I640521

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 **(11)證書號數：TW I640521 B**

(45)公告日： 中華民國 107 (2018) 年 11 月 11 日

(21)申請案號：101103734 (22)申請日： 中華民國 101 (2012) 年 02 月 06 日

(51)Int. Cl.： ***C07D471/04 (2006.01)*** ***A61K31/437 (2006.01)***
A61K31/444 (2006.01) ***A61K31/4709 (2006.01)***
A61K31/497 (2006.01) ***A61K31/501 (2006.01)***
A61K31/506 (2006.01) ***A61K31/517 (2006.01)***
A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2011/02/07 美國 61/440,339

(71)申請人：普雷辛肯公司 (美國) PLEXXIKON, INC. (US)
美國

(72)發明人：伊伯拉辛 普拉哈N IBRAHIM, PRABHA N. (US)；張超 ZHANG, CHAO (US)；史匹瓦克 韋恩 SPEVAK, WAYNE (US)；張嘉鍾 ZHANG, JIAZHONG (CN)；吳古新 WU, GUOXIAN (US)；林 傑克 LIN, JACK (US)；趙 漢娜 CHO, HANNA (US)；尼斯匹 瑪麗卡 NESPI, MARIKA (IT)；施松源 SHI, SONGYUAN (US)；伊文 陶德 EWING, TODD (US)；張英 ZHANG, YING (CN)

(74)代理人：閻啟泰；林景郁

(56)參考文獻：
WO 2010/129570A1

審查人員：魏鳳鳳

申請專利範圍項數：10 項 圖式數：0 共 275 頁

(54)名稱

用於激酶調節之化合物與方法及其適應症

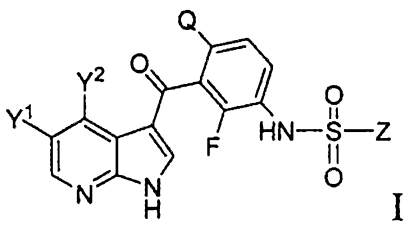
COMPOUNDS AND METHODS FOR KINASE MODULATION, AND INDICATIONS THEREFOR

(57)摘要

描述對蛋白激酶具活性之化合物，以及製造及使用該等化合物治療與蛋白激酶之異常活性相關之疾病及病狀的方法。

Compounds active on protein kinases are described, as well as methods of making and using such compounds to treat diseases and conditions associated with aberrant activity of protein kinases.

特徵化學式：



I

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於激酶及選擇性地調節激酶之化合物，及其用途。特定具體實例涵蓋藉由本發明化合物調節激酶活性可治療之疾病適應症。

【先前技術】

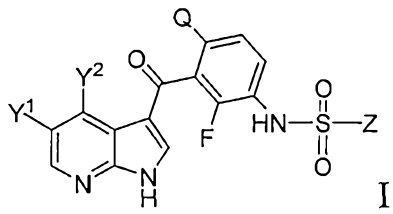
受體蛋白激酶調控控制大量生理功能或與大量生理功能之控制有關的關鍵信號轉導級聯，該等生理功能包括細胞生長及增殖、細胞分化、細胞發育、細胞分裂、細胞黏著、應激反應、短程接觸介導之軸突導向、轉錄調控、異常有絲分裂發生、血管生成、在血管發育期間異常內皮細胞-細胞或細胞-基質相互作用、發炎、淋巴造血幹細胞活性、對抗特定細菌之保護性免疫、過敏性哮喘、針對 JNK 信號轉導路徑活化之異常組織特異性反應、細胞轉型、記憶、細胞凋亡、在神經肌肉突觸處競爭性活性依賴性突觸修飾、疾病之免疫介導，及鈣調控。

與蛋白激酶之異常調控相關之特定疾病病況包括例如(但不限於)I 型尖長頭併指(趾)(acrocephalo-syndactyly)、急性骨髓白血病、AIDS 誘導之非霍奇金氏淋巴瘤(AIDS-induced non-Hodgkin's lymphoma)、阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)、肌肉萎縮性側索硬化、關節炎、哮喘、動脈粥樣硬化、異位性皮炎、自體免疫疾病、細菌感染、膀胱癌、乳癌、中樞神經系統癌、結腸癌、子宮內膜癌、輸卵管癌、胃腸道癌、卵巢癌、心臟衰竭、慢性骨髓

白血病、結腸癌瘤、結腸直腸癌、慢性阻塞性肺病（COPD）、克魯宗氏症候群（Crouzon Syndrome）、糖尿病、糖尿病性腎病變、氣腫、子宮內膜異位、表皮樣癌、纖維變性病症、胃腸基質腫瘤（GIST）、絲球體腎炎、葛瑞夫茲氏病（Graves' disease）、頭部損傷、肝細胞癌瘤、希什斯普隆氏病（Hirschsprung's disease）、人類神經膠質瘤、免疫缺乏疾病、發炎病症、缺血性中風、傑克森-衛斯症候群（Jackson-Weiss syndrome）、平滑肌肉瘤、白血病、狼瘡性腎炎、惡性黑色素瘤、惡性腎硬化、肥大細胞增多症、肥大細胞腫瘤、結腸黑色素瘤、MEN2症候群、代謝失調、偏頭痛、多發性硬化、骨髓增生性病症、腎炎、神經退化性疾病、神經創傷性疾病、非小細胞肺癌、器官移植排斥反應、骨質疏鬆症、疼痛、帕金森氏病（Parkinson's disease）、菲佛症候群（Pfeiffer Syndrome）、多囊性腎病、原發性淋巴水腫、前列腺癌、牛皮癬、血管再狹窄、類風濕性關節炎、皮膚與組織疤痕、選擇性T細胞缺陷（STD）、嚴重複合型免疫缺乏症（SCID）、小細胞肺癌、脊髓損傷、鱗狀細胞癌瘤、全身性紅斑狼瘡、睾丸癌、血栓性微血管病變症候群、韋格納氏肉牙腫病（Wegener's granulomatosis）、X連鎖無γ球蛋白血症、病毒感染、糖尿病性視網膜病變、禿頭症、勃起困難、黃斑變性、慢性淋巴球性白血病（CLL）、骨髓發育不良症候群（MDS）、神經纖維瘤及結節性硬化。因此，此項技術中需要用於調節受體蛋白激酶之化合物及其使用方法。本發明滿足此需要及其他需要。

【發明內容】

在一個態樣中，本發明提供一種式I化合物：



I

及其醫藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、互變異構體及異構體；

其中：

Y^1 選自由以下組成之群：CN、鹵素、-OH、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之 C_{1-6} 烷氧基、視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基、視情況經取代之 C_{1-6} 鹵烷基、視情況經取代之 C_{1-6} 鹵烷氧基、視情況經取代之芳基及視情況經取代之雜芳基；其中經取代芳基或經取代雜芳基環上之兩個相鄰取代基視情況與其所連接之原子一起形成具有0至3個選自N、O或S之其他雜原子的視情況經取代之5員或6員環；

Y^2 為H、鹵素、CN、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{1-6} 鹵烷氧基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、C_{3-8} 環烷基-C_{0-4} 烷基或$(R^2)(R^3)N$-，其中 R^2 及 R^3 各自獨立地選自由以下組成之群：H、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、C_{3-8} 環烷基-C_{0-4} 烷基、雜環烷基及雜環烷基-C_{1-4} 烷基；或 R^2 及 R^3 與其所連接之

氮原子一起形成具有 0-2 個選自 N、O 或 S 之其他雜原子作為環成員之三員至八員環；其中 Y^2 視情況經一至三個獨立地選自 R^e 之基團取代；

Q 選自 H、F、Cl 或 CH_3；

Z 為 $-N(R^4)(R^5)$ 或 $-C(R^6)(R^7)(R^8)$，其中

R^4 及 R^5 各自獨立地選自由以下組成之群：H、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之 C_{3-8} 環烷基、視情況經取代之 C_{3-8} 環烷基烷基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之雜環烷基烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳基烷基、視情況經取代之雜芳基及視情況經取代之雜芳基烷基；或 R^4 及 R^5 與其所連接之氮原子一起形成具有 0-2 個選自 N、O 或 S 之其他雜原子作為環成員之四員至八員環，其中該四員至八員環視情況經取代；

R^6、R^7 及 R^8 各自獨立地為 H、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之 C_{1-6} 鹵烷基、視情況經取代之 C_{1-6} 鹵烷氧基、視情況經取代之 C_{3-8} 環烷基、視情況經取代之 C_{3-8} 環烷基烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳基烷基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之雜環烷基烷基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜芳基烷基或 $-X^2R^9$，其中 X^2 為 $-NR^{10}$、O 或 S；R^{10} 為 H、C_{1-6} 烷基或芳基；且 R^9 為 H、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{1-6} 鹵烷氧基、C_{3-8} 環烷基、C_{3-8} 環烷基烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基或雜芳基烷基，其中 R^9 視情況經 1 至 3 個 R^e 取代基取代；或

R^6、R^7及R^8基團中之任兩者與其所連接之碳原子一起形成具有0至2個選自N、O或S之雜原子的視情況經取代之3員至8員非芳族環；其限制條件為在每次出現時，R^6、R^7及R^8基團中之至少兩者不同時為氫；且其限制條件為(i)當Y^1為鹵素、$-CH_3$、-CN、-OMe或2-甲氧基嘧啶-5-基時，Z不為二甲基胺基、二乙基胺基、1-吡咯啶、1-哌啶基、4-嗎啉基、異丙基、$-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$、$-CH(CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$、環丁基、環戊基或環己基；及(ii)當Y^1為1-甲基-4-吡唑基、3-甲基磺醯基苯基或3-甲基磺醯基胺基苯基時，Z不為環丙基、環丁基、環戊基或環己基。

在一些具體實例中，

Y^1為CN、鹵素、-OH、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、視情況經取代之C_{3-6}環烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}鹵烷氧基、芳基及雜芳基，其中Y^1之脂族或芳族部分各自獨立地視情況經1-5個R^1取代基取代；

各R^1獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}鹵烷氧基、C_{3-8}環烷基、C_{3-8}環烷基-C_{1-4}烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、雜環烷基、雜環烷基-C_{1-4}烷基或$-R^a$，其中R^a選自鹵素、$-CH=CH_2$、-CN、-OH、$-NH_2$、$-NO_2$、$-C(O)OH$、$-C(S)OH$、$-C(O)NH_2$、$-C(S)NH_2$、$-S(O)_2NH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NHC(S)NH_2$、$-NHS(O)_2NH_2$、$-C(NH)NH_2$、$-OR^b$、$-SR^b$、$-OC(O)R^b$、$-OC(S)R^b$、$-C(O)R^b$、$-C(S)R^b$、$-C(O)OR^b$、$-C(S)OR^b$、$-S(O)R^b$、$-S(O)_2R^b$、$-C(O)NHR^b$、$-C(S)NHR^b$、$-C(O)NR^bR^b$、$-C(S)NR^bR^b$、$-S(O)_2NHR^b$、

$-S(O)_2NR^bR^b$、$-C(NH)NHR^b$、$-C(NH)NR^bR^b$、$-NHC(O)R^b$、$-NHC(S)R^b$、$-NR^bC(O)R^b$、$-NR^bC(S)R^b$、$-NHS(O)_2R^b$、$-NR^bS(O)_2R^b$、$-NHC(O)NHR^b$、$-NHC(S)NHR^b$、$-NR^bC(O)NH_2$、$-NR^bC(S)NH_2$、$-NR^bC(O)NHR^b$、$-NR^bC(S)NHR^b$、$-NHC(O)NR^bR^b$、$-NHC(S)NR^bR^b$、$-NR^bC(O)NR^bR^b$、$-NR^bC(S)NR^bR^b$、$-NHS(O)_2NHR^b$、$-NR^bS(O)_2NH_2$、$-NR^bS(O)_2NHR^b$、$-NHS(O)_2NR^bR^b$、$-NR^bS(O)_2NR^bR^b$、$-NHR^b$或$-NR^bR^b$，

各R^b獨立地選自由以下組成之群：C_{1-6}烷基、鹵素、-CN、C_{1-6}烷氧基、C_{3-8}環烷基、C_{3-8}環烷基-C_{1-4}烷基、-OH、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}鹵烷氧基、芳基、芳基-C_{1-4}烷基、雜芳基及雜芳基烷基；或兩個R^b取代基當連接於同一氮原子時與該氮原子一起形成具有0-2個選自N、O或S之其他雜原子作為環成員之三員至八員環；其中R^1之脂族或芳族部分進一步視情況經1-3個選自以下之基團取代：C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}鹵烷氧基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、雜環烷基、雜環烷基-C_{1-4}烷基或$-R^c$，

各R^c獨立地選自鹵素、-CN、-OH、$-CH=CH_2$、$-NH_2$、$-NO_2$、$-C(O)OH$、$-C(S)OH$、$-C(O)NH_2$、$-C(S)NH_2$、$-S(O)_2NH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NHC(S)NH_2$、$-NHS(O)_2NH_2$、$-C(NH)NH_2$、$-OR^d$、$-SR^d$、$-OC(O)R^d$、$-OC(S)R^d$、$-C(O)R^d$、$-C(S)R^d$、$-C(O)OR^d$、$-C(S)OR^d$、$-S(O)R^d$、$-S(O)_2R^d$、$-C(O)NHR^d$、$-C(S)NHR^d$、$-C(O)NR^dR^d$、$-C(S)NR^dR^d$、$-S(O)_2NHR^d$、$-S(O)_2NR^dR^d$、$-C(NH)NHR^d$、$-C(NH)NR^dR^d$、$-NHC(O)R^d$、

$-NHC(S)R^d$、$-NR^dC(O)R^d$、$-NR^dC(S)R^d$、$-NHS(O)_2R^d$、$-NR^dS(O)_2R^d$、$-NHC(O)NHR^d$、$-NHC(S)NHR^d$、$-NR^dC(O)NH_2$、$-NR^dC(S)NH_2$、$-NR^dC(O)NHR^d$、$-NR^dC(S)NHR^d$、$-NHC(O)NR^dR^d$、$-NHC(S)NR^dR^d$、$-NR^dC(O)NR^dR^d$、$-NR^dC(S)NR^dR^d$、$-NHS(O)_2NHR^d$、$-NR^dS(O)_2NH_2$、$-NR^dS(O)_2NHR^d$、$-NHS(O)_2NR^dR^d$、$-NR^dS(O)_2NR^dR^d$、$-NHR^d$、R^f或$-NR^dR^d$，

各R^d獨立地選自C_{1-6}烷基、芳基烷基、芳基、雜芳基、雜芳基烷基、環烷基、環烷基烷基、雜環烷基或雜環烷基烷基；且其中R^1之芳族部分視情況經1-3個獨立地選自R^e之取代基取代，

R^e選自由以下組成之群：鹵素、-CN、$-CH=CH_2$、-OH、$-NH_2$、$-NO_2$、-C(O)OH、-C(S)OH、$-C(O)NH_2$、$-C(S)NH_2$、$-S(O)_2NH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NHC(S)NH_2$、$-NHS(O)_2NH_2$、$-C(NH)NH_2$、$-OR^f$、$-SR^f$、$-OC(O)R^f$、$-OC(S)R^f$、$-C(O)R^f$、$-C(S)R^f$、$-C(O)OR^f$、$-C(S)OR^f$、$-S(O)R^f$、$-S(O)_2R^f$、$-C(O)NHR^f$、$-C(S)NHR^f$、$-C(O)NR^fR^f$、$-C(S)NR^fR^f$、$-S(O)_2NHR^f$、$-S(O)_2NR^fR^f$、$-C(NH)NHR^f$、$-C(NH)NR^fR^f$、$-NHC(O)R^f$、$-NHC(S)R^f$、$-NR^fC(O)R^f$、$-NR^fC(S)R^f$、$-NHS(O)_2R^f$、$-NR^fS(O)_2R^f$、$-NHC(O)NHR^f$、$-NHC(S)NHR^f$、$-NR^fC(O)NH_2$、$-NR^fC(S)NH_2$、$-NR^fC(O)NHR^f$、$-NR^fC(S)NHR^f$、$-NHC(O)NR^fR^f$、$-NHC(S)NR^fR^f$、$-NR^fC(O)NR^fR^f$、$-NR^fC(S)NR^fR^f$、$-NHS(O)_2NHR^f$、$-NR^fS(O)_2NH_2$、$-NR^fS(O)_2NHR^f$、$-NHS(O)_2NR^fR^f$、

$-NR^fS(O)_2NR^fR^f$、$-NHR^f$、$-NR^fR^f$及R^f，

R^f為C_{1-6}烷基或芳基；或芳基或雜芳基環上之兩個相鄰R^1基團與其所連接之原子一起形成具有0至2個選自N、O或S之其他雜原子且視情況經1至3個R^d取代基取代之5員或6員環；

R^4及R^5各自獨立地選自由以下組成之群：H、C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、C_{3-8}環烷基烷基、雜環烷基、雜環烷基烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基及雜芳基烷基，其中R^4或R^5視情況經1至3個獨立地選自以下之成員取代：C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}鹵烷氧基、C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、C_{3-8}環烷基烷基、雜環烷基、雜環烷基烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基或R^c；或

R^4及R^5與其所連接之氮原子一起形成具有0-2個選自N、O或S之其他雜原子作為環成員之四員至八員環，其中該四員至八員環視情況經一至三個獨立地選自以下之基團取代：C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}鹵烷氧基、C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、C_{3-8}環烷基烷基、芳基、芳基烷基或R^e；且

R^6、R^7及R^8各自獨立地為H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}鹵烷氧基、C_{3-8}環烷基、C_{3-8}環烷基烷基、芳基、芳基烷基、雜環烷基、雜環烷基烷基、雜芳基、雜芳基烷基或$-X^2R^9$；其中R^6、R^7及R^8之脂族或芳族部分各自視情況經1至3個獨立地選自由以下組成之群的成員取代：C_{3-8}環烷基、C_{3-8}環烷基烷基、芳基、芳基烷基、雜環烷基、雜環烷基烷基、雜芳基、雜芳基烷基及R^e；或

R^6、R^7及R^8基團中之任兩者與其所連接之碳原子一起形成3員至8員碳環或具有1至2個選自N、O或S之雜原子作為環成員之4員至8員雜環，其中該3員至8員碳環或該4員至8員雜環視情況經一至三個獨立地選自以下之基團取代：C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}鹵烷氧基、視情況經R^e取代之C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、C_{3-8}環烷基烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基或雜芳基烷基或R^e。

在另一態樣中，本發明提供一種組成物。該組成物包括式I至式In中之任一者之化合物、如申請專利範圍中任一項所述及本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，及醫藥學上可接受之賦形劑或載劑。本發明亦提供一種組成物，其包括如申請專利範圍所述及本文所述之化合物、醫藥學上可接受之賦形劑或載劑，及另一治療劑。

在另一態樣中，本發明提供一種套組，其包括式I至式In中之任一者之化合物、如申請專利範圍中任一項所述及本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。本發明亦提供一種套組，其包括包含以下之組成物：式I至式In之化合物、如申請專利範圍中任一項所述及本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

在另一態樣中，本發明提供一種製備式（I）及任一子類式之化合物之方法。

在另一態樣中，本發明提供一種治療罹患蛋白激酶介導之疾病或病狀或處於蛋白激酶介導之疾病或病狀之風險

下之個體的方法。該方法包括投予該個體有效量之式I至式In中之任一者之化合物、如申請專利範圍中任一項所述及本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，或包含式I至式In中之任一者之化合物、如申請專利範圍中任一項所述及本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物的組成物。

【實施方式】

I. 定義

除非另有明確指示，否則如本文所用之以下定義適用：

此處應注意，除非本文另有明確指示，否則如本說明書及隨附申請專利範圍中所用之單數形式「一（a/an）」及「該（the）」包括複數個指代物。

「鹵素（halogen）」或「鹵基（halo）」係指所有鹵素，亦即氯（Cl）、氟（F）、溴（Br）或碘（I）。

「羥基（hydroxyl/hydroxy）」係指基團-OH。

「硫醇（thiol）」係指基團-SH。

除非另有規定，否則單獨或作為另一取代基之一部分的術語「烷基（alkyl）」意謂具有指定碳原子數（亦即C_{1-6}意謂一至六個碳）之直鏈或分支鏈烴。代表性烷基包括具有1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12個碳原子之直鏈及分支鏈烷基。其他代表性烷基包括具有1、2、3、4、5、6、7或8個碳原子之直鏈及分支鏈烷基。烷基之實例包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第三丁基、異丁基、第二丁基、正戊基、正己基、正庚基、正辛基及其

類似基團。對於本文中之各定義（例如烷基、烷氧基、烷基胺基、烷硫基、伸烷基、鹵烷基、芳基烷基、環烷基烷基、雜環烷基烷基、雜芳基烷基），當不包括用以指示烷基部分中之碳原子數之字首時，烷基部分或其一部分將具有12個或12個以下主鏈碳原子或8個或8個以下主鏈碳原子或6個或6個以下主鏈碳原子。舉例而言，C_{1-8}烷基係指具有1、2、3、4、5或6個碳原子之直鏈或分支鏈烴且包括（但不限於）C_{1-2}烷基、C_{1-4}烷基、C_{2-6}烷基、C_{2-4}烷基、C_{1-6}烷基、C_{2-8}烷基、C_{1-7}烷基、C_{2-7}烷基及C_{3-6}烷基。「經氟取代之烷基（fluoro substituted alkyl）」表示經一或多個氟原子取代之烷基，諸如全氟烷基，其中低碳烷基較佳經1、2、3、4或5個氟原子取代，亦較佳經1、2或3個氟原子取代。應瞭解，儘管取代連接於任何可用於產生穩定化合物之原子處，但當視情況經取代之烷基為諸如-OR（例如烷氧基）、-SR（例如硫烷基）、-NHR（例如烷基胺基）、-C(O)NHR及其類似者之部分的R基團時，烷基R基團之取代使得結合於該部分之任何O、S或N（N為雜芳基環原子之情況除外）之烷基碳之取代排除如下取代基：該取代基之任何O、S或N（N為雜芳基環原子之情況除外）結合於與該部分之任何O、S或N結合之烷基碳。

單獨或作為另一取代基之一部分的術語「伸烷基（alkylene）」意謂衍生自烷烴之直鏈或分支鏈飽和二價烴部分，其具有字首中指示之碳原子數。舉例而言，亦即C_{1-6}意謂一至六個碳；C_{1-6}伸烷基意欲包括亞甲基、伸乙基、伸

丙基、2-甲基伸丙基、伸戊基、伸己基及其類似基團。C_{1-4}伸烷基包括亞甲基$-CH_2-$、伸乙基$-CH_2CH_2-$、伸丙基$-CH_2CH_2CH_2-$及伸異丙基$-CH(CH_3)CH_2-$、$-CH_2CH(CH_3)-$、$-CH_2-(CH_2)_2CH_2-$、$-CH_2-CH(CH_3)CH_2-$、$-CH_2-C(CH_3)_2-$、$-CH_2-CH_2CH(CH_3)-$。典型地，烷基（或伸烷基）將具有1至24個碳原子，其中具有10個或10個以下、8個或8個以下或6個或6個以下碳原子之彼等基團在本發明中較佳。當不包括用以指示伸烷基部分中之碳原子數之字首時，伸烷基部分或其一部分將具有12個或12個以下主鏈碳原子、或8個或8個以下主鏈碳原子、6個或6個以下主鏈碳原子、或4個或4個以下主鏈碳原子。

術語「伸烯基（alkenylene）」係指具有字首中指示之碳原子數且含有至少一個雙鍵之直鏈二價烴部分或分支鏈單價烴部分。舉例而言，亦即C_{2-6}意謂二至六個碳；C_{2-6}伸烯基意欲包括（但不限於）$-CH=CH-$、$-CH_2-CH=CH-$、$-CH_2-CH=C(CH_3)-$、$-CH=CH-CH=CH-$及其類似基團。類似地，術語「伸炔基（alkynylene）」係指含有至少一個參鍵且具有字首中指示之碳原子數之直鏈二價烴部分或分支鏈單價烴部分。舉例而言，亦即C_{2-6}意謂二至六個碳；C_{2-6}伸炔基意欲包括（但不限於）$-C\equiv C-$、$-C\equiv CCH_2-$、$-CH_2-C\equiv CCH_2-$、$-C\equiv CCH(CH_3)-$及其類似基團。當不包括用以指示伸烯基或伸炔基部分中之碳原子數之字首時，伸烯基部分或其一部分將具有12個或12個以下主鏈碳原子、或8個或8個以下主鏈碳原子、或6個或6個以下主鏈碳

原子、或4個或4個以下主鏈碳原子。

單獨或作為另一取代基之一部分的「環烷基(cycloalkyl)」係指每環具有3-10個、及3-8個、更佳3-6個環成員之飽和或不飽和非芳族單環、雙環或三環碳環系統，諸如環丙基、環戊基、環己基、1-環己烯基、金剛烷基及其類似基團。環烷基係指具有指定環原子數之烴環(例如C_{3-8}環烷基意謂三至八個環碳原子)。

「環烷基烷基(cycloalkylalkyl)」係指-(伸烷基)-環烷基，其中如本文所定義之伸烷基具有指定碳原子數，或若未指明，則具有六個或六個以下、較佳四個或四個以下主鏈碳原子；且環烷基如本文所定義具有指定碳原子數。C_{3-8}環烷基烷基意欲具有3至8個環碳原子。例示性環烷基烷基包括例如環丙基亞甲基、環丁基伸乙基、環丁基亞甲基及其類似基團。

「鹵烷基(haloalkyl)」意欲包括經一至七個鹵素原子取代之烷基。鹵烷基包括單鹵烷基及多鹵烷基。舉例而言，術語「C_{1-6}鹵烷基(C_{1-6} haloalkyl)」意欲包括三氟甲基、二氟甲基、2,2,2-三氟乙基、4-氯丁基、3-溴丙基及其類似基團。

「鹵烷氧基(haloalkoxy)」係指-O-鹵烷基，其中鹵烷基如本文所定義，例如三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基、二氟甲氧基及其類似基團。

「烷氧基(alkoxy)」係指-O-烷基，其中烷基如本文所定義。「環烷氧基(cycloalkoxy)」係指-O-環烷基，其中環

烷基如本文所定義。「經氟取代之烷氧基（fluoro substituted alkoxy）」表示其中烷基經一或多個氟原子取代之烷氧基，其中烷氧基較佳經1、2、3、4或5個氟原子取代，亦較佳經1、2或3個氟原子取代。應瞭解，儘管烷氧基上之取代連接於任何可用於產生穩定化合物之原子處，但烷氧基之取代使得O、S或N（N為雜芳基環原子之情況除外）不結合於與烷氧基O結合之烷基碳。此外，在烷氧基描述為另一部分之取代基之情況下，烷氧基之氧不結合於與另一部分之O、S或N（N為雜芳基環原子之情況除外）結合之碳原子或另一部分之烯烴或炔烴碳。

「胺基（amino）」或「胺（amine）」表示基團-NH_2。

「烷基胺基（alkylamino）」係指-NH-烷基，其中烷基如本文所定義。例示性烷基胺基包括CH_3NH-、乙基胺基及其類似基團。

「二烷基胺基（dialkylamino）」係指-N(烷基)(烷基)基團，其中各烷基獨立地如本文所定義。例示性二烷基胺基包括二甲基胺基、二乙基胺基、乙基甲基胺基及其類似基團。

「環烷基胺基（cycloalkylamino）」表示基團-$NR^{dd}R^{ee}$，其中R^{dd}及R^{ee}與氮組合形成5-7員雜環烷基環，其中該雜環烷基在環內可含有另一雜原子，諸如O、N或S，且亦可進一步經烷基取代。或者，「環烷基胺基」係指-NH-環烷基，其中環烷基如本文所定義。

「烷硫基（alkylthio）」係指-S-烷基，其中烷基如本文

所定義。例示性烷硫基包括 CH_3S-、乙硫基及其類似基團。

單獨或作為另一取代基之一部分的「芳基（aryl）」係指含有6至14個環碳原子之單環、雙環或多環多不飽和芳族烴部分。未經取代芳基之非限制性實例包括苯基、1-萘基、2-萘基及4-聯苯。例示性芳基（諸如苯基或萘基）可視情況與具有較佳5-7個、更佳5-6個環成員之環烷基稠合。

「芳基烷基（arylalkyl）」係指-(伸烷基)-芳基，其中伸烷基如本文所定義且具有指定碳原子數，或若未指明，則具有六個或六個以下主鏈碳原子或四個或四個以下主鏈碳原子；且芳基如本文所定義。芳基烷基之實例包括苄基、苯乙基及其類似基團。

單獨或作為另一取代基之一部分的「雜芳基（heteroaryl）」係指含有5或6個環原子之單環芳族環結構或具有8至10個原子之雙環芳族基團，其含有一或多個、較佳1-4個、更佳1-3個、甚至更佳1-2個獨立地選自由O、S及N組成之群的雜原子。雜芳基亦欲包括經氧化之S或N，諸如亞磺醯基、磺醯基及三級環氮之N-氧化物。碳或氮原子為雜芳基環結構之連接點，由此產生穩定化合物。雜芳基之實例包括（但不限於）吡啶基、嗒口井基、吡口井基、吲哚口井基、苯并[b]噻吩基、喹唑啉基、噌呤基、吲哚基、喹啉基、嘧啶基、吡咯基、吡唑基、噚唑基、噻唑基、噻吩基、異噚唑基、噚噻二唑基、異噻唑基、四唑基、咪唑基、三唑基、呋喃基、苯并呋喃基、吲哚基、三口井基、喹喏啉基、口辛啉基、酞口井基、苯并三口井基、苯并咪唑基、

苯并吡唑基、苯并三唑基、苯并異噁唑基、異苯并呋喃基、異吲哚基、吲哚口井基、苯并三口井基、噻吩并吡啶基、噻吩并嘧啶基、吡唑并嘧啶基、咪唑并吡啶、苯并噻唑基、苯并噻吩基、喹啉基、異喹啉基、吲唑基、喋啶基及噻二唑基。「含氮雜芳基（nitrogen containing heteroaryl）」係指其中任何雜原子皆為N之雜芳基。

「雜芳基烷基（heteroarylalkyl）」係指-(伸烷基)-雜芳基，其中伸烷基如本文所定義且具有指定碳原子數，或若未指明，則具有六個或六個以下主鏈碳原子或四個或四個以下主鏈碳原子；且雜芳基如本文所定義。雜芳基烷基之實例包括2-吡啶基甲基、2-噻唑基乙基及其類似基團。

「雜環烷基（heterocycloalkyl）」係指含有一至五個選自N、O及S之雜原子的飽和或不飽和非芳族環烷基，其中氮及硫原子視情況經氧化，且氮原子視情況經四級銨化，其餘環原子為C，其中一或兩個C原子可視情況經羰基置換。雜環烷基可為具有3至12個、較佳4至10個環原子、更佳5至8個環原子之單環、雙環或多環系統，其中一至五個環原子為選自-N=、-N-、-O-、-S-、-S(O)-或-$S(O)_2$-之雜原子，且另外其中一或兩個環原子視情況經-C(O)-基團置換。雜環烷基亦可為與環烷基、芳基或雜芳基環稠合之雜環烷基環。雜環烷基之非限制性實例包括吡咯啶基、哌啶基、咪唑啶基、吡唑啶基、丁內醯胺部分、戊內醯胺部分、咪唑啶酮部分、乙內醯脲、二氧雜環戊烷部分、鄰苯二甲醯亞胺部分、哌啶、1,4-二噁烷部分、嗎啉基、硫代嗎啉基、

硫代嗎啉基-S-氧化物、硫代嗎啉基-S,S-氧化物、哌𠯿基、哌喃基、吡啶部分、3-吡咯啉基、硫代哌喃基、吡喃酮部分、四氫呋喃基、四氫噻吩基、𠯿啶基及其類似基團。雜環烷基可經環碳或雜原子連接於分子之其餘部分。

「雜環烷基烷基（heterocycloalkylalkyl）」係指-(伸烷基)-雜環烷基，其中伸烷基如本文所定義且具有指定碳原子數，或若未指明，則具有六個或六個以下主鏈碳原子或四個或四個以下主鏈碳原子；且雜環烷基如本文所定義。雜環烷基烷基之實例包括 2-吡啶基甲基、2-噻唑基乙基及其類似基團。

烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、環烷基、環烷基烷基、伸烷基、伸烯基、伸炔基之取代基包括（但不限於）R'、鹵素、-OH、$-NH_2$、$-NO_2$、-CN、-C(O)OH、-C(S)OH、$-C(O)NH_2$、$-C(S)NH_2$、$-S(O)_2NH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NHC(S)NH_2$、$-NHS(O)_2NH_2$、$-C(NH)NH_2$、-OR'、-SR'、-OC(O)R'、-OC(S)R'、-C(O)R'、-C(S)R'、-C(O)OR'、-C(S)OR'、$-S(O)R'$、$-S(O)_2R'$、-C(O)NHR'、-C(S)NHR'、-C(O)NR'R''、-C(S)NR'R''、$-S(O)_2NHR'$、$-S(O)_2NR'R''$、-C(NH)NHR'、-C(NH)NR'R''、-NHC(O)R'、-NHC(S)R'、-NR''C(O)R'、-NR'C(S)R''、$-NHS(O)_2R'$、$-NR'S(O)_2R''$、-NHC(O)NHR'、-NHC(S)NHR'、$-NR'C(O)NH_2$、$-NR'C(S)NH_2$、-NR'C(O)NHR''、-NR'C(S)NHR''、-NHC(O)NR'R''、-NHC(S)NR'R''、-NR'C(O)NR''R'''、-NR'''C(S)NR'R''、$-NHS(O)_2NHR'$、$-NR'S(O)_2NH_2$、

$-NR'S(O)_2NHR''$、$-NHS(O)_2NR'R''$、$-NR'S(O)_2NR''R'''$、-NHR'及-NR'R''，其數目在0至(2m'+1)之範圍內，其中m'為該基團中之碳原子總數。R'、R''及R'''各自獨立地指氫、C_{1-8}烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、芳基烷基、雜芳基烷基、經1-3個鹵素取代之芳基、C_{1-8}烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基或C_{1-8}硫烷氧基或未經取代之芳基-C_{1-4}烷基。當R'及R''連接於同一氮原子時，其可與該氮原子組合形成3員、4員、5員、6員或7員環。舉例而言，-NR'R''意欲包括1-吡咯啶基及4-嗎啉基。R'、R''及R'''可進一步經以下取代：R^{a1}、鹵素、-OH、$-NH_2$、$-NO_2$、-CN、-C(O)OH、-C(S)OH、$-C(O)NH_2$、$-C(S)NH_2$、$-S(O)_2NH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NHC(S)NH_2$、$-NHS(O)_2NH_2$、$-C(NH)NH_2$、$-OR^{a1}$、$-SR^{a1}$、$-OC(O)R^{a1}$、$-OC(S)R^{a1}$、$-C(O)R^{a1}$、$-C(S)R^{a1}$、$-C(O)OR^{a1}$、$-C(S)OR^{a1}$、$-S(O)R^{a1}$、$-S(O)_2R^{a1}$、$-C(O)NHR^{a1}$、$-C(S)NHR^{a1}$、$-C(O)NR^{a1}R^{a2}$、$-C(S)NR^{a1}R^{a2}$、$-S(O)_2NHR^{a1}$、$-S(O)_2NR^{a1}R^{a2}$、$-C(NH)NHR^{a1}$、$-C(NH)NR^{a1}R^{a2}$、$-NHC(O)R^{a1}$、$-NHC(S)R^{a1}$、$-NR^{a2}C(O)R^{a1}$、$-NR^{a1}C(S)R^{a2}$、$-NHS(O)_2R^{a1}$、$-NR^{a1}S(O)_2R^{a2}$、$-NHC(O)NHR^{a1}$、$-NHC(S)NHR^{a1}$、$-NR^{a1}C(O)NH_2$、$-NR^{a1}C(S)NH_2$、$-NR^{a1}C(O)NHR^{a2}$、$-NR^{a1}C(S)NHR^{a2}$、$-NHC(O)NR^{a1}R^{a2}$、$-NHC(S)NR^{a1}R^{a2}$、$-NR^{a1}C(O)NR^{a2}R^{a3}$、$-NR^{a3}C(S)NR^{a1}R^{a2}$、$-NHS(O)_2NHR^{a1}$、$-NR^{a1}S(O)_2NH_2$、$-NR^{a1}S(O)_2NHR^{a2}$、$-NHS(O)_2NR^{a1}R^{a2}$、$-NR^{a1}S(O)_2NR^{a2}R^{a3}$、$-NHR^{a1}$及$-NR^{a1}R^{a2}$，其數目在0至(2n'+1)之範圍內，其中n'為該基團中之碳原子總數。R^{a1}、R^{a2}及R^{a3}各自獨立地指

氫、C_{1-8}烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、芳基烷基、雜芳基烷基、經1-3個鹵素取代之芳基、C_{1-8}烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基或C_{1-8}硫烷氧基或未經取代之芳基-C_{1-4}烷基。R^{a1}、R^{a2}及R^{a3}可進一步經以下取代：R^{b1}、鹵素、-OH、-NH_2、-NO_2、-CN、-C(O)OH、-C(S)OH、-$C(O)NH_2$、-$C(S)NH_2$、-$S(O)_2NH_2$、-$NHC(O)NH_2$、-$NHC(S)NH_2$、-$NHS(O)_2NH_2$、-$C(NH)NH_2$、-OR^{b1}、-SR^{b1}、-$OC(O)R^{b1}$、-$OC(S)R^{b1}$、-$C(O)R^{b1}$、-$C(S)R^{b1}$、-$C(O)OR^{b1}$、-$C(S)OR^{b1}$、-$S(O)R^{b1}$、-$S(O)_2R^{b1}$、-$C(O)NHR^{b1}$、-$C(S)NHR^{b1}$、-$C(O)NR^{b1}R^{b2}$、-$C(S)NR^{b1}R^{b2}$、-$S(O)_2NHR^{b1}$、-$S(O)_2NR^{b1}R^{b2}$、-$C(NH)NHR^{b1}$、-$C(NH)NR^{b1}R^{b2}$、-$NHC(O)R^{b1}$、-$NHC(S)R^{b1}$、-$NR^{b2}C(O)R^{b1}$、-$NR^{b1}C(S)R^{b2}$、-$NHS(O)_2R^{b1}$、-$NR^{b1}S(O)_2R^{b2}$、-$NHC(O)NHR^{b1}$、-$NHC(S)NHR^{b1}$、-$NR^{b1}C(O)NH_2$、-$NR^{b1}C(S)NH_2$、-$NR^{b1}C(O)NHR^{b2}$、-$NR^{b1}C(S)NHR^{b2}$、-$NHC(O)NR^{b1}R^{b2}$、-$NHC(S)NR^{b1}R^{b2}$、-$NR^{b1}C(O)NR^{b2}R^{b3}$、-$NR^{b3}C(S)NR^{b1}R^{b2}$、-$NHS(O)_2NHR^{b1}$、-$NR^{b1}S(O)_2NH_2$、-$NR^{b1}S(O)_2NHR^{b2}$、-$NHS(O)_2NR^{b1}R^{b2}$、-$NR^{b1}S(O)_2NR^{b2}R^{b3}$、-$NHR^{b1}$及-$NR^{b1}R^{b2}$，其數目在0至(2p'+1)之範圍內，其中p'為該基團中之碳原子總數。R^{b1}、R^{b2}及R^{b3}各自獨立地指氫、C_{1-8}烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、芳基烷基、雜芳基烷基、經1-3個鹵素取代之芳基、C_{1-8}烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基或C_{1-8}硫烷氧基或未經取代之芳基-C_{1-4}烷基。

芳基及雜芳基具有多種取代基且該等取代基一般選自：R'、鹵素、-OH、-NH_2、-NO_2、-CN、-C(O)OH、-C(S)OH、

$-C(O)NH_2$、$-C(S)NH_2$、$-S(O)_2NH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NHC(S)NH_2$、$-NHS(O)_2NH_2$、$-C(NH)NH_2$、-OR'、-SR'、-OC(O)R'、-OC(S)R'、-C(O)R'、-C(S)R'、-C(O)OR'、-C(S)OR'、$-S(O)R'$、$-S(O)_2R'$、-C(O)NHR'、-C(S)NHR'、-C(O)NR'R''、-C(S)NR'R''、$-S(O)_2NHR'$、$-S(O)_2NR'R''$、$-C(NH)NHR'$、$-C(NH)NR'R''$、-NHC(O)R'、-NHC(S)R'、-NR''C(O)R'、-NR'C(S)R''、$-NHS(O)_2R'$、$-NR'S(O)_2R''$、-NHC(O)NHR'、-NHC(S)NHR'、$-NR'C(O)NH_2$、$-NR'C(S)NH_2$、-NR'C(O)NHR''、-NR'C(S)NHR''、-NHC(O)NR'R''、-NHC(S)NR'R''、-NR'C(O)NR''R'''、-NR'''C(S)NR'R''、$-NHS(O)_2NHR'$、$-NR'S(O)_2NH_2$、$-NR'S(O)_2NHR''$、$-NHS(O)_2NR'R''$、$-NR'S(O)_2NR''R'''$、-NHR'、-NR'R''、$-N_3$、全氟(C_1-C_4)烷氧基及全氟(C_1-C_4)烷基，其數目在0至芳族環系統之開放化合價總數之範圍內；且其中R'、R''及R'''獨立地選自氫、鹵烷基、鹵烷氧基、C_{1-8}烷基、C_{3-6}環烷基、環烷基烷基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、芳基-C_{1-4}烷基及芳氧基-C_{1-4}烷基。其他適合取代基包括經1-4個碳原子之伸烷基鏈連接於環原子之上述各芳基取代基。R'、R''及R'''可進一步經以下取代：R^{al}、鹵素、-OH、$-NH_2$、$-NO_2$、-CN、-C(O)OH、-C(S)OH、$-C(O)NH_2$、$-C(S)NH_2$、$-S(O)_2NH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NHC(S)NH_2$、$-NHS(O)_2NH_2$、$-C(NH)NH_2$、$-OR^{al}$、$-SR^{al}$、$-OC(O)R^{al}$、$-OC(S)R^{al}$、$-C(O)R^{al}$、$-C(S)R^{al}$、$-C(O)OR^{al}$、$-C(S)OR^{al}$、$-S(O)R^{al}$、$-S(O)_2R^{al}$、$-C(O)NHR^{al}$、

$-C(S)NHR^{a1}$、$-C(O)NR^{a1}R^{a2}$、$-C(S)NR^{a1}R^{a2}$、$-S(O)_2NHR^{a1}$、$-S(O)_2NR^{a1}R^{a2}$、$-C(NH)NHR^{a1}$、$-C(NH)NR^{a1}R^{a2}$、$-NHC(O)R^{a1}$、$-NHC(S)R^{a1}$、$-NR^{a2}C(O)R^{a1}$、$-NR^{a1}C(S)R^{a2}$、$-NHS(O)_2R^{a1}$、$-NR^{a1}S(O)_2R^{a2}$、$-NHC(O)NHR^{a1}$、$-NHC(S)NHR^{a1}$、$-NR^{a1}C(O)NH_2$、$-NR^{a1}C(S)NH_2$、$-NR^{a1}C(O)NHR^{a2}$、$-NR^{a1}C(S)NHR^{a2}$、$-NHC(O)NR^{a1}R^{a2}$、$-NHC(S)NR^{a1}R^{a2}$、$-NR^{a1}C(O)NR^{a2}R^{a3}$、$-NR^{a3}C(S)NR^{a1}R^{a2}$、$-NHS(O)_2NHR^{a1}$、$-NR^{a1}S(O)_2NH_2$、$-NR^{a1}S(O)_2NHR^{a2}$、$-NHS(O)_2NR^{a1}R^{a2}$、$-NR^{a1}S(O)_2NR^{a2}R^{a3}$、$-NHR^{a1}$、$-NR^{a1}R^{a2}$、$-N_3$、全氟($C_1$-$C_4$)烷氧基及全氟($C_1$-$C_4$)烷基，其數目在0至芳族環系統之開放化合價總數之範圍內；且其中 R^{a1}、R^{a2}及R^{a3}各自獨立地選自氫、鹵烷基、鹵烷氧基、C_{1-8}烷基、C_{3-6}環烷基、環烷基烷基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、芳基-C_{1-4}烷基或芳氧基-C_{1-4}烷基。其他適合取代基包括經1-4個碳原子之伸烷基鏈連接於環原子之上述各芳基取代基。

當兩個取代基存在於經取代芳基或經取代雜芳基環之相鄰原子上時，該等取代基可視情況經式$-T-C(O)-(CH_2)_q-U-$之取代基置換，其中T及U獨立地為-NH-、-O-、$-CH_2-$或單鍵，且q為0至2之整數。或者，當兩個取代基存在於經取代芳基或經取代雜芳基環之相鄰原子上時，該等取代基可視情況經式$-A-(CH_2)_r-B-$之取代基置換，其中A及B獨立地為$-CH_2-$、-O-、-NH-、-S-、-S(O)-、$-S(O)_2-$、$-S(O)_2NR'-$或單鍵，且r為1至3之整數。由此形成之新環之一個單鍵

可視情況經雙鍵置換。或者，當兩個取代基存在於經取代芳基或經取代雜芳基環之相鄰原子上時，該等取代基可視情況經式-$(CH_2)_s$-X-$(CH_2)_t$-之取代基置換，其中 s 及 t 獨立地為 0 至 3 之整數，且 X 為-O-、-NR'-、-S-、-S(O)-、-$S(O)_2$-或-$S(O)_2NR'$-。-NR'-及-$S(O)_2NR'$-中之取代基 R'選自氫或未經取代之 C_{1-6}烷基。

「保護基（protecting group）」係指一組原子，其當以分子遮罩形式連接於反應基團時減少或阻止彼基團之反應性。保護基之實例可見於 T.W. Greene 及 P.G. Wuts, PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC CHEMISTRY, (Wiley, 第 4 版, 2006)；Beaucage 及 Iyer, *Tetrahedron* 48:2223-2311 (1992)；及 Harrison 及 Harrison 等人, COMPENDIUM OF SYNTHETIC ORGANIC METHODS, 第 1-8 卷 (John Wiley and Sons. 1971-1996)中。代表性胺基保護基包括甲醯基、乙醯基、三氟乙醯基、苄基、苄氧基羰基（CBZ）、第三丁氧基羰基（Boc）、三甲基矽烷基（TMS）、2-三甲基矽烷基-乙烷磺醯基（SES）、三苯甲基及經取代之三苯甲基、烯丙氧基羰基、9-芴基甲氧基羰基（FMOC）、硝基-藜蘆氧基羰基（NVOC）、三異丙基矽烷基（TIPS）、苯基磺醯基及其類似基團（亦參見 Boyle, A. L. (編者)，胺基甲酸酯；醯胺；N-磺醯基衍生物；式-C(O)OR 之基團，其中 R 為例如甲基、乙基、第三丁基、苄基、苯乙基、CH_2=$CHCH_2$-及其類似基團；式-C(O)R'之基團，其中 R'為例如甲基、苯基、三氟甲基及其類似基團；式-SO_2R''之基團，其中 R''為例如甲苯基、

苯基、三氟甲基、2,2,5,7,8-五甲基吲烷-6-基、2,3,6-三甲基-4-甲氧基苯基及其類似基團；及含矽烷基之基團，諸如2-三甲基矽烷基乙氧基甲基、第三丁基二甲基矽烷基、三異丙基矽烷基及其類似基團，CURRENT PROTOCOLS IN NUCLEIC ACID CHEMISTRY, John Wiley and Sons, New York, 第 1 卷, 2000)。

如本文所用之術語「組成物（composition）」係指適合投予預定動物個體以達成治療目的之調配物，其含有至少一種醫藥活性化合物及至少一種醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。

術語「醫藥學上可接受（pharmaceutically acceptable）」意指，考慮到所治療之疾病或病狀及各別投藥途徑，指定物質不具有會使相當謹慎之從醫者避免投予患者該物質之特性。舉例而言，通常要求此種物質基本上無菌，例如注射劑。

「醫藥學上可接受之鹽（pharmaceutically-acceptable salt）」係指對於投予患者，諸如哺乳動物而言可接受之鹽（例如對於既定給藥方案具有可接受之哺乳動物安全性之鹽）。視本文所述化合物上所見之特定取代基而定，該等鹽可得自醫藥學上可接受之無機或有機鹼及得自醫藥學上可接受之無機或有機酸。當本發明化合物含有相對酸性官能基時，可藉由使中性形式之該等化合物與足量之所要鹼以純形式或於適合惰性溶劑中接觸來獲得鹼加成鹽。得自醫藥學上可接受之無機鹼之鹽包括鋁鹽、銨鹽、鈣鹽、銅鹽、

鐵鹽、亞鐵鹽、鋰鹽、鎂鹽、錳鹽、亞錳鹽、鉀鹽、鈉鹽、鋅鹽及其類似鹽。得自醫藥學上可接受之有機鹼之鹽包括以下一級胺、二級胺、三級胺及四級胺之鹽，包括經取代之胺、環胺、天然產生之胺及其類似物，諸如精胺酸、甜菜鹼、咖啡鹼、膽鹼、N,N'-二苄基乙二胺、二乙胺、2-二乙基胺基乙醇、2-二甲基胺基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙基嗎啉、N-乙基哌啶、還原葡糖胺、葡糖胺、組胺酸、海卓胺（hydrabamine）、異丙胺、離胺酸、甲基還原葡糖胺、嗎啉、哌口井、哌啶、多元胺樹脂、普魯卡因（procaine）、嘌呤、可可豆鹼、三乙胺、三甲胺、三丙胺、緩血酸胺及其類似物。當本發明化合物含有相對鹼性官能基時，可藉由使中性形式之該等化合物與足量之所要酸以純形式或於適合惰性溶劑中接觸來獲得酸加成鹽。得自醫藥學上可接受之酸之鹽包括乙酸鹽、抗壞血酸鹽、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、樟腦磺酸鹽、檸檬酸鹽、乙烷磺酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡萄糖酸鹽、葡糖醛酸鹽、麩胺酸鹽、馬尿酸鹽、氫溴酸鹽、鹽酸鹽、羥乙基磺酸鹽、乳酸鹽、乳糖酸鹽、順丁烯二酸鹽、蘋果酸鹽、杏仁酸鹽、甲烷磺酸鹽、黏液酸鹽、萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、雙羥萘酸鹽、泛酸鹽、磷酸鹽、丁二酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、對甲苯磺酸鹽及其類似鹽。

亦包括胺基酸之鹽，諸如精胺酸鹽及其類似鹽；及有機酸（如葡糖醛酸或半乳糖醛酸及其類似酸）之鹽（參見例如 Berge, S. M.等人，「Pharmaceutical Salts」, J.

Pharmaceutical Science, 1977, 66:1-19)。某些特定本發明化合物含有可使該等化合物轉化成鹼加成鹽或酸加成鹽之鹼性官能基與酸性官能基。

中性形式之化合物可藉由使鹽與鹼或酸接觸且以習知方式分離母體化合物而再生。母體形式之化合物與各種鹽形式之不同之處在於某些物理特性，諸如可溶於極性溶劑中，但就本發明而言，在其他方面鹽等效於母體形式之化合物。

在本發明情形中，術語「治療有效（therapeutically effective)」或「有效量（effective amount)」意指物質或物質之量有效預防、減輕或改善疾病或醫學病狀之一或多種症狀及/或延長所治療個體之存活期。

在本發明情形中，術語「協同有效（synergistically effective)」或「協同效應（synergistic effect)」意指兩種或兩種以上治療有效之化合物在組合使用時提供經改良之治療作用，其大於根據單獨使用之各種化合物之作用所預期之相加作用。

「檢定（assaying)」意謂創造實驗條件及採集關於暴露於特定實驗條件下之特定結果的資料。舉例而言，酶可根據其作用於可偵測受質之能力來檢定。化合物可根據其結合於特定目標分子之能力來檢定。

如本文所用之術語「配位體（ligand)」及「調節劑（modulator)」等效地用於指改變（亦即增加或減小）目標生物分子，例如酶，諸如激酶之活性的化合物。一般而言，

配位體或調節劑將為小分子，其中「小分子（small molecule）」係指分子量為1500道爾頓（dalton）或1500道爾頓以下、或較佳1000道爾頓或1000道爾頓以下、800道爾頓或800道爾頓以下、或600道爾頓或600道爾頓以下之化合物。因此，「改良之配位體（improved ligand）」為相較於參考化合物具有較佳藥理學及/或藥物動力學特性之配位體，其中「較佳（better）」可由熟習相關技術者針對特定生物系統或治療用途來定義。

與目標與潛在結合化合物之間相互作用相關之術語「結合（bind）」意指相較於與蛋白質一般性締合（亦即非特異性結合），潛在結合化合物與目標在統計顯著程度上締合。因此，術語「結合化合物（binding compound）」係指與目標分子統計顯著性締合之化合物。較佳地，結合化合物與指定目標相互作用之解離常數（K_D）為1 mM或1 mM以下、1 μM或1 μM以下、100 nM或100 nM以下、10 nM或10 nM以下，或1 nM或1 nM以下。

在結合於目標之化合物的情形中，術語「較高親和性（greater affinity）」及「選擇性（selective）」意指相較於參考化合物或相較於參考條件下之相同化合物，化合物結合更緊密，亦即解離常數更低。在一些具體實例中，較高親和性為至少2、3、4、5、8、10、50、100、200、400、500、1000或10,000倍以上之親和性。

如本文中與本發明化合物關聯使用之術語「合成（synthesize）」及其類似術語意謂自一或多種前驅物質化學

合成。此外，「檢定（assay）」意謂創造實驗條件及採集關於該等實驗條件下之特定結果的資料。舉例而言，酶可根據其作用於可偵測受質之能力來檢定。化合物或配位體可根據其結合於特定目標分子之能力來檢定。

如本文所用之術語「調節（modulate）」係指改變生物活性、尤其與特定生物分子（諸如蛋白激酶）相關之生物活性的作用。舉例而言，特定生物分子之促效劑或拮抗劑藉由增強（例如促效劑、活化劑）或減弱（例如拮抗劑、抑制劑）生物分子（諸如酶）之活性來調節彼生物分子（例如酶）之活性。該活性典型地依據用作抑制劑或活化劑之化合物分別對例如酶之抑制濃度（IC_{50}值）或激發濃度（EC_{50}值）來指示。

「前藥（prodrug）」意謂當將該前藥投予哺乳動物個體時在活體內釋放式I之活性母體藥物的任何化合物。式I化合物之前藥如下製備：以修飾可在活體內裂解以釋放母體化合物的方式修飾式I化合物中所存在之官能基。前藥可如下製備：以修飾可以常規操作或在活體內裂解成母體化合物的方式修飾化合物中所存在之官能基。前藥包括如下式I化合物：其中式I化合物中之羥基、胺基、羧基或氫硫基與任何基團之鍵結可在活體內裂解而分別再產生自由羥基、胺基或氫硫基。前藥之實例包括（但不限於）式I化合物中之羥基官能基之酯（例如乙酸酯、甲酸酯及苯甲酸酯衍生物）、醯胺、胍、胺基甲酸酯（例如N,N-二甲基胺基羰基），及其類似物。前藥之製備、選擇及用途論述於T. Higuchi

及 V. Stella,「Pro-drugs as Novel Delivery Systems」, A.C.S. Symposium Series 之第 14 卷;「Design of Prodrugs」, H. Bundgaard 編, Elsevier, 1985;及 Bioreversible Carriers in Drug Design, Edward B. Roche 編, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987 中,各文獻以全文引用的方式併入本文中。

「互變異構體(tautomer)」意謂由分子之一個原子之質子轉移至另一原子之現象而產生的化合物。參見 Jerry March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structures*, 第四版, John Wiley & Sons, 第 69-74 頁(1992)。互變異構體亦指以平衡狀態存在且容易自一種異構形式轉變成另一形式之兩種或兩種以上結構異構體之一。實例包括酮-烯醇互變異構體,諸如丙酮/丙烯-2-醇;亞胺-烯胺互變異構體及其類似物;環-鏈互變異構體,諸如葡萄糖/2,3,4,5,6-五羥基-己醛及其類似物;含有-N=C(H)-NH-環原子排列之雜芳基之互變異構形式,諸如吡唑、咪唑、苯并咪唑、三唑及四唑。在化合物含有例如酮或肟基或芳族部分之情況下,可發生互變異構(『互變異構現象(tautomerism)』)。本文所述之化合物可具有一或多種互變異構體,因此包括各種異構體。一般技術者應瞭解,可能存在其他互變異構環原子排列。此等化合物之所有該等異構形式明確地包括於本發明中。

「異構體(isomer)」意謂具有相同分子式,但原子之鍵結性質或順序或原子之空間排列不同的化合物。原子之空

間排列不同之異構體稱為「立體異構體(stereoisomer)」。「立體異構體」係指以不同立體異構形式存在之化合物，條件為其具有一或多個不對稱中心或具有不對稱取代之雙鍵且因此可以個別立體異構體形式或以混合物形式產生。立體異構體包括對映異構體及非對映異構體。彼此不互為鏡像的立體異構體稱為「非對映異構體(diastereomer)」，且彼此互為不可重疊鏡像的立體異構體稱為「對映異構體(enantiomer)」。當化合物具有不對稱中心時，例如，其鍵結於四個不同基團時，可能存在一對對映異構體。對映異構體可由其不對稱中心之絕對組態特性化且由卡恩-普雷洛格(Cahn and Prelog)之R及S編序規則或由分子使偏振光平面旋轉且指定為右旋或左旋(亦即，分別為(+)或(-)異構體)之方式描述。手性化合物可以個別對映異構體形式或以其混合物形式存在。含有等比例之對映異構體之混合物稱為「外消旋混合物(racemic mixture)」。除非另有指示，否則本說明書欲包括個別立體異構體以及混合物。確定立體化學及分離立體異構體之方法在此項技術中為熟知的(參見ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY第4章中之論述，第6版，J. March, John Wiley and Sons, New York, 2007)；不同之處在於一或多個立體中心之手性。

某些本發明化合物可以非溶劑化形式以及溶劑化形式(包括水合形式)存在。「水合物(hydrate)」係指由水分子與溶質分子或離子組合而形成的複合物。「溶劑合物(solvate)」係指由溶劑分子與溶質分子或離子組合而形成的

複合物。溶劑可為有機化合物、無機化合物或兩者之混合物。溶劑合物意欲包括水合物。溶劑之一些實例包括（但不限於）甲醇、N,N-二甲基甲醯胺、四氫呋喃、二甲亞碸及水。一般而言，溶劑化形式等效於非溶劑化形式且涵蓋於本發明之範疇內。某些本發明化合物可以多種結晶或非晶形式存在。一般而言，所有物理形式對於本發明所涵蓋之用途而言皆為等效的且欲屬於本發明之範疇內。

在使用、測試或篩選作為或可為調節劑之化合物的情形中，術語「接觸（contact）」意謂促使化合物充分接近特定分子、複合物、細胞、組織、有機體或其他指定物質，以便使化合物與其他指定物質之間可存在潛在結合相互作用及/或化學反應。

如本文所用之術語「個體（subject）」係指經如本文所述之化合物治療之活有機體，包括（但不限於）任何哺乳動物，諸如人類；其他靈長類動物；競技動物；具有商業利益之動物，諸如牛；農畜，諸如馬；或寵物，諸如狗及貓。

「固體形式（solid form）」係指適合投予預定動物個體以達成治療目的之醫藥活性化合物的固體製劑（亦即，既非氣體亦非液體之製劑）。固體形式包括任何複合物，諸如鹽、共晶體或非晶形複合物，以及化合物之任何多晶型物。固體形式可為實質上結晶、半結晶或實質上非晶形形式。固體形式可直接投藥，或用於製備具有改良之醫藥特性的適合組成物。舉例而言，固體形式可用於包含至少一種醫

藥學上可接受之載劑或賦形劑之調配物中。

「疼痛（pain）」或「疼痛病狀（pain condition）」可為急性及/或慢性疼痛，包括（但不限於）蛛網膜炎；關節炎（例如骨關節炎、類風濕性關節炎、僵直性脊椎炎、痛風）；背痛（例如坐骨神經痛、椎間盤破裂、脊椎滑脫、神經根病變）；灼傷痛；癌痛；痛經；頭痛（例如偏頭痛、叢集性頭痛、緊張性頭痛）；頭部及面部疼痛（例如顱神經痛、三叉神經痛）；痛覺過敏；痛覺過度；發炎性疼痛（例如與腸激躁症候群、發炎性腸病、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病（Crohn's disease）、膀胱炎相關之疼痛，細菌、真菌或病毒感染引起之疼痛）；瘢痕瘤或疤痕組織形成；陣痛或分娩痛；肌肉疼痛（例如由於多肌炎、皮肌炎、包涵體肌炎、重複應力損傷（例如書寫痙攣、腕隧道症候群、肌腱炎、腱鞘炎）所致）；肌筋膜疼痛症候群（例如肌肉纖維疼痛）；神經病變性疼痛（例如糖尿病性神經病變、灼性神經痛、壓迫性神經病變、臂叢撕裂、枕神經痛、痛風、反射性交感神經失養症候群、幻肢痛或截肢後疼痛、疱疹後神經痛、中樞性疼痛症候群，或由創傷（例如神經損傷）、疾病（例如糖尿病、多發性硬化、格林-巴利症候群（Guillan-Barre Syndrome）、重症肌無力、神經退化性疾病（諸如帕金森氏病、阿茲海默氏病、肌肉萎縮性側索硬化）或癌症治療產生之神經痛）；與皮膚病症（例如帶狀疱疹、單純型疱疹、皮膚腫瘤、囊腫、神經纖維瘤）相關之疼痛；運動損傷（例如割傷、扭傷、拉傷、挫傷、錯位、骨折、脊髓損傷、頭

部損傷）；脊狹窄；手術痛；觸覺異常疼痛；顳下顎病症；血管疾病或損傷（例如血管炎、冠狀動脈疾病、再灌注損傷（例如缺血、中風或心肌梗塞之後））；其他特定器官或組織疼痛（例如眼痛、角膜痛、骨痛、心臟痛、內臟痛（例如腎、膽囊、胃腸）、關節痛、牙痛、骨盆過敏、骨盆疼痛、腎絞痛、尿失禁）；其他疾病相關疼痛（例如鐮狀細胞貧血、AIDS、帶狀疱疹、牛皮癬、子宮內膜異位、哮喘、慢性阻塞性肺病（COPD）、矽沉著病、肺部類肉瘤病、食道炎、心灼熱、胃食道逆流症、胃及十二指腸潰瘍、功能性消化不良、骨骼再吸收疾病、骨質疏鬆症、腦型瘧疾、細菌性腦膜炎）；或因移植物抗宿主排斥反應或同種異體移植排斥反應所致之疼痛。

「單位劑型（unit dosage form）」係指旨在單個投予以治療罹患疾病或醫學病狀之個體的組成物。各單位劑型典型地包含本發明之各活性成分以及醫藥學上可接受之賦形劑。單位劑型之實例為個別錠劑、個別膠囊、散裝散劑、液體溶液、軟膏、乳膏、滴眼劑、栓劑、乳液或懸浮液。疾病或病狀之治療可能需要週期性投予單位劑型，例如：每日投予一個單位劑型兩次或兩次以上，每餐投予一個，每四小時或以其他時間間隔投予一個，或每日僅投予一個。表述「口服單位劑型（oral unit dosage form）」意指設計成經口服用之單位劑型。

本發明化合物在構成該等化合物之一或多個原子處亦可含有非天然比例之原子同位素。舉例而言，化合物可經

放射性同位素，諸如氚（^{3}H）、碘-125（^{125}I）或碳-14（^{14}C）作放射性標記。本發明化合物之所有同位素變化形式（放射性抑或非放射性）欲涵蓋於本發明之範疇內。

如本文中與胺基酸或核酸序列關聯使用之術語「分離（isolate）」意指使序列與通常與其結合之胺基酸及/或核酸序列之至少一部分分離。

與胺基酸或核酸序列關聯之術語「純化（purified）」意指相較於先前組成物中（例如細胞培養物中）所觀測之比例，本發明分子在組成物中構成顯著較高比例之生物分子。較高比例可為先前組成物中所見之比例的2倍、5倍、10倍或10倍以上。

本發明亦涵蓋經同位素標記之本發明化合物，其與本文所述者相同，但一或多個原子經原子質量或質量數不同於自然界中通常所見之原子質量或質量數的原子置換。可併入本發明化合物中之同位素之實例包括氫、碳、氮、氧、磷、氟及氯之同位素，諸如（但不限於）^{2}H（氘，D）、^{3}H（氚）、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{15}N、^{18}F、^{31}P、^{32}P、^{35}S、^{36}Cl及^{125}I。除非另有規定，否則當某一位置特定指定為「H」或「氫」時，該位置應理解為具有處於天然豐度同位素組成之氫或其同位素，諸如氘（D）或氚（^{3}H）。某些經同位素標記之本發明化合物（例如經^{3}H及^{14}C標記者）適用於化合物及/或基質組織分佈檢定。氚化（亦即^{3}H）及碳-14（亦即^{14}C）同位素因其易製備及可偵測性而適用。此外，諸如氘（亦即^{2}H）之較重同位素取代因較高代謝穩定性而可得到某些

治療優勢（例如活體內半衰期延長或劑量需求降低）且因此在一些情況下可能較佳。經同位素標記之本發明化合物一般可藉由遵循類似於下文之流程及實例中所揭示之程序，藉由用經同位素標記之試劑替代未經同位素標記之試劑來製備。

