



(21) 申請案號：106117180

(22) 申請日：中華民國 106 (2017) 年 05 月 24 日

(51) Int. Cl. :

C07D211/58 (2006.01)

C07D401/04 (2006.01)

C07D401/12 (2006.01)

C07D405/10 (2006.01)

C07D405/12 (2006.01)

C07D405/14 (2006.01)

A61K31/453 (2006.01)

A61K31/454 (2006.01)

A61K31/497 (2006.01)

A61P31/12 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30) 優先權：2016/05/26

美國

62/341,918

2016/09/19

美國

62/396,326

(71) 申請人：美商英塞特公司 (美國) INCYTE CORPORATION (US)

美國

(72) 發明人：路良 LU, LIANG (CN)；錢定權 QIAN, DING-QUAN (CN)；吳亮星 WU,

LIANGXING (CN)；姚文清 YAO, WENQING (US)

(74) 代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：45 項 圖式數：0 共 133 頁

(54) 名稱

作為免疫調節劑之雜環化合物

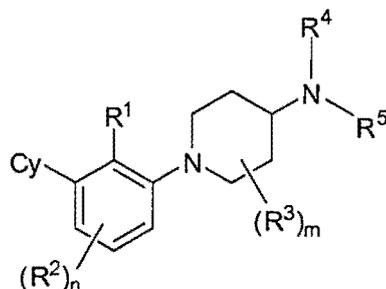
HETEROCYCLIC COMPOUNDS AS IMMUNOMODULATORS

(57) 摘要

本發明揭示式(I)化合物、使用該等化合物作為免疫調節劑之方法及包含此類化合物之醫藥組合物。該等化合物適合用於治療、預防或改善諸如癌症或感染之疾病或病症。

Disclosed are compounds of Formula (I), methods of using the compounds as immunomodulators, and pharmaceutical compositions comprising such compounds. The compounds are useful in treating, preventing or ameliorating diseases or disorders such as cancer or infections.

特徵化學式：



201808902

【發明摘要】**【中文發明名稱】** 作為免疫調節劑之雜環化合物**【英文發明名稱】** HETEROCYCLIC COMPOUNDS AS

IMMUNOMODULATORS

【中文】

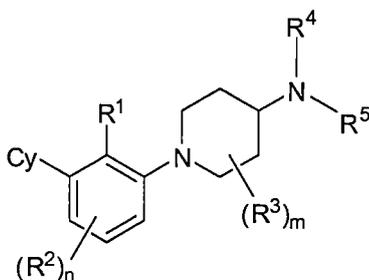
本發明揭示式(I)化合物、使用該等化合物作為免疫調節劑之方法及包含此類化合物之醫藥組合物。該等化合物適合用於治療、預防或改善諸如癌症或感染之疾病或病症。

【英文】

Disclosed are compounds of Formula (I), methods of using the compounds as immunomodulators, and pharmaceutical compositions comprising such compounds. The compounds are useful in treating, preventing or ameliorating diseases or disorders such as cancer or infections.

【指定代表圖】 無**【代表圖之符號簡單說明】**

無

【特徵化學式】

【發明說明書】

【中文發明名稱】 作為免疫調節劑之雜環化合物

【英文發明名稱】 HETEROCYCLIC COMPOUNDS AS

IMMUNOMODULATORS

【技術領域】

【0001】 本申請案與醫藥學活性化合物有關。本發明提供化合物以及其組合物及使用方法。該化合物調節 PD-1/PD-L1 蛋白質/蛋白質相互作用且適合用於治療各種疾病，包括感染性疾病及癌症。

【先前技術】

【0002】 免疫系統在控制及根除諸如癌症之疾病中起重要作用。然而，癌細胞常常發展出策略來回避或抑制免疫系統以有利於其生長。一種此類機制為改變在免疫細胞上表現之共刺激及共抑制分子之表現(Postow 等人, *J. Clinical Oncology* 2015, 1-9)。阻斷抑制免疫檢查點(諸如 PD-1)之信號傳導已被證實為有前景且有效的治療模式。

【0003】 程式化細胞死亡-1 (PD-1)亦稱為 CD279，為在活化 T 細胞、自然殺傷 T 細胞、B 細胞及巨噬細胞上表現之細胞表面受體(Greenwald 等人, *Annu. Rev. Immunol* 2005, 23:515-548；Okazaki 及 Honjo, *Trends Immunol* 2006, (4):195-201)。其充當固有負反饋系統以防止 T 細胞活化，此進而降低自體免疫且促進自體耐受性。此外，PD-1 亦已知在如癌症及病毒感染之疾病中在抗原特異性 T 細胞反應之抑制中發揮關鍵作用(Sharpe 等人, *Nat Immunol* 2007 8, 239-245；Postow 等人, *J. Clinical Oncol* 2015, 1-9)。

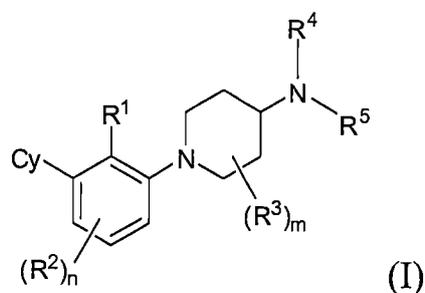
【0004】 PD-1 之結構由胞外免疫球蛋白可變樣結構域繼之以跨膜區及胞內結構域組成(Parry 等人, Mol Cell Biol 2005, 9543-9553)。胞內結構域含有定位於基於免疫受體酪胺酸之抑制基元及基於免疫受體酪胺酸之轉換基元之兩個磷醯化位點，此表明 PD-1 負向調控 T 細胞受體介導之信號。PD-1 具有兩個配位體 PD-L1 及 PD-L2 (Parry 等人, Mol Cell Biol 2005, 9543-9553; Latchman 等人, Nat Immunol 2001, 2, 261-268)，且兩個配位體在其表現模式方面有所不同。PD-L1 蛋白在巨噬細胞及樹突狀細胞上響應於脂多醣及 GM-CSF 治療而上調，而在 T 細胞及 B 細胞上則係在 T 細胞受體及 B 細胞受體信號傳導之後。PD-L1 亦在幾乎所有腫瘤細胞上高度表現，且在 IFN- γ 治療之後表現進一步增加(Iwai 等人, PNAS2002, 99(19):12293-7; Blank 等人, Cancer Res 2004, 64(3):1140-5)。事實上，腫瘤 PD-L1 表現狀態已在多種腫瘤類型中顯示具預後性(Wang 等人, Eur J Surg Oncol 2015; Huang 等人, Oncol Rep 2015; Sabatier 等人, Oncotarget 2015, 6(7): 5449-5464)。相比之下，PD-L2 表現更受限且主要由樹突狀細胞表現(Nakae 等人, J Immunol 2006, 177:566-73)。PD-1 在 T 細胞上與其配位體 PD-L1 及 PD-L2 之連結傳遞一信號，該信號抑制 IL-2 及 IFN- γ 產生以及在 T 細胞受體活化後所誘導之細胞增殖(Carter 等人, Eur J Immunol 2002, 32(3):634-43; Freeman 等人, J Exp Med 2000, 192(7):1027-34)。該機制涉及招募 SHP-2 或 SHP-1 磷酸酶以抑制 T 細胞受體信號傳導，諸如 Syk 及 Lck 磷醯化(Sharpe 等人, Nat Immunol 2007, 8, 239-245)。PD-1 信號傳導軸之活化亦減弱 PKC- θ 活化環磷醯化，此為 NF- κ B 及 AP1 路徑之活化以及諸如 IL-2、IFN- γ 及 TNF 之細胞因子產生所必需的(Sharpe 等人, Nat Immunol 2007,

8, 239-245 ; Carter 等人, Eur J Immunol 2002, 32(3):634-43 ; Freeman 等人, J Exp Med 2000, 192(7):1027-34)。

【0005】 來自臨床前動物研究之若干條證據表明 PD-1 及其配位體負向調控免疫反應。PD-1-缺陷型小鼠已顯示發展狼瘡樣腎小球性腎炎及擴張型心肌病(Nishimura 等人, Immunity 1999, 11:141-151 ; Nishimura 等人, Science 2001, 291:319-322)。使用慢性感染之 LCMV 模型, 已證實 PD-1/PD-L1 相互作用抑制病毒特異性 CD8 T 細胞之效應功能之活化、擴大及獲得(Barber 等人, Nature 2006, 439, 682-7)。總而言之, 此等資料支撐用以阻斷 PD-1-介導之抑制性信號傳導級聯反應以加強或「拯救」T 細胞反應之治療方法的發展。因此, 對阻斷 PD-1/PD-L1 蛋白質/蛋白質相互作用之新化合物存在需要。

【發明內容】

【0006】 本發明尤其提供一種式(I)化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體, 其中組成變數規定於本文中。

【0007】 本發明進一步提供一種醫藥組合物, 其包含本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體及醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。

【0008】 本發明進一步提供調節或抑制 PD-1/PD-L1 蛋白質/蛋白質相互作用之方法, 其包括向個體投與本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體。

【0009】 本發明進一步提供治療患者之疾病或病症之方法，其包括向患者投與治療有效量之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體。

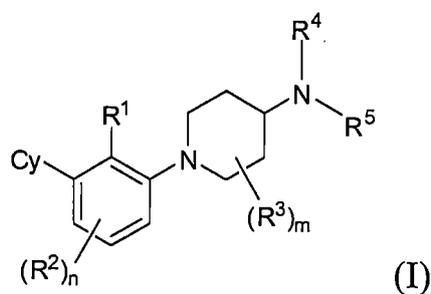
【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

I. 化合物

【0010】 本發明尤其提供一種式(I)化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中：

Cy 為 C₆₋₁₀ 芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5 員至 14 員雜芳基或 4 員至 10 員雜環烷基，其各自視情況經 1 至 5 個獨立選擇之 R⁶ 取代基取代；

或 Cy 環上之兩個鄰近之 R⁶ 取代基與其所連接之原子一起形成稠合苯環、稠合 5 員、6 員或 7 員雜環烷基環、稠合 5 員或 6 員雜芳基環或稠合 C₃₋₆ 環烷基環，其中稠合 5 員、6 員或 7 員雜環烷基環及稠合 5 員或 6 員雜芳基環各自具有 1-4 個選自 N、O 及 S 之雜原子作為環成員，且其中稠合苯環、稠合 5 員、6 員或 7 員雜環烷基環、稠合 5 員或 6 員雜芳基環及稠合 C₃₋₆ 環烷基環各自視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^b 取代基取代；

或連接至 Cy 之同一環碳原子的兩個 R⁶ 取代基與其所連接之碳原子一起形成 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基環或 C₃₋₆ 環烷基環，其中 4 員、5 員、6

員或 7 員雜環烷基環及 C₃₋₆ 環烷基環各自視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^b 取代基取代；

R¹ 為鹵基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₁₋₆ 鹵烷氧基、C₆₋₁₀ 芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5-14 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₄ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₄ 烷基-、(5-14 員雜芳基)-C₁₋₄ 烷基-、(4-10 員雜環烷基)-C₁₋₄ 烷基-、CN、NO₂、OR⁷、SR⁷、NH₂、-NHR⁷、-N(R⁷)₂、NHOR⁷、C(O)R⁷、C(O)NR⁷R⁷、C(O)OR⁷、OC(O)R⁷、OC(O)NR⁷R⁷、NR⁷C(O)R⁷、NR⁷C(O)OR⁷、NR⁷C(O)NR⁷R⁷、C(=NR⁷)R⁷、C(=NR⁷)NR⁷R⁷、NR⁷C(=NR⁷)NR⁷R⁷、NR⁷S(O)R⁷、NR⁷S(O)₂R⁷、NR⁷S(O)₂NR⁷R⁷、S(O)R⁷、S(O)NR⁷R⁷、S(O)₂R⁷ 及 S(O)₂NR⁷R⁷，其中 R¹ 之 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₁₋₆ 鹵烷氧基、C₆₋₁₀ 芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5-14 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₄ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₄ 烷基-、(5-14 員雜芳基)-C₁₋₄ 烷基-及(4-10 員雜環烷基)-C₁₋₄ 烷基-各自視情況經 1、2 或 3 個 R^b 取代基取代；

各 R⁷ 獨立地選自 H、CN、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₄ 鹵烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₆₋₁₀ 芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₄ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₄ 烷基-、(5-10 員雜芳基)-C₁₋₄ 烷基-及(4-10 員雜環烷基)-C₁₋₄ 烷基-，其中 R⁷ 之 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₆₋₁₀ 芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₄ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₄ 烷基-、(5-10 員雜芳基)-C₁₋₄ 烷基-及(4-10 員雜環烷基)-C₁₋₄ 烷基-各自視情況經 1、2 或 3 個 R^b 取代基取代；

各 R² 獨立地選自 H、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₁₀ 環烷基、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₄ 烷基-、C₆₋₁₀ 芳基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₄ 烷基-、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、(5-10 員雜

芳基)-C₁₋₄烷基-、(4-10 員雜環烷基)-C₁₋₄烷基-、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、鹵基、CN、OH、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆鹵烷基、C₁₋₆鹵烷氧基、NH₂、-NH-C₁₋₄烷基、-N(C₁₋₄ 烷基)₂、NHOR⁸、C(O)R⁸、C(O)NR⁸R⁸、C(O)OR⁸、OC(O)R⁸、OC(O)NR⁸R⁸、NR⁸C(O)R⁸、NR⁸C(O)OR⁸、NR⁸C(O)NR⁸R⁸、C(=NR⁸)R⁸、C(=NR⁸)NR⁸R⁸、NR⁸C(=NR⁸)NR⁸R⁸、NR⁸S(O)R⁸、NR⁸S(O)₂R⁸、NR⁸S(O)₂NR⁸R⁸、S(O)R⁸、S(O)NR⁸R⁸、S(O)₂R⁸及 S(O)₂NR⁸R⁸，其中各 R⁸ 獨立地選自 H、C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、C₁₋₄烷氧基、C₃₋₁₀環烷基、C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₄烷基-、C₆₋₁₀芳基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₄烷基-、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、(5-10 員雜芳基)-C₁₋₄烷基-及(4-10 員雜環烷基)-C₁₋₄烷基-，其中 R² 及 R⁸ 之 C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、C₁₋₄烷氧基、C₃₋₁₀環烷基、C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₄烷基-、C₆₋₁₀芳基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₄烷基-、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、(5-10 員雜芳基)-C₁₋₄烷基-及(4-10 員雜環烷基)-C₁₋₄烷基-各自視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^d 取代基取代；

R³、R⁴、R⁵ 及 R⁶ 各自獨立地選自 H、鹵基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆鹵烷基、C₁₋₆鹵烷氧基、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀環烷基、5-14 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₄烷基-、C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₄烷基-、(5-14 員雜芳基)-C₁₋₄烷基-、(4-10 員雜環烷基)-C₁₋₄烷基-、CN、NO₂、OR^a、SR^a、NHOR^a、C(O)R^a、C(O)NR^aR^a、C(O)OR^a、OC(O)R^a、OC(O)NR^aR^a、NHR^a、NR^aR^a、NR^aC(O)R^a、NR^aC(O)OR^a、NR^aC(O)NR^aR^a、C(=NR^a)R^a、C(=NR^a)NR^aR^a、NR^aC(=NR^a)NR^aR^a、NR^aS(O)R^a、NR^aS(O)₂R^a、NR^aS(O)₂NR^aR^a、S(O)R^a、S(O)NR^aR^a、S(O)₂R^a及 S(O)₂NR^aR^a，其中 R³、R⁴、R⁵ 及 R⁶ 之 C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀環烷基、5-14 員雜芳基、4-10 員雜環

烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₄烷基-、C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₄烷基-、(5-14員雜芳基)-C₁₋₄烷基-及(4-10員雜環烷基)-C₁₋₄烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個 R^b 取代基取代；

或連接至同一碳原子的兩個 R³ 取代基與其所連接之碳原子一起形成 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基環或 C₃₋₆環烷基環，其中 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基環及 C₃₋₆環烷基環各自視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R⁹ 取代基取代；

或 R⁴ 及 R⁵ 與其所連接之氮原子一起形成具有 0 至 2 個選自 N、O 及 S 之其他雜原子作為環成員之 4 員、5 員、6 員、7 員雜環烷基，其中雜環烷基之一或兩個環原子視情況經氧化以形成 C(=O)、NO、S(=O)或 SO₂，且雜環烷基視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^b 取代基取代；

各 R^a 獨立地選自 H、CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₄鹵烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₄烷基-、C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₄烷基-、(5-10 員雜芳基)-C₁₋₄烷基-及(4-10 員雜環烷基)-C₁₋₄烷基-，其中 R^a 之 C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₄烷基-、C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₄烷基-、(5-10 員雜芳基)-C₁₋₄烷基-及(4-10 員雜環烷基)-C₁₋₄烷基-各自視情況經 1、2、3、4 或 5 個 R^d 取代基取代；

各 R^d 獨立地選自 C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、鹵基、C₃₋₁₀環烷基、C₆₋₁₀芳基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₄烷基-、C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₄烷基-、(5-10 員雜芳基)-C₁₋₄烷基-、(4-10 員雜環烷基)-C₁₋₄烷基-、CN、NH₂、NHOR^e、OR^e、SR^e、C(O)R^e、C(O)NR^eR^e、C(O)OR^e、OC(O)R^e、OC(O)NR^eR^e、

NHR^e 、 NR^eR^e 、 $\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{R}^e$ 、 $\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{NR}^e\text{R}^e$ 、 $\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{OR}^e$ 、 $\text{C}(\text{=NR}^e)\text{NR}^e\text{R}^e$ 、 $\text{NR}^e\text{C}(\text{=NR}^e)\text{NR}^e\text{R}^e$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^e$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^e\text{R}^e$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^e$ 、 $\text{NR}^e\text{S}(\text{O})_2\text{R}^e$ 、 $\text{NR}^e\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^e\text{R}^e$ 及 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^e\text{R}^e$ ，其中 R^d 之 C_{1-4} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10員雜芳基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5-10員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-及(4-10員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-各自視情況經1、2或3個獨立選擇之 R^f 取代基取代；

各 R^e 獨立地選自 H 、 CN 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10員雜芳基、4-10員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5-10員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-及(4-10員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-，其中 R^e 之 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10員雜芳基、4-10員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5-10員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-及(4-10員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-各自視情況經1、2或3個獨立選擇之 R^f 取代基取代；

各 R^b 取代基獨立地選自鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10員雜芳基、4-10員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5-10員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-、(4-10員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-、 CN 、 OH 、 NH_2 、 NO_2 、 NHOR^c 、 OR^c 、 SR^c 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^c$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^c$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^c$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^c$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^c$ 、 $\text{C}(\text{=NR}^c)\text{NR}^c\text{R}^c$ 、 $\text{NR}^c\text{C}(\text{=NR}^c)\text{NR}^c\text{R}^c$ 、 NHR^c 、 NR^cR^c 、 $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{R}^c$ 、 $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{OR}^c$ 、 $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^c$ 、 $\text{NR}^c\text{S}(\text{O})\text{R}^c$ 、 $\text{NR}^c\text{S}(\text{O})_2\text{R}^c$ 、 $\text{NR}^c\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^c$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^c$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^c$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^c$ 及 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^c$ ；其中 R^b 之 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 鹵烷氧基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10員雜芳基、4-10員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷

基-、(5-10 員雜芳基)-C₁₋₄ 烷基-及(4-10 員雜環烷基)-C₁₋₄ 烷基-各自視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^d 取代基取代；

各 R^c 獨立地選自 H、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₆₋₁₀ 芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₄ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₄ 烷基-、(5-10 員雜芳基)-C₁₋₄ 烷基-及(4-10 員雜環烷基)-C₁₋₄ 烷基-，其中 R^c 之 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₆₋₁₀ 芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₄ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₄ 烷基-、(5-10 員雜芳基)-C₁₋₄ 烷基-及(4-10 員雜環烷基)-C₁₋₄ 烷基-各自視情況經 1、2、3、4 或 5 個 R^f 取代基取代，該 1、2、3、4 或 5 個 R^f 取代基獨立地選自 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 鹵烷基、C₁₋₄ 鹵烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₆₋₁₀ 芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₄ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₄ 烷基-、(5-10 員雜芳基)-C₁₋₄ 烷基-、(4-10 員雜環烷基)-C₁₋₄ 烷基-、鹵基、CN、NHOR^g、OR^g、SR^g、C(O)R^g、C(O)NR^gR^g、C(O)OR^g、OC(O)R^g、OC(O)NR^gR^g、NHR^g、NR^gR^g、NR^gC(O)R^g、NR^gC(O)NR^gR^g、NR^gC(O)OR^g、C(=NR^g)NR^gR^g、NR^gC(=NR^g)NR^gR^g、S(O)R^g、S(O)NR^gR^g、S(O)₂R^g、NR^gS(O)₂R^g、NR^gS(O)₂NR^gR^g 及 S(O)₂NR^gR^g；其中 R^f 之 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 鹵烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₆₋₁₀ 芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₄ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₄ 烷基-、(5-10 員雜芳基)-C₁₋₄ 烷基-及(4-10 員雜環烷基)-C₁₋₄ 烷基-各自視情況經 1、2、3、4 或 5 個 Rⁿ 取代基取代，該 1、2、3、4 或 5 個 Rⁿ 取代基獨立地選自 C₁₋₄ 烷基、C₃₋₁₀ 環烷基、4-7 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基、5-6 員雜芳基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₄ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₄ 烷基-、(5-6 員雜芳基)-C₁₋₄ 烷基-、(4-7 員雜環烷基)-C₁₋₄ 烷基-、

C_{1-6} 鹵烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-4} 鹵烷基、鹵基、CN、NHOR^o、OR^o、SR^o、C(O)R^o、C(O)NR^oR^o、C(O)OR^o、OC(O)R^o、OC(O)NR^oR^o、NHR^o、NR^oR^o、NR^oC(O)R^o、NR^oC(O)NR^oR^o、NR^oC(O)OR^o、C(=NR^o)NR^oR^o、NR^oC(=NR^o)NR^oR^o、S(O)R^o、S(O)NR^oR^o、S(O)₂R^o、NR^oS(O)₂R^o、NR^oS(O)₂NR^oR^o 及 S(O)₂NR^oR^o，其中 Rⁿ 之 C_{1-4} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-7 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-6 員雜芳基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5-6 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-、(4-7 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-、 C_{1-6} 鹵烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-4} 鹵烷基各自視情況經 1、2 或 3 個 R^q 取代基取代；

各 R^g 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5-10 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-及(4-10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-，其中 R^g 之 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5-10 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-及(4-10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-各自視情況經 1-3 個 R^p 取代基取代，該 1-3 個 R^p 取代基獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5-10 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-、(4-10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-、鹵基、CN、NHOR^r、OR^r、SR^r、C(O)R^r、C(O)NR^rR^r、C(O)OR^r、OC(O)R^r、OC(O)NR^rR^r、NHR^r、NR^rR^r、NR^rC(O)R^r、NR^rC(O)NR^rR^r、NR^rC(O)OR^r、C(=NR^r)NR^rR^r、NR^rC(=NR^r)NR^rR^r、NR^rC(=NOH)NR^rR^r、NR^rC(=NCN)NR^rR^r、S(O)R^r、

$S(O)NR^rR^r$ 、 $S(O)_2R^r$ 、 $NR^rS(O)_2R^r$ 、 $NR^rS(O)_2NR^rR^r$ 及 $S(O)_2NR^rR^r$ ，其中 R^p 之 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5-10 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-及(4-10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-各自視情況經 1、2 或 3 個 R^q 取代基取代；

或任何兩個 R^a 取代基與其所連接之氮原子一起形成視情況經 1、2 或 3 個 R^h 取代基取代之 4 員、5 員、6 員、7 員、8 員、9 員或 10 員雜環烷基，該 1、2 或 3 個 R^h 取代基獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-7 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-6 員雜芳基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5-6 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-、(4-7 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、鹵基、 CN 、 OR^i 、 SR^i 、 $NHOR^i$ 、 $C(O)R^i$ 、 $C(O)NR^iR^i$ 、 $C(O)OR^i$ 、 $OC(O)R^i$ 、 $OC(O)NR^iR^i$ 、 NHR^i 、 NR^iR^i 、 $NR^iC(O)R^i$ 、 $NR^iC(O)NR^iR^i$ 、 $NR^iC(O)OR^i$ 、 $C(=NR^i)NR^iR^i$ 、 $NR^iC(=NR^i)NR^iR^i$ 、 $S(O)R^i$ 、 $S(O)NR^iR^i$ 、 $S(O)_2R^i$ 、 $NR^iS(O)_2R^i$ 、 $NR^iS(O)_2NR^iR^i$ 及 $S(O)_2NR^iR^i$ ，其中 R^h 之 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-7 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-6 員雜芳基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5-6 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-、(4-7 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-各自視情況經 1、2 或 3 個 R^j 取代基取代，該 1、2 或 3 個 R^j 取代基獨立地選自 C_{3-6} 環烷基、 C_{6-10} 芳基、5 員或 6 員雜芳基、4-6 員雜環烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、鹵基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 鹵烷氧基、 CN 、 $NHOR^k$ 、 OR^k 、 SR^k 、 $C(O)R^k$ 、 $C(O)NR^kR^k$ 、 $C(O)OR^k$ 、 $OC(O)R^k$ 、 $OC(O)NR^kR^k$ 、 NHR^k 、 NR^kR^k 、 $NR^kC(O)R^k$ 、 $NR^kC(O)NR^kR^k$ 、 $NR^kC(O)OR^k$ 、 $C(=NR^k)NR^kR^k$ 、 $NR^kC(=NR^k)NR^kR^k$ 、 $S(O)R^k$ 、 $S(O)NR^kR^k$ 、 $S(O)_2R^k$ 、 $NR^kS(O)_2R^k$ 、

$\text{NR}^k\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^k\text{R}^k$ 及 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^k\text{R}^k$ ，其中 R^j 之 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{6-10} 芳基、5 員或 6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-4} 鹵烷基及 C_{1-4} 鹵烷氧基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^d 取代基取代；

或連接至 4 員至 10 員雜環烷基之同一碳原子的兩個 R^h 基團與其所連接之碳原子一起形成 C_{3-6} 環烷基或具有 1-2 個選自 O、N 或 S 之雜原子作為環成員的 4 員至 6 員雜環烷基；

各 R^i 或 R^k 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5-10 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-及(4-10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-，其中 R^i 或 R^k 之 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5-10 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-及(4-10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-各自視情況經 1-3 個獨立選擇之 R^p 取代基取代；

或任何兩個 R^c 取代基與其所連接之氮原子一起形成視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^h 取代基取代的 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；

或任何兩個 R^e 取代基與其所連接之氮原子一起形成視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^h 取代基取代的 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；

或任何兩個 R^s 取代基與其所連接之氮原子一起形成視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^h 取代基取代的 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；

或任何兩個 R^i 取代基與其所連接之氮原子一起形成視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^h 取代基取代的 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；

或任何兩個 R^k 取代基與其所連接之氮原子一起形成視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^h 取代基取代的 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；

或任何兩個 R^o 取代基與其所連接之氮原子一起形成視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^h 取代基取代的 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；

各 R^o 或 R^r 獨立地選自 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{6-10} 芳基、5 員或 6 員雜芳基、4-6 員雜環烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{2-4} 烯基及 C_{2-4} 炔基，其中 R^o 或 R^r 之 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{6-10} 芳基、5 員或 6 員雜芳基、4-6 員雜環烷基、 C_{2-4} 烯基及 C_{2-4} 炔基各自視情況經 1、2 或 3 個 R^q 取代基取代；

各 R^q 獨立地選自 OH、CN、-COOH、 NH_2 、鹵基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基硫代、苯基、5-6 員雜芳基、4-6 員雜環烷基、 C_{3-6} 環烷基、 NHR^9 、 NR^9R^9 及 C_{1-4} 鹵烷氧基，其中 R^q 之 C_{1-6} 烷基、苯基、 C_{3-6} 環烷基、4-6 員雜環烷基及 5-6 員雜芳基各自視情況經鹵基、OH、CN、-COOH、 NH_2 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 鹵烷氧基、苯基、 C_{3-10} 環烷基、5-6 員雜芳基及 4-6 員雜環烷基取代，且各 R^9 獨立地為 C_{1-6} 烷基；

下標 n 為整數 1、2 或 3；且

下標 m 為整數 1、2、3、4、5 或 6。

【0011】 在一些實施例中，本文提供一種式(I)化合物或醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中：

Cy 為 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 員至 14 員雜芳基或 4 員至 10 員雜環烷基，其各自視情況經 1 至 5 個獨立選擇之 R^6 取代基取代；

或 Cy 環上之兩個鄰近之 R^6 取代基與其所連接之原子一起形成稠合苯環、稠合 5 員、6 員或 7 員雜環烷基環、稠合 5 員或 6 員雜芳基環或稠合 C_{3-6}

環烷基環，其中稠合 5 員、6 員或 7 員雜環烷基環及稠合 5 員或 6 員雜芳基環各自具有 1-4 個選自 N、O 及 S 之雜原子作為環成員，且其中稠合苯環、稠合 5 員、6 員或 7 員雜環烷基環、稠合 5 員或 6 員雜芳基環及稠合 C₃₋₆ 環烷基環各自視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^b 取代基取代；

或連接至 Cy 之同一環碳原子的兩個 R⁶ 取代基與其所連接之碳原子一起形成 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基環或 C₃₋₆ 環烷基環，其中 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基環及 C₃₋₆ 環烷基環各自視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^b 取代基取代；

R¹ 為鹵基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₁₋₆ 鹵烷氧基、C₆₋₁₀ 芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5-14 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₄ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₄ 烷基-、(5-14 員雜芳基)-C₁₋₄ 烷基-、(4-10 員雜環烷基)-C₁₋₄ 烷基-、CN、NO₂、OR⁷、SR⁷、NH₂、-NHR⁷、-N(R⁷)₂、NHOR⁷、C(O)R⁷、C(O)NR⁷R⁷、C(O)OR⁷、OC(O)R⁷、OC(O)NR⁷R⁷、NR⁷C(O)R⁷、NR⁷C(O)OR⁷、NR⁷C(O)NR⁷R⁷、C(=NR⁷)R⁷、C(=NR⁷)NR⁷R⁷、NR⁷C(=NR⁷)NR⁷R⁷、NR⁷S(O)R⁷、NR⁷S(O)₂R⁷、NR⁷S(O)₂NR⁷R⁷、S(O)R⁷、S(O)NR⁷R⁷、S(O)₂R⁷ 及 S(O)₂NR⁷R⁷，其中 R¹ 之 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₁₋₆ 鹵烷氧基、C₆₋₁₀ 芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5-14 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₄ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₄ 烷基-、(5-14 員雜芳基)-C₁₋₄ 烷基-及(4-10 員雜環烷基)-C₁₋₄ 烷基-各自視情況經 1、2 或 3 個 R^b 取代基取代；

各 R⁷ 獨立地選自 H、CN、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₄ 鹵烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₆₋₁₀ 芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₄ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₄ 烷基-、(5-10 員雜芳基)-C₁₋₄ 烷基-及(4-10 員雜環烷基)-C₁₋₄

烷基-，其中 R^7 之 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、 $5-10$ 員雜芳基、 $4-10$ 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、 $(5-10$ 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-及 $(4-10$ 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-各自視情況經 1、2 或 3 個 R^b 取代基取代；

