



(21)申請案號：107132954

(22)申請日：中華民國 107 (2018) 年 09 月 19 日

(51)Int. Cl.：

C07D471/04 (2006.01)

C07D471/10 (2006.01)

C07D487/04 (2006.01)

C07D487/10 (2006.01)

C07D519/00 (2006.01)

A61K31/4178(2006.01)

A61K31/437 (2006.01)

A61K31/438 (2006.01)

A61K31/4439(2006.01)

A61K31/496 (2006.01)

A61K31/506 (2006.01)

A61K31/519 (2006.01)

A61K31/5377(2006.01)

A61K31/541 (2006.01)

A61P3/10 (2006.01)

A61P35/02 (2006.01)

(30)優先權：2017/09/20 美國

62/561,089

2017/10/26 美國

62/577,644

2017/12/06 美國

62/595,436

2018/03/01 美國

62/637,074

(71)申請人：美商庫拉腫瘤技術股份有限公司 (美國) KURA ONCOLOGY, INC. (US)

美國

(72)發明人：吳濤 WU, TAO (CN)；李連生 LI, LIANSHENG (US)；任平達 REN, PINGDA

(CN)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：126 項 圖式數：3 共 265 頁

(54)名稱

經取代之 MENIN-MLL 抑制劑及使用方法

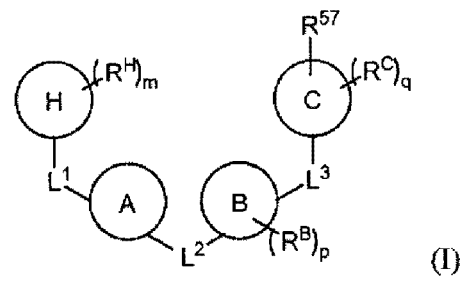
SUBSTITUTED INHIBITORS OF MENIN-MLL AND METHODS OF USE

(57)摘要

本發明提供抑制 menin 與 MLL1、MLL2 及 MLL 融合致癌蛋白交互作用之方法。該等方法適用於治療白血病、實體癌症、糖尿病及其他疾病，視 MLL1、MLL2、MLL 融合蛋白及/或 menin 之活性而定。亦提供用於此等方法中之組合物。

The present disclosure provides methods of inhibiting the interaction of menin with MLL1, MLL2 and MLL-fusion oncoproteins. The methods are useful for the treatment of leukemia, solid cancers, diabetes and other diseases dependent on activity of MLL1, MLL2, MLL fusion proteins, and/or menin. Compositions for use in these methods are also provided.

特徵化學式：



【發明說明書】

【中文發明名稱】

經取代之MENIN-MLL 抑制劑及使用方法

【英文發明名稱】

SUBSTITUTED INHIBITORS OF MENIN-MLL AND METHODS
OF USE

【技術領域】

【先前技術】

【0001】混合系白血病(MLL)蛋白為對於基因轉錄之表觀遺傳調節關鍵之組蛋白甲基轉移酶。許多急性白血病，包括急性骨髓母細胞白血病(AML)、急性淋巴母細胞白血病(ALL)及混合系白血病(MLL)之特徵均在於存在由位於染色體11帶q23(11q23)處之MLL基因之染色體易位產生之嵌合MLL融合蛋白。嵌合MLL融合蛋白保留約1,400個MLL之N端之胺基酸，但與約80種搭配物蛋白(例如AF4、AF9、ENL、AF10、ELL、AF6、AF1p、GAS7)中之一者融合。MLL融合蛋白缺乏MLL之C端之初始組蛋白甲基轉移酶活性並且獲得調節許多致癌基因(包括HOX及MEIS1)之轉錄之能力，從而指示細胞增生增加並且細胞分化降低，最後導致白血病生成。

【0002】由多發性內分泌瘤(MEN)基因編碼之menin蛋白為廣泛表現之細胞核蛋白，其參與與DNA加工及修復蛋白、染色質改質蛋白及許多轉錄因子之交互作用(Agarwal等人；*Horm Metab Res*, 2005, 37(6): 369-374)。menin與MLL融合蛋白之N端的相關性對於觀測到之MLL融合蛋白之致癌活性為必需的。此相關性已展示會組成性上調HOX及MEIS1致癌

基因之表現且損害導致白血病顯現之造血細胞之增生及分化。因為menin已展示充當MLL相關白血病中之通用致癌輔因子，所以menin及MLL融合蛋白及MLL之間交互作用表示可能存在之化學治療目標。

【0003】患有帶有MLL基因之染色體易位之白血病之病患，尤其嬰兒具有預後不佳，其中五年存活率小於40% (Slany; *Haematologica*, 2009, 94(7): 984-993)。迫切需要新穎治療性策略以治療此等白血病。阻斷menin-MLL交互作用之小分子抑制劑因此為治療與MLL融合蛋白相關之疾病的有價值的目標。

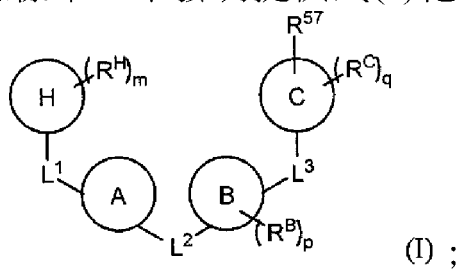
【發明內容】

【0004】本發明提供抑制menin與MLL1、MLL2及MLL融合致癌蛋白之蛋白間交互作用之組合物及方法闡述一種本領域中之需要。在本文中組合物及方法可視MLL1、MLL2、MLL融合蛋白及/或menin之活性而定適用於治療諸如白血病、實體癌症及糖尿病之疾病。在一些實施例中，本發明化合物與menin非共價交互作用且抑制menin與MLL之交互作用。在一些實施例中，本發明化合物共價結合menin且抑制menin與MLL之交互作用。

【0005】在本文所提供之化合物之一些實施例中，化合物非共價或共價結合至menin之任何一或多種同功異型物，例如menin之同功異型物1 (SEQ ID NO: 1)、同功異型物2 (SEQ ID NO: 2)或同功異型物3 (SEQ ID NO: 3)。在某些實施例中，menin蛋白質與同功異型物1 (SEQ ID NO: 1)、同功異型物2 (SEQ ID NO: 2)或同功異型物3 (SEQ ID NO: 3)共有60%或大於60%、70%或大於70%、75%或大於75%、80%或大於80%、85%或大於85%、90%或大於90%、95%或大於95%或99%或大於99%序

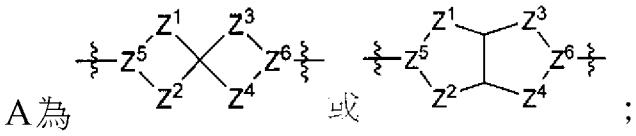
列一致性。

【0006】 在一個態樣中，本發明提供式(I)化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

H選自C₃₋₁₂碳環及3員至12員雜環；



Z¹、Z²、Z³及Z⁴中之每一者獨立地選自-C(R^{A1})(R^{A2})-、-C(R^{A1})(R^{A2})-C(R^{A1})(R^{A2})-、-C(O)-及-C(R^{A1})(R^{A2})-C(O)-，其中Z¹、Z²、Z³及Z⁴中不超過一者為-C(O)-或-C(R^{A1})(R^{A2})-C(O)-；

Z⁵及Z⁶獨立地選自-C(H)-及-N-；

B選自C₃₋₁₂碳環及3員至12員雜環；

C選自鍵、C₃₋₁₂碳環及3員至12員雜環；

L¹、L²及L³中之每一者獨立地選自鍵、-O-、-S-、-N(R⁵¹)-、-N(R⁵¹)CH₂-、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-OC(O)O-、-C(O)N(R⁵¹)-、-C(O)N(R⁵¹)C(O)-、-C(O)N(R⁵¹)C(O)N(R⁵¹)-、-N(R⁵¹)C(O)-、-N(R⁵¹)C(O)N(R⁵¹)-、-N(R⁵¹)C(O)O-、-OC(O)N(R⁵¹)-、-C(NR⁵¹)-、-N(R⁵¹)C(NR⁵¹)-、-C(NR⁵¹)N(R⁵¹)-、-N(R⁵¹)C(NR⁵¹)N(R⁵¹)-、-S(O)₂-、-OS(O)-、-S(O)O-、-S(O)-、-OS(O)₂-、-S(O)₂O-、-N(R⁵¹)S(O)₂-、-S(O)₂N(R⁵¹)-、-N(R⁵¹)S(O)-、-S(O)N(R⁵¹)-、-N(R⁵¹)S(O)₂N(R⁵¹)-及-N(R⁵¹)S(O)N(R⁵¹)-，或選自伸烷基、伸烯基、伸炔基、伸雜烷基、伸雜

烯基及伸雜炔基，其中之每一者視情況經一或多個 R^{50} 取代，其中連接至 L^1 、 L^2 或 L^3 中任一者之相同原子或不同原子之兩個 R^{50} 基團可一起視情況形成橋或環；

R^{50} 在每次出現時獨立地選自：

鹵素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{SR}^{52}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{52})_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{52})(\text{R}^{52})$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{NR}^{52})(\text{R}^{52})$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{P}(\text{O})(\text{R}^{52})$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{NR}^{52})(\text{OR}^{52})$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{NR}^{52})_2$ 、 $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $=\text{N}(\text{R}^{52})$ ；

C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基及 C_{2-10} 炔基，其中之每一者在每次出現時獨立地視情況經一或多個選自以下之取代基取代：鹵素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{SR}^{52}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{52})_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{52})(\text{R}^{52})$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{NR}^{52})(\text{R}^{52})$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{P}(\text{O})(\text{R}^{52})$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{NR}^{52})(\text{OR}^{52})$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{NR}^{52})_2$ 、 $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $=\text{N}(\text{R}^{52})$ 、 C_{3-12} 碳環及3員至12員雜環；及

C_{3-12} 碳環及3員至12員雜環，

其中 R^{50} 中之各 C_{3-12} 碳環及3員至12員雜環獨立地視情況經一或多個選自以下之取代基取代：鹵素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{52}$ 、 $-SR^{52}$ 、 $-N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{53}R^{54}$ 、 $-S(=O)R^{52}$ 、 $-S(=O)_2R^{52}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)R^{52}$ 、 $-C(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)R^{52}$ 、 $-OC(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)N(R^{52})_2$ 、 $-OC(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}C(O)R^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)OR^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-P(O)(OR^{52})_2$ 、 $-P(O)(R^{52})_2$ 、 $-P(O)(OR^{52})(R^{52})$ 、 $-P(O)(NR^{52})(R^{52})$ 、 $-NR^{52}P(O)(R^{52})$ 、 $-P(O)(NR^{52})(OR^{52})$ 、 $-P(O)(NR^{52})_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{52})$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基；

R^{51} 在每次出現時獨立地選自：

氫、 $-C(O)R^{52}$ 、 $-C(O)OR^{52}$ 、 $-C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-C(O)NR^{53}R^{54}$ ；

C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基，其中之每一者在每次出現時獨立地視情況經一或多個選自以下之取代基取代：鹵素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{52}$ 、 $-SR^{52}$ 、 $-N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{53}R^{54}$ 、 $-S(=O)R^{52}$ 、 $-S(=O)_2R^{52}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)R^{52}$ 、 $-C(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)R^{52}$ 、 $-OC(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)N(R^{52})_2$ 、 $-OC(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}C(O)R^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)OR^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-P(O)(OR^{52})_2$ 、 $-P(O)(R^{52})_2$ 、 $-P(O)(OR^{52})(R^{52})$ 、 $-P(O)(NR^{52})(R^{52})$ 、 $-NR^{52}P(O)(R^{52})$ 、 $-P(O)(NR^{52})(OR^{52})$ 、 $-P(O)(NR^{52})_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{52})$ 、 C_{3-12} 碳環及3員

至12員雜環；及

C_{3-12} 碳環及3員至12員雜環，

其中 R^{51} 中之各 C_{3-12} 碳環及3員至12員雜環獨立地視情況經一或多個選自以下之取代基取代：鹵素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{52}$ 、 $-SR^{52}$ 、 $-N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{53}R^{54}$ 、 $-S(=O)R^{52}$ 、 $-S(=O)_2R^{52}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)R^{52}$ 、 $-C(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)R^{52}$ 、 $-OC(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)N(R^{52})_2$ 、 $-OC(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}C(O)R^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)OR^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-P(O)(OR^{52})_2$ 、 $-P(O)(R^{52})_2$ 、 $-P(O)(OR^{52})(R^{52})$ 、 $-P(O)(NR^{52})(R^{52})$ 、 $-NR^{52}P(O)(R^{52})$ 、 $-P(O)(NR^{52})(OR^{52})$ 、 $-P(O)(NR^{52})_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{52})$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基；

R^{52} 在每次出現時獨立地選自氫；及 C_{1-20} 烷基、 C_{2-20} 烯基、 C_{2-20} 炔基、1員至6員雜烷基、 C_{3-12} 碳環及3員至12員雜環，其中之每一者視情況經鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-NHCH_2CH_3$ 、 $=O$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 C_{3-12} 碳環或3員至6員雜環取代；

R^{53} 及 R^{54} 與其所連接之氮原子一起形成雜環，其視情況經一或多個 R^{50} 取代；

R^{57} 選自：

氫、鹵素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-SR^{52}$ 、 $-NR^{53}R^{54}$ 、 $-S(=O)R^{52}$ 、 $-S(=O)_2R^{58}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)R^{52}$ 、 $-OC(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)N(R^{52})_2$ 、 $-OC(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}C(O)OR^{52}$ 、

$\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{52})_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{52})(\text{R}^{52})$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{NR}^{52})(\text{R}^{52})$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{P}(\text{O})(\text{R}^{52})$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{NR}^{52})(\text{OR}^{52})$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{NR}^{52})_2$ 、 $=\text{S}$ 、 $=\text{N}(\text{R}^{52})$ ；及

C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基及 C_{2-10} 炔基，其中之每一者在每次出現時獨立地經一或多個選自以下之取代基取代： $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SR}^{52}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{52})_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{52})(\text{R}^{52})$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{NR}^{52})(\text{R}^{52})$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{P}(\text{O})(\text{R}^{52})$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{NR}^{52})(\text{OR}^{52})$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{NR}^{52})_2$ 、 $=\text{S}$ 及 $=\text{N}(\text{R}^{52})$ ；及

R^{58} 選自氫；及 C_{1-20} 烷基、 C_{3-20} 烯基、 C_{2-20} 炔基、1員至6員雜烷基、 C_{3-12} 碳環及3員至12員雜環，其中之每一者視情況經以下取代：鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $=\text{O}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 C_{3-12} 碳環或3員至6員雜環；

$\text{R}^{\text{A}1}$ 在每次出現時獨立地選自氫及 R^{50} ；

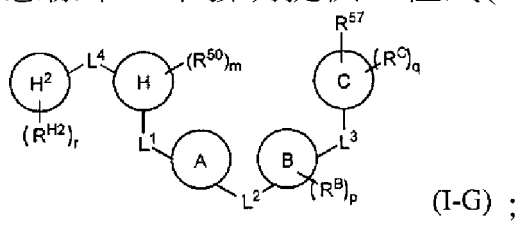
$\text{R}^{\text{A}2}$ 在每次出現時獨立地選自氫及 R^{50} ；

R^{H} 及 R^{B} 中之每一者在每次出現時獨立地選自 R^{50} ，或連接至相同原子或不同原子之兩個 R^{H} 基團或兩個 R^{B} 基團可一起視情況形成橋或環；

R^{C} 在每次出現時獨立地選自氫或 R^{50} ，或連接至相同原子或不同原子之兩個 R^{C} 基團可一起視情況形成橋或環；及

m、p及q中之每一者獨立地為0至12之整數。

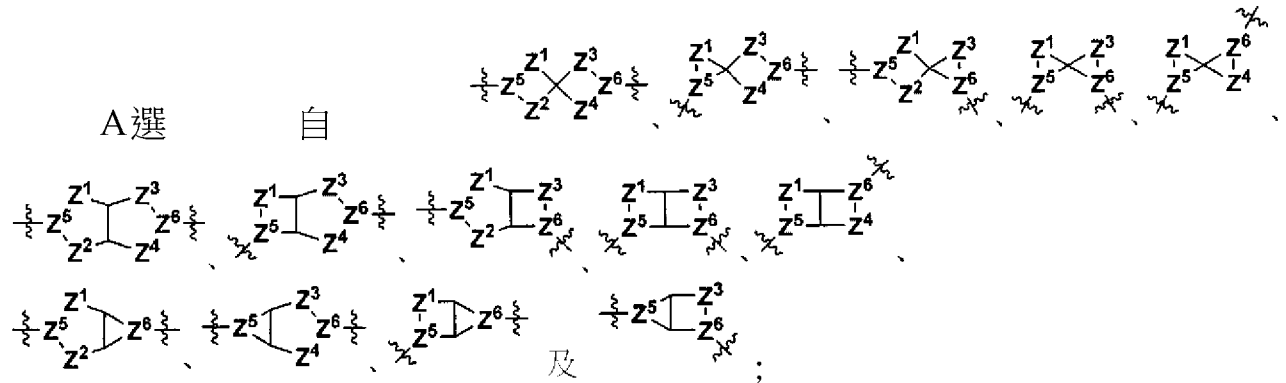
【0007】在一個態樣中，本發明提供一種式(I-G)化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽、同位素形式或前藥，其中：

H選自C₅₋₆碳環及5員至6員雜環；

H²選自C₅₋₆碳環及5員至6員雜環；



Z¹、Z²、Z³及Z⁴中之每一者獨立地選自-C(R^{A1})(R^{A2})-、-C(R^{A1})(R^{A2})-C(R^{A1})(R^{A2})-、-C(O)-及-C(R^{A1})(R^{A2})-C(O)-，其中Z¹、Z²、Z³及Z⁴中不超過一者為-C(O)-或-C(R^{A1})(R^{A2})-C(O)-；

Z⁵及Z⁶獨立地選自-C(H)-及-N-；

B選自C₃₋₁₂碳環及3員至12員雜環；

C選自鍵、C₃₋₁₂碳環及3員至12員雜環；

L¹、L²、L³及L⁴中之每一者獨立地選自鍵、-O-、-S-、-N(R⁵¹)-、-N(R⁵¹)CH₂-、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-OC(O)O-、-C(O)N(R⁵¹)-、-C(O)N(R⁵¹)C(O)-、-C(O)N(R⁵¹)C(O)N(R⁵¹)-、-N(R⁵¹)C(O)-、-N(R⁵¹)C(O)N(R⁵¹)-、-N(R⁵¹)C(O)O-、-OC(O)N(R⁵¹)-、-C(NR⁵¹)-、-N(R⁵¹)C(NR⁵¹)-、-C(NR⁵¹)N(R⁵¹)-、-N(R⁵¹)C(NR⁵¹)N(R⁵¹)-、-S(O)₂-、-

OS(O)-、-S(O)O-、-S(O)-、-OS(O)₂-、-S(O)₂O-、-N(R⁵¹)S(O)₂-、-S(O)₂N(R⁵¹)-、-N(R⁵¹)S(O)-、-S(O)N(R⁵¹)-、-N(R⁵¹)S(O)₂N(R⁵¹)-及-N(R⁵¹)S(O)N(R⁵¹)-，或選自伸烷基、伸烯基、伸炔基、伸雜烷基、伸雜烯基及伸雜炔基，其中之每一者視情況經一或多個R⁵⁰取代，其中連接至L¹、L²或L³中之任一者之相同原子或不同原子之兩個R⁵⁰基團可一起視情況形成橋或環；

R⁵⁰在每次出現時獨立地選自：

鹵素、-NO₂、-CN、-OR⁵²、-SR⁵²、-N(R⁵²)₂、-NR⁵³R⁵⁴、-S(=O)R⁵²、-S(=O)₂R⁵²、-S(=O)₂N(R⁵²)₂、-S(=O)₂NR⁵³R⁵⁴、-NR⁵²S(=O)₂R⁵²、-NR⁵²S(=O)₂N(R⁵²)₂、-NR⁵²S(=O)₂NR⁵³R⁵⁴、-C(O)R⁵²、-C(O)OR⁵²、-OC(O)R⁵²、-OC(O)OR⁵²、-OC(O)N(R⁵²)₂、-OC(O)NR⁵³R⁵⁴、-NR⁵²C(O)R⁵²、-NR⁵²C(O)OR⁵²、-NR⁵²C(O)N(R⁵²)₂、-NR⁵²C(O)NR⁵³R⁵⁴、-C(O)N(R⁵²)₂、-C(O)NR⁵³R⁵⁴、-P(O)(OR⁵²)₂、-P(O)(R⁵²)₂、-P(O)(OR⁵²)(R⁵²)、-P(O)(NR⁵²)(R⁵²)、-NR⁵²P(O)(R⁵²)、-P(O)(NR⁵²)(OR⁵²)、-P(O)(NR⁵²)₂、=O、=S、=N(R⁵²)；

C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀烯基及C₂₋₁₀炔基，其中之每一者在每次出現時獨立地視情況經一或多個選自以下之取代基取代：鹵素、-NO₂、-CN、-OR⁵²、-SR⁵²、-N(R⁵²)₂、-NR⁵³R⁵⁴、-S(=O)R⁵²、-S(=O)₂R⁵²、-S(=O)₂N(R⁵²)₂、-S(=O)₂NR⁵³R⁵⁴、-NR⁵²S(=O)₂R⁵²、-NR⁵²S(=O)₂N(R⁵²)₂、-NR⁵²S(=O)₂NR⁵³R⁵⁴、-C(O)R⁵²、-C(O)OR⁵²、-OC(O)R⁵²、-OC(O)OR⁵²、-OC(O)N(R⁵²)₂、-OC(O)NR⁵³R⁵⁴、-NR⁵²C(O)R⁵²、-NR⁵²C(O)OR⁵²、-NR⁵²C(O)N(R⁵²)₂、-NR⁵²C(O)NR⁵³R⁵⁴、-C(O)N(R⁵²)₂、-C(O)NR⁵³R⁵⁴、-P(O)(OR⁵²)₂、-

$P(O)(R^{52})_2$ 、 $-P(O)(OR^{52})(R^{52})$ 、 $-P(O)(NR^{52})(R^{52})$ 、 $-NR^{52}P(O)(R^{52})$ 、 $-P(O)(NR^{52})(OR^{52})$ 、 $-P(O)(NR^{52})_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{52})$ 、 C_{3-12} 碳環及3員至12員雜環；及

C_{3-12} 碳環及3員至12員雜環，

其中 R^{50} 中之各 C_{3-12} 碳環及3員至12員雜環獨立地視情況經一或多個選自以下之取代基取代：鹵素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{52}$ 、 $-SR^{52}$ 、 $-N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{53}R^{54}$ 、 $-S(=O)R^{52}$ 、 $-S(=O)_2R^{52}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)R^{52}$ 、 $-C(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)R^{52}$ 、 $-OC(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)N(R^{52})_2$ 、 $-OC(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}C(O)R^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)OR^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-P(O)(OR^{52})_2$ 、 $-P(O)(R^{52})_2$ 、 $-P(O)(OR^{52})(R^{52})$ 、 $-P(O)(NR^{52})(R^{52})$ 、 $-NR^{52}P(O)(R^{52})$ 、 $-P(O)(NR^{52})(OR^{52})$ 、 $-P(O)(NR^{52})_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{52})$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基；

R^{51} 在每次出現時獨立地選自：

氫、 $-C(O)R^{52}$ 、 $-C(O)OR^{52}$ 、 $-C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-C(O)NR^{53}R^{54}$ ；

C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基，其中之每一者在每次出現時獨立地視情況經一或多個選自以下之取代基取代：鹵素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{52}$ 、 $-SR^{52}$ 、 $-N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{53}R^{54}$ 、 $-S(=O)R^{52}$ 、 $-S(=O)_2R^{52}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)R^{52}$ 、 $-C(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)R^{52}$ 、 $-OC(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)N(R^{52})_2$ 、 $-OC(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}C(O)R^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)OR^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}C(O)NR^{53}R^{54}$ 、

$C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-P(O)(OR^{52})_2$ 、 $-P(O)(R^{52})_2$ 、 $-P(O)(OR^{52})(R^{52})$ 、 $-P(O)(NR^{52})(R^{52})$ 、 $-NR^{52}P(O)(R^{52})$ 、 $-P(O)(NR^{52})(OR^{52})$ 、 $-P(O)(NR^{52})_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{52})$ 、 C_{3-12} 碳環及3員至12員雜環；及

C_{3-12} 碳環及3員至12員雜環，

其中 R^{51} 中之各 C_{3-12} 碳環及3員至12員雜環獨立地視情況經一或多個選自以下之取代基取代：鹵素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{52}$ 、 $-SR^{52}$ 、 $-N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{53}R^{54}$ 、 $-S(=O)R^{52}$ 、 $-S(=O)_2R^{52}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)R^{52}$ 、 $-C(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)R^{52}$ 、 $-OC(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)N(R^{52})_2$ 、 $-OC(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}C(O)R^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)OR^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-P(O)(OR^{52})_2$ 、 $-P(O)(R^{52})_2$ 、 $-P(O)(OR^{52})(R^{52})$ 、 $-P(O)(NR^{52})(R^{52})$ 、 $-NR^{52}P(O)(R^{52})$ 、 $-P(O)(NR^{52})(OR^{52})$ 、 $-P(O)(NR^{52})_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{52})$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基；

R^{52} 在每次出現時獨立地選自氫；及 C_{1-20} 烷基、 C_{2-20} 烯基、 C_{2-20} 炔基、1員至6員雜烷基、 C_{3-12} 碳環及3員至12員雜環，其中之每一者視情況經鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-NHCH_2CH_3$ 、 $=O$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 C_{3-12} 碳環或3員至6員雜環取代；

R^{53} 及 R^{54} 與其所連接之氮原子一起形成雜環，其視情況經一或多個 R^{50} 取代；

R^{57} 選自：

氫、鹵素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-SR^{52}$ 、 $-NR^{53}R^{54}$ 、 $-S(=O)R^{52}$ 、

$S(=O)_2R^{58}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)R^{52}$ 、 $-OC(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)N(R^{52})_2$ 、 $-OC(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}C(O)OR^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)NH(C_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-P(O)(OR^{52})_2$ 、 $-P(O)(R^{52})_2$ 、 $-P(O)(OR^{52})(R^{52})$ 、 $-P(O)(NR^{52})(R^{52})$ 、 $-NR^{52}P(O)(R^{52})$ 、 $-P(O)(NR^{52})(OR^{52})$ 、 $-P(O)(NR^{52})_2$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{52})$ ；及

C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基及 C_{2-10} 炔基，其中之每一者在每次出現時獨立地經一或多個選自以下之取代基取代： $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-SR^{52}$ 、 $-N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{53}R^{54}$ 、 $-S(=O)R^{52}$ 、 $-S(=O)_2R^{52}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)R^{52}$ 、 $-C(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)R^{52}$ 、 $-OC(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)N(R^{52})_2$ 、 $-OC(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}C(O)R^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)OR^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-P(O)(OR^{52})_2$ 、 $-P(O)(R^{52})_2$ 、 $-P(O)(OR^{52})(R^{52})$ 、 $-P(O)(NR^{52})(R^{52})$ 、 $-NR^{52}P(O)(R^{52})$ 、 $-P(O)(NR^{52})(OR^{52})$ 、 $-P(O)(NR^{52})_2$ 、 $=S$ 及 $=N(R^{52})$ ；及

R^{58} 選自氫；及 C_{1-20} 烷基、 C_{3-20} 烯基、 C_{2-20} 炔基、1員至6員雜烷基、 C_{3-12} 碳環及3員至12員雜環，其中之每一者視情況經以下取代：鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-NHCH_2CH_3$ 、 $=O$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 C_{3-12} 碳環或3員至6員雜環；

R^{A1} 在每次出現時獨立地選自氫及 R^{50} ；

R^{A2} 在每次出現時獨立地選自氫及 R^{50} ；

R^B 在每次出現時獨立地選自 R^{50} ，或連接至相同原子或不同原子之兩

個 R^B 基團可一起視情況形成橋或環；

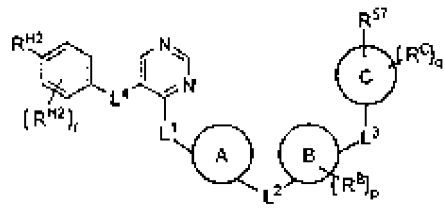
R^{H2} 在每次出現時獨立地選自 R^{50} ，或連接至相同原子或不同原子之兩個 R^{H2} 基團可一起視情況形成橋或環；

R^C 在每次出現時獨立地選自氫或 R^{50} ，或連接至相同原子或不同原子之兩個 R^C 基團可一起視情況形成橋或環；

r 為1至6之整數；及

m 、 p 及 q 中之每一者獨立地為0至12之整數。

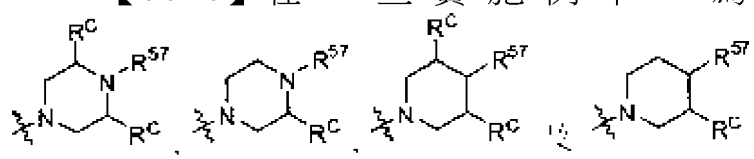
【0008】在一些實施例中，式(I-G)化合物由式(I-I)表示：



(I-I)。在一些實施例中，對於式(I-G)或(I-I)化合物， L^4 選自-O-、-S-、-NH-及-CH₂-，諸如 L^4 選自-O-及-NH-。在一些實施例中， R^{H2} 選自鹵基、-C(O) R^{52} 及-C(O)N(R^{52})₂，視情況其中 R^{52} 選自氫及C₁₋₁₀烷基。

【0009】在一些實施例中，為式(I)化合物，其中C為C₃₋₁₂碳環或3員至12員雜環。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中C為5員至12員雜環，其中雜環包含至少一個氮原子。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中C為芳族。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中C為飽和。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中C選自哌啶基、哌嗪基及嗎啉基。

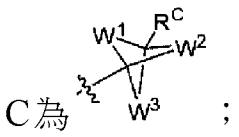
【0010】在一些實施例中，為式(I)化合物，其中C選自



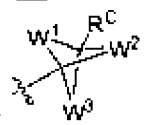
。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 R^{57} 選自-S(=O) R^{52} 、-S(=O)₂ R^{58} 、-S(=O)₂N(R^{52})₂及-N R^{52} S(=O)₂ R^{52} 。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 R^{57} 選自-

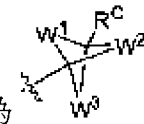
$S(=O)CH_3$ 、 $-S(=O)_2CH_3$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-NHS(=O)_2CH_3$ 及-
 $S(=O)_2NHCH_3$ 。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 R^C 選自 C_{1-3} 烷基
及 C_{1-3} 鹵烷基。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 R^C 選自鹵素、-
 $N(R^{52})_2$ 、 $-S(=O)R^{52}$ 、 $-S(=O)_2R^{52}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、-
 $NR^{52}S(=O)_2R^{52}$ 、 $=O$ 、 $-C(O)R^{52}$ 、 $-C(O)OR^{52}$ 、 $-C(O)N(R^{52})_2$ 、 C_{1-3} 烷 基
及 C_{1-3} 鹵烷基，或連接至不同原子之兩個 R^C 基團可一起形成 C_{1-3} 橋。

【0011】 在一些實施例中，為式(I)化合物，其中



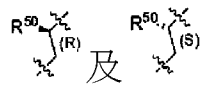
W^1 為視情況經一或多個 R^{50} 取代之 C_{1-4} 伸烷基；
 W^2 選自一鍵；及視情況經一或多個 R^{50} 取代之 C_{1-4} 伸烷基；及
 W^3 選自不存在；及視情況經一或多個 R^{50} 取代之 C_{1-4} 伸烷基。

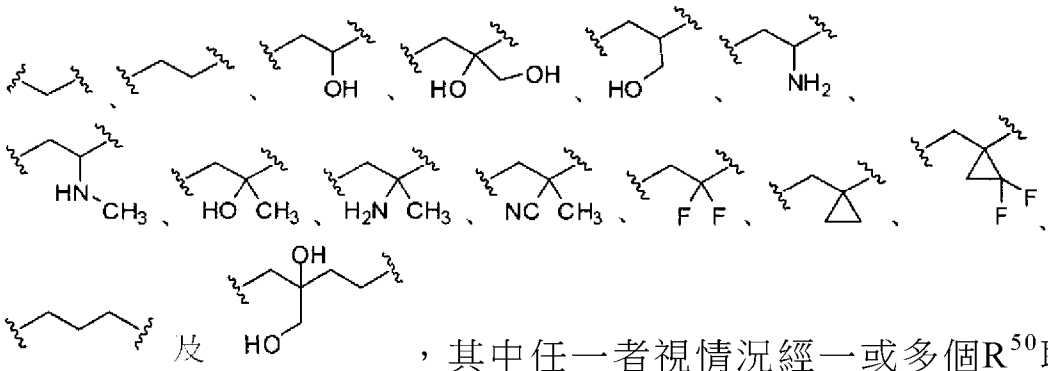
【0012】 在一些實施例中，為式(I)化合物，其中C為 ，且

W^1 、 W^2 及 W^3 各自獨立地選自 C_{1-4} 伸烷基，其中各 C_{1-4} 伸烷基視情況經一
或多個 R^{50} 取代。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中C為 ，且

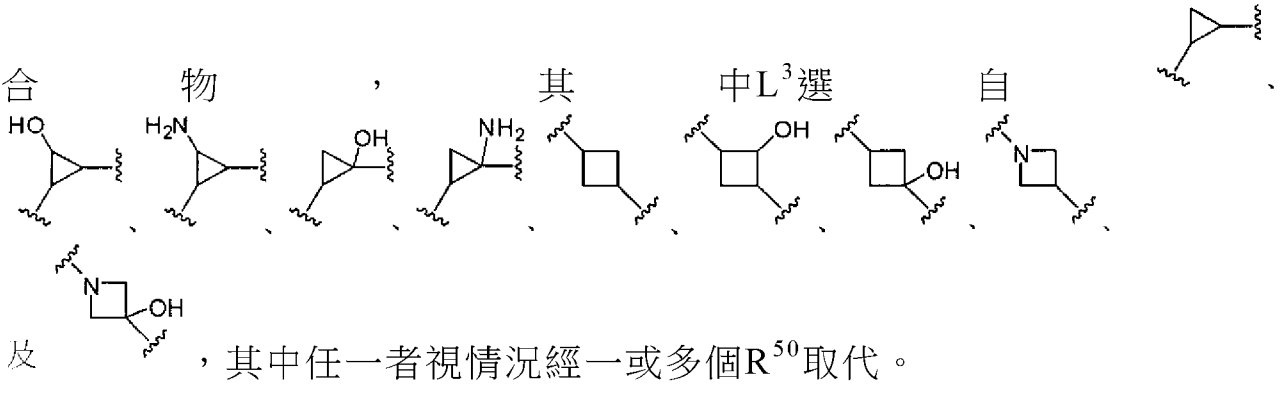
W^1 、 W^2 及 W^3 各自為 C_1 伸烷基。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中C
為 ，且 W^1 及 W^2 各自為 C_1 伸烷基且 W^3 不存在。在一些實施例中，

為 式(I)化 合 物， 其 中C為  且 R^C 選 自 $-N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{53}R^{54}$ 、-
 $NR^{52}S(=O)_2R^{52}$ 、 $-C(O)R^{52}$ 、 $-C(O)OR^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)R^{52}$ 、-
 $NR^{52}C(O)OR^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)N(R^{52})_2$
及 $-C(O)NR^{53}R^{54}$ 。

【0013】 在一些實施例中，為式(I)化合物，其中L³包含小於20個原子。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中L³不為一鍵。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中L³為視情況經一或多個R⁵⁰取代之C₁₋₆伸烷基。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中L³為經至少一種C₁₋₃烷基或C₁₋₃鹵烷基取代及視情況進一步經一或多個R⁵⁰取代之C₂伸烷基。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中L³經=O、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、C₁₋₃烷基(環丙基)、C₁₋₃烷基(NR⁵²C(O)R⁵²)或-O(C₁₋₆烷基)取代。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中L³經-CH₃取代。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中L³選自 。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中R⁵⁰為甲基。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中L³選自

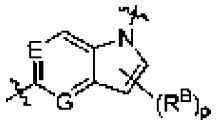


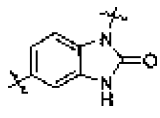
，其中任一者視情況經一或多個R⁵⁰取代。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中R⁵⁰為甲基。在一些實施例中，為式(I)化



【0014】 在一些實施例中，為式(I)化合物，其中H為5員至12員雜環，且B為5員至12員雜環或C₄₋₈碳環。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中B為6員至12員雙環雜環。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中B為

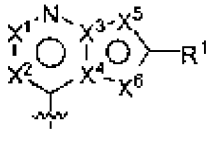
6員至12員雙環雜環且包含至少一個氮原子。在一些實施例中，為式(I)化

合物，其中B為，其中E及G中之每一者獨立地為N或C。在一

些實施例中，為式(I)化合物，其中B為伸苯基或。在一些實施例

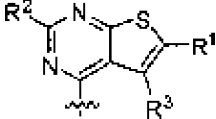
中，為式(I)化合物，其中R^B選自鹵素、甲基、-CN、-OR⁵²及-N(R⁵²)₂。

在一些實施例中，為式(I)化合物，其中H為6員至12員雙環雜環。

【0015】 在一些實施例中，為式(I)化合物，其中H為；

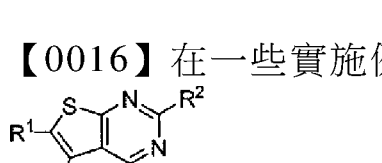
X¹及X²各自獨立地選自CR²及N；X³及X⁴各自獨立地選自C及N；X⁵及X⁶中之每一者獨立地選自CR³、N、NR⁴、O及S；R¹、R²及R³在每次出現時各自獨立地選自氫及R⁵⁰；且R⁴選自R⁵¹。在一些實施例中，為式(I)化

合物，其中X³及X⁴各自為C。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中X⁶為CR³，且R³選自氫、鹵素、-OR⁵²、-N(R⁵²)₂、-CN、-C(O)OR⁵²、C₁₋₃烷基及C₁₋₃鹵烷基。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中H為

，且R¹、R²及R³在每次出現時各自獨立地選自氫及R⁵⁰。在一

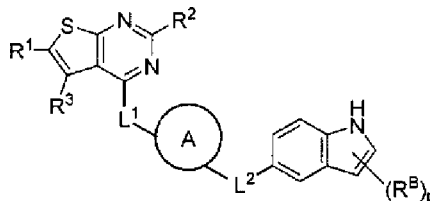
些實施例中，為式(I)化合物，其中R²選自氫、鹵素、-OR⁵²、-NH₂、-N(R⁵²)₂、-CN、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷基-OR⁵²、C₁₋₃烷基-N(R⁵²)₂、C₁₋₃鹵烷基、C₂₋₃烯基及C₂₋₃炔基。

【0016】 在一些實施例中，為具有以下結構之式(I)化合物：

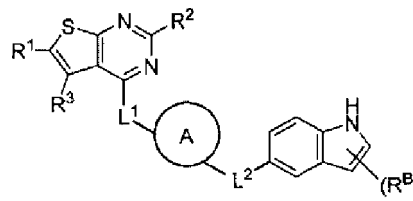
；其中R¹、R²及R³中之每一者在每次出現時獨立地選自氫及R⁵⁰。

立地選自氫及R⁵⁰。

【0017】 在一些實施例中，為具有以下結構之式(I)化合物：



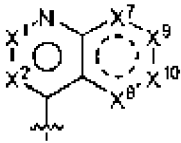
其中 R^1 、 R^2 及 R^3 中之每一者在每次出現時獨立地選自氫及 R^{50} 。在一些實施例中，為具有以下結構之式(I)化合物：



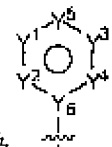
物：
其中 R^2 選自鹵素、 $-OR^{52}$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(R^{52})_2$ 、 $-CN$ 、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷基- OR^{52} 、 C_{1-3} 烷基- $N(R^{52})_2$ 、 C_{1-3} 鹵烷基、 C_{2-3} 烯基及 C_{2-3} 炔基。

【0018】 在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 R^3 選自氫、鹵素、 $-OR^{52}$ 、 $-N(R^{52})_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)OR^{52}$ 、 C_{1-3} 烷基及 C_{1-3} 鹵烷基。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 R^1 為 C_{1-3} 鹵烷基。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 R^1 為 。

【0019】 在一些實施例中，為式(I)化合物，其中H為噻吩并嘧啶基或噻吩并吡啶基。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中H為



； X^1 及 X^2 中之每一者獨立地為 CR^2 或N； X^7 、 X^8 、 X^9 及 X^{10} 中之每一者獨立地為 CR^{16} 、 $CR^{17}R^{18}$ 、N、 NR^{19} 、O或S； R^{16} 、 R^{17} 及 R^{18} 中之每一者在每次出現時獨立地選自氫及 R^{50} ；且 R^{19} 選自 R^{51} 。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 X^1 為 CR^2 ，且 R^2 選自氫、鹵素、 $-OH$ 、 $-OR^{52}$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(R^{52})_2$ 、 $-CN$ 、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷基- OR^{52} 、 C_{1-3} 烷基- $N(R^{52})_2$ 、 C_{1-3} 鹵烷基、 C_{2-3} 烯基及 C_{2-3} 炔基。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中 X^2



為N。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中H為 ；Y¹、Y²及Y⁴中之每一者獨立地為CR²、N、NR²¹、O或S；Y⁵為CR²⁰、N、NR²¹、O或S；Y⁶為C或N；Y³為一鍵、CR²²或N，其中當Y³為CR²²或N時，則Y¹、Y²及Y⁴中之每一者獨立地為CR²、N或NR²¹，且Y⁵為CR²⁰、N或NR²¹；R²及R²⁰中之每一者在每次出現時獨立地選自氫及R⁵⁰；且R²¹選自R⁵¹。

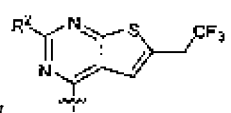
【0020】在一些實施例中，為式(I)化合物，其中A為 。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中A為 。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中Z⁵及Z⁶為N。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中R^{A2}在每次出現時獨立地選自氫、鹵基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄鹵烷基、C₁₋₄鹵烷氧基、-CN、-NO₂及-OH。

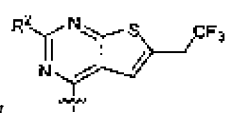
【0021】在一些實施例中，為式(I)化合物，其中L¹為一鍵或-N(R⁵¹)-。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中L¹不為一鍵。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中L¹為-NH-。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中L²不為一鍵。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中L²為伸烷基或伸雜烷基，其中之每一者視情況經一或多個R⁵⁰取代。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中L²為視情況經一或多個R⁵⁰取代之C₁₋₄伸烷基。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中L²經=O取代。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中L²為-CH₂-、-N(R⁵¹)-、-N(R⁵¹)CH₂-、-N(R⁵¹)C(O)-及-N(R⁵¹)S(O)₂-。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中L²為-CH₂-。

【0022】在一些實施例中，為式(I)化合物，其中H為5員至12員雜

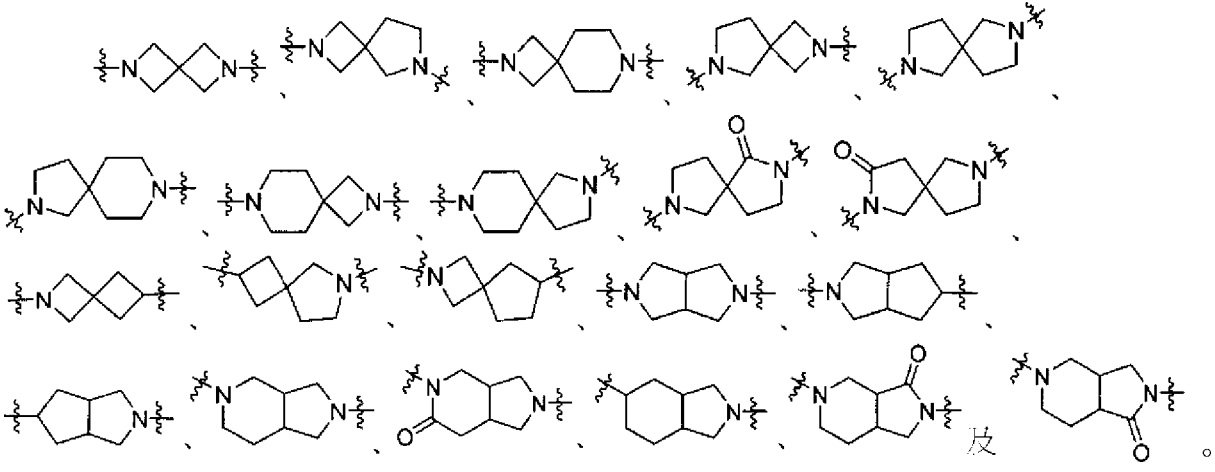
環；B為伸吡啶基；且C為5員至6員雜環。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中H為噻吩并嘧啶基或噻吩并吡啶基；B為伸吡啶基；且C為嘧啶基、嘧啶基或嗎啉基。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中H為噻吩并嘧啶基或噻吩并吡啶基；B為伸吡啶基；且L¹、L²及L³不為鍵。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中H為噻吩并嘧啶基或噻吩并吡啶基；B為伸吡啶基；且C為嘧啶基、嘧啶基或嗎啉基。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中H為噻吩并嘧啶基或噻吩并吡啶基；B為6員至12員雙環雜環；m為0至3之整數；且p為0至3之整數。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中H為噻吩并嘧啶基；B為伸吡啶基；L¹及L²各自獨立地選自-O-、-S-、-NH-及-CH₂-；L³選自鍵、-O-、-S-、-N(R⁵¹)-、-N(R⁵¹)CH₂-、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-OC(O)O-、-C(O)N(R⁵¹)-、-C(O)N(R⁵¹)C(O)-、-C(O)N(R⁵¹)C(O)N(R⁵¹)-、-N(R⁵¹)C(O)-、-N(R⁵¹)C(O)N(R⁵¹)-、-N(R⁵¹)C(O)O-、-OC(O)N(R⁵¹)-、-C(NR⁵¹)-、-N(R⁵¹)C(NR⁵¹)-、-C(NR⁵¹)N(R⁵¹)-、-N(R⁵¹)C(NR⁵¹)N(R⁵¹)-、-S(O)₂-、-OS(O)-、-S(O)O-、-S(O)-、-OS(O)₂-、-S(O)₂O-、-N(R⁵¹)S(O)₂-、-S(O)₂N(R⁵¹)-、-N(R⁵¹)S(O)-、-S(O)N(R⁵¹)-、-N(R⁵¹)S(O)₂N(R⁵¹)-、-N(R⁵¹)S(O)N(R⁵¹)-；伸烷基、伸烯基、伸炔基、伸雜烷基、伸雜烯基及伸雜炔基，其中之每一者視情況經一或多個R⁵⁰取代，其中連接至L³之相同原子或不同原子之兩個R⁵⁰基團可一起視情況形成環；R^B及R^C在每次出現時各自獨立地選自R⁵⁰，或連接至相同原子或不同原子之兩個R^B基團或兩個R^C基團可一起視情況形成環；m為0至3之整數；p為0至6之整數；且q為0至6之整數。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中H為噻吩并嘧啶基；B為伸吡啶基；L¹及L²各自獨立地選自-O-、-S-、-NH-及-CH₂-；L³選自C₁₋₆伸烷基、C₂₋₆伸

烯基及C₂₋₆伸炔基，其中之每一者視情況經一或多個R⁵⁰取代；R^B及R^C在每次出現時各自獨立地選自R⁵⁰，或連接至相同原子或不同原子之兩個R^B基團或兩個R^C基團可一起視情況形成橋或環；m為0至3之整數；p為0至3之整數；且q為0至6之整數。

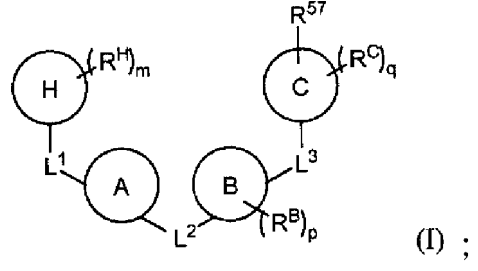


【0023】 在一些實施例中，為式(I)化合物，其中H為 ，且R²選自氫、鹵素、-OH、-OR⁵²、-NH₂、-N(R⁵²)₂、-CN、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷基-OR⁵²、C₁₋₃烷基-N(R⁵²)₂、C₁₋₃鹵烷基、C₂₋₃烯基及C₂₋₃炔基。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中R²選自-NH₂、-CH₃及-NHCH₃。

【0024】 在一些實施例中，為式(I)化合物，其中A選自：



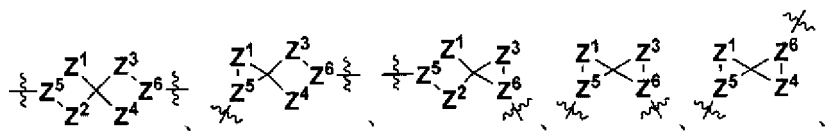
【0025】 在一個態樣中，本發明提供式(I)化合物：

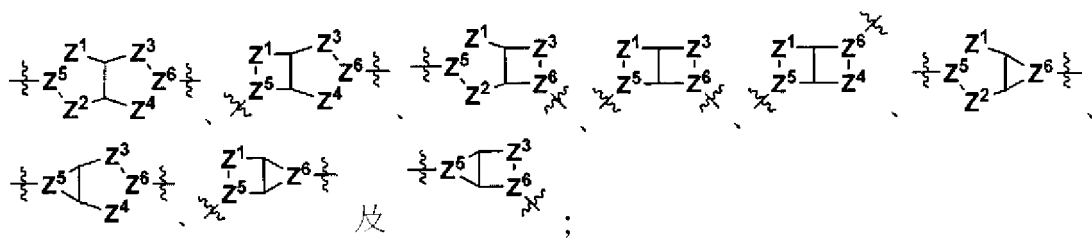


或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

H選自C₃₋₁₂碳環及3員至12員雜環；

A選 自





Z^1 、 Z^2 、 Z^3 及 Z^4 中之每一者獨立地選自- $C(R^{A1})(R^{A2})$ -、- $C(R^{A1})(R^{A2})$ - $C(R^{A1})(R^{A2})$ -、- $C(O)$ -及- $C(R^{A1})(R^{A2})$ - $C(O)$ -，其中 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 及 Z^4 中不超過一者為- $C(O)$ -或- $C(R^{A1})(R^{A2})$ - $C(O)$ -；

Z^5 及 Z^6 獨立地選自-C(H)-及-N-；

B選自C₃₋₁₂碳環及3員至12員雜環；

C選自鍵、C₃₋₁₂碳環及3員至12員雜環；

L^1 、 L^2 及 L^3 中之每一者獨立地選自鍵、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^{51})-$ 、 $-N(R^{51})CH_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-OC(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^{51})-$ 、 $-C(O)N(R^{51})C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^{51})C(O)N(R^{51})-$ 、 $-N(R^{51})C(O)-$ 、 $-N(R^{51})C(O)N(R^{51})-$ 、 $-N(R^{51})C(O)O-$ 、 $-OC(O)N(R^{51})-$ 、 $-C(NR^{51})-$ 、 $-N(R^{51})C(NR^{51})-$ 、 $-C(NR^{51})N(R^{51})-$ 、 $-N(R^{51})C(NR^{51})N(R^{51})-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-OS(O)-$ 、 $-S(O)O-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-OS(O)_2-$ 、 $-S(O)_2O-$ 、 $-N(R^{51})S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R^{51})-$ 、 $-N(R^{51})S(O)-$ 、 $-S(O)N(R^{51})-$ 、 $-N(R^{51})S(O)_2N(R^{51})-$ 及 $-N(R^{51})S(O)N(R^{51})-$ ，或選自伸烷基、伸烯基、伸炔基、伸雜烷基、伸雜烯基及伸雜炔基，其中之每一者視情況經一或多個 R^{50} 取代，其中連接至 L^1 、 L^2 或 L^3 中任一者之相同原子或不同原子之兩個 R^{50} 基團可一起視情況形成橋或環；

R^{50} 在每次出現時獨立地選自：

鹵素、 -NO_2 、 -CN 、 -OR^{52} 、 -SR^{52} 、 $\text{-N(R}^{52})_2$ 、 $\text{-NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 -S(=O)R^{52} 、 $\text{-S(=O)}_2\text{R}^{52}$ 、 $\text{-S(=O)}_2\text{N(R}^{52})_2$ 、 $\text{-S(=O)}_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、-

$\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-$
 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-$
 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-$
 $\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{52})_2$ 、 $-$
 $\text{P}(\text{O})(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{52})(\text{R}^{52})$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{NR}^{52})(\text{R}^{52})$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{P}(\text{O})(\text{R}^{52})$ 、 $-$
 $\text{P}(\text{O})(\text{NR}^{52})(\text{OR}^{52})$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{NR}^{52})_2$ 、 $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $=\text{N}(\text{R}^{52})$ ；

C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基及 C_{2-10} 炔基，其中之每一者在每次出現時獨立地視情況經一或多個選自以下之取代基取代：鹵素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-$
 OR^{52} 、 $-\text{SR}^{52}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$ 、 $-$
 $\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$ 、 $-$
 $\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 $-$
 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-$
 $\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-$
 $\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{52})_2$ 、 $-$
 $\text{P}(\text{O})(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{52})(\text{R}^{52})$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{NR}^{52})(\text{R}^{52})$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{P}(\text{O})(\text{R}^{52})$ 、 $-$
 $\text{P}(\text{O})(\text{NR}^{52})(\text{OR}^{52})$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{NR}^{52})_2$ 、 $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $=\text{N}(\text{R}^{52})$ 、 C_{3-12} 碳環及3員至12員雜環；及

C_{3-12} 碳環及3員至12員雜環，

其中 R^{50} 中之各 C_{3-12} 碳環及3員至12員雜環獨立地視情況經一或多個選自以下之取代基取代：鹵素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{SR}^{52}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-$
 $\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-$
 $\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-$
 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-$

OC(O)NR⁵³R⁵⁴、-NR⁵²C(O)R⁵²、-NR⁵²C(O)OR⁵²、-NR⁵²C(O)N(R⁵²)₂、-NR⁵²C(O)NR⁵³R⁵⁴、-C(O)N(R⁵²)₂、-C(O)NR⁵³R⁵⁴、-P(O)(OR⁵²)₂、-P(O)(R⁵²)₂、-P(O)(OR⁵²)(R⁵²)、-P(O)(NR⁵²)(R⁵²)、-NR⁵²P(O)(R⁵²)、-P(O)(NR⁵²)(OR⁵²)、-P(O)(NR⁵²)₂、=O、=S、=N(R⁵²)、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、C₂₋₆烯基及C₂₋₆炔基；

R⁵¹在每次出現時獨立地選自：

氫、-C(O)R⁵²、-C(O)OR⁵²、-C(O)N(R⁵²)₂、-C(O)NR⁵³R⁵⁴；

C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基及C₂₋₆炔基，其中之每一者在每次出現時獨立地視情況經一或多個選自以下之取代基取代：鹵素、-NO₂、-CN、-OR⁵²、-SR⁵²、-N(R⁵²)₂、-NR⁵³R⁵⁴、-S(=O)R⁵²、-S(=O)₂R⁵²、-S(=O)₂N(R⁵²)₂、-S(=O)₂NR⁵³R⁵⁴、-NR⁵²S(=O)₂R⁵²、-NR⁵²S(=O)₂N(R⁵²)₂、-NR⁵²S(=O)₂NR⁵³R⁵⁴、-C(O)R⁵²、-C(O)OR⁵²、-OC(O)R⁵²、-OC(O)OR⁵²、-OC(O)N(R⁵²)₂、-OC(O)NR⁵³R⁵⁴、-NR⁵²C(O)R⁵²、-NR⁵²C(O)OR⁵²、-NR⁵²C(O)N(R⁵²)₂、-NR⁵²C(O)NR⁵³R⁵⁴、-C(O)N(R⁵²)₂、-C(O)NR⁵³R⁵⁴、-P(O)(OR⁵²)₂、-P(O)(R⁵²)₂、-P(O)(OR⁵²)(R⁵²)、-P(O)(NR⁵²)(R⁵²)、-NR⁵²P(O)(R⁵²)、-P(O)(NR⁵²)(OR⁵²)、-P(O)(NR⁵²)₂、=O、=S、=N(R⁵²)、C₃₋₁₂碳環及3員至12員雜環；及

C₃₋₁₂碳環及3員至12員雜環，

其中R⁵¹中之各C₃₋₁₂碳環及3員至12員雜環獨立地視情況經一或多個選自以下之取代基取代：鹵素、-NO₂、-CN、-OR⁵²、-SR⁵²、-N(R⁵²)₂、-NR⁵³R⁵⁴、-S(=O)R⁵²、-S(=O)₂R⁵²、-S(=O)₂N(R⁵²)₂、-S(=O)₂NR⁵³R⁵⁴、-NR⁵²S(=O)₂R⁵²、-NR⁵²S(=O)₂N(R⁵²)₂、-NR⁵²S(=O)₂NR⁵³R⁵⁴、-

$C(O)R^{52}$ 、 $-C(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)R^{52}$ 、 $-OC(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)N(R^{52})_2$ 、 $-OC(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}C(O)R^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)OR^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-P(O)(OR^{52})_2$ 、 $-P(O)(R^{52})_2$ 、 $-P(O)(OR^{52})(R^{52})$ 、 $-P(O)(NR^{52})(R^{52})$ 、 $-NR^{52}P(O)(R^{52})$ 、 $-P(O)(NR^{52})(OR^{52})$ 、 $-P(O)(NR^{52})_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{52})$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基；

R^{52} 在每次出現時獨立地選自氫；及 C_{1-20} 烷基、 C_{2-20} 烯基、 C_{2-20} 炔基、1員至6員雜烷基、 C_{3-12} 碳環及3員至12員雜環，其中之每一者視情況經鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-NHCH_2CH_3$ 、 $=O$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 C_{3-12} 碳環或3員至6員雜環取代；

R^{53} 及 R^{54} 與其所連接之氮原子一起形成雜環，其視情況經一或多個 R^{50} 取代；

R^{57} 選自：

氫、鹵素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-SR^{52}$ 、 $-NR^{53}R^{54}$ 、 $-S(=O)R^{52}$ 、 $-S(=O)_2R^{58}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)R^{52}$ 、 $-OC(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)N(R^{52})_2$ 、 $-OC(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}C(O)OR^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)NH(C_{1-6}$ 烷基)、 $-C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-P(O)(OR^{52})_2$ 、 $-P(O)(R^{52})_2$ 、 $-P(O)(OR^{52})(R^{52})$ 、 $-P(O)(NR^{52})(R^{52})$ 、 $-NR^{52}P(O)(R^{52})$ 、 $-P(O)(NR^{52})(OR^{52})$ 、 $-P(O)(NR^{52})_2$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{52})$ ；及

C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基及 C_{2-10} 炔基，其中之每一者在每次出現時獨立地經一或多個選自以下之取代基取代： $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-SR^{52}$ 、 $-N(R^{52})_2$ 、

$\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{52})_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{52})(\text{R}^{52})$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{NR}^{52})(\text{R}^{52})$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{P}(\text{O})(\text{R}^{52})$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{NR}^{52})(\text{OR}^{52})$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{NR}^{52})_2$ 、 $=\text{S}$ 及 $=\text{N}(\text{R}^{52})$ ；及

R^{58} 選自氫；及 C_{1-20} 烷基、 C_{3-20} 烯基、 C_{2-20} 炔基、1員至6員雜烷基、 C_{3-12} 碳環及3員至12員雜環，其中之每一者視情況經以下取代：鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $=\text{O}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 C_{3-12} 碳環或3員至6員雜環；

$\text{R}^{\text{A}1}$ 在每次出現時獨立地選自氫及 R^{50} ；

$\text{R}^{\text{A}2}$ 在每次出現時獨立地選自氫及 R^{50} ；

R^{H} 及 R^{B} 中之每一者在每次出現時獨立地選自 R^{50} ，或連接至相同原子或不同原子之兩個 R^{H} 基團或兩個 R^{B} 基團可一起視情況形成橋或環；

R^{C} 在每次出現時獨立地選自氫或 R^{50} ，或連接至相同原子或不同原子之兩個 R^{C} 基團可一起視情況形成橋或環；及

m 、 p 及 q 中之每一者獨立地為0至12之整數。

【0026】 在一些實施例中，為式(I)化合物，其中該化合物以實質上純立體異構體提供。在一些實施例中，為式(I)化合物，其中立體異構體以至少90%對映異構體過量提供。

【0027】 在某些態樣中，本發明提供一種包含式(I)之化合物或鹽及醫藥學上可接受之載劑的醫藥組合物。在一些實施例中，醫藥組合物經調

配以用於經口投與。在一些實施例中，醫藥組合物經調配以便注射。

【0028】在某些態樣中，本發明提供一種治療個體之癌症之方法，其包含向有需要之個體投與有效量之式(I)之化合物或鹽。在一些實施例中，本發明提供一種治療血液癌症之方法，其包含向有需要之個體投與有效量之式(I)之化合物或鹽。在一些實施例中，本發明提供一種治療個體之血液癌症之方法，該個體展現核仁磷酸蛋白(NPM1)基因、DNA (胞嘧啶-5)-甲基轉移酶3A (DNMT3A)基因、FMS樣酪胺酸激酶-3 (FLT3)基因、異檸檬酸去氫酶1 (IDH1)基因、異檸檬酸去氫酶2 (IDH2)基因或其組合之突變，該方法包含向該個體投與治療有效量之式(I)之化合物或鹽。在一些實施例中，本發明提供一種治療有需要之個體之血液癌症之方法，其包含：(a)測定個體分離之生物樣品中存在或不存在NPM1突變、DNMT3A突變、FLT3突變、IDH1突變或IDH2突變中之一或多者；及(b)若個體中測定存在NPM1突變、DNMT3A突變、FLT3突變、IDH1突變或IDH2突變中之一或多者，則向該個體投與治療有效量之式(I)之化合物或鹽。在一些實施例中，本發明提供一種治療個體之血液癌症之方法，其包含向有需要之個體投與有效量之式(I)之化合物或鹽，其中該血液癌症為白血病。在一些實施例中，本發明提供一種治療個體之血液癌症之方法，其包含向有需要之個體投與有效量之式(I)之化合物或鹽，其中該血液癌症為淋巴瘤。在一些實施例中，本發明提供一種治療個體之血液癌症之方法，其包含向有需要之個體投與有效量之式(I)之化合物或鹽，其中該血液癌症為混合系白血病(MLL)、MLL相關白血病、MLL關聯白血病、MLL陽性白血病、MLL誘發白血病、重排混合系白血病(MLL-r)、與MLL重排或MLL基因重排相關之白血病、急性白血病、慢性白血病、低

惡性度白血病、淋巴母細胞白血病、淋巴球性白血病、骨髓白血病、骨髓性白血病、兒童白血病、急性淋巴球性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、急性顆粒球性白血病、急性非淋巴球性白血病、慢性淋巴球性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、骨髓增生疾病(MPD)、骨髓增生贅瘤(MPN)、漿細胞腫瘤、多發性骨髓瘤、骨髓發育不良、皮膚T細胞淋巴瘤、淋巴腫瘤、AIDS相關淋巴瘤、胸腺瘤、胸腺癌、蕁樣肉芽腫(mycosis fungoides)、阿爾伯特-巴贊(Alibert-Bazin)症候群、蕁樣肉芽腫(granuloma fungoides)、塞紮里症候群(Sezary Syndrome)、毛細胞白血病、T細胞前淋巴球性白血病(T-PLL)、大顆粒淋巴球性白血病、腦膜白血病、白血病軟腦膜炎、白血病腦膜炎、多發性骨髓瘤、霍奇金氏淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma)、非霍奇金氏淋巴瘤或瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症(Waldenstrom's macroglobulinemia)。在一些實施例中，本發明提供一種治療個體之血液癌症之方法，其包含向有需要之個體投與有效量之式(I)之化合物或鹽，其中該血液癌症選自惡性淋巴瘤、白血病、成熟B細胞腫瘤、成熟T細胞及自然殺手(NK)細胞腫瘤、前驅體淋巴腫瘤、霍奇金淋巴瘤(HL)、漿細胞腫瘤、肥大細胞瘤、組織細胞及附屬淋巴細胞腫瘤、免疫增生性疾病、骨髓白血病及骨髓發育不良症候群(MDS)。在一些實施例中，本發明提供一種治療個體之血液癌症之方法，其包含向有需要之個體投與有效量之式(I)之化合物或鹽，其中該血液癌症選自急性骨髓性白血病、急性淋巴球性白血病、慢性骨髓性白血病、非霍奇金氏淋巴瘤、多發性骨髓瘤、混合系白血病及骨髓發育不良症候群。在一些實施例中，本發明提供一種治療個體之血液癌症之方法，其包含向有需要之個體投與有效量之式(I)之化合物或鹽，其中該血液癌症選自急性骨髓性白血病。

【0029】在另一態樣中，本發明提供一種治療患有急性骨髓性白血病或急性淋巴母細胞白血病之個體之方法，其包含：(a)篩選存在MLL重排、MLL部分串聯重複或MEIS1表現水準提高之個體；及(b)若測定存在MLL重排、MLL部分串聯重複或MEIS1表現水準提高中之一或多者，則向該個體投與式(I)之化合物或鹽。

【0030】在某些態樣中，本發明提供一種治療個體之胰島素抗性、前期糖尿病、糖尿病或糖尿病風險之方法，其包含向有需要之個體投與有效量之式(I)之化合物或鹽。在某些態樣中，本發明提供一種治療個體之高血糖症之方法，其包含向有需要之個體投與有效量之式(I)之化合物或鹽。

【0031】在某些態樣中，本發明提供一種治療與MLL融合蛋白相關之疾病或病況之方法，其包含向有需要之個體投與有效量之式(I)之化合物或鹽。

【0032】在某些態樣中，本發明提供一種治療有需要之個體之由染色體11q23上染色體重排介導之病症的方法，該方法包含向該個體投與治療有效量之式(I)之化合物或鹽。在某些態樣中，本發明提供一種治療由menin與另一蛋白質之間交互作用介導之病症的方法，其包含向有需要之個體投與治療有效量之式(I)之化合物或鹽。在一些實施例中，個體為人類。

【0033】在某些態樣中，本發明提供一種促進胰臟細胞增生之方法，其包含投與式(I)之化合物或鹽。在一些實施例中，本發明提供一種促進胰臟細胞增生之方法，其包含投與式(I)之化合物或鹽，其中胰臟細胞為胰島細胞。在一些實施例中，本發明提供一種促進胰臟細胞增生之方

法，其包含投與式(I)之化合物或鹽，其中胰臟細胞為 β 細胞。在一些實施例中，本發明提供一種促進胰臟細胞增生之方法，其包含投與式(I)之化合物或鹽，其中胰臟細胞為 β 細胞且 β 細胞增生藉由 β 細胞產量提高證明。在一些實施例中，本發明提供一種促進胰臟細胞增生之方法，其包含投與式(I)之化合物或鹽，其中胰臟細胞為 β 細胞且 β 細胞增生藉由胰島素產量提高證明。在一些實施例中，本發明提供一種促進胰臟細胞增生之方法，其包含向個體投與式(I)之化合物或鹽。在一些實施例中，本發明提供一種促進胰臟細胞增生之方法，其包含向個體投與式(I)之化合物或鹽，其中該個體為人類。

【0034】在某些態樣中，本發明提供一種抑制menin與MLL1、MLL2、MLL融合蛋白及MLL部分串聯重複中之一或多者之交互作用的方法，其包含使menin與有效量之式(I)之化合物或鹽接觸。在某些態樣中，本發明提供一種抑制menin-MLL交互作用之方法，其包含使menin與有效量之式(I)之化合物或鹽接觸，其中交互作用之抑制藉由MLL融合蛋白靶基因表現降低證明。在某些態樣中，本發明提供一種抑制menin-MLL交互作用之方法，其包含使menin與有效量之式(I)之化合物或鹽接觸，其中交互作用之抑制藉由MLL融合蛋白靶基因表現降低證明，且MLL融合蛋白靶基因為*HOXA9*、*DLX2*、*PBX3*或*MEIS1*。在某些態樣中，本發明提供一種使menin穩定之方法，其包含使menin與式(I)之化合物或鹽接觸。

【0035】接觸可包含接觸表現menin之細胞。在一些實施例中，該方法包含投與第二治療劑。在一些實施例中，接觸在活體內發生。在一些實施例中，接觸在活體外發生。

【0036】在某些態樣中，本發明提供一種套組，其包含本文所描述

之醫藥組合物及使用該組合物治療罹患由menin與另一蛋白質之間交互作用介導之疾病或病況的個體之說明書。

以引用方式併入

【0037】本說明書中所提及之所有公開案、專利及專利申請案均以引用的方式併入本文中，其引用的程度如各單獨的公開案、專利或專利申請經特定及單獨地指示以引用的方式併入一般。

【圖式簡單說明】

【0038】本發明之新穎特性在隨附申請專利範圍中細緻闡述。將參考闡述其中利用本發明之原理的說明性實施例及其附圖的以下詳細描述來獲得對本發明之特徵及優勢的更好理解：

【0039】圖1為人類menin同功異型物1之胺基酸序列(SEQ ID NO: 1)。

【0040】圖2為人類menin同功異型物2之胺基酸序列(SEQ ID NO: 2)。

【0041】圖3為人類menin同功異型物3之胺基酸序列(SEQ ID NO: 3)。

【實施方式】

交叉引用

【0042】本申請案主張2017年9月20日申請之美國臨時申請案第62/561,089號、2017年10月26日申請之美國臨時申請案第62/577,644號、2017年12月6日申請之美國臨時申請案第62/595,436號及2018年3月1日申請之美國臨時申請案第62/637,074號之權益，各自以全文引用之方式併入本文中。

序列表

【0043】本申請案含有序列表，該序列表已以ASCII格式、以電子方式提交且以全文引用的方式併入本文中。2018年8月30日創建之該ASCII複本名稱為47535729601_SL.txt且大小為15,912位元組。

【0044】除非另外規定，否則本文所使用之所有技術及科學術語具有與本發明所屬領域之一熟習此項技術者通常所理解相同之含義。

【0045】「MLL融合蛋白」係指具有與搭配蛋白稠合之MLL之N端片段之蛋白質。搭配蛋白質之非限制性實例包括11q23、11q23.3、11q24、1p13.1、1p32 (EPS15)、21q22、9p13.3、9p22 (MLLT3/AF9)、ABI1、ABI2、ACACA、ACTN4、AFF1/AF4、AFF3/LAF4、AFF4/AF5、AKAP13、AP2A2、ARHGEF12、ARHGEF17、BCL9L、BTBD18、BUD13、C2CD3、CASC5、CASP8AP2、CBL、CEP164、CEP170B、CREBBP、DCP1A、DCPS、EEFSEC/SELB、ELL、EPS15、FLNA、FNBP1、FOXO3、GAS7、GMPS、KIAA1524、LAMC3、LOC100131626、MAML2、ME2、MLLT1/ENL、MLLT10/AF10、MLLT11/AF1Q、MLLT3/AF9、MLLT4/AF6、MLLT6/AF17、MYH11、MYO1F、NA、NEBL、NRIP3、PDS5A、PICALM、PRPF19、PTD、RUNDC3B、SEPT11、SEPT2、SEPT5、SEPT6、SEPT9、SMAP1、TET1、TNRC18、TOP3A、VAV1及Xq26.3 (CT45A2)。MLL融合蛋白可經由編碼MLL蛋白質之基因及編碼搭配蛋白質之基因之連接產生，從而產生融合基因。此融合基因之轉譯可產生自初始蛋白中之每一者衍生之具有功能性特性之單一或多種多肽。

