



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I858267 B

(45)公告日：中華民國 113 (2024) 年 10 月 11 日

(21)申請案號：110123105

(22)申請日：中華民國 110 (2021) 年 06 月 24 日

(51)Int. Cl.：

*C07D471/04 (2006.01)**C07D491/04 (2006.01)**C07D498/04 (2006.01)**C07D513/04 (2006.01)**C07D235/06 (2006.01)**A61K31/4985(2006.01)**A61K31/437 (2006.01)**A61K31/4375(2006.01)**A61K31/5377(2006.01)**A61K31/497 (2006.01)**A61P31/18 (2006.01)*

(30)優先權：2020/06/25

美國

63/044,086

(71)申請人：美商基利科學股份有限公司 (美國) GILEAD SCIENCES, INC. (US)

美國

(72)發明人：周 建宏 CHOU, CHIENHUNG (US)；加登 達里爾 KATO, DARRYL (US)；拉
澤威斯 史考特 E LAZERWITH, SCOTT E. (US)；林克 約翰 O LINK, JOHN
O. (US)；施若德爾 史考特 D SCHROEDER, SCOTT D. (US)；謝 浚銘 TSE,
WINSTON C. (US)；張 弱非 ZHANG, JENNIFER R. (US)

(74)代理人：陳長文

審查人員：簡正芳

申請專利範圍項數：16 項 圖式數：0 共 394 頁

(54)名稱

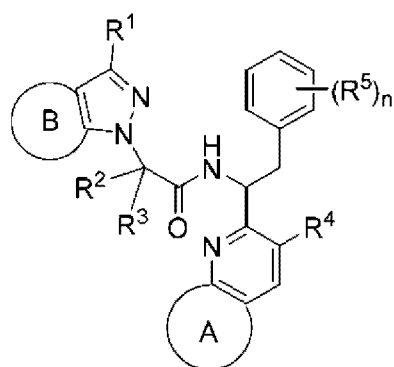
用於治療 HIV 之蛋白殼抑制劑

(57)摘要

本發明大體上係關於某些化合物、包含該等化合物之醫藥組合物及製造且使用該等化合物及醫藥組合物之方法。本文揭示之該等化合物及組合物可用於治療或預防逆轉錄病毒科病毒感染，包括由 HIV 病毒引起之感染。

The present disclosure relates generally to certain compounds, pharmaceutical compositions comprising said compounds, and methods of making and using said compounds and pharmaceutical compositions. The compounds and compositions disclosed herein may be used for the treatment or prevention of a Retroviridae viral infection, including an infection caused by the HIV virus.

特徵化學式：



式I



公告本

I858267

【發明摘要】

【中文發明名稱】

用於治療HIV之蛋白殼抑制劑

【英文發明名稱】

CAPSID INHIBITORS FOR THE TREATMENT OF HIV

【中文】

本發明大體上係關於某些化合物、包含該等化合物之醫藥組合物及製造且使用該等化合物及醫藥組合物之方法。本文揭示之該等化合物及組合物可用於治療或預防逆轉錄病毒科病毒感染，包括由HIV病毒引起之感染。

【英文】

The present disclosure relates generally to certain compounds, pharmaceutical compositions comprising said compounds, and methods of making and using said compounds and pharmaceutical compositions. The compounds and compositions disclosed herein may be used for the treatment or prevention of a *Retroviridae* viral infection, including an infection caused by the HIV virus.

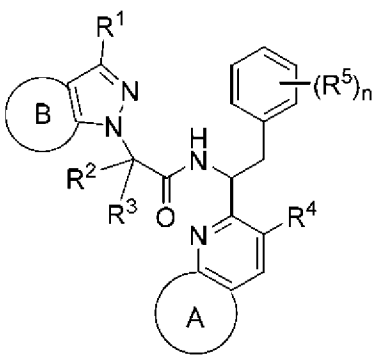
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



式I

【發明說明書】

【中文發明名稱】

用於治療HIV之蛋白殼抑制劑

【英文發明名稱】

CAPSID INHIBITORS FOR THE TREATMENT OF HIV

【技術領域】

【0001】 本發明大體上係關於新穎化合物、包含該等化合物之醫藥組合物以及製造及使用該等化合物及醫藥組合物之方法。在某些實施例中，本文提供之新穎化合物可用於治療逆轉錄病毒科病毒感染，包括由HIV病毒引起之感染。

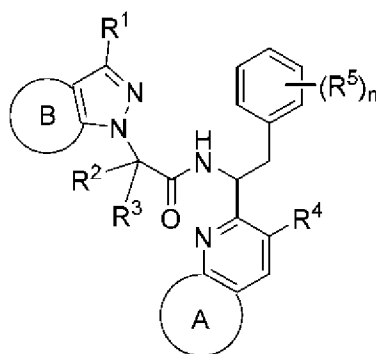
【先前技術】

【0002】 構成逆轉錄病毒科之正單股RNA病毒包括引起許多人類及動物疾病的正逆轉錄病毒亞科(*Orthoretrovirinae*)以及 α 逆轉錄病毒屬(*Alpharetrovirus*)、 β 逆轉錄病毒屬(*Betaretrovirus*)、 γ 逆轉錄病毒屬(*Gammaretrovirus*)、 δ 逆轉錄病毒屬(*Deltaretrovirus*)、 ϵ 逆轉錄病毒屬(*Epsilonretrovirus*)、慢病毒屬(*Lentivirus*)及泡沫病毒屬(*Spumavirus*)之病毒。在慢病毒屬之中，人類中之HIV-1感染導致T輔助細胞耗盡及免疫功能障礙，引起免疫缺乏且易受機會性感染。已證實用高活性抗逆轉錄病毒療法(HAART)治療HIV-1感染有效減少病毒負荷且顯著延遲疾病進展(Hammer, S.M.等人; *JAMA* 2008, 300: 555-570)。但是，此等治療可導致出現對當前療法具有抗性之HIV病毒株(Taiwo, B., *International Journal of Infectious Diseases* 2009, 13:552-559；Smith, R. J.等人, *Science* 2010, 327:697-701)。因此，迫切需要發現具有抵抗新出現之抗藥性HIV變體之

活性的新穎抗逆轉錄病毒藥劑。需要有效而穩定且展現改進的治療包括由HIV病毒引起之感染之逆轉錄病毒科病毒感染的藥物動力學及/或藥效動力學概況的化合物。

【發明內容】

【0003】 在一個態樣中，本文提供一種式I化合物，



式I

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中

R²及R³各獨立地為H或C₁₋₃烷基；

各R⁵為鹵素，其可相同或不同；

R¹為H、-CN、鹵素、C₁₋₈烷基、C₃₋₇單環環烷基、-C(O)NR⁶R⁶、-NR⁶R⁶、-NR⁷C(O)R⁸或-C(O)R⁸，其中該C₁₋₈烷基及C₃₋₇單環環烷基各自視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN及C₁₋₄烷氧基；

環B與其所連接之兩個碳一起形成C₃₋₇單環環烷基、5員至9員稠合或橋連雙環環烷基、3員至4員單環雜環基、5員至7員單環雜環基或5員至9員稠合或橋連雙環雜環基，

其中該C₃₋₇單環環烷基、5員至9員稠合或橋連雙環環烷基、3員至7員單環雜環基及5員至9員稠合或橋連雙環雜環基各自視情況經1至5個R¹⁶基

團取代，

其中該3員至4員單環雜環基具有1至2個獨立地選自N、O及S之環雜原子，且

其中該5員至7員單環雜環基及5員至9員稠合或橋連雙環雜環基各具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子；

各 R^{16} 獨立地為側氧基、-OH、鹵素、-CN、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-7} 單環環烷基、 $-C(O)NR^6R^6$ 、 $-NR^6R^6$ 、 $-NR^6C(O)R^8$ 或 $-C(O)R^8$ ，其中該 C_{1-8} 烷基及 C_{3-7} 單環環烷基各自視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN及 C_{1-4} 烷氧基；

R^4 為苯基、5員至6員單環雜環基、5員至6員單環雜芳基、8員至10員稠合或橋連雙環雜環基、8員至10員稠合雙環雜芳基、9員至12員稠合或橋連三環雜環基或9員至12員稠合三環雜芳基，

其中該苯基、5員至6員單環雜環基、5員至6員單環雜芳基、8員至10員稠合或橋連雙環雜環基、8員至10員稠合雙環雜芳基、9員至12員稠合或橋連三環雜環基及9員至12員稠合三環雜芳基各自視情況經1至3個 R^{4a} 基團取代，且

其中該5員至6員單環雜環基、5員至6員單環雜芳基、8員至10員稠合或橋連雙環雜環基、8員至10員稠合雙環雜芳基、9員至12員稠合或橋連三環雜環基及9員至12員稠合三環雜芳基各具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子；

各 R^{4a} 獨立地為側氧基、-OH、鹵素、-CN、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 $-NR^6R^6$ 、 $-NR^7S(O)_2R^9$ 、 $-NR^7S(O)_2NR^6R^6$ 、 $-NR^7C(O)R^8$ 、 $-NR^7C(O)R^{10}NR^6R^6$ 、 $-NR^7C(O)NR^6R^6$ 或 $-C(O)NR^6R^6$ ，其中該 C_{1-8} 烷基視

情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN及C₁₋₄烷氧基，或

該1至3個R^{4a}基團中之兩個R^{4a}連接至同一碳，且該兩個R^{4a}與其所連接之該碳一起形成C₃₋₇單環環烷基；

各R⁶獨立地為H、C₁₋₈烷基、C₃₋₇單環環烷基或具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子的4員至6員單環雜環基，

其中該C₁₋₈烷基視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN及C₁₋₄烷氧基，且

其中該C₃₋₇單環環烷基及具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子的4員至6員單環雜環基各自視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN、C₁₋₄烷基及C₁₋₄烷氧基；或

R⁶與其所連接之氮一起形成具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子的4員至6員單環雜環基；

各R⁷獨立地為H或C₁₋₈烷基，其可相同或不同，其中該C₁₋₈烷基視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN及C₁₋₄烷氧基；

各R⁸獨立地為-OH、C₁₋₈烷基、C₁₋₈烷氧基、C₃₋₇單環環烷基、4員至6員單環雜環基或4員至6員單環雜芳基，

其中該C₁₋₈烷基及C₁₋₈烷氧基各自視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN及C₁₋₄烷氧基，

其中該C₃₋₇單環環烷基、4員至6員單環雜環基及4員至6員單環雜芳基各自視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN、C₁₋₄烷基及C₁₋₄烷氧基，且

其中該4員至6員單環雜環基及4員至6員單環雜芳基各具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子；

各R⁹獨立地為C₁₋₈烷基、C₃₋₇單環環烷基、4員至6員單環雜環基或5員至6員單環雜芳基，

其中該C₁₋₈烷基視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN及C₁₋₄烷氧基，

其中該C₃₋₇單環環烷基、4員至6員單環雜環基及5員至6員單環雜芳基各自視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN、C₁₋₄烷基及C₁₋₄烷氧基，且

其中該4員至6員單環雜環基及5員至6員單環雜芳基各具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子；

各R¹⁰為C₁₋₄伸烷基，其可相同或不同；

環A與其所連接之兩個碳一起形成5員至6員單環雜環基或5員至6員單環雜芳基，其中該5員至6員單環雜環基及5員至6員單環雜芳基各自經一個Z基團取代且各具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子；

Z為

i) 側氧基，

ii) -OH，

iii) -CN，

iv) C₁₋₅烷基，其中該C₁₋₅烷基經一個選自-OH及C₁₋₄烷氧基之基團取代，且其中該C₁₋₅烷基視情況進一步經1至2個獨立地選自-OH、鹵素及-CN之基團取代，

v) C₆₋₈烷基，其中該C₆₋₈烷基視情況經1至3個獨立地選自以下之基

團取代：-OH、鹵素、-CN及C₁₋₄烷氧基，

vi) -Z¹-Z²-Z³-Z⁴，

其中Z¹為視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代的C₂₋₆伸炔基：

-OH、鹵素、-CN及C₁₋₄烷氧基，

其中Z²及Z³各獨立地為C₃₋₇單環伸環烷基、C₆₋₁₀單環或稠合雙環伸芳基、4員至6員單環伸雜環基、5員至6員單環伸雜芳基、8員至10員稠合或橋連雙環伸雜環基、8員至10員稠合雙環伸雜芳基或7員至10員螺環伸雜環基，其中該C₃₋₇單環伸環烷基、C₆₋₁₀單環或稠合雙環伸芳基、4員至6員單環伸雜環基、5員至6員單環伸雜芳基、8員至10員稠合或橋連雙環伸雜環基、8員至10員稠合雙環伸雜芳基及7員至10員螺環伸雜環基各自視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基及-C(O)R⁸，且其中該4員至6員單環伸雜環基、5員至6員單環伸雜芳基、8員至10員稠合或橋連雙環伸雜環基、8員至10員稠合雙環伸雜芳基及7員至10員螺環伸雜環基各具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子，且

其中Z⁴為C₃₋₇單環環烷基、C₆₋₁₀單環或稠合雙環芳基、4員至6員單環雜環基、5員至6員單環雜芳基、8員至10員稠合或橋連雙環雜環基、8員至10員稠合雙環雜芳基或7員至10員螺環雜環基，其中該C₃₋₇單環環烷基、C₆₋₁₀單環或稠合雙環芳基、4員至6員單環雜環基、5員至6員單環雜芳基、8員至10員稠合或橋連雙環雜環基、8員至10員稠合雙環雜芳基及7員至10員螺環雜環基各自視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基及-C(O)R⁸，且其中該4員至6員單環雜環基、5員至6員單環雜芳基、8員至10員稠合或橋連雙環雜環基、

8員至10員稠合雙環雜芳基及7員至10員螺環雜環基各具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子，

vii) 視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代的C₃₋₇單環環烷基：-OH、鹵素、-CN、C₁₋₄烷基及C₁₋₄烷氧基，

viii) -S(C₁₋₈烷基)，其中該C₁₋₈烷基視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN及C₁₋₄烷氧基，

ix) -NR¹¹R¹²，其中R¹¹及R¹²中之一者為H或C₁₋₈烷基，且R¹¹及R¹²中之另一者為C₁₋₈烷基、C₃₋₇單環環烷基、4員至6員單環雜環基、5員至6員單環雜芳基、8員至10員稠合或橋連雙環雜環基、8員至10員稠合雙環雜芳基或7員至10員螺環雜環基，

其中各C₁₋₈烷基經1至3個R¹⁷基團取代，

其中該C₃₋₇單環環烷基、4員至6員單環雜環基、5員至6員單環雜芳基、8員至10員稠合或橋連雙環雜環基、8員至10員稠合雙環雜芳基及7員至10員螺環雜環基各自視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、-OH、鹵素、-CN、C₁₋₄烷基及C₁₋₄烷氧基，且

其中該4員至6員單環雜環基、5員至6員單環雜芳基、8員至10員稠合或橋連雙環雜環基、8員至10員稠合雙環雜芳基及7員至10員螺環雜環基各具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子，

x) 視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代的C₆₋₁₀單環或稠合雙環芳基：-OH、鹵素、-CN、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、-C(O)NR⁶R⁶、-C(O)R⁸、-NR⁶R⁶、4員至6員單環雜環基及5員至6員單環雜芳基，

其中該4員至6員單環雜環基及5員至6員單環雜芳基各自視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧

基、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^6$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 及 $-\text{NR}^6\text{R}^6$ ，且

其中該4員至6員單環雜環基及5員至6員單環雜芳基各具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子，

xi) 4員至6員單環雜環基，其具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子且視情況經1至3個 R^{13} 基團取代，

xii) 8員至10員稠合或橋連雙環雜環基，其具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子且視情況經1至3個 R^{13} 基團取代，

xiii) 5員至6員單環雜芳基，其具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子且視情況經1至3個 R^{13} 基團取代，

xiv) 8員至10員稠合雙環雜芳基，其具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子且視情況經1至3個 R^{13} 基團取代，或

xv) 7員至10員螺環雜環基，其具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子且視情況經1至3個 R^{13} 基團取代；

各 R^{17} 獨立地為 $-\text{OH}$ 、鹵素、 $-\text{CN}$ 、 C_{1-4} 烷氧基、 $-\text{NR}^6\text{R}^6$ 、 C_{3-7} 單環環烷基、4員至6員單環雜環基、5員至6員單環雜芳基、8員至10員稠合或橋連雙環雜環基、8員至10員稠合雙環雜芳基及7員至10員螺環雜環基，

其中該 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-7} 單環環烷基、4員至6員單環雜環基、5員至6員單環雜芳基、8員至10員稠合或橋連雙環雜環基、8員至10員稠合雙環雜芳基及7員至10員螺環雜環基各自視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、 $-\text{OH}$ 、鹵素、 $-\text{CN}$ 、 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 烷氧基，且

其中該4員至6員單環雜環基、5員至6員單環雜芳基、8員至10員稠合或橋連雙環雜環基、8員至10員稠合雙環雜芳基及7員至10員螺環雜環基各具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子；

各 R^{13} 獨立地為側氧基、-OH、鹵素、-CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、- NR^6R^6 、-C(O) $R^{10}NR^6R^6$ 、-C(O) NR^6R^6 、-C(O) R^8 、 C_{6-10} 單環或稠合雙環芳基、4員至6員單環雜環基、5員至6員單環雜芳基、8員至10員稠合或橋連雙環雜環基、8員至10員稠合雙環雜芳基或7員至10員螺環雜環基，

其中該 C_{6-10} 單環或稠合雙環芳基、4員至6員單環雜環基、5員至6員單環雜芳基、8員至10員稠合或橋連雙環雜環基、8員至10員稠合雙環雜芳基及7員至10員螺環雜環基各自視情況經1至3個 R^{14} 基團取代，且

其中該4員至6員單環雜環基、5員至6員單環雜芳基、8員至10員稠合或橋連雙環雜環基、8員至10員稠合雙環雜芳基及7員至10員螺環雜環基各具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子；

各 R^{14} 獨立地為鹵素、 C_{1-4} 烷基、-C(O) R^8 、4員至6員單環雜環基、5員至6員單環雜芳基、8員至10員稠合或橋連雙環雜環基、8員至10員稠合雙環雜芳基或7員至10員螺環雜環基，

其中該 C_{1-4} 烷基視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、CN及 C_{1-4} 烷氧基，且

其中該4員至6員單環雜環基、5員至6員單環雜芳基、8員至10員稠合或橋連雙環雜環基、8員至10員稠合雙環雜芳基及7員至10員螺環雜環基各自視情況經 C_{1-3} 烷基取代，其中該 C_{1-3} 烷基視情況經-OR¹⁰Si(R^{15})₃取代；

其中該4員至6員單環雜環基、5員至6員單環雜芳基、8員至10員稠合或橋連雙環雜環基、8員至10員稠合雙環雜芳基及7員至10員螺環雜環基各具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子；

各 R^{15} 獨立地為 C_{1-3} 烷基，其可相同或不同；且

n為0、1、2或3。

【0004】 在一個態樣中，本文提供醫藥組合物，其包含本文所提供之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之賦形劑或載劑。在一些實施例中，該等醫藥組合物包含治療有效量之本文所提供之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之賦形劑或載劑。

【0005】 在一些實施例中，本文所提供之醫藥組合物進一步包含一或多種(亦即一種、兩種、三種、四種；一或兩種；一至三種；或一至四種)另外的治療劑或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，該等醫藥組合物進一步包含治療有效量之一或多種(亦即一種、兩種、三種或四種；一或兩種；一至三種；或一至四種)另外的治療劑或其醫藥學上可接受之鹽。

【0006】 在一個態樣中，本發明提供治療或預防有需要之個體之人類免疫缺乏病毒(HIV)感染的方法，其包含向該個體投與治療有效量之本文所提供之化合物(亦即式I、Ia、II或IIa化合物)或其醫藥學上可接受之鹽或本文所提供之醫藥組合物。

【實施方式】

相關申請案之交叉參考

【0007】 本申請案主張2020年6月25日提交之美國臨時申請案第63/044,086號之優先權，該申請案出於所有目的以全文引用之方式併入本文中。

I. 定義

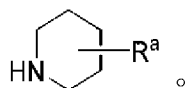
【0008】 在本發明被視為所主張之主題的例證且不意欲將所附申請專利範圍限於所說明之具體實施例的理解下進行以下描述。為方便起見，

提供在本發明通篇中所使用之標題，且不認為該等標題以任何方式限制申請專利範圍。在任何標題下說明之實施例可與在任何其他標題下說明之實施例組合。

【0009】 除非另有定義，否則本文所用之所有技術及科學術語均具有如一般熟習此項技術者通常所理解相同之含義。必須注意，除非上下文另有清楚指示，否則如本文及所附申請專利範圍所使用，單數形式「一(a/an)」及「該」包括複數個提及物。因此，例如，提及「化合物」包括複數個此類化合物，提及「分析」包括提及熟習此項技術者已知的一或多種分析及其等效物等。

【0010】 如本發明所用，以下字語、片語及符號一般意欲具有如下文所闡述之含義，但使用其之上下文另有指示之情況除外。

【0011】 不在兩個字母或符號之間的短劃線(「-」)用於指示取代基之連接點。舉例而言，-CONH₂經由碳原子連接。在化學基團之前端或末端處之短劃線為出於方便之目的；可在存在或不存在一或多個短劃線之情況下描繪化學基團而不會丟失其普通含義。穿過結構中之線所繪製的波浪線指示基團之連接點。除非在化學上或在結構上需要，否則化學基團所書寫或命名之次序不指示或暗示方向性。自環中心向外之實線指示環上之取代基之連接點可處於任何環原子處。舉例而言，以下結構中之R^a可與五個碳環原子中之任一者連接，或R^a可置換與氮環原子連接之氫：



【0012】 字首「C_{u-v}」指示以下基團具有u至v個碳原子。舉例而言，「C₁₋₆烷基」指示烷基具有1至6個碳原子。同樣地，術語「x員至y員」環，其中x及y為數值範圍，諸如「3員至12員雜環基」係指含有x至y

(亦即3至12)個原子之環，其中至多80%可為雜原子，諸如N、O、S、P，且其餘原子為碳。

【0013】此外，可使用或可不使用某些常用替代化學名稱。舉例而言，諸如二價「烷基」、二價「芳基」等之二價基團亦可分別稱為「伸烷基(alkylene或alkylenyl)」或「伸芳基(arylene或arylenyl)」或芳二基(arylyl)。

【0014】「本文所揭示之化合物」或「本發明化合物」或「本文所提供之化合物」或「本文所描述之化合物」係指式I、II、IIa、III、IV及/或V化合物。亦包括實例1至195之特定化合物。

【0015】本文中，提及「約」一個值或參數包括(及描述)針對該值或參數本身之實施例。在某些實施例中，術語「約」包括指示量 $\pm 10\%$ 。在某些實施例中，術語「約」包括指示量 $\pm 5\%$ 。在某些其他實施例中，術語「約」包括指示量 $\pm 1\%$ 。此外，術語「約X」包括「X」之描述。

【0016】「烷基」係指非分支鏈或分支鏈飽和烴鏈。如本文所用，烷基具有1至20個碳原子(亦即C₁₋₂₀烷基)、1至12個碳原子(亦即C₁₋₁₂烷基)、1至8個碳原子(亦即C₁₋₈烷基)、1至6個碳原子(亦即C₁₋₆烷基)、1至4個碳原子(亦即C₁₋₄烷基)、1至3個碳原子(亦即C₁₋₃烷基)或1至2個碳原子(亦即C₁₋₂烷基)。烷基之實例包括甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、二級丁基、異丁基、三級丁基、戊基、2-戊基、異戊基、新戊基、己基、2-己基、3-己基及3-甲基戊基。當具有特定數目個碳之烷基藉由化學名稱命名或藉由分子式鑑別時，可涵蓋具有彼數目個碳之所有位置異構體；因此，舉例而言，「丁基」包括正丁基(亦即，-(CH₂)₃CH₃)、二級丁基(亦即，-CH(CH₃)CH₂CH₃)、異丁基(亦即，-CH₂CH(CH₃)₂)及三級丁基(亦

即， $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ；且「丙基」包括正丙基(亦即， $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$)及異丙基(亦即， $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)。

【0017】「烯基」係指含有至少一個碳碳雙鍵且具有2至20個碳原子(亦即 C_{2-20} 烯基)、2至8個碳原子(亦即 C_{2-8} 烯基)、2至6個碳原子(亦即 C_{2-6} 烯基)或2至4個碳原子(亦即 C_{2-4} 烯基)的脂族基。烯基之實例包括乙烯基、丙烯基、丁二烯基(包括1,2-丁二烯基及1,3-丁二烯基)。

【0018】「炔基」係指含至少一個碳碳參鍵且具有2至20個碳原子(亦即 C_{2-20} 炔基)、2至8個碳原子(亦即 C_{2-8} 炔基)、2至6個碳原子(亦即 C_{2-6} 炔基)或2至4個碳原子(亦即 C_{2-4} 炔基)的脂族基。術語「炔基」亦包括具有一個參鍵及一個雙鍵之基團。

【0019】「伸烷基」係指二價及非分支鏈飽和烴鏈。如本文所用，伸烷基具有1至20個碳原子(亦即 C_{1-20} 伸烷基)、1至12個碳原子(亦即 C_{1-12} 伸烷基)、1至8個碳原子(亦即 C_{1-8} 伸烷基)、1至6個碳原子(亦即 C_{1-6} 伸烷基)、1至4個碳原子(亦即 C_{1-4} 伸烷基)、1至3個碳原子(亦即 C_{1-3} 伸烷基)或1至2個碳原子(亦即 C_{1-2} 伸烷基)。伸烷基之實例包括亞甲基、伸乙基、伸丙基、伸丁基、伸戊基及伸己基。在一些實施例中，伸烷基視情況經烷基取代。經取代伸烷基之實例包括 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}_3)-$ 及 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 。

【0020】「烷氧基」係指基團「烷基-O-」。烷氧基之實例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、三級丁氧基、二級丁氧基、正戊氧基、正己氧基及1,2-二甲基丁氧基。「鹵烷氧基」係指如上文所定義之烷氧基，其中一或多個氫原子經鹵素置換。

【0021】「醯基」係指基團-C(=O)R，其中R為氫、烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜烷基或雜芳基；其各自可視情況經取代，如本文所定義。醯基之實例包括甲醯基、乙醯基、環己基羰基、環己基甲基-羰基及苯甲醯基。

【0022】「醯胺基」係指「C-醯胺基」，其係指基團-C(=O)NR^yR^z；及「N-醯胺基」，其係指基團-NR^yC(=O)R^z，其中R^y及R^z獨立地選自由以下組成之群：氫、烷基、芳基、鹵烷基、雜芳基、環烷基或雜環基；其各自可視情況經取代。

【0023】「胺基」係指基團-NR^yR^z，其中R^y及R^z獨立地選自由以下組成之群：氫、烷基、鹵烷基、芳基、雜芳基、環烷基或雜環基；其各自可視情況經取代。

【0024】「芳基」係指具有單個環(例如單環)或多個環(例如雙環或三環)之包括稠合系統的芳族碳環基。如本文所用，芳基具有6至20個環碳原子(亦即C₆₋₂₀芳基)、6至12個環碳原子(亦即C₆₋₁₂芳基)或6至10個環碳原子(亦即C₆₋₁₀芳基)。芳基之實例包括苯基、萘基、蒽基及蔥基。然而，芳基不以任何方式涵蓋下文所定義之雜芳基或與其重疊。若一或多個芳基與雜芳基環稠合，則所得環系統為雜芳基。

【0025】「氰基」或「甲腈」係指基團-CN。

【0026】「環烷基」係指具有單個環或多個環之包括稠合、橋連及螺環系統之飽和或部分飽和環烷基。術語「環烷基」包括環烯基(亦即具有至少一個雙鍵之環基)。如本文所用，環烷基具有3至20個環碳原子(亦即C₃₋₂₀環烷基)、3至12個環碳原子(亦即C₃₋₁₂環烷基)、3至10個環碳原子(亦即C₃₋₁₀環烷基)、3至8個環碳原子(亦即C₃₋₈環烷基)或3至6個環碳原子

(亦即C₃₋₆環烷基)。環烷基之實例包括環丙基、環丁基、環戊基及環己基。

【0027】「橋連」係指其中藉由二價取代基，諸如伸烷基、包含一個或兩個雜原子之伸烷基或單一雜原子使環上之不相鄰原子接合的環稠合。吡啶基及金剛烷基為橋連環系統之實例。

【0028】術語「稠合」係指環鍵結至相鄰環。

【0029】「螺」係指藉由同一碳原子處之兩個鍵接合的環取代基。螺基之實例包括1,1-二乙基環戊烷、二甲基-二氧雜環戊烷及4-苯甲基-4-甲基哌啶，其中該環戊烷及哌啶分別為螺取代基。

【0030】「鹵素(halogen)」或「鹵基(halo)」包括氟、氯、溴及碘。「鹵烷基」係指如上文所定義之非分支鏈或分支鏈烷基，其中一或多個氫原子經鹵素置換。舉例而言，在殘基經超過一個鹵素取代之情況下，其可藉由使用對應於所連接之鹵素部分之數目的字首來提及。二鹵烷基及三鹵烷基係指經兩個(「二」)或三個(「三」)鹵基取代之烷基，該等鹵基可為(但未必為)相同鹵素。鹵烷基之實例包括二氟甲基(-CHF₂)及三氟甲基(-CF₃)。

【0031】「伸雜烷基」係指具有一個、二個或三個選自NH、O或S之雜原子的二價且非分支鏈飽和烴鏈。如本文所用，伸雜烷基具有1至20個碳原子及一個、二個或三個選自NH、O及S之雜原子(亦即C₁₋₂₀伸雜烷基)；1至8個碳原子及一個、二個或三個選自NH、O及S之雜原子(亦即C₁₋₈伸雜烷基)；1至6個碳原子一個、二個或三個選自NH、O及S之雜原子(亦即C₁₋₆伸雜烷基)；1至4個碳原子及一個、二個或三個選自NH、O及S之雜原子(亦即C₁₋₄伸雜烷基)；1至3個碳原子及一個、二個或三個選自NH、O

及S之雜原子(亦即C₁₋₃伸雜烷基)；或1至2個碳原子及一個、二個或三個選自NH、O及S之雜原子(亦即C₁₋₃伸雜烷基)。舉例而言，-CH₂O-為C₁伸雜烷基且-CH₂SCH₂-為C₂伸雜烷基。伸雜烷基之實例包括-CH₂CH₂OCH₂-、-CH₂SCH₂OCH₂-、-CH₂O-及-CH₂NHCH₂-。在一些實施例中，伸雜烷基視情況經烷基取代。經取代伸雜烷基之實例包括-CH(CH₃)N(CH₃)CH₂-、-CH₂OCH(CH₃)-、-CH₂CH(CH₂CH₃)S-、-CH₂NHC(CH₃)₂-、-C(CH₃)₂SCH₂-、-CH(CH₃)N(CH₃)CH(CH₃)O-、-CH₂SC(CH₂CH₃)(CH₃)-及-CH₂C(CH₂CH₃)₂NH-。