各 R^2 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、鹵基、CN、OH、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、 NH_2 、 $-NH-C_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 $NHOR^8$ 、 $C(O)R^8$ 、 $C(O)NR^8R^8$ 、 $C(O)OR^8$ 、 $OC(O)R^8$ 、 $OC(O)NR^8R^8$ 、 $NR^8C(O)R^8$ 、 $NR^8C(O)OR^8$ 、 $NR^8C(O)NR^8R^8$ 、 $C(=NR^8)R^8$ 、 $C(=NR^8)NR^8R^8$ 、 $NR^8C(=NR^8)NR^8R^8$ 、 $NR^8S(O)R^8$ 、 $NR^8S(O)_2R^8$ 、 $NR^8S(O)_2NR^8R^8$ 、 $S(O)R^8$ 、 $S(O)NR^8R^8$ 、 $S(O)_2R^8$ 及 $S(O)_2NR^8R^8$ ，其中各 R^8 獨立地選自 H 及視情況經 1 或 2 個獨立地選自鹵基、OH、CN 及 C_{1-6} 烷氧基之基團取代的 C_{1-4} 烷基；且其中 R^2 之 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 烷氧基各自視情況經 1 或 2 個獨立地選自鹵基、OH、CN 及 C_{1-4} 烷氧基之取代基取代；

R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^6 各自獨立地選自 H、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、 $5-14$ 員雜芳基、 $4-10$ 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、 $(5-14$ 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-、 $(4-10$ 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-、CN、 NO_2 、 OR^a 、 SR^a 、 $NHOR^a$ 、 $C(O)R^a$ 、 $C(O)NR^aR^a$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^a$ 、 $OC(O)NR^aR^a$ 、 NHR^a 、 NR^aR^a 、 $NR^aC(O)R^a$ 、 $NR^aC(O)OR^a$ 、 $NR^aC(O)NR^aR^a$ 、 $C(=NR^a)R^a$ 、 $C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $NR^aC(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $NR^aS(O)R^a$ 、 $NR^aS(O)_2R^a$ 、 $NR^aS(O)_2NR^aR^a$ 、 $S(O)R^a$ 、 $S(O)NR^aR^a$ 、 $S(O)_2R^a$ 及 $S(O)_2NR^aR^a$ ，其中 R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^6 之 C_{1-6} 烷基、

C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₆₋₁₀ 芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5-14 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₄ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₄ 烷基-、(5-14 員雜芳基)-C₁₋₄ 烷基-及(4-10 員雜環烷基)-C₁₋₄ 烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個 R^b 取代基取代；

或連接至同一碳原子的兩個 R³ 取代基與其所連接之碳原子一起形成 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基環或 C₃₋₆ 環烷基環，其中 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基環及 C₃₋₆ 環烷基環各自視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^q 取代基取代；

或 R⁴ 及 R⁵ 與其所連接之氮原子一起形成具有 0 至 2 個選自 N、O 及 S 之其他雜原子作為環成員之 4 員、5 員、6 員、7 員雜環烷基，其中雜環烷基之一或兩個環原子視情況經氧化以形成 C(=O)、NO、S(=O)或 SO₂，且雜環烷基視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^b 取代基取代；

各 R^a 獨立地選自 H、CN、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₄ 鹵烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₆₋₁₀ 芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₄ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₄ 烷基-、(5-10 員雜芳基)-C₁₋₄ 烷基-及(4-10 員雜環烷基)-C₁₋₄ 烷基-，其中 R^a 之 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₆₋₁₀ 芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₄ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₄ 烷基-、(5-10 員雜芳基)-C₁₋₄ 烷基-及(4-10 員雜環烷基)-C₁₋₄ 烷基-各自視情況經 1、2、3、4 或 5 個 R^d 取代基取代；

各 R^d 獨立地選自 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵烷基、鹵基、C₃₋₁₀ 環烷基、C₆₋₁₀ 芳基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₄ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₄ 烷基-、(5-10 員雜芳基)-C₁₋₄ 烷基-、(4-10 員雜環烷基)-C₁₋₄ 烷基-、CN、NH₂、

NHOR^e、OR^e、SR^e、C(O)R^e、C(O)NR^eR^e、C(O)OR^e、OC(O)R^e、OC(O)NR^eR^e、NHR^e、NR^eR^e、NR^eC(O)R^e、NR^eC(O)NR^eR^e、NR^eC(O)OR^e、C(=NR^e)NR^eR^e、NR^eC(=NR^e)NR^eR^e、S(O)R^e、S(O)NR^eR^e、S(O)₂R^e、NR^eS(O)₂R^e、NR^eS(O)₂NR^eR^e及S(O)₂NR^eR^e，其中R^d之C₁₋₄烷基、C₃₋₁₀環烷基、4-10員雜環烷基、C₆₋₁₀芳基、5-10員雜芳基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₄烷基-、C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₄烷基-、(5-10員雜芳基)-C₁₋₄烷基-及(4-10員雜環烷基)-C₁₋₄烷基-各自視情況經1、2或3個獨立選擇之R^f取代基取代；

各R^e獨立地選自H、CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₄鹵烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀環烷基、5-10員雜芳基、4-10員雜環烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₄烷基-、C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₄烷基-、(5-10員雜芳基)-C₁₋₄烷基-及(4-10員雜環烷基)-C₁₋₄烷基-，其中R^e之C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀環烷基、5-10員雜芳基、4-10員雜環烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₄烷基-、C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₄烷基-、(5-10員雜芳基)-C₁₋₄烷基-及(4-10員雜環烷基)-C₁₋₄烷基-各自視情況經1、2或3個獨立選擇之R^g取代基取代；

各R^b取代基獨立地選自鹵基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、C₁₋₆鹵烷氧基、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀環烷基、5-10員雜芳基、4-10員雜環烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₄烷基-、C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₄烷基-、(5-10員雜芳基)-C₁₋₄烷基-、(4-10員雜環烷基)-C₁₋₄烷基-、CN、OH、NH₂、NO₂、NHOR^c、OR^c、SR^c、C(O)R^c、C(O)NR^cR^c、C(O)OR^c、OC(O)R^c、OC(O)NR^cR^c、C(=NR^c)NR^cR^c、NR^cC(=NR^c)NR^cR^c、NHR^c、NR^cR^c、NR^cC(O)R^c、NR^cC(O)OR^c、NR^cC(O)NR^cR^c、NR^cS(O)R^c、NR^cS(O)₂R^c、NR^cS(O)₂NR^cR^c、S(O)R^c、S(O)NR^cR^c、S(O)₂R^c及S(O)₂NR^cR^c；其中R^b之C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵烷基、C₁₋₄鹵烷氧基、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀環烷基、

5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5-10 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-及(4-10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-各自視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^d 取代基取代；

各 R^c 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5-10 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-及(4-10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-，其中 R^c 之 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5-10 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-及(4-10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-各自視情況經 1、2、3、4 或 5 個 R^f 取代基取代，該 1、2、3、4 或 5 個 R^f 取代基獨立地選自 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5-10 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-、(4-10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-、鹵基、CN、 $NHOR^g$ 、 OR^g 、 SR^g 、 $C(O)R^g$ 、 $C(O)NR^gR^g$ 、 $C(O)OR^g$ 、 $OC(O)R^g$ 、 $OC(O)NR^gR^g$ 、 NHR^g 、 NR^gR^g 、 $NR^gC(O)R^g$ 、 $NR^gC(O)NR^gR^g$ 、 $NR^gC(O)OR^g$ 、 $C(=NR^g)NR^gR^g$ 、 $NR^gC(=NR^g)NR^gR^g$ 、 $S(O)R^g$ 、 $S(O)NR^gR^g$ 、 $S(O)_2R^g$ 、 $NR^gS(O)_2R^g$ 、 $NR^gS(O)_2NR^gR^g$ 及 $S(O)_2NR^gR^g$ ；其中 R^f 之 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5-10 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-及(4-10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-各自視情況經 1、2、3、4 或 5 個 R^n 取代基取代，該 1、2、3、4 或 5 個 R^n 取代基獨立地選自 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、鹵基、CN、 $NHOR^o$ 、 OR^o 、 SR^o 、 $C(O)R^o$ 、 $C(O)NR^oR^o$ 、 $C(O)OR^o$ 、 $OC(O)R^o$ 、 $OC(O)NR^oR^o$ 、

NHR° 、 $\text{NR}^\circ\text{R}^\circ$ 、 $\text{NR}^\circ\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$ 、 $\text{NR}^\circ\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ\text{R}^\circ$ 、 $\text{NR}^\circ\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^\circ)\text{NR}^\circ\text{R}^\circ$ 、
 $\text{NR}^\circ\text{C}(=\text{NR}^\circ)\text{NR}^\circ\text{R}^\circ$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^\circ$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^\circ\text{R}^\circ$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\circ$ 、 $\text{NR}^\circ\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\circ$ 、
 $\text{NR}^\circ\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\circ\text{R}^\circ$ 及 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\circ\text{R}^\circ$ ；

各 R^g 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5-10 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-及(4-10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-，其中 R^g 之 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5-10 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-及(4-10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-各自視情況經 1-3 個獨立選擇之 R^p 取代基取代；

或任何兩個 R^a 取代基與其所連接之氮原子一起形成視情況經 1、2 或 3 個 R^h 取代基取代之 4 員、5 員、6 員、7 員、8 員、9 員或 10 員雜環烷基，該 1、2 或 3 個 R^h 取代基獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-7 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-6 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5-6 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-、(4-7 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、鹵基、 CN 、 OR^i 、 SR^i 、 NHOR^i 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^i$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^i\text{R}^i$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^i$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^i$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^i\text{R}^i$ 、 NHR^i 、 NR^iR^i 、 $\text{NR}^i\text{C}(\text{O})\text{R}^i$ 、 $\text{NR}^i\text{C}(\text{O})\text{NR}^i\text{R}^i$ 、 $\text{NR}^i\text{C}(\text{O})\text{OR}^i$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^i)\text{NR}^i\text{R}^i$ 、 $\text{NR}^i\text{C}(=\text{NR}^i)\text{NR}^i\text{R}^i$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^i$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^i\text{R}^i$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^i$ 、 $\text{NR}^i\text{S}(\text{O})_2\text{R}^i$ 、 $\text{NR}^i\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^i\text{R}^i$ 及 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^i\text{R}^i$ ，其中 R^h 之 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-7 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-6 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5-6 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-、(4-7 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-各自視情況經 1、2 或 3 個 R^j 取代基取代，該 1、2 或 3 個 R^j 取代基獨立地選自 C_{3-6} 環烷基、 C_{6-10} 芳基、5 員或 6 員雜芳基、

C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、鹵基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、CN、NHOR^k、OR^k、SR^k、C(O)R^k、C(O)NR^kR^k、C(O)OR^k、OC(O)R^k、OC(O)NR^kR^k、NHR^k、NR^kR^k、NR^kC(O)R^k、NR^kC(O)NR^kR^k、NR^kC(O)OR^k、C(=NR^k)NR^kR^k、NR^kC(=NR^k)NR^kR^k、S(O)R^k、S(O)NR^kR^k、S(O)₂R^k、NR^kS(O)₂R^k、NR^kS(O)₂NR^kR^k 及 S(O)₂NR^kR^k；

或連接至 4 員至 10 員雜環烷基之同一碳原子的兩個 R^h 基團與其所連接之碳原子一起形成 C₃₋₆ 環烷基或具有 1-2 個選自 O、N 或 S 之雜原子作為環成員的 4 員至 6 員雜環烷基；

或任何兩個 R^e 取代基與其所連接之氮原子一起形成視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^h 取代基取代的 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；

或任何兩個 R^e 取代基與其所連接之氮原子一起形成視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^h 取代基取代的 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；

或任何兩個 R^g 取代基與其所連接之氮原子一起形成視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^h 取代基取代的 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；

或任何兩個 Rⁱ 取代基與其所連接之氮原子一起形成視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^h 取代基取代的 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；

或任何兩個 R^k 取代基與其所連接之氮原子一起形成視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^h 取代基取代的 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；

或任何兩個 R^o 取代基與其所連接之氮原子一起形成視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^h 取代基取代的 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；

各 Rⁱ、R^k、R^o 或 R^p 獨立地選自 H、C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 環烷基、C₆₋₁₀ 芳基、5 員或 6 員雜芳基、C₁₋₄ 鹵烷基、C₂₋₄ 烯基及 C₂₋₄ 炔基，其中 Rⁱ、R^k、R^o 或 R^p

之 C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 環烷基、C₆₋₁₀ 芳基、5 員或 6 員雜芳基、C₂₋₄ 烯基及 C₂₋₄ 炔基各自視情況經 1、2 或 3 個 R⁹ 取代基取代；

各 R⁹ 獨立地選自 OH、CN、-COOH、NH₂、鹵基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基硫代、苯基、5-6 員雜芳基、4-6 員雜環烷基、C₃₋₆ 環烷基、NHR⁹、NR⁹R⁹ 及 C₁₋₄ 鹵烷氧基，其中 R⁹ 之 C₁₋₆ 烷基、苯基、C₃₋₆ 環烷基、4-6 員雜環烷基及 5-6 員雜芳基各自視情況經鹵基、OH、CN、-COOH、NH₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 鹵烷基、C₁₋₄ 鹵烷氧基、苯基、C₃₋₁₀ 環烷基及 4-6 員雜環烷基取代，且各 R⁹ 獨立地為 C₁₋₆ 烷基；

下標 n 為整數 1、2 或 3；且

下標 m 為整數 1、2、3、4、5 或 6。

【0012】 在式(I)化合物之一些實施例中，Cy 為視情況經 1 至 5 個獨立選擇之 R⁶ 取代基取代的 C₆₋₁₀ 芳基。在某些實施例中，Cy 為各自視情況經 1 至 4 個獨立選擇之 R⁶ 取代基取代的苯基或萘基。在某些實施例中，Cy 為視情況經 1 至 5 個獨立選擇之 R⁶ 取代基取代的苯基。在某些實施例中，Cy 為苯基。在某些實施例中，Cy 為視情況經 1 至 5 個獨立選擇之 R⁶ 取代基取代的 2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-6-基。

【0013】 在式(I)化合物之一些實施例中，Cy 為視情況經 1 至 5 個獨立選擇之 R⁶ 取代基取代的 C₃₋₁₀ 環烷基。在某些實施例中，Cy 為環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環己烯基、環庚基或環辛基，其各自視情況經 1 至 5 個獨立選擇之 R⁶ 取代基取代。

【0014】 在式(I)化合物之一些實施例中，Cy 為視情況經 1 至 5 個獨立選擇之 R⁶ 取代基取代的 5 員至 14 員雜芳基。在某些實施例中，Cy 為吡啶基、

嘧啶基、吡嗪基、噻嗪基、三嗪基、吡咯基、吡啶基、吡啶基(azolyl)、噁啶基、噁啶基、咪啶基、呋喃基、苯硫基、喹啉基、異喹啉基、萘啶基、吲哚基、苯并苯硫基、苯并呋喃基、苯并異噁啶基、咪啶并[1,2-*b*]噁啶基、嘧啶基、噁吩基、呋喃基、吡咯基、咪啶基、噁啶基、噁啶基、吡啶基、異噁啶基、異噁啶基、1,2,3-三啶基、四啶基、1,2,3-噁二啶基、1,2,3-噁二啶基、1,2,4-三啶基、1,2,4-噁二啶基、1,2,4-噁二啶基、1,3,4-三啶基、1,3,4-噁二啶基或 1,3,4-噁二啶基，其各自視情況經 1 至 5 個獨立選擇之 R^6 取代基取代。在某些實施例中，Cy 為各自視情況經 1 至 5 個獨立選擇之 R^6 取代基取代的苯硫基或吡啶基。在一些實施例中，Cy 為 2-苯硫基、3-苯硫基、2-吡啶基、3-吡啶基或 4-吡啶，其各自視情況經 1 至 5 個獨立選擇之 R^6 取代基取代。

【0015】 在式(I)化合物之一些實施例中，Cy 為視情況經 1 至 5 個獨立選擇之 R^6 取代基取代的 4 員至 10 員雜環烷基。在某些實施例中，Cy 為氮雜環丁烷基、氮雜環庚烷基、二氫苯并呋喃基、二氫呋喃基、二氫哌喃基、嗎啉基、3-氧雜-9-氮雜螺[5.5]十一烷基、1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸基(decanyl)、哌啶基、哌嗪基、側氧基哌嗪基、哌喃基、吡咯啶基、奎寧環基、四氫呋喃基、四氫哌喃基、1,2,3,4-四氫喹啉基、托品基(tropanyl)、2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-6-基或硫代嗎啉基，其各自視情況經 1 至 4 個獨立選擇之 R^6 取代基取代。在一些實施例中，Cy 為視情況經 1 至 5 個獨立選擇之 R^6 取代基取代的 3,6-二氫-2H-哌喃-4-基。

【0016】 在式(I)化合物之一些實施例中，Cy 為苯基、5 員或 6 員雜芳基、 C_{3-6} 環烷基或 5 員或 6 員雜環烷基，其各自視情況經 1 至 5 個獨立選擇之

R^6 取代基取代。在某些情況下，Cy 為苯基、2-苯硫基、3-苯硫基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、 C_{3-6} 環烷基或 3,6-二氫-2H-哌喃-4-基，其各自視情況經 1 至 5 個 R^6 取代基取代。

【0017】 在一些實施例中，Cy 為苯基、環己基、苯硫基、3,6-二氫-2H-哌喃-4-基、吡啶基、1H-吡唑基或 1-環己烯基，其各自視情況經 1、2 或 3 個 R^6 取代基取代。

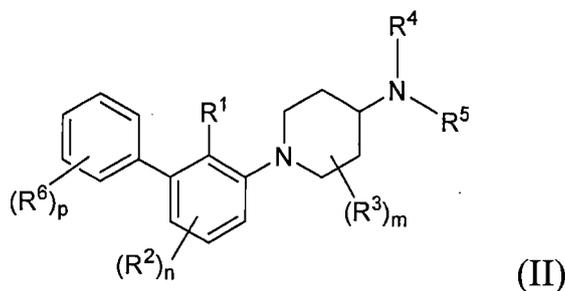
【0018】 在一些實施例中，Cy 為苯基、環己基或 1-環己烯基，其各自視情況經 1、2 或 3 個 R^6 取代基取代。

【0019】 在一些實施例中，Cy 為視情況經 1、2 或 3 個 R^6 取代基取代之苯基。舉例而言，Cy 為未經取代之苯基。

【0020】 在一些實施例中，Cy 為視情況經 1、2 或 3 個 R^6 取代基取代之環己基。舉例而言，Cy 為未經取代之環己基。

【0021】 在一些實施例中，Cy 為視情況經 1、2 或 3 個 R^6 取代基取代之 1-環己烯基。舉例而言，Cy 為未經取代之 1-環己烯基。

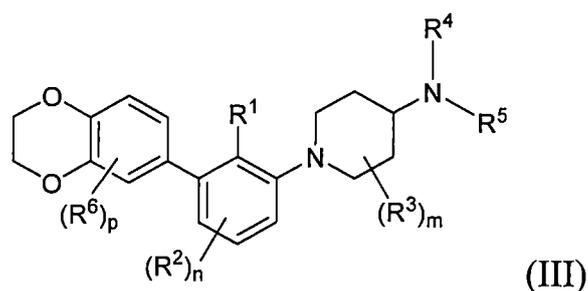
【0022】 在一些實施例中，本文提供之化合物為具有式(II)之化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，

其中下標 p 為整數 1、2、3、4 或 5； R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 m 、 n 及 p 如本文中所定義。

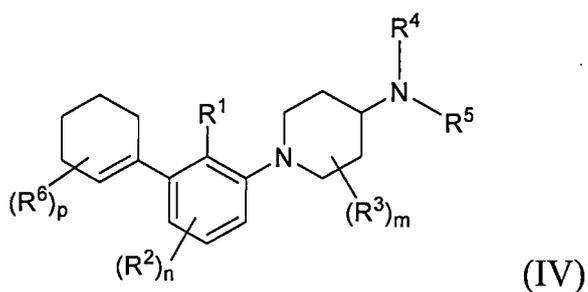
【0023】 在一些實施例中，本文提供之化合物為具有式(III)之化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，

其中下標 p 為整數 1、2、3、4 或 5； R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 m 、 n 及 p 如本文中所定義。

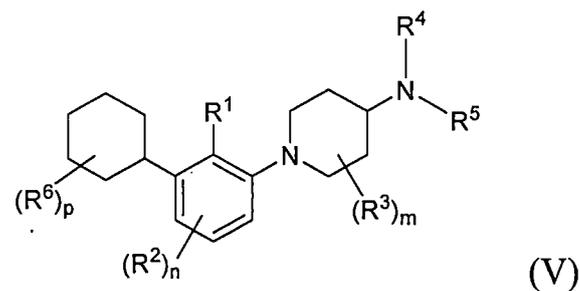
【0024】 在一些實施例中，本文提供之化合物為具有式(IV)之化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，

其中下標 p 為整數 1、2、3、4 或 5； R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 m 、 n 及 p 如本文中所定義。

【0025】 在一些實施例中，本文提供之化合物為具有式(V)之化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，

其中下標 p 為整數 1、2、3、4 或 5； R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 m 、 n 及 p 如本文中所述定義。

【0026】 在一些實施例中， R^1 為鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、 CN 、 NO_2 、 OR^7 、 NH_2 、 $-NHR^7$ 、 $-N(R^7)_2$ 、 $NHOR^7$ 、 $C(O)R^7$ 、 $C(O)NR^7R^7$ 、 $C(O)OR^7$ 、 $OC(O)R^7$ 、 $OC(O)NR^7R^7$ 、 $NR^7C(O)R^7$ 、 $NR^7C(O)OR^7$ 、 $NR^7S(O)R^7$ 、 $NR^7S(O)_2R^7$ 、 $NR^7S(O)_2NR^7R^7$ 、 $S(O)R^7$ 、 $S(O)NR^7R^7$ 、 $S(O)_2R^7$ 及 $S(O)_2NR^7R^7$ ，其中 R^1 之 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基及 C_{1-6} 鹵烷氧基各自視情況經 1、2 或 3 個 R^b 取代基取代。

【0027】 在一些實施例中， R^1 為鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 鹵烷氧基或 CN ，其中 R^1 之 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基及 C_{1-6} 鹵烷氧基各自視情況經 1、2 或 3 個 R^b 取代基取代。

【0028】 在一些實施例中， R^1 為鹵基、 C_{1-6} 烷基或 CN 。舉例而言， R^1 為 CH_3 、 CN 或 Cl 。在一些實施例中， R^1 為 CH_3 或 CN 。在一些實施例中， R^1 為 CH_3 。在其他實施例中， R^1 為 CN 。

【0029】 在一些實施例中， R^2 獨立地選自 H 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、鹵基、 CN 、 OH 、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、 NH_2 、 $-NH-C_{1-4}$ 烷基及 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ ，其中 R^2 之 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 烷氧基各自視情況經 1 或 2 個獨立地選自鹵基、 OH 、 CN 及 C_{1-4} 烷氧基之取代基取代。

【0030】 在一些實施例中， R^2 獨立地選自 H 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、鹵基、 CN 、 OH 、 C_{1-6} 烷氧基及 C_{1-6} 鹵烷基。在一些情況下， R^2 獨立

地選自 H、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基及 C₂₋₆ 炔基。在一些實施例中，R² 獨立地選自 H 及 C₁₋₆ 烷基。舉例而言，R² 為 H。

【0031】 在一些實施例中，R³ 獨立地選自 H、鹵基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₁₋₆ 鹵烷氧基、CN 及 OR^a，其中 R³ 之 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基及 C₂₋₆ 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個 R^b 取代基取代。

【0032】 在一些實施例中，R³ 獨立地選自 H、鹵基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基及 C₂₋₆ 炔基。在一些情況下，R³ 為 H 或 C₁₋₆ 烷基。舉例而言，R³ 為 H。

【0033】 在一些實施例中，R⁴ 獨立地選自 H、鹵基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₁₋₆ 鹵烷氧基、CN 及 OR^a，其中 R⁴ 之 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基及 C₂₋₆ 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個 R^b 取代基取代。

【0034】 在一些實施例中，R⁴ 獨立地選自 H、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基及 C₂₋₆ 炔基。在一些情況下，R⁴ 為 H 或 C₁₋₆ 烷基。

【0035】 在一些實施例中，R⁵ 為 C₁₋₆ 烷基、苯基、苯基-C₁₋₄ 烷基、C₃₋₁₀ 環烷基、C₃₋₆ 環烷基-C₁₋₄ 烷基-、4-10 員雜環烷基、(4-10 員雜環烷基)-C₁₋₄ 烷基、5-6 員雜芳基或(5-6 員雜芳基)-C₁₋₄ 烷基-，其各自視情況經 1、2 或 3 個 R^b 取代基取代。

【0036】 在一些實施例中，R⁵ 為視情況經 1、2 或 3 個 R^b 取代基取代之 C₁₋₆ 烷基。在一些實施例中，R⁵ 為視情況經 1、2 或 3 個 R^b 取代基取代之苯基。在一些實施例中，R⁵ 為視情況經 1、2 或 3 個 R^b 取代基取代之 C₃₋₁₀ 環烷基。在一些實施例中，視情況經 1、2 或 3 個 R^b 取代基取代之 C₃₋₆ 環烷基-C₁₋₄ 烷基-。在一些實施例中，R⁵ 為視情況經 1、2 或 3 個 R^b 取代基取代之 4-10 員雜環烷基。在一些實施例中，R⁵ 為視情況經 1、2 或 3 個 R^b 取代基

取代之(4-10 員雜環烷基)-C₁₋₄ 烷基。在一些實施例中，R⁵ 為視情況經 1、2 或 3 個 R^b 取代基取代之 5-6 員雜芳基。在一些實施例中，R⁵ 為視情況經 1、2 或 3 個 R^b 取代基取代之(5-6 員雜芳基)-C₁₋₄ 烷基。

【0037】 在一些實施例中，R⁵ 為環丁基、環丙基、甲基、環丙基甲基、1H-吡啶-4-基乙基、2,2-二甲基丙基、四氫-2H-哌喃-4-基、螺[3.3]庚-2-基、四氫-2H-哌喃-4-基、環己基、四氫-2H-哌喃-3-基、環戊基、環己基甲基、丁基、4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-5-基、四氫呋喃-3-基或丙基，其各自視情況經 1、2 或 3 個 R^b 取代基取代。

【0038】 在一些實施例中，R⁴ 與 R⁵ 一起形成具有 0-1 個其他雜原子作為環成員之 4 員、5 員或 6 員雜環烷基，其中雜環烷基視情況經 1、2 或 3 個 R^b 取代基取代。

【0039】 在一些實施例中，R⁴ 與 R⁵ 一起形成吡咯啉-1-基、1-哌啶基、1-哌嗪基或嗎啉基，其各自視情況經 1、2 或 3 個 R^b 取代基取代。

【0040】 在一些實施例中，R⁴ 與 R⁵ 一起形成吡咯啉-1-基，其視情況經 1、2 或 3 個 R^b 取代基取代。

【0041】 在一些實施例中，R⁵ 為 3-羥基環丁基、環丙基、甲基、1-(羥甲基)環丙基甲基、1-甲基-1H-吡啶-4-基乙基、3-羥基-2,2-二甲基丙基、3-(羥甲基)環丁基、螺[3.3]庚-2-基、四氫-2H-哌喃-4-基、2-(羥甲基)環己基、3-甲氧基環丁基、四氫-2H-哌喃-3-基、2-(羥甲基)環戊基、2-羥基環己基甲基、環己基、1-甲基環丙基、4-羥基環己基、甲基環丙基甲醇、1-(4-異丙基哌嗪-1-基)乙酮、環戊基甲醇、2-丁-1-醇、4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-3-甲酸、環己-4-

基乙腈、環己-4-基甲腈、環己-4-基甲酸、四氫呋喃-3-基、1-甲氧基丙-2-基、環丁-3-基甲酸或 1-(4-氯苯基)環己烷-1-甲酸。

【0042】 在一些實施例中， R^4 與 R^5 一起形成 3-(羥甲基)-4-甲基吡咯啉-1-基、2-羥乙基吡咯啉-1-基、3-(1-羥乙基)吡咯啉-1-基、3-(羥甲基)吡咯啉-1-基或吡咯啉-1-基。

【0043】 在一些實施例中， R^4 為 H 且 R^5 為 C_{1-6} 烷基、苯基、苯基- C_{1-4} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-4} 烷基、4-10 員雜環烷基、(4-10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基、5-6 員雜芳基或(5-6 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基，其各自視情況經 1、2 或 3 個 R^b 取代基取代。

【0044】 在一些實施例中， R^4 為 H 且 R^5 為環丁基、環丙基、甲基、環丙基甲基、1H-吡啶-4-基乙基、2,2-二甲基丙基、四氫-2H-哌喃-4-基、螺[3.3]庚-2-基、四氫-2H-哌喃-4-基、環己基、四氫-2H-哌喃-3-基、環戊基、環己基甲基、丁基、4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-5-基、四氫呋喃-3-基或丙基，其各自視情況經 1、2 或 3 個 R^b 取代基取代。

【0045】 在一些實施例中， R^4 為 H 且 R^5 為 3-羥基環丁基、環丙基、甲基、1-(羥甲基)環丙基甲基、1-甲基-1H-吡啶-4-基乙基、3-羥基-2,2-二甲基丙基、3-(羥甲基)環丁基、螺[3.3]庚-2-基、四氫-2H-哌喃-4-基、2-(羥甲基)環己基、3-甲氧基環丁基、四氫-2H-哌喃-3-基、2-(羥甲基)環戊基、2-羥基環己基甲基、環己基、1-甲基環丙基、4-羥基環己基、甲基環丙基甲醇、1-(4-異丙基哌嗪-1-基)乙酮、環戊基甲醇、2-丁-1-醇、4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-3-甲酸、環己-4-基乙腈、環己-4-基甲腈、環己-4-基甲酸、四氫呋喃-3-基、1-甲氧基丙-2-基、環丁-3-基甲酸或 1-(4-氯苯基)環己烷-1-甲酸。

【0046】 在一些實施例中， R^b 獨立地選自鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、 C_{6-10} 芳基、CN、OH、 NH_2 、 OR^c 、 $C(O)R^c$ 、 $C(O)NR^cR^c$ 、 $C(O)OR^c$ 、 $OC(O)R^c$ 及 $OC(O)NR^cR^c$ ；其中 R^b 之 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 鹵烷氧基及 C_{6-10} 芳基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^d 取代基取代。在一些情況下， R^b 獨立地選自鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基、CN、OH、 NH_2 、 OR^c 及 $C(O)NR^cR^c$ 、 $C(O)OR^c$ ；其中 R^b 之 C_{1-4} 烷基及 C_{6-10} 芳基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^d 取代基取代。

【0047】 在一些實施例中， R^d 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、CN、 NH_2 及 OR^e ，其中 R^d 之 C_{1-4} 烷基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^f 取代基取代。在一些情況下， R^d 獨立地選自鹵基、CN 及 OR^e 。

【0048】 在一些實施例中， R^c 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基，其中 R^c 之 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1、2、3、4 或 5 個 R^f 取代基取代，該 1、2、3、4 或 5 個 R^f 取代基獨立地選自 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、鹵基及 CN。在一些情況下， R^c 獨立地選自 H 及 C_{1-6} 烷基。

【0049】 在一些實施例中， R^6 獨立地選自 H、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、CN 及 OR^a ，其中 R^3 之 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個 R^b 取代基取代。

【0050】 在一些實施例中， R^6 為 H、鹵基、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基。在一些情況下， R^6 為 H。在其他情況下， R^6 為 C_{1-6} 烷氧基。舉例而言， R^6 為甲氧基。

【0051】 在一些實施例中，下標 m 為 1 或 2。

【0052】 在一些實施例中， R^2 、 R^3 及 R^6 各為 H。

【0053】 在一些實施例中，本文提供一種具有本文所提供之結構式中之任一者(例如式 I)的化合物或醫藥學上可接受之鹽，其中：

Cy 為 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 員至 14 員雜芳基或 4 員至 10 員雜環烷基，其各自視情況經 1 至 5 個獨立選擇之 R^6 取代基取代；