II. 概要

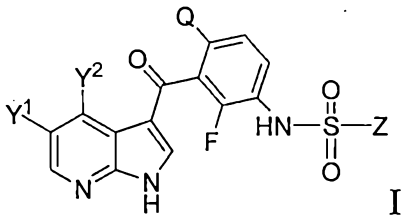
本發明係關於作為蛋白激酶調節劑的式 I 及所有子類式之化合物、如申請專利範圍所述之化合物及本文所述之化合物，該等化合物為例如（但不限於）至少一種選自由以下組成之群之激酶的調節劑：ABL1、ABL2、ACK、ADRBK1、AKT1、AMPK_A2、A-RAF、ARK5、Aurora_A-C、BMX、CDC42_BPA、CAMK2A、CDK5_p35、CSF1R、DYRK1B、EPHA5、EPHA8、EPHB4、FES、FLT3、FYN、GSK3β、JAK1、KDR、KIT、MAP4K2、MAPK3、MARK2、MARK4、MATK、MET、MINK1、NEK1、NEK2、PAK3、PAK6、PDGFRb、PHKG1、PKC_β_I、PKC_β_II、PKC_δ、PKC_γ、PKC_ζ、SRC、STK24、STK4、ACVR1B_(ALK4)、ADRBK2_(GRK3)、AKT2_(PKBb)、AKT3_(PKBg)、ALK、AMPK_A1/B1/G1、ARK5、ASK1、AXL、BRSK1_(SAD1)、BrSK2、BTK、CAMK1、CAMK1D、CAMK2A、CAMK2B、CAMK2D、CaMKIδ、CaMKIIβ、CaMKIIδ、CaMKIIγ、CDC42_BPB、CDK1/週期素 B、CDK2/週期素 A、CDK2/週期素 E、CDK3/週期素 E、CDK5_p25、CDK6/週期素 D3、CDK7/週期素 H/MNAT1、CDK9/週期素 T1、CHEK1、

CHEK2、CK1δ、CK1γ1、CK1γ2、CK1γ3、CK2α2、CLK1、CLK2、CLK3、CSNK1A1、CSNK1D、CSNK1E、CSNK1G1、CSNK1G2、CSNK1G3、CSNK2A1、CSNK2A2、DAPK1、DAPK2、DAPK3_(ZIPK)、DCAMKL2_(DCK2)、DDR2、DMPK、DRAK1、DYRK1A、DYRK2、DYRK3、DYRK4、EEF2K、EGFR、EPHA1、EPHA2、EPHA3、EPHA4、EphA7、EPHB1、EPHB2、EPHB3、ERBB2、ERBB4、FER、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、FLT1、FLT4、FRAP1、GCK、GRK4、GRK5、GRK6、GRK7、GSK3A、GSK3B、哈斯蛋白（Haspin）、HCK、活化 Hck、HIPK、HIPK2、HIPK3、HIPK4、IGF1R、活化 IGF-1R、IKBKB、IKBKE、IKKα、IKKβ、INSR、INSRR、活化 IR、IRAK1、IRAK4、ITK、JAK2、JAK2_JH1_JH2、JAK3、JNK1α1、JNK2α2、活化 Lck、LIMK1、LKB1、LOK、LTK、MAP2K1、MAP2K2、MAP2K6、MAP3K8、MAP3K9、MAP4K4、MAPK1、MAPK10、MAPK11、MAPK12、MAPK13、MAPK14、MAPK2、MAPK8、MAPK9、MAPKAPK2、MAPKAPK3、MAPKAPK5、MARK1、MARK3、MELK、MERTK、MKK7β、MLCK、MRCKα、MRCKβ、MST1R、MST4、mTOR/FKBP12、MUSK、NEK3、NEK4、NEK6、NEK7、NEK9、NLK、NTRK1、NTRK2、NTRK3、PAK2、PAK4、PAK7_(KIAA1264)、PAR-1Bα、PASK、PDGFRα、PDGFRβ、PDK1、PHKG2、PhKγ2、PIK3CA/PIK3R1、PIK3CG、PIM1、PIM2、Pim-3、PKBα、PKBβ、PKBγ、PKCα、PKCβI、PKCβII、PKCδ、PKCε、PKCη、PKCγ、PKCι、PKCμ、PKCθ、PKCζ、

PKG1α、PKG1β、PKN1、PLK2、PLK3、PRK2、PRKACA、PRKCA、PRKCE、PRKCH、PRKCI、PRKCN、PRKCQ、PRKD1、PRKD2、PRKG1、PRKG2、PRKX、PTK2、PTK2B、RET、RIPK2、ROCK1、ROCK2、ROS1、RPS6KA1、RPS6KA2、RPS6KA3、RPS6KA4、RPS6KA5、RPS6KA6、RPS6KB1、SGK、SGK2、SGKL、SIK、SNF1LK2、Snk、SRPK1、SRPK2、STK22B、STK22D、STK23、STK25、STK3、STK33、SYK、TAK1、TAO3、TAOK2、TBK1、活化 Tec、TEK、TLK2、Txk、TYK2、TYRO3、ULK2、ULK3、VRK2、WNK2、WNK3及 ZAP70，及該等化合物治療疾病或病狀之用途。在一些具體實例中，在 1 μM 下激酶具有小於 20%之抑制。在其他具體實例中，在 1 μM 下激酶具有小於 10%之抑制。

III. 化合物

在一個態樣中，本發明提供式（I）化合物：



I

及其醫藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、互變異構體及異構體；其中取代基如【發明內容】所定義。

在式（I）化合物之一些具體實例中，Y^1 如【發明內容】所定義。式（I）之所有其他取代基如本文所述之任一具體實例所定義。在一些較佳具體實例中，化合物之分子量小

於 600；更佳地，化合物之分子量小於 550。在其他較佳具體實例中，化合物之分子量小於 500。

在式（I）化合物之一些具體實例中，Y^1 為 CN、鹵素、-OH、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{3-6} 環烷基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{1-6} 鹵烷氧基、芳基或雜芳基，其中 Y^1 之脂族或芳族部分各自獨立地視情況經 1-5 個 R^1 取代基取代；各 R^1 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{1-6} 鹵烷氧基、C_{3-8} 環烷基、C_{3-8} 環烷基-C_{1-4} 烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、雜環烷基、雜環烷基-C_{1-4} 烷基或-R^a，其中 R^a 選自鹵素、-$CH=CH_2$、-CN、-OH、-NH_2、-NO_2、-C(O)OH、-C(S)OH、-$C(O)NH_2$、-$C(S)NH_2$、-$S(O)_2NH_2$、-$NHC(O)NH_2$、-$NHC(S)NH_2$、-$NHS(O)_2NH_2$、-$C(NH)NH_2$、-OR^b、-SR^b、-$OC(O)R^b$、-$OC(S)R^b$、-$C(O)R^b$、-$C(S)R^b$、-$C(O)OR^b$、-$C(S)OR^b$、-$S(O)R^b$、-$S(O)_2R^b$、-$C(O)NHR^b$、-$C(S)NHR^b$、-$C(O)NR^bR^b$、-$C(S)NR^bR^b$、-$S(O)_2NHR^b$、-$S(O)_2NR^bR^b$、-$C(NH)NHR^b$、-$C(NH)NR^bR^b$、-$NHC(O)R^b$、-$NHC(S)R^b$、-$NR^bC(O)R^b$、-$NR^bC(S)R^b$、-$NHS(O)_2R^b$、-$NR^bS(O)_2R^b$、-$NHC(O)NHR^b$、-$NHC(S)NHR^b$、-$NR^bC(O)NH_2$、-$NR^bC(S)NH_2$、-$NR^bC(O)NHR^b$、-$NR^bC(S)NHR^b$、-$NHC(O)NR^bR^b$、-$NHC(S)NR^bR^b$、-$NR^bC(O)NR^bR^b$、-$NR^bC(S)NR^bR^b$、-$NHS(O)_2NHR^b$、-$NR^bS(O)_2NH_2$、-$NR^bS(O)_2NHR^b$、-$NHS(O)_2NR^bR^b$、-$NR^bS(O)_2NR^bR^b$、-NHR^b 或-NR^bR^b，其中各 R^b 獨立地選自由以下組成之群：C_{1-6} 烷基、鹵素、-CN、C_{1-6} 烷氧基、C_{3-8} 環烷基、C_{3-8} 環烷基-C_{1-4}

烷基、-OH、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}鹵烷氧基、芳基、芳基-C_{1-4}烷基、雜芳基及雜芳基烷基；或兩個R^b取代基當連接於同一氮原子時與該氮原子一起形成具有0-2個選自N、O或S之其他雜原子作為環成員之三員至八員環；其中R^1之脂族或芳族部分進一步視情況經1-3個選自以下之基團取代：C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}鹵烷氧基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、雜環烷基、雜環烷基-C_{1-4}烷基或-R^c，其中各R^c獨立地選自鹵素、-$CH=CH_2$、-CN、-OH、-NH_2、-NO_2、-C(O)OH、-C(S)OH、-$C(O)NH_2$、-$C(S)NH_2$、-$S(O)_2NH_2$、-$NHC(O)NH_2$、-$NHC(S)NH_2$、-$NHS(O)_2NH_2$、-$C(NH)NH_2$、-OR^d、-SR^d、-$OC(O)R^d$、-$OC(S)R^d$、-$C(O)R^d$、-$C(S)R^d$、-$C(O)OR^d$、-$C(S)OR^d$、-$S(O)R^d$、-$S(O)_2R^d$、-$C(O)NHR^d$、-$C(S)NHR^d$、-$C(O)NR^dR^d$、-$C(S)NR^dR^d$、-$S(O)_2NHR^d$、-$S(O)_2NR^dR^d$、-$C(NH)NHR^d$、-$C(NH)NR^dR^d$、-$NHC(O)R^d$、-$NHC(S)R^d$、-$NR^dC(O)R^d$、-$NR^dC(S)R^d$、-$NHS(O)_2R^d$、-$NR^dS(O)_2R^d$、-$NHC(O)NHR^d$、-$NHC(S)NHR^d$、-$NR^dC(O)NH_2$、-$NR^dC(S)NH_2$、-$NR^dC(O)NHR^d$、-$NR^dC(S)NHR^d$、-$NHC(O)NR^dR^d$、-$NHC(S)NR^dR^d$、-$NR^dC(O)NR^dR^d$、-$NR^dC(S)NR^dR^d$、-$NHS(O)_2NHR^d$、-$NR^dS(O)_2NH_2$、-$NR^dS(O)_2NHR^d$、-$NHS(O)_2NR^dR^d$、-$NR^dS(O)_2NR^dR^d$、-NHR^d、R^f或-NR^dR^d，其中各R^d獨立地選自C_{1-6}烷基、芳基烷基、芳基、雜芳基、雜芳基烷基、環烷基、環烷基烷基、雜環烷基或雜環烷基烷基；且其中R^1之芳族部分視情況經1-3獨立地選自R^e之取代基取代，

其中 R^e 選自由以下組成之群：鹵素、-CH=CH_2、-CN、-OH、-NH_2、-NO_2、-C(O)OH、-C(S)OH、-C(O)NH_2、-C(S)NH_2、-$S(O)_2NH_2$、-NHC(O)NH_2、-NHC(S)NH_2、-$NHS(O)_2NH_2$、-C(NH)NH_2、-OR^f、-SR^f、-$OC(O)R^f$、-$OC(S)R^f$、-$C(O)R^f$、-$C(S)R^f$、-$C(O)OR^f$、-$C(S)OR^f$、-$S(O)R^f$、-$S(O)_2R^f$、-$C(O)NHR^f$、-$C(S)NHR^f$、-$C(O)NR^fR^f$、-$C(S)NR^fR^f$、-$S(O)_2NHR^f$、-$S(O)_2NR^fR^f$、-$C(NH)NHR^f$、-$C(NH)NR^fR^f$、-$NHC(O)R^f$、-$NHC(S)R^f$、-$NR^fC(O)R^f$、-$NR^fC(S)R^f$、-$NHS(O)_2R^f$、-$NR^fS(O)_2R^f$、-$NHC(O)NHR^f$、-$NHC(S)NHR^f$、-$NR^fC(O)NH_2$、-$NR^fC(S)NH_2$、-$NR^fC(O)NHR^f$、-$NR^fC(S)NHR^f$、-$NHC(O)NR^fR^f$、-$NHC(S)NR^fR^f$、-$NR^fC(O)NR^fR^f$、-$NR^fC(S)NR^fR^f$、-$NHS(O)_2NHR^f$、-$NR^fS(O)_2NH_2$、-$NR^fS(O)_2NHR^f$、-$NHS(O)_2NR^fR^f$、-$NR^fS(O)_2NR^fR^f$、-NHR^f、-NR^fR^f 及 R^f，其中 R^f 為 C_{1-6} 烷基或芳基；或芳基或雜芳基環上之兩個相鄰 R^1 基團與其所連接之原子一起形成具有 0 至 2 個選自 N、O 或 S 之其他雜原子且視情況經 1 至 3 個 R^d 或 R^e 取代基取代之 5 員或 6 員環。在一些情況下，R^f 為 C_{1-6} 烷基。在其他情況下，R^f 為芳基，諸如苯基。式（I）之所有其他變數 Y^2、Q、Z、及 R^4、R^5、R^6、R^7 及 R^8 如本文所述之任一具體實例所定義。

在式（I）化合物之一些具體實例中，Y^1 為芳基或雜芳基，其中該雜芳基具有 1 至 4 個選自 N、O 或 S 之雜原子作為環成員；且其中該芳基或雜芳基視情況經 1 至 3 個 R^1 取代基取代；或苯基或萘基環上之兩個相鄰 R^1 基團與其所連

接之原子一起形成具有0至2個選自N、O或S之其他雜原子且視情況經1至3個R^d取代基取代之5員或6員環。在其他具體實例中，Y^1為CN、鹵素、-OH、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵烷基或C_{1-6}鹵烷氧基。在一些情況下，Y^1為苯基、1-萘基或2-萘基，各者視情況經一至三個R^1取代。在其他情況下，Y^1為苯基、1-萘基或2-萘基，各者視情況經一至三個R^a取代。在其他情況下，Y^1為苯基、1-萘基或2-萘基，各者視情況經一至三個R^b取代。在其他情況下，Y^1為苯基、1-萘基或2-萘基，各者視情況經一至三個R^c取代。在其他情況下，Y^1為苯基、1-萘基或2-萘基，各者視情況經一至三個R^d取代。在其他情況下，Y^1為苯基、1-萘基或2-萘基，各者視情況經一至三個R^e取代。在其他情況下，Y^1為苯基、1-萘基或2-萘基，各者視情況經一至三個R^a取代。在一些情況下，Y^1為苯基、1-萘基或2-萘基、F、Cl、Br、I、-CN、-OH、$-CF_3$、NH_2、CF_3O-、CH_3-、CH_3O、$-NO_2$、環丙基、環丙基甲基、環丙基胺基、環丙基甲基胺基、1-氰基環丙基、甲基胺基、二甲基胺基、甲硫基、乙醯氧基、乙醯基、甲氧基羰基、乙醯胺基、1-環丙基乙基、2-環丙基乙基、1-環丙基乙基胺基、2-環丙基乙基胺基或1-羥基-1-甲基乙基或甲基胺甲醯基。式（I）之所有其他變數Y^2、Q、Z、及R^4、R^5、R^6、R^7及R^8如本文所述之任一具體實例所定義。

在式（I）化合物之一些具體實例中，Y^1為1H-4-苯并三唑基、1H-5-苯并三唑基、1H-4-苯并咪唑基、1H-5-苯并

咪唑基、1H-4-吲唑基、1H-5-吲唑基、1H-6-吲唑基、1H-7-吲唑基、1H-4-吲哚基、1H-5-吲哚基、1H-6-吲哚基、1H-7-吲哚基、2-側氧基-6-吲哚啉基、2-側氧基-4-吲哚啉基、2-側氧基-5-吲哚啉基、2-側氧基-7-吲哚啉基、1,2-苯并噁唑-4-基、1,2-苯并噁唑-5-基、1,2-苯并噁唑-6-基、1,2-苯并噁唑-7-基、1,3-苯并噁唑-4-基、1,3-苯并噁唑-5-基、1,3-苯并噁唑-6-基、1,3-苯并噁唑-7-基、1,2-苯并噻唑-4-基、1,2-苯并噻唑-5-基、1,2-苯并噻唑-6-基、1,2-苯并噻唑-7-基、5-喹啉基、6-喹啉基、7-喹啉基、8-喹啉基、5-異喹啉基、6-異喹啉基、7-異喹啉基、8-異喹啉基、5-㖠啉基、6-㖠啉基、7-㖠啉基、8-㖠啉基、5-喹唑啉基、6-喹唑啉基、7-喹唑啉基、8-喹唑啉基、5-喹喏啉基、6-喹喏啉基、7-喹喏啉基、8-喹喏啉基、4-茚滿基、5-茚滿基、5-萘滿基、6-萘滿基、1,3-二氫異苯并呋喃-4-基、1,3-二氫異苯并呋喃-5-基、2,3-二氫苯并呋喃-4-基、2,3-二氫苯并呋喃-5-基、2,3-二氫苯并呋喃-6-基、2,3-二氫苯并呋喃-7-基、1,3-二氫異苯并噻吩-4-基、1,3-二氫異苯并噻吩-5-基、2,3-二氫苯并噻吩-4-基、2,3-二氫苯并噻吩-5-基、2,3-二氫苯并噻吩-6-基、2,3-二氫苯并噻吩-7-基、4-吲哚啉基、5-吲哚啉基、6-吲哚啉基、7-吲哚啉基、5-異㖠烷基、6-異㖠烷基、7-異㖠烷基、8-異㖠烷基、5-㖠烷基、6-㖠烷基、7-㖠烷基、8-㖠烷基、2,3-二氫-1,3-苯并噻唑-4-基、2,3-二氫-1,3-苯并噻唑-5-基、2,3-二氫-1,3-苯并噻唑-6-基、2,3-二氫-1,3-苯并噻唑-7-基、2,3-二氫-1,2-苯并噻唑-4-基、2,3-二氫-1,2-苯并噻唑-5-基、2,3-

二氫-1,2-苯并噻唑-6-基、2,3-二氫-1,2-苯并噻唑-7-基、2,3-二氫-1,3-苯并㗁唑-4-基、2,3-二氫-1,3-苯并㗁唑-5-基、2,3-二氫-1,3-苯并㗁唑-6-基、2,3-二氫-1,3-苯并㗁唑-7-基、2,3-二氫-1,2-苯并㗁唑-4-基、2,3-二氫-1,2-苯并㗁唑-5-基、2,3-二氫-1,2-苯并㗁唑-6-基、2,3-二氫-1,2-苯并㗁唑-7-基、4-苯并呋喃基、5-苯并呋喃基、6-苯并呋喃基、7-苯并呋喃基、4-苯并噻吩基、5-苯并噻吩基、6-苯并噻吩基或7-苯并噻吩基，各者視情況經1至3個R^1取代基取代；或經1至3個R^a取代基取代；或經1至3個R^b取代基取代；或經1至3個R^c取代基取代；或經1至3個R^d取代基取代；或經1至3個R^e取代基取代；經1至3個R^f取代基取代；或經1至3個選自以下之取代基取代：F、Cl、Br、I、-CN、-OH、-CF_3、NH_2、CF_3O-、CH_3-、CH_3O、-NO_2、環丙基、環丙基甲基、環丙基胺基、環丙基甲基胺基、1-氰基環丙基、甲基胺基、二甲基胺基、甲硫基、乙醯氧基、乙醯基、甲氧基羰基、乙醯胺基、1-環丙基乙基、2-環丙基乙基、1-環丙基乙基胺基、2-環丙基乙基胺基或1-羥基-1-甲基乙基或甲基胺甲醯基。式（I）之所有其他變數Y^2、Q、Z、及R^4、R^5、R^6、R^7及R^8如本文所述之任一具體實例所定義。

在一些具體實例中，Y^1為5員或6員雜芳基，各者視情況獨立地經1-3個R^1基團取代，其中R^1之芳族部分視情況經1-3獨立地選自R^e之取代基取代；或苯基或萘基環上之兩個相鄰R^1基團與其所連接之原子一起形成具有0至2個選自N、O或S之其他雜原子且視情況經1至3個R^d取

代基取代之5員或6員環。式(I)之所有其他變數Y^2、Q、Z、及R^4、R^5、R^6、R^7及R^8如本文所述之任一具體實例所定義。

在式(I)化合物之一些具體實例中，Y^1為5-嘧啶基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-吡口井基、2-嗒口井基、3-嗒口井基、1-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基、2-咪唑基、4-咪唑基、1-吡唑基、2-吡唑基、3-吡唑基、2-噁唑基、4-噁唑基、5-噁唑基、2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、3-異噁唑基、4-異噻唑基、5-異噻唑基、1,2,3-三唑-1-基、1,2,3-三唑-2-基、1,2,3-三唑-3-基、1,2,3-三唑-4-基、1,2,3-三唑-5-基、1,2,4-三唑-1-基、1,2,4-三唑-2-基、1,2,4-三唑-3-基、1,2,4-三唑-4-基、1,2,4-三唑-5-基、1-噁-2,3-二唑-4-基、1-噁-2,3-二唑-5-基、1-噁-2,4-二唑-3-基、1-噁-2,4-二唑-5-基、1-噁-2,5-二唑-3-基、1-噁-2,5-二唑-4-基、1-噻-2,3-二唑-4-基、1-噻-2,3-二唑-5-基、1-噻-2,4-二唑-3-基、1-噻-2,4-二唑-5-基、1-噻-2,5-二唑-3-基、1-噻-2,5-二唑-4-基、1-四唑基、3-四唑基、1H-5-四唑基、3H-5-四唑基、2-呋喃基、3-呋喃基、2-噻吩基或3-噻吩基，各者視情況經1至3個R^1取代基取代；或經1至3個R^a取代基取代；或經1至3個R^b取代基取代；或經1至3個R^c取代基取代；或經1至3個R^d取代基取代；或經1至3個R^e取代基取代；經1至3個R^f取代基取代；或經1至3個選自以下之取代基取代：F、Cl、Br、I、-CN、-OH、$-CF_3$、NH_2、CF_3O-、CH_3-、CH_3O、

-NO_2、環丙基、環丙基甲基、環丙基胺基、環丙基甲基胺基、1-氰基環丙基、甲基胺基、二甲基胺基、甲硫基、乙醯氧基、乙醯基、甲氧基羰基、乙醯胺基、1-環丙基乙基、2-環丙基乙基、1-環丙基乙基胺基、2-環丙基乙基胺基、1-羥基-1-甲基乙基、甲基胺甲醯基、1-羧基環丙基、1-胺甲醯基環丙基、1-甲氧基羰基環丙基、1-氰基異丙基、1-羥基環丙基、1-羥基異丙基、環丁氧基、環戊氧基、環己氧基、4-嗎啉基、4-羥基哌啶基、1-哌啶基、哌口井基、4-甲基哌口井基、4-第三丁氧基羰基哌口井基、氮雜環丁烷基、吡咯啶基、環丙基胺甲醯基、5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基、5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基、5-二甲基胺基-1,3,4-噁二唑-2-基或 5-甲基胺基-1,3,4-噻二唑-2-基。式（I）之所有其他變數 Y^2、Q、Z、及 R^4、R^5、R^6、R^7 及 R^8 如本文所述之任一具體實例所定義。

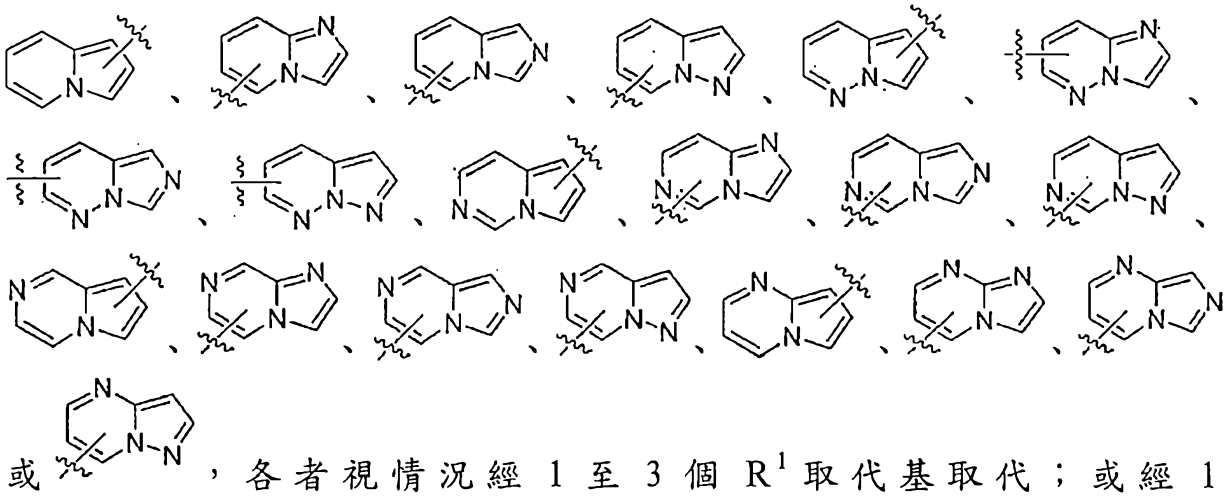
在式（I）化合物之某些具體實例中，Y^1 選自由以下組成之群：4-嘧啶基、5-嘧啶基、2-吡口井基、2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、2-噻吩基、3-噻吩基、2-胺基-喹唑啉-5-基、2-胺基-喹唑啉-6-基、2-胺基-喹唑啉-6-基、2-胺基-喹唑啉-7-基、2-胺基-喹唑啉-8-基、2-側氧基-6-吲哚啉基、2-側氧基-4-吲哚啉基、2-側氧基-5-吲哚啉基、2-側氧基-7-吲哚啉基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、1H-吲唑-4-基、1H-吲唑-5-基、1H-吲唑-6-基及 1H-吲唑-7-基，各者經 1 至 2 個獨立地選自以下之取代基取代：F、Cl、Br、I、-CN、-OH、-CF_3、NH_2、CF_3O-、CH_3-、CH_3O、C_2H_5O-、-NO_2、環丙基、環丙基甲基、環丙基胺基、環丙基甲基胺基、1-

氰基環丙基、1-羧基環丙基、1-胺甲醯基環丙基、1-甲氧基羰基環丙基、1-氰基異丙基、1-羥基環丙基、1-羥基異丙基、環丁氧基、環戊氧基、環己氧基、4-嗎啉基、4-羥基哌啶基、1-哌啶基、哌口井基、4-甲基哌口井基、4-第三丁氧基羰基哌口井基、氮雜環丁烷基、吡咯啶基、環丙基胺甲醯基、5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基、5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基、5-二甲基胺基-1,3,4-噁二唑-2-基、5-甲基胺基-1,3,4-噻二唑-2-基、甲基胺基甲基胺基、二甲基胺基、甲硫基、乙醯氧基、乙醯基、甲氧基羰基、乙醯胺基、甲基胺甲醯基、異丙基、1-吡咯啶基、1-環丙基乙基、2-環丙基乙基、1-環丙基乙基胺基、2-環丙基乙基胺基或1-羥基-1-甲基乙基。式（I）之所有其他變數 Y^2、Q、Z、及 R^4、R^5、R^6、R^7 及 R^8 如本文所述之任一具體實例所定義。

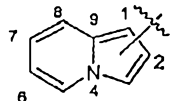
在式（I）化合物之其他具體實例中，Y^1 為 1-苯并三唑基、1-苯并咪唑基、1H-2-苯并咪唑基、1-吲唑基、1H-3-吲唑基、1-吲哚基、1H-2-吲哚基、1H-3-吲哚基、1,2-苯并噁唑-3-基、1,3-苯并噁唑-2-基、1,2-苯并噻唑-3-基、1,3-苯并噻唑-2-基、2-喹啉基、3-喹啉基、4-喹啉基、1-異喹啉基、3-異喹啉基、4-異喹啉基、3-口辛啉基、4-口辛啉基、2-喹唑啉基、4-喹唑啉基、2-喹喏啉基、2-苯并呋喃基、3-苯并呋喃基、2-苯并噻吩基或3-苯并噻吩基，各者視情況經1至3個 R^1 取代基取代；或經1至3個 R^a 取代基取代；或經1至3個 R^b 取代基取代；或經1至3個 R^c 取代基取代；或經1至3個 R^d 取代基取代；或經1至3個 R^e 取代基取代；經1

至3個R^f取代基取代；或經1至3個選自以下之取代基取代：F、Cl、Br、I、-CN、-OH、$-CF_3$、NH_2、CF_3O-、CH_3-、CH_3O、$-NO_2$、環丙基、環丙基甲基、環丙基胺基、環丙基甲基胺基、1-氰基環丙基、甲基胺基、二甲基胺基、甲硫基、乙醯氧基、乙醯基、甲氧基羰基、乙醯胺基、1-環丙基乙基、2-環丙基乙基、1-環丙基乙基胺基、2-環丙基乙基胺基、1-羥基-1-甲基乙基、甲基胺甲醯基、1-羧基環丙基、1-胺甲醯基環丙基、1-甲氧基羰基環丙基、1-氰基異丙基、1-羥基環丙基、1-羥基異丙基、環丁氧基、環戊氧基、環己氧基、4-嗎啉基、4-羥基哌啶基、1-哌啶基、哌口井基、4-甲基哌口井基、4-第三丁氧基羰基哌口井基、氮雜環丁烷基、吡咯啶基、環丙基胺甲醯基、5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基、5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基、5-二甲基胺基-1,3,4-噁二唑-2-基或5-甲基胺基-1,3,4-噻二唑-2-基。式（I）之所有其他變數Y^2、Q、Z、及R^4、R^5、R^6、R^7及R^8如本文所述之任一具體實例所定義。

在式（I）化合物之一些具體實例中，Y^1選自：

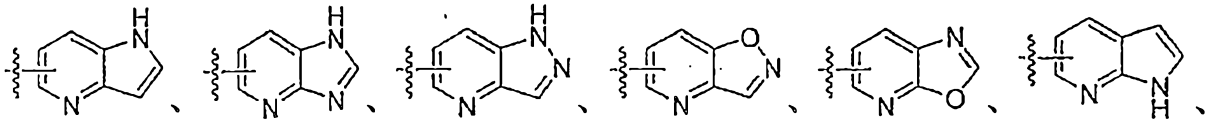


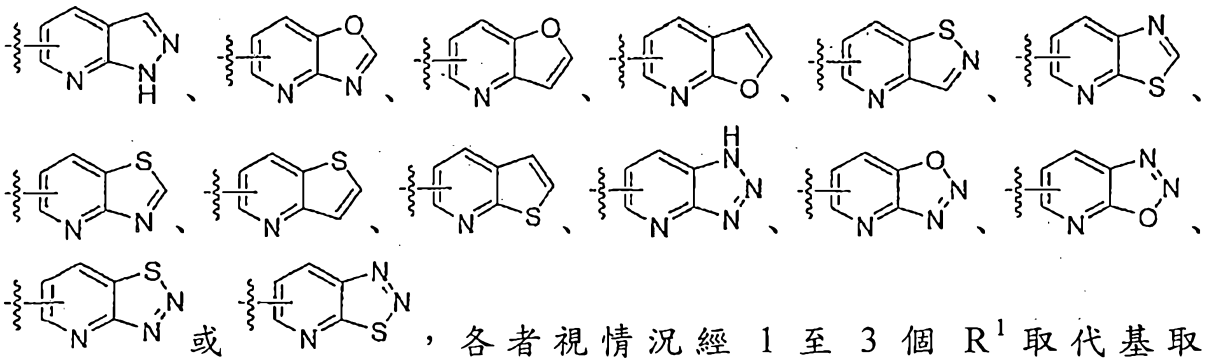
，各者視情況經1至3個R^1取代基取代；或經1至3個R^a取代基取代；或經1至3個R^b取代基取代；或經1至3個R^c取代基取代；或經1至3個R^d取代基取代；或

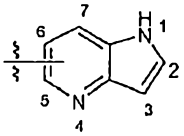
經 1 至 3 個 R^e 取代基取代；經 1 至 3 個 R^f 取代基取代；或經 1 至 3 個選自以下之取代基取代：F、Cl、Br、I、-CN、-OH、$-CF_3$、NH_2、CF_3O-、CH_3-、CH_3O、$-NO_2$、環丙基、環丙基甲基、環丙基胺基、環丙基甲基胺基、1-氰基環丙基、甲基胺基、二甲基胺基、甲硫基、乙醯氧基、乙醯基、甲氧基羰基、乙醯胺基、1-環丙基乙基、2-環丙基乙基、1-環丙基乙基胺基、2-環丙基乙基胺基、1-羥基-1-甲基乙基、甲基胺甲醯基、1-羧基環丙基、1-胺甲醯基環丙基、1-甲氧基羰基環丙基、1-氰基異丙基、1-羥基環丙基、1-羥基異丙基、環丁氧基、環戊氧基、環己氧基、4-嗎啉基、4-羥基哌啶基、1-哌啶基、哌口井基、4-甲基哌口井基、4-第三丁氧基羰基哌口井基、氮雜環丁烷基、吡咯啶基、環丙基胺甲醯基、5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基、5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基、5-二甲基胺基-1,3,4-噁二唑-2-基或 5-甲基胺基-1,3,4-噻二唑-2-基，其中波形線表示與分子其餘部分之連接點。符號 $\overset{\sim}{—}$ 意謂 Y^1 可在上文所陳述之 Y^1 基團之任一可用位置處連接於分子其餘部分。舉例而言， 

意欲包括 1-吲哚口井基、2-吲哚口井基、3-吲哚口井基、4-吲哚口井基、5-吲哚口井基、6-吲哚口井基、7-吲哚口井基及 8-吲哚口井基（亦即，取代可在吲哚口井環之 1 位、2 位、3 位、5 位、6 位、7 位或 8 位處）。

在式（I）化合物之一些具體實例中，Y^1 選自：

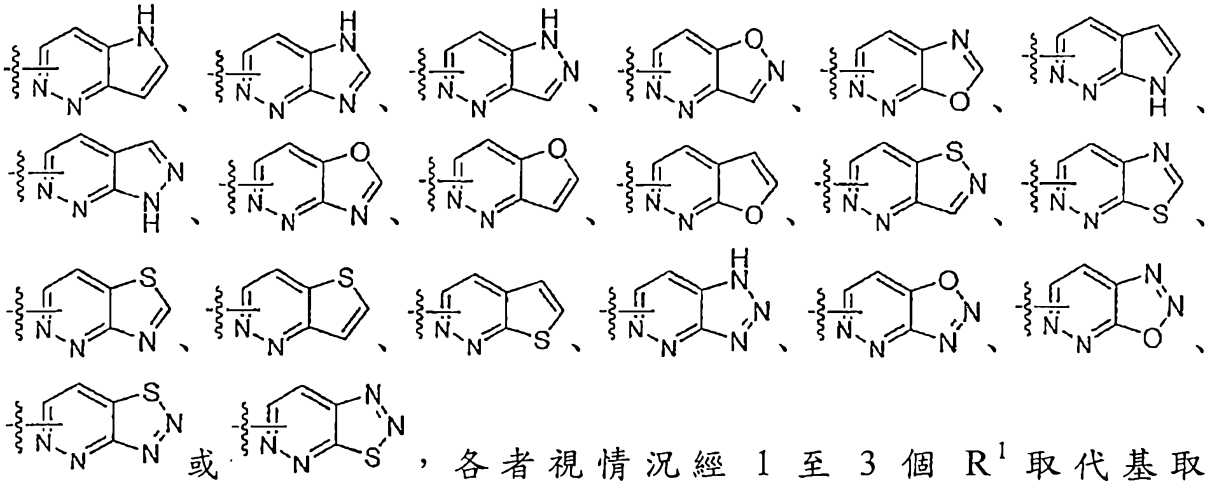




或 ，各者視情況經 1 至 3 個 R^1 取代基取代；或經 1 至 3 個 R^a 取代基取代；或經 1 至 3 個 R^b 取代基取代；或經 1 至 3 個 R^c 取代基取代；或經 1 至 3 個 R^d 取代基取代；或經 1 至 3 個 R^e 取代基取代；經 1 至 3 個 R^f 取代基取代；或經 1 至 3 個選自以下之取代基取代：F、Cl、Br、I、-CN、-OH、$-CF_3$、NH_2、CF_3O-、CH_3-、CH_3O、$-NO_2$、環丙基、環丙基甲基、環丙基胺基、環丙基甲基胺基、1-氰基環丙基、甲基胺基、二甲基胺基、甲硫基、乙醯氧基、乙醯基、甲氧基羰基、乙醯胺基、1-環丙基乙基、2-環丙基乙基、1-環丙基乙基胺基、2-環丙基乙基胺基、1-羥基-1-甲基乙基、甲基胺甲醯基、1-羧基環丙基、1-胺甲醯基環丙基、1-甲氧基羰基環丙基、1-氰基異丙基、1-羥基環丙基、1-羥基異丙基、環丁氧基、環戊氧基、環己氧基、4-嗎啉基、4-羥基哌啶基、1-哌啶基、哌口井基、4-甲基哌口井基、4-第三丁氧基羰基哌口井基、氮雜環丁烷基、吡咯啶基、環丙基胺甲醯基、5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基、5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基、5-二甲基胺基-1,3,4-噁二唑-2-基或 5-甲基胺基-1,3,4-噻二唑-2-基，其中波形線表示與分子其餘部分之連接點。符號 意謂 Y^1 可在上文所陳述之 Y^1 基團之任一可用位置處連接於分子其餘部分。舉例而言，  意欲包

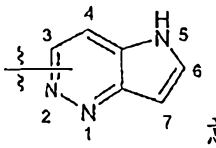
括 1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基、1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基、1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基、1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基、1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基及 1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-基（亦即，取代可在吡咯并[3,2-b]吡啶環之 1 位、2 位、3 位、5 位、6 位或 7 位處）。式（I）之所有其他變數 Y^2、Q、Z、及 R^4、R^5、R^6、R^7及 R^8如本文所述之任一具體實例所定義。

在式（I）化合物之一些具體實例中，Y^1選自：

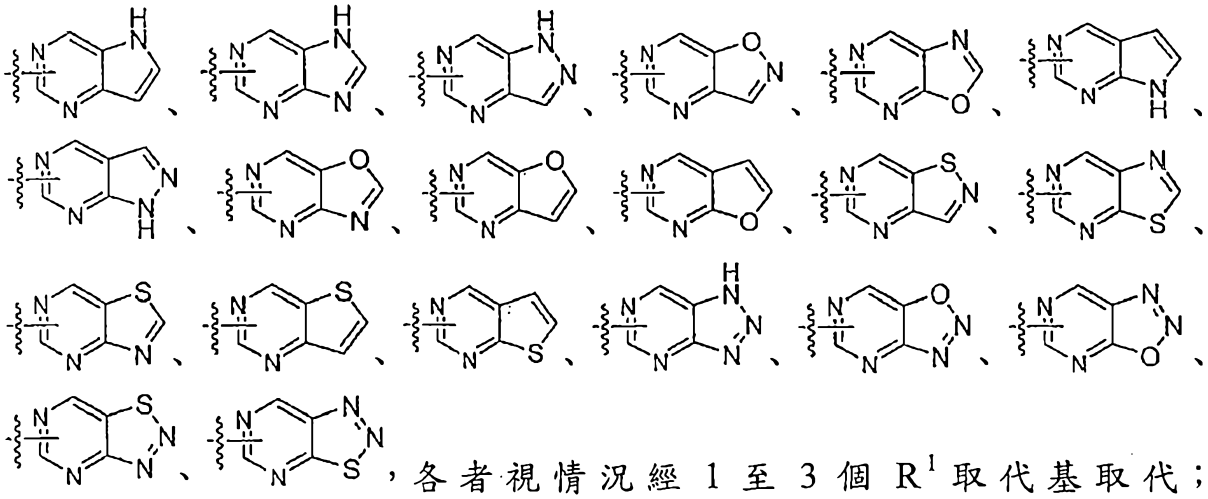


或

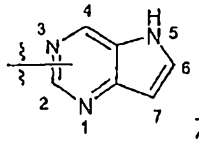
，各者視情況經 1 至 3 個 R^1取代基取代；或經 1 至 3 個 R^a取代基取代；或經 1 至 3 個 R^b取代基取代；或經 1 至 3 個 R^c取代基取代；或經 1 至 3 個 R^d取代基取代；或經 1 至 3 個 R^e取代基取代；經 1 至 3 個 R^f取代基取代；或經 1 至 3 個選自以下之取代基取代：F、Cl、Br、I、-CN、-OH、$-CF_3$、NH_2、CF_3O-、CH_3-、CH_3O、$-NO_2$、環丙基、環丙基甲基、環丙基胺基、環丙基甲基胺基、1-氰基環丙基、甲基胺基、二甲基胺基、甲硫基、乙醯氧基、乙醯基、甲氧基羰基、乙醯胺基、1-環丙基乙基、2-環丙基乙基、1-環丙基乙基胺基、2-環丙基乙基胺基、1-羥基-1-甲基乙基、甲基胺甲醯基、1-羧基環丙基、1-胺甲醯基環丙

基、1-甲氧基羰基環丙基、1-氰基異丙基、1-羥基環丙基、1-羥基異丙基、環丁氧基、環戊氧基、環己氧基、4-嗎啉基、4-羥基哌啶基、1-哌啶基、哌𠯿基、4-甲基哌𠯿基、4-第三丁氧基羰基哌𠯿基、氮雜環丁烷基、吡咯啶基、環丙基胺甲醯基、5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基、5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基、5-二甲基胺基-1,3,4-噁二唑-2-基或 5-甲基胺基-1,3,4-噻二唑-2-基，其中波形線表示與分子其餘部分之連接點。符號 $-\!\!\!\!\!\!\sim$ 意謂 Y^1 可在上文所陳述之 Y^1 基團之任一可用位置處連接於分子其餘部分。舉例而言，  意欲包括 5H-吡咯并[3,2-c]嗒𠯿基-3-基、5H-吡咯并[3,2-c]嗒𠯿基-4-基、5H-吡咯并[3,2-c]嗒𠯿基-5-基、5H-吡咯并[3,2-c]嗒𠯿基-6-基、5H-吡咯并[3,2-c]嗒𠯿基-7-基（亦即，取代可在 5H-吡咯并[3,2-c]嗒𠯿基環之 3 位、4 位、5 位、6 位或 7 位處）。式（I）之所有其他變數 Y^2、Q、Z、及 R^4、R^5、R^6、R^7 及 R^8 如本文所述之任一具體實例所定義。

在式（I）化合物之一些具體實例中，Y^1 選自：

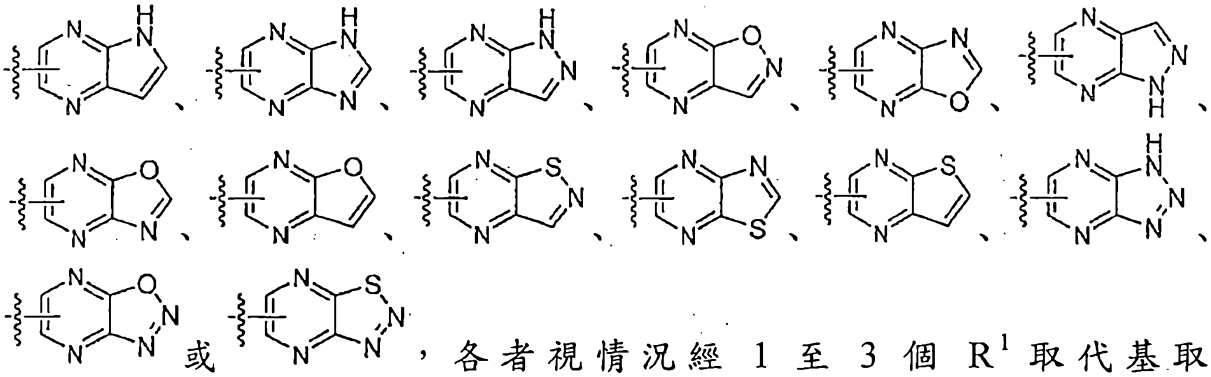


，各者視情況經 1 至 3 個 R^1 取代基取代；或經 1 至 3 個 R^a 取代基取代；或經 1 至 3 個 R^b 取代基取代；

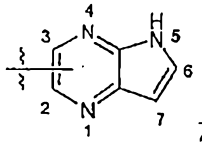
或經1至3個R^c取代基取代；或經1至3個R^d取代基取代；或經1至3個R^e取代基取代；經1至3個R^f取代基取代；或經1至3個選自以下之取代基取代：F、Cl、Br、I、-CN、-OH、-CF_3、NH_2、CF_3O-、CH_3-、CH_3O、-NO_2、環丙基、環丙基甲基、環丙基胺基、環丙基甲基胺基、1-氰基環丙基、甲基胺基、二甲基胺基、甲硫基、乙醯氧基、乙醯基、甲氧基羰基、乙醯胺基、1-環丙基乙基、2-環丙基乙基、1-環丙基乙基胺基、2-環丙基乙基胺基、1-羥基-1-甲基乙基、甲基胺甲醯基、1-羧基環丙基、1-胺甲醯基環丙基、1-甲氧基羰基環丙基、1-氰基異丙基、1-羥基環丙基、1-羥基異丙基、環丁氧基、環戊氧基、環己氧基、4-嗎啉基、4-羥基哌啶基、1-哌啶基、哌口井基、4-甲基哌口井基、4-第三丁氧基羰基哌口井基、氮雜環丁烷基、吡咯啶基、環丙基胺甲醯基、5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基、5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基、5-二甲基胺基-1,3,4-噁二唑-2-基或 5-甲基胺基-1,3,4-噻二唑-2-基，其中波形線表示與分子其餘部分之連接點。符號 $\overset{\sim}{\sim}$ 意謂 Y^1 可在上文所陳述之 Y^1 基團之任一可用位置處連接於分子其餘部分。舉例而言，  意欲包括 5H-吡咯并[3,2-c]嘧啶-2-基、5H-吡咯并[3,2-c]嘧啶-4-基、5H-吡咯并[3,2-c]嘧啶-5-基、5H-吡咯并[3,2-c]嘧啶-6-基及 5H-吡咯并[3,2-c]嘧啶-7-基（亦即，取代可在 5H-吡咯并[3,2-c]嘧啶環之 2 位、4 位、5 位、6 位或 7 位處）。式（I）之所有其他變數 Y^2、Q、Z、及 R^4、R^5、R^6、R^7 及 R^8 如本文所述之任一具體實

例所定義。

在式（I）化合物之一些具體實例中，Y^1選自：



或，各者視情況經1至3個R^1取代基取代；或經1至3個R^a取代基取代；或經1至3個R^b取代基取代；或經1至3個R^c取代基取代；或經1至3個R^d取代基取代；或經1至3個R^e取代基取代；經1至3個R^f取代基取代；或經1至3個選自以下之取代基取代：F、Cl、Br、I、-CN、-OH、$-CF_3$、NH_2、CF_3O-、CH_3-、CH_3O、$-NO_2$、環丙基、環丙基甲基、環丙基胺基、環丙基甲基胺基、1-氰基環丙基、甲基胺基、二甲基胺基、甲硫基、乙醯氧基、乙醯基、甲氧基羰基、乙醯胺基、1-環丙基乙基、2-環丙基乙基、1-環丙基乙基胺基、2-環丙基乙基胺基、1-羥基-1-甲基乙基、甲基胺甲醯基、1-羧基環丙基、1-胺甲醯基環丙基、1-甲氧基羰基環丙基、1-氰基異丙基、1-羥基環丙基、1-羥基異丙基、環丁氧基、環戊氧基、環己氧基、4-嗎啉基、4-羥基哌啶基、1-哌啶基、哌口井基、4-甲基哌口井基、4-第三丁氧基羰基哌口井基、氮雜環丁烷基、吡咯啶基、環丙基胺甲醯基、5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基、5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基、5-二甲基胺基-1,3,4-噁二唑-2-基或 5-甲基胺基-1,3,4-噻二唑-2-基，其中波形線表示與分子其餘部分之連

接點。符號 $\sim$ 意謂 Y^1 可在上文所陳述之 Y^1 基團之任一可用位置處連接於分子其餘部分。舉例而言，  意欲包括 5H-吡咯并[2,3-b]吡口井-2-基、5H-吡咯并[2,3-b]吡口井-3-基、5H-吡咯并[2,3-b]吡口井-5-基、5H-吡咯并[2,3-b]吡口井-6-基、5H-吡咯并[2,3-b]吡口井-7-基（亦即，取代可在 5H-吡咯并[2,3-b]吡口井環之 2 位、3 位、5 位、6 位或 7 位處）。式（I）之所有其他變數 Y^2、Q、Z、及 R^4、R^5、R^6、R^7 及 R^8 如本文所述之任一具體實例所定義。

在式（I）化合物之一些具體實例中，Y^1 為 CN、鹵素、-OH、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之 C_{1-6} 烷氧基、視情況經取代之 C_{1-6} 鹵烷基或視情況經取代之 C_{1-6} 鹵烷氧基。在其他具體實例中，Y^1 為 CN、鹵素、-OH、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 鹵烷基或 C_{1-6} 鹵烷氧基，各者視情況經 1 至 3 個 R^1 取代基取代；或經 1 至 3 個 R^a 取代基取代；或經 1 至 3 個 R^b 取代基取代；或經 1 至 3 個 R^c 取代基取代；或經 1 至 3 個 R^d 取代基取代；或經 1 至 3 個 R^e 取代基取代；經 1 至 3 個 R^f 取代基取代；或經 1 至 3 個選自以下之取代基取代：F、Cl、Br、I、-CN、-OH、$-CF_3$、NH_2、CF_3O-、CH_3-、CH_3O、$-NO_2$、環丙基、環丙基甲基、環丙基胺基、環丙基甲基胺基、1-氰基環丙基、甲基胺基、二甲基胺基、甲硫基、乙醯氧基、乙醯基、甲氧基羰基、乙醯胺基或甲基胺甲醯基。在一些具體實例中，Y^1 為 CN、鹵素、-OH、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 鹵烷基或 C_{1-6} 鹵烷氧基。在其

他具體實例中，Y^1為 CN、Cl、Br、F、I、-OH、$-OCH_3$、$-CF_3$或$-OCF_3$，各者視情況經 1 至 3 個 R^1取代基取代；或經 1 至 3 個 R^a取代基取代；或經 1 至 3 個 R^b取代基取代；或經 1 至 3 個 R^c取代基取代；或經 1 至 3 個 R^d取代基取代；或經 1 至 3 個 R^e取代基取代；經 1 至 3 個 R^f取代基取代；或經 1 至 3 個選自以下之取代基取代：F、Cl、Br、I、-CN、-OH、$-CF_3$、NH_2、CF_3O-、CH_3-、CH_3O、$-NO_2$、環丙基、環丙基甲基、環丙基胺基、環丙基甲基胺基、1-氰基環丙基、甲基胺基、二甲基胺基、甲硫基、乙醯氧基、乙醯基、甲氧基羰基、乙醯胺基、1-環丙基乙基、2-環丙基乙基、1-環丙基乙基胺基、2-環丙基乙基胺基、1-羥基-1-甲基乙基、甲基胺甲醯基、1-羧基環丙基、1-胺甲醯基環丙基、1-甲氧基羰基環丙基、1-氰基異丙基、1-羥基環丙基、1-羥基異丙基、環丁氧基、環戊氧基、環己氧基、4-嗎啉基、4-羥基哌啶基、1-哌啶基、哌吖井基、4-甲基哌吖井基、4-第三丁氧基羰基哌吖井基、氮雜環丁烷基、吡咯啶基、環丙基胺甲醯基、5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基、5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基、5-二甲基胺基-1,3,4-噁二唑-2-基或 5-甲基胺基-1,3,4-噻二唑-2-基。在其他具體實例中，Y^1為 CN、鹵素、-OH、CH_3、CH_3O-、CF_3、CF_3O、環丙基或環丙基甲基。式（I）之所有其他變數 Y^2、Q、Z、及 R^4、R^5、R^6、R^7及 R^8如本文所述之任一具體實例所定義。

在上文及本文所述之式(I)化合物之任一具體實例中，適當時，各 R^1獨立地選自鹵素、-CN、-OH、$-CF_3$、CF_3O-、

C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-6}環烷氧基、$-NO_2$、芐基、苯基、環丙基、環丙基甲基、1-氰基環丙基、1-羧基環丙基、1-胺甲醯基環丙基、1-甲氧基羰基環丙基、1-氰基異丙基、1-羥基環丙基、1-羥基異丙基、環丁氧基、環戊氧基、環己氧基、C_{1-6}烷基-1,2,4-噁二唑-3-基、5-C_{1-6}烷基-1,3,4-噁二唑-2-基、5-二(C_{1-6}烷基)胺基-1,3,4-噁二唑-2-基、5-C_{1-6}烷基胺基-1,3,4-噻二唑-2-基、環丁基、環丁基甲基、環戊基、環戊基甲基、環己基、環己基甲基、$-OC(O)R^b$、$-C(O)R^b$、$-C(O)OR^b$、$-NHC(O)R^b$、$-C(O)NHR^b$、$-NHR^b$或$-NR^bR^b$。在某些情況下，R^1為F、Cl、Br、I、-CN、-OH、$-CF_3$、NH_2、CF_3O-、CH_3-、CH_3O、C_2H_5O-、$-NO_2$、環丙基、環丙基甲基、環丙基胺基、環丙基甲基胺基、1-氰基環丙基、1-羧基環丙基、1-胺甲醯基環丙基、1-甲氧基羰基環丙基、1-氰基異丙基、1-羥基環丙基、1-羥基異丙基、環丁氧基、環戊氧基、環己氧基、4-嗎啉基、4-羥基哌啶基、1-哌啶基、哌口井基、4-甲基哌口井基、4-第三丁氧基羰基哌口井基、氮雜環丁烷基、吡咯啶基、環丙基胺甲醯基、5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基、5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基、5-二甲基胺基-1,3,4-噁二唑-2-基、1,3,4-噻二唑-2-基、甲基胺基、二甲基胺基、甲硫基、乙醯氧基、乙醯基、甲氧基羰基、乙醯胺基、甲基胺甲醯基、異丙基、1-吡咯啶基、1-環丙基乙基、2-環丙基乙基、1-環丙基乙基胺基、2-環丙基乙基胺基或1-羥基-1-甲基乙基。

在式（I）化合物之一些具體實例中，Y^1選自由以下組

成之群：5-嘧啶基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、2-甲氧基-5-嘧啶基、2-甲氧基-3-嘧啶基、2-甲氧基-4-嘧啶基、4-甲氧基-2-嘧啶基、4-甲氧基-4-嘧啶基、4-甲氧基-5-嘧啶基、5-甲氧基-2-嘧啶基、5-甲氧基-4-嘧啶基、2-環丙基-5-嘧啶基、2-環丙基-3-嘧啶基、2-環丙基-4-嘧啶基、4-環丙基-2-嘧啶基、4-環丙基-4-嘧啶基、4-環丙基-5-嘧啶基、5-環丙基-2-嘧啶基、5-環丙基-4-嘧啶基、2-環丙基甲基-5-嘧啶基、2-環丙基甲基-3-嘧啶基、2-環丙基甲基-4-嘧啶基、4-環丙基甲基-2-嘧啶基、4-環丙基甲基-4-嘧啶基、4-環丙基甲基-5-嘧啶基、5-環丙基甲基-2-嘧啶基、5-環丙基甲基-4-嘧啶基、2-甲基-5-嘧啶基、2-甲基-3-嘧啶基、2-甲基-4-嘧啶基、4-甲基-2-嘧啶基、4-甲基-4-嘧啶基、4-甲基-5-嘧啶基、5-甲基-2-嘧啶基、5-甲基-4-嘧啶基、2-鹵-5-嘧啶基、2-鹵-3-嘧啶基、2-鹵-4-嘧啶基、4-鹵-2-嘧啶基、4-鹵-4-嘧啶基、4-鹵-5-嘧啶基、5-鹵-2-嘧啶基、5-鹵-4-嘧啶基、2-(1-氰基環丙基)-5-嘧啶基、2-(1-氰基環丙基)-3-嘧啶基、2-(1-氰基環丙基)-4-嘧啶基、4-(1-氰基環丙基)-2-嘧啶基、4-(1-氰基環丙基)-4-嘧啶基、4-(1-氰基環丙基)-5-嘧啶基、5-(1-氰基環丙基)-2-嘧啶基、5-(1-氰基環丙基)-4-嘧啶基、2-環丙基胺基-5-嘧啶基、2-環丙基胺基-3-嘧啶基、2-環丙基胺基-4-嘧啶基、4-環丙基胺基-2-嘧啶基、4-環丙基胺基-4-嘧啶基、4-環丙基胺基-5-嘧啶基、5-環丙基胺基-2-嘧啶基、5-環丙基胺基-4-嘧啶基、2-二甲基胺基-5-嘧啶基、2-二甲基胺基-3-嘧啶基、2-二甲基胺基-4-嘧啶基、4-二甲基胺基-2-嘧啶基、

4-二甲基胺基-4-嘧啶基、4-二甲基胺基-5-嘧啶基、5-二甲基胺基-2-嘧啶基、5-二甲基胺基-4-嘧啶基、2-氰基-5-嘧啶基、2-氰基-3-嘧啶基、2-氰基-4-嘧啶基、4-氰基-2-嘧啶基、4-氰基-4-嘧啶基、4-氰基-5-嘧啶基、5-氰基-2-嘧啶基、5-氰基-4-嘧啶基、2-三氟甲基-5-嘧啶基、2-三氟甲基-3-嘧啶基、2-三氟甲基-4-嘧啶基、4-三氟甲基-2-嘧啶基、4-三氟甲基-4-嘧啶基、4-三氟甲基-5-嘧啶基、5-三氟甲基-2-嘧啶基、5-三氟甲基-4-嘧啶基、2-三氟甲氧基-5-嘧啶基、2-三氟甲氧基-3-嘧啶基、2-三氟甲氧基-4-嘧啶基、4-三氟甲氧基-2-嘧啶基、4-三氟甲氧基-4-嘧啶基、4-三氟甲氧基-5-嘧啶基、5-三氟甲氧基-2-嘧啶基、5-三氟甲氧基-4-嘧啶基、2-羥基-5-嘧啶基、2-羥基-3-嘧啶基、2-羥基-4-嘧啶基、4-羥基-2-嘧啶基、4-羥基-4-嘧啶基、4-羥基-5-嘧啶基、5-羥基-2-嘧啶基、5-羥基-4-嘧啶基、2-胺基-5-嘧啶基、2-胺基-3-嘧啶基、2-胺基-4-嘧啶基、4-胺基-2-嘧啶基、4-胺基-4-嘧啶基、4-胺基-5-嘧啶基、5-胺基-2-嘧啶基、5-胺基-4-嘧啶基、2-甲基胺基-5-嘧啶基、2-甲基胺基-3-嘧啶基、2-甲基胺基-4-嘧啶基、4-甲基胺基-2-嘧啶基、4-甲基胺基-4-嘧啶基、4-甲基胺基-5-嘧啶基、5-甲基胺基-2-嘧啶基、5-甲基胺基-4-嘧啶基、2-二甲基胺基-5-嘧啶基、2-二甲基胺基-3-嘧啶基、2-二甲基胺基-4-嘧啶基、4-二甲基胺基-2-嘧啶基、4-二甲基胺基-4-嘧啶基、4-二甲基胺基-5-嘧啶基、5-二甲基胺基-2-嘧啶基、5-二甲基胺基-4-嘧啶基、2-乙醯胺基-5-嘧啶基、2-乙醯胺基-3-嘧啶基、2-乙醯胺基-4-嘧啶基、

4-乙醯胺基-2-嘧啶基、4-乙醯胺基-4-嘧啶基、4-乙醯胺基-5-嘧啶基、5-乙醯胺基-2-嘧啶基、5-乙醯胺基-4-嘧啶基、2-甲硫基-5-嘧啶基、2-甲硫基-3-嘧啶基、2-甲硫基-4-嘧啶基、4-甲硫基-2-嘧啶基、4-甲硫基-4-嘧啶基、4-甲硫基-5-嘧啶基、5-甲硫基-2-嘧啶基、5-甲硫基-4-嘧啶基、2-乙醯氧基-5-嘧啶基、2-乙醯氧基-3-嘧啶基、2-乙醯氧基-4-嘧啶基、4-乙醯氧基-2-嘧啶基、4-乙醯氧基-4-嘧啶基、4-乙醯氧基-5-嘧啶基、5-乙醯氧基-2-嘧啶基、5-乙醯氧基-4-嘧啶基、2-乙醯基-5-嘧啶基、2-乙醯基-3-嘧啶基、2-乙醯基-4-嘧啶基、4-乙醯基-2-嘧啶基、4-乙醯基-4-嘧啶基、4-乙醯基-5-嘧啶基、5-乙醯基-2-嘧啶基、5-乙醯基-4-嘧啶基、2-甲氧基羰基-5-嘧啶基、2-甲氧基羰基-3-嘧啶基、2-甲氧基羰基-4-嘧啶基、4-甲氧基羰基-2-嘧啶基、4-甲氧基羰基-4-嘧啶基、4-甲氧基羰基-5-嘧啶基、5-甲氧基羰基-2-嘧啶基、5-甲氧基羰基-4-嘧啶基、2-甲基胺甲醯基-5-嘧啶基、2-甲基胺甲醯基-3-嘧啶基、2-甲基胺甲醯基-4-嘧啶基、4-甲基胺甲醯基-2-嘧啶基、4-甲基胺甲醯基-4-嘧啶基、4-甲基胺甲醯基-5-嘧啶基、5-甲基胺甲醯基-2-嘧啶基、5-甲基胺甲醯基-4-嘧啶基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、5-吡啶基、3-甲氧基-2-吡啶基、4-甲氧基-2-吡啶基、5-甲氧基-2-吡啶基、6-甲氧基-2-吡啶基、2-甲氧基-3-吡啶基、4-甲氧基-3-吡啶基、5-甲氧基-3-吡啶基、6-甲氧基-3-吡啶基、2-甲氧基-4-吡啶基、3-甲氧基-4-吡啶基、3-鹵-2-吡啶基、4-鹵-2-吡啶基、5-鹵-2-吡啶基、6-鹵-2-吡啶基、2-鹵-3-吡啶基、4-鹵

-3-吡啶基、5-鹵-3-吡啶基、6-鹵-3-吡啶基、2-鹵-4-吡啶基、3-鹵-4-吡啶基、3-氰基-2-吡啶基、4-氰基-2-吡啶基、5-氰基-2-吡啶基、6-氰基-2-吡啶基、2-氰基-3-吡啶基、4-氰基-3-吡啶基、5-氰基-3-吡啶基、6-氰基-3-吡啶基、2-氰基-4-吡啶基、3-氰基-4-吡啶基、3-羥基-2-吡啶基、4-羥基-2-吡啶基、5-羥基-2-吡啶基、6-羥基-2-吡啶基、2-羥基-3-吡啶基、4-羥基-3-吡啶基、5-羥基-3-吡啶基、6-羥基-3-吡啶基、2-羥基-4-吡啶基、3-羥基-4-吡啶基、3-三氟甲基-2-吡啶基、4-三氟甲基-2-吡啶基、5-三氟甲基-2-吡啶基、6-三氟甲基-2-吡啶基、2-三氟甲基-3-吡啶基、4-三氟甲基-3-吡啶基、5-三氟甲基-3-吡啶基、6-三氟甲基-3-吡啶基、2-三氟甲基-4-吡啶基、3-三氟甲基-4-吡啶基、3-胺基-2-吡啶基、4-胺基-2-吡啶基、5-胺基-2-吡啶基、6-胺基-2-吡啶基、2-胺基-3-吡啶基、4-胺基-3-吡啶基、5-胺基-3-吡啶基、6-胺基-3-吡啶基、2-胺基-4-吡啶基、3-胺基-4-吡啶基、3-三氟甲氧基-2-吡啶基、4-三氟甲氧基-2-吡啶基、5-三氟甲氧基-2-吡啶基、6-三氟甲氧基-2-吡啶基、2-三氟甲氧基-3-吡啶基、4-三氟甲氧基-3-吡啶基、5-三氟甲氧基-3-吡啶基、6-三氟甲氧基-3-吡啶基、2-三氟甲氧基-4-吡啶基、3-三氟甲氧基-4-吡啶基、3-甲基-2-吡啶基、4-甲基-2-吡啶基、5-甲基-2-吡啶基、6-甲基-2-吡啶基、2-甲基-3-吡啶基、4-甲基-3-吡啶基、5-甲基-3-吡啶基、6-甲基-3-吡啶基、2-甲基-4-吡啶基、3-甲基-4-吡啶基、3-甲氧基-2-吡啶基、4-甲氧基-2-吡啶基、5-甲氧基-2-吡啶基、6-甲氧基-2-吡啶基、2-甲氧基-3-吡啶基、