【0032】「雜芳基」係指具有單個環、多個環或多個稠合環之芳族基，其中一或多個環雜原子獨立地選自氮、氧及硫。如本文所用，雜芳基包括1至20個碳環原子(亦即C₁₋₂₀雜芳基)、3至12個碳環原子(亦即C₃₋₁₂雜芳基)或3至8個碳環原子(亦即C₃₋₈雜芳基)，以及1至5個環雜原子、1至4個環雜原子、1至3個環雜原子、1至2個環雜原子或1個環雜原子，該等環雜原子獨立地選自氮、氧及硫。雜芳基之實例包括嘧啶基、嘌呤基、吡啶基、嗒咭基、苯并噻唑基及吡唑基。雜芳基不涵蓋如上文所定義之芳基或與其重疊。

【0033】「雜環基」或「雜環(heterocyclic ring或heterocycle)」係指具有一或多個獨立地選自氮、氧及硫之環雜原子之非芳族環烷基。如本文所用，除非另有指示，否則「雜環基」或「雜環」係指飽和或部分飽和環，例如在一些實施例中，「雜環基」或「雜環」係指在規定情況下部分飽和之環。術語「雜環基」或「雜環」包括雜環烯基(亦即，具有至少一個雙鍵之雜環基)。雜環基可為單個環或多個環，其中多個環可經稠合、橋連或螺接。如本文所用，雜環基具有2至20個碳環原子(亦即C₂₋₂₀雜環

基)、2至12個碳環原子(亦即C₂₋₁₂雜環基)、2至10個碳環原子(亦即C₂₋₁₀雜環基)、2至8個碳環原子(亦即C₂₋₈雜環基)、3至12個碳環原子(亦即C₃₋₁₂雜環基)、3至8個碳環原子(亦即C₃₋₈雜環基)或3至6個碳環原子(亦即C₃₋₆雜環基)；具有1至5個環雜原子、1至4個環雜原子、1至3個環雜原子、1至2個環雜原子或1個環雜原子，該等雜環原子獨立地選自氮、硫或氧。雜環基之實例包括吡咯啉基、哌啉基、哌啶基、氧環丁基、二氧戊環基、氮雜環丁烷基及咪啉基。如本文所用，術語「橋連雜環基」係指在該雜環基之兩個不相鄰原子處與具有至少一個雜原子之一或多個(例如1或2個)四員至十員環狀部分連接的四員至十員環狀部分，其中各雜原子獨立地選自氮、氧及硫。如本文所用，「橋連雜環基」包括雙環及三環環系統。如本文中亦使用，術語「螺雜環基」係指其中三員至十員雜環基具有一或多個另外的環之環系統，其中該一或多個另外的環為三員至十員環烷基或三員至十員雜環基，其中該一或多個另外的環之單個原子亦為三員至十員雜環基之原子。螺雜環基之實例包括雙環及三環環系統，諸如2-氧雜-7-氮螺[3.5]壬基、2-氧雜-6-氮螺[3.4]辛基及6-氧雜-1-氮螺[3.3]庚基。如本文所用，術語「雜環(heterocycle/heterocyclic ring)」及「雜環基(heterocyclyl)」可互換使用。在一些實施例中，雜環基經側氧基取代。

【0034】「羥基(hydroxy或hydroxyl)」係指基團-OH。

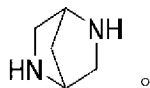
【0035】「側氧基」係指基團(=O)或(O)。

【0036】「磺醯基」係指基團-S(O)₂R^c，其中R^c為烷基、鹵烷基、雜環基、環烷基、雜芳基或芳基。磺醯基之實例為甲磺醯基、乙磺醯基、苯磺醯基及甲苯磺醯基。

【0037】如本文所用，「2-氧雜-6-氮螺[3.3]庚烷」具有以下結構：



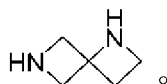
【0038】 如本文所用，「2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷」具有以下結構：



【0039】 如本文所用，「2,6-二氮螺[3.3]庚烷」具有以下結構：



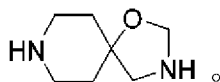
【0040】 如本文所用，「1,6-二氮螺[3.3]庚烷」具有以下結構：



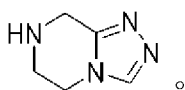
【0041】 如本文所用，「2,7-二氮螺[3.5]壬烷」具有以下結構：



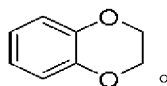
【0042】 如本文所用，「1-氧雜-3,8-二氮螺[4.5]癸烷」具有以下結構：



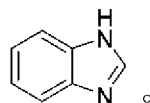
【0043】 如本文所用，「5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶」具有以下結構：



【0044】 如本文所用，「2,3-二氫苯并[b][1,4]」二噁吡具有以下結構：



【0045】 如本文所用，「1H-苯并[d]咪唑」具有以下結構：



【0046】 除非另有指示，否則每當基團之圖形表示以單鍵氮原子結

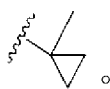
束時，彼基團表示-NH基團。類似地，除非以其他方式表述，否則考慮到熟習此項技術者之知識，暗示及認為在必要時存在氫原子以完整價數或提供穩定性。

【0047】 術語「視情況選用」或「視情況」意謂隨後所描述之事件或情形可發生或可不發生，且該描述包括該事件或情形發生之情況及該事件或情形不發生之情況。此外，術語「視情況經取代」意謂指定原子或基團上之任一或多個氫原子可經或可不經除氫以外之部分置換。

【0048】 術語「經取代」意謂指定原子或基團上之任何一或多個氫原子經除氫以外之一或多個取代基置換，其限制條件為不超過指定原子之正常價。一或多個取代基包括但不限於烷基、烯基、炔基、烷氧基、醯基、胺基、醯胺基、甲脒基、芳基、疊氮基、胺甲醯基、羧基、羧基酯、氰基、胍基、鹵基、鹵烷基、雜烷基、雜芳基、雜環基、羥基、肼基、亞胺基、側氧基、硝基、烷基亞磺醯基、磺酸、烷基磺醯基、硫氰酸酯、硫醇、硫酮或其組合。本文不欲包括藉由用無限地附加之其他取代基(例如，具有經取代烷基之經取代芳基，該經取代烷基本身由經取代芳基取代，該經取代芳基進一步由經取代雜烷基取代等等)定義取代基所獲得之聚合物或類似無限結構。除非另外指出，否則本文所描述之化合物中的連續取代之最大數目為三。舉例而言，用兩個其他經取代芳基連續取代經取代芳基受限於經(經(經取代芳基)取代之芳基)取代之芳基。類似地，以上定義不意欲包括不允許之取代模式(例如，經5個氟取代之甲基或具有兩個相鄰氧環原子之雜芳基)。此類不允許之取代模式為熟習此項技術者所熟知的。當用於修飾化學基團時，術語「經取代」可描述本文所定義之其他化學基團。舉例而言，術語「經取代之芳基」包括但不限於)「烷基芳

基」。除非另有規定，否則在基團經描述為視情況經取代之情況下，該基團之任何取代基本身未經取代。

【0049】 在一些實施例中，經取代之環烷基、經取代之雜環基、經取代之芳基及/或經取代之雜芳基包括具有於環原子上之取代基之環烷基、雜環基、芳基及/或雜芳基，於環原子上之取代基使環烷基、雜環基、芳基及/或雜芳基與化合物之其餘部分連接。舉例而言，在以下部分中，環丙基經甲基取代：



【0050】 本文所揭示之實施例之化合物或其醫藥學上可接受之鹽可含有一或多個不對稱中心，且可因此產生對映異構體、非對映異構體及其他立體異構形式，該等立體異構形式可就絕對立體化學而言針對胺基酸定義為(R)-或(S)-或(D)-或(L)-。本發明意在包括所有此類可能之異構體，以及其外消旋及光學純形式。具光學活性之(+)及(-)、(R)-及(S)-或(D)-及(L)-異構體可使用對掌性合成子或對掌性試劑來製備，或使用習知技術，例如層析及分步結晶來解析。用於製備/分離個別對映異構體之習知技術包括自適合光學純前驅體進行對掌性合成或使用例如對掌性高壓液相層析(HPLC)解析外消旋體(或鹽或衍生物之外消旋體)。當本文所描述之化合物含有烯系雙鍵或其他幾何不對稱中心時，且除非另有規定，否則希望化合物包括E型幾何異構體及Z型幾何異構體兩者。同樣，亦意欲包括所有互變異構形式。在化合物以其對掌性形式表示時，應理解，實施例涵蓋但不限於特定非對映異構性或對映異構性增濃形式。在未指定但存在對掌性時，應理解，實施例係針對特定非對映異構性或對映異構性增濃形式；或此類化合物之外消旋或非外消旋混合物。如本文所用，「非外消旋混合

物」係比率不為1:1的立體異構體之混合物。

【0051】「立體異構體」係指由藉由相同鍵鍵結之相同原子構成但具有不可互換之不同三維結構的化合物。本發明考慮各種立體異構體及其混合物，且包括「對映異構體」，該等「對映異構體」係指分子為彼此不可重疊之鏡像之兩種立體異構體。

【0052】「對映異構體」為彼此為不可重疊鏡像之一對立體異構體。一對對映異構體之1:1混合物為「外消旋」混合物。比率不為1:1之對映異構體之混合物為「非外消旋」混合物。

【0053】「非對映異構體」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。

【0054】「互變異構體」係指質子自分子之一個原子轉移至同一分子之另一原子。本發明包括本文所提供之任何化合物之互變異構體。

【0055】本文所提供之化合物中之一些係以互變異構體之形式存在。互變異構體彼此處於平衡。舉例而言，含有醯胺之化合物可與亞胺酸互變異構體平衡存在。不論展示何種互變異構體且不論互變異構體之間的平衡性質如何，一般熟習此項技術者均將化合物理解為包含醯胺及亞胺酸互變異構體兩者。因此，含醯胺化合物應理解為包括其亞胺酸互變異構體。類似地，含亞胺酸之化合物應理解為包括其醯胺互變異構體。

【0056】「溶劑合物」係藉由溶劑與化合物之相互作用形成。亦提供本文所提供之化合物之鹽的溶劑合物。亦提供本文所提供之化合物之水合物。

【0057】本文所提供之任何化學式或結構亦意欲表示化合物之未經標記之形式以及經同位素標記之形式。經同位素標記之化合物具有由本文

中給定之化學式所描繪之結構，其例外之處在於一或多個原子經具有所選原子質量或質量數之原子置換。可併入本發明化合物中之同位素之實例包括氫、碳、氮、氧、磷、氟及氯之同位素，諸如但不限於 ^2H (氘, D)、 ^3H (氚)、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}F 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 及 ^{125}I 。本文亦提供各種本發明之經同位素標記之化合物，例如其中併入有諸如 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 及 ^{14}C 之放射性同位素之化合物。此等經同位素標記之化合物可適用於代謝研究；反應動力學研究；偵測或成像技術，諸如正電子發射斷層攝影術(PET)或單光子放射電腦斷層攝影術(SPECT)，包括藥物或受質組織分佈分析；或適用於患者之放射性治療。

【0058】 本發明亦包括式I、II或IIa化合物，其中1至n個連接至碳原子之氫經氘置換，其中n為分子中氫之數目。此類化合物展現增加之代謝抗性，且因此當向哺乳動物、尤其人類投與時，適用於增加任何式I、II或IIa化合物之半衰期。參見例如Foster, 「Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism」, Trends Pharmacol. Sci. 5(12):524-527 (1984)。此類化合物係藉由此項技術中熟知之手段合成，例如藉由採用其中一或多個氫已由氘置換之起始物質合成。

【0059】 本發明的經氘標記或取代之治療性化合物可具有改良之DMPK (藥物代謝及藥物動力學)特性，該等特性與吸收、分佈、代謝及排泄(ADME)相關。用較重同位素(諸如氘)取代可得到由更大代謝穩定性產生之某些治療優勢，例如增加之活體內半衰期、降低之劑量需求及/或治療指數之改良。經 ^{18}F 標記之化合物可適用於PET或SPECT研究。本發明的經同位素標記之化合物及其前藥一般可藉由進行流程中或下文所描述之實例及製備中所揭示之程序，藉由用易於獲得的經同位素標記之試劑取代

非同位素標記之試劑來製備。應理解，在此情形下，將氘視為式I、II或IIa化合物之取代基。

【0060】 可藉由同位素增濃因素來定義此類較重同位素、特定言之氘之濃度。在本發明之化合物中，未明確指定為特定同位素之任何原子意在表示彼原子之任何穩定同位素。除非另有說明，否則當位置被明確指定為「H」或「氫」時，應理解該位置在其天然豐度同位素組成中具有氫。因此，在本發明之化合物中，明確指定為氘(D)之任何原子意在表示氘。

【0061】 在許多情況下，本發明之化合物能夠藉助於胺基及/或羧基或與其類似之基團的存在而形成酸鹽及/或鹼鹽。

【0062】 術語給定化合物之「醫藥學上可接受之鹽」係指保留所給定化合物之生物學有效性及特性且在生物學上或其他方面並非不合需要的鹽。醫藥學上可接受之鹼加成鹽可由無機鹼及有機鹼製備。僅舉例而言，衍生自無機鹼之鹽包括鈉鹽、鉀鹽、鋰鹽、銨鹽、鈣鹽及鎂鹽。衍生自有機鹼之鹽包括但不限於一級胺、二級胺及三級胺，諸如烷基胺、二烷基胺、三烷基胺、經取代之烷基胺、二(經取代烷基)胺、三(經取代烷基)胺、烯基胺、二烯基胺、三烯基胺、經取代之烯基胺、二(經取代烯基)胺、三(經取代烯基)胺、單環、二環或三環烷基胺、單芳基、二芳基或三芳基胺或混合胺及其類似胺之鹽。僅舉例而言，適合之胺的特定實例包括異丙胺、三甲基胺、二乙基胺、三(異丙基)胺、三(正丙基)胺、乙醇胺、2-二甲胺基乙醇、哌啶、哌啶、咪啉、N-乙基哌啶及其類似者。

【0063】 醫藥學上可接受之酸加成鹽可自無機酸及有機酸製備。衍生自無機酸之鹽包括鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸及其類似酸之鹽。衍生自有機酸之鹽包括乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、蘋果酸、丙

二酸、丁二酸、順丁烯二酸、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、水楊酸及其類似酸之鹽。

【0064】如本文所用，「醫藥學上可接受之載劑」或「醫藥學上可接受之賦形劑」包括任何及所有溶劑、分散介質、包衣、抗細菌及抗真菌劑、等張及吸收延遲劑及其類似者試劑。此類介質及試劑用於醫藥活性物質之用途為此項技術中熟知的。除非任何習知介質或試劑與活性成分不相容，否則涵蓋其於治療性組合物中之用途。補充活性成分亦可併入組合物中。

【0065】「治療(Treatment或treating)」為用於獲得有益或所需結果(包括臨床結果)之途徑。有益或所需臨床結果可包括以下中之一或多者：a)抑制疾病或病況(亦即減少由疾病或病況產生之一或多種症狀，及/或減輕疾病或病況之程度)；b)減緩或遏制與疾病或病況相關之一或多種臨床症狀的發展(亦即穩定疾病或病況、預防或延遲疾病或病況之惡化或進展，及/或預防或延遲疾病或病況之擴散(亦即轉移))；及/或c)減輕疾病，亦即，使臨床症狀消退(亦即改善疾病狀態、提供疾病或病況之部分或完全緩解、增強另一藥物之作用、延遲疾病進展、提高生活品質及/或延長存活期)。

【0066】「預防(prevention或preventing)」意謂促使疾病或病況之臨床症狀不發展的對疾病或病況之任何治療。在一些實施例中，化合物可向具有該疾病或病況之風險或家族史之個體(包括人類)投與。

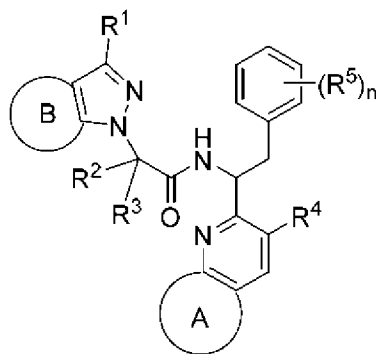
【0067】「個體」係指已成為或將成為治療、觀察或實驗之對象的動物，諸如哺乳動物(包括人類)。本文所描述之方法可適用於人類治療及/或獸醫學應用。在一些實施例中，該個體為哺乳動物。在一個實施例中，

該個體為人類。

【0068】術語本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、異構體或混合物之「治療有效量」或「有效量」意謂當向個體投與時足以實現治療以得到諸如症狀改善或疾病進展減緩之治療益處的量。舉例而言，治療有效量可為足以減少對蛋白激酶C(PKC)之活化有反應的疾病或病況之症狀的量。治療有效量可視待治療之個體及疾病或病況、個體之體重及年齡、疾病或病況之嚴重程度及投與方式而變化，其可容易地由一般熟習此項技術者判定。

II. 化合物

【0069】在一個態樣中，本文提供一種式I化合物，



式I

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中

R^2 及 R^3 各獨立地為H或 C_{1-3} 烷基；

各 R^5 為鹵素，其可相同或不同；

R^1 為H、-CN、鹵素、 C_{1-8} 烷基、 C_{3-7} 單環環烷基、-C(O)NR⁶R⁶、-NR⁶R⁶、-NR⁷C(O)R⁸或-C(O)R⁸，其中該 C_{1-8} 烷基及 C_{3-7} 單環環烷基各自視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN及 C_{1-4} 烷氧基；

環B與其所連接之兩個碳一起形成C₃₋₇單環環烷基、5員至9員稠合或橋連雙環環烷基、3員至4員單環雜環基、5員至7員單環雜環基或5員至9員稠合或橋連雙環雜環基，

其中該C₃₋₇單環環烷基、5員至9員稠合或橋連雙環環烷基、3員至7員單環雜環基及5員至9員稠合或橋連雙環雜環基各自視情況經1至5個R¹⁶基團取代，

其中該3員至4員單環雜環基具有1至2個獨立地選自N、O及S之環雜原子，且

其中該5員至7員單環雜環基及5員至9員稠合或橋連雙環雜環基各具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子；

各R¹⁶獨立地為側氧基、-OH、鹵素、-CN、C₁₋₈烷基、C₁₋₄烷氧基、C₃₋₇單環環烷基、-C(O)NR⁶R⁶、-NR⁶R⁶、-NR⁶C(O)R⁸或-C(O)R⁸，其中該C₁₋₈烷基及C₃₋₇單環環烷基各自視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN及C₁₋₄烷氧基；

R⁴為苯基、5員至6員單環雜環基、5員至6員單環雜芳基、8員至10員稠合或橋連雙環雜環基、8員至10員稠合雙環雜芳基、9員至12員稠合或橋連三環雜環基或9員至12員稠合三環雜芳基，

其中該苯基、5員至6員單環雜環基、5員至6員單環雜芳基、8員至10員稠合或橋連雙環雜環基、8員至10員稠合雙環雜芳基、9員至12員稠合或橋連三環雜環基及9員至12員稠合三環雜芳基各自視情況經1至3個R^{4a}基團取代，且

其中該5員至6員單環雜環基、5員至6員單環雜芳基、8員至10員稠合或橋連雙環雜環基、8員至10員稠合雙環雜芳基、9員至12員稠合或橋連

三環雜環基及9員至12員稠合三環雜芳基各具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子；

各 R^{4a} 獨立地為側氧基、-OH、鹵素、-CN、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基、- NR^6R^6 、- $NR^7S(O)_2R^9$ 、- $NR^7S(O)_2NR^6R^6$ 、- $NR^7C(O)R^8$ 、- $NR^7C(O)R^{10}NR^6R^6$ 、- $NR^7C(O)NR^6R^6$ 或- $C(O)NR^6R^6$ ，其中該 C_{1-8} 烷基視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN及 C_{1-4} 烷氧基，或

該1至3個 R^{4a} 基團中之兩個 R^{4a} 連接至同一碳，且該兩個 R^{4a} 與其所連接之該碳一起形成 C_{3-7} 單環環烷基；

各 R^6 獨立地為H、 C_{1-8} 烷基、 C_{3-7} 單環環烷基或具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子的4員至6員單環雜環基，

其中該 C_{1-8} 烷基視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN及 C_{1-4} 烷氧基，且

其中該 C_{3-7} 單環環烷基及具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子的4員至6員單環雜環基各自視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN、 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 烷氧基；或

R^6 與其所連接之氮一起形成具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子的4員至6員單環雜環基；

各 R^7 獨立地為H或 C_{1-8} 烷基，其可相同或不同，其中該 C_{1-8} 烷基視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN及 C_{1-4} 烷氧基；

各 R^8 獨立地為-OH、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{3-7} 單環環烷基、4員至6員單環雜環基或4員至6員單環雜芳基，

其中該C₁₋₈烷基及C₁₋₈烷氧基各自視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN及C₁₋₄烷氧基，

其中該C₃₋₇單環環烷基、4員至6員單環雜環基及4員至6員單環雜芳基各自視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN、C₁₋₄烷基及C₁₋₄烷氧基，且

其中該4員至6員單環雜環基及4員至6員單環雜芳基各具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子；

各R⁹獨立地為C₁₋₈烷基、C₃₋₇單環環烷基、4員至6員單環雜環基或5員至6員單環雜芳基，

其中該C₁₋₈烷基視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN及C₁₋₄烷氧基，

其中該C₃₋₇單環環烷基、4員至6員單環雜環基及5員至6員單環雜芳基各自視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN、C₁₋₄烷基及C₁₋₄烷氧基，且

其中該4員至6員單環雜環基及5員至6員單環雜芳基各具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子；

各R¹⁰為C₁₋₄伸烷基，其可相同或不同；

環A與其所連接之兩個碳一起形成5員至6員單環雜環基或5員至6員單環雜芳基，其中該5員至6員單環雜環基及5員至6員單環雜芳基各自經一個Z基團取代且各具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子；

Z為

i) 側氧基，

ii) -OH，

iii) -CN，

iv) C₁₋₅烷基，其中該C₁₋₅烷基經一個選自-OH及C₁₋₄烷氧基之基團取代，且其中該C₁₋₅烷基視情況進一步經1至2個獨立地選自-OH、鹵素及-CN之基團取代，

v) C₆₋₈烷基，其中該C₆₋₈烷基視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN及C₁₋₄烷氧基，

vi) -Z¹-Z²-Z³-Z⁴，

其中Z¹為視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代的C₂₋₆伸炔基：-OH、鹵素、-CN及C₁₋₄烷氧基，

其中Z²及Z³各獨立地為C₃₋₇單環伸環烷基、C₆₋₁₀單環或稠合雙環伸芳基、4員至6員單環伸雜環基、5員至6員單環伸雜芳基、8員至10員稠合或橋連雙環伸雜環基、8員至10員稠合雙環伸雜芳基或7員至10員螺環伸雜環基，其中該C₃₋₇單環伸環烷基、C₆₋₁₀單環或稠合雙環伸芳基、4員至6員單環伸雜環基、5員至6員單環伸雜芳基、8員至10員稠合或橋連雙環伸雜環基、8員至10員稠合雙環伸雜芳基及7員至10員螺環伸雜環基各自視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基及-C(O)R⁸，且其中該4員至6員單環伸雜環基、5員至6員單環伸雜芳基、8員至10員稠合或橋連雙環伸雜環基、8員至10員稠合雙環伸雜芳基及7員至10員螺環伸雜環基各具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子，且

其中Z⁴為C₃₋₇單環環烷基、C₆₋₁₀單環或稠合雙環芳基、4員至6員單環雜環基、5員至6員單環雜芳基、8員至10員稠合或橋連雙環雜環基、8員至10員稠合雙環雜芳基或7員至10員螺環雜環基，其中該C₃₋₇單環環烷

基、C₆₋₁₀單環或稠合雙環芳基、4員至6員單環雜環基、5員至6員單環雜芳基、8員至10員稠合或橋連雙環雜環基、8員至10員稠合雙環雜芳基及7員至10員螺環雜環基各自視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基及-C(O)R⁸，且其中該4員至6員單環雜環基、5員至6員單環雜芳基、8員至10員稠合或橋連雙環雜環基、8員至10員稠合雙環雜芳基及7員至10員螺環雜環基各具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子，

vii) 視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代的C₃₋₇單環環烷基：-OH、鹵素、-CN、C₁₋₄烷基及C₁₋₄烷氧基，

viii) -S(C₁₋₈烷基)，其中該C₁₋₈烷基視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN及C₁₋₄烷氧基，

ix) -NR¹¹R¹²，其中R¹¹及R¹²中之一者為H或C₁₋₈烷基，且R¹¹及R¹²中之另一者為C₁₋₈烷基、C₃₋₇單環環烷基、4員至6員單環雜環基、5員至6員單環雜芳基、8員至10員稠合或橋連雙環雜環基、8員至10員稠合雙環雜芳基或7員至10員螺環雜環基，

其中各C₁₋₈烷基經1至3個R¹⁷基團取代，

其中該C₃₋₇單環環烷基、4員至6員單環雜環基、5員至6員單環雜芳基、8員至10員稠合或橋連雙環雜環基、8員至10員稠合雙環雜芳基及7員至10員螺環雜環基各自視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、-OH、鹵素、-CN、C₁₋₄烷基及C₁₋₄烷氧基，且

其中該4員至6員單環雜環基、5員至6員單環雜芳基、8員至10員稠合或橋連雙環雜環基、8員至10員稠合雙環雜芳基及7員至10員螺環雜環基各具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子，

x) 視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代的C₆₋₁₀單環或稠合雙環芳基：-OH、鹵素、-CN、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、-C(O)NR⁶R⁶、-C(O)R⁸、-NR⁶R⁶、4員至6員單環雜環基及5員至6員單環雜芳基，

其中該4員至6員單環雜環基及5員至6員單環雜芳基各自視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、-C(O)NR⁶R⁶、-C(O)R⁸及-NR⁶R⁶，且

其中該4員至6員單環雜環基及5員至6員單環雜芳基各具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子，

xi) 4員至6員單環雜環基，其具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子且視情況經1至3個R¹³基團取代，

xii) 8員至10員稠合或橋連雙環雜環基，其具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子且視情況經1至3個R¹³基團取代，

xiii) 5員至6員單環雜芳基，其具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子且視情況經1至3個R¹³基團取代，

xiv) 8員至10員稠合雙環雜芳基，其具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子且視情況經1至3個R¹³基團取代，或

xv) 7員至10員螺環雜環基，其具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子且視情況經1至3個R¹³基團取代；

各R¹⁷獨立地為-OH、鹵素、-CN、C₁₋₄烷氧基、-NR⁶R⁶、C₃₋₇單環環烷基、4員至6員單環雜環基、5員至6員單環雜芳基、8員至10員稠合或橋連雙環雜環基、8員至10員稠合雙環雜芳基及7員至10員螺環雜環基，

其中該C₁₋₄烷氧基、C₃₋₇單環環烷基、4員至6員單環雜環基、5員至6員單環雜芳基、8員至10員稠合或橋連雙環雜環基、8員至10員稠合雙環

雜芳基及7員至10員螺環雜環基各自視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、-OH、鹵素、-CN、C₁₋₄烷基及C₁₋₄烷氧基，且

其中該4員至6員單環雜環基、5員至6員單環雜芳基、8員至10員稠合或橋連雙環雜環基、8員至10員稠合雙環雜芳基及7員至10員螺環雜環基各具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子；

各R¹³獨立地為側氧基、-OH、鹵素、-CN、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、-NR⁶R⁶、-C(O)R¹⁰NR⁶R⁶、-C(O)NR⁶R⁶、-C(O)R⁸、C₆₋₁₀單環或稠合雙環芳基、4員至6員單環雜環基、5員至6員單環雜芳基、8員至10員稠合或橋連雙環雜環基、8員至10員稠合雙環雜芳基或7員至10員螺環雜環基，

其中該C₆₋₁₀單環或稠合雙環芳基、4員至6員單環雜環基、5員至6員單環雜芳基、8員至10員稠合或橋連雙環雜環基、8員至10員稠合雙環雜芳基及7員至10員螺環雜環基各自視情況經1至3個R¹⁴基團取代，且

其中該4員至6員單環雜環基、5員至6員單環雜芳基、8員至10員稠合或橋連雙環雜環基、8員至10員稠合雙環雜芳基及7員至10員螺環雜環基各具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子；

各R¹⁴獨立地為鹵素、C₁₋₄烷基、-C(O)R⁸、4員至6員單環雜環基、5員至6員單環雜芳基、8員至10員稠合或橋連雙環雜環基、8員至10員稠合雙環雜芳基或7員至10員螺環雜環基，

其中該C₁₋₄烷基視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、CN及C₁₋₄烷氧基，且

其中該4員至6員單環雜環基、5員至6員單環雜芳基、8員至10員稠合或橋連雙環雜環基、8員至10員稠合雙環雜芳基及7員至10員螺環雜環基各自視情況經C₁₋₃烷基取代，其中該C₁₋₃烷基視情況經-OR¹⁰Si(R¹⁵)₃取

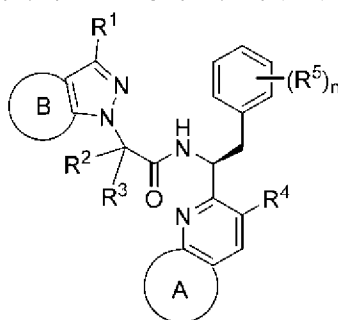
代；

其中該4員至6員單環雜環基、5員至6員單環雜芳基、8員至10員稠合或橋連雙環雜環基、8員至10員稠合雙環雜芳基及7員至10員螺環雜環基各具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子；

各 R^{15} 獨立地為 C_{1-3} 烷基，其可相同或不同；且

n 為0、1、2或3。

【0070】 在一些實施例中，式I化合物為式Ia化合物：



式Ia

或其醫藥學上可接受之鹽。

【0071】 在式I或Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，

R^2 及 R^3 各獨立地為H或 C_{1-3} 烷基；

各 R^5 為鹵素，其可相同或不同；

R^1 為H、-CN、鹵素、 C_{1-8} 烷基或 C_{3-7} 單環環烷基，其中該 C_{1-8} 烷基及 C_{3-7} 單環環烷基各自視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN及 C_{1-4} 烷氧基；

環B與其所連接之兩個碳一起形成 C_{3-7} 單環環烷基或5員至9員稠合或橋連雙環環烷基，

其中該 C_{3-7} 單環環烷基及5員至9員稠合或橋連雙環環烷基各自視情況

經1至5個 R^{16a} 基團取代；

各 R^{16a} 獨立地為-OH、鹵素、-CN、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基及 C_{3-7} 單環烷基，其中該 C_{1-8} 烷基及 C_{3-7} 單環烷基各自視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN及 C_{1-4} 烷氧基；

