202334084

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202334084 A

(43)公開日： 中華民國 112 (2023) 年 09 月 01 日

(21)申請案號：112101352 (22)申請日： 中華民國 112 (2023) 年 01 月 12 日

(51)Int. Cl.： *C07D209/40 (2006.01)* *C07D403/12 (2006.01)*
C07D401/12 (2006.01) *C07D417/12 (2006.01)*
C07D413/12 (2006.01) *C07D403/14 (2006.01)*
C07D413/14 (2006.01) *C07D417/14 (2006.01)*
C07D401/14 (2006.01) *C07D405/14 (2006.01)*
A61K31/4192 (2006.01) *A61K31/404 (2006.01)*
A61K31/4155 (2006.01) *A61K31/4439 (2006.01)*
A61K31/427 (2006.01) *A61K31/422 (2006.01)*
A61K31/433 (2006.01) *A61K31/4545 (2006.01)*
A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2022/01/12 美國 63/298,987

(71)申請人：美商ＩＦＭＤＵＥ有限公司 (美國) IFM DUE, INC. (US)
美國

(72)發明人：文卡特曼 山可 VENKATRAMAN, SHANKAR (US)；凱茲 傑森 KATZ, JASON (US)；羅西 威廉 R ROUSH, WILLIAM R. (US)；賽德 漢斯 馬汀 SEIDEL, HANS MARTIN (US)

(74)代理人：陳長文；張哲倫；劉君怡

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：28 項 圖式數：0 共 274 頁

(54)名稱

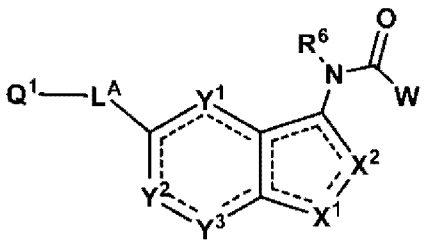
用於治療與 STING 活性相關之病況的化合物及組合物

(57)摘要

本發明之特徵在於抑制(例如拮抗)干擾素基因刺激蛋白(STING)之化學實體(例如化合物或該化合物之醫藥學上可接受之鹽及/或水合物及/或共晶體及/或藥物組合)。該等化學實體可用於例如治療個體(例如人類)之病況、疾病或病症(例如癌症)，其中 STING 活化(例如 STING 信號傳導)增加(例如過度)導致該病況、疾病或病症之病理學及/或症狀及/或進展。本發明之特徵亦在於含有該等化學實體之組合物以及其使用及製備方法。

This disclosure features chemical entities (e.g., a compound or a pharmaceutically acceptable salt, and/or hydrate, and/or cocrystal, and/or drug combination of the compound) that inhibit (e.g., antagonize) Stimulator of Interferon Genes (STING). Said chemical entities are useful, e.g., for treating a condition, disease or disorder in which increased (e.g., excessive) STING activation (e.g., STING signaling) contributes to the pathology and/or symptoms and/or progression of the condition, disease or disorder (e.g., cancer) in a subject (e.g., a human). This disclosure also features compositions containing the same as well as methods of using and making the same.

特徵化學式：


Q1
LA
Y1
R6
N
O
W
X2
Y2
Y3
X1

20233TW01
202354084
專利案號：112101352

【發明摘要】

【中文發明名稱】

用於治療與STING活性相關之病況的化合物及組合物

【英文發明名稱】

COMPOUNDS AND COMPOSITIONS FOR TREATING CONDITIONS ASSOCIATED WITH STING ACTIVITY

【中文】

本發明之特徵在於抑制(例如拮抗)干擾素基因刺激蛋白(STING)之化學實體(例如化合物或該化合物之醫藥學上可接受之鹽及/或水合物及/或共晶體及/或藥物組合)。該等化學實體可用於例如治療個體(例如人類)之病況、疾病或病症(例如癌症)，其中STING活化(例如STING信號傳導)增加(例如過度)導致該病況、疾病或病症之病理學及/或症狀及/或進展。本發明之特徵亦在於含有該等化學實體之組合物以及其使用及製備方法。

【英文】

This disclosure features chemical entities (e.g., a compound or a pharmaceutically acceptable salt, and/or hydrate, and/or cocrystal, and/or drug combination of the compound) that inhibit (e.g., antagonize) Stimulator of Interferon Genes (STING). Said chemical entities are useful, e.g., for treating a condition, disease or disorder in which increased (e.g., excessive) STING activation (e.g., STING signaling) contributes to the pathology and/or symptoms and/or progression of the condition, disease or disorder (e.g., cancer) in a subject (e.g., a human). This disclosure also features compositions containing the same as well as methods of using

and making the same.

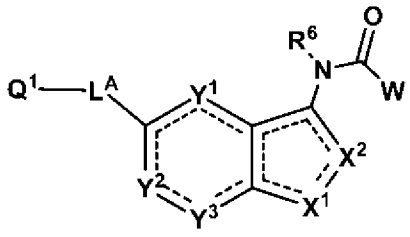
【指定代表圖】

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】

用於治療與STING活性相關之病況的化合物及組合物

【英文發明名稱】

COMPOUNDS AND COMPOSITIONS FOR TREATING CONDITIONS ASSOCIATED WITH STING ACTIVITY

【技術領域】

【0001】 本發明之特徵在於抑制(例如拮抗)干擾素基因刺激蛋白(STING)之化學實體(例如化合物或該化合物之醫藥學上可接受之鹽及/或水合物及/或共晶體及/或藥物組合)。該等化學實體可用於例如治療個體(例如人類)之病況、疾病或病症(例如癌症),其中STING活化(例如STING信號傳導)增加(例如過度)導致該病況、疾病或病症之病理學及/或症狀及/或進展。本發明之特徵亦在於含有該等化學實體之組合物以及其使用及製備方法。

【先前技術】

【0002】 STING,亦稱為跨膜蛋白173 (TMEM173)及MPYS/MITA/ERIS,係人體中由TMEM173基因編碼之一種蛋白質。已顯示STING在先天性免疫中起作用。當細胞感染細胞內病原體,諸如病毒、分枝桿菌及細胞內寄生蟲時,STING誘導產生I型干擾素。由STING介導之I型干擾素以自分泌及旁分泌方式保護受感染細胞及鄰近細胞免受局部感染。

【0003】 STING路徑在介導胞質DNA之識別方面起到關鍵作用。在此情形下,STING作為一種定位於內質網(ER)之跨膜蛋白,充當2',3'環狀

GMP-AMP (下文稱為cGAMP)之第二信使受體，該cGAMP係在dsDNA結合之後由cGAS產生。此外，STING亦可用作細菌環狀二核苷酸(CDN)及小分子促效劑之主要模式識別受體。內源性或原核CDN之識別係經由STING之羧基末端域進行，該域面朝細胞溶質且建立由STING均二聚體形成之V形結合袋。配位體誘導之STING活化引起其再定位至高基氏體，此係促進STING與TBK1相互作用的一個必不可少之過程。此蛋白質複合物又經由轉錄因子IRF-3傳導信號以誘導I型干擾素(IFN)及其他共調節抗病毒因子。此外，亦顯示，STING引起NF-κB及MAP激酶活化。在信號轉導起始之後，STING迅速地降解，此係被認為對於終止發炎反應而言至關重要之步驟。

【0004】 STING之過度活化與一小類單基因性自體發炎性病況，即所謂I型干擾素病變相關。此等疾病之實例包括稱為STING相關嬰兒期發病血管病變(SAVI)的臨床症候群，其係由TMEM173 (STING之基因名稱)之功能獲得型突變引起。另外，STING涉及艾卡迪-戈緹耶斯氏症候群(Aicardi-Goutières Syndrome，AGS)及遺傳性狼瘡之發病。與SAVI相對，核酸代謝失調係AGS中連續先天性免疫活化之基礎。除此等遺傳病症之外，新出現的證據指明STING在諸如全身性紅斑狼瘡、類風濕性關節炎及癌症之眾多發炎相關病症中具有較為普遍的致病作用。因此，針對STING信號傳導路徑的基於小分子之藥理學干預措施在治療多種疾病方面具有巨大潛力。

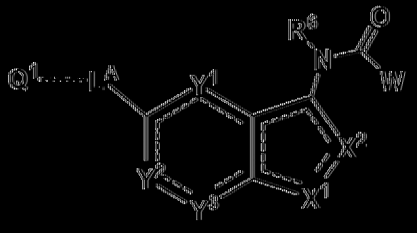
【發明內容】

【0005】 本發明之特徵在於抑制(例如拮抗)干擾素基因刺激蛋白(STING)之化學實體(例如化合物或該化合物之醫藥學上可接受之鹽及/或

水合物及/或共晶體及/或藥物組合)。該等化學實體可用於例如治療個體(例如人類)之病況、疾病或病症(例如癌症),其中STING活化(例如STING信號傳導)增加(例如過度)導致該病況、疾病或病症之病理學及/或症狀及/或進展。本發明之特徵亦在於含有該等化學實體之組合物以及其使用及製備方法。

〔0006〕 STING之「拮抗劑」包括在蛋白質層面上直接結合或修飾STING,由此例如藉由抑制、阻斷或阻止促效劑介導之反應,改變分佈或以其他方式降低STING之活性的化合物。STING拮抗劑包括下調或抑制STING信號傳導之化學實體。

〔0007〕 在一個態樣中,本發明之特徵在於式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽:



(I)

其中Q^1、L^A、Y^1、Y^2、Y^3、X^1、X^2、R^6及W可如本文中任何位置所定義。

〔0008〕 在一個態樣中,本發明之特徵在於醫藥組合物,其包括本文所描述之化學實體(例如本文中一般或具體描述的化合物或其醫藥學上可接受之鹽或含有其之組合物)及一或多種醫藥學上可接受之賦形劑。

〔0009〕 在一個態樣中,本發明之特徵在於用於抑制(例如拮抗)STING活性之方法,其包括使STING與本文所描述之化學實體(例如本文中一般或特定描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或含有其之組合物)接觸。方法包括活體外方法,例如使包括一或多個包含STING之細胞

(例如先天性免疫細胞，例如肥大細胞、巨噬細胞、樹突狀細胞(DC)及自然殺手細胞)的樣本與該化學實體接觸。方法亦可包括活體內方法；例如將該化學實體投與患有STING信號傳導增加(例如過度)導致疾病之病理學及/或症狀及/或進展之疾病的個體(例如人類)。

【0010】 在一個態樣中，本發明之特徵在於治療藉由拮抗STING改善之病況、疾病或病症的方法，例如治療個體(例如人類)之病況、疾病或病症(例如癌症)的方法，其中STING活化(例如STING信號傳導)增加(例如過度)導致該病況、疾病或病症之病理學及/或症狀及/或進展。該等方法包括向需要此類治療之個體投與有效量的本文所描述之化學實體(例如本文中一般或具體描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或含有其之組合物)。

【0011】 在另一態樣中，本發明之特徵在於治療癌症之方法，其包括向需要此類治療之個體投與有效量的本文所描述之化學實體(例如本文中一般或具體描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或含有其之組合物)。

【0012】 在另一態樣中，本發明之特徵在於治療其他STING相關病況，例如I型干擾素病變(例如STING相關嬰兒期發病血管病變(STING-associated vasculopathywith onset in infancy；SAVI))、艾卡迪-戈緹耶斯氏症候群(Aicardi-Goutières Syndrome；AGS)、遺傳性狼瘡以及諸如全身性紅斑狼瘡及類風濕性關節炎之發炎相關病症的方法。該等方法包括向需要此類治療之個體投與有效量的本文所描述之化學實體(例如本文中一般或具體描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或含有其之組合物)。

【0013】 在另一態樣中，本發明之特徵在於抑制有需要之個體中

STING依賴性I型干擾素之產生的方法，其包括向該個體投與有效量的本文所描述之化學實體(例如本文中一般或特定描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或含有其之組合物)。

【0014】 在另一態樣中，本發明之特徵在於治療STING活化(例如STING信號傳導)增加(例如過度)導致疾病之病理學及/或症狀及/或進展之該疾病的方法。該等方法包括向需要此類治療之個體投與有效量的本文所描述之化學實體(例如本文中一般或具體描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或含有其之組合物)。

【0015】 在另一態樣中，本發明之特徵在於治療方法，其包括向個體投與有效量的本文所描述之化學實體(例如本文中一般或特定描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、或含有其之組合物)；其中該個體患有(或易患上) STING活化(例如STING信號傳導)增加(例如過度)導致疾病之病理學及/或症狀及/或進展的疾病。

【0016】 在另一態樣中，治療方法包括向個體投與本文所描述之化學實體(例如本文中一般或特定描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或含有其之組合物)，其中該化學實體係以有效治療STING活化(例如STING信號傳導)增加(例如過度)導致疾病之病理學及/或症狀及/或進展之疾病的量投與，由此治療該疾病。

【0017】 在另一態樣中，提供如本文中所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或互變異構體，其用於治療藉由STING抑制來調節之疾病、病況或病症。

【0018】 在另一態樣中，提供如本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或互變異構體，其用於治療與STING活化增加(例如過度)相關

之病況、疾病或病症。

【0019】 在另一態樣中，提供本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或互變異構體，其用於治療癌症。

【0020】 在另一態樣中，提供如本文中所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或互變異構體，其係用於治療選自由以下組成之群的癌症：黑色素瘤、子宮頸癌、乳癌、卵巢癌、前列腺癌、睪丸癌、尿道上皮癌、膀胱癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、肉瘤、大腸直腸腺癌、胃腸道基質瘤、胃食道癌、大腸直腸癌、胰臟癌、腎癌、肝細胞癌、惡性間皮瘤、白血病、淋巴瘤、骨髓發育不良症候群、多發性骨髓瘤、移行細胞癌、神經母細胞瘤、漿細胞瘤、威爾姆氏腫瘤(Wilm's tumor)或肝細胞癌。

【0021】 在另一態樣中，提供如本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或互變異構體，其用於治療I型干擾素病變。

【0022】 在另一態樣中，提供如本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或互變異構體，其用於治療選自以下之I型干擾素病變：STING相關嬰兒期發病血管病變(SAVI))、艾卡迪-戈緹耶斯氏症候群(AGS)、遺傳性狼瘡以及諸如全身性紅斑性狼瘡症及類風濕性關節炎之發炎相關病症。

【0023】 在另一態樣中，提供如本文中所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或互變異構體之用途，其係用於製造用以治療與STING活化增加(例如過度)相關之病況、疾病或病症的藥劑。

【0024】 在另一態樣中，提供如本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或互變異構體之用途，其係用於製造用以治療癌症之藥劑。

【0025】 在另一態樣中，提供如本文所描述之化合物或其醫藥學上

可接受之鹽或互變異構體的用途，其係用於製造用以治療選自由以下組成之群的癌症的藥劑：黑色素瘤、子宮頸癌、乳癌、卵巢癌、前列腺癌、睪丸癌、尿道上皮癌、膀胱癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、肉瘤、大腸直腸腺癌、胃腸道基質瘤、胃食道癌、大腸直腸癌、胰臟癌、腎癌、肝細胞癌、惡性間皮瘤、白血病、淋巴瘤、骨髓發育不良症候群、多發性骨髓瘤、移行細胞癌、神經母細胞瘤、漿細胞瘤、威爾姆氏腫瘤或肝細胞癌。

【0026】 在另一態樣中，提供如本文中所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或互變異構體之用途，其用於製造用以治療I型干擾素病變之藥劑。

【0027】 在另一態樣中，提供如本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或互變異構體，其係用於製造用以治療選自以下之I型干擾素病變的藥劑：STING相關嬰兒期發病血管病變(SAVI))、艾卡迪-戈緹耶斯氏症候群(AGS)、遺傳性狼瘡以及諸如全身性紅斑性狼瘡症及類風濕性關節炎之發炎相關病症。

【0028】 在另一態樣中，提供如本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或互變異構體之用途，其用於治療藉由STING抑制來調節之疾病、病況或病症。

【0029】 在另一態樣中，提供如本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或互變異構體之用途，其用於治療與STING活化增加(例如過度)相關之病況、疾病或病症。

【0030】 在另一態樣中，提供如本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或互變異構體之用途，其用於治療癌症。

【0031】 在另一態樣中，提供如本文所描述之化合物或其醫藥學上

可接受之鹽或互變異構體之用途，其用於治療選自由以下組成之群的癌症：黑色素瘤、子宮頸癌、乳癌、卵巢癌、前列腺癌、睪丸癌、尿道上皮癌、膀胱癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、肉瘤、大腸直腸腺癌、胃腸道基質瘤、胃食道癌、大腸直腸癌、胰臟癌、腎癌、肝細胞癌、惡性間皮瘤、白血病、淋巴瘤、骨髓發育不良症候群、多發性骨髓瘤、移行細胞癌、神經母細胞瘤、漿細胞瘤、威爾姆氏腫瘤或肝細胞癌。

【0032】 在另一態樣中，提供如本文中所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或互變異構體之用途，其用於治療I型干擾素病變。

【0033】 在另一態樣中，提供如本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或互變異構體之用途，其用於治療選自以下之I型干擾素病變：STING相關嬰兒期發病血管病變(SAVI))、艾卡迪-戈緹耶斯氏症候群(AGS)、遺傳性狼瘡以及諸如全身性紅斑性狼瘡症及類風濕性關節炎之發炎相關病症。

【0034】 實施例可包括以下特徵中之一或多者。

【0035】 化學實體可與一或多種另外的治療劑及/或方案組合投與。舉例而言，方法可進一步包括投與一或多種(例如兩種、三種、四種、五種、六種或更多種)另外的藥劑。

【0036】 該化學實體可與一或多種另外的治療劑及/或方案組合投與，該一或多種另外的治療劑及/或方案適用於治療其他STING相關病況，例如I型干擾素病變(例如STING相關嬰兒期發病血管病變(SAVI))、艾卡迪-戈緹耶斯氏症候群(AGS)、遺傳性狼瘡以及諸如全身性紅斑狼瘡及類風濕性關節炎之發炎相關病症。

【0037】 化學實體可與一或多種另外的癌症療法(例如手術、放射線

療法、化學療法、毒素療法、免疫療法、冷凍療法或基因療法，或其組合；例如包括投與一或多種(例如兩種、三種、四種、五種、六種或更多種)另外的化學治療劑之化學療法)組合投與。另外的化學治療劑之非限制性實例係選自：烷基化劑(例如順鉑、卡鉑、甲基二(氯乙基)胺(mechlorethamine)、環磷醯胺、氮芥苯丁酸、異環磷醯胺及/或奧沙利鉑(oxaliplatin))；抗代謝物(例如硫唑嘌呤及/或巯基嘌呤)；類萜(例如長春花生物鹼(vinca alkaloid)及/或紫杉烷(taxane)；例如長春新鹼(Vincristine)、長春鹼(Vinblastine)、長春瑞濱(Vinorelbine)及/或長春地辛紫杉醇(Vindesine Taxol)、太平洋紫杉醇(Pacllitaxel)及/或多烯紫杉醇(Docetaxel))；拓樸異構酶(例如I型拓樸異構酶及/或2型拓樸異構酶；例如喜樹鹼，諸如伊立替康(irinotecan)及/或拓樸替康(topotecan)；安吖啶(amsacrine)、依託泊苷(etoposide)、磷酸依託泊苷及/或替尼泊苷(teniposide))；細胞毒性抗生素(例如放射菌素(actinomycin)、蒽環黴素(anthracyclines)、小紅莓(doxorubicin)、道諾黴素(daunorubicin)、戊柔比星(valrubicin)、艾達黴素(idarubicin)、表柔比星(epirubicin)、博萊黴素(bleomycin)、普卡黴素(plicamycin)及/或絲裂黴素(mitomycin))；激素(例如黃體激素釋放激素促效劑；例如亮丙瑞林(leuprolidine)、戈舍瑞林(goserelin)、曲普瑞林(triptorelin)、組胺瑞林(histrelin)、比卡魯胺(bicalutamide)、氟他胺(flutamide)及/或尼魯米特(nilutamide))；抗體(例如，阿昔單抗(Abciximab)、阿達木單抗(Adalimumab)、阿侖單抗(Alemtuzumab)、阿利珠單抗(Atlizumab)、巴利昔單抗(Basiliximab)、貝利單抗(Belimumab)、貝伐單抗(Bevacizumab)、本妥昔單抗(Bretuximab vedotin)、康納單抗(Canakinumab)、西妥昔單抗(Cetuximab)、培塞利珠

單抗(Ceertolizumab pegol)、達利珠單抗(Daclizumab)、地舒單抗(Denosumab)、依庫珠單抗(Eculizumab)、依法利珠單抗(Efalizumab)、吉妥單抗(Gemtuzumab)、戈利木單抗(Golimumab)、替伊莫單抗(Ibritumomab tiuxetan)、英利昔單抗(Infliximab)、伊匹單抗(Ipilimumab)、莫羅單抗-CD3 (Muromonab-CD3)、那他珠單抗(Natalizumab)、奧法木單抗(Ofatumumab)、奧馬珠單抗(Omalizumab)、帕利珠單抗(Palivizumab)、帕尼單抗(Panitumuab)、蘭尼單抗(Ranibizumab)、利妥昔單抗(Rituximab)、托珠單抗(Tocilizumab)、托西莫單抗(Tositumomab)及/或曲妥珠單抗(Trastuzumab))；抗血管生成劑；細胞介素；血栓形成劑；生長抑制劑；抗蠕蟲劑；及靶向選自由以下組成之群的免疫檢查點受體之免疫檢查點抑制劑：CTLA-4、PD-1、PD-L1、PD-1 - PD-L1、PD-1 - PD-L2、介白素-2 (IL-2)、吲哚胺2,3-二氧酶(IDO)、IL-10、轉型生長因子-β (TGFβ)、T細胞免疫球蛋白及黏蛋白3(TIM3或HAVCR2)、半乳糖凝集素9-TIM3、磷脂醯絲胺酸-TIM3、淋巴球活化基因3蛋白(LAG3)、II類MHC-LAG3、4-1BB-4-1BB配位體、OX40-OX40配位體、GITR、GITR配位體-GITR、CD27、CD70-CD27、TNFRSF25、TNFRSF25-TL1A、CD40L、CD40-CD40配位體、HVEM-LIGHT-LTA、HVEM、HVEM - BTLA、HVEM - CD160、HVEM - LIGHT、HVEM-BTLA-CD160、CD80、CD80 - PDL-1、PDL2 - CD80、CD244、CD48 - CD244、CD244、ICOS、ICOS-ICOS配位體、B7-H3、B7-H4、VISTA、TMIGD2、HHLA2-TMIGD2、嗜乳脂蛋白(包括BTNL2、Siglec家族、TIGIT及PVR家庭成員)、KIR、ILT及LIR、NKG2D及NKG2A、MICA及MICB、CD244、CD28、CD86 - CD28、

CD86 - CTLA、CD80 - CD28、CD39、CD73腺苷-CD39-CD73、CXCR4-CXCL12、磷脂醯絲胺酸、TIM3、磷脂醯絲胺酸-TIM3、SIRPA-CD47、VEGF、神經纖毛蛋白、CD160、CD30及CD155 (例如CTLA-4或PD1或PD-L1)。

【0038】 個體可患有癌症；例如個體已經歷及/或正在經歷及/或即將經歷一或多種癌症療法。

【0039】 癌症之非限制性實例包括黑色素瘤、子宮頸癌、乳癌、卵巢癌、前列腺癌、睪丸癌、尿道上皮癌、膀胱癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、肉瘤、大腸直腸腺癌、胃腸道基質瘤、胃食道癌、大腸直腸癌、胰臟癌、腎癌、肝細胞癌、惡性間皮瘤、白血病、淋巴瘤、骨髓發育不良症候群、多發性骨髓瘤、移行細胞癌、神經母細胞瘤、漿細胞瘤、威爾姆氏腫瘤或肝細胞癌。在某些實施例中，癌症可為難治性癌症。

【0040】 化學實體可經腫瘤內投與。

【0041】 該等方法可進一步包括鑑別個體。

【0042】 其他實施例包括實施方式及/或申請專利範圍中所描述之實施例。

另外的定義

【0043】 為便於理解本文所闡述之揭示內容，下文定義許多另外的術語。一般而言，本文所使用之命名法及本文所描述之有機化學、醫藥化學及藥理學中之實驗室程序係熟知的且常用於此項技術中。除非另外定義，否則本文所用之所有技術及科學術語一般具有與本發明所屬領域之一般熟習此項技術者通常所理解相同的含義。在本說明書通篇及附件中提到之專利、申請案、公開之申請案以及其他出版物各自以全文引用的方式併

入本文中。

【0044】 如本文所用，術語「STING」意謂包括但不限於核酸、聚核苷酸、寡核苷酸、有義及反義聚核苷酸股、互補序列、肽、多肽、蛋白質、同源及/或直系同源STING分子、同功異型物、前驅體、突變體、變異體、衍生物、剪接變異體、對偶基因、不同物種及其活性片段。

【0045】 如本文所用，關於調配物、組合物或成分之術語「可接受」意謂對所治療之個體的整體健康不具有持續有害作用。

【0046】 「API」係指活性醫藥成分。

【0047】 如本文所用，術語「有效量」或「治療有效量」係指在一定程度上減輕所治療之疾病或病況之一或多種症狀的所投與之化學實體的足夠量。結果包括疾病之徵象、症狀或病因之減輕及/或緩解，或生物系統之任何其他所要改變。舉例而言，用於治療用途之「有效量」係使疾病症狀臨床上顯著減輕所需的包含如本文所揭示之化合物之組合物的量。可使用諸如劑量累增研究之任何適合技術測定任何個別情況下之適當「有效」量。

【0048】 術語「賦形劑」或「醫藥學上可接受之賦形劑」意謂醫藥學上可接受之材料、組合物或媒劑，諸如液體或固體填充劑、稀釋劑、載劑、溶劑或囊封材料。在一個實施例中，各組分在以下意義上為「醫藥學上可接受的」：與醫藥調配物之其他成分相容且適合用於與人類及動物之組織或器官接觸而無過度毒性、刺激、過敏反應、免疫原性或其他問題或併發症，與合理益處/風險比相匹配。參見例如*Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第21版*；Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2005; *Handbook of Pharmaceutical Excipients, 第6版*;

Rowe等人編；The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2009; *Handbook of Pharmaceutical Additives, 第3版*；Ash及Ash編；Gower Publishing Company: 2007；*Pharmaceutical Preformulation and Formulation, 第2版*；Gibson編；CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2009。

【0049】術語「醫藥學上可接受之鹽」係指這樣一種化合物調配物，該調配物不會對投與其之生物體產生顯著刺激且不會消除該化合物之生物活性及特性。在某些情況下，醫藥上可接受之鹽係藉由使本文所描述之化合物與酸，諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、對甲苯磺酸、水楊酸及其類似物反應而獲得。在一些情況下，醫藥學上可接受之鹽藉由使本文所描述之具有酸性基團之化合物與鹼反應以形成鹽或藉由預先確定之其他方法來獲得，該鹽諸如銨鹽；鹼金屬鹽，諸如鈉鹽或鉀鹽；鹼土金屬鹽，諸如鈣鹽或鎂鹽；有機鹼之鹽，諸如二環己胺；N-甲基-D-還原葡糖胺；參(羥基甲基)甲胺及與諸如精胺酸、離胺酸之胺基酸的鹽及其類似物。藥理學上可接受之鹽不受特定限制，只要其可用於藥劑即可。本文所描述之化合物與鹼形成的鹽的實例包括以下：其與無機鹼，諸如鈉、鉀、鎂、鈣及鋁的鹽；其與有機鹼，諸如甲胺、乙胺及乙醇胺的鹽；其與基礎胺基酸，諸如離胺酸及鳥胺酸的鹽；及銨鹽。鹽可為酸加成鹽，其實施例為與以下形成之酸加成鹽：礦物酸，諸如鹽酸、氫溴酸、氫碘酸、硫酸、硝酸及磷酸；有機酸，諸如甲酸、乙酸、丙酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、反丁烯二酸、順丁烯二酸、乳酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、甲磺酸及乙磺酸；酸性胺基酸，諸如天冬胺酸及麩胺酸。

【0050】術語「醫藥組合物」係指本文所描述之化合物與其他化學

組分(在本文中通稱為「賦形劑」)，諸如載劑、穩定劑、稀釋劑、分散劑、懸浮劑及/或增稠劑之混合物。醫藥組合物促進化合物投與生物體。此項技術中存在多種投與化合物之技術，其包括但不限於：經直腸、口服、經靜脈內、氣霧劑、非經腸、經眼、經肺及表面投與。

【0051】 術語「個體」係指動物，包括但不限於靈長類動物(例如人類)、猴、牛、豬、綿羊、山羊、馬、狗、貓、兔、大鼠或小鼠。術語「個體」及「患者」在本文中關於例如哺乳動物個體(諸如人類)時可互換使用。

【0052】 在治療疾病或病症之情形下，術語「治療(treat/treating/treatment)」意謂包括緩解或消除病症、疾病或病況或與該病症、疾病或病況有關之症狀中之一或多者；或減緩疾病、病症或病況或一或多種其症狀之進展、擴散或惡化。「癌症治療」係指以下作用中之一或多者：(1)在一定程度上抑制腫瘤生長，包括(i)減緩及(ii)完全的生長阻滯；(2)減少腫瘤細胞數目；(3)維持腫瘤尺寸；(4)減小腫瘤尺寸；(5)抑制，包括(i)減少、(ii)減緩或(iii)完全防止腫瘤細胞浸潤於周邊器官中；(6)抑制，包括(i)減少、(ii)減緩或(iii)完全防止轉移；(7)增強抗腫瘤免疫反應，其可(i)維持腫瘤尺寸，(ii)減小腫瘤尺寸，(iii)減緩腫瘤生長，(iv)減少、減緩或防止侵襲及/或(8)在一定程度上減輕與病症相關之一或多種症狀的嚴重程度或數目。

【0053】 術語「鹵基」係指氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)或碘(I)。

【0054】 術語「烷基」係指含有指定數目個碳原子之飽和非環直鏈或分支鏈烴基。舉例而言，$C_{1\text{-}10}$指示該基團可在其中具有1至10個(包括端點)碳原子。烷基可未經取代或經一或多個取代基取代。非限制性實例包

括甲基、乙基、異丙基、三級丁基、正己基。如在本文中使用之術語「飽和」意謂在組成碳原子與氫及/或如本文所定義之其他取代基所佔據的其他可用化合價之間僅存在單鍵。

【0055】 術語「鹵烷基」係指一或多個氫原子經獨立選擇之鹵基置換之烷基。

【0056】 術語「烷氧基」係指-O-烷基(例如-OCH_3)。

【0057】 術語「伸烷基」係指二價烷基(例如，-CH_2-)。

【0058】 術語「烯基」係指可為具有一或多個碳-碳雙鍵之直鏈或分支鏈之非環烴鏈。烯基部分含有所指示之數目之碳原子。例如，C_{2-6}指示基團可在其中具有2至6個(包括端點)碳原子。烯基可未經取代或經一或多個取代基取代。

【0059】 術語「炔基」係指可為具有一或多個碳-碳參鍵之直鏈或分支鏈之非環烴鏈。炔基部分含有所指示之數目之碳原子。例如，C_{2-6}指示基團可在其中具有2至6個(包括端點)碳原子。炔基可未經取代或經一或多個取代基取代。

【0060】 術語「芳基」係指6-20個碳之單環、雙環、三環或多環基團，其中該系統中之至少一個環為芳族環(例如6個碳之單環、10個碳之雙環或14個碳之三環芳環系統)；且其中各環之0、1、2、3或4個原子可經取代基取代。芳基之實例包括苯基、萘基、四氫萘基、二氫-1H-茚基及其類似基團。

【0061】 如本文所用，術語「環烷基」係指具有例如3至20個環碳，較佳地具有3至16個環碳，且更佳地具有3至12個環碳或3-10個環碳或3-6個環碳之環狀飽和烴基，其中環烷基可視情況經取代。環烷基之實

例包括但不限於環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基及環辛基。環烷基可包括多個稠合及/或橋聯環。稠合/橋聯環烷基之非限制性實例包括：雙環[1.1.0]丁烷基、雙環[2.1.0]戊烷基、雙環[1.1.1]戊烷基、雙環[3.1.0]己烷基、雙環[2.1.1]己烷基、雙環[3.2.0]庚烷基、雙環[4.1.0]庚烷基、雙環[2.2.1]庚烷基、雙環[3.1.1]庚烷基、雙環[4.2.0]辛烷基、雙環[3.2.1]辛烷基、雙環[2.2.2]辛烷基及其類似基團。環烷基亦包括螺環環(例如螺環雙環，其中兩個環僅經由一個原子連接)。螺環環烷基之非限制性實例包括螺[2.2]戊烷基、螺[2.5]辛烷基、螺[3.5]壬烷基、螺[3.5]壬烷基、螺[3.5]壬烷基、螺[4.4]壬烷基、螺[2.6]壬烷基、螺[4.5]癸烷基、螺[3.6]癸烷基、螺[5.5]十一烷基及其類似基團。如上下文中所使用，術語「飽和」意謂在組成碳原子之間僅存在單鍵。

【0062】 如本文所用，術語「環烯基」意謂具有3至20個環碳，較佳3至16個環碳且更佳3至12個環碳或3-10個環碳或3-6個環碳之部分不飽和環狀烴基，其中環烯基可視情況經取代。環烯基之實例包括但不限於環戊烯基、環己烯基、環庚烯基及環辛烯基。作為部分不飽和環狀烴基，環烯基可具有任何不飽和度，其限制條件為環中存在一或多個雙鍵、環系統中之環皆不為芳族環且環烯基整體上不完全飽和。環烯基可包括多個稠合及/或橋聯及/或螺環環。

【0063】 如本文所用，術語「雜芳基」意謂具有5至20個環原子，替代地具有5、6、9、10或14個環原子且在環狀陣列中具有6、10或14個共用π電子之單環、雙環、三環或多環基團；其中該系統中之至少一個環為芳環，且該系統中之至少一個環含有一或多個獨立地選自由N、O及S組成之群的雜原子(但未必為含有雜原子之環，例如四氫異喹啉基，例如四

氫喹啉基)。雜芳基可未經取代或經一或多個取代基取代。雜芳基之實例包括噻吩基、吡啶基、呋喃基、噁唑基、噁二唑基、吡咯基、咪唑基、三唑基、噻二唑基、吡唑基、異噁唑基、噻二唑基、哌喃基、吡咑基、嘧啶基、嗒咑基、三咑基、噻唑基、苯并噻吩基、苯并噁二唑基、苯并呋喃基、苯并咪唑基、苯并三唑基、啐啉基、吲唑基、吲哚基、異喹啉基、異噻唑基、唑啶基、嘌呤基、噻吩并吡啶基、吡啶并[2,3-*d*]嘧啶基、吡咯并[2,3-*b*]吡啶基、喹唑啉基、喹啉基、噻吩并[2,3-*c*]吡啶基、吡唑并[3,4-*b*]吡啶基、吡唑并[3,4-*c*]吡啶基、吡唑并[4,3-*c*]吡啶基、吡唑并[4,3-*b*]吡啶基、四唑基、唌烷基、2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己烯基、苯并[*d*][1,3]間二氧雜環戊烯基、2,3-二氫苯并呋喃基、四氫喹啉基、2,3-二氫苯并[*b*][1,4]噁噻咑基、異吲哚啉基等。在一些實施例中，雜芳基係選自噻吩基、吡啶基、呋喃基、吡唑基、咪唑基、異吲哚啉基、哌喃基、吡咑基及嘧啶基。

【0064】 術語「雜環基」係指具有3至16個環原子之單環、雙環、三環或多環飽和環系統(例如5員至8員單環、8員至12員雙環或11員至14員三環環系統)，若為單環，則其具有1至3個雜原子；若為雙環，則其具有1至6個雜原子，或若為三環或多環，則其具有1至9個雜原子，該等雜原子選自O、N或S(例如碳原子，以及在單環、雙環或三環情況下分別具有1至3個、1至6個或1至9個N、O或S之雜原子)，其中每個環之0、1、2或3個原子可經取代基取代。雜環基之實例包括哌咑基、吡咯啶基、二噁烷基、味啉基、四氫呋喃基及其類似基團。雜環基可包括多個稠合及橋聯環。稠合/橋聯雜環基之非限制性實例包括：2-氮雜雙環[1.1.0]丁烷基、2-氮雜雙環[2.1.0]戊烷基、2-氮雜雙環[1.1.1]戊烷基、3-氮雜雙環[3.1.0]己

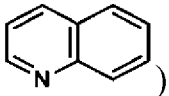
烷基、5-氮雜雙環[2.1.1]己烷基、3-氮雜雙環[3.2.0]庚烷基、八氫環戊[c]吡咯基、3-氮雜雙環[4.1.0]庚烷基、7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷基、6-氮雜雙環[3.1.1]庚烷基、7-氮雜雙環[4.2.0]辛烷基、2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷基、3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷基、2-氧雜雙環[1.1.0]丁烷基、2-氧雜雙環[2.1.0]戊烷基、2-氧雜雙環[1.1.1]戊烷基、3-氧雜雙環[3.1.0]己烷基、5-氧雜雙環[2.1.1]己烷基、3-氧雜雙環[3.2.0]庚烷基、3-氧雜雙環[4.1.0]庚烷基、7-氧雜雙環[2.2.1]庚烷基、6-氧雜雙環[3.1.1]庚烷基、7-氧雜雙環[4.2.0]辛烷基、2-氧雜雙環[2.2.2]辛烷基、3-氧雜雙環[3.2.1]辛烷基及其類似者。雜環基亦包括螺環環(例如螺環雙環，其中兩個環僅經由一個原子連接)。螺環雜環基之非限制性實例包括2-氮雜螺[2.2]戊烷基、4-氮雜螺[2.5]辛烷基、1-氮雜螺[3.5]壬烷基、2-氮雜螺[3.5]壬烷基、7-氮雜螺[3.5]壬烷基、2-氮雜螺[4.4]壬烷基、6-氮雜螺[2.6]壬烷基、1,7-二氮雜螺[4.5]癸烷基、7-氮雜螺[4.5]癸烷基、2,5-二氮雜螺[3.6]癸烷基、3-氮雜螺[5.5]十一烷基、2-氧雜螺[2.2]戊烷基、4-氧雜螺[2.5]辛烷基、1-氧雜螺[3.5]壬烷基、2-氧雜螺[3.5]壬烷基、7-氧雜螺[3.5]壬烷基、2-氧雜螺[4.4]壬烷基、6-氧雜螺[2.6]壬烷、1,7-二氧雜螺[4.5]癸烷基、2,5-二氧雜螺[3.6]癸烷基、1-氧雜螺[5.5]十一烷基、3-氧雜螺[5.5]十一烷基、3-氧雜-9-氮雜螺[5.5]十一烷基及其類似者。如在本文中使用之術語「飽和」意謂在組成環原子與氫及/或如本文所定義之其他取代基所佔據的其他可用化合價之間僅存在單鍵。

【0065】 如本文所用，術語「雜環烯基」意謂具有3至16個環原子之部分不飽和環環系統(例如，5員至8員單環、8員至12員雙環或11員至14員三環環系統)，若為單環，則其具有1至3個雜原子，若為雙環，則其

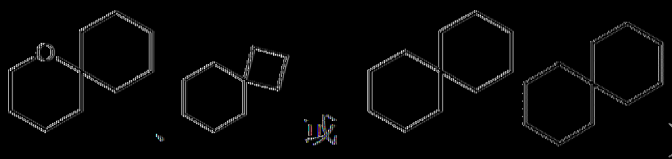
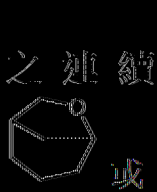
具有1至6個雜原子，或若為三環或多環，則其具有1至9個雜原子，該等雜原子係選自O、N或S (例如，具有碳原子且在單環、雙環或三環之情況下分別具有1至3個、1至6個或1至9個N、O或S之雜原子)，其中每個環之0、1、2或3個原子可經取代基取代。雜環烯基之實例包括但不限於四氫吡啶基、二氫吡咯基、二氫吡啶基、二氫吡咯基、二氫呋喃基、二氫噻吩基。作為部分不飽和環狀基團，雜環烯基可具有任何不飽和度，其限制條件為環中存在一或多個雙鍵、環系統中之環皆不為芳族環且雜環烯基整體上不完全飽和。雜環烯基可包括多個稠環及/或橋聯環及/或螺環環。

【0066】 如本文所用，當描述環為「芳環」時，其意謂該環具有連續的離域π電子系統。通常，平面外π電子之數目對應於休克爾規則(Hückel rule) (4n+2)。此類環之實例包括：苯、吡啶、嘧啶、吡咯、嗒咯、吡啶酮、吡咯、吡唑、噁唑、噻唑、異噁唑、異噻唑及其類似者。

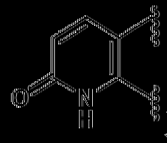
【0067】 如本文所使用，當描述環為「部分不飽和」時，其意謂該環具有一或多個另外的不飽和度(除了歸因於環本身之不飽和度；例如組成環原子之間的一或多個雙鍵或三鍵)，其限制條件為該環非芳環。此類環之實例包括：環戊烯、環己烯、環庚烯、二氫吡啶、四氫吡啶、二氫吡咯、二氫呋喃、二氫噻吩及其類似者。

【0068】 為避免疑問，且除非另有說明，否則對於含有足以形成雙環或更高級環系統(例如三環、多環系統)之數目的環原子的環及環系統(例如本文所描述之芳基、雜芳基、雜環基、雜環烯基、環烯基、環烷基及其類似基團)，應理解，此類環及環狀基團涵蓋具有稠環之環及環狀基團，包括其中稠合點位於以下各者上之環及環狀基團：(i)相鄰環原子(例如[x.x.0]環系統，其中0表示零原子橋(例如 

))；(ii)單環原子(螺-

稠環系統)(例如， )，或(iii)環原子之連續陣列(所有橋長度均>0的橋聯環系統)(例如， )。

[0069] 此外，構成本發明之實施例的化合物之原子意欲包括此類原子之所有同位素形式。如本文所用，同位素包括具有相同原子數但具有不同質量數之原子。作為一般實例而非限制，氫同位素包括氚及氘，且碳同位素包括^{13}C及^{14}C。

[0070] 此外，本文一般或特定揭示之化合物意欲包括所有互變異構形式。因此，作為實例，含有部分 之化合物涵蓋含有部分  之互變異構形式。類似地，描述為視情況經羥基取代之吡啶基或嘧啶基部分涵蓋吡啶酮或嘧啶酮互變異構形式。

[0071] 如本文所用，片語「視情況經取代」當與結構部分(例如烷基)結合使用時意欲涵蓋未經取代之結構部分(亦即可取代氫原子中無一者經一或多個非氫取代基置換)及經指定範圍之非氫取代基取代之經取代之結構部分。舉例而言，「視情況經1至4個R^{aa}各自取代之C_1-C_4烷基」意欲涵蓋未經取代之C_1-C_4烷基及經1至4個R^{aa}取代之C_1-C_4烷基。

[0072] 本發明之一或多個實施例的細節闡述於附圖及以下實施方式中。本發明之其他特徵及優點將自說明及圖式以及自申請專利範圍顯而易見。

[實施方式]

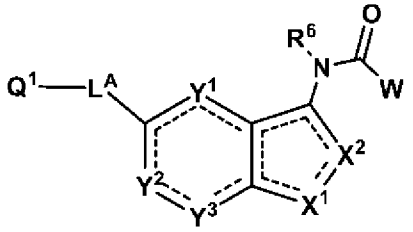
相關申請之交叉引用

【0073】本申請案主張2022年1月12日申請之美國臨時申請案第63/298,987號之權益，該臨時申請案以全文引用之方式併入本文中。

【0074】本發明之特徵在於抑制(例如拮抗)干擾素基因刺激蛋白(STING)之化學實體(例如化合物或該化合物的醫藥學上可接受之鹽、及/或水合物、及/或共晶體、及/或藥物組合)。該等化學實體可用於例如治療個體(例如人類)之病況、疾病或病症(例如癌症)，其中STING活化(例如STING信號傳導)增加(例如過度)導致該病況、疾病或病症之病理學及/或症狀及/或進展。本發明之特徵亦在於含有該等化學實體之組合物以及其使用及製備方法。

式I化合物

【0075】在一個態樣中，本發明之特徵在於一種式(**I**)化合物：



式I

或其醫藥學上可接受之鹽或其互變異構體，其中：

$\mathbf{L^A}$為$\mathbf{-(L^1)_{a1}-(L^2)_{a2}-(L^3)_{a3}-(L^4)_{a4}-(L^5)_{a5}-*}$，其中*表示與$\mathbf{Q^1}$之連接點；

a1、**a2**、**a3**、**a4**及**a5**各自獨立地為0或1，

其限制條件為$\mathbf{a1 + a2 + a3 + a4 + a5} \geq 1$，及

$\mathbf{L^1}$、$\mathbf{L^3}$及$\mathbf{L^5}$中之各者獨立地選自由以下組成之群：-O-、-N(H)-、-N($\mathbf{R^d}$)-、$S(O)_{0-2}$及-C(=O)-；

其限制條件為，當**a2**及**a4**中之一者或兩者為0時，則$\mathbf{L^1}$、$\mathbf{L^3}$及$\mathbf{L^5}$之組合無法形成O-O、N-O、N-N、O-S、S-S或N-S(O)$_0$鍵，及

其限制條件進一步為，$\mathbf{L^A}$無法包括直接連接至含有$\mathbf{Y^1}$、$\mathbf{Y^2}$及$\mathbf{Y^3}$之6員環的環狀基團；

$\mathbf{L^2}$及$\mathbf{L^4}$中之各者獨立地選自由以下組成之群：

● 直鏈C_{1-6}伸烷基、直鏈C_{2-6}伸烯基或直鏈C_{2-6}伸炔基，其中各者視情況經1至6個$\mathbf{R^b}$取代；

● C_{3-10}伸環烷基或C_{3-10}伸環烯基，其中各者視情況經1至3個$\mathbf{R^c}$取代，其限制條件為C_{3-10}伸環烷基或C_{3-10}伸環烯基不直接連接至含有Y^1、Y^2及Y^3之6員環；及

● 伸雜環基或伸雜環烯基，其各自具有4至10個環原子，其中1至3個環原子係各自獨立地選自由以下組成之群的環雜原子：N、N(H)、N(R^d)、O及S(O)$_{0-2}$，其中該伸雜環基或伸雜環烯基視情況經1至3個$\mathbf{R^c}$取代，其限制條件為該伸雜環基或伸雜環烯基不直接連接至含有Y^1、Y^2及Y^3之6員環；

$\mathbf{Q^1}$為$\mathbf{-R^g}$；

$\mathbf{Y^1}$、$\mathbf{Y^2}$及$\mathbf{Y^3}$各自獨立地選自由以下組成之群：C$\mathbf{R^1}$、C(=O)、N及N$\mathbf{R^2}$；

$\mathbf{X^1}$選自由以下組成之群：O、S、N、N$\mathbf{R^2}$及C$\mathbf{R^1}$；

$\mathbf{X^2}$選自由以下組成之群：O、S、N、N$\mathbf{R^4}$及C$\mathbf{R^5}$；

各 ┈┈獨立地為單鍵或雙鍵，其限制條件為包含$\mathbf{X^1}$及$\mathbf{X^2}$之五員環為雜芳基，且包含$\mathbf{Y^1}$、$\mathbf{Y^2}$及$\mathbf{Y^3}$之六員環為芳基或雜芳基；

$\mathbf{R^1}$及$\mathbf{R^5}$在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H；$\mathbf{R^c}$；$\mathbf{R^g}$；及-

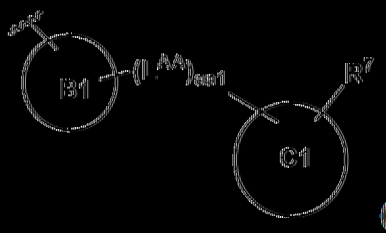
$(L^{gg})_{bg}$-R^{gg}；

R^2及R^4在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H；R^{dd}；R^{gg}；及$(L^{gg})_{bg}$-R^{gg}；

R^6選自由以下組成之群：H；R^{dd}；及R^{gg}；

W選自由以下組成之群：

(i)



(A-1)

環B1為具有5個環原子之伸雜芳基，其中1至4個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、NH、$N(R^{dd})$、O及S；其中環B1之伸雜芳基視情況經1至2個獨立地選自由側氧基及R^{cc}組成之群的取代基取代，其限制條件為環B1經由環碳原子連接至C(=O)NR^6基團；

各L^{AA}獨立地選自由以下組成之群：視情況經1至2個R^{aa}取代之C_{1-3}伸烷基；-O-；-NH-；-NR^{dd}-；-$S(O)_{0-2}$-；及-C(O)-；

aa1為0、1或2；

環C1選自由以下組成之群：

○ C_{3-12}伸環烷基或C_{3-12}伸環烯基，其各自視情況經1至4個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：側氧基、R^{cc}及$(L^{AA})_{aa1}$-R^{gg}；

○ 具有3至12個環原子之伸雜環基或伸雜環烯基，其中1至3個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、N(H)、$N(R^{dd})$、O及$S(O)_{0-2}$，且其中該伸雜環基或伸雜環烯基視情況經1至4個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：側氧基、R^{cc}及$(L^{AA})_{aa1}$-R^{gg}；

○ 具有5至12個環原子之伸雜芳基，其中1至3個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、N(H)、$N(R^d)$、O及$S(O)_{0-2}$，且其中該伸雜芳基視情況經1至4個獨立地選自由R^c及$(L^{AA})_{aa1}$-R^c組成之群的取代基取代；及

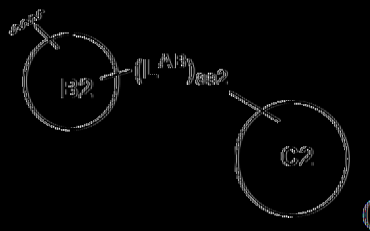
○ C_{6-10}伸芳基，其視情況經1至4個獨立地選自由R^c及$(L^{AA})_{aa1}$-R^c組成之群的取代基取代；

R^7選自由以下組成之群：R^c及$-(L^7)_{b7}-R^c$；

各L^7獨立地選自由以下組成之群：視情況經1至2個R^{a1}取代之C_{1-3}伸烷基；-O-；-NH-；$-NR^d$；$-S(O)_{0-2}$；及-C(O)；及

b7為1、2或3；

(iii)



(A-2)

環B2為具有5個環原子之伸雜芳基，其中1至4個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、NH、$N(R^d)$、O及S，其中環B之伸雜芳基視情況經1至2個獨立地選自由側氧基及R^c組成之群的取代基取代，其限制條件為環B經由環碳原子連接至$C(=O)NR^6$基團；

各L^{AB}獨立地選自由以下組成之群：視情況經1至4個R^{a1}取代之C_{1-3}伸烷基；-O-；-NH-；$-NR^d$；$-S(O)_{0-2}$；及-C(O)；

aa2為0、1、2或3；

環C2選自由以下組成之群：

○ C_{3-12}環烷基或C_{3-12}環烯基，其各自視情況經1至4個獨立地選自由

側氧基及R^c組成之群的取代基取代；

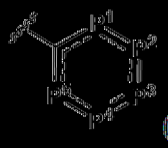
○ 具有3至12個環原子之雜環基或雜環烯基，其中1至3個環原子為各自獨立地選自由以下之群的雜原子：N、N(H)、$N(R^d)$、O及$S(O)_{0-2}$，且其中該雜環基或雜環烯基視情況經1至4個獨立地選自由側氧基及R^c組成之群的取代基取代；

○ 具有5至12個環原子之雜芳基，其中1至4個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、N(H)、$N(R^d)$、O及$S(O)_{0-2}$，且其中該雜芳基視情況經1至4個R^c取代；及

○ 視情況經1至4個R^c取代之C_{6-10}芳基；

(iii) 具有5個環原子之雜芳基，其中1至4個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、N(H)、$N(R^d)$、O及$S(O)_{0-2}$，且其中該雜芳基視情況經1至4個R^c取代；其限制條件為該雜芳基經由環碳原子連接至C(=O)NR^6基團；

(iv)



(A-3)

P^1、P^2、P^3、P^4及P^5各自獨立地選自由以下組成之群：N、NH、NR^d、NR'^1、CH、CR^c、CR'^1及C(=O)，其限制條件為P^2、P^3及P^4中之1至3者(諸如1者)為CR'^1或NR'^1；

R'^1在每次出現時獨立地為$-(L^{AC})_{aa3}-R^8$，其中：

各L^{AC}獨立地選自由以下組成之群：視情況經1至4個R^a取代之C_{1-3}伸烷基；-O-；$-NR^N-$；$-S(O)_{0-2}-$；-C(O)-；-C(O)O-；-OC(O)-；$-NR^NC(O)-$；$-C(O)NR^N-$；$-NR^NC(O)NR^N-$；$-NR^NC(O)O-$；及$-OC(O)NR^N-$；

aa3為0、1、2或3；

$\mathbf{R^8}$在每次出現時獨立地為$\mathbf{R^g}$或視情況經1至6個$\mathbf{R^{a1}}$取代之C_{1-10}烷基；及

$\mathbf{R^N}$在每次出現時獨立地為H或$\mathbf{R^d}$；

(v) 雙環或多環環系統，其選自由以下組成之群：

● 雙環或多環C_{5-15}環烷基或C_{5-15}環烯基，其各自視情況經1至4個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：側氧基、$\mathbf{R^c}$及$\mathbf{-(L^{AD})_{bB}-R^g}$；

● 具有7至15個環原子之雙環或多環雜環基或雜環烯基，其中1至4個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、N(H)、N($\mathbf{R^d}$)、O及$S(O)_{0-2}$，且其中該雜環基或雜環烯基視情況經1至4個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：側氧基、$\mathbf{R^c}$及$\mathbf{-(L^{AD})_{bB}-R^g}$；

● 具有8至15個環原子之雙環或多環雜芳基，其中1至6個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、N(H)、N($\mathbf{R^d}$)、O及$S(O)_{0-2}$，且其中該雜芳基視情況經1至4個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：側氧基、$\mathbf{R^c}$及$\mathbf{-(L^{AD})_{bB}-R^g}$；及

● 雙環或多環C_{8-15}芳基，其視情況經1至4個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：側氧基、$\mathbf{R^c}$及$\mathbf{-(L^{AD})_{bB}-R^g}$，

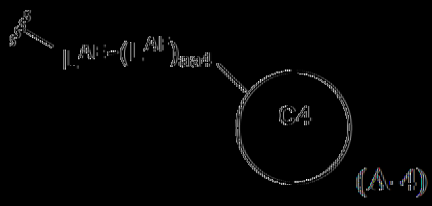
● 其限制條件為雙環或多環雜環經由環碳原子連接至C(=O)N$\mathbf{R^6}$基團；

$\mathbf{L^{AD}}$在每次出現時選自由以下組成之群：-O-、-NH-、-N$\mathbf{R^d}$、$-S(O)_{0-2}$、C(O)及視情況經1至3個$\mathbf{R^a}$取代之C_{1-3}伸烷基；及

bB為0、1、2或3；

及

(vi)



(A-4)

L^{AF}選自由以下組成之群：

○ C_{1-6}伸烷基、C_{2-6}伸烯基或C_{2-6}伸炔基，其中各者視情況經1至6個R^a取代；

○ 單環C_{3-8}伸環烷基或C_{3-8}伸環烯基，其中各者視情況經1至4個獨立地選自由側氧基及R^c組成之群的取代基取代；及

○ 具有3至8個環原子之單環伸雜環基或伸雜環烯基，其中1至3個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、N(H)、N(R^d)、O及S(O)$_{0-2}$，且其中該伸雜環基或伸雜環烯基視情況經1至4個獨立地選自由側氧基及R^c組成之群的取代基取代，其限制條件為該伸雜環基或伸雜環烯基經由環碳原子連接至C(=O)NR^6基團；

各L^{AF}獨立地選自由以下組成之群：視情況經1至4個R^{a1}取代之C_{1-3}伸烷基；-O-；-NH-；-NR^d-；S(O)$_{0-2}$；及C(O)；

aa4為0、1、2或3；及

環C4為R^e；

R^a在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：-OH；鹵基；-NR^eR^f；C_{1-4}烷氧基；C_{1-4}鹵烷氧基；-C(=O)O(C_{1-4}烷基)；-C(=O)(C_{1-4}烷基)；-C(=O)OH；-CONR'R''；-S(O)$_{1-2}$NR'R''；-S(O)$_{1-2}$(C_{1-4}烷基)；及氰基；

R^b及R^c在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：鹵基；氰基；視情況經1至6個獨立選擇的R^a取代之C_{1-10}烷基；C_{2-6}烯基；C_{2-6}炔基；C_{1-4}

烷氧基；C_{1-4}鹵烷氧基；-$S(O)_{1-2}(C_{1-4}$烷基)；-S(O)(=NH)(C_{1-4}烷基)；-NR^eR^f；-OH；-$S(O)_{1-2}NR'R''$；-C_{1-4}硫烷氧基；-NO_2；-C(=O)(C_{1-10}烷基)；-C(=O)O(C_{1-4}烷基)；-C(=O)OH；-C(=O)N**R'R''**；及-SF_5；

R^d在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：視情況經1至3個獨立選擇的R^a取代之C_{1-6}烷基；-C(O)(C_{1-4}烷基)；-C(O)O(C_{1-4}烷基)；-CON**R'R''**；-$S(O)_{1-2}NR'R''$；- $S(O)_{1-2}$(C_{1-4}烷基)；-OH；及C_{1-4}烷氧基；

R^e及R^f在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H；C_{1-6}烷基，其視情況經1至3個各自獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：N**R'R''**、-OH、鹵基、C_{1-4}烷氧基及C_{1-4}鹵烷氧基；-C(O)(C_{1-4}烷基)；-C(O)O(C_{1-4}烷基)；-CON**R'R''**；-$S(O)_{1-2}NR'R''$；-$S(O)_{1-2}$(C_{1-4}烷基)；-OH；及C_{1-4}烷氧基；

R^g在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：

- C_{3-12}環烷基或C_{3-12}環烯基，其中各者視情況經1至4個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：側氧基、R^c及R^h；
- 具有3至12個環原子之雜環基或雜環烯基，其中1至3個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、N(H)、N(R^d)、O及$S(O)_{0-2}$，且其中該雜環基或雜環烯基視情況經1至4個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：側氧基、R^c及R^h；
- 具有5至12個環原子之雜芳基，其中1至4個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、N(H)、N(R^d)、O及$S(O)_{0-2}$，且其中該雜芳基視情況經1至4個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：側氧基、R^c及R^h；及
- C_{6-10}芳基，其視情況經1至4個獨立地選自由以下組成之群的取代

基取代：側氧基、$\mathbf{R}^{c}$及$\mathbf{R}^{h}$；

$\mathbf{R}^{h}$在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：

- C_{3-12}環烷基或C_{3-12}環烯基，其中各者視情況經1至4個$\mathbf{R}^{i}$取代；
- 具有3至12個環原子之雜環基或雜環烯基，其中1至3個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、N(H)、N($\mathbf{R}^{d}$)、O及$S(O)_{0-2}$，且其中該雜環基或雜環烯基視情況經1至4個$\mathbf{R}^{i}$取代；
- 具有5至12個環原子之雜芳基，其中1至3個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、N(H)、N($\mathbf{R}^{d}$)、O及$S(O)_{0-2}$，且其中該雜芳基視情況經1至4個$\mathbf{R}^{i}$取代；及
- 視情況經1至4個$\mathbf{R}^{i}$取代之C_{6-10}芳基；

$\mathbf{R}^{i}$在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：C_{1-6}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}鹵烷氧基；及鹵基；

$\mathbf{L}^{g}$在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：-O-、-NH-、-N$\mathbf{R}^{d}$、-$S(O)_{0-2}$、C(O)及視情況經1至3個$\mathbf{R}^{a}$取代之C_{1-3}伸烷基；

bg在每次出現時獨立地為1、2或3；及

R'及**R''**在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H；-OH；及C_{1-4}烷基。

變數L^{A} (-$(L^{1})_{a1}$-$(L^{2})_{a2}$-$(L^{3})_{a3}$-$(L^{4})_{a4}$-$(L^{5})_{a5}$-*，其中*表示與Q^{1}之連接點)

【0076】 在一些實施例中，$\mathbf{L}^{A}$為具有經取代或未經取代之碳及/或雜原子之1-6 (例如2-6 (例如2、3或4))線性陣列的二價部分。在一些實施例中，$\mathbf{L}^{A}$為具有環狀部分與經取代或未經取代之碳及/或雜原子之1-6 (例如2-6 (例如2、3或4))線性陣列之組合的二價部分。舉例而言，一個環狀部分(例如C3-6，例如C4伸環烷基)及非環狀部分(例如O)。

[0077] 在一些實施例中，限制條件為當a3為0且a4為1時，則L^4不為直鏈C_{1-6}伸烷基、直鏈C_{2-6}伸烯基或直鏈C_{2-6}伸炔基，其中各者視情況經1至6個R^b取代。

[0078] 在一些實施例中，a2為1。在一些實施例中，a2為0。

[0079] 在某些實施例中(當a2為1時)，L^2為直鏈C_{1-6}伸烷基、直鏈C_{2-6}伸烯基或直鏈C_{2-6}伸炔基，其中各者視情況經1至6個R^b取代。

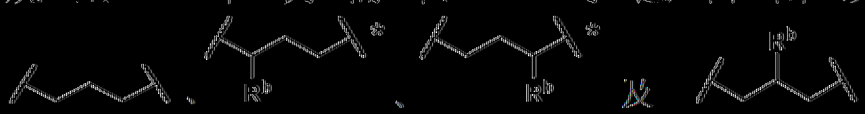
[0080] 在某些前述實施例中，L^2為直鏈C_{1-6}伸烷基，其視情況經1至6個R^b取代。

[0081] 在某些前述實施例中，L^2為直鏈C_{1-3}伸烷基，其視情況經1至3個R^b取代。

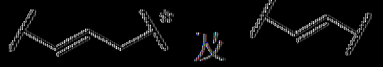
[0082] 在某些實施例中，L^2係選自由以下組成之群：CH_2、CHR^b及$C(R^b)_2$。舉例而言，L^2可為CH_2。

[0083] 在某些實施例中(當L^2為視情況經1至6個R^b取代之直鏈C_{1-6}伸烷基時)，L^2為視情況經1至3個R^b取代之直鏈C_{2-3}伸烷基。

[0084] 在某些此等實施例中，L^2為視情況經1至3個R^b取代之直鏈C_2伸烷基。在某些前述實施例中，L^2係選自由以下組成之群：CH_2CH_2、$CH_2CH(R^b)$*及$CH_2C(R^b)_2$*，其中星號表示與$(L^3)_{a3}$之連接點。舉例而言，L^2可為CH_2CH_2。

[0085] 在某些實施例中，L^2為視情況經1至3個R^b取代之直鏈C_3伸烷基。舉例而言，L^2可選自由以下組成之群：  ，其中星號表示與$(L^3)_{a3}$之連接點。

[0086] 在某些實施例中(當a2為1時)，L^2為直鏈C_{2-6}伸烯基，其視

情況經1至6個R^b取代。在某些此等實施例中，L^2為雙鍵C_{2-4}伸烯基，其視情況經1至3個R^b取代。舉例而言，L^2可選自由以下組成之群：  及，其中星號表示與$(L^3)_{a3}$之連接點。

[0087] 在某些實施例中(當a2為1時)，L^2係選自由以下組成之群：

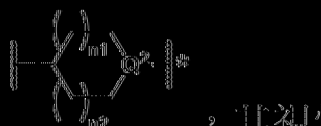
○ C_{3-10}伸環烷基或C_{3-10}伸環烯基，其中各者視情況經1至3個R^c取代；及

○ 伸雜環基或伸雜環烯基，其各自具有4至10個環原子，其中1至3個環原子係各自獨立地選自由以下組成之群的環雜原子：N、N(H)、$N(R^d)$、O及$S(O)_{0-2}$，其中該伸雜環基或伸雜環烯基視情況經1至3個R^c取代。

[0088] 在某些此等實施例中，L^2係選自由以下組成之群：

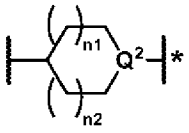
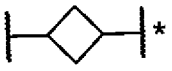
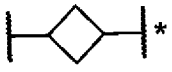
○ C_{3-8}伸環烷基，其視情況經1至3個R^c取代；及

○ 具有4至8個環原子之伸雜環基，其中1至3個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的環雜原子：N、N(H)、$N(R^d)$、O及$S(O)_{0-2}$，其中該伸雜環基視情況經1至3個R^c取代。

[0089] 在某些前述實施例中，L^2為：  ，其視情況經1至2個R^c取代，其中n1及n2獨立地為0、1或2；Q^2為CH、CR^c或N；且星號表示與$(L^3)_{a3}$之連接點。

[0090] 在某些此等實施例中，Q^2為CH。

[0091] 在某些實施例中(當L^2為：如上文所定義之 時)，n1及n2各自為0。

【0092】 作為非限制性實例(當$\mathbf{L^2}$為：如上文所定義之  時)，$\mathbf{L^2}$可為  ，其中星號表示與$\mathbf{-(L^3)_{a3}-}$或$\mathbf{-(L^1)_{a1}}$，例如$\mathbf{-(L^1)_{a1}}$之連接點，其中**a1**為1。舉例而言，$\mathbf{L^2}$可為  ，其中星號表示與$\mathbf{-(L^1)_{a1}}$之連接點。在某些此等實施例中，$\mathbf{-(L^1)_{a1}}$為O。在某些前述實施例中，**a3**、**a4**及**a5**中之各者為0。

【0093】 在一些實施例中，**a1**為1。在一些實施例中，**a1**為0。

【0094】 在某些實施例中(當**a1**為1時)，$\mathbf{L^1}$係選自由以下組成之群：-O-、-N(H)-、$\mathbf{-N(R^d)-}$及-S-。在某些此等實施例中，$\mathbf{L^1}$為-O-。

【0095】 在一些實施例中，**a3**為1。在一些實施例中，**a3**為0。

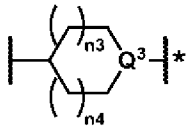
【0096】 在某些實施例中(當**a3**為1時)，$\mathbf{L^3}$係選自由以下組成之群：-O-、-N(H)-、$\mathbf{-N(R^d)-}$及-S-。在某些此等實施例中，$\mathbf{L^3}$為-O-。在某些其他實施例中，$\mathbf{L^3}$為-N(H)-或$\mathbf{-N(R^d)-}$ (例如-N(H)-)。

【0097】 在一些實施例中，**a4**為1。在一些實施例中，**a4**為0。

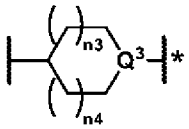
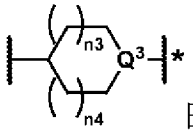
【0098】 在某些實施例中(當**a4**為1時)，$\mathbf{L^4}$為直鏈C_{1-3}伸烷基，其視情況經1至3個$\mathbf{R^b}$取代。在某些此等實施例中，$\mathbf{L^4}$為$-CH_2-$。

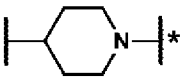
【0099】 在某些實施例中(當**a4**為1時)，$\mathbf{L^4}$係選自由以下組成之群：

- C_{3-8}伸環烷基，其視情況經1至3個$\mathbf{R^c}$取代；及
- 具有4至8個環原子之伸雜環基，其中1至3個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的環雜原子：N、N(H)、$\mathbf{N(R^d)}$、O及$S(O)_{0-2}$，其中該伸雜環基視情況經1至3個$\mathbf{R^c}$取代。

【0100】 在某些此等實施例中，$\mathbf{L^4}$為：視情況經1至2個$\mathbf{R^c}$取代之  ，其中**n3**及**n4**獨立地為0、1或2；$\mathbf{Q^3}$為CH、$\mathbf{CR^c}$或N；且星號

表示與-$(L^5)_{a5}$-之連接點。

【0101】 在某些實施例中(當L^4為：  時)，**n3**及**n4**各自為1。在某些實施例中(當L^4為：  時)，Q^3為N。

【0102】 作為前述實施例之非限制性實例，L^4可為  ，其中星號表示與-$(L^5)_{a5}$-之連接點。

【0103】 在一些實施例中，**a5**為0。

*-$(L^1)_{a1}$-$(L^2)_{a2}$-$(L^3)_{a3}$-$(L^4)_{a4}$-$(L^5)_{a5}$-*之非限制性組合*

【0104】 在一些實施例中，-$(L^1)_{a1}$-$(L^2)_{a2}$-$(L^3)_{a3}$-$(L^4)_{a4}$-$(L^5)_{a5}$-*之長度為1個原子至8個原子(如此處所使用且僅出於計數目的，諸如CH_2、C(O)、CF_2及其類似者之部分，無論存在於非環狀或環狀部分中，計數為1個原子)；例如1個原子至6個原子，或1個原子至5個原子，或1個原子至4個原子；或1個原子至3個原子；或2個原子至6個原子；或2個原子至4個原子。

【0105】 在某些實施例中，**a1**、**a3**及**a5**中之一者為1，且**a1**、**a3**及**a5**中之另外兩者為0。在某些實施例中，例如當L^2為環狀基團(例如，伸環烷基)時，**a1**為1。

【0106】 在某些實施例中，**a2**及**a4**中之一者為1，且**a2**及**a4**中之另一者為0或1。

【0107】 在某些前述實施例中，

a1、**a3**及**a5**中之一者為1，且**a1**、**a3**及**a5**中之另外兩者為0；及

a2及**a4**中之一者為1，且**a2**及**a4**中之另一者為0或1。

【0108】 在某些實施例中，$1 \leq$ **a1+a2+a3+a4+a5** ≤ 4。在某些此等實施例中，$1 \leq$ **a1+a2+a3+a4+a5** ≤ 3。

【0109】 在某些實施例中，**a1**及**a2**各自為1。

【0110】 **[AA1]**在某些實施例中，

a1及**a2**各自為1；

$\mathbf{L^1}$為-O-、-N(H)-或-N($\mathbf{R^d}$)-；

$\mathbf{L^2}$係選自由以下組成之群：

- 直鏈C_{1-3}伸烷基，其視情況經1至3個$\mathbf{R^b}$取代；
- C_{3-8}伸環烷基，其視情況經1至3個$\mathbf{R^c}$取代；及
- 具有4至8個環原子之伸雜環基，其中1至3個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的環雜原子：N、N(H)、N($\mathbf{R^d}$)、O及$S(O)_{0-2}$，其中該伸雜環基視情況經1至3個$\mathbf{R^c}$取代。

【0111】 **[AA2]**在某些實施例中，

a1及**a2**各自為1；

$\mathbf{L^1}$為-O-；及

$\mathbf{L^2}$為直鏈C_{1-3}伸烷基，其視情況經1至3個$\mathbf{R^b}$取代。

【0112】 **[AA3]**在某些實施例中，

a1及**a2**各自為1；

$\mathbf{L^1}$為-O-；及

$\mathbf{L^2}$係選自由以下組成之群：$-CH_2-$、$-CH\mathbf{R^b}-$及$-C(\mathbf{R^b})_2-$。

【0113】 **[AA4]**在某些實施例中，

a1及**a2**各自為1；

$\mathbf{L^1}$為-O-；及

$\mathbf{L^2}$為視情況經1至3個$\mathbf{R^b}$取代之直鏈C_{2-3}伸烷基。

【0114】 在**[AA4]**之某些實施例中，$\mathbf{L^2}$為視情況經1至3個$\mathbf{R^b}$取代之直鏈C_2伸烷基。作為前述實施例之非限制性實例，$\mathbf{L^2}$可選自由以下組成之群：$-CH_2CH_2-$、$-CH_2CH(\mathbf{R^b})-*$及$-CH_2C(\mathbf{R^b})_2-*$，其中星號表示與$\mathbf{-(L^3)_{a3}-}$之連接點。舉例而言，$\mathbf{L^2}$可為$-CH_2CH_2-$。

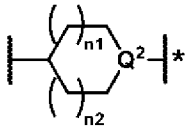
【0115】 **[AA5]**在某些實施例中，

a1及**a2**各自為1；

$\mathbf{L^1}$為-O-；

$\mathbf{L^2}$係選自由以下組成之群：

- C_{3-8}伸環烷基，其視情況經1至3個$\mathbf{R^c}$取代；及
- 具有4至8個環原子之伸雜環基，其中1至3個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的環雜原子：N、N(H)、$N(\mathbf{R^d})$、O及$S(O)_{0-2}$，其中該伸雜環基視情況經1至3個$\mathbf{R^c}$取代。

【0116】 在**[AA5]**之某些實施例中，$\mathbf{L^2}$為：  ，其視情況經1至2個$\mathbf{R^c}$取代，其中**n1**及**n2**獨立地為0、1或2；$\mathbf{Q^2}$為CH、$C\mathbf{R^c}$或N；且星號表示與$\mathbf{-(L^3)_{a3}-}$之連接點。

【0117】 在某些此等實施例中，**n1**及**n2**獨立地為0或1，視情況為0；且$\mathbf{Q^2}$為CH。舉例而言，**n1**及**n2**均可為0；且$\mathbf{Q^2}$可為CH，例如$\mathbf{L^2}$可為視情況經取代之環丁烷-二基，例如視情況經取代之環丁烷-1,3-二基。

【0118】 在某些實施例中，當**a1**及**a2**各自為1時，**a3**、**a4**及**a5**各自為0。

【0119】 在**[AA1]**之某些實施例中，**a3**、**a4**及**a5**各自為0。在**[AA2]**

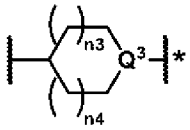
之某些實施例中，**a3**、**a4**及**a5**各自為0。在**[AA3]**之某些實施例中，**a3**、**a4**及**a5**各自為0。在**[AA4]**之某些實施例中，**a3**、**a4**及**a5**各自為0。在**[AA5]**之某些實施例中，**a3**、**a4**及**a5**各自為0。

【0120】 在某些實施例中，當**a1**及**a2**各自為1時，**a3**及**a5**為0；且**a4**為1。

【0121】 在**[AA1]**之某些實施例中，**a3**及**a5**為0；且**a4**為1。在**[AA2]**之某些實施例中，**a3**及**a5**為0；且**a4**為1。在**[AA3]**之某些實施例中，**a3**及**a5**為0；且**a4**為1。在**[AA4]**之某些實施例中，**a3**及**a5**為0；且**a4**為1。在**[AA5]**之某些實施例中，**a3**及**a5**為0；且**a4**為1。

【0122】 在某些實施例中(當**a1**及**a2**各自為1時，**a3**及**a5**為0；且**a4**為1)，$\mathbf{L^4}$係選自由以下組成之群：

- C_{3-8}伸環烷基，其視情況經1至3個$\mathbf{R^c}$取代；及
- 具有4至8個環原子之伸雜環基，其中1至3個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的環雜原子：N、N(H)、N($\mathbf{R^d}$)、O及$S(O)_{0-2}$，其中該伸雜環基視情況經1至3個$\mathbf{R^c}$取代。

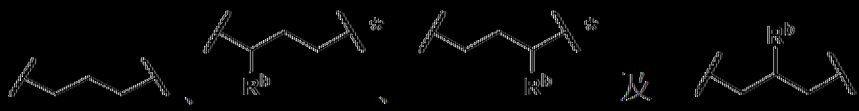
【0123】 在某些此等實施例中，$\mathbf{L^4}$為：視情況經1至2個$\mathbf{R^c}$取代之  ，其中**n3**及**n4**獨立地為0、1或2；$\mathbf{Q^3}$為CH、C$\mathbf{R^c}$或N；且星號表示與$\mathbf{-(L^5)_{a5}-}$之連接點。在某些前述實施例中，**n3**及**n4**獨立地為0或1；且$\mathbf{Q^3}$為N。

【0124】 在某些實施例中，**a1**為0；且**a2**為1。

【0125】 **[BB1]**在某些實施例中，**a1**為0；**a2**為1；且$\mathbf{L^2}$為直鏈C_{1-6}伸烷基，其視情況經1至6個$\mathbf{R^b}$取代。

[0126] 在[BB1]之某些實施例中，L^2為直鏈C_{1-3}伸烷基，其視情況經1至3個R^b取代。在某些前述實施例中，L^2係選自由以下組成之群：CH_2、CHR^b及$C(R^b)_2$。舉例而言，L^2可為CH_2。

[0127] 在[BB1]之某些實施例中，L^2為視情況經1至3個R^b取代之直鏈C_{2-3}伸烷基。在某些前述實施例中，L^2為直鏈C_2伸烷基，其視情況經1至3個R^b取代。作為非限制性實例，L^2可選自由以下組成之群：CH_2CH_2、$CH_2CH(R^b)$*及$CH_2C(R^b)_2$*，其中星號表示與$(L^3)_{a3}$之連接點。舉例而言，L^2可為CH_2CH_2。

[0128] 在[BB1]之某些實施例中，L^2為直鏈C_3伸烷基，其視情況經1至3個R^b取代。在某些此等實施例中，L^2係選自由以下組成之群：  ，其中星號表示與$(L^3)_{a3}$之連接點。

[0129] 在某些實施例中(當a1為0且a2為1時)，a3為0；且a4為0。

[0130] 在[BB1]之某些實施例中，a3為0；且a4為0。

[0131] 在某些實施例中(當a1為0且a2為1時)，a3為1。在[BB1]之某些實施例中，a3為1。

[0132] 在某些實施例中(當a1為0；且a2為1時)或在[BB1]之某些實施例中，a3為1；且L^3係選自由以下組成之群：O、N(H)及$N(R^d)$。在某些此等實施例中，a3為1；且L^3為O。在某些其他實施例中，a3為1；且L^3為N(H)或$N(R^d)$，視情況為N(H)。

[0133] 在某些實施例中(當a1為0；且a2為1時)或在[BB1]之某些實施例中，a4為1；且L^4為直鏈C_{1-3}伸烷基，其視情況經1至3個R^b取代。在某些此等實施例中，a4為1；且L^4為CH_2。

[0134] 在某些實施例中(當a1為0；且a2為1時)或在[BB1]之某些實施例中，a4為0。

[0135] 在某些實施例中(當a1為0且a2為1時)或在[BB1]之某些實施例中，a5為0。

[0136] 在某些實施例中(當a1為0且a2為1時)或在[BB1]之某些實施例中，L^A為 $-CH_2-O-CH_2-$。

[0137] [CC1]在某些實施例中，a1為0；a2為1；L^2為直鏈C_{2-4}伸烯基，其視情況經1至3個R^b取代。

[0138] 在[CC1]之某些實施例中，L^2係選自由以下組成之群： 及，其中星號表示與$(L^3)_{a3}$之連接點。

[0139] 在[CC1]之某些實施例中，a3為0；且a4為0。

[0140] 為避免疑問，當a1、a2、a3、a4及a5中之任何一或多者為0時，此意謂對應變數(L^1-L^5)不存在於L^A中。舉例而言，當a3、a4及a5中之各者為0時，此意謂L^A具有式 $-L^1-L^2-$。

