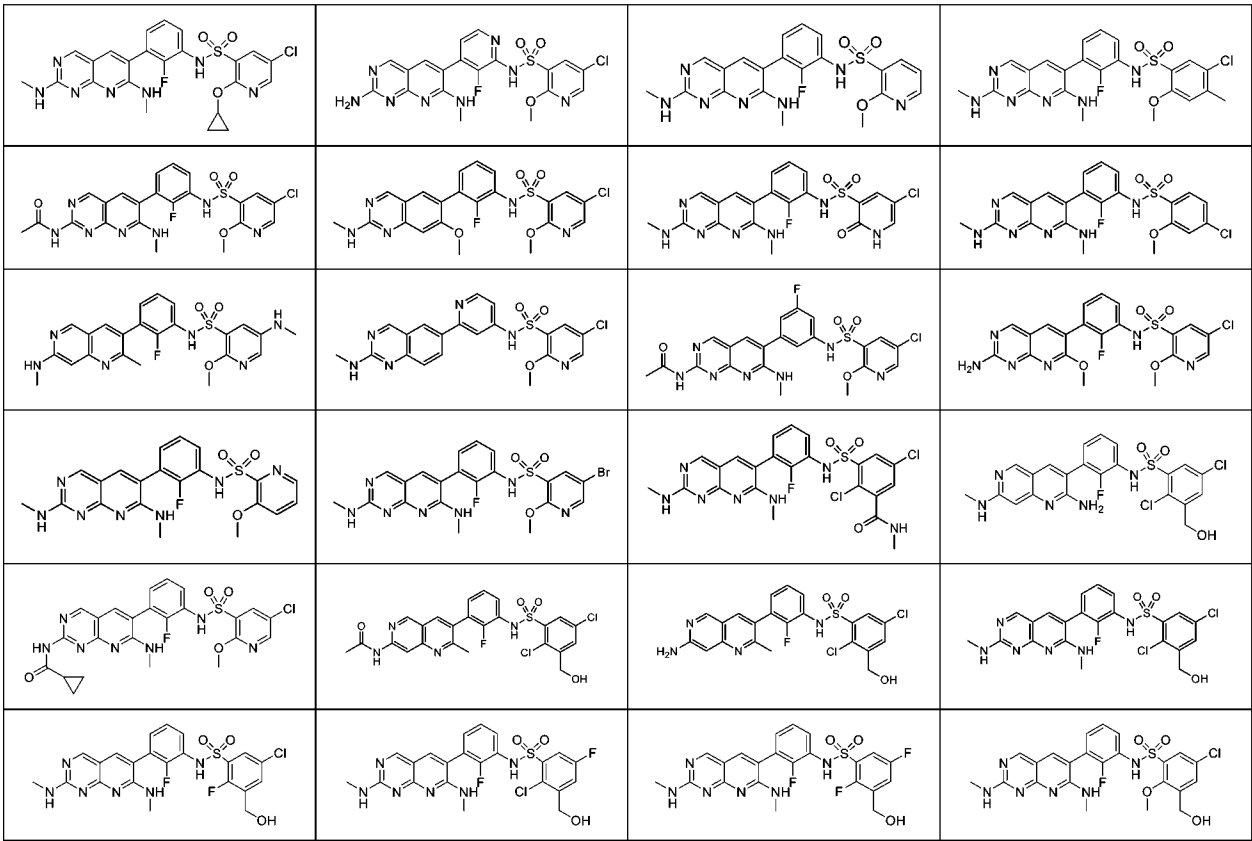
其中 R^{14} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、烷氧基烷基、鹵烷基、羧烷基及氬基烷基。

[0197] 在一些實施例中， X^3 係選自由以下組成之群：







以及其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、立體異構體及互變異構體。

治療方法

【0200】 本文所描述之化合物，例如，如本文所定義之式I化合物，可以充當用於由GCN2或PERK激酶驅動之疾病的治療劑，且適用於治療有需要的患者之疾病及病症，諸如癌症。例示性癌症包括但不限於結腸直腸癌、直腸癌、肛門癌、家族性結腸直腸癌、遺傳性非息肉性結腸直腸癌、胃腸道間質瘤、肺癌(例如非小細胞肺癌、小細胞肺癌、惡性間皮瘤)、間皮瘤、胰臟癌(例如胰管癌、胰臟內分泌腫瘤)、咽癌、喉頭癌、食道癌、胃癌(例如乳頭狀腺癌、黏液性腺癌、腺鱗癌)、十二指腸癌、小腸癌、乳癌(例如浸潤性乳管癌、原位乳管癌、發炎性乳癌)、卵巢癌(例如卵巢上皮癌、性腺外生殖細胞腫瘤、卵巢生殖細胞腫瘤、卵巢低度惡性潛能腫瘤)、睪丸腫瘤、攝護腺癌(例如激素依賴型攝護腺癌、非激素依賴型攝護腺癌、抗去勢型攝護腺癌)、肝癌(例如肝癌、原發性肝癌、肝外膽管癌)、甲狀腺癌(例如甲狀腺髓質癌)、腎癌(例如腎細胞癌(例

如透明細胞腎細胞癌)、腎盂及輸尿管之移行細胞癌)、子宮癌(例如宮頸癌、子宮體癌、子宮肉瘤)、妊娠性絨毛膜癌、腦腫瘤(例如神經管母細胞瘤、神經膠質瘤、松果體星形細胞瘤、毛狀星形細胞瘤、彌漫性星形細胞瘤、退行性星形細胞瘤、垂體腺瘤)、視網膜母細胞瘤、皮膚癌(例如基底細胞癌、惡性黑色素瘤、黑色素瘤)、肉瘤(例如橫紋肌肉瘤、平滑肌肉瘤、軟組織肉瘤、梭狀細胞肉瘤、骨肉瘤)、纖維肉瘤、惡性骨腫瘤、膀胱癌、血液癌(例如多發性骨髓瘤、白血病、急性骨髓性白血病(AML)、急性淋巴母細胞白血病(ALL)，包括慢性白血病之疾發)、惡性淋巴瘤、霍奇金氏病、慢性骨髓增生性疾病)、不明原發性細胞核的癌症]、癌症生長抑制劑、癌症轉移抑制劑、細胞凋亡啟動子及用於預防或治療癌前病變(例如骨髓骨髓發育不良症候群)。

【0201】 在一個實施例中，本文亦描述一種治療由有需要的患者之整合壓力反應之失調所引起之疾病的方法，其包含向患者投與治療有效量的本文所描述之化合物(例如本文所描述之式I化合物)或者其醫藥學上可接受之鹽或者本文所描述之醫藥組合物。在一些實施例中，整合壓力反應及/或未摺疊蛋白反應的失調係由GCN2激酶引起。在一些實施例中，整合壓力反應及/或未摺疊蛋白反應之失調係由PERK激酶引起。在一些實施例中，整合壓力反應之失調係由GCN2激酶引起。在一些實施例中，未摺疊蛋白反應之失調係由PERK激酶引起。在一些實施例中，整合壓力反應之失調係由選自由PERK激酶及GCN2激酶組成之群的激酶之活化引起。在一些實施例中，整合壓力反應之失調係由GCN2激酶之活化引起。在一些實施例中，整合壓力反應之失調係由PERK激酶之活化引起。

【0202】 在另一實施例中，本文亦描述一種治療有需要的患者由整合壓力反應及/或未摺疊蛋白反應之失調引起之疾病的方法，其包含向該患者投與治療有效量的本文所描述之化合物(例如本文所描述之式I化合物)或者其醫藥學上可

接受之鹽，或者本文所描述之醫藥組合物。在一些實施例中，整合壓力反應及/或未摺疊蛋白反應之失調係由選自由PERK激酶及GCN2激酶組成之群的激酶之活化引起。在一些實施例中，整合壓力反應之失調係由GCN2激酶之活化引起。在一些實施例中，未摺疊蛋白反應之失調係由PERK激酶之活化引起。

【0203】 在另一實施例中，本文描述一種調節有需要的患者之GCN2激酶活性的方法，其包含向該患者投與治療有效量的本文所描述之化合物或者其醫藥學上可接受之鹽，或者本文所描述之醫藥組合物。

【0204】 在另一實施例中，本文描述一種活化有需要的患者之GCN2激酶之方法，其包含向該患者投與治療有效量的本文所描述之化合物或者其醫藥學上可接受之鹽，或者本文所描述之醫藥組合物。

【0205】 在另一實施例中，本文描述一種調節有需要的患者之PERK激酶活性之方法，其包含向該患者投與治療有效量的本文所描述之化合物或者其醫藥學上可接受之鹽，或者本文所描述之醫藥組合物。

【0206】 在另一實施例中，本文描述一種活化有需要的患者之PERK激酶之方法，其包含向該患者投與治療有效量的本文所描述之化合物或者其醫藥學上可接受之鹽，或者本文所描述之醫藥組合物。

【0207】 在另一實施例中，本文描述一種在有需要的患者中抑制GCN2激酶及抑制PERK激酶的方法，其包含向該患者投與治療有效量的本文所描述之化合物或者其醫藥學上可接受之鹽，或者本文所描述之醫藥組合物。

【0208】 在另一實施例中，本文描述一種調節有需要的患者之GCN2激酶活性的方法，其包含向該患者投與治療有效量的本文所描述之化合物或者其醫藥學上可接受之鹽，或者本文所描述之醫藥組合物。

【0209】 在另一實施例中，本文描述一種抑制有需要的患者之PERK激酶活性之方法，其包含向該患者投與治療有效量的本文所描述之化合物或者其醫藥學上可接受之鹽，或者本文所描述之醫藥組合物。

藥學上可接受之鹽，或者本文所描述之醫藥組合物。

【0210】在另一實施例中，本文描述一種治療有需要的患者之癌症之方法，其包含向該患者投與治療有效量的本文所描述之化合物(例如本文所描述之式I化合物)或者其醫藥學上可接受之鹽，或者本文所描述之醫藥組合物。在一些實施例中，癌症係選自由以下組成之群：結腸直腸癌、肺癌、間皮瘤、胰臟癌、咽癌、喉頭癌、食道癌、胃、十二指腸癌、小腸癌、乳癌、卵巢癌、睪丸腫瘤、攝護腺、肝癌、甲狀腺癌、腎癌、子宮癌、妊娠性絨毛膜癌、腦腫瘤、視網膜母細胞瘤、皮膚癌、黑色素瘤、肉瘤、纖維肉瘤、惡性骨腫瘤、膀胱癌、血液癌、白血病、急性骨髓性白血病、急性淋巴母細胞白血病及惡性淋巴瘤。在一些實施例中，癌症係選自由以下組成之群：結腸直腸癌、肺癌、間皮瘤、胰臟癌、咽癌、喉頭癌、食道癌、胃、十二指腸癌、小腸癌、乳癌、卵巢癌、睪丸腫瘤、攝護腺、肝癌、甲狀腺癌、腎癌、子宮癌、妊娠性絨毛膜癌、腦腫瘤、視網膜母細胞瘤、皮膚癌、黑色素瘤、肉瘤、纖維肉瘤、惡性骨腫瘤、膀胱癌、血液癌、白血病、急性骨髓性白血病、急性淋巴母細胞白血病、慢性淋巴球性白血病、慢性骨髓性白血病、多發性骨髓瘤、B細胞淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、被套細胞淋巴瘤、瀰漫性大B細胞淋巴瘤、T細胞淋巴瘤、紅白血病、組織細胞淋巴瘤、華氏巨球蛋白血症(waldenstrom macroglobulinemia)及惡性淋巴瘤。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。在一些實施例中，癌症為急性淋巴母細胞白血病。在一些實施例中，癌症為纖維肉瘤。在一些實施例中，癌症為多發性骨髓瘤。在一些實施例中，癌症為淋巴瘤。在一些實施例中，癌症為B細胞淋巴瘤。在一些實施例中，癌症為T細胞淋巴瘤。

【0211】在一實施例中，本文描述一種治療有需要患者之類澱粉沈積症的方法，其包含向患者投與本文所描述之化合物或者其醫藥學上可接受之鹽，或

本文所描述之醫藥組合物。在一實施例中，本文描述一種治療有需要的患者之輕鏈類澱粉沈積症的方法，其包含向患者投與本文所描述之化合物或者其醫藥學上可接受之鹽或本文所描述之醫藥組合物。

【0212】 在另一實施例中，本文描述一種治療有需要的患者之選自GCN2相關疾病及PERK相關疾病之疾病之方法，其包含向該患者投與治療有效量的本文所描述之化合物(例如本文所描述之式I化合物)或者其醫藥學上可接受之鹽，或者本文所描述之醫藥組合物。在一些實施例中，該疾病為GCN2相關疾病。在一些實施例中，該疾病為PERK相關疾病。在一些實施例中，該疾病為癌症。在一些實施例中，癌症係選自由以下組成之群：結腸直腸癌、肺癌、間皮瘤、胰臟癌、咽癌、喉頭癌、食道癌、胃、十二指腸癌、小腸癌、乳癌、卵巢癌、睪丸腫瘤、攝護腺、肝癌、甲狀腺癌、腎癌、子宮癌、妊娠性絨毛膜癌、腦腫瘤、視網膜母細胞瘤、皮膚癌、黑色素瘤、肉瘤、纖維肉瘤、惡性骨腫瘤、膀胱癌、血液癌、白血病、急性骨髓性白血病、急性淋巴母細胞白血病及惡性淋巴瘤。在一些實施例中，癌症係選自由以下組成之群：結腸直腸癌、肺癌、間皮瘤、胰臟癌、咽癌、喉頭癌、食道癌、胃、十二指腸癌、小腸癌、乳癌、卵巢癌、睪丸腫瘤、攝護腺、肝癌、甲狀腺癌、腎癌、子宮癌、妊娠性絨毛膜癌、腦腫瘤、視網膜母細胞瘤、皮膚癌、黑色素瘤、肉瘤、纖維肉瘤、惡性骨腫瘤、膀胱癌、血液癌、白血病、急性骨髓性白血病、急性淋巴母細胞白血病、慢性淋巴球性白血病、慢性骨髓性白血病、多發性骨髓瘤、B細胞淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、被套細胞淋巴瘤、瀰漫性大B細胞淋巴瘤、T細胞淋巴瘤、紅白血病、組織細胞淋巴瘤、華氏巨球蛋白血症及惡性淋巴瘤。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。在一些實施例中，癌症為急性淋巴母細胞白血病。在一些實施例中，癌症為纖維肉瘤。在一些實施例中，癌症為多發性骨髓瘤。在一些實施例中，癌症為淋巴

瘤。在一些實施例中，癌症為B細胞淋巴瘤。在一些實施例中，癌症為T細胞淋巴瘤。在一些實施例中，該疾病為類澱粉沈積症。在一些實施例中，該疾病為輕鏈類澱粉沈積症。

【0213】在另一實施例中，本文描述一種治療有需要的患者之選自GCN2相關疾病及PERK相關疾病之疾病之方法，其包含向該患者投與治療有效量的本文所描述之化合物(例如本文所描述之式I化合物)或者其醫藥學上可接受之鹽及治療有效量的一或多種治療劑。在一些實施例中，該疾病為GCN2相關疾病。在一些實施例中，該疾病為PERK相關疾病。在一些實施例中，該疾病為癌症。在一些實施例中，癌症係選自由以下組成之群：結腸直腸癌、肺癌、間皮瘤、胰臟癌、咽癌、喉頭癌、食道癌、胃、十二指腸癌、小腸癌、乳癌、卵巢癌、睪丸腫瘤、攝護腺、肝癌、甲狀腺癌、腎癌、子宮癌、妊娠性絨毛膜癌、腦腫瘤、視網膜母細胞瘤、皮膚癌、黑色素瘤、肉瘤、纖維肉瘤、惡性骨腫瘤、膀胱癌、血液癌、白血病、急性骨髓性白血病、急性淋巴母細胞白血病及惡性淋巴瘤。在一些實施例中，癌症係選自由以下組成之群：結腸直腸癌、肺癌、間皮瘤、胰臟癌、咽癌、喉頭癌、食道癌、胃、十二指腸癌、小腸癌、乳癌、卵巢癌、睪丸腫瘤、攝護腺、肝癌、甲狀腺癌、腎癌、子宮癌、妊娠性絨毛膜癌、腦腫瘤、視網膜母細胞瘤、皮膚癌、黑色素瘤、肉瘤、纖維肉瘤、惡性骨腫瘤、膀胱癌、血液癌、白血病、急性骨髓性白血病、急性淋巴母細胞白血病、慢性淋巴球性白血病、慢性骨髓性白血病、多發性骨髓瘤、B細胞淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、被套細胞淋巴瘤、瀰漫性大B細胞淋巴瘤、T細胞淋巴瘤、紅白血病、組織細胞淋巴瘤、華氏巨球蛋白血症及惡性淋巴瘤。在一些實施例中，癌症為白血病。在一些實施例中，白血病為急性骨髓性白血病。在一些實施例中，白血病為急性淋巴母細胞白血病。在一些實施例中，癌症為纖維肉瘤。在一些實施例中，癌症為多發性骨髓瘤。在一些實施例中，癌症為淋巴

瘤。在一些實施例中，癌症為B細胞淋巴瘤。在一些實施例中，癌症為T細胞淋巴瘤。在一些實施例中，該疾病為類澱粉沈積症。在一些實施例中，該疾病為輕鏈類澱粉沈積症。在一些實施例中，一或多種治療劑係選自由以下組成之群：L-天門冬醯胺酶、聚乙二醇化天門冬醯胺酶、PERK抑制劑、mTOR抑制劑、免疫調節劑、MAPK途徑抑制劑、MEK抑制劑、ERK抑制劑及Ras抑制劑。在一些實施例中，該一或多種治療劑係選自由以下組成之群：IMiD藥劑、蛋白酶體抑制劑、類固醇、抗CD38藥劑、抗CD20藥劑、Bcl-2抑制劑、PI3K抑制劑、雙特異性抗體、核苷類似物、BTK抑制劑、DNA烷化劑、EZH2抑制劑、蔥環黴素、拓撲異構酶抑制劑、鉑、酪胺酸激酶抑制劑、HDAC抑制劑、核輸出抑制劑、抗微管藥劑、L-天門冬醯胺酶、聚乙二醇化天門冬醯胺酶、PERK抑制劑、mTOR抑制劑、免疫調節劑、MAPK途徑抑制劑、MEK抑制劑、ERK抑制劑及Ras抑制劑。在一些實施例中，該一或多種治療劑係選自由以下組成之群：L-天門冬醯胺酶、培門冬酶(pegaspargase)、卡拉斯酶(calaspargase)pegol-mnkl、硼替佐米(bortezomib)、卡非佐米(carfilzomib)、依薩佐米(ixazomib)、沙利竇邁(thalidomide)、泊利度胺(pomalidomide)、來那度胺(lenalidomide)、地塞米松(dexamethasone)、普賴松(prednisone)、達雷木單抗(daratumumab)、達雷木單抗(daratumumab)/玻尿酸酶、艾薩妥昔單抗(isatuximab)、利妥昔單抗(rituximab)、阿托珠單抗(obinutuzumab)、維納妥拉(venetoclax)、艾代拉里斯(idelalisib)、考班昔布(copanlisib)、杜韋利斯布(duvelisib)、厄布利斯布(umbralisib)、吉西他濱(gemcitabine)、阿糖胞苷(cytarabine)、依魯替尼(ibrutinib)、阿卡拉布替尼(acalabrutinib)、澤布替尼(zanubrutinib)、苯達莫司汀(bendamustine)、環磷醯胺、他澤司他(tazemetostat)、阿黴素(doxorubicin)、道諾黴素(daunorubicin)、依託泊苷(etoposide)、奧沙利鉑(oxaloplatin)、卡鉑(carboplatin)、順鉑波舒替尼(cisplatinbosutinib)、達沙替尼(dasatinib)、伊馬替尼

(imatinib)、尼羅替尼(nilotinib)、普納替尼(ponatinib)、帕比諾他(panobinostat)、塞利尼索(selinexor)、長春新鹼(vincristine)、JZP-458、紅細胞包裹的天門冬醯胺酶(eryaspase)、PF745(JZP-341)、天門冬醯胺酶菊歐文氏菌(*Erwinia chrysanthemi*) (克里沙納塔斯蛋白酶(crisantaspase))、大腸桿菌(*Escherichia coli*) 天門冬醯胺酶(克拉帕酶(colaspase))、抗PD1藥劑、抗PDL1藥劑及抗CTLA4藥劑。

【0214】 在一實施例中，本文描述一種本文所描述之化合物或者其醫藥學上可接受之鹽，或者本文所描述之醫藥組合物，其用於治療有需要的患者之由整合壓力反應及/或未摺疊蛋白反應之失調引起的疾病。在一些實施例中，整合壓力反應及/或未摺疊蛋白反應之失調係由選自由PERK激酶及GCN2激酶組成之群的激酶引起。在一些實施例中，整合壓力反應及/或未摺疊蛋白反應的失調係由GCN2激酶引起。在一些實施例中，整合壓力反應及/或未摺疊蛋白反應之失調係由PERK激酶引起。在一些實施例中，整合壓力反應之失調係由GCN2激酶引起。在一些實施例中，未摺疊蛋白反應之失調係由PERK激酶引起。在一些實施例中，整合壓力反應之失調係由選自由PERK激酶及GCN2激酶組成之群的激酶之活化引起。在一些實施例中，整合壓力反應之失調係由GCN2激酶之活化引起。在一些實施例中，整合壓力反應之失調係由PERK激酶之活化所引起。在一實施例中，本文描述一種本文所描述之化合物或者其醫藥學上可接受之鹽，或者本文所描述之醫藥組合物，其用於調節有需要患者之GCN2激酶活性。在一實施例中，本文描述一種本文所描述之化合物或者其醫藥學上可接受之鹽或本文所描述之醫藥組合物，其用於活化有需要的患者之GCN2激酶。在一實施例中，本文描述一種本文所描述之化合物或者其醫藥學上可接受之鹽或本文所描述之醫藥組合物，其用於調節有需要的患者之PERK激酶之活性。在一實施例中，本文描述一種本文所描述之化合物或者其醫藥學上可接受之鹽或

本文所描述之醫藥組合物，其用於活化有需要的患者之PERK激酶。

【0215】 在一實施例中，本文描述一種本文所描述之化合物或者其醫藥學上可接受之鹽或本文所描述之醫藥組合物，其用於抑制有需要的患者之GCN2激酶及抑制PERK激酶。在一實施例中，本文描述一種本文所描述之化合物或者其醫藥學上可接受之鹽或本文所描述之醫藥組合物，其用於調節有需要的患者之GCN2激酶之活性。在一實施例中，本文描述一種本文所描述之化合物或者其醫藥學上可接受之鹽或本文所描述之醫藥組合物，其用於抑制有需要的患者之PERK激酶之活性。

【0216】 在一實施例中，本文描述一種本文所描述之化合物或者其醫藥學上可接受之鹽或本文所描述之醫藥組合物，其用於治療有需要的患者之癌症。在一些實施例中，癌症係選自由以下組成之群：結腸直腸癌、肺癌、間皮瘤、胰臟癌、咽癌、喉頭癌、食道癌、胃、十二指腸癌、小腸癌、乳癌、卵巢癌、睪丸腫瘤、攝護腺、肝癌、甲狀腺癌、腎癌、子宮癌、妊娠性絨毛膜癌、腦腫瘤、視網膜母細胞瘤、皮膚癌、黑色素瘤、肉瘤、纖維肉瘤、惡性骨腫瘤、膀胱癌、血液癌、白血病、急性骨髓性白血病、急性淋巴母細胞白血病、慢性淋巴球性白血病、慢性骨髓性白血病、多發性骨髓瘤、B細胞淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、被套細胞淋巴瘤、瀰漫性大B細胞淋巴瘤、T細胞淋巴瘤、紅白血病、組織細胞淋巴瘤、華氏巨球蛋白血症及惡性淋巴瘤。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。在一些實施例中，癌症為急性淋巴母細胞白血病。在一些實施例中，癌症為纖維肉瘤。在一些實施例中，癌症為多發性骨髓瘤。在一些實施例中，癌症為淋巴瘤。在一些實施例中，癌症為B細胞淋巴瘤。在一些實施例中，癌症為T細胞淋巴瘤。

【0217】 在一實施例中，本文描述一種本文所描述之化合物或者其醫藥學上可接受之鹽，或者本文所描述之醫藥組合物，其用於治療有需要的患者之類

澱粉沈積症。在一實施例中，本文描述一種本文所描述之化合物或者其醫藥學上可接受之鹽，或者本文所描述之醫藥組合物，其用於治療有需要的患者之輕鏈類澱粉沈積症。

【0218】 在一實施例中，本文描述一種本文所描述之化合物或者其醫藥學上可接受之鹽，或者本文所描述之醫藥組合物，其用於治療有需要的患者之選自GCN2相關疾病及PERK相關疾病之疾病。在一些實施例中，該疾病為GCN2相關疾病。在一些實施例中，該疾病為PERK相關疾病。在一些實施例中，該疾病為癌症。在一些實施例中，癌症係選自由以下組成之群：結腸直腸癌、肺癌、間皮瘤、胰臟癌、咽癌、喉頭癌、食道癌、胃、十二指腸癌、小腸癌、乳癌、卵巢癌、睪丸腫瘤、攝護腺、肝癌、甲狀腺癌、腎癌、子宮癌、妊娠性絨毛膜癌、腦腫瘤、視網膜母細胞瘤、皮膚癌、黑色素瘤、肉瘤、纖維肉瘤、惡性骨腫瘤、膀胱癌、血液癌、白血病、急性骨髓性白血病、急性淋巴母細胞白血病、慢性淋巴球性白血病、慢性骨髓性白血病、多發性骨髓瘤、B細胞淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、被套細胞淋巴瘤、瀰漫性大B細胞淋巴瘤、T細胞淋巴瘤、紅白血病、組織細胞淋巴瘤、華氏巨球蛋白血症及惡性淋巴瘤。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。在一些實施例中，癌症為急性淋巴母細胞白血病。在一些實施例中，癌症為纖維肉瘤。在一些實施例中，癌症為多發性骨髓瘤。在一些實施例中，癌症為淋巴瘤。在一些實施例中，癌症為B細胞淋巴瘤。在一些實施例中，癌症為T細胞淋巴瘤。在一些實施例中，該疾病為類澱粉沈積症。在一些實施例中，該疾病為輕鏈類澱粉沈積症。

【0219】 在一實施例中，本文描述一種本文所描述之化合物或者其醫藥學上可接受之鹽，或者本文所描述之醫藥組合物，其用於治療有需要的患者之選自GCN2相關疾病及PERK相關疾病之疾病。在一些實施例中，該疾病為GCN2

相關疾病。在一些實施例中，該疾病為PERK相關疾病。在一些實施例中，該疾病為癌症。在一些實施例中，癌症係選自由以下組成之群：結腸直腸癌、肺癌、間皮瘤、胰臟癌、咽癌、喉頭癌、食道癌、胃、十二指腸癌、小腸癌、乳癌、卵巢癌、睪丸腫瘤、攝護腺、肝癌、甲狀腺癌、腎癌、子宮癌、妊娠性絨毛膜癌、腦腫瘤、視網膜母細胞瘤、皮膚癌、黑色素瘤、肉瘤、纖維肉瘤、惡性骨腫瘤、膀胱癌、血液癌、白血病、急性骨髓性白血病、急性淋巴母細胞白血病、慢性淋巴球性白血病、慢性骨髓性白血病、多發性骨髓瘤、B細胞淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、被套細胞淋巴瘤、瀰漫性大B細胞淋巴瘤、T細胞淋巴瘤、紅白血病、組織細胞淋巴瘤、華氏巨球蛋白血症及惡性淋巴瘤。在一些實施例中，癌症為白血病。在一些實施例中，白血病為急性骨髓性白血病。在一些實施例中，白血病為急性淋巴母細胞白血病。在一些實施例中，癌症為纖維肉瘤。在一些實施例中，癌症為多發性骨髓瘤。在一些實施例中，癌症為淋巴瘤。在一些實施例中，癌症為B細胞淋巴瘤。在一些實施例中，癌症為T細胞淋巴瘤。在一些實施例中，該疾病為類澱粉沈積症。在一些實施例中，該疾病為輕鏈類澱粉沈積症。在一些實施例中，該一或多種治療劑係選自由以下組成之群：IMiD藥劑、蛋白酶體抑制劑、類固醇、抗CD38藥劑、抗CD20藥劑、Bcl-2抑制劑、PI3K抑制劑、雙特異性抗體、核苷類似物、BTK抑制劑、DNA烷化劑、EZH2抑制劑、蔥環黴素、拓撲異構酶抑制劑、鉑、酪胺酸激酶抑制劑、HDAC抑制劑、核輸出抑制劑、抗微管藥劑、L-天門冬醯胺酶、聚乙二醇化天門冬醯胺酶、PERK抑制劑、mTOR抑制劑、免疫調節劑、MAPK途徑抑制劑、MEK抑制劑、ERK抑制劑及Ras抑制劑。在一些實施例中，該一或多種治療劑係選自由以下組成之群：硼替佐米、卡非佐米、依薩佐米、沙利竇邁、泊利度胺、來那度胺、地塞米松、普賴松、達雷木單抗、達雷木單抗/玻尿酸酶、艾薩妥昔單抗、利妥昔單抗、阿托珠單抗、維納妥拉、艾代拉里斯、考班昔布、杜

韋利斯布、厄布利斯布、吉西他濱、阿糖胞苷、依魯替尼、阿卡拉布替尼、澤布替尼、苯達莫司汀、環磷醯胺、他澤司他、阿黴素、道諾黴素、依託泊苷、奧沙利鉑、卡鉑、順鉑波舒替尼、達沙替尼、伊馬替尼、尼羅替尼、普納替尼、帕比諾他、塞利尼索、長春新鹼、L-天門冬醯胺酶、培門冬酶、卡拉斯酶 pegol-mnkl、JZP-458、紅細胞包裹的天門冬醯胺酶、PF745(JZP-341)、天門冬醯胺酶 菊歐文氏菌(克里沙納塔斯蛋白酶)、大腸桿菌天門冬醯胺酶(克拉帕酶)、抗PD1、抗PDL1及抗CTLA4。

【0220】 本文所提供之化合物可以提供最佳醫藥功效之劑量投與至需要該治療之患者(動物及人類)。應瞭解，任何特定應用中需要使用之劑量將隨患者不同而變化，不僅隨所選擇之特定化合物或者組合物而變化，且亦隨投與途徑、所治療病況之性質、患者之年齡及病況、同時進行之藥物治療或者患者隨後所遵循之特殊膳食以及熟習此項技術者將認識到之其他因素而變化，其中適當劑量最終由主治醫師決定。對於治療上文所提及之臨床病況及疾病，本文所提供之化合物可以含有習知無毒醫藥學上可接受之載劑、佐劑及媒劑之劑量單位調配物之形式經口、皮下、局部、非經腸、藉由吸入噴霧或者經直腸投與。非經腸投與可包括皮下注射、靜脈內或者肌內注射或者輸注技術。

【0221】 治療可按需要持續長時段或者短時段。組合物可依例如每天一至四次或者更多次之方案來投與。合適治療期可為例如至少約一週、至少約兩週、至少約一個月、至少約六個月、至少約1年或者無限期間。治療期可在達成所需結果時終止。

組合療法

【0222】 例如如本文所定義之式I化合物之本文所描述之化合物可與一或多種額外治療劑組合投與以治療本文所描述之病症，諸如本文所描述之癌症。舉例而言，本發明提供包含例如如本文所定義之式I化合物之本文所描述之化合

物、一或多種額外治療劑及醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥組合物。在一些實施例中，投與如本文所定義之式I化合物及一種額外治療劑。在一些實施例中，投與如本文所定義之式I化合物及兩種額外治療劑。在一些實施例中，投與如本文所定義之式I化合物及三種額外治療劑。組合療法可藉由投與兩種或更多種治療劑來達成，該兩種或更多種治療劑中之各者係分開調配及投與。舉例而言，如本文所定義之式I化合物及額外治療劑可分開調配且投與。組合療法亦可藉由投與於單一調配物中之兩種或更多種治療劑來達成，該單一調配物例如為包含作為一種治療劑之式I化合物及諸如化學治療劑之一或多種額外治療劑的醫藥組合物。舉例而言，如本文中所定義之式I化合物及額外治療劑可在單一調配物中投與。組合療法亦涵蓋其他組合。儘管組合療法中之兩種或者更多種藥劑可同時投與，但其不必定如此。舉例而言，第一藥劑(或者藥劑組合)之投與可比第二藥劑(或者藥劑組合)之投與提前數分鐘、數小時、數天或者數週。因此，兩種或者更多種藥劑之投與可彼此在數分鐘內，或者彼此在1、2、3、6、9、12、15、18或者24小時內，或者彼此在1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、12、14天內，或者彼此在2、3、4、5、6、7、8、9週或者數週內。在一些情況下，甚至更長時間間隔亦為有可能的。雖然在許多情況下，組合療法中所用的兩種或更多種藥劑需要同時存在於患者體內，但不必定如此。

【0223】 組合療法亦可包括使用成分藥劑之不同定序進行之組合使用之藥劑中之一或多者的兩次或更多次投與。舉例而言，若藥劑X及藥劑Y組合使用，則吾人可將其以任何組合形式依序，例如按X-Y-X、X-X-Y、Y-X-Y、Y-Y-X、X-X-Y-Y等之次序投與一或多次。

【0224】 組合療法亦可包括使用不同投藥途徑進行的組合使用之藥劑中之一或多者的兩次或更多次投與。一或多種藥劑中之每一者可獨立地以含有習知無毒醫藥學上可接受之載劑、佐劑及媒劑的劑量單位調配物經口、皮下、局

部、非經腸、藉由吸入噴霧或經直腸投與。非經腸投與可包括皮下注射、靜脈內或者肌內注射或者輸注技術。

【0225】 在一些實施例中，如本文所描述之式I化合物與天門冬醯胺酶(ASNase，L-天門冬醯胺酶)或其衍生物組合。在一些實施例中，天門冬醯胺酶由菊歐文氏菌屬獲得，且稱為克里沙納塔斯蛋白酶或天門冬醯胺酶菊歐文氏菌。天門冬醯胺酶菊歐文氏菌係以商標Erwinaze®或Erwinase®來銷售。在一些實施例中，天門冬醯胺酶由大腸桿菌獲得且稱為克拉帕酶。克拉帕酶係以商標Elspar®、Leunase®、Kidrolase®或Spectrila®(重組大腸桿菌天門冬醯胺酶)來銷售。克拉帕酶之聚乙二醇化衍生物為以商標Oncaspar®銷售之培門冬酶，及以商標Asparlas®銷售之卡拉斯酶pegol-mnkl。目前處於臨床前或臨床開發中的其他天門冬醯胺酶產物包括JZP-458 (重組歐文氏菌屬天門冬醯胺酶)、PF745 (JZP-341)、紅細胞包裹的天門冬醯胺酶(GRASPA®)及Xoncane。

【0226】 在一些實施例中，如本文所定義之式I化合物與免疫調節劑組合。在一些實施例中，免疫調節增強適應性免疫反應。在一些實施例中，免疫調節增強抗原呈現細胞之活性。在一些實施例中，免疫調節劑增強包括巨噬細胞之骨髓細胞的抗腫瘤活性。在一些實施例中，免疫調節增強自然殺手細胞之抗腫瘤活性。在一些實施例中，免疫調節劑增強效應T細胞，包括細胞毒性T細胞之活性。

【0227】 在一些實施例中，可與本文所提供之化合物組合投與之一或多種額外治療劑可為MAPK途徑抑制劑。此類MAPK途徑抑制劑包括例如MEK抑制劑、ERK抑制劑及Ras抑制劑。

【0228】 例示性MEK抑制劑包括但不限於曲美替尼(trametinib)、司美替尼(selumetinib)、考比替尼(cobimetinib)、畢尼替尼(binimetinib)及其醫藥學上可接受之鹽。例示性ERK抑制劑包括但不限於：包括但不限於優立替尼

(ulixertinib)、SCH772984、LY3214996、拉伏替尼(ravoxertinib)、VX-11e、ASN-007、GDC-0994、MK-8353、ASTX-029、LTT462、KO-947及其醫藥學上可接受之鹽。例示性Ras抑制劑包括但不限於AMG-510、MRTX849、ARS-1620、ARS-3248、LY3499446及其醫藥學上可接受之鹽。

【0229】 在一些實施例中，額外治療劑可為免疫調節劑，包括但不限於抗PD-1或抗PDL-1治療劑，包括派立珠單抗(pembrolizumab)、納武單抗(nivolumab)、皮立珠單抗(pidilizumab)、測米匹單抗(cemiplimab)、阿特珠單抗(atezolizumab)、德瓦魯單抗(durvalumab)、BMS-936559或阿維魯單抗(avelumab)。在一些實施例中，該額外治療劑可為抗TIM3(抗HAVcr2)治療劑，包括但不限於TSR-022或MBG453；抗LAG3治療劑，包括但不限於瑞拉單抗(relatlimab)、LAG525或TSR-033；抗4-1BB(抗CD37，抗TNFRSF9)；CD40激動劑治療劑，包括但不限於SGN-40、CP-870,893或RO7009789；抗CD47治療劑，包括但不限於Hu5F9-G4；抗CD20治療劑；抗CD38治療劑；STING激動劑，包括但不限於ADU-S100、MK-1454、ASA404或醯胺基苯并咪唑。在一些實施例中，額外治療劑可為包括伊派利單抗(ipilimumab)、曲美單抗(tremelimumab)之抗CTLA4藥劑。在一些實施例中，額外治療劑可為低甲基化劑，包括但不限於氮胞苷或地西他濱(decitabine)，angiotensin其他免疫調節治療劑，包括但不限於表皮生長因子抑制劑、士他汀(statins)、二甲雙胍(metformin)、血管收縮素受體阻斷劑、沙利竇邁、來那度胺、泊利度胺、普賴松或地塞米松。在一些實施例中，額外治療劑可為免疫治療劑，包括靶向治療劑、癌症疫苗及CAR-T細胞療法。

【0230】 如本文所描述之式I化合物可與已知治療癌症之其他治療劑組合投與。此類其他治療劑包括放射線療法、抗微管蛋白劑、DNA烷基化劑、DNA合成抑制劑、DNA嵌入劑、抗雌激素劑、抗雄激素劑、類固醇、抗EGFR劑、

激酶抑制劑、mTOR抑制劑、PI3激酶抑制劑、週期蛋白依賴型激酶抑制劑、CD4/CD6激酶抑制劑、拓撲異構酶抑制劑、組蛋白去乙酰酶(HDAC)抑制劑、DNA甲基化抑制劑、抗HER2劑、抗血管生成劑、蛋白酶體抑制劑、PARP(聚ADP核糖聚合酶)抑制劑、細胞週期調控激酶抑制劑、沙利竇邁、來那度胺、泊利度胺、硼替佐米、卡非佐米、依薩佐米、達雷木單抗、達雷木單抗/玻尿酸酶、艾薩妥昔單抗、地塞米松及抗體-藥物結合物(ADC)。

【0231】 在一實施例中，額外治療劑可為化學治療劑，包括但不限於抗微管蛋白劑(例如紫杉醇、用於可注射懸浮液之紫杉醇蛋白質結合顆粒，包括白蛋白結合型紫杉醇(nab-paclitaxel)、艾瑞布林(eribulin)、多西他賽(docetaxel)、伊沙匹隆(ixabepilone)、長春新鹼、奧瑞他汀(auristatins)或類美登素(maytansinoids)、長春瑞賓(vinorelbine)、DNA烷基化劑(包括順鉑、卡鉑、奧沙利鉑、環磷醯胺、異環磷醯胺)、替莫唑胺(temozolomide)、DNA嵌入劑或者DNA拓撲異構酶抑制劑(包括蒽環黴素(anthracycline)，諸如阿黴素(doxorubicin)、聚乙二醇化脂質阿黴素、道諾黴素、艾達黴素(idarubicin)、米托蒽醌(mitoxantrone)或者表柔比星(epirubicin)，喜樹鹼，諸如拓朴替康(topotecan)、伊立替康(irinotecan)或者依昔替康(exatecan)、5-氟尿嘧啶、卡培他濱(capecitabine)、阿糖胞苷(cytarabine)、地西他濱、5-氮雜胞苷(5-azacytidine)、吉西他濱及甲胺喋呤(methotrexate)。

【0232】 在一些實施例中，額外治療劑可為激酶抑制劑，包括但不限於埃羅替尼(erlotinib)、吉非替尼(gefitinib)、來那替尼(neratinib)、阿法替尼(afatinib)、奧希替尼(osimertinib)、拉帕替尼(lapatinib)、克卓替尼(crizotinib)、布加替尼(brigatinib)、塞利替尼(ceritinib)、阿來替尼(alectinib)、勞拉替尼(lorlatinib)、依維莫司(everolimus)、坦羅莫司(temsirolimus)、阿貝力布(abemaciclib)、LEE011、帕柏西利(palbociclib)、卡博替尼(cabozantinib)、力普

替尼(ripretinib)、舒尼替尼(sunitinib)、帕佐泮尼(pazopanib)、索拉非尼(sorafenib)、瑞戈非尼(regorafenib)、舒尼替尼、阿西替尼(axitinib)、達沙替尼(dasatinib)、伊馬替尼(imatinib)、尼羅替尼(nilotinib)、艾代拉里斯、依魯替尼、BLU-667、Loxo 292、拉羅替尼(larotrectinib)及奎紮替尼(quizartinib)。

【0233】 在一些實施例中，該等額外治療劑可為抗雌激素劑，包括但不限於他莫昔芬(tamoxifen)、氟維司群(fulvestrant)、阿那曲唑(anastrozole)、來曲唑(letrozole)及依西美坦(exemestane)；抗雄激素劑，包括但不限於乙酸阿比特龍(abiraterone acetate)、恩雜魯胺(enzalutamide)、尼魯胺(nilutamide)、比卡魯胺(bicalutamide)、氟他胺(flutamide)、乙酸環丙孕酮(cyproterone acetate)；類固醇藥劑，包括但不限於普賴松及地塞米松；PARP抑制劑，包括但不限於尼拉帕尼(neraparib)、奧拉帕尼(olaparib)、他唑帕尼(talazoparib)及盧卡帕尼(rucaparib)；拓撲異構酶I抑制劑，包括但不限於伊立替康、喜樹鹼、依昔替康及拓朴替康；拓撲異構酶II抑制劑，包括但不限於蔥環黴素、依託泊苷、磷酸依託泊苷及米托蔥醌；組蛋白去乙酰酶(HDAC)抑制劑，包括但不限於伏立諾他(vorinostat)、羅米地辛(romidepsin)、帕比諾他(panobinostat)、丙戊酸(valproic acid)及貝利司他(belinostat)；DNA甲基化抑制劑，包括但不限於DZNep及5-氮雜-2'-去氧胞苷；蛋白酶體抑制劑，包括但不限於硼替佐米及卡非佐米；生物藥劑，包括但不限於曲妥珠單抗(trastuzumab)、ado-曲妥珠單抗、帕妥珠單抗(pertuzumab)、西妥昔單抗(cetuximab)及帕尼單抗(panitumumab)。

【0234】 在一些實施例中，額外治療劑可為抗血管生成劑，包括貝伐單抗(bevacizumab)、阿柏西普(aflibercept)及AMG386。

【0235】 在一些實施例中，額外治療劑可為抗體-藥物-結合物(ADC)，包括DM1、DM4、MMAE、MMAF或喜樹鹼有效負載物、本妥昔單抗維多汀(brentuximab vedotin)及曲妥珠單抗恩他新(emtansine)、放射線療法、治療性疫

苗，包括但不限於sipuleucel-T。

【0236】 在一些實施例中，額外治療劑可為包括ULK抑制劑、VPS34抑制劑、PIKfyve抑制劑、PPT1抑制劑或溶酶體阻斷劑之自噬抑制劑。在一些實施例中，額外治療劑可為DCC-3116、SAR405、SB02024、羥氯奎寧(hydroxychloroquine)、氯奎(chloroquine)、阿吡莫德(apilimod)、MRT403及LYS05。

【0237】 在一些實施例中，額外治療劑係選自包括戈舍瑞林(goserelin)及亮丙立德(leuprolide)之促黃體素釋放激素(LHRH)類似物。

【0238】 在一些實施例中，額外治療劑係選自由以下組成之群：依維莫司(everolimus)、曲貝替定(trabectedin)、阿布拉生(abraxane)、TLK 286、AV-299、DN-101、帕佐泮尼、GSK690693、RTA 744、ON 0910.Na、AZD 6244(ARRY-142886)、AMN-107、TKI-258、GSK461364、AZD 1152、恩紫妥林(enzastaurin)、凡德他尼(vandetanib)、ARQ-197、MK-0457、MLN8054、PHA-739358、R-763、AT-9263、培美曲塞(pemetrexed)、埃羅替尼、達沙替尼、尼羅替尼、德卡替尼(decatanib)、帕尼單抗、胺柔比星(amrubicin)、奧戈伏單抗(oregovomab)、Lep-etu、諾拉曲特(nolatrexed)、AZD 2171、巴他布林、阿圖圖納布(of atumtunab)、紫木單抗(zanolimumab)、艾特卡林(edotecarin)、粉防己鹼(tetrandrine)、盧比替康(rubitecan)、替米利芬(tesmilifene)、奧利默森(oblimersen)、替西單抗(ticilimumab)、伊派利單抗(ipilimumab)、棉子酚(gossypol)、Bio 111、131-I-TM-601、ALT-110、BIO 140、CC 8490、西侖吉肽(cilengitide)、吉馬替康(gimatecan)、IL13-PE38QQR、INO 1001、IPdR₁KRX-0402、硫蒽酮(lucanthone)、LY 317615、紐拉迪布(neuradiab)、維特斯潘(vitespan)、Rta 744、阿拉諾辛(alanosine)(Sdx 102)、他侖帕奈(talampanel)、阿曲生坦(atrasentan)、XR 311、羅米地辛(romidepsin)、ADS-100380、舒尼替尼、

5-氟尿嘧啶、伏立諾他、依託泊苷、吉西他濱、阿黴素、伊立替康、脂質阿黴素、5'-去氧-5-氟尿苷、長春新鹼、替莫唑胺、ZK-304709、塞利希布(seliciclib)；PD0325901、AZD-6244、卡培他濱、L-麩胺酸、N-[4-[2-(2-胺基-4,7-二氫-4-側氧基-1H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-乙基]苯甲醯基]-二鈉鹽七水合物、喜樹鹼、標記PEG之伊立替康、他莫昔芬、檸檬酸托瑞米芬(toremifene citrate)、阿那曲唑、依西美坦、來曲唑、DES(己烯雌酚)、雌二醇、雌激素、結合之雌激素、貝伐單抗、IMC-1C11、CHIR-258、3-[5-(甲基磺醯基哌啶甲基)-吡啶基]-喹啉酮、凡塔藍尼(vatalanib)、AG-013736、AVE-0005、[D-Ser(tBu) 6, Azgly 10]-之乙酸鹽(pyro-Glu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(tBu)-Leu-Arg-Pro-Azgly-NH₂ 乙酸鹽[C₅₉H₈₄N₁₈O₁₄-(C₂H₄O₂)_x，其中x=1至2.4]、乙酸戈舍瑞林(goserelin acetate)、乙酸亮丙立德(leuprolide acetate)、雙羥萘酸曲普瑞林(triptorelin pamoate)、乙酸甲羥孕酮、己酸羥孕酮(hydroxyprogesterone caproate)、乙酸甲地孕酮(megestrol acetate)、雷諾昔酚(raloxifene)、比卡魯胺、氟他尼(flutamide)、尼魯胺、乙酸甲地孕酮、CP-724714；TAK-165、HKI-272、埃羅替尼、拉帕替尼、卡奈替尼(canertinib)、ABX-EGF抗體、艾必妥(erbitux)、EKB-569、PKI-166、GW-572016、愛納法尼(ionafarnib)、BMS-214662、替吡法尼(tipifarnib)；阿米福汀(amifostine)、NVP-LAQ824、辛二醯基苯胺(suberoyl analide)羧肟酸、丙戊酸、曲古黴素(trichostatin)A、FK-228、SU11248、索拉非尼、KRN951、胺麩精(aminogluthimide)、阿薩克林(arnsacrine)、阿那格雷(anagrelide)、L-天門冬醯胺酶、卡介苗(BCG)、博萊黴素(bleomycin)、布舍瑞林(buserelin)、白消安(busulfan)、卡鉑、雙氯乙基亞硝脲(carmustine)、氯芥苯丁酸(chlorambucil)、順鉑(cisplatin)、克拉屈濱(cladribine)、氯膦酸鹽(clodronate)、環丙孕酮(cyproterone)、阿糖胞苷(cytarabine)、達卡巴嗪(dacarbazine)、放線菌素(dactinomycin)、道諾黴素、己烯雌酚、表柔比星

(epirubicin)、氟達拉賓(fludarabine)、氟可體松(fludrocortisone)、氟羥甲基甾酮(fluoxymesterone)、氟他胺(flutamide)、吉西他濱、格列衛(gleevec)、羥基尿素、艾達黴素(idarubicin)、異環磷醯胺、伊馬替尼、亮丙立德、左旋咪唑(levamisole)、洛莫司汀(lomustine)、甲基二(氯乙基)胺(mechlorethamine)、美法侖、6-巯基嘌呤、美司鈉(mesna)、甲胺喋呤、絲裂黴素、米托坦(mitotane)、米托蒽醌、尼魯胺、奧曲肽(octreotide)、奧沙利鉑、帕米膦酸鹽、噴司他丁(pentostatin)、普卡黴素(plicamycin)、卟吩姆(porfimer)、丙卡巴肼(procarbazine)、雷替曲塞(raltitrexed)、利妥昔單抗、鏈脲佐菌素(streptozocin)、替尼泊苷(teniposide)、甾固酮、沙利竇邁、硫鳥嘌呤、噻替派(thiotepa)、視網酸(tretinoin)、長春地辛、13-順式-視黃酸、苯丙胺酸氮芥、尿嘧啶氮芥、雌莫司汀(estramustine)、六甲蜜胺(altretamine)、氟尿苷、5-去氧尿苷(deoxyuridine)、胞嘧啶阿拉伯糖苷、6-巯基嘌呤(6-mecaptopurine)、去氧輔黴素(deoxycoformycin)、促鈣三醇、伐柔比星(valrubicin)、光神黴素(mithramycin)、長春鹼(vinblastine)、長春瑞賓、拓朴替康、拉佐欣(razoxin)、馬立馬司他(marimastat)、COL-3、鯊癌靈(neovastat)、BMS-275291、角鯊胺、內皮生長抑素、SU5416、SU6668、EMD121974、介白素-12、IM862、血管生長抑素、維他欣(vitaxin)、曲洛昔芬(droloxifene)、艾多昔芬(idoxifene)、螺內酯(spiro lactone)、非那雄安(finasteride)、西米替丁(cimetidine)、曲妥珠單抗、地尼白介素(denileukin diftitox)、吉非替尼、硼替佐米、伊立替康、拓朴替康、阿黴素、多西他賽、長春瑞賓、貝伐單抗(單株抗體)及艾必妥(erbitux)、無克雷莫佛之紫杉醇(cremophor-free paclitaxel)、埃博黴素B、BMS-247550、BMS-310705、曲洛昔芬、4-羥基他莫昔芬、哌噴昔芬(pipendoxifene)、ERA-923、阿佐昔芬(arzoxifene)、氟維司群、阿考比芬(acolbifene)、拉索昔芬(lasofoxifene)、艾多昔芬(idoxifene)、TSE-424、HMR-3339、ZK186619、PTK787/ZK 222584、

VX-745、PD 184352、雷帕黴素(rapamycin)、40-O-(2-羥乙基)-雷帕黴素、坦羅莫司(temsirolimus)、AP-23573、RAD001、ABT-578、BC-210、LY294002、LY292223、LY292696、LY293684、LY293646、渥曼青黴素(wortmannin)、ZM336372、L-779450、PEG-非格司亭(filgrastim)、達貝泊汀(darbepoetin)、紅血球生成素、顆粒球群落刺激因子、卓骨祉(zolendronate)、普賴松、西妥昔單抗、顆粒球巨噬細胞群落刺激因子、組胺瑞林(histreltin)、聚乙二醇化干擾素 α -2a、干擾素 α -2a、聚乙二醇化干擾素 α -2b、干擾素 α -2b、氮胞苷(azacitidine)、PEG-L-天門冬醯胺酶、來那度胺、吉妥珠單抗(gemtuzumab)、氫皮質酮、介白素-11、右雷佐生(dexrazoxane)、阿侖單抗、全反式維甲酸(all-transretinoic acid)、酮康唑(ketoconazole)、介白素-2、甲地孕酮、免疫球蛋白、氮芥、甲基普賴蘇穠、伊布單抗(ibritumomab)泰澤坦(tiuxetan)、雄激素、地西他濱、六甲蜜胺、貝沙羅汀(bexarotene)、托西莫單抗(tositumomab)、三氧化二砷、可體松(cortisone)、依替膦酸鹽(editronate)、米托坦(mitotane)、環孢靈(cyclosporine)、脂質道諾黴素、Edwina-天門冬醯胺酶、鋇89、卡索匹坦(casopitant)、奈妥吡坦(netupitant)、NK-1受體拮抗劑、帕洛諾司瓊(palonosetron)、阿匹坦(aprepitant)、苯海拉明(diphenhydramine)、羥嗪(hydroxyzine)、甲氧氯普胺(metoclopramide)、勞拉西泮(lorazepam)、阿普唑侖(alprazolam)、氟派醇(haloperidol)、氟哌利多(droperidol)、屈大麻酚(dronabinol)、地塞米松、甲基普賴蘇穠、丙氯拉嗪(prochlorperazine)、格拉司瓊(granisetron)、昂丹司瓊(ondansetron)、多拉司瓊(dolasetron)、特比司瓊(tropisetron)、培非格司亭(pegfilgrastim)、紅血球生成素、阿法依泊汀(epoetin alfa)及阿法達貝泊汀(darbepoetin alfa)、易普單抗(ipilimumab)及其混合物。

醫藥組合物及套組

【0239】 本發明之另一態樣提供包含與醫藥學上可接受之載劑一起調配之

如本文所揭示之化合物的醫藥組合物。詳言之，本發明提供包含與一或多種醫藥學上可接受之載劑一起調配之如本文所揭示之化合物的醫藥組合物。此等調配物包括適用於經口、經直腸、局部、經頰、非經腸(例如皮下、肌肉、皮內或者靜脈內)、經直腸、經陰道或者霧劑投與之調配物，但在任何給定情況下，最合適之投與形式將視所治療病況之程度及嚴重程度而定且視所使用特定化合物之性質而定。舉例而言，所揭示之組合物可以單位劑量形式調配，且/或可經調配用於經口或者皮下投與。

【0240】 例示性醫藥組合物可以醫藥製劑形式，例如以固體、半固體或者液體形式使用，該形式含有作為活性組分之本文所描述之化合物中之一或多者與適用於外部、經腸或者非經腸施用之有機或者無機載劑或者賦形劑的混合物。活性組分可例如與用於錠劑、丸劑、膠囊、栓劑、溶液、乳液、懸浮液及任何其他合適使用形式之常用無毒、醫藥學上可接受之載劑混配。活性目標化合物以足以對疾病之過程或者病況產生所需作用之量包括於醫藥組合物中。

【0241】 對於製備諸如錠劑之固體組合物，可將主要活性組分與例如習知製錠組分(諸如玉米澱粉、乳糖、蔗糖、山梨糖醇、滑石、硬脂酸、硬脂酸鎂、磷酸二鈣或者膠)之醫藥載劑及例如水之其他醫藥稀釋劑混合，以形成含有本文所提供之化合物或者其無毒、醫藥學上可接受之鹽之均質混合物的固體預調配組合物。當提及此等預調配組合物為均質預調配組合物時，意謂活性組分均勻分散在整個組合物中，以使得組合物可易於再分為同等有效之諸如錠劑、丸劑及膠囊之單位劑型。

【0242】 在用於經口投與之固體劑型(膠囊、錠劑、丸劑、糖衣藥丸、散劑、顆粒劑及其類似物)中，本發明組合物與諸如檸檬酸鈉或者磷酸二鈣之一或多種醫藥學上可接受之載劑及/或隨附物質中之任一者混合：(1)填充劑或者增量劑，諸如澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇及/或矽酸；(2)黏合劑，諸

如羧甲基纖維素、海藻酸鹽、明膠、聚乙烯吡咯啉酮、蔗糖及/或阿拉伯膠；(3)保濕劑，諸如甘油；(4)崩解劑，諸如瓊脂-瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯或者樹薯澱粉、海藻酸、特定矽酸鹽及碳酸鈉；(5)溶液阻滯劑，諸如石蠟；(6)吸收促進劑，諸如四級銨化合物；(7)濕潤劑，諸如乙醯醇及甘油單硬脂酸酯；(8)吸收劑，諸如高嶺土及膨潤土；(9)潤滑劑，諸如滑石、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固體聚乙二醇、月桂基硫酸鈉及其混合物；及(10)著色劑。在膠囊、錠劑及丸劑之情況下，組合物亦可包含緩衝劑。亦可使用諸如乳糖(lactose/milk sugar)以及高分子量聚乙二醇及其類似物之賦形劑將類似類型之固體組合物用作軟填充及硬填充明膠膠囊中之填充劑。

【0243】錠劑可藉由選擇地與一或多種附屬組分一起壓縮或者模製來製造。壓縮錠劑可使用黏合劑(例如明膠或者羥丙基甲基纖維素)、潤滑劑、惰性稀釋劑、防腐劑、崩解劑(例如羥基乙酸澱粉鈉或者交聯羧甲基纖維素鈉)、界面活性劑或者分散劑來製備。模製錠劑可藉由在合適機器中模製經惰性液體稀釋劑濕潤之本發明組合物之混合物來製造。錠劑及諸如糖衣藥丸、膠囊、丸劑及顆粒劑之其他固體劑型可選擇地進行刻痕或者製備有諸如醫藥調配技藝中熟知之腸溶包衣及其他包衣之包衣及外殼。

【0244】用於吸入或者吹入之組合物包括於醫藥學上可接受之水性或者有機溶劑或者其混合物中之溶液及懸浮液以及散劑。用於經口投與之液體劑型包括醫藥學上可接受之乳液、微乳液、溶液、懸浮液、糖漿及酏劑。除本發明組合物以外，液體劑型可含有此項技藝中常用之惰性稀釋劑，諸如水或者其他溶劑；增溶劑及乳化劑，諸如乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苯甲酯、丙二醇、1,3-丁二醇、油(詳言之，棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄欖油、蓖麻油及芝麻油)、甘油、四氫呋喃甲醇、聚乙二醇及去水山梨糖醇之脂肪酸酯、環糊精及其混合物。

【0245】 除本發明組合物以外，懸浮液亦可含有例如乙氧基化異硬脂醇、聚氧化乙烯山梨糖醇及去水山梨糖醇酯、微晶纖維素、偏氫氧化鋁、膨潤土、瓊脂-瓊脂及黃耆以及其混合物之懸浮劑。

【0246】 用於經直腸或者經陰道投與之調配物可以栓劑形式呈現，該栓劑可藉由將本發明組合物與包含例如可可脂、聚乙二醇、栓劑蠟或者柳酸鹽之一或多種合適非刺激性賦形劑或者載劑混合來製備且其在室溫下為固體，但在體溫下為液體且因此將在體腔中融化且釋放活性劑。

【0247】 用於經皮投與本發明組合物之劑型包括散劑、噴霧劑、軟膏、糊劑、乳膏、洗劑、凝膠、溶液、貼片及吸入劑。活性成分可在無菌條件下與醫藥學上可接受之載劑且與可能需要之任何防腐劑、緩衝劑或者推進劑混合。

【0248】 除本發明組合物以外，軟膏、糊劑、乳膏及凝膠亦可含有諸如動物及植物脂肪、油、蠟、石蠟、澱粉、黃耆、纖維素衍生物、聚乙二醇、聚矽氧、膨潤土、矽酸、滑石及氧化鋅或者其混合物之賦形劑。