R^4 為苯基、8員至10員稠合或橋連雙環雜環基、8員至10員稠合雙環雜芳基或9員至12員稠合或橋連三環雜環基，

其中該苯基、8員至10員稠合或橋連雙環雜環基、8員至10員稠合雙環雜芳基及9員至12員稠合或橋連三環雜環基各自視情況經1至3個 R^{4a} 基團取代，且

其中該8員至10員稠合或橋連雙環雜環基、8員至10員稠合雙環雜芳基及9員至12員稠合或橋連三環雜環基各具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子；

各 R^{4a} 獨立地為側氧基、-OH、鹵素、-CN、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基、- NR^6R^6 、- $NR^7S(O)_2R^9$ 或- $C(O)NR^6R^6$ ，其中該 C_{1-8} 烷基視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN及 C_{1-4} 烷氧基，或

該1至3個 R^{4a} 基團中之兩個 R^{4a} 連接至同一碳，且該兩個 R^{4a} 與其所連接之該碳一起形成 C_{3-7} 單環烷基；

各 R^6 獨立地為H、 C_{1-8} 烷基或 C_{3-7} 單環烷基，

其中該 C_{1-8} 烷基視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN及 C_{1-4} 烷氧基，且

其中該 C_{3-7} 單環烷基視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN、 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 烷氧基；

各 R^7 獨立地為H或 C_{1-8} 烷基，其可相同或不同，其中該 C_{1-8} 烷基視情

況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN及C₁₋₄烷氧基；

各R⁸獨立地為-OH、C₁₋₈烷基或C₁₋₈烷氧基；

各R⁹獨立地為C₁₋₈烷基或C₃₋₇單環環烷基，

其中該C₁₋₈烷基視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN及C₁₋₄烷氧基，且

其中該C₃₋₇單環環烷基視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN、C₁₋₄烷基及C₁₋₄烷氧基；

各R¹⁰為C₁₋₄伸烷基，其可相同或不同；

環A與其所連接之兩個碳一起形成5員至6員單環雜環基或5員至6員單環雜芳基，其中該5員至6員單環雜環基及5員至6員單環雜芳基各自經一個Z基團取代且各具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子；

Z為

i) 側氧基，

ii) -OH，

iii) -CN，

iv) C₁₋₅烷基，其中該C₁₋₅烷基經一個選自-OH及C₁₋₄烷氧基之基團取代，且其中該C₁₋₅烷基視情況進一步經1至2個獨立地選自-OH、鹵素及-CN之基團取代，

v) C₆₋₈烷基，其中該C₆₋₈烷基視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN及C₁₋₄烷氧基，

vi) -Z¹-Z²-Z³-Z⁴，

其中Z¹為視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代的C₂₋₆伸炔基：

-OH、鹵素、-CN及C₁₋₄烷氧基，

其中Z²為C₆₋₁₀單環或稠合雙環伸芳基、4員至6員單環伸雜環基或5員至6員單環伸雜芳基，其中該C₆₋₁₀單環或稠合雙環伸芳基、4員至6員單環伸雜環基及5員至6員單環伸雜芳基各自視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基及-C(O)R⁸，且其中該4員至6員單環伸雜環基及5員至6員單環伸雜芳基各具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子，

其中Z³為5員至6員單環伸雜環基或5員至6員單環伸雜芳基，

其中該5員至6員單環伸雜環基及5員至6員單環伸雜芳基各自視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基及-C(O)R⁸，且

其中該5員至6員單環伸雜環基及5員至6員單環伸雜芳基各具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子，且

其中Z⁴為5員至6員單環雜環基或5員至6員單環雜芳基，

其中該5員至6員單環雜環基及5員至6員單環雜芳基各自視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基及-C(O)R⁸，且

其中該5員至6員單環雜環基及5員至6員單環雜芳基各具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子，

vii) 視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代的C₃₋₇單環環烷基：-OH、鹵素、-CN、C₁₋₄烷基及C₁₋₄烷氧基，

viii) -S(C₁₋₄烷基)，其中該C₁₋₄烷基視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN及C₁₋₄烷氧基，

ix) $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ ，其中 R^{11} 及 R^{12} 中之一者為H或 C_{1-8} 烷基，且 R^{11} 及 R^{12} 中之另一者為 C_{1-8} 烷基、 C_{3-7} 單環環烷基、4員至6員單環雜環基或5員至6員單環雜芳基，

其中各 C_{1-8} 烷基經1至3個 R^{17a} 基團取代；

其中該 C_{3-7} 單環環烷基、4員至6員單環雜環基及5員至6員單環雜芳基各自視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、 $-\text{OH}$ 、鹵素、 $-\text{CN}$ 、 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 烷氧基，且

其中該4員至6員單環雜環基及5員至6員單環雜芳基各具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子，

x) 視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代的 C_{6-10} 單環或稠合雙環芳基： $-\text{OH}$ 、鹵素、 $-\text{CN}$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^6$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{NR}^6\text{R}^6$ 、4員至6員單環雜環基及5員至6員單環雜芳基，

其中該4員至6員單環雜環基及5員至6員單環雜芳基各自視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代： $-\text{OH}$ 、鹵素、 $-\text{CN}$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^6$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 及 $-\text{NR}^6\text{R}^6$ ，且

其中該4員至6員單環雜環基及5員至6員單環雜芳基各具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子，

xi) 4員至6員單環雜環基，其具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子且視情況經1至3個 R^{13} 基團取代，

xii) 8員至10員稠合或橋連雙環雜環基，其具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子且視情況經1至3個 R^{13} 基團取代，

xiii) 5員至6員單環雜芳基，其具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子且視情況經1至3個 R^{13} 基團取代，

xiv) 8員至10員稠合雙環雜芳基，其視情況經1至3個 R^{13} 基團取代，
或

xv) 7員至10員螺環雜環基，其具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子且視情況經1至3個 R^{13} 基團取代；

各 R^{17a} 獨立地為-OH、鹵素、-CN、 C_{1-4} 烷氧基、 $-NR^6R^6$ 、 C_{3-7} 單環環烷基、4員至6員單環雜環基及5員至6員單環雜芳基，

其中該 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-7} 單環環烷基、4員至6員單環雜環基及5員至6員單環雜芳基各自視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、-OH、鹵素、-CN、 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 烷氧基，且

其中該4員至6員單環雜環基及5員至6員單環雜芳基各具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子；

各 R^{13} 獨立地為側氧基、-OH、鹵素、-CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-NR^6R^6$ 、 $-C(O)R^{10}NR^6R^6$ 、 $-C(O)NR^6R^6$ 、 $-C(O)R^8$ 、 C_{6-10} 單環或稠合雙環芳基、4員至6員單環雜環基、5員至6員單環雜芳基、8員至10員稠合或橋連雙環雜環基或8員至10員稠合雙環雜芳基，

其中該 C_{6-10} 單環或稠合雙環芳基、4員至6員單環雜環基、5員至6員單環雜芳基、8員至10員稠合或橋連雙環雜環基及8員至10員稠合雙環雜芳基各自視情況經1至3個 R^{14} 基團取代，且

其中該4員至6員單環雜環基、5員至6員單環雜芳基、8員至10員稠合或橋連雙環雜環基及8員至10員稠合雙環雜芳基各具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子；

各 R^{14} 獨立地為鹵素、 C_{1-4} 烷基、 $-C(O)R^8$ 或具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子的5員至6員單環雜芳基，

其中該C₁₋₄烷基視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、CN及C₁₋₄烷氧基，且

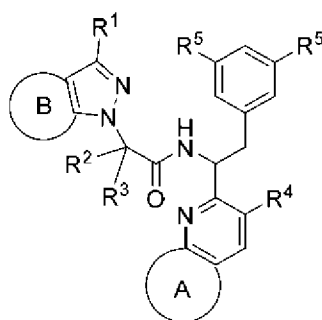
其中具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子的該5員至6員單環雜芳基視情況經C₁₋₃烷基取代，其中該C₁₋₃烷基視情況經-OR¹⁰Si(R¹⁵)₃取代；

各R¹⁵獨立地為C₁₋₃烷基，其可相同或不同；且

n為0、1、2或3。

【0072】 在式I或Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，n為0、1、2或3。在式I或Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，n為0。在式I或Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，n為1。在式I或Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，n為2。在式I或Ia化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，n為3。

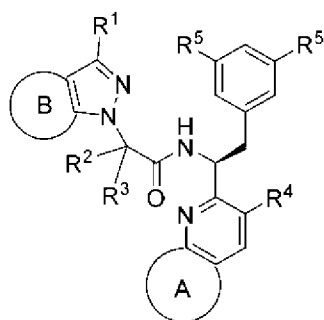
【0073】 在一些實施例中，式I化合物為式II化合物：



式II

或其醫藥學上可接受之鹽。

【0074】 在一些實施例中，式I、Ia或II化合物為式IIa化合物：



式IIa

或其醫藥學上可接受之鹽。

【0075】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， R^2 及 R^3 各獨立地為H或 C_{1-3} 烷基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， R^2 及 R^3 中之一者為H，且 R^2 及 R^3 中之另一者為 C_{1-3} 烷基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， R^2 及 R^3 中之一者為H，且 R^2 及 R^3 中之另一者為甲基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， R^2 及 R^3 中之一者為H，且 R^2 及 R^3 中之另一者為乙基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， R^2 及 R^3 中之一者為H，且 R^2 及 R^3 中之另一者為丙基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， R^2 及 R^3 中之一者為H，且 R^2 及 R^3 中之另一者為異丙基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， R^2 及 R^3 皆為H。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， R^2 及 R^3 各獨立地為甲基、乙基、丙基或異丙基。

【0076】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，各 R^5 為鹵素，其可相同或不同。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，各 R^5 獨立地為氯基、氟基、溴基或碘基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施

例中，各R⁵獨立地為氯基、氟基或溴基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個R⁵為氟基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，兩個R⁵為氟基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，各R⁵為氟基。

【0077】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，環B與其所連接之兩個碳一起形成C₃₋₇單環環烷基、5員至9員稠合或橋連雙環環烷基、3員至4員單環雜環基、5員至7員單環雜環基或5員至9員稠合或橋連雙環雜環基，

其中該C₃₋₇單環環烷基、5員至9員稠合或橋連雙環環烷基、3員至7員單環雜環基及5員至9員稠合或橋連雙環雜環基各自視情況經1至5個R¹⁶基團取代，

其中該3員至4員單環雜環基具有1至2個獨立地選自N、O及S之環雜原子，且

其中該5員至7員單環雜環基及5員至9員稠合或橋連雙環雜環基各具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子。

【0078】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，環B與其所連接之兩個碳一起形成C₃₋₇單環環烷基或5員至9員稠合或橋連雙環環烷基，

其中該C₃₋₇單環環烷基及5員至9員稠合或橋連雙環環烷基各自視情況經1至5個R^{16a}基團取代。

【0079】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，環B與其所連接之兩個碳一起形成環己基或6員至7員稠合或橋

連雙環環烷基，其中該環己基及6員至7員稠合或橋連雙環環烷基各自視情況經1至5個鹵素取代。

【0080】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，環B與其所連接之兩個碳一起形成C₃₋₇單環環烷基，其中該C₃₋₇單環環烷基視情況經1至5個R¹⁶基團取代。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，環B與其所連接之兩個碳一起形成C₃₋₇單環環烷基，其中該C₃₋₇單環環烷基視情況經1至5個R^{16a}基團取代。

【0081】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，環B與其所連接之兩個碳一起形成C₃₋₇單環環烷基，其中該C₃₋₇單環環烷基經1至5個R¹⁶基團取代。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，環B與其所連接之兩個碳一起形成C₃₋₇單環環烷基，其中該C₃₋₇單環環烷基經1至5個R^{16a}基團取代。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，環B與其所連接之兩個碳一起形成C₃₋₇單環環烷基，其中該C₃₋₇單環環烷基經1至5個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN及C₁₋₈烷基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，環B與其所連接之兩個碳一起形成C₃₋₇單環環烷基，其中該C₃₋₇單環環烷基經1至5個鹵素取代。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，環B與其所連接之兩個碳一起形成C₃₋₇單環環烷基，其中該C₃₋₇單環環烷基經1至5個氟取代。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，環B與其所連接之兩個碳一起形成環戊基，其中該環戊基經1至5個氟取代。

【0082】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些

實施例中，環B與其所連接之兩個碳一起形成C₃₋₇單環環烷基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，環B與其所連接之兩個碳一起形成環戊基或環己基。

【0083】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，環B與其所連接之兩個碳一起形成環己基，其中該環己基視情況經1至5個鹵素取代。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，環B與其所連接之兩個碳一起形成環己基，其中該環己基經1至5個鹵素取代。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，環B與其所連接之兩個碳一起形成環己基，其中該環己基經1至4個鹵素取代。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，環B與其所連接之兩個碳一起形成環己基，其中該環己基經1至5個氟取代。

【0084】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，環B與其所連接之兩個碳一起形成5員至9員稠合或橋連雙環環烷基，其中該5員至9員稠合或橋連雙環環烷基視情況經1至5個R¹⁶基團取代。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，環B與其所連接之兩個碳一起形成5員至9員稠合或橋連雙環環烷基，其中該5員至9員稠合或橋連雙環環烷基視情況經1至5個R^{16a}基團取代。

【0085】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，環B與其所連接之兩個碳一起形成5員至9員稠合或橋連雙環環烷基，其中該5員至9員稠合或橋連雙環環烷基經1至5個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN及C₁₋₈烷基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，環B與其所連接之兩個碳一起形

成5員至9員稠合或橋連雙環環烷基，其中該5員至9員稠合或橋連雙環環烷基經1至5個鹵素取代。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，環B與其所連接之兩個碳一起形成5員至9員稠合或橋連雙環環烷基，其中該5員至9員稠合或橋連雙環環烷基經1至4個鹵素取代。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，環B與其所連接之兩個碳一起形成5員至9員稠合或橋連雙環環烷基，其中該5員至9員稠合或橋連雙環環烷基經1至5個氟取代。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，環B與其所連接之兩個碳一起形成6員至8員稠合或橋連雙環環烷基，其中該6員至8員稠合或橋連雙環環烷基經1至5個氟取代。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，環B與其所連接之兩個碳一起形成6員稠合或橋連雙環環烷基，其中該6員稠合或橋連雙環環烷基經1至5個氟取代。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，環B與其所連接之兩個碳一起形成7員稠合或橋連雙環環烷基，其中該7員稠合或橋連雙環環烷基經1至5個氟取代。

【0086】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，環B與其所連接之兩個碳一起形成6員至7員稠合或橋連雙環環烷基，其中該6員至7員稠合或橋連雙環環烷基視情況經1至5個鹵素取代。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，環B與其所連接之兩個碳一起形成6員至7員稠合或橋連雙環環烷基，其中該6員至7員稠合或橋連雙環環烷基經1至5個鹵素取代。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，環B與其所連接之兩個碳一起形成6員至7員稠合或橋連雙環環烷基，其中該6員至7員稠合

或橋連雙環環烷基經1至4個鹵素取代。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，環B與其所連接之兩個碳一起形成6員至7員稠合或橋連雙環環烷基，其中該6員至7員稠合或橋連雙環環烷基經1至3個鹵素取代。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，環B與其所連接之兩個碳一起形成6員至7員稠合或橋連雙環環烷基，其中該6員至7員稠合或橋連雙環環烷基經1至3個氟取代。

【0087】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，環B與其所連接之兩個碳一起形成3員至4員單環雜環基，其中該3員至4員單環雜環基具有1至2個獨立地選自N、O及S之環雜原子且視情況經1至5個R¹⁶基團取代。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，環B與其所連接之兩個碳一起形成3員至4員單環雜環基，其中該3員至4員單環雜環基具有1至2個獨立地選自N、O及S之環雜原子且視情況經1至5個R^{16a}基團取代。

【0088】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，環B與其所連接之兩個碳一起形成3員至4員單環雜環基，其中該3員至4員單環雜環基具有1至2個獨立地選自N、O及S之環雜原子且經1至5個R¹⁶基團取代。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，環B與其所連接之兩個碳一起形成3員至4員單環雜環基，其中該3員至4員單環雜環基具有1至2個獨立地選自N、O及S之環雜原子且經1至5個R^{16a}基團取代。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，環B與其所連接之兩個碳一起形成具有1至2個獨立地選自N、O及S之環雜原子的3員至4員單環雜環基。

【0089】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些

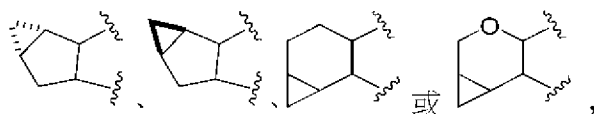
實施例中，環B與其所連接之兩個碳一起形成5員至7員單環雜環基，其中該5員至7員單環雜環基具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子且視情況經1至5個R¹⁶基團取代。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，環B與其所連接之兩個碳一起形成5員至7員單環雜環基，其中該5員至7員單環雜環基具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子且視情況經1至5個R^{16a}基團取代。

【0090】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，環B與其所連接之兩個碳一起形成5員至7員單環雜環基，其中該5員至7員單環雜環基具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子且經1至5個R¹⁶基團取代。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，環B與其所連接之兩個碳一起形成5員至7員單環雜環基，其中該5員至7員單環雜環基具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子且經1至5個R^{16a}基團取代。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，環B與其所連接之兩個碳一起形成具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子的5員至7員單環雜環基。

【0091】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，環B與其所連接之兩個碳一起形成5員至9員稠合或橋連雙環雜環基，其中該5員至9員稠合或橋連雙環雜環基具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子且視情況經1至5個R¹⁶基團取代。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，環B與其所連接之兩個碳一起形成5員至9員稠合或橋連雙環雜環基，其中該5員至9員稠合或橋連雙環雜環基具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子且視情況經1至5個R^{16a}基團取代。

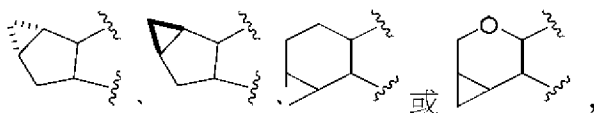
【0092】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，環B與其所連接之兩個碳一起形成5員至9員稠合或橋連雙環雜環基，其中該5員至9員稠合或橋連雙環雜環基具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子且經1至5個 R^{16} 基團取代。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，環B與其所連接之兩個碳一起形成5員至9員稠合或橋連雙環雜環基，其中該5員至9員稠合或橋連雙環雜環基具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子且經1至5個 R^{16a} 基團取代。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，環B與其所連接之兩個碳一起形成具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子的5員至9員稠合或橋連雙環雜環基。

【0093】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，環B為環己基、四氫吡喃基、



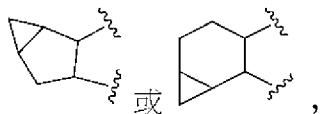
其各自視情況經1至5個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、-OH、鹵素、-CN、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-7} 單環環烷基、-C(O)NR⁶R⁶、-NR⁶R⁶、-NR⁶C(O)R⁸及-C(O)R⁸。

【0094】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，環B為環己基、四氫吡喃基、

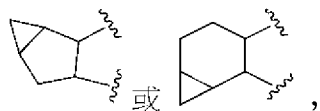


其各自視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、-OH、鹵素、-CN、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-7} 單環環烷基、-C(O)NR⁶R⁶、-NR⁶R⁶、-NR⁶C(O)R⁸及-C(O)R⁸。

【0095】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，環B為環己基、



其各自視情況經1至5個鹵素取代。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，環B為環己基、

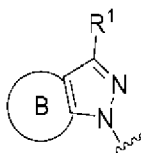


其各自視情況經1至5個氟取代。

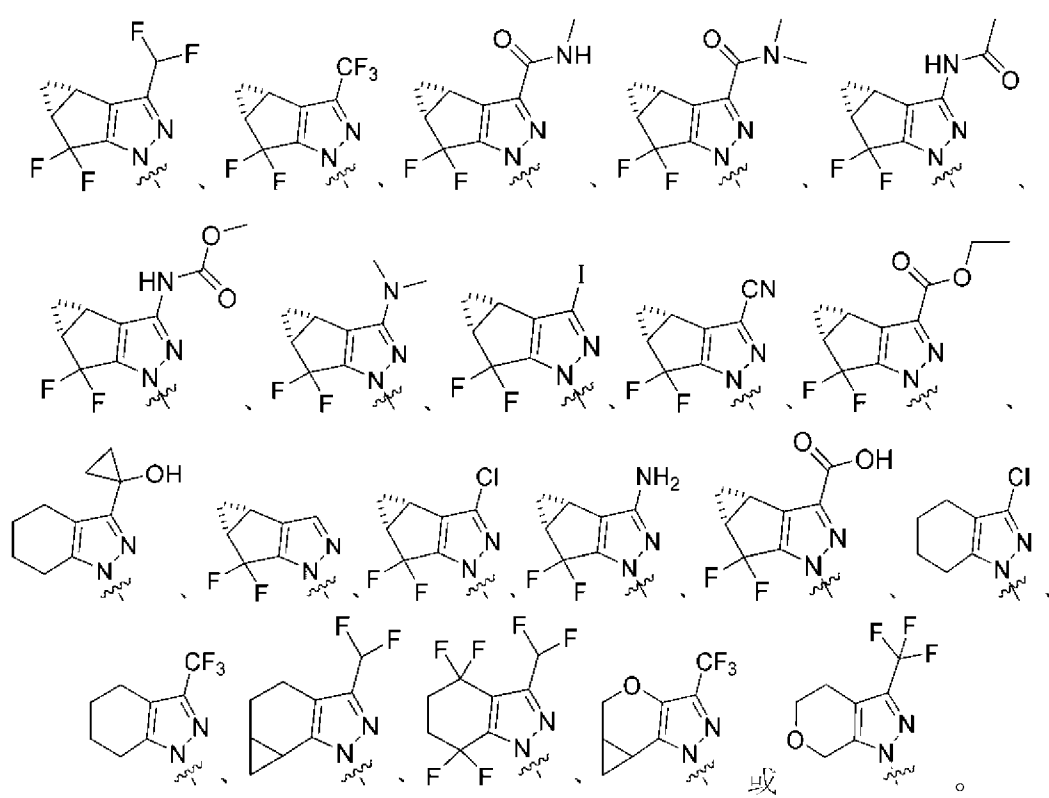
【0096】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，各 R^{16} 獨立地為側氧基、-OH、鹵素、-CN、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-7} 單環環烷基、-C(O)NR⁶R⁶、-NR⁶R⁶、-NR⁶C(O)R⁸或-C(O)R⁸，其中該 C_{1-8} 烷基及 C_{3-7} 單環環烷基各自視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN及 C_{1-4} 烷氧基。

【0097】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，各 R^{16a} 獨立地為-OH、鹵素、-CN、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基及 C_{3-7} 單環環烷基，其中該 C_{1-8} 烷基及 C_{3-7} 單環環烷基各自視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN及 C_{1-4} 烷氧基。

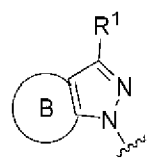
【0098】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，



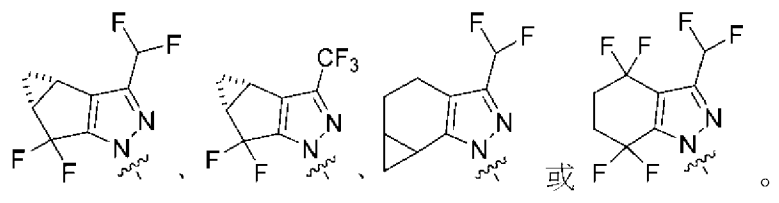
為：



【0099】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，



為：



【0100】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，R¹為H、-CN、鹵素、C₁₋₈烷基、C₃₋₇單環環烷基、-C(O)NR⁶R⁶、-NR⁶R⁶、-NR⁷C(O)R⁸或-C(O)R⁸，其中該C₁₋₈烷基及C₃₋₇單環環烷基各自視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN及C₁₋₄烷氧基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，R¹為H、-CN、鹵素、C₁₋₈烷基或C₃₋₇單環環烷基，其中該

C₁₋₈烷基及C₃₋₇單環環烷基各自視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN及C₁₋₄烷氧基。

【0101】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，R¹為H。在之一些實施例中，在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，R¹為-CN。

【0102】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，R¹為鹵素。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，R¹為氯基、氟基、溴基或碘基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，R¹為氯基、氟基或溴基。

【0103】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，R¹為C₁₋₈烷基，其中C₁₋₈烷基視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN及C₁₋₄烷氧基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，R¹為C₁₋₆烷基，其中C₁₋₆烷基視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN及C₁₋₄烷氧基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，R¹為C₁₋₄烷基，其中C₁₋₄烷基視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN及C₁₋₄烷氧基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，R¹為C₁₋₄烷基，其中C₁₋₄烷基視情況經1至3個鹵素取代。

【0104】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，R¹為C₁₋₈烷基，其中C₁₋₈烷基經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN及C₁₋₄烷氧基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，R¹為C₁₋₆烷基，其中C₁₋₆烷基經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN及C₁₋₄烷氧基。在式I、

Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， R^1 為 C_{1-4} 烷基，其中 C_{1-4} 烷基經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN及 C_{1-4} 烷氧基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， R^1 為 C_{1-4} 烷基，其中 C_{1-4} 烷基經1至3個鹵素取代。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， R^1 為 C_{1-3} 烷基，其中 C_{1-3} 烷基經1至3個鹵素取代。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， R^1 為 C_{1-3} 烷基，其中 C_{1-3} 烷基經1至3個氟取代。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， R^1 為經1至3個氟取代之甲基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， R^1 為經1至3個氟取代之乙基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， R^1 為-CHF₂或-CF₃。

【0105】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， R^1 為 C_{1-8} 烷基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， R^1 為 C_{1-6} 烷基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， R^1 為 C_{1-4} 烷基。

【0106】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， R^1 為 C_{3-7} 單環環烷基，其中 C_{3-7} 單環環烷基視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN及 C_{1-4} 烷氧基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， R^1 為 C_{3-7} 單環環烷基，其中 C_{3-7} 單環環烷基經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN及 C_{1-4} 烷氧基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， R^1 為 C_{3-7} 單環環烷基。

【0107】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些

實施例中， R^1 為 $-C(O)NR^6R^6$ 。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， R^1 為 $-NR^6R^6$ 。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， R^1 為 $-NR^7C(O)R^8$ 。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， R^1 為 $-C(O)R^8$ 。

【0108】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， R^4 為苯基、5員至6員單環雜環基、5員至6員單環雜芳基、8員至10員稠合或橋連雙環雜環基、8員至10員稠合雙環雜芳基、9員至12員稠合或橋連三環雜環基或9員至12員稠合三環雜芳基，

其中該苯基、5員至6員單環雜環基、5員至6員單環雜芳基、8員至10員稠合或橋連雙環雜環基、8員至10員稠合雙環雜芳基、9員至12員稠合或橋連三環雜環基及9員至12員稠合三環雜芳基各自視情況經1至3個 R^{4a} 基團取代，且

其中該5員至6員單環雜環基、5員至6員單環雜芳基、8員至10員稠合或橋連雙環雜環基、8員至10員稠合雙環雜芳基、9員至12員稠合或橋連三環雜環基或9員至12員稠合三環雜芳基各具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子。

【0109】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， R^4 為苯基、8員至10員稠合或橋連雙環雜環基、8員至10員稠合雙環雜芳基或9員至12員稠合或橋連三環雜環基，

其中該苯基、8員至10員稠合或橋連雙環雜環基、8員至10員稠合雙環雜芳基及9員至12員稠合或橋連三環雜環基各自視情況經1至3個 R^{4a} 基團取代，且

其中該8員至10員稠合或橋連雙環雜環基、8員至10員稠合雙環雜芳

基或9員至12員稠合或橋連三環雜環基各具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子。

【0110】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， R^4 為苯基或9員至10員稠合或橋連雙環雜環基，其中該苯基及9員至10員稠合或橋連雙環雜環基各自視情況經1至3個 R^{4a} 基團取代，且其中該9員至10員稠合或橋連雙環雜環基具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子。

【0111】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， R^4 為苯基，其中該苯基視情況經1至3個 R^{4a} 基團取代。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， R^4 為苯基，其中該苯基經1至3個 R^{4a} 基團取代。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， R^4 為苯基。

【0112】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， R^4 為5員至6員單環雜環基，其中該5員至6員單環雜環基具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子且視情況經1至3個 R^{4a} 基團取代。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， R^4 為5員至6員單環雜環基，其中該5員至6員單環雜環基具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子且經1至3個 R^{4a} 基團取代。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， R^4 為具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子的5員至6員單環雜環基。

【0113】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， R^4 為5員至6員單環雜芳基，其中該5員至6員單環雜芳基具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子且視情況經1至3個 R^{4a} 基團取代。在

式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， R^4 為5員至6員單環雜芳基，其中該5員至6員單環雜芳基具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子且經1至3個 R^{4a} 基團取代。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， R^4 為具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子的5員至6員單環雜芳基。

【0114】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， R^4 為8員至10員稠合或橋連雙環雜環基，其中該8員至10員稠合或橋連雙環雜環基具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子且視情況經1至3個 R^{4a} 基團取代。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， R^4 為8員至10員稠合或橋連雙環雜環基，其中該8員至10員稠合或橋連雙環雜環基具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子且經1至3個 R^{4a} 基團取代。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， R^4 為具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子的8員至10員稠合橋連雙環雜環基。

【0115】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， R^4 為9員至10員稠合或橋連雙環雜環基，其中該9員至10員稠合或橋連雙環雜環基具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子且視情況經1至3個 R^{4a} 基團取代。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， R^4 為9員至10員稠合或橋連雙環雜環基，其中該9員至10員稠合或橋連雙環雜環基具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子且經1至3個 R^{4a} 基團取代。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， R^4 為具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子的9員至10員稠合或橋連雙環雜環基。