4-甲氧基-3-吡啶基、5-甲氧基-3-吡啶基、6-甲氧基-3-吡啶基、2-甲氧基-4-吡啶基、3-甲氧基-4-吡啶基、3-環丙基-2-吡啶基、4-環丙基-2-吡啶基、5-環丙基-2-吡啶基、6-環丙基-2-吡啶基、2-環丙基-3-吡啶基、4-環丙基-3-吡啶基、5-環丙基-3-吡啶基、6-環丙基-3-吡啶基、2-環丙基-4-吡啶基、3-環丙基-4-吡啶基、3-環丙基甲基-2-吡啶基、4-環丙基甲基-2-吡啶基、5-環丙基甲基-2-吡啶基、6-環丙基甲基-2-吡啶基、2-環丙基甲基-3-吡啶基、4-環丙基甲基-3-吡啶基、5-環丙基甲基-3-吡啶基、6-環丙基甲基-3-吡啶基、2-環丙基甲基-4-吡啶基、3-環丙基甲基-4-吡啶基、3-環丙基胺基-2-吡啶基、4-環丙基胺基-2-吡啶基、5-環丙基胺基-2-吡啶基、6-環丙基胺基-2-吡啶基、2-環丙基胺基-3-吡啶基、4-環丙基胺基-3-吡啶基、5-環丙基胺基-3-吡啶基、6-環丙基胺基-3-吡啶基、2-環丙基胺基-4-吡啶基、3-環丙基胺基-4-吡啶基、3-環丙基甲基胺基-2-吡啶基、4-環丙基甲基胺基-2-吡啶基、5-環丙基甲基胺基-2-吡啶基、6-環丙基甲基胺基-2-吡啶基、2-環丙基甲基胺基-3-吡啶基、4-環丙基甲基胺基-3-吡啶基、5-環丙基甲基胺基-3-吡啶基、6-環丙基甲基胺基-3-吡啶基、2-環丙基甲基胺基-4-吡啶基、3-環丙基甲基胺基-4-吡啶基、3-甲基胺基-2-吡啶基、4-甲基胺基-2-吡啶基、5-甲基胺基-2-吡啶基、6-甲基胺基-2-吡啶基、2-甲基胺基-3-吡啶基、4-甲基胺基-3-吡啶基、5-甲基胺基-3-吡啶基、6-甲基胺基-3-吡啶基、2-甲基胺基-4-吡啶基、3-甲基胺基-4-吡啶基、3-二甲基胺基-2-吡啶基、4-二甲基胺基-2-吡啶基、

5-二甲基胺基-2-吡啶基、6-二甲基胺基-2-吡啶基、2-二甲基胺基-3-吡啶基、4-二甲基胺基-3-吡啶基、5-二甲基胺基-3-吡啶基、6-二甲基胺基-3-吡啶基、2-二甲基胺基-4-吡啶基、3-二甲基胺基-4-吡啶基、3-甲硫基-2-吡啶基、4-甲硫基-2-吡啶基、5-甲硫基-2-吡啶基、6-甲硫基-2-吡啶基、2-甲硫基-3-吡啶基、4-甲硫基-3-吡啶基、5-甲硫基-3-吡啶基、6-甲硫基-3-吡啶基、2-甲硫基-4-吡啶基、3-甲硫基-4-吡啶基、3-乙醯氧基-2-吡啶基、4-乙醯氧基-2-吡啶基、5-乙醯氧基-2-吡啶基、6-乙醯氧基-2-吡啶基、2-乙醯氧基-吡啶基、4-乙醯氧基-3-吡啶基、5-乙醯氧基-3-吡啶基、6-乙醯氧基-3-吡啶基、2-乙醯氧基-4-吡啶基、3-乙醯氧基-4-吡啶基、3-乙醯基-2-吡啶基、4-乙醯基-2-吡啶基、5-乙醯基-2-吡啶基、6-乙醯基-2-吡啶基、2-乙醯基-吡啶基、4-乙醯基-3-吡啶基、5-乙醯基-3-吡啶基、6-乙醯基-3-吡啶基、2-乙醯基-4-吡啶基、3-乙醯基-4-吡啶基、3-甲氧基羰基-2-吡啶基、4-甲氧基羰基-2-吡啶基、5-甲氧基羰基-2-吡啶基、6-甲氧基羰基-2-吡啶基、2-甲氧基羰基-3-吡啶基、4-甲氧基羰基-3-吡啶基、5-甲氧基羰基-3-吡啶基、6-甲氧基羰基-3-吡啶基、2-甲氧基羰基-4-吡啶基、3-甲氧基羰基-4-吡啶基、3-甲基胺甲醯基-2-吡啶基、4-甲基胺甲醯基-2-吡啶基、5-甲基胺甲醯基-2-吡啶基、6-甲基胺甲醯基-2-吡啶基、2-甲基胺甲醯基-3-吡啶基、4-甲基胺甲醯基-3-吡啶基、5-甲基胺甲醯基-3-吡啶基、6-甲基胺甲醯基-3-吡啶基、2-甲基胺甲醯基-4-吡啶基、3-甲基胺甲醯基-4-吡啶基、3-乙醯胺基-2-吡啶基、

4-乙醯胺基-2-吡啶基、5-乙醯胺基-2-吡啶基、6-乙醯胺基-2-吡啶基、2-乙醯胺基-3-吡啶基、4-乙醯胺基-3-吡啶基、5-乙醯胺基-3-吡啶基、6-乙醯胺基-3-吡啶基、2-乙醯胺基-4-吡啶基及 3-乙醯胺基-4-吡啶基、3-(1-氰基環丙基)-2-吡啶基、4-(1-氰基環丙基)-2-吡啶基、5-(1-氰基環丙基)-2-吡啶基、6-(1-氰基環丙基)-2-吡啶基、2-(1-氰基環丙基)-3-吡啶基、4-(1-氰基環丙基)-3-吡啶基、5-(1-氰基環丙基)-3-吡啶基、6-(1-氰基環丙基)-3-吡啶基、2-(1-氰基環丙基)-4-吡啶基、3-(1-氰基環丙基)-4-吡啶基，各者視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自以下之取代基取代：F、Cl、Br、I、-CN、-OH、$-CF_3$、NH_2、CF_3O-、CH_3-、CH_3O、$-NO_2$、環丙基、1-氰基環丙基、環丙基甲基、環丙基胺基、環丙基甲基胺基、甲基胺基、二甲基胺基、甲硫基、乙醯氧基、乙醯基、甲氧基羰基、乙醯胺基、甲基胺甲醯基、異丙基、1-吡咯啶基、1-環丙基乙基、2-環丙基乙基、1-環丙基乙基胺基、2-環丙基乙基胺基或 1-羥基-1-甲基乙基。在一些情況下，該 1、2、3 個取代基在 Y^1 之芳族部分上。在其他情況下，該 1、2、3 個取代基在 Y^1 之脂族部分上。式（I）之所有其他變數 Y^2、Q、Z、及 R^4、R^5、R^6、R^7 及 R^8 如本文所述之任一具體實例所定義。

在式（I）化合物之某些具體實例中，Y^1 為經 1 至 2 個獨立地選自以下之取代基取代之苯基：F、Cl、Br、I、-CN、-OH、$-CF_3$、NH_2、CF_3O-、CH_3-、CH_3O、C_2H_5O-、$-NO_2$、環丙基、環丙基甲基、環丙基胺基、環丙基甲基胺基、1-

氰基環丙基、1-羧基環丙基、1-胺甲醯基環丙基、1-甲氧基羰基環丙基、1-氰基異丙基、1-羥基環丙基、1-羥基異丙基、環丁氧基、環戊氧基、環己氧基、4-嗎啉基、4-羥基哌啶基、1-哌啶基、哌口井基、4-甲基哌口井基、4-第三丁氧基羰基哌口井基、氮雜環丁烷基、吡咯啶基、環丙基胺甲醯基、5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基、5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基、5-二甲基胺基-1,3,4-噁二唑-2-基、5-甲基胺基-1,3,4-噻二唑-2-基、甲基胺基甲基胺基、二甲基胺基、甲硫基、乙醯氧基、乙醯基、甲氧基羰基、乙醯胺基、甲基胺甲醯基、異丙基、1-吡咯啶基、1-環丙基乙基、2-環丙基乙基、1-環丙基乙基胺基、2-環丙基乙基胺基或1-羥基-1-甲基乙基。

在式（I）化合物之其他具體實例中，Y^1選自由以下組成之群：苯基、2-鹵苯基、3-鹵苯基、4-鹵苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、2-氰基苯基、3-氰基苯基、4-氰基苯基、2-羥基苯基、3-羥基苯基、4-羥基苯基、2-三氟甲基苯基、3-三氟甲基苯基、4-三氟甲基苯基、2-胺基苯基、3-胺基苯基、4-胺基苯基、2-三氟甲基苯基、3-三氟甲基苯基、4-三氟甲基苯基、2-甲基苯基、3-甲基苯基、4-甲基苯基、2-甲氧基苯基、3-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基、2-環丙基苯基、3-環丙基苯基、4-環丙基苯基、2-環丙基甲基苯基、3-環丙基甲基苯基、4-環丙基甲基苯基、2-環丙基甲基胺基苯基、3-環丙基甲基胺基苯基、4-環丙基甲基胺基苯基、2-環丙基胺基苯基、3-環丙基胺基苯基、4-環丙基胺基苯基、2-甲基胺基苯基、3-甲基胺基苯基、4-甲基胺基苯基、2-二甲

基胺基苯基、3-二甲基胺基苯基、4-二甲基胺基苯基、2-甲基噻吩基、3-甲基噻吩基、4-甲基噻吩基、2-乙醯氧基苯基、3-乙醯氧基苯基、4-乙醯氧基苯基、2-乙醯基苯基、3-乙醯基苯基、4-乙醯基苯基、2-甲氧基羰基苯基、3-甲氧基羰基苯基、4-甲氧基羰基苯基、2-乙醯胺基苯基、3-乙醯胺基苯基、4-乙醯胺基苯基、2-甲基胺甲醯基苯基、3-甲基胺甲醯基苯基、4-甲基胺甲醯基苯基、2-(1-氰基環丙基)苯基、3-(1-氰基環丙基)苯基及 4-(1-氰基環丙基)苯基，各者視情況經1、2個獨立地選自以下之取代基取代：F、Cl、Br、I、-CN、-OH、$-CF_3$、NH_2、CF_3O-、CH_3-、CH_3O、$-NO_2$、環丙基、1-氰基環丙基、環丙基甲基、環丙基胺基、環丙基甲基胺基、甲基胺基、二甲基胺基、甲硫基、乙醯氧基、乙醯基、甲氧基羰基、乙醯胺基、1-環丙基乙基、2-環丙基乙基、1-環丙基乙基胺基、2-環丙基乙基胺基或 1-羥基-1-甲基乙基或甲基胺甲醯基。在一些情況下，該 1、2、3 個取代基在 Y^1 之芳族部分上。在其他情況下，該 1、2、3 個取代基在 Y^1 之脂族部分上。式（I）之所有其他變數 Y^2、Q、Z、及 R^4、R^5、R^6、R^7 及 R^8 如本文所述之任一具體實例所定義。

在式（I）化合物之一些具體實例中，Y^2 如【發明內容】所定義，且式（I）之其他變數 Y^1、Q 及 Z、及 R^4、R^5、R^6、R^7 及 R^8 如上述任一具體實例及本文所述之任一具體實例所定義。

在式（I）化合物之一些具體實例中，Y^2 為 H、鹵素、CN、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{3-6} 環烷基胺基、C_{3-6} 環烷基

-C_{1-3}烷基胺基、芳基、雜芳基、芳基烷基或雜芳基烷基，其中Y^2之脂族或芳族部分視情況經1、2或3個獨立地選自H、F、Cl、I、CN、CH_3、CH_3O-、苯基、CF_3或CF_3O之取代基取代。在某些情況下，Y^2為H、鹵素、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-6}環烷基胺基或C_{3-6}環烷基-C_{1-3}烷基胺基，其中Y^2之脂族部分視情況經1、2或3個獨立地選自H、F、Cl、I、CN、CH_3、CH_3O-、苯基、CF_3或CF_3O之取代基取代。式（I）之所有其他變數Y^1、Q及Z、及R^4、R^5、R^6、R^7及R^8如本文所述之任一具體實例所定義。

在式（I）化合物之一些具體實例中，Y^2為H、F、Cl、I、CN、CH_3、CH_3O-、環丙基胺基或環丙基甲基胺基。式（I）之所有其他變數Y^1、Q及Z、及R^4、R^5、R^6、R^7及R^8如本文所述之任一具體實例所定義。

在式（I）化合物之一些較佳具體實例中，Y^2為H，且式（I）之所有其他變數Y^1、Q及Z、及R^4、R^5、R^6、R^7及R^8如本文所述之任一具體實例所定義。

在式（I）化合物之一些具體實例中，Q選自H、F、Cl或CH_3。在一個具體實例中，Q為H。在另一具體實例中，Q為F。在另一具體實例中，Q為CH_3。在另一具體實例中，Q為Cl。在另一具體實例中，Q為H或F。式（I）之所有其他變數Y^1、Y^2、Z、及R^4、R^5、R^6、R^7及R^8如本文所述之任一具體實例所定義。

在式（I）化合物之一些具體實例中，Z如【發明內容】所定義。式（I）之所有其他變數、及R^4、R^5、R^6、R^7及

R^8如本文所述之任一具體實例所定義。

在式（I）化合物之一些具體實例中，Z為-N(R^4)(R^5)或-C(R^6)(R^7)(R^8)，其中R^4及R^5各自獨立地選自由以下組成之群：H、視情況經取代之C_{1-6}烷基、視情況經取代之C_{3-8}環烷基、視情況經取代之C_{3-8}環烷基烷基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之雜環烷基烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳基烷基、視情況經取代之雜芳基及視情況經取代之雜芳基烷基；或R^4及R^5與其所連接之氮原子一起形成具有0-2個選自N、O或S之其他雜原子作為環成員之四員至八員環，其中該四員至八員環視情況經一至三個獨立地選自以下之基團取代：C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}鹵烷氧基、C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、C_{3-8}環烷基烷基、芳基、芳基烷基或R^e。R^6、R^7及R^8各自獨立地為H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}鹵烷氧基、C_{3-8}環烷基、C_{3-8}環烷基烷基、芳基、芳基烷基、雜環烷基、雜環烷基烷基、雜芳基、雜芳基烷基或-X^2R^9；其中R^6、R^7及R^8之脂族或芳族部分各自視情況經1至3個獨立地選自由以下組成之群的成員取代：C_{3-8}環烷基、C_{3-8}環烷基烷基、芳基、芳基烷基、雜環烷基、雜環烷基烷基、雜芳基、雜芳基烷基及R^e；或R^6、R^7及R^8基團中之任兩者與其所連接之碳原子一起形成3員至8員碳環或具有1至2個選自N、O或S之雜原子作為環成員之4員至8員雜環，其中該3員至8員碳環或該4員至8員雜環視情況經一至三個獨立地選自以下之基團取代：C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}鹵烷氧基、C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、

C_{3-8}環烷基烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基或雜芳基烷基或R^e，其限制條件為在每次出現時，R^6、R^7及R^8基團中之至少兩者不同時為氫。式（I）之所有其他變數Y^1、Y^2及Q如本文所述之任一具體實例所定義。

在式（I）化合物之一些具體實例中，Z為$-N(R^4)(R^5)$，其中R^4及R^5各自獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、C_{3-8}環烷基烷基、芳基、芳基-C_{1-4}烷基、雜芳基或雜芳基-C_{1-4}烷基，各者視情況經以下取代：（i）1-3個獨立地選自以下之取代基：C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}鹵烷氧基、C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、C_{3-8}環烷基烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基或R^e；或（ii）1、2或3個R^a取代基；或（iii）1、2或3個R^b取代基；或（iv）1、2或3個R^c取代基；或（v）1、2或3個R^d取代基；或（vi）1、2或3個R^f基團。式（I）之所有其他變數Y^1、Y^2及Q如本文所述之任一具體實例所定義。

在式（I）化合物之一些具體實例中，R^4為$-CH_3$且R^5為C_{2-6}烷基、C_{3-8}環烷基、C_{3-8}環烷基烷基、芳基、芳基-C_{1-4}烷基、雜芳基或雜芳基-C_{1-4}烷基，各者視情況經以下取代：（i）1-3個獨立地選自以下之取代基：C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}鹵烷氧基、C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、C_{3-8}環烷基烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基或R^e；或（ii）1、2或3個R^a取代基；或（iii）1、2或3個R^b取代基；或（iv）1、2或3個R^c取代基；或（v）1、2或3個R^d取代基；或（vi）1、2或3個R^f基團。在某些情況下，R^4為

$-CH_3$ 且 R^5 為 C_{2-6} 烷基。式（I）之所有其他變數 Y^1、Y^2 及 Q 如本文所述之任一具體實例所定義。

在式（I）化合物之一些具體實例中，R^4 及 R^5 各自獨立地選自 C_{1-6} 烷基、C_{3-8} 環烷基、C_{3-8} 環烷基烷基、芳基、芳基-C_{1-4} 烷基、雜芳基或雜芳基-C_{1-4} 烷基，各者視情況經 1、2 或 3 個選自以下之 R^x 成員取代：F、Cl、Br、I、-CN、-OH、$-CF_3$、NH_2、CF_3O-、CH_3-、CH_3O、$-NO_2$、環丙基、環丙基甲基、環丙基胺基、環丙基甲基胺基、1-氰基環丙基、甲基胺基、二甲基胺基、甲硫基、乙醯氧基、乙醯基、甲氧基羰基、乙醯胺基、甲基胺甲醯基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-吡啶基甲基、3-吡啶基甲基、4-吡啶基甲基、2-氧雜環丁烷基、3-氧雜環丁烷基、2-氧雜環丁烷基甲基、3-氧雜環丁烷基甲基、2-四氫呋喃基、3-四氫呋喃基、2-四氫呋喃基甲基、3-四氫呋喃基甲基、1-吡咯啶基、2-吡咯啶基、3-吡咯啶基、2-四氫噻吩基、3-四氫噻吩基、4-嗎啉基、2-嗎啉基或 3-嗎啉基。在某些情況下，R^x 為 F、-CN、-OH、$-CF_3$、NH_2、CF_3O-、CH_3-、CH_3O、$-NO_2$、環丙基、環丙基甲基、環丙基胺基、環丙基甲基胺基、1-氰基環丙基、甲基胺基、二甲基胺基、甲硫基、乙醯氧基、乙醯基、甲氧基羰基、乙醯胺基、甲基胺甲醯基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-吡啶基甲基、3-吡啶基甲基、4-吡啶基甲基、2-氧雜環丁烷基、3-氧雜環丁烷基、2-氧雜環丁烷基甲基、3-氧雜環丁烷基甲基、2-四氫呋喃基、3-四氫呋喃基、2-四氫呋喃基甲基、3-四氫呋喃基甲基、1-吡咯啶基、2-吡咯啶基、

3-吡咯啶基、2-四氫噻吩基、3-四氫噻吩基、4-嗎啉基、2-嗎啉基或3-嗎啉基。式（I）之所有其他變數 Y^1、Y^2 及 Q 如本文所述之任一具體實例所定義。

在式（I）化合物之一些具體實例中，R^4 為 $-CH_3$ 且 R^5 為 C_{2-6} 烷基、C_{3-8} 環烷基、C_{3-8} 環烷基烷基、芳基、芳基-C_{1-4} 烷基、雜芳基或雜芳基-C_{1-4} 烷基，各者視情況經1、2或3個選自以下之 R^x 成員取代：F、Cl、Br、I、-CN、-OH、$-CF_3$、NH_2、CF_3O-、CH_3-、CH_3O、$-NO_2$、環丙基、環丙基甲基、環丙基胺基、環丙基甲基胺基、1-氰基環丙基、甲基胺基、二甲基胺基、甲硫基、乙醯氧基、乙醯基、甲氧基羰基、乙醯胺基、甲基胺甲醯基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-吡啶基甲基、3-吡啶基甲基、4-吡啶基甲基、2-氧雜環丁烷基、3-氧雜環丁烷基、2-氧雜環丁烷基甲基、3-氧雜環丁烷基甲基、2-四氫呋喃基、3-四氫呋喃基、2-四氫呋喃基甲基、3-四氫呋喃基甲基、1-吡咯啶基、2-吡咯啶基、3-吡咯啶基、2-四氫噻吩基、3-四氫噻吩基、4-嗎啉基、2-嗎啉基或3-嗎啉基。在某些情況下，R^x 為 F、-CN、-OH、$-CF_3$、NH_2、CF_3O-、CH_3-、CH_3O、$-NO_2$、環丙基、環丙基甲基、環丙基胺基、環丙基甲基胺基、1-氰基環丙基、甲基胺基、二甲基胺基、甲硫基、乙醯氧基、乙醯基、甲氧基羰基、乙醯胺基、甲基胺甲醯基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-吡啶基甲基、3-吡啶基甲基、4-吡啶基甲基、2-氧雜環丁烷基、3-氧雜環丁烷基、2-氧雜環丁烷基甲基、3-氧雜環丁烷基甲基、2-四氫呋喃基、3-四氫呋喃基、2-四氫呋喃基甲

基、3-四氫呋喃基甲基、1-吡咯啶基、2-吡咯啶基、3-吡咯啶基、2-四氫噻吩基、3-四氫噻吩基、4-嗎啉基、2-嗎啉基或3-嗎啉基。式（I）之所有其他變數 Y^1、Y^2 及 Q 如本文所述之任一具體實例所定義。

在式（I）化合物之一些具體實例中，R^4 為 $-CH_3$ 且 R^5 選自乙基、丙基、丁基、戊基、環丙基、環丙基甲基、環丁基、環丁基甲基、環戊基、環戊基甲基、環己基、環己基甲基、苯基或苄基，各者視情況經 1-3 個獨立地選自以下之取代基取代：F、-CN、-OH、$-CF_3$、NH_2、CF_3O-、CH_3-、CH_3O、$-NO_2$、環丙基、環丙基甲基、環丙基胺基、環丙基甲基胺基、1-氰基環丙基、甲基胺基、二甲基胺基、甲硫基、乙醯氧基、乙醯基、甲氧基羰基、乙醯胺基、甲基胺甲醯基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-吡啶基甲基、3-吡啶基甲基、4-吡啶基甲基、2-氧雜環丁烷基、3-氧雜環丁烷基、2-氧雜環丁烷基甲基、3-氧雜環丁烷基甲基、2-四氫呋喃基、3-四氫呋喃基、2-四氫呋喃基甲基、3-四氫呋喃基甲基、1-吡咯啶基、2-吡咯啶基、3-吡咯啶基、2-四氫噻吩基、3-四氫噻吩基、4-嗎啉基、2-嗎啉基或 3-嗎啉基。式（I）之所有其他變數 Y^1、Y^2 及 Q 如本文所述之任一具體實例所定義。

在式（I）化合物之一些具體實例中，Z 為 $-N(R^4)(R^5)$，其中 $-N(R^4)(R^5)$選自 1-氮雜環丁烷基、1-吡咯啶基、1-哌啶基、4-嗎啉基、4-硫代嗎啉基、3-㗁唑啶基、3-噻唑啶基、2-異㗁唑啶基、2-異噻唑啶基、1-吡唑啶基、1-哌𠯿基、1-

六氫嘧啶基或1-六氫嗒吡基，各者（i）視情況經1至3個獨立地選自由以下組成之群的R^{26}取代基取代：鹵素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}鹵烷氧基、C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、C_{3-8}環烷基烷基、雜環烷基、雜環烷基烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基及R^c；或（ii）兩個相鄰R^{26}取代基與其所連接之原子一起形成具有0至2個選自O、N或S之其他原子作為環成員之5員或6員芳族環；或（iii）視情況經1至8個氘取代，各氘具有至少52.5%、60%、70%、75%、80%、90%、95%、99%、99.5%或99.9%之氘併入率。在某些情況下，R^{26}為F、Cl、Br、I、-CN、-OH、$-CF_3$、NH_2、CF_3O-、CH_3-、CH_3O、$-NO_2$、環丙基、環丙基甲基、環丙基胺基、環丙基甲基胺基、1-氰基環丙基、甲基胺基、二甲基胺基、甲硫基、乙醯氧基、乙醯基、甲氧基羰基、乙醯胺基、甲基胺甲醯基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-吡啶基甲基、3-吡啶基甲基、4-吡啶基甲基、2-氧雜環丁烷基、3-氧雜環丁烷基、2-氧雜環丁烷基甲基、3-氧雜環丁烷基甲基、2-四氫呋喃基、3-四氫呋喃基、2-四氫呋喃基甲基、3-四氫呋喃基甲基、1-吡咯啶基、2-吡咯啶基、3-吡咯啶基、2-四氫噻吩基、3-四氫噻吩基、4-嗎啉基、2-嗎啉基或3-嗎啉基。在其他情況下，R^{26}為F、-CN、-OH、$-CF_3$、NH_2、CF_3O-、CH_3-、CH_3O、$-NO_2$、環丙基、環丙基甲基、環丙基胺基、環丙基甲基胺基、1-氰基環丙基、甲基胺基、二甲基胺基、甲硫基、乙醯氧基、乙醯基、甲氧基羰基、乙醯胺基、甲基胺甲醯基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-

吡啶基、2-吡啶基甲基、3-吡啶基甲基、4-吡啶基甲基、2-氧雜環丁烷基、3-氧雜環丁烷基、2-氧雜環丁烷基甲基、3-氧雜環丁烷基甲基、2-四氫呋喃基、3-四氫呋喃基、2-四氫呋喃基甲基、3-四氫呋喃基甲基、1-吡咯啶基、2-吡咯啶基、3-吡咯啶基、2-四氫噻吩基、3-四氫噻吩基、4-嗎啉基、2-嗎啉基或 3-嗎啉基。在其他情況下，R^{26} 為 F、CH_3、甲氧基羰基、乙氧基羰基、-CH_3、$CH_3(CO)NH$-、乙烯基、丙烯-3-基或 $CH_3(CO)(CH_3)N$-。在一些具體實例中，Z 中之各氫原子視情況經氘原子置換，各氘具有至少 52.5%、60%、70%、75%、80%、90%、95%、99%、99.5%或 99.9%之氘併入率。式（I）之所有其他變數 Y^1、Y^2 及 Q 如本文所述之任一具體實例所定義。

在式（I）化合物之一些具體實例中，Z 為 $-C(R^6)(R^7)(R^8)$，其中 R^6 為 H 且 R^7 及 R^8 各自獨立地為視情況經 1 至 3 個 R^d 或 R^e 取代之 C_{1-6} 烷基。在一些具體實例中，R^6、R^7 及 R^8 各自獨立地為視情況經 1 至 3 個 R^d 或 R^e 取代之 C_{1-6} 烷基。在一些具體實例中，$-C(R^6)(R^7)(R^8)$ 為環丙基、環丁基、環己基、環戊基、環庚基、環辛基，各者視情況經 1-3 個獨立地選自以下之 R^{28} 取代基取代：F、Cl、Br、I、-CN、-OH、$-CF_3$、NH_2、CF_3O-、CH_3-、CH_3O、$-CH_2CH=CH_2$、$-NO_2$、環丙基、環丙基甲基、環丙基胺基、環丙基甲基胺基、1-氰基環丙基、乙烯基、甲基胺基、二甲基胺基、甲硫基、乙醯氧基、乙醯基、甲氧基羰基、乙醯胺基、甲基胺甲醯基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-吡啶基甲基、

3-吡啶基甲基、4-吡啶基甲基、2-氧雜環丁烷基、3-氧雜環丁烷基、2-氧雜環丁烷基甲基、3-氧雜環丁烷基甲基、2-四氫呋喃基、3-四氫呋喃基、2-四氫呋喃基甲基、3-四氫呋喃基甲基、1-吡咯啶基、2-吡咯啶基、3-吡咯啶基、2-四氫噻吩基、3-四氫噻吩基、4-嗎啉基、2-嗎啉基或3-嗎啉基。在一些情況下，R^{28}為 F、-CN、-OH、$-CF_3$、NH_2、CF_3O-、CH_3-、CH_3O、$-NO_2$、環丙基、環丙基甲基、環丙基胺基、環丙基甲基胺基、1-氰基環丙基、甲基胺基、二甲基胺基、甲硫基、乙醯氧基、乙醯基、甲氧基羰基、乙醯胺基、甲基胺甲醯基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-吡啶基甲基、3-吡啶基甲基、4-吡啶基甲基、2-氧雜環丁烷基、3-氧雜環丁烷基、2-氧雜環丁烷基甲基、3-氧雜環丁烷基甲基、2-四氫呋喃基、3-四氫呋喃基、2-四氫呋喃基甲基、3-四氫呋喃基甲基、1-吡咯啶基、2-吡咯啶基、3-吡咯啶基、2-四氫噻吩基、3-四氫噻吩基、4-嗎啉基、2-嗎啉基或3-嗎啉基。在一些具體實例中，$-C(R^6)(R^7)(R^8)$為 2-氮雜環丁烷基、3-氮雜環丁烷基、3-吡咯啶基、2-吡咯啶基、2-哌啶基、3-哌啶基、4-哌啶基、2-嗎啉基、3-嗎啉基、2-硫代嗎啉基、3-硫代嗎啉基、2-㗁唑啶基、4-㗁唑啶基、5-㗁唑啶基、2-噻唑啶基、4-噻唑啶基、5-噻唑啶基、3-異㗁唑啶基、4-異㗁唑啶基、5-異㗁唑啶基、3-異噻唑啶基、4-異噻唑啶基、5-異噻唑啶基、3-吡唑啶基、4-吡唑啶基、2-哌𠯿基、2-六氫嘧啶基、4-六氫嘧啶基、5-六氫嘧啶基、3-六氫嗒𠯿基或4-六氫嗒𠯿基，各者視情況經 1 至 3 個 R^{28}取代基取代。

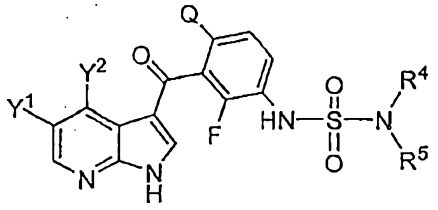
在一些具體實例中，Z中之各氫原子視情況經氘原子置換，各氘具有至少52.5%、60%、70%、75%、80%、90%、95%、99%、99.5%或99.9%之氘併入率。式（I）之所有其他變數Y^1、Y^2及Q如本文所述之任一具體實例所定義。

在式（I）化合物之一些具體實例中，Z選自由以下組成之群：環丙基、環丁基、環己基、環戊基、環庚基、環辛基，1-氮雜環丁烷基、1-吡咯啶基、1-哌啶基、4-嗎啉基、4-硫代嗎啉基、3-噁唑啶基、3-噻唑啶基、2-異噁唑啶基、2-異噻唑啶基、1-吡唑啶基、1-哌𠯿基、1-六氫嘧啶基、1-六氫嗒𠯿基、$(CH_3)(CF_3CH_2)N$-、環丙基甲基胺基、第二丁基、戊-2-基及戊-3-基，各者（i）視情況經一至三個獨立地選自由以下組成之群的R^{27}取代基取代：鹵素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}鹵烷氧基、C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、C_{3-8}環烷基烷基、雜環烷基、雜環烷基烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基及R^c；或（ii）兩個相鄰R^{27}取代基與其所連接之原子一起形成具有0至2個選自O、N或S之其他原子作為環成員之5員或6員芳族環；或（iii）視情況經1至11個氘取代，各氘具有至少52.5%、60%、70%、75%、80%、90%、95%、99%、99.5%或99.9%之氘併入率。在一個具體實例中，Z為視情況經1至2個R^{27}基團取代之環丙基。在另一具體實例中，Z為視情況經1至2個R^{27}基團取代之環戊基。在另一具體實例中，Z為視情況經1至2個R^{27}基團取代之1-吡咯啶基。在另一具體實例中，Z為視情況經1至2個R^{27}基團取代之1-哌啶基。在另一具

體實例中，Z為1-吡咯啶基、3-氟-1-吡咯啶基、(3S)-3-氟-1-吡咯啶基、(3R)-3-氟-1-吡咯啶基、3,3-二氟-1-吡咯啶基、3-C_{1-6}烷基-C(O)-C_{1-6}烷基-N-1-吡咯啶基、3-C_{1-6}烷基-C(O)NH-1-吡咯啶基、C_{1-6}烷氧基羰基-1-吡咯啶基或3,3-二甲基-1-吡咯啶基。在某些情況下，R^{27}為F、Cl、Br、I、-CN、-OH、-CF_3、NH_2、CF_3O-、CH_3-、CH_3O、-NO_2、環丙基、環丙基甲基、環丙基胺基、環丙基甲基胺基、1-氰基環丙基、甲基胺基、二甲基胺基、甲硫基、乙醯氧基、乙醯基、甲氧基羰基、乙醯胺基、甲基胺甲醯基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-吡啶基甲基、3-吡啶基甲基、4-吡啶基甲基、2-氧雜環丁烷基、3-氧雜環丁烷基、2-氧雜環丁烷基甲基、3-氧雜環丁烷基甲基、2-四氫呋喃基、3-四氫呋喃基、2-四氫呋喃基甲基、3-四氫呋喃基甲基、1-吡咯啶基、2-吡咯啶基、3-吡咯啶基、2-四氫噻吩基、3-四氫噻吩基、4-嗎啉基、2-嗎啉基或3-嗎啉基。在一種情況下，R^{27}為-F、甲氧基羰基、乙氧基羰基、-CH_3、$CH_3(CO)NH$-、乙烯基、丙烯-3-基或$CH_3(CO)(CH_3)N$-。在另一種情況下，R^{27}為-F、甲氧基羰基、乙氧基羰基、-CH_3、$CH_3(CO)NH$-或$CH_3(CO)(CH_3)N$-。在另一種情況下，R^{27}為乙烯基或丙烯-3-基。式（I）之所有其他變數Y^1、Y^2及Q如本文所述之任一具體實例所定義。

式I之子式

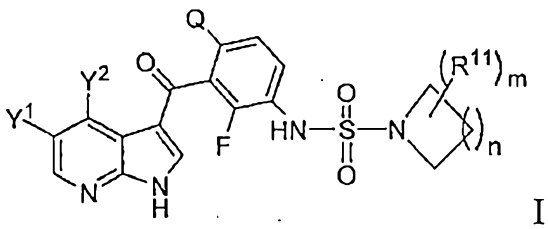
在本發明之一個具體實例中，式（I）化合物具有子式（Ia）：



Ia

其中取代基 Y^1、Y^2、Q、R^4 及 R^5 如本文所揭示之任一具體實例所定義。在一些具體實例中，R^4 為 CH_3 且 R^5 為視情況經 1-3 個獨立地選自以下之取代基取代之 C_{2-6} 烷基：F、Cl、Br、I、-CN、-OH、$-CF_3$、NH_2、CF_3O-、CH_3-、CH_3O、$-NO_2$、環丙基、環丙基甲基、環丙基胺基、環丙基甲基胺基、1-氰基環丙基、甲基胺基、二甲基胺基、甲硫基、乙醯氧基、乙醯基、甲氧基羰基、乙醯胺基、甲基胺甲醯基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-吡啶基甲基、3-吡啶基甲基、4-吡啶基甲基、2-氧雜環丁烷基、3-氧雜環丁烷基、2-氧雜環丁烷基甲基、3-氧雜環丁烷基甲基、2-四氫呋喃基、3-四氫呋喃基、2-四氫呋喃基甲基、3-四氫呋喃基甲基、1-吡咯啶基、2-吡咯啶基、3-吡咯啶基、2-四氫噻吩基、3-四氫噻吩基、4-嗎啉基、2-嗎啉基或 3-嗎啉基。

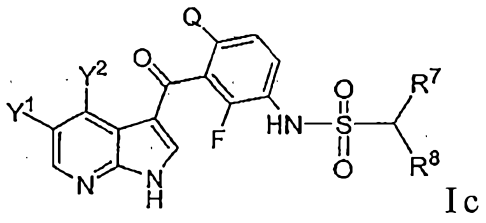
在本發明之第二具體實例中，式（I）化合物具有子式（Ib）：



Ib

其中 R^{11} 為 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{1-6} 鹵烷氧基、C_{3-8} 環烷基、C_{3-8} 環烷基烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、雜環烷基、雜環烷基烷基或 R^e，各者視情況經以下取代：(i) 1-3 個獨立地選自以下之取代基：C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{1-6} 鹵烷氧基、C_{1-6} 烷基、C_{3-8} 環烷基、C_{3-8} 環烷基烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、R^d 或 R^e；或 (ii) 1、2 或 3 個 R^a 取代基；或 (iii) 1、2 或 3 個 R^b 取代基；或 (iv) 1、2 或 3 個 R^c 取代基；或 (v) 1、2 或 3 個 R^d 取代基；或 (vi) 1、2 或 3 個 R^f 基團；下標 n 為 1、2、3、4 或 5 且下標 m 為 0、1、2 或 3。在一些具體實例中，R^{11} 為 C_{1-6} 烷基、F、Cl、Br、I、-CN、-OH、$-CF_3$、NH_2、CF_3O-、CH_3-、乙基、丙基、丁基、CH_3O、$-NO_2$、環丙基、環丙基甲基、環丙基胺基、環丙基甲基胺基、1-氰基環丙基、甲基胺基、二甲基胺基、甲硫基、乙醯氧基、乙醯基、甲氧基羰基、乙醯胺基、甲基胺甲醯基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-吡啶基甲基、3-吡啶基甲基、4-吡啶基甲基、2-氧雜環丁烷基、3-氧雜環丁烷基、2-氧雜環丁烷基甲基、3-氧雜環丁烷基甲基、2-四氫呋喃基、3-四氫呋喃基、2-四氫呋喃基甲基、3-四氫呋喃基甲基、1-吡咯啶基、2-吡咯啶基、3-吡咯啶基、2-四氫噻吩基、3-四氫噻吩基、4-嗎啉基、2-嗎啉基或 3-嗎啉基。在一些具體實例中，m 為 0。在其他具體實例中，下標 n 為 1、2、3 或 4。在一些具體實例中，n 為 1、2 或 3 且 m 為 1 或 2。所有其他變數 Y^1、Y^2 及 Q 如本文所述之任一具體實例所定義。

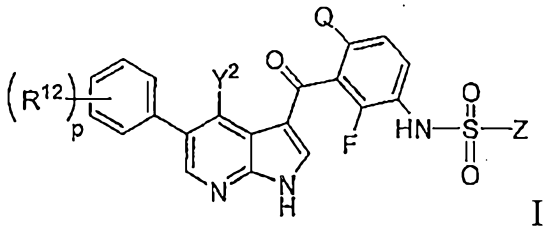
在本發明之第三具體實例中，式（I）化合物具有子式（Ic）：



Ic

其中 R^7 及 R^8 各自獨立地為 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{1-6} 鹵烷氧基、C_{3-8} 環烷基、C_{3-8} 環烷基烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基或 $-X^2R^9$，其中 R^7 及 R^8 之脂族或芳族部分各自視情況經 1 至 3 個獨立地選自由以下組成之群的成員取代：C_{3-8} 環烷基、C_{3-8} 環烷基烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基及 R^e；且其中 X^2 為 $-NR^{10}$、O 或 S；R^{10} 為 H、C_{1-6} 烷基或芳基；且 R^9 為 H、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{1-6} 鹵烷氧基、C_{3-8} 環烷基、C_{3-8} 環烷基烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基或雜芳基烷基，其中 R^9 視情況經 1 至 3 個 R^e 取代基取代。在一些具體實例中，R^7 及 R^8 基團與其所連接之碳原子一起形成 3 員至 8 員碳環或具有 1 至 2 個選自 N、O 或 S 之雜原子作為環成員之 4 員至 8 員雜環，其中該 3 員至 8 員碳環或該 4 員至 8 員雜環視情況經一至三個獨立地選自以下之基團取代：C_{1-6} 鹵烷基、C_{1-6} 鹵烷氧基、C_{1-6} 烷基、C_{3-8} 環烷基、C_{3-8} 環烷基烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基或雜芳基烷基或 R^e。所有其他變數 Y^1、Y^2 及 Q 如本文所述之任一具體實例所定義。

在本發明之第四具體實例中，式（I）化合物具有子式（Id）：

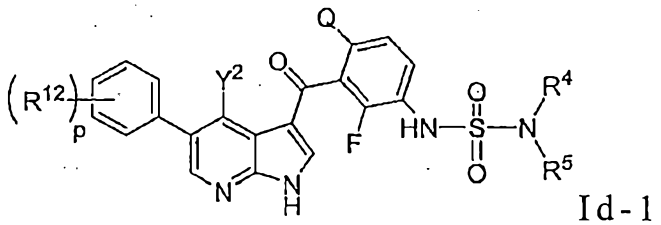


Id

其中 R^{12} 為 H 或 R^1；或兩個相鄰 R^{12} 與其所連接之原子一起形成具有 0-2 個選自 O、N 或 S 之雜原子作為環成員之 5 員至 6 員環；其中該 5 員至 6 員環視情況經 1-3 個 R^d 或 R^e 取代基取代，且下標 p 為 1 至 5 之整數。在一個具體實例中，p 為 1。在另一具體實例中，p 為 2。在另一具體實例中，p 為 5 且兩個相鄰 R^{12} 取代基與其所連接之原子一起形成具有 0-2 個選自 O、N 或 S 之雜原子作為環成員之 5 員至 6 員環；其中該 5 員至 6 員環視情況經 1-3 個 R^d 或 R^e 取代基取代，且各 R^{12} 獨立地為 H、R^d 或 R^e。在一些具體實例中，兩個相鄰 R^{12} 與其所連接之原子一起形成視情況經取代之稠合碳環，包括（但不限於）苯、環戊烷及環己烷環。碳環上之取代基可為 1-2 個 R^d 或 R^e 基團。在其他具體實例中，兩個相鄰 R^{12} 與其所連接之原子一起形成視情況經取代之稠合雜環，包括（但不限於）吡咯、呋喃、噻吩、吡唑、咪唑、㗁唑、異㗁唑、噻唑、異噻唑、吡啶、吡口井、嗒口井、四氫呋喃、四氫哌喃、四氫噻吩、吡唑啶、異㗁唑啶、咪唑啶、㗁唑啶、噻唑啶、異噻唑啶、哌啶、哌口井及六氫嘧

啶環。所有其他變數 Y^2、Q 及 Z 如本文所述之任一具體實例所定義。

在本發明之第五具體實例中，式（I）化合物具有子式（Id-1）：

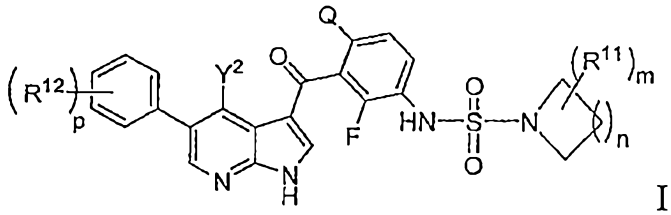


Id-1

其中 R^{12} 為 H 或 R^1；或兩個相鄰 R^{12} 與其所連接之原子一起形成具有 0-2 個選自 O、N 或 S 之雜原子作為環成員之 5 員至 6 員環；其中該 5 員至 6 員環視情況經 1-3 個 R^d 或 R^e 取代基取代，且下標 p 為 1 至 5 之整數。在一個具體實例中，p 為 1。在另一具體實例中，p 為 2。在另一具體實例中，p 為 5 且兩個相鄰 R^{12} 取代基與其所連接之原子一起形成具有 0-2 個選自 O、N 或 S 之雜原子作為環成員之 5 員至 6 員環；其中該 5 員至 6 員環視情況經 1-3 個 R^d 或 R^e 取代基取代，且其他三個 R^{12} 各自獨立地為 H、R^d 或 R^e。在一些具體實例中，兩個相鄰 R^{12} 與其所連接之原子一起形成視情況經取代之稠合碳環，包括（但不限於）苯、環戊烷、環己烷及苯環。碳環上之取代基可為 1-2 個 R^d 或 R^e 基團。在其他具體實例中，兩個相鄰 R^{12} 與其所連接之原子一起形成視情況經取代之稠合雜環，包括（但不限於）吡咯、呋喃、噻吩、吡唑、咪唑、噁唑、異噁唑、噻唑、異噻唑、

吡啶、吡口井、嗒口井、四氫呋喃、四氫哌喃、四氫噻吩、吡唑啶、異噁唑啶、咪唑啶、噁唑啶、噻唑啶、異噻唑啶、哌啶、哌口井及六氫嘧啶環。所有其他變數 Y^2、Q、R^4 及 R^5 如本文所述之任一具體實例所定義。

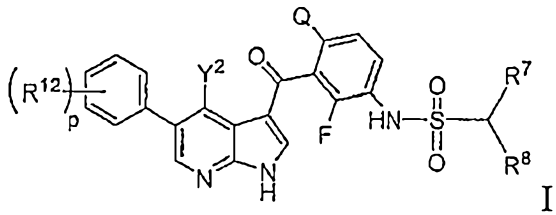
在本發明之第六具體實例中，式（I）化合物具有子式（Id-2）：



Id-2

所有變數 R^{12}、p、m、n、Y^2、Q 及 R^{11} 如本文所述之任一具體實例所定義。在一些具體實例中，R^{11} 為 C_{1-6} 烷基、C_{3-8} 環烷基、C_{3-8} 環烷基烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、雜環烷基、雜環烷基烷基或 R^e，下標 m 為 0 至 3 之整數，且下標 n 為 1 至 5 之整數。

在本發明之第七具體實例中，式（I）化合物具有子式（Id-3）：

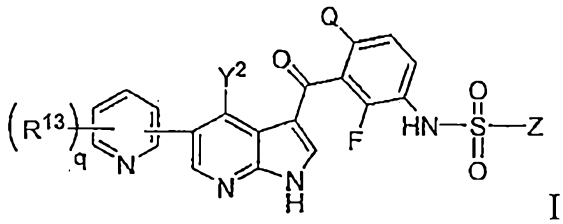


Id-3

所有變數 R^{12}、p、Y^2、Q、R^7 及 R^8 如本文所述之任一具體實例所定義。在一些具體實例中，R^7 及 R^8 各自獨立地

為 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{1-6} 鹵烷氧基、C_{3-8} 環烷基、C_{3-8} 環烷基烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基或 $-X^2R^9$，其中 R^7 及 R^8 之脂族或芳族部分各自視情況經 1 至 3 個獨立地選自由以下組成之群的成員取代：C_{3-8} 環烷基、C_{3-8} 環烷基烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基及 R^e，其限制條件為在每次出現時，R^6、R^7 及 R^8 基團中之至少兩者不同時為氫；且其中 X^2 為 $-NR^{10}$、O 或 S；R^{10} 為 H、C_{1-6} 烷基或芳基；且 R^9 為 H、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{1-6} 鹵烷氧基、C_{3-8} 環烷基、C_{3-8} 環烷基烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基或雜芳基烷基，其中 R^9 視情況經 1 至 3 個 R^e 取代基取代。

在本發明之第八具體實例中，式（I）化合物具有子式（Ie）：

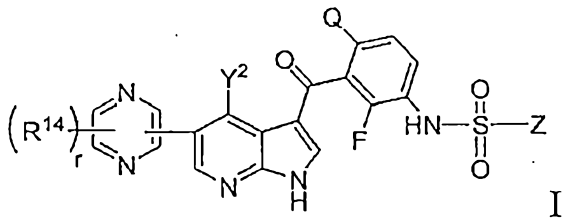


Ie

其中 R^{13} 為 H 或 R^1；或兩個相鄰 R^{13} 與其所連接之原子一起形成具有 0-2 個選自 O、N 或 S 之雜原子作為環成員之 5 員至 6 員環；且下標 q 為 1 至 4 之整數，其中該 5 員至 6 員環視情況經 1-3 個 R^d 或 R^e 取代基取代。在一個具體實例中，q 為 1。在另一具體實例中，q 為 2。在另一具體實例中，q 為 4 且兩個相鄰 R^{13} 取代基與其所連接之原子一起形

成具有 0-2 個選自 O、N 或 S 之雜原子作為環成員之 5 員至 6 員環；其中該 5 員至 6 員環視情況經 1-3 個 R^d 或 R^e 取代基取代，且其他兩個 R^{13} 基團各自獨立地為 H、R^d 或 R^e。在一些具體實例中，兩個相鄰 R^{13} 與其所連接之原子一起形成視情況經取代之稠合碳環，包括（但不限於）苯、環戊烷及環己烷環。碳環上之取代基可為 1-2 個 R^d 或 R^e 基團。在其他具體實例中，兩個相鄰 R^{13} 基團與其所連接之原子一起形成視情況經取代之稠合雜環，包括（但不限於）吡咯、呋喃、噻吩、吡唑、咪唑、㗁唑、異㗁唑、噻唑、異噻唑、吡啶、吡口井、嗒口井、四氫呋喃、四氫哌喃、四氫噻吩、吡唑啶、異㗁唑啶、咪唑啶、㗁唑啶、噻唑啶、異噻唑啶、哌啶、哌口井及六氫嘧啶環。所有其他變數 Y^2、Q 及 Z 如本文所述之任一具體實例所定義。

在本發明之第九具體實例中，式（I）化合物具有子式（If）：

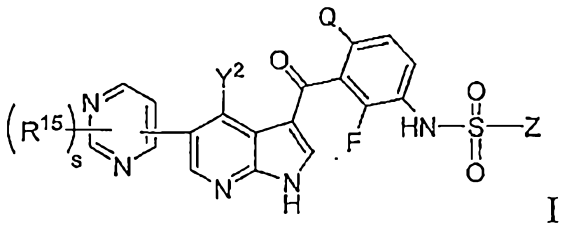


If

R^{14} 為 H 或 R^1；或兩個相鄰 R^{14} 與其所連接之原子一起形成具有 0-2 個選自 O、N 或 S 之雜原子作為環成員之 5 員至 6 員環；且下標 r 為 1 至 3 之整數，其中該 5 員至 6 員環視情況經 1-3 個 R^d 或 R^e 取代基取代。在一個具體實例中，

r為1。在另一具體實例中，r為2。在另一具體實例中，r為3且兩個相鄰R^{14}取代基與其所連接之原子一起形成具有0-2個選自O、N或S之雜原子作為環成員之5員至6員環；其中該5員至6員環視情況經1-3個R^d或R^e取代基取代，且另一個R^{14}為H、R^d或R^e。在一些具體實例中，兩個相鄰R^{14}與其所連接之原子一起形成視情況經取代之稠合碳環，包括（但不限於）苯、環戊烷及環己烷環。碳環上之取代基可為1-2個R^d或R^e基團。在其他具體實例中，兩個相鄰R^{14}基團與其所連接之原子一起形成視情況經取代之稠合雜環，包括（但不限於）吡咯、呋喃、噻吩、吡唑、咪唑、㗁唑、異㗁唑、噻唑、異噻唑、吡啶、吡口井、嗒口井、四氫呋喃、四氫哌喃、四氫噻吩、吡唑啶、異㗁唑啶、咪唑啶、㗁唑啶、噻唑啶、異噻唑啶、哌啶、哌口井及六氫嘧啶環。所有其他變數Y^2、Q及Z如本文所述之任一具體實例所定義。

在本發明之第十具體實例中，式（I）化合物具有子式（Ig）：



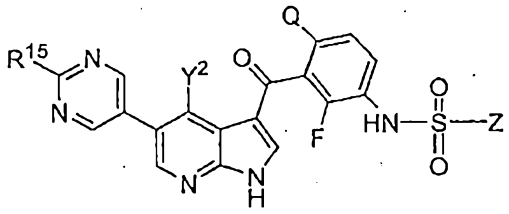
Ig

R^{15}為H或R^1；或兩個相鄰R^{15}與其所連接之原子一起形成具有0-2個選自O、N或S之雜原子作為環成員之5員

至6員環；且下標s為1至3之整數，其中該5員至6員環視情況經1-3個R^d或R^e取代基取代。在一個具體實例中，s為1。在另一具體實例中，s為2。在另一具體實例中，s為3且兩個相鄰R^{15}取代基與其所連接之原子一起形成具有0-2個選自O、N或S之雜原子作為環成員之5員至6員環；其中該5員至6員環視情況經1-3個R^d或R^e取代基取代，且另一個R^{15}為H、R^d或R^e。在一些具體實例中，兩個相鄰R^{15}與其所連接之原子一起形成視情況經取代之稠合碳環，包括（但不限於）苯、環戊烷及環己烷環。碳環上之取代基可為1-2個R^d或R^e基團。在其他具體實例中，兩個相鄰R^{15}基團與其所連接之原子一起形成視情況經取代之稠合雜環，包括（但不限於）吡咯、呋喃、噻吩、吡唑、咪唑、㗁唑、異㗁唑、噻唑、異噻唑、吡啶、吡口井、嗒口井、四氫呋喃、四氫哌喃、四氫噻吩、吡唑啶、異㗁唑啶、咪唑啶、㗁唑啶、噻唑啶、異噻唑啶、哌啶、哌口井及六氫嘧啶環。在其他具體實例中，R^{15}為鹵素、-CN、-OH、$-CF_3$、CF_3O-、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、$-NO_2$、苄基、苯基、環丙基、環丙基甲基、環丁基、環丁基甲基、環戊基、環戊基甲基、環己基、環己基甲基、$-OC(O)R^b$、$-C(O)R^b$、$-C(O)OR^b$、$-NHC(O)R^b$、$-C(O)NHR^b$、$-NHR^b$或$-NR^bR^b$。在一些具體實例中，R^{15}為F、Cl、Br、I、-CN、-OH、$-CF_3$、NH_2、CF_3O-、CH_3-、CH_3O、$-NO_2$、環丙基、環丙基甲基、環丙基胺基、環丙基甲基胺基、1-氟基環丙基、甲基胺基、二甲基胺基、甲硫基、乙醯氧基、乙醯基、甲氧基羰基、乙醯胺基或甲

基胺甲醯基、異丙基、1-吡咯啶基、1-環丙基乙基、2-環丙基乙基、1-環丙基乙基胺基、2-環丙基乙基胺基或1-羥基-1-甲基乙基。所有其他變數 Y^2、Q及Z如本文所述之任一具體實例所定義。

在本發明之第十一具體實例中，式（I）化合物具有子式（Ig-1）：

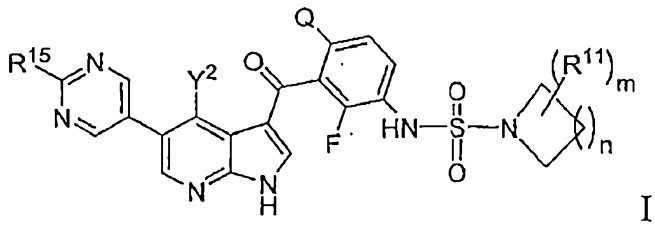


Ig-1

所有其他變數 R^{15}、Y^2、Q及Z如本文所述之任一具體實例所定義。在一較佳具體實例中，Y^2 為 H。在一些具體實例中，R^{15} 為 H 或 R^1。在一些具體實例中，R^{15} 為 R^a、R^b、R^c、R^d 或 R^e。在其他具體實例中，R^{15} 為鹵素、-CN、-OH、$-CF_3$、CF_3O-、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、$-NO_2$、苄基、苯基、環丙基、環丙基甲基、環丁基、環丁基甲基、環戊基、環戊基甲基、環己基、環己基甲基、$-OC(O)R^b$、$-C(O)R^b$、$-C(O)OR^b$、$-NHC(O)R^b$、$-C(O)NHR^b$、$-NHR^b$ 或 $-NR^bR^b$。在一些具體實例中，R^{15} 為 F、Cl、Br、I、-CN、-OH、$-CF_3$、NH_2、CF_3O-、CH_3-、CH_3O、$-NO_2$、環丙基、環丙基甲基、環丙基胺基、環丙基甲基胺基、1-氰基環丙基、甲基胺基、二甲基胺基、甲硫基、乙醯氧基、乙醯基、甲氧基羰基、乙醯胺基或甲基胺甲醯基、異丙基、1-吡咯啶基、1-環丙基

乙基、2-環丙基乙基、1-環丙基乙基胺基、2-環丙基乙基胺基或1-羥基-1-甲基乙基。在一些具體實例中，Z為-N(R^4)(R^5)或-N(CH_3)(R^5)。所有其他變數如本文所述之任一具體實例所定義。

在本發明之第十二具體實例中，式（I）化合物具有子式（Ig-2）：

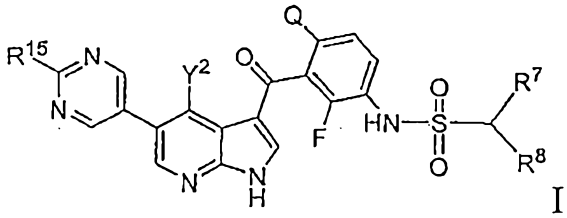


Ig-2

所有變數R^{15}、Y^2、Q、R^{11}、m如本文所述之任一具體實例所定義。在一較佳具體實例中，Y^2為H。在一些具體實例中，R^{15}為H或R^1。在一些具體實例中，R^{15}為R^a、R^b、R^c、R^d或R^e。在一個具體實例中，R^{15}為C_{1-6}烷基。在另一具體實例中，R^{15}為C_{3-6}環烷基。在另一具體實例中，R^{15}為雜環烷基。下標m為0至3之整數。下標n為1至5之整數。在一些具體實例中，m為0。在其他具體實例中，下標n為1、2、3或4。在一些具體實例中，n為1、2或3且m為1或2。在一些具體實例中，R^{11}為C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、C_{3-8}環烷基烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基或R^e。在一些具體實例中，R^{11}為C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}鹵烷氧基、C_{3-8}環烷基、C_{3-8}環烷基烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、雜環烷

基、雜環烷基烷基或 R^e，各者視情況經以下取代：(i) 1-3 個獨立地選自以下之取代基：C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{1-6} 鹵烷氧基、C_{1-6} 烷基、C_{3-8} 環烷基、C_{3-8} 環烷基烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、R^d 或 R^e；或 (ii) 1、2 或 3 個 R^a 取代基；或 (iii) 1、2 或 3 個 R^b 取代基；或 (iv) 1、2 或 3 個 R^c 取代基；或 (v) 1、2 或 3 個 R^d 取代基；或 (vi) 1、2 或 3 個 R^f 基團；下標 n 為 1、2、3、4 或 5 且下標 m 為 0、1、2 或 3。在其他具體實例中，R^{11} 為 C_{1-6} 烷基、C_{3-8} 環烷基、C_{3-8} 環烷基烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基或 R^e。在一些具體實例中，R^{11} 為鹵素、C_{1-6} 烷氧基羰基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷基-(CO)NH-或 C_{1-6} 烷基-(CO)(C_{1-6} 烷基)N-。在某些具體實例中，R^{11} 為甲氧基羰基、乙氧基羰基、$-CH_3$、$CH_3(CO)NH-$、乙烯基、丙烯-3-基或 $CH_3(CO)(CH_3)N-$。在式 Ig-2 化合物之一個具體實例中，下標 n 為 1，m 為 0 或 1。在式 Ig-2 化合物之另一具體實例中，下標 n 為 2，m 為 0、1 或 2。在式 Ig-2 化合物之另一具體實例中，下標 n 為 3，m 為 0、1 或 2。所有其他變數如本文所述之任一具體實例所定義。

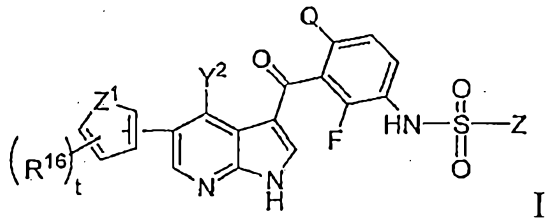
在本發明之第十三具體實例中，式 (I) 化合物具有子式 (Ig-3)：



Ig-3

所有變數 R^{15}、Y^2、Q、R^7 及 R^8 如本文所述之任一具體實例所定義。在一較佳具體實例中，Y^2 為 H。在一些具體實例中，R^{15} 為 H 或 R^1。在一些具體實例中，R^{15} 為 R^a、R^b、R^c、R^d 或 R^e。在一個具體實例中，R^{15} 為 C_{1-6} 烷基。在另一具體實例中，R^{15} 為 C_{3-6} 環烷基。在另一具體實例中，R^{15} 為雜環烷基。在一些具體實例中，R^7 及 R^8 各自獨立地為 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{1-6} 鹵烷氧基、C_{3-8} 環烷基、C_{3-8} 環烷基烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基或 $-X^2R^9$，其中 R^7 及 R^8 之脂族或芳族部分各自視情況經 1 至 3 個獨立地選自由以下組成之群的成員取代：C_{3-8} 環烷基、C_{3-8} 環烷基烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基及 R^e，其限制條件為在每次出現時，R^6、R^7 及 R^8 基團中之至少兩者不同時為氫；且其中 X^2 為 $-NR^{10}$、O 或 S；R^{10} 為 H、C_{1-6} 烷基或芳基；且 R^9 為 H、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{1-6} 鹵烷氧基、C_{3-8} 環烷基、C_{3-8} 環烷基烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基或雜芳基烷基，其中 R^9 視情況經 1 至 3 個 R^e 取代基取代。在某些情況下，$-C(R^7)(R^8)$ 為分支鏈 C_{3-6} 烷基。在一個具體實例中，$-C(R^7)(R^8)$ 為異丙基。在另一具體實例中，$-C(R^7)(R^8)$ 為第二丁基。在另一具體實例中，$-C(R^7)(R^8)$ 為戊-2-基。在另一具體實例中，$-C(R^7)(R^8)$ 為戊-3-基。所有其他變數如本文所述之任一具體實例所定義。

在本發明之第十四具體實例中，式（I）化合物具有子式（Ih）：

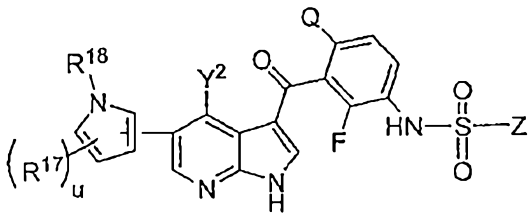


Ih

其中 Z^1 為 O 或 S；R^{16} 為 H 或 R^1；或兩個相鄰 R^{16} 與其所連接之原子一起形成具有 0-2 個選自 O、N 或 S 之雜原子作為環成員之 5 員至 6 員環；其中該 5 員至 6 員環視情況經 1 至 3 個 R^d 或 R^e 取代基取代；且下標 t 為 1 至 3 之整數。在一個具體實例中，Z^1 為 O。在另一具體實例中，Z^1 為 S。在一個具體實例中，t 為 1。在另一具體實例中，t 為 2。在另一具體實例中，t 為 3 且兩個相鄰 R^{16} 取代基與其所連接之原子一起形成具有 0-2 個選自 O、N 或 S 之雜原子作為環成員之 5 員至 6 員環；其中該 5 員至 6 員環視情況經 1-3 個 R^d 或 R^e 取代基取代，且另一個 R^{16} 為 H、R^d 或 R^e。在一些具體實例中，兩個相鄰 R^{16} 與其所連接之原子一起形成視情況經取代之稠合碳環，包括（但不限於）苯、環戊烷及環己烷環。碳環上之取代基可為 1-2 個 R^d 或 R^e 基團。在其他具體實例中，兩個相鄰 R^{16} 基團與其所連接之原子一起形成視情況經取代之稠合雜環，包括（但不限於）吡咯、呋喃、噻吩、吡唑、咪唑、㗁唑、異㗁唑、噻唑、異噻唑、吡啶、吡口井、嗒口井、四氫呋喃、四氫哌喃、四氫噻吩、吡唑啶、異㗁唑啶、咪唑啶、㗁唑啶、噻唑啶、異噻唑啶、哌啶、哌口井及六氫嘧啶環。在其他具體實例中，R^{16} 為鹵素、-CN、-OH、$-CF_3$、CF_3O-、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、$-NO_2$、

芊基、苯基、環丙基、環丙基甲基、環丁基、環丁基甲基、環戊基、環戊基甲基、環己基、環己基甲基、-OC(O)R^b、-C(O)R^b、-C(O)OR^b、-NHC(O)R^b、-C(O)NHR^b、-NHR^b 或 -N$R^b$$R^b$。在一些具體實例中，$R^{16}$ 為 F、Cl、Br、I、-CN、-OH、-CF_3、NH_2、CF_3O-、CH_3-、CH_3O、-NO_2、環丙基、環丙基甲基、環丙基胺基、環丙基甲基胺基、1-氰基環丙基、甲基胺基、二甲基胺基、甲硫基、乙醯氧基、乙醯基、甲氧基羰基、乙醯胺基、甲基胺甲醯基、異丙基、1-吡咯啶基、1-環丙基乙基、2-環丙基乙基、1-環丙基乙基胺基、2-環丙基乙基胺基或 1-羥基-1-甲基乙基。所有其他變數 Y^2、Q 及 Z 如本文所述之任一具體實例所定義。

在本發明之第十五具體實例中，式（I）化合物具有子式（Ii）：



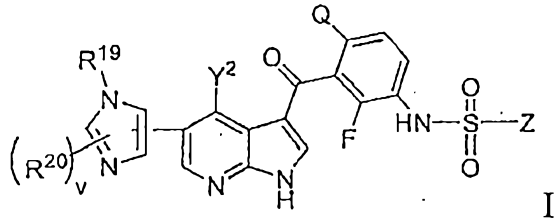
Ii

其中 R^{18} 為 H、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{3-6} 環烷基或 C_{3-6} 環烷基。R^{17} 為 H 或 R^1；或兩個相鄰 R^{17} 與其所連接之原子一起形成具有 0-2 個選自 O、N 或 S 之雜原子作為環成員之 5 員至 6 員環；或 R^{17} 及 R^{18} 與其所連接之原子一起形成具有 0-2 個選自 O、N 或 S 之雜原子作為環成員之 5 員至 6 員環，其中該 5 員至 6 員環視情況經 1 至 3 個 R^d 或 R^e 取