[0141] 在某些實施例中，L^A為 $-L^1-L^2-$。

[0142] 在某些實施例中，L^A為 $-L^2-L^3-$。

[0143] 在某些實施例中，L^A為 $-L^2-L^3-L^4-$。

[0144] 在某些實施例中，L^A可為 $-CH_2CH_2-O-*$，其中*表示與Q^1之連接點。

[0145] 在某些實施例中，L^A可為 $-O-CH_2CH_2-*$，其中*表示與Q^1之連接點。

[0146] 在某些實施例中，L^A可為 $-CH_2-O-CH_2-$。

[0147] 在某些實施例中，L^A可為 (諸如或

)，其中*表示與Q^1之連接點。

變數Q^1

[0148] 在一些實施例中，Q^1係選自由以下組成之群：

○ 具有5至12個環原子之雜芳基，其中1至4個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、N(H)、$N(R^d)$、O及$S(O)_{0-2}$，且其中該雜芳基視情況經1至4個$R^{c'}$取代；及

○ 視情況經1至4個$R^{c'}$取代之C_{6-10}芳基。

[0149] 在某些此等實施例中，Q^1係選自由以下組成之群：

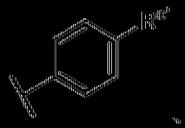
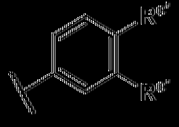
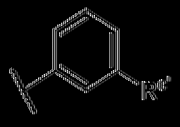
○ 具有5至6個環原子之雜芳基，其中1至4個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、N(H)、$N(R^d)$、O及$S(O)_{0-2}$，且其中該雜芳基視情況經1至3個$R^{c'}$取代；及

○ 視情況經1至3個$R^{c'}$取代之苯基。

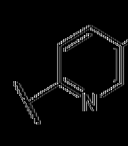
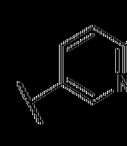
[0150] 在某些前述實施例中，Q^1係選自由以下各者組成之群：

○ 具有6個環原子之雜芳基，其中1至2個環原子為環氮原子，且其中該雜芳基視情況經1至3個$R^{c'}$取代；及

○ 視情況經1至3個$R^{c'}$取代之苯基。

[0151] 在某些實施例中，Q^1為視情況經1至3個$R^{c'}$取代之苯基。在某些此等實施例中，Q^1係選自由以下組成之群：  、  及  。

[0152] 在某些實施例中，Q^1為具有6個環原子之雜芳基，其中1至2個環原子為環氮原子，且其中雜芳基視情況經1至3個$R^{c'}$取代。在某些此等實施例中，Q^1為視情況經1至3個$R^{c'}$取代之吡啶基。在某些前述實施例

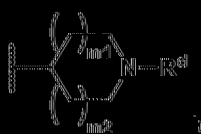
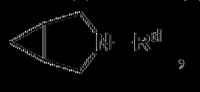
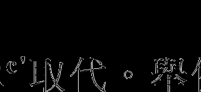
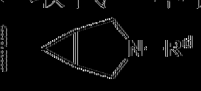
中，Q^1係選自由以下組成之群：  及  。

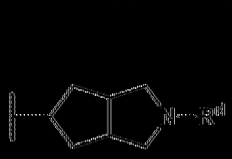
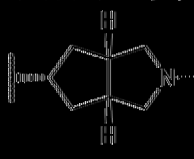
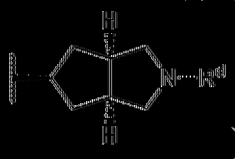
[0153] 在某些實施例中，Q^1為具有3至12個環原子之雜環基或雜環烯基，其中1至3個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、N(H)、$N(R^d)$、O及$S(O)_{0-2}$，且其中該雜環基或雜環烯基視情況經1至4個獨立地選自由側氧基及$R^{c'}$組成之群的取代基取代。

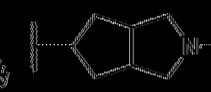
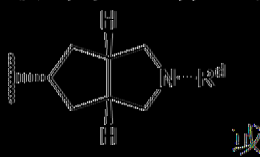
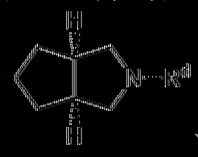
[0154] 在某些此等實施例中，Q^1為具有4至10個環原子之雜環基，其中1至3個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、N(H)、$N(R^d)$、O及$S(O)_{0-2}$，且其中雜環基視情況經1至4個獨立地選自由側氧基及$R^{c'}$組成之群的取代基取代。

[0155] 在某些前述實施例中，Q^1為具有4至8個環原子之雜環基，其中1至2個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、N(H)、$N(R^d)$、O及$S(O)_{0-2}$，其限制條件為一個環原子為$N(R^d)$，

且其中雜環基視情況經1至4個獨立地選自由側氧基及$R^{c'}$組成之群的取代基取代。

[0156] 作為前述實施例之非限制性實例，Q^1可為  或  ，其中m1及m2各自獨立地為0、1或2；且其中Q^1視情況經1至2個$R^{c'}$取代。舉例而言，Q^1可為  。作為另一非限制性實例，Q^1可為  。

[0157] 作為前述實施例之另一非限制性實例，Q^1可為  (例如  或 )，其視情況經1至2個$R^{c'}$

取代。作為另一非限制性實例，Q^1可為  (例如  或 )。

[0158] 在某些實施例中，Q^1中存在之各R^d獨立地選自由以下組成之群：-C(O)O(C_{1-4}烷基)；及視情況經1至3個獨立選擇之R^a取代之C_{1-6}烷基。

[0159] 在某些前述實施例中，Q^1中存在之各R^d為視情況經1至3個獨立選擇之鹵基取代的C_{1-6}烷基。

[0160] 在某些前述實施例中，Q^1中存在之各R^d為經1至3個-F取代之C_{1-4}烷基。在某些實施例中，Q^1中存在之各R^d為經1至3個-F取代之C_{2-3}烷基。舉例而言，Q^1中存在之各R^d可為$-CH_2CF_3$。

[0161] 在某些實施例中，R^c'在每次出現時為獨立選擇之R^c。

[0162] 在某些實施例中，R^c'在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：(i) C_{3-12}環烷基或C_{3-12}環烯基，其中各者視情況經1至4個獨立選擇的R^c取代；(ii)具有3至12個環原子之雜環基或雜環烯基，其中1至3個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、N(H)、N(R^d)、O及S(O)$_{0-2}$，且其中該雜環基或雜環烯基視情況經1至4個獨立選擇的R^c取代；(iii)具有5至12個環原子之雜芳基，其中1至4個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、N(H)、N(R^d)、O及S(O)$_{0-2}$，且其中該雜芳基視情況經1至4個R^c取代；及(iv)視情況經1至4個R^c取代之C_{6-10}芳基。

[0163] 在某些實施例中，R^c'在每次出現時為獨立選擇之R^c及環狀部分之任何組合，該環狀部分獨立地選自由以下組成之群：(i) C_{3-12}環烷

基或C_{3-12}環烯基，其中各者視情況經1至4個獨立選擇的$\mathbf{R^c}$取代；**(ii)**具有3至12個環原子之雜環基或雜環烯基，其中1至3個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、N(H)、N($\mathbf{R^d}$)、O及$S(O)_{0-2}$，且其中該雜環基或雜環烯基視情況經1至4個獨立選擇的$\mathbf{R^c}$取代；**(iii)**具有5至12個環原子之雜芳基，其中1至4個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、N(H)、N($\mathbf{R^d}$)、O及$S(O)_{0-2}$，且其中該雜芳基視情況經1至4個$\mathbf{R^c}$取代；及**(iv)**視情況經1至4個$\mathbf{R^c}$取代之C_{6-10}芳基。

【0164】在某一實施例中，環狀部分為具有3至12個環原子之雜環基或雜環烯基，其中1至3個環原子為各自獨立地選自由以下成之群的雜原子：N、N(H)、N($\mathbf{R^d}$)、O及$S(O)_{0-2}$，且其中該雜環基或雜環烯基視情況經1至4個獨立選擇的$\mathbf{R^c}$取代。

【0165】在某一實施例中，環狀部分為視情況經1至4個$\mathbf{R^c}$取代之C_{6-10}芳基。

【0166】在某些實施例中，$\mathbf{Q^1}$中存在之各$\mathbf{R^c}$獨立地選自由以下組成之群：鹵基；氰基；C_{1-4}烷氧基；C_{1-4}鹵烷氧基；及C_{1-10}烷基，其視情況經1至6個獨立選擇之$\mathbf{R^a}$取代。

【0167】在某些實施例中，$\mathbf{Q^1}$中存在之各$\mathbf{R^c}$獨立地選自由以下組成之群：鹵基；氰基；C_{1-4}烷氧基；C_{1-4}鹵烷氧基；及視情況經1至6個獨立選擇之鹵基取代之C_{1-6}烷基。

【0168】在某些前述實施例中，$\mathbf{Q^1}$中存在之各$\mathbf{R^c}$獨立地選自由以下組成之群：鹵基及視情況經1至6個獨立選擇之鹵基取代之C_{1-3}烷基。

【0169】在某些實施例中，$\mathbf{Q^1}$中存在之各$\mathbf{R^c}$為視情況經1至6個-F取代之C_{1-3}烷基。舉例而言，$\mathbf{Q^1}$中存在之各$\mathbf{R^c}$可為CF_3。

【0170】在某些實施例中，Q^1中存在之各R^c為獨立選擇之鹵基(例如，-F或-Cl)。

變數Y^1、Y^2、Y^3、X^1及X^2

【0171】在一些實施例中，Y^1為CR^1。

【0172】在一些實施例中，Y^2為CR^1。

【0173】在一些實施例中，Y^3為CR^1。

【0174】在某些實施例中，R^1在每次出現時獨立地為H或R^c。在某些此等實施例中，R^1在每次出現時為H。

【0175】在某些其他實施例中，R^1之1至2次出現為R^c；且R^1之各其餘次出現為H。舉例而言，R^1在一次出現時可為鹵基(例如，-F或-Cl)；且R^1在各其餘次出現時可為H。

【0176】在某些實施例中，Y^1、Y^2及Y^3為各自獨立選擇之CR^1。

【0177】在某些實施例中，Y^1、Y^2及Y^3各自為CH。

【0178】在某些實施例中，Y^1、Y^2及Y^3中之一者為CR^c，視情況為C-鹵基；且Y^1、Y^2及Y^3中之其餘兩者各自為CH。

【0179】在一些實施例中，X^1為NR^2。在某些此等實施例中，X^1為NH。

【0180】在一些實施例中，X^2為CR^5。在某些此等實施例中，X^2為CH。

【0181】在某些實施例中，X^1為NR^2；且X^2為CR^5。在某些前述實施例中，X^1為NH；且X^2為CH。

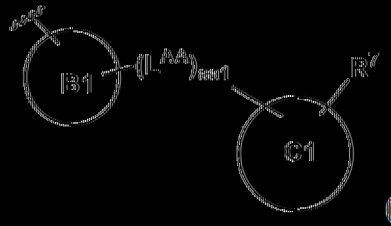
【0182】在某些實施例中，Y^1、Y^2及Y^3各自為獨立選擇之CR^1；X^1為NR^2；且X^2為CR^5。在某些前述實施例中，Y^1、Y^2及Y^3各自為CH；X^1

為NH；且X²為CH。

變數R^6及W

[0183] 在一典實施例中，R^6為H。

[0184] [1]在一典實施例中，W具有式(A-1)：



(A-1)，

其中：

環B1為具有5個環原子之伸雜芳基，其中1至4個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、NH、$N(R^d)$、O及S；其中環B1之伸雜芳基視情況經1至2個獨立地選自由側氧基及R^c組成之群的取代基取代，其限制條件為環B1經由環碳原子連接至$C(=O)NR^6$基團；

各L^{AA}獨立地選自由以下組成之群：視情況經1至2個R^a取代之C_{1-3}伸烷基；-O-；-NH-；$-NR^d$-；$-S(O)_{0-2}$-；及-C(O)-；

aa1為0、1或2；

環C1選自由以下組成之群：

○ C_{3-12}伸環烷基或C_{3-12}伸環烯基，其各自視情況經1至4個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：側氧基、R^c及$(L^{AA})_{aa1}$-R^c；

○ 具有3至12個環原子之伸雜環基或伸雜環烯基，其中1至3個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、N(H)、$N(R^d)$、O及$S(O)_{0-2}$，且其中該伸雜環基或伸雜環烯基視情況經1至4個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：側氧基、R^c及$(L^{AA})_{aa1}$-R^c；

○ 具有5至12個環原子之伸雜芳基，其中1至3個環原子為各自獨立地

選自由以下組成之群的雜原子：N、N(H)、N($\mathbf{R^d}$)、O及S(O)$_{0-2}$，且其中伸雜芳基視情況經1至4個獨立地選自由$\mathbf{R^c}$及$\mathbf{(L^{AA})_{aa1}\text{-}R^g}$組成之群的取代基取代；及

● C_{6-10}伸芳基，其視情況經1至4個獨立地選自由$\mathbf{R^c}$及$\mathbf{(L^{AA})_{aa1}\text{-}R^g}$組成之群的取代基取代；

R^7選自由以下組成之群：$\mathbf{R^g}$及$\mathbf{\text{-}(L^7)_{b7}\text{-}R^g}$；

各$\mathbf{L^7}$獨立地選自由以下組成之群：視情況經1至2個$\mathbf{R^{a1}}$取代之C_{1-3}伸烷基；-O-；-NH-；-N$\mathbf{R^d}$；-S(O)$_{0-2}$；及C(O)；及

b7為1、2或3。

可變環B1

【0185】在一些實施例中，環B1為具有5個環原子之伸雜芳基，其中1至3個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、NH、O及S，其中**環B1**之伸雜芳基視情況經1至2個$\mathbf{R^{cB}}$取代；且各$\mathbf{R^{cB}}$為獨立選擇之$\mathbf{R^c}$。

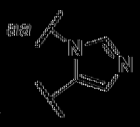
【0186】在一些實施例中，**環B1**為具有5個環原子之伸雜芳基，其中2至3個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、NH、N($\mathbf{R^d}$)、O及S，其中**環B1**之伸雜芳基視情況經1至2個$\mathbf{R^{cB}}$取代；且各$\mathbf{R^{cB}}$為獨立選擇之$\mathbf{R^c}$。

【0187】在一些實施例中，**環B1**為具有5個環原子之伸雜芳基，其中2至3個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N及NH，其中**環B1**之伸雜芳基視情況經1至2個$\mathbf{R^{cB}}$取代；且各$\mathbf{R^{cB}}$為獨立選擇之$\mathbf{R^c}$。作為前述實施例之非限制性實例，**環B1**選自由以下組成之群：視情況經一個$\mathbf{R^{cB}}$取代之伸咪唑基、伸吡唑基或伸三唑基(諸如1,2,3-伸三唑

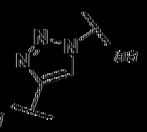
基)。

[0188] 在某些實施例中，環B1為視情況經一個R^{cB}取代之伸吡唑基。

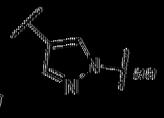
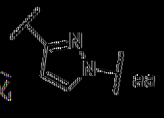
[0189] 在某些實施例中，環B1為 ，其視情況經一個R^{cB}取代，其中*aa*為與$(L^{AA})_{aa1}$之連接點。

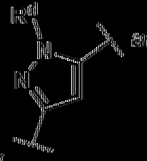
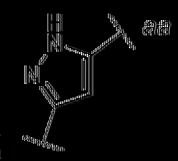
[0190] 在某些實施例中，環B1為  ，其視情況經一個R^{cB}取代，其中*aa*為與$(L^{AA})_{aa1}$之連接點。

[0191] 在某些實施例中，環B1為視情況經一個R^{cB}取代之伸三唑基(諸如1,2,3-伸三唑基)。

[0192] 在某些實施例中，環B1為  ，其視情況經一個R^{cB}取代，其中*aa*為與$(L^{AA})_{aa1}$之連接點。

[0193] 在某些實施例中，環B1為視情況經一個R^{cB}取代之伸吡啶基。

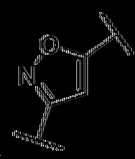
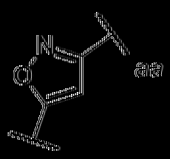
[0194] 在某些實施例中，環B1為  或  ，其中各者視情況經一個R^{cB}取代，其中*aa*為與$(L^{AA})_{aa1}$之連接點。

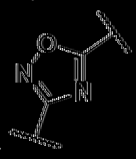
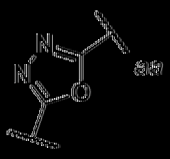
[0195] 在某些實施例中，環B1為  或  ，其中各者視情況經一個R^{cB}取代，其中*aa*為與$(L^{AA})_{aa1}$之連接點。

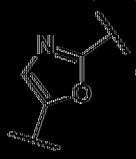
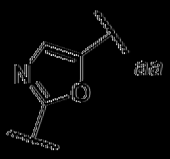
[0196] 在某些實施例中，各R^{cB}獨立地為鹵基或視情況經1至3個獨立選擇的R^{a} (諸如1至3個獨立選擇之鹵基)取代之C_{1-3}烷基。

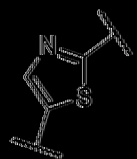
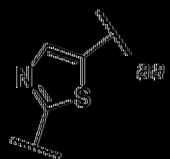
[0197] 在一些實施例中，環B1選自由以下組成之群：伸吡唑基

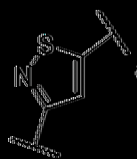
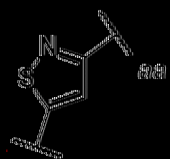
其、伸吲唑其、伸吲唑其、伸噻唑其、伸異噻唑其及伸噻二唑其，其視情況經一個R^{cB}取代。

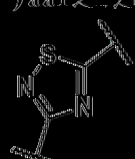
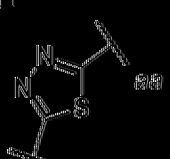
[0198] 在某些實施例中，環B1為  或  ，其中各者視情況經一個R^{cB}取代，其中*aa*為與$(L^{AA})_{aa1}$之連接點。

[0199] 在某些實施例中，環B1為  或  ，其中各者視情況經一個R^{cB}取代，其中*aa*為與$(L^{AA})_{aa1}$之連接點。

[0200] 在某些實施例中，環B1為  或  ，其中各者視情況經一個R^{cB}取代，其中*aa*為與$(L^{AA})_{aa1}$之連接點。

[0201] 在某些實施例中，環B1為  或  ，其視情況經一個R^{cB}取代，其中*aa*為與$(L^{AA})_{aa1}$之連接點。

[0202] 在某些實施例中，環B1為  或  ，其中各者視情況經一個R^{cB}取代，其中*aa*為與$(L^{AA})_{aa1}$之連接點。

[0203] 在某些實施例中，環B1為  或  ，其中各者視情況經一個R^{cB}取代，其中*aa*為與$(L^{AA})_{aa1}$之連接點。

[0204] 在某些實施例中，各R^{cB}獨立地為鹵其或視情況經1至3個獨立選擇的R^a (諸如1至3個獨立選擇之鹵其)取代的C_{1-3}烷其。

變數aa1及L^{AA}

【0205】 在一些實施例中，**aa1**為0。在一些其他實施例中，**aa1**為1。

【0206】 在一些實施例中，$\mathbf{L^{AA}}$為視情況經1至2個$\mathbf{R^{a1}}$取代之C_{1-3}伸烷基。在某些此等實施例中，$\mathbf{L^{AA}}$為CH_2或CH(Me)，諸如CH_2。

【0207】 在一些實施例中，**aa1**為1；且$\mathbf{L^{AA}}$為視情況經1至2個$\mathbf{R^{a1}}$取代之C_{1-3}伸烷基。在某些此等實施例中，$\mathbf{L^{AA}}$為CH_2或CH(Me)，諸如CH_2。

可變環C1

【0208】 在一些實施例中，**環C1**選自由以下組成之群：

- 具有5至10個環原子之伸雜芳基，其中1至3個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、N(H)、$N(\mathbf{R^d})$、O及$S(O)_{0-2}$，且其中該伸雜芳基視情況經1至4個獨立地選自由$\mathbf{R^{cC}}$及$\mathbf{R^{hC}}$組成之群的取代基取代；及
- C_{6-10}伸芳基，其視情況經1至4個獨立地選自由$\mathbf{R^{cC}}$及$\mathbf{R^{hC}}$組成之群的取代基取代，其中各$\mathbf{R^{cC}}$為獨立選擇之$\mathbf{R^c}$；且各$\mathbf{R^{hC}}$為獨立選擇之$\mathbf{R^h}$。

【0209】 在某些此等實施例中，**環C1**選自由以下組成之群：

- 具有5至6個(諸如6個)環原子之伸雜芳基，其中1至3個(諸如1至2個)環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、N(H)、$N(\mathbf{R^d})$、O及$S(O)_{0-2}$，且其中該伸雜芳基視情況經1至4個獨立地選自由$\mathbf{R^{cC}}$組成之群的取代基取代；及
- C_6伸芳基，其視情況經1至4個獨立地選自由$\mathbf{R^{cC}}$組成之群的取代基取代。

[0210] 在某些實施例中(當環C1選自由以下組成之群時：具有5個10個環原子之伸雜芳基，其中1個3個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、N(H)、N(R^d)、O及S(O)$_{0-2}$，且其中該伸雜芳基視情況經1至4個獨立地選自由R^{cC}及R^{hC}組成之群的取代基取代；及C_{6-10}伸芳基，其視情況經1至4個獨立地選自由R^{cC}及R^{hC}組成之群的取代基取代，其中各R^{cC}為獨立選擇之R^c；且各R^{hC}為獨立選擇之R^h)，環C1選自由以下組成之群：

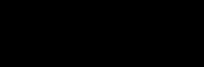
○ 伸吡啶基，其視情況經1至3個(諸如1個)獨立地選自由R^{cC}組成之群的取代基取代；及

○ C_6伸芳基，其視情況經1至4個(諸如1至2個)獨立地選自由R^{cC}組成之群的取代基取代。

[0211] 在某些實施例中，環C1為下式之基團： ，其中Q^1、Q^2、Q^3及Q^4中之各者獨立地選自由以下組成之群：N、CH及CR^{cC}；且*bb*為與R'之連接點，其中各R^{cC}為獨立選擇之R^c。

[0212] 在某些實施例中，Q^1、Q^2、Q^3及Q^4中之各者獨立地為CH或CR^{cC}。在某些其他實施例中，Q^1、Q^2、Q^3及Q^4 中之1至2者(例如1者)為N；且Q^1、Q^2、Q^3及Q^4中之各剩餘者獨立地為CH或CR^{cC}。

[0213] 在某些實施例中，Q^2為CH。在某些實施例中，Q^3為CH。在某些實施例中，Q^4為N。在某些實施例中，Q^1為CH。在某些其他實施例中，Q^1為CR^{cC}。

[0214] 在某些實施例中，環C1為  或 ，諸如 。

【0215】 在某些實施例中，各$\mathbf{R}^{cC}$獨立地選自由以下組成之群：-鹵基及視情況經1至6個獨立選擇的$\mathbf{R}^{a}$ (例如1至6個獨立選擇之鹵基，諸如-F)取代的C_{1-6} (例如C_{1-3})烷基。

【0216】 在某些實施例中，各$\mathbf{R}^{cC}$獨立地為鹵基，諸如-Cl或-F，諸如-F。

變數$\mathbf{R}^{7}$

【0217】 在一些實施例中，$\mathbf{R}^{7}$為$\mathbf{R}^{g}$。

【0218】 在一些實施例中，$\mathbf{R}^{7}$選自由以下組成之群：

- C_{3-12}環烷基，其視情況經1至4個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：側氧基、$\mathbf{R}^{c7}$、$\mathbf{R}^{h7}$及$-(\mathbf{L}^{g})_{bg}-\mathbf{R}^{h7}$；及
- 具有4至12個環原子之雜環基，其中1至3個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、N(H)、N($\mathbf{R}^{d}$)、O及$S(O)_{0-2}$，且其中該雜環基視情況經1至4個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：側氧基、$\mathbf{R}^{c7}$、$\mathbf{R}^{h7}$及$-(\mathbf{L}^{g})_{bg}-\mathbf{R}^{h7}$，其中各$\mathbf{R}^{c7}$為獨立選擇之$\mathbf{R}^{c}$；且$\mathbf{R}^{h7}$為獨立選擇之$\mathbf{R}^{h}$。

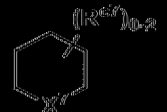
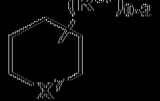
【0219】 在某些此等實施例中，$\mathbf{R}^{7}$選自由以下組成之群：

- C_{4-8} (例如C_4、C_5或C_6)環烷基，其視情況經1至4個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：側氧基、$\mathbf{R}^{c7}$及$\mathbf{R}^{h7}$；及
- 具有4至8個(例如4、5或6個)環原子之雜環基，其中1至3個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子；N、N(H)、N($\mathbf{R}^{d}$)、O及$S(O)_{0-2}$，且其中該雜環基視情況經1至4個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：側氧基、$\mathbf{R}^{c7}$及$\mathbf{R}^{h7}$。

【0220】 在某些前述實施例中，$\mathbf{R}^{7}$選自由以下組成之群：

○ C_6環烷基，其視情況經1至4個獨立地選自由$R^{c'}$組成之群的取代基取代；及

○ 具有6個環原子之雜環基，其中1至2個(諸如一個)環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、N(H)、$N(R^d)$、O及$S(O)_{0-2}$，且其中該雜環基視情況經1至4個獨立地選自由$R^{c'}$組成之群的取代基取代。

[0221] 在某些此等實施例中，R'為下式之基團：  ，其中 

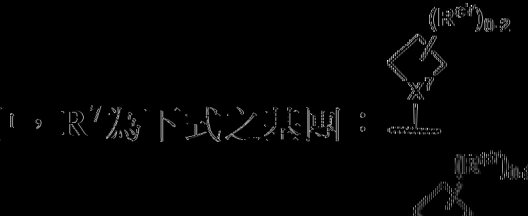
X'為CH、$CR^{c'}$或N，諸如CH或N。在某些實施例中(當R'為時)，存在兩個$R^{c'}$基團。

[0222] 在某些實施例中，R'為下式之基團： ，其中X'為N或CH；且各$R^{c'}$為獨立選擇之R^c。在某些實施例中，R'為 ，其中X'為N或CH；諸如 或。

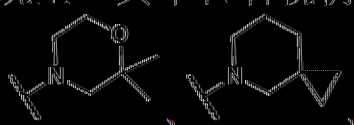
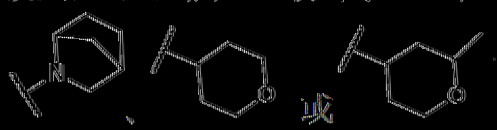
[0223] 在某些前述實施例中，R'選自由以下組成之群：

○ C_4環烷基，其視情況經1至4個獨立地選自由$R^{c'}$組成之群之取代基取代；及

○ 具有4個環原子之雜環基，其中1至2個(諸如一個)環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、N(H)、$N(R^d)$、O及$S(O)_{0-2}$，且其中該雜環基視情況經1至4個獨立地選自由$R^{c'}$組成之群的取代基取代。

[0224] 在某些此等實施例中，R'為下式之基團：  ，其中X'為CH、CR$^{c'}$或N，諸如CH或N。在某些實施例中(當R'為 時)，存在兩個R$^{c'}$基團。

[0225] 在某些實施例中，R'為下式之基團： ，其中X'為N或CH；且各R$^{c'}$為獨立選擇之R^{c}。在某些實施例中，R'為 ，其中X'為N或CH；諸如 或。

[0226] 在某些實施例中，R'選自由以下組成之群：四氫哌喃基、味啉基、5-氧雜螺[2.5]辛烷基或2-氧雜雙環[2.2.1]庚烷基，其中各者視情況經1至2個R$^{c'}$取代。舉例而言，R'可為：  、  或。

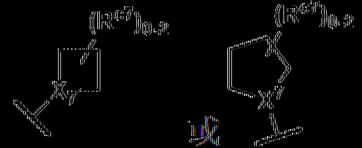
[0227] 在某些實施例中，各R$^{c'}$為獨立選擇之鹵基或視情況經1至6個R^{a} (例如1至6個獨立選擇之鹵基)取代之C$_{1-3}$烷基。在某些此等實施例中，各R$^{c'}$獨立地為鹵基，諸如-F。

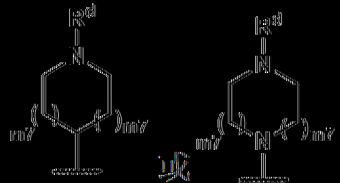
[0228] 在一些實施例中，R'選自由以下組成之群：

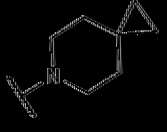
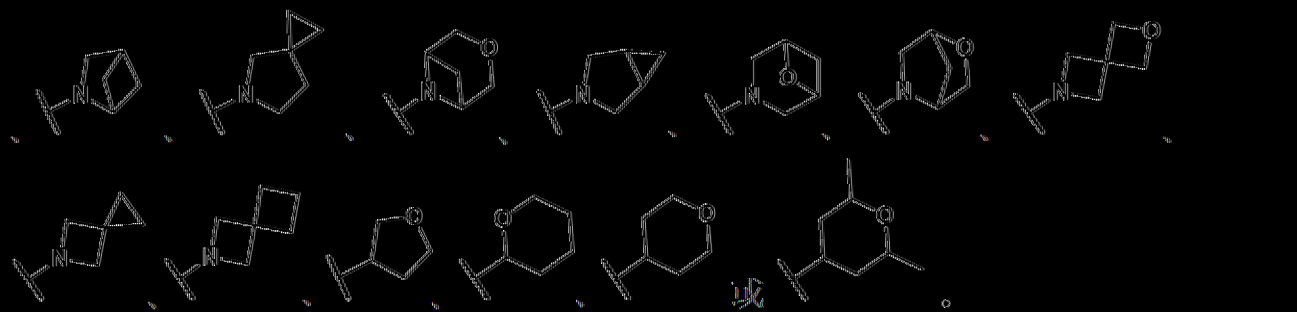
○ C$_{4-5}$環烷基，其視情況經1至4個獨立地選自由R$^{c'}$組成之群之取代基取代；及

○ 具有5至6個環原子之雜環基，其中1至2個(諸如一個)環原子為各自

獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、N(H)、N(R^{d})、O及S(O)$_{0-2}$，且其中該雜環其視情況經1至4個獨立地選自由Rc′組成之群的取代基取代。

[0229] 在某些實施例中，R′為下式之基團：  或其中X′為CH、CR^{c}′或N，諸如CH或N。

[0230] 在某些實施例中，R′為下式之基團：  或，其中R^{d}獨立地選自由以下組成之群：視情況經1至3個獨立選擇的R^{a}取代之C$_{1-6}$烷基。

[0231] 在某些實施例中，R′選自由以下組成之群：四氫哌喃基、味啉基、5-氮雜螺[2.5]辛烷基或2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷基，其中各者視情況經1至2個R^{c}′取代。舉例而言，R′可為：  、  或。

[0232] [2]在某些實施例中，W具有式(A-2)： (A-2)，

其中：

環B2為具有5個環原子之雜芳基，其中1至4個環原子為各自獨立地

選自由以下組成之群的雜原子：N、NH、N($\mathbf{R}^{d}$)、O及S，其中**環B**之伸雜芳基視情況經1至2個獨立地選自由側氧基及$\mathbf{R}^{c}$組成之群的取代基取代，其限制條件為**環B**經由環碳原子連接至C(=O)N$\mathbf{R}^{6}$基團；

各$\mathbf{L}^{AB}$獨立地選自由以下組成之群：視情況經1至4個$\mathbf{R}^{a1}$取代之C_{1-3}伸烷基；-O-、-NH-、-N$\mathbf{R}^{d}$、-$S(O)_{0-2}$及C(O)；

aa2為0、1、2或3；

環C2選自由以下組成之群：

- C_{3-12}環烷基或C_{3-12}環烯基，其各自視情況經1至4個獨立地選自由側氧基及$\mathbf{R}^{c}$組成之群的取代基取代；
- 具有3至12個環原子之雜環基或雜環烯基，其中1至3個環原子為各自獨立地選自由以下之群的雜原子：N、N(H)、N($\mathbf{R}^{d}$)、O及$S(O)_{0-2}$，且其中該雜環基或雜環烯基視情況經1至4個獨立地選自由側氧基及$\mathbf{R}^{c}$組成之群的取代基取代；
- 具有5至12個環原子之雜芳基，其中1至4個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、N(H)、N($\mathbf{R}^{d}$)、O及$S(O)_{0-2}$，且其中該雜芳基視情況經1至4個$\mathbf{R}^{c}$取代；及
- 視情況經1至4個$\mathbf{R}^{c}$取代之C_{6-10}芳基。

可變環B2

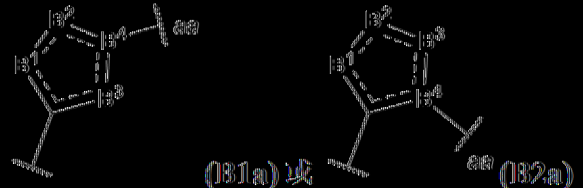
【0233】 在一些實施例中，**環B2**為具有5個環原子之伸雜芳基，其中2至3個環原子中為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、NH、N($\mathbf{R}^{d}$)、O及S，其中**環B2**之伸雜芳基視情況經1至2個$\mathbf{R}^{c}$取代，其限制條件為**環B2**經由環碳原子連接至C(=O)N$\mathbf{R}^{6}$基團。

【0234】 在某些此等實施例中，**環B2**選自由以下組成之群：伸吡唑

其；伸咪唑其；伸噻唑其；伸㗁唑其；伸吲唑其；伸三唑其，諸如1,2,3-伸三唑其或1,2,4-伸三唑其；伸異吲唑其；及伸異噻唑其，其中各者視情況經R^c取代；且環氮視情況經R^d取代。

[0235] 作為前述實施例之非限制性實例，環B2可為伸吡唑其；伸咪唑其；1,2,3-伸三唑其；1,2,4-伸三唑其，其中各者視情況經R^c取代；且環氮視情況經R^d取代。

[0236] 在一典實施例中，環B2具有式B1a或B2a：



(B1a)或 (B2a)

B^4為C或N；

B^1、B^2及B^3各自獨立地為CH、CR^c、NH、$N(R^d)$、N、O或S；

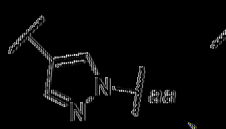
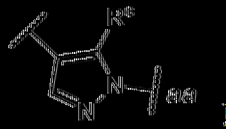
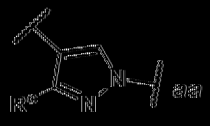
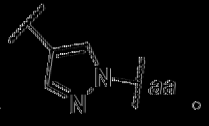
其限制條件為B^1、B^2及B^3之0至2者為CR^c；

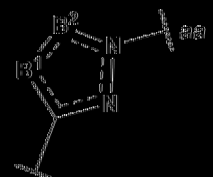
*aa*為與$(L^A)_{a1}$之連接點；及

各---獨立地為單鍵或雙鍵，其限制條件為包括B^1-B^4之環為雜芳其。

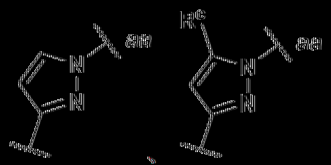
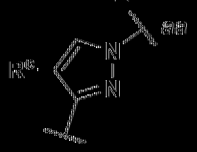
[0237] 在某典實施例中，環B2具有式B1a。

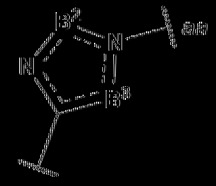
[0238] 在(B1a)之某典實施例中，B^4為N。

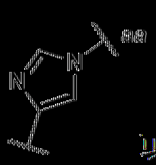
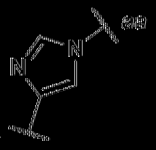
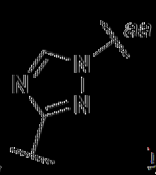
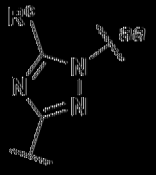
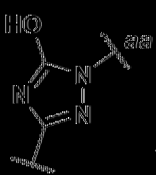
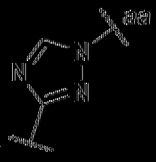
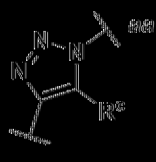
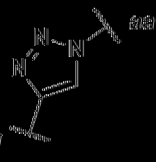
[0239] 在某典實施例中，環B2為：  、  或  。舉例而言，環B2可為  。

[0240] 在某典實施例中，環B2為：  ，其中B^1及B^2獨立

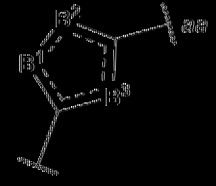
地為CH、CR^c、NH、$N(R^d)$、N、O或S。

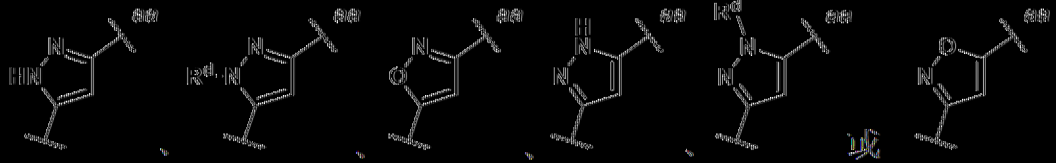
[0241] 在某些此等實施例中，環B2為  、或  。

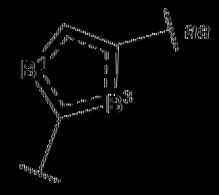
[0242] 在某些實施例中，環B2為：  ，其中B^2及B^3獨立地為CH、CR^c或N。

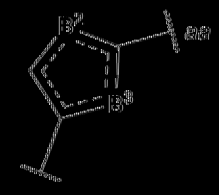
[0243] 在某些此等實施例中，環B2為  或 。作為前述實施例之非限制性實例，環B2可為  。作為其他非限制性實例，環B2可為  或  (例如， )。舉例而言，環B2可為  。作為其他非限制性實例，環B2可為 或  。舉例而言，環B2可為  。

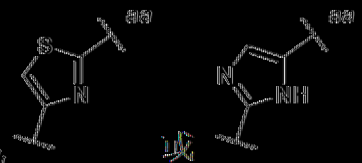
[0244] 在(B1a)之某些實施例中，B^4為C。

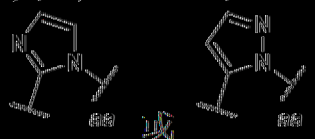
[0245] 在某些實施例中，環B2為：  ，其中B^1及B^2中之一者為NH、NR^d、O或S；且B^1及B^2中之另一者為N。在某些此等實施例

中，B^3為CH或CR^c，諸如CH。作為此等實施例之非限制性實例，環B2可為  、、、、或，其中各者進一步視情況經R^c取代(諸如不進一步視情況經取代)。

[0246] 在某些實施例中，環B2為：  ，其中B^1及B^3中之一者為NH、NR^d、O或S；且B^1及B^3中之另一者為N，其中環B2進一步視情況經R^c取代。

[0247] 在某些實施例中，環B2為：  ，其中B^2及B^3中之一者為NH、NR^d、O或S；且B^2或B^3中之另一者為N，其中環B2進一步視情況經R^c取代。

[0248] 作為非限制性實例，環B2可為  或，其中各者視情況經R^c取代(諸如未經取代)。

[0249] 在某些實施例中，環B2具有式(B2a)。在(B2a)之某些實施例中，B^1為N。作為前述實施例之非限制性實例，環B2為  或，其中各者視情況經R^c取代(諸如未經取代)。

[0250] 在某些實施例中，環B2之各R^c取代基獨立地為OH；C_{1-3}烷基；視情況經1至6個獨立選擇之鹵基取代之C_{1-3}烷基；鹵基；氰基；C_{1-4}烷氧基；或C_{1-4}鹵烷氧基。

變數L^{AB}及aa2

【0251】 在一些實施例中，**a1**為0。在一些實施例中，**a1**為1。

【0252】 在一些實施例中，L^{AB}為視情況經1至4個R^{a1}取代之C_{1-3}伸烷基。在某些此等實施例中，L^{AB}為視情況經1至2個R^{a1}取代之CH_2。在某些實施例中，L^{AB}為視情況經1至4個R^{a1}取代之C(H)Me，諸如其中L^{AB}為C(H)Me。在某些實施例中，L^{AB}為CH_2CH_2。

【0253】 在某些實施例中，**aa2**為1；且L^{AB}為視情況經1至4個R^{a1}取代之C_{1-3}伸烷基。在某些此等實施例中，L^{A}為視情況經1至2個R^{a1}取代之CH_2。在某些實施例中，L^{AB}為視情況經1至4個R^{a1}取代之C(H)Me，諸如其中L^{A}為C(H)Me。在某些實施例中，L^{AB}為CH_2CH_2。

【0254】 在某些實施例中，**aa2**為2；且$(L^{AB})_{aa2}$為$-L^{A1}-L^{A2}$，其中L^{A1}及L^{A2}為獨立選擇之L^{A}，且L^{A2}為與**環C2**之連接點。在某些此等實施例中，L^{A1}為視情況經1至4個R^{a1}取代之C_{1-3}伸烷基，諸如CH_2、C(H)Me或CH_2CH_2。在某些前述實施例中，L^{A2}為-O-。

可變環C2

【0255】 在一些實施例中，**環C2**選自由以下組成之群：

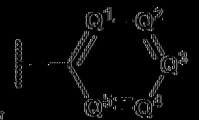
- 具有5至12個環原子之雜芳基，其中1至3個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、N(H)、N(R^{d})、O及$S(O)_{0-2}$，且其中該雜芳基視情況經1至4個R^{c}取代；及
- 視情況經1至4個R^{c}取代之C_{6-10}芳基。

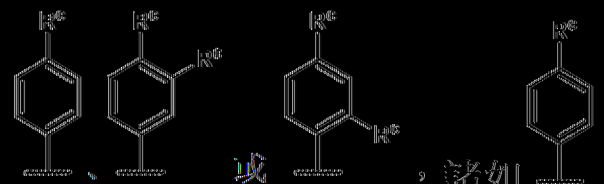
【0256】 在一些實施例中，**環C2**選自由以下組成之群：

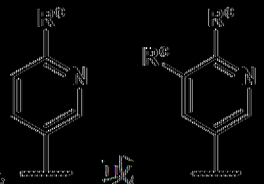
- 具有5至6個環原子之雜芳基，其中1至3個(諸如1至2個)環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、N(H)、N(R^{d})、O及$S(O)_{0-}$

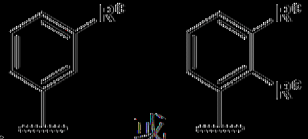
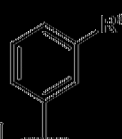
2，且其中該雜芳基視情況經1至4個R^c取代；及

○視情況經1至4個R^c取代之苯基。

[0257] 在某些實施例中，環C2為  ，其中Q^1、Q^2、Q^3、Q^4及Q^5獨立地為CH、CR^c或N，其限制條件為Q^1至Q^5中之至少兩者為CH。

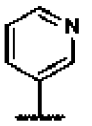
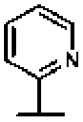
[0258] 在某些此等實施例中，Q^3為CR^c。在某些實施例中，Q^1、Q^2、Q^4及Q^5中之各者獨立地為CH或CR^c。作為前述實施例之非限制性實例，環C2可為：  、或，諸如。在某些實施例中，R^c為C1-C4鹵烷基(例如氟烷基或全氟烷基)、例如C1-C2鹵烷基(例如氟烷基或全氟烷基)、例如C1鹵烷基(例如氟烷基或全氟烷基)、例如CF_3。

[0259] 在某些實施例中，Q^1及Q^2中之一者為N；且Q^1、Q^2、Q^4及Q^5中之各剩餘者獨立地為CH或CR^c。作為前述實施例之非限制性實例，環C2為  或。

[0260] 在某些實施例中，Q^2為CR^c。在某些此等實施例中，Q^1、Q^3、Q^4及Q^5中之各者獨立地為CH或CR^c。作為前述實施例之非限制性實例，環C2可為  或，諸如  。

[0261] 在某些實施例中，Q^2為CR^c；Q^1及Q^3中之一者(諸如Q^1)為N；且Q^1、Q^3、Q^4及Q^5中之各剩餘者獨立地為CH或CR^c。在某些此等實施例中，Q^1、Q^3、Q^4及Q^5中之各者為CH (亦即環C2為未經取代之苯

基)。

【0262】在某些實施例中，Q^1及Q^2中之一者為N；且Q^1、Q^2、Q^3、Q^4及Q^5中之各剩餘者為CH，諸如其中**環C2**為  ，或其中**環C2**為  。

【0263】在一些實施例中，**環C2**選自由以下組成之群：

- C_{3-12}環烷基或C_{3-12}環烯基，其各自視情況經1至4個獨立地選自由側氧基及R^c組成之群的取代基取代，及
- 具有3至12個環原子之雜環基或雜環烯基，其中1至3個環原子為各自獨立地選自由以下之群的雜原子：N、N(H)、N(R^d)、O及S(O)$_{0-2}$，且其中該雜環基或雜環烯基視情況經1至4個獨立地選自由側氧基及R^c組成之群的取代基取代。

【0264】在某些此等實施例中，**環C2**選自由以下組成之群：

- 視情況經1至4個R^c取代之C_{3-6}環烷基，及
- 具有4至6個環原子之雜環基，其中1至2個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、N(H)、N(R^d)、O及S(O)$_{0-2}$，且其中該雜環基視情況經1至4個R^c取代。

【0265】在某些實施例中，**環C2**為視情況經1至2個R^c取代之C_{3-6}環烷基，諸如其中**環C2**為環己基；或其中R^6為經1至2個R^c (例如鹵基)取代之環己基。

【0266】在某些實施例中，**環C2**之各R^c取代基選自由以下組成之群：鹵基；氰基；C_{1-6}烷基；經1至6個R^a取代之C_{1-6}烷基；C_{1-4}烷氧基；及C_{1-4}鹵烷氧基。在某些此等實施例中，**環C**之R^c取代基在出現一次時為

C_{1-6}烷基或經1至6個R^a取代之C_{1-6}烷基，諸如經1至6個獨立選擇之鹵基(諸如F)取代之C_{1-6}烷基。

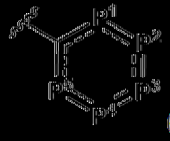
[0267] [3]在一些實施例中，W為具有5個環原子之雜芳基，其中1至4個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、N(H)、$N(R^d)$、O及$S(O)_{0-2}$，且其中該雜芳基視情況經1至4個R^c取代；其限制條件為該雜芳基經由環碳原子連接至$C(=O)NR^6$基團。

[0268] 在某些實施例中，W為噻吩基、呋喃基、㗁唑基、㗁二唑基、吡咯基、咪唑基、三唑基、噻二唑基、吡唑基、異㗁唑基、噻二唑基、哌喃基、吡啉基、嘧啶基、吡啉基、三啉基、噻唑基或四唑基，例如噻唑基。

[0269] 在某些前述實施例中，具有5個環原子之雜芳基未經取代。

[0270] 在某些前述實施例中，具有5個環原子之雜芳基視情況經1至4個(例如1至3個、1至2個或1個) R^c取代。

[0271] [4]在一些實施例中，W具有式(A-3)：



(A-3)

其中：

P^1、P^2、P^3、P^4及P^5各自獨立地選自由以下組成之群：N、NH、NR^d、NR'^1、CH、CR^c、CR'^1及C(=O)，其限制條件為P^2、P^3及P^4為中之1至3者(諸如1者)為CR'^1或NR'^1；

R'^1在每次出現時獨立地為$-(L^{AC})_{aa3}-R^8$，其中：

各L^{AC}獨立地選自由以下組成之群：視情況經1至4個R^a取代之C_{1-3}伸烷

其中：-O-；-NR^N-；-S(O)$_{0-2}$-；-C(O)-；-C(O)O-；-OC(O)-；-NR^{N}C(O)-；-C(O)NR^N-；-NR^{N}C(O)NR^N-；-NR^{N}C(O)O-；及-OC(O)NR^N-；

aa3為0、1、2或3；

R^{8}在每次出現時獨立地為R^{a}或視情況經1至6個R^{a1}取代之C$_{1-10}$烷基；及

R^{N}在每次出現時獨立地為H或R^d。

[0272] 在一些實施例中，W具有式(A-3-1)：

(A-3-1)

P^1、P^2、P^3、P^{4}及P^{5}各自獨立地選自由以下組成之群：N、NH、NR^d、NR'^{1}、CH、CR^c、CR'^{1}及C(=O)；

R'^{1}在每次出現時獨立地為-(L^{AC})$_{aa3}$-R^8，其中：

各L^{AC}獨立地選自由以下組成之群：視情況經1至4個R^{a}取代之C$_{1-3}$伸烷基；-O-；-NR^N-；-S(O)$_{0-2}$-；-C(O)-；-C(O)O-；-OC(O)-；-NR^{N}C(O)-；-C(O)NR^N-；-NR^{N}C(O)NR^N-；-NR^{N}C(O)O-；及-OC(O)NR^N-；

aa3為0、1、2或3；

R^{8}在每次出現時獨立地為R^{a}或視情況經1至6個R^{a1}取代之C$_{1-10}$烷基；及

R^{N}在每次出現時獨立地為H或R^d。

變數P^1、P^2、P^3、P^{4}及P^5

[0273] 在一些實施例中，P^{1}及P^{5}獨立地為CH或CR^c；且P^2、P^{3}及P^{4}獨立地為CH、CR^{c}或CR'。

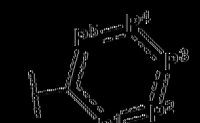
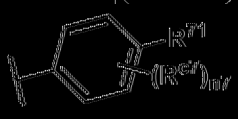
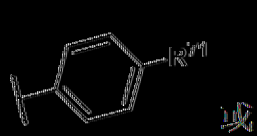
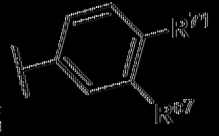
[0274] 在一些實施例中，P^1、P^2、P^3、P^{4}及P^{5}中之一者為N。在

一典實施例中，P^1、P^2、P^3、P^4及P^5中之兩者為N。

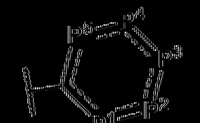
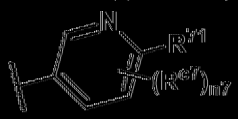
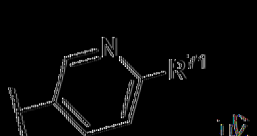
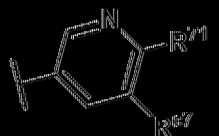
[0275] 在一典實施例中，P^2、P^3及P^4中之一者為CR'^1。

[0276] 在某典實施例中，P為CR'^1。在某典此等實施例中，P^4為N。在某典其他實施例中，P^4為CH或CR^c。在某典前述實施例中，P^1為N。在某典其他實施例中，P^1為CH或CR^c。在某典實施例中，P^2及P^5獨立地為CH或CR^c。

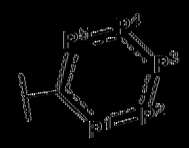
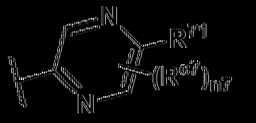
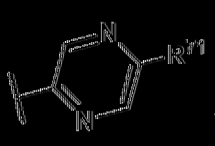
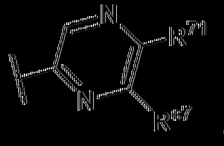
[0277] 在某典實施例中，P^3為CR'；P^1、P^2、P^4及P^5獨立地為CH或CR^c。

[0278] 在某典實施例中，  部分具有下式：  ，其中n'為0、1或2；且各$R^{c'}$為獨立選擇的R^c，諸如：  或  。

[0279] 在某典實施例中，P^3為CR'；P^4為N；及P^1、P^2及P^5獨立地為CH或CR^c。

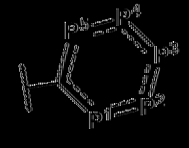
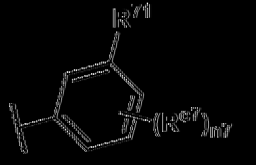
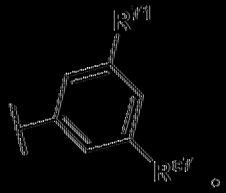
[0280] 在某典實施例中，  部分具有下式：  ，其中n'為0、1或2；且各$R^{c'}$為獨立選擇的R^c，諸如：  或  。

[0281] 在某典實施例中，P^3為CR'；P^4及P^1為N；且P^2及P^5獨立地為CH或CR^c。

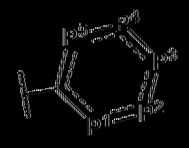
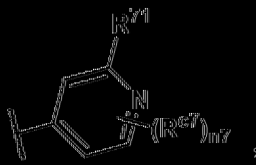
[0282] 在某些實施例中，  部分具有下式：  ，其中$n7$為0、1或2；且各R^{c7}為獨立選擇的R^c，諸如：  或  。

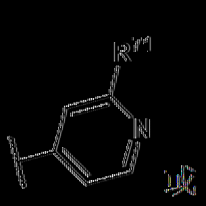
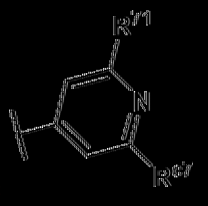
[0283] 在一些實施例中，P^4為CR^{71}。在某些實施例中，P^3為N。在某些其他實施例中，P^3為CH或CR^c。在某些實施例中，P^1、P^2及P^5獨立地為CH或CR^c。

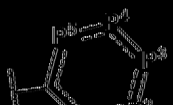
[0284] 在某些實施例中，P^4為CR^{71}；P^3為CH或CR^c；及P^1、P^2及P^5獨立地為CH或CR^c。

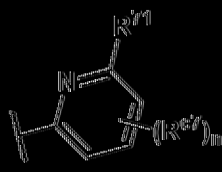
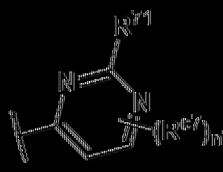
[0285] 在某些實施例中，  部分具有下式：  ，其中$n7$為0、1或2；且各R^{c7}為獨立選擇的R^c，諸如： 或  。

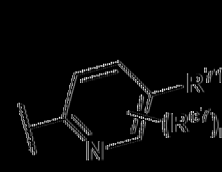
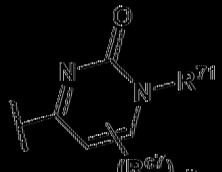
[0286] 在某些實施例中，P^4為CR^{71}；P^3為N；且P^1、P^2及P^5獨立地為CH或CR^c。

[0287] 在某些實施例中，  部分具有下式：  ，其中$n7$為0、1或2；且各R^{c71}為獨立選擇的R^c，諸如：

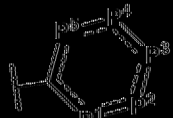
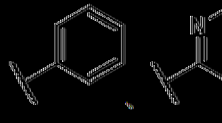

或

。

[0288] 在某些實施例中，  部分具有下式：


、

、

、

或

；其中n7為0、1或2；且各R^{c7}為獨立選擇的R^c。

[0289] 在某些實施例中，R^{c7}在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：鹵基；氰基；C_{1-3}烷基；C_{1-4}烷氧基；C_{1-4}鹵烷氧基；及經1至6個獨立選擇之鹵基(諸如F)取代之C_{1-3}烷基。

[0290] 在某些實施例中，  部分選自由以下組成之群：

、

、

及

。

變數L^{AC}、aa3及R^8

[0291] 在一些實施例中，aa3為0。在一些實施例中，aa3為1。在一些實施例中，aa3為2。在一些實施例中，aa3為3。

[0292] 在一些實施例中，L^{AC}為-O-、-NH-或$-CH_2-$，諸如其中L^{AC}為-O-。在某一實施例中(當aa3為1時)，L^{AC}為-O-、-NH-或$-CH_2-$，諸如其中L^{AC}為-O-。在某些實施例中，aa3為1；且L^{AC}為-O-。

[0293] 在某些實施例中，aa31為2；且$(L^{AC})_{aa3}$為L^{A1}-L^{A2}，其

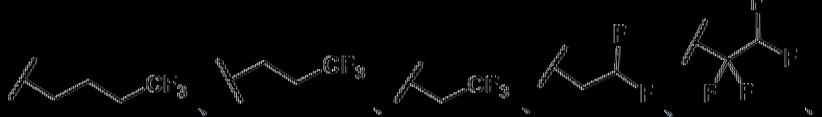
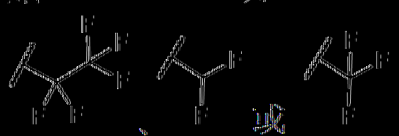
中L^{A1}及L^{A2}為獨立選擇之L^{AC}，且L^{A2}為與R^8之連接點。在某些此等實施例中，L^{A1}為-O-；且L^{A2}為視情況經1至2個R^a取代之C_{1-3}伸烷基，諸如其中L^{A1}為-O-；且L^{A2}為CH_2。

[0294] 在某些實施例中，aa3為3；且$(L^{AC})_{aa3}$為L^{A1}-L^{A2}-L^{A3}，其中L^{A1}、L^{A2}及L^{A3}為獨立選擇之L^{AC}；且L^{A3}為與R^8之連接點。在某些此等實施例中，L^{A1}及L^{A3}各自獨立地為視情況經1至2個R^a取代之C_{1-3}伸烷基。在某些實施例中，L^{A2}為$NR^NC(O)O$或$OC(O)NR^N$。

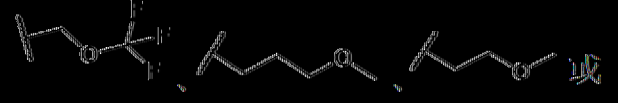
[0295] 在一些實施例中，R^8為視情況經1至4個R^a取代之C_{1-10}烷基。

[0296] 在某些實施例中，R^8為C_{1-10}烷基，諸如C_{1-7}烷基，諸如C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6或C_7烷基，諸如乙基或異內基。

[0297] 在某些實施例中，R^8為經1至6個R^a取代之C_{1-10}烷基，諸如經1至6個R^a取代之C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6或C_7烷基。在某些實施例中，R^1選自由以下組成之群：鹵基，諸如F；-OH；C_{1-4}烷氧基；及C_{1-4}鹵烷氧基。

[0298] 在某些實施例中，R^8為經1至6個獨立選擇之鹵基取代之C_{1-10}烷基，諸如經1至6個獨立選擇之鹵基取代之C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6或C_7烷基。作為前述實施例之非限制性實例，R^8為經1至6個-F取代之C_{1-10}烷基，諸如經1至6個-F取代之C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6或C_7烷基，諸如  、  或。

[0299] 在某些實施例中，R^8為經-OH、C_{1-4}烷氧基或C_{1-4}鹵烷氧基

取代之C_{1-10}烷基，諸如經1至6個獨立選擇之C_{1-4}烷氧基取代之C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6或C_7烷基，諸如  或 。

[0300] 在一些實施例中，R^8為R^g。

[0301] 在某些實施例中，R^8選自由以下組成之群：

○ C_{3-8}環烷基或C_{3-8}環烯基，其中各者視情況經1至4個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：側氧基、R^c、R^h及$-(L^g)_{bg}-R^h$；及

○ 具有4至8個環原子之雜環基或雜環烯基，其中1至3個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、N(H)、$N(R^d)$、O及$S(O)_{0-2}$，且其中該雜環基或雜環烯基視情況經1至4個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：側氧基、R^c、R^h及$-(L^g)_{bg}-R^h$。

[0302] 在某些實施例中，R^8選自由以下組成之群：

○ C_{3-8}環烷基，其視情況經1至4個獨立地選自由側氧基及R^c組成之群的取代基取代；及

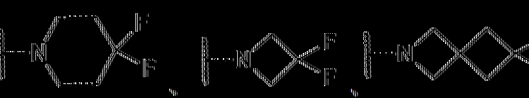
○ 具有4至8個環原子之雜環基，其中1至2個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、N(H)、$N(R^d)$、O及$S(O)_{0-2}$，且其中該雜環基視情況經1至4個獨立地選自由側氧基及R^c組成之群的取代基取代。

[0303] 在某些實施例中，R^8選自由以下組成之群：

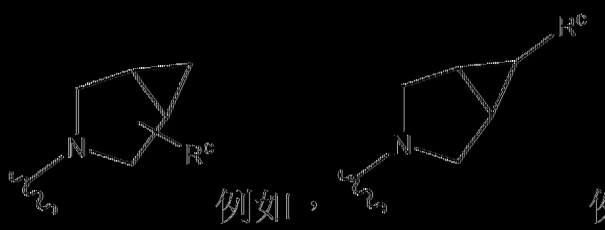
○ C_{3-8}環烷基，其經1至2個(諸如2個)獨立選擇之鹵基(諸如F)取代且進一步視情況經1至2個獨立地選自由側氧基及R^c組成之群的取代基取代；及

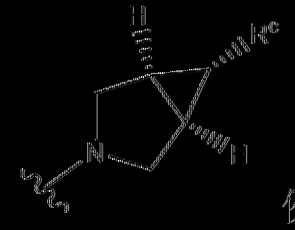
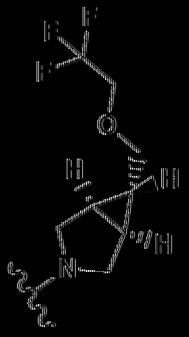
○ 具有4至8個環原子之雜環基，其中1至2個環原子為各自獨立地選

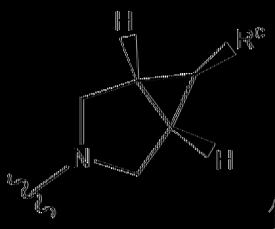
Γ自由以下組成之群的雜原子：N、N(H)、N(R^d)、O及S(O)$_{0-2}$，且其中該雜環基經1至2個(諸如2個)獨立選擇之鹵基(諸如F)取代且進一步視情況經1至2個獨立地選Γ自由側氧基及R^{c}組成之群的取代基取代。

[0304] 作為前述實施例之非限制性實例，R^{8}可選Γ自由以下組成之群：哌啶基、吡咯啶基、氮雜環丁基、氮雜螺[3.3]庚烷基、環丁基、環戊基及環己基，其中各者經2個F取代且進一步視情況經1至2個R^{c}取代，諸如  或。

[0305] 作為另一非限制性實例，R^{8}可為視情況經取代之3-氮雜雙環[3.1.0]己烷，例如：



例如I，例如I，  例如I， 

例如I，  。

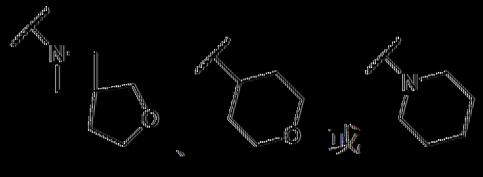
[0306] 在某些實施例中，R^{8}選Γ自由以下組成之群：

○ C$_{3-8}$環烷基，諸如環內基、環己基、環丁基或環戊基；

○ 經選Γ自由以下組成之群的取代基取代之C$_{3-8}$環烷基：C$_{1-4}$烷氧基；C$_{1-4}$鹵烷氧基；經C$_{1-4}$烷氧基或C$_{1-4}$鹵烷氧基取代之C$_{1-4}$烷氧基；C$_{1-4}$鹵烷基；及經1至6個獨立選擇之鹵基、C$_{1-4}$烷氧基或C$_{1-4}$鹵烷氧基取代之C$_{1-6}$烷基，其中該環烷基進一步視情況經1至2個R^{c}取代；

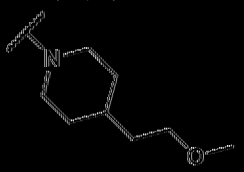
○ 具有4至8個環原子之雜環基，其中1至2個環原子為各Γ獨立地選

自由以下組成之群的雜原子：N、N(H)、N(R^d)、O及S(O)$_{0-2}$，諸如：



；及

○具有4至8個環原子之雜環基，其中1至2個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、N(H)、N(R^d)、O及S(O)$_{0-2}$，且其中該雜環基經選自以下組成之群的取代基取代：C_{1-4}烷氧基；C_{1-4}鹵烷氧基；經C_{1-4}烷氧基或C_{1-4}鹵烷氧基取代之C_{1-4}烷氧基；C_{1-4}鹵烷基；及經1至6個獨立選擇之鹵基、C_{1-4}烷氧基或C_{1-4}鹵烷氧基取代之C_{1-6}烷基，其中該雜環基進一步視情況經1至2個R^c取代，諸如



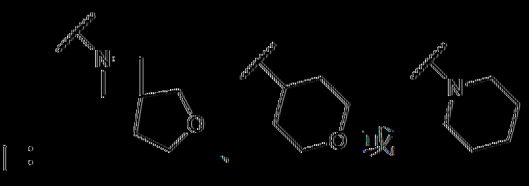
、

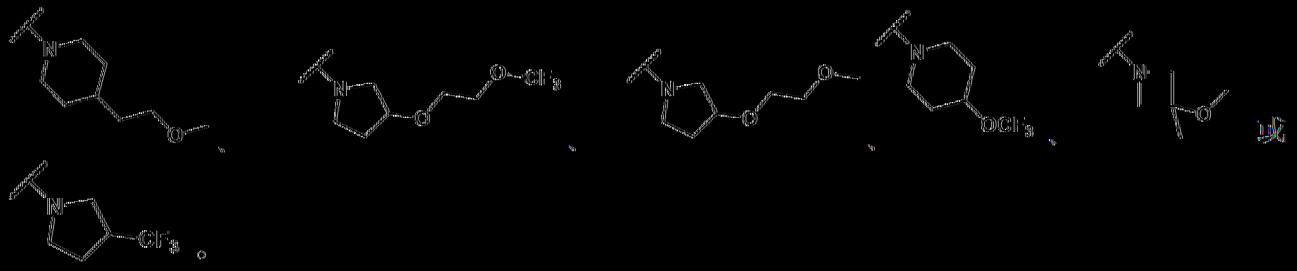
。

[0307] 在某些實施例中，R^8為C_{3-8}環烷基，諸如環丙基、環丁基、環戊基或環戊烯基。

[0308] 在某些實施例中，R^8為經選自由以下組成之群之取代基取代的C_{3-8}環烷基：C_{1-4}烷氧基；C_{1-4}鹵烷氧基；經C_{1-4}烷氧基或C_{1-4}鹵烷氧基取代之C_{1-4}烷氧基；C_{1-4}鹵烷基；及經1至6個獨立選擇之鹵基、C_{1-4}烷氧基或C_{1-4}鹵烷氧基取代之C_{1-6}烷基，其中該環烷基進一步視情況經1至2個R^c取代。

[0309] 在某些實施例中，R^8為具有4至8個環原子之雜環基，其中1至2個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、N(H)、

N(R^d)、O及S(O)$_{0-2}$，諸如：  。

[0310] 在某些實施例中，R^{8}為具有4至8個環原子之雜環基，其中1至2個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、N(H)、N(R^d)、O及S(O)$_{0-2}$，且其中該雜環基經選自由以下組成之群的取代基取代：C$_{1-4}$烷氧基；C$_{1-4}$鹵烷氧基；經C$_{1-4}$烷氧基或C$_{1-4}$鹵烷氧基取代之C$_{1-4}$烷氧基；C$_{1-4}$鹵烷基；及經1至6個獨立選擇之鹵基、C$_{1-4}$烷氧基或C$_{1-4}$鹵烷氧基取代之C$_{1-6}$烷基，其中該雜環基進一步視情況經1至2個R^{c}取代，諸如  。

[0311] 在某些實施例中，R^{8}選自由以下組成之群：

○ 具有5至6個環原子之雜芳基，其中1至3個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、N(H)、N(R^d)、O及S(O)$_{0-2}$，且其中該雜芳基視情況經1至4個R^{c}取代；及

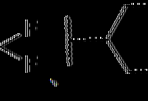
○ 視情況經1至4個R^{c}取代之C$_{6-10}$芳基，諸如苯基。

[0312] 在某些實施例中，aa3為0；且R^{8}選自由以下組成之群：

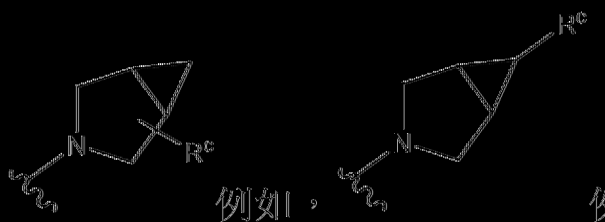
○ C$_{3-8}$環烷基，其經1至2個(諸如2個)獨立選擇之鹵基(諸如F)取代且進一步視情況經1至2個獨立地選自由側氧基及R^{c}組成之群的取代基取代；及

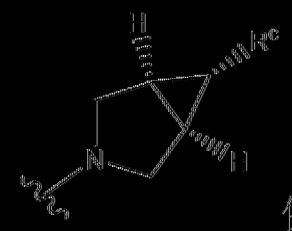
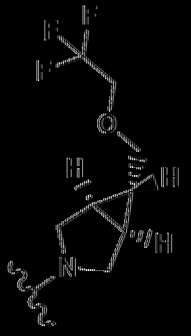
○ 具有4至8個環原子之雜環基，其中1至2個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、N(H)、N(R^d)、O及S(O)$_{0-2}$，且其中該雜環基經1至2個(諸如2個)獨立選擇之鹵基(諸如F)取代且進一步視情況經

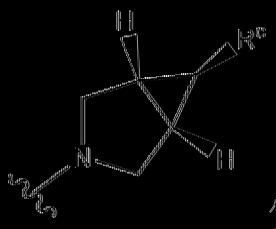
1至2個獨立地選自由側氧基及R^c組成之群的取代基取代。

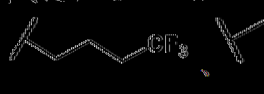
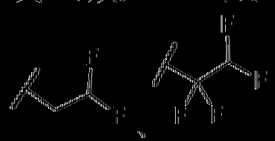
[0313] 作為前述實施例之非限制性實例，R^8選自由以下組成之群：哌啶基、吡咯啶基、氮雜環丁基、氮雜螺[3.3]庚烷基、環丁基、環戊基及環己基，其中各者經2個F取代且進一步視情況經1至2個R^c取代，諸如 或  。

[0314] 作為另一個非限制性實例，R^8可為視情況經取代之3-氮雜雙環[3.1.0]己烷，例如：

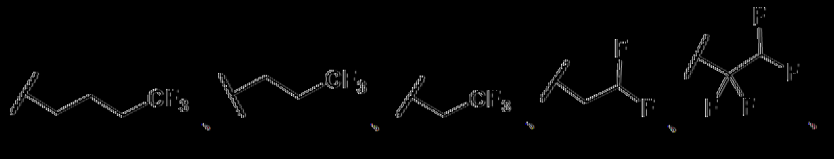
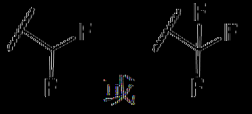
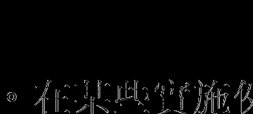


例如，例如，  例如， 

 例如，。

[0315] 在某些實施例中，aa3為0；且R^8為經1至6個獨立選擇之鹵基取代之C_{1-10}烷基，諸如經1至6個獨立選擇之鹵基取代之C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6或C_7烷基。作為前述實施例之非限制性實例，R^8可為經1至6個F取代之C_{1-10}烷基，諸如經1至6個F取代之C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6或C_7烷基，諸如  、  或 。

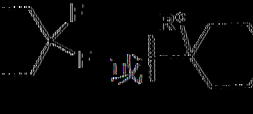
[0316] 在某些實施例中，aa3為1；L^{AC}為-O-或-NH-；且R^8為經1至6個獨立選擇之鹵基取代之C_{1-10}烷基，諸如經1至6個獨立選擇之鹵基取

代之C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6或C_7烷基。在某些此等實施例中，R^8為經1至6個-F取代之C_{1-10}烷基，諸如經1至6個-F取代之C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6或C_7烷基，諸如  、  或  。在某些實施例中，L^A為-O-。

[0317] 在某些實施例中，aa3為1；L^{AC}為-O-、-NH-或$-CH_2-$；且R^8選自由以下組成之群：

○ C_{3-8}環烷基，其經1至2個(諸如2個)獨立選擇之鹵基(諸如-F)取代且進一步視情況經1至2個獨立地選自由側氧基及R^c組成之群的取代基取代；及

○ 具有4至8個環原子之雜環基，其中1至2個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、N(H)、$N(R^d)$、O及$S(O)_{0-2}$，且其中該雜環基經1至2個(諸如2個)獨立選擇之鹵基(諸如-F)取代且進一步視情況經1至2個獨立地選自由側氧基及R^c組成之群的取代基取代。

[0318] 在某些此等實施例中，R^8為C_{3-8}環烷基，其經1至2個(諸如2個)獨立選擇之鹵基(諸如-F)取代且進一步視情況經1至2個獨立地選自由側氧基及R^c組成之群的取代基取代，諸如環丁基、環戊基及環己基，其中各者經2個-F取代且進一步視情況經1至2個R^c取代，諸如 、或  。

[0319] 在某些前述實施例中，L^{AC}為-O-。

[0320] [5]在某些實施例中，W為選自由以下組成之群的雙環或多環環系統：

○ 雙環或多環C_{5-15}環烷基或C_{5-15}環烯基，其各自視情況經1至4個獨

立地選自由以下組成之群的取代基取代：側氧基、$\mathbf{R^c}$及$\mathbf{-(L^{AD})_{bB}-R^g}$；

● 具有7至15個環原子之雙環或多環雜環基或雜環烯基，其中1至4個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、N(H)、N($\mathbf{R^d}$)、O及$S(O)_{0-2}$，且其中該雜環基或雜環烯基視情況經1至4個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：側氧基、$\mathbf{R^c}$及$\mathbf{-(L^{AD})_{bB}-R^g}$；

● 具有8至15個環原子之雙環或多環雜芳基，其中1至6個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、N(H)、N($\mathbf{R^d}$)、O及$S(O)_{0-2}$，且其中該雜芳基視情況經1至4個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：側氧基、$\mathbf{R^c}$及$\mathbf{-(L^{AD})_{bB}-R^g}$；及

● 雙環或多環C_{8-15}芳基，其視情況經1至4個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：側氧基、$\mathbf{R^c}$及$\mathbf{-(L^{AD})_{bB}-R^g}$，

● 其限制條件為雙環或多環雜環經由環碳原子連接至C(=O)N$\mathbf{R^6}$基團；

$\mathbf{L^{AD}}$在每次出現時選自由以下組成之群：-O-、-NH-、-N$\mathbf{R^d}$、$-S(O)_{0-2}$、C(O)及視情況經1至3個$\mathbf{R^a}$取代之C_{1-3}伸烷基；及

bB為0、1、2或3。

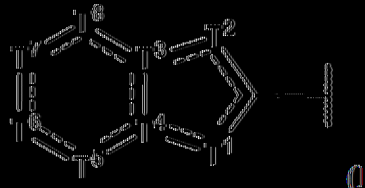
【0321】 在一些實施例中，**W**係選自由以下組成之群：

● 具有8至15個(例如9、10、11或12個)環原子之雙環或多環雜芳基，其中1至6個(例如1個、2至3個或3至4個)環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、N(H)、N($\mathbf{R^d}$)、O及$S(O)_{0-2}$，且其中該雜芳基視情況經1至4個獨立地選自由以下之群的取代基取代：$\mathbf{R^c}$及$\mathbf{-(L^B)_{bB}-R^h}$；及

● 雙環或多環C_{8-15} (例如C_9、C_{10}、C_{11}或C_{12})芳基，其視情況經1至4

個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：R^c及$-(L^B)_{bB}-R^h$，其限制條件為W經由環碳原子連接至$C(=O)NR^6$基團。

[0322] 在一典型實施例中，W具有式(B-1)：



(B-1)

其中T^3及T^4獨立地為C或N；

T^5、T^6、T^7及T^8獨立地為N、CH或CR^B；

T^1及T^2獨立地為N、NH、NR^d、NR^B、CH、CR^B、O或S；

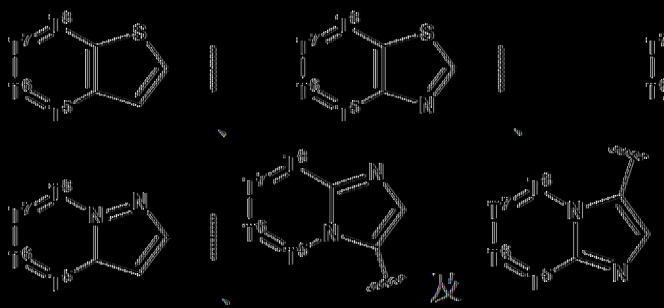
R^B在每次出現時獨立地為R^c或$-(L^B)_{bB}-R^h$；及

各═獨立地為單鍵或雙鍵，其限制條件為包括T^1至T^4之5員環為雜芳基，且包括T^3至T^8之6員環為芳基或雜芳基，

其限制條件進一步為T^1至T^8中不超過4者為雜原子；且存在不超過4個R^B基團。

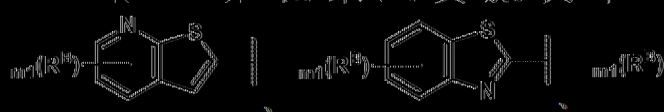
[0323] 在某些此等實施例中，包括T^1至T^4之5員環為噻吩、噻唑、噁唑、咪唑或吡唑。

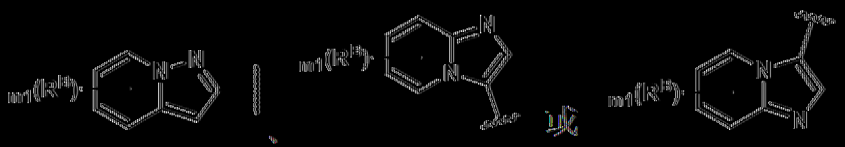
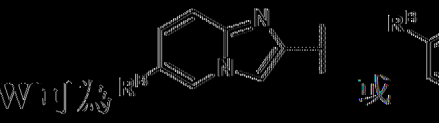
[0324] 在某典實施例中，W係選自由以下組成之群：