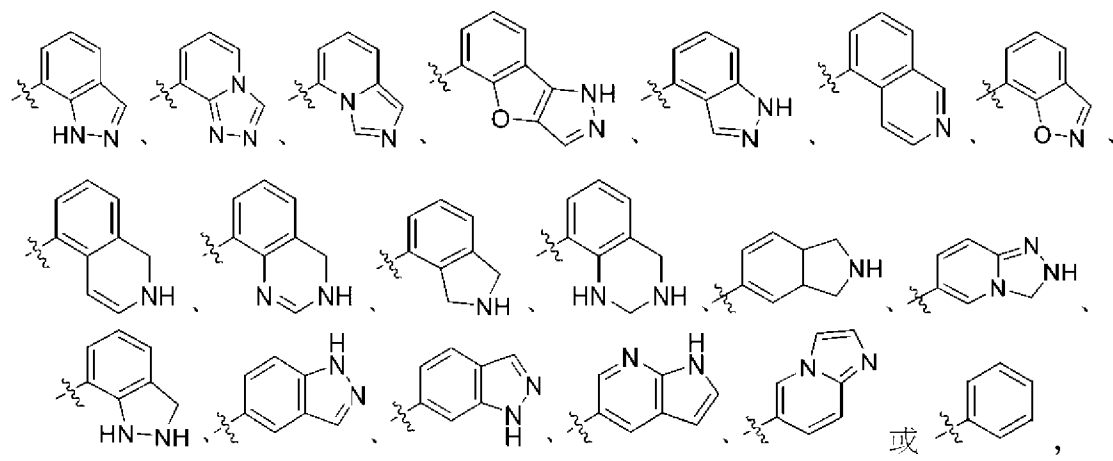
【0116】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， R^4 為8員至10員稠合雙環雜芳基，其中該8員至10員稠合雙環雜芳基具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子且視情況經1至3個 R^{4a} 基團取代。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， R^4 為8員至10員稠合雙環雜芳基，其中該8員至10員稠合雙環雜芳基具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子且經1至3個 R^{4a} 基團取代。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， R^4 為具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子的8員至10員稠合雙環雜芳基。

【0117】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， R^4 為9員至12員稠合或橋連三環雜環基，其中該9員至12員稠合或橋連三環雜環基具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子且視情況經1至3個 R^{4a} 基團取代。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， R^4 為9員至12員稠合或橋連三環雜環基，其中該9員至12員稠合或橋連三環雜環基具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子且經1至3個 R^{4a} 基團取代。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， R^4 為具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子的9員至12員稠合或橋連三環雜環基。

【0118】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， R^4 為9員至12員稠合三環雜芳基，其中該9員至12員稠合三環雜芳基具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子且視情況經1至3個 R^{4a} 基團取代。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， R^4 為9員至12員稠合三環雜芳基，其中該9員至12員稠合三環雜

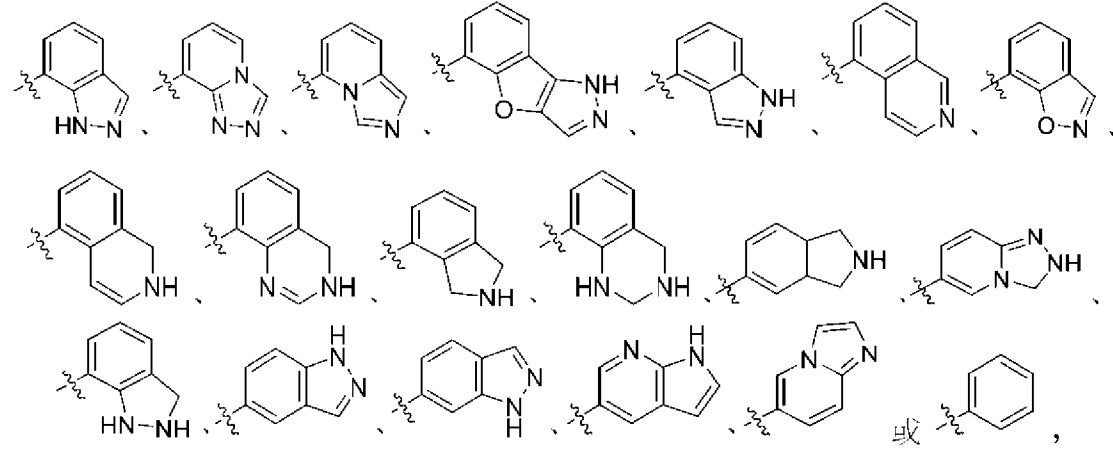
芳基具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子且經1至3個R^{4a}基團取代。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，R⁴為具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子的9員至12員稠合三環雜芳基。

【0119】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，R⁴為



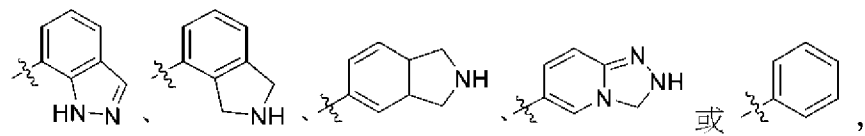
其各自視情況經1至3個R^{4a}基團取代。

【0120】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，R⁴為



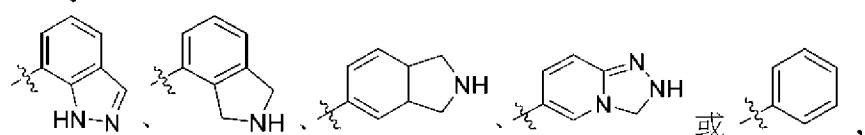
其各自經1至3個R^{4a}基團取代。

【0121】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，R⁴為



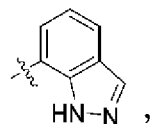
其各自視情況經1至3個 R^{4a} 基團取代。

【0122】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， R^4 為



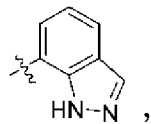
其各自經1至3個 R^{4a} 基團取代。

【0123】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， R^4 為



其視情況經1至3個 R^{4a} 基團取代。

【0124】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， R^4 為



其經1至3個 R^{4a} 基團取代。

【0125】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，各 R^{4a} 獨立地為側氧基、-OH、鹵素、-CN、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基、- NR^6R^6 、- $NR^7S(O)_2R^9$ 、- $NR^7S(O)_2NR^6R^6$ 、- $NR^7C(O)R^8$ 、- $NR^7C(O)R^{10}NR^6R^6$ 、- $NR^7C(O)NR^6R^6$ 或- $C(O)NR^6R^6$ ，其中該 C_{1-8} 烷基視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN及 C_{1-4} 烷氧基；或該1至3個 R^{4a} 基團中之兩個 R^{4a} 連接至同一碳，且該兩個 R^{4a} 與其所

連接之碳一起形成C₃₋₇單環環烷基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，各R^{4a}獨立地為側氧基、-OH、鹵素、-CN、C₁₋₈烷基、C₁₋₈烷氧基、-NR⁶R⁶、-NR⁷S(O)₂R⁹或-C(O)NR⁶R⁶，其中該C₁₋₈烷基視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN及C₁₋₄烷氧基；或該1至3個R^{4a}基團中之兩個R^{4a}連接至同一碳，且該兩個R^{4a}與其所連接之碳一起形成C₃₋₇單環環烷基。

【0126】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，各R^{4a}獨立地為側氧基、-OH、鹵素、-CN、C₁₋₈烷基、C₁₋₈烷氧基、-NR⁶R⁶、-NR⁷S(O)₂R⁹、-NR⁷S(O)₂NR⁶R⁶、-NR⁷C(O)R⁸、-NR⁷C(O)R¹⁰NR⁶R⁶、-NR⁷C(O)NR⁶R⁶或-C(O)NR⁶R⁶，其中該C₁₋₈烷基視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN及C₁₋₄烷氧基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，各R^{4a}獨立地為側氧基、-OH、鹵素、-CN、C₁₋₈烷基、C₁₋₈烷氧基、-NR⁶R⁶、-NR⁷S(O)₂R⁹或-C(O)NR⁶R⁶，其中該C₁₋₈烷基視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN及C₁₋₄烷氧基。

【0127】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，各R^{4a}獨立地為側氧基、鹵素、-CN、C₁₋₈烷基、-NR⁶R⁶、-NR⁷S(O)₂R⁹或-C(O)NR⁶R⁶。

【0128】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個R^{4a}為側氧基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一個R^{4a}為側氧基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個R^{4a}為-OH。

【0129】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些

實施例中，一或多個 R^{4a} 為鹵素。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個 R^{4a} 為氟基或氯基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一個 R^{4a} 為氟基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一個 R^{4a} 為氯基。

【0130】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個 R^{4a} 為-CN。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一個 R^{4a} 為-CN。

【0131】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個 R^{4a} 為 C_{1-8} 烷基，其中該 C_{1-8} 烷基視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN及 C_{1-4} 烷氧基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個 R^{4a} 為 C_{1-8} 烷基，其中該 C_{1-8} 烷基經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN及 C_{1-4} 烷氧基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個 R^{4a} 為 C_{1-8} 烷基。

【0132】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個 R^{4a} 為 C_{1-4} 烷基，其中該 C_{1-4} 烷基視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN及 C_{1-4} 烷氧基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個 R^{4a} 為 C_{1-4} 烷基，其中該 C_{1-4} 烷基經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN及 C_{1-4} 烷氧基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個 R^{4a} 為 C_{1-4} 烷基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個 R^{4a} 為甲基、乙基、

丙基或異丙基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個 R^{4a} 為甲基。

【0133】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個 R^{4a} 為 C_{1-8} 烷氧基。

【0134】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個 R^{4a} 為 $-NR^6R^6$ 。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個 R^{4a} 為 $-NH_2$ 。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一個 R^{4a} 為 $-NH_2$ 。

【0135】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個 R^{4a} 為 $-NR^7S(O)_2R^9$ 。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個 R^{4a} 為 $-NHS(O)_2R^9$ 。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一個 R^{4a} 為 $-NHS(O)_2R^9$ 。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一個 R^{4a} 為 $-NHS(O)_2(C_{1-4}$ 烷基)。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一個 R^{4a} 為 $-NHS(O)_2CH_3$ 。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一個 R^{4a} 為 $-NHS(O)_2CH_2CH_3$ 。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一個 R^{4a} 為 $-NHS(O)_2(C_{3-5}$ 環烷基)。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一個 R^{4a} 為 $-NHS(O)_2$ (環丙基)。

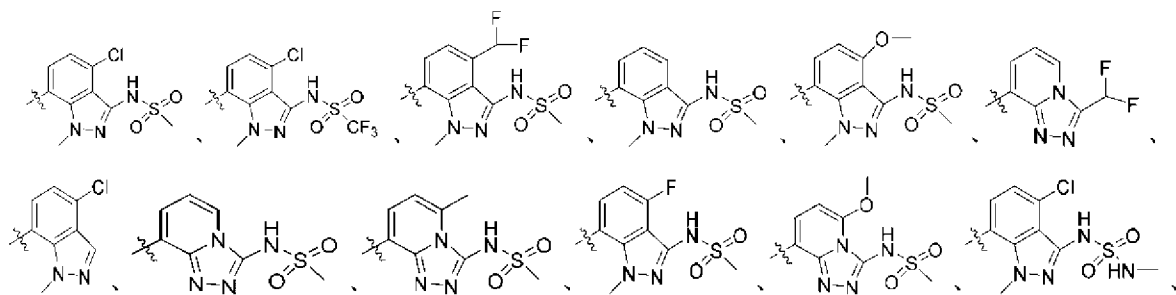
【0136】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個 R^{4a} 為 $-NR^7S(O)_2NR^6R^6$ 。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個 R^{4a} 為 $-NR^7C(O)R^8$ 。在

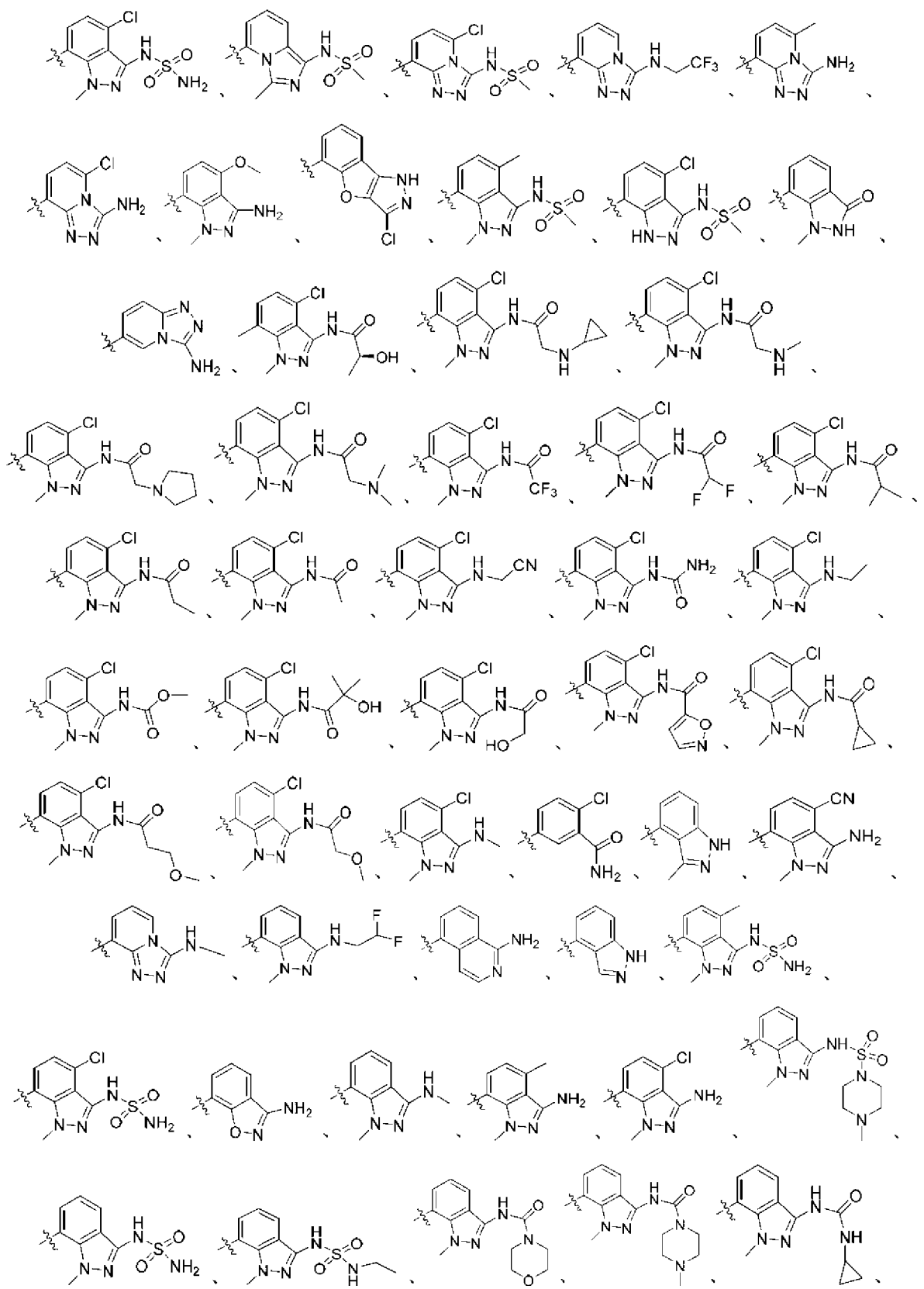
式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個 R^{4a} 為 $-NR^7C(O)R^{10}NR^6R^6$ 。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個 R^{4a} 為 $-NR^7C(O)NR^6R^6$ 。

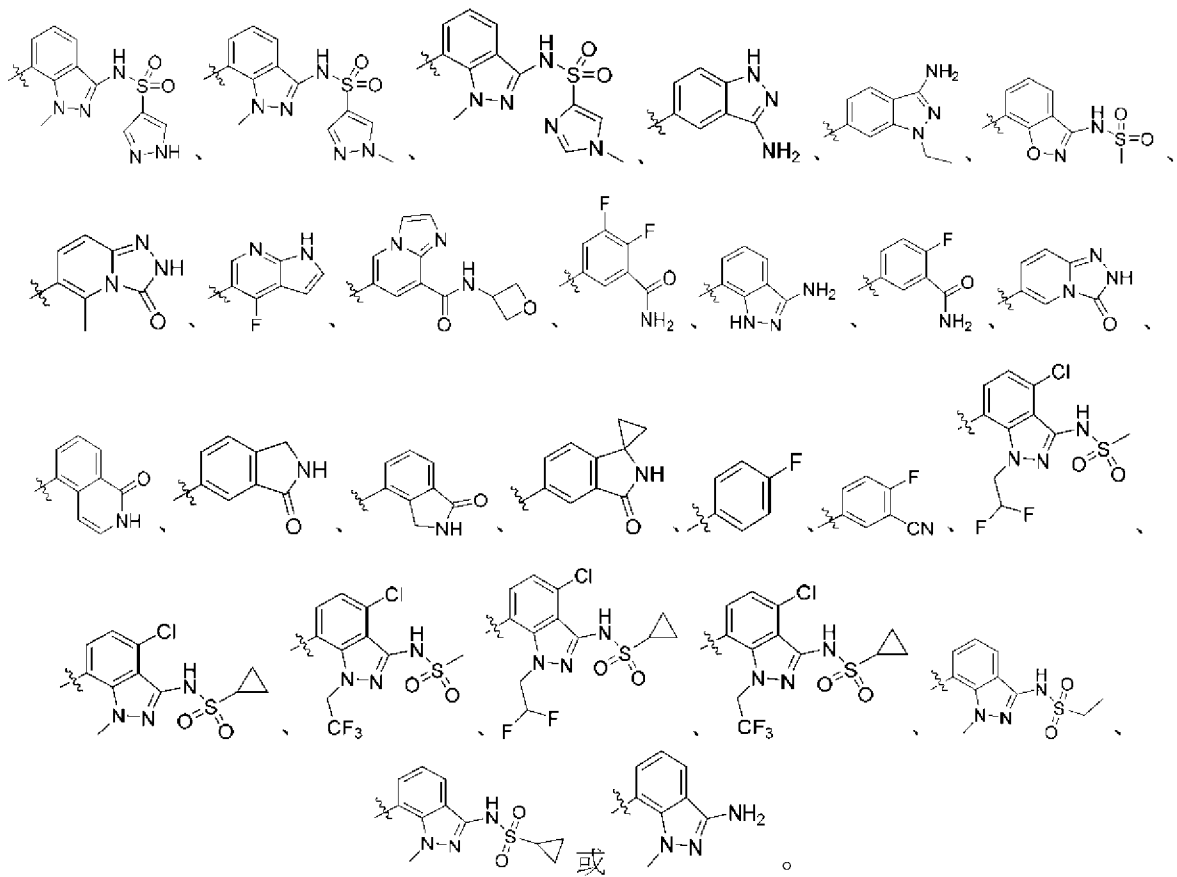
【0137】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個 R^{4a} 為 $-C(O)NR^6R^6$ 。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個 R^{4a} 為 $-C(O)NH_2$ 。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一個 R^{4a} 為 $-C(O)NH_2$ 。

【0138】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，該1至3個 R^{4a} 基團中之兩個 R^{4a} 連接至同一碳，且該兩個 R^{4a} 與其所連接之碳一起形成 C_{3-7} 單環環烷基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，該1至3個 R^{4a} 基團中之兩個 R^{4a} 連接至同一碳，且該兩個 R^{4a} 與其所連接之碳一起形成 C_{3-5} 單環環烷基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，該1至3個 R^{4a} 基團中之兩個 R^{4a} 連接至同一碳，且該兩個 R^{4a} 與其所連接之碳一起形成環丙基、環丁基或環戊基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，該1至3個 R^{4a} 基團中之兩個 R^{4a} 連接至同一碳，且該兩個 R^{4a} 與其所連接之碳一起形成環丙基。

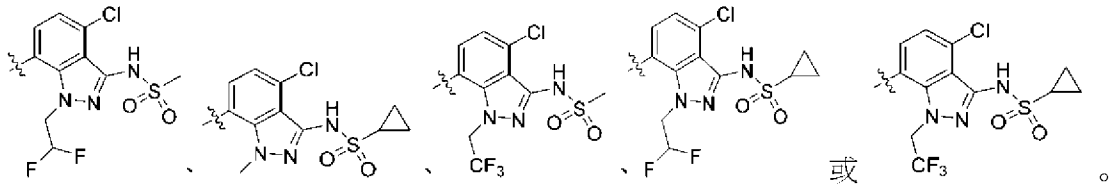
【0139】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，視情況經1至3個 R^{4a} 基團取代之 R^4 為：



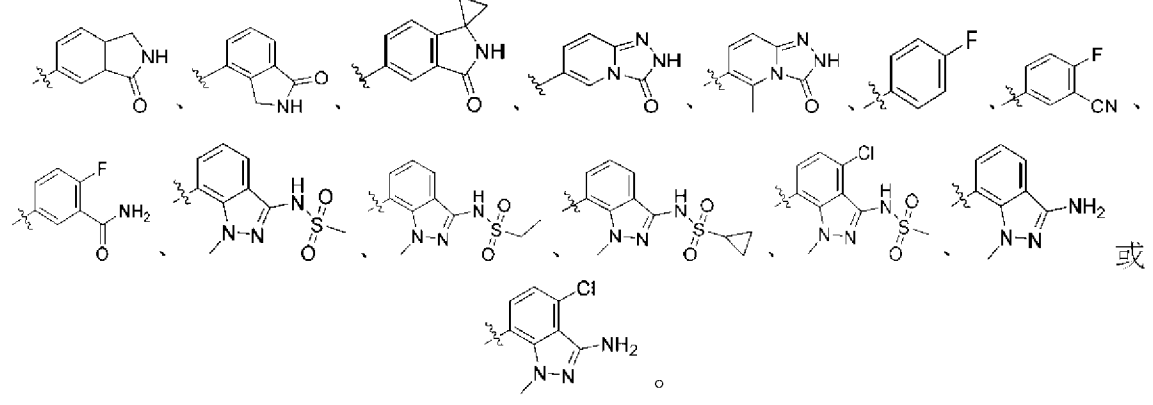




【0140】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，視情況經1至3個R^{4a}基團取代之R⁴為：



【0141】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，視情況經1至3個R^{4a}基團取代之R⁴為：



【0142】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，各R⁶獨立地為H、C₁₋₈烷基、C₃₋₇單環環烷基或具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子的4員至6員單環雜環基，

其中該C₁₋₈烷基視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN及C₁₋₄烷氧基，且

其中該C₃₋₇單環環烷基及具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子的4員至6員單環雜環基各自視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN、C₁₋₄烷基及C₁₋₄烷氧基；或

R⁶與其所連接之氮一起形成具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子的4員至6員單環雜環基。

【0143】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，各R⁶獨立地為H、C₁₋₈烷基或C₃₋₇單環環烷基，

其中該C₁₋₈烷基視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN及C₁₋₄烷氧基，且

其中該C₃₋₇單環環烷基視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN、C₁₋₄烷基及C₁₋₄烷氧基。

【0144】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，各R⁶獨立地為H或C₁₋₄烷基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，各R⁶獨立地為H或甲基。

【0145】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個R⁶為H。

【0146】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個R⁶為C₁₋₈烷基，其中該C₁₋₈烷基視情況經1至3個獨立

地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN及C₁₋₄烷氧基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個R⁶為C₁₋₈烷基，其中該C₁₋₈烷基經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN及C₁₋₄烷氧基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個R⁶為C₁₋₈烷基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個R⁶為C₁₋₄烷基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個R⁶為甲基。

【0147】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個R⁶為C₃₋₇單環環烷基，其中該C₃₋₇單環環烷基視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN、C₁₋₄烷基及C₁₋₄烷氧基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個R⁶為C₃₋₇單環環烷基，其中該C₃₋₇單環環烷基經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN、C₁₋₄烷基及C₁₋₄烷氧基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個R⁶為C₃₋₇單環環烷基。

【0148】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個R⁶為4員至6員單環雜環基，其中該4員至6員單環雜環基具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子且視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN、C₁₋₄烷基及C₁₋₄烷氧基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個R⁶為4員至6員單環雜環基，其中該4員至6員單環雜環基具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子且經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-

OH、鹵素、-CN、C₁₋₄烷基及C₁₋₄烷氧基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個R⁶為具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子的4員至6員單環雜環基。

【0149】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，R⁶與其所連接之氮一起形成具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子的4員至6員單環雜環基。

【0150】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，各R⁷獨立地為H或C₁₋₈烷基，其可相同或不同，其中該C₁₋₈烷基視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN及C₁₋₄烷氧基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，各R⁷獨立地為H或C₁₋₄烷基，其可相同或不同，其中該C₁₋₄烷基視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN及C₁₋₄烷氧基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，各R⁷獨立地為H或C₁₋₃烷基，其可相同或不同。

【0151】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個R⁷為H。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個R⁷為C₁₋₈烷基，其可相同或不同，其中該C₁₋₈烷基視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN及C₁₋₄烷氧基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個R⁷為C₁₋₈烷基，其可相同或不同，其中該C₁₋₈烷基經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN及C₁₋₄烷氧基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個R⁷為C₁₋₈烷基，其可相同或不同。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫

藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個 R^7 為 C_{1-4} 烷基，其可相同或不同，其中該 C_{1-4} 烷基視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN及 C_{1-4} 烷氧基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個 R^7 為 C_{1-4} 烷基，其可相同或不同，其中該 C_{1-4} 烷基經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN及 C_{1-4} 烷氧基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個 R^7 為 C_{1-4} 烷基，其可相同或不同。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個 R^7 為 C_{1-3} 烷基，其可相同或不同。

【0152】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，各 R^8 獨立地為-OH、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{3-7} 單環環烷基、4員至6員單環雜環基或4員至6員單環雜芳基，

其中該 C_{1-8} 烷基及 C_{1-8} 烷氧基各自視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN及 C_{1-4} 烷氧基，

其中該 C_{3-7} 單環環烷基、4員至6員單環雜環基及4員至6員單環雜芳基各自視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN、 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 烷氧基，且

其中該4員至6員單環雜環基及4員至6員單環雜芳基各具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子。

【0153】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，各 R^8 獨立地為-OH、 C_{1-8} 烷基或 C_{1-8} 烷氧基。

【0154】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個 R^8 為-OH。

【0155】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個R⁸為C₁₋₈烷基，其中該C₁₋₈烷基視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN及C₁₋₄烷氧基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個R⁸為C₁₋₈烷基，其中該C₁₋₈烷基經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN及C₁₋₄烷氧基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個R⁸為C₁₋₈烷基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個R⁸為C₁₋₄烷基，其中該C₁₋₄烷基視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN及C₁₋₄烷氧基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個R⁸為C₁₋₄烷基，其中該C₁₋₄烷基經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN及C₁₋₄烷氧基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個R⁸為C₁₋₄烷基，其中該C₁₋₄烷基經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN及C₁₋₄烷氧基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個R⁸為C₁₋₄烷基。

【0156】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個R⁸為C₁₋₈烷氧基，其中該C₁₋₈烷氧基視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN及C₁₋₄烷氧基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個R⁸為C₁₋₈烷氧基，其中該C₁₋₈烷氧基經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN及C₁₋₄烷氧基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個R⁸為C₁₋₈烷氧基。

【0157】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個R⁸為C₁₋₅烷氧基，其中該C₁₋₅烷氧基視情況經1至3個

獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN及C₁₋₄烷氧基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個R⁸為C₁₋₅烷氧基，其中該C₁₋₅烷氧基經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN及C₁₋₄烷氧基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個R⁸為C₁₋₅烷氧基。

【0158】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個R⁸為C₃₋₇單環環烷基，其中該C₃₋₇單環環烷基視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN、C₁₋₄烷基及C₁₋₄烷氧基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個R⁸為C₃₋₇單環環烷基，其中該C₃₋₇單環環烷基經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN、C₁₋₄烷基及C₁₋₄烷氧基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個R⁸為C₃₋₇單環環烷基。

【0159】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個R⁸為4員至6員單環雜環基，其中該4員至6員單環雜環基具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子且視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN、C₁₋₄烷基及C₁₋₄烷氧基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個R⁸為4員至6員單環雜環基，其中該4員至6員單環雜環基具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子且經1至3個獨立地選自以下孩子基團取代：-OH、鹵素、-CN、C₁₋₄烷基及C₁₋₄烷氧基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個R⁸為具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子的4員至6員單環雜環基。

【0160】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個R⁸為4員至6員單環雜芳基，其中該4員至6員單環雜芳基具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子且視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN、C₁₋₄烷基及C₁₋₄烷氧基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個R⁸為4員至6員單環雜芳基，其中該4員至6員單環雜芳基具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子且經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN、C₁₋₄烷基及C₁₋₄烷氧基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個R⁸為具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子的4員至6員單環雜芳基。

【0161】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，各R⁹獨立地為C₁₋₈烷基、C₃₋₇單環環烷基、4員至6員單環雜環基或5員至6員單環雜芳基，

其中該C₁₋₈烷基視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN及C₁₋₄烷氧基，

其中該C₃₋₇單環環烷基、4員至6員單環雜環基及5員至6員單環雜芳基各自視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN、C₁₋₄烷基及C₁₋₄烷氧基，且

其中該4員至6員單環雜環基及5員至6員單環雜芳基各具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子。

【0162】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，各R⁹獨立地為C₁₋₈烷基或C₃₋₇單環環烷基，

其中該C₁₋₈烷基視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、

鹵素、-CN及C₁₋₄烷氧基，且

其中該C₃₋₇單環環烷基視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：

-OH、鹵素、-CN、C₁₋₄烷基及C₁₋₄烷氧基。

【0163】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，各R⁹獨立地為C₁₋₃烷基或C₃₋₅單環環烷基。

【0164】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個R⁹為C₁₋₈烷基，其中該C₁₋₈烷基視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN及C₁₋₄烷氧基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個R⁹為C₁₋₈烷基，其中該C₁₋₈烷基經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN及C₁₋₄烷氧基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個R⁹為C₁₋₈烷基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個R⁹為C₁₋₄烷基，其中該C₁₋₄烷基視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN及C₁₋₄烷氧基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個R⁹為C₁₋₄烷基，其中該C₁₋₄烷基經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN及C₁₋₄烷氧基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個R⁹為C₁₋₄烷基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個R⁹為C₁₋₃烷基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個R⁹為甲基、乙基、丙基或異丙基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一個R⁹為甲基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施

例中，一個R⁹為乙基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一個R⁹為丙基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一個R⁹為異丙基。

【0165】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個R⁹為C₃₋₇單環環烷基，其中該C₃₋₇單環環烷基視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN、C₁₋₄烷基及C₁₋₄烷氧基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個R⁹為C₃₋₇單環環烷基，其中該C₃₋₇單環環烷基經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN、C₁₋₄烷基及C₁₋₄烷氧基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個R⁹為C₃₋₇單環環烷基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個R⁹為C₃₋₅單環環烷基，其中該C₃₋₅單環環烷基視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN、C₁₋₄烷基及C₁₋₄烷氧基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個R⁹為C₃₋₅單環環烷基，其中該C₃₋₅單環環烷基經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN、C₁₋₄烷基及C₁₋₄烷氧基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個R⁹為C₃₋₅單環環烷基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一個R⁹為環丙基。

【0166】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個R⁹為4員至6員單環雜環基，其中該4員至6員單環雜環基具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子且視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN、C₁₋₄烷基及C₁₋₄烷氧基。在式

I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個R⁹為4員至6員單環雜環基，其中該4員至6員單環雜環基具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子且經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN、C₁₋₄烷基及C₁₋₄烷氧基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個R⁹為具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子的4員至6員單環雜環基。