代基取代；R^{18}為H、C_{1-6}烷基或C_{1-6}鹵烷基；且下標u為1至3之整數。在一個具體實例中，u為1。在另一具體實例中，u為2。在另一具體實例中，u為3且兩個相鄰R^{17}取代基與其所連接之原子一起形成具有0-2個選自O、N或S之雜原子作為環成員之5員至6員環；其中該5員至6員環視情況經1-3個R^d或R^e取代基取代，且另一個R^{17}為H、R^d或R^e。在其他具體實例中，R^{17}及R^{18}與其所連接之原子一起形成具有0-2個選自O、N或S之雜原子作為環成員之5員至6員環，其中該5員至6員環視情況經1至3個R^d或R^e取代基取代。在一些具體實例中，(i)兩個相鄰R^{17}與其所連接之原子一起或(ii)R^{17}及R^{18}與其所連接之原子一起，形成視情況經取代之稠合碳環，包括（但不限於）苯、環戊烷及環己烷環。碳環上之取代基可為1-2個R^d或R^e基團。在其他具體實例中，(i)兩個相鄰R^{17}基團與其所連接之原子一起或(ii)R^{17}及R^{18}與其所連接之原子一起，形成視情況經取代之稠合雜環，包括（但不限於）吡咯、呋喃、噻吩、吡唑、咪唑、噁唑、異噁唑、噻唑、異噻唑、吡啶、吡口井、嗒口井、四氫呋喃、四氫哌喃、四氫噻吩、吡唑啶、異噁唑啶、咪唑啶、噁唑啶、噻唑啶、異噻唑啶、哌啶、哌口井及六氫嘧啶環。在一些具體實例中，R^{17}為鹵素、-CN、-OH、$-CF_3$、CF_3O-、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、$-NO_2$、苄基、苯基、環丙基、環丙基甲基、環丁基、環丁基甲基、環戊基、環戊基甲基、環己基、環己基甲基、$-OC(O)R^b$、$-C(O)R^b$、$-C(O)OR^b$、$-NHC(O)R^b$、$-C(O)NHR^b$、$-NHR^b$或

$-NR^bR^b$。在一些具體實例中，R^{17}為 F、Cl、Br、I、-CN、-OH、$-CF_3$、NH_2、CF_3O-、CH_3-、CH_3O、$-NO_2$、環丙基、環丙基甲基、環丙基胺基、環丙基甲基胺基、1-氰基環丙基、甲基胺基、二甲基胺基、甲硫基、乙醯氧基、乙醯基、甲氧基羰基、乙醯胺基、甲基胺甲醯基、異丙基、1-吡咯啶基、1-環丙基乙基、2-環丙基乙基、1-環丙基乙基胺基、2-環丙基乙基胺基或 1-羥基-1-甲基乙基。在某些情況下，R^{18}為 H、C_{1-6}烷基或 C_{1-6}鹵烷基。在一些具體實例中，R^{18}為 H、C_{1-6}烷基或環丙基、環丙基甲基、環丁基、環丁基甲基、環戊基、環戊基甲基、環己基或環己基甲基。在一些具體實例中，R^{18}為 H 或 CH_3。所有其他變數 Y^2、Q 及 Z 如本文所述之任一具體實例所定義。

在本發明之第十六具體實例中，式（I）化合物具有子式（Ij）：



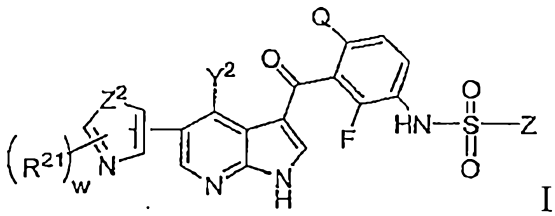
Ij

R^{19}為 H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-6}環烷基或 C_{3-6}環烷基。R^{20}為 H 或 R^1；或兩個相鄰 R^{20}與其所連接之原子一起形成具有 0-2 個選自 O、N 或 S 之雜原子作為環成員之 5 員至 6 員環；或 R^{20}及 R^{19}與其所連接之原子一起形成具有 0-2 個選自 O、N 或 S 之雜原子作為環成員之 5 員至 6 員

環；R^{19}為H、C_{1-6}烷基或C_{1-6}鹵烷基；且下標v為1或2之整數，其中該5員至6員環視情況經1至3個R^d或R^e取代基取代。在一個具體實例中，v為1。在一些具體實例中，兩個相鄰R^{20}取代基與其所連接之原子一起形成具有0-2個選自O、N或S之雜原子作為環成員之5員至6員環；其中該5員至6員環視情況經1-3個R^d或R^e取代基取代。在其他具體實例中，v為2，R^{19}及R^{20}與其所連接之原子一起形成具有0-2個選自O、N或S之雜原子作為環成員之5員至6員環，其中該5員至6員環視情況經1至3個R^d或R^e取代基取代，且另一個R^{20}為H、R^d或R^e。在一些具體實例中，(i)兩個相鄰R^{20}與其所連接之原子一起或(ii)R^{19}及R^{20}與其所連接之原子一起，形成視情況經取代之稠合碳環，包括(但不限於)環戊烷、環己烷及苯環。碳環上之取代基可為1-2個R^d或R^e基團。在其他具體實例中，(i)兩個相鄰R^{19}基團與其所連接之原子一起或(ii)R^{19}及R^{20}與其所連接之原子一起，形成視情況經取代之稠合雜環，包括(但不限於)吡咯、呋喃、噻吩、吡唑、咪唑、㗁唑、異㗁唑、噻唑、異噻唑、吡啶、吡口井、嗒口井、四氫呋喃、四氫哌喃、四氫噻吩、吡唑啶、異㗁唑啶、咪唑啶、㗁唑啶、噻唑啶、異噻唑啶、哌啶、哌口井及六氫嘧啶環。在其他具體實例中，R^{20}為鹵素、-CN、-OH、$-CF_3$、CF_3O-、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、$-NO_2$、苄基、苯基、環丙基、環丙基甲基、環丁基、環丁基甲基、環戊基、環戊基甲基、環己基、環己基甲基、$-OC(O)R^b$、$-C(O)R^b$、$-C(O)OR^b$、

-NHC(O)R^b、-C(O)NHR^b、-NHR^b 或-N$R^b$$R^b$。在一些具體實例中，$R^{20}$ 為 F、Cl、Br、I、-CN、-OH、-CF_3、NH_2、CF_3O-、CH_3-、CH_3O、-NO_2、環丙基、環丙基甲基、環丙基胺基、環丙基甲基胺基、1-氰基環丙基、甲基胺基、二甲基胺基、甲硫基、乙醯氧基、乙醯基、甲氧基羰基、乙醯胺基、甲基胺甲醯基、異丙基、1-吡咯啶基、1-環丙基乙基、2-環丙基乙基、1-環丙基乙基胺基、2-環丙基乙基胺基或 1-羥基-1-甲基乙基。在某些情況下，R^{19} 為 H、C_{1-6}烷基或 C_{1-6}鹵烷基。在一些具體實例中，R^{19} 為 H、C_{1-6}烷基或環丙基、環丙基甲基、環丁基、環丁基甲基、環戊基、環戊基甲基、環己基或環己基甲基。在一些具體實例中，R^{19} 為 H 或 CH_3。所有其他變數 Y^2、Q 及 Z 如本文所述之任一具體實例所定義。

在本發明之第十七具體實例中，式（I）化合物具有子式（Ik）：



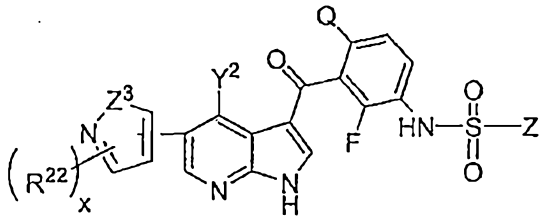
Ik

Z^2 為 O 或 S。下標 w 為 1 或 2。R^{21} 為 H 或 R^1；或兩個相鄰 R^{21} 與其所連接之原子一起形成具有 0-2 個選自 O、N 或 S 之雜原子作為環成員之 5 員至 6 員環，其中該 5 員至 6 員環視情況經 1 至 3 個 R^d 或 R^e 取代基取代。在一個具體實

例中，w為1。在另一具體實例中，w為2。在一些具體實例中，兩個相鄰R^{21}取代基與其所連接之原子一起形成具有0-2個選自O、N或S之雜原子作為環成員之5員至6員環；其中該5員至6員環視情況經1-3個R^d或R^e取代基取代。在一些具體實例中，兩個相鄰R^{21}與其所連接之原子一起形成視情況經取代之稠合碳環，包括（但不限於）環戊烷、環己烷及苯環。在某些情況下，碳環上之取代基可為1-2個R^d或R^e基團。在其他具體實例中，兩個相鄰R^{21}基團與其所連接之原子一起形成視情況經取代之稠合雜環，包括（但不限於）吡咯、呋喃、噻吩、吡唑、咪唑、噁唑、異噁唑、噻唑、異噻唑、吡啶、吡口井、嗒口井、四氫呋喃、四氫哌喃、四氫噻吩、吡唑啶、異噁唑啶、咪唑啶、噁唑啶、噻唑啶、異噻唑啶、哌啶、哌口井及六氫嘧啶環。在某些情況下，雜環上之取代基可為1-2個R^d或R^e基團。在其他具體實例中，R^{21}為鹵素、-CN、-OH、$-CF_3$、CF_3O-、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、$-NO_2$、苄基、苯基、環丙基、環丙基甲基、環丁基、環丁基甲基、環戊基、環戊基甲基、環己基、環己基甲基、$-OC(O)R^b$、$-C(O)R^b$、$-C(O)OR^b$、$-NHC(O)R^b$、$-C(O)NHR^b$、$-NHR^b$或$-NR^bR^b$。在一些具體實例中，R^{21}為F、Cl、Br、I、-CN、-OH、$-CF_3$、NH_2、CF_3O-、CH_3-、CH_3O、$-NO_2$、環丙基、環丙基甲基、環丙基胺基、環丙基甲基胺基、1-氰基環丙基、甲基胺基、二甲基胺基、甲硫基、乙醯氧基、乙醯基、甲氧基羰基、乙醯胺基、甲基胺甲醯基、異丙基、1-吡咯啶基、1-環丙基乙基、2-環丙基乙基、1-環

丙基乙基胺基、2-環丙基乙基胺基或 1-羥基-1-甲基乙基。所有其他變數 Y^2、Q 及 Z 如本文所述之任一具體實例所定義。

在本發明之第十八具體實例中，式（I）化合物具有子式（II）：



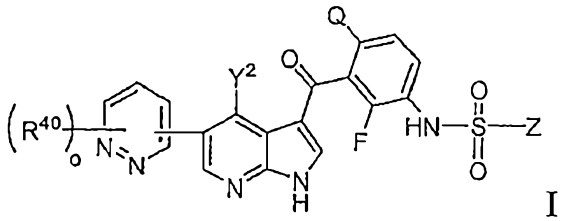
II

Z^3 為 O、S 或 -N(R^{30})，其中 R^{30} 為 H、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{3-6} 環烷基或 C_{3-6} 環烷基。下標 x 為 1 或 2。R^{22} 為 H 或 R^1；或兩個相鄰 R^{22} 與其所連接之原子一起形成具有 0-2 個選自 O、N 或 S 之雜原子作為環成員之 5 員至 6 員環，其中該 5 員至 6 員環視情況經 1 至 3 個 R^d 或 R^e 取代基取代。在一個具體實例中，x 為 1。在另一具體實例中，x 為 2。在一些具體實例中，兩個相鄰 R^{22} 取代基與其所連接之原子一起形成具有 0-2 個選自 O、N 或 S 之雜原子作為環成員之 5 員至 6 員環；其中該 5 員至 6 員環視情況經 1-3 個 R^d 或 R^e 取代基取代。在其他具體實例中，x 為 2，R^{22} 及 R^{30} 與其所連接之原子一起形成具有 0-2 個選自 O、N 或 S 之雜原子作為環成員之 5 員至 6 員環，其中該 5 員至 6 員環視情況經 1 至 3 個 R^d 或 R^e 取代基取代。在一些具體實例中，（i）兩個相鄰 R^{22} 與其所連接之原子一起或（ii）R^{22}

及 R^{30} 與其所連接之原子一起，形成視情況經取代之稠合碳環，包括（但不限於）環戊烷、環己烷及苯環。在某些情況下，碳環上之取代基可為 1-2 個 R^d 或 R^e 基團。在其他具體實例中，(i) 兩個相鄰 R^{22} 基團與其所連接之原子一起或 (ii) R^{22} 及 R^{30} 與其所連接之原子一起，形成視情況經取代之稠合雜環，包括（但不限於）吡咯、呋喃、噻吩、吡唑、咪唑、㗁唑、異㗁唑、噻唑、異噻唑、吡啶、吡口井、嗒口井、四氫呋喃、四氫哌喃、四氫噻吩、吡唑啶、異㗁唑啶、咪唑啶、㗁唑啶、噻唑啶、異噻唑啶、哌啶、哌口井及六氫嘧啶環。在其他具體實例中，R^{22} 為鹵素、-CN、-OH、$-CF_3$、CF_3O-、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、$-NO_2$、苄基、苯基、環丙基、環丙基甲基、環丁基、環丁基甲基、環戊基、環戊基甲基、環己基、環己基甲基、$-OC(O)R^b$、$-C(O)R^b$、$-C(O)OR^b$、$-NHC(O)R^b$、$-C(O)NHR^b$、$-NHR^b$ 或 $-NR^bR^b$。在一些具體實例中，R^{22} 為 F、Cl、Br、I、-CN、-OH、$-CF_3$、NH_2、CF_3O-、CH_3-、CH_3O、$-NO_2$、環丙基、環丙基甲基、環丙基胺基、環丙基甲基胺基、1-氰基環丙基、甲基胺基、二甲基胺基、甲硫基、乙醯氧基、乙醯基、甲氧基羰基、乙醯胺基、甲基胺甲醯基、異丙基、1-吡咯啶基、1-環丙基乙基、2-環丙基乙基、1-環丙基乙基胺基、2-環丙基乙基胺基或 1-羥基-1-甲基乙基。在某些情況下，R^{30} 為 H、C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 鹵烷基。在一些具體實例中，R^{30} 為 H、C_{1-6} 烷基或環丙基、環丙基甲基、環丁基、環丁基甲基、環戊基、環戊基甲基、環己基或環己基甲基。在一些具體實例中，R^{30} 為 H 或 CH_3。

所有其他變數 Y^2、Q 及 Z 如本文所述之任一具體實例所定義。

在本發明之第十九具體實例中，式（I）化合物具有子式（Im）：

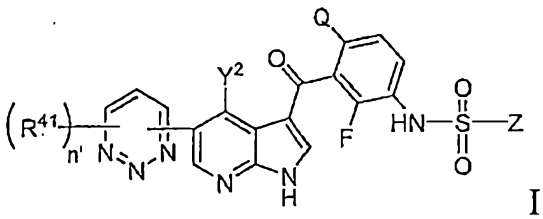


Im

R^{40} 為 H 或 R^1；或兩個相鄰 R^{40} 與其所連接之原子一起形成具有 0-2 個選自 O、N 或 S 之雜原子作為環成員之 5 員至 6 員環；且下標 o 為 1 至 3 之整數，其中該 5 員至 6 員環視情況經 1-3 個 R^d 或 R^e 取代基取代。在一個具體實例中，下標 o 為 1。在另一具體實例中，下標 o 為 2。在另一具體實例中，下標 o 為 3 且兩個相鄰 R^{40} 取代基與其所連接之原子一起形成具有 0-2 個選自 O、N 或 S 之雜原子作為環成員之 5 員至 6 員環；其中該 5 員至 6 員環視情況經 1-3 個 R^d 或 R^e 取代基取代，且另一個 R^{40} 為 H、R^d、R^e 或 R^f。在一些具體實例中，兩個相鄰 R^{40} 與其所連接之原子一起形成視情況經取代之稠合碳環，包括（但不限於）苯、環戊烷及環己烷環。碳環上之取代基可為 1-2 個 R^d 或 R^e 基團。在其他具體實例中，兩個相鄰 R^{40} 基團與其所連接之原子一起形成視情況經取代之稠合雜環，包括（但不限於）吡咯、呋喃、噻吩、吡唑、咪唑、噁唑、異噁唑、噻唑、異噻唑、

吡啶、吡咯并、嗒咯并、四氫呋喃、四氫哌喃、四氫噻吩、吡唑啶、異噁唑啶、咪唑啶、噁唑啶、噻唑啶、異噻唑啶、哌啶、哌咯并及六氫嘧啶環。在其他具體實例中，R^{40}為鹵素、-CN、-OH、$-CF_3$、CF_3O-、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、$-NO_2$、苄基、苯基、環丙基、環丙基甲基、環丁基、環丁基甲基、環戊基、環戊基甲基、環己基、環己基甲基、$-OC(O)R^b$、$-C(O)R^b$、$-C(O)OR^b$、$-NHC(O)R^b$、$-C(O)NHR^b$、$-NHR^b$或$-NR^bR^b$。在一些具體實例中，R^{40}為F、Cl、Br、I、-CN、-OH、$-CF_3$、NH_2、CF_3O-、CH_3-、CH_3O、$-NO_2$、環丙基、環丙基甲基、環丙基胺基、環丙基甲基胺基、1-氰基環丙基、甲基胺基、二甲基胺基、甲硫基、乙醯氧基、乙醯基、甲氧基羰基、乙醯胺基或甲基胺甲醯基、異丙基、1-吡咯啶基、1-環丙基乙基、2-環丙基乙基、1-環丙基乙基胺基、2-環丙基乙基胺基或1-羥基-1-甲基乙基。所有其他變數Y^2、Q及Z如本文所述之任一具體實例所定義。

在本發明之第二十具體實例中，式（I）化合物具有子式（In）：



In

R^{41}為H或R^1；或兩個相鄰R^{41}與其所連接之原子一起形成具有0-2個選自O、N或S之雜原子作為環成員之5員

至6員環；且下標n'為1或2之整數，其中該5員至6員環視情況經1-3個R^d或R^e取代基取代。在一個具體實例中，下標n'為1。在另一具體實例中，下標n'為2。在一些具體實例中，兩個相鄰R^{41}取代基與其所連接之原子一起形成具有0-2個選自O、N或S之雜原子作為環成員之5員至6員環；其中該5員至6員環視情況經1-3個R^d或R^e取代基取代。在一些具體實例中，兩個相鄰R^{41}與其所連接之原子一起形成視情況經取代之稠合碳環，包括（但不限於）苯、環戊烷及環己烷環。碳環上之取代基可為1-2個R^d或R^e基團。在其他具體實例中，兩個相鄰R^{41}基團與其所連接之原子一起形成視情況經取代之稠合雜環，包括（但不限於）吡咯、呋喃、噻吩、吡唑、咪唑、噁唑、異噁唑、噻唑、異噻唑、吡啶、吡口井、嗒口井、四氫呋喃、四氫哌喃、四氫噻吩、吡唑啶、異噁唑啶、咪唑啶、噁唑啶、噻唑啶、異噻唑啶、哌啶、哌口井及六氫嘧啶環。在其他具體實例中，R^{41}為鹵素、-CN、-OH、$-CF_3$、CF_3O-、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、$-NO_2$、苄基、苯基、環丙基、環丙基甲基、環丁基、環丁基甲基、環戊基、環戊基甲基、環己基、環己基甲基、$-OC(O)R^b$、$-C(O)R^b$、$-C(O)OR^b$、$-NHC(O)R^b$、$-C(O)NHR^b$、$-NHR^b$或$-NR^bR^b$。在一些具體實例中，R^{41}為F、Cl、Br、I、-CN、-OH、$-CF_3$、NH_2、CF_3O-、CH_3-、CH_3O、$-NO_2$、環丙基、環丙基甲基、環丙基胺基、環丙基甲基胺基、1-氰基環丙基、甲基胺基、二甲基胺基、甲硫基、乙醯氧基、乙醯基、甲氧基羰基、乙醯胺基或甲基胺甲醯基、異丙基、

1-吡咯啶基、1-環丙基乙基、2-環丙基乙基、1-環丙基乙基胺基、2-環丙基乙基胺基或 1-羥基-1-甲基乙基。所有其他變數 Y^2、Q 及 Z 如本文所述之任一具體實例所定義。

在一些具體實例中，本發明提供選自由以下組成之群的化合物：

N-[3-[5-(4-氯苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2-氟-苯基]吡咯啶-1-磺醯胺（**P-0012**）；

5-氯-3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0013**）；

5-(4-氯苯基)-3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0014**）；

3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苄醯基]-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0015**）；

N-[2,4-二氟-3-(5-氟-4-碘-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)苯基]吡咯啶-1-磺醯胺（**P-0016**）；

N-[3-[4-(環丙基甲基胺基)-5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2,4-二氟-苯基]吡咯啶-1-磺醯胺（**P-0017**）；

5-氰基-3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0018**）；

5-氯-3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2-氟-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0019**）；

5-(4-氯苯基)-3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2-氟-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0020**）；

3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2-氟-苄醯基]-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0021**）；

N-[3-[5-(4-氯苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2,4-二氟-苯基]吡咯啶-1-磺醯胺（**P-0022**）；

N-[3-[5-[2-(二甲基胺基)嘧啶-5-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2,4-二氟-苯基]吡咯啶-1-磺醯胺（**P-0023**）；

N-[2-氟-3-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)苯基]吡咯啶-1-磺醯胺（**P-0024**）；

N-[2,4-二氟-3-(5-碘-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)苯基]吡咯啶-1-磺醯胺（**P-0025**）；

3-[3-[[環丙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2-氟-苄醯基]-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0026**）；

[2-氟-3-(甲基胺磺醯基胺基)苯基]-[5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]甲酮（**P-0027**）；

5-(4-氰基苯基)-3-[3-(二甲基胺磺醯基胺基)-2-氟-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0028**）；

3-[3-(二甲基胺磺醯基胺基)-2-氟-苄醯基]-5-(3-吡啶基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0029**）；

3-[3-(二甲基胺磺醯基胺基)-2-氟-苄醯基]-5-(6-甲基-3-吡啶基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0030**）；

5-[6-(二甲基胺基)-3-吡啶基]-3-[3-(二甲基胺磺醯基胺基)-2-氟-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0031**）；

5-(4-氰基苯基)-3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2-氟

-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0032**）；

3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2-氟-苄醯基]-5-(3-吡啶基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0033**）；

3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2-氟-苄醯基]-5-(6-甲基-3-吡啶基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0034**）；

3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2-氟-苄醯基]-5-(4-氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0035**）；

3-[3-(二甲基胺磺醯基胺基)-2-氟-苄醯基]-5-(4-氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶；

3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2-氟-苄醯基]-5-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0036**）；

3-[3-(二甲基胺磺醯基胺基)-2-氟-苄醯基]-5-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0037**）；

5-溴-3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2-氟-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0038**）；

5-氰基-3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2-氟-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0039**）；

3-[2-氟-3-[[甲基(丙基)胺磺醯基]胺基]苄醯基]-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0040**）；

3-苄氧基-N-[2-氟-3-[5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]吡咯啶-1-磺醯胺（**P-0041**）；

1-環丙基-N-[2-氟-3-[5-(1-甲基吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]甲烷磺醯胺（**P-0042**）；

N-[2-氟-3-[5-(3-吡啶基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]

苯基]吡咯啶-1-磺醯胺（**P-0043**）；

N-[3-[5-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2-氟-苯基]吡咯啶-1-磺醯胺（**P-0044**）；

N-[2-氟-3-[5-(6-甲基-3-吡啶基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]吡咯啶-1-磺醯胺（**P-0045**）；

N-[3-[5-[6-(二甲基胺基)-3-吡啶基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2-氟-苯基]吡咯啶-1-磺醯胺（**P-0046**）；

N-[2-氟-3-[5-(2-異丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]吡咯啶-1-磺醯胺（**P-0047**）；

N-[3-[5-(2-環丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2-氟-苯基]吡咯啶-1-磺醯胺（**P-0048**）；

N-[3-[5-(4-氰基-3-甲氧基-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2-氟-苯基]吡咯啶-1-磺醯胺（**P-0049**）；

N-[3-[5-[4-(1-氰基環丙基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2-氟-苯基]吡咯啶-1-磺醯胺（**P-0050**）；

3-[3-(二甲基胺磺醯基胺基)-2-氟-苄醯基]-5-(2-異丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0051**）；

5-(2-環丙基嘧啶-5-基)-3-[3-(二甲基胺磺醯基胺基)-2-氟-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0052**）；

3-[3-(二甲基胺磺醯基胺基)-2-氟-苄醯基]-5-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0053**）；

5-(4-氰基-3-甲氧基-苯基)-3-[3-(二甲基胺磺醯基胺基)-2-氟-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0054**）；

5-[4-(1-氰基環丙基)苯基]-3-[3-(二甲基胺磺醯基胺

基)-2-氟-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0055**）；

3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2-氟-苄醯基]-5-(2-甲基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0056**）；

3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2-氟-苄醯基]-5-(2-異丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0057**）；

5-(2-環丙基嘧啶-5-基)-3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2-氟-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0058**）；

3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2-氟-苄醯基]-5-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0059**）；

5-(4-氰基-3-甲氧基-苯基)-3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2-氟-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0060**）；

5-[4-(1-氰基環丙基)苯基]-3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2-氟-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0061**）；

N-[2-氟-3-[5-(4-氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]吡咯啶-1-磺醯胺（**P-0062**）；

N-[2-氟-3-(5-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)苯基]吡咯啶-1-磺醯胺（**P-0063**）；

5-[2-(環丙基胺基)嘧啶-5-基]-3-[3-(二甲基胺磺醯基胺基)-2-氟-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0064**）；

N-[2-氟-3-[5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]-2-甲氧基-乙烷磺醯胺（**P-0065**）；

3-[[2-氟-3-[5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]胺磺醯基]丙酸甲酯（**P-0066**）；

N-[2-氟-3-[5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]環丙烷磺醯胺（**P-0067**）；

[3-(乙基胺磺醯基胺基)-2-氟-苯基]-[5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]甲酮（**P-0068**）；

[3-(乙基胺磺醯基胺基)-2-氟-苯基]-(5-碘-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲酮（**P-0069**）；

3-[2-氟-3-[[異丁基(甲基)胺磺醯基]胺基]苄醯基]-5-碘-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0070**）；

[2-氟-3-(異丙基胺磺醯基胺基)苯基]-(5-碘-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲酮（**P-0071**）；

3-[2-氟-3-[[異丁基(甲基)胺磺醯基]胺基]苄醯基]-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0072**）；

3-[2-氟-3-[[2-甲氧基乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]苄醯基]-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0073**）；

N-[2-氟-3-[5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]-2-甲基-吡咯啶-1-磺醯胺（**P-0074**）；

3-[2-氟-3-[[異丙基(甲基)胺磺醯基]胺基]苄醯基]-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0075**）；

5-[6-(二甲基胺基)-3-吡啶基]-3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2-氟-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0076**）；

5-[2-(環丙基胺基)嘧啶-5-基]-3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2-氟-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0077**）；

5-(2-環丙基嘧啶-5-基)-3-[2,6-二氟-3-[[甲基(丙基)胺

磺醯基]胺基]苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0078**）；

5-[4-(1-氰基環丙基)苯基]-3-[2,6-二氟-3-[[甲基(丙基)胺磺醯基]胺基]苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0079**）；

5-[4-(1-氰基環丙基)苯基]-3-[2-氟-3-[[2-甲氧基乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0080**）；

5-[2-(環丙基胺基)嘧啶-5-基]-3-[2-氟-3-[[2-甲氧基乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0081**）；

5-[2-(環丙基胺基)嘧啶-5-基]-3-[2-氟-3-[[甲基(丙基)胺磺醯基]胺基]苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0082**）；

3-[3-[[環丙基甲基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2-氟-苄醯基]-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0083**）；

3-[3-[[環丙基甲基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2-氟-苄醯基]-5-(2-環丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0084**）；

5-(2-環丙基嘧啶-5-基)-3-[2-氟-3-[[2-甲氧基乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0085**）；

5-(2-環丙基嘧啶-5-基)-3-[2-氟-3-[[甲基(丙基)胺磺醯基]胺基]苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0086**）；

5-(6-環丙基-3-吡啶基)-3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2-氟-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0087**）；

3,3-二氟-N-[2-氟-3-[5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯

并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]氮雜環丁烷-1-磺醯胺（**P-0088**）；

4-[[(1S)-1-環丙基乙基]胺基]-5-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2-氟-苄醯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶（**P-0089**）；

N-[3-[5-(4-氰基苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2-氟-苯基]吡咯啶-1-磺醯胺（**P-0090**）；

N-[3-[5-(2-氰基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2-氟-苯基]吡咯啶-1-磺醯胺（**P-0091**）；

N-[2-氟-3-[5-(2-甲基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]吡咯啶-1-磺醯胺（**P-0092**）；

N-[3-[5-(5-氰基-3-吡啶基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2-氟-苯基]吡咯啶-1-磺醯胺（**P-0093**）；

N-[2-氟-3-[5-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]吡咯啶-1-磺醯胺（**P-0095**）；

5-(2-氰基嘧啶-5-基)-3-[3-(二甲基胺磺醯基胺基)-2-氟-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0096**）；

3-[3-(二甲基胺磺醯基胺基)-2-氟-苄醯基]-5-(2-甲基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0097**）；

5-(5-氰基-3-吡啶基)-3-[3-(二甲基胺磺醯基胺基)-2-氟-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0098**）；

5-(6-氰基-3-吡啶基)-3-[3-(二甲基胺磺醯基胺基)-2-氟-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0099**）；

5-(2-氰基嘧啶-5-基)-3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2-氟-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0100**）；

5-(5-氰基-3-吡啶基)-3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2-氟-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0101**）；

5-(6-氰基-3-吡啶基)-3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2-氟-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0102**）；

3-[3-(二甲基胺磺醯基胺基)-2-氟-苄醯基]-5-[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0103**）；

3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2-氟-苄醯基]-5-[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0104**）；

N-[2-氟-3-[5-[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]吡咯啶-1-磺醯胺（**P-0105**）；

5-[2-(二甲基胺基)嘧啶-5-基]-3-[3-(二甲基胺磺醯基胺基)-2-氟-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0106**）；

3-[3-(二甲基胺磺醯基胺基)-2-氟-苄醯基]-5-(2-吡咯啶-1-基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0107**）；

3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2-氟-苄醯基]-5-(2-吡咯啶-1-基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0108**）；

N-[2-氟-3-[5-(2-吡咯啶-1-基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]吡咯啶-1-磺醯胺（**P-0109**）；

3-[3-(二甲基胺磺醯基胺基)-2-氟-苄醯基]-5-碘-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0110**）；

3-[2-氟-3-[[甲基(丙基)胺磺醯基]胺基]苄醯基]-5-(2-甲基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0111**）；

3-[3-[[環丙基甲基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2-氟-苄醯

基]-5-(2-甲基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0112**）；

5-(6-環丙基-3-吡啶基)-3-[3-(二甲基胺磺醯基胺基)-2-氟-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0113**）；

5-(6-環丙基-3-吡啶基)-3-[2-氟-3-[[甲基(丙基)胺磺醯基]胺基]苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0114**）；

3-[3-[[環丙基甲基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2-氟-苄醯基]-5-(6-環丙基-3-吡啶基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0115**）；

3-[2,6-二氟-3-[[甲基(丙基)胺磺醯基]胺基]苄醯基]-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0116**）；

[2-氟-3-(丙基胺磺醯基胺基)苯基]-(5-碘-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲酮（**P-0117**）；

[2-氟-3-(丙基胺磺醯基胺基)苯基]-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲酮（**P-0223**）；

N-[2-氟-3-[5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]丁烷-2-磺醯胺（**P-0024**）；

N-[2-氟-3-[5-(2-吡咯啶-1-基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]丁烷-2-磺醯胺（**P-0225**）；

N-[3-[5-[2-(環丙基胺基)嘧啶-5-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2-氟-苯基]丁烷-2-磺醯胺（**P-0226**）；

N-[3-[5-[4-(1-氰基環丙基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2-氟-苯基]丁烷-2-磺醯胺（**P-00227**）；

N-[3-[5-(2-環丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-

羰基]-2-氟-苯基]丁烷-2-磺醯胺（**P-0228**）；

N-[2-氟-3-[5-(2-異丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]丁烷-2-磺醯胺（**P-0229**）；

N-[3-[5-[6-(二甲基胺基)-3-吡啶基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2-氟-苯基]丁烷-2-磺醯胺（**P-0230**）；

N-[2-氟-3-[5-(2-甲基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]丁烷-2-磺醯胺（**P-0231**）；

N-[3-[5-[2-(環丙基胺基)嘧啶-5-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2-氟-苯基]吡咯啶-1-磺醯胺（**P-0232**）；

5-(2-環丙基嘧啶-5-基)-3-[2-氟-3-[[異丙基(甲基)胺磺醯基]胺基]苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0233**）；

N-[2-氟-3-[5-(2-嗎啉基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]吡咯啶-1-磺醯胺（**P-0235**）；

N-[2-氟-3-[5-(2-嗎啉基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]丁烷-2-磺醯胺（**P-0236**）；

5-[4-(1-氰基環丙基)苯基]-3-[3-(二甲基胺磺醯基胺基)-2,6-二氟-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0237**）；

5-(2-環丙基嘧啶-5-基)-3-[3-(二甲基胺磺醯基胺基)-2,6-二氟-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0238**）；

5-[4-(1-氰基環丙基)苯基]-3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0239**）；

5-(2-環丙基嘧啶-5-基)-3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0240**）；

N-[3-[5-(2-環丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-

羰基]-2,4-二氟-苯基]吡咯啶-1-磺醯胺（**P-0241**）；

[2-氟-3-(丙基胺磺醯基胺基)苯基]-[5-(1-甲基吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]甲酮（**P-0242**）；

1-[4-[3-[2-氟-3-(吡咯啶-1-基磺醯基胺基)苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]苯基]環丙烷甲酸（**P-0243**）；

3-[3-(二甲基胺磺醯基胺基)-2,6-二氟-苄醯基]-5-(5-乙氧基吡口井-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0244**）；

5-[4-(1-氰基-1-甲基-乙基)苯基]-3-[3-(二甲基胺磺醯基胺基)-2-氟-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0245**）；

N-[3-[5-(2-環丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2-氟-苯基]-3,3-二甲基-吡咯啶-1-磺醯胺（**P-0246**）；

N-[3-[5-(2-環丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2-氟-苯基]-3-甲基-吡咯啶-1-磺醯胺（**P-0247**）；

N-[3-[5-[4-(1-氰基環丙基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2,4-二氟-苯基]吡咯啶-1-磺醯胺（**P-0248**）；

3-[3-[[環丙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2-氟-苄醯基]-5-(2-環丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0249**）；

[5-(2-環丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-[2-氟-3-(丙基胺磺醯基胺基)苯基]甲酮（**P-0251**）；

3-[3-[[環丙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苄醯基]-5-(2-環丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0252**）；

1-[4-[3-[2-氟-3-(吡咯啶-1-基磺醯基胺基)苄醯基]-1H-

吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]苯基]環丙烷甲醯胺（**P-0253**）；

1-[4-[3-[2-氟-3-(吡咯啶-1-基磺醯基胺基)苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]苯基]環丙烷甲酸甲酯（**P-0254**）；

5-[4-(1-氰基-1-甲基-乙基)苯基]-3-[3-(二甲基胺磺醯基胺基)-2,6-二氟-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0255**）；

5-(2-乙氧基嘧啶-5-基)-3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0256**）；

1-[[2-氟-3-[5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]胺磺醯基]吡咯啶-2-甲酸乙酯（**P-0257**）；

4-[5-[3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]嘧啶-2-基]嗎啉（**P-0258**）；

4-[3-[3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]苯基]嗎啉（**P-0259**）；

N-[2,4-二氟-3-[5-[2-(4-甲基哌口井-1-基)嘧啶-5-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]吡咯啶-1-磺醯胺（**P-0260**）；

N-[2,4-二氟-3-[5-(2-哌口井-1-基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]吡咯啶-1-磺醯胺（**P-0261**）；

N-[2,4-二氟-3-[5-[2-(4-羥基-1-哌啶基)嘧啶-5-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]吡咯啶-1-磺醯胺（**P-0262**）；

3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苄醯基]-5-[2-(4-甲基哌口井-1-基)嘧啶-5-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0263**）；

4-[5-[3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]嘧啶-2-基]哌口井-1-甲酸第三丁酯（**P-0264**）；

N-[2,4-二氟-3-[5-[2-(1-羥基-1-甲基-乙基)噻唑-4-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]吡咯啶-1-磺醯胺（**P-0265**）；

N-[2,4-二氟-3-[5-(2-嗎啉基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]吡咯啶-1-磺醯胺（**P-0266**）；

N-[1-[[3-[5-(2-環丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2-氟-苯基]胺磺醯基]吡咯啶-3-基]-N-甲基-乙醯胺（**P-0267**）；

3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苄醯基]-5-(2-哌口井-1-基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0268**）；

N-[3-[5-[2-(氮雜環丁烷-1-基)嘧啶-5-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2,4-二氟-苯基]吡咯啶-1-磺醯胺（**P-0269**）；

N-[2,4-二氟-3-[5-(2-甲氧基噻唑-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]吡咯啶-1-磺醯胺（**P-0270**）；

(3R)-N-[3-[5-(2-環丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2-氟-苯基]-3-甲基-吡咯啶-1-磺醯胺（**P-0271**）；

N-[3-[5-(2-環丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2-氟-苯基]-3-(甲基胺基)吡咯啶-1-磺醯胺（**P-0272**）；

N-[2,4-二氟-3-[5-(4-吡啶基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-

羰基]苯基]吡咯啶-1-磺醯胺（**P-0273**）；

N-[3-(5-環丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2-氟-苯基]吡咯啶-1-磺醯胺（**P-0274**）；

3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苄醯基]-5-[2-(4-羥基-1-哌啶基)嘧啶-5-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0275**）；

5-[3-(1-氰基環丙基)苯基]-3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0276**）；

5-[2-(氮雜環丁烷-1-基)嘧啶-5-基]-3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0277**）；

N-[3-[5-(2-胺基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2,4-二氟-苯基]吡咯啶-1-磺醯胺（**P-0279**）；

N-[3-[5-(2-胺基嘧啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2,4-二氟-苯基]吡咯啶-1-磺醯胺（**P-0280**）；

N-[2-氟-3-[5-(4-吡啶基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]吡咯啶-1-磺醯胺（**P-0281**）；

N-[2,4-二氟-3-[5-(2-嗎啉基嘧啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]吡咯啶-1-磺醯胺（**P-0282**）；

3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苄醯基]-5-(2-氟-4-吡啶基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0283**）；

N-[2,4-二氟-3-[5-(2-嗎啉基-4-吡啶基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]吡咯啶-1-磺醯胺（**P-0284**）；

N-[2,4-二氟-3-[5-[2-(4-甲基哌口井-1-基)-4-吡啶

基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]吡咯啶-1-磺醯胺（**P-0285**）；

N-[3-[5-[2-(環丁氧基)-4-吡啶基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2,4-二氟-苯基]吡咯啶-1-磺醯胺（**P-0286**）；

N-[2,4-二氟-3-[5-(2-甲氧基-4-吡啶基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]吡咯啶-1-磺醯胺（**P-0287**）；

N-[3-[5-(2-環丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2,4-二氟-苯基]-3,3-二氟-吡咯啶-1-磺醯胺（**P-0288**）；

(3S)-N-[3-[5-(2-環丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2,4-二氟-苯基]-3-氟-吡咯啶-1-磺醯胺（**P-0289**）；

2-[[3-[5-(2-環丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2-氟-苯基]胺磺醯基]丙酸甲酯（**P-0291**）；

5-[2-(二甲基胺基)嘧啶-5-基]-3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0292**）；

3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苄醯基]-5-(2-吡咯啶-1-基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0293**）；

N-[2,4-二氟-3-[5-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]吡咯啶-1-磺醯胺（**P-0294**）；

N-[3-[5-(2-環丙基-4-吡啶基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2,4-二氟-苯基]吡咯啶-1-磺醯胺（**P-0295**）；

5-環丁基-3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2-氟-苄醯

基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0297**）；

5-環丙基-3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2-氟-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0298**）；

N-[3-[5-(6-胺基嘧啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2-氟-苯基]吡咯啶-1-磺醯胺（**P-0299**）；

5-(4-氯基苯基)-3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0300**）；

3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苄醯基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0301**）；

5-[3-(二甲基胺基)苯基]-3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0302**）；

3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苄醯基]-5-(4-吡咯啶-1-基苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0303**）；

2-[4-[3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]苯基]-5-甲基-1,3,4-噁二唑（**P-0304**）；

2-[4-[3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]苯基]-5-(甲基胺基)-1,3,4-噻二唑（**P-0305**）；

3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苄醯基]-5-[5-(1-羥基-1-甲基-乙基)-3-吡啶基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0306**）；

3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苄醯

基]-5-[6-(1-羥基-1-甲基-乙基)-3-吡啶基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0307**）；

5-[4-(二乙基胺基)苯基]-3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0308**）；

3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苄醯基]-5-(2-側氧基吲哚啉-6-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0309**）；

3-[5-[3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]-2-噻吩基]-5-甲基-1,2,4-噁二唑（**P-0310**）；

2-胺基-6-[3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]喹唑啉（**P-0311**）；

N-環丙基-5-[3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]吡啶-2-甲醯胺（**P-0312**）；

2-(二甲基胺基)-6-[3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]喹唑啉（**P-0313**）；

3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苄醯基]-5-[4-(1-羥基環丙基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0314**）；

5-[3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]噻唑（**P-0315**）；

4-[3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苄醯

基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]-2-(1-羥基-1-甲基-乙基)噻唑（**P-0316**）；

3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苄醯基]-5-(6-甲氧基嗒口井-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0317**）；

N-[2,4-二氟-3-[5-(6-嗎啉基嘧啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]吡咯啶-1-磺醯胺（**P-0318**）；

N-[2,4-二氟-3-[5-[6-(4-甲基哌口井-1-基)嘧啶-4-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]吡咯啶-1-磺醯胺（**P-0319**）；

(3S)-N-[3-[5-(2-環丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2,4-二氟-苯基]-3-甲基-吡咯啶-1-磺醯胺（**P-0320**）；

N-[2-氟-3-[5-(6-嗎啉基嘧啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]吡咯啶-1-磺醯胺（**P-0321**）；

N-[2-氟-3-[5-[6-(4-甲基哌口井-1-基)嘧啶-4-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]吡咯啶-1-磺醯胺（**P-0322**）；

N-[2-氟-3-[5-[6-(4-甲基哌口井-1-基)-2-吡啶基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]吡咯啶-1-磺醯胺（**P-0324**）；

N-[2-氟-3-[5-(4-甲氧基嘧啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]吡咯啶-1-磺醯胺（**P-0325**）；

N-[2-氟-3-[5-(4-甲基嘧啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]吡咯啶-1-磺醯胺（**P-0326**）；

(3R)-N-[3-[5-(2-環丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡

啶-3-羰基]-2-氟-苯基]-3-氟-吡咯啶-1-磺醯胺（**P-0327**）；

[5-(2-環丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-[2,6-二氟-3-(甲基胺磺醯基胺基)苯基]甲酮（**P-0334**）；

[5-(2-環丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-[3-(乙基胺磺醯基胺基)-2,6-二氟-苯基]甲酮（**P-0335**）；

5-(2-環丙基嘧啶-5-基)-3-[2,6-二氟-3-(胺磺醯基胺基)苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0336**）；

N-[3-[5-(4-氯苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2,4-二氟-苯基]丁烷-2-磺醯胺（**P-0337**）；

(3R)-N-[3-[5-(2-環丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2,4-二氟-苯基]-3-氟-吡咯啶-1-磺醯胺（**P-0338**）；

N-[3-[5-(2-環丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2,4-二氟-苯基]-3-氟-吡咯啶-1-磺醯胺（**P-0339**）；

5-(2-環丙基嘧啶-5-基)-3-[2,6-二氟-3-[[甲基(2,2,2-三氟乙基)胺磺醯基]胺基]苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0340**）；

N-[3-[5-(2-環丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2,4-二氟-苯基]丁烷-2-磺醯胺（**P-0342**）；

5-[3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]-2-甲氧基-噻唑（**P-0343**）；

3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苄醯基]-5-(1H-吲唑-6-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0344**）；

N-[2,4-二氟-3-[5-(2-吡咯啶-1-基嘧啶-5-基)-1H-吡咯

并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]吡咯啶-1-磺醯胺（**P-0345**）；

N-[3-(5-環丁基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2-氟-苯基]吡咯啶-1-磺醯胺（**P-0346**）；

N-[2-氟-3-[5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]環丙烷磺醯胺（**P-0347**）；

1-烯丙基-N-[3-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]環丙烷磺醯胺（**P-0348**）；

N-[2,4-二氟-3-[5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]環丙烷磺醯胺（**P-0349**）；

N-[2,4-二氟-3-[5-(5-甲氧基-3-吡啶基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]環丙烷磺醯胺（**P-0350**）；及

N-[3-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]環丙烷磺醯胺（**P-0351**）；

或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、互變異構體或異構體。在一些具體實例中，本發明提供上文所選之化合物及其醫藥學上可接受之鹽。在其他具體實例中，本發明提供上文所選之化合物及其醫藥學上可接受之鹽及互變異構體及異構體。

在其他具體實例中，本發明提供選自表 3 中所陳述之 P-0108 至 P-0222 中之任一者的化合物及其醫藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、互變異構體及異構體。在一些具體實例中，本發明提供上文所選化合物中之任一者及其醫藥學上可接受之鹽。在一些具體實例中，本發明提供上文所選化合物中之任一者及其醫藥學上可接受之鹽及互變

異構體及異構體。

在一些具體實例中，當 Y^1 為視情況經取代之 2-吡啶基、3-吡啶基或 4-吡啶基時，Z 不為 $-N(CH_3)(CH_3)$ 或 $-N(R^4)_2$，其中 R^4 為 C_{1-6} 烷基。在一些具體實例中，當 Y^1 為苯基時，Z 不為 $-N(CH_3)(CH_3)$ 或 $-N(R^4)_2$，其中 R^4 為 C_{1-6} 烷基。在其他具體實例中，當 Y^1 為鹵素時，Z 不為 $-N(CH_3)(CH_3)$、$-N(Et)_2$、1-吡咯啉基、1-哌啶基、4-嗎啉基或 $-N(R^4)_2$，其中 R^4 為 C_{1-6} 烷基。在一些具體實例中，當 Y^1 為 CH_3 或 C_{1-6} 烷基時，Z 不為 $-N(CH_3)(CH_3)$、$-N(Et)_2$、1-吡咯啉基、1-哌啶基、4-嗎啉基或 $-N(R^4)_2$，其中 R^4 為 C_{1-6} 烷基。在一些具體實例中，當 Y^1 為 CH_3O- 或 C_{1-6} 烷氧基時，Z 不為 $-N(CH_3)(CH_3)$、$-N(Et)_2$、1-吡咯啉基、1-哌啶基、4-嗎啉基或 $-N(R^4)_2$，其中 R^4 為 C_{1-6} 烷基。在一些具體實例中，當 Y^1 為 CN 時，Z 不為 $-N(CH_3)(CH_3)$、$-N(Et)_2$、1-吡咯啉基、1-哌啶基、4-嗎啉基或 $-N(R^4)_2$，其中 R^4 為 C_{1-6} 烷基。在某些情況下，當 Y^1 為鹵素、$-CH_3$、-CN、-OMe 或 2-甲氧基嘧啶-5-基時，Z 不為 C_{3-6} 環烷基。在其他情況下，當 Y^1 為 1-甲基-4-吡唑基、3-甲基磺醯基苯基或 3-甲基磺醯基胺基苯基時，Z 不為 C_{3-6} 環烷基。在其他情況下，當 Y^1 為 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基時，Z 不為 C_{3-6} 環烷基。在其他情況下，當 Y^1 為 1-C_{1-6} 烷基-4-吡唑基時，Z 不為環丙基、環丁基、環戊基或環己基。在其他情況下，當 Y^1 為 1-C_{1-6} 烷基-4-吡唑基時，Z 不為 C_{3-6} 環烷基。在其他情況下，當 Y^1 為甲基磺醯基苯基或甲基磺醯基胺基苯基時，Z 不為環丙基、環丁

基、環戊基或環己基。在其他情況下，當 Y^1 為甲基磺醯基苯基或甲基磺醯基胺基苯基時，Z 不為 C_{3-6} 環烷基。在一些情況下，當 Y^1 為 3-C_{1-6} 烷基磺醯基苯基或 3-C_{1-6} 烷基磺醯基胺基苯基時，Z 不為環丙基、環丁基、環戊基或環己基。在其他情況下，當 Y^1 為 3-C_{1-6} 烷基磺醯基苯基或 3-C_{1-6} 烷基磺醯基胺基苯基時，Z 不為 C_{3-6} 環烷基。

自通式 I 及 Ia 至 In 排除表 1 中之以下化合物：

表 1

3-[3-(二甲基胺磺醯基胺基)-2,6-二氟-苄醯基]-5-(3-吡啶基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶；

5-溴-3-[3-(二甲基胺磺醯基胺基)-2,6-二氟-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶；

3-[3-(二甲基胺磺醯基胺基)-2,6-二氟-苄醯基]-5-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶；

N-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]哌啶-1-磺醯胺；

5-(4-氯苯基)-3-[3-(二甲基胺磺醯基胺基)-2,6-二氟-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶；

5-氯-3-[3-(二甲基胺磺醯基胺基)-2,6-二氟-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶；

(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-[3-[二甲基胺磺醯基(甲基)胺基]-2,6-二氟-苯基]甲酮；

N-[2,4-二氟-3-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)苯基]吡咯啶-1-磺醯胺；

N-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]吡咯啶-1-磺醯胺；

N-[2,4-二氟-3-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)苯基]吡咯啶-1-磺醯胺；

N-[3-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]吡咯啶-1-磺醯胺；

5-氰基-3-[3-(二甲基胺磺醯基胺基)-2,6-二氟-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶；

3-[3-(二甲基胺磺醯基胺基)-2,6-二氟-苄醯基]-5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶；

5-氯-3-[3-(二乙基胺磺醯基胺基)-2,6-二氟-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶；

5-氰基-3-[3-(二乙基胺磺醯基胺基)-2,6-二氟-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶；

3-[3-(二乙基胺磺醯基胺基)-2,6-二氟-苄醯基]-5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶；

3-[3-(二乙基胺磺醯基胺基)-2,6-二氟-苄醯基]-5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶；

N-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]嗎啉-4-磺醯胺；

N-[2,4-二氟-3-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)苯基]嗎啉-4-磺醯胺；

N-[2,4-二氟-3-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)苯基]嗎啉-4-磺醯胺；

N-[3-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]嗎啉-4-磺醯胺；

3-[3-(二甲基胺磺醯基胺基)-2,6-二氟-苄醯基]-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶；

N-[2,4-二氟-3-[5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]吡咯啶-1-磺醯胺；

3-[3-(二乙基胺磺醯基胺基)-2,6-二氟-苄醯基]-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶；

N-[2,4-二氟-3-[5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]嗎啉-4-磺醯胺；

5-氰基-3-[3-(二甲基胺磺醯基胺基)-2-氟-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶；

N-[3-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2-氟-苯基]吡咯啶-1-磺醯胺；

N-[3-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2-氟-苯基]嗎啉-4-磺醯胺；

N-[2-氟-3-[5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]吡咯啶-1-磺醯胺；

5-(4-氯苯基)-3-[3-(二甲基胺磺醯基胺基)-2-氟-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶；

3-[3-(二甲基胺磺醯基胺基)-2-氟-苄醯基]-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶；

丙烷-2-磺酸[2,4-二氟-3-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-醯胺；

吡咯啶-1-磺酸[2,4-二氟-3-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-醯胺；

丙烷-2-磺酸[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-醯胺；

丙烷-2-磺酸[3-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-醯胺；

丙烷-2-磺酸{2,4-二氟-3-[5-(2-甲氧基-嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-苯基}-醯胺；

丁烷-2-磺酸[2,4-二氟-3-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-醯胺；

戊烷-2-磺酸[2,4-二氟-3-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-醯胺；

丁烷-2-磺酸[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-醯胺；

戊烷-2-磺酸[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-醯胺；

丁烷-2-磺酸[2,4-二氟-3-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-醯胺；

戊烷-2-磺酸[3-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-醯胺；

戊烷-2-磺酸[2,4-二氟-3-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-醯胺；

丁烷-2-磺酸[3-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-醯胺；

丁烷-2-磺酸{2,4-二氟-3-[5-(2-甲氧基-嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-苯基}-醯胺；

環丁烷磺酸[3-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-醯胺；

環丁烷磺酸[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-醯胺；

環己烷磺酸[2,4-二氟-3-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-醯胺；

環戊烷磺酸[2,4-二氟-3-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-醯胺；

環己烷磺酸[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-醯胺；

環戊烷磺酸[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-醯胺；

環戊烷磺酸[3-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-醯胺；

環己烷磺酸[2,4-二氟-3-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-醯胺；

環丁烷磺酸[2,4-二氟-3-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-醯胺；

環戊烷磺酸[2,4-二氟-3-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-醯胺；

環己烷磺酸[3-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-醯胺；

環己烷磺酸{2,4-二氟-3-[5-(2-甲氧基-嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-苯基}-醯胺；

環戊烷磺酸{2,4-二氟-3-[5-(2-甲氧基-嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-苯基}-醯胺；

環丁烷磺酸{2,4-二氟-3-[5-(2-甲氧基-嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-苯基}-醯胺；

吡咯啶-1-磺酸[2,4-二氟-3-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-醯胺；

吡咯啶-1-磺酸[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-醯胺；

吡咯啶-1-磺酸[2,4-二氟-3-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-醯胺；

吡咯啶-1-磺酸[2,4-二氟-3-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-醯胺；

N,N-二甲基胺基-磺酸[2,4-二氟-3-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-醯胺；

N,N-二甲基胺基-磺酸[2,4-二氟-3-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-醯胺；

N,N-二乙基胺基-磺酸[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-醯胺；

N,N-二乙基胺基-磺酸[3-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-醯胺；

N,N-二乙基胺基-磺酸[2,4-二氟-3-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-醯胺；

N,N-二乙基胺基-磺酸[2,4-二氟-3-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-醯胺；

嗎啉-4-磺酸[3-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-醯胺；

嗎啉-4-磺酸[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-醯胺；

嗎啉-4-磺酸[2,4-二氟-3-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-醯胺；

嗎啉-4-磺酸[2,4-二氟-3-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-醯胺；

丙烷-2-磺酸[3-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2-氟-苯基]-醯胺；

丁烷-2-磺酸[3-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2-氟-苯基]-醯胺；

環己烷磺酸[3-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2-氟-苯基]-醯胺；

環戊烷磺酸[3-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2-氟-苯基]-醯胺；

環丁烷磺酸[3-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2-氟-苯基]-醯胺；

環丙烷磺酸{4-氟-3-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-苯基}-醯胺；

環己烷磺酸{4-氟-3-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-苯基}-醯胺；

環丙烷磺酸[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-4-氟-苯基]-醯胺；

環己烷磺酸[4-氟-3-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-醯胺；

環己烷磺酸{4-氟-3-[5-(3-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-苯基}-醯胺；

環戊烷磺酸{4-氟-3-[5-(3-甲烷磺醯基-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-苯基}-醯胺；

環己烷磺酸{4-氟-3-[5-(3-甲烷磺醯基胺基-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-苯基}-醯胺；

環戊烷磺酸{4-氟-3-[5-(3-甲烷磺醯基胺基-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-苯基}-醯胺；

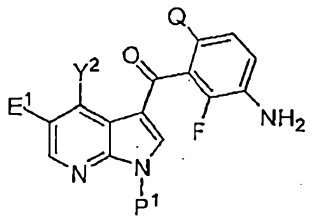
環戊烷磺酸[4-氟-3-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-醯胺；

哌啶-1-磺酸[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-4-氟-苯基]-醯胺；

N,N-二甲基胺基-磺酸[3-(5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2-氟-苯基]-醯胺；

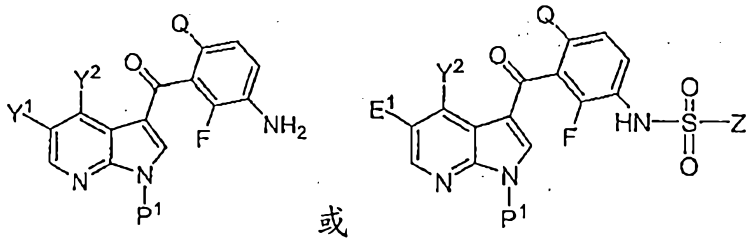
吡咯啶-1-磺酸[3-(5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2-氟-苯基]-醯胺。

在另一態樣中，本發明提供一種製備式（I）至式（In）化合物之方法。該方法包括使具有式II之化合物：



II

與選自 Y^1-G^1（III）或 A^1-$S(O)_2$-Z（IV）之試劑在足以形成具有式（V）或式（VI）之化合物的條件下接觸：



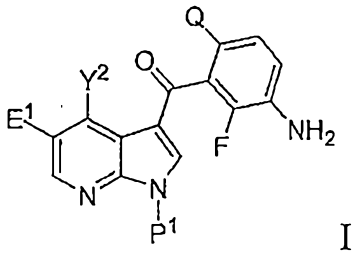
（V）　　或　　（VI），

使（i）式（V）化合物與式（IV）化合物，或（ii）式（VI）化合物與式（III）化合物在足以形成式（I）化合物之條件下反應；且其中 E^1 為鹵素、甲苯磺酸酯基或甲磺酸酯基；G^1 為 $-B(OR^{25})_2$ 或 $-Sn(Bu)_3$，其中 R^{25} 為 -OH、烷基或兩個 $-OR^{25}$ 取代基與其所連接之硼原子一起形成視情況經取代之 5 員或 6 員環；A^1 為脫離基，其可易於經芳基胺基置換；且 P^1 為 H 或胺基保護基。在一些情況下，5 員或 6 員環之取代基為 1 至 4 個成員 R^e 基團。在一些具體實例中，式（II）化合物之反應。在一個具體實例中，E^1 為 Cl、Br 或 I。在另一具體實例中，E^1 為甲苯磺酸酯基、甲磺酸酯基或三氟甲磺酸酯基。在一個具體實例中，G^1 為 $-B(OH)_2$。在另一具體實例中，G^1 為 2-羥基-1,3,2-苯并二氧硼雜環戊烯

或 2-羥基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-苯并二氧硼雜環戊烯。在另一具體實例中，G^1 為-$Sn(Bu)_3$。在一個具體實例中，A^1 為 Cl 或 Br。在另一具體實例中，A^1 為甲苯磺酸酯基或甲磺酸酯基。在一個具體實例中，P^1 為 H。取代基 Y^1、Y^2、Q 及 Z 如本文所揭示之式（I）至式（In）中之任一者及任一具體實例所定義。

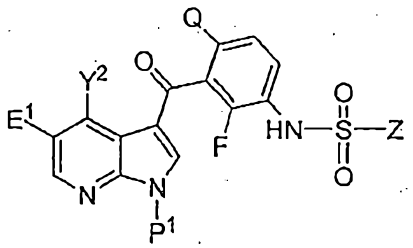
在一些具體實例中，該方法包括使式（II）化合物與式（III）Y^1-G^1 之試劑接觸以形成式（V）化合物，繼而使式（V）化合物與式（IV）A^1-$S(O)_2$-Z 之試劑反應以形成式（I）化合物。在其他具體實例中，該方法包括使式（II）化合物與式（IV）A^1-$S(O)_2$-Z 之試劑接觸以形成式（VI）化合物，繼而使式（VI）化合物與式（III）Y^1-G^1 之試劑反應以形成式（I）化合物。

在其他具體實例中，本發明提供一種製備式（I）至式（In）化合物之方法。該方法包括使具有式 II 之化合物：



II

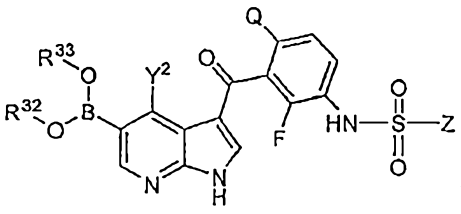
與式（IV）A^1-$S(O)_2$-Z 之化合物在足以形成具有式（VI）之化合物的條件下反應：



（VI），

使式（VI）化合物與式 Y^1-E^2 之化合物及式 $(OR^{31})_2B$-$B(OR^{31})_2$ 之化合物在鈀錯合物存在下於足以形成式（I）化合物之條件下接觸，其中 R^{31} 為-OH、烷基或兩個 $-OR^{31}$ 取代基與其所連接之硼原子一起形成 5 員或 6 員環；且其中 E^1 及 E^2 各自獨立地為鹵素、甲苯磺酸酯基或甲磺酸酯基；A^1 為脫離基；且 P^1 為 H 或胺基保護基。Pd(0)與 Pd(II)錯合物均可使用。在一些具體實例中，E^1 為 Cl、Br、I、甲苯磺酸酯基或甲磺酸酯基。在一些具體實例中，E^2 為 Cl、Br、I、甲苯磺酸酯基或甲磺酸酯基。在某些情況下，鈀錯合物包括（但不限於）$Pd(PPh_3)_4$、雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀及其類似物。取代基 Y^1、Y^2、Q 及 Z 如本文所揭示之式（I）至式（In）中之任一者及任一具體實例所定義。

在另一態樣中，本發明提供具有式（VIII）之化合物：

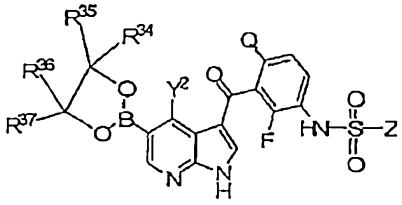


VIII

其中 R^{32} 及 R^{33} 各自獨立地為 H、視情況經取代之烷基、

視情況經取代之芳基烷基或視情況經取代之芳基。在一些具體實例中，R^{32} 或 R^{33} 之芳基或烷基部分視情況經 1 至 4 個 R^e 取代基取代；或 R^{32} 及 R^{33} 與其所連接之氧原子一起形成 5 員或 6 員環，其中該 5 員或 6 員環視情況經 1 至 4 個 R^e 基團取代或與視情況經取代之 5 員或 6 員芳族環稠合。式 VIII 中之取代基 Y^2、Q 及 Z 如本文所述之式(I)至式(In)中之任一者及任一具體實例所定義。

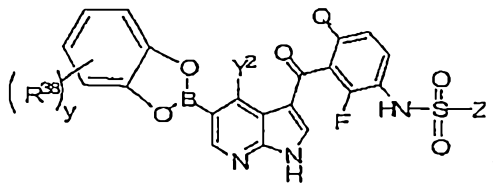
在一些具體實例中，式 VIII 化合物具有子式 VIIIa：



VIIIa

R^{34}、R^{35}、R^{36} 及 R^{37} 各自獨立地為 R^e 或 R^f。在某些情況下，R^{34}、R^{35}、R^{36} 及 R^{37} 各自獨立地為 C_{1-6} 烷基。在其他情況下，R^{34}、R^{35}、R^{36} 及 R^{37} 為 CH_3。式 VIIIa 中之取代基 Y^2、Q 及 Z 如本文所述之式（I）至式（In）中之任一者及任一具體實例所定義。

在一些具體實例中，式 VIII 化合物具有子式 VIIIb：

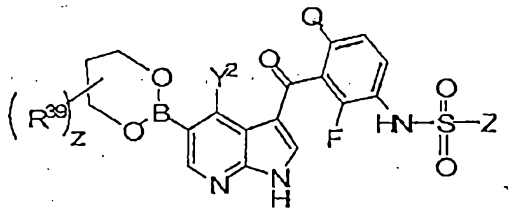


VIIIb

下標 y 為 1 至 4 之整數。各 R^{38} 獨立地為 H、R^e 或 R^f。

式 VIIIb 中之取代基 Y^2、Q 及 Z 如本文所述之式（I）至式（In）中之任一者及任一具體實例所定義。

在一些具體實例中，式 VIII 化合物具有子式 VIIIc：



VIIIc

下標 z 為 1 至 4 之整數。各 R^{39} 獨立地為 H、R^e 或 R^f。式 VIIIc 中之取代基 Y^2、Q 及 Z 如本文所述之式（I）至式（In）中之任一者及任一具體實例所定義。

有機合成技術

此項技術中存在有助於建構潛在調節劑的眾多有機合成技術。許多此等有機合成方法詳細描述於熟習此項技術者所利用之標準參考文獻來源中。此種參考文獻之一個實例為 March, 1994, Advanced Organic Chemistry; Reactions, Mechanisms and Structure, New York, McGraw Hill。因此，適用於合成具有激酶功能之潛在調節劑的技術易為熟習有機化學合成技術者獲得。

替代性化合物形式或衍生物

參考通式與特定化合物來描述本文所涵蓋之化合物。另外，本發明化合物可以許多不同形式或衍生物存在，其皆屬於本發明之範疇內。替代性形式或衍生物包括例如（a）前藥及活性代謝物；（b）互變異構體、異構體（包括立體