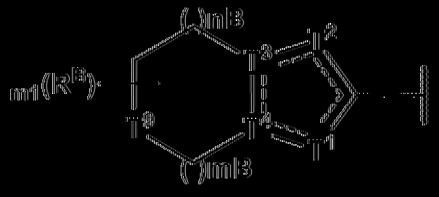
及

[0325] 在某典實施例中，W係選自由以下組成之群：




、或，其中各R^B獨立地為R^c或$-(L^B)_{bB}-R^h$；m1為0、1或2（諸如1或2）。作為前述實施例之非限制性實例，W可為  。

[0326] 在一些實施例中，W具有式(B-2)：



(B-2)

其中T^3及T^4獨立地為C或N；

T^1及T^2獨立地為N、NH、NR^d、NR^B、CH、CR^B、O或S；

T^9為=O、$S(O)_{0-2}$、CH_2、CHR^B、$C(R^B)_2$、NH、NR^d或NR^B；

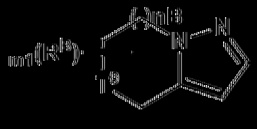
mB為0、1、2或3；mB為1或2；

各R^B獨立地為R^c或$-(L^B)_{bB}-R^h$；

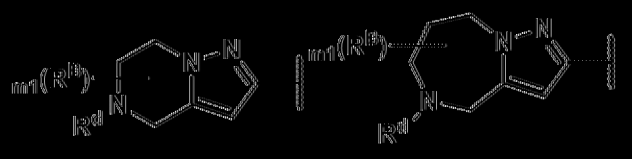
m1為0、1或2（諸如1或2）；及

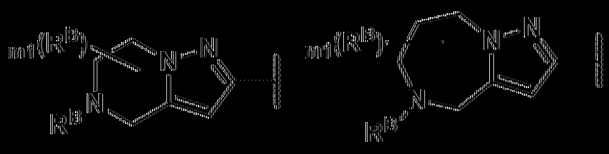
各═獨立地為單鍵或雙鍵，其限制條件為包括T^1至T^4之5員環為雜芳基，其限制條件進一步為存在不超過4個R^B基團。

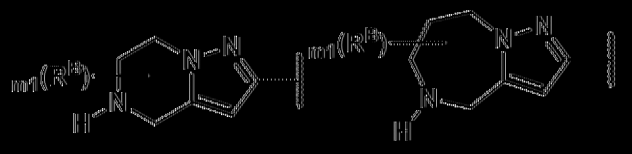
[0327] 在某些此等實施例中，T^3為N。在某些實施例中，包括T^1至T^4之5員環為吡唑或咪唑。

[0328] 在某些實施例中，W為  ，其中各R^B獨立地為R^c或$-(L^B)_{bB}-R^h$；m1為0、1或2（諸如1或2）。

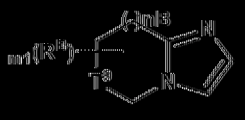
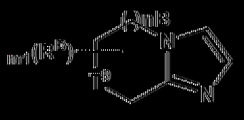
[0329] 在某些實施例中，W係選自由以下組成之群：





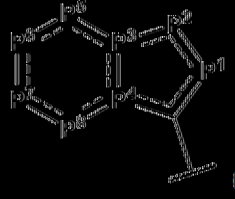


，其中各R^B獨立地為R^c或$-(L^B)_{bB}-R^h$；且m1為0、1或2（諸如1或2）。

[0330] 在某些實施例中，W為  或  ，其中各R^B獨立地為R^c或$-(L^B)_{bB}-R^h$；且m1為0、1或2（諸如1或2）。

[0331] 在某些實施例中，W為 ，其中各R^B獨立地為R^c或$-(L^B)_{bB}-R^h$；且m1為0、1或2（諸如1或2）。

[0332] 在某些實施例中，W具有式(B-3)：



(B-3)

其中P^3及P^1獨立地為C或N；

P^1及P^2獨立地為N、NH、NR^d、NR^B、CH、CR^B、O或S；

P^5、P^6、P^7及P^8獨立地為N、CH或CR^B；

各R^B獨立地為R^c或$-(L^B)_{bB}-R^h$；及

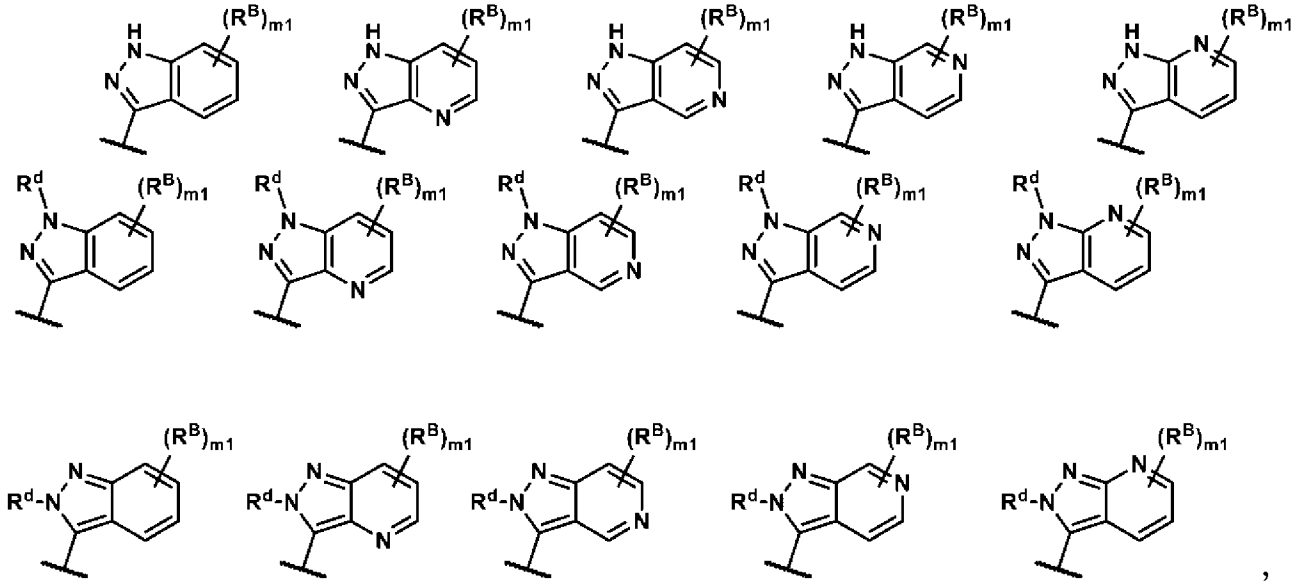
各—獨立地為單鍵或雙鍵，其限制條件為包括P^1至P^4之5員環為雜芳

基，且包括P^3至P^8之6員環為芳基或雜芳基，其限制條件進一步為P^1至P^8中不超過4者為雜原子；且存在不超過4個R^B基團。

【0333】 在某些此等實施例中，P^3為C。在某些實施例中，P^4為C。在某些前述實施例中，P^3為C；且P^4為C。在某些實施例中，P^1為N；且P^2為NR^B (例如N-$(L^B)_{bB}$-R^h)。在某些實施例中，P^1為N；且P^2為NH。在某些實施例中，P^5、P^6、P^7及P^8中之各者獨立地為N、CH或CR^B。舉例而言，P^6為CR^B (例如CR^c)；且P^5、P^7及P^8為CHH。

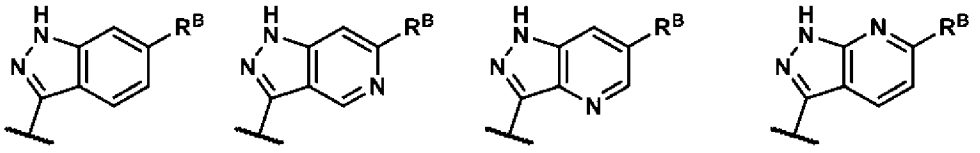
【0334】 在(B-3)之某些實施例中，包括P^1至P^4之5員環為吡唑。

【0335】 在某些實施例中，W係選自由以下組成之群：

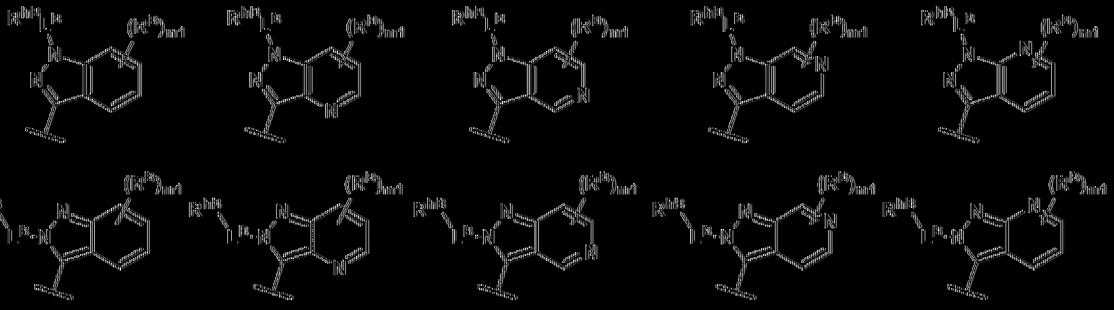


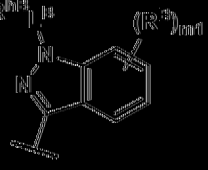
其中各R^B獨立地為R^c或-$(L^B)_{bB}$-R^h；且m1為0、1或2 (諸如1或2)。

【0336】 在某些實施例中，W係選自由以下組成之群：



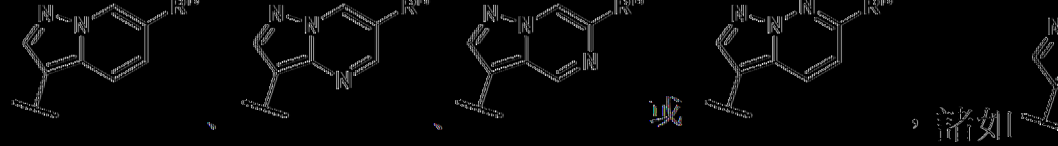
【0337】 在某些實施例中，W係選自由以下組成之群：



其中各R^B獨立地為R^c或$-(L^B)_{bB}-R^h$；m1為0、1或2 (諸如0)；且各R^{hB}為獨立選擇之R^h，諸如其中W為  。

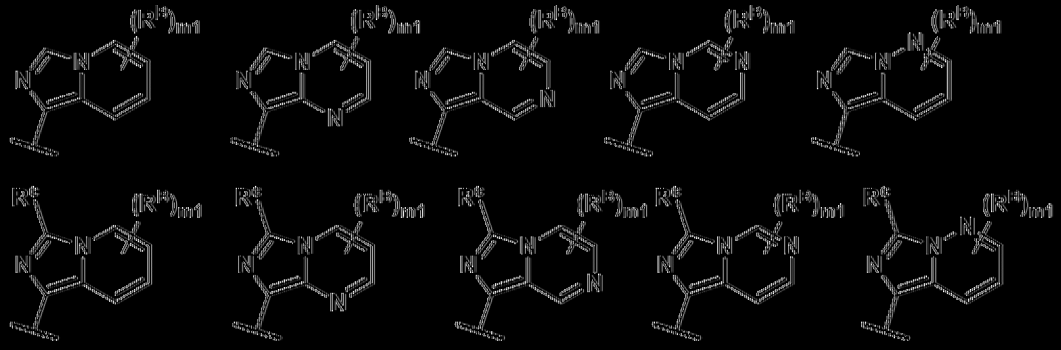
[0338] 在某些實施例中，W係選自由以下組成之群：

其中各R^B獨立地為R^c或$-(L^B)_{bB}-R^h$；且m1為0、1或2 (諸如0)。

[0339] 作為前述實施例之非限制性實例，W可為  、 ，諸如。

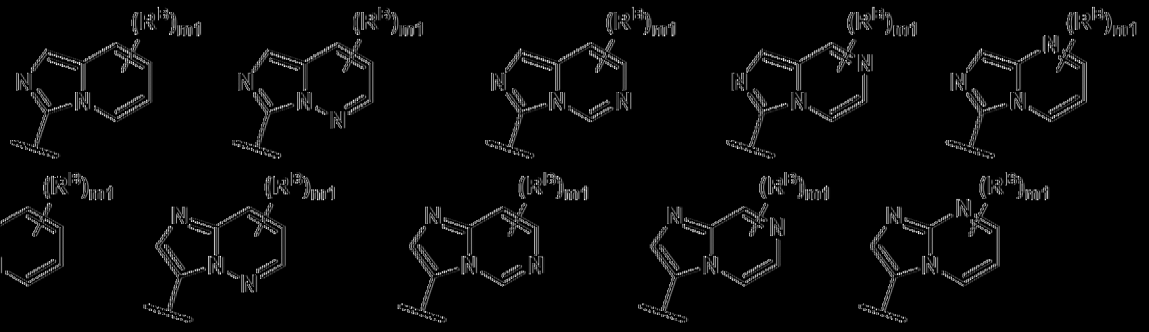
[0340] 在(B3)之某些實施例中，包括P^1至P^4之5員環為咪唑。

[0341] 在某些此等實施例中，W係選自由以下組成之群：

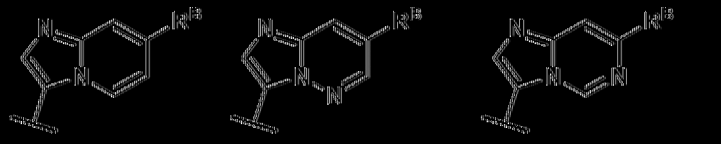


其中各R^B獨立地為R^c或$-(L^B)_{bB}-R^h$；且m1為0、1或2 (諸如0)。

[0342] 在某些實施例中，W係選自由以下組成之群：

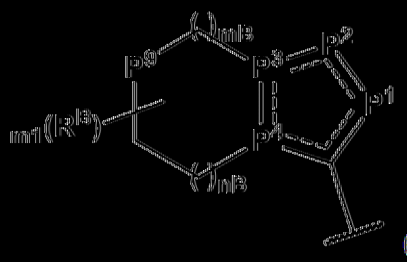


其中各R^B獨立地為R^c或$-(L^B)_{bB}-R^h$；且m1為0、1或2（諸如0），諸如



。

[0343] 在一些實施例中，W具有式(B4)：



(B-4)

其中P^3及P^1獨立地為C或N；

P^1及P^2獨立地為N、NH、NR^d、NR^B、CH、CR^B、O或S；

Q^3為-O-、$S(O)_{0-2}$、CH_2、CHR^B、$C(R^B)_2$、NH、NR^d或NR^B；

mB為0、1、2或3；mB為1或2；

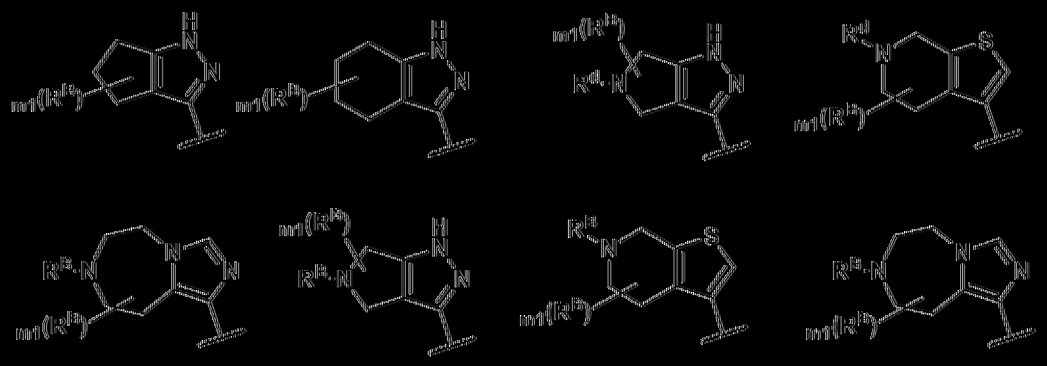
R^B在每次出現時獨立地為R^c或$-(L^B)_{bB}-R^h$；

m1為0、1或2（諸如1或2）；及

各---獨立地為單鍵或雙鍵，其限制條件為包括P^1至P^4之5員環為雜芳基，其限制條件為存在不超過4個R^B基團。

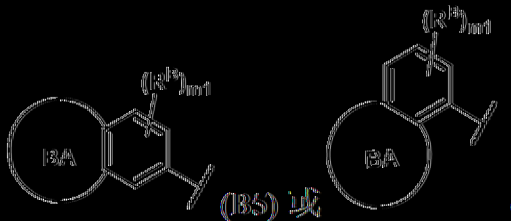
[0344] 在某些此等實施例中，包括P^1至P^4之5員環為吡唑、噻吩或咪唑。

[0345] 在某些實施例中，W係選自由以下組成之群：



其中各R^B獨立地為R^c或$-(L^B)_{bB}-R^h$；且m1為0、1或2 (諸如0)。

[0346] 在一些實施例中，W具有式(B5)或(B6)：



(B5)或 (B6)，

其中BA為具有5至8個環原子之環，其中0至3個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、NH、NR^d、O及S，其中BA視情況經1至2個R^B取代；及

各R^B獨立地為R^c或$-(L^B)_{bB}-R^h$；且m1為0、1或2 (諸如0)。

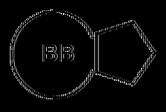
[0347] 在某些此等實施例中，W係具有5至8個環原子之非芳族環，其中0至3個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、NH、NR^d、O及S，其中BA視情況經1至2個R^B取代。

[0348] 作為前述實施例之非限制性實例，W可選自由以下組成之群： 及，其中R^B獨立地為R^c或$-(L^B)_{bB}-R^h$。

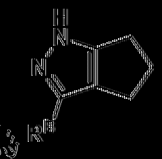
[0349] 在(B5)或(B6)之某些實施例中，BA為5員雜芳環，其中1至2個環原子係各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、NH、NR^d、O及S，其中BA視情況經1至2個R^B取代，諸如其中BA為視情況經

R^B取代之吡唑。在某些此等實施例中，環B為 或 ，其中R^{hB}為獨立選擇之R^h。

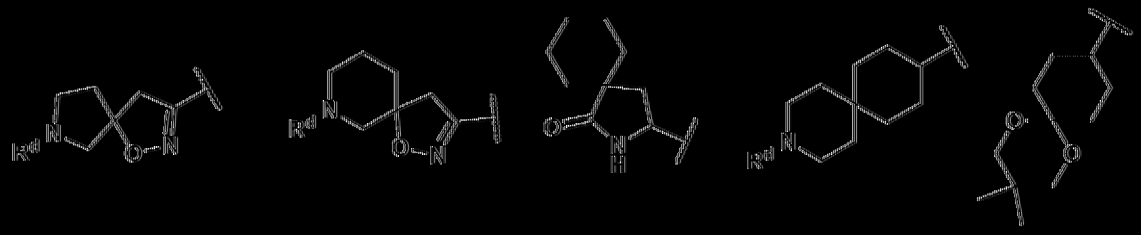
[0350] 在一些實施例中，W具有式(B')：



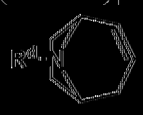
(B')其中BB為具有5至6個環原子之芳環，其中0至3個環原子係各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、NH、NR^d、O及S，其中BB視情況經1至2個R^B取代；

各R^B獨立地為R^c或$(L^B)_{bB}$-R^h；及m1為0、1或2 (諸如0)，諸如其中環B為  或 。

[0351] 在一些實施例中，W為螺環(例如[4.4.1]、[5.4.1]或[5.5.1]螺環)。作為非限制性實例，環B可為：



。

[0352] 在一些實施例中，W為橋聯環。作為非限制性實例，環B可為：  。

[0353] 在某些實施例中，各R^B獨立地選自由以下組成之群：鹵基；氰基；C_{1-4}烷基 諸如甲基；經1至6個獨立選擇之鹵基取代之C_{1-4}烷基，諸如-CF_3或-$CH_2CH_2CF_3$；C_{1-4}烷氧基，諸如甲氧基、乙氧基或異丙氧基；及C_{1-4}鹵烷氧基，諸如-OCF_3、-$OCHF_2$或-OCH_2CF_3。

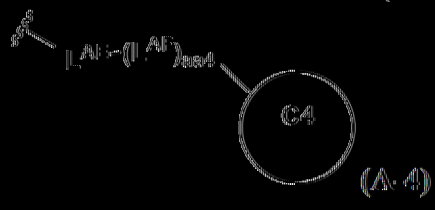
[0354] 在某些實施例中，L^B為CH_2。

[0355] 在某些實施例中，環B之各R^h取代基，諸如R^{hB}，係獨立地選自由以下組成之群：

○ 具有5至6個環原子之雜芳基，其中1至3個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、N(H)、$N(R^d)$、O及$S(O)_{0-2}$，且其中該雜芳基視情況經1至3個R^i取代；及

○ 視情況經1至2個R^i取代之C_6芳基，諸如其中R^{g1}為視情況經1至4個R^i取代之苯基。

[0356] [6]在某些實施例中，W具有式(A-4)：



(A-4)

L^{AF}選自由以下組成之群：

○ C_{1-6}伸烷基、C_{2-6}伸烯基或C_{2-6}伸炔基，其中各者視情況經1至6個R^a取代；

○ 單環C_{3-8}伸環烷基或C_{3-8}伸環烯基，其中各者視情況經1至4個獨立地選自由側氧基及R^c組成之群的取代基取代；及

○ 具有3至8個環原子之單環伸雜環基或伸雜環烯基，其中1至3個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、N(H)、$N(R^d)$、O及$S(O)_{0-2}$，且其中該伸雜環基或伸雜環烯基視情況經1至4個獨立地選自由側氧基及R^c組成之群的取代基取代，其限制條件為該伸雜環基或伸雜環烯基經由環碳原子連接至$C(=O)NR^6$基團；

各L^{AF}獨立地選自由以下組成之群：視情況經1至4個R^{a1}取代之C_{1-3}伸烷基；-O-；-NH-；$-NR^d-$；$-S(O)_{0-2}-$；及-C(O)-；

aa4為0、1、2或3；及

環C4為$\mathbf{R^g}$。

變數$\mathbf{L^{AE}}$

【0357】 在一些實施例中，$\mathbf{L^{AE}}$為C_{1-6}伸烷基、C_{2-6}伸烯基或C_{2-6}伸炔基，其中各者視情況經1至6個$\mathbf{R^{a1}}$取代。

【0358】 在某些實施例中，$\mathbf{L^{AE}}$為視情況經1至6個$\mathbf{R^{a1}}$取代之C_{1-6}伸烷基。在某些實施例中，$\mathbf{L^{AE}}$為CH_2。在某些實施例中，$\mathbf{L^B}$為視情況經1至6個$\mathbf{R^{a1}}$取代之分支鏈C_{2-6}伸烷基，諸如-CH(Me)-、-$C(Me)_2$-或-$C(Me)_2$-CH_2-。在某些實施例中，$\mathbf{L^{AE}}$為視情況經1至6個$\mathbf{R^{a1}}$取代之直鏈C_{2-6}伸烷基，諸如CH_2CH_2或$CH_2CH_2CH_2$。

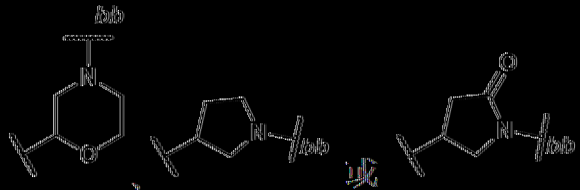
【0359】 在某些實施例中，$\mathbf{L^{AE}}$為視情況經1至6個$\mathbf{R^{a1}}$取代之C_{2-6}伸烯基。在某些此等實施例中，$\mathbf{L^{AE}}$為視情況經1至6個$\mathbf{R^{a1}}$取代之C_{2-4}烯基。在某些實施例中，$N\mathbf{R^6}C(=O)$基團及$(\mathbf{L^A})_{a1}$基團連接至$\mathbf{L^{AE}}$之兩個sp^2雜化碳。作為非限制性實例，$\mathbf{L^{AE}}$可為CH=CH或C(Me)=CH* ，其中星號表示與$(\mathbf{L^{AF}})_{aa4}$之連接點。

【0360】 在一些實施例中，$\mathbf{L^{AE}}$選自由以下組成之群：

● 單環C_{3-8}伸環烷基或C_{3-8}伸環烯基，其中各者視情況經1至4個獨立地選自由側氧基及$\mathbf{R^c}$組成之群的取代基取代；及

● 具有3至8個環原子之單環伸雜環基或伸雜環烯基，其中1至3個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、N(H)、N($\mathbf{R^d}$)、O及$S(O)_{0-2}$，且其中該伸雜環基或伸雜環烯基視情況經1至4個獨立地選自由側氧基及$\mathbf{R^c}$組成之群的取代基取代，其限制條件為該伸雜環基或伸雜環烯基經由環碳原子連接至$C(=O)N\mathbf{R^6}$基團。

[0361] 在某些實施例中，L^{AE}為單環C_{3-8}伸環烷基，其視情況經1至4個獨立地選自由側氧基及R^c組成之群的取代基取代，諸如其中L^{AE}為視情況經1至4個R^c取代之C_{4-8}伸環烷基，諸如其中L^{AE}為伸環丁基。

[0362] 在某些實施例中，L^{AE}為具有4至8個環原子之單環伸雜環基，其中1至3個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、N(H)、$N(R^d)$、O及$S(O)_{0-2}$，且其中該伸雜環基視情況經1至4個獨立地選自由側氧基及R^c組成之群的取代基取代，諸如其中L^B為伸吡咯啶基或伸味啉基，其各自視情況經側氧基取代且進一步視情況經1至2個R^c取代，諸如其中L^{AE}為  、或，其中*bb*為與$(L^{AF})_{aa4}$之連接點。

變數L^{AF}及aa4

[0363] 在一些實施例中，aa4為0。

[0364] 在一些實施例中，aa4為1。

[0365] 在一些實施例中，L^{AF}為-O-、-S(O)$_2$-、-C(=O)-或CH_2。在某些實施例中，L^{AF}為-O-。在某些實施例中，L^{AF}為-S(O)$_2$-。在某些實施例中，L^{AF}為-C(=O)-。在某些實施例中，L^A為CH_2。

[0366] 在一些實施例中，aa4為1；且L^{AF}為-O-、-S(O)$_2$-、-C(=O)-或CH_2。在某些此等實施例中，L^{AF}為-O-。在某些實施例中，L^{AF}為-S(O)$_2$-。在某些實施例中，L^{AF}為-C(=O)-。在某些實施例中，L^{AF}為CH_2。

[0367] 在一些實施例中，aa4為2或3。在某些此等實施例中，L^{AF}在每次出現時獨立地為-C(=O)-、-S(O)$_2$-、-NH-、-N(C_{1-3}烷基)-、-O-或CH_2，其限制條件為$(L^{AF})_{aa4}$不包含O-O或N-O鍵。

可變環C4

[0368] 在一些實施例中，環C4選自由以下組成之群：

○ 具有5至12個環原子之雜芳基，其中1至4個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、N(H)、$N(R^d)$、O及$S(O)_{0-2}$，且其中該雜芳基視情況經1至4個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：R^c、R^h及$-(L^g)_{bg}-R^h$；及

○ C_{6-10}芳基，其視情況經1至4個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：R^c、R^h及$-(L^g)_{bg}-R^h$。

[0369] 在某些此等實施例中，環C4選自由以下組成之群：

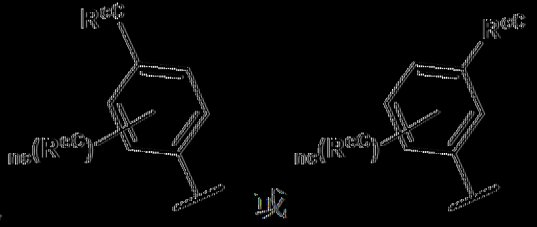
○ 具有5至10個環原子之雜芳基，其中1至4個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、N(H)、$N(R^d)$、O及$S(O)_{0-2}$，且其中該雜芳基視情況經1至4個R^{cC}取代；及

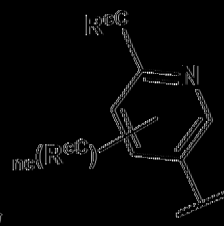
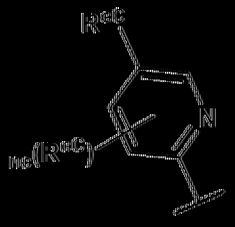
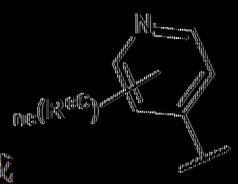
○ 視情況經1至4個R^{cC}取代之C_{6-10}芳基，其中各R^{cC}為獨立選擇之R^c。

[0370] 在某些實施例中，環C4選自由以下組成之群：

○ 具有5至6個環原子之雜芳基，其中1至4個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、N(H)、$N(R^d)$、O及$S(O)_{0-2}$，且其中該雜芳基視情況經1至4個R^{cC}取代；及

○ 視情況經1至4個R^{cC}取代之C_6芳基，其中各R^{cC}為獨立選擇之R^c。

[0371] 在某些實施例中，環C4為  或 ，其中nc為0或1，諸如0；且各R^{cC}為獨立選擇的R^c。

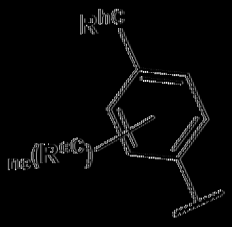
[0372] 在某些實施例中，環C4為  ；或其中環C4為  或  ，其中nc為0或1，諸如0；且各R^{cC}為獨立選擇的R^{c}。

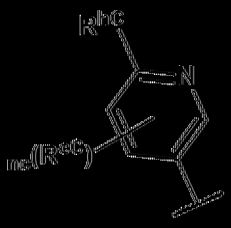
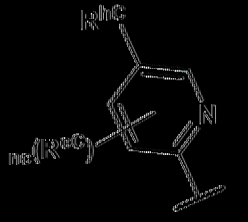
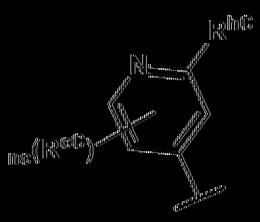
[0373] 在一些實施例中，環C4為未經取代之苯基或吡啶基。

[0374] 在一些實施例中，環C4選自由以下組成之群：

○ 具有5至6個環原子之雜芳基，其中1至4個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、N(H)、N(R^{d})、O及S(O)$_{0-2}$，且其中該雜芳基經一個R^{hC}或$-(L^{s})_{bg}-R^{hC}$ (諸如R^{hC}或$-CH_{2}R^{hC}$)取代且進一步視情況經1至2個R^{cC}取代；及

○ C_{6}芳基，其經一個R^{hC}或$-(L^{s})_{bg}-R^{hC}$ (諸如R^{hC}或$-CH_{2}R^{hC}$)取代且進一步視情況經1至2個R^{cC}取代，其中各R^{cC}為獨立選擇之R^{c}；且各R^{hC}為獨立選擇之R^{h}。

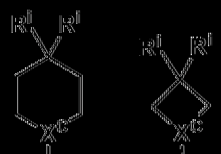
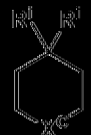
[0375] 在某些此等實施例中，環C4為  或 ，其中nc為0或1，諸如0；各R^{cC}為獨立選擇之R^{c}，且各R^{hC}為獨立選擇之R^{h}。

[0376] 在某些實施例中，環C4為  ；或其中環C4為  或  ，其中nc為0或1；各R^{cC}為獨立選擇之R^{c}，且各R^{hC}為獨立選擇之R^{h}。

[0377] 在某些實施例中，R^{hC}選自由以下組成之群：

○ C_{3-8}環烷基，其視情況經1至4個R^{i}取代；及

○ 具有3至8個環原子之雜環基，其中1至3個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、N(H)、N(R^{d})、O及S(O)$_{0-2}$，且其中該雜環基視情況經1至4個R^{i}取代。

[0378] 在某些實施例中，R^{hC}為  或 ，其中X^{C}為N或CH，諸如  或 ，其中各R^{i}為獨立選擇之鹵基，諸如F。

[0379] 在一些實施例中，環C4選自由以下組成之群：C_{3-8}環烷基，其視情況經1至4個獨立地選自由側氧基及R^{cC}組成之群的取代基取代，及

具有3至8個環原子之雜環基，其中1至3個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、N(H)、N(R^{d})、O及S(O)$_{0-2}$，且其中該雜

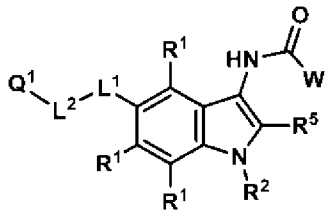
環基視情況經1至4個獨立地選自由側氧基及$\mathbf{R}^{cC}$組成之群的取代基取代，其中各$\mathbf{R}^{cC}$為獨立選擇之$\mathbf{R}^{c}$。

【0380】 在某些實施例中，**環C4**為視情況經1至4個$\mathbf{R}^{cC}$取代之C_{3-8}環烷基，諸如視情況經1至2個$\mathbf{R}^{cC}$取代之C_3、C_4、C_5或C_6環烷基，諸如未經取代之C_3、C_4、C_5或C_6環烷基。

【0381】 在某些實施例中，$\mathbf{R}^{cC}$在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：鹵基；氰基；C_{1-4}烷基，諸如甲基；經1至6個獨立選擇之鹵基取代之C_{1-4}烷基，諸如$-CF_3$；C_{1-4}烷氧基，諸如甲氧基、乙氧基或異丙氧基；及C_{1-4}鹵烷氧基，諸如$-OCF_3$或$-OCHF_2$。

非限制性組合

【0382】 在某些實施例中，化合物為式**(I-a)**化合物：



式**(I-a)**

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

$\mathbf{L}^{1}$係選自由以下組成之群：-O-、-N(H)-及-N($\mathbf{R}^{d}$)-；

$\mathbf{L}^{2}$係選自由以下組成之群：

- 直鏈C_{1-3}伸烷基，其視情況經1至3個$\mathbf{R}^{b}$取代；
- C_{3-8}伸環烷基，其視情況經1至3個$\mathbf{R}^{c}$取代；及
- 具有4至8個環原子之伸雜環基，其中1至3個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的環雜原子：N、N(H)、N($\mathbf{R}^{d}$)、O及$S(O)_{0-2}$，其中該伸雜環基視情況經1至3個$\mathbf{R}^{c}$取代。

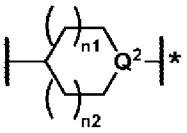
【0383】 在式**(I-a)**之某些實施例中，$\mathbf{L^1}$為-O-。

【0384】 在式**(I-a)**之某些實施例中，$\mathbf{L^2}$為直鏈C_{1-3}伸烷基，其視情況經1至3個$\mathbf{R^b}$取代。

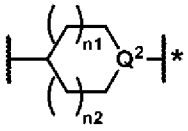
【0385】 在式**(I-a)**之某些實施例中，$\mathbf{L^2}$係選自由以下組成之群：-CH_2-、-$CH\mathbf{R^b}$-及-$C(\mathbf{R^b})_2$-，視情況其中$\mathbf{L^2}$為-CH_2-。

【0386】 在式**(I-a)**之某些實施例中，$\mathbf{L^2}$為視情況經1至3個$\mathbf{R^b}$取代之直鏈C_2伸烷基。在某些此等實施例中，L^2係選自由以下組成之群：-CH_2CH_2-、-$CH_2CH(\mathbf{R^b})$-*及-$CH_2C(\mathbf{R^b})_2$-*，其中星號表示與-$\mathbf{Q^1}$之連接點。舉例而言，$\mathbf{L^2}$可為-CH_2CH_2-。

【0387】 在式**(I-a)**之某些實施例中，$\mathbf{L^2}$為視情況經1至3個$\mathbf{R^b}$取代之直鏈C_3伸烷基。

【0388】 在式**(I-a)**之某些實施例中，$\mathbf{L^2}$為：  ，其視情況經1至2個$\mathbf{R^c}$取代，其中**n1**及**n2**獨立地為0、1或2；$\mathbf{Q^2}$為CH、C$\mathbf{R^c}$或N；且星號表示與$\mathbf{Q^1}$之連接點。

【0389】 在某些此等實施例中，**n1**及**n2**獨立地為0或1，視情況為0；且$\mathbf{Q^2}$為CH。舉例而言，**n1**及**n2**均可為0；且$\mathbf{Q^2}$可為CH，例如$\mathbf{L^2}$可為視情況經取代之環丁烷-二基，例如視情況經取代之環丁烷-1,3-二基。

【0390】 在式**(I-a)**之某些實施例中，$\mathbf{L^1}$為-O-；且$\mathbf{L^2}$為：  ，其視情況經1至2個$\mathbf{R^c}$取代，其中**n1**及**n2**獨立地為0或1，視情況為0；且$\mathbf{Q^2}$為CH。舉例而言，**n1**及**n2**均可為0；且$\mathbf{Q^2}$可為CH，例如$\mathbf{L^2}$可為視情況經取代之環丁烷-二基，例如視情況經取代之1,3-環丁烷-1,3-二基，例如未經取代之環丁烷-二基，例如未經取代之環丁烷-1,3-二基。

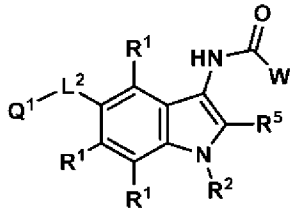
【0391】 在式**(I-a)**之某些實施例中，$\mathbf{L^1}$為-O-；且$\mathbf{L^2}$為視情況經1至3個$\mathbf{R^b}$取代之直鏈C_{2-3}伸烷基。

【0392】 在式**(I-a)**之某些前述實施例中，$\mathbf{L^2}$為視情況經1至3個$\mathbf{R^b}$取代之直鏈C_2伸烷基。

【0393】 在某些前述實施例中，$\mathbf{L^2}$係選自由以下組成之群：-CH_2CH_2-、-$CH_2CH(R^b)$-*及-$CH_2C(R^b)_2$-*，其中星號表示與$\mathbf{Q^1}$之連接點。舉例而言，$\mathbf{L^2}$可為-CH_2CH_2-。

【0394】 在式**(I-a)**之某些實施例中，$\mathbf{L^1}$為-O-；且$\mathbf{L^2}$係選自由以下組成之群：-CH_2-、-CH$\mathbf{R^b}$-及-C($\mathbf{R^b}$)$_2$。舉例而言，$\mathbf{L^2}$可為-CH_2-。

【0395】 在某些實施例中，化合物為式**(I-b)**化合物：



式**(I-b)**

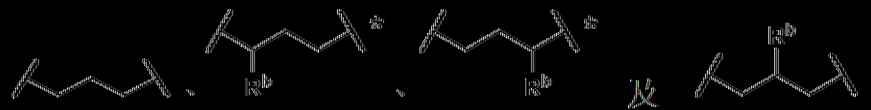
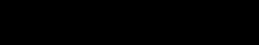
或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

$\mathbf{L^2}$為直鏈C_{1-6}伸烷基或直鏈C_{2-6}伸烯基，其中各者視情況經1至6個$\mathbf{R^b}$取代。

【0396】 在式**(I-b)**之某些實施例中，$\mathbf{L^2}$為視情況經1至3個$\mathbf{R^b}$取代之直鏈C_{2-3}伸烷基。

【0397】 在式**(I-b)**之某些實施例中，$\mathbf{L^2}$為視情況經1至3個$\mathbf{R^b}$取代之直鏈C_2伸烷基。在某些此等實施例中，$\mathbf{L^2}$係選自由以下組成之群：-CH_2CH_2-、-$CH_2CH(\mathbf{R^b})$-*及-$CH_2C(\mathbf{R^b})_2$-*，其中星號表示與-$\mathbf{Q^1}$之連接點。舉例而言，$\mathbf{L^2}$可為-CH_2CH_2-。

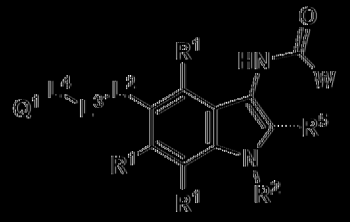
【0398】 在式**(I-b)**之某些實施例中，$\mathbf{L^2}$為視情況經1至3個$\mathbf{R^b}$取代之

直鏈C_3伸烷基。在某些此等實施例中，L^2係選自由以下組成之群：  ，其中星號表示與Q^1之連接點。舉例而言，L^2可為  。

[0399] 在式(I-b)之某些實施例中，L^2為直鏈C_{2-4}伸烯基，其視情況經1至3個R^b取代。

[0400] 在某些此等實施例中，L^2係選自由以下組成之群： ，其中星號表示與Q^1之連接點。

[0401] 在某些實施例中，化合物為式(I-c)化合物：



式(I-c)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

L^2及L^4為獨立選擇之直鏈C_{1-3}伸烷基，其視情況經1至6個R^b取代；及

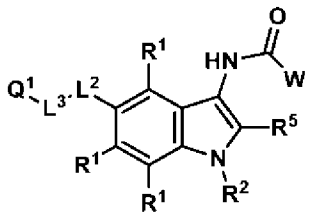
L^3係選自由以下組成之群：-O-、-N(H)-及-N(R^d)-。

[0402] 在式(I-c)之某些實施例中，L^2及L^4獨立地選自由以下組成之群：CH_2、CHR^b及$C(R^b)_2$。在某些此等實施例中，L^2及L^4各自為CH_2。

[0403] 在式(I-c)之某些實施例中，L^3為-O-。

[0404] 在式(I-c)之某些實施例中，L^3為-N(H)-或-N(R^d)-。舉例而言，L^3可為N(H)。

[0405] 在某些實施例中，化合物為式(I-d)化合物：



式**(I-d)**

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

L²為視情況經1至6個**R^b**取代之直鏈C_{1-3}伸烷基；及

L³係選自由以下組成之群：-O-、-N(H)-及-N(**R^d**)-。

【0406】 在式**(I-d)**之某些實施例中，**L²**係選自由以下組成之群：-CH_2-、-CH**R^b**-及-C(**R^b**)$_2$。

【0407】 在式**(I-d)**之某些實施例中，**L²**為視情況經1至3個**R^b**取代之直鏈C_2伸烷基。在某些此等實施例中，**L²**係選自由以下組成之群：-CH_2CH_2-、-CH_2CH(**R^b**)-*及-CH_2C(**R^b**)$_2$-*，其中星號表示與-**L³**之連接點。舉例而言，**L²**可為-CH_2CH_2-。

【0408】 在式**(I-d)**之某些實施例中，**L³**為-O-。

【0409】 在式**(I-d)**之某些實施例中，**L³**為-N(H)-或-N(**R^d**)-。舉例而言，**L³**可為N(H)-。

【0410】 在式**(I-a)**、**(I-b)**、**(I-c)**或**(I-d)**之某些實施例中，**Q¹**係選自由以下組成之群：

- 具有5至6個環原子之雜芳基，其中1至4個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、N(H)、N(**R^d**)、O及S(O)$_{0-2}$，且其中該雜芳基視情況經1至3個**R^c'**取代；及
- 視情況經1至3個**R^c'**取代之苯基。

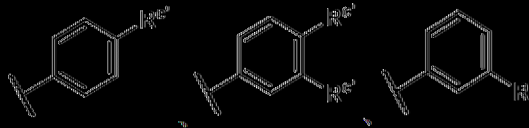
【0411】 在式**(I-a)**、**(I-b)**、**(I-c)**或**(I-d)**之某些實施例中，**Q¹**係選

自由以下組成之群：

○具有6個環原子之雜芳基，其中1至2個環原子為環氮原子，且其中該雜芳基視情況經1至3個R^c取代；及

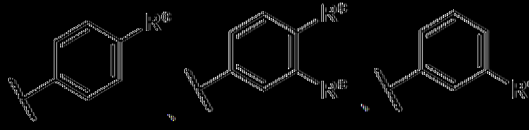
○視情況經1至3個R^c取代之苯基。

[0412] 在式(I-a)、(I-b)、(I-c)或(I-d)之某些實施例中，Q^1為苯基或吡啶基，其各自視情況經1至3個R^c取代。

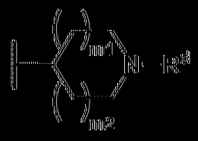
[0413] 在式(I-a)、(I-b)、(I-c)或(I-d)之某些實施例中，Q^1為  、、、或。

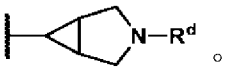
[0414] 在式(I-a)、(I-b)、(I-c)或(I-d)之某些實施例中，Q^1為苯基或吡啶基，其各視情況經1至3個R^c取代，

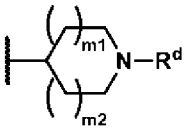
其中Q^1中存在之各R^c獨立地選自由以下組成之群：鹵基及視情況經1至6個獨立選擇之鹵基取代之C_{1-3}烷基。

[0415] 在式(I-a)、(I-b)、(I-c)或(I-d)之某些實施例中，Q^1為  、、、或；且Q^1中存在之各R^c獨立地選自由以下組成之群：F、Cl及CF_3。

[0416] 在式(I-a)、(I-b)、(I-c)或(I-d)之某些實施例中，Q^1為具有4至10個環原子之雜環基，其中1至3個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、N(H)、N(R^d)、O及S(O)$_{0-2}$，且其中雜環基視情況經1至4個獨立地選自由側氧基及R^c組成之群的取代基取代。

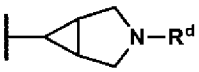
[0417] 在式(I-a)、(I-b)、(I-c)或(I-d)之某些實施例中，Q^1為  ，其中m1及m2各自獨立地為0、1或2。

【0418】在式**(I-a)**、**(I-b)**、**(I-c)**或**(I-d)**之某些實施例中，**Q¹**為  。

【0419】在式**(I-a)**、**(I-b)**、**(I-c)**或**(I-d)**之某些實施例中，**Q¹**為：  ；及

Q¹中存在之**R^d**係選自由以下組成之群：-C(O)O(C_{1-4}烷基)；及視情況經1至3個獨立選擇之R^a取代之C_{1-6}烷基；或

其中**Q¹**中存在之**R^d**為經1至3個-F取代之C_{2-3}烷基。

【0420】在式**(I-a)**、**(I-b)**、**(I-c)**或**(I-d)**之某些實施例中，**Q¹**為：  ；及

Q¹中存在之**R^d**係選自由以下組成之群：-C(O)O(C_{1-4}烷基)；及視情況經1至3個獨立選擇之**R^a**取代之C_{1-6}烷基；或

其中**Q¹**中存在之**R^d**為經1至3個-F取代之C_{2-3}烷基。

【0421】在式**(I-a)**、**(I-b)**、**(I-c)**或**(I-d)**之某些實施例中，**R^c'**為具有3至12個環原子之雜環基或雜環烯基，其中1至3個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、N(H)、N(**R^d**)、O及$S(O)_{0-2}$，且其中該雜環基或雜環烯基視情況經1至4個獨立選擇之**R^c**取代。

【0422】在式**(I-a)**、**(I-b)**、**(I-c)**或**(I-d)**之某些實施例中，**R^c'**為視情況經1至4個**R^c**取代之C_{6-10}芳基。

【0423】在式**(I-a)**、**(I-b)**、**(I-c)**或**(I-d)**之某些實施例中，各**R¹**為H。

【0424】在式**(I-a)**、**(I-b)**、**(I-c)**或**(I-d)**之某些實施例中，**R¹**在出現一次時為**R^c**；且各其餘**R¹**為H。

【0425】 在式**(I-a)**、**(I-b)**、**(I-c)**或**(I-d)**之某些實施例中，$\mathbf{R^2}$為H；且$\mathbf{R^5}$為H。

【0426】 在式**(I-a)**、**(I-b)**、**(I-c)**或**(I-d)**之某些實施例中，**W**具有如本文中[1]及(i)申請專利範圍及本文中任何地方所定義之式(A-1)。

【0427】 在式**(I-a)**、**(I-b)**、**(I-c)**或**(I-d)**之某些實施例中，**W**具有如本文中[2]及(ii)申請專利範圍及本文中任何地方所定義之式(A-2)。

【0428】 在式**(I-a)**、**(I-b)**、**(I-c)**或**(I-d)**之某些實施例中，**W**為具有5個環原子之雜芳基，其中1至4個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、N(H)、$N(R^d)$、O及$S(O)_{0-2}$，且其中該雜芳基視情況經1至4個R^c取代；其限制條件為該雜芳基經由環碳原子連接至$C(=O)NR^6$基團，如本文中[3]及(iii)申請專利範圍及本文中任何地方所定義。

【0429】 在式**(I-a)**、**(I-b)**、**(I-c)**或**(I-d)**之某些實施例中，**W**具有如本文中[4]及(iv)申請專利範圍及本文中任何地方所定義之式(A-3)。

【0430】 在式**(I-a)**、**(I-b)**、**(I-c)**或**(I-d)**之某些實施例中，**W**具有如本文中[4]及(iv)申請專利範圍及本文中任何地方所定義之式(A-3-1)。

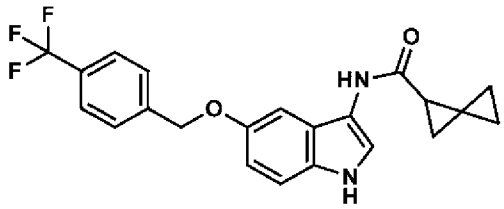
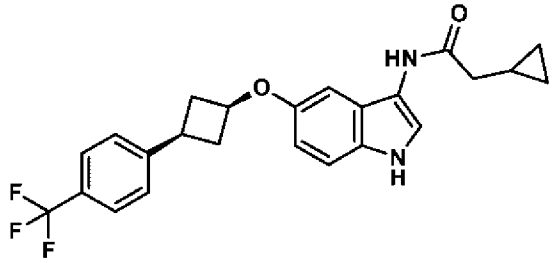
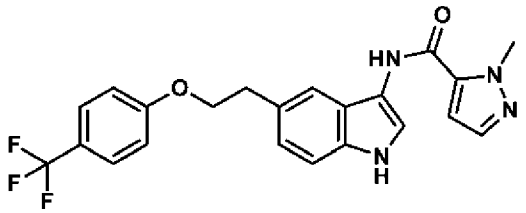
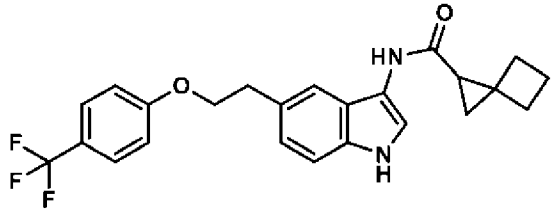
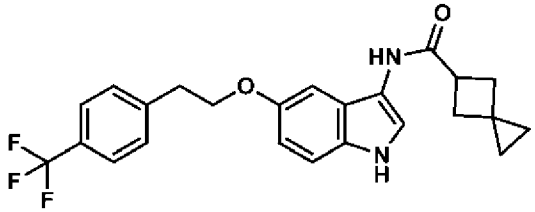
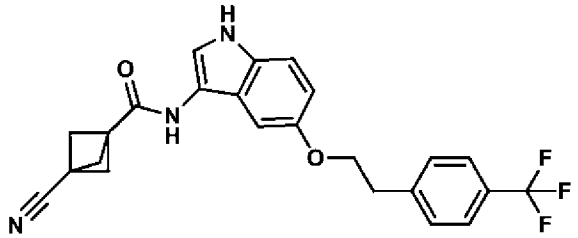
【0431】 在式**(I-a)**、**(I-b)**、**(I-c)**或**(I-d)**之某些實施例中，**W**如本文中[5]及(v)申請專利範圍及本文中任何地方所定義之雙環或多環環。

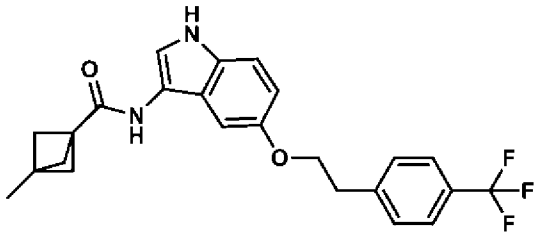
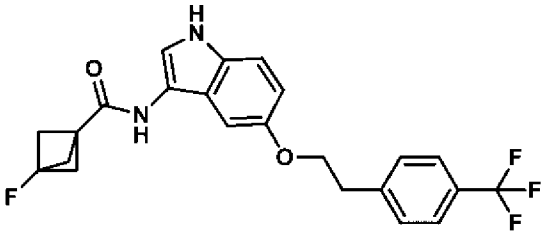
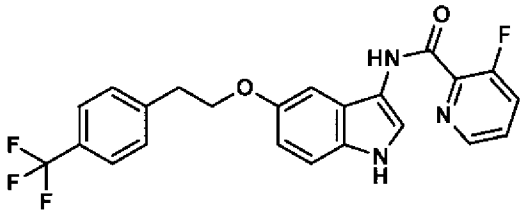
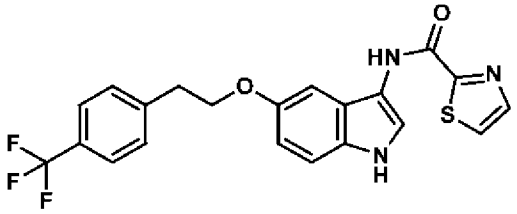
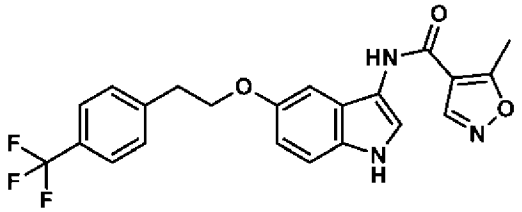
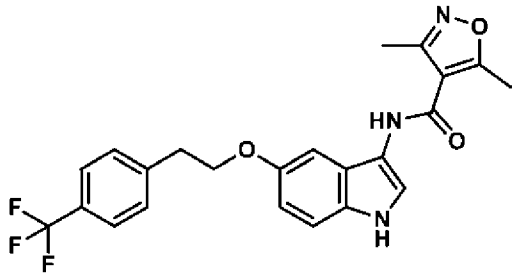
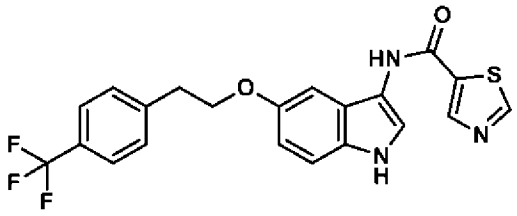
【0432】 在式**(I-a)**、**(I-b)**、**(I-c)**或**(I-d)**之某些實施例中，**W**具有如本文中[6]及(iv)申請專利範圍及本文中任何地方所定義之式(A-4)。

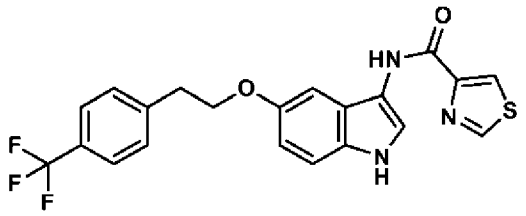
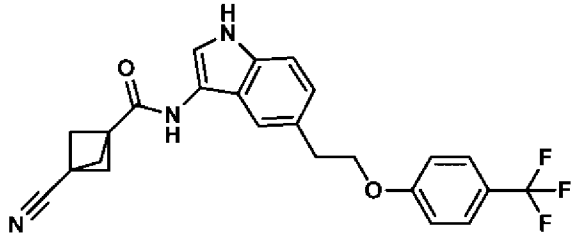
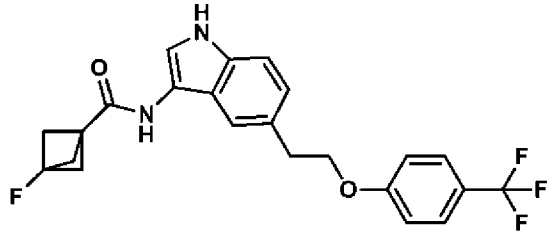
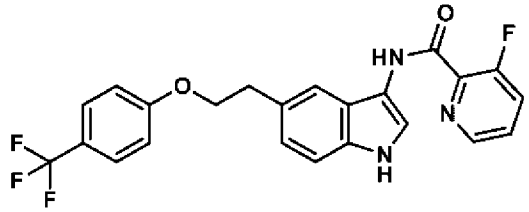
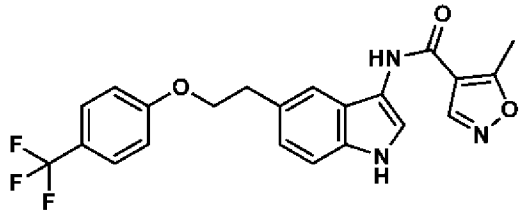
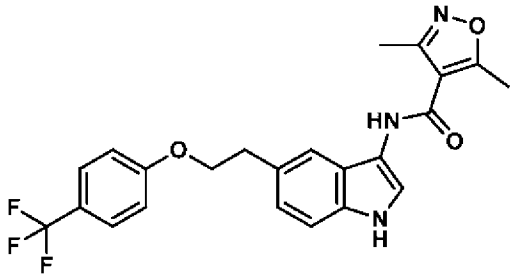
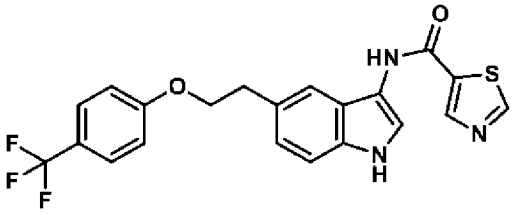
非限制性例示性化合物

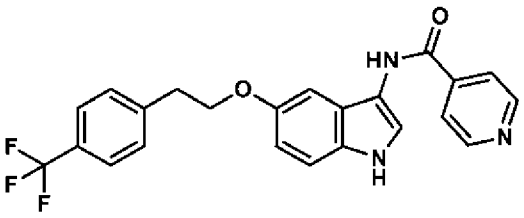
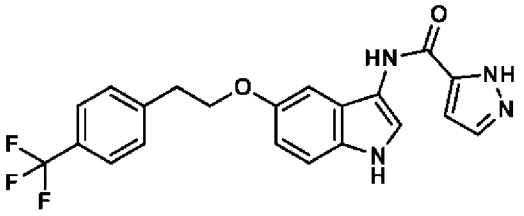
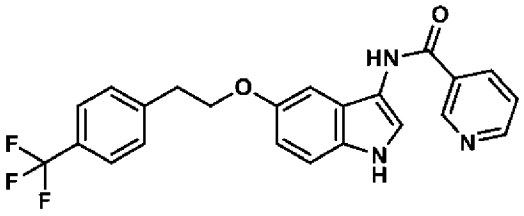
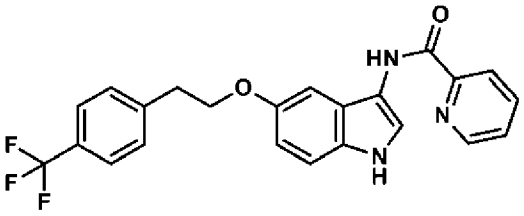
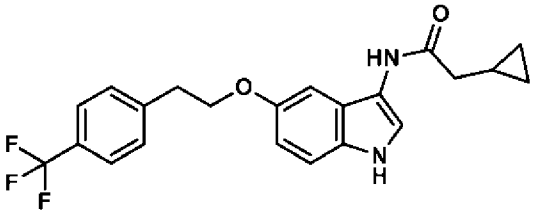
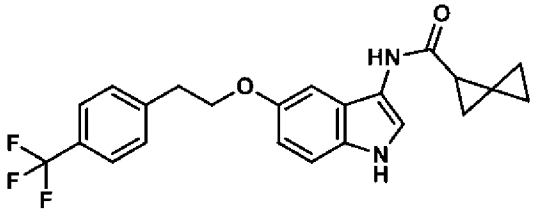
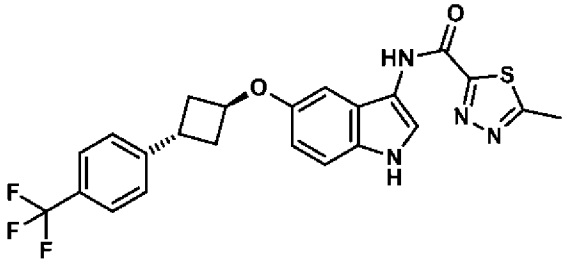
【0433】 在一些實施例中，化合物係選自由**表C1**中所描繪之化合物或其醫藥學上可接受之鹽組成之群。

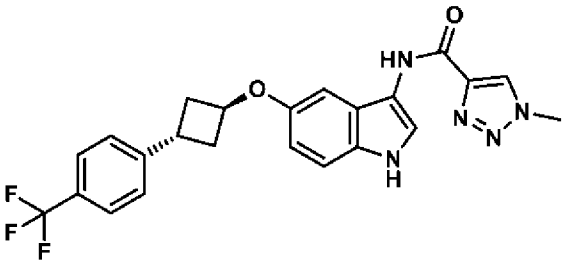
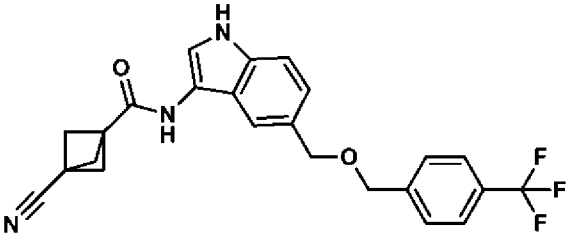
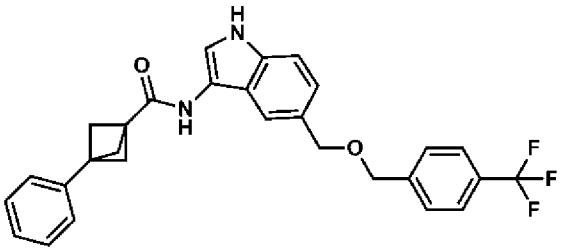
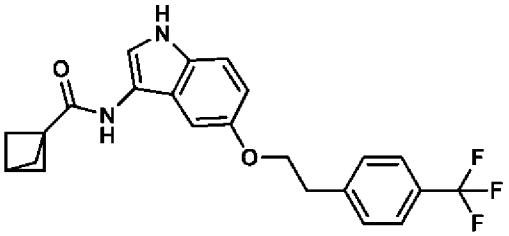
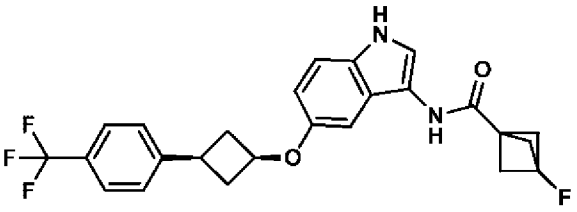
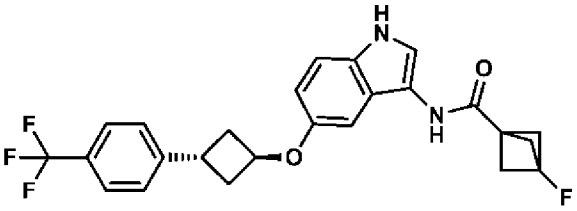
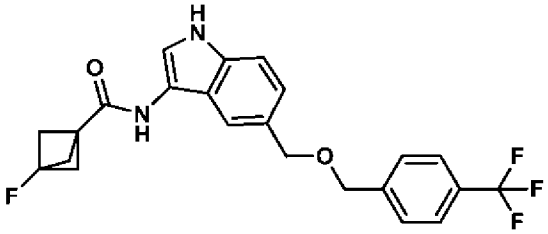
表C1

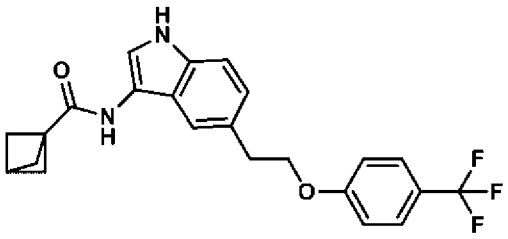
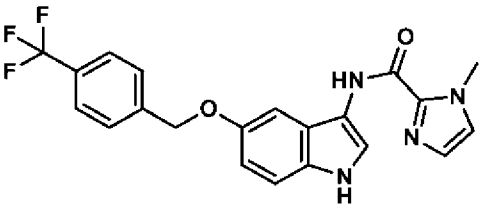
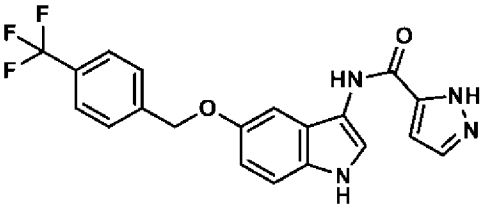
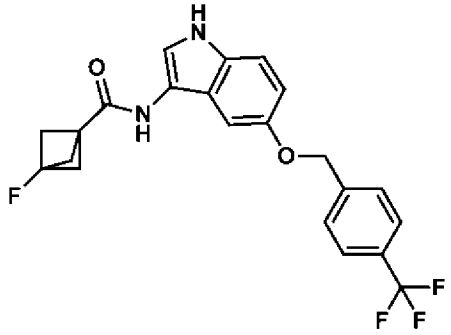
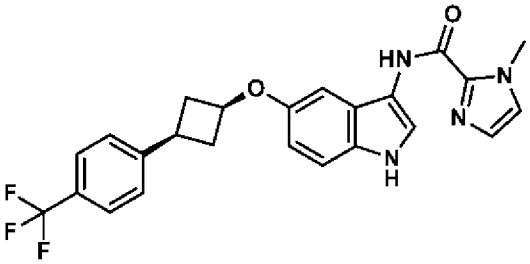
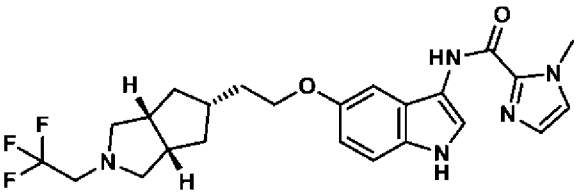
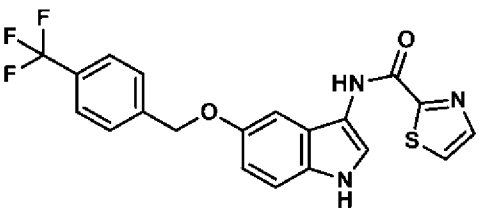
化合物編號	結構	IUPAC名稱	LC-MS
101		N-(5-((4-(三氟甲基)苯甲基)氧基)-1H-吲哚-3-基)螺[2.2]戊烷-1-甲醯胺	401.3
102		2-環丙基-N-(5-((1s,3s)-3-(4-(三氟甲基)苯基環丁氧基)-1H-吲哚-3-基)乙醯胺	429.3
103		1-甲基-N-(5-(2-(4-(三氟甲基)苯氧基)乙基)-1H-吲哚-3-基)-1H-吡唑-5-甲醯胺	429.2
104		N-(5-(2-(4-(三氟甲基)苯氧基)乙基)-1H-吲哚-3-基)螺[2.3]己烷-1-甲醯胺	429.2
105		N-(5-(4-(三氟甲基)苯乙氧基)-1H-吲哚-3-基)螺[2.3]己烷-5-甲醯胺	429.2
106		3-氰基-N-(5-(4-(三氟甲基)苯乙氧基)-1H-吲哚-3-基)雙環[1.1.1]戊烷-1-甲醯胺	440.1

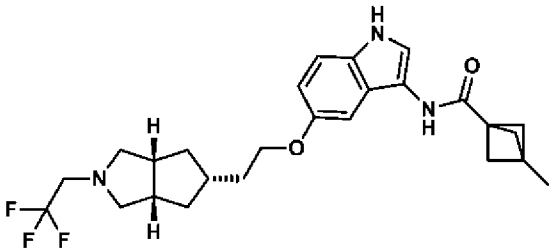
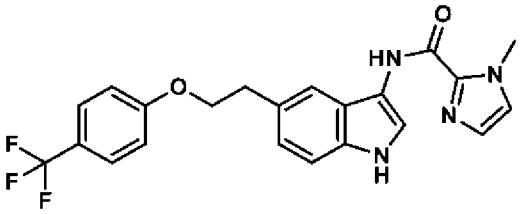
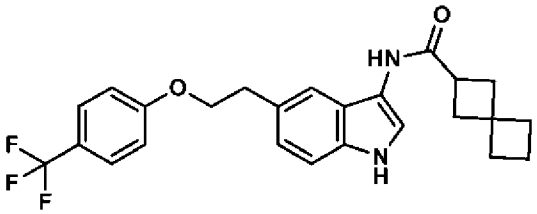
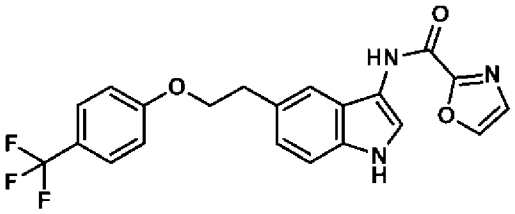
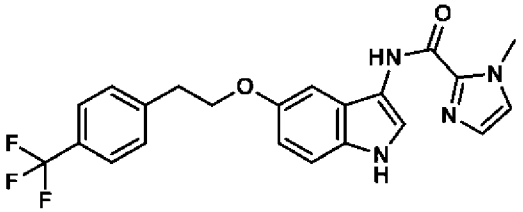
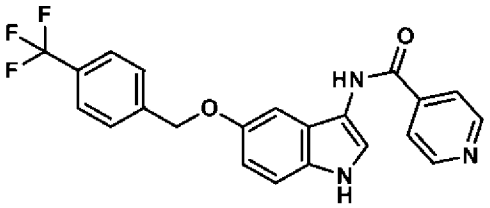
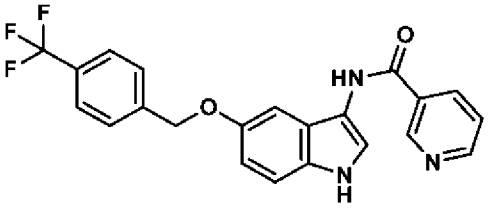
107		3-甲 基-N-(5-(4-(三氟甲基)苯乙氧基)-1H-吲哚-3-基)雙環[1.1.1]戊烷-1-甲醯胺	429.1
108		3-氟-N-(5-(4-(三氟甲基)苯乙氧基)-1H-吲哚-3-基)雙環[1.1.1]戊烷-1-甲醯胺	433.1
109		3-氟-N-(5-(4-(三氟甲基)苯乙氧基)-1H-吲哚-3-基)吡啶甲醯胺	444.0
110		N-(5-(4-(三氟甲基)苯乙氧基)-1H-吲哚-3-基)噻唑-2-甲醯胺	432.0
111		不能產生值	430.0
112		3,5-二甲基-N-(5-(4-(三氟甲基)苯乙氧基)-1H-吲哚-3-基)異噁唑-4-甲醯胺	444.1
113		N-(5-(4-(三氟甲基)苯乙氧基)-1H-吲哚-3-基)噻唑-5-甲醯胺	432.0

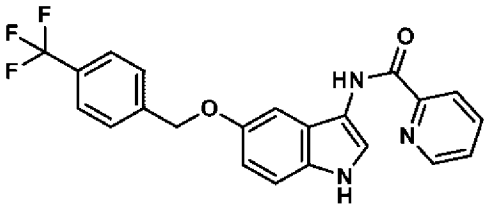
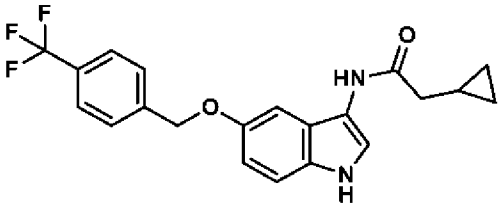
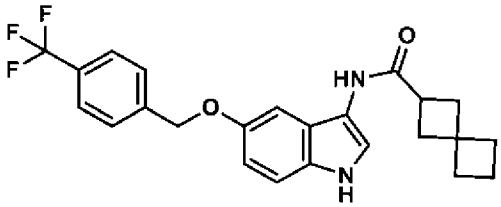
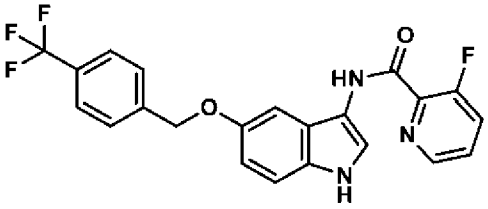
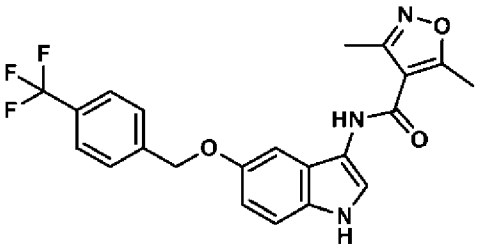
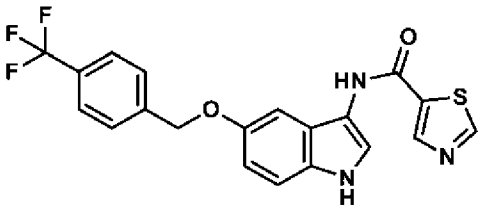
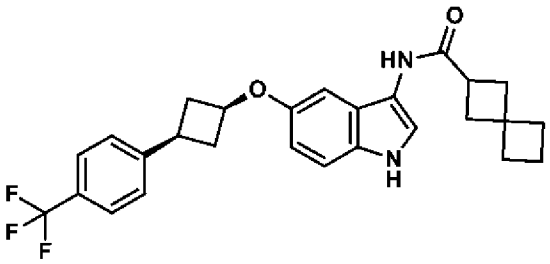
114		N-(5-(4-(三氟甲基)苯乙氧基)-1H-吲哚-3-基)噻唑-4-甲醯胺	432.0
115		不能產生值	438.2
116		3-氟-N-(5-(2-(4-(三氟甲基)苯氧基)乙基)-1H-吲哚-3-基)雙環[1.1.1]戊烷-1-甲醯胺	431.2
117		3-氟-N-(5-(2-(4-(三氟甲基)苯氧基)乙基)-1H-吲哚-3-基)吡啶甲醯胺	444.2
118		不能產生值	430.2
119		3,5-二甲基-N-(5-(2-(4-(三氟甲基)苯氧基)乙基)-1H-吲哚-3-基)異噁唑-4-甲醯胺	442.2
120		N-(5-(2-(4-(三氟甲基)苯氧基)乙基)-1H-吲哚-3-基)噻唑-5-甲醯胺	432.1

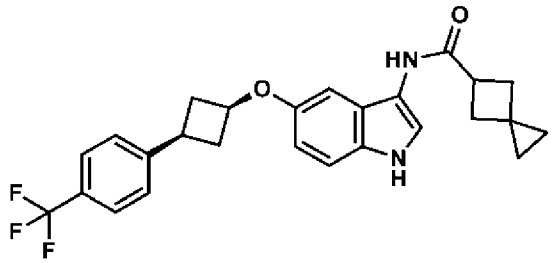
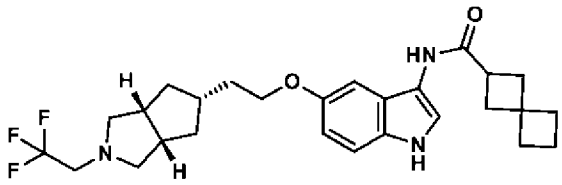
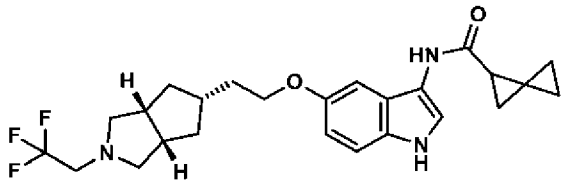
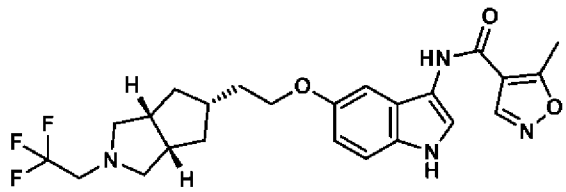
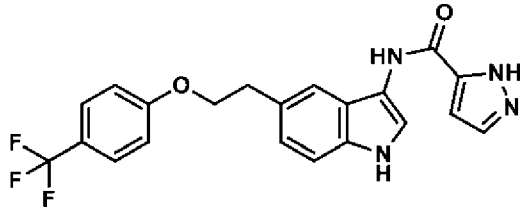
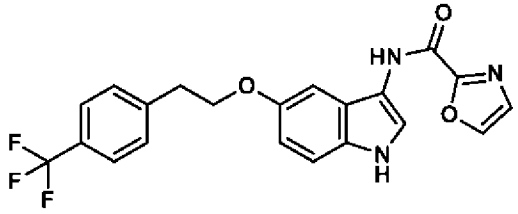
121		N-(5-(4-(三氟甲基)苯乙氧基)-1H-吲哚-3-基)異菸鹼醯胺	426.2
122		N-(5-(4-(三氟甲基)苯乙氧基)-1H-吲哚-3-基)-1H-吡唑-5-甲醯胺	415.2
123		N-(5-(4-(三氟甲基)苯乙氧基)-1H-吲哚-3-基)菸鹼醯胺	426.2
124		N-(5-(4-(三氟甲基)苯乙氧基)-1H-吲哚-3-基)吡啶甲醯胺	426.2
125		2-環丙基-N-(5-(4-(三氟甲基)苯乙氧基)-1H-吲哚-3-基)乙醯胺	403.2
126		N-(5-(4-(三氟甲基)苯乙氧基)-1H-吲哚-3-基)螺[2.2]戊烷-1-甲醯胺	415.2
127		5-甲基-N-(5-((1r,3r)-3-(4-(三氟甲基)苯基環丁氧基)-1H-吲哚-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-甲醯胺	471.1