【0249】 除本發明組合物以外，散劑及噴霧劑亦可含有諸如乳糖、滑石、矽酸、氫氧化鋁、矽酸鈣及聚醯胺粉末或者此等物質之混合物之賦形劑。噴霧劑可另外含有諸如氯氟烴及揮發性未經取代烴(諸如丁烷及丙烷)之慣用推進劑。

【0250】 本發明之組合物及化合物可替代地藉由霧劑投與。此係藉由製備含有該化合物之水性霧劑、脂質體製劑或者固體粒子來實現。可使用非水性(例如碳氟化合物推進劑)懸浮液。可使用音波噴霧器，此係因為其使藥劑向剪切力之暴露達至最少，該剪切力可能會導致含於本發明組合物中之化合物降解。通常，水性霧劑係藉由將本發明組合物之水性溶液或者懸浮液與習知醫藥學上可接受之載劑及穩定劑一起調配來製造。載劑及穩定劑隨特定本發明組合物之需求而變化，但通常包括非離子界面活性劑(Tween類、Pluronic類或者聚乙二

醇)；無害蛋白質，如血清白蛋白；去水山梨糖醇酯；油酸；卵磷脂；胺基酸，諸如甘胺酸；緩衝劑；鹽；糖或者糖醇。霧劑一般由等張溶液製備。

【0251】適用於非經腸投與之本發明醫藥組合物包含本發明組合物以及一或多種醫藥學上可接受之無菌等張水性或者非水性溶液、分散液、懸浮液或者乳液或者可在即將使用之前復原成無菌可注射溶液或者分散液之無菌散劑，該等無菌散劑可含有抗氧化劑、緩衝劑、抑菌劑、使調配物與預期接受者之血液等張之溶質或者懸浮劑或者增稠劑。

【0252】可用於本文所提供之醫藥組合物中之合適水性及非水性載劑之實例包括水、乙醇、多元醇(諸如甘油、丙二醇、聚乙二醇及其類似物)及其合適混合物、植物油(諸如橄欖油)及可注射有機酯(諸如油酸乙酯)以及環糊精。適當流動性可例如藉由使用諸如卵磷脂之包衣材料、藉由在分散液之情況下維持所需粒度及藉由使用界面活性劑來維持。

【0253】在另一實施例中，提供經腸醫藥調配物，其包括所揭示化合物及腸溶材料；以及其醫藥學上可接受之載劑或者賦形劑。腸溶材料係指實質上在胃酸性環境中不溶且在特定pH下主要可溶於腸道流體中之聚合物。小腸為胃與大腸之間之胃腸道(腸)之一部分，且包括十二指腸、空腸及迴腸。十二指腸之pH為約5.5，空腸之pH為約6.5且末端迴腸之pH為約7.5。

【0254】因此，腸溶材料為不可溶的，例如直至pH為約5.0、約5.2、約5.4、約5.6、約5.8、約6.0、約6.2、約6.4、約6.6、約6.8、約7.0、約7.2、約7.4、約7.6、約7.8、約8.0、約8.2、約8.4、約8.6、約8.8、約9.0、約9.2、約9.4、約9.6、約9.8或者約10.0為止。例示性腸溶材料包括鄰苯二甲酸乙酸纖維素(CAP)；鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素(HPMCP)；聚乙酸乙烯酯鄰苯二甲酸酯(PVAP)；丁二酸乙酸羥丙基甲基纖維素(HPMCAS)；苯偏三酸乙酸纖維素；丁二酸羥丙基甲基纖維素；丁二酸乙酸纖維素；六氫鄰苯二甲酸乙酸纖維素；

鄰苯二甲酸丙酸纖維素；順丁烯二酸乙酸纖維素；乙酸丁酸纖維素；乙酸丙酸纖維素；甲基甲基丙烯酸與甲基丙烯酸甲酯之共聚物；丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸甲酯與甲基丙烯酸之共聚物；甲基乙烯醚與順丁烯二酸酐之共聚物(Gantrez ES系列)；甲基丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯-氯三甲基銨丙烯酸乙酯共聚物；天然樹脂，諸如玉米蛋白、蟲膠及柯巴脂松香(copal colophorium)；及若干市售腸溶分散系統(例如Eudragit L30D55、Eudragit FS30D、Eudragit L100、Eudragit S100、Kollicoat EMM30D、Estacryl 30D、Coateric及Aquateric)。上文材料中之各者之溶解度為已知的或者可易於活體外測定。前述材料為可能性材料清單，但受益於本發明之熟習此項技術者將認識到，其為不全面的且存在滿足本文所描述之目標之其他腸溶材料。

【0255】 有利地，本文提供供例如需要治療癌症之消費者使用之套組。該等套組包括諸如上文所描述之劑型之合適劑型；及描述使用該劑型以介導、減少或者預防發炎之方法之說明書。說明書將引導消費者或者醫學人員根據熟習此項技術者已知之投與模式投與劑型。該等套組可有利地以單或者多套組單元形式封裝且出售。此類套組之實例為所謂之泡殼封裝。泡殼封裝在封裝行業中為人所熟知，且廣泛地用於封裝醫藥單位劑型(錠劑、膠囊及其類似物)。泡殼封裝一般由用較佳透明塑膠材料箔覆蓋之相對剛性材料片材組成。在封裝過程期間，在塑膠箔中形成凹槽。凹槽具有待封裝之錠劑或者膠囊之尺寸及形狀。接下來，將錠劑或者膠囊置放於凹槽中，且在與形成凹槽之方向相反之箔面處抵靠著塑膠箔密封相對剛性材料片材。結果，將錠劑或者膠囊密封於塑膠箔與片材之間之凹槽中。較佳地，片材強度使得可藉由在凹槽上手動施加壓力，藉此在凹槽位置處在片材中形成開口來自泡殼封裝移除錠劑或者膠囊。隨後，錠劑或者膠囊可經由該開口來移除。

【0256】 可能需要在套組上提供記憶輔助，例如以緊鄰錠劑或者膠囊之編

號形式，藉此編號對應於方案中應攝取如此規定之錠劑或者膠囊之天數。此類記憶輔助之另一實例為印刷於卡片上之行事曆，如下例如「第一週，星期一、星期二、…等；第二週，星期一、星期二、…等」。記憶輔助之其他變化形式為顯而易見的。「日劑量」可為待於指定日期服用之單一錠劑或者膠囊或者若干丸劑或者膠囊。此外，日劑量之第一化合物可由一個錠劑或者膠囊組成，而日劑量之第二化合物可由若干錠劑或者膠囊組成，且反之亦然。記憶輔助應反映此情況。

實例

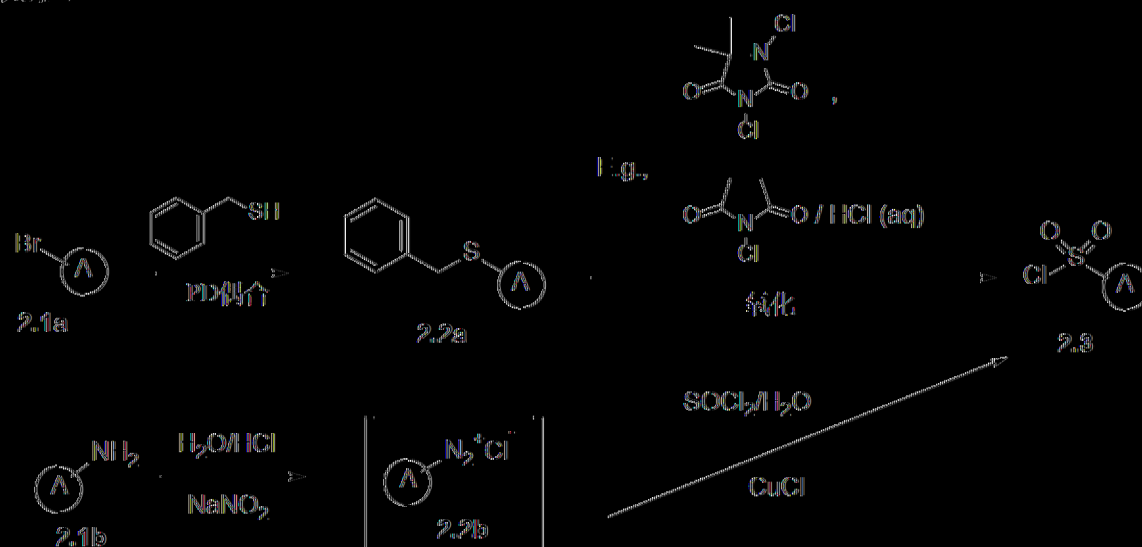
【0257】 本文所描述之化合物可基於本文所含之教示及此項技藝中之合成程序的揭示內容，以多種方式製備。在下文所描述之合成方法之描述中，應理解，除非另外指示，否則包括溶劑選擇、反應氛圍、反應溫度、實驗持續時間及處理程序之所有所提議反應條件均可經選擇為用於彼反應之條件標準。熟悉有機合成技藝者應理解，分子之各種部分上所存在之官能基應與所提議之試劑及反應可相容。不可與反應條件相容之取代基應為熟習此項技術者顯而易知，且因此指示替代方法。用於實施例之起始材料為市售的或者容易地藉由標準方法由已知材料製備。

【0258】 隨附縮寫用於本發明中且具有隨附定義：「AcOH」為乙酸，「ADP」為二磷酸腺苷，「AgNO₃」為硝酸銀，「ASNase」為天門冬醯胺酶，「Boc」為碳酸三級丁酯，「CDI」為羰基二咪唑(carbodiimidazole)，「conc」為濃縮的，「Cs₂CO₃」為碳酸銨，「CuI」為碘化銅(I)，「DBU」為1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯，「DCC」為N,N'-雙環己基碳化二亞胺，「DCE」為二氯乙烷，「DCM」為二氯甲烷，「DIAD」為偶氮二甲酸二異丙酯，「DIEA」為N,N-二異丙基乙胺，「DMA」為N,N-二甲基乙醯胺，「DMAP」為4-(二甲胺基)吡啶，「DMF」為N,N-二甲基甲醯胺，「dppf」為1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵，

「DMSO」為二甲亞砜，「EDTA」為乙二胺四乙酸，「ESI」為電噴霧電離，「EtOAc」為乙酸乙酯，「EtOH」為乙醇，「GST」為麩胱甘肽S-轉移酶，「h」為小時，「HBTU」為六氟磷酸(2-(1*H*-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基鉍，「H₂」為氫氣，「HCl」為鹽酸，「Hex」為己烷，「H₂O」為水，「HOBt」為羥基苯并三唑，「IC₅₀」為半最大抑制濃度，「K₂CO₃」為碳酸鉀，「KOAc」為乙酸鉀，「K₃PO₄」為磷酸鉀，「NaBH₄」為硼氫化鈉，「LAH」為氫化鋁鋰，「LiOH」為氫氧化鋰，「MeCN」為乙腈，「MeOH」為甲醇，「Me₄tBuXPhos」為二-三級丁基(2',4',6'-三異丙基-3,4,5,6-四甲基-[1,1'-聯苯]-2-基)膦，「MgSO₄」為硫酸鎂，「MHz」為百萬赫，「min」為分鐘，「MnO₂」為氧化錳(IV)，「MS」為質譜法，「NADH」為菸鹼醯胺腺嘌呤二核苷酸，「Na」為鈉，「NaH」為氫化鈉，「NaHCO₃」為碳酸氫鈉，「NaNO₂」為亞硝酸鈉，「NaOMe」為甲醇鈉，「Na₂SO₄」為硫酸鈉，「NBS」為*N*-溴琥珀醯亞胺，「NCS」為*N*-氯琥珀醯亞胺，「NH₄Cl」為氯化銨，「NH₂OH」為羥胺，「NMP」為*N*-甲基-2-吡咯烷酮，「NMR」為核磁共振，「PBS」為磷酸鹽緩衝鹽水，「Pd/C」為鈀/碳，「Pd₂(dba)₃」為參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)，「Pd(OAc)₂」為乙酸鈀(II)，「Pd(PPh₃)₄」為四(三苯基膦)鈀(0)，「Pd(dppf)Cl₂」為二氯化1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-鈀(II)，「製備型HPLC」為製備型高效液相層析法，「PCl₃」為三氯化磷，「Ph₃P」為三苯膦，「PhPOCl₂」為二氯化苯基磷，「PMB」為對甲氧基苯甲基，「POCl₃」為氧氯化磷，「PyBOP」為苯并三唑-1-基-氧基三吡咯烷基六氟磷酸鎂，「rt」為室溫，亦稱為「環境溫度」，其將理解為由一系列介於15至25°C範圍內之正常實驗室溫度組成，「satd.」為飽和的，「SDS」為十二烷基硫酸鈉，「SFC」為超臨界流體層析法，「S_NAr」為親核芳族取代，「SOCl₂」為亞硫醯氯，「T₃P」為正丙烷磷酸酐，「TEA」為三乙胺，「TFA」為三氟乙酸，「THF」為四氫呋喃，「Xantphos」為4,5-雙(二苯基膦基)-9,9-二甲基二苯并呋

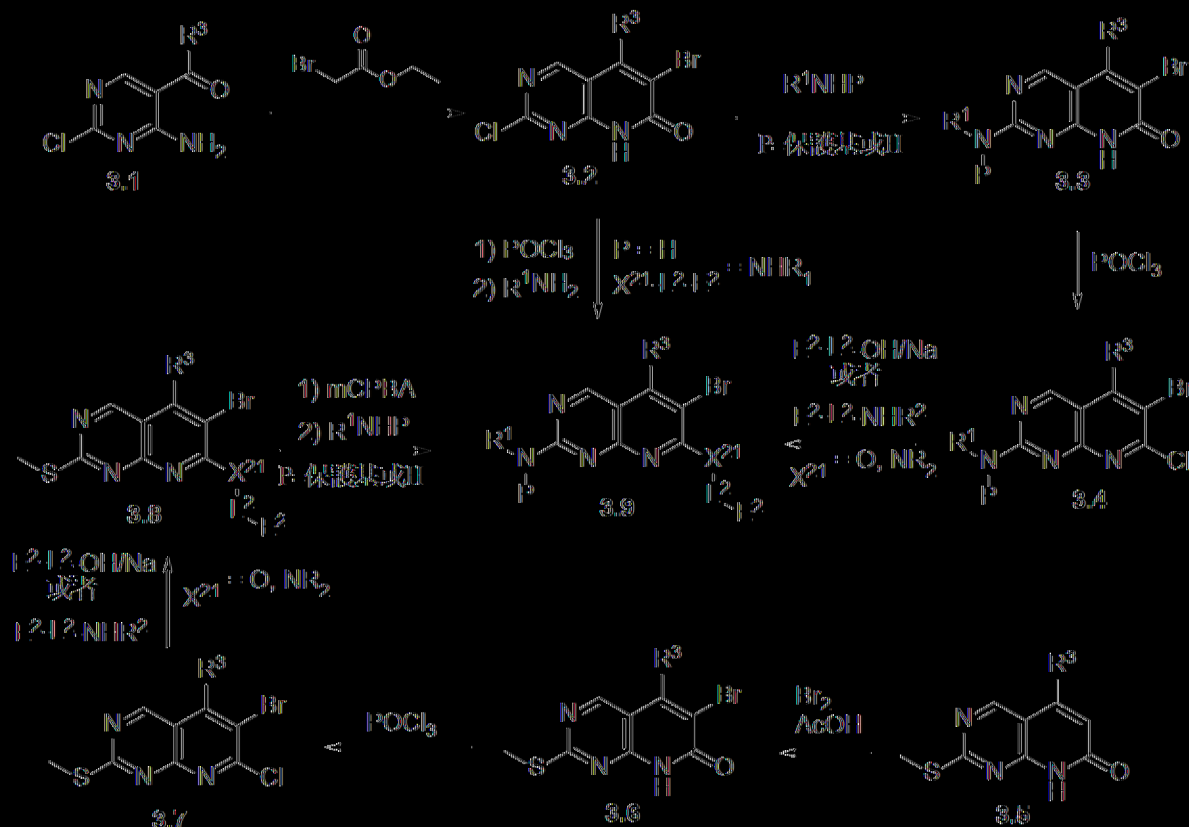
者已知之氮硼基化反應條件下轉化為硼酸酯1.4。

流程2



[(02.62)] 流程2說明磺醯氯2.3之例示性製備。藉由Pd催化偶合反應(例如，使用Pd₂(dba)₃、XantPhos、苯基甲硫醇，在諸如DEEA之鹼存在下，在諸如甲苯之溶劑中，且在高溫下)將溴化物2.1a (環A：經取代之芳基，五員或六員雜芳基，市售可得或藉由熟習此項技術者合成)轉化為硫醚2.2a。根據*Synthesis*, 2006, 24, 4131-4134及*Bioorg. Med. Chem.*, 2011, 25, 3447-3460中所報導之一般反應條件，硫醚2.2a之平滑氧化(例如，藉由NCS與稀HCl，1,3-二氯-5,5-二甲基乙內醯脲之組合)得到相對應的磺醯氯2.3。替代地，磺醯氯2.3可自胺2.1b (環A：經取代之芳基，五員或六員雜芳基，市售可得或藉由熟習此項技術者合成)開始藉由重氮化，隨後對所得中間物進行Cu-介導之氯化來製備(根據*Org. Proc. Res. Dev.*, 2009, 5, 875-879中所報導之一般反應條件)。

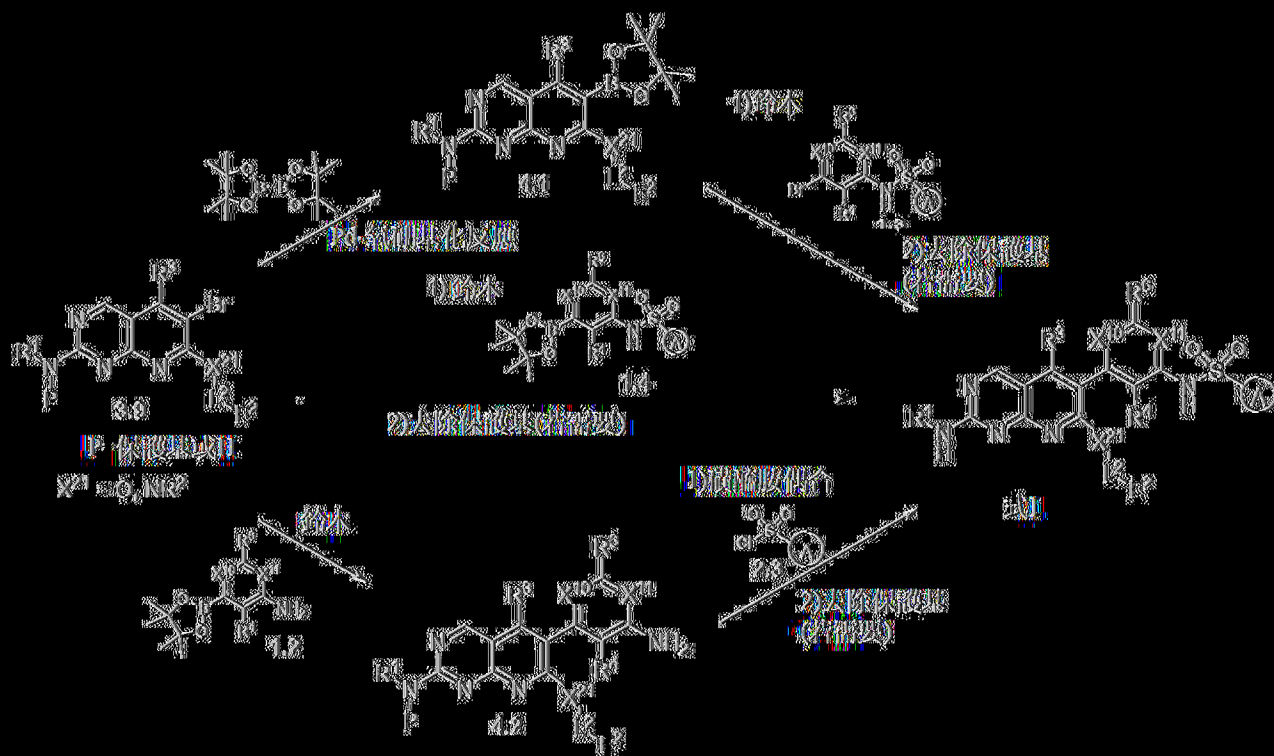
流程3



[0263] 流程3說明中間物3.9 ($\text{X}^{21} = \text{O}$ 、 NR^2)之例示性製備。在諸如嘧啶的鹼存在下使化合物3.1 (市售可得或藉由熟習此項技術者合成)與2-溴乙酸乙酯反應，得到吡啶并嘧啶酮3.2。在高溫下在諸如NMP之極性非質子溶劑中在諸如DIEA的鹼存在下使化合物3.2與胺 R^1NH_2 (P = 保護基或H)反應，得到3.3。化合物3.3與 POCl_3 反應，得到3.4，其藉由與醇鹽($\text{R}^2\text{L}^2\text{OH/Na}$)或胺($\text{R}^2\text{L}^2\text{NHR}^2$)反應而轉化為中間物3.9 ($\text{X}^{21} = \text{O}$ 、 NR^2)。在另一實施例中，吡啶并嘧啶酮3.2與 POCl_3 反應，隨後所得中間物與胺(R^1NH_2)發生取代反應，得到中間物3.9 ($\text{X}^{21} = \text{O}$ 、 NR^2)。替代地，中間物3.9可自化合物3.5開始根據WO2018153373、CN105481858及CN105968108中所報導之一般反應條件來製備。在AcOH中用溴對3.5進行溴化，得到溴化物3.6，其藉由 POCl_3 處理而轉化為氯化物3.7。隨後藉由與醇鹽($\text{R}^2\text{L}^2\text{OH/Na}$)或胺($\text{R}^2\text{L}^2\text{NHR}^2$)反應將中間物3.7轉化為化合物3.8 ($\text{X}^{21} = \text{O}$ 、 NR^2)。化合物3.8轉化為中間物3.9係在兩步驟製程中進行，包括：(i)在 π 下在諸如mCPBA之氧化劑存在下在諸如DCM之適當溶劑中硫醚氧化，從而獲

得相應的(ii)二胺及(ii)二胺與胺 $R^1N(CH_2)_2P(=O)(OR^2)_2$ （保護基或H）縮合。

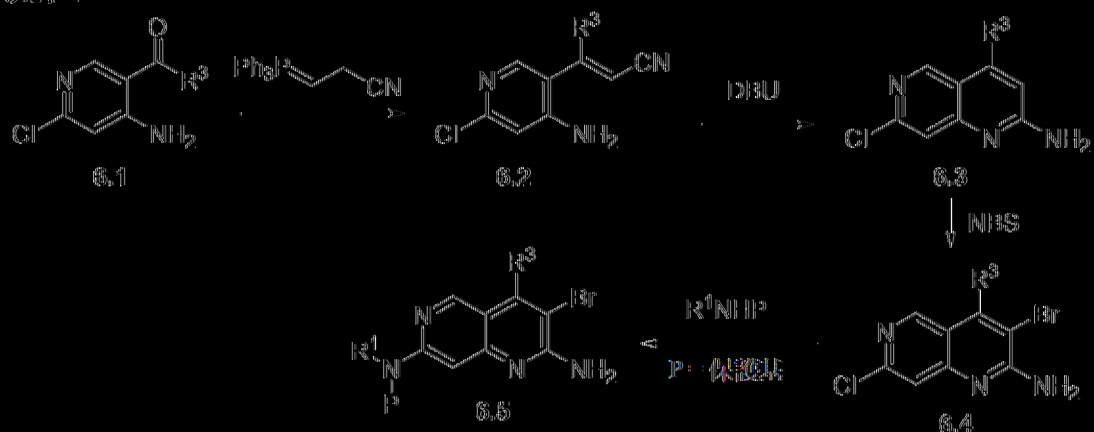
流程



流程

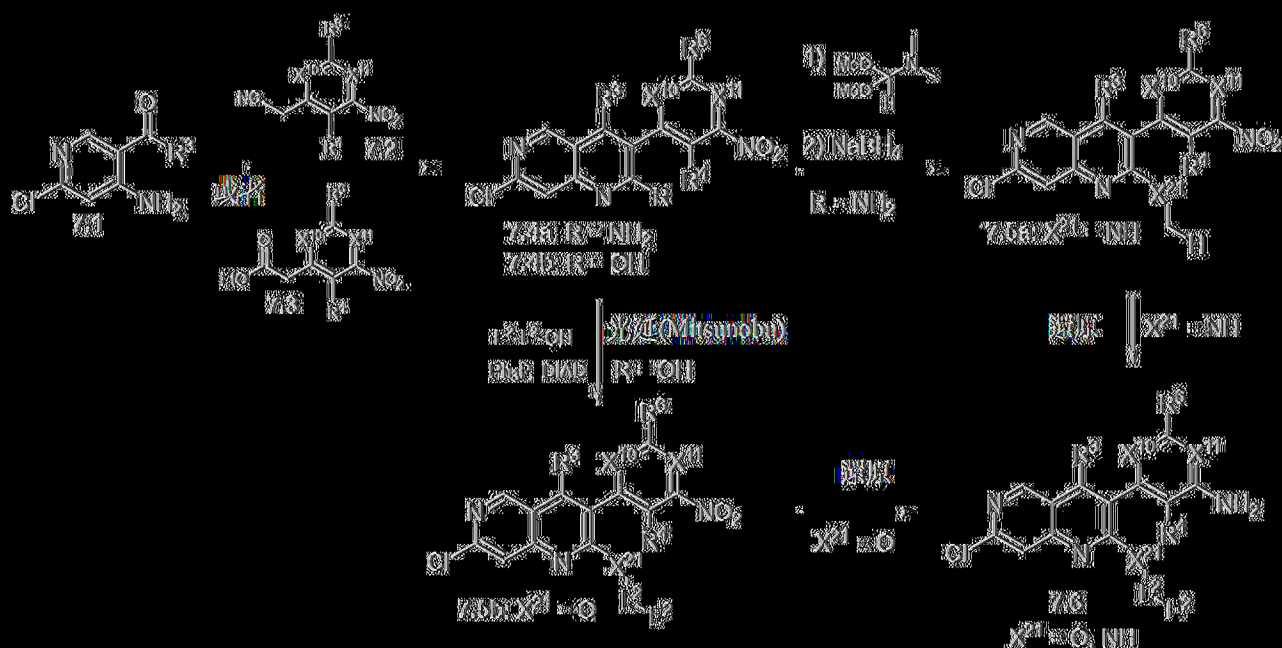
WO2013029084及*J. Med. Chem.*, 2015, 58, 4165-4179中所報導之一般反應條件，*S.2*的溴化(例如，用NBS或Br₂/HOAc)得到溴化物*S.3* (X²¹ = 直接鍵)。化合物*S.3*與硼酸酯1.2在諸如Pd(PPh₃)₄或Pd(dppf)Cl₂之Pd催化劑存在下的Pd催化偶合反應(鈴木反應)得到化合物*S.4*，其與磺醯氨2.3反應，獲得相對應的磺醯胺(式化合物)。替代地，式化合物可以藉由鈴木反應直接自*S.3*與硼酸酯1.4製備。

流程6



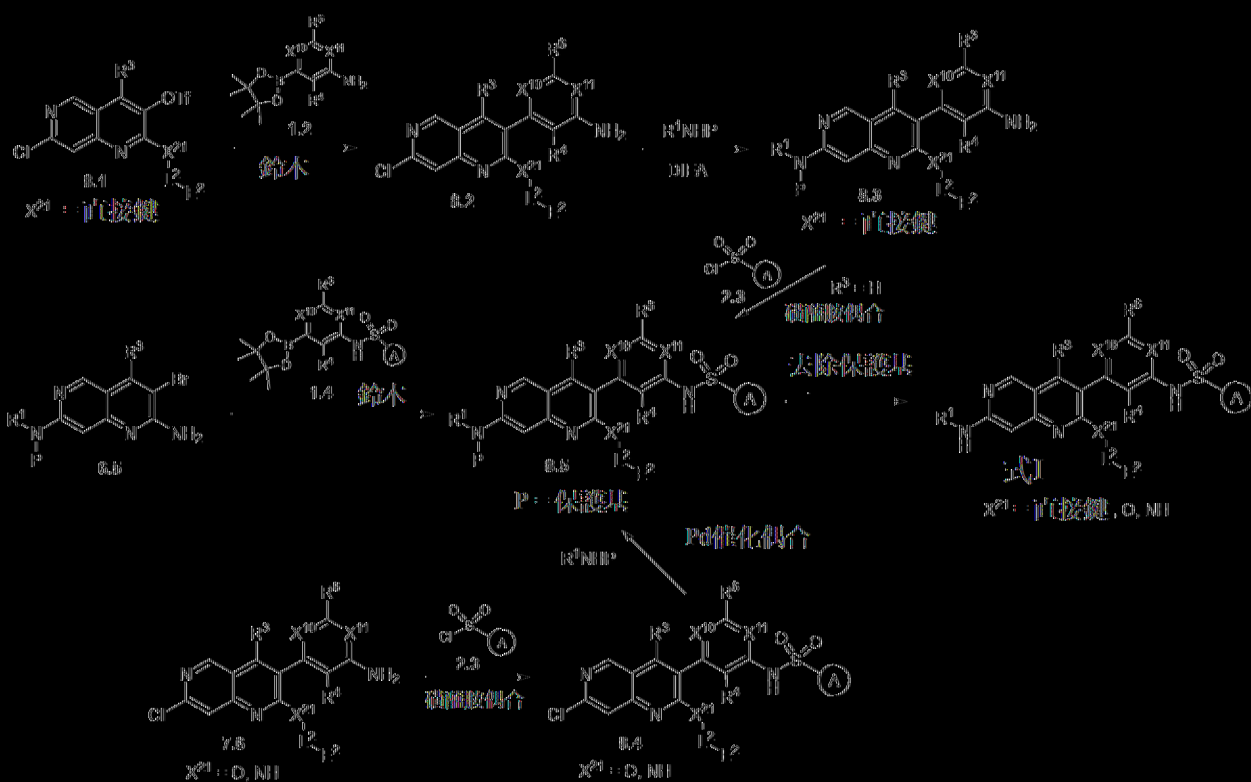
[(0261)] 流程6說明中間物6.5之例示性製備。在熟習此項技術者已知之維蒂希反應(Wittig reaction)條件下使化合物6.1 (市售可得或藉由熟習此項技術者合成)與3-(3-苯基-3-氧丙-1-烯-1-基)丙腈反應，得到化合物6.2。化合物6.2在微波照射下在高溫下之DBU促進的環化得到1,6-萘啶-2-胺6.3。用NBS使6.3溴化得到中間物6.4，其藉由與胺R¹NH₂在高溫下之取代反應而轉化為化合物6.5。

流程7

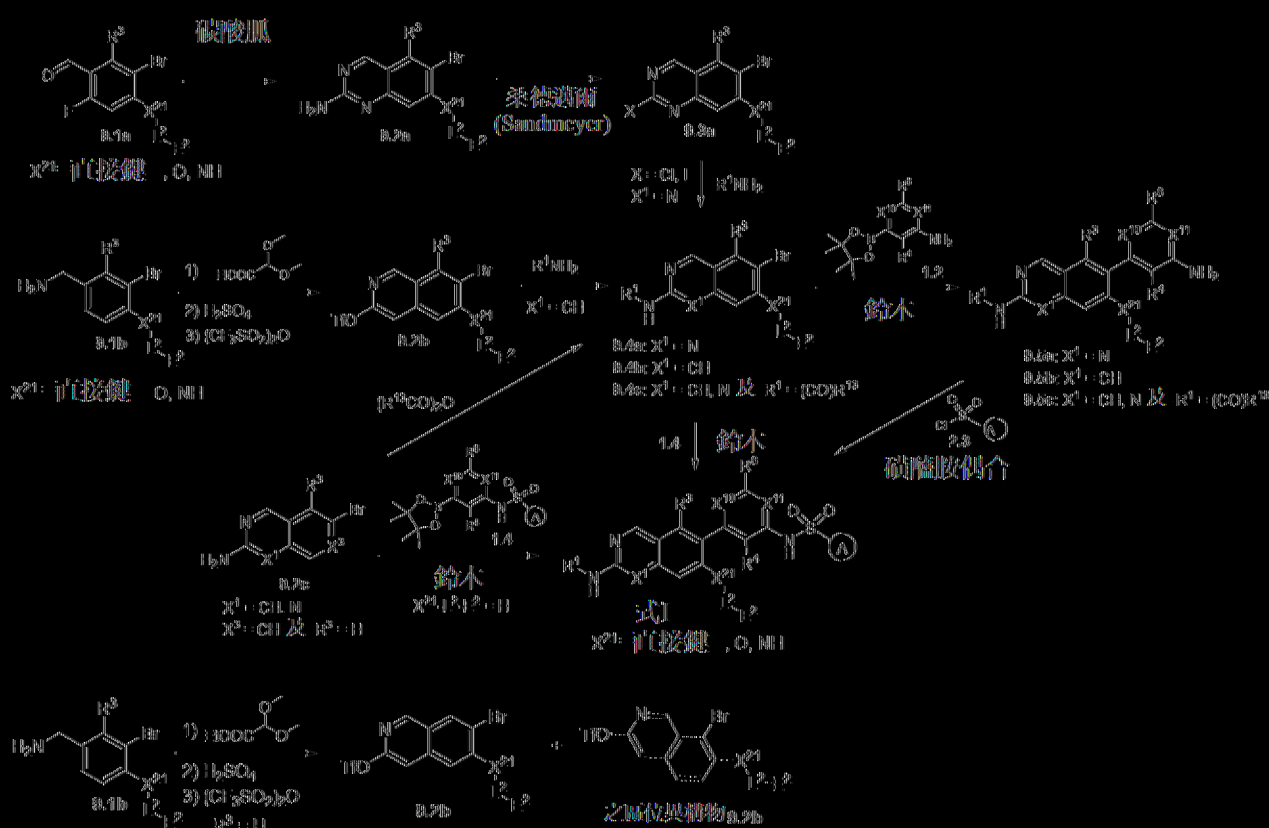


[0268] 流程/說明中間物7.6(X²¹ = O、NH)之例示性製備。在高溫下在諸如醇鈉之合適的鹼存在下且在諸如2-乙氧基乙醇之質子溶劑中使化合物7.1 (市售可得或藉由熟習此項技術者合成)與苯基乙醇7.2 (市售可得或藉由熟習此項技術者合成)反應，得到7.4a (R = NH₂)。根據Synlett, 2001, 5, 643-645中所報導之一般反應條件，使中間物7.4a (R = NH₂)與DMF (1)中基縮醛起反應，隨後NaBH₄還原，得到7.5a (X²¹ = NH)。在溫和還原條件下(諸如鋅或鐵金屬)，用氯化銨還原化合物7.5a的硝基取代基，得到苯胺衍生物7.6。在另一實施例中，在高溫下在諸如吡啶之鹼存在下在諸如EtOH之質子性溶劑中使化合物7.1與醇7.3 (市售可得或藉由熟習此項技術者合成)反應，得到7.4b (R = OH)。在標準光延條件下(例如，在Ph₃P及DIAD存在下進行)使中間物7.4b與醇(C²-L²-OH)反應，提供醚7.5b (X²¹ = O)，經由在鋅或鐵存在下用氯化銨還原7.5b的硝基官能基將其轉化為化合物7.6。

流程8

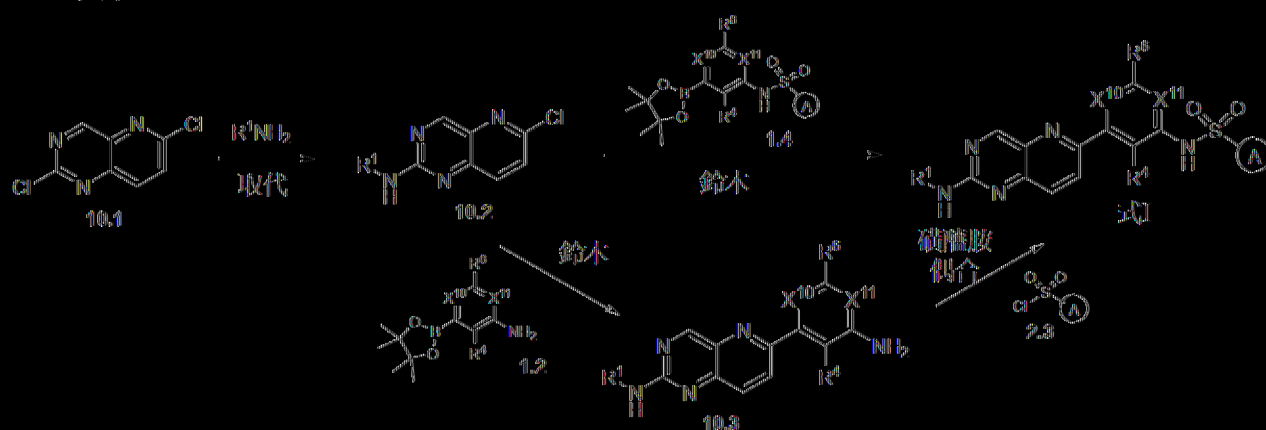


流程⑨



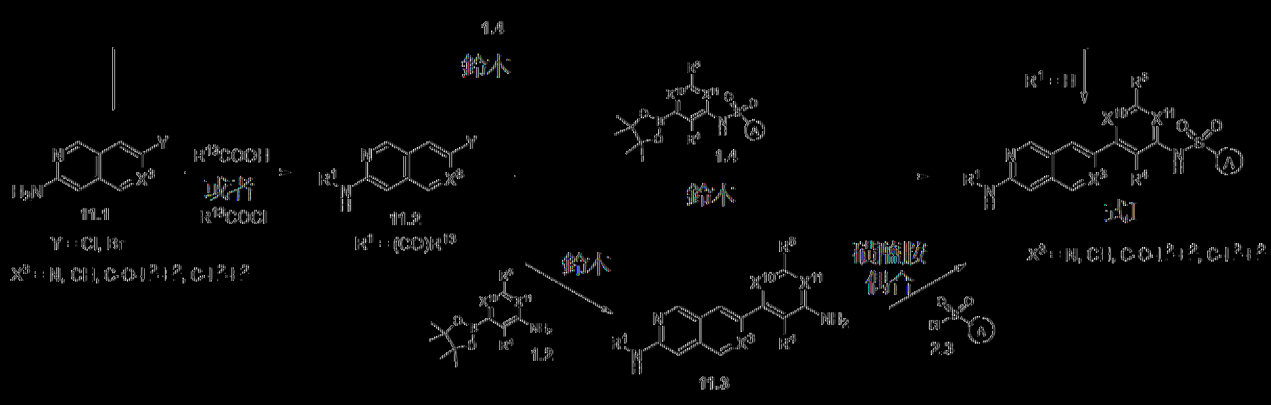
條件，在高溫下經由 S_NAr 反應使三氟甲磺酸酯9.2b與胺 R^1NH_2 起反應，得到9.4b($X^1 = CH$)。市售9.2c($X^1 = N$ ， $X^3 = CH$)或 $R^3 = H$ ：6-溴喹啉-2-胺，以及 $X^1 = CH$ ， $X^3 = CH$ 或 $R^3 = H$ ：7-溴喹啉-3-胺)與酸酐 $((R^{13}(CO))_2O)$ 在高溫下反應，得到乙醯胺9.4($X^1 = N$ 或 CH ； $R^1 = (CO)R^{13}$)。在鈴木反應條件下，9.4a、9.4b及9.4c與硼酸酯1.2之鈀催化偶合分別得到中間物9.5a、9.5b及9.5c。在熟習此項技術者已知之反應條件下，9.5a、9.5b及9.5c與磺醯胺2.3之偶合得到式I化合物。或者，式I化合物可藉由鈀催化偶合反應(鈴木反應)自9.2c、9.4a、9.4b及9.4c與硼酸酯1.4來製備。

流程10



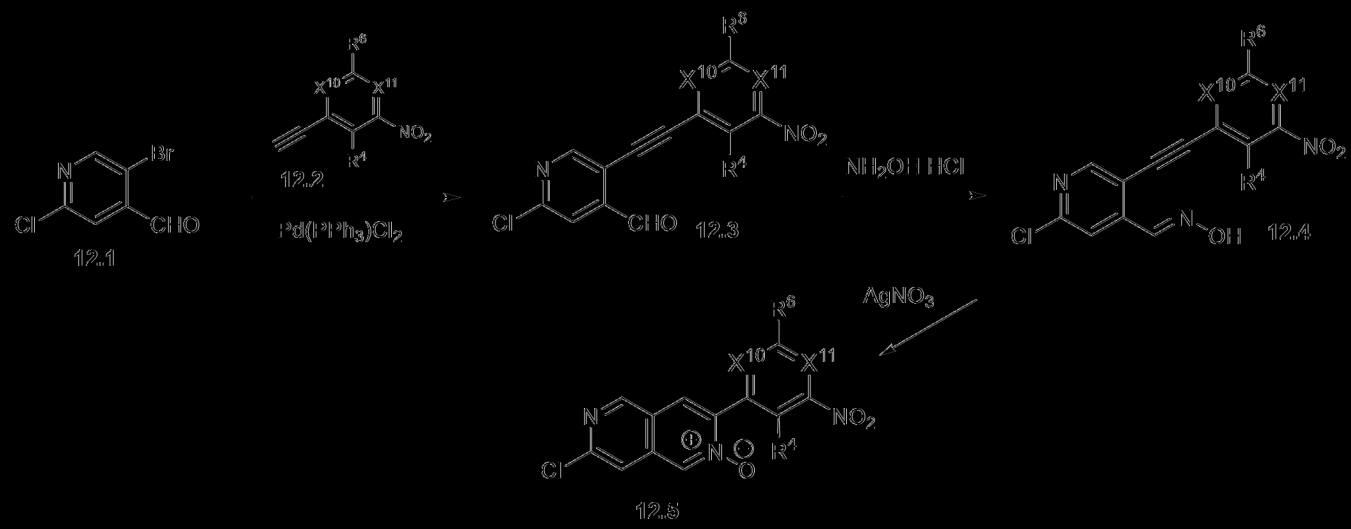
[0271] 式I化合物可如流程10中所述製備。在諸如DIEA之鹼存在下，使市售2,6-二氯吡啶并[3,2-d]嘧啶(10.1)與胺 R^1NH_2 (市售可得或藉由熟習此項技術者合成)起反應，得到中間物10.2。氯化物10.2與硼酸酯1.2之鈀催化偶合反應(鈴木反應)得到苯胺10.3。苯胺10.3與磺醯胺2.3反應以提供式I化合物。或者，式I化合物可在鈴木反應條件下自氯化物10.2及硼酸酯1.4直接製備。

流程11



[(02/2)] 式11化合物可如流程11中所述製備。在鈀介導之鈴木偶合條件下使胺11.1 (市售可得或藉由熟習此項技術者合成)與硼酸酯1.4反應以得到式11化合物(R¹ = H)。在另一實施例中，使胺11.1在醯胺偶合條件下(例如，在DEEA存在下之HATU及DMAP)與羧酸R¹³COOH反應，或在諸如吡啶之鹼存在下與醯氯R¹³COCl反應，得到11.2。在鈴木反應條件下使中間物11.2與硼酸酯1.2反應，得到化合物11.3，其經由與磺胺胺2.3反應而轉化為式11化合物。替代地，式11化合物可以在鈴木反應條件下自11.2與硼酸酯1.4直接製備。

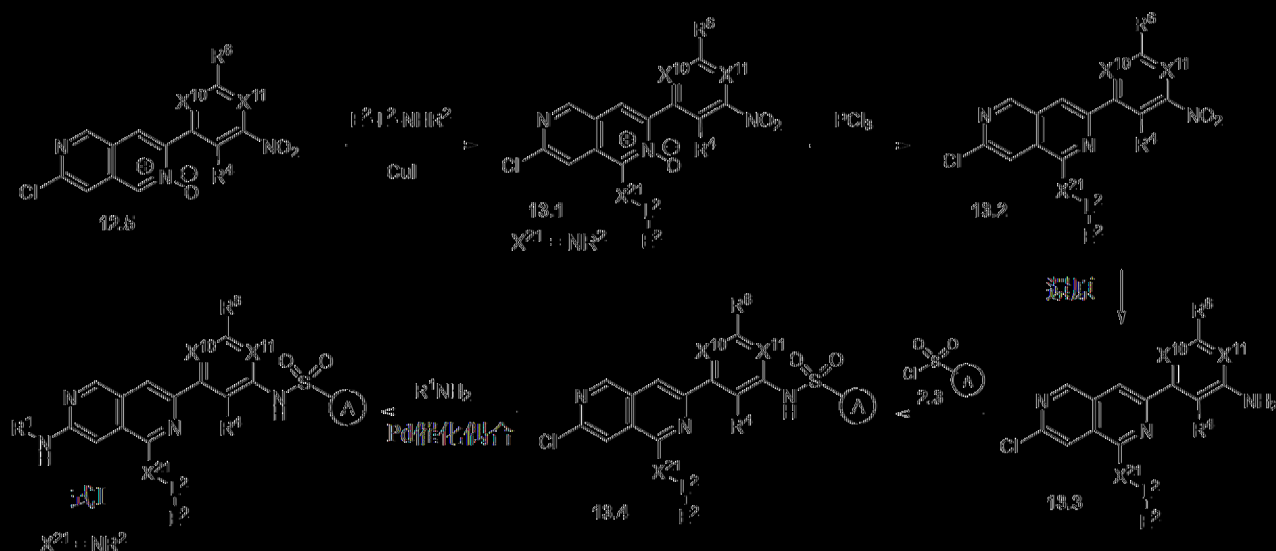
流程12



[(02/3)] 式12.5之中間物可如流程12中所描述製備。在Pd/Cu 催化之蘭頤(Sonogashira)交叉偶合反應條件下(例如，在諸如IPd(PPh₃)₂Cl₂的鈀催化劑存在下，在諸如CuCl或CuI之Cu(I)催化劑存在下，在諸如N-乙胺之鹼存在下，於諸如DMF/THF之適當溶劑中，在介於rt至120°C範圍內之溫度下)，使市售5-溴-2-

氯異菸醛(12.1)與3-硝基苯乙炔12.2 (市售可得或藉由熟習此項技術者合成)反應，得到乙炔12.3。在諸如NaOAc之適合的鹼存在下，使中間物12.3與脛胺鹽酸鹽反應，得到12.4。N-氧化物12.5係根據US20190270742中報導的合成程序，藉由用AgNO₃親電子金屬催化環化12.4來製備。

流程13



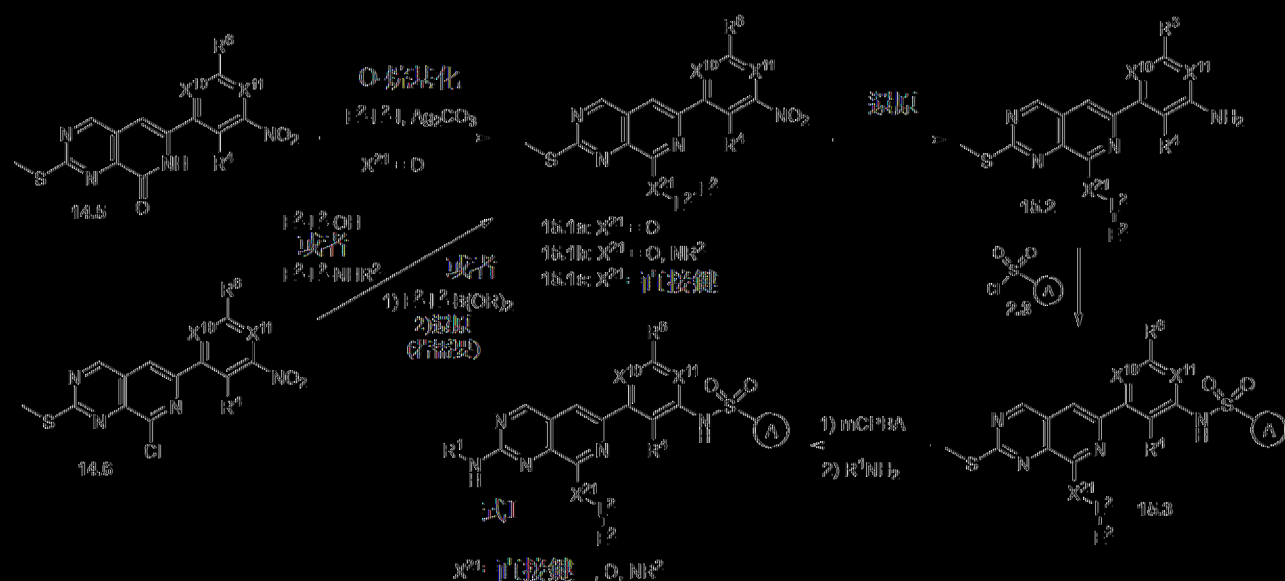
[(02/4)] 式I化合物可如流程13中所述製備。N-氧化物12.5 (參見流程12中說明之12.5的製備)之銅催化的直接胺化，在高溫下，在諸如甲苯之非質子性溶劑中，在諸如CuI之催化劑存在下與胺12.12-NH-R²反應(根據報導於*J. Org. Chem.*, 2017, 82, 8933-8942中之一般反應條件)，得到13.1 (X²¹ = NR²)。根據報導於US20190270742中的合成程序，在PCl₃存在下將N-氧化物13.1轉化為化合物13.2。在溫和還原條件(在諸如鋅或鐵之金屬存在下用氯化銨進行之反應)下，13.2之硝基還原得到苯胺13.3，其藉由與磺醯胺2.3反應轉化為相應磺醯胺13.4。最後，熟習此項技術者已知之13.4與R¹NH₂的Pd催化偶合反應(巴哈法(Buchwald)反應)得到式I化合物。

流程14



[(02/5)] 式14.6之中間物可如流程14中所描述製備。在熟習此項技術者已知的Pd/Cu 催化條件下使市售5-溴-2-(甲硫基)嘧啶-4-甲酸甲酯(14.1)與3-硝基苯基乙炔12.2 (市售可得或熟習此項技術者合成)反應(蘭頭反應)，得到14.2。用LiOH(水溶液)水解酯14.2得到相對應的酸14.3。根據*Org. Lett.*, 2006, 8, 5517-5520中報導之一般反應條件，酸14.3之酸促進的分子內環化得到14.4。中間物14.4在高溫下在冰醋酸中在NH₄OAc下轉化為14.5。根據WO2018113584中報導之一般反應條件，使化合物14.5與PhPOCl₂反應，得到中間物14.6。

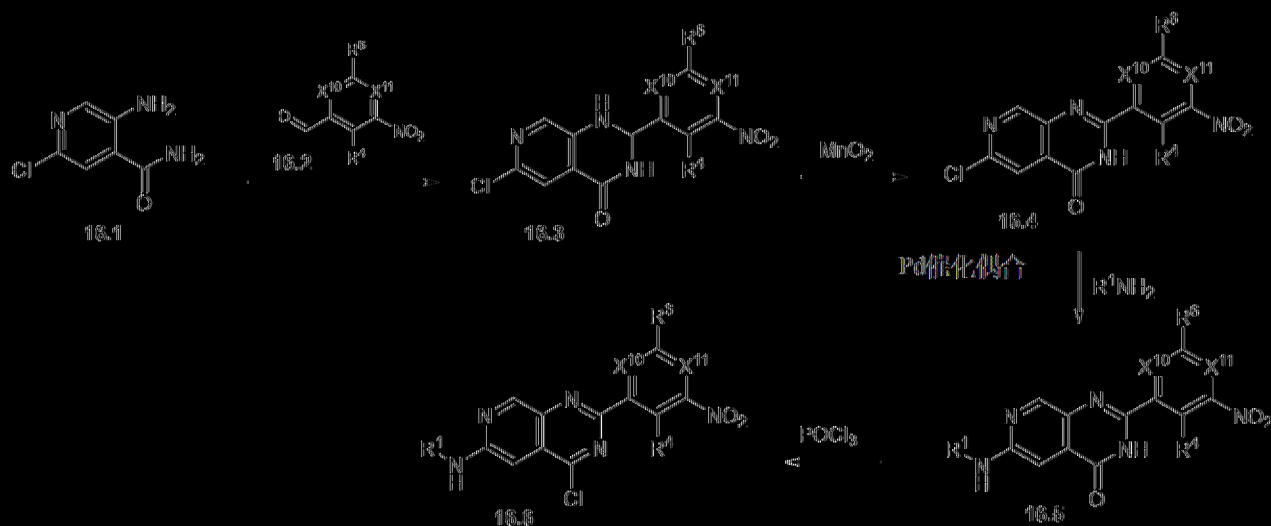
流程15



[(02/6)] 式化合物可如流程15中所述製備。根據WO2018113584中報導的

一般反應條件，在 Ag_2CO_3 存在下，用烷基化試劑 R^2I^2 對14.5 (參見流程14中說明的14.5之製備)進行O烷基化，得到15.1a ($\text{X}^{21} = \text{O}$)。替代地，根據WO2014037750中報導之一般反應條件，藉由在高溫下，在諸如DEEA之鹼存在下，在諸如NMP之極性非質子性溶劑中的取代反應，使氮化物14.6與醇($\text{R}^2\text{I}^2\text{OH}$)或胺($\text{R}^2\text{I}^2\text{NHR}^2$)反應，得到15.1b ($\text{X}^{21} = \text{O}$ 、 NR^2)。替代地，在Pd催化偶合條件下使氮化物14.6 (在流程14中製備)與硼酸或硼酸酯 $\text{R}^2\text{I}^2\text{B(OR)}_2$ (市售可得或藉由熟習此項技術者合成)反應(鈴木反應)，得到15.1c (X^{21} = 直接鍵)。鈀催化氮化或溫和還原條件(鋅或鐵金屬與氯化銨)下的15.1a、15.1b及15.1c之硝基還原得到苯胺15.2。當15.1c在 I^2I^2 處含有雙鍵或三鍵時，此等部分連同硝基可在鈀催化氮化條件下被完全還原，得到15.2。在熟習此項技術者已知之磺醯胺偶合條件下，使苯胺15.2與磺醯氯2.3反應而獲得磺醯胺15.3。最後，式化合物可藉由用mCPBA氧化15.3，隨後用胺 R^1NH_2 對所得中間物進行 $\text{S}_\text{N}\text{Ar}$ 反應來製備。

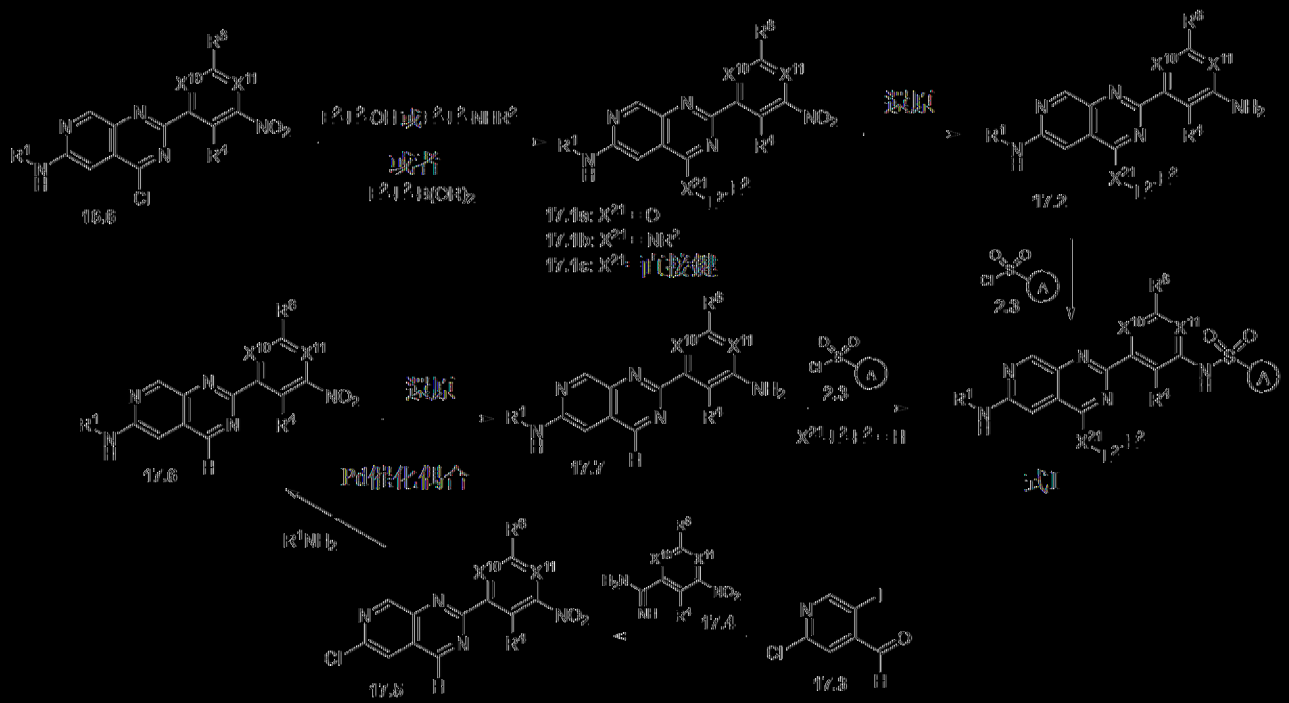
流程16



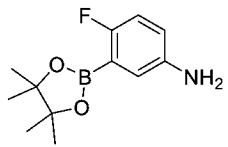
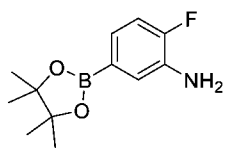
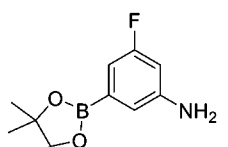
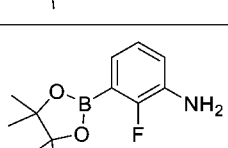
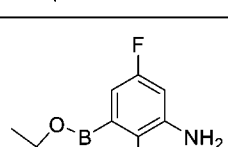
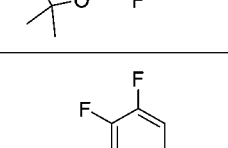
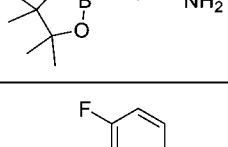
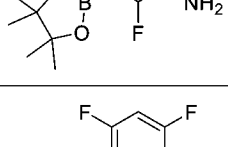
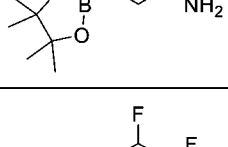
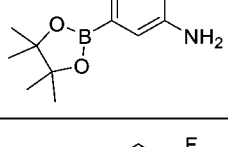
(0277) 式16.6之中間物可如流程16中所描述製備。市售5-胺基-2-氨基菸醯胺(16.1)與3-硝基醛16.2 (市售可得或藉由熟習此項技術者合成)反應，得到16.3。根據WO2018113584中所報導之一般反應條件，用諸如 IMnO_2 之氧化劑氧化16.3，得到16.4。中間物16.4與胺 R^1NH_2 在彼等熟習此項技術者已知之Pd催化

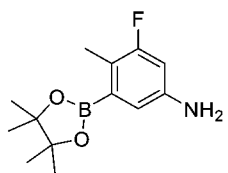
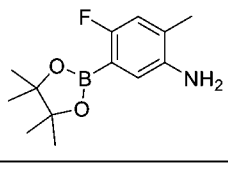
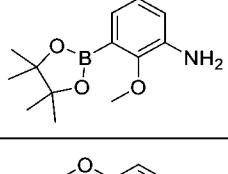
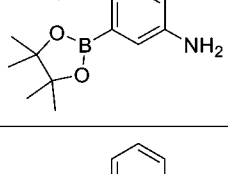
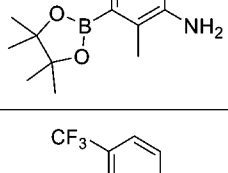
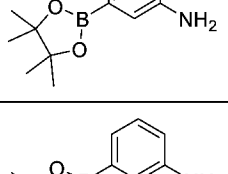
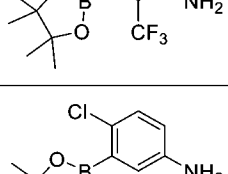
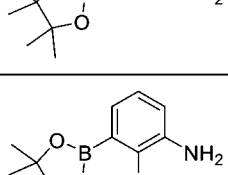
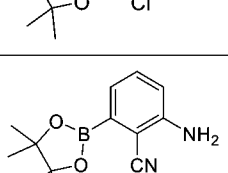
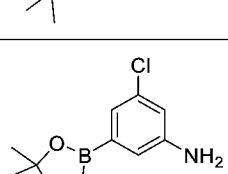
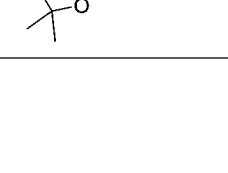
偶合反應下反應(巴哈法反應)，得到16.5，其可與POCl₃反應，得到中間物氯化物16.6。

流程17



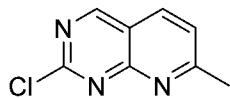
(0278) 式(化合物)可如流程17中所述製備。藉由取代反應使氯化物16.6 (如流程16中所述製備)與醇(R²-L²-OH)或胺(R²-L²-NHR²)反應，得到17.1a (X²¹ = O)或17.1b (X²¹ = NR²)。替代地，17.1c (X²¹ = 直接鍵)可自16.6開始藉由與硼酸或硼酸酯(R²-L²-B(OR)₂)之Pd 偶合反應(鈴木反應)來製備。經由鈀催化氫化或溫和還原條件(鋅或鐵金屬與氯化銨)，進行17.1a、17.1b及17.1c的硝基還原，得到苯胺17.2。當17.1c在L²-B²處含有雙鍵或三鍵時，此等部分連同硝基可在鈀催化氫化條件下被完全還原，得到17.2。最後，苯胺17.2與磺醯胺2.3在磺醯胺偶合條件下反應，得到式(化合物)。在另一實施例中，根據Tetrahedron Lett., 2010, 51, 785-760中報導之一般反應條件，使市售2-氯-5-碘異菸醛(17.3)與各種苯并咪唑17.4 (市售可得或藉由熟習此項技術者合成)進行無配體銅催化之烏爾曼(Ullmann)反應，得到17.5 (X²¹-L²-B² = H)。藉由熟習此項技術者已知之Pd催化偶合反應使呋啶并嘧啶17.5與胺R¹NH₂反應，得到17.6。經由鈀催化氫化或溫和還

A3		61	6.85 (m, 1H), 6.78 (m, 1H), 6.65 (m, 1H), 4.90 (brs, 2H), 1.27 (s, 12H).	238.1
A4		62	7.13 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 6.94 (m, 2H), 6.82 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 1.24 (s, 12H).	238.1
A5		88	6.77 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.42 (m, 2H), 5.42 (s, 2H), 1.27 (s, 12H).	238.2
A6		78	6.86 (m, 2H), 6.76 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 1.28 (s, 12H).	238.2
A7		粗產物	無資料	256.2
A8		36	6.59 (m, 2H), 5.20 (brs, 2H), 1.28 (s, 12H).	256.1
A9		33	無資料	256.2
A10		93	7.09 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 5.00 (s, 2H), 1.28 (s, 12H).	256.2
A11		粗產物	7.13 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 6.94 (m, 1H), 6.82 (m, 1H), 5.09 (s, 2H), 1.24 (s, 12H).	238.1
A12		61	6.88 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.77 (m, 1H), 5.10 (brs, 2H), 1.28 (s, 12H).	256.0

A13		65	6.74 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.37 (dd, J = 2.4 及 12.4 Hz, 1H), 5.10 (brs, 2H), 2.18 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 1.28 (s, 12H).	252.1
A14		40	6.88 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.71 (m, 1H), 4.7 (brs, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.26 (s, 12H).	252.3
A15		81	6.80 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 6.75 (m, 1H), 4.80 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 1.29 (s, 12H).	250.2
A16		38	6.84 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.61 (m, 1H), 4.6 (brs, 2H), 3.59 (s, 3H), 1.25 (s, 12H).	250.1
A17		76	6.86 (m, 2H), 6.71 (m, 1H), 4.7 (brs, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.28 (s, 12H).	234.2
A18		60	7.31 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.64 (dd, J = 1.6及8.4 Hz, 1H), 5.80 (brs, 2H), 1.28 (s, 12H).	288.1
A19		62	7.22 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.50 (brs, 2H), 1.27 (s, 12H).	287.8
A20		46	6.99 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.60 (dd, J = 3.2及8.8 Hz, 1H), 5.20 (brs, 2H), 1.28 (s, 12H).	254.0
A21		43	6.99 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.25 (brs, 2H), 1.28 (s, 12H).	254.1
A22		78	7.29 (m, 1H), 6.92 (m, 2H), 5.93 (s, 2H), 1.30 (s, 12H).	245.2
A23		42	6.85 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.67 (m, 1H), 5.41 (brs, 2H), 1.27 (s, 12H)	無資料

通用方法B：縮合

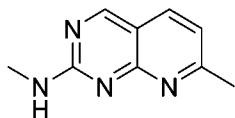
實例B1：7-甲基-2-(甲硫基)吡啶并[2,3-d]嘧啶



【0282】 使用 K_2CO_3 (3.1 g, 22 mmol)處理4-胺基-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲醛 (3.0 g, 18 mmol)之丙酮(50 mL)溶液。將反應加熱至65°C隔夜。反應於熱時過濾，濾液經冷卻至rt且溶劑蒸發。殘餘物自水再結晶。固體經過濾及用己烷(20 mL)沖洗，從而獲得呈黃色固體狀之7-甲基-2-(甲硫基)吡啶并[2,3-d]嘧啶(3.1 g, 93%產率)。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.40 (s, 1H), 8.42 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.63 (s, 3H).