【0046】術語「C_{x-y}」或「C_x-C_y」當與諸如烷基、或炔基之化學部

分結合使用時意謂包括鏈中含有x至y個碳的基團。舉例而言，術語「C_{x-y}烷基」係指經取代或未經取代之飽和烴基，包括鏈中含有x至y個碳之直鏈烷基及分支鏈烷基。術語「C_{x-y}烯基」及「C_{x-y}炔基」係指分別含有至少一個雙鍵或參鍵之經取代或未經取代之直鏈或分支鏈不飽和烴基團。除非本說明書中另有特定說明，否則C_{x-y}烷基、C_{x-y}烯基或C_{x-y}炔基視情況經一或多個取代基，諸如本文所描述之彼等取代基取代。

【0047】「碳環」係指飽和、不飽和或芳族環，其中環之各原子為碳原子。碳環可包括3員至10員單環、6員至12員雙環及6員至12員橋連環。雙環碳環之各環可選自飽和、不飽和及芳環。在一些實施例中，碳環為芳基。在一些實施例中，碳環為環烷基。在一些實施例中，碳環為環烯基。在一例示性實施例中，芳環(例如苯基)可稠合至飽和或不飽和環，例如環己烷、環戊烷或環己烯。飽和、不飽和及芳族雙環之任何組合在價數准許時包括於碳環之定義中。例示性碳環包括環戊基、環己基、環己烯基、金剛烷基、苯基、二氫茚基及萘基。除非本說明書中另有特定說明，否則碳環視情況經一或多個取代基，諸如本文所描述之彼等取代基取代。

【0048】「雜環」係指包含一或多個雜原子之飽和、不飽和或芳族環。例示性雜原子包括N、O、Si、P、B及S原子。雜環包括3員至10員單環、6員至12員雙環及6員至12員橋接環。雙環雜環之各環可選自飽和、不飽和及芳族環。雜環可在價數允許下經由雜環之任何原子(諸如雜環之碳或氮原子)連接至分子之其餘部分。在一些實施例中，雜環為雜芳基。在一些實施例中，雜環為雜環烷基。在一例示性實施例中，雜環(例如吡啶基)可稠合至飽和或不飽和環，例如環己烷、環戊烷或環己烯。

【0049】「雜芳基」係指包含至少一個雜原子之3員至12員芳族環，

其中各雜原子可獨立地選自N、O及S。如本文所使用，雜芳環可選自單環或雙環及稠合或橋接環系統環，其中環系統中之環中之至少一者為芳族的，亦即，根據休克爾理論(Hückel theory)，其含有環狀、非定域 $(4n+2)$ π 電子系統。雜芳基中之雜原子可視情況氧化。若存在一或多個氮原子，則其視情況四級銨化。雜芳基可在價數允許下經由雜芳基之任何原子(諸如雜芳基之碳或氮原子)連接至分子之其餘部分。雜芳基之實例包括(但不限於)氮呋基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并吡啶基、1,3-苯并間二氧雜環戊烯基、苯并呋喃基、苯并噁唑基、苯并[d]噻唑基、苯并噻二唑基、苯并[b][1,4]二氧呋基、苯并[b][1,4]噁嗪基、1,4-苯并二噁烷基、苯并蔡并呋喃基、苯并噁唑基、苯并間二氧雜環戊烯基、苯并間二氧雜環己烯基、苯并哌喃基、苯并哌喃酮基、苯并呋喃基、苯并呋喃酮基、苯并噻吩基(苯并噻吩基)、苯并噻吩并[3,2-d]嘧啶基、苯并三唑基、苯并[4,6]咪唑并[1,2-a]吡啶基、呋喃基、噻吩基、環戊[d]嘧啶基、6,7-二氫-5H-環戊[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶基、5,6-二氫苯并[h]喹啉基、5,6-二氫苯并[h]噻吩基、6,7-二氫-5H-苯并[6,7]環庚[1,2-c]噻吩基、二苯并呋喃基、二苯并噻吩基、呋喃基、呋喃酮基、呋喃并[3,2-c]吡啶基、5,6,7,8,9,10-六氫環辛并[d]嘧啶基、5,6,7,8,9,10-六氫環辛并[d]噻吩基、5,6,7,8,9,10-六氫環辛并[d]吡啶基、異噻唑基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、異吡啶基、吡啶基、異吡啶基、異噻吩基、異噻吩基、異噻吩基、異噻吩基、5,8-亞甲基-5,6,7,8-二氫噻吩基、蔡啶基、1,6-噻啶酮基、噻二唑基、2-側氧基氮呋基、噻唑基、環氧乙烷基、5,6,6a,7,8,9,10,10a-八氫苯并[h]噻吩基、1-苯基-1H-吡咯基、啡嗪基、啡噻嗪基、啡噻嗪基、酞嗪基、喋啶基、嘌呤基、吡咯基、吡唑基、吡唑并[3,4-d]嘧啶基、吡啶基、吡啶并

[3,2-d]嘧啶基、吡啶并[3,4-d]嘧啶基、吡嗪基、嘧啶基、噻嗪基、吡咯基、喹唑啉基、喹啉基、喹啉基、異喹啉基、四氫喹啉基、5,6,7,8-二氫喹唑啉基、5,6,7,8-四氫苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶基、6,7,8,9-四氫-5H-環庚[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶基、5,6,7,8-四氫吡啶并[4,5-c]噻嗪基、噻唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基、三嗪基、噻吩并[2,3-d]嘧啶基、噻吩并[3,2-d]嘧啶基、噻吩并[2,3-c]吡啶基及噻吩基(亦即，噻吩基)。除非本說明書中另有特定說明，否則術語「雜芳基」意謂包括如上文所定義之雜芳基，其視情況經一或多個取代基，諸如本文所描述之彼等取代基取代。

【0050】 本發明之化合物亦包括彼等化合物之結晶及非晶形式、醫藥學上可接受之鹽、及此等化合物之具有相同類型之活性的活性代謝物，包括例如化合物之多晶型物、假多晶型物、溶劑合物、水合物、非溶劑化多晶型物(包括無水物)、構形多晶型物及非晶形式，以及其混合物。

【0051】 本文所描述之化合物可展現其天然同位素含量，或可人工增濃原子數目相同但原子質量或質量數與自然界中主要發現之原子質量或質量數不同的特定同位素中之一或多種原子。本發明之化合物的所有同位素變體不論是否具有放射性，均意欲涵蓋於本發明之範疇內。舉例而言，氫具有三種天然存在之同位素，其表示為¹H (氕)、²H (氘)及³H (氚)。氕為自然界中存在之最豐富的氫同位素。氘之富集可提供某些治療優勢，諸如增加活體內半衰期及/或曝露，或可提供適用於研究藥物消除及代謝之活體內途徑的化合物。同位素富集之化合物可藉由熟習此項技術者熟知的習知技術製備。

【0052】 「異構體」為具有相同分子式之不同化合物。「立體異構

體」為僅原子在空間之排列方式不同的異構體。「對映異構體」為一對彼此為不可重疊鏡像之立體異構體。一對對映異構體之1:1混合物為「外消旋」混合物。術語「(±)」用於在適當時表示外消旋混合物。「非對映異構體(Diastereoisomer/diastereomer)」為具有至少兩個不對稱原子但彼此不為鏡像之立體異構體。根據Cahn-Ingold-Prelog R-S系統指定絕對立體化學。當化合物為純對映異構體時，各對掌性碳處之立體化學可由R或S指定。絕對組態未知之解析化合物可視在鈉D線之波長下其旋轉平面偏振光之方向(右旋或左旋)而指定為(+)或(-)。某些本文所描述之化合物含有一或多個不對稱中心，且因此可產生對映異構體、非對映異構體及其他立體異構形式，其不對稱中心可根據絕對立體化學定義為(R)-或(S)-。本發明之化學實體、醫藥組合物及方法意欲包括所有該等可能之立體異構體，包括外消旋混合物、光學純形式、非對映異構體之混合物及中間混合物。光學活性(R)-及(S)-異構體可使用對掌性合成組元或對掌性試劑製備，或使用習知技術解析。化合物之光學活性可經由任何適合方法分析，該方法包括(但不限於)對掌性層析及旋光測定法，且可確定一種立體異構體相比於另一異構體之主導程度。

【0053】具有碳-碳雙鍵或碳-氮雙鍵之化學實體可以Z-或E-形式(或順-或反-形式)存在。此外，一些化學實體可以各種互變異構形式存在。除非另外規定，否則本文所描述之化學實體亦意欲包括所有Z-、E-及互變異構形式。

【0054】術語「經取代」係指具有替換結構之一或多個碳或雜原子上之氫的取代基之部分。應理解，「取代」或「經取代」包括以下隱含限制條件，此類取代與經取代原子及取代基之准許價數相符，且取代產生穩

定化合物，例如其不會自發地進行轉化，諸如藉由重排、環化、消除等。如本文所使用，術語「經取代」涵蓋包括有機化合物之所有可容許取代基。在一廣泛態樣中，可容許取代基包括有機化合物之非環狀及環狀、分支及未分支、碳環及雜環、芳族及非芳族取代基。對於適當有機化合物，可容許取代基可為一或多個且相同或不同。出於本發明之目的，諸如氮之雜原子可具有氫取代基及/或本文所描述之滿足雜原子價數之有機化合物的任何可容許取代基。取代基可包括本文所描述之任何取代基，例如鹵素、羥基、羰基(諸如羧基、烷氧羰基、甲醯基或醯基)、硫羰基(諸如硫酯、硫代乙酸酯或硫甲酸酯)、烷氧基、磷醯基、磷酸酯、磷酸酯、亞磷酸酯、胺基、醯胺基、脒、亞胺、氰基、硝基、疊氮基、硫氫基、烷硫基、硫酸酯、磺酸酯、胺磺醯基、磺醯胺基、磺醯基、雜環基、芳烷基、碳環、雜環、環烷基、雜環烷基、芳族及雜芳族部分。在一些實施例中，取代基可包括本文所描述之任何取代基，例如：鹵素、羥基、側氧基(=O)、硫基(=S)、氰基(-CN)、硝基(-NO₂)、亞胺基(=N-H)、肟基(=N-OH)、胼基(=N-NH₂)、-R^b-OR^a、-R^b-OC(O)-R^a、-R^b-OC(O)-OR^a、-R^b-OC(O)-N(R^a)₂、-R^b-N(R^a)₂、-R^b-C(O)R^a、-R^b-C(O)OR^a、-R^b-C(O)N(R^a)₂、-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)₂、-R^b-N(R^a)C(O)OR^a、-R^b-N(R^a)C(O)R^a、-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a (其中t為1或2)、-R^b-S(O)_tR^a (其中t為1或2)、-R^b-S(O)_tOR^a (其中t為1或2)及-R^b-S(O)_tN(R^a)₂ (其中t為1或2)；及烷基、烯基、炔基、芳基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、環烷基、環烷基烷基、雜環烷基、雜環烷基烷基、雜芳基及雜芳烷基，其中任一者可視情況經烷基、烯基、炔基、鹵素、羥基、鹵烷基、鹵烯基、鹵炔基、側氧基(=O)、硫基(=S)、氰基(-CN)、硝基(-NO₂)、亞胺基(=N-H)、肟基(=N-

OH)、肼(=N-NH₂)、-R^b-OR^a、-R^b-OC(O)-R^a、-R^b-OC(O)-OR^a、-R^b-OC(O)-N(R^a)₂、-R^b-N(R^a)₂、-R^b-C(O)R^a、-R^b-C(O)OR^a、-R^b-C(O)N(R^a)₂、-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)₂、-R^b-N(R^a)C(O)OR^a、-R^b-N(R^a)C(O)R^a、-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a (其中t為1或2)、-R^b-S(O)_tR^a (其中t為1或2)、-R^b-S(O)_tOR^a (其中t為1或2)及-R^b-S(O)_tN(R^a)₂ (其中t為1或2)取代；其中各R^a獨立地選自氫、烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、雜環烷基、雜環烷基烷基、雜芳基或雜芳烷基，其中各R^a在價數允許下可視情況經烷基、烯基、炔基、鹵素、鹵烷基、鹵烯基、鹵炔基、側氧基(=O)、硫基(=S)、氰基(-CN)、硝基(-NO₂)、亞胺基(=N-H)、肼基(=N-OH)、肼(=N-NH₂)、-R^b-OR^a、-R^b-OC(O)-R^a、-R^b-OC(O)-OR^a、-R^b-OC(O)-N(R^a)₂、-R^b-N(R^a)₂、-R^b-C(O)R^a、-R^b-C(O)OR^a、-R^b-C(O)N(R^a)₂、-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)₂、-R^b-N(R^a)C(O)OR^a、-R^b-N(R^a)C(O)R^a、-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a (其中t為1或2)、-R^b-S(O)_tR^a (其中t為1或2)、-R^b-S(O)_tOR^a (其中t為1或2)及-R^b-S(O)_tN(R^a)₂ (其中t為1或2)取代；且其中各R^b獨立地選自直接鍵或直鏈或分支鏈伸烷基、伸烯基或伸炔基鏈，且各R^c為直鏈或分支鏈伸烷基、伸烯基或伸炔基鏈。

【0055】 熟習此項技術者應理解，適當時，取代基可自身經取代。除非特別陳述為「未經取代」，否則在本文中提及化學部分應理解為包括經取代之變體。舉例而言，提及「雜芳基」基團或部分隱含地包括經取代及未經取代之變體。

【0056】 在取代基藉由其自左至右書寫之習知化學式指定之情況下，其同樣涵蓋將由自右向左書寫結構產生之化學上相同的取代基，例如-CH₂O-等效於-OCH₂-。

【0057】術語「鹽」或「醫藥學上可接受之鹽」係指衍生自此項技術中熟知的多種有機及無機相對離子之鹽。醫藥學上可接受之酸加成鹽可用無機酸及有機酸形成。可衍生鹽之無機酸包括例如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸及其類似物。可衍生出鹽之有機酸包括例如乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乙二酸、順丁烯二酸、丙二酸、丁二酸、反丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、肉桂酸、杏仁酸、甲磺酸、乙磺酸、對甲苯磺酸、水楊酸及其類似物。醫藥學上可接受之鹼加成鹽可用無機鹼及有機鹼形成。可衍生出鹽之無機鹼包括例如鈉、鉀、鋰、銨、鈣、鎂、鐵、鋅、銅、錳、鋁及其類似物。可衍生出鹽之有機鹼包括例如一級、二級及三級胺、經取代之胺(包括天然存在之經取代之胺)、環胺、鹼性離子交換樹脂及其類似物，特定言之，諸如異丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺及乙醇胺。在一些實施例中，醫藥學上可接受之鹼加成鹽係選自銨、鉀、鈉、鈣及鎂鹽。

【0058】術語「有效量」或「治療有效量」係指本文所描述之化合物足以達成預定應用(包括(但不限於)如下文所定義之疾病治療)的量。治療有效量可視預期治療應用(活體內)或治療之個體及疾病狀況而變化，例如個體之重量及年齡、疾病狀況之嚴重程度、投與方式及其類似者，其可容易地藉由一般熟習此項技術者測定。該術語亦適用於誘導靶細胞發生特定反應(例如血小板黏著性及/或細胞遷移減少)之劑量。特定劑量將視以下而變化：所選特定化合物、所依循之給藥方案、其是否與其他化合物組合投與、投與時序、其所投與之組織及載運其之實體遞送系統。

【0059】如本文所使用，「治療(treatment或treating)」係指就疾病、病症或醫學病狀而言獲得有益或所要結果(包括(但不限於)治療益處

及/或預防益處)的途徑。治療效益意謂根除或改善所治療之潛在病症。又，經由根除或改善與潛在病症相關之一或多種生理症狀來達成治療益處，從而觀測到個體之改善，儘管該個體仍可能罹患潛在病症。在某些實施例中，就預防益處而言，將組合物投與處於產生特定疾病之風險中的個體，或投與報導疾病之一或多種生理學症狀的個體，即使可能尚未診斷出此疾病。

【0060】「治療作用」，如該術語在本文中所用，涵蓋如上文所描述的治療益處及/或預防益處。預防作用包括延遲或消除疾病或病狀之出現、延遲或消除疾病或病狀之症狀發作、減緩、阻止或逆轉疾病或病狀之進展，或其任何組合。

【0061】如本文所使用，術語「共投與」、「組合投與」及其文法等效語涵蓋向包括人類之動物投與兩種或多於兩種藥劑，使得兩種藥劑及/或其代謝物均在相同時間存在於個體中。共投與包括以各別組合物同時投與、以各別組合物在不同時間投與、或以兩種藥劑皆存在之組合物投與。

【0062】術語「拮抗劑」及「抑制劑」可互換使用，且其係指能夠抑制靶蛋白(例如menin、MLL1、MLL2及/或MLL融合蛋白)之生物功能(例如活性、表現、結合、蛋白間交互作用)之化合物。因此，術語「拮抗劑」與「抑制劑」係在靶蛋白之生物學作用之情形下定義。儘管本文中之較佳拮抗劑尤其與目標交互作用(例如結合)，該目標為藉由與靶蛋白為成員之信號轉導路徑之其他成員交互作用來抑制靶蛋白之生物活性的化合物，該等化合物亦尤其包括於此定義內。拮抗劑所抑制之較佳生物活性與腫瘤之發展、生長或擴散相關。

【0063】如本文所使用，術語「促效劑」係指具有起始或增強靶蛋

白生物功能之能力的化合物，不論是否藉由抑制靶蛋白之活性或表現。因此，術語「促效劑」係在標靶多肽之生物學作用之情形下定義。儘管本文中之較佳拮抗劑尤其與目標交互作用(例如結合)，該目標為藉由與靶多肽為成員之信號轉導路徑之其他成員交互作用來開始或增強靶多肽之生物活性的化合物，該等化合物亦尤其包括於此定義內。

【0064】「信號轉導」為刺激或抑制性信號傳遞至細胞中及細胞內以誘發胞內反應的過程。信號轉導路徑調節劑係指調節與相同特定信號轉導路徑對應之一或多種細胞蛋白質之活性的化合物。調節劑可增強(促效劑)或抑制(拮抗劑)信號轉導分子活性。

【0065】「抗癌劑」、「抗腫瘤劑」或「化學治療劑」係指適用於治療贅生性病狀的任何藥劑。一類抗癌劑包含化學治療劑。「化學療法」意謂一或多種化學治療藥物及/或其他藥劑藉由各種方法(包括靜脈內、口腔、肌肉內、腹膜內、膀胱內、皮下、經皮、頰內或吸入或以栓劑形式)投與癌症患者。

【0066】「個體」係指動物，諸如哺乳動物，例如人類。本文所描述之方法可適用於人類治療及獸醫應用。在一些實施例中，個體為哺乳動物，且在一些實施例中，個體為人類。「哺乳動物」包括人類，及馴養動物(諸如實驗動物及家養寵物(例如貓、犬、豬、牛、綿羊、山羊、馬、兔))與非馴養動物(諸如野生動物)，及其類似動物。

【0067】「前藥」意謂指示一種化合物，其可在生理學條件下或藉由溶劑分解而轉化為本文所描述之生物學活性化合物(例如式(I)化合物)。因此，術語「前藥」係指醫藥學上可接受之生物學活性化合物之前驅體。在一些態樣中，當投與個體時，前藥無活性，但在活體內轉化為活性化合

物，例如水解。前藥化合物通常在哺乳動物生物體中提供可溶性、組織相容性或延時釋放之優點(參見例如Bundgard, H., *Design of Prodrugs* (1985),第7頁至第9頁, 第21頁至第24頁 (Elsevier, Amsterdam) ; Higuchi, T.等 人,「Pro-drugs as Novel Delivery Systems,」 (1987) A.C.S. Symposium Series, 第14卷 ; 及Bioreversible Carriers in Drug Design等 Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press), 其中之每一者以全文引入之方式併入本文中。術語「前藥」亦意欲包括任何共價鍵結的載劑，當此類前藥投與哺乳動物個體時，其釋放活性化合物於活體內。如本文所描述之活性化合物之前藥典型地藉由修飾活性化合物中存在之官能基來製備，其方式為使得修飾在常規操作中或在活體內裂解為親本活性化合物。前藥包括其中羥基、胺基或巰基鍵結於任何基團的化合物，當向哺乳動物個體投與活性化合物前藥時，該基團裂解而分別形成游離羥基、游離胺基或游離巰基。前藥之實例包括(但不限於)活性化合物中之羥基官能基之乙酸酯、甲酸酯及苯甲酸酯衍生物，或胺官能基之乙醯胺、甲醯胺及苯甲醯胺衍生物，及其類似物。

【0068】術語「活體內」係指發生於個體體內的事件。

【0069】術語「活體外」係指發生於個體體外之事件。舉例而言，活體外分析涵蓋個體外之任何分析操作。活體外分析涵蓋基於細胞之分析，其中採用存活或死亡細胞。活體外分析亦涵蓋無細胞分析，其中不採用完整細胞。

【0070】「視情況(Optional/optionally)」意謂隨後描述之事件或情形可能發生或可能不發生，且該描述包括該事件或情形發生之情況及不發生之情況。舉例而言，「視情況經取代之芳基」意謂芳基可能經取代或可

能未經取代且該描述包括經取代之芳基及不具有取代基之芳基。

【0071】「醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑」包括(但不限於)任何佐劑、載劑、賦形劑、滑動劑、甜味劑、稀釋劑、防腐劑、染料、著色劑、風味增強劑、界面活性劑、濕潤劑、分散劑、懸浮劑、穩定劑、等張劑、溶劑或乳化劑，其已經美國食品與藥物管理局(the United States Food and Drug Administration)核准為可接受用於人類或家畜。

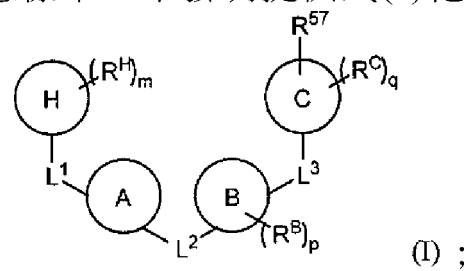
【0072】本發明提供用以調節menin與諸如MLL1、MLL2及MLL融合致癌蛋白之蛋白的交互作用之化合物。在某些實施例中，本發明提供抑制menin與其上游或下游信號傳導分子(包括(但不限於) MLL1、MLL2及MLL融合致癌蛋白)之交互作用之化合物及方法。本發明化合物可用於方法中用以治療多種癌症及與MLL1、MLL2、MLL融合蛋白及menin中之一或多者相關之其他疾病。在某些實施例中，本發明化合物共價結合menin且抑制menin與MLL之交互作用。在某些實施例中，本發明化合物與menin非共價交互作用且抑制menin與MLL之交互作用。

【0073】本發明化合物可用於方法中用以治療與MLL1、MLL2、MLL融合蛋白及menin相關之多種疾病。在某些實施例中，本發明化合物與menin非共價交互作用且抑制menin與MLL之交互作用。在某些實施例中，本發明化合物共價結合menin且抑制menin與MLL之交互作用。

【0074】在一些態樣中，本發明提供選擇性地結合至menin蛋白質及/或調節menin與MLL蛋白質(例如MLL1、MLL2或MLL融合蛋白)之交互作用之化合物或鹽。在某些實施例中，化合物藉由與一或多種胺基酸及/或一或多種金屬離子結合或交互作用來調節menin蛋白質。某些化合物可佔據menin之F9及/或P13凹穴。本文所揭示之化合物之結合可破壞menin

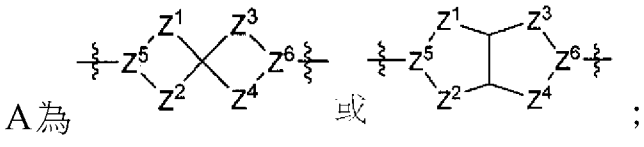
或MLL (例如MLL1、MLL2或MLL融合蛋白)下游信號傳導。

【0075】在某些態樣中，本發明提供式(I)化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽、同位素形式或前藥，其中：

H選自C₃₋₁₂碳環及3員至12員雜環；



Z¹、Z²、Z³及Z⁴中之每一者獨立地選自-C(R^{A1})(R^{A2})-、-C(R^{A1})(R^{A2})-C(R^{A1})(R^{A2})-、-C(O)-及-C(R^{A1})(R^{A2})-C(O)-，其中Z¹、Z²、Z³及Z⁴中不超過一者為-C(O)-或-C(R^{A1})(R^{A2})-C(O)-；

Z⁵及Z⁶獨立地選自-C(H)-及-N-；

B選自C₃₋₁₂碳環及3員至12員雜環；

C選自鍵、C₃₋₁₂碳環及3員至12員雜環；

L¹、L²及L³中之每一者獨立地選自鍵、-O-、-S-、-N(R⁵¹)-、-N(R⁵¹)CH₂-、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-OC(O)O-、-C(O)N(R⁵¹)-、-C(O)N(R⁵¹)C(O)-、-C(O)N(R⁵¹)C(O)N(R⁵¹)-、-N(R⁵¹)C(O)-、-N(R⁵¹)C(O)N(R⁵¹)-、-N(R⁵¹)C(O)O-、-OC(O)N(R⁵¹)-、-C(NR⁵¹)-、-N(R⁵¹)C(NR⁵¹)-、-C(NR⁵¹)N(R⁵¹)-、-N(R⁵¹)C(NR⁵¹)N(R⁵¹)-、-S(O)₂-、-OS(O)-、-S(O)O-、-S(O)-、-OS(O)₂-、-S(O)₂O-、-N(R⁵¹)S(O)₂-、-S(O)₂N(R⁵¹)-、-N(R⁵¹)S(O)-、-S(O)N(R⁵¹)-、-N(R⁵¹)S(O)₂N(R⁵¹)-及-N(R⁵¹)S(O)N(R⁵¹)-，或選自伸烷基、伸烯基、伸炔基、伸雜烷基、伸雜

烯基及伸雜炔基，其中之每一者視情況經一或多個 R^{50} 取代，其中連接至 L^1 、 L^2 或 L^3 中任一者之相同原子或不同原子之兩個 R^{50} 基團可一起視情況形成橋或環；

R^{50} 在每次出現時獨立地選自：

鹵素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{SR}^{52}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{52})_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{52})(\text{R}^{52})$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{NR}^{52})(\text{R}^{52})$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{P}(\text{O})(\text{R}^{52})$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{NR}^{52})(\text{OR}^{52})$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{NR}^{52})_2$ 、 $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $=\text{N}(\text{R}^{52})$ ；

C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基及 C_{2-10} 炔基，其中之每一者在每次出現時獨立地視情況經一或多個選自以下之取代基取代：鹵素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{SR}^{52}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{52})_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{52})(\text{R}^{52})$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{NR}^{52})(\text{R}^{52})$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{P}(\text{O})(\text{R}^{52})$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{NR}^{52})(\text{OR}^{52})$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{NR}^{52})_2$ 、 $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $=\text{N}(\text{R}^{52})$ 、 C_{3-12} 碳環及3員至12員雜環；及

C_{3-12} 碳環及3員至12員雜環，

其中 R^{50} 中之各 C_{3-12} 碳環及3員至12員雜環獨立地視情況經一或多個選自以下之取代基取代：鹵素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{52}$ 、 $-SR^{52}$ 、 $-N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{53}R^{54}$ 、 $-S(=O)R^{52}$ 、 $-S(=O)_2R^{52}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)R^{52}$ 、 $-C(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)R^{52}$ 、 $-OC(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)N(R^{52})_2$ 、 $-OC(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}C(O)R^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)OR^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-P(O)(OR^{52})_2$ 、 $-P(O)(R^{52})_2$ 、 $-P(O)(OR^{52})(R^{52})$ 、 $-P(O)(NR^{52})(R^{52})$ 、 $-NR^{52}P(O)(R^{52})$ 、 $-P(O)(NR^{52})(OR^{52})$ 、 $-P(O)(NR^{52})_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{52})$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基；

R^{51} 在每次出現時獨立地選自：

氫、 $-C(O)R^{52}$ 、 $-C(O)OR^{52}$ 、 $-C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-C(O)NR^{53}R^{54}$ ；

C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基，其中之每一者在每次出現時獨立地視情況經一或多個選自以下之取代基取代：鹵素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{52}$ 、 $-SR^{52}$ 、 $-N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{53}R^{54}$ 、 $-S(=O)R^{52}$ 、 $-S(=O)_2R^{52}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)R^{52}$ 、 $-C(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)R^{52}$ 、 $-OC(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)N(R^{52})_2$ 、 $-OC(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}C(O)R^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)OR^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-P(O)(OR^{52})_2$ 、 $-P(O)(R^{52})_2$ 、 $-P(O)(OR^{52})(R^{52})$ 、 $-P(O)(NR^{52})(R^{52})$ 、 $-NR^{52}P(O)(R^{52})$ 、 $-P(O)(NR^{52})(OR^{52})$ 、 $-P(O)(NR^{52})_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{52})$ 、 C_{3-12} 碳環及3員

至12員雜環；及

C₃₋₁₂碳環及3員至12員雜環，

其中R⁵¹中之各C₃₋₁₂碳環及3員至12員雜環獨立地視情況經一或多個選自以下之取代基取代：鹵素、-NO₂、-CN、-OR⁵²、-SR⁵²、-N(R⁵²)₂、-NR⁵³R⁵⁴、-S(=O)R⁵²、-S(=O)₂R⁵²、-S(=O)₂N(R⁵²)₂、-S(=O)₂NR⁵³R⁵⁴、-NR⁵²S(=O)₂R⁵²、-NR⁵²S(=O)₂N(R⁵²)₂、-NR⁵²S(=O)₂NR⁵³R⁵⁴、-C(O)R⁵²、-C(O)OR⁵²、-OC(O)R⁵²、-OC(O)OR⁵²、-OC(O)N(R⁵²)₂、-OC(O)NR⁵³R⁵⁴、-NR⁵²C(O)R⁵²、-NR⁵²C(O)OR⁵²、-NR⁵²C(O)N(R⁵²)₂、-NR⁵²C(O)NR⁵³R⁵⁴、-C(O)N(R⁵²)₂、-C(O)NR⁵³R⁵⁴、-P(O)(OR⁵²)₂、-P(O)(R⁵²)₂、-P(O)(OR⁵²)(R⁵²)、-P(O)(NR⁵²)(R⁵²)、-NR⁵²P(O)(R⁵²)、-P(O)(NR⁵²)(OR⁵²)、-P(O)(NR⁵²)₂、=O、=S、=N(R⁵²)、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、C₂₋₆烯基及C₂₋₆炔基；

R⁵²在每次出現時獨立地選自氫；及C₁₋₂₀烷基、C₂₋₂₀烯基、C₂₋₂₀炔基、1員至6員雜烷基、C₃₋₁₂碳環及3員至12員雜環，其中之每一者視情況經 鹵 素 、-CN、-NO₂、-NH₂、-NHCH₃、-NHCH₂CH₃、=O、-OH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、C₃₋₁₂碳環或3員至6員雜環取代；

R⁵³及R⁵⁴與其所連接之氮原子一起形成雜環，其視情況經一或多個R⁵⁰取代；

R⁵⁷選自：

氫 、 鹵 素 、-NO₂、-CN、-SR⁵²、-NR⁵³R⁵⁴、-S(=O)R⁵²、-S(=O)₂R⁵⁸、-S(=O)₂N(R⁵²)₂、-S(=O)₂NR⁵³R⁵⁴、-NR⁵²S(=O)₂R⁵²、-NR⁵²S(=O)₂N(R⁵²)₂、-NR⁵²S(=O)₂NR⁵³R⁵⁴、-C(O)OR⁵²、-OC(O)R⁵²、-OC(O)OR⁵²、-OC(O)N(R⁵²)₂、-OC(O)NR⁵³R⁵⁴、-NR⁵²C(O)OR⁵²、-

$\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{52})_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{52})(\text{R}^{52})$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{NR}^{52})(\text{R}^{52})$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{P}(\text{O})(\text{R}^{52})$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{NR}^{52})(\text{OR}^{52})$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{NR}^{52})_2$ 、 $=\text{S}$ 、 $=\text{N}(\text{R}^{52})$ ；及

C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基及 C_{2-10} 炔基，其中之每一者在每次出現時獨立地經一或多個選自以下之取代基取代： $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SR}^{52}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{52})_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{52})(\text{R}^{52})$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{NR}^{52})(\text{R}^{52})$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{P}(\text{O})(\text{R}^{52})$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{NR}^{52})(\text{OR}^{52})$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{NR}^{52})_2$ 、 $=\text{S}$ 及 $=\text{N}(\text{R}^{52})$ ；及

R^{58} 選自氫；及 C_{1-20} 烷基、 C_{3-20} 烯基、 C_{2-20} 炔基、1員至6員雜烷基、 C_{3-12} 碳環及3員至12員雜環，其中之每一者視情況經以下取代：鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $=\text{O}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 C_{3-12} 碳環或3員至6員雜環；

$\text{R}^{\text{A}1}$ 在每次出現時獨立地選自氫及 R^{50} ；

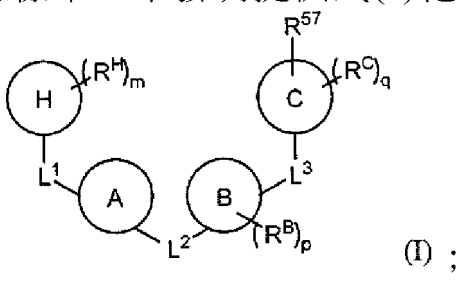
$\text{R}^{\text{A}2}$ 在每次出現時獨立地選自氫及 R^{50} ；

R^{H} 及 R^{B} 中之每一者在每次出現時獨立地選自 R^{50} ，或連接至相同原子或不同原子之兩個 R^{H} 基團或兩個 R^{B} 基團可一起視情況形成橋或環；

R^{C} 在每次出現時獨立地選自氫或 R^{50} ，或連接至相同原子或不同原子之兩個 R^{C} 基團可一起視情況形成橋或環；及

m、p及q中之每一者獨立地為0至12之整數。

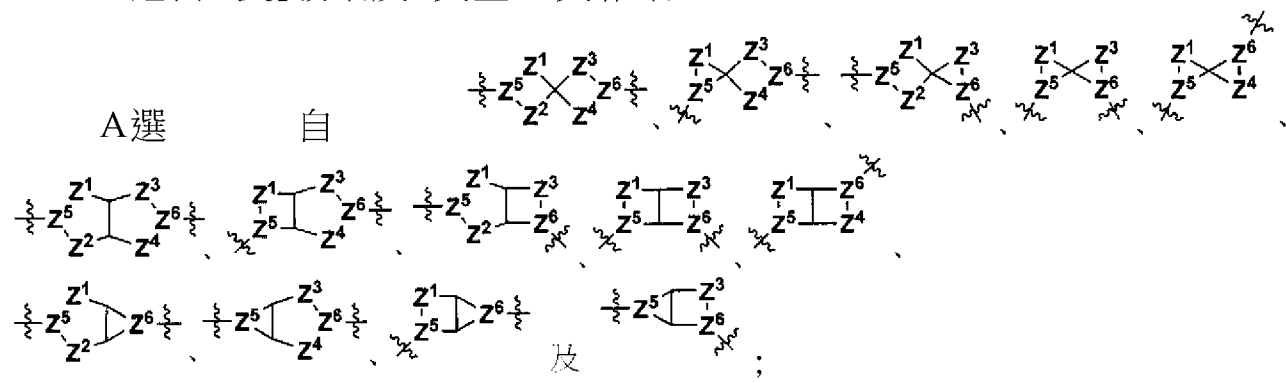
【0076】在有些態樣中，本發明提供式(I)化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽、同位素形式或前藥，其中：

H選自C₃₋₁₂碳環及3員至12員雜環；

A選自



Z¹、Z²、Z³及Z⁴中之每一者獨立地選自-C(R^{A1})(R^{A2})-、-C(R^{A1})(R^{A2})-C(R^{A1})(R^{A2})-、-C(O)-及-C(R^{A1})(R^{A2})-C(O)-，其中Z¹、Z²、Z³及Z⁴中不超過一者為-C(O)-或-C(R^{A1})(R^{A2})-C(O)-；

Z⁵及Z⁶獨立地選自-C(H)-及-N-；

B選自C₃₋₁₂碳環及3員至12員雜環；

C選自鍵、C₃₋₁₂碳環及3員至12員雜環；

L¹、L²、L³及L⁴中之每一者獨立地選自鍵、-O-、-S-、-N(R⁵¹)-、-N(R⁵¹)CH₂-、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-OC(O)O-、-C(O)N(R⁵¹)-、-C(O)N(R⁵¹)C(O)-、-C(O)N(R⁵¹)C(O)N(R⁵¹)-、-N(R⁵¹)C(O)-、-N(R⁵¹)C(O)N(R⁵¹)-、-N(R⁵¹)C(O)O-、-OC(O)N(R⁵¹)-、-C(NR⁵¹)-、-N(R⁵¹)C(NR⁵¹)-、-C(NR⁵¹)N(R⁵¹)-、-N(R⁵¹)C(NR⁵¹)N(R⁵¹)-、-S(O)₂-、-

OS(O)-、-S(O)O-、-S(O)-、-OS(O)₂-、-S(O)₂O-、-N(R⁵¹)S(O)₂-、-S(O)₂N(R⁵¹)-、-N(R⁵¹)S(O)-、-S(O)N(R⁵¹)-、-N(R⁵¹)S(O)₂N(R⁵¹)-及-N(R⁵¹)S(O)N(R⁵¹)-，或選自伸烷基、伸烯基、伸炔基、伸雜烷基、伸雜烯基及伸雜炔基，其中之每一者視情況經一或多個R⁵⁰取代，其中連接至L¹、L²或L³中任一者之相同原子或不同原子之兩個R⁵⁰基團可一起視情況形成橋或環；

R⁵⁰在每次出現時獨立地選自：

鹵素、-NO₂、-CN、-OR⁵²、-SR⁵²、-N(R⁵²)₂、-NR⁵³R⁵⁴、-S(=O)R⁵²、-S(=O)₂R⁵²、-S(=O)₂N(R⁵²)₂、-S(=O)₂NR⁵³R⁵⁴、-NR⁵²S(=O)₂R⁵²、-NR⁵²S(=O)₂N(R⁵²)₂、-NR⁵²S(=O)₂NR⁵³R⁵⁴、-C(O)R⁵²、-C(O)OR⁵²、-OC(O)R⁵²、-OC(O)OR⁵²、-OC(O)N(R⁵²)₂、-OC(O)NR⁵³R⁵⁴、-NR⁵²C(O)R⁵²、-NR⁵²C(O)OR⁵²、-NR⁵²C(O)N(R⁵²)₂、-NR⁵²C(O)NR⁵³R⁵⁴、-C(O)N(R⁵²)₂、-C(O)NR⁵³R⁵⁴、-P(O)(OR⁵²)₂、-P(O)(R⁵²)₂、-P(O)(OR⁵²)(R⁵²)、-P(O)(NR⁵²)(R⁵²)、-NR⁵²P(O)(R⁵²)、-P(O)(NR⁵²)(OR⁵²)、-P(O)(NR⁵²)₂、=O、=S、=N(R⁵²)；

C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀烯基及C₂₋₁₀炔基，其中之每一者在每次出現時獨立地視情況經一或多個選自以下之取代基取代：鹵素、-NO₂、-CN、-OR⁵²、-SR⁵²、-N(R⁵²)₂、-NR⁵³R⁵⁴、-S(=O)R⁵²、-S(=O)₂R⁵²、-S(=O)₂N(R⁵²)₂、-S(=O)₂NR⁵³R⁵⁴、-NR⁵²S(=O)₂R⁵²、-NR⁵²S(=O)₂N(R⁵²)₂、-NR⁵²S(=O)₂NR⁵³R⁵⁴、-C(O)R⁵²、-C(O)OR⁵²、-OC(O)R⁵²、-OC(O)OR⁵²、-OC(O)N(R⁵²)₂、-OC(O)NR⁵³R⁵⁴、-NR⁵²C(O)R⁵²、-NR⁵²C(O)OR⁵²、-NR⁵²C(O)N(R⁵²)₂、-NR⁵²C(O)NR⁵³R⁵⁴、-C(O)N(R⁵²)₂、-C(O)NR⁵³R⁵⁴、-P(O)(OR⁵²)₂、-

$P(O)(R^{52})_2$ 、 $-P(O)(OR^{52})(R^{52})$ 、 $-P(O)(NR^{52})(R^{52})$ 、 $-NR^{52}P(O)(R^{52})$ 、 $-P(O)(NR^{52})(OR^{52})$ 、 $-P(O)(NR^{52})_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{52})$ 、 C_{3-12} 碳環及3員至12員雜環；及

C_{3-12} 碳環及3員至12員雜環，

其中 R^{50} 中之各 C_{3-12} 碳環及3員至12員雜環獨立地視情況經一或多個選自以下之取代基取代：鹵素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{52}$ 、 $-SR^{52}$ 、 $-N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{53}R^{54}$ 、 $-S(=O)R^{52}$ 、 $-S(=O)_2R^{52}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)R^{52}$ 、 $-C(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)R^{52}$ 、 $-OC(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)N(R^{52})_2$ 、 $-OC(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}C(O)R^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)OR^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-P(O)(OR^{52})_2$ 、 $-P(O)(R^{52})_2$ 、 $-P(O)(OR^{52})(R^{52})$ 、 $-P(O)(NR^{52})(R^{52})$ 、 $-NR^{52}P(O)(R^{52})$ 、 $-P(O)(NR^{52})(OR^{52})$ 、 $-P(O)(NR^{52})_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{52})$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基；

R^{51} 在每次出現時獨立地選自：

氫、 $-C(O)R^{52}$ 、 $-C(O)OR^{52}$ 、 $-C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-C(O)NR^{53}R^{54}$ ；

C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基，其中之每一者在每次出現時獨立地視情況經一或多個選自以下之取代基取代：鹵素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{52}$ 、 $-SR^{52}$ 、 $-N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{53}R^{54}$ 、 $-S(=O)R^{52}$ 、 $-S(=O)_2R^{52}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)R^{52}$ 、 $-C(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)R^{52}$ 、 $-OC(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)N(R^{52})_2$ 、 $-OC(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}C(O)R^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)OR^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}C(O)NR^{53}R^{54}$ 、

$C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-P(O)(OR^{52})_2$ 、 $-P(O)(R^{52})_2$ 、 $-P(O)(OR^{52})(R^{52})$ 、 $-P(O)(NR^{52})(R^{52})$ 、 $-NR^{52}P(O)(R^{52})$ 、 $-P(O)(NR^{52})(OR^{52})$ 、 $-P(O)(NR^{52})_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{52})$ 、 C_{3-12} 碳環及3員至12員雜環；及

C_{3-12} 碳環及3員至12員雜環，

其中 R^{51} 中之各 C_{3-12} 碳環及3員至12員雜環獨立地視情況經一或多個選自以下之取代基取代：鹵素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{52}$ 、 $-SR^{52}$ 、 $-N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{53}R^{54}$ 、 $-S(=O)R^{52}$ 、 $-S(=O)_2R^{52}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)R^{52}$ 、 $-C(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)R^{52}$ 、 $-OC(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)N(R^{52})_2$ 、 $-OC(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}C(O)R^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)OR^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-P(O)(OR^{52})_2$ 、 $-P(O)(R^{52})_2$ 、 $-P(O)(OR^{52})(R^{52})$ 、 $-P(O)(NR^{52})(R^{52})$ 、 $-NR^{52}P(O)(R^{52})$ 、 $-P(O)(NR^{52})(OR^{52})$ 、 $-P(O)(NR^{52})_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{52})$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基；

R^{52} 在每次出現時獨立地選自氫；及 C_{1-20} 烷基、 C_{2-20} 烯基、 C_{2-20} 炔基、1員至6員雜烷基、 C_{3-12} 碳環及3員至12員雜環，其中之每一者視情況經鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-NHCH_2CH_3$ 、 $=O$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 C_{3-12} 碳環或3員至6員雜環取代；

R^{53} 及 R^{54} 與其所連接之氮原子一起形成雜環，其視情況經一或多個 R^{50} 取代；

R^{57} 選自：

氫、鹵素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-SR^{52}$ 、 $-NR^{53}R^{54}$ 、 $-S(=O)R^{52}$ 、

$S(=O)_2R^{58}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)R^{52}$ 、 $-OC(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)N(R^{52})_2$ 、 $-OC(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}C(O)OR^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)NH(C_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-P(O)(OR^{52})_2$ 、 $-P(O)(R^{52})_2$ 、 $-P(O)(OR^{52})(R^{52})$ 、 $-P(O)(NR^{52})(R^{52})$ 、 $-NR^{52}P(O)(R^{52})$ 、 $-P(O)(NR^{52})(OR^{52})$ 、 $-P(O)(NR^{52})_2$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{52})$ ；及

C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基及 C_{2-10} 炔基，其中之每一者在每次出現時獨立地經一或多個選自以下之取代基取代： $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-SR^{52}$ 、 $-N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{53}R^{54}$ 、 $-S(=O)R^{52}$ 、 $-S(=O)_2R^{52}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)R^{52}$ 、 $-C(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)R^{52}$ 、 $-OC(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)N(R^{52})_2$ 、 $-OC(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}C(O)R^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)OR^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-P(O)(OR^{52})_2$ 、 $-P(O)(R^{52})_2$ 、 $-P(O)(OR^{52})(R^{52})$ 、 $-P(O)(NR^{52})(R^{52})$ 、 $-NR^{52}P(O)(R^{52})$ 、 $-P(O)(NR^{52})(OR^{52})$ 、 $-P(O)(NR^{52})_2$ 、 $=S$ 及 $=N(R^{52})$ ；及

R^{58} 選自氫；及 C_{1-20} 烷基、 C_{3-20} 烯基、 C_{2-20} 炔基、1員至6員雜烷基、 C_{3-12} 碳環及3員至12員雜環，其中之每一者視情況經以下取代：鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-NHCH_2CH_3$ 、 $=O$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 C_{3-12} 碳環或3員至6員雜環；

R^{A1} 在每次出現時獨立地選自氫及 R^{50} ；

R^{A2} 在每次出現時獨立地選自氫及 R^{50} ；

R^B 在每次出現時獨立地選自 R^{50} ，或連接至相同原子或不同原子之兩

個 R^B 基團可一起視情況形成橋或環；

R^H 在每次出現時獨立地選自 R^{50} 及 $-L^4-H^2-(R^{H2})_r$ ；

H^2 選自 C_{3-12} 碳環及3員至12員雜環；

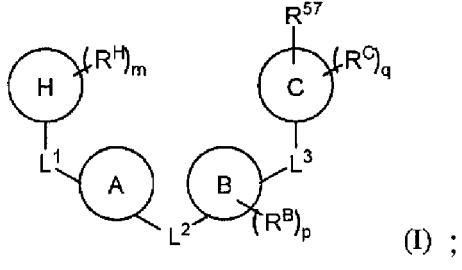
R^{H2} 在每次出現時獨立地選自 R^{50} ，或連接至相同原子或不同原子之兩個 R^{H2} 基團可一起視情況形成橋或環；

r 為1至6之整數；

R^C 在每次出現時獨立地選自氫或 R^{50} ，或連接至相同原子或不同原子之兩個 R^C 基團可一起視情況形成橋或環；及

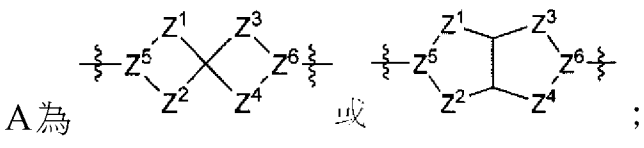
m 、 p 及 q 中之每一者獨立地為0至12之整數。

【0077】在某些態樣中，本發明提供式(I)化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽、同位素形式或前藥，其中：

H 選自 C_{3-12} 碳環及3員至12員雜環；



Z^1 、 Z^2 、 Z^3 及 Z^4 中之每一者獨立地選自 $-C(R^{A1})(R^{A2})-$ 、 $-C(R^{A1})(R^{A2})-C(R^{A1})(R^{A2})-$ 、 $-C(O)-$ 及 $-C(R^{A1})(R^{A2})-C(O)-$ ，其中 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 及 Z^4 中不超過一者為 $-C(O)-$ 或 $-C(R^{A1})(R^{A2})-C(O)-$ ；

Z^5 及 Z^6 獨立地選自 $-C(H)-$ 及 $-N-$ ；

B 選自 C_{3-12} 碳環及3員至12員雜環；

C 選自鍵、 C_{3-12} 碳環及3員至12員雜環；

L^1 及 L^2 中之每一者獨立地選自鍵、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^{51})-$ 、 $-N(R^{51})CH_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-OC(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^{51})-$ 、 $-C(O)N(R^{51})C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^{51})C(O)N(R^{51})-$ 、 $-N(R^{51})C(O)-$ 、 $-N(R^{51})C(O)N(R^{51})-$ 、 $-N(R^{51})C(O)O-$ 、 $-OC(O)N(R^{51})-$ 、 $-C(NR^{51})-$ 、 $-N(R^{51})C(NR^{51})-$ 、 $-C(NR^{51})N(R^{51})-$ 、 $-N(R^{51})C(NR^{51})N(R^{51})-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-OS(O)-$ 、 $-S(O)O-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-OS(O)_2-$ 、 $-S(O)_2O-$ 、 $-N(R^{51})S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R^{51})-$ 、 $-N(R^{51})S(O)-$ 、 $-S(O)N(R^{51})-$ 、 $-N(R^{51})S(O)_2N(R^{51})-$ 及 $-N(R^{51})S(O)N(R^{51})-$ ，或選自伸烷基、伸烯基、伸炔基、伸雜烷基、伸雜烯基及伸雜炔基，其中之每一者視情況經一或多個 R^{50} 取代，其中連接至 L^1 或 L^2 中任一者之相同原子或不同原子之兩個 R^{50} 基團可一起視情況形成橋或環；

L^3 為視情況經一或多個 R^{50} 取代之 C_{1-6} 伸烷基；

R^{50} 在每次出現時獨立地選自：

鹵素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{52}$ 、 $-SR^{52}$ 、 $-N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{53}R^{54}$ 、 $-S(=O)R^{52}$ 、 $-S(=O)_2R^{52}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)R^{52}$ 、 $-C(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)R^{52}$ 、 $-OC(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)N(R^{52})_2$ 、 $-OC(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}C(O)R^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)OR^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-P(O)(OR^{52})_2$ 、 $-P(O)(R^{52})_2$ 、 $-P(O)(OR^{52})(R^{52})$ 、 $-P(O)(NR^{52})(R^{52})$ 、 $-NR^{52}P(O)(R^{52})$ 、 $-P(O)(NR^{52})(OR^{52})$ 、 $-P(O)(NR^{52})_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{52})$ ；

C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基及 C_{2-10} 炔基，其中之每一者在每次出現時獨立地視情況經一或多個選自以下之取代基取代：鹵素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、

OR^{52} 、 $-\text{SR}^{52}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{52})_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{52})(\text{R}^{52})$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{NR}^{52})(\text{R}^{52})$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{P}(\text{O})(\text{R}^{52})$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{NR}^{52})(\text{OR}^{52})$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{NR}^{52})_2$ 、 $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $=\text{N}(\text{R}^{52})$ 、 C_{3-12} 碳環及3員至12員雜環；及

C_{3-12} 碳環及3員至12員雜環，

其中 R^{50} 中之各 C_{3-12} 碳環及3員至12員雜環獨立地視情況經一或多個選自以下之取代基取代：鹵素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{SR}^{52}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{52})_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{52})(\text{R}^{52})$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{NR}^{52})(\text{R}^{52})$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{P}(\text{O})(\text{R}^{52})$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{NR}^{52})(\text{OR}^{52})$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{NR}^{52})_2$ 、 $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $=\text{N}(\text{R}^{52})$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基；

R^{51} 在每次出現時獨立地選自：

氫、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ ；

C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基，其中之每一者在每次出現時獨立地

視情況經一或多個選自以下之取代基取代：鹵素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{SR}^{52}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{52})_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{52})(\text{R}^{52})$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{NR}^{52})(\text{R}^{52})$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{P}(\text{O})(\text{R}^{52})$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{NR}^{52})(\text{OR}^{52})$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{NR}^{52})_2$ 、 $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $=\text{N}(\text{R}^{52})$ 、 C_{3-12} 碳環及3員至12員雜環；及

C_{3-12} 碳環及3員至12員雜環，

其中 R^{51} 中之各 C_{3-12} 碳環及3員至12員雜環獨立地視情況經一或多個選自以下之取代基取代：鹵素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{SR}^{52}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{52})_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{52})(\text{R}^{52})$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{NR}^{52})(\text{R}^{52})$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{P}(\text{O})(\text{R}^{52})$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{NR}^{52})(\text{OR}^{52})$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{NR}^{52})_2$ 、 $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $=\text{N}(\text{R}^{52})$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基；

R^{52} 在每次出現時獨立地選自氫；及 C_{1-20} 烷基、 C_{2-20} 烯基、 C_{2-20} 炔基、1員至6員雜烷基、 C_{3-12} 碳環及3員至12員雜環，其中之每一者視情況

經 鹵 素 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $=\text{O}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 C_{3-12} 碳環或3員至6員雜環取代；

R^{53} 及 R^{54} 與其所連接之氮原子一起形成雜環，其視情況經一或多個 R^{50} 取代；

R^{57} 選自：

氫、鹵素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SR}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{58}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{52})_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{52})(\text{R}^{52})$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{NR}^{52})(\text{R}^{52})$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{P}(\text{O})(\text{R}^{52})$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{NR}^{52})(\text{OR}^{52})$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{NR}^{52})_2$ 、 $=\text{S}$ 、 $=\text{N}(\text{R}^{52})$ ；及

C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基及 C_{2-10} 炔基，其中之每一者在每次出現時獨立地經一或多個選自以下之取代基取代： $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SR}^{52}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{52})_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{52})(\text{R}^{52})$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{NR}^{52})(\text{R}^{52})$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{P}(\text{O})(\text{R}^{52})$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{NR}^{52})(\text{OR}^{52})$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{NR}^{52})_2$ 、 $=\text{S}$ 及 $=\text{N}(\text{R}^{52})$ ；及

R^{58} 選自氫；及 C_{1-20} 烷基、 C_{3-20} 烯基、 C_{2-20} 炔基、1員至6員雜烷基、

C₃₋₁₂碳環及3員至12員雜環，其中之每一者視情況經以下取代：鹵素、-CN、-NO₂、-NH₂、-NHCH₃、-NHCH₂CH₃、=O、-OH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、C₃₋₁₂碳環或3員至6員雜環；

R^{A1}在每次出現時獨立地選自氫及R⁵⁰；

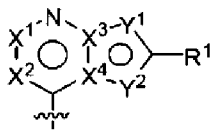
R^{A2}在每次出現時獨立地選自氫及R⁵⁰；

R^H及R^B中之每一者在每次出現時獨立地選自R⁵⁰，或連接至相同原子或不同原子之兩個R^H基團或兩個R^B基團可一起視情況形成橋或環；

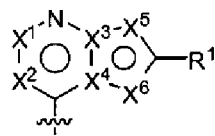
R^C在每次出現時獨立地選自氫或R⁵⁰，或連接至相同原子或不同原子之兩個R^C基團可一起視情況形成橋或環；及

m、p及q中之每一者獨立地為0至12之整數。

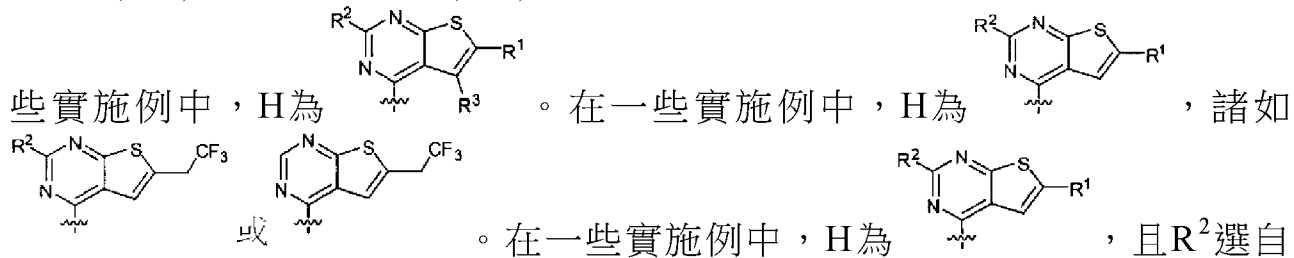
【0078】 在一些實施例中，對於式(I)化合物，H為5員至12員雜環，諸如6員至12員雙環雜環，其視情況經一或多個R⁵⁰取代。在一些實施例中，H含有一或多個雜原子，諸如1、2、3、4、5或6個環雜原子。在一些實施例中，H含有至少1、2、3、4或5個環氮原子。在一些實施例中，H為視情況經一或多個R⁵⁰取代之噻吩并嘧啶基。在一些實施例中，H經C₁₋₄鹵烷基，諸如-CH₂CF₃取代。在一些實施例中，H經一或多個R⁵⁰取代(例如藉由用連至R⁵⁰之一鍵置換連接至環原子之氫)。H可經0、1、2、3、4、5、6或多於6個R⁵⁰基團取代。H可經1、2、3、4、5或6個R⁵⁰基團取代，諸如H經1或2個R⁵⁰基團取代。在一些實施例中，H經至少1、2、3、4、5或6個R⁵⁰基團取代。在一些實施例中，H經至多6、5、4、3、2或1個R⁵⁰基團取代。



【0079】 在一些實施例中，對於式(I)化合物，H為

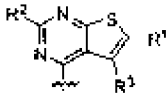


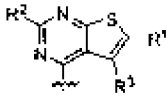
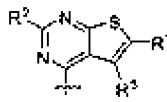
，其中 X^1 及 X^2 各自獨立地選自 CR^2 及N； X^3 及 X^4 各自獨立地選自C及N； X^5 及 X^6 各自獨立地選自 CR^3 、N、 NR^4 、O及S； R^1 、 R^2 及 R^3 在每次出現時各自獨立地選自氫及 R^{50} ；且 R^4 選自 R^{51} 。在一些實施例中， X^3 及 X^4 各自為C。在一些實施例中， X^1 為 CR^2 ，且 R^2 選自氫、鹵素、-OH、-OR⁵²、-NH₂、-N(R⁵²)₂、-CN、C₁₋₃烷基、-CH₂OH、-CH₂OR⁵²、-CH₂NH₂、-CH₂N(R⁵²)₂、C₁₋₃烷基-N(R⁵²)₂、C₁₋₃鹵烷基、C₂₋₃烯基及C₂₋₃炔基，諸如 R^2 選自-OH、-OR⁵²、-NH₂、-N(R⁵²)₂、-CN及C₁₋₂烷基。在一些實施例中， R^2 為甲基或-NHCH₃。在一些實施例中， R^2 為H。在一些實施例中， X^2 為N。在一些實施例中， X^6 為 CR^3 ，且 R^3 選自氫、鹵素、-OH、-N(R⁵²)₂、-CN、-C(O)OR⁵²、C₁₋₃烷基及C₁₋₃鹵烷基。在一些實施例中， X^5 為S。在一些實施例中， X^5 及 X^6 中之至少一者選自N、 NR^4 、O及S。在一些實施例中， R^1 為C₁₋₃鹵烷基，諸如-CH₂CF₃。在一些實施例中， X^1 為 CR^2 ， X^2 為N， X^3 及 X^4 各自為C， X^5 為S， X^6 為 CR^3 ，且 R^1 選自 R^{50} 。在一些實施例中， X^1 為 CR^2 ； X^2 為N； X^3 及 X^4 各自為C； X^5 為S； X^6 為CH； R^1 為C₁₋₃鹵烷基；且 R^2 選自氫、鹵素、-OH、-OR⁵²、-NH₂、-N(R⁵²)₂、-CN、C₁₋₃烷基、-CH₂OH、-CH₂OR⁵²、-CH₂NH₂、-CH₂N(R⁵²)₂、C₁₋₃烷基-N(R⁵²)₂、C₁₋₃鹵烷基、C₂₋₃烯基及C₂₋₃炔基。在

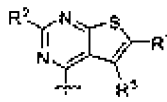


氫、鹵素、-OH、-OR⁵²、-NH₂、-N(R⁵²)₂、-CN、C₁₋₃烷基、-CH₂OH、-CH₂OR⁵²、-CH₂NH₂、-CH₂N(R⁵²)₂、C₁₋₃烷基-N(R⁵²)₂、C₁₋₃鹵烷基、C₂₋₃

烯基及C₂₋₃炔基。在一些實施例中，R²選自氫、鹵素、-OH、烷氧基(例如-OR⁵²、-OCH₃、-OCH₂CH₃)、胺基烷基、烷基胺基、-N(R⁵²)₂ (例如-NH₂、-NHCH₃、-NHCH₂CH₃)、-N(CH₃)₂、-CN、C₁₋₃烷基(例如-CH₃)、環丙基、C₁₋₃烷基-OR⁵² (例如-CH₂OH、-CH₂OC(O)CH₃)、C₁₋₃烷基-N(R⁵²)₂、C₁₋₃鹵烷基、C₂₋₃烯基及C₂₋₃炔基。

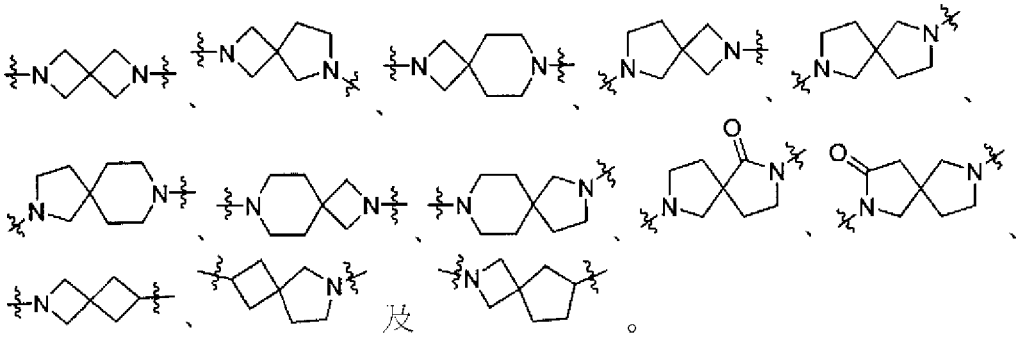


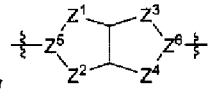
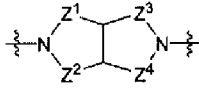
【0080】 在一些實施例中，對於式(I)化合物，H為 ，其中R¹選自H、鹵基、羥基、胺基、氰基、二烷基膦氧化物、側氧基、羧基、醯胺基、醯基、烷基、環烷基、雜烷基及鹵烷基；R²選自氫、鹵素、-OR⁵²、-NH₂、-N(R⁵²)₂、-CN、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷基-OR⁵²、C₁₋₃烷基-N(R⁵²)₂、C₁₋₃鹵烷基、C₂₋₃烯基及C₂₋₃炔基；且R³為氫或烷基。在一些實施例中，對於式(I)化合物，H為 ，其中R¹為氰基；R²選自-OR⁵²、-NH₂、-N(R⁵²)₂、-CN及C₁₋₃烷基；且R³為氫。

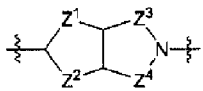
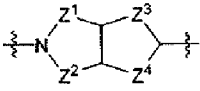


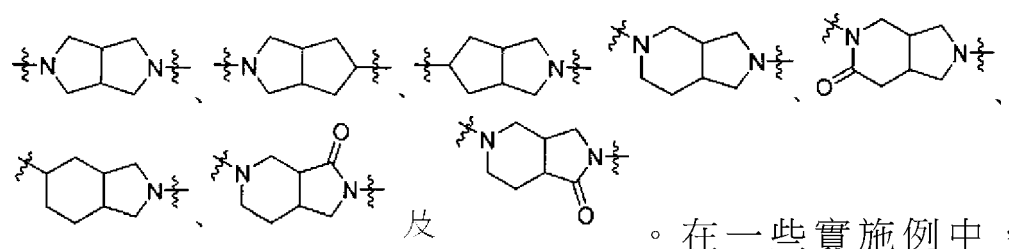
【0081】 在一些實施例中，對於式(I)化合物，L¹為一鍵。在一些實施例中，對於式(I)化合物，L¹不為一鍵。在一些實施例中，對於式(I)化合物，L¹包含小於20個原子，諸如小於10個原子。在一些實施例中，L¹包含小於20、15、10、9、8、7、6、5、4或小於3個原子。在一些實施例中，L¹包含至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15或至少20個原子。在一些實施例中，L¹包含至少一個雜原子，諸如L¹包含至少一個氮。在一些實施例中，L¹經一或多個R⁵⁰取代。在一些實施例中，L¹未經取代。在一些實施例中，L¹選自鍵、-O-、-S-、-N(R⁵¹)-、-N(R⁵¹)CH₂-、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-C(O)N(R⁵¹)-、-N(R⁵¹)C(O)-、-N(R⁵¹)C(O)N(R⁵¹)-、-S(O)₂-、-S(O)-、-N(R⁵¹)S(O)₂-、-S(O)₂N(R⁵¹)-、-N(R⁵¹)S(O)₂N(R⁵¹)-、伸烷基、伸烯基、伸雜烷基及伸雜烯基。在一些實施例中，

且 Z^3 及 Z^4 中之每一者獨立地選自 $-C(R^{A1})(R^{A2})-$ 及 $-C(R^{A1})(R^{A2})-$
 $C(R^{A1})(R^{A2})-$ 。在一些實施例中，對於式(I)化合物，且 Z^3 為 $-C(R^{A1})(R^{A2})-$
 $C(R^{A1})(R^{A2})-$ 且 Z^1 、 Z^2 及 Z^4 中之每一者獨立地選自 $-C(R^{A1})(R^{A2})-$ 及
 $C(R^{A1})(R^{A2})-$ $C(R^{A1})(R^{A2})-$ 。在一些實施例中，對於式(I)化合物，且 Z^3 及
 Z^4 中之每一者為 $-C(R^{A1})(R^{A2})-$ $C(R^{A1})(R^{A2})-$ 且 Z^1 及 Z^2 中之每一者獨立地選
自 $-C(R^{A1})(R^{A2})-$ 及 $-C(R^{A1})(R^{A2})-$ $C(R^{A1})(R^{A2})-$ 。在一些實施例中，對於式
(I)化合物， Z^1 為 $-C(O)-$ 且 Z^2 、 Z^3 及 Z^4 中之每一者獨立地選自
 $C(R^{A1})(R^{A2})-$ 及 $-C(R^{A1})(R^{A2})-$ $C(R^{A1})(R^{A2})-$ 。在一些實施例中，對於式(I)
化合物， Z^3 為 $-C(O)-$ 且 Z^1 、 Z^2 及 Z^4 中之每一者獨立地選自 $-C(R^{A1})(R^{A2})-$ 及
 $-C(R^{A1})(R^{A2})-$ $C(R^{A1})(R^{A2})-$ 。在一些實施例中，對於式(I)化合物， Z^1 為
 $C(R^{A1})(R^{A2})-$ $C(O)-$ 且 Z^2 、 Z^3 及 Z^4 中之每一者獨立地選自 $-C(R^{A1})(R^{A2})-$ 及
 $C(R^{A1})(R^{A2})-$ $C(R^{A1})(R^{A2})-$ 。在一些實施例中，對於式(I)化合物， Z^3 為
 $C(R^{A1})(R^{A2})-$ $C(O)-$ 且 Z^1 、 Z^2 及 Z^4 中之每一者獨立地選自 $-C(R^{A1})(R^{A2})-$ 及
 $C(R^{A1})(R^{A2})-$ $C(R^{A1})(R^{A2})-$ 。在一些實施例中，對於式(I)化合物， R^{A1} 在每
次出現時為氫。在一些實施例中，對於式(I)化合物， R^{A2} 在每次出現時為
氫。在一些實施例中，對於式(I)化合物，A選自



在一些實施例中，對於式(I)化合物，A為 。在一些實施
例中，對於式(I)化合物，A為 。在一些實施例中，對於式(I)化

化合物，A為 。在一些實施例中，對於式(I)化合物，A為 。在一些實施例中，對於式(I)化合物，且Z¹、Z²、Z³及Z⁴中之每一者獨立地選自-C(R^{A1})(R^{A2})-及-C(R^{A1})(R^{A2})-C(R^{A1})(R^{A2})-。在一些實施例中，對於式(I)化合物，且Z¹、Z²、Z³及Z⁴中之每一者獨立地選自-C(R^{A1})(R^{A2})-。在一些實施例中，對於式(I)化合物，且Z¹為-C(R^{A1})(R^{A2})-C(R^{A1})(R^{A2})-且Z²、Z³及Z⁴中之每一者獨立地選自-C(R^{A1})(R^{A2})-及-C(R^{A1})(R^{A2})-C(R^{A1})(R^{A2})-。在一些實施例中，對於式(I)化合物，且Z¹及Z²中之每一者為-C(R^{A1})(R^{A2})-C(R^{A1})(R^{A2})-且Z³及Z⁴中之每一者獨立地選自-C(R^{A1})(R^{A2})-及-C(R^{A1})(R^{A2})-C(R^{A1})(R^{A2})-。在一些實施例中，對於式(I)化合物，且Z³為-C(R^{A1})(R^{A2})-C(R^{A1})(R^{A2})-且Z¹、Z²及Z⁴中之每一者獨立地選自-C(R^{A1})(R^{A2})-及-C(R^{A1})(R^{A2})-C(R^{A1})(R^{A2})-。在一些實施例中，對於式(I)化合物，且Z³及Z⁴中之每一者為-C(R^{A1})(R^{A2})-C(R^{A1})(R^{A2})-且Z¹及Z²中之每一者獨立地選自-C(R^{A1})(R^{A2})-及-C(R^{A1})(R^{A2})-C(R^{A1})(R^{A2})-。在一些實施例中，對於式(I)化合物，Z¹為-C(O)-且Z²、Z³及Z⁴中之每一者獨立地選自-C(R^{A1})(R^{A2})-及-C(R^{A1})(R^{A2})-C(R^{A1})(R^{A2})-。在一些實施例中，對於式(I)化合物，Z³為-C(O)-且Z¹、Z²及Z⁴中之每一者獨立地選自-C(R^{A1})(R^{A2})-及-C(R^{A1})(R^{A2})-C(R^{A1})(R^{A2})-。在一些實施例中，對於式(I)化合物，Z¹為-C(R^{A1})(R^{A2})-C(O)-且Z²、Z³及Z⁴中之每一者獨立地選自-C(R^{A1})(R^{A2})-及-C(R^{A1})(R^{A2})-C(R^{A1})(R^{A2})-。在一些實施例中，對於式(I)化合物，Z³為-C(R^{A1})(R^{A2})-C(O)-且Z¹、Z²及Z⁴中之每一者獨立地選自-C(R^{A1})(R^{A2})-及-C(R^{A1})(R^{A2})-C(R^{A1})(R^{A2})-。在一些實施例中，對於式(I)化合物，R^{A1}在每次出現時為氫。在一些實施例中，對於式(I)化合物，R^{A2}在每次出現時為氫。在一些實施例中，對於式(I)化合物，A選自