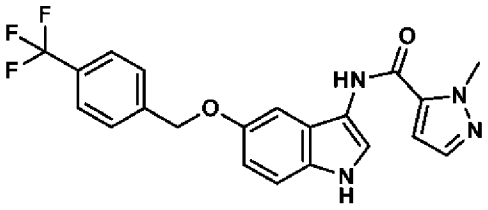
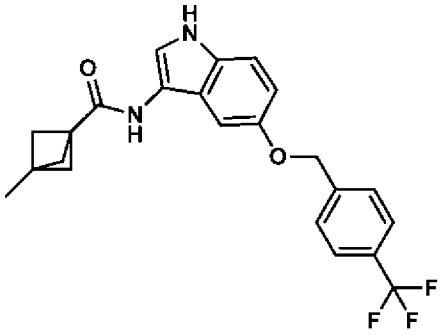
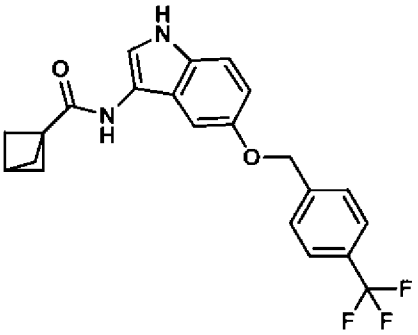
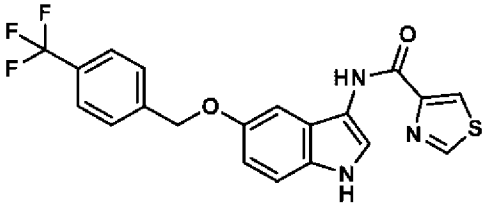
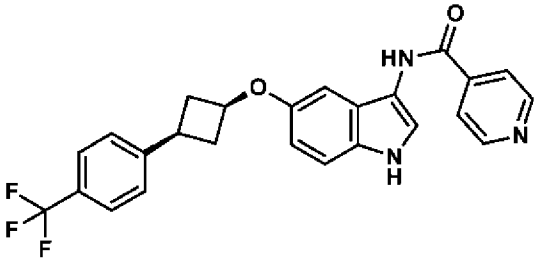
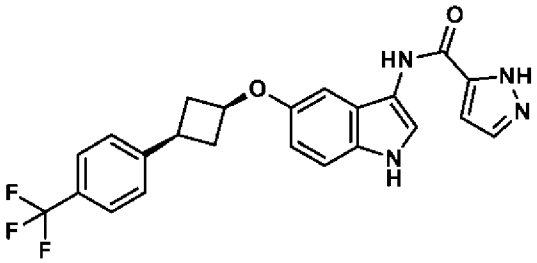
128		1-甲基-N-(5-((1r,3r)-3-(4-(三氟甲基)苯基環丁氧基)-1H-吲唑-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲醯胺	456.1
129		3-氰基-N-(5-(((4-(三氟甲基)苯甲基)氧基)甲基)-1H-吲唑-3-基)雙環[1.1.1]戊烷-1-甲醯胺	457.1
130		3-苯基-N-(5-(((4-(三氟甲基)苯甲基)氧基)甲基)-1H-吲唑-3-基)雙環[1.1.1]戊烷-1-甲醯胺	489.1
131		N-(5-(4-(三氟甲基)苯乙氧基)-1H-吲唑-3-基)雙環[1.1.1]戊烷-1-甲醯胺	415.0
132		3-氟-N-(5-((1s,3s)-3-(4-(三氟甲基)苯基環丁氧基)-1H-吲唑-3-基)雙環[1.1.1]戊烷-1-甲醯胺	459.1
133		3-氟-N-(5-((1r,3r)-3-(4-(三氟甲基)苯基環丁氧基)-1H-吲唑-3-基)雙環[1.1.1]戊烷-1-甲醯胺	459.1
134		3-氟-N-(5-(((4-(三氟甲基)苯甲基)氧基)甲基)-1H-吲唑-3-基)雙環[1.1.1]戊烷-1-甲醯胺	431.15

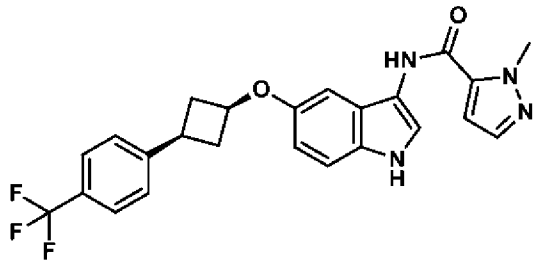
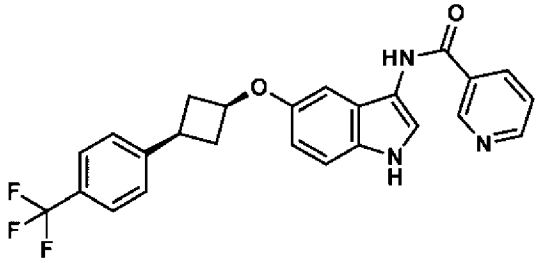
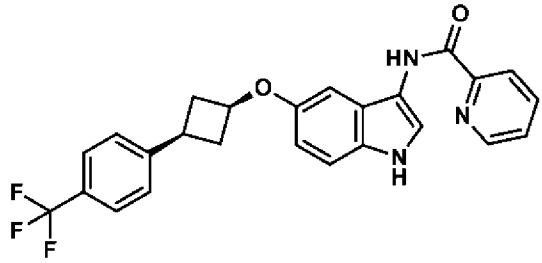
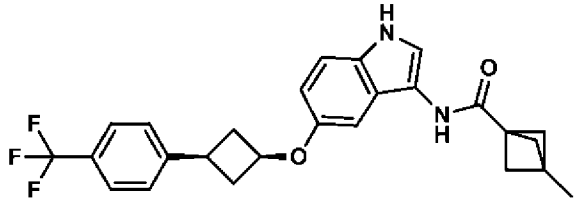
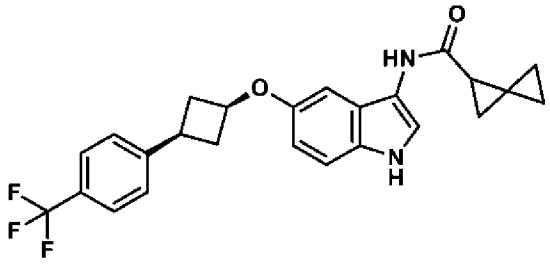
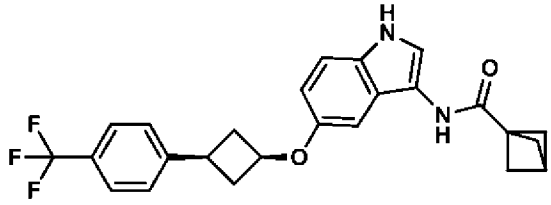
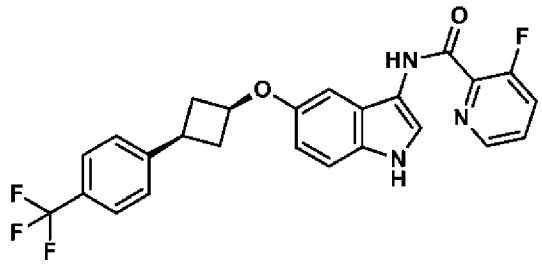
135		N-(5-(2-(4-(三氟甲基)苯氧基)乙基)-1H-吲哚-3-基)雙環[1.1.1]戊烷-1-甲醯胺	413.1
136		1-甲基-N-(5-((4-(三氟甲基)苯甲基)氧基)-1H-吲哚-3-基)-1H-咪唑-2-甲醯胺	415.3
137		N-(5-((4-(三氟甲基)苯甲基)氧基)-1H-吲哚-3-基)-1H-吡唑-5-甲醯胺	401.2
138		3-氟-N-(5-((4-(三氟甲基)苯甲基)氧基)-1H-吲哚-3-基)雙環[1.1.1]戊烷-1-甲醯胺	419.2
139		1-甲基-N-(5-((1s,3s)-3-(4-(三氟甲基)苯基環丁氧基)-1H-吲哚-3-基)-1H-咪唑-2-甲醯胺	455.3
140		1-甲基-N-(5-(2-((3aR,5r,6aS)-2-(2,2,2-三氟乙基)八氫環戊并[c]吡咯-5-基)乙氧基)-1H-吲哚-3-基)-1H-咪唑-2-甲醯胺	476.4
141		N-(5-((4-(三氟甲基)苯甲基)氧基)-1H-吲哚-3-基)噻唑-2-甲醯胺	418.1

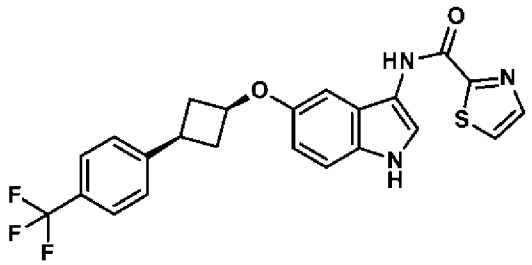
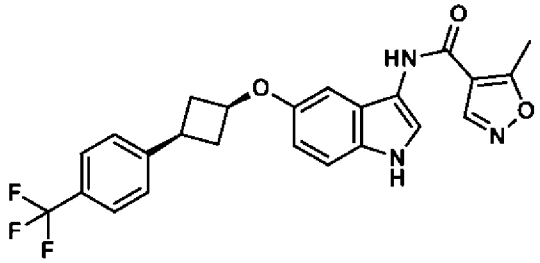
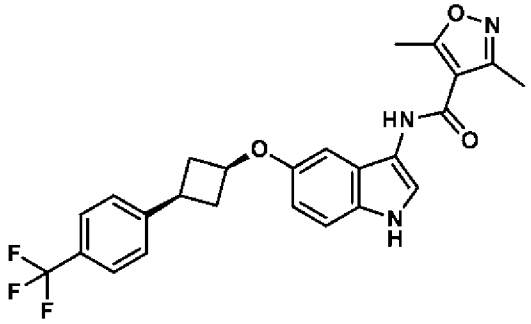
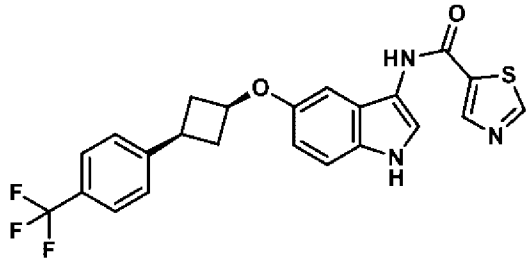
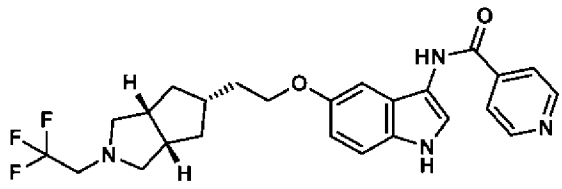
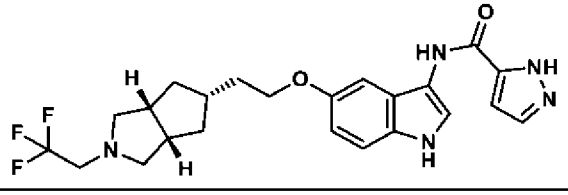
142		3-甲 基-N-(5-(2-((3aR,5r,6aS)-2-(2,2,2-三 氟 乙 基)八 氫 環 戊 并[c]吡 咯-5-基)乙 氧 基)-1H-吲 哚-3-基)雙環[1.1.1]戊 烷-1-甲醯胺	476.4
143		1-甲基-N-(5-(2-(4-(三 氟 甲 基)苯 氧 基)乙 基)-1H-吲哚-3-基)-1H-咪 唑-2-甲醯胺	429.0
144		N-(5-(2-(4-(三 氟 甲 基)苯 氧 基)乙 基)-1H-吲哚-3-基)螺[3.3]庚 烷-2-甲醯胺	443.3
145		N-(5-(2-(4-(三 氟 甲 基)苯 氧 基)乙 基)-1H-吲哚-3-基)噁唑-2-甲醯胺	416.2
146		1-甲 基-N-(5-(4-(三氟甲基)苯乙氧基)-1H-吲 哚-3-基)-1H-咪 唑-2-甲醯胺	429.0
147		N-(5-((4-(三 氟 甲 基)苯甲基)氧基)-1H-吲 哚-3-基)異菸鹼醯胺	412.0
148		N-(5-((4-(三 氟 甲 基)苯甲基)氧基)-1H-吲 哚-3-基)菸鹼醯胺	412.0

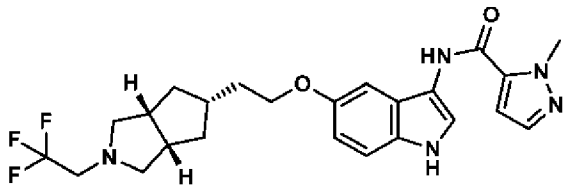
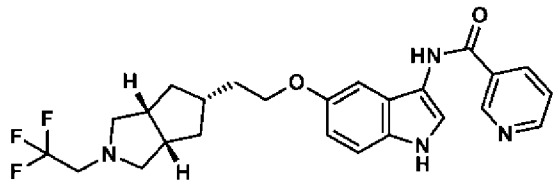
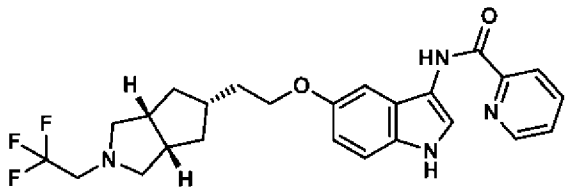
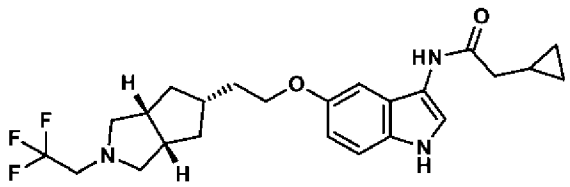
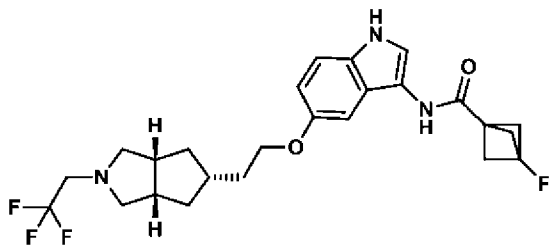
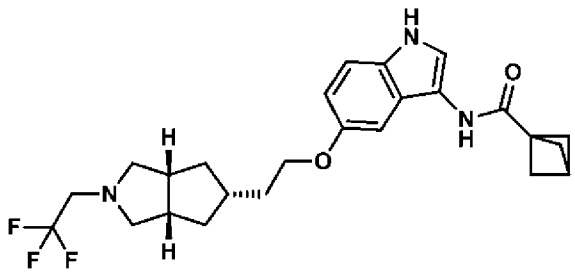
149		N-(5-((4-(三氟甲基)苯甲基)氧基)-1H-吲唑-3-基)吡啶甲醯胺	412.0
150		2-環丙基-N-(5-((4-(三氟甲基)苯甲基)氧基)-1H-吲唑-3-基)乙醯胺	389.3
151		N-(5-((4-(三氟甲基)苯甲基)氧基)-1H-吲唑-3-基)螺[3.3]庚烷-2-甲醯胺	429.0
152		3-氟-N-(5-((4-(三氟甲基)苯甲基)氧基)-1H-吲唑-3-基)吡啶甲醯胺	430.0
153		3,5-二甲基-N-(5-((4-(三氟甲基)苯甲基)氧基)-1H-吲唑-3-基)異噁唑-4-甲醯胺	430.0
154		N-(5-((4-(三氟甲基)苯甲基)氧基)-1H-吲唑-3-基)噻唑-5-甲醯胺	418.1
155		N-(5-((1s,3s)-3-(4-(三氟甲基)苯基環丁氧基)-1H-吲唑-3-基)螺[3.3]庚烷-2-甲醯胺	469.0

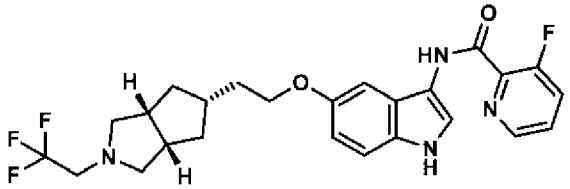
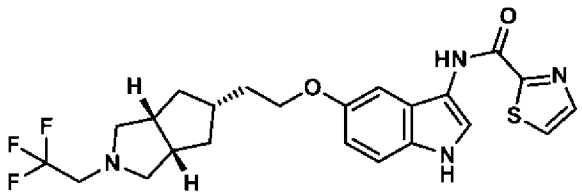
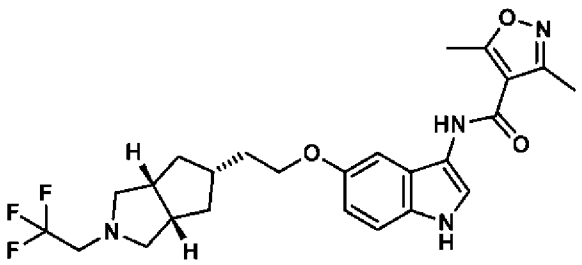
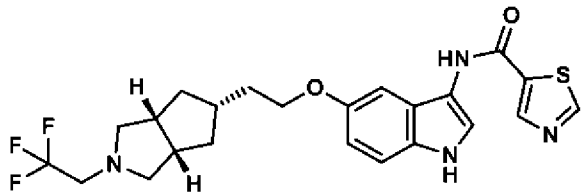
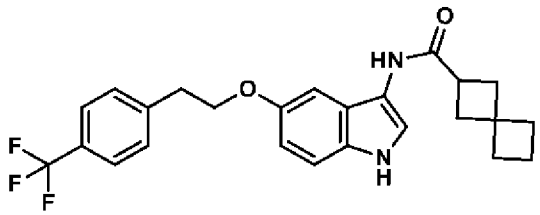
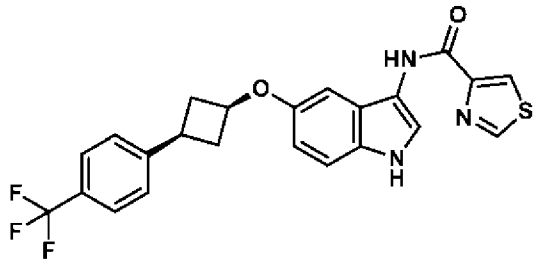
156		N-(5-((1s,3s)-3-(4-(三氟甲基)苯基環丁氧基)-1H-吲哚-3-基)螺[2.3]己 烷-5-甲醯胺	455.0
157		N-(5-(2-((3aR,5r,6aS)-2-(2,2,2-三 氟 乙 基)八 氫 環 戊 并[c]吡咯-5-基)乙 氧 基)-1H-吲 哚-3-基)螺[3.3]庚 烷-2-甲 醯胺	490.1
158		N-(5-(2-((3aR,5r,6aS)-2-(2,2,2-三 氟 乙 基)八 氫 環 戊 并[c]吡咯-5-基)乙 氧 基)-1H-吲 哚-3-基)螺[2.2]戊 烷-1-甲 醯胺	462.1
159		5-甲 基-N-(5-(2-((3aR,5r,6aS)-2-(2,2,2-三 氟 乙 基)八 氫 環 戊 并[c]吡咯-5-基)乙 氧 基)-1H-吲 哚-3-基)異 噁唑-4-甲醯胺	477.4
160		N-(5-(2-(4-(三 氟 甲 基)苯 氧 基)乙 基)-1H-吲 哚-3-基)-1H-吡 唑-5-甲醯胺	415.2
161		N-(5-(4-(三 氟 甲 基)苯乙氧基)-1H-吲哚-3-基)噁唑-2-甲醯胺	416.1

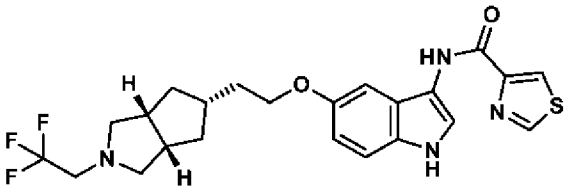
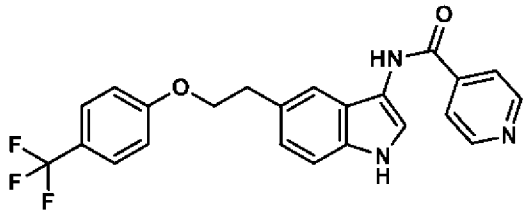
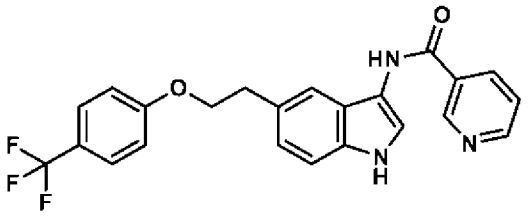
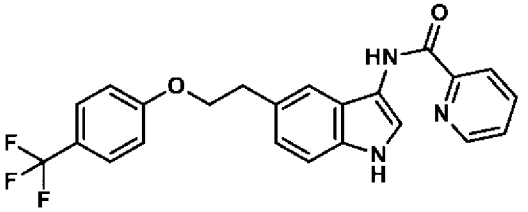
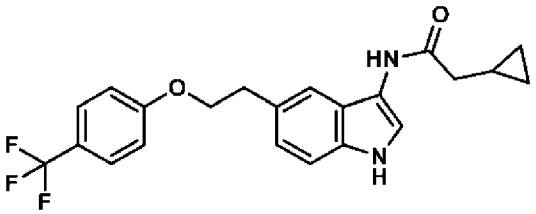
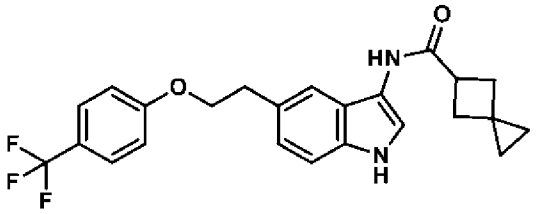
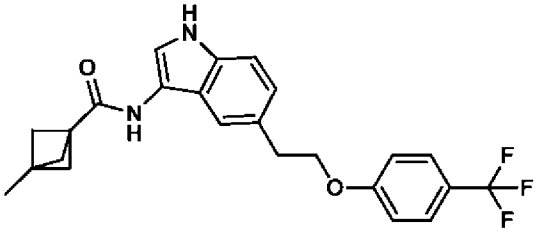
162		1-甲 基-N-(5-((4-(三 氟 甲 基)苯 甲 基)氧基)-1H-吲哚-3-基)-1H-吡 唑-5-甲醯胺	415.3
163		3-甲 基-N-(5-((4-(三 氟 甲 基)苯 甲 基)氧基)-1H-吲哚-3-基)雙 環[1.1.1]戊烷-1-甲醯胺	415.3
164		N-(5-((4-(三 氟 甲 基)苯甲基)氧基)-1H-吲 哚-3-基)雙環[1.1.1]戊 烷-1-甲醯胺	401.3
165		N-(5-((4-(三 氟 甲 基)苯甲基)氧基)-1H-吲 哚-3-基)噻唑-4-甲醯胺	418.2
166		N-(5-((1s,3s)-3-(4-(三氟甲基)苯基環丁氧基)-1H-吲哚-3-基)異菸鹼醯胺	452.3
167		N-(5-((1s,3s)-3-(4-(三氟甲基)苯基環丁氧基)-1H-吲哚-3-基)-1H-吡 唑-5-甲醯胺	441.3

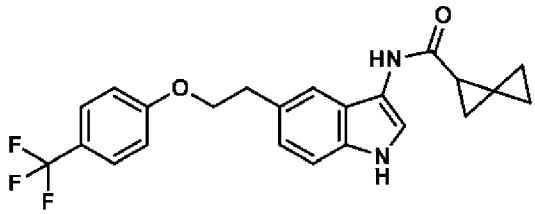
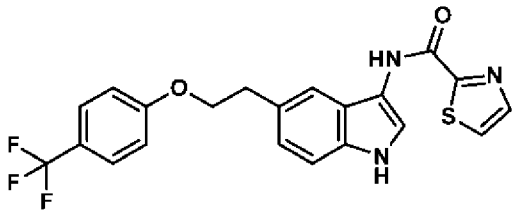
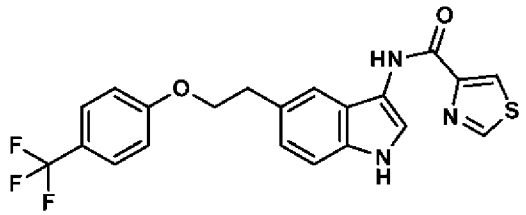
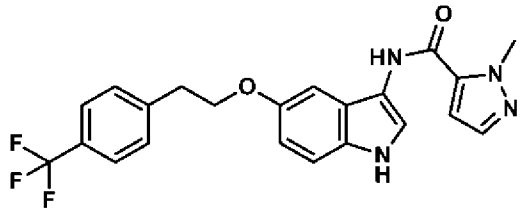
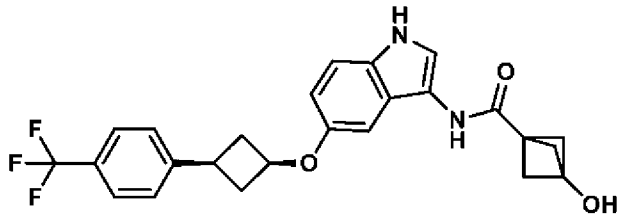
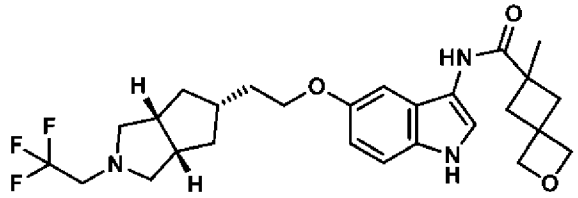
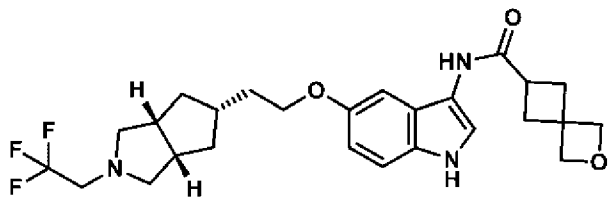
168		1-甲 基-N-(5-((1s,3s)-3-(4-(三氟甲基)苯基環丁氧基)-1H-吲 哚-3-基)-1H-吡 唑-5-甲醯胺	455.3
169		N-(5-((1s,3s)-3-(4-(三氟甲基)苯基環丁氧基)-1H-吲哚-3-基)菸鹼醯胺	452.3
170		N-(5-((1s,3s)-3-(4-(三氟甲基)苯基環丁氧基)-1H-吲哚-3-基)吡啶甲醯胺	452.3
171		3-甲 基-N-(5-((1s,3s)-3-(4-(三氟甲基)苯基環丁氧基)-1H-吲哚-3-基)雙 環[1.1.1]戊 烷-1-甲醯胺	455.4
172		N-(5-((1s,3s)-3-(4-(三氟甲基)苯基環丁氧基)-1H-吲哚-3-基)螺[2.2]戊 烷-1-甲醯胺	441.3
173		N-(5-((1s,3s)-3-(4-(三氟甲基)苯基環丁氧基)-1H-吲哚-3-基)雙 環[1.1.1]戊烷-1-甲醯胺	441.3
174		3-氟-N-(5-((1s,3s)-3-(4-(三氟甲基)苯基環丁氧基)-1H-吲哚-3-基)吡啶甲醯胺	470.3

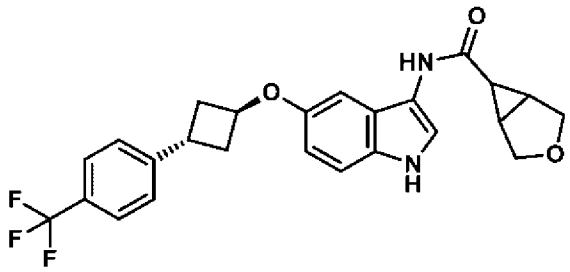
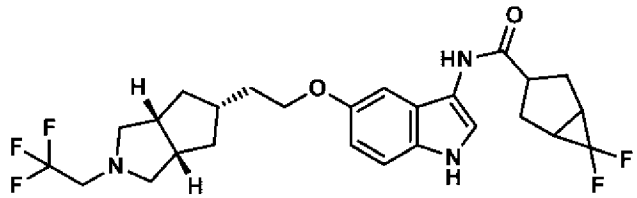
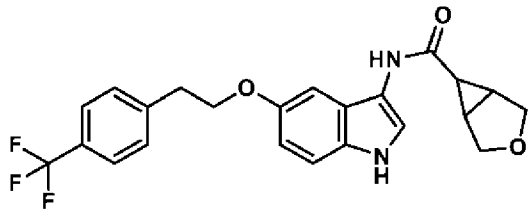
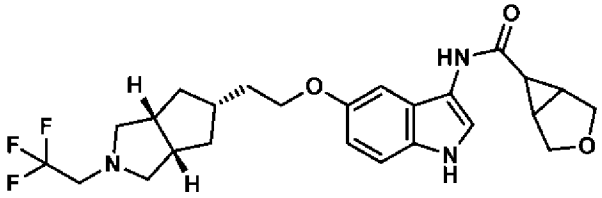
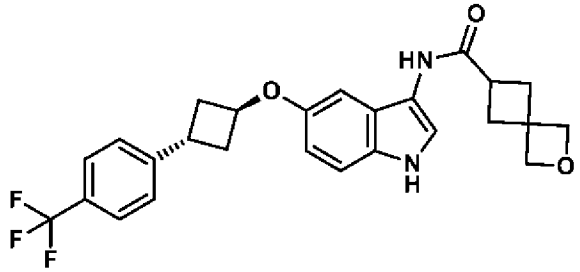
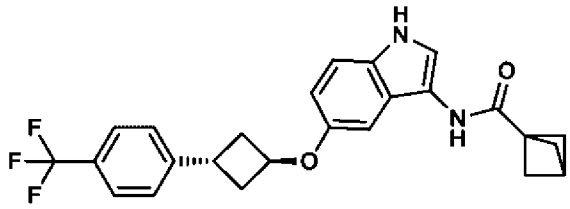
175		N-(5-((1s,3s)-3-(4-(三氟甲基)苯基環丁氧基)-1H-吲哚-3-基)噻唑-2-甲醯胺	458.2
176		5-甲基-N-(5-((1s,3s)-3-(4-(三氟甲基)苯基環丁氧基)-1H-吲哚-3-基)異噁唑-4-甲醯胺	456.3
177		3,5-二甲基-N-(5-((1s,3s)-3-(4-(三氟甲基)苯基環丁氧基)-1H-吲哚-3-基)異噁唑-4-甲醯胺	470.3
178		N-(5-((1s,3s)-3-(4-(三氟甲基)苯基環丁氧基)-1H-吲哚-3-基)噻唑-5-甲醯胺	458.3
179		N-(5-(2-((3aR,5r,6aS)-2-(2,2,2-三氟乙基)八氫環戊并[c]吡咯-5-基)乙氧基)-1H-吲哚-3-基)異菸鹼醯胺	473.4
180		N-(5-(2-((3aR,5r,6aS)-2-(2,2,2-三氟乙基)八氫環戊并[c]吡咯-5-基)乙氧基)-1H-吲哚-3-基)-1H-吡唑-5-甲醯胺	462.4

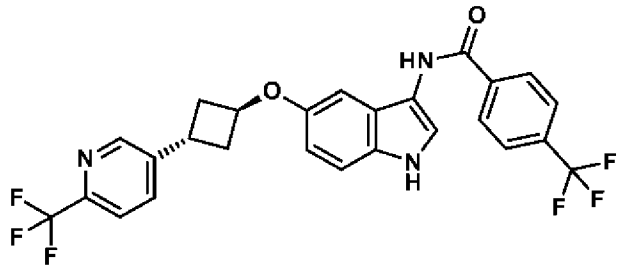
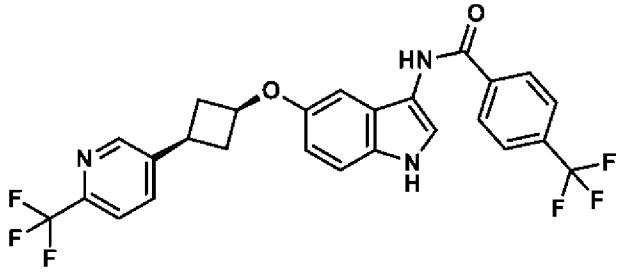
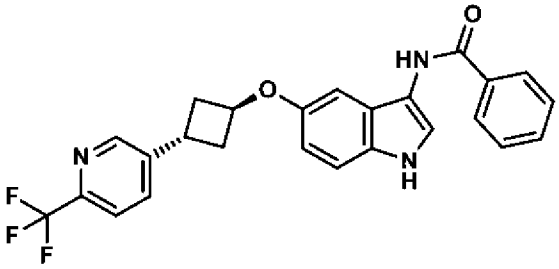
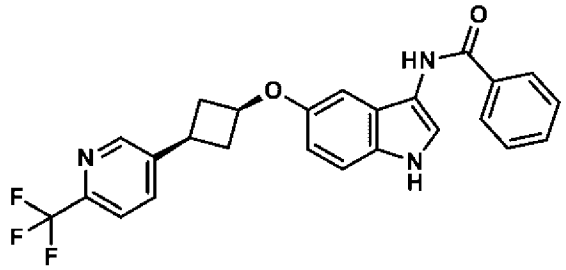
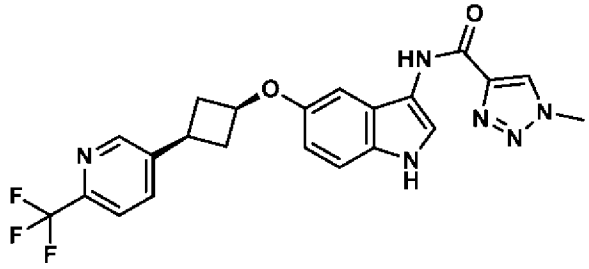
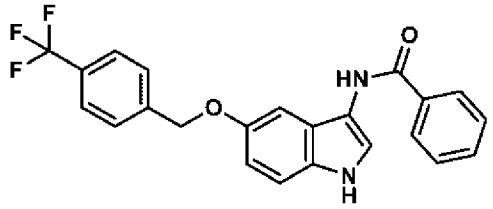
181		1-甲　基-N-(5-(2-((3aR,5r,6aS)-2-(2,2,2-三 氟 乙 基)八 氫 環 戊 并[c]吡 咯-5-基)乙 氧 基)-1H-吲　哚-3-基)-1H-吡唑-5-甲醯胺	476.4
182		N-(5-(2-((3aR,5r,6aS)-2-(2,2,2-三 氟 乙 基)八 氫 環 戊 并[c]吡 咯-5-基)乙 氧 基)-1H-吲 哚-3-基)菸鹼醯胺	473.4
183		N-(5-(2-((3aR,5r,6aS)-2-(2,2,2-三 氟 乙 基)八 氫 環 戊 并[c]吡 咯-5-基)乙 氧 基)-1H-吲 哚-3-基)吡啶甲醯胺	473.4
184		2-環丙基-N-(5-(2-((3aR,5r,6aS)-2-(2,2,2-三 氟 乙 基)八 氫 環 戊 并[c]吡 咯-5-基)乙 氧 基)-1H-吲 哚-3-基)乙醯胺	450.4
185		3-氟-N-(5-(2-((3aR,5r,6aS)-2-(2,2,2-三 氟 乙 基)八 氫 環 戊 并[c]吡 咯-5-基)乙 氧 基)-1H-吲 哚-3-基)雙環[1.1.1]戊　烷-1-甲醯胺	480.4
186		N-(5-(2-((3aR,5r,6aS)-2-(2,2,2-三 氟 乙 基)八 氫 環 戊 并[c]吡 咯-5-基)乙 氧 基)-1H-吲 哚-3-基)雙環[1.1.1]戊　烷-1-甲醯胺	462.4

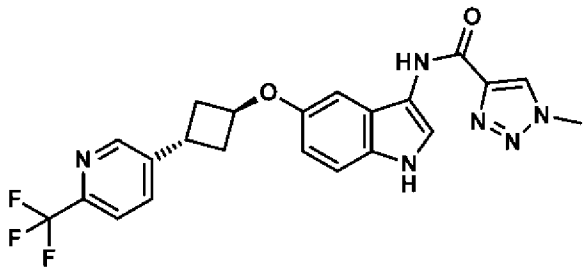
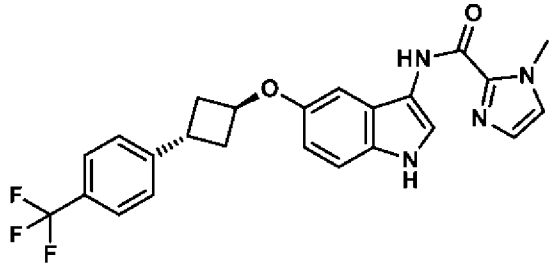
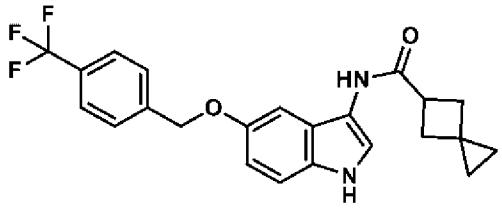
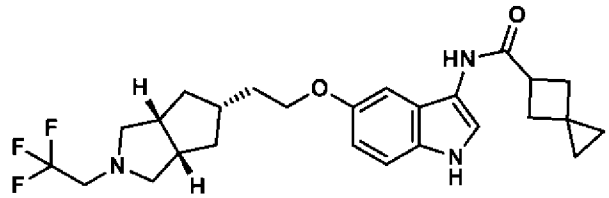
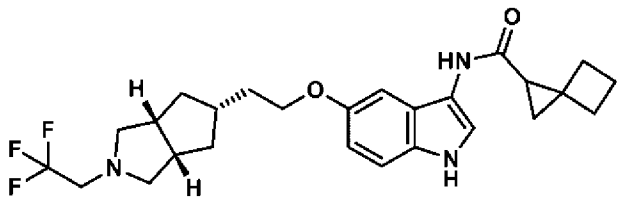
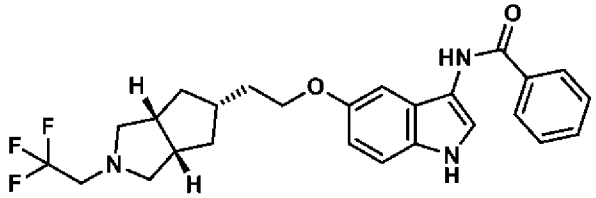
187		3-氟-N-(5-(2-((3aR,5r,6aS)-2-(2,2,2-三氟乙基)八氫環戊并[c]吡咯-5-基)乙氧基)-1H-吲唑-3-基)吡啶甲醯胺	491.4
188		N-(5-(2-((3aR,5r,6aS)-2-(2,2,2-三氟乙基)八氫環戊并[c]吡咯-5-基)乙氧基)-1H-吲唑-3-基)噻唑-2-甲醯胺	479.3
189		3,5-二甲基-N-(5-(2-((3aR,5r,6aS)-2-(2,2,2-三氟乙基)八氫環戊并[c]吡咯-5-基)乙氧基)-1H-吲唑-3-基)異噁唑-4-甲醯胺	491.4
190		N-(5-(2-((3aR,5r,6aS)-2-(2,2,2-三氟乙基)八氫環戊并[c]吡咯-5-基)乙氧基)-1H-吲唑-3-基)噻唑-5-甲醯胺	479.3
191		N-(5-(4-(三氟甲基)苯乙氧基)-1H-吲唑-3-基)螺[3.3]庚烷-2-甲醯胺	443.3
192		N-(5-((1s,3s)-3-(4-(三氟甲基)苯基環丁氧基)-1H-吲唑-3-基)噻唑-4-甲醯胺	458.3

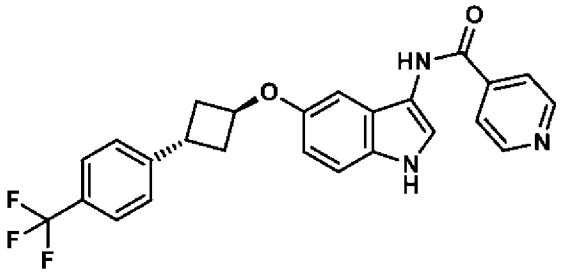
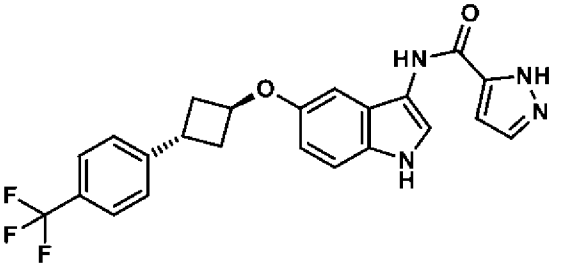
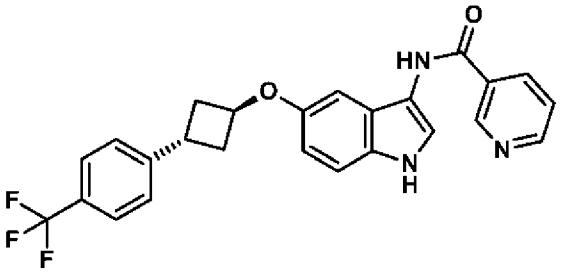
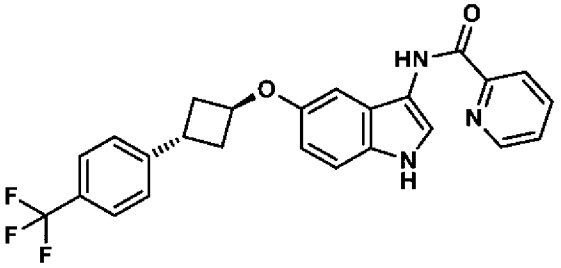
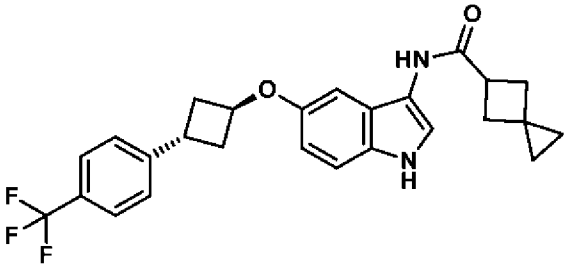
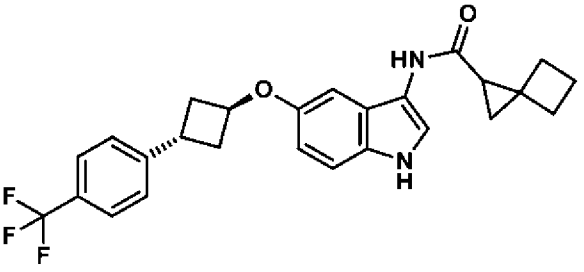
193		N-(5-(2-((3aR,5r,6aS)-2-(2,2,2-三氟乙基)八氫環戊并[c]吡咯-5-基)乙氧基)-1H-吲唑-3-基)噻唑-4-甲醯胺	479.3
194		N-(5-(2-(4-(三氟甲基)苯氧基)乙基)-1H-吲哚-3-基)異菸鹼醯胺	426.2
195		N-(5-(2-(4-(三氟甲基)苯氧基)乙基)-1H-吲哚-3-基)菸鹼醯胺	426.2
196		N-(5-(2-(4-(三氟甲基)苯氧基)乙基)-1H-吲哚-3-基)吡啶甲醯胺	426.2
197		2-環丙基-N-(5-(2-(4-(三氟甲基)苯氧基)乙基)-1H-吲哚-3-基)乙醯胺	403.2
198		N-(5-(2-(4-(三氟甲基)苯氧基)乙基)-1H-吲哚-3-基)螺[2.3]己烷-5-甲醯胺	429.3
199		3-甲基-N-(5-(2-(4-(三氟甲基)苯氧基)乙基)-1H-吲哚-3-基)雙環[1.1.1]戊烷-1-甲醯胺	429.4

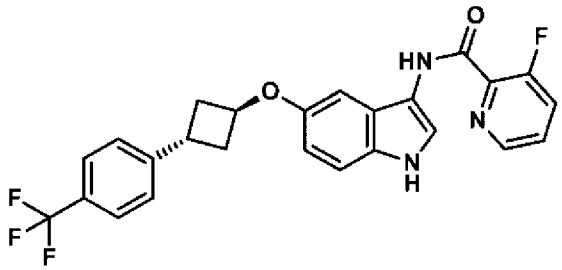
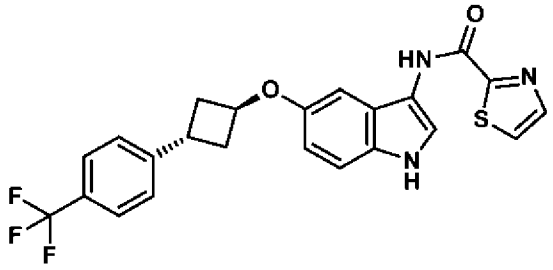
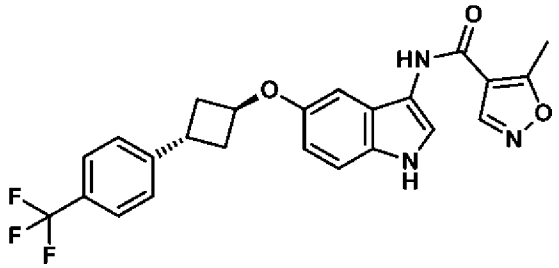
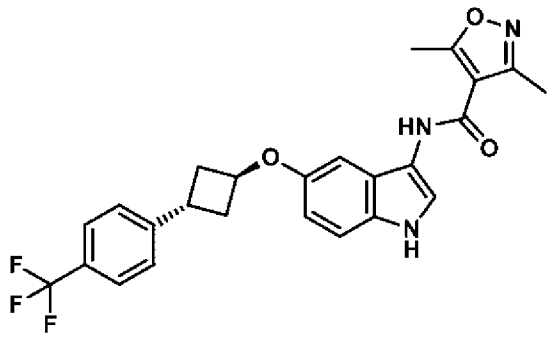
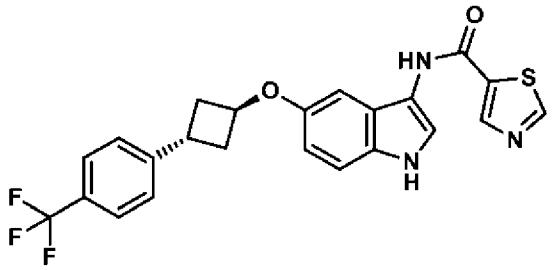
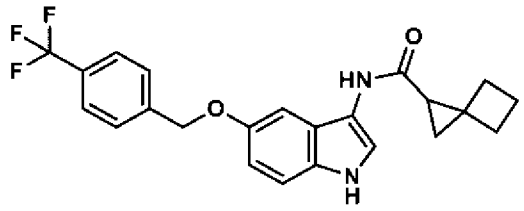
200		N-(5-(2-(4-(三氟甲基)苯氧基)乙基)-1H-吲哚-3-基)螺[2.2]戊烷-1-甲醯胺	415.2
201		N-(5-(2-(4-(三氟甲基)苯氧基)乙基)-1H-吲哚-3-基)噻唑-2-甲醯胺	430.1
202		N-(5-(2-(4-(三氟甲基)苯氧基)乙基)-1H-吲哚-3-基)噻唑-4-甲醯胺	432.2
203		1-甲基-N-(5-(4-(三氟甲基)苯乙氧基)-1H-吲哚-3-基)-1H-吡唑-5-甲醯胺	429.2
204		3-羥基-N-(5-((cis)-3-(4-(三氟甲基)苯基環丁氧基)-1H-吲哚-3-基)雙環[1.1.1]戊烷-1-甲醯胺	**457.15**
205		6-甲基-N-(5-(2-((3aR,5r,6aS)-2-(2,2,2-三氟乙基)八氫環戊并[c]吡咯-5-基)乙氧基)-1H-吲哚-3-基)-2-氧雜螺[3.3]庚烷-6-甲醯胺	**506.25**
206		N-(5-(2-((3aR,5r,6aS)-2-(2,2,2-三氟乙基)八氫環戊并[c]吡咯-5-基)乙氧基)-1H-吲哚-3-基)-2-氧雜螺[3.3]庚烷-6-甲醯胺	**492.25**

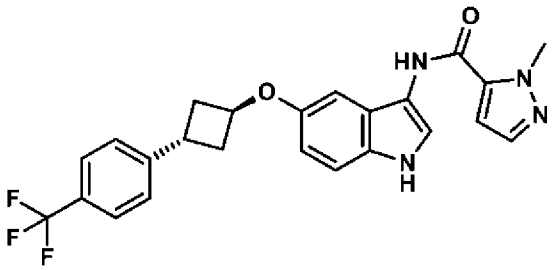
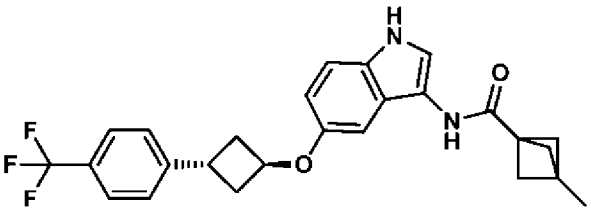
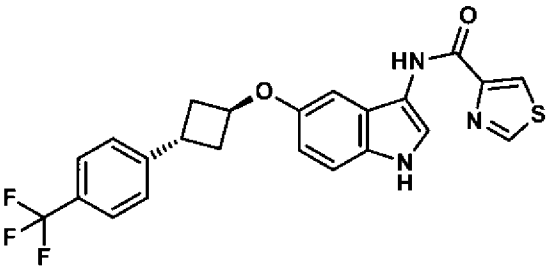
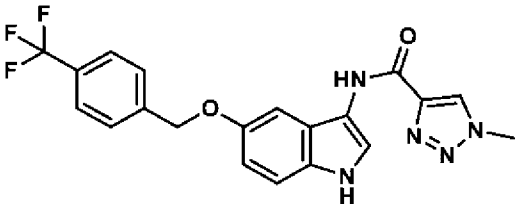
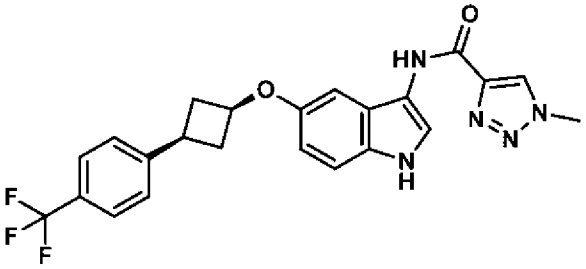
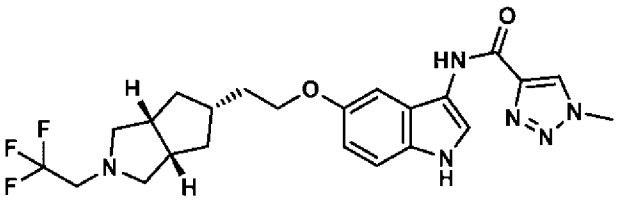
207		N-(5-(反-3-(4-(三氟甲基)苯基環丁氧基)-1H-吲哚-3-基)-3-氧雜雙環[3.1.0]己烷-6-甲醯胺	**457.25**
208		6,6-二氟-N-(5-(2-((3aR,5r,6aS)-2-(2,2,2-三氟乙基)八氫環戊并[c]吡咯-5-基)乙氧基)-1H-吲哚-3-基)雙環[3.1.0]己烷-3-甲醯胺	**512.25**
209		N-(5-(4-(三氟甲基)苯乙氧基)-1H-吲哚-3-基)-3-氧雜雙環[3.1.0]己烷-6-甲醯胺	**431.05**
210		N-(5-(2-((3aR,5r,6aS)-2-(2,2,2-三氟乙基)八氫環戊并[c]吡咯-5-基)乙氧基)-1H-吲哚-3-基)-3-氧雜雙環[3.1.0]己烷-6-甲醯胺	**478.2**
211		N-(5-(反-3-(4-(三氟甲基)苯基環丁氧基)-1H-吲哚-3-基)-2-氧雜螺[3.3]庚烷-6-甲醯胺	**471.3**
212		N-(5-(反-3-(4-(三氟甲基)苯基環丁氧基)-1H-吲哚-3-基)雙環[1.1.1]戊烷-1-甲醯胺	**441.3**

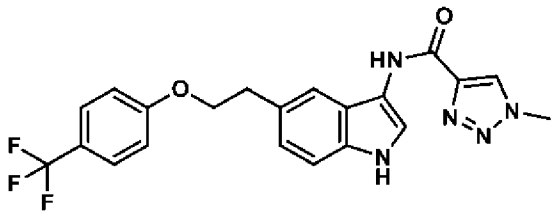
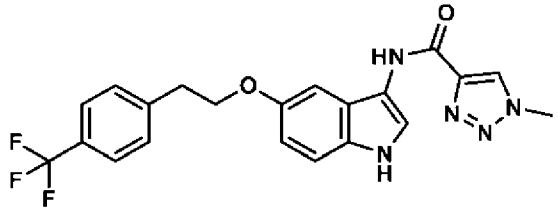
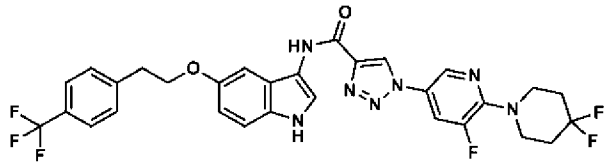
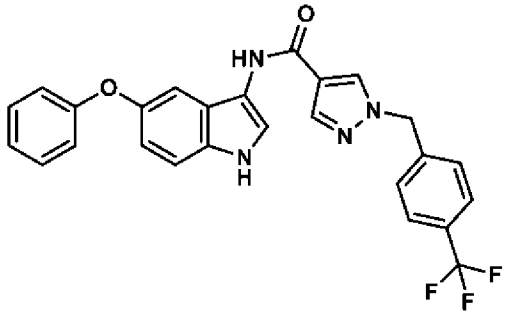
213		4-(三氟甲基)-N-(5-(反-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基環丁氧基)-1H-吲哚-3-基)苯甲醯胺	NA
214		4-(三氟甲基)-N-(5-(順-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基環丁氧基)-1H-吲哚-3-基)苯甲醯胺	NA
215		N-(5-(反-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基環丁氧基)-1H-吲哚-3-基)苯甲醯胺	NA
216		N-(5-(順-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基環丁氧基)-1H-吲哚-3-基)苯甲醯胺	NA
217		1-甲基-N-(5-(順-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基環丁氧基)-1H-吲哚-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲醯胺	NA
218		N-(5-((4-(三氟甲基)苯甲基)氧基)-1H-吲哚-3-基)苯甲醯胺	NA

219		1-甲 基-N-(5-(反-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基 環 丁 氧基)-1H-吲 哚-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲醯胺	**NA**
220		1-甲 基-N-(5-(反-3-(4-(三氟甲基)苯基環丁氧基)-1H-吲 哚-3-基)-1H-咪唑-2-甲醯胺	**NA**
221		N-(5-((4-(三 氟 甲基)苯甲基)氧基)-1H-吲 哚-3-基)螺[2.3]己 烷-5-甲 醯胺	**415.3**
222		N-(5-(2-((3aR,5r,6aS)-2-(2,2,2-三 氟 乙 基)八 氫 環 戊 并[c]吡咯-5-基)乙 氧 基)-1H-吲 哚-3-基)螺[2.3]己 烷-5-甲 醯胺	**476.4**
223		N-(5-(2-((3aR,5r,6aS)-2-(2,2,2-三 氟 乙 基)八 氫 環 戊 并[c]吡咯-5-基)乙 氧 基)-1H-吲 哚-3-基)螺[2.3]己 烷-1-甲 醯胺	**476.4**
224		N-(5-(2-((3aR,5r,6aS)-2-(2,2,2-三 氟 乙 基)八 氫 環 戊 并[c]吡咯-5-基)乙 氧 基)-1H-吲 哚-3-基)苯甲醯胺	**NA**

225		N-(5-(反-3-(4-(三氟甲基)苯基環丁氧基)-1H-吲哚-3-基)異菸鹼醯胺	**NA**
226		N-(5-(反-3-(4-(三氟甲基)苯基環丁氧基)-1H-吲哚-3-基)-1H-吡唑-5-甲醯胺	**NA**
227		N-(5-(反-3-(4-(三氟甲基)苯基環丁氧基)-1H-吲哚-3-基)菸鹼醯胺	**NA**
228		N-(5-(反-3-(4-(三氟甲基)苯基環丁氧基)-1H-吲哚-3-基)吡啶甲醯胺	**NA**
229		N-(5-(反-3-(4-(三氟甲基)苯基環丁氧基)-1H-吲哚-3-基)螺[2.3]己烷-5-甲醯胺	**455.3**
230		N-(5-(反-3-(4-(三氟甲基)苯基環丁氧基)-1H-吲哚-3-基)螺[2.3]己烷-1-甲醯胺	**455.4**

231		3-氟-N-(5-(反-3-(4-(三氟甲基)苯基環丁氧基)-1H-吲哚-3-基)吡啶甲醯胺	**NA**
232		N-(5-(反-3-(4-(三氟甲基)苯基環丁氧基)-1H-吲哚-3-基)噻唑-2-甲醯胺	**NA**
233		5-甲基-N-(5-(反-3-(4-(三氟甲基)苯基環丁氧基)-1H-吲哚-3-基)異噁唑-4-甲醯胺	**NA**
234		3,5-二甲基-N-(5-(反-3-(4-(三氟甲基)苯基環丁氧基)-1H-吲哚-3-基)異噁唑-4-甲醯胺	**NA**
235		N-(5-(反-3-(4-(三氟甲基)苯基環丁氧基)-1H-吲哚-3-基)噻唑-5-甲醯胺	**NA**
236		N-(5-((4-(三氟甲基)苯甲基)氧基)-1H-吲哚-3-基)螺[2.3]己烷-1-甲醯胺	**415.2**

237		1-甲 基-N-(5-(反-3-(4-(三氟甲基)苯基環丁氧基)-1H-吲 哚-3-基)-1H-吡唑-5-甲醯胺	**NA**
238		3-甲 基-N-(5-(反-3-(4-(三氟甲基)苯基環丁氧基)-1H-吲 哚-3-基)雙 環[1.1.1]戊 烷-1-甲醯胺	**455.3**
239		N-(5-(反-3-(4-(三氟甲基)苯基環丁氧基)-1H-吲哚-3-基)噻唑-4-甲醯胺	**NA**
240		1-甲 基-N-(5-((4-(三 氟 甲 基)苯 甲基)氧基)-1H-吲哚-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲醯胺	**NA**
241		1-甲 基-N-(5-(順-3-(4-(三氟甲基)苯基環丁氧基)-1H-吲 哚-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲醯胺	**NA**
242		1-甲 基-N-(5-(2-((3aR,5r,6aS)-2-(2,2,2-三 氟 乙 基)八 氫 環 戊 并[c]吡咯-5-基)乙 氧 基)-1H-吲 哚-3-基)-1H-1,2,3-三 唑-4-甲醯胺	**NA**

243		1-甲基-N-(5-(2-(4-(三氟甲基)苯氧基)乙基)-1H-吲哚-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲醯胺	**NA**
244		1-甲基-N-(5-(4-(三氟甲基)苯乙氧基)-1H-吲哚-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲醯胺	**NA**
245		1-(6-(4,4-二氟哌啶-1-基)-5-氟吡啶-3-基)-N-(5-(4-(三氟甲基)苯乙氧基)-1H-吲哚-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲醯胺	**NA**
246		N-(5-苯氧基-1H-吲哚-3-基)-1-(4-(三氟甲基)苯甲基)-1H-吡唑-4-甲醯胺	**NA**

醫藥組合物及投與

綜述

【0434】在一些實施例中，化學實體(例如抑制(例如拮抗) STING之化合物、或其醫藥學上可接受之鹽及/或水合物及/或共晶體及/或藥物組合)係以醫藥組合物形式投與，該醫藥組合物包括化學實體及一或多種醫藥學上可接受之賦形劑，以及視情況存在之如本文所描述之一或多種另外的治療劑。

【0435】在一些實施例中，化學實體可與一或多種習知醫藥賦形劑組合投與。醫藥學上可接受之賦形劑包括但不限於離子交換劑；氧化鋁；

硬脂酸鋁；卵磷脂；自乳化藥物遞送系統(SEDDS)，諸如d-α-生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯；醫藥劑型中所用之界面活性劑，諸如Tweens、泊洛沙姆(poloxamer)或其他類似聚合物遞送基質；血清蛋白，諸如人類血清白蛋白；緩衝物質，諸如磷酸鹽、tris、甘胺酸、山梨酸、山梨酸鉀；飽和植物脂肪酸之偏甘油酯混合物；水、鹽或電解質，諸如硫酸魚精蛋白、磷酸氫二鈉、磷酸氫鉀、氯化鈉；鋅鹽；膠態二氧化矽；三矽酸鎂；聚乙烯吡咯啶酮；纖維素類物質；聚乙二醇；羧甲基纖維素鈉；聚丙烯酸酯；蠟；聚乙烯-聚氧化丙烯嵌段共聚物；及羊毛脂。環糊精(諸如α-環糊精、β-環糊精及γ-環糊精)或化學改質衍生物(諸如羥基烷基環糊精)包括2-羥丙基-β-環糊精及3-羥丙基-β-環糊精，或其他溶解衍生物亦可用於增強本文所描述之化合物之遞送。可製備含有在0.005%至100%範圍內之如本文所描述之化學實體且其餘部分由無毒賦形劑組成的劑型或組合物。所涵蓋組合物可含有0.001%-100%之本文所提供之化學實體，在一個實施例中，0.1-95%，在另一實施例中，75-85%，在另一實施例中，20-80%。製備此類劑型的實際方法對熟習此項技術者為已知的或將為顯而易見的；舉例而言，參見*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 第22版(Pharmaceutical Press, London, UK. 2012)。

投與途徑及組合物組分

【0436】 在一些實施例中，本文所描述之化學實體或其醫藥組合物可藉由任何可接受的投與途徑投與有需要之個體。可接受之投與途徑包括但不限於經頰、皮膚、子宮頸內、竇道內(endosinusial)、氣管內、經腸、硬膜外(epidural)、間質、腹內、動脈內、支氣管內、囊內、腦內、腦池內、冠狀動脈內、皮內、管內、十二指腸內、硬膜內、表皮內、食道

內、胃內、齒齦內、回腸內、淋巴管內、髓內、腦膜內、肌肉內、卵巢內、腹膜內、前列腺內、肺內、竇內(intrasinal)、脊柱內、滑膜內、睾丸內、鞘內、小管內、腫瘤內、子宮內、血管內、靜脈內、經鼻、鼻胃管、經口、非經腸、經皮、硬膜外(peridural)、經直腸、呼吸道(吸入)、皮下、舌下、黏膜下、表面、經皮、經黏膜、經氣管、輸尿管、尿道及陰道。在某些實施例中，較佳投與途徑為非經腸(例如，腫瘤內)。

【0437】 組合物可經調配用於非經腸投與，例如，經調配用於經由靜脈內、肌內、皮下或甚至腹膜內途徑注射。通常，此類組合物可製備為可注射劑形式，如液體溶液或懸浮液形式；亦可製備為適用於在注射之前添加液體後製備溶液或懸浮液之固體形式；且製劑亦可乳化。根據本發明，熟習此項技術者將已知此類調配物之製備。

【0438】 適用於可注射用途之醫藥形式包括無菌水性溶液或分散液；調配物，包括芝麻油、花生油或水性丙二醇；及用於無菌可注射溶液或分散液的臨時製備之無菌粉末。在所有情況下，形式必須無菌且必須係流體，達到其可易於注射之程度。其亦應在製造及儲存條件下穩定且必須防腐保存以防諸如細菌及真菌之微生物的污染作用。

【0439】 載劑亦可為含有例如水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇及液體聚乙二醇以及類似物)、其適合混合物及植物油的溶劑或分散介質。舉例而言，可藉由使用包衣諸如卵磷脂、藉由維持就分散液而言所需粒度及藉由使用界面活性劑來維持適當的流動性。微生物作用之預防可藉由各種抗菌劑及抗真菌劑，例如對羥基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸、硫柳汞及其類似物來實現。在許多情況下，較佳包括等張劑，例如糖或氯化鈉。可藉由在組合物中使用延緩吸收劑(例如，單硬脂酸鋁及明膠)

來延長可注射組合物之吸收。

【0440】 無菌可注射溶液係如下製備：將所要量之活性化合物視需要與上文列舉之各種其他成分一起併入適當溶劑中，隨後過濾滅菌。一般而言，藉由將各種滅菌活性成分併入含有鹼性分散介質及來自上文列舉之彼等成分之所需其他成分的無菌媒劑中來製備分散液。在無菌粉末用於製備無菌可注射溶液之情況下，較佳製備方法係真空乾燥及冷凍乾燥技術，由其先前無菌過濾溶液產生活性成分加任何另外的所需成分之粉末。

【0441】 腫瘤內注射液論述於例如Lammers等人，「*Effect of Intratumoral Injection on the Biodistribution and the Therapeutic Potential of HPMA Copolymer-Based Drug Delivery Systems*」*Neoplasia*. **2006,** *10*:788-795中。

【0442】 可用於呈凝膠、乳膏、灌腸劑或直腸栓劑形式之直腸組合物中的藥理學上可接受之賦形劑包括但不限於以下之任一者或多者：可可脂甘油酯、合成聚合物(諸如聚乙烯吡咯啶酮)、PEG (如PEG軟膏)、甘油、甘油明膠、氫化植物油、泊洛沙姆、各種分子量之聚乙二醇與聚乙二醇脂肪酸酯的混合物、凡士林(Vaseline)、無水羊毛脂、鯊魚肝油、糖精鈉、薄荷醇、甜杏仁油、山梨糖醇、苯甲酸鈉、anoxid SBN、香草精油、氣霧劑、苯氧基乙醇中之對羥基苯甲酸酯、甲基對氧基苯甲酸鈉、丙基對氧基苯甲酸鈉、二乙胺、卡波姆(carbomer)、卡波莫(carbopol)、甲基氧基苯甲酸酯、聚乙二醇鯨蠟硬脂基醚、椰油醯基癸醯基癸酸酯、異丙醇、丙二醇、液體石蠟、三仙膠、羧基-偏亞硫酸氫鹽、乙二胺四乙酸鈉、苯甲酸鈉、偏亞硫酸氫鉀、葡萄柚種子萃取物、甲基磺醯基甲烷(MSM)、乳酸、甘胺酸、維生素諸如維生素A及E，以及乙酸鉀。

【0443】 在某些實施例中，可藉由將本文所描述之化學實體與適合的非刺激賦形劑或載劑，諸如可可脂、聚乙二醇或栓劑蠟混合來製備栓劑，其在環境溫度下為固體但在體溫下為液體且因此在直腸中融化且釋放活性化合物。在其他實施例中，用於直腸投與之組合物呈灌腸劑形式。

【0444】 在其他實施例中，本文所描述之化合物或其醫藥組合物適用於藉助於經口投與(例如，固體或液體劑型)局部遞送至消化道或胃腸道。

【0445】 用於經口投與之固體劑型包括膠囊、錠劑、丸劑、散劑及粒劑。在此類固體劑型中，將化學實體與一或多種醫藥學上可接受之賦形劑，諸如檸檬酸鈉或磷酸二鈣，及/或以下混合：a)填充劑或增充劑，諸如澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇及矽酸；b)黏合劑，諸如羧甲基纖維素、海藻酸鹽、明膠、聚乙烯吡咯啶酮、蔗糖及阿拉伯膠；c)保濕劑，諸如甘油；d)崩解劑，諸如瓊脂-瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯或木薯澱粉、海藻酸、某些矽酸鹽及碳酸鈉；e)溶液延遲劑，諸如石蠟；f)吸收促進劑，諸如四級銨化合物；g)濕潤劑，諸如鯨蠟醇及甘油單硬脂酸酯；h)吸附劑，諸如高嶺土及膨潤土；及i)潤滑劑，諸如滑石、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固體聚乙二醇、月桂基硫酸鈉；及其混合物。在膠囊、錠劑及丸劑之情況下，該劑型亦可包含緩衝劑。類似類型之固體組合物亦可用作使用諸如乳糖(lactose或milk sugar)以及高分子量聚乙二醇及其類似物之賦形劑之軟填充及硬填充明膠膠囊中的填充劑。

【0446】 在一個實施例中，組合物將呈諸如丸劑或錠劑之單位劑型的形式，且因此，該組合物除含有本文所提供之化學實體以外，亦可含有稀釋劑，諸如乳糖、蔗糖、磷酸二鈣或其類似物；潤滑劑，諸如硬脂酸鎂

或其類似物；及黏合劑，諸如澱粉、阿拉伯膠、聚乙烯吡咯啶酮、明膠、纖維素、纖維素衍生物或其類似物。在另一種固體劑型中，粉末、藥丸、溶液或懸浮液(例如在碳酸伸丙酯、植物油、PEG、泊洛沙姆124或三酸甘油酯中)囊封於膠囊(明膠或纖維素類膠囊)中。亦涵蓋本文提供的一或多種化學實體或另外的活性劑物理上分離的單位劑型；例如具有各藥物的顆粒的膠囊(或膠囊中的錠劑)；二層錠劑；二室凝膠帽等。亦涵蓋包覆腸溶包衣或延遲釋放型口服劑型。

【0447】 其他生理學上可接受之化合物包括濕潤劑、乳化劑、分散劑或特別適用於防止微生物生長或作用之防腐劑。各種防腐劑係熟知的且包括例如苯酚及抗壞血酸。

【0448】 在某些實施例中，賦形劑係無菌的且一般不含不合需要的物質。此等組合物可藉由習知、熟知的滅菌技術來滅菌。對於各種口服劑型賦形劑，諸如錠劑及膠囊，無需為無菌的。USP/NF標準通常係足夠的。

【0449】 在某些實施例中，固體口服劑型可進一步包括在化學上及/或結構上使組合物易於將化學實體遞送至胃部或胃腸道下部，例如升大腸及/或橫大腸及/或遠端大腸及/或小腸之一或多種組分。例示性調配技術描述於例如Filipski, K.J.等人, *Current Topics in Medicinal Chemistry*, **2013**, 13, 776-802中，其以全文引用之方式併入本文中。

【0450】 實例包括胃腸道上部靶向技術，例如Accordion Pill(Intec Pharma)、浮動膠囊及能夠黏附至黏膜壁之材料。

【0451】 其他實例包括胃腸道下部靶向技術。針對靶向腸道中之各個區域，數種腸溶/pH反應性包衣及賦形劑係可用的。此等材料通常係經

設計以在特定pH範圍下溶解或腐蝕之聚合物，基於所需藥物釋放之胃腸道區域來選擇。此等材料亦用以保護酸不穩定藥物免受胃液破壞或在活性成分可能刺激上部GI之情況下限制暴露(例如羥丙基甲基纖維素鄰苯二甲酸酯系列、Coateric (聚乙酸乙烯酯鄰苯二甲酸酯)、鄰苯二甲酸乙酸纖維素、乙酸琥珀酸羥丙基甲基纖維素、Eudragit系列(甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物)及Marcoat)。其他技術包括對胃腸道中之局部菌群起反應之劑型、控壓式大腸遞送膠囊及脈衝塞囊(Pulsincap)。

【0452】 眼部組合物可包括但不限於以下中之任一或多者：黏稠元(例如，羧甲基纖維素、甘油、聚乙烯吡咯啶酮、聚乙二醇)；穩定劑(例如，普洛尼克(Pluronic) (三嵌段共聚物)、環糊精)；防腐劑(例如，苯紮氯銨(Benzalkonium chloride)、ETDA、SofZia (硼酸、丙二醇、山梨糖醇以及氯化鋅；Alcon Laboratories, Inc.)、Purite (穩定的氧氯複合物；Allergan, Inc.))。

【0453】 表面用組合物可包括軟膏及乳膏。軟膏為通常基於石蠟脂或其他石油衍生物之半固體製劑。含有所選活性劑之乳膏通常係黏稠液體或半固體乳液，常常為水包油或油包水的。乳膏基質可為可水洗的，且含有油相、乳化劑及水相。油相，有時亦稱為「內部」相，通常包含石蠟脂及脂肪醇，諸如鯨蠟醇或十八醇；水相通常(但未必)在體積上超過油相，且通常含有保濕劑。乳膏調配物中之乳化劑一般係非離子性、陰離子性、陽離子性或兩性界面活性劑。與其他載劑或媒劑相同，軟膏基質應為惰性、穩定、無刺激性且不致敏的。

【0454】 在前述實施例中之任一者中，本文所描述之醫藥組合物可包括以下中之一或多者：脂質、雙層間交聯多層囊泡、生物可降解聚

(D,L-乳酸-共-乙醇酸)[PLGA]類或聚酐類奈米粒子或微米粒子，及奈米多孔粒子負載型脂質雙層。

劑量

【0455】劑量可取決於患者需求、所治療病況之嚴重程度及所採用之特定化合物而變化。用於特定情況之適當劑量可由熟習醫學技術者來確定。總日劑量可分成多份且在一天內分部分投與或藉由提供連續遞送之方式投與。

【0456】在一些實施例中，本文所描述化合物之投與劑量為約0.001 mg/Kg至約500 mg/Kg (例如約0.01 mg/Kg至約100 mg/Kg；約0.01 mg/Kg至約10 mg/Kg；約0.01 mg/Kg至約1 mg/Kg；約0.01 mg/Kg至約0.1 mg/Kg；約0.1 mg/Kg至約100 mg/Kg；約0.1 mg/Kg至約10 mg/Kg)。

方案

【0457】前述劑量可以每日劑量(例如，單次劑量或兩個或更多個分次劑量)或非每日劑量(例如，每隔一天、每兩天、每三天、每週一次、每週兩次、每兩週一次、每月一次)投與。

【0458】在一些實施例中，本文中所描述之化合物之投與時間段係1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週、12週、4個月、5個月、6個月、7個月、8個月、9個月、10個月、11個月、12個月或更長時間。在另一實施例中，停止投與之時間段係1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週、12週、4個月、5個月、6個月、7個月、8個月、9個月、10個月、11個月、12個月或

更長時間。在一個實施例中，在某一時間段內向個體投與治療性化合物，接著度過間隔時間段。在另一實施例中，在第一時間段裏投與治療性化合物且在第一時間段後為第二時間段，其中在第二時間段期間停止投與，隨後開始第三時間段的治療性化合物投與，且隨後在第三時間段後的第四時間段停止投與。在此實施例之一個態樣中，重複治療性化合物之投與時間段及隨後停止投與之時間段，持續確定或未確定之時間段。在另一實施例中，投與時間段係1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週、12週、4個月、5個月、6個月、7個月、8個月、9個月、10個月、11個月、12個月或更長時間。在另一實施例中，停止投與之時間段係1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週、12週、4個月、5個月、6個月、7個月、8個月、9個月、10個月、11個月、12個月或更長時間。

治療方法

【0459】 在一些實施例中，提供了用於治療患有STING活性(例如STING信號傳導)增加(例如過度)導致病況、疾病或病症(例如免疫病症、癌症)之病理學及/或症狀及/或進展的病況、疾病或病症之個體的方法。

【0460】

適應症

【0461】 在一些實施例中，該病況、疾病或病症係癌症。癌症之非限制性實例包括黑色素瘤、癌瘤、淋巴瘤、母細胞瘤、肉瘤及白血病或淋巴惡性病。類癌症之更特定實例包括乳癌；大腸癌；直腸癌、大腸直腸

癌；腎臟或腎癌、透明細胞癌；肺癌，包括小細胞肺癌、非小細胞肺癌、肺腺癌及肺鱗狀細胞癌；鱗狀細胞癌(例如上皮鱗狀細胞癌)；子宮頸癌；卵巢癌；前列腺癌；前列腺腫瘤；肝癌；膀胱癌；腹膜癌；肝細胞癌；胃(gastric/stomach)癌，包括胃腸癌、胃腸基質瘤；胰臟癌；頭頸癌；神經膠母細胞瘤；視網膜母細胞瘤；星形細胞瘤；卵泡膜細胞瘤；男性細胞瘤；肝細胞瘤；血液科惡性疾病，包括非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkins lymphoma，NHL)、多發性骨髓瘤、骨髓發育不良病症、骨髓增生病、慢性骨髓性白血病及急性血液科惡性疾病；子宮內膜或子宮癌、子宮內膜異位症、子宮內膜基質肉瘤；纖維肉瘤；絨毛膜癌；唾液腺癌；外陰癌；甲狀腺癌；食道癌；肝癌；肛門癌；陰莖癌；鼻咽癌；喉癌；卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)；肥大細胞肉瘤；卵巢肉瘤；子宮肉瘤；黑色素瘤；惡性間皮瘤；皮膚癌；神經鞘瘤；少突神經膠質瘤；神經母細胞瘤；神經外胚層腫瘤；橫紋肌肉瘤；成骨性肉瘤；平滑肌肉瘤；尤文氏肉瘤(Ewing Sarcoma)；周邊原始神經外胚層瘤；泌尿道癌；甲狀腺癌；威爾姆氏腫瘤(Wilm's tumor)；以及與斑痣性錯構瘤相關之異常血管增殖、水腫(諸如與腦腫瘤相關之水腫)及梅格斯氏症候群(Meigs' syndrome)。在一些情況下，癌症係黑色素瘤。

【0462】 在一些實施例中，該病況、疾病或病症為神經病症，其包括涉及中樞神經系統(腦、腦幹及小腦)、周邊神經系統(包括顱神經)及自主神經系統(其部分位於中樞及周邊神經系統兩者中)之病症。神經病症之非限制性實例包括後天性癲癇樣失語；急性播散性腦脊髓炎；腎上腺腦白質營養不良；老年性黃斑變性；胼胝體發育不全；認知障礙症；艾卡迪氏症候群(Aicardi syndrome)；亞歷山大氏病(Alexander disease)；阿爾珀斯