異構體及區位異構體）及外消旋混合物；（c）醫藥學上可接受之鹽；及（d）固體形式，包括不同晶體形式、多晶形或非晶形固體，包括其水合物及溶劑合物，及其他形式。

（a）*前藥及代謝物*

除本文所述之本發明化學式及化合物以外，本發明亦包括前藥（一般為醫藥學上可接受之前藥）、活性代謝衍生物（活性代謝物）及其醫藥學上可接受之鹽。

前藥為在生理條件下代謝時或藉由溶劑分解而轉化時得到所要活性化合物的化合物或其醫藥學上可接受之鹽。前藥包括（但不限於）活性化合物之酯、醯胺、胺基甲酸酯、碳酸酯、醯脲、溶劑合物或水合物。前藥典型地無活性，或活性比活性化合物小，但可提供一或多種有利之處理、投藥及/或代謝特性。舉例而言，一些前藥為活性化合物之酯；在代謝期間，酯基裂解得到活性藥物。酯包括例如羧酸基團之酯，或硫醇、醇或酚基之 S-醯基或 O-醯基衍生物。在此情形中，常見實例為羧酸之烷基酯。前藥亦可包括化合物之-NH 基團已進行醯化（諸如 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶環之 1 位，或如本文所述之化合物之磺醯胺基之氮）之變異體，其中醯基之裂解得到活性藥物之自由-NH 基團。一些前藥經酶促活化而得到活性化合物，或化合物可進行進一步化學反應而得到活性化合物。前藥可在單一步驟中自前藥形式形成活性形式，或可具有一或多種中間形式，該等中間形式本身可具有活性或可能無活性。

如 *The Practice of Medicinal Chemistry*, 第 31-32 章

(Wermuth 編, Academic Press, San Diego, CA, 2001)中所述，前藥可在概念上分成兩種非專屬類別：生物前驅體前藥與載體前藥。一般而言，生物前驅體前藥為無活性或與相應活性藥物化合物相比具有低活性之化合物，其含有一或多個保護基且藉由代謝或溶劑分解而轉化成活性形式。活性藥物形式與任何經釋放之代謝產物均應具有可接受之低毒性。活性藥物化合物之形成典型地涉及以下類型之一的代謝過程或反應：

氧化反應：氧化反應為例如（但不限於）以下反應，諸如醇、羰基及酸官能基之氧化，脂族碳之羥基化，脂環族碳原子之羥基化，芳族碳原子之氧化，碳-碳雙鍵之氧化，含氮官能基之氧化，矽、磷、砷及硫之氧化，氧化性 N-脫烷基，氧化性 O-脫烷基及 S-脫烷基，氧化性脫胺基以及其他氧化反應。

還原反應：還原反應為例如（但不限於）以下反應，諸如羰基官能基之還原、醇官能基及碳-碳雙鍵之還原、含氮官能基之還原及其他還原反應。

氧化態不變之反應：氧化態不變之反應為例如（但不限於）以下反應，諸如酯及醚之水解、碳-氮單鍵之水解裂解、非芳族雜環之水解裂解、複鍵之水合及脫水、由脫水反應產生之新原子鍵聯、水解脫鹵、鹵化氫分子之移除及其他此類反應。

載體前藥為含有輸送部分（例如改良吸收及/或局部傳遞至作用位點之部分）的藥物化合物。對於此種載體前藥

而言，藥物部分與輸送部分之間的鍵聯宜為共價鍵，前藥無活性或活性比藥物化合物小，前藥及任何釋放之輸送部分具有可接受之非毒性。對於輸送部分欲增強吸收之前藥而言，典型地應快速釋放輸送部分。在其他狀況下，需要利用提供緩慢釋放之部分，例如某些聚合物或其他部分，諸如環糊精。(參見例如 Cheng 等人，美國專利公開案第 20040077595 號，申請案第 10/656,838 號，其以引用的方式併入本文中。）該等載體前藥通常宜用於口服藥物。在一些情況下，輸送部分提供藥物之靶向傳遞，例如藥物可結合於抗體或抗體片段。載體前藥可例如用於改良一或多種以下特性：親脂性增強、藥理作用之持續時間延長、位點特異性增強、毒性及不良反應減少，及/或藥物調配之改良（例如穩定性、水溶性、不合需要之官能特性或物理化學特性之抑制）。舉例而言，可藉由用親脂性羧酸酯化羥基或用醇（例如脂族醇）酯化羧酸基團來增強親脂性。Wermuth, 同上。

代謝物（例如活性代謝物）與如上文所述之前藥（例如生物前驅體前藥）重疊。因此，該等代謝物為藥理學活性化合物，或進一步代謝成藥理學活性化合物之化合物，該等藥理學活性化合物為由個體體內之代謝過程產生之衍生物。其中，活性代謝物為該等藥理學活性衍生物化合物。對於前藥而言，前藥化合物一般無活性或活性比代謝產物低。對於活性代謝物而言，母體化合物可為活性化合物或可為無活性前藥。舉例而言，在一些化合物中，一或多個

烷氧基可代謝成羥基，同時保留藥理學活性，及/或羧基可例如藉由葡萄糖醛酸反應而酯化。在一些狀況下，可存在一種以上代謝物，其中中間代謝物進一步代謝而得到活性代謝物。舉例而言，在一些狀況下，代謝性葡萄糖醛酸反應產生之衍生物化合物可無活性或具有低活性，且可進一步代謝而得到活性代謝物。

可使用此項技術中已知之常規技術鑑別化合物之代謝物，且使用測試（諸如本文所述之測試）來測定其活性。參見例如 Bertolini 等人，1997, *J. Med. Chem.*, 40:2011-2016；Shan 等人，1997, *J Pharm Sci* 86(7):756-757；Bagshawe, 1995, *Drug Dev. Res.*, 34:220-230；Wermuth,同上。

（b）*互變異構體、立體異構體及區位異構體*

應瞭解，一些化合物可展現互變異構現象。在該等狀況下，本文所提供之式僅明確描述一種可能性互變異構形式。因此，應瞭解，本文所提供之式欲代表所述化合物之任何互變異構形式且不應僅限於由該等式之圖所述之特定互變異構形式。

同樣地，一些本發明化合物可以立體異構體形式存在，亦即共價鍵結之原子的原子連接相同，但原子之空間位向不同。舉例而言，化合物可為光學立體異構體，其含有一或多個手性中心，且因此，可以兩種或兩種以上立體異構形式（例如對映異構體或非對映異構體）存在。因此，該等化合物可以單一立體異構體（亦即基本上無其他立體

異構體）、外消旋體、及/或對映異構體及/或非對映異構體之混合物形式存在。作為另一實例，立體異構體包括幾何異構體，諸如雙鍵之相鄰碳上之取代基的順式或反式位向。所有該等單一立體異構體、外消旋體及其混合物欲屬於本發明之範疇內。除非相反地規定，否則所有該等立體異構形式皆包括於本文所提供之式內。

在一些具體實例中，本發明之手性化合物呈如下形式：其含有至少 80%單一異構體（60%對映異構體過量（「e.e.」）或非對映異構體過量（「d.e.」）），或至少 85%（70% e.e.或 d.e.）、90%（80% e.e.或 d.e.）、95%（90% e.e.或 d.e.）、97.5%（95% e.e.或 d.e.）或 99%（98% e.e.或 d.e.）單一異構體。如熟習此項技術者一般所瞭解，具有一個手性中心之光學純化合物為基本上由兩種可能對映異構體之一組成（亦即為對映異構性純）之化合物，且具有一個以上手性中心之光學純化合物為非對映異構性純與對映異構性純之化合物。在一些具體實例中，化合物以光學純形式存在，該光學純形式藉由此項技術中已知之方法（例如再結晶技術、手性合成技術（包括自光學純起始物質合成）及使用手性管柱進行層析分離）來製備及/或分離。

（c）*醫藥學上可接受之鹽*

除非相反地規定，否則本文中對化合物之說明包括該化合物之醫藥學上可接受之鹽。因此，本文所述及申請專利範圍中任一項所述之化合物可呈醫藥學上可接受之鹽形式，或可調配成醫藥學上可接受之鹽。所涵蓋之醫藥學上

可接受之鹽形式包括（但不限於）單鹽、雙鹽、參鹽、肆鹽等。醫藥學上可接受之鹽在其所投予之量及濃度下為無毒的。製成該等鹽可藉由改變化合物之物理特徵而不阻止化合物發揮其生理作用來有助於藥理學使用。物理特性之有用變化包括降低熔點以有助於經黏膜投藥及增加溶解度以有助於投予較高濃度之藥物。本發明化合物可具有足夠酸性之官能基、足夠鹼性之官能基或兩種官能基，且因此可與許多無機或有機鹼及無機及有機酸中之任一者反應以形成醫藥學上可接受之鹽。

醫藥學上可接受之鹽包括酸加成鹽，諸如含有以下之鹽：氯化物、溴化物、碘化物、鹽酸鹽、乙酸鹽、苯基乙酸鹽、丙烯酸鹽、抗壞血酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、2-苯氧基苯甲酸鹽、2-乙醯氧基苯甲酸鹽、二硝基苯甲酸鹽、羥基苯甲酸鹽、甲氧基苯甲酸鹽、甲基苯甲酸鹽、碳酸氫鹽、丁炔-1,4-二酸鹽、己炔-1,6-二酸鹽、己酸鹽、辛酸鹽、氯苯甲酸鹽、肉桂酸鹽、檸檬酸鹽、癸酸鹽、甲酸鹽、反丁烯二酸鹽、羥基乙酸鹽、葡糖酸鹽、葡糖二酸鹽、葡萄糖醛酸鹽、葡萄糖-6-磷酸鹽、麩胺酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、羥乙基磺酸鹽、異丁酸鹽、γ-羥基丁酸鹽、苯基丁酸鹽、乳酸鹽、蘋果酸鹽、順丁烯二酸鹽、羥基順丁烯二酸鹽、甲基順丁烯二酸鹽、丙二酸鹽、杏仁酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、異菸鹼酸鹽、辛酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、雙羥萘酸鹽、磷酸鹽、單氫磷酸鹽、二氫磷酸鹽、正磷酸鹽、偏磷酸鹽、焦磷酸鹽、2-磷酸甘油酸鹽、3-磷酸甘油酸鹽、鄰

苯二甲酸鹽、丙酸鹽、苯基丙酸鹽、丙炔酸鹽、丙酮酸鹽、奎尼酸鹽（quinate）、水楊酸鹽、4-胺基水楊酸鹽、癸二酸鹽、硬脂酸鹽、辛二酸鹽、丁二酸鹽、硫酸鹽、焦硫酸鹽、硫酸氫鹽、亞硫酸鹽、亞硫酸氫鹽、胺基磺酸鹽、磺酸鹽、苯磺酸鹽（benzenesulfonate/besylate）、乙烷磺酸鹽（亦即乙磺酸鹽）、乙烷-1,2-二磺酸鹽、2-羥基乙烷磺酸鹽（亦即羥乙基磺酸鹽）、甲烷磺酸鹽（亦即甲磺酸鹽）、萘-1-磺酸鹽、萘-2-磺酸鹽（亦即萘磺酸鹽）、丙烷磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽（亦即甲苯磺酸鹽）、二甲苯磺酸鹽、環己基胺基磺酸鹽、酒石酸鹽及三氟乙酸鹽。此等醫藥學上可接受之酸加成鹽可使用適當相應酸製備。

當存在酸性官能基（諸如羧酸或酚）時，醫藥學上可接受之鹽亦包括鹼加成鹽，諸如含有以下之鹽：苄星（benzathine）、氯普魯卡因（chloroprocaine）、膽鹼、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、第三丁胺、二環己胺、乙二胺、N,N'-二苄基乙二胺、葡甲胺、羥乙基吡咯啶、哌啶、嗎啉、哌口井、普魯卡因、鋁、鈣、銅、鐵、鋰、鎂、錳、鉀、鈉、鋅、銨及單烷基胺、二烷基胺或三烷基胺（例如二乙胺），或得自諸如L-組胺酸、L-甘胺酸、L-離胺酸及L-精胺酸之胺基酸的鹽。舉例而言，參見 *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 第19版, Mack Publishing公司, Easton, PA, 第2卷, 第1457頁, 1995。此等醫藥學上可接受之鹼加成鹽可使用適當相應鹼製備。

醫藥學上可接受之鹽可由標準技術製備。舉例而言，

可將自由鹼形式之化合物溶解於適合溶劑（諸如含有適當酸之水溶液或醇水溶液）中，接著藉由蒸發溶液而分離。在另一實例中，可藉由使自由鹼與酸在有機溶劑中反應來製備鹽。若特定化合物為酸，則所要醫藥學上可接受之鹽可由任何適合方法製備，例如用適當無機或有機鹼處理自由酸。

（d）*其他化合物形式*

在試劑為固體之狀況下，熟習此項技術者應瞭解，化合物及鹽可以不同晶體或多晶形式存在，或可調配成共晶體，或可呈非晶形式，或可為其任何組合（例如部分結晶、部分非晶形，或多晶型物之混合物），其皆欲屬於本發明之範疇及指定式內。儘管鹽藉由酸/鹼加成而形成，亦即相關化合物之自由鹼或自由酸分別與相應加成鹼或加成酸形成酸/鹼反應，從而產生離子電荷相互作用，但共晶體為在中性化合物之間形成的新化學物質，從而得到晶體結構相同的化合物及另一種分子物質。

在一些情況下，本發明化合物與以下複合：酸或鹼，包括鹼加成鹽，諸如銨、二乙胺、乙醇胺、乙二胺、二乙醇胺、第三丁胺、哌口井、葡甲胺；酸加成鹽，諸如乙酸鹽、乙醯水楊酸鹽、苯磺酸鹽、樟腦磺酸鹽、檸檬酸鹽、甲酸鹽、反丁烯二酸鹽、戊二酸鹽、鹽酸鹽、順丁烯二酸鹽、甲磺酸鹽、硝酸鹽、草酸鹽、磷酸鹽、丁二酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽及甲苯磺酸鹽；及胺基酸，諸如丙胺酸、精胺酸、天冬醯胺、天冬胺酸、半胱胺酸、麩醯胺酸、

麩胺酸、甘胺酸、組胺酸、異白胺酸、白胺酸、離胺酸、甲硫胺酸、苯丙胺酸、脯胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、色胺酸、酪胺酸或纈胺酸。在本發明化合物與酸或鹼組合時，較佳形成非晶形複合物，而非結晶物質，諸如典型鹽或共晶體。在一些情況下，非晶形式之複合物有利於作額外處理，諸如噴霧乾燥、機械化學方法（諸如碾壓），或微波照射母體化合物與酸或鹼之混合物。該等方法亦可包括添加離子及/或非離子聚合物系統，包括（但不限於）乙酸丁二酸羥丙基甲基纖維素（HPMCAS）及甲基丙烯酸共聚物（例如Eudragit® L100-55），其進一步穩定複合物之非晶性質。該等非晶形複合物提供若干優點。舉例而言，相對於自由鹼降低熔融溫度有助於額外處理（諸如熱熔性擠壓），以進一步改良化合物之生物醫藥特性。又，非晶形複合物易碎，此提供改良之壓縮性以將固體裝載至膠囊或錠劑形式中。

另外，化學式欲涵蓋所鑑別結構之水合或溶劑化形式以及未水合或未溶劑化形式。舉例而言，指定化合物包括水合形式與非水合形式。溶劑合物之其他實例包括與適合溶劑組合之結構，該溶劑為諸如異丙醇、乙醇、甲醇、二甲亞碸、乙酸乙酯、乙酸或乙醇胺。

IV. 調配與投藥

在另一態樣中，本發明提供醫藥組成物，其包含/包括醫藥學上可接受之載劑或賦形劑及本文所述之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一例示性具體實例中，本發明提供醫藥調配物，其包含/包括如本文所述

之化合物。在一個具體實例中，化合物具有式 I 及 Ia 至 In 中之任一者。

該等方法及化合物典型地用於人類個體之療法中。然而，其亦可用於治療其他動物個體之類似或相同適應症。本文所述之化合物可藉由不同途徑投予，包括注射（亦即非經腸，包括靜脈內、腹膜內、皮下及肌肉內）、經口、經皮、經黏膜、經直腸或吸入。該等給藥形式應使化合物可到達目標細胞。其他因素在此項技術為熟知的，且包括以下考慮因素，諸如毒性及延緩化合物或組成物發揮其作用之劑型。技術及調配一般可見於 Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 第 21 版, Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia, PA, 2005 中（藉此以引用的方式併入本文中）。

在一些具體實例中，組成物將包含醫藥學上可接受之載劑或賦形劑，諸如填充劑、黏合劑、崩解劑、滑動劑、潤滑劑、錯合劑、增溶劑及界面活性劑，其可經選擇以有助於藉由特定途徑投予化合物。載劑之實例包括碳酸鈣、磷酸鈣、各種糖（諸如乳糖、葡萄糖或蔗糖）、各種類型之澱粉、纖維素衍生物、明膠、脂質、脂質體、奈米粒子及及其類似物。載劑亦包括作為溶劑或用於懸浮液的生理學上相容之液體，包括例如注射用水（WFI）之無菌溶液、鹽水溶液、右旋糖溶液、漢克氏溶液（Hank's solution）、林格氏溶液（Ringer's solution）、植物油、礦物油、動物油、聚乙二醇、液體石蠟及其類似物。賦形劑亦可包括例如膠

態二氧化矽、矽膠、滑石、矽酸鎂、矽酸鈣、鋁矽酸鈉、三矽酸鎂、粉末狀纖維素、大塊結晶纖維素、羧甲基纖維素、交聯羧甲基纖維素鈉、苯甲酸鈉、碳酸鈣、碳酸鎂、硬脂酸、硬脂酸鋁、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、硬脂酸鋅、硬脂醯基反丁烯二酸鈉、司羅德(syloid)、司特威C(stearowet C)、氧化鎂、澱粉、羥基乙酸澱粉鈉、單硬脂酸甘油酯、二蘿酸甘油酯、棕櫚基硬脂酸甘油酯、氫化植物油、氫化棉籽油、蓖麻籽油礦物油、聚乙二醇(例如PEG 4000-8000)、聚氧乙二醇、泊洛沙姆(poloxamer)、聚維酮(povidone)、交聯聚維酮(crospovidone)、交聯羧甲基纖維素鈉(croscarmellose sodium)、褐藻酸、酪蛋白、甲基丙烯酸二乙烯基苯共聚物、多庫酯鈉(sodium docusate)、環糊精(例如2-羥丙基-δ-環糊精)、聚山梨醇酯(例如聚山梨醇酯80)、西曲溴銨(cetrimide)、TPGS(d-α-生育酚聚乙二醇1000丁二酸酯)、月桂基硫酸鎂、月桂基硫酸鈉、聚乙二醇醚、聚乙二醇之二脂肪酸酯或聚氧伸烷基脫水山梨糖醇脂肪酸酯(例如聚氧乙烯脫水山梨糖醇酯Tween®)、聚氧乙烯脫水山梨糖醇脂肪酸酯、脫水山梨糖醇脂肪酸酯(例如來自脂肪酸(諸如油酸、硬脂酸或棕櫚酸)之脫水山梨糖醇脂肪酸酯)、甘露糖醇、木糖醇、山梨糖醇、麥芽糖、乳糖、單水合乳糖或經噴霧乾燥之乳糖、蔗糖、果糖、磷酸鈣、磷酸二鈣、磷酸三鈣、硫酸鈣、葡萄糖結合劑(dextrate)、聚葡萄糖、糊精、右旋糖、乙酸纖維素、麥芽糊精、聚二甲矽氧烷(simethicone)、聚右旋糖、聚葡萄胺

糖、明膠、HPMC（羥丙基甲基纖維素）、HPC（羥丙基纖維素）、羥乙基纖維素及其類似物。

醫藥調配物可以每單位劑量含有預定量之活性成分的單位劑型存在。視所治療之病狀、投藥途徑及患者之年齡、體重及狀況而定，此種單位可含有例如 0.5 mg 至 1 g、較佳 1 mg 至 700 mg、更佳 5 mg 至 100 mg 本發明化合物（呈任何形式之自由鹼、溶劑合物（包括水合物）或鹽形式）。較佳單位劑量調配物為含有日劑量、週劑量、月劑量、次劑量或其適當部分之活性成分的調配物。此外，該等醫藥調配物可由藥學技術中熟知之任一方法製備。

醫藥調配物可適於由任何適當途徑投藥，例如經口（包括膠囊、錠劑、液體填充膠囊、崩解錠劑、即刻釋放、延遲釋放及控制釋放錠劑、口含片（oral strip）、溶液、糖漿、經頰及舌下）、經直腸、經鼻、吸入、局部（包括經皮）、經陰道或非經腸（包括皮下、肌肉內、靜脈內或皮內）途徑。該等調配物可由藥學技術中已知之任何方法製備，例如藉由使活性成分與載劑、賦形劑或稀釋劑合併。一般而言，醫藥調配物中所採用之載劑、賦形劑或稀釋劑為「無毒」的，意謂對於以醫藥組成物中所傳遞之量消耗而言其被視為安全的；且為「惰性」的，意謂其不會與活性成分發生明顯反應或對活性成分之治療活性產生不當影響。

在一些具體實例中，可使用經口投藥。供經口使用之醫藥製劑可調配成習知口服劑型，諸如個別單元膠囊、錠劑及液體製劑（諸如糖漿、酏劑及濃縮滴劑）。本文所述之

化合物可與固體賦形劑合併，必要時在添加適合助劑之後視情況研磨所得混合物及處理顆粒之混合物，以獲得例如錠劑、包衣錠劑、硬膠囊、軟膠囊、溶液（例如水溶液、醇溶液或油性溶液）及其類似物。詳言之，適合賦形劑為填充劑，諸如糖，包括乳糖、葡萄糖、蔗糖、甘露糖醇或山梨糖醇；纖維素製劑，例如玉米澱粉、小麥澱粉、米澱粉、馬鈴薯澱粉、明膠、黃蓍膠、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉（CMC）及/或聚乙烯吡咯啶酮（PVP：聚維酮）；油性賦形劑，包括植物油及動物油，諸如向日葵油、橄欖油或魚肝油。經口給藥調配物亦可含有崩解劑，諸如交聯聚乙烯吡咯啶酮、瓊脂，或褐藻酸或其鹽（諸如褐藻酸鈉）；潤滑劑，諸如滑石或硬脂酸鎂；增塑劑，諸如甘油或山梨糖醇；甜味劑，諸如蔗糖、果糖、乳糖或阿斯巴甜糖；天然或人工調味劑，諸如胡椒薄荷、冬青油或櫻桃調味劑；或染料或色素，其可用於鑑別或特性化不同劑量或組合，諸如單位劑量。亦提供具有適合包衣之糖衣藥丸核心。出於此目的，可使用濃縮糖溶液，其可視情況含有例如阿拉伯膠、滑石、聚乙烯吡咯啶酮、卡波莫膠（carbopol gel）、聚乙二醇及/或二氧化鈦、漆液及適合有機溶劑或溶劑混合物。諸如溶液、糖漿及酏劑之口服液可製備成單位劑型，以使得既定量含有預定量之化合物。

可經口使用之醫藥製劑包括由明膠製成之配合插入膠囊（「膠囊錠（gelcap）」）以及由明膠及增塑劑（諸如甘油或山梨糖醇）製成之軟密封膠囊。配合插入膠囊可含有活

性成分與填充劑（諸如乳糖）、黏合劑（諸如澱粉）及/或潤滑劑（諸如滑石或硬脂酸鎂）及視情況選用之穩定劑的混合物。在軟膠囊中，活性化合物可溶解或懸浮於適合液體（諸如脂肪油、液體石蠟或液體聚乙二醇）中。

在一些具體實例中，可使用注射（非經腸投藥），例如肌肉內、靜脈內、腹膜內及/或皮下。供注射用之本文所述化合物可於無菌液體溶液中、較佳於生理學上相容之緩衝液或溶液（諸如鹽水溶液、漢克氏溶液或林格氏溶液）中調配。分散液亦可於非水性溶液中製備，該等溶液為諸如甘油、丙二醇、乙醇、液體聚乙二醇、三乙酸甘油酯（triacetin）及植物油。溶液亦可含有防腐劑，諸如對羥基苯甲酸甲酯、對羥基苯甲酸丙酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸、硫柳汞（thimerosal）及其類似物。另外，化合物可調配成固體形式，包括例如凍乾形式，且在使用前再溶解或懸浮。調配物可存在於單位劑量或多劑量容器（例如密封安瓿及小瓶）中，且可儲存於冷凍乾燥（凍乾）條件下，在臨用前僅需要添加無菌液體載劑，例如注射用水。

在一些具體實例中，可使用經黏膜、局部或經皮投藥。在本文所述化合物之該等調配物中，使用適於欲滲透之障壁的浸透劑。該等浸透劑在此項技術中一般為已知的，且包括例如膽汁鹽及梭鏈孢酸衍生物（對於經黏膜投藥）。另外，可使用清潔劑以有助於滲透。經黏膜投藥可例如經鼻用噴霧或栓劑（經直腸或經陰道）進行。供局部投藥之本文所述化合物之組成物可藉由選擇此項技術中已知之適當

載劑來調配成油、乳膏、洗劑、軟膏及其類似物。適合載劑包括植物油或礦物油、白石蠟脂（白色軟石蠟）、分支鏈脂肪或油、動物脂肪及高分子量醇（大於 C_{12}）。在一些具體實例中，選擇可溶解活性成分的載劑。必要時，亦可包括乳化劑、穩定劑、保濕劑及抗氧化劑以及賦予顏色或香味之試劑。供局部施用之乳膏較佳由礦物油、自乳化蜂蠟及水之混合物調配，在該混合物中混合溶解於少量溶劑（例如油）中之活性成分。另外，藉由經皮方式投藥可包含經皮貼片或敷料，諸如浸漬有活性成分及視情況選用之一或多種此項技術中已知之載劑或稀釋劑的繃帶。為以經皮傳遞系統之形式投予，劑量投藥在整個給藥方案中將為連續而非間歇性的。

在一些具體實例中，化合物以吸入劑形式投予。本文所述之化合物可調配成乾燥散劑或適合溶液、懸浮液或氣霧劑。散劑及溶液可用此項技術中已知之適合添加劑來調配。舉例而言，散劑可包括適合散劑基質，諸如乳糖或澱粉；且溶液可包含丙二醇、無菌水、乙醇、氯化鈉及其他添加劑，諸如酸、鹼及緩衝鹽。該等溶液或懸浮液可經由噴灑器、泵、霧化器或噴霧器及其類似物藉由吸入來投予。本文所述之化合物亦可與其他吸入療法組合使用，例如皮質類固醇，諸如丙酸氟替卡松（fluticasone proprionate）、二丙酸倍氯米松（beclomethasone dipropionate）、曲安奈德（triamcinolone acetonide）、布地奈德（budesonide）及糠酸莫美他松（mometasone furoate）；β促效劑，諸如沙丁胺醇

（albuterol）、沙美特羅（salmeterol）及福莫特羅（formoterol）；抗膽鹼激導性劑，諸如異丙托溴銨（ipratroprium bromide）或噻托銨（tiotropium）；血管擴張劑，諸如曲前列環素（treprostinal）及伊洛前列素（iloprost）；酶，諸如DNA酶；治療性蛋白質；免疫球蛋白抗體；寡核苷酸，諸如單股或雙股DNA或RNA、siRNA；抗生素，諸如妥布黴素（tobramycin）；蕈毒鹼受體拮抗劑；白三烯拮抗劑；細胞激素拮抗劑；蛋白酶抑制劑；色甘酸鈉（cromolyn sodium）；奈多羅米鈉（nedocril sodium）；及色甘酸鈉（sodium cromoglycate）。

各種化合物的投予量可藉由標準程序、考慮以下因素確定，諸如化合物活性（試管內，例如化合物對目標之IC_{50}；或動物功效模型中之活體內活性）；動物模型中之藥物動力學結果（例如生物半衰期或生體可用率）；個體之年齡、體型及體重；及與個體相關之病症。此等及其他因素之重要性為一般技術者所熟知。一般而言，劑量將在每公斤所治療個體約0.01 mg至50 mg、及約0.1 mg至20 mg之範圍內。可使用多次劑量。

本文所述之化合物亦可與治療相同疾病之其他療法組合使用。該組合使用包括在不同時間投予化合物及一或多種其他治療劑，或共投予化合物與一或多種其他療法。在一些具體實例中，組合使用之一或多種本發明化合物或其他治療劑的劑量可利用一般技術者所熟知之方法修改，例如給藥量低於單獨使用之化合物或療法。

應瞭解，組合使用包括與其他療法、藥物、醫學程序等一起使用，其中其他療法或程序可與本文所述化合物在不同時間（例如短時間內，諸如數小時（例如 1、2、3、4-24 小時）內，或在較長時間（例如 1-2 天、2-4 天、4-7 天、1-4 週）內）投予，或與本文所述之化合物同時投予。組合使用亦包括與投予一次或偶爾投予之療法或醫學程序（諸如外科手術）一起使用，且本文所述之化合物在其他療法或程序之前或之後短時間或較長時間內投予。在一些具體實例中，本發明提供本文所述化合物及一或多種其他藥物治療劑的傳遞，其藉由不同投藥途徑或藉由相同投藥途徑傳遞。用於任何投藥途徑之組合使用包括本文所述化合物及一或多種其他藥物治療劑的傳遞，其在任何調配物中藉由相同投藥途徑一起傳遞，該等調配物包括兩種化合物以在投予時使其維持其治療活性之方式化學鍵聯的調配物。在一個態樣中，其他藥物療法可與本文所述之化合物共投予。藉由共投藥之組合使用包括投予共調配物或具有化學接合化合物之調配物，或各別調配物中之兩種或兩種以上化合物彼此在短時間內（例如在 1 小時、2 小時、3 小時、至多 24 小時內）投予（藉由相同或不同途徑投予）。共投予各別調配物包括藉由一個裝置（例如同一吸入裝置、同一注射器等）傳遞而共投予或彼此在短時間內自各別裝置投予。藉由相同途徑傳遞之本文所述化合物與一或多種其他藥物療法的共調配包括一起製備該等物質以使其可由一個裝置投予，包括在一種調配物中組合之各別化合物，或

經修飾使得可化學接合但仍維持生物活性之化合物。該等化學接合化合物可具有在活體內實質上得以維持之鍵聯或該鍵聯可在活體內分解而使兩種活性組分分離。

V. 本發明之激酶目標及適應症

蛋白激酶在不同生物路徑中傳播生物化學信號方面起關鍵作用。已描述超過 500 種激酶，且特定激酶牽涉眾多疾病或病狀（亦即適應症），包括例如（但不限於）癌症、心血管疾病、發炎疾病、神經疾病及其他疾病。因此，激酶代表小分子治療性干預之重要控制點。此項技術中描述本發明所涵蓋之特定目標蛋白激酶，包括（但不限於）美國專利申請案第 11/473,347 號中所述之蛋白激酶（亦參見 PCT 公開案 WO2007002433），該案關於該等激酶目標之揭示內容以引用的方式併入本文中；以及以下蛋白激酶：

A-Raf：目標激酶 A-Raf（亦即 v-raf 鼠類肉瘤 3611 病毒致癌基因同源物 1)為由染色體 Xp11.4-p11.2 編碼之 67.6 kDa 絲胺酸/蘇胺酸激酶（符號：ARAF）。成熟蛋白質包含 RBD（亦即 Ras 結合域）及佛波醇酯（phorbol-ester）/DAG 型鋅指域且與促有絲分裂信號自細胞膜轉導至細胞核有關。A-Raf 抑制劑可適用於治療神經疾病，諸如多梗塞性癡呆、頭部損傷、脊髓損傷、阿茲海默氏病（AD）、帕金森氏病；贅生性疾病，包括（但不限於）黑色素瘤、神經膠質瘤、肉瘤、癌瘤（例如結腸直腸癌瘤、肺癌瘤、乳癌瘤、胰臟癌瘤、甲狀腺癌瘤、腎癌瘤、卵巢癌瘤）、淋巴瘤（例如組織細胞淋巴瘤）、神經纖維瘤、骨髓發育不良症候群、

白血病、腫瘤血管生成；源於神經病變或發炎之疼痛，包括急性疼痛、慢性疼痛、癌症相關疼痛及偏頭痛；及與肌肉再生或退化相關之疾病，包括（但不限於）血管再狹窄、少肌症、肌肉萎縮症（包括（但不限於）杜興氏肌肉萎縮症（Duchenne Muscular Dystrophy）、貝克氏肌肉萎縮症（Becker Muscular Dystrophy）、埃-德二氏肌肉萎縮症（Emery-Dreifuss Muscular Dystrophy）、肢帶型肌肉萎縮症、面肩肱型肌肉萎縮症、肌強直型肌肉萎縮症、眼咽型肌肉萎縮症、遠端型肌肉萎縮症及先天性肌肉萎縮症）、運動神經元疾病（包括（但不限於）肌肉萎縮性側索硬化、嬰兒型進行性脊髓性肌肉萎縮、中間型脊髓性肌肉萎縮、少年型脊髓性肌肉萎縮、脊髓延髓肌肉萎縮及成人型脊髓性肌肉萎縮）、發炎性肌病（包括（但不限於）皮肌炎、多肌炎及包涵體肌炎）、神經肌肉接合點之疾病（包括（但不限於）重症肌無力、蘭伯特-伊頓症候群（Lambert-Eaton syndrome）及先天性肌無力症候群）、因內分泌異常所致之肌病（包括（但不限於）甲狀腺功能亢進性肌病及甲狀腺功能低下性肌病）、周邊神經之疾病（包括（但不限於）恰克-馬利-杜斯氏疾病（Charcot-Marie-Tooth disease）、德熱里納-索塔斯氏疾病（Dejerine-Sottas disease）及福萊德瑞克氏運動失調症（Friedreich's ataxia））、其他肌病（包括（但不限於）先天性肌強直、先天性副肌強直、中央軸空病、桿狀體肌病、肌管性肌病及週期性麻痺），及肌肉代謝疾病（包括（但不限於）磷酸化酶缺乏、酸性麥芽糖酶缺乏、磷

酸果糖激酶缺乏、脫支酶缺乏、粒線體肌病、肉鹼缺乏、肉鹼棕櫚醯基轉移酶缺乏、磷酸甘油酸激酶缺乏、磷酸甘油酸變位酶缺乏、乳酸脫氫酶缺乏及肌腺苷酸脫胺酶缺乏）。

B-Raf：目標激酶 B-Raf（亦即 v-raf 鼠類肉瘤病毒致癌基因同源物 B1）為由染色體 7q34 編碼之 84.4 kDa 絲胺酸/蘇胺酸激酶（符號：BRAF）。成熟蛋白質包含 RBD（亦即 Ras 結合域）、C1（亦即蛋白激酶 C 保守區 1）及 STK（亦即絲胺酸/蘇胺酸激酶）域。

目標激酶 B-Raf 與促有絲分裂信號自細胞膜轉導至細胞核有關且可在海馬神經元之突觸後反應中起作用。因此，RAF 家族之基因編碼由 Ras 調控之激酶且介導生長信號細胞反應。實際上，B-Raf 為 RAS→Raf→MEK→ERK/MAP 激酶信號傳導路徑之關鍵組分，其在細胞生長、分裂及增殖之調控中起基本作用，且當組成性活化時導致腫瘤形成。在 Raf 激酶之若干同功異構物中，B 型或 B-Raf 為下游 MAP 激酶信號傳導之最強活化子。

BRAF 基因常常在多種人類腫瘤中、尤其惡性黑色素瘤及結腸癌瘤中發生突變。最常報導之突變為 80%惡性黑色素瘤腫瘤中所觀測到之位於核苷酸 1796 之胸腺嘧啶（T）誤義轉換為腺嘌呤（A）（T1796A；B-Raf 蛋白質中之胺基酸變化為 Val<600>至 Glu<600>）。功能分析揭示，此轉換為唯一偵測到之突變，與 RAS 活化無關，其藉由使 B-Raf 轉變成顯性轉型蛋白而使得 B-Raf 激酶活性組成性活化。基

於先例，人類腫瘤藉由使催化域中作為「看門者（gatekeeper）」之特定胺基酸突變而對激酶抑制劑產生抗性（Balak 等人, Clin Cancer Res. 2006, 12:6494-501）。因此，BRAF 中之 Thr-529 突變成 Ile 預期為對 BRAF 抑制劑具抗性之機制，且此可預想為密碼子 529 自 ACC 轉變成 ATC。

Niihori 等人報導在 43 名患有心臟顏面皮膚（CFC）症候群之個體中，在三名個體中鑑別到兩種異型接合 KRAS 突變且在 16 名個體中鑑別到八種 BRAF 突變，表明 RAS-RAF-ERK 路徑之調控異常為三種相關病症之共同分子基礎（Niihori 等人, Nat Genet. 2006, 38(3):294-6）。

許多與 RAS-RAF-ERK 路徑調控異常相關之癌症，諸如具有 B-Raf V600（諸如 V600E）突變或 NRAS 突變之癌症，可用 Raf 激酶抑制劑，諸如本文所述之 Pan Raf 激酶抑制劑治療。此等化合物抑制多種 Raf 激酶目標（包括 c-Raf-1、B-Raf 及 B-Raf V600（諸如 V600E））之能力為抑制此路徑中之活化突變提供額外益處，由於該等抑制劑以該路徑中之數個點為目標，因此該等癌症不太可能對該等抑制劑產生抗性。如本文所述之 Pan Raf 激酶抑制劑可適用於治療多種癌症，包括（但不限於）黑色素瘤、神經膠質瘤、多形性膠質母細胞瘤、囊樣含毛的星形細胞瘤、癌瘤（例如胃腸癌瘤、肝癌瘤、膽道癌瘤、膽管癌瘤（膽管癌）、結腸直腸癌瘤、肺癌瘤、腦癌瘤、膀胱癌瘤、膽囊癌瘤、乳癌瘤、胰臟癌瘤、甲狀腺癌瘤、腎癌瘤、卵巢癌瘤、腎上腺皮質癌瘤、前列腺癌瘤）、胃腸基質腫瘤、髓性甲狀腺癌、腫瘤

血管生成、急性骨髓白血病、慢性骨髓單核細胞性白血病、兒童急性淋巴母細胞性白血病、漿細胞白血病及多發性骨髓瘤。參見 McDermott 等人, PNAS, 2007, 104(50): 19936-19941；及 Jaiswal 等人, PLoS One, 2009, 4(5):e5717。

c-Raf-1：目標激酶 c-Raf-1（亦即 v-raf 鼠類肉瘤病毒致癌基因同源物 1）為由染色體 3p25 編碼之 73.0 kDa STK（符號：RAF1）。c-Raf-1 可以 BCL2（亦即致癌基因 B 細胞白血病 2）之粒線體為目標，該 BCL2 為凋亡性細胞死亡之調控子。活性 c-Raf-1 改良 BCL2 介導之細胞凋亡抗性，且 c-Raf-1 使 BAD（亦即 BCL2 結合蛋白）磷酸化。c-Raf-1 牽涉癌瘤，包括結腸直腸癌瘤、卵巢癌瘤、肺癌瘤及腎細胞癌瘤。c-Raf-1 亦表明為腫瘤血管生成之重要介導子(Hood, J.D.等人, 2002, Science **296**, 2404)。c-Raf-1 抑制劑亦可適用於治療急性骨髓白血病及骨髓發育不良症候群（Crump, Curr Pharm Des 2002, 8(25):2243-8)。c-Raf-1 活化劑可適用於治療神經內分泌腫瘤，諸如髓性甲狀腺癌、類癌、小細胞肺癌及嗜鉻細胞瘤（Kunnimalaiyaan 等人, Anticancer Drugs 2006, 17(2):139-42)。

Raf 抑制劑（A-Raf 及/或 B-Raf 及/或 c-Raf-1）可適用於治療 A-Raf 介導、B-Raf 介導或 c-Raf-1 介導之疾病或病狀，其選自由以下組成之群：神經疾病，包括（但不限於）多梗塞性癡呆、頭部損傷、脊髓損傷、阿茲海默氏病（AD）、帕金森氏病、癲癇發作及癲癇症；贅生性疾病，包括（但不限於）黑色素瘤、神經膠質瘤、多形性膠質母細胞瘤、

囊樣含毛的星形細胞瘤、肉瘤、癌瘤（例如胃腸癌瘤、肝癌瘤、膽道癌瘤、膽管癌瘤（膽管癌）、結腸直腸癌瘤、肺癌瘤、腦癌瘤、膀胱癌瘤、膽囊癌瘤、乳癌瘤、胰臟癌瘤、甲狀腺癌瘤、腎癌瘤、卵巢癌瘤、腎上腺皮質癌瘤、前列腺癌瘤）、淋巴瘤（例如組織細胞淋巴瘤）、神經纖維瘤、急性骨髓白血病、骨髓發育不良症候群、白血病、慢性骨髓單核細胞性白血病、兒童急性淋巴母細胞性白血病、漿細胞白血病、多發性骨髓瘤、腫瘤血管生成、胃腸基質腫瘤、神經內分泌腫瘤（諸如髓性甲狀腺癌、類癌、小細胞肺癌、卡堡氏肉瘤（Kaposi's sarcoma）及嗜鉻細胞瘤）；源於神經病變或發炎之疼痛，包括（但不限於）急性疼痛、慢性疼痛、癌症相關疼痛及偏頭痛；心血管疾病，包括（但不限於）心臟衰竭、缺血性中風、心臟肥大、血栓症（例如血栓性微血管病變症候群）、動脈粥樣硬化及再灌注損傷；炎症及/或增生，包括（但不限於）牛皮癬、濕疹、關節炎及自體免疫疾病及病狀、骨關節炎、子宮內膜異位、疤痕、血管再狹窄、纖維變性病症、類風濕性關節炎、發炎性腸病（IBD）；免疫缺乏疾病，包括（但不限於）器官移植排斥反應、移植物抗宿主疾病及與 HIV 相關之卡堡氏肉瘤；腎臟、囊性或前列腺疾病，包括（但不限於）糖尿病性腎病變、多囊性腎病、腎硬化、絲球體腎炎、前列腺增生、多囊性肝病、結節性硬化、馮希伯-林島氏疾病（Von Hippel Lindau disease）、髓性囊性腎病、腎消耗病及囊性纖維化；代謝失調，包括（但不限於）肥胖；感染，包括（但

不限於）幽門螺旋桿菌（*Helicobacter pylori*）、肝炎及流感病毒感染、發熱、HIV及敗血症；肺病，包括（但不限於）慢性阻塞性肺病（COPD）及急性呼吸窘迫症候群（ARDS）；遺傳性發育疾病，包括（但不限於）努南氏症候群（Noonan's syndrome）、克斯提洛氏症候群（Costello syndrome）（顏面皮膚骨骼症候群）、豹皮症候群、心臟顏面皮膚症候群（CFC），及引起心血管、骨骼、腸、皮膚、毛髮及內分泌疾病之神經脊症候群異常；及與肌肉再生或退化相關之疾病，包括（但不限於）少肌症、肌肉萎縮症（包括（但不限於）杜興氏肌肉萎縮症、貝克氏肌肉萎縮症、埃-德二氏肌肉萎縮症、肢帶型肌肉萎縮症、面肩肱型肌肉萎縮症、肌強直型肌肉萎縮症、眼咽型肌肉萎縮症、遠端型肌肉萎縮症及先天性肌肉萎縮症）、運動神經元疾病（包括（但不限於）肌肉萎縮性側索硬化、嬰兒型進行性脊髓性肌肉萎縮、中間型脊髓性肌肉萎縮、少年型脊髓性肌肉萎縮、脊髓延髓肌肉萎縮及成人型脊髓性肌肉萎縮）、發炎性肌病（包括（但不限於）皮肌炎、多肌炎及包涵體肌炎）、神經肌肉接合點之疾病（包括（但不限於）重症肌無力、蘭伯特-伊頓症候群及先天性肌無力症候群）、因內分泌異常所致之肌病（包括（但不限於）甲狀腺功能亢進性肌病及甲狀腺功能低下性肌病）、周邊神經之疾病（包括（但不限於）恰克-馬利-杜斯氏疾病、德熱里納-索塔斯氏疾病及福萊德瑞克氏運動失調症）、其他肌病（包括（但不限於）先天性肌強直、先天性副肌強直、中央軸空病、桿狀體肌病、肌

管性肌病及週期性麻痺），及肌肉代謝疾病（包括（但不限於）磷酸化酶缺乏、酸性麥芽糖酶缺乏、磷酸果糖激酶缺乏、脫支酶缺乏、粒線體肌病、肉鹼缺乏、肉鹼棕櫚醯基轉移酶缺乏、磷酸甘油酸激酶缺乏、磷酸甘油酸變位酶缺乏、乳酸脫氫酶缺乏及肌腺苷酸脫胺酶缺乏）。

Erk2：目標激酶 Erk2（亦即細胞外信號調控激酶 2）為由染色體 22q11.2 編碼之 41.4 kDa 雙功能絲胺酸/蘇胺酸-酪胺酸激酶（符號：MAPK1）。Erk2 為有絲分裂原活化蛋白（MAP）激酶家族之成員且替代地稱為有絲分裂原活化蛋白激酶 1（亦即 MAPK1）。MAP 激酶充當多個生物化學信號之整合點，且與諸如增殖、分化、轉錄調控及發育之多種細胞過程有關。

Erk2 之活化需要由上游激酶磷酸化。在活化時，Erk2 易位至經刺激細胞之細胞核，在此處其使核目標以及其他目標磷酸化，該等其他目標包括微管結合蛋白 2、髓鞘鹼性蛋白及 ELK1。MacKenzie 等人陳述，cAMP 特異性磷酸二酯酶家族 4，次家族 D，同功異構物 3（亦即 PDE4D3）顯示具有 Erk2 之 FQF（亦即 Phe-Gln-Phe）及 KIM（亦即激酶相互作用基元）停泊位點（docking site）。此等位點橫跨 Ser(579)目標殘基以供 PDE4D3 之 Erk2 磷酸化。此等停泊位點中之一或兩者的突變阻止 Erk2 與 PDE4D3 共免疫沉澱，消除表皮生長因子（EGF）藉由經轉染 COS 細胞中之 Erk2 作用而抑制 PDE4D3 的能力，且削弱 Erk2 在試管內使 PDE4D3 磷酸化之能力。已提出，特性化 PDE4 長同功異構

物之兩個保守 NH(2)端序列區塊(稱為上游保守區 1 及 2(亦即 UCR1 及 UCR2)) 可擴大 Erk2 磷酸化對 PDE4D 催化單元所發揮之小的固有抑制作用。與此相比，PDE4D1 中所見之孤立完整 UCR2 區引導 COOH 端 Erk2 磷酸化以促使此短同功異構物活化。對 PDE4D3 截短物之分析表明，UCR1 及 UCR2 提供調控信號整合模組，其用以協調 Erk2 磷酸化之功能結果。因此，PDE4D 基因編碼一系列同功異構酶，其由 Erk2 磷酸化抑制或活化且從而提供 ERK2 活化之潛力以增加或減少細胞區室中之 cAMP 含量（MacKenzie 等人, J Biol Chem 2000, 275(22):16609-17）。

根據 OMIM，Pleschka 等人（Nature Cell Biol., 2001, 3: 301-305）提出 Erk2 調控病毒核輸出蛋白功能中所涉及之細胞因子。其表明局部應用 MEK 抑制劑可對宿主僅具有微小毒性作用，同時在不產生抗藥性病毒變異體之情況下抑制病毒複製（OMIM MIM 編號：176948: 10/27/2005）。Erk2 與細胞激素信號傳導有關且為治療炎症之目標。Ramesh 及 Philipp 陳述脂蛋白為伯氏疏螺旋菌（Borrelia burgdorferi）之關鍵發炎性分子類型，該螺旋菌引起萊姆病（Lyme disease)。其分別研究 p38 及 Erk1/2 MAPK 之特異性抑制是否會抑制 TNF-α 及 IL-6 產生且由此抑制星形膠質細胞凋亡及增殖。脂蛋白刺激之 IL-6 產生不受 MAPK 抑制劑影響。相比之下，p38 與 Erk1/2 之抑制顯著減少 TNF-α 產生，且當兩個 MAPK 路徑同時受抑制時完全消除此細胞激素的產生。因此，MAPK 抑制可視為控制萊姆神經疏螺旋體病

（Lyme neuroborreliosis）中之炎症及細胞凋亡的策略（Ramesh及Philipp, Neurosci Lett 2005, 384(1-2):112-6）。Erk2在細胞分化、增殖及存活之信號傳導中之作用表明Erk2之抑制可為若干類型之癌症的治療法。Husain等人研究NSAID對胃癌中之MAPK活性及磷酸化的作用。其推斷出NS-398（選擇性COX-2抑制劑）及吲哚美辛（indomethacin）（非選擇性NSAID）顯著抑制人類胃癌細胞系MKN28之增殖及生長。此作用由NSAID誘導之對細胞增殖所必需之MAPK（ERK2）激酶信號傳導路徑的抑制來介導（Husain等人, Life Sci 2001, 69(25-6):3045-54）。Erk2抑制劑可適用於治療癌症，包括胃癌，且適用於治療炎症，包括控制萊姆神經疏螺旋體病中之炎症及細胞凋亡。

激酶活性檢定

許多針對激酶活性之不同檢定可用於檢定活性調節劑及/或測定調節劑對特定激酶或激酶組之特異性。除以下實施例中所提及之檢定以外，一般技術者應瞭解其他可利用之檢定且可修改檢定以用於特定應用。舉例而言，關於激酶之諸多論文描述可使用之檢定。

在某些具體實例中，如本文所揭示之化合物在量測B-Raf蛋白激酶活性之檢定中具活性。在一些具體實例中，如在一般所接受之B-Raf激酶活性檢定中所測定，如本文所述之化合物的IC_{50}小於1,000 nM、小於500 nM、小於100 nM、小於50 nM、小於20 nM、小於10 nM、小於5 nM或小於1 nM。在一些具體實例中，如一般所接受之突變B-Raf

激酶（諸如 V600A、V600M、V600R、V600E、V600K 或 V600G）活性檢定中所測定，如本文所述之化合物的 IC_{50} 小於 1,000 nM、小於 500 nM、小於 100 nM、小於 50 nM、小於 20 nM、小於 10 nM、小於 5 nM 或小於 1 nM。在一些具體實例中，量測 B-Raf 激酶活性及/或突變 B-Raf 激酶（諸如 V600A、V600M、V600R、V600E、V600K 或 V600G）活性之檢定包括諸如實施例 9 中所述者之檢定（例如生物化學檢定或基於細胞之檢定）或此項技術中所熟知的類似於實施例 9 中所述者之檢定。

在一些具體實例中，如本文所述之化合物在量測 ERK 路徑之活化的檢定中（亦即在刺激 ERK 1/2 之磷酸化方面）具有極小活性或無活性。在一些具體實例中，在 ERK 活化檢定中，如本文所述之化合物的 EC_{50} 大於 1 μM，或大於 2 μM，或大於 3 μM，或大於 4 μM，或大於 5 μM，或大於 8 μM，或大於 10 μM。在某些具體實例中，量測 ERK 路徑之活化的檢定包括諸如實施例 9 中所述者之檢定（例如生物化學檢定或基於細胞之檢定）或此項技術中熟知用於量測 ERK 活性的類似於實施例 9 中所述者之一或多種檢定。

在一些具體實例中，如本文所述之化合物在量測 B-Raf 蛋白激酶活性之檢定及/或量測突變 B-Raf（諸如 V600A、V600M、V600R、V600E、V600K 或 V600G）蛋白激酶活性之檢定中具活性，且在量測 ERK 路徑之活化的檢定中具有極小活性或無活性。在一些具體實例中，如一般所接受之 B-Raf 激酶活性檢定（包括突變 B-Raf 激酶活性檢定）中所

測定，如本文所述之化合物的 IC_{50} 小於 1,000 nM、小於 500 nM、小於 100 nM、小於 50 nM、小於 20 nM、小於 10 nM、小於 5 nM 或小於 1 nM；且在 ERK 活化檢定中 EC_{50} 大於 1 μM，或大於 2 μM，或大於 3 μM，或大於 4 μM，或大於 5 μM，或大於 8 μM，或大於 10 μM。在一些具體實例中，如本文所述之化合物在 V600A、V600M、V600R、V600E、V600K 或 V600G 突變 B-Raf 活性檢定中之 IC_{50} 小於 100 nM，且在 ERK 活化檢定中之 EC_{50} 大於 10。

VI. 治療由激酶介導之病狀的方法

在另一態樣中，本發明提供一種治療罹患蛋白激酶介導之疾病或病狀或處於蛋白激酶介導之疾病或病狀之風險下之個體的方法。該方法包括投予該個體有效量之式 I 及 Ia 至 In 中之任一者之化合物，或如本文所述之化合物，或包含式 I 及 Ia 至 In 中之任一者及本文所述化合物中之任一者或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物或水合物的組成物。在某些具體實例中，該方法包含投予該個體有效量之任一或多種如本文所述之化合物與一或多種用於該疾病或病狀之其他療法的組合。

在一些具體實例中，可用本發明化合物治療之疾病或病狀包括（但不限於）多梗塞性癡呆、頭部損傷、脊髓損傷、阿茲海默氏病（AD）、帕金森氏病、癲癇發作及癲癇症；贅生性疾病，包括（但不限於）黑色素瘤、神經膠質瘤、多形性膠質母細胞瘤、囊樣含毛的星形細胞瘤、肉瘤、癌瘤（例如胃腸癌瘤、肝癌瘤、膽道癌瘤、膽管癌瘤（膽管

癌）、結腸直腸癌瘤、肺癌瘤、膽囊癌瘤、乳癌瘤、胰臟癌瘤、甲狀腺癌瘤、腎癌瘤、卵巢癌瘤、腎上腺皮質癌瘤、前列腺癌瘤）、淋巴瘤（例如組織細胞淋巴瘤）、神經纖維瘤、胃腸基質腫瘤、急性骨髓白血病、骨髓發育不良症候群、白血病、腫瘤血管生成、神經內分泌腫瘤（諸如髓性甲狀腺癌、類癌、小細胞肺癌、卡堡氏肉瘤及嗜鉻細胞瘤）；源於神經病變或發炎之疼痛，包括（但不限於）急性疼痛、慢性疼痛、癌症相關疼痛及偏頭痛；心血管疾病，包括（但不限於）心臟衰竭、缺血性中風、心臟肥大、血栓症（例如血栓性微血管病變症候群）、動脈粥樣硬化及再灌注損傷；炎症及/或增生，包括（但不限於）牛皮癬、濕疹、關節炎及自體免疫疾病及病狀、骨關節炎、子宮內膜異位、疤痕、血管再狹窄、纖維變性病症、類風濕性關節炎、發炎性腸病（IBD）；免疫缺乏疾病，包括（但不限於）器官移植排斥反應、移植物抗宿主疾病及與 HIV 相關之卡堡氏肉瘤；腎臟、囊性或前列腺疾病，包括（但不限於）糖尿病性腎病變、多囊性腎病、腎硬化、絲球體腎炎、前列腺增生、多囊性肝病、結節性硬化、馮希伯-林島氏疾病、髓性囊性腎病、腎消耗病及囊性纖維化；代謝失調，包括（但不限於）肥胖；感染，包括（但不限於）幽門螺旋桿菌、肝炎及流感病毒感染、發熱、HIV 及敗血症；肺病，包括（但不限於）慢性阻塞性肺病（COPD）及急性呼吸窘迫症候群（ARDS）；遺傳性發育疾病，包括（但不限於）努南氏症候群、克斯提洛氏症候群（顏面皮膚骨骼症候群）、豹皮症候

群、心臟顏面皮膚症候群（CFC），及引起心血管、骨骼、腸、皮膚、毛髮及內分泌疾病之神經脊症候群異常；及與肌肉再生或退化相關之疾病，包括（但不限於）少肌症、肌肉萎縮症（包括（但不限於）杜興氏肌肉萎縮症、貝克氏肌肉萎縮症、埃-德二氏肌肉萎縮症、肢帶型肌肉萎縮症、面肩肱型肌肉萎縮症、肌強直型肌肉萎縮症、眼咽型肌肉萎縮症、遠端型肌肉萎縮症及先天性肌肉萎縮症）、運動神經元疾病（包括（但不限於）肌肉萎縮性側索硬化、嬰兒型進行性脊髓性肌肉萎縮、中間型脊髓性肌肉萎縮、少年型脊髓性肌肉萎縮、脊髓延髓肌肉萎縮及成人型脊髓性肌肉萎縮）、發炎性肌病（包括（但不限於）皮肌炎、多肌炎及包涵體肌炎）、神經肌肉接合點之疾病（包括（但不限於）重症肌無力、蘭伯特-伊頓症候群及先天性肌無力症候群）、因內分泌異常所致之肌病（包括（但不限於）甲狀腺功能亢進性肌病及甲狀腺功能低下性肌病）、周邊神經之疾病（包括（但不限於）恰克-馬利-杜斯氏疾病、德熱里納-索塔斯氏疾病及福萊德瑞克氏運動失調症）、其他肌病（包括（但不限於）先天性肌強直、先天性副肌強直、中央軸空病、桿狀體肌病、肌管性肌病及週期性麻痺），及肌肉代謝疾病（包括（但不限於）磷酸化酶缺乏、酸性麥芽糖酶缺乏、磷酸果糖激酶缺乏、脫支酶缺乏、粒線體肌病、肉鹼缺乏、肉鹼棕櫚醯基轉移酶缺乏、磷酸甘油酸激酶缺乏、磷酸甘油酸變位酶缺乏、乳酸脫氫酶缺乏及肌腺苷酸脫胺酶缺乏）。在一個具體實例中，該疾病或病狀選自由以下組成之

群：黑色素瘤、神經膠質瘤、多形性膠質母細胞瘤、囊樣含毛的星形細胞瘤、肉瘤、肝癌、膽道癌、膽管癌、結腸直腸癌、肺癌、膽囊癌、乳癌、胰臟癌、甲狀腺癌、腎癌、卵巢癌、腎上腺皮質癌、前列腺癌、組織細胞淋巴瘤、神經纖維瘤、胃腸基質腫瘤、急性骨髓白血病、骨髓發育不良症候群、白血病、腫瘤血管生成、髓性甲狀腺癌、類癌、小細胞肺癌、卡堡氏肉瘤、嗜鉻細胞瘤、急性疼痛、慢性疼痛及多囊性腎病。在一較佳具體實例中，該疾病或病狀選自由以下組成之群：黑色素瘤、神經膠質瘤、多形性膠質母細胞瘤、囊樣含毛的星形細胞瘤、結腸直腸癌、甲狀腺癌、肺癌、卵巢癌、前列腺癌、肝癌、膽囊癌、胃腸基質腫瘤、膽道癌、膽管癌、急性疼痛、慢性疼痛及多囊性腎病。

在其他具體實例中，可用本發明化合物治療之疾病或病狀包括（但不限於）缺血性中風、腦血管缺血、多梗塞性癡呆、頭部損傷、脊髓損傷、阿茲海默氏病、帕金森氏病、肌肉萎縮性側索硬化、癡呆、老年性舞蹈病、亨廷頓氏病（Huntington's disease）、贅生性疾病、伴有贅生性疾病之併發症、化學療法誘發之低氧症、胃腸基質腫瘤、前列腺腫瘤、肥大細胞腫瘤、犬肥大細胞腫瘤、急性骨髓白血病、急性淋巴球性白血病、慢性骨髓白血病、慢性淋巴球性白血病、多發性骨髓瘤、黑色素瘤、肥大細胞增多症、神經膠質瘤、膠質母細胞瘤、星形細胞瘤、神經母細胞瘤、肉瘤、源於神經外胚層之肉瘤、平滑肌肉瘤、肺癌瘤、乳

癌瘤、胰臟癌瘤、結腸癌瘤、肝細胞癌瘤、腎癌瘤、女性生殖道癌瘤、鱗狀細胞癌瘤、原位癌瘤、淋巴瘤、組織細胞淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、MEN2 症候群、神經纖維瘤、許旺細胞瘤形成（Schwann cell neoplasia）、骨髓發育不良症候群、白血病、腫瘤血管生成、甲狀腺癌、肝癌、骨癌、皮膚癌、腦癌、中樞神經系統癌、胰臟癌、肺癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、乳癌、結腸癌、膀胱癌、前列腺癌、胃腸道癌、子宮內膜癌、輸卵管癌、睾丸癌、卵巢癌、源於神經病變之疼痛、源於發炎之疼痛、急性疼痛、慢性疼痛、偏頭痛、心血管疾病、心臟衰竭、心臟肥大、血栓症、血栓性微血管病變症候群、動脈粥樣硬化、再灌注損傷、缺血、腦血管缺血、肝缺血、炎症、多囊性腎病、年齡相關之黃斑變性、類風濕性關節炎、過敏性鼻炎、發炎性腸病、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病、全身性紅斑狼瘡、修格連氏症候群（Sjogren's Syndrome）、韋格納氏肉牙腫病、牛皮癬、硬皮病、慢性甲狀腺炎、格雷氏病（Grave's disease）、重症肌無力、多發性硬化、骨關節炎、子宮內膜異位、皮膚疤痕、組織疤痕、血管再狹窄、纖維變性病症、嗜伊紅白血球增多症、CNS 炎症、胰臟炎、腎炎、異位性皮炎、肝炎、免疫缺乏疾病、嚴重複合型免疫缺乏症、器官移植排斥反應、移植物抗宿主疾病、腎病、前列腺疾病、糖尿病性腎病變、腎硬化、絲球體腎炎、間質性腎炎、狼瘡性腎炎、前列腺增生、慢性腎衰竭、腎小管壞死、糖尿病相關腎併發症、糖尿病相關腎肥大、1 型糖尿病、2 型糖尿病、

代謝症候群、肥胖、肝脂肪變性、胰島素抗性、高血糖症、脂解性肥胖、感染、幽門螺旋桿菌感染、流感病毒感染、發熱、敗血症、肺病、慢性阻塞性肺病、急性呼吸窘迫症候群、哮喘、過敏、支氣管炎、氣腫、肺纖維化、遺傳性發育疾病、努南氏症候群、克魯宗氏症候群、I型尖長頭併指、普費佛氏症候群（Pfeiffer's syndrome）、傑克森-衛斯症候群、克斯提洛氏症候群、顏面皮膚骨骼症候群、豹皮症候群、心臟顏面皮膚症候群、引起心血管、骨骼、腸、皮膚、毛髮或內分泌疾病之神經脊症候群異常、骨結構或礦化之病症、骨質疏鬆症、骨折危險增加、高鈣血症、骨轉移、格雷氏病、希什斯普隆氏病、淋巴水腫、選擇性T細胞缺陷、X連鎖無γ球蛋白血症、糖尿病性視網膜病變、禿頭症、勃起困難及結節性硬化。

在一些具體實例中，疾病為選自由以下組成之群的癌症：黑色素瘤、神經膠質瘤、膠質母細胞瘤、囊樣含毛的星形細胞瘤、肝癌、膽道癌、膽管癌、結腸直腸癌、肺癌、膀胱癌、膽囊癌、乳癌、胰臟癌、甲狀腺癌、腎癌、卵巢癌、腎上腺皮質癌、前列腺癌、胃腸基質腫瘤、髓性甲狀腺癌、腫瘤血管生成、急性骨髓白血病、慢性骨髓單核細胞性白血病、兒童急性淋巴母細胞性白血病、漿細胞白血病及多發性骨髓瘤。在某些情況下，疾病為B-Raf V600，諸如V600A、V600E、V600G、V600K、V600M或V600R突變體介導之疾病。在一個具體實例中，疾病為V600E突變體介導之疾病。在一個具體實例中，疾病為癌症，較佳

選自由以下組成之群：黑色素瘤、神經膠質瘤、多形性膠質母細胞瘤、囊樣含毛的星形細胞瘤、結腸直腸癌、甲狀腺癌、肺癌、卵巢癌、前列腺癌、肝癌、膽囊癌、胃腸基質腫瘤、膽道癌及膽管癌。在一個具體實例中，癌症為黑色素瘤、結腸直腸癌、甲狀腺癌或肺癌。

在一些具體實例中，本發明提供治療有需要之動物個體之任何由 B-Raf 蛋白激酶介導之疾病或病狀（包括任何由 B-Raf 突變激酶介導之疾病或病狀）的方法，其中該方法包含投予該個體有效量之任一或多種如本文所述之化合物。在某些具體實例中，該方法包含投予該個體有效量之任一或多種如本文所述之化合物與一或多種用於該疾病或病狀之其他療法的組合。

在一些具體實例中，本發明提供治療有需要之動物個體之任何 B-Raf V600 突變蛋白激酶，諸如 V600A、V600E、V600G、V600K、V600M 或 V600R 突變蛋白激酶介導之疾病或病狀的方法，其中該方法包含投予該個體有效量之任一或多種如本文所述之化合物。在某些具體實例中，該方法包含投予該個體有效量之任一或多種如本文所述之化合物與一或多種用於該疾病或病狀之其他療法的組合。

在一些具體實例中，如本文所述之化合物為 Raf 激酶抑制劑，且如一般所接受之 Raf 激酶活性檢定中所測定，其 IC_{50} 小於 500 nM、小於 100 nM、小於 50 nM、小於 20 nM、小於 10 nM、小於 5 nM 或小於 1 nM。在一些具體實例中，如本文所述之化合物關於 B-Raf、c-Raf-1 或 B-Raf V600E

突變體之 IC_{50} 小於 500 nM、小於 100 nM、小於 50 nM、小於 20 nM、小於 10 nM、小於 5 nM 或小於 1 nM。在一些具體實例中，如本文所述之化合物相對於一或多種其他 Raf 激酶將選擇性地抑制一或多種 Raf 激酶。