通用方法C：取代

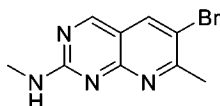
實例B2：N,7-二甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-胺



【0283】 在80°C下在密封管中加熱7-甲基-2-(甲硫基)吡啶并[2,3-d]嘧啶 (B1, 1.00 g, 0.52 mmol)於N-甲胺(33%在乙醇中, 8 mL)中之溶液隔夜。將反應冷卻至rt, 然後在減壓下濃縮, 從而獲得呈橘色固體狀之N,7-二甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-胺(0.62 g, 68%產率)。該物質不經進一步純化即用於下一反應中。MS (ESI) m/z : 175.2 ($M+H^+$)。

通用方法D：鹵化(Br或I)

實例B3：6-溴-N,7-二甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-胺

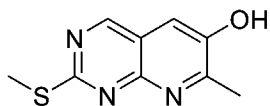


【0284】 在rt下分批添加N,7-二甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-胺(B2, 0.62 g, 0.36 mmol)於DCM(7.5 mL)中之溶液NBS(0.67 g, 0.38 mmol)。在rt下攪拌反應混

合物隔夜。將反應混合物冷卻至0℃且攪拌15分鐘。濾出固體且用冷DCM(15 mL)沖洗，從而獲得6-溴-N,7-二甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-胺(0.48 g，53%產率)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9.07 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 2.90 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.68 (s, 3H)；MS (ESI) m/z: 253.0 (M+H⁺)及255.0。

通用方法E：縮合

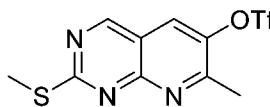
實例B4：7-甲基-2-(甲硫基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-醇



【0285】 用NaOH(21 g，530 mmol)處理4-胺基-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲醛(45 g，266 mmol)於水(600 mL)中之懸浮液。添加1-羥丙-2-酮(23 g，319 mmol)，接著將反應混合物加熱至55℃維持4小時。將反應冷卻至0℃，且在相同條件下逐滴添加濃HCl至pH為約3-4。在0℃下攪拌反應30 min，隨後過濾固體從而獲得呈黃色固體狀之7-甲基-2-(甲硫基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-醇(51 g，93%產率)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 10.8 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.56 (s, 3H)；MS (ESI) m/z: 208.2 (M+H⁺)。

通用方法F：活化

實例B5：三氟甲磺酸7-甲基-2-(甲硫基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基酯

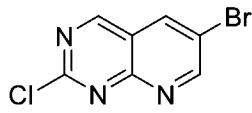


【0286】 在0℃下攪拌7-甲基-2-(甲硫基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-醇(**B4**，20 g，97 mmol)及DIEA (37 g，290 mmol)於DCM (500 mL)中之懸浮液。緩慢地添加1,1,1-三氟-N-苯基-N-((三氟甲基)磺醯基)甲磺醯胺(34 g，97 mmol)於DCM (130 mL)中之溶液。使反應混合物經3小時緩慢升溫至rt。用飽和NaHCO₃ (水溶液，500 mL)淬滅反應混合物，隨後經由矽藻土墊過濾溶液。用DCM(3×100 mL)萃取濾液且用水(2×20 mL)洗滌經合併之有機物，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾

(ESI) m/z: 266.0 (M+H⁺)及268.0。

通用方法K：與POCl₃反應

實例B12：6-溴-2-氯吡啶并[2,3-d]嘧啶



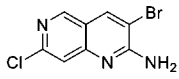
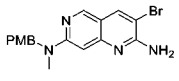
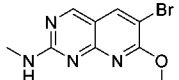
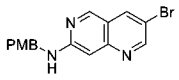
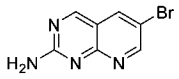
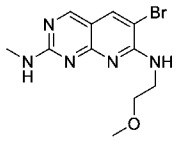
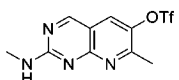
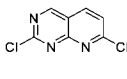
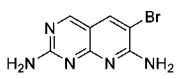
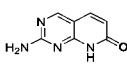
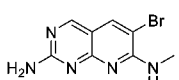
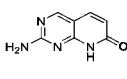
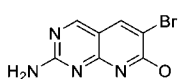
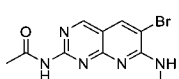
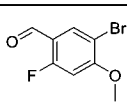
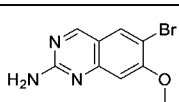
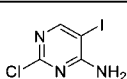
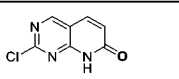
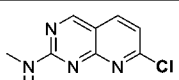
【0291】 6-溴吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-醇(B11，5.0 g，22 mmol)用POCl₃ (31 mL)處理且將反應加熱至100℃隔夜。將反應冷卻至rt且在減壓下濃縮。將冰(約200-300 g)添加至剩餘的殘餘物中且用EtOAc(3 × 250 mL)萃取溶液。合併之有機物用飽和NaHCO₃(水溶液，100 mL)洗滌。有機層經無水Na₂SO₄乾燥、過濾且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之6-溴-2-氯吡啶并[2,3-d]嘧啶(4.5 g，83%產率)。MS (ESI) m/z: 244.0 (M+H⁺)及246.0。

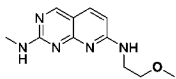
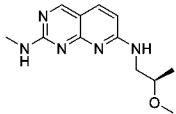
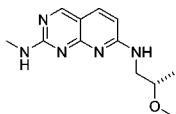
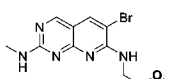
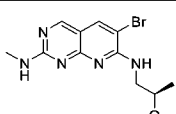
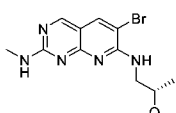
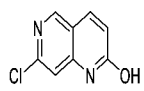
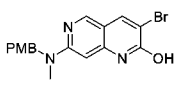
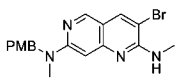
【0292】 使用上文通用方法B-K，製備表B之以下中間物。

表B.

實例編號	SM	產物	方法	產率 (%)	¹ H NMR (400或者500 MHz, DMSO-d ₆): δ	MS (m/z: M+H ⁺)
B10			C & D	粗產物	12.3 (brs, 1H), 8.55 (brs, 1H), 8.25 (brs, 1H), 7.80 (brs, 1H), 2.86 (brs, 3H).	255.0 257.0
B11			B	89	無資料	226.0 228.0
B13	B12		C	82	9.13 (s, 1H), 8.90 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 8.52 (t, J = 2.6 Hz, 1H), 2.89 (m, 3H).	239.0 241.0
B14	B10		K	93	9.18 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.19 (brm, 1H), 2.89 (d, J = 4.4 Hz, 3H).	275.0
B15	B14		C	94	8.61 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 2.95 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.85 (d, J = 4.7 Hz, 3H).	268.0 270.0
B16	B14		C	99	8.62 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.20 (brs, 2H), 2.85 (m, 3H).	254.0 256.0

B17	B14		C	粗產物	無資料	298.0 300.0
B18	B14		C	29	無資料	310.0 312.0
B19	B14		C	73	無資料	324.0 326.0
B20	B14		C	88	無資料	311.0 313.0
B21	B11		C	83	無資料	305.0 307.0
B22			B	88	10.9 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 2.55 (s, 3H).	195.1
B23	B22		F	90	無資料	327.0
B24			C	77	無資料	238.0 240.0
B25			B	58	9.63 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 9.24 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 9.00 (dd, J = 0.9及2.4 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H).	242.8 245.0
B26	B25		C	61	無資料	238.0 240.0
B27			H	61	9.22 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 2.82 (s, 3H).	257.0 258.8
B28	B27		C	18	無資料	358.0 360.0
B29	B27		C	23	8.94 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.17 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.71 (s, 1H), 4.86 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 2.67 (s, 3H).	372.0 374.0

B30	B8		D	69	無資料	258.0 260.0 262.0
B31	B30		C	14	無資料	373.0 375.0
B32	B14		C	57	無資料	269.0 271.0
B33	B25		C	50	無資料	344.0 346.0
B34	B10		C	92	9.17 (s, 1H), 8.91 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.44 (s, 2H).	225.0 227.0
B35	B14		C	79	無資料	312.2 314.2
B36	B5		G	77	9.20 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.0 (brs, 1H), 2.90 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.61 (s, 3H).	323.2
B37			C & D	36	無資料	239.9
B38			K, C & D	53	8.62 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.2 (brs, 1H), 6.8 (brs, 2H), 2.91 (d, J = 4.8 Hz, 3H).	254.1
B39			K, C & D	52	9.09 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.7 (brs, 2H), 4.06 (s, 3H).	255.2 257.2
B40	B38		J	27	12.4 (brs, 1H), 8.6 (brs, 1H), 7.92 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.11 (s, 3H), 1.79 (s, 3H).	295.9
B41	 碳酸胍		B	63	8.92 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.84 (brs, 2H), 3.94 (s, 3H).	254.2
B42	 丙烯酸 乙酯		I	54	12.7 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 7.98 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 9.2 Hz, 1H).	179.9
B43	B42		K	62	9.75 (s, 1H), 8.77 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.8 Hz, 1H).	200.2

B44	B43		C	67	8.53 (s, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.05 (br s, 1H), 6.45 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.56 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.84 (d, J = 4.4 Hz, 3H).	233.9
B45	B43		C	49	8.53 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.53 (brs, 1H), 7.05 (brs, 1H), 6.50 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.48-3.55 (m, 2H), 3.40 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.84 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 1.18 (d, J = 6.0 Hz, 3H).	248.0
B46	B43		C	64	8.53 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.52 (brs, 1H), 7.03 (brs, 1H), 6.50 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.48-3.57 (m, 2H), 3.40 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.84 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 1.12 (d, J = 6.0 Hz, 3H).	248.1
B47	B44		D	37	無資料	311.9
B48	B45		D	60	8.61 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.35 (brs, 1H), 6.80 (brs, 1H), 3.64 (m, 1H), 3.47-3.60 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 1.11 (d, J = 5.6 Hz, 3H).	326.0
B49	B46		D	62	8.61 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.36 (brs, 1H), 6.79 (brs, 1H), 3.64 (m, 1H), 3.52 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 1.11 (d, J = 5.6 Hz, 3H).	325.9
B50	 PMBCl 三 溴 吡 錠		C & D	76	12.17 (1H, s), 8.52 (1H, s), 8.39 (1H, s), 7.20 (2H, d, J = 8.4 Hz), 6.90-6.92 (2H, m), 6.40 (1H, s), 4.76 (2H, s), 3.73 (3H, s), 3.13 (3H, s).	387.2 389.2
B51	B50 BOP CH ₃ NH ₂		F & C	76	8.52 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.13 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.01 (q, J = 4.6 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.36 (s, 1H), 4.80 (s, 2H),	387.2 389.2

					3.70 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 2.92 (d, J = 4.6 Hz, 3H).	
B52	B50 BOP PMBNH ₂		F & C	78	無資料	493.2 495.2
B53	B50		K	95	無資料	392.0
B54	B53 NaOCH ₃		C	67	無資料	388.0 390.0
B55	B43		C	52	8.97 (s, 1H), 8.05 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.56 (brs, 1H), 6.67 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.50 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.70 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.87 (d, J = 4.4 Hz, 3H).	235.0
B56	B55		D	61	8.99 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.75 (brs, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.72 (br s, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.87 (br s, 3H).	312.9
B57	B41		J	88	10.6 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 4.03 (s, 3H), 2.27 (s, 3H).	296.1
B58	B57 MeI K ₂ CO ₃		甲基化 &水解	35	8.89 (brs, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.40 (brs, 1H), 6.98 (br s, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.86 (d, J = 4.8 Hz, 3H).	268.1
B59	B38		J	49	無資料	322.0 324.0

【0293】 使用上文通用方法A，製備表C之以下中間物。

表C.

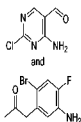
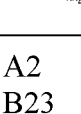
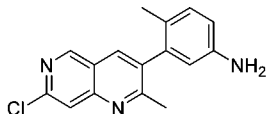
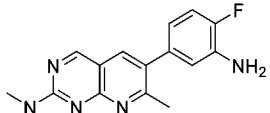
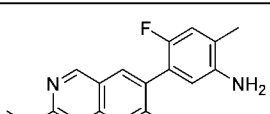
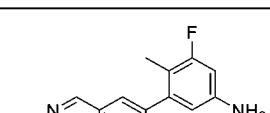
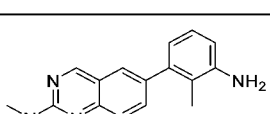
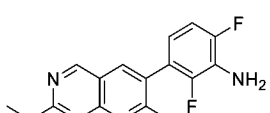
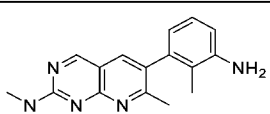
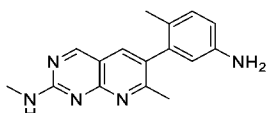
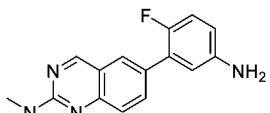
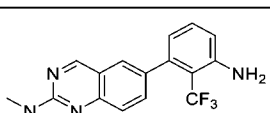
實例 編號	產物	產 率 (%)	¹ H NMR (400 or 500 MHz, DMSO-d ₆): δ	MS (m/z: M+H ⁺)
C1		72	無資料	305.2
C2		10	無資料	420.2

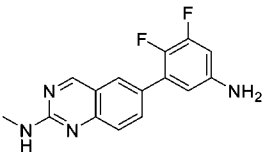
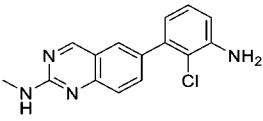
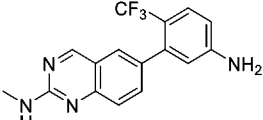
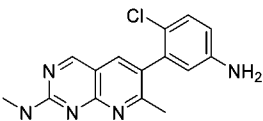
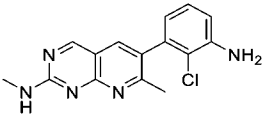
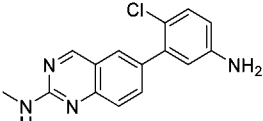
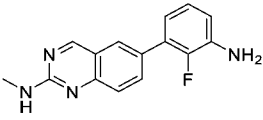
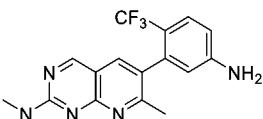
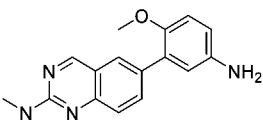
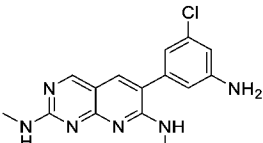
J = 8.3 Hz, 1H), 6.56 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H) ; MS (ESI) m/z: 288.0 (M+H⁺).

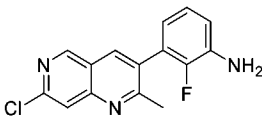
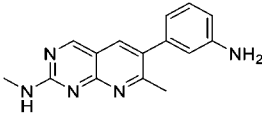
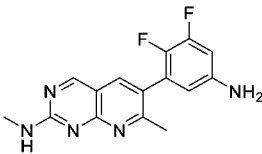
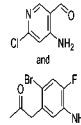
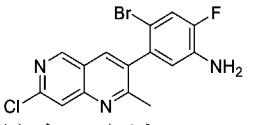
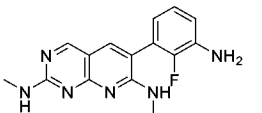
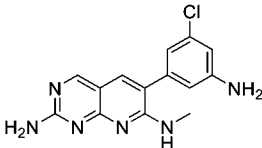
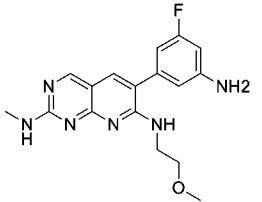
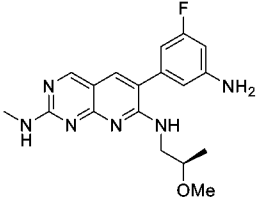
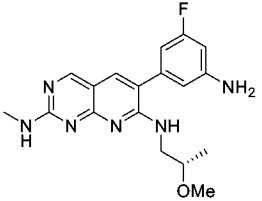
【0295】 使用上文通用方法L，製備表D之以下中間物。

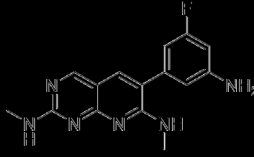
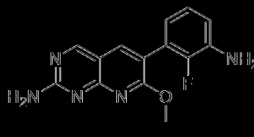
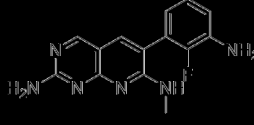
表D.

實例編號	SM	產物	產率 (%)	¹ H NMR (400或 者500 MHz, DMSO-d ₆): δ	MS (m/z: M+H ⁺)
D2	A16 B3		81	無資料	296.4
D3	A6 B5		81	9.43 (s, 1H, s), 8.35 (s, 1H, s), 7.02 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.89 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 6.54 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.56 (s, 3H).	301.2
D4	B23 		52	無資料	270.0
D5	A4 B23		85	9.23 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.10 (dd, J = 8.2 and 11.5 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 2.3 and 8.7 Hz, 1H), 6.61 (m, 1H), 5.32 (s, 2H), 2.61 (s, 3H).	288.1
D6	A5 B23		43	無資料	288.0
D7	A1 B23		41	無資料	302.0
D8	A10 B23		85	無資料	306.0
D9	A22 B5		77	9.45 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.43 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.66 (m, 1H), 6.30 (s, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.55 (s, 3H).	308.2
D10	A10 B25		82	9.38 (s, 1H), 9.24 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.29 (t, J = 10.9 Hz, 1H), 7.05 (m, 1H), 5.25 (s, 2H).	292.0

D11	 and 	 縮合：方法B	粗 産 物	無資料	366.0 368.0
D12	A2 B23		69	無資料	284.0
D13	A4 B3		57	9.09 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.6 (brs, 1H), 7.06 (m, 1H), 6.78 (dd, J = 2.0 and 8.8 Hz, 1H), 6.54 (m, 1H), 5.2 (brs, 2H), 2.90 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.49 (s, 3H).	284.1
D14	A14 B3		62	9.09 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.7 (brs, 1H), 6.91 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.8 (brs, 2H), 2.91 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.11 (s, 3H).	297.9
D15	A13 B36		65	9.07 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.7 (brs, 1H), 6.38 (dd, J = 12.4 Hz & 1.6 Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.3 (brs, 2H), 2.90 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.75 (s, 3H).	298.0
D16	A17 B24		粗 産 物	無資料	265.1
D17	A12 B36		61	9.09 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.7 (brs, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.53 (m, 1H), 5.4 (brs, 2H), 2.91 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.41 (s, 3H).	301.8
D18	A17 B36		54	無資料	280.1
D19	A2 B36		53	無資料	280.1
D20	A3 B24		66	9.15 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.7 (m, 1H), 7.53 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.42 (brs, 1H), 6.97 (m, 1H), 6.73 (dd, J = 3.2 and 7.2 Hz, 1H), 6.56 (m, 1H), 5.0 (brs, 2H), 2.90 (d, J = 4.8 Hz, 3H).	268.8
D21	A19 B24		49	無資料	319.2

D22	A8 B24		33	9.15 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.4 (brs, 1H), 6.52 (m, 2H), 5.4 (brs, 2H), 2.90 (d, J = 4.0 Hz, 3H).	286.8
D23	A21 B24		33	無資料	285.1
D24	A18 B24		41	9.11 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.41 (m, 2H), 6.64 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.9 (brs, 2H), 2.91 (d, J = 4.4 Hz, 3H).	No Data
D25	A20 B36		42	9.08 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.7 (brs, 1H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.62 (dd, J = 2.8 and 8.4 Hz, 1H), 6.52 (m, 1H), 5.3 (brs, 2H), 2.91 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 2.36 (s, 3H).	No Data
D26	A21 B36		45	無資料	300.0
D27	A20 B24		85	9.13 (s, 1H), 7.78 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 2.0 and 8.8 Hz, 1H), 7.5 (m, 1H), 7.40 (brs, 1H), 7.16 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.57 (dd, J = 2.4 and 8.4 Hz, 1H), 5.3 (brs, 2H), 2.90 (d, J = 4.4 Hz, 3H).	285.1
D28	A6 B24		94	9.14 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.4 (brs, 1H), 6.96 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.77 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.68 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 5.2 (brs, 2H), 2.91 (d, J = 4.8 Hz, 3H).	268.9
D29	A18 B36		50	無資料	334.4
D30	A16 B24		43	無資料	281.3
D31	A23 B15		85	8.61 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.13 (brs, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.2 (brs, 1H), 6.5 (m, 2H), 5.41 (brs, 2H), 2.87 (m, 6H).	315.1

D32	A6 B23		54	9.28 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.03 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.90 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 6.56 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 2.57 (s, 3H).	288.0
D33	 B36		59	無資料	266.3
D34	A8 B36		33	無資料	302.1
D35	 and  縮合：方法B	粗 産 物	無資料	366.1 368.1	
D36	A6 B15		粗 産 物	無資料	299.2
D37	A23 B38		粗 産 物	無資料	301.1
D38	A5 B47		55	無資料	343.1
D39	A5 B48		80	8.64 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.17 (brs, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.37 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.18 (brs, 1H), 5.61 (brs, 2H), 3.57 (m, 2H), 3.39 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.87 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 1.09 (d, J = 5.6 Hz, 3H).	357.1
D40	A5 B49		41	8.63 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.19 (brs, 1H), 6.41 (s, 1H), 6.36 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.18 (brs, 1H), 5.61 (brs, 2H), 3.58 (m, 2H), 3.37 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.85 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 1.09 (d, J = 5.6 Hz, 3H).	357.0

D41	A5 B15		58	8.61 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.14 (br s, 1H), 6.58 (brs, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.28-6.40 (m, 2H), 5.57 (brs, 2H), 2.89 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 2.87 (d, J = 4.8 Hz, 3H).	298.9
D42	A6 B39		36	8.97 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.08 (s, 2H), 6.91 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.79 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.51 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.92 (s, 3H).	285.9
D43	A6 B38		54	無資料	285.1

通用方法M：取代反應

實例E1：3-(5-胺基-2,4-二氟苯基)-N-(4-甲氧基苯基)-N,2,6-三甲基-1,6-噻

啉-7-胺



[0296] 用DIEA(1.4 mL, 8.0 mmol)處理5-(7-氨基-2-甲基-1,6-噻啉-3-基)-2,4-二氟苯胺(D8, 0.60 g, 2.0 mmol)及4-甲氧基-N-甲基苯甲胺(1.2 g, 8.0 mmol)於NMP(7 mL)中之溶液。將壓力管蓋緊且將混合物加熱至185℃持續3天。使混合物冷卻至rt且用飽和NaHCO₃(水溶液, 20 mL)稀釋。用EtOAc(4×20 mL)萃取溶液且合併之有機物用5% LiCl(水溶液), 接著鹽水洗滌。將有機層經無水MgSO₄乾燥且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱精析(5至50% EtOAc/L 烷)純化粗產物, 得到3-(5-胺基-2,4-二氟苯基)-N-(4-甲氧基苯基)-N,2,6-三甲基-1,6-噻啉-7-胺(0.77 g, 94%產率)。MS (ESI) m/z: 421.2 (M⁺)。

[0297] 使用上文通用方法M, 製備表E之以下中間物。

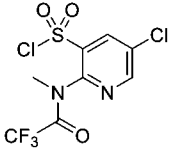
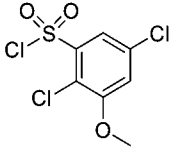
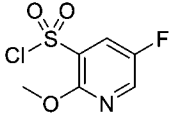
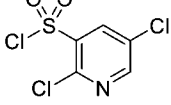
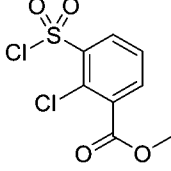
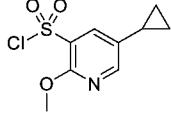
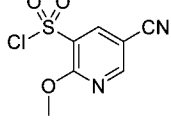
表E。

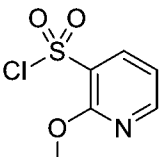
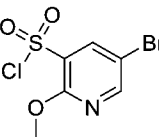
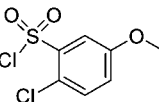
實例 編號	SM	產物	產率 (%)	¹ H NMR (400或500 MHz, DMSO- d ₆): δ	MS (m/z: M ⁺)
----------	----	----	-----------	---	------------------------------

添加1,3-二氯-5,5-二甲基咪唑啉-2,4-二酮(可獲得氯68%) (41 g , 141 mol) 。在rt下攪拌所得溶液1小時。反應混合物用EtOAc(200 mL)稀釋，接著用水(2×100 mL)洗滌溶液。有機萃取物經無水Na₂SO₄乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(5% EtOAc/己烷)純化粗產物，得到呈白色結晶固體狀之5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺醯氯(10 g , 57%產率)。¹H NMR (500 MHz, DMSO- d₆): δ 8.18 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H).

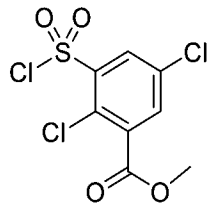
【0301】 使用上文通用方法N，製備表F之以下中間物。

表F.

實例編號	產物	產 率 (%)	¹ H NMR (400 or 500 MHz, DMSO-d ₆): δ	MS (m/z: M+H ⁺)
F2		19	8.55 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 3.20 (s, 3H).	無資料
F3		69	7.45 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H).	無資料
F4		60	8.16 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H).	無資料
F5		50	8.45 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 2.4 Hz, 1H).	無資料
F6		50	8.03 (dd, J = 1.8及7.8 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 1.8及7.6 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H).	無資料
F7		35	7.91 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 1.89 (m, 1H), 0.91 (m, 2H), 0.58 (m, 2H).	247.7
F8		56	8.79 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 3.95 (s, 3H).	無資料

F9		50	8.09 (dd, J = 2.0及5.2 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 1.6 and 7.2 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 2.4及7.2 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H).	無資料
F10		65	8.24 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H).	無資料
F11		67	7.42 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 8.8, 3.2 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H).	無資料

製備實例F12：2,5-二氯-3-(氯磺醯基)苯甲酸甲酯



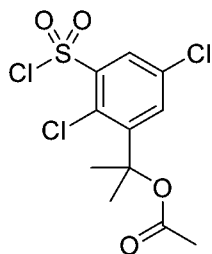
【0302】 在0℃下攪拌亞硫醯氯(12 mL，164 mmol)於MeOH (45 mL)中之溶液15分鐘。在相同條件下添加3-胺基-2,5-二氯苯甲酸(7.5 g，36 mmol)。使反應混合物升溫至rt且攪拌1小時，隨後加熱至回流持續5小時。在減壓下濃縮反應混合物，且使殘餘物溶解於EtOAc中。溶液用1 N Na₂CO₃溶液(水溶液，200 mL)洗滌且有機層用鹽水(50 mL)洗滌。有機層經無水Na₂SO₄乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，從而獲得粗製的3-胺基-2,5-二氯苯甲酸甲酯(7.0 g，87%產率)，其未經進一步純化即進行到下一步驟。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 6.98 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.97 (s, 2H), 3.83 (s, 3H)；MS (ESI) m/z: 220.0 (M+H⁺).

【0303】 在-15℃下將溶液A (製備：在-15℃下用3-胺基-2,5-二氯苯甲酸甲酯(2.0 g，9.1 mmol)於HCl (18 mL)中之溶液處理亞硝酸鈉(0.68 g，9.8 mmol)於水(5.4 mL)中之溶液。在相同條件下將溶液攪拌30分鐘)逐滴添加至溶液B(製備：在丙酮及冰浴下將亞硫醯氯(2.8 mL，39 mmol)逐滴添加至水中(17 mL)。將混合物在rt下攪拌16小時。在rt下添加氯化銅(I) (10 mg，1 mmol)，接著將混合

苯甲基)苯甲醯胺(2.40 g, 7.4 mmol)於HCl (14.8 mL, 487 mmol)之溶液中，且在維持溫度的情況下攪拌30分鐘。

【0307】接著在-15°C下將鍋B逐滴添加至鍋A中，緩慢升溫至rt且快速攪拌1.5小時。(鍋B再用4 mL H₂O沖洗且添加至鍋A)中。固體經過濾且藉由矽膠管柱層析(5-100% EtOAc/己烷加0.5%乙酸改質劑)純化粗產物，從而獲得呈淺橘色固體狀之2,5-二氯-3-((4-甲氧基苯甲基)胺甲醯基)苯磺醯氯(F13, 1.5 g, 50%產率)。

製備實例F14：乙酸2-(2,5-二氯-3-(氯磺醯基)苯基)丙-2-基酯



【0308】將3-胺基-2,5-二氯苯甲酸(14.0 g, 68.0 mmol)於EtOH (120 mL)中之溶液冷卻至0°C，且逐滴添加亞硫醯氯(20.0 mL, 169 mmol)。將反應混合物在85°C下再加熱16小時。將反應混合物冷卻至rt且在減壓下濃縮。用正戊烷濕磨粗產物，得到呈棕色固體狀之3-胺基-2,5-二氯苯甲酸乙酯(14.0 g, 83%產率)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 6.96 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.96 (brs, 2H), 4.29 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.29 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

【0309】用亞硝酸戊酯(9.64 mL, 81.0 mmol)處理3-胺基-2,5-二氯苯甲酸乙酯(12.0 g, 51.0 mmol)於CH₃CN (250 mL)中之溶液。在rt下添加二硫化二苯甲基(12.6 g, 51.0 mmol)且在70°C下加熱反應混合物3小時。用冰水(100 mL)淬滅反應混合物且用EtOAc(3×)萃取。經合併之有機物經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且減壓濃縮。藉由矽膠管柱層析(10至20% EtOAc/己烷)純化粗產物，得到呈灰白色固體狀之3-(苯甲硫基)-2,5-二氯苯甲酸乙酯(10.0 g, 58%產率)。¹H NMR (500

MHz, DMSO- d_6): δ 7.63 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.35 (t, J = 7.6 Hz, 2H) 7.28 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.33 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.29 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

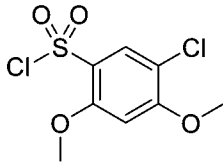
【0310】 在0°C下在Ar下攪拌3-(苯甲硫基)-2,5-二氯苯甲酸乙酯(10.0 g, 29.32 mmol)於乙醚(20 mL)中之溶液。在相同條件下添加甲基溴化鎂(9.0 g, 76.24 mmol)，接著在rt下攪拌混合物6小時。反應混合物用冰水(50 mL)淬滅且用EtOAc(3 $\times$)萃取。經合併之有機物經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(5至10% EtOAc/己烷)純化粗產物，得到呈灰白色固體狀之2-(3-(苯甲硫基)-2,5-二氯苯基)丙-2-醇(6.0 g, 62%產率)。¹H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 7.59 (s, 1H), 7.43 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.35 (m, 3H), 7.28 (m, 1H), 5.49 (s, 1H), 4.33 (s, 2H), 1.58 (s, 6H).

【0311】 在80°C下將2-(3-(苯甲硫基)-2,5-二氯苯基)丙-2-醇(3.0 g, 9.2 mmol)、乙酸酐(2.81 g, 27.6 mmol, 3.0當量)、三乙胺(4.0 ml, 27.6 mmol, 3.0當量)及二甲基胺基吡啶(2.24 g, 18.4 mmol, 2.0當量)於THF(60 mL)中之溶液加熱24小時。使反應混合物冷卻至rt且用水(100 mL)淬滅。混合物用EtOAc(3 $\times$)萃取且經合併之有機物經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(1至2% MeOH/DCM)純化粗產物，得到呈棕色固體狀之乙酸2-(3-(苯甲硫基)-2,5-二氯苯基)丙-2-基酯(2.20 g, 65%產率)。¹H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 7.42 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.35 (m, 3H), 7.28 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 4.33 (s, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.72 (s, 6H).

【0312】 用乙酸(3.6 g, 59.7 mmol)及水(2.0 mL)處理乙酸2-(3-(苯甲硫基)-2,5-二氯苯基)丙-2-基酯(3.0 g, 9.2 mmol)及1,3-二氯-5,5-二甲基咪唑啉-2,4-二酮(2.35 g, 11.9 mmol)於CH₃CN (60 mL)中之溶液。在rt下攪拌反應混合物16小時且用飽和NaHCO₃溶液(100 mL)淬滅。混合物用EtOAc(3 $\times$)萃取，且合併之有機

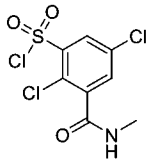
物經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且減壓濃縮，得到呈白色固體狀之乙酸2-(2,5-二氯-3-(氯磺醯基)苯基)丙-2-基酯(**F14**，1.5 g，粗產物)，其不經進一步純化即用於下一反應。

製備實例**F15**：5-氯-2,4-二甲氧基苯磺醯氯



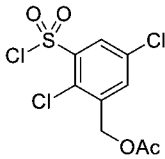
【0313】在Ar下將1-氯-2,4-二甲氧基苯(1.0 g，5.8 mmol)於 CHCl_3 (15 mL)中之溶液冷卻至 0°C 。在 0°C 下逐滴添加氯磺酸(1.5 mL，12.9 mmol)，且在rt下將混合物再攪拌3小時。用冰水(50 mL)淬滅混合物且用EtOAc(2×)萃取。合併之有機物經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。粗產物進一步用正戊烷濕磨，得到呈灰白色固體狀之所需5-氯-2,4-二甲氧基苯磺醯氯(**F15**，0.9 g，51%產率)。 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.60 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.80 (s, 3H)。

製備實例**F16**：2,5-二氯-3-(甲基胺甲醯基)苯磺醯氯



【0314】使用通用方法J及N，自3-溴-2,5-二氯苯甲酸甲酯製備2,5-二氯-3-(甲基胺甲醯基)苯磺醯氯。 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.46 (brm, 1H), 7.86 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 2.73 (d, $J = 4.4$ Hz, 3H)；MS (ESI) m/z : 302.1 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

製備實例**F17**：乙酸2,5-二氯-3-(氯磺醯基)苯甲酯



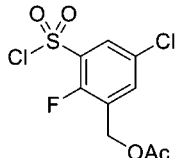
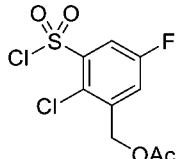
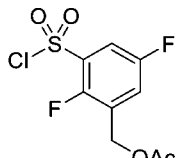
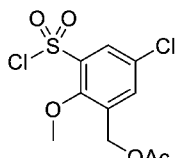
【0315】 用亞硝酸戊酯(9.64 mL, 81.0 mmol)及二硫化二苯甲基(12.6 g, 51.0 mmol)處理3-胺基-2,5-二氯苯甲酸乙酯(14.0 g, 51.0 mmol)於乙腈(250 mL)中之溶液。將反應在70°C下加熱3小時，接著用冰冷水(100 mL)淬滅。用EtOAc(3×)萃取水層。經合併之有機物經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且減壓濃縮。藉由矽膠管柱層析(1%至10% EtOAc/己烷)純化粗產物，得到呈灰白色固體狀之3-(苯甲硫基)-2,5-二氯苯甲酸乙酯(14.0 g, 58%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.65 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.43-7.45 (m, 2H), 7.33-7.37 (m, 2H), 7.28 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.33 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.31 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

【0316】 用CaCl₂ (0.45 g, 0.92 mmol)處理3-(苯甲硫基)-2,5-二氯苯甲酸乙酯(14.0 g, 9.2 mmol)於THF/EtOH (1 : 1, 400 mL)中之溶液。在0°C下添加NaBH₄ (6.20 g, 36.8 mmol, 4.0當量)且在60°C下將反應混合物進一步加熱5小時。將反應物冷卻至rt且用NH₄Cl溶液(50 mL)淬滅。用EtOAc (3 ×)萃取溶液，且合併之有機物經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(1至10% EtOAc/己烷)純化粗產物，得到呈棕色固體狀之(3-(苯甲硫基)-2,5-二氯苯基)甲醇(8.0 g, 66%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.42-7.45 (m, 2H), 7.33-7.36 (m, 3H), 7.25-7.32 (m, 2H), 5.57 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.36 (s, 2H).

【0317】 用乙酸酐(8.32 g, 8.08 mmol)、三乙胺(13.6 g, 67.1 mmol)及二甲基胺基吡啶(0.90 g, 0.26 mmol)處理(3-(苯甲硫基)-2,5-二氯苯基)甲醇(8.0 g, 2.60 mmol)於THF (60 mL)中之溶液。在80°C下加熱反應混合物3小時，接著冷卻至rt。反應混合物用水(300 mL)淬滅且用EtOAc(3×)萃取。經合併之有機物經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且減壓濃縮。藉由矽膠管柱層析(10至20% EtOAc/己烷)純化粗產物，得到呈灰白色固體狀之乙酸3-(苯甲硫基)-2,5-二氯苯甲酯(8.0 g,

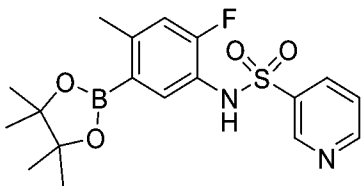
88%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.44-7.46 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.33-7.35 (m, 2H), 7.27 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 2.09 (s, 3H)。

【0318】用*N*-氯琥珀醯亞胺(12.0 g，4.8 mmol)處理乙酸3-(苯甲硫基)-2,5-二氯苯甲酯(8.0 g，2.3 mmol)於AcOH/THF/水(8：1：1，400.0 mL)中之溶液。在rt下攪拌反應混合物2小時，接著用水(100 mL)淬滅。混合物用EtOAc(3×)萃取且經合併之有機物經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(10至20% EtOAc/己烷)純化粗產物，得到呈白色固體狀之乙酸2,5-二氯-3-(氯磺醯基)苯甲酯(F17，4.2 g，88%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.84 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 2.11 (s, 3H)。

F18		74	7.60 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 5.08 (s, 2H), 2.07 (s, 3H).	無資料
F19		63	7.58-7.64 (m, 1H), 7.29-7.35 (m, 1H), 5.13 (s, 2H), 2.11 (s, 3H).	無資料
F20		75	7.33 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 5.07 (s, 2H), 2.07 (s, 3H).	無資料
F21		47	無資料	312.0

通用方法O：磺醯胺偶合

實例G1：N-(6-溴喹啉-2-基)乙醯胺



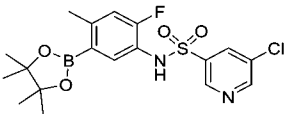
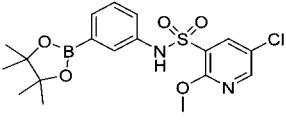
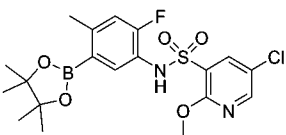
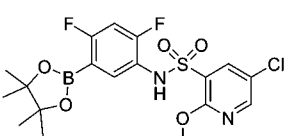
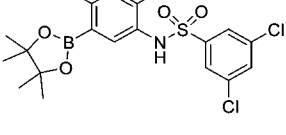
【0319】將2-氟-4-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)苯胺

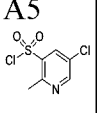
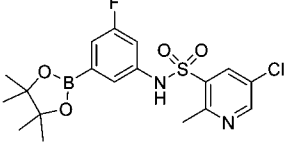
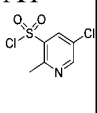
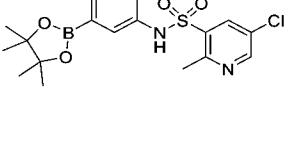
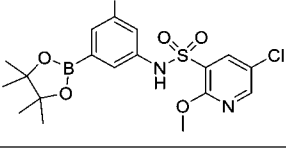
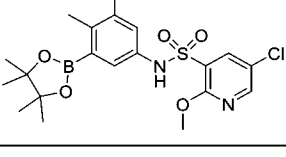
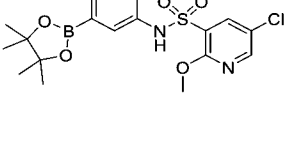
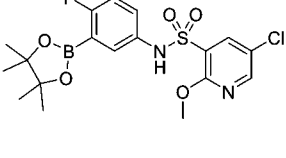
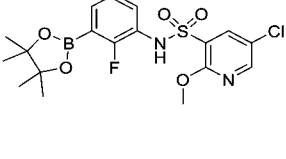
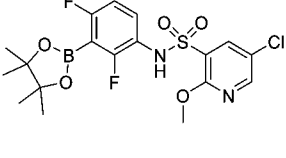
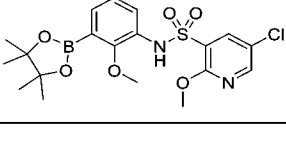
(A1，0.2 g，0.80 mmol)於DCM(3 mL)中之溶液冷卻至0℃。分批添加吡啶-3-磺醯氯(0.14 g，0.80 mmol)且使反應混合物緩慢升溫至rt隔夜。

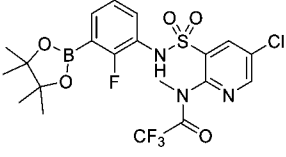
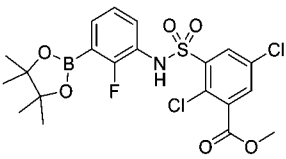
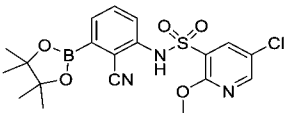
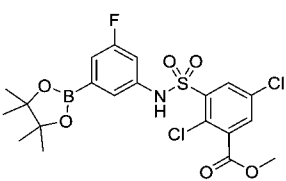
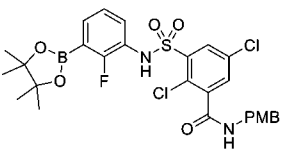
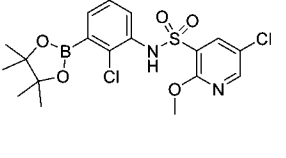
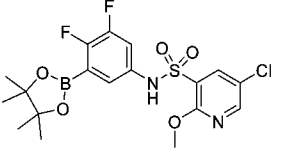
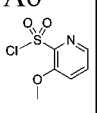
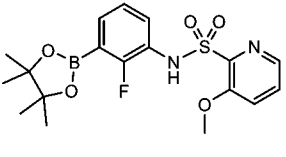
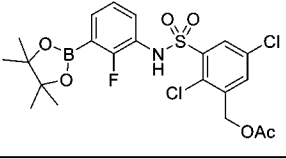
【0320】在減壓下移除溶劑且藉由矽膠管柱層析(0至10% DCM/MeOH)純化粗產物，從而獲得呈白色固體狀之N-(2-氟-4-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)苯基)吡啶-3-磺醯胺(0.30 g，98%產率)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 10.2 (s, 1H), 8.80 (m, 2H), 8.03 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.39 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.29 (s, 12H)；MS (ESI) m/z: 393.2 (M+H⁺).

【0321】使用上文通用方法O，製備表G之以下中間物。

表G.

Ex No	SM	產物	產 率 (%)	¹ H NMR (400或者500 MHz, DMSO-d ₆): δ	MS (m/z: M+H ⁺)
G2			91	10.3 (s, 1H), 8.95 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.73 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.14 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.28 (s, 12H).	427.0
G3			98	10.5 (s, 1H), 8.46 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.25 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 1.27 (s, 12H).	425.0
G4	A1 F1		93	10.1 (s, 1H), 8.51 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.28 (s, 12H).	457.2
G5	A10 F1		44	10.3 (s, 1H), 8.53 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 1.30 (s, 12H).	461.0
G6	A1		20	10.2 (s, 1H), 8.01 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.42	482.2 (M+23)

				(s, 3H), 1.28 (s, 12H).	
G7	A5 		78	10.9 (s, 1H), 7.87 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 2.3 and 8.2 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.99 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.28 (s, 12H).	448.0 (M+23)
G8	A1 		53	10.2 (s, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.26 (s, 12H).	462.2 (M+23)
G9	A5 F1		27	10.8 (s, 1H), 8.48 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.02 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 1.28 (s, 12H).	443.0
G10	A13 F1		38	無資料	457.0
G11	A2 F1		62	10.2 (s, 1H), 8.45 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.06 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.27 (s, 12H).	439.0
G12	A3 F1		56	10.4 (s, 1H, s), 8.47 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.07 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 1.27 (s, 12H)	465.0 (M+23)
G13	A6 F1		94	10.3 (s, 1H), 8.50 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.39 (dd, J = 1.7 and 7.7 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 1.27 (s, 12H).	443.2
G14	A9 F1		21	10.2 (s, 1H), 8.52 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.1Hz, 1H), 7.02 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 1.28 (s, 12H).	441.2
G15	A15 F1		82	無資料	455.0

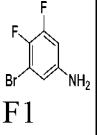
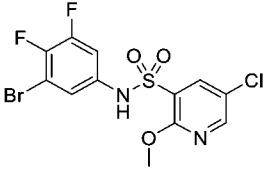
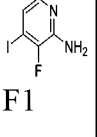
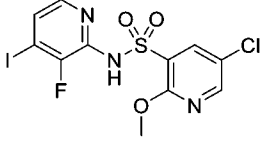
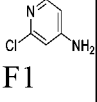
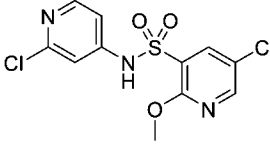
G16	A6 F2		63	11.0 (s, 1H), 8.97 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.19 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 3.18 (s, 3H), 1.28 (s, 12H).	560 (M+23)
G17	A6 F12		56	無資料	526.0
G18	A22 F1		粗 產 物	無資料	450.0
G19	A5 F12		70	無資料	504.0
G20	A6 F13		32	無資料	609.2
G21	A21 F1		64	10.2 (s, 1H), 8.51 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 1.7 and 7.3 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 1.7 and 7.9 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 1.28 (s, 12H).	459.2
G22	A8 F1		94	10.7 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.50 (m, 1H), 8.19 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.25 (ddd, J = 11.8, 6.9, 2.7 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 3.0 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 1.28 (s, 12H).	461.2
G23	A6 		49	10.1 (s, 1H), 8.15 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 1.1 and 8.5 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 4.5 and 8.5 Hz, 1H), 7.30-7.42 (m, 2H), 7.06 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 1.28 (s, 12H).	409.2
G24	A6 F17		68	10.6 (s, 1H), 7.85 (m, 2H), 7.41 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.12 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.26 (s, 12H).	434.0(硼酸)

G25	A6 F18		60	7.88 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.45-7.51 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 5.14 (s, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.26 (s, 12H). NH缺失	無資料
G26	A6 F19		86	10.61 (br s, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.55 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.22 (s, 12H).	無資料
G27	A6 F20		86	10.58 (br m, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.13 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.23 (s, 12H).	無資料
G28	A6 F21		98	10.15 (br s, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.64 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.27 (s, 12H).	512.2

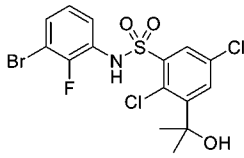
【0322】 使用上文通用方法O，製備表H之以下中間物。

表H.

實例 編號	SM	產物	產 率 (%)	¹ H NMR (400或者500 MHz, DMSO-d ₆): δ	MS (m/z: M+H ⁺)
H1			100	10.6 (s, 1H), 8.01 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 7.26 (m, 2H);	322.2
H2			59	無資料	No Data
H3			57	10.5 (s, 1H), 8.53 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.23-7.37 (m, 2H), 3.92 (s, 3H).	413.0 415.0
H4			81	無資料	395.0 397.0

H5			93	10.9 (s, 1H), 8.52 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.18 (m, 2H), 3.95 (s, 3H).	412.9 414.9
H6			54	11.6 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.60 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.49 (brs, 1H), 3.87 (s, 3H).	443.7
H7			粗產物	無資料	334.0

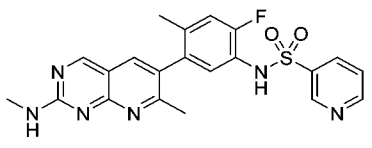
製備實例H8：N-(3-溴-2-氟苯基)-2,5-二氯-3-(2-羥基丙-2-基)苯磺醯胺



【0323】 在-78℃下攪拌3-(N-(3-溴-2-氟苯基)胺磺醯基)-2,5-二氯苯甲酸甲酯(H2，0.85 g，1.9 mmol)於THF(10 mL)中之溶液。在-78℃下逐滴添加甲基溴化鎂(3.2 M於THF中，3.8 mL，12 mmol)。使反應混合物緩慢升溫至rt隔夜。用飽和NH₄Cl(水溶液，20 mL)淬滅反應且用EtOAc(3×30 mL)萃取溶液。經合併之有機物經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且減壓濃縮。藉由矽膠管柱層析(1% EtOAc/DCM)純化粗產物，得到N-(3-溴-2-氟苯基)-2,5-二氯-3-(2-羥基丙-2-基)苯磺醯胺(0.4 g，47%產率)。

通用方法P：鈴木反應

實例1：N-(2-氟-4-甲基-5-(7-甲基-2-(甲胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)吡啶-3-磺醯胺



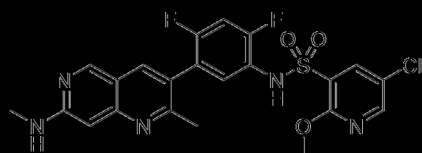
【0324】 用Ar將N-(2-氟-4-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)苯基)吡啶-3-磺醯胺(G1，0.20 g，0.51 mmol)、6-溴-N,7-二甲基吡啶并[2,3-d]

(ESI) m/z : 535.0 ($M+H^+$)。

[0328] 在EA下用LiAlH₄ (0.021 g, 0.56 mmol)處理2,5-二氯-3-(N-(2-氟-3-(1-(甲胺基)-1,6-噻啉-3-基)苯基)胺磺醯基)苯甲酸甲酯(0.10 g, 0.19 mmol)於THF(2 mL)中之溶液。在0°C下攪拌反應混合物1小時。在0°C下用EtOAc(1 mL)及MeOH(1 mL)淬滅反應混合物。使反應混合物升溫至rt攪拌2小時。混合物經由矽藻土墊過濾，且在減壓下濃縮濾液。經由逆相管柱析(0%至100%(0.4% EA)水/ CH_3CN)純化粗產物，得到呈黃色固體狀之2,5-二氯-N-(2-氟-3-(1-(甲胺基)-1,6-噻啉-3-基)苯基)-3-(經甲基)苯磺醯胺(0.02 g, 21%產率)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.8 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.83 (m, 2H), 7.51 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.28 (m, 2H), 6.99 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.75 (m, 1H), 4.63 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 2.87 (d, J = 4.9 Hz, 3H); MS (ESI) m/z : 507.0 ($M+H^+$)。

適用方法F：用CEA去除保護基

實例S：5-氯-N-(2,4-二氟-5-(2-甲基-1-(甲胺基)-1,6-噻啉-3-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-磺醯胺



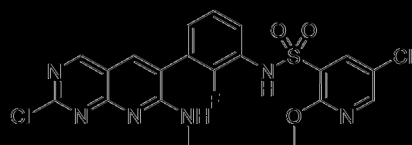
[0329] 藉由方法Q使3-(5-胺基-2,4-二氟苯基)-N-(4-甲氧基苯基)-N,2,2-三甲基-1,6-噻啉-7-胺(E7, 0.10 g, 0.24 mmol)與5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺醯氯(E1, 0.07 g, 0.29 mmol)反應來製備5-氯-N-(2,4-二氟-5-(1-((4-甲氧基苯基)(甲基)胺基)-2-甲基-1,6-噻啉-3-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-磺醯胺(0.14 g, 93%產率)。MS (ESI) m/z : 626.2($M+H^+$)。

[0330] 在rt下將5-氯-N-(2,4-二氟-5-(1-((4-甲氧基苯基)(甲基)胺基)-2-甲基-1,6-噻啉-3-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-磺醯胺(0.10 g, 0.16 mmol)於TEA(1.0 mL)中之溶液攪拌1小時。在減壓下濃縮反應混合物且經由急驟管柱析(0至

100% EtOAc/ 庚烷)純化粗產物，從而獲得呈黃色固體狀之5-氯-N-(2,4-二氟-5-(2-甲氧基-7-(甲胺基)-1,6-吡啶-3-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-磺醯胺(0.070 g, 84%產率)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.5 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.53 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.47 (t, *J* = 9.8 Hz, 1H), 7.32 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.86 (d, *J* = 4.9 Hz, 3H), 2.32 (s, 3H); MS (ESI) *m/z*: 506.0 (M+H⁺).

通用方法U：自SMc轉化為Cl

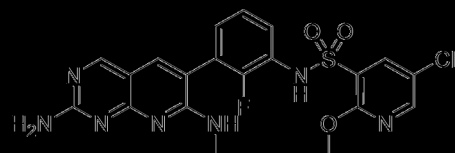
實例109A：5-氯-N-(3-(2-氯-7-(甲胺基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)-2-氟苯基)-2-甲氧基吡啶-3-磺醯胺



[0331] 將5-氯-N-(2-氟-3-(7-(甲胺基)-2-(甲硫基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-磺醯胺(0.88 g, 1.7 mmol)於CH₃CN (8.5 mL)中之溶液冷卻至0°C持續10分鐘。隨後逐滴添加硫醯氯(1.37 mL, 17 mmol)於DCM (8.5 mL)中之溶液，且經1小時使反應升溫至rt。反應混合物係用飽和NaHCO₃ (水溶液)淬滅，接著倒入10% AcOH(水溶液) (25 mL)中。用DCM(3×)萃取溶液合併之有機物經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮，從而獲得呈橘色固體狀之5-氯-N-(3-(2-氯-7-(甲胺基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)-2-氟苯基)-2-甲氧基吡啶-3-磺醯胺(0.36 g, 41%產率)。MS (ESI) *m/z*: 509.0 (M+H⁺)。

通用方法V：取代

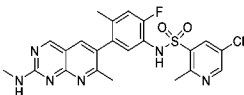
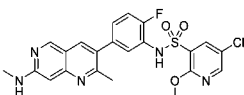
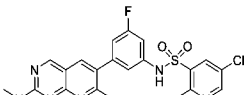
實例109：N-(3-(2-胺基-7-(甲胺基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)-2-氟苯基)-5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺醯胺

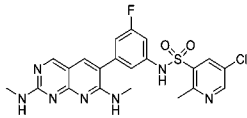
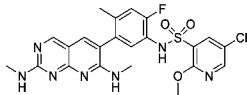
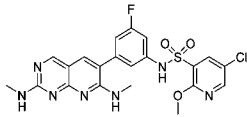
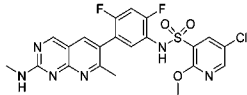
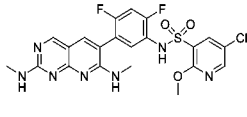
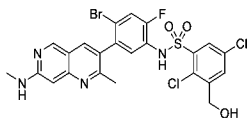


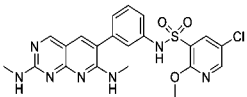
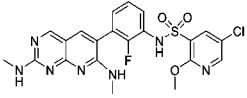
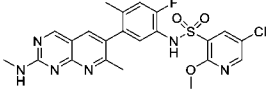
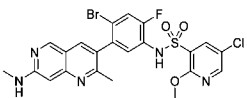
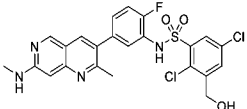
(5.0 mL)中之溶液。反應混合物在rt下攪拌4小時，接著在減壓下濃縮。將粗產物以檸檬酸(pH：4~5)酸化，得到固體沈澱。過濾固體，接著在CH₃CN中濕磨，得到呈灰白色固體狀之N-(3-(2-胺基-7-甲氧基喹啉-6-基)-2-氟苯基)-2,5-二氯-3-(羥甲基)苯磺醯胺(0.075 g，57%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.6 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 7.8 (brs, 1H), 7.80 (d, J = 2.4 Hz 1H), 7.78 (brs, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.25-7.23 (m, 1H), 7.18 (brs, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.79 (s, 2H), 5.73 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H)；LCMS (ES) *m/z* 523.23 (M+ H⁺)。

【0337】 使用上述通用方法P至X，製備以下表I之化合物(實例)。

表I.