氏病(Alpers' disease)；交叉性偏癱；阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)；血管性癡呆；肌肉萎縮性側索硬化；無腦；安格爾曼氏症候群(Angelman syndrome)；血管瘤病；缺氧症；失語；精神性失用症；蜘蛛膜囊腫；蜘蛛膜炎；阿諾德-奇阿氏畸形(Anronl-Chiari malformation)；動靜脈畸形；亞斯伯格氏症候群(Asperger syndrome)；共濟失調微血管擴張症候群；注意力不足過動症；自閉症；自主神經功能障礙；背痛；巴藤氏病(Batten disease)；白塞氏病(Behcet's disease)；伯耳氏癱(Bell's palsy)；良性特發性眼瞼痙攣；良性局灶性；肌萎縮；良性顱內高血壓；賓斯旺格氏病(Binswanger's disease)；眼瞼痙攣；布洛赫-蘇茲貝格症候群(Bloch Sulzberger syndrome)；肱神經叢損傷；大腦膿腫；腦損傷；腦瘤(包括多形性膠質母細胞瘤)；脊髓腫瘤；布朗-斯誇氏症候群(Brown-Sequard syndrome)；卡納萬病(Canavan disease)；腕管症候群；灼性神經痛；中樞性疼痛症候群；中央腦橋脊髓溶解；頭部病症；大腦動脈瘤；大腦動脈硬化；腦萎縮；大腦巨人症；腦性麻痺；恰克-馬利-杜斯氏病(Charcot-Marie-Tooth disease)；化學療法誘導之神經病變及神經痛；基亞里畸形；舞蹈病；慢性發炎去髓鞘型多發性神經病變；慢性疼痛；慢性局部疼痛症候群；科芬勞里氏症候群(Coffin Lowry syndrome)；昏迷，包括持續植物人狀態；先天性兩側面癱；皮質基底核退化症；顱動脈炎；顱縫早閉；庫賈氏病(Creutzfeldt-Jakob disease)；累積創傷病症；庫欣氏症候群(Cushing's syndrome)；巨大細胞包涵體病；巨細胞病毒感染；舞蹈眼-舞蹈足症候群(dancing eyes-dancing feet syndrome)；丹迪-沃克氏症候群(Dandy-Walker syndrome)；道森氏病(Dawson disease)；狄莫西亞氏症候群(De Morsier's syndrome)；德-克二氏麻痺(Dejerine-Klumke

palsy)；癡呆症；皮肌炎；糖尿病神經病變；彌漫性硬化症；自主神經失調；書寫困難；誦讀困難；肌張力障礙；早期嬰兒癲癇性腦病；空蝶鞍症；腦炎；腦膨出；腦三叉神經血管瘤病；癲癇；歐勃氏麻痺(Erb's palsy)；特發性震顫；法布立氏疾病(Fabry's disease)；法爾氏症候群(Fahr's syndrome)；昏厥；家族痙攣性麻痺；發熱性癲癇發作；費雪氏症候群(Fisher syndrome)；弗里德希氏共濟失調(Friedreich's ataxia)；額顳葉型癡呆及其他「tau蛋白病(tauopathies)」；高歇氏病(Gaucher's disease)；格斯曼氏症候群(Gerstmann's syndrome)；巨大細胞動脈炎；巨大細胞包涵體病；球狀細胞腦白質障礙；格-巴二氏症候群(Guillain-Barre syndrome)；HTLV-1相關脊髓病；哈-斯二氏病(Hallervorden-Spatz disease)；頭損傷；頭痛；半面痙攣；遺傳性痙攣性截癱；多神經炎型遺傳性運動失調；耳部帶狀疱疹；帶狀疱疹；平山症候群(Hirayama syndrome)；HIV相關癡呆及神經病變(亦稱為AIDS之神經表現)；前腦無裂畸形；亨廷頓氏症及其他多麩醯胺酸重複疾病；腦內積水；腦積水；高皮質醇症；缺氧；免疫介導之腦脊髓炎；包涵體肌炎；色素失禁症；嬰兒植烷酸貯積病；嬰兒雷夫蘇姆氏病(infantile refsum disease)；嬰兒痙攣；發炎性肌病；顱內囊腫；顱內高壓；朱伯特症候群(Joubert syndrome)；卡恩斯-塞爾氏症候群(Kearns-Sayre syndrome)；肯尼迪氏病(Kennedy disease)、金斯布林納氏症候群(Kinsbourne syndrome)；克-費二氏症候群(Klippel Feil syndrome)；克拉培氏疾病(Krabbe disease)；庫-韋二氏病(Kugelberg-Welander disease)；克魯病(kuru)；拉弗拉氏病(Lafora disease)；蘭伯特-伊頓氏肌無力症候群(Lambert-Eaton myasthenic syndrome)；蘭道-克萊夫納氏症候群(Landau-Kleffner syndrome)；外側

延髓症候群(瓦倫堡氏症候群(Wallenberg syndrome))；學習障礙；萊氏疾病(Leigh's disease)；雷-葛二氏症候群(Lennox-Gustaut syndrome)；萊-尼二氏症候群(Lesch-Nyhan syndrome)；腦白質營養不良；路易體性癡呆(Lewy body dementia)；平腦症；閉鎖症候群；路--蓋里格氏病(Lou Gehrig's disease) (亦即運動神經元疾病或肌肉萎縮性側索硬化)；腰椎間盤疾病；萊姆病(Lyme disease)-神經後遺症；馬查多-約瑟夫氏病(Machado-Joseph disease)；巨腦；巨腦症；默克森-羅森塔爾氏症候群(Melkersson-Rosenthal syndrome)；梅尼爾氏症(Menieres disease)；腦膜炎；孟克斯氏症候群(Menkes disease)；異染性腦白質營養不良；小頭畸形；偏頭痛；米勒-費雪氏症候群(Miller Fisher syndrome)；小中風；粒線體肌病；牟比士氏症候群(Mobius syndrome)；單體肌萎縮；運動神經元疾病；毛毛樣腦血管病(Moyamoya disease)；黏多醣貯積症；多發性腦梗塞失智症(milti-infarct dementia)；多灶性運動神經病變伴傳導阻滯；多發性硬化症及其他脫髓鞘病；多發性系統萎縮症伴姿勢性低血壓；p肌肉萎縮症；重症肌無力；彌漫性硬化(myelinoclastic diffuse sclerosis)；嬰兒肌痙攣性腦病；肌陣攣；肌病；先天性肌強直；發作性睡病；神經纖維瘤；抗精神病藥物惡性症候群；AIDS神經表現；狼瘡神經後遺症；神經肌強直；神經性類蠟脂褐質病；神經元遷移障礙；尼曼-匹克氏疾病(Niemann-Pick disease)；奧沙利文-麥克勞氏症候群(O'Sullivan-McLeod syndrome)；枕骨神經痛；隱性脊柱神經管閉合不全序列征(occult spinal dysraphism sequence)；大田原症候群(Ohtahara syndrome)；橄欖體腦橋小腦萎縮；視陣攣肌陣攣；視神經炎；起立性低血壓；過度使用症候群；感覺異常；巴金森氏症(Parkinson's disease)；先天性肌剛痙病；副腫瘤

疾病；陣發性發作；帕-羅二氏症候群(Parry Romberg syndrome)；佩-梅二氏病(Pelizaeus-Merzbacher disease)；週期性麻痹；周邊神經病變；疼痛性神經病變及神經痛；持續性植物狀態；廣泛性發展障礙；光噴嚏反射；植烷酸貯積病；匹克氏症(Pick's disease)；神經擠壓；垂體瘤；多發性肌炎；腦穿通畸形；脊髓灰質炎後症候群；疱疹後遺神經痛；感染後腦脊髓炎；姿勢性低血壓；普-威二氏症候群(Prader-Willi syndrome)；原發性側面硬化；朊病毒病；進行性半面萎縮症；進行性多病灶腦白質病；進行性硬化性灰質萎縮；進行性核上麻痹；假性腦瘤；侖謝-亨特氏症候群(Ramsay-Hunt syndrome) (I型及II型)；拉斯穆森氏腦炎(Rasmussen's encephalitis)；反射性交感神經失養症候群；雷夫蘇姆氏疾病(Refsum disease)；重複性運動障礙；重複性應力疾患；不寧腿症候群；反轉錄病毒相關脊髓病；雷特氏症候群(Rett syndrome)；雷氏症候群(Reye's syndrome)；聖維特斯氏舞蹈症(Saint Vitus dance)；桑德霍夫氏病(Sandhoff disease)；希爾逗氏病(Schilder's disease)；腦裂畸形；中膈-視覺發育不全；嬰兒搖晃症候群；帶狀疱疹；夏伊-德爾格氏症候群(Shy-Drager syndrome)；修格蘭氏症候群(Sjögren's syndrome)；睡眠呼吸暫停；索托氏症候群(Soto's syndrome)；痙攣；脊柱裂；脊髓損傷；脊髓腫瘤；脊髓性肌萎縮；僵人症候群；中風；斯特奇-韋伯症候群(Sturge-Weber syndrome)；亞急性硬化性泛腦炎；皮層下動脈硬化腦病；辛登南氏舞蹈症(Sydenham chorea)；暈厥；脊髓空洞病；遲發性運動不能；泰-薩克斯氏病(Tay-Sachs disease)；顳動脈炎；脊髓拴繫症候群；湯姆森氏病(Thomsen disease)；胸廓出口症候群；三叉神經痛；托德氏麻痹(Todd's paralysis)；妥瑞氏症候群(Tourette syndrome)；短暫性局部缺血

發作；傳染性海綿狀腦病；橫貫性脊髓炎；創傷性腦損傷；震顫；三叉神經痛；熱帶痙攣性截癱；結節性硬化症；血管性癡呆(多梗塞性癡呆)；包括顳動脈炎之血管炎；逢希伯-林道氏病(Von Hippel-Lindau disease)；沃倫伯格氏症候群(Wallenberg's syndrome)；沃尼克-霍夫曼氏病(Werdnig-Hoffman disease)；韋斯特氏症候群(West syndrome)；揮鞭症(whiplash)；威廉姆斯氏症候群(Williams syndrome)；韋爾頓氏病(Wildon's disease)；肌肉萎縮側索硬化症；及澤爾韋格氏症候群(Zellweger syndrome)。

【0463】在一些實施例中，該病況、疾病或病症係STING相關病況，例如I型干擾素病變(例如STING相關嬰兒期發病血管病變(SAVI))、艾卡迪-戈緹耶斯氏症候群(AGS)、遺傳性狼瘡以及諸如全身性紅斑狼瘡及類風濕性關節炎之發炎相關病症。在某些實施例中，該病況、疾病或病症係自體免疫性疾病(例如細胞溶質DNA觸發性自發炎疾病)。非限制性實例包括類風濕性關節炎、全身性紅斑狼瘡、多發性硬化、包含克羅恩氏病(Crohn disease，CD)及潰瘍性大腸炎(UC)之發炎性腸病(IBD)，為具有多基因易感性之慢性發炎病況。在某些實施例中，該病況係發炎性腸病。在某些實施例中，該病況係克羅恩氏病、自體免疫性大腸炎、醫原性自體免疫性大腸炎、潰瘍性大腸炎、由一或多種化學治療劑誘發之大腸炎、由過繼細胞療法治療誘發之大腸炎、與一或多種同種免疫性疾病(諸如移植物抗宿主疾病，例如急性移植物抗宿主疾病及慢性移植物抗宿主疾病)相關之大腸炎、放射性腸炎、膠原性大腸炎、淋巴細胞性大腸炎、顯微鏡下大腸炎及放射性腸炎。在此等實施例中之某些中，該病況係同種免疫性疾病(諸如移植物抗宿主疾病，例如急性移植物抗宿主疾病及慢性移植物抗宿

主疾病)、乳糜瀉、腸激躁症候群、類風濕性關節炎、狼瘡、硬皮病、牛皮癬、皮膚T細胞淋巴瘤、葡萄膜炎及黏膜炎(例如口腔黏膜炎、食道黏膜炎或腸黏膜炎)。

【0464】 在一些實施例中，藉由STING調節免疫系統提供對包括由外來因素引起之疾病在內之疾病的治療。可藉由本發明方法治療及/或預防的由外來因素引起之例示性感染包括細菌(例如革蘭氏陽性或革蘭氏陰性細菌)感染、真菌感染、寄生蟲感染及病毒感染。在本發明之一個實施例中，感染係細菌感染(例如大腸桿菌、肺炎克雷伯氏桿菌(*Klebsiella pneumoniae*)、綠膿桿菌(*Pseudomonas aeruginosa*)、沙門氏菌屬(*Salmonella spp.*)、金黃色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)、鏈球菌屬(*Streptococcus spp.*)或抗萬古黴素腸球菌(*vancomycin-resistant enterococcus*)引起之感染)或敗血症。在另一個實施例中，感染係真菌感染(例如由黴菌、酵母或高等真菌引起之感染)。在又另一個實施例中，感染係寄生蟲感染(例如由單細胞或多細胞寄生蟲，包括藍氏賈第鞭毛蟲(*Giardia duodenalis*)、小球隱胞子蟲(*Cryptosporidium parvum*)、環孢子蟲(*Cyclospora cayetanensis*)及弓形蟲(*Toxoplasma gondiz*)引起之感染)。在又另一個實施例中，感染係病毒感染(例如由與AIDS、禽流感、水痘、唇疱疹、感冒、胃腸炎、腺熱、流感、麻疹、腮腺炎、咽炎、肺炎、風疹、SARS，及下呼吸道或上呼吸道感染(例如呼吸道融合病毒)相關之病毒引起的感染)。

【0465】 在一些實施例中，該病況、疾病或病症係B型肝炎(參見例如WO 2015/061294)。

【0466】 在一些實施例中，該病況、疾病或病症係選自心血管疾病

(包括例如心肌梗塞)。

【0467】 在一些實施例中，該病況、疾病或病症係老年性黃斑變性。

【0468】 在一些實施例中，該病況、疾病或病症係黏膜炎，又稱為口炎，其可因單獨或組合之化學療法或放射線療法以及由暴露於放射線療法環境外部之放射引起的損傷而發生。

【0469】 在一些實施例中，該病況、疾病或病症係葡萄膜炎，葡萄膜炎係葡萄膜之炎症(例如前葡萄膜炎，例如虹膜睫狀體炎或虹膜炎；中間葡萄膜炎(又稱為睫狀體扁平部炎)；後葡萄膜炎；或脈絡膜視網膜炎，例如全葡萄膜炎)。

【0470】 在一些實施例中，該病況、疾病或病症係選自由以下組成之群：癌症、神經病症、自體免疫性疾病、B型肝炎、葡萄膜炎、心血管疾病、老年性黃斑變性及黏膜炎。

【0471】 又其他實例可包括本文及以下在所涵蓋之組合療法方案中論述之適應症。

組合療法

【0472】 本發明涵蓋單藥療法方案以及組合療法方案兩者。

【0473】 在一些實施例中，本文所描述之方法可進一步包括與投與本文所描述化合物組合投與一或多種另外的療法(例如，一或多種另外的治療劑及/或一或多種治療方案)。

【0474】 在某些實施例中，本文所描述之方法可進一步包括投與一或多種另外的癌症療法。

【0475】 一或多種另外的癌症療法可包括(不限於)手術、放射線療

法、化學療法、毒素療法、免疫療法、冷凍療法、癌症疫苗(例如HPV疫苗、B型肝炎疫苗、Oncophage、Provenge)及基因療法以及其組合。免疫療法包括但不限於授受細胞療法、幹細胞及/或樹突狀細胞之衍生、輸血、灌洗及/或其他治療，包括但不限於冷凍腫瘤。

【0476】在一些實施例中，該一或多種另外的癌症療法係化學療法，其可包括投與一或多種另外的化學治療劑。

【0477】在某些實施例中，另外的化學治療劑係免疫調節部分，例如免疫檢查點抑制劑。在某些此等實施例中，免疫檢查點抑制劑靶向選自由以下組成之群的免疫檢查點受體：CTLA-4、PD-1、PD-L1、PD-1 - PD-L1、PD-1 - PD-L2、介白素-2 (IL-2)、吲哚胺2,3-二氧酶(IDO)、IL-10、轉型生長因子-β (TGFβ)、T細胞免疫球蛋白及黏蛋白3 (TIM3或HAVCR2)、半乳糖凝集素9-TIM3、磷脂醯絲胺酸-TIM3、淋巴球活化基因3蛋白(LAG3)、II類MHC-LAG3、4-1BB-4-1BB配位體、OX40-OX40配位體、GITR、GITR配位體-GITR、CD27、CD70-CD27、TNFRSF25、TNFRSF25-TL1A、CD40L、CD40-CD40配位體、HVEM-LIGHT-LTA、HVEM、HVEM - BTLA、HVEM - CD160、HVEM - LIGHT、HVEM-BTLA-CD160、CD80、CD80 - PDL-1、PDL2 - CD80、CD244、CD48 - CD244、CD244、ICOS、ICOS-ICOS配位體、B7-H3、B7-H4、VISTA、TMIGD2、HHLA2-TMIGD2、嗜乳脂蛋白(包括BTNL2、Siglec家族、TIGIT及PVR家庭成員)、KIR、ILT及LIR、NKG2D及NKG2A、MICA及MICB、CD244、CD28、CD86 - CD28、CD86 - CTLA、CD80 - CD28、CD39、CD73腺苷-CD39-CD73、CXCR4-CXCL12、磷脂醯絲胺酸、TIM3、磷脂醯絲胺酸-TIM3、SIRPA-

CD47、VEGF、神經纖毛蛋白、CD160、CD30及CD155；例如CTLA-4或PD1或PD-L1)。參見例如Postow, M. *J. Clin. Oncol*. **2015**, *33*, 1。

【0478】在此等實施例中之某些中，免疫檢查點抑制劑係選自由以下組成之群：烏瑞蘆單抗(Urelumab)、PF-05082566、MEDI6469、TRX518、伐立魯單抗(Varlilumab)、CP-870893、帕博利珠單抗(Pembrolizumab) (PD1)、納武利尤單抗(Nivolumab) (PD1)、阿替利珠單抗(Atezolizumab) (先前為MPDL3280A) (PDL1)、MEDI4736 (PD-L1)、阿維魯單抗(Avelumab) (PD-L1)、PDR001 (PD1)、BMS-986016、MGA271、利瑞魯單抗(Lirilumab)、IPH2201、依米妥珠單抗(Emactuzumab)、INCB024360、高倫替布(Galunisertib)、尤洛庫單抗(Ulocuplumab)、BKT140、巴維昔單抗(Bavituximab)、CC-90002、貝伐單抗(Bevacizumab)及MNRP1685A，及MGA271。

【0479】在某些實施例中，另外的化學治療劑係烷基化劑。烷基化劑之所以如此命名係因為其能夠在細胞中，包括但不限於癌細胞中存在之條件下使許多親核性官能基烷基化。在另一實施例中，烷基化劑包括但不限於順鉑、卡鉑、甲氮芥、環磷醯胺、氮芥苯丁酸、異環磷醯胺及/或奧沙利鉑。在一實施例中，烷基化劑可藉由與生物學上重要的分子中之胺基、羧基、硫氫基及磷酸酯基形成共價鍵而削弱細胞功能來起作用，或其可藉由修飾細胞DNA來工作。在另一實施例中，烷基化劑係合成的、半合成的或係衍生物。

【0480】在某些實施例中，另外的化學治療劑係抗代謝物。抗代謝物偽裝成DNA之建構組元嘌呤或嘧啶，且通常在(細胞週期之)「S」期期間防止此等物質併入DNA中，阻止正常發育及分裂。抗代謝物亦可影響

RNA合成。在一實施例中，抗代謝產物包括但不限於硫唑嘌呤及/或巰基嘌呤。在另一實施例中，抗代謝物係合成的、半合成的或衍生物。

【0481】在某些實施例中，另外的化學治療劑係植物生物鹼及/或類萜。此等生物鹼來源於植物且一般藉由防止微管功能而阻止細胞分裂。在一實施例中，植物生物鹼及/或類萜係長春花生物鹼、鬼臼毒素(podophyllotoxin)及/或紫杉烷。一般而言，在細胞週期之M期期間，長春花生物鹼一般與微管蛋白上之特異性位點結合，抑制微管蛋白組裝成微管。在一實施例中，長春花生物鹼來源於(但不限於)四時花(Madagascar periwinkle)、日日春(Catharanthus roseus) (以前稱為長春花(Vinca rosea))。在一實施例中，長春花生物鹼包括但不限於長春新鹼、長春鹼、長春瑞濱及/或長春地辛。在一實施例中，紫杉烷包括但不限於紫杉醇、太平洋紫杉醇及/或多烯紫杉醇。在另一實施例中，植物生物鹼或類萜係合成的、半合成的或衍生物。在另一實施例中，鬼臼毒素為(但不限於)依託泊苷及/或替尼泊苷。在一個實施例中，紫杉烷係(不限於)多烯紫杉醇及/或奧他賽(ortataxel)。在一實施例中，癌症治療劑為拓樸異構酶。拓樸異構酶為維持DNA之拓樸的必需酶。藉由擾亂恰當的DNA超螺旋化，I型或II型拓樸異構酶之抑制干擾DNA之轉錄及複製兩者。在另一實施例中，拓樸異構酶係(不限於)I型拓樸異構酶抑制劑或II型拓樸異構酶抑制劑。在一個實施例中，I型拓樸異構酶抑制劑係但不限於喜樹鹼。在另一實施例中，喜樹鹼係(不限於)依昔替康(exatecan)、伊立替康、勒托替康(lurtotecan)、拓朴替康、BNP 1350、CKD 602、DB 67 (AR67)及/或ST 1481。在一實施例中，II型拓樸異構酶抑制劑為(但不限於)表鬼臼毒素(epipodophyllotoxin)。在另一實施例中，表鬼臼毒素係但不限於安吖

啶、依託泊苷、磷酸依託泊苷及/或替尼泊苷。在另一實施例中，拓樸異構酶係合成的、半合成的或衍生物，包括自然界中發現之彼等物質，諸如但不限於表鬼臼毒素，其係天然存在於美國鬼臼(American Mayapple) (盾葉鬼臼(Podophyllum peltatum))之根中的物質。

【0482】在某些實施例中，另外的化學治療劑係芪類。在另一實施例中，芪類包括但不限於白藜蘆醇(Resveratrol)、白皮杉醇(Piceatannol)、赤松素(Pinosylvin)、紫檀芪(Pterostilbene), α-葡萄素(Alpha-Viniferin)、白蘞素A(Ampelopsin A)、白蘞素E、葡萄素糖苷C(Diptoindonesin C)、葡萄素糖苷F、ε-葡萄素、氟索醇(Flexuosol)A、買麻藤素H(Gnetin H)、漢斯亞醇(Hemsleyanol)D、霍畢酚(Hopeaphenol)、反-葡萄素糖苷B(Trans-Diptoindonesin B)、白皮烯醇糖苷(Astringin)、雲杉新甙(Piceid)及葡萄素糖苷A。在另一實施例中，芪類係合成的、半合成的或衍生物。

【0483】在某些實施例中，另外的化學治療劑係細胞毒性抗生素。在一實施例中，細胞毒性抗生素係(不限於)放射菌素、蒽二酮、蒽環黴素、沙立度胺(thalidomide)、二氯乙酸、菸鹼酸、2-去氧葡萄糖及/或氯苯吩吡(chlofazimine)。在一個實施例中，放線菌素係但不限於放線菌素D、枯草菌素、可利斯汀(colistin) (多黏菌素E)及/或多黏菌素B。在另一實施例中，蒽二酮係但不限於米托蒽醌(mitoxantrone)及/或匹蒽醌(pixantrone)。在另一實施例中，蒽環黴素係(不限於)博萊黴素、小紅莓(阿德力黴素(Adriamycin))、道諾黴素(柔紅黴素(daunomycin))、表柔比星、艾達黴素、絲裂黴素、普卡黴素及/或伐柔比星。在另一實施例中，細胞毒性抗生素係合成的、半合成的或衍生物。

【0484】在某些實施例中，另外的化學治療劑係選自內皮生長抑素、血管生成素、血管生長抑素、趨化激素、血管抑素、血管生長抑素(纖維蛋白溶酶原片段)、基底膜膠原蛋白衍生之抗血管生成因子(腫瘤抑制素、血管能抑制素或抑制蛋白)、抗血管生成抗凝血酶III、信號轉導抑制劑、軟骨衍生之抑制劑(CDI)、CD59補體片段、纖維結合蛋白片段、gro-β、肝素酶、肝素六醣片段、人類絨膜促性腺激素(hCG)、干擾素α/β/γ、干擾素誘導型蛋白質(IP-10)、介白素-12、半光胺酸捲曲區5 (纖維蛋白溶酶原片段)、金屬蛋白酶抑制劑(TIMP)、2-甲氧雌二醇、胎盤核糖核酸酶抑制劑、纖維蛋白溶酶原活化劑抑制劑、血小板因子-4 (PF4)、促乳素16 kD片段、增殖蛋白相關蛋白質(PRP)、各種類視黃素、四氫皮質醇-S、血小板反應蛋白-1 (TSP-1)、轉型生長因子-β(TGF-β)、血管抑制素、血管新生抑制素(鈣網蛋白片段)及其類似物。

【0485】在某些實施例中，另外的化學治療劑係選自乙酸阿比特龍(abiraterone acetate)、六甲蜜胺(altretamine)、脫水長春花鹼(anhydrovinblastine)、奧瑞他汀(auristatin)、貝瑟羅汀(bexarotene)、比卡魯胺(bicalutamide)、BMS 184476、2,3,4,5,6-五氟-N-(3-氟-4-甲氧基苯基)苯磺醯胺、博萊黴素、N,N-二甲基-L-纈胺醯基-L-纈胺醯基-N-甲基-L-纈胺醯基-L-脯胺醯基-1-脯胺酸-三級丁基醯胺、惡病質素、西馬多丁(cemadotin)、氮芥苯丁酸、環磷醯胺、3',4'-二去氫-4'-去氧-8'-諾維斯汀(3',4'-didehydro-4'-deoxy-8'-norvin-caleukoblastine)、多烯紫杉醇(docetaxol)、多西他賽(doxetaxel)、環磷醯胺、卡鉑、卡莫司汀(carmustine)、順鉑、克瑞托欣(cryptophycin)、環磷醯胺、阿糖胞苷(cytarabine)、達卡巴嗪(dacarbazine，DTIC)、放線菌素D、道諾黴素、

地西他濱海兔毒素(decitabine dolastatin)、小紅莓(阿德力黴素)、依託泊苷、5-氟尿嘧啶、非那雄安(finasteride)、氟他胺(flutamide)、羥基脲(hydroxyurea)及羥基脲紫杉烷(hydroxyureataxanes)、異環磷醯胺、利阿唑(liarozole)、氯尼達明(lonidamine)、洛莫司汀(lomustine) (CCNU)、MDV3100、甲氮芥(氮芥)、美法侖(melphalan)、羥乙基磺酸米伏布林(mivobulin isethionate)、根瘤菌素(rhizoxin)、塞尼氟(sertenef)、鏈脲菌素(streptozocin)、絲裂黴素、甲胺喋呤(methotrexate)、紫杉烷、尼魯米特(nilutamide)、奧那司酮(onapristone)、太平洋紫杉醇、潑尼氮芥(prednimustine)、丙卡巴肼(procarbazine)、RPR109881、磷酸斯穆斯汀(stramustine phosphate)、他莫昔芬(tamoxifen)、他索那明(tasonermin)、紫杉醇、維甲酸(tretinoin)、長春鹼、長春新鹼、硫酸長春地辛及長春氟寧(vinflunine)。

【0486】在某些實施例中，另外的化學治療劑係鉑、順鉑、卡鉑、奧沙利鉑、甲氮芥、環磷醯胺、氮芥苯丁酸、硫唑嘌呤、巯基嘌呤、長春新鹼、長春鹼、長春瑞濱、長春地辛、依託泊苷及替尼泊苷、太平洋紫杉醇、多烯紫杉醇、伊立替康、拓朴替康、安吖啶、依託泊苷、磷酸依託泊苷、替尼泊苷、5-氟尿嘧啶、甲醯四氫葉酸、甲胺喋呤、吉西他濱(gemcitabine)、紫杉烷、甲醯四氫葉酸(leucovorin)、絲裂黴素C、喃氟啶-尿嘧啶(tegafur-uracil)、艾達黴素、氟達拉濱(fludarabine)、米托蒽醌、異環磷醯胺及小紅莓。另外的藥劑包括哺乳動物雷帕黴素目標蛋白(mammalian target of rapamycin，mTOR)之抑制劑，包括但不限於雷帕黴素、依維莫司(everolimus)、坦羅莫司(temsirolimus)及地磷莫司(deforolimus)。

【0487】 在另其他實施例中，另外的化學治療劑可選自以全文引用之方式併入本文中的美國專利7,927,613中所描繪之化學治療劑。

【0488】 在一些實施例中，另外的治療劑及/或方案係可用於治療其他STING相關病況，例如I型干擾素病變(例如STING相關嬰兒期發病血管病變(SAVI))、艾卡迪-戈緹耶斯氏症候群(AGS)、遺傳性狼瘡以及諸如全身性紅斑狼瘡及類風濕性關節炎之發炎相關病症的治療劑及/或方案。

【0489】 用於治療類風濕性關節炎之另外的治療劑及/或方案的非限制性實例包括非類固醇消炎藥(NSAID；例如布洛芬(ibuprofen)及萘普生(naproxen))、皮質類固醇(例如普賴松(prednisone))、疾病調節性抗風濕藥(DMARD；例如甲胺喋呤(Trexall®、Otrexup®、Rasuvo®、Rheumatrex®)、來氟米特(leflunomide) (Arava®)、羥基氯喹(氯奎寧(Plaquenil))、PF-06650833、埃拉莫德(iguratimod)、托法替尼(tofacitinib) (Xeljanz®)、ABBV-599、伊沃替尼(evobrutinib)及柳氮磺胺吡啶(sulfasalazine) (Azulfidine®))及生物製品(例如阿巴西普(abatacept) (Orencia®)、阿達木單抗(Humira®)、阿那白滯素(anakinra) (Kineret®)、賽妥珠單抗(certolizumab) (Cimzia®)、依那西普(etanercept) (Enbrel®)、戈利木單抗(Simponi®)、英利昔單抗(infliximab) (Remicade®)、利妥昔單抗(rituximab) (Rituxan®)、托珠單抗(tocilizumab) (Actemra®)、沃巴利珠單抗(vobarilizumab)、薩瑞魯單抗(sarilumab) (Kevzara®)、蘇金單抗(secukinumab)、ABP 501、CHS-0214、ABC-3373及托珠單抗(tocilizumab) (ACTEMRA®))。

【0490】 用於治療狼瘡之另外的治療劑及/或方案的非限制性實例包括類固醇、局部免疫調節劑(例如他克莫司(tacrolimus)軟膏(Protopic®)及

吡美莫司(pimecrolimus)乳膏(Elidel®))、沙立度胺(Thalomid®)、非類固醇消炎藥(NSAID；例如布洛芬及萘普生)、抗瘧疾藥(例如羥基氯喹(氯奎寧))、皮質類固醇(例如普賴松)及免疫調節劑(例如伊沃替尼、伊伯度胺(iberdomide)、伏環孢素(voclosporin)、賽尼莫德(cenerimod)、硫唑嘌呤(Imuran®)、環磷醯胺(Cytoxan®、Neosar®、Endoxan®)及環孢黴素(cyclosporine) (Neoral、Sandimmune®、Gengraf®)及黴酚酸味啉乙酯(mycophenolate mofetil))巴瑞替尼(baricitinb)、艾拉莫德(iguratimod)、非洛替尼(filogotinib)、GS-9876、雷帕黴素及PF-06650833)，及生物製品(例如貝利單抗(belimumab) (Benlysta®)、阿尼弗洛單抗(anifrolumab)、普雷魯單抗(prezalumab)、MEDI0700、奧比珠單抗(obinutuzumab)、沃巴利珠單抗、盧利珠單抗(lulizumab)、阿塞西普、PF-06823859及魯普佐(lupizor)、利妥昔單抗、BT063、BI655064、BIIB059、阿地白介素(Proleukin®)、達皮羅珠單抗(dapirolizumab)、艾拉泰德(edratide)、IFN-α-金諾德(kinoid)、OMS721、RC18、RSLV-132、賽拉珠單抗(theralizumab)、XmAb5871及優特克單抗(ustekinumab) (Stelara®))。舉例而言，全身性紅斑狼瘡之非限制性治療包括非類固醇消炎藥(NSAID；例如布洛芬及萘普生)、抗瘧疾藥(例如羥基氯喹(氯奎寧))、皮質類固醇(例如普賴松)及免疫調節劑(例如伊伯度胺、伏環孢素、硫唑嘌呤(Imuran®)、環磷醯胺(Cytoxan®、Neosar®、Endoxan®)及環孢黴素(Neoral、Sandimmune®、Gengraf®)及黴酚酸味啉乙酯、巴瑞替尼、非洛替尼及PF-06650833)及生物製品(例如貝利單抗(Benlysta®)、阿尼弗洛單抗、普雷魯單抗、MEDI0700、沃巴利珠單抗、盧利珠單抗、阿塞西普、PF-06823859、魯普佐、利妥昔單抗、BT063、

BI655064、BIIB059、阿地白介素(Proleukin®)、達皮羅珠單抗、艾拉泰德、IFN-α-金諾德、RC18、RSLV-132、賽拉珠單抗、XmAb5871及優特克單抗(Stelara®))。作為另一實例，皮膚狼瘡之治療的非限制性實例包括類固醇、免疫調節劑(例如他克莫司軟膏(Protopic®)及吡美莫司乳膏(Elidel®))、GS-9876、非洛替尼及沙立度胺(Thalomid®)。亦可投與用於治療藥物誘發之狼瘡及/或新生兒狼瘡的藥劑及方案。

【0491】 用於治療STING相關嬰兒期發病血管病變(SAVI)之另外的治療劑及/或方案的非限制性實例包括JAK抑制劑(例如托法替尼、盧佐替尼(ruxolitinib)、非洛替尼及巴瑞替尼(baricitinib))。

【0492】 用於治療艾卡迪-戈緹耶斯氏症候群(AGS)之另外的治療劑及/或方案的非限制性實例包括物理療法、呼吸道併發症之治療、癲癇發作之抗痙攣療法、管飼法、核苷逆轉錄酶抑制劑(例如恩曲他濱(emtricitabine) (例如Emtriva®)、替諾福韋(tenofovir) (例如Viread®)、恩曲他濱/替諾福韋(例如Truvada®)、齊多夫定(zidovudine)、拉米夫定(lamivudine)及阿巴卡韋(abacavir))及JAK抑制劑(例如托法替尼、盧佐替尼、非洛替尼及巴瑞替尼)。

【0493】 用於治療IBD的另外的治療劑及/或方案之非限制性實例包括6-巰基嘌呤、AbGn-168H、ABX464、ABT-494、阿達木單抗、AJM300、阿利卡弗森(alicaforsen)、AMG139、安蘆組單抗(anrukinzumab)、阿普斯特(apremilast)、ATR-107 (PF0530900)、自體CD34選擇性外周血液幹細胞移植、硫唑嘌呤、柏替木單抗(bertilimumab)、BI 655066、BMS-936557、聚乙二醇化賽妥珠單抗(certolizumab pegol) (Cimzia®)、庫比莫德(cobitolimod)、皮質類固醇

(例如普賴松、甲基普賴蘇穠、普賴松)、CP-690,550、CT-P13、環孢黴素、DIMS0150、E6007、E6011、伊拉斯莫(etrasimod)、依曲利組單抗(etrolizumab)、糞便微生物移植、費格替尼(figlotinib)、芬戈莫德(fingolimod)、非拉司特(firategrast) (SB-683699) (先前稱為T-0047)、GED0301、GLPG0634、GLPG0974、古塞庫單抗(guselkumab)、戈利木單抗(golimumab)、GSK1399686、HMPL-004 (穿心蓮(*Andrographis paniculata*)萃取物)、IMU-838、英利昔單抗、介白素2 (IL-2)、詹納斯(Janus)激酶(JAK)抑制劑、拉喹莫德(laquinimod)、馬賽替尼(masitinib) (AB1010)、基質金屬蛋白酶9 (MMP 9)抑制劑(例如GS-5745)、MEDI2070、美沙啦秦(mesalamine)、甲胺喋呤、米吉珠單抗(mirikizumab) (LY3074828)、那他珠單抗、NNC 0142-0000-0002、NNC0114-0006、奧箚莫德(ozanimod)、皮非替尼(peficitinib) (JNJ-54781532)、PF-00547659、PF-04236921、PF-06687234、QAX576、RHB-104、利福昔明(rifaximin)、瑞莎珠單抗(risankizumab)、RPC1063、SB012、SHP647、柳氮磺胺吡啶、TD-1473、沙立度胺、替拉珠單抗(tildrakizumab) (MK 3222)、TJ301、TNF-Kinoid®、托法替尼、曲洛金單抗(tralokinumab)、TRK-170、烏帕替尼(upadacitinib)、優特克單抗、UTTR1147A、V565、瓦特利珠單抗(vatelizumab)、VB-201、維多珠單抗(vedolizumab)及維魯迪姆(vidofludimus)。

【0494】用於治療大腸急躁症之另外的治療劑及/或方案的非限制性實例包括阿洛司瓊(alosetron)、膽酸螯合劑(例如消膽胺(cholestyramine)、考來替潑(colestipol)、考來維侖(colesevelam))、氯離子通道活化劑(例如魯比前列酮(lubiprostone))、經包覆之薄荷油膠囊、地

昔帕明(desipramine)、雙環維林(dicyclomine)、依巴司汀(ebastine)、艾沙度林(eluxadoline)、法尼醇X受體促效劑(例如奧貝膽酸(obeticholic acid))、糞便微生物群移植、氟西汀(fluoxetine)、加巴噴丁(gabapentin)、鳥苷酸環化酶-C促效劑(例如利那洛肽(linaclotide)、普卡那肽(plecanatide))、艾波度坦(ibodutant)、伊米帕明(imipramine)、JCM-16021、洛哌丁胺(loperamide)、魯比前列酮、去甲替林(nortriptyline)、昂丹司瓊(ondansetron)、阿片類藥物、帕羅西汀(paroxetine)、吡那韋(pinaverium)、聚乙二醇、普瑞巴林(pregabalin)、益生菌、拉莫司瓊(ramosetron)、利福昔明(rifaximin)及坦潘諾爾(tanpanor)。

【0495】 用於治療硬皮病之另外的治療劑及/或方案的非限制性實例包括非類固醇消炎藥(NSAID；例如布洛芬及萘普生)、皮質類固醇(例如普賴松)、免疫調節劑(例如硫唑嘌呤、甲胺喋呤(Trexall®、Otrexup®、Rasuvo®、Rheumatrex®)、環磷醯胺(Cytoxan®、Neosar®、Endoxan®)及環孢黴素(Neoral®、Sandimmune®、Gengraf®)、抗胸腺細胞球蛋白、黴酚酸味啉乙酯、靜脈內免疫球蛋白、利妥昔單抗、西羅莫司(sirolimus)及阿法賽特(alefacept))、鈣通道阻斷劑(例如硝苯地平(nifedipine))、α阻斷劑、血清素受體拮抗劑、血管收縮素II受體抑制劑、他汀類(statins)、局部硝酸鹽、伊洛前列素(iloprost)、磷酸二酯酶5抑制劑(例如西地那非(sildenafil))、波生坦(bosentan)、四環素抗生素、內皮素受體拮抗劑、前列腺素類及酪胺酸激酶抑制劑(例如伊馬替尼(imatinib)、尼羅替尼(nilotinib)及達沙替尼(dasatinib))。

【0496】 用於治療克羅恩氏病(CD)之另外的治療劑及/或方案的非限制性實例包括阿達木單抗自體CD34選擇之末梢血液幹細胞移植6-巰基

嘌呤、硫唑嘌呤、聚乙二醇化賽妥珠單抗(Cimzia®)、皮質類固醇(例如普賴松)、艾托珠單抗、E6011、糞便微生物移植、非洛替尼、古賽庫單抗、英利昔單抗、IL-2、JAK抑制劑、基質金屬蛋白酶9 (MMP 9)抑制劑(例如GS-5745)、MEDI2070、美塞拉明、甲胺喋呤、那他珠單抗、奧紮尼莫、RHB-104、利福昔明、里森基單抗、SHP647、柳氮磺胺吡啶、沙立度胺、優帕替尼、V565及維多珠單抗。

【0497】 用於治療UC之另外的治療劑及/或方案的非限制性實例包括AbGn-168H、ABT-494、ABX464、阿普司特、PF-00547659、PF-06687234、6-巰基嘌呤、阿達木單抗、硫唑嘌呤、柏替木單抗(bertilimumab)、布拉奇單抗(brazikumab) (MEDI2070)、庫比莫德(cobitolimod)、聚乙二醇化賽妥珠單抗(Cimzia®)、CP-690,550、皮質類固醇(例如multimax型布地奈德、甲基普賴蘇穠)、環孢黴素、E6007、伊拉斯莫、艾托珠單抗、糞便微生物移植、非洛替尼、古賽庫單抗、戈利木單抗、IL-2、IMU-838、英利昔單抗、基質金屬蛋白酶9 (MMP9)抑制劑(例如GS-5745)、美塞拉明、美塞拉明、密利基單抗(LY3074828)、RPC1063、里森基單抗(BI 6555066)、SHP647、柳氮磺胺吡啶、TD-1473、TJ301、替拉珠單抗(MK 3222)、托法替尼、托法替尼、優特克單抗、UTTR1147A及維多珠單抗。

【0498】 用於治療自體免疫性大腸炎之另外的治療劑及/或方案的非限制性實例包括皮質類固醇(例如布地奈德、普賴松、普賴蘇穠(prednisolone)、二丙酸倍氯米松(Beclometasone dipropionate))、苯乙哌啶(diphenoxylate)/阿托品(atropine)、英利昔單抗、洛哌丁胺(loperamide)、美塞拉明、TIP60抑制劑(參見例如美國專利申請公開案第

2012/0202848號)及維多珠單抗。

【0499】 用於治療醫原性自體免疫性大腸炎之另外的治療劑及/或方案的非限制性實例包括皮質類固醇(例如布地奈德、普賴松、普賴蘇穠、二丙酸倍氯米松)、苯乙哌啶/阿托品、英利昔單抗、洛哌丁胺、TIP60抑制劑(參見例如美國專利申請公開案第2012/0202848號)及維多珠單抗。

【0500】 用於治療由一或多種化學治療劑誘發之大腸炎之另外的治療劑及/或方案的非限制性實例包括皮質類固醇(例如布地奈德、普賴松、普賴蘇穠、二丙酸倍氯米松)、苯乙哌啶/阿托品、英利昔單抗、洛哌丁胺、美塞拉明、TIP60抑制劑(參見例如美國專利申請公開案第2012/0202848號)及維多珠單抗。

【0501】 用於治療由過繼細胞療法治療誘發之大腸炎之另外的治療劑及/或方案的非限制性實例包括皮質類固醇(例如布地奈德、普賴松、普賴蘇穠、二丙酸倍氯米松)、苯乙哌啶/阿托品、英利昔單抗、洛哌丁胺、美塞拉明、TIP60抑制劑(參見例如美國專利申請公開案第2012/0202848號)及維多珠單抗。

【0502】 用於治療與一或多種同種免疫性疾病相關之大腸炎之另外的治療劑及/或方案的非限制性實例包括皮質類固醇(例如布地奈德、普賴松、普賴蘇穠、二丙酸倍氯米松)、柳氮磺胺吡啶及二十碳五烯酸。

【0503】 用於治療放射性腸炎之另外的治療劑及/或方案的非限制性實例包括替度魯肽(teduglutide)、阿米福汀(amifostine)、血管收縮素轉化酶(ACE)抑制劑(例如貝那普利(benazepril)、卡托普利(captopril)、依那普利(enalapril)、福辛普利(fosinopril)、賴諾普利(lisinopril)、莫西普利(moexipril)、培哚普利(perindopril)、喹那普利(quinapril)、雷米普利

(ramipril)及曲多普利(trandolapril))、益生菌、硒補充劑、他汀類(例如阿托伐他汀(atorvastatin)、氟伐他汀(fluvastatin)、洛伐他汀(lovastatin)、普伐他汀(pravastatin)、羅素他汀(rosuvastatin)、辛伐他汀(simvastatin)及匹伐他汀(pitavastatin))、硫糖鋁(sucralfate)及維生素E。

【0504】 用於治療膠原性大腸炎之另外的治療劑及/或方案的非限制性實例包括6-巰基嘌呤、硫唑嘌呤、次水楊酸鉍、齒葉乳香樹(Boswellia serrata)萃取物、消膽胺、考來替潑、皮質類固醇(例如布地奈德、普賴松、普賴蘇穠、二丙酸倍氯米松)、洛哌丁胺、美塞拉明、甲胺喋呤、益生菌及柳氮磺胺吡啶。

【0505】 用於治療淋巴細胞性大腸炎之另外的治療劑及/或方案的非限制性實例包括6-巰基嘌呤、硫唑嘌呤、次水楊酸鉍、消膽胺、考來替潑、皮質類固醇(例如布地奈德、普賴松、普賴蘇穠、二丙酸倍氯米松)、洛哌丁胺、美塞拉明、甲胺喋呤及柳氮磺胺吡啶。

【0506】 用於治療顯微鏡下大腸炎之另外的治療劑及/或方案的非限制性實例包括6-巰基嘌呤、硫唑嘌呤、次水楊酸鉍、齒葉乳香樹萃取物、消膽胺、考來替潑、皮質類固醇(例如布地奈德、普賴松、普賴蘇穠、二丙酸倍氯米松)、糞便微生物移植、洛哌丁胺、美塞拉明、甲胺喋呤、益生菌及柳氮磺胺吡啶。

【0507】 用於治療同種免疫性疾病之另外的治療劑及/或方案的非限制性實例包括子宮內血小板輸注、靜脈內免疫球蛋白、母體使用類固醇、阿巴西普、阿侖單抗、α1-抗胰蛋白酶、AMG592、抗胸腺細胞球蛋白、巴瑞替尼、巴利昔單抗、硼替佐米、本妥昔單抗、大麻二酚、皮質類固醇(例如甲基普賴松、普賴松)、環孢黴素、達西珠單抗(dacilzumab)、去纖

苷(defribrotide)、地尼白介素(denileukin diftitox)、格拉吉伯(glasdegib)、依魯替尼(ibrutinib)、IL-2、英利昔單抗、伊他替尼(itacitinib)、LBH589、馬拉維若(maraviroc)、黴酚酸味啉乙酯、那他珠單抗(natalizumab)、內胡利珠單抗(neihulizumab)、噴司他丁、佩沃塔特(pevonedistat)、光生物調節、光除去法、盧佐替尼、西羅莫司、索尼得吉(sonidegib)、他克莫司、托珠單抗及維莫德吉。

【0508】用於治療多發性硬化症(MS)之另外的治療劑及/或方案的非限制性實例包括阿侖單抗(Lemtrada®)、ALKS 8700、胺氯吡脒(amiloride)、ATX-MS-1467、硫唑嘌呤、巴氯芬(baclofen)(Lioresal®)、β干擾素(例如IFN-β-1a、IFN-β-1b)、克拉屈濱(cladribine)、皮質類固醇(例如甲基普賴蘇穠)、達利珠單抗、反丁烯二酸二甲酯(Tecfidera®)、芬戈莫德(Gilenya®)、氟西汀、乙酸格拉替美(glatiramer acetate) (Copaxone®)、羥基氯喹、異丁司特(ibudilast)、艾地苯醌(idebenone)、拉喹莫德、類脂酸、氯沙坦(losartan)、馬賽替尼、MD1003 (生物素)、米托蒽醌、孟魯司特(montelukast)、那他珠單抗(Tysabri®)、NeuroVax™、奧克珠單抗(ocrelizumab)、奧伐木單抗、吡格列酮(pioglitazone)及RPC1063。

【0509】用於治療移植物抗宿主疾病之另外的治療劑及/或方案的非限制性實例包括阿巴西普、阿侖單抗、α1-抗胰蛋白酶、AMG592、抗胸腺細胞球蛋白、巴瑞替尼、巴利昔單抗、硼替佐米、本妥昔單抗、大麻二酚、皮質類固醇(例如甲基普賴松、普賴松)、環孢黴素、達西珠單抗、去纖苷、地尼白介素、格拉吉伯、依魯替尼、IL-2、伊馬替尼、英利昔單抗、伊他替尼、LBH589、馬拉維若、黴酚酸味啉乙酯、那他珠單抗、內

胡利珠單抗、噴司他丁、佩沃塔特、光生物調節、光除去法、盧佐替尼、西羅莫司、索尼得吉、他克莫司、托珠單抗及維莫德吉。

【0510】 用於治療急性移植物抗宿主疾病之另外的治療劑及/或方案的非限制性實例包括阿侖單抗、α-1抗胰蛋白酶、抗胸腺細胞球蛋白、巴利昔單抗、本妥昔單抗、皮質類固醇(例如甲基普賴松、普賴松)、環孢黴素、達西珠單抗、去纖苷、地尼白介素、依魯替尼、英利昔單抗、伊他替尼、LBH589、黴酚酸味啉乙酯、那他珠單抗、內胡利珠單抗、噴司他丁、光除去法、盧佐替尼、西羅莫司、他克莫司及托珠單抗。

【0511】 用於治療慢性移植物抗宿主疾病之另外的治療劑及/或方案的非限制性實例包括阿巴西普、阿侖單抗、AMG592、抗胸腺細胞球蛋白、巴利昔單抗、硼替佐米、皮質類固醇(例如甲基普賴松、普賴松)、環孢黴素、達西珠單抗、地尼白介素、格拉吉伯(glasdegib)、依魯替尼、IL-2、伊馬替尼、英利昔單抗、黴酚酸味啉乙酯、噴司他丁、光生物調節、光除去法、盧佐替尼、西羅莫司、索尼得吉、他克莫司、托珠單抗及維莫德吉。

【0512】 用於治療乳糜瀉之另外的治療劑及/或方案的非限制性實例包括AMG 714、AMY01、黑麴黴(*Aspergillus niger*)脯胺醯基內切蛋白酶 、BL-7010、CALY-002、GBR 830、Hu-Mik-β-1、IMGX003、KumaMax、乙酸拉瑞唑來(Larazotide Acetate)、Nexvan2®、胰脂肪酶、TIMP-GLIA、維多珠單抗及ZED1227。

【0513】 用於治療牛皮癬之另外的治療劑及/或方案的非限制性實例包括局部皮質類固醇、局部克立硼羅(crisaborole)/AN2728、局部SNA-120、局部SAN021、局部本維莫德(tapinarof)、局部妥卡非尼

(tocafinib)、局部IDP-118、局部M518101、局部鈣泊三醇及二丙酸倍他米松(betamethasone dipropionate) (例如MC2-01膏及Taclonex®)、局部P-3073、局部LEO 90100 (Enstilar®)、局部二丙酸倍他米松(betamethasone dipropriate) (Sernivo®)、丙酸鹵貝他索(halobetasol propionate) (Ultravate®)、維生素D類似物(例如鈣泊三醇(Dovonex®)及促鈣三醇(Vectical®))、蒽三酚(例如Dritho-scalp®及Dritho-crème®)、局部類視黃素(例如他紮羅汀(tazarotene) (例如Tazorac®及Avage®))、鈣調神經磷酸酶抑制劑(例如他克莫司(Prograf®)及吡美莫司(Elidel®))、水楊酸、柏油、保濕劑、光照療法(例如暴露於日光、UVB光照療法、窄帶UVB光照療法、戈克曼療法(Goeckerman therapy)、補骨脂素加紫外線A(PUVA)療法及準分子雷射)、類視黃素(例如阿曲汀(acitretin) (Soriatane®))、甲胺喋呤(Trexall®、Otrexup®、Rasuvo®、Rheumatrex®)、Apo805K1、巴瑞替尼、FP187、KD025、皮瑞索(prurisol)、VTP-43742、XP23829、ZPL-389、CF101 (吡地諾松(piclidenoson))、LAS41008、VPD-737司洛匹坦(serlopitant)、烏帕替尼(ABT-494)、阿普司特(aprmilast)、托法替濱(tofacitibin)、環孢黴素(Neoral®、Sandimmune®、Gengraf®)、生物製劑(例如依那西普(Enbrel®)、依那西普-szzs (Elrezi®)、英利昔單抗(Remicade®)、阿達木單抗(Humira®)、阿達木單抗-adbm (Cyltezo®)、優特克單抗(Stelara®)、戈利木單抗(Simponi®)、阿普斯特(Otezla®)、蘇金單抗(Cosentyx®)、聚乙二醇化賽妥珠單抗(certolixumab pegol)、蘇金單抗、替拉珠單抗-asmn、英利昔單抗-dyyb、阿巴西普、艾克珠單抗(ixekizumab) (Taltz®)、ABP 710、BCD-057、BI695501、比美吉珠單抗

(UCB4940)、CHS-1420、GP2017、古塞庫單抗(CNTO 1959)、HD203、M923、MSB11022、米吉珠單抗(LY3074828)、PF-06410293、PF-06438179、瑞莎珠單抗(BI655066)、SB2、SB4、SB5、siliq (布羅達單抗(brodalumab))、那美蘆單抗(MT203、替拉珠單抗(MK-3222)及艾克珠單抗(Taltz®))、硫鳥嘌呤及羥基脲(例如Droxia®及Hydrea®)。

【0514】 用於治療皮膚T細胞淋巴瘤之另外的治療劑及/或方案的非限制性實例包括光照療法(例如暴露於日光、UVB光照療法、窄帶UVB光照療法、戈克曼療法、補骨脂素加紫外光A (PUVA)療法及準分子雷射)、體外光除去法、放射線療法(例如點狀放射及全身電子束療法)、幹細胞移植、皮質類固醇、咪喹莫特(imiquimod)、貝沙羅汀凝膠(bexarotene gel)、表面用雙氯乙基硝基脲、甲氮芥凝膠、伏立諾他(vorinostat) (Zolinza®)、羅米地辛(romidepsin) (Istodax®)、普拉曲沙(pralatrexate) (Folotyn®)生物製品(例如阿侖單抗(Campath®)、本妥昔單抗(SGN-35)、莫格利珠單抗(mogamulizumab)及IPH4102)。

【0515】 用於治療葡萄膜炎之另外的治療劑及/或方案的非限制性實例包括皮質類固醇(例如玻璃體內曲安奈德可注射懸浮液)、抗生素、抗病毒劑(例如阿昔洛韋(acyclovir))、地塞米松、免疫調節劑(例如他克莫司、來氟米特、環磷醯胺(Cytoxan®、Neosar®、Endoxan®)及環孢黴素(Neoral®、Sandimmune®、Gengraf®)、苯丁酸氮芥、硫唑嘌呤、甲胺喋呤及黴酚酸味啉乙酯)、生物製品(例如英利昔單抗(Remicade®)、阿達木單抗(Humira®)、依那西普(Enbrel®)、戈利木單抗(Simponi®)、賽妥珠單抗(Cimzia®)、利妥昔單抗(Rituxan®)、阿巴西普(Orencia®)、巴利昔單抗(Simulect®)、阿那白滯素(Kineret®)、康納單抗(canakinumab)

(Ilaris®)、格沃珠單抗(gevokixumab) (XOMA052)、托珠單抗(Actemra®)、阿侖單抗(Campath®)、艾法珠單抗(Raptiva®)、LFG316、西羅莫司(Santen®)、阿巴西普、薩瑞魯單抗(sarilumab) (Kevzara®)及達利珠單抗(Zenapax®))、細胞毒性藥物、手術植入物(例如膚輕鬆插入物)及玻璃體切除術。

【0516】用於治療黏膜炎之另外的治療劑及/或方案的非限制性實例包括AG013、SGX942 (度曲泰德(dusquetide))、阿米福汀(amifostine) (Ethyol®)、冷凍療法、西帕科耳口含錠(cepacol lonzenges)、辣椒鹼口含錠、黏膜黏附劑(例如MuGard®)口服苯海拉明(例如Benadry®酏劑)、口服生物黏附劑(例如聚乙烯吡咯啶酮-玻尿酸鈉凝膠(Gelclair®))、口服潤滑劑(例如口服Balance®)、卡非索(caphosol)、德國甘菊(chamomilla recutita)漱口水、可食用葡萄植物胞外體、消毒用漱口水(例如葡糖酸氯己定(chlorhexidine gluconate) (例如Peridex®或Periogard®)、表面用疼痛舒解劑(例如利多卡因(lidocaine)、苯佐卡因(benzocaine)、鹽酸達克羅寧(dyclonine hydrochloride)、昔羅卡因(xylocaine) (例如黏性昔羅卡因2%)及Ulcerease®(0.6%苯酚))、皮質類固醇(例如普賴松)、止痛劑(例如布洛芬、萘普生、乙醯胺苯酚及阿片類藥物)、GC4419、帕利夫明(palifermin) (角質細胞生長因子；Kepivance®)、ATL-104、可樂定羅瑞德(clonidine lauriad)、IZN-6N4、SGX942、雷巴米特(rebamipide)、奈匹德明(nepidermin)、可溶性β-1,3/1,6葡聚糖、P276、LP-0004-09、CR-3294、ALD-518、IZN-6N4、槲皮素、包含歐洲越橘(vaccinium myrtillus)提取物之顆粒劑、博落回(macleaya cordata)生物鹼及紫松果菊(echinacea angustifolia)提取物(例如SAMITAL®)及胃腸用混合液(減酸

劑，諸如氫氧化鋁及氫氧化鎂(例如Maalox)、抗真菌劑(例如耐絲菌素(nystatin))及鎮痛劑(例如颶風液(hurricane liquid)))。舉例而言，口腔黏膜炎治療之非限制性實例包括AG013、阿米福汀(Ethyol®)、冷凍療法、西帕科耳口含錠、黏膜黏附劑(例如MuGard®)口服苯海拉明(例如Benadry®酏劑)、口服生物黏附劑(例如聚乙烯吡咯啶酮-玻尿酸鈉凝膠(Gelclair®))、口服潤滑劑(例如口服Balance®)、卡非索、德國甘菊漱口水、可食用葡萄植物胞外體、消毒用漱口水(例如葡糖酸氯己定(例如Peridex®或Periogard®)、表面用疼痛舒解劑(例如利多卡因、苯佐卡因、鹽酸達克羅甯、昔羅卡因(例如黏性昔羅卡因2%)及Ulcerease®(0.6%苯酚))、皮質類固醇(例如普賴松)、止痛劑(例如布洛芬、萘普生、乙醯胺苯酚及阿片類藥物)、GC4419、帕利夫明(角質細胞生長因子；Kepivance®)、ATL-104、可樂定羅瑞德、IZN-6N4、SGX942、雷巴米特、奈匹德明、可溶性β-1,3/1,6葡聚糖、P276、LP-0004-09、CR-3294、ALD-518、IZN-6N4、槲皮素及胃腸用混合液(減酸劑，諸如氫氧化鋁及氫氧化鎂(例如Maalox)、抗真菌劑(例如耐絲菌素)及鎮痛劑(例如颶風液))。作為另一實例，食道黏膜炎治療之非限制性實例包括昔羅卡因(例如黏性昔羅卡因凝膠2%)。作為另一實例，腸黏膜炎治療、調節腸黏膜炎之治療及腸黏膜炎病徵及症狀之治療包括胃腸用混合液(減酸劑，諸如氫氧化鋁及氫氧化鎂(例如Maalox)、抗真菌劑(例如耐絲菌素)及鎮痛劑(例如颶風液))。

【0517】在某些實施例中，第二治療劑或方案在與化學實體接觸或投與化學實體之前(例如，約一小時前、或約6小時前、或約12小時前、或約24小時前、或約48小時前、或約1週前、或約1個月前)向個體投與。

【0518】 在其他實施例中，第二治療劑或方案在與化學實體接觸或投與化學實體大約相同的時間向個體投與。藉助於實例，第二治療劑或方案及化學實體以同一劑型同時提供至個體。作為另一實例，第二治療劑或方案及化學實體以獨立劑型並行地提供給個體。

【0519】 在其他實施例中，第二治療劑或方案在與化學實體接觸或投與化學實體之後(例如，約一小時後、或約6小時後、或約12小時後、或約24小時後、或約48小時後、或約1週後、或約1個月後)向個體投與。

患者選擇

【0520】 在一些實施例中，本文所描述之方法進一步包括鑑別需要此類治療之個體(例如患者)的步驟(例如藉助於活檢、內窺鏡檢查或此項技術中已知之其他習知方法)。在某些實施例中，STING蛋白質可充當某些類型癌症，例如大腸癌及前列腺癌之生物標記物。在其他實施例中，鑑別個體可包括分析患者之腫瘤微環境中T細胞之不存在及/或耗竭T細胞之存在，例如具有一或多個冷腫瘤之患者。此類患者可包括對檢查點抑制劑治療具有抗性之患者。在某些實施例中，此類患者可用本文中之化學實體治療，例如以將T細胞募集至腫瘤中，且在一些情況下，例如在T細胞耗竭後，進一步用一或多種檢查點抑制劑治療。

【0521】 在一些實施例中，本文所描述之化學實體、方法及組合物可投與某些耐治療性患者群(例如對檢查點抑制劑具有抗性之患者；例如具有一或多個冷腫瘤，例如缺乏T細胞或耗竭T細胞之腫瘤的患者)。

化合物製備

【0522】 熟習此項技術者可瞭解，合成本文中各式之化合物的方法對於一般熟習此項技術者而言將係顯而易見的。適用於合成本文所描述之

化合物之合成化學轉化及保護基方法(保護及脫除保護基)為本領域中已知的，且包括例如諸如描述於以下各者中之彼等：R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989)；T. W. Greene及RGM. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 第2版, John Wiley and Sons (1991)；L. Fieser及M. Fieser, Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1994)；以及L. Paquette編, Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995)及其後續版本。用於製備本發明化合物之起始材料係已知的，藉由已知方法製備或可商購。熟習此項技術者亦將認識到，本文所描述之條件及試劑可與替代性此項技術中公認之等效物互換。舉例而言，在許多反應中，三乙胺可與其他鹼，諸如非親核性鹼(例如二異丙胺、1,8-二氮雜雙環十一碳-7-烯、2,6-二-三級丁基吡啶或四丁基磷氮烯)互換。

【0523】 熟習此項技術者將認識到可用以表徵本文所描述之化合物的多種分析方法，包括例如^{1}H NMR、異核NMR、質譜法、液相層析法及紅外光譜法。前述清單係可供熟習此項技術者使用之表徵方法之子集且不意欲為限制性的。

【0524】 為進一步說明前述內容，包括以下非限制性例示性合成流程。在申請專利範圍的範疇內的此等實例的變化處於所屬技術領域中具有通常知識者的技能範圍內，且被視為在如本文描述及主張的本發明範疇內。讀者將認識到，熟悉本發明且熟習此項技術之熟練技術人員不需詳盡實例即能夠製備及使用本發明。

實例

【0525】 本文所描述之化合物可使用熟習此項技術者已知之習知合

成方法製備。

【0526】 以下縮寫具有指定含義：

Ac=乙醯基

ADDP=1,1'-(偶氮二羰基)-二哌啶

ACN=乙腈

Boc_2O=焦碳酸二-三級丁酯

Bu=丁基

Bz=苯甲醯基

CataCxium A=雙(金剛烷-1-基)(丁基)膦

CMPB=(氰基亞甲基)三-正丁基磷烷

DAST=三氟化二乙基胺基硫

DCE=二氯乙烷

DCM=二氯甲烷

DIAD=偶氮二甲酸二異丙酯

DIEA=*N*,*N*-二異丙基乙胺

DMA=二甲基乙醯胺

DMAP=4-二甲胺基吡啶

DMF=*N*,*N*-二甲基甲醯胺

DMF-DMA=*N*,*N*-二甲基甲醯胺二甲基縮醛

DMSO=二甲亞碸

DPPA=疊氮磷酸二苯酯

Dppf=雙(二苯基膦基)二茂鐵

DtBPF=1,1'-雙[雙(1,1-二甲基乙基)膦基]二茂鐵

HATU=六氟磷酸2-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲鎓

HMDS=1,1,1,3,3,3-六甲基二矽氮烷

HPLC=高效液相層析

LAH=氫化鋰鋁

LC-MS=液相層析-質譜分析法

Me=甲基

NMI=1-甲基咪唑

NMR=核磁共振

POT=參(2-甲苯基)膦

Py=吡啶

RT=滯留時間

TBS=三級丁基二甲基矽烷基

TBUP=三-正丁基膦

TCFH=*N,N,N′,N′*-四甲基氯甲脒-六氟磷酸酯

TEA=三甲胺

TFA=三氟乙酸

TFAA=三氟甲磺酸酐

THF=四氫呋喃

TMS=三甲基矽烷基

T_3P=2,4,6-三丙基-2,4,6-三側氧基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷雜環己烷

實例

材料及方法

【0527】使用以下方法中之一者記錄流程1至7及實例1至11之LC-

MS。

【0528】 LCMS方法A：Kinetex EVO C18 100A，30*3mm，0.5 μL注射，1.2 mL/min流動速率，90-900 amu掃描範圍，254 nm UV偵測。移動相A (MPA)：水/5mM NH_4HCO_3及移動相B (MPB)：乙腈。在2.00 min內溶離10% MPB至95%，在95% MPB下保持0.30 min，在0.10 min內95% MPB至10%。

【0529】 LCMS方 法B：Xselect CSH C18，50*3mm，1.0 μL注射，1.2 mL/min流動速率，90-900 amu掃描範圍，254 nm UV偵測。移動相A (MPA)：水/0.1% FA及移動相B (MPB)：乙腈/0.1% FA。在2.00 min內溶離5% MPB至100%，在100% MPB下保持0.70 min，在0.05 min內100% MPB至5%，隨後在0.15 min內平衡至5% MPB。

【0530】 LCMS方法C：XBridge Shield RP18，50*4.6mm，0.5 μL注射，1.2 mL/min流動速率，90-900 amu掃描範圍，254 nm UV偵測。移動相A (MPA)：水/0.04% $NH_3•H_2O$及移動相B (MPB)：乙腈。在2.00 min內溶離10% MPB至95%，在95% MPB下保持0.79 min，在0.06 min內95% MPB至10%，隨後在0.15 min內平衡至10% MPB。

【0531】 LCMS方法D：kinetex 2.6μm EVO，50*3mm，0.5 μL注射，1.2 mL/min流動速率，30-2000 amu掃描範圍，254 nm UV偵測。移動相A (MPA)：水/5 mM NH_4HCO_3及移動相B (MPB)：乙腈。在2.00 min內溶離10% MPB至95%，在95% MPB下保持0.70 min，在0.05 min內95% MPB至10%，隨後在0.25 min內平衡至10% MPB。

【0532】 LCMS方 法E：HALOC18, 30*3mm，0.5 μL注 射 ，1.5 mL/min流動速率，30-2000 amu掃描範圍，254 nm UV偵測。移動相A

(MPA)：水/0.05% TFA及移動相B (MPB)：乙腈/0.05% TFA。在1.20 min內溶離5% MPB至100%，在100% MPB下保持0.60 min，在0.02 min內100% MPB至5%，隨後在0.18 min內平衡至5% MPB。

【0533】LCMS方法F：Shim-pack Scepter C18-120，33*3mm，0.5 μL注射，1.5 mL/min流動速率，30-2000 amu掃描範圍，254 nm UV偵測。移動相A (MPA)：水/5 mM NH_4HCO_3及移動相B (MPB)：乙腈。在2.00 min內溶離50% MPB至95%，在95% MPB下保持0.60 min，在0.05 min內95% MPB至10%，隨後在0.25 min內平衡至10% MPB。

【0534】LCMS方法G：Poroshell HPH C18，50 *3mm，0.5 μL注射，1.2 mL/min流動速率，30-2000 amu掃描範圍，254 nm UV偵測。移動相A (MPA)：水/5 mM NH_4HCO_3+5 mM NH_4OH及移動相B (MPB)：乙腈。在2.00 min內溶離10% MPB至95%，在95% MPB下保持0.70 min，在0.05 min內95% MPB至5%，隨後在0.25 min內平衡至5% MPB。

【0535】NMR係在BRUKER NMR 300.03 Mz、DUL-C-H、ULTRASHIELD™ 300、AVANCE II 300 B-ACS ™ 120或BRUKER NMR 400.13 Mz、BBFO、ULTRASHIELD ™ 400、AVANCE III 400、B-ACS ™ 120上進行記錄。

【0536】使用以下方法中之一者記錄流程8至16及實例10至26之LC-MS。

【0537】LCMS方法A：Kinetex EVO C18 100A，30*3mm，0.5 μL注射，1.2 mL/min流動速率，90-900 amu掃描範圍，254 nm UV偵測。移動相A (MPA)：水/5mM NH_4HCO_3及移動相B (MPB)：乙腈。在2.00 min內溶離10% MPB至95%，在95% MPB下保持0.30 min，在0.10 min內95%

MPB至10%。

【0538】 LCMS方 法B：Xselect CSH C18，50*3mm，1.0 μL注射，1.2 mL/min流動速率，90-900 amu掃描範圍，254 nm UV偵測。移動相A (MPA)：水/0.1% FA及移動相B (MPB)：乙腈/0.1% FA。在2.00 min內溶離5% MPB至100%，在100% MPB下保持0.70 min，在0.05 min內100% MPB至5%，隨後在0.15 min內平衡至5% MPB。

【0539】 LCMS方法C：kinetex 2.6μm EVO，50*3mm，0.5 μL注射，1.2 mL/min流動速率，30-2000 amu掃描範圍，254 nm UV偵測。移動相A (MPA)：水/5 mM NH_4HCO_3及移動相B (MPB)：乙腈。在2.00 min內溶離10% MPB至95%，在95% MPB下保持0.70 min，在0.05 min內95% MPB至10%，隨後在0.25 min內平衡至10% MPB。

【0540】 LCMS方 法D：HALOC18，30*3mm，0.5 μL注 射 ，1.5 mL/min流動速率，30-2000 amu掃描範圍，254 nm UV偵測。移動相A (MPA)：水/0.05% TFA及移動相B (MPB)：乙腈/0.05% TFA。在1.20 min內溶離5% MPB至100%，在100% MPB下保持0.60 min，在0.02 min內100% MPB至5%，隨後在0.18 min內平衡至5% MPB。

【0541】 LCMS方 法E：Shim-pack Scepter C18-120，33*3mm，0.5 μL注射，1.5 mL/min流動速率，30-2000 amu掃描範圍，254 nm UV偵測。移動相A (MPA)：水/5 mM NH_4HCO_3及移動相B (MPB)：乙腈。在2.00 min內溶離50% MPB至95%，在95% MPB下保持0.60 min，在0.05 min內95% MPB至10%，隨後在0.25 min內平衡至10% MPB。

【0542】 LCMS方 法F：Luna Omega PS C18，33*3mm，1.5 mL/min流動速率，30-2000 amu掃描範圍，254 nm UV偵測。移動相A

(MPA)：水/0.1% FA及移動相B (MPB)：乙腈/0.1% FA。在1.20 min內溶離5% MPB至100%，在100% MPB下保持0.60 min，在0.02 min內100% MPB至5%，隨後在0.25 min內平衡至5% MPB。

【0543】NMR係 在BRUKER NMR 300.03 Mz、DUL-C-H、ULTRASHIELD™ 300、AVANCE II 300 B-ACS™ 120或BRUKER NMR 400.13 Mz、BBFO、ULTRASHIELD™ 400、AVANCE III 400、B-ACS™ 120上進行記錄。

【0544】實例27至51之化學術語、LCMS及HPLC條件之縮寫列於下文。

【0545】

化學術語之縮寫

ACN=乙腈

DCM =二氯甲烷

DMF=二甲基甲醯胺

HATU=六氟磷酸2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲鎓(V)

TEA=三乙胺

TFA =三氟乙酸

H_2O=水

FA=甲酸

HPLC = 高效液相層析

LCMS = 液相層析-質譜分析

NMR = 核磁共振

SpeedVac = Savant SC250EXP SpeedVac濃縮器

DMSO=二甲亞碸

【0546】

LCMS分析條件

方法A

儀器：Agilent LCMS系統，配備DAD及ELSD偵測器

離子模式：正離子

管柱：Waters X-Bridge C18，50*2.1 mm*5 μm或同等尺寸

移動相：A：H_2O (0.04% TFA)；B：CH_3CN (0.02% TFA)

梯度：4.5 min梯度法，實際方法將視化合物之clogP而定。

流動速率：0.6 mL/min或0.8 mL/min

管柱溫度：40℃或50℃

UV：220 nm

【0547】

方法B

儀器：Agilent LCMS系統，配備DAD及ELSD偵測器

離子模式：正離子

管柱：Waters X-Bridge ShieldRP18，50*2.1 mm*5 μm或同等尺寸

移動相：A：H_2O (0.05% $NH_3 \cdot H_2O$)或10 mM碳酸氫銨；B：CH_3CN

梯度：4.5 min梯度法；實際方法將視化合物之clogP而定。

流動速率：0.6 mL/min或0.8 mL/min

管柱溫度：40℃

UV：220 nm

【0548】

製備型HPLC條件

儀器：

1. GILSON 281及Shimadzu LCMS 2010A

2. GILSON 215及Shimadzu LC-20AP

3. GILSON 215

【0549】

移動相：

A：NH_4OH/H_2O = 0.05% v/v；B：ACN

A：FA/H_2O = 0.225% v/v；B：CAN

【0550】

管柱

Xtimate C18 150*25mm*5μm

流動速率：25 mL/min或30 mL/min

監測器波長：220及254 nm

梯度：實際方法視化合物之clog P而定

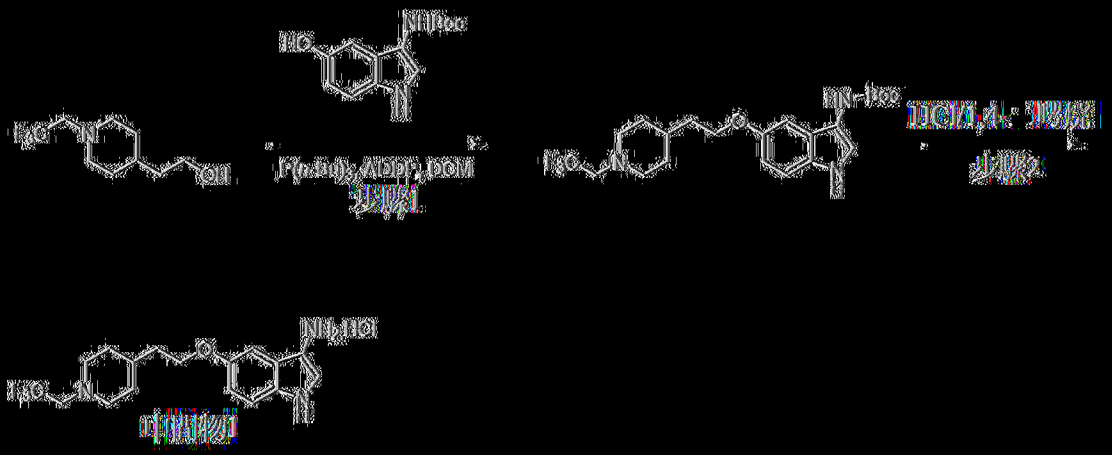
偵測器：MS Trigger或UV

製備實例

【0551】*用於製備關鍵中間物之流程：以下流程說明關鍵中間物之製備。*

【0552】

流程1：合成中間物1：(5-(2-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)乙氧基)-1H-吲哚-3-胺鹽酸鹽)



步驟1：*N*-(5-[2-[1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基]乙氧基]-1*H*-吲哚-3-基)胺基甲酸三級丁酯

將*N*-(5-羥基-1*H*-吲哚-3-基)胺基甲酸三級丁酯(300.0 mg，1.2 mmol，1.0 equiv.)溶解於DCM (20 mL)中，冷卻至0℃，接著在氮氣氛圍下添加2-[1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基]乙醇(306.3 mg，1.5 mmol，1.2 equiv.)及P(*n*-Bu)$_3$ (733.4 mg，3.6 mmol，3.0 equiv.)。隨後逐滴添加ADDP (609.8 mg，2.4 mmol，2.0 equiv.)於DCM (5 mL)中之溶液，將溶液維持在0℃。將反應混合物在環境溫度下攪拌4小時，接著真空濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析，用乙酸乙酯/石油醚(1:5)溶離來純化殘餘物，得到呈淺黃色固體之*N*-(5-[2-[1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基]乙氧基]-1*H*-吲哚-3-基)胺基甲酸三級丁酯(285.0 mg)。LCMS方法C：[M+H]$^+$ = 442。

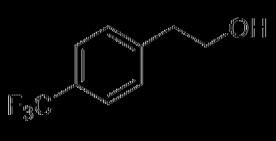
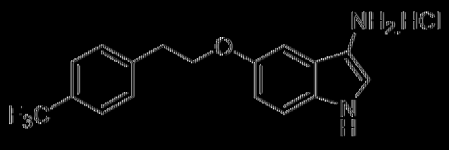
[0553]

步驟2：5-(2-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)乙氧基)-1*H*-吲哚-3-胺鹽酸鹽

將*N*-(5-[2-[1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基]乙氧基]-1*H*-吲哚-3-基)胺基甲酸三級丁酯(1.0 g，2.3 mmol，1.0 equiv.)溶解於HCl/1,4-二噁烷(4N，10 mL)中。將反應混合物在環境溫度下攪拌40 min，接著在真空下濃縮，得到呈黃色固體之5-(2-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)乙氧基)-1*H*-

吲哚-3-胺鹽酸鹽(910.0 mg)。LCMS方法A：[M+H]+ = 342。

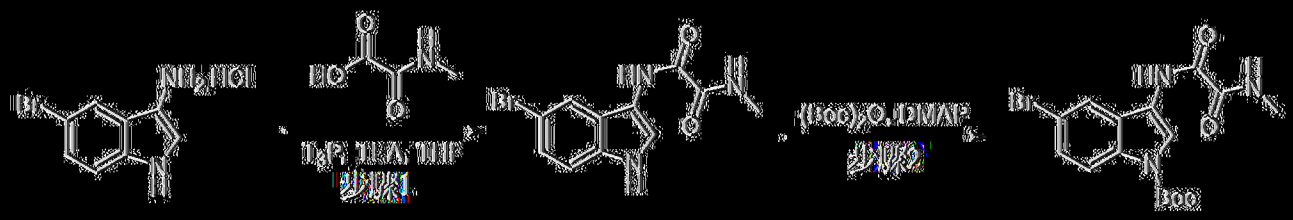
[0554] 使用針對中間物1所描述之相同方法製備下表中之中間物。

中間物	起始物質	結構	LCMS資料
中間物2			方法C：MS ESI: 321 [M+H]+

[0555]

流程2：合成中間物3 (5-(羥基甲基)-3-(2-(甲基胺基)-2-側氧基乙醯胺基)-1H-吲哚-1-甲酸三級丁酯)

中間物3



步驟1：*N1*-(5-溴-1*H*-吲哚-3-基)-*N2*-甲基草醯胺

將5-溴-1*H*-吲哚-3-胺(1.7 g，8.0 mmol，1.0 equiv.)溶解於THF (20 mL)中，接著添加TEA (3.3 mL，24.1 mmol，3.0 equiv.)、2-(甲基胺基)-2-側氧基乙酸(830.2 mg，8.0 mmol，1.0 equiv.)及T_3P (50% wt.，3.84

g，12.0 mmol，1.5 equiv.)。將反應混合物在環境溫度下攪拌30 min，接著藉由添加水來淬滅。將所得溶液用乙酸乙酯萃取，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析，用乙酸乙酯/石油醚(1:1)溶離來純化殘餘物，得到呈棕色固體之*N1*-(5-溴-1*H*-吲唑-3-基)-*N2*-甲基草醯胺(1.2 g)。LCMS方法A：$[M+H]^+$ = 296。