【0167】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個R⁹為5員至6員單環雜芳基，其中該5員至6員單環雜芳基具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子且視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN、C₁₋₄烷基及C₁₋₄烷氧基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個R⁹為5員至6員單環雜芳基，其中該5員至6員單環雜芳基具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子且經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN、C₁₋₄烷基及C₁₋₄烷氧基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個R⁹為具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子的5員至6員單環雜芳基。

【0168】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，各R¹⁰為C₁₋₄伸烷基，其可相同或不同。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，各R¹⁰獨立地為亞甲基、伸乙基、伸丙基、伸異丙基、伸丁基或伸異丁基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，R¹⁰為-CH(CH₃)₂-。

【0169】 在式I、Ia、II或IIa之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，環A與其所連接之兩個碳一起形成5員至6員單環雜環基或5

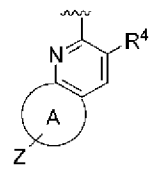
員至6員單環雜芳基，其中該5員至6員單環雜環基及5員至6員單環雜芳基各自經一個Z基團取代且各具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子。

【0170】在式I、Ia、II或IIa之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，環A與其所連接之兩個碳一起形成5員至6員單環雜環基或5員至6員單環雜芳基，其中該5員至6員單環雜環基及5員至6員單環雜芳基各自經一個Z基團取代且各具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子，其中一個或兩個環雜原子為氮。

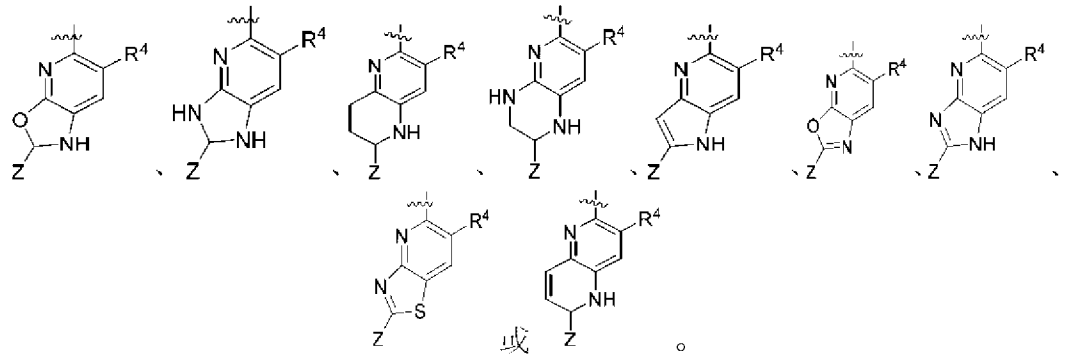
【0171】在式I、Ia、II或IIa之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，環A與其所連接之兩個碳一起形成5員至6員單環雜環基，其中該5員至6員單環雜環基經一個Z基團取代且具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子。在式I、Ia、II或IIa之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，環A與其所連接之兩個碳一起形成5員至6員單環雜環基，其中該5員至6員單環雜環基經一個Z基團取代且具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子，其中一個或兩個環雜原子為氮。

【0172】在式I、Ia、II或IIa之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，環A與其所連接之兩個碳一起形成5員至6員單環雜芳基，其中該5員至6員單環雜芳基經一個Z基團取代且具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子。在式I、Ia、II或IIa之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，環A與其所連接之兩個碳一起形成5員至6員單環雜芳基，其中該5員至6員單環雜芳基經一個Z基團取代且具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子，其中一個或兩個環雜原子為氮。

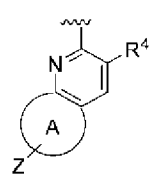
【0173】在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，



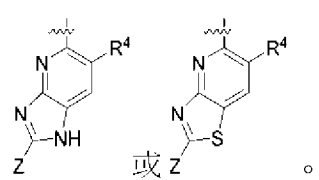
為：



【0174】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，



為：



【0175】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為

- i) 側氧基，
- ii) -OH，
- iii) -CN，
- iv) C₁₋₅烷基，其中該C₁₋₅烷基經一個選自-OH及C₁₋₄烷氧基之基團取代，且其中該C₁₋₅烷基視情況進一步經1至2個獨立地選自-OH、鹵素及-CN之基團取代，

v) C₆₋₈烷基，其中該C₆₋₈烷基視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN及C₁₋₄烷氧基，

vi) -Z¹-Z²-Z³-Z⁴，

其中Z¹為視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代的C₂₋₆伸炔基：-OH、鹵素、-CN及C₁₋₄烷氧基，

其中Z²及Z³各獨立地為C₃₋₇單環伸環烷基、C₆₋₁₀單環或稠合雙環伸芳基、4員至6員單環伸雜環基、5員至6員單環伸雜芳基、8員至10員稠合或橋連雙環伸雜環基、8員至10員稠合雙環伸雜芳基或7員至10員螺環伸雜環基，其中該C₃₋₇單環伸環烷基、C₆₋₁₀單環或稠合雙環伸芳基、4員至6員單環伸雜環基、5員至6員單環伸雜芳基、8員至10員稠合或橋連雙環伸雜環基、8員至10員稠合雙環伸雜芳基及7員至10員螺環伸雜環基各自視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基及-C(O)R⁸，且其中該4員至6員單環伸雜環基、5員至6員單環伸雜芳基、8員至10員稠合或橋連雙環伸雜環基、8員至10員稠合雙環伸雜芳基及7員至10員螺環伸雜環基各具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子，且

其中Z⁴為C₃₋₇單環環烷基、C₆₋₁₀單環或稠合雙環芳基、4員至6員單環雜環基、5員至6員單環雜芳基、8員至10員稠合或橋連雙環雜環基、8員至10員稠合雙環雜芳基或7員至10員螺環雜環基，其中該C₃₋₇單環環烷基、C₆₋₁₀單環或稠合雙環芳基、4員至6員單環雜環基、5員至6員單環雜芳基、8員至10員稠合或橋連雙環雜環基、8員至10員稠合雙環雜芳基及7員至10員螺環雜環基各自視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基及-C(O)R⁸，且其中該4員至6員

單環雜環基、5員至6員單環雜芳基、8員至10員稠合或橋連雙環雜環基、8員至10員稠合雙環雜芳基及7員至10員螺環雜環基各具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子，

vii) 視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代的C₃₋₇單環環烷基：-OH、鹵素、-CN、C₁₋₄烷基及C₁₋₄烷氧基，

viii) -S(C₁₋₈烷基)，其中該C₁₋₈烷基視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN及C₁₋₄烷氧基，

ix) -NR¹¹R¹²，其中R¹¹及R¹²中之一者為H或C₁₋₈烷基，且R¹¹及R¹²中之另一者為C₁₋₈烷基、C₃₋₇單環環烷基、4員至6員單環雜環基、5員至6員單環雜芳基、8員至10員稠合或橋連雙環雜環基、8員至10員稠合雙環雜芳基或7員至10員螺環雜環基，

其中各C₁₋₈烷基經1至3個R¹⁷基團取代，

其中該C₃₋₇單環環烷基、4員至6員單環雜環基、5員至6員單環雜芳基、8員至10員稠合或橋連雙環雜環基、8員至10員稠合雙環雜芳基及7員至10員螺環雜環基各自視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、-OH、鹵素、-CN、C₁₋₄烷基及C₁₋₄烷氧基，且

其中該4員至6員單環雜環基、5員至6員單環雜芳基、8員至10員稠合或橋連雙環雜環基、8員至10員稠合雙環雜芳基及7員至10員螺環雜環基各具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子，

x) 視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代的C₆₋₁₀單環或稠合雙環芳基：-OH、鹵素、-CN、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、-C(O)NR⁶R⁶、-C(O)R⁸、-NR⁶R⁶、4員至6員單環雜環基及5員至6員單環雜芳基，

其中該4員至6員單環雜環基及5員至6員單環雜芳基各自視情況經1至

3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、-C(O)NR⁶R⁶、-C(O)R⁸及-NR⁶R⁶，且

其中該4員至6員單環雜環基及5員至6員單環雜芳基各具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子，

xi) 4員至6員單環雜環基，其具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子且視情況經1至3個R¹³基團取代，

xii) 8員至10員稠合或橋連雙環雜環基，其具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子且視情況經1至3個R¹³基團取代，

xiii) 5員至6員單環雜芳基，其具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子且視情況經1至3個R¹³基團取代，

xiv) 8員至10員稠合雙環雜芳基，其具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子且視情況經1至3個R¹³基團取代，或

xv) 7員至10員螺環雜環基，其具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子且視情況經1至3個R¹³基團取代。

【0176】在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為

i) 側氧基，

ii) -OH，

iii) -CN，

iv) C₁₋₅烷基，其中該C₁₋₅烷基經一個選自-OH及C₁₋₄烷氧基之基團取代，且其中該C₁₋₅烷基視情況進一步經1至2個獨立地選自-OH、鹵素及-CN之基團取代，

v) C₆₋₈烷基，其中該C₆₋₈烷基視情況經1至3個獨立地選自以下之

基團取代：-OH、鹵素、-CN及C₁₋₄烷氧基，

vi) -Z¹-Z²-Z³-Z⁴，

其中Z¹為視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代的C₂₋₆伸炔基：

-OH、鹵素、-CN及C₁₋₄烷氧基，

其中Z²為C₆₋₁₀單環或稠合雙環伸芳基、4員至6員單環伸雜環基或5員至6員單環伸雜芳基，其中該C₆₋₁₀單環或稠合雙環伸芳基、4員至6員單環伸雜環基及5員至6員單環伸雜芳基各自視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基及-C(O)R⁸，且其中該4員至6員單環伸雜環基及5員至6員單環伸雜芳基各具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子，

其中Z³為5員至6員單環伸雜環基或5員至6員單環伸雜芳基，

其中該5員至6員單環伸雜環基及5員至6員單環伸雜芳基各自視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基及-C(O)R⁸，且

其中該4員至6員單環伸雜環基及5員至6員單環伸雜芳基各具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子，且

其中Z⁴為5員至6員單環伸雜環基或5員至6員單環伸雜芳基，

其中該5員至6員單環伸雜環基及5員至6員單環伸雜芳基各自視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基及-C(O)R⁸，且

其中該5員至6員單環伸雜環基及5員至6員單環伸雜芳基各具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子，

vii) 視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代的C₃₋₇單環環烷

基：-OH、鹵素、-CN、C₁₋₄烷基及C₁₋₄烷氧基，

viii) -S(C₁₋₄烷基)，其中該C₁₋₄烷基視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN及C₁₋₄烷氧基，

ix) -NR¹¹R¹²，其中R¹¹及R¹²中之一者為H或C₁₋₈烷基，且R¹¹及R¹²中之另一者為C₁₋₈烷基、C₃₋₇單環環烷基、4員至6員單環雜環基或5員至6員單環雜芳基，

其中各C₁₋₈烷基經1至3個R^{17a}基團取代，

其中該C₃₋₇單環環烷基、4員至6員單環雜環基及5員至6員單環雜芳基各自視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、-OH、鹵素、-CN、C₁₋₄烷基及C₁₋₄烷氧基，且

其中該4員至6員單環雜環基及5員至6員單環雜芳基各具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子，

x) 視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代的C₆₋₁₀單環或稠合雙環芳基：-OH、鹵素、-CN、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、-C(O)NR⁶R⁶、-C(O)R⁸、-NR⁶R⁶、4員至6員單環雜環基及5員至6員單環雜芳基，

其中該4員至6員單環雜環基及5員至6員單環雜芳基各自視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、-C(O)NR⁶R⁶、-C(O)R⁸及-NR⁶R⁶，且

其中該4員至6員單環雜環基及5員至6員單環雜芳基各具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子，

xi) 4員至6員單環雜環基，其具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子且視情況經1至3個R¹³基團取代，

xii) 8員至10員稠合或橋連雙環雜環基，其具有1至3個獨立地選自

N、O及S之環雜原子且視情況經1至3個R¹³基團取代，

xiii) 5員至6員單環雜芳基，其具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子且視情況經1至3個R¹³基團取代，

xiv) 8員至10員稠合雙環雜芳基，其視情況經1至3個R¹³基團取代，
或

xv) 7員至10員螺環雜環基，其具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子且視情況經1至3個R¹³基團取代。

【0177】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為側氧基。

【0178】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為-OH或-CN。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為-OH。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為-CN。

【0179】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為C₁₋₅烷基，其中該C₁₋₅烷基經一個選自-OH及C₁₋₄烷氧基之基團取代，且其中該C₁₋₅烷基視情況進一步經1至2個獨立地選自-OH、鹵素及-CN之基團取代。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為C₁₋₅烷基，其中該C₁₋₅烷基經一個選自-OH及C₁₋₄烷氧基之基團取代，且其中該C₁₋₅烷基進一步經1至2個獨立地選自-OH、鹵素及-CN之基團取代。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為C₁₋₅烷基，其中該C₁₋₅烷基經一個選自-OH及C₁₋₄烷氧基之基團取代。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為C₁₋₅烷基，其中該C₁₋₅烷基經一個-OH取代。在式I、

Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為- $C(CH_3)_2OH$ 。

【0180】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為C₆₋₈烷基，其中該C₆₋₈烷基視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN及C₁₋₄烷氧基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為C₆₋₈烷基，其中該C₆₋₈烷基經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN及C₁₋₄烷氧基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為C₆₋₈烷基。

【0181】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為-Z¹-Z²-Z³-Z⁴，

其中Z¹為視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代的C₂₋₆伸炔基：-OH、鹵素、-CN及C₁₋₄烷氧基，

其中Z²及Z³各獨立地為C₃₋₇單環伸環烷基、C₆₋₁₀單環或稠合雙環伸芳基、4員至6員單環伸雜環基、5員至6員單環伸雜芳基、8員至10員稠合或橋連雙環伸雜環基、8員至10員稠合雙環伸雜芳基或7員至10員螺環伸雜環基，其中該C₃₋₇單環伸環烷基、C₆₋₁₀單環或稠合雙環伸芳基、4員至6員單環伸雜環基、5員至6員單環伸雜芳基、8員至10員稠合或橋連雙環伸雜環基、8員至10員稠合雙環伸雜芳基及7員至10員螺環伸雜環基各自視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基及-C(O)R⁸，且其中該4員至6員單環伸雜環基、5員至6員單環伸雜芳基、8員至10員稠合或橋連雙環伸雜環基、8員至10員稠合雙環伸雜芳基及7員至10員螺環伸雜環基各具有1至3個獨立地選自N、O及S之環

雜原子，且

其中 Z^4 為 C_{3-7} 單環環烷基、 C_{6-10} 單環或稠合雙環芳基、4員至6員單環雜環基、5員至6員單環雜芳基、8員至10員稠合或橋連雙環雜環基、8員至10員稠合雙環雜芳基或7員至10員螺環雜環基，其中該 C_{3-7} 單環環烷基、 C_{6-10} 單環或稠合雙環芳基、4員至6員單環雜環基、5員至6員單環雜芳基、8員至10員稠合或橋連雙環雜環基、8員至10員稠合雙環雜芳基及7員至10員螺環雜環基各自視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代： $-OH$ 、鹵素、 $-CN$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基及 $-C(O)R^8$ ，且其中該4員至6員單環雜環基、5員至6員單環雜芳基、8員至10員稠合或橋連雙環雜環基、8員至10員稠合雙環雜芳基及7員至10員螺環雜環基各具有1至3個獨立地選自 N 、 O 及 S 之環雜原子。

【0182】在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， Z 為 $-Z^1-Z^2-Z^3-Z^4$ ，

其中 Z^1 為視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代的 C_{2-6} 伸炔基： $-OH$ 、鹵素、 $-CN$ 及 C_{1-4} 烷氧基，

其中 Z^2 為 C_{6-10} 單環或稠合雙環伸芳基、4員至6員單環伸雜環基或5員至6員單環伸雜芳基，其中該 C_{6-10} 單環或稠合雙環伸芳基、4員至6員單環伸雜環基及5員至6員單環伸雜芳基各自視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代： $-OH$ 、鹵素、 $-CN$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基及 $-C(O)R^8$ ，且其中該4員至6員單環伸雜環基及5員至6員單環伸雜芳基各具有1至3個獨立地選自 N 、 O 及 S 之環雜原子，

其中 Z^3 為5員至6員單環伸雜環基或5員至6員單環伸雜芳基，

其中該5員至6員單環伸雜環基及5員至6員單環伸雜芳基各自視情況

經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基及-C(O)R⁸，且

其中該4員至6員單環仲雜環基及5員至6員單環仲雜芳基各具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子，且

其中Z⁴為5員至6員單環雜環基或5員至6員單環雜芳基，

其中該5員至6員單環雜環基及5員至6員單環雜芳基各自視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基及-C(O)R⁸，且

其中該5員至6員單環雜環基及5員至6員單環雜芳基各具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子。

【0183】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z¹為視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代的C₂₋₆伸炔基：-OH、鹵素、-CN及C₁₋₄烷氧基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z¹為經1至3個獨立地選自以下之基團取代的C₂₋₆伸炔基：-OH、鹵素、-CN及C₁₋₄烷氧基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z¹為C₂₋₆伸炔基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z¹為視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代的C₂₋₄伸炔基：-OH、鹵素、-CN及C₁₋₄烷氧基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z¹為經1至3個獨立地選自以下之基團取代的C₂₋₄伸炔基：-OH、鹵素、-CN及C₁₋₄烷氧基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z¹為C₂₋₄伸炔基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z¹為C₂伸炔基。

【0184】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， Z^2 為 C_{3-7} 單環伸環烷基、 C_{6-10} 單環或稠合雙環伸芳基、4員至6員單環伸雜環基、5員至6員單環伸雜芳基、8員至10員稠合或橋連雙環伸雜環基、8員至10員稠合雙環伸雜芳基或7員至10員螺環伸雜環基，其中該 C_{3-7} 單環伸環烷基、 C_{6-10} 單環或稠合雙環伸芳基、4員至6員單環伸雜環基、5員至6員單環伸雜芳基、8員至10員稠合或橋連雙環伸雜環基、8員至10員稠合雙環伸雜芳基及7員至10員螺環伸雜環基各自視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基及-C(O) R^8 ，且其中該4員至6員單環伸雜環基、5員至6員單環伸雜芳基、8員至10員稠合或橋連雙環伸雜環基、8員至10員稠合雙環伸雜芳基及7員至10員螺環伸雜環基各具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子。

【0185】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， Z^2 為 C_{6-10} 單環或稠合雙環伸芳基、4員至6員單環伸雜環基或5員至6員單環伸雜芳基，其中該 C_{6-10} 單環或稠合雙環伸芳基、4員至6員單環伸雜環基及5員至6員單環伸雜芳基各自視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基及-C(O) R^8 ，且其中該4員至6員單環伸雜環基及5員至6員單環伸雜芳基各具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子。

【0186】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， Z^2 為 C_{3-7} 單環伸環烷基，其中該 C_{3-7} 單環伸環烷基視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基及-C(O) R^8 。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， Z^2 為 C_{3-7} 單環伸環烷基，其中該 C_{3-7} 單環伸環烷基經1至3個獨

立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基及-C(O)R⁸。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z²為C₃₋₇單環伸環烷基。

【0187】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z²為C₆₋₁₀單環或稠合雙環伸芳基，其中該C₆₋₁₀單環或稠合雙環伸芳基視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基及-C(O)R⁸。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z²為C₆₋₁₀單環或稠合雙環伸芳基，其中該C₆₋₁₀單環或稠合雙環伸芳基經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基及-C(O)R⁸。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z²為C₆₋₁₀單環或稠合雙環伸芳基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z²為伸苯基。

【0188】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z²為4員至6員單環伸雜環基，其中該4員至6員單環伸雜環基具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子且視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基及-C(O)R⁸。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z²為4員至6員單環伸雜環基，其中該4員至6員單環伸雜環基具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子且經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基及-C(O)R⁸。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z²為具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子的4員至6員單環伸雜環基。

【0189】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， Z^2 為5員至6員單環伸雜芳基，其中該5員至6員單環伸雜芳基具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子且視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基及-C(O) R^8 。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， Z^2 為5員至6員單環伸雜芳基，其中該5員至6員單環伸雜芳基具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子且經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基及-C(O) R^8 。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， Z^2 為具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子的5員至6員單環伸雜芳基。

【0190】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， Z^2 為8員至10員稠合或橋連雙環伸雜環基，其中該8員至10員稠合或橋連雙環伸雜環基具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子且視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基及-C(O) R^8 。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， Z^2 為8員至10員稠合或橋連雙環伸雜環基，其中該8員至10員稠合或橋連雙環伸雜環基具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子且經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基及-C(O) R^8 。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， Z^2 為具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子的8員至10員稠合或橋連雙環伸雜環基。

【0191】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， Z^2 為8員至10員稠合雙環伸雜芳基，其中該8員至10員稠合雙

環伸雜芳基具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子且視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基及-C(O)R⁸。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z²為8員至10員稠合雙環伸雜芳基，其中該8員至10員稠合雙環伸雜芳基具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子且經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基及-C(O)R⁸。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z²為具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子的8員至10員稠合雙環伸雜芳基。

【0192】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z²為7員至10員螺環伸雜環基，其中該7員至10員螺環伸雜環基具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子且視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基及-C(O)R⁸。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z²為7員至10員螺環伸雜環基，其中該7員至10員螺環伸雜環基具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子且經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基及-C(O)R⁸。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z²為具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子的7員至10員螺環伸雜環基。

【0193】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z¹為C₂伸炔基且Z²為伸苯基。

【0194】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z³為C₃₋₇單環伸環烷基、C₆₋₁₀單環或稠合雙環伸芳基、4員至6

員單環伸雜環基、5員至6員單環伸雜芳基、8員至10員稠合或橋連雙環伸雜環基、8員至10員稠合雙環伸雜芳基或7員至10員螺環伸雜環基，其中該C₃₋₇單環伸環烷基、C₆₋₁₀單環或稠合雙環伸芳基、4員至6員單環伸雜環基、5員至6員單環伸雜芳基、8員至10員稠合或橋連雙環伸雜環基、8員至10員稠合雙環伸雜芳基及7員至10員螺環伸雜環基各自視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基及-C(O)R⁸，且其中該4員至6員單環伸雜環基、5員至6員單環伸雜芳基、8員至10員稠合或橋連雙環伸雜環基、8員至10員稠合雙環伸雜芳基及7員至10員螺環伸雜環基各具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子。

【0195】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z³為5員至6員單環伸雜環基或5員至6員單環伸雜芳基，其中該5員至6員單環伸雜環基及5員至6員單環伸雜芳基各自視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基及-C(O)R⁸，且其中該5員至6員單環伸雜環基及5員至6員單環伸雜芳基各具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子。

【0196】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z³為C₃₋₇單環伸環烷基，其中該C₃₋₇單環伸環烷基視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基及-C(O)R⁸。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z³為C₃₋₇單環伸環烷基，其中該C₃₋₇單環伸環烷基經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基及-C(O)R⁸。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z³為C₃₋₇單環伸環烷基。

【0197】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， Z^3 為 C_{6-10} 單環或稠合雙環伸芳基，其中該 C_{6-10} 單環或稠合雙環伸芳基視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基及 $-C(O)R^8$ 。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， Z^3 為 C_{6-10} 單環或稠合雙環伸芳基，其中該 C_{6-10} 單環或稠合雙環伸芳基經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基及 $-C(O)R^8$ 。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， Z^3 為 C_{6-10} 單環或稠合雙環伸芳基。

【0198】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， Z^3 為4員至6員單環伸雜環基，其中該4員至6員單環伸雜環基具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子且視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基及 $-C(O)R^8$ 。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， Z^3 為4員至6員單環伸雜環基，其中該4員至6員單環伸雜環基具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子且經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基及 $-C(O)R^8$ 。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， Z^3 為具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子的4員至6員單環伸雜環基。

【0199】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， Z^3 為5員至6員單環伸雜芳基，其中該5員至6員單環伸雜芳基具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子且視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基及-

C(O)R⁸。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z³為5員至6員單環伸雜芳基，其中該5員至6員單環伸雜芳基具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子且經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基及-C(O)R⁸。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z³為具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子的5員至6員單環伸雜芳基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z³為伸咪唑基。

【0200】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z³為8員至10員稠合或橋連雙環伸雜環基，其中該8員至10員稠合或橋連雙環伸雜環基具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子且視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基及-C(O)R⁸。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z³為8員至10員稠合或橋連雙環伸雜環基，其中該8員至10員稠合或橋連雙環伸雜環基具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子且經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基及-C(O)R⁸。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z³為具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子的8員至10員稠合或橋連雙環伸雜環基。

【0201】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z³為8員至10員稠合雙環伸雜芳基，其中該8員至10員稠合雙環伸雜芳基具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子且視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基及-C(O)R⁸。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些

實施例中， Z^3 為8員至10員稠合雙環伸雜芳基，其中該8員至10員稠合雙環伸雜芳基具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子且經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基及-C(O)R⁸。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， Z^3 為具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子的8員至10員稠合雙環伸雜芳基。

【0202】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， Z^3 為7員至10員螺環伸雜環基，其中該7員至10員螺環伸雜環基具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子且視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基及-C(O)R⁸。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， Z^3 為7員至10員螺環伸雜環基，其中該7員至10員螺環伸雜環基具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子且經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基及-C(O)R⁸。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， Z^3 為具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子的7員至10員螺環伸雜環基。

【0203】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， Z^4 為 C_{3-7} 單環環烷基、 C_{6-10} 單環或稠合雙環芳基、4員至6員單環雜環基、5員至6員單環雜芳基、8員至10員稠合或橋連雙環雜環基、8員至10員稠合雙環雜芳基或7員至10員螺環雜環基，其中該 C_{3-7} 單環環烷基、 C_{6-10} 單環或稠合雙環芳基、4員至6員單環雜環基、5員至6員單環雜芳基、8員至10員稠合或橋連雙環雜環基、8員至10員稠合雙環雜芳基及7員至10員螺環雜環基各自視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-

OH、鹵素、-CN、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基及-C(O)R⁸，且其中該4員至6員單環雜環基、5員至6員單環雜芳基、8員至10員稠合或橋連雙環雜環基、8員至10員稠合雙環雜芳基及7員至10員螺環雜環基各具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子。

【0204】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z⁴為5員至6員單環雜環基或5員至6員單環雜芳基，其中該5員至6員單環雜環基及5員至6員單環雜芳基各自視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基及-C(O)R⁸，且其中該5員至6員單環雜環基及5員至6員單環雜芳基各具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子。

【0205】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z⁴為C₃₋₇單環環烷基，其中該C₃₋₇單環環烷基視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基及-C(O)R⁸。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z⁴為C₃₋₇單環環烷基，其中該C₃₋₇單環環烷基經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基及-C(O)R⁸。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z⁴為C₃₋₇單環環烷基。

【0206】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z⁴為C₆₋₁₀單環或稠合雙環芳基，其中該C₆₋₁₀單環或稠合雙環芳基視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基及-C(O)R⁸。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z⁴為C₆₋₁₀單環或稠合雙環芳基，其中該C₆₋₁₀單

環或稠合雙環芳基經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基及-C(O)R⁸。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z⁴為C₆₋₁₀單環或稠合雙環芳基。

【0207】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z⁴為4員至6員單環雜環基，其中該4員至6員單環雜環基具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子且視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基及-C(O)R⁸。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z⁴為4員至6員單環雜環基，其中該4員至6員單環雜環基具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子且經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基及-C(O)R⁸。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z⁴為具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子的4員至6員單環雜環基。

【0208】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z⁴為5員至6員單環雜環基，其中該5員至6員單環雜環基具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子且視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基及-C(O)R⁸。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z⁴為5員至6員單環雜環基，其中該5員至6員單環雜環基具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子且經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基及-C(O)R⁸。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z⁴為具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子的5員至6員單環雜環基。

【0209】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， Z^4 為經1至3個獨立地選自以下之基團取代的吡咯啉基：-OH、鹵素、-CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基及-C(O) R^8 。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， Z^4 為經一個-C(O) R^8 取代之吡咯啉基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， Z^4 為吡咯啉基。

【0210】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， Z^4 為5員至6員單環雜芳基，其中該5員至6員單環雜芳基具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子且視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基及-C(O) R^8 。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， Z^4 為5員至6員單環雜芳基，其中該5員至6員單環雜芳基具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子且經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基及-C(O) R^8 。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， Z^4 為具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子的5員至6員單環雜芳基。

【0211】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， Z^4 為8員至10員稠合或橋連雙環雜環基，其中該8員至10員稠合或橋連雙環雜環基具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子且視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基及-C(O) R^8 。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， Z^4 為8員至10員稠合或橋連雙環雜環基，其中該8員至10員稠合或橋連雙環雜環基具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子且

經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基及-C(O)R⁸。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z⁴為具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子的8員至10員稠合或橋連雙環雜環基。

【0212】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z⁴為8員至10員稠合雙環雜芳基，其中該8員至10員稠合雙環雜芳基具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子且視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基及-C(O)R⁸。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z⁴為8員至10員稠合雙環雜芳基，其中該8員至10員稠合雙環雜芳基具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子且經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基及-C(O)R⁸。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z⁴為具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子的8員至10員稠合雙環雜芳基。

【0213】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z⁴為7員至10員螺環雜環基，其中該7員至10員螺環雜環基具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子且視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基及-C(O)R⁸。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z⁴為7員至10員螺環雜環基，其中該7員至10員螺環雜環基具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子且經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基及-C(O)R⁸。在式I、Ia、II或IIa

化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， Z^4 為具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子的7員至10員螺環雜環基。

【0214】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，

Z^2 為 C_{6-10} 單環或稠合雙環伸芳基、4員至6員單環伸雜環基或5員至6員單環伸雜芳基，其中該 C_{6-10} 單環或稠合雙環伸芳基、4員至6員單環伸雜環基及5員至6員單環伸雜芳基各自視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代： $-OH$ 、鹵素、 $-CN$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基及 $-C(O)R^8$ ，且其中該4員至6員單環伸雜環基及5員至6員單環伸雜芳基各具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子，且

Z^3 為5員至6員單環伸雜環基或5員至6員單環伸雜芳基，

其中該5員至6員單環伸雜環基及5員至6員單環伸雜芳基各自視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代： $-OH$ 、鹵素、 $-CN$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基及 $-C(O)R^8$ ，且

其中該5員至6員單環伸雜環基及5員至6員單環伸雜芳基各具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子。

【0215】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， Z 為 C_{3-7} 單環環烷基或 $-S(C_{1-4} \text{烷基})$ ，其中該 C_{3-7} 單環環烷基及 C_{1-4} 烷基各自視情況經1至2個獨立地選自以下之基團取代： $-OH$ 、鹵素、 $-CN$ 及 C_{1-4} 烷氧基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， Z 為 C_{3-7} 單環環烷基或 $-S(C_{1-4} \text{烷基})$ ，其中該 C_{3-7} 單環環烷基及 C_{1-4} 烷基各自經1至2個獨立地選自以下之基團取代： $-OH$ 、鹵素、 $-CN$ 及 C_{1-4} 烷氧基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些