或 Cy 環上之兩個鄰近之 R^6 取代基與其所連接之原子一起形成稠合苯環、稠合 5 員、6 員或 7 員雜環烷基環、稠合 5 員或 6 員雜芳基環或稠合 C_{3-6} 環烷基環，其中稠合 5 員、6 員或 7 員雜環烷基環及稠合 5 員或 6 員雜芳基環各自具有 1-4 個選自 N、O 及 S 之雜原子作為環成員，且其中稠合苯環、稠合 5 員、6 員或 7 員雜環烷基環、稠合 5 員或 6 員雜芳基環及稠合 C_{3-6} 環烷基環各自視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^b 取代基取代；

R^1 為鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、CN、 NO_2 、 OR^7 、 NH_2 、 $-NHR^7$ 、 $-N(R^7)_2$ 、 $NHOR^7$ 、 $C(O)R^7$ 、 $C(O)NR^7R^7$ 、 $C(O)OR^7$ 、 $OC(O)R^7$ 、 $OC(O)NR^7R^7$ 、 $NR^7C(O)R^7$ 、 $NR^7C(O)OR^7$ 、 $NR^7S(O)R^7$ 、 $NR^7S(O)_2R^7$ 、 $NR^7S(O)_2NR^7R^7$ 、 $S(O)R^7$ 、 $S(O)NR^7R^7$ 、 $S(O)_2R^7$ 及 $S(O)_2NR^7R^7$ ，其中 R^1 之 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基及 C_{1-6} 鹵烷氧基各自視情況經 1、2 或 3 個 R^b 取代基取代；

各 R^7 獨立地選自 H、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5-10 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-及(4-10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-，其中 R^7 之 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷

基-、(5-10 員雜芳基)-C₁₋₄ 烷基-及(4-10 員雜環烷基)-C₁₋₄ 烷基-各自視情況經 1、2 或 3 個 R^b 取代基取代；

各 R² 獨立地選自 H、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、鹵基、CN、OH、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₁₋₆ 鹵烷氧基、NH₂、-NH-C₁₋₄ 烷基及-N(C₁₋₄ 烷基)₂，其中 R² 之 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基及 C₁₋₆ 烷氧基各自視情況經 1 或 2 個獨立地選自鹵基、OH、CN 及 C₁₋₄ 烷氧基之取代基取代；

R³、R⁴、R⁵ 及 R⁶ 各自獨立地選自 H、鹵基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₁₋₆ 鹵烷氧基、C₆₋₁₀ 芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5-14 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₄ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₄ 烷基-、(5-14 員雜芳基)-C₁₋₄ 烷基-、(4-10 員雜環烷基)-C₁₋₄ 烷基-、CN、NO₂、OR^a、SR^a、NHOR^a、C(O)R^a、C(O)NR^aR^a、C(O)OR^a、OC(O)R^a、OC(O)NR^aR^a、NHR^a、NR^aR^a、NR^aC(O)R^a、NR^aC(O)OR^a、NR^aS(O)R^a、NR^aS(O)₂R^a、S(O)R^a、S(O)NR^aR^a、S(O)₂R^a 及 S(O)₂NR^aR^a，其中 R³、R⁴、R⁵ 及 R⁶ 之 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₆₋₁₀ 芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5-14 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₄ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₄ 烷基-、(5-14 員雜芳基)-C₁₋₄ 烷基-及(4-10 員雜環烷基)-C₁₋₄ 烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個 R^b 取代基取代；

或 R⁴ 及 R⁵ 與其所連接之氮原子一起形成具有 0 至 2 個選自 N、O 及 S 之其他雜原子作為環成員之 4 員、5 員、6 員、7 員雜環烷基，其中雜環烷基之一或兩個環原子視情況經氧化以形成 C(=O)、NO、S(=O)或 SO₂，且雜環烷基視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^b 取代基取代；

各 R^a 獨立地選自 H、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基，其中 R^a 之 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1、2、3、4 或 5 個 R^d 取代基取代；

各 R^d 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、CN、 NH_2 、 $NHOR^e$ 、 OR^e 、 SR^e 、 $C(O)R^e$ 、 $C(O)NR^eR^e$ 、 $C(O)OR^e$ 、 $OC(O)R^e$ 、 $OC(O)NR^eR^e$ 、 NHR^e 、 NR^eR^e 、 $NR^eC(O)R^e$ 、 $NR^eC(O)OR^e$ 、 $S(O)R^e$ 、 $S(O)NR^eR^e$ 、 $S(O)_2R^e$ 、 $NR^eS(O)_2R^e$ 、 $NR^eS(O)_2NR^eR^e$ 及 $S(O)_2NR^eR^e$ ，其中 R^d 之 C_{1-4} 烷基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^f 取代基取代；

各 R^e 獨立地選自 H、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5-10 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-及(4-10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-，其中 R^e 之 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5-10 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-及(4-10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-各自視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^g 取代基取代；

各 R^b 取代基獨立地選自鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5-10 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-、(4-10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-、CN、OH、 NH_2 、 NO_2 、 $NHOR^c$ 、 OR^c 、 SR^c 、 $C(O)R^c$ 、 $C(O)NR^cR^c$ 、 $C(O)OR^c$ 、 $OC(O)R^c$ 、 $OC(O)NR^cR^c$ 、 $C(=NR^c)NR^cR^c$ 、 $NR^cC(=NR^c)NR^cR^c$ 、 NHR^c 、 NR^cR^c 、 $NR^cC(O)R^c$ 、 $NR^cC(O)OR^c$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^c$ 、 $NR^cS(O)R^c$ 、 $NR^cS(O)_2R^c$ 、 $NR^cS(O)_2NR^cR^c$ 、 $S(O)R^c$ 、 $S(O)NR^cR^c$ 、 $S(O)_2R^c$ 及 $S(O)_2NR^cR^c$ ；

其中 R^b 之 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 鹵烷氧基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、 $5-10$ 員雜芳基、 $4-10$ 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、 $(5-10$ 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-及 $(4-10$ 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-各自視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^d 取代基取代；

各 R^c 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基，其中 R^c 之 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1、2、3、4 或 5 個 R^f 取代基取代，該 1、2、3、4 或 5 個 R^f 取代基獨立地選自 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、鹵基、CN、 $NHOR^g$ 、 OR^g 、 SR^g 、 $C(O)R^g$ 、 $C(O)NR^gR^g$ 、 $C(O)OR^g$ 、 $OC(O)R^g$ 、 $OC(O)NR^gR^g$ 、 NHR^g 、 NR^gR^g 、 $NR^gC(O)R^g$ 、 $NR^gC(O)OR^g$ 、 $S(O)R^g$ 、 $S(O)NR^gR^g$ 、 $S(O)_2R^g$ 、 $NR^gS(O)_2R^g$ 、 $NR^gS(O)_2NR^gR^g$ 及 $S(O)_2NR^gR^g$ ；其中 R^f 之 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1、2、3、4 或 5 個獨立地選自 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、鹵基及 CN 之 R^n 取代基取代；

各 R^g 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基，其中 R^g 之 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1-3 個獨立選擇之 R^p 取代基取代；

或任何兩個 R^a 取代基與其所連接之氮原子一起形成視情況經 1、2 或 3 個 R^h 取代基取代之 4 員、5 員、6 員、7 員、8 員、9 員或 10 員雜環烷基，該 1、2 或 3 個 R^h 取代基獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、鹵基及 CN，其中 R^h 之 C_{1-6} 烷基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、鹵基、 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 鹵烷基之 R^j 取代基取代；

或任何兩個 R^c 取代基與其所連接之氮原子一起形成視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^h 取代基取代的 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；

各 R^p 獨立地選自 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{2-4} 烯基及 C_{2-4} 炔基，其中 R^p 之 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基及 C_{2-4} 炔基各自視情況經 1、2 或 3 個 R^q 取代基取代；各 R^q 獨立地選自 OH、CN、-COOH、 NH_2 、鹵基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基及 C_{1-4} 鹵烷氧基；

下標 n 為整數 1、2 或 3；且

下標 m 為整數 1、2、3、4、5 或 6。

【0054】 在一些實施例中，本文提供一種具有本文所提供之結構式中之任一者(例如式 I)的化合物或醫藥學上可接受之鹽，其中：

Cy 為 C_{6-10} 芳基或 C_{3-6} 環烷基，其各自視情況經 1 至 5 個獨立選擇之 R^6 取代基取代；

或 Cy 環上之兩個鄰近之 R^6 取代基與其所連接之原子一起形成稠合苯環或稠合 5 員、6 員或 7 員雜環烷基環，其中稠合 5 員、6 員或 7 員雜環烷基環具有 1-4 個選自 N、O 及 S 之雜原子作為環成員，且其中稠合苯環及稠合 5 員、6 員或 7 員雜環烷基環各自視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^b 取代基取代；

R^1 為鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 鹵烷氧基或 CN，其中 R^1 之 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基及 C_{1-6} 鹵烷氧基各自視情況經 1、2 或 3 個 R^b 取代基取代；

各 R^2 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、鹵基、CN、OH、 C_{1-6} 烷氧基及 C_{1-6} 鹵烷基；

R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^6 各自獨立地選自 H、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-14 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5-14 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-、(4-10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-、CN 及 OR^a ，其中 R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^6 之 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-14 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5-14 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-及(4-10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個 R^b 取代基取代；

或 R^4 及 R^5 與其所連接之氮原子一起形成具有 0 至 2 個選自 N、O 及 S 之其他雜原子作為環成員之 4 員、5 員、6 員、7 員雜環烷基，其中雜環烷基之一或兩個環原子視情況經氧化以形成 $C(=O)$ 、NO、 $S(=O)$ 或 SO_2 ，且雜環烷基視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^b 取代基取代；

各 R^a 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基，其中 R^a 之 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1、2、3、4 或 5 個 R^d 取代基取代；

各 R^d 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、CN、 NH_2 及 OR^e ；

各 R^e 獨立地選自 H、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基，其中 R^e 之 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^g 取代基取代；

各 R^b 取代基獨立地選自鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、 C_{6-10} 芳基、CN、OH、 NH_2 、 OR^c 、 $C(O)R^c$ 、 $C(O)NR^cR^c$ 、 $C(O)OR^c$ 、 $OC(O)R^c$ 及 $OC(O)NR^cR^c$ ；其中 R^b 之 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 鹵烷氧基及 C_{6-10} 芳基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^d 取代基取代；

各 R^c 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基；

各 R^g 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基；

各 R^h 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基；

或任何兩個 R^c 取代基與其所連接之氮原子一起形成視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^h 取代基取代的 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；

下標 n 為整數 1 或 2；且

下標 m 為整數 1、2 或 3。

【0055】 在一些實施例中，本文提供一種具有本文所提供之結構式中之任一者(例如式 I)的化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中：

Cy 為 C_{6-10} 芳基、5-14 員雜芳基、5-10 員雜環烷基或 C_{3-6} 環烷基，其各自視情況經 1 至 5 個獨立選擇之 R^6 取代基取代；

或 Cy 環上之兩個鄰近之 R^6 取代基與其所連接之原子一起形成稠合苯環或稠合 5 員、6 員或 7 員雜環烷基環，其中稠合 5 員、6 員或 7 員雜環烷基環具有 1-4 個選自 N、O 及 S 之雜原子作為環成員，且其中稠合苯環及稠合 5 員、6 員或 7 員雜環烷基環各自視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^b 取代基取代；

R^1 為鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 鹵烷氧基或 CN，其中 R^1 之 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基及 C_{1-6} 鹵烷氧基各自視情況經 1、2 或 3 個 R^b 取代基取代；

各 R^2 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、鹵基、CN、OH、 C_{1-6} 烷氧基及 C_{1-6} 鹵烷基；

R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^6 各自獨立地選自 H、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-14 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5-14 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-、(4-10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-、CN 及 OR^a ，其中 R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^6 之 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-14 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5-14 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-及(4-10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個 R^b 取代基取代；

或連接至同一碳原子的兩個 R^3 取代基與其所連接之碳原子一起形成 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基環或 C_{3-6} 環烷基環，其中 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基環及 C_{3-6} 環烷基環各自視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^q 取代基取代；

或 R^4 及 R^5 與其所連接之氮原子一起形成具有 0 至 2 個選自 N、O 及 S 之其他雜原子作為環成員之 4 員、5 員、6 員、7 員雜環烷基，其中雜環烷基之一或兩個環原子視情況經氧化以形成 $C(=O)$ 、NO、 $S(=O)$ 或 SO_2 ，且雜環烷基視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^b 取代基取代；

各 R^a 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基，其中 R^a 之 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1、2、3、4 或 5 個 R^d 取代基取代；

各 R^d 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、CN、 NH_2 及 OR^e ；

各 R^e 獨立地選自 H、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基，其中 R^e 之 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^g 取代基取代；

各 R^b 取代基獨立地選自鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、 C_{6-10} 芳基、CN、OH、 NH_2 、 OR^c 、 $C(O)R^c$ 、 $C(O)NR^cR^c$ 、 $C(O)OR^c$ 、 $OC(O)R^c$ 及 $OC(O)NR^cR^c$ ；其中 R^b 之 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 鹵烷氧基及 C_{6-10} 芳基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^d 取代基取代；

各 R^c 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基；

各 R^e 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基；

各 R^h 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基；

或任何兩個 R^c 取代基與其所連接之氮原子一起形成視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^h 取代基取代的 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；

各 R^q 獨立地選自 OH、CN、 $-COOH$ 、 NH_2 、鹵基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基及 C_{1-4} 鹵烷氧基；

下標 n 為整數 1 或 2；且

下標 m 為整數 1、2 或 3。

【0056】 在一些實施例中，本文提供一種具有本文所提供之結構式中之任一者(例如式 I)的化合物或醫藥學上可接受之鹽，其中：

Cy 為 C_{6-10} 芳基或 C_{3-6} 環烷基，其各自視情況經 1 至 5 個獨立選擇之 R^6 取代基取代；

或 Cy 環上之兩個鄰近之 R^6 取代基與其所連接之原子一起形成稠合 5 員、6 員或 7 員雜環烷基環，其中稠合 5 員、6 員或 7 員雜環烷基環具有 1-4 個選自 N、O 及 S 之雜原子作為環成員，且其中稠合 5 員、6 員或 7 員雜環烷基環視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^b 取代基取代；

R^1 為鹵基、 C_{1-6} 烷基或 CN；

各 R^2 獨立地選自 H 及 C_{1-6} 烷基；

R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^6 各自獨立地選自 H、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-14 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5-14 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-、(4-10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-、CN 及 OR^a ，其中 R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^6 之 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-14 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5-14 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-及(4-10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個 R^b 取代基取代；

或 R^4 及 R^5 與其所連接之氮原子一起形成具有 0 至 2 個選自 N、O 及 S 之其他雜原子作為環成員之 4 員、5 員、6 員、7 員雜環烷基，其中雜環烷基視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^b 取代基取代；

各 R^a 獨立地選自 H 或 C_{1-6} 烷基；

各 R^d 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、鹵基、CN 及 OR^e ；

各 R^e 獨立地選自 H、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基；

各 R^b 取代基獨立地選自鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、 C_{6-10} 芳基、CN、OH、 NH_2 、 OR^c 、 $C(O)R^c$ 、 $C(O)NR^cR^c$ 、 $C(O)OR^c$ 、 $OC(O)R^c$ 及 $OC(O)NR^cR^c$ ；其中 R^b 之 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 鹵烷氧基及 C_{6-10} 芳基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^d 取代基取代；

各 R^c 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基；

各 R^h 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基；

或任何兩個 R^c 取代基與其所連接之氮原子一起形成視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^h 取代基取代的 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；

下標 n 為整數 1；且

下標 m 為整數 1。

【0057】 在一些實施例中，本文提供一種具有本文所提供之結構式中之任一者(例如式 I)的化合物或醫藥學上可接受之鹽，其中：

Cy 為 C_{6-10} 芳基或 C_{3-6} 環烷基，其各自視情況經 1 至 5 個獨立選擇之 R^6 取代基取代；

或 Cy 環上之兩個鄰近之 R^6 取代基與其所連接之原子一起形成稠合 5 員、6 員或 7 員雜環烷基環，其中稠合 5 員、6 員或 7 員雜環烷基環具有 1-4 個選自 N、O 及 S 之雜原子作為環成員，且其中稠合 5 員、6 員或 7 員雜環烷基環視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^b 取代基取代；

R^1 為鹵基、 C_{1-6} 烷基或 CN；

各 R^2 為 H；

R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^6 各自獨立地選自 H、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-14 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5-14 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-、(4-10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-、CN 及 OR^a ，其中 R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^6 之 C_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-14 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5-14 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-及(4-10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個 R^b 取代基取代；

或 R^4 及 R^5 與其所連接之氮原子一起形成具有 0 至 2 個選自 N、O 及 S 之其他雜原子作為環成員之 4 員、5 員、6 員、7 員雜環烷基，其中雜環烷基視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^b 取代基取代；

各 R^a 獨立地選自 H 或 C_{1-6} 烷基；

各 R^d 獨立地選自鹵基、CN 及 OR^e ；

各 R^e 獨立地選自 H 及 C_{1-6} 烷基；

各 R^b 取代基獨立地選自鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基、CN、OH、 OR^c 、 $C(O)NR^cR^c$ 及 $C(O)OR^c$ ；其中 R^b 之 C_{1-4} 烷基及 C_{6-10} 芳基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^d 取代基取代；

各 R^c 獨立地選自 H 及 C_{1-6} 烷基；

各 R^h 為 C_{1-6} 烷基；

或任何兩個 R^c 取代基與其所連接之氮原子一起形成視情況經 1 個 R^h 取代基取代之 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；

下標 n 為整數 1；且

下標 m 為整數 1。

【0058】 應進一步瞭解，本發明之為清楚起見在單獨實施例背景中所描述之某些特徵亦可以組合形式提供於單個實施例中(而該等實施例旨在為組合的，如同以多項從屬形式撰寫一般)。反過來，本發明之為簡便起見在單一實施例背景中所描述之各個特徵亦可單獨或以任何適合之子組合形式提供。因此，預期作為被描述為式(I)化合物之實施例的特徵可以任何適合之組合形式加以組合。

【0059】 在本說明書中之各個位置，以群組或以範圍形式揭示化合物之某些特徵。此類揭示內容特定而言旨在包括此類群組及範圍之成員之每個個別子組合。舉例而言，術語「C₁₋₆ 烷基」特定而言旨在個別地揭示(但不限於)甲基、乙基、C₃ 烷基、C₄ 烷基、C₅ 烷基及 C₆ 烷基。

【0060】 術語「n 員」，其中 n 為整數，典型地描述部分中成環原子之數目，其中成環原子之數目為 n。舉例而言，哌啶基為 6 員雜環烷基環之實例，吡啶基為 5 員雜芳基環之實例，吡啶基為 6 員雜芳基環之實例，而 1,2,3,4-四氫-萘為 10-員環烷基之實例。

【0061】 在本說明書中之各個位置，可描述定義二價鍵聯基團之變數。各鍵聯取代基特定而言旨在包括鍵聯取代基之正向與反向形式。舉例而言，-NR(CR'R")_n-包括-NR(CR'R")_n-及-(CR'R")_nNR-且旨在個別地揭示該等形式中之每一者。在結構需要鍵聯基團之情況下，針對該基團所列之馬庫西變數(Markush variables)應理解為鍵聯基團。舉例而言，若結構需要鍵聯基團且針對該變數之馬庫西基團定義列舉「烷基」或「芳基」，則應瞭解「烷基」或「芳基」分別代表鍵聯伸烷基或伸芳基。

【0062】 術語「經取代」意謂原子或原子團在形式上置換氫作為連接至另一基團之「取代基」。術語「經取代」，除非另外指出，否則係指任何水準之取代，例如單取代、雙取代、三取代、四取代或五取代(在准許此類取代的情況下)。取代基為獨立選擇的，且取代可位於任何化學上可達到之位置。應瞭解，給定原子處之取代受價數限制。應瞭解，給定原子處之取代產生化學上穩定之分子。片語「視情況經取代」意謂未經取代或經取代。術語

「經取代」意謂移除氫原子且由取代基置換。單個二價取代基(例如側氧基)可置換兩個氫原子。

【0063】 術語「 C_{n-m} 」指示包括終點之範圍，其中 n 及 m 為整數且指示碳之數目。實例包括 C_{1-4} 、 C_{1-6} 及類似情況。

【0064】 單獨或與其他術語組合採用之術語「烷基」係指可為直鏈或分支鏈之飽和烴基。術語「 C_{n-m} 烷基」係指具有 n 至 m 個碳原子之烷基。烷基形式上對應於一個 C-H 鍵由烷基與化合物之其餘部分之連接點置換的鏈烷。在一些實施例中，烷基含有 1 至 6 個碳原子、1 至 4 個碳原子、1 至 3 個碳原子或 1 至 2 個碳原子。烷基部分之實例包括但不限於化學基團，諸如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第三丁基、異丁基、第二丁基；高級同系物，諸如 2-甲基-1-丁基、正戊基、3-戊基、正己基、1,2,2-三甲基丙基及類似基團。

【0065】 單獨或與其他術語組合採用之術語「烯基」係指對應於具有一或多個碳-碳雙鍵之烷基的直鏈或分支鏈烴基。烯基形式上對應於一個 C-H 鍵由烯基與化合物之其餘部分之連接點置換的鏈烯。術語「 C_{n-m} 烯基」係指具有 n 至 m 個碳之烯基。在一些實施例中，烯基部分含有 2 至 6、2 至 4 或 2 至 3 個碳原子。示例性烯基包括但不限於乙烯基、正丙烯基、異丙烯基、正丁烯基、第二丁烯基及類似基團。

【0066】 單獨或與其他術語組合採用之術語「炔基」係指對應於具有一或多個碳-碳三鍵之烷基的直鏈或分支鏈烴基。炔基形式上對應於一個 C-H 鍵由烷基與化合物之其餘部分之連接點置換的炔。術語「 C_{n-m} 炔基」係指具有 n 至 m 個碳之炔基。示例性炔基包括但不限於乙炔基、丙炔-1-基、丙炔-2-

基及類似基團。在一些實施例中，炔基部分含有 2 至 6、2 至 4 或 2 至 3 個碳原子。

【0067】 單獨或與其他術語組合採用之術語「伸烷基」係指二價烷基鍵聯基團。伸烷基形式上對應於兩個 C-H 鍵由伸烷基與化合物之其餘部分之連接點置換的鏈烷。術語「 C_{n-m} 伸烷基」係指具有 n 至 m 個碳原子之伸烷基。伸烷基之實例包括但不限於乙-1,2-二基、丙-1,3-二基、丙-1,2-二基、丁-1,4-二基、丁-1,3-二基、丁-1,2-二基、2-甲基-丙-1,3-二基及類似基團。

【0068】 單獨或與其他術語組合採用之術語「烷氧基」係指式-O-烷基之基團，其中烷基如上文所定義。術語「 C_{n-m} 烷氧基」係指烷氧基，其烷基具有 n 至 m 個碳。示例性烷氧基包括甲氧基、乙氧基、丙氧基(例如正丙氧基及異丙氧基)、第三丁氧基及類似基團。在一些實施例中，烷基具有 1 至 6、1 至 4 或 1 至 3 個碳原子。

【0069】 術語「胺基」係指式-NH₂之基團。

【0070】 單獨或與其他術語組合採用之術語「羰基」係指-C(=O)-基團，其亦可書寫為 C(O)。

【0071】 術語「氰基」或「腈」係指式-C≡N 之基團，其亦可書寫為-CN。

【0072】 單獨或與其他術語組合使用之術語「鹵基」或「鹵素」係指氟、氯、溴及碘。在一些實施例中，「鹵基」係指選自 F、Cl 或 Br 之鹵素原子。在一些實施例中，鹵基為 F。

【0073】 如本文所用之術語「鹵烷基」係指其中氫原子中之一或多者已由鹵素原子置換的烷基。術語「 C_{n-m} 鹵烷基」係指具有 n 至 m 個碳原子及至少一個至 $\{2(n \text{ 至 } m)+1\}$ 個鹵素原子(其可相同或不同)之 C_{n-m} 烷基。在一些實

施例中，鹵素原子為氟原子。在一些實施例中，鹵烷基具有 1 至 6 或 1 至 4 個碳原子。示例性鹵烷基包括 CF_3 、 C_2F_5 、 CHF_2 、 CCl_3 、 CHCl_2 、 C_2Cl_5 及類似基團。在一些實施例中，鹵烷基為氟代烷基。

【0074】 單獨或與其他術語組合採用之術語「鹵烷氧基」係指具有式-O-鹵烷基之基團，其中鹵烷基如上文所定義。術語「 C_{n-m} 鹵烷氧基」係指鹵烷氧基，其鹵烷基具有 n 至 m 個碳。示例性鹵烷氧基包括三氟甲氧基及類似基團。在一些實施例中，鹵烷氧基具有 1 至 6、1 至 4 或 1 至 3 個碳原子。

【0075】 術語「側氧基」係指作為氧原子二價取代基，當連接至碳時形成羰基，或連接至雜原子形成亞磺或磺基，或 N -氧化物基團。在一些實施例中，雜環基可視情況經 1 或 2 個側氧基(=O)取代基取代。

【0076】 術語「硫離子基(sulfido)」係指硫原子作為二價取代基，當連接至碳時形成硫羰基($\text{C}=\text{S}$)。

【0077】 術語「芳族」係指具有含有芳族特徵之一或多個多不飽和環(亦即具有 $(4n+2)$ 離域 π (pi)電子，其中 n 為整數)的碳環或雜環。

【0078】 單獨或與其他術語組合採用之術語「芳基」係指芳族烴基團，其可為單環或多環的(例如具有 2 個稠合環)。術語「 C_{n-m} 芳基」係指具有 n 至 m 個環碳原子之芳基。芳基包括例如苯基、萘基及類似基團。在一些實施例中，芳基具有 6 至約 10 個碳原子。在一些實施例中，芳基具有 6 個碳原子。在一些實施例中，芳基具有 10 個碳原子。在一些實施例中，芳基為苯基。在一些實施例中，芳基為萘基。

【0079】 單獨或與其他術語組合採用之術語「雜芳基」或「雜芳族」係指具有至少一個選自硫、氧及氮之雜原子環成員的單環或多環芳族雜環。在

【0081】 六員雜芳基環為具有六個環原子之雜芳基，其中一或多(例如 1、2 或 3)個環原子獨立地選自 N、O 及 S。示例性六員環雜芳基為吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、三嗪基及噻嗪基。

【0082】 單獨或與其他術語組合採用之術語「環烷基」係指非芳族烴環系統(單環、雙環或多環)，包括環化烷基及烯基。術語「C_{n-m}環烷基」係指具有 n 至 m 個環成員碳原子之環烷基。環烷基可包括單環或多環(例如具有 2、3 或 4 個稠合環)基團及螺環。環烷基可具有 3、4、5、6 或 7 個成環碳(C₃₋₇)。在一些實施例中，環烷基具有 3 至 6 個環成員、3 至 5 個環成員或 3 至 4 個環成員。在一些實施例中，環烷基為單環的。在一些實施例中，環烷基為單環或雙環的。在一些實施例中，環烷基為 C₃₋₆ 單環環烷基。環烷基之成環碳原子可視情況經氧化以形成側氧基或硫離子基。環烷基還包括伸環烷基。在一些實施例中，環烷基為環丙基、環丁基、環戊基或環己基。環烷基之定義中亦包括具有一或多個融合至環烷基環(亦即與環烷基環共同具有鍵)之芳族環的部分，例如環戊烷、環己烷及類似物之苯并或噻吩基融合衍生物。此類環烷基之實例為 4,5,6,7-四氫-1H-吡啶基。含有融合芳族環之環烷基可通過任何成環原子，包括融合芳族環之成環原子進行連接。環烷基之實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環戊烯基、環己烯基、環己二烯基、環庚三烯基、降冰片基、降蒎基(norpinyl)、降薈基(norcarnyl)、螺[3.3]庚基(heptanyl)、二環[1.1.1]戊基(pentanyl)、二環[2.1.1]己基(hexanyl)及類似基團。在一些實施例中，環烷基為環丙基、環丁基、環戊基或環己基。

【0083】 單獨或與其他術語組合採用之術語「雜環烷基」係指非芳族環或環系統，其可視情況含有一或多個伸烯基作為環結構之一部分，其具有至少一個獨立地選自氮、硫氧及磷之雜原子環成員，且其具有 4-10 個環成員、4-7 個環成員或 4-6 個環成員。術語「雜環烷基」內包括單環 4 員、5 員、6 員及 7 員雜環烷基。雜環烷基可包括單環或雙環(例如具有兩個融合或橋接環)環系統。在一些實施例中，雜環烷基為具有 1、2 或 3 個獨立地選自氮、硫及氧之雜原子的單環基團。雜環烷基之成環碳原子及雜原子可視情況經氧化以形成側氧基或硫離子基或其他氧化鍵聯(例如 C(O)、S(O)、C(S)或 S(O)₂、*N*-氧化物等)或氮原子可經四級鉸化。雜環烷基可通過成環碳原子或成環雜原子連接。在一些實施例中，雜環烷基含有 0 至 3 個雙鍵。在一些實施例中，雜環烷基含有 0 至 2 個雙鍵。雜環烷基之定義中亦包括具有一或多個融合至雜環烷基環(亦即與雜環烷基環共同具有鍵)之芳族環的部分，例如吡啶、嗎啉、氮呋等之苯并或噻吩基融合衍生物。含有融合芳族環之雜環烷基可通過任何成環原子，包括融合芳族環之成環原子進行連接。雜環烷基之實例包括氮雜環丁烷基、氮雜環庚烷基、二氫苯并呋喃基、二氫呋喃基、二氫吡喃基、嗎啉基、3-氧雜-9-氮雜螺[5.5]十一烷醯基、1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸基、吡啶基、吡嗪基、側氧基吡嗪基、吡喃基、吡咯啶基、奎寧環基、四氫呋喃基、四氫吡喃基、1,2,3,4-四氫喹啉基、托品基(tropanyl)、及硫代嗎啉基。

【0084】 在某些位置，定義或實施例係指特定環(例如氮雜環丁烷環、吡啶環等)。除非另外指出，否則此等環可連接至任何環成員，前提條件為不超

過原子之價數。舉例而言，氮雜環丁烷環可連接在環之任何位置，而氮雜環丁-3-基環連接在 3-位置。

【0085】 本文所描述之化合物可為不對稱的(例如具有一或多個立體中心)。除非另外指出，否則旨在為所有立體異構體，諸如對映異構體及非對映異構體。含有不對稱取代之碳原子的本發明化合物可分離成光學活性或外消旋形式。關於如何自非光學活性起始物質製備光學活性形式之方法為此項技術中已知的，諸如藉由解析外消旋混合物或藉由立體選擇性合成。烯烴、C=N 雙鍵及類似物之許多幾何異構體亦可存在於本文所描述之化合物中，且本發明中涵蓋所有此類穩定異構體。描述了本發明化合物之順式及反式幾何異構體且可經分離呈異構體之混合物形式或呈分開的異構體形式。

【0086】 化合物之外消旋混合物之解析可藉由此項技術中已知之許多方法中之任一者來進行。一種方法包括使用對掌性解析酸之分步再結晶，該對掌性解析酸為光學活性之成鹽有機酸。適合用於分步再結晶方法之解析劑為例如光學活性酸，諸如 D 及 L 形式之酒石酸、二乙醯酒石酸、二苯甲醯酒石酸、苦杏仁酸、蘋果酸、乳酸或各種光學活性樟腦磺酸，諸如 β -樟腦磺酸。適合用於分步結晶方法之其他解析劑包括立體異構純形式之 α -甲基-苯甲基-胺(例如 *S* 及 *R* 形式，或非對映異構純形式)、2-苯基甘胺醇、降麻黃鹼、麻黃鹼、*N*-甲基麻黃鹼、環己基乙胺、1,2-二胺基環己烷及類似物。