【0556】

步驟2：5-溴-3-(2-(甲基胺基)-2-側氧基乙醯胺基)-1*H*-吲唑-1-甲酸三級丁酯

將*N1*-(5-溴-1*H*-吲唑-3-基)-*N2*-甲基草醯胺(1.2 g，4.0 mmol，1.0 equiv.)溶解於DCM (12 mL)中，接著添加DMAP (50.0 mg，0.4 mmol，0.1 equiv.)及$(Boc)_2O$ (1.0 g，4.8 mmol，1.2 equiv.)。將反應混合物在環境溫度下攪拌1小時，接著藉由添加水來淬滅。將所得溶液用乙酸乙酯萃取，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析，用乙酸乙酯/石油醚(1:2)溶離來純化殘餘物，得到呈白色固體之5-溴-3-(2-(甲基胺基)-2-側氧基乙醯胺基)-1*H*-吲唑-1-甲酸三級丁酯(950.0 mg)。LCMS方法A：$[M+H]^+$ = 396

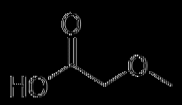
【0557】

步驟3：5-(羥基甲基)-3-(2-(甲基胺基)-2-側氧基乙醯胺基)-1*H*-吲唑-1-甲酸三級丁酯

將5-溴-3-(2-(甲基胺基)-2-側氧基乙醯胺基)-1*H*-吲唑-1-甲酸三級丁酯(900.0 mg，2.2 mmol，1.0 equiv.)溶解於1,4-二噁烷(10 mL)中，接著在氮氣氛圍下添加(三丁基錫烷基)甲醇(1823.2 mg，5.6 mmol，2.5 equiv.)、二-1-金剛烷基丁膦(162.8 mg，0.4 mmol，0.20 equiv.)及

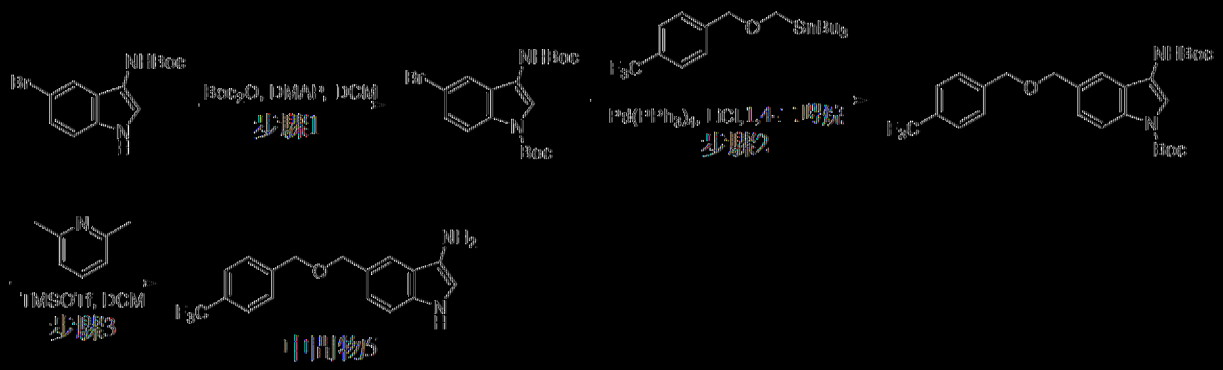
CataCXium A Pd G2 (151.8 mg，0.2 mmol，0.1 equiv.)。將反應混合物加熱至100℃持續6小時，接著冷卻至環境溫度且藉由添加水來淬滅。將所得溶液用乙酸乙酯萃取，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析，用乙酸乙酯/石油醚(2:1)溶離來純化殘餘物，得到呈灰白色固體之5-(羥基甲基)-3-(2-(甲基胺基)-2-側氧基乙醯胺基)-1*H*-吲哚-1-甲酸[3級]酯(750.0 mg)。LCMS方法C：[M+H]+ = 348。

[0558] 使用針對中間物3所描述之相同方法製備下表中之中間物。

中間物	起始物質	結構	LCMS資料
中間物4			方法C： MS (ESI)： 335 [M+H]+

[0559]

*流程4：合成中間物5：(5-(((4-(三氟甲基)苯甲基)氧基)甲基)-1*H*-吲哚-3-胺)*



步驟1：5-溴-3-((三級丁氧基羰基)胺基)-1*H*-吲哚-1-甲酸[3級]酯

將*N*-(5-溴-1*H*-吲哚-3-基)胺基甲酸[3級]酯(5.0 g，16.0 mmol，1.0 equiv.)溶解於DCM (30 mL)中，接著添加Boc_2O (4.2 g，19.3 mmol，1.2 equiv.)及DMAP (0.2 g，1.6 mmol，0.1 equiv.)。將反應混合物在環境溫

度下攪拌4小時，接著在真空下濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析，用乙酸乙酯/石油醚(1:5)溶離來純化殘餘物，得到呈白色固體之5-溴-3-((*三級丁氧*基羰基)胺基)-1*H*-吲哚-1-甲酸三級丁酯(6.0 g)。方法A：$[M+H]^+$ = 411。

【0560】

步驟2：3-((三級丁氧基羰基)胺基)-5-(((4-(三氟甲基)苯甲基)氧基)甲基)-1H-吲哚-1-甲酸三級丁酯

將5-溴-3-((*三級丁氧*基羰基)胺基)-1*H*-吲哚-1-甲酸三級丁酯(4.0 g，9.7 mmol，1.0 equiv.)溶解於1,4-二噁烷(50 mL)中，接著在氮氣氛圍下添加三丁基({[4-(三氟甲基)苯基]甲氧基}甲基)錫烷(4.6 g，9.7 mmol，1.0 equiv.)、$Pd(PPh_3)_4$ (1.1 g，1.0 mmol，0.1 equiv.)及LiCl (0.8 g，19.4 mmol，2.0 equiv.)。將反應混合物加熱至90℃隔夜，接著冷卻至環境溫度。藉由過濾移除固體，且在真空下濃縮濾液。藉由矽膠急驟管柱層析，用乙酸乙酯/石油醚(1:3)溶離來純化殘餘物，得到呈灰白色固體之3-((三級丁氧基羰基)胺基)-5-(((4-(三氟甲基)苯甲基)氧基)甲基)-1H-吲哚-1-甲酸三級丁酯(1.0 g)。LCMS方法A：$[M+H]^+$ = 521。

【0561】

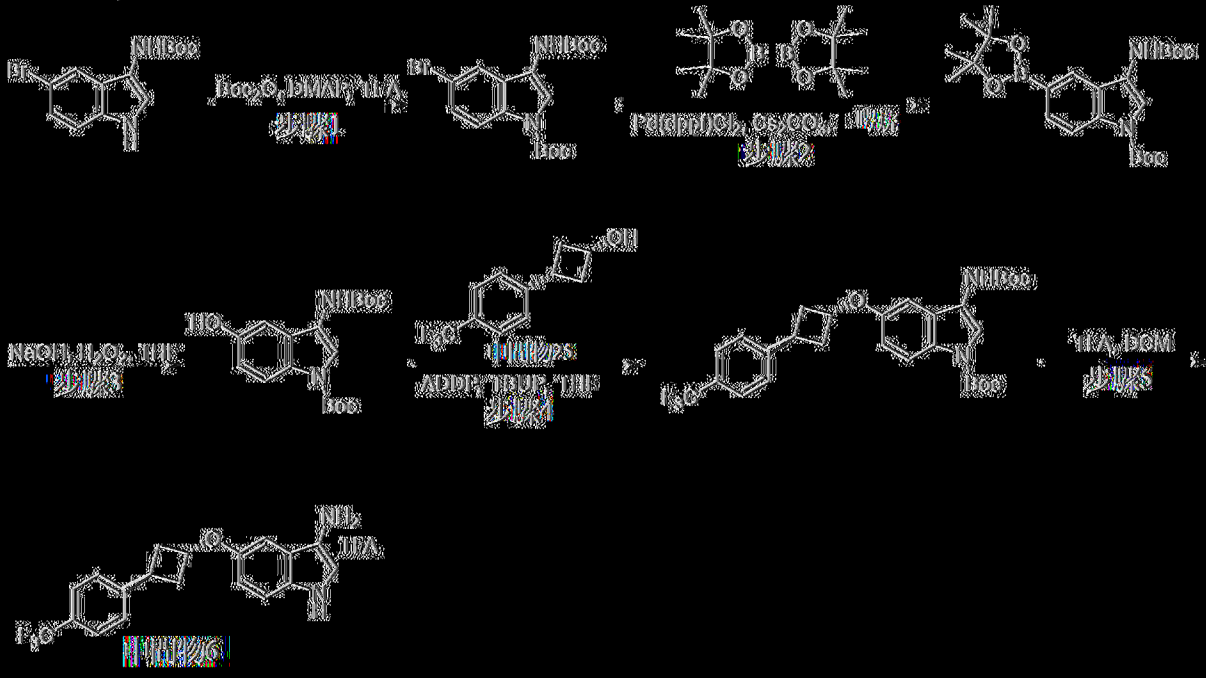
步驟3：5-(((4-(三氟甲基)苯甲基)氧基)甲基)-1*H*-吲哚-3-胺

將3-((三級丁氧基羰基) 胺基)-5-(((4-(三氟甲基)苯甲基)氧基)甲基)-1H-吲哚-1-甲酸三級丁酯(500.0 mg，0.9 mmol，1.0 equiv.)溶解於DCM (5 mL)中，接著添加2,6-二甲基吡啶(308.8 mg，2.9 mmol，3.0 equiv.)及TMSOTf (640.4 mg，2.9 mmol，3.0 equiv.)。將反應混合物在環境溫度下攪拌隔夜，接著在真空下濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析，用二氯甲烷/MeOH (10:1)溶離來純化殘餘物，得到呈棕色固體之5-({[4-(三氟甲基)苯

基]甲氧基}甲基)-1*H*-吲哚-3-胺(100.0 mg)。LCMS方法A：[M+H]+ = 321。

[0562]

*流程5：合成中間物6：(5-(反-3-(4-(三氟甲基)苯基環丁氧基)-1*H*-吲哚-3-胺TFA鹽)*



步驟1：5-溴-3-((反-3-(苄氧基)環丁基)胺基)-1*H*-吲哚-1-甲酸三級丁酯

將(5-溴-1*H*-吲哚-3-基)胺基甲酸三級丁酯(5.0 g，16.1 mmol，1.0 equiv.)溶解於THF (80.0 mL)中，接著添加$(Boc)_2O$ (4.2 g，19.3 mmol，1.2 equiv.)、DMAP (0.2 g，1.6 mmol，0.1 equiv.)及TEA (4.6 mL，32.1 mmol，2.0 equiv.)。將反應混合物在環境溫度下攪拌4小時，接著在真空下濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析，用乙酸乙酯/石油醚(1:5)溶離來純化殘餘物，得到呈白色固體之5-溴-3-((反-3-(苄氧基)環丁基)胺基)-1*H*-吲哚-1-甲酸三級丁酯(6.5 g)。

[0563]

步驟2：3-((反-3-(苄氧基)環丁基)胺基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜

環戊-2-基)-1*H*-吲哚-1-甲酸三級丁酯

將5-溴-3-((三級丁氧基羰基)胺基)-1*H*-吲哚-1-甲酸三級丁酯(6.0 g，14.6 mmol，1.0 equiv.)溶解於1,4-二噁烷(100.0 mL)中，接著在氮氣氛圍下添加4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-聯(1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷) (5.6 g，21.9 mmol，1.5 equiv.)、$Pd(dppf)Cl_2$ (1.1 g，1.5 mmol，0.1 equiv.)及Cs_2CO_3 (9.5 g，29.2 mmol，2.0 equiv.)。將反應混合物在90℃在氮氣下攪拌隔夜，接著冷卻至環境溫度且在真空下濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析，用乙酸乙酯/石油醚(1:4)溶離來純化殘餘物，得到呈白色固體之3-((三級丁氧基羰基)胺基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-1*H*-吲哚-1-甲酸三級丁酯(6.0 g)。

【0564】

步驟3：3-((三級丁氧基羰基)胺基)-5-羥基-1*H*-吲哚-1-甲酸三級丁酯

將3-((三級丁氧基羰基)胺基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-1*H*-吲哚-1-甲酸三級丁酯(6.0 g，13.1 mmol，1.0 equiv.)溶解於THF (80.0 mL)中且冷卻至0℃。接著在0℃添加NaOH (1.6 g，39.3 mmol，3.0 equiv.)，隨後逐滴添加H_2O_2 (30% w.t/wt/，3.0 g，26.2 mmol，2.0 equiv)，將反應混合物維持在0℃。將反應混合物在環境溫度下攪拌2小時，接著藉由添加鹽水淬滅。將所得溶液用乙酸乙酯萃取，用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且在真空下濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析，用乙酸乙酯/石油醚(1:1)溶離來純化殘餘物，得到呈灰色固體之3-((三級丁氧基羰基)胺基)-5-羥基-1*H*-吲哚-1-甲酸三級丁酯(2.2 g)。

【0565】

步驟4：3-((三級丁氧基羰基)胺基)-5-(反-3-(4-(三氟甲基)苯基環丁氧

基)-1*H*-吲哚-1-甲酸三級丁酯

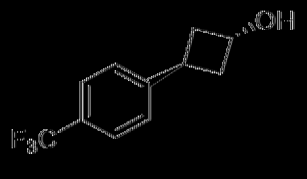
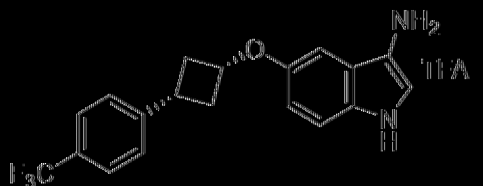
將3-((三級丁氧基羰基)胺基)-5-羥基-1*H*-吲哚-1-甲酸三級丁酯(1.0 g，2.9 mmol，1.0 equiv.)及順-3-(4-(三氟甲基)苯基)環丁-1-醇(1.2 g，5.7 mmol，2.0 equiv.)溶解於THF (20.0 mL)中且冷卻至0℃，接著在0℃在氮氣氛圍下添加TBUP (1.7 g，8.6 mmol，3.0 equiv.)。隨後逐滴添加ADDP (2.2 g，8.6 mmol，3.0 equiv.)，將溶液維持在0℃。將反應混合物加熱至50℃持續2小時，接著冷卻至環境溫度且在真空下濃縮。藉由逆相急驟層析在以下條件下純化殘餘物：管柱，C18矽膠；移動相A：0.05% NH_4HCO_3於水中；移動相B：乙腈；在20 min內，45%相B至70%梯度；偵測器，UV 254 nm。由此得到呈灰白色固體之3-((三級丁氧基羰基)胺基)-5-(反-3-(4-(三氟甲基)苯基環丁氧基)-1*H*-吲哚-1-甲酸三級丁酯(1.2 g)。

【0566】

步驟5：5-(反-3-(4-(三氟甲基)苯基環丁氧基)-1*H*-吲哚-3-胺TFA鹽

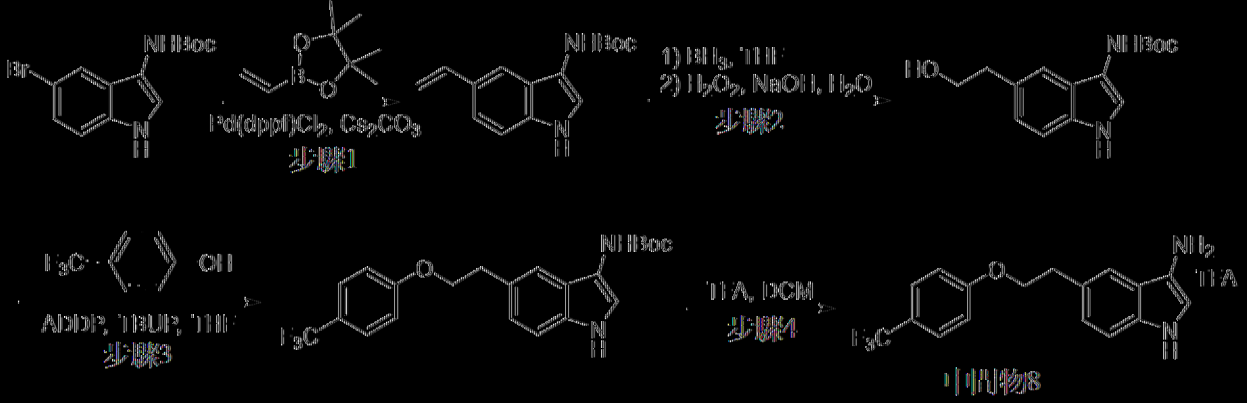
將3-((三級丁氧基羰基)胺基)-5-(反-3-(4-(三氟甲基)苯基環丁氧基)-1*H*-吲哚-1-甲酸三級丁酯(190.0 mg，0.3 mmol，1.0 equiv.)溶解於DCM (2.0 mL)中，接著添加TFA (2.0 mL)。將所得混合物在環境溫度下攪拌1小時且接著在真空下濃縮，得到呈白色固體之5-(反-3-(4-(三氟甲基)苯基環丁氧基)-1*H*-吲哚-3-胺TFA鹽(120.0 mg)。LCMS方法A：$[M+H]^+$ = 347。

【0567】使用針對**中間物6**所描述之相同方法製備下表中之中間物。

中間物	起始物質	結構	LCMS資料
中間物7			方法A： MS ESI: 347 [M+H]+

|0568|

流程6：合成中間物8：(5-(2-(4-(三氟甲基)苯氧基)乙基)-1H-吲哚-3-胺 TFA鹽)



步驟3：*N*-(5-(2-(4-(三氟甲基)苯氧基)乙基)-1*H*-吲哚-3-基)胺基甲酸三級丁酯

將*N*-(5-(2-羥基乙基)-1*H*-吲哚-3-基)胺基甲酸三級丁酯(338.0 mg，1.2 mmol，1.0 equiv.)及4-(三氟甲基)苯酚(198.2 mg，1.2 mmol，1.0 equiv.)溶解於THF (10 mL)中，接著添加ADDP (612.4 mg，2.4 mmol，2.0 equiv.)及TBUP (494.9 mg，2.4 mmol，2.0 equiv.)。將反應混合物加熱至70℃持續5小時，接著冷卻至環境溫度且藉由添加水來淬滅。將所得溶液用乙酸乙酯萃取，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析，用乙酸乙酯/石油醚(1:1)溶離來純化殘餘物，得到呈棕色固體之*N*-(5-(2-(4-(三氟甲基)苯氧基)乙基)-1*H*-吲哚-3-基)胺基甲酸三級丁酯(260.0 mg)。LCMS方法A：[M+H]+ = 421。

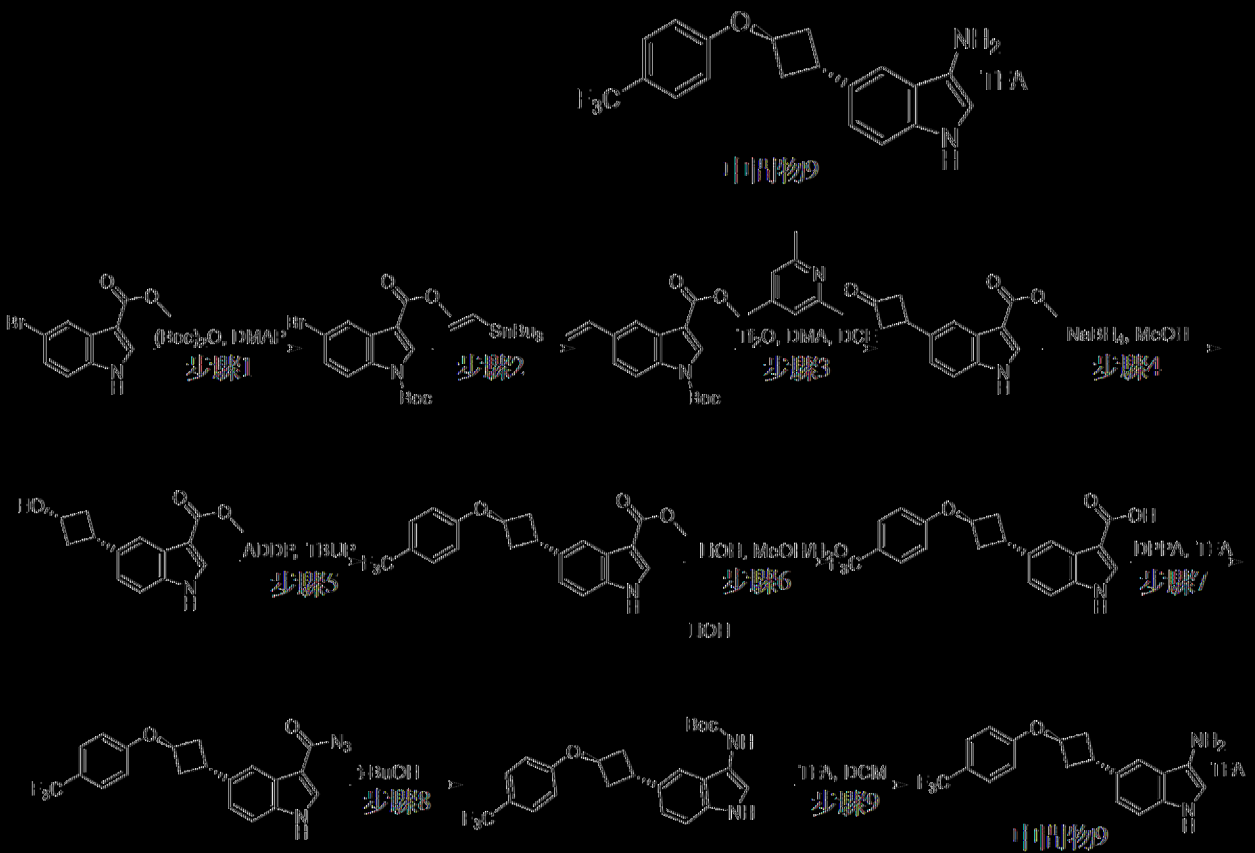
|0569|

步驟4：5-(2-(4-(三氟甲基)苯氧基)乙基)-1*H*-吲哚-3-胺TFA鹽

將*N*-(5-{2-[4-(三氟甲基)苯氧基]乙基}-1*H*-吲哚-3-基)胺基甲酸三級丁酯(260.0 mg，0.6 mmol，1.0 equiv.)溶解於DCM (2 mL)及TFA (2 mL)中。將反應混合物在環境溫度下攪拌30 min，接著在真空下濃縮，得到呈黃色固體之5-(2-(4-(三氟甲基)苯氧基)乙基)-1*H*-吲哚-3-胺TFA鹽(350.0 mg)。LCMS方法A：[M+H]+ = 321。

[0570]

流程1 合成中間物9：(5-(2-(4-(三氟甲基)苯氧基)環丁基)-1H-吲哚-3-胺TFA鹽)



步驟1：5-溴-1*H*-吲哚-1,3-二甲酸1-(三級丁酯)3-甲酯

將5-溴-1*H*-吲哚-3-甲酸甲酯(5.0 g，19.7 mmol，1.0 equiv.)及DMAP (0.24 g，1.9 mmol，0.1 equiv.)溶解於DCM (50 mL)中，接著逐滴添加

C25336/A.docx

$(Boc)_2O$ (6.4 g，29.1 mmol，1.5 equiv.)於DCM (5 mL)中之溶液。將反應混合物在環境溫度下攪拌4小時，接著藉由添加水來淬滅。將所得溶液用二氯甲烷萃取，用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，接著在真空下濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析，用乙酸乙酯/石油醚(1:7)溶離來純化殘餘物，得到呈白色固體之5-溴-1*H*-吲哚-1,3-二甲酸1-(三級丁酯)3-甲酯(6.2 g)。LCMS方法A：$[M+H]^+$ = 354。

【0571】

步驟2：5-乙烯基-1*H*-吲哚-1,3-二甲酸1-(三級丁酯)3-甲酯

將5-溴-1*H*-吲哚-1,3-二甲酸1-(三級丁酯)3-甲酯(6.5 g，18.3 mmol，1.0 equiv.)溶解於1,4-二噁烷(60 mL)中，接著在氮氣氛圍下添加三丁基(乙烯基)錫烷(13.3 g，41.8 mmol，2.3 equiv.)、二-1-金剛烷基丁基膦(1.3 g，3.6 mmol，0.2 equiv.)及CataCXium A-Pd-G2 (0.1 g，0.1 mmol，0.1 equiv.)。將反應混合物加熱至100℃持續4小時，接著冷卻至環境溫度且藉由添加水來淬滅。將所得溶液用乙酸乙酯萃取，用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且在真空下濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析，用乙酸乙酯/石油醚(1:9)溶離來純化殘餘物，得到呈黃色固體之5-乙烯基-1*H*-吲哚-1,3-二甲酸1-(三級丁酯)3-甲酯(2.8 g)。LCMS方法A：$[M+H]^+$ = 302。

【0572】

步驟3：5-(3-側氧基環丁基)-1*H*-吲哚-3-甲酸甲酯

將DMA (1.1 mL，11.9 mmol，1.2 equiv.)溶解於DCE (50 mL)中且冷卻至5℃，接著逐滴添加Tf_2O (2.0 mL，11.9 mmol，1.2 equiv.)，將溶液維持在5℃。將反應混合物在5℃攪拌30 min。隨後在5℃逐滴添加5-乙烯基-1H-吲哚-1,3-二甲酸1-(三級丁酯)3-甲酯(3.0 g，9.9 mmol，1.0

equiv.)於DCE (10 mL)中之溶液。將所得混合物加熱至80℃隔夜，接著冷卻至環境溫度且藉由添加水來淬滅。將所得溶液用乙酸乙酯萃取，用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且在真空下濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析，用乙酸乙酯/石油醚(1:2)溶離來純化殘餘物，得到呈黃色固體之5-(3-側氧基環丁基)-1*H*-吲哚-3-甲酸甲酯(300.0 mg)。LCMS方法A：$[M+H]^+ = 244$。

【0573】

步驟4：5-(順-3-羥基環丁基)-1*H*-吲哚-3-甲酸甲酯

將5-(3-側氧基環丁基)-1*H*-吲哚-3-甲酸甲酯(300.0 mg，1.2 mmol，1.0 equiv.)溶解於MeOH (10 mL)中且冷卻至0℃，接著添加$NaBH_4$ (93.3 mg，2.5 mmol，2.0 equiv.)，將溶液維持在0℃。將反應混合物在0℃攪拌1小時，接著藉由添加水來淬滅。將所得溶液用Et_2O萃取，用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且在真空下濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析，用二氯甲烷/MeOH (10:1)溶離來純化殘餘物，得到呈黃色固體之5-(順-3-羥基環丁基)-1*H*-吲哚-3-甲酸甲酯(150.0 mg)。LCMS方法A：$[M+H]^+ = 246$。

【0574】

步驟5：5-(反-3-(4-(三氟甲基)苯氧基)環丁基)-1*H*-吲哚-3-甲酸甲酯

將5-(順-3-羥基環丁基)-1*H*-吲哚-3-甲酸甲酯(130.0 mg，0.5 mmol，1.0 equiv.)及4-(三氟甲基)苯酚(129.7 mg，0.8 mmol，1.5 equiv.)溶解於THF (5 mL)中且冷卻至0℃，接著添加TBUP (25.7 mg，0.1 mmol，0.2 equiv.)及ADDP (273.3 mg，1.1 mmol，2.0 equiv.)。將反應混合物加熱至70℃持續4小時，接著冷卻至環境溫度且藉由添加水來淬滅。將所得溶液用乙酸乙酯萃取，用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且在真空下濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析，用乙酸乙酯/石油醚(1:1)溶離來純化殘餘物，得到

呈黃色固體之5-(反-3-(4-(三氟甲基)苯氧基)環丁基)-1*H*-吲唑-3-甲酸甲酯(140.0 mg)。LCMS方法A：$[M+H]^+$ = 390。

【0575】

步驟6：5-(反-3-(4-(三氟甲基)苯氧基)環丁基)-1*H*-吲唑-3-甲酸

將5-(反-3-(4-(三氟甲基)苯氧基)環丁基)-1*H*-吲唑-3-甲酸甲酯(200.0 mg，0.5 mmol，1.0 equiv.)溶解於MeOH (3 mL)中，接著添加NaOH水溶液(2 mL，2M，4.0 mmol，8.0 equiv.)。將反應混合物加熱至70℃持續2小時，接著冷卻至環境溫度且在真空下濃縮。將殘餘物用水稀釋且用HCl水溶液(4M)調節至pH 4。將所得溶液用乙酸乙酯萃取，用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且在真空下濃縮，得到呈黃色固體之5-(反-3-(4-(三氟甲基)苯氧基)環丁基)-1*H*-吲唑-3-甲酸(180.0 mg)。LCMS方法A：$[M-H]^-$ = 374。

【0576】

步驟7：5-(反-3-(4-(三氟甲基)苯氧基)環丁基)-1*H*-吲唑-3-羰基疊氮化物

將5-(反-3-(4-(三氟甲基)苯氧基)環丁基)-1*H*-吲唑-3-甲酸(170.0 mg，0.4 mmol，1.0 equiv.)及TEA (0.3 mL，2.3 mmol，5.2 equiv.)溶解於THF (10 mL)中，接著添加DPPA (186.9 mg，0.7 mmol，1.5 equiv.)。將反應混合物在環境溫度下攪拌2小時，接著藉由添加水來淬滅。將所得溶液用乙酸乙酯萃取，用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且在真空下濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析，用乙酸乙酯/石油醚(1:3)溶離來純化殘餘物，得到呈黃色固體之5-(反-3-(4-(三氟甲基)苯氧基)環丁基)-1*H*-吲唑-3-羰基疊氮化物(150.0 mg)。LCMS方法A：$[M+H]^+$ = 401。

【0577】

步驟8：(5-(反-3-(4-(三氟甲基)苯氧基)環丁基)-1*H*-吲唑-3-基)胺基甲酸三級丁酯

將5-(反-3-(4-(三氟甲基)苯氧基)環丁基)-1*H*-吲唑-3-羰基疊氮化物(140.0 mg，0.3 mmol，1.0 equiv.)溶解於*t*-BuOH (5 mL)中。將反應混合物加熱至90℃持續2小時，接著冷卻至環境溫度且在真空下濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析，用乙酸乙酯/石油醚(1:5)溶離來純化殘餘物，得到呈黃色固體之(5-(反-3-(4-(三氟甲基)苯氧基)環丁基)-1*H*-吲唑-3-基)胺基甲酸三級丁酯(100.0 mg)。LCMS方法A：$[M+H]^+$ = 447。

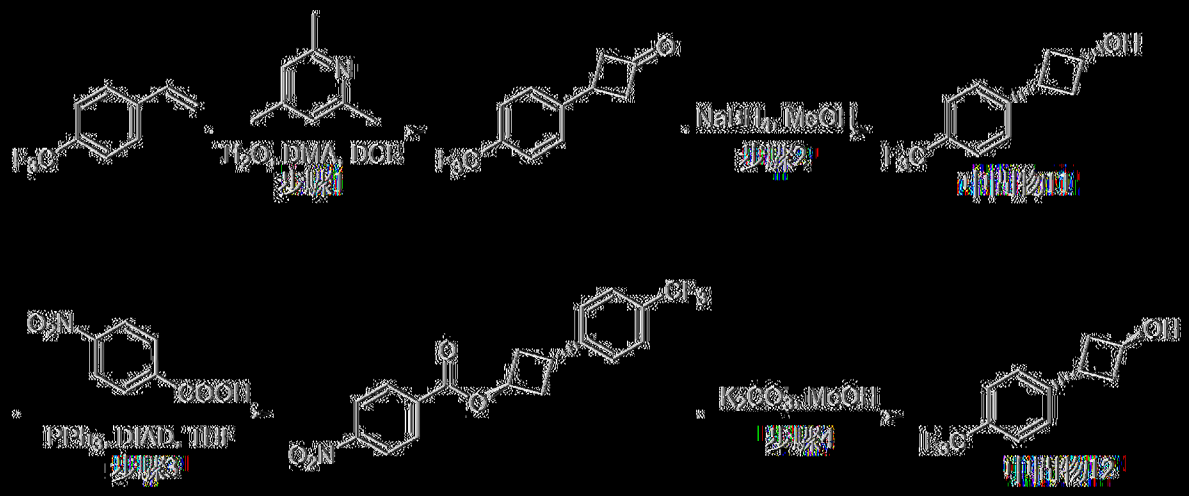
【0578】

步驟9：5-(反-3-(4-(三氟甲基)苯氧基)環丁基)-1*H*-吲唑-3-胺TFA鹽

將(5-(反-3-(4-(三氟甲基)苯氧基)環丁基)-1*H*-吲唑-3-基)胺基甲酸三級丁酯(90.0 mg，0.2 mmol，1.0 equiv.)溶解於DCM (5 mL)及TFA (1.5 mL)中。將反應混合物在環境溫度下攪拌2小時，接著在真空下濃縮，得到呈黃色固體之5-(反-3-(4-(三氟甲基)苯氧基)環丁基)-1*H*-吲唑-3-胺TFA鹽(82.0 mg)。LCMS方法A：$[M+H]^+$ = 347。

【0579】

流程8：合成中間物11/12 (順-3-(4-(三氟甲基)苯基)環丁-1-醇及反-3-(4-(三氟甲基)苯基)環丁-1-醇)



步驟1：3-[4-(三氟甲基)苯基]環丁-1-酮

將DMA (1.21 g，13.941 mmol，1.2 equiv)溶解於DCE (30 mL)中且冷卻至5℃，接著逐滴添加Tf_2O (2.7 mL，16.3 mmol，1.4 equiv.)，將溶液維持在5℃。將反應混合物在5℃攪拌30 min。隨後在5℃逐滴添加1-乙烯基-4-(三氟甲基)苯(840.0 mg，4.9 mmol，1.0 equiv.)及2,4,6-三甲基吡啶(2.0 g，16.3 mmol，1.4 equiv.)於DCE (10 mL)中之溶液。將所得混合物加熱至80℃隔夜，接著冷卻至環境溫度且在真空下濃縮。將殘餘物用水稀釋，用乙酸乙酯萃取，用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且在真空下濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析，用乙酸乙酯/石油醚(1:7)溶離來純化殘餘物，得到呈淺黃色油狀物之3-[4-(三氟甲基)苯基]環丁-1-酮(450.0 mg)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.64 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.45 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.77 (p, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.63-3.50 (m, 2H), 3.34-3.23 (m, 2H)。

|(0580)|

步驟2：順-3-[4-(三氟甲基)苯基]環丁-1-醇

將3-[4-(三氟甲基)苯基]環丁-1-酮(300.0 mg，1.4 mmol，1.0 equiv.)溶解於MeOH (15 mL)中且冷卻至-10℃，接著添加$NaBH_4$ (106.0 mg，2.8 mmol，2.0 equiv.)，將溶液維持在-10℃。將反應混合物在-10℃在氮氣氛

圍下攪拌50 min且接著藉由添加冰水淬滅。將所得溶液用乙酸乙酯萃取，用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且在真空下濃縮，得到呈淺黃色油狀物之順-3-[4-(三氟甲基)苯基]環丁-1-醇(260.0 mg)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.58 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.41-4.29 (m, 1H), 3.10-2.99 (m, 1H), 2.88-2.78 (m, 2H), 2.12-2.00 (m, 2H)。

【0581】

步驟3：4-硝基苯甲酸反-3-[4-(三氟甲基)苯基]環丁酯

將順-3-[4-(三氟甲基)苯基]環丁-1-醇(130.0 mg，0.6 mmol，1.0 equiv.)溶解於THF (2 mL)中，接著添加P-硝基苯甲酸(100.5 mg，0.6 mmol，1.0 equiv.)、PPh_3 (315.4 mg，1.2 mmol，2.0 equiv.)及DIAD (243.2 mg，1.2 mmol，2.0 equiv.)。將反應混合物在環境溫度下攪拌4小時，且接著在真空下濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析，用乙酸乙酯/石油醚(1:6)溶離來純化殘餘物，得到呈淺黃色固體之4-硝基苯甲酸反-3-[4-(三氟甲基)苯基]環丁酯(160.0 mg)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.38 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 8.26 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.71 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.58 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 5.41 (p, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.88 (p, *J* = 9.2 Hz, 1H), 2.80-2.61 (m, 4H)。

【0582】

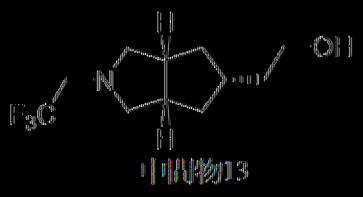
步驟4：反-3-[4-(三氟甲基)苯基]環丁-1-醇

將4-硝基苯甲酸反-3-[4-(三氟甲基)苯基]環丁酯(300.0 mg，0.8 mmol，1.0 equiv.)溶解於MeOH (4 mL)及水(1 mL)中，接著添加K_2CO_3 (227.0 mg，1.6 mmol，2.0 equiv.)。將反應混合物加熱至65℃持續2小時，接著冷卻至環境溫度且藉由添加水來淬滅。將所得溶液用乙酸乙酯萃

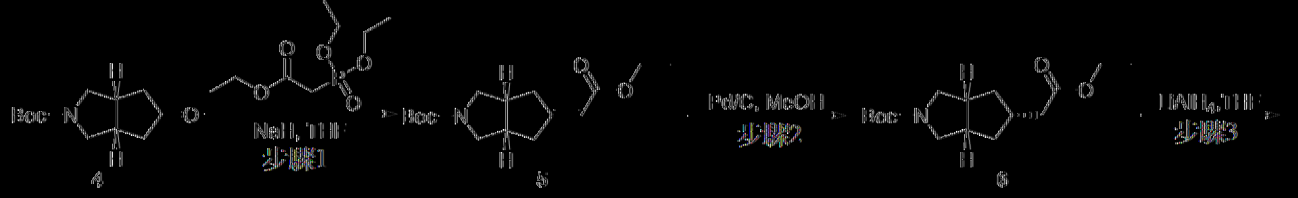
取，用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且在真空下濃縮，得到呈淺黃色油狀物之反-3-[4-(三氟甲基)苯基]環丁-1-醇(155.2 mg)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.64 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.14 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.39-4.27 (m, 1H), 3.58 (p, J = 7.3 Hz, 1H), 2.39-2.31 (m, 4H), 1.36 (s, 0H), 1.23 (s, 0H)。

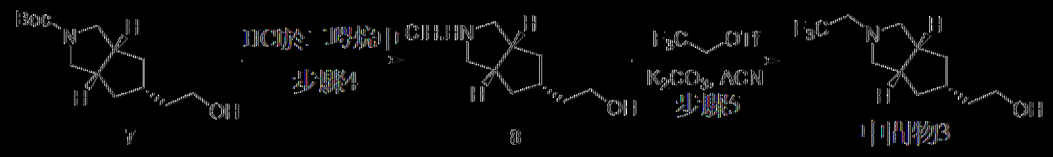
|(0583)|

流程9：合成中間物13 (2-((3aR,5r,6aS)-2-(2,2,2-三氟乙基)八氫環戊并[c]吡咯-5-基)乙-1-醇)



中間物13





中間物3

步驟1：(*Z*)-5-(2-乙氧基-2-側氧基亞乙基)六氫環戊并[c]吡咯-2(1*H*)-甲酸三級丁酯

將2-(二乙氧基磷醯基)乙酸酯(28.1 g，125.2 mmol，1.2 equiv.)溶解於THF (250 mL)中且冷卻至0℃，接著在氮氣氛圍下分數份添加氫化鈉(6.9 g，60%wt.，103.5 mmol，1.0 equiv.)。攪拌15 min後，添加(3aR,6aS)-5-側氧基六氫環戊并[c]吡咯-2(1*H*)-甲酸三級丁酯(23.5 g，104.3 mmol，1.0 equiv.)。將反應混合物在室溫下攪拌2小時且接著藉由

添加水來淬滅。將所得溶液用乙酸乙酯萃取，用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且在真空下濃縮。藉由矽膠管柱層析，用DCM/石油醚(1:1)溶離來純化殘餘物，得到呈無色油狀物之(Z)-5-(2-乙氧基-2-側氧基亞乙基)六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-甲酸三級丁酯(16.4 g)。LCMS方法A：$[M+H]^+$ = 296.1。

【0584】

步驟2：反-5-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)六氫環戊并[c]吡咯-2(1*H*)-甲酸三級丁酯

將(Z)-5-(2-乙氧基-2-側氧基亞乙基)六氫環戊并[c]吡咯-2(1*H*)-甲酸三級丁酯(16.3 g，55.3 mmol，1.0 equiv.)溶解於MeOH (200 mL)中，接著添加Pd/C (10% wt.，2.9 g)。將反應混合物用氮氣充氣，置於氫氣氛圍(氣球)下，接著在環境溫度下攪拌4小時。藉由過濾移除固體且真空濃縮濾液，得到呈無色油狀物之粗反-5-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)六氫環戊并[c]吡咯-2(1*H*)-甲酸三級丁酯(15.5 g)。LCMS方法A：$[M+H]^+$ = 298.2。

【0585】

步驟3：反-5-(2-羥基乙基)六氫環戊并[c]吡咯-2(1*H*)-甲酸三級丁酯

將反-5-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)六氫環戊并[c]吡咯-2(1*H*)-甲酸三級丁酯(13.5 g，45.4 mmol，1.0 equiv.)溶解於THF (140 mL)中且冷卻至0℃，接著分數份添加$LiAlH_4$ (1.7 g，45.4 mmol，1.0 equiv.)。將反應混合物在0℃在氮氣氛圍下攪拌1小時且接著藉由添加冰水淬滅。將所得混合物用乙酸乙酯萃取，用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且在真空下濃縮，得到呈無色油狀物之反-5-(2-羥基乙基)六氫環戊并[c]吡咯-2(1*H*)-甲酸三級丁酯(10.8 g)。LCMS方法A：$[M+H]^+$ = 256.2。

【0586】

步驟4：2-(反-八氫環戊并[c]吡咯-5-基)乙-1-醇鹽酸鹽

將反-5-(2-羥基乙基)六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-甲酸三級丁酯(10.0 g，39 mmol，1.0 equiv.)溶解於HCl (氣體)/1,4-二噁烷(4M，50 mL)中。將反應混合物在室溫下攪拌1小時，且接著在真空下濃縮，得到呈棕色固體之粗2-(反-八氫環戊并[c]吡咯-5-基)乙-1-醇鹽酸鹽(8.0 g)。LCMS方法A：$[M+H]^+$ = 156.1。

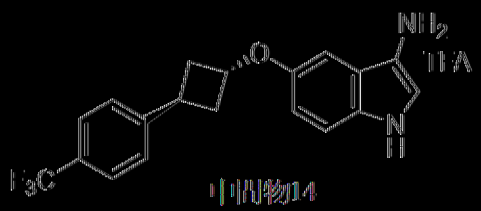
【0587】

步驟5：2-(反-2-(2,2,2-三氟乙基)八氫環戊并[c]吡咯-5-基)乙-1-醇

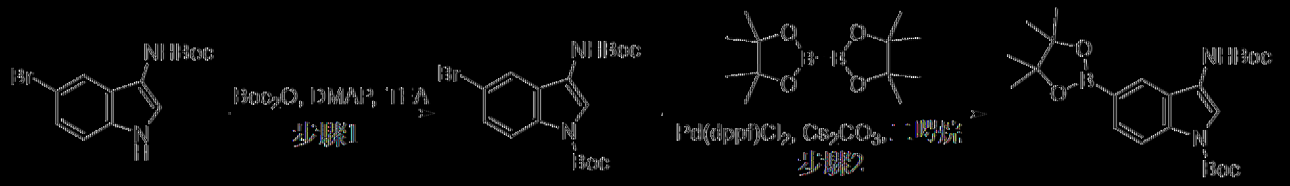
將2-(反-八氫環戊并[c]吡咯-5-基)乙-1-醇(7.5 g，48.1 mmol，1.0 equiv.)及三氟甲烷磺酸2,2,2-三氟乙酯(13.0 g，57.5 mmol，1.2 equiv.)溶解於ACN (150 mL)中，接著添加K_2CO_3 (20.0 g，144.5 mmol，3.0 equiv.)。將反應混合物在70℃攪拌2小時，接著冷卻至室溫且藉由添加水來淬滅。將所得溶液用乙酸乙酯萃取，經無水Na_2SO_4乾燥且在真空下濃縮。藉由矽膠管柱層析，用石油醚/乙酸乙酯(3:1)溶離來純化殘餘物，得到呈淡黃色油狀物之2-(反-2-(2,2,2-三氟乙基)八氫環戊并[c]吡咯-5-基)乙-1-醇(5.6 g)。LCMS方法A：$[M+H]^+$ = 238.2。

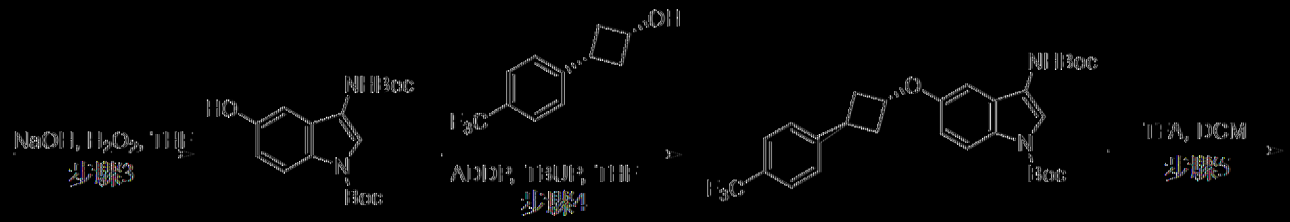
【0588】

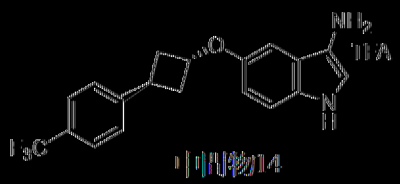
流程10：合成中間物14 (5-(反-3-(4-(三氟甲基)苯基環丁氧基)-1H-吲哚-3-胺TFA鹽)



中間物14







中間物14

步驟1：5-溴-3-((三級-丁氧基羰基)胺基)-1*H*-吲哚-1-甲酸三級-丁酯

將(5-溴-1*H*-吲哚-3-基)胺基甲酸三級-丁酯(5.0 g，16.1 mmol，1.0 equiv.)溶解於THF (80.0 mL)中，接著添加$(Boc)_2O$ (4.2 g，19.3 mmol，1.2 equiv.)、DMAP (0.2 g，1.6 mmol，0.1 equiv.)及TEA (4.6 mL，32.1 mmol，2.0 equiv.)。將反應混合物在環境溫度下攪拌4小時，接著在真空下濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析，用乙酸乙酯/石油醚(1:5)溶離來純化殘餘物，得到呈白色固體之5-溴-3-((三級-丁氧基羰基)胺基)-1*H*-吲哚-1-甲酸三級-丁酯(6.5 g)。LCMS方法A：$[M+H]^+$ = 411.3。

|(0589)|

步驟2：3-((三級-丁氧基羰基)胺基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-1*H*-吲哚-1-甲酸三級-丁酯

將5-溴-3-((*三級丁氧基羰基*)胺基)-1*H*-吲哚-1-甲酸三級丁酯(6.0 g，14.6 mmol，1.0 equiv.)溶解於1,4-二噁烷(100.0 mL)中，接著在氮氣氛圍下添加4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-聯(1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷) (5.6 g，21.9 mmol，1.5 equiv.)、Pd(dppf)Cl_2 (1.1 g，1.5 mmol，0.1 equiv.)及Cs_2CO_3 (9.5 g，29.2 mmol，2.0 equiv.)。將反應混合物在90℃在氮氣下攪拌隔夜，接著冷卻至環境溫度且在真空下濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析，用乙酸乙酯/石油醚(1:4)溶離來純化殘餘物，得到呈白色固體之3-((三級丁氧基羰基)胺基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-1*H*-吲哚-1-甲酸三級丁酯(6.0 g)。LCMS方法A：$[M+H]^+$ = 459.3。

【0590】

步驟3：3-((三級丁氧基羰基)胺基)-5-羥基-1*H*-吲哚-1-甲酸三級丁酯

將3-((三級丁氧基羰基)胺基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-1*H*-吲哚-1-甲酸三級丁酯(6.0 g，13.1 mmol，1.0 equiv.)溶解於THF (80.0 mL)中且冷卻至0℃。接著在0℃添加NaOH (1.6 g，39.3 mmol，3.0 equiv.)，隨後逐滴添加H_2O_2 (30% w.t/wt/，3.0 g，26.2 mmol，2.0 equiv)，將反應混合物維持在0℃。將反應混合物在環境溫度下攪拌2小時，接著藉由添加鹽水淬滅。將所得溶液用乙酸乙酯萃取，用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且在真空下濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析，用乙酸乙酯/石油醚(1:1)溶離來純化殘餘物，得到呈灰色固體之3-((三級丁氧基羰基)胺基)-5-羥基-1*H*-吲哚-1-甲酸三級丁酯(2.2 g)。LCMS方法A：$[M+H]^+$ = 349.2。

【0591】

步驟4：3-((三級丁氧基羰基)胺基)-5-(反-3-(4-(三氟甲基)苯基環丁氧

基)-1*H*-吲哚-1-甲酸三級丁酯

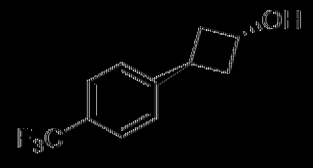
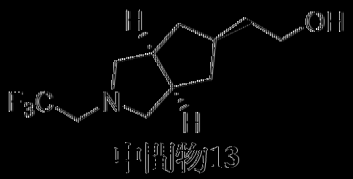
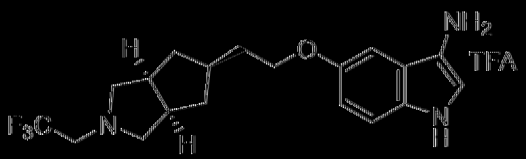
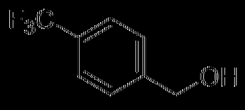
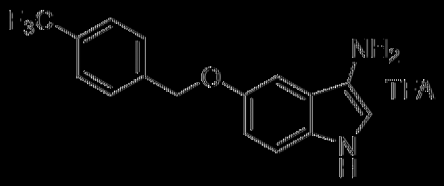
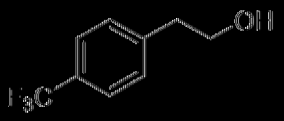
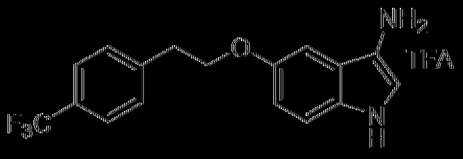
將3-((三級丁氧基羰基)胺基)-5-羥基-1*H*-吲哚-1-甲酸三級丁酯(1.0 g，2.9 mmol，1.0 equiv.)及順-3-(4-(三氟甲基)苯基)環丁-1-醇(1.2 g，5.7 mmol，2.0 equiv.)溶解於THF (20.0 mL)中且冷卻至0℃，接著在0℃在氮氣氛圍下添加TBUP (1.7 g，8.6 mmol，3.0 equiv.)。隨後逐滴添加ADDP (2.2 g，8.6 mmol，3.0 equiv.)，將溶液維持在0℃。將反應混合物加熱至50℃持續2小時，接著冷卻至環境溫度且在真空下濃縮。藉由逆相急驟層析在以下條件下純化殘餘物：管柱，C18矽膠；移動相A：0.05% NH_4HCO_3於水中；移動相B：乙腈；在20 min內，45%相B至70%梯度；偵測器，UV 254 nm。由此得到呈灰白色固體之3-((三級丁氧基羰基)胺基)-5-(反-3-(4-(三氟甲基)苯基環丁氧基)-1*H*-吲哚-1-甲酸三級丁酯(1.2 g)。LCMS方法A：$[M+H]^+$ = 547.2。

【0592】

步驟5：5-(反-3-(4-(三氟甲基)苯基環丁氧基)-1*H*-吲哚-3-胺TFA鹽

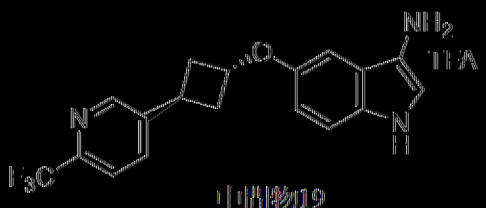
將3-((三級丁氧基羰基)胺基)-5-(反-3-(4-(三氟甲基)苯基環丁氧基)-1*H*-吲哚-1-甲酸三級丁酯(190.0 mg，0.3 mmol，1.0 equiv.)溶解於DCM (2.0 mL)中，接著添加TFA (2.0 mL)。將所得混合物在環境溫度下攪拌1小時且接著在真空下濃縮，得到呈白色固體之5-(反-3-(4-(三氟甲基)苯基環丁氧基)-1*H*-吲哚-3-胺TFA鹽(120.0 mg)。LCMS方法A：$[M+H]^+$ = 347.2。

【0593】***使用針對中間物14所描述之相同方法製備下表中之中間物。***

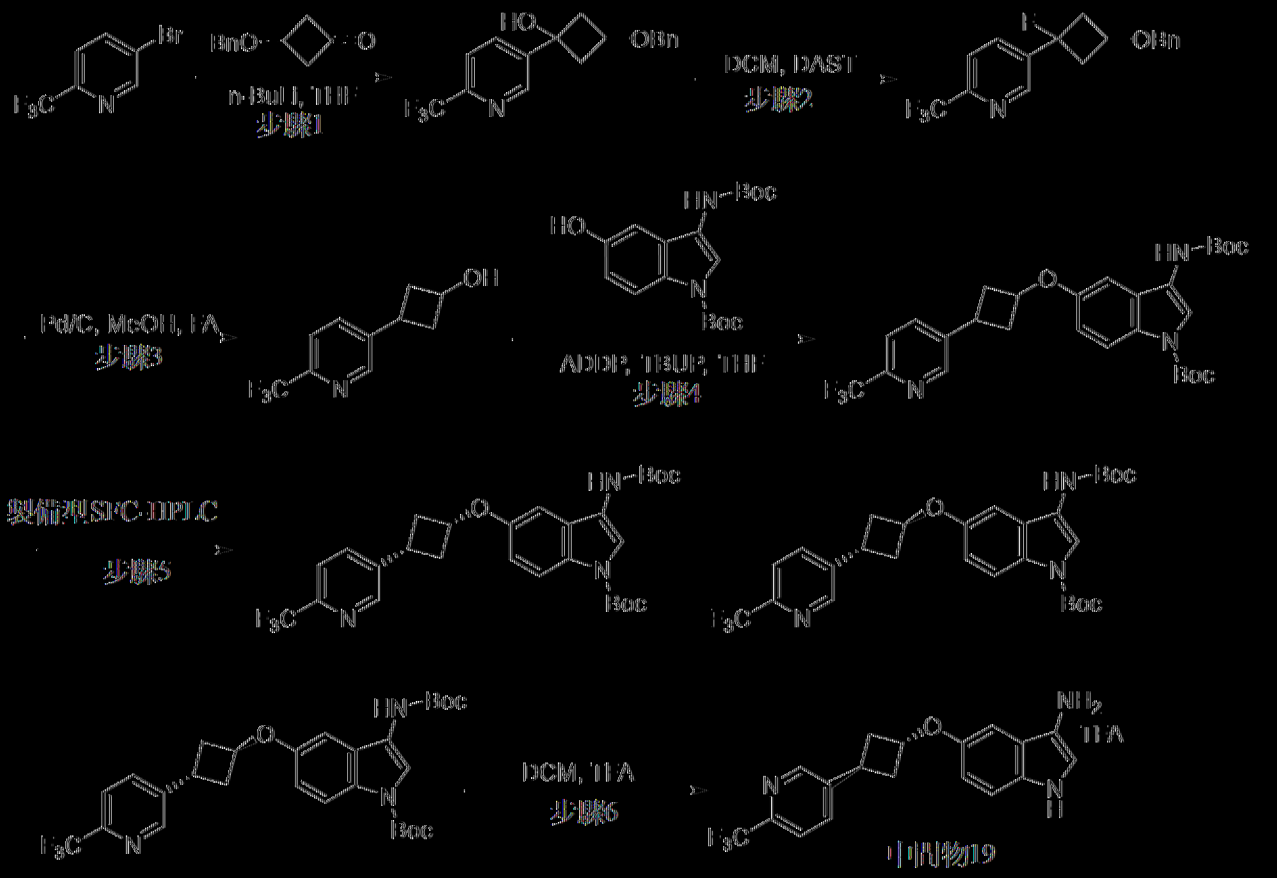
中間物	起始物質	結構	LCMS資料
中間物15	 中間物12		方法A：MS ESI: 347.2 $[M+H]^+$
中間物16	 中間物13		方法B：MS ESI: 368.2 $[M+H]^+$
中間物17			方法B：MS ESI: 307.1 $[M+H]^+$
中間物18			方法A：MS ESI: 321.1 $[M+H]^+$

|(0594)|

流程11：合成中間物19 (5-(反-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基氧基)環丁基)-1H-吲哚-3-胺TFA鹽)



中間物19



步驟1：3-(苯甲基氧基)-1-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)環丁-1-醇

將5-溴-2-(三氟甲基)吡啶(4.0 g，17.6 mmol，1.0 equiv.)溶解於THF(40 mL)中且冷卻至-70℃，接著逐滴添加n-BuLi (2.5M於己烷中，8.5 mL，21.3 mmol，1.2 equiv.)，將溶液在氮氣氛圍下維持在-70℃。在-70℃攪拌30 min後，逐滴添加3-(苯甲基氧基)環丁-1-酮(3.7 g，21.2 mmol，1.2 equiv.)。將反應混合物在室溫下再攪拌2小時且接著藉由添加飽和NH_4Cl水溶液淬滅。將所得溶液用EtOAc萃取，用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且在真空下濃縮。藉由逆相急驟管柱在以下條件下純化殘餘物：管柱，C18矽膠；移動相，MeCN於水中(0.5% NH_4HCO_3)，在25 min內10%至100%梯度；偵測器，UV 254 nm。由此產生呈淺黃色固體之3-(苯甲基氧基)-1-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)環丁-1-醇(2.7 g)。LCMS方法A：$[M+H]^+$ = 324.2。

【0595】

步驟2：5-(3-(苯甲基氧基)-1-氟環丁基)-2-(三氟甲基)吡啶

將3-(苯甲基氧基)-1-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)環丁-1-醇(2.7 g，8.3 mmol，1.0 equiv.)溶解於DCM (10 mL)中且冷卻至-70℃，接著逐滴添加DAST (2.6 g，16.6 mmol，2.0 equiv.)，將溶液在氮氣氛圍下維持在-70℃。將反應混合物在室溫下攪拌2小時且接著藉由添加水來淬滅。將所得溶液用EtOAc萃取，用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且在真空下濃縮。藉由逆相急驟管柱在以下條件下純化殘餘物：管柱，C18矽膠；移動相，MeCN於水中(0.1% NH_4HCO_3)，在30 min內10%至100%梯度；偵測器，UV 254 nm。由此產生呈淺黃色固體之5-(3-(苯甲基氧基)-1-氟環丁基)-2-(三氟甲基)吡啶(2.5 g)。LCMS方法A：$[M+H]^+$ = 326.0。

【0596】

步驟3：3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)環丁-1-醇

將5-[3-(苯甲基氧基)-1-氟環丁基]-2-(三氟甲基)吡啶(2.0 g，6.1 mmol，1.0 equiv.)溶解於MeOH (40 ml)中，接著添加HCOOH (282.9 mg，6.1 mmol，1.0 equiv.)。隨後在氮氣氛圍下添加Pd/C (10% wt.，130.8 mg)。將混合物用氮氣充氣，置於氫氣氛圍(氣球)下，接著在40℃攪拌4小時。藉由過濾移除固體且用MeOH洗滌濾餅。在真空下濃縮經合併之濾液。藉由逆相急驟管柱在以下條件下純化殘餘物：管柱，C18矽膠；移動相，MeCN於水中(0.1% NH_4HCO_3)，在30 min內10%至100%梯度；偵測器，UV 254 nm。由此產生呈淺黃色油狀物之3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)環丁-1-醇(1.0 g)。LCMS方法A：$[M+H]^+$ = 261.0。

【0597】

步驟4-5：3-((三級丁氧基羰基)胺基)-5-(反-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基環丁氧基)-1*H*-吲哚-1-甲酸三級丁酯及3-((三級丁氧基羰基)胺基)-5-(順-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基環丁氧基)-1*H*-吲哚-1-甲酸三級丁酯

將3-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]環丁-1-醇(1.0 g，4.6 mmol，1.0 equiv.)溶解於THF (13 mL)中，接著在氮氣氛圍下添加3-[(*三級丁氧基羰基*)胺基]-5-羥基吲哚-1-甲酸三級丁酯(1.6 g，4.6 mmol，1.0 equiv.)、TBUP (1.8 g，9.2 mmol，2.0 equiv.)及ADDP (2.3 g，9.2 mmol，2.0 equiv.)。將反應混合物在70℃攪拌5小時，接著冷卻至室溫且藉由添加水來淬滅。將所得溶液用EtOAc萃取，用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且在真空下濃縮。藉由逆相急驟層析在以下條件下純化殘餘物：管柱，C18矽膠；移動相，MeCN於水中(0.1% NH_4HCO_3)，在25 min內10%至100%梯度；偵測器，UV 254 nm。由此產生呈淺黃色固體之3-((三級丁氧基羰基)胺基)-5-(3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基環丁氧基)-1*H*-吲哚-1-甲酸三級丁酯(1.0 g)。藉由對掌性HPLC在以下條件下分離混合物：管柱：JW-CHIRAL-Amylose-SA，20*250 mm，5 μm；移動相A：IPA--HPLC，移動相B：Hex (0.5% 2M NH_3-MeOH)--HPLC；流動速率：20 mL/min；梯度：在14 min內90% B至90% B；波長度：220/254 min；RT1：8.2 min；RT2：10.22 min。由此產生呈淺黃色固體之3-((三級丁氧基羰基)胺基)-5-(順-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基環丁氧基)-1*H*-吲哚-1-甲酸三級丁酯(710.0 mg)。LCMS 方法B：$[M-H]^-$ = 548。及呈淺黃色固體之3-((三級丁氧基羰基)胺基)-5-(反-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基環丁氧基)-1*H*-吲哚-1-甲酸三級丁酯(170.0 mg)。LCMS 方法B：$[M-H]^-$ = 548.1。

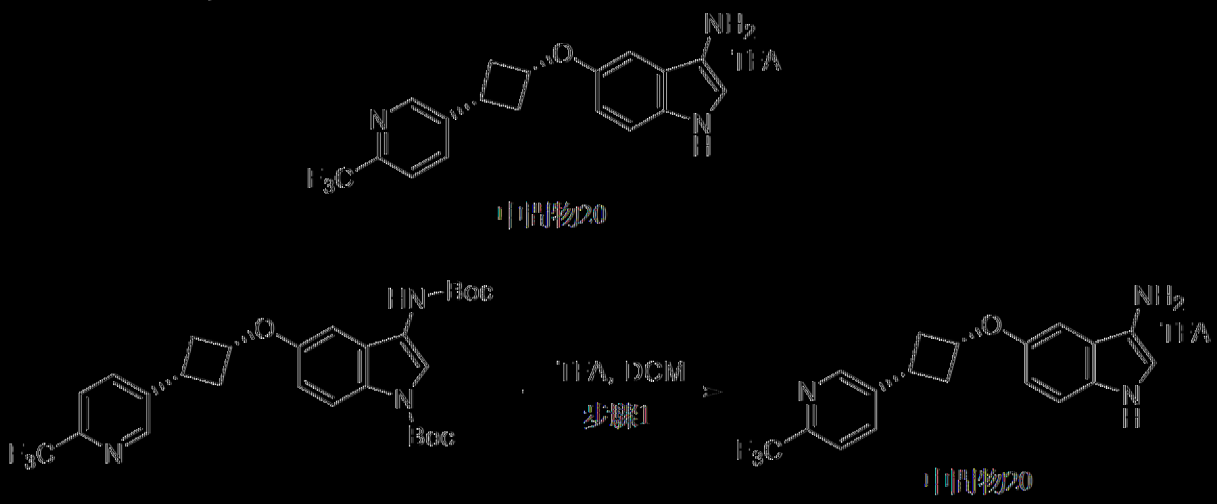
【0598】

步驟5：5-(反-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基環丁氧基)-1*H*-吲哚-3-胺TFA鹽

將3-[(三級丁氧基羰基)胺基]-5-[反-3-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]環丁氧基]吲哚-1-甲酸三級丁酯(160.0 mg，0.2 mmol，1.0 equiv.)溶解於DCM (2 mL)中，接著添加TFA (2 mL)。將反應混合物在室溫下攪拌1小時且接著在真空下濃縮，得到呈紅色固體之粗5-(反-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基環丁氧基)-1*H*-吲哚-3-胺TFA鹽(103.0 mg)。LCMS 方法B：[M+H]+ = 348.2。

|0599|

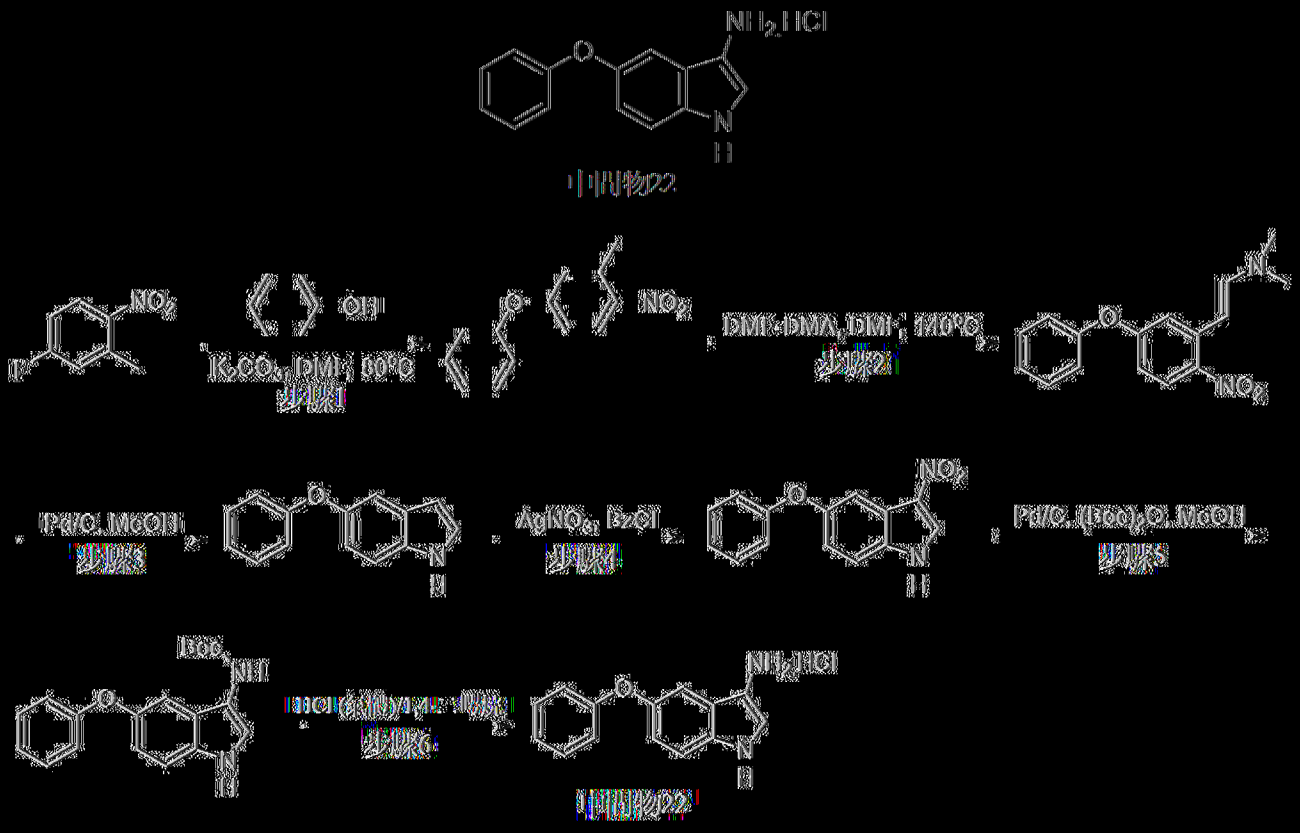
流程12：合成中間物20 (5-(順-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基環丁氧基)-1H-吲哚-3-胺TFA鹽)



將3-[(三級丁氧基羰基)胺基]-5-[順-3-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]環丁氧基]吲哚-1-甲酸三級丁酯(500.0 mg，0.9 mmol，1.0 equiv.)溶解於DCM (3 mL)中，接著添加TFA (3 mL)。將反應混合物在室溫下攪拌1小時且接著在真空下濃縮，得到呈棕色固體之粗5-(反-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基環丁氧基)-1*H*-吲哚-3-胺TFA鹽(400.0 mg)。LCMS 方法B：[M+H]+ = 348.2。

|0600|

流程13：合成中間物22 (5-苯氧基-1H-吲哚-3-胺鹽酸鹽)



步驟1：2-甲基-1-硝基-4-苯氧基苯

將4-氟-2-甲基-1-硝基苯(10.0 g，64.4 mmol，1.0 equiv.)溶解於DMF (15 mL)中，接著添加苯酚(9.1 g，96.6 mmol，1.5 equiv.)及K_2CO_3 (22.2 g，161.1 mmol，2.50 equiv.)。將反應混合物在80℃攪拌18小時，接著冷卻至室溫且藉由添加水來淬滅。將所得溶液用EtOAc萃取，用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且在真空下濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析，用EtOAc/石油醚(1:3)溶離來純化殘餘物，得到呈棕色固體之2-甲基-1-硝基-4-苯氧基苯(12.9 g)。GCMS：229。

|(0601)|

步驟2：(E)-*N*,*N*-二甲基-2-(2-硝基-5-苯氧基苯基)乙烯-1-胺

將2-甲基-1-硝基-4-苯氧基苯(10.0 g，43.6 mmol，1.0 equiv.)溶解於DMF (20 mL)中，接著添加DMF-DMA (6.2 g，52.3 mmol，1.2 equiv.)。

將反應混合物在140℃攪拌10小時，接著冷卻至室溫且在真空下濃縮。將殘餘物用水稀釋，接著用EtOAc萃取，用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且在真空下濃縮，得到呈紅色固體之粗(E)-*N*,*N*-二甲基-2-(2-硝基-5-苯氧基苯基)乙烯-1-胺(15.0 g)。LCMS方法A：$[M+H]^+$ = 285.1。

【0602】

步驟3：5-苯氧基-1*H*-吲哚

將(E)-*N*,*N*-二甲基-2-(2-硝基-5-苯氧基苯基)乙烯-1-胺(15.0 g，52.7 mmol，1.0 equiv.)溶解於EtOAc (20 mL)中，接著添加Pd/C (2.9 g，27.9 mmol，0.5 equiv.)。將混合物用氮氣充氣，置於氫氣氛圍(氣球)下，接著在室溫下攪拌隔夜。藉由過濾移除固體且真空濃縮濾液。藉由矽膠急驟管柱層析，用乙酸乙酯/石油醚(1:3)溶離來純化殘餘物，得到呈棕色固體之5-苯氧基-1*H*-吲哚(4 g) 。LCMS方法A：$[M+H]^+$ = 210.1。

【0603】

步驟4：3-硝基-5-苯氧基-1*H*-吲哚

將$AgNO_3$ (4.8 g，28.6 mmol，1.5 equiv.)溶解於ACN (8 mL)中且冷卻至0℃，接著在0℃添加苯甲醯氯(4.0 g，28.6 mmol，1.5 equiv.)。將反應混合物在0℃攪拌30分鐘。向以上混合物中添加5-苯氧基-1*H*-吲哚(4.0 g，19.1 mmol，1.0 equiv.)且將所得混合物在室溫下再攪拌1小時。藉由添加冰水淬滅反應物。將所得溶液用EtOAc萃取，用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且在真空下濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析，用EtOAc/石油醚(1:3)溶離來純化殘餘物，得到呈棕色固體之3-硝基-5-苯氧基-1*H*-吲哚(2.5 g)。LCMS方法A：$[M-H]^-$ = 253.1。

【0604】

步驟5：(5-苯氧基-1*H*-吲哚-3-基)胺基甲酸三級丁酯

將3-硝基-5-苯氧基-1*H*-吲哚(3.0 g，11.8 mmol，1.0 equiv.)溶解於MeOH (5 mL)中，接著添加$(Boc)_2O$ (3.8 g，17.7 mmol，1.5 equiv.)及Pd/C (600.0 mg，5.6 mmol，0.4 equiv.)。將混合物用氫氣充氣，置於氫氣氛圍(氣球)下，接著在室溫下攪拌隔夜。藉由過濾移除固體且真空濃縮濾液。藉由矽膠急驟管柱層析，用乙酸乙酯/石油醚(1:4)溶離來純化殘餘物，得到呈淡粉色固體之(5-苯氧基-1*H*-吲哚-3-基)胺基甲酸三級丁酯(1.5 g)。LCMS方法A：$[M+H]^+$ = 325.2。

|0605|

步驟6：5-苯氧基-1*H*-吲哚-3-胺鹽酸鹽

將(5-苯氧基-1*H*-吲哚-3-基)胺基甲酸三級丁酯(1.5 g，4.6 mmol，1.0 equiv.)溶解於HCl/1,4-二㗁烷(4N，5 mL)中。將所得溶液在室溫下攪拌30 min且在真空下濃縮，得到呈棕色固體之5-苯氧基-1H-吲哚-3-胺鹽酸鹽(1.0 g)。LCMS方法A：$[M+H]^+$ = 225.1。

|0606|

流程14：合成中間物23 (6-甲基-2-氧雜螺[3.3]庚烷-6-甲酸)

步驟1：6-甲基-2-氧雜螺[3.3]庚烷-6-甲酸乙酯

將2-氧雜螺[3.3]庚烷-6-甲酸乙酯(300.0 mg，1.7 mmol，1.0 equiv.)溶解於THF (10 mL)中且冷卻至-78℃，接著在氮氣氛圍下在-78℃隨著攪拌逐滴添加LDA (2M於THF中，1.3 mL，2.6 mmol，1.5 equiv.)。將反應混合物在氮氣氛圍下在-78℃攪拌1小時。向以上混合物中添加碘甲烷

(750.5 mg，5.3 mmol，3.0 equiv.)且將所得混合物在室溫下再攪拌4小時，接著藉由添加NH4Cl飽和水溶液淬滅。將所得溶液用EtOAc萃取，用鹽水洗滌，經無水Na2SO4乾燥且在減壓下濃縮。由此產生呈黃色粗油狀物之粗6-甲基-2-氧雜螺[3.3]庚烷-6-甲酸乙酯(360 mg)。

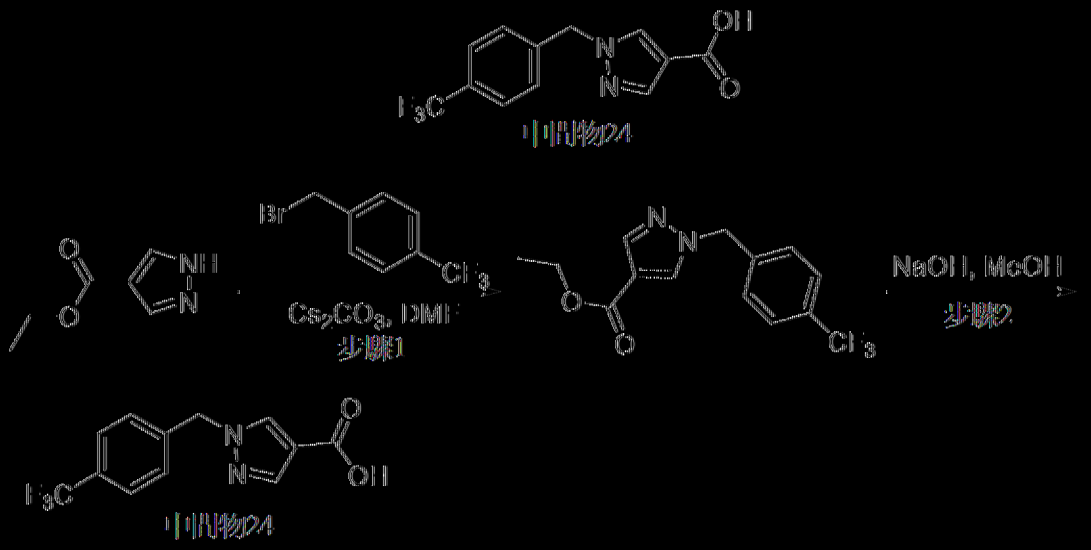
[0607]

步驟2：6-甲基-2-氧雜螺[3.3]庚烷-6-甲酸

將6-甲基-2-氧雜螺[3.3]庚烷-6-甲酸乙酯(360.0 mg，2.0 mmol，1.0 equiv.)溶解於MeOH (5 mL)中，接著添加NaOH於水(2M，3 mL)中之溶液。將反應混合物在70℃攪拌1小時，接著冷卻至室溫且在真空下濃縮。將殘餘物用水(20 mL)稀釋，用HCl水溶液調節至pH 5。將所得溶液用EtOAc萃取，用鹽水洗滌，經無水Na2SO4乾燥且在減壓下濃縮。由此產生呈黃色油狀物之6-甲基-2-氧雜螺[3.3]庚烷-6-甲酸(240 mg，78.6%)。LCMS方法A：[M+H]+ = 155.1。

[0608]

流程15：合成中間物24 (1-(4-(三氟甲基)苯甲基)-1H-吡唑-4-甲酸)