實施例中，Z為C₃₋₇單環環烷基或-S(C₁₋₄烷基)。

【0216】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為C₃₋₇單環環烷基，其中該C₃₋₇單環環烷基視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN、C₁₋₄烷基及C₁₋₄烷氧基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為C₃₋₇單環環烷基，其中該C₃₋₇單環環烷基經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN、C₁₋₄烷基及C₁₋₄烷氧基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為C₃₋₇單環環烷基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為環丙基、環丁基或環戊基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為環丙基。

【0217】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為-S(C₁₋₈烷基)，其中該C₁₋₈烷基視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN及C₁₋₄烷氧基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為-S(C₁₋₈烷基)，其中該C₁₋₈烷基經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN及C₁₋₄烷氧基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為-S(C₁₋₈烷基)。

【0218】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為-S(C₁₋₄烷基)，其中該C₁₋₄烷基視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN及C₁₋₄烷氧基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為-S(C₁₋₄烷基)，其中該C₁₋₄烷基經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN及C₁₋₄烷

氧基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為-S(C₁₋₄烷基)。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為-S(甲基)、-S(乙基)、-S(丙基)或-S(異丙基)。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為-S(CH₃)。

【0219】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為-NR¹¹R¹²，其中R¹¹及R¹²中之一者為H或C₁₋₈烷基，且R¹¹及R¹²中之另一者為C₁₋₈烷基、C₃₋₇單環環烷基、4員至6員單環雜環基、5員至6員單環雜芳基、8員至10員稠合或橋連雙環雜環基、8員至10員稠合雙環雜芳基或7員至10員螺環雜環基，

其中各C₁₋₈烷基經1至3個R¹⁷基團取代，

其中該C₃₋₇單環環烷基、4員至6員單環雜環基、5員至6員單環雜芳基、8員至10員稠合或橋連雙環雜環基、8員至10員稠合雙環雜芳基及7員至10員螺環雜環基各自視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、-OH、鹵素、-CN、C₁₋₄烷基及C₁₋₄烷氧基，且

其中該4員至6員單環雜環基、5員至6員單環雜芳基、8員至10員稠合或橋連雙環雜環基、8員至10員稠合雙環雜芳基及7員至10員螺環雜環基各具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子。

【0220】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為-NR¹¹R¹²，其中R¹¹及R¹²中之一者為H或C₁₋₈烷基，且R¹¹及R¹²中之另一者為C₁₋₈烷基、C₃₋₇單環環烷基、4員至6員單環雜環基或5員至6員單環雜芳基，

其中各C₁₋₈烷基經1至3個R^{17a}基團取代，

其中該C₃₋₇單環環烷基、4員至6員單環雜環基及5員至6員單環雜芳基各自視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、-OH、鹵素、-CN、C₁₋₄烷基及C₁₋₄烷氧基，且

其中該4員至6員單環雜環基及5員至6員單環雜芳基各具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子。

【0221】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為-NR¹¹R¹²，其中R¹¹及R¹²中之一者為H，且R¹¹及R¹²中之另一者為C₁₋₈烷基、C₃₋₇單環環烷基、4員至6員單環雜環基、5員至6員單環雜芳基、8員至10員稠合或橋連雙環雜環基、8員至10員稠合雙環雜芳基或7員至10員螺環雜環基，

其中各C₁₋₈烷基經1至3個R¹⁷基團取代，

其中該C₃₋₇單環環烷基、4員至6員單環雜環基、5員至6員單環雜芳基、8員至10員稠合或橋連雙環雜環基、8員至10員稠合雙環雜芳基及7員至10員螺環雜環基各自視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、-OH、鹵素、-CN、C₁₋₄烷基及C₁₋₄烷氧基，且

其中該4員至6員單環雜環基、5員至6員單環雜芳基、8員至10員稠合或橋連雙環雜環基、8員至10員稠合雙環雜芳基及7員至10員螺環雜環基各具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子。

【0222】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為-NR¹¹R¹²，其中R¹¹及R¹²中之一者為H，且R¹¹及R¹²中之另一者為C₁₋₈烷基，其中該C₁₋₈烷基經1至3個R¹⁷基團取代。

【0223】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為-NR¹¹R¹²，其中R¹¹及R¹²中之一者為H，且R¹¹及R¹²中之另

一者為C₁₋₆烷基，其中該C₁₋₆烷基經1至3個R¹⁷基團取代。

【0224】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為-NR¹¹R¹²，其中R¹¹及R¹²中之一者為H，且R¹¹及R¹²中之另一者為C₁₋₈烷基，其中該C₁₋₈烷基經1至3個R^{17a}基團取代。

【0225】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為-NR¹¹R¹²，其中R¹¹及R¹²中之一者為H，且R¹¹及R¹²中之另一者為C₁₋₆烷基，其中該C₁₋₆烷基經1至3個R^{17a}基團取代。

【0226】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為-NR¹¹R¹²，其中R¹¹及R¹²中之一者為H，且R¹¹及R¹²中之另一者為C₁₋₆烷基，其中該C₁₋₆烷基經1至3個獨立地選自-OH、鹵素及-CN之基團取代。

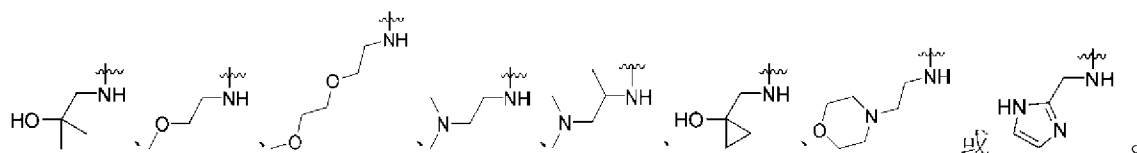
【0227】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為-NR¹¹R¹²，其中R¹¹及R¹²中之一者為H，且R¹¹及R¹²中之另一者為C₁₋₆烷基，其中該C₁₋₆烷基經1至3個獨立地選自C₁₋₄烷氧基及-NR⁶R⁶之基團取代，且其中該C₁₋₄烷氧基視情況經一個C₁₋₄烷氧基取代。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，R¹¹及R¹²中之一者為H，且R¹¹及R¹²中之另一者為C₁₋₆烷基，其中該C₁₋₆烷基經一個選自以下之基團取代：-OH、甲氧基、-OCH₂CH₂OCH₃或-N(C₁₋₃烷基)₂，其中各C₁₋₃烷基可相同或不同。

【0228】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為-NR¹¹R¹²，其中R¹¹及R¹²中之一者為H，且R¹¹及R¹²中之另一者為C₁₋₆烷基，其中該C₁₋₆烷基經1至3個R^{17a}基團取代。

【0229】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些

實施例中，Z為 $-NR^{11}R^{12}$ ，其中 R^{11} 及 R^{12} 中之一者為H，且 R^{11} 及 R^{12} 中之另一者為 C_{1-6} 烷基，其中該 C_{1-6} 烷基經一個選自環丙基、咪啉基及咪唑基之基團取代，其中該環丙基、咪啉基及咪唑基各自視情況經一個選自-OH、鹵素及 C_{1-4} 烷氧基之基團取代。

【0230】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為 $-NR^{11}R^{12}$ ，其中 $-NR^{11}R^{12}$ 為



【0231】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為 $-NR^{11}R^{12}$ ，其中 R^{11} 及 R^{12} 中之一者為H，且 R^{11} 及 R^{12} 中之另一者為 C_{3-7} 單環環烷基、4員至6員單環雜環基或5員至6員單環雜芳基，

其中該 C_{3-7} 單環環烷基、4員至6員單環雜環基及5員至6員單環雜芳基各自視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、-OH、鹵素、-CN、 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 烷氧基，且

其中該4員至6員單環雜環基及5員至6員單環雜芳基各具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子。

【0232】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為 $-NR^{11}R^{12}$ ，其中 R^{11} 及 R^{12} 中之一者為H，且 R^{11} 及 R^{12} 中之另一者為環丙基、氧環丁基、四氫呋喃基或吡咯啉基，其各自視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、-OH、鹵素、-CN、 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 烷氧基。

【0233】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為 $-NR^{11}R^{12}$ ，其中 R^{11} 及 R^{12} 中之一者為H，且 R^{11} 及 R^{12} 中之另

一者為C₃₋₇單環環烷基、4員至6員單環雜環基或5員至6員單環雜芳基，

其中該C₃₋₇單環環烷基、4員至6員單環雜環基及5員至6員單環雜芳基各自經1至3個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、-OH、鹵素、-CN、C₁₋₄烷基及C₁₋₄烷氧基，且

其中該4員至6員單環雜環基及5員至6員單環雜芳基各具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子。

【0234】在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為-NR¹¹R¹²，其中R¹¹及R¹²中之一者為H，且R¹¹及R¹²中之另一者為環丙基、氧環丁基、四氫呋喃基或吡咯啉基，其各自經1至3個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、-OH、鹵素、-CN、C₁₋₄烷基及C₁₋₄烷氧基。

【0235】在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為-NR¹¹R¹²，其中R¹¹及R¹²中之一者為H，且R¹¹及R¹²中之另一者為C₃₋₇單環環烷基、4員至6員單環雜環基或5員至6員單環雜芳基，

其中該C₃₋₇單環環烷基、4員至6員單環雜環基及5員至6員單環雜芳基各自視情況經1至3個獨立地選自側氧基及C₁₋₄烷基之基團取代，且

其中該4員至6員單環雜環基及5員至6員單環雜芳基各具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子。

【0236】在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為-NR¹¹R¹²，其中R¹¹及R¹²中之一者為H，且R¹¹及R¹²中之另一者為C₃₋₇單環環烷基、4員至6員單環雜環基或5員至6員單環雜芳基，

其中該C₃₋₇單環環烷基、4員至6員單環雜環基及5員至6員單環雜芳基各自經1至3個獨立地選自側氧基及C₁₋₄烷基之基團取代，且

其中該4員至6員單環雜環基及5員至6員單環雜芳基各具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子。

【0237】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為 $-NR^{11}R^{12}$ ，其中 R^{11} 及 R^{12} 中之一者為H，且 R^{11} 及 R^{12} 中之另一者為C₃₋₇單環環烷基、4員至6員單環雜環基或5員至6員單環雜芳基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， R^{11} 及 R^{12} 中之一者為H，且 R^{11} 及 R^{12} 中之另一者為環丙基、氧環丁基、四氫呋喃基或吡咯啉基。

【0238】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為 $-NR^{11}R^{12}$ ，其中 R^{11} 及 R^{12} 中之一者為H，且 R^{11} 及 R^{12} 中之另一者為C₃₋₇單環環烷基，其中該C₃₋₇單環環烷基視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、-OH、鹵素、-CN、C₁₋₄烷基及C₁₋₄烷氧基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， R^{11} 及 R^{12} 中之一者為H，且 R^{11} 及 R^{12} 中之另一者為C₃₋₇單環環烷基，其中該C₃₋₇單環環烷基經1至3個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、-OH、鹵素、-CN、C₁₋₄烷基及C₁₋₄烷氧基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， R^{11} 及 R^{12} 中之一者為H，且 R^{11} 及 R^{12} 中之另一者為C₃₋₇單環環烷基。

【0239】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為 $-NR^{11}R^{12}$ ，其中 R^{11} 及 R^{12} 中之一者為H，且 R^{11} 及 R^{12} 中之另一者為環丙基，其中該環丙基視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、-OH、鹵素、-CN、C₁₋₄烷基及C₁₋₄烷氧基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， R^{11} 及 R^{12} 中之一者為

H，且 R^{11} 及 R^{12} 中之另一者為環丙基，其中該環丙基經1至3個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、-OH、鹵素、-CN、 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 烷氧基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， R^{11} 及 R^{12} 中之一者為H，且 R^{11} 及 R^{12} 中之另一者為環丙基。

【0240】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為 $-NR^{11}R^{12}$ ，其中 R^{11} 及 R^{12} 中之一者為H，且 R^{11} 及 R^{12} 中之另一者為4員至6員單環雜環基，其中該4員至6員單環雜環基具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子且視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、-OH、鹵素、-CN、 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 烷氧基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， R^{11} 及 R^{12} 中之一者為H，且 R^{11} 及 R^{12} 中之另一者為4員至6員單環雜環基，其中該4員至6員單環雜環基具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子且經1至3個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、-OH、鹵素、-CN、 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 烷氧基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， R^{11} 及 R^{12} 中之一者為H，且 R^{11} 及 R^{12} 中之另一者為具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子的4員至6員單環雜環基。

【0241】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為 $-NR^{11}R^{12}$ ，其中 R^{11} 及 R^{12} 中之一者為H，且 R^{11} 及 R^{12} 中之另一者為氧環丁基、四氫呋喃基或吡咯啉基，其中該氧環丁基、四氫呋喃基或吡咯啉基各自視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、-OH、鹵素、-CN、 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 烷氧基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， R^{11} 及 R^{12} 中之一者為H，且 R^{11} 及 R^{12} 中之另一者為氧環丁基、四氫呋喃基或吡咯啉基，其中該氧環丁基、

四氫呋喃基或吡咯啉基各自經1至3個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、-OH、鹵素、-CN、C₁₋₄烷基及C₁₋₄烷氧基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，R¹¹及R¹²中之一者為H，且R¹¹及R¹²中之另一者為氧環丁基、四氫呋喃基或吡咯啉基。

【0242】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為-NR¹¹R¹²，其中R¹¹及R¹²中之一者為H，且R¹¹及R¹²中之另一者為5員至6員單環雜芳基，其中該5員至6員單環雜芳基具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子且視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、-OH、鹵素、-CN、C₁₋₄烷基及C₁₋₄烷氧基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，R¹¹及R¹²中之一者為H，且R¹¹及R¹²中之另一者為5員至6員單環雜芳基，其中該5員至6員單環雜芳基具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子且經1至3個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、-OH、鹵素、-CN、C₁₋₄烷基及C₁₋₄烷氧基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，R¹¹及R¹²中之一者為H，且R¹¹及R¹²中之另一者為具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子的5員至6員單環雜芳基。

【0243】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為-NR¹¹R¹²，其中R¹¹及R¹²中之一者為H，且R¹¹及R¹²中之另一者為吡啶基，其中該吡啶基視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、-OH、鹵素、-CN、C₁₋₄烷基及C₁₋₄烷氧基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，R¹¹及R¹²中之一者為H，且R¹¹及R¹²中之另一者為吡啶基，其中該吡啶基經1至3個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、-OH、鹵素、-CN、C₁₋₄烷基及C₁₋₄烷氧基。

在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， R^{11} 及 R^{12} 中之一者為H，且 R^{11} 及 R^{12} 中之另一者為吡啶基。

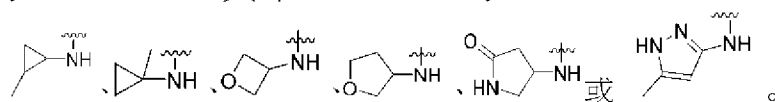
【0244】在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為 $-NR^{11}R^{12}$ ，其中 R^{11} 及 R^{12} 中之一者為H，且 R^{11} 及 R^{12} 中之另一者為8員至10員稠合或橋連雙環雜環基，其中該8員至10員稠合或橋連雙環雜環基具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子且視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、-OH、鹵素、-CN、 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 烷氧基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， R^{11} 及 R^{12} 中之一者為H，且 R^{11} 及 R^{12} 中之另一者為8員至10員稠合或橋連雙環雜環基，其中該8員至10員稠合或橋連雙環雜環基具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子且經1至3個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、-OH、鹵素、-CN、 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 烷氧基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， R^{11} 及 R^{12} 中之一者為H，且 R^{11} 及 R^{12} 中之另一者為具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子的8員至10員稠合或橋連雙環雜環基。

【0245】在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為 $-NR^{11}R^{12}$ ，其中 R^{11} 及 R^{12} 中之一者為H，且 R^{11} 及 R^{12} 中之另一者為8員至10員稠合雙環雜芳基，其中該8員至10員稠合雙環雜芳基具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子且視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、-OH、鹵素、-CN、 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 烷氧基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， R^{11} 及 R^{12} 中之一者為H，且 R^{11} 及 R^{12} 中之另一者為8員至10員稠合雙環雜芳基，其中該8員至10員稠合雙環雜芳基具有1至3個獨立地選自N、O及S之

環雜原子且經1至3個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、-OH、鹵素、-CN、C₁₋₄烷基及C₁₋₄烷氧基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，R¹¹及R¹²中之一者為H，且R¹¹及R¹²中之另一者為具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子的8員至10員稠合雙環雜芳基。

【0246】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為-NR¹¹R¹²，其中R¹¹及R¹²中之一者為H，且R¹¹及R¹²中之另一者為7員至10員螺環雜環基，其中該7員至10員螺環雜環基具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子且視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、-OH、鹵素、-CN、C₁₋₄烷基及C₁₋₄烷氧基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，R¹¹及R¹²中之一者為H，且R¹¹及R¹²中之另一者為7員至10員螺環雜環基，其中該7員至10員螺環雜環基具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子且經1至3個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、-OH、鹵素、-CN、C₁₋₄烷基及C₁₋₄烷氧基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，R¹¹及R¹²中之一者為H，且R¹¹及R¹²中之另一者為具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子的7員至10員螺環雜環基。

【0247】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為-NR¹¹R¹²，其中-NR¹¹R¹²為



【0248】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為-NR¹¹R¹²，其中R¹¹及R¹²中之一者為C₁₋₈烷基，且R¹¹及R¹²中之另一者為C₁₋₈烷基、C₃₋₇單環環烷基、4員至6員單環雜環基、5員至6

員單環雜芳基、8員至10員稠合或橋連雙環雜環基、8員至10員稠合雙環雜芳基或7員至10員螺環雜環基，

其中各C₁₋₈烷基經1至3個R¹⁷基團取代，

其中該C₃₋₇單環環烷基、4員至6員單環雜環基、5員至6員單環雜芳基、8員至10員稠合或橋連雙環雜環基、8員至10員稠合雙環雜芳基及7員至10員螺環雜環基各自視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、-OH、鹵素、-CN、C₁₋₄烷基及C₁₋₄烷氧基，且

其中該4員至6員單環雜環基、5員至6員單環雜芳基、8員至10員稠合或橋連雙環雜環基、8員至10員稠合雙環雜芳基及7員至10員螺環雜環基各具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子。

【0249】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為-NR¹¹R¹²，其中R¹¹及R¹²中之一者為C₁₋₈烷基，且R¹¹及R¹²中之另一者為C₁₋₈烷基，

其中各C₁₋₈烷基經1至3個R¹⁷基團取代。

【0250】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為-NR¹¹R¹²，其中R¹¹及R¹²中之一者為C₁₋₆烷基，且R¹¹及R¹²中之另一者為C₁₋₆烷基，

其中各C₁₋₆烷基經1至3個R¹⁷基團取代。

【0251】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為-NR¹¹R¹²，其中R¹¹及R¹²中之一者為C₁₋₈烷基，且R¹¹及R¹²中之另一者為C₁₋₈烷基，

其中各C₁₋₈烷基經1至3個R^{17a}基團取代。

【0252】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些

實施例中，Z為 $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ ，其中 R^{11} 及 R^{12} 中之一者為 C_{1-6} 烷基，且 R^{11} 及 R^{12} 中之另一者為 C_{1-6} 烷基，

其中各 C_{1-6} 烷基經1至3個 R^{17a} 基團取代。

【0253】在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，各 R^{17} 獨立地為 $-\text{OH}$ 、鹵素、 $-\text{CN}$ 、 C_{1-4} 烷氧基、 $-\text{NR}^6\text{R}^6$ 、 C_{3-7} 單環環烷基、4員至6員單環雜環基、5員至6員單環雜芳基、8員至10員稠合或橋連雙環雜環基、8員至10員稠合雙環雜芳基及7員至10員螺環雜環基，

其中該 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-7} 單環環烷基、4員至6員單環雜環基、5員至6員單環雜芳基、8員至10員稠合或橋連雙環雜環基、8員至10員稠合雙環雜芳基及7員至10員螺環雜環基各自視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、 $-\text{OH}$ 、鹵素、 $-\text{CN}$ 、 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 烷氧基，且

其中該4員至6員單環雜環基、5員至6員單環雜芳基、8員至10員稠合或橋連雙環雜環基、8員至10員稠合雙環雜芳基及7員至10員螺環雜環基各具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子。

【0254】在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，各 R^{17a} 獨立地為 $-\text{OH}$ 、鹵素、 $-\text{CN}$ 、 C_{1-4} 烷氧基、 $-\text{NR}^6\text{R}^6$ 、 C_{3-7} 單環環烷基、4員至6員單環雜環基及5員至6員單環雜芳基，

其中該 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-7} 單環環烷基、4員至6員單環雜環基及5員至6員單環雜芳基各自視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、 $-\text{OH}$ 、鹵素、 $-\text{CN}$ 、 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 烷氧基，且

其中該4員至6員單環雜環基及5員至6員單環雜芳基各具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子。

【0255】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為 $-NR^{11}R^{12}$ ，其中 R^{11} 及 R^{12} 中之一者為 C_{1-8} 烷基，且 R^{11} 及 R^{12} 中之另一者為 C_{3-7} 單環環烷基，其中該 C_{3-7} 單環環烷基視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、 $-OH$ 、鹵素、 $-CN$ 、 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 烷氧基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， R^{11} 及 R^{12} 中之一者為 C_{1-8} 烷基，且 R^{11} 及 R^{12} 中之另一者為 C_{3-7} 單環環烷基，其中該 C_{3-7} 單環環烷基經1至3個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、 $-OH$ 、鹵素、 $-CN$ 、 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 烷氧基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， R^{11} 及 R^{12} 中之一者為 C_{1-8} 烷基，且 R^{11} 及 R^{12} 中之另一者為 C_{3-7} 單環環烷基。

【0256】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為 $-NR^{11}R^{12}$ ，其中 R^{11} 及 R^{12} 中之一者為 C_{1-8} 烷基，且 R^{11} 及 R^{12} 中之另一者為4員至6員單環雜環基，其中該4員至6員單環雜環基具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子且視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、 $-OH$ 、鹵素、 $-CN$ 、 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 烷氧基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， R^{11} 及 R^{12} 中之一者為 C_{1-8} 烷基，且 R^{11} 及 R^{12} 中之另一者為4員至6員單環雜環基，其中該4員至6員單環雜環基具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子且經1至3個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、 $-OH$ 、鹵素、 $-CN$ 、 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 烷氧基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， R^{11} 及 R^{12} 中之一者為 C_{1-8} 烷基，且 R^{11} 及 R^{12} 中之另一者為具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子的4員至6員單環雜環基。

【0257】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些

實施例中，Z為 $-NR^{11}R^{12}$ ，其中 R^{11} 及 R^{12} 中之一者為 C_{1-8} 烷基，且 R^{11} 及 R^{12} 中之另一者為5員至6員單環雜芳基，其中該5員至6員單環雜芳基具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子且視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、-OH、鹵素、-CN、 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 烷氧基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， R^{11} 及 R^{12} 中之一者為 C_{1-8} 烷基，且 R^{11} 及 R^{12} 中之另一者為5員至6員單環雜芳基，其中該5員至6員單環雜芳基具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子且經1至3個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、-OH、鹵素、-CN、 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 烷氧基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， R^{11} 及 R^{12} 中之一者為 C_{1-8} 烷基，且 R^{11} 及 R^{12} 中之另一者為具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子的5員至6員單環雜芳基。

【0258】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為 $-NR^{11}R^{12}$ ，其中 R^{11} 及 R^{12} 中之一者為 C_{1-8} 烷基，且 R^{11} 及 R^{12} 中之另一者為8員至10員稠合或橋連雙環雜環基，其中該8員至10員稠合或橋連雙環雜環基具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子且視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、-OH、鹵素、-CN、 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 烷氧基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， R^{11} 及 R^{12} 中之一者為 C_{1-8} 烷基，且 R^{11} 及 R^{12} 中之另一者為8員至10員稠合或橋連雙環雜環基，其中該8員至10員稠合或橋連雙環雜環基具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子且經1至3個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、-OH、鹵素、-CN、 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 烷氧基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， R^{11} 及 R^{12} 中之一者為 C_{1-8} 烷基，且 R^{11} 及 R^{12} 中之另一者為具有1至3個獨立地選自

N、O及S之環雜原子的8員至10員稠合或橋連雙環雜環基。

【0259】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為-NR¹¹R¹²，其中R¹¹及R¹²中之一者為C₁₋₈烷基，且R¹¹及R¹²中之另一者為8員至10員稠合雙環雜芳基，其中該8員至10員稠合雙環雜芳基具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子且視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、-OH、鹵素、-CN、C₁₋₄烷基及C₁₋₄烷氧基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，R¹¹及R¹²中之一者為C₁₋₈烷基，且R¹¹及R¹²中之另一者為8員至10員稠合雙環雜芳基，其中該8員至10員稠合雙環雜芳基具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子且經1至3個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、-OH、鹵素、-CN、C₁₋₄烷基及C₁₋₄烷氧基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，R¹¹及R¹²中之一者為C₁₋₈烷基，且R¹¹及R¹²中之另一者為具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子的8員至10員稠合雙環雜芳基。

【0260】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為-NR¹¹R¹²，其中R¹¹及R¹²中之一者為C₁₋₈烷基，且R¹¹及R¹²中之另一者為7員至10員螺環雜環基，其中該7員至10員螺環雜環基具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子且視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、-OH、鹵素、-CN、C₁₋₄烷基及C₁₋₄烷氧基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，R¹¹及R¹²中之一者為C₁₋₈烷基，且R¹¹及R¹²中之另一者為7員至10員螺環雜環基，其中該7員至10員螺環雜環基具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子且經1至3個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、-OH、鹵素、-CN、C₁₋₄烷

基及C₁₋₄烷氧基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，R¹¹及R¹²中之一者為C₁₋₈烷基，且R¹¹及R¹²中之另一者為具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子的7員至10員螺環雜環基。

【0261】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代的C₆₋₁₀單環或稠合雙環芳基：-OH、鹵素、-CN、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、-C(O)NR⁶R⁶、-C(O)R⁸、-NR⁶R⁶、4員至6員單環雜環基及5員至6員單環雜芳基，

其中該4員至6員單環雜環基及5員至6員單環雜芳基各自視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、-C(O)NR⁶R⁶、-C(O)R⁸及-NR⁶R⁶，且

其中該4員至6員單環雜環基及5員至6員單環雜芳基各具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子。

【0262】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為經1至3個獨立地選自以下之基團取代的C₆₋₁₀單環或稠合雙環芳基：-OH、鹵素、-CN、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、-C(O)NR⁶R⁶、-C(O)R⁸、-NR⁶R⁶、4員至6員單環雜環基及5員至6員單環雜芳基，

其中該4員至6員單環雜環基及5員至6員單環雜芳基各自視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、-C(O)NR⁶R⁶、-C(O)R⁸及-NR⁶R⁶，且

其中該4員至6員單環雜環基及5員至6員單環雜芳基各具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子。

【0263】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些

實施例中，Z為C₆₋₁₀單環或稠合雙環芳基。

【0264】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代的苯基：-OH、鹵素、-CN、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、-C(O)NR⁶R⁶、-C(O)R⁸、-NR⁶R⁶、4員至6員單環雜環基及5員至6員單環雜芳基，

其中該4員至6員單環雜環基及5員至6員單環雜芳基各自視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、-C(O)NR⁶R⁶、-C(O)R⁸及-NR⁶R⁶，且

其中該4員至6員單環雜環基及5員至6員單環雜芳基各具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子。

【0265】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為經1至3個獨立地選自以下之基團取代的苯基：-OH、鹵素、-CN、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、-C(O)NR⁶R⁶、-C(O)R⁸、-NR⁶R⁶、4員至6員單環雜環基及5員至6員單環雜芳基，

其中該4員至6員單環雜環基及5員至6員單環雜芳基各自視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、-C(O)NR⁶R⁶、-C(O)R⁸及-NR⁶R⁶，且

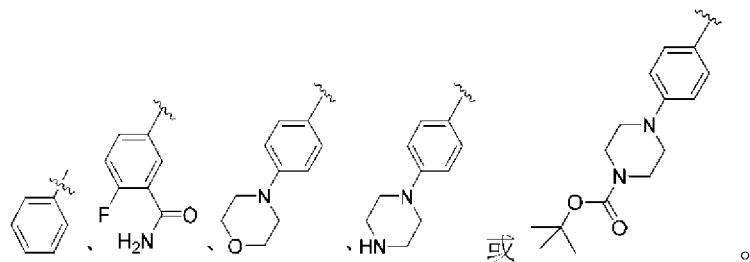
其中該4員至6員單環雜環基及5員至6員單環雜芳基各具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子。

【0266】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為苯基，其中該苯基視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、-C(O)NR⁶R⁶、-C(O)R⁸、4員至6員單環雜環基及5員至6員單環雜芳基，其中該4員至6員

單環雜環基及5員至6員單環雜芳基各自視情況經一個-C(O)R⁸取代且各具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為苯基，其中該苯基經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、-C(O)NR⁶R⁶、-C(O)R⁸、4員至6員單環雜環基及5員至6員單環雜芳基，其中該4員至6員單環雜環基及5員至6員單環雜芳基各自視情況經一個-C(O)R⁸取代且各具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子。

【0267】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為苯基，其中該苯基視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、-C(O)NR⁶R⁶、咪啉基或哌啶基，其中該咪啉基及哌啶基各自視情況經一個-C(O)R⁸取代。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為苯基，其中該苯基經1至3個獨立地選自以下之基團取代：鹵素、-C(O)NR⁶R⁶、咪啉基或哌啶基，其中該咪啉基及哌啶基各自視情況經一個-C(O)R⁸取代。

【0268】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為



【0269】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為苯基。

【0270】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為4員至6員單環雜環基、8員至10員稠合或橋連雙環雜環

基、5員至6員單環雜芳基、8員至10員稠合雙環雜芳基或7員至10員螺環雜環基，其中該4員至6員單環雜環基、8員至10員稠合或橋連雙環雜環基、5員至6員單環雜芳基、8員至10員稠合雙環雜芳基及7員至10員螺環雜環基各自視情況經1至3個R¹³基團取代且各具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子。

【0271】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為4員至6員單環雜環基、8員至10員稠合或橋連雙環雜環基、5員至6員單環雜芳基、8員至10員稠合雙環雜芳基或7員至10員螺環雜環基，其中該4員至6員單環雜環基、8員至10員稠合或橋連雙環雜環基、5員至6員單環雜芳基、8員至10員稠合雙環雜芳基及7員至10員螺環雜環基各自視情況經1至3個R¹³基團取代且各具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子，其中至少一個環雜原子為氮。