【0087】 外消旋混合物之解析亦可藉由在填充有光學活性解析劑(例如二硝基苯甲醯基苯基甘胺酸)之管柱上溶離來進行。適合之溶離溶劑組合物可由熟習此項技術者確定。

【0088】 在一些實施例中，本發明化合物具有(*R*)-組態。在其他實施例中，化合物具有(*S*)-組態。除非另外指出，否則在具有超過一個對掌性中心之化合物中，化合物中之對掌性中心中之每一者可獨立地為(*R*)或(*S*)。

【0089】 本發明化合物亦包括互變異構體形式。互變異構體形式由單鍵與相鄰雙鍵交換以及伴隨之質子遷移引起。互變異構體形式包括質子異變互變異構體，其具有相同經驗式及總電荷之異構質子化狀態。示例性質子異變互變異構體包括酮-烯醇對、醯胺-亞胺酸對、內醯胺-內醯亞胺對、烯胺-亞胺對及環形形式，其中質子可佔據雜環系統之兩個或更多個位置，例如 1*H*-咪唑及 3*H*-咪唑、1*H*-1,2,4-三唑、2*H*-1,2,4-三唑及 4*H*-1,2,4-三唑、1*H*-異吡啶及 2*H*-異吡啶以及 1*H*-吡啶及 2*H*-吡啶。互變異構體形式可處於平衡中或藉由適當取代在空間上鎖定至一種形式中。

【0090】 本發明化合物亦可包括存在於中間物或最終化合物中之原子的所有同位素。同位素包括具有相同原子序數但質量數不同之彼等原子。舉例而言，氫之同位素包括氘及氚。本發明化合物之一或多個組成原子可經呈天然或非天然豐度之原子的同位素置換或取代。在一些實施例中，化合物包括至少一個氘原子。舉例而言，本發明化合物中之一或多個氫原子可經氘置換或取代。在一些實施例中，化合物包括兩個或更多個氘原子。在一些實施例中，化合物包括 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 或 12 個氘原子。用於將同位素包括至有機化合物中之合成方法為此項技術中已知的。

【0091】 如本文所用之術語「化合物」意在包括所展示結構之所有立體異構體、幾何異構體、互變異構體及同位素。該術語亦意在指本發明化合物，不管其係如何製備，例如合成、通過生物過程(例如代謝或酶轉化)或其組合。

【0092】 所有化合物及其醫藥學上可接受之鹽可與其他物質(諸如水及溶劑)一起存在(例如水合物及溶劑合物)或可為分離的。當呈固態時，本文所描述之化合物及其鹽可以各種形式存在且可例如採取溶劑合物，包括水合物之形式。化合物可呈任何固態形式，諸如多晶型物或溶劑合物，因此除非明確指明，否則本說明書中提及化合物及其鹽應理解為涵蓋化合物之任何固態形式。

【0093】 在一些實施例中，本發明化合物或其鹽為實質上分離的。「實質上分離」意謂化合物至少部分或實質上與其於其中形成或於其中偵測到之環境分離。部分分離可包括例如富含本發明化合物之組合物。實質分離可包括含有至少約 50 重量%、至少約 60 重量%、至少約 70 重量%、至少約 80 重量%、至少約 90 重量%、至少約 95 重量%、至少約 97 重量%或至少約 99 重量%之本發明化合物或其鹽的組合物。

【0094】 片語「醫藥學上可接受」在本文中用於指在合理醫學判斷範圍內適合用於與人類及動物之組織接觸而不會有過度毒性、刺激、過敏反應或其他問題或併發症且符合合理效益/風險比之彼等化合物、材料、組合物及/或劑型。

【0095】 如本文所用之表述「周圍溫度」及「室溫」為此項技術中所理解的，且通常指溫度，例如反應溫度，其約為其中進行反應之房間的溫度，例如約 20°C 至約 30°C 之溫度。

【0096】 本發明亦包括本文所描述之化合物的醫藥學上可接受之鹽。術語「醫藥學上可接受之鹽」係指所揭示化合物之衍生物，其中藉由將現有酸或鹼部分轉化成其鹽形式來對母體化合物進行修飾。醫藥學上可接受之鹽的實例包括但不限於諸如胺之鹼性殘基的礦物質或有機酸鹽；諸如羧酸之酸性殘基的鹼性或有機鹽；及類似物。本發明之醫藥學上可接受之鹽包括所形成之母體化合物的例如來自無毒無機或有機酸的無毒鹽。本發明之醫藥學上可接受之鹽可藉由習知化學方法由含有鹼性或酸性部分之母體化合物合成。一般而言，此類鹽可通過使此等化合物之游離酸或鹼形式與化學計算量之適當鹼或酸於水中或有機溶劑中或兩者之混合物中反應來製備；一般而言，如醚、乙酸乙酯、醇(例如甲醇、乙醇、異丙醇或丁醇)或乙腈(MeCN)等非水介質為較佳的。適合之鹽的清單可見於 *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 第 17 版, (Mack Publishing Company, Easton, 1985), 第 1418 頁, Berge 等人, *J. Pharm. Sci.*, 1977, 66(1), 1-19 及 Stahl 等人, *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, (Wiley, 2002)中。在一些實施例中，本文所描述之化合物包括 N-氧化物形式。

II. 合成

【0097】 本發明之化合物，包括其鹽，可使用已知有機合成技術來製備且可根據諸如以下流程中之彼等的許多可能的合成途徑中之任一者來合成。

【0098】 用於製備本發明化合物之反應可在熟習有機合成技術者可容易選擇之適合溶劑中進行。適合之溶劑在進行反應之溫度(例如可在溶劑凍結溫度至溶劑沸騰溫度範圍內之溫度)下可與起始物質(反應物)、中間物或產物實質上不具反應性。給定反應可在一種溶劑或超過一種溶劑之混合物中

進行。視特定反應步驟而定，適合用於特定反應步驟之溶劑可由熟練技工選擇。

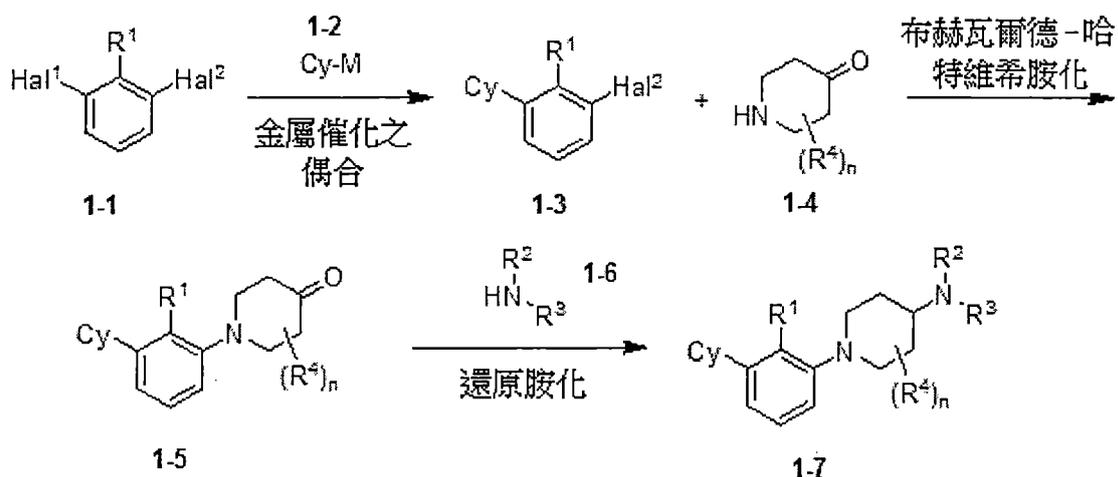
【0099】 本發明化合物之製備可涉及各種化學基團之保護及去保護。對保護及去保護之需要及對適當保護基之選擇可由熟習此項技術者容易地確定。保護基團之化學作用描述於例如 Kocienski, *Protecting Groups*, (Thieme, 2007) ; Robertson, *Protecting Group Chemistry*, (Oxford University Press, 2000) ; Smith 等人, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 第 6 版 (Wiley, 2007) ; Petursson 等人, 「Protecting Groups in Carbohydrate Chemistry」, *J. Chem. Educ.*, 1997, 74(11), 1297 ; 及 Wuts 等人, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第 4 版, (Wiley, 2006)中。

【0100】 可根據此項技術中已知之任何適合方法來監測反應。舉例而言，可藉由光譜手段(諸如核磁共振光譜法(例如 ^1H 或 ^{13}C)、紅外光譜法、分光光度法(例如 UV-可見)、質譜法)或藉由層析法(諸如高效液相層析法(HPLC)或薄層層析法(TLC))來監測產物形成。

【0101】 以下流程提供與製備本發明化合物有關之一般指導。熟習此項技術者將瞭解使用用以製備各種本發明化合物之有機化學常識可對流程中所示之製備進行修改或最佳化。

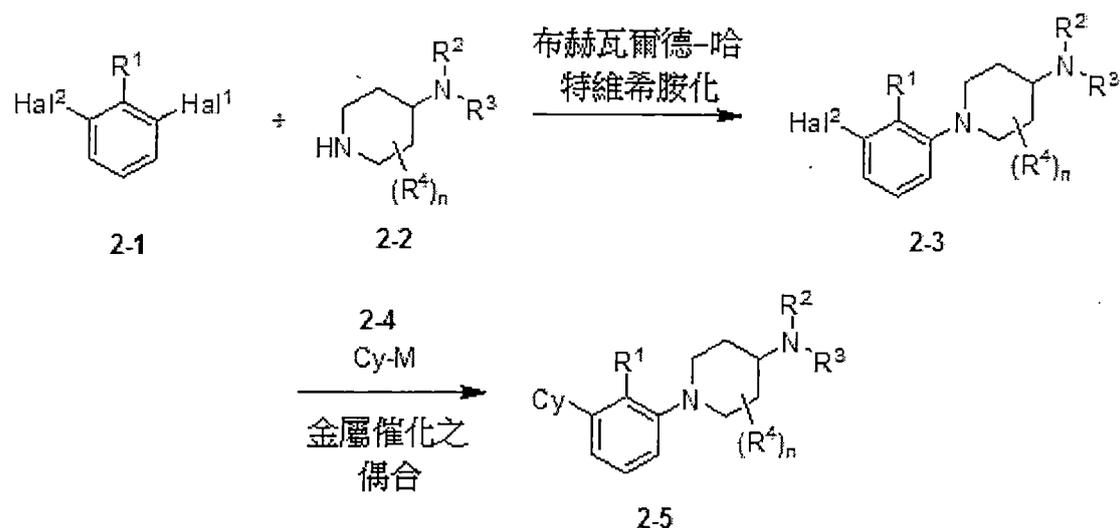
【0102】 式(I)化合物可例如使用如**流程 1-4**中所說明之方法來製備。

流程 1



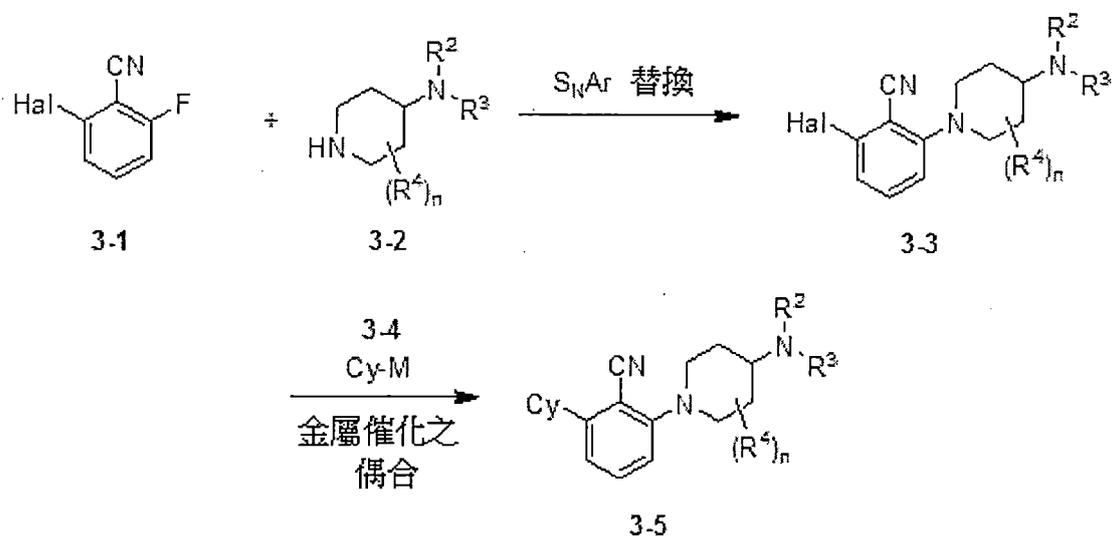
【0103】 式 1-7 化合物可使用如**流程 1** 中概述之程序來合成。式 1-1 芳族鹵化物(例如 Hal¹ 及 Hal² 為 Cl、Br 或 I)與式 1-2 化合物[其中 M 為硼酸、硼酸酯或經適當取代之金屬(例如 M 為 B(OH)₂、Sn(Bu)₃ 或 ZnBr)]選擇性偶合得到化合物 1-3 可在適合之鈴木條件(Suzuki condition)下{例如在諸如但不限於[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈣(II)與二氯甲烷(1:1)之錯合物之鈣催化劑及碳酸氫鹽或碳酸鹽基質存在下}或適合之施蒂勒條件(Stille condition)下[例如在諸如但不限於 PD(dba)₂ 之鈣催化劑存在下]或適合之根岸條件(Negishi condition)下[例如在諸如但不限於肆(三苯基膦)鈣(0)之鈣催化劑存在下]達成。化合物 1-5 可使用布赫瓦爾德-哈特維希胺化(Buchwald-Hartwig amination)在標準條件下{例如在鈣催化劑(諸如但不限於(2'-胺基聯苯-2-基)(氯)[二環己基(2',6'-二異丙氧基聯苯-2-基)正膦基]鈣)及鹼(諸如但不限於碳酸鈣或第三丁醇鈉)存在下}自化合物 1-3 及 4-側氧基哌啶衍生物 1-4 獲得。用胺 1-6 對化合物 1-5 之還原胺化可提供化合物 1-7。

流程 2



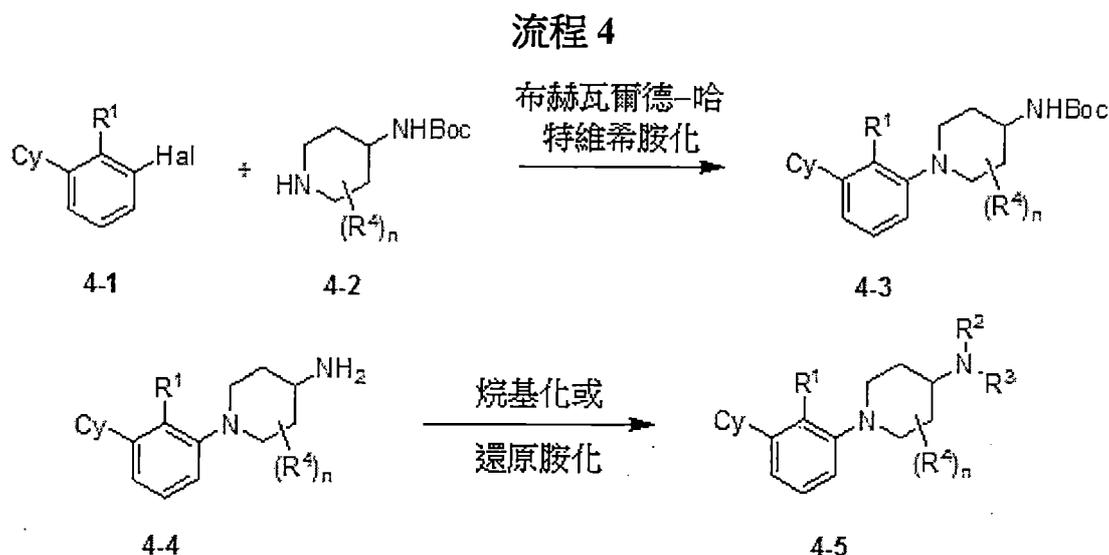
【0104】 或者，式 2-5 化合物可如流程 2 中所示來合成。芳族鹵化物 2-1 與 4-胺基哌啶衍生物 2-2 之選擇性布赫瓦爾德-哈特維希偶合可給出式 2-3 化合物。Cy 環之安裝可使用與流程 1 中所描述相似之條件藉由芳基鹵化物 2-3 與化合物 2-4 偶合得到式 2-5 化合物來達成。

流程 3



【0105】 式 3-5 化合物可使用流程 3 中所示之替代程序來合成。化合物 3-3 可通過用諸如但不限於 NaH 或 Cs_2CO_3 之 DMSO 或 DMF 溶液的強鹼處理化合物 3-1 (Hal 為 Cl、Br 或 I) 及適當之哌啶衍生物 3-2 來製備。類似地，

可經由芳族鹵化物 **3-3** 與化合物 **3-4** 在如**流程 1** 中所描述之條件下偶合得到化合物 **3-5** 來引入環 Cy。



【0106】 式 **4-5** 化合物亦可使用**流程 4** 中所概述之程序來製備。式 **4-1** 之起始物質可使用與**流程 1** 中所描述相似之條件來合成。芳族鹵化物 **4-1** 與式 **4-2** 之 4-胺基哌啶衍生物在適合之布赫瓦爾德-哈特維希胺化條件下之選擇性偶合可給出式 **4-3** 化合物。移除 Boc 保護基可給出 4-胺基哌啶衍生物 **4-4**，隨後烷基化或還原胺化可提供式 **4-5** 之最終產物。

III. 化合物之用途

【0107】 本發明化合物可抑制 PD-1/PD-L1 蛋白質/蛋白質相互作用之活性，且因此，適合用於治療與 PD-1 之活性相關的疾病及病症以及與 PD-L1，包括其與其他蛋白質(諸如 PD-1 及 B7-1 (CD80))之相互作用相關的疾病及病症。在某些實施例中，本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體適合用於治療性投藥以增強、刺激及/或增加癌症或慢性感染中之免疫性，包括增強對接種之反應。在一些實施例中，本發明提供一種抑制或阻斷 PD-1/PD-L1 蛋白質/蛋白質相互作用之方法。該方法包括向個體或患者投

與式(I)或如本文所描述之結構式中之任一者的化合物或如申請專利範圍中任一項所敘述及本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體。本發明化合物可單獨使用，與其他藥劑或治療組合或作為佐劑或新佐劑用於治療疾病或病症，包括癌症或感染疾病。對於本文所描述之用途，可使用本發明化合物中之任一者，包括其實施例中之任一者。

【0108】 本發明化合物抑制 PD-1/PD-L1 蛋白質/蛋白質相互作用，從而導致 PD-1 路徑阻斷。PD-1 之阻斷可增強包括人類之哺乳動物對癌細胞及感染性疾病之免疫反應。在一些實施例中，本發明在活體內使用式(I)化合物或其鹽或立體異構體使得癌性腫瘤之生長得到抑制而提供對個體或患者之治療。式(I)或如本文所描述之結構式中之任一者的化合物或如申請專利範圍中任一項所敘述及本文所描述之化合物或其鹽或立體異構體可用於抑制癌性腫瘤之生長。或者，如下文所描述，式(I)或如本文所描述之結構式中之任一者的化合物或如申請專利範圍中任一項所敘述及本文所描述之化合物或其鹽或立體異構體可與其他藥劑或標準癌症治療結合使用。在一個實施例中，本發明提供一種在活體外抑制腫瘤細胞生長之方法。該方法包括使腫瘤細胞在活體外與式(I)或如本文所描述之結構式中之任一者的化合物或如申請專利範圍中任一項所敘述及本文所描述之化合物或其鹽或立體異構體接觸。在另一實施例中，本發明提供一種在個體或患者中抑制腫瘤細胞生長之方法。該方法包括向有需要之個體或患者投與治療有效量之式(I)或如本文所描述之結構式中之任一者的化合物或如申請專利範圍中任一項所敘述及本文所描述之化合物或其鹽或立體異構體。

【0109】 在一些實施例中，本文提供一種治療癌症之方法。該方法包括向有需要之患者投與治療有效量之式(I)或如本文所描述之結構式中之任一者的化合物、如申請專利範圍中任一項所敘述及本文所描述之化合物或其鹽。癌症之實例包括可使用本發明化合物抑制生長之彼等且癌症典型地對免疫治療具反應性。

【0110】 在一些實施例中，本發明提供一種增強、刺激及/或增加患者之免疫反應的方法。該方法包括向有需要之患者投與治療有效量之式(I)或如本文所描述之結構式中之任一者的化合物、如申請專利範圍中任一項所敘述及本文所描述之化合物或其鹽。

【0111】 使用本發明之化合物或組合可治療之癌症的實例包括但不限於尤文肉瘤(ewing sarcoma)、膽管癌瘤、骨癌、胰腺癌、皮膚癌、頭頸癌、皮膚或眼內惡性黑素瘤、子宮癌、卵巢癌、直腸癌、肛門區癌症、胃癌、睪丸癌、子宮癌、輸卵管癌瘤、子宮內膜癌瘤、子宮內膜癌、子宮頸癌瘤、陰道癌瘤、外陰癌瘤、霍奇金氏病(Hodgkin's Disease)、非霍奇金氏淋巴瘤、食管癌、小腸癌、內分泌系統癌、甲狀腺癌、副甲狀腺癌、腎上腺癌、軟組織肉瘤、尿道癌、陰莖癌、慢性或急性白血病(包括急性骨髓性白血病)、慢性粒細胞性白血病、急性淋巴母細胞性白血病、慢性淋巴細胞性白血病、兒童期實體腫瘤、淋巴細胞性淋巴瘤、膀胱癌、腎臟或尿道癌、腎盂癌瘤、中樞神經系統(CNS)贅瘤、原發性 CNS 淋巴瘤、腫瘤血管生成、脊髓軸腫瘤(spinal axis tumor)、腦幹神經膠質瘤、垂體腺瘤、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、表皮樣癌、鱗狀細胞癌、T 細胞淋巴瘤、環境誘發之癌症(包括由

石棉誘發之彼等)及該等癌症之組合。本發明化合物亦適合用於治療轉移性癌症，尤其表現 PD-L1 之轉移性癌症。

【0112】 在一些實施例中，使用本發明化合物可治療之癌症包括黑素瘤(例如轉移性惡性黑素瘤)、腎癌(例如透明細胞癌瘤)、前列腺癌(例如激素難治性前列腺腺癌瘤)、乳房癌、結腸癌及肺癌(例如非小細胞肺癌及小細胞肺癌)。另外，本發明包括可使用本發明化合物抑制生長之難治性或復發性惡性腫瘤。

【0113】 在一些實施例中，使用本發明之化合物或組合可治療之癌症包括但不限於實體腫瘤(例如前列腺癌、結腸癌、食管癌、子宮內膜癌、卵巢癌、子宮癌、腎癌、肝癌、胰腺癌、胃癌、乳房癌、三陰性乳房癌、肺癌、頭頸癌、甲狀腺癌、膠質母細胞瘤、肉瘤、膀胱癌等)、血液癌(例如淋巴瘤、白血病(諸如急性淋巴母細胞性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性淋巴細胞性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML))、DLBCL、套細胞淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤(包括復發性或難治性 NHL 及復發性濾泡性淋巴瘤)、霍奇金淋巴瘤或多發性骨髓瘤)及該等癌症之組合。

【0114】 使用本發明化合物進行 PD-1 路徑阻斷亦可用於治療感染，諸如病毒、細菌、真菌及寄生蟲感染。本發明提供一種治療諸如病毒感染之感染的方法。該方法包括向有需要之患者投與治療有效量之式(I)或如本文所描述之結構式中之任一者的化合物、如申請專利範圍中任一項所敘述及本文所描述之化合物、其鹽。引起藉由本發明方法可治療之感染的病毒之實例包括但不限於人類免疫缺陷病毒、人類乳頭狀瘤病毒、流感、A、B、C 或 D 型肝炎病毒、腺病毒、痘病毒、單純疱疹病毒、人類巨細胞病毒、嚴

重急性呼吸道症候群病毒、埃博拉病毒(ebola virus)及麻疹病毒。在一些實施例中，引起藉由本發明方法可治療之感染的病毒包括但不限於肝炎(A、B或C型)、疱疹病毒(例如 VZV、HSV-1、HAV-6、HSV-II 及 CMV、愛潑斯坦巴爾病毒(Epstein Barr virus))、腺病毒、流感病毒、黃病毒、埃可病毒(echovirus)、鼻病毒、柯薩奇病毒(coxsackie virus)、冠狀病毒(cornovirus)、呼吸道合胞病毒、腮腺炎病毒(mumpsvirus)、輪狀病毒、麻疹病毒、風疹病毒、細小病毒、痘苗病毒、HTLV 病毒、登革熱病毒(dengue virus)、乳頭狀瘤病毒、軟疣病毒、脊髓灰質炎病毒、狂犬病病毒、JC 病毒及蟲媒病毒性腦炎病毒。

【0115】 本發明提供一種治療細菌感染之方法。該方法包括向有需要之患者投與治療有效量之式(I)或如本文所描述之結構式中之任一者的化合物、如申請專利範圍中任一項所敘述及本文所描述之化合物或其鹽。引起藉由本發明方法可治療之感染之病原菌的非限制性實例包括衣原體、立克次氏體細菌(rickettsial bacteria)、分支桿菌屬、葡萄球菌、鏈球菌、肺炎球菌、腦膜炎球菌及淋球菌(conococci)、克雷伯氏桿菌屬(klebsiella)、變形桿菌屬、沙雷氏菌屬、假單胞菌屬、軍團菌屬(legionella)、白喉、沙門氏菌屬、芽孢桿菌屬、霍亂、破傷風、肉毒中毒、炭疽、鼠疫、鉤端螺旋體病及萊姆氏病(Lyme's disease)細菌。

【0116】 本發明提供一種治療真菌感染之方法。該方法包括向有需要之患者投與治療有效量之式(I)或如本文所描述之結構式中之任一者的化合物、如申請專利範圍中任一項所敘述及本文所描述之化合物或其鹽。引起藉由本發明方法可治療之感染之病原菌的非限制性實例包括念珠菌屬(白色

(albicans)念珠菌、克柔(krusei)念珠菌、光滑(glabrata)念珠菌、熱帶(tropicalis)念珠菌等)、新型隱球菌、麴菌屬(菸(fumigatus)麴菌、黑(niger)麴菌等)、毛黴菌目屬(毛黴屬、犁頭黴屬、根黴)、申克孢子絲菌(*Sporothrix schenckii*)、皮炎芽生菌、巴西副球孢子菌(*Paracoccidioides brasiliensis*)、粗球孢子菌(*Coccidioides immitis*)及莢膜組織胞漿菌。

【0117】 本發明提供一種治療寄生蟲感染之方法。該方法包括向有需要之患者投與治療有效量之式(I)或如本文所描述之結構式中之任一者的化合物、如申請專利範圍中任一項所敘述及本文所描述之化合物或其鹽。藉由本發明方法可治療之病原寄生蟲引起之感染的非限制性實例包括溶組織內阿米巴 (*Entamoeba histolytica*)、大腸纖毛蟲、福氏耐倫里原蟲 (*Naegleria fowleri*)、棘阿米巴屬(*Acanthamoeba* sp.)、蘭伯氏賈第鞭毛蟲 (*Giardia lamblia*)、隱孢子蟲屬、卡氏肺孢子蟲(*Pneumocystis carinii*)、間日瘧原蟲 (*Plasmodium vivax*)、微小巴貝蟲 (*Babesia microti*)、布氏錐蟲 (*Trypanosoma brucei*)、克氏錐蟲 (*Trypanosoma cruzi*)、杜氏利什曼蟲 (*Leishmania donovani*)、岡氏弓形蟲 (*Toxoplasma gondi*)及巴西鉤蟲 (*Nippostrongylus brasiliensis*)。

【0118】 術語「個體」或「患者」可互換地用於指任何動物，包括哺乳動物，較佳為小鼠、大鼠、其他嚙齒動物、兔、狗、貓、豬、牛、羊、馬或靈長類動物，且最佳為人類。

【0119】 片語「治療有效量」係指在研究者、獸醫、醫生或其他臨床醫師所探討之組織、系統、動物、個體或人類中引發生物或醫學反應的活性化化合物或藥劑用量。

【0120】 如本文所用，術語「治療(treating/treatment)」係指以下中之一或多者：(1)抑制疾病；例如抑制經歷或展現疾病、病狀或病症之病變或症狀之個體的疾病、病狀或病症(亦即阻止病變及/或症狀之進一步發展)或(2)改善疾病；例如改善經歷或展現疾病、病狀或病症之病變或症狀之個體的疾病、病狀或病症(亦即使病變及/或症狀逆轉)，諸如降低疾病之嚴重程度。

【0121】 在一些實施例中，本發明化合物可適合用於預防或降低發展該等疾病中之任一者的風險；例如預防或降低可能易患該疾病、病狀或病症但尚未經歷或展現該疾病之病變或症狀的個體發展該疾病、病狀或病症之風險。

組合治療

【0122】 癌細胞生長及存活可受多種信號傳導路徑之影響。因此，將在調節活性之靶標方面展現出不同偏好的不同酶/蛋白質/受體抑制劑組合來治療此類症狀為適用的。靶向超過一種信號傳導路徑(或超過一種參與給定信號傳導路徑之生物分子)可降低細胞群中產生抗藥性之可能性及/或降低治療之毒性。

【0123】 本發明化合物可與一或多種其他酶/蛋白質/受體抑制劑組合使用來治療疾病，諸如癌症或感染。癌症之實例包括實體腫瘤及液體腫瘤，諸如血液癌。感染之實例包括病毒感染、細菌感染、真菌感染或寄生蟲感染。舉例而言，本發明化合物可與以下激酶之一或多種抑制劑組合來治療癌症：Akt1、Akt2、Akt3、TGF- β R、PKA、PKG、PKC、CaM-激酶、磷酸化酶激酶、MEKK、ERK、MAPK、mTOR、EGFR、HER2、HER3、HER4、INS-R、IGF-1R、IR-R、PDGF α R、PDGF β R、CSFIR、KIT、FLK-II、

KDR/FLK-1、FLK-4、flt-1、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、c-Met、Ron、Sea、TRKA、TRKB、TRKC、FLT3、VEGFR/Flt2、Flt4、EphA1、EphA2、EphA3、EphB2、EphB4、Tie2、Src、Fyn、Lck、Fgr、Btk、Fak、SYK、FRK、JAK、ABL、ALK 及 B-Raf。在一些實施例中，本發明化合物可與以下抑制劑中之一或多者組合來治療癌症或感染。可與本發明化合物組合來治療癌症及感染之抑制劑之非限制性實例包括 FGFR 抑制劑 (FGFR1、FGFR2、FGFR3 或 FGFR4，例如 INCB54828、INCB62079 及 INCB63904)、JAK 抑制劑(JAK1 及/或 JAK2，例如魯索替尼(ruxolitinib)、巴瑞替尼(baricitinib)或 INCB39110)、IDO 抑制劑(例如艾卡噪司他(epacadostat)及 NLG919)、LSD1 抑制劑(例如 INCB59872 及 INCB60003)、TDO 抑制劑、PI3K- δ 抑制劑、PI3K- γ 抑制劑(諸如 PI3K- γ 選擇性抑制劑，例如 INCB50797)、Pim 抑制劑、CSF1R 抑制劑、TAM 受體酪胺酸激酶(Tyro-3、Axl 及 Mer)、血管生成抑制劑、白介素受體抑制劑、溴及額外的末端家族成員抑制劑(例如溴結構域抑制劑或 BET 抑制劑，諸如 INCB54329 及 INCB57643)及腺苷受體拮抗劑或其組合。