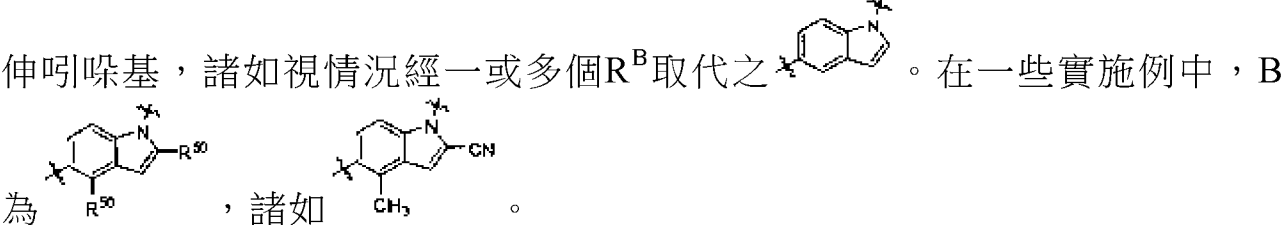


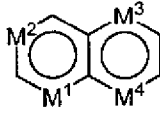
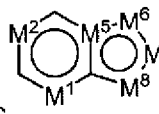
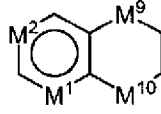
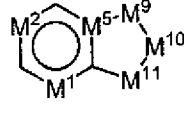
。在一些實施例中，對於式(I)化合物， Z^2 不存在。在一些實施例中， Z^3 不存在。在一些實施例中， Z^2 及 Z^3 不存在。

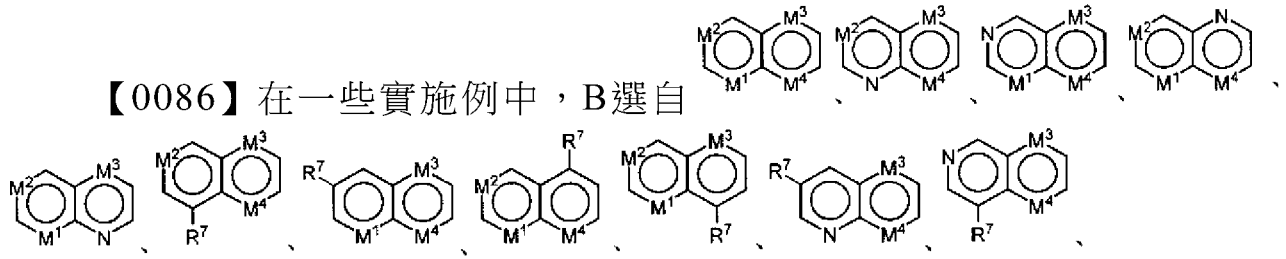
【0083】 在一些實施例中，對於式(I)化合物， L^2 為一鍵。在一些實施例中，對於式(I)化合物， L^2 不為一鍵。在一些實施例中，對於式(I)化合物， L^2 包含小於20個原子，諸如小於10個原子。在一些實施例中， L^2 包含小於20、15、10、9、8、7、6、5、4或小於3個原子。在一些實施例中， L^2 包含至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15或至少20個原子。在一些實施例中， L^2 包含至少一個雜原子，諸如 L^2 包含至少一個氮。在一些實施例中， L^2 為 C_{1-10} 伸烷基，諸如 C_{1-4} 伸烷基，其視情況經一或多個 R^{50} 取代。在一些實施例中， L^2 經一或多個 R^{50} 取代。在一些實施例中， L^2 未經取代。在一些實施例中， L^2 選自鍵、-O-、-S-、-N(R^{51})-、-N(R^{51})CH₂-、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-C(O)N(R^{51})-、-N(R^{51})C(O)-、-N(R^{51})C(O)N(R^{51})-、-S(O)₂-、-S(O)-、-N(R^{51})S(O)₂-、-S(O)₂N(R^{51})-、-N(R^{51})S(O)₂N(R^{51})-、伸烷基、伸烯基、伸雜烷基及伸雜烯基。在一些實施例中， L^2 選自鍵、-O-、-S-、-N(R^{51})-、-N(R^{51})CH₂-、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-C(O)N(R^{51})-、-N(R^{51})C(O)-、-N(R^{51})C(O)N(R^{51})-、-S(O)₂-、-S(O)-、-N(R^{51})S(O)₂-、-S(O)₂N(R^{51})-、-N(R^{51})S(O)₂N(R^{51})-、 C_{1-6} 伸烷基及 C_{2-6} 伸烯基，其中 C_{1-6} 伸烷基及 C_{2-6} 伸烯基各自視情況經一或多個 R^{50} 取代。在一些實施例中， L^2 選自-O-、-N(R^{51})-、-N(R^{51})CH₂-、-C(O)N(R^{51})-、-N(R^{51})C(O)-、-N(R^{51})S(O)₂-、-

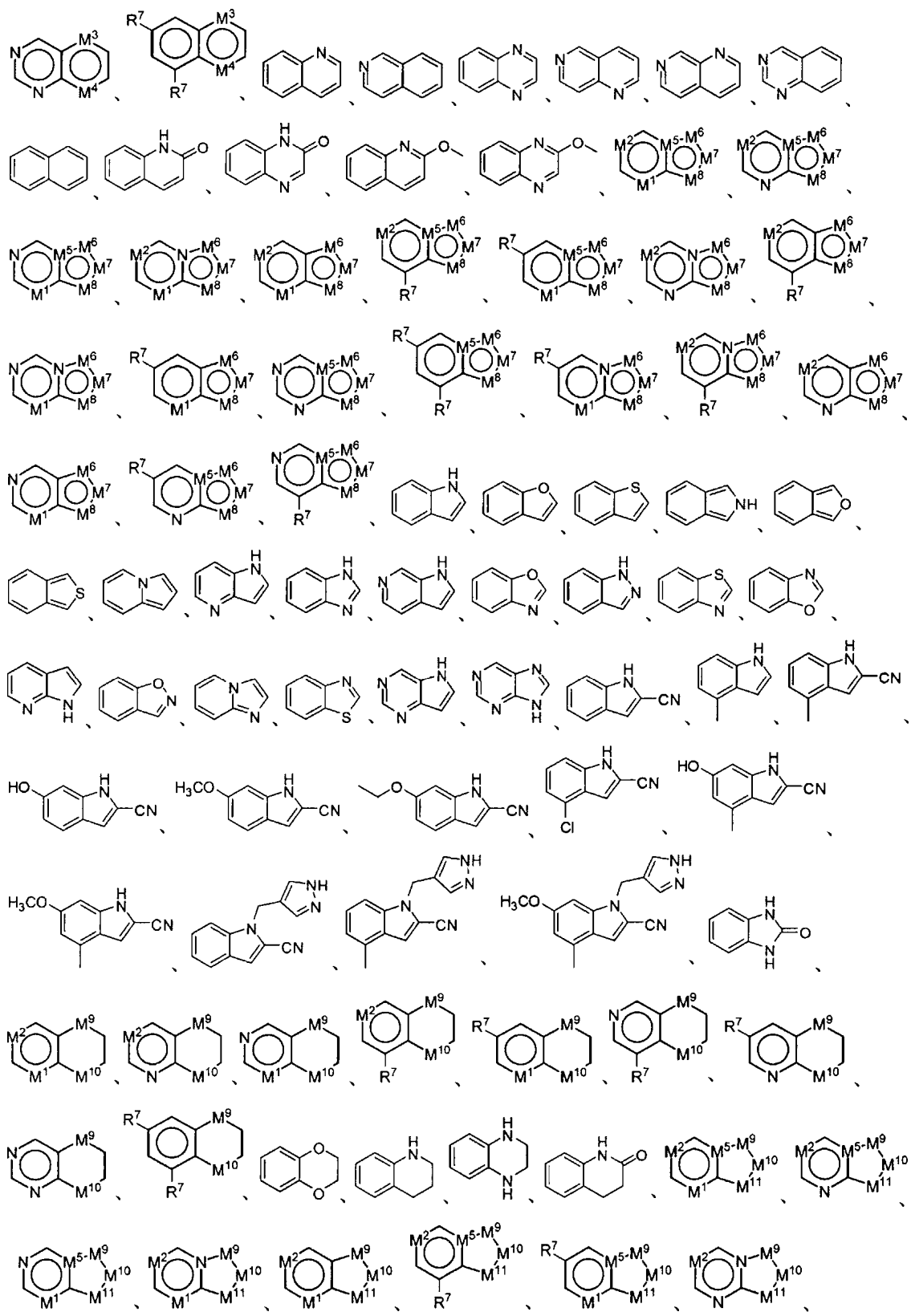
$S(O)_2N(R^{51})-$ 、 C_{1-4} 伸烷基及 C_{1-4} 伸雜烷基。在一些實施例中， L^2 選自- CH_2- 、 $-N(R^{51})-$ 、 $-N(R^{51})CH_2-$ 、 $-N(R^{51})C(O)-$ 及 $-N(R^{51})S(O)_2-$ 。在一些實施例中， L^2 為 $-CH_2-$ 。

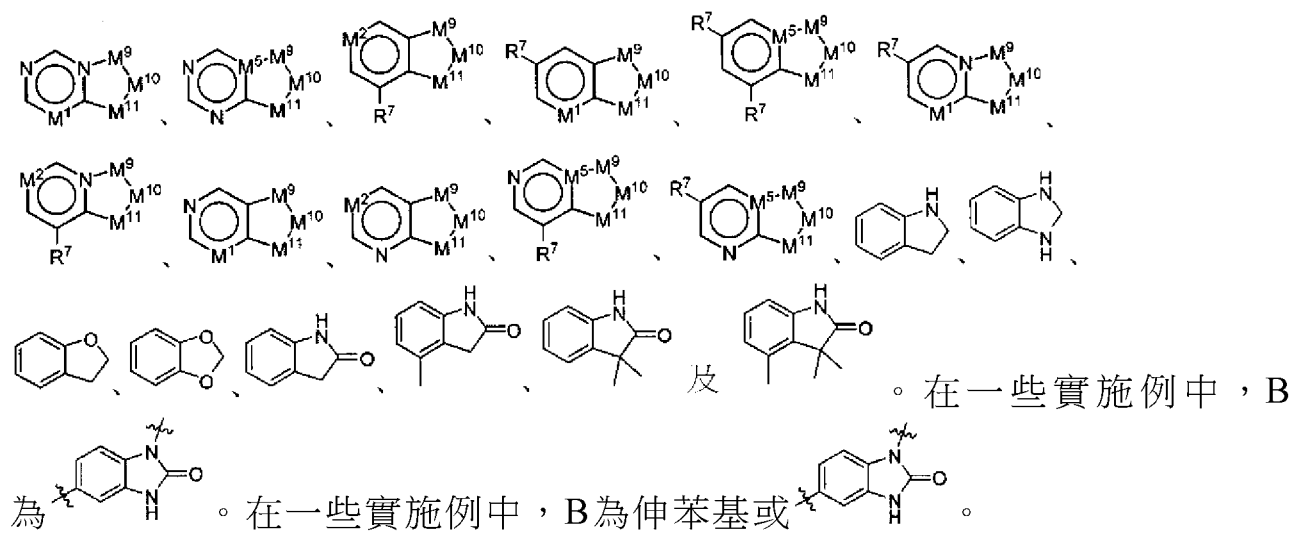
【0084】 在一些實施例中，對於式(I)化合物，B為3員至12員雜環，諸如6員至12員雙環雜環。在一些實施例中，雜環包含至少一個氮原子。在一些實施例中，B為6員至12員雜環，其中雜環包含至少1、2、3或4個選自N、O及S之環雜原子。在一些實施例中，B為6,5-雙環雜環或6,6-雙環雜環。在一些實施例中，B包含至少一個環氮。在一些實施例中，B為



【0085】 在一些實施例中，B選自 、、、，其中 M^1 、 M^2 、 M^3 及 M^4 各自獨立地選自 CR^7 、N及 NR^9 ； M^5 選自C及N； M^6 、 M^7 及 M^8 各自獨立地選自 CR^8 、N、 NR^9 、O及S； M^9 、 M^{10} 及 M^{11} 各自獨立地選自 CR^{10} 、 $CR^{11}R^{12}$ 、 NR^{13} 、O及S； R^7 、 R^8 、 R^{10} 、 R^{11} 及 R^{12} 各自獨立地選自氫及 R^{50} ；且 R^9 及 R^{13} 各自獨立地選自 R^{51} ，其中B可在任何環原子處連接至 L^2 或 L^3 （例如藉由用連至 L^2 或 L^3 之一鍵置換連接至環原子之氫）。







【0087】 在一些實施例中，B 經一或多個R^B取代(例如藉由用連至R^B之一鍵置換連接至環原子之氫)。B 可經0、1、2、3、4、5、6或更多個R^B基團取代。B 可經1、2、3、4、5或6個R^B基團取代，諸如B 經1或2個R^B基團取代。在一些實施例中，B 經至少1、2、3、4、5或6個R^B基團取代。在一些實施例中，B 經p個R^B基團取代，其中p為0至6之整數。在一些實施例中，p為0、1、2、3、4、5或6。在一些實施例中，p為至少1、2、3、4、5或6。在一些實施例中，p為至多6、5、4、3、2或1。在一些實施例中，p為1至3之整數。

【0088】 在一些實施例中，R^B在每次出現時獨立地選自鹵基、羥基、胺基、氰基、二烷基膦氧化物、側氧基、羧基、醯胺基、醯基、烷基、環烷基、雜烷基、鹵烷基、胺基烷基、羥烷基、烷氧基、烷基胺基、環烷基烷基、環烷基氧基、環烷基烷氧基、環烷基胺基、環烷基烷基胺基、雜環基、雜環基烷基、雜環氧基、雜環基烷氧基、雜環胺基、雜環基烷基胺基、芳基、芳烷基、芳基氧基、芳烷基氧基、芳基胺基、芳烷基胺基、雜芳基、雜芳烷基、雜芳氧基、雜芳基烷氧基、雜芳胺基及雜芳基烷基胺基。在一些實施例中，R^B在每次出現時獨立地選自鹵基、羥基、胺基、氰基、二烷基膦氧化物、側氧基、羧基、醯胺基、醯基、烷基、環烷基、雜

烷基、鹵烷基、胺基烷基、羥烷基、烷氧基、烷基胺基、雜環基烷基及雜芳烷基。在一些實施例中，連接至相同原子或不同原子之兩個 R^B 基團可一起形成環。

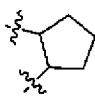
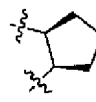
【0089】在一些實施例中，對於式(I)化合物， L^3 為一鍵。在一些實施例中，對於式(I)化合物， L^3 不為一鍵。在一些實施例中，對於式(I)化合物， L^3 包含小於30個原子，諸如小於20個原子。在一些實施例中， L^3 包含小於30、25、20、15、10、9、8、7、6、5、4或小於3個原子。在一些實施例中， L^3 包含至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15或至少20個原子。在一些實施例中， L^3 包含至少一個雜原子，諸如 L^3 包含至少一個氮。在一些實施例中， L^3 為 C_{1-10} 伸烷基，諸如 C_{1-4} 伸烷基，其視情況經一或多個 R^{50} 取代。在一些實施例中， L^3 經一或多個 R^{50} 取代。在一些實施例中， L^3 未經取代。在一些實施例中， L^3 選自鍵、-O-、-S-、-N(R^{51})-、-N(R^{51})CH₂-、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-C(O)N(R^{51})-、-N(R^{51})C(O)-、-N(R^{51})C(O)N(R^{51})-、-S(O)₂-、-S(O)-、-N(R^{51})S(O)₂-、-S(O)₂N(R^{51})-、-N(R^{51})S(O)₂N(R^{51})-、伸烷基、伸烯基、伸雜烷基及伸雜烯基。在一些實施例中， L^3 為視情況經一或多個 R^{50} 取代之 C_{1-6} 伸烷基，其中 R^{50} 選自氬、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基及-OR⁵²。在一些實施例中， L^3 為-CH₂CH(R^{50})-，諸如-CH₂CH(CH₃)-。在一些實施例中，連接至 L^3 之相同原子或不同原子之兩個 R^{50} 基團視情況形成橋或環，諸如環丙基環。在一些實施例中， L^3 經 R^{50} 取代，其中 R^{50} 形成連接至環C之一鍵。在一些實施例中， L^3 經一或多個選自氬、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基及-OR⁵²之基團取代。在一些實施例中， L^3 經-CH₃取代。在一些實施例中， L^3 為經至少一個 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 鹵烷基取代且視情況進一步經一或多個 R^{50} 取代之 C_2 伸烷基。在一些實施例

中， L^3 經=O、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-3} 烷基(環丙基)、 C_{1-3} 烷基($NR^{52}C(O)R^{52}$)或-O(C_{1-6} 烷基)取代。

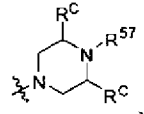
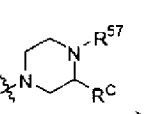
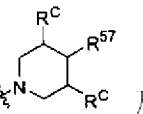
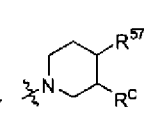
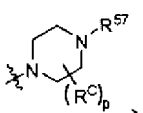
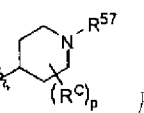
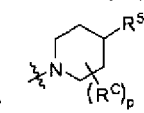
【0090】在一些實施例中，對於式(I)化合物， L^3 選自  及 。視情況， R^{50} 為甲基。 L^3 可選自  及 。在一些實施例中， L^3 為 。在一些實施例中， L^3 為 。在一些實施例中， L^3 包含立構中心。在一些實施例中，立構中心呈*R*組態。在一些實施例中，立構中心呈*S*組態。在一些實施例中， L^3 之*R*異構體以相對於*S*異構體至少20%、30%、40%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、88%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%或99.9%過量提供。在一些實施例中， L^3 之*S*異構體以相對於*R*異構體至少20%、30%、40%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、88%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5 %或99.9%過量提供。

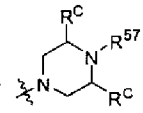
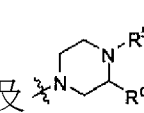
【0091】在一些實施例中，對於式(I)化合物，C為伸氮雜環丁烷基、伸哌啶基或伸哌嗪基； R^{57} 為-S(=O) $_2R^{58}$ 、-S(=O) $_2N(R^{52})_2$ 或-N $R^{52}S(=O)_2R^{52}$ ；且 L^3 經一或多個 R^{50} 取代，其中 L^3 不為-CH $_2$ CH(OH)-。在一些實施例中，C為伸氮雜環丁烷基、伸哌啶基或伸哌嗪基； R^{57} 為-S(=O) $_2R^{58}$ 、-S(=O) $_2N(R^{52})_2$ 或-N $R^{52}S(=O)_2R^{52}$ ；且 L^3 經 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 鹵烷基取代。

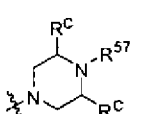
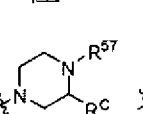
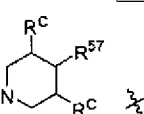
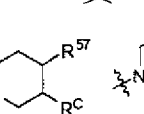
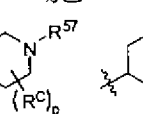
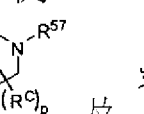
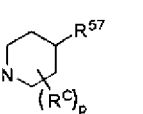
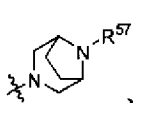
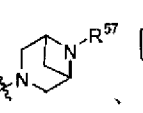
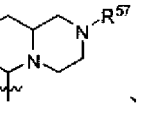
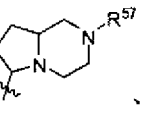
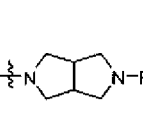
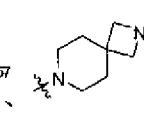
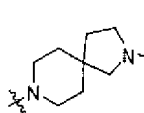
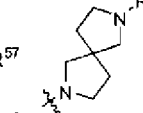
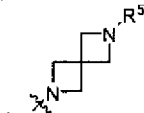
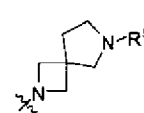
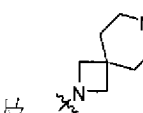
【0092】在一些實施例中，對於式(I)化合物， L^3 選自 , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , ,  及其任何組合。在一些實施例中，對於式(I)化

物， L^3 選自  及 。

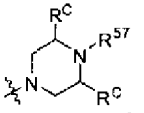
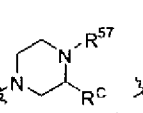
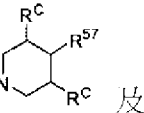
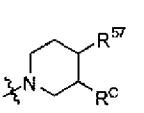
【0093】 在一些實施例中，對於式(I)化合物，C為3員至12員雜環，諸如5員至12員雜環。在一些實施例中，雜環為飽和。在一些實施例中，C選自5員至7員單環雜環、8員至10員稠合雙環雜環及7員至12員螺環雜環。在一些實施例中，雜環包含至少一個氮原子，諸如一或兩個氮原子。在一些實施例中，C包含至少一個環氮。在一些實施例中，C選自哌啶基及哌嗪基，諸如

、、 及 ，其中 R^{57} 選自氫及 R^{50} 。在一些實施例中，C選自 、 及 ，其中 R^{57} 選自

氫及 R^{50} 。在一些實施例中，C選自  及 ，其中 R^{57} 選自氫及 R^{50} 。 在 一 些 實 施 例 中，C 選 自

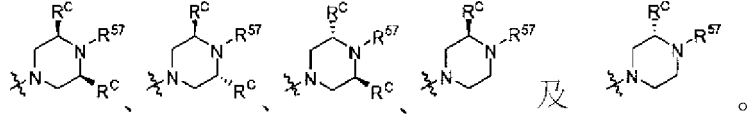
、、、、、 及 
、、、、、
、、、 及 ，其視情況經一或多個 R^C

取代，其中 R^{57} 選自氫及 R^{50} 。在一些實施例中，C選自

、、 及 ，其中 R^{57} 選自 $-S(=O)R^{52}$ 、 $-S(=O)_2R^{52}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$ ；及經一或多個選自以下之取代基取代之 C_{1-10} 烷基： $-S(=O)R^{52}$ 、 $-S(=O)_2R^{52}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 及 $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$ 。在一些實施例中， R^{57} 選自 $-S(=O)R^{52}$ 、 $-S(=O)_2R^{58}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{52})_2$ 及 $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$ ，諸

如R⁵⁷選自-S(=O)CH₃、-S(=O)₂CH₃、-S(=O)₂NH₂、-NHS(=O)₂CH₃及-S(=O)₂NHCH₃。

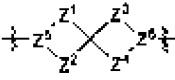
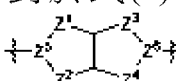
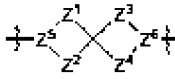
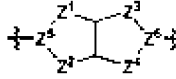
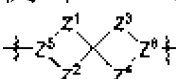
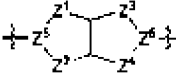
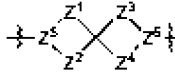
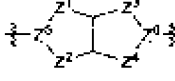
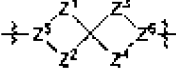
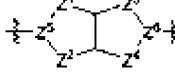
【0094】 在一些實施例中，對於式(I)化合物，C選自

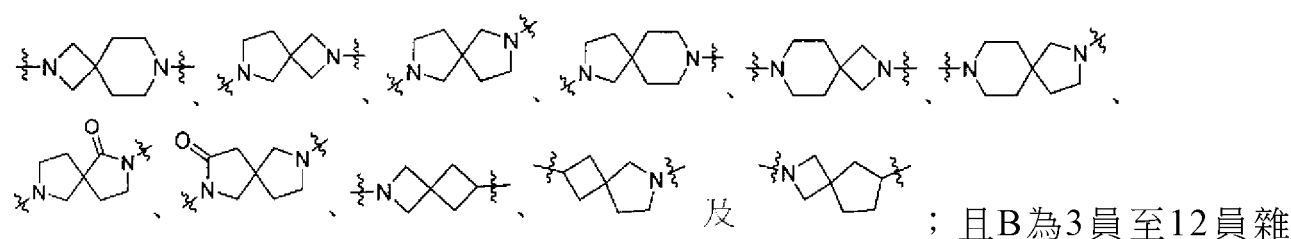


【0095】 在一些實施例中，對於式(I)化合物，R⁵⁷選自-S(=O)₂R⁵⁸、-S(=O)₂N(R⁵²)₂、-S(=O)₂NR⁵³R⁵⁴、-NR⁵²S(=O)₂R⁵²、-NR⁵²S(=O)₂N(R⁵²)₂、-NR⁵²S(=O)₂NR⁵³R⁵⁴、-C(O)NH(C₁₋₆烷基)基)、-C(O)NR⁵³R⁵⁴；及C₁₋₆烷基及C₂₋₆烯基，其中之每一者在每次出現時獨立地經一或多個選自以下之取代基取代：S(=O)₂R⁵⁸、-S(=O)₂N(R⁵²)₂、-S(=O)₂NR⁵³R⁵⁴、-NR⁵²S(=O)₂R⁵²、-NR⁵²S(=O)₂N(R⁵²)₂、-NR⁵²S(=O)₂NR⁵³R⁵⁴、-C(O)NH(C₁₋₆烷基)、-C(O)NR⁵³R⁵⁴。在一些實施例中，R⁵⁷選自-S(=O)₂R⁵⁸、-S(=O)₂N(R⁵²)₂、-S(=O)₂NR⁵³R⁵⁴、-NR⁵²S(=O)₂R⁵²、-NR⁵²S(=O)₂N(R⁵²)₂、-NR⁵²S(=O)₂NR⁵³R⁵⁴及經一或多個選自以下之取代基取代之C₁₋₆烷基：-S(=O)₂R⁵⁸、-S(=O)₂N(R⁵²)₂、-S(=O)₂NR⁵³R⁵⁴、-NR⁵²S(=O)₂R⁵²、-NR⁵²S(=O)₂N(R⁵²)₂及-NR⁵²S(=O)₂NR⁵³R⁵⁴。在一些實施例中，R⁵⁷選自-S(=O)R⁵²、-S(=O)₂R⁵⁸、-S(=O)₂N(R⁵²)₂及-NR⁵²S(=O)₂R⁵²。在一些實施例中，R⁵⁷選自-S(=O)CH₃、-S(=O)₂CH₃、-S(=O)₂NH₂、-NHS(=O)₂CH₃及-S(=O)₂NHCH₃。

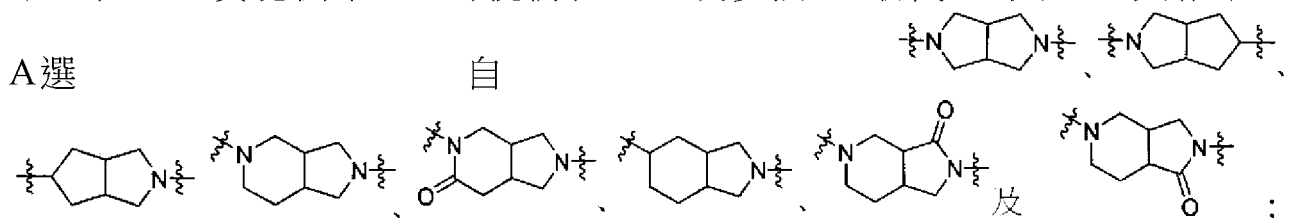
【0096】 在一些實施例中，對於式(I)化合物，C經一或多個R^C取代(例如藉由用連至R^C之一鍵置換連接至環原子之氫)。C可經0、1、2、3、4、5、6或更多個R^C基團取代。C可經1、2、3、4、5或6個R^C基團取代，諸如C經1或2個R^C基團取代。在一些實施例中，C經至少1、2、3、4、5

α,β -不飽和磺醯基、環氧化物、醛、磺醯基氟化物、鹵基甲基羰基、二鹵基甲基羰基、三鹵基甲基羰基或烯烴。在一些實施例中， R^C 為 $-NR^{52}C(O)R^{52}$ ，其中 R^{52} 獨立地選自氫及烯烴。在一些實施例中， R^C 為 $-NHC(O)CHCH_2$ 。

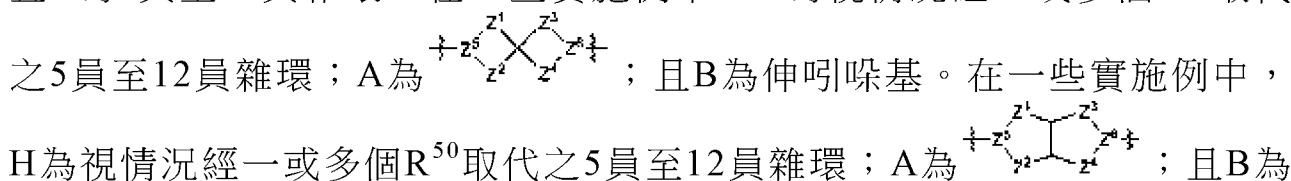
【0100】 在一些實施例中，對於式(I)化合物，H為視情況經一或多個 R^{50} 取代之5員至12員雜環；A為  ；且B為3員至12員雜環。在一些實施例中，對於式(I)化合物，H為視情況經一或多個 R^{50} 取代之5員至12員雜環；A為  ；且B為3員至12員雜環。在一些實施例中，H為視情況經一或多個 R^{50} 取代之6員至12員雙環雜環；A為  ；且B為3員至12員雜環。在一些實施例中，H為視情況經一或多個 R^{50} 取代之6員至12員雙環雜環；A為  ；且B為3員至12員雜環。在一些實施例中，H為視情況經一或多個 R^{50} 取代之6員至12員雙環雜環；A為  ；且B為6員至12員雙環雜環。在一些實施例中，H為視情況經一或多個 R^{50} 取代之6員至12員雙環雜環；A為  ；且B為6員至12員雙環雜環。在一些實施例中，H為視情況經一或多個 R^{50} 取代之5員至12員雜環；A為  ；且B為6員至12員雙環雜環。在一些實施例中，H為視情況經一或多個 R^{50} 取代之5員至12員雜環；A為  ；且B為6員至12員雙環雜環。在一些實施例中，H為視情況經一或多個 R^{50} 取代之噻吩并嘧啶基；A為  ；且B為3員至12員雜環。在一些實施例中，H為視情況經一或多個 R^{50} 取代之噻吩并嘧啶基；A為  ；且B為3員至12員雜環。在一些實施例中，H為視情況經一或多個 R^{50} 取代之5員至12員雜環；A選自  、  、



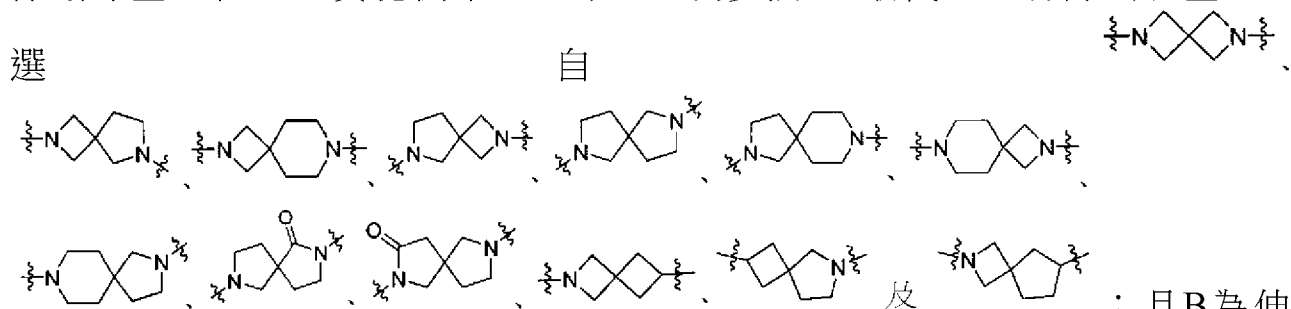
環。在一些實施例中，H為視情況經一或多個R⁵⁰取代之5員至12員雜環；



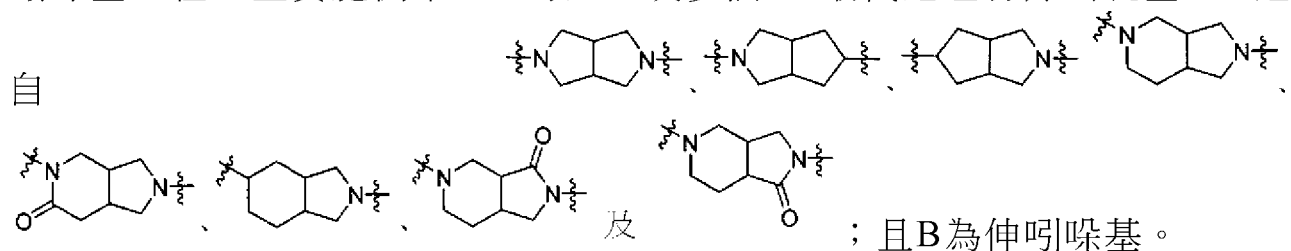
且B為3員至12員雜環。在一些實施例中，H為視情況經一或多個R⁵⁰取代



伸吡啶基。在一些實施例中，H為經一或多個R⁵⁰取代之噻吩并嘧啶基；A



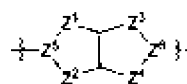
吡啶基。在一些實施例中，H為經一或多個R⁵⁰取代之噻吩并嘧啶基；A選



【0101】 在一些實施例中，對於式(I)化合物，H為視情況經一或多個R⁵⁰取代之5員至12員雜環；A為

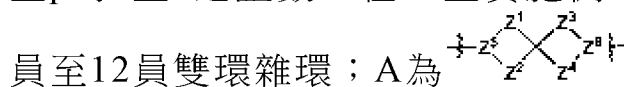
；B為3員至12員雜環；C為3

員至12員雜環；m為0至3之整數；且p為1至3之整數。在一些實施例中，對於式(I)化合物，H為視情況經一或多個R⁵⁰取代之5員至12員雜環；A為



；B為3員至12員雜環；C為3員至12員雜環；m為0至3之整數；

且p為1至3之整數。在一些實施例中，H為視情況經一或多個R⁵⁰取代之6



；B為6員至12員雙環雜環；C為3員至

12員雜環；m為0至3之整數；且p為1至3之整數。在一些實施例中，H為



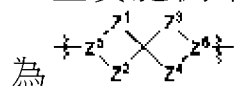
；B 為 6

員至12員雙環雜環；C為3員至12員雜環；m為0至3之整數；且p為1至3之

整數。在一些實施例中，H為視情況經一或多個R⁵⁰取代之5員至12員雜

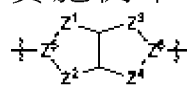
環；A為3員至12員雜環；B為3員至12員雜環；且C為3員至12員雜環。在

一些實施例中，H為視情況經一或多個R⁵⁰取代之6員至12員雙環雜環；A



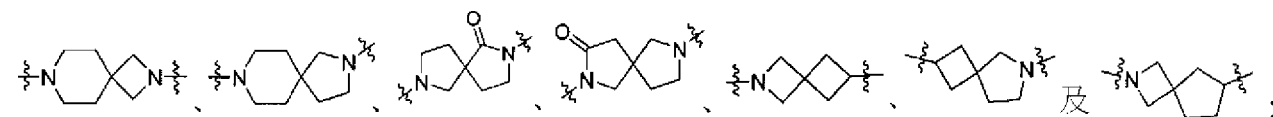
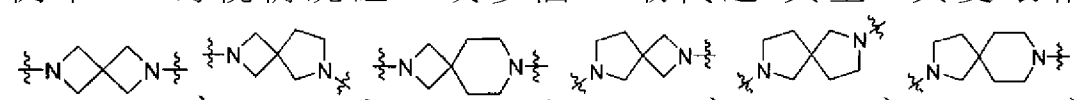
；B為6員至12員雙環雜環；且C為3員至12員雜環。在一些

實施例中，H為視情況經一或多個R⁵⁰取代之6員至12員雙環雜環；A為



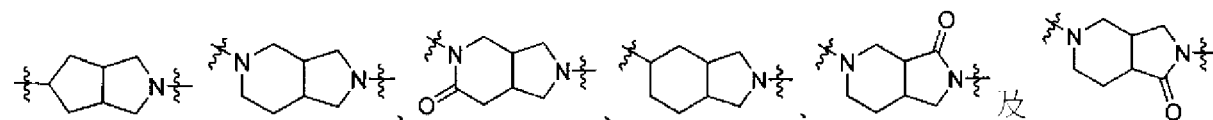
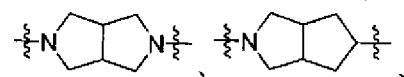
；B為6員至12員雙環雜環；且C為3員至12員雜環。在一些實施

例中，H為視情況經一或多個R⁵⁰取代之6員至12員雙環雜環；A選自



B為6員至12員雙環雜環；且C為3員至12員雜環。在一些實施例中，H為

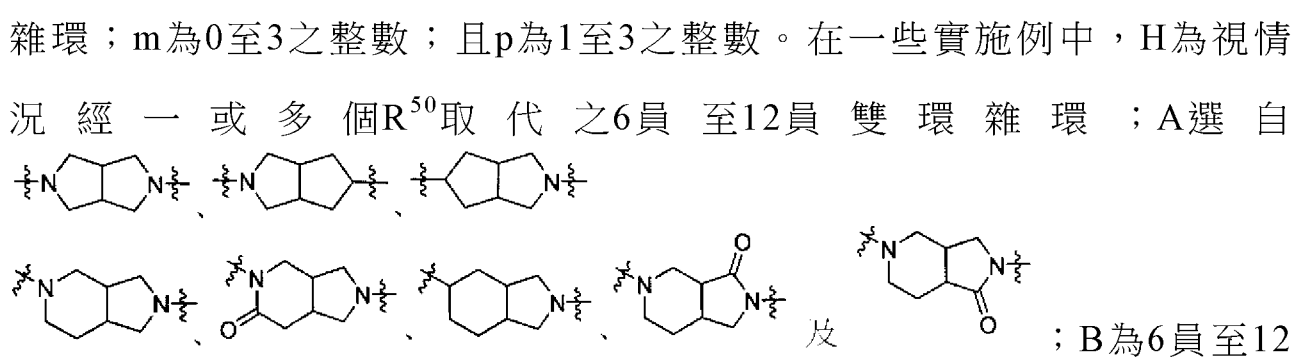
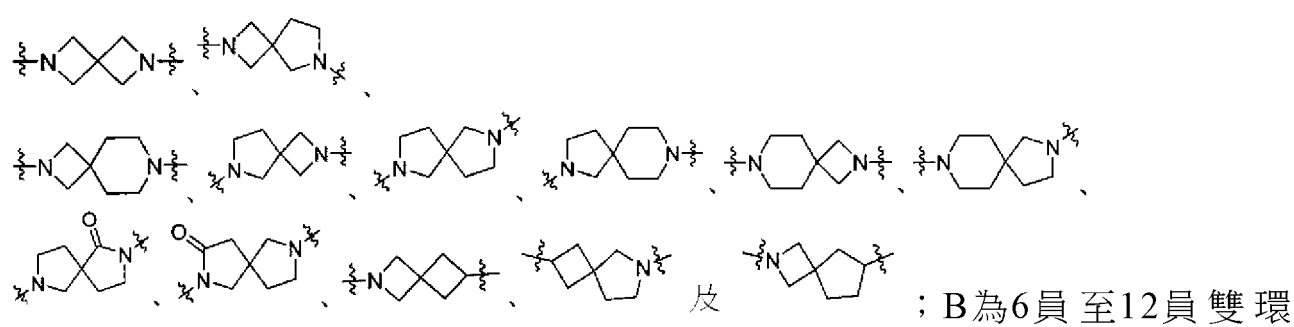
視情況經一或多個R⁵⁰取代之6員至12員雙環雜環；A選自

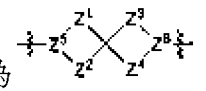
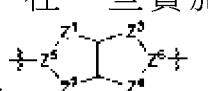
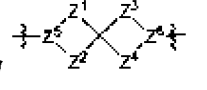
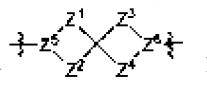
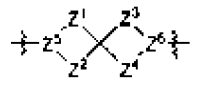
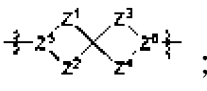


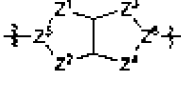
: B

為6員至12員雙環雜環；且C為3員至12員雜環。在一些實施例中，H為視

情況經一或多個R⁵⁰取代之6員至12員雙環雜環；A選自



員雙環雜環；m為0至3之整數；且p為1至3之整數。在一些實施例中，H為視情況經一或多個R⁵⁰取代之噻吩并嘧啶基；A為  ；且B為6員至12員雙環雜環。在一些實施例中，H為視情況經一或多個R⁵⁰取代之噻吩并嘧啶基；A為  ；且B為6員至12員雙環雜環。在一些實施例中，H為視情況經一或多個R⁵⁰取代之噻吩并嘧啶基；A為  ；B為6員至12員雙環雜環；m為0至3之整數；且p為1至3之整數。在一些實施例中，H為視情況經一或多個R⁵⁰取代之噻吩并嘧啶基；A為  ；B為6員至12員雙環雜環；m為0至3之整數；且p為1至3之整數。在一些實施例中，H為視情況經一或多個R⁵⁰取代之9員至10員雙環雜環；A為  ；且B為9員雙環雜環，其中該等雜環中之每一者包含至少一個氮原子。在一些實施例中，H為視情況經一或多個R⁵⁰取代之9員至10員雙環雜環；A為  ；且B為9員雙環雜環，其中該等雜環中之每一者包含至少一個氮原子。在一些實施例中，H為視情況經一或多個R⁵⁰取代之9員至10員雙環雜環；A為  ；B為9員雙環雜環；且p為1至3之

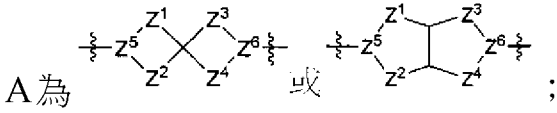
整數，其中該等雜環中之每一者包含至少一個氮原子。在一些實施例中，H為視情況經一或多個 R^{50} 取代之9員至10員雙環雜環；A為；B為9員雙環雜環；且p為1至3之整數，其中該等雜環中之每一者包含至少一個氮原子。

【0102】在一些實施例中，對於式(I)化合物， L^1 包含小於10個原子， L^2 包含小於10個原子，且 L^3 包含小於20個原子。在一些實施例中， L^1 為一鍵且 L^2 及 L^3 各自包含至少1個原子。在一些實施例中， L^1 為一鍵且 L^2 及 L^3 各自包含至少1個原子。在一些實施例中， L^2 為一鍵且 L^1 及 L^3 各自包含至少1個原子。在一些實施例中， L^3 為一鍵且 L^1 及 L^2 各自包含至少1個原子。在一些實施例中， L^1 、 L^2 及 L^3 各自包含至少1個原子，諸如至少2個原子。在一些實施例中， L^1 、 L^2 及 L^3 各自獨立地選自鍵、-O-、-S-、-N(R^{51})-、-N(R^{51})CH₂-、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-C(O)N(R^{51})-、-N(R^{51})C(O)-、-N(R^{51})C(O)N(R^{51})-、-S(O)₂-、-S(O)-、-N(R^{51})S(O)₂-、-S(O)₂N(R^{51})-、-N(R^{51})S(O)₂N(R^{51})-、伸烷基、伸烯基、伸雜烷基及伸雜烯基。在一些實施例中， L^1 、 L^2 及 L^3 各自獨立地選自-CH₂-、-CH₂CH₂-、-CH₂CH(CH₃)-、-N(R^{51})-、-N(R^{51})CH₂-、-N(R^{51})C(O)-及-N(R^{51})S(O)₂-。在一些實施例中， L^1 選自-O-、-S-、-N(R^{51})-、-N(R^{51})CH₂-、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-C(O)N(R^{51})-、-N(R^{51})C(O)-、-N(R^{51})C(O)N(R^{51})-、-S(O)₂-、-S(O)-、-N(R^{51})S(O)₂-、-S(O)₂N(R^{51})-、-N(R^{51})S(O)₂N(R^{51})-、伸烷基、伸烯基、伸雜烷基及伸雜烯基；且 L^2 及 L^3 獨立地選自視情況經一或多個 R^{50} 取代之C₁₋₄伸烷基。在一些實施例中， L^1 、 L^2 及 L^3 各自獨立地選自-O-、-S-、-N(R^{51})-；C₁₋₄伸烷基及1員至4員伸雜烷基，其中之每一者視情況經一或多個 R^{50} 取代。在一些實施例中，

L^1 為 $-NH-$ ， L^2 為 $-CH_2-$ ，且 L^3 為視情況經一或多個 R^{50} 取代之 C_{1-4} 伸烷基。

【0103】在某些態樣中，對於式(I)化合物：

H 為視情況經一或多個 R^{50} 取代之 5 員至 12 員雜環；



B 及 C 各自獨立地選自 3 員至 12 員雜環；

L^1 、 L^2 及 L^3 各自獨立地選自鍵、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^{51})-$ 、 $-N(R^{51})CH_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-OC(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^{51})-$ 、 $-C(O)N(R^{51})C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^{51})C(O)N(R^{51})-$ 、 $-N(R^{51})C(O)-$ 、 $-N(R^{51})C(O)N(R^{51})-$ 、 $-N(R^{51})C(O)O-$ 、 $-OC(O)N(R^{51})-$ 、 $-C(NR^{51})-$ 、 $-N(R^{51})C(NR^{51})-$ 、 $-C(NR^{51})N(R^{51})-$ 、 $-N(R^{51})C(NR^{51})N(R^{51})-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-OS(O)-$ 、 $-S(O)O-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-OS(O)_2-$ 、 $-S(O)_2O-$ 、 $-N(R^{51})S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R^{51})-$ 、 $-N(R^{51})S(O)-$ 、 $-S(O)N(R^{51})-$ 、 $-N(R^{51})S(O)_2N(R^{51})-$ 、 $-N(R^{51})S(O)N(R^{51})-$ ；伸烷基、伸烯基、伸炔基、伸雜烷基、伸雜烯基及伸雜炔基，其中之每一者視情況經一或多個 R^{50} 取代，其中連接至 L^1 、 L^2 或 L^3 中任一者之相同原子或不同原子之兩個 R^{50} 基團可一起視情況形成環；

R^B 及 R^C 在每次出現時各自獨立地選自 R^{50} ，或連接至相同原子或不同原子之兩個 R^B 基團或兩個 R^C 基團可一起視情況形成環；

m 為 0 至 3 之整數；

p 為 0 至 6 之整數；

R^{50} 在每次出現時獨立地選自：

鹵素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{52}$ 、 $-SR^{52}$ 、 $-N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{53}R^{54}$ 、 $-S(=O)R^{52}$ 、 $-S(=O)_2R^{52}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、-

$\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{52})_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{52})_2$ 、 $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $=\text{N}(\text{R}^{52})$ ；

C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基及 C_{2-10} 炔基，其中之每一者在每次出現時獨立地視情況經一或多個選自以下之取代基取代：鹵素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{SR}^{52}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{52})_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{52})_2$ 、 $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $=\text{N}(\text{R}^{52})$ 、 C_{3-12} 碳環及3員至12員雜環；及

C_{3-12} 碳環及3員至12員雜環，

其中 R^{50} 中之各 C_{3-12} 碳環及3員至12員雜環獨立地視情況經一或多個選自以下之取代基取代：鹵素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{SR}^{52}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{52})_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{52})_2$ 、 $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $=\text{N}(\text{R}^{52})$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6}

炔基；

R^{51} 在每次出現時獨立地選自：

氫、 $-C(O)R^{52}$ 、 $-C(O)OR^{52}$ 、 $-C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-C(O)NR^{53}R^{54}$ ；

C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基，其中之每一者在每次出現時獨立地視情況經一或多個選自以下之取代基取代：鹵素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{52}$ 、 $-SR^{52}$ 、 $-N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{53}R^{54}$ 、 $-S(=O)R^{52}$ 、 $-S(=O)_2R^{52}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)R^{52}$ 、 $-C(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)R^{52}$ 、 $-OC(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)N(R^{52})_2$ 、 $-OC(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}C(O)R^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)OR^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-P(O)(OR^{52})_2$ 、 $-P(O)(R^{52})_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{52})$ 、 C_{3-12} 碳環及3員至12員雜環；及

C_{3-12} 碳環及3員至12員雜環，

其中 R^{51} 中之各 C_{3-12} 碳環及3員至12員雜環獨立地視情況經一或多個選自以下之取代基取代：鹵素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{52}$ 、 $-SR^{52}$ 、 $-N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{53}R^{54}$ 、 $-S(=O)R^{52}$ 、 $-S(=O)_2R^{52}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)R^{52}$ 、 $-C(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)R^{52}$ 、 $-OC(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)N(R^{52})_2$ 、 $-OC(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}C(O)R^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)OR^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-P(O)(OR^{52})_2$ 、 $-P(O)(R^{52})_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{52})$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基；

R^{52} 在每次出現時獨立地選自氫；及 C_{1-20} 烷基、 C_{2-20} 烯基、 C_{2-20} 炔

基、1員至6員雜烷基、C₃₋₁₂碳環及3員至12員雜環，其中之每一者視情況經 鹵 素 、-CN、-NO₂、-NH₂、-NHCH₃、-NHCH₂CH₃、=O、-OH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、C₃₋₁₂碳環或3員至6員雜環取代；

R⁵³及R⁵⁴與其所連接之氮原子一起形成雜環，其視情況經一或多個R⁵⁰取代；

R⁵⁷選自：

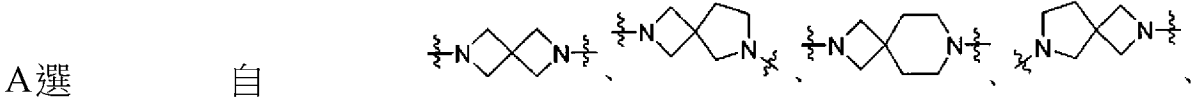
-S(=O)R⁵²、-S(=O)₂R⁵⁸、-S(=O)₂N(R⁵²)₂、-S(=O)₂NR⁵³R⁵⁴、-NR⁵²S(=O)₂R⁵²、-NR⁵²S(=O)₂N(R⁵²)₂、-NR⁵²S(=O)₂NR⁵³R⁵⁴、-NR⁵²C(O)N(R⁵²)₂、-NR⁵²C(O)NR⁵³R⁵⁴、-C(O)NH(C₁₋₆烷基)、-C(O)NR⁵³R⁵⁴、-P(O)(OR⁵²)₂、-P(O)(R⁵²)₂；及

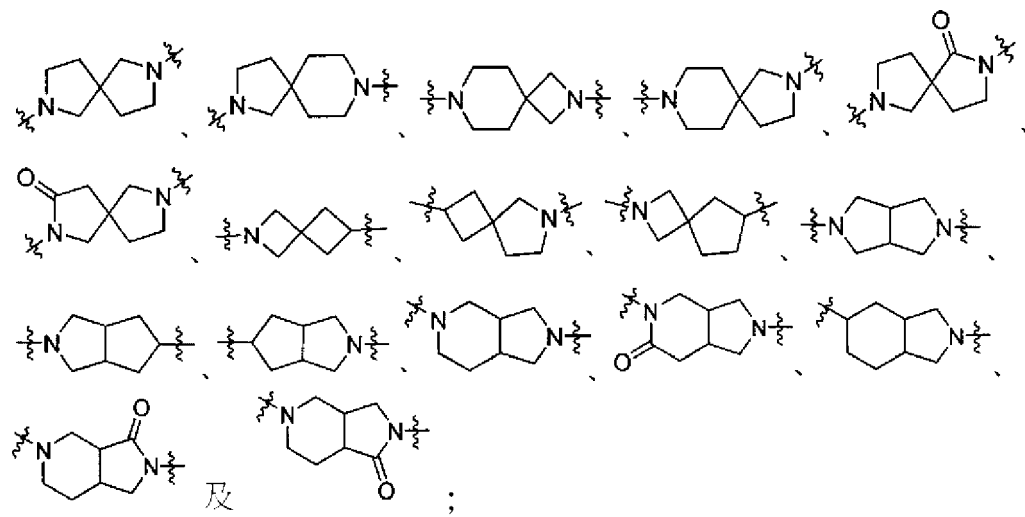
C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀烯基及C₂₋₁₀炔基，其中之每一者在每次出現時獨立地經一或多個選自以下之取代基取代：-S(=O)R⁵²、-S(=O)₂R⁵⁸、-S(=O)₂N(R⁵²)₂、-S(=O)₂NR⁵³R⁵⁴、-NR⁵²S(=O)₂R⁵²、-NR⁵²S(=O)₂N(R⁵²)₂、-NR⁵²S(=O)₂NR⁵³R⁵⁴、-NR⁵²C(O)N(R⁵²)₂、-NR⁵²C(O)NR⁵³R⁵⁴、-C(O)NH(C₁₋₆烷基)、-C(O)NR⁵³R⁵⁴、-P(O)(OR⁵²)₂及-P(O)(R⁵²)₂；及

R⁵⁸選自氫；及C₁₋₂₀烷基、C₃₋₂₀烯基、C₂₋₂₀炔基、1員至6員雜烷基、C₃₋₁₂碳環及3員至12員雜環，其中之每一者視情況經以下取代：鹵素、-CN、-NO₂、-NH₂、-NHCH₃、-NHCH₂CH₃、=O、-OH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、C₃₋₁₂碳環或3員至6員雜環。

【0104】在某些態樣中，對於式(I)化合物：

H為視情況經一或多個R⁵⁰取代之噻吩并嘧啶基；





B為伸呔|哌基；

L¹及L²各自獨立地選自-O-、-S-、-NH-及-CH₂-；

L³選自鍵、-O-、-S-、-N(R⁵¹)-、-N(R⁵¹)CH₂-、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-OC(O)O-、-C(O)N(R⁵¹)-、-C(O)N(R⁵¹)C(O)-、-C(O)N(R⁵¹)C(O)N(R⁵¹)-、-N(R⁵¹)C(O)-、-N(R⁵¹)C(O)N(R⁵¹)-、-N(R⁵¹)C(O)O-、-OC(O)N(R⁵¹)-、-C(NR⁵¹)-、-N(R⁵¹)C(NR⁵¹)-、-C(NR⁵¹)N(R⁵¹)-、-N(R⁵¹)C(NR⁵¹)N(R⁵¹)-、-S(O)₂-、-OS(O)-、-S(O)O-、-S(O)-、-OS(O)₂-、-S(O)₂O-、-N(R⁵¹)S(O)₂-、-S(O)₂N(R⁵¹)-、-N(R⁵¹)S(O)-、-S(O)N(R⁵¹)-、-N(R⁵¹)S(O)₂N(R⁵¹)-、-N(R⁵¹)S(O)N(R⁵¹)-；伸烷基、伸烯基、伸炔基、伸雜烷基、伸雜烯基及伸雜炔基，其中之每一者視情況經一或多個R⁵⁰取代，其中連接至L³之相同原子或不同原子之兩個R⁵⁰基團可一起視情況形成環；

R^B及R^C在每次出現時各自獨立地選自R⁵⁰，或連接至相同原子或不同原子之兩個R^B基團或兩個R^C基團可一起視情況形成環；

m為0至3之整數；

p為0至6之整數；

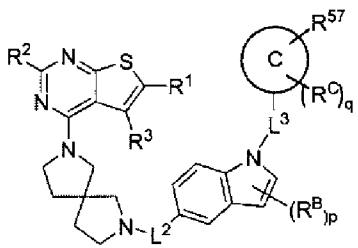
R⁵⁷選自：

$-S(=O)R^{52}$ 、 $-S(=O)_2R^{58}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)NH(C_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-P(O)(OR^{52})_2$ 、 $-P(O)(R^{52})_2$ ；及

C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基及 C_{2-10} 炔基，其中之每一者在每次出現時獨立地經一或多個選自以下之取代基取代： $-S(=O)R^{52}$ 、 $-S(=O)_2R^{58}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)NH(C_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-P(O)(OR^{52})_2$ 及 $-P(O)(R^{52})_2$ ；及

R^{58} 選自氫；及 C_{1-20} 烷基、 C_{3-20} 烯基、 C_{2-20} 炔基、1員至6員雜烷基、 C_{3-12} 碳環及3員至12員雜環，其中之每一者視情況經以下取代：鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-NHCH_2CH_3$ 、 $=O$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 C_{3-12} 碳環或3員至6員雜環。

【0105】在某些態樣中，式(I)化合物可由以下表示：

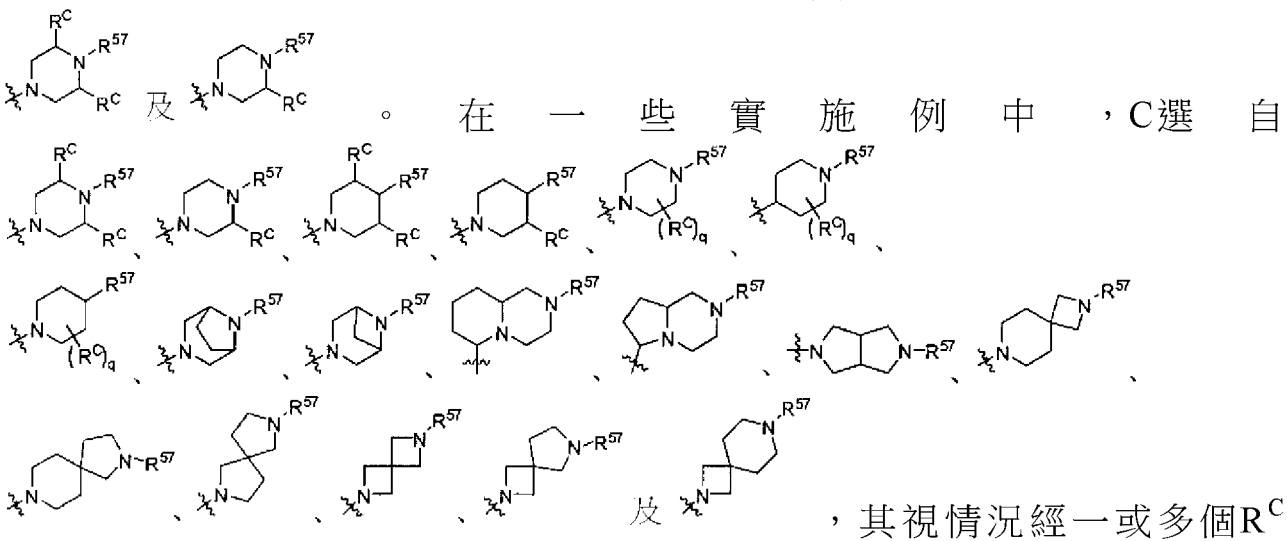
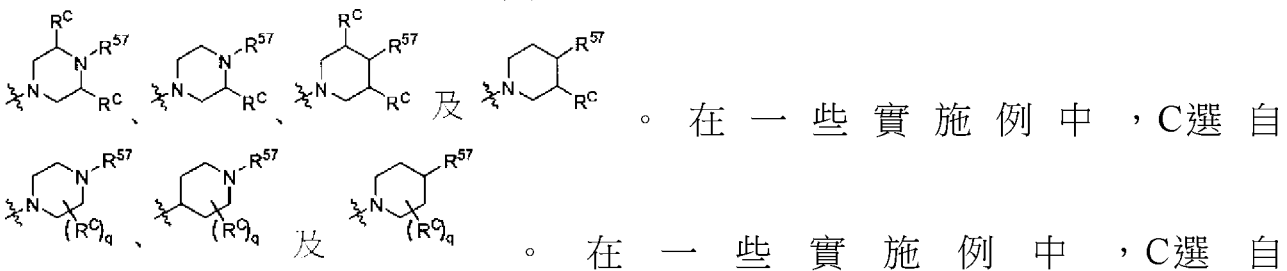


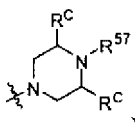
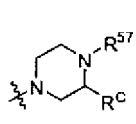
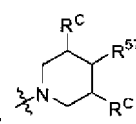
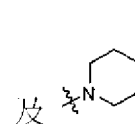
(I-A)。在一些實施例中， R^1 選自 R^{50} 。在一些實施例中， R^1 為 C_{1-3} 鹵烷基，諸如 $-CH_2CF_3$ 。在一些實施例中， R^2 選自 R^{50} 。在一些實施例中， R^2 選自氫、鹵素、 $-OH$ 、 $-OR^{52}$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(R^{52})_2$ 、 $-CN$ 、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷基- OR^{52} 、 C_{1-3} 烷基- $N(R^{52})_2$ 、 C_{1-3} 鹵烷基、 C_{2-3} 烯基及 C_{2-3} 炔基。在一些實施例中， R^2 選自鹵素、 $-OH$ 、 $-OR^{52}$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(R^{52})_2$ 、 $-CN$ 、 C_{1-3} 烷基、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2OR^{52}$ 、 $-CH_2NH_2$ 、

$\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 C_{1-3} 烷基- $\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 C_{1-3} 鹵烷基、 C_{2-3} 烯基及 C_{2-3} 炔基，諸如
 R^2 選自 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{CN}$ 及 C_{1-2} 烷基。視情況， R^2 選自
 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 及 $-\text{NHCH}_3$ 。在一些實施例中， R^3 選自
 氫、鹵素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 C_{1-3} 烷基及 C_{1-3} 鹵烷基。
 在一些實施例中， L^2 選自 $-\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{51})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{51})\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{51})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{51})\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{51})\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{51})-$ 、 C_{1-4} 伸烷基及 C_{1-4} 伸雜烷
 基。在一些實施例中， L^2 為視情況經一或多個 R^{50} 取代之 C_{1-4} 伸烷基。在一些實施例
 中， L^2 選自 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{51})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{51})\text{CH}_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{51})\text{C}(\text{O})-$ 及
 $-\text{N}(\text{R}^{51})\text{S}(\text{O})_2-$ 。在一些實施例中， L^2 為 $-\text{CH}_2-$ 。在一些實施例中， R^B 存在
 於吡啶之一或多個位置處，諸如吡啶之位置2、3、4或6處。在一些實施
 例中， R^B 選自鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $=\text{O}$ 、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、視情況經取代之
 C_{1-10} 烷基、視情況經取代之 C_{2-10} 烯基及視情況經取代之 C_{2-10} 炔基。在一
 些實施例中， R^B 選自鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 C_{1-3} 烷基
 及視情況經取代之 C_{1-3} 烷基，諸如 R^B 選自鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、
 $-\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 及 C_{1-2} 烷基。在一些實施例中， p 為1至4之整數，諸如2至3之整
 數。在一些實施例中， p 為2。在一些實施例中， L^3 選自 C_{1-6} 伸烷基、 C_{2-6}
 伸烯基及 C_{2-6} 伸炔基，其中之每一者經一或多個 R^{50} 取代。在一些實施例
 中， L^3 為視情況經一或多個 R^{50} 取代之 C_{1-6} 伸烷基。在一些實施例中， L^3 為
 經至少一個 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 鹵烷基取代且視情況進一步經一或多個 R^{50} 取代
 之 C_2 伸烷基。在一些實施例中， L^3 經 $=\text{O}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-3} 烷

基(環丙基)、C₁₋₃烷基(NR⁵²C(O)R⁵²)或-O(C₁₋₆烷基)取代。在一些實施例中，L³經-CH₃取代。在一些實施例中，L³選自  及 ，其中R⁵⁰視情況為甲基。在一些實施例中，C為3員至12員雜環，諸如5員至12員雜環。

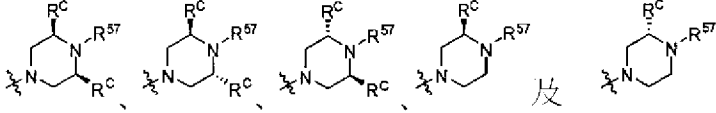
在一些實施例中，雜環為飽和。在一些實施例中，C選自5員至7員單環雜環、8員至10員稠合雙環雜環及7員至12員螺環雜環。在一些實施例中，雜環包含至少一個氮原子，諸如一或兩個氮原子。在一些實施例中，C包含至少一個環氮。在一些實施例中，C選自哌啶基及哌嗪基，諸如



取代。在一些實施例中，C選自 、、 及 ，其中

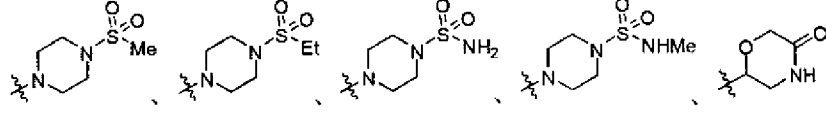
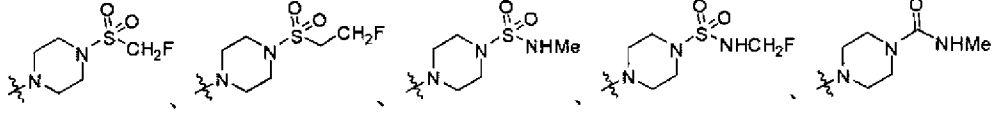
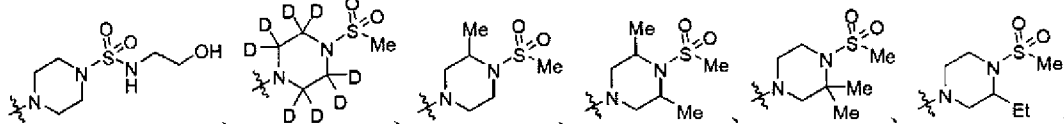
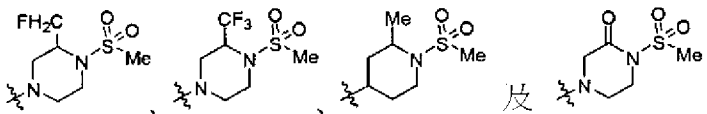
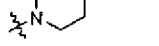
R⁵⁷選自-S(=O)R⁵²、-S(=O)₂R⁵²、-S(=O)₂N(R⁵²)₂、-S(=O)₂NR⁵³R⁵⁴、-NR⁵²S(=O)₂R⁵²；及經一或多個選自以下之取代基取代之C₁₋₁₀烷基：-S(=O)R⁵²、-S(=O)₂R⁵²、-S(=O)₂N(R⁵²)₂、-S(=O)₂NR⁵³R⁵⁴及-NR⁵²S(=O)₂R⁵²。在一些實施例中，R⁵⁷選自-S(=O)R⁵²、-S(=O)₂R⁵⁸、-S(=O)₂N(R⁵²)₂及-NR⁵²S(=O)₂R⁵²，諸如R⁵⁷選自-S(=O)CH₃、-

$S(=O)_2CH_3$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-NHS(=O)_2CH_3$ 及 $-S(=O)_2NHCH_3$ 。在一些實施

施例中，C選自 。在一些實施例

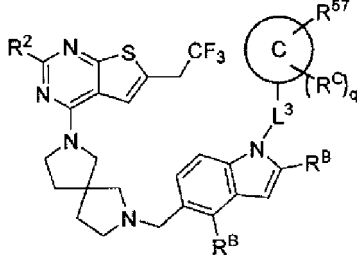
中， R^C 選自 $-N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$ 、 $-C(O)R^{52}$ 、 $-C(O)OR^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)R^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)OR^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)N(R^{52})_2$ 及 $-C(O)NR^{53}R^{54}$ 。在一些實施例中， R^C

選自 $-N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$ 、 $-C(O)R^{52}$ 、 $-C(O)OR^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)R^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)OR^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 C_{1-6} 烷基及經以下取代之 C_{1-6} 烷基： $-N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$ 、 $-C(O)R^{52}$ 、 $-C(O)OR^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)R^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)OR^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)N(R^{52})_2$ 或 $-C(O)NR^{53}R^{54}$ 。在一些實施例中，C

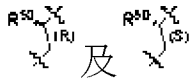
選自 、、、及 。在一些實施例中， R^C 選自 $-C(O)R^{52}$ 、 $-S(=O)R^{52}$ 、 $-S(=O)_2R^{52}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$ 、 $=O$ 、 C_{1-3} 烷基及 C_{1-3} 鹵烷基，或連接至不同原子之兩個 R^C 基團可一起形成 C_{1-3} 橋。在一些實施例中， R^C 選自 C_{1-3} 烷基及 C_{1-3} 鹵烷基，諸如 $-CH_3$ 。在一些實施例中，p選自0至4之整數，諸如p選自0至2之整數。在一些實施例中，p為0。在一些實施例中， R^{57} 選自 $-S(=O)_2R^{58}$ 、 $-$

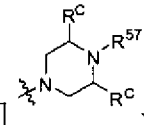
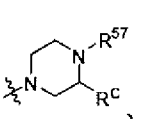
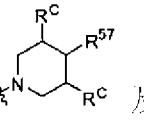
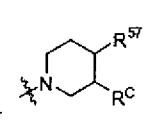
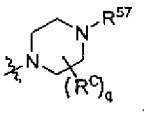
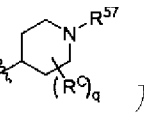
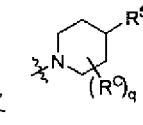
$\text{S(=O)}_2\text{N(R}^{52})_2$ 、 $-\text{S(=O)}_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S(=O)}_2\text{R}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S(=O)}_2\text{N(R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S(=O)}_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{C(O)NH(C}_{1-6}\text{烷基)}$ 、 $-\text{C(O)NR}^{53}\text{R}^{54}$ ；及 C_{1-6} 烷基及 C_{2-6} 烯基，其中之每一者在每次出現時獨立地經一或多個選自以下之取代基取代： $-\text{S(=O)}_2\text{R}^{58}$ 、 $-\text{S(=O)}_2\text{N(R}^{52})_2$ 、 $-\text{S(=O)}_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S(=O)}_2\text{R}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S(=O)}_2\text{N(R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S(=O)}_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{C(O)NH(C}_{1-6}\text{烷基)}$ 、 $-\text{C(O)NR}^{53}\text{R}^{54}$ 。在一些實施例中， R^{57} 選自 $-\text{S(=O)}_2\text{R}^{58}$ 、 $-\text{S(=O)}_2\text{N(R}^{52})_2$ 、 $-\text{S(=O)}_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S(=O)}_2\text{R}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S(=O)}_2\text{N(R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S(=O)}_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 及經一或多個選自以下之取代基取代之 C_{1-6} 烷基： $-\text{S(=O)}_2\text{R}^{58}$ 、 $-\text{S(=O)}_2\text{N(R}^{52})_2$ 、 $-\text{S(=O)}_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S(=O)}_2\text{R}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S(=O)}_2\text{N(R}^{52})_2$ 及 $-\text{NR}^{52}\text{S(=O)}_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 。在一些實施例中， R^{57} 選自 $-\text{S(=O)}\text{R}^{52}$ 、 $-\text{S(=O)}_2\text{R}^{58}$ 、 $-\text{S(=O)}_2\text{N(R}^{52})_2$ 及 $-\text{NR}^{52}\text{S(=O)}_2\text{R}^{52}$ 。在一些實施例中， R^{57} 選自 $-\text{S(=O)}\text{CH}_3$ 、 $-\text{S(=O)}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S(=O)}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHS(=O)}_2\text{CH}_3$ 及 $-\text{S(=O)}_2\text{NHCH}_3$ 。