在一些具體實例中，本發明提供一種抑制 B-Raf V600 突變蛋白激酶，諸如 V600A、V600E、V600G、V600K、V600M 或 V600R 突變蛋白激酶之方法。該方法包括使式 I 及 Ia 至 In 中之任一者之化合物或如本文所述之化合物或包含式 I 及 Ia 至 In 中之任一者及本文所述化合物中之任一者或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物的組成物與細胞或 B-Raf V600 突變蛋白激酶在試管內或活體內接觸。

在某些具體實例中，本發明提供式 I 及 Ia 至 In 中之任一者之化合物或如本文所述之化合物或包含式 I 及 Ia 至 In 中之任一者及本文所述化合物中之任一者或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物之組成物的用途，其用於製造供治療如本文所述之疾病或病狀的藥物。在其他具體實例中，本發明提供式 I 及 Ia 至 In 中之任一者之化合物或如本文所述之化合物或包含式 I 及 Ia 至 In 中之任一者及本文所述化合物中之任一者或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物的組成物，其用於治療如本文所述之疾病或病狀。

在一些具體實例中，本發明提供一種抑制 UV 誘導之細胞凋亡的方法。該方法包括在對細胞進行 UV 曝光或輻射之前使該細胞與式 I 及 Ia 至 In 中之任一者之化合物或如本文所述之化合物或包含式 I 及 Ia 至 In 中之任一者及本文所述

化合物中之任一者或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物的組成物接觸。

組合療法

蛋白激酶調節劑可與另一藥理活性化合物或與兩種或兩種以上其他藥理活性化合物組合使用，尤其用於治療癌症。在一個具體實例中，組成物包括如本文所述之任一或多種化合物以及一或多種可有效治療相同疾病適應症之化合物，其中該等化合物對該疾病適應症具有協同效應。在一個具體實例中，組成物包括如本文所述之任一或多種有效治療癌症之化合物及一或多種有效治療相同癌症之其他化合物，此外，其中該等化合物在治療癌症方面協同有效。

在一些具體實例中，本發明提供一種組成物，其包含式（I）及式 Ia 至式 In 中之任一者之化合物或本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，及一或多種藥劑。在一些具體實例中，該一或多種藥劑選自烷基化劑，包括（但不限於）阿多來新（adozelesin）、六甲蜜胺（altretamine）、苯達莫司汀（bendamustine）、比折來新（bizelesin）、白消安（busulfan）、卡鉑（carboplatin）、卡波醌（carboquone）、卡莫氟（carmofur）、卡莫司汀（carmustine）、苯丁酸氮芥（chlorambucil）、順鉑（cisplatin）、環磷醯胺（cyclophosphamide）、達卡巴口井（dacarbazine）、雌莫司汀（estramustine）、依託格魯（etoglucid）、福莫司汀（fotemustine）、赫舒胺（hepsulfam）、異環磷醯胺（ifosfamide）、英丙舒凡（improsulfan）、伊洛

福芬（irofulven）、洛莫司汀（lomustine）、甘露舒凡（mannosulfan）、氮芥（mechlorethamine）、美法侖（melphalan）、二溴甘露醇（mitobronitol）、奈達鉑（nedaplatin）、尼莫司汀（nimustine）、奧沙利鉑（oxaliplatin）、哌泊舒凡（piposulfan）、潑尼莫司汀（prednimustine）、丙卡巴肼（procarbazine）、雷莫司汀（ranimustine）、沙鉑（satraplatin）、司莫司汀（semustine）、鏈佐星（streptozocin）、替莫唑胺（temozolomide）、噻替哌（thiotepa）、曲奧舒凡（treosulfan）、三亞胺醌（triaziquone）、三伸乙基三聚氰胺、四硝酸三鉑、曲磷胺（trofosphamide）及烏拉莫司汀（uramustine）；抗生素，包括（但不限於）阿柔比星（aclarubicin）、胺柔比星（amrubicin）、博萊黴素（bleomycin）、放線菌素 D（dactinomycin）、道諾黴素（daunorubicin）、小紅莓（doxorubicin）、依沙蘆星（elsamitrucin）、表柔比星（epirubicin）、艾達黴素（idarubicin）、美諾立爾（menogaril）、絲裂黴素（mitomycin）、新制癌菌素（neocarzinostatin）、噴司他汀（pentostatin）、吡柔比星（pirarubicin）、普卡黴素（plicamycin）、戊柔比星（valrubicin）及佐柔比星（zorubicin）；抗代謝物，包括（但不限於）胺基喋呤（aminopterin）、阿紮胞苷（azacitidine）、硫唑嘌呤（azathioprine）、卡培他濱（capecitabine）、克拉屈濱（cladribine）、克羅拉濱（clofarabine）、阿糖胞苷（cytarabine）、地西他濱（decitabine）、氟尿苷（floxuridine）、

氟達拉濱（fludarabine）、5-氟尿嘧啶、吉西他濱（gemcitabine）、羥基脲、巰基嘌呤（mercaptopurine）、甲胺喋呤（methotrexate）、奈拉濱（nelarabine）、培美曲塞（pemetrexed）、硫唑嘌呤（azathioprine）、雷替曲塞（raltitrexed）、喃氟啶-尿嘧啶（tegafur-uracil）、硫鳥嘌呤、甲氧苄啶（trimethoprim）、三甲曲沙（trimetrexate）及阿糖腺苷（vidarabine）；免疫治療劑，包括（但不限於）阿侖單抗（alemtuzumab）、貝伐單抗（bevacizumab）、西妥昔單抗（cetuximab）、加利昔單抗（galiximab）、吉妥珠單抗（gemtuzumab）、帕尼單抗（panitumumab）、帕妥珠單抗（pertuzumab）、利妥昔單抗（rituximab）、托西莫單抗（tositumomab）、曲妥珠單抗（trastuzumab）、90 Y 替伊莫單抗（90 Y ibritumomab tiuxetan）、伊匹單抗（ipilimumab）及曲美木單抗（tremelimumab）；激素或激素拮抗劑，包括（但不限於）阿那曲唑（anastrozole）、雄激素、布舍瑞林（buserelin）、乙烯雌酚（diethylstilbestrol）、依西美坦（exemestane）、氟他胺（flutamide）、氟維司群（fulvestrant）、戈舍瑞林（goserelin）、艾多昔芬（idoxifene）、來曲唑（letrozole）、亮丙瑞林（leuprolide）、甲地孕酮（magestrol）、雷諾昔酚（raloxifene）、他莫昔酚（tamoxifen）及托瑞米芬（toremifene）；紫杉烷（taxane），包括（但不限於）DJ-927、多烯紫杉醇（docetaxel）、TPI 287、拉洛紫杉醇（larotaxel）、沃塔紫杉醇（ortataxel）、太平洋紫杉醇（paclitaxel）、DHA-太平洋紫杉醇及替司紫杉醇（tesetaxel）；類視黃素

(retinoid)，包括（但不限於）亞利崔托寧（alitretinoin）、貝瑟羅汀（bexarotene）、芬維A胺（fenretinide）、異維甲酸（isotretinoin）及維甲酸（tretinoin）；生物鹼，包括（但不限於）秋水仙胺（demecolcine）、高三尖杉酯鹼（homoharringtonine）、長春鹼（vinblastine）、長春新鹼（vincristine）、長春地辛（vindesine）、長春氟寧（vinflunine）及長春瑞濱（vinorelbine）；抗血管生成劑，包括（但不限於）AE-941（GW786034，諾司達（Neovastat））、ABT-510、2-甲氧基雌二醇、來那度胺（lenalidomide）及沙利竇邁（thalidomide）；拓撲異構酶抑制劑，包括（但不限於）安吖啶（amsacrine）、貝洛替康（belotecan）、艾特咔林（edotecarin）、依託泊苷（etoposide）、磷酸依託泊苷（etoposide phosphate）、依喜替康（exatecan）、伊立替康（irinotecan）（亦為活性代謝物SN-38（7-乙基-10-羥基-喜樹鹼））、硫蒽酮（lucanthone）、米托蒽醌（mitoxantrone）、吡蒽醌（pixantrone）、魯比特康（rubitecan）、替尼泊苷（teniposide）、拓朴替康（topotecan）及9-胺基喜樹鹼；激酶抑制劑，包括（但不限於）阿西替尼（axitinib，AG 013736）、達沙替尼（dasatinib，BMS 354825）、埃羅替尼（erlotinib）、吉非替尼（gefitinib）、夫拉平度（flavopiridol）、甲磺酸伊馬替尼（imatinib mesylate）、拉帕替尼（lapatinib）、二磷酸莫替沙尼（motesanib diphosphate，AMG 706）、尼羅替尼（nilotinib，AMN107）、舍利西利（seliciclib）、索拉非尼（sorafenib）、蘋果酸舒尼替尼

（sunitinib malate）、AEE-788、BMS-599626、UCN-01（7-羥基星形孢菌素（7-hydroxystaurosporine））及凡塔藍尼（vatalanib）；靶向信號轉導抑制劑，包括（但不限於）硼替佐米（bortezomib）、格爾德黴素（geldanamycin）及雷帕黴素（rapamycin）；生物反應調節劑，包括（但不限於）咪喹莫特（imiquimod）、干擾素-γ及介白素-2；及其他化學治療劑，包括（但不限於）3-AP（3-胺基-2-甲醛硫縮胺基脲（3-amino-2-carboxyaldehyde thiosemicarbazone））、阿曲生坦（altrasentan）、胺魯米特（aminoglutethimide）、阿那格雷（anagrelide）、天冬醯胺酶、蘚苔抑制素-1（bryostatin-1）、西侖吉肽（cilengitide）、伊利司莫（elesclomol）、甲磺酸艾日布林（eribulin mesylate，E7389）、伊沙匹隆（ixabepilone）、氯尼達明（lonidamine）、馬索羅酚（masoprocol）、米托胍腙（mitoguanazone）、奧利默森（oblimersen）、舒林酸（sulindac）、睾內酯（testolactone）、噻唑呋林（tiazofurin）、mTOR 抑制劑（例如坦羅莫司（temsirolimus）、依維莫司（everolimus）、德福莫司（deforolimus））、PI3K 抑制劑（例如 BEZ235、GDC-0941、XL147、XL765）、Cdk4 抑制劑（例如 PD-332991）、Akt 抑制劑、Hsp90 抑制劑（例如坦螺旋黴素（tanespimycin））及法呢基轉移酶抑制劑（例如替吡法尼（tipifarnib））；MEK 抑制劑（例如 AS703026、AZD6244（司美替尼（selumetinib））、AZD8330、BIX02188、CI1040（PD184352）、D-87503、GSK1120212（JTP-74057）、PD0325901、

PD318088、PD98059、PDEA119(BAY 869766)、TAK-733)。較佳地，治療癌症之方法包含投予個體有效量之包括任一或多種如本文所述之化合物與化學治療劑之組合的組成物，該化學治療劑選自卡培他濱、5-氟尿嘧啶、卡鉑、達卡巴啡、吉非替尼、奧沙利鉑、太平洋紫杉醇、SN-38、替莫唑胺、長春鹼、貝伐單抗、西妥昔單抗、干擾素-γ、介白素-2 或埃羅替尼。在一些具體實例中，如上文所定義之蛋白激酶調節劑、尤其式(I)至式 In 中之任一者之化合物或本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，可與一或多種如上文所述之藥劑同時、依序或各別投予。

在一個具體實例中，本發明提供治療由 B-Raf 激酶(包括其突變)介導之疾病或病狀的方法，其藉由投予個體有效量之包括如本文所述之任一或多種化合物與一或多種用於治療該疾病之其他適合療法之組合的組成物而達成。

在一個具體實例中，本發明提供治療由 B-Raf V600 突變激酶(諸如 V600A、V600E、V600G、V600K、V600M 或 V600R 突變激酶)介導之疾病或病狀的方法，其藉由投予個體有效量之包括如本文所述之任一或多種化合物與一或多種用於治療該疾病之其他適合療法之組合的組成物而達成。在一個具體實例中，本發明提供治療由 B-Raf 突變激酶(諸如 V600A、V600E、V600G、V600M 或 V600R 突變體)介導之癌症的方法，其藉由投予個體有效量之包括如本文所述之任一或多種化合物的組成物而達成。在一個具體實例中，本發明提供治療由 B-Raf 突變激酶(諸如 V600A、

V600E、V600G、V600K、V600M 或 V600R 突變體）介導之癌症的方法，其藉由投予個體有效量之包括如本文所述之任一或多種化合物與一或多種適合抗癌療法（諸如一或多種化學治療藥物）之組合的組成物而達成。在一種情況下，B-Raf 突變激酶為 V600A。在另一種情況下，B-Raf 突變激酶為 V600E。在另一種情況下，B-Raf 突變激酶為 V600G。在另一種情況下，B-Raf 突變激酶為 V600K。在另一種情況下，B-Raf 突變激酶為 V600M。在另一種情況下，B-Raf 突變激酶為 V600R。

在一個具體實例中，本發明提供一種治療有需要之個體之癌症的方法，其藉由投予該個體有效量之包括如本文所述之任一或多種化合物與一或多種有效治療該癌症之其他療法或醫學程序之組合的組成物。其他療法或醫學程序包括適合抗癌療法（例如藥物療法、疫苗療法、基因療法、光動力療法）或醫學程序（例如外科手術、輻射治療、高溫加熱、骨髓或幹細胞移植）。在一個具體實例中，一或多種適合抗癌療法或醫學程序選自以下治療：化學治療劑（例如化學治療藥物）、輻射治療（例如 x 射線、γ 射線或電子、質子、中子或 γ 粒子束）、高溫加熱（例如微波、超音波、射頻切除）、疫苗療法（例如 AFP 基因肝細胞癌瘤疫苗、AFP 腺病毒載體疫苗、AG-858、同種異體 GM-CSF 分泌型乳癌疫苗、樹突狀細胞肽疫苗）、基因療法（例如 Ad5CMV-p53 載體、編碼 MDA7 之腺載體、腺病毒 5-腫瘤壞死因子 α）、光動力療法（例如胺基乙醯丙酸、莫特沙芬鑭（motexafin

lutetium))、外科手術，或骨髓及幹細胞移植。

套組

在另一態樣中，本發明提供包括式（I）至式（In）中之任一者之化合物或如本文所述之化合物或如本文所述之其組成物的套組。在一些具體實例中，化合物或組成物包裝於例如小瓶、瓶子、燒瓶中，該小瓶、瓶子、燒瓶可進一步包裝於例如箱、封袋或袋內；化合物或組成物經美國食品與藥品管理署（U.S. Food and Drug Administration）或類似管理機構批准用於投予哺乳動物，例如人類；化合物或組成物批准用於投予哺乳動物（例如人類）以用於蛋白激酶介導之疾病或病狀；本發明套組可包括書面使用說明書及/或化合物或組成物適合或批准用於投予哺乳動物（例如人類）以用於 Raf 蛋白激酶介導之疾病或病狀的其他指示；且化合物或組成物可以單位劑型或單次劑型（例如單次劑量丸劑、膠囊或其類似形式）包裝。

VII. 實施例

以下實施例供說明而非限制本發明。

可如下文所述，使用熟習此項技術者已知之多種反應來合成屬於本發明範疇內之化合物。熟習此項技術者亦將意識到，可採用替代性方法來合成本發明之目標化合物，且本文獻之主體中所述之方法並非詳盡的，但提供獲得相關化合物之可廣泛應用且實用之途徑。在一些實施例中，針對化合物所指示之質譜結果由於分子中原子之同位素分佈而可能具有一個以上之值，諸如具有溴或氯取代基之化

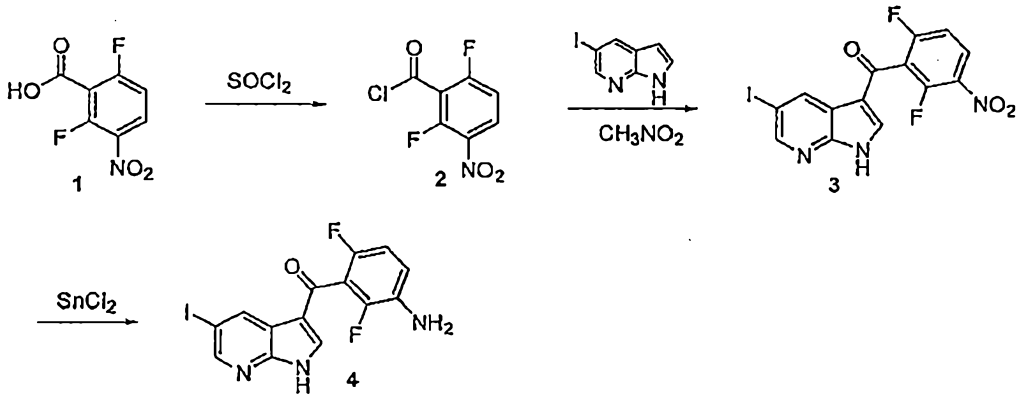
合物。

本專利中所主張之某些分子可以不同對映異構體及非對映異構體形式存在且主張此等化合物之所有該等變異體。

熟習此項技術者亦將意識到，在有機化學之標準處理程序期間，常常使用酸及鹼。在本專利中所述之實驗程序期間，有時產生母體化合物之鹽，只要其具有必需之固有酸性或鹼性。

實施例 1：製備(3-胺基-2,6-二氟苯基)(5-碘-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲酮（4）

流程 1



合成 2,6-二氟-3-硝基苄醯氯（2）：向 2,6-二氟-3-硝基苯甲酸（50 g，246 mmol）中添加亞硫醯氯（185 mL，2536 mmol）。在 80℃下加熱反應物隔夜且冷卻至室溫。在減壓下移除揮發物，接著自甲苯中共沸數次，得到油狀物，其直接用於下一步驟中。

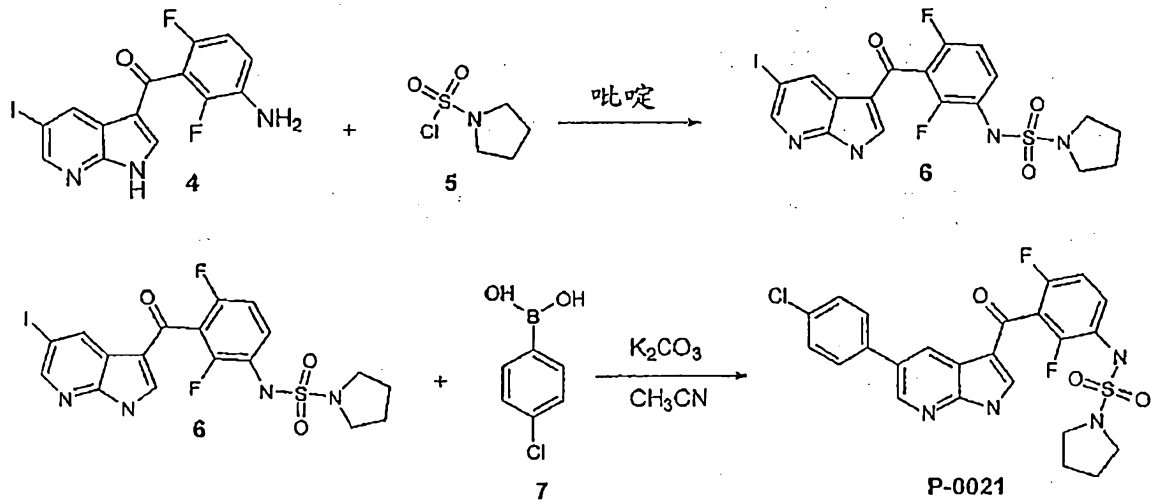
合成(2,6-二氟-3-硝基苯基)(5-碘-1H-吡咯并[2,3-b]吡

啶-3-基)甲酮（3）：將含 5-碘-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（32.8 g，134 mmol）及氯化鋁（108 g，806 mmol）之硝基甲烷（340 mL）在室溫下攪拌 1 小時。接著添加含 2,6-二氟-3-硝基苄醯氯（44.7 g，202 mmol）之硝基甲烷（340 mL），且在 50℃下加熱混合物 5 天。冷卻至 0℃後，用甲醇（250 mL）中止反應，得到沉澱物（ppt）。用水（500 mL）稀釋混合物，接著過濾。用乙酸乙酯濕磨粗產物且過濾，用額外乙酸乙酯洗滌，得到呈棕色固體狀之(2,6-二氟-3-硝基苯基)(5-碘-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲酮（42 g，98 mmol，產率 72.8%）。^{1}H NMR 光譜與化合物之結構一致。

合成(3-胺基-2,6-二氟苯基)(5-碘-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲酮（4）：用二水合氯化錫(II)（82 g，364 mmol）逐份處理含(2,6-二氟-3-硝基苯基)(5-碘-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲酮（44.6 g，104 mmol）之乙酸乙酯（1732 mL）及 THF（1732 mL），同時加熱至 60℃且在此溫度下保持隔夜。冷卻至室溫後，用半飽和碳酸氫鈉水溶液中止反應混合物，且經矽藻土過濾，用乙酸乙酯洗滌濾餅。分離各層，且用鹽水洗滌有機層，接著在減壓下濃縮，得到粗產物，用 DCM 濕磨該粗產物且過濾，得到呈褐色固體狀之(3-胺基-2,6-二氟苯基)(5-碘-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲酮（34 g，85 mmol，產率 82%）。^{1}H NMR 光譜與化合物之結構一致。

實施例 2：N-[3-[5-(4-氯苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2,4-二氟-苯基]吡咯啶-1-磺醯胺（P-0021）

流程 2



合成 N-[2,4-二氟-3-(5-碘-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)苯基]吡咯啶-1-磺醯胺（6）：向含(3-胺基-2,6-二氟-苯基)-(5-碘-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲酮（**4**，2.9 g，7.27 mmol）之吡啶（11.2 mL）中添加吡咯啶-1-磺醯氯（**5**，1.68 mL，14.53 mmol）。在室溫下攪拌混合物 48 小時。將所得混合物傾倒至飽和 NH_4Cl 水溶液中，且用乙酸乙酯萃取。合併有機層且用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉脫水，過濾並濃縮。藉由使用 80 g 筒（用乙酸乙酯及 DCM 洗提）進行急驟層析來純化粗產物。獲得呈固體狀之所要產物（**6**，2.06 g，產率 53.3%）。MS(ESI) $[M+H^+]^+ = 532.8$。^1H NMR 光譜與化合物之結構一致。

合成 N-[3-[5-(4-氯苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2,4-二氟-苯基]吡咯啶-1-磺醯胺（P-0021）：在微波容器中，將 N-[2,4-二氟-3-(5-碘-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)苯基]吡咯啶-1-磺醯胺（**6**，0.27 g，0.51 mmol）及(4-氯苯

基)硼酸（7，0.1 g，0.61 mmol）及[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)(27 mg)於含 1 M 碳酸鉀之水及乙腈(1.31 mL)中混合。在微波下於 130℃下加熱混合物 15 分鐘。使所得混合物分離成有機層及水層。用乙酸乙酯萃取水層且與有機層合併，用鹽水洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾並濃縮。藉由使用 40 g 筒（用乙酸乙酯及二氯甲烷洗提）進行層析來純化粗產物。獲得呈固體狀之純化產物(P-0021，0.071 g，產率 27%)。MS (ESI) $[M+H^+]^+$ = 517.0 及 519.0。^{1}H NMR 光譜與化合物之結構一致。

根據實施例 1、2 及 4-9 及流程 1、2 及 4-9 中所述之方案來製備以下化合物。

表 2

5-氯-3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0012**）

5-(4-氯苯基)-3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0013**）

3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苄醯基]-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0014**）

N-[2,4-二氟-3-(5-氟-4-碘-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)苯基]吡咯啶-1-磺醯胺（**P-0015**）

5-氯-3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2-氟-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0018**）

5-(4-氯苯基)-3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2-氟-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0019**）

3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2-氟-苄醯基]-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0020**）

N-[3-[5-(4-氯苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2,4-二氟-苯基]吡咯啶-1-磺醯胺（**P-0021**）

N-[3-[5-[2-(二甲基胺基)嘧啶-5-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2,4-二氟-苯基]吡咯啶-1-磺醯胺（**P-0022**）

N-[2-氟-3-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)苯基]吡咯啶-1-磺醯胺（**P-0023**）

N-[2,4-二氟-3-(5-碘-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)苯基]吡咯啶-1-磺醯胺（**P-0024**）

3-[3-[[環丙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2-氟-苄醯基]-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0025**）

[2-氟-3-(甲基胺磺醯基胺基)苯基]-[5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]甲酮（**P-0026**）

5-(4-氰基苯基)-3-[3-(二甲基胺磺醯基胺基)-2-氟-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**0027**）

3-[3-(二甲基胺磺醯基胺基)-2-氟-苄醯基]-5-(3-吡啶基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0028**）

3-[3-(二甲基胺磺醯基胺基)-2-氟-苄醯基]-5-(6-甲基-3-吡啶基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0029**）

5-[6-(二甲基胺基)-3-吡啶基]-3-[3-(二甲基胺磺醯基胺基)-2-氟-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0030**）

5-(4-氰基苯基)-3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2-氟-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0031**）

3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2-氟-苄醯基]-5-(3-吡啶基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**0032**）

3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2-氟-苄醯基]-5-(6-甲基-3-吡啶基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**0033**）

3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2-氟-苄醯基]-5-(4-氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**0034**）

3-[3-(二甲基胺磺醯基胺基)-2-氟-苄醯基]-5-(4-氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0035**）

3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2-氟-苄醯基]-5-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0036**）

3-[3-(二甲基胺磺醯基胺基)-2-氟-苄醯基]-5-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0037**）

5-溴-3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2-氟-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0038**）

3-[2-氟-3-[[甲基(丙基)胺磺醯基]胺基]苄醯基]-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0040**）

3-苄氧基-N-[2-氟-3-[5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]吡咯啶-1-磺醯胺（**P-0041**）

1-環丙基-N-[2-氟-3-[5-(1-甲基吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]甲烷磺醯胺（**P-0042**）

N-[2-氟-3-[5-(3-吡啶基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]吡咯啶-1-磺醯胺（**P-0043**）

N-[3-[5-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2-氟-苯基]吡咯啶-1-磺醯胺（**P-0044**）

N-[2-氟-3-[5-(6-甲基-3-吡啶基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]吡咯啶-1-磺醯胺（**P-0045**）

N-[3-[5-[6-(二甲基胺基)-3-吡啶基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2-氟-苯基]吡咯啶-1-磺醯胺（**P-0046**）

N-[2-氟-3-[5-(2-異丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]吡咯啶-1-磺醯胺（**P-0047**）

N-[3-[5-(2-環丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2-氟-苯基]吡咯啶-1-磺醯胺（**P-0048**）

N-[3-[5-(4-氰基-3-甲氧基-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2-氟-苯基]吡咯啶-1-磺醯胺（**P-0049**）

N-[3-[5-[4-(1-氰基環丙基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2-氟-苯基]吡咯啶-1-磺醯胺（**P-0050**）

3-[3-(二甲基胺磺醯基胺基)-2-氟-苄醯基]-5-(2-異丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0051**）

5-(2-環丙基嘧啶-5-基)-3-[3-(二甲基胺磺醯基胺基)-2-氟-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0052**）

3-[3-(二甲基胺磺醯基胺基)-2-氟-苄醯基]-5-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0053**）

5-(4-氰基-3-甲氧基-苯基)-3-[3-(二甲基胺磺醯基胺基)-2-氟-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0054**）

5-[4-(1-氰基環丙基)苯基]-3-[3-(二甲基胺磺醯基胺基)-2-氟-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0055**）

3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2-氟-苄醯基]-5-(2-甲基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0056**）

3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2-氟-苄醯基]-5-(2-異丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0057**）

5-(2-環丙基嘧啶-5-基)-3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2-氟-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0058**）

3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2-氟-苄醯基]-5-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0059**）

5-(4-氰基-3-甲氧基-苯基)-3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2-氟-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0060**）

5-[4-(1-氰基環丙基)苯基]-3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2-氟-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0061**）

N-[2-氟-3-[5-(4-氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]吡咯啶-1-磺醯胺（**P-0062**）

N-[2-氟-3-(5-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)苯基]吡咯啶-1-磺醯胺（**P-0063**）

5-[2-(環丙基胺基)嘧啶-5-基]-3-[3-(二甲基胺磺醯基胺基)-2-氟-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0064**）

N-[2-氟-3-[5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]-2-甲氧基-乙烷磺醯胺（**P-0065**）

3-[[2-氟-3-[5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]胺磺醯基]丙酸甲酯（**P-0066**）

N-[2-氟-3-[5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]環丙烷磺醯胺（**P-0067**）

[3-(乙基胺磺醯基胺基)-2-氟-苯基]-[5-(2-甲氧基嘧啶

-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]甲酮（**P-0068**）

[3-(乙基胺磺醯基胺基)-2-氟-苯基]-(5-碘-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲酮（**P-0069**）

3-[2-氟-3-[[異丁基(甲基)胺磺醯基]胺基]苄醯基]-5-碘-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0070**）

[2-氟-3-(異丙基胺磺醯基胺基)苯基]-(5-碘-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲酮（**P-0071**）

3-[2-氟-3-[[異丁基(甲基)胺磺醯基]胺基]苄醯基]-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0072**）

3-[2-氟-3-[[2-甲氧基乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]苄醯基]-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0073**）

N-[2-氟-3-[5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]-2-甲基-吡咯啶-1-磺醯胺（**P-0074**）

3-[2-氟-3-[[異丙基(甲基)胺磺醯基]胺基]苄醯基]-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0075**）

5-[6-(二甲基胺基)-3-吡啶基]-3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2-氟-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0076**）

5-[2-(環丙基胺基)嘧啶-5-基]-3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2-氟-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0077**）

5-(2-環丙基嘧啶-5-基)-3-[2,6-二氟-3-[[甲基(丙基)胺磺醯基]胺基]苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0078**）

5-[4-(1-氰基環丙基)苯基]-3-[2,6-二氟-3-[[甲基(丙基)胺磺醯基]胺基]苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0079**）

5-[4-(1-氰基環丙基)苯基]-3-[2-氟-3-[[2-甲氧基乙基

(甲基)胺磺醯基]胺基]苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0080**）

5-[2-(環丙基胺基)嘧啶-5-基]-3-[2-氟-3-[[2-甲氧基乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0081**）

5-[2-(環丙基胺基)嘧啶-5-基]-3-[2-氟-3-[[甲基(丙基)胺磺醯基]胺基]苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0082**）

3-[3-[[環丙基甲基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2-氟-苄醯基]-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0083**）

3-[3-[[環丙基甲基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2-氟-苄醯基]-5-(2-環丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0084**）

5-(2-環丙基嘧啶-5-基)-3-[2-氟-3-[[2-甲氧基乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0085**）

5-(2-環丙基嘧啶-5-基)-3-[2-氟-3-[[甲基(丙基)胺磺醯基]胺基]苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0086**）

5-(6-環丙基-3-吡啶基)-3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2-氟-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0087**）

3,3-二氟-N-[2-氟-3-[5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]氮雜環丁烷-1-磺醯胺（**P-0088**）

4-[[(1S)-1-環丙基乙基]胺基]-5-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2-氟-苄醯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶（**P-0089**）

N-[3-[5-(4-氰基苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2-氟-苯基]吡咯啶-1-磺醯胺（**P-0090**）

N-[3-[5-(2-氰基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰

基]-2-氟-苯基]吡咯啶-1-磺醯胺（**P-0091**）

N-[2-氟-3-[5-(2-甲基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]吡咯啶-1-磺醯胺（**P-0092**）

N-[3-[5-(5-氰基-3-吡啶基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2-氟-苯基]吡咯啶-1-磺醯胺（**P-0093**）

N-[3-[5-(6-氰基-3-吡啶基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2-氟-苯基]吡咯啶-1-磺醯胺（**P-0094**）

N-[2-氟-3-[5-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]吡咯啶-1-磺醯胺（**P-0095**）

5-(2-氰基嘧啶-5-基)-3-[3-(二甲基胺磺醯基胺基)-2-氟-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0096**）

3-[3-(二甲基胺磺醯基胺基)-2-氟-苄醯基]-5-(2-甲基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0097**）

5-(5-氰基-3-吡啶基)-3-[3-(二甲基胺磺醯基胺基)-2-氟-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0098**）

5-(6-氰基-3-吡啶基)-3-[3-(二甲基胺磺醯基胺基)-2-氟-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0099**）

5-(2-氰基嘧啶-5-基)-3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2-氟-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0100**）

5-(5-氰基-3-吡啶基)-3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2-氟-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0101**）

5-(6-氰基-3-吡啶基)-3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2-氟-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0102**）

3-[3-(二甲基胺磺醯基胺基)-2-氟-苄醯基]-5-[4-(1-羥

基-1-甲基-乙基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0103**）

3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2-氟-苄醯基]-5-[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0104**）

N-[2-氟-3-[5-[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]吡咯啶-1-磺醯胺（**P-0105**）

5-[2-(二甲基胺基)嘧啶-5-基]-3-[3-(二甲基胺磺醯基胺基)-2-氟-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0106**）

3-[3-(二甲基胺磺醯基胺基)-2-氟-苄醯基]-5-(2-吡咯啶-1-基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0107**）

3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2-氟-苄醯基]-5-(2-吡咯啶-1-基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0108**）

N-[2-氟-3-[5-(2-吡咯啶-1-基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]吡咯啶-1-磺醯胺（**P-0109**）

3-[3-(二甲基胺磺醯基胺基)-2-氟-苄醯基]-5-碘-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0110**）

3-[2-氟-3-[[甲基(丙基)胺磺醯基]胺基]苄醯基]-5-(2-甲基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0111**）

3-[3-[[環丙基甲基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2-氟-苄醯基]-5-(2-甲基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0112**）

5-(6-環丙基-3-吡啶基)-3-[3-(二甲基胺磺醯基胺基)-2-氟-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0113**）

5-(6-環丙基-3-吡啶基)-3-[2-氟-3-[[甲基(丙基)胺磺醯基]胺基]苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0114**）

3-[3-[[環丙基甲基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2-氟-苄醯基]-5-(6-環丙基-3-吡啶基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0115**）

3-[2,6-二氟-3-[[甲基(丙基)胺磺醯基]胺基]苄醯基]-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0116**）

[2-氟-3-(丙基胺磺醯基胺基)苯基]-(5-碘-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲酮（**P-0117**）

[2-氟-3-(丙基胺磺醯基胺基)苯基]-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲酮（**P-0223**）

N-[2-氟-3-[5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]丁烷-2-磺醯胺（**P-0224**）

N-[2-氟-3-[5-(2-吡咯啶-1-基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]丁烷-2-磺醯胺（**P-0225**）

N-[3-[5-[2-(環丙基胺基)嘧啶-5-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2-氟-苯基]丁烷-2-磺醯胺（**P-0226**）

N-[3-[5-[4-(1-氰基環丙基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2-氟-苯基]丁烷-2-磺醯胺（**P-00227**）

N-[3-[5-(2-環丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2-氟-苯基]丁烷-2-磺醯胺（**P-0228**）

N-[2-氟-3-[5-(2-異丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]丁烷-2-磺醯胺（**P-0229**）

N-[3-[5-[6-(二甲基胺基)-3-吡啶基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2-氟-苯基]丁烷-2-磺醯胺（**P-0230**）

N-[2-氟-3-[5-(2-甲基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]丁烷-2-磺醯胺（**P-0231**）

N-[3-[5-[2-(環丙基胺基)嘧啶-5-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2-氟-苯基]吡咯啶-1-磺醯胺（**P-0232**）

5-(2-環丙基嘧啶-5-基)-3-[2-氟-3-[[異丙基(甲基)胺磺醯基]胺基]苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0233**）

N-[2-氟-3-[5-(2-嗎啉基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]吡咯啶-1-磺醯胺（**P-0235**）

N-[2-氟-3-[5-(2-嗎啉基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]丁烷-2-磺醯胺（**P-0236**）

5-[4-(1-氰基環丙基)苯基]-3-[3-(二甲基胺磺醯基胺基)-2,6-二氟-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0237**）

5-(2-環丙基嘧啶-5-基)-3-[3-(二甲基胺磺醯基胺基)-2,6-二氟-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0238**）

5-[4-(1-氰基環丙基)苯基]-3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0239**）

5-(2-環丙基嘧啶-5-基)-3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0240**）

N-[3-[5-(2-環丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2,4-二氟-苯基]吡咯啶-1-磺醯胺（**P-0241**）

[2-氟-3-(丙基胺磺醯基胺基)苯基]-[5-(1-甲基吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]甲酮（**P-0242**）

1-[4-[3-[2-氟-3-(吡咯啶-1-基磺醯基胺基)苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]苯基]環丙烷甲酸（**P-0243**）

3-[3-(二甲基胺磺醯基胺基)-2,6-二氟-苄醯基]-5-(5-乙氧基吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0244**）

5-[4-(1-氰基-1-甲基-乙基)苯基]-3-[3-(二甲基胺磺醯基胺基)-2-氟-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0245**）

N-[3-[5-(2-環丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2-氟-苯基]-3,3-二甲基-吡咯啶-1-磺醯胺（**P-0246**）

N-[3-[5-(2-環丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2-氟-苯基]-3-甲基-吡咯啶-1-磺醯胺（**P-0247**）

N-[3-[5-[4-(1-氰基環丙基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2,4-二氟-苯基]吡咯啶-1-磺醯胺（**P-0248**）

3-[3-[[環丙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2-氟-苄醯基]-5-(2-環丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0249**）

[5-(2-環丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-[2-氟-3-(丙基胺磺醯基胺基)苯基]甲酮（**P-0251**）

3-[3-[[環丙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苄醯基]-5-(2-環丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0252**）

1-[4-[3-[2-氟-3-(吡咯啶-1-基磺醯基胺基)苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]苯基]環丙烷甲醯胺（**P-0253**）

1-[4-[3-[2-氟-3-(吡咯啶-1-基磺醯基胺基)苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]苯基]環丙烷甲酸甲酯（**P-0254**）

5-[4-(1-氰基-1-甲基-乙基)苯基]-3-[3-(二甲基胺磺醯基胺基)-2,6-二氟-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0255**）

5-(2-乙氧基嘧啶-5-基)-3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0256**）

1-[[2-氟-3-[5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]胺磺醯基]吡咯啶-2-甲酸乙酯（**P-0257**）

4-[5-[3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]嘧啶-2-基]嗎啉（**P-0258**）

4-[3-[3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]苯基]嗎啉（**P-0259**）

N-[2,4-二氟-3-[5-[2-(4-甲基哌口井-1-基)嘧啶-5-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]吡咯啶-1-磺醯胺（**P-0260**）

N-[2,4-二氟-3-[5-(2-哌口井-1-基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]吡咯啶-1-磺醯胺（**P-0261**）

N-[2,4-二氟-3-[5-[2-(4-羥基-1-哌啶基)嘧啶-5-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]吡咯啶-1-磺醯胺（**P-0262**）

3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苄醯基]-5-[2-(4-甲基哌口井-1-基)嘧啶-5-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0263**）

4-[5-[3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]嘧啶-2-基]哌口井-1-甲酸第三丁酯（**P-0264**）

N-[2,4-二氟-3-[5-[2-(1-羥基-1-甲基-乙基)噻唑-4-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]吡咯啶-1-磺醯胺（**P-0265**）

N-[2,4-二氟-3-[5-(2-嗎啉基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]吡咯啶-1-磺醯胺（**P-0266**）

N-[1-[[3-[5-(2-環丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2-氟-苯基]胺磺醯基]吡咯啶-3-基]-N-甲基-乙醯

胺（**P-0267**）

3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苄醯基]-5-(2-哌口井-1-基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0268**）

N-[3-[5-[2-(氮雜環丁烷-1-基)嘧啶-5-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2,4-二氟-苯基]吡咯啶-1-磺醯胺（**P-0269**）

N-[2,4-二氟-3-[5-(2-甲氧基噻唑-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]吡咯啶-1-磺醯胺（**P-0270**）

(3R)-N-[3-[5-(2-環丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2-氟-苯基]-3-甲基-吡咯啶-1-磺醯胺（**P-0271**）

N-[3-[5-(2-環丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2-氟-苯基]-3-(甲基胺基)吡咯啶-1-磺醯胺（**P-0272**）

N-[2,4-二氟-3-[5-(4-吡啶基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]吡咯啶-1-磺醯胺（**P-0273**）

N-[3-(5-環丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2-氟-苯基]吡咯啶-1-磺醯胺（**P-0274**）

3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苄醯基]-5-[2-(4-羥基-1-哌啶基)嘧啶-5-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0275**）

5-[3-(1-氰基環丙基)苯基]-3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0276**）

5-[2-(氮雜環丁烷-1-基)嘧啶-5-基]-3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

（P-0277）

N-[3-[5-(2-胺基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2,4-二氟-苯基]吡咯啶-1-磺醯胺（P-0279）

N-[3-[5-(2-胺基嘧啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2,4-二氟-苯基]吡咯啶-1-磺醯胺（P-0280）

N-[2-氟-3-[5-(4-吡啶基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]吡咯啶-1-磺醯胺（P-0281）

N-[2,4-二氟-3-[5-(2-嗎啉基嘧啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]吡咯啶-1-磺醯胺（P-0282）

3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苄醯基]-5-(2-氟-4-吡啶基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（P-0283）

N-[2,4-二氟-3-[5-(2-嗎啉基-4-吡啶基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]吡咯啶-1-磺醯胺（P-0284）

N-[2,4-二氟-3-[5-[2-(4-甲基哌口井-1-基)-4-吡啶基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]吡咯啶-1-磺醯胺（P-0285）

N-[3-[5-[2-(環丁氧基)-4-吡啶基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2,4-二氟-苯基]吡咯啶-1-磺醯胺（P-0286）

N-[2,4-二氟-3-[5-(2-甲氧基-4-吡啶基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]吡咯啶-1-磺醯胺（P-0287）

N-[3-[5-(2-環丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2,4-二氟-苯基]-3,3-二氟-吡咯啶-1-磺醯胺（P-0288）

(3S)-N-[3-[5-(2-環丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2,4-二氟-苯基]-3-氟-吡咯啶-1-磺醯胺（P-0289）

2-[[3-[5-(2-環丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2-氟-苯基]胺磺醯基]丙酸甲酯（**P-0291**）

5-[2-(二甲基胺基)嘧啶-5-基]-3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0292**）

3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苄醯基]-5-(2-吡咯啶-1-基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0293**）

N-[2,4-二氟-3-[5-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]吡咯啶-1-磺醯胺（**P-0294**）

N-[3-[5-(2-環丙基-4-吡啶基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2,4-二氟-苯基]吡咯啶-1-磺醯胺（**P-0295**）

5-環丁基-3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2-氟-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0297**）

5-環丙基-3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2-氟-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0298**）

N-[3-[5-(6-胺基嘧啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2-氟-苯基]吡咯啶-1-磺醯胺（**P-0299**）

5-(4-氰基苯基)-3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0300**）

3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苄醯基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0301**）

5-[3-(二甲基胺基)苯基]-3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0302**）

3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苄醯

基]-5-(4-吡咯啶-1-基苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0303**）

2-[4-[3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]苯基]-5-甲基-1,3,4-噁二唑（**P-0304**）

2-[4-[3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]苯基]-5-(甲基胺基)-1,3,4-噻二唑（**P-0305**）

3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苄醯基]-5-[5-(1-羥基-1-甲基-乙基)-3-吡啶基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0306**）

3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苄醯基]-5-[6-(1-羥基-1-甲基-乙基)-3-吡啶基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0307**）

5-[4-(二乙基胺基)苯基]-3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0308**）

3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苄醯基]-5-(2-側氧基吲哚啉-6-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0309**）

3-[5-[3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]-2-噻吩基]-5-甲基-1,2,4-噁二唑（**P-0310**）

2-胺基-6-[3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]喹唑啉（**P-0311**）

N-環丙基-5-[3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二

氟-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]吡啶-2-甲醯胺（**P-0312**）

2-(二甲基胺基)-6-[3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]喹唑啉（**P-0313**）

3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苄醯基]-5-[4-(1-羥基環丙基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0314**）

5-[3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]噻唑（**P-0315**）

4-[3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]-2-(1-羥基-1-甲基-乙基)噻唑（**P-0316**）

3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苄醯基]-5-(6-甲氧基嗒口井-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0317**）

N-[2,4-二氟-3-[5-(6-嗎啉基嘧啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]吡咯啶-1-磺醯胺（**P-0318**）

N-[2,4-二氟-3-[5-[6-(4-甲基哌口井-1-基)嘧啶-4-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]吡咯啶-1-磺醯胺（**P-0319**）

(3S)-N-[3-[5-(2-環丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2,4-二氟-苯基]-3-甲基-吡咯啶-1-磺醯胺（**P-0320**）

N-[2-氟-3-[5-(6-嗎啉基嘧啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]吡咯啶-1-磺醯胺（**P-0321**）

N-[2-氟-3-[5-[6-(4-甲基哌口井-1-基)嘧啶-4-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]吡咯啶-1-磺醯胺（**P-0322**）

N-[2-氟-3-[5-[6-(4-甲基哌口井-1-基)-2-吡啶基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]吡咯啶-1-磺醯胺（**P-0324**）

N-[2-氟-3-[5-(4-甲氧基嘧啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]吡咯啶-1-磺醯胺（**P-0325**）

N-[2-氟-3-[5-(4-甲基嘧啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]吡咯啶-1-磺醯胺（**P-0326**）

(3R)-N-[3-[5-(2-環丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2-氟-苯基]-3-氟-吡咯啶-1-磺醯胺（**P-0327**）

[5-(2-環丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-[2,6-二氟-3-(甲基胺磺醯基胺基)苯基]甲酮（**P-0334**）

[5-(2-環丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-[3-(乙基胺磺醯基胺基)-2,6-二氟-苯基]甲酮（**P-0335**）

5-(2-環丙基嘧啶-5-基)-3-[2,6-二氟-3-(胺磺醯基胺基)苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0336**）

N-[3-[5-(4-氯苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2,4-二氟-苯基]丁烷-2-磺醯胺（**P-0337**）

(3R)-N-[3-[5-(2-環丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2,4-二氟-苯基]-3-氟-吡咯啶-1-磺醯胺（**P-0338**）

N-[3-[5-(2-環丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2,4-二氟-苯基]-3-氟-吡咯啶-1-磺醯胺（**P-0339**）

5-(2-環丙基嘧啶-5-基)-3-[2,6-二氟-3-[[甲基(2,2,2-三氟乙基)胺磺醯基]胺基]苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0340**）

N-[3-[5-(2-環丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2,4-二氟-苯基]丁烷-2-磺醯胺（**P-0342**）

5-[3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]-2-甲氧基-噻唑（**P-0343**）

3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苄醯基]-5-(1H-吲唑-6-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0344**）

N-[2,4-二氟-3-[5-(2-吡咯啶-1-基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]吡咯啶-1-磺醯胺（**P-0345**）

N-[3-(5-環丁基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2-氟-苯基]吡咯啶-1-磺醯胺（**P-0346**）

N-[2-氟-3-[5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]環丙烷磺醯胺（**P-0347**）

1-烯丙基-N-[3-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]環丙烷磺醯胺（**P-0348**）

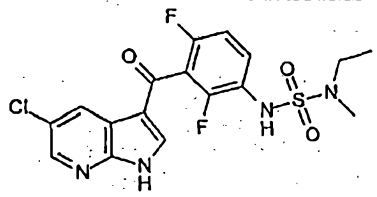
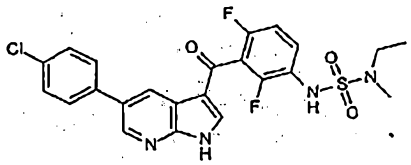
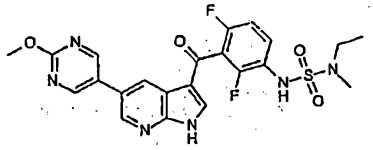
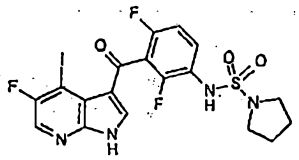
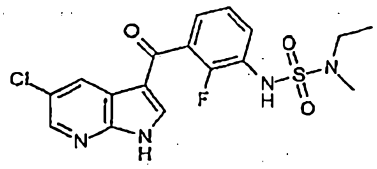
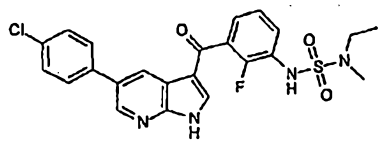
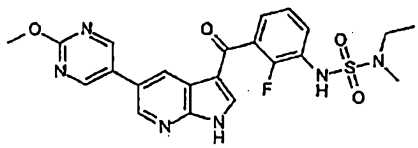
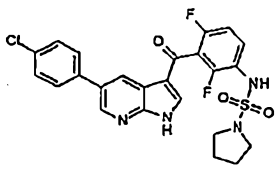
N-[2,4-二氟-3-[5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]環丙烷磺醯胺（**P-0349**）

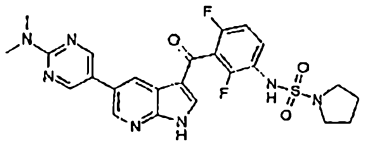
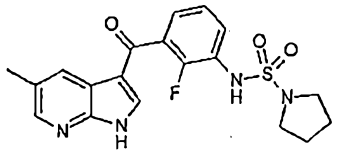
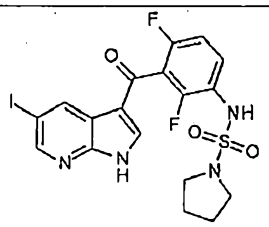
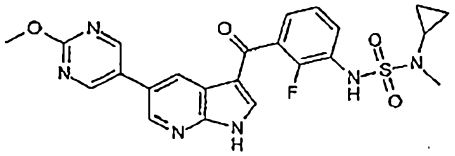
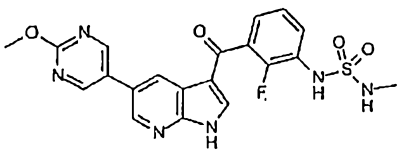
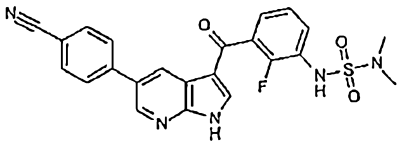
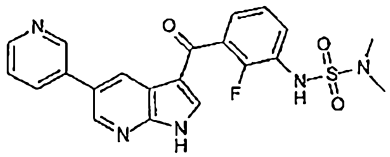
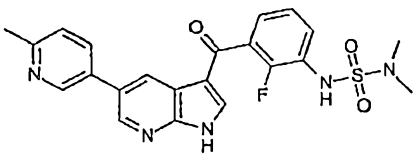
N-[2,4-二氟-3-[5-(5-甲氧基-3-吡啶基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]環丙烷磺醯胺（**P-0350**）

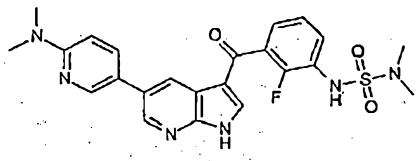
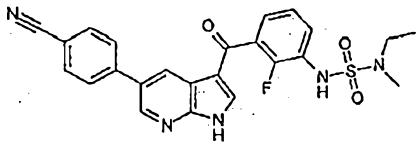
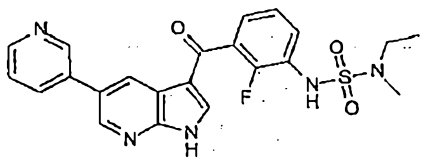
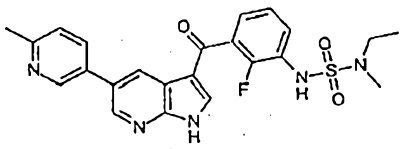
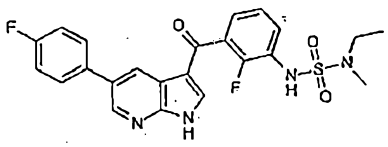
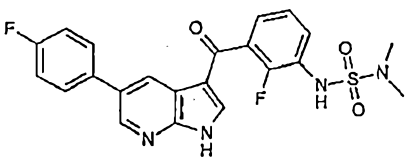
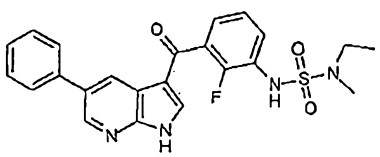
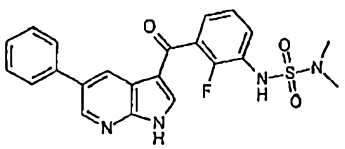
N-[3-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]環丙烷磺醯胺（**P-0351**）

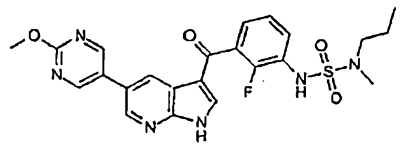
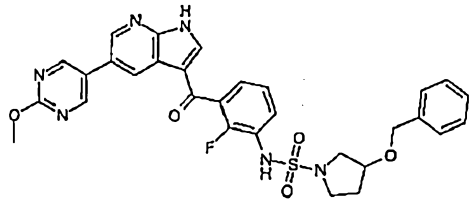
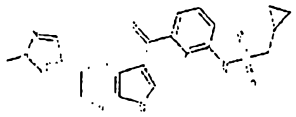
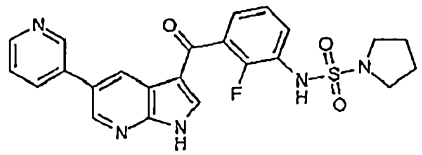
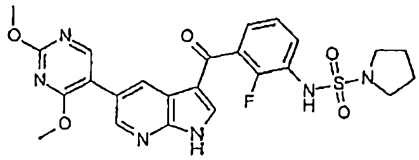
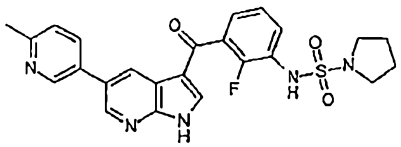
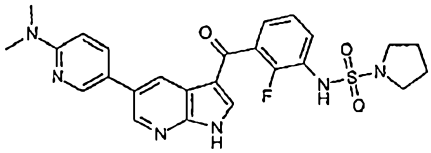
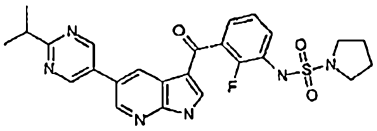
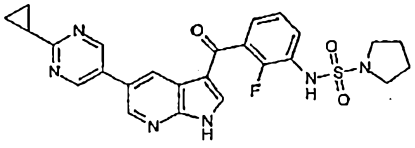
下表提供某些本發明化合物之結構及所觀測之質量。

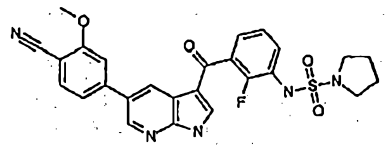
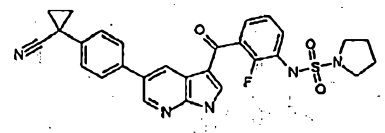
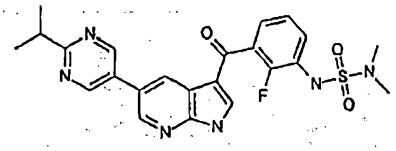
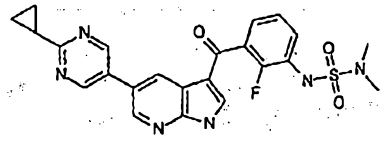
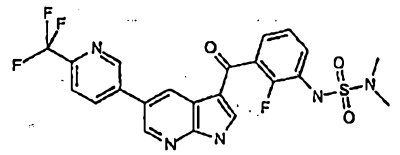
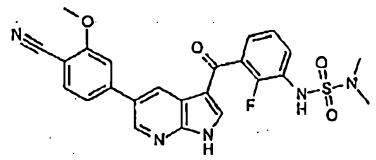
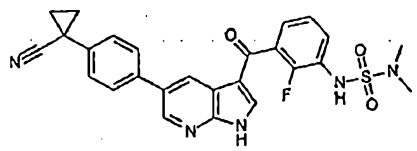
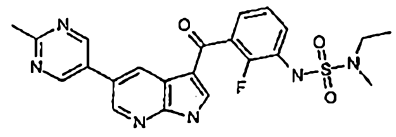
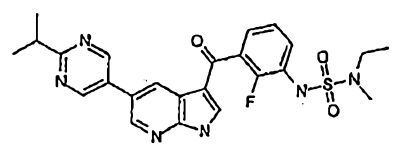
^{1}H NMR 光譜與化合物之結構一致。

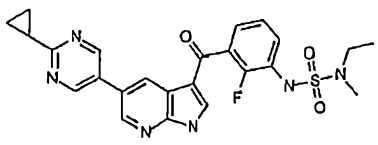
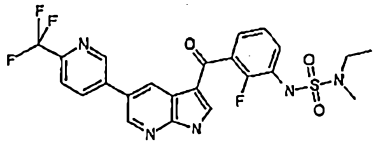
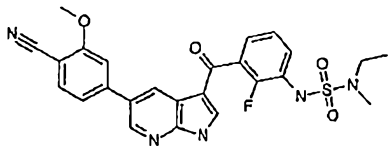
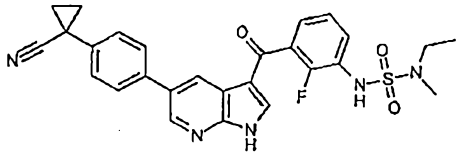
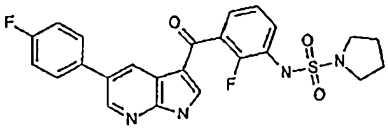
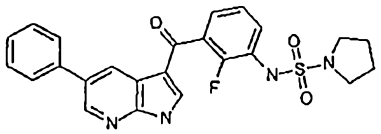
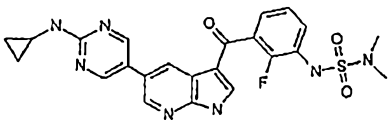
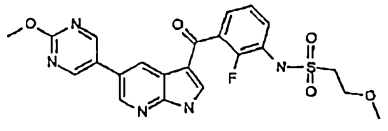
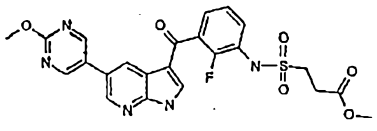
編號	化合物	所觀測之 MS(ESI) $[M+H^+]^+$
P-0012		428.9
P-0013		504.9
P-0014		503.0
P-0015		551.1
P-0018		410.9
P-0019		489.0
P-0020		485.1
P-0021		517.0 及 519.0

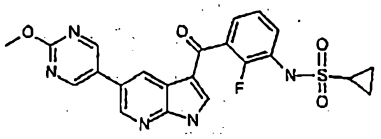
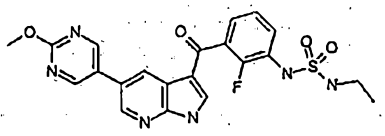
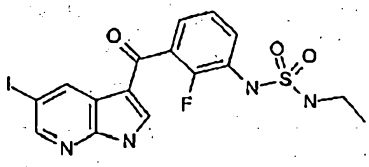
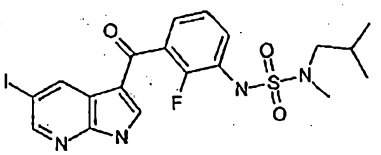
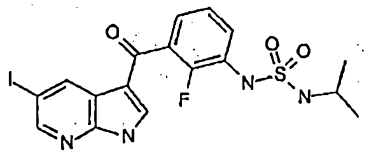
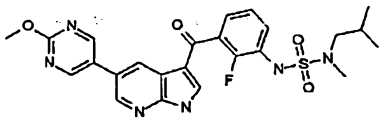
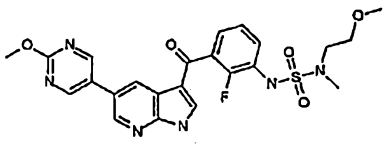
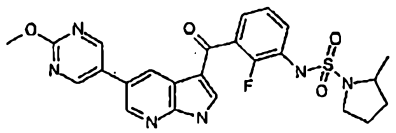
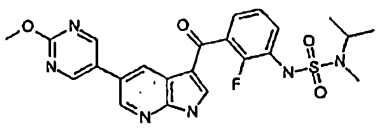
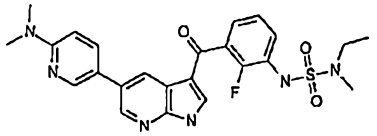
P-0022		528.1
P-0023		402.9
P-0024		532.8
P-0025		497.0
P-0026		457.0
P-0027		463.5
P-0028		439.5
P-0029		454.5

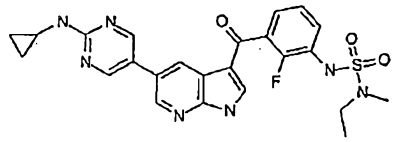
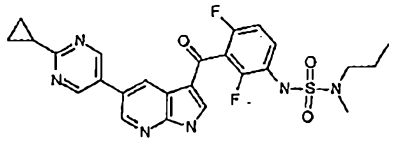
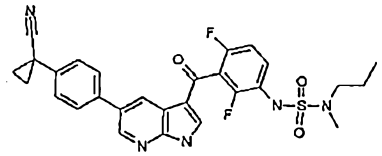
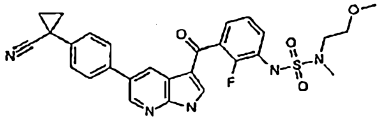
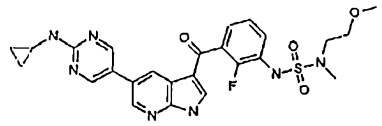
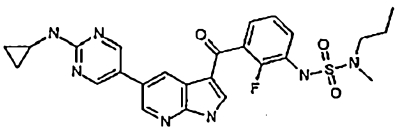
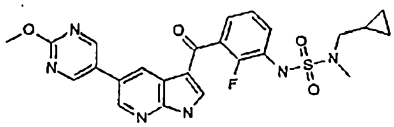
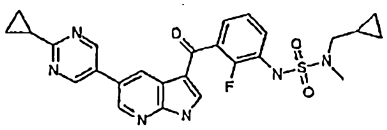
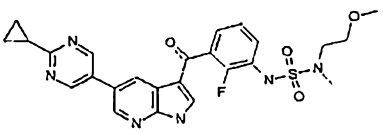
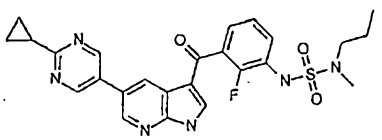
P-0030		483.5
P-0031		478.5
P-0032		454.5
P-0033		468.2
P-0034		471.5
P-0035		457.5
P-0036		453.1
P-0037		439.2

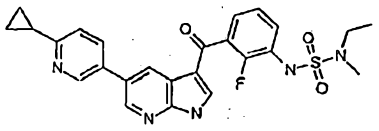
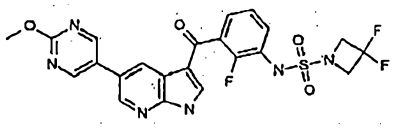
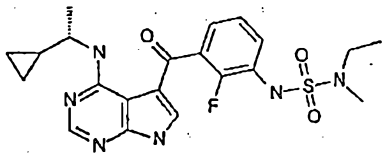
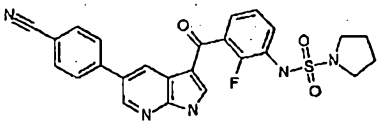
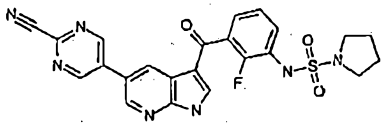
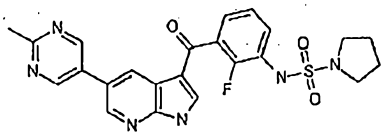
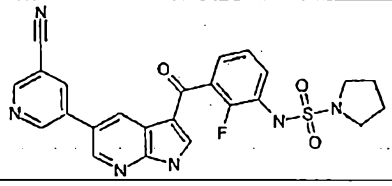
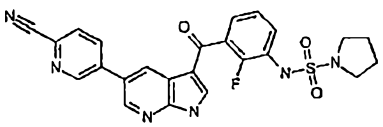
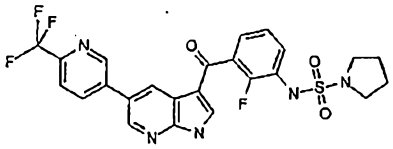
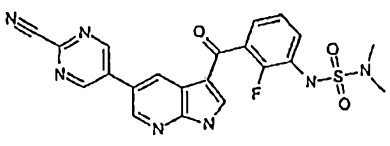
P-0040		499.0
P-0041		603.6
P-0042		454.0
P-0043		466.0
P-0044		427.5
P-0045		480.5
P-0046		509.6
P-0047		509.0
P-0048		507.0