【0124】 本發明化合物可與一或多種免疫檢查點抑制劑組合使用。示例性免疫檢查點抑制劑包括針對諸如以下之免疫檢查點分子的抑制劑：諸如 CD27、CD28、CD40、CD122、CD96、CD73、CD47、OX40、GITR、CSF1R、JAK、PI3K δ 、PI3K γ 、TAM、精胺酸酶、CD137 (亦稱為 4-1BB)、ICOS、A2AR、B7-H3、B7-H4、BTLA、CTLA-4、LAG3、TIM3、VISTA、PD-1、PD-L1 及 PD-L2。在一些實施例中，免疫檢查點分子為選自以下之刺激檢查點分子：CD27、CD28、CD40、ICOS、OX40、GITR 及 CD137。在一些

實施例中，免疫檢查點分子為選自以下之抑制檢查點分子：A2AR、B7-H3、B7-H4、BTLA、CTLA-4、IDO、KIR、LAG3、PD-1、TIM3 及 VISTA。在一些實施例中，本文所提供之化合物可與選自一或多種以下之藥劑組合使用：KIR 抑制劑、TIGIT 抑制劑、LAIR1 抑制劑、CD160 抑制劑、2B4 抑制劑及 TGFR β 抑制劑。

【0125】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑為抗 PD1 抗體、抗 PD-L1 抗體或抗 CTLA-4 抗體。

【0126】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑為 PD-1 之抑制劑，例如抗 PD-1 單株抗體。在一些實施例中，抗 PD-1 單株抗體為納武單抗 (nivolumab)、派姆單抗 (pembrolizumab) (亦稱為 MK-3475)、皮地單抗 (pidilizumab)、SHR-1210、PDR001 或 AMP-224。在一些實施例中，抗 PD-1 單株抗體為納武單抗或派姆單抗。在一些實施例中，抗 PD1 抗體為派姆單抗。在一些實施例中，抗 PD-1 抗體為 SHR-1210。

【0127】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑為 PD-L1 之抑制劑，例如抗 PD-L1 單株抗體。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體為 BMS-935559、MEDI4736、MPDL3280A (亦稱為 RG7446) 或 MSB0010718C。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體為 MPDL3280A 或 MEDI4736。

【0128】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑為 CTLA-4 之抑制劑，例如抗 CTLA-4 抗體。在一些實施例中，抗 CTLA-4 抗體為伊匹單抗 (ipilimumab)。

【0129】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑為 LAG3 之抑制劑，例如抗 LAG3 抗體。在一些實施例中，抗 LAG3 抗體為 BMS-986016 或 LAG525。

【0130】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑為 GITR 之抑制劑，例如抗 GITR 抗體。在一些實施例中，抗 GITR 抗體為 TRX518 或 MK-4166。

【0131】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑為 OX40 之抑制劑，例如抗 OX40 抗體或 OX40L 融合蛋白。在一些實施例中，抗 OX40 抗體為 MEDI0562。在一些實施例中，OX40L 融合蛋白為 MEDI6383。

【0132】 本發明化合物可與一或多種藥劑組合使用來治療諸如癌症之疾病。在一些實施例中，藥劑為烷基化劑、蛋白酶體抑制劑、皮質類固醇或免疫調節劑。烷基化劑之實例包括環磷醯胺(CY)、美法侖(melphalan, MEL)及苯達莫司汀(bendamustine)。在一些實施例中，蛋白酶體抑制劑為卡非佐米(carfilzomib)。在一些實施例中，皮質類固醇為地塞米松(dexamethasone, DEX)。在一些實施例中，免疫調節劑為來那度胺(lenalidomide, LEN)或泊馬度胺(pomalidomide, POM)。

【0133】 本發明化合物可進一步與其他治療癌症之方法組合使用，例如藉由化學治療、放射治療、腫瘤靶向治療、佐劑治療、免疫治療或手術。免疫治療之實例包括細胞因子治療(例如干擾素、GM-CSF、G-CSF、IL-2)、CRS-207 免疫治療、癌症疫苗、單株抗體、過繼 T 細胞傳遞、溶瘤病毒治療及免疫調節小分子，包括沙利度胺(thalidomide)或 JAK1/2 抑制劑及類似物。化合物可與一或多種抗癌藥(諸如化學治療劑)組合投與。示例性化學治療劑包括以下中之任一者：阿巴瑞克(abarelix)、阿地白介素(aldesleukin)、

阿侖單抗(alemtuzumab)、阿利維甲酸(alitretinoin)、別嘌吟醇、六甲蜜胺、阿那曲唑(anastrozole)、三氧化砷、天冬醯胺酶、阿紮胞苷(azacitidine)、貝伐單抗(bevacizumab)、蓓薩羅丁(bexarotene)、巴瑞替尼、博來黴素(bleomycin)、硼替佐米(bortezomib/bortezomib)、靜脈內白消安(busulfan)、口服白消安、卡蘆翠酮(calusterone)、卡培他濱(capecitabine)、卡鉑(carboplatin)、卡莫司汀(carmustine)、西妥昔單抗(cetuximab)、氮芥苯丁酸(chlorambucil)、順鉑(cisplatin)、克拉屈濱(cladribine)、氟法拉濱(clofarabine)、環磷醯胺、阿糖胞苷、達卡巴嗪(dacarbazine)、更生黴素(dactinomycin)、達肝素鈉(dalteparin sodium)、達沙替尼(dasatinib)、柔紅比星(daunorubicin)、地西他濱(decitabine)、地尼白介素(denileukin)、地尼白介素-毒素連接物(denileukin difitox)、右雷佐生(dexrazoxane)、多西他賽(docetaxel)、阿黴素(doxorubicin)、丙酸屈他雄酮(dromostanolone propionate)、依庫珠單抗(eculizumab)、表柔比星(epirubicin)、埃羅替尼(erlotinib)、雌莫司汀(estrामustine)、磷酸依託泊苷(etoposide phosphate)、依託泊苷、依西美坦(exemestane)、枸橼酸芬太尼(fentanyl citrate)、非格司亭(filgrastim)、氟尿苷、氟達拉濱(fludarabine)、氟尿嘧啶、氟維司群(fulvestrant)、吉非替尼(gefitinib)、吉西他濱(gemcitabine)、吉妥珠單抗奧佐米星(gemtuzumab ozogamicin)、乙酸戈舍瑞林(goserelin acetate)、乙酸組胺瑞林(histrelin acetate)、替伊莫單抗(ibrutinomab tiuxetan)、伊達比星(idarubicin)、異環磷醯胺、甲磺酸伊馬替尼(imatinib mesylate)、干擾素 $\alpha 2a$ 、伊立替康(irinotecan)、二甲苯磺酸拉帕替尼(lapatinib ditosylate)、來那度胺(lenalidomide)、來曲唑(letrozole)、亞葉酸、乙酸亮丙瑞林(leuprolide acetate)、

左旋四咪唑(levamisole)、洛莫司汀(lomustine)、甲基二(氯乙基)胺(meclorothamine)、乙酸甲地孕酮(megestrol acetate)、美法侖、巯基嘌呤、胺甲喋呤、甲氧沙林(methoxsalen)、絲裂黴素 C、米托坦(mitotane)、米托蒽醌(mitoxantrone)、苯丙酸諾龍(nandrolone phenpropionate)、奈拉濱(nelarabine)、諾非單抗(nofetumomab)、奧沙利鉑(oxaliplatin)、帕西他賽(paclitaxel)、帕米膦酸鹽(pamidronate)、帕尼單抗(panitumumab)、培門冬酶(pegaspargase)、培非格司亭(pegfilgrastim)、培美曲塞二鈉(pemetrexed disodium)、噴司他汀(pentostatin)、哌泊溴烷(pipobroman)、普卡黴素(plicamycin)、丙卡巴肼(procarbazine)、奎納克林(quinacrine)、拉布立酶(rasburicase)、利妥昔單抗(rituximab)、魯索替尼、索拉非尼(sorafenib)、鏈佐星(streptozocin)、舒尼替尼(sunitinib)、順丁烯二酸舒尼替尼、他莫昔芬(tamoxifen)、替莫唑胺(temozolomide)、替尼泊苷(teniposide)、睪內酯、沙利度胺、硫鳥嘌呤、噻替派(thiotepa)、拓撲替康(topotecan)、托瑞米芬(toremifene)、托西莫單抗(tositumomab)、曲妥珠單抗(trastuzumab)、維甲酸(tretinoin)、尿嘧啶氮芥、戊柔比星(valrubicin)、長春花鹼(vinblastine)、長春新鹼(vincristine)、長春瑞濱(vinorelbine)、伏立諾他(vorinostat)及唑來膦酸鹽(zoledronate)。

【0134】 其他抗癌劑包括抗體治療劑，諸如曲妥珠單抗(Herceptin)、共刺激分子(諸如 CTLA-4、4-1BB)之抗體(例如伊匹單抗)、PD-1 及 PD-L1 之抗體或細胞因子(IL-10、TGF- β 等)之抗體。可與本發明化合物組合用於治療癌症或感染(諸如病毒、細菌、真菌及寄生蟲感染)之 PD-1 及/或 PD-L1 抗體

的實例包括但不限於納武單抗、派姆單抗、MPDL3280A、MEDI-4736 及 SHR-1210。

【0135】 本發明化合物可進一步與一或多種消炎劑、類固醇、免疫抑制劑或治療性抗體組合使用。

【0136】 式(I)或如本文所描述之結構式中之任一者的化合物、如申請專利範圍中任一項所敘述及本文所描述之化合物或其鹽可與另一免疫原性試劑組合，諸如癌細胞、經純化之腫瘤抗原(包括重組蛋白、肽及碳水化合物分子)、細胞及用編碼免疫刺激細胞因子之基因轉染的細胞。可使用之腫瘤疫苗的非限制性實例包括黑色素瘤抗原之肽(諸如 gp100、MAGE 抗原、Trp-2、MART1 及/或酪胺酸酶之肽)或經轉染以表現細胞因子 GM-CSF 之腫瘤細胞。

【0137】 式(I)或如本文所描述之結構式中之任一者的化合物、如申請專利範圍中任一項所敘述及本文所描述之化合物或其鹽可與用於治療癌症之接種方案組合使用。在一些實施例中，腫瘤細胞經轉導以表現 GM-CSF。在一些實施例中，腫瘤疫苗包括來自人類癌症中所牽涉之病毒(諸如人類乳頭瘤病毒(HPV)、肝炎病毒(HBV 及 HCV)及卡波西氏皰疹肉瘤病毒(KHSV))的蛋白質。在一些實施例中，本發明化合物可與自腫瘤組織本身分離之腫瘤特異性抗原(諸如熱休克蛋白)組合使用。在一些實施例中，式(I)或如本文所描述之結構式中之任一者的化合物、如申請專利範圍中任一項所敘述及本文所描述之化合物或其鹽可與樹突狀細胞免疫組合以激活有效抗腫瘤反應。

【0138】 本發明化合物可與將 Fe α 或 Fe γ 受體表現效應細胞靶向腫瘤細胞之雙特異性大環肽組合使用。本發明化合物亦可與激活宿主免疫反應之大環肽組合。

【0139】 本發明化合物可與骨髓移植組合使用來治療造血來源之多種腫瘤。

【0140】 式(I)或如本文所描述之結構式中之任一者的化合物、如申請專利範圍中任一項所敘述及本文所描述之化合物或其鹽可與疫苗組合使用以刺激對病原體、毒素及自體抗原之免疫反應。此治療方法可能尤其適用之病原體的實例包括當前不存在有效疫苗之病原體或習知疫苗不完全有效之病原體。此等病原體包括但不限於 HIV、肝炎(A、B 及 C 型)、流感、疱疹、賈第鞭毛蟲、瘧疾、利什曼蟲、金黃色葡萄球菌、綠膿桿菌。

【0141】 引起藉由本發明方法可治療之感染之病毒包括但不限於人類乳頭狀瘤病毒、流感、A、B、C 或 D 型肝炎病毒、腺病毒、痘病毒、單純疱疹病毒、人類巨細胞病毒、嚴重急性呼吸道症候群病毒、埃博拉病毒、麻疹病毒、疱疹病毒(例如 VZV、HSV-1、HAV-6、HSV-II 及 CMV、愛潑斯坦巴爾病毒)、黃病毒、埃可病毒、鼻病毒、柯薩奇病毒、冠狀病毒、呼吸道合胞病毒、腮腺炎病毒、輪狀病毒、麻疹病毒、風疹病毒、細小病毒、痘苗病毒、HTLV 病毒、登革熱病毒、乳頭狀瘤病毒、軟疣病毒、脊髓灰質炎病毒、狂犬病病毒、JC 病毒及蟲媒病毒性腦炎病毒。

【0142】 引起藉由本發明方法可治療之感染之病原菌包括但不限於衣原體、立克次氏體細菌、分支桿菌屬、葡萄球菌、鏈球菌、肺炎球菌、腦膜炎球菌及淋球菌、克雷伯氏桿菌屬、變形桿菌屬、沙雷氏菌屬、假單胞菌

屬、軍團菌屬、白喉、沙門氏菌屬、芽孢桿菌屬、霍亂、破傷風、肉毒中
毒、炭疽、鼠疫、鉤端螺旋體病及萊姆氏病細菌。

【0143】 引起藉由本發明方法可治療之感染之病原菌包括但不限於念珠
菌屬(白色念珠菌、克柔念珠菌、光滑念珠菌、熱帶念珠菌等)、新型隱球菌、
麴菌屬(菸麴菌、黑麴菌等)、毛黴菌目屬(毛黴屬、犁頭黴屬、根黴)、申克
孢子絲菌、皮炎芽生菌、巴西副球孢子菌、粗球孢子菌及荚膜組織胞漿菌。

【0144】 藉由本發明方法可治療之病原寄生蟲引起之感染包括但不限於
溶組織內阿米巴、大腸纖毛蟲、福氏耐倫里原蟲、棘阿米巴屬、蘭伯氏賈
第鞭毛蟲、隱孢子蟲屬、卡氏肺孢子蟲、間日瘧原蟲、微小巴貝蟲、布氏
錐蟲、克氏錐蟲、杜氏利什曼蟲、岡氏弓形蟲及巴西鉤蟲。

【0145】 當向患者投與超過一種藥劑時，其可同時、分開、順序或組合(例
如對於超過兩種藥劑)投與。

IV. 製劑、劑型及投與

【0146】 當用作藥物時，本發明化合物可以醫藥組合物形式投與。因此本
發明提供一種組合物，其包含式(I)或如本文所描述之結構式中之任一者的
化合物、如申請專利範圍中任一項所敘述及本文所描述之化合物或其醫藥
學上可接受之鹽或其實施例中之任一者及至少一種醫藥學上可接受之載劑
或賦形劑。此等組合物可以醫藥技術中熟知之方式來製備，且可視指示局
部抑或全身治療以及所要治療之面積而定藉由多種途徑來投與。投與可為
局部(包括經真皮、經表皮、經眼及至黏膜，包括鼻內、陰道及經直腸遞送)、
經肺(例如藉由吸入或吹入粉末或氣溶膠，包括藉由噴霧器；氣管內或鼻
內)、經口或非經腸。非經腸投與包括靜脈內、動脈內、皮下、腹膜內肌肉

內或注射或輸注；或顱內，例如鞘內或心室內投與。非經腸投與可呈單個單次劑量形式，或可例如藉由連續灌注泵進行。用於局部投與之醫藥組合物及製劑可包括經真皮貼劑、軟膏、洗劑、乳霜、凝膠、滴劑、栓劑、噴霧、液體及粉劑。習知醫藥載劑；水性、粉末或油性基質；增稠劑及類似物可為必需的或需要的。

【0147】 本發明亦包括醫藥組合物，其含有作為活性成分之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽與一或多種醫藥學上可接受之載劑或賦形劑的組合。在一些實施例中，組合物適合用於局部投與。在製備本發明之組合物時，活性成分典型地與賦形劑混合，由賦形劑稀釋或以例如膠囊、香囊、紙或其他容器之形式密封於此類載劑內。當賦形劑充當稀釋劑時，其可為充當活性成分之媒劑、載劑或介質的固體、半固體或液體材料。因此，組合物可呈錠劑、丸劑、粉劑、糖錠、香囊、扁囊劑、醃劑、懸浮液、乳液、溶液、糖漿、氣溶膠(作為固體或於液體介質中)、含有例如多至 10 重量%之活性化合物的軟膏、軟質及硬度明膠膠囊、栓劑、無菌可注射溶液及無菌包裝粉劑的形式。

【0148】 在製備製劑時，活性化合物可在與其他成分組合之前經研磨以提供適當之粒度。若活性化合物為實質上不溶性的，則其可研磨至小於 200 目之粒度。若活性化合物為實質上水溶性的，則可藉由研磨調節粒度以在製劑中提供實質上均勻之分佈，例如約 40 目。

【0149】 可使用諸如濕磨之已知研磨程序來研磨本發明化合物以獲得適合用於錠劑形成及其他製劑類型之粒度。本發明化合物之精細粉碎(奈米顆粒)製劑可藉由此項技術中已知之方法來製備，參見例如 WO 2002/000196。

【0150】 適合之賦形劑之一些實例包括乳糖、右旋糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露糖醇、澱粉、阿拉伯膠、磷酸鈣、海藻酸鹽、黃耆膠、明膠、矽酸鈣、微晶纖維素、聚乙烯吡咯啉酮、纖維素、水、糖漿及甲基纖維素。製劑可另外包括：潤滑劑，諸如滑石、硬脂酸鎂及礦物油；潤濕劑；乳化及懸浮劑；防腐劑，諸如甲基-苯甲酸鹽及丙基羥基-苯甲酸鹽；甜味劑；及調味劑。本發明之組合物可經調配以在藉由採用此項技術中已知之程序向患者投與之後提供活性成分之快速、持續或延遲釋放。

【0151】 在一些實施例中，醫藥組合物包含矽化微晶纖維素(SMCC)及至少一種本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，矽化微晶纖維素包含約 98 w/w%微晶纖維素及約 2 w/w%二氧化矽。

【0152】 在一些實施例中，組合物為持續釋放組合物，其包含至少一種本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及至少一種醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。在一些實施例中，組合物包含至少一種本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及至少一種選自以下之組分：微晶纖維素、單水合乳糖、羥丙基甲基纖維素及聚氧化乙烯。在一些實施例中，組合物包含至少一種本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及微晶纖維素、單水合乳糖及羥丙基甲基纖維素。在一些實施例中，組合物包含至少一種本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及微晶纖維素、單水合乳糖及聚氧化乙烯。在一些實施例中，組合物進一步包含硬脂酸鎂或二氧化矽。在一些實施例中，微晶纖維素為 Avicel PH102™。在一些實施例中，單水合乳糖為 Fast-flo 316™。在一些實施例中，羥丙基甲基纖維素為羥丙基甲基纖維素 2208 K4M (例如 Methocel K4 M Premier™)及/或羥丙基甲基纖維素

2208 K100LV (例如 Methocel K00LV™)。在一些實施例中，聚氧化乙烯為聚氧化乙烯 WSR 1105 (例如 Polyox WSR 1105™)。

【0153】 在一些實施例中，使用濕式造粒方法來製備組合物。在一些實施例中，使用乾式造粒方法來製備組合物。

【0154】 組合物可經調配呈單位劑型，各劑量含有約 5 至約 1,000 mg (1 g)、更通常約 100 mg 至約 500 mg 之活性成分。在一些實施例中，各劑量含有約 10 mg 之活性成分。在一些實施例中，各劑量含有約 50 mg 之活性成分。在一些實施例中，各劑量含有約 25 mg 之活性成分。術語「單位劑型」係指適合作為用於人類個體及其他哺乳動物之單一劑量的物理離散單位，各單位含有經計算與適合之醫藥賦形劑結合產生所需治療作用的預定量之活性材料。

【0155】 用以調配醫藥組合物之組分具有高純度且實質上不含潛在有害污染物(例如至少為國家食物級，通常至少為分析級，且更典型地至少為醫藥級)。特定而言，對於人類消耗，組合物較佳係在如美國食品及藥物管理局(U.S. Food and Drug Administration)之適用法規中所規定的優良製造規範標準下製造或調配。舉例而言，適合之製劑可為無菌的且/或為實質上等張的及/或完全符合美國食品及藥物管理局之所有優良製造規範法規。

【0156】 活性化合物可在廣泛劑量範圍內有效且通常係以治療有效量投與。然而，應瞭解，實際上投與之化合物量將通常由醫師根據相關情況來確定，包括所要治療之病狀、所選投藥途徑、所投與之實際化合物、個別患者之年齡、體重及反應、患者症狀之嚴重程度及類似情況。

【0157】 本發明化合物之治療劑量可根據例如進行治療之特定用途、化合物之投與方式、患者之健康及狀況及處方醫師之判斷而變化。醫藥組合物中之本發明化合物的比例或濃度可視許多因素而變化，包括劑量、化學特性(例如疏水性)及投藥途徑。舉例而言，本發明化合物可提供於含有約 0.1 至約 10% w/v 之化合物的生理緩衝水溶液中用於非經腸投與。一些典型劑量範圍為每天每公斤體重約 1 μg 至約 1 g。在一些實施例中，劑量範圍為每天每公斤體重約 0.01 mg 至約 100 mg。劑量可能視諸如以下變數而定：疾病或病症之類型及進展程度、特定患者之總體健康狀態、所選化合物之相對生物功效、賦形劑之製劑及其投藥途徑。有效劑量可由衍生自活體外或動物模型測試系統之劑量反應曲線推斷而來。

【0158】 對於製備諸如錠劑之固體組合物，主要活性成分與醫藥賦形劑混合以形成含有本發明化合物之均勻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勻的時，活性成分典型地均勻地分散於組合物中，使得組合物可輕易再分成同等有效之單位劑型，諸如錠劑、丸劑及膠囊。此固體預製劑然後再分成含有例如約 0.1 至約 1000 mg 之本發明活性成分的上文所描述類型之單位劑型。

【0159】 本發明之錠劑或丸劑可包覆包衣或以其他方式混配以提供得到延長作用之優點的劑型。舉例而言，錠劑或丸劑可包含內部劑量及外部劑量組分，後者呈於前者上之包膜的形式。兩個組分可由腸溶層隔開，該腸溶層用以抵抗在胃中之崩解且准許內部組分完好地傳送至十二指腸中或在釋放時有所延遲。多種材料可用於此類腸溶層或包衣，此類材料包括許多聚合酸及聚合酸與諸如蟲膠、鯨蠟醇及乙酸纖維素之材料的混合物。

【0160】 本發明之化合物及組合物可併入其中以便經口或藉由注射投與之液體形式包括水溶液、經適當調味之糖漿、水性或油性懸浮液及用食用油(諸如棉籽油、芝麻油、椰子油或花生油)調味之乳液以及酞劑及類似醫藥媒劑。

【0161】 用於吸入或吹入之組合物包括於醫藥學上可接受之水性或有機溶劑或其混合物中之溶液及懸浮液以及粉末。如上文所描述，液體或固體組合物可含有適合之醫藥學上可接受之賦形劑。在一些實施例中，藉由口腔或經鼻呼吸道途徑投與組合物以獲得局部或全身效應。可藉由使用惰性氣體將組合物霧化。可自霧化裝置直接呼吸經霧化之溶液或霧化裝置可連接至面罩、帳狀物或間歇性加壓呼吸機器。溶液、懸浮液或粉末組合物可自以適當方式遞送製劑之裝置經口或經鼻投與。

【0162】 局部製劑可含有一或多種習知載劑。在一些實施例中，軟膏可含有水及一或多種選自例如液體石蠟、聚氧乙烯烷基醚、丙二醇、白凡士林及類似物之疏水性載劑。乳霜之載劑組合物可基於水與甘油及一或多種其他組分(例如單硬脂酸甘油酯、PEG-單硬脂酸甘油酯及鯨蠟基硬脂醇)的組合。凝膠可使用異丙醇及水適當地與其他組分(諸如甘油、羥乙基纖維素及類似物)的組合來調配。在一些實施例中，局部製劑含有至少約 0.1、至少約 0.25、至少約 0.5、至少約 1、至少約 2 或至少約 5 wt%之本發明化合物。局部製劑可適當地包裝於例如 100 g 之管內，其視情況與用於治療所選適應征(例如銀屑病或其他皮膚病狀)之指示相關。

【0163】 向患者投與之化合物或組合物量將視而正在投與什麼、投與目的(諸如預防或治療)、患者狀態、投藥方式及類似因素變化。在治療應用中，

可以足以治癒或至少部分抑制疾病症狀及其併發症之量向已罹患疾病之患者投與組合物。有效劑量將視正在治療之疾病病狀而定，並且由主治臨床醫師根據諸如以下之因素來判斷：疾病之嚴重程度、患者之年齡、體重及一般狀況及類似因素。

【0164】 向患者投與之組合物可為呈上文所描述之醫藥組合物的形式。此等組合物可藉由習知滅菌技術來滅菌，或可經無菌過濾。水溶液可按原樣包裝供使用，或經凍乾，凍乾製劑在投與之前與無菌水性載劑組合。化合物製劑之 pH 值典型地將在 3 與 11 之間，更佳為 5 至 9 且最佳為 7 至 8。應瞭解，前述賦形劑、載劑或穩定劑中之某些的使用將引起醫藥鹽之形成。

【0165】 本發明化合物之治療劑量可根據例如進行治療之特定用途、化合物之投與方式、患者之健康及狀況及處方醫師之判斷而變化。醫藥組合物中之本發明化合物的比例或濃度可視許多因素而變化，包括劑量、化學特性(例如疏水性)及投藥途徑。舉例而言，本發明化合物可提供於含有約 0.1 至約 10% w/v 之化合物的生理緩衝水溶液中用於非經腸投與。一些典型劑量範圍為每天每公斤體重約 1 μ g 至約 1 g。在一些實施例中，劑量範圍為每天每公斤體重約 0.01 mg 至約 100 mg。劑量可能視諸如以下變數而定：疾病或病症之類型及進展程度、特定患者之總體健康狀態、所選化合物之相對生物功效、賦形劑之製劑及其投藥途徑。有效劑量可由衍生自活體外或動物模型測試系統之劑量反應曲線推斷而來。

V. 經標記之化合物及分析方法

【0166】 本發明化合物可進一步適合用於研究正常及異常組織中之生物過程。因此，本發明之另一態樣係關於經標記之本發明化合物(放射性標記、

螢光標記等)，其將不僅適合用於成像技術而且適合用於活體外與活體內分析、用於局部化及定量組織樣品(包括人類)中之 PD-1 或 PD-L1 蛋白及用於藉由抑制經標記化合物之結合來識別 PD-L1 配位體。因此，本發明包括含有此類經標記化合物之 PD-1/PD-L1 結合分析。

【0167】 本發明進一步包括經同位素取代之本發明化合物。「經同位素取代」之化合物為其中一或多個原子由原子量或質量數不同於典型地在自然界中所發現(亦即天然存在)之原子量或質量數的原子置換或取代的本發明化合物。應瞭解，「經放射性標記」為化合物併入至少一種具放射性之同位素(例如放射性核種)。可併入本發明化合物之適合之放射性核種包括但不限於 ^3H (對於氚亦書寫為 T)、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{18}F 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 、 ^{82}Br 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 、 ^{77}Br 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 及 ^{131}I 。併入本發明之經放射性標記之化合物的放射性核種將視該經放射性標記之化合物之特定應用而定。舉例而言，對於活體外 PD-L1 蛋白標記及競爭分析，併入 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{82}Br 、 ^{125}I 、 ^{131}I 或 ^{35}S 之化合物將通常為最適用的。對於放射成像應用， ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{125}I 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{131}I 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 或 ^{77}Br 通常將為最適用的。在一些實施例中，放射性核種選自 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{125}I 、 ^{35}S 及 ^{82}Br 。用於將放射性同位素併入有機化合物中之合成方法為此項技術中已知的。

【0168】 特定而言，本發明之經標記化合物可用於篩檢分析中以識別及/或評估化合物。舉例而言，可藉由通過跟蹤標記監測經標記之新合成或識別之化合物(亦即測試化合物)當與 PD-L1 蛋白接觸時的濃度偏差來評估其結合 PD-L1 蛋白的能力。舉例而言，可評估測試化合物(經標記)減少已知結合於 PD-L1 蛋白之另一化合物(亦即標準化合物)之結合的能力。因此，測試

化合物與標準化合物競爭結合於 PD-L1 蛋白之能力與其結合親和力直接相關。相反地，在另外一些篩檢分析中，標準化合物經標記，而測試化合物未經標記。因此，監測經標記之標準化合物的濃度以評估標準化合物與測試化合物之間的競爭，及因此確定測試化合物之相對結合親和力。

VI. 套組

【0169】 本發明亦包括適合用於例如治療或預防與 PD-L1 之活性(包括其與諸如 PD-1 及 B7-1 (CD80)之其他蛋白質之相互作用)相關的疾病或病症(諸如癌症或感染)的醫藥套組，其包括含有醫藥組合物之一或多個容器，該醫藥組合物包含治療有效量之式(I)化合物或其實施例中之任一者。如熟習此項技術者將輕易顯而易知的，此類套組可進一步包括各種習知醫藥套組組件中之之一或多者，諸如含有一或多種醫藥學上可接受之載劑的容器、其他容器等。套組中亦可包括呈插頁形式或呈標籤形式之說明書，其指示所要投與之組分量、投與準則及/或混合組分之準則。

【0170】 將經由特定實例更詳細地描述本發明。以下實例係出於說明目的而提供，且不旨在以任何方式限制本發明。熟習此項技術者將輕易識別多個非關鍵參數，其可經改變或修改以得到基本上相同之結果。根據本文所描述之至少一種分析，已發現實例之化合物抑制 PD-1/PD-L1 蛋白質/蛋白質相互作用之活性。

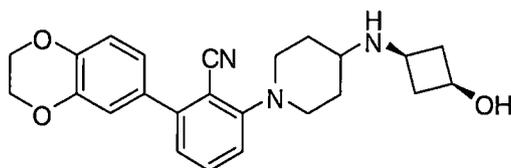
實例

【0171】 以下提供本發明化合物之實驗程序。在 Waters 質量引導分餾系統上對一些所製備之化合物進行開放存取製備型 LCMS 純化。用於操作這些系統之基本設備設置、方案及控制軟體已詳細描述於文獻中。參見例如 Blom,

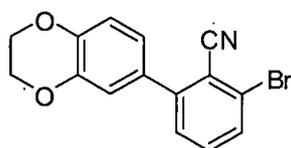
「Two-Pump At Column Dilution Configuration for Preparative LC-MS」, K. Blom, *J. Combi. Chem.*, **2002**, 4, 295-301; Blom 等人, 「Optimizing Preparative LC-MS Configurations and Methods for Parallel Synthesis Purification」, *J. Combi. Chem.*, **2003**, 5, 670-83; 及 Blom 等人, 「Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization」, *J. Combi. Chem.*, **2004**, 6, 874-883。

實例 1

2-(2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-6-基)-6-{4-[(順-3-羥基環丁基)胺基]哌啶-1-基}苯甲腈



步驟 1 : 2-溴-6-(2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-6-基)苯甲腈



【0172】 將 2-溴-6-碘苯甲腈(1.15 g, 3.73 mmol)、2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-6-基硼酸(0.706 g, 3.92 mmol)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈾(II)與二氯甲烷(1:1)之錯合物(200 mg, 0.2 mmol)及碳酸鉀(1.5 g, 11 mmol)於 1,4-二噁烷(20 mL)/水(10 mL)中之漿料脫氣且再充入氮氣三次。在 80°C 下攪拌所得混合物隔夜。用水中止反應，且用乙酸乙酯萃取(3x 50 mL)。用鹽水洗滌經合併之有機層，經 MgSO₄ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮以提供粗產物，其不進一步純化即用於下一步驟。C₁₅H₁₁BrNO₂ 之 LC-MS 計算值 [M+H]⁺ m/z : 316.0 ; 實驗值 : 315.9。