實 例 編號	SM	產物	方法	產 率 (%)	¹ H NMR (400或500 MHz, DMSO-d ₆): δ	MS (m/z: M+H ⁺)
6	B3 G8		P	33	9.00 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.52 (dd, J = 2.4 and 8.2 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.85 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.89 (s, 3H).	486.2
7	E3 F1		Q & T	72	10.6 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.53 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.34 (m, 1H), 8.11 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.57 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 2.44 (s, 3H). NH缺失	488.0
8	B3 G7		P	48	9.00 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.83 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.57 (m, J = 2.3 and 8.2 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.82 (m, 2H), 2.85 (t, J = 4.8 Hz, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.29 (s, 3H).	472.0

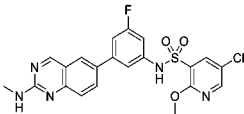
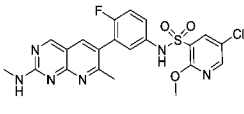
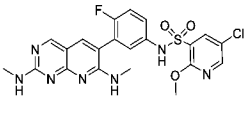
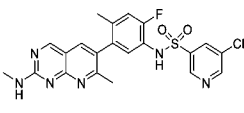
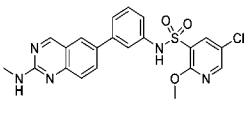
9	B15 G7		P	51	8.53 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.88 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 2.3 and 8.2 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.85 (m, 1H), 6.82-6.82 (m, 1H), 6.57 (s, 1H), 2.80 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.77 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.51 (s, 3H).	487.2
10	B15 G4		P	23	10.3 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.51 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.19 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 3.97 (m, 3H), 2.88 (m, 4H), 2.84 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 2.02 (m, 3H).	518.2
11	B15 G9		P	52	10.9 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.53 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.96 (m, 3H), 6.60 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.88 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.84 (d, J = 4.6 Hz, 3H).	504.2
12	B3 G5		P	25	10.5 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.51 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.79 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.93 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.34 (s, 3H).	507.0
13	B15 G5		P	40	8.60 (s, 1H), 8.23 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.11 (m, 1H), 7.02 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 3.80 (m, 3H), 2.88 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.84 (d, J = 4.6 Hz, 3H). NH缺失	522.2
14	E8 F12		Q, S & T	90	11.0 (brs, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.90 (m, 3H), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.61 (s,	601.0

					2H), 2.90 (s, 3H), 2.29 (s, 3H). NH及OH缺失	
15	B15 G3		P	71	10.6 (brs, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.47 (t, J = 2.6 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.33 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.14 (m, 3H), 7.00 (m, 1H), 6.42 (m, 1H), 3.97 (m, 3H), 2.88 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.86 (d, J = 4.6 Hz, 3H).	486.2
16	B15 G13		P	39	10.4 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.47 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.36 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.14-7.24 (m, 3H), 6.44 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.88 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.82 (d, J = 4.5 Hz, 3H).	504.2
17	B3 G4		P	87	10.4 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.51 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.22 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.96 (m, 3H), 2.92 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.51 (t, J = 2.2 Hz, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.98 (s, 3H).	503.2
18	E8 F1		Q & T	63	10.6 (brs, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.33 (m, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.51 (brs, 1H), 7.22 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.83 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 2.20 (s, 3H).	568.0
19	E3 F12		Q, S & T	69	10.8 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.82 (m, 2H), 7.32 (m, 2H), 7.24 (m, 1H), 6.82 (m, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.75 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.85 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 2.35 (s, 3H).	521.0

20	D13 F1		Q	22	10.5 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.51 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.32 (m, 3H), 3.93 (s, 3H), 2.92 (d, J = 3.4 Hz, 3H), 2.40 (s, 3H).	489.3
21	D14 F1		Q	20	10.0 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.52 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.77 (brs, 1H), 7.24 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.92 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.19 (s, 3H).	503.2
22	E1 F1		Q, S & T	74	10.7 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.81 (t, J = 3.4 Hz, 2H), 7.48 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.76 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 2.85 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 2.29 (s, 3H).	539.0
23	E4 F1		Q & T	41	11.0 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.53 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.28 (brs, 1H), 7.05 (m, 3H), 6.56 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.44 (s, 3H). NH缺失	488.0
24	B15 G11		P	44	10.5 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.49 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.15 (brs, 1H), 7.09 (dd, J = 2.4 and 8.3 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.07 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.88 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.83 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 1.96 (s, 3H).	500.0
25	E4 F12		Q, S & T	43	11.3 (s, 1H), 9.00 (m, 1H), 8.32 (m, 1H), 8.06 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.07 (m, 2H),	521.0

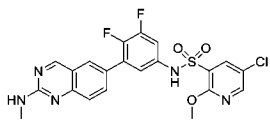
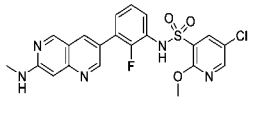
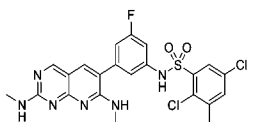
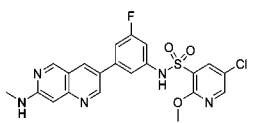
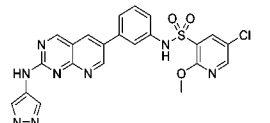
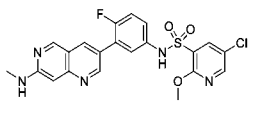
					6.98 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.43 (s, 3H). NH及OH缺失	
26	D15 F1		Q	20	9.10 (s, 1H), 8.51 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.7 (brs, 1H), 6.96 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.91 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.82 (s, 3H).	503.2
27	C3 H3		P	14	10.4 (brs, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.42 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.95 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.17 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.85 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.09 (s, 3H).	507.0
28	G11 		P	51	10.4 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.50 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.31 (dd, J = 1.8 and 8.6 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.00 (m, 2H), 6.65 (s, 1H), 6.00 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.15 (s, 3H).	451.0
29	G13 		P	40	10.4 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.50 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.26 (m, 2H), 6.63 (s, 1H), 6.08 (s, 2H), 3.92 (s, 3H).	459.0
30	B13 G11		P	23	10.5 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.71 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.06 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 2.94 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.17 (s, 3H).	471.0

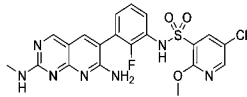
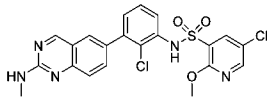
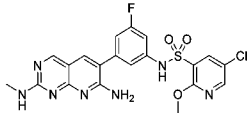
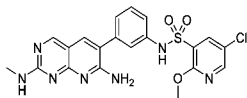
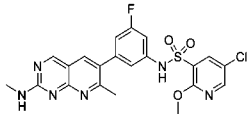
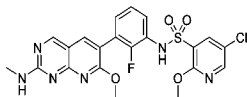
31	E5 F1		Q & T	61	10.5 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.52 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.32 (m, 2H), 6.54 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.23 (s, 3H). NH缺失	488.0
32	E10 F1		Q & T	74	10.6 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.49 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.30 (m, 1H), 8.18 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.09 (m, 1H), 6.99 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.96 (s, 3H). NH缺失	484.0
33	G13 		P	45	10.4 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.50 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.70-7.73 (m, 1H), 7.49 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.23-7.32 (m, 2H), 7.00 (s, 2H), 3.91 (s, 3H).	460.0
34	B15 G10		P	64	10.7 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.45 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.89 (dd, J = 2.2 and 11.2 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 3.90 (m, 3H), 2.80 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.75 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 1.78 (s, 3H).	518.2
35	B9 G13		P	24	10.8 (s, 1H), 10.5 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.51 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.11 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.27-7.36 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.29 (s, 3H).	502.0
36	B24 G13		P	31	10.4 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.51 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.73 (dd, J =	474.0

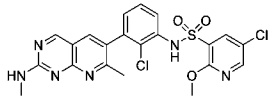
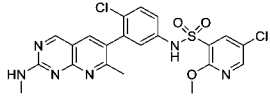
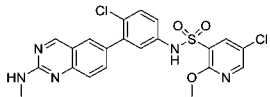
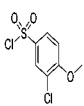
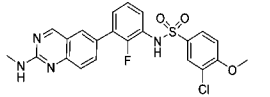
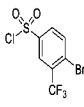
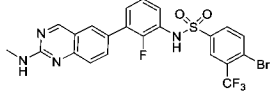
					1.9 and 9.0 Hz, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.42 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.23-7.31 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.91 (d, J = 4.7 Hz, 3H).	
37	B24 G9		P	75	10.9 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.50 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 2.2 and 8.8 Hz, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.29 (m, 2H), 6.90 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.91 (d, J = 4.7 Hz, 3H).	474.0
38	B3 G12		P	44	10.6 (brs, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.49 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.80 (brs, 1H), 7.27 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 2.19 (s, 3H).	489.1
39	B15 G12		P	44	10.5 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.44 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.09-7.17 (m, 3H), 6.97 (dd, J = 2.6 and 6.4 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.80 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.76 (d, J = 4.5 Hz, 3H).	504.0
42	B3 G2		P	5	10.5 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.86 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.09 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.64 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.85 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.92 (s, 3H).	473.0
43	B24 G3		P	45	10.6 (brs, 1H), 9.10 (brs, 1H), 8.47 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.85 (dd,	456.2

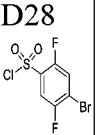
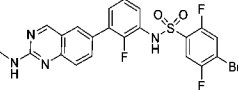
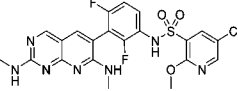
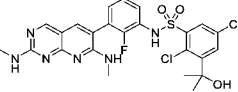
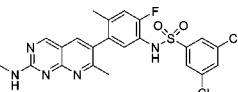
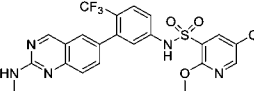
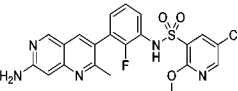
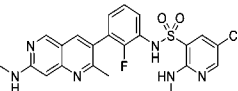
					J = 2.0 and 8.8 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.43 (m, 3H), 7.35 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.91 (d, J = 4.4 Hz, 3H).	
44	C2 H4		P & T	37	10.6 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.51 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.27 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.09 (m, 1H), 6.89 (m, 1H), 6.53 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.84 (m, 3H), 2.24 (s, 3H).	488.0
45	E5 F12		Q, S & T	54 42	10.7 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.12 (brs, 1H), 6.84 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.71 (s, 1H), 4.58 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.84 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 2.22 (s, 3H). NH及OH缺失	521.0
46	D17 F1		Q	6	10.4 (brs, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.03 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.80 (brs, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 2.22 (s, 3H).	507.2
47	D33 F1		Q	8	10.6 (brs, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.70 (brs, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.13 (m, 3H), 3.97 (s, 3H), 2.91 (s, 3H), 2.33 (s, 3H).	471.1
48	D34 F1		Q	50	10.9 (brs, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.52 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.8 (brs, 1H), 7.19 (m, 1H), 6.91 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.91 (s, 3H), 2.28 (s, 3H).	507.2
49	C5 H5		P	28	10.8 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.46 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 2.6 Hz, 1H),	522.0

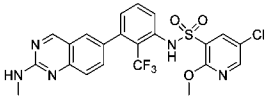
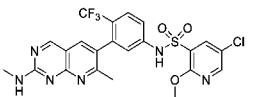
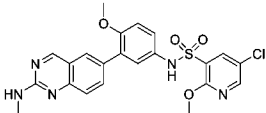
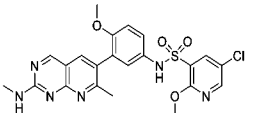
					7.44 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.10 (m, 1H), 6.76 (m, 1H), 6.58 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.80 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.75 (d, J = 4.5 Hz, 3H).	
50	B24 G16		P	47	10.5 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.77 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.53 (m, 3H), 7.23-7.35 (m, 3H), 3.18 (s, 3H), 3.17 (s, 3H).	473.0
51	D18 F1		Q	12	10.0 (brs, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.51 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.7 (brs, 1H), 7.23 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.08 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 2.91 (brs, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.86 (s, 3H).	485.1
52	D16 F1		Q	42	9.90 (brs, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.52 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.40 (brm, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.99 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 2.08 (s, 3H).	470.1
53	D19 F1		Q	23	10.4 (brs, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.47 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.7 (brs, 1H), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.91 (s, 3H), 2.8 (s, 3H), 1.90 (s, 3H).	485.2
54	D20 F1		Q	41	10.6 (brs, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.49 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.21 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.50 (brs, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.10 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.91 (s, 3H).	474.2

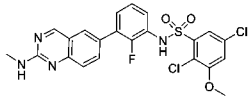
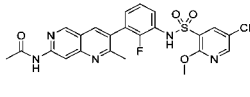
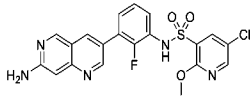
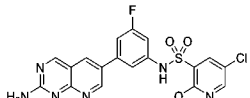
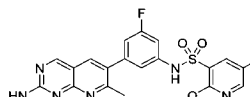
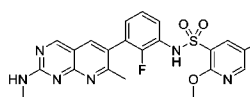
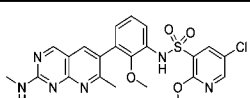
55	D22 F1		Q	41	10.8 (brs, 1H), 9.2 (brs, 1H), 8.51 (d, J = 2.40 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 2.40 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.12 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.90 (s, 3H).	492.1
56	B26 G13		P	58	10.5 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.80 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 8.51 (m, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.10 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.3 (m, 2H), 7.01 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.86 (d, J = 4.9 Hz, 3H).	474.0
57	B15 G19		P & S	4	8.53 (s, 1H), 7.96 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.81 (s, 3H), 6.53 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.66 (m, 1H), 4.52 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.80 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.76 (d, J = 4.5 Hz, 3H). Nh缺失	537.2
58	B26 G9		P	19	11.0 (s, 1H), 8.99 (m, 2H), 8.50 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.87 (d, J = 4.9 Hz, 3H). NH缺失	474.0
59	B21 G3		P	10	10.1 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.37 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 8.19 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.29-7.39 (m, 4H), 7.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.89 (m, 3H), 3.81 (s, 3H).	523.1
60	B26 G12		P	20	10.6 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.81 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.25 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.28-7.36 (m, 2H), 7.14 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.61 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.87 (d, J = 4.9 Hz, 3H).	474.0

61	B16 G13		P	24	10.3 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.42 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.13 (m, 3H), 6.41 (brs, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.78 (d, J = 4.7 Hz, 3H).	490.0
62	D23 F1		Q	41	10.3 (brs, 1H), 9.10 (brs, 1H), 8.49 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 2.0 and 8.8 Hz, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.36 (m, 4H), 3.85 (s, 3H), 2.90 (d, J = 4.4 Hz, 3H).	490.1
63	B16 G9		P	29	10.8 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.43 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.86 (m, 2H), 6.53 (brs, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.78 (d, J = 4.7 Hz, 3H).	490.0
64	B16 G3		P	31	10.6 (brs, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.40 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.27 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.11 (m, 2H), 7.05 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 6.41 (brs, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.78 (d, J = 4.7 Hz, 3H).	472.0
65	B3 G9		P	21	10.9 (brs, 1H), 9.10 (m, 1H), 8.51 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.7 (brs, 1H), 7.02 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.95 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.90 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.35 (s, 3H).	490.0
66	B32 G13		P	46	10.4 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.52 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.35 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.24 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 2.91 (d, J = 4.7 Hz, 3H).	505.0

67	D26 F1		Q	25	10.4 (brs, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.70 (brs, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.91 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 2.15 (s, 3H).	505.1
68	D25 F1		Q	5	10.8 (brs, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.51 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.6 (brs, 1H), 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 2.4 and 8.8 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.92 (d, J = 3.6 Hz, 3H), 2.16 (s, 3H).	505.2
69	D27 F1		Q	47	10.8 (brs, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.51 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 2.0 and 10.8 Hz, 1H), 7.5 (brs, 1H), 7.46 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 2.8 and 8.8 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.91 (d, J = 4.4 Hz, 3H).	490.1
70	D28 		Q	45	10.2 (brs, 1H), 9.11 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.75 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.69 (m, 2H), 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.5 (brs, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.25 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.91 (d, J = 4.8 Hz, 3H).	473.1
71	D28 		Q	25	10.6 (brs, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.47 (m, 3H), 7.26 (m, 2H), 2.91 (d, J = 4.4 Hz, 3H).	555.1 557.1

72	D28 		Q	26	10.8 (brs, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.10 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.50 (brm, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 2.91 (d, J = 4.4 Hz, 3H).	523.1 525.1
73	C5 H3		P	6	10.3 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.97 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.17 (brs, 1H), 6.99 (brs, 1H), 6.52 (brs, 1H), 3.81 (m, 3H), 2.80 (s, 3H), 2.75 (s, 3H).	522.2
74	C5 H8		P	17	10.6 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.01 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.25 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.12 (m, 3H), 6.39 (m, 1H), 5.60 (s, 1H), 2.80 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.75 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 1.52 (s, 6H).	565.2
75	B3 G6		P	36	9.00 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.59 (s, 2H), 7.19 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 2.85 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.92 (s, 3H). NH缺失	506.0
76	D24 F1		Q	17	11.2 (brs, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.52 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.30 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.91 (d, J = 4.4 Hz, 3H).	524.2
77	B28 G13		P & T	18	10.4 (brs, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.43 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.19 (m, 2H), 6.57 (s, 1H), 6.27 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.03 (s, 3H).	474.0
78	B29 G16		P	22	10.5 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.33 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.68 (d, J =	487.0

					2.6 Hz, 1H), 7.41 (td, J = 2.1 and 7.6 Hz, 1H), 7.28 (m, 2H), 6.87 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.72 (q, J = 4.7 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 2.90 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 2.85 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 2.14 (s, 3H).	
79	D21 F1		Q	3	10.3 (brs, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.06 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.6 (brs, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.26 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.91 (d, J = 4.8 Hz, 3H).	524.2
80	D29 F1		Q	12	11.2 (brs, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.50 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.6 (brs, 1H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.92 (d, J = 3.6 Hz, 3H), 2.07 (s, 3H).	539.2
81	D30 F1		Q	24	10.2 (brs, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.48 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 2.0 and 8.4 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.4 (brs, 1H), 7.08 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.03 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 2.91 (d, J = 4.4 Hz, 3H).	486.2
82	D2 F1		Q	9	10.3 (brs, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.49 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.7 (brs, 1H), 7.12 (dd, J = 2.4 and 8.8 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 2.91 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 2.17 (s, 3H).	501.2

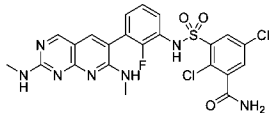
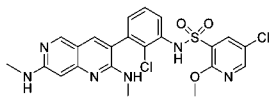
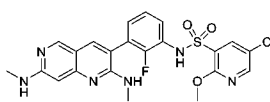
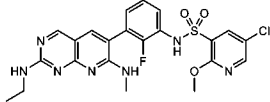
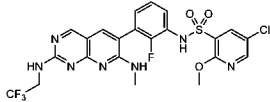
83	D28 F3		Q	10	11.9 (brs, 1H), 10.67 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.47 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 7.4 (brs, 1H), 7.23 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.90 (d, J = 4.8 Hz, 3H).	507.2
84	E11 F1		Q	92	10.8 (s, 1H), 10.5 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.52 (m, 2H), 8.25 (s, 1H), 8.04 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.31 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.18 (s, 3H).	516.0
85	B33 G13		P & T	10	10.4 (brs, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.42 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.02 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.39 (s, 2H), 3.84 (s, 3H).	460.0
86	B34 G9		P	33	11.0 (brs, 1H), 9.26 (s, 1H), 9.08 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 2.6 Hz, 2H), 7.41 (s, 2H), 7.36 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.95 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H).	461.0
87	B6 G9		P	57	10.9 (brs, 1H), 10.0 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.44 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.89-6.97 (m, 3H), 3.89 (m, 3H), 3.81 (s, 3H), 2.34 (s, 3H)	555.2
88	B6 G13		P	61	10.4 (s, 1H), 10.0 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.44 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.96 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.22 (m, 2H), 3.88 (m, 3H), 3.81 (s, 3H), 2.13 (s, 3H)	555.2
89	B5 G15		P & R	26	9.90 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.51 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.98 (m, 2H), 7.71 (s, 1H),	501.0

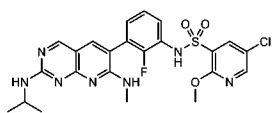
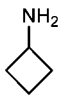
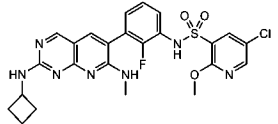
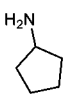
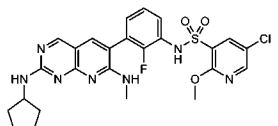
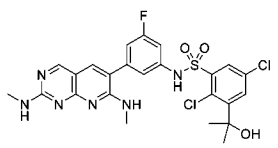
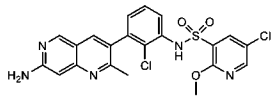
					7.38 (dd, J = 1.7 and 8.0 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 2.91 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.07 (s, 3H).	
90	B36 G16		P	61	10.5 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.33 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.69 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.30 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 2.92 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.90 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 2.16 (s, 3H).	488.2
91	D28 		Q	78	10.1 (brs, 1H), 9.11 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 2.4 and 8.4 Hz, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.5 (brs, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.23 (m, 2H), 7.08 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.90 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.15 (s, 3H).	453.1
92	B37 G9		P	7	10.9 (brs, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.46 (brs, 1H), 8.27 (brs, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.94 (brs, 1H), 6.89 (m, 2H), 6.7 (s, 2H), 6.5 (brs, 2H), 3.94 (s, 3H).	476.1
93	B39 G9		P	6	10.8 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.15 (m, 3H), 7.08 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.94 (s, 3H).	491.0
94	D31 F1		Q	7	10.9 (brs, 1H), 8.60 (brs, 1H), 8.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.2 (brs, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.05 (m, 2H), 6.57 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.87 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.82 (d, J = 4.8 Hz, 3H)	520.1

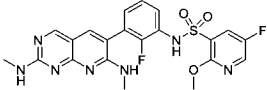
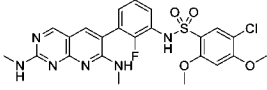
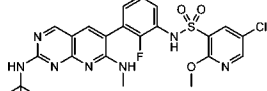
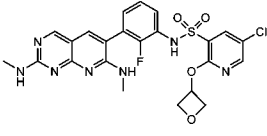
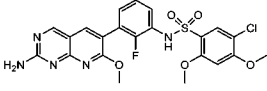
95	D9 F1		Q & R	27	9.11 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.05 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.33 (s, 2H), 6.67 (brs, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.93 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.39 (s, 3H).	496.1
96	B38 G9		P	12	10.9 (brs, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.51 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.93 (m, 3H), 6.70 (brs, 2H), 6.60 (brs, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.82 (d, J = 4.0 Hz, 3H).	490.0
97	B17 G13		P	46	10.3 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.42 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.30 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.13-7.19 (m, 3H), 6.22 (s, 1H), 4.74 (s, 1H), 3.84-3.84 (m, 3H), 3.37- 3.40 (m, 4H), 2.80 (d, J = 4.7 Hz, 3H).	534.2
98	B18 G13		P	23	10.01 (brs, 1H), 8.49 (brs, 1H), 8.37 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.59 (brs, 1H), 7.26 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.13 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 4.74 (brm, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.85 (m, 3H), 3.50 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 3.42 (s, 1H), 2.86 (d, J = 4.8 Hz, 3H)-兩個NH缺失：高 溫NMR(在70℃下)。	546.2
99	B19 G13		P	26	由滯轉異構體引起之複雜的NMR	560.2
100	B35 G13		P	27	10.3 (s, 1H), 8.56 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.30 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.12 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 6.21 (brs, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.46 (s, 2H), 3.35 (t, J	548.2

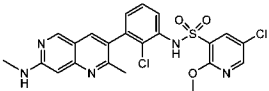
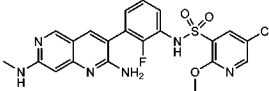
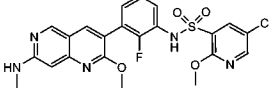
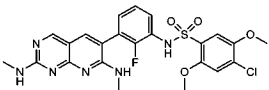
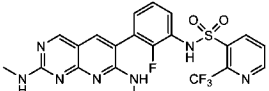
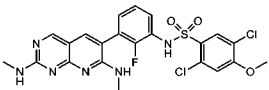
					= 6.2 Hz, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.80 (d, J = 4.7 Hz, 3H).	
101	B20 G13		P	36	8.64 (brs, 1H), 8.25 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.27 (brs, 1H), 7.19 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 6.92 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 6.64 (brm, 1H), 6.59 (brs, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.69 (brm, 2H), 3.06 (brm, 2H), 2.86 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.57 (s, 3H). 兩個 NH 缺失	547.2
102	D36 F12		Q	18	10.8 (brs, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.03 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.27 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.15 (m, 3H), 6.44 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.80 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.75 (d, J = 4.5 Hz, 3H).	565.0
103	B32 G9		P	20	10.8 (brs, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.51 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.7 (brs, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.10 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.92 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 2.91 (d, J = 4.4 Hz, 3H).	504.9
104	D37 F1		Q	31	10.9 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.7 (s, 2H), 6.6 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.81 (d, J = 3.6 Hz, 3H).	505.8
105	D38 F1		Q	32	10.9 (brs, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.52 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.3 (brs, 1H), 6.95 (m, 3H), 6.5 (brs, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.54 (m, 2H), 3.45 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.85 (brs, 3H).	548.0

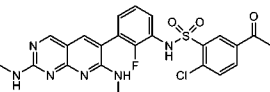
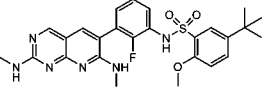
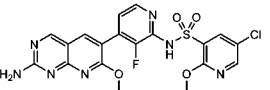
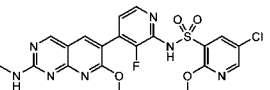
106	B41 G13		P	16	10.3 (brs, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.50 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.19 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.79 (brs, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.74 (s, 3H).	489.9
107	D39 F1		Q	28	11.0 (brs, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.51 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.24 (brs, 1H), 6.94-6.02 (m, 3H), 6.27 (brs, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.55 (m, 1H), 3.46 (m, 1H), 3.36 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.86 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 1.07 (d, J = 6.0 Hz, 3H).	561.9
108	D40 F1		Q	46	11.0 (brs, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.51 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.24 (br s, 1H), 6.97 (m, 3H), 6.26 (brs, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.56 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.38 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.87 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 1.07 (d, J = 6.0 Hz, 3H).	562.1
110	109A 	V	53	10.3 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.42 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.97 (br s, 1H), 7.49 (brs, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.32 (td, J = 1.9 and 7.7 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.14 (m, 1H), 6.51 (brm, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.79 (d, J = 4.5 Hz, 3H)	570.2	
111	109A 	V	24	10.4 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.83 (m, 4H), 0.71 (m, 2H), 0.50 (m, 2H).	530.2	

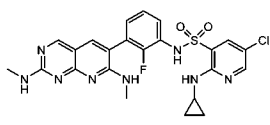
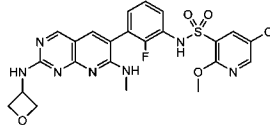
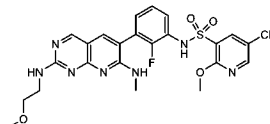
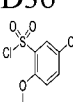
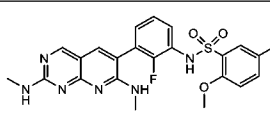
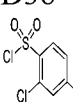
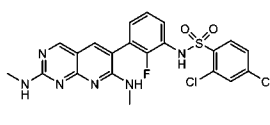
112	B15 G20		P & T	36	10.8 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.00 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.85 (brm, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.30 (brm, 1H), 7.21 (brm, 3H), 6.49 (brm, 1H), 2.88 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.85 (d, J = 4.5 Hz, 3H).	550.0
113	B51 G21		P & T	47	10.2 (brs, 1H), 8.49 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.07 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.43 (m, 3H), 7.23 (dd, J = 1.9 and 7.2 Hz, 1H), 6.42 (m, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.98 (brm, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.80 (d, J = 4.7 Hz, 6H).	519.0
114	B51 G13		P & T	60	10.4 (s, 1H), 8.48 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.09 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.36 (dt, J = 1.9 and 7.6 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.19 (m, 1H), 6.42 (m, 1H), 6.20 (s, 1H), 6.12 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.79 (d, J = 4.8 Hz, 6H).	503.2
115	109A EtNH 2		V	38	10.3 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.42 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.31 (dt, J = 1.9 and 7.7 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.18 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.12 (m, 1H), 6.46 (brs, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.31 (m, 2H), 2.75 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 1.09 (t, J = 7.1 Hz, 3H).	518.2
116	109A 		V	16	10.3 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.42 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.32 (td, J = 1.7 and 7.6 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.13-4.20 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.75 (d, J = 4.5 Hz, 3H).	572.2

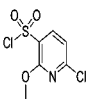
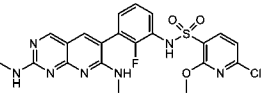
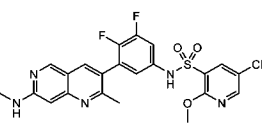
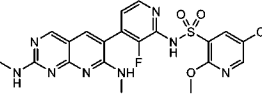
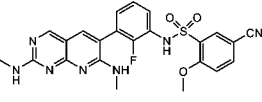
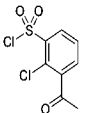
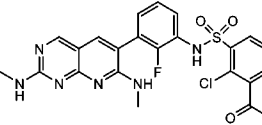
117	109A 		V	25	10.3 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.42 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.30 (dt, J = 1.8 and 7.6 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 7.02 (brs, 1H), 6.36 (brs, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.73 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 1.11 (d, J = 6.5 Hz, 6H).	532.2
118	109A 		V	23	10.3 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.42 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.48 (brs, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.30 (dt, J = 1.7 and 7.6 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.10 (m, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.45 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.74 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.20 (m, 2H), 1.93 (m, 2H), 1.58 (m, 2H).	544.2
119	109A 		V	32	10.3 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.42 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.30 (dt, J = 1.8 and 7.6 Hz, 1H), 7.18 (m, 2H), 7.11 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 4.24 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.73 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 1.85 (m, 2H), 1.63 (m, 2H), 1.41-1.50 (m, 4H)	558.2
120	D41 F14		Q	10	11.14 (brs, 1H), 8.59 (brs, 1H), 8.09 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.22 (brs, 1H), 6.94 (m, 3H), 6.62 (brm, 1H), 5.69 (s, 1H), 2.86 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.83 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 1.58 (s, 6H).	565.1
121	121B		T	20	10.3 (brs, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.50 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.30 (t, J = 4.7 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.30 (s,	490.0

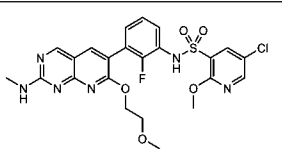
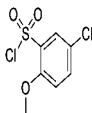
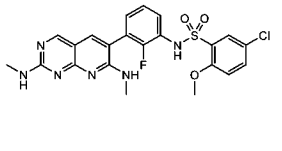
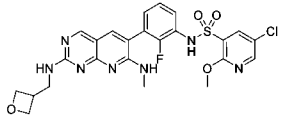
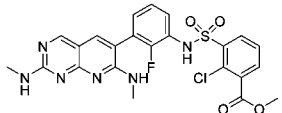
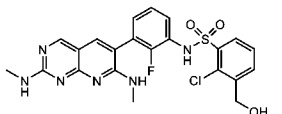
					2H), 3.91 (s, 3H), 2.10 (s, 3H).	
122	D36 F4		Q	57	10.4 (brs, 1H), 8.60 (brs, 1H), 8.45 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 2.8 and 7.2 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.36 (td, J = 1.6 and 7.6 Hz, 1H), 7.16-7.25 (m, 3H), 6.43 (brs, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.87 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.81 (d, J = 4.4 Hz, 3H).	488.2
123	D36 F15		Q	16	9.92 (brs, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.35 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.10 (brm, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.69 (brm, 2H), 6.44 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 2.80 (d, J = 4.0 Hz, 3H).	519.1
124	109A 		V	28	10.4 (brs, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.39 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.29 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.33 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.74 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 1.37 (s, 9H).	546.2
125	D36 F5 		Q & V	6	10.5 (brs, 1H), 8.59 (brs, 1H), 8.42 (brs, 1H), 8.17 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.44 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.16-7.24 (brm, 3H), 6.47 (brm, 1H), 5.55 (m, 1H), 4.78 (m, 2H), 4.47 (m, 2H), 2.86 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.80 (d, J = 4.0 Hz, 3H).	546.1
126	D42 F15		Q	22	9.89 (br s, 1H), 8.96 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.32 (br m, 1H), 7.16 (m, 3H), 6.90 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.84 (s, 3H).注意：未觀察到一個NH質子。	519.9

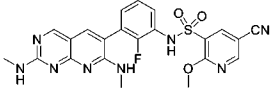
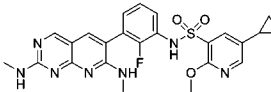
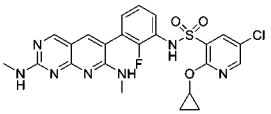
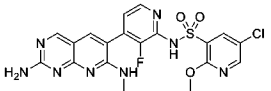
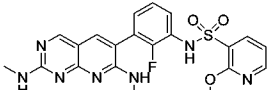
127	121A 	V	28	10.4 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.51 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.45-7.46 (m, 2H), 7.32 (t, J = 4.7 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.84 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 2.12 (s, 3H).	504.0
128	B52 G13 	P & T	11	10.5 (s, 1H), 8.50 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.10 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.33 (td, J = 2.6 and 7.3 Hz, 1H), 7.22 (m, 2H), 6.51 (q, J = 5.3 Hz, 1H), 6.21 (brs, 2H), 6.13 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.79 (d, J = 4.8 Hz, 3H).	489.2
129	B54 G13 	P	63	10.4 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.53 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.34 (td, J = 1.9 and 7.6 Hz, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.22 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.87 (q, J = 5.3 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 2.84 (d, J = 4.8 Hz, 3H).	504.0
130	D36 F15 	Q	20	9.99 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.32 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.12 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.05 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 2.80 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.75 (d, J = 4.5 Hz, 3H)	533.0
131	D36 	Q	10	10.8 (s, 1H), 8.93 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.44 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.92 (m, 2H), 7.45 (s, 2H), 7.32 (m, 2H), 7.27-7.17 (m, 4H), 6.47 (s, 1H), 2.86 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.82 (d, J = 4.5 Hz, 3H).	508.2
132	D36 	Q	18	10.6 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.29 (t, J = 7.2	537.2

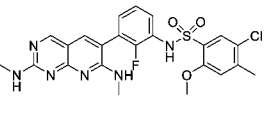
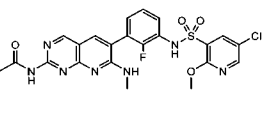
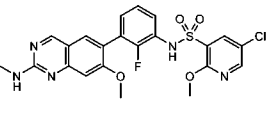
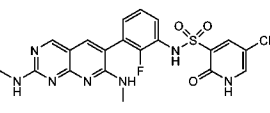
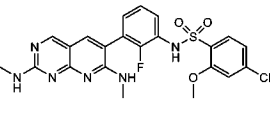
					Hz, 1H), 7.23(m, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.86 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.82 (d, J = 4.5 Hz, 3H).	
133	D36 		Q	32	10.7 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.42 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.19 (dd, J = 2.2 and 8.3 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.34 (td, J = 1.8 and 7.7 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.21 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 2.86 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.79 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.60 (s, 3H).	515.2
134	D36 		Q	32	9.92 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.70 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 2.6 and 8.7 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.37 (td, J = 1.7 and 7.8 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.16 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.07 (m, 1H), 6.44 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.86 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.83 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 1.22 (s, 9H).	525.2
135	C6 H6		P	11	8.99 (s, 1H), 8.43 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.97 (brd, J = 4.8 Hz, 1H), 7.14 (brs, 1H), 6.99 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.92 (s, 3H).在高溫下。注意：未觀測到一個NH質子。	492.0
136	C7 H6		P	5	8.98 (s, 1H), 8.41 (brs, 1H), 8.22 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.94 (brm, 1H), 7.46 (brm, 1H), 7.07 (brs, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 2.97 (d, J = 4.4 Hz, 3H).在高溫下。注意：未觀測到一個NH質子。	506.0

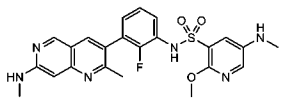
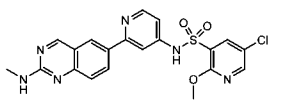
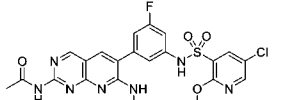
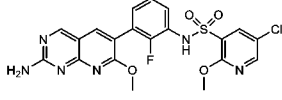
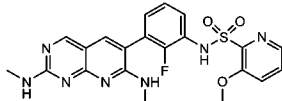
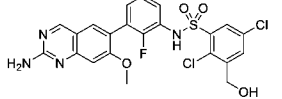
137	D36 F5 		Q & V	32	10.3 (brs, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.32 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.35 (brt, J = 7.2 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.15 (brt, J = 6.8 Hz, 1H), 6.90 (brm, 1H), 6.68 (brm, 1H), 6.16 (brm, 1H), 2.92 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.89 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.81 (m, 1H), 0.72 (m, 2H), 0.44 (m, 2H).在高溫下。	529.1
138	109A 		V	33	8.58 (s, 1H), 8.27 (brs, 1H), 7.98 (m, 2H), 7.44 (m, 2H), 7.19 (brs, 1H), 6.97 (brs, 1H), 6.39 (brs, 1H), 5.00 (m, 1H), 4.75 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 4.48 (m, 2H), 3.78 (m, 4H), 2.76 (d, J = 4.5 Hz, 3H).	546.2
139	109A 		V	73	10.4 (brs, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.41 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.30 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 7.09 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.44 (brm, 4H), 3.21 (m, 3H), 2.73 (d, J = 4.5 Hz, 3H).	548.2
140	D36 		Q	39	9.94 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.34 (td, J = 1.7 and 7.8 Hz, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.21-7.12 (m, 3H), 7.09 (m, 1H), 6.44 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.86 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.82 (d, J = 4.6 Hz, 3H).	499.2
141	D36 		Q	17	10.9 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.33 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 1.6 and 8.3 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.34-7.15 (m, 4H), 6.47 (s, 1H), 2.86 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.82 (d, J = 4.5 Hz,	498.0

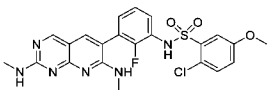
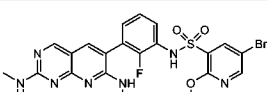
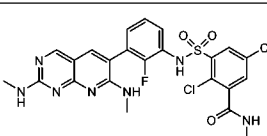
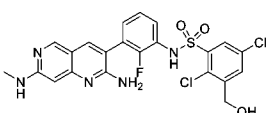
					3H).	
142	D36 		Q	29	10.4 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.09 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.35 (td, J = 1.8 and 7.7 Hz, 1H), 7.28-7.20 (m, 3H), 7.16 (m, 1H), 6.44 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.86 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.82 (d, J = 4.5 Hz, 3H).	504.2
143	B23 G22 		P & V	9	10.9 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.53 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.20 (m, 1H), 6.95 (m, 2H), 6.53 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.85 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 2.26 (s, 3H).	506.2
144	C5 H6		P	9	11.6 (brs, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.40 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 6.96 (brm, 2H), 6.58 (brm, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.92 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.91 (d, J = 5.6 Hz, 3H).在高溫下。	505.2
145	D36 		Q	29	10.2 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.04 (dd, J = 2.2 and 8.7 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.32 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.15 (m, 2H), 7.07 (m, 1H), 6.38 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.79 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.73 (d, J = 4.5 Hz, 3H).	494.2
146	D36 		Q	10	10.7 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.07 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.35-7.20 (m, 2H), 7.17 (m, 1H), 7.11 (brs, 1H), 6.46 (brs, 1H), 2.86 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.82 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 2.56 (s, 3H).	515.0

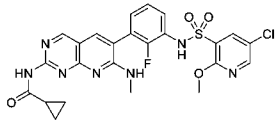
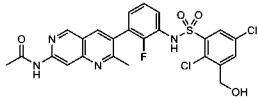
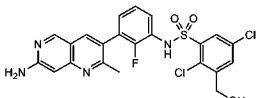
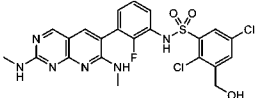
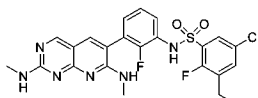
147	B56 G13		P	12	10.1 (brs, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.45 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.27-7.36 (m, 3H), 7.20 (m, 1H), 4.52 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.60 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.95 (d, J = 4.4 Hz, 3H). 在高溫下。	549.2
148	D36 		Q	10	10.1 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.17-7.28 (m, 3H), 7.14 (brm, 1H), 6.44 (brs, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.86 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.82 (d, J = 4.0 Hz, 3H).	503.2
149	109A 		V	6	8.87 (s, 1H), 8.26 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.04 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.24 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.61 (m, 1H), .79 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.62-3.51 (m, 3H), 3.31 (m, 1H), 2.97 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 2.32 (s, 1H).	560.2
150	D36 F6		Q	64	10.7 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.13 (dd, J = 1.6 and 8.0 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.61 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.32-7.22 (m, 2H), 7.18 (m, 1H), 7.14 (brs, 1H), 6.46 (brs, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.86 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.82 (d, J = 4.6 Hz, 3H).	531.0
151	150		S	7	10.5 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.83 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.25-7.16 (m, 2H), 7.11 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.06 (m, 1H), 6.42 (s,	503.2

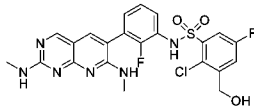
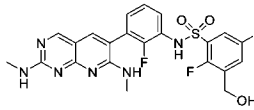
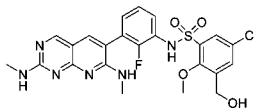
					1H), 5.54 (m, 1H), 4.54 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 2.80 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.76 (d, J = 4.5 Hz, 3H).	
152	D36 F8		Q	15	10.4 (s, 1H), 8.91 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.59 (brs, 1H), 8.45 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.38 (brt, J = 7.6 Hz, 1H), 7.19-7.26 (m, 3H), 6.42 (brm, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.86 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.79 (d, J = 4.0 Hz, 3H).	495.3
153	D36 F7		Q	7	10.2 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.18 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.35 (brt, J = 7.6 Hz, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.14 (brm, 1H), 6.41 (brm, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.86 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.81 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 1.97 (m, 1H), 0.93 (m, 2H), 0.64 (m, 2H).	510.3
154	D36 F5 		Q & V	4	10.3 (s, 1H), 8.61 (brs, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.12 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.38 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.16-7.22 (m, 3H), 6.45 (brm, 1H), 4.33 (m, 1H), 2.86 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.80 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 0.62 (m, 2H), 0.65 (m, 2H).	530.3
155	C8 H6		P	3	8.63 (s, 1H), 8.26 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 6.62 (br m, 1H), 6.42 (brs, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.90 (d, J = 4.4 Hz, 3H).未觀察到兩個NH質子。在高溫下。	491.2
156	D36 F9		Q	10	10.2 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.38 (brd, J = 4.0 Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.33 (brt, J = 7.2 Hz, 1H), 7.27 (m,	470.3

					2H), 7.11-7.18 (m, 2H), 6.37 (brm, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.85 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.81 (d, J = 4.4 Hz, 3H).	
157	D36 		Q	13	10.0 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.34 (br t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.12 (m, 1H), 6.43 (brm, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.86 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.81 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 2.36 (s, 3H).	517.2
158	B40 G13		P	39	10.5 (s, 1H), 10.4 (brs, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.48 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.41 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.26 (m, 2H), 6.89 (br m, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.83 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.25 (s, 3H).	532.3
159	B58 G13		P	57	10.32 (s, 1H), 8.91 (br s, 1H), 8.50 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.19 (br m, 2H), 6.94 (br s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 2.88 (d, J = 4.8 Hz, 3H).	504.3
160	16		用 BBr ₃ 進行 De- Me	36	12.80 (br s, 1H), 9.92 (br s, 1H), 8.60 (br s, 1H), 8.02 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.37 (td, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.15-7.24 (m, 3H), 6.41 (br m, 1H), 2.86 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.84 (d, J = 4.4 Hz, 3H).	490.2
161	D36 		Q	8	10.01 (s, 1H), 8.60 (br s, 1H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.18 (m, 2H), 7.11 (m, 2H), 6.38 (br m, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.86 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.82 (d, J = 4.4 Hz, 3H).	503.2

162	B23 G13 —NH ₂	 副產物	P & V	12	9.96 (brs, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.57 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.24-7.30 (m, 2H), 7.12-7.17 (m, 2H), 6.77 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.66 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.77 (d, J = 5.0 Hz, 3H), 2.56 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.07 (s, 3H).	483.2
163	C4 H7		P	20	9.20 (s, 1H), 8.45 (brs, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.03-8.23 (m, 2H), 7.37-7.73 (m, 4H), 7.07 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.91 (d, J = 4.7 Hz, 3H).未觀察到磺醯胺NH。	457.0
164	B40 G9		P	4	11.0 (brs, 1H), 10.5 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 6.90-7.00 (m, 4H), 3.96 (s, 3H), 2.86 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.24 (s, 3H).	532.3
165	B39 G13		P	10	10.4 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.51 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.34 (td, J = 2.0 and 8.0 Hz, 1H), 7.19-7.25 (m, 2H), 7.15 (brs, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.83 (s, 3H).	491.2
166	B15 G23		P	34	10.3 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.18 (dd, J = 1.2 and 4.6 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 4.5 and 8.5 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.33 (td, J = 1.8 and 7.8 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.14 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.07 (m, 1H), 6.51 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.87 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.84 (d, J = 4.6 Hz, 3H).	470.2
167	B41 G24		P & X	30	10.3 (brs, 1H), 8.91 (s, 1H), 7.84 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.23-7.28 (m, 1H), 7.10-7.21	523.2

					(m, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.50 (brs, 2H), 5.49 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H)。在高溫下。	
168	D36 F11		Q	9	10.6 (brs, 1H), 8.60 (brs, 1H), 7.57 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.45 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.31 (brt, J = 6.8 Hz, 1H), 7.10-7.28 (m, 4H), 6.45 (brm, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.87 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.82 (d, J = 4.4 Hz, 3H).	503.3
169	D36 F10		Q	22	10.4 (s, 1H), 8.60 (brs, 1H), 8.55 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.37 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.18-7.25 (m, 3H), 6.45 (brs, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.86 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.80 (d, J = 4.4 Hz, 3H).	548.3 550.3
170	D36 F16		Q	2	8.62 (s, 1H), 8.32 (br m, 1H), 8.01 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.68 (brs, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.31 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (brm, 1H), 6.86 (brm, 1H), 6.14 (brm, 1H), 2.92 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.90 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.78 (d, J = 4.4 Hz, 3H).未觀察到NH質子。在高溫下。	564.3
171	B31 G17		P、T & S	15	10.8 (s, 1H), 8.45 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.20 (m, 2H), 6.53 (q, J = 4.9 Hz, 1H), 6.27 (s, 2H), 6.14 (s, 1H), 5.74 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 2.79 (d, J = 4.9 Hz, 3H).	523.0

172	B59 G13		P	1	10.8 (s, 1H), 10.4 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.48 (m, J = 2.3 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.41 (td, J = 1.9 and 7.7 Hz, 1H), 7.19-7.30 (m, 2H), 6.90 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.84 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.18-2.27 (m, 1H), 0.79-0.87 (m, 4H).	558.0
173	E11 F17		Q & X	60	10.5 (s, 1H), 10.4 (brs, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.81 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.29 (m, 2H), 5.50 (br t, J = 4.4 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.18 (s, 3H). 在高溫下。	549.3
174	173		X(在 60°C 下)	82	10.4 (brs, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.82 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.10 (brm, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.04 (brs, 2H), 5.46 (brt, J = 4.4 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H). 在高溫下。	505.1
175	B15 G24		P & X	31	10.7 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.87 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.32 (td, J = 1.8 and 7.7 Hz, 1H), 7.10-7.27 (m, 3H), 6.49 (s, 1H), 5.74 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 2.88 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.83 (d, J = 4.6 Hz, 3H).	537.0
176	B15 G25		P & X	19	10.8 (brs, 1H), 8.59 (brs, 1H), 7.74 (brm, 1H), 7.65 (brm, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.22 (brm, 3H), 6.49 (brs, 1H), 5.60 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.55 (d, J	521.4

					= 5.6 Hz, 2H), 2.86 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.82 (d, J = 4.4 Hz, 3H).	
177	B15 G26		P & X	60	10.7 (brs, 1H), 8.60 (brs, 1H), 7.68 (dd, J = 3.2 and 8.0 Hz, 1H), 7.58 (brd, J = 9.6 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.29 (brt, J = 7.6 Hz, 1H), 7.18 (brm, 3H), 6.44 (brs, 1H), 5.72 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.86 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.83 (d, J = 4.4 Hz, 3H).	521.4
178	B15 G27		P & X	78	10.7 (brs, 1H), 8.60 (brs, 1H), 7.56 (brm, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.34 (brt, J = 6.0 Hz, 1H), 7.24 (m, 3H), 6.46 (brs, 1H), 5.59 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.87 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.82 (d, J = 4.0 Hz, 3H).	505.4
179	B15 G28		P & X	22	10.3 (s, 1H), 8.59 (brs, 1H), 7.72 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.31 (td, J = 1.6 and 8.0 Hz, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.14 (brt, J = 6.4 Hz, 1H), 6.46 (brm, 1H), 5.52 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.86 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.84 (d, J = 4.4 Hz, 3H).	533.1

實例180. GCN2之生物化學分析

【0338】 GCN2激酶之活性係使用TR-FRET激酶活性分析(例如Riddle等人 Analytical Biochemistry(2006) 356(1) 108-116)來測定。在384孔盤(13 μ L分析體積)中使用含2 nM GCN2 (Carna Biosciences)、130 nM GFP-Elf2 α (Invitrogen)、0.2 mg/mL大腸桿菌tRNA (sigma)及1 mM ATP之激酶緩衝液(Invitrogen)進行分析。藉由添加連續稀釋的測試化合物(最終分析濃度為0.5% DMSO)隨後培育3小

時來量測GCN2之抑制。加入含有ETDA(最終分析濃度為20 mM)之激酶緩衝液中的Tb-peIF2a (pSer52)抗體(Invitrogen) (2 nM最終分析濃度)。在室溫下培育60分鐘後，使用340 nm之激發波長及490 nm與520 nm之發射波長監測TR-FRET。使用對照(亦即不具有測試化合物之反應及具有已知抑制劑之反應)，將化合物之各濃度下的發射比率(520/490)轉換成抑制百分比且藉由使用Prism (GraphPad軟體)將四參數S形曲線與資料擬合來計算IC₅₀值。

【0339】 SEQ ID NO: 1-GCN2蛋白質序列(殘基1-1649；具有N端GST標籤之G556E)

MAPILGYWKIKGLVQPTRLLEYLEEKYEEHLYERDEGDKWRNKKFEL
GLEFPNLPYYIDGDVKLTQSMAIIRYIADKHNMLGGCPKERAIEISMLEGAVLD
IRYGVSRIAYSKDFETLKVDFLSKLPEMLKMFEDRLCHKTYLNGDHVTHPDF
MLYDALDVVLYMDPMCLDAFPKLVCFKKRIEAIQIDKYLKSSKYIAWPLQG
WQATFGGGDHPPKSDLEVLFGGPLGAMGSGIQRPTSTSSLVMAGGRGAPGR
GRDEPPESYPQRQDHELQALEAIYGADFQDLRPDACGPVKEPPEINLVLYPQG
LTGEEVYVKVDLRVKCPPTYPDVVPEIELKNAKGLSNESVNLLKSRLEELAK
KHCGEVMIFELAYHVQSFLSEHNKPPPKSFHEEMLERRAQEEQQRLLLEAKRK
EEQEQRILHEIQRRKEEIKEEKKRKEMAKQERLEIASLSNQDHTSKKDPGGH
RTAAILHGGSPDFVGNGKHRANSSGRSRRERQYSVCNSEDSPGSCEILYFNMG
SPDQLMVHKGKCGIDEQLGKLVYNALETATGGFVLLYEWVLQWQKKMGPF
LTSQEKEKIDKCKKQIQGTETEFNSLVKLSHPNVVRYLAMNLKEQDDSIIVDI
LVEHISGVSLAAHLSHSGPIPVHQLRRYTAQLLSGLDYLHSNSVVHKVLSASN
VLVDAEGTVKITDYSISKRLADICKEDVFEQTRVRFSDNALPYKTGKKGDVW
RLGLLLLSLSQGQECGEYPVTIPSDLPADFQDFLKKCVCLDDKERWSPQQLLK
HSFINPQPKMPLVEQSPEDSGGQDYVETVIPS NRLPSAAFFSETQRQFSRYFIEF

EELQLLGKGAFGAVIKVQNKLDGCCYAVKRIPINPASRQFRRIKGEVTLLSRLH
HENIVRYYNWIERHERPAGPGTPPPDSGPLAKDDRAARGQPASDTDGLDSV
EAAAPPPILSSSVIEWSTSGERSASARFPATGPGSSDDEDDDEDEHGGVFSQSFL
PASDSESDIIFDNEDENSKSQNQDEDCNEKNGCHESEPSVTTEAVHYLYIQME
YCEKSTLRDTIDQGLYRDTVRLWRLFREILDGLAYIHEKGMIMHRDLKPVNIFL
DSDDHVKGIDFGLATDHLAFSADSKQDDQTGDLIKSDPSGHLTGMVGTALYV
SPEVQGSTKSAYNQKVDLFSLGIIFFEMSYHPMVTASERIFVLNQLRDPTSPKF
PEDFDDGEHAKQKSVISWLLNHDPKRPTATELLKSELLPPPQMEESELHEVL
HHTLTNVDGKAYRTMMAQIFSQRISPAIDYTYDSDILKGNFSIRTAKMQQHVC
ETIIRIFKRHGAVQLCTPLLLPRNRQIYEHNEAALFMDHSGMLVMLPFDLRIPF
ARYVARNNILNLKRYCIERVFRPRKLDRFHPKELLECAFDIVTSTTNSFLPTAEI
IYTIYEIIQEFPALQERNYSIYLNHTMLLKAILLHCGIPEDKLSQVYIILYDAVTE
KLTRREVEAKFCNLSLSSNSLCRLYKFIEQKGDLDLMPTINSLIKQKTGIAQL
VKYGLKDLEEVVGLLKKLGIKLQVLINLGLVYKVQQHNGIIFQFVAFIKRRQR
AVPEILAAGGRYDLLIPQFRGPQALGPVPTAIGVSIADKISA AVLNMEESVTIS
SCDLLVSVSGQMSMSRAINLTQKLWTAGITAEIMYDWSQSQEELQEYCRHHE
ITYVALVSDKEGSHVKVKSFEKERQTEKRVLETETELVDHVLQKLRTKVTDERN
GREASDNLAVQNLKGSFSNASGLFEIHGATVVPIVSVLAPEKLSASTRRRYET
QVQTRLQTSLANLHQKSSEIEILAVDLPKETILQFLSLEWDADEQAFNTTVKQ
LLSRLPKQRYLKLVCDEIYNIKVEKKVSVLFLYSYRDDYYRILF

實例181. PERK之生物化學分析

【0340】 使用連續地監測ATP水解依賴型NADH氧化之偶合丙酮酸激酶/乳
酸去氫酶分析以光譜方式測定PERK激酶之活性(例如Schindler等人. Science
(2000) 289: 1938-1942)。在384孔盤(100 μL最終體積)中使用含10 nM PERK (來自

Beryllium)、0.25 mg/mL 髓磷脂鹼性蛋白質底物、1.5個單位丙酮酸激酶、2.1個單位乳酸去氫酶、1 mM 丙酮酸磷酸烯醇、0.28 mM NADH及1 mM ATP之分析緩衝液(100 mM Tris pH 7.5、15 mM MgCl₂、0.5 mM DTT、0.004% (w/v) BSA及0.004% Triton X-100)進行分析。藉由添加經連續稀釋之測試化合物(最終分析濃度為1% DMSO)來量測PERK之抑制。在30℃下在多模微量盤讀取器(BioTek)上連續地監測在340 nm處之吸收減少達6小時。使用2-3 h時段計算反應速率。使用對照(亦即不具有測試化合物之反應及具有已知抑制劑之反應)將化合物之各濃度下之反應速率轉換成抑制百分比，且使用Prism (GraphPad軟體)中之軟體常式計算IC₅₀值。

【0341】 SEQ ID NO: 2 - PERK蛋白質序列(殘基563-1115；序列ID：NM004836)

MSPILGYWKIKGLVQPTRLLLEYLEEKYEEHLYERDEGDKWRNKKFELG
LEFPNLPYYIDGDVKLTQSMARIYIADKHNMLGGCPKERAIEISMLEGAVLDI
RYGVSRIAYSKDFETLKVDFLSKLPEMLKMFEDRLCHKTYLNGDHVTHPDF
MLYDALDVVLYMDPMCLDAFPKLVCFKKRIEAIQIDKYLKSSKYIAWPLQG
WQATFGGGDHPPKSDLVPRGSKYDSVSGEANDSSWNDIKNSGYISRYLTDFE
PIQCLGRGGFGVVFEAKNKVDDCNIAIKRIRLPNRELAREKVMREVKALAKL
EHPGIVRYFNAWLEAPPEKWQEKMDIEWLKDESTDWPLSSPSPMDAPSVKIR
RMDPFSTKEHIEIIAPSPQRSRSFSGISCDQTSSSESQFSPLEFSGMDHEDISES
VDAAYNLQDSCLTDCDVEDGTMDGNDEGHSELCPSSEASPYVRSRERTSSSI
VFEDSGCDNASSKEEPKTNRLLHIGNHCANKLTAFKPTSSKSSSEATLSISPPRPT
TSLDLTKNTTEKLQPSSPKVYLYIQMQLCRKENLKDWMNGRCTIEERERSV
CLHIFLQIAEAVEFLHSKGLMHRDLKPSNIFFTMDDVVKVGDFGLVTAMDQD
EEEQTVLTPMPAYARHTGQVGTKLYMSPEQIHGNSYSHKVDIFSLGLILFELLY

PFSTQMERTVRLTDVRNLKFPPLFTQKYPCEYVMVQDMLSPSPMERPEAINIIE
NAVFEDLDFPGKTVLRQRSRLSSSGTKHSRQSNNSHSPLPSN

表1. 由例示性化合物對GCN2及PERK激酶之生物化學活性的抑制。

實例編號	GCN2 IC ₅₀ (nM)	PERK IC ₅₀ (nM)
1	++++	++++
3	+	+
4	+	+
5	++	+++
6	++	++
7	+++	++
8	+	+
9	+	+
10	+++	++++
11	+	++
12	+++	++++
13	+++	++++
14	+	++
15	+	++
16	+	++
17	+++	++
18	+++	++++
19	+	+
20	++++	++++
21	++++	++++
22	+	+
23	+	+
24	++	++