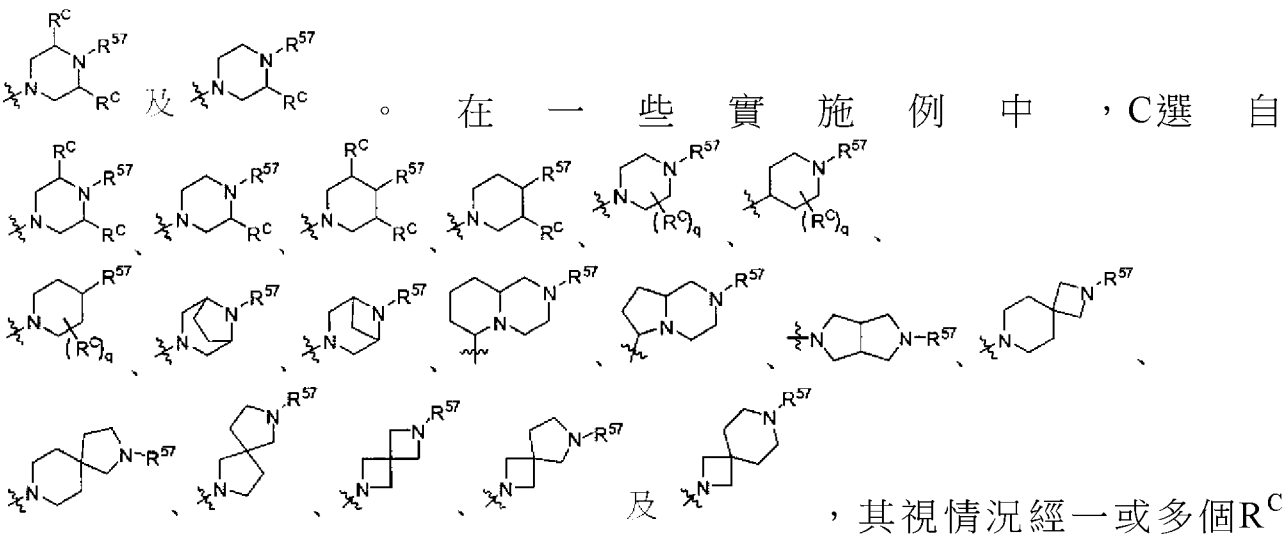
【0106】在某些態樣中，式(I)化合物可由以下表示：

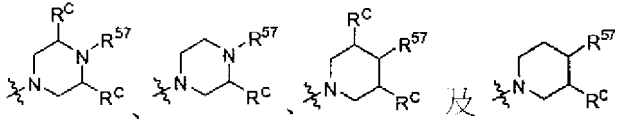
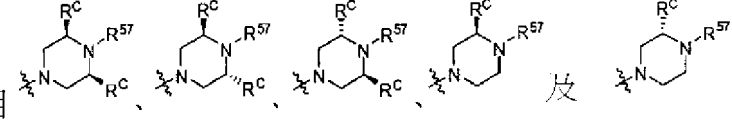


(I-B)。在一些實施例中， R^2 選自 R^{50} 。在一些實施例中， R^2 選自氫、鹵素、 $-OH$ 、 $-OR^{52}$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(R^{52})_2$ 、 $-CN$ 、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷基- OR^{52} 、 C_{1-3} 烷基- $N(R^{52})_2$ 、 C_{1-3} 鹵烷基、 C_{2-3} 烯基及 C_{2-3} 炔基。在一些實施例中， R^2 選自鹵素、 $-OH$ 、 $-OR^{52}$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(R^{52})_2$ 、 $-CN$ 、 C_{1-3} 烷基、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2OR^{52}$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2N(R^{52})_2$ 、 C_{1-3} 烷基- $N(R^{52})_2$ 、 C_{1-3} 鹵烷基、 C_{2-3} 烯基及 C_{2-3} 炔基，諸如 R^2 選自 $-OH$ 、-

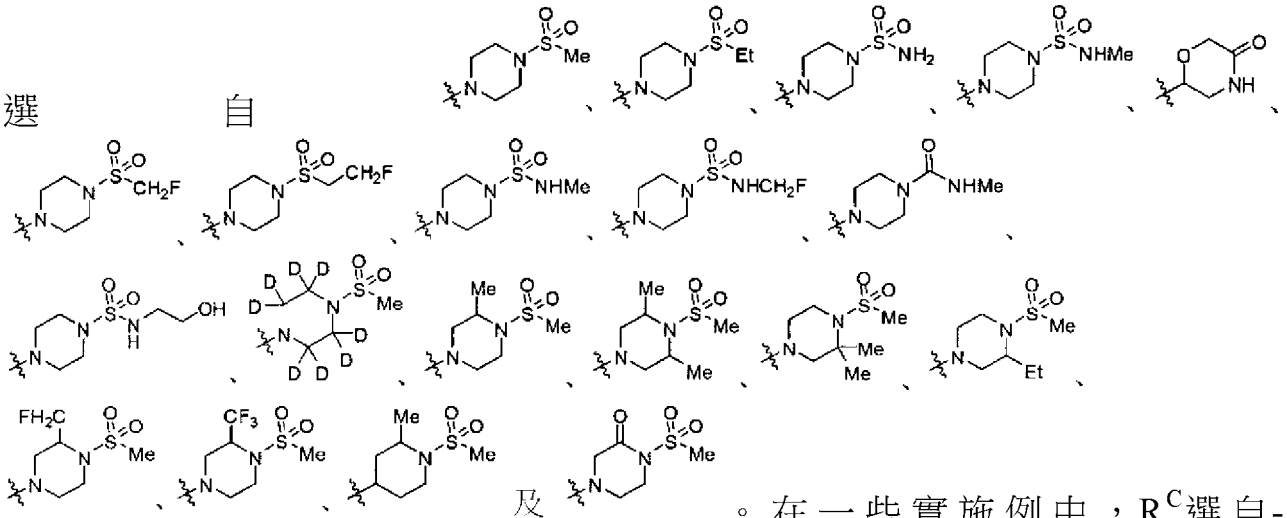
OR⁵²、-NH₂、-N(R⁵²)₂、-CN及C₁₋₂烷基。視情況，R²選自-NH₂、-CH₃、-OCH₃、-CH₂OH及-NHCH₃。在一些實施例中，R^B選自鹵素、-CN、-OR⁵²、-N(R⁵²)₂、-NR⁵³R⁵⁴、-C(O)R⁵²、-C(O)OR⁵²、-OC(O)R⁵²、-NR⁵²C(O)R⁵²、-C(O)N(R⁵²)₂、-C(O)NR⁵³R⁵⁴、=O、C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、視情況經取代之C₁₋₁₀烷基、視情況經取代之C₂₋₁₀烯基及視情況經取代之C₂₋₁₀炔基。在一些實施例中，R^B選自鹵素、-CN、-OR⁵²、-N(R⁵²)₂、-NR⁵³R⁵⁴、C₁₋₃烷基及視情況經取代之C₁₋₃烷基，諸如R^B選自鹵素、-CN、-OR⁵²、-N(R⁵²)₂、-NR⁵³R⁵⁴及C₁₋₂烷基。在一些實施例中，L³選自C₁₋₆伸烷基、C₂₋₆伸烯基及C₂₋₆伸炔基，其中之每一者經一或多個R⁵⁰取代。在一些實施例中，L³為視情況經一或多個R⁵⁰取代之C₁₋₆伸烷基。在一些實施例中，L³為經至少一個C₁₋₃烷基或C₁₋₃鹵烷基取代且視情況進一步經一或多個R⁵⁰取代之C₂伸烷基。在一些實施例中，L³經=O、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、C₁₋₃烷基(環丙基)、C₁₋₃烷基(NR⁵²C(O)R⁵²)或O(C₁₋₆烷基)取代。在一些實施例中，L³經-CH₃取代。在一些實施例中，L³選自  及 ，其中R⁵⁰視情況為甲基。在一些實施例中，C為3員至12員雜環，諸如5員至12員雜環。在一些實施例中，雜環為飽和。在一些實施例中，C選自5員至7員單環雜環、8員至10員稠合雙環雜環及7員至12員螺環雜環。在一些實施例中，雜環包含至少一個氮原子，諸如一或兩個氮原子。在一些實施例中，C包含至少一個環氮。在一些實施例中，C選

自哌啶基及哌嗪基，諸如 、、 及 。在一些實施例中，C選自 、 及 。在一些實施例中，C選自



，其視情況經一或多個 R^C 取代。在一些實施例中， C 選自 ，其中 R^{57} 選自 $-S(=O)R^{52}$ 、 $-S(=O)_2R^{52}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$ ；及經一或多個選自以下之取代基取代之 C_{1-10} 烷基： $-S(=O)R^{52}$ 、 $-S(=O)_2R^{52}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 及 $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$ 。在一些實施例中， R^{57} 選自 $-S(=O)R^{52}$ 、 $-S(=O)_2R^{58}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{52})_2$ 及 $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$ ，諸如 R^{57} 選自 $-S(=O)CH_3$ 、 $-S(=O)_2CH_3$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-NHS(=O)_2CH_3$ 及 $-S(=O)_2NHCH_3$ 。在一些實施例中， C 選自 。在一些實施例中， R^C 選自 $-N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$ 、 $-C(O)R^{52}$ 、 $-C(O)OR^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)R^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)OR^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)N(R^{52})_2$ 及 $-C(O)NR^{53}R^{54}$ 。在一些實施例中， R^C 選自 $-N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$ 、 $-C(O)R^{52}$ 、 $-C(O)OR^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)R^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)OR^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 C_{1-6} 烷基及經以下取代之 C_{1-6} 烷基： $-N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$ 、 $-C(O)R^{52}$ 、 $-$

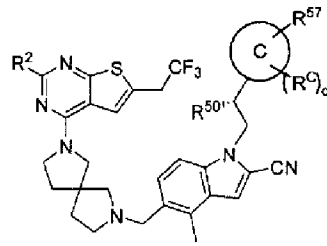
C(O)OR^{52} 、 $-\text{NR}^{52}\text{C(O)R}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C(O)OR}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C(O)N(R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C(O)NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{C(O)N(R}^{52})_2$ 或 $-\text{C(O)NR}^{53}\text{R}^{54}$ 。在一些實施例中，C



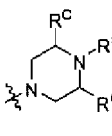
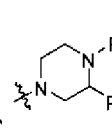
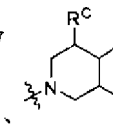
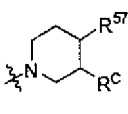
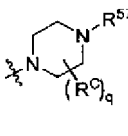
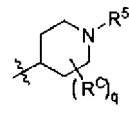
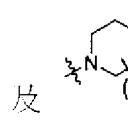
C_1N 、 C_2N 、 C_3N 及 C_4N 。在一些實施例中， R^{C} 選自- $\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$ 、 $=\text{O}$ 、 C_{1-3} 烷基及 C_{1-3} 鹵烷基，或連接至不同原子之兩個 R^{C} 基團可一起形成 C_{1-3} 橋。在一些實施例中， R^{C} 選自 C_{1-3} 烷基及 C_{1-3} 鹵烷基，諸如 $-\text{CH}_3$ 。在一些實施例中， q 選自0至4之整數，諸如 q 選自0至2之整數。在一些實施例中， q 為0。在一些實施例中， R^{57} 選自 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{58}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ ；及 C_{1-6} 烷基及 C_{2-6} 烯基，其中之每一者在每次出現時獨立地經一或多個選自以下之取代基取代： $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{58}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 。在一些實施例中， R^{57} 選自 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{58}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 及經一或多個選自以下之取代基取代之 C_{1-6} 烷基： $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{58}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 及-

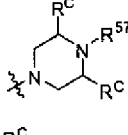
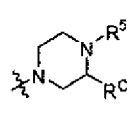
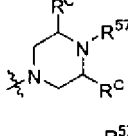
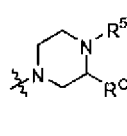
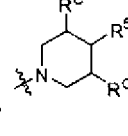
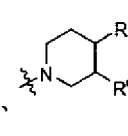
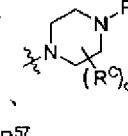
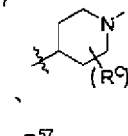
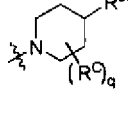
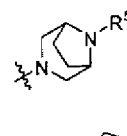
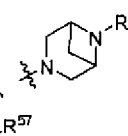
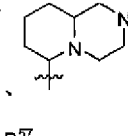
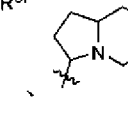
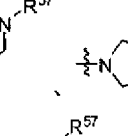
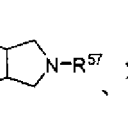
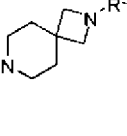
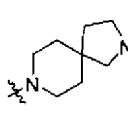
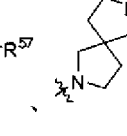
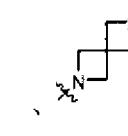
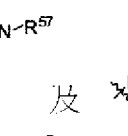
$\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 。在一些實施例中， R^{57} 選自 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{58}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 及 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$ 。在一些實施例中， R^{57} 選自 $-\text{S}(=\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ 及 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NHCH}_3$ 。

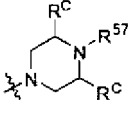
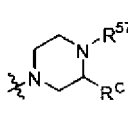
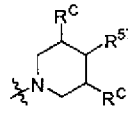
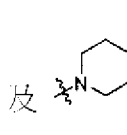
【0107】在某些態樣中，式(I)化合物可由以下表示：

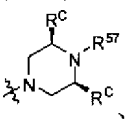
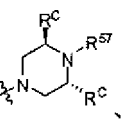
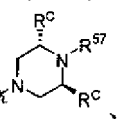
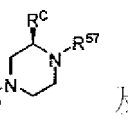
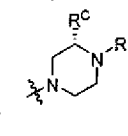


(I-C)。在一些實施例中，C選自5員至7員單環雜環，諸如哌啶基及哌嗪基。在一些實施例中， R^{50} 選自氬、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基及 $-\text{OR}^{52}$ ，諸如 R^{50} 為甲基。在一些實施例中， R^{57} 選自 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{58}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 及 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$ ，諸如 R^{57} 選自 $-\text{S}(=\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ 及 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NHCH}_3$ 。在一些實施例中， R^{57} 為 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ 。在一些實施例中， R^{50} 為甲基且 R^{57} 為 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ 。在一些實施例中， R^2 選自氫、鹵素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 C_{1-3} 烷基、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 C_{1-3} 烷基- $\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 C_{1-3} 鹵烷基、 C_{2-3} 烯基及 C_{2-3} 炔基，諸如 R^2 選自 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{CN}$ 及 C_{1-2} 烷基。在一些實施例中， R^2 為甲基或 $-\text{NHCH}_3$ 。在一些實施例中， R^2 為H。在一些實施例中，C為3員至12員雜環，諸如5員至12員雜環。在一些實施例中，雜環為飽和。在一些實施例中，C選自5員至7員單環雜環、8員至10員稠合雙環雜環及7員至12員螺環雜環。在一些實施例中，雜環包含至少一個氮原子，諸如一或兩個氮原子。在一些實施例中，C包含至少一個環氮。在

一些實施例中，C選自哌啶基及哌嗪基，諸如 、、 及 。在一些實施例中，C選自 、 及 。在一些實

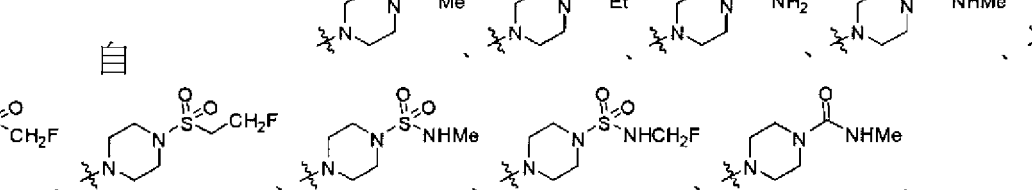
施例中，C選自  及 。在一些實施例中，C選自 、、、、、、、、、、、、、、、、、 及 ，其視情況經一或多個R^C

取代。在一些實施例中，C選自 、、 及 ，其中 R⁵⁷選自 -S(=O)R⁵²、-S(=O)₂R⁵²、-S(=O)₂N(R⁵²)₂、-S(=O)₂NR⁵³R⁵⁴、-NR⁵²S(=O)₂R⁵²；及經一或多個選自以下之取代基取代之C₁₋₁₀烷基：-S(=O)R⁵²、-S(=O)₂R⁵²、-S(=O)₂N(R⁵²)₂、-S(=O)₂NR⁵³R⁵⁴及-NR⁵²S(=O)₂R⁵²。在一些實施例中，R⁵⁷選自 -S(=O)R⁵²、-S(=O)₂R⁵⁸、-S(=O)₂N(R⁵²)₂及-NR⁵²S(=O)₂R⁵²，諸如R⁵⁷選自 -S(=O)CH₃、-S(=O)₂CH₃、-S(=O)₂NH₂、-NHS(=O)₂CH₃及-S(=O)₂NHCH₃。在一些實

施例中，C選自 、、、 及 。在一些實施例中，R^C選自 -N(R⁵²)₂、-NR⁵³R⁵⁴、-NR⁵²S(=O)₂R⁵²、-C(O)R⁵²、-C(O)OR⁵²、-NR⁵²C(O)R⁵²、-NR⁵²C(O)OR⁵²、-NR⁵²C(O)N(R⁵²)₂、-NR⁵²C(O)NR⁵³R⁵⁴、-C(O)N(R⁵²)₂及-C(O)NR⁵³R⁵⁴。在一些實施例中，R^C選自 -N(R⁵²)₂、-NR⁵³R⁵⁴、-NR⁵²S(=O)₂R⁵²、-C(O)R⁵²、-C(O)OR⁵²、-

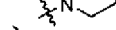
NR⁵²C(O)R⁵²、-NR⁵²C(O)OR⁵²、-NR⁵²C(O)N(R⁵²)₂、-NR⁵²C(O)NR⁵³R⁵⁴、-C(O)N(R⁵²)₂、-C(O)NR⁵³R⁵⁴、C₁₋₆烷基及經以下取代之C₁₋₆烷基：-N(R⁵²)₂、-NR⁵³R⁵⁴、-NR⁵²S(=O)₂R⁵²、-C(O)R⁵²、-C(O)OR⁵²、-NR⁵²C(O)R⁵²、-NR⁵²C(O)OR⁵²、-NR⁵²C(O)N(R⁵²)₂、-NR⁵²C(O)NR⁵³R⁵⁴、-C(O)N(R⁵²)₂或-C(O)NR⁵³R⁵⁴。在一些實施例中，C

選 自



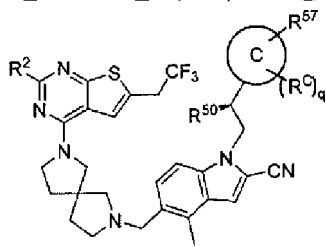
及

。在一些實施例中，R^C選自

、、 及 。在一些實施例中， R^C 選自- $C(O)R^{52}$ 、 $-S(=O)R^{52}$ 、 $-S(=O)_2R^{52}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$ 、 $=O$ 、 C_{1-3} 烷基及 C_{1-3} 鹵烷基，或連接至不同原子之兩個 R^C 基團可一起形成 C_{1-3} 橋。在一些實施例中， R^C 選自 C_{1-3} 烷基及 C_{1-3} 鹵烷基，諸如 $-CH_3$ 。在一些實施例中， q 選自0至4之整數，諸如 q 選自0至2之整數。在一些實施例中， q 為0。在一些實施例中， R^{57} 選自 $-S(=O)_2R^{58}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)NH(C_{1-6}$ 烷基)、 $-C(O)NR^{53}R^{54}$ ；及 C_{1-6} 烷基及 C_{2-6} 烯基，其中之每一者在每次出現時獨立地經一或多個選自以下之取代基取代： $-S(=O)_2R^{58}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)NH(C_{1-6}$ 烷基)、 $-C(O)NR^{53}R^{54}$ 。在一些實施

例 中， R^{57} 選 自 $-S(=O)_2R^{58}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 及經一或多個選自以下之取代基取代之 C_{1-6} 烷基： $-S(=O)_2R^{58}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2N(R^{52})_2$ 及 $-NR^{52}S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 。在 一 些 實 施 例 中， R^{57} 選 自 $-S(=O)R^{52}$ 、 $-S(=O)_2R^{58}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{52})_2$ 及 $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$ 。在 一 些 實 施 例 中， R^{57} 選 自 $-S(=O)CH_3$ 、 $-S(=O)_2CH_3$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-NHS(=O)_2CH_3$ 及 $-S(=O)_2NHCH_3$ 。

【0108】在某些態樣中，式(I)化合物可由以下表示：

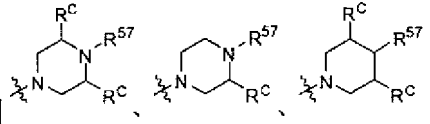
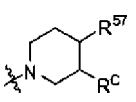


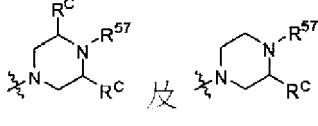
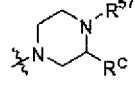
(I-D)。在 一 些 實 施 例 中，C選自5員至7員單環雜

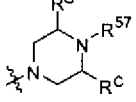
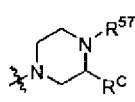
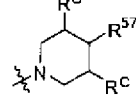
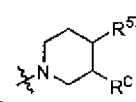
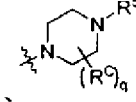
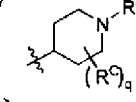
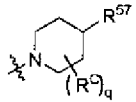
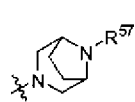
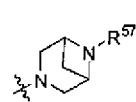
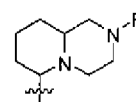
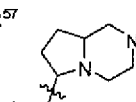
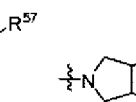
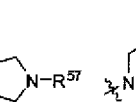
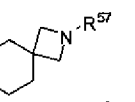
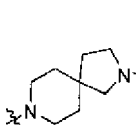
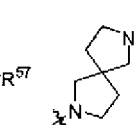
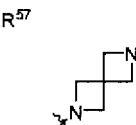
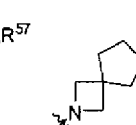
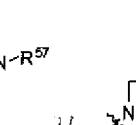
環，諸如哌啶基及哌嗪基。在 一 些 實 施 例 中， R^{50} 選自氬、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基及 $-OR^{52}$ ，諸如 R^{50} 為甲基。在 一 些 實 施 例 中， R^{57} 選自 $-S(=O)R^{52}$ 、 $-S(=O)_2R^{58}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{52})_2$ 及 $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$ ，諸如 R^{57} 選自 $-S(=O)CH_3$ 、 $-S(=O)_2CH_3$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-NHS(=O)_2CH_3$ 及 $-S(=O)_2NHCH_3$ 。在 一 些 實 施 例 中， R^{57} 為 $-S(=O)_2CH_3$ 。在 一 些 實 施 例 中， R^{50} 為甲基且 R^{57} 為 $-S(=O)_2CH_3$ 。在 一 些 實 施 例 中， R^2 選自氬、鹵素、 $-OH$ 、 $-OR^{52}$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(R^{52})_2$ 、 $-CN$ 、 C_{1-3} 烷基、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2OR^{52}$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2N(R^{52})_2$ 、 C_{1-3} 烷基- $N(R^{52})_2$ 、 C_{1-3} 鹵烷基、 C_{2-3} 烯基及 C_{2-3} 炔基，諸如 R^2 選自 $-OH$ 、 $-OR^{52}$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(R^{52})_2$ 、 $-CN$ 及 C_{1-2} 烷基。在 一 些 實 施 例 中， R^2 為甲基或 $-NHCH_3$ 。在 一 些 實 施 例 中， R^2 為H。在 一 些 實 施 例 中，C為3員至12員雜環，諸如5員至12員雜環。在 一 些 實 施 例 中，雜

環為飽和。在一些實施例中，C選自5員至7員單環雜環、8員至10員稠合雙環雜環及7員至12員螺環雜環。在一些實施例中，雜環包含至少一個氮原子，諸如一或兩個氮原子。在一些實施例中，C包含至少一個環氮。

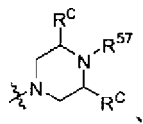
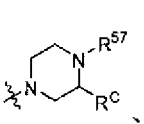
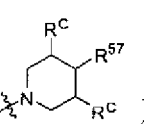
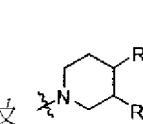
在一些實施例中，C選自哌啶基及哌嗪基，諸如

 及 。在一些實施例中，C選自

 及 。在一些實施例中，C選自

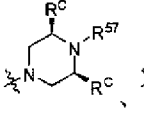
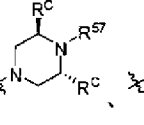
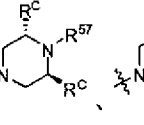
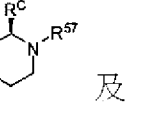
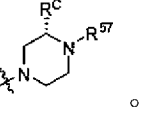
、、、、、、、、、、、、、、、、、 及 ，其視情況經一或多個R^C

取代。在一些實施例中，C選自

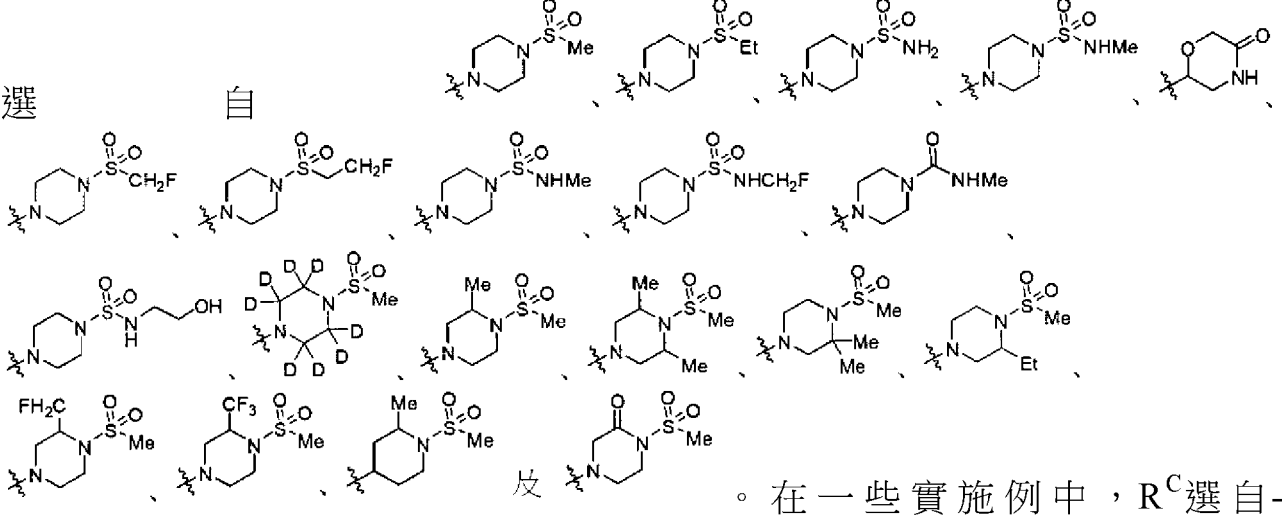
、、 及 ，其中R⁵⁷選自-S(=O)R⁵²、-S(=O)₂R⁵²、-S(=O)₂N(R⁵²)₂、-S(=O)₂NR⁵³R⁵⁴、-NR⁵²S(=O)₂R⁵²；及經一或多個選自以下之取代基取代之C₁₋₁₀烷基：-S(=O)R⁵²、-S(=O)₂R⁵²、-S(=O)₂N(R⁵²)₂、-S(=O)₂NR⁵³R⁵⁴及-

NR⁵²S(=O)₂R⁵²。在一些實施例中，R⁵⁷選自-S(=O)R⁵²、-S(=O)₂R⁵⁸、-S(=O)₂N(R⁵²)₂及-NR⁵²S(=O)₂R⁵²，諸如R⁵⁷選自-S(=O)CH₃、-

S(=O)₂CH₃、-S(=O)₂NH₂、-NHS(=O)₂CH₃及-S(=O)₂NHCH₃。在一些實施例中，C選自

、、、 及 。在一些實施例中，R^C選自-N(R⁵²)₂、-NR⁵³R⁵⁴、-NR⁵²S(=O)₂R⁵²、-C(O)R⁵²、-

$C(O)OR^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)R^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)OR^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)N(R^{52})_2$ 及 $-C(O)NR^{53}R^{54}$ 。在一些實施例中， R^C 選自 $-N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$ 、 $-C(O)R^{52}$ 、 $-C(O)OR^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)R^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)OR^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 C_{1-6} 烷基及經以下取代之 C_{1-6} 烷基： $-N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$ 、 $-C(O)R^{52}$ 、 $-C(O)OR^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)R^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)OR^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)N(R^{52})_2$ 或 $-C(O)NR^{53}R^{54}$ 。在一些實施例中， C

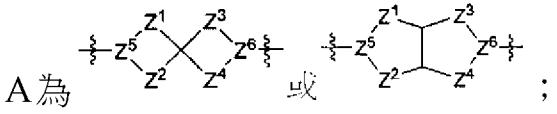


。在一些實施例中， R^C 選自 $-C(O)R^{52}$ 、 $-S(=O)R^{52}$ 、 $-S(=O)_2R^{52}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$ 、 $=O$ 、 C_{1-3} 烷基及 C_{1-3} 鹵烷基，或連接至不同原子之兩個 R^C 基團可一起形成 C_{1-3} 橋。在一些實施例中， R^C 選自 C_{1-3} 烷基及 C_{1-3} 鹵烷基，諸如 $-CH_3$ 。在一些實施例中， q 選自0至4之整數，諸如 q 選自0至2之整數。在一些實施例中， q 為0。在一些實施例中， R^{57} 選自 $-S(=O)_2R^{58}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)NH(C_{1-6}$ 烷基)、 $-C(O)NR^{53}R^{54}$ ；及 C_{1-6} 烷基及 C_{2-6} 烯基，其中之每一者在每次出現時獨立地經一或多個選自以下之取代基取代： $-S(=O)_2R^{58}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、

$S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)NH(C_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-C(O)NR^{53}R^{54}$ 。在一些實施例中， R^{57} 選自 $-S(=O)_2R^{58}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 及經一或多個選自以下之取代基取代之 C_{1-6} 烷基： $-S(=O)_2R^{58}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2N(R^{52})_2$ 及 $-NR^{52}S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 。在一些實施例中， R^{57} 選自 $-S(=O)R^{52}$ 、 $-S(=O)_2R^{58}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{52})_2$ 及 $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$ 。在一些實施例中， R^{57} 選自 $-S(=O)CH_3$ 、 $-S(=O)_2CH_3$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-NHS(=O)_2CH_3$ 及 $-S(=O)_2NHCH_3$ 。

【0109】在某些態樣中，對於式(I)化合物：

H為視情況經一或多個 R^{50} 取代之5員至12員雜環；



B為 C_{3-12} 碳環；

C為一鍵；

L^1 、 L^2 及 L^3 各自獨立地選自鍵、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^{51})-$ 、 $-N(R^{51})CH_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-OC(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^{51})-$ 、 $-C(O)N(R^{51})C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^{51})C(O)N(R^{51})-$ 、 $-N(R^{51})C(O)-$ 、 $-N(R^{51})C(O)N(R^{51})-$ 、 $-N(R^{51})C(O)O-$ 、 $-OC(O)N(R^{51})-$ 、 $-C(NR^{51})-$ 、 $-N(R^{51})C(NR^{51})-$ 、 $-C(NR^{51})N(R^{51})-$ 、 $-N(R^{51})C(NR^{51})N(R^{51})-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-OS(O)-$ 、 $-S(O)O-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-OS(O)_2-$ 、 $-S(O)_2O-$ 、 $-N(R^{51})S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R^{51})-$ 、 $-N(R^{51})S(O)-$ 、 $-S(O)N(R^{51})-$ 、 $-N(R^{51})S(O)_2N(R^{51})-$ 、 $-N(R^{51})S(O)N(R^{51})-$ ；伸烷基、伸烯基、伸炔基、伸雜烷基、伸雜烯基及

伸雜炔基，其中之每一者視情況經一或多個 R^{50} 取代，其中連接至 L^1 、 L^2 或 L^3 中任一者之相同原子或不同原子之兩個 R^{50} 基團可一起視情況形成環；

R^B 在每次出現時獨立地選自 R^{50} ，或連接至相同原子或不同原子之兩個 R^B 基團可一起視情況形成環；

p為0至6之整數；

q為0；

R^{50} 在每次出現時獨立地選自：

鹵素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{SR}^{52}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{52})_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{52})_2$ 、 $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $=\text{N}(\text{R}^{52})$ ；

C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基及 C_{2-10} 炔基，其中之每一者在每次出現時獨立地視情況經一或多個選自以下之取代基取代：鹵素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{SR}^{52}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{52})_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{52})_2$ 、 $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $=\text{N}(\text{R}^{52})$ ；

$P(O)(R^{52})_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{52})$ 、 C_{3-12} 碳環及3員至12員雜環；及

C_{3-12} 碳環及3員至12員雜環，

其中 R^{50} 中之各 C_{3-12} 碳環及3員至12員雜環獨立地視情況經一或多個選自以下之取代基取代：鹵素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{52}$ 、 $-SR^{52}$ 、 $-N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{53}R^{54}$ 、 $-S(=O)R^{52}$ 、 $-S(=O)_2R^{52}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)R^{52}$ 、 $-C(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)R^{52}$ 、 $-OC(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)N(R^{52})_2$ 、 $-OC(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}C(O)R^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)OR^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-P(O)(OR^{52})_2$ 、 $-P(O)(R^{52})_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{52})$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基；

R^{51} 在每次出現時獨立地選自：

氫、 $-C(O)R^{52}$ 、 $-C(O)OR^{52}$ 、 $-C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-C(O)NR^{53}R^{54}$ ；

C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基，其中之每一者在每次出現時獨立地視情況經一或多個選自以下之取代基取代：鹵素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{52}$ 、 $-SR^{52}$ 、 $-N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{53}R^{54}$ 、 $-S(=O)R^{52}$ 、 $-S(=O)_2R^{52}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)R^{52}$ 、 $-C(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)R^{52}$ 、 $-OC(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)N(R^{52})_2$ 、 $-OC(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}C(O)R^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)OR^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-P(O)(OR^{52})_2$ 、 $-P(O)(R^{52})_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{52})$ 、 C_{3-12} 碳環及3員至12員雜環；及

C_{3-12} 碳環及3員至12員雜環，

其中 R^{51} 中之各 C_{3-12} 碳環及3員至12員雜環獨立地視情況經一或多個選自以下之取代基取代：鹵素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{52}$ 、 $-SR^{52}$ 、 $-N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{53}R^{54}$ 、 $-S(=O)R^{52}$ 、 $-S(=O)_2R^{52}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)R^{52}$ 、 $-C(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)R^{52}$ 、 $-OC(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)N(R^{52})_2$ 、 $-OC(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}C(O)R^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)OR^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-P(O)(OR^{52})_2$ 、 $-P(O)(R^{52})_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{52})$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基；

R^{52} 在每次出現時獨立地選自氫；及 C_{1-20} 烷基、 C_{2-20} 烯基、 C_{2-20} 炔基、1員至6員雜烷基、 C_{3-12} 碳環及3員至12員雜環，其中之每一者視情況經鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-NHCH_2CH_3$ 、 $=O$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 C_{3-12} 碳環或3員至6員雜環取代；

R^{53} 及 R^{54} 與其所連接之氮原子一起形成雜環，其視情況經一或多個 R^{50} 取代；

R^{57} 選自：

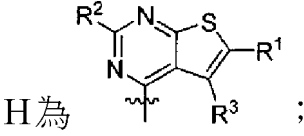
$-S(=O)R^{52}$ 、 $-S(=O)_2R^{58}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)NH(C_{1-6}烷基)$ 、 $-C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-P(O)(OR^{52})_2$ 、 $-P(O)(R^{52})_2$ ；及

C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基及 C_{2-10} 炔基，其中之每一者在每次出現時獨立地經一或多個選自以下之取代基取代： $-S(=O)R^{52}$ 、 $-S(=O)_2R^{58}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$ 、

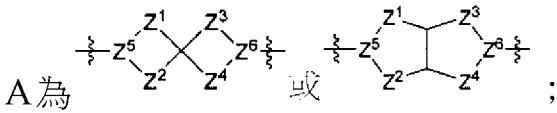
$\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{52})_2$ 及 $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{52})_2$ ；及

R^{58} 選自氫；及 C_{1-20} 烷基、 C_{3-20} 烯基、 C_{2-20} 炔基、1員至6員雜烷基、 C_{3-12} 碳環及3員至12員雜環，其中之每一者視情況經以下取代：鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $=\text{O}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 C_{3-12} 碳環或3員至6員雜環。

【0110】在某些態樣中，對於式(I)化合物：



R^1 、 R^2 及 R^3 中之每一者在每次出現時獨立地選自氫及 R^{50} ；



B為 C_{3-6} 碳環；

C為一鍵；

L^1 、 L^2 及 L^3 各自獨立地選自鍵、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{51})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{51})\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{51})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{51})\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{51})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{51})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{51})\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{51})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{51})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{51})\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{51})-$ 、 $-\text{C}(\text{NR}^{51})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{51})\text{C}(\text{NR}^{51})-$ 、 $-\text{C}(\text{NR}^{51})\text{N}(\text{R}^{51})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{51})\text{C}(\text{NR}^{51})\text{N}(\text{R}^{51})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{OS}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{51})\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{51})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{51})\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{51})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{51})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{51})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{51})\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{51})-$ ；伸烷基、伸烯基、伸炔基、伸雜烷基、伸雜烯基及伸雜炔基，其中之每一者視情況經一或多個 R^{50} 取代，其中連接至 L^1 、 L^2

或 L^3 中任一者之相同原子或不同原子之兩個 R^{50} 基團可一起視情況形成環；

各 R^B 在每次出現時獨立地選自 R^{50} ，或連接至相同原子或不同原子之兩個 R^B 基團可一起視情況形成環；

p為0至6之整數；

q為0；

R^{50} 在每次出現時獨立地選自：

鹵素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{52}$ 、 $-SR^{52}$ 、 $-N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{53}R^{54}$ 、 $-S(=O)R^{52}$ 、 $-S(=O)_2R^{52}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)R^{52}$ 、 $-C(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)R^{52}$ 、 $-OC(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)N(R^{52})_2$ 、 $-OC(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}C(O)R^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)OR^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-P(O)(OR^{52})_2$ 、 $-P(O)(R^{52})_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{52})$ ；

C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基及 C_{2-10} 炔基，其中之每一者在每次出現時獨立地視情況經一或多個選自以下之取代基取代：鹵素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{52}$ 、 $-SR^{52}$ 、 $-N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{53}R^{54}$ 、 $-S(=O)R^{52}$ 、 $-S(=O)_2R^{52}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)R^{52}$ 、 $-C(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)R^{52}$ 、 $-OC(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)N(R^{52})_2$ 、 $-OC(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}C(O)R^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)OR^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-P(O)(OR^{52})_2$ 、 $-P(O)(R^{52})_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{52})$ 、 C_{3-12} 碳環及3員至12員雜環；及

C₃₋₁₂碳環及3員至12員雜環，

其中R⁵⁰中之各C₃₋₁₂碳環及3員至12員雜環獨立地視情況經一或多個選自以下之取代基取代：鹵素、-NO₂、-CN、-OR⁵²、-SR⁵²、-N(R⁵²)₂、-NR⁵³R⁵⁴、-S(=O)R⁵²、-S(=O)₂R⁵²、-S(=O)₂N(R⁵²)₂、-S(=O)₂NR⁵³R⁵⁴、-NR⁵²S(=O)₂R⁵²、-NR⁵²S(=O)₂N(R⁵²)₂、-NR⁵²S(=O)₂NR⁵³R⁵⁴、-C(O)R⁵²、-C(O)OR⁵²、-OC(O)R⁵²、-OC(O)OR⁵²、-OC(O)N(R⁵²)₂、-OC(O)NR⁵³R⁵⁴、-NR⁵²C(O)R⁵²、-NR⁵²C(O)OR⁵²、-NR⁵²C(O)N(R⁵²)₂、-NR⁵²C(O)NR⁵³R⁵⁴、-C(O)N(R⁵²)₂、-C(O)NR⁵³R⁵⁴、-P(O)(OR⁵²)₂、-P(O)(R⁵²)₂、=O、=S、=N(R⁵²)、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、C₂₋₆烯基及C₂₋₆炔基；

R⁵¹在每次出現時獨立地選自：

氫、-C(O)R⁵²、-C(O)OR⁵²、-C(O)N(R⁵²)₂、-C(O)NR⁵³R⁵⁴；

C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基及C₂₋₆炔基，其中之每一者在每次出現時獨立地視情況經一或多個選自以下之取代基取代：鹵素、-NO₂、-CN、-OR⁵²、-SR⁵²、-N(R⁵²)₂、-NR⁵³R⁵⁴、-S(=O)R⁵²、-S(=O)₂R⁵²、-S(=O)₂N(R⁵²)₂、-S(=O)₂NR⁵³R⁵⁴、-NR⁵²S(=O)₂R⁵²、-NR⁵²S(=O)₂N(R⁵²)₂、-NR⁵²S(=O)₂NR⁵³R⁵⁴、-C(O)R⁵²、-C(O)OR⁵²、-OC(O)R⁵²、-OC(O)OR⁵²、-OC(O)N(R⁵²)₂、-OC(O)NR⁵³R⁵⁴、-NR⁵²C(O)R⁵²、-NR⁵²C(O)OR⁵²、-NR⁵²C(O)N(R⁵²)₂、-NR⁵²C(O)NR⁵³R⁵⁴、-C(O)N(R⁵²)₂、-C(O)NR⁵³R⁵⁴、-P(O)(OR⁵²)₂、-P(O)(R⁵²)₂、=O、=S、=N(R⁵²)、C₃₋₁₂碳環及3員至12員雜環；及

C₃₋₁₂碳環及3員至12員雜環，

其中R⁵¹中之各C₃₋₁₂碳環及3員至12員雜環獨立地視情況經一或多個

選自以下之取代基取代：鹵素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{SR}^{52}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{52})_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{52})_2$ 、 $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $=\text{N}(\text{R}^{52})$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基；

R^{52} 在每次出現時獨立地選自氫；及 C_{1-20} 烷基、 C_{2-20} 烯基、 C_{2-20} 炔基、1員至6員雜烷基、 C_{3-12} 碳環及3員至12員雜環，其中之每一者視情況經鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $=\text{O}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 C_{3-12} 碳環或3員至6員雜環取代；

R^{53} 及 R^{54} 與其所連接之氮原子一起形成雜環，其視情況經一或多個 R^{50} 取代；

R^{57} 選自：

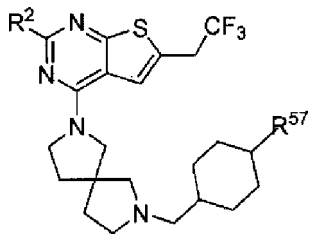
$-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{58}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{52})_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{52})_2$ ；及

C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基及 C_{2-10} 炔基，其中之每一者在每次出現時獨立地經一或多個選自以下之取代基取代： $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{58}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、

$\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{52})_2$ 及 $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{52})_2$ ；及

R^{58} 選自氫；及 C_{1-20} 烷基、 C_{3-20} 烯基、 C_{2-20} 炔基、1員至6員雜烷基、 C_{3-12} 碳環及3員至12員雜環，其中之每一者視情況經以下取代：鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $=\text{O}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 C_{3-12} 碳環或3員至6員雜環。

【0111】在某些態樣中，式(I)化合物可由以下表示：

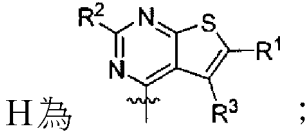


(I-E)。在一些實施例中， R^2 選自 R^{50} 。在一些實施

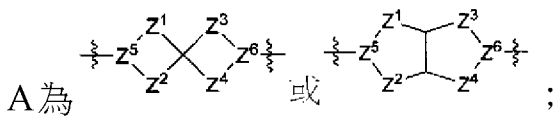
例中， R^2 選自氫、鹵素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷基- OR^{52} 、 C_{1-3} 烷基- $\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 C_{1-3} 鹵烷基、 C_{2-3} 烯基及 C_{2-3} 炔基。在一些實施例中， R^2 選自鹵素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 C_{1-3} 烷基、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 C_{1-3} 烷基- $\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 C_{1-3} 鹵烷基、 C_{2-3} 烯基及 C_{2-3} 炔基，諸如 R^2 選自 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{CN}$ 及 C_{1-2} 烷基。視情況， R^2 選自 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 及 $-\text{NHCH}_3$ 。在一些實施例中， R^{57} 選自 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{58}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ ；及 C_{1-6} 烷基及 C_{2-6} 烯基，其中之每一者在每次出現時獨立地經一或多個選自以下之取代基取代： $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{58}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 。在一些實施

例 中， R^{57} 選 自 $-S(=O)_2R^{58}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 及經一或多個選自以下之取代基取代之 C_{1-6} 烷基： $-S(=O)_2R^{58}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2N(R^{52})_2$ 及 $-NR^{52}S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 。在 一 些 實 施 例 中， R^{57} 選 自 $-S(=O)R^{52}$ 、 $-S(=O)_2R^{58}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{52})_2$ 及 $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$ 。在 一 些 實 施 例 中， R^{57} 選 自 $-S(=O)CH_3$ 、 $-S(=O)_2CH_3$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-NHS(=O)_2CH_3$ 及 $-S(=O)_2NHCH_3$ 。

【0112】在 某 些 態 樣 中，對 於 式 (I) 化 合 物：



R^1 、 R^2 及 R^3 中之每一者在每次出現時獨立地選自氫及 R^{50} ；



B 為 3 員至 12 員雜環；

C 為一鍵；

L^1 、 L^2 及 L^3 各自獨立地選自鍵、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^{51})-$ 、 $-N(R^{51})CH_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-OC(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^{51})-$ 、 $-C(O)N(R^{51})C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^{51})C(O)N(R^{51})-$ 、 $-N(R^{51})C(O)-$ 、 $-N(R^{51})C(O)N(R^{51})-$ 、 $-N(R^{51})C(O)O-$ 、 $-OC(O)N(R^{51})-$ 、 $-C(NR^{51})-$ 、 $-N(R^{51})C(NR^{51})-$ 、 $-C(NR^{51})N(R^{51})-$ 、 $-N(R^{51})C(NR^{51})N(R^{51})-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-OS(O)-$ 、 $-S(O)O-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-OS(O)_2-$ 、 $-S(O)_2O-$ 、 $-N(R^{51})S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R^{51})-$ 、 $-N(R^{51})S(O)-$ 、 $-S(O)N(R^{51})-$ 、 $-N(R^{51})S(O)_2N(R^{51})-$ 、 $-N(R^{51})S(O)N(R^{51})-$ ；伸烷基、伸烯基、伸炔基、伸雜烷基、伸雜烯基及

伸雜炔基，其中之每一者視情況經一或多個 R^{50} 取代，其中連接至 L^1 、 L^2 或 L^3 中任一者之相同原子或不同原子之兩個 R^{50} 基團可一起視情況形成環；

各 R^B 在每次出現時選自 R^{50} ，連接至相同原子或不同原子之兩個 R^B 基團可一起視情況形成環；

p為0至6之整數；

q為0；

R^{50} 在每次出現時獨立地選自：

鹵素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{SR}^{52}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{52})_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{52})_2$ 、 $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $=\text{N}(\text{R}^{52})$ ；

C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基及 C_{2-10} 炔基，其中之每一者在每次出現時獨立地視情況經一或多個選自以下之取代基取代：鹵素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{SR}^{52}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{52})_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{52})_2$ 、 $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $=\text{N}(\text{R}^{52})$ ；

$P(O)(R^{52})_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{52})$ 、 C_{3-12} 碳環及3員至12員雜環；及

C_{3-12} 碳環及3員至12員雜環，

其中 R^{50} 中之各 C_{3-12} 碳環及3員至12員雜環獨立地視情況經一或多個選自以下之取代基取代：鹵素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{52}$ 、 $-SR^{52}$ 、 $-N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{53}R^{54}$ 、 $-S(=O)R^{52}$ 、 $-S(=O)_2R^{52}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)R^{52}$ 、 $-C(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)R^{52}$ 、 $-OC(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)N(R^{52})_2$ 、 $-OC(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}C(O)R^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)OR^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-P(O)(OR^{52})_2$ 、 $-P(O)(R^{52})_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{52})$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基；

R^{51} 在每次出現時獨立地選自：

氫、 $-C(O)R^{52}$ 、 $-C(O)OR^{52}$ 、 $-C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-C(O)NR^{53}R^{54}$ ；

C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基，其中之每一者在每次出現時獨立地視情況經一或多個選自以下之取代基取代：鹵素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{52}$ 、 $-SR^{52}$ 、 $-N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{53}R^{54}$ 、 $-S(=O)R^{52}$ 、 $-S(=O)_2R^{52}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)R^{52}$ 、 $-C(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)R^{52}$ 、 $-OC(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)N(R^{52})_2$ 、 $-OC(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}C(O)R^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)OR^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-P(O)(OR^{52})_2$ 、 $-P(O)(R^{52})_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{52})$ 、 C_{3-12} 碳環及3員至12員雜環；及

C_{3-12} 碳環及3員至12員雜環，

其中 R^{51} 中之各 C_{3-12} 碳環及3員至12員雜環獨立地視情況經一或多個選自以下之取代基取代：鹵素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{52}$ 、 $-SR^{52}$ 、 $-N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{53}R^{54}$ 、 $-S(=O)R^{52}$ 、 $-S(=O)_2R^{52}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)R^{52}$ 、 $-C(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)R^{52}$ 、 $-OC(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)N(R^{52})_2$ 、 $-OC(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}C(O)R^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)OR^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-P(O)(OR^{52})_2$ 、 $-P(O)(R^{52})_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{52})$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基；

R^{52} 在每次出現時獨立地選自氫；及 C_{1-20} 烷基、 C_{2-20} 烯基、 C_{2-20} 炔基、1員至6員雜烷基、 C_{3-12} 碳環及3員至12員雜環，其中之每一者視情況經鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-NHCH_2CH_3$ 、 $=O$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 C_{3-12} 碳環或3員至6員雜環取代；

R^{53} 及 R^{54} 與其所連接之氮原子一起形成雜環，其視情況經一或多個 R^{50} 取代；

R^{57} 選自：

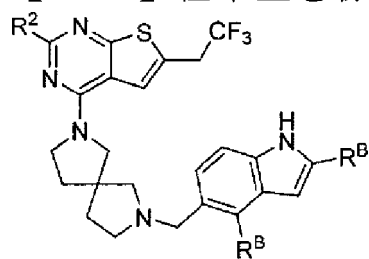
$-S(=O)R^{52}$ 、 $-S(=O)_2R^{58}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)NH(C_{1-6}烷基)$ 、 $-C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-P(O)(OR^{52})_2$ 、 $-P(O)(R^{52})_2$ ；及

C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基及 C_{2-10} 炔基，其中之每一者在每次出現時獨立地經一或多個選自以下之取代基取代： $-S(=O)R^{52}$ 、 $-S(=O)_2R^{58}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$ 、

$\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{52})_2$ 及 $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{52})_2$ ；及

R^{58} 選自氫；及 C_{1-20} 烷基、 C_{3-20} 烯基、 C_{2-20} 炔基、1員至6員雜烷基、 C_{3-12} 碳環及3員至12員雜環，其中之每一者視情況經以下取代：鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $=\text{O}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 C_{3-12} 碳環或3員至6員雜環。

【0113】在某些態樣中，式(I)化合物可由以下表示：

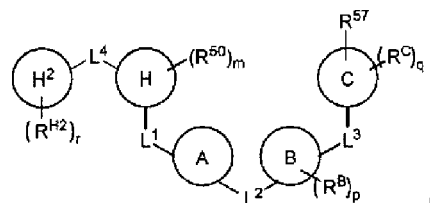


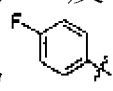
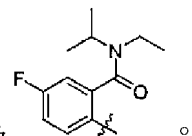
(I-F)；其中 R^2 選自 R^{50} 且 R^B 選自鹵素、 $-\text{CN}$ 、

$-\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 C_{1-3} 烷基及視情況經取代之 C_{1-3} 烷基。

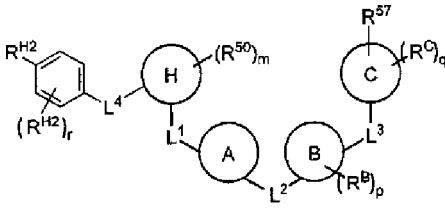
【0114】在一些實施例中， R^2 選自鹵素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷基- $-\text{OR}^{52}$ 、 C_{1-3} 烷基- $-\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 C_{1-3} 鹵烷基、 C_{2-3} 烯基及 C_{2-3} 炔基。在一些實施例中， R^2 選自鹵素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 C_{1-3} 烷基、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 C_{1-3} 烷基- $-\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 C_{1-3} 鹵烷基、 C_{2-3} 烯基及 C_{2-3} 炔基，諸如 R^2 選自 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{CN}$ 及 C_{1-2} 烷基。在一些實施例中， R^2 選自 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 及 $-\text{NHCH}_3$ 。在一些實施例中， R^B 選自鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 及 C_{1-2} 烷基。

【0115】在某些態樣中，式(I)化合物可由以下表示：

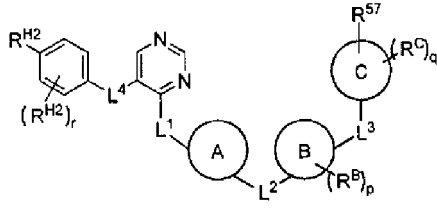


(I-G)。在一些實施例中，H選自C₃₋₁₂碳環及3員至12員雜環，且H²選自C₃₋₁₂碳環及3員至12員雜環。在一些實施例中，H選自C₅₋₆碳環及5員至6員雜環，且H²選自C₅₋₆碳環及5員至6員雜環。在一些實施例中，H選自C₆碳環及6員雜環，諸如苯基、吡啶基或嘧啶基。在一些實施例中，L⁴選自-O-、-S-、-NH-及-CH₂-。在一些實施例中，H²選自C₆碳環及6員雜環，諸如苯基。在一些實施例中，H²經至少一個氟取代。在一些實施例中，R^{H2}選自R⁵⁰。在一些實施例中，R^{H2}選自鹵基、-C(O)R⁵²及-C(O)N(R⁵²)₂。在一些實施例中，R^{H2}選自鹵基、-C(O)R⁵²及-C(O)N(R⁵²)₂，其中R⁵²選自氫及C₁₋₁₀烷基。在一些實施例中，H²為，其視情況進一步經一或多個R^{H2}取代。在一些實施例中，H²為。

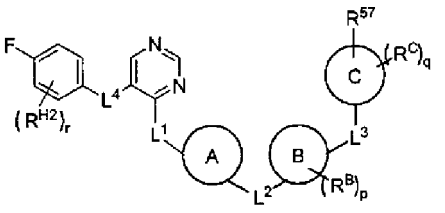
【0116】在某些態樣中，式(I)化合物可由以下表示：



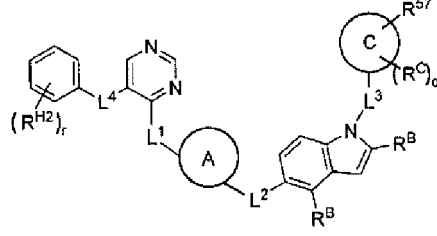
(I-H)，諸如



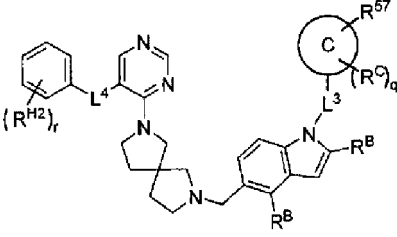
(I-I)、



(I-J)、



(I-K)或



(I-L)。在一些實施例中，L⁴選自-O-及-NH-。

$S(O)_2N(R^{51})-$ 、 $-N(R^{51})S(O)-$ 、 $-S(O)N(R^{51})-$ 、 $-N(R^{51})S(O)_2N(R^{51})-$ 及
 $N(R^{51})S(O)N(R^{51})-$ ，或選自伸烷基、伸烯基、伸炔基、伸雜烷基、伸雜
烯基及伸雜炔基，其中之每一者視情況經一或多個 R^{50} 取代，其中連接至
 L^1 、 L^2 或 L^3 中任一者之相同原子或不同原子之兩個 R^{50} 基團可一起視情況
形成橋或環；

R^{50} 在每次出現時獨立地選自：

鹵素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{52}$ 、 $-SR^{52}$ 、 $-N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{53}R^{54}$ 、 $-$
 $S(=O)R^{52}$ 、 $-S(=O)_2R^{52}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-$
 $NR^{52}S(=O)_2R^{52}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-$
 $C(O)R^{52}$ 、 $-C(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)R^{52}$ 、 $-OC(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)N(R^{52})_2$ 、 $-$
 $OC(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}C(O)R^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)OR^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-$
 $NR^{52}C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-P(O)(OR^{52})_2$ 、 $-$
 $P(O)(R^{52})_2$ 、 $-P(O)(OR^{52})(R^{52})$ 、 $-P(O)(NR^{52})(R^{52})$ 、 $-NR^{52}P(O)(R^{52})$ 、 $-$
 $P(O)(NR^{52})(OR^{52})$ 、 $-P(O)(NR^{52})_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{52})$ ；

C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基及 C_{2-10} 炔基，其中之每一者在每次出現時獨立
地視情況經一或多個選自以下之取代基取代：鹵素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-$
 OR^{52} 、 $-SR^{52}$ 、 $-N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{53}R^{54}$ 、 $-S(=O)R^{52}$ 、 $-S(=O)_2R^{52}$ 、 $-$
 $S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$ 、 $-$
 $NR^{52}S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)R^{52}$ 、 $-C(O)OR^{52}$ 、 $-$
 $OC(O)R^{52}$ 、 $-OC(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)N(R^{52})_2$ 、 $-OC(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-$
 $NR^{52}C(O)R^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)OR^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-$
 $NR^{52}C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-P(O)(OR^{52})_2$ 、 $-$
 $P(O)(R^{52})_2$ 、 $-P(O)(OR^{52})(R^{52})$ 、 $-P(O)(NR^{52})(R^{52})$ 、 $-NR^{52}P(O)(R^{52})$ 、 $-$

$P(O)(NR^{52})(OR^{52})$ 、 $-P(O)(NR^{52})_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{52})$ 、 C_{3-12} 碳環及3員至12員雜環；及

C_{3-12} 碳環及3員至12員雜環，

其中 R^{50} 中之各 C_{3-12} 碳環及3員至12員雜環獨立地視情況經一或多個選自以下之取代基取代：鹵素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{52}$ 、 $-SR^{52}$ 、 $-N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{53}R^{54}$ 、 $-S(=O)R^{52}$ 、 $-S(=O)_2R^{52}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)R^{52}$ 、 $-C(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)R^{52}$ 、 $-OC(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)N(R^{52})_2$ 、 $-OC(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}C(O)R^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)OR^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-P(O)(OR^{52})_2$ 、 $-P(O)(R^{52})_2$ 、 $-P(O)(OR^{52})(R^{52})$ 、 $-P(O)(NR^{52})(R^{52})$ 、 $-NR^{52}P(O)(R^{52})$ 、 $-P(O)(NR^{52})(OR^{52})$ 、 $-P(O)(NR^{52})_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{52})$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基；

R^{51} 在每次出現時獨立地選自：

氫、 $-C(O)R^{52}$ 、 $-C(O)OR^{52}$ 、 $-C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-C(O)NR^{53}R^{54}$ ；

C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基，其中之每一者在每次出現時獨立地視情況經一或多個選自以下之取代基取代：鹵素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{52}$ 、 $-SR^{52}$ 、 $-N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{53}R^{54}$ 、 $-S(=O)R^{52}$ 、 $-S(=O)_2R^{52}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)R^{52}$ 、 $-C(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)R^{52}$ 、 $-OC(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)N(R^{52})_2$ 、 $-OC(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}C(O)R^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)OR^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-P(O)(OR^{52})_2$ 、 $-P(O)(R^{52})_2$ 、

$P(O)(OR^{52})(R^{52})$ 、 $-P(O)(NR^{52})(R^{52})$ 、 $-NR^{52}P(O)(R^{52})$ 、 $-P(O)(NR^{52})(OR^{52})$ 、 $-P(O)(NR^{52})_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{52})$ 、 C_{3-12} 碳環及3員至12員雜環；及

C_{3-12} 碳環及3員至12員雜環，

其中 R^{51} 中之各 C_{3-12} 碳環及3員至12員雜環獨立地視情況經一或多個選自以下之取代基取代：鹵素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{52}$ 、 $-SR^{52}$ 、 $-N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{53}R^{54}$ 、 $-S(=O)R^{52}$ 、 $-S(=O)_2R^{52}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)R^{52}$ 、 $-C(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)R^{52}$ 、 $-OC(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)N(R^{52})_2$ 、 $-OC(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}C(O)R^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)OR^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-P(O)(OR^{52})_2$ 、 $-P(O)(R^{52})_2$ 、 $-P(O)(OR^{52})(R^{52})$ 、 $-P(O)(NR^{52})(R^{52})$ 、 $-NR^{52}P(O)(R^{52})$ 、 $-P(O)(NR^{52})(OR^{52})$ 、 $-P(O)(NR^{52})_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{52})$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基；

R^{52} 在每次出現時獨立地選自氫；及 C_{1-20} 烷基、 C_{2-20} 烯基、 C_{2-20} 炔基、1員至6員雜烷基、 C_{3-12} 碳環及3員至12員雜環，其中之每一者視情況經鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-NHCH_2CH_3$ 、 $=O$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 C_{3-12} 碳環或3員至6員雜環取代；

R^{53} 及 R^{54} 與其所連接之氮原子一起形成雜環，其視情況經一或多個 R^{50} 取代；

R^{57} 選自：

氫、鹵素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-SR^{52}$ 、 $-NR^{53}R^{54}$ 、 $-S(=O)R^{52}$ 、 $-S(=O)_2R^{58}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$ 、 $-$

$\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{52})_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{52})(\text{R}^{52})$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{NR}^{52})(\text{R}^{52})$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{P}(\text{O})(\text{R}^{52})$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{NR}^{52})(\text{OR}^{52})$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{NR}^{52})_2$ 、 $=\text{S}$ 、 $=\text{N}(\text{R}^{52})$ ；及

C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基及 C_{2-10} 炔基，其中之每一者在每次出現時獨立地經一或多個選自以下之取代基取代： $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SR}^{52}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{52})_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{52})(\text{R}^{52})$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{NR}^{52})(\text{R}^{52})$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{P}(\text{O})(\text{R}^{52})$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{NR}^{52})(\text{OR}^{52})$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{NR}^{52})_2$ 、 $=\text{S}$ 及 $=\text{N}(\text{R}^{52})$ ；及

R^{58} 選自氫；及 C_{1-20} 烷基、 C_{3-20} 烯基、 C_{2-20} 炔基、1員至6員雜烷基、 C_{3-12} 碳環及3員至12員雜環，其中之每一者視情況經以下取代：鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $=\text{O}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 C_{3-12} 碳環或3員至6員雜環；

$\text{R}^{\text{A}1}$ 在每次出現時獨立地選自氫及 R^{50} ；

$\text{R}^{\text{A}2}$ 在每次出現時獨立地選自氫及 R^{50} ；

R^{B} 在每次出現時獨立地選自 R^{50} ，或連接至相同原子或不同原子之兩個 R^{B} 基團可一起視情況形成橋或環；

R^{H2} 在每次出現時獨立地選自 R^{50} ，或連接至相同原子或不同原子之兩個 R^{H2} 基團可一起視情況形成橋或環；

R^C 在每次出現時獨立地選自氫或 R^{50} ，或連接至相同原子或不同原子之兩個 R^C 基團可一起視情況形成橋或環；

r 為1至6之整數；及

m 、 p 及 q 中之每一者獨立地為0至12之整數。

【0118】在某些實施例中，本發明提供式(I)化合物之立體異構體。在一些實施例中，立體異構體處於對映異構體過量。在一些實施例中，立體異構體以至少20%、30%、40%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、88%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5 %或99.9%對映異構體過量提供。在一些實施例中，立體異構體以大於20%、30%、40%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、88%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%或99.9%對映異構體過量提供。在一些實施例中，立體異構體處於大於95%對映異構體過量，諸如大於99%對映異構體過量。

【0119】在某些實施例中，本發明提供式(I)化合物之立體異構體。在一些實施例中，立體異構體處於非對映異構體過量。在一些實施例中，立體異構體以至少20%、30%、40%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、88%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%或99.9%非對映異構體過量提供。在一些實施例中，立體異構體以大於20%、30%、40%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、88%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、

96%、97%、98%、99%、99.5%或99.9%非對映異構體過量提供。在一些實施例中，立體異構體處於大於95%非對映異構體過量，諸如大於99%非對映異構體過量。

【0120】在某些實施例中，式(I)化合物較佳用作非外消旋混合物，其中一個對映異構體以其對應對映異構體過量存在。典型地此類混合物將含有比率為至少約9:1，較佳至少19:1之兩個異構體之混合物。在一些實施例中，化合物以至少96%對映異構體過量提供，意謂化合物具有小於2%對應對映異構體。在一些實施例中，化合物以至少96%非對映異構體過量提供，意謂化合物具有小於2%對應非對映異構體。

【0121】在某些實施例中，式(I)化合物較佳用作非外消旋混合物，其中(+)-異構體為混合物之主要組分。典型地，此類混合物將含有不超過約10%(-)-異構體，意謂(+)-異構體與(-)-異構體之比率為至少約9:1，及較佳小於5%(-)-異構體，意謂(+)-異構體與(-)-異構體之比率為至少約19:1。在一些實施例中，所使用之化合物具有小於2%(-)-異構體，意謂其具有至少約96%之對映異構體過量。在一些實施例中，化合物具有至少98%之對映異構體過量。在一些實施例中，化合物具有至少99%之對映異構體過量。

【0122】在某些實施例中，式(I)化合物較佳用作非外消旋混合物，其中(-)-異構體為混合物之主要組分。典型地，此類混合物將含有不超過約10%(+)-異構體，意謂(-)-異構體與(+)-異構體之比率為至少約9:1，及較佳小於5%(+)-異構體，意謂(-)-異構體與(+)-異構體之比率為至少約19:1。在一些實施例中，所使用之化合物具有小於2%(+)-異構體，意謂其具有至少約96%之對映異構體過量。在一些實施例中，化合物具有至少

98%之對映異構體過量。在一些實施例中，化合物具有至少99%之對映異構體過量。

【0123】在某些態樣中，本發明化合物共價結合menin且抑制menin與MLL之交互作用。此類結合可導致化合物對menin之親和力增加，其為許多應用，包括治療性及診斷性用途中之有利特性。在一些實施例中，本發明化合物包含能夠與menin蛋白中存在之親核性基團反應之親電子基團。整個申請案中描述適合親電子基團，但適合親核性基團包括例如menin蛋白之結合域中存在之半胱胺酸部分。不希望受理論束縛，menin結合域中之半胱胺酸殘基可與本發明化合物之親電子基團反應，致使形成結合產物。在一些實施例中，本發明化合物能夠共價鍵結至menin同功異型物2 (SEQ ID NO: 2)之位置329處之半胱胺酸殘基或menin同功異型物1 (SEQ ID NO: 1)中之半胱胺酸334。在一些實施例中，本發明提供本發明化合物與menin蛋白質之共軛物。舉例而言，本發明提供一種本發明化合物與menin之結合物，在menin同功異型物2 (SEQ ID NO: 2)之半胱胺酸殘基329或menin同功異型物1 (SEQ ID NO: 1)中之半胱胺酸334處結合。

【0124】在一些實施例中，對於式(I)化合物， R^B 及 R^C 中之一或多者存在時包含與menin上之一或多個殘基共價反應之官能基。在一些實施例中，該官能基與menin上之一或多個半胱胺酸殘基共價反應。在一些實施例中，該官能基與相對於SEQ ID NO: 2之位置329 (當最佳比對時)或相對於SEQ ID NO: 1之位置334 (當最佳比對時)之menin上之半胱胺酸共價反應。在一些實施例中，該官能基與選自相對於SEQ ID NO: 2之menin上之半胱胺酸329、半胱胺酸241及/或半胱胺酸230 (當最佳比對時)之menin上之一或多個殘基共價反應。在一些實施例中，當最佳比對時，該官能基

與相對於SEQ ID NO: 2之半胱胺酸329共價反應。

【0125】 在一些實施例中，對於式(I)化合物， R^B 及 R^C 中之一或多者存在時包含與menin上之一或多個殘基共價反應之部分。在一些實施例中， R^B 及 R^C 中之一或多者存在時包含與menin之一或多種同功異型物，例如menin之同功異型物1 (SEQ ID NO: 1)、同功異型物2 (SEQ ID NO: 2)或同功異型物3 (SEQ ID NO: 3)共價反應之部分。在某些實施例中， R^B 及 R^C 中之一或多者存在時包含與menin共價反應之部分，其中menin蛋白質與同功異型物1 (SEQ ID NO: 1)、同功異型物2 (SEQ ID NO: 2)或同功異型物3 (SEQ ID NO: 3)共有60%或大於60%，70%或大於70%，75%或大於75%，80%或大於80%，85%或大於85%，90%或大於90%，95%或大於95%，或99%或大於99%序列一致性。

【0126】 在一些實施例中，對於式(I)化合物， R^B 及 R^C 中之一或多者存在時包含易於menin上殘基親核攻擊之親電子基團。本文中涵蓋熟習此項技術者已知之任何適合之結合至親核殘基之親電部分，例如任何已知結合至半胱胺酸殘基之親電部分。在一些實施例中， R^B 及 R^C 中之一或多者存在時包含除親電體外之部分，其中該部分能夠與menin上之殘基結合或共價反應。在一些實施例中，式(I)之化合物或鹽能夠(a)共價結合至menin及(b)抑制menin及MLL之交互作用。

【0127】 在一些實施例中，對於式(I)化合物， R^C 包含與menin上之一或多個殘基共價反應之官能基。在一些實施例中，該官能基與menin上之一或多個半胱胺酸殘基共價反應。在一些實施例中，該官能基與相對於SEQ ID NO: 2之位置329 (當最佳比對時)或相對於SEQ ID NO: 1之位置334 (當最佳比對時)之menin上之半胱胺酸共價反應。