步驟 2 : 2-(2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-6-基)-6-(4-側氧基哌啶-1-基) 苯甲腈

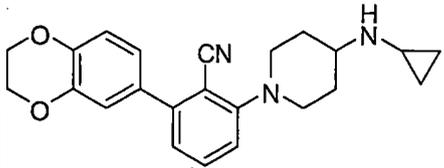
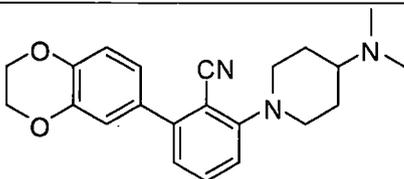
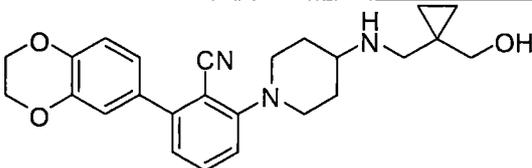
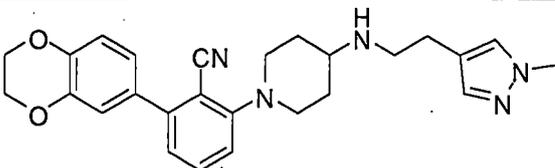


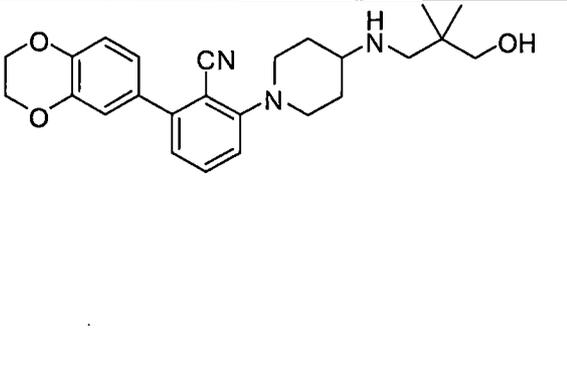
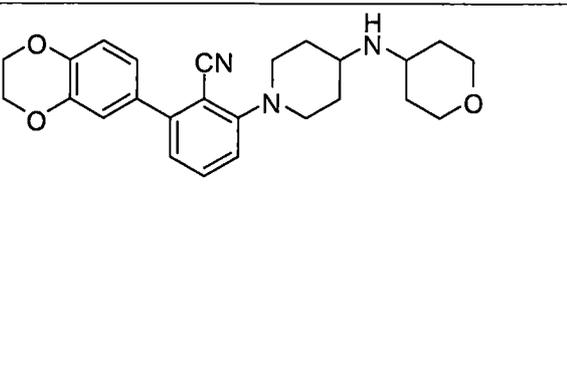
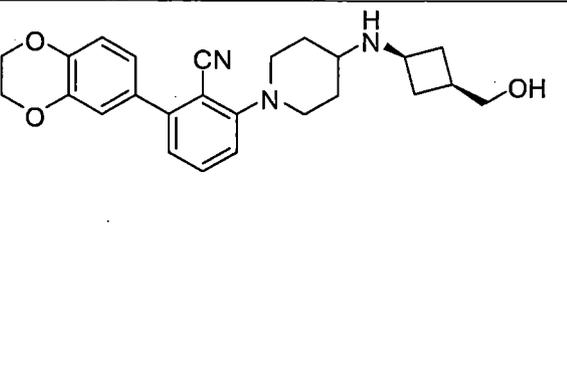
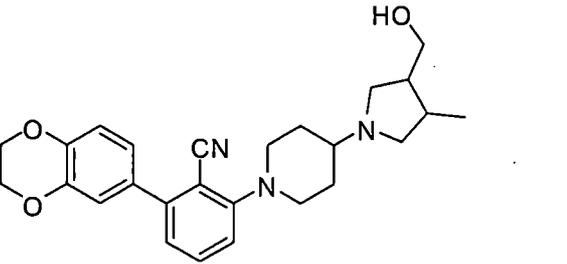
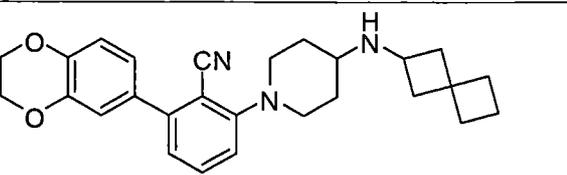
【0173】 向粗 2-溴-6-(2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-6-基)苯甲腈(步驟 1 : 1.18 g , 3.73 mmol)、乙酸鈮(84 mg , 0.37 mmol)、(R)-(+)-2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘(230 mg , 0.37 mmol)及碳酸銨(3.6 g , 11 mmol)於 1,4-二噁烷 (35 mL)中之攪拌漿料中添加哌啶-4-酮鹽酸鹽(0.66 g , 4.8 mmol)。在 100°C 下所得混合物攪拌隔夜。將反應混合物冷卻至室溫，用乙酸乙酯稀釋，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠層析純化殘餘物，用 0-50% EtOAc/己烷溶離，得到所需產物(0.46 g)。C₂₀H₁₉N₂O₃ 之 LC-MS 計算值[M+H]⁺ m/z : 335.1 ; 實驗值 : 335.1。

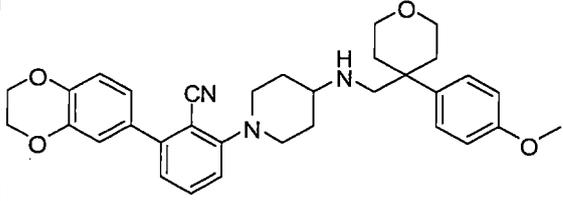
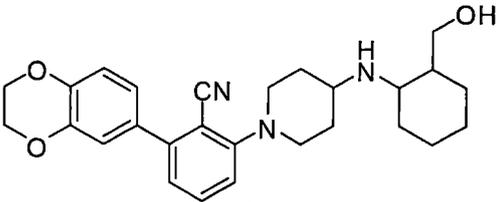
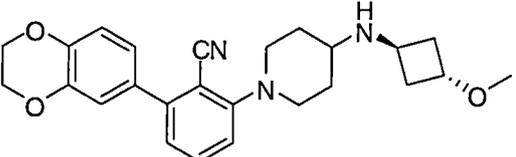
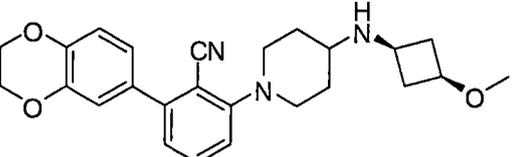
步驟 3 : 2-(2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-6-基)-6-{4-[(順-3-羥基環丁基)胺基]哌啶-1-基} 苯甲腈

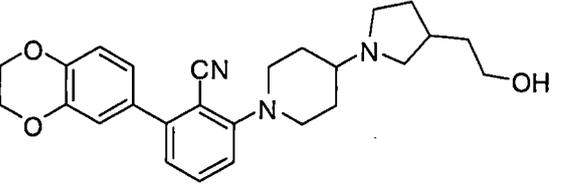
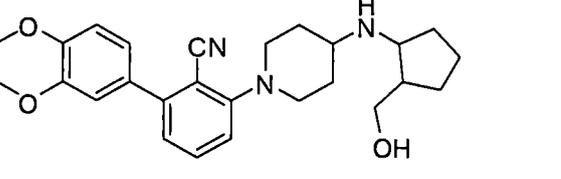
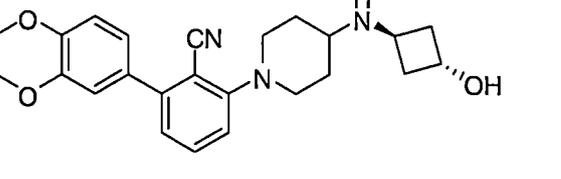
【0174】 在室溫下向 2-(2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-6-基)-6-(4-側氧基哌啶-1-基)苯甲腈(10 mg , 0.04 mmol)於 N,N-二甲基甲醯胺(1.0 mL)中之攪拌溶液中添加順-3-胺基環丁醇鹽酸鹽(6.8 mg , 0.055 mmol)及乙酸(6.2 μL , 0.11 mmol)。在 5 分鐘之後，添加氰基硼氫化鈉(6.9 mg , 0.11 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。移除揮發物且在製備型 HPLC 上純化殘餘物(pH = 2 , 乙腈/水+TFA)，得到呈 TFA 鹽形式之所需產物。C₂₄H₂₈N₃O₃ 之 LC-MS 計算值[M+H]⁺ m/z : 406.2 ; 實驗值 : 406.2。

表 1. 表 1 中之化合物係使用適當起始物質根據流程 1 及實例 1 中所闡述之合成方案來製備。

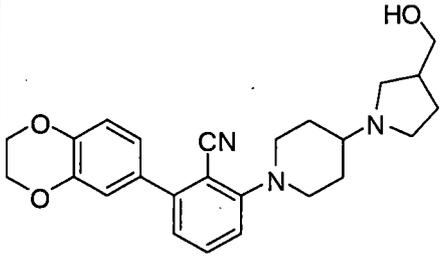
實例	名稱	結構	LC-MS (M+H) ⁺
2	2-(4-(環丙基胺基)哌啶-1-基)-6-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)苯甲腈		376.2
3	2-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-6-(4-(二甲基胺基)哌啶-1-基)苯甲腈		364.2
4	2-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-6-(4-((1-(羥甲基)環丙基)甲基胺基)哌啶-1-基)苯甲腈		420.2
5	2-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-6-(4-(2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)乙基胺基)哌啶-1-基)苯甲腈		444.3

6	2-(2,3-二氫苯并 [b][1,4]二氧雜環己烯 -6-基)-6-(4-(3-羥基 -2,2-二甲基丙基胺基) 哌啶-1-基)苯甲腈		422.3
7	2-(2,3-二氫苯并 [b][1,4]二氧雜環己烯 -6-基)-6-(4-(四氫-2H- 哌喃-4-基胺基)哌啶 -1-基)苯甲腈		420.3
8	2-(2,3-二氫苯并 [b][1,4]二氧雜環己烯 -6-基)-6-(4-(順-3-(羥 甲基)環丁基胺基)哌 啶-1-基)苯甲腈		420.2
9	2-(2,3-二氫苯并 [b][1,4]二氧雜環己烯 -6-基)-6-(4-(反-3-(羥 甲基)-4-甲基吡咯啶 -1-基)哌啶-1-基)苯甲 腈	 <p style="text-align: center;">外消旋</p>	434.2
10	2-(2,3-二氫苯并 [b][1,4]二氧雜環己烯 -6-基)-6-(4-(螺[3.3]庚		430.2

	-2-基胺基)哌啶-1-基) 苯甲腈		
11	2-(2,3-二氫苯并 [b][1,4]二氧雜環己烯 -6-基)-6-(4-((4-(4-甲 氧基苯基)四氫-2H-哌 喃-4-基)甲基胺基)哌 啶-1-基)苯甲腈		540.3
12	2-(2,3-二氫苯并 [b][1,4]二氧雜環己烯 -6-基)-6-(4-(反-2-(羥 甲基)環己基胺基)哌 啶-1-基)苯甲腈	 外消旋	448.3
13	2-(2,3-二氫苯并 [b][1,4]二氧雜環己烯 -6-基)-6-(4-(反-3-甲氧 基環丁基胺基)哌啶 -1-基)苯甲腈		420.2
14	2-(2,3-二氫苯并 [b][1,4]二氧雜環己烯 -6-基)-6-(4-(順-3-甲氧 基環丁基胺基)哌啶 -1-基)苯甲腈		420.2

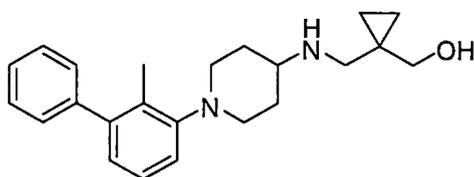
15	2-(2,3-二氫苯并 [b][1,4]二氧雜環己烯 -6-基)-6-(4-(3-(2-羥乙 基)吡咯啉-1-基)哌啶 -1-基)苯甲腈	 <p>外消旋</p>	434.2
16	2-(2,3-二氫苯并 [b][1,4]二氧雜環己烯 -6-基)-6-(4-(四氫-2H- 哌喃-3-基胺基)哌啶 -1-基)苯甲腈	 <p>外消旋</p>	420.2
17	2-(2,3-二氫苯并 [b][1,4]二氧雜環己烯 -6-基)-6-(4-(順-2-(羥 甲基)環戊基胺基)哌 啶-1-基)苯甲腈	 <p>外消旋</p>	434.3
18	2-(2,3-二氫苯并 [b][1,4]二氧雜環己烯 -6-基)-6-(4-(反-3-羥基 環丁基胺基)哌啶-1- 基)苯甲腈		406.2
19	2-(2,3-二氫-1,4-苯并 二氧雜環己烯-6-基)-6-[4-({順-2-羥基環 己基}甲基)胺基)哌啶	 <p>外消旋</p>	448.3

	-1-基]苯甲腈		
20	2-(4-(環己基胺基)哌啶-1-基)-6-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)苯甲腈		418.3
21	2-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-6-(4-(3-(1-羥乙基)吡咯啉-1-基)哌啶-1-基)苯甲腈		434.3
22	2-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-6-(4-(1-甲基環丙基胺基)哌啶-1-基)苯甲腈		390.2
23	2-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-6-(4-(反-3-(羥甲基)環丁基胺基)哌啶-1-基)苯甲腈		420.2
24	2-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-6-(4-(反-4-羥基環己基胺基)哌啶-1-		434.3

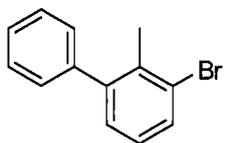
	基)苯甲腈		
25	2-(2,3-二氫苯并 [b][1,4]二氧雜環己烯 -6-基)-6-(4-(3-(羥甲基)吡咯啉-1-基)哌啶-1- 基)苯甲腈	 <p style="text-align: center;">外消旋</p>	420.2

實例 26

(1-((1-(2-甲基聯苯-3-基)哌啶-4-基胺基)甲基)環丙基)甲醇

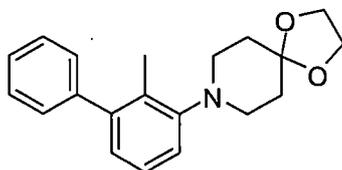


步驟 1：3-溴-2-甲基聯苯



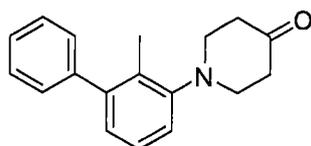
【0175】 將 1,3-二溴-2-甲基苯(6.0 g, 24 mmol)、苯基硼酸(2.9 g, 24 mmol)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈣(II)與二氯甲烷(1:1)之錯合物(817 mg, 1.0 mmol)及碳酸鉀(10 g, 72 mmol)於 1,4-二噁烷(100 mL)及水(70 mL)中之混合物在室溫下攪拌隔夜。用水中止反應，且用乙酸乙酯萃取(3x 150 mL)。用鹽水洗滌經合併之有機層，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠層析純化殘餘物，用 0-5% EtOAc/己烷溶離，得到所需產物(4.7 g)。

步驟 2：8-(2-甲基聯苯-3-基)-1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷



【0176】 將 1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷(0.58 g, 4.0 mmol)、3-溴-2-甲基聯苯(0.50 g, 2.023 mmol)、(2'-胺基聯苯-2-基)(氯)[二環己基(2',6'-二異丙氧基聯苯-2-基)正膦基]鈾(154 mg, 0.199 mmol)、第三丁醇鈉(382 mg, 3.97 mmol)於 1,4-二噁烷(10 mL)中之攪拌混合物在 120°C 下加熱 5 小時。用水中止反應，且用乙酸乙酯萃取(3 x 50 mL)。用鹽水洗滌經合併之有機層，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠層析純化殘餘物，用 0-65% EtOAc/己烷溶離，得到所需產物(0.44 g)。C₂₀H₂₄NO₂ 之 LC-MS 計算值[M+H]⁺ m/z : 310.2 ; 實驗值 : 310.2

步驟 3 : 1-(2-甲基聯苯-3-基)哌啶-4-酮



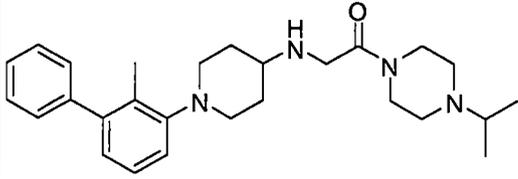
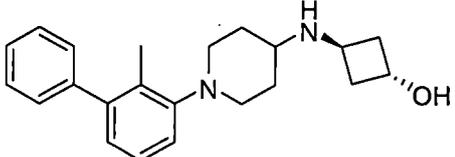
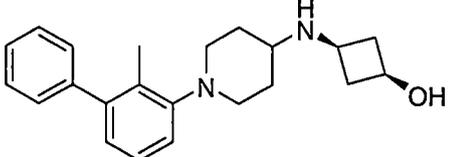
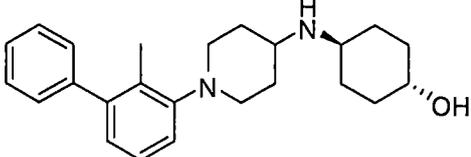
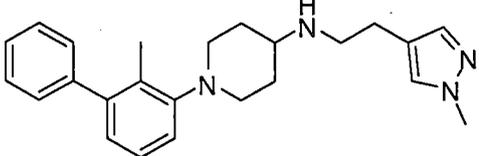
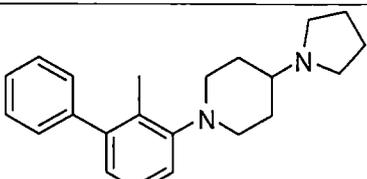
【0177】 將 8-(2-甲基聯苯-3-基)-1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷(0.44 g, 1.4 mmol)於四氫呋喃(3.0 mL)/3.0 M 氯化氫水溶液(3.0 mL)中之溶液在 60°C 下攪拌隔夜。用飽和 NaHCO₃ 水溶液中止反應且用 DCM 萃取(2 x 30 mL)。用鹽水洗滌經合併之有機層，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠層析純化殘餘物，用 0-25% EtOAc/己烷溶離，得到所需產物(0.30 g)。C₁₈H₂₀NO 之 LC-MS 計算值[M+H]⁺ m/z : 266.2 ; 實驗值 : 266.1。

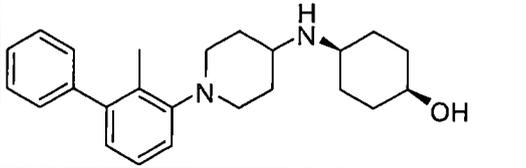
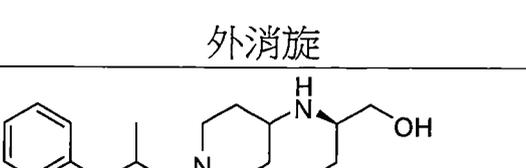
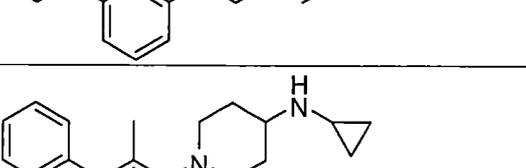
步驟 4 : 1-((1-(2-甲基聯苯-3-基)哌啶-4-基胺基)甲基)環丙基)甲醇

【0178】 在室溫下向 1-(2-甲基聯苯-3-基)哌啶-4-酮(10 mg, 0.04 mmol)於 N,N-二甲基甲醯胺(1.0 mL)中之攪拌溶液中順序添加[1-(胺基甲基)環丙基]甲醇(5.6 mg, 0.055 mmol)及乙酸(6.2 μL, 0.11 mmol)。在 5 分鐘之後，添加氰基硼氫化鈉(6.9 mg, 0.11 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物隔夜。在減壓

下移除揮發物且在製備型 HPLC 上純化殘餘物(pH = 2, 乙腈/水+TFA), 得到呈 TFA 鹽形式之所需產物。C₂₃H₃₁N₂O 之 LC-MS 計算值[M+H]⁺ m/z : 351.2 ; 實驗值 : 351.3。

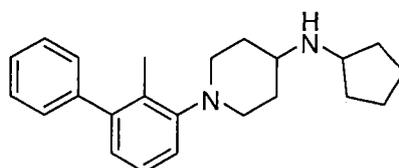
表 2. 表 2 中之化合物係使用適當起始物質根據流程 1 及實例 26 中所闡述之合成方案來製備。

實例	名稱	結構	LC-MS (M+H) +
27	1-(4-異丙基哌嗪-1-基)-2-(1-(2-甲基聯苯-3-基)哌啶-4-基胺基)乙酮		435.3
28	反-3-(1-(2-甲基聯苯-3-基)哌啶-4-基胺基)環丁醇		337.2
29	順-3-(1-(2-甲基聯苯-3-基)哌啶-4-基胺基)環丁醇		337.2
30	反-4-(1-(2-甲基聯苯-3-基)哌啶-4-基胺基)環己醇		365.2
31	N-(2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)乙基)-1-(2-甲基聯苯-3-基)哌啶-4-胺		375.3
32	1-(2-甲基聯苯-3-基)-4-(吡咯啉-1-基)哌啶		321.2

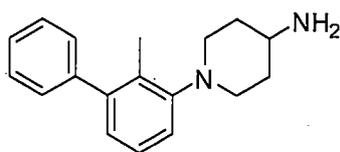
33	順-4-(1-(2-甲基聯苯-3-基)哌啶-4-基胺基)環己醇		365.2
34	(順-2-(1-(2-甲基聯苯-3-基)哌啶-4-基胺基)環戊基)甲醇 外消旋	 外消旋	365.3
35	(R)-2-(1-(2-甲基聯苯-3-基)哌啶-4-基胺基)丁-1-醇		339.3
36	N-環丙基-1-(2-甲基聯苯-3-基)-3-基)哌啶-4-胺		307.2

實例 37

N-環戊基-1-(2-甲基聯苯-3-基)哌啶-4-胺



步驟 1：1-(2-甲基聯苯-3-基)哌啶-4-胺



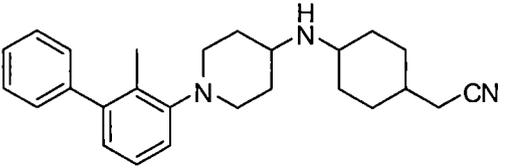
【0179】 將哌啶-4-基胺基甲酸第三丁酯(0.89 g, 4.4 mmol)、3-溴-2-甲基聯苯(實例 26, 步驟 1: 1.0 g, 4.0464 mmol)、(2'-胺基聯苯-2-基)(氯)[二環己基(2',6'-二異丙氧基聯苯-2-基)正膦基]鈣(309 mg, 0.397 mmol)、第三丁醇鈉(764 mg, 7.95 mmol)於 1,4-二噁烷(11 mL)中之攪拌混合物在 120°C 下加熱 5 小時。用水中止反應, 且用 DCM 萃取(3x 50 mL)。用鹽水洗滌經合併之有機層, 經 Na₂SO₄ 乾燥, 過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠層析純化殘餘物,

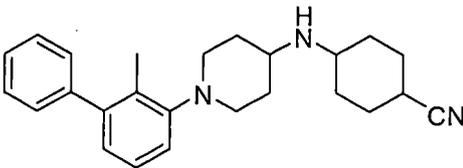
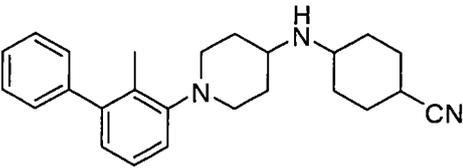
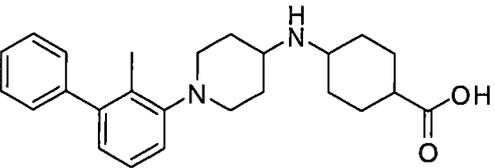
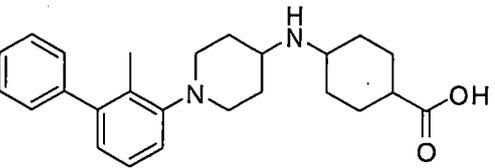
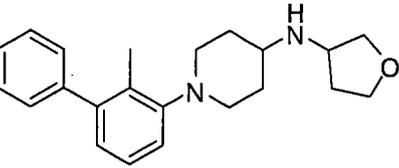
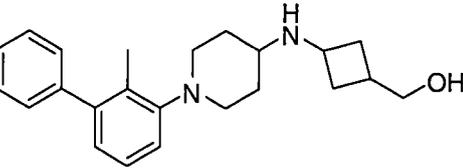
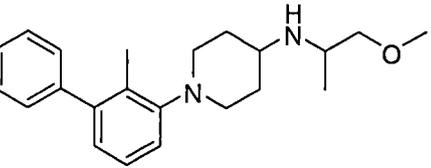
用 0-80% EtOAc/己烷溶離，得到所需產物(0.51 g)。C₁₈H₂₃N₂ 之 LCMS 計算值[M+H]⁺ m/z：267.2；實驗值：267.2。

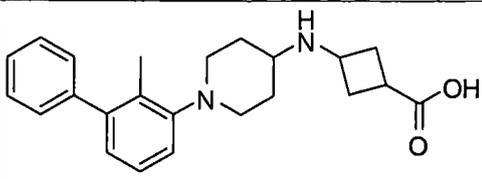
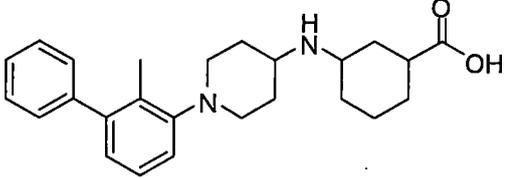
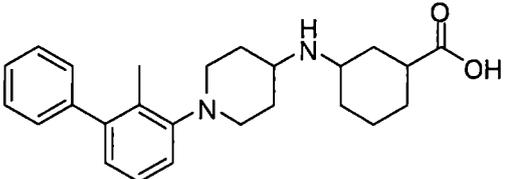
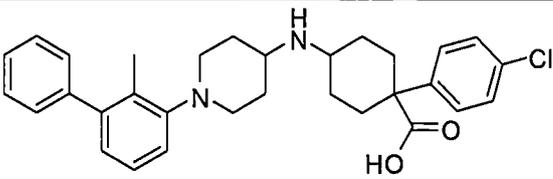
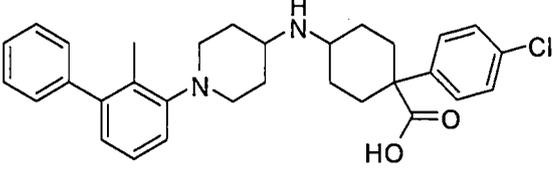
步驟 2：N-環戊基-1-(2-甲基聯苯-3-基)哌啶-4-胺

【0180】 在室溫下向 1-(2-甲基聯苯-3-基)哌啶-4-胺(5 mg, 0.02 mmol)於 DCM (1.0 mL)中之攪拌溶液中順序添加乙酸(10.7 μL, 0.188 mmol)及環戊酮(3.2 mg, 0.038 mmol)。在 0.5 小時之後，添加氰基硼氫化鈉(3.6 mg, 0.056 mmol)。再 5 小時之後，在減壓下移除揮發物。在製備型 HPLC 上純化殘餘物(pH = 2, 乙腈/水+TFA)，得到呈 TFA 鹽形式之所需產物。C₂₃H₃₁N₂ 之 LC-MS 計算值[M+H]⁺ m/z：335.2；實驗值：335.2。

表 3. 表 3 中之化合物係使用適當起始物質根據流程 4 及實例 37 中所闡述之合成方案來製備。

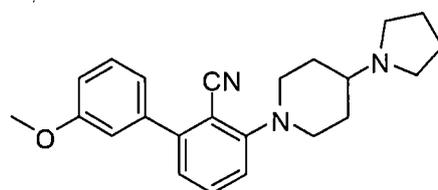
實例	名稱	結構	LC-MS (M+H) +
38	1-甲基-5-(1-(2-甲基聯苯-3-基)哌啶-4-基胺基)-4,5,6,7-四氫-1H-吡唑-3-甲酸	 <p>外消旋</p>	445.3
39	2-(4-(1-(2-甲基聯苯-3-基)哌啶-4-基胺基)環己基)乙腈	 <p>順異構體與反異構體之混合物</p>	388.3

40 (峰 1)	4-(1-(2-甲基聯苯-3-基)哌啶-4-基胺基)環己甲腈	 峰 1, $t_r = 2.08$ min	374.2
40 (峰 2)	4-(1-(2-甲基聯苯-3-基)哌啶-4-基胺基)環己甲腈	 峰 2, $t_r = 2.13$ min	374.2
41 (峰 1)	4-(1-(2-甲基聯苯-3-基)哌啶-4-基胺基)環己甲酸	 峰 1, $t_r = 2.05$ min	393.2
41 (峰 2)	4-(1-(2-甲基聯苯-3-基)哌啶-4-基胺基)環己甲酸	 峰 2, $t_r = 2.10$ min	393.2
42	1-(2-甲基聯苯-3-基)-N-(四氫呋喃-3-基)哌啶-4-胺	 外消旋	337.2
43	(3-(1-(2-甲基聯苯-3-基)哌啶-4-基胺基)環丁基)甲醇	 順異構體與反異構體之混合物	351.2
44	N-(1-甲氧基丙-2-基)-1-(2-甲基聯苯-3-基)哌啶-4-胺	 外消旋	339.2

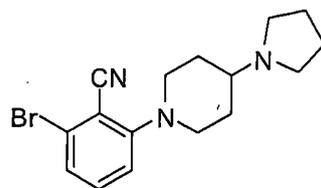
45	3-(1-(2-甲基聯苯-3-基)哌啶-4-基胺基)環丁甲酸	 順異構體與反異構體之混合物	365.2
46 (峰 1)	3-(1-(2-甲基聯苯-3-基)哌啶-4-基胺基)環己甲酸	 峰 1, $t_r = 2.09$ min	393.2
46 (峰 2)	3-(1-(2-甲基聯苯-3-基)哌啶-4-基胺基)環己甲酸	 峰 2, $t_r = 2.15$ min	393.2
47 (峰 1)	1-(4-氯苯基)-4-(1-(2-甲基聯苯-3-基)哌啶-4-基胺基)環己甲酸	 峰 1, $t_r = 2.39$ min	503.2
47 (峰 2)	1-(4-氯苯基)-4-(1-(2-甲基聯苯-3-基)哌啶-4-基胺基)環己甲酸	 峰 2, $t_r = 2.57$ min	503.2

實例 48

3'-甲氧基-3-(4-(吡咯啶-1-基)哌啶-1-基)聯苯-2-甲腈



步驟 1 : 2-溴-6-(4-(吡咯啶-1-基)哌啶-1-基)苯甲腈



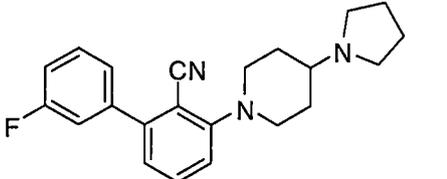
【0181】 在室溫下向 2-溴-6-氟苯甲腈(0.65 g, 3.2 mmol)及 4-吡咯啉-1-基哌啶(0.500 g, 3.24 mmol)於二甲基亞砜(13 mL)中之攪拌溶液中添加氫化鈉(60% w/w 於礦物油中, 0.259 g, 6.48 mmol)。在 100°C 下加熱所得混合物 15 分鐘。將反應物冷卻至室溫, 用 EtOAc 稀釋, 且用水洗滌。經 Na₂SO₄ 乾燥有機層, 過濾, 且將濾液在減壓下濃縮至乾燥。藉由矽膠層析純化殘餘物, 用 0-65% EtOAc/DCM 溶離, 得到所需產物(0.5 g)。C₁₆H₂₁BrN₃ 之 LC-MS 計算值[M+H]⁺ m/z : 334.1 ; 實驗值 : 334.1。