25	+	+
26	+	+
27	+	+
28	++++	++
29	++	+
30	+	++
31	+	+
32	+	+
33	+	+
34	+	++
35	+	++
36	+	+
37	++++	
38	+	++
39	+	++
42	++++	++++
43	++++	++++
44	+	+
45	+	+
46	++	++++
47	+	++
48	+	++
49	+	++
50	+	+
51	+	++
52	++	++
53	+	++
54	+++	++
55	+++	++

56	++	+
57	+	+
58	++++	++++
59	+	++
60	++	+++
61	+	+
62	+	+
63	+	+
64	+	++
65	+	++
66	+	+
67	+	+
68	+	+
69	++	+
70	++++	++
71	++++	++++
72	++	++
73	++	++
74	++	++
75	+++	++
76	++++	++++
77	+	+
78	+	+
79	++	++
80	+++	++++
81	++++	++++
82	++++	++++
83	++	+
84	+	+

85	+	+
86	++++	++++
87	+	+
88	+	+
89	++	+
90	+	+
91	++++	++
92	+	+
93	+	++
94	+++	++++
95	+	++
96	+	++
97	+	++
98	++	+++
99	++	++
100	+	++
101	++	++++
102	+	++
103	++	++
104	++++	++++
105	++	++++
106	+	+
107	+++	++++
108	+++	++++
109	+	++
110	+	+
111	+	++
112	++++	++++
113	++	++

114	+	+
115	+	+
116	+	++
117	+	++
118	+	++
119	+	++
120	++++	
121	+	+
122	+	++
123	++++	++++
124	++	
125	++	+++
126	++++	+++
127	+	+
128	+	+
129	+	+
130	+++	
131	++	
132	+	+
133	++	++
134	++++	
135	+	++
136	+	++
137	+	++
138	++	
139	++	
140	++	
141	++++	
142	++	++

143	+	+
144	++	++
145	++	+++
146	++	
147	+	++
148	+	+
149	+++	
150	+++	
151	+	++
152	++	
153	+	++
154	++	++
155	++	++
156	++	+++
157	+	
158	+	++
159	+	+
160	+++	++++
161	++	++
162	+	++
163	++++	++++
164	+	++
165	+	+
166	++++	++++
167	+	+
168	+	+
169	+	++
170	++++	++++
171	+	+

172	++	
173	+	+
174	+	+
175	+	+
176	+	+
177	+	++
178	+	++
179	+	+

【0342】對於表1，「+」係指小於或等於100 nM之IC₅₀；「++」係指大於100 nM且小於或等於500 nM之IC₅₀；「+++」係指大於500 nM且小於或等於1000 nM之IC₅₀；且「++++」係指大於1000 nM且小於或等於10000 nM之IC₅₀。

實例182. CCRF-CEM ASNase細胞增殖分析，一種用於GCN2之細胞抑制的表型分析。

【0343】自美國典型培養物保藏中心(American Type Culture Collect，ATCC，Manassas，VA)獲得CCRF-CEM白血病細胞(目錄號CCL-116)。細胞在37°C、5% CO₂及95%濕度下在補充有10%熱不活化胎牛血清(Invitrogen, Carlsbad, CA)及1%青黴素/鏈黴素/L-麩醯胺酸之RPMI-1640培養基中生長。擴增細胞直至達到一百萬個細胞/毫升，此時其經繼代培養或採集以供分析使用。將補充有10%熱不活化胎牛血清及1%青黴素/鏈黴素的200 µL RPMI-1640中之每孔一萬個細胞分配至96孔黑色透明底盤中。一式三份地添加連續稀釋之測試化合物及1 mU/mL ASNase且將盤在37°C、5% CO₂及95%濕度下培育72小時。培育結束時，向盤各孔中添加40 µL刃天青(resazurin)(Sigma, St. Louis, MO)於PBS中的440 mM溶液且在37°C、5% CO₂及95%濕度下再培育6小時。在使用540 nm激發及600 nm發射的Synergy2或等效讀取器(Biotek, Winooski VT)上讀盤。使用Prism軟體(GraphPad Software, San Diego, CA)分析資料以計算IC₅₀值。

實例183. HCT116胺基酸饑餓(-AA)磷酸-GCN2及ATF4分析

【0344】 自美國典型培養物保藏中心(ATCC，Manassas，VA)獲得HCT116結腸直腸癌細胞細胞(目錄號CCL-247)。簡言之，細胞在37°C、5% CO₂及95%濕度下在補充有10%熱不活化胎牛血清(Invitrogen, Carlsbad, CA)及1%青黴素/鏈黴素/L-麩醯胺酸之RPMI 1640培養基中生長。擴增細胞直至達到70-95%匯合，此時其經繼代培養或採集以供分析使用。細胞在12孔培養盤中在1 mL完全生長培養基中以五十萬個細胞/孔接種，且在37°C、5% CO₂及95%濕度下培育隔夜。次日，各孔用補充有10%透析胎牛血清、5.5 mM葡萄糖、1%青黴素/鏈黴素及1%維生素溶液(Thermo #11120052)之1 mL厄爾平衡鹽溶液(Earle's Balanced Salt Solution，EBSS，Invitrogen，Carlsbad，CA)替換。將連續稀釋之測試化合物分配至孔中。培養盤在37°C、5% CO₂及95%濕度下培育4小時。在培育結束時，細胞用補充有1× Halt蛋白酶抑制劑、1× Halt磷酸酶抑制劑、1× Sigma磷酸酶抑制劑混合液2及1×EDTA之PBS洗滌，接著用補充有3×如上所述之抑制劑混合物的M-PER哺乳動物蛋白提取試劑裂解。細胞裂解物用水浴超音波發生器(Qsonica，Newtown，CT)進行超音波處理，且上清液用SDS緩衝液及還原劑煮沸。對各裂解物進行西方墨點法以定量磷酸-GCN2 (Thr899)、總GCN2、ATF4及β-肌動蛋白。膜係使用LI-COR Odyssey CLx成像系統(LI-COR，Lincoln，NE)進行成像。使用GraphPad Prism軟體(GraphPad，San Diego，CA)分析資料以計算IC₅₀值。

實例184. CCRF-CEM TG ATF4 ELISA，一種用於細胞抑制藉由毒胡蘿蔔素(TG)預活化之PERK的表型分析

【0345】 自美國典型培養物保藏中心(ATCC，Manassas，VA)獲得CCRF-CEM白血病細胞(目錄號CCL-116)。簡言之，細胞在37°C、5% CO₂及95%濕度下在補充有10%熱不活化胎牛血清(Invitrogen, Carlsbad, CA)及1%青黴素/鏈黴素

L-麩醯胺酸之RPMI-1640培養基中生長。擴增細胞直至達到一百萬個細胞/毫升，此時其經繼代培養或採集以供分析使用。將1 mL完全生長培養基中之一百五十萬個細胞/孔分配至12孔培養盤中且培育隔夜。添加連續稀釋之測試化合物，且將細胞在37°C、5% CO₂及95%下培育三小時，接著添加1 μM毒胡蘿蔔素且將細胞在37°C、5% CO₂及95%下再培育一小時。裂解細胞，接著使用ELISA分析(Proteintech，Rosemont，IL)量測ATF4含量。使用Synergy2或等效讀取器(Biotek，Winooski VT)在450 nM及544 nM下量測吸收率。使用PRISM軟體(GraphPad，San Diego，CA)分析資料以計算IC₅₀值。

表2. 藉由例示性化合物抑制經ASNase處理之CCRF-CEM細胞、在胺基酸饑餓HCT116中的磷酸-GCN2及ATF4，及毒胡蘿蔔素刺激之CCRF-CEM細胞中之ATF4的增殖。

實例編號	CCRF-CEM ASNase細胞增殖	HCT116-AA pGCN2西方墨點	HCT116-AA ATF4西方墨點	CCRF-CEM毒胡 蘿蔔素ATF4 ELISA
3	+	+	+	
4	++++			+
8	++	+	++	++++
9	+++	+	++	++++
11	++	+	+	++++
14	++++	++	+++	++++
15	++	+	++	
16	+	+	+	++++
17	++++	++	++++	++++
19	++	+	+	++++
22	+	+	+	++++
23	++	+	+	++++

25	+	+	+	++++
26	+	+	+	++++
27	+	+	+	++++
30	+	+	+	++++
31	+	+	+	++++
33	++	+	+	++++
35	+	+	+	++++
36	+	+	+	++++
38	++	+	++	++++
39	++	+	++	++++
44	+	+	+	++++
45	+	+	+	++
48	++	+	+	++++
49	+	+	++	++++
50	+	+	+	++++
51	+	+	+	++++
53	+	+	+	++++
56	+	+	+	+++
57	+	+	+	++++
59	+	+	+	++++
61	+	+	+	++
62	+	+	++	++++
63	+	+	+	++++
64	+	+	+	++++
65	++	+	++	++++

66	+	+	+	++++
67	+	+	+	++++
68	+	+	+	++++
74	+	+	+	++++
77	+	+	+	++
78	+	+	+	+++
84	+	+	+	++
85	+	+	+	++++
87	+	+	+	++++
88	+	+	+	++
89	++	+	++	++++
90	+	+	+	++++
92	+	+	+	++++
93	++	+	++	++++
95	++	+	++	++++
96	++	+	++	++++
97	+	+	++	++++
100	+	+	+	++++
102	+	+	+	++++
106	+	+	+	++
109	+	+	+	+++
110	+	+	+	++
111	++	++	+	++++
113	+	+	++	+++
114	+	+	++	++++
115	+	+	+	++++

117	++	++	++	++++
121	+	+	+	++
127	+	+	+	+++
128	+	+	+	+
129	+	+	+	++++
132	+	+	+	+++
135	+++	++	++++	++++
136	++	+	++	++++
137	+	+	+	++++
143	+	+	+	++++
148	+	+	+	++++
151	+	+	+	++
158	+	+	+	++++
159	+			+++
162	+			
164	++			++++
165	+			++++
167	+			+
168	++			++++
171	+			+
173	+			++
174	+			+
175	+			++
176	+			++++
177	+			++
178	+			++++

179	+			++
-----	---	--	--	----

【0346】對於表2，「+」係指小於或等於100 nM之IC₅₀；「++」係指大於100 nM且小於或等於500 nM之IC₅₀；「+++」係指大於500 nM且小於或等於1000 nM之IC₅₀；且「++++」係指大於1000 nM且小於或等於10000 nM之IC₅₀。

實例185. H929 ATF4 ELISA分析

【0347】自美國典型培養物保藏中心(ATCC，Manassas，VA)獲得H929多發性骨髓瘤細胞(目錄號CRL-9068)。簡言之，在37℃、5%CO₂及95%濕度下，細胞在補充有20%熱不活化胎牛血清(目錄號A3840002，ThermoFisher Scientific，Waltham，MA)、1%青黴素/鏈黴素/L-麩醯胺酸(目錄號10378016，ThermoFisher Scientific，Waltham，MA)及0.05 mM 2-巰基乙醇(目錄號21985-023，ThermoFisher Scientific，Waltham，MA)的RPMI-1640培養基中生長，擴增細胞直至達到一百五十萬個細胞/毫升，此時其經繼代培養或採集以供分析使用。將1 mL完全生長培養基中之一百五十萬個細胞/孔分配至12孔培養盤中且培育隔夜。添加連續稀釋的測試化合物，且將細胞在37℃、5% CO₂及95%下培育4小時。裂解細胞，接著使用ELISA分析(Proteintech，Rosemont，IL)量測ATF4含量。使用Synergy2或等效讀取器(Biotek，Winooski VT)在450 nM及544 nM下量測吸收率。使用PRISM軟體(Graphpad，San Diego，CA)來分析資料，以計算細胞ATF4相對於經媒劑處理之對照的倍數刺激。

表3. 藉由例示性化合物刺激H929多發性骨髓瘤細胞中之ATF4。

實例編號	H929 NS ATF4 ELISA
16	+++
25	++
31	++
49	+

79	+++
86	+++
109	+++
110	++
128	+++
151	++
174	+++
175	+++
179	+++

【0348】對於表3，「+」係指小於或等於5倍的ATF4刺激；「++」係指大於5倍且小於或等於10倍的ATF4刺激；「+++」係指大於10倍且小於或等於20倍的ATF4刺激。

【0349】化合物16在123 nM至10 µM之濃度範圍內，出乎意料地顯示對H929多發性骨髓瘤細胞(在毒胡蘿蔔素不存在下)中之ATF4刺激。圖1中所示為由化合物16誘導之H929多發性骨髓瘤細胞中的細胞ATF4之刺激圖。

實例186. 使用NanoBRET偵測PERK寡聚合

【0350】BRET的構築體係使用NanoBRET™ Flexi® PPI Starter System (Promega，Madison，WI)來建構。全長PERK ORF係獲自Genscript (Piscataway，NJ)。自美國典型培養物保藏中心(ATCC，Manassas，VA)獲得HEK-293細胞(目錄號CRL-1573)。細胞在37℃、5% CO₂及95%濕度下在補充有10%熱不活化胎牛血清(Invitrogen, Carlsbad, CA)及1%青黴素/鏈黴素/L-麩醯胺酸之MEM培養基中生長。關於BRET分析，細胞以40,000個細胞/毫升之密度在培養基中接種於6孔盤中且使其附著及恢復。使用脂染胺(Lipofectamine)LTX(Thermo，Waltham，MA)，用C端標記PERK-NLuc及C端標

記PERK-Halo轉染細胞，且允許在37°C、5% CO₂及95%濕度下表現蛋白質隔夜。然後使用0.05%胰蛋白酶-EDTA將細胞自培養皿剝離，收集細胞且稀釋於分析培養基中至22,000個細胞/mL，該分析培養基由補充有4% FBS(Thermo)的Opti-MEM[®] I還原血清培養基組成。將細胞分配至96孔細胞培養盤中且添加HaloTag[®] NanoBRET[™] 618配位體(Promega)至最終濃度100 nM。將化合物或DMSO添加至細胞中，且將培養盤在37°C、5% CO₂及95%濕度下培育4至24小時。將NanoBRET[™] Nano-Glo[®]底物添加至細胞，且將細胞振盪30秒。在添加底物10分鐘內，在協同性Neo2多模式讀取器(BioTek，Winooski，VT)上量測供體(460 nM)及接受體(618)發射。資料報導為BRET比率(接受體/供體)。

【0351】 化合物16出乎意料地顯示對PERK寡聚物形成之刺激，其中EC₅₀為270 nM。圖2中所示為由化合物16所誘導之刺激PERK寡聚物的圖。

實例187. 刺激多發性骨髓瘤UPR/ISR信號傳導途徑蛋白質ATF4及CHOP

【0352】 H929多發性骨髓瘤細胞(目錄號CRL-9068)係獲自美國典型培養物保藏中心(ATTC，Manassas，VA)，在37°C、5%CO₂及95%濕度下生長於補充有20%熱不活化胎牛血清(Invitrogen，Carlsbad，CA)、1%青黴素/鏈黴素/L-麩醯胺酸及0.05 mM 2-巰基乙醇的RPMI 1640中，且保持1-2百萬個細胞/毫升。細胞在2 mL完全生長培養基中以4百萬個細胞/孔中接種於6孔盤中，且在37°C、5% CO₂及95%濕度下用連續稀釋的測試化合物處理4小時。在培育結束時，細胞用補充有1× Halt蛋白酶抑制劑、1× Halt磷酸酶抑制劑、1× Sigma磷酸酶抑制劑混合液2及1×EDTA之PBS洗滌，接著用補充有3×如上所述之抑制劑混合物的M-PER哺乳動物蛋白提取試劑裂解。細胞裂解物用水浴超音波發生器(Qsonica，Newtown，CT)進行超音波處理，且上清液用SDS緩衝液及還原劑煮沸。進行西方墨點法以定量ATF4、CHOP及β-肌動蛋白(Cell Signaling Technology，Danvers，MA)。膜係使用LI-COR Odyssey CLx成像系統(LI-

COR，Lincoln，NE)進行成像。

【0353】 化合物16出乎意料地顯示對H929多發性骨髓瘤細胞中PERK途徑的刺激。圖3中所示為刺激PERK下游信號傳導蛋白ATF4及CHOP(肌動蛋白作為內參考物)的圖。在123 nM至10 μM的濃度範圍內刺激ATF4。在1.1至10 μM的濃度範圍內刺激CHOP。

實例188. 使用定量RT-PCR刺激多發性骨髓瘤UPR/ISR目標基因

【0354】 自美國典型培養物保藏中心(ATCC，Manassas，VA)獲得H929多發性骨髓瘤細胞(目錄號CRL-9068)多發性骨髓瘤細胞。在37°C、5%CO₂及95%濕度下，細胞在補充有20%熱不活化胎牛血清(目錄號A3840002，ThermoFisher Scientific，Waltham，MA)、1%青黴素/鏈黴素/L-麩醯胺酸(目錄號10378016，ThermoFisher Scientific，Waltham，MA)及0.05 mM 2-巰基乙醇(目錄號21985-023，ThermoFisher Scientific，Waltham，MA)的RPMI-1640培養基中生長。擴增細胞直至達到70-95%匯合，此時其經繼代培養或採集以供分析使用。細胞在2 mL完全生長培養基中以3.0×10⁶個細胞/孔接種於6孔培養盤中，且在37°C、5%CO₂及95%濕度下與指示濃度之化合物16一起培育4小時或24小時。在培育結束時，細胞用PBS(Sigma)洗滌且使用RNeasy Plus套組(Qiagen，Germantown，MD)提取RNA。使用高容量cDNA反轉錄套組(Applied Biosciences，Beverly Hills，CA)合成cDNA且根據製造商的說明書使用TaqMan分析(表A，Thermo)及TaqMan Fast Advanced主混合物(Thermo)在QuantStudio 3(Applied Biosciences)上進行定量PCR。

表A：TaqMan探針	
感興趣的基因	分析ID
ATF4	Hs00909569_g1
DDIT3 (CHOP)	Hs00358796_g1

GPT2	Hs00370287_m1
GUSB(內源性對照)	Hs00939627_m1
PPP1R15A (GADD34)	Hs00169585_m1
VEGFA	Hs00900055_m1

【0355】 化合物16出乎意料地誘導PERK UPR/ISR目標基因在H929多發性骨髓瘤細胞中之表現。圖4中所示為說明ATF4、CHOP、GADD34、GPT2及VEGFA之倍數增加(與DMSO對照相比)的圖。目標基因在100 nM至10 μM濃度範圍內增加。

實例189. 刺激多發性骨髓瘤細胞凋亡信號傳導途徑

【0356】 H929多發性骨髓瘤細胞(目錄號CRL-9068)係獲自美國典型培養物保藏中心(ATTC，Manassas，VA)，在37℃、5%CO₂及95%濕度下生長於補充有20%熱不活化胎牛血清(Invitrogen，Carlsbad，CA)、1%青黴素/鏈黴素/L-麩醯胺酸及0.05 mM 2-巰基乙醇的RPMI 1640中，且保持1-2百萬個細胞/毫升。RPMI8226(目錄號CCL-155)係獲自美國典型培養物保藏中心(ATTC，Manassas，VA)，在37℃、5%CO₂及95%濕度下生長於補充有10%熱不活化胎牛血清(Invitrogen，Carlsbad，CA)及1%青黴素/鏈黴素/L-麩醯胺酸的RPMI 1640中，且保持0.1-1百萬個細胞/毫升。將細胞在2 mL完全生長培養基中以4百萬個細胞/孔接種於6孔盤中且在37℃、5%CO₂及95%濕度下用與100 nM地塞米松(Selleckchem，Houston，TX)或等體積DMSO組合之連續稀釋的測試化合物處理24小時。在培育結束時，細胞用補充有1× Halt蛋白酶抑制劑、1× Halt磷酸酶抑制劑、1× Sigma磷酸酶抑制劑混合液2及1×EDTA之PBS洗滌，接著用補充有3×如上所述之抑制劑混合物的M-PER哺乳動物蛋白提取試劑裂解。細胞裂解物用水浴超音波發生器(Qsonica，Newtown，CT)進行超音波處理，且上清液用SDS緩衝液及還原劑煮沸。進行西方墨點法以定量裂解之凋亡蛋白酶3、裂解之凋

亡蛋白酶7、PARP及β-肌動蛋白(Cell Signaling Technology, Danvers, MA)。膜係使用LI-COR Odyssey CLx成像系統(LI-COR, Lincoln, NE)進行成像。

【0357】 化合物16出乎意料地誘導促凋亡蛋白在H929多發性骨髓瘤細胞中之表現。圖5中所示為說明裂解之PARP、裂解之凋亡蛋白酶7及裂解之凋亡蛋白酶3的圖。凋亡蛋白在123 nM至10 μM之濃度範圍內增加。

實例190. 抑制多發性骨髓瘤及B細胞淋巴瘤細胞增殖

【0358】 自美國典型培養物保藏中心(ATCC, Manassas, VA)獲得H929、RPMI8226、GA-10及DoHH-2細胞(目錄號CRL-9068)。將H929細胞保持於補充有20%熱不活化胎牛血清(目錄號A3840002, ThermoFisher Scientific, Waltham, MA)、1%青黴素/鏈黴素/L-麩醯胺酸(目錄號10378016, ThermoFisher Scientific, Waltham, MA)及0.05 mM 2-巰基乙醇(目錄號21985-023, ThermoFisher Scientific, Waltham, MA)的RPMI-1640培養基中。將RPMI8226、GA-10、DoHH-2保持於補充有10%熱不活化胎牛血清(目錄號A3840002, ThermoFisher Scientific, Waltham, MA)及1%青黴素/鏈黴素/L-麩醯胺酸(目錄號10378016, ThermoFisher Scientific, Waltham, MA)的RPMI-1640培養基中。所有細胞在37°C、5% CO₂及95%濕度下生長。擴增細胞直至達到一百五十萬個細胞/毫升, 此時其經繼代培養或採集以供分析使用。

【0359】 對於細胞增殖分析, 每孔以200 μL於相應培養基中接種適當數目之細胞(H929為四萬個細胞; RPMI8226及GA-10為二萬個細胞; DoHH-2為八千個細胞), 分配至96孔黑色透明底盤中。一式三份地添加連續稀釋之測試化合物且將盤在37°C、5% CO₂及95%濕度下培育72或120小時。將若干臨床用於治療多發性骨髓瘤之標準照護藥劑用於組合研究(來那度胺(目錄號S1029, Selleckchem, Houston, TX)、硼替佐米(目錄號S1013, Selleckchem, Houston, TX)、地塞米松(目錄號S1322, Selleckchem, Houston, TX)、依魯替

尼(Pharmacyclics , Sunnyvale , CA))。H929、RPMI8226及GA-10培育結束時，向盤各孔中添加40 μ L刃天青(Sigma, St. Louis, MO)於PBS中的440 mM溶液且將盤在37°C、5% CO₂及95%濕度下再培育7小時。在使用540 nM激發及600 nM發射的Synergy2或等效讀取器(Biotek, Winooski VT)上讀盤。在DoHH-2培育結束時，使用CellTiter-Glo®分析法(Promega , Madison , WI)測定細胞生存力。使用EnVision Multilabel讀取器(PerkinElmer , Waltham , MA)來量測發光。使用GraphPad Prism軟體(GraphPad , San Diego , CA)分析資料以計算IC₅₀值。

【0360】 化合物16與治療多發性骨髓瘤或B細胞淋巴瘤之標準照護(SOC)藥劑組合，對抑制細胞增殖展現出相加性或協同性。代表性圖係展示於圖6中。

實例191. CCRF-CEM異種移植藥物動力學/藥效學(PK/PD)模型

【0361】 CCRF-CEM異種移植模型的執行符合國立衛生研究院(National Institutes of Health , NIH)之所有法律、法規及指導原則，且獲得了Labcorp (Ann Arbor , MI)之動物照護與使用委員會(Animal Care and Use Committee)的批准，Labcorp為AAALAC認可之機構。不限量提供食品及水。觀測所有小鼠之臨床徵象，每天至少一次。使用27號針及注射器，以達爾伯克氏磷酸鹽緩衝鹽水中(Dulbecco's Phosphate Buffered Saline)一千萬個細胞在右高位腋正下方對雌性EnvigoC.B-17 SCID (6-7週齡)進行皮下接種。當腫瘤負荷在第22天平均達到200 mm³時，將小鼠隨機分配至各組中，使得所有組的平均腫瘤負荷在研究群體之整體平均腫瘤負荷的10%內。在第23至24天，如下處理各組：在第23天，媒劑對照(經口及IP給藥至模擬組合組) (n=9)；ASNase (Abcam , Cambridge , UK) , 以1000 U/kg/day (n=9)腹膜內(IP)給藥。在第24天，經口給予媒劑對照(經口及IP給藥至模擬組合組) (n=9)；以50 mg/kg經口給予化合物16 (n=10)，且在樣品採集前2小時以1000 U/kg(n=9)IP給予ASNase(Abcam,Cambridge,UK)；以25 mg/kg

(n=10)經口給予化合物16，且在化合物16給藥後2、6及10小時在樣品採集之前2小時以1000 U/kg(n=9)IP給予ASNase(Abcam，Cambridge，UK)。將血液樣品收集在K2EDTA管中且處理成血漿，在液氮中速凍，接著儲存在-80℃下。使用液相層析結合串聯質譜法分析(Cayman Chemical，Ann Arbor，MI)對血液樣品進行藥物動力學分析。採集腫瘤及胰臟組織且在液氮上於covaris袋中粉末化且儲存於-80℃下。在冰上將藉由加工大致30 mg腫瘤或胰臟組織所得到之冷凍(Fr)組織樣品溶解於補充有3× Halt蛋白酶抑制劑、3× Halt磷酸酶抑制劑、3×Sigma磷酸酶抑制劑混合液2及3× EDTA mPER裂解緩衝液(Thermo Fisher Scientific，Waltham，MA)中，然後使用Bead Ruptor 96 (Omni，Kennesaw，GA)進行均質化。隨後樣品在4℃下以21,000 g離心10分鐘。然後，將澄清之裂解物轉移至冰冷的錐底96孔盤，密封，接著儲存在-80℃下。次日，將樣品在冰上解凍，隨後在4℃下以3739 g離心10分鐘。然後將澄清之裂解物轉移至冰冷的圓底96孔盤。使用BCA蛋白質分析套組(Thermo Fisher Scientific，Waltham，MA)測定蛋白質濃度。將裂解物標準化為10微克/微升，然後在4× SDS-樣品緩衝液及還原劑中沸騰。使用SDS-PAGE解析樣品，接著使用西方墨點法進行分析以定量磷酸-GCN2 (Thr899) (Abcam，Cambridge，UK)、總GCN2、ATF4及β-肌動蛋白(Cell Signaling Technology，Danvers，MA)。膜係使用LI-COR Odyssey CLx成像系統(LI-COR，Lincoln，NE)進行成像。使用GraphPad Prism軟體(GraphPad，San Diego，CA)分析資料以計算抑制%。

【0362】 化合物16與ASNase組合，在CCRF-CEM白血病異種移植模型中抑制GCN2介導之ATF4含量。如圖7所示，化合物16在以50 mg/kg經口給予時相較於媒劑對照抑制ATF4含量達81至98%，且在以25 mg/kg經口給予時相較於媒劑對照抑制ATF4含量達69至92%。化合物16之相對應的血漿含量係在給藥後2、6及10小時之PD時間點測定。

實例192. MV-4-11異種移植功效模型

【0363】 MV-4-11急性骨髓白血病異種移植模型的執行符合國立衛生研究院(NIH)之所有法律、法規及指導原則，且獲得了Crown Bioscience (Taicang, China)之動物照護與使用委員會的批准，Crown Bioscience為AAALAC認可之機構。不限量提供食品及水。觀測所有小鼠之臨床徵象，每天至少一次。使用27號針及注射器，以達爾伯克氏磷酸鹽緩衝鹽水:基質膠(1:1)中的五百萬個細胞在右前側腹區域對雌性NOD/SCID(6-9週齡；Vital River Laboratories Research Models and Services(Beijing, China))進行皮下接種。當在第7天腫瘤負荷平均達到150 mm³時，將小鼠隨機分配至各組中，使得所有組的平均腫瘤負荷在研究群體之整體平均腫瘤負荷的10%內。在第7天至第21天，如下處理各組：媒劑對照(經口及IP給藥至模擬組合組(n=10)；以25 mg/kg/日(n=10)經口給予化合物16；以1000 U/kg/日(n=10)IP給予Leunase(Kyowa Kirin, Japan)；以1000 U/kg/日(n=10)IP給予Leunase(Kyowa Kirin, Japan)且以25mg/kg/日(n=10)經口給予化合物16。腫瘤體積及體重係每週量測三次。腫瘤負荷(mg)係藉由下式自測徑規量測值進行估測：腫瘤負荷(mg=mm³)=(長度×寬度²)/2。

【0364】 化合物16與ASNase組合，當經口給藥時抑制MV-4-11腫瘤生長。如圖8所示，化合物16當以25 mg/kg/日給藥與以1000 U/kg給藥的Leunase組合14天時誘導腫瘤消退。

等效物

【0365】 儘管特定實施例已加以論述，但上述說明書為例示性且非限制性的。實施例之許多變化形式將為熟習此項技術者在審閱本說明書時顯而易知。所揭示內容之完整範疇以及其等效方案及本說明書以及該等變化形式之完整範疇應參照申請專利範圍來確定。

【0366】 除非另外指示，否則本說明書及申請專利範圍中所使用之表示組

分數量、反應條件等之所有數字均應在所有情況下理解為由術語「約」修飾。因此，除非有相反指示，否則本說明書及所附申請專利範圍中所說明之數值參數為可視試圖獲得之所需特性而變化之近似值。

【符號說明】

無

【序列表】

<110> 美商迪賽孚爾製藥有限公司(DECIPHERA PHARMACEUTICALS, LLC)

<120> GCN2及PERK激酶抑制劑及其使用方法

<130> DCP-098WO

<140> TW 110142934

<141> 2021-11-18

<150> US 63/185,846

<151> 2021-05-07

<150> US 63/115,496

<151> 2020-11-18

<160> 2

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 1894

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 來源

<223> /註釋= “人工序列之說明：合成多肽”

<400> 1

Met Ala Pro Ile Leu Gly Tyr Trp Lys Ile Lys Gly Leu Val Gln Pro
1 5 10 15

Thr Arg Leu Leu Leu Glu Tyr Leu Glu Glu Lys Tyr Glu Glu His Leu
20 25 30

Tyr Glu Arg Asp Glu Gly Asp Lys Trp Arg Asn Lys Lys Phe Glu Leu
35 40 45

Gly Leu Glu Phe Pro Asn Leu Pro Tyr Tyr Ile Asp Gly Asp Val Lys
50 55 60

Leu Thr Gln Ser Met Ala Ile Ile Arg Tyr Ile Ala Asp Lys His Asn
65 70 75 80

Met Leu Gly Gly Cys Pro Lys Glu Arg Ala Glu Ile Ser Met Leu Glu
85 90 95

Gly Ala Val Leu Asp Ile Arg Tyr Gly Val Ser Arg Ile Ala Tyr Ser
100 105 110

Lys Asp Phe Glu Thr Leu Lys Val Asp Phe Leu Ser Lys Leu Pro Glu
115 120 125

Met Leu Lys Met Phe Glu Asp Arg Leu Cys His Lys Thr Tyr Leu Asn
130 135 140

Gly Asp His Val Thr His Pro Asp Phe Met Leu Tyr Asp Ala Leu Asp
145 150 155 160

Val Val Leu Tyr Met Asp Pro Met Cys Leu Asp Ala Phe Pro Lys Leu
165 170 175

Val Cys Phe Lys Lys Arg Ile Glu Ala Ile Pro Gln Ile Asp Lys Tyr
180 185 190

Leu Lys Ser Ser Lys Tyr Ile Ala Trp Pro Leu Gln Gly Trp Gln Ala
195 200 205

Thr Phe Gly Gly Gly Asp His Pro Pro Lys Ser Asp Leu Glu Val Leu
210 215 220

Phe Gln Gly Pro Leu Gly Ala Met Gly Ser Gly Ile Gln Arg Pro Thr
225 230 235 240

Ser Thr Ser Ser Leu Val Met Ala Gly Gly Arg Gly Ala Pro Gly Arg
245 250 255

Gly Arg Asp Glu Pro Pro Glu Ser Tyr Pro Gln Arg Gln Asp His Glu
260 265 270

Leu	Gln	Ala	Leu	Glu	Ala	Ile	Tyr	Gly	Ala	Asp	Phe	Gln	Asp	Leu	Arg
275				280				285							
Pro	Asp	Ala	Cys	Gly	Pro	Val	Lys	Glu	Pro	Pro	Glu	Ile	Asn	Leu	Val
290				295				300							
Leu	Tyr	Pro	Gln	Gly	Leu	Thr	Gly	Glu	Glu	Val	Tyr	Val	Lys	Val	Asp
305				310				315				320			
Leu	Arg	Val	Lys	Cys	Pro	Pro	Thr	Tyr	Pro	Asp	Val	Val	Pro	Glu	Ile
				325				330				335			
Glu	Leu	Lys	Asn	Ala	Lys	Gly	Leu	Ser	Asn	Glu	Ser	Val	Asn	Leu	Leu
340				345				350							
Lys	Ser	Arg	Leu	Glu	Glu	Leu	Ala	Lys	Lys	His	Cys	Gly	Glu	Val	Met
355				360				365							
Ile	Phe	Glu	Leu	Ala	Tyr	His	Val	Gln	Ser	Phe	Leu	Ser	Glu	His	Asn
370				375				380							
Lys	Pro	Pro	Pro	Lys	Ser	Phe	His	Glu	Glu	Met	Leu	Glu	Arg	Arg	Ala
385				390				395				400			
Gln	Glu	Glu	Gln	Gln	Arg	Leu	Leu	Glu	Ala	Lys	Arg	Lys	Glu	Glu	Gln
405				410				415							
Glu	Gln	Arg	Glu	Ile	Leu	His	Glu	Ile	Gln	Arg	Arg	Lys	Glu	Glu	Ile
420				425				430							
Lys	Glu	Glu	Lys	Lys	Arg	Lys	Glu	Met	Ala	Lys	Gln	Glu	Arg	Leu	Glu
435				440				445							
Ile	Ala	Ser	Leu	Ser	Asn	Gln	Asp	His	Thr	Ser	Lys	Lys	Asp	Pro	Gly
450				455				460							
Gly	His	Arg	Thr	Ala	Ala	Ile	Leu	His	Gly	Gly	Ser	Pro	Asp	Phe	Val
465				470				475				480			

Gly Asn Gly Lys His Arg Ala Asn Ser Ser Gly Arg Ser Arg Arg Glu
485 490 495

Arg Gln Tyr Ser Val Cys Asn Ser Glu Asp Ser Pro Gly Ser Cys Glu
500 505 510

Ile Leu Tyr Phe Asn Met Gly Ser Pro Asp Gln Leu Met Val His Lys
515 520 525

Gly Lys Cys Ile Gly Asp Glu Gln Leu Gly Lys Leu Val Tyr Asn Ala
530 535 540

Leu Glu Thr Ala Thr Gly Gly Phe Val Leu Leu Tyr Glu Trp Val Leu
545 550 555 560

Gln Trp Gln Lys Lys Met Gly Pro Phe Leu Thr Ser Gln Glu Lys Glu
565 570 575

Lys Ile Asp Lys Cys Lys Lys Gln Ile Gln Gly Thr Glu Thr Glu Phe
580 585 590

Asn Ser Leu Val Lys Leu Ser His Pro Asn Val Val Arg Tyr Leu Ala
595 600 605

Met Asn Leu Lys Glu Gln Asp Asp Ser Ile Val Val Asp Ile Leu Val
610 615 620

Glu His Ile Ser Gly Val Ser Leu Ala Ala His Leu Ser His Ser Gly
625 630 635 640

Pro Ile Pro Val His Gln Leu Arg Arg Tyr Thr Ala Gln Leu Leu Ser
645 650 655

Gly Leu Asp Tyr Leu His Ser Asn Ser Val Val His Lys Val Leu Ser
660 665 670

Ala Ser Asn Val Leu Val Asp Ala Glu Gly Thr Val Lys Ile Thr Asp
675 680 685

Tyr Ser Ile Ser Lys Arg Leu Ala Asp Ile Cys Lys Glu Asp Val Phe
690 695 700

Glu Gln Thr Arg Val Arg Phe Ser Asp Asn Ala Leu Pro Tyr Lys Thr
705 710 715 720

Gly Lys Lys Gly Asp Val Trp Arg Leu Gly Leu Leu Leu Leu Ser Leu
725 730 735

Ser Gln Gly Gln Glu Cys Gly Glu Tyr Pro Val Thr Ile Pro Ser Asp
740 745 750

Leu Pro Ala Asp Phe Gln Asp Phe Leu Lys Lys Cys Val Cys Leu Asp
755 760 765

Asp Lys Glu Arg Trp Ser Pro Gln Gln Leu Leu Lys His Ser Phe Ile
770 775 780

Asn Pro Gln Pro Lys Met Pro Leu Val Glu Gln Ser Pro Glu Asp Ser
785 790 795 800

Gly Gly Gln Asp Tyr Val Glu Thr Val Ile Pro Ser Asn Arg Leu Pro
805 810 815

Ser Ala Ala Phe Phe Ser Glu Thr Gln Arg Gln Phe Ser Arg Tyr Phe
820 825 830

Ile Glu Phe Glu Glu Leu Gln Leu Leu Gly Lys Gly Ala Phe Gly Ala
835 840 845

Val Ile Lys Val Gln Asn Lys Leu Asp Gly Cys Cys Tyr Ala Val Lys
850 855 860

Arg Ile Pro Ile Asn Pro Ala Ser Arg Gln Phe Arg Arg Ile Lys Gly
865 870 875 880

Glu Val Thr Leu Leu Ser Arg Leu His His Glu Asn Ile Val Arg Tyr
885 890 895

Tyr Asn Ala Trp Ile Glu Arg His Glu Arg Pro Ala Gly Pro Gly Thr
900 905 910

Pro Pro Pro Asp Ser Gly Pro Leu Ala Lys Asp Asp Arg Ala Ala Arg
915 920 925

Gly Gln Pro Ala Ser Asp Thr Asp Gly Leu Asp Ser Val Glu Ala Ala
930 935 940

Ala Pro Pro Pro Ile Leu Ser Ser Ser Val Glu Trp Ser Thr Ser Gly
945 950 955 960

Glu Arg Ser Ala Ser Ala Arg Phe Pro Ala Thr Gly Pro Gly Ser Ser
965 970 975

Asp Asp Glu Asp Asp Asp Glu Asp Glu His Gly Gly Val Phe Ser Gln
980 985 990

Ser Phe Leu Pro Ala Ser Asp Ser Glu Ser Asp Ile Ile Phe Asp Asn
995 1000 1005

Glu Asp Glu Asn Ser Lys Ser Gln Asn Gln Asp Glu Asp Cys Asn
1010 1015 1020

Glu Lys Asn Gly Cys His Glu Ser Glu Pro Ser Val Thr Thr Glu
1025 1030 1035

Ala Val His Tyr Leu Tyr Ile Gln Met Glu Tyr Cys Glu Lys Ser
1040 1045 1050

Thr Leu Arg Asp Thr Ile Asp Gln Gly Leu Tyr Arg Asp Thr Val
1055 1060 1065

Arg Leu Trp Arg Leu Phe Arg Glu Ile Leu Asp Gly Leu Ala Tyr
1070 1075 1080

Ile His Glu Lys Gly Met Ile His Arg Asp Leu Lys Pro Val Asn
1085 1090 1095

Ile Phe Leu Asp Ser Asp Asp His Val Lys Ile Gly Asp Phe Gly
1100 1105 1110

Leu Ala Thr Asp His Leu Ala Phe Ser Ala Asp Ser Lys Gln Asp
1115 1120 1125

Asp Gln Thr Gly Asp Leu Ile Lys Ser Asp Pro Ser Gly His Leu
1130 1135 1140

Thr Gly Met Val Gly Thr Ala Leu Tyr Val Ser Pro Glu Val Gln
1145 1150 1155

Gly Ser Thr Lys Ser Ala Tyr Asn Gln Lys Val Asp Leu Phe Ser
1160 1165 1170

Leu Gly Ile Ile Phe Phe Glu Met Ser Tyr His Pro Met Val Thr
1175 1180 1185

Ala Ser Glu Arg Ile Phe Val Leu Asn Gln Leu Arg Asp Pro Thr
1190 1195 1200

Ser Pro Lys Phe Pro Glu Asp Phe Asp Asp Gly Glu His Ala Lys
1205 1210 1215

Gln Lys Ser Val Ile Ser Trp Leu Leu Asn His Asp Pro Ala Lys
1220 1225 1230

Arg Pro Thr Ala Thr Glu Leu Leu Lys Ser Glu Leu Leu Pro Pro
1235 1240 1245

Pro Gln Met Glu Glu Ser Glu Leu His Glu Val Leu His His Thr
1250 1255 1260

Leu Thr Asn Val Asp Gly Lys Ala Tyr Arg Thr Met Met Ala Gln
1265 1270 1275

Ile Phe Ser Gln Arg Ile Ser Pro Ala Ile Asp Tyr Thr Tyr Asp
1280 1285 1290

Ser Asp Ile Leu Lys Gly Asn Phe Ser Ile Arg Thr Ala Lys Met
1295 1300 1305

Gln Gln His Val Cys Glu Thr Ile Ile Arg Ile Phe Lys Arg His
1310 1315 1320

Gly Ala Val Gln Leu Cys Thr Pro Leu Leu Leu Pro Arg Asn Arg
1325 1330 1335

Gln Ile Tyr Glu His Asn Glu Ala Ala Leu Phe Met Asp His Ser
1340 1345 1350

Gly Met Leu Val Met Leu Pro Phe Asp Leu Arg Ile Pro Phe Ala
1355 1360 1365

Arg Tyr Val Ala Arg Asn Asn Ile Leu Asn Leu Lys Arg Tyr Cys
1370 1375 1380

Ile Glu Arg Val Phe Arg Pro Arg Lys Leu Asp Arg Phe His Pro
1385 1390 1395

Lys Glu Leu Leu Glu Cys Ala Phe Asp Ile Val Thr Ser Thr Thr
1400 1405 1410

Asn Ser Phe Leu Pro Thr Ala Glu Ile Ile Tyr Thr Ile Tyr Glu
1415 1420 1425

Ile Ile Gln Glu Phe Pro Ala Leu Gln Glu Arg Asn Tyr Ser Ile
1430 1435 1440

Tyr Leu Asn His Thr Met Leu Leu Lys Ala Ile Leu Leu His Cys
1445 1450 1455

Gly Ile Pro Glu Asp Lys Leu Ser Gln Val Tyr Ile Ile Leu Tyr
1460 1465 1470

Asp Ala Val Thr Glu Lys Leu Thr Arg Arg Glu Val Glu Ala Lys
1475 1480 1485

Phe Cys Asn Leu Ser Leu Ser Ser Asn Ser Leu Cys Arg Leu Tyr
1490 1495 1500

Lys Phe Ile Glu Gln Lys Gly Asp Leu Gln Asp Leu Met Pro Thr
1505 1510 1515

Ile Asn Ser Leu Ile Lys Gln Lys Thr Gly Ile Ala Gln Leu Val
1520 1525 1530

Lys Tyr Gly Leu Lys Asp Leu Glu Glu Val Val Gly Leu Leu Lys
1535 1540 1545

Lys Leu Gly Ile Lys Leu Gln Val Leu Ile Asn Leu Gly Leu Val
1550 1555 1560

Tyr Lys Val Gln Gln His Asn Gly Ile Ile Phe Gln Phe Val Ala
1565 1570 1575

Phe Ile Lys Arg Arg Gln Arg Ala Val Pro Glu Ile Leu Ala Ala
1580 1585 1590

Gly Gly Arg Tyr Asp Leu Leu Ile Pro Gln Phe Arg Gly Pro Gln
1595 1600 1605

Ala Leu Gly Pro Val Pro Thr Ala Ile Gly Val Ser Ile Ala Ile
1610 1615 1620

Asp Lys Ile Ser Ala Ala Val Leu Asn Met Glu Glu Ser Val Thr
1625 1630 1635

Ile Ser Ser Cys Asp Leu Leu Val Val Ser Val Gly Gln Met Ser
1640 1645 1650

Met Ser Arg Ala Ile Asn Leu Thr Gln Lys Leu Trp Thr Ala Gly
1655 1660 1665

Ile Thr Ala Glu Ile Met Tyr Asp Trp Ser Gln Ser Gln Glu Glu
1670 1675 1680

Leu Gln Glu Tyr Cys Arg His His Glu Ile Thr Tyr Val Ala Leu
1685 1690 1695

Val Ser Asp Lys Glu Gly Ser His Val Lys Val Lys Ser Phe Glu
1700 1705 1710

Lys Glu Arg Gln Thr Glu Lys Arg Val Leu Glu Thr Glu Leu Val
1715 1720 1725

Asp His Val Leu Gln Lys Leu Arg Thr Lys Val Thr Asp Glu Arg
1730 1735 1740

Asn Gly Arg Glu Ala Ser Asp Asn Leu Ala Val Gln Asn Leu Lys
1745 1750 1755

Gly Ser Phe Ser Asn Ala Ser Gly Leu Phe Glu Ile His Gly Ala
1760 1765 1770

Thr Val Val Pro Ile Val Ser Val Leu Ala Pro Glu Lys Leu Ser
1775 1780 1785

Ala Ser Thr Arg Arg Arg Tyr Glu Thr Gln Val Gln Thr Arg Leu
1790 1795 1800

Gln Thr Ser Leu Ala Asn Leu His Gln Lys Ser Ser Glu Ile Glu
1805 1810 1815

Ile Leu Ala Val Asp Leu Pro Lys Glu Thr Ile Leu Gln Phe Leu
1820 1825 1830

Ser Leu Glu Trp Asp Ala Asp Glu Gln Ala Phe Asn Thr Thr Val
1835 1840 1845

Lys Gln Leu Leu Ser Arg Leu Pro Lys Gln Arg Tyr Leu Lys Leu
1850 1855 1860

Val Cys Asp Glu Ile Tyr Asn Ile Lys Val Glu Lys Lys Val Ser
1865 1870 1875

Val Leu Phe Leu Tyr Ser Tyr Arg Asp Asp Tyr Tyr Arg Ile Leu
1880 1885 1890

Phe

<210> 2
<211> 779
<212> PRT
<213> 智人

<400> 2
Met Ser Pro Ile Leu Gly Tyr Trp Lys Ile Lys Gly Leu Val Gln Pro
1 5 10 15

Thr Arg Leu Leu Leu Glu Tyr Leu Glu Glu Lys Tyr Glu Glu His Leu
20 25 30

Tyr Glu Arg Asp Glu Gly Asp Lys Trp Arg Asn Lys Lys Phe Glu Leu
35 40 45

Gly Leu Glu Phe Pro Asn Leu Pro Tyr Tyr Ile Asp Gly Asp Val Lys
50 55 60

Leu Thr Gln Ser Met Ala Ile Ile Arg Tyr Ile Ala Asp Lys His Asn
65 70 75 80

Met	Leu	Gly	Gly	Cys	Pro	Lys	Glu	Arg	Ala	Glu	Ile	Ser	Met	Leu	Glu
85				90				95							
Gly	Ala	Val	Leu	Asp	Ile	Arg	Tyr	Gly	Val	Ser	Arg	Ile	Ala	Tyr	Ser
100				105				110							
Lys	Asp	Phe	Glu	Thr	Leu	Lys	Val	Asp	Phe	Leu	Ser	Lys	Leu	Pro	Glu
115				120				125							
Met	Leu	Lys	Met	Phe	Glu	Asp	Arg	Leu	Cys	His	Lys	Thr	Tyr	Leu	Asn
130				135				140							
Gly	Asp	His	Val	Thr	His	Pro	Asp	Phe	Met	Leu	Tyr	Asp	Ala	Leu	Asp
145				150				155				160			
Val	Val	Leu	Tyr	Met	Asp	Pro	Met	Cys	Leu	Asp	Ala	Phe	Pro	Lys	Leu
165				170				175							
Val	Cys	Phe	Lys	Lys	Arg	Ile	Glu	Ala	Ile	Pro	Gln	Ile	Asp	Lys	Tyr
180				185				190							
Leu	Lys	Ser	Ser	Lys	Tyr	Ile	Ala	Trp	Pro	Leu	Gln	Gly	Trp	Gln	Ala
195				200				205							
Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Asp	His	Pro	Pro	Lys	Ser	Asp	Leu	Val	Pro	Arg
210				215				220							
Gly	Ser	Lys	Tyr	Asp	Ser	Val	Ser	Gly	Glu	Ala	Asn	Asp	Ser	Ser	Trp
225				230				235				240			
Asn	Asp	Ile	Lys	Asn	Ser	Gly	Tyr	Ile	Ser	Arg	Tyr	Leu	Thr	Asp	Phe
245				250				255							
Glu	Pro	Ile	Gln	Cys	Leu	Gly	Arg	Gly	Gly	Phe	Gly	Val	Val	Phe	Glu
260				265				270							
Ala	Lys	Asn	Lys	Val	Asp	Asp	Cys	Asn	Tyr	Ala	Ile	Lys	Arg	Ile	Arg
275				280				285							

Leu Pro Asn Arg Glu Leu Ala Arg Glu Lys Val Met Arg Glu Val Lys
290 295 300

Ala Leu Ala Lys Leu Glu His Pro Gly Ile Val Arg Tyr Phe Asn Ala
305 310 315 320

Trp Leu Glu Ala Pro Pro Glu Lys Trp Gln Glu Lys Met Asp Glu Ile
325 330 335

Trp Leu Lys Asp Glu Ser Thr Asp Trp Pro Leu Ser Ser Pro Ser Pro
340 345 350

Met Asp Ala Pro Ser Val Lys Ile Arg Arg Met Asp Pro Phe Ser Thr
355 360 365

Lys Glu His Ile Glu Ile Ile Ala Pro Ser Pro Gln Arg Ser Arg Ser
370 375 380

Phe Ser Val Gly Ile Ser Cys Asp Gln Thr Ser Ser Ser Glu Ser Gln
385 390 395 400

Phe Ser Pro Leu Glu Phe Ser Gly Met Asp His Glu Asp Ile Ser Glu
405 410 415

Ser Val Asp Ala Ala Tyr Asn Leu Gln Asp Ser Cys Leu Thr Asp Cys
420 425 430

Asp Val Glu Asp Gly Thr Met Asp Gly Asn Asp Glu Gly His Ser Phe
435 440 445

Glu Leu Cys Pro Ser Glu Ala Ser Pro Tyr Val Arg Ser Arg Glu Arg
450 455 460

Thr Ser Ser Ser Ile Val Phe Glu Asp Ser Gly Cys Asp Asn Ala Ser
465 470 475 480

Ser Lys Glu Glu Pro Lys Thr Asn Arg Leu His Ile Gly Asn His Cys
485 490 495

Ala Asn Lys Leu Thr Ala Phe Lys Pro Thr Ser Ser Lys Ser Ser Ser
500 505 510

Glu Ala Thr Leu Ser Ile Ser Pro Pro Arg Pro Thr Thr Leu Ser Leu
515 520 525

Asp Leu Thr Lys Asn Thr Thr Glu Lys Leu Gln Pro Ser Ser Pro Lys
530 535 540

Val Tyr Leu Tyr Ile Gln Met Gln Leu Cys Arg Lys Glu Asn Leu Lys
545 550 555 560

Asp Trp Met Asn Gly Arg Cys Thr Ile Glu Glu Arg Glu Arg Ser Val
565 570 575

Cys Leu His Ile Phe Leu Gln Ile Ala Glu Ala Val Glu Phe Leu His
580 585 590

Ser Lys Gly Leu Met His Arg Asp Leu Lys Pro Ser Asn Ile Phe Phe
595 600 605

Thr Met Asp Asp Val Val Lys Val Gly Asp Phe Gly Leu Val Thr Ala
610 615 620

Met Asp Gln Asp Glu Glu Glu Gln Thr Val Leu Thr Pro Met Pro Ala
625 630 635 640

Tyr Ala Arg His Thr Gly Gln Val Gly Thr Lys Leu Tyr Met Ser Pro
645 650 655

Glu Gln Ile His Gly Asn Ser Tyr Ser His Lys Val Asp Ile Phe Ser
660 665 670

Leu Gly Leu Ile Leu Phe Glu Leu Leu Tyr Pro Phe Ser Thr Gln Met
675 680 685

Glu Arg Val Arg Thr Leu Thr Asp Val Arg Asn Leu Lys Phe Pro Pro
690 695 700

Leu Phe Thr Gln Lys Tyr Pro Cys Glu Tyr Val Met Val Gln Asp Met
705 710 715 720

Leu Ser Pro Ser Pro Met Glu Arg Pro Glu Ala Ile Asn Ile Ile Glu
725 730 735

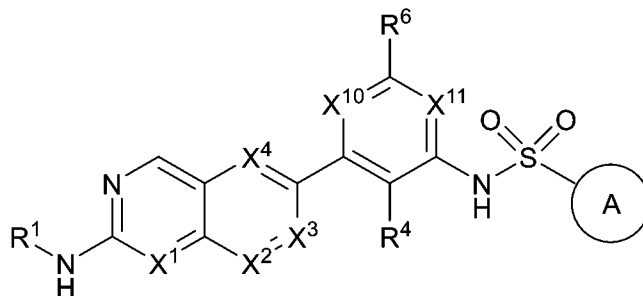
Asn Ala Val Phe Glu Asp Leu Asp Phe Pro Gly Lys Thr Val Leu Arg
740 745 750

Gln Arg Ser Arg Ser Leu Ser Ser Ser Gly Thr Lys His Ser Arg Gln
755 760 765

Ser Asn Asn Ser His Ser Pro Leu Pro Ser Asn
770 775

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種由式I表示之化合物：



式I

或者其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、立體異構體或者互變異構體，

其中：

X¹係選自由CH及N組成之群；

X²及X³各自獨立地選自由以下組成之群：N、CH、C-O-L²-E²、C-L²-E²及C-N(R²)-L²-E²，

其限制條件為X²係選自由CH及N組成之群，且X³係選自由以下組成之群：CH、C-O-L²-E²、C-L²-E²及C-N(R²)-L²-E²；

其限制條件為X²係選自由以下組成之群：C-O-L²-E²、C-L²-E²及C-N(R²)-L²-E²，且X³係選自由CH及N組成之群；

X⁴係選自由CR³及N組成之群；

X¹⁰係選自由CR⁵及N組成之群；

X¹¹係選自由CR⁷及N組成之群；

R¹係選自由以下組成之群：H、烷基、(C=O)R¹³、環烷基、烷氧基烷基、環烷氧基烷基、胺基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷基，

其中芳基及雜芳基中之每一者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷氧基、烷氧基、鹵素、胺、醯

胺、醯基、烷氧基烷基、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，且

其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及磺醯基；

R²係選自由H及烷基組成之群；

R³係選自由H、烷基及鹵素組成之群；

R⁴及R⁵各自獨立地選自由以下組成之群：鹵素、H、烷氧基、烷胺基、胺基、烷基、鹵烷基及CN；

R⁶及R⁷各自獨立地選自由鹵素、H及烷基組成之群；

R¹³係選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基烷基、環烷氧基烷基、胺基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷基，

其中芳基及雜芳基中之每一者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷氧基、烷氧基、鹵素、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，且

其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及磺醯基；

A係選自由以下組成之群：經取代之5員雜芳基、經取代之6員雜芳基、吡啶酮及經取代之芳基環；

L²係選自由直接鍵及烷基組成之群，其中烷基視情況經(E²¹)_p取代；

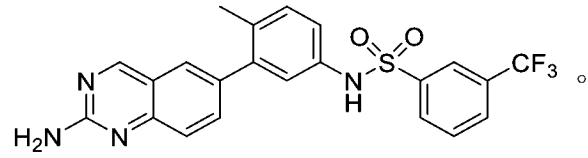
E²係選自由以下組成之群：羥基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、鹵素、磺醯基、H、烷基、胺、醯胺、醯基、鹵烷氧基、鹵烷基及雜環基，

其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥

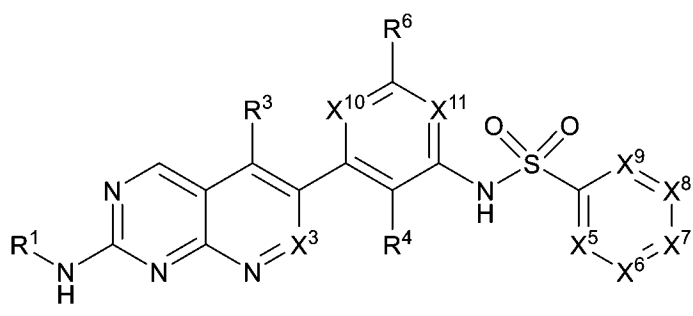
烷基、側氧基、氰基及氰基烷基；

E²¹在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、氰基烷基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；且

各p獨立地為0、1或2；其限制條件為該化合物不為：



【請求項2】 一種由式I-A表示之化合物：



式I-A

或者其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、立體異構體或者互變異構體，其中：

X³係選自由CH、C-O-L²-E²、C-L²-E²及C-N(R²)-L²-E²組成之群；

X⁵係選自由CR⁸及N組成之群；

X⁶係選自由CR⁹及N組成之群；

X⁷係選自由CR¹⁰及N組成之群；

X⁸係選自由CR¹¹及N組成之群；

X⁹係選自由CR⁸及N組成之群，

其限制條件為X⁵、X⁶、X⁷、X⁸及X⁹中不超過三者為N；

X¹⁰係選自由CR⁵及N組成之群；

X¹¹係選自由CR⁷及N組成之群；

R¹係選自由以下組成之群：H、烷基、(C=O)R¹³、環烷基、烷氧基烷基、

環烷氧基烷基、胺基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷基，

其中芳基及雜芳基中之每一者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷氧基、烷氧基、鹵素、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，且

其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及磺醯基；

R^2 係選自由H及烷基組成之群；

R^3 係選自由H、烷基及鹵素組成之群；

R^4 及 R^5 各自獨立地選自由以下組成之群：鹵素、H、烷氧基、烷胺基、胺基、烷基、鹵烷基及CN；

R^6 及 R^7 各自獨立地選自由鹵素、H及烷基組成之群；

R^8 係選自由以下組成之群：烷氧基、烷胺基、環烷氧基、環烷胺基、鹵素、H、烷基、鹵烷氧基、鹵烷基、醯胺、烷氧羰基、羥烷基、羥基及CN；

R^9 、 R^{10} 及 R^{11} 各自獨立地選自由以下組成之群：羥烷基、羥環烷基、烷氧基烷基、烷氧基環烷基、胺基、胺基烷基、胺基環烷基、胺基羰基、醯胺基、鹵素、氰基、烷氧基、烷胺基、H、氰基烷基、烷基、環烷基、鹵烷基、環烷氧基、環烷胺基、雜環基、烷氧羰基及雜環基烷基；

R^{13} 係選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基烷基、環烷氧基烷基、胺基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷基，

其中芳基及雜芳基中之每一者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷氧基、烷氧基、鹵素、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，且

其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基
取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵
烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及磺醯基；

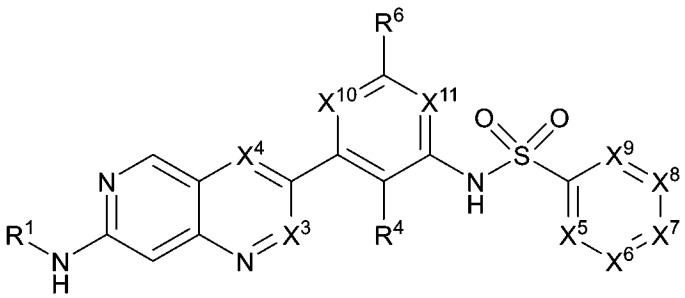
L²係選自由直接鍵及C₁-C₆烷基組成之群，其中C₁-C₆烷基視情況經(E²¹)_p取
代；

E²係選自由以下組成之群：羥基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、鹵素、磺
醯基、H、烷基、胺、醯胺、醯基、鹵烷氧基、鹵烷基及雜環基，

其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基
取代：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥
烷基、側氧基、氰基及氰基烷基；