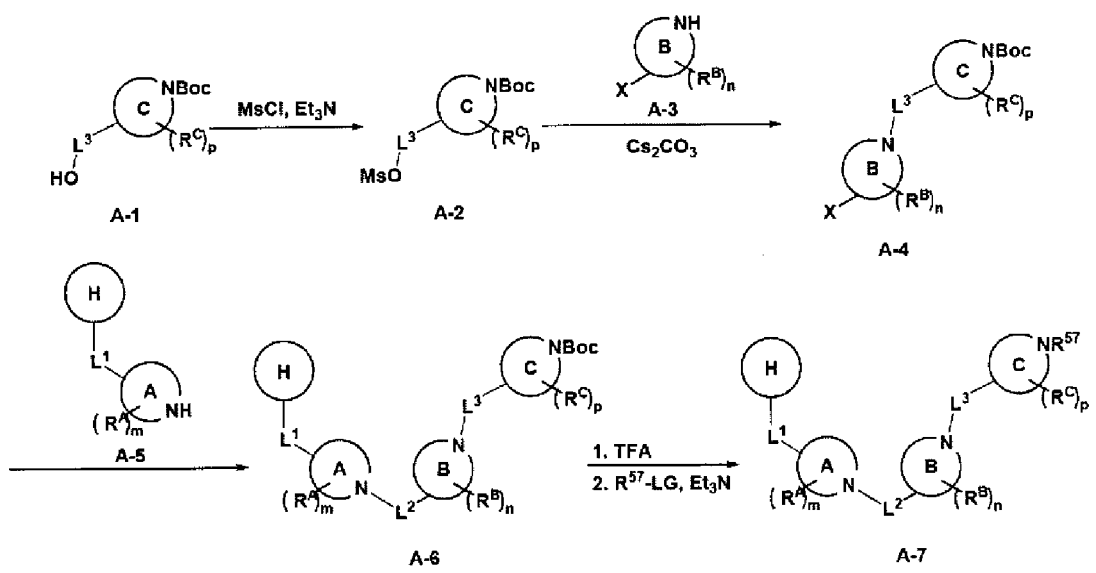
【0128】本文涵蓋上文針對各種變數所述之基團的任何組合。在整個說明書中，可選擇基團及其取代基以提供穩定部分及化合物。

【0129】本文所描述之化學實體可根據本文中之一或多個說明流程及/或此項技術中已知之技術合成。本文所使用之材料係市售的或藉由此項技術中通常已知的合成方法製備。此等流程不限於實例中列出之化合物或任何特定取代基，其出於說明之目的採用。儘管各種步驟描述且描繪於**流程1及實例1-11**中，在一些情況下該等步驟可以與**流程1及實例1-11**中所顯示之順序不同的順序進行。可對此等合成反應流程進行各種修改且將向本申請案中所含有之本揭示內容已提及之熟習此項技術者提出。各流程中之編號或R基團不一定與請求項或其他流程或本文中之表相對應。

【0130】除非相反地說明，否則本文所描述之反應在大氣壓下一般在-10°C至200°C之溫度範圍內發生。另外，除了如另外所指定，反應時間及條件意欲為近似的，例如在約大氣壓下在約-10°C至約110°C之溫度範圍內在約1至約24小時之時間段內進行；反應物靜置隔夜，平均約16小時之時間段。

【0131】一般而言，本發明化合物可藉由以下反應流程製備：

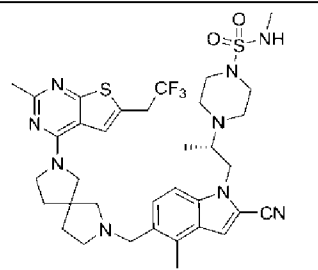
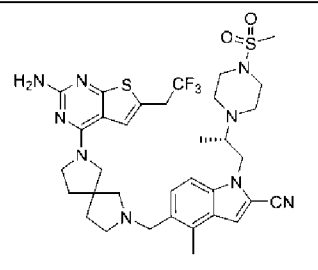
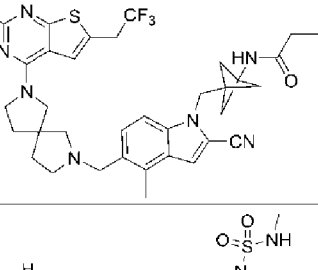
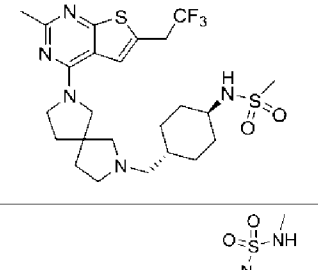
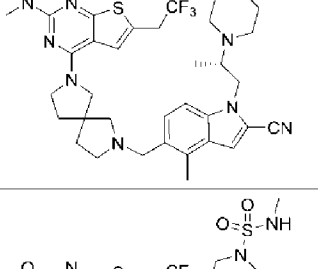
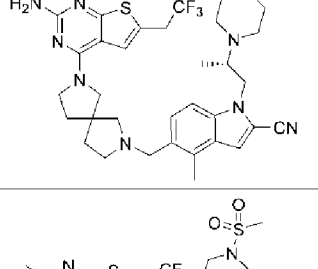
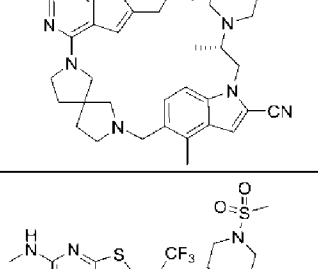
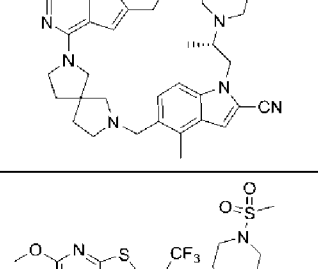
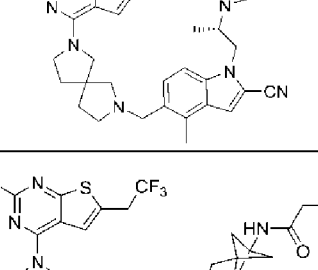
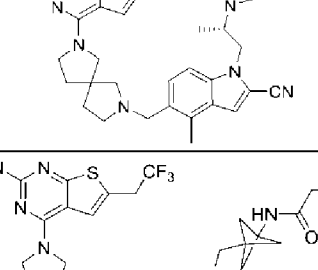
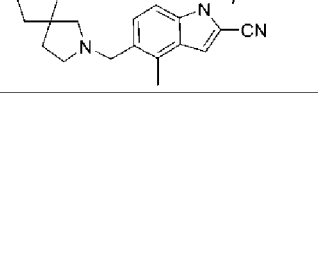
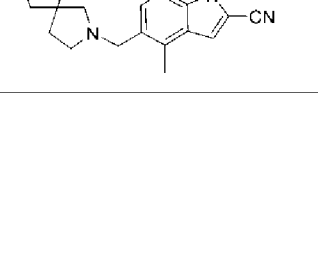
流程1



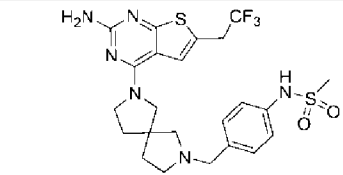
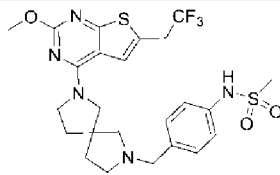
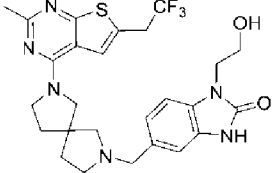
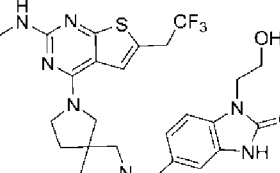
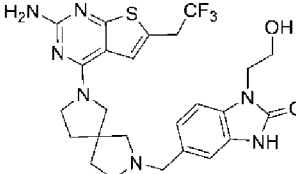
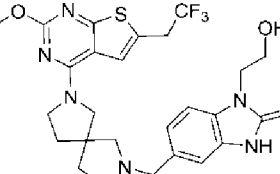
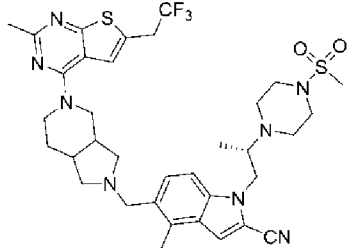
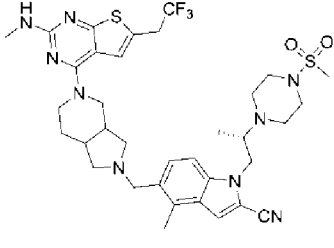
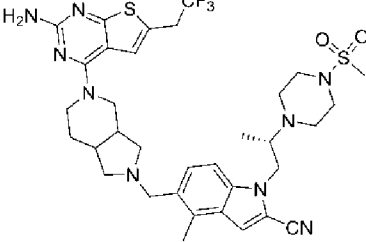
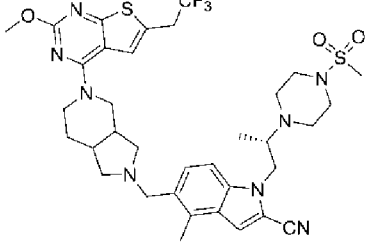
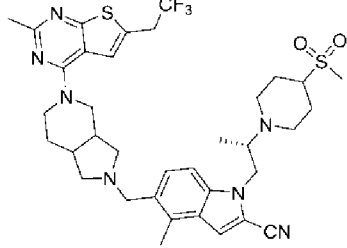
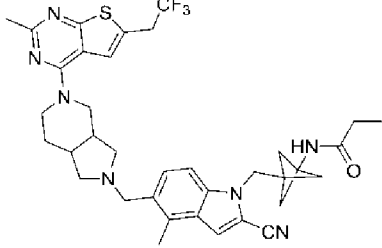
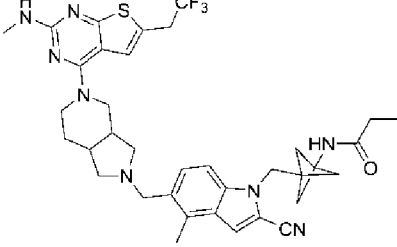
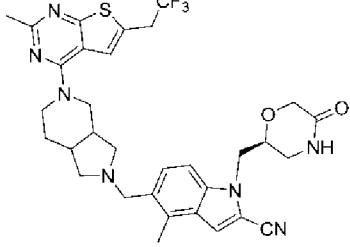
【0132】 在一些實施例中，式A-7化合物可根據**流程1**製備。舉例而言，可將甲磺醯氯添加至醇A-1及三乙胺之溶液中，得到甲磺酸酯A-2。將甲磺酸酯A-2添加至Cs₂CO₃及胺A-3中之溶液中可提供式A-4化合物。A-4與胺A-5之偶合可根據此項技術中已知之方法進行以得到式A-6化合物。添加TFA可揭示游離胺，其可視情況與R⁵⁷-LG反應，其中LG為適合的離去基，得到式A-7化合物。

【0133】 在一些實施例中，本發明化合物，例如**表1**中給出之式之化合物根據**流程1**、**實例1-11**中概述之通用途徑中之一者或藉由此項技術中一般已知之方法合成。在一些實施例中，例示性化合物可包括但不限於選自**表1**之化合物或其鹽。

表1

編號	結構	編號	結構
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	
9		10	
11		12	

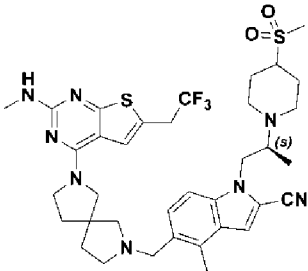
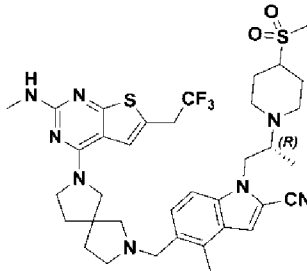
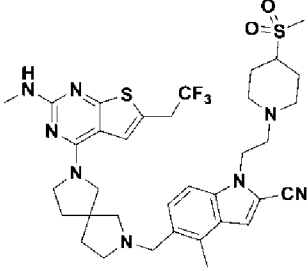
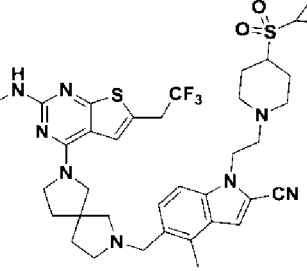
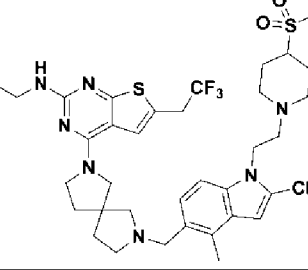
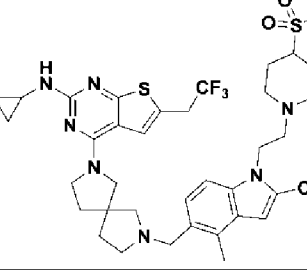
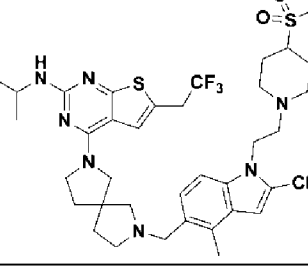
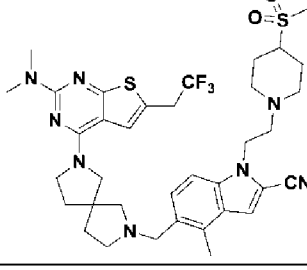
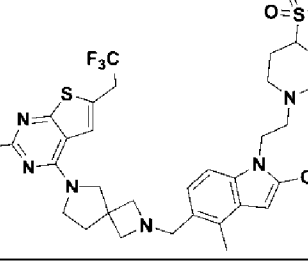
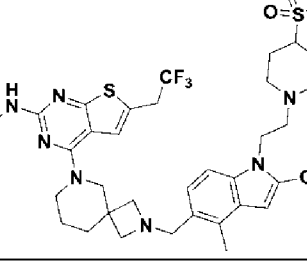
編號	結構	編號	結構
13		14	
15		16	
17		18	
19		20	
21		22	
23		24	
25		26	

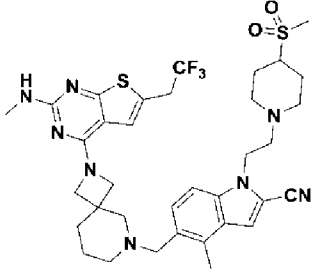
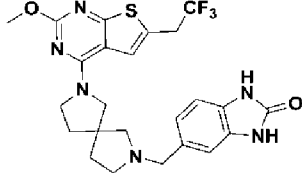
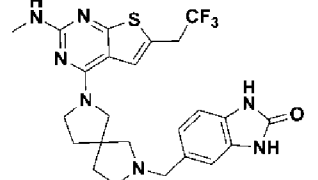
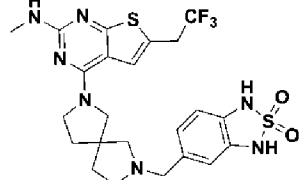
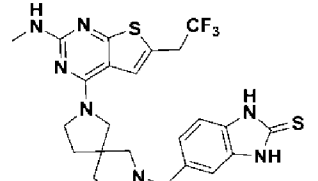
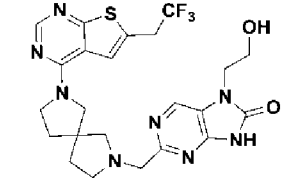
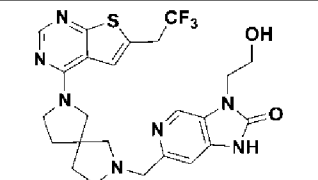
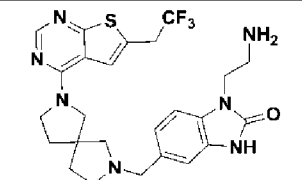
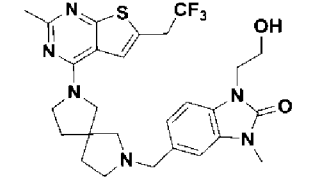
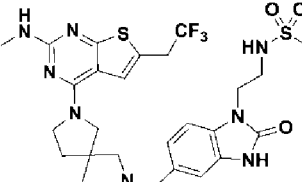
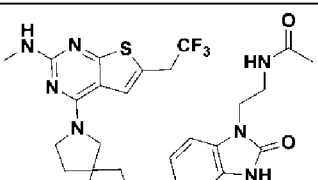
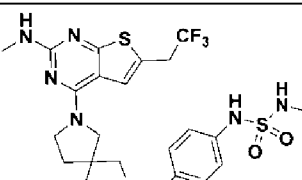
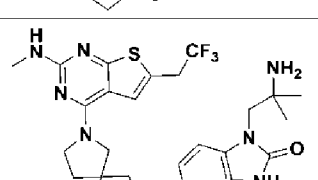
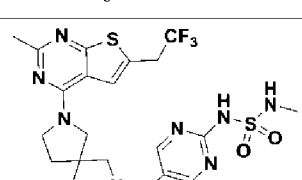
編號	結構	編號	結構
27		28	
29		30	
31		32	
33		34	
35		36	
37		38	
39		40	

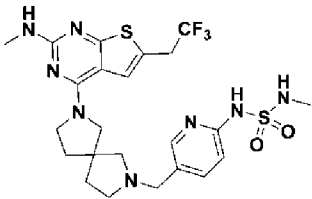
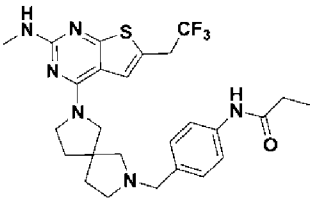
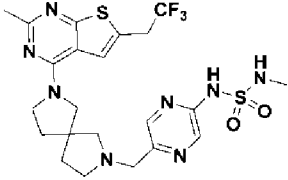
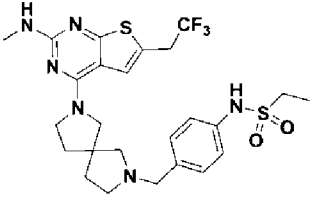
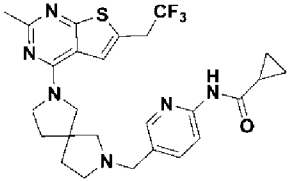
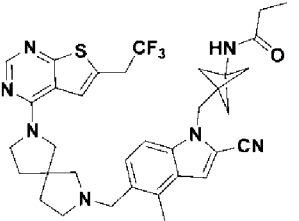
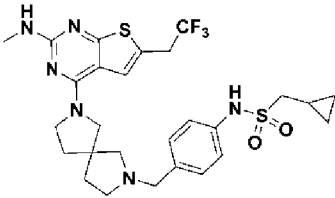
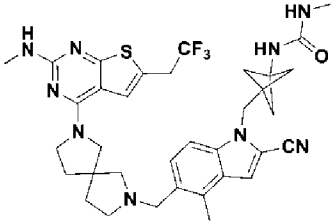
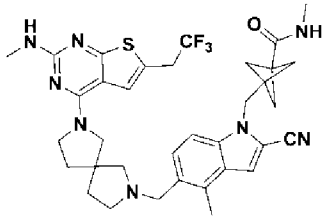
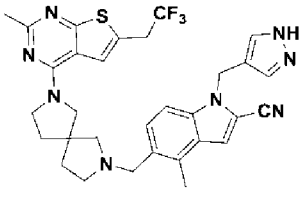
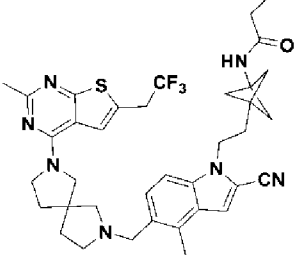
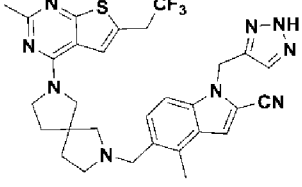
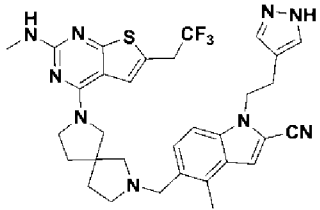
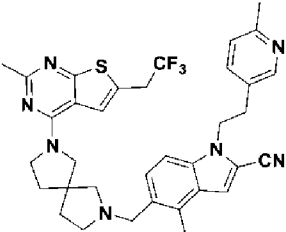
編號	結構	編號	結構
41		42	
43		44	
45		46	
47		48	
49		50	
51		52	

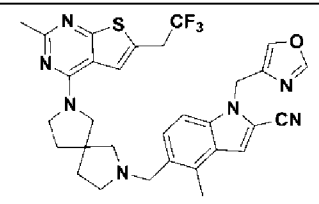
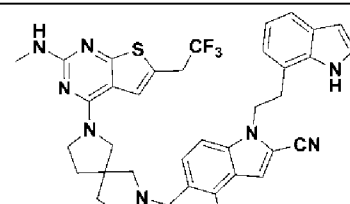
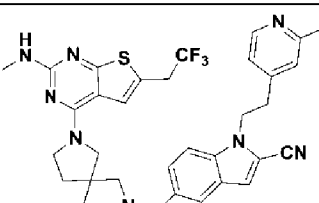
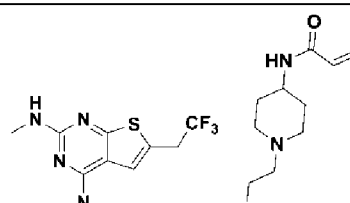
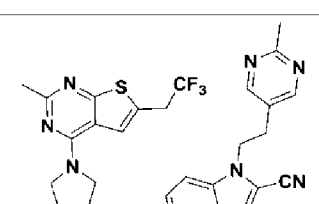
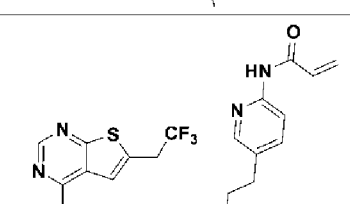
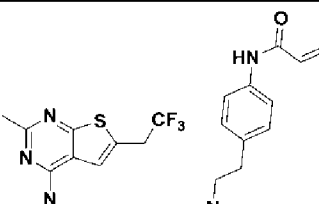
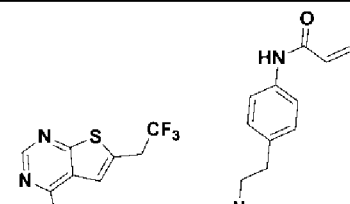
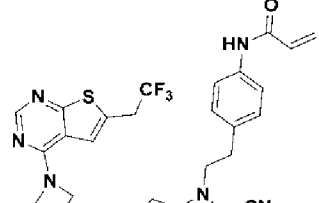
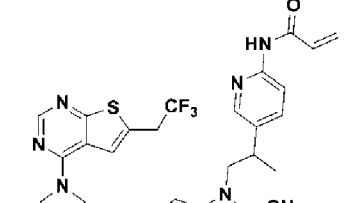
編號	結構	編號	結構
53		54	
55		56	
57		58	
59		60	
61		62	
63		64	

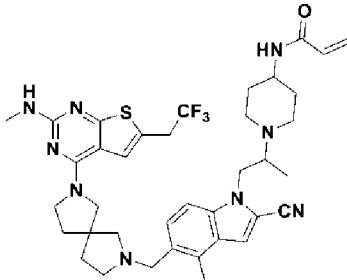
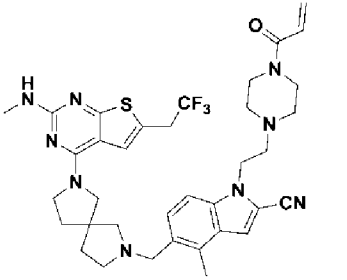
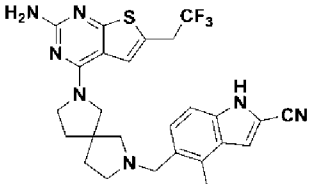
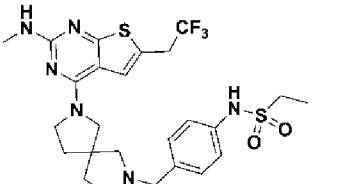
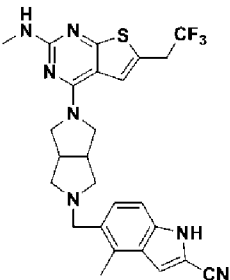
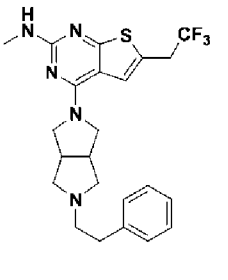
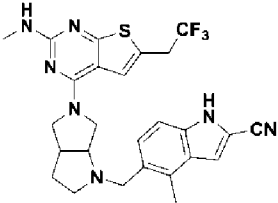
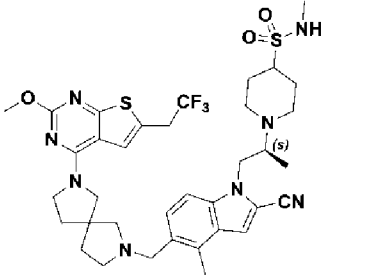
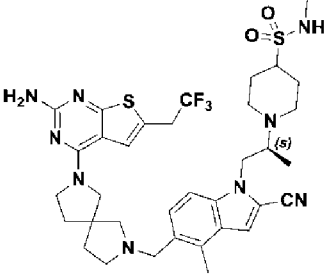
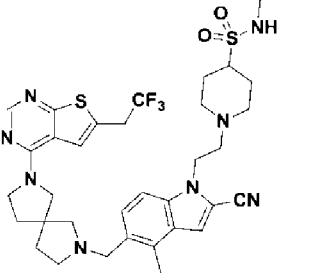
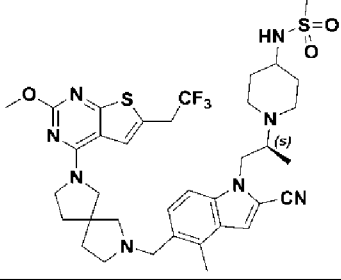
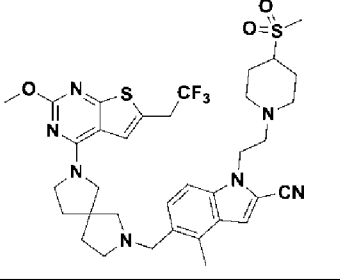
編號	結構	編號	結構
65		66	
67		68	
69		70	
71		72	
73		74	

編號	結構	編號	結構
75		76	
77		78	
79		80	
81		82	
83		84	

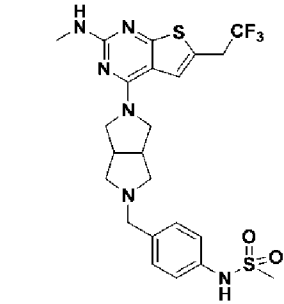
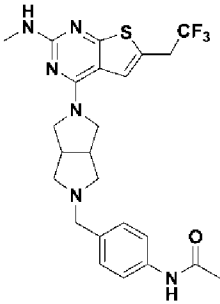
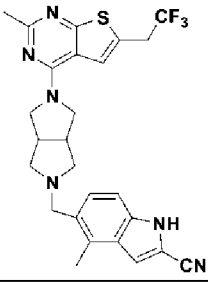
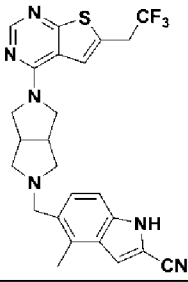
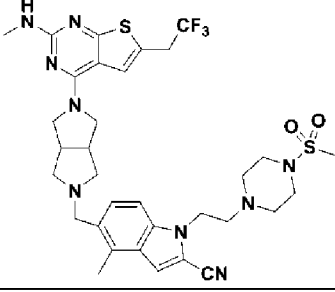
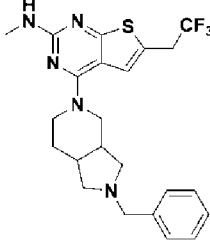
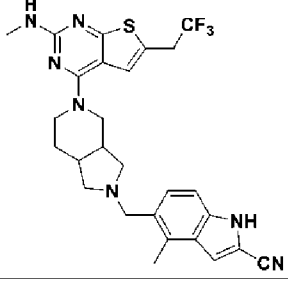
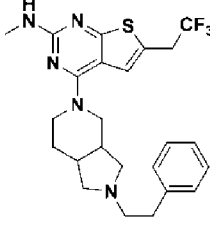
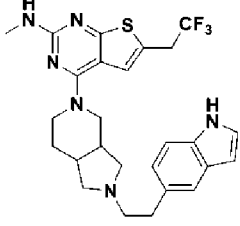
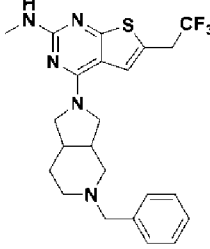
編號	結構	編號	結構
85		86	
87		88	
89		90	
91		92	
93		94	
95		96	
97		98	

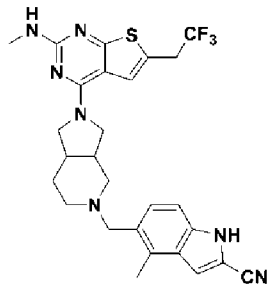
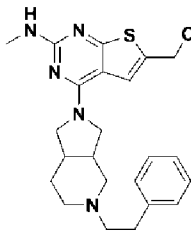
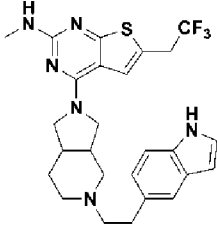
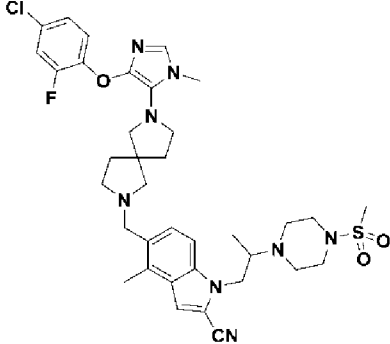
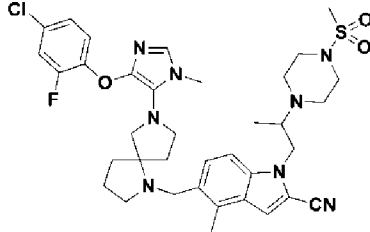
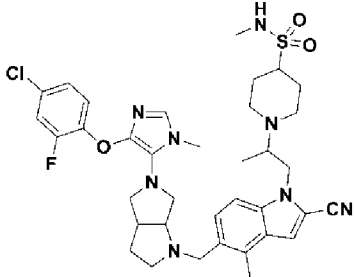
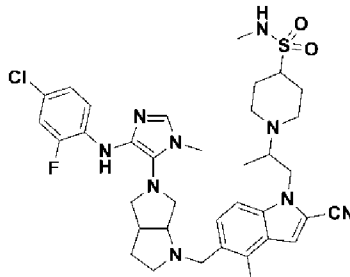
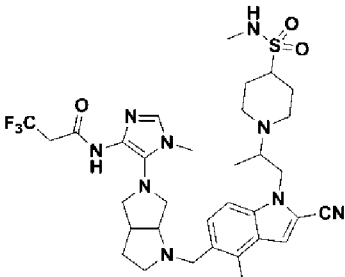
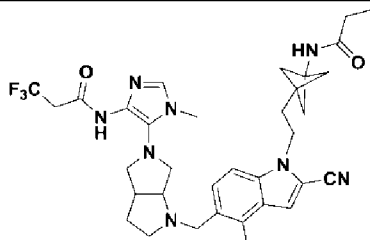
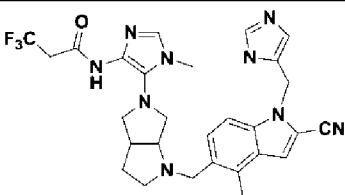
編號	結構	編號	結構
99		100	
101		102	
103		104	
105		106	
107		108	
109		110	
111		112	

編號	結構	編號	結構
113		114	
115		116	
117		118	
119		120	
121		122	

編號	結構	編號	結構
123		124	
125		126	
127		128	
129		130	
131		132	
133		134	

編號	結構	編號	結構
135		136	
137		138	
139		140	
141		142	
143		144	
145		146	

編號	結構	編號	結構
147		148	
149		150	
151		152	
153		154	
155		156	

編號	結構	編號	結構
157		158	
159		160	
161		162	
163		164	
165		166	

編號	結構	編號	結構
167		168	
169		170	
171		172	
173		174	
175		176	
177		178	

編號	結構	編號	結構
179		180	
181		182	
183		184	
185		186	
187		188	
189		190	

編號	結構	編號	結構
191		192	
193		194	
195		196	
197		198	
199		200	
201		202	
203		204	

編號	結構	編號	結構
205		206	
207		208	
209		210	
211		212	
213		214	
215		216	
217		218	

編號	結構	編號	結構
219		220	
221		222	
223		224	
225		226	
227		228	
229		230	

編號	結構	編號	結構
231		232	
233		234	

【0134】醫藥組合物

【0135】 本發明之組合物及方法可用於治療有需要之個體。在某些實施例中，個體為哺乳動物，諸如人類，或非人類哺乳動物。當向動物，諸如人類投與時，組合物或化合物較佳以包含例如式(I)之化合物或鹽及醫藥學上可接受之載劑之醫藥組合物形式投與。

【0136】 在一些實施例中，醫藥組合物經調配以用於經口投與。在其他實施例中，醫藥組合物經調配以用於注射。在更多實施例中，醫藥組合物包含如本文所揭示之化合物及額外治療劑(例如抗癌劑)。下文描述此類治療劑之非限制性實例。

【0137】 適合之投與途徑包括(但不限於)經口、靜脈內、經直腸、氣溶膠、非經腸、經眼、經肺、經黏膜、經皮、經陰道、經耳、經鼻及局部投與。另外，僅舉例而言，非經腸遞送包括肌肉內、皮下、靜脈內、髓內注射以及鞘內、直接心室內、腹膜內、淋巴管內及鼻內注射。

【0138】 在某些實施例中，式(I)之化合物或鹽之組合物以局部而非

全身性方式投與，例如經由直接將化合物注射至器官中，通常呈儲槽製劑或持續釋放調配物形式。在特定實施例中，長效調配物藉由植入(例如皮下或肌肉內)或藉由肌肉內注射投與。此外，在其他實施例中，式(I)之化合物或鹽在靶藥物遞送系統中，例如在塗佈有器官特異性抗體之脂質體中遞送。在此類實施例中，脂質體靶向器官且藉由器官選擇性吸收。在其他實施例中，組合物以快速釋放調配物形式，以延時釋放調配物形式或以中間釋放調配物形式提供。在其他實施例中，組合物局部投與。

【0139】 式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可在較寬劑量範圍內有效。舉例而言，在成人之治療中，每天0.01至1000 mg，每天0.5至100 mg，每天1至50 mg及每天5至40 mg之劑量為可用於一些實施例中之劑量實例。精確劑量將視投與途徑、化合物之投與形式、待治療之個體、待治療之個體之體重及主治醫師之偏好及經驗而定。

【0140】 在一些實施例中，式(I)之化合物或鹽以單次劑量形式投與。典型地，此類投與將藉由注射進行，例如靜脈內注射，以便快速引入藥劑。然而，適當時使用其他途徑。在一些實施例中，式(I)之化合物或鹽之單次劑量用於治療急性病況。

【0141】 在一些實施例中，式(I)之化合物或鹽以多劑量形式投與。在一些實施例中，每天給藥約一次、兩次、三次、四次、五次、六次或超過六次。在其他實施例中，給藥為約一月一次、每兩週一次、一週一次或每隔一天一次。在另一實施例中，式(I)之化合物或鹽及另一試劑一起約每天一次至約每天6次投與。在另一實施例中，投與式(I)之化合物或鹽及試劑繼續小於約7天。在又一實施例中，投與持續超過約6天、超過約10天、超過約14天、超過約28天、超過約兩個月、超過約六個月或一年或

大於一年。在一些情況下，達成且維持連續給藥，只要需要。

【0142】投與式(I)之化合物或鹽可繼續，只要需要。在一些實施例中，本發明化合物投與超過1天、超過2天、超過3天、超過4天、超過5天、超過6天、超過7天、超過14天或超過28天。在一些實施例中，投與本發明化合物28天或小於28天、14天或小於14天、7天或小於7天、6天或小於6天、5天或小於5天、4天或小於4天、3天或小於3天、2天或小於2天、或1天或其一部分。在一些實施例中，式(I)之化合物或鹽在進行的基礎上長期投與，例如用於治療慢性效應。

【0143】在一些實施例中，式(I)之化合物或鹽以劑量形式投與。此項技術中已知由於個體間在化合物藥物動力學上的變化性，因此最佳療法需要給藥方案之個性化。式(I)之化合物或鹽之給藥可藉由常規實驗、根據本發明發現。

【0144】在一些實施例中，將式(I)之化合物或鹽調配成醫藥組合物。在特定實施例中，醫藥組合物以習知方式使用一或多種生理學上可接受之載劑來調配，該等載劑包含有助於活性化合物加工成醫藥學上可使用之製劑的賦形劑及助劑。適當調配物視所選擇之投與途徑而定。任何醫藥學上可接受之技術、載劑及賦形劑適用於調配本文所述之醫藥組合物：Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第十九版 (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995) ; Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975 ; Liberman, H.A.及Lachman, L.編, Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980 ; 及Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 第七版 (Lippincott Williams &

Wilkins1999)。

【0145】本文提供包含式(I)之化合物或鹽及醫藥學上可接受之稀釋劑、賦形劑或載劑之醫藥組合物。在某些實施例中，所描述之化合物或鹽以醫藥組合物形式投與，其中將式(I)之化合物或鹽與其他活性成份混合，如同組合療法。本文涵蓋以下組合療法部分及整個本發明中所闡述之活性成份之所有組合。在特定實施例中，醫藥組合物包括一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0146】如本文所使用，醫藥組合物係指式(I)之化合物或鹽與其他化學組分，諸如載劑、穩定劑、稀釋劑、分散劑、懸浮劑、增稠劑及/或賦形劑之混合物。在某些實施例中，醫藥組合物有助於化合物投與生物體。在一些實施例中，實踐本文所提供之治療方法或用途，向患有待治療之疾病、病症或醫學病況之哺乳動物投與醫藥組合物中治療有效量之式(I)之化合物或鹽。在特定實施例中，哺乳動物為人類。在一些實施例中，治療有效量視以下而變：疾病之嚴重程度、個體之年齡及相對健康狀況、所用化合物之效能及其他因素。式(I)之化合物或鹽可單獨或與作為混合物之組分的一或多種治療劑組合使用。

【0147】在一個實施例中，式(I)之化合物或鹽調配於水溶液中。在特定實施例中，僅舉例而言，水溶液選自生理相容緩衝液，諸如漢克氏溶液(Hank's solution)、林格氏溶液(Ringer's solution)或生理鹽水緩衝液。在其他實施例中，式(I)之化合物或鹽經調配用於經黏膜投與。在特定實施例中，經黏膜調配物包括適於滲透障壁的滲透劑。在另其他實施例中，其中式(I)之化合物或鹽經調配用於其他非經腸注射劑，適當的調配物包括水性或非水性溶液。在特定實施例中，此類溶液包括生理學上相容之緩

衝劑及/或賦形劑。

【0148】在另一實施例中，式(I)之化合物或鹽經調配以用於經口投與。式(I)之化合物或鹽可藉由使活性化合物與例如醫藥學上可接受之載劑或賦形劑組合來調配。在各種實施例中，式(I)之化合物或鹽調配於口服劑型中，該等經口劑型包括(僅舉例而言)錠劑、散劑、丸劑、糖衣藥丸、膠囊、液體、凝膠、糖漿、酏劑、漿液、懸浮液及其類似物。

【0149】在某些實施例中，用於口服使用之醫藥製劑藉由將一或多種實體賦形劑與式(I)之化合物或鹽混合，視情況研磨所得混合物，及必要時添加適合的助劑之後處理顆粒之混合物以獲得錠劑或糖衣藥丸核心來獲得。詳言之，適合賦形劑為填充劑，諸如糖(包括乳糖、蔗糖、甘露糖醇或山梨糖醇)；纖維素製劑，諸如：例如玉米澱粉、小麥澱粉、稻穀澱粉、馬鈴薯澱粉、明膠、黃蓍膠、甲基纖維素、微晶纖維素、羥基丙基甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉；或其他賦形劑，諸如：聚乙烯吡咯啉酮(PVP或聚維酮(povidone))或磷酸鈣。在特定實施例中，視情況添加崩解劑。崩解劑包括(僅舉例而言)經交聯之交聯羧基纖維素鈉、聚乙烯吡咯啉酮、瓊脂、或海藻酸或其鹽，諸如海藻酸鈉。

【0150】在一個實施例中，諸如糖衣藥丸核心及錠劑之劑型提供有一或多層適合包衣。在特定實施例中，使用濃縮的糖類溶液包覆劑型。糖溶液視情況含有額外組分，諸如(僅舉例而言)阿拉伯膠(gum arabic)、滑石、聚乙烯吡咯啉酮、卡波莫凝膠(carbopol gel)、聚乙二醇及/或二氧化鈦、漆溶液及適合有機溶劑或溶劑混合物。染料及/或顏料亦視情況添加至包衣中用於鑑別目的。另外，視情況利用染料及/或顏料表徵活性化合物劑量之不同組合。

【0151】在某些實施例中，將治療有效量之式(I)之化合物或鹽調配成其他口服劑型。口服劑型包括由明膠製成的配合插入式膠囊，以及由明膠及塑化劑(諸如甘油或山梨糖醇)製成的軟密封膠囊。在特定實施例中，配合插入式膠囊含有活性成分與一或多種填充劑的混合物。填充劑包括(僅舉例而言)乳糖、黏合劑(諸如澱粉)及/或潤滑劑(諸如滑石或硬脂酸鎂)及視情況存在之穩定劑。在其他實施例中，軟膠囊含有一或多種溶解或懸浮於適合液體中的活性化合物。適合液體包括(僅舉例而言)一或多種油脂、液體石蠟或液體聚乙二醇。另外，視情況添加穩定劑。

【0152】在其他實施例中，治療有效量之式(I)之化合物或鹽經調配用於頰內或舌下投與。適於頰內或舌下投與的調配物包括(僅舉例而言)錠劑、口含錠或凝膠。在另其他實施例中，式(I)之化合物或鹽經調配用於非經腸注射，包括適用於快速注射或連續輸注之調配物。在特定實施例中，用於注射的調配物係以單位劑型(例如安瓿)或以多劑量容器呈遞。視情況添加防腐劑至注射調配物中。在其他實施例中，醫藥組合物調配成適於非經腸注射的形式，如油性或水性媒劑中之無菌懸浮液、溶液或乳液。非經腸注射調配物視情況含有調配劑，諸如懸浮劑、穩定劑及/或分散劑。在特定實施例中，用於非經腸投與之醫藥調配物包括呈水溶性形式之活性製劑之水溶液。在額外實施例中，製備式(I)之化合物或鹽之懸浮液作為適當的油性注射懸浮液。適用於本文所描述之醫藥組合物中之親脂性溶劑或媒劑包括(僅舉例而言)油脂，諸如芝麻油，或合成脂肪酸酯，諸如油酸乙酯或甘油三酯，或脂質體。在某些特定實施例中，水性注射懸浮液含有使懸浮液之黏度提高的物質，諸如羧甲基纖維素鈉、山梨糖醇或聚葡萄糖。視情況，懸浮液含有適合穩定劑或增加化合物溶解性之試劑以允許

製備高度濃縮之溶液。在某些實施例中，活性劑成粉末形式以用適合媒劑，例如無菌無熱原質水復原之後使用。

【0153】在另其他實施例中，局部投與式(I)之化合物或鹽。式(I)之化合物或鹽可調配成多種可局部投與之組合物，諸如溶液、懸浮液、洗劑、凝膠、膏、藥用棒、香膏、乳膏或軟膏。此類醫藥組合物視情況含有增溶劑、穩定劑、張力增強劑、緩衝劑及防腐劑。

【0154】在又其他實施例中，式(I)之化合物或鹽經調配用於經皮投與。經皮調配物可採用經皮遞送裝置及經皮遞送貼片且可為親脂性乳液或緩衝水溶液，溶解及/或分散於聚合物或黏著劑中。在各種實施例中，構建此類貼片以便連續、脈衝式或按需遞送醫藥劑。在額外實施例中，式(I)之化合物或鹽之經皮遞送藉助於離子導入貼片及其類似物來實現。在某些實施例中，經皮貼片提供式(I)之化合物或鹽之控制性遞送。在特定實施例中，吸收速率藉由使用速率控制膜或藉由將化合物截留於聚合物基質或凝膠內而減緩。在替代實施例中，使用吸收增強劑增加吸收。吸收增強劑或載劑包括有助於通過皮膚的醫藥學上可接受之可吸收溶劑。舉例而言，在一個實施例中，經皮裝置呈繃帶形式，其包含：背襯構件；含有式(I)之化合物或鹽與視情況存在之載劑、視情況存在之速率控制阻擋層之儲槽以將化合物以可控及預定速率在較長時間段內遞送至宿主皮膚；及將裝置固定於皮膚之構件。

【0155】在其他實施例中，式(I)之化合物或鹽經調配用於藉由吸入投與。適於藉由吸入投與的各種形式包括(但不限於)氣溶膠、噴霧劑或散劑。式(I)之化合物或鹽的醫藥組合物以藉由使用適合推進劑(例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其他適合氣體)自加壓

封裝或霧化器呈遞之氣溶膠噴霧劑形式方便地遞送。在特定實施例中，加壓氣溶膠之劑量單位藉由提供遞送定量之閥來確定。在某些實施例中，用於吸入器或吹入器之諸如明膠之膠囊及膠囊及藥筒經調配合有式(I)之化合物或鹽與適合粉末基質(諸如乳糖或澱粉)之粉末混合物。

【0156】 在另其他實施例中，式(I)之化合物或鹽調配與經直腸組合物中，諸如灌腸劑、直腸凝膠、直腸發泡體、直腸氣溶膠、栓劑、膠質栓劑或保留灌腸劑，其含有諸如可可脂或其他甘油酯之習知栓劑基質以及諸如聚乙烯吡咯啉酮、PEG及其類似物之合成聚合物。在組合物之栓劑形式中，首先熔融低熔點蠟，諸如(但不限於)脂肪酸甘油酯視情況與可可脂組合之混合物。

【0157】 在某些實施例中，醫藥組合物以任何習知方式使用一或多種生理學上可接受之載劑來調配，該等載劑包含有助於將活性化合物加工成醫藥學上可使用之製劑的賦形劑及助劑。適當調配物視所選擇之投與途徑而定。適合時，視情況使用醫藥學上可接受之任何技術、載劑及賦形劑。包含式(I)之化合物或鹽的醫藥組合物以習知方式製造，諸如(僅舉例而言)藉助於習知混合、溶解、粒化、糖衣藥丸製造、水磨、乳化、囊封、截留或壓縮製程。

【0158】 醫藥組合物包括至少一種醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑及式(I)之化合物或鹽，有時在本文中稱為活性劑或成份。活性成分可呈游離酸或游離鹼形式，或呈醫藥學上可接受之鹽形式。另外，式(I)之化合物或鹽可呈與醫藥學上可接受之溶劑(諸如水及乙醇)之未溶劑化或溶劑化形式。另外，醫藥組合物視情況包括其他醫學或醫藥劑、載劑、佐劑(諸如防腐劑、穩定劑、濕潤劑或乳化劑)、促溶劑、用於調節滲透壓

的鹽、緩衝劑及/或治療上有價值的其他物質。

【0159】 用於製備包含式(I)之化合物或鹽之組合物之方法包括用一或多種惰性、醫藥學上可接受之賦形劑或載劑調配化合物以形成固體、半固體或液體。固體組合物包括(但不限於)散劑、錠劑、分散性顆粒劑、膠囊、扁囊劑及栓劑。液體組合物包括溶解有化合物之溶液、包含化合物之乳液或含有包含式(I)之化合物或鹽的脂質體、微胞或奈米粒子之溶液。半固體組合物包括(但不限於)凝膠、懸浮液及乳膏。式(I)之化合物或鹽之醫藥組合物之形式包括液體溶液或懸浮液、適於溶於或懸浮於液體中之後使用的固體形式，或乳液。此等組合物亦視情況含有少量無毒助劑物質，諸如濕潤劑或乳化劑、pH緩衝劑等。

【0160】 在一些實施例中，包含式(I)之化合物或鹽之醫藥組合物呈液體形式，其中藥劑存在於溶液、懸浮液或兩者中。典型地，當投與呈溶液或懸浮液形式之組合物時，藥劑之第一部分以溶液形式存在，且藥劑之第二部分以微粒形式懸浮存在於液體基質中。在一些實施例中，液體組合物包括凝膠調配物。在其他實施例中，液體組成物為水溶液。

【0161】 在某些實施例中，水性懸浮液含有一或多種聚合物作為懸浮劑。聚合物包括水溶性聚合物，諸如纖維素聚合物，例如羥丙基甲基纖維素，及水不溶性聚合物，諸如交聯含羧基聚合物。本文所述之某些醫藥組合物包含黏膜黏著性聚合物，其選自例如羧甲基纖維素、卡波姆(carbomer)(丙烯酸聚合物)、聚(甲基丙烯酸甲酯)、聚丙烯醯胺、聚卡波非(polycarbophil)、丙烯酸/丙烯酸丁酯共聚物、海藻酸鈉及葡聚糖。

【0162】 醫藥組合物亦視情況包括增溶劑以有助於本文所描述之化合物之溶解度。術語「溶解劑」一般包括使得形成微胞溶液或試劑之真溶

液之試劑。某些可接受之非離子界面活性劑(例如聚山梨醇酯80)適用作助溶劑，眼科上可接受之二醇、聚乙二醇(例如聚乙二醇400)及二醇醚亦可用作助溶劑。

【0163】醫藥組合物視情況包括一或多種pH調節劑或緩衝劑，包括酸，諸如乙酸、硼酸、檸檬酸、乳酸、磷酸及鹽酸；鹼，諸如氫氧化鈉、磷酸鈉、硼酸鈉、檸檬酸鈉、乙酸鈉、乳酸鈉及參羥基甲胺基甲烷；及緩衝劑，諸如檸檬酸鹽/右旋糖、碳酸氫鈉及氯化銨。此類酸、鹼及緩衝劑以維持組合物之pH在可接受範圍內所需之量包括在內。

【0164】此外，適用的組合物亦視情況包括一或多種使得組合物之重量莫耳滲透濃度在可接受範圍內所需之量的鹽。此類鹽包括具有鈉、鉀或銨陽離子及氯、檸檬酸根、抗壞血酸根、硼酸根、磷酸根、碳酸氫根、氫根、硫酸根、硫代硫酸根或亞硫酸氫根陰離子之鹽；適合鹽包括氯化鈉、氯化鉀、硫代硫酸鈉、亞硫酸氫鈉及硫酸銨。

【0165】醫藥組合物視情況包括一或多種防腐劑以抑制微生物活性。適合防腐劑包括含汞物質，諸如硝酸苯汞(merfen)及硫柳汞(thiomersal)；穩定化二氧化氯；及四級銨化合物，諸如苯紮氯銨(benzalkonium chloride)、溴化十六烷基三甲基銨及氯化十六烷基吡鎂。

【0166】醫藥組合物可包括一或多種界面活性劑以增強物理穩定性或達到其他目的。適合之非離子型界面活性劑包括聚氧化乙烯脂肪酸甘油酯及植物油，例如聚氧化乙烯(60)氫化蓖麻油；及聚氧化乙烯烷基醚及烷基苯基醚，例如辛苯聚醇10 (octoxynol 10)、辛苯聚醇40。

【0167】醫藥組合物可必要時包括一或多種抗氧化劑以增強化學穩定性。適合抗氧化劑包括(僅舉例而言)抗壞血酸及偏亞硫酸氫鈉。

【0168】在某些實施例中，水性懸浮液組合物封裝於不可再閉合之單次劑量容器中。或者，使用多劑量可再封閉容器，在此情況下，組合物中典型地包括防腐劑。

【0169】在某些實施例中，使用供疏水性醫藥化合物用之其他遞送系統。脂質體及乳液為本文中適用之遞送媒劑或載劑之實例。在某些實施例中，亦使用有機溶劑，諸如N-甲基吡咯啉酮。在額外實施例中式(I)之化合物或鹽使用持續釋放系統，諸如含有治療劑之固體疏水性聚合物之半滲透基質遞送。在本文中可使用多種持續釋放材料。在一些實施例中，持續釋放性膠囊釋放化合物持續幾週直至逾100天。視治療劑之化學性質及生物學穩定性而定，可採用其他策略使蛋白質穩定。

【0170】在某些實施例中，本文所描述之調配物包含一或多種抗氧化劑、金屬螯合劑、含硫醇化合物及/或其他通用穩定劑。此類穩定劑之實例包括(但不限於)：(a)約0.5%至約2% w/v甘油；(b)約0.1%至約1% w/v甲硫胺酸；(c)約0.1%至約2% w/v單硫甘油；(d)約1 mM至約10 mM EDTA；(e)約0.01%至約2% w/v抗壞血酸；(f)0.003%至約0.02% w/v聚山梨醇酯80；(g)0.001%至約0.05% w/v 聚山梨醇酯20；(h)精胺酸；(i)肝素；(j)硫酸葡聚糖；(k)環糊精；(l)聚硫酸戊聚糖及其他類肝素；(m)二價陽離子，諸如鎂及鋅；或(n)其組合。

【0171】在一些實施例中，提供於醫藥組合物中之式(I)之化合物或鹽之濃度為小於約：100%、90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%、19%、18%、17%、16%、15%、14%、13%、12%、11%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、0.1%、0.09%、0.08%、0.07%、0.06%、0.05%、0.04%、

0.03%、0.02%、0.01%、0.009%、0.008%、0.007%、0.006%、
0.005%、0.004%、0.003%、0.002%、0.001%、0.0009%、0.0008%、
0.0007%、0.0006%、0.0005%、0.0004%、0.0003%、0.0002%或
0.0001% w/w、w/v或v/v。

【0172】在一些實施例中，提供於醫藥組合物中之式(I)之化合物或鹽之濃度大於約：90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%、19.75%、19.50%、19.25%、19%、18.75%、18.50%、18.25%、18%、17.75%、17.50%、17.25%、17%、16.75%、16.50%、16.25%、16%、15.75%、15.50%、15.25%、15%、14.75%、14.50%、14.25%、14%、13.75%、13.50%、13.25%、13%、12.75%、12.50%、12.25%、12%、11.75%、11.50%、11.25%、11%、10.75%、10.50%、10.25%、10%、9.75%、9.50%、9.25%、9%、8.75%、8.50%、8.25%、8%、7.75%、7.50%、7.25%、7%、6.75%、6.50%、6.25%、6%、5.75%、5.50%、5.25%、5%、4.75%、4.50%、4.25%、4%、3.75%、3.50%、3.25%、3%、2.75%、2.50%、2.25%、2%、1.75%、1.50%、1.25%、1%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、0.1%、0.09%、0.08%、0.07%、0.06%、0.05%、0.04%、0.03%、0.02%、0.01%、0.009%、0.008%、0.007%、0.006%、0.005%、0.004%、0.003%、0.002%、0.001%、0.0009%、0.0008%、0.0007%、0.0006%、0.0005%、0.0004%、0.0003%、0.0002%或0.0001% w/w、w/v或v/v。

【0173】在一些實施例中，式(I)之化合物或鹽之濃度在以下範圍內：約0.0001%至約50%、約0.001%至約40%、約0.01%至約30%、約0.02%至約29%、約0.03%至約28%、約0.04%至約27%、約0.05%至約

26%、約0.06%至約25%、約0.07%至約24%、約0.08%至約23%、約0.09%至約22%、約0.1%至約21%、約0.2%至約20%、約0.3%至約19%、約0.4%至約18%、約0.5%至約17%、約0.6%至約16%、約0.7%至約15%、約0.8%至約14%、約0.9%至約12%、約1%至約10% w/w、w/v或v/v。

【0174】在一些實施例中，式(I)之化合物或鹽之濃度在以下範圍內：約0.001%至約10%、約0.01%至約5%、約0.02%至約4.5%、約0.03%至約4%、約0.04%至約3.5%、約0.05%至約3%、約0.06%至約2.5%、約0.07%至約2%、約0.08%至約1.5%、約0.09%至約1%、約0.1%至約0.9% w/w、w/v或v/v。

【0175】在一些實施例中，式(I)之化合物或鹽之量等於或低於約：10 g、9.5 g、9.0 g、8.5 g、8.0 g、7.5 g、7.0 g、6.5 g、6.0 g、5.5 g、5.0 g、4.5 g、4.0 g、3.5 g、3.0 g、2.5 g、2.0 g、1.5 g、1.0 g、0.95 g、0.9 g、0.85 g、0.8 g、0.75 g、0.7 g、0.65 g、0.6 g、0.55 g、0.5 g、0.45 g、0.4 g、0.35 g、0.3 g、0.25 g、0.2 g、0.15 g、0.1 g、0.09 g、0.08 g、0.07 g、0.06 g、0.05 g、0.04 g、0.03 g、0.02 g、0.01 g、0.009 g、0.008 g、0.007 g、0.006 g、0.005 g、0.004 g、0.003 g、0.002 g、0.001 g、0.0009 g、0.0008 g、0.0007 g、0.0006 g、0.0005 g、0.0004 g、0.0003 g、0.0002 g或0.0001 g。

【0176】在一些實施例中，式(I)之化合物或鹽之量超過約：0.0001 g、0.0002 g、0.0003 g、0.0004 g、0.0005 g、0.0006 g、0.0007 g、0.0008 g、0.0009 g、0.001 g、0.0015 g、0.002 g、0.0025 g、0.003 g、0.0035 g、0.004 g、0.0045 g、0.005 g、0.0055 g、0.006 g、0.0065 g、

0.007 g、0.0075 g、0.008 g、0.0085 g、0.009 g、0.0095 g、0.01 g、0.015 g、0.02 g、0.025 g、0.03 g、0.035 g、0.04 g、0.045 g、0.05 g、0.055 g、0.06 g、0.065 g、0.07 g、0.075 g、0.08 g、0.085 g、0.09 g、0.095 g、0.1 g、0.15 g、0.2 g、0.25 g、0.3 g、0.35 g、0.4 g、0.45 g、0.5 g、0.55 g、0.6 g、0.65 g、0.7 g、0.75 g、0.8 g、0.85 g、0.9 g、0.95 g、1 g、1.5 g、2 g、2.5 g、3 g、3.5 g、4 g、4.5 g、5 g、5.5 g、6 g、6.5 g、7 g、7.5 g、8 g、8.5 g、9 g、9.5 g或10 g。

【0177】在一些實施例中，一或多種本發明化合物之量在0.0001-10 g、0.0005-9 g、0.001-8 g、0.005-7 g、0.01-6 g、0.05-5 g、0.1-4 g、0.5-4 g或1-3 g範圍內。

【0178】亦提供用於本文所描述之治療應用中的套組及製品。在一些實施例中，此類套組包含載劑、封裝，或經分隔以接收一或多個容器(諸如小瓶、導管及其類似物)的容器，容器中之每一者包含本文所述方法中所用的各別元件中之一者。適合的容器包括例如瓶子、小瓶、注射器及試管。容器由諸如玻璃或塑膠之多種材料形成。

【0179】本文所提供之製品含有封裝材料。用於封裝醫藥產物的封裝材料包括例如美國專利第5,323,907號、第5,052,558號及第5,033,252號中所發現的彼等物。醫藥封裝材料之實例包括(但不限於)泡殼封裝、瓶子、管、吸入器、泵、袋、小瓶、容器、注射器、瓶子及適合於所選擇的調配物及預期投與及治療模式之任何封裝材料。舉例而言，容器包括式(I)之化合物或鹽，視情況呈組合物形式或與如本文所揭示之另一試劑組合。容器視情況具有無菌進入口(例如容器為靜脈內溶液袋或具有可藉由皮下注射針頭刺穿之塞子之小瓶)。此類套組視情況包含化合物及識別描

述或標籤或與其在本文所描述之方法中之用途相關之說明書。

【0180】舉例而言，套組通常包括一或多個額外容器，其各自具有就商業及使用者觀點而言使用本文所述化合物所需之多種物質(諸如試劑，視情況呈濃縮形式，及/或裝置)中之一或多者。此類物質之非限制性實例包括(但不限於)緩衝劑、稀釋劑、過濾器、針、注射器；載劑、封裝、容器、小瓶及/或列舉內含物之管標籤及/或使用說明書，以及具有使用說明書之封裝插頁。典型地將亦包括一組說明書。標籤視情況位於容器上或與容器關聯。舉例而言，當形成標籤之字母、數字或其他字符附著、成型或蝕刻於容器本身中時，標籤可附於容器上；當標籤存在於亦裝有容器之接收器或運載器內時，標籤與容器關聯，例如呈藥品說明書形式。另外，標籤用以指示用於特定治療應用之內含物。另外，標籤指示內含物諸如在本文所描述之方法中之使用指南。在某些實施例中，醫藥組合物呈現於含有一或多個含有本文所提供化合物之單位劑型之封裝或分配器裝置中。封裝例如含有金屬或塑膠箔，諸如泡殼封裝。或者，封裝或分配器裝置附有投與說明書。或者，封裝或分配器附有與容器相關之注意事項，其呈管制醫藥品之製造、使用或銷售之政府機構指定的形式，該注意事項反映該機構批准該藥物形式用於人類或獸醫學投與。此類通知例如為經美國食品及藥物管理局(U.S. Food and Drug Administration)核准用於處方藥物的標籤，或核准之藥品說明書。在一些實施例中，製備含有本文所提供化合物於相容醫藥載劑中所調配之組合物，置放於適當容器中，且針對所指定病狀的治療加以標記。

【0181】方法

【0182】本發明提供一種抑制menin與一或多種蛋白質(例如

MLL1、MLL2、MLL融合蛋白或MLL部分串聯重複)之交互作用的方法，其包含使細胞與有效量之式(I)之化合物或鹽接觸。**menin**與一或多種蛋白質(例如MLL1、MLL2、MLL融合蛋白或MLL部分串聯重複)之交互作用之抑制可藉由此項技術中已知之多種方式評定且表明。非限制性實例包括顯示(a)結合至一或多種蛋白質或蛋白質片段(例如MLL1、MLL2、MLL融合蛋白、MLL部分串聯重複或其肽片段)之**menin**減少；(b)細胞增生及/或細胞活力減少；(c)細胞分化提高；(d)MLL1、MLL2、MLL融合蛋白及/或MLL部分串聯重複(例如*Hoxa9*、*DLX2*、*PBX3*及*Meis1*)之下游目標水準降低；及/或(e)腫瘤體積及/或腫瘤體積生長速率降低。套組及市購分析可用於測定以上中之一或多者。

【0183】本發明亦提供使用本發明之化合物或醫藥組合物治療疾病病狀之方法，其包括(但不限於)涉及**menin**、MLL、MLL1、MLL2及/或MLL融合蛋白之病況(例如癌症)。

【0184】在一些實施例中，提供一種用於治療癌症之方法，該方法包含向有需要之個體投與有效量之包含式(I)之化合物或鹽之前述醫藥組合物中之任一者。在一些實施例中，癌症藉由MLL融合蛋白介導。在一些實施例中，癌症為白血病、乳癌、前列腺癌、胰臟癌、肺癌、肝癌、皮膚癌或腦腫瘤。在某些實施例中，癌症為白血病。在一些實施例中，癌症包含實體腫瘤。

【0185】在一些實施例中，本發明提供一種治療有需要之個體之病症之方法，其中該方法包含判定個體是否具有MLL融合蛋白及判定個體是否具有MLL融合蛋白，向該個體投與治療學上有效劑量之式(I)之化合物或鹽。

【0186】亦已鑑別出血液學惡性疾病(例如影響血液、骨髓及/或淋巴結的癌症)中的MLL融合蛋白。因此，某些實施例係關於向對治療惡性血液病有需要之患者投與式(I)之化合物或鹽。此類惡性疾病包括(但不限於)白血病及淋巴瘤。舉例而言，本發明所揭示之化合物可用於治療諸如以下之疾病：急性淋巴母細胞白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性淋巴球性白血病(CLL)、小淋巴細胞性淋巴瘤(SLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、急性單核細胞性白血病(AMoL)、毛細胞白血病及/或其他白血病。在其他實施例中，化合物可以用於治療淋巴瘤，諸如霍奇金氏淋巴瘤或非霍奇金氏淋巴瘤之所有亞型。

【0187】判定腫瘤或癌症是否包含MLL融合蛋白可藉由評定編碼MLL融合蛋白之核苷酸序列，藉由評定MLL融合蛋白之胺基酸序列，或藉由評定假定MLL融合蛋白之特徵來進行。

【0188】熟習此項技術者已知偵測MLL融合蛋白核苷酸序列之方法。此等方法包括(但不限於)聚合酶鏈反應-限制性片段長度多形性(PCR-RFLP)分析、聚合酶鏈反應-單股構形多形性(PCR-SSCP)分析、即時PCR分析、PCR測序、突變型對偶基因特異性PCR擴增(MASA)分析、直接測序、引子延伸反應、電泳、寡核苷酸連接分析、雜交分析、塔克曼分析(TaqMan assays)、SNP基因分型分析、高解析度解鏈分析及微陣列分析。在一些實施例中，MLL融合蛋白使用例如MLL或融合搭配物基因中特定區域(例如外顯子2及/或外顯子3)之直接測序法鑑別。此技術將鑑別所測序區域中的所有可能突變。

【0189】熟習此項技術者已知偵測MLL融合蛋白之方法。此等方法包括(但不限於)使用對融合蛋白具有特異性之結合劑(例如抗體)偵測MLL

融合蛋白、蛋白電泳及西方墨點法及直接肽測序。

【0190】判定腫瘤或癌症是否包含MLL融合蛋白之方法可使用多種樣品。在一些實施例中，樣品獲自患有腫瘤或癌症的個體。在一些實施例中，樣品獲自患有癌症或腫瘤的個體。在一些實施例中，樣品為新鮮的腫瘤/癌症樣品。在一些實施例中，樣品為冷凍的腫瘤/癌症樣品。在一些實施例中，樣品為經福馬林(formalin)固定、經石蠟包埋的樣品。在一些實施例中，樣品處理為細胞溶胞物。在一些實施例中，樣品處理為DNA或RNA。

【0191】本發明亦關於一種治療哺乳動物之過度增生病症之方法，其包含向哺乳動物投與治療有效量之式(I)之化合物或鹽。在一些實施例中，該方法係關於治療癌症，諸如急性骨髓性白血病、青少年癌症、兒童腎上腺皮質癌、AIDS相關癌症(例如淋巴瘤及卡堡氏肉瘤)、肛門癌、闌尾癌、星型細胞瘤、非典型畸胎樣、基底細胞癌、膽管癌、膀胱癌、骨癌、腦幹神經膠瘤、腦瘤、乳癌、支氣管腫瘤、伯基特淋巴瘤、類癌、非典型畸胎樣、胚胎腫瘤、生殖細胞腫瘤、原發性淋巴瘤、子宮頸癌、兒童癌症、脊索瘤、心臟腫瘤、慢性淋巴球性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、慢性骨髓增生性病變、結腸癌、結腸直腸癌、顱咽管瘤、皮膚T細胞淋巴瘤、肝外乳腺管原位癌(DCIS)、胚胎腫瘤、CNS癌症、子宮內膜癌、室管膜瘤、食道癌、敏感性神經胚細胞瘤、尤文氏肉瘤、顱外生殖細胞腫瘤、性腺外生殖細胞腫瘤、眼癌、骨骼纖維組織細胞瘤、膽囊癌、胃癌、胃腸道類癌、胃腸道基質腫瘤(GIST)、生殖細胞腫瘤、妊娠期滋養細胞腫瘤、毛細胞白血病、頭頸癌、心臟癌、肝癌、霍奇金淋巴瘤、下咽癌症、眼內黑色素瘤、胰島細胞瘤、胰臟神經內分泌腫瘤、腎癌、喉癌、

唇及口腔癌症、肝癌、小葉原位癌(LCIS)、肺癌、淋巴瘤、原發灶隱匿之轉移性鱗狀頸癌、中線道癌、口腔癌、多發性內分泌瘤症候群、多發性骨髓瘤/漿細胞腫瘤、蕈樣肉芽腫、骨髓發育不良症候群、脊髓發育不良/骨髓增生贅瘤、多發性骨髓瘤、梅克爾細胞癌、惡性間皮瘤、骨骼惡性纖維組織細胞瘤及骨肉瘤、鼻腔及鼻竇癌、鼻咽癌、神經母細胞瘤、非霍奇金淋巴瘤、非小細胞肺癌(NSCLC)、口腔癌、唇及口腔癌、口咽癌、卵巢癌、胰臟癌、乳頭狀瘤症、副神經節瘤、副鼻竇及鼻腔癌症、甲狀旁腺癌、陰莖癌、咽癌、胸膜肺母細胞瘤、原發性中樞神經系統(CNS)淋巴瘤、前列腺癌、直腸癌、移行細胞癌、視網膜胚細胞瘤、橫紋肌肉瘤、唾液腺癌、皮膚癌、胃部(胃)癌症、小細胞肺癌、小腸癌、軟組織肉瘤、T細胞淋巴瘤、睪丸癌、咽喉癌、胸腺瘤及胸腺癌、甲狀腺癌、腎盂及輸尿管之移行細胞癌症、滋養細胞腫瘤、兒童不常見癌症、尿道癌、子宮肉瘤、陰道癌、外陰癌或病毒誘發之癌症。在一些實施例中，該方法係關於治療非癌性過度增生性病變，諸如皮膚(例如牛皮癬)、再狹窄或前列腺(例如良性前列腺肥大(BPH))之良性增生。在一些情況下，該方法係關於治療白血病、血液科惡性疾病、實體腫瘤癌、前列腺癌(例如耐去勢前列腺癌)、乳癌、尤文氏肉瘤(Ewing's sarcoma)、骨骼肉瘤、原發性骨骼肉瘤、T細胞前淋巴球白血病、神經膠質瘤、神經膠母細胞瘤、肝癌(例如肝細胞癌)或糖尿病。在一些實施例中，白血病包含AML、ALL、混合系白血病或MLL部分串聯重複之白血病。

【0192】在某些具體實施例中，本發明係關於用於治療肺癌之方法，該等方法包含向有需要之個體投與有效量之上文所描述之化合物中之任一者(或包含其之醫藥組合物)。在某些實施例中，肺癌為非小細胞肺癌

(NSCLC)，例如腺癌、鱗狀細胞肺癌或大細胞肺癌。在其他實施例中，肺癌為小細胞肺癌。可用所揭示之化合物治療的其他肺癌包括(但不限於)腺腫瘤、類癌及未分化癌瘤。

【0193】 在一些實施例中，提供一種用於治療惡性血液病或尤文氏肉瘤之方法，該方法包含投與向有需要之個體有效量之包含式(I)之化合物或鹽之前述醫藥組合物中之任一者。

【0194】 血液病況可為任何主要影響血液之病況或疾病。血液惡性病包括(但不限於)惡性淋巴瘤(諸如淋巴瘤NOS、小神經膠質細胞瘤、非霍奇金淋巴瘤NOS、B細胞淋巴瘤NOS、惡性淋巴瘤、(未分解細胞NOS及瀰漫性NOS)、惡性淋巴瘤(淋巴細胞中間物分化結節性、小細胞非裂解瀰漫性、未分化細胞非伯基特及未分化細胞類型NOS)、淋巴肉瘤(NOS及瀰漫性)、網狀細胞肉瘤(NOS及瀰漫性)、網狀細胞肉瘤(NOS及瀰漫性)、複合霍奇金及非霍奇金淋巴瘤)；白血病(諸如急性骨髓性白血病(AML)、急性淋巴球性白血病(ALL)、慢性骨髓性白血病(CML))、混合系白血病(MLL)、幹細胞性白血病、未分化白血病、幹細胞白血病、模糊系急性白血病、急性混合系白血病、急性二系白血病、慢性淋巴球性白血病(CLL)、慢性骨髓單核細胞性白血病(CMML)、淋巴球性白血病、淋巴白血病)；成熟B細胞贅瘤(諸如B細胞慢性淋巴細胞白血病(BCLL)/小細胞淋巴瘤、B細胞前淋巴球性白血病、淋巴漿細胞淋巴瘤、脾邊緣區淋巴瘤、毛細胞白血病(HCL)、漿細胞骨髓瘤、漿細胞瘤、單株免疫球蛋白沈積疾病、重鏈疾病、邊緣區B細胞淋巴瘤、淋巴漿細胞淋巴瘤、免疫細胞瘤、惡性淋巴瘤漿細胞樣、漿球性淋巴瘤、結邊緣區B細胞淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤(1、2或3級)、原發性皮膚濾泡中心淋巴瘤、瀰漫性大B細胞淋巴瘤