步驟 2 : 3'-甲氧基-3-(4-(吡咯啉-1-基)哌啶-1-基)聯苯-2-甲腈

【0182】 將 3-甲氧基苯基硼酸(0.0027 g, 0.018 mmol)、2-溴-6-(4-吡咯啉-1-基哌啶-1-基)苯甲腈(0.005 g, 0.02 mmol)、碳酸鈉(3.61 mg, 0.0340 mmol)及[1,1'-雙(二-環己基膦基)二茂鐵]二氯鈣(II) (1.2 mg, 0.0015 mmol)於第三丁醇(0.6 mL)/水(0.6 mL)中之攪拌溶液在 90°C 下加熱 0.5 小時。將反應混合物冷卻至室溫, 用 MeOH 稀釋且在製備型 HPLC 上純化(pH = 2, 乙腈/水+TFA), 得到呈 TFA 鹽形式之所需產物。C₂₃H₂₈N₃O 之 LC-MS 計算值[M+H]⁺ m/z : 362.2 ; 實驗值 : 362.2。

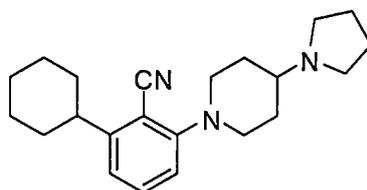
表 4. 表 4 中之化合物係使用適當起始物質根據流程 3 及實例 48 中所闡述之合成方案來製備。

實例	名稱	結構	LC-MS (M+H) ⁺

49	3'-氟-3-(4-(吡咯啉-1-基)哌啶-1-基)聯苯-2-甲腈		350.2
50	2-環己烯基-6-(4-(吡咯啉-1-基)哌啶-1-基)苯甲腈		336.2

實例 51

2-環己基-6-(4-(吡咯啉-1-基)哌啶-1-基)苯甲腈



【0183】 將 2-環己-1-烯-1-基-6-(4-吡咯啉-1-基哌啶-1-基)苯甲腈(實例 50 : 5 mg , 0.01 mmol)及 Pd/C (10% w/w , 1.6 mg , 0.0015 mmol)於甲醇(1.0 mL)中之漿料在 H₂ 氛圍下在室溫下進行攪拌。在 15 分鐘之後，過濾反應混合物且將濾液在製備型 HPLC 上純化(pH = 2 , 乙腈/水+TFA)，得到呈 TFA 鹽形式之所需產物。C₂₂H₃₂N₃ 之 LC-MS 計算值[M+H]⁺ m/z : 338.3 ; 實驗值 : 338.2。

實例 A. PD-1/PD-L1 均相時間解析螢光(HTRF)結合分析

【0184】 在標準黑色 384 孔聚苯乙烯板中進行分析，最終體積為 20 μL。首先將抑制劑在 DMSO 中連續稀釋且然後添加至板孔中，然後添加其他反應組分。分析中 DMSO 之最終濃度為 1%。在 25°C 下在 PBS 緩衝液(pH 7.4)中使用 0.05%吐溫-20 (Tween-20)及 0.1% BSA 進行分析。C 端帶有 His-標籤之重組人類 PD-L1 蛋白(19-238)係購自 AcroBiosystems (PD1-H5229)。C 端帶有 Fc 標籤之重組人類 PD-1 蛋白(25-167)亦購自 AcroBiosystems

(PD1-H5257)。將 PD-L1 及 PD-1 蛋白在分析緩衝液中稀釋且添加 10 μ L 至板孔中。將板離心且將蛋白質在抑制劑存在下預孵育 40 分鐘。在孵育之後添加 10 μ L 之 HTRF 偵測緩衝液，其補充有對 Fc 具特異性之鎔穴合物標記之抗人類 IgG (PerkinElmer-AD0212)及抗 His 抗體結合至 SureLight®-別藻藍素(APC, PerkinElmer-AD0059H)。在離心之後，將板在 25°C 下孵育 60 min。然後在 PHERAstar FS 讀板儀(665nm/620nm 比率)上讀數。分析中之最終濃度為-3 nM PD1，10 nM PD-L1，1 nM 鎔抗人類 IgG 及 20 nM 抗 His-別藻藍素。藉由使用 GraphPad Prism 5.0 軟體對百分比控制活性相較於抑制劑濃度對數之曲線的擬合來進行 IC₅₀ 測定。

【0185】 如實例 1-51 中所例示之本發明化合物展示在以下範圍內之 IC₅₀ 值：+ = IC₅₀ ≤ 100 nM；++ = 100 nM < IC₅₀ ≤ 500 nM；+++ = 500 nM < IC₅₀ ≤ 10000 nM

【0186】 使用實例 A 中所描述之 PD-1/PD-L1 均相時間解析螢光(HTRF)結合分析所獲得之實例化合物的資料提供於表 1 中。

表 1

實例	PD-1/PD-L1 HTRF
	IC ₅₀ (nM)
1	+
2	+
3	++
4	+
5	+

實例	PD-1/PD-L1 HTRF
	IC ₅₀ (nM)
6	+
7	+
8	+
9	+
10	+
11	+
12	+
13	+
14	+
15	+
16	+
17	+
18	+
19	+
20	+
21	+
22	+
23	+
24	+
25	+
26	+

實例	PD-1/PD-L1 HTRF
	IC ₅₀ (nM)
27	++
28	+
29	+
30	+
31	+
32	+
33	+
34	+
35	+
36	+
37	+
38	+
39	+
40 (峰 1)	+
40 (峰 2)	+
41 (峰 1)	+
41 (峰 2)	+
42	+
43	+
44	+
45	+

實例	PD-1/PD-L1 HTRF
	IC ₅₀ (nM)
46 (峰 1)	+
46 (峰 2)	+
47 (峰 1)	+
47 (峰 2)	+
48	++
49	+
50	+
51	++

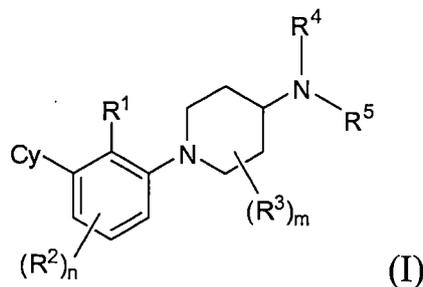
【0187】 由前述描述，除本文所描述之彼等外，本發明之各種修改對熟習此項技術者而言將為顯而易見的。此類修改亦旨在屬於隨附申請專利範圍之範疇內。本申請案中所列舉之各參考文獻，包括但不限於所有專利、專利申請案及公開案，以全文引用之方式併入本文中。

【符號說明】

無

【發明申請專利範圍】

【第 1 項】一種式(I)化合物，



或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中：

Cy 為 C₆₋₁₀ 芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5 員至 14 員雜芳基或 4 員至 10 員雜環烷基，其各自視情況經 1 至 5 個獨立選擇之 R⁶ 取代基取代；

或該 Cy 環上之兩個鄰近之 R⁶ 取代基與其所連接之原子一起形成稠合苯環、稠合 5 員、6 員或 7 員雜環烷基環、稠合 5 員或 6 員雜芳基環或稠合 C₃₋₆ 環烷基環，其中該稠合 5 員、6 員或 7 員雜環烷基環及稠合 5 員或 6 員雜芳基環各自具有 1-4 個選自 N、O 及 S 之雜原子作為環成員，且其中該稠合苯環、稠合 5 員、6 員或 7 員雜環烷基環、稠合 5 員或 6 員雜芳基環及稠合 C₃₋₆ 環烷基環各自視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^b 取代基取代；

或連接至 Cy 之同一環碳原子的兩個 R⁶ 取代基與其所連接之碳原子一起形成 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基環或 C₃₋₆ 環烷基環，其中該 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基環及 C₃₋₆ 環烷基環各自視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^b 取代基取代；

R¹ 為鹵基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₁₋₆ 鹵烷氧基、C₆₋₁₀ 芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5-14 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀

芳基-C₁₋₄ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₄ 烷基-、(5-14 員雜芳基)-C₁₋₄ 烷基-、(4-10 員雜環烷基)-C₁₋₄ 烷基-、CN、NO₂、OR⁷、SR⁷、NH₂、-NHR⁷、-N(R⁷)₂、NHOR⁷、C(O)R⁷、C(O)NR⁷R⁷、C(O)OR⁷、OC(O)R⁷、OC(O)NR⁷R⁷、NR⁷C(O)R⁷、NR⁷C(O)OR⁷、NR⁷C(O)NR⁷R⁷、C(=NR⁷)R⁷、C(=NR⁷)NR⁷R⁷、NR⁷C(=NR⁷)NR⁷R⁷、NR⁷S(O)R⁷、NR⁷S(O)₂R⁷、NR⁷S(O)₂NR⁷R⁷、S(O)R⁷、S(O)NR⁷R⁷、S(O)₂R⁷ 及 S(O)₂NR⁷R⁷，其中 R¹ 之該 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₁₋₆ 鹵烷氧基、C₆₋₁₀ 芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5-14 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₄ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₄ 烷基-、(5-14 員雜芳基)-C₁₋₄ 烷基-及(4-10 員雜環烷基)-C₁₋₄ 烷基-各自視情況經 1、2 或 3 個 R^b 取代基取代；

各 R⁷ 獨立地選自 H、CN、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₄ 鹵烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₆₋₁₀ 芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₄ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₄ 烷基-、(5-10 員雜芳基)-C₁₋₄ 烷基-及(4-10 員雜環烷基)-C₁₋₄ 烷基-，其中 R⁷ 之該 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₆₋₁₀ 芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₄ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₄ 烷基-、(5-10 員雜芳基)-C₁₋₄ 烷基-及(4-10 員雜環烷基)-C₁₋₄ 烷基-各自視情況經 1、2 或 3 個 R^b 取代基取代；

各 R² 獨立地選自 H、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₁₀ 環烷基、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₄ 烷基-、C₆₋₁₀ 芳基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₄ 烷基-、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、(5-10 員雜芳基)-C₁₋₄ 烷基-、(4-10 員雜環烷基)-C₁₋₄ 烷基-、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、鹵基、CN、OH、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₁₋₆ 鹵烷氧基、NH₂、-NH-C₁₋₄ 烷基-、-N(C₁₋₄ 烷基)₂、NHOR⁸、C(O)R⁸、C(O)NR⁸R⁸、C(O)OR⁸、OC(O)R⁸、

$OC(O)NR^8R^8$ 、 $NR^8C(O)R^8$ 、 $NR^8C(O)OR^8$ 、 $NR^8C(O)NR^8R^8$ 、 $C(=NR^8)R^8$ 、
 $C(=NR^8)NR^8R^8$ 、 $NR^8C(=NR^8)NR^8R^8$ 、 $NR^8S(O)R^8$ 、 $NR^8S(O)_2R^8$ 、
 $NR^8S(O)_2NR^8R^8$ 、 $S(O)R^8$ 、 $S(O)NR^8R^8$ 、 $S(O)_2R^8$ 及 $S(O)_2NR^8R^8$ ，其中各
 R^8 獨立地選自 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-10} 環
 烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、5-10 員
 雜芳基、4-10 員雜環烷基、(5-10 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-及(4-10 員雜環烷
 基)- C_{1-4} 烷基-，其中 R^2 及 R^8 之該 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4}
 烷氧基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4}
 烷基-、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、(5-10 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-及
 (4-10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-各自視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^d
 取代基取代；

R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^6 各自獨立地選自 H、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6}
 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-14 員雜
 芳基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、
 (5-14 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-、(4-10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-、CN、 NO_2 、
 OR^a 、 SR^a 、 $NHOR^a$ 、 $C(O)R^a$ 、 $C(O)NR^aR^a$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^a$ 、
 $OC(O)NR^aR^a$ 、 NHR^a 、 NR^aR^a 、 $NR^aC(O)R^a$ 、 $NR^aC(O)OR^a$ 、 $NR^aC(O)NR^aR^a$ 、
 $C(=NR^a)R^a$ 、 $C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $NR^aC(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $NR^aS(O)R^a$ 、
 $NR^aS(O)_2R^a$ 、 $NR^aS(O)_2NR^aR^a$ 、 $S(O)R^a$ 、 $S(O)NR^aR^a$ 、 $S(O)_2R^a$ 及
 $S(O)_2NR^aR^a$ ，其中 R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^6 之該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、
 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-14 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4}

烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5-14 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-及(4-10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個 R^b 取代基取代；

或連接至同一碳原子的兩個 R^3 取代基與其所連接之碳原子一起形成 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基環或 C_{3-6} 環烷基環，其中該 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基環及 C_{3-6} 環烷基環各自視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^q 取代基取代；

或 R^4 及 R^5 與其所連接之氮原子一起形成具有 0 至 2 個選自 N、O 及 S 之其他雜原子作為環成員之 4 員、5 員、6 員、7 員雜環烷基，其中該雜環烷基之一或兩個環原子視情況經氧化以形成 $C(=O)$ 、NO、 $S(=O)$ 或 SO_2 ，且該雜環烷基視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^b 取代基取代；

各 R^a 獨立地選自 H、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5-10 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-及(4-10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-，其中 R^a 之該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5-10 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-及(4-10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-各自視情況經 1、2、3、4 或 5 個 R^d 取代基取代；

各 R^d 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5-10 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-、(4-10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-、CN、 NH_2 、 $NHOR^e$ 、 OR^e 、 SR^e 、 $C(O)R^e$ 、 $C(O)NR^eR^e$ 、 $C(O)OR^e$ 、 $OC(O)R^e$ 、 $OC(O)NR^eR^e$ 、 NHR^e 、 NR^eR^e 、 $NR^eC(O)R^e$ 、 $NR^eC(O)NR^eR^e$ 、

$\text{NR}^{\text{e}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{e}}$ 、 $\text{C}(\text{=NR}^{\text{e}})\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{e}}$ 、 $\text{NR}^{\text{e}}\text{C}(\text{=NR}^{\text{e}})\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{e}}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{e}}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{e}}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{e}}$ 、 $\text{NR}^{\text{e}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{e}}$ 、 $\text{NR}^{\text{e}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{e}}$ 及 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{e}}$ ，其中 R^{d} 之該 C_{1-4} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5-10 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-及(4-10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-各自視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^{f} 取代基取代；

各 R^{e} 獨立地選自 H、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5-10 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-及(4-10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-，其中 R^{e} 之該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5-10 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-及(4-10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-各自視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^{f} 取代基取代；

各 R^{b} 取代基獨立地選自鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5-10 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-、(4-10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-、CN、OH、 NH_2 、 NO_2 、 NHOR^{c} 、 OR^{c} 、 SR^{c} 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{c}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{c}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{c}}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{c}}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{c}}$ 、 $\text{C}(\text{=NR}^{\text{c}})\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{c}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}}\text{C}(\text{=NR}^{\text{c}})\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{c}}$ 、 NHR^{c} 、 $\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{c}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{c}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{c}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{c}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{c}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{c}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{c}}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{c}}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{c}}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{c}}$ 及 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{c}}$ ；其中 R^{b} 之該 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 鹵烷氧基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷

基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₄ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₄ 烷基-、(5-10 員雜芳基)-C₁₋₄ 烷基-及(4-10 員雜環烷基)-C₁₋₄ 烷基-各自視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^d 取代基取代；

各 R^c 獨立地選自 H、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₆₋₁₀ 芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₄ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₄ 烷基-、(5-10 員雜芳基)-C₁₋₄ 烷基-及(4-10 員雜環烷基)-C₁₋₄ 烷基-，其中 R^c 之該 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₆₋₁₀ 芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₄ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₄ 烷基-、(5-10 員雜芳基)-C₁₋₄ 烷基-及(4-10 員雜環烷基)-C₁₋₄ 烷基-各自視情況經 1、2、3、4 或 5 個 R^f 取代基取代，該 1、2、3、4 或 5 個 R^f 取代基獨立地選自 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 鹵烷基、C₁₋₄ 鹵烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₆₋₁₀ 芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₄ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₄ 烷基-、(5-10 員雜芳基)-C₁₋₄ 烷基-、(4-10 員雜環烷基)-C₁₋₄ 烷基-、鹵基、CN、NHOR^g、OR^g、SR^g、C(O)R^g、C(O)NR^gR^g、C(O)OR^g、OC(O)R^g、OC(O)NR^gR^g、NHR^g、NR^gR^g、NR^gC(O)R^g、NR^gC(O)NR^gR^g、NR^gC(O)OR^g、C(=NR^g)NR^gR^g、NR^gC(=NR^g)NR^gR^g、S(O)R^g、S(O)NR^gR^g、S(O)₂R^g、NR^gS(O)₂R^g、NR^gS(O)₂NR^gR^g 及 S(O)₂NR^gR^g；其中 R^f 之該 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 鹵烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₆₋₁₀ 芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₄ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₄ 烷基-、(5-10 員雜芳基)-C₁₋₄ 烷基-及(4-10 員雜環烷基)-C₁₋₄ 烷基-各自視情況經 1、2、3、4 或 5 個 Rⁿ 取代基取代，該 1、2、3、4 或 5 個 Rⁿ 取代基獨立地選

自 C₁₋₄ 烷基、C₃₋₁₀ 環烷基、4-7 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基、5-6 員雜芳基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₄ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₄ 烷基-、(5-6 員雜芳基)-C₁₋₄ 烷基-、(4-7 員雜環烷基)-C₁₋₄ 烷基-、C₁₋₆ 鹵烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₄ 鹵烷基、鹵基、CN、NHOR^o、OR^o、SR^o、C(O)R^o、C(O)NR^oR^o、C(O)OR^o、OC(O)R^o、OC(O)NR^oR^o、NHR^o、NR^oR^o、NR^oC(O)R^o、NR^oC(O)NR^oR^o、NR^oC(O)OR^o、C(=NR^o)NR^oR^o、NR^oC(=NR^o)NR^oR^o、S(O)R^o、S(O)NR^oR^o、S(O)₂R^o、NR^oS(O)₂R^o、NR^oS(O)₂NR^oR^o 及 S(O)₂NR^oR^o，其中 Rⁿ 之該 C₁₋₄ 烷基、C₃₋₁₀ 環烷基、4-7 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基、5-6 員雜芳基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₄ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₄ 烷基-、(5-6 員雜芳基)-C₁₋₄ 烷基-、(4-7 員雜環烷基)-C₁₋₄ 烷基-、C₁₋₆ 鹵烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基及 C₁₋₄ 鹵烷基各自視情況經 1、2 或 3 個 R^q 取代基取代；

各 R^s 獨立地選自 H、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₆₋₁₀ 芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₄ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₄ 烷基-、(5-10 員雜芳基)-C₁₋₄ 烷基-及(4-10 員雜環烷基)-C₁₋₄ 烷基-，其中 R^s 之該 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₆₋₁₀ 芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₄ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₄ 烷基-、(5-10 員雜芳基)-C₁₋₄ 烷基-及(4-10 員雜環烷基)-C₁₋₄ 烷基各自視情況經 1-3 個 R^p 取代基取代，該 1-3 個 R^p 取代基獨立地選自 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₁₋₆ 鹵烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₆₋₁₀ 芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₄ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₄ 烷基-、(5-10 員雜芳基)-C₁₋₄ 烷基-、(4-10 員雜環烷基)-C₁₋₄ 烷基-、鹵基、CN、NHOR^r、OR^r、SR^r、C(O)R^r、

$C(O)NR^fR^f$ 、 $C(O)OR^f$ 、 $OC(O)R^f$ 、 $OC(O)NR^fR^f$ 、 NHR^f 、 NR^fR^f 、 $NR^fC(O)R^f$ 、
 $NR^fC(O)NR^fR^f$ 、 $NR^fC(O)OR^f$ 、 $C(=NR^f)NR^fR^f$ 、 $NR^fC(=NR^f)NR^fR^f$ 、
 $NR^fC(=NOH)NR^fR^f$ 、 $NR^fC(=NCN)NR^fR^f$ 、 $S(O)R^f$ 、 $S(O)NR^fR^f$ 、 $S(O)_2R^f$ 、
 $NR^fS(O)_2R^f$ 、 $NR^fS(O)_2NR^fR^f$ 及 $S(O)_2NR^fR^f$ ，其中 R^p 之該 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6}
 鹵烷基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、
 5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4}
 烷基-、(5-10 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-及(4-10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-各自視
 情況經 1、2 或 3 個 R^q 取代基取代；

或任何兩個 R^a 取代基與其所連接之氮原子一起形成視情況經 1、2 或
 3 個 R^b 取代基取代之 4 員、5 員、6 員、7 員、8 員、9 員或 10 員雜環
 烷基，該 1、2 或 3 個 R^b 取代基獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-7
 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-6 員雜芳基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷
 基- C_{1-4} 烷基-、(5-6 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-、(4-7 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-、
 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、鹵基、 CN 、 OR^i 、 SR^i 、
 $NHOR^i$ 、 $C(O)R^i$ 、 $C(O)NR^iR^i$ 、 $C(O)OR^i$ 、 $OC(O)R^i$ 、 $OC(O)NR^iR^i$ 、 NHR^i 、
 NR^iR^i 、 $NR^iC(O)R^i$ 、 $NR^iC(O)NR^iR^i$ 、 $NR^iC(O)OR^i$ 、 $C(=NR^i)NR^iR^i$ 、
 $NR^iC(=NR^i)NR^iR^i$ 、 $S(O)R^i$ 、 $S(O)NR^iR^i$ 、 $S(O)_2R^i$ 、 $NR^iS(O)_2R^i$ 、
 $NR^iS(O)_2NR^iR^i$ 及 $S(O)_2NR^iR^i$ ，其中 R^h 之該 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-7
 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-6 員雜芳基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷
 基- C_{1-4} 烷基-、(5-6 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-、(4-7 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-各
 自視情況經 1、2 或 3 個 R^j 取代基取代，該 1、2 或 3 個 R^j 取代基獨立
 地選自 C_{3-6} 環烷基、 C_{6-10} 芳基、5 員或 6 員雜芳基、4-6 員雜環烷基、

C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、鹵基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 鹵烷氧基、CN、 $NHOR^k$ 、 OR^k 、 SR^k 、 $C(O)R^k$ 、 $C(O)NR^kR^k$ 、 $C(O)OR^k$ 、 $OC(O)R^k$ 、 $OC(O)NR^kR^k$ 、 NHR^k 、 NR^kR^k 、 $NR^kC(O)R^k$ 、 $NR^kC(O)NR^kR^k$ 、 $NR^kC(O)OR^k$ 、 $C(=NR^k)NR^kR^k$ 、 $NR^kC(=NR^k)NR^kR^k$ 、 $S(O)R^k$ 、 $S(O)NR^kR^k$ 、 $S(O)_2R^k$ 、 $NR^kS(O)_2R^k$ 、 $NR^kS(O)_2NR^kR^k$ 及 $S(O)_2NR^kR^k$ ，其中 R^j 之該 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{6-10} 芳基、5 員或 6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-4} 鹵烷基及 C_{1-4} 鹵烷氧基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^q 取代基取代；

或連接至該 4 員至 10 員雜環烷基之同一碳原子的兩個 R^h 基團與其所連接之碳原子一起形成 C_{3-6} 環烷基或具有 1-2 個選自 O、N 或 S 之雜原子作為環成員的 4 員至 6 員雜環烷基；

各 R^i 或 R^k 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5-10 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-及(4-10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-，其中 R^i 或 R^k 之該 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5-10 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-及(4-10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-各自視情況經 1-3 個獨立選擇之 R^p 取代基取代；

或任何兩個 R^c 取代基與其所連接之氮原子一起形成視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^h 取代基取代的 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；

或任何兩個 R^e 取代基與其所連接之氮原子一起形成視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^h 取代基取代的 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；

或任何兩個 R^f 取代基與其所連接之氮原子一起形成視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^h 取代基取代的 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；

或任何兩個 R^i 取代基與其所連接之氮原子一起形成視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^h 取代基取代的 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；

或任何兩個 R^k 取代基與其所連接之氮原子一起形成視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^h 取代基取代的 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；

或任何兩個 R^o 取代基與其所連接之氮原子一起形成視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^h 取代基取代的 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；

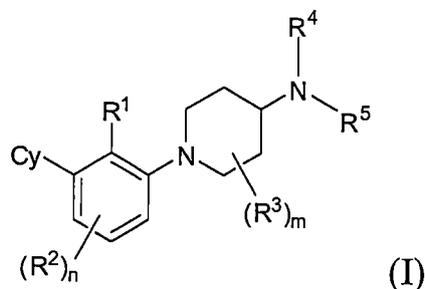
各 R^o 或 R^r 獨立地選自 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{6-10} 芳基、5 員或 6 員雜芳基、4-6 員雜環烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{2-4} 烯基及 C_{2-4} 炔基，其中 R^o 或 R^r 之該 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{6-10} 芳基、5 員或 6 員雜芳基、4-6 員雜環烷基、 C_{2-4} 烯基及 C_{2-4} 炔基各自視情況經 1、2 或 3 個 R^q 取代基取代；

各 R^q 獨立地選自 OH、CN、-COOH、 NH_2 、鹵基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基硫代、苯基、5-6 員雜芳基、4-6 員雜環烷基、 C_{3-6} 環烷基、 NHR^9 、 NR^9R^9 及 C_{1-4} 鹵烷氧基，其中 R^q 之該 C_{1-6} 烷基、苯基、 C_{3-6} 環烷基、4-6 員雜環烷基及 5-6 員雜芳基各自視情況經鹵基、OH、CN、-COOH、 NH_2 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 鹵烷氧基、苯基、 C_{3-10} 環烷基、5-6 員雜芳基及 4-6 員雜環烷基取代，且各 R^9 獨立地為 C_{1-6} 烷基；

該下標 n 為整數 1、2 或 3；且

該下標 m 為整數 1、2、3、4、5 或 6。

【第 2 項】如申請專利範圍第 1 項之化合物，其具有式(I)：



或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中：

Cy 為 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 員至 14 員雜芳基或 4 員至 10 員雜環烷基，其各自視情況經 1 至 5 個獨立選擇之 R^6 取代基取代；

或該 Cy 環上之兩個鄰近之 R^6 取代基與其所連接之原子一起形成稠合苯環、稠合 5 員、6 員或 7 員雜環烷基環、稠合 5 員或 6 員雜芳基環或稠合 C_{3-6} 環烷基環，其中該稠合 5 員、6 員或 7 員雜環烷基環及稠合 5 員或 6 員雜芳基環各自具有 1-4 個選自 N、O 及 S 之雜原子作為環成員，且其中該稠合苯環、稠合 5 員、6 員或 7 員雜環烷基環、稠合 5 員或 6 員雜芳基環及稠合 C_{3-6} 環烷基環各自視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^b 取代基取代；

或連接至 Cy 之同一環碳原子的兩個 R^6 取代基與其所連接之碳原子一起形成 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基環或 C_{3-6} 環烷基環，其中該 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基環及 C_{3-6} 環烷基環各自視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^b 取代基取代；

R^1 為鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-14 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5-14 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-、(4-10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-、CN、 NO_2 、 OR^7 、 SR^7 、 NH_2 、 $-NHR^7$ 、 $-N(R^7)_2$ 、 $NHOR^7$ 、 $C(O)R^7$ 、 $C(O)NR^7R^7$ 、 $C(O)OR^7$ 、 $OC(O)R^7$ 、 $OC(O)NR^7R^7$ 、 $NR^7C(O)R^7$ 、 $NR^7C(O)OR^7$ 、 $NR^7C(O)NR^7R^7$ 、 $C(=NR^7)R^7$ 、 $C(=NR^7)NR^7R^7$ 、 $NR^7C(=NR^7)NR^7R^7$ 、 $NR^7S(O)R^7$ 、 $NR^7S(O)_2R^7$ 、 $NR^7S(O)_2NR^7R^7$ 、 $S(O)R^7$ 、 $S(O)NR^7R^7$ 、 $S(O)_2R^7$ 及 $S(O)_2NR^7R^7$ ，其中 R^1 之該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-14 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5-14 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-及(4-10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-各自視情況經 1、2 或 3 個 R^b 取代基取代；

各 R^7 獨立地選自 H、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5-10 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-及(4-10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-，其中 R^7 之該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5-10 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-及(4-10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-各自視情況經 1、2 或 3 個 R^b 取代基取代；

各 R^2 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、鹵基、CN、OH、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、 NH_2 、 $-NH-C_{1-4}$ 烷基-、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 $NHOR^8$ 、 $C(O)R^8$ 、 $C(O)NR^8R^8$ 、 $C(O)OR^8$ 、 $OC(O)R^8$ 、

$OC(O)NR^8R^8$ 、 $NR^8C(O)R^8$ 、 $NR^8C(O)OR^8$ 、 $NR^8C(O)NR^8R^8$ 、 $C(=NR^8)R^8$ 、
 $C(=NR^8)NR^8R^8$ 、 $NR^8C(=NR^8)NR^8R^8$ 、 $NR^8S(O)R^8$ 、 $NR^8S(O)_2R^8$ 、
 $NR^8S(O)_2NR^8R^8$ 、 $S(O)R^8$ 、 $S(O)NR^8R^8$ 、 $S(O)_2R^8$ 及 $S(O)_2NR^8R^8$ ，其中各
 R^8 獨立地選自 H 及視情況經 1 或 2 個獨立地選自鹵基、OH、CN 及 C_{1-6}
 烷氧基之基團取代的 C_{1-4} 烷基；且其中 R^2 之該 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、
 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 烷氧基各自視情況經 1 或 2 個獨立地選自鹵
 基、OH、CN 及 C_{1-4} 烷氧基之取代基取代；

R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^6 各自獨立地選自 H、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6}
 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-14 員雜
 芳基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、
 (5-14 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-、(4-10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-、CN、 NO_2 、
 OR^a 、 SR^a 、 $NHOR^a$ 、 $C(O)R^a$ 、 $C(O)NR^aR^a$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^a$ 、
 $OC(O)NR^aR^a$ 、 NHR^a 、 NR^aR^a 、 $NR^aC(O)R^a$ 、 $NR^aC(O)OR^a$ 、 $NR^aC(O)NR^aR^a$ 、
 $C(=NR^a)R^a$ 、 $C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $NR^aC(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $NR^aS(O)R^a$ 、
 $NR^aS(O)_2R^a$ 、 $NR^aS(O)_2NR^aR^a$ 、 $S(O)R^a$ 、 $S(O)NR^aR^a$ 、 $S(O)_2R^a$ 及
 $S(O)_2NR^aR^a$ ，其中 R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^6 之該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、
 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-14 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4}
 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5-14 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-及(4-10 員雜
 環烷基)- C_{1-4} 烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個 R^b 取代基取代；

或連接至同一碳原子的兩個 R^3 取代基與其所連接之碳原子一起形成
 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基環或 C_{3-6} 環烷基環，其中該 4 員、5 員、

6 員或 7 員雜環烷基環及 C₃₋₆ 環烷基環各自視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^q 取代基取代；

或 R⁴ 及 R⁵ 與其所連接之氮原子一起形成具有 0 至 2 個選自 N、O 及 S 之其他雜原子作為環成員之 4 員、5 員、6 員、7 員雜環烷基，其中該雜環烷基之一或兩個環原子視情況經氧化以形成 C(=O)、NO、S(=O) 或 SO₂，且該雜環烷基視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^b 取代基取代；