E²¹在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧
基、氰基、氰基烷基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；且
各p獨立地為0、1或2。

【請求項3】一種由式I-B表示之化合物：



式I-B

或者其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、立體異構體或者互變異構體，
其中：

X³係選自由CH、C-O-L²-E²、C-L²-E²及C-N(R²)-L²-E²組成之群；

X⁴係選自由CR³及N組成之群；

X⁵係選自由CR⁸及N組成之群；

X^6 係選自由 CR^9 及N組成之群；

X^7 係選自由 CR^{10} 及N組成之群；

X^8 係選自由 CR^{11} 及N組成之群；

X^9 係選自由 CR^8 及N組成之群，

其限制條件為 X^5 、 X^6 、 X^7 、 X^8 及 X^9 中不超過三者為N；

X^{10} 係選自由 CR^5 及N組成之群；

X^{11} 係選自由 CR^7 及N組成之群；

R^1 係選自由以下組成之群：H、烷基、 $(C=O)R^{13}$ 、環烷基、烷氧基烷基、環烷氧基烷基、胺基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷基，

其中芳基及雜芳基中之每一者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷氧基、烷氧基、鹵素、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，且

其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及磺醯基；

R^2 係選自由H及烷基組成之群；

R^3 係選自由H、烷基及鹵素組成之群；

R^4 及 R^5 各自獨立地選自由以下組成之群：鹵素、H、烷氧基、烷胺基、胺基、烷基、鹵烷基及CN；

R^6 及 R^7 各自獨立地選自由鹵素、H及烷基組成之群；

R^8 係選自由以下組成之群：烷氧基、烷胺基、環烷氧基、環烷胺基、鹵素、H、烷基、鹵烷氧基、鹵烷基、醯胺、烷氧羰基、羥烷基、羥基及CN；

R^9 、 R^{10} 及 R^{11} 各自獨立地選自由以下組成之群：羥烷基、羥環烷基、烷氧

基烷基、烷氧基環烷基、胺基、胺基烷基、胺基環烷基、胺基羰基、醯胺基、鹵素、氰基、烷氧基、烷胺基、H、氰基烷基、烷基、環烷基、鹵烷基、環烷氧基、環烷胺基、雜環基、烷氧羰基及雜環基烷基；

R^{13} 係選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基烷基、環烷氧基烷基、胺基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷基，

其中芳基及雜芳基中之每一者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷氧基、烷氧基、鹵素、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，且

其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及磺醯基；

L^2 係選自由直接鍵及 C_1-C_6 烷基組成之群，其中 C_1-C_6 烷基視情況經 $(E^{21})_p$ 取代；

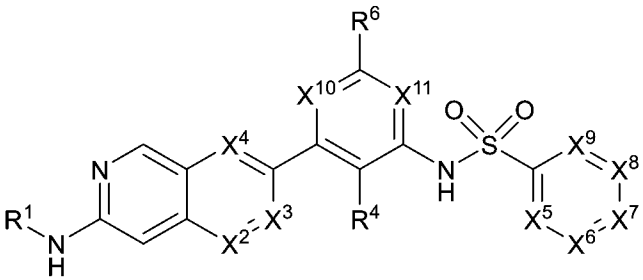
E^2 係選自由以下組成之群：羥基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、鹵素、磺醯基、H、烷基、胺、醯胺、醯基、鹵烷氧基、鹵烷基及雜環基，

其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基及氰基烷基；

E^{21} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、氰基烷基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；且

各 p 獨立地為0、1或2。

【請求項4】 一種由式I-C表示之化合物：



式I-C

或者其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、立體異構體或者互變異構體，

其中：

X^2 及 X^3 各自獨立地選自由以下組成之群： N 、 CH 、 $C-O-L^2-E^2$ 、 $C-L^2-E^2$ 及 $C-N(R^2)-L^2-E^2$ ，

其限制條件為 X^2 係選自由 CH 及 N 組成之群，且 X^3 係選自由以下組成之群： CH 、 $C-O-L^2-E^2$ 、 $C-L^2-E^2$ 及 $C-N(R^2)-L^2-E^2$ ；

其限制條件為 X^2 係選自由 $C-O-L^2-E^2$ 、 $C-L^2-E^2$ 及 $C-N(R^2)-L^2-E^2$ 組成之群，且 X^3 係選自由 CH 及 N 組成之群；

X^4 係選自由 CR^3 及 N 組成之群；

X^5 係選自由 CR^8 及 N 組成之群；

X^6 係選自由 CR^9 及 N 組成之群；

X^7 係選自由 CR^{10} 及 N 組成之群；

X^8 係選自由 CR^{11} 及 N 組成之群；

X^9 係選自由 CR^8 及 N 組成之群，

其限制條件為 X^5 、 X^6 、 X^7 、 X^8 及 X^9 中不超過三者為 N ；

X^{10} 係選自由 CR^5 及 N 組成之群；

X^{11} 係選自由 CR^7 及 N 組成之群；

R^1 係選自由以下組成之群： H 、烷基、 $(C=O)R^{13}$ 、環烷基、烷氧基烷基、環烷氧基烷基、胺基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷

基，

其中芳基及雜芳基中之每一者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷氧基、烷氧基、鹵素、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，且

其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及磺醯基；

R^2 係選自由H及烷基組成之群；

R^3 係選自由H、烷基及鹵素組成之群；

R^4 及 R^5 各自獨立地選自由以下組成之群：鹵素、H、烷氧基、烷胺基、胺基、烷基、鹵烷基及CN；

R^6 及 R^7 各自獨立地選自由鹵素、H及烷基組成之群；

R^8 係選自由以下組成之群：烷氧基、烷胺基、環烷氧基、環烷胺基、鹵素、H、烷基、鹵烷氧基、鹵烷基、醯胺、烷氧羰基、羥烷基、羥基及CN；

R^9 、 R^{10} 及 R^{11} 各自獨立地選自由以下組成之群：羥烷基、羥環烷基、烷氧基烷基、烷氧基環烷基、胺基、胺基烷基、胺基環烷基、胺基羰基、醯胺基、鹵素、氰基、烷氧基、烷胺基、H、氰基烷基、烷基、環烷基、鹵烷基、環烷氧基、環烷胺基、雜環基、烷氧羰基及雜環基烷基；

R^{13} 係選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基烷基、環烷氧基烷基、胺基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷基，

其中芳基及雜芳基中之每一者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷氧基、烷氧基、鹵素、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，且

其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基

取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及磺醯基；

L^2 係選自由直接鍵及 C_1 - C_6 烷基組成之群，其中 C_1 - C_6 烷基視情況經 $(E^{21})_p$ 取代；

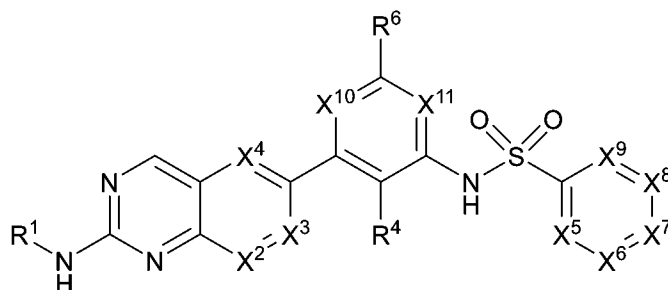
E^2 係選自由以下組成之群：羥基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、鹵素、磺醯基、H、烷基、胺、醯胺、醯基、鹵烷氧基、鹵烷基及雜環基，

其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基
取代：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基及氰基烷基；

E^{21} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、氰基烷基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；且

各 p 獨立地為0、1或2。

【請求項5】一種由式I-D表示之化合物：



式I-D

或者其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、立體異構體或者互變異構體，
其中：

X^2 及 X^3 各自獨立地選自由以下組成之群：N、CH、C-O- L^2 - E^2 、C- L^2 - E^2 及C-N(R^2)- L^2 - E^2 ，

其限制條件為 X^2 係選自由CH及N組成之群，且 X^3 係選自由以下組成之群：
CH、C-O- L^2 - E^2 、C- L^2 - E^2 及C-N(R^2)- L^2 - E^2 ；

其限制條件為 X^2 係選自由 $C-O-L^2-E^2$ 、 $C-L^2-E^2$ 及 $C-N(R^2)-L^2-E^2$ 組成之群，
且 X^3 係選自由 CH 及 N 組成之群；

X^4 係選自由 CR^3 及 N 組成之群；

X^5 係選自由 CR^8 及 N 組成之群；

X^6 係選自由 CR^9 及 N 組成之群；

X^7 係選自由 CR^{10} 及 N 組成之群；

X^8 係選自由 CR^{11} 及 N 組成之群；

X^9 係選自由 CR^8 及 N 組成之群，

其限制條件為 X^5 、 X^6 、 X^7 、 X^8 及 X^9 中不超過三者為 N ；

X^{10} 係選自由 CR^5 及 N 組成之群；

X^{11} 係選自由 CR^7 及 N 組成之群；

R^1 係選自由以下組成之群： H 、烷基、 $(C=O)R^{13}$ 、環烷基、烷氧基烷基、
環烷氧基烷基、胺基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷
基，

其中芳基及雜芳基中之每一者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下
組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷氧基、烷氧基、鹵素、胺、醯
胺、醯基、烷氧基烷基、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，且

其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基
取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵
烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及磺醯基；

R^2 係選自由 H 及烷基組成之群；

R^3 係選自由 H 、烷基及鹵素組成之群；

R^4 及 R^5 各自獨立地選自由以下組成之群：鹵素、 H 、烷氧基、烷胺基、胺
基、烷基、鹵烷基及 CN ；

R^6 及 R^7 各自獨立地選自由鹵素、H及烷基組成之群；

R^8 係選自由以下組成之群：烷氧基、烷胺基、環烷氧基、環烷胺基、鹵素、H、烷基、鹵烷氧基、鹵烷基、醯胺、烷氧羰基、羥烷基、羥基及CN；

R^9 、 R^{10} 及 R^{11} 各自獨立地選自由以下組成之群：羥烷基、羥環烷基、烷氧基烷基、烷氧基環烷基、胺基、胺基烷基、胺基環烷基、胺基羰基、醯胺基、鹵素、氰基、烷氧基、烷胺基、H、氰基烷基、烷基、環烷基、鹵烷基、環烷氧基、環烷胺基、雜環基、烷氧羰基及雜環基烷基；

R^{13} 係選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基烷基、環烷氧基烷基、胺基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷基，

其中芳基及雜芳基中之每一者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷氧基、烷氧基、鹵素、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，且

其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及磺醯基；

L^2 係選自由直接鍵及 C_1 - C_6 烷基組成之群，其中 C_1 - C_6 烷基視情況經 $(E^{21})_p$ 取代；

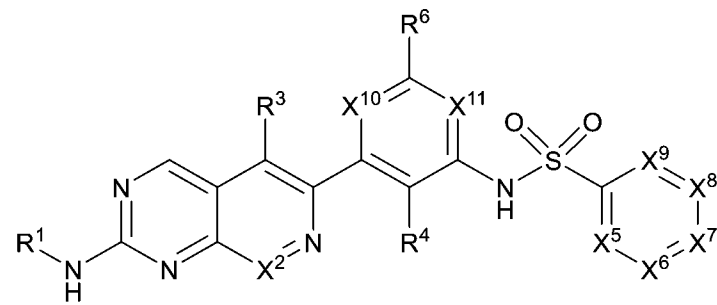
E^2 係選自由以下組成之群：羥基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、鹵素、磺醯基、H、烷基、胺、醯胺、醯基、鹵烷氧基、鹵烷基及雜環基，

其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基及氰基烷基；

E^{21} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、氰基烷基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；且

各p獨立地為0、1或2。

【請求項6】 一種由式I-E表示之化合物：



式I-E

或者其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、立體異構體或者互變異構體，
其中：

X²係選自由CH、C-O-L²-E²、C-L²-E²及C-N(R²)-L²-E²組成之群；

X⁵係選自由CR⁸及N組成之群；

X⁶係選自由CR⁹及N組成之群；

X⁷係選自由CR¹⁰及N組成之群；

X⁸係選自由CR¹¹及N組成之群；

X⁹係選自由CR⁸及N組成之群，

其限制條件為X⁵、X⁶、X⁷、X⁸及X⁹中不超過三者為N；

X¹⁰係選自由CR⁵及N組成之群；

X¹¹係選自由CR⁷及N組成之群；

R¹係選自由以下組成之群：H、烷基、(C=O)R¹³、環烷基、烷氧基烷基、
環烷氧基烷基、胺基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷
基，

其中芳基及雜芳基中之每一者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下
組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷氧基、烷氧基、鹵素、胺、醯
胺、醯基、烷氧基烷基、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，且

其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及磺醯基；

R^2 係選自由H及烷基組成之群；

R^3 係選自由H、烷基及鹵素組成之群；

R^4 及 R^5 各自獨立地選自由以下組成之群：鹵素、H、烷氧基、烷胺基、胺基、烷基、鹵烷基及CN；

R^6 及 R^7 各自獨立地選自由鹵素、H及烷基組成之群；

R^8 係選自由以下組成之群：烷氧基、烷胺基、環烷氧基、環烷胺基、鹵素、H、烷基、鹵烷氧基、鹵烷基、醯胺、烷氧羰基、羥烷基、羥基及CN；

R^9 、 R^{10} 及 R^{11} 各自獨立地選自由以下組成之群：羥烷基、羥環烷基、烷氧基烷基、烷氧基環烷基、胺基、胺基烷基、胺基環烷基、胺基羰基、醯胺基、鹵素、氰基、烷氧基、烷胺基、H、氰基烷基、烷基、環烷基、鹵烷基、環烷氧基、環烷胺基、雜環基、烷氧羰基及雜環基烷基；

R^{13} 係選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基烷基、環烷氧基烷基、胺基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷基，

其中芳基及雜芳基中之每一者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷氧基、烷氧基、鹵素、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，且

其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及磺醯基；

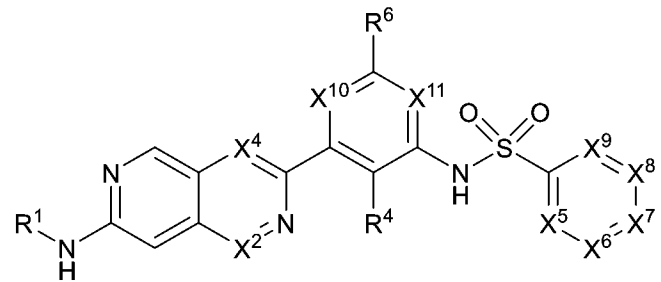
L^2 係選自由直接鍵及 C_1 - C_6 烷基組成之群，其中 C_1 - C_6 烷基視情況經 $(E^{21})_p$ 取代；

E²係選自由以下組成之群：羥基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、鹵素、磺醯基、H、烷基、胺、醯胺、醯基、鹵烷氧基、鹵烷基及雜環基，

其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基及氰基烷基；

E²¹在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、氰基烷基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；且各p獨立地為0、1或2。

【請求項7】 一種由式I-F表示之化合物：



式I-F

或者其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、立體異構體或者互變異構體，其中：

X²係選自由CH、C-O-L²-E²、C-L²-E²及C-N(R²)-L²-E²組成之群；

X⁴係選自由CR³及N組成之群；

X⁵係選自由CR⁸及N組成之群；

X⁶係選自由CR⁹及N組成之群；

X⁷係選自由CR¹⁰及N組成之群；

X⁸係選自由CR¹¹及N組成之群；

X⁹係選自由CR⁸及N組成之群，

其限制條件為X⁵、X⁶、X⁷、X⁸及X⁹中不超過三者為N；

X^{10} 係選自由 CR^5 及N組成之群；

X^{11} 係選自由 CR^7 及N組成之群；

R^1 係選自由以下組成之群：H、烷基、 $(C=O)R^{13}$ 、環烷基、烷氧基烷基、環烷氧基烷基、胺基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷基，

其中芳基及雜芳基中之每一者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷氧基、烷氧基、鹵素、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，且

其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及磺醯基；

R^2 係選自由H及烷基組成之群；

R^3 係選自由H、烷基及鹵素組成之群；

R^4 及 R^5 各自獨立地選自由以下組成之群：鹵素、H、烷氧基、烷胺基、胺基、烷基、鹵烷基及CN；

R^6 及 R^7 各自獨立地選自由鹵素、H及烷基組成之群；

R^8 係選自由以下組成之群：烷氧基、烷胺基、環烷氧基、環烷胺基、鹵素、H、烷基、鹵烷氧基、鹵烷基、醯胺、烷氧羰基、羥烷基、羥基及CN；

R^9 、 R^{10} 及 R^{11} 各自獨立地選自由以下組成之群：羥烷基、羥環烷基、烷氧基烷基、烷氧基環烷基、胺基、胺基烷基、胺基環烷基、胺基羰基、醯胺基、鹵素、氰基、烷氧基、烷胺基、H、氰基烷基、烷基、環烷基、鹵烷基、環烷氧基、環烷胺基、雜環基、烷氧羰基及雜環基烷基；

R^{13} 係選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基烷基、環烷氧基烷基、胺基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷基，

其中芳基及雜芳基中之每一者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷氧基、烷氧基、鹵素、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，且

其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及磺醯基；

L^2 係選自由直接鍵及 C_1 - C_6 烷基組成之群，其中 C_1 - C_6 烷基視情況經 $(E^{21})_p$ 取代；

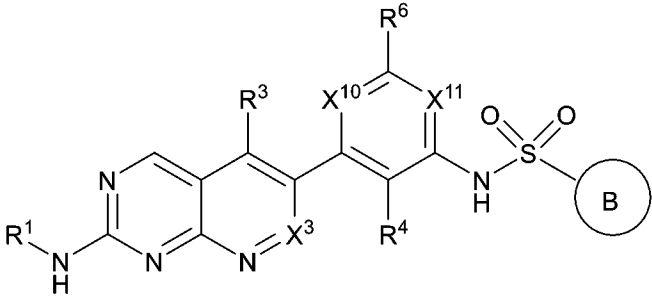
E^2 係選自由以下組成之群：羥基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、鹵素、磺醯基、H、烷基、胺、醯胺、醯基、鹵烷氧基、鹵烷基及雜環基，

其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基及氰基烷基；

E^{21} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、氰基烷基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；且

各 p 獨立地為0、1或2。

【請求項8】一種由式I-G表示之化合物：



式I-G

或者其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、立體異構體或者互變異構體，其中：

X^3 係選自由CH、C-O- L^2 - E^2 、C- L^2 - E^2 及C-N(R^2)- L^2 - E^2 組成之群；

X^{10} 係選自由 CR^5 及N組成之群；

X^{11} 係選自由 CR^7 及N組成之群；

R^1 係選自由以下組成之群：H、烷基、(C=O) R^{13} 、環烷基、烷氧基烷基、環烷氧基烷基、胺基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷基，

其中芳基及雜芳基中之每一者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷氧基、烷氧基、鹵素、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，且

其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及磺醯基；

R^2 係選自由H及烷基組成之群；

R^3 係選自由H、烷基及鹵素組成之群；

R^4 及 R^5 各自獨立地選自由以下組成之群：鹵素、H、烷氧基、烷胺基、胺基、烷基、鹵烷基及CN；

R^6 及 R^7 各自獨立地選自由鹵素、H及烷基組成之群；

R^{12} 個別且獨立地選自由以下組成之群：羥烷基、羥環烷基、烷氧基烷基、烷氧基環烷基、胺基、胺基烷基、胺基環烷基、胺基羰基、醯胺基、鹵素、氰基、鹵烷基、烷氧基、烷胺基、H、氰基烷基、烷基、環烷基、環烷氧基、環烷胺基、雜環基及雜環基烷基；

R^{13} 係選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基烷基、環烷氧基烷基、胺基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷基，

其中芳基及雜芳基中之每一者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下

組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷氧基、烷氧基、鹵素、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，且

其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及磺醯基；

B係選自由五員雜芳基、六員雜芳基及吡啶酮組成之群，其中該五員或六員雜芳基環或該吡啶酮視情況在各可取代位置經 R^{12} 取代；

L^2 係選自由直接鍵及 C_1-C_6 烷基組成之群，其中 C_1-C_6 烷基視情況經 $(E^{21})_p$ 取代；

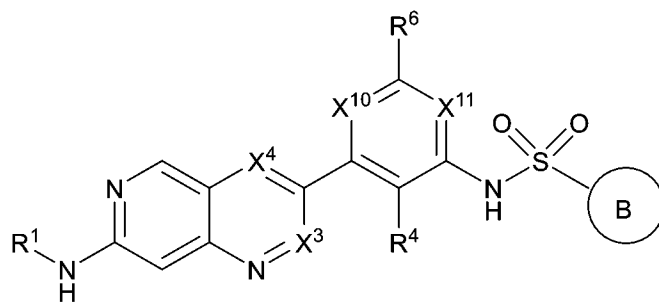
E^2 係選自由以下組成之群：羥基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、鹵素、磺醯基、H、烷基、胺、醯胺、醯基、鹵烷氧基、鹵烷基及雜環基，

其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基及氰基烷基；

E^{21} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、氰基烷基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；

且各p獨立地為0、1或2。

【請求項9】一種由式I-H表示之化合物：



式I-H

或者其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、立體異構體或者互變異構體，

其中：

X^3 係選自由CH、C-O-L²-E²、C-L²-E²及C-N(R²)-L²-E²組成之群；

X^4 係選自由CR³及N組成之群；

X^{10} 係選自由CR⁵及N組成之群；

X^{11} 係選自由CR⁷及N組成之群；

R¹係選自由以下組成之群：H、烷基、(C=O)R¹³、環烷基、烷氧基烷基、環烷氧基烷基、胺基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷基，

其中芳基及雜芳基中之每一者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷氧基、烷氧基、鹵素、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，且

其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及磺醯基；

R²係選自由H及烷基組成之群；

R³係選自由H、烷基及鹵素組成之群；

R⁴及R⁵各自獨立地選自由以下組成之群：鹵素、H、烷氧基、烷胺基、胺基、烷基、鹵烷基及CN；

R⁶及R⁷各自獨立地選自由鹵素、H及烷基組成之群；

R¹²個別且獨立地選自由以下組成之群：羥烷基、羥環烷基、烷氧基烷基、烷氧基環烷基、胺基、胺基烷基、胺基環烷基、胺基羰基、醯胺基、鹵素、氰基、鹵烷基、烷氧基、烷胺基、H、氰基烷基、烷基、環烷基、環烷氧基、環烷胺基、雜環基及雜環基烷基；

R¹³係選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基烷基、環烷氧基烷

基、胺基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷基，

其中芳基及雜芳基中之每一者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷氧基、烷氧基、鹵素、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，且

其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及磺醯基；

B係選自由五員雜芳基、六員雜芳基及吡啶酮組成之群，其中該五員或六員雜芳基環或該吡啶酮視情況在各可取代位置經 R^{12} 取代；

L^2 係選自由直接鍵及 C_1-C_6 烷基組成之群，其中 C_1-C_6 烷基視情況經 $(E^{21})_p$ 取代；

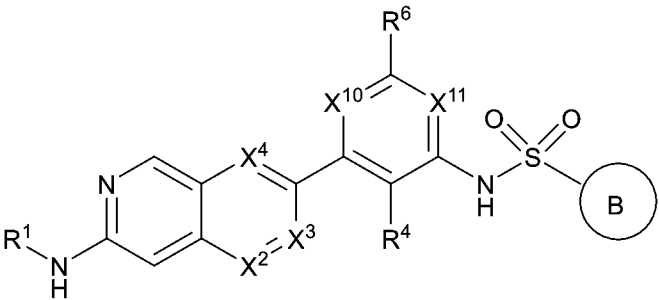
E^2 係選自由以下組成之群：羥基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、鹵素、磺醯基、H、烷基、胺、醯胺、醯基、鹵烷氧基、鹵烷基及雜環基，

其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基及氰基烷基；

E^{21} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、氰基烷基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；且

各p獨立地為0、1或2。

【請求項10】一種由式I-J表示之化合物：



式I-J

或者其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、立體異構體或者互變異構體，其中：

X^2 及 X^3 各自獨立地選自由以下組成之群： N 、 CH 、 $C-O-L^2-E^2$ 、 $C-L^2-E^2$ 及 $C-N(R^2)-L^2-E^2$ ，

其限制條件為 X^2 係選自由 CH 及 N 組成之群，且 X^3 係選自由以下組成之群： CH 、 $C-O-L^2-E^2$ 、 $C-L^2-E^2$ 及 $C-N(R^2)-L^2-E^2$ ；

其限制條件為 X^2 係選自由 $C-O-L^2-E^2$ 、 $C-L^2-E^2$ 及 $C-N(R^2)-L^2-E^2$ 組成之群，且 X^3 係選自由 CH 及 N 組成之群；

X^4 係選自由 CR^3 及 N 組成之群；

X^{10} 係選自由 CR^5 及 N 組成之群；

X^{11} 係選自由 CR^7 及 N 組成之群；

R^1 係選自由以下組成之群： H 、烷基、 $(C=O)R^{13}$ 、環烷基、烷氧基烷基、環烷氧基烷基、胺基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷基，

其中芳基及雜芳基中之每一者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷氧基、烷氧基、鹵素、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，且

其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及磺醯基；

R^2 係選自由 H 及烷基組成之群；

R^3 係選自由 H 、烷基及鹵素組成之群；

R^4 及 R^5 各自獨立地選自由以下組成之群：鹵素、 H 、烷氧基、烷胺基、胺

基、烷基、鹵烷基及CN；

R^6 及 R^7 各自獨立地選自由鹵素、H及烷基組成之群；

R^{12} 個別且獨立地選自由以下組成之群：羥烷基、羥環烷基、烷氧基烷基、烷氧基環烷基、胺基、胺基烷基、胺基環烷基、胺基羰基、醯胺基、鹵素、氰基、鹵烷基、烷氧基、烷胺基、H、氰基烷基、烷基、環烷基、環烷氧基、環烷胺基、雜環基及雜環基烷基；

R^{13} 係選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基烷基、環烷氧基烷基、胺基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷基，

其中芳基及雜芳基中之每一者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷氧基、烷氧基、鹵素、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，且

其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及磺醯基；

B係選自由五員雜芳基、六員雜芳基及吡啶酮組成之群，其中該五員或六員雜芳基環或該吡啶酮視情況在各可取代位置經 R^{12} 取代；

L^2 係選自由直接鍵及 C_1 - C_6 烷基組成之群，其中 C_1 - C_6 烷基視情況經 $(E^{21})_p$ 取代；

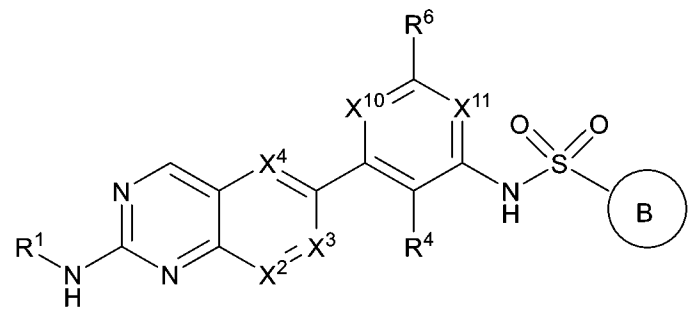
E^2 係選自由以下組成之群：羥基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、鹵素、磺醯基、H、烷基、胺、醯胺、醯基、鹵烷氧基、鹵烷基及雜環基，

其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基及氰基烷基；

E^{21} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧

基、氰基、氰基烷基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；且各p獨立地為0、1或2。

【請求項11】 一種由式I-K表示之化合物：



式I-K

或者其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、立體異構體或者互變異構體，其中：

X²及X³各自獨立地選自由以下組成之群：N、CH、C-O-L²-E²、C-L²-E²及C-N(R²)-L²-E²，

其限制條件為X²係選自由CH及N組成之群，且X³係選自由以下組成之群：CH、C-O-L²-E²、C-L²-E²及C-N(R²)-L²-E²；

其限制條件為X²係選自由C-O-L²-E²、C-L²-E²及C-N(R²)-L²-E²組成之群，且X³係選自由CH及N組成之群；

X⁴係選自由CR³及N組成之群；

X¹⁰係選自由CR⁵及N組成之群；

X¹¹係選自由CR⁷及N組成之群；

R¹係選自由以下組成之群：H、烷基、(C=O)R¹³、環烷基、烷氧基烷基、環烷氧基烷基、胺基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷基，

其中芳基及雜芳基中之每一者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷氧基、烷氧基、鹵素、胺、醯

胺、醯基、烷氧基烷基、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，且

其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及磺醯基；

R^2 係選自由H及烷基組成之群；

R^3 係選自由H、烷基及鹵素組成之群；

R^4 及 R^5 各自獨立地選自由以下組成之群：鹵素、H、烷氧基、烷胺基、胺基、烷基、鹵烷基及CN；

R^6 及 R^7 各自獨立地選自由鹵素、H及烷基組成之群；

R^{12} 個別且獨立地選自由以下組成之群：羥烷基、羥環烷基、烷氧基烷基、烷氧基環烷基、胺基、胺基烷基、胺基環烷基、胺基羰基、醯胺基、鹵素、氰基、鹵烷基、烷氧基、烷胺基、H、氰基烷基、烷基、環烷基、環烷氧基、環烷胺基、雜環基及雜環基烷基；

R^{13} 係選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基烷基、環烷氧基烷基、胺基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷基，

其中芳基及雜芳基中之每一者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷氧基、烷氧基、鹵素、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，且

其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及磺醯基；

B係選自由五員雜芳基、六員雜芳基及吡啶酮組成之群，其中該五員或六員雜芳基環或該吡啶酮視情況在各可取代位置經 R^{12} 取代；

L^2 係選自由直接鍵及 C_1 - C_6 烷基組成之群，其中 C_1 - C_6 烷基視情況經 $(E^{21})_p$ 取

代；

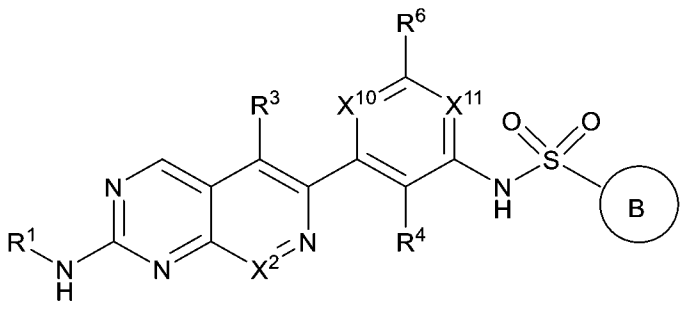
E²係選自由以下組成之群：羥基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、鹵素、磺醯基、H、烷基、胺、醯胺、醯基、鹵烷氧基、鹵烷基及雜環基，

其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基
取代：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基及氰基烷基；

E²¹在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、氰基烷基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；且

各p獨立地為0、1或2。

【請求項12】 一種由式I-L表示之化合物：



式I-L

或者其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、立體異構體或者互變異構體，
其中：

X²係選自由CH、C-O-L²-E²、C-L²-E²及C-N(R²)-L²-E²組成之群；

X¹⁰係選自由CR⁵及N組成之群；

X¹¹係選自由CR⁷及N組成之群；

R¹係選自由以下組成之群：H、烷基、(C=O)R¹³、環烷基、烷氧基烷基、環烷氧基烷基、胺基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷基，

其中芳基及雜芳基中之每一者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下

組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷氧基、烷氧基、鹵素、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，且

其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及磺醯基；

R²係選自由H及烷基組成之群；

R³係選自由H、烷基及鹵素組成之群；

R⁴及R⁵各自獨立地選自由以下組成之群：鹵素、H、烷氧基、烷胺基、胺基、烷基、鹵烷基及CN；

R⁶及R⁷各自獨立地選自由鹵素、H及烷基組成之群；

R¹²個別且獨立地選自由以下組成之群：羥烷基、羥環烷基、烷氧基烷基、烷氧基環烷基、胺基、胺基烷基、胺基環烷基、胺基羰基、醯胺基、鹵素、氰基、鹵烷基、烷氧基、烷胺基、H、氰基烷基、烷基、環烷基、環烷氧基、環烷胺基、雜環基及雜環基烷基；

R¹³係選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基烷基、環烷氧基烷基、胺基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷基，

其中芳基及雜芳基中之每一者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷氧基、烷氧基、鹵素、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，且

其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及磺醯基；

B係選自由五員雜芳基、六員雜芳基及吡啶酮組成之群，其中該五員或六員雜芳基環或該吡啶酮視情況在各可取代位置經R¹²取代；

L²係選自由直接鍵及C₁-C₆烷基組成之群，其中C₁-C₆烷基視情況經(E²¹)_p取代；

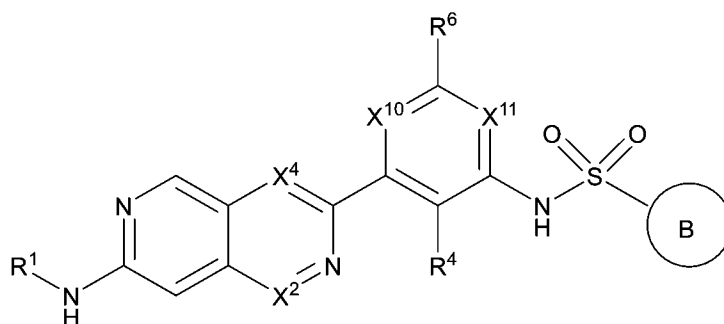
E²係選自由以下組成之群：羥基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、鹵素、磺醯基、H、烷基、胺、醯胺、醯基、鹵烷氧基、鹵烷基及雜環基，

其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基及氰基烷基；

E²¹在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、氰基烷基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；且

各p獨立地為0、1或2。

【請求項13】 一種由式I-M表示之化合物：



式I-M

或者其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、立體異構體或者互變異構體，其中：

X²係選自由CH、C-O-L²-E²、C-L²-E²及C-N(R²)-L²-E²組成之群；

X⁴係選自由CR³及N組成之群；

X¹⁰係選自由CR⁵及N組成之群；

X¹¹係選自由CR⁷及N組成之群；

R¹係選自由以下組成之群：H、烷基、(C=O)R¹³、環烷基、烷氧基烷基、

環烷基、烷氧基、胺基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷基，

其中芳基及雜芳基中之每一者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷氧基、烷氧基、鹵素、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，且

其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及磺醯基；

R²係選自由H及烷基組成之群；

R³係選自由H、烷基及鹵素組成之群；

R⁴及R⁵各自獨立地選自由以下組成之群：鹵素、H、烷氧基、烷胺基、胺基、烷基、鹵烷基及CN；

R⁶及R⁷各自獨立地選自由鹵素、H及烷基組成之群；

R¹²個別且獨立地選自由以下組成之群：羥烷基、羥環烷基、烷氧基烷基、烷氧基環烷基、胺基、胺基烷基、胺基環烷基、胺基羰基、醯胺基、鹵素、氰基、鹵烷基、烷氧基、烷胺基、H、氰基烷基、烷基、環烷基、環烷氧基、環烷胺基、雜環基及雜環基烷基；

R¹³係選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基烷基、環烷氧基烷基、胺基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷基，

其中芳基及雜芳基中之每一者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷氧基、烷氧基、鹵素、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，且

其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵

烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及磺醯基；

B係選自由五員雜芳基、六員雜芳基及吡啶酮組成之群，其中該五員或六員雜芳基環或該吡啶酮視情況在各可取代位置經 R^{12} 取代；

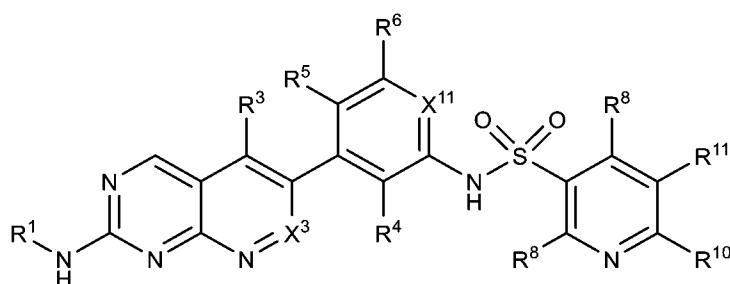
L^2 係選自由直接鍵及 C_1-C_6 烷基組成之群，其中 C_1-C_6 烷基視情況經 $(E^{21})_p$ 取代；

E^2 係選自由以下組成之群：羥基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、鹵素、磺醯基、H、烷基、胺、醯胺、醯基、鹵烷氧基、鹵烷基及雜環基，

其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基及氰基烷基；

E^{21} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、氰基烷基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；且各p獨立地為0、1或2。

【請求項14】 一種由式I-N表示之化合物：



式I-N

或者其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、立體異構體或者互變異構體，其中：

X^3 係選自由CH、C-O- L^2 - E^2 、C- L^2 - E^2 及C-N(R^2)- L^2 - E^2 組成之群；

X^{11} 係選自由CR⁷及N組成之群；

R^1 係選自由以下組成之群：H、烷基、(C=O) R^{13} 、環烷基、烷氧基烷基、

環烷氧基烷基、胺基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷基，

其中芳基及雜芳基中之每一者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷氧基、烷氧基、鹵素、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，且

其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及磺醯基；

R^2 係選自由H及烷基組成之群；

R^3 係選自由H、烷基及鹵素組成之群；

R^4 及 R^5 各自獨立地選自由以下組成之群：鹵素、H、烷氧基、烷胺基、胺基、烷基、鹵烷基及CN；

R^6 係選自由鹵素、H及烷基組成之群；

R^7 係選自由H及F組成之群； R^8 係選自由以下組成之群：烷氧基、烷胺基、環烷氧基、環烷胺基、鹵素、H、烷基、鹵烷氧基、鹵烷基、醯胺、烷氧羰基、羥烷基、羥環烷基、羥基及CN；

R^{10} 及 R^{11} 各自獨立地選自由以下組成之群：羥烷基、羥環烷基、烷氧基烷基、烷氧基環烷基、胺基、胺基烷基、胺基環烷基、胺基羰基、醯胺基、鹵素、氰基、烷氧基、烷胺基、H、氰基烷基、烷基、環烷基、鹵烷基、環烷氧基、環烷胺基、雜環基、烷氧羰基及雜環基烷基； R^{13} 係選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基烷基、環烷氧基烷基、胺基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷基，

其中芳基及雜芳基中之每一者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷氧基、烷氧基、鹵素、胺、醯

胺、醯基、烷氧基烷基、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，且

其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基
取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵
烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及磺醯基；

L²係選自由直接鍵及C₁-C₆烷基組成之群，其中C₁-C₆烷基視情況經(E²¹)_p取
代；

E²係選自由以下組成之群：羥基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、鹵素、磺
醯基、H、烷基、胺、醯胺、醯基、鹵烷氧基、鹵烷基及雜環基，

其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基
取代：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥
烷基、側氧基、氰基及氰基烷基；

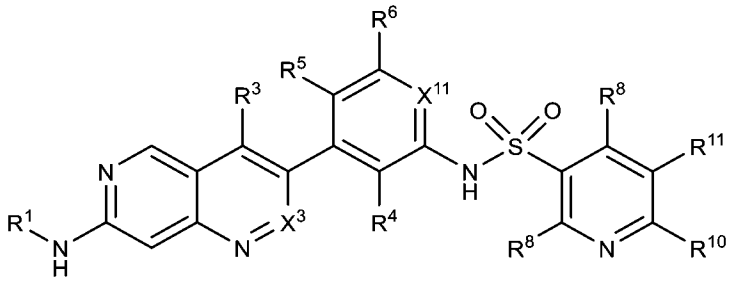
E²¹在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧
基、氰基、氰基烷基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；且

各p獨立地為0、1或2。

【請求項15】 如請求項14之化合物，其中X¹¹為CR⁷。

【請求項16】 如請求項14之化合物，其中X¹¹為N。

【請求項17】 一種由式I-O表示之化合物：



式I-O

或者其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、立體異構體或者互變異構體，
其中：

X^3 係選自由CH、C-O-L²-E²、C-L²-E²及C-N(R²)-L²-E²組成之群；

X^{11} 係選自由CR⁷及N組成之群；

R^1 係選自由以下組成之群：H、烷基、(C=O)R¹³、環烷基、烷氧基烷基、環烷氧基烷基、胺基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷基，

其中芳基及雜芳基中之每一者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷氧基、烷氧基、鹵素、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，且

其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及磺醯基；

R^2 係選自由H及烷基組成之群； R^3 係選自由H、烷基及鹵素組成之群；

R^4 及 R^5 各自獨立地選自由以下組成之群：鹵素、H、烷氧基、烷胺基、胺基、烷基、鹵烷基及CN；

R^6 係選自由鹵素、H及烷基組成之群；

R^7 係選自由H及F組成之群；

R^8 係選自由以下組成之群：烷氧基、烷胺基、環烷氧基、環烷胺基、鹵素、H、烷基、鹵烷氧基、鹵烷基、醯胺、烷氧羰基、羥烷基、羥環烷基、羥基及CN；

R^{10} 及 R^{11} 各自獨立地選自由以下組成之群：羥烷基、羥環烷基、烷氧基烷基、烷氧基環烷基、胺基、胺基烷基、胺基環烷基、胺基羰基、醯胺基、鹵素、氰基、烷氧基、烷胺基、H、氰基烷基、烷基、環烷基、鹵烷基、環烷氧基、環烷胺基、雜環基、烷氧羰基及雜環基烷基； R^{13} 係選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基烷基、環烷氧基烷基、胺基烷基、雜環基、雜環基

烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷基，

其中芳基及雜芳基中之每一者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷氧基、烷氧基、鹵素、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，且

其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及磺醯基；

L^2 係選自由直接鍵及 C_1-C_6 烷基組成之群，其中 C_1-C_6 烷基視情況經 $(E^{21})_p$ 取代；

E^2 係選自由以下組成之群：羥基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、鹵素、磺醯基、H、烷基、胺、醯胺、醯基、鹵烷氧基、鹵烷基及雜環基，

其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基及氰基烷基；

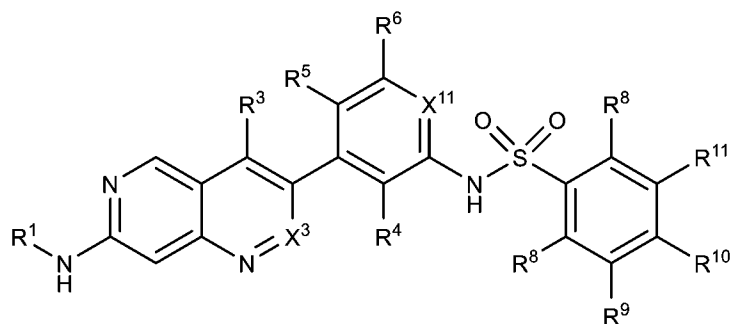
E^{21} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、氰基烷基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；且

各 p 獨立地為0、1或2。

【請求項18】 如請求項17之化合物，其中 X^{11} 為 CR^7 。

【請求項19】 如請求項17之化合物，其中 X^{11} 為N。

【請求項20】 一種由式I-P表示之化合物：



式I-P

或者其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、立體異構體或者互變異構體，

其中：

X^3 係選自由CH、C-O-L²-E²、C-L²-E²及C-N(R²)-L²-E²組成之群；

X^{11} 係選自由CR⁷及N組成之群；

R¹係選自由以下組成之群：H、烷基、(C=O)R¹³、環烷基、烷氧基烷基、環烷氧基烷基、胺基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷基，

其中芳基及雜芳基中之每一者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷氧基、烷氧基、鹵素、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，且

其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及磺醯基；

R²係選自由H及烷基組成之群；

R³係選自由H、烷基及鹵素組成之群；

R⁴及R⁵各自獨立地選自由以下組成之群：鹵素、H、烷氧基、烷胺基、胺基、烷基、鹵烷基及CN；

R⁶係選自由鹵素、H及烷基組成之群；

R^7 係選自由H及F組成之群；

R^8 係選自由以下組成之群：烷氧基、烷胺基、環烷氧基、環烷胺基、鹵素、H、烷基、鹵烷氧基、鹵烷基、醯胺、烷氧羰基、羥烷基、羥環烷基、羥基及CN；

R^9 、 R^{10} 、及 R^{11} 各自獨立地選自由以下組成之群：羥烷基、羥環烷基、烷氧基烷基、烷氧基環烷基、胺基、胺基烷基、胺基環烷基、胺基羰基、醯胺基、鹵素、氰基、烷氧基、烷胺基、H、氰基烷基、烷基、環烷基、鹵烷基、環烷氧基、環烷胺基、雜環基、烷氧羰基及雜環基烷基；

R^{13} 係選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基烷基、環烷氧基烷基、胺基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷基，

其中芳基及雜芳基中之每一者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷氧基、烷氧基、鹵素、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，且

其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及磺醯基；

L^2 係選自由直接鍵及 C_1 - C_6 烷基組成之群，其中 C_1 - C_6 烷基視情況經 $(E^{21})_p$ 取代；

E^2 係選自由以下組成之群：羥基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、鹵素、磺醯基、H、烷基、胺、醯胺、醯基、鹵烷氧基、鹵烷基及雜環基，

其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基及氰基烷基；

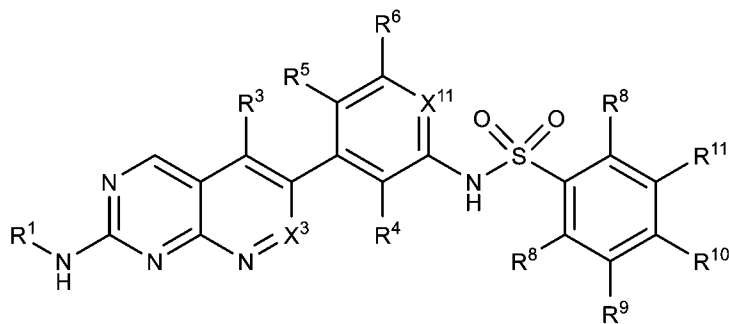
E^{21} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧

基、氰基、氰基烷基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；且各p獨立地為0、1或2。

【請求項21】 如請求項20之化合物，其中 X^{11} 為 CR^7 。

【請求項22】 如請求項20之化合物，其中 X^{11} 為N。

【請求項23】 一種由式I-Q表示之化合物：



式I-Q

或者其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、立體異構體或者互變異構體，其中：

X^3 係選自由CH、C-O- L^2 - E^2 、C- L^2 - E^2 及C-N(R^2)- L^2 - E^2 組成之群；

X^{11} 係選自由 CR^7 及N組成之群；

R^1 係選自由以下組成之群：H、烷基、(C=O) R^{13} 、環烷基、烷氧基烷基、環烷氧基烷基、胺基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷基，

其中芳基及雜芳基中之每一者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷氧基、烷氧基、鹵素、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，且

其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及磺醯基；

R^2 係選自由H及烷基組成之群；

R^3 係選自由H、烷基及鹵素組成之群；

R^4 及 R^5 各自獨立地選自由以下組成之群：鹵素、H、烷氧基、烷胺基、胺基、烷基、鹵烷基及CN；

R^6 係選自由鹵素、H及烷基組成之群；

R^7 係選自由H及F組成之群；

R^8 係選自由以下組成之群：烷氧基、烷胺基、環烷氧基、環烷胺基、鹵素、H、烷基、鹵烷氧基、鹵烷基、醯胺、烷氧羰基、羥烷基、羥環烷基、羥基及CN；

R^9 、 R^{10} 及 R^{11} 各自獨立地選自由以下組成之群：羥烷基、羥環烷基、烷氧基烷基、烷氧基環烷基、胺基、胺基烷基、胺基環烷基、胺基羰基、醯胺基、鹵素、氰基、烷氧基、烷胺基、H、氰基烷基、烷基、環烷基、鹵烷基、環烷氧基、環烷胺基、雜環基、烷氧羰基及雜環基烷基；

R^{13} 係選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基烷基、環烷氧基烷基、胺基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷基，

其中芳基及雜芳基中之每一者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷氧基、烷氧基、鹵素、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，且

其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及磺醯基；

L^2 係選自由直接鍵及 C_1 - C_6 烷基組成之群，其中 C_1 - C_6 烷基視情況經 $(E^{21})_p$ 取代；

E^2 係選自由以下組成之群：羥基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、鹵素、磺

醯基、H、烷基、胺、醯胺、醯基、鹵烷氧基、鹵烷基及雜環基，

其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基
取代：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥
烷基、側氧基、氰基及氰基烷基；

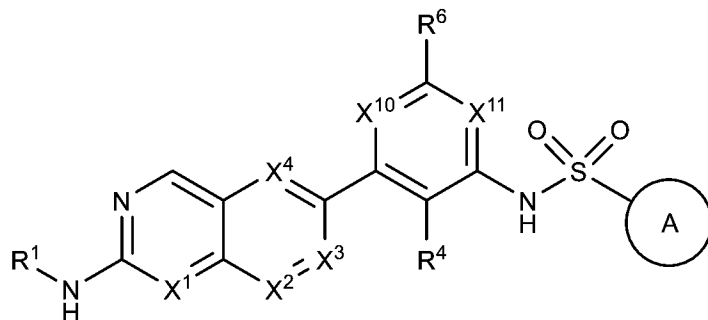
E^{21} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧
基、氰基、氰基烷基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；且

各 p 獨立地為0、1或2。

【請求項24】 如請求項23之化合物，其中 X^{11} 為 CR^7 。

【請求項25】 如請求項23之化合物，其中 X^{11} 為N。

【請求項26】 一種由式I表示之化合物：



式I

或者其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、立體異構體或者互變異構體，
其中：

X^1 係選自由CH及N組成之群；

X^2 及 X^3 各自獨立地選自由以下組成之群：N、CH、C-O- L^2 - E^2 、C- L^2 - E^2 及
C-N(R^2)- L^2 - E^2 ，

其限制條件為 X^2 係選自由CH及N組成之群，且 X^3 係選自由以下組成之群：
CH、C-O- L^2 - E^2 、C- L^2 - E^2 及C-N(R^2)- L^2 - E^2 ；

其限制條件為 X^2 係選自由C-O- L^2 - E^2 、C- L^2 - E^2 及C-N(R^2)- L^2 - E^2 組成之群，

且 X^3 係選自由CH及N組成之群；

X^4 係選自由 CR^3 及N組成之群；

X^{10} 係選自由 CR^5 及N組成之群；

X^{11} 係選自由 CR^7 及N組成之群；

R^1 係選自由以下組成之群：H、烷基、 $(C=O)R^{13}$ 、烷氧基烷基、環烷氧基烷基、胺基烷基、雜環基烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷基，

其中芳基及雜芳基中之每一者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷氧基、烷氧基、鹵素、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，且

其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及磺醯基；

R^2 係選自由H及烷基組成之群；

R^3 係選自由H、烷基及鹵素組成之群；

R^4 及 R^5 各自獨立地選自由以下組成之群：鹵素、H、烷氧基、烷胺基、胺基、烷基、鹵烷基及CN；

R^6 及 R^7 各自獨立地選自由鹵素、H及烷基組成之群；

R^{13} 係選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基烷基、環烷氧基烷基、胺基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷基，

其中芳基及雜芳基中之每一者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷氧基、烷氧基、鹵素、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，且

其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵

烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及磺醯基；

A係選自由以下組成之群：經取代之5員雜芳基、經取代之6員雜芳基、吡啶酮及經取代之芳基環；

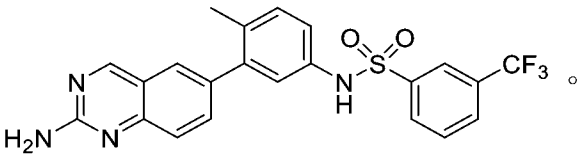
L²係選自由直接鍵及C₁-C₆烷基組成之群，其中C₁-C₆烷基視情況經(E²¹)_p取代；

E²係選自由以下組成之群：羥基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、鹵素、磺醯基、H、烷基、胺、醯胺、醯基、鹵烷氧基、鹵烷基及雜環基，

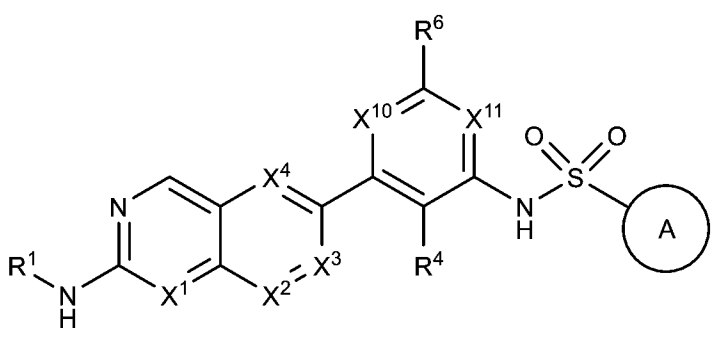
其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基及氰基烷基；

E²¹在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、氰基烷基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；且

各p獨立地為0、1或2；其限制條件為該化合物不為：



【請求項27】 一種由式I表示之化合物：



式I

或者其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、立體異構體或者互變異構體，其中：

X¹係選自由CH及N組成之群；

X^2 係選自由N、CH、C-O-L²-E²及C-L²-E²組成之群；

X^3 為C-N(R²)-L²-E²；

X^4 係選自由CR³及N組成之群；

X^{10} 係選自由CR⁵及N組成之群；

X^{11} 係選自由CR⁷及N組成之群；

R^1 係選自由以下組成之群：H、烷基、(C=O)R¹³、環烷基、烷氧基烷基、環烷氧基烷基、胺基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷基，其中芳基及雜芳基中之每一者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷氧基、烷氧基、鹵素、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，且

其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及磺醯基；

R^2 係選自由H及烷基組成之群；

R^3 係選自由H、烷基及鹵素組成之群；

R^4 及 R^5 各自獨立地選自由以下組成之群：鹵素、H、烷氧基、烷胺基、胺基、烷基、鹵烷基及CN；

R^6 及 R^7 各自獨立地選自由鹵素、H及烷基組成之群；

R^{13} 係選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基烷基、環烷氧基烷基、胺基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷基，

其中芳基及雜芳基中之每一者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷氧基、烷氧基、鹵素、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，且

其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基

取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及磺醯基；

A係選自由以下組成之群：經取代之5員雜芳基、經取代之6員雜芳基、吡啶酮及經取代之芳基環；

L²係選自由直接鍵及C₁-C₆烷基組成之群，其中C₁-C₆烷基視情況經(E²¹)_p取代；

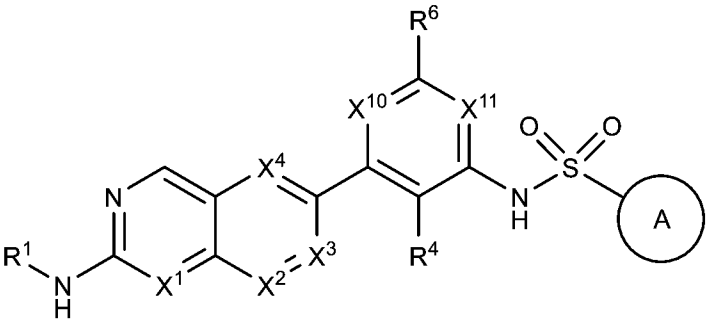
E²係選自由以下組成之群：羥基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、鹵素、磺醯基、H、烷基、胺、醯胺、醯基、鹵烷氧基、鹵烷基及雜環基，

其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基
取代：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基及氰基烷基；

E²¹在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、氰基烷基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；且

各p獨立地為0、1或2。

【請求項28】 一種由式I表示之化合物：



式I

或者其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、立體異構體或者互變異構體，
其中：

X¹為CH；

X^2 及 X^3 各自獨立地選自由以下組成之群： N 、 CH 、 $C-O-L^2-E^2$ 、 $C-L^2-E^2$ 及 $C-N(R^2)-L^2-E^2$ ；

其限制條件為 X^2 係選自由 CH 及 N 組成之群，且 X^3 係選自由以下組成之群： CH 、 $C-O-L^2-E^2$ 、 $C-L^2-E^2$ 及 $C-N(R^2)-L^2-E^2$ ；

其限制條件為 X^2 係選自由 $C-O-L^2-E^2$ 、 $C-L^2-E^2$ 及 $C-N(R^2)-L^2-E^2$ 組成之群，且 X^3 係選自由 CH 及 N 組成之群；

X^4 係選自由 CR^3 及 N 組成之群；

X^{10} 係選自由 CR^5 及 N 組成之群；

X^{11} 係選自由 CR^7 及 N 組成之群；

R^1 係選自由以下組成之群： H 、烷基、 $(C=O)R^{13}$ 、環烷基、烷氧基烷基、環烷氧基烷基、胺基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷基，

其中芳基及雜芳基中之每一者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷氧基、烷氧基、鹵素、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，且

其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及磺醯基；

R^2 係選自由 H 及烷基組成之群；

R^3 係選自由 H 、烷基及鹵素組成之群；

R^4 及 R^5 各自獨立地選自由以下組成之群：鹵素、 H 、烷氧基、烷胺基、胺基、烷基、鹵烷基及 CN ；

R^6 及 R^7 各自獨立地選自由鹵素、 H 及烷基組成之群；

R^{13} 係選自由以下組成之群： H 、烷基、環烷基、烷氧基烷基、環烷氧基烷

基、胺基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷基，

其中芳基及雜芳基中之每一者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷氧基、烷氧基、鹵素、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，且

其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及磺醯基；

A係選自由以下組成之群：經取代之5員雜芳基、經取代之6員雜芳基、吡啶酮及經取代之芳基環；

L²係選自由直接鍵及C₁-C₆烷基組成之群，其中C₁-C₆烷基視情況經(E²¹)_p取代；

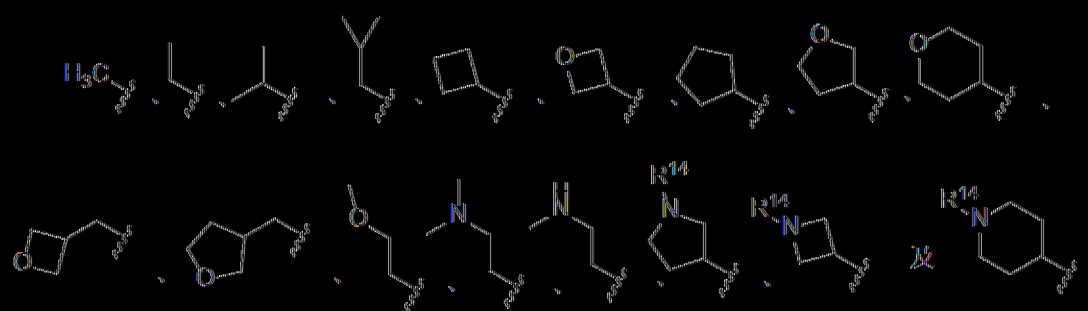
E²係選自由以下組成之群：羥基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、鹵素、磺醯基、H、烷基、胺、醯胺、醯基、鹵烷氧基、鹵烷基及雜環基，

其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基及氰基烷基；

E²¹在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、氰基烷基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；且

各p獨立地為0、1或2。

【請求項29】 如請求項1至28中任一項之化合物，其中R¹係選自由以下組成之群：



9

其中 R^{14} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、烷氧基烷基、鹵烷基、羧烷基及氨基烷基。