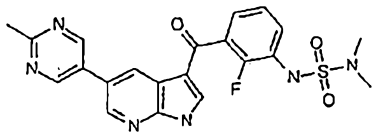
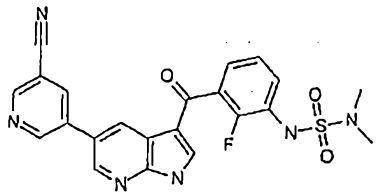
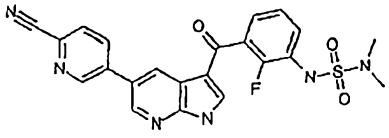
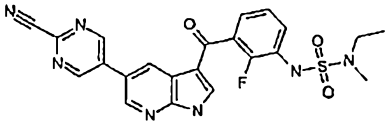
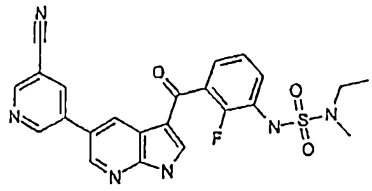
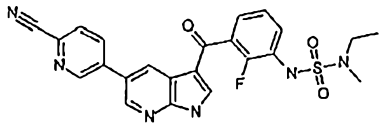
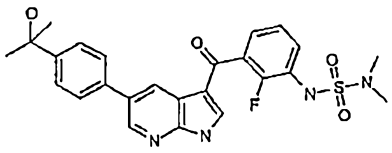
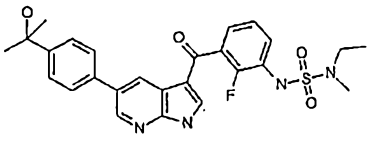
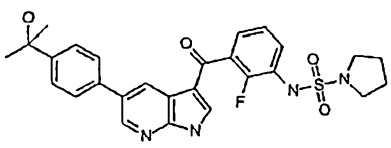
P-0049		520.0
P-0050		530.0
P-0051		483.1
P-0052		481.0
P-0053		508.0
P-0054		494.0
P-0055		504.1
P-0056		469.0
P-0057		497.0

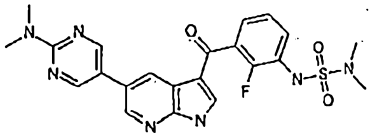
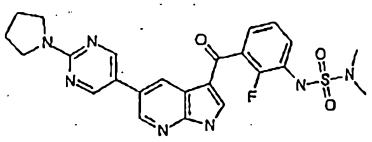
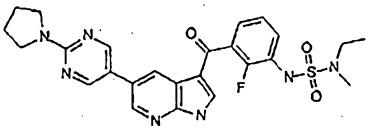
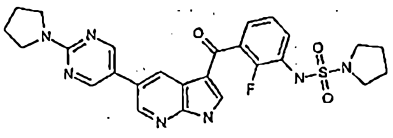
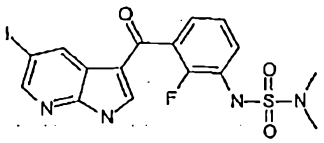
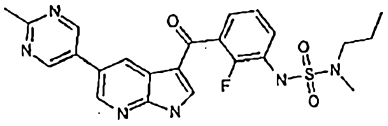
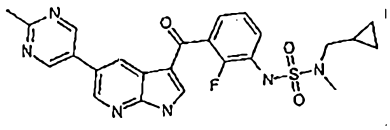
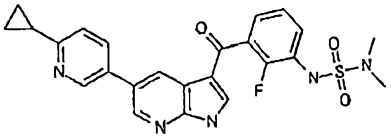
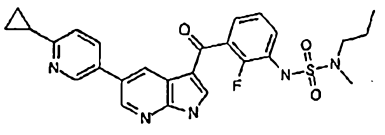
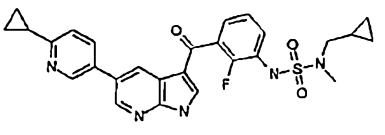
P-0058		495.0
P-0059		522.0
P-0060		508.0
P-0061		518.1
P-0062		483.0
P-0063		465.0
P-0064		496.0
P-0065		486.0
P-0066		514.0

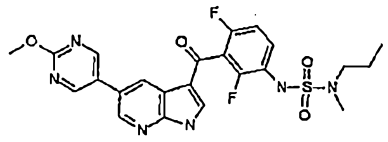
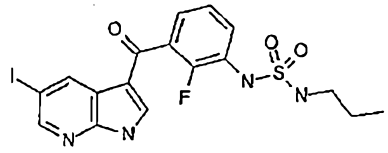
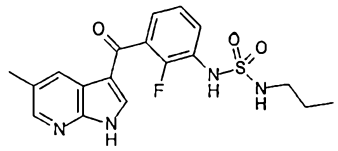
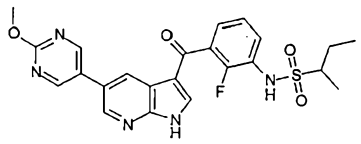
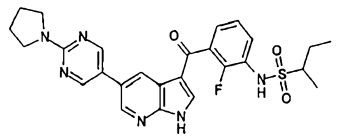
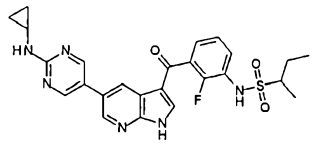
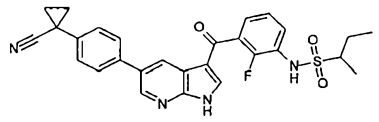
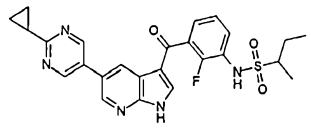
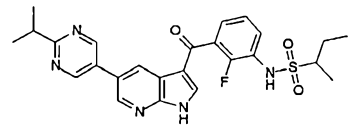
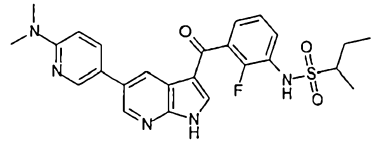
P-0067		468.0
P-0068		471.0
P-0069		489.0
P-0070		499.0
P-0071		503.1
P-0072		513.5
P-0073		515.1
P-0074		511.0
P-0075		499.0
P-0076		497.1

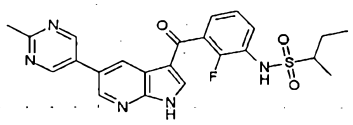
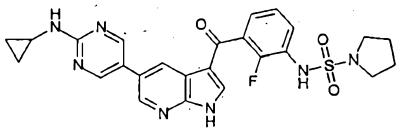
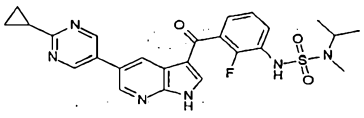
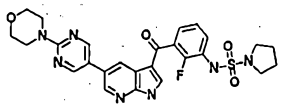
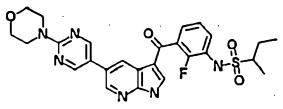
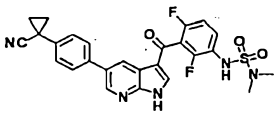
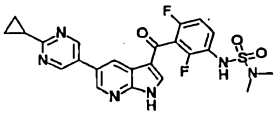
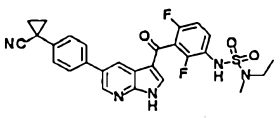
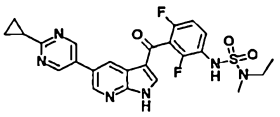
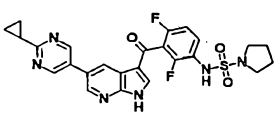
P-0077		510.5
P-0078		527.1
P-0079		550.0
P-0080		548.0
P-0081		540.1
P-0082		524.1
P-0083		511.1
P-0084		521.1
P-0085		525.1
P-0086		509.1

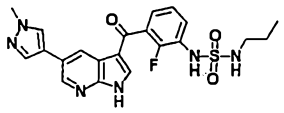
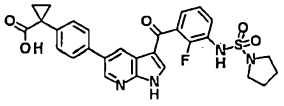
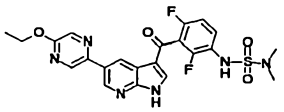
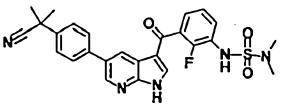
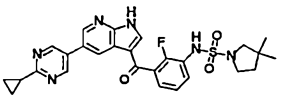
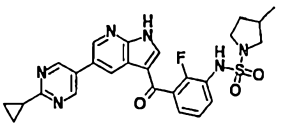
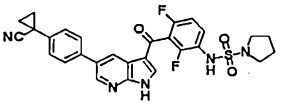
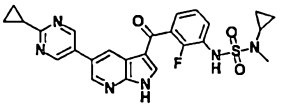
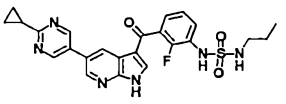
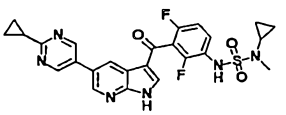
P-0087		494.2
P-0088		519.5
P-0089		461.1
P-0090		490.5
P-0091		492.5
P-0092		481.5
P-0093		491.5
P-0094		491.5
P-0095		534.5
P-0096		466.5

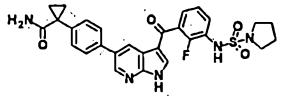
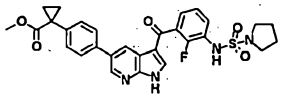
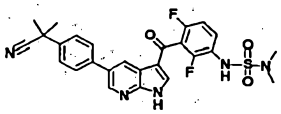
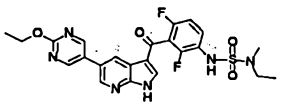
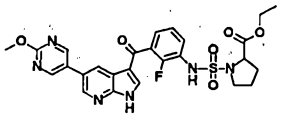
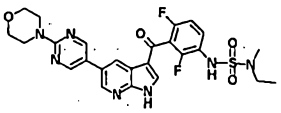
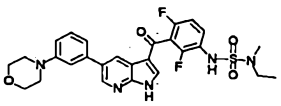
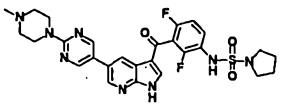
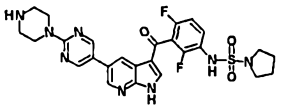
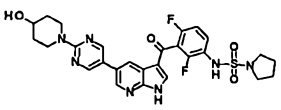
P-0097		455.5
P-0098		465.4
P-0099		465.5
P-0100		480.5
P-0101		479.5
P-0102		479.0
P-0103		497.5
P-0104		511.6
P-0105		523.6

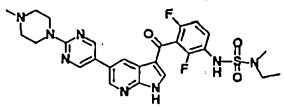
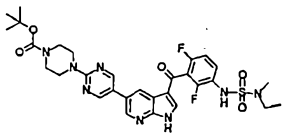
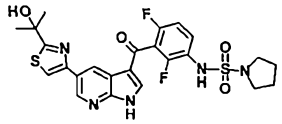
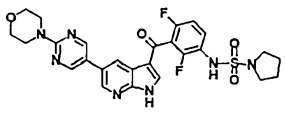
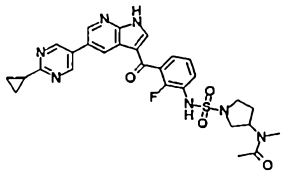
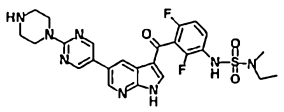
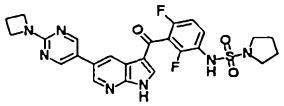
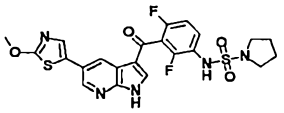
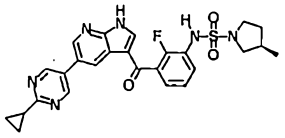
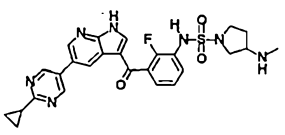
P-0106		484.5
P-0107		510.6
P-0108		524.6
P-0109		536.6
P-0110		489.3
P-0111		483.5
P-0112		495.5
P-0113		480.1
P-0114		508.6
P-0115		520.6

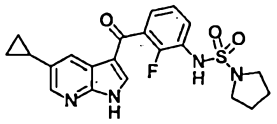
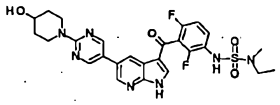
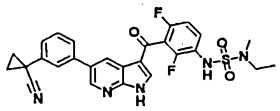
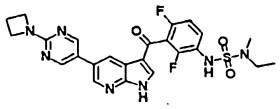
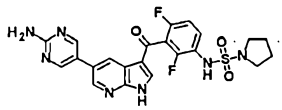
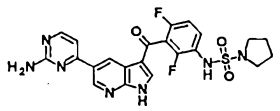
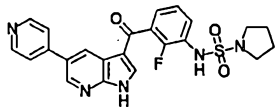
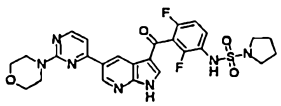
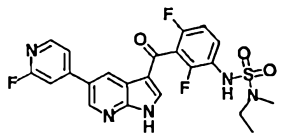
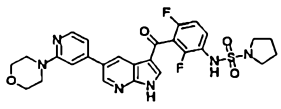
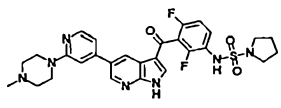
P-0116		517.5
P-0117		503.0
P-0223		391.4
P-0224		484.5
P-0225		523.6
P-0226		509.6
P-0227		517.6
P-0228		4946
P-0229		496.6
P-0230		496.6

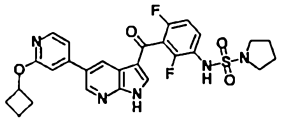
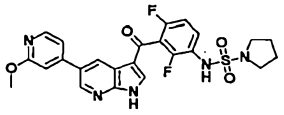
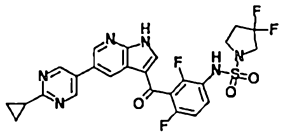
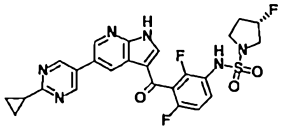
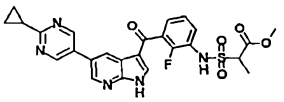
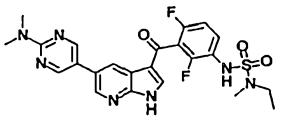
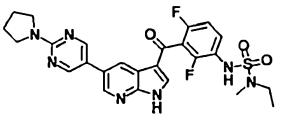
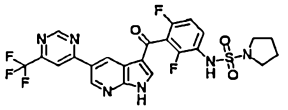
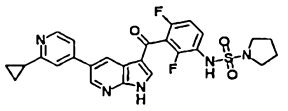
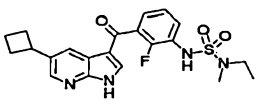
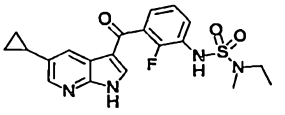
P-0231		468.6
P-0232		522.6
P-0233		509.6
P-0235		552.5
P-0236		539.4
P-0237		522.5
P-0238		499.5
P-0239		536.6
P-0240		513.5
P-0241		525.2

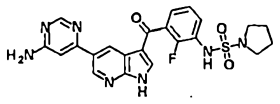
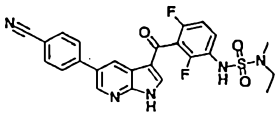
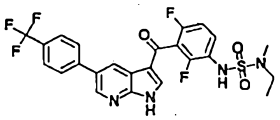
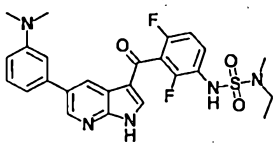
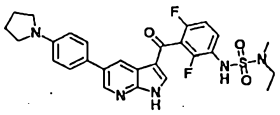
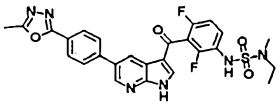
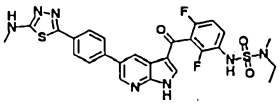
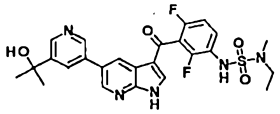
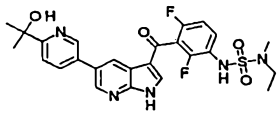
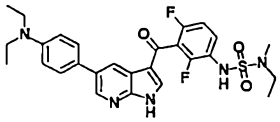
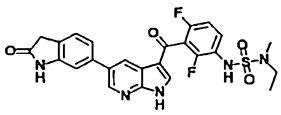
P-0242		457.5
P-0243		549.6
P-0244		503.5
P-0245		506.4
P-0246		535.6
P-0247		521.5
P-0248		548.5
P-0249		507.5
P-0251		495.5
P-0252		525.5

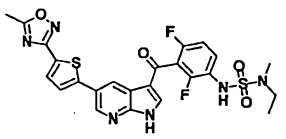
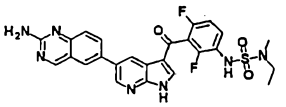
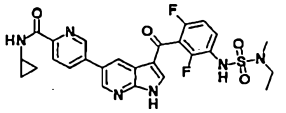
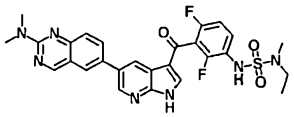
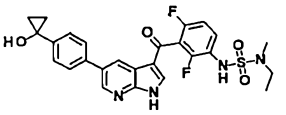
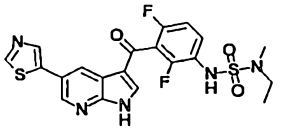
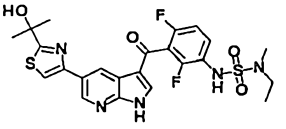
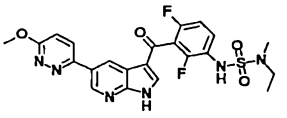
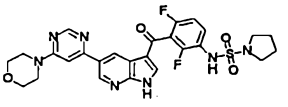
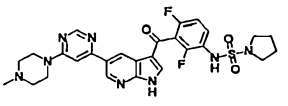
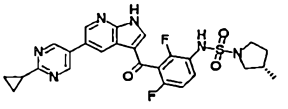
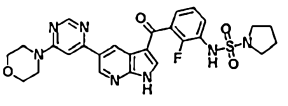
P-0253		548.6
P-0254		563.5
P-0255		524.5
P-0256		517.2
P-0257		569.6
P-0258		558.5
P-0259		556.6
P-0260		583.6
P-0261		569.4
P-0262		584.5

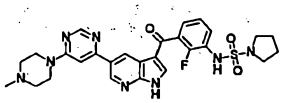
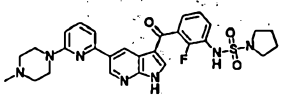
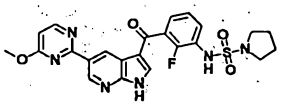
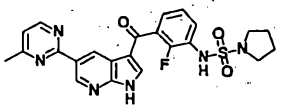
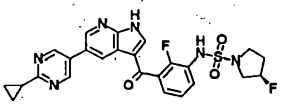
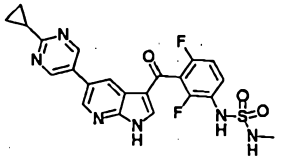
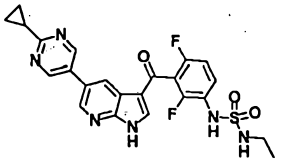
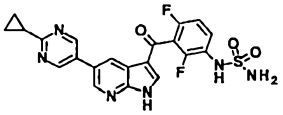
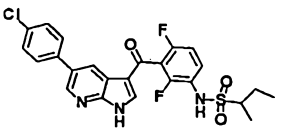
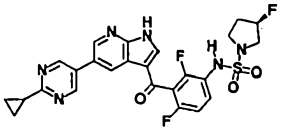
P-0263		571.6
P-0264		657.7
P-0265		548.6
P-0266		570.5
P-0267		578.6
P-0268		557.5
P-0269		540.5
P-0270		520.6
P-0271		521.5
P-0272		536.6

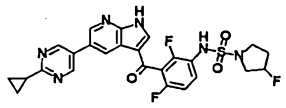
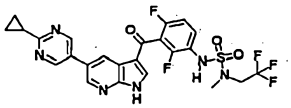
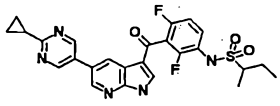
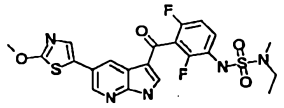
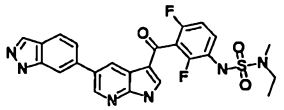
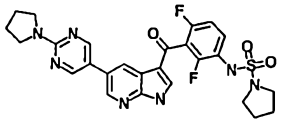
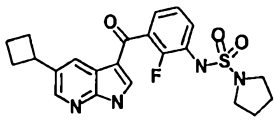
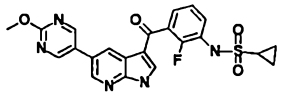
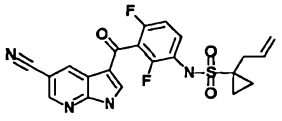
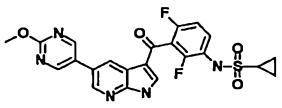
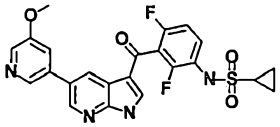
P-0273		484.4
P-0274		429.4
P-0275		572.6
P-0276		536.5
P-0277		528.5
P-0279		500.3
P-0280		500.5
P-0281		466.5
P-0282		570.6
P-0283		490.4
P-0284		569.6
P-0285		582.5

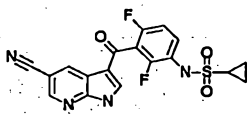
P-0286		554.6
P-0287		514.5
P-0288		561.5
P-0289		543.4
P-0291		524.2
P-0292		516.2
P-0293		542.5
P-0294		553.5
P-0295		524.6
P-0297		431.5
P-0298		417.4

P-0299		482.5
P-0300		496.5
P-0301		539.4
P-0302		514.6
P-0303		540.5
P-0304		553.6
P-0305		584.6
P-0306		530.5
P-0307		530.2
P-0308		542.5
P-0309		526.5

P-0310		559.5
P-0311		538.5
P-0312		555.4
P-0313		566.6
P-0314		527.5
P-0315		478.5
P-0316		536.0
P-0317		503.5
P-0318		570.5
P-0319		583.6
P-0320		539.4
P-0321		552.5

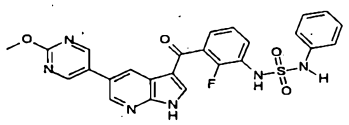
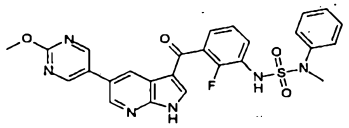
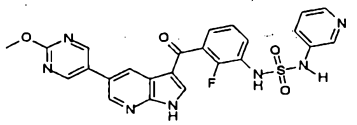
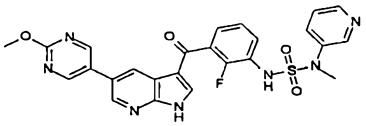
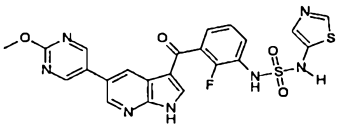
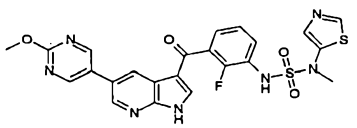
P-0322		565.5
P-0324		564.8
P-0325		497.5
P-0326		481.4
P-0327		525.5
P-0334		485.4
P-0335		499.5
P-0336		471.4
P-0337		504.0
P-0338		542.9

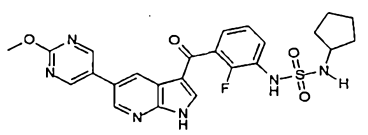
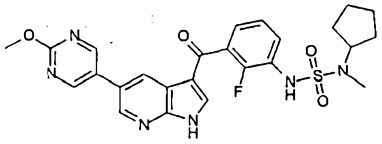
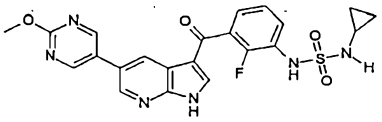
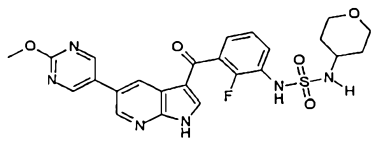
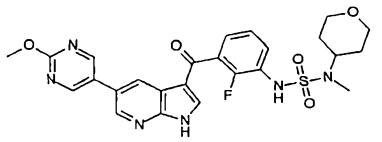
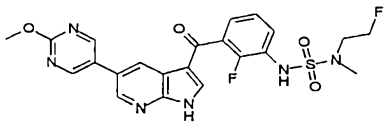
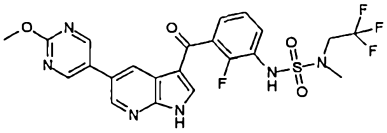
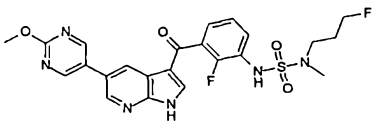
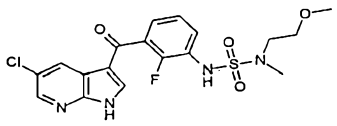
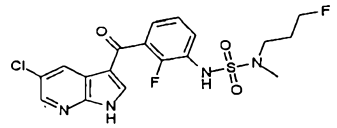
P-0339		543.5
P-0340		567.5
P-0342		512.5
P-0343		507.5401
P-0344		511.5
P-0345		554.6
P-0346		443.5
P-0347		468.4
P-0348		443.4
P-0349		486.4
P-0350		485.5

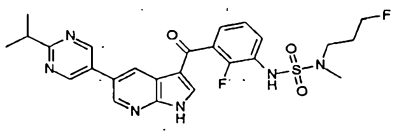
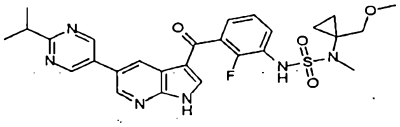
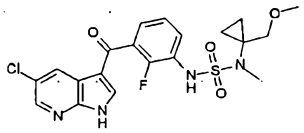
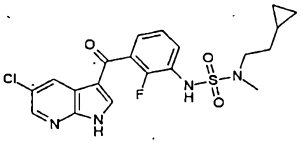
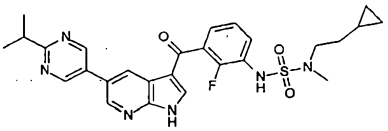
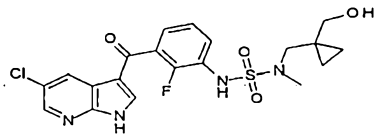
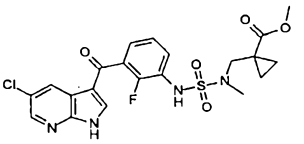
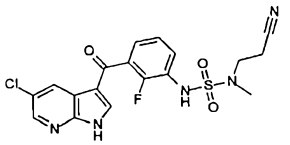
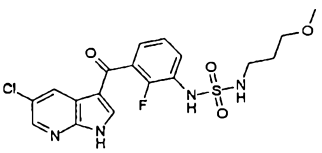
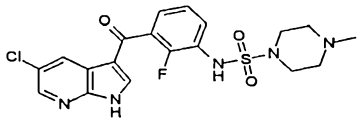
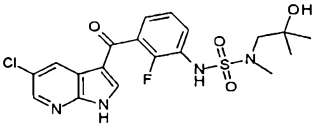
P-0351		403.3

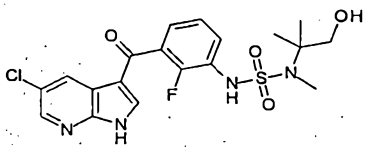
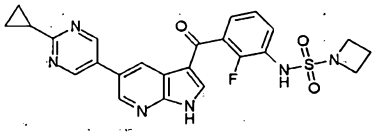
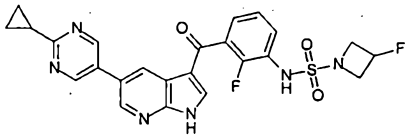
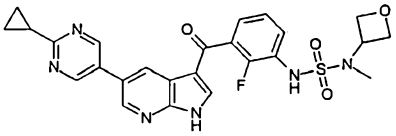
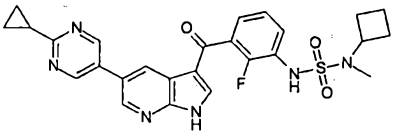
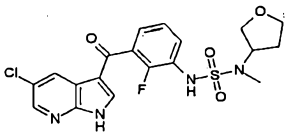
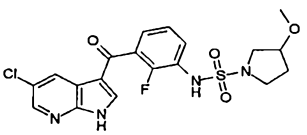
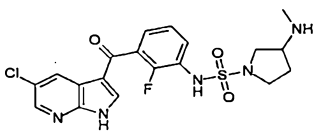
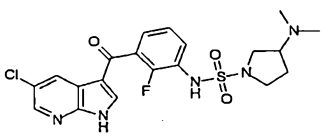
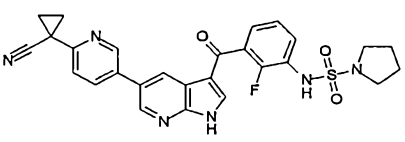
亦根據實施例1、2及4-9及流程1、2及4-9中所陳述之方案來製備以下化合物。來自 ^{1}H NMR 及質譜分析之數據與化合物之結構一致。

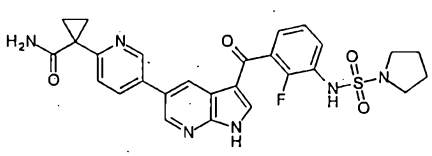
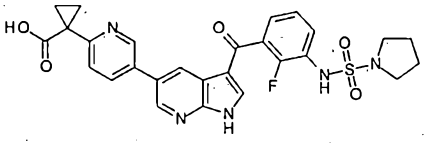
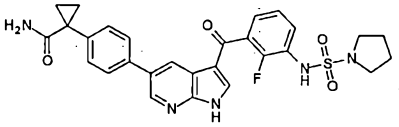
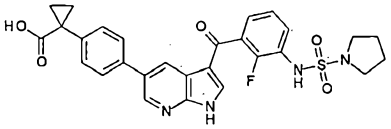
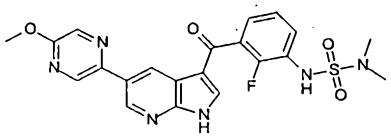
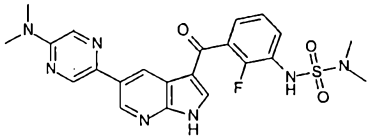
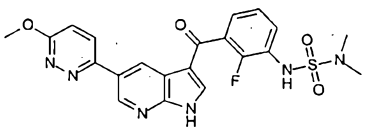
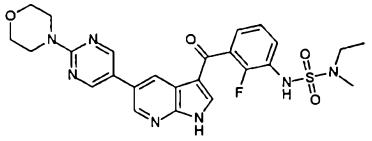
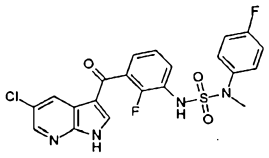
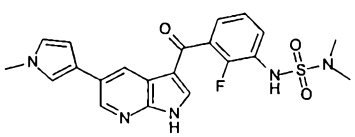
表 3

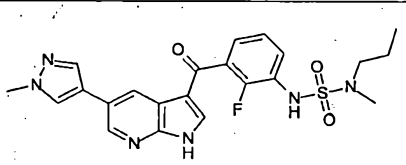
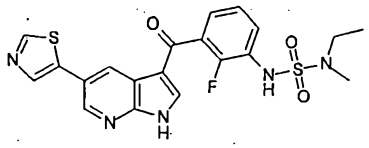
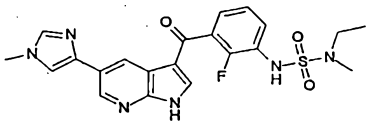
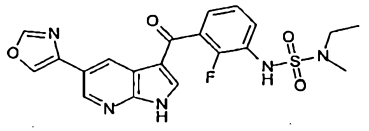
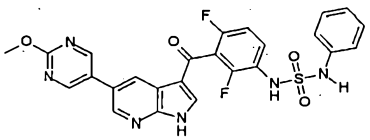
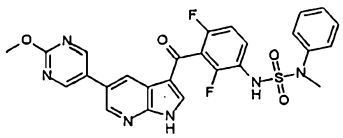
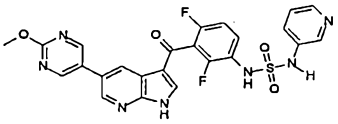
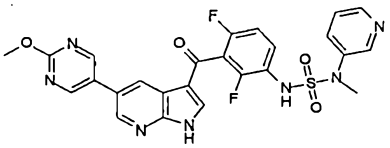
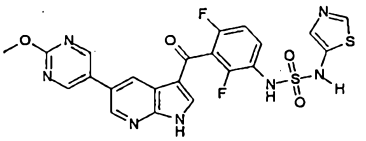
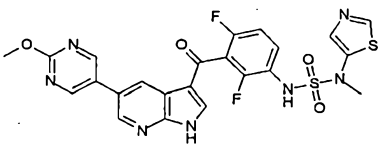
化合物編號	名稱 (MS(ESI) $[M+H^+]^+$)	結構
P-0118	[2-氟-3-(苯基胺磺醯基胺基)苯基]-[5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]甲酮 (519.1)	
P-0119	3-[2-氟-3-[[甲基(苯基)胺磺醯基]胺基]苄醯基]-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (533.1)	
P-0120	[2-氟-3-(3-吡啶基胺磺醯基胺基)苯基]-[5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]甲酮 (520.1)	
P-0121	3-[2-氟-3-[[甲基(3-吡啶基)胺磺醯基]胺基]苄醯基]-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (534.1)	
P-0122	[2-氟-3-(噻唑-5-基胺磺醯基胺基)苯基]-[5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]甲酮 (526.1)	
P-0123	5-[[2-氟-3-[5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]胺磺醯基-甲基-胺基]噻唑 (540.1)	

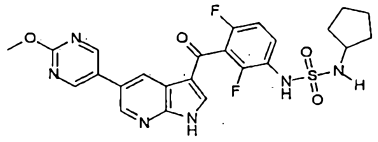
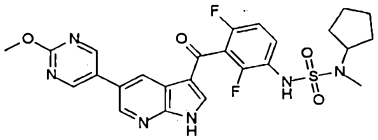
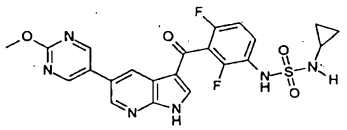
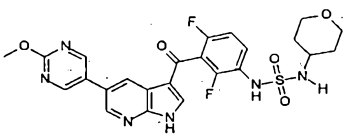
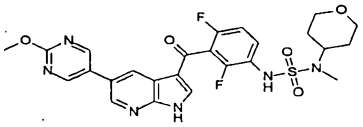
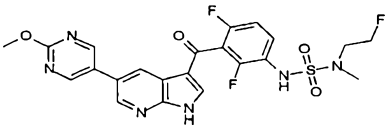
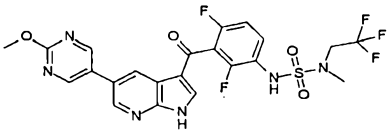
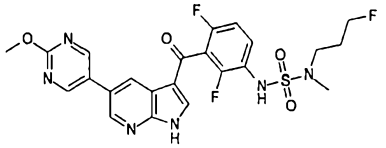
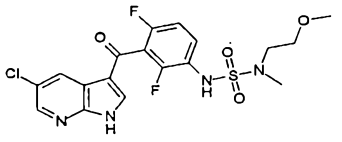
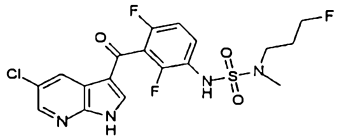
P-0124	[3-(環戊基胺磺醯基胺基)-2-氟-苯基]-[5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]甲酮 （511.1）	
P-0125	3-[3-[[環戊基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2-氟-苄醯基]-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 （525.2）	
P-0126	[3-(環丙基胺磺醯基胺基)-2-氟-苯基]-[5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]甲酮 （483.1）	
P-0127	[2-氟-3-(四氫哌喃-4-基胺磺醯基胺基)苯基]-[5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]甲酮 （527.1）	
P-0128	3-[2-氟-3-[[甲基(四氫哌喃-4-基)胺磺醯基]胺基]苄醯基]-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 （541.2）	
P-0129	3-[2-氟-3-[[2-氟乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]苄醯基]-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（503.1）	
P-0130	3-[2-氟-3-[[甲基(2,2,2-三氟乙基)胺磺醯基]胺基]苄醯基]-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 （539.1）	
P-0131	3-[2-氟-3-[[3-氟丙基(甲基)胺磺醯基]胺基]苄醯基]-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 （517.1）	
P-0132	5-氯-3-[2-氟-3-[[2-甲氧基乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 （441.1）	
P-0133	5-氯-3-[2-氟-3-[[3-氟丙基(甲基)胺磺醯基]胺基]苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 （443.1）	

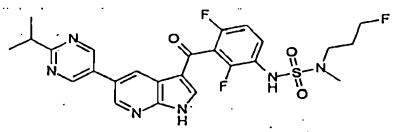
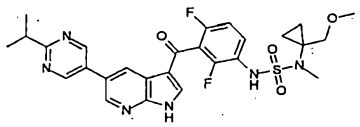
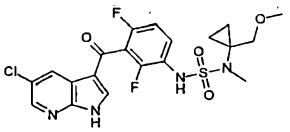
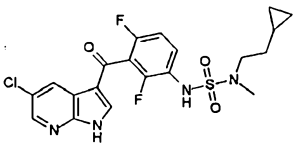
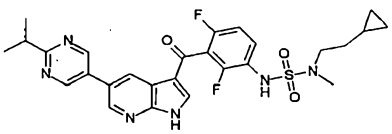
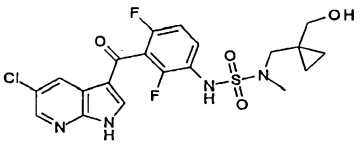
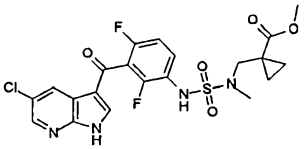
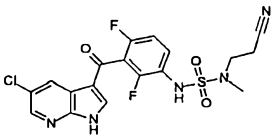
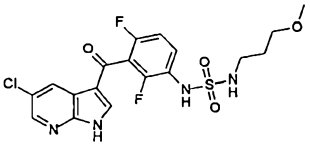
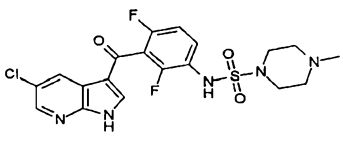
P-0134	3-[2-氟-3-[[3-氟丙基(甲基)胺磺醯基]胺基]苄醯基]-5-(2-異丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (529.2)	
P-0135	3-[2-氟-3-[[[1-(甲氧基甲基)環丙基]-甲基-胺磺醯基]胺基]苄醯基]-5-(2-異丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (553.2)	
P-0136	5-氯-3-[2-氟-3-[[[1-(甲氧基甲基)環丙基]-甲基-胺磺醯基]胺基]苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (467.1)	
P-0137	5-氯-3-[3-[[2-環丙基乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2-氟-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (451.1)	
P-0138	3-[3-[[2-環丙基乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2-氟-苄醯基]-5-(2-異丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (537.2)	
P-0139	5-氯-3-[2-氟-3-[[[1-(羥甲基)環丙基]甲基-甲基-胺磺醯基]胺基]苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (467.1)	
P-0140	1-[[[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2-氟-苯基]胺磺醯基-甲基-胺基]甲基]環丙烷甲酸甲酯 (495.1)	
P-0141	5-氯-3-[3-[[2-氰基乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2-氟-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (436.1)	
P-0142	(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-[2-氟-3-(3-甲氧基丙基胺磺醯基胺基)苯基]甲酮 (441.1)	
P-0143	N-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2-氟-苯基]-4-甲基-哌口井-1-磺醯胺 (452.1)	
P-0144	5-氯-3-[2-氟-3-[[(2-羥基-2-甲基-丙基)-甲基-胺磺醯基]胺基]苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (455.1)	

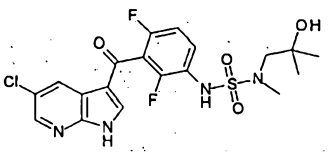
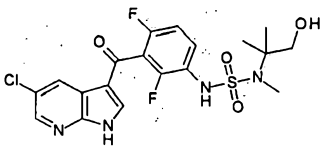
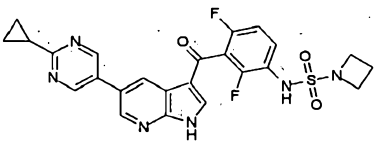
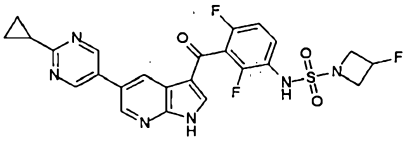
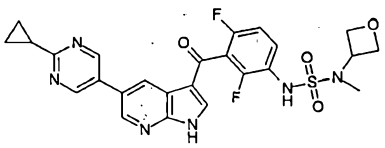
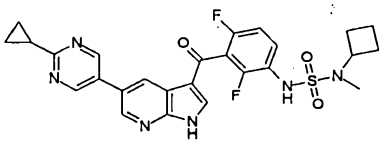
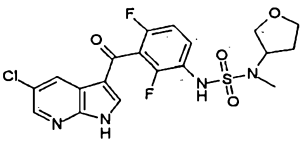
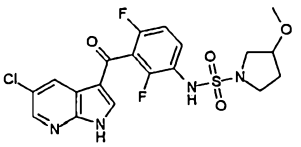
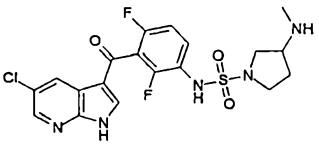
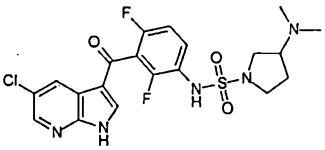
P-0145	5-氯-3-[2-氟-3-[[(2-羥基-1,1-二甲基-乙基)-甲基-胺磺醯基]胺基]苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (455.1)	
P-0146	N-[3-[5-(2-環丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2-氟-苯基]氮雜環丁烷-1-磺醯胺 (493.1)	
P-0147	N-[3-[5-(2-環丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2-氟-苯基]-3-氟-氮雜環丁烷-1-磺醯胺 (511.1)	
P-0148	5-(2-環丙基嘧啶-5-基)-3-[2-氟-3-[[甲基(氧雜環丁烷-3-基)胺磺醯基]胺基]苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (523.1)	
P-0149	3-[3-[[環丁基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2-氟-苄醯基]-5-(2-環丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (521.2)	
P-0150	5-氯-3-[2-氟-3-[[甲基(四氫呋喃-3-基)胺磺醯基]胺基]苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (453.1)	
P-0151	N-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2-氟-苯基]-3-甲氧基-吡咯啶-1-磺醯胺 (453.1)	
P-0152	N-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2-氟-苯基]-3-(甲基胺基)吡咯啶-1-磺醯胺 (452.1)	
P-0153	N-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2-氟-苯基]-3-(二甲基胺基)吡咯啶-1-磺醯胺 (466.1)	
P-0154	N-[3-[5-[6-(1-氰基環丙基)-3-吡啶基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2-氟-苯基]吡咯啶-1-磺醯胺 (531.2)	

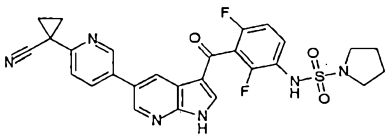
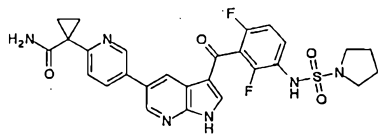
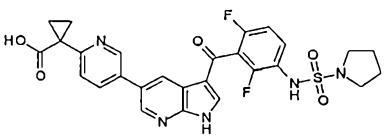
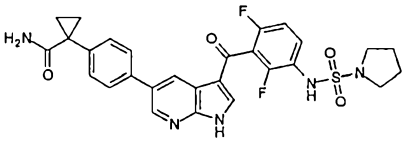
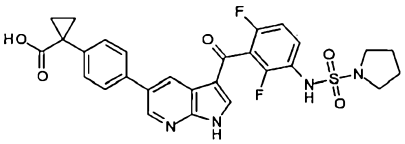
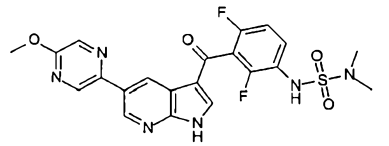
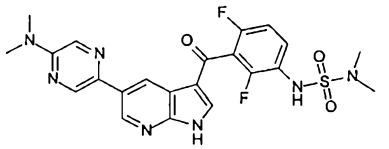
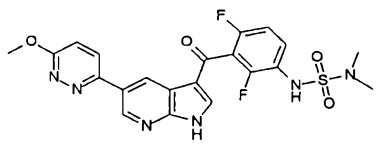
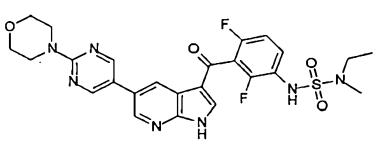
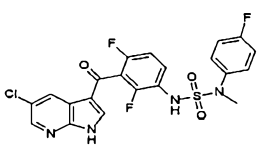
P-0155	1-[5-[3-[2-氟-3-(吡咯啶-1-基磺醯基胺基)苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]-2-吡啶基]環丙烷甲醯胺 (549.2)	
P-0156	1-[5-[3-[2-氟-3-(吡咯啶-1-基磺醯基胺基)苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]-2-吡啶基]環丙烷甲酸 (550.2)	
P-0157	1-[4-[3-[2-氟-3-(吡咯啶-1-基磺醯基胺基)苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]苯基]環丙烷甲醯胺 (548.2)	
P-0158	1-[4-[3-[2-氟-3-(吡咯啶-1-基磺醯基胺基)苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]苯基]環丙烷甲酸 (548.2)	
P-0159	3-[3-(二甲基胺磺醯基胺基)-2-氟-苄醯基]-5-(5-甲氧基吡口井-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (471.1)	
P-0160	5-[5-(二甲基胺基)吡口井-2-基]-3-[3-(二甲基胺磺醯基胺基)-2-氟-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (484.2)	
P-0161	3-[3-(二甲基胺磺醯基胺基)-2-氟-苄醯基]-5-(6-甲氧基嗒口井-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (471.1)	
P-0162	4-[5-[3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2-氟-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]嘧啶-2-基]嗎啉 (540.2)	
P-0163	5-氯-3-[2-氟-3-[[(4-氟苯基)-甲基-胺磺醯基]胺基]苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (477.1)	
P-0164	3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2-氟-苄醯基]-5-(1-甲基吡咯-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (442.1)	

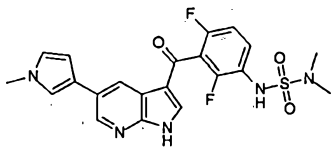
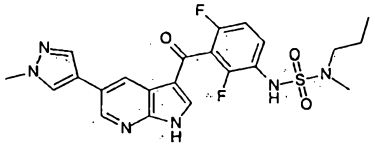
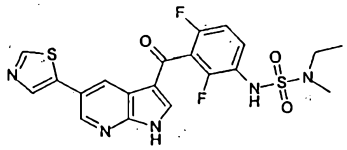
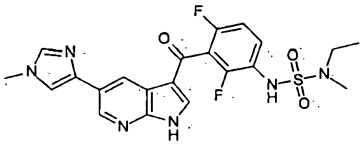
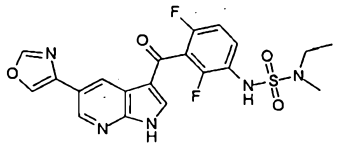
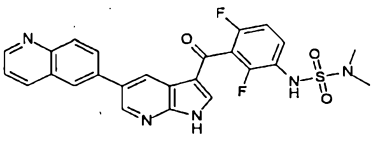
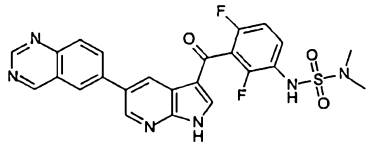
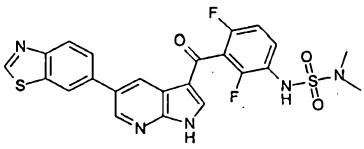
P-0165	3-[2-氟-3-[[甲基(丙基)胺磺醯基]胺基]苄醯基]-5-(1-甲基吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (471.2)	
P-0166	5-[3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2-氟-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]噻唑 (460.1)	
P-0167	3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2-氟-苄醯基]-5-(1-甲基咪唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (457.1)	
P-0168	4-[3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2-氟-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]噁唑 (444.1)	
P-0169	[2,6-二氟-3-(苯基胺磺醯基胺基)苯基]-[5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]甲酮 (537.1)	
P-0170	3-[2,6-二氟-3-[[甲基(苯基)胺磺醯基]胺基]苄醯基]-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (551.1)	
P-0171	[2,6-二氟-3-(3-吡啶基胺磺醯基胺基)苯基]-[5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]甲酮 (538.1)	
P-0172	3-[2,6-二氟-3-[[甲基(3-吡啶基)胺磺醯基]胺基]苄醯基]-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (552.1)	
P-0173	[2,6-二氟-3-(噻唑-5-基胺磺醯基胺基)苯基]-[5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]甲酮 (544.1)	
P-0174	5-[[2,4-二氟-3-[5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]胺磺醯基-甲基-胺基]噻唑 (558.1)	

P-0175	[3-(環戊基胺磺醯基胺基)-2,6-二氟-苯基]-[5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]甲酮 (529.1)	
P-0176	3-[3-[[環戊基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苄醯基]-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (543.2)	
P-0177	[3-(環丙基胺磺醯基胺基)-2,6-二氟-苯基]-[5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]甲酮 (501.1)	
P-0178	[2,6-二氟-3-(四氫哌喃-4-基胺磺醯基胺基)苯基]-[5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]甲酮 (545.1)	
P-0179	3-[2,6-二氟-3-[[甲基(四氫哌喃-4-基)胺磺醯基]胺基]苄醯基]-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (559.1)	
P-0180	3-[2,6-二氟-3-[[2-氟乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]苄醯基]-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (521.1)	
P-0181	3-[2,6-二氟-3-[[甲基(2,2,2-三氟乙基)胺磺醯基]胺基]苄醯基]-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (556.1)	
P-0182	3-[2,6-二氟-3-[[3-氟丙基(甲基)胺磺醯基]胺基]苄醯基]-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (534.1)	
P-0183	5-氯-3-[2,6-二氟-3-[[2-甲氧基乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (458.1)	
P-0184	5-氯-3-[2,6-二氟-3-[[3-氟丙基(甲基)胺磺醯基]胺基]苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (561.1)	

P-0185	3-[2,6-二氟-3-[[3-氟丙基(甲基)胺磺醯基]胺基]苄醯基]-5-(2-異丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (547.2)	
P-0186	3-[2,6-二氟-3-[[[1-(甲氧基甲基)環丙基]-甲基-胺磺醯基]胺基]苄醯基]-5-(2-異丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (571.2)	
P-0187	5-氯-3-[2,6-二氟-3-[[[1-(甲氧基甲基)環丙基]-甲基-胺磺醯基]胺基]苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (485.1)	
P-0188	5-氯-3-[3-[[2-環丙基乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (469.1)	
P-0189	3-[3-[[2-環丙基乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苄醯基]-5-(2-異丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (555.2)	
P-0190	5-氯-3-[2,6-二氟-3-[[[1-(羥甲基)環丙基]甲基-甲基-胺磺醯基]胺基]苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (485.1)	
P-0191	1-[[[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]胺磺醯基-甲基-胺基]甲基]環丙烷甲酸甲酯 (513.1)	
P-0192	5-氯-3-[3-[[2-氰基乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (454.0)	
P-0193	(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-[2,6-二氟-3-(3-甲氧基丙基胺磺醯基胺基)苯基]甲酮 (459.1)	
P-0194	N-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-4-甲基-哌口井-1-磺醯胺 (470.1)	

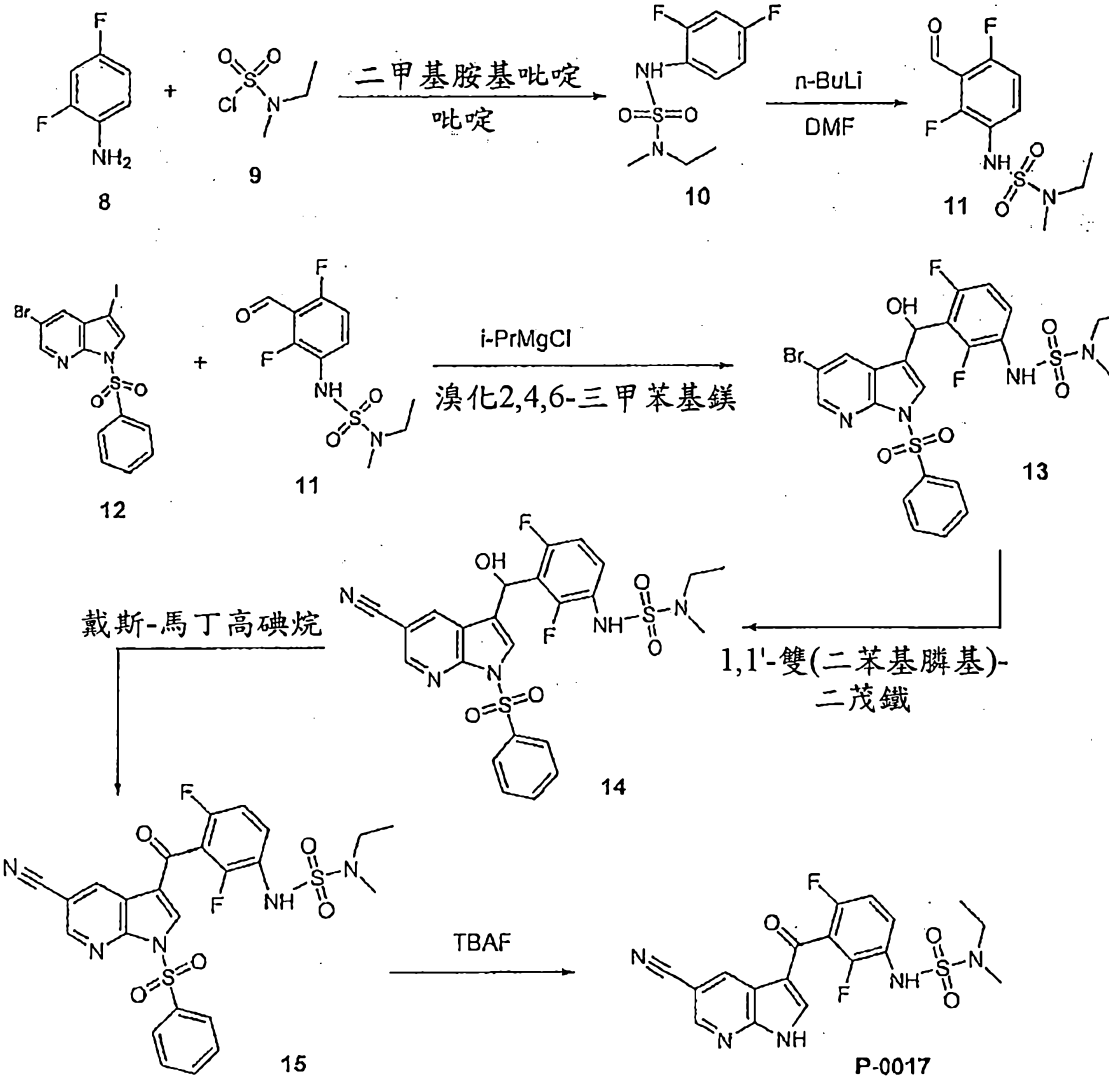
P-0195	5-氯-3-[2,6-二氟-3-[[(2-羥基-2-甲基-丙基)-甲基-胺磺醯基]胺基]苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (473.1)	
P-0196	5-氯-3-[2,6-二氟-3-[[(2-羥基-1,1-二甲基-乙基)-甲基-胺磺醯基]胺基]苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (473.1)	
P-0197	N-[3-[5-(2-環丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2,4-二氟-苯基]氮雜環丁烷-1-磺醯胺 (511.1)	
P-0198	N-[3-[5-(2-環丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2,4-二氟-苯基]-3-氟-氮雜環丁烷-1-磺醯胺 (529.1)	
P-0199	5-(2-環丙基嘧啶-5-基)-3-[2,6-二氟-3-[[甲基(氧雜環丁烷-3-基)胺磺醯基]胺基]苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (541.1)	
P-0200	3-[3-[[環丁基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苄醯基]-5-(2-環丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (539.2)	
P-0201	5-氯-3-[2,6-二氟-3-[[甲基(四氫呋喃-3-基)胺磺醯基]胺基]苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (471.1)	
P-0202	N-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-3-甲氧基-吡咯啶-1-磺醯胺 (471.1)	
P-0203	N-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-3-(甲基胺基)吡咯啶-1-磺醯胺 (470.1)	
P-0204	N-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-3-(二甲基胺基)吡咯啶-1-磺醯胺 (484.1)	

P-0205	N-[3-[5-[6-(1-氰基環丙基)-3-吡啶基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2,4-二氟-苯基]吡咯啶-1-磺醯胺 (549.1)	
P-0206	1-[5-[3-[2,6-二氟-3-(吡咯啶-1-基磺醯基胺基)苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]-2-吡啶基]環丙烷甲醯胺 (567.2)	
P-0207	1-[5-[3-[2,6-二氟-3-(吡咯啶-1-基磺醯基胺基)苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]-2-吡啶基]環丙烷甲酸 (568.1)	
P-0208	1-[4-[3-[2,6-二氟-3-(吡咯啶-1-基磺醯基胺基)苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]苯基]環丙烷甲醯胺 (566.2)	
P-0209	1-[4-[3-[2,6-二氟-3-(吡咯啶-1-基磺醯基胺基)苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]苯基]環丙烷甲酸 (567.1)	
P-0210	3-[3-(二甲基胺磺醯基胺基)-2,6-二氟-苄醯基]-5-(5-甲氧基吡口井-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (489.1)	
P-0211	5-[5-(二甲基胺基)吡口井-2-基]-3-[3-(二甲基胺磺醯基胺基)-2,6-二氟-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (502.1)	
P-0212	3-[3-(二甲基胺磺醯基胺基)-2,6-二氟-苄醯基]-5-(6-甲氧基嗒口井-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (489.1)	
P-0213	4-[5-[3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]嘧啶-2-基]嗎啉 (558.2)	
P-0214	5-氯-3-[2,6-二氟-3-[[(4-氟苯基)-甲基-胺磺醯基]胺基]苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (495.0)	

P-0215	3-[3-(二甲基胺磺醯基胺基)-2,6-二氟-苄醯基]-5-(1-甲基吡咯-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (460.1)	
P-0216	3-[2,6-二氟-3-[[甲基(丙基)胺磺醯基]胺基]苄醯基]-5-(1-甲基吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (489.1)	
P-0217	5-[3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]噻唑 (478.1)	
P-0218	3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苄醯基]-5-(1-甲基咪唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (475.1)	
P-0219	4-[3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]㗁唑 (462.1)	
P-0220	6-[3-[3-(二甲基胺磺醯基胺基)-2,6-二氟-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]喹啉 (508.1)	
P-0221	6-[3-[3-(二甲基胺磺醯基胺基)-2,6-二氟-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]喹唑啉 (509.1)	
P-0222	6-[3-[3-(二甲基胺磺醯基胺基)-2,6-二氟-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]-1,3-苯并噻唑 (514.1)	

實施例 3：製備 5-氰基-3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（P-0017）

流程 3

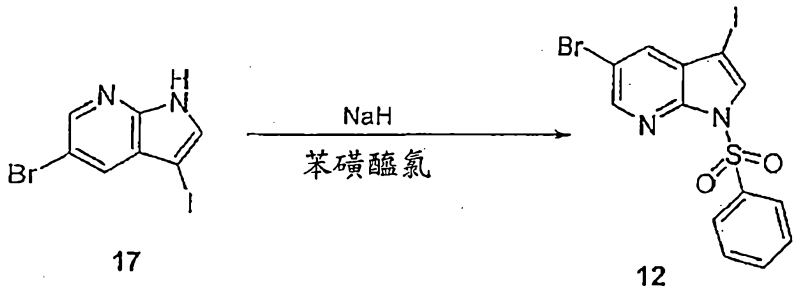


合成 1-[(乙基(甲基)胺磺醯基)胺基]-2,4-二氟-苯(10)：向 2,4-二氟苯胺（2.21 g，17.13 mmol）於二氯乙烷（10 mL）中之溶液中添加 4-二甲基胺基吡啶（0.1 g，0.82 mmol）、N-乙基-N-甲基-胺磺醯氯（2.7 g，17.13 mmol）及吡啶（2 g，25.28 mmol）。在室溫下攪拌混合物隔夜。將所得混合物傾倒至碳酸鉀水溶液中，且用乙酸乙酯（EtOAc）萃取。用鹽水洗滌有機層，經硫酸鈉脫水且過濾。濃縮濾液，且藉由使用含 20%至 100%乙酸乙酯之己烷作為洗提劑

進行矽膠管柱層析來純化，得到所要產物（**10**，3.08 g，產率 71.8%）。MS (ESI) $[M+H^+]^+$ = 250.8。^{1}H NMR 光譜與化合物之結構一致。

合成 1-[(乙基(甲基)胺磺醯基)胺基]-2,4-二氟-3-甲醯基-苯（11）：在氮氣氛圍下於-78℃下，向 1-[(乙基(甲基)胺磺醯基)胺基]-2,4-二氟-苯（**10**，3.08 g，12.31 mmol）於四氫呋喃（THF）（25.0 mL）中之混合物中添加含 2.5 M 正丁基鋰（n-BuLi）之 THF（5 mL）。使無色反應混合物在-78℃下保持 1 小時，且將含 2.5 M n-BuLi 之 THF（5.4 ml）添加至反應混合物中。使反應物在-78℃下保持 1 小時，且添加 N,N-二甲基甲醯胺（DMF）（1.8 mL，23.25 mmol）。反應混合物變成固體。將固體反應混合物震盪約 5 分鐘，獲得漿液。使反應混合物在乾冰-丙酮浴中保持 1 小時，且升溫至室溫，維持 1 小時。將反應混合物傾倒至氯化銨水溶液中，且用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌有機層，經硫酸鈉脫水，濃縮，且使用含 30%至 100%乙酸乙酯之己烷作為洗提劑進行矽膠管柱層析來純化，得到所要產物（**11**，1.10 g，產率 32.1%）。MS (ESI) $[M+H^+]^+$ = 278.8。^{1}H NMR 光譜與化合物之結構一致。

合成 1-(苯磺醯基)-5-溴-3-碘-吡咯并[2,3-b]吡啶（12）



17 12

在室溫下，向 5-溴-3-碘-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（2.7 g，8.36 mmol）於 DMF（30.0 mL）中之溶液中添加氫化鈉（60%，0.37 g，9.2 mmol）。10 分鐘後，向其中添加苯磺醯氯（1.13 ml，8.78 mmol），且在室溫下攪拌反應混合物 3 小時。將反應混合物傾倒至水中，且用乙酸乙酯萃取。將有機層經無水硫酸鈉脫水且過濾。濃縮濾液，過濾且用乙酸乙酯洗滌，獲得呈白色固體狀之所要產物 **12**（2.70 g）。使用含 20%至 100%乙酸乙酯之己烷作為洗提劑進行矽膠管柱層析來純化母液，得到加成產物（0.90 g）。合併產率為 93.0%。MS (ESI) $[M+H^+]^+$ = 464.1。^{1}H NMR 光譜與化合物之結構一致。

合成 1-(苯磺醯基)-5-溴-3-[[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苯基]-羥基-甲基]吡咯并[2,3-b]吡啶（13）：

步驟 1：在氮氣下於-78℃下，向 1-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,4-二氟-3-甲醯基-苯（**11**，0.76 g，2.73 mmol）於 THF（5 mL）中之溶液中添加含 1 M 溴化 2,4,6-三甲苯基鎂之 THF（2.8 ml）。攪拌反應溶液 40 分鐘。

步驟 2：在氮氣氛圍下於-40℃下，向含 1-(苯磺醯基)-5-溴-3-碘-吡咯并[2,3-b]吡啶（**17**，1.76 g，3.79 mmol）之 THF

(10 mL)中添加 i-PrMgCl 溶液(2.0 M，於 THF 中，1.9 mL)。使反應混合物在 1 小時內升溫至 5℃。冷卻反應混合物至 -40℃，且添加來自步驟 1 之反應溶液。使所得反應混合物在 1 小時內升溫至室溫，傾倒至水中，且用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌有機層，經硫酸鈉脫水，濃縮，且藉由使用含 20%至 100%乙酸乙酯之己烷作為洗提劑進行矽膠管柱層析來純化，得到所要產物(**13**，1.10 g，65.4%)。MS (ESI) $[M+H^+]^+$ = 614.7 及 616.7。^{1}H NMR 光譜與化合物之結構一致。

合成 1-(苯磺醯基)-5-氯基-3-[[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苯基]-羥基-甲基]吡咯并[2,3-b]吡啶(14)：在氮氣下，向 1-(苯磺醯基)-5-溴-3-[[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苯基]-羥基-甲基]吡咯并[2,3-b]吡啶(**13**，500 mg，0.81 mmol)中添加氯化鋅(0.05 ml，0.77 mmol)、鋅、參(二亞苄基丙酮)二鈀(0)(90 mg，0.09 mmol)、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵(90 mg，0.16 mmol)及 DMF (10 ml)。加熱反應混合物至 120℃隔夜。將所得反應混合物傾倒至碳酸鉀水溶液中，且用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌有機層，經硫酸鈉脫水且過濾。濃縮濾液，且使用含 20%至 100%乙酸乙酯之己烷作為洗提劑進行矽膠管柱層析來純化，得到所要產物(**14**，0.20 g，產率 43.8%)。MS (ESI) $[M+H^+]^+$ = 562.0。^{1}H NMR 光譜與化合物之結構一致。