各 R^a 獨立地選自 H、CN、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₄ 鹵烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₆₋₁₀ 芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₄ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₄ 烷基-、(5-10 員雜芳基)-C₁₋₄ 烷基-及(4-10 員雜環烷基)-C₁₋₄ 烷基-，其中 R^a 之該 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₆₋₁₀ 芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₄ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₄ 烷基-、(5-10 員雜芳基)-C₁₋₄ 烷基-及(4-10 員雜環烷基)-C₁₋₄ 烷基-各自視情況經 1、2、3、4 或 5 個 R^d 取代基取代；

各 R^d 獨立地選自 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵烷基、鹵基、C₃₋₁₀ 環烷基、C₆₋₁₀ 芳基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₄ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₄ 烷基-、(5-10 員雜芳基)-C₁₋₄ 烷基-、(4-10 員雜環烷基)-C₁₋₄ 烷基-、CN、NH₂、NHOR^e、OR^e、SR^e、C(O)R^e、C(O)NR^eR^e、C(O)OR^e、OC(O)R^e、OC(O)NR^eR^e、NHR^e、NR^eR^e、NR^eC(O)R^e、NR^eC(O)NR^eR^e、NR^eC(O)OR^e、C(=NR^e)NR^eR^e、NR^eC(=NR^e)NR^eR^e、S(O)R^e、S(O)NR^eR^e、S(O)₂R^e、NR^eS(O)₂R^e、NR^eS(O)₂NR^eR^e 及 S(O)₂NR^eR^e，其中 R^d 之該 C₁₋₄ 烷基、C₃₋₁₀ 環烷基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基、5-10 員雜芳基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₄ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₄ 烷基-、(5-10 員雜芳基)-C₁₋₄ 烷基-及(4-10

員雜環烷基)-C₁₋₄ 烷基-各自視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^f 取代基取代；

各 R^e 獨立地選自 H、CN、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₄ 鹵烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₆₋₁₀ 芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₄ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₄ 烷基-、(5-10 員雜芳基)-C₁₋₄ 烷基-及(4-10 員雜環烷基)-C₁₋₄ 烷基-，其中 R^e 之該 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₆₋₁₀ 芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₄ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₄ 烷基-、(5-10 員雜芳基)-C₁₋₄ 烷基-及(4-10 員雜環烷基)-C₁₋₄ 烷基-各自視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^g 取代基取代；

各 R^b 取代基獨立地選自鹵基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₁₋₆ 鹵烷氧基、C₆₋₁₀ 芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₄ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₄ 烷基-、(5-10 員雜芳基)-C₁₋₄ 烷基-、(4-10 員雜環烷基)-C₁₋₄ 烷基-、CN、OH、NH₂、NO₂、NHOR^c、OR^c、SR^c、C(O)R^c、C(O)NR^cR^c、C(O)OR^c、OC(O)R^c、OC(O)NR^cR^c、C(=NR^c)NR^cR^c、NR^cC(=NR^c)NR^cR^c、NHR^c、NR^cR^c、NR^cC(O)R^c、NR^cC(O)OR^c、NR^cC(O)NR^cR^c、NR^cS(O)R^c、NR^cS(O)₂R^c、NR^cS(O)₂NR^cR^c、S(O)R^c、S(O)NR^cR^c、S(O)₂R^c 及 S(O)₂NR^cR^c；其中 R^b 之該 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 鹵烷基、C₁₋₄ 鹵烷氧基、C₆₋₁₀ 芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₄ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₄ 烷基-、(5-10 員雜芳基)-C₁₋₄ 烷基-及(4-10 員雜環烷基)-C₁₋₄ 烷基-各自視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^d 取代基取代；

各 R^c 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5-10 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-及(4-10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-，其中 R^c 之該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5-10 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-及(4-10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-各自視情況經 1、2、3、4 或 5 個 R^f 取代基取代，該 1、2、3、4 或 5 個 R^f 取代基獨立地選自 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5-10 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-、(4-10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-、鹵基、CN、NHOR^g、OR^g、SR^g、C(O)R^g、C(O)NR^gR^g、C(O)OR^g、OC(O)R^g、OC(O)NR^gR^g、NHR^g、NR^gR^g、NR^gC(O)R^g、NR^gC(O)NR^gR^g、NR^gC(O)OR^g、C(=NR^g)NR^gR^g、NR^gC(=NR^g)NR^gR^g、S(O)R^g、S(O)NR^gR^g、S(O)₂R^g、NR^gS(O)₂R^g、NR^gS(O)₂NR^gR^g及 S(O)₂NR^gR^g；其中 R^f 之該 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5-10 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-及(4-10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-各自視情況經 1、2、3、4 或 5 個 R^n 取代基取代，該 1、2、3、4 或 5 個 R^n 取代基獨立地選自 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、鹵基、CN、NHOR^o、OR^o、SR^o、C(O)R^o、C(O)NR^oR^o、C(O)OR^o、OC(O)R^o、OC(O)NR^oR^o、NHR^o、NR^oR^o、NR^oC(O)R^o、NR^oC(O)NR^oR^o、NR^oC(O)OR^o、C(=NR^o)NR^oR^o、NR^oC(=NR^o)NR^oR^o、

$S(O)R^o$ 、 $S(O)NR^oR^o$ 、 $S(O)_2R^o$ 、 $NR^oS(O)_2R^o$ 、 $NR^oS(O)_2NR^oR^o$ 及 $S(O)_2NR^oR^o$ ；

各 R^g 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5-10 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-及(4-10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-，其中 R^g 之該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5-10 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-及(4-10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-各自視情況經 1-3 個獨立選擇之 R^p 取代基取代；

或任何兩個 R^a 取代基與其所連接之氮原子一起形成視情況經 1、2 或 3 個 R^h 取代基取代之 4 員、5 員、6 員、7 員、8 員、9 員或 10 員雜環烷基，該 1、2 或 3 個 R^h 取代基獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-7 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-6 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5-6 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-、(4-7 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、鹵基、CN、 OR^i 、 SR^i 、 $NHOR^i$ 、 $C(O)R^i$ 、 $C(O)NR^iR^i$ 、 $C(O)OR^i$ 、 $OC(O)R^i$ 、 $OC(O)NR^iR^i$ 、 NHR^i 、 NR^iR^i 、 $NR^iC(O)R^i$ 、 $NR^iC(O)NR^iR^i$ 、 $NR^iC(O)OR^i$ 、 $C(=NR^i)NR^iR^i$ 、 $NR^iC(=NR^i)NR^iR^i$ 、 $S(O)R^i$ 、 $S(O)NR^iR^i$ 、 $S(O)_2R^i$ 、 $NR^iS(O)_2R^i$ 、 $NR^iS(O)_2NR^iR^i$ 及 $S(O)_2NR^iR^i$ ，其中 R^h 之該 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-7 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-6 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5-6 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-、(4-7 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-各自視情況經 1、2 或 3 個 R^j 取代基取代，該 1、2 或 3 個 R^j 取代基獨立地選自 C_{3-6} 環烷基、 C_{6-10} 芳基、5 員或 6 員雜芳基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4}

炔基、鹵基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、CN、 $NHOR^k$ 、 OR^k 、 SR^k 、 $C(O)R^k$ 、 $C(O)NR^kR^k$ 、 $C(O)OR^k$ 、 $OC(O)R^k$ 、 $OC(O)NR^kR^k$ 、 NHR^k 、 NR^kR^k 、 $NR^kC(O)R^k$ 、 $NR^kC(O)NR^kR^k$ 、 $NR^kC(O)OR^k$ 、 $C(=NR^k)NR^kR^k$ 、 $NR^kC(=NR^k)NR^kR^k$ 、 $S(O)R^k$ 、 $S(O)NR^kR^k$ 、 $S(O)_2R^k$ 、 $NR^kS(O)_2R^k$ 、 $NR^kS(O)_2NR^kR^k$ 及 $S(O)_2NR^kR^k$ ；

或連接至該 4 員至 10 員雜環烷基之同一碳原子的兩個 R^h 基團與其所連接之碳原子一起形成 C_{3-6} 環烷基或具有 1-2 個選自 O、N 或 S 之雜原子作為環成員的 4 員至 6 員雜環烷基；

或任何兩個 R^c 取代基與其所連接之氮原子一起形成視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^h 取代基取代的 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；

或任何兩個 R^e 取代基與其所連接之氮原子一起形成視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^h 取代基取代的 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；

或任何兩個 R^g 取代基與其所連接之氮原子一起形成視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^h 取代基取代的 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；

或任何兩個 R^i 取代基與其所連接之氮原子一起形成視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^h 取代基取代的 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；

或任何兩個 R^k 取代基與其所連接之氮原子一起形成視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^h 取代基取代的 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；

或任何兩個 R^o 取代基與其所連接之氮原子一起形成視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^h 取代基取代的 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；

各 R^i 、 R^k 、 R^o 或 R^p 獨立地選自 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{6-10} 芳基、5 員或 6 員雜芳基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{2-4} 烯基及 C_{2-4} 炔基，其中 R^i 、 R^k 、

R^o 或 R^p 之該 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{6-10} 芳基、5 員或 6 員雜芳基、 C_{2-4} 烯基及 C_{2-4} 炔基各自視情況經 1、2 或 3 個 R^q 取代基取代；

各 R^q 獨立地選自 OH、CN、-COOH、 NH_2 、鹵基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基硫代、苯基、5-6 員雜芳基、4-6 員雜環烷基、 C_{3-6} 環烷基、 NHR^9 、 NR^9R^9 及 C_{1-4} 鹵烷氧基，其中 R^q 之該 C_{1-6} 烷基、苯基、 C_{3-6} 環烷基、4-6 員雜環烷基及 5-6 員雜芳基各自視情況經鹵基、OH、CN、-COOH、 NH_2 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 鹵烷氧基、苯基、 C_{3-10} 環烷基及 4-6 員雜環烷基取代，且各 R^9 獨立地為 C_{1-6} 烷基；

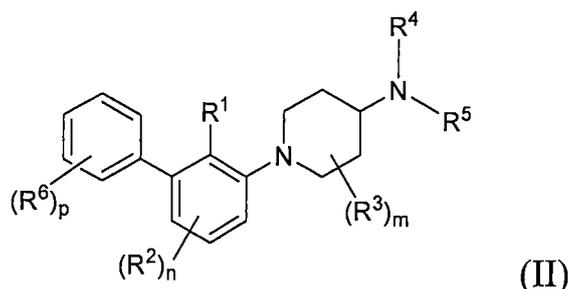
該下標 n 為整數 1、2 或 3；且

該下標 m 為整數 1、2、3、4、5 或 6。

【第 3 項】如申請專利範圍第 1 項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中 Cy 為苯基、環己基、苯硫基、3,6-二氫-2H-哌喃-4-基、吡啶基、1H-吡唑基或 1-環己烯基，其各自視情況經 1、2 或 3 個 R^6 取代基取代。

【第 4 項】如申請專利範圍第 1 項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中 Cy 為視情況經 1、2 或 3 個 R^6 取代基取代之苯基。

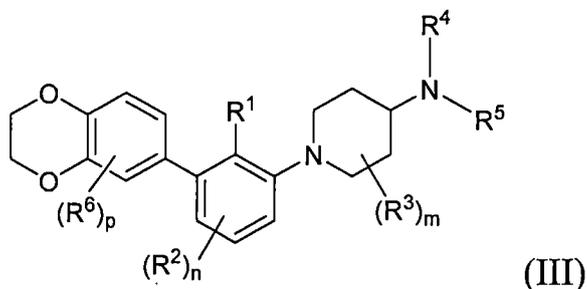
【第 5 項】如申請專利範圍第 1 項之化合物，其具有式(II)：



或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，

其中該下標 p 為整數 1、2、3、4 或 5。

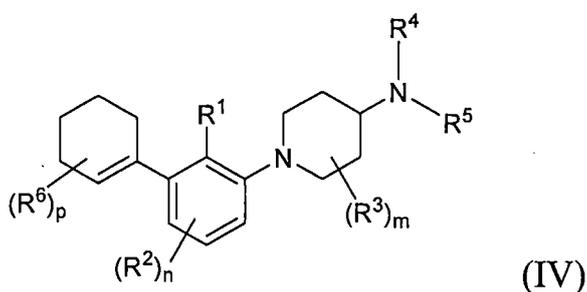
【第 6 項】如申請專利範圍第 1 項之化合物，其具有式(III):



或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，

其中該下標 p 為整數 1、2、3、4 或 5。

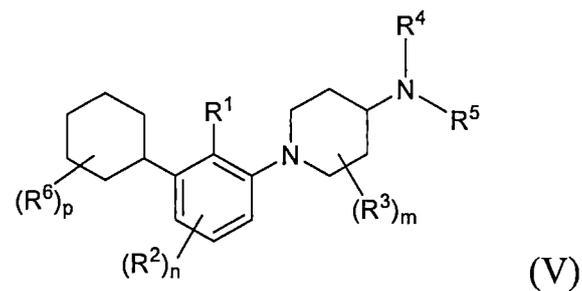
【第 7 項】如申請專利範圍第 1 項之化合物，其具有式(IV):



或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，

其中該下標 p 為整數 1、2、3、4 或 5。

【第 8 項】如申請專利範圍第 1 項之化合物，其具有式(V):



或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，

其中該下標 p 為整數 1、2、3、4 或 5。

【第 9 項】如申請專利範圍第 1 項至第 8 項中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中 R^1 為鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 鹵烷氧基或 CN，其中 R^1 之該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基及 C_{1-6} 鹵烷氧基各自視情況經 1、2 或 3 個 R^b 取代基取代。

【第 10 項】如申請專利範圍第 1 項至第 8 項中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中 R^1 為鹵基、 C_{1-6} 烷基或 CN。

【第 11 項】如申請專利範圍第 1 項至第 8 項中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中 R^1 為 CH_3 、CN 或 Cl。

【第 12 項】如申請專利範圍第 1 項至第 11 項中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中各 R^2 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、鹵基、CN、OH、 C_{1-6} 烷氧基及 C_{1-6} 鹵烷基。

【第 13 項】如申請專利範圍第 1 項至第 11 項中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中各 R^2 獨立地選自 H 及 C_{1-6} 烷基。

【第 14 項】如申請專利範圍第 1 項至第 11 項中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中 R^2 為 H。

【第 15 項】如申請專利範圍第 1 項至第 14 項中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中 R^3 獨立地選自 H、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、CN 及 OR^a ，

其中 R^3 之該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個 R^b 取代基取代。

【第 16 項】 如申請專利範圍第 1 項至第 14 項中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中 R^3 為 H 或 C_{1-6} 烷基。

【第 17 項】 如申請專利範圍第 1 項至第 16 項中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體， R^4 獨立地選自 H、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、CN 及 OR^a ，其中 R^3 之該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個 R^b 取代基取代。

【第 18 項】 如申請專利範圍第 1 項至第 16 項中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中 R^4 為 H 或 C_{1-6} 烷基。

【第 19 項】 如申請專利範圍第 1 項至第 18 項中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中 R^5 為 C_{1-6} 烷基、苯基、苯基- C_{1-4} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、4-10 員雜環烷基、(4-10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基、5-6 員雜芳基或(5-6 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-，其各自視情況經 1、2 或 3 個 R^b 取代基取代。

【第 20 項】 如申請專利範圍第 1 項至第 18 項中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中 R^5 為環丁基、環丙基、甲基、環丙基甲基、1H-吡啶-4-基乙基、2,2-二甲基丙基、四氫-2H-哌喃-4-基、螺[3.3]庚-2-基、四氫-2H-哌喃-4-基、環己基、四氫-2H-哌喃-3-基、環戊基、環己基甲基、丁基、4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-5-基、四氫呋喃-3-基或丙基，其各自視情況經 1、2 或 3 個 R^b 取代基取代。

【第 21 項】 如申請專利範圍第 1 項至第 18 項中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中 R⁵ 為 3-羥基環丁基、環丙基、甲基、1-(羥甲基)環丙基甲基、1-甲基-1H-吡啶-4-基乙基、3-羥基-2,2-二甲基丙基、3-(羥甲基)環丁基、螺[3.3]庚-2-基、四氫-2H-哌喃-4-基、2-(羥甲基)環己基、3-甲氧基環丁基、四氫-2H-哌喃-3-基、2-(羥甲基)環戊基、2-羥基環己基甲基、環己基、1-甲基環丙基、4-羥基環己基、甲基環丙基甲醇、1-(4-異丙基哌嗪-1-基)乙酮、環戊基甲醇、2-丁-1-醇、4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-3-甲酸、環己-4-基乙腈、環己-4-基甲腈、環己-4-基甲酸、四氫呋喃-3-基、1-甲氧基丙-2-基、環丁-3-基甲酸或 1-(4-氯苯基)環己烷-1-甲酸。

【第 22 項】 如申請專利範圍第 1 項至第 16 項中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中 R⁴ 與 R⁵ 一起形成具有 0-1 個其他雜原子作為環成員之 4 員、5 員或 6 員雜環烷基，其中該雜環烷基視情況經 1、2 或 3 個 R^b 取代基取代。

【第 23 項】 如申請專利範圍第 1 項至第 16 項中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中 R⁴ 與 R⁵ 一起形成吡咯啶-1-基、1-哌啶基、1-哌嗪基或嗎啉基，其各自視情況經 1、2 或 3 個 R^b 取代基取代。

【第 24 項】 如申請專利範圍第 1 項至第 16 項中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中 R⁴ 與 R⁵ 一起形成 3-(羥甲基)-4-甲基吡咯啶-1-基、2-羥乙基吡咯啶-1-基、3-(1-羥乙基)吡咯啶-1-基、3-(羥甲基)吡咯啶-1-基或吡咯啶-1-基。

【第 25 項】 如申請專利範圍第 1 項至第 16 項中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中 R^4 為 H 且 R^5 為 C_{1-6} 烷基、苯基、苯基- C_{1-4} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-4} 烷基、4-10 員雜環烷基、(4-10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基、5-6 員雜芳基或(5-6 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基，其各自視情況經 1、2 或 3 個 R^b 取代基取代。

【第 26 項】 如申請專利範圍第 1 項至第 16 項中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中 R^4 為 H 且 R^5 為環丁基、環丙基、甲基、環丙基甲基、1H-吡啶-4-基乙基、2,2-二甲基丙基、四氫-2H-哌喃-4-基、螺[3.3]庚-2-基、四氫-2H-哌喃-4-基、環己基、四氫-2H-哌喃-3-基、環戊基、環己基甲基、丁基、4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-5-基、四氫呋喃-3-基或丙基，其各自視情況經 1、2 或 3 個 R^b 取代基取代。

【第 27 項】 如申請專利範圍第 1 項至第 26 項中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中 R^b 獨立地選自鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、 C_{6-10} 芳基、CN、OH、 NH_2 、 OR^c 、 $C(O)R^c$ 、 $C(O)NR^cR^c$ 、 $C(O)OR^c$ 、 $OC(O)R^c$ 及 $OC(O)NR^cR^c$ ；其中 R^b 之該 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 鹵烷氧基及 C_{6-10} 芳基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^d 取代基取代。

【第 28 項】 如申請專利範圍第 1 項至第 26 項中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中 R^b 獨立地選自鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基、CN、OH、 NH_2 、 OR^c 及 $C(O)NR^cR^c$ 、 $C(O)OR^c$ ；其中 R^b 之該 C_{1-4} 烷基及 C_{6-10} 芳基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^d 取代基取代。

【第 29 項】 如申請專利範圍第 1 項至第 28 項中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中 R^d 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、CN、 NH_2 及 OR^e ，其中 R^d 之該 C_{1-4} 烷基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^f 取代基取代。

【第 30 項】 如申請專利範圍第 1 項至第 28 項中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中 R^d 獨立地選自鹵基、CN 及 OR^e 。

【第 31 項】 如申請專利範圍第 1 項至第 30 項中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中 R^c 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基，其中 R^c 之該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1、2、3、4 或 5 個 R^f 取代基取代，該 1、2、3、4 或 5 個 R^f 取代基獨立地選自 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、鹵基及 CN。

【第 32 項】 如申請專利範圍第 1 項至第 30 項中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中 R^c 獨立地選自 H 及 C_{1-6} 烷基。

【第 33 項】 如申請專利範圍第 1 項至第 32 項中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中 R^6 獨立地選自 H、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、CN 及 OR^a ，其中 R^3 之該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1、2、3 或 4 個 R^b 取代基取代。

【第 34 項】 如申請專利範圍第 1 項至第 32 項中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中 R^6 為 H、鹵基、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基。

【第 35 項】 如申請專利範圍第 1 項至第 32 項中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中 R^6 為 H。

【第 36 項】 如申請專利範圍第 1 項至第 35 項中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中該下標 m 為 1 或 2。

【第 37 項】 如申請專利範圍第 1 項至第 8 項中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中 R^2 、 R^3 及 R^6 各為 H。

【第 38 項】 如申請專利範圍第 2 項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中：

Cy 為 C_{6-10} 芳基、5-14 員雜芳基、5-10 員雜環烷基或 C_{3-6} 環烷基，其各自視情況經 1 至 5 個獨立選擇之 R^6 取代基取代；

或該 Cy 環上之兩個鄰近之 R^6 取代基與其所連接之原子一起形成稠合苯環或稠合 5 員、6 員或 7 員雜環烷基環，其中該稠合 5 員、6 員或 7 員雜環烷基環具有 1-4 個選自 N、O 及 S 之雜原子作為環成員，且其中該稠合苯環及稠合 5 員、6 員或 7 員雜環烷基環各自視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^b 取代基取代；

R^1 為鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 鹵烷氧基或 CN，其中 R^1 之該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基及 C_{1-6} 鹵烷氧基各自視情況經 1、2 或 3 個 R^b 取代基取代；

各 R^2 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、鹵基、CN、OH、 C_{1-6} 烷氧基及 C_{1-6} 鹵烷基；

R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^6 各自獨立地選自 H、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-14 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5-14 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-、(4-10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-、CN 及 OR^a ，其中 R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^6 之該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-14 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5-14 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-及(4-10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個 R^b 取代基取代；

或連接至同一碳原子的兩個 R^3 取代基與其所連接之碳原子一起形成 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基環或 C_{3-6} 環烷基環，其中該 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基環及 C_{3-6} 環烷基環各自視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^a 取代基取代；

或 R^4 及 R^5 與其所連接之氮原子一起形成具有 0 至 2 個選自 N、O 及 S 之其他雜原子作為環成員之 4 員、5 員、6 員、7 員雜環烷基，其中該雜環烷基之一或兩個環原子視情況經氧化以形成 $C(=O)$ 、NO、 $S(=O)$ 或 SO_2 ，且該雜環烷基視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^b 取代基取代；

各 R^a 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基，其中 R^a 之該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1、2、3、4 或 5 個 R^d 取代基取代；

各 R^d 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、CN、 NH_2 及 OR^e ；

各 R^e 獨立地選自 H、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基，其中 R^e 之該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^g 取代基取代；

各 R^b 取代基獨立地選自鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、 C_{6-10} 芳基、CN、OH、 NH_2 、 OR^c 、 $C(O)R^c$ 、 $C(O)NR^cR^c$ 、 $C(O)OR^c$ 、 $OC(O)R^c$ 及 $OC(O)NR^cR^c$ ；其中 R^b 之該 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 鹵烷氧基及 C_{6-10} 芳基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^d 取代基取代；

各 R^c 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基；

各 R^g 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基；

各 R^h 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基；

或任何兩個 R^c 取代基與其所連接之氮原子一起形成視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^h 取代基取代的 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；

各 R^q 獨立地選自 OH、CN、 $-COOH$ 、 NH_2 、鹵基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基及 C_{1-4} 鹵烷氧基；

該下標 n 為整數 1 或 2；且

該下標 m 為整數 1、2 或 3。

【第 39 項】 如申請專利範圍第 2 項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中：

Cy 為 C_{6-10} 芳基或 C_{3-6} 環烷基，其各自視情況經 1 至 5 個獨立選擇之 R^6 取代基取代；

或該 Cy 環上之兩個鄰近之 R^6 取代基與其所連接之原子一起形成稠合 5 員、6 員或 7 員雜環烷基環，其中該稠合 5 員、6 員或 7 員雜環烷基

環具有 1-4 個選自 N、O 及 S 之雜原子作為環成員，且其中稠合 5 員、6 員或 7 員雜環烷基環視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^b 取代基取代；

R^1 為鹵基、 C_{1-6} 烷基或 CN；

各 R^2 為 H；

R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^6 各自獨立地選自 H、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-14 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5-14 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-、(4-10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-、CN 及 OR^a ，其中 R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^6 之該 C_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-14 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5-14 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-及(4-10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個 R^b 取代基取代；

或 R^4 及 R^5 與其所連接之氮原子一起形成具有 0 至 2 個選自 N、O 及 S 之其他雜原子作為環成員之 4 員、5 員、6 員、7 員雜環烷基，其中該雜環烷基視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^b 取代基取代；

各 R^a 獨立地選自 H 或 C_{1-6} 烷基；

各 R^d 獨立地選自鹵基、CN 及 OR^e ；

各 R^e 獨立地選自 H 及 C_{1-6} 烷基；

各 R^b 取代基獨立地選自鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基、CN、OH、 OR^c 、 $C(O)NR^cR^c$ 及 $C(O)OR^c$ ；其中 R^b 之該 C_{1-4} 烷基及 C_{6-10} 芳基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立選擇之 R^d 取代基取代；

各 R^c 獨立地選自 H 及 C_{1-6} 烷基；

各 R^h 為 C_{1-6} 烷基；

或任何兩個 R^c 取代基與其所連接之氮原子一起形成視情況經 1 個 R^h 取代基取代之 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；

該下標 n 為整數 1；且

該下標 m 為整數 1。

【第 40 項】 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中該化合物選自：

2-(2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-6-基)-6-{4-[(順-3-羥基環丁基)胺基]哌啶-1-基}苯甲脞；

2-(4-(環丙基胺基)哌啶-1-基)-6-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)苯甲脞；

2-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-6-(4-(二甲基胺基)哌啶-1-基)苯甲脞；

2-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-6-(4-((1-(羥甲基)環丙基)甲基胺基)哌啶-1-基)苯甲脞；

2-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-6-(4-(2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)乙基胺基)哌啶-1-基)苯甲脞；

2-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-6-(4-(3-羥基-2,2-二甲基丙基胺基)哌啶-1-基)苯甲脞；

2-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-6-(4-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)哌啶-1-基)苯甲脞；

2-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-6-(4-(順-3-(羥甲基)環丁基胺基)哌啶-1-基)苯甲脞；

2-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-6-(4-(反-3-(經甲基)-4-甲基吡咯啉-1-基)哌啉-1-基)苯甲腈；

2-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-6-(4-(螺[3.3]庚-2-基胺基)哌啉-1-基)苯甲腈；

2-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-6-(4-((4-(4-甲氧基苯基)四氫-2H-哌喃-4-基)甲基胺基)哌啉-1-基)苯甲腈；

2-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-6-(4-(反-2-(經甲基)環己基胺基)哌啉-1-基)苯甲腈；

2-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-6-(4-(反-3-甲氧基環丁基胺基)哌啉-1-基)苯甲腈；

2-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-6-(4-(順-3-甲氧基環丁基胺基)哌啉-1-基)苯甲腈；

2-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-6-(4-(3-(2-經乙基)吡咯啉-1-基)哌啉-1-基)苯甲腈；

2-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-6-(4-(四氫-2H-哌喃-3-基胺基)哌啉-1-基)苯甲腈；

2-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-6-(4-(順-2-(經甲基)環戊基胺基)哌啉-1-基)苯甲腈；

2-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-6-(4-(反-3-經基環丁基胺基)哌啉-1-基)苯甲腈；

2-(2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-6-基)-6-[4-({[順-2-經基環己基]甲基}胺基)哌啉-1-基]苯甲腈；

2-(4-(環己基胺基)哌啶-1-基)-6-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)苯甲腈；

2-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-6-(4-(3-(1-羥乙基)吡咯啶-1-基)哌啶-1-基)苯甲腈；

2-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-6-(4-(1-甲基環丙基胺基)哌啶-1-基)苯甲腈

2-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-6-(4-(反-3-(羥甲基)環丁基胺基)哌啶-1-基)苯甲腈

2-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-6-(4-(反-4-羥基環己基胺基)哌啶-1-基)苯甲腈

2-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-6-(4-(3-(羥甲基)吡咯啶-1-基)哌啶-1-基)苯甲腈；

(1-((1-(2-甲基聯苯-3-基)哌啶-4-基胺基)甲基)環丙基)甲醇；

1-(4-異丙基哌嗪-1-基)-2-(1-(2-甲基聯苯-3-基)哌啶-4-基胺基)乙酮；

反-3-(1-(2-甲基聯苯-3-基)哌啶-4-基胺基)環丁醇；

順-3-(1-(2-甲基聯苯-3-基)哌啶-4-基胺基)環丁醇；

反-4-(1-(2-甲基聯苯-3-基)哌啶-4-基胺基)環己醇；

N-(2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)乙基)-1-(2-甲基聯苯-3-基)哌啶-4-胺；

1-(2-甲基聯苯-3-基)-4-(吡咯啶-1-基)哌啶；

順-4-(1-(2-甲基聯苯-3-基)哌啶-4-基胺基)環己醇；

(順-2-(1-(2-甲基聯苯-3-基)哌啶-4-基胺基)環戊基)甲醇；

(R)-2-(1-(2-甲基聯苯-3-基)哌啶-4-基胺基)丁-1-醇；

N-環丙基-1-(2-甲基聯苯-3-基)哌啶-4-胺；
N-環戊基-1-(2-甲基聯苯-3-基)哌啶-4-胺；
1-甲基-5-(1-(2-甲基聯苯-3-基)哌啶-4-基胺基)-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶
-3-甲酸；
2-(4-(1-(2-甲基聯苯-3-基)哌啶-4-基胺基)環己基)乙腈；
4-(1-(2-甲基聯苯-3-基)哌啶-4-基胺基)環己甲腈；
4-(1-(2-甲基聯苯-3-基)哌啶-4-基胺基)環己甲酸；
1-(2-甲基聯苯-3-基)-N-(四氫呋喃-3-基)哌啶-4-胺；
(3-(1-(2-甲基聯苯-3-基)哌啶-4-基胺基)環丁基)甲醇；
N-(1-甲氧基丙-2-基)-1-(2-甲基聯苯-3-基)哌啶-4-胺；
3-(1-(2-甲基聯苯-3-基)哌啶-4-基胺基)環丁甲酸；
3-(1-(2-甲基聯苯-3-基)哌啶-4-基胺基)環己甲酸；
1-(4-氯苯基)-4-(1-(2-甲基聯苯-3-基)哌啶-4-基胺基)環己甲酸；
3'-甲氧基-3-(4-(吡咯啉-1-基)哌啶-1-基)聯苯-2-甲腈；
3'-氟-3-(4-(吡咯啉-1-基)哌啶-1-基)聯苯-2-甲腈；
2-環己烯基-6-(4-(吡咯啉-1-基)哌啶-1-基)苯甲腈；及
2-環己基-6-(4-(吡咯啉-1-基)哌啶-1-基)苯甲腈；
或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體。

【第 41 項】 一種醫藥組合物，其包含如申請專利範圍第 1 項至第 40 項
中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體及醫藥學上
可接受之載劑或賦形劑。

【第 42 項】 一種抑制 PD-1/PD-L1 相互作用之方法，該方法包括向個體投與如申請專利範圍第 1 項至第 40 項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體。

【第 43 項】 一種治療與抑制 PD-1/PD-L1 相互作用相關之疾病或病症的方法，該方法包括向有需要之患者投與治療有效量之如申請專利範圍第 1 項至第 40 項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體。

【第 44 項】 如申請專利範圍第 43 項之方法，其中該疾病或病症為病毒感染或癌症。

【第 45 項】 一種增強、刺激及/或增加患者之免疫反應的方法，該方法包括向該有需要之患者投與治療有效量之如申請專利範圍第 1 項至第 40 項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體。