〔請求項30〕 如請求項1至28中任一項之化合物，其中 R^1 係選自由以下組成之群：

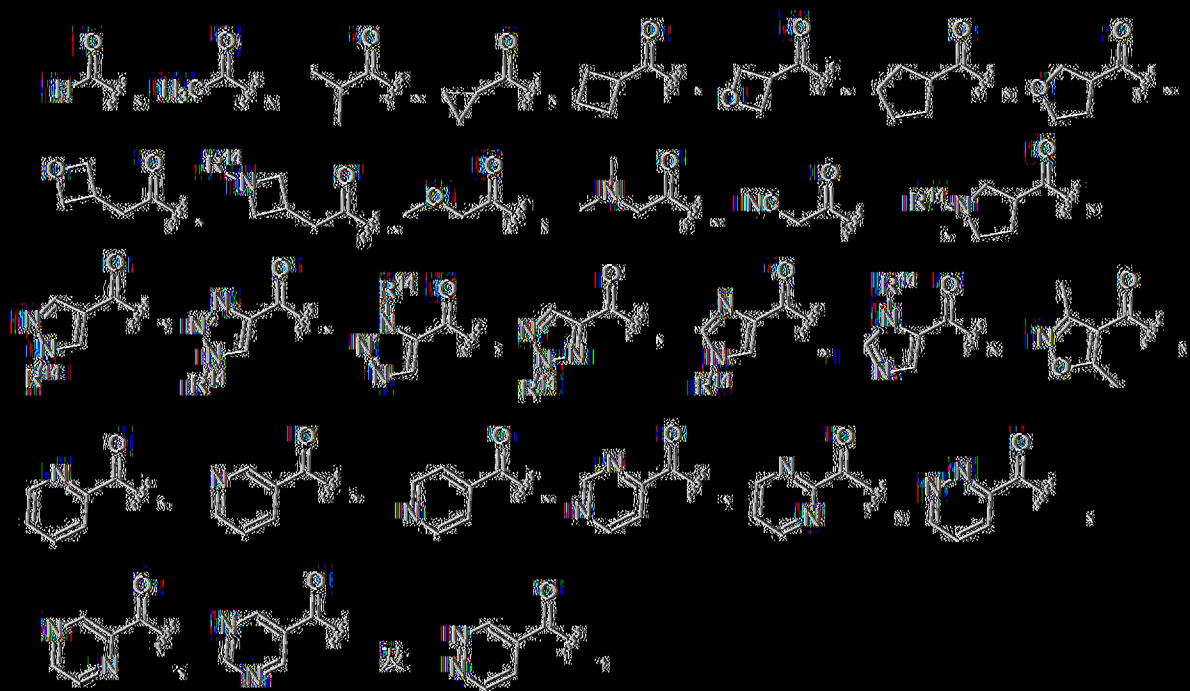


〔請求項31〕 如請求項1至28中任一項之化合物，其中 R^1 係選自由以下組成之群：H、 H_3C 、 CH_2CH_3 及 $CH(CH_3)_2$ 。

〔請求項32〕 如請求項1至28中任一項之化合物，其中 R^1 係選自由以下組成之群：



〔請求項33〕 如請求項1至28中任一項之化合物，其中 R^1 係選自由以下組成之群：



其中R¹在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、烷氧基烷基、鹵烷基、羧烷基及氨基烷基。

〔請求項34〕 如請求項1、26或27中任一項之化合物，其中X¹為N。

〔請求項35〕 如請求項1、26或27中任一項之化合物，其中X¹為CH。

〔請求項36〕 如請求項1至5、8至11或14至20中任一項之化合物，其中：
X²係選自由N及CH組成之群；且

X³為C=N(R²)L²H²。

〔請求項37〕 如請求項1至5、8至11、14至28或36中任一項之化合物，其中X³為C=N(R²)L²H²。

〔請求項38〕 如請求項37之化合物，其中X³為CN(H)CH₃。

〔請求項39〕 如請求項1至5、8至11或14至28中任一項之化合物，其中X²為N，且X³為CCH₃。

〔請求項40〕 如請求項1、4至7、10至13或26至28中任一項之化合物，其中X²為CH，且X³為N。

〔請求項41〕 如請求項1、4至7、10至13、26至35中任一項之化合物，其

R^5 、 R^6 及 R' 各自為H。

〔請求項54〕 如請求項1至51中任一項之化合物，其中：

R^4 及 R^6 各自為F；且

R^5 及 R' 各自為H。

〔請求項55〕 如請求項1至51中任一項之化合物，其中：

R^4 及 R^5 各自為F；且

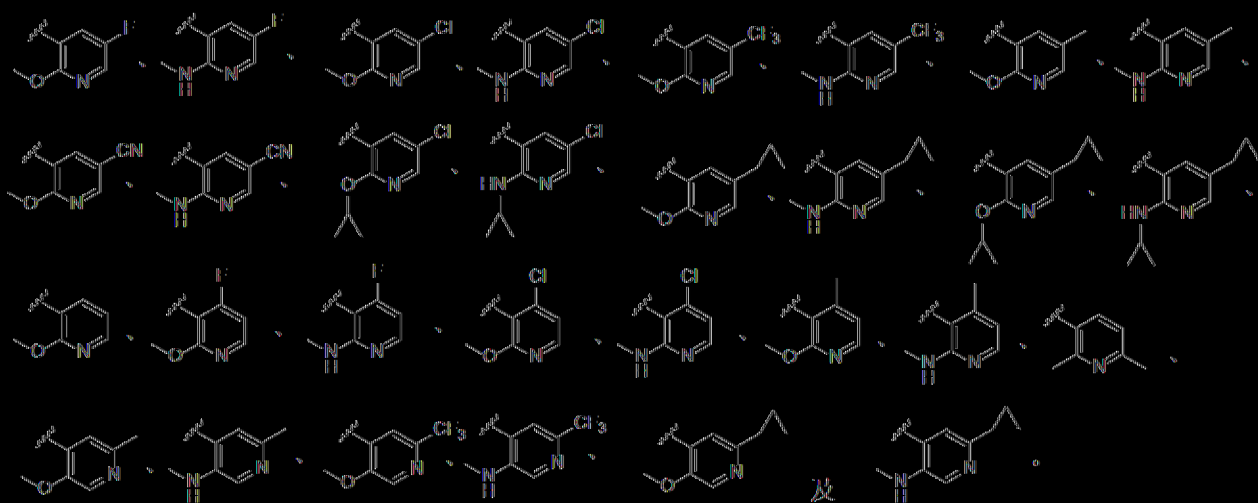
R^6 及 R' 各自為H。

〔請求項56〕 如請求項1至51中任一項之化合物，其中：

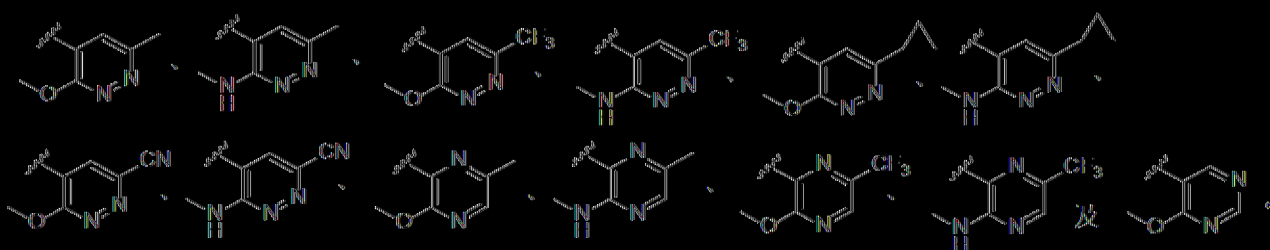
R^5 及 R^6 各自為F；且

R^4 及 R' 各自為H。

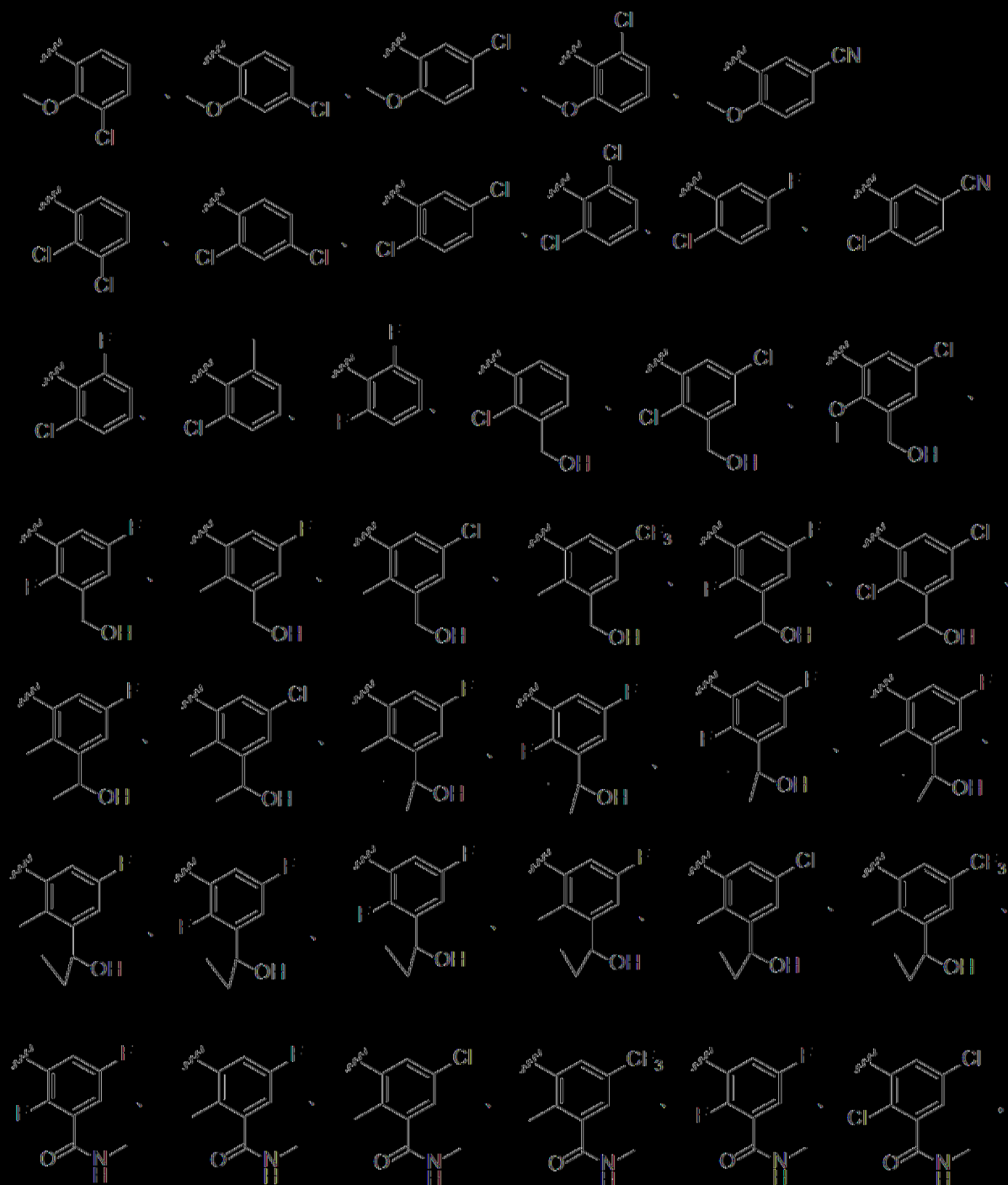
〔請求項57〕 如請求項1、8至13或26至56中任一項之化合物，其中A或B係選自由以下組成之群：



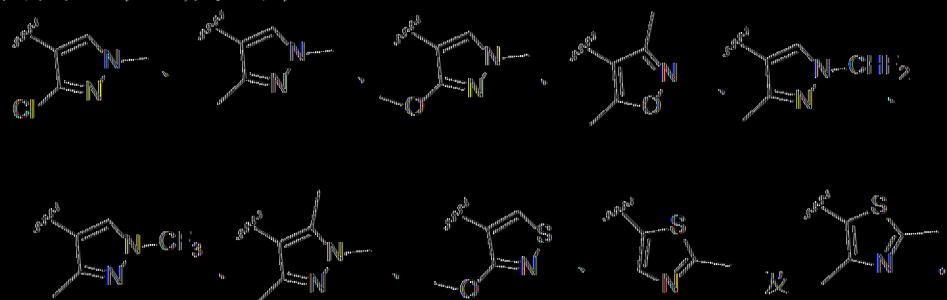
〔請求項58〕 如請求項1、8至13或26至56中任一項之化合物，其中A或B係選自由以下組成之群：



〔請求項59〕 如請求項1或26至56中任一項之化合物，其中A係選自由以下組成之群：



〔請求項60〕 如請求項1或26至56中任一項之化合物，其中A係選自由以下組成之群：



(請求項62) 如請求項1、8至13或26至56中任一項之化合物，其中A或B

R^2 係選自由H及烷基組成之群；

R^3 係選自由H、烷基及鹵素組成之群；

R^4 及 R^5 各自獨立地選自由以下組成之群：鹵素、H、烷氧基、烷胺基、胺基、烷基、鹵烷基及CN；

R^6 係選自由鹵素、H及烷基組成之群；

R^7 係選自由H及F組成之群；

R^{10} 及 R^{11} 各自獨立地選自由以下組成之群：羥烷基、羥環烷基、烷氧基烷基、烷氧基環烷基、胺基、胺基烷基、胺基環烷基、胺基羰基、醯胺基、鹵素、氰基、烷氧基、烷胺基、H、氰基烷基、烷基、環烷基、鹵烷基、環烷氧基、環烷胺基、雜環基、烷氧羰基及雜環基烷基；

R^{13} 係選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基烷基、環烷氧基烷基、胺基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷基，

其中芳基及雜芳基中之每一者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷氧基、烷氧基、鹵素、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，且

其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及磺醯基；

R^{15} 係選自由烷基、環烷基及雜環基組成之群；

L^2 係選自由直接鍵及 C_1-C_6 烷基組成之群，其中 C_1-C_6 烷基視情況經 $(E^{21})_p$ 取代；

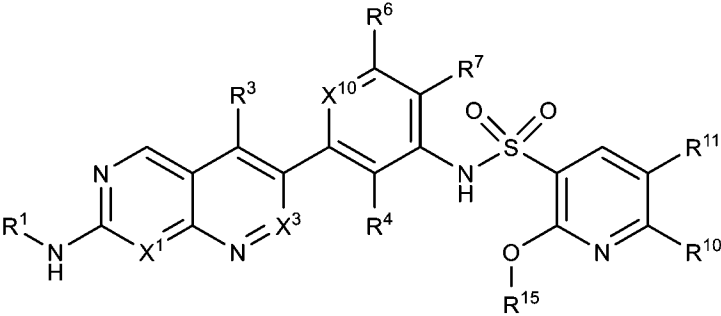
E^2 係選自由以下組成之群：羥基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、鹵素、磺醯基、H、烷基、胺、醯胺、醯基、鹵烷氧基、鹵烷基及雜環基，

其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基

取代：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基及氰基烷基；

E²¹在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、氰基烷基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素，且各p獨立地為0、1或2。

【請求項64】 一種由式I-S表示之化合物：



式I-S

或者其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、立體異構體或者互變異構體，其中：

X¹係選自由CH及N組成之群；

X³係選自由C-O-L²-E²、C-L²-E²及C-N(R²)-L²-E²組成之群；

X¹⁰係選自由CR⁵及N組成之群；

R¹係選自由以下組成之群：烷基、(C=O)R¹³、環烷基、烷氧基烷基、環烷氧基烷基、胺基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷基，

其中芳基及雜芳基中之每一者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷氧基、烷氧基、鹵素、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，且

其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及磺醯基；

R^2 係選自由H及烷基組成之群；

R^3 係選自由H、烷基及鹵素組成之群；

R^4 及 R^5 各自獨立地選自由以下組成之群：鹵素、H、烷氧基、烷胺基、胺基、烷基、鹵烷基及CN；

R^6 係選自由鹵素、H及烷基組成之群；

R^7 係選自由H及F組成之群；

R^{10} 及 R^{11} 各自獨立地選自由以下組成之群：羥烷基、羥環烷基、烷氧基烷基、烷氧基環烷基、胺基、胺基烷基、胺基環烷基、胺基羰基、醯胺基、鹵素、氰基、烷氧基、烷胺基、H、氰基烷基、烷基、環烷基、鹵烷基、環烷氧基、環烷胺基、雜環基、烷氧羰基及雜環基烷基；

R^{13} 係選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基烷基、環烷氧基烷基、胺基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷基，

其中芳基及雜芳基中之每一者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷氧基、烷氧基、鹵素、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，且

其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及磺醯基；

R^{15} 係選自由烷基、環烷基及雜環基組成之群；

L^2 係選自由直接鍵及 C_1-C_6 烷基組成之群，其中 C_1-C_6 烷基視情況經 $(E^{21})_p$ 取代；

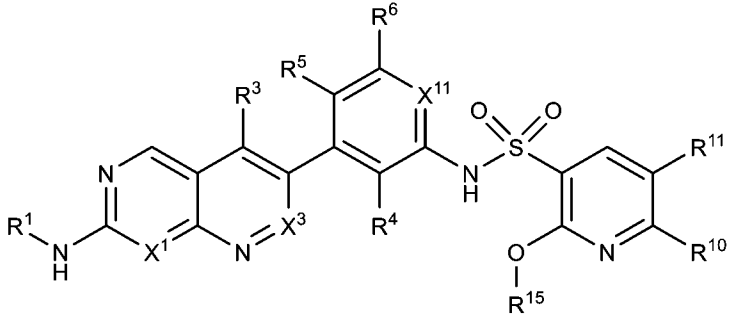
E^2 係選自由以下組成之群：羥基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、鹵素、磺醯基、H、烷基、胺、醯胺、醯基、鹵烷氧基、鹵烷基及雜環基，

其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基

取代：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基及氰基烷基；

E²¹在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、氰基烷基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素，且各p獨立地為0、1或2。

【請求項65】 一種由式I-T表示之化合物：



式I-T

或者其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、立體異構體或者互變異構體，其中：

- X¹係選自由CH及N組成之群；
- X³係選自由C-O-L²-E²、C-L²-E²及C-N(R²)-L²-E²組成之群；

R¹係選自由以下組成之群：烷基、(C=O)R¹³、環烷基、烷氧基烷基、環烷氧基烷基、胺基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷基，

其中芳基及雜芳基中之每一者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷氧基、烷氧基、鹵素、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，且

其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及磺醯基；

R²係選自由H及烷基組成之群；

R^3 係選自由H、烷基及鹵素組成之群；

R^4 及 R^5 各自獨立地選自由以下組成之群：鹵素、H、烷氧基、烷胺基、胺基、烷基、鹵烷基及CN；

R^6 係選自由鹵素、H及烷基組成之群；

R^7 係選自由H及F組成之群；

R^{10} 及 R^{11} 各自獨立地選自由以下組成之群：羥烷基、羥環烷基、烷氧基烷基、烷氧基環烷基、胺基、胺基烷基、胺基環烷基、胺基羰基、醯胺基、鹵素、氰基、烷氧基、烷胺基、H、氰基烷基、烷基、環烷基、鹵烷基、環烷氧基、環烷胺基、雜環基、烷氧羰基及雜環基烷基；

R^{13} 係選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基烷基、環烷氧基烷基、胺基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷基，

其中芳基及雜芳基中之每一者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷氧基、烷氧基、鹵素、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，且

其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及磺醯基；

R^{15} 係選自由烷基、環烷基及雜環基組成之群；

L^2 係選自由直接鍵及 C_1 - C_6 烷基組成之群，其中 C_1 - C_6 烷基視情況經 $(E^{21})_p$ 取代；

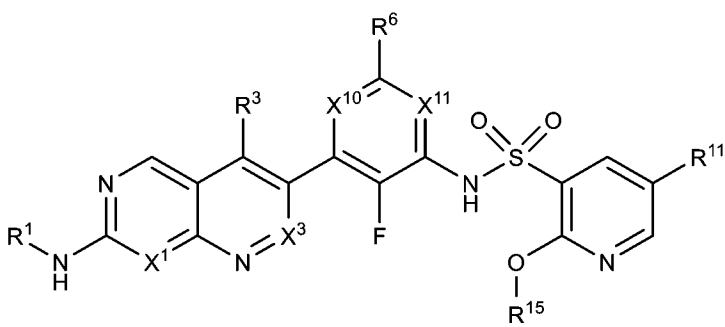
E^2 係選自由以下組成之群：羥基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、鹵素、磺醯基、H、烷基、胺、醯胺、醯基、鹵烷氧基、鹵烷基及雜環基，

其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥

烷基、側氧基、氰基及氰基烷基；

E²¹在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、氰基烷基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素，且各p獨立地為0、1或2。

【請求項66】 一種由式I-U表示之化合物：



式I-U

或者其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、立體異構體或者互變異構體，其中：

X¹係選自由CH及N組成之群；

X³係選自由C-O-L²-E²、C-L²-E²及C-N(R²)-L²-E²組成之群；

X¹⁰係選自由CR⁵及N組成之群；

X¹¹係選自由CR⁷及N組成之群；

R¹係選自由以下組成之群：烷基、(C=O)R¹³、環烷基、烷氧基烷基、環烷氧基烷基、胺基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷基，

其中芳基及雜芳基中之每一者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷氧基、烷氧基、鹵素、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，且

其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及磺醯基；

R^2 係選自由H及烷基組成之群；

R^3 係選自由H、烷基及鹵素組成之群；

R^5 係選自由以下組成之群：鹵素、H、烷氧基、烷胺基、胺基、烷基、鹵烷基及CN；

R^6 係選自由鹵素、H及烷基組成之群；

R^7 係選自由H及F組成之群；

R^{11} 係選自由以下組成之群：羥烷基、羥環烷基、烷氧基烷基、烷氧基環烷基、胺基、胺基烷基、胺基環烷基、胺基羰基、醯胺基、鹵素、氰基、烷氧基、烷胺基、H、氰基烷基、烷基、環烷基、鹵烷基、環烷氧基、環烷胺基、雜環基、烷氧羰基及雜環基烷基；

R^{13} 係選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基烷基、環烷氧基烷基、胺基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷基，

其中芳基及雜芳基中之每一者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷氧基、烷氧基、鹵素、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，且

其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及磺醯基；

R^{15} 係選自由烷基、環烷基及雜環基組成之群；

L^2 係選自由直接鍵及 C_1 - C_6 烷基組成之群，其中 C_1 - C_6 烷基視情況經 $(E^{21})_p$ 取代；

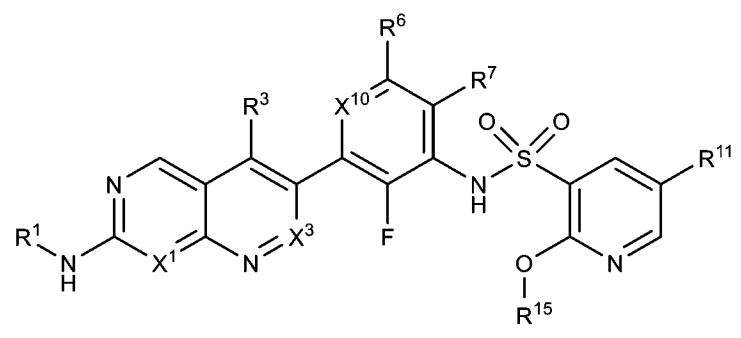
E^2 係選自由以下組成之群：羥基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、鹵素、磺醯基、H、烷基、胺、醯胺、醯基、鹵烷氧基、鹵烷基及雜環基，

其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基

取代：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基及氰基烷基；

E²¹在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、氰基烷基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素，且各p獨立地為0、1或2。

【請求項67】 一種由式I-V表示之化合物：



式I-V

或者其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、立體異構體或者互變異構體，其中：

- X¹係選自由CH及N組成之群；
- X³係選自由C-O-L²-E²、C-L²-E²及C-N(R²)-L²-E²組成之群；
- X¹⁰係選自由CR⁵及N組成之群；

R¹係選自由以下組成之群：烷基、(C=O)R¹³、環烷基、烷氧基烷基、環烷氧基烷基、胺基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷基，

其中芳基及雜芳基中之每一者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷氧基、烷氧基、鹵素、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，且

其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及磺醯基；

R^2 係選自由H及烷基組成之群；

R^3 係選自由H、烷基及鹵素組成之群；

R^5 係選自由以下組成之群：鹵素、H、烷氧基、烷胺基、胺基、烷基、鹵烷基及CN；

R^6 係選自由鹵素、H及烷基組成之群；

R^7 係選自由H及F組成之群；

R^{11} 係選自由以下組成之群：羥烷基、羥環烷基、烷氧基烷基、烷氧基環烷基、胺基、胺基烷基、胺基環烷基、胺基羰基、醯胺基、鹵素、氰基、烷氧基、烷胺基、H、氰基烷基、烷基、環烷基、鹵烷基、環烷氧基、環烷胺基、雜環基、烷氧羰基及雜環基烷基；

R^{13} 係選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基烷基、環烷氧基烷基、胺基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷基，

其中芳基及雜芳基中之每一者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷氧基、烷氧基、鹵素、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，且

其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及磺醯基；

R^{15} 係選自由烷基、環烷基及雜環基組成之群；

L^2 係選自由直接鍵及 C_1 - C_6 烷基組成之群，其中 C_1 - C_6 烷基視情況經 $(E^{21})_p$ 取代；

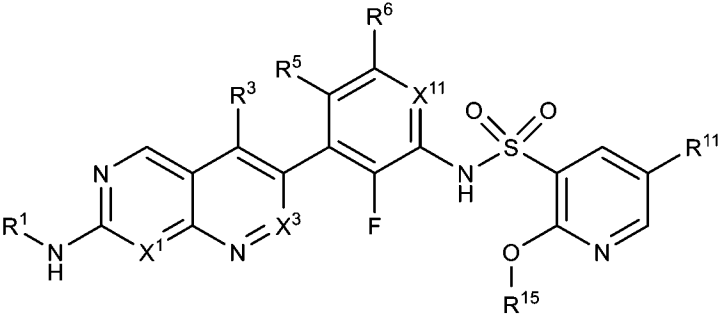
E^2 係選自由以下組成之群：羥基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、鹵素、磺醯基、H、烷基、胺、醯胺、醯基、鹵烷氧基、鹵烷基及雜環基，

其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基

取代：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基及氰基烷基；

E²¹在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、氰基烷基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素，且各p獨立地為0、1或2。

【請求項68】 一種由式I-W表示之化合物：



式1-W

或者其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、立體異構體或者互變異構體，其中：

X¹係選自由CH及N組成之群；

X³係選自由C-O-L²-E²、C-L²-E²及C-N(R²)-L²-E²組成之群；

X¹¹係選自由CR⁷及N組成之群；

R¹係選自由以下組成之群：烷基、(C=O)R¹³、環烷基、烷氧基烷基、環烷氧基烷基、胺基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷基，

其中芳基及雜芳基中之每一者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷氧基、烷氧基、鹵素、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，且

其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及磺醯基；

R^2 係選自由H及烷基組成之群；

R^3 係選自由H、烷基及鹵素組成之群；

R^5 係選自由以下組成之群：鹵素、H、烷氧基、烷胺基、胺基、烷基、鹵烷基及CN；

R^6 係選自由鹵素、H及烷基組成之群；

R^7 係選自由H及F組成之群；

R^{11} 係選自由以下組成之群：羥烷基、羥環烷基、烷氧基烷基、烷氧基環烷基、胺基、胺基烷基、胺基環烷基、胺基羰基、醯胺基、鹵素、氰基、烷氧基、烷胺基、H、氰基烷基、烷基、環烷基、鹵烷基、環烷氧基、環烷胺基、雜環基、烷氧羰基及雜環基烷基；

R^{13} 係選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基烷基、環烷氧基烷基、胺基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷基，

其中芳基及雜芳基中之每一者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷氧基、烷氧基、鹵素、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，且

其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及磺醯基；

R^{15} 係選自由烷基、環烷基及雜環基組成之群；

L^2 係選自由直接鍵及 C_1 - C_6 烷基組成之群，其中 C_1 - C_6 烷基視情況經 $(E^{21})_p$ 取代；

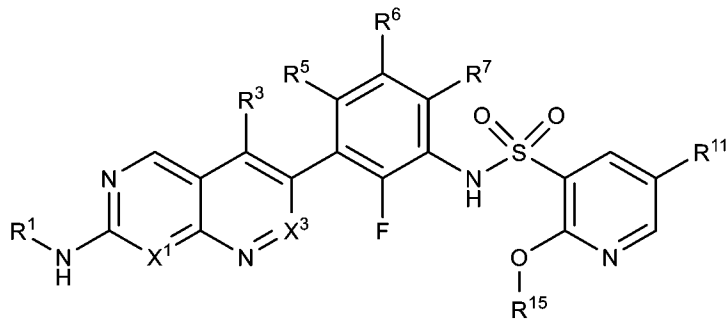
E^2 係選自由以下組成之群：羥基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、鹵素、磺醯基、H、烷基、胺、醯胺、醯基、鹵烷氧基、鹵烷基及雜環基，

其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基

取代：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基及氰基烷基；

E²¹在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、氰基烷基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素，且各p獨立地為0、1或2。

【請求項69】 一種由式I-X表示之化合物：



式I-X

或者其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、立體異構體或者互變異構體，其中：

X¹係選自由CH及N組成之群；

X³係選自由C-O-L²-E²、C-L²-E²及C-N(R²)-L²-E²組成之群；

R¹係選自由以下組成之群：烷基、(C=O)R¹³、環烷基、烷氧基烷基、環烷氧基烷基、胺基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷基，

其中芳基及雜芳基中之每一者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷氧基、烷氧基、鹵素、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，且

其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及磺醯基；

R²係選自由H及烷基組成之群；

R^3 係選自由H、烷基及鹵素組成之群；

R^5 係獨立地選自由以下組成之群：鹵素、H、烷氧基、烷胺基、胺基、烷基、鹵烷基及CN；

R^6 係選自由鹵素、H及烷基組成之群；

R^7 係選自由H及F組成之群；

R^{11} 係選自由以下組成之群：羥烷基、羥環烷基、烷氧基烷基、烷氧基環烷基、胺基、胺基烷基、胺基環烷基、胺基羰基、醯胺基、鹵素、氰基、烷氧基、烷胺基、H、氰基烷基、烷基、環烷基、鹵烷基、環烷氧基、環烷胺基、雜環基、烷氧羰基及雜環基烷基；

R^{13} 係選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基烷基、環烷氧基烷基、胺基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷基，

其中芳基及雜芳基中之每一者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷氧基、烷氧基、鹵素、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，且

其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及磺醯基；

R^{15} 係選自由烷基、環烷基及雜環基組成之群；

L^2 係選自由直接鍵及 C_1 - C_6 烷基組成之群，其中 C_1 - C_6 烷基視情況經 $(E^{21})_p$ 取代；

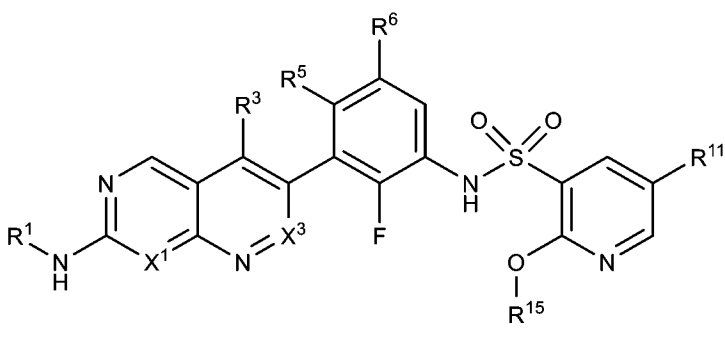
E^2 係選自由以下組成之群：羥基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、鹵素、磺醯基、H、烷基、胺、醯胺、醯基、鹵烷氧基、鹵烷基及雜環基，

其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥

烷基、側氧基、氰基及氰基烷基；

E²¹在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、氰基烷基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素，且各p獨立地為0、1或2。

【請求項70】 一種由式I-Y表示之化合物：



式I-Y

或者其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、立體異構體或者互變異構體，其中：

X¹係選自由CH及N組成之群；

X³係選自由C-O-L²-E²、C-L²-E²及C-N(R²)-L²-E²組成之群；

R¹係選自由以下組成之群：烷基、(C=O)R¹³、環烷基、烷氧基烷基、環烷氧基烷基、胺基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷基，

其中芳基及雜芳基中之每一者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷氧基、烷氧基、鹵素、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，且

其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及磺醯基；

R²係選自由H及烷基組成之群；

R³係選自由H、烷基及鹵素組成之群；

R^5 係獨立地選自由以下組成之群：鹵素、H、烷氧基、烷胺基、胺基、烷基、鹵烷基及CN；

R^6 係選自由鹵素、H及烷基組成之群；

R^{11} 係選自由以下組成之群：羥烷基、羥環烷基、烷氧基烷基、烷氧基環烷基、胺基、胺基烷基、胺基環烷基、胺基羰基、醯胺基、鹵素、氰基、烷氧基、烷胺基、H、氰基烷基、烷基、環烷基、鹵烷基、環烷氧基、環烷胺基、雜環基、烷氧羰基及雜環基烷基；

R^{13} 係選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基烷基、環烷氧基烷基、胺基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷基，

其中芳基及雜芳基中之每一者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷氧基、烷氧基、鹵素、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，且

其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及磺醯基；

R^{15} 係選自由烷基、環烷基及雜環基組成之群；

L^2 係選自由直接鍵及 C_1 - C_6 烷基組成之群，其中 C_1 - C_6 烷基視情況經 $(E^{21})_p$ 取代；

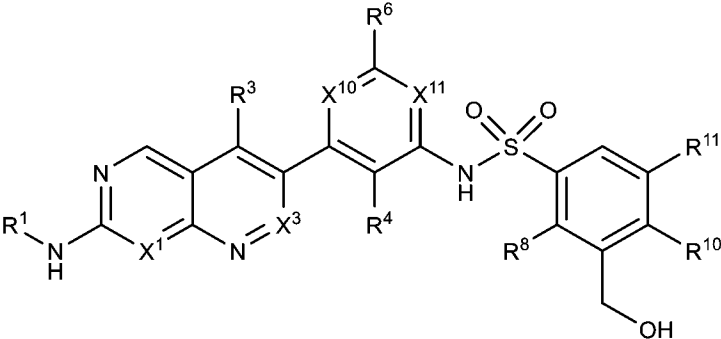
E^2 係選自由以下組成之群：羥基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、鹵素、磺醯基、H、烷基、胺、醯胺、醯基、鹵烷氧基、鹵烷基及雜環基，

其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基及氰基烷基；

E^{21} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧

基、氰基、氰基烷基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素，且各p獨立地為0、1或2。

【請求項71】 一種由式I-Z表示之化合物：



式I-Z

或者其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、立體異構體或者互變異構體，其中：

X¹係選自由CH及N組成之群；

X³係選自由C-O-L²-E²、C-L²-E²及C-N(R²)-L²-E²組成之群；

X¹⁰係選自由CR⁵及N組成之群；

X¹¹係選自由CR⁷及N組成之群；

R¹係選自由以下組成之群：烷基、(C=O)R¹³、環烷基、烷氧基烷基、環烷氧基烷基、胺基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷基，

其中芳基及雜芳基中之每一者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷氧基、烷氧基、鹵素、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，且

其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及磺醯基；

R²係選自由H及烷基組成之群；

R³係選自由H、烷基及鹵素組成之群；

R⁴及R⁵各自獨立地選自由以下組成之群：鹵素、H、烷氧基、烷胺基、胺基、烷基、鹵烷基及CN；

R⁶係選自由鹵素、H及烷基組成之群；

R⁷係選自由H及F組成之群；

R⁸係選自由以下組成之群：烷氧基、烷胺基、環烷氧基、環烷胺基、鹵素、H、烷基、鹵烷氧基、鹵烷基、醯胺、烷氧羰基、羥烷基、羥環烷基、羥基及CN；

R¹⁰及R¹¹各自獨立地選自由以下組成之群：羥烷基、羥環烷基、烷氧基烷基、烷氧基環烷基、胺基、胺基烷基、胺基環烷基、胺基羰基、醯胺基、鹵素、氰基、烷氧基、烷胺基、H、氰基烷基、烷基、環烷基、鹵烷基、環烷氧基、環烷胺基、雜環基、烷氧羰基及雜環基烷基；

R¹³係選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基烷基、環烷氧基烷基、胺基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷基，

其中芳基及雜芳基中之每一者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷氧基、烷氧基、鹵素、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，且

其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及磺醯基；

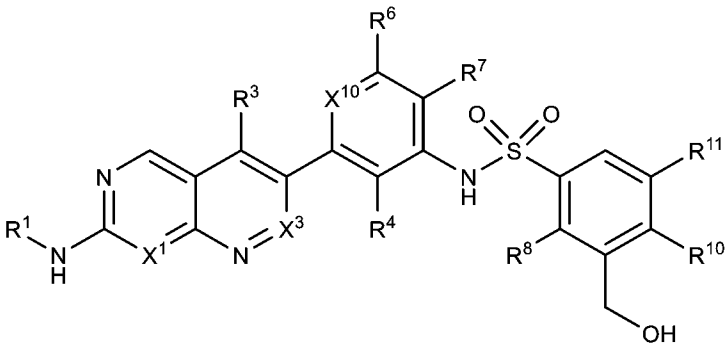
L²係選自由直接鍵及C₁-C₆烷基組成之群，其中C₁-C₆烷基視情況經(E²¹)_p取代；

E²係選自由以下組成之群：羥基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、鹵素、磺醯基、H、烷基、胺、醯胺、醯基、鹵烷氧基、鹵烷基及雜環基，

其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基及氰基烷基；

E²¹在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、氰基烷基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素，且各p獨立地為0、1或2。

【請求項72】 一種由式I-AA表示之化合物：



式I-AA

或者其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、立體異構體或者互變異構體，其中：

X¹係選自由CH及N組成之群；

X³係選自由C-O-L²-E²、C-L²-E²及C-N(R²)-L²-E²組成之群；

X¹⁰係選自由CR⁵及N組成之群；

R¹係選自由以下組成之群：烷基、(C=O)R¹³、環烷基、烷氧基烷基、環烷氧基烷基、胺基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷基，

其中芳基及雜芳基中之每一者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷氧基、烷氧基、鹵素、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，且

其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基

取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及磺醯基；

R²係選自由H及烷基組成之群；

R³係選自由H、烷基及鹵素組成之群；

R⁴及R⁵各自獨立地選自由以下組成之群：鹵素、H、烷氧基、烷胺基、胺基、烷基、鹵烷基及CN；

R⁶係選自由鹵素、H及烷基組成之群；

R⁷係選自由H及F組成之群；

R⁸係選自由以下組成之群：烷氧基、烷胺基、環烷氧基、環烷胺基、鹵素、H、烷基、鹵烷氧基、鹵烷基、醯胺、烷氧羰基、羥烷基、羥環烷基、羥基及CN；

R¹⁰及R¹¹各自獨立地選自由以下組成之群：羥烷基、羥環烷基、烷氧基烷基、烷氧基環烷基、胺基、胺基烷基、胺基環烷基、胺基羰基、醯胺基、鹵素、氰基、烷氧基、烷胺基、H、氰基烷基、烷基、環烷基、鹵烷基、環烷氧基、環烷胺基、雜環基、烷氧羰基及雜環基烷基；

R¹³係選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基烷基、環烷氧基烷基、胺基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷基，

其中芳基及雜芳基中之每一者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷氧基、烷氧基、鹵素、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，且

其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及磺醯基；

L²係選自由直接鍵及C₁-C₆烷基組成之群，其中C₁-C₆烷基視情況經(E²¹)_p取

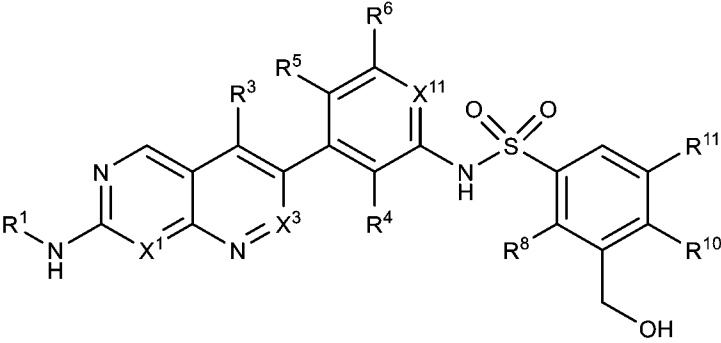
代；

E²係選自由以下組成之群：羥基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、鹵素、磺醯基、H、烷基、胺、醯胺、醯基、鹵烷氧基、鹵烷基及雜環基，

其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基
取代：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基及氰基烷基；

E²¹在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、氰基烷基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素，且
各p獨立地為0、1或2。

【請求項73】 一種由式I-AB表示之化合物：



式I-AB

或者其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、立體異構體或者互變異構體，
其中：

X¹係選自由CH及N組成之群；

X³係選自由C-O-L²-E²、C-L²-E²及C-N(R²)-L²-E²組成之群；

X¹¹係選自由CR⁷及N組成之群；

R¹係選自由以下組成之群：烷基、(C=O)R¹³、環烷基、烷氧基烷基、環烷氧基烷基、胺基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷基，

其中芳基及雜芳基中之每一者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下

組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷氧基、烷氧基、鹵素、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，且

其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及磺醯基；

R^2 係選自由H及烷基組成之群；

R^3 係選自由H、烷基及鹵素組成之群；

R^4 及 R^5 各自獨立地選自由以下組成之群：鹵素、H、烷氧基、烷胺基、胺基、烷基、鹵烷基及CN；

R^6 係選自由鹵素、H及烷基組成之群；

R^7 係選自由H及F組成之群；

R^8 係選自由以下組成之群：烷氧基、烷胺基、環烷氧基、環烷胺基、鹵素、H、烷基、鹵烷氧基、鹵烷基、醯胺、烷氧羰基、羥烷基、羥環烷基、羥基及CN；

R^{11} 係選自由以下組成之群：羥烷基、羥環烷基、烷氧基烷基、烷氧基環烷基、胺基、胺基烷基、胺基環烷基、胺基羰基、醯胺基、鹵素、氰基、烷氧基、烷胺基、H、氰基烷基、烷基、環烷基、鹵烷基、環烷氧基、環烷胺基、雜環基、烷氧羰基及雜環基烷基；

R^{13} 係選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基烷基、環烷氧基烷基、胺基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷基，

其中芳基及雜芳基中之每一者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷氧基、烷氧基、鹵素、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，且

其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基

取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及磺醯基；

L²係選自由直接鍵及C₁-C₆烷基組成之群，其中C₁-C₆烷基視情況經(E²¹)_p取代；

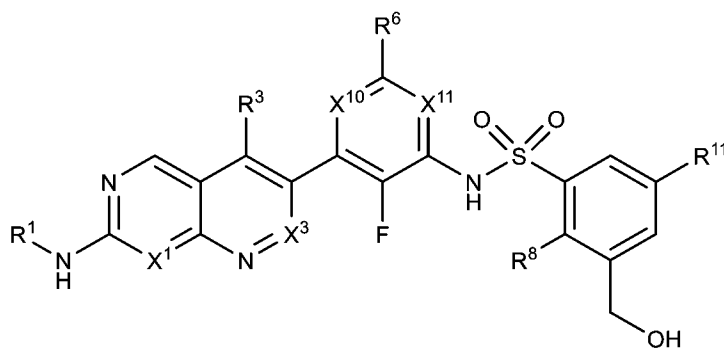
E²係選自由以下組成之群：羥基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、鹵素、磺醯基、H、烷基、胺、醯胺、醯基、鹵烷氧基、鹵烷基及雜環基，

其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基
取代：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基及氰基烷基；

E²¹在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、氰基烷基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素，且

各p獨立地為0、1或2。

【請求項74】 一種由式I-AC表示之化合物：



式1-AC

或者其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、立體異構體或者互變異構體，
其中：

X¹係選自由CH及N組成之群；

X³係選自由C-O-L²-E²、C-L²-E²及C-N(R²)-L²-E²組成之群；

X¹⁰係選自由CR⁵及N組成之群；

X^{11} 係選自由 CR^7 及N組成之群；

R^1 係選自由以下組成之群：烷基、 $(C=O)R^{13}$ 、環烷基、烷氧基烷基、環烷氧基烷基、胺基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷基，

其中芳基及雜芳基中之每一者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷氧基、烷氧基、鹵素、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，且

其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及磺醯基；

R^2 係選自由H及烷基組成之群；

R^3 係選自由H、烷基及鹵素組成之群；

R^5 係選自由以下組成之群：鹵素、H、烷氧基、烷胺基、胺基、烷基、鹵烷基及CN；

R^6 係選自由鹵素、H及烷基組成之群；

R^7 係選自由H及F組成之群；

R^8 係選自由以下組成之群：烷氧基、烷胺基、環烷氧基、環烷胺基、鹵素、H、烷基、鹵烷氧基、鹵烷基、醯胺、烷氧羰基、羥烷基、羥環烷基、羥基及CN；

R^{11} 係選自由以下組成之群：羥烷基、羥環烷基、烷氧基烷基、烷氧基環烷基、胺基、胺基烷基、胺基環烷基、胺基羰基、醯胺基、鹵素、氰基、烷氧基、烷胺基、H、氰基烷基、烷基、環烷基、鹵烷基、環烷氧基、環烷胺基、雜環基、烷氧羰基及雜環基烷基；

R^{13} 係選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基烷基、環烷氧基烷基、胺基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷基，

其中芳基及雜芳基中之每一者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷氧基、烷氧基、鹵素、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，且

其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及磺醯基；

L^2 係選自由直接鍵及 C_1 - C_6 烷基組成之群，其中 C_1 - C_6 烷基視情況經 $(E^{21})_p$ 取代；

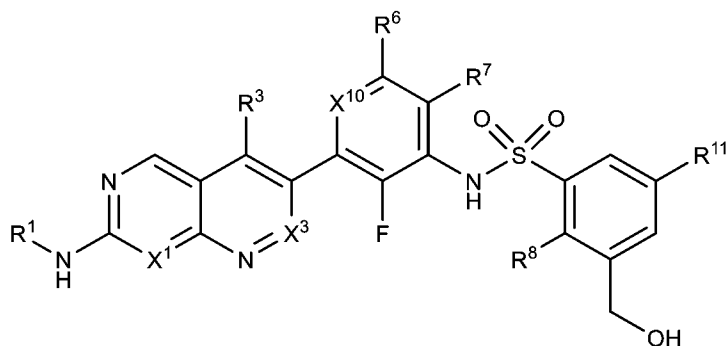
E^2 係選自由以下組成之群：羥基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、鹵素、磺醯基、H、烷基、胺、醯胺、醯基、鹵烷氧基、鹵烷基及雜環基，

其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基及氰基烷基；

E^{21} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、氰基烷基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素，且

各 p 獨立地為0、1或2。

【請求項75】 一種由式I-AD表示之化合物：



式I-AD

或者其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、立體異構體或者互變異構體，

其中：

X^1 係選自由CH及N組成之群；

X^3 係選自由C-O-L²-E²、C-L²-E²及C-N(R²)-L²-E²組成之群；

X^{10} 係選自由CR⁵及N組成之群；

R^1 係選自由以下組成之群：烷基、(C=O)R¹³、環烷基、烷氧基烷基、環烷氧基烷基、胺基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷基，

其中芳基及雜芳基中之每一者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷氧基、烷氧基、鹵素、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，且

其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及磺醯基；

R^2 係選自由H及烷基組成之群；

R^3 係選自由H、烷基及鹵素組成之群；

R^5 係選自由以下組成之群：鹵素、H、烷氧基、烷胺基、胺基、烷基、鹵烷基及CN；

R^6 係選自由鹵素、H及烷基組成之群；

R^7 係選自由H及F組成之群；

R^8 係選自由以下組成之群：烷氧基、烷胺基、環烷氧基、環烷胺基、鹵素、H、烷基、鹵烷氧基、鹵烷基、醯胺、烷氧羰基、羥烷基、羥環烷基、羥基及CN；

R^{11} 係選自由以下組成之群：羥烷基、羥環烷基、烷氧基烷基、烷氧基環烷基、胺基、胺基烷基、胺基環烷基、胺基羰基、醯胺基、鹵素、氰基、烷氧基、烷胺基、H、氰基烷基、烷基、環烷基、鹵烷基、環烷氧基、環烷胺基、

雜環基、烷氧羰基及雜環基烷基；

R^{13} 係選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基烷基、環烷氧基烷基、胺基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷基，

其中芳基及雜芳基中之每一者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷氧基、烷氧基、鹵素、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，且

其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及磺醯基；

L^2 係選自由直接鍵及 C_1-C_6 烷基組成之群，其中 C_1-C_6 烷基視情況經 $(E^{21})_p$ 取代；

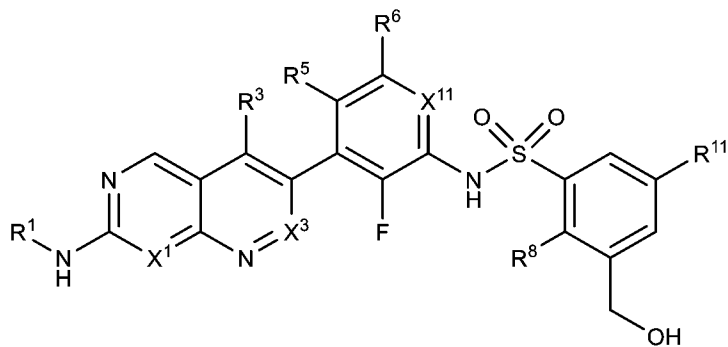
E^2 係選自由以下組成之群：羥基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、鹵素、磺醯基、H、烷基、胺、醯胺、醯基、鹵烷氧基、鹵烷基及雜環基，

其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基及氰基烷基；

E^{21} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、氰基烷基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素，且

各 p 獨立地為0、1或2。

【請求項76】 一種由式I-AE表示之化合物：



式1-AE

或者其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、立體異構體或者互變異構體，
其中：

R¹係選自由CH及N組成之群；

X³係選自由C-O-L²-E²、C-L²-E²及C-N(R²)-L²-E²組成之群；

X¹¹係選自由CR⁷及N組成之群；

R¹係選自由以下組成之群：烷基、(C=O)R¹³、環烷基、烷氧基烷基、環烷
氧基烷基、胺基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷基，

其中芳基及雜芳基中之每一者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下
組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷氧基、烷氧基、鹵素、胺、醯
胺、醯基、烷氧基烷基、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，且

其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基
取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵
烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及磺醯基；

R²係選自由H及烷基組成之群；

R³係選自由H、烷基及鹵素組成之群；

R⁵係選自由以下組成之群：鹵素、H、烷氧基、烷胺基、胺基、烷基、鹵
烷基及CN；

R⁶係選自由鹵素、H及烷基組成之群；

R^7 係選自由H及F組成之群；

R^8 係選自由以下組成之群：烷氧基、烷胺基、環烷氧基、環烷胺基、鹵素、H、烷基、鹵烷氧基、鹵烷基、醯胺、烷氧羰基、羥烷基、羥環烷基、羥基及CN；

R^{11} 係選自由以下組成之群：羥烷基、羥環烷基、烷氧基烷基、烷氧基環烷基、胺基、胺基烷基、胺基環烷基、胺基羰基、醯胺基、鹵素、氰基、烷氧基、烷胺基、H、氰基烷基、烷基、環烷基、鹵烷基、環烷氧基、環烷胺基、雜環基、烷氧羰基及雜環基烷基；

R^{13} 係選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基烷基、環烷氧基烷基、胺基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷基，

其中芳基及雜芳基中之每一者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷氧基、烷氧基、鹵素、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，且

其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及磺醯基；

L^2 係選自由直接鍵及 C_1 - C_6 烷基組成之群，其中 C_1 - C_6 烷基視情況經 $(E^{21})_p$ 取代；

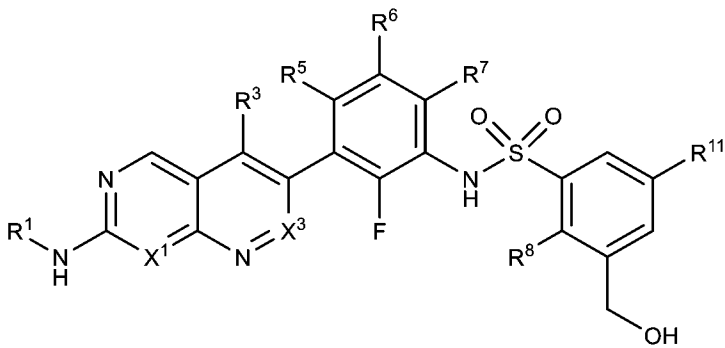
E^2 係選自由以下組成之群：羥基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、鹵素、磺醯基、H、烷基、胺、醯胺、醯基、鹵烷氧基、鹵烷基及雜環基，

其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基及氰基烷基；

E^{21} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧

基、氰基、氰基烷基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素，且各p獨立地為0、1或2。

【請求項77】 一種由式I-AF表示之化合物：



式1-AF

或者其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、立體異構體或者互變異構體，其中：

X¹係選自由CH及N組成之群；

X³係選自由C-O-L²-E²、C-L²-E²及C-N(R²)-L²-E²組成之群；

R¹係選自由以下組成之群：烷基、(C=O)R¹³、環烷基、烷氧基烷基、環烷氧基烷基、胺基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷基，

其中芳基及雜芳基中之每一者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷氧基、烷氧基、鹵素、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，且

其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及磺醯基；

R²係選自由H及烷基組成之群；

R³係選自由H、烷基及鹵素組成之群；

R⁵係選自由以下組成之群：鹵素、H、烷氧基、烷胺基、胺基、烷基、鹵

烷基及CN；

R^6 係選自由鹵素、H及烷基組成之群；

R^7 係選自由H及F組成之群；

R^8 係選自由以下組成之群：烷氧基、烷胺基、環烷氧基、環烷胺基、鹵素、H、烷基、鹵烷氧基、鹵烷基、醯胺、烷氧羰基、羥烷基、羥環烷基、羥基及CN；

R^{11} 係選自由以下組成之群：羥烷基、羥環烷基、烷氧基烷基、烷氧基環烷基、胺基、胺基烷基、胺基環烷基、胺基羰基、醯胺基、鹵素、氰基、烷氧基、烷胺基、H、氰基烷基、烷基、環烷基、鹵烷基、環烷氧基、環烷胺基、雜環基、烷氧羰基及雜環基烷基；

R^{13} 係選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基烷基、環烷氧基烷基、胺基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷基，

其中芳基及雜芳基中之每一者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷氧基、烷氧基、鹵素、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，且

其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及磺醯基；

L^2 係選自由直接鍵及 C_1 - C_6 烷基組成之群，其中 C_1 - C_6 烷基視情況經 $(E^{21})_p$ 取代；

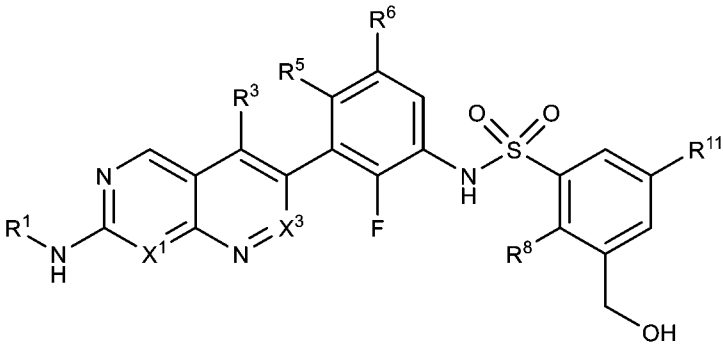
E^2 係選自由以下組成之群：羥基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、鹵素、磺醯基、H、烷基、胺、醯胺、醯基、鹵烷氧基、鹵烷基及雜環基，

其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥

烷基、側氧基、氰基及氰基烷基；

E^2 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、氰基烷基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素，且各 p 獨立地為0、1或2。

【請求項78】一種由式I-AG表示之化合物：



式1-AG

或者其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、立體異構體或者互變異構體，其中：

X^1 係選自由CH及N組成之群；

X^3 係選自由C-O- L^2 - E^2 、C- L^2 - E^2 及C-N(R^2)- L^2 - E^2 組成之群；

R^1 係選自由以下組成之群：烷基、(C=O) R^{13} 、環烷基、烷氧基烷基、環烷氧基烷基、胺基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷基，

其中芳基及雜芳基中之每一者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷氧基、烷氧基、鹵素、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，且

其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及磺醯基；

R^2 係選自由H及烷基組成之群；

R^3 係選自由H、烷基及鹵素組成之群；

R^5 係選自由以下組成之群：鹵素、H、烷氧基、烷胺基、胺基、烷基、鹵烷基及CN；

R^6 係選自由鹵素、H及烷基組成之群；

R^8 係選自由以下組成之群：烷氧基、烷胺基、環烷氧基、環烷胺基、鹵素、H、烷基、鹵烷氧基、鹵烷基、醯胺、烷氧羰基、羥烷基、羥環烷基、羥基及CN；

R^{11} 係選自由以下組成之群：羥烷基、羥環烷基、烷氧基烷基、烷氧基環烷基、胺基、胺基烷基、胺基環烷基、胺基羰基、醯胺基、鹵素、氰基、烷氧基、烷胺基、H、氰基烷基、烷基、環烷基、鹵烷基、環烷氧基、環烷胺基、雜環基、烷氧羰基及雜環基烷基；

R^{13} 係選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基烷基、環烷氧基烷基、胺基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基及雜芳基烷基，

其中芳基及雜芳基中之每一者視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵烷基、烷基、鹵烷氧基、烷氧基、鹵素、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，且

其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及磺醯基；

L^2 係選自由直接鍵及 C_1 - C_6 烷基組成之群，其中 C_1 - C_6 烷基視情況經 $(E^{21})_p$ 取代；

E^2 係選自由以下組成之群：羥基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、鹵素、磺醯基、H、烷基、胺、醯胺、醯基、鹵烷氧基、鹵烷基及雜環基，

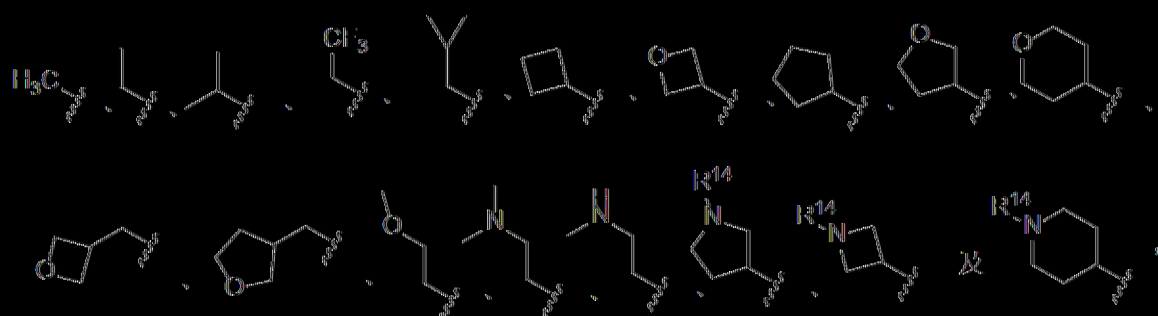
其中雜環基視情況經一或多次出現之獨立地選自由以下組成之群的取代基

取代：烷基、烷氧基、酰胺、胺、鹼基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氨基及氨基烷基；

R^{21} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氨基、氨基烷基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素，且

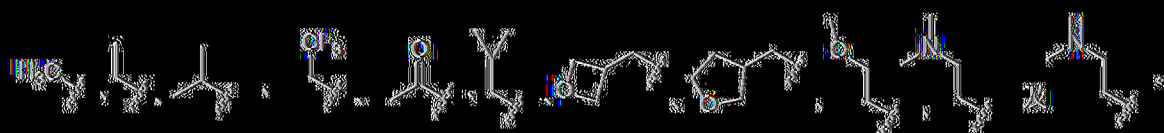
各p獨立地為0、1或2。

〔請求項79〕 如請求項63至78中任一項之化合物，其中 R^1 係選自由以下組成之群：



其中 R^{14} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、烷氧基烷基、鹵烷基、羥烷基及氨基烷基。