合成 1-(苯磺醯基)-5-氯基-3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苄醯基]吡咯并[2,3-b]吡啶(15)：向含 1-(苯

磺醯基)-5-氰基-3-[[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苯基]-羥基-甲基]吡咯并[2,3-b]吡啶（**14**，0.2 g，0.36 mmol）之二氯甲烷（10 mL）中添加戴斯-馬丁高碘烷（Dess-Martin Periodinane）（0.18 g，0.43 mmol）。在室溫下攪拌反應混合物20分鐘。濃縮反應混合物，且藉由使用含25%至 100%乙酸乙酯之己烷作為洗提劑進行矽膠管柱層析來純化，得到所要產物（**15**，170 mg，產率 85.3%）。MS (ESI) $[M+H^+]^+$ = 560.5。^{1}H NMR 光譜與化合物之結構一致。

合成 5-氰基-3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（P-0017）：向含 1-(苯磺醯基)-5-氰基-3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苄醯基]吡咯并[2,3-b]吡啶（**15**，0.17 g，0.3 mmol）之 THF（10 mL）中添加氟化四正丁基銨（TBAF）（0.19 g，0.61 mmol）。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。將所得反應混合物傾倒至氯化銨水溶液中，且用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌有機層，經硫酸鈉脫水且過濾。濃縮濾液，且藉由使用含2%至 10%甲醇之二氯甲烷作為洗提劑進行矽膠管柱層析來純化，得到產物（**P-0017**，74.5 mg，產率 58.5%）。MS (ESI) $[M+H^+]^+$ = 420.1。^{1}H NMR 光譜與化合物之結構一致。

根據實施例 3 及流程 3 中所陳述之方案來製備以下化合物。

5-氯-3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0012**）

N-[2,4-二氟-3-(5-氟-4-碘-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰

基)苯基]吡咯啶-1-磺醯胺（**P-0013**）

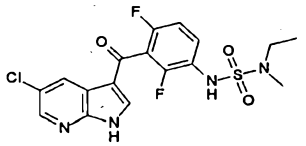
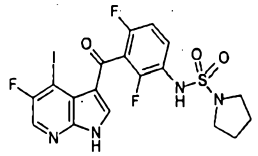
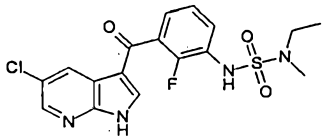
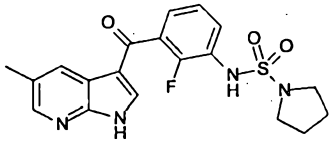
5-氯-3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2-氟-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0018**）

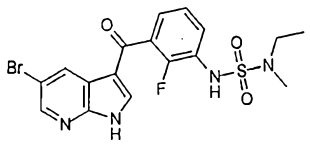
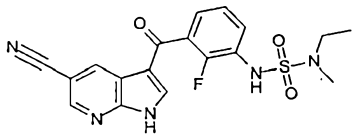
N-[2-氟-3-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)苯基]吡咯啶-1-磺醯胺（**P-0023**）

5-溴-3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2-氟-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0038**）

5-氰基-3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2-氟-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**P-0039**）

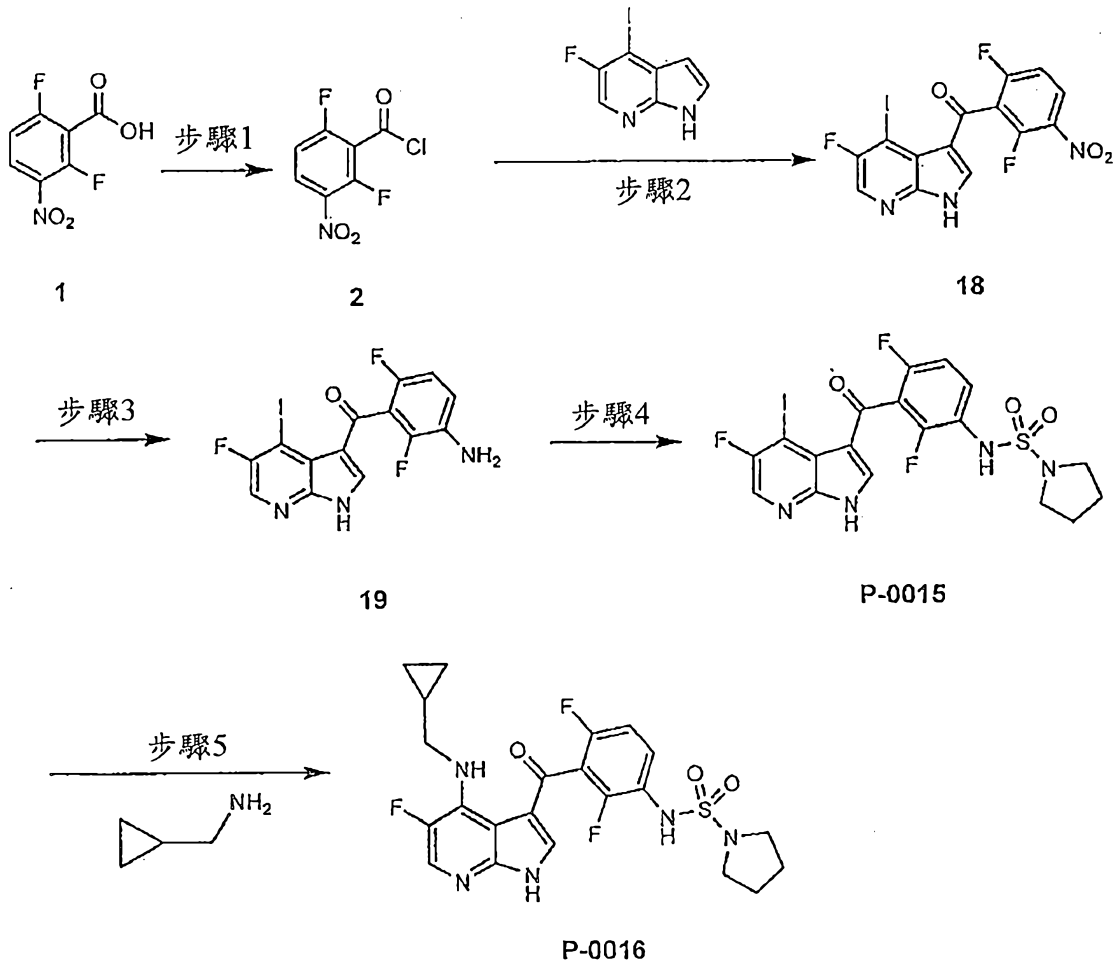
下表提供某些本發明化合物之結構及所觀測之質量。^{1}H NMR 光譜與化合物之結構一致。

	化合物	所觀測之 MS(ESI) $[M+H^+]^+$
P-0012		428.9
P-0015		551.1
P-0018		410.9
P-0023		402.9

P-0038		455.0
P-0039		454.9 及 456.9

實施例 4：製備 N-[3-[4-(環丙基甲基胺基)-5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2,4-二氟-苯基]吡咯啶-1-磺醯胺（P-0016）

流程 4



步驟 1 - 合成 2,6-二氟-3-硝基苄醯氯（2）：在圓形燒瓶中，向 2,6-二氟-3-硝基苯甲酸（5.5 g，0.03 mol）中添加亞硫醯氯（20 mL，0.27 mol）及 N,N-二甲基甲醯胺（100 μl，0.001 mol）。將反應混合物置於 80℃下之油浴中 4 小時。移除所有揮發物，且使殘餘物自甲苯中汽提兩次並在高真空中乾燥，得到黃色油狀液體（**2**，5.95 g，99%）。其將按原樣使用。

步驟 2 - 合成(2,6-二氟-3-硝基-苯基)-(5-氟-4-碘-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲酮（18）：在小瓶中，使 5-氟-4-碘-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（450 mg，1.72 mmol）於冰-水浴中冷卻，且添加三氟甲烷磺酸（1.52 ml，17.17 mmol）。在冰-水浴中攪拌反應物 5 分鐘，繼而添加 2,6-二氟-3-硝基苄醯氯（**2**，500 mg，2.26 mmol）。在冰-水浴中攪拌所得反應混合物 20 分鐘，且升溫至室溫。在室溫下 24 小時後，用 5 mL 甲醇中止反應混合物，且在室溫下攪拌 1 小時。將混合物傾倒至飽和 $NaHCO_3$ 水溶液中，且用 EtOAc 萃取。用水及鹽水洗滌有機層，經 $MgSO_4$ 脫水。在真空下移除揮發物。使殘餘物懸浮於乙腈中且音波處理 45 分鐘。藉由過濾收集沉澱物質，且用乙腈洗滌。所要產物（**18**，532 mg，69%）為褐色固體。MS (ESI) $[M+H^+]^+ = 447.8$。

步驟 3 - 製備(3-胺基-2,6-二氟-苯基)-(5-氟-4-碘-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲酮（19）：在圓形燒瓶中，向(2,6-二氟-3-硝基-苯基)-(5-氟-4-碘-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲酮（0.53 g，0.001 mol）中添加 EtOH（50 ml）及氯化錫

(II)（788 mg，4.16 mmol）。在 50℃下加熱反應混合物經週末。用 50 mL 水及 50 mL 飽和碳酸氫鈉處理反應混合物。添加額外乙酸乙酯（20 mL），且用矽藻土處理乳白色懸浮液並充分混合，隨後過濾。向濾液中添加鹽水，得到經分離之澄清層。用水及鹽水洗滌有機層，且經 $MgSO_4$ 脫水。在真空下移除揮發物。藉由矽膠管柱層析（EtOAc/己烷，0-80%梯度）分離出呈灰白色固體狀之所要產物（**19**，365 mg，73%）。MS (ESI) $[M+H^+]^+$ = 417.9。

步驟 4 - 製備 N-[2,4-二氟-3-(5-氟-4-碘-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)苯基]吡咯啶-1-磺醯胺（P-0015）：在圓形燒瓶中，將(3-胺基-2,6-二氟-苯基)-(5-氟-4-碘-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲酮（**19**，180 mg，0.43 mmol）溶解於 4 mL THF 中，且添加吡啶（106 µl，1.29 mmol）及吡咯啶-1-磺醯氯（110 mg，0.65 mmol）。在室溫下攪拌溶液約 90 小時。向反應混合物中添加水，且用乙酸乙酯萃取。用水及鹽水洗滌有機層，且經 $MgSO_4$ 脫水。在真空下移除揮發物。藉由矽膠管柱層析（EtOAc/己烷，0-80%梯度）分離出呈淡黃色固體狀之所要產物（**P-0015**，99 mg，41%）。MS (ESI) $[M+H^+]^+$ = 551.1。

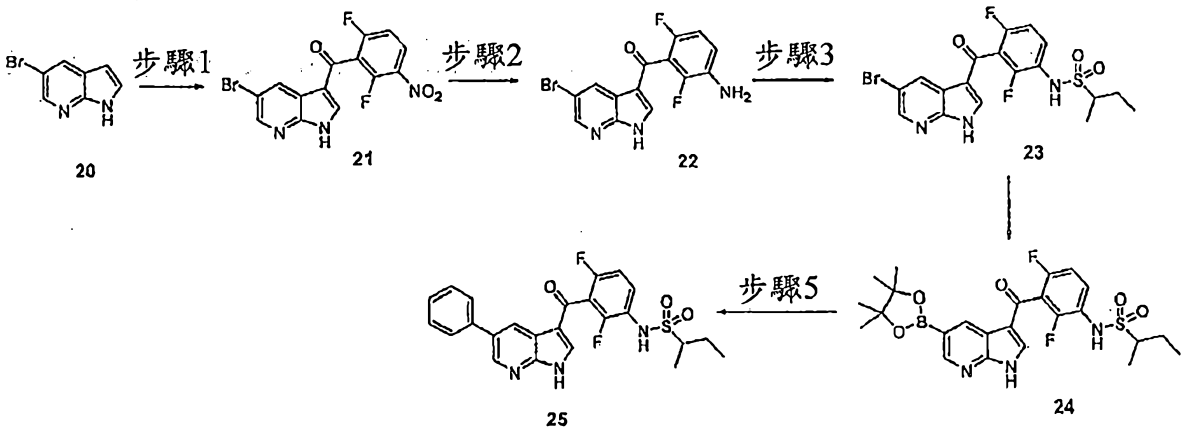
步驟 5 - 製備 N-[3-[4-(環丙基甲基胺基)-5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2,4-二氟-苯基]吡咯啶-1-磺醯胺（P-0016）：向含 N-[2,4-二氟-3-(5-氟-4-碘-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)苯基]吡咯啶-1-磺醯胺（95 mg，0.17 mmol）之異丙醇（2 ml）中添加環丙基甲胺（0.5 mL，49.11 mg，

0.69 mmol)。在 90℃下攪拌所得溶液隔夜。在真空中濃縮反應混合物，且藉由在與 8 g 筒聯合之矽膠上使用 EtOAc/己烷（0-65%梯度）作為洗提劑來純化。藉由製備型 HPLC 進一步純化所得產物。合併純洗提份且在凍乾器上乾燥。獲得呈褐色固體狀之所要產物（**P-0016**，6.5 mg，產率 7.6%）。MS (ESI) $[M+H^+]^+$ = 494.4。H^1 NMR(THF-d_8)光譜與化合物之結構一致。

實施例 5：合成 N-(2-氯-5-{3-[2,6-二氟-3-(丙烷-1-磺醯基胺基)-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基}-吡啶-3-基)-苯磺醯胺 25

自如流程 1 中所示之 5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 **1** 以六個步驟製備 N-(2-氯-5-{3-[2,6-二氟-3-(丙烷-1-磺醯基胺基)-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基}-吡啶-3-基)-苯磺醯胺 **7**。

流程 5



步驟 1 - 製備(2,6-二氟-3-硝基-苯基)-(5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮（21）：

向含 5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**20**，0.5 g，2 mmol）之硝基甲烷（11 mL）中添加三氯化鋁（1.64 g，12 mmol）。混合物立即變澄清。在室溫下攪拌所得溶液 1 小時。接著向此混合物中添加含 2,6-二氟-3-硝基-苄醯氯（0.681 g，3 mmol）之硝基甲烷。在 45℃下攪拌反應混合物隔夜。用甲醇中止反應。數分鐘後，析出一些固體。藉由過濾收集固體，且其為潔淨產物（**21**，0.58 g）。藉由層析（用乙酸乙酯及二氯甲烷洗提）自濾液中獲得另一份產物。

製備 2,6-二氟-3-硝基-苄醯氯：向 2,6-二氟-3-硝基-苯甲酸（2 g，1 mmol）中添加亞硫醯氯（0.9 mL，12 mmol）。在 57℃下攪拌反應混合物隔夜。移除溶劑後，使殘餘物自甲苯中汽提一次。此得到棕色油狀物，藉由 NMR 檢查，其指示完全轉化成醯氯（18 g，99%）。此物質未經純化即按原樣使用。

*步驟 2 - 製備(3-胺基-2,6-二氟-苯基)-(5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮（**22**）：*

向(2,6-二氟-3-硝基-苯基)-(5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮（0.123 g，0.287 mmol）於乙酸乙酯（5 mL）及四氫呋喃（5 mL）中之懸浮液中添加二水合氯化亞錫（0.223 g，1 mmol）。在 60℃下攪拌反應混合物 24 小時。將反應混合物傾倒至 25 mL 水與 25 mL 飽和碳酸氫鈉之混合物中。經矽藻土床過濾此乳白色混合物，且用一些乙酸乙酯洗滌矽藻土床。分離濾液之兩層。收集有機層，用鹽水洗滌，且經無水硫酸鈉脫水。移除脫水劑及溶劑後，藉由

層析（用乙酸乙酯及二氯甲烷洗提）純化殘餘物，得到固體產物（**22**，0.1 g，87%）。

步驟 3 - 製備異丁烷-1-磺酸[3-(5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-醯胺（23）：

在 130℃下用微波照射(3-胺基-2,6-二氟-苯基)-(5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮（47 mg，0.13 mmol）、異丁烷-1-磺醯氯(62 mg，0.4 mmol)及吡啶(0.5 mL，6 mmol)於四氫呋喃（3 mL）中之混合物，持續 10 分鐘。用乙酸乙酯稀釋混合物，接著用水、鹽水洗滌，且經無水硫酸鈉脫水。移除脫水劑及溶劑後，藉由層析（用己烷及乙酸乙酯洗提）純化殘餘物，得到所要產物（**23**，24 mg，36%）。

步驟 4 - 製備異丁烷-1-磺酸{2,4-二氟-3-[5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊烷-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-苯基}-醯胺（24）：

向化合物 **23**、適量雙(頻哪醇根基)二硼及乙酸鉀於無水 1,4-二噁烷或適當溶劑中之懸浮液中添加[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)（與二氯甲烷以 1:1 複合）。在油浴中加熱懸浮液 2 至 24 小時。冷卻至室溫後，用乙酸乙酯稀釋混合物，經矽藻土襯墊過濾，且濃縮。藉由層析純化殘餘物，得到異丁烷-1-磺酸{2,4-二氟-3-[5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊烷-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-苯基}-醯胺（**24**）。

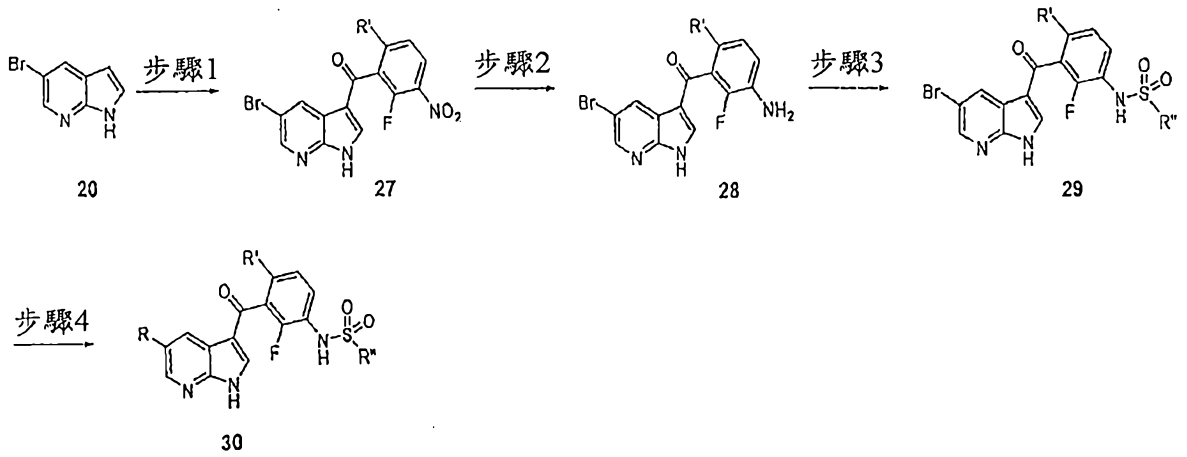
步驟 5 - 製備異丁烷-1-磺酸{3-[5-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2,4-二氟-苯基}-醯胺（25）：

向化合物 **24**、苯基溴及適量碳酸銫於無水 1,4-二㗁烷或適當溶劑中之混合物中添加適量肆(三苯基膦)鈀。接著在油浴中加熱混合物 2 至 48 小時。冷卻至室溫後，用乙酸乙酯或適當溶劑稀釋混合物，經矽藻土過濾，且濃縮。藉由層析純化殘餘物，得到異丁烷-1-磺酸{3-[5-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2,4-二氟-苯基}-醯胺（**25**）。

實施例 6：製備化合物 30

自如流程 2 中所示之 5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 **1** 以四個步驟製備化合物 **30**。

流程 6



步驟 1 - 製備化合物 27：

向含 5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**20**）之硝基甲烷或適當溶劑中添加適量三氯化鋁。在室溫下攪拌所得溶液 1 至 24 小時（必要時在油浴中加熱）。接著向此混合物中添加含適量苄醯氯之硝基甲烷或適當溶劑。在油浴中加熱反應混合物 2 至 48 小時。用甲醇或適當溶劑中止反應。藉由過濾

收集沉澱物，且藉由層析純化，得到化合物 **27**。

步驟 2- 製備化合物 28：

向化合物 **20** 於適當溶劑中之懸浮液中添加適量氯化亞錫。在油浴中加熱反應混合物 2 至 48 小時。將反應混合物傾倒至水與飽和碳酸氫鈉之混合物中。經矽藻土床過濾此乳白色混合物，且用適當溶劑洗滌矽藻土床。收集有機層，用鹽水洗滌，且經無水硫酸鈉脫水。移除脫水劑及溶劑後，藉由層析純化殘餘物，得到化合物 **28**。

步驟 3- 製備化合物 29：

在超過 50℃下用微波照射化合物 **28**、適當磺醯氯及適量吡啶於適當溶劑中之混合物，持續 10 至 60 分鐘。用適當溶劑稀釋混合物，接著用水、鹽水洗滌，且經無水硫酸鈉脫水。移除脫水劑及溶劑後，藉由層析純化殘餘物，得到化合物 **29**。

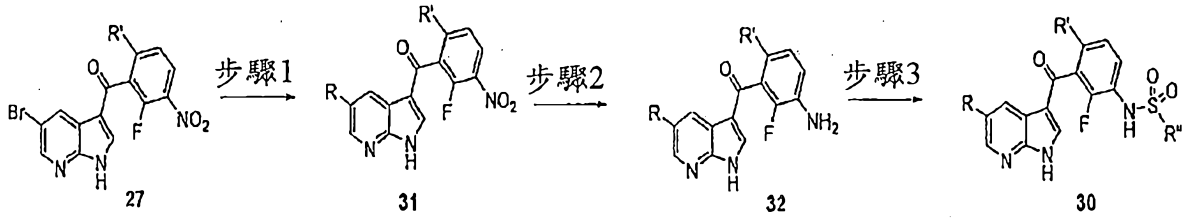
步驟 4- 製備化合物 30：

向化合物 **29**、適當硼酸或硼酸酯及適量碳酸銫於無水 1,4-二㗁烷或適當溶劑中之混合物中添加適量肆(三苯基膦)鈀。接著在油浴中加熱混合物 2 至 48 小時。冷卻至室溫後，用乙酸乙酯或適當溶劑稀釋混合物，經矽藻土過濾，且濃縮。藉由層析純化殘餘物，得到化合物 **30**。當硼酸或硼酸酯不可購得時，藉由遵循實施例 1 步驟 4 所述之程序製備化合物 **29** 之硼酸或酯。接著藉由遵循上述程序自化合物 **29** 之硼酸或酯及適當鹵化物製備化合物 **30**。

實施例 7：製備化合物 30

亦可自如流程 3 中所示之 5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 **11** 以三個步驟製備化合物 **30**。

流程 7



步驟 1 - 製備化合物 31：

向化合物 **27**、適當硼酸或硼酸酯及適量碳酸銫於無水 1,4-二㗁烷或適當溶劑中之混合物中添加適量肆(三苯基膦)鈀。接著在油浴中加熱混合物 2 至 48 小時。冷卻至室溫後，用乙酸乙酯或適當溶劑稀釋混合物，經矽藻土過濾，且濃縮。藉由層析純化殘餘物，得到化合物 **31**。當硼酸或硼酸酯不可購得時，藉由遵循實施例 1 步驟 4 所述之程序製備化合物 **27** 之硼酸或酯。接著藉由遵循上述程序自化合物 **27** 之硼酸或酯及適當鹵化物製備化合物 **31**。

步驟 2 - 製備化合物 32：

向化合物 **31** 於適當溶劑中之懸浮液中添加適量氯化亞錫。在油浴中加熱反應混合物 2 至 48 小時。將反應混合物傾倒至水與飽和碳酸氫鈉之混合物中。經矽藻土床過濾此乳白色混合物，且用適當溶劑洗滌矽藻土床。收集有機層，用鹽水洗滌，且經無水硫酸鈉脫水。移除脫水劑及溶劑後，藉由層析純化殘餘物，得到化合物 **32**。

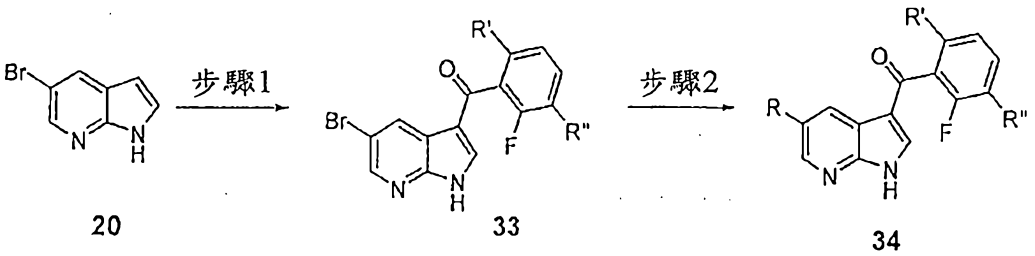
步驟 3 - 製備化合物 30：

在超過 50℃下用微波照射化合物 **32**、適當磺醯氯及適量吡啶於適當溶劑中之混合物，持續 10 至 60 分鐘。用適當溶劑稀釋混合物，接著用水、鹽水洗滌，且經無水硫酸鈉脫水。移除脫水劑及溶劑後，藉由層析純化殘餘物，得到化合物 **30**。

實施例 8：製備化合物 34

自如流程 8 中所示之 5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 **1** 以兩個步驟製備化合物 **34**。

流程 8



步驟 1 - 製備化合物 33：

向含 5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（**20**）之硝基甲烷或適當溶劑中添加適量三氯化鋁。在室溫下攪拌所得溶液 1 至 48 小時（必要時在油浴中加熱）。接著向此混合物中添加含適量苄醯氯之硝基甲烷或適當溶劑。在油浴中加熱反應混合物 2 至 48 小時。用適當溶劑中止反應。藉由過濾收集沉澱物，且藉由層析純化，得到化合物 **33**。

步驟 2 - 製備化合物 34：

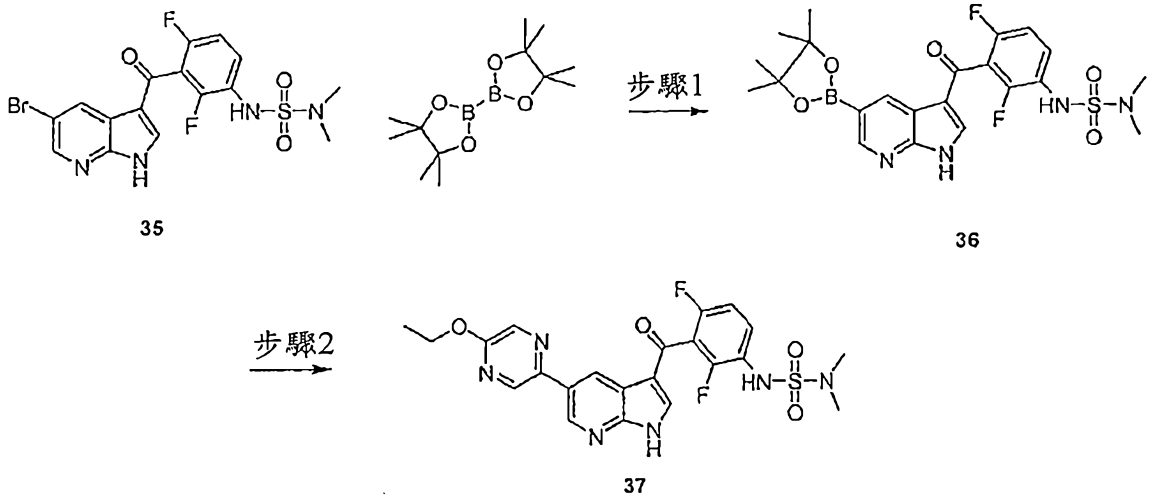
向化合物 **33**、適當硼酸或硼酸酯及適量碳酸銫於無水

1,4-二㗁烷或適當溶劑中之混合物中添加適量肆(三苯基膦)鈀。接著在油浴中加熱混合物 2 至 48 小時。冷卻至室溫後，用乙酸乙酯或適當溶劑稀釋混合物，經矽藻土過濾，且濃縮。藉由層析純化殘餘物，得到化合物 **34**。

當硼酸或硼酸酯不可購得時，藉由遵循實施例 6 步驟 4 所述之程序製備化合物 **33** 之硼酸或酯。接著藉由遵循上述程序自化合物 **33** 之硼酸或酯及適當鹵化物製備化合物 **34**。

實施例 9：製備 3-[3-(二甲基胺磺醯基胺基)-2,6-二氟-苄醯基]-5-(5-乙氧基吡啶并-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(37)

流程 9



35　36　37

步驟 1

將 5-溴-3-[3-(二甲基胺磺醯基胺基)-2,6-二氟-苄醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 **35**（70%純，200 mg，0.3 mmol）與 4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)-1,3,2-二氧硼啶（216.75 mg，0.85 mmol）一起置放於

微波小瓶中，且依序添加乙酸鉀（100 mg，1.02 mmol）、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷複合物（50 mg，0.06 mmol）。添加 1,4-二噁烷（3 mL），且在 145℃下於微波反應器中照射混合物 45 分鐘。藉由 LCMS 確認中間物 **36** 之形成。MS ESI $[M+H^+]^+$ = 506.95，$[M-H^+]^-$ = 504.85。

步驟 2

將含 2-溴-5-乙氧基吡啶（200 mg，0.99 mmol）之 1.5 mL 1,4-二噁烷添加至步驟 1 中製成之反應混合物中，繼而添加 1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷複合物（50 mg，0.06 mmol）及含 1 M 碳酸鉀之水（1.3 ml）。在 135℃下於微波反應器中照射反應物 10 分鐘。冷卻後，將反應物置放於鹽水及 1 N HCl 中；用乙酸乙酯萃取水層。合併有機層，且經無水硫酸鈉脫水。移除脫水劑及溶劑後，藉由以乙酸乙酯:己烷之梯度（10-100%）洗提進行矽膠層析來純化殘餘物，得到 3-[3-(二甲基胺磺醯基胺基)-2,6-二氟-苄醯基]-5-(5-乙氧基吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 **37**（16 mg，10.2%）。ESI $[M+H^+]^+$ = 503.0，$[M-H^+]^-$ = 501.1。

實施例 10：化合物特性

儘管化合物對任何 Raf 激酶之抑制活性對其治療疾病之活性而言較重要，但本文所述之化合物顯示亦提供作為藥品之優點的有利特性。

生物化學活性及基於細胞之活性的檢定在此項技術中為已知的，例如，如 PCT 公開案 WO 2007/002433 中所述，其關於該等檢定之揭示內容以引用的方式併入本文中。舉

例而言，針對 B-Raf V600E 激酶活性或 p-Erk 激酶活性之抑制來測定生物化學活性 IC_{50} 值，其中量測肽受質磷酸化之抑制與化合物濃度之關係。待測試之化合物在二甲亞碸中稀釋至 0.1 mM 之濃度。此等化合物於 96 孔盤中以 15 μL 用 30 μL 二甲亞碸連續稀釋七次，總共 8 個稀釋點，且每個稀釋點向檢定盤之孔中添加 1 μL。製備盤，使得 384 孔盤中之各孔含有 1 μL 化合物/10 μL 體積與 0.1 ng Raf 酶（亦即 B-Raf、c-Raf-1 或 B-Raf V600E 中之任一者，Upstate Biotechnology 或由熟習此項技術者已知之方法製備）、50 mM HEPES（pH 7.0）、50 mM NaCl、2 mM $MgCl_2$、1 mM $MnCl_2$、0.01% Tween-20、1 mM DTT 及 100 nM 生物素-MEK1 作為受質。以添加 10 μL 200 μM ATP（亦即最終 100 μM ATP）開始反應。在室溫下培育激酶反應物 45 分鐘後，添加 5 微升/孔中止溶液（25 mM Hepes pH 7.5、100 mM EDTA、0.01% BSA 與供體珠粒（經抗生蛋白鏈菌素塗佈之珠粒，Perkin Elmer）、受體珠粒（塗有蛋白質 A，Perkin Elmer），及抗磷酸化 MEK1/2 抗體（CellSignal），各者之最終濃度為 10 μg/mL）。在室溫下培育該等盤 3 小時，且在 Envision 讀取器（Perkin Elmer）上讀數。Mek1 之磷酸化引起抗磷酸化 MEK1/2 抗體之結合及供體珠粒與受體珠粒之結合，使得信號與激酶活性關聯。使用信號相對於化合物濃度來測定 IC_{50}。

在多種基於細胞之檢定中評估化合物。舉例而言，具有 B-Raf V600E 突變（A375 黑色素瘤、SKMEL3 黑色素瘤

及 COLO205 結腸腺癌）之人類細胞系，以及具有野生型 B-RAF（SW620 結腸腺癌）或具有 Ras 突變（SKMEL2 黑色素瘤及 IPC298 黑色素瘤）之腫瘤形成細胞系。可使用類似檢定來評估具有 Ras 突變之其他腫瘤形成細胞系，包括（但不限於）M202、M207、M243、M244、M296、S117、HCT116、HCT15、DLD1、MiaPaCa、A549、NCI-H23、NCI-H460、HOP62、MDA-MB231、Hs-578T、HL60、MOLT-4 及 CCRF-CEM。

第 1 天，對細胞計數，接著在錐形管中以 1000 rpm 離心 5 分鐘。移除上清液且使細胞如下再懸浮：

SW620（ATCC 目錄號 CCL-27）：再懸浮於萊波維茲氏 L-15 培養基（Leibovitz's L-15 medium）、2 mM L-麩醯胺酸、10%胎牛血清中，達 6×10^4 個細胞/毫升。

A375（ATCC 目錄號 CRL-1619）：再懸浮於達爾伯克改良伊格爾培養基（Dulbecco's modified Eagle's medium）、4 mM L-麩醯胺酸、4.5 g/L D-葡萄糖、10%胎牛血清中，達 6×10^4 個細胞/毫升。

COLO205（ATCC 目錄號 CCL-222）：再懸浮於 RPMI 1640、2 mM L-麩醯胺酸、1.5 g/L 碳酸氫鈉、4.5 g/L D-葡萄糖、10 mM HEPES、1.0 mM 丙酮酸鈉、10%胎牛血清中，達 6×10^4 個細胞/毫升。

SKMEL2（ATCC 目錄號 HTB-68）：再懸浮於最低伊格爾必需培養基（Minimum Eagle essential medium）、2 mM L-麩醯胺酸、1.5 g/L 碳酸氫鈉、0.1 mM 非必需胺基酸、1.0 mM

丙酮酸鈉、10%胎牛血清中，達 6×10^4 個細胞/毫升。

SKMEL3（ATCC 目錄號 HTB-69）：再懸浮於麥考氏 5A 培養基（McCoy's 5A medium）、1.5 mM L-麩醯胺酸、15% 胎牛血清中，達 6×10^4 個細胞/毫升。

IPC298（DSMZ 目錄號 ACC 251）：再懸浮於 RPMI 1640、2 mM L-麩醯胺酸、10%胎牛血清中，達 6×10^4 個細胞/毫升。

將細胞以 50 μL 塗於 96 孔盤（Corning 3610）之各孔中，且在 37℃下於 5% CO_2 中培育隔夜，所塗細胞達到如下最終細胞濃度：

SW620：5,000 個細胞/孔。

A375：2,000 個細胞/孔。

COLO205：2,000 個細胞/孔。

SKMEL2：2,000 個細胞/孔。

SKMEL3：3,000 個細胞/孔。

IPC298：2,000 個細胞/孔。

第 2 天，以 1:3（例如 10 μL 使用 30 μL 二甲亞碸）連續稀釋最大濃度為 5 mM 之化合物，總共八點滴定，以 DMSO 作為對照物。將各稀釋點之 1 μL 等分試樣及對照物添加至 249 μL 生長培養基中，且將 50 μL 添加至含細胞之孔中，在最大濃度點處提供 10 μM 化合物。在 37℃下於 5% CO_2 中培育細胞 3 天。

第 5 天，使 ATPlite 1 步發光檢定系統（Perkin Elmer 編號 6016739）以及細胞培養物達到室溫。將 25 μL ATPlite

添加至各孔中，震盪 2 分鐘，且在室溫下培育細胞 10 分鐘，接著在 Safire 讀取器上讀取發光。所量測之發光與細胞數目直接相關聯，由此使用讀數與化合物濃度之關係來測定 IC_{50} 值。

B9 為表現自 DMBA/TPA 誘導之小鼠皮膚癌發生模型中分離之活化 HRAS 的鱗狀細胞癌瘤細胞系（Stoler 等人, *The Journal of Cell Biology*, 1993, *122*(5), 1103-17）。IPC-298 為表現活化 NRAS 之人類黑色素瘤細胞系（Aubert 等人, *International Journal of Cancer*, 1993, *54*(5), 784-92）。為判定化合物是否誘導磷酸化 ERK 及 MEK，將細胞塗於 96 孔盤中且在 37℃下用化合物之八點滴定處理 1 小時。接著移除培養基，且將細胞與含有蛋白酶及磷酸酶抑制劑之溶解緩衝液一起培育。使用 AlphaScreen™技術偵測所得溶解產物中之磷酸化 ERK 及 MEK。為偵測磷酸化 ERK，將細胞溶解產物與經抗生蛋白鏈菌素塗佈之供體珠粒、抗小鼠 IgG 受體珠粒、經生物素標記之抗 ERK1/2 兔抗體及小鼠抗體一起培育，該小鼠抗體僅當 ERK1/2 在 Thr202 及 Tyr204 上磷酸化時方識別 ERK1/2。經生物素標記之 ERK1/2 抗體將結合於經抗生蛋白鏈菌素塗佈之供體珠粒與 ERK1/2（與其磷酸化狀態無關），且磷酸化 ERK1/2 抗體將結合於受體珠粒與在 Thr202/Tyr204 處磷酸化之 ERK1/2。用 680 nm 雷射光激發珠粒產生單態氧，除非珠粒緊密相鄰，否則該單態氧快速淬滅。當 ERK 磷酸化時，兩種抗體可結合相同蛋白質，使供體珠粒與受體珠粒緊密相鄰，從而產生可在 580 nm 量

測之信號。使用類似方法，僅用針對總 MEK1/2 及在 Ser217 及 Ser221 處磷酸化之 MEK1/2 的抗體來偵測 MEK 磷酸化。

應瞭解，此等檢定之結果可能隨著檢定條件改變而改變。在本文所述條件下測定之抑製程度表示在所用特定條件下測試之化合物的相對活性。基於細胞之檢定由於系統之複雜性及其對檢定條件之任何變化的敏感性而可能展示可變性。因此，基於細胞之檢定中某種程度之抑制表明化合物對彼等細胞具有一些抑制活性，而在低於最高測試濃度之臨限值時缺乏抑制未必表明該化合物對該等細胞無抑制活性，而是僅表明在所測試之條件下未觀測到抑制。在一些情況下，化合物不會在所有檢定中均得到測試，或檢定結果無效，如下表中 NA 所示。

下表提供的資料表明如本文所述之例示性化合物具有 B-Raf V600E 及 IPC-298_P-ERK 細胞活化活性、A375_P-ERK 及 COLO205 細胞生長抑制活性：

化合物編號	生物化學活性（IC_{50} μM）	細胞活性（EC_{50} μM）	細胞活性（IC_{50} μM）	
	V600E	IPC-298_P-ERK	A375	COLO205
P-0012	< 0.1	> 10	< 1	> 1
P-0013	< 0.1	> 10	< 1	> 1
P-0014	< 0.1	> 8	< 1	< 1
P-0015	< 0.1	> 10	< 1	> 1
P-0016	< 0.1	NA	< 1	< 1
P-0017	< 0.1	> 10	< 1	> 1
P-0018	< 0.1	> 10	< 1	> 1
P-0019	< 0.1	> 10	< 1	> 1
P-0020	< 0.1	> 10	< 1	< 1
P-0021	< 0.1	> 10	< 1	< 1
P-0022	< 0.1	> 10	< 1	< 1

化合物編號	生物化學活性（IC_{50} μM）	細胞活性（EC_{50} μM）	細胞活性（IC_{50} μM）	
	V600E	IPC-298_P-ERK	A375	COLO205
P-0023	< 0.1	> 10	< 1	> 1
P-0024	< 0.1	> 10	< 1	> 1
P-0025	< 0.1	> 10	< 1	< 1
P-0026	> 0.1	> 10	> 1	
P-0027	< 0.1	NA	< 1	< 1
P-0028	< 0.1	> 10	< 1	< 1
P-0029	< 0.1	> 10	< 1	< 1
P-0030	< 0.1	> 10	< 1	< 1
P-0031	< 0.1	> 10	< 1	< 1
P-0032	< 0.1	> 10	< 1	< 1
P-0033	< 0.1	> 10	< 1	< 1
P-0034	< 0.1	> 10	< 1	> 1
P-0035	< 0.1	> 10	< 1	> 1
P-0036	< 0.1	> 10	< 1	> 1
P-0037	< 0.1	> 10	< 1	> 1
P-0038	< 0.1	> 10	< 1	> 1
P-0039	< 0.1	> 10	< 1	> 1
P-0040	< 0.1	> 10	< 1	< 1
P-0041	> 0.1	> 10	> 1	
P-0042	< 0.1	> 10	< 1	< 1
P-0043	< 0.1	> 10	< 1	< 1
P-0044	< 0.1	> 10	< 1	< 1
P-0045	< 0.1	> 10	< 1	< 1
P-0046	< 0.1	> 10	< 1	< 1
P-0047	< 0.1	> 10	< 1	< 1
P-0048	< 0.1	> 10		< 1
P-0049	< 0.1	> 4	< 1	< 1
P-0050	< 0.1	> 10	< 1	< 1
P-0051	< 0.1	> 10	< 1	< 1
P-0052	< 0.1	> 10	< 1	< 1
P-0053	< 0.1	> 10	< 1	< 1
P-0054	< 0.1	> 1	< 1	> 1
P-0055	< 0.1	> 10	< 1	< 1
P-0056	< 0.1	> 10	< 1	< 1
P-0057	< 0.1	> 10	< 1	< 1
P-0058	< 0.1	> 10	< 1	< 1

化合物編號	生物化學活性（IC_{50} μM）	細胞活性（EC_{50} μM）	細胞活性（IC_{50} μM）	
	V600E	IPC-298_P-ERK	A375	COLO205
P-0059	< 0.1	> 10	< 1	< 1
P-0060	< 0.1	> 2	< 1	< 1
P-0061	< 0.1	> 10	< 1	< 1
P-0062	< 0.1	> 10	< 1	< 1
P-0063	< 0.1	> 10	< 1	< 1
P-0064	< 0.1	> 10	< 1	< 1
P-0065	< 0.1		< 1	> 1
P-0066	< 0.1		< 1	< 1
P-0067	< 0.1		< 1	> 1
P-0068	< 0.1			
P-0069	< 0.1			
P-0070	> 0.1		< 1	> 1
P-0071	> 0.1		< 1	> 1
P-0072	> 0.1		< 1	> 1
P-0073	> 0.1		< 1	> 1
P-0074	> 0.1		< 1	> 1
P-0075	> 0.1		< 1	> 1
P-0076	< 0.1		< 1	< 1
P-0077	< 0.1		< 1	< 1
P-0078	< 0.1		< 1	> 1
P-0079	< 0.1		< 1	< 1
P-0080	< 0.1		< 1	> 1
P-0081	< 0.1		< 1	< 1
P-0082	< 0.1		< 1	< 1
P-0083	< 0.1		< 1	< 1
P-0084	< 0.1		< 1	< 1
P-0085	< 0.1		< 1	> 1
P-0086	< 0.1		< 1	< 1
P-0087	< 0.1		< 1	< 1
P-0088	< 0.1		< 1	> 1
P-0089	< 0.1		< 1	> 1
P-0090	< 0.1		< 1	< 1
P-0091	< 0.1		< 1	< 1
P-0092	< 0.1		< 1	< 1
P-0093	< 0.1		< 1	< 1
P-0094	< 0.1		< 1	< 1

化合物編號	生物化學活性（IC_{50} μM）	細胞活性（EC_{50} μM）	細胞活性（IC_{50} μM）	
	V600E	IPC-298_P-ERK	A375	COLO205
P-0095	< 0.1		< 1	< 1
P-0096	< 0.1		< 1	< 1
P-0097	< 0.1		< 1	< 1
P-0098	< 0.1		< 1	< 1
P-0099	< 0.1		< 1	> 1
P-0100	< 0.1		< 1	> 1
P-0101	< 0.1		< 1	> 1
P-0102	< 0.1		< 1	> 1
P-0103	< 0.1		< 1	< 1
P-0104	< 0.1		< 1	< 1
P-0105	< 0.1		< 1	< 1
P-0106	< 0.1		< 1	< 1
P-0107	< 0.1		< 1	< 1
P-0108	< 0.1		< 1	> 1
P-0109	< 0.1		< 1	< 1
P-0235	< 0.1		< 1	< 1
P-0236	< 0.1		< 1	< 1
P-0237	< 0.1		< 1	< 1
P-0238	< 0.1		< 1	< 1
P-0239	< 0.1		< 1	< 1
P-0240	< 0.1		< 1	< 1
P-0241	< 0.1		< 1	< 1
P-0242	< 0.1		> 1	> 1
P-0243	< 0.1		> 1	> 1
P-0244	< 0.1		> 1	> 1
P-0245	< 0.1		< 1	< 1
P-0246	< 0.1		> 1	> 1
P-0247	< 0.1		< 1	< 1
P-0248	< 0.1		< 1	< 1
P-0249	< 0.1		< 1	< 1
P-0251	< 0.1		> 1	> 1
P-0252	< 0.1		< 1	< 1
P-0253	< 0.1		> 1	> 1
P-0254	< 0.1		< 1	< 1
P-0255	< 0.1		< 1	< 1
P-0256	< 0.1		< 1	< 1
P-0257	> 0.1			> 1
P-0258	< 0.1		< 1	< 1
P-0259	< 0.1		< 1	< 1
P-0260	< 0.1		< 1	< 1
P-0261	< 0.1		< 1	< 1
P-0262	< 0.1		< 1	< 1
P-0263	< 0.1		< 1	< 1
P-0264	< 0.1		< 1	< 1
P-0265	< 0.1	> 2	< 1	< 1

化合物編號	生物化學活性（IC_{50} μM）	細胞活性（EC_{50} μM）	細胞活性（IC_{50} μM）	
	V600E	IPC-298_P-ERK	A375	COLO205
P-0266	< 0.1		< 1	< 1
P-0267	> 0.1			
P-0268	< 0.1		< 1	< 1
P-0269	< 0.1		< 1	< 1
P-0270	< 0.1		< 1	< 1
P-0271	< 0.1		< 1	< 1
P-0272	> 0.1			
P-0273			< 1	< 1
P-0274	< 0.1		< 1	> 1
P-0275	< 0.1		< 1	< 1
P-0276	< 0.1		< 1	> 1
P-0277	> 0.1		< 1	< 1
P-0279	< 0.1		> 1	< 1
P-0280			< 1	< 1
P-0281	< 0.1		< 1	< 1
P-0282	< 0.1		< 1	< 1
P-0283	< 0.1		> 1	< 1
P-0284			< 1	< 1
P-0285	< 0.1		< 1	< 1
P-0286	< 0.1		> 1	< 1
P-0287		> 4	< 1	< 1
P-0288	< 0.1	> 2	< 1	< 1
P-0289	< 0.1		< 1	< 1
P-0291	> 0.1			
P-0292			< 1	< 1
P-0293	< 0.1		< 1	< 1
P-0294	< 0.1		> 1	> 1
P-0295	< 0.1	> 2	< 1	< 1
P-0297	< 0.1		> 1	> 1
P-0298	< 0.1		> 1	> 1
P-0299	< 0.1		> 1	> 1
P-0300	< 0.1	> 4	< 1	> 1
P-0301	< 0.1		< 1	> 1
P-0302	< 0.1		< 1	< 1
P-0303	< 0.1		> 1	> 1
P-0304	< 0.1		< 1	< 1

化合物編號	生物化學活性（IC_{50} μM）	細胞活性（EC_{50} μM）	細胞活性（IC_{50} μM）	
	V600E	IPC-298_P-ERK	A375	COLO205
P-0305	< 0.1		< 1	< 1
P-0306	< 0.1		> 1	< 1
P-0307	< 0.1		< 1	< 1
P-0308	< 0.1		< 1	< 1
P-0309	< 0.1		< 1	< 1
P-0310	< 0.1		< 1	< 1
P-0311	< 0.1		< 1	< 1
P-0312	< 0.1		< 1	< 1
P-0313	< 0.1		< 1	< 1
P-0314	< 0.1		< 1	< 1
P-0315	< 0.1		< 1	< 1
P-0316	< 0.1		< 1	< 1
P-0317	< 0.1		< 1	< 1
P-0318	< 0.1		< 1	< 1
P-0319	< 0.1		< 1	< 1
P-0320	> 0.1			
P-0321	< 0.1		< 1	< 1
P-0322	< 0.1		< 1	< 1
P-0324	< 0.1		< 1	< 1
P-0325	< 0.1		< 1	> 1
P-0326	< 0.1		> 1	> 1
P-0327	< 0.1		< 1	< 1
P-0334	< 0.1	> 2	> 1	> 1
P-0335	< 0.1		< 1	< 1
P-0336	> 0.1	> 4		
P-0337	< 0.1		> 1	> 1
P-0338	< 0.1		< 1	< 1
P-0339	< 0.1		< 1	< 1
P-0340	< 0.1		< 1	< 1
P-0223	> 0.1			
P-0224	< 0.1		< 1	< 1
P-0225	< 0.1		< 1	< 1
P-0226	< 0.1		< 1	< 1
P-0227	< 0.1		< 1	< 1
P-0228	< 0.1		< 1	< 1
P-0229	< 0.1		< 1	< 1

化合物編號	生物化學活性（IC_{50} μM）	細胞活性（EC_{50} μM）	細胞活性（IC_{50} μM）	
	V600E	IPC-298_P-ERK	A375	COLO205
P-0230	< 0.1		< 1	< 1
P-0231	< 0.1		< 1	< 1
P-0232	< 0.1		< 1	< 1
P-0233	< 0.1		> 1	> 1
P-0117	> 0.1		> 1	> 1
P-0116	< 0.1		< 1	< 1
P-0115	< 0.1		< 1	< 1
P-0114	< 0.1		< 1	< 1
P-0113	< 0.1		< 1	< 1
P-0112	< 0.1		< 1	< 1
P-0111	< 0.1		< 1	< 1
P-0110	< 0.1		< 1	< 1

下表提供此項技術中已知之少數例示性化合物之IPC-298_P-ERK細胞活化活性、A375_P-ERK及COLO205細胞生長抑制活性資料。

化合物	細胞活性（EC_{50} μM）	細胞活性（IC_{50} μM）	
	IPC-298_P-ERK	A375	COLO205
N-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]丙烷-1-磺醯胺	< 0.5	< 0.8	< 1
N-[2,4-二氟-3-[5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]-2-氟-苯磺醯胺	< 0.5	< 0.5	< 1
N-[2,4-二氟-3-[5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]-2,5-二氟-苯磺醯胺	< 1	< 0.5	< 1

評估化合物在雄性史泊格多利大鼠（Sprague Dawley rat）或雄性米格魯犬（Beagle dog）中之藥物動力學特性（包括其任何固體形式或調配物）。每天藉由靜脈內（IV）注射經由手術植入之頸導管或藉由經口管飼（經口）給予大鼠

化合物。各種化合物於二甲亞碸中製備成 20 mg/mL 儲備溶液，將其進一步稀釋以提供所要濃度之給藥儲備液用於靜脈內或經口調配物。靜脈內給藥時，給藥儲備液於 Solutol®:乙醇:水之 1:1:8 混合物中稀釋。經口給藥時，給藥儲備液於 1%甲基纖維素中稀釋。在盒形式（cassette format）中（或各種化合物、其固體形式或其調配物個別進行），將化合物各稀釋至 0.5 mg/mL 以供靜脈內給藥，且各稀釋至 0.4 mg/mL 以供經口給藥，且分別以 1 mg/kg（2 mL/kg）或 2 mg/kg（5 mL/kg）給藥。對於靜脈內給藥之動物，在每天給藥後 5、15、30 及 60 分鐘及 4、8 及 24 小時用肝素鋰抗凝血劑收集尾靜脈血液樣品。對於經口給藥之動物，在每天給藥後 30 分鐘、1、2、4、8 及 24 小時用肝素鋰抗凝血劑收集尾靜脈血液樣品。每天藉由含於適合調配物中之 50 mg/mL 口服膠囊對犬進行給藥。在每天給藥後 30 分鐘、1、2、4、8 及 24 小時用肝素鋰抗凝血劑收集頭靜脈血液樣品。將所有樣品處理成血漿且冷凍以供隨後由 LC/MS/MS 分析各化合物。繪製血漿含量與時間之關係圖以評估 AUC（ng·h/mL）。本發明化合物相對於先前所述之化合物較佳展示改良之藥物動力學特性，亦即相對於先前所述之化合物，其 AUC、Cmax 及半衰期中之一或多者具有實質上較高之值。

本說明書中所引用之所有專利、專利申請案及其他參考文獻指示熟習本發明所屬技術者之技術水準，且該等文獻以全文引用的方式併入本文中，包括任何表格及圖式，

I640521

公告本

發明專利說明書

（本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫）

※申請案號：101103734

※申請日：101.2.6

※IPC 分類：C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01)
A61K 31/501 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

一、發明名稱：（中文/英文）

用於激酶調節之化合物與方法及其適應症

COMPOUNDS AND METHODS FOR KINASE MODULATION, AND INDICATIONS THEREFOR

二、中文發明摘要：

描述對蛋白激酶具活性之化合物，以及製造及使用該等化合物治療與蛋白激酶之異常活性相關之疾病及病狀的方法。

三、英文發明摘要：

Compounds active on protein kinases are described, as well as methods of making and using such compounds to treat diseases and conditions associated with aberrant activity of protein kinases.

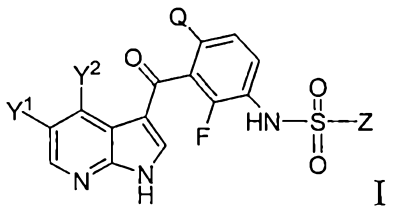
四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：無。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明:

無

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



I

其引用程度如同各參考文獻以全文引用的方式個別地併入一般。

熟習此項技術者容易瞭解，本發明可經充分修改以獲得所述結果及優點以及其中所固有之結果及優點。本文描述為目前代表性較佳具體實例的方法、變化形式及組成物具例示性且不欲限制本發明之範疇。熟習此項技術者可想到其中之變化及其他用途，該等變化及用途涵蓋於本發明之精神內且由申請專利範圍之範疇限定。

儘管已參考特定具體實例揭示本發明，但顯而易見的是，其他熟習此項技術者可在不脫離本發明之真正精神及範疇的情況下設計出本發明之其他具體實例及變化形式。

另外，在根據馬庫西群組（Markush group）或其他替代群組描述本發明之特徵或態樣的情況下，熟習此項技術者將意識到，亦藉此根據馬庫西群組或其他群組之任何個別成員或亞群成員來描述本發明。

又，除非相反地指示，否則在具體實例提供各種數值之情況下，亦描述藉由取任何兩個不同值作為範圍之端點而獲得之其他具體實例。該等範圍亦屬於所述本發明之範疇內。

【圖式簡單說明】

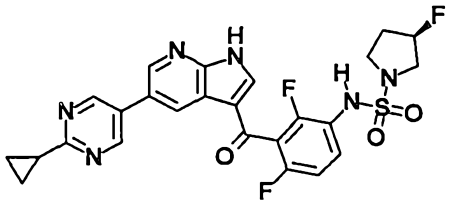
無

【主要元件符號說明】

無

七、申請專利範圍：

1.一種下式之化合物，



或其醫藥上可接受之鹽。

2.一種醫藥組成物，其包含如申請專利範圍第1項之化合物或其醫藥上可接受之鹽以及醫藥上可接受之賦形劑或載劑。

3.一種醫藥組成物，其包含如申請專利範圍第1項之化合物或其醫藥上可接受之鹽以及另一種治療劑。

4.一種如申請專利範圍第1項之化合物或其醫藥上可接受之鹽之用途，其係用於製造用於治療罹患蛋白激酶介導之疾病或病狀或處於蛋白激酶介導之疾病或病狀之風險下之個體的醫藥品，其中該疾病或病狀係選自以下組成之群：缺血性中風、腦血管缺血、多梗塞性癡呆、頭部損傷、脊髓損傷、阿茲海默氏病（Alzheimer's disease）、帕金森氏病（Parkinson's disease）、肌肉萎縮性側索硬化、癡呆、老年性舞蹈病、亨廷頓氏病（Huntington's disease）、贅生性疾病、伴有贅生性疾病之併發症、化學療法誘發之低氧症、胃腸基質腫瘤、前列腺腫瘤、肥大細胞腫瘤、犬肥大細胞腫瘤、急性骨髓白血病、急性淋巴球性白血病、慢性骨髓

白血病、慢性淋巴球性白血病、多發性骨髓瘤、黑色素瘤、肥大細胞增多症、神經膠質瘤、膠質母細胞瘤、星形細胞瘤、神經母細胞瘤、肉瘤、源於神經外胚層之肉瘤、平滑肌肉瘤、肺癌瘤、乳癌瘤、胰臟癌瘤、結腸癌瘤、肝細胞癌瘤、腎癌瘤、女性生殖道癌瘤、鱗狀細胞癌瘤、原位癌瘤、淋巴瘤、組織細胞淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤（non-Hodgkin's lymphoma）、MEN2症候群、神經纖維瘤、許旺細胞瘤形成（Schwann cell neoplasia）、骨髓發育不良症候群、白血病、腫瘤血管生成、甲狀腺癌、肝癌、骨癌、皮膚癌、腦癌、中樞神經系統癌、胰臟癌、肺癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、乳癌、結腸癌、膀胱癌、前列腺癌、胃腸道癌、子宮內膜癌、輸卵管癌、睾丸癌、卵巢癌、源於神經病變之疼痛、源於發炎之疼痛、急性疼痛、慢性疼痛、偏頭痛、心血管疾病、心臟衰竭、心臟肥大、血栓症、血栓性微血管病變症候群、動脈粥樣硬化、再灌注損傷、缺血、腦血管缺血、肝缺血、炎症、多囊性腎病、年齡相關之黃斑變性、類風濕性關節炎、過敏性鼻炎、發炎性腸病、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病（Crohn's disease）、全身性紅斑狼瘡、修格連氏症候群（Sjogren's Syndrome）、韋格納氏肉牙腫病（Wegener's granulomatosis）、牛皮癬、硬皮病、慢性甲狀腺炎、格雷氏病（Grave's disease）、重症肌無

力、多發性硬化、骨關節炎、子宮內膜異位、皮膚疤痕、組織疤痕、血管再狹窄、纖維變性病症、嗜伊紅白血球增多症、CNS 炎症、胰臟炎、腎炎、異位性皮炎、肝炎、免疫缺乏疾病、嚴重複合型免疫缺乏症、器官移植排斥反應、移植物抗宿主疾病、腎病、前列腺疾病、糖尿病性腎病變、腎硬化、絲球體腎炎、間質性腎炎、狼瘡性腎炎、前列腺增生、慢性腎衰竭、腎小管壞死、糖尿病相關腎併發症、糖尿病相關腎肥大、1型糖尿病、2型糖尿病、代謝症候群、肥胖、肝脂肪變性、胰島素抗性、高血糖症、脂解性肥胖、感染、幽門螺旋桿菌（*Helicobacter pylori*）感染、流感病毒感染、發熱、敗血症、肺病、慢性阻塞性肺病、急性呼吸窘迫症候群、哮喘、過敏、支氣管炎、氣腫、肺纖維化、遺傳性發育疾病、努南氏症候群（Noonan's syndrome）、克魯宗氏症候群（Crouzon syndrome）、I型尖長頭併指、普費佛氏症候群（Pfeiffer's syndrome）、傑克森-衛斯症候群（Jackson-Weiss syndrome）、克斯提洛氏症候群（Costello syndrome）、顏面皮膚骨骼症候群、豹皮症候群、心臟顏面皮膚症候群、引起心血管、骨骼、腸、皮膚、毛髮或內分泌疾病之神經脊症候群異常、骨結構或礦化之病症、骨質疏鬆症、骨折危險增加、高鈣血症、骨轉移、希什斯普隆氏病（Hirschsprung's disease）、淋巴水腫、選擇性T細胞

缺陷、X連鎖無γ球蛋白血症、糖尿病性視網膜病變、禿頭症、勃起困難及結節性硬化。

5.一種如申請專利範圍第2或3項中任一項的醫藥組成物之用途，其係用於製造用於治療罹患蛋白激酶介導之疾病或病狀或處於蛋白激酶介導之疾病或病狀之風險下之個體的醫藥品，其中該疾病或病狀係選自以下組成之群：缺血性中風、腦血管缺血、多梗塞性癡呆、頭部損傷、脊髓損傷、阿茲海默氏病、帕金森氏病、肌肉萎縮性側索硬化、癡呆、老年性舞蹈病、亨廷頓氏病、贅生性疾病、伴有贅生性疾病之併發症、化學療法誘發之低氧症、胃腸基質腫瘤、前列腺腫瘤、肥大細胞腫瘤、犬肥大細胞腫瘤、急性骨髓白血病、急性淋巴球性白血病、慢性骨髓白血病、慢性淋巴球性白血病、多發性骨髓瘤、黑色素瘤、肥大細胞增多症、神經膠質瘤、膠質母細胞瘤、星形細胞瘤、神經母細胞瘤、肉瘤、源於神經外胚層之肉瘤、平滑肌肉瘤、肺癌瘤、乳癌瘤、胰臟癌瘤、結腸癌瘤、肝細胞癌瘤、腎癌瘤、女性生殖道癌瘤、鱗狀細胞癌瘤、原位癌瘤、淋巴瘤、組織細胞淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、MEN2症候群、神經纖維瘤、許旺細胞瘤形成、骨髓發育不良症候群、白血病、腫瘤血管生成、甲狀腺癌、肝癌、骨癌、皮膚癌、腦癌、中樞神經系統癌、胰臟癌、肺癌、小細胞肺癌、非

小細胞肺癌、乳癌、結腸癌、膀胱癌、前列腺癌、胃腸道癌、子宮內膜癌、輸卵管癌、睾丸癌、卵巢癌、源於神經病變之疼痛、源於發炎之疼痛、急性疼痛、慢性疼痛、偏頭痛、心血管疾病、心臟衰竭、心臟肥大、血栓症、血栓性微血管病變症候群、動脈粥樣硬化、再灌注損傷、缺血、腦血管缺血、肝缺血、炎症、多囊性腎病、年齡相關之黃斑變性、類風濕性關節炎、過敏性鼻炎、發炎性腸病、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病、全身性紅斑狼瘡、修格連氏症候群、韋格納氏肉牙腫病、牛皮癬、硬皮病、慢性甲狀腺炎、格雷氏病、重症肌無力、多發性硬化、骨關節炎、子宮內膜異位、皮膚疤痕、組織疤痕、血管再狹窄、纖維變性病症、嗜伊紅白血球增多症、CNS炎症、胰臟炎、腎炎、異位性皮炎、肝炎、免疫缺乏疾病、嚴重複合型免疫缺乏症、器官移植排斥反應、移植物抗宿主疾病、腎病、前列腺疾病、糖尿病性腎病變、腎硬化、絲球體腎炎、間質性腎炎、狼瘡性腎炎、前列腺增生、慢性腎衰竭、腎小管壞死、糖尿病相關腎併發症、糖尿病相關腎肥大、1型糖尿病、2型糖尿病、代謝症候群、肥胖、肝脂肪變性、胰島素抗性、高血糖症、脂解性肥胖、感染、幽門螺旋桿菌感染、流感病毒感染、發熱、敗血症、肺病、慢性阻塞性肺病、急性呼吸窘迫症候群、哮喘、過敏、支氣管炎、氣腫、肺纖維

化、遺傳性發育疾病、努南氏症候群、克魯宗氏症候群、I型尖長頭併指、普費佛氏症候群、傑克森-衛斯症候群、克斯提洛氏症候群、顏面皮膚骨骼症候群、豹皮症候群、心臟顏面皮膚症候群、引起心血管、骨骼、腸、皮膚、毛髮或內分泌疾病之神經脊症候群異常、骨結構或礦化之病症、骨質疏鬆症、骨折危險增加、高鈣血症、骨轉移、希什斯普隆氏病、淋巴水腫、選擇性T細胞缺陷、X連鎖無γ球蛋白血症、糖尿病性視網膜病變、禿頭症、勃起困難及結節性硬化。

6.如申請專利範圍第4項之用途，其中該醫藥品與另一治療劑組合使用。

7.如申請專利範圍第4-6項中任一項之用途，其中該疾病或病狀係選自黑色素瘤、甲狀腺癌或結腸癌。

8.如申請專利範圍第7項之用途，其中該疾病或病狀為黑色素瘤。

9.如申請專利範圍第7項之用途，其中該疾病或病狀為甲狀腺癌。

10.如申請專利範圍第7項之用途，其中該疾病或病狀為結腸癌。

八、圖式：

無