步驟1：1-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]吡唑-4-甲酸乙酯

將1*H*-吡唑-4-甲酸乙酯(300.0 mg，2.1 mmol，1.0 equiv.)及1-(溴甲基)-4-(三氟甲基)苯(511.7 mg，2.1 mmol，1.0 equiv.)溶解於DMF(6 mL)中，接著添加Cs_2CO_3 (2.1 g，6.4 mmol，3.0 equiv.)。將反應混合物在環境溫度下攪拌隔夜且接著藉由添加水來淬滅。用乙酸乙酯萃取所得溶液且真空濃縮。藉由Flash-Prep-HPLC在以下條件下純化殘餘物：管柱，C18矽膠；移動相，水(NH_4HCO_3. 1 g/1 L)及ACN，在25 min內0% ACN增加至100% ACN；偵測器，UV 254 nm。由此得到呈白色固體之1-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]吡唑-4-甲酸乙酯(310 mg)。LCMS方法A：$[M+H]^+$ = 299.1。

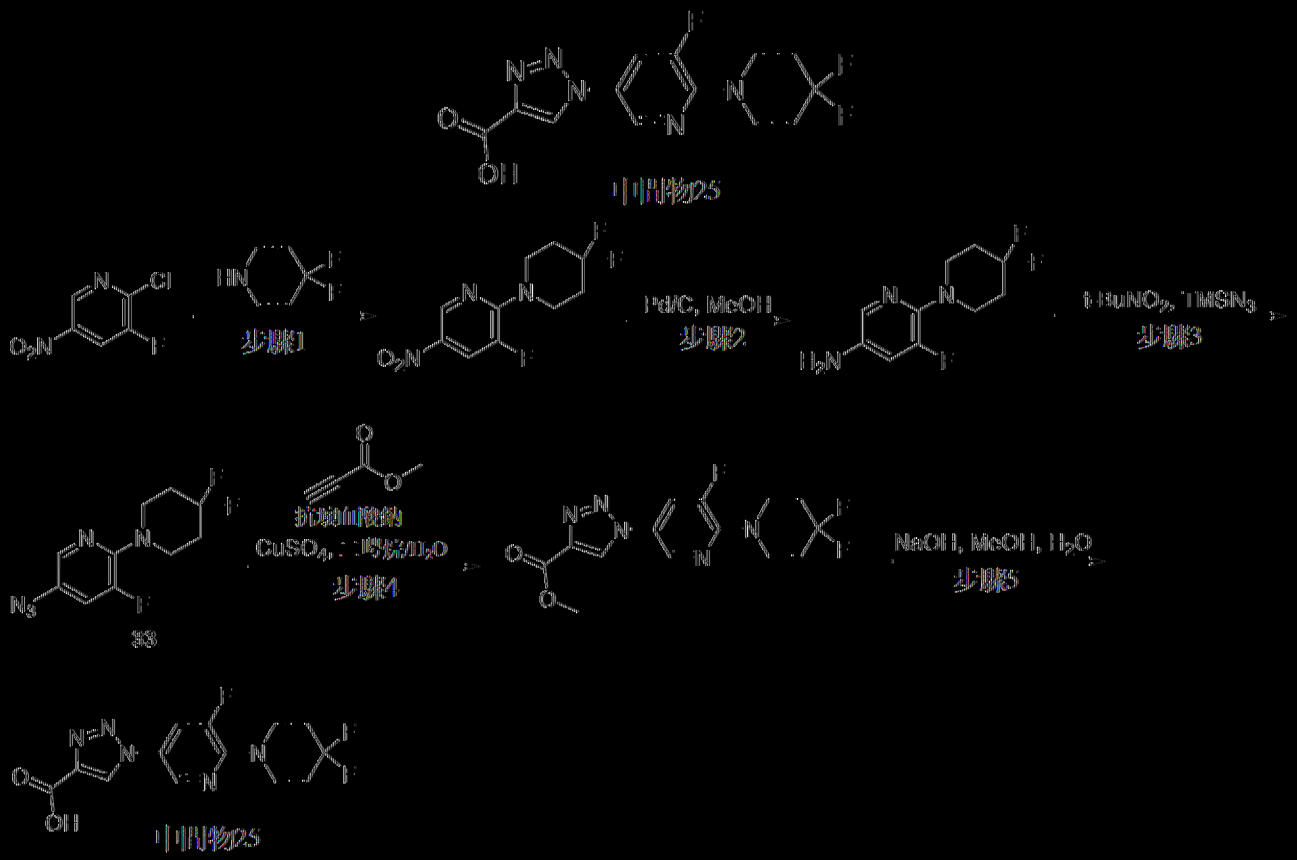
【0609】

步驟2：1-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]吡唑-4-甲酸

將1-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]吡唑-4-甲酸乙酯(200.0 mg，0.7 mmol，1.0 equiv.)溶解於MeOH (2 mL)及水(2 mL)中，接著添加NaOH (53.6 mg，1.3 mmol，2.0 equiv.)。將反應混合物在環境溫度下攪拌1小時且接著在真空下濃縮。藉由Flash-Prep-HPLC在以下條件下純化殘餘物：管柱，C18矽膠；移動相，水(10 mM NH_4HCO_3)及ACN，在25 min內0% ACN增加至100%；偵測器，UV 254 nm。由此得到呈白色固體之1-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]吡唑-4-甲酸(130 mg)。LCMS 方法B：$[M-H]^-$ = 269.1。

【0610】

流程16：合成中間物25 (1-(6-(4,4-二氟哌啶-1-基)-5-氟吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酸)



步驟1：2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-3-氟-5-硝基吡啶

將2-氯-3-氟-5-硝基吡啶(10.0 g，56.6 mmol，1.0 equiv.)溶解於DMF (150 mL)中，接著添加Cs_2CO_3 (37.3 g，114.5 mmol，2.0 equiv.)及4,4-二氟哌啶(9.8 g，81.0 mmol，1.4 equiv.)。將反應混合物加熱至90℃持續15小時，接著冷卻至環境溫度且藉由添加水來淬滅。藉由矽膠急驟管柱層析，用乙酸乙酯/石油醚(1:3)溶離來純化殘餘物，得到呈黃色固體之2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-3-氟-5-硝基吡啶(13.3 g)。LCMS方法D：[M+H]+：262。

|(0611)|

步驟2：6-(4,4-二氟哌啶-1-基)-5-氟吡啶-3-胺

將2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-3-氟-5-硝基吡啶(13.2 g，50.5 mmol，1.0 equiv.)溶解於MeOH(100 mL)中，接著添加Pd/C (10% wt.，2.0 g)。將混

合物用氮氣充氣，置於氫氣氛圍(氣球)下，接著在環境溫度下攪拌15小時。藉由過濾移除固體且真空濃縮濾液。藉由矽膠急驟管柱層析，用二氯甲烷/甲醇(97:3)溶離來純化殘餘物，得到呈黃色固體之6-(4,4-二氟哌啶-1-基)-5-氟吡啶-3-胺(11.4 g)。LCMS方法D：$[M+H]^+$ = 232。

【0612】

步驟3：5-疊氮基-2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-3-氟吡啶

將6-(4,4-二氟哌啶-1-基)-5-氟吡啶-3-胺(400.0 mg，1.7 mmol，1.0 equiv.)溶解於ACN (10 mL)中且冷卻至0℃，接著逐滴添加t-$BuNO_2$ (0.3 mL，2.7 mmol，1.6 equiv.)，將溶液維持在0℃。將反應混合物在0℃攪拌30 min。隨後在0℃逐滴添加$TMSN_3$ (0.3 mL，2.5 mmol，1.5 equiv.)。將所得混合物在環境溫度下再攪拌2小時且接著藉由添加水來淬滅。將所得溶液用乙酸乙酯萃取，用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且在真空下濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析，用乙酸乙酯/石油醚(1:2)溶離來純化殘餘物，得到呈黃色油狀物之5-疊氮基-2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-3-氟吡啶(380.0 mg)。LCMS方法A：$[M+H]^+$ =258。

【0613】

步驟4：1-[6-(4,4-二氟哌啶-1-基)-5-氟吡啶-3-基]-1,2,3-三唑-4-甲酸甲酯

將5-疊氮基-2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-3-氟吡啶(350.0 mg，1.4 mmol，1.0 equiv.)溶解於1,4-二噁烷(3.6 mL)及水(0.4 mL)中，接著添加丙炔酸甲酯(228.8 mg，2.7 mmol，2.0 equiv.)、(R)-2-((S)-1,2-二羥基乙基)-4-羥基-5-側氧基-2,5-二氫呋喃-3-醇化鈉(53.9 mg，0.3 mmol，0.2 equiv.)及$CuSO_4$ (21.7 mg，0.1 mmol，0.1 equiv.)。將反應混合物在環境溫度下攪拌隔夜且接著藉由添加水來淬滅。將所得溶液用乙酸乙酯萃取，用鹽水洗

滌，經無水Na_2SO_4乾燥且在真空下濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析，用乙酸乙酯/石油醚(1:2)溶離來純化殘餘物，得到呈黃色固體之1-[6-(4,4-二氟哌啶-1-基)-5-氟吡啶-3-基]-1,2,3-三唑-4-甲酸甲酯(150.0 mg)。LCMS方法A：[M+H]+ = 341。

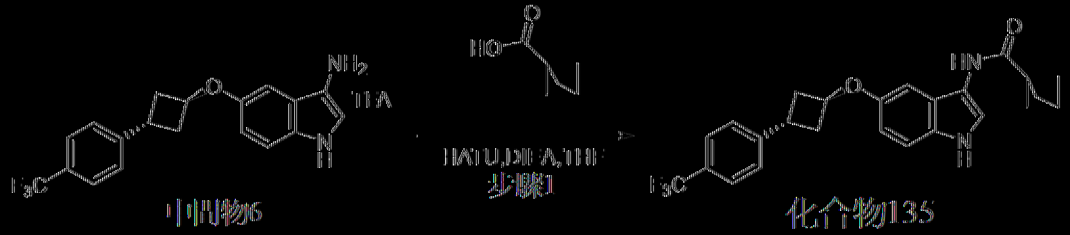
[0614]

步驟5：1-[6-(4,4-二氟哌啶-1-基)-5-氟吡啶-3-基]-1,2,3-三唑-4-甲酸

將1-[6-(4,4-二氟哌啶-1-基)-5-氟吡啶-3-基]-1,2,3-三唑-4-甲酸甲酯(300.0 mg，0.9 mmol，1.0 equiv.)溶解於MeOH (3 mL)及水(7 mL)中，接著添加NaOH (70.3 mg，1.8 mmol，2.0 equiv.)。將反應混合物加熱至80℃持續2小時，接著冷卻至環境溫度且在真空下濃縮。將殘餘物用水稀釋，用1M HCl水溶液調節至pH 6。將所得溶液用乙酸乙酯萃取，用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且在真空下濃縮，得到呈黃色固體之1-[6-(4,4-二氟哌啶-1-基)-5-氟吡啶-3-基]-1,2,3-三唑-4-甲酸(200.1 mg)。LCMS方法A：[M+H]+ = 328。

[0615]

實例1：反-N-(5-(3-(4-(三氟甲基)苯基環丁基)氧基)-1H-吲哚-3-基)雙環[1.1.1]戊烷-1-甲醯胺(化合物135)

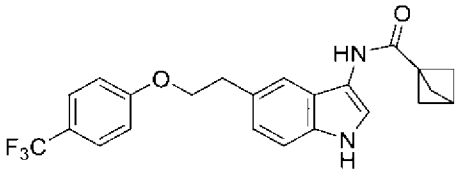
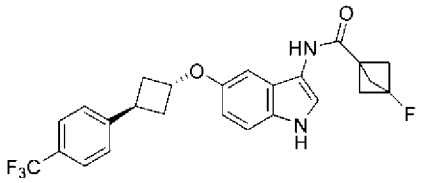
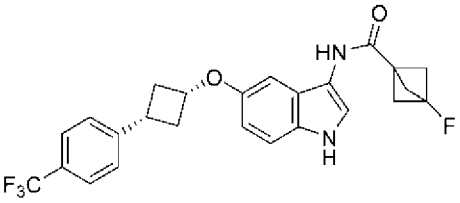
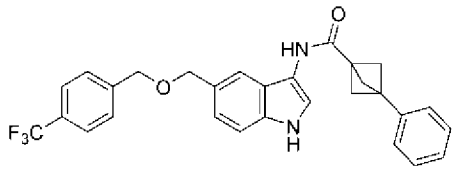
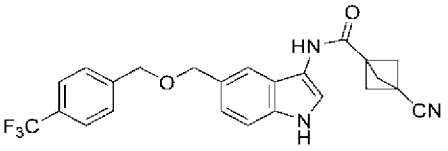
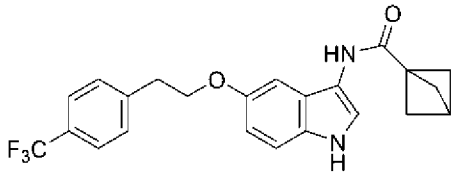
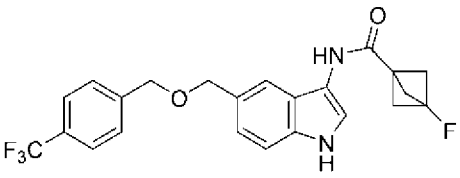


中間物6　　化合物135

將5-(反-3-(4-(三氟甲基)苯基環丁基)氧基)-1H-吲哚-3-胺TFA鹽溶解於THF中，接著添加雙環[1.1.1]戊烷-1-甲酸、HATU及DIEA。將反應混合物在環境溫度下攪拌1小時且接著在真空下濃縮。藉由逆相急驟層析純化

殘餘物。由此得到反-N-(5-(-3-(4-(三氟甲基)苯基環丁氧基)-1H-吲哚-3-基)雙環[1.1.1]戊烷-1-甲醯胺作為產物。

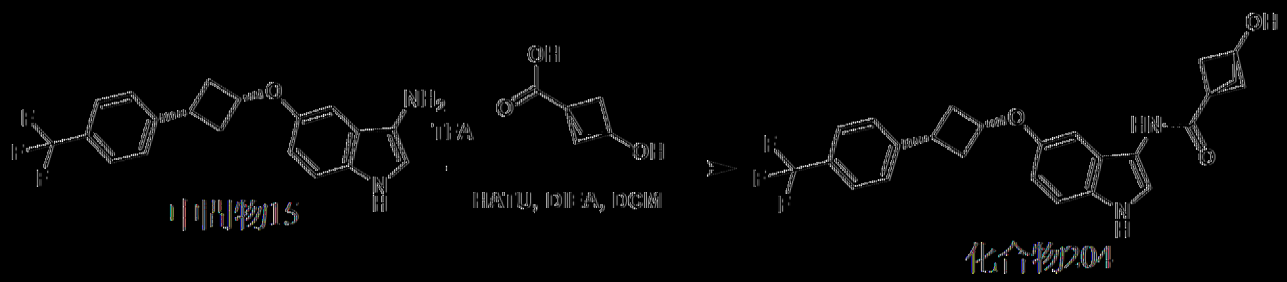
【0616】使用針對**實例1**所描述之相同方法製備下表中所製備之類似物。

實例#	**化合物編號**	**所用起始物質**	**結構**	**LCMS資料**
1	135	**中間物8 / 雙環[1.1.1]戊烷-1-甲酸**		方法G：MS-ESI: 415$[M+H]^+$.
2	133	**中間物6 / 3-氟雙環[1.1.1]戊烷-1-甲酸**		方法E：MS-ESI: 459 $[M+H]^+$.
3	132	**中間物7 / 3-氟雙環[1.1.1]戊烷-1-甲酸**		方法E：MS-ESI: 459 $[M+H]^+$.
4	130	**中間物5 / 3-苯基雙環[1.1.1]戊烷-1-甲酸**		方法D：MS-ESI: 489 $[M-H]^-$.
5	129	**中間物5 / 3-氰基雙環[1.1.1]戊烷-1-甲酸**		方法G：MS-ESI: 440 $[M+H]^+$.
6	131	**中間物2 / 雙環[1.1.1]戊烷-1-甲酸**		方法G：MS-ESI: 415 $[M+H]^+$.
7	134	**中間物5 / 3-氟雙環[1.1.1]戊烷-1-甲酸**		方法F：MS-ESI: 431 $[M-H]^-$.

8	128	中間物6 / 1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-甲酸		方法D：MS ESI: 456 [M+H]+.
9	127	中間物6 / 5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-甲酸鋰		方法F：MS ESI: 473 [M+H]+.

|(0617)|

實例10：3-羥基-N-(5-(順-3-(4-(三氟甲基)苯基環丁氧基)-1H-吲哚-3-基)雙環[1.1.1]戊烷-1-甲醯胺(化合物204)

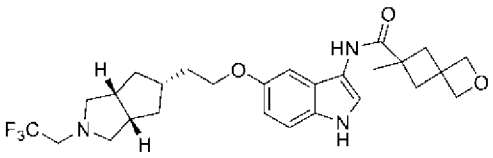
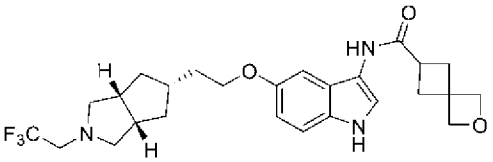
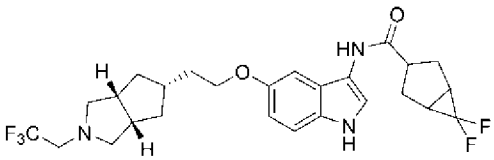
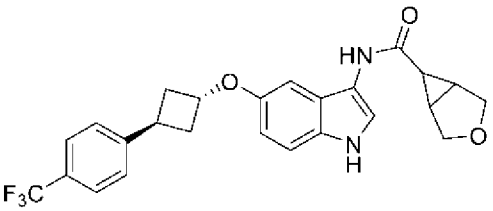
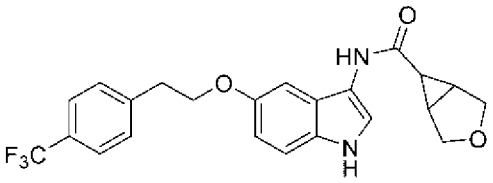


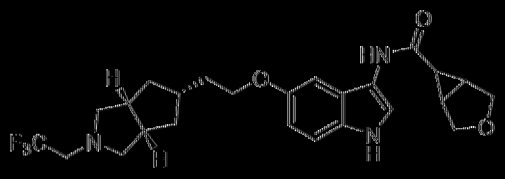
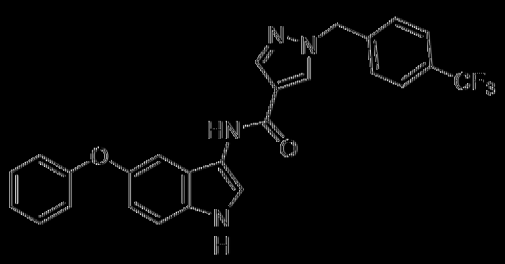
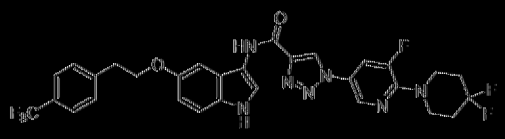
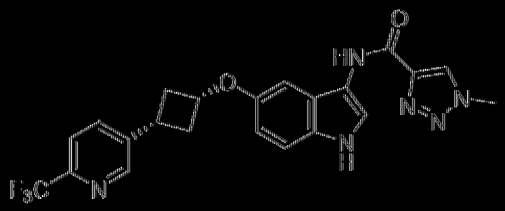
將5-(順-3-(4-(三氟甲基)苯基環丁氧基)-1H-吲哚-3-胺TFA鹽(385.0 mg，0.8 mmol，1.0 equiv.)及3-羥基雙環[1.1.1]戊烷-1-甲酸(110.9 mg，0.8 mmol，1.0 equiv.)溶解於DCM (5 mL)中，接著添加HATU (494.0 mg，1.3 mmol，1.5 equiv.)及DIEA (335.8 mg，2.6 mmol，3.0 equiv.)。將反應混合物在室溫下攪拌1小時且接著藉由添加水來淬滅。將所得溶液用DCM萃取，用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且在減壓下濃縮。藉由製備型HPLC在以下條件下純化殘餘物：管柱：SunFire Prep C18 OBD管柱，19*150 mm，5μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相B：ACN；流動速率：20 mL/min；梯度：5.3 min內60% B至80% B；波長：210/254 nm；RT1: 5.3 min。由此產生呈灰白色固體之3-羥基-*N*-(5-(順-3-(4-(三氟甲基)苯基環丁氧基)-1*H*-吲哚-3-基)雙環[1.1.1]戊烷-1-甲醯

胺(144.7 mg，36.6%)。LCMS 方法F：$[M+H]^+$ = 457.2。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.68 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.56-7.52 (m, 3H), 7.24-7.19 (m, 2H), 6.76-6.73 (m, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.73-4.69 (m, 1H), 3.33-3.29 (m, 1H), 3.00-2.93 (m, 2H), 2.20-2.18 (m, 2H), 2.16-2.13 (m, 6H)。

【0618】 *使用針對實例10所描述之相同方法製備表2中製備之類似物。*

表2

化合物	所用起始物質	結構	條件	LCMS資料
實例11 / 化合物205	**中間物16 /中間物23**		HATU、DIEA、DCM	**方法F：MS-ESI: 506.3 $[M+H]^+$.**
實例12 / 化合物206	**中間物16 / 2-氧雜螺[3.3]庚烷-6-甲酸鈉**		TCFH、NMI、ACN	**方法E：MS-ESI: 492.3 $[M+H]^+$.**
實例13 / 化合物208	**中間物16 / 6,6-二氟雙環[3.1.0]己烷-3-甲酸**		HATU、DIEA、DCM	**方法F：MS-ESI: 512.3 $[M+H]^+$.**
實例14 / 化合物207	**中間物14 / 3-氧雜雙環[3.1.0]己烷-6-甲酸**		TCFH、NMI、ACN	**方法F：MS-ESI: 457.3 $[M+H]^+$.**
實例15 / 化合物209	**中間物18 / 3-氧雜雙環[3.1.0]己烷-6-甲酸**		HATU、DIEA、DCM	**方法E：MS-ESI: 431.1 $[M+H]^+$.**

實例16 / 化合物210	中間物16 / 3-氧雜雙環[3.1.0]己烷-6-甲酸		HATU、DIEA、DCM	方法E：MS ESI: 478.2 [M+H]+。
實例17 / 化合物246	中間物22 / 中間物24		HATU、DIEA、DMF	方法D：MS ESI: 477.1 [M+H]+。
實例18 / 化合物245	中間物18 / 中間物25		PyBOP、NMM、DMF	方法D：MS ESI: 630.2 [M+H]+。
實例19 / 化合物219	中間物19 / 1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-甲酸		T3P、TEA、THF	方法D：MS ESI: 457.3 [M+H]+。
實例20 / 化合物217	中間物20 / 1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-甲酸		T3P、TEA、THF	方法D：MS ESI: 457.3 [M+H]+。

|0619|

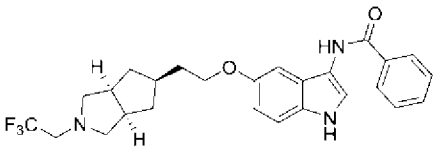
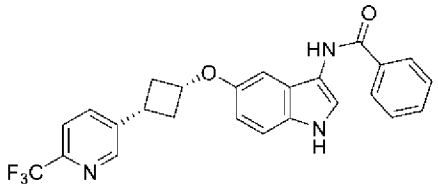
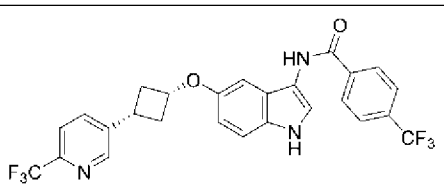
實例21：N-(5-((4-(三氟甲基)苯甲基)氧基)-1H-吲哚-3-基)苯甲醯胺(化合物218)

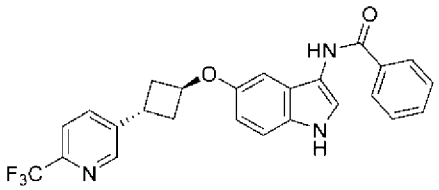
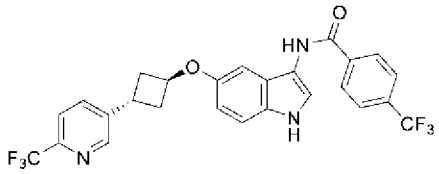
中間物17　　化合物218

將5-((4-(三氟甲基)苯甲基)氧基)-1H-吲哚-3-胺(350 mg，1.14 mmol，1.0 equiv.)及TEA (462.5 mg，4.6 mmol，4.0 equiv.)溶解於DCM (7 mL)中，接著在0℃在氮氣氛圍下添加苯甲醯氯(160.6 mg，1.1 mmol，

1.0 equiv.)。將所得混合物在室溫下在氮氣氛圍下攪拌1小時且接著藉由添加水來淬滅。將所得混合物用EtOAc萃取，用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且在減壓下濃縮。藉由製備型TLC (石油醚/EtOAc=1:1)純化殘餘物，得到粗產物，其藉由製備型HPLC在以下條件下進一步純化：管柱：XBridge Prep OBD C18管柱，30*150 mm，5μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：8 min內49% B至68% B；波長：254 nm；RT1：7.3 min。由此產生呈白色固體之*N*-(5-((4-(三氟甲基)苯甲基)氧基)-1H-吲哚-3-基)苯甲醯胺(177.0 mg，37.7%)。LCMS 方法E：$[M-H]^-$ = 409.1。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.80 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 8.01 7.98 (m, 2H), 7.81 7.77 (m, 3H), 7.73 7.71 (m, 2H), 7.61 7.52 (m, 4H), 7.29 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.89 6.86 (m, 1H), 5.21 (s, 2H)。

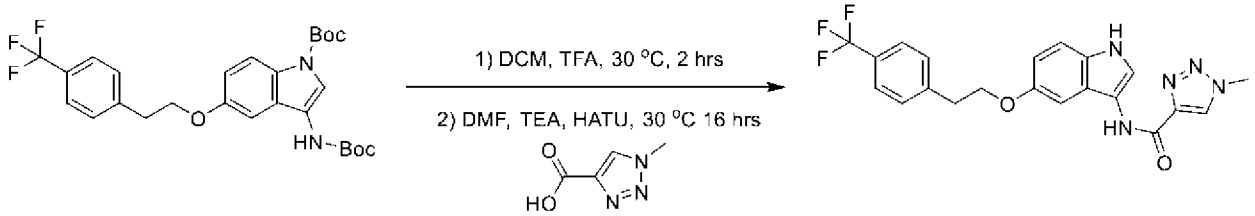
【0620】 *使用針對實例21所描述之相同方法製備下表中所製備之類似物。*

化合物	所用起始物質	結構	LCMS資料
實例22 / 化合物224	**中間物16 /苯甲醯氯**		**方法C：MS-ESI: 472.1 $[M+H]^+$.**
實例23 / 化合物216	**中間物20 /苯甲醯氯**		**方法C：MS-ESI: 452.1 $[M+H]^+$.**
實例24 / 化合物214	**中間物20 /4-(三氟甲基)苯甲醯氯**		**方法C：MS-ESI: 520.1 $[M+H]^+$.**

實例25 / 化合物215	**中間物19 /苯甲醯氯**		**方法C：MS-ESI: 452.1 $[M+H]^+$.**
實例26 / 化合物213	**中間物19 /4-(三氟甲基)苯甲醯氯**		**方法C：MS-ESI: 520.1 $[M+H]^+$.**

【0621】

實例27：合成1-甲基-N-(5-(4-(三氟甲基)苯乙氧基)-1H-吲哚-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲醯胺(化合物244)

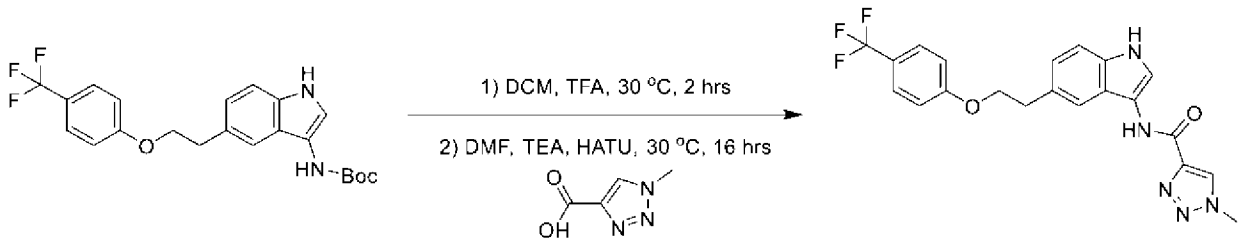


將3-{[(三級丁氧基)羰基]胺基}-5-{2-[4-(三氟甲基)苯基]乙氧基}-1H-吲哚-1-甲酸三級丁酯(83.2 mg，0.16 mmol，1.0 equiv.)溶解於DCM (2 mL)中，且在混合物中添加TFA (500 µl)。將混合物在30℃加熱2小時。藉由Speedvac濃縮反應混合物，得到殘餘物。接著將殘餘物及1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-甲酸(40.64 mg，0.32 mmol，2.0 equiv.)溶解於DMF (2 mL)中，接著添加TEA (116 µl，0.8 mmol，5.0 equiv.)及HATU (63.84 mg，0.168 mmol，1.05 equiv.)。將混合物在30℃加熱16小時。藉由製備型HPLC純化粗產物，得到呈粉末形式之1-甲基-N-(5-(4-(三氟甲基)苯乙氧基)-1H-吲哚-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲醯胺(41.72 mg，0.097 mmol)。MS-ESI, 430.2 $[M+H^+]$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.81-10.72 (m, 1 H), 10.19 (s, 1 H), 8.62 (s, 1 H), 7.75-7.70 (m, 1 H), 7.71-7.66 (m, 2 H), 7.59 (d, 2 H), 7.45 (d, 1 H), 7.23 (d, 1 H), 6.72 (dd, 1 H),

4.22 (t, 2 H), 4.13 (s, 3 H), 3.17 (br t, 2 H)。

【0622】

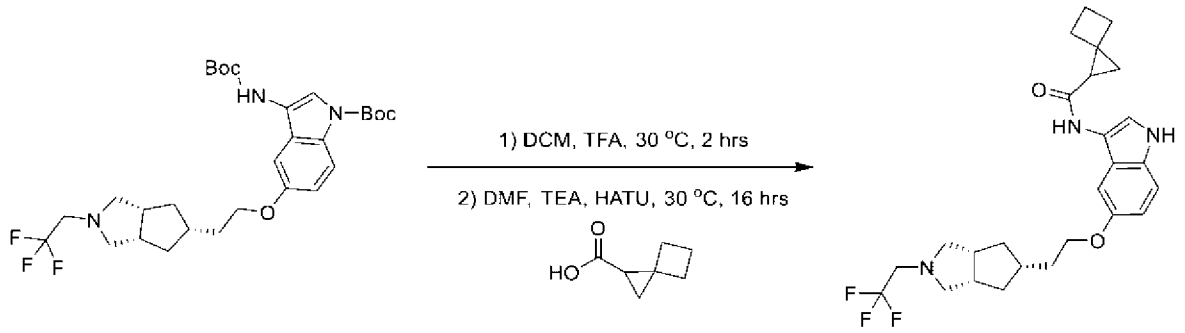
實例28：合成1-甲基-N-(5-(2-(4-(三氟甲基)苯氧基)乙基)-1H-吲哚-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲醯胺(化合物243)



將(5-(2-(4-(三氟甲基)苯氧基)乙基)-1H-吲哚-3-基)胺基甲酸三級丁酯(83.2 mg，0.16 mmol，1.0 equiv.)溶解於DCM (2 mL)中，且在混合物中添加TFA (500 µl)。將混合物在30℃加熱2小時。藉由Speedvac濃縮反應混合物，得到殘餘物。接著將殘餘物及1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-甲酸(40.64 mg，0.32 mmol，2.0 equiv.)溶解於DMF (2 mL)中，接著添加TEA (116 µl，0.8 mmol，5.0 equiv.)及HATU (63.84 mg，0.168 mmol，1.05 equiv.)。將混合物在30℃加熱16小時。藉由製備型HPLC純化粗產物，得到呈粉末形式之1-甲基-N-(5-(2-(4-(三氟甲基)苯氧基)乙基)-1H-吲哚-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲醯胺(17.82 mg，0.041 mmol)。MS-ESI, 430.3 [M+H$^+$]。

【0623】

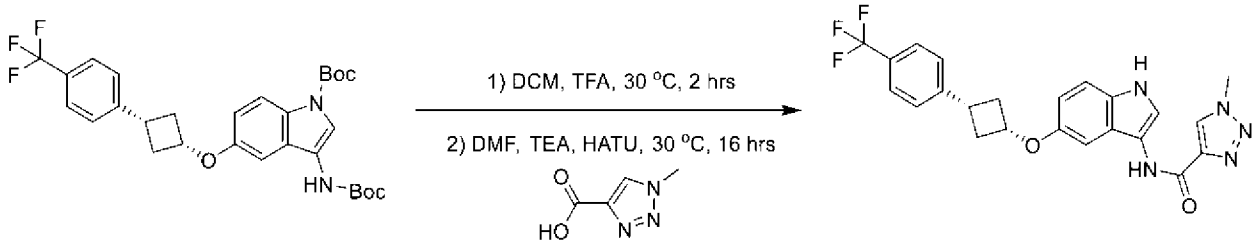
實例29：合成N-(5-(2-((3aR,5R,6aS)-2-(2,2,2-三氟乙基)八氫環戊并[c]吡咯-5-基)乙氧基)-1H-吲哚-3-基)螺[2.3]己烷-1-甲醯胺(化合物223)



將5-{2-[(3aR,5R,6aS)-2-(2,2,2-三氟乙基)-八氫環戊并[c]吡咯-5-基]乙氧基}-3-{[(三級丁氧基)羰基]胺基}-1H-吲哚-1-甲酸三級丁酯(96.4 mg，0.17 mmol，1.0 equiv.)溶解於DCM (3 mL)中，接著將TFA (1 mL)添加至溶液中。將混合物在30℃加熱2小時。藉由Speedvac濃縮反應混合物，得到殘餘物。接著將殘餘物及螺[2.3]己烷-1-甲酸(42.84 mg，0.34 mmol，2.0 equiv.)溶解於DMF (2 mL)中，接著添加TEA (123 µl，0.85 mmol，5.0 equiv.)及HATU (68.4 mg，0.18 mmol，1.05 equiv.)。將混合物在30℃加熱16小時。藉由Speedvac濃縮反應混合物，得到殘餘物，其藉由製備型HPLC純化，得到呈粉末形式之N-(5-(2-((3aR,5R,6aS)-2-(2,2,2-三氟乙基)八氫環戊并[c]吡咯-5-基)乙氧基)-1H-吲哚-3-基)螺[2.3]己烷-1-甲醯胺(34.18 mg，0.072 mmol)。MS-ESI, 476.4 [M+H$^+$]。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 10.52 (s, 1 H), 9.81 (s, 1 H), 7.63 (d, 1 H), 7.32 (d, 1 H), 7.18 (d, 1 H), 6.71 (dd, 1 H), 3.97 (t, 2 H), 3.18 (q, 2 H), 2.64 (br d, 2 H), 2.46 (br s, 1 H), 2.42 (br d, 2 H), 2.33-2.15 (m, 2 H), 2.15-2.01 (m, 6 H), 2.00-1.94 (m, 1 H), 1.91-1.85 (m, 2 H), 1.78 (q, 2 H), 1.06 (t, 1 H), 1.01-0.92 (m, 3 H).

【0624】

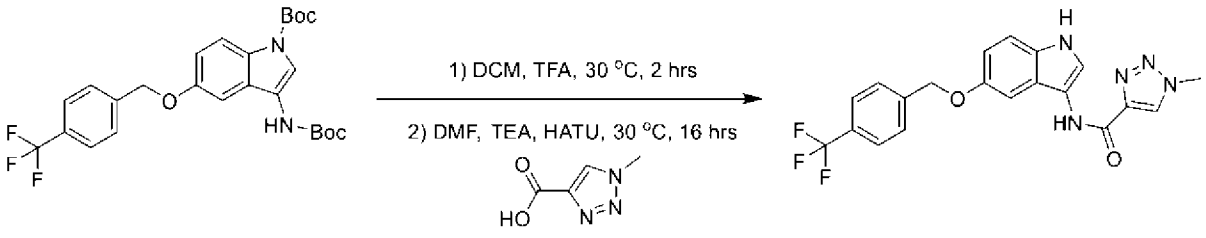
實例30：合成1-甲基-N-(5-(順)-3-(4-(三氟甲基)苯基環丁氧基)-1H-吲哚-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲醯胺(化合物241)



將3-((三級丁氧基羰基)胺基)-5-((1S,3S)-3-(4-(三氟甲基)苯基環丁氧基)-1H-吲哚-1-甲酸三級丁酯(98.4 mg，0.18 mmol，1.0 equiv.)溶解於DCM (3 mL)中，接著將TFA (1 mL)添加至溶液中。將混合物在30℃加熱2小時。藉由Speedvac濃縮反應混合物，得到殘餘物。接著將殘餘物及1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-甲酸(45.7 mg，0.36 mmol，2.0 equiv.)溶解於DMF (2 mL)中，接著添加TEA (130 µl，0.9 mmol，5.0 equiv.)及HATU (71.8 mg，0.189 mmol，1.05 equiv.)。將混合物在30℃加熱16小時。藉由Speedvac濃縮反應混合物，得到殘餘物，其藉由製備型HPLC純化，得到呈粉末形式之1-甲基-N-(5-((1S,3S)-3-(4-(三氟甲基)苯基環丁氧基)-1H-吲哚-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲醯胺(41.88 mg，0.092 mmol) 。MS-ESI, 456.3 [M+H$^+$]。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 10.78 (br s, 1 H), 10.23 (s, 1 H), 8.63 (s, 1 H), 7.74-7.71 (m, 1 H), 7.67 (d, 2 H), 7.52 (d, 2 H), 7.35 (d, 1 H), 7.25 (d, 1 H), 6.73 (dd, 1 H), 4.72 (quin, 1 H), 4.14 (s, 3 H), 3.32-3.28 (m, 1 H), 3.00 (q, 2 H), 2.21-2.07 (m, 2 H)。

【0625】

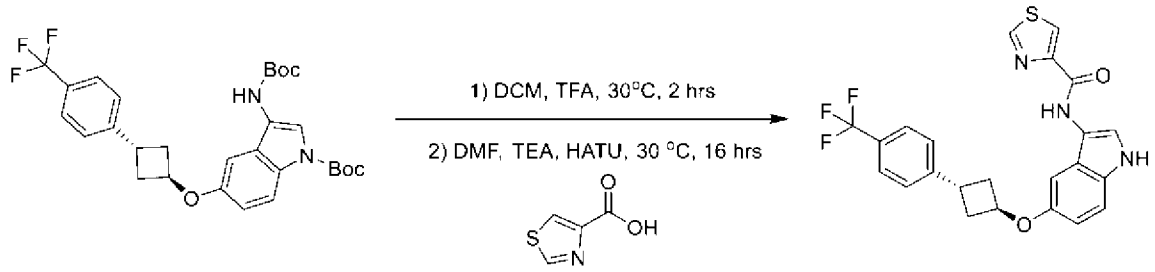
實例31：合成1-甲基-N-(5-((4-(三氟甲基)苯甲基)氧基)-1H-吲哚-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲醯胺(化合物240)



將3-((三級丁氧基羰基)胺基)-5-((4-(三氟甲基)苯甲基)氧基)-1H-吲哚-1-甲酸三級丁酯(91.08 mg，0.18 mmol，1.0 equiv.)溶解於DCM (3 mL)中，接著將TFA(1 mL)添加至溶液中。將混合物在30℃加熱2小時。藉由Speedvac濃縮反應混合物，得到殘餘物。接著將殘餘物及1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-甲酸(45.7 mg，0.36 mmol，2.0 equiv.)溶解於DMF (2 mL)中，接著添加TEA (130 µl，0.9 mmol，5.0 equiv.)及HATU (71.8 mg，0.189 mmol，1.05 equiv.)。將混合物在30℃加熱16小時。藉由Speedvac濃縮反應混合物，得到殘餘物，其藉由製備型HPLC純化，得到呈粉末形式之1-甲基-N-(5-((4-(三氟甲基)苯甲基)氧基)-1H-吲哚-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲醯胺(41.88 mg，0.092 mmol)。MS-ESI, 456.3 [M+H$^+$]。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 10.86-10.77 (m, 1 H), 10.17 (s, 1 H), 8.63 (s, 1 H), 7.79-7.70 (m, 5 H), 7.57 (d, 1 H), 7.28 (d, 1 H), 6.86 (dd, 1 H), 5.22 (s, 2 H), 4.14 (s, 3 H)。

【0626】

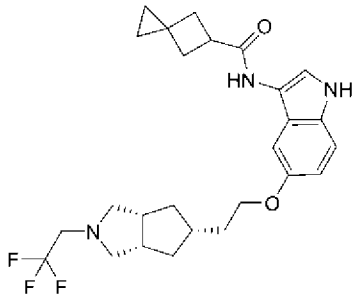
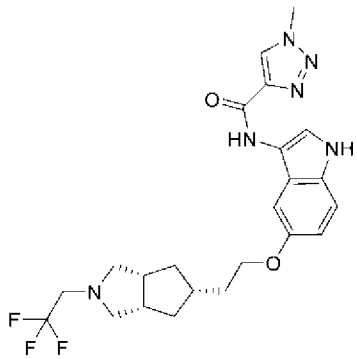
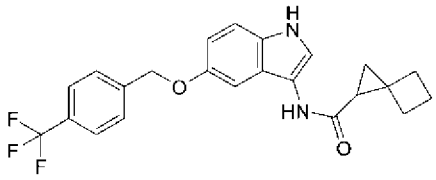
實例32：合成N-(5-((1R,3R)-3-(4-(三氟甲基)苯基環丁氧基)-1H-吲哚-3-基)噻唑-4-甲醯胺(化合物239)

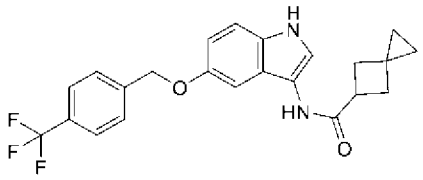
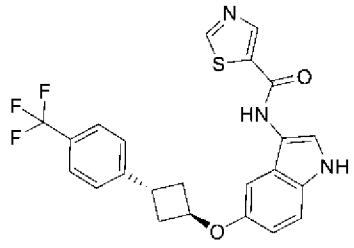
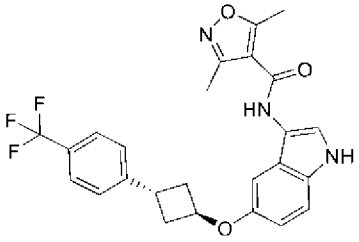
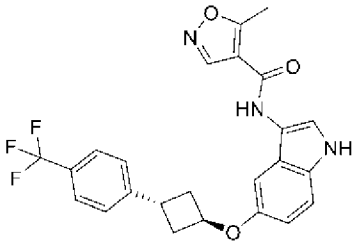
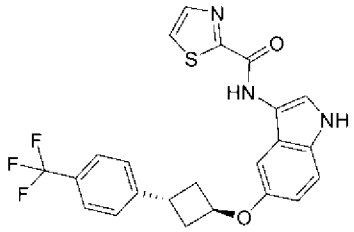
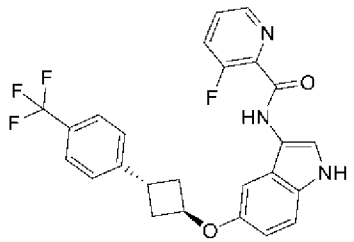
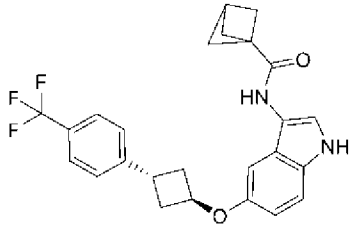


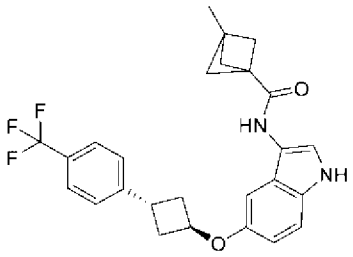
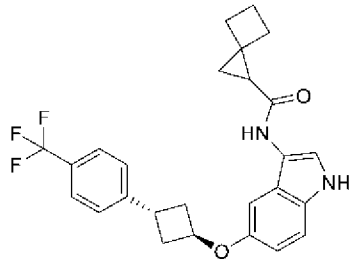
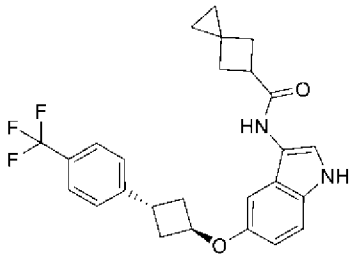
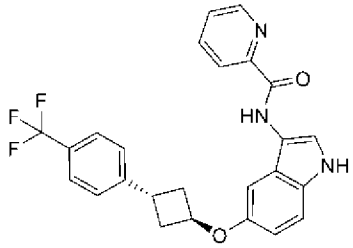
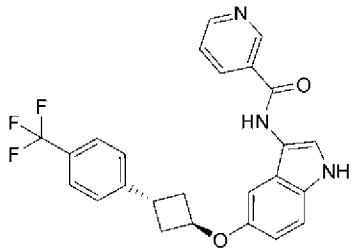
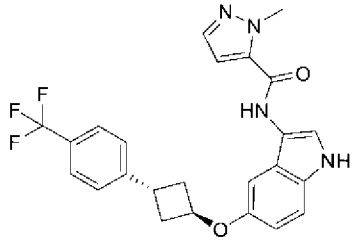
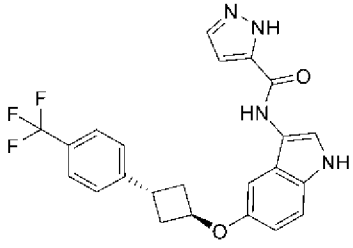
將3-((三級丁氧基羰基)胺基)-5-((1R,3R)-3-(4-(三氟甲基)苯基環丁氧基)-1H-吲哚-1-甲酸三級丁酯(98.3 mg，0.18 mmol，1.0 equiv.)溶解於DCM (3 mL)中，接著將TFA (1 mL)添加至溶液中。將混合物在30℃加熱2小時。藉由Speedvac濃縮反應混合物，得到殘餘物。接著將殘餘物及噻

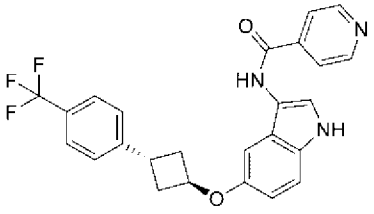
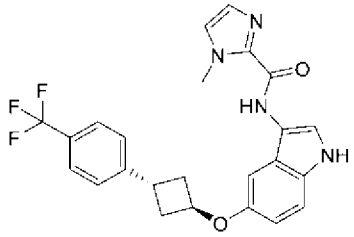
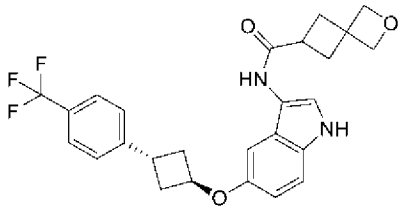
唑-4-甲酸(46.44 mg，0.36 mmol，2.0 equiv.)溶解於DMF (2 mL)中，接著添加TEA (130 µl，0.9 mmol，5.0 equiv.)及HATU (71.8 mg，0.189 mmol，1.05 equiv.)。將混合物在30℃加熱16小時。藉由Speedvac濃縮反應混合物，得到殘餘物，其藉由製備型HPLC純化，得到呈粉末形式之N-(5-((1R,3R)-3-(4-(三氟甲基)苯基環丁氧基)-1H-吲哚-3-基)噻唑-4-甲醯胺(30.8 mg，0.067 mmol)。MS-ESI, 458.2 [M+H$^+$]。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 10.82 (d, 1 H), 10.09 (s, 1 H), 9.27 (d, 1 H), 8.43 (d, 1 H), 7.78-7.67 (m, 3 H), 7.59 (d, 2 H), 7.27 (d, 1 H), 7.18 (d, 1 H), 6.76 (dd, 1 H), 4.95 (quin, 1 H), 3.85-3.76 (m, 1 H), 2.69 -2.58 (m, 4 H)。

表1.表1中之化合物係使用以上程序製備。

實例#	**化合物編號**	**最終化合物**	**IUPAC名稱**	**LC-MS, MS-ESI, -- [M+H+].**
33	222		N-(5-{2-[(3aR,5R,6aS)-2-(2,2,2-三氟乙基)-八氫環戊并[c]吡咯-5-基]乙氧基}-1H-吲哚-3-基)螺[2.3]己烷-5-甲醯胺	476.4
34	242		N-(5-{2-[(3aR,5R,6aS)-2-(2,2,2-三氟乙基)-八氫環戊并[c]吡咯-5-基]乙氧基}-1H-吲哚-3-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-甲醯胺	477.4
35	236		N-(5-{[4-(三氟甲基)苯基]甲氧基}-1H-吲哚-3-基)螺[2.3]己烷-1-甲醯胺	415.2

36	221		N-(5-{[4-(三氟甲基)苯基]甲氧基}-1H-吲哚-3-基)螺[2.3]己烷-5-甲醯胺	415.3
37	235		N-{5-[(1R,3R)-3-[4-(三氟甲基)苯基]環丁氧基]-1H-吲哚-3-基}-1,3-噻唑-5-甲醯胺	458.2
38	234		3,5-二甲基-N-{5-[(1R,3R)-3-[4-(三氟甲基)苯基]環丁氧基]-1H-吲哚-3-基}-1,2-噁唑-4-甲醯胺	470.3
39	233		5-甲基-N-{5-[(1R,3R)-3-[4-(三氟甲基)苯基]環丁氧基]-1H-吲哚-3-基}-1,2-噁唑-4-甲醯胺	456.3
40	232		N-{5-[(1R,3R)-3-[4-(三氟甲基)苯基]環丁氧基]-1H-吲哚-3-基}-1,3-噻唑-2-甲醯胺	458.2
41	231		3-氟-N-{5-[(1R,3R)-3-[4-(三氟甲基)苯基]環丁氧基]-1H-吲哚-3-基}吡啶-2-甲醯胺	470.2
42	212		N-{5-[(1R,3R)-3-[4-(三氟甲基)苯基]環丁氧基]-1H-吲哚-3-基}雙環[1.1.1]戊烷-1-甲醯胺	441.3

43	238		3-甲基-N-{5-[(1R,3R)-3-[4-(三氟甲基)苯基]環丁氧基]-1H-吲哚-3-基}雙環[1.1.1]戊烷-1-甲醯胺	455.3
44	230		N-{5-[(1R,3R)-3-[4-(三氟甲基)苯基]環丁氧基]-1H-吲哚-3-基}螺[2.3]己烷-1-甲醯胺	455.4
45	229		N-{5-[(1R,3R)-3-[4-(三氟甲基)苯基]環丁氧基]-1H-吲哚-3-基}螺[2.3]己烷-5-甲醯胺	455.3
46	228		N-{5-[(1R,3R)-3-[4-(三氟甲基)苯基]環丁氧基]-1H-吲哚-3-基}吡啶-2-甲醯胺	452.3
47	227		N-{5-[(1R,3R)-3-[4-(三氟甲基)苯基]環丁氧基]-1H-吲哚-3-基}吡啶-3-甲醯胺	452.3
48	237		1-甲基-N-{5-[(1R,3R)-3-[4-(三氟甲基)苯基]環丁氧基]-1H-吲哚-3-基}-1H-吡唑-5-甲醯胺	455.2
49	226		N-{5-[(1R,3R)-3-[4-(三氟甲基)苯基]環丁氧基]-1H-吲哚-3-基}-1H-吡唑-5-甲醯胺	441.3

50	225		N-{5-[(1R,3R)-3-[4-(三氟甲基)苯基]環丁氧基]-1H-吲哚-3-基}吡啶-4-甲醯胺	452.3
51	220		1-甲基-N-{5-[(1R,3R)-3-[4-(三氟甲基)苯基]環丁氧基]-1H-吲哚-3-基}-1H-咪唑-2-甲醯胺	455.2
51	211		N-{5-[(1R,3R)-3-[4-(三氟甲基)苯基]環丁氧基]-1H-吲哚-3-基}-2-氧雜螺[3.3]庚烷-6-甲醯胺	471.3

生物分析

【0627】 使用THP1-Dual™細胞(KO-IFNAR2)來量測本文所描述之化合物對STING路徑活化作用。

【0628】 將THP1-Dual™ KO-IFNAR2細胞(獲自invivogen)維持在RPMI，10% FCS、5 ml P/S、2 mM L-glut、10mM Hepes及1 mM丙酮酸鈉中。藉由Echo將化合物點樣於空的384孔組織培養盤(Greiner 781182)中，最終濃度為0.0017 - 100 μM。將細胞以每孔40 μL，每毫升2×10E6個細胞塗鋪於TC盤中。對於用STING配位體活化，在Optimem培養基中製備2'3'cGAMP (MW 718.38，獲自Invivogen)。

【0629】 對於每個1×384盤，製備以下溶液：

○ 溶液A：含以下刺激物之一的2 mL Optimem：

■ 60 μL 10 mM 2'3'cGAMP → 150 μM儲備液

○ 溶液B：含60 μL Lipofectamine 2000之2 mL Optimem→在室溫下培育5分鐘

【0630】 將2 mL溶液A與2 ml溶液B混合並在室溫(RT)下培育20分鐘。將20 μL轉染溶液(A+B)添加於塗鋪細胞上，且最終2'3'cGAMP濃度為15 μM。隨後，立即將該等盤以340 g離心1分鐘，之後，在37℃、5% CO_2、>98%濕度下將其培育24小時。隨後，量測螢光素酶報導體活性。藉由使用此項技術中已知之標準方法計算EC_{50}值。

【0631】 **螢光素酶報導體分析：**將來自該分析之10 μL上清液轉移至具有平底及方孔之白色384盤中。將一小袋QUANTI-Luc™ Plus溶解於25 mL水中。每25 mL QUANTI-Luc™ Plus溶液添加100 μL QLC穩定劑。接著，每孔添加50 μL of QUANTI-Luc™ Plus/QLC溶液。在讀盤儀(例如Spectramax I3X(Molecular Devices GF3637001))上量測發光。

【0632】 隨後，量測螢光素酶報導體活性。藉由使用此項技術中已知之標準方法計算EC_{50}值。

【0633】 **表BA**顯示STING報導體分析中化合物之活性：<0.008 μM=「++++++」；≥0.008且<0.04 μM=「+++++」；≥0.04且<0.2 μM=「++++」；≥0.2且<1 μM=「+++」；≥1且<5 μM=「++」；≥5且<100 μM=「+」。

表BA

化合物編號	**Pharmaron，THP1_IFNAR2 STING 24h Luci經標準化：幾何平均EC_{50} (μM)**
101	+++
102	++++
103	+++
104	+++
105	+++
106	+++
107	+++
108	+++
109	+++

110	+++
111	+
112	+++
113	+++
114	+++
115	+++
116	+++
117	+++
118	+
119	+++
120	+++
121	+++
122	++++
123	+++
124	++
125	++++
126	++++
127	+++
128	+++
129	+++
130	++++
131	+++
132	+++
133	++++
134	+++
135	+++
136	+++
137	+++
138	+++
139	+++
140	+++
141	+++
142	+++
143	++++
144	++++
145	+++
146	++++
147	+++
148	+++
149	+

150	+++
151	+++
152	+++
153	+++
154	+++
155	+++
156	+++
157	+++
158	++
159	+
160	+++
161	+++
162	+++
163	+++
164	+++
165	++
166	+++
167	++++
168	+++
169	++++
170	++
171	+++
172	+++
173	+++
174	+++
175	+++
176	+
177	++++
178	+++
179	+++
180	+++
181	+++
182	++++
183	++
184	+++
185	+++
186	+++
187	++
188	+++
189	+++

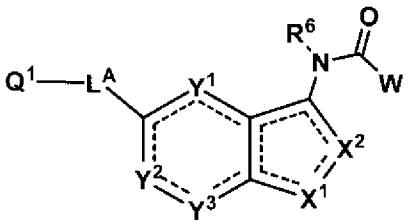
190	+++
191	++++
192	+++
193	+++
194	+++
195	+++
196	++
197	+++
198	+++
199	+++
200	+++
201	+++
202	+++
203	+++
204	++
205	+++
206	+++
207	+++
208	+++
209	++++
210	+++
211	++++
212	++++
213	+++
214	++++
215	+++
216	++++
217	+++
218	+++
219	+++
220	+++
221	+++
222	+++
223	+++
224	+++
225	+++
226	++++
227	+++
228	+++
229	++++

230	++++
231	++++
232	++++
233	+
234	+++
235	+++
236	++++
237	+++
238	++++
239	++++
240	++
241	+++
242	+++
243	+++
244	++++
245	+++
246	++++

編號條項

【0634】在以下編號條款中進一步描述本文所描述之化合物、組合物、方法及其他主題：

1.一種式**(I)**化合物：



式I

或其醫藥學上可接受之鹽或其互變異構體，其中：

$\mathbf{L^A}$為$\mathbf{-(L^1)_{a1}-(L^2)_{a2}-(L^3)_{a3}-(L^4)_{a4}-(L^5)_{a5}-*}$，其中*表示與$\mathbf{Q^1}$之連接點；

a1、**a2**、**a3**、**a4**及**a5**各自獨立地為0或1，

其限制條件為$\mathbf{a1 + a2 + a3 + a4 + a5} \geq 1$，及

$\mathbf{L^1}$、$\mathbf{L^3}$及$\mathbf{L^5}$中之各者獨立地選自由以下組成之群：-O-、-N(H)-、-N($\mathbf{R^d}$)-、$S(O)_{0-2}$及-C(=O)-；

其限制條件為，當**a2**及**a4**中之一者或兩者為0時，則$\mathbf{L^1}$、$\mathbf{L^3}$及$\mathbf{L^5}$之組合無法形成O-O、N-O、N-N、O-S、S-S或$N\text{-}S(O)_0$鍵，及

$\mathbf{L^2}$及$\mathbf{L^4}$中之各者獨立地選自由以下組成之群：

● 直鏈C_{1-6}伸烷基、直鏈C_{2-6}伸烯基或直鏈C_{2-6}伸炔基，其中各者視情況經1至6個$\mathbf{R^b}$取代；

● C_{3-10}伸環烷基或C_{3-10}伸環烯基，其中各者視情況經1至3個$\mathbf{R^c}$取代；及

● 伸雜環基或伸雜環烯基，其各自具有4至10個環原子，其中1至3個環原子係各自獨立地選自由以下組成之群的環雜原子：N、N(H)、N($\mathbf{R^d}$)、O及$S(O)_{0-2}$，其中該伸雜環基或伸雜環烯基視情況經1至3個$\mathbf{R^c}$取代；

$\mathbf{Q^1}$為-$\mathbf{R^g}$；

$\mathbf{Y^1}$、$\mathbf{Y^2}$及$\mathbf{Y^3}$各自獨立地選自由以下組成之群：C$\mathbf{R^1}$、C(=O)、N及N$\mathbf{R^2}$；

$\mathbf{X^1}$選自由以下組成之群：O、S、N、N$\mathbf{R^2}$及C$\mathbf{R^1}$；

$\mathbf{X^2}$選自由以下組成之群：O、S、N、N$\mathbf{R^4}$及C$\mathbf{R^5}$；

各┄獨立地為單鍵或雙鍵，其限制條件為包含$\mathbf{X^1}$及$\mathbf{X^2}$之五員環為雜芳基，且包含$\mathbf{Y^1}$、$\mathbf{Y^2}$及$\mathbf{Y^3}$之六員環為芳基或雜芳基；

其限制條件進一步為，$\mathbf{L^A}$無法包括直接連接至含有$\mathbf{Y^1}$、$\mathbf{Y^2}$及$\mathbf{Y^3}$之6員環的環狀基團；

$\mathbf{R^1}$及$\mathbf{R^5}$在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H；$\mathbf{R^c}$；$\mathbf{R^g}$；及-

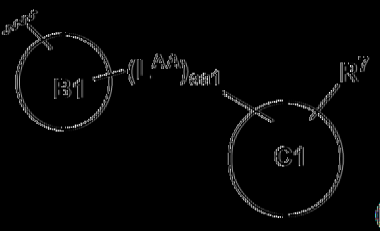
$(L^g)_{bg}$-R^g；

R^2及R^4在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H；R^d；R^g；及$(L^g)_{bg}$-R^g；

R^6選自由以下組成之群：H；R^d；及R^g；

W選自由以下組成之群：

(i)



(A-1)

環B1為具有5個環原子之伸雜芳基，其中1至4個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、NH、$N(R^d)$、O及S；其中環B1之伸雜芳基視情況經1至2個獨立地選自由側氧基及R^c組成之群的取代基取代，其限制條件為環B1經由環碳原子連接至$C(=O)NR^6$基團；

各L^{AA}獨立地選自由以下組成之群：視情況經1至2個R^a取代之C_{1-3}伸烷基；-O-；-NH-；$-NR^d-$；$-S(O)_{0-2}-$；及-C(O)-；

aa1為0、1或2；

環C1選自由以下組成之群：

○ C_{3-12}伸環烷基或C_{3-12}伸環烯基，其各自視情況經1至4個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：側氧基、R^c及$(L^{AA})_{aa1}$-R^g；

○ 具有3至12個環原子之伸雜環基或伸雜環烯基，其中1至3個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、N(H)、$N(R^d)$、O及$S(O)_{0-2}$，且其中該伸雜環基或伸雜環烯基視情況經1至4個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：側氧基、R^c及$(L^{AA})_{aa1}$-R^g；

○ 具有5至12個環原子之伸雜芳基，其中1至3個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、N(H)、N(R^d)、O及S(O)$_{0-2}$，且其中伸雜芳基視情況經1至4個獨立地選自由R^c及$(L^{AA})_{aa1}$-R^e組成之群的取代基取代；及

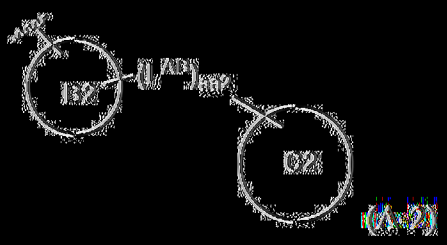
○ C_{6-10}伸芳基，其視情況經1至4個獨立地選自由R^c及$(L^{AA})_{aa1}$-R^e組成之群的取代基取代；

R^f選自由以下組成之群：R^e及-$(L^f)_{bf}$-R^e；

各L^f獨立地選自由以下組成之群：視情況經1至2個R^{a1}取代之C_{1-3}伸烷基；-O-；-NH-；-NR^d-；-S(O)$_{0-2}$-；及C(O)；及

bf為1、2或3；

(iii)



環B2為具有5個環原子之伸雜芳基，其中1至4個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、NH、N(R^d)、O及S，其中環B之伸雜芳基視情況經1至2個獨立地選自由側氧基及R^c組成之群的取代基取代，其限制條件為環B經由環碳原子連接至C(=O)NR^6基團；

各L^{AB}獨立地選自由以下組成之群：視情況經1至4個R^{a1}取代之C_{1-3}伸烷基、-O-、-NH-、-NR^d-、-S(O)$_{0-2}$-及C(O)；

aa2為0、1、2或3；

環C2選自由以下組成之群：

○ C_{3-12}環烷基或C_{3-12}環烯基，其各自視情況經1至4個獨立地選自由

側氧基及R^c組成之群的取代基取代；

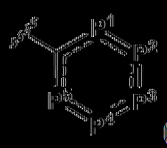
○ 具有3至12個環原子之雜環基或雜環烯基，其中1至3個環原子為各自獨立地選自由以下之群的雜原子：N、N(H)、$N(R^d)$、O及$S(O)_{0-2}$，且其中該雜環基或雜環烯基視情況經1至4個獨立地選自由側氧基及R^c組成之群的取代基取代；

○ 具有5至12個環原子之雜芳基，其中1至4個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、N(H)、$N(R^d)$、O及$S(O)_{0-2}$，且其中該雜芳基視情況經1至4個R^c取代；及

○ 視情況經1至4個R^c取代之C_{6-10}芳基；

(iii) 具有5個環原子之雜芳基，其中1至4個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、N(H)、$N(R^d)$、O及$S(O)_{0-2}$，且其中該雜芳基視情況經1至4個R^c取代；其限制條件為該雜芳基經由環碳原子連接至C(=O)NR^6基團；

(iv)



(A-3-1)

P^1、P^2、P^3、P^4及P^5各自獨立地選自由以下組成之群：N、NH、NR^d、NR^{71}、CH、CR^c、CR^{71}及C(=O)；

R^{71}在每次出現時獨立地為$-(L^{AC})_{aa3}-R^8$，其中：

各L^{AC}獨立地選自由以下組成之群：視情況經1至4個R^a取代之C_{1-3}伸烷基；-O-；$-NR^N-$；$-S(O)_{0-2}-$；-C(O)-；-C(O)O-；-OC(O)-；$-NR^NC(O)-$；$-C(O)NR^N-$；$-NR^NC(O)NR^N-$；$-NR^NC(O)O-$；及$-OC(O)NR^N-$；

aa3為0、1、2或3；

$\mathbf{R^8}$在每次出現時獨立地為$\mathbf{R^g}$或視情況經1至6個$\mathbf{R^{a1}}$取代之C_{1-10}烷基；及

$\mathbf{R^N}$在每次出現時獨立地為H或$\mathbf{R^d}$；

(v) 雙環或多環環系統，其選自由以下組成之群：

● 雙環或多環C_{5-15}環烷基或C_{5-15}環烯基，其各自視情況經1至4個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：側氧基、$\mathbf{R^c}$及$\mathbf{-(L^{AD})_{bB}-R^g}$；

● 具有7至15個環原子之雙環或多環雜環基或雜環烯基，其中1至4個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、N(H)、N($\mathbf{R^d}$)、O及$S(O)_{0-2}$，且其中該雜環基或雜環烯基視情況經1至4個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：側氧基、$\mathbf{R^c}$及$\mathbf{-(L^{AD})_{bB}-R^g}$；

● 具有8至15個環原子之雙環或多環雜芳基，其中1至6個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、N(H)、N($\mathbf{R^d}$)、O及$S(O)_{0-2}$，且其中該雜芳基視情況經1至4個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：側氧基、$\mathbf{R^c}$及$\mathbf{-(L^{AD})_{bB}-R^g}$；及

● 雙環或多環C_{8-15}芳基，其視情況經1至4個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：側氧基、$\mathbf{R^c}$及$\mathbf{-(L^{AD})_{bB}-R^g}$，

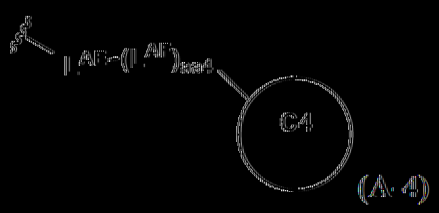
● 其限制條件為雙環或多環雜環經由環碳原子連接至C(=O)N$\mathbf{R^6}$基團；

$\mathbf{L^{AD}}$在每次出現時選自由以下組成之群：-O-、-NH-、-N$\mathbf{R^d}$、$-S(O)_{0-2}$、C(O)及視情況經1至3個$\mathbf{R^a}$取代之C_{1-3}伸烷基；及

bB為0、1、2或3；

及

(vi)



(A-4)

L^{AF}選自由以下組成之群：

○ C_{1-6}伸烷基、C_{2-6}伸烯基或C_{2-6}伸炔基，其中各者視情況經1至6個R^a取代；

○ 單環C_{3-8}伸環烷基或C_{3-8}伸環烯基，其中各者視情況經1至4個獨立地選自由側氧基及R^c組成之群的取代基取代；及

○ 具有3至8個環原子之單環伸雜環基或伸雜環烯基，其中1至3個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、N(H)、$N(R^d)$、O及$S(O)_{0-2}$，且其中該伸雜環基或伸雜環烯基視情況經1至4個獨立地選自由側氧基及R^c組成之群的取代基取代，其限制條件為該伸雜環基或伸雜環烯基經由環碳原子連接至C(=O)NR^6基團；

各L^{AF}獨立地選自由以下組成之群：視情況經1至4個R^{a1}取代之C_{1-3}伸烷基；-O-；-NH-；-NR^d-；$S(O)_{0-2}$；及C(=O)；

aa4為0、1、2或3；及

環C4為R^z；

R^a在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：-OH；-鹵基；-NR^eR^f；C_{1-4}烷氧基；C_{1-4}鹵烷氧基；-C(=O)O(C_{1-4}烷基)；-C(=O)(C_{1-4}烷基)；-C(=O)OH；-CONR'R''；-$S(O)_{1-2}$NR'R''；-$S(O)_{1-2}$(C_{1-4}烷基)；及氰基；

R^b及R^c在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：鹵基；氰基；視情況經1至6個獨立選擇的R^a取代之C_{1-10}烷基；C_{2-6}烯基；C_{2-6}炔基；C_{1-4}烷氧基；C_{1-4}鹵烷氧基；-$S(O)_{1-2}$(C_{1-4}烷基)；-S(O)(=NH)(C_{1-4}烷基)；-

N**R**^{e}**R**^{f}；-OH；-S(O)$_{1-2}$N**R'R''**；-C_{1-4}硫烷氧基；-NO_2；-C(=O)(C_{1-10}烷基)；-C(=O)O(C_{1-4}烷基)；-C(=O)OH；-C(=O)N**R'R''**；及-SF_5；

R^{d}在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：視情況經1至3個獨立選擇的**R**^{a}取代之C_{1-6}烷基；-C(O)(C_{1-4}烷基)；-C(O)O(C_{1-4}烷基)；-CON**R'R''**；-S(O)$_{1-2}$N**R'R''**；- S(O)$_{1-2}$(C_{1-4}烷基)；-OH；及C_{1-4}烷氧基；

R^{e}及**R**^{f}在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H；C_{1-6}烷基，其視情況經1至3個各自獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：N**R'R''**、-OH、鹵基、C_{1-4}烷氧基及C_{1-4}鹵烷氧基；-C(O)(C_{1-4}烷基)；-C(O)O(C_{1-4}烷基)；-CON**R'R''**；-S(O)$_{1-2}$N**R'R''**；-S(O)$_{1-2}$(C_{1-4}烷基)；-OH；及C_{1-4}烷氧基；

R^{g}在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：

- C_{3-12}環烷基或C_{3-12}環烯基，其中各者視情況經1至4個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：側氧基、**R**^{c}及**R**^{h}；
- 具有3至12個環原子之雜環基或雜環烯基，其中1至3個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、N(H)、N(**R**^{d})、O及S(O)$_{0-2}$，且其中該雜環基或雜環烯基視情況經1至4個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：側氧基、**R**^{c}及**R**^{h}；
- 具有5至12個環原子之雜芳基，其中1至4個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、N(H)、N(**R**^{d})、O及S(O)$_{0-2}$，且其中該雜芳基視情況經1至4個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：側氧基、**R**^{c}及**R**^{h}；及
- C_{6-10}芳基，其視情況經1至4個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：側氧基、**R**^{c}及**R**^{h}；

$\mathbf{R^h}$在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：

● C_{3-12}環烷基或C_{3-12}環烯基，其中各者視情況經1至4個$\mathbf{R^i}$取代；

● 具有3至12個環原子之雜環基或雜環烯基，其中1至3個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、N(H)、N($\mathbf{R^d}$)、O及$S(O)_{0-2}$，且其中該雜環基或雜環烯基視情況經1至4個$\mathbf{R^i}$取代；

● 具有5至12個環原子之雜芳基，其中1至3個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、N(H)、N($\mathbf{R^d}$)、O及$S(O)_{0-2}$，且其中該雜芳基視情況經1至4個$\mathbf{R^i}$取代；及

● 視情況經1至4個$\mathbf{R^i}$取代之C_{6-10}芳基；

$\mathbf{R^i}$在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：C_{1-6}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}鹵烷氧基；及鹵基；

$\mathbf{L^g}$在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：-O-、-NH-、-N$\mathbf{R^d}$、-$S(O)_{0-2}$、C(O)及視情況經1至3個$\mathbf{R^a}$取代之C_{1-3}伸烷基；

bg在每次出現時獨立地為1、2或3；及

R'及**R''**在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H；-OH；及C_{1-4}烷基。

2. 如條項1之化合物，其中**a2**為1。

3. 如條項1或2之化合物，其中$\mathbf{L^2}$為直鏈C_{1-6}伸烷基、直鏈C_{2-6}伸烯基或直鏈C_{2-6}伸炔基，其中各者視情況經1至6個$\mathbf{R^b}$取代。

4. 如條項1至3中任一項之化合物，其中$\mathbf{L^2}$為直鏈C_{1-6}伸烷基，其視情況經1至6個$\mathbf{R^b}$取代。

5. 如條項1至4中任一項之化合物，其中$\mathbf{L^2}$為直鏈C_{1-3}伸烷基，其視情況經1至3個$\mathbf{R^b}$取代。

6. 如條項1至5中任一項之化合物，其中L^2係選自由以下組成之群：CH_2、CHR^b及$C(R^b)_2$。

7. 如條項1至6中任一項之化合物，其中L^2為CH_2。

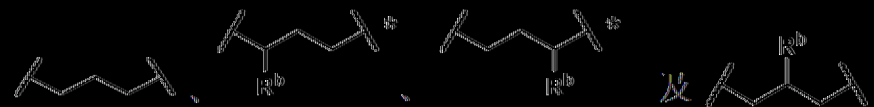
8. 如條項1至4中任一項之化合物，其中L^2為視情況經1至3個R^b取代之直鏈C_{2-3}伸烷基。

9. 如條項1至4或8中任一項之化合物，其中L^2為視情況經1至3個R^b取代之直鏈C_2伸烷基。

10. 如條項1至4或8至9中任一項之化合物，其中L^2係選自由以下組成之群：CH_2CH_2、$CH_2CH(R^b)$*及$CH_2C(R^b)_2$*，其中星號表示與$(L^3)_{a3}$之連接點。

11. 如條項1至4或8至10中任一項之化合物，其中L^2為CH_2CH_2。

12. 如條項1至4或8中任一項之化合物，其中L^2為視情況經1至3個R^b取代之直鏈C_3伸烷基。

13. 如條項1至4、8或12中任一項之化合物，其中L^2係選自由以下組成之群：  ，其中星號表示與$(L^3)_{a3}$之連接點。

14. 如條項1至3中任一項之化合物，其中L^2為直鏈C_{2-6}伸烯基，其視情況經1至6個R^b取代。

15. 如條項1至3或14中任一項之化合物，其中L^2為直鏈C_{2-4}伸烯基，其視情況經1至3個R^b取代。

16. 如條項1至3或14至15中任一項之化合物，其中L^2係選自由以下組成之群： ，其中星號表示與$(L^3)_{a3}$之連接點。

17. 如條項1或2之化合物，其中L^2係選自由以下組成之群：

● C_{3-10}伸環烷基或C_{3-10}伸環烯基，其中各者視情況經1至3個$\mathbf{R^c}$取代；及

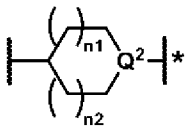
● 伸雜環基或伸雜環烯基，其各自具有4至10個環原子，其中1至3個環原子係各自獨立地選自由以下組成之群的環雜原子：N、N(H)、N($\mathbf{R^d}$)、O及$S(O)_{0-2}$，其中該伸雜環基或伸雜環烯基視情況經1至3個$\mathbf{R^c}$取代。

18. 如條項1至2或17中任一項之化合物，其中$\mathbf{L^2}$係選自由以下組成之群：

● C_{3-8}伸環烷基，其視情況經1至3個$\mathbf{R^c}$取代；及

● 具有4至8個環原子之伸雜環基，其中1至3個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的環雜原子：N、N(H)、N($\mathbf{R^d}$)、O及$S(O)_{0-2}$，其中該伸雜環基視情況經1至3個$\mathbf{R^c}$取代。

19. 如條項1至2或17至18中任一項之化合物，其中$\mathbf{L^2}$為：

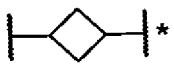


，其視情況經1至2個$\mathbf{R^c}$取代，其中**n1**及**n2**獨立地為0、1或2；$\mathbf{Q^2}$為CH、C$\mathbf{R^c}$或N；且星號表示與$\mathbf{-(L^3)_{a3}-}$之連接點。

20. 如條項19之化合物，其中$\mathbf{Q^2}$為CH。

21. 如條項19或20之化合物，其中**n1**及**n2**各自為0。

22. 如條項1至2或17至21中任一項之化合物，其中$\mathbf{L^2}$為



，其中星號表示與$\mathbf{-(L^3)_{a3}-}$之連接點。

23. 如條項1之化合物，其中**a2**為0。

24. 如條項1至23中任一項之化合物，其中**a1**為1。

25. 如條項1至24中任一項之化合物，其中$\mathbf{L^1}$係選自由以下組成之群：-O-、-N(H)-、-N($\mathbf{R^d}$)-及-S-。

26. 如條項1至25中任一項之化合物，其中$\mathbf{L^1}$為-O-。

27. 如條項1至23中任一項之化合物，其中**a1**為0。

28. 如條項1至27中任一項之化合物，其中**a3**為1。

29. 如條項1至28中任一項之化合物，其中$\mathbf{L^3}$係選自由以下組成之群：-O-、-N(H)-、-N($\mathbf{R^d}$)-及-S-。

30. 如條項1至29中任一項之化合物，其中$\mathbf{L^3}$為-O-。

31. 如條項1至29中任一項之化合物，其中$\mathbf{L^3}$為-N(H)-或-N($\mathbf{R^d}$)-，視情況為-N(H)-。

32. 如條項1至27中任一項之化合物，其中**a3**為0。

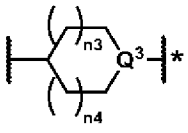
33. 如條項1至32中任一項之化合物，其中**a4**為1。

34. 如條項1至33中任一項之化合物，其中$\mathbf{L^4}$為直鏈C_{1-3}伸烷基，其視情況經1至3個$\mathbf{R^b}$取代。

35. 如條項1至34中任一項之化合物，其中$\mathbf{L^4}$為-CH_2-。

36. 如條項1至33中任一項之化合物，其中$\mathbf{L^4}$係選自由以下組成之群：

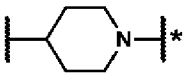
- C_{3-8}伸環烷基，其視情況經1至3個$\mathbf{R^c}$取代；及
- 具有4至8個環原子之伸雜環基，其中1至3個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的環雜原子：N、N(H)、N($\mathbf{R^d}$)、O及$S(O)_{0-2}$，其中該伸雜環基視情況經1至3個$\mathbf{R^c}$取代。