〔請求項80〕 如請求項63至78中任一項之化合物，其中 R^1 係選自由以下組成之群：

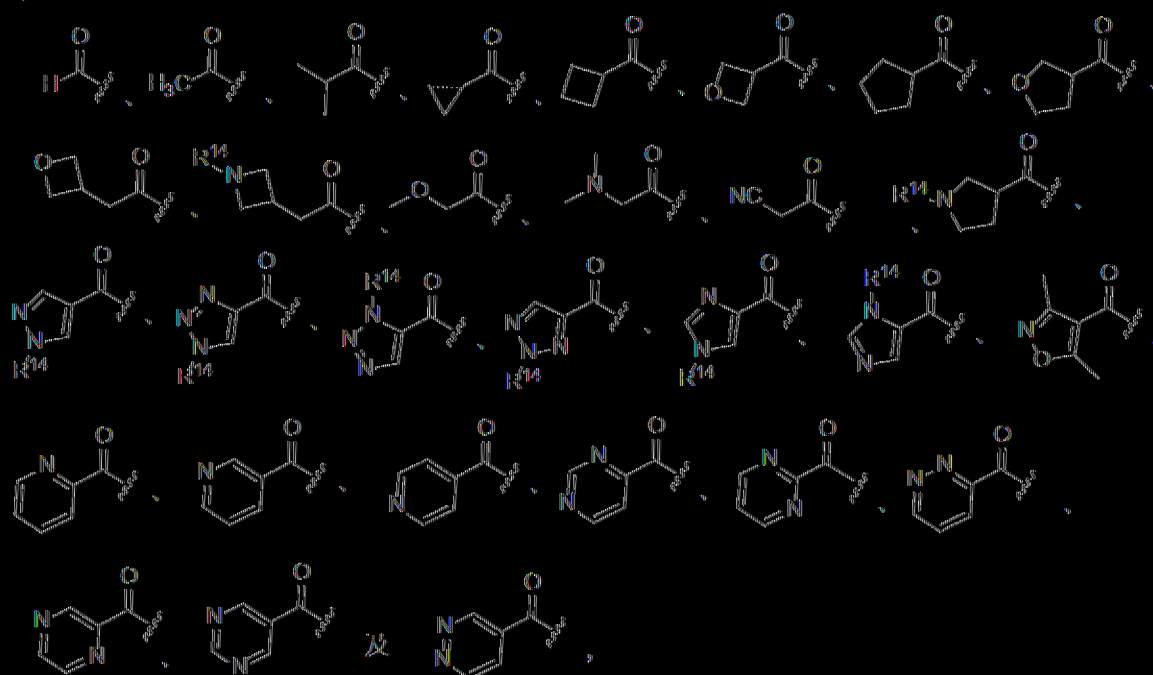


〔請求項81〕 如請求項63至78中任一項之化合物，其中 R^1 係選自由以下組成之群：H、 H_3C 、 CH_3 、 CH_3 及 CH_3 。

〔請求項82〕 如請求項63至78中任一項之化合物，其中 R^1 係選自由以下組成之群：



〔請求項83〕 如請求項63至78中任一項之化合物，其中 R^1 係選自由以下組成之群：



其中 R^{14} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、烷氧基烷基、鹵烷基、羧烷基及氬基烷基。

〔請求項84〕 如請求項63至83中任一項之化合物，其中 X^1 為N。

〔請求項85〕 如請求項63至83中任一項之化合物，其中 X^1 為CH。

〔請求項86〕 如請求項63至85中任一項之化合物，其中 X^3 為C-N(R^2)-L2、L2。

〔請求項87〕 如請求項86之化合物，其中 X^3 為CN(H)CH3。

〔請求項88〕 如請求項63至85中任一項之化合物，其中 X^3 為CCH3。

〔請求項89〕 如請求項63至85中任一項之化合物，其中 X^3 係選自由以下組

【請求項95】 如請求項63、68、71至76及94中任一項之化合物，其中R3為H。

【請求項96】 如請求項63、68、71至76及94中任一項之化合物，其中R3為Me。

【請求項97】 如請求項63、68、71至76及94中任一項之化合物，其中R3為F。

【請求項98】 如請求項63、68、71至76及94中任一項之化合物，其中R3為Cl。

【請求項99】 如請求項63至65、71至73及79至98中任一項之化合物，其中R4係選自由以下組成之群：H、F、Cl、Me、OMe、CF3及CN。

【請求項100】 如請求項63至99中任一項之化合物，其中R5係選自由以下組成之群：H、F、Cl、Me、OMe、CF3及CN。

【請求項101】 如請求項63至100中任一項之化合物，其中R6及R7各自獨立地選自由H、F、Cl、Me組成之群。

【請求項102】 如請求項63至101中任一項之化合物，其中R4、R5、R6及R7各自獨立地為H或F，且其中R4、R5、R6及R7中之至少一者為F。

【請求項103】 如請求項63至65、71至73及79至102中任一項之化合物，其中：

R⁶為F；且

R⁴、R⁵及R⁷各自為H。

【請求項104】 如請求項63至102中任一項之化合物，其中：

R⁴為F；且

R⁵、R⁶及R⁷各自為H。

【請求項105】 如請求項63至102中任一項之化合物，其中：

R⁴及R⁶各自為F；且

R⁵及R⁷各自為H。

【請求項106】 如請求項63至102中任一項之化合物，其中：

R⁴及R⁵各自為F；且

R⁶及R⁷各自為H。

【請求項107】 如請求項63至65、71至73及79至102中任一項之化合物，其中：

R⁵及R⁶各自為F；且

R⁴及R⁷各自為H。

【請求項108】 如請求項63至107中任一項之化合物，其中R¹⁵係選自由以下組成之群：C₁-C₆烷基、C₃-C₆環烷基及C₃-C₆雜環基。

【請求項109】 如請求項63至108中任一項之化合物，其中R¹⁵為環丙基。

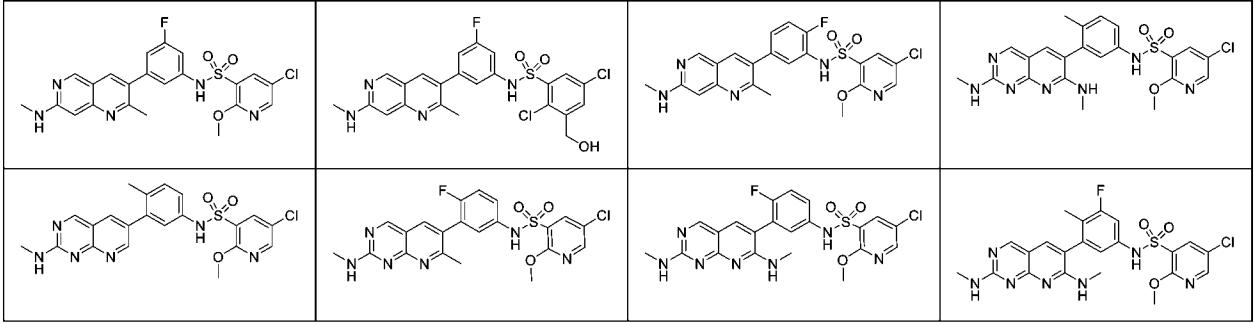
【請求項110】 如請求項63至108中任一項之化合物，其中R¹⁵為Me。

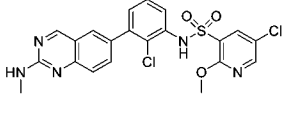
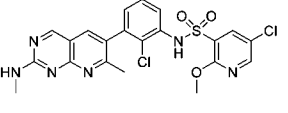
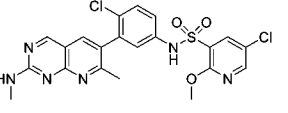
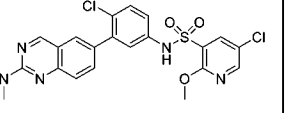
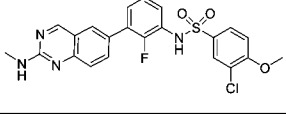
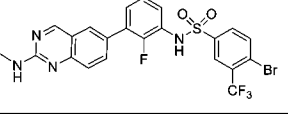
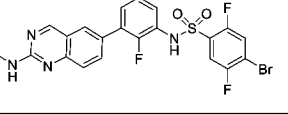
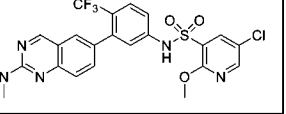
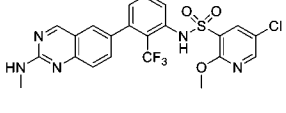
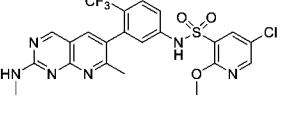
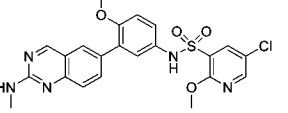
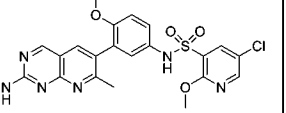
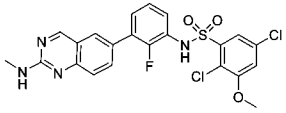
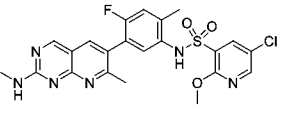
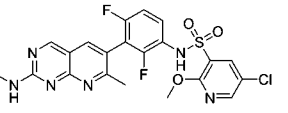
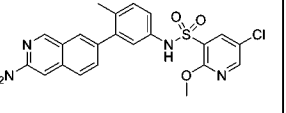
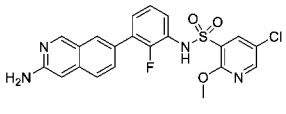
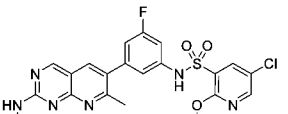
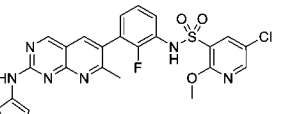
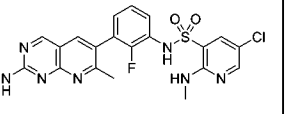
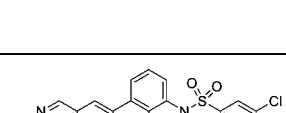
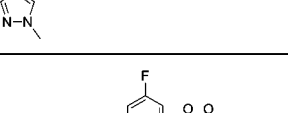
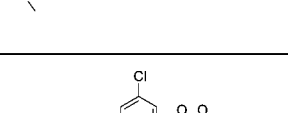
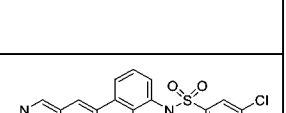
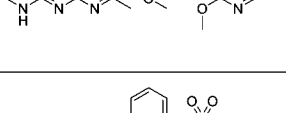
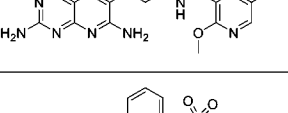
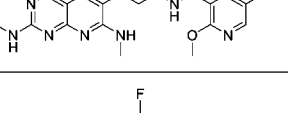
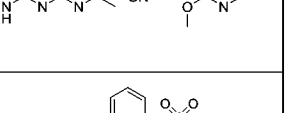
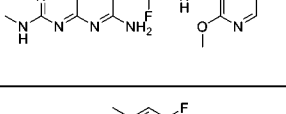
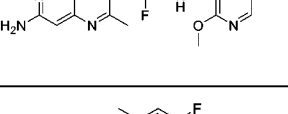
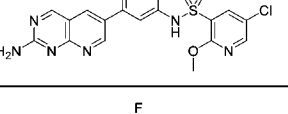
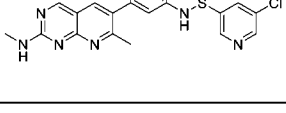
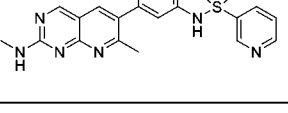
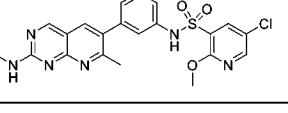
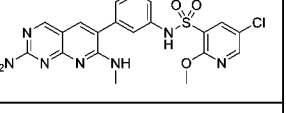
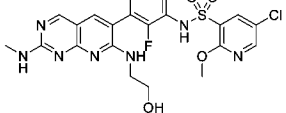
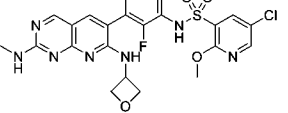
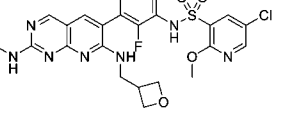
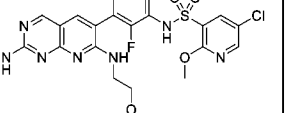
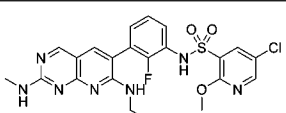
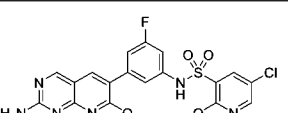
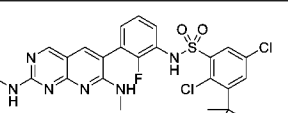
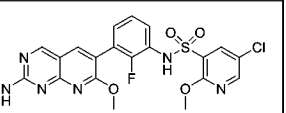
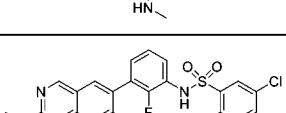
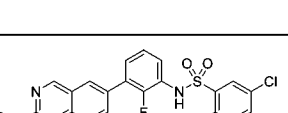
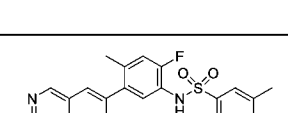
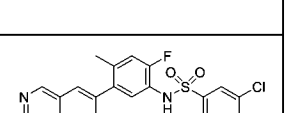
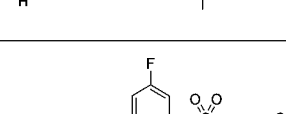
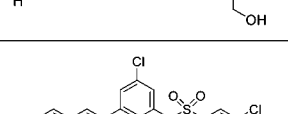
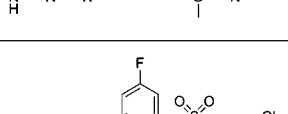
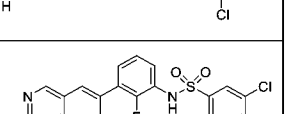
【請求項111】 如請求項63至108中任一項之化合物，其中R¹⁵為氧呔基。

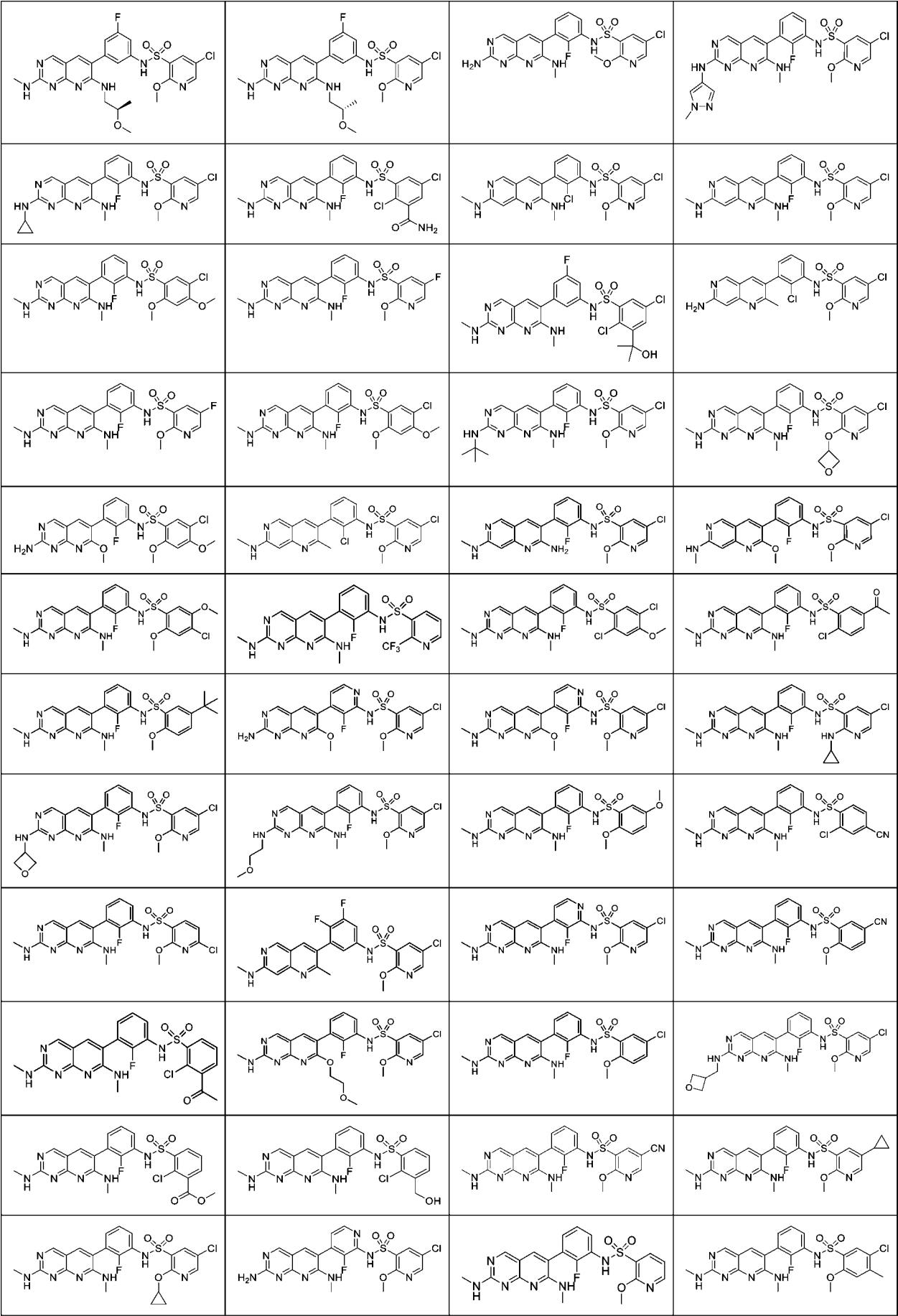
【請求項112】 如請求項63至108中任一項之化合物，其中R¹⁵為氧呔-2-基。

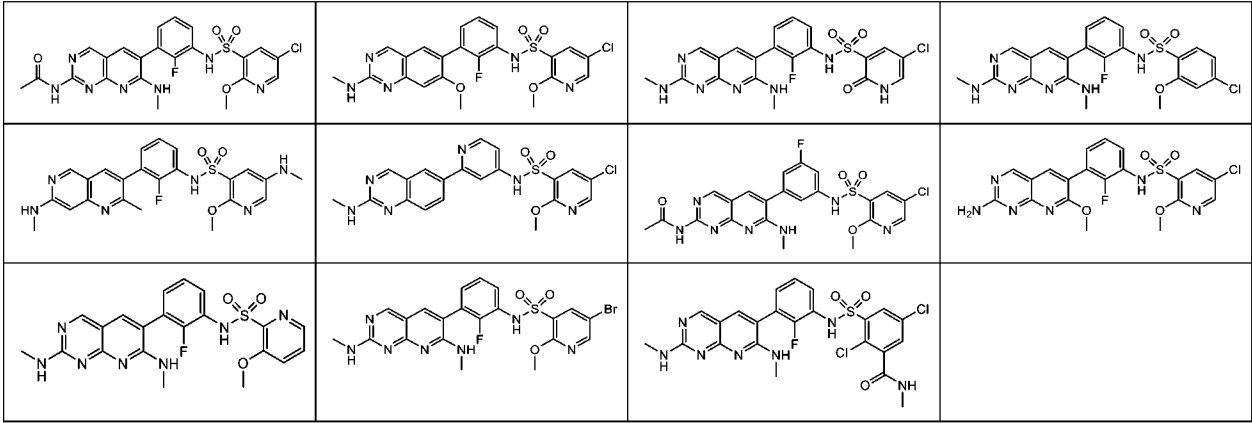
【請求項113】 如請求項63至108中任一項之化合物，其中R¹⁵為氧呔-3-基。

【請求項114】 一種化合物，其選自由以下組成之群：







以及其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、立體異構體及互變異構體。

【請求項115】 一種醫藥組合物，其包含如請求項1至114中任一項之化合物或者其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。

【請求項116】 一種治療有需要的患者由整合壓力反應及/或未摺疊蛋白反應之失調引起之疾病的方法，其包含向該患者投與治療有效量的如請求項1至114中任一項之化合物或者其醫藥學上可接受之鹽，或者如請求項115之醫藥組合物。

【請求項117】 如請求項116之方法，其中該整合壓力反應及/或未摺疊蛋白反應之該失調係由選自由PERK激酶及GCN2激酶組成之群的激酶引起。

【請求項118】 如請求項116或117之方法，其中該整合壓力反應及/或該未摺疊蛋白反應之該失調係由GCN2激酶引起。

【請求項119】 如請求項116或117之方法，其中該整合壓力反應及/或該未摺疊蛋白反應之該失調係由PERK激酶引起。

【請求項120】 一種調節有需要的患者之GCN2激酶活性的方法，其包含向該患者投與治療有效量的如請求項1至114中任一項之化合物或者其醫藥學上可接受之鹽，或者如請求項115之醫藥組合物。

【請求項121】 一種活化有需要的患者之GCN2激酶之方法，其包含向該患者投與治療有效量的如請求項1至114中任一項之化合物或者其醫藥學上可接受

之鹽，或者如請求項115之醫藥組合物。

【請求項122】 一種調節有需要的患者之PERK激酶活性之方法，其包含向該患者投與治療有效量的如請求項1至114中任一項之化合物或者其醫藥學上可接受之鹽，或者如請求項115之醫藥組合物。

【請求項123】 一種活化有需要的患者之PERK激酶之方法，其包含向該患者投與治療有效量的如請求項1至114中任一項之化合物或者其醫藥學上可接受之鹽，或者如請求項115之醫藥組合物。

【請求項124】 一種抑制有需要的患者之GCN2激酶及抑制PERK激酶之方法，其包含向該患者投與治療有效量的如請求項1至114中任一項之化合物或者其醫藥學上可接受之鹽，或者如請求項115之醫藥組合物。

【請求項125】 一種抑制有需要的患者之GCN2激酶活性的方法，其包含向該患者投與治療有效量的如請求項1至114中任一項之化合物或者其醫藥學上可接受之鹽，或者如請求項115之醫藥組合物。

【請求項126】 一種抑制有需要的患者之PERK激酶活性之方法，其包含向該患者投與治療有效量的如請求項1至114中任一項之化合物或者其醫藥學上可接受之鹽，或者如請求項115之醫藥組合物。

【請求項127】 一種治療有需要的患者之癌症之方法，其包含向該患者投與治療有效量的如請求項1至114中任一項之化合物或者其醫藥學上可接受之鹽，或者如請求項115之醫藥組合物。

【請求項128】 如請求項126之方法，其中該癌症係選自由以下組成之群：結腸直腸癌、肺癌、間皮瘤、胰臟癌、咽癌、喉頭癌、食道癌、胃、十二指腸癌、小腸癌、乳癌、卵巢癌、睪丸腫瘤、攝護腺、肝癌、甲狀腺癌、腎癌、子宮癌、妊娠性絨毛膜癌、腦腫瘤、視網膜母細胞瘤、皮膚癌、黑色素瘤、肉瘤、纖維肉瘤、惡性骨腫瘤、膀胱癌、血液癌、白血病、急性骨髓性白血病、

急性淋巴母細胞白血病、慢性淋巴球性白血病、慢性骨髓性白血病、多發性骨髓瘤、B細胞淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、被套細胞淋巴瘤、瀰漫性大B細胞淋巴瘤、T細胞淋巴瘤、紅白血病、組織細胞淋巴瘤、華氏巨球蛋白血症 (waldenstrom macroglobulinemia)、輕鏈類澱粉沈積症及惡性淋巴瘤。

【請求項129】 如請求項127或128之方法，其中該癌症為白血病。

【請求項130】 如請求項127或128之方法，其中該癌症為急性骨髓性白血病。

【請求項131】 如請求項127或128之方法，其中該癌症為急性淋巴母細胞白血病。

【請求項132】 如請求項127或128之方法，其中該癌症為纖維肉瘤。

【請求項133】 如請求項127或128之方法，其中該癌症為多發性骨髓瘤。

【請求項134】 如請求項127或128之方法，其中該癌症為淋巴瘤。

【請求項135】 如請求項127或128之方法，其中該癌症為B細胞淋巴瘤。

【請求項136】 如請求項127或128之方法，其中該癌症為T細胞淋巴瘤。

【請求項137】 一種治療有需要的患者之類澱粉沈積症之方法，其包含向該患者投與治療有效量的如請求項1至114中任一項之化合物或者其醫藥學上可接受之鹽，或者如請求項115之醫藥組合物。

【請求項138】 一種治療有需要的患者之輕鏈類澱粉沈積症之方法，其包含向該患者投與治療有效量的如請求項1至114中任一項之化合物或者其醫藥學上可接受之鹽，或者如請求項115之醫藥組合物。

【請求項139】 一種治療有需要的患者之選自GCN2相關疾病及PERK相關疾病之疾病之方法，其包含向該患者投與治療有效量的如請求項1至114中任一項之化合物或者其醫藥學上可接受之鹽，或者如請求項115之醫藥組合物。

【請求項140】 如請求項139之方法，其中該疾病為GCN2相關疾病。

【請求項141】 如請求項139之方法，其中該疾病為PERK相關疾病。

【請求項142】 如請求項139至141中任一項之方法，其中該疾病為癌症。

【請求項143】 如請求項142之方法，其中該癌症係選自由以下組成之群：
結腸直腸癌、肺癌、間皮瘤、胰臟癌、咽癌、喉頭癌、食道癌、胃、十二指腸癌、小腸癌、乳癌、卵巢癌、睪丸腫瘤、攝護腺、肝癌、甲狀腺癌、腎癌、子宮癌、妊娠性絨毛膜癌、腦腫瘤、視網膜母細胞瘤、皮膚癌、黑色素瘤、肉瘤、纖維肉瘤、惡性骨腫瘤、膀胱癌、血液癌、白血病、急性骨髓性白血病、急性淋巴母細胞白血病、慢性淋巴球性白血病、慢性骨髓性白血病、多發性骨髓瘤、B細胞淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、被套細胞淋巴瘤、瀰漫性大B細胞淋巴瘤、T細胞淋巴瘤、紅白血病、組織細胞淋巴瘤、華氏巨球蛋白血症及惡性淋巴瘤。

【請求項144】 如請求項142或143之方法，其中該癌症為白血病。

【請求項145】 如請求項142或143之方法，其中該癌症為急性骨髓性白血病。

【請求項146】 如請求項142或143之方法，其中該癌症為急性淋巴母細胞白血病。

【請求項147】 如請求項142或143之方法，其中該癌症為纖維肉瘤。

【請求項148】 如請求項142或143之方法，其中該癌症為多發性骨髓瘤。

【請求項149】 如請求項142或143之方法，其中該癌症為淋巴瘤。

【請求項150】 如請求項142或143之方法，其中該癌症為B細胞淋巴瘤。

【請求項151】 如請求項142或143之方法，其中該癌症為T細胞淋巴瘤。

【請求項152】 如請求項139之方法，其中該疾病為類澱粉沈積症。

【請求項153】 如請求項139之方法，其中該疾病為輕鏈類澱粉沈積症。

【請求項154】 一種治療有需要的患者之選自GCN2相關疾病及PERK相關

疾病之疾病之方法，其包含向該患者投與治療有效量的如請求項1至114中任一項之化合物或者其醫藥學上可接受之鹽，及治療有效量的一或多種治療劑。

【請求項155】 如請求項154之方法，其中該疾病為GCN2相關疾病。

【請求項156】 如請求項154之方法，其中該疾病為PERK相關疾病。

【請求項157】 如請求項154至156中任一項之方法，其中該疾病為癌症。

【請求項158】 如請求項157之方法，其中該癌症係選自由以下組成之群：
結腸直腸癌、肺癌、間皮瘤、胰臟癌、咽癌、喉頭癌、食道癌、胃、十二指腸癌、小腸癌、乳癌、卵巢癌、睪丸腫瘤、攝護腺、肝癌、甲狀腺癌、腎癌、子宮癌、妊娠性絨毛膜癌、腦腫瘤、視網膜母細胞瘤、皮膚癌、黑色素瘤、肉瘤、纖維肉瘤、惡性骨腫瘤、膀胱癌、血液癌、白血病、急性骨髓性白血病、急性淋巴母細胞白血病、慢性淋巴球性白血病、慢性骨髓性白血病、多發性骨髓瘤、B細胞淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、被套細胞淋巴瘤、瀰漫性大B細胞淋巴瘤、T細胞淋巴瘤、紅白血病、組織細胞淋巴瘤、華氏巨球蛋白血症、輕鏈類澱粉沈積症及惡性淋巴瘤。

【請求項159】 如請求項157或158之方法，其中該癌症為白血病。

【請求項160】 如請求項157或158之方法，其中白血病為急性骨髓性白血病。

【請求項161】 如請求項157或158之方法，其中白血病為急性淋巴母細胞白血病。

【請求項162】 如請求項157或158之方法，其中該癌症為纖維肉瘤。

【請求項163】 如請求項157或158之方法，其中該癌症為多發性骨髓瘤。

【請求項164】 如請求項157或158之方法，其中該癌症為淋巴瘤。

【請求項165】 如請求項157或158之方法，其中該癌症為B細胞淋巴瘤。

【請求項166】 如請求項157或158之方法，其中該癌症為T細胞淋巴瘤。

【請求項167】 如請求項154之方法，其中該疾病為類澱粉沈積症。

【請求項168】 如請求項154之方法，其中該疾病為輕鏈類澱粉沈積症。

【請求項169】 如請求項154至168中任一項之方法，其中該一或多種治療劑係選自由以下組成之群：IMiD藥劑、蛋白酶體抑制劑、類固醇、抗CD38藥劑、抗CD20藥劑、Bcl-2抑制劑、PI3K抑制劑、雙特異性抗體、核苷類似物、BTK抑制劑、DNA烷化劑、EZH2抑制劑、蔥環黴素、拓撲異構酶抑制劑、鉑、酪胺酸激酶抑制劑、HDAC抑制劑、核輸出抑制劑、抗微管藥劑、L-天門冬醯胺酶、聚乙二醇化天門冬醯胺酶、PERK抑制劑、mTOR抑制劑、免疫調節劑、MAPK途徑抑制劑、MEK抑制劑、ERK抑制劑及Ras抑制劑。

【請求項170】 如請求項154至168中任一項之方法，其中該一或多種治療劑係選自由以下組成之群：L-天門冬醯胺酶、培門冬酶(pegaspargase)、卡拉斯酶(calaspargase)pegol-mnkl、硼替佐米(bortezomib)、卡非佐米(carfilzomib)、依薩佐米(ixazomib)、沙利竇邁(thalidomide)、泊利度胺(pomalidomide)、來那度胺(lenalidomide)、地塞米松(dexamethasone)、普賴松(prednisone)、達雷木單抗(daratumumab)、達雷木單抗(daratumumab)/玻尿酸酶、艾薩妥昔單抗(isatuximab)、利妥昔單抗(rituximab)、阿托珠單抗(obinutuzumab)、維納妥拉(venetoclax)、艾代拉里斯(idelalisib)、考班昔布(copanlisib)、杜韋利斯布(duvelisib)、厄布利斯布(umbralisib)、吉西他濱(gemcitabine)、阿糖胞苷(cytarabine)、依魯替尼(ibrutinib)、阿卡拉布替尼(acalabrutinib)、澤布替尼(zanubrutinib)、苯達莫司汀(bendamustine)、環磷醯胺、他澤司他(tazemetostat)、阿黴素(doxorubicin)、道諾黴素(daunorubicin)、依託泊苷(etoposide)、奧沙利鉑(oxaloplatin)、卡鉑(carboplatin)、順鉑波舒替尼(cisplatinbosutinib)、達沙替尼(dasatinib)、伊馬替尼(imatinib)、尼羅替尼(nilotinib)、普納替尼(ponatinib)、帕比諾他(panobinostat)、塞利尼索

(selinexor)、長春新鹼(vincristine)、JZP-458、紅細胞包裹的天門冬醯胺酶(eryaspase)、PF745(JZP-341)、天門冬醯胺酶菊歐文氏菌(*Erwinia chrysanthemi*) (克里沙納塔斯蛋白酶(crisantaspase))、大腸桿菌(*Escherichia coli*)天門冬醯胺酶(克拉帕酶(colaspase))、抗PD1藥劑、抗PDL1藥劑及抗CTLA4藥劑。

【請求項171】 如請求項1至114中任一項之化合物或者其醫藥學上可接受之鹽或者如請求項115之醫藥組合物，其用於治療有需要的患者由整合壓力反應及/或未摺疊蛋白反應之失調引起的疾病。

【請求項172】 如請求項171之用途，其中該整合壓力反應及/或未摺疊蛋白反應之該失調係由選自由PERK激酶及GCN2激酶組成之群的激酶引起。

【請求項173】 如請求項171或172之用途，其中該整合壓力反應及/或該未摺疊蛋白反應之該失調係由GCN2激酶引起。

【請求項174】 如請求項171或172之用途，其中該整合壓力反應及/或該未摺疊蛋白反應之失調係由PERK激酶引起。

【請求項175】 如請求項1至114中任一項之化合物或者其醫藥學上可接受之鹽或者如請求項115之醫藥組合物，其用於調節有需要的患者之GCN2激酶之活性。

【請求項176】 如請求項1至114中任一項之化合物或者其醫藥學上可接受之鹽或者如請求項115之醫藥組合物，其用於活化有需要的患者之GCN2激酶。

【請求項177】 如請求項1至114中任一項之化合物或者其醫藥學上可接受之鹽或者如請求項115之醫藥組合物，其用於調節有需要的患者之PERK激酶之活性。

【請求項178】 如請求項1至114中任一項之化合物或者其醫藥學上可接受之鹽或者如請求項115之醫藥組合物，其用於活化有需要的患者之PERK激酶。

【請求項179】 如請求項1至114中任一項之化合物或者其醫藥學上可接受

之鹽或者如請求項115之醫藥組合物，其用於抑制有需要的患者之GCN2激酶及抑制PERK激酶。

【請求項180】 如請求項1至114中任一項之化合物或者其醫藥學上可接受之鹽或者如請求項115之醫藥組合物，其用於調節有需要的患者之GCN2激酶之活性。

【請求項181】 如請求項1至114中任一項之化合物或者其醫藥學上可接受之鹽或者如請求項115之醫藥組合物，其用於抑制有需要的患者之PERK激酶之活性。

【請求項182】 如請求項1至114中任一項之化合物或者其醫藥學上可接受之鹽或者如請求項115之醫藥組合物，其用於治療有需要的患者之癌症。

【請求項183】 如請求項182之用途，其中該癌症係選自由以下組成之群：結腸直腸癌、肺癌、間皮瘤、胰臟癌、咽癌、喉頭癌、食道癌、胃、十二指腸癌、小腸癌、乳癌、卵巢癌、睪丸腫瘤、攝護腺、肝癌、甲狀腺癌、腎癌、子宮癌、妊娠性絨毛膜癌、腦腫瘤、視網膜母細胞瘤、皮膚癌、黑色素瘤、肉瘤、纖維肉瘤、惡性骨腫瘤、膀胱癌、血液癌、白血病、急性骨髓性白血病、急性淋巴母細胞白血病、慢性淋巴球性白血病、慢性骨髓性白血病、多發性骨腫瘤、B細胞淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、被套細胞淋巴瘤、瀰漫性大B細胞淋巴瘤、T細胞淋巴瘤、紅白血病、組織細胞淋巴瘤、華氏巨球蛋白血症及惡性淋巴瘤。

【請求項184】 如請求項182或183之用途，其中該癌症為白血病。

【請求項185】 如請求項182或183之用途，其中該癌症為急性骨髓性白血病。

【請求項186】 如請求項182或183之用途，其中該癌症為急性淋巴母細胞白血病。

【請求項187】 如請求項182或183之用途，其中該癌症為纖維肉瘤。

【請求項188】 如請求項182或183之用途，其中該癌症為多發性骨髓瘤。

【請求項189】 如請求項182或183之用途，其中該癌症為淋巴瘤。

【請求項190】 如請求項182或183之用途，其中該癌症為B細胞淋巴瘤。

【請求項191】 如請求項182或183之用途，其中該癌症為T細胞淋巴瘤。

【請求項192】 如請求項1至114中任一項之化合物或者其醫藥學上可接受之鹽或者如請求項115之醫藥組合物，其用於治療有需要的患者之類澱粉沈積症。

【請求項193】 如請求項1至114中任一項之化合物或者其醫藥學上可接受之鹽或者如請求項115之醫藥組合物，其用於治療有需要的患者之輕鏈類澱粉沈積症。

【請求項194】 如請求項1至114中任一項之化合物或者其醫藥學上可接受之鹽或者如請求項115之醫藥組合物，其用於治療有需要的患者之選自GCN2相關疾病及PERK相關疾病之疾病。

【請求項195】 如請求項194之用途，其中該疾病為GCN2相關疾病。

【請求項196】 如請求項194之用途，其中該疾病為PERK相關疾病。

【請求項197】 如請求項194至196中任一項之用途，其中該疾病為癌症。

【請求項198】 如請求項197之用途，其中該癌症係選自由以下組成之群：結腸直腸癌、肺癌、間皮瘤、胰臟癌、咽癌、喉頭癌、食道癌、胃、十二指腸癌、小腸癌、乳癌、卵巢癌、睪丸腫瘤、攝護腺、肝癌、甲狀腺癌、腎癌、子宮癌、妊娠性絨毛膜癌、腦腫瘤、視網膜母細胞瘤、皮膚癌、黑色素瘤、肉瘤、纖維肉瘤、惡性骨腫瘤、膀胱癌、血液癌、白血病、急性骨髓性白血病、急性淋巴母細胞白血病、慢性淋巴球性白血病、慢性骨髓性白血病、多發性骨髓瘤、B細胞淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、被套細胞淋巴瘤、瀰漫性大B細胞淋巴

瘤、T細胞淋巴瘤、紅白血病、組織細胞淋巴瘤、華氏巨球蛋白血症及惡性淋巴瘤。

【請求項199】 如請求項197或198之用途，其中該癌症為白血病。

【請求項200】 如請求項197或198之用途，其中該癌症為急性骨髓性白血
病。

【請求項201】 如請求項197或198之用途，其中該癌症為急性淋巴母細胞
白血病。

【請求項202】 如請求項197或198之用途，其中該癌症為纖維肉瘤。

【請求項203】 如請求項197或198之方法，其中該癌症為多發性骨髓瘤。

【請求項204】 如請求項197或198之方法，其中該癌症為淋巴瘤。

【請求項205】 如請求項197或198之方法，其中該癌症為B細胞淋巴瘤。

【請求項206】 如請求項197或198之方法，其中該癌症為T細胞淋巴瘤。

【請求項207】 如請求項194之用途，其中該疾病為類澱粉沈積症。

【請求項208】 如請求項194之用途，其中該疾病為輕鏈類澱粉沈積症。

【請求項209】 如請求項1至114中任一項之化合物或者其醫藥學上可接受
之鹽或者如請求項115之醫藥組合物，其用於治療有需要的患者之選自GCN2相
關疾病及PERK相關疾病之疾病。

【請求項210】 如請求項209之用途，其中該疾病為GCN2相關疾病。

【請求項211】 如請求項209之用途，其中該疾病為PERK相關疾病。

【請求項212】 如請求項209至211中任一項之用途，其中該疾病為癌症。

【請求項213】 如請求項212之用途，其中該癌症係選自由以下組成之群：
結腸直腸癌、肺癌、間皮瘤、胰臟癌、咽癌、喉頭癌、食道癌、胃、十二指腸
癌、小腸癌、乳癌、卵巢癌、睪丸腫瘤、攝護腺、肝癌、甲狀腺癌、腎癌、子
宮癌、妊娠性絨毛膜癌、腦腫瘤、視網膜母細胞瘤、皮膚癌、黑色素瘤、肉

瘤、纖維肉瘤、惡性骨腫瘤、膀胱癌、血液癌、白血病、急性骨髓性白血病、急性淋巴母細胞白血病、慢性淋巴球性白血病、慢性骨髓性白血病、多發性骨髓瘤、B細胞淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、被套細胞淋巴瘤、瀰漫性大B細胞淋巴瘤、T細胞淋巴瘤、紅白血病、組織細胞淋巴瘤、華氏巨球蛋白血症及惡性淋巴瘤。

【請求項214】 如請求項212或213之用途，其中該癌症為白血病。

【請求項215】 如請求項212或213之用途，其中白血病為急性骨髓性白血病。

【請求項216】 如請求項212或213之用途，其中白血病為急性淋巴母細胞白血病。

【請求項217】 如請求項212或213之用途，其中該癌症為纖維肉瘤。

【請求項218】 如請求項212或213之方法，其中該癌症為多發性骨髓瘤。

【請求項219】 如請求項212或213之方法，其中該癌症為淋巴瘤。

【請求項220】 如請求項212或213之方法，其中該癌症為B細胞淋巴瘤。

【請求項221】 如請求項212或213之方法，其中該癌症為T細胞淋巴瘤。

【請求項222】 如請求項209之用途，其中該疾病為類澱粉沈積症。

【請求項223】 如請求項209之方法，其中該疾病為輕鏈類澱粉沈積症。

【請求項224】 如請求項209至223中任一項之用途，其中該一或多種治療劑係選自由以下組成之群：IMiD藥劑、蛋白酶體抑制劑、類固醇、抗CD38藥劑、抗CD20藥劑、Bcl-2抑制劑、PI3K抑制劑、雙特異性抗體、核苷類似物、BTK抑制劑、DNA烷化劑、EZH2抑制劑、蔥環黴素、拓撲異構酶抑制劑、鉑、酪胺酸激酶抑制劑、HDAC抑制劑、核輸出抑制劑、抗微管藥劑、L-天門冬醯胺酶、聚乙二醇化天門冬醯胺酶、PERK抑制劑、mTOR抑制劑、免疫調節劑、MAPK途徑抑制劑、MEK抑制劑、ERK抑制劑及Ras抑制劑。

【請求項225】 如請求項209至223中任一項之用途，其中該一或多種治療劑係選自由以下組成之群：L-天門冬醯胺酶、培門冬酶、卡拉斯酶pegol-mnkl、硼替佐米、卡非佐米、依薩佐米、沙利竇邁、泊利度胺、來那度胺、地塞米松、普賴松、達雷木單抗、達雷木單抗/玻尿酸酶、艾薩妥昔單抗、利妥昔單抗、阿托珠單抗、維納妥拉、艾代拉里斯、考班昔布、杜韋利斯布、厄布利斯布、吉西他濱、阿糖胞苷、依魯替尼、阿卡拉布替尼、澤布替尼、苯達莫司汀、環磷醯胺、他澤司他、阿黴素、道諾黴素、依託泊苷、奧沙利鉑、卡鉑、順鉑波舒替尼、達沙替尼、伊馬替尼、尼羅替尼、普納替尼、帕比諾他、塞利尼索、長春新鹼、JZP-458、紅細胞包裹的天門冬醯胺酶、PF745(JZP-341)、天門冬醯胺酶菊歐文氏菌(克里沙納塔斯蛋白酶)、大腸桿菌天門冬醯胺酶(克拉帕酶)、抗PD1藥劑、抗PDL1藥劑及抗CTLA4藥劑。

【發明圖式】

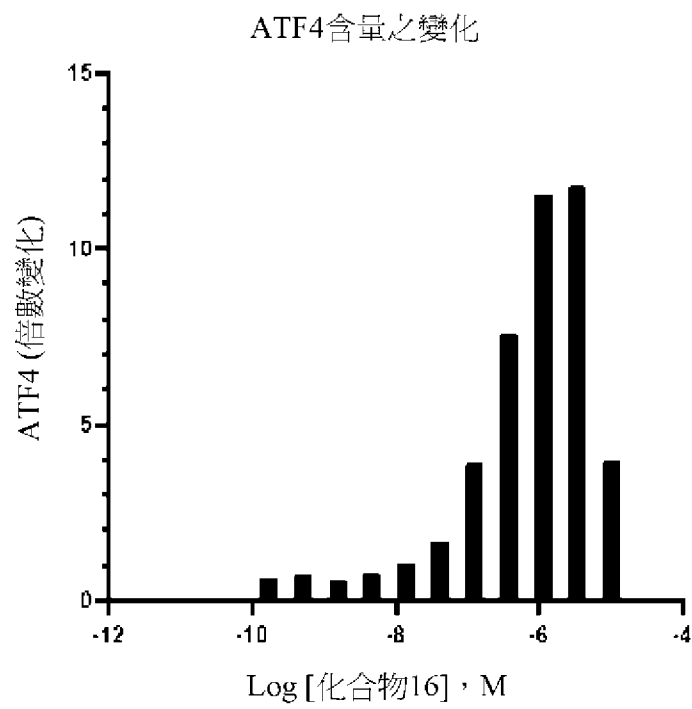
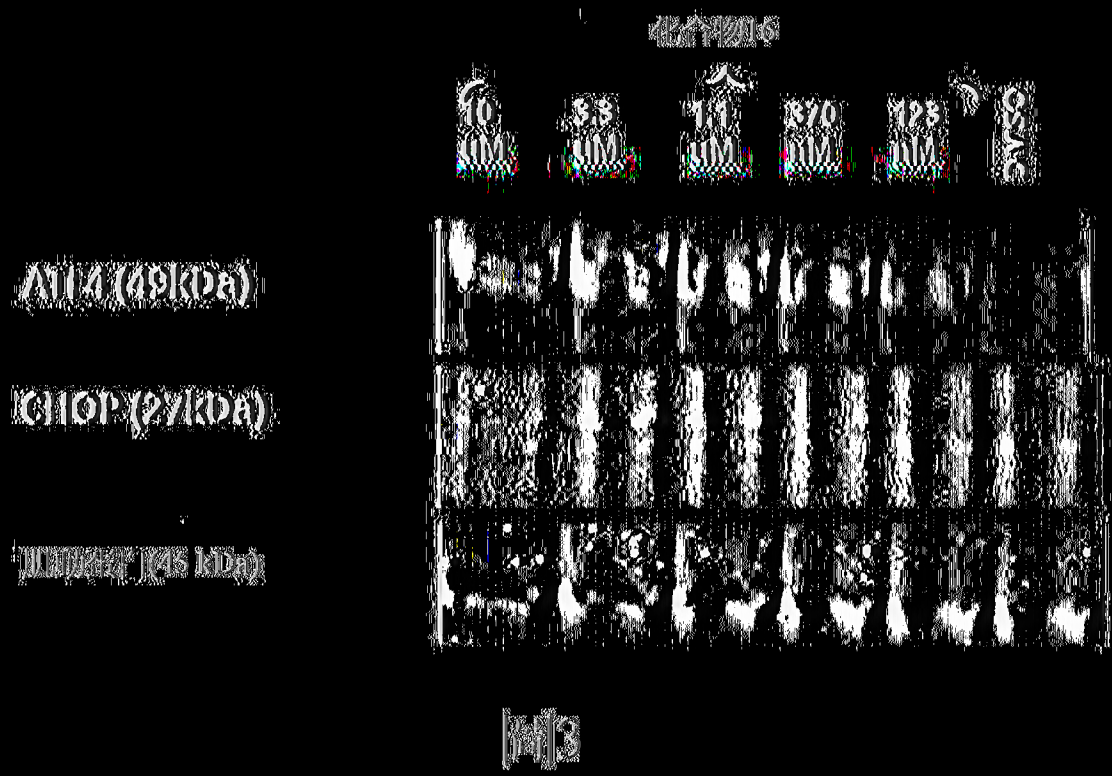
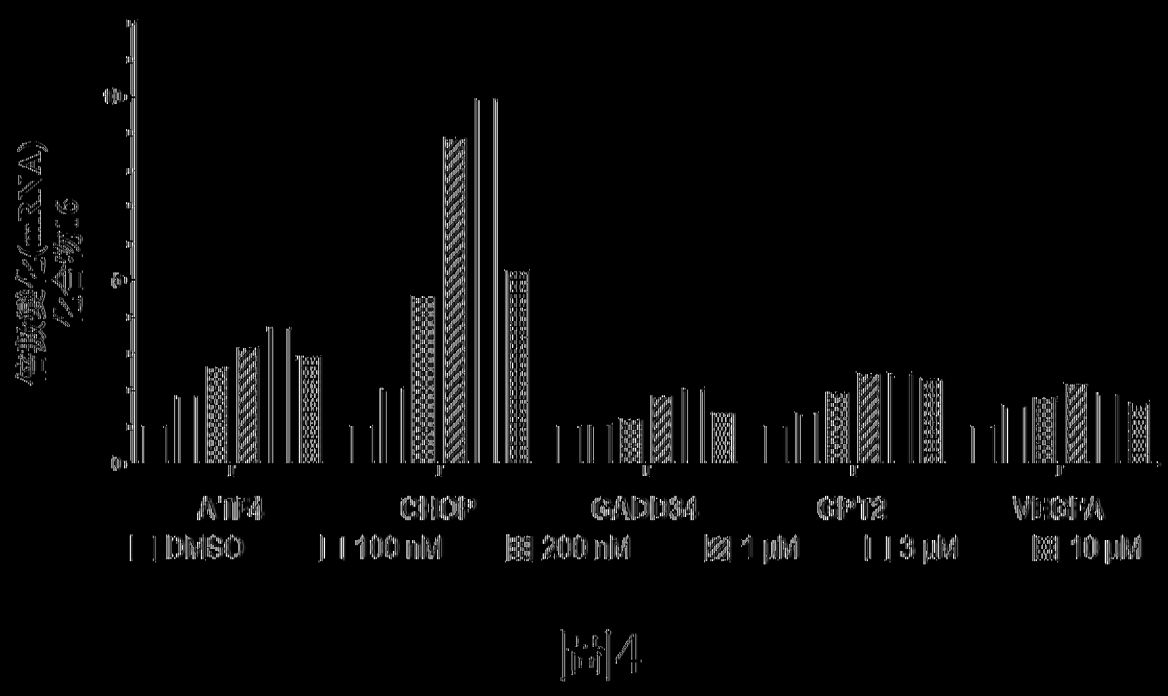
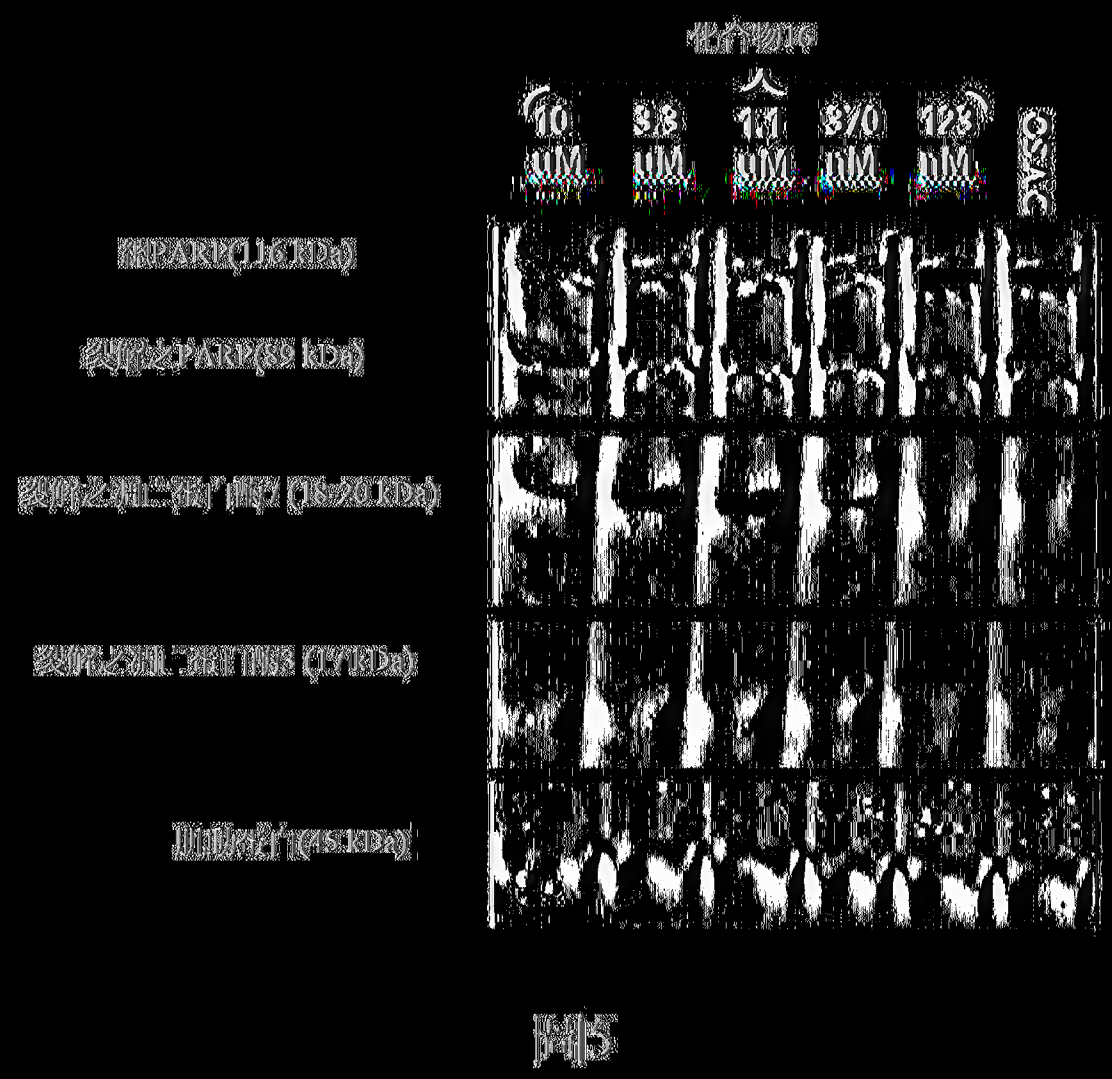


圖1







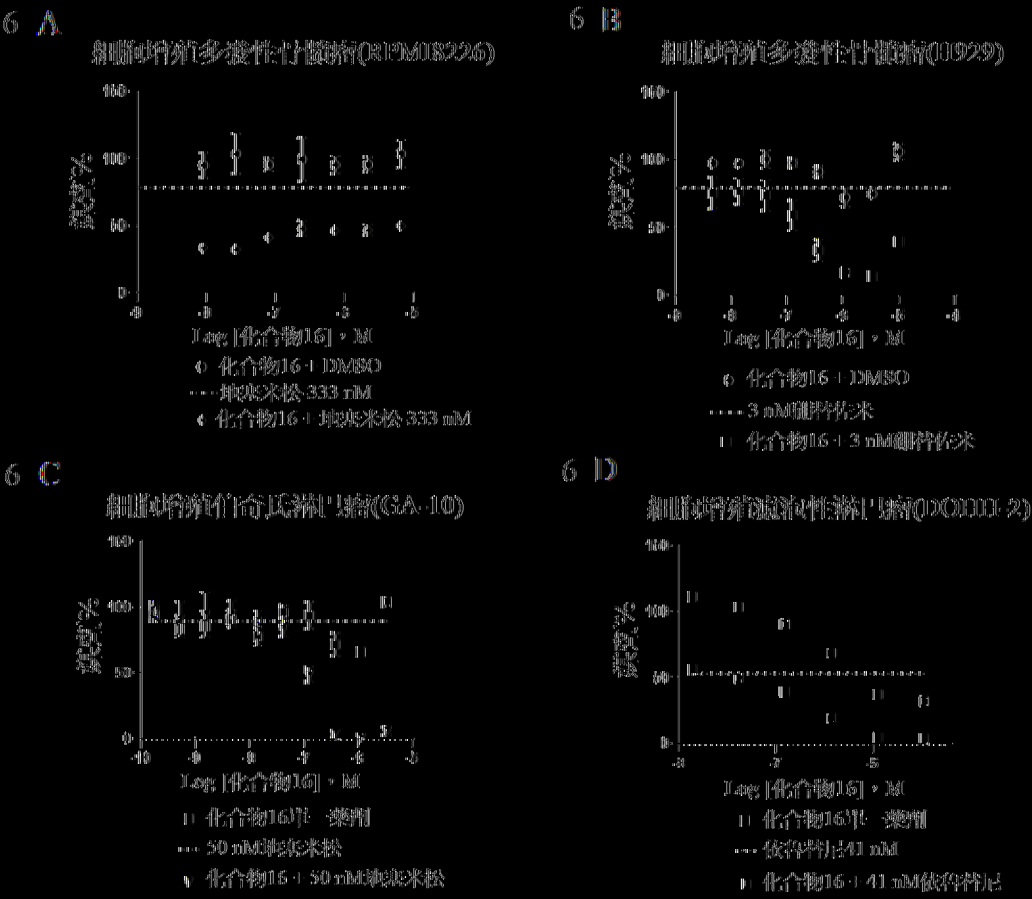
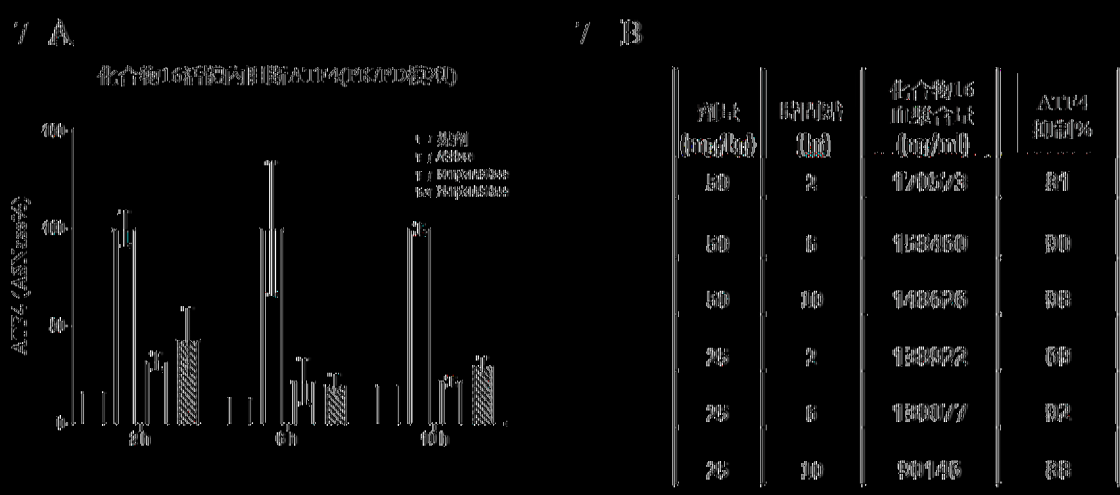
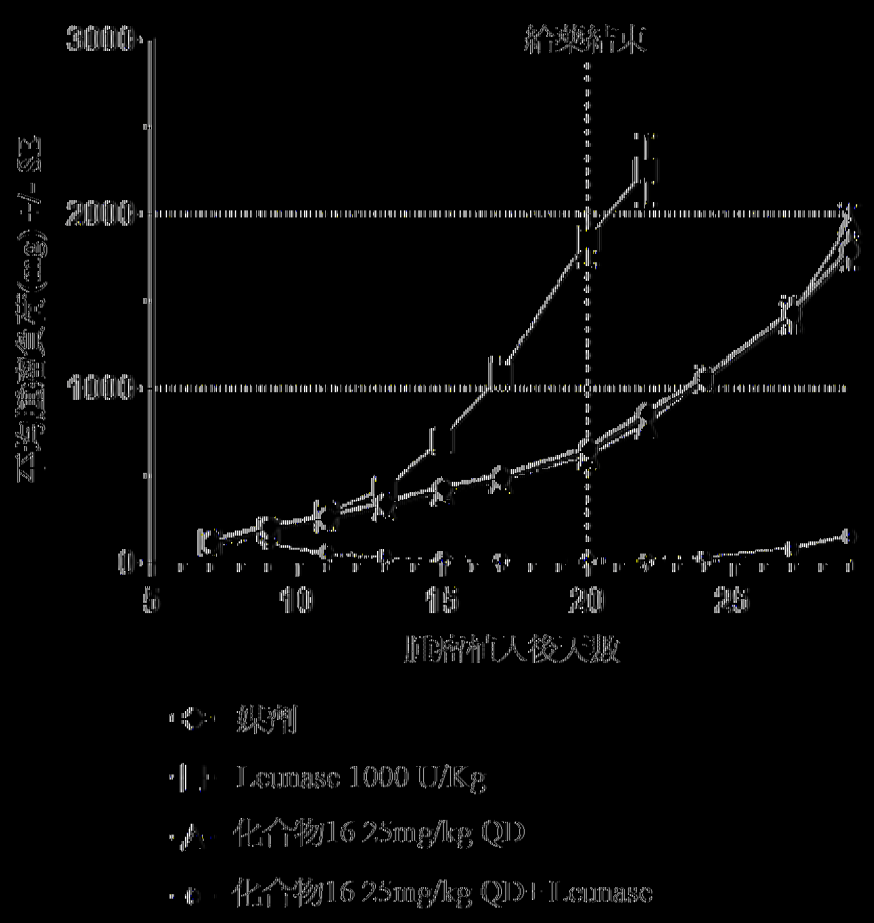


図6A、6B、6C及6D



圖A及B

圖 4-11 腫瘤生長



11/18