【0272】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為4員至6員單環雜環基、8員至10員稠合或橋連雙環雜環基、5員至6員單環雜芳基、8員至10員稠合雙環雜芳基或7員至10員螺環雜環基，其中該4員至6員單環雜環基、8員至10員稠合或橋連雙環雜環基、5員至6員單環雜芳基、8員至10員稠合雙環雜芳基及7員至10員螺環雜環基各自視情況經1至2個R¹³基團取代且各具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子。

【0273】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為4員至6員單環雜環基、8員至10員稠合或橋連雙環雜環基、5員至6員單環雜芳基、8員至10員稠合雙環雜芳基或7員至10員螺環雜環基，其中該4員至6員單環雜環基、8員至10員稠合或橋連雙環雜環

基、5員至6員單環雜芳基、8員至10員稠合雙環雜芳基及7員至10員螺環雜環基各自視情況經1至2個 R^{13} 基團取代且各具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子，其中至少一個環雜原子為氮。

【0274】在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為氮雜環丁烷基、吡咯啉基、咪啉基、哌啶基、吡啶基、咪唑基、嘧啶基、異吲哚啉基、2-氧雜-6-氮螺[3.3]庚基、2,5-二氮雜二環[2.2.1]庚基、2,6-二氮螺[3.3]庚基、1,6-二氮螺[3.3]庚基、2,7-二氮螺[3.5]壬基、1-氧雜-3,8-二氮螺[4.5]癸基或5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶基，其各自視情況經1至3個 R^{13} 基團取代。

【0275】在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為氮雜環丁烷基、吡咯啉基、咪啉基、哌啶基、吡啶基、咪唑基、嘧啶基、異吲哚啉基、2-氧雜-6-氮螺[3.3]庚基、2,5-二氮雜二環[2.2.1]庚基、2,6-二氮螺[3.3]庚基、1,6-二氮螺[3.3]庚基、2,7-二氮螺[3.5]壬基、1-氧雜-3,8-二氮螺[4.5]癸基或5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶基，其各自視情況經1至2個 R^{13} 基團取代。

【0276】在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為氮雜環丁烷基、吡咯啉基、咪啉基、哌啶基、吡啶基、咪唑基、嘧啶基、異吲哚啉基、2-氧雜-6-氮螺[3.3]庚基、2,5-二氮雜二環[2.2.1]庚基、2,6-二氮螺[3.3]庚基、1,6-二氮螺[3.3]庚基、2,7-二氮螺[3.5]壬基、1-氧雜-3,8-二氮螺[4.5]癸基或5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶基，其各自經1至3個 R^{13} 基團取代。

【0277】在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為氮雜環丁烷基、吡咯啉基、咪啉基、哌啶基、吡啶基、咪

唑基、咪唑基、嘧啶基、異吡啶基、2-氧雜-6-氮螺[3.3]庚基、2,5-二氮雜二環[2.2.1]庚基、2,6-二氮螺[3.3]庚基、1,6-二氮螺[3.3]庚基、2,7-二氮螺[3.5]壬基、1-氧雜-3,8-二氮螺[4.5]癸基或5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪基，其各自經1至2個R¹³基團取代。

【0278】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為氮雜環丁烷基、吡咯啶基、咪啉基、哌嗪基、哌啶基、吡唑基、咪唑基、嘧啶基、異吡啶基、2-氧雜-6-氮螺[3.3]庚基、2,5-二氮雜二環[2.2.1]庚基、2,6-二氮螺[3.3]庚基、1,6-二氮螺[3.3]庚基、2,7-二氮螺[3.5]壬基、1-氧雜-3,8-二氮螺[4.5]癸基或5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪基。

【0279】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為4員至6員單環雜環基，其中該4員至6員單環雜環基具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子且視情況經1至3個R¹³基團取代。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為4員至6員單環雜環基，其中該4員至6員單環雜環基具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子且經1至3個R¹³基團取代。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子的4員至6員單環雜環基。

【0280】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為氮雜環丁烷基、吡咯啶基、咪啉基、哌嗪基或哌啶基，其中該氮雜環丁烷基、吡咯啶基、咪啉基、哌嗪基及哌啶基各自視情況經1至3個R¹³基團取代。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為氮雜環丁烷基、吡咯啶基、咪啉基、哌嗪基或哌啶

基，其中該氮雜環丁烷基、吡咯啉基、咪啉基、哌啶基及哌啉基各自經1至3個R¹³基團取代。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為氮雜環丁烷基、吡咯啉基、咪啉基、哌啶基或哌啉基。

【0281】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為8員至10員稠合或橋連雙環雜環基，其中該8員至10員稠合或橋連雙環雜環基具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子且視情況經1至3個R¹³基團取代。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為8員至10員稠合或橋連雙環雜環基，其中該8員至10員稠合或橋連雙環雜環基具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子且經1至3個R¹³基團取代。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子的8員至10員稠合或橋連雙環雜環基。

【0282】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為2,5-二氮雜二環[2.2.1]庚基、5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶基或2,3-二氫苯并[b][1,4]二噁吡啶基，其中該2,5-二氮雜二環[2.2.1]庚基、5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶基及2,3-二氫苯并[b][1,4]二噁吡啶基各自視情況經1至3個R¹³基團取代。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為2,5-二氮雜二環[2.2.1]庚基、5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶基或2,3-二氫苯并[b][1,4]二噁吡啶基，其中該2,5-二氮雜二環[2.2.1]庚基、5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶基及2,3-二氫苯并[b][1,4]二噁吡啶基各自經1至3個R¹³基團取代。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，

Z為2,5-二氫雜二環[2.2.1]庚基、5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶基或2,3-二氫苯并[b][1,4]二噁吡基。

【0283】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為5員至6員單環雜芳基，其中該5員至6員單環雜芳基具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子且視情況經1至3個R¹³基團取代。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為5員至6員單環雜芳基，其中該5員至6員單環雜芳基具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子且經1至3個R¹³基團取代。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子的5員至6員單環雜芳基。

【0284】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為吡唑基、咪唑基、異吲哚啉基或嘧啶基，其中該吡唑基、咪唑基、異吲哚啉基及嘧啶基各自視情況經1至3個R¹³基團取代。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為吡唑基、咪唑基、異吲哚啉基或嘧啶基，其中該吡唑基、咪唑基、異吲哚啉基及嘧啶基各自經1至3個R¹³基團取代。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為吡唑基、咪唑基、異吲哚啉基或嘧啶基。

【0285】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為8員至10員稠合雙環雜芳基，其中該8員至10員稠合雙環雜芳基具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子且視情況經1至3個R¹³基團取代。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為8員至10員稠合雙環雜芳基，其中該8員至10員稠合雙環雜芳基

具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子且經1至3個R¹³基團取代。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子的8員至10員稠合雙環雜芳基。

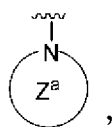
【0286】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為異吡啶基或1H-苯并[d]咪唑基，其中該異吡啶基及1H-苯并[d]咪唑基各自視情況經1至3個R¹³基團取代。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為異吡啶基或1H-苯并[d]咪唑基，其中該異吡啶基及1H-苯并[d]咪唑基各自經1至3個R¹³基團取代。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為異吡啶基或1H-苯并[d]咪唑基。

【0287】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為7員至10員螺環雜環基，其中該7員至10員螺環雜環基具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子且視情況經1至3個R¹³基團取代。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為7員至10員螺環雜環基，其中該7員至10員螺環雜環基具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子且經1至3個R¹³基團取代。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子的7員至10員螺環雜環基。

【0288】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為2-氧雜-6-氮螺[3.3]庚基、2,6-二氮螺[3.3]庚基、1,6-二氮螺[3.3]庚基、2,7-二氮螺[3.5]壬基或1-氧雜-3,8-二氮螺[4.5]癸基，其中該2-氧雜-6-氮螺[3.3]庚基、2,6-二氮螺[3.3]庚基、1,6-二氮螺[3.3]庚基、2,7-二氮螺[3.5]壬基及1-氧雜-3,8-二氮螺[4.5]癸基各自視情況經1至3個

R^{13} 基團取代。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為2-氧雜-6-氮螺[3.3]庚基、2,6-二氮螺[3.3]庚基、1,6-二氮螺[3.3]庚基、2,7-二氮螺[3.5]壬基或1-氧雜-3,8-二氮螺[4.5]癸基，其中該2-氧雜-6-氮螺[3.3]庚基、2,6-二氮螺[3.3]庚基、1,6-二氮螺[3.3]庚基、2,7-二氮螺[3.5]壬基及1-氧雜-3,8-二氮螺[4.5]癸基各自經1至3個 R^{13} 基團取代。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為2-氧雜-6-氮螺[3.3]庚基、2,6-二氮螺[3.3]庚基、1,6-二氮螺[3.3]庚基、2,7-二氮螺[3.5]壬基或1-氧雜-3,8-二氮螺[4.5]癸基。

【0289】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為

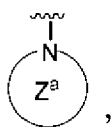


其中

環 Z^a 為4員至6員單環雜環基、8員至10員稠合或橋連雙環雜環基、5員至6員單環雜芳基8員至10員稠合雙環雜芳基或7員至10員螺環雜環基，其中該4員至6員單環雜環基、8員至10員稠合或橋連雙環雜環基、5員至6員單環雜芳基、8員至10員稠合雙環雜芳基及7員至10員螺環雜環基各具有一個為氮之環雜原子且各視情況具有1至2個另外的獨立地選自N、O及S之環雜原子，且

環 Z^a 視情況經1至3個 R^{13} 基團取代。

【0290】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為

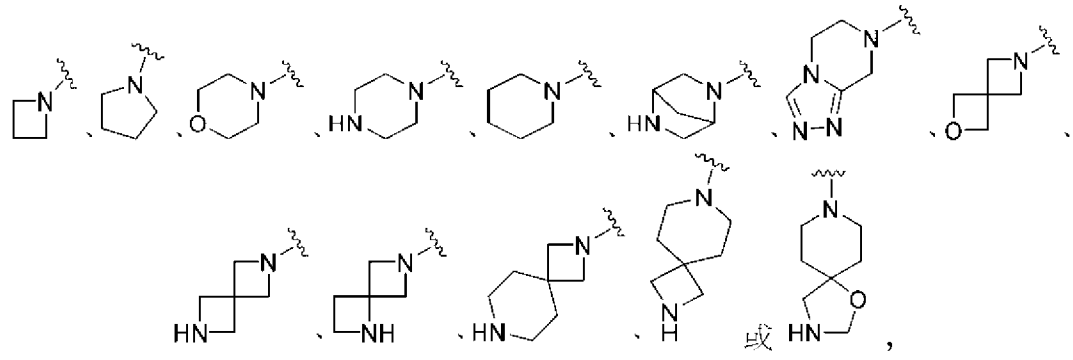


其中

環Z^a為4員至6員單環雜環基、8員至10員稠合或橋連雙環雜環基、5員至6員單環雜芳基8員至10員稠合雙環雜芳基或7員至10員螺環雜環基，其中該4員至6員單環雜環基、8員至10員稠合或橋連雙環雜環基、5員至6員單環雜芳基、8員至10員稠合雙環雜芳基及7員至10員螺環雜環基各具有一個為氮之環雜原子且各視情況具有1至2個獨立地選自N、O及S之環雜原子，且

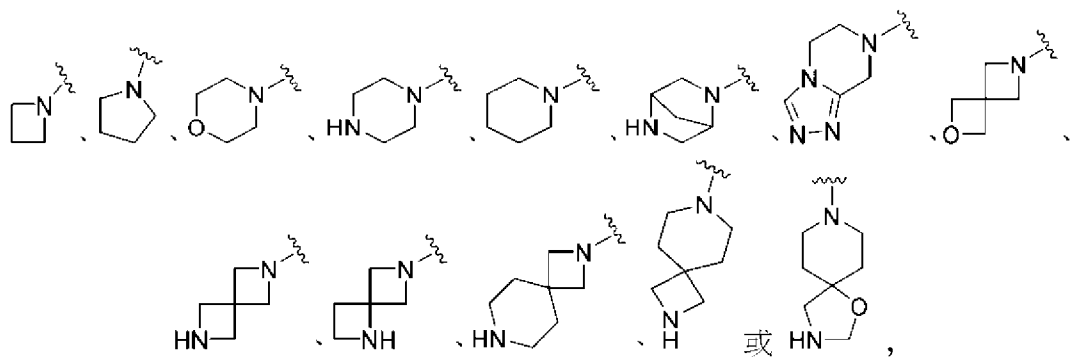
環Z^a視情況經1至2個R¹³基團取代。

【0291】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，環Z^a為



其各自視情況經1至3個R¹³基團取代。

【0292】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，環Z^a為



其各自視情況經1至2個R¹³基團取代。

【0293】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，各 R^{13} 獨立地為側氧基、-OH、鹵素、-CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、-NR⁶R⁶、-C(O)R¹⁰NR⁶R⁶、-C(O)NR⁶R⁶、-C(O)R⁸、 C_{6-10} 單環或稠合雙環芳基、4員至6員單環雜環基、5員至6員單環雜芳基、8員至10員稠合或橋連雙環雜環基、8員至10員稠合雙環雜芳基或7員至10員螺環雜環基，

其中該 C_{6-10} 單環或稠合雙環芳基、4員至6員單環雜環基、5員至6員單環雜芳基、8員至10員稠合或橋連雙環雜環基、8員至10員稠合雙環雜芳基及7員至10員螺環雜環基各自視情況經1至3個 R^{14} 基團取代，且

其中該4員至6員單環雜環基、5員至6員單環雜芳基、8員至10員稠合或橋連雙環雜環基、8員至10員稠合雙環雜芳基及7員至10員螺環雜環基各具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子。

【0294】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，各 R^{13} 獨立地為側氧基、-OH、鹵素、-CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、-NR⁶R⁶、-C(O)R¹⁰NR⁶R⁶、-C(O)NR⁶R⁶、-C(O)R⁸、 C_{6-10} 單環或稠合雙環芳基、4員至6員單環雜環基、5員至6員單環雜芳基、8員至10員稠合或橋連雙環雜環基或8員至10員稠合雙環雜芳基，

其中該 C_{6-10} 單環或稠合雙環芳基、4員至6員單環雜環基、5員至6員單環雜芳基、8員至10員稠合或橋連雙環雜環基及8員至10員稠合雙環雜芳基各自視情況經1至3個 R^{14} 基團取代，且

其中該4員至6員單環雜環基、5員至6員單環雜芳基、8員至10員稠合或橋連雙環雜環基及8員至10員稠合雙環雜芳基各具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子。

【0295】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，各 R^{13} 獨立地為側氧基、-OH、鹵素、-CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、- NR^6R^6 、- $C(O)R^{10}NR^6R^6$ 、- $C(O)NR^6R^6$ 、- $C(O)R^8$ 、 C_{6-10} 單環或稠合雙環芳基、4員至6員單環雜環基、5員至6員單環雜芳基、8員至10員稠合或橋連雙環雜環基或8員至10員稠合雙環雜芳基，其中該 C_{6-10} 單環或稠合雙環芳基視情況經1至3個 R^{14} 基團取代，且其中該4員至6員單環雜環基、5員至6員單環雜芳基、8員至10員稠合或橋連雙環雜環基及8員至10員稠合雙環雜芳基各具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子。

【0296】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，各 R^{13} 獨立地為側氧基、-OH、鹵素、甲基、乙基、異丙基、- NR^6R^6 、- $C(O)R^{10}NR^6R^6$ 、- $C(O)NR^6R^6$ 、- $C(O)R^8$ 、苯基、氧環丁基、2,3-二氫苯并[b][1,4]二嘔咩基、吡啶基、嘧啶基或1H-苯并[d]咪唑基，其中該苯基視情況經一個 R^{14} 基團取代。

【0297】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個 R^{13} 為側氧基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個 R^{13} 為-OH。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個 R^{13} 為鹵素。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個 R^{13} 為-CN。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個 R^{13} 為 C_{1-4} 烷基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個 R^{13} 為 C_{1-4} 烷氧基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個 R^{13} 為- NR^6R^6 。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一

些實施例中，一或多個 R^{13} 為 $-C(O)R^{10}NR^6R^6$ 。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個 R^{13} 為 $-C(O)NR^6R^6$ 。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個 R^{13} 為 $-C(O)R^8$ 。

【0298】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個 R^{13} 為 C_{6-10} 單環或稠合雙環芳基，其中該 C_{6-10} 單環或稠合雙環芳基視情況經1至3個 R^{14} 基團取代。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個 R^{13} 為 C_{6-10} 單環或稠合雙環芳基，其中該 C_{6-10} 單環或稠合雙環芳基經1至3個 R^{14} 基團取代。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個 R^{13} 為 C_{6-10} 單環或稠合雙環芳基。

【0299】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個 R^{13} 為4員至6員單環雜環基，其中該4員至6員單環雜環基具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子且視情況經1至3個 R^{14} 基團取代。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個 R^{13} 為4員至6員單環雜環基，其中該4員至6員單環雜環基具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子且經1至3個 R^{14} 基團取代。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個 R^{13} 為具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子的4員至6員單環雜環基。

【0300】 式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個 R^{13} 為5員至6員單環雜芳基，其中該5員至6員單環雜芳基具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子且視情況經1至3個 R^{14} 基團

取代。式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個 R^{13} 為5員至6員單環雜芳基，其中該5員至6員單環雜芳基具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子且經1至3個 R^{14} 基團取代。式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個 R^{13} 為具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子的5員至6員單環雜芳基。

【0301】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個 R^{13} 為8員至10員稠合或橋連雙環雜環基，其中該8員至10員稠合或橋連雙環雜環基具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子且視情況經1至3個 R^{14} 基團取代。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個 R^{13} 為8員至10員稠合或橋連雙環雜環基，其中該8員至10員稠合或橋連雙環雜環基具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子且經1至3個 R^{14} 基團取代。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個 R^{13} 為具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子的8員至10員稠合或橋連雙環雜環基。

【0302】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個 R^{13} 為8員至10員稠合雙環雜芳基，其中該8員至10員稠合雙環雜芳基具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子且視情況經1至3個 R^{14} 基團取代。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個 R^{13} 為8員至10員稠合雙環雜芳基，其中該8員至10員稠合雙環雜芳基具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子且經1至3個 R^{14} 基團取代。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個 R^{13} 為具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜

原子的8員至10員稠合雙環雜芳基。

【0303】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個 R^{13} 為7員至10員螺環雜環基，其中該7員至10員螺環雜環基具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子且視情況經1至3個 R^{14} 基團取代。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個 R^{13} 為7員至10員螺環雜環基，其中該7員至10員螺環雜環基具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子且經1至3個 R^{14} 基團取代。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個 R^{13} 為具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子的7員至10員螺環雜環基。

【0304】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，各 R^{14} 獨立地為鹵素、 C_{1-4} 烷基、 $-C(O)R^8$ 、4員至6員單環雜環基、5員至6員單環雜芳基、8員至10員稠合或橋連雙環雜環基、8員至10員稠合雙環雜芳基或7員至10員螺環雜環基，

其中該 C_{1-4} 烷基視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代： $-OH$ 、鹵素、 CN 及 C_{1-4} 烷氧基，且

其中該4員至6員單環雜環基、5員至6員單環雜芳基、8員至10員稠合或橋連雙環雜環基、8員至10員稠合雙環雜芳基及7員至10員螺環雜環基各自視情況經 C_{1-3} 烷基取代，其中該 C_{1-3} 烷基視情況經 $-OR^{10}Si(R^{15})_3$ 取代；

其中該4員至6員單環雜環基、5員至6員單環雜芳基、8員至10員稠合或橋連雙環雜環基、8員至10員稠合雙環雜芳基及7員至10員螺環雜環基各具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子。

【0305】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，各 R^{14} 獨立地為鹵素、 C_{1-4} 烷基、 $-C(O)R^8$ 或具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子的5員至6員單環雜芳基，

其中該 C_{1-4} 烷基視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代： $-OH$ 、鹵素、CN及 C_{1-4} 烷氧基，且

其中具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子的該5員至6員單環雜芳基視情況經 C_{1-3} 烷基取代，其中該 C_{1-3} 烷基視情況經 $-OR^{10}Si(R^{15})_3$ 取代。

【0306】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，各 R^{14} 獨立地為鹵素、 C_{1-4} 烷基或5員至6員單環雜芳基，

其中該 C_{1-4} 烷基視情況經1至3個鹵素取代，且

其中該5員至6員雜芳基視情況經 $-CH_2OCH_2CH_2Si(CH_3)_3$ 取代且具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子。

【0307】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，各 R^{14} 獨立地為鹵素、 C_{1-4} 烷基或咪唑基，其中該 C_{1-4} 烷基視情況經1至3個鹵素取代，且其中該咪唑基視情況經 $-CH_2OCH_2CH_2Si(CH_3)_3$ 取代。

【0308】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個 R^{14} 為鹵素。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個 R^{14} 為 $-C(O)R^8$ 。

【0309】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個 R^{14} 為 C_{1-4} 烷基，其中該 C_{1-4} 烷基視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代： $-OH$ 、鹵素、CN及 C_{1-4} 烷氧基。在式I、Ia、II或

IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個 R^{14} 為 C_{1-4} 烷基，其中該 C_{1-4} 烷基經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、CN及 C_{1-4} 烷氧基。

【0310】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個 R^{14} 為 C_{1-4} 烷基，其中該 C_{1-4} 烷基視情況經1至3個鹵素取代。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個 R^{14} 為 C_{1-4} 烷基，其中該 C_{1-4} 烷基經1至3個鹵素取代。

【0311】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個 R^{14} 為 C_{1-4} 烷基。

【0312】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個 R^{14} 為4員至6員單環雜環基，其中該4員至6員單環雜環基具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子且視情況經 C_{1-3} 烷基取代，其中該 C_{1-3} 烷基視情況經 $-OR^{10}Si(R^{15})_3$ 取代。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個 R^{14} 為4員至6員單環雜環基，其中該4員至6員單環雜環基具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子且經 C_{1-3} 烷基取代，其中該 C_{1-3} 烷基視情況經 $-OR^{10}Si(R^{15})_3$ 取代。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個 R^{14} 為具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子的4員至6員單環雜環基。

【0313】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個 R^{14} 為5員至6員單環雜芳基，其中該5員至6員單環雜芳基具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子且視情況經 C_{1-3} 烷基取代，其中該 C_{1-3} 烷基視情況經 $-OR^{10}Si(R^{15})_3$ 取代。在式I、Ia、II或IIa化合

物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個 R^{14} 為5員至6員單環雜芳基，其中該5員至6員單環雜芳基具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子且經 C_{1-3} 烷基取代，其中該 C_{1-3} 烷基視情況經 $-OR^{10}Si(R^{15})_3$ 取代。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個 R^{14} 為具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子的5員至6員單環雜芳基。

【0314】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個 R^{14} 為咪唑基，其中該咪唑基視情況經 C_{1-3} 烷基取代，其中該 C_{1-3} 烷基視情況經 $-OR^{10}Si(R^{15})_3$ 取代。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個 R^{14} 為咪唑基，其中該咪唑基經 C_{1-3} 烷基取代，其中該 C_{1-3} 烷基視情況經 $-OR^{10}Si(R^{15})_3$ 取代。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個 R^{14} 為咪唑基，其中該咪唑基視情況經 $-CH_2OCH_2CH_2Si(CH_3)_3$ 取代。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個 R^{14} 為咪唑基。

【0315】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個 R^{14} 為8員至10員稠合或橋連雙環雜環基，其中該8員至10員稠合或橋連雙環雜環基具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子且視情況經 C_{1-3} 烷基取代，其中該 C_{1-3} 烷基視情況經 $-OR^{10}Si(R^{15})_3$ 取代。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個 R^{14} 為8員至10員稠合或橋連雙環雜環基，其中該8員至10員稠合或橋連雙環雜環基具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子且經 C_{1-3} 烷基取代，其中該 C_{1-3} 烷基視情況經 $-OR^{10}Si(R^{15})_3$ 取代。在式I、Ia、

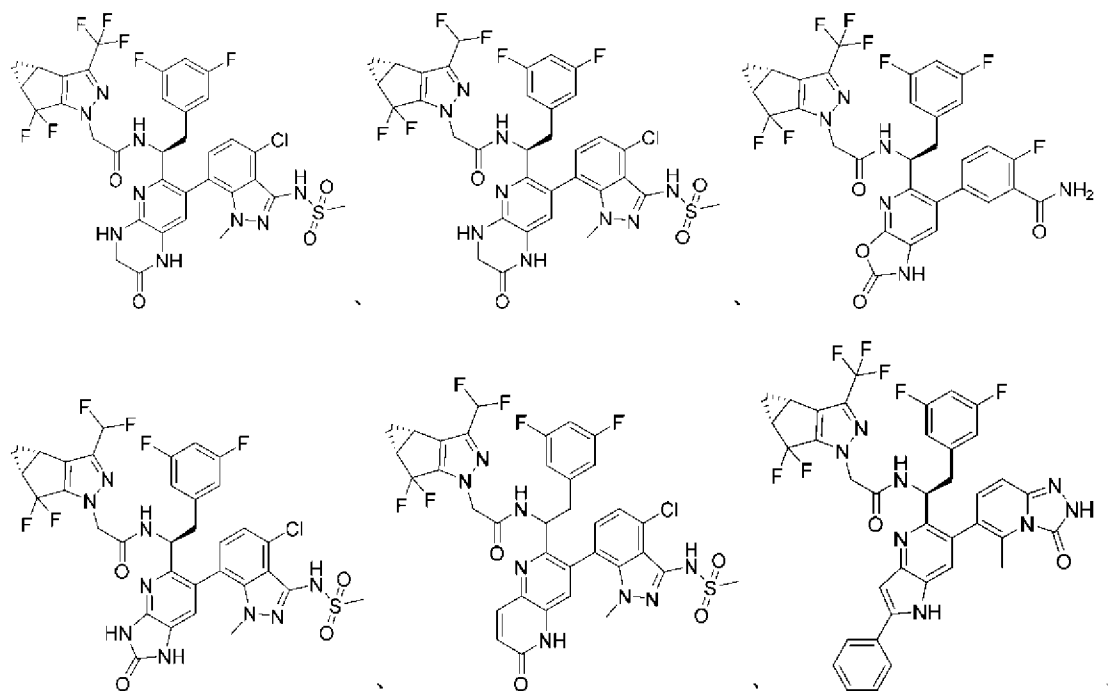
II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個 R^{14} 為具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子的8員至10員稠合或橋連雙環雜環基。

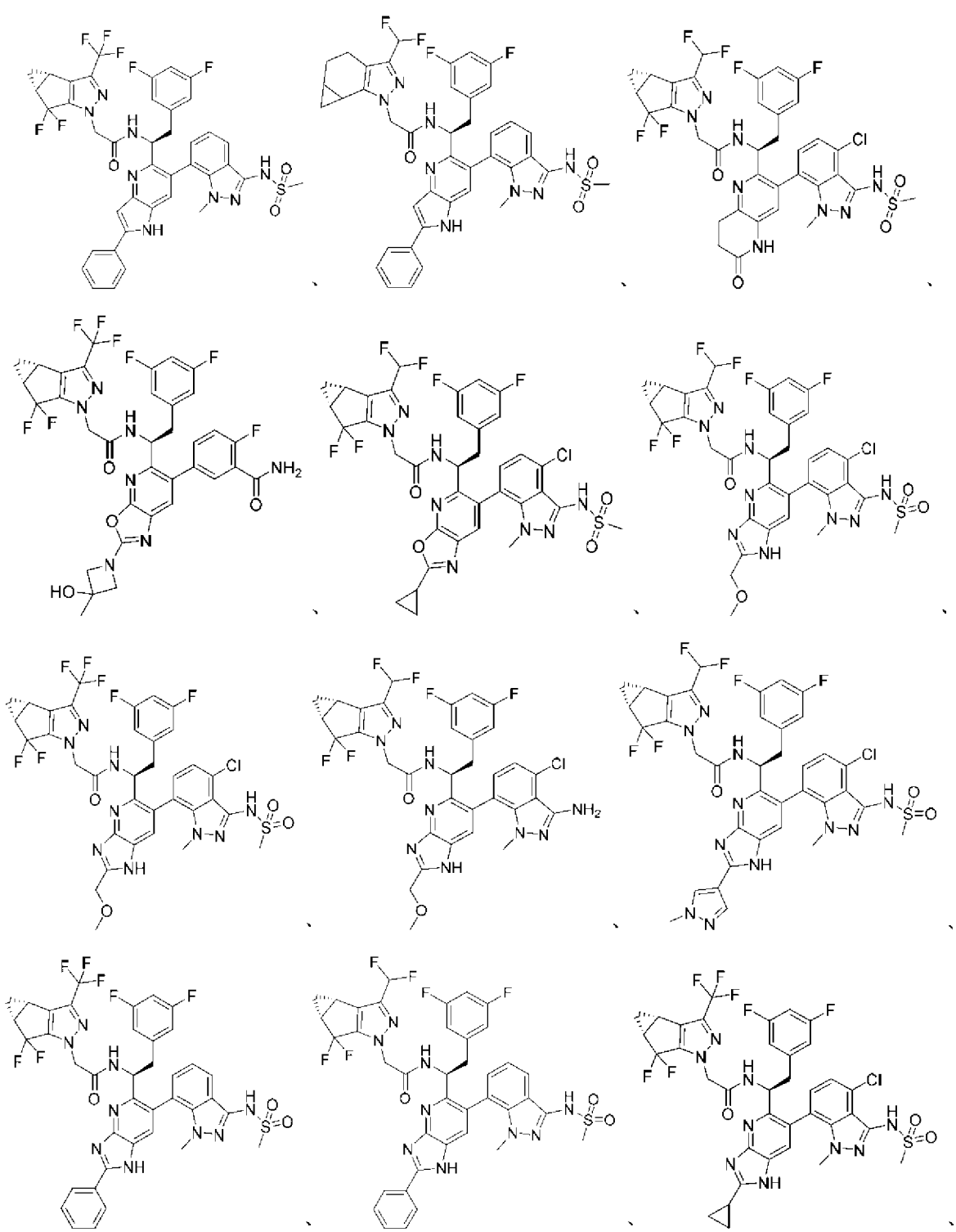
【0316】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個 R^{14} 為8員至10員稠合雙環雜芳基，其中該8員至10員稠合雙環雜芳基具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子且視情況經 C_{1-3} 烷基取代，其中該 C_{1-3} 烷基視情況經 $-OR^{10}Si(R^{15})_3$ 取代。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個 R^{14} 為8員至10員稠合雙環雜芳基，其中該8員至10員稠合雙環雜芳基具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子且經 C_{1-3} 烷基取代，其中該 C_{1-3} 烷基視情況經 $-OR^{10}Si(R^{15})_3$ 取代。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個 R^{14} 為具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子的8員至10員稠合雙環雜芳基。