(DLBCL)、瀰漫性大B細胞免疫胚細胞NOS淋巴瘤、老年艾伯斯坦-巴爾病毒陽性DLBCL、淋巴瘤樣肉芽腫、外套層淋巴瘤、原發性縱隔大B細胞淋巴瘤、血管內大B細胞淋巴瘤、漿母細胞淋巴瘤、原發性滲出性淋巴瘤、HHV8相關多中心卡斯爾曼疾病中產生之大B細胞淋巴瘤及伯基特淋巴瘤/白血病)；成熟T細胞及自然殺手細胞(NK)細胞贅瘤(諸如T細胞前淋巴球性白血病(T-PLL)、T細胞大顆粒淋巴球性白血病、侵襲性NK細胞白血病、成熟T細胞白血病T細胞白血病淋巴瘤、結外NK/T細胞經鼻類型淋巴瘤、腸道T細胞淋巴瘤、腸病相關T細胞淋巴瘤、肝脾T細胞淋巴瘤、肝脾T細胞淋巴瘤、母細胞性NK細胞淋巴瘤、蕈樣肉芽腫或塞紮里症候群、原發性皮膚CD30陽性T細胞淋巴增生病症、多形性大細胞淋巴瘤(T細胞及裸細胞類型)、外周非特異性T細胞淋巴瘤、血管免疫母細胞T細胞淋巴瘤、多形性大細胞淋巴瘤、皮膚T細胞淋巴瘤及皮下脂層炎類T細胞淋巴瘤)；前驅體淋巴贅瘤(諸如非特異性前驅體B-淋巴母細胞白血病/淋巴瘤、B-淋巴母細胞白血病/淋巴瘤與復發性基因異常、前驅體細胞淋巴母細胞淋巴瘤及前驅體T-淋巴母細胞白血病/淋巴瘤)；霍奇金淋巴瘤(HL)(諸如典型霍奇金淋巴瘤、結節性硬化症形式HL、霍奇金類肉芽腫、霍奇金肉芽腫瘤、混合細胞性HL、結節性硬化症細胞階段HL、富含淋巴細胞HL、結節性硬化症1級HL、結節性硬化症2級HL淋巴細胞耗盡HL、淋巴細胞組織細胞主導HL、混合細胞性NOS HL、淋巴細胞耗盡瀰漫性纖維化HL、淋巴細胞耗盡網狀HL、淋巴細胞主導瀰漫性HL及結節性淋巴細胞主導HL)；漿細胞腫瘤(諸如漿細胞瘤、多發性骨髓瘤(MM)、漿細胞白血病及髓外漿細胞瘤)；肥大細胞腫瘤(諸如肥胖細胞瘤、肥大細胞肉瘤、惡性肥大細胞增多症及肥大細胞白血病)；組織細胞及附屬淋巴細胞贅瘤(諸

如惡性組織細胞增多病、蘭格漢氏細胞組織細胞增多病(NOS、單灶性、多灶性或播散性)、組織細胞肉瘤、蘭格漢氏細胞肉瘤、樹突狀細胞肉瘤及濾泡性樹突狀細胞肉瘤)；免疫增生性疾病(諸如瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症、重鏈疾病、免疫增生性小腸疾病、未測定顯著性之單株球蛋白症、血管中心性免疫增生性病變、血管免疫母細胞淋巴結病、T- γ 淋巴增生疾病及免疫球蛋白沈積疾病)；骨髓白血病(諸如紅白血病、急性骨髓性白血病(NOS與異常骨髓嗜酸性球、最小分化、多譜系發育不良而不成熟或成熟)、淋巴肉瘤細胞白血病、骨髓白血病NOS、慢性骨髓性白血病NOS、急性前髓細胞性白血病、FAB-M3、急性骨髓單核細胞性白血病、嗜鹼性白血病、慢性骨髓性白血病(BCR/ABL陽性、BCR/ABL陰性或非典型)、急性單核母細胞及單核球性白血病、綠色瘤或骨髓肉瘤、急性全骨髓增生與骨髓纖維化)；及骨髓發育不良症候群(MDS) (諸如真性紅細胞增多症、原發性血小板增多症、骨髓纖維化、頑固性貧血(與環形含鐵胚血球或過量胚細胞)及頑固性細胞減少症與多譜系發育不良)。

【0195】 本發明進一步提供一種治療個體之惡性血液病，諸如急性骨髓性白血病之方法，該個體展現核孔蛋白98 (NUP98)基因融合物、核仁磷酸蛋白(NPM1)基因突變、DNA (胞嘧啶-5)-甲基轉移酶3A (DNMT3A)基因突變、FMS樣酪胺酸激酶-3 (FLT3)基因突變、異檸檬酸去氫酶1 (IDH1)基因突變、異檸檬酸去氫酶2 (IDH2)基因突變或混合系白血病(MLL)基因擴增，該方法包含向該個體投與式(I)之化合物或鹽。在一些實施例中，本發明提供一種治療展現MLL重排之個體之惡性血液病，諸如急性骨髓性白血病或急性淋巴母細胞白血病之方法，視情況其中該個體進一步展現提高的MEIS1表現水準，該方法包含向該個體投與式(I)之

化合物或鹽。在一些實施例中，個體展現MLL之部分串聯重複(MLL-PTD)。在一些實施例中，本發明提供一種治療尤文氏肉瘤之方法，其包含向有需要之個體投與式(I)之化合物或鹽。

【0196】 在一些實施例中，已測試所治療之個體是否存在基因異常或突變。在一些情況下，已測試個體是否存在核孔蛋白98 (NUP98)基因融合物、核仁磷酸蛋白(NPM1)基因突變、DNA (胞嘧啶-5)-甲基轉移酶3A (DNMT3A)基因突變、FMS樣酪胺酸激酶-3 (FLT3)基因突變、異檸檬酸去氫酶1 (IDH1)基因突變、異檸檬酸去氫酶2 (IDH2)基因突變或混合系白血病(MLL)基因擴增。在一些情況下，已測試個體之提高的MEIS1表現、MLL重排或MLL之部分串聯重複。廣泛多種核酸樣品及分析可用於此類測試。核酸樣品可獲自個體。在一些情況下，核酸樣品包含選自基因組DNA、cDNA、循環腫瘤DNA、不含細胞之DNA、RNA及mRNA之核酸。生物樣品可獲自個體。在一些情況下，生物樣品為組織樣品(例如固定、石蠟嵌入、新鮮或冷凍組織樣品)。該組織樣品可來源於細針、芯針或其他類型之活組織檢查。在一些情況下，生物樣品為全血或血漿。

【0197】 在一些實施例中，可對含有核酸之生物樣品進行核酸分析。核酸分析之非限制性實例包括PCR、測序、雜交、微陣列、SNP、不含細胞核酸分析及全基因組測序。

【0198】 個體可展現核孔蛋白98 (NUP98)基因融合物。在一些情況下，核孔蛋白98 (NUP98)基因融合物為NUP98及同源域搭配物基因之基因融合物。在一些情況下，核孔蛋白98 (NUP98)基因融合物為NUP98及非同源域搭配物基因之基因融合物。在一些情況下，核孔蛋白98 (NUP98)基因融合物為NUP98及選自以下之搭配物基因之基因融合物：

HOXA9、HOXA11、HOXA13、HOXC11、HOXC13、HOXD11、HOXD13、PMX1、PMX2、HHEX、PHF23、JARID1A、NSD1、NSD3、MLL、SETBP1、LEDGF、CCDC28、HMGB3、IQCG、RAP1GDS1、ADD3、DDX10、TOP1、TOP2B、LNP1、RARG、ANKRD28及POU1F1。

【0199】 個體可展現核仁磷酸蛋白(NPM1)基因突變。在一些情況下，核仁磷酸蛋白(NPM1)基因突變為NPM1基因之外顯子12突變。在一些情況下，核仁磷酸蛋白(NPM1)基因突變為讀框轉移突變。在一些情況下，核仁磷酸蛋白(NPM1)基因突變包含插入兩個至九個鹼基，諸如插入具有四個鹼基(例如TCTG、CATG、CCTG、CGTG、CAGA、CTTG及TATG)。在一些情況下，插入具有九個鹼基(例如CTCTTGCCC及CCCTGGAGA)。在一些情況下，核仁磷酸蛋白(NPM1)基因突變包含核苷酸965至969 (GGAGG)缺失。

【0200】 個體可展現FLT3基因突變。在一些情況下，FLT3基因突變為內部串聯重複(FLT3-ITD)。在一些情況下，FLT3基因突變為外顯子14內核苷酸序列之框內內部串聯重複突變。FLT3-ITD突變之大小可在3至超過400 bp範圍內。在一些情況下，FLT3-ITD突變為FLT3胺基酸序列之附近殘基590-600。FLT3-ITD突變可位於外顯子14、外顯子15及/或外顯子14與15之間的內含子。該個體可包含MLL基因及FLT3-ITD突變之兩個部分串聯重複。個體可展現FLT3活化突變。在一些情況下，FLT3基因突變為涉及酪胺酸激酶區域之點突變。在一些情況下，FLT3基因突變為天冬胺酸835或異白胺酸836處之點突變。

【0201】 個體可展現DNA (胞嘧啶-5)-甲基轉移酶3A (DNMT3A)基

因突變。在一些情況下，DNMT3A基因突變為R882突變。在一些情況下，DNMT3A基因突變不為R882突變。在一些情況下，DNMT3A基因突變為讀框轉移缺失、誤義突變、無意義突變、拼接位點取代、拼接站點缺失或整個基因缺失。

【0202】個體可展現異檸檬酸去氫酶1 (IDH1)基因或異檸檬酸去氫酶2 (IDH2)基因突變。在一些情況下，異檸檬酸去氫酶1 (IDH1)基因突變為密碼子132中之異型接合體細胞點突變。在一些情況下，異檸檬酸去氫酶2 (IDH2)基因突變為密碼子172或140中之異型接合體細胞點突變。在一些實施例中，異檸檬酸去氫酶2 (IDH2)基因突變為R140Q。

【0203】個體可展現NPM1突變、FLT3突變、IDH1突變、IDH2突變及DNMT3A突變中之一或多者。在一些情況下，個體展現NPM1突變、FLT3突變、IDH2突變及DNMT3A突變。在一些情況下，個體展現NPM1突變、IDH1突變、FLT3突變及DNMT3A突變。在一些情況下，個體展現NPM1突變、FLT3突變及DNMT3A突變。在一些情況下，個體展現NPM1突變、FLT3突變及IDH1突變。在一些情況下，個體展現NPM1突變、FLT3突變及IDH2突變。在一些情況下，個體展現NPM1突變、DNMT3A突變及IDH1突變。在一些情況下，個體展現NPM1突變、DNMT3A突變及IDH2突變。在一些情況下，個體展現NPM1突變及FLT3突變。

【0204】個體可展現混合系白血病(MLL)基因擴增。個體可展現混合系白血病(MLL)基因重排。個體可展現11q23重排。個體可展現MLL部分串聯複製。

【0205】個體可展現EWSR1-FLI1基因融合物、EWSR1-ERG基因融合物或EWSR1-FEV基因融合物。個體可展現FUS-NCATc2基因融合

物、CIC-FOXO4基因融合物或ETV6-NTRK3基因融合物。個體可展現STAG2基因突變、TP53基因突變或CDKN2A缺失。

【0206】個體可展現提高的骨髓親嗜性病毒整合位點1同源物(MEIS1)表現水準(MEIS1^高)。如本文所使用，「表現」係指聚核苷酸轉錄為mRNA之過程及/或轉錄mRNA(亦稱為「轉錄物」)隨後轉譯為肽、多肽或蛋白質之過程。轉錄物及所編碼之多肽統稱為「基因產物」。若聚核苷酸衍生自基因組DNA，則表現可包括真核細胞中mRNA之拼接。可例如藉由測定MEIS1聚核苷酸、多肽及/或基因產物之水準來測定MEIS1基因之表現之水準(或者「表現水準」)。如應用於個體中之核苷酸序列(例如基因)或多肽序列，「有差異地表現」或「差異性表現」係指自核苷酸序列轉錄及/或轉譯之mRNA或由核苷酸序列編碼之蛋白質產物的差異產生。與參考樣品之表現水準(亦即，參考水準)相比，有差異地表現之序列可過度表現或不足表現。如本文所使用，提高的表現水準係指相對於參考樣品中偵測到之表現，表現提高一般至少1.25倍、或者至少1.5倍、或者至少2倍、或者至少3倍、或者至少4倍、或者至少10倍。如本文所用，不足表現係表現之降低，且通常低於參考樣品中所偵測表現之至少1.25倍、或者至少1.5倍、或者至少2倍、或者至少3倍、或者至少4倍、或者至少10倍。表現不足亦涵蓋當與參考樣品相比時不存在特測序列之表現，如測試個體中不存在可偵測表現所證明。

【0207】判定腫瘤或癌症是否包含核孔蛋白98 (NUP98)基因融合物、核仁磷酸蛋白(NPM1)基因突變、DNA (胞嘧啶-5)-甲基轉移酶3A (DNMT3A)基因突變、FMS樣酪胺酸激酶-3 (FLT3)基因、異檸檬酸去氫酶1 (IDH1)基因、異檸檬酸去氫酶2 (IDH2)基因或混合系白血病(MLL)基

因擴增可藉由評定編碼蛋白質之核苷酸序列，藉由評定蛋白質之胺基酸序列，或藉由評定推定蛋白質之特徵進行。

【0208】判定腫瘤或癌症是否包含MLL重排或MLL部分串聯重複(MLL-PTD)可藉由評定編碼蛋白質之核苷酸序列，藉由評定蛋白質之胺基酸序列，或藉由評定推定蛋白質之特徵來進行。

【0209】判定腫瘤或癌症是否包含提高的MEIS1表現水準可藉由任何適當的方法評定。基因，諸如MEIS1之表現水準可藉由偵測自基因轉錄之mRNA之水準；藉由偵測由自基因轉錄之mRNA之反轉錄產生的cDNA之水準；藉由偵測由基因編碼之多肽之水準；或藉由核酸擴增分析、雜交分析、測序或其組合來評估。靶基因或基因轉錄物之調節亦可諸如藉由諸如藉由細胞分析量測對基因或基因轉錄物活性之表型指示的效應間接地測定。偵測基因表現產物之方法為此項技術中已知的。此等方法可基於樣品對樣品執行，或經修改用於高處理量分析，例如使用Affymetrix™ U133微陣列晶片。

【0210】熟習此項技術者已知用於偵測核孔蛋白98 (NUP98)基因融合物、核仁磷酸蛋白(NPM1)基因突變、DNA (胞嘧啶-5)-甲基轉移酶3A (DNMT3A)基因突變、FMS樣酪胺酸激酶-3 (FLT3)基因突變、異檸檬酸去氫酶1 (IDH1)基因突變、異檸檬酸去氫酶2 (IDH2)基因突變或混合系白血病(MLL)基因擴增之核苷酸序列之方法。類似地，熟習此項技術者已知用於偵測MLL重排、提高的MEIS1表現水準或MLL部分串聯重複(MLL-PTD)之方法。此等方法包括(但不限於)聚合酶鏈反應-限制性片段長度多形性(PCR-RFLP)分析、聚合酶鏈反應-單股構形多形性(PCR-SSCP)分析、即時PCR分析、PCR測序、突變型對偶基因特異性PCR擴增(MASA)

分析、直接測序、引子延伸反應、電泳、寡核苷酸連接分析、雜交分析、塔克曼分析(TaqMan assays)、SNP基因分型分析、高解析度解鏈分析及微陣列分析。在一些實施例中，NUP98融合蛋白使用例如中之特定區域之NUP98或融合搭配物基因直接測序方法鑑別。在一些實施例中，核仁磷酸蛋白(NPM1)基因突變、DNA (胞嘧啶-5)-甲基轉移酶3A (DNMT3A)基因突變、FMS樣酪胺酸激酶-3 (FLT3)基因突變、異檸檬酸去氫酶1 (IDH1)基因突變、異檸檬酸去氫酶2 (IDH2)基因突變或混合系白血病(MLL)基因擴增使用例如基因中之特定區域之直接測序方法鑑別。此技術可鑑別所測序區域中的所有可能突變。

【0211】 熟習此項技術者已知用於偵測NUP98融合蛋白、突變核仁磷酸蛋白(NPM1)蛋白質、突變FMS樣酪胺酸激酶-3 (FLT3)蛋白質、突變異檸檬酸去氫酶1 (IDH1)蛋白質、突變異檸檬酸去氫酶2 (IDH2)蛋白質或突變DNA (胞嘧啶-5)-甲基轉移酶3A (DNMT3A)蛋白質之方法。此等方法包括(但不限於)使用對突變蛋白或融合蛋白具有特異性的結合劑(例如抗體)、蛋白質電泳及西方墨點法及直接肽測序來偵測突變蛋白或融合蛋白，諸如NUP98融合蛋白。

【0212】 根據本發明之方法，可用本發明化合物或化合物之醫藥學上可接受之鹽、酯、前藥、溶劑合物、互變異構體、立體異構體、同位素物、水合物或衍生物治療的個體包括例如已診斷為患有急性骨髓性白血病、急性骨髓性白血病、青少年癌症、兒童腎上腺皮質癌、AIDS相關癌症(例如淋巴瘤及卡堡氏肉瘤)、肛門癌、闌尾癌、星型細胞瘤、非典型畸胎樣、基底細胞癌、膽管癌、膀胱癌、骨癌、腦幹神經膠瘤、腦瘤、乳癌、支氣管腫瘤、伯基特淋巴瘤、類癌、非典型畸胎樣、胚胎腫瘤、生殖

細胞腫瘤、原發性淋巴瘤、子宮頸癌、兒童癌症、脊索瘤、心臟腫瘤、慢性淋巴球性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、慢性骨髓增生性病
症、結腸癌、結腸直腸癌、顱咽管瘤、皮膚T細胞淋巴瘤、肝外乳腺管原
位癌(DCIS)、胚胎腫瘤、CNS癌症、子宮內膜癌、室管膜瘤、食道癌、
敏感性神經胚細胞瘤、尤文氏肉瘤、顱外生殖細胞腫瘤、性腺外生殖細胞
腫瘤、眼癌、骨骼纖維組織細胞瘤、膽囊癌、胃癌、胃腸道類癌、胃腸道
基質腫瘤(GIST)、生殖細胞腫瘤、妊娠期滋養細胞腫瘤、毛細胞白血病、
頭頸癌、心臟癌、肝癌、霍奇金淋巴瘤、下咽癌症、眼內黑色素瘤、胰島
細胞瘤、胰臟神經內分泌腫瘤、腎癌、喉癌、唇及口腔癌症、肝癌、小葉
原位癌(LCIS)、肺癌、淋巴瘤、原發灶隱匿之轉移性鱗狀頸癌、中線道
癌、口腔癌、多發性內分泌瘤症候群、多發性骨髓瘤/漿細胞腫瘤、蕈樣
肉芽腫、骨髓發育不良症候群、脊髓發育不良/骨髓增生贅瘤、多發性骨
髓瘤、梅克爾細胞癌、惡性間皮瘤、骨骼惡性纖維組織細胞瘤及骨肉瘤、
鼻腔及鼻竇癌、鼻咽癌、神經母細胞瘤、非霍奇金淋巴瘤、非小細胞肺癌
(NSCLC)、口腔癌、唇及口腔癌、口咽癌、卵巢癌、胰臟癌、乳頭狀瘤
症、副神經節瘤、副鼻竇及鼻腔癌症、甲狀旁腺癌、陰莖癌、咽癌、胸膜
肺母細胞瘤、原發性中樞神經系統(CNS)淋巴瘤、前列腺癌、直腸癌、移
行細胞癌、視網膜胚細胞瘤、橫紋肌肉瘤、唾液腺癌、皮膚癌、胃部(胃)
癌症、小細胞肺癌、小腸癌、軟組織肉瘤、T細胞淋巴瘤、睪丸癌、咽喉
癌、胸腺瘤及胸腺癌、甲狀腺癌、腎盂及輸尿管之移行細胞癌症、滋養細
胞腫瘤、兒童不常見癌症、尿道癌、子宮肉瘤、陰道癌、外陰癌、病毒誘
發之癌症、白血病、惡性血液病、實體腫瘤癌症、前列腺癌、耐去勢前列
腺癌、乳癌、尤文氏肉瘤、骨骼肉瘤、原發性骨骼肉瘤、T細胞前淋巴球

白血病、神經膠瘤、神經膠母細胞瘤、肝細胞癌、肝癌或糖尿病。在一些實施例中，根據本發明之方法治療的個體包括已診斷為患有非癌性過度增生性病之個體，諸如皮膚(例如牛皮癬)、再狹窄或前列腺(例如良性前列腺肥大(BPH))之良性增生。

【0213】 本發明進一步提供藉由使menin與有效量之式(I)之化合物或鹽接觸來調節menin與一或多種蛋白質(例如MLL1、MLL2、MLL融合蛋白或MLL部分串聯重複)之交互作用之方法。調節可抑制或活化menin、其結合搭配物中之一或多者，及/或menin或其結合搭配物中之一或多者之下游目標中之一或多者之蛋白活性。在一些實施例中，本發明提供藉由使menin與有效量之式(I)之化合物或鹽接觸來抑制menin與一或多種蛋白質(例如MLL1、MLL2、MLL融合蛋白或MLL部分串聯重複)之交互作用之方法。在一些實施例中，本發明提供抑制menin與一或多種蛋白質(例如MLL1、MLL2、MLL融合蛋白或MLL部分串聯重複)之交互作用的方法，其藉由接觸表現menin、MLL1、MLL2、MLL融合蛋白及/或MLL部分串聯重複之細胞、組織或器官實現。在一些實施例中，本發明提供藉由向個體投與有效量之式(I)之化合物或鹽來抑制個體，包括但不限於嚙齒動物及哺乳動物(例如人類)之蛋白質活性之方法。在一些實施例中，調節百分比超過25%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%。在一些實施例中，抑制百分比超過25%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%。

【0214】 在一些實施例中，本發明提供抑制細胞中menin與一或多種蛋白質(例如MLL1、MLL2、MLL融合蛋白或MLL部分串聯重複)之交互作用之方法，其藉由使細胞與足以抑制細胞中menin與一或多種蛋白質(例

如MLL1、MLL2、MLL融合蛋白或MLL部分串聯重複)之交互作用之量的本發明化合物接觸實現。在一些實施例中，本發明提供抑制組織中menin與一或多種蛋白質(例如MLL1、MLL2、MLL融合蛋白或MLL部分串聯重複)之交互作用之方法，其藉由使組織與足以抑制組織中menin與一或多種蛋白質(例如MLL1、MLL2、MLL融合蛋白或MLL部分串聯重複)之交互作用之量的式(I)之化合物或鹽接觸實現。在一些實施例中，本發明提供抑制生物體中menin與一或多種蛋白質(例如MLL1、MLL2、MLL融合蛋白或MLL部分串聯重複)之交互作用之方法，其藉由使細胞與足以抑制生物體中menin與一或多種蛋白質(例如MLL1、MLL2、MLL融合蛋白或MLL部分串聯重複)之交互作用之量的式(I)之化合物或鹽接觸實現。在一些實施例中，本發明提供抑制動物中menin與一或多種蛋白質(例如MLL1、MLL2、MLL融合蛋白或MLL部分串聯重複)之交互作用之方法，其藉由使動物與足以抑制動物中menin與一或多種蛋白質(例如MLL1、MLL2、MLL融合蛋白或MLL部分串聯重複)之交互作用之量的本發明化合物接觸實現。在一些實施例中，本發明提供抑制哺乳動物中menin與一或多種蛋白質(例如MLL1、MLL2、MLL融合蛋白或MLL部分串聯重複)之交互作用之方法，其藉由使哺乳動物與足以抑制哺乳動物中menin與一或多種蛋白質(例如MLL1、MLL2、MLL融合蛋白或MLL部分串聯重複)之交互作用之量的本發明化合物接觸實現。在一些實施例中，本發明提供抑制人類中menin與一或多種蛋白質(例如MLL1、MLL2、MLL融合蛋白或MLL部分串聯重複)之交互作用之方法，藉由使人類與足以抑制人類中menin與一或多種蛋白質(例如MLL1、MLL2、MLL融合蛋白或MLL部分串聯重複)之交互作用之量的本發明化合物接觸實現。本發明提供治療需

要此類治療之個體之由menin與一或多種蛋白質(例如MLL1、MLL2、MLL融合蛋白或MLL部分串聯重複)之交互作用介導之疾病之方法。

【0215】本發明亦提供治療由menin與一或多種蛋白質(例如MLL1、MLL2、MLL融合蛋白或MLL部分串聯重複)之交互作用介導之病症之方法，其藉由向有需要之個體投與治療有效量之式(I)之化合物或鹽實現。

【0216】本發明進一步提供治療有需要之個體之由染色體11q23上之染色體重排介導之病症之方法，其藉由向該個體投與治療有效量之式(I)之化合物或鹽。

【0217】本發明亦提供用於治療疾病或病況之方法，其藉由向罹患疾病或病況之個體投與有效量之式(I)之化合物或鹽實現。

【0218】本發明進一步提供用於治療疾病或病況之方法，其藉由向罹患疾病或病況之個體投與式(I)之化合物或鹽，其中該化合物結合至menin且抑制menin與一或多種蛋白質(例如MLL1、MLL2、MLL融合蛋白或MLL部分串聯重複)之交互作用。

【0219】本發明進一步提供使menin穩定之方法，其包含使menin與式(I)之化合物或鹽接觸。在一些實施例中，接觸步驟包含使menin與足以使menin穩定之量的化合物接觸。在一些實施例中，接觸步驟在活體內發生。在一些實施例中，接觸步驟在活體外發生。在一些實施例中，接觸步驟發生於細胞中。

【0220】本發明亦提供用於組合療法之方法，其中已知調節其他路徑之試劑或相同路徑之其他組分或甚至重疊目標酶組與式(I)之化合物或鹽組合使用。在一個態樣中，此類療法包括(但不限於)將一或多種本發明

化合物與化學治療劑、治療抗體及輻射治療組合以提供協同或累加治療效應。

【0221】需要時，本發明之化合物或醫藥組合物可與洛奇(Notch)抑制劑及/或c-Myb抑制劑組合使用。需要時，本發明之化合物或醫藥組合物可與MLL-WDR5抑制劑及/或Dot11抑制劑組合使用。必要時，本發明之化合物或醫藥組合物可與FLT3抑制劑及/或Dot1L抑制劑組合使用。在一些實施例中，本發明之化合物或醫藥組合物與能有效治療展現FLT3突變，諸如FLT3-ITD之個體或另外展現致癌FLT3之個體之第二治療劑組合投與。在一些實施例中，本發明之化合物或醫藥組合物與FLT3抑制劑，諸如喹雜替尼(quizartinib)組合投與。例示性FLT3抑制劑包括喹雜替尼(AC220)、苯磺酸克諾拉尼(crenolanib besylate) (CP-868596-26)、吉列替尼(gilteritinib) (ASP2215)、來他替尼(lestaurtinib) (CEP-701)、米哌妥林(midostaurin) (Rydapt®, PKC412)、派西尼布(pexidartinib) (PLX3397)、普納替尼(ponatinib) (AP24534)、SKLB1028、索拉非尼(sorafenib) (Nexavar®)、舒尼替尼(sunitinib) (Sutent®, SU11248)及XL999。在一些實施例中，本發明之化合物或醫藥組合物與IDH2抑制劑，諸如恩斯蒂尼(enasidenib)組合投與。

【0222】許多化學治療劑目前在此項技術中已知且可與本發明化合物組合使用。在一些實施例中，化學治療劑選自由以下組成之群：有絲分裂抑制劑、烷基化劑、抗代謝物、嵌入抗生素、生長因子抑制劑、細胞週期抑制劑、酶、拓撲異構酶抑制劑、生物反應調節劑、抗激素、血管生成抑制劑及抗雄激素。

【0223】非限制性實例為化學治療劑、細胞毒性劑及非肽小分子(諸

如Gleevec®(甲磺酸伊馬替尼(Imatinib Mesylate))、Velcade®(硼替佐米(bortezomib))、Casodex(比卡魯胺(bicalutamide))、Iressa®(吉非替尼(gefitinib))及阿德力黴素(Adriamycin))以及大量化學治療劑。化學治療劑之非限制性實例包括烷基化劑，諸如噻替派(thiotepa)及環磷醯胺(CYTOXANTM)；磺酸烷基酯，諸如白消安(busulfan)、英丙舒凡(improsulfan)及哌泊舒凡(piposulfan)；氮丙啶，諸如苯唑多巴(benzodopa)、卡波醌(carboquone)、米特多巴(meturedopa)及尤利多巴(uredopa)；伸乙亞胺及甲基三聚氰胺，包括六甲蜜胺、曲他胺、三伸乙基磷醯胺、三伸乙基硫代磷醯胺及三甲基三聚氰胺；氮芥(nitrogen mustards)，諸如氯芥苯丁酸(chlorambucil)、蔡氮芥(chlornaphazine)、氯磷醯胺(cholophosphamide)、雌莫司汀(estramustine)、異環磷醯胺(ifosfamide)、氮芥(mechlorethamine)、鹽酸氮芥氧化物(mechlorethamine oxide hydrochloride)、美法侖(melphalan)、新氮芥(novembichin)、苯芥膽甾醇(phenesterine)、潑尼氮芥(prednimustine)、曲磷胺(trofosfamide)、尿嘧啶芥(uracil mustard)；亞硝基脲，諸如(卡莫司汀carmustine)、氯脲菌素(chlorozotocin)、福莫司汀(fotemustine)、洛莫司汀(lomustine)、尼莫司汀(nimustine)、雷莫司汀(ranimustine)；抗生素，諸如阿克拉黴素(aclacinomysins)、放射菌素(actinomycin)、安黴黴素(authramycin)、偶氮絲胺酸(azaserine)、博來黴素(bleomycins)、放線菌素C (cactinomycin)、卡奇黴素(calicheamicin)、卡拉比辛(carabycin)、洋紅黴素(carminomycin)、嗜癌菌素(carzinophilin)、CasodexTM、色黴素(chromomycins)、放線菌素D (dactinomycin)、道諾黴素(daunorubicin)、地托比星(detorubicin)、6-重氮-5-側氧基-L-正白胺

酸、小紅莓(doxorubicin)、表柔比星(epirubicin)、依索比星(esorubicin)、艾達黴素(idarubicin)、麻西羅黴素(marcellomycin)、絲裂黴素(mitomycins)、黴酚酸(mycophenolic acid)、諾加黴素(nogalamycin)、橄欖黴素(olivomycins)、培洛黴素(peplomycin)、潑非黴素(potfiromycin)、嘌呤黴素(puromycin)、奎那黴素(quelamycin)、羅多比星(rodorubicin)、鏈黑菌素(streptonigrin)、鏈脲菌素(streptozocin)、殺結核菌素(tubercidin)、烏苯美司(ubenimex)、淨司他丁(zinostatin)、左柔比星(zorubicin)；抗代謝物，諸如甲胺喋呤及5-氟尿嘧啶(5-FU)；葉酸類似物，諸如迪諾特寧(denopterin)、甲胺喋呤(methotrexate)、蝶羅呤(pteropterin)、曲美沙特(trimetrexate)；嘌呤類似物，諸如氟達拉濱(fludarabine)、6-巰基嘌呤、硫咪嘌呤(thiamiprine)、硫鳥嘌呤(thioguanine)；嘧啶類似物，諸如安西他濱(ancitabine)、阿紮胞苷(azacitidine)、6-氮雜尿苷、卡莫氟(carmofur)、阿糖胞苷(cytarabine)、二去氧尿苷(dideoxyuridine)、去氧氟尿苷(doxifluridine)、依諾他濱(enocitabine)、氟尿苷(floxuridine)；雄激素，諸如卡魯甾酮(calusterone)、丙酸屈他雄酮(dromostanolone propionate)、環硫雄醇(epitiostanol)、美雄烷(mepitiostane)、甾內酯(testolactone)；抗腎上腺素，諸如胺魯米特(aminogluthimide)、米托坦(mitotane)、曲洛司坦(trilostane)；葉酸補充劑，諸如亞葉酸；乙醯葡萄糖酯；醛磷醯胺糖苷；胺基乙醯丙酸；安吡啶(amsacrine)；貝斯布西(bestrabucil)；比山群(bisantrene)；艾達曲克(edatraxate)；得弗伐胺(defofamine)；地美可辛(demecolcine)；地吡醌(diaziquone)；依氟鳥胺酸(elfomithine)；依利醋銨(elliptinium acetate)；依託格魯(etoglucid)；

硝酸鎂；羥基脲；香菇多醣；氯尼達明(lonidamine)；丙脒脞(mitoguazone)；米托蒽醌(mitoxantrone)；莫哌達醇(mopidamol)；二胺硝吡啶(nitracrine)；噴司他丁(pentostatin)；苯來美特(phenamet)；吡柔比星(pirarubicin)；鬼臼酸(podophyllinic acid)；2-乙基醯肼；丙卡巴肼(procarbazine)；PSK.RTM.；雷佐生(razoxane)；西佐喃(sizofiran)；螺旋鍺(spirogermanium)；細交鏈孢菌酮酸(tenuazonic acid)；三亞胺醌(triaziquone)；2,2',2''-三氯三乙胺；烏拉坦(urethan)；長春地辛(vindesine)；達卡巴嗪(dacarbazine)；甘露莫司汀(mannomustine)；二溴甘露醇(mitobronitol)；二溴衛矛醇(mitolactol)；哌泊溴烷(pipobroman)；加西托星(gacytosine)；阿拉伯糖苷(arabinoside) (「Ara-C」)；環磷醯胺；噻替派(thiotepa)；紫杉烷(taxanes)，例如太平洋紫杉醇(paclitaxel) (TAXOLTM, Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.)及多烯紫杉醇(docetaxel) (TAXOTERETM, Rhone-Poulenc Rorer, Antony, France)；視黃酸；埃斯波黴素(esperamicins)；卡培他濱(capecitabine)；及以上各者中的任一者之醫藥學上可接受之鹽、酸或衍生物。作為適合的化學治療細胞調節劑，亦包括用來調節或抑制激素對腫瘤之作用的抗激素藥劑，諸如抗雌激素，包括例如他莫昔芬(tamoxifen)(NolvadexTM)、雷諾昔酚(raloxifene)、芳香酶抑制性4(5)-咪唑、4-羥基他莫昔芬、曲沃昔芬(trioxifene)、雷洛昔芬(keoxifene)、LY 117018、奧那司酮(onapristone)及托瑞米芬(toremifene)(法樂通(Fareston))；及抗雄激素，諸如氟他胺(flutamide)、尼魯胺(nilutamide)、比卡魯胺(bicalutamide)、亮丙立德(leuprolide)及戈舍瑞林(goserelin)；苯丁酸氮芥；吉西他濱(gemcitabine)；6-硫鳥嘌呤；巯基嘌呤

呤；甲胺喋呤；鉑類似物，諸如順鉑及卡鉑；長春鹼(vinblastine)；鉑；
 依託泊苷(etoposide)(VP-16)；異環磷醯胺；絲裂黴素C；米托蒽醌
 (mitoxantrone)；長春新鹼(vincristine)；長春瑞賓(vinorelbine)；溫諾平
 (navelbine)；諾凡特龍(novantrone)；替尼泊甙(teniposide)；柔紅黴素
 (daunomycin)；胺基喋呤(aminopterin)；希羅達(xeloda)；伊班膦酸鹽
 (ibandronate)；喜樹鹼-11 (CPT-11)；拓模異構酶抑制劑RFS 2000；二氟
 甲基鳥胺酸(DMFO)。需要時，本發明之化合物或醫藥組合物可與常見處
 方抗癌藥物組合使用，諸如Herceptin®、Avastin®、Erbix®、
 Rituxan®、Taxol®、Arimidex®、Taxotere®、ABVD、AVICINE、阿巴
 伏單抗(Abagovomab)、吡啶甲醯胺(Acridine carboxamide)、阿達木單抗
 (Adecatumumab)、17-N-烯丙基胺基-17-去甲氧基格爾德黴素(17-N-
 Allylamino-17-demethoxygeldanamycin)、艾法雷啉(Alpharadin)、阿昔
 迪布(Alvocidib)、3-胺基吡啶-2-甲醛硫半卡巴脲(3-Aminopyridine-2-
 carboxaldehyde thiosemicarbazone)、胺茶非特(Amonafide)、蒽醌、抗
 CD22免疫毒素、抗贅生劑、抗致瘤草本植物、阿帕茲酮(Apaziquone)、
 阿替莫德(Atiprimod)、硫唑嘌呤、貝洛替康(Belotecan)、苯達莫司汀
 (Bendamustine)、BIBW 2992、比立考達(Biricodar)、布洛利辛
 (Brostallicin)、苔蘚蟲素(Bryostatin)、丁硫胺酸磺醯亞胺(Buthionine
 sulfoximine)、CBV (化學療法)、花萼海綿誘癌素(Calyculin)、細胞週期
 非特異性抗腫瘤劑、二氯乙酸、迪斯德莫來(Discodermolide)、依沙黴素
 (Elsamitrucin)、依諾他濱(Enocitabine)、埃坡黴素(Epothilone)、艾日布
 林(Eribulin)、依維莫司(Everolimus)、依喜替康(Exatecan)、依昔舒林
 (Exisulind)、氟魯吉喏(Ferruginol)、佛羅得辛(Forodesine)、磷雌酚

(Fosfestrol)、ICE化學療法、IT-101、伊美克(Imexon)、咪喹莫特(Imiquimod)、吲哚并吡啶、伊洛福芬(Irofulven)、拉尼喹達(Laniquidar)、拉洛他賽(Larotaxel)、來那度胺(Lenalidomide)、硫蒽酮(Lucanthone)、勒托替康(Lurtotecan)、馬磷醯胺(Mafosfamide)、米托唑胺(Mitozolomide)、萘氧啉(Nafoxidine)、奈達鉑(Nedaplatin)、奧拉帕尼(Olaparib)、奧他賽(Ortaxel)、PAC-1、木瓜、匹蔥醌(Pixantrone)、蛋白酶體抑制劑、蝴蝶黴素(Rebeccamycin)、雷西莫特(Resiquimod)、盧比替康(Rubitecan)、SN-38、鹽孢菌素A (Salinosporamide A)、沙帕他濱(Sapacitabine)、斯坦福V (Stanford V)、苦馬豆素(Swainsonine)、他拉泊芬(Talaporfin)、塔利奎達(Tariquidar)、替加氟-尿嘧啶(Tegafur-uracil)、特莫多(Temodar)、替司他賽(Tesetaxel)、四硝酸三鉑(Triplatin tetranitrate)、參(2-氯乙基)胺、曲沙他濱(Troxacitabine)、烏拉莫司汀(Uramustine)、瓦迪美占(Vadimezan)、長春氟寧(Vinflunine)、ZD6126或唑蘇達(Zosuquidar)。

【0224】 本發明進一步關於一種使用本文所提供之式(I)之化合物或鹽或醫藥組合物以及輻射療法來抑制異常細胞生長或治療哺乳動物中之過度增生病症之方法。投與放射療法的技術在此項技術中已知，且此等技術可用於本文中所描述之組合療法。可如本文所描述確定在此組合療法中投與本發明化合物。

【0225】 放射療法可經由以下數種方法中之一者或方法之組合投與，該等方法包括(但不限於)外射束療法、內放射療法、植入物放射、立體定向放射外科手術、全身性放射療法、放射療法及永久或暫時間質性近接療法。如本文所使用，術語「近接療法」係指藉由在或靠近腫瘤或其他

增生性組織疾病部位插入體內之空間圍束放射性材料所遞送的放射療法。術語意欲包括(但不限於)暴露於放射性同位素(例如At-211、I-131、I-125、Y-90、Re-186、Re-188、Sm-153、Bi-212、P-32及Lu之放射性同位素)。適用作本發明之細胞調節劑之輻射源包括固體及液體二者。作為非限制性實例，輻射源可為放射性核素，諸如作為固體源之I-125、I-131、Yb-169、Ir-192、作為固體源之I-125，或發射光子、 β 粒子、 γ 輻射或其他治療射線之其他放射性核素。放射性材料亦可為由任何放射性核種溶液，例如I-125或I-131溶液製得之流體，或可使用含有固體放射性核種(諸如Au-198、Y-90)之小粒子的適合之流體漿料產生放射性流體。此外，放射性核種可體現於凝膠或放射性微球中。

【0226】 本發明之化合物或醫藥組合物可與一定量之一或多種選自抗血管生成劑、信號轉導抑制劑、抗增生劑、糖酵解抑制劑或自體吞噬抑制劑之物質組合使用。

【0227】 抗血管生成劑，諸如MMP-2 (基質金屬蛋白酶2)抑制劑、MMP-9 (基質金屬蛋白酶9)抑制劑及COX-11 (環加氧酶11)抑制劑，可結合本文所述之本發明化合物及醫藥組合物使用。抗血管生成劑包括例如雷帕黴素(rapamycin)、坦羅莫司(temsirolimus)(CCI-779)、依維莫司(everolimus)(RAD001)、索拉非尼(sorafenib)、舒尼替尼(sunitinib)及貝伐單抗(bevacizumab)。適用的COX-II抑制劑之實例包括CELEBREXTM (阿萊昔布(alecoxib))、伐地昔布(valdecoxib)及羅非昔布(rofecoxib)。適用的基質金屬蛋白酶抑制劑之實例描述於WO 96/33172 (1996年10月24日公佈)、WO 96/27583 (1996年3月7日公佈)、歐洲專利申請案第97304971.1號(1997年7月8日申請)、歐洲專利申請案第99308617.2號

(1999年10月29日 申請)、WO 98/07697 (1998年2月26日 公佈)、WO 98/03516 (1998年1月29日公佈)、WO 98/34918 (1998年8月13日公佈)、WO 98/34915 (1998年8月13日公佈)、WO 98/33768 (1998年8月6日公佈)、WO 98/30566 (1998年7月16日公佈)、歐洲專利公開案606,046 (1994年7月13日公佈)、歐洲專利公開案931,788 (1999年7月28日公佈)、WO 90/05719 (1990年5月31日公佈)、WO 99/52910 (1999年10月21日公佈)、WO 99/52889 (1999年10月21日公佈)、WO 99/29667 (1999年6月17日公佈)、PCT國際申請案第PCT/IB98/01113號(1998年7月21日申請)、歐洲專利申請案第99302232.1號(1999年3月25日申請)、英國專利申請案第9912961.1號(1999年6月3日申請)、美國臨時申請案第60/148,464號(1999年8月12日申請)、美國專利5,863,949 (1999年1月26日發佈)、美國專利5,861,510 (1999年1月19日發佈)及歐洲專利公開案780,386 (1997年6月25日公佈)中，其全文皆以引用方式併入本文中。較佳之MMP-2及MMP-9抑制劑為具有極小或無抑制MMP-1之活性的抑制劑。更佳為相對於其他基質-金屬蛋白酶(例如MAP-1、MMP-3、MMP-4、MMP-5、MMP-6、MMP-7、MMP-8、MMP-10、MMP-11、MMP-12及MMP-13)選擇性地抑制MMP-2及/或AMP-9之彼等者。適用於本發明之MMP抑制劑之一些特定實例為AG-3340、RO 32-3555及RS 13-0830。

【0228】自體吞噬抑制劑包括(但不限於)氯喹(chloroquine)、3-甲基腺嘌呤、羥氯喹(hydroxychloroquine)(Plaquenil™)、巴弗洛黴素A1(bafilomycin A1)、5-胺基-4-咪唑甲醯胺核苷(AICAR)、岡田井酸(okadaic acid)、抑制2A型或1型蛋白質磷酸酶之自體吞噬抑制性藻類毒素、cAMP類似物，及提高cAMP含量的藥物，諸如腺苷、LY204002、

N6-巰基嘌呤核苷及長春鹼。另外，亦可使用抑制蛋白質表現的反義或 siRNA，包括(但不限於) ATG5 (其涉及自體吞噬)。

【0229】在一些實施例中，對本文所描述之化合物進行調配或與亦稱為潤滑劑之液體或固體組織屏障組合投與。組織屏障之實例包括(但不限於)多糖、多聚糖、防黏黏薄膜(seprafilm)、安得喜(interceed)及玻尿酸。

【0230】在一些實施例中，與本文所述之化合物結合投與之藥劑包括藉由吸入有效遞送之任何適合之藥物，例如鎮痛劑，例如可待因(codeine)、二氫嗎啡(dihydromorphine)、麥角胺(ergotamine)、芬太尼(fentanyl)或嗎啡鹼(morphine)；心絞痛製劑，例如地爾硫卓(diltiazem)；抗過敏藥(antiallergic)，例如色甘酸鹽(cromoglycate)、酮替芬(ketotifen)或奈多羅米(nedocromil)；抗感染藥，例如頭孢菌素(cephalosporins)、青黴素(penicillins)、鏈黴素(streptomycin)、磺醯胺(sulphonamides)、四環素(tetracyclines)或潘他米丁(pentamidine)；抗組織胺，例如美沙吡林(methapyrilene)；抗發炎藥，例如倍氯米松(beclomethasone)、氟尼縮松(flunisolide)、布地奈德(budesonide)、替潑尼旦(tipredane)、曲安奈德(triamcinolone acetonide)或氟替卡松(fluticasone)；止咳藥，例如諾斯卡品(noscapine)；支氣管擴張劑，例如麻黃素(ephedrine)、腎上腺素(adrenaline)、非諾特羅(fenoterol)、福莫特羅(formoterol)、異丙腎上腺素(isoprenaline)、間羟異丙腎上腺素(metaproterenol)、苯腎上腺素(phenylephrine)、苯丙醇胺(phenylpropanolamine)、吡布特羅(pirbuterol)、茶丙特羅(reproterol)、利米特羅(rimiterol)、羟甲叔丁腎上腺素(salbutamol)、沙美特羅(salmeterol)、特布他林(terbutalin)、異他林

(isoetharine)、妥布特羅(tulobuterol)、奧西那林(orciprenaline)或(-)-4-胺基-3,5-二氯- α -[[[6-[2-(2-吡啶基)乙氧基]己基]-胺基]甲基]苯甲醇；利尿劑，例如胺氯吡脒(amiloride)；抗膽鹼激導性劑，例如異丙托銨(ipratropium)、阿托品(atropine)或氧托銨(oxitropium)；激素，例如可的松(cortisone)、羥皮質酮(hydrocortisone)或潑尼龍(prednisolone)；黃嘌呤，例如胺茶鹼(aminophylline)、膽茶鹼(choline theophyllinate)、離胺酸茶鹼(lysine theophyllinate)或茶鹼(theophylline)；及治療性蛋白及肽，例如胰島素或升糖素。熟習此項技術者將清楚，適當時，以鹽(例如鹼金屬或胺鹽或酸加成鹽)或酯(例如低碳數烷基酯)或溶劑合物(例如水合物)形式使用藥物以使藥物之活性及/或穩定性最佳化。

【0231】適用於組合療法之其他例示性治療劑包括(但不限於)如上文所述之藥劑、輻射療法、激素拮抗劑、激素及其釋放因子、甲狀腺及抗甲狀腺藥物、雌激素及孕激素、雄激素、促腎上腺皮質激素；腎上腺皮質類固醇及其合成類似物；腎上腺皮質激素之合成及作用之抑制劑、胰島素、口服降血糖藥及內分泌胰臟之藥理學、影響鈣化及骨骼轉換之藥劑：鈣、磷酸鹽、副甲狀腺激素、維生素D、降鈣素、維生素(諸如水溶性維生素、維生素B複合物、抗壞血酸、脂溶性維生素、維生素A、K及E)、生長因子、細胞激素、趨化激素、蕁毒鹼受體促效劑及拮抗劑；抗膽鹼酯劑；在神經肌肉接合點及/或自主神經節起作用之藥劑；兒茶酚胺、擬交感神經藥及腎上腺素激導性受體促效劑或拮抗劑；及5-羥基色胺(5-HT、血清素)受體促效劑及拮抗劑。

【0232】治療劑亦可包括用於疼痛及發炎之藥劑，諸如組織胺及組織胺拮抗劑、緩激肽及緩激肽拮抗劑、5-羥基色胺(血清素)、藉由膜磷脂

之選擇性水解之產物生物轉化產生之脂質物質、類廿烷酸、前列腺素、血栓素、白三烯、阿司匹林、非類固醇消炎劑、鎮痛-解熱劑、抑制前列腺素及血栓素合成之藥劑、誘導性環加氧酶之選擇性抑制劑、誘導性環加氧酶-2之選擇性抑制劑、自泌素、旁分泌激素、生長抑素、胃泌素、介導與體液及細胞免疫反應有關之交互作用之細胞激素、脂質衍生之自泌素、類廿烷酸、 β -腎上腺素促效劑、異丙托銨、糖皮質激素、甲基黃嘌呤、鈉通道阻斷劑、類鴉片受體促效劑、鈣離子通道阻斷劑、膜穩定劑及白三烯抑制劑。

【0233】本文中涵蓋之額外治療劑包括利尿劑、後葉加壓素、影響腎保留水之藥劑、凝乳酶、血管收縮素、適用於治療心肌缺血之藥劑、抗高血壓劑、血管收縮素轉化酶抑制劑、 β -腎上腺素激導性受體拮抗劑、治療高膽固醇血症之藥劑及治療血脂異常之藥劑。

【0234】所涵蓋之其他治療劑包括用於控制胃酸性之藥物、治療胃蛋白酶潰瘍之藥劑、治療胃食道逆流病之藥劑、促動力劑、止吐藥、用於大腸急躁症之藥劑、用於腹瀉之藥劑、用於便秘之藥劑、用於發炎性腸病之藥劑、用於膽道疾病之藥劑、用於胰臟疾病之藥劑。用以治療原蟲感染之治療劑、用以治療瘧疾、阿米巴蟲病、梨形鞭毛蟲病、滴蟲病、錐蟲病及/或利什曼體病之藥物，及/或用於蠕蟲病之化學治療中之藥物。其他治療劑包括抗微生物劑、磺醯胺、甲氧苄啶-磺胺甲基異噁唑啉諾酮及用於泌尿道感染之藥劑、青黴素、頭孢菌素及其他 β -內醯胺抗生素，一種包含胺基醣苷之藥劑，蛋白合成抑制、用於肺結核、鳥分支桿菌複合物疾病及麻風之化學治療之藥物、抗真菌劑、抗病毒劑(包括非逆轉錄藥劑及抗反轉錄病毒藥劑)。

【0235】可與本發明化合物組合之治療性抗體之實例包括(但不限於)抗受體酪胺酸激酶抗體(西妥昔單抗(cetuximab)、帕尼單抗(panitumumab)、曲妥珠單抗(trastuzumab))、抗CD20抗體(利妥昔單抗(rituximab)、托西莫單抗(tositumomab))及其他抗體(諸如阿倫單抗(alemtuzumab)、貝伐單抗(bevacizumab)及吉妥珠單抗(gemtuzumab))。

【0236】此外，本文中之方法涵蓋用於免疫調節之治療劑，諸如免疫調節劑、免疫抑制劑、耐受原及免疫刺激劑。另外，對血液及血液形成器官起作用之治療劑、造血劑、生長因子、礦物質及維生素、抗凝血劑、溶血栓藥及抗血小板藥物。

【0237】對於治療腎癌，可組合本發明化合物與索拉非尼及/或阿瓦斯汀。對於治療子宮內膜病症，可組合本發明化合物與小紅莓、克癌易(taxotere)(紫杉醇(taxol))及/或順鉑(卡鉑)組合。對於治療卵巢癌，可組合本發明化合物與順鉑(卡鉑)、克癌易、小紅莓、拓朴替康(topotecan)及/或其他莫昔芬。對於治療乳癌，可組合本發明化合物與克癌易(紫杉醇)、吉西他濱(卡培他濱)、他莫昔芬、來曲唑(letrozole)、特羅凱(tarceva)、拉帕替尼(lapatinib)、PD0325901、阿瓦斯汀、赫賽汀(herceptin)、OSI-906及/或OSI-930。對於治療肺癌，可組合本發明化合物與克癌易(紫杉醇)、吉西他濱、順鉑、培美曲塞(pemetrexed)、特羅凱、PD0325901及/或阿瓦斯汀。

【0238】可與本發明化合物組合之其他治療劑見於Goodman及Gilman之「The Pharmacological Basis of Therapeutics」第十版，由Hardman、Limbird及Gilman編或醫生案頭參考(Physician's Desk Reference)中，兩者皆以全文引入的方式併入本文中。

【0239】本文所描述之化合物可視治療之病狀而定與本文所揭示之藥劑或其他適合藥劑組合使用。因此，在一些實施例中，一或多種本發明化合物將與如上文所描述之其他藥劑共同投與。當用於組合療法中時，本文所描述之化合物與第二藥劑同時或分開投與。此組合投藥可包括兩種藥劑以同一劑型同時投與、以各別劑型同時投與，及分別投與。亦即，本文所描述之化合物及上文所描述之藥劑中之任一者可一起調配於同一劑型中且同時投與。或者，本發明化合物及上文所描述之藥劑中之任一者可同時投與，其中兩種藥劑存在於各別調配物中。在另一替代方案中，可投與本發明化合物，緊隨其後投與本文所述藥劑中之任一者，或反之亦然。在各別投與方案之一些實施例中，本發明化合物及上文所描述之藥劑中之任一者相隔幾分鐘、或相隔幾小時、或相隔幾天投與。

【0240】本發明提供一種促進 β 細胞增生之方法。在一些實施例中，該方法包含使menin與有效量之式(I)化合物接觸。視情況，化合物抑制menin與MLL之交互作用。抑制menin/MLL交互作用可藉由此項技術中已知之廣泛多種技術評定。非限制性實例包括顯示(a)結合至MLL或其肽片段之menin減少；(b) $p27^{Kip1}$ 及/或 $p18^{INK4C}$ mRNA水準降低；(c) $p27^{Kip1}$ 及/或 $p18^{INK4C}$ 蛋白質水準降低；(d)MLL之下游目標之水準降低；(e) β 細胞增加；及/或(f)胰島細胞增生提高。套組及市購分析可用於測定以上中之一或多者。在一些實施例中，經促進的 β 細胞增生藉由胰島素產量提高證明。視情況，接觸menin包含接觸表現menin之細胞。接觸步驟可活體內或活體外進行。經促進的 β 細胞增生可藉由 β 細胞產量提高證明。在一些實施例中，經處理之胰島中之 β 細胞之數目相對於僅用媒劑處理之胰島中之 β 細胞之數目提高至少1.1倍、至少1.2倍、至少1.3倍、至少1.4倍、至少1.5

倍、至少1.6倍、至少1.7倍、至少1.8倍、至少1.9倍、至少2倍、至少2.5倍、至少3倍、至少4倍、至少5倍、至少7.5倍或至少10倍。在一些實施例中，經處理之胰島中之 β 細胞之數目提高係與治療前胰島中之 β 細胞之數目進行比較。可使用此項技術中已知之方法評定 β 細胞增生。舉例而言， β 細胞增生可使用定量立體學方法或藉由免疫組織化學成像方法，使用手動或自動化圖像處理評定。適合的方法之非限制性實例描述於Noorafshan, A.; 等人 *J. Pancreas* **2012**, 13, 427-432; Chen, H.; 等人 *Frontiers in Physiology* **2013**, 3, 1-9; 及Kilimnik, G.; 等人 *Islets* **2012**, 4, 167-172 中。

【0241】在某些實施例中，本發明提供一種提高胰島之尺寸之方法，其包含向有需要之個體投與有效量之本文所描述之化合物。在一些實施例中，經處理之胰島之平均尺寸相對於僅用媒劑處理之胰島之平均尺寸提高至少5%、至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%或至少60%。胰島之尺寸可以此項技術中常用之任何單位，諸如面積(例如 mm^2)或體積(例如 mm^3)表示，且可使用此項技術中已知之方法評定。舉例而言，胰島尺寸可使用定量立體學方法或藉由免疫組織化學成像方法，使用手動或自動化圖像處理評定。適合的方法之非限制性實例描述於Noorafshan, A.; 等人 *J. Pancreas* **2012**, 13, 427-432; Chen, H.; 等人 *Frontiers in Physiology* **2013**, 3, 1-9; 及Kilimnik, G.; 等人 *Islets* **2012**, 4, 167-172 中。

【0242】在某些實施例中，本發明提供一種提高每個胰島之平均 β 細胞數目之方法，其包含向有需要之個體投與有效量之本文所描述之化合物。在一些實施例中，經處理之胰島之每個胰島之平均 β 細胞數目相對於

僅用媒劑處理之胰島之每個胰島之平均 β 細胞數目提高至少5%、至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%或至少40%。可使用此項技術中已知之方法評定每個胰島之平均 β 細胞數目。舉例而言，每個胰島之平均 β 細胞數目可使用定量立體學方法或藉由免疫組織化學成像方法，使用手動或自動化圖像處理評定。適合的方法之非限制性實例描述於Noorafshan, A.; 等人 *J. Pancreas* **2012**, 13, 427-432; Chen, H.; 等人 *Frontiers in Physiology* **2013**, 3, 1-9; 及Kilimnik, G.; 等人 *Islets* **2012**, 4, 167-172中。

【0243】在某些實施例中，本發明提供一種改良胰島移植之方法，其包含使胰島細胞與有效量之本文所描述之化合物接觸。在一些實施例中，接觸在胰島移植至受體中之前進行。在一些實施例中，接觸在胰島移植至受體中之後進行。接觸可活體內、離體或活體外進行。

【0244】在某些實施例中，本發明提供一種治療 β 細胞產量受損之個體之疾病或病況之方法，其包含向該個體投與有效量之式(I)化合物。疾病或病況可包含糖尿病，諸如1型糖尿病或2型糖尿病。在一些實施例中，疾病或病況之特徵為葡萄糖代謝受損及/或高血糖症。經治療之個體可展現降低的血漿葡萄糖水準。舉例而言，相對於在投與有效量之式(I)化合物之前量測到的血漿葡萄糖水準，血漿葡萄糖水準可降低至少10 mg/dL、20 mg/dL、30 mg/dL、40 mg/dL、50 mg/dL、60 mg/dL、70 mg/dL、80 mg/dL、90 mg/dL或至少100 mg/dL。經治療之個體之空腹血漿葡萄糖水準可為小於150 mg/dL，諸如小於140 mg/dL、130 mg/dL、120 mg/dL、110 mg/dL、100 mg/dL、90 mg/dL或小於80 mg/dL。

【0245】在某些實施例中，本發明提供一種治療葡萄糖代謝受損之

方法，其包含向有需要之個體投與有效量之式(I)之化合物或鹽。

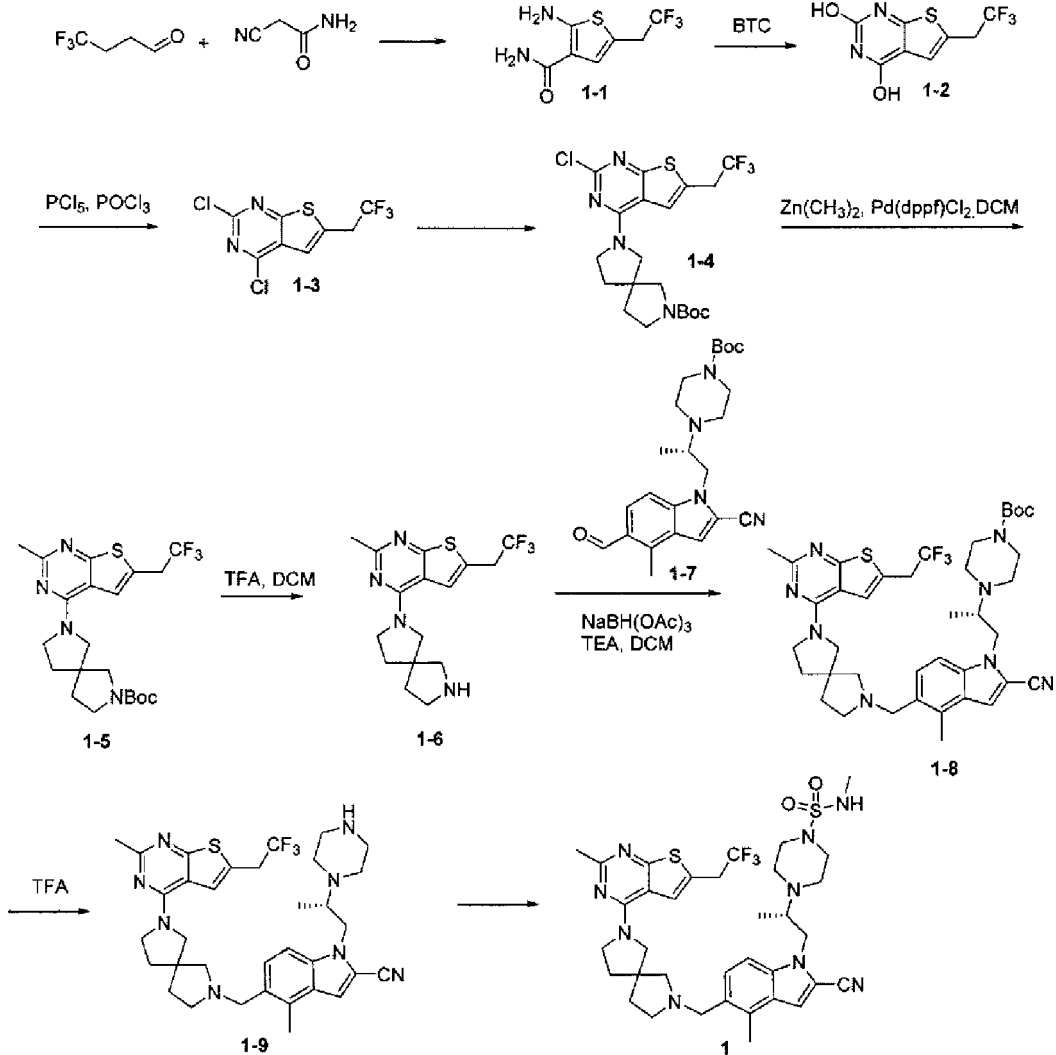
【0246】可根據本發明方法治療之個體包括例如已診斷為患有葡萄糖耐量異常、高血糖症、葡萄糖代謝受損、糖尿病、1型糖尿病或2型糖尿病之個體或罹患與 β 細胞數目減少及/或 β -細胞功能受損相關之疾病之個體，例如(但不限於)對胰臟 β 細胞之促增生效應及/或對胰臟 β 細胞之抗凋亡/促存活效應及/或 β 細胞新生促進效應將有利的疾病中之一者：I型糖尿病：新開始、已確立、預防較高風險患者(例如經由篩選多個自體抗體鑑別)；LADA：新開始及已確立；II型糖尿病：當出現 β 細胞質量缺失時；MODY (年輕起病成人型糖尿病，所有形式)；妊娠期糖尿病；胰島+胰管細胞移植-在移植之前或之後的受體治療；在移植之前/在預移植培養期間胰島之治療；及胰臟炎相關 β 細胞缺失。

【0247】本文所描述之方法可用於治療I型糖尿病、LADA或II型預測糖尿病，且亦預防性地用於處於產生完全 β -細胞退化之風險下之個體，例如(但不限於)罹患II型糖尿病或LADA及早期階段I型糖尿病或如上文所指示之其他類型之疾病之患者。該等方法亦可用於預防或改善處於I型糖尿病或LADA (例如藉由篩選自體抗體、遺傳傾向性、葡萄糖耐量異常或其組合鑑別)風險下之患者之糖尿病。

【0248】以下實例出於說明本發明之各種實施例之目的給出且不意欲以任何方式限制本發明。本發明實例以及本文所描述之方法及組合物目前代表較佳實施例，係例示性的，且不意欲作為對本發明範疇之限制。熟習此項技術者將想到涵蓋在本發明之精神內、如由申請專利範圍之範疇所限定的其中之變化及其他用途。

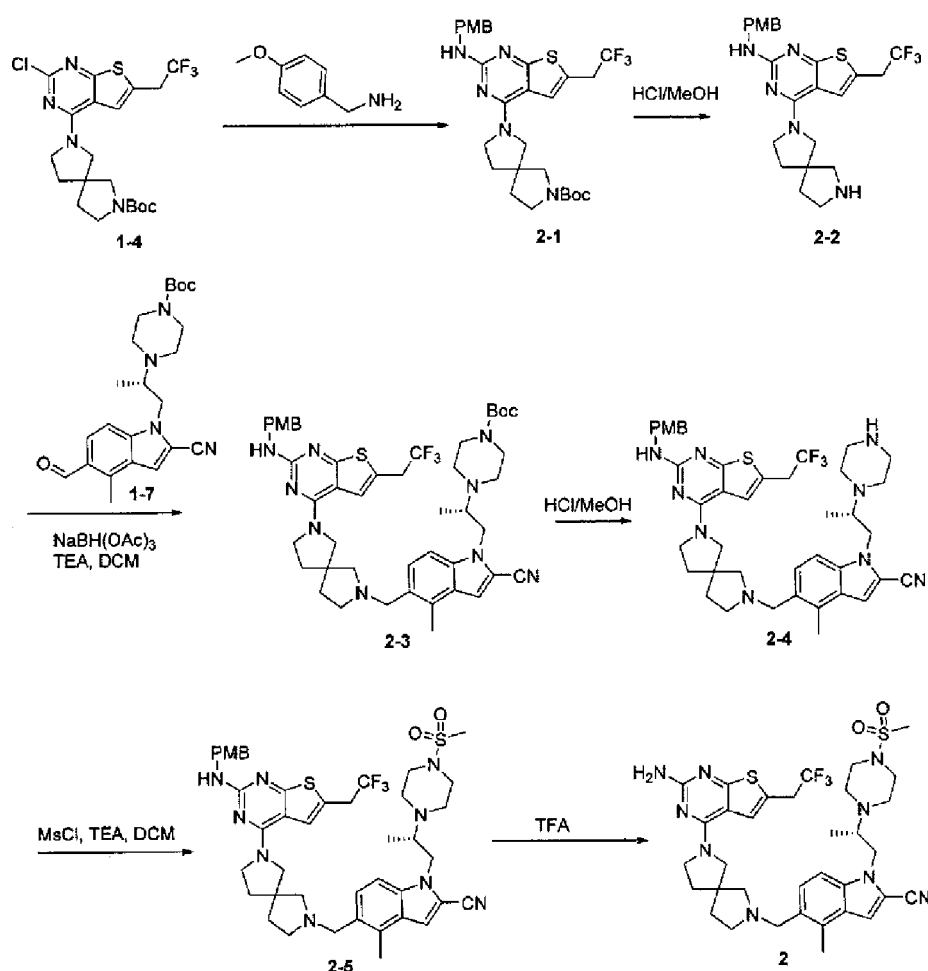
實例

【0249】實例1：合成4-((2S)-1-(2-氰基-4-甲基-5-((7-(2-甲基-6-(2,2,2-三氟乙基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-2,7-二氮螺[4.4]壬-2-基)甲基)-1H-吡啶-1-基)丙-2-基)-N-甲基哌嗪-1-磺醯胺(1)。



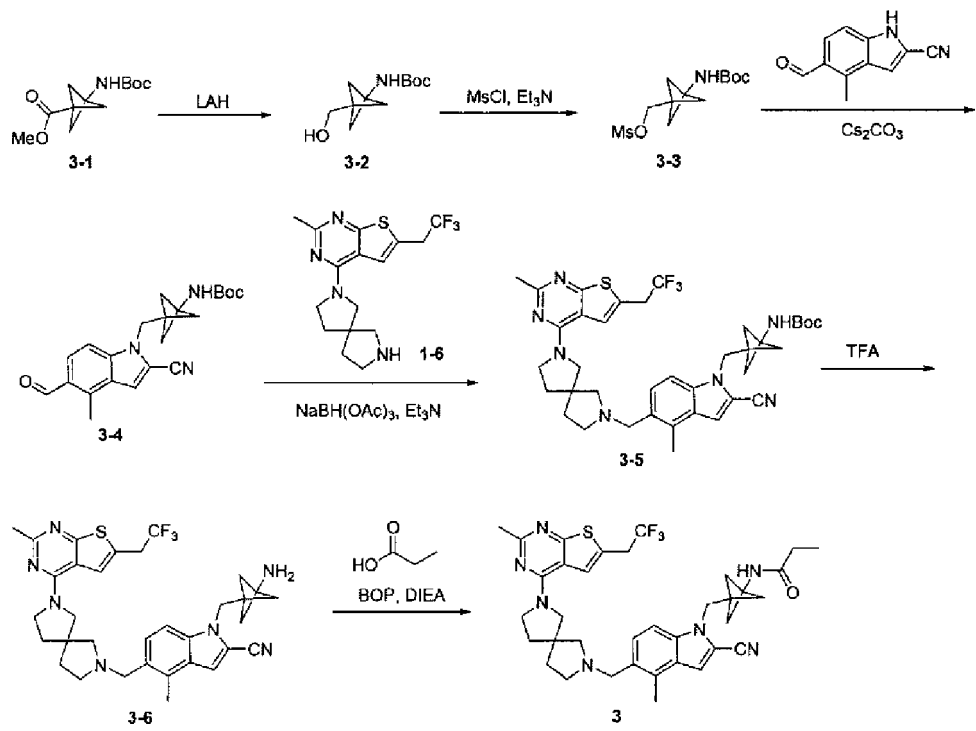
【0250】在九個步驟中以4,4,4-三氟丁醛及2-氰基乙醯胺為起始物質合成4-((2S)-1-(2-氰基-4-甲基-5-((7-(2-甲基-6-(2,2,2-三氟乙基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-2,7-二氮螺[4.4]壬-2-基)甲基)-1H-吡啶-1-基)丙-2-基)-N-甲基哌嗪-1-磺醯胺(1)。

【0251】實例2：合成5-((7-(2-胺基-6-(2,2,2-三氟乙基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-2,7-二氮螺[4.4]壬-2-基)甲基)-4-甲基-1-((S)-2-(4-(甲磺醯基)哌嗪-1-基)丙基)-1H-吡啶-2-甲腈(2)。