37. 如條項1至33或36中任一項之化合物，其中$\mathbf{L^4}$為： 

，其視情況經1至2個$\mathbf{R^c}$取代，其中**n3**及**n4**獨立地為0、1或2；$\mathbf{Q^3}$為CH、C**Rc**或N；且星號表示與-$\mathbf{(L^5)_{a5}}$-之連接點。

38. 如條項37之化合物，其中**n3**及**n4**各自為1。

39. 如條項37或38之化合物，其中$\mathbf{Q^3}$為N。

40. 如條項1至33或36至39中任一項之化合物，其中$\mathbf{L^4}$為  ，其中且星號表示與$\mathbf{-(L^5)_{a5}-}$之連接點。

41. 如條項1至32中任一項之化合物，其中**a4**為0。

42. 如條項1至41中任一項之化合物，其中**a5**為0。

43. 如條項1之化合物，其中**a1**、**a3**及**a5**中之一者為1，且另外兩者為0。

44. 如條項1或43之化合物，其中**a2**及**a4**中之一者為1，且另外一者為0或1。

45. 如條項1或43至44中任一項之化合物，其中**a1**及**a2**各自為1。

46. 如條項1或43至45中任一項之化合物，其中：

a1及**a2**各自為1；

$\mathbf{L^1}$為-O-、-N(H)-或$\mathbf{-N(R^d)-}$；

$\mathbf{L^2}$係選自由以下組成之群：

- 直鏈C_{1-3}伸烷基，其視情況經1至3個$\mathbf{R^b}$取代；
- C_{3-8}伸環烷基，其視情況經1至3個$\mathbf{R^c}$取代；及
- 具有4至8個環原子之伸雜環基，其中1至3個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的環雜原子：N、N(H)、$\mathbf{N(R^d)}$、O及$S(O)_{0-2}$，其中該伸雜環基視情況經1至3個$\mathbf{R^c}$取代。

47. 如條項1或43至46中任一項之化合物，其中：

a1及**a2**各自為1；

$\mathbf{L^1}$為-O-；及

$\mathbf{L^2}$為直鏈C_{1-3}伸烷基，其視情況經1至3個$\mathbf{R^b}$取代。

48. 如條項1或43至47中任一項之化合物，其中：

a1及**a2**各自為1；

$\mathbf{L^1}$為-O-；及

$\mathbf{L^2}$係選自由以下組成之群：$-CH_2-$、$-CH\mathbf{R^b}-$及$-C(\mathbf{R^b})_2-$。

49. 如條項1或43至47中任一項之化合物，其中：

a1及**a2**各自為1；

$\mathbf{L^1}$為-O-；及

$\mathbf{L^2}$為視情況經1至3個$\mathbf{R^b}$取代之直鏈C_{2-3}伸烷基。

50. 如條項49之化合物，其中$\mathbf{L^2}$為視情況經1至3個$\mathbf{R^b}$取代之直鏈C_2伸烷基。

51. 如條項49或50之化合物，其中$\mathbf{L^2}$係選自由以下組成之群：$-CH_2CH_2-$、$-CH_2CH(\mathbf{R^b})-*$及$-CH_2C(\mathbf{R^b})_2-*$，其中星號表示與$\mathbf{-(L^3)_{a3}-}$之連接點。

52. 如條項49至51中任一項之化合物，其中$\mathbf{L^2}$為$-CH_2CH_2-$。

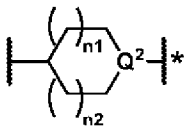
53. 如條項1或43至46中任一項之化合物，其中：

a1及**a2**各自為1；

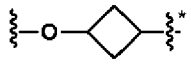
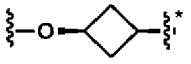
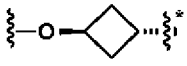
$\mathbf{L^1}$為-O-；

$\mathbf{L^2}$係選自由以下組成之群：

- C_{3-8}伸環烷基，其視情況經1至3個$\mathbf{R^c}$取代；及
- 具有4至8個環原子之伸雜環基，其中1至3個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的環雜原子：N、N(H)、$N(\mathbf{R^d})$、O及$S(O)_{0-2}$，其中該伸雜環基視情況經1至3個$\mathbf{R^c}$取代。

54. 如條項53之化合物，其中L^2為：  ，其視情況經1至2個R^c取代，其中**n1**及**n2**獨立地為0、1或2；Q^2為CH、CR^c或N；且星號表示與$-(L^3)_{a3}-$之連接點。

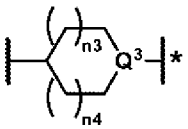
55. 如條項54之化合物，視情況其中**n1**及**n2**獨立地為0或1，視情況為0；且Q^2為CH；視情況其中**n1**及**n2**為0且Q^2為CH；視情況其中L^2為視情況經1至2個R^c取代之環丁烷-二基；視情況其中L^2為視情況經1至2個R^c取代之環丁烷-1,3-二基；視情況其中L^2為未經取代之環丁烷-二基；視情況其中L^2為未經取代之環丁烷-1,3-二基。

56. 如條項43至55中任一項之化合物，其中**a3**、**a4**及**a5**各自為0，視情況其中L^A為$-O-CH_2CH_2-*$或  (諸如  或 )，其中*表示與Q^1之連接點。

57. 如條項43至55中任一項之化合物，其中**a3**及**a5**為0；且**a4**為1。

58. 如條項57之化合物，其中L^4係選自由以下組成之群：

- C_{3-8}伸環烷基，其視情況經1至3個R^c取代；及
- 具有4至8個環原子之伸雜環基，其中1至3個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的環雜原子：N、N(H)、$N(R^d)$、O及$S(O)_{0-2}$，其中該伸雜環基視情況經1至3個R^c取代。

59. 如條項57或58之化合物，其中L^4為：  ，其視情況經1至2個R^c取代，其中**n3**及**n4**獨立地為0、1或2；Q^3為CH、CR^c或N；且星號表示與$-(L^5)_{a5}-$之連接點。

60. 如條項59之化合物，其中**n3**及**n4**獨立地為0或1；且Q^3為N。

61. 如條項1或43至44中任一項之化合物，其中：a1為0；且a2為1。

62. 如條項1、43至44或61中任一項之化合物，其中a1為0；a2為1；且L^2為直鏈C_{1-6}伸烷基，其視情況經1至6個R^b取代。

63. 如條項61或62之化合物，其中L^2為直鏈C_{1-3}伸烷基，其視情況經1至3個R^b取代。

64. 如條項61至63中任一項之化合物，其中L^2係選自由以下組成之群：CH_2、CHR^b及$C(R^b)_2$。

65. 如條項61至64中任一項之化合物，其中L^2為CH_2。

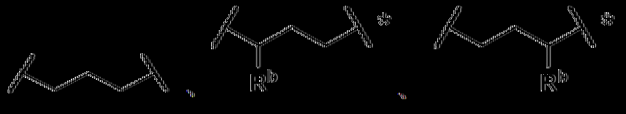
66. 如條項61至63中任一項之化合物，其中L^2為視情況經1至3個R^b取代之直鏈C_{2-3}伸烷基。

67. 如條項61至63或66中任一項之化合物，其中L^2為直鏈C_2伸烷基，其視情況經1至3個R^b取代。

68. 如條項61至63或66至67中任一項之化合物，其中L^2係選自由以下組成之群：CH_2CH_2、$CH_2CH(R^b)$*及$CH_2C(R^b)_2$*，其中星號表示與$(L^3)_{a3}$之連接點。

69. 如條項61至63或66至68中任一項之化合物，其中L^2為CH_2CH_2。

70. 如條項61至63或66中任一項之化合物，其中L^2為直鏈C_3伸烷基，其視情況經1至3個R^b取代。

71. 如條項61至63、66或70中任一項之化合物，其中L^2係選自由以下組成之群：  ，其中星號表示與$(L^3)_{a3}$之連接點。

72. 如條項61至71中任一項之化合物，其中a3為0；a4為0；且a5為0。

73. 如條項61至71中任一項之化合物，其中a3為1。

74. 如條項73之化合物，其中a3為1；且L^3係選自由以下組成之群：O、N(H)及$N(R^d)$。

75. 如條項73或74之化合物，其中a3為1；且L^3為O。

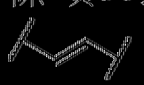
76. 如條項61至71或73至74中任一項之化合物，其中a3為1；且L^3為N(H)或$N(R^d)$，視情況為N(H)。

77. 如條項61至71或73至76中任一項之化合物，其中a4為1；且L^4為直鏈C_{1-3}伸烷基，其視情況經1至3個R^b取代。

78. 如條項61至71或73至77中任一項之化合物，其中a4為1；且L^4為CH_2。

79. 如條項61至71或73至77中任一項之化合物，其中a4為0；且a5為0，視情況其中L^A為CH_2CH_2O*，其中*表示與Q^1之連接點。

80. 如條項1之化合物，其中a1為0；a2為1；L^2為直鏈C_{2-4}伸烯基，其視情況經1至3個R^b取代。

81. 如條項80之化合物，其中L^2係選自由以下組成之群： 及  ，其中星號表示與$(L^3)_{a3}$之連接點。

82. 如條項80或81之化合物，其中a3為0；a4為0；且a5為0。

83. 如條項1至82中任一項之化合物，其中Q^1係選自由以下組成之群：

○ 具有5至12個環原子之雜芳基，其中1至4個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、N(H)、$N(R^d)$、O及$S(O)_{0-2}$，且其中

該雜芳基視情況經1至4個$R^{c'}$取代；及

○ 視情況經1至4個$R^{c'}$取代之C_{6-10}芳基。

84. 如條項1至82中任一項之化合物，其中Q^1係選自由以下組成之群：

○ 具有5至6個環原子之雜芳基，其中1至4個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、N(H)、$N(R^d)$、O及$S(O)_{0-2}$，且其中該雜芳基視情況經1至3個$R^{c'}$取代；及

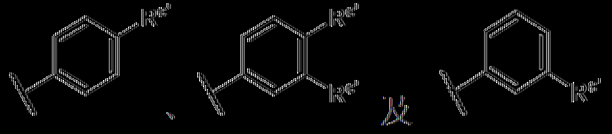
○ 視情況經1至3個$R^{c'}$取代之苯基。

85. 如條項1至82中任一項之化合物，其中Q^1係選自由以下組成之群：

○ 具有6個環原子之雜芳基，其中1至2個環原子為環氮原子，且其中該雜芳基視情況經1至3個$R^{c'}$取代；及

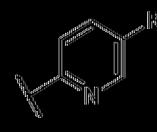
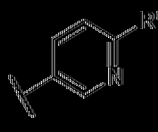
○ 視情況經1至3個$R^{c'}$取代之苯基。

86. 如條項1至85中任一項之化合物，其中Q^1為視情況經1至3個$R^{c'}$取代之苯基。

87. 如條項1至86中任一項之化合物，其中Q^1係選自由以下組成之群：  、及。

88. 如條項1至85中任一項之化合物，其中Q^1為具有6個環原子之雜芳基，其中1至2個環原子為環氮原子，且其中雜芳基視情況經1至3個$R^{c'}$取代。

89. 如條項1至85或88中任一項之化合物，其中Q^1為視情況經1至3個$R^{c'}$取代之吡啶基。

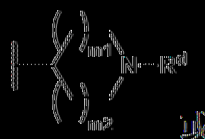
90. 如條項1至85或88至89中任一項之化合物，其中Q^1係選自由以下組成之群：  及  。

91. 如條項1至82中任一項之化合物，其中Q^1為3至12個環原子之雜環基或雜環烯基，其中1至3個環原子為各自獨立地選自以下組成之群的雜原子：N、N(H)、$N(R^d)$、O及$S(O)_{0-2}$，且其中該雜環基或雜環烯基視情況經1至4個獨立地選自由側氧基及$R^{c'}$組成之群的取代基取代。

92. 如條項1至82或91中任一項之化合物，其中Q^1為具有4至10個環原子之雜環基，其中1至3個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、N(H)、$N(R^d)$、O及$S(O)_{0-2}$，且其中雜環基視情況經1至4個獨立地選自由側氧基及$R^{c'}$組成之群的取代基取代。

93. 如條項1至82或91至92中任一項之化合物，其中Q^1為4至8個環原子之雜環基，其中1至2個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、N(H)、$N(R^d)$、O及$S(O)_{0-2}$，其限制條件為一個環原子為$N(R^d)$，

且其中雜環基視情況經1至4個獨立地選自由側氧基及$R^{c'}$組成之群的取代基取代。

94. 如條項1至82或91至93中任一項之化合物，其中Q^1為  或 ，其中m1及m2各自獨立地為0、1或2；且其中Q^1視情況經1至2個$R^{c'}$取代。

95. 如條項1至82或91至94中任一項之化合物，其中Q^1為 。

96. 如條項1至82或91至94中任一項之化合物，其中$\mathbf{Q^1}$為 。

97. 如條項91至96中任一項之化合物，其中$\mathbf{Q^1}$中存在之各$\mathbf{R^d}$獨立地選自由以下組成之群：-C(O)O(C_{1-4}烷基)；及視情況經1至3個獨立選擇之$\mathbf{R^a}$取代之C_{1-6}烷基。

98. 如條項91至97中任一項之化合物，其中$\mathbf{Q^1}$中存在之各$\mathbf{R^d}$為視情況經1至3個獨立選擇之鹵基取代的C_{1-6}烷基。

99. 如條項91至98中任一項之化合物，其中$\mathbf{Q^1}$中存在之各$\mathbf{R^d}$為：

i. 經1至3個-F取代之C_{1-4}烷基；

ii. 經1至3個-F取代之C_{2-3}烷基；或

iii. $-CH_2CF_3$。

100. 如條項83至99中任一項之化合物，其中$\mathbf{Q^1}$中存在之各$\mathbf{R^c}$獨立地選自由以下組成之群：鹵基；氰基；C_{1-4}烷氧基；C_{1-4}鹵烷氧基；及C_{1-10}烷基，其視情況經1至6個獨立選擇之$\mathbf{R^a}$取代。

101. 如條項83至100中任一項之化合物，其中在某些實施例中，$\mathbf{Q^1}$中存在之各$\mathbf{R^c}$獨立地選自由以下組成之群：鹵基；氰基；C_{1-4}烷氧基；C_{1-4}鹵烷氧基；及C_{1-6}烷基，其視情況經1至6個獨立選擇之鹵基取代。

102. 如條項83至101中任一項之化合物，其中$\mathbf{Q^1}$中存在之各$\mathbf{R^c}$獨立地選自由以下組成之群：鹵基及C_{1-3}烷基，其視情況經1至6個獨立選擇之鹵基取代。

103. 如條項83至102中任一項之化合物，其中$\mathbf{Q^1}$中存在之各$\mathbf{R^c}$為：

i. 視情況經1至6個-F取代之C_{1-3}烷基；或

ii. CF_3。

104. 如條項83至102中任一項之化合物，其中$\mathbf{Q^1}$中存在之各$\mathbf{R^c}$為獨立選擇之鹵基，視情況-F或-Cl。

105. 如條項1至104中任一項之化合物，其中$\mathbf{Y^1}$為C$\mathbf{R^1}$。

106. 如條項1至105中任一項之化合物，其中$\mathbf{Y^2}$為C$\mathbf{R^1}$。

107. 如條項1至106中任一項之化合物，其中$\mathbf{Y^3}$為C$\mathbf{R^1}$。

108. 如條項1至107中任一項之化合物，其中$\mathbf{R^1}$在每次出現時獨立地為H或$\mathbf{R^c}$。

109. 如條項1至108中任一項之化合物，其中$\mathbf{R^1}$在每次出現時為H。

110. 如條項1至108中任一項之化合物，其中$\mathbf{R^1}$之1至2次出現為$\mathbf{R^c}$；且$\mathbf{R^1}$之各其餘次出現為H。

111. 如條項1至108或110中任一項之化合物，其中$\mathbf{R^1}$在一次出現時為鹵基，視情況-F或-Cl；且$\mathbf{R^1}$之各其餘次出現為H。

112. 如條項1至111中任一項之化合物，其中$\mathbf{Y^1}$、$\mathbf{Y^2}$及$\mathbf{Y^3}$為各自獨立選擇之C$\mathbf{R^1}$。

113. 如條項1至107或112中任一項之化合物，其中$\mathbf{Y^1}$、$\mathbf{Y^2}$及$\mathbf{Y^3}$各自為CH。

114. 如條項1至107或112中任一項之化合物，其中$\mathbf{Y^1}$、$\mathbf{Y^2}$及$\mathbf{Y^3}$中之一者為C$\mathbf{R^c}$，視情況為C-鹵基；且$\mathbf{Y^1}$、$\mathbf{Y^2}$及$\mathbf{Y^3}$中之其餘兩者各自為CH。

115. 如條項1至114中任一項之化合物，其中$\mathbf{X^1}$為N$\mathbf{R^2}$。

116. 如條項1至115中任一項之化合物，其中$\mathbf{X^1}$為NH。

117. 如條項1至116中任一項之化合物，其中$\mathbf{X^2}$為C$\mathbf{R^5}$。

118. 如條項1至117中任一項之化合物，其中$\mathbf{X^2}$為CH。

119. 如條項1至114中任一項之化合物，其中$\mathbf{X^1}$為N$\mathbf{R^2}$；且$\mathbf{X^2}$為

CR^5。

120. 如條項1至114或119中任一項之化合物，其中X^1為NH；且X^2為CH。

121. 如條項1至104中任一項之化合物，其中Y^1、Y^2及Y^3各自為獨立選擇之CR^1；X^1為NR^2；且X^2為CR^5。

122. 如條項1至104或121中任一項之化合物，其中Y^1、Y^2及Y^3各自為CH；X^1為NH；且X^2為CH。

123. 如條項1至122中任一項之化合物，其中R^6為H。

124. 如條項1至123中任一項之化合物，其中W具有式(A-1)。

125. 如條項1至123中任一項之化合物，其中W具有式(A-2)。

126. 如條項1至123中任一項之化合物，其中W具有式(A-3-1)。

127. 如條項1至123中任一項之化合物，其中W具有式(A-4)。

128. 如條項1至123中任一項之化合物，其中W係根據(i)定義。

129. 如條項1至123中任一項之化合物，其中W係根據(ii)定義。

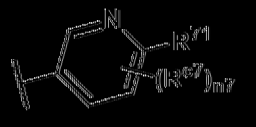
130. 如條項1至123中任一項之化合物，其中W係根據(iii)定義。

131. 如條項1至123中任一項之化合物，其中W係根據(iv)定義。

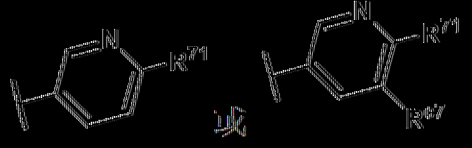
132. 如條項1至123中任一項之化合物，其中W係根據(v)定義。

133. 如條項1至123中任一項之化合物，其中W係根據(vi)定義。

134. 如條項1至123中任一項之化合物，其中W具有下式：



，其中n7為0、1或2；且各R^{c7}為獨立選擇的R^c，諸如：



。

135. 如條項1至123中任一項之化合物，其中W為具有5個環原子之

雜芳基，諸如噻吩基、呋喃基、噁唑基、噁二唑基、吡咯基、咪唑基、三唑基、噻二唑基、吡唑基、異噁唑基、噻二唑基、哌喃基、吡咑基、嘧啶基、嗒咑基、三咑基、噻唑基或四唑基，例如噻唑基。

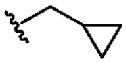
136. 如條項1至123中任一項之化合物，其中**W**係選自由以下組成之群：

● 雙環或多環C_{5-15}環烷基或C_{5-15}環烯基，其各自視情況經1至4個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：側氧基、$\mathbf{R^c}$及$\mathbf{-(L^{AD})_{bB}-R^g}$；

● 具有7至15個環原子之雙環或多環雜環基或雜環烯基，其中1至4個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、N(H)、$\mathbf{N(R^d)}$、O及$S(O)_{0-2}$，且其中該雜環基或雜環烯基視情況經1至4個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：側氧基、$\mathbf{R^c}$及$\mathbf{-(L^{AD})_{bB}-R^g}$。

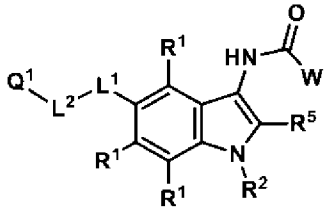
137. 如條項1至123中任一項之化合物，其中**W**為未經取代之雙環C_{5-15}環烷基。

138. 如條項1至123中任一項之化合物，其中**W**為經1至6個$\mathbf{R^g}$取代之C_1-C_6烷基。

139. 如條項1至123或134至138中任一項之化合物，其中**W**為  。

140. 如條項1至123中任一項之化合物，其中**W**為 。

141. 如條項1之化合物，其中化合物為式**(I-a)**化合物：



式**(I-a)**

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

$\mathbf{L^1}$係選自由以下組成之群：-O-、-N(H)-及-N($\mathbf{R^d}$)-；

$\mathbf{L^2}$係選自由以下組成之群：

- 直鏈C_{1-3}伸烷基，其視情況經1至3個$\mathbf{R^b}$取代；
- C_{3-8}伸環烷基，其視情況經1至3個$\mathbf{R^c}$取代；及
- 具有4至8個環原子之伸雜環基，其中1至3個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的環雜原子：N、N(H)、N($\mathbf{R^d}$)、O及$S(O)_{0-2}$，其中該伸雜環基視情況經1至3個$\mathbf{R^c}$取代。

142. 如條項141之化合物，其中$\mathbf{L^1}$為-O-。

143. 如條項141或142之化合物，其中$\mathbf{L^2}$為直鏈C_{1-3}伸烷基，其視情況經1至3個$\mathbf{R^b}$取代。

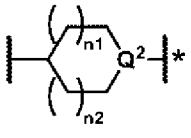
144. 如條項141至143中任一項之化合物，其中$\mathbf{L^2}$係選自由以下組成之群：-CH_2-、-CH$\mathbf{R^b}$-及-C($\mathbf{R^b}$)$_2$-，視情況其中$\mathbf{L^2}$為-CH_2-。

145. 如條項141至143中任一項之化合物，其中$\mathbf{L^2}$為視情況經1至3個$\mathbf{R^b}$取代之直鏈C_2伸烷基。

146. 如條項141至143或145中任一項之化合物，其中$\mathbf{L^2}$係選自由以下組成之群：-CH_2CH_2-、-CH_2CH($\mathbf{R^b}$)-*及-CH_2C($\mathbf{R^b}$)$_2$-*，其中星號表示與-$\mathbf{Q^1}$之連接點。

147. 如條項146之化合物，其中$\mathbf{L^2}$為-CH_2CH_2-。

148. 如條項141至143中任一項之化合物，其中$\mathbf{L^2}$為視情況經1至3個$\mathbf{R^b}$取代之直鏈C_3伸烷基。

149. 如條項141或142之化合物，其中$\mathbf{L^2}$為： 

，其視情況

經1至2個R^c取代，其中**n1**及**n2**獨立地為0、1或2；Q^2為CH、CRc或N；且星號表示與Q^1之連接點。

150. 如條項149之化合物，視情況其中**n1**及**n2**獨立地為0或1，視情況為0；且Q^2為CH；視情況其中**n1**及**n2**為0且Q^2為CH；視情況其中L^2為視情況經1至2個R^c取代之環丁烷-二基；視情況其中L^2為視情況經1至2個R^c取代之環丁烷-1,3-二基；視情況其中L^2為視情況經1至2個R^c取代之環丁烷-二基；視情況其中L^2為未經取代之環丁烷-二基；視情況其中L^2為未經取代之環丁烷-1,3-二基。

151. 如條項141之化合物，其中L^1為-O-；且L^2為視情況經1至3個R^b取代之直鏈C_{2-3}伸烷基。

152. 如條項151之化合物，其中L^2為：

i. 視情況經1至3個R^b取代之直鏈C_2伸烷基；

ii. 選自由以下組成之群：$-CH_2CH_2-$、$-CH_2CH(R^b)-$*及$-CH_2C(R^b)_2-$*，其中星號表示與$-Q^1$之連接點；或

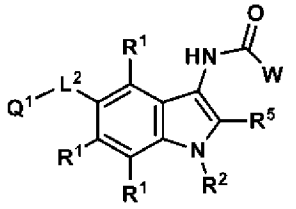
iii. $-CH_2CH_2-$。

153. 如條項141之化合物，其中L^1為-O-；且L^2為：

i. 選自由以下組成之群：$-CH_2-$、$-CHR^b-$及$-C(R^b)_2$；或

ii. $-CH_2-$。

154. 如條項1之化合物，其中化合物為式**(I-b)**化合物：



式**(I-b)**

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

L^2為直鏈C_{1-6}伸烷基或直鏈C_{2-6}伸烯基，其中各者視情況經1至6個R^b取代。

155. 如條項154之化合物，其中L^2為視情況經1至3個R^b取代之直鏈C_{2-3}伸烷基。

156. 如條項154或155之化合物，其中L^2為視情況經1至3個R^b取代之直鏈C_2伸烷基。

157. 如條項154至156中任一項之化合物，其中L^2係選自由以下組成之群：$-CH_2CH_2-$、$-CH_2CH(R^b)-*$及$-CH_2C(R^b)_2-*$，其中星號表示與Q^1之連接點，視情況其中L^2為$-CH_2CH_2-$。

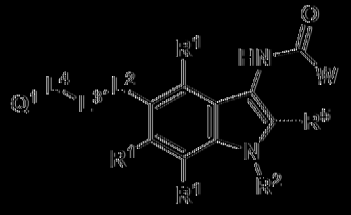
158. 如條項154至155中任一項之化合物，其中L^2為視情況經1至3個R^b取代之直鏈C_3伸烷基。

159. 如條項154至155或158中任一項之化合物，其中L^2係選自由以下組成之群： ，其中星號表示與Q^1之連接點，視情況其中L^2為。

160. 如條項154之化合物，其中L^2為直鏈C_{2-4}伸烯基，其視情況經1至3個R^b取代。

161. 如條項154或160之化合物，其中L^2係選自由以下組成之群： ，其中星號表示與Q^1之連接點。

162. 如條項1之化合物，其中化合物為式(I-c)化合物：



式(I-c)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

$\mathbf{L^2}$及$\mathbf{L^4}$為獨立選擇之直鏈C_{1-3}伸烷基，其視情況經1至6個$\mathbf{R^b}$取代；及

$\mathbf{L^3}$係選自由以下組成之群：-O-、-N(H)-及-N($\mathbf{R^d}$)-。

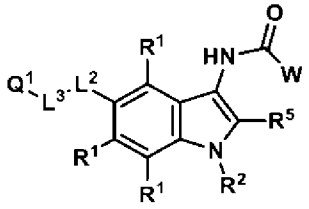
163. 如條項162之化合物，其中$\mathbf{L^2}$及$\mathbf{L^4}$獨立地選自由以下組成之群：-CH_2-、-CH$\mathbf{R^b}$-及-C($\mathbf{R^b}$)$_2$。

164. 如條項162或163之化合物，其中$\mathbf{L^2}$及$\mathbf{L^4}$各自為-CH_2-。

165. 如條項162至164中任一項之化合物，其中$\mathbf{L^3}$為-O-。

166. 如條項162至164中任一項之化合物，其中$\mathbf{L^3}$為-N(H)-或-N($\mathbf{R^d}$)-，視情況為-N(H)-。

167. 如條項1之化合物，其中化合物為式**(I-d)**化合物：



式**(I-d)**

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

$\mathbf{L^2}$為視情況經1至6個$\mathbf{R^b}$取代之直鏈C_{1-3}伸烷基；及

$\mathbf{L^3}$係選自由以下組成之群：-O-、-N(H)-及-N($\mathbf{R^d}$)-。

168. 如條項167之化合物，其中$\mathbf{L^2}$係選自由以下組成之群：-CH_2-、-CH$\mathbf{R^b}$-及-C($\mathbf{R^b}$)$_2$。

169. 如條項167之化合物，其中$\mathbf{L^2}$為視情況經1至3個$\mathbf{R^b}$取代之直鏈C_2伸烷基。

170. 如條項167或169之化合物，其中$\mathbf{L^2}$係選自由以下組成之群：-CH_2CH_2-、-CH_2CH($\mathbf{R^b}$)-*及-CH_2C($\mathbf{R^b}$)$_2$-*，其中星號表示與-$\mathbf{L^3}$之連接

點，視情況其中L^2為$-CH_2CH_2-$。

171. 如條項167至170中任一項之化合物，其中L^3為-O-。

172. 如條項167至170中任一項之化合物，其中L^3為-N(H)-或$-N(R^d)-$，視情況為-N(H)-。

173. 如條項141至172中任一項之化合物，其中Q^1係選自由以下組成之群：

○ 具有5至6個環原子之雜芳基，其中1至4個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、N(H)、$N(R^d)$、O及$S(O)_{0-2}$，且其中該雜芳基視情況經1至3個R^c取代；及

○ 視情況經1至3個R^c取代之苯基。

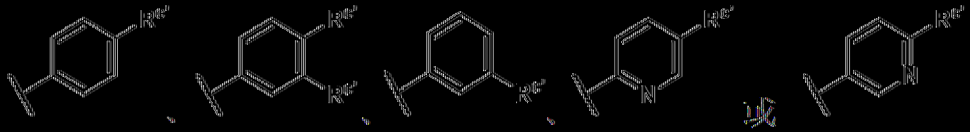
174. 如條項141至173中任一項之化合物，其中Q^1係選自由以下組成之群：

○ 6個環原子之雜芳基，其中1至2個環原子為環氮原子，且其中該雜芳基視情況經1至3個R^c取代；及

○ 視情況經1至3個R^c取代之苯基。

175. 如條項141至174中任一項之化合物，其中Q^1為：

i. 苯基或吡啶基，其各視情況經1至3個R^c取代；

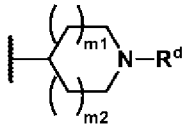
ii.  ；

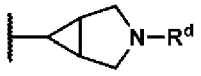
iii. i或ii之任何基團，其中Q^1中存在之各R^c獨立地選自由以下組成之群：鹵基及C_{1-3}烷基，其視情況經1至6個獨立選擇之鹵基取代；或

iv. i或ii之任何基團，其中Q^1中存在之各R^c獨立地選自由以下組成之群：F、Cl及CF_3。

176. 如條項141至172中任一項之化合物，其中**Q¹**為具有4至10個環原子之雜環基，其中1至3個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、N(H)、N(**R^d**)、O及$S(O)_{0-2}$，且其中雜環基視情況經1至4個獨立地選自由側氧基及**R^c'**組成之群的取代基取代。

177. 如條項141至172或176中任一項之化合物，其中**Q¹**為：

i.  ，其中**m1**及**m2**各自獨立地為0、1或2；

ii.  ；

iii **i**或**ii**之任何基團，其中**Q¹**中存在之**R^d**係選自由以下組成之群：-C(O)O(C_{1-4}烷基)；及視情況經1至3個獨立選擇之**R^a**取代之C_{1-6}烷基；或

iv. **i**或**ii**之任何基團，其中**Q¹**中存在之**R^d**為經1至3個-F取代之C_{2-3}烷基。

178. 如條項141至177中任一項之化合物，其中各**R¹**為H。

179. 如條項141至177中任一項之化合物，其中**R¹**在一次出現時為**R^c**；且各其餘次**R¹**為H。

180. 如條項141至179中任一項之化合物，其中**R²**為H；及**R⁵**為H。

181. 如條項141至180中任一項之化合物，其中**W**具有式(A-1)。

182. 如條項141至180中任一項之化合物，其中**W**具有式(A-2)。

183. 如條項141至180中任一項之化合物，其中**W**具有式(A-3-1)。

184. 如條項141至180中任一項之化合物，其中**W**具有式(A-4)。

185. 如條項141至180中任一項之化合物，其中**W**係根據(iii)定義。

186. 如條項141至180中任一項之化合物，其中**W**係根據(iv)定義。

187. 如條項141至180中任一項之化合物，其中**W**係根據(v)定義。

188. 如條項141至180中任一項之化合物，其中**W**係根據(vi)定義。

189. 如條項1之化合物，其中該化合物係選自由**表C1**中所描繪之化合物及其醫藥學上可接受之鹽組成之群。

190. 一種醫藥組合物，其包含如條項1至189之化合物及一或多種醫藥學上可接受之賦形劑。

191. 一種抑制STING活性之方法，該方法包含使STING與如條項1至126中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或如條項190之醫藥組合物接觸。

192. 如條項191之方法，其中該抑制包含拮抗STING。

193. 如條項191至192中任一項之方法，其在活體外進行。

194. 如條項193之方法，其中該方法包含使包含一或多個包含STING之細胞的樣本與該化合物接觸。

195. 如條項193或194之方法，其中該一或多個細胞為一或多個癌細胞。

196. 如條項194或195之方法，其中該樣本進一步包含一或多個癌細胞，其中該癌症係選自由以下組成之群：黑色素瘤、子宮頸癌、乳癌、卵巢癌、前列腺癌、睪丸癌、尿道上皮癌、膀胱癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、肉瘤、大腸直腸腺癌、胃腸道基質瘤、胃食道癌、大腸直腸癌、胰臟癌、腎癌、肝細胞癌、惡性間皮瘤、白血病、淋巴瘤、骨髓發育不良症候群、多發性骨髓瘤、移行細胞癌、神經母細胞瘤、漿細胞瘤、威爾姆氏腫瘤或肝細胞癌。

197. 如條項191或192之方法，其在活體內進行。

198. 如條項197之方法，其中該方法包含向患有STING信號傳導增

加(例如過度)導致疾病之病理學及/或症狀及/或進展之該疾病的個體投與該化合物。

199. 如條項198之方法，其中該個體為人類。

200. 如第199項之方法，其中該疾病為癌症。

201. 如條項200之方法，其中該癌症係選自由以下組成之群：黑色素瘤、子宮頸癌、乳癌、卵巢癌、前列腺癌、睪丸癌、尿道上皮癌、膀胱癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、肉瘤、大腸直腸腺癌、胃腸道基質瘤、胃食道癌、大腸直腸癌、胰臟癌、腎癌、肝細胞癌、惡性間皮瘤、白血病、淋巴瘤、骨髓發育不良症候群、多發性骨髓瘤、移行細胞癌、神經母細胞瘤、漿細胞瘤、威爾姆氏腫瘤或肝細胞癌。

202. 如條項200或201之方法，其中該癌症為難治性癌症。

203. 如條項198之方法，其中該化合物係與一或多種另外的癌症療法組合投與。

204. 如條項203之方法，其中該一或多種另外的癌症療法包含手術、放射線療法、化學療法、毒素療法、免疫療法、冷凍療法或基因療法或其組合。

205. 如條項204之方法，其中化學療法包含投與一或多種另外的化學治療劑。

206. 如條項205之方法，其中該一或多種另外的化學治療劑係選自：烷基化劑(例如順鉑、卡鉑、甲基二(氯乙基)胺、環磷醯胺、氮芥苯丁酸、異環磷醯胺及/或奧沙利鉑)；抗代謝物(例如硫唑嘌呤及/或甲氨蝶呤)；類萜(例如長春花生物鹼及/或紫杉烷；例如長春新鹼、長春鹼、長春瑞濱及/或長春地辛紫杉醇、太平洋紫杉醇及/或多烯紫杉醇)；拓樸異構酶

(例如I型拓樸異構酶及/或2型拓樸異構酶；例如喜樹鹼，諸如伊立替康及/或拓樸替康；安吖啶、依託泊苷、磷酸依託泊苷及/或替尼泊苷)；細胞毒性抗生素(例如放射菌素、蒽環黴素、小紅莓、道諾黴素、戊柔比星、艾達黴素、表柔比星、博萊黴素、普卡黴素及/或絲裂黴素)；激素(例如黃體激素釋放激素促效劑；例如亮丙瑞林、戈舍瑞林、曲普瑞林、組胺瑞林、比卡魯胺、氟他胺及/或尼魯米特)；抗體(例如，阿昔單抗、阿達木單抗、阿侖單抗、阿利珠單抗、巴利昔單抗、貝利單抗、貝伐單抗、本妥昔單抗、康納單抗、西妥昔單抗、培塞利珠單抗、達利珠單抗、地舒單抗、依庫珠單抗、依法利珠單抗、吉妥單抗、戈利木單抗、替伊莫單抗、英利昔單抗、伊匹單抗、莫羅單抗-CD3、那他珠單抗、奧法木單抗、奧馬珠單抗、帕利珠單抗、帕尼單抗、蘭尼單抗、利妥昔單抗、托珠單抗、托西莫單抗及/或曲妥珠單抗)；抗血管生成劑；細胞介素；血栓形成劑；生長抑制劑；抗蠕蟲劑；及靶向選自由以下組成之群的免疫檢查點受體之免疫檢查點抑制劑：CTLA-4、PD-1、PD-L1、PD-1 - PD-L1、PD-1 - PD-L2、介白素-2 (IL-2)、吲哚胺2,3-二氧酶(IDO)、IL-10、轉型生長因子-β(TGFβ)、T細胞免疫球蛋白及黏蛋白3 (TIM3或HAVCR2)、半乳糖凝集素9-TIM3、磷脂醯絲胺酸-TIM3、淋巴球活化基因3蛋白(LAG3)、II類MHC-LAG3、4-1BB-4-1BB配位體、OX40-OX40配位體、GITR、GITR配位體-GITR、CD27、CD70-CD27、TNFRSF25、TNFRSF25-TL1A、CD40L、CD40-CD40配位體、HVEM-LIGHT-LTA、HVEM、HVEM - BTLA、HVEM - CD160、HVEM - LIGHT、HVEM-BTLA-CD160、CD80、CD80 - PDL-1、PDL2 - CD80、CD244、CD48 - CD244、CD244、ICOS、ICOS-ICOS配位體、B7-H3、B7-H4、VISTA、

TMIGD2、HHLA2-TMIGD2、嗜乳脂蛋白(包括BTNL2、Siglec家族、TIGIT及PVR家庭成員)、KIR、ILT及LIR、NKG2D及NKG2A、MICA及MICB、CD244、CD28、CD86 - CD28、CD86 - CTLA、CD80 - CD28、CD39、CD73腺苷-CD39-CD73、CXCR4-CXCL12、磷脂醯絲胺酸、TIM3、磷脂醯絲胺酸-TIM3、SIRPA-CD47、VEGF、神經纖毛蛋白、CD160、CD30及CD155 (例如CTLA-4或PD1或PD-L1)。

207. 如條項198至206中任一項之方法，其中該化合物係瘤內投與。

208. 一種治療癌症之方法，其包含向需要此類治療之個體投與有效量的如條項1至189中任一項之化合物或如條項190之醫藥組合物。

209. 如條項208之方法，其中該癌症係選自由以下組成之群：黑色素瘤、子宮頸癌、乳癌、卵巢癌、前列腺癌、睪丸癌、尿道上皮癌、膀胱癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、肉瘤、大腸直腸腺癌、胃腸道基質瘤、胃食道癌、大腸直腸癌、胰臟癌、腎癌、肝細胞癌、惡性間皮瘤、白血病、淋巴瘤、骨髓發育不良症候群、多發性骨髓瘤、移行細胞癌、神經母細胞瘤、漿細胞瘤、威爾姆氏腫瘤或肝細胞癌。

210. 如條項208或209之方法，其中該癌症為難治性癌症。

211. 如條項208之方法，其中該化合物係與一或多種另外的癌症療法組合投與。

212. 如條項211之方法，其中該一或多種另外的癌症療法包含手術、放射線療法、化學療法、毒素療法、免疫療法、冷凍療法或基因療法或其組合。

213. 如條項212之方法，其中化學療法包含投與一或多種另外的化學治療劑。

214. 如條項212之方法，其中該一或多種另外的化學治療劑係選自烷基化劑(例如順鉑、卡鉑、甲基二(氯乙基)胺、環磷醯胺、氮芥苯丁酸、異環磷醯胺及/或奧沙利鉑)；抗代謝物(例如硫唑嘌呤及/或巯基嘌呤)；類萜(例如長春花生物鹼及/或紫杉烷；例如長春新鹼、長春鹼、長春瑞濱及/或長春地辛紫杉醇、太平洋紫杉醇及/或多烯紫杉醇)；拓樸異構酶(例如I型拓樸異構酶及/或2型拓樸異構酶；例如喜樹鹼，諸如伊立替康及/或拓樸替康；安吖啶、依託泊苷、磷酸依託泊苷及/或替尼泊苷)；細胞毒性抗生素(例如放射菌素、蒽環黴素、小紅莓、道諾黴素、戊柔比星、艾達黴素、表柔比星、博萊黴素、普卡黴素及/或絲裂黴素)；激素(例如黃體激素釋放激素促效劑；例如亮丙瑞林、戈舍瑞林、曲普瑞林、組胺瑞林、比卡魯胺、氟他胺及/或尼魯米特)；抗體(例如，阿昔單抗、阿達木單抗、阿侖單抗、阿利珠單抗、巴利昔單抗、貝利單抗、貝伐單抗、本妥昔單抗、康納單抗、西妥昔單抗、培塞利珠單抗、達利珠單抗、地舒單抗、依庫珠單抗、依法利珠單抗、吉妥單抗、戈利木單抗、替伊莫單抗、英利昔單抗、伊匹單抗、莫羅單抗-CD3、那他珠單抗、奧法木單抗、奧馬珠單抗、帕利珠單抗、帕尼單抗、蘭尼單抗、利妥昔單抗、托珠單抗、托西莫單抗及/或曲妥珠單抗)；抗血管生成劑；細胞介素；血栓形成劑；生長抑制劑；抗蠕蟲劑；及靶向選自由以下組成之群的免疫檢查點受體之免疫檢查點抑制劑：CTLA-4、PD-1、PD-L1、PD-1 - PD-L1、PD-1 - PD-L2、介白素-2 (IL-2)、吲哚胺2,3-二氧酶(IDO)、IL-10、轉型生長因子-β(TGFβ)、T細胞免疫球蛋白及黏蛋白3 (TIM3或HAVCR2)、半乳糖凝集素9-TIM3、磷脂醯絲胺酸-TIM3、淋巴球活化基因3蛋白(LAG3)、II類MHC-LAG3、4-1BB-4-1BB配位體、OX40-OX40配位體、GITR、GITR

配位體-GITR、CD27、CD70-CD27、TNFRSF25、TNFRSF25-TL1A、CD40L、CD40-CD40配位體、HVEM-LIGHT-LTA、HVEM、HVEM - BTLA、HVEM - CD160、HVEM - LIGHT、HVEM-BTLA-CD160、CD80、CD80 - PDL-1、PDL2 - CD80、CD244、CD48 - CD244、CD244、ICOS、ICOS-ICOS配位體、B7-H3、B7-H4、VISTA、TMIGD2、HHLA2-TMIGD2、嗜乳脂蛋白(包括BTNL2、Siglec家族、TIGIT及PVR家庭成員)、KIR、ILT及LIR、NKG2D及NKG2A、MICA及MICB、CD244、CD28、CD86 - CD28、CD86 - CTLA、CD80 - CD28、CD39、CD73腺苷-CD39-CD73、CXCR4-CXCL12、磷脂醯絲胺酸、TIM3、磷脂醯絲胺酸-TIM3、SIRPA-CD47、VEGF、神經纖毛蛋白、CD160、CD30及CD155 (例如CTLA-4或PD1或PD-L1)。

215. 如條項208至214中任一項之方法，其中該化合物係瘤內投與。

216. 一種誘導有需要之個體之免疫反應的方法，該方法包含向該個體投與有效量之如條項1至189中任一項之化合物或如條項190之醫藥組合物。

217. 如條項216之方法，其中該個體患有癌症。

218. 如條項217之方法，其中該個體已經歷及/或正經歷及/或將經歷一或多種癌症療法。

219. 如條項217之方法，其中該癌症係選自由以下組成之群：黑色素瘤、子宮頸癌、乳癌、卵巢癌、前列腺癌、睪丸癌、尿道上皮癌、膀胱癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、肉瘤、大腸直腸腺癌、胃腸道基質瘤、胃食道癌、大腸直腸癌、胰臟癌、腎癌、肝細胞癌、惡性間皮瘤、白血病、淋巴瘤、骨髓發育不良症候群、多發性骨髓瘤、移行細胞癌、神經母

細胞瘤、漿細胞瘤、威爾姆氏腫瘤或肝細胞癌。

220. 如條項217至219中任一項之方法，其中該癌症為難治性癌症。

221. 如條項219之方法，其中該免疫反應為先天性免疫反應。

222. 如條項221之方法，其中該至少一或多種癌症療法包含手術、放射線療法、化學療法、毒素療法、免疫療法、冷凍療法或基因療法或其組合。

223. 如條項222之方法，其中化學療法包含投與一或多種另外的化學治療劑。

224. 如條項223之方法，其中該一或多種另外的化學治療劑係選自烷基化劑(例如順鉑、卡鉑、甲基二(氯乙基)胺、環磷醯胺、氮芥苯丁酸、異環磷醯胺及/或奧沙利鉑)；抗代謝物(例如硫唑嘌呤及/或巯基嘌呤)；類萜(例如長春花生物鹼及/或紫杉烷；例如長春新鹼、長春鹼、長春瑞濱及/或長春地辛紫杉醇、太平洋紫杉醇及/或多烯紫杉醇)；拓樸異構酶(例如I型拓樸異構酶及/或2型拓樸異構酶；例如喜樹鹼，諸如伊立替康及/或拓樸替康；安吖啶、依託泊苷、磷酸依託泊苷及/或替尼泊苷)；細胞毒性抗生素(例如放射菌素、蒽環黴素、小紅莓、道諾黴素、戊柔比星、艾達黴素、表柔比星、博萊黴素、普卡黴素及/或絲裂黴素)；激素(例如黃體激素釋放激素促效劑；例如亮丙瑞林、戈舍瑞林、曲普瑞林、組胺瑞林、比卡魯胺、氟他胺及/或尼魯米特)；抗體(例如，阿昔單抗、阿達木單抗、阿侖單抗、阿利珠單抗、巴利昔單抗、貝利單抗、貝伐單抗、本妥昔單抗、康納單抗、西妥昔單抗、培塞利珠單抗、達利珠單抗、地舒單抗、依庫珠單抗、依法利珠單抗、吉妥單抗、戈利木單抗、替伊莫單抗、英利昔單抗、伊匹單抗、莫羅單抗-CD3、那他珠單抗、奧法木單抗、奧馬珠單

抗、帕利珠單抗、帕尼單抗、蘭尼單抗、利妥昔單抗、托珠單抗、托西莫單抗及/或曲妥珠單抗)；抗血管生成劑；細胞介素；血栓形成劑；生長抑制劑；抗蠕蟲劑；及靶向選自由以下組成之群的免疫檢查點受體之免疫檢查點抑制劑：CTLA-4、PD-1、PD-L1、PD-1 - PD-L1、PD-1 - PD-L2、介白素-2 (IL-2)、吲哚胺2,3-二氧酶(IDO)、IL-10、轉型生長因子-β (TGFβ)、T細胞免疫球蛋白及黏蛋白3 (TIM3或HAVCR2)、半乳糖凝集素9-TIM3、磷脂醯絲胺酸-TIM3、淋巴球活化基因3蛋白(LAG3)、II類MHC-LAG3、4-1BB-4-1BB配位體、OX40-OX40配位體、GITR、GITR配位體-GITR、CD27、CD70-CD27、TNFRSF25、TNFRSF25-TL1A、CD40L、CD40-CD40配位體、HVEM-LIGHT-LTA、HVEM、HVEM - BTLA、HVEM - CD160、HVEM - LIGHT、HVEM-BTLA-CD160、CD80、CD80 - PDL-1、PDL2 - CD80、CD244、CD48 - CD244、CD244、ICOS、ICOS-ICOS配位體、B7-H3、B7-H4、VISTA、TMIGD2、HHLA2-TMIGD2、嗜乳脂蛋白(包括BTNL2、Siglec家族、TIGIT及PVR家庭成員)、KIR、ILT及LIR、NKG2D及NKG2A、MICA及MICB、CD244、CD28、CD86 - CD28、CD86 - CTLA、CD80 - CD28、CD39、CD73腺苷-CD39-CD73、CXCR4-CXCL12、磷脂醯絲胺酸、TIM3、磷脂醯絲胺酸-TIM3、SIRPA-CD47、VEGF、神經纖毛蛋白、CD160、CD30及CD155 (例如CTLA-4或PD1或PD-L1)。

225. 一種治療疾病之方法，其中STING信號傳導增加(例如過度)導致疾病之病理學及/或症狀及/或進展，其包含向需要此類治療之個體投與有效量的如條項1至189中任一項之化合物或如條項190之醫藥組合物。

226. 一種治療方法，其包含向患有STING信號傳導增加(例如過度)

導致疾病之病理學及/或症狀及/或進展之疾病的個體投與有效量的如條項1至189中任一項之化合物或如條項190之醫藥組合物。

227. 一種治療方法，其包含向個體投與如條項1至189中任一項之化合物或如條項190之醫藥組合物，其中該化合物或組合物以有效治療STING信號傳導增加(例如過度)導致疾病之病理學及/或症狀及/或進展之該疾病的量投與，由此治療該疾病。

228. 如條項225至227中任一項之方法，其中該疾病為癌症。

229. 如條項228之方法，其中該癌症係選自由以下組成之群：黑色素瘤、子宮頸癌、乳癌、卵巢癌、前列腺癌、睪丸癌、尿道上皮癌、膀胱癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、肉瘤、大腸直腸腺癌、胃腸道基質瘤、胃食道癌、大腸直腸癌、胰臟癌、腎癌、肝細胞癌、惡性間皮瘤、白血病、淋巴瘤、骨髓發育不良症候群、多發性骨髓瘤、移行細胞癌、神經母細胞瘤、漿細胞瘤、威爾姆氏腫瘤或肝細胞癌。

230. 如條項228或229之方法，其中該癌症為難治性癌症。

231. 如條項228至230中任一項之方法，其中該化合物與一或多種另外的癌症療法組合投與。

232. 如條項231之方法，其中該一或多種另外的癌症療法包含手術、放射線療法、化學療法、毒素療法、免疫療法、冷凍療法或基因療法或其組合。

233. 如條項232之方法，其中化學療法包含投與一或多種另外的化學治療劑。

234. 如條項233之方法，其中該一或多種另外的化學治療劑係選自烷基化劑(例如順鉑、卡鉑、甲基二(氯乙基)胺、環磷醯胺、氮芥苯丁

酸、異環磷醯胺及/或奧沙利鉑)；抗代謝物(例如硫唑嘌呤及/或巯基嘌呤)；類萜(例如長春花生物鹼及/或紫杉烷；例如長春新鹼、長春鹼、長春瑞濱及/或長春地辛紫杉醇、太平洋紫杉醇及/或多烯紫杉醇)；拓樸異構酶(例如I型拓樸異構酶及/或2型拓樸異構酶；例如喜樹鹼，諸如伊立替康及/或拓樸替康；安吖啶、依託泊苷、磷酸依託泊苷及/或替尼泊苷)；細胞毒性抗生素(例如放射菌素、蒽環黴素、小紅莓、道諾黴素、戊柔比星、艾達黴素、表柔比星、博萊黴素、普卡黴素及/或絲裂黴素)；激素(例如黃體激素釋放激素促效劑；例如亮丙瑞林、戈舍瑞林、曲普瑞林、組胺瑞林、比卡魯胺、氟他胺及/或尼魯米特)；抗體(例如，阿昔單抗、阿達木單抗、阿侖單抗、阿利珠單抗、巴利昔單抗、貝利單抗、貝伐單抗、本妥昔單抗、康納單抗、西妥昔單抗、培塞利珠單抗、達利珠單抗、地舒單抗、依庫珠單抗、依法利珠單抗、吉妥單抗、戈利木單抗、替伊莫單抗、英利昔單抗、伊匹單抗、莫羅單抗-CD3、那他珠單抗、奧法木單抗、奧馬珠單抗、帕利珠單抗、帕尼單抗、蘭尼單抗、利妥昔單抗、托珠單抗、托西莫單抗及/或曲妥珠單抗)；抗血管生成劑；細胞介素；血栓形成劑；生長抑制劑；抗蠕蟲劑；及靶向選自由以下組成之群的免疫檢查點受體之免疫檢查點抑制劑：CTLA-4、PD-1、PD-L1、PD-1 - PD-L1、PD-1 - PD-L2、介白素-2 (IL-2)、吲哚胺2,3-二氧酶(IDO)、IL-10、轉型生長因子-β(TGFβ)、T細胞免疫球蛋白及黏蛋白3 (TIM3或HAVCR2)、半乳糖凝集素9-TIM3、磷脂醯絲胺酸-TIM3、淋巴球活化基因3蛋白(LAG3)、II類MHC-LAG3、4-1BB-4-1BB配位體、OX40-OX40配位體、GITR、GITR配位體-GITR、CD27、CD70-CD27、TNFRSF25、TNFRSF25-TL1A、CD40L、CD40-CD40配位體 、HVEM-LIGHT-LTA、HVEM、HVEM -

BTLA、HVEM - CD160、HVEM - LIGHT、HVEM-BTLA-CD160、CD80、CD80 - PDL-1、PDL2 - CD80、CD244、CD48 - CD244、CD244、ICOS、ICOS-ICOS配位體、B7-H3、B7-H4、VISTA、TMIGD2、HHLA2-TMIGD2、嗜乳脂蛋白(包括BTNL2、Siglec家族、TIGIT及PVR家庭成員)、KIR、ILT及LIR、NKG2D及NKG2A、MICA及MICB、CD244、CD28、CD86 - CD28、CD86 - CTLA、CD80 - CD28、CD39、CD73腺苷-CD39-CD73、CXCR4-CXCL12、磷脂醯絲胺酸、TIM3、磷脂醯絲胺酸-TIM3、SIRPA-CD47、VEGF、神經纖毛蛋白、CD160、CD30及CD155 (例如CTLA-4或PD1或PD-L1)。

235. 如條項225至234中任一項之方法，其中該化合物係瘤內投與。

236. 一種治療與STING相關之疾病、病症或病況的方法，其包含向需要此類治療之個體投與有效量的如條項1至189中任一項之化合物或如條項190之醫藥組合物。

237. 如條項236之方法，其中該疾病、病症或病況係選自I型干擾素病變、艾卡迪-戈緹耶斯氏症候群(AGS)、遺傳性狼瘡、發炎相關病症及類風濕性關節炎。

238. 如條項237之方法，其中該疾病、病症或病況為I型干擾素病(例如STING相關嬰兒期發病血管病變(SAVI))。

239. 如條項238之方法，其中該I型干擾素病為STING相關嬰兒期發病血管病變(SAVI))。

240. 如條項237之方法，其中該疾病、病症或病況為艾卡迪-戈緹耶斯氏症候群(AGS)。

241. 如條項237之方法，其中該疾病、病症或病況為遺傳性狼瘡。

242. 如條項237之方法，其中該疾病、病症或病況為發炎相關病症。

243. 如條項242之方法，其中該發炎相關病症為全身性紅斑狼瘡。

244. 如條項191至243中任一項之方法，其中該方法進一步包含鑑別該個體。

245. 一種組合，其包含條項1至126中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或互變異構體，以及一或多種治療活性劑。

246. 如條項1至189中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或互變異構體，或如條項190之醫藥組合物，其用作藥劑。

247. 如條項1至189中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或互變異構體，或如條項190之醫藥組合物，其用於治療藉由STING抑制調節之疾病、病況或病症。

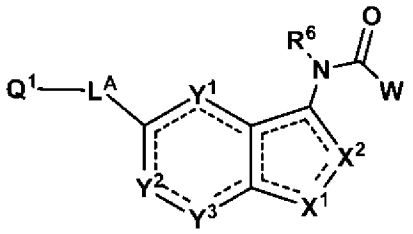
248. 如條項1至189中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或互變異構體，或如條項190之醫藥組合物，其用於治療條項191至244中任一項中所提及之疾病。

249. 一種如條項1至189中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或互變異構體，或如條項190之醫藥組合物之用途，其用於製造用以治療條項191至244中任一項中所提及之疾病的藥劑。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種式(I)化合物：



式I

或其醫藥學上可接受之鹽或其互變異構體，其中：

L^A為$-(L^1)_{a1}-(L^2)_{a2}-(L^3)_{a3}-(L^4)_{a4}-(L^5)_{a5}-*$，其中*表示與$Q^1$之連接點；

a1、**a2**、**a3**、**a4**及**a5**各自獨立地為0或1，

其限制條件為$a1 + a2 + a3 + a4 + a5 \geq 1$，及

L^1、L^3及L^5中之各者獨立地選自由以下組成之群：-O-、-N(H)-、-N(R^d)-、$S(O)_{0-2}$及-C(=O)-；

其限制條件為，當**a2**及**a4**中之一者或兩者為0時，則L^1、L^3及L^5之組合無法形成O-O、N-O、N-N、O-S、S-S或N-$S(O)_0$鍵，及

其限制條件進一步為，L^A無法包括直接連接至含有Y^1、Y^2及Y^3之6員環的環狀基團；

L^2及L^4中之各者獨立地選自由以下組成之群：

直鏈C_{1-6}伸烷基、直鏈C_{2-6}伸烯基或直鏈C_{2-6}伸炔基，其中各者視情況經1至6個R^b取代；

C_{3-10}伸環烷基或C_{3-10}伸環烯基，其中各者視情況經1至3個R^c取代，其限制條件為該C_{3-10}伸環烷基或C_{3-10}伸環烯基不直接連接至含

有Y^1、Y^2及Y^3之6員環；及

伸雜環基或伸雜環烯基，其各自具有4至10個環原子，其中1至3個環原子係各自獨立地選自由以下組成之群的環雜原子：N、N(H)、$N(R^d)$、O及$S(O)_{0-2}$，其中該伸雜環基或伸雜環烯基視情況經1至3個R^c取代，其限制條件為該伸雜環基或伸雜環烯基不直接連接至含有Y^1、Y^2及Y^3之6員環；

Q^1為$-R^g$；

Y^1、Y^2及Y^3各自獨立地選自由以下組成之群：CR^1、C(=O)、N及NR^2；

X^1選自由以下組成之群：O、S、N、NR^2及CR^1；

X^2選自由以下組成之群：O、S、N、NR^4及CR^5；

各""獨立地為單鍵或雙鍵，其限制條件為包含X^1及X^2之五員環為雜芳基，且包含Y^1、Y^2及Y^3之六員環為芳基或雜芳基；

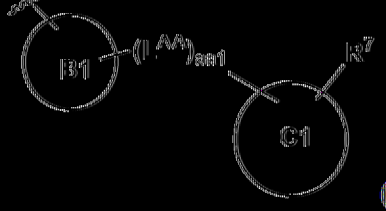
R^1及R^5在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H；R^c；R^g；及$-(L^g)_{bg}-R^g$；

R^2及R^4在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H；R^d；R^g；及$-(L^g)_{bg}-R^g$；

R^6選自由以下組成之群：H；R^d；及R^g；

W選自由以下組成之群：

(i)



(A-1)

環B1為具有5個環原子之伸雜芳基，其中該等環原子中之1至4者為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、NH、N($\mathbf{R^d}$)、O及S；其中**環B1**之該伸雜芳基視情況經1至2個獨立地選自由側氧基及$\mathbf{R^c}$組成之群的取代基取代，其限制條件為**環B1**經由環碳原子連接至C(=O)N$\mathbf{R^6}$基團；

各$\mathbf{L^{AA}}$獨立地選自由以下組成之群：視情況經1至2個$\mathbf{R^a}$取代之C_{1-3}伸烷基；-O-；-NH-；-N$\mathbf{R^d}$；-S(O)$_{0-2}$；及C(O)；

aa1為0、1或2；

環C1選自由以下組成之群：

C_{3-12}伸環烷基或C_{3-12}伸環烯基，其各自視情況經1至4個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：側氧基、$\mathbf{R^c}$及$\mathbf{(L^{AA})_{aa1}\text{-}R^g}$；

具有3至12個環原子之伸雜環基或伸雜環烯基，其中1至3個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、N(H)、N($\mathbf{R^d}$)、O及S(O)$_{0-2}$，且其中該伸雜環基或伸雜環烯基視情況經1至4個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：側氧基、$\mathbf{R^c}$及$\mathbf{(L^{AA})_{aa1}\text{-}R^g}$；

具有5至12個環原子之伸雜芳基，其中1至3個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、N(H)、N($\mathbf{R^d}$)、O及S(O)$_{0-2}$，且其中伸雜芳基視情況經1至4個獨立地選自由$\mathbf{R^c}$及$\mathbf{(L^{AA})_{aa1}\text{-}R^g}$組成之群的取代基取代；及

C_{6-10}伸芳基，其視情況經1至4個獨立地選自由$\mathbf{R^c}$及$\mathbf{(L^{AA})_{aa1}\text{-}R^g}$組成之群的取代基取代；

$\mathbf{R^7}$選自由以下組成之群：$\mathbf{R^g}$及$\mathbf{\text{-}(L^7)_{b7}\text{-}R^g}$；

各$\mathbf{L^7}$獨立地選自由以下組成之群：視情況經1至2個$\mathbf{R^{a1}}$取代之C_{1-3}伸烷基；-O-；-NH-；-N$\mathbf{R^d}$；-S(O)$_{0-2}$；及C(O)；及

b7為1、2或3；

(iii)

(A-2)

環B2為具有5個環原子之伸雜芳基，其中該等環原子中之1至4者為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、NH、N(R^d)、O及S，其中環B之該伸雜芳基視情況經1至2個獨立地選自由側氧基及R^c組成之群的取代基取代，其限制條件為環B經由環碳原子連接至C(=O)NR^6基團；

各L^{AB}獨立地選自由以下組成之群：視情況經1至4個R^{a1}取代之C_{1-3}伸烷基；-O-、-NH-、-NR^d-、-S(O)$_{0-2}$-及-C(O)-；

aa2為0、1、2或3；

環C2選自由以下組成之群：

C_{3-12}環烷基或C_{3-12}環烯基，其各自視情況經1至4個獨立地選自由側氧基及R^c組成之群的取代基取代；

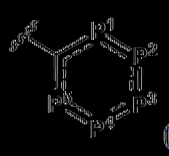
具有3至12個環原子之雜環基或雜環烯基，其中1至3個環原子為各自獨立地選自由以下之群的雜原子：N、N(H)、N(R^d)、O及S(O)$_{0-2}$，且其中該雜環基或雜環烯基視情況經1至4個獨立地選自由側氧基及R^c組成之群的取代基取代；

具有5至12個環原子之雜芳基，其中1至4個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、N(H)、N(R^d)、O及S(O)$_{0-2}$，且其中該雜芳基視情況經1至4個R^c取代；及

視情況經1至4個R^c取代之C_{6-10}芳基；

(iii) 具有5個環原子之雜芳基，其中1至4個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、N(H)、$N(R^d)$、O及$S(O)_{0-2}$，且其中該雜芳基視情況經1至4個R^c取代；其限制條件為該雜芳基經由環碳原子連接至$C(=O)NR^6$基團；

(iv)



(A-3-1)

P^1、P^2、P^3、P^4及P^5各自獨立地選自由以下組成之群：N、NH、NR^d、NR'^1、CH、CR^c、CR'^1及C(=O)；

R'^1在每次出現時獨立地為$-(L^{AC})_{aa3}-R^8$，其中：

各L^{AC}獨立地選自由以下組成之群：視情況經1至4個R^a取代之C_{1-3}伸烷基；-O-；$-NR^N-$；$-S(O)_{0-2}-$；-C(O)-；-C(O)O-；-OC(O)-；$-NR^NC(O)-$；$-C(O)NR^N-$；$-NR^NC(O)NR^N-$；$-NR^NC(O)O-$；及$-OC(O)NR^N-$；

aa3為0、1、2或3；

R^8在每次出現時獨立地為R^a或視情況經1至6個R^{a1}取代之C_{1-10}烷基；及

R^N在每次出現時獨立地為H或R^d；

(v) 雙環或多環環系統，其選自由以下組成之群：

雙環或多環C_{5-15}環烷基或C_{5-15}環烯基，其各自視情況經1至4個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：側氧基、R^c及$-(L^{AD})_{bB}-R^g$；

具有7至15個環原子之雙環或多環雜環基或雜環烯基，其中1至4個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、N(H)、$N(R^d)$、O及$S(O)_{0-2}$，且其中該雜環基或雜環烯基視情況經1至4個獨立地選自由以

下組成之群的取代其取代：側氧基、R^c及$-(L^{AD})_{bB}-R^c$；

具有8至15個環原子之雙環或多環雜芳基，其中1至6個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、N(H)、$N(R^d)$、O及$S(O)_{0-2}$，且其中該雜芳基視情況經1至4個獨立地選自由以下組成之群的取代其取代：側氧基、R^c及$-(L^{AD})_{bB}-R^c$；及

雙環或多環C_{8-15}芳基，其視情況經1至4個獨立地選自由以下組成之群的取代其取代：側氧基、R^c及$-(L^{AD})_{bB}-R^c$，

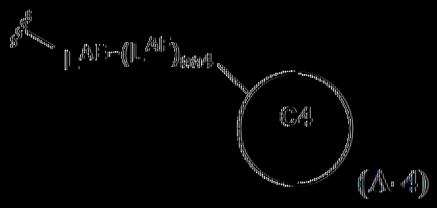
其限制條件為雙環或多環雜環經由環碳原子連接至$C(=O)NR^c$其間；

L^{AD}在每次出現時選自由以下組成之群：O、NH、NR^d、$S(O)_{0-2}$、C(O)及視情況經1至3個R^a取代之C_{1-3}伸烷基；及

bB為0、1、2或3；

及

(vi)



(A-4)

L^{AE}選自由以下組成之群：

C_{1-6}伸烷基、C_{2-6}伸烯基或C_{2-6}伸炔基，其中各者視情況經1至6個R^a取代；

單環C_{3-8}伸環烷基或C_{3-8}伸環烯基，其中各者視情況經1至4個獨立地選自由側氧基及R^c組成之群的取代其取代；及

具有3至8個環原子之單環伸雜環基或伸雜環烯基，其中1至3個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、N(H)、$N(R^d)$、O及$S(O)_{0-2}$，且其中該伸雜環基或伸雜環烯基視情況經1至4個獨立地選自由

側氧基及$\mathbf{R^c}$組成之群的取代基取代，其限制條件為該伸雜環基或伸雜環烯基經由環碳原子連接至C(=O)N$\mathbf{R^6}$基團；

各$\mathbf{L^{AF}}$獨立地選自由以下組成之群：視情況經1至4個$\mathbf{R^{a1}}$取代之C_{1-3}伸烷基；-O-；-NH-；-N$\mathbf{R^d}$；-$S(O)_{0-2}$；及C(O)；

aa4為0、1、2或3；及

環C4為$\mathbf{R^g}$；

$\mathbf{R^a}$在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：-OH；-鹵基；-N$\mathbf{R^eR^f}$；C_{1-4}烷氧基；C_{1-4}鹵烷氧基；-C(=O)O(C_{1-4}烷基)；-C(=O)(C_{1-4}烷基)；-C(=O)OH；-CON$\mathbf{R'R''}$；-$S(O)_{1-2}$N$\mathbf{R'R''}$；-$S(O)_{1-2}$(C_{1-4}烷基)；及氰基；

$\mathbf{R^b}$及$\mathbf{R^c}$在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：鹵基；氰基；視情況經1至6個獨立選擇的$\mathbf{R^a}$取代之C_{1-10}烷基；C_{2-6}烯基；C_{2-6}炔基；C_{1-4}烷氧基；C_{1-4}鹵烷氧基；-$S(O)_{1-2}$(C_{1-4}烷基)；-S(O)(=NH)(C_{1-4}烷基)；-N$\mathbf{R^eR^f}$；-OH；-$S(O)_{1-2}$N$\mathbf{R'R''}$；-C_{1-4}硫烷氧基；-NO_2；-C(=O)(C_{1-10}烷基)；-C(=O)O(C_{1-4}烷基)；-C(=O)OH；-C(=O)N$\mathbf{R'R''}$；及-SF_5；

$\mathbf{R^d}$在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：視情況經1至3個獨立選擇的$\mathbf{R^a}$取代之C_{1-6}烷基；-C(O)(C_{1-4}烷基)；-C(O)O(C_{1-4}烷基)；-CON$\mathbf{R'R''}$；-$S(O)_{1-2}$N$\mathbf{R'R''}$；-$S(O)_{1-2}$(C_{1-4}烷基)；-OH；及C_{1-4}烷氧基；

$\mathbf{R^e}$及$\mathbf{R^f}$在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H；C_{1-6}烷基，其視情況經1至3個各自獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：N$\mathbf{R'R''}$、-OH、鹵基、C_{1-4}烷氧基及C_{1-4}鹵烷氧基；-C(O)(C_{1-4}烷基)；-C(O)O(C_{1-4}烷基)；-CON$\mathbf{R'R''}$；-$S(O)_{1-2}$N$\mathbf{R'R''}$；-$S(O)_{1-2}$(C_{1-4}烷基)；-OH；及C_{1-4}烷氧基；

$\mathbf{R}^{g}$在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：

C_{3-12}環烷基或C_{3-12}環烯基，其中各者視情況經1至4個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：側氧基、$\mathbf{R}^{c}$及$\mathbf{R}^{h}$；

具有3至12個環原子之雜環基或雜環烯基，其中1至3個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、N(H)、N($\mathbf{R}^{d}$)、O及$S(O)_{0-2}$，且其中該雜環基或雜環烯基視情況經1至4個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：側氧基、$\mathbf{R}^{c}$及$\mathbf{R}^{h}$；

具有5至12個環原子之雜芳基，其中1至4個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、N(H)、N($\mathbf{R}^{d}$)、O及$S(O)_{0-2}$，且其中該雜芳基視情況經1至4個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：側氧基、$\mathbf{R}^{c}$及$\mathbf{R}^{h}$；及

C_{6-10}芳基，其視情況經1至4個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：側氧基、$\mathbf{R}^{c}$及$\mathbf{R}^{h}$；

$\mathbf{R}^{h}$在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：

C_{3-12}環烷基或C_{3-12}環烯基，其中各者視情況經1至4個$\mathbf{R}^{i}$取代；

具有3至12個環原子之雜環基或雜環烯基，其中1至3個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、N(H)、N($\mathbf{R}^{d}$)、O及$S(O)_{0-2}$，且其中該雜環基或雜環烯基視情況經1至4個$\mathbf{R}^{i}$取代；

具有5至12個環原子之雜芳基，其中1至3個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、N(H)、N($\mathbf{R}^{d}$)、O及$S(O)_{0-2}$，且其中該雜芳基視情況經1至4個$\mathbf{R}^{i}$取代；及

視情況經1至4個$\mathbf{R}^{i}$取代之C_{6-10}芳基；

$\mathbf{R}^{i}$在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：C_{1-6}烷基、C_{1-4}鹵烷

基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}鹵烷氧基；及鹵基；

L^{g}在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：-O-、-NH-、-N**R**^{d}、-S(O)$_{0-2}$、C(O)及視情況經1至3個**R**^{a}取代之C_{1-3}伸烷基；

bg在每次出現時獨立地為1、2或3；及

R'及**R''**在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H；-OH；及C_{1-4}烷基。

【請求項2】

如請求項1之化合物，其中**a2**為1。

【請求項3】

如請求項1或2之化合物，其中**L**^{2}為直鏈C_{1-6}伸烷基、直鏈C_{2-6}伸烯基或直鏈C_{2-6}伸炔基，其中各者視情況經1至6個**R**^{b}取代，

視情況其中**L**^{2}為直鏈C_{1-6}伸烷基，其視情況經1至6個**R**^{b}取代；

視情況其中**L**^{2}為直鏈C_{1-3}伸烷基，其視情況經1至3個**R**^{b}取代。

【請求項4】

如請求項1或2之化合物，其中**L**^{2}係選自由以下組成之群：

C_{3-10}伸環烷基或C_{3-10}伸環烯基，其中各者視情況經1至3個**R**^{c}取代；及

伸雜環基或伸雜環烯基，其各自具有4至10個環原子，其中1至3個環原子係各自獨立地選自由以下組成之群的環雜原子：N、N(H)、N(**R**^{d})、O及S(O)$_{0-2}$，其中該伸雜環基或伸雜環烯基視情況經1至3個**R**^{c}取代。

【請求項5】

如請求項1至4中任一項之化合物，其中**a1**為1。

【請求項6】

如請求項1至5中任一項之化合物，其中$\mathbf{L^1}$係選自由以下組成之群：-O-、-N(H)-、-N($\mathbf{R^d}$)-及-S-，

視情況其中$\mathbf{L^1}$為-O-。

【請求項7】

如請求項1至3中任一項之化合物，其中**a1**為0。

【請求項8】

如請求項1至7中任一項之化合物，其中**a3**為1。

【請求項9】

如請求項1至8中任一項之化合物，其中$\mathbf{L^3}$係選自由以下組成之群：-O-、-N(H)-、-N($\mathbf{R^d}$)-及-S-，

視情況其中$\mathbf{L^3}$為-O-。

【請求項10】

如請求項1至7中任一項之化合物，其中**a3**為0。

【請求項11】

如請求項1至10中任一項之化合物，其中**a4**為1。

【請求項12】

如請求項1之化合物，其中：

a1及**a2**各自為1；

視情況，其中：

a1及**a2**各自為1；

$\mathbf{L^1}$為-O-、-N(H)-或-N($\mathbf{R^d}$)-；及

$\mathbf{L^2}$係選自由以下組成之群：

直鏈C_{1-3}伸烷基，其視情況經1至3個$\mathbf{R^b}$取代；

C_{3-8}伸環烷基，其視情況經1至3個R^c取代；及

具有4至8個環原子之伸雜環基，其中1至3個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的環雜原子：N、N(H)、$N(R^d)$、O及$S(O)_{0-2}$，其中該伸雜環基視情況經1至3個R^c取代；

視情況其中：

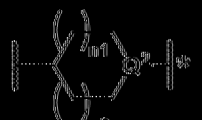
a1及a2各自為1；

L^1為-O-；及

L^2為直鏈C_{1-3}伸烷基，其視情況經1至3個R^b取代；

視情況其中：

a1及a2各自為1；

L^1為-O-；且L^2為C_{3-8}伸環烷基，其視情況經1至3個R^c取代；視情況其中L^2為：  ，其視情況經1至2個R^c取代，其中n1及n2獨立地為0、1或2；Q^2為CH、CR^c或N；且星號表示與$(L^3)_{a3}$之連接點；

視情況其中n1及n2獨立地為0或1，視情況為0；且Q^2為CH；視情況其中n1及n2為0且Q^2為CH；視情況其中L^2為視情況經1至2個R^c取代之環丁烷-1,2-二基；視情況其中L^2為視情況經1至2個R^c取代之環丁烷-1,3-二基；視情況其中L^2為未經取代之環丁烷-1,2-二基；視情況其中L^2為未經取代之環丁烷-1,3-二基。

[請求項13]

如請求項12之化合物，其中a3、a4及a5各自為0，視情況其中L^A為-O-CH_2CH_2-*或 (諸如或)，其中*表示與Q^1之連接點。

[請求項14]

如請求項1之化合物，其中a1為0；a2為1；視情況其中L^2為直鏈C_{1-6}伸烷基，其視情況經1至6個R^b取代，

視情況其中L^2為直鏈C_{1-3}伸烷基，其視情況經1至3個R^b取代。

[請求項15]

如請求項14之化合物，其中a3為1；視情況，其中L^3係選自由以下組成之群：-O-、-N(H)-及-N(R^d)-，視情況其中L^3為-O-。

[請求項16]

如請求項14或15之化合物，其中a4為0；且a5為0，視情況其中L^A為-CH_2CH_2-O-*，其中*表示與Q^1之連接點。

[請求項17]

如請求項1至16中任一項之化合物，其中Q^1係選自由以下組成之群：

具有5至6個環原子之雜芳基，其中1至4個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、N(H)、N(R^d)、O及S(O)$_{0-2}$，且其中該雜芳基視情況經1至3個R^c取代；及

視情況經1至3個R^c取代之苯基。

[請求項18]

如請求項1至16中任一項之化合物，其中Q^1為具有3至12個環原子之雜環基或雜環烯基，其中1至3個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、N(H)、N(R^d)、O及S(O)$_{0-2}$，且其中該雜環基或雜環烯基視情況經1至4個獨立地選自由側氧基及R^c組成之群的取代基取代；

視情況其中Q^1為 或，其中m1及m2各自獨立地

為0、1或2；且其中**Q¹**視情況經1至2個**R^c**取代；及

視情況其中**Q¹**中存在之各**R^d**獨立地選自由以下組成之群：-C(O)O(C_{1-4}烷基)；及視情況經1至3個獨立選擇之**R^a**取代之C_{1-6}烷基。

【請求項19】

如請求項1至18中任一項之化合物，其中**Y¹**為C**R¹**；**Y²**為C**R¹**；及/或**Y³**為C**R¹**。

【請求項20】

如請求項1至19中任一項之化合物，其中**X¹**為N**R²**；且**X²**為C**R⁵**；視情況其中**X¹**為NH；且**X²**為CH。

【請求項21】

如請求項1至20中任一項之化合物，其中**R⁶**為H。

【請求項22】

如請求項1至21中任一項之化合物，其中**W**具有式(A-1)、式(A-2)或式(A-4)；視情況其中**W**具有式(A-1)；視情況其中**W**具有式(A-2)；視情況其中**W**具有式(A-4)。

【請求項23】

如請求項1至21中任一項之化合物，其中**W**係根據(iii)、(iv)或(v)定義；視情況其中**W**係根據(iii)定義；視情況其中**W**係根據(iv)定義；視情況其中**W**係根據(v)定義。

【請求項24】

如請求項1之化合物，其中該化合物係選自由**表C1**中所描繪之化合物或其醫藥學上可接受之鹽組成之群。

【請求項25】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至24中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及一或多種醫藥學上可接受之賦形劑。

【請求項26】

一種抑制STING活性之方法，該方法包含使STING與如請求項1至24中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或如請求項25之醫藥組合物接觸。

【請求項27】

一種誘發有需要之個體之免疫反應的方法，該方法包含向該個體投與有效量之如請求項1至24中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽；或如請求項25之醫藥組合物。

【請求項28】

一種治療與STING相關之疾病、病症或病況的方法，該疾病、病症或病況諸如為STING信號傳導增加，諸如過度STING信號傳導導致該疾病(諸如癌症)之病理學及/或症狀及/或進展的疾病、病症或病況，該方法包含向需要此類治療之個體投與有效量之如請求項1至24中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或如請求項25之醫藥組合物。