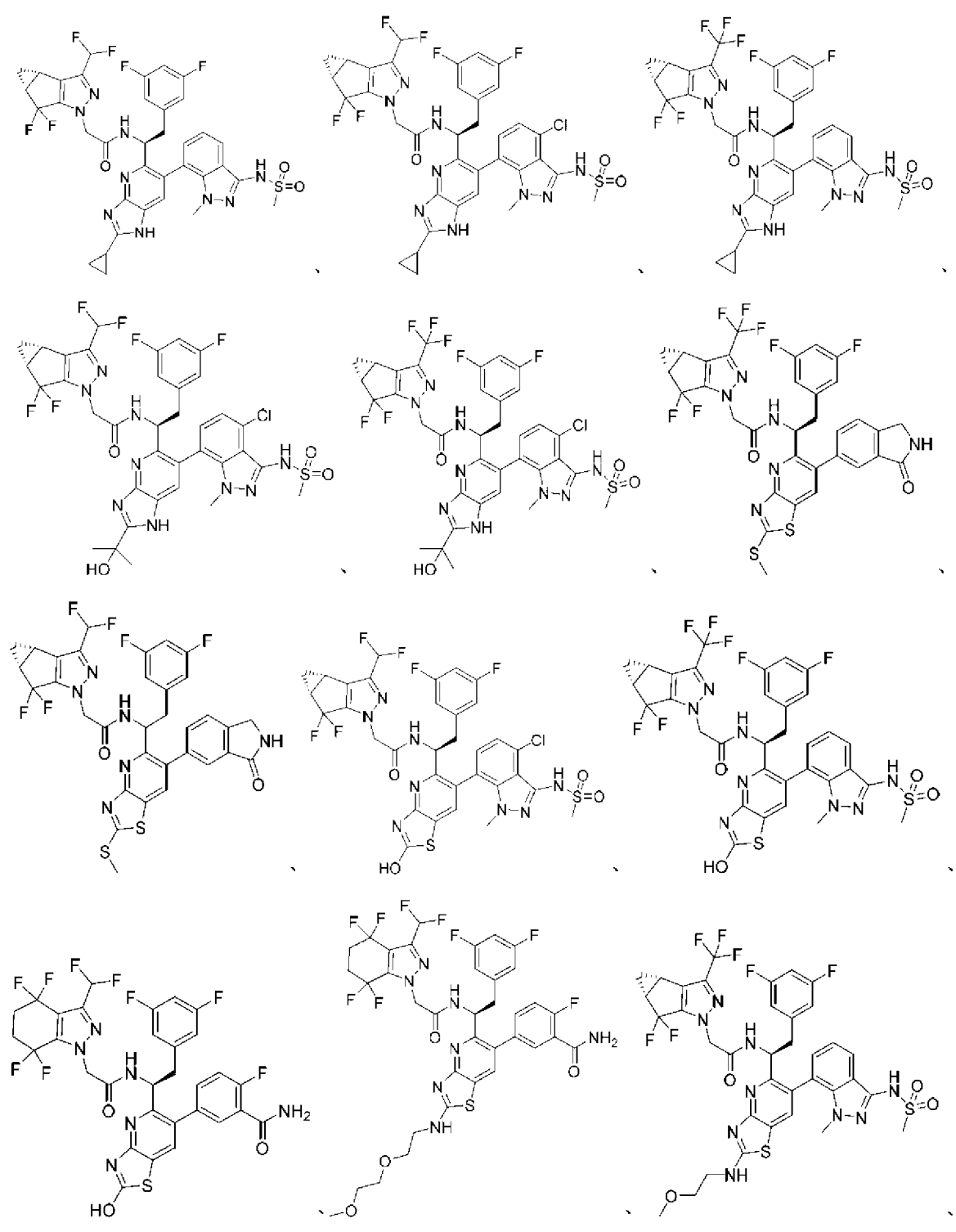
【0317】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個 R^{14} 為7員至10員螺環雜環基，其中該7員至10員螺環雜環基具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子且視情況經 C_{1-3} 烷基取代，其中該 C_{1-3} 烷基視情況經 $-OR^{10}Si(R^{15})_3$ 取代。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個 R^{14} 為7員至10員螺環雜環基，其中該7員至10員螺環雜環基具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子且經 C_{1-3} 烷基取代，其中該 C_{1-3} 烷基視情況經 $-OR^{10}Si(R^{15})_3$ 取代。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個 R^{14} 為具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子的7員至10員螺環雜環基。

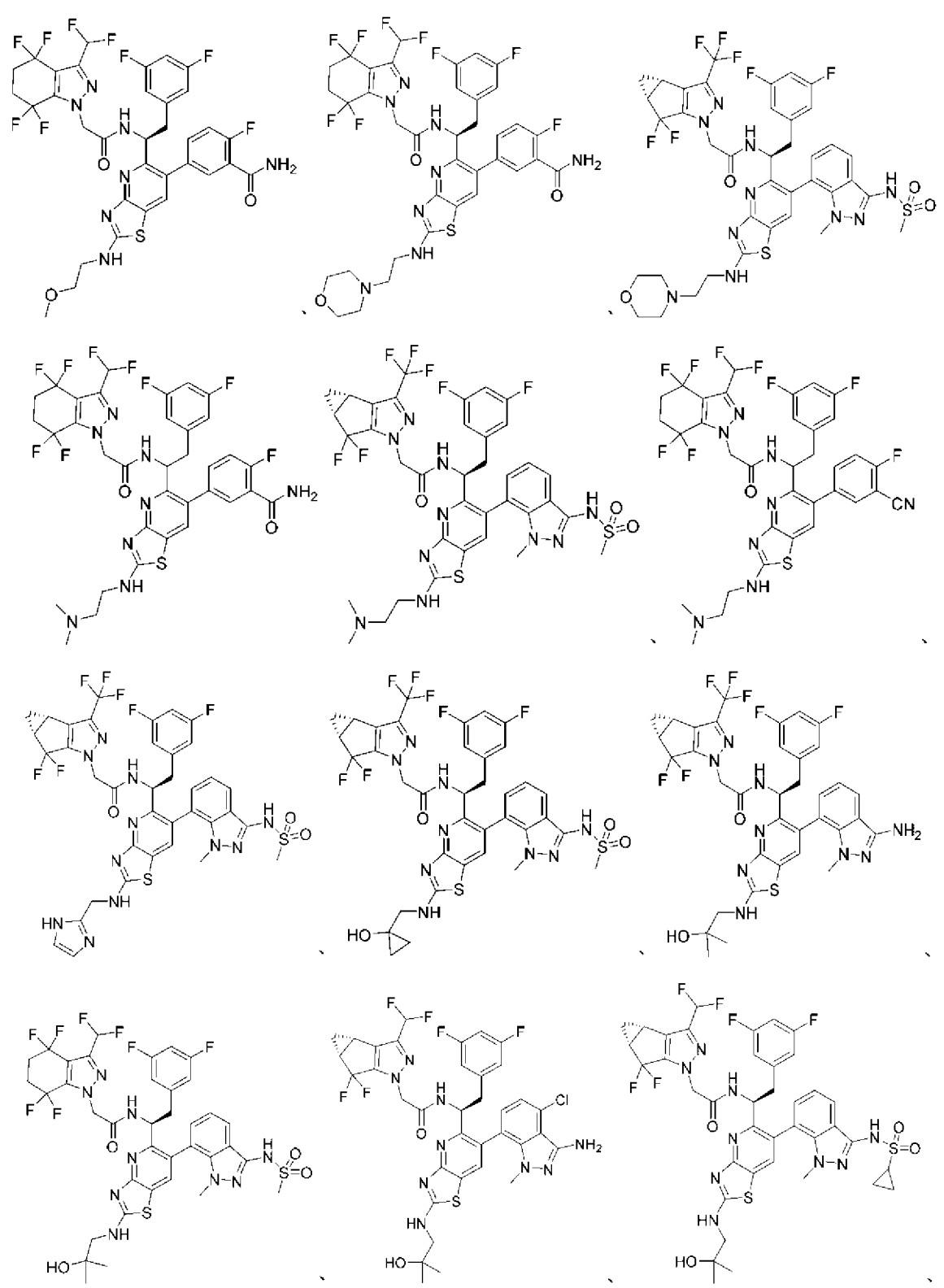
【0318】 在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，各 R^{15} 獨立地為 C_{1-3} 烷基，其可相同或不同。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個 R^{15} 為甲基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個 R^{15} 為乙基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個 R^{15} 為丙基。在式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，一或多個 R^{15} 為異丙基。

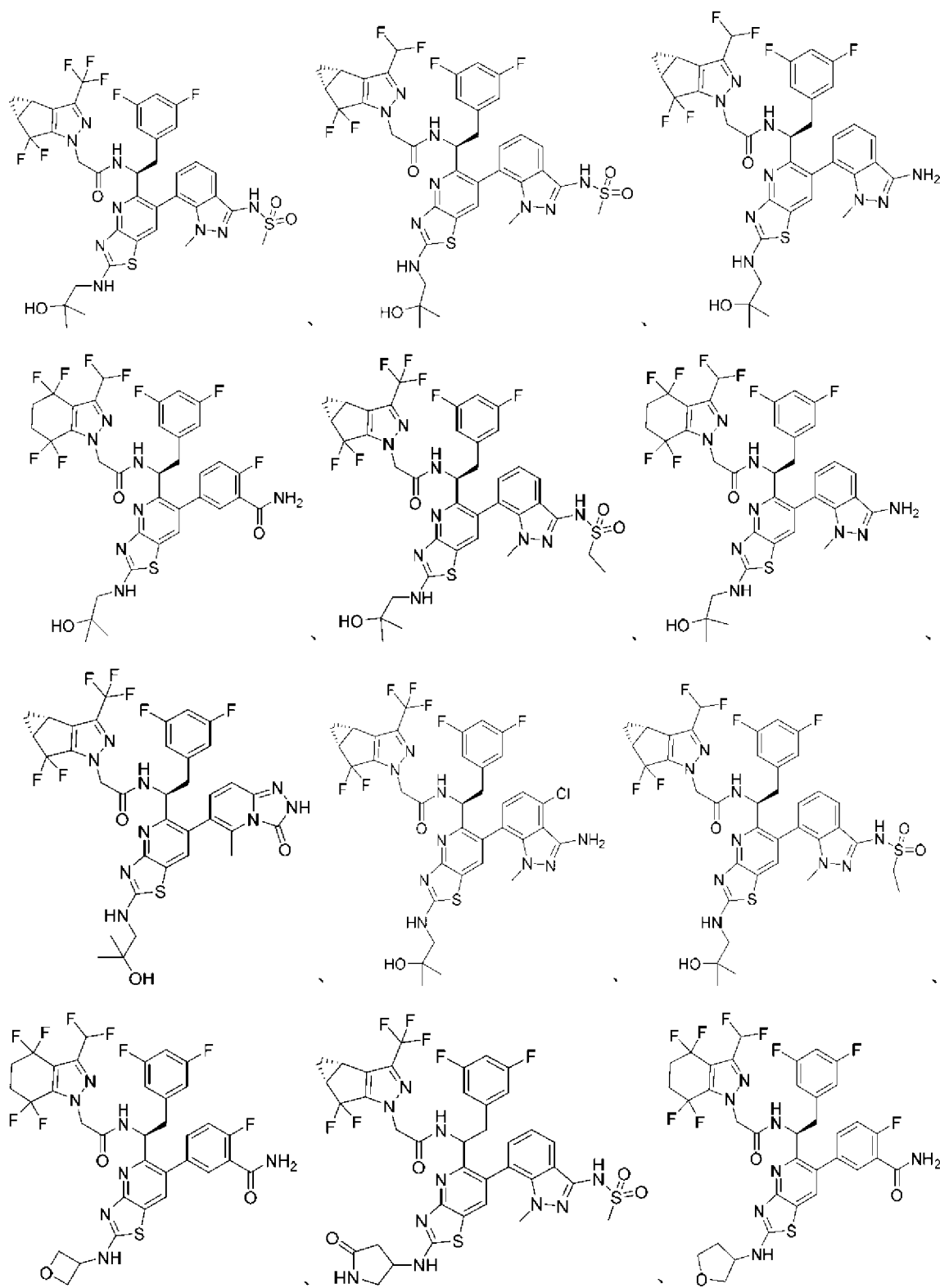
【0319】 在式I、Ia、II或IIa化合物之一些實施例中，化合物係選自由以下組成之群：

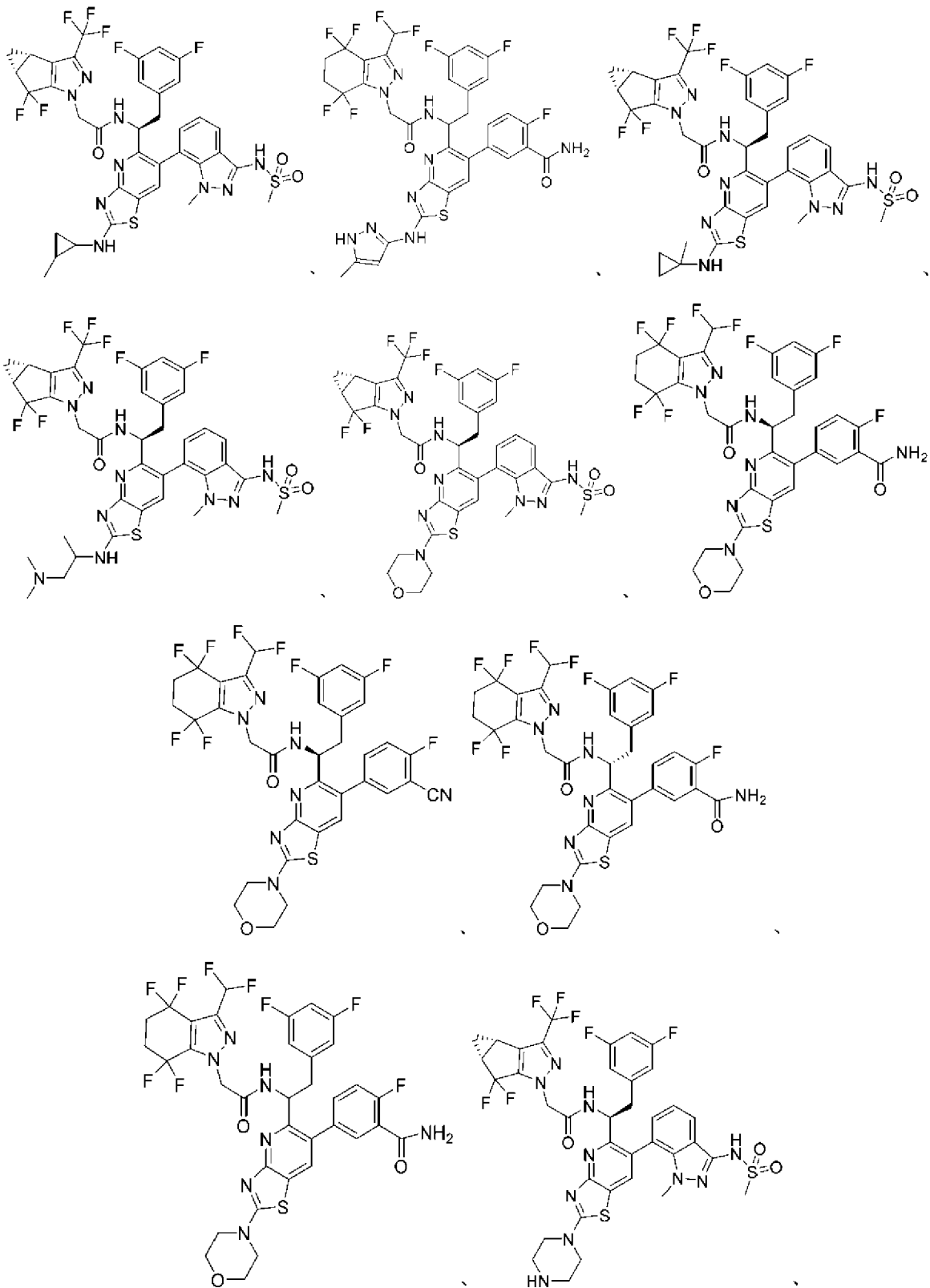


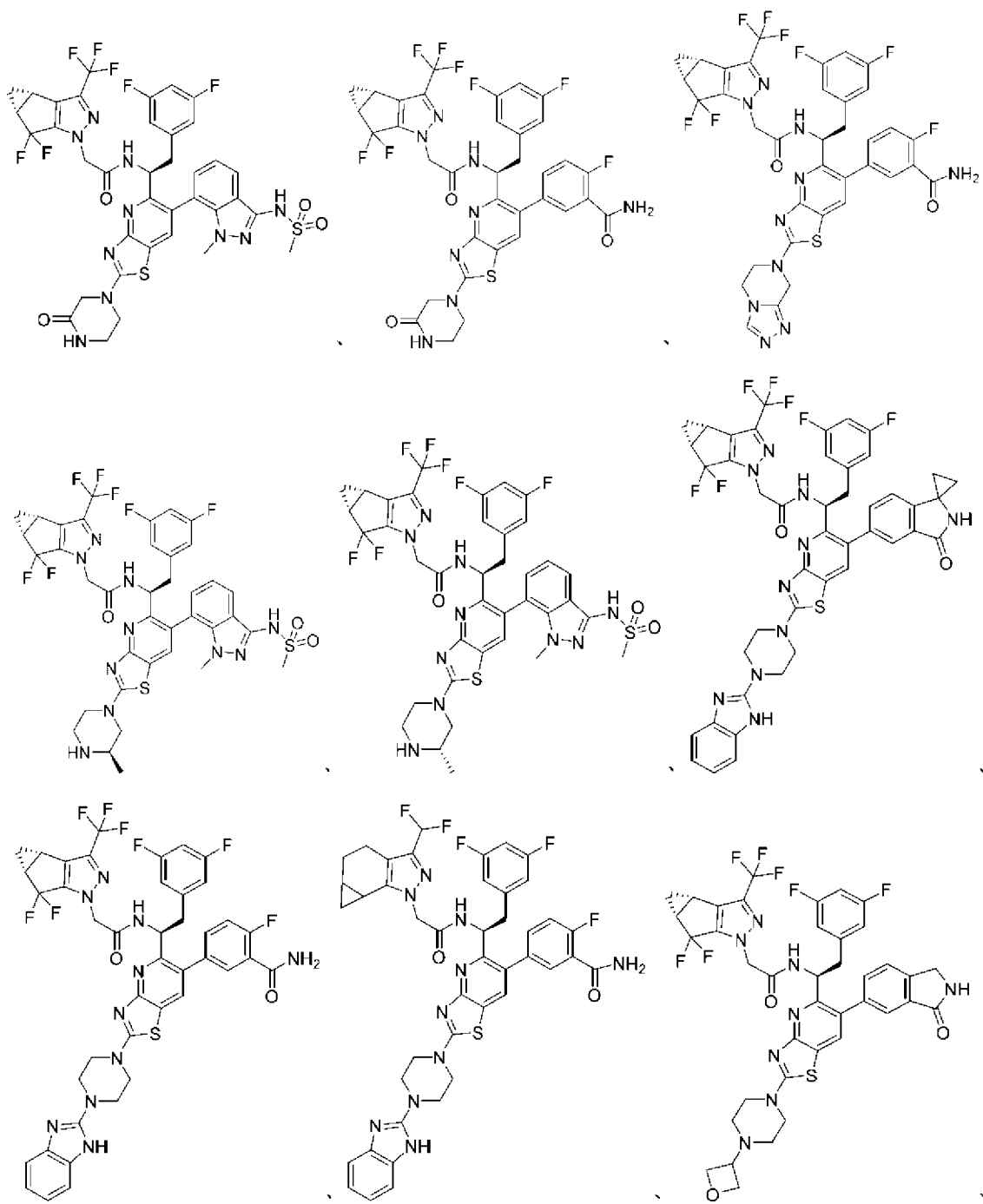


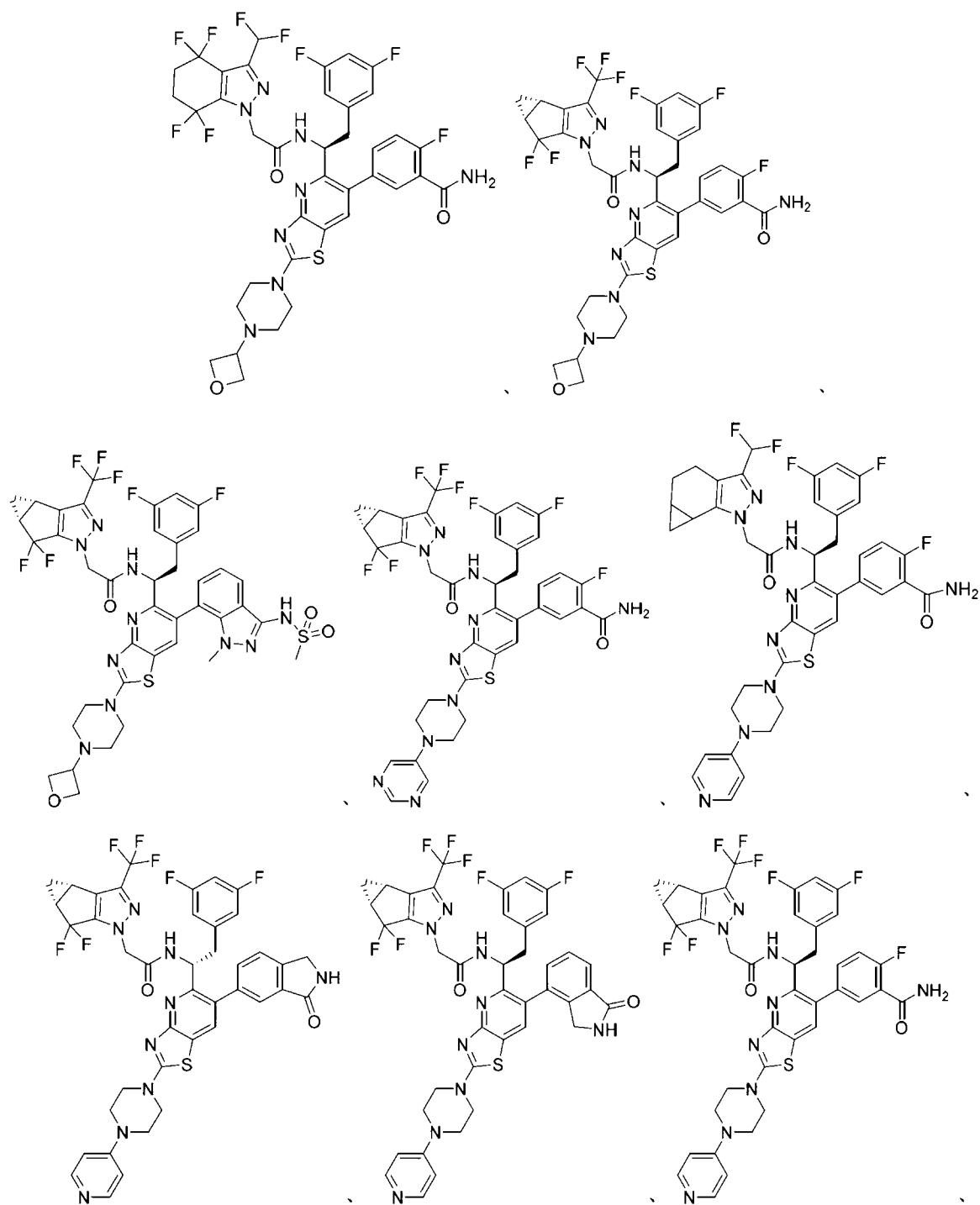


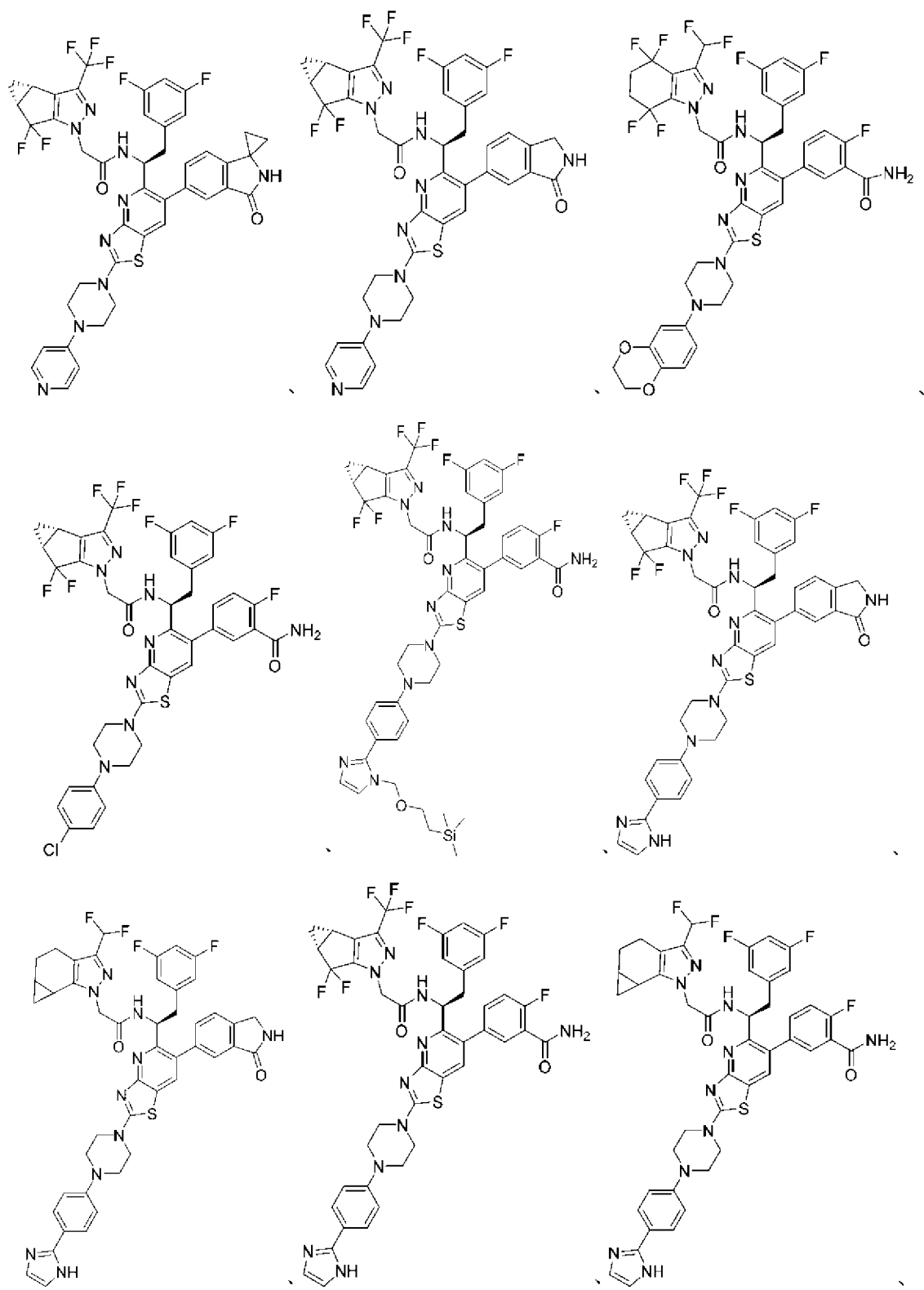


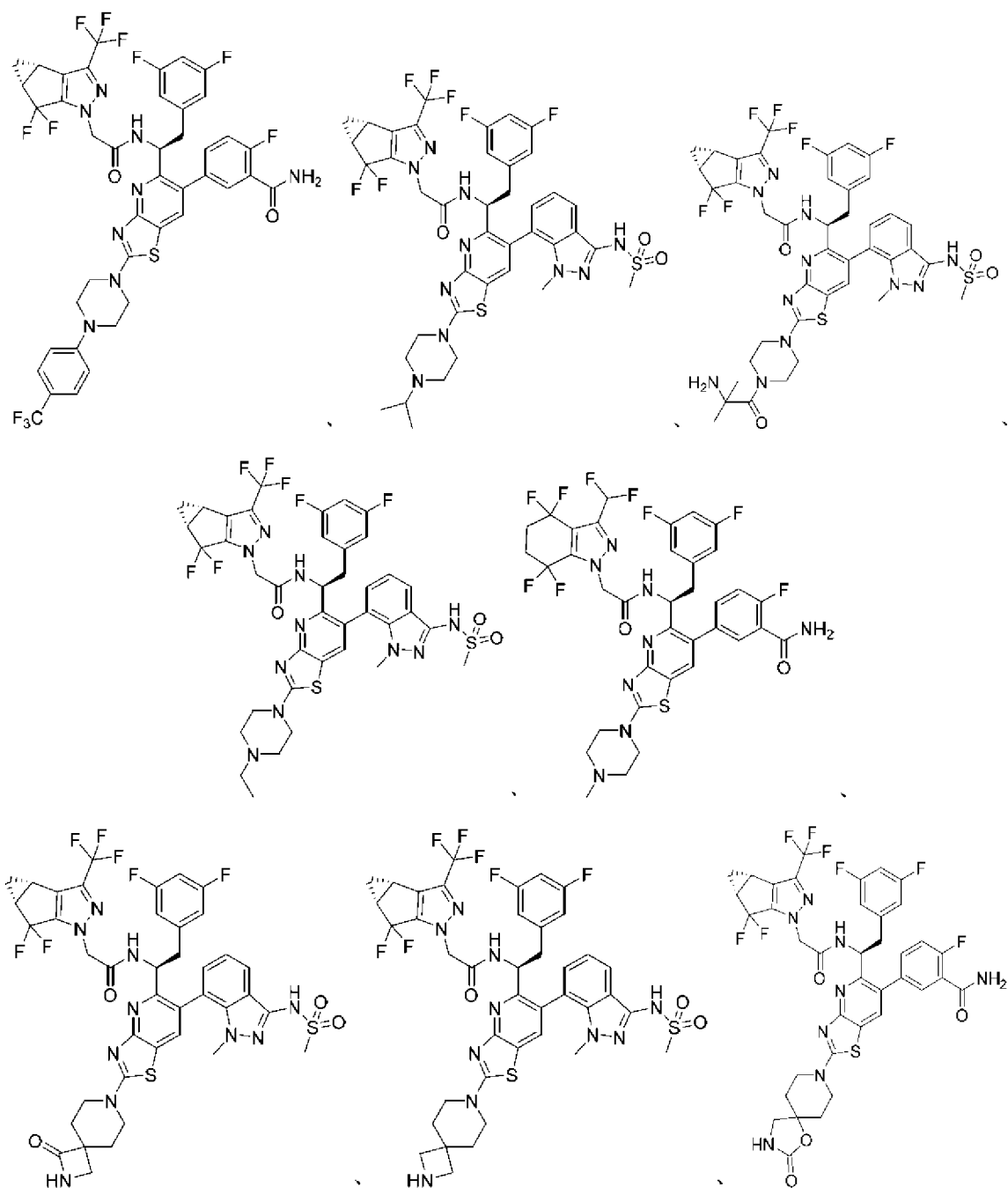