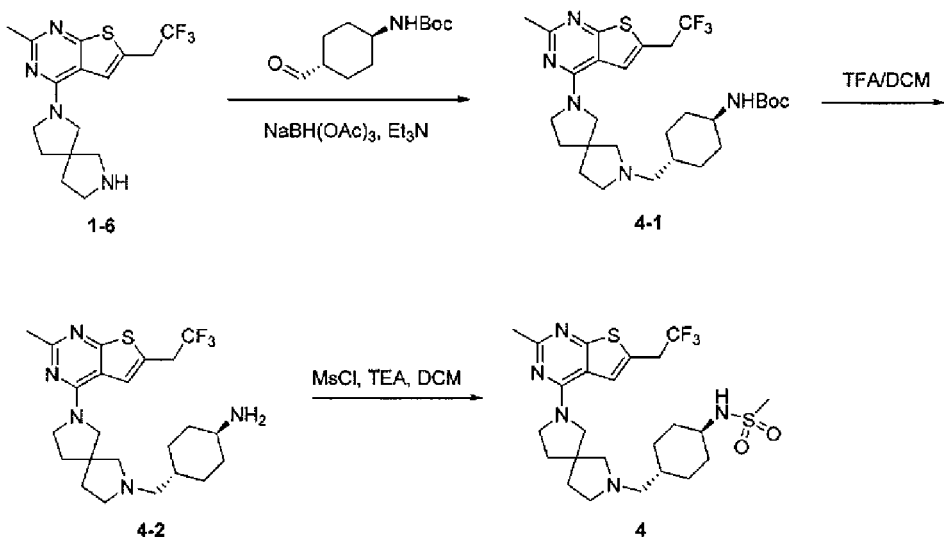
【0252】在六個步驟中以來自實例1之7-(2-氯-6-(2,2,2-三氟乙基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-2,7-二氮螺[4.4]壬烷-2-甲酸第三丁酯(1-4)為起始物質合成5-((7-(2-胺基-6-(2,2,2-三氟乙基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-2,7-二氮螺[4.4]壬-2-基)甲基)-4-甲基-1-((S)-2-(4-(甲磺醯基)哌嗪-1-基)丙基)-1H-吲哚-2-甲腈(2)。

【0253】實例3：合成N-(3-((2-氰基-4-甲基-5-((7-(2-甲基-6-(2,2,2-三氟乙基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-2,7-二氮螺[4.4]壬-2-基)甲基)-1H-吲哚-1-基)甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基)丙醯胺(3)。



【0254】在六個步驟中以3-((第三丁氧基羰基)胺基)雙環[1.1.1]戊烷-1-甲酸甲酯(3-1)為起始物質合成N-(3-((2-氰基-4-甲基-5-((7-(2-甲基-6-(2,2,2-三氟乙基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-2,7-二氮螺[4.4]壬-2-基)甲基)-1H-吡啶-1-基)甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基)丙醯胺(3)。

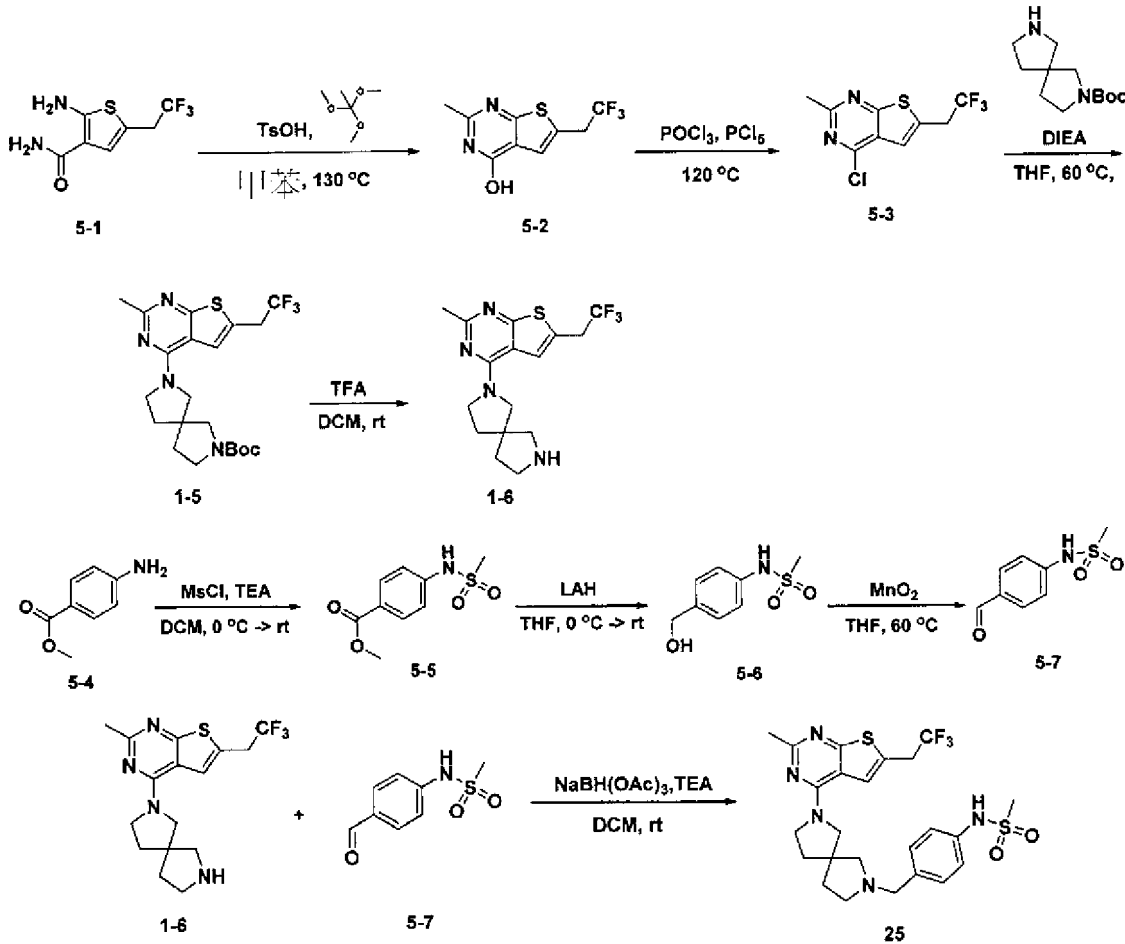
【0255】實例4：合成N-((1r,4r)-4-((7-(2-甲基-6-(2,2,2-三氟乙基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-2,7-二氮螺[4.4]壬-2-基)甲基)環己基)甲磺醯胺(4)。



【0256】在三個步驟中以2-甲基-4-(2,7-二氮螺[4.4]壬-2-基)-6-

(2,2,2-三氟乙基)噻吩并[2,3-d]嘧啶(**1-6**)為起始物質合成N-((1*r*,4*r*)-4-((7-(2-甲基-6-(2,2,2-三氟乙基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-2,7-二氮螺[4.4]壬-2-基)甲基)環己基)甲磺醯胺(**4**)。

【0257】實例5：合成化合物**25**。



【0258】步驟A：向化合物**5-1** (2.2 g, 10.0 mmol)及1,1,1-三甲氧基乙烷(6 mL, 50.0 mmol)於15 mL甲苯中之溶液中添加200 mg TsOH 。在 130°C 下攪拌反應物隔夜。移除溶劑以得到粗產物，其藉由矽膠管柱層析(溶離劑：DCM/MeOH=40:1)純化，得到呈棕色固體狀之化合物**5-2** (2.2 g, 產率：98%)。

【0259】步驟B：向化合物**5-2** (500 mg, 2.2 mmol)於10 mL POCl_3 中之混合物中添加 PCl_5 (937 mg, 4.5 mmol)，且在 120°C 下攪拌反應物10

小時。移除溶劑且用DCM稀釋殘餘物。有機溶液用NaHCO₃、H₂O、鹽水洗滌，且經Na₂SO₄乾燥。過濾並濃縮溶液。藉由矽膠管柱層析(溶離劑：PE/EA=5:1)純化殘餘物，得到呈棕色油狀之化合物**5-3** (500 mg，產率：98%)。

【0260】步驟C：在60℃下攪拌化合物**5-3** (1.6 g，6 mmol)、2,7-二氮螺[4.4]壬烷-2-甲酸第三丁酯(1.3 g，6 mmol)及DIEA (1.56 g，12 mmol)於30 mL THF中之混合物10小時。移除溶劑且用EA稀釋殘餘物。有機溶液用NaHCO₃、H₂O、鹽水洗滌，且經Na₂SO₄乾燥。過濾並濃縮溶液。藉由矽膠管柱層析(溶離劑：PE/EA=5:1至3:1)純化殘餘物，得到化合物**1-5** (1.6 g，產率：59%)。ESI-MS *m/z*: 457.40 (M+H) ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ:7.28 (s, 1H), 3.92~3.96 (m, 2H), 3.34~3.80 (m, 8H), 2.57 (s, 3H), 1.91~2.10 (m, 4H), 1.48 (s, 9H)。

【0261】步驟D：向化合物**1-5** (180 mg，0.27 mmol)於4 mL DCM中之溶液中添加3 mL TFA，且在室溫下攪拌反應混合物3小時。移除溶劑且添加10 mL含7 N NH₃之MeOH溶液。移除溶劑且藉由矽膠管柱層析(溶離劑：10% MeOH/DCM)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之化合物**1-6** (1.3 g，產率：100%)。ESI-MS *m/z*: 357.35 (M+H)。

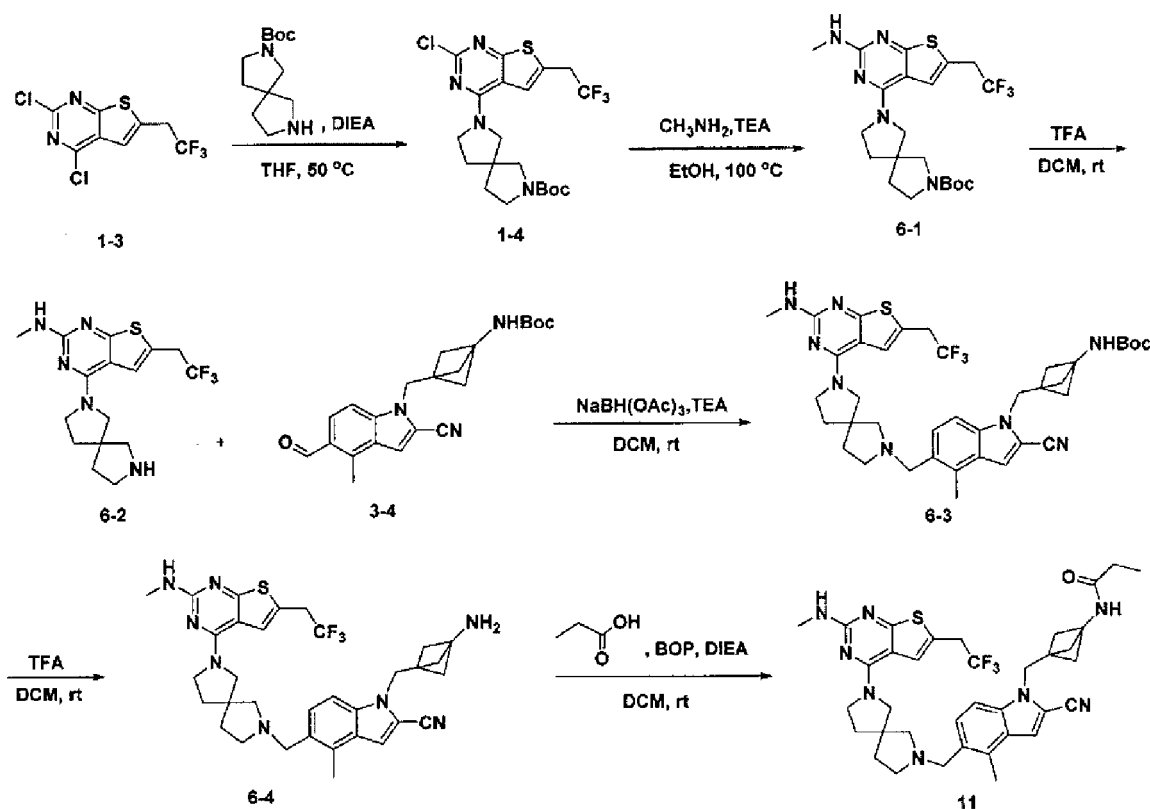
【0262】步驟E：在0℃下，在N₂下，向化合物**5-4** (1.5 g，10 mmol)及Et₃N (2.0 g，20 mmol)於10 mL DCM中之混合物中緩慢添加MsCl (1.4 g，12 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物18小時，之後將其用DCM稀釋。有機溶劑用NaHCO₃、H₂O、鹽水洗滌，且經Na₂SO₄乾燥。過濾並濃縮溶液。藉由矽膠管柱層析(溶離劑：PE/EA=1:1)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物**5-5** (500 mg，產率：20%)。

【0263】步驟F：在0℃下，在N₂下，向化合物**5-5** (500 mg，2.0 mmol)於10 mL THF中之混合物中緩慢添加LAH (80 mg，2.0 mmol)。在室溫下攪拌混合物1小時，且在0℃下添加額外LAH (80 mg，2.0 mmol)。反應物用EA、H₂O及1 N HCl淬滅。過濾固體且濃縮有機溶劑。藉由矽膠管柱層析(溶離劑：DCM/MeOH=20:1)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物**5-6** (230 mg，產率：55%)。

【0264】步驟G：向化合物**5-6** (230 mg，1.1 mmol)之溶液中且在10 mL THF中緩慢添加MnO₂ (200 mg，2.2 mmol)。在60℃下，在N₂下，攪拌混合物8小時。過濾混合物且濃縮有機溶劑。在矽膠管柱層析(溶離劑：PE/EA=5:1)之後獲得呈棕色固體狀之化合物**5-7** (200 mg，產率：90%)。

【0265】步驟H：在室溫下攪拌化合物**5-7** (60 mg，0.27 mmol)、化合物**1-6** (90 mg，0.25 mmol)及TEA (150 mg，1.5 mmol)於15 mL DCM中之溶液2小時，之後添加NaBH(OAc)₃ (320 mg，1.5 mmol)。在室溫下攪拌混合物反應物隔夜。將反應物分配於DCM與NaHCO₃ (飽和)之間，且有機層用鹽水洗滌且經Na₂SO₄乾燥。在真空下移除溶劑且藉由製備型TLC (DCM/MeOH=20:1)純化殘餘物，得到呈固體狀之化合物**25** (60 mg，產率：40%)。ESI-MS *m/z*: 540.12 (M+H)。¹HNMR (400MHz, DMSO): 9.66 (s, 1H), 7.63(s, 1H), 7.19~7.30 (dd, 4H, *J* = 8.8 Hz), 4.04 (q, *J* = 10.4 Hz, 2H), 3.50~3.95 (m, 6H), 2.96 (s, 3H), 2.40~2.65 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 1.78~2.05 (m, 4H)。

【0266】實例6：合成化合物**11**。



【0267】步驟A：在50℃下攪拌化合物**1-3** (3.20 g, 11.15 mmol)、2,7-二氯螺[4.4]壬烷-2-甲酸第三丁酯(2.52 g, 11.15 mmol)及DIEA (2.88 g, 22.3 mmol)於80 mL THF中之溶液隔夜。在真空下移除溶劑且使殘餘物溶解於乙酸乙酯中。用NaHCO₃飽和水溶液及鹽水洗滌溶液，用無水硫酸鈉乾燥且藉由矽膠管柱層析(PE/EA：3/1)純化，得到呈固體狀之化合物**1-4** (4.5 g，產率：85%)。ESI-MS *m/z*: 476 (M+H)。

【0268】步驟B：將化合物**1-4** (1.24 g, 2.6 mmol)、TEA (1.6 g, 13 mmol)及CH₃NH₂醇溶液(1.78 g, 13 mmol)之混合物添加至密封試管中且在100℃下攪拌隔夜。移除溶劑且藉由矽膠管柱層析(PE/EA：3/1至1:1)純化殘餘物，得到呈固體狀之化合物**6-1** (1.21 g, 98%)。ESI-MS *m/z*: 472 (M+H)。

【0269】步驟C：向化合物**6-1** (0.5 g, 1.06 mmol)於8 mL DCM中之溶液中添加2 mL TFA。在室溫下攪拌混合物3小時。在真空下移除

DCM及TFA且使殘餘物溶解於MeOH中且添加7 N MeOH·NH₃。隨後在真空下移除MeOH且藉由矽膠管柱層析(DCM/MeOH：10/1)純化殘餘物，得到呈固體狀之化合物**6-2** (0.37 g，94%)。ESI-MS *m/z*: 372.2 (M+H)。

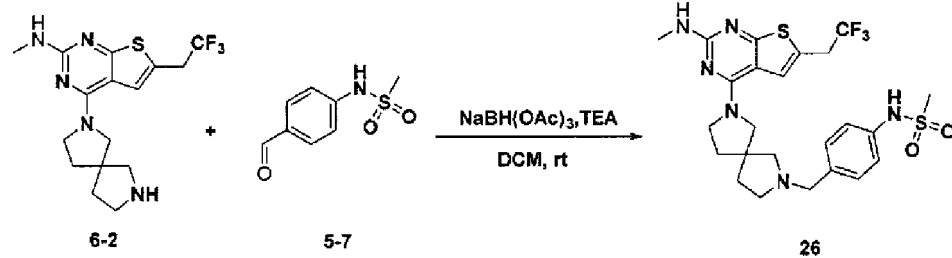
【0270】步驟D：在室溫下攪拌化合物**6-2** (73 mg，0.197 mmol)、化合物**3-4** (75 mg，0.197 mmol)及TEA (119.2 mg，1.18 mmol)於10 mL DCM中之溶液2小時，之後緩慢添加NaBH(OAc)₃ (250 mg，1.18 mmol)且攪拌隔夜。反應物溶液用NaHCO₃飽和水溶液、鹽水洗滌，且用無水硫酸鈉乾燥。移除溶劑且藉由矽膠管柱層析(DCM/MeOH：30/1)純化殘餘物，得到呈固體狀之化合物**6-3** (130 mg，89%)。ESI-MS *m/z*: 368.45 (M+H)。

【0271】步驟E：向化合物**6-3** (130 mg，0.177 mmol)於3 mL DCM中之溶液中添加3 mL TFA。在室溫下攪拌混合物3小時。在真空下移除DCM及TFA且使殘餘物溶解於MeOH中，且添加MeOH·NH₃以中和TFA殘餘物。隨後在真空下移除MeOH且藉由矽膠管柱層析(DCM/MeOH：30/1)純化殘餘物，得到呈固體狀之化合物**6-4** (86 mg，76%)。ESI-MS *m/z*: 635.25 (M+H)。

【0272】步驟F：使化合物**6-4** (86 mg，0.136 mmol)、丙酸(21 mg，0.272 mmol)及BOP (115 mg，0.272 mmol)之混合物溶解於15 mL DCM中，且攪拌20分鐘，之後添加DIEA (53 mg，0.41 mmol)，且攪拌隔夜。反應物溶液用水、NaHCO₃飽和水溶液洗滌，用無水硫酸鈉乾燥且經矽膠管柱層析(10% MeOH/二氯甲烷)純化，得到呈固體狀之最終產物**11** (40 mg，42%)。ESI-MS *m/z*: 691.30 (M+H)。¹HNMR (400MHz, DMSO): 8.22 (s, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.3~7.42 (m, 2H), 6.5 (s, 1H), 4.49

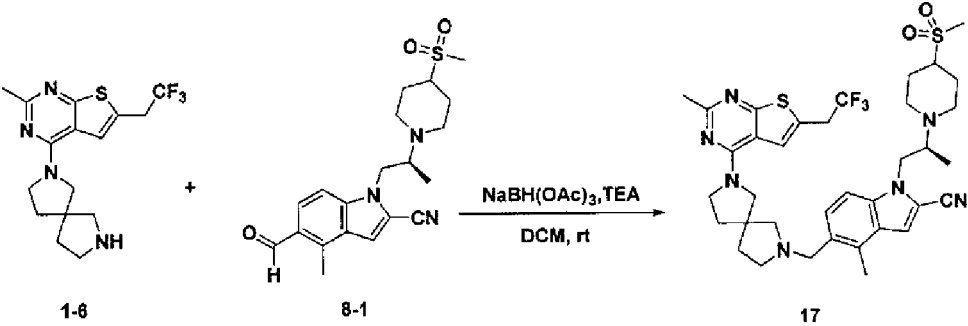
(s, 2H), 3.85 (m, 3H), 3.50~3.80 (m, 6H), 2.78 (m, 3H), 2.5~2.7 (m, 8H), 1.89~2.06 (m, 5H), 1.70 (m, 6H), 0.85~0.95 (m, 3H)。

【0273】實例7：合成化合物26。



【0274】在室溫下攪拌化合物**5-7** (40 mg, 0.2 mmol)、化合物**6-2** (75 mg, 0.2 mmol)及TEA (120 mg, 1.2 mmol)於15 mL DCM中之溶液2小時，之後添加 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (255 mg, 1.2 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。將反應混合物分配於DCM與 NaHCO_3 (飽和)之間，且有機層用鹽水洗滌且經 Na_2SO_4 乾燥。在真空下移除溶劑以獲得殘餘物，其藉由製備型TLC (DCM/MeOH=15:1)純化，得到呈固體狀之**26** (40 mg, 產率：36%)。ESI-MS m/z : 555.18 (M+H)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO): 9.72 (br, 1H), 7.16~7.40 (m, 5H), 4.86 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 3.86 (q, $J = 10.8$ Hz, 2H), 3.14~3.72 (m, 8H), 2.98 (s, 3H), 2.78 (d, $J = 4.4$ Hz, 3H), 2.50~2.70 (m, 2H), 1.68~2.00 (m, 4H)。

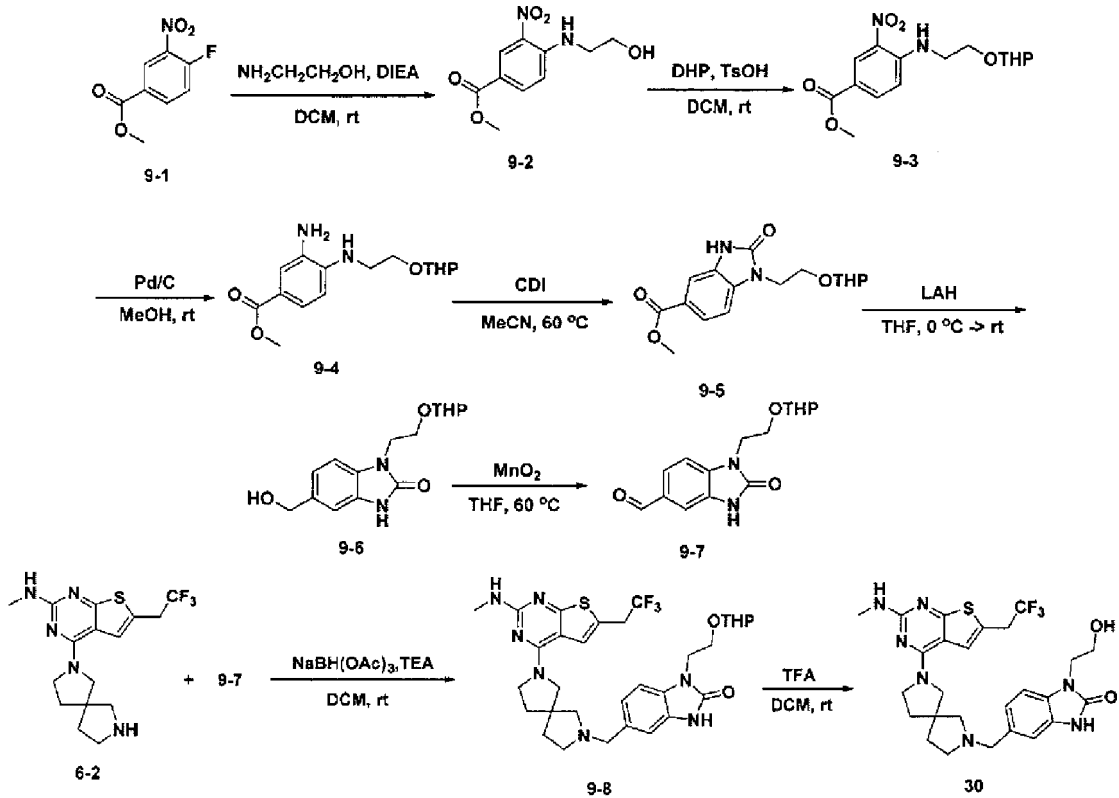
【0275】實例8：合成化合物17。



【0276】在室溫下攪拌化合物**8-1** (104 mg, 0.28 mmol)、化合物**1-6** (100 mg, 0.28 mmol)及TEA (170 mg, 1.7 mmol)於15 mL DCM中之

溶液2小時，之後添加NaBH(OAc)₃ (360 mg, 1.7 mmol)。在室溫下攪拌混合物反應物隔夜。將反應混合物分配於DCM與NaHCO₃ (飽和)之間，且有機層用鹽水洗滌且經Na₂SO₄乾燥。在真空下移除溶劑以獲得殘餘物，其藉由矽膠管柱層析(溶離劑：DCM/MeOH=20:1)加製備型HPLC第二純化來純化，得到呈固體狀之**17** (80 mg, 產率：30%)。ESI-MS m/z: 728.1 (M+H), 364.5 (1/2 M+H)。¹HNMR (400MHz, DMSO): 7.61 (s, 1H), 7.47(m, 1H), 7.30-7.36 (m, 2H), 3.97~4.30 (m, 4H), 3.60~3.72 (m, 6H), 2.97~3.15 (m, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.50~2.67 (m, 3H), 2.34~2.46 (m, 5H), 1.58~2.16 (m, 8H), 0.96 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.80~0.88 (m, 3H)。

【0277】實例9：合成化合物**30**。



【0278】步驟A：在室溫下向化合物**9-1** (2.0 g, 10.0 mmol)於15 mL DCM中之溶液中添加2-胺基乙醇(3 ml, 30 mmol)。攪拌反應物隔夜。移除溶劑，得到粗產物，其藉由矽膠管柱層析(溶離劑：

DCM/MeOH=40:1)純化，得到呈黃色固體狀之化合物**9-2** (2.3 g，產率：98%)。

【0279】步驟B：向化合物**9-2** (2.3 g，10 mmol)於DCM中之混合物中添加DHP (1.26 g，15 mmol)，繼而TsOH (172 mg，1 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物10小時，且用DCM稀釋。有機溶劑用NaHCO₃ (飽和)、H₂O、鹽水洗滌且經Na₂SO₄乾燥。過濾並濃縮溶液且藉由矽膠管柱層析(溶離PE/EA=1:1)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之化合物**9-3** (3.5 g，產率：98%)。

【0280】步驟C：向化合物**9-3** (3.5 g，10 mmol)於35 mL MeOH中之溶液中添加300 mg Pd/C。在室溫下在H₂下攪拌反應物10小時。過濾且濃縮懸浮液，得到呈棕色固體狀之化合物**9-4** (2.5 g，產率：85%)。

【0281】步驟D：在室溫下向化合物**9-4** (2.5 g，8.5 mmol)及DIEA (3.4 g，27 mmol)於30 mL MeCN中之混合物中添加CDI (2.1 g，13 mmol)。在60°C下攪拌反應混合物8小時，隨後用乙酸乙酯稀釋。有機溶液用H₂O、鹽水洗滌，且經Na₂SO₄乾燥。過濾並濃縮溶液。藉由矽膠管柱層析(溶離PE/EA=1:1)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物**9-5** (2.6 g，產率：90%)。

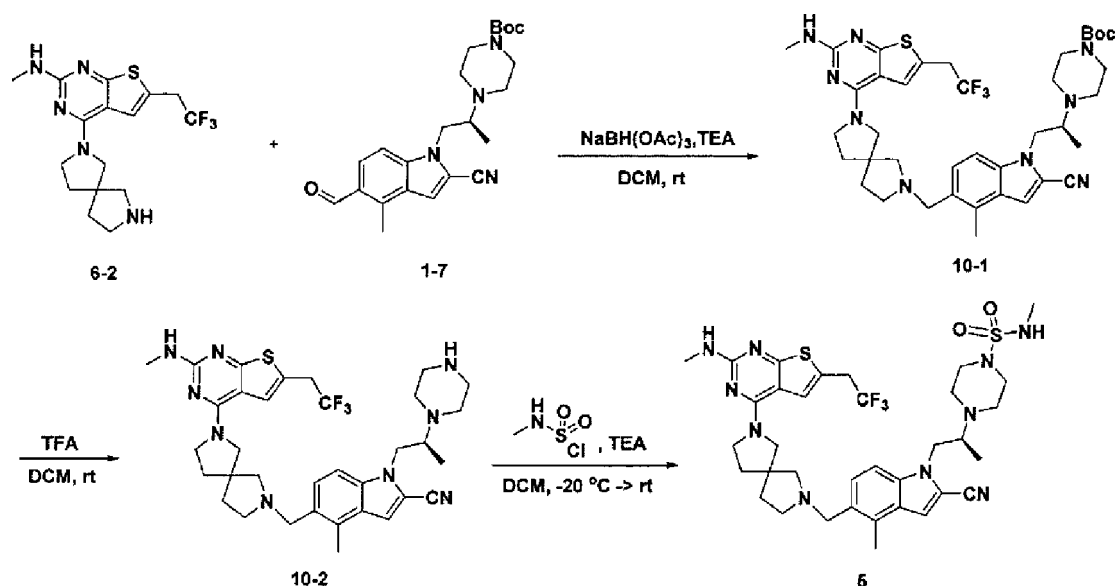
【0282】步驟E：在0°C下，在N₂下，向化合物**9-5** (2.5 g，7.8 mmol)於THF (30 mL)中之混合物中緩慢添加LAH (1.2 g，31 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物4小時。反應物用乙酸乙酯、H₂O及2 N NaOH淬滅。過濾固體且濃縮有機溶劑。藉由矽膠管柱層析(溶離劑：DCM/MeOH=20:1)純化殘餘物，得到呈棕色固體狀之化合物**9-6** (1.7 g，產率：75%)。

【0283】步驟F：向化合物**9-6** (1.7 g, 5.8 mmol)於30 mL THF中之溶液中緩慢添加MnO₂ (1.1 g, 11.7 mmol)。在60°C下，在N₂下，攪拌反應混合物8小時。過濾混合物且濃縮有機溶劑。在急驟管柱層析(溶離劑：DCM/MeOH=50:1)純化之後獲得呈棕色固體狀之產物化合物**9-7** (1.5 g, 產率：90%)。

【0284】步驟G：在室溫下攪拌化合物**9-7** (60 mg, 0.2 mmol)、化合物**6-2** (75 mg, 0.2 mmol)及TEA (120 mg, 1.2 mmol)於15 mL DCM中之溶液2小時，之後添加NaBH(OAc)₃ (255 mg, 1.2 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。將反應混合物分配於DCM與NaHCO₃ (飽和)之間，且有機層用鹽水洗滌且經Na₂SO₄乾燥。在真空下移除溶劑以獲得殘餘物，其藉由製備型TLC (DCM/MeOH=20:1)純化，得到呈固體狀之化合物**9-8** (100 mg, 產率：75%)。ESI-MS *m/z*: 646.12 (M+H)。

【0285】步驟H：向化合物**9-8** (100 mg, 0.27 mmol)於4 mL DCM中之溶液中添加3 mL TFA，且在室溫下攪拌反應混合物3小時。移除溶劑且添加含7 N NH₃之MeOH (10 mL)溶液。移除溶劑且藉由製備型TLC (溶離DCM/MeOH=12:1)純化殘餘物，得到呈固體狀之**30** (50 mg, 產率：45%)。ESI-MS *m/z*: 562.3 (M+H) ¹HNMR (400MHz, DMSO): 10.80 (br, 1H), 7.38(s, 1H), 6.95~7.08 (m, 3H), 6.50 (m, 1H), 4.86 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.55~4.10 (m, 12H), 3.05~3.30 (m, 2H), 2.78 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H), 2.54~2.72 (m, 2H), 1.70~2.10 (m, 4H)。

【0286】實例10：合成化合物**5**。



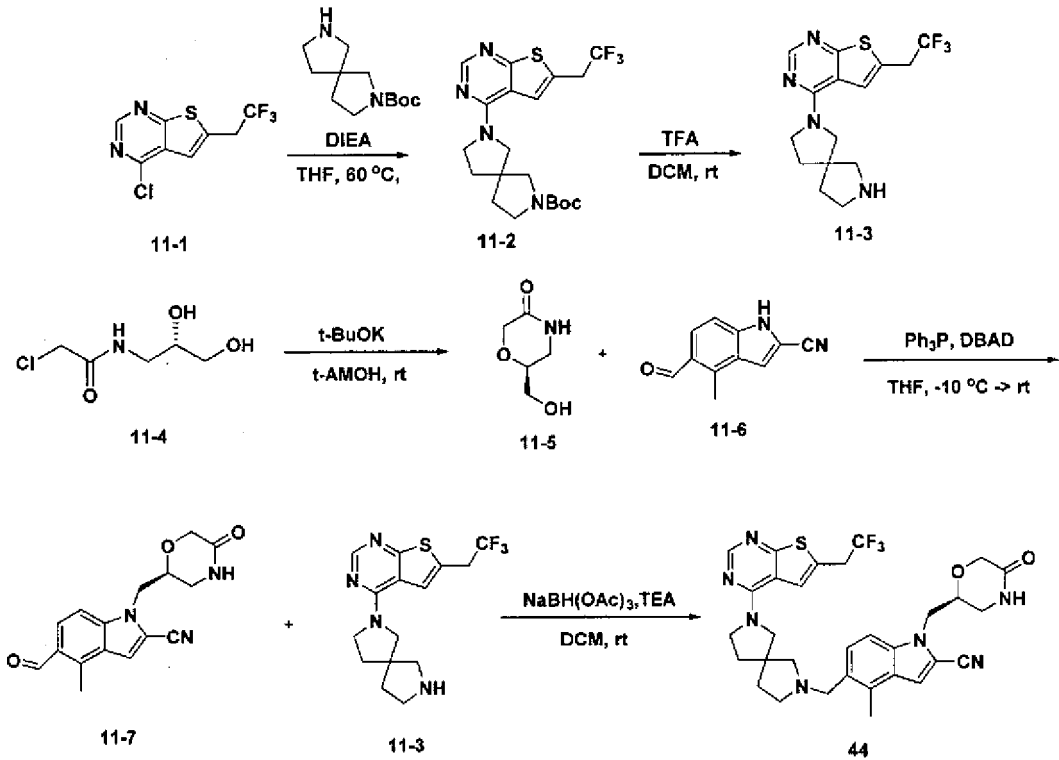
【0287】步驟A：攪拌化合物**6-2** (70 mg, 0.189 mmol)、化合物**1-7** (66 mg, 0.160 mmol)及TEA (114 mg, 1.13 mmol)於10 mL DCM中之溶液2小時，之後緩慢添加 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (240 mg, 1.13 mmol)，且攪拌隔夜。隨後反應物溶液用 NaHCO_3 飽和水溶液、鹽水洗滌，且用無水硫酸鈉乾燥。移除溶劑且藉由矽膠管柱層析(DCM/MeOH：30/1)純化殘餘物，得到呈固體狀之化合物**10-1** (128 mg, 88%)。ESI-MS m/z : 384, 766.5(M+H)。

【0288】步驟B：向化合物**10-1** (128 mg, 0.167 mmol)於3 mL DCM中之溶液中添加3 mL TFA。在室溫下攪拌混合物3小時。在真空下移除DCM及TFA且使殘餘物溶解於MeOH中，之後添加 $\text{MeOH} \cdot \text{NH}_3$ 以中和TFA殘餘物。在真空下移除MeOH，得到呈固體狀之粗化合物**10-2** (120 mg)。ESI-MS m/z : 666 (M+H)。

【0289】步驟C：在 -10°C 下歷經20分鐘向化合物**10-2** (110 mg, 0.167 mmol)及TEA (33 mg, 0.25 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液中添加甲基胺磺醯氯(33 mg, 0.25 mmol)，且在室溫下攪拌1小時。隨後添加1 mL水以淬滅反應，且用水、 NaHCO_3 飽和水溶液及鹽水洗滌溶液，且用

無水硫酸鈉乾燥。移除溶劑且藉由矽膠管柱層析(DCM/MeOH : 10/1)純化殘餘物，得到呈固體狀之最終產物**5**。ESI-MS m/z : 380.7, 759.3 (M+H)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO): 8.22 (d, $J = 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.33~7.40 (m, 3H), 8.22 (q, $J = 4.8\text{Hz}$, 1H), 6.51 (d, $J = 4.4\text{Hz}$, 1H), 4.13~4.30 (m, 2H), 3.50~3.95 (m, 8H), 2.87~3.15 (m, 6H), 2.50~2.80 (m, 8H), 2.45~2.50 (m, 3H), 2.30~2.34 (m, 2H), 1.78~2.10 (m, 5H), 0.98 (d, $J = 6.4\text{ Hz}$, 3H), 0.80~0.86 (m, 2H)。

【0290】實例11：合成化合物**44**。



【0291】步驟A：在60℃下攪拌化合物**11-1** (0.5 g, 2 mmol)、2,7-二氮螺[4.4]壬烷-2-甲酸第三丁酯(450 mg, 2 mmol)及DIEA (516 mg, 4 mmol)於10 mL THF中之混合物10小時。藉由真空移除溶劑且用乙酸乙酯稀釋殘餘物。過濾並濃縮溶液。藉由矽膠管柱層析(溶離劑：PE/EA=5:1至3:1)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之化合物**11-2** (800 mg, 產率：90%)。ESI-MS m/z : 443.40 (M+H)。

【0292】步驟B：向化合物**11-2** (500 mg, 1.1 mmol)於4 mL DCM中之溶液中添加2 mL TFA且在室溫下攪拌反應物溶液3小時。移除溶劑且添加含7 N NH_3 之MeOH (10 mL)溶液。蒸發溶劑且藉由矽膠管柱層析(溶離劑：10% MeOH/二氯甲烷)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之化合物**11-3** (400 mg, 產率：100%)。

【0293】步驟C：在室溫下歷經2小時向含t-BuOK (10 g, 89.5 mmol)之70 mL t-AmOH於150 mL t-AmOH中之懸浮液中逐滴添加化合物**11-4** (6 g, 35.8 mmol)。攪拌反應混合物另外1小時，之後添加MeOH (50 mL)及水(5 mL)且攪拌30分鐘。在真空下濃縮混合物至乾燥且藉由矽膠管柱層析(EA/MeOH：20/1)純化殘餘物，得到呈固體狀之化合物**11-5** (0.85 g, 18%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ : 7.95 (s, 1H), 4.86 (t, 1H), 4.01 (m, 2H), 3.65 (m, 1H), 3.37~3.55 (m, 2H), 3.03~3.23 (m, 2H)。ESI-MS m/z : 345.3 (M+H)。

【0294】步驟D：使化合物**11-5** (600 mg, 2.28 mmol)及化合物**11-6** (840 mg, 2.28 mmol)溶解於100 mL THF中且攪拌20分鐘。反應物溶液冷卻至-10°C以下，之後歷經40分鐘逐滴添加含 Ph_3P (1.57 mg, 3.42 mmol)之15 mL THF，且攪拌20分鐘。隨後歷經30分鐘逐滴添加含DBAD (1.79 g, 3.42 mmol)之15 mL THF，且在室溫下攪拌所得混合物隔夜。移除溶劑且藉由矽膠管柱層析(PE/EA 1:1至0:1)純化殘餘物，得到呈固體狀之化合物**11-7** (300 mg, 44.3%)。ESI-MS m/z : 298.50 (M+H)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ : 10.38 (m, 1H), 8.0~8.13 (m, 1H), 7.40~7.88 (m, 2H), 7.67~7.76 (m, 1H), 4.6~4.7 (m, 1H), 4.4~4.5 (m, 1H), 4.0~4.13 (m, 2H), 3.88~4.0 (m, 1H), 3.38~3.47 (m, 1), 3.12~3.22 (t, 1H), 2.8~2.9

(m, 3H)。

【0295】步驟E攪拌化合物**11-7** (30 mg, 0.101 mmol)、化合物**11-3** (43 mg, 0.119mmol)及TEA (72 mg, 0.713 mmol)於16 mL DCM中之溶液2小時，之後緩慢添加NaBH(OAc)₃ (151 mg, 0.713 mmol)且攪拌隔夜。隨後反應物溶液用NaHCO₃飽和水溶液、鹽水洗滌，且用無水硫酸鈉乾燥。移除溶劑且藉由矽膠管柱層析(DCM/MeOH：10/1)純化殘餘物，得到呈固體狀之**44** (30 mg, 46%)。ESI-MS *m/z*: 623.25 (M+H)。¹HNMR (400MHz, DMSO): 8.26(s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.60~7.70 (s, 2H), 7.40~7.58 (m, 1H), 7.20~7.40 (s, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 3.95~4.18 (m, 5H), 3.55~3.74 (m, 4H), 3.10~3.30(m, 2H), 2.52~2.80 (m, 5H), 2.30~2.51 (m, 3H), 1.70~2.25 (m, 5H)。

【0296】**實例12：螢光偏振分析**。此實例說明分析在監測MLL與menin之結合中有效。進行螢光偏振(FP)競爭實驗以確定化合物抑制menin-MLL交互作用之效用，報道為IC₅₀值。含有MLL中所見之高親和力menin結合基元之螢光素標記之肽根據Yokoyama等人(*Cell*, **2005**, 123(2): 207-218)製造，該文獻以全文引用的方式併入本文中。經標記肽(1.7 kDa)與許多較大menin (約67 kDa)之結合伴隨有螢光團之旋轉相關時間之顯著變化，產生螢光偏振及螢光各向異性之實質增加(在500 nm下激發，在525 nm下發射)。在FP競爭實驗中量測化合物抑制menin-MLL交互作用之效用，其中螢光各向異性之降低與交互作用之抑制相關且用作IC₅₀測定之讀出。

【0297】**表2**顯示螢光偏振分析中之所選化合物之生物活性。化合物編號與**表1**及**實例1-11**中所提供之編號及結構相對應。

表2

	小於 50 nM (++++)	50 nM至小於 250 nM (+++)	250 nM至 1000 nM (++)	大於 1000 nM (+)
Menin MLL 4- 43 IC₅₀ (nM)	5, 14, 17, 21, 22, 30, 43, 44, 45, 68, 69, 70, 75, 77	1, 8, 9, 11, 26, 46, 126, 127	3, 25, 29, 42, 139, 152, 155	41, 96, 125, 128, 129, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 153, 154, 156, 157, 158, 159

【0298】**實例13：***均勻時間-解析螢光(HTRF)分析*。均勻時差式螢光(HTRF)分析作為第二分析用以確定FP分析之結果。在一些實施例中，HTRF分析為一級分析且FP分析作為二級分析用以確定結果。HTRF係基於與時差式偵測組合之鎔穴狀化合物(Eu³⁺-穴狀合物)供體至別藻藍蛋白(XL665)受體之長期發射之非輻射能量轉移。Eu³⁺-穴狀合物供體與小鼠抗6His單株抗體(結合His標記之menin)結合且XL665結合至抗生蛋白鏈菌素(其結合生物素標記之MLL肽)。當此等兩個螢光團藉由menin與MLL肽之交互作用集合於一起時，向受體之能量轉移導致665 nm下之螢光發射之增加及HTRF比率增加(665 nm下之發射強度/620 nm下之發射強度)。menin-MLL交互作用之抑制使供體與受體分離，致使665 nm下之發射降低及HTRF比率降低。

【0299】**實例14：***細胞增生分析*。使用細胞活力分析，諸如Promega CellTiter-Glo®發光細胞活力分析(Promega Technical Bulletin, 2015, 「CellTiter-Glo® Luminescent Cell Viability Assay」：1-15,其以全文引用之方式併入本文中)測試本發明化合物抑制細胞，諸如人類白血病細胞、急性骨髓性白血病細胞、具有MLL融合物之細胞、不具有MLL

融合物之對照細胞、VCaP、LNCaP、22RV1、DU145、LNCaP-AR、MV4;11、KOPN-8、ML-2、MOLM-13、RS4;11、SEM、骨髓細胞(BMC)、MLL-AF9、MLL-AF4、MLL-ENL、MLL-CBP、MLL-GAS7、MLL-AF1p、MLL-AF6、HM-2、E2A-HLF、REH、U937、K562、KG-1、HL-60及NB4細胞之生長的能力。細胞以例如每孔約 1×10^5 - 2×10^5 個細胞之恰當濃度下接種於96孔盤中。以至多約2 μ M之濃度添加本發明化合物，其中各化合物有八種2倍連續稀釋液。在37°C下培育細胞一段時間，例如72小時，接著計數對照控制中之細胞。改變介質以使活細胞數目恢復至初始濃度，且再提供化合物。隨後約72小時根據套組說明書，使用Promega CellTiter-Glo®試劑量測增生。

【0300】實例15：*MLL融合蛋白下游目標之RT-PCR分析*。藉由RT-PCR評定本發明化合物對一或多種MLL融合蛋白下游目標之表現的作用。用有效濃度之本文所揭示之化合物處理細胞，諸如人類白血病細胞、急性骨髓性白血病細胞、具有MLL融合物之細胞、不具有MLL融合物之對照細胞、VCaP、LNCaP、22RV1、DU145、LNCaP-AR、MV4;11、KOPN-8、ML-2、MOLM-13、RS4;11、SEM、骨髓細胞(BMC)、MLL-AF9、MLL-AF4、MLL-ENL、MLL-CBP、MLL-GAS7、MLL-AF1p、MLL-AF6、HM-2、E2A-HLF、REH、U937、K562、KG-1、HL-60及NB4細胞約7天或小於7天，隨後使用任何可用的套組，諸如RNeasy微型套組(QIAGEN)，根據製造商說明書自細胞提取總RNA。使用高容量cDNA反轉錄套組(Applied Biosystems)使總RNA反轉錄，且藉由即時PCR確定相關基因轉錄物(例如*Hoxa9*、*DLX2*、*PBX3*及*Meis1*)之相對量化。期望menin-MLL交互作用之有效抑制會致使MLL之下游目標(包括

Hoxa9、*DLX2*、*PBX3*及*Meis1*)下調。

【0301】實例16：小鼠之藥物動力學研究。確定雌性C57BL/6小鼠中以15 mg/kg靜脈內(iv)給藥及以30 mg/kg經口給藥(po)之後menin-MLL抑制劑之藥物動力學。將化合物溶解於含有25% (v/v) DMSO、25% (v/v) PEG-400及50% (v/v) PBS之媒劑中。經24 h收集連續血液樣品(50 μ L)，在15,000 rpm下離心10 min且保存用於分析。化合物之血漿濃度藉由此研究開發且驗證之LC-MS/MS方法確定。LC-MS/MS方法由Agilent 1200 HPLC系統組成且測試化合物之層析分離使用Agilent Zorbax Extend-C18管柱(5 cm $\times$ 2.1 mm，3.5 μ m；Waters)實現。使用陽離子多反應監測(MRM)模式之配備有電噴霧電離來源(ABI-Sciex, Toronto, Canada)之AB Sciex QTrap 3200質譜儀進行偵測。所有藥物動力學參數藉由非隔室方法使用WinNonlin®3.2版(Pharsight Corporation, Mountain View, CA, USA)計算。

【0302】實例17：小鼠異種移植腫瘤模型中之療效研究。根據IACUC批准之準則將免疫缺乏小鼠，諸如8-10週齡雌性裸(nu/nu)小鼠用於活體內療效研究。白血病細胞，諸如獲自ATCC之人類MV4-11白血病細胞，經由針皮下植入至雌性裸小鼠(5×10^6 個細胞/小鼠)中。當小鼠中之腫瘤達到約150至250 mm³之尺寸時，負載腫瘤小鼠隨機分配至媒劑對照或化合物處理組(每組8隻動物)。動物藉由經口管飼或腹膜內注射用本發明化合物以可如熟習此項技術者在無不當實驗下所確定之適當量及頻率處理。每週兩次量測裸小鼠中之皮下腫瘤體積及小鼠體重。藉由用測徑規量測兩個垂直直徑計算腫瘤體積($V=(\text{長度} \times \text{寬度}^2)/2$)。腫瘤生長抑制百分比($\text{TGI}\% = 1 - [\text{處理組中腫瘤體積之變化} / \text{對照組中腫瘤體積之變化}] \times 100$)用

以評估抗腫瘤療效。使用單側兩樣品 t 測試評估統計顯著性。 $P<0.05$ 視為統計顯著的。

【0303】實例18：*前列腺腫瘤異種移植模型中之療效研究*。根據藉由IACUC批准之準則，免疫缺乏小鼠，諸如4-6週齡雄性CB17重度聯合免疫缺陷(SCID)小鼠用於活體內療效研究。將親本前列腺癌細胞，諸如VCaP或LNCaP-AR細胞皮下植入至雄性CB.17.SCID小鼠中(於50%基質膠中 $3-4 \times 10^6$ 個細胞)。當腫瘤達到約 80 mm^3 之可觸尺寸時，將負載腫瘤小鼠隨機分配至媒劑對照或化合物處理組(每組6或大於6隻動物)。動物藉由腹膜內注射用本發明化合物以可如熟習此項技術者在無不當實驗下所確定之適當量及頻率處理。在一個實例中，小鼠用 40 mg/kg 本發明化合物藉由i.p.注射每日處理，持續兩週，隨後其後每週5天。每週兩次量測皮下腫瘤體積及小鼠體重。藉由用測徑規量測兩個垂直直徑計算腫瘤體積($V=(\text{長度} \times \text{寬度}^2)/2$)。

【0304】實例19：*耐去勢前列腺腫瘤異種移植模型(VCaP)中之療效研究*。根據藉由IACUC批准之準則，免疫缺乏小鼠，諸如4-6週齡雄性CB17重度聯合免疫缺陷(SCID)小鼠用於活體內療效研究。將親本前列腺癌細胞，諸如VCaP細胞皮下植入至雄性CB.17.SCID小鼠中(於50%基質膠中 $3-4 \times 10^6$ 個細胞)。當腫瘤達到約 $200-300 \text{ mm}^3$ 之尺寸時，將負載腫瘤小鼠以物理方式去勢且觀察到腫瘤消退且再生長至約 150 mm^3 。將負載腫瘤小鼠隨機分配至媒劑對照或化合物處理組(每組6或大於6隻動物)。動物藉由腹膜內注射用本發明化合物以可如熟習此項技術者在無不當實驗下所確定之適當量及頻率處理。在一個實例中，小鼠藉由腹膜內注射每天用 40 mg/kg 本發明化合物處理。每週兩次量測皮下腫瘤體積及小鼠體重。藉由

用測徑規量測兩個垂直直徑計算腫瘤體積($V=(\text{長度}\times\text{寬度}^2)/2$)。

【0305】實例20：耐去勢前列腺腫瘤異種移植模型(LNCaP-AR)中之療效研究。根據藉由IACUC批准之準則，免疫缺乏小鼠，諸如4-6週齡雄性CB17重度聯合免疫缺陷(SCID)小鼠用於活體內療效研究。將CB.17.SCID小鼠以手術方式去勢且回收2-3週，之後皮下植入親本前列腺癌細胞，諸如LNCaP-AR細胞(於50%基質膠中 $3-4\times 10^6$ 個細胞)。當腫瘤達到約80-100 mm³之尺寸時，將負載腫瘤小鼠隨機分配至媒劑對照或化合物處理組(每組6或大於6隻動物)。動物藉由腹膜內注射用本發明化合物以可如熟習此項技術者在無不當實驗下所確定之適當量及頻率處理。在一個實例中，小鼠藉由i.p.注射每天用60 mg/kg本發明化合物處理27天。每週兩次量測皮下腫瘤體積及小鼠體重。藉由用測徑規量測兩個垂直直徑計算腫瘤體積($V=(\text{長度}\times\text{寬度}^2)/2$)。

【0306】實例21：細胞熱轉變分析(CETSA)。對於細胞溶胞物CETSA實驗，收集來自細胞株之經培養細胞(例如HEK293、骨髓樣品)且用PBS洗滌。細胞用激酶緩衝液(KB)(25 mM參(羥基甲基)-胺基甲烷鹽酸鹽(Tris-HCl, pH 7.5)、5 mM β-甘油磷酸鹽、2 mM二硫蘇糖醇(DTT)、0.1 mM氧化鈉鈎、10 mM氯化鎂)或磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)(10 mM磷酸鹽緩衝液(pH 7.4)、2.7 mM氯化鉀及137 mM氯化鈉)稀釋。所有緩衝劑補充有全蛋白酶抑制劑混合液。使用液氮將細胞懸浮液冷凍-解凍三次。藉由在4°C下在20000 x g下離心20分鐘自細胞殘渣分離可溶性溶離份(溶胞物)。用適當的緩衝液稀釋細胞溶胞物且分成兩個等分試樣等分試樣，其中一個等分試樣經藥物處理且另一個等分試樣用抑制劑(對照)稀釋劑處理。在室溫下培育10-30分鐘之後，將各別溶胞物分成較小(50 μL)等分

試樣且在不同溫度下個別加熱3分鐘，之後在室溫下冷卻3分鐘。在初始CETSA實驗中確定適當溫度。在4°C下在20000 x g下離心加熱之溶胞物20分鐘以自沈澱物分離可溶性溶離份。將清液層轉移至新穎微管中且藉由十二烷基硫酸鈉聚丙稀醯胺凝膠電泳(SDS-PAGE)，之後西方墨點分析分析。

【0307】對於完整細胞實驗，如先前所述將來自以上活體外實驗之經藥物處理之細胞加熱，之後使用液氮下之2個冷凍-解凍循環添加KB (30 µL)及溶解。分離可溶性溶離份且藉由西方墨點法分析。

【0308】對於活體內小鼠實驗，使用冷凍組織之溶胞物。經冰解凍冷凍器官(例如肝臟或腎臟)且用PBS短暫沖洗。使用組織研磨機將器官均質化於冷PBS中，之後使用液氮進行3個冷凍-解凍循環。自細胞殘渣及脂質分離組織溶胞物。用含有蛋白酶抑制劑之PBS稀釋組織溶胞物，分成50 µL等分試樣且在不同溫度下進行加熱。分離可溶性溶離份且藉由西方墨點法分析。

【0309】預期經本文所揭示之化合物中之一或多者處理之等分試樣展現相比於對照等分試樣提高的menin熱穩定性。

【0310】**實例22：**經純化之蛋白質之CETSA類點漬墨法實驗。將純化蛋白(0.5 µg)添加至PCR盤之孔中且視實驗設定而定藉由添加緩衝液或細胞溶胞物及配位體將體積調節至50 µL。用熱循環儀加熱樣品指定之時間及溫度。在加熱之後，在3000 x g下將樣品立即離心15 min，且使用0.65 µm Multiscreen HTS 96孔過濾盤過濾。將3 µL各濾液吸墨於硝化纖維素膜上。將初級抗體及二級結合物用於免疫墨點法。所有膜用阻斷緩衝液進行阻斷；使用製造商建議之標準物轉移及西方墨點法方案。所有抗體

用阻斷緩衝液稀釋。研發出點漬墨法。偵測化學發光強度且成像。對原始點漬墨法圖像進行處理。減去本底且將強度定量。繪製圖表且使用S形劑量-反應擬合(可變斜率)。

【0311】實例23：*細胞增生分析*。使用MTT細胞增生分析(ATCC® 30-1010K)，在兩個MLL白血病細胞株(例如MV4;11、MOLM13及/或KOPN8)及對照細胞株(例如K562、REH、U937、KG-1及/或HL-60)中測試本發明化合物抑制細胞生長之能力。細胞以每孔約 1×10^5 個細胞將細胞接種於96孔盤中。以至多約2 μ M之濃度添加本發明化合物，其中各化合物有七種2倍連續稀釋液。在37°C下培育細胞72小時，隨後計數對照孔中之細胞。改變介質以使活細胞數目恢復至初始濃度，且再提供化合物。在根據套組說明書使用MTT試劑後96小時量測增生。

【0312】實例24：*小鼠異種移植腫瘤模型中之療效研究*。根據IACUC指南，免疫功能不全8-10週齡雌性裸(nu/nu)小鼠用於活體內療效研究。將可購自ATCC之人類MV4;11白血病細胞皮下植入雌性裸小鼠(5×10^6 個細胞/小鼠)中。當腫瘤達到約150至250 mm³之尺寸時，負載腫瘤小鼠隨機分配至媒劑對照或化合物處理組(每組8隻動物)。藉由經口管飼以指定劑量(50 mg/kg，bid；50 gm/kg，qd；100 mg/kg，bid；100 mg/kg，qd；200 mg/kg，qd；或200 mg/kg，bid)向各處理組中之小鼠投與本發明化合物。每週兩次量測皮下腫瘤體積及小鼠體重。藉由用測徑規量測兩個垂直直徑計算腫瘤體積($V=(\text{長度} \times \text{寬度}^2)/2$)。

【0313】實例25：*MLL白血病之異種器官移植小鼠模型中之療效研究*。根據IACUC指南，免疫功能不全8-10週齡雌性NSG小鼠用於活體內療效研究。經由尾部靜脈注射(1×10^7 個細胞/動物)靜脈內移植表現螢光素

酶之人類MV4;11白血病細胞(MV4;11-luc)。當細胞之平均發光達到約 1.5×10^6 時，負載腫瘤小鼠隨機分配至媒劑對照或化合物處理組(每組5隻動物)。藉由經口管飼(120 mg/kg b.i.d, 150 mg/kg b.i.d, 200 mg/kg b.i.d, 或200 mg/kg q.d.)向處理組中之每一者之動物投與不同本發明化合物。每日量測體重，同時在開始化合物或媒劑處理之後6天量測平均發光。

【0314】在治療第7天處死動物且採集及製備骨髓樣品以用於基因表現分析。MLL融合蛋白靶基因*HOXA9*、*DLX2*、*PBX3*及/或*MEIS1*之表現水準藉由qRT-PCR量測。

【0315】**實例26：***MLL白血病之異種器官移植小鼠模型中之存活率研究*。對於異種器官移植MV4;11異種移植模型中之存活率研究，用 1×10^7 個含有MLL-AF4易位之表現螢光素酶之MV4;11細胞靜脈內注射6至8週齡雌性NSG小鼠。在移植之後第12天，用本文所揭示之化合物開始治療且繼續22個連續日。

【0316】對於異種器官移植MOLM13異種移植模型中之存活率研究，用 0.5×10^6 個含有MLL-AF9易位之MOLM13細胞靜脈內注射6至8週齡雌性NSG小鼠。在移植之後第4天，在經化合物治療之小鼠中用本文所揭示之化合物開始治療且繼續16個連續日或直至經媒劑處理之小鼠中發展出晚期白血病。

【0317】**實例27：***細胞培養物及胰島分離*。胰島細胞可根據此項技術中已知之方法自多種物質分離。舉例而言，藉由標準膠原蛋白酶消化方法自成年史泊格多利大白鼠(200-250 g)之胰臟分離大鼠胰島且在具有10% FBS (Thermo Scientific)之RPMI培養基(Invitrogen)中培養。簡言之，經

由總膽管將約9 mL冰冷膠原蛋白酶V (Sigma)溶液注射至胰臟中。在解剖之後，在約37°C下培育胰臟約35分鐘，且隨後藉由使用10 mL移液管重複移液進一步解離。藉由Histopaque 1.077 (Sigma)密度梯度離心純化胰島且藉由使用立體顯微鏡手動挑選。在未經組織培養處理以預防附著之皮氏培養皿中在含有約10%胎牛血清之RPMI培養基中使胰島自分離程序恢復約1至2天之持續時間。

【0318】實例28：大鼠原發性分散胰島細胞增生分析。使靜置胰島，諸如大鼠胰島胰蛋白酶化於單個細胞懸浮液中且接種於384孔透明底部培養板中且在本文所揭示之主題化合物存在或不存在下於含有約2 μ M EdU (Invitrogen)之生長培養基中培養約4天。將細胞固定於4%多聚甲醛溶液(Electron Microscopy Sciences)中且藉由用於胰島素(多株天竺鼠抗胰島素，DAKO)之標準免疫螢光技術染色且用赫斯特(Hoechst)染色核DNA。藉由與AlexaFluor-647-疊氮化物(Invitrogen)之點擊反應物量測EdU併入。培養板在ImageXpress Ultra (Molecular Devices)上成像。藉由MetaXpress (Molecular Devices)分析成像數據。計數總胰島素陽性細胞及EdU/胰島素-雙重陽性細胞且報導為含有EdU之胰島素陽性細胞之百分比。可藉由將EdU陽性 β 細胞百分比標準化至DMSO處理孔中來計算倍數變化。

【0319】實例29：人類胰島增生分析。在DMSO或本文所揭示之化合物存在下於含有10 μ M EdU (每個樣品之1000個胰島等效物)之生長培養基中培養非糖尿病人類胰島之新鮮分離之外植體120小時。藉由用於胰島素及EdU之免疫螢光固定且染色胰島。根據本文所描述之方法評定 β 細胞增生、胰島面積及每個胰島之平均 β 細胞數目。本文所揭示之化合物處

理誘導 β 細胞增生，如人類胰島之尺寸提高及/或每個胰島之平均 β 細胞數目提高所證明。

【0320】實例30：人類胰島分離。使用此項技術中之標準程序進行人類胰島分離，例如，如Qi, M.等人*Transplantation Direct* **2015**, 1-9 (doi: 10.1097/TXD.0000000000000522)中所描述。簡而言之，對供體胰臟進行清潔且插管，隨後使用灌注設備進行自動化灌注。注入釋放酶HI、具有NP之膠原蛋白酶NB1或釋放酶MTF C/T，隨後將擴張胰臟切成碎片且在37°C下裝載至用於消化之消化腔室中。一旦50%或多於50%胰島不含腺泡組織，藉由添加用於酶稀釋之過剩培養基來終止酶消化。採集組織，離心且與人類血清白蛋白組合。使用細胞處理器及連續密度梯度純化組合組織。在分離之後，在37°C下，在5% CO₂下，在具有0.5%人類血清白蛋白及0.1 μ g/mL類胰島素生長因子-1之Connaught醫學研究實驗室1066培養基(pH 7.4)中培養胰島至多72小時。

【0321】雖然已在本文中顯示並描述本發明之較佳實施例，但熟習此項技術者應顯而易見，此等實施例僅以舉例方式提供。熟習此項技術者現將在不背離本發明之情況下想到許多變化、改變及取代。應理解，本文所描述之本發明實施例之各種替代方案可用於實踐本發明。預期以下申請專利範圍界定本發明之範疇，且因此涵蓋此等申請專利範圍及其等效物之範疇內的方法及結構。

Leu Glu Pro Thr Pro Gly Arg Pro Asp Pro Leu Thr Leu Tyr His Lys
290 295 300

Gly Ile Ala Ser Ala Lys Thr Tyr Tyr Arg Asp Glu His Ile Tyr Pro
305 310 315 320

Tyr Met Tyr Leu Ala Gly Tyr His Cys Arg Asn Arg Asn Val Arg Glu
325 330 335

Ala Leu Gln Ala Trp Ala Asp Thr Ala Thr Val Ile Gln Asp Tyr Asn
340 345 350

Tyr Cys Arg Glu Asp Glu Glu Ile Tyr Lys Glu Phe Phe Glu Val Ala
355 360 365

Asn Asp Val Ile Pro Asn Leu Leu Lys Glu Ala Ala Ser Leu Leu Glu
370 375 380

Ala Gly Glu Glu Arg Pro Gly Glu Gln Ser Gln Gly Thr Gln Ser Gln
385 390 395 400

Gly Ser Ala Leu Gln Asp Pro Glu Cys Phe Ala His Leu Leu Arg Phe
405 410 415

Tyr Asp Gly Ile Cys Lys Trp Glu Glu Gly Ser Pro Thr Pro Val Leu
420 425 430

His Val Gly Trp Ala Thr Phe Leu Val Gln Ser Leu Gly Arg Phe Glu
435 440 445

Gly Gln Val Arg Gln Lys Val Arg Ile Val Ser Arg Glu Ala Glu Ala
450 455 460

Ala Glu Ala Glu Glu Pro Trp Gly Glu Glu Ala Arg Glu Gly Arg Arg
465 470 475 480

Arg Gly Pro Arg Arg Glu Ser Lys Pro Glu Glu Pro Pro Pro Pro Lys
485 490 495

Lys Pro Ala Leu Asp Lys Gly Leu Gly Thr Gly Gln Gly Ala Val Ser
500 505 510

Gly Pro Pro Arg Lys Pro Pro Gly Thr Val Ala Gly Thr Ala Arg Gly
515 520 525

Pro Glu Gly Gly Ser Thr Ala Gln Val Pro Ala Pro Thr Ala Ser Pro
530 535 540

Pro Pro Glu Gly Pro Val Leu Thr Phe Gln Ser Glu Lys Met Lys Gly
545 550 555 560

130	135	140
Ser Phe Ile Thr Gly Trp Ser Pro Val Gly Thr Lys Leu Asp Ser Ser		
145	150	155 160
Gly Val Ala Phe Ala Val Val Gly Ala Cys Gln Ala Leu Gly Leu Arg		
	165	170 175
Asp Val His Leu Ala Leu Ser Glu Asp His Ala Trp Val Val Phe Gly		
	180	185 190
Pro Asn Gly Glu Gln Thr Ala Glu Val Thr Trp His Gly Lys Gly Asn		
	195	200 205
Glu Asp Arg Arg Gly Gln Thr Val Asn Ala Gly Val Ala Glu Arg Ser		
	210	215 220
Trp Leu Tyr Leu Lys Gly Ser Tyr Met Arg Cys Asp Arg Lys Met Glu		
225	230	235 240
Val Ala Phe Met Val Cys Ala Ile Asn Pro Ser Ile Asp Leu His Thr		
	245	250 255
Asp Ser Leu Glu Leu Leu Gln Leu Gln Gln Lys Leu Leu Trp Leu Leu		
	260	265 270
Tyr Asp Leu Gly His Leu Glu Arg Tyr Pro Met Ala Leu Gly Asn Leu		
	275	280 285
Ala Asp Leu Glu Glu Leu Glu Pro Thr Pro Gly Arg Pro Asp Pro Leu		
	290	295 300
Thr Leu Tyr His Lys Gly Ile Ala Ser Ala Lys Thr Tyr Tyr Arg Asp		
305	310	315 320
Glu His Ile Tyr Pro Tyr Met Tyr Leu Ala Gly Tyr His Cys Arg Asn		
	325	330 335
Arg Asn Val Arg Glu Ala Leu Gln Ala Trp Ala Asp Thr Ala Thr Val		
	340	345 350
Ile Gln Asp Tyr Asn Tyr Cys Arg Glu Asp Glu Glu Ile Tyr Lys Glu		
	355	360 365
Phe Phe Glu Val Ala Asn Asp Val Ile Pro Asn Leu Leu Lys Glu Ala		
	370	375 380
Ala Ser Leu Leu Glu Ala Gly Glu Glu Arg Pro Gly Glu Gln Ser Gln		
385	390	395 400

Leu Ser Glu Asp His Ala Trp Ser Trp Leu Tyr Leu Lys Gly Ser Tyr
180 185 190

Met Arg Cys Asp Arg Lys Met Glu Val Ala Phe Met Val Cys Ala Ile
195 200 205

Asn Pro Ser Ile Asp Leu His Thr Asp Ser Leu Glu Leu Leu Gln Leu
210 215 220

Gln Gln Lys Leu Leu Trp Leu Leu Tyr Asp Leu Gly His Leu Glu Arg
225 230 235 240

Tyr Pro Met Ala Leu Gly Asn Leu Ala Asp Leu Glu Glu Leu Glu Pro
245 250 255

Thr Pro Gly Arg Pro Asp Pro Leu Thr Leu Tyr His Lys Gly Ile Ala
260 265 270

Ser Ala Lys Thr Tyr Tyr Arg Asp Glu His Ile Tyr Pro Tyr Met Tyr
275 280 285

Leu Ala Gly Tyr His Cys Arg Asn Arg Asn Val Arg Glu Ala Leu Gln
290 295 300

Ala Trp Ala Asp Thr Ala Thr Val Ile Gln Asp Tyr Asn Tyr Cys Arg
305 310 315 320

Glu Asp Glu Glu Ile Tyr Lys Glu Phe Phe Glu Val Ala Asn Asp Val
325 330 335

Ile Pro Asn Leu Leu Lys Glu Ala Ala Ser Leu Leu Glu Ala Gly Glu
340 345 350

Glu Arg Pro Gly Glu Gln Ser Gln Gly Thr Gln Ser Gln Gly Ser Ala
355 360 365

Leu Gln Asp Pro Glu Cys Phe Ala His Leu Leu Arg Phe Tyr Asp Gly
370 375 380

Ile Cys Lys Trp Glu Glu Gly Ser Pro Thr Pro Val Leu His Val Gly
385 390 395 400

Trp Ala Thr Phe Leu Val Gln Ser Leu Gly Arg Phe Glu Gly Gln Val
405 410 415

Arg Gln Lys Val Arg Ile Val Ser Arg Glu Ala Glu Ala Ala Glu Ala
420 425 430

Glu Glu Pro Trp Gly Glu Glu Ala Arg Glu Gly Arg Arg Arg Gly Pro

Met Lys Glu Leu Leu Val Ala Thr Lys Ile Asn Ser Ser Ala Ile Lys
565 570 575

Leu Gln Leu Thr Ala Gln Ser Gln Val Gln Met Lys Lys Gln Lys Val
580 585 590

Ser Thr Pro Ser Asp Tyr Thr Leu Ser Phe Leu Lys Arg Gln Arg Lys
595 600 605

Gly Leu
610

<210> 3
<211> 575
<212> PRT
<213> 智人

<400> 3

Met Gly Leu Lys Ala Ala Gln Lys Thr Leu Phe Pro Leu Arg Ser Ile
1 5 10 15

Asp Asp Val Val Arg Leu Phe Ala Ala Glu Leu Gly Arg Glu Glu Pro
20 25 30

Asp Leu Val Leu Leu Ser Leu Val Leu Gly Phe Val Glu His Phe Leu
35 40 45

Ala Val Asn Arg Val Ile Pro Thr Asn Val Pro Glu Leu Thr Phe Gln
50 55 60

Pro Ser Pro Ala Pro Asp Pro Pro Gly Gly Leu Thr Tyr Phe Pro Val
65 70 75 80

Ala Asp Leu Ser Ile Ile Ala Ala Leu Tyr Ala Arg Phe Thr Ala Gln
85 90 95

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

Ser Ser Arg Glu Leu Val Lys Lys Val Ser Asp Val Ile Trp Asn Ser
115 120 125

Leu Ser Arg Ser Tyr Phe Lys Asp Arg Ala His Ile Gln Ser Leu Phe
130 135 140

Ser Phe Ile Thr Gly Thr Lys Leu Asp Ser Ser Gly Val Ala Phe Ala
145 150 155 160

Val Val Gly Ala Cys Gln Ala Leu Gly Leu Arg Asp Val His Leu Ala
165 170 175

Gly Thr Gln Ser Gln Gly Ser Ala Leu Gln Asp Pro Glu Cys Phe Ala
405 410 415

His Leu Leu Arg Phe Tyr Asp Gly Ile Cys Lys Trp Glu Glu Gly Ser
420 425 430

Pro Thr Pro Val Leu His Val Gly Trp Ala Thr Phe Leu Val Gln Ser
435 440 445

Leu Gly Arg Phe Glu Gly Gln Val Arg Gln Lys Val Arg Ile Val Ser
450 455 460

Arg Glu Ala Glu Ala Ala Glu Ala Glu Glu Pro Trp Gly Glu Glu Ala
465 470 475 480

Arg Glu Gly Arg Arg Arg Gly Pro Arg Arg Glu Ser Lys Pro Glu Glu
485 490 495

Pro Pro Pro Pro Lys Lys Pro Ala Leu Asp Lys Gly Leu Gly Thr Gly
500 505 510

Gln Gly Ala Val Ser Gly Pro Pro Arg Lys Pro Pro Gly Thr Val Ala
515 520 525

Gly Thr Ala Arg Gly Pro Glu Gly Gly Ser Thr Ala Gln Val Pro Ala
530 535 540

Pro Thr Ala Ser Pro Pro Pro Glu Gly Pro Val Leu Thr Phe Gln Ser
545 550 555 560

Glu Lys Met Lys Gly Met Lys Glu Leu Leu Val Ala Thr Lys Ile Asn
565 570 575

Ser Ser Ala Ile Lys Leu Gln Leu Thr Ala Gln Ser Gln Val Gln Met
580 585 590

Lys Lys Gln Lys Val Ser Thr Pro Ser Asp Tyr Thr Leu Ser Phe Leu
595 600 605

Lys Arg Gln Arg Lys Gly Leu
610 615

<210> 2
<211> 610
<212> PRT
<213> 智人

<400> 2

Met Gly Leu Lys Ala Ala Gln Lys Thr Leu Phe Pro Leu Arg Ser Ile
1 5 10 15

Asp Asp Val Val Arg Leu Phe Ala Ala Glu Leu Gly Arg Glu Glu Pro
20 25 30

Asp Leu Val Leu Leu Ser Leu Val Leu Gly Phe Val Glu His Phe Leu
35 40 45

Ala Val Asn Arg Val Ile Pro Thr Asn Val Pro Glu Leu Thr Phe Gln
50 55 60

Pro Ser Pro Ala Pro Asp Pro Pro Gly Gly Leu Thr Tyr Phe Pro Val
65 70 75 80

Ala Asp Leu Ser Ile Ile Ala Ala Leu Tyr Ala Arg Phe Thr Ala Gln
85 90 95

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

Ser Ser Arg Glu Leu Val Lys Lys Val Ser Asp Val Ile Trp Asn Ser
115 120 125

Leu Ser Arg Ser Tyr Phe Lys Asp Arg Ala His Ile Gln Ser Leu Phe
130 135 140

Ser Phe Ile Thr Gly Thr Lys Leu Asp Ser Ser Gly Val Ala Phe Ala
145 150 155 160

Val Val Gly Ala Cys Gln Ala Leu Gly Leu Arg Asp Val His Leu Ala
165 170 175

Leu Ser Glu Asp His Ala Trp Val Val Phe Gly Pro Asn Gly Glu Gln
180 185 190

Thr Ala Glu Val Thr Trp His Gly Lys Gly Asn Glu Asp Arg Arg Gly
195 200 205

Gln Thr Val Asn Ala Gly Val Ala Glu Arg Ser Trp Leu Tyr Leu Lys
210 215 220

Gly Ser Tyr Met Arg Cys Asp Arg Lys Met Glu Val Ala Phe Met Val
225 230 235 240

Cys Ala Ile Asn Pro Ser Ile Asp Leu His Thr Asp Ser Leu Glu Leu
245 250 255

Leu Gln Leu Gln Gln Lys Leu Leu Trp Leu Leu Tyr Asp Leu Gly His
260 265 270

Leu Glu Arg Tyr Pro Met Ala Leu Gly Asn Leu Ala Asp Leu Glu Glu
275 280 285

435440445

Arg Arg Glu Ser Lys Pro Glu Glu Pro Pro Pro Pro Lys Lys Pro Ala
450455460

Leu Asp Lys Gly Leu Gly Thr Gly Gln Gly Ala Val Ser Gly Pro Pro
465470475480

Arg Lys Pro Pro Gly Thr Val Ala Gly Thr Ala Arg Gly Pro Glu Gly
485490495

Gly Ser Thr Ala Gln Val Pro Ala Pro Thr Ala Ser Pro Pro Pro Glu
500505510

Gly Pro Val Leu Thr Phe Gln Ser Glu Lys Met Lys Gly Met Lys Glu
515520525

Leu Leu Val Ala Thr Lys Ile Asn Ser Ser Ala Ile Lys Leu Gln Leu
530535540

Thr Ala Gln Ser Gln Val Gln Met Lys Lys Gln Lys Val Ser Thr Pro
545550555560

Ser Asp Tyr Thr Leu Ser Phe Leu Lys Arg Gln Arg Lys Gly Leu
565570575

【序列表】

<110> 美商庫拉腫瘤技術股份有限公司
<120> 經取代之MENIN-MLL抑制劑及使用方法
<130> 47535-729601
<140>
<141>
<150> 62/561,089
<151> 2017-09-20
<150> 62/577,644
<151> 2017-10-26
<150> 62/595,436
<151> 2017-12-06
<150> 62/637,074
<151> 2018-03-01
<160> 3
<170> PatentIn version 3.5
<210> 1
<211> 615
<212> PRT
<213> 智人
<400> 1
Met Gly Leu Lys Ala Ala Gln Lys Thr Leu Phe Pro Leu Arg Ser Ile
1 5 10 15
Asp Asp Val Val Arg Leu Phe Ala Ala Glu Leu Gly Arg Glu Glu Pro
20 25 30
Asp Leu Val Leu Leu Ser Leu Val Leu Gly Phe Val Glu His Phe Leu
35 40 45
Ala Val Asn Arg Val Ile Pro Thr Asn Val Pro Glu Leu Thr Phe Gln
50 55 60
Pro Ser Pro Ala Pro Asp Pro Pro Gly Gly Leu Thr Tyr Phe Pro Val
65 70 75 80
Ala Asp Leu Ser Ile Ile Ala Ala Leu Tyr Ala Arg Phe Thr Ala Gln
85 90 95
Ile Arg Gly Ala Val Asp Leu Ser Leu Tyr Pro Arg Glu Gly Gly Val
100 105 110
Ser Ser Arg Glu Leu Val Lys Lys Val Ser Asp Val Ile Trp Asn Ser
115 120 125
Leu Ser Arg Ser Tyr Phe Lys Asp Arg Ala His Ile Gln Ser Leu Phe



201920170

【發明摘要】

【中文發明名稱】

經取代之MENIN-MLL 抑制劑及使用方法

【英文發明名稱】

SUBSTITUTED INHIBITORS OF MENIN-MLL AND METHODS
OF USE

【中文】

本發明提供抑制menin與MLL1、MLL2及MLL融合致癌蛋白交互作用之方法。該等方法適用於治療白血病、實體癌症、糖尿病及其他疾病，視MLL1、MLL2、MLL融合蛋白及/或menin之活性而定。亦提供用於此等方法中之組合物。

【英文】

The present disclosure provides methods of inhibiting the interaction of menin with MLL1, MLL2 and MLL-fusion oncoproteins. The methods are useful for the treatment of leukemia, solid cancers, diabetes and other diseases dependent on activity of MLL1, MLL2, MLL fusion proteins, and/or menin. Compositions for use in these methods are also provided.

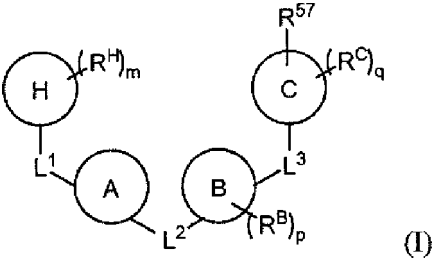
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

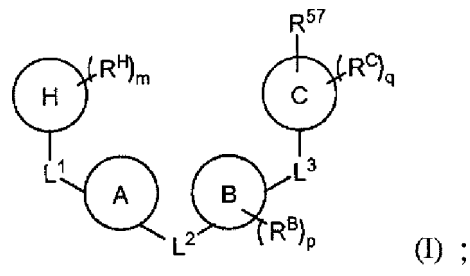
【特徵化學式】



【發明申請專利範圍】

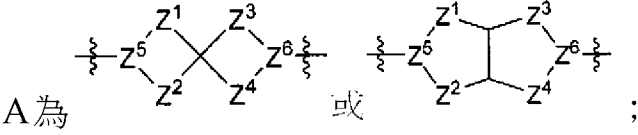
【第1項】

一種式(I)化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

H選自C₃₋₁₂碳環及3員至12員雜環；



Z¹、Z²、Z³及Z⁴中之每一者獨立地選自-C(R^{A1})(R^{A2})-、-C(R^{A1})(R^{A2})-C(R^{A1})(R^{A2})-、-C(O)-及-C(R^{A1})(R^{A2})-C(O)-，其中Z¹、Z²、Z³及Z⁴中不超過一者為-C(O)-或-C(R^{A1})(R^{A2})-C(O)-；

Z⁵及Z⁶獨立地選自-C(H)-及-N-；

B選自C₃₋₁₂碳環及3員至12員雜環；

C選自鍵、C₃₋₁₂碳環及3員至12員雜環；

L¹、L²及L³中之每一者獨立地選自鍵、-O-、-S-、-N(R⁵¹)-、-N(R⁵¹)CH₂-、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-OC(O)O-、-C(O)N(R⁵¹)-、-C(O)N(R⁵¹)C(O)-、-C(O)N(R⁵¹)C(O)N(R⁵¹)-、-N(R⁵¹)C(O)-、-N(R⁵¹)C(O)N(R⁵¹)-、-N(R⁵¹)C(O)O-、-OC(O)N(R⁵¹)-、-C(NR⁵¹)-、-N(R⁵¹)C(NR⁵¹)-、-C(NR⁵¹)N(R⁵¹)-、-N(R⁵¹)C(NR⁵¹)N(R⁵¹)-、-S(O)₂-、-OS(O)-、-S(O)O-、-S(O)-、-OS(O)₂-、-S(O)₂O-、-N(R⁵¹)S(O)₂-、-S(O)₂N(R⁵¹)-、-N(R⁵¹)S(O)-

、 $-S(O)N(R^{51})-$ 、 $-N(R^{51})S(O)_2N(R^{51})-$ 及 $-N(R^{51})S(O)N(R^{51})-$ ，或選自伸烷基、伸烯基、伸炔基、伸雜烷基、伸雜烯基及伸雜炔基，其中之每一者視情況經一或多個 R^{50} 取代，其中連接至 L^1 、 L^2 或 L^3 中任一者之相同原子或不同原子之兩個 R^{50} 基團可一起視情況形成橋或環；

R^{50} 在每次出現時獨立地選自：

鹵素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{52}$ 、 $-SR^{52}$ 、 $-N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{53}R^{54}$ 、 $-S(=O)R^{52}$ 、 $-S(=O)_2R^{52}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)R^{52}$ 、 $-C(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)R^{52}$ 、 $-OC(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)N(R^{52})_2$ 、 $-OC(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}C(O)R^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)OR^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-P(O)(OR^{52})_2$ 、 $-P(O)(R^{52})_2$ 、 $-P(O)(OR^{52})(R^{52})$ 、 $-P(O)(NR^{52})(R^{52})$ 、 $-NR^{52}P(O)(R^{52})$ 、 $-P(O)(NR^{52})(OR^{52})$ 、 $-P(O)(NR^{52})_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{52})$ ；

C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基及 C_{2-10} 炔基，其中之每一者在每次出現時獨立地視情況經一或多個選自以下之取代基取代：鹵素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{52}$ 、 $-SR^{52}$ 、 $-N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{53}R^{54}$ 、 $-S(=O)R^{52}$ 、 $-S(=O)_2R^{52}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)R^{52}$ 、 $-C(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)R^{52}$ 、 $-OC(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)N(R^{52})_2$ 、 $-OC(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}C(O)R^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)OR^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}C(O)NR^{53}R^{54}$ 、

$C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-P(O)(OR^{52})_2$ 、 $-P(O)(R^{52})_2$ 、 $-P(O)(OR^{52})(R^{52})$ 、 $-P(O)(NR^{52})(R^{52})$ 、 $-NR^{52}P(O)(R^{52})$ 、 $-P(O)(NR^{52})(OR^{52})$ 、 $-P(O)(NR^{52})_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{52})$ 、 C_{3-12} 碳環及3員至12員雜環；及

C_{3-12} 碳環及3員至12員雜環，

其中 R^{50} 中之各 C_{3-12} 碳環及3員至12員雜環獨立地視情況經一或多個選自以下之取代基取代：鹵素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{52}$ 、 $-SR^{52}$ 、 $-N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{53}R^{54}$ 、 $-S(=O)R^{52}$ 、 $-S(=O)_2R^{52}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)R^{52}$ 、 $-C(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)R^{52}$ 、 $-OC(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)N(R^{52})_2$ 、 $-OC(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}C(O)R^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)OR^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-P(O)(OR^{52})_2$ 、 $-P(O)(R^{52})_2$ 、 $-P(O)(OR^{52})(R^{52})$ 、 $-P(O)(NR^{52})(R^{52})$ 、 $-NR^{52}P(O)(R^{52})$ 、 $-P(O)(NR^{52})(OR^{52})$ 、 $-P(O)(NR^{52})_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{52})$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基；

R^{51} 在每次出現時獨立地選自：

氫、 $-C(O)R^{52}$ 、 $-C(O)OR^{52}$ 、 $-C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-C(O)NR^{53}R^{54}$ ；

C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基，其中之每一者在每次出現時獨立地視情況經一或多個選自以下之取代基取代：鹵素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{52}$ 、 $-SR^{52}$ 、 $-N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{53}R^{54}$ 、 $-S(=O)R^{52}$ 、 $-S(=O)_2R^{52}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、

$\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{52})_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{52})(\text{R}^{52})$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{NR}^{52})(\text{R}^{52})$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{P}(\text{O})(\text{R}^{52})$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{NR}^{52})(\text{OR}^{52})$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{NR}^{52})_2$ 、 $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $=\text{N}(\text{R}^{52})$ 、 C_{3-12} 碳環及3員至12員雜環；及

C_{3-12} 碳環及3員至12員雜環，

其中 R^{51} 中之各 C_{3-12} 碳環及3員至12員雜環獨立地視情況經一或多個選自以下之取代基取代：鹵素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{SR}^{52}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{52})_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{52})(\text{R}^{52})$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{NR}^{52})(\text{R}^{52})$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{P}(\text{O})(\text{R}^{52})$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{NR}^{52})(\text{OR}^{52})$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{NR}^{52})_2$ 、 $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $=\text{N}(\text{R}^{52})$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基；

R^{52} 在每次出現時獨立地選自氫；及 C_{1-20} 烷基、 C_{2-20} 烯基、 C_{2-20} 炔基、1員至6員雜烷基、 C_{3-12} 碳環及3員至12員雜環，其中之每一者視

情況經鹵素、-CN、-NO₂、-NH₂、-NHCH₃、-NHCH₂CH₃、=O、-OH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、C₃₋₁₂碳環或3員至6員雜環取代；

R⁵³及R⁵⁴與其所連接之氮原子一起形成雜環，其視情況經一或多個R⁵⁰取代；

R⁵⁷選自：

氫、鹵素、-NO₂、-CN、-SR⁵²、-NR⁵³R⁵⁴、-S(=O)R⁵²、-S(=O)₂R⁵⁸、-S(=O)₂N(R⁵²)₂、-S(=O)₂NR⁵³R⁵⁴、-NR⁵²S(=O)₂R⁵²、-NR⁵²S(=O)₂N(R⁵²)₂、-NR⁵²S(=O)₂NR⁵³R⁵⁴、-C(O)OR⁵²、-OC(O)R⁵²、-OC(O)OR⁵²、-OC(O)N(R⁵²)₂、-OC(O)NR⁵³R⁵⁴、-NR⁵²C(O)OR⁵²、-NR⁵²C(O)N(R⁵²)₂、-NR⁵²C(O)NR⁵³R⁵⁴、-C(O)NH(C₁₋₆烷基)、-C(O)NR⁵³R⁵⁴、-P(O)(OR⁵²)₂、-P(O)(R⁵²)₂、-P(O)(OR⁵²)(R⁵²)、-P(O)(NR⁵²)(R⁵²)、-NR⁵²P(O)(R⁵²)、-P(O)(NR⁵²)(OR⁵²)、-P(O)(NR⁵²)₂、=S、=N(R⁵²)；及

C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀烯基及C₂₋₁₀炔基，其中之每一者在每次出現時獨立地經一或多個選自以下之取代基取代：-NO₂、-CN、-SR⁵²、-N(R⁵²)₂、-NR⁵³R⁵⁴、-S(=O)R⁵²、-S(=O)₂R⁵²、-S(=O)₂N(R⁵²)₂、-S(=O)₂NR⁵³R⁵⁴、-NR⁵²S(=O)₂R⁵²、-NR⁵²S(=O)₂N(R⁵²)₂、-NR⁵²S(=O)₂NR⁵³R⁵⁴、-C(O)R⁵²、-C(O)OR⁵²、-OC(O)R⁵²、-OC(O)OR⁵²、-OC(O)N(R⁵²)₂、-OC(O)NR⁵³R⁵⁴、-NR⁵²C(O)R⁵²、-NR⁵²C(O)OR⁵²、-NR⁵²C(O)N(R⁵²)₂、-NR⁵²C(O)NR⁵³R⁵⁴、-P(O)(OR⁵²)₂、-P(O)(R⁵²)₂、-P(O)(OR⁵²)(R⁵²)、-P(O)(NR⁵²)(R⁵²)、-NR⁵²P(O)(R⁵²)、-P(O)(NR⁵²)(OR⁵²)、-

$P(O)(NR^{52})_2$ 、 $=S$ 及 $=N(R^{52})$ ；及

R^{58} 選自氫；及 C_{1-20} 烷基、 C_{3-20} 烯基、 C_{2-20} 炔基、1員至6員雜烷基、 C_{3-12} 碳環及3員至12員雜環，其中之每一者視情況經以下取代：
鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-NHCH_2CH_3$ 、 $=O$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 C_{3-12} 碳環或3員至6員雜環；

R^{A1} 在每次出現時獨立地選自氫及 R^{50} ；

R^{A2} 在每次出現時獨立地選自氫及 R^{50} ；

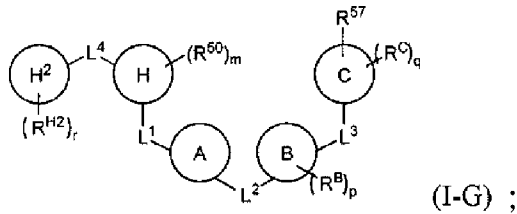
R^H 及 R^B 中之每一者在每次出現時獨立地選自 R^{50} ，或連接至相同原子或不同原子之兩個 R^H 基團或兩個 R^B 基團可一起視情況形成橋或環；

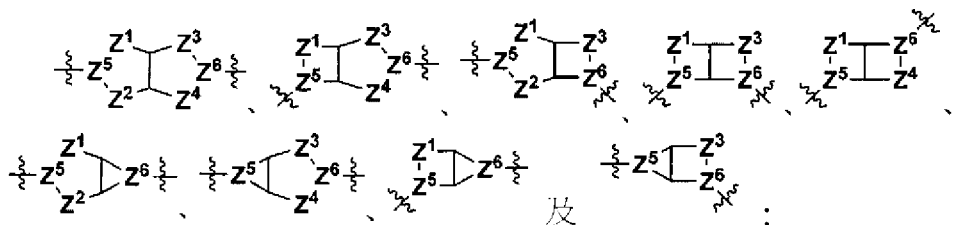
R^C 在每次出現時獨立地選自氫或 R^{50} ，或連接至相同原子或不同原子之兩個 R^C 基團可一起視情況形成橋或環；及

m 、 p 及 q 中之每一者獨立地為0至12之整數。

【第2項】

一種式(I-G)化合物：





Z¹、Z²、Z³及Z⁴中之每一者獨立地選自-C(R^{A1})(R^{A2})-、-C(R^{A1})(R^{A2})-C(R^{A1})(R^{A2})-、-C(O)-及-C(R^{A1})(R^{A2})-C(O)-，其中Z¹、Z²、Z³及Z⁴中不超過一者為-C(O)-或-C(R^{A1})(R^{A2})-C(O)-；

Z⁵及Z⁶獨立地選自-C(H)-及-N-；

B選自C₃₋₁₂碳環及3員至12員雜環；

C選自鍵、C₃₋₁₂碳環及3員至12員雜環；

L¹、L²、L³及L⁴中之每一者獨立地選自鍵、-O-、-S-、-N(R⁵¹)-、-N(R⁵¹)CH₂-、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-OC(O)O-、-C(O)N(R⁵¹)-、-C(O)N(R⁵¹)C(O)-、-C(O)N(R⁵¹)C(O)N(R⁵¹)-、-N(R⁵¹)C(O)-、-N(R⁵¹)C(O)N(R⁵¹)-、-N(R⁵¹)C(O)O-、-OC(O)N(R⁵¹)-、-C(NR⁵¹)-、-N(R⁵¹)C(NR⁵¹)-、-C(NR⁵¹)N(R⁵¹)-、-N(R⁵¹)C(NR⁵¹)N(R⁵¹)-、-S(O)₂-、-OS(O)-、-S(O)O-、-S(O)-、-OS(O)₂-、-S(O)₂O-、-N(R⁵¹)S(O)₂-、-S(O)₂N(R⁵¹)-、-N(R⁵¹)S(O)-、-S(O)N(R⁵¹)-、-N(R⁵¹)S(O)₂N(R⁵¹)-及-N(R⁵¹)S(O)N(R⁵¹)-，或選自伸烷基、伸烯基、伸炔基、伸雜烷基、伸雜烯基及伸雜炔基，其中之每一者視情況經一或多個R⁵⁰取代，其中連接至L¹、L²或L³中任一者之相同原子或不同原子之兩個R⁵⁰基團可一起視情況形成橋或環；

R⁵⁰在每次出現時獨立地選自：

鹵素、-NO₂、-CN、-OR⁵²、-SR⁵²、-N(R⁵²)₂、-NR⁵³R⁵⁴、-

$S(=O)R^{52}$ 、 $-S(=O)_2R^{52}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-$
 $NR^{52}S(=O)_2R^{52}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-$
 $C(O)R^{52}$ 、 $-C(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)R^{52}$ 、 $-OC(O)OR^{52}$ 、 $-$
 $OC(O)N(R^{52})_2$ 、 $-OC(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}C(O)R^{52}$ 、 $-$
 $NR^{52}C(O)OR^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-$
 $C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-P(O)(OR^{52})_2$ 、 $-P(O)(R^{52})_2$ 、 $-$
 $P(O)(OR^{52})(R^{52})$ 、 $-P(O)(NR^{52})(R^{52})$ 、 $-NR^{52}P(O)(R^{52})$ 、 $-$
 $P(O)(NR^{52})(OR^{52})$ 、 $-P(O)(NR^{52})_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{52})$ ；

C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基及 C_{2-10} 炔基，其中之每一者在每次出現時
獨立地視情況經一或多個選自以下之取代基取代：鹵素、 $-NO_2$ 、 $-$
 CN 、 $-OR^{52}$ 、 $-SR^{52}$ 、 $-N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{53}R^{54}$ 、 $-S(=O)R^{52}$ 、 $-$
 $S(=O)_2R^{52}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-$
 $NR^{52}S(=O)_2R^{52}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-$
 $C(O)R^{52}$ 、 $-C(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)R^{52}$ 、 $-OC(O)OR^{52}$ 、 $-$
 $OC(O)N(R^{52})_2$ 、 $-OC(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}C(O)R^{52}$ 、 $-$
 $NR^{52}C(O)OR^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-$
 $C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-P(O)(OR^{52})_2$ 、 $-P(O)(R^{52})_2$ 、 $-$
 $P(O)(OR^{52})(R^{52})$ 、 $-P(O)(NR^{52})(R^{52})$ 、 $-NR^{52}P(O)(R^{52})$ 、 $-$
 $P(O)(NR^{52})(OR^{52})$ 、 $-P(O)(NR^{52})_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{52})$ 、 C_{3-12} 碳
環及3員至12員雜環；及

C_{3-12} 碳環及3員至12員雜環，

其中 R^{50} 中之各 C_{3-12} 碳環及3員至12員雜環獨立地視情況經一或
多個選自以下之取代基取代：鹵素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{52}$ 、 $-$

SR^{52} 、 $-N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{53}R^{54}$ 、 $-S(=O)R^{52}$ 、 $-S(=O)_2R^{52}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)R^{52}$ 、 $-C(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)R^{52}$ 、 $-OC(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)N(R^{52})_2$ 、 $-OC(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}C(O)R^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)OR^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-P(O)(OR^{52})_2$ 、 $-P(O)(R^{52})_2$ 、 $-P(O)(OR^{52})(R^{52})$ 、 $-P(O)(NR^{52})(R^{52})$ 、 $-NR^{52}P(O)(R^{52})$ 、 $-P(O)(NR^{52})(OR^{52})$ 、 $-P(O)(NR^{52})_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{52})$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基；

R^{51} 在每次出現時獨立地選自：

氫、 $-C(O)R^{52}$ 、 $-C(O)OR^{52}$ 、 $-C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-C(O)NR^{53}R^{54}$ ；

C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基，其中之每一者在每次出現時獨立地視情況經一或多個選自以下之取代基取代：鹵素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{52}$ 、 $-SR^{52}$ 、 $-N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{53}R^{54}$ 、 $-S(=O)R^{52}$ 、 $-S(=O)_2R^{52}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)R^{52}$ 、 $-C(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)R^{52}$ 、 $-OC(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)N(R^{52})_2$ 、 $-OC(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}C(O)R^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)OR^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-P(O)(OR^{52})_2$ 、 $-P(O)(R^{52})_2$ 、 $-P(O)(OR^{52})(R^{52})$ 、 $-P(O)(NR^{52})(R^{52})$ 、 $-NR^{52}P(O)(R^{52})$ 、 $-P(O)(NR^{52})(OR^{52})$ 、 $-P(O)(NR^{52})_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{52})$ 、 C_{3-12} 碳

環及3員至12員雜環；及

C₃₋₁₂碳環及3員至12員雜環，

其中R⁵¹中之各C₃₋₁₂碳環及3員至12員雜環獨立地視情況經一或多個選自以下之取代基取代：鹵素、-NO₂、-CN、-OR⁵²、-SR⁵²、-N(R⁵²)₂、-NR⁵³R⁵⁴、-S(=O)R⁵²、-S(=O)₂R⁵²、-S(=O)₂N(R⁵²)₂、-S(=O)₂NR⁵³R⁵⁴、-NR⁵²S(=O)₂R⁵²、-NR⁵²S(=O)₂N(R⁵²)₂、-NR⁵²S(=O)₂NR⁵³R⁵⁴、-C(O)R⁵²、-C(O)OR⁵²、-OC(O)R⁵²、-OC(O)OR⁵²、-OC(O)N(R⁵²)₂、-OC(O)NR⁵³R⁵⁴、-NR⁵²C(O)R⁵²、-NR⁵²C(O)OR⁵²、-NR⁵²C(O)N(R⁵²)₂、-NR⁵²C(O)NR⁵³R⁵⁴、-C(O)N(R⁵²)₂、-C(O)NR⁵³R⁵⁴、-P(O)(OR⁵²)₂、-P(O)(R⁵²)₂、-P(O)(OR⁵²)(R⁵²)、-P(O)(NR⁵²)(R⁵²)、-NR⁵²P(O)(R⁵²)、-P(O)(NR⁵²)(OR⁵²)、-P(O)(NR⁵²)₂、=O、=S、=N(R⁵²)、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、C₂₋₆烯基及C₂₋₆炔基；

R⁵²在每次出現時獨立地選自氫；及C₁₋₂₀烷基、C₂₋₂₀烯基、C₂₋₂₀炔基、1員至6員雜烷基、C₃₋₁₂碳環及3員至12員雜環，其中之每一者視情況經鹵素、-CN、-NO₂、-NH₂、-NHCH₃、-NHCH₂CH₃、=O、-OH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、C₃₋₁₂碳環或3員至6員雜環取代；

R⁵³及R⁵⁴與其所連接之氮原子一起形成雜環，其視情況經一或多個R⁵⁰取代；

R⁵⁷選自：

氫、鹵素、-NO₂、-CN、-SR⁵²、-NR⁵³R⁵⁴、-S(=O)R⁵²、-S(=O)₂R⁵⁸、-S(=O)₂N(R⁵²)₂、-S(=O)₂NR⁵³R⁵⁴、-

$\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{52})_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{52})(\text{R}^{52})$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{NR}^{52})(\text{R}^{52})$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{P}(\text{O})(\text{R}^{52})$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{NR}^{52})(\text{OR}^{52})$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{NR}^{52})_2$ 、 $=\text{S}$ 、 $=\text{N}(\text{R}^{52})$ ；及

C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基及 C_{2-10} 炔基，其中之每一者在每次出現時獨立地經一或多個選自以下之取代基取代： $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SR}^{52}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{52})_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{52})(\text{R}^{52})$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{NR}^{52})(\text{R}^{52})$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{P}(\text{O})(\text{R}^{52})$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{NR}^{52})(\text{OR}^{52})$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{NR}^{52})_2$ 、 $=\text{S}$ 及 $=\text{N}(\text{R}^{52})$ ；及

R^{58} 選自氫；及 C_{1-20} 烷基、 C_{3-20} 烯基、 C_{2-20} 炔基、1員至6員雜烷基、 C_{3-12} 碳環及3員至12員雜環，其中之每一者視情況經以下取代：鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $=\text{O}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 C_{3-12} 碳環或3員至6員雜環；

$\text{R}^{\text{A}1}$ 在每次出現時獨立地選自氫及 R^{50} ；

$\text{R}^{\text{A}2}$ 在每次出現時獨立地選自氫及 R^{50} ；

R^B 在每次出現時獨立地選自 R^{50} ，或連接至相同原子或不同原子之兩個 R^B 基團可一起視情況形成橋或環；

R^{H2} 在每次出現時獨立地選自 R^{50} ，或連接至相同原子或不同原子之兩個 R^{H2} 基團可一起視情況形成橋或環；

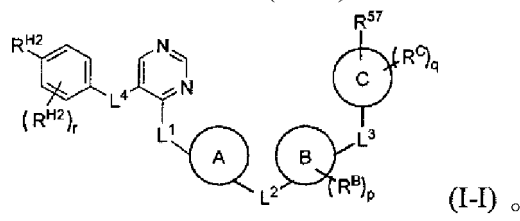
R^C 在每次出現時獨立地選自氫或 R^{50} ，或連接至相同原子或不同原子之兩個 R^C 基團可一起視情況形成橋或環；

r 為1至6之整數；及

m 、 p 及 q 中之每一者獨立地為0至12之整數。

【第3項】

如請求項2之化合物，其中該式(I-G)化合物由式(I-I)表示：



【第4項】

如請求項2或3之化合物，其中 L^4 選自-O-、-S-、-NH-及-CH₂-。

【第5項】

如請求項4之化合物，其中 L^4 選自-O-及-NH-。

【第6項】

如請求項2至5中任一項之化合物，其中 R^{H2} 選自鹵基、-C(O) R^{52} 及-C(O)N(R^{52})₂。

【第7項】

如請求項6之化合物，其中 R^{52} 選自氫及C₁₋₁₀烷基。

【第8項】

如前述請求項中任一項之化合物，其中C為C₃₋₁₂碳環或3員至12員雜

環。

【第9項】

如請求項8之化合物，其中C為5員至12員雜環，其中該雜環包含至少一個氮原子。

【第10項】

如請求項9之化合物，其中C為芳族。

【第11項】

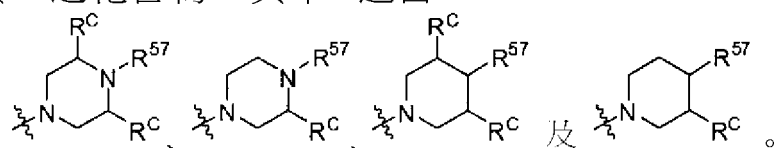
如請求項9之化合物，其中C為飽和。

【第12項】

如請求項11之化合物，其中C選自哌啶基、哌嗪基及嗎啉基。

【第13項】

如請求項12之化合物，其中C選自：



【第14項】

如請求項1或13之化合物，其中 R^{57} 選自 $S(=O)R^{52}$ 、 $-S(=O)_2R^{58}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{52})_2$ 及 $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$ 。

【第15項】

如請求項1或14中任一項之化合物，其中 R^{57} 選自 $-S(=O)CH_3$ 、 $-S(=O)_2CH_3$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-NHS(=O)_2CH_3$ 及 $-S(=O)_2NHCH_3$ 。

【第16項】

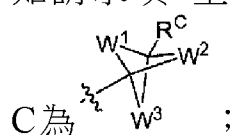
如請求項1至15中任一項之化合物，其中 R^C 選自 C_{1-3} 烷基及 C_{1-3} 鹵烷基。

【第17項】

如請求項1至12中任一項之化合物，其中 q 為至少1，且其中 R^C 選自鹵素、 $-N(R^{52})_2$ 、 $-S(=O)R^{52}$ 、 $-S(=O)_2R^{52}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$ 、 $=O$ 、 $-C(O)R^{52}$ 、 $-C(O)OR^{52}$ 、 $-C(O)N(R^{52})_2$ 、 C_{1-3} 烷基及 C_{1-3} 鹵烷基，或連接至不同原子之兩個 R^C 基團可一起形成 C_{1-3} 橋。

【第18項】

如請求項1至8中任一項之化合物，其中：



W^1 為視情況經一或多個 R^{50} 取代之 C_{1-4} 伸烷基；

W^2 選自一鍵；及視情況經一或多個 R^{50} 取代之 C_{1-4} 伸烷基；及

W^3 選自不存在；及視情況經一或多個 R^{50} 取代之 C_{1-4} 伸烷基。

【第19項】

如請求項18之化合物，其中 W^1 、 W^2 及 W^3 各自獨立地選自 C_{1-4} 伸烷基，其中各 C_{1-4} 伸烷基視情況經一或多個 R^{50} 取代。

【第20項】

如請求項19之化合物，其中 W^1 、 W^2 及 W^3 各自為 C_1 伸烷基。

【第21項】

如請求項20之化合物，其中 W^1 及 W^2 各自為 C_1 伸烷基且 W^3 不存在。

【第22項】

如請求項18至21中任一項之化合物，其中 R^C 選自 $-N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$ 、 $-C(O)R^{52}$ 、 $-C(O)OR^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)R^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)OR^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)N(R^{52})_2$ 及 $-C(O)NR^{53}R^{54}$ 。

【第23項】

如請求項1至22中任一項之化合物，其中 L^3 包含小於20個原子。

【第24項】

如請求項1至23中任一項之化合物，其中 L^3 不為一鍵。

【第25項】

如請求項1至24中任一項之化合物，其中 L^3 為視情況經一或多個 R^{50} 取代之 C_{1-6} 伸烷基。

【第26項】

如請求項24之化合物，其中 L^3 為經至少一個 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 鹵烷基取代且視情況進一步經一或多個 R^{50} 取代之 C_2 伸烷基。

【第27項】

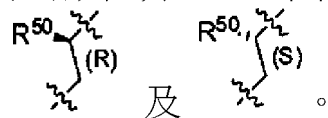
如請求項1至26中任一項之化合物，其中 L^3 經=O、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-3} 烷基(環丙基)、 C_{1-3} 烷基($NR^{52}C(O)R^{52}$)或-O(C_{1-6} 烷基)取代。

【第28項】

如請求項27之化合物，其中 L^3 經- CH_3 取代。

【第29項】

如請求項1至26中任一項之化合物，其中 L^3 選自

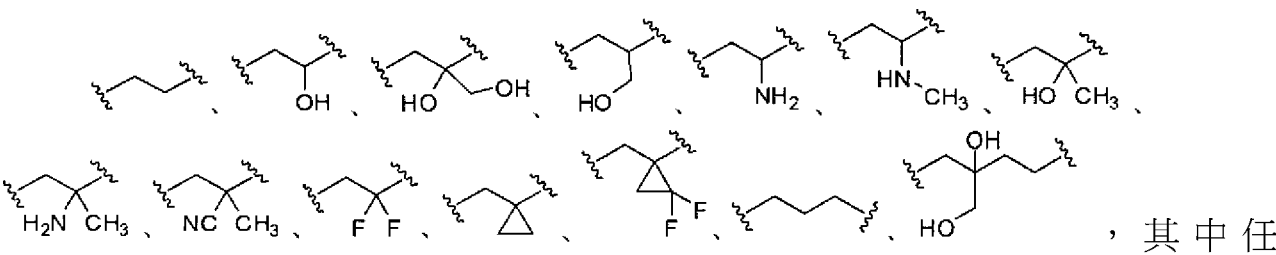


【第30項】

如請求項29之化合物，其中 R^{50} 為甲基。

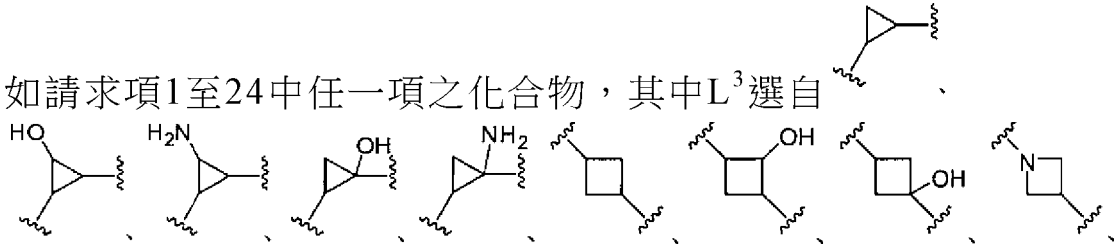
【第31項】

如請求項1至25中任一項之化合物，其中 L^3 選自 、



一者視情況經一或多個 R^{50} 取代。

【第32項】



及，其中任一者視情況經一或多個 R^{50} 取代。

【第33項】

如請求項1或8至32中任一項之化合物，其中：

H為5員至12員雜環；及

B為5員至12員雜環或 C_{4-8} 碳環。

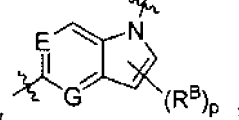
【第34項】

如請求項1至33中任一項之化合物，其中B為6員至12員雙環雜環。

【第35項】

如請求項34之化合物，其中B包含至少一個氮原子。

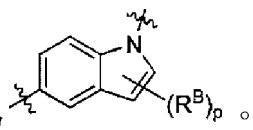
【第36項】

如請求項35之化合物，其中B為，其中E及G中之每一者獨立地為N或C。

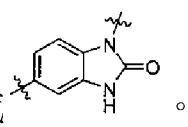
【第37項】

如請求項35之化合物，其中B為伸吡啶基。

【第38項】

如請求項37之化合物，其中B為 。

【第39項】

如請求項1至33中任一項之化合物，其中B為伸苯基或 。

【第40項】

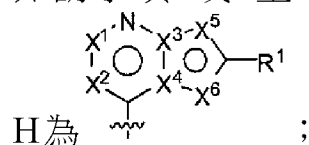
如請求項1至39中任一項之化合物，其中 R^B 選自鹵素、甲基、-CN、-OR⁵²及-N(R⁵²)₂。

【第41項】

如請求項1或8至40中任一項之化合物，其中H為6員至12員雙環雜環。

【第42項】

如請求項1或8至41中任一項之化合物，其中：



X^1 及 X^2 中之每一者獨立地選自CR²及N；

X^3 及 X^4 中之每一者獨立地選自C及N；

X^5 及 X^6 中之每一者獨立地選自CR³、N、NR⁴、O及S；

R^1 、 R^2 及 R^3 中之每一者在每次出現時獨立地選自氫及R⁵⁰；及

R^4 選自R⁵¹。

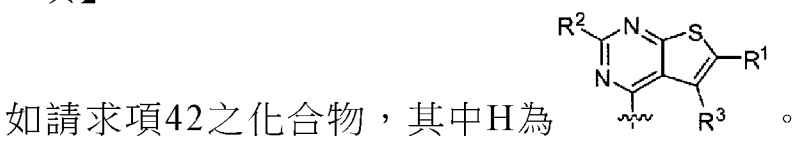
【第43項】

如請求項42之化合物，其中 X^3 及 X^4 各自為C。

【第44項】

如請求項42或43之化合物，其中 X^6 為 CR^3 ，且 R^3 選自氫、鹵素、 $-OR^{52}$ 、 $-N(R^{52})_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)OR^{52}$ 、 C_{1-3} 烷基及 C_{1-3} 鹵烷基。

【第45項】

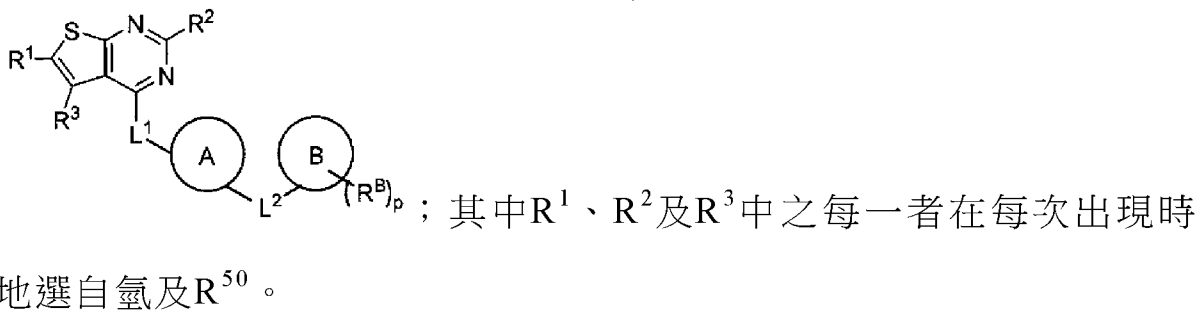


【第46項】

如請求項45之化合物，其中 R^2 選自氫、鹵素、 $-OR^{52}$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(R^{52})_2$ 、 $-CN$ 、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷基- OR^{52} 、 C_{1-3} 烷基- $N(R^{52})_2$ 、 C_{1-3} 鹵烷基、 C_{2-3} 烯基及 C_{2-3} 炔基。

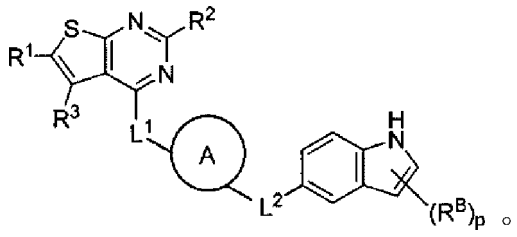
【第47項】

如請求項1之化合物，其具有以下結構：



【第48項】

如請求項47之化合物，其具有以下結構：



【第49項】

如請求項48之化合物，其中 R^2 選自鹵素、 $-OR^{52}$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(R^{52})_2$ 、 $-CN$ 、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷基- OR^{52} 、 C_{1-3} 烷基- $N(R^{52})_2$ 、 C_{1-3} 鹵烷基、 C_{2-3} 烯基及 C_{2-3} 炔基。

【第50項】

如請求項45至49中任一項之化合物，其中 R^3 選自氫、鹵素、 $-OR^{52}$ 、 $-N(R^{52})_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)OR^{52}$ 、 C_{1-3} 烷基及 C_{1-3} 鹵烷基。

【第51項】

如請求項42至50中任一項之化合物，其中 R^1 為 C_{1-3} 鹵烷基。

【第52項】

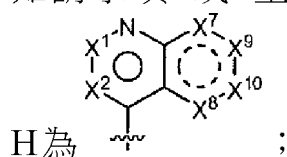
如請求項51之化合物，其中 R^1 為 。

【第53項】

如請求項1或8至41中任一項之化合物，其中H為噻吩并嘧啶基或噻吩并吡啶基。

【第54項】

如請求項1或8至41中任一項之化合物，其中：



X^1 及 X^2 中之每一者獨立地為 CR^2 或N；

X^7 、 X^8 、 X^9 及 X^{10} 中之每一者獨立地為 CR^{16} 、 $CR^{17}R^{18}$ 、N、 NR^{19} 、O或S；

R^{16} 、 R^{17} 及 R^{18} 中之每一者在每次出現時獨立地選自氫及 R^{50} ；及

R^{19} 選自 R^{51} 。

【第55項】

如請求項42至44或54中任一項之化合物，其中 X^1 為 CR^2 ，且 R^2 選自氫、鹵素、 $-OH$ 、 $-OR^{52}$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(R^{52})_2$ 、 $-CN$ 、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷基- OR^{52} 、 C_{1-3} 烷基- $N(R^{52})_2$ 、 C_{1-3} 鹵烷基、 C_{2-3} 烯基及 C_{2-3} 炔基。

【第56項】

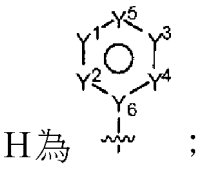
如請求項42至44、54或55中任一項之化合物，其中 X^2 為N。

【第57項】

如請求項1或8至40中任一項之化合物，其中H為5員或6員單環雜環。

【第58項】

如請求項57之化合物，其中：



Y^1 、 Y^2 及 Y^4 中之每一者獨立地為 CR^2 、N、 NR^{21} 、O或S；

Y^5 為 CR^{20} 、N、 NR^{21} 、O或S；

Y^6 為C或N；

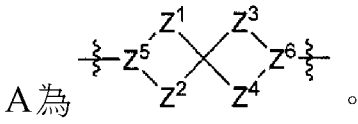
Y^3 為一鍵、 CR^{22} 或N，其中當 Y^3 為 CR^{22} 或N時，則 Y^1 、 Y^2 及 Y^4 中之每一者獨立地為 CR^2 、N或 NR^{21} ，且 Y^5 為 CR^{20} 、N或 NR^{21} ；

R^2 及 R^{20} 中之每一者在每次出現時獨立地選自氫及 R^{50} ；及

R^{21} 選自 R^{51} 。

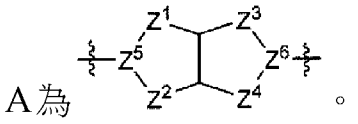
【第59項】

如請求項1至58中任一項之化合物，其中：



【第60項】

如請求項1至58中任一項之化合物，其中：



【第61項】

如請求項59或60之化合物，其中 Z^5 及 Z^6 為N。

【第62項】

如請求項59至61中任一項之化合物，其中 R^{A1} 在每次出現時獨立地選自氫、鹵基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 鹵烷氧基、-CN、- NO_2 及-OH。

【第63項】

如請求項59至62中任一項之化合物，其中 R^{A2} 在每次出現時獨立地選自氫、鹵基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 鹵烷氧基、-CN、- NO_2 及-OH。

【第64項】

如請求項1至63中任一項之化合物，其中 L^1 為一鍵或 $-N(R^{51})-$ 。

【第65項】

如請求項1至63中任一項之化合物，其中 L^1 不為一鍵。

【第66項】

如請求項1至63中任一項之化合物，其中 L^1 為-NH-。

【第67項】

如請求項1至66中任一項之化合物，其中 L^2 不為一鍵。

【第68項】

如請求項1至67中任一項之化合物，其中 L^2 為伸烷基或伸雜烷基，其中之每一者視情況經一或多個 R^{50} 取代。

【第69項】

如請求項1至68中任一項之化合物，其中 L^2 為視情況經一或多個 R^{50}

取代之C₁₋₄伸烷基。

【第70項】

如請求項69之化合物，其中L²經=O取代。

【第71項】

如請求項1至67中任一項之化合物，其中L²選自-CH₂-、-N(R⁵¹)-、-N(R⁵¹)CH₂-、-N(R⁵¹)C(O)-及-N(R⁵¹)S(O)₂-。

【第72項】

如請求項71之化合物，其中L²為-CH₂-。

【第73項】

如請求項1之化合物，其中：

H為5員至12員雜環；

B為伸呔啉基；及

C為5員至6員雜環。

【第74項】

如請求項1之化合物，其中：

H為噻吩并嘧啶基或噻吩并吡啶基；

B為伸呔啉基；及

C為哌啶基、哌嗪基或嗎啉基。

【第75項】

如請求項1之化合物，其中：

H為噻吩并嘧啶基或噻吩并吡啶基；

B為伸呔啉基；及

L¹、L²及L³不為鍵。

【第76項】

如請求項1之化合物，其中：

H為噻吩并嘧啶基；

B為6員至12員雙環雜環；

m為0至3之整數；及

p為0至3之整數。

【第77項】

如請求項1之化合物，其中：

H為噻吩并嘧啶基；

B為伸吡啶基；

L^1 及 L^2 各自獨立地選自-O-、-S-、-NH-及-CH₂-；

L^3 選自鍵、-O-、-S-、-N(R⁵¹)-、-N(R⁵¹)CH₂-、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-OC(O)O-、-C(O)N(R⁵¹)-、-C(O)N(R⁵¹)C(O)-、-C(O)N(R⁵¹)C(O)N(R⁵¹)-、-N(R⁵¹)C(O)-、-N(R⁵¹)C(O)N(R⁵¹)-、-N(R⁵¹)C(O)O-、-OC(O)N(R⁵¹)-、-C(NR⁵¹)-、-N(R⁵¹)C(NR⁵¹)-、-C(NR⁵¹)N(R⁵¹)-、-N(R⁵¹)C(NR⁵¹)N(R⁵¹)-、-S(O)₂-、-OS(O)-、-S(O)O-、-S(O)-、-OS(O)₂-、-S(O)₂O-、-N(R⁵¹)S(O)₂-、-S(O)₂N(R⁵¹)-、-N(R⁵¹)S(O)-、-S(O)N(R⁵¹)-、-N(R⁵¹)S(O)₂N(R⁵¹)-、-N(R⁵¹)S(O)N(R⁵¹)-；伸烷基、伸烯基、伸炔基、伸雜烷基、伸雜烯基及伸雜炔基，其中之每一者視情況經一或多個R⁵⁰取代，其中連接至 L^3 之相同原子或不同原子之兩個R⁵⁰基團可一起視情況形成環；

R^B及R^C在每次出現時各自獨立地選自R⁵⁰，或連接至相同原子或不同原子之兩個R^B基團或兩個R^C基團可一起視情況形成環；

m為0至3之整數；

p為0至6之整數；及

q為0至6之整數。

【第78項】

如請求項1之化合物，其中：

H為噻吩并嘧啶基；

B為伸引哌基；

L¹及L²各自獨立地選自-O-、-S-、-NH-及-CH₂-；

L³選自C₁₋₆伸烷基、C₂₋₆伸烯基及C₂₋₆伸炔基，其中之每一者視情況經一或多個R⁵⁰取代；

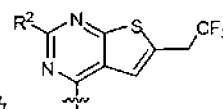
R^B及R^C在每次出現時各自獨立地選自R⁵⁰，或連接至相同原子或不同原子之兩個R^B基團或兩個R^C基團可一起視情況形成橋或環；

m為0至3之整數；

p為0至3之整數；及

q為0至6之整數。

【第79項】



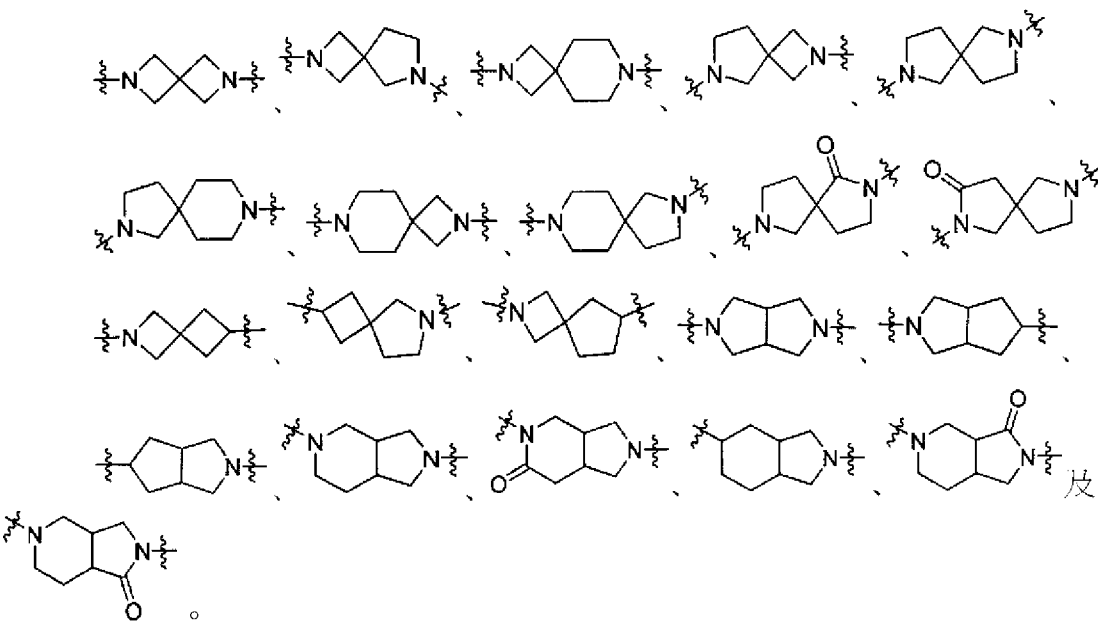
如請求項76至78中任一項之化合物，其中H為 , 且R²選自氫、鹵素、-OH、-OR⁵²、-NH₂、-N(R⁵²)₂、-CN、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷基-OR⁵²、C₁₋₃烷基-N(R⁵²)₂、C₁₋₃鹵烷基、C₂₋₃烯基及C₂₋₃炔基。

【第80項】

如請求項79之化合物，其中R²選自-NH₂、-CH₃及-NHCH₃。

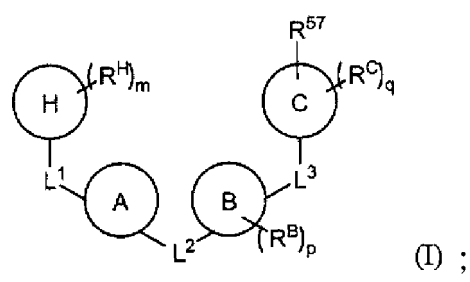
【第81項】

如請求項1至80中任一項之化合物，其中A選自：



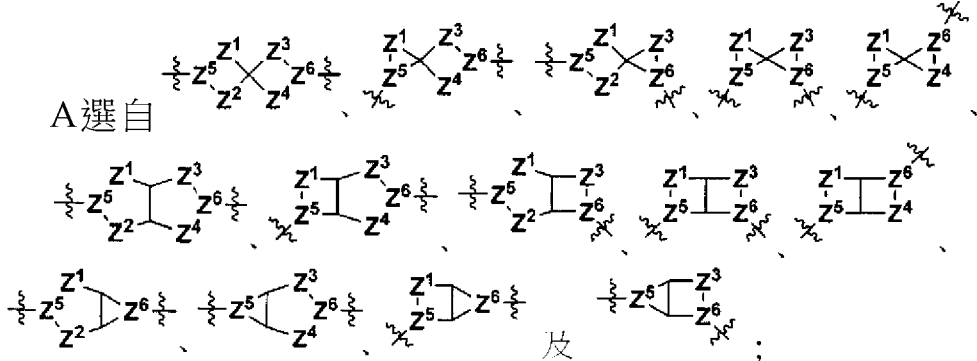
【第82項】

一種式(I)化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

H選自C₃₋₁₂碳環及3員至12員雜環；



Z¹、Z²、Z³及Z⁴中之每一者獨立地選自-C(R^{A1})(R^{A2})-、-C(R^{A1})(R^{A2})-C(R^{A1})(R^{A2})-、-C(O)-及-C(R^{A1})(R^{A2})-C(O)-，其中Z¹、Z²、Z³及Z⁴中不超過一者為-C(O)-或-C(R^{A1})(R^{A2})-C(O)-；

Z^5 及 Z^6 獨立地選自-C(H)-及-N-；

B選自 C_{3-12} 碳環及3員至12員雜環；

C選自鍵、 C_{3-12} 碳環及3員至12員雜環；

L^1 、 L^2 及 L^3 中之每一者獨立地選自鍵、-O-、-S-、-N(R^{51})-、-N(R^{51})CH₂-、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-OC(O)O-、-C(O)N(R^{51})-、-C(O)N(R^{51})C(O)-、-C(O)N(R^{51})C(O)N(R^{51})-、-N(R^{51})C(O)-、-N(R^{51})C(O)N(R^{51})-、-N(R^{51})C(O)O-、-OC(O)N(R^{51})-、-C(NR⁵¹)-、-N(R^{51})C(NR⁵¹)-、-C(NR⁵¹)N(R^{51})-、-N(R^{51})C(NR⁵¹)N(R^{51})-、-S(O)₂-、-OS(O)-、-S(O)O-、-S(O)-、-OS(O)₂-、-S(O)₂O-、-N(R^{51})S(O)₂-、-S(O)₂N(R^{51})-、-N(R^{51})S(O)-、-S(O)N(R^{51})-、-N(R^{51})S(O)₂N(R^{51})-及-N(R^{51})S(O)N(R^{51})-，或選自伸烷基、伸烯基、伸炔基、伸雜烷基、伸雜烯基及伸雜炔基，其中之每一者視情況經一或多個 R^{50} 取代，其中連接至 L^1 、 L^2 或 L^3 中任一者之相同原子或不同原子之兩個 R^{50} 基團可一起視情況形成橋或環；

R^{50} 在每次出現時獨立地選自：

鹵素、-NO₂、-CN、-OR⁵²、-SR⁵²、-N(R^{52})₂、-NR⁵³R⁵⁴、-S(=O)R⁵²、-S(=O)₂R⁵²、-S(=O)₂N(R^{52})₂、-S(=O)₂NR⁵³R⁵⁴、-NR⁵²S(=O)₂R⁵²、-NR⁵²S(=O)₂N(R^{52})₂、-NR⁵²S(=O)₂NR⁵³R⁵⁴、-C(O)R⁵²、-C(O)OR⁵²、-OC(O)R⁵²、-OC(O)OR⁵²、-OC(O)N(R^{52})₂、-OC(O)NR⁵³R⁵⁴、-NR⁵²C(O)R⁵²、-NR⁵²C(O)OR⁵²、-NR⁵²C(O)N(R^{52})₂、-NR⁵²C(O)NR⁵³R⁵⁴、-C(O)N(R^{52})₂、-C(O)NR⁵³R⁵⁴、-P(O)(OR⁵²)₂、-P(O)(R⁵²)₂、-

$P(O)(OR^{52})(R^{52})$ 、 $-P(O)(NR^{52})(R^{52})$ 、 $-NR^{52}P(O)(R^{52})$ 、
 $P(O)(NR^{52})(OR^{52})$ 、 $-P(O)(NR^{52})_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{52})$ ；

C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基及 C_{2-10} 炔基，其中之每一者在每次出現時獨立地視情況經一或多個選自以下之取代基取代：鹵素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{52}$ 、 $-SR^{52}$ 、 $-N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{53}R^{54}$ 、 $-S(=O)R^{52}$ 、 $-S(=O)_2R^{52}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)R^{52}$ 、 $-C(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)R^{52}$ 、 $-OC(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)N(R^{52})_2$ 、 $-OC(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}C(O)R^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)OR^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-P(O)(OR^{52})_2$ 、 $-P(O)(R^{52})_2$ 、 $-P(O)(OR^{52})(R^{52})$ 、 $-P(O)(NR^{52})(R^{52})$ 、 $-NR^{52}P(O)(R^{52})$ 、 $-P(O)(NR^{52})(OR^{52})$ 、 $-P(O)(NR^{52})_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{52})$ 、 C_{3-12} 碳環及3員至12員雜環；及

C_{3-12} 碳環及3員至12員雜環，

其中 R^{50} 中之各 C_{3-12} 碳環及3員至12員雜環獨立地視情況經一或多個選自以下之取代基取代：鹵素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{52}$ 、 $-SR^{52}$ 、 $-N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{53}R^{54}$ 、 $-S(=O)R^{52}$ 、 $-S(=O)_2R^{52}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)R^{52}$ 、 $-C(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)R^{52}$ 、 $-OC(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)N(R^{52})_2$ 、 $-OC(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}C(O)R^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)OR^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)N(R^{52})_2$ 、

$C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-P(O)(OR^{52})_2$ 、 $-P(O)(R^{52})_2$ 、 $-P(O)(OR^{52})(R^{52})$ 、 $-P(O)(NR^{52})(R^{52})$ 、 $-NR^{52}P(O)(R^{52})$ 、 $-P(O)(NR^{52})(OR^{52})$ 、 $-P(O)(NR^{52})_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{52})$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基；

R^{51} 在每次出現時獨立地選自：

氫、 $-C(O)R^{52}$ 、 $-C(O)OR^{52}$ 、 $-C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-C(O)NR^{53}R^{54}$ ；

C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基，其中之每一者在每次出現時獨立地視情況經一或多個選自以下之取代基取代：鹵素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{52}$ 、 $-SR^{52}$ 、 $-N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{53}R^{54}$ 、 $-S(=O)R^{52}$ 、 $-S(=O)_2R^{52}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)R^{52}$ 、 $-C(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)R^{52}$ 、 $-OC(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)N(R^{52})_2$ 、 $-OC(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}C(O)R^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)OR^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-P(O)(OR^{52})_2$ 、 $-P(O)(R^{52})_2$ 、 $-P(O)(OR^{52})(R^{52})$ 、 $-P(O)(NR^{52})(R^{52})$ 、 $-NR^{52}P(O)(R^{52})$ 、 $-P(O)(NR^{52})(OR^{52})$ 、 $-P(O)(NR^{52})_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{52})$ 、 C_{3-12} 碳環及3員至12員雜環；及

C_{3-12} 碳環及3員至12員雜環，

其中 R^{51} 中之各 C_{3-12} 碳環及3員至12員雜環獨立地視情況經一或多個選自以下之取代基取代：鹵素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{52}$ 、 $-SR^{52}$ 、 $-N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{53}R^{54}$ 、 $-S(=O)R^{52}$ 、 $-S(=O)_2R^{52}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$ 、

$\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{52})_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{52})(\text{R}^{52})$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{NR}^{52})(\text{R}^{52})$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{P}(\text{O})(\text{R}^{52})$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{NR}^{52})(\text{OR}^{52})$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{NR}^{52})_2$ 、 $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $=\text{N}(\text{R}^{52})$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基；

R^{52} 在每次出現時獨立地選自氫；及 C_{1-20} 烷基、 C_{2-20} 烯基、 C_{2-20} 炔基、1員至6員雜烷基、 C_{3-12} 碳環及3員至12員雜環，其中之每一者視情況經鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $=\text{O}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 C_{3-12} 碳環或3員至6員雜環取代；

R^{53} 及 R^{54} 與其所連接之氮原子一起形成雜環，其視情況經一或多個 R^{50} 取代；

R^{57} 選自：

氫、鹵素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SR}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{58}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{52})_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{52})(\text{R}^{52})$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{NR}^{52})(\text{R}^{52})$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{P}(\text{O})(\text{R}^{52})$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{NR}^{52})(\text{OR}^{52})$ 、

$P(O)(NR^{52})_2$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{52})$ ；及

C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基及 C_{2-10} 炔基，其中之每一者在每次出現時獨立地經一或多個選自以下之取代基取代： $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-SR^{52}$ 、 $-N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{53}R^{54}$ 、 $-S(=O)R^{52}$ 、 $-S(=O)_2R^{52}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)R^{52}$ 、 $-C(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)R^{52}$ 、 $-OC(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)N(R^{52})_2$ 、 $-OC(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}C(O)R^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)OR^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-P(O)(OR^{52})_2$ 、 $-P(O)(R^{52})_2$ 、 $-P(O)(OR^{52})(R^{52})$ 、 $-P(O)(NR^{52})(R^{52})$ 、 $-NR^{52}P(O)(R^{52})$ 、 $-P(O)(NR^{52})(OR^{52})$ 、 $-P(O)(NR^{52})_2$ 、 $=S$ 及 $=N(R^{52})$ ；及

R^{58} 選自氫；及 C_{1-20} 烷基、 C_{3-20} 烯基、 C_{2-20} 炔基、1員至6員雜烷基、 C_{3-12} 碳環及3員至12員雜環，其中之每一者視情況經以下取代：鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-NHCH_2CH_3$ 、 $=O$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 C_{3-12} 碳環或3員至6員雜環；

R^{A1} 在每次出現時獨立地選自氫及 R^{50} ；

R^{A2} 在每次出現時獨立地選自氫及 R^{50} ；

R^H 及 R^B 中之每一者在每次出現時獨立地選自 R^{50} ，或連接至相同原子或不同原子之兩個 R^H 基團或兩個 R^B 基團可一起視情況形成橋或環；

R^C 在每次出現時獨立地選自氫或 R^{50} ，或連接至相同原子或不同原子之兩個 R^C 基團可一起視情況形成橋或環；及

m 、 p 及 q 中之每一者獨立地為0至12之整數。

【第83項】

如請求項1至82中任一項之化合物，其中該化合物以實質上純立體異構體提供。

【第84項】

如請求項83之化合物，其中該立體異構體以至少90%對映異構體過量提供。

【第85項】

如請求項1至84中任一項之化合物，其中該化合物經同位素富集。

【第86項】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至85中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之載劑。

【第87項】

如請求項86之醫藥組合物，其中該醫藥組合物經調配用於經口投與。

【第88項】

如請求項86之醫藥組合物，其中該醫藥組合物經調配用於注射。

【第89項】

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

【第90項】

一種治療個體之血液癌症之方法，該個體展現核仁磷酸蛋白(nucleophosmin)(NPM1)基因、DNA (胞嘧啶-5)-甲基轉移酶3A (DNMT3A)基因、FMS樣酪胺酸激酶-3 (FLT3)基因、異檸檬酸去氫酶1 (IDH1)基因、

異檸檬酸去氫酶2 (IDH2)基因或其組合之突變，該方法包含向該個體投與治療有效量之如請求項1至85中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【第91項】

一種治療有需要之個體之血液癌症之方法，其包含：

- a. 測定自該個體分離之生物樣品中存在或不存在NPM1突變、DNMT3A突變、FLT3突變、IDH1突變或IDH2突變中之一或多者；及
- b. 若測定該個體中存在NPM1突變、DNMT3A突變、FLT3突變、IDH1突變或IDH2突變中之一或多者，則向該個體投與治療有效量之如請求項1至85中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【第92項】

如請求項89至91中任一項之方法，其中該癌症為血液癌症。

【第93項】

如請求項92之方法，其中該癌症為白血病。

【第94項】

如請求項92之方法，其中該癌症為淋巴瘤。

【第95項】

如請求項92之方法，其中該癌症為混合系白血病(MLL)、MLL相關白血病、MLL關聯白血病、MLL陽性白血病、MLL誘發白血病、重排混合系白血病(MLL-r)、與MLL重排或MLL基因重排相關之白血病、急性白血病、慢性白血病、低惡性度白血病(indolent leukemia)、淋巴母細胞白血病、淋巴球性白血病、骨髓白血病、骨髓性白血病、兒童白血病、急性淋巴球性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、急性顆粒球性白血

病、急性非淋巴球性白血病、慢性淋巴球性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、骨髓增生疾病(MPD)、骨髓增生贅瘤(MPN)、漿細胞腫瘤、多發性骨髓瘤、骨髓發育不良、皮膚T細胞淋巴瘤、淋巴腫瘤、AIDS相關淋巴瘤、胸腺瘤、胸腺癌、蕁樣肉芽腫(mycosis fungoides)、阿爾伯特-巴贊(Alibert-Bazin)症候群、蕁樣肉芽腫(granuloma fungoides)、塞紮里症候群(Sezary Syndrome)、毛細胞白血病、T細胞前淋巴球性白血病(T-PLL)、大顆粒淋巴球性白血病、腦膜白血病、白血病軟腦膜炎、白血病腦膜炎、多發性骨髓瘤、霍奇金氏淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma)、非霍奇金氏淋巴瘤，或瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症(Waldenstrom's macroglobulinemia)。

【第96項】

如請求項92之方法，其中該癌症選自惡性淋巴瘤、白血病、成熟B細胞腫瘤、成熟T細胞及自然殺手(NK)細胞腫瘤、前驅體淋巴腫瘤、霍奇金氏淋巴瘤(HL)、漿細胞腫瘤、肥大細胞瘤、組織細胞及附屬淋巴細胞(accessory lymphoid cells)腫瘤、免疫增生性疾病、骨髓白血病及骨髓發育不良症候群(MDS)。

【第97項】

如請求項92之方法，其中該癌症選自急性骨髓性白血病、急性淋巴球性白血病、慢性骨髓性白血病、非霍奇金氏淋巴瘤、多發性骨髓瘤、混合系白血病及骨髓發育不良症候群。

【第98項】

如請求項97之方法，其中該癌症為急性骨髓性白血病。

【第99項】

一種治療患有急性骨髓性白血病或急性淋巴母細胞白血病之個體之方法，其包含：

a. 篩選存在MLL重排、MLL之部分串聯重複(partial tandem duplication)或提高的MEIS1表現水準之個體；及

b. 若測定存在該MLL重排、MLL之部分串聯重複或提高的MEIS1表現水準中之一或多者，則向該個體投與如請求項1至85中任一項之化合物或鹽。

【第100項】

一種治療有需要之個體之胰島素抗性、前期糖尿病(pre-diabetes)、糖尿病或糖尿病風險之方法，其包含向該個體投與治療有效量之如請求項1至85中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【第101項】

一種治療有需要之個體之高血糖症之方法，其包含向該個體投與治療有效量之如請求項1至85中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【第102項】

一種治療與MLL融合蛋白相關之疾病或病況之方法，其包含向有需要之個體投與有效量之如請求項1至85中任一項之化合物。

【第103項】

一種治療有需要之個體之由染色體11q23上染色體重排介導之病症的方法，該方法包含：向該個體投與治療有效量之如請求項1至85中任一項之化合物。

【第104項】

一種治療由menin及另一蛋白之間交互作用介導之病症的方法，其包

含向有需要之個體投與治療有效量之如請求項1至85中任一項之化合物。

【第105項】

如請求項89至104中任一項之方法，其中該個體為人類。

【第106項】

一種促進胰臟細胞增生之方法，其包含投與如請求項1至85中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【第107項】

如請求項106之方法，其中該胰臟細胞為胰島細胞。

【第108項】

如請求項106之方法，其中該胰臟細胞為 β 細胞。

【第109項】

如請求項108之方法，其中該 β 細胞增生係由 β 細胞產量提高證明。

【第110項】

如請求項108之方法，其中該 β 細胞增生係由胰島素產量提高證明。

【第111項】

如請求項106至110中任一項之方法，其進一步包含向個體投與該化合物。

【第112項】

如請求項111之方法，其中該個體罹患糖尿病。

【第113項】

如請求項112之方法，其中該糖尿病為1型糖尿病。

【第114項】

如請求項112之方法，其中該糖尿病為2型糖尿病。

【第115項】

如請求項111之方法，其中該個體罹患前期糖尿病。

【第116項】

如請求項111之方法，其中該個體罹患 β 細胞產量受損。

【第117項】

如請求項111之方法，其中該個體為人類。

【第118項】

一種抑制menin與MLL1、MLL2、MLL融合蛋白及MLL部分串聯重複中之一或多者交互作用的方法，其包含使menin與有效量之如請求項1至85中任一項之化合物接觸。

【第119項】

一種抑制menin-MLL交互作用之方法，其包含使menin與有效量之如請求項1至85中任一項之化合物接觸，其中該交互作用之抑制係由MLL融合蛋白靶基因之表現降低證明。

【第120項】

如請求項119之方法，其中該MLL融合蛋白靶基因為*HOXA9*、*DLX2*、*PBX3*或*MEIS1*。

【第121項】

一種使menin穩定之方法，其包含使menin與如請求項1至85中任一項之化合物接觸。

【第122項】

如請求項118至121中任一項之方法，其中該接觸包含接觸表現menin之細胞。

【第123項】

如請求項118至121中任一項之方法，其包含投與第二治療劑。

【第124項】

如請求項118至121中任一項之方法，其中該接觸在活體內發生。

【第125項】

如請求項118至121中任一項之方法，其中該接觸在活體外發生。

【第126項】

一種套組，其包含如請求項86之醫藥組合物及使用該組合物治療罹患由menin及另一蛋白之間交互作用介導之疾病或病況之個體的說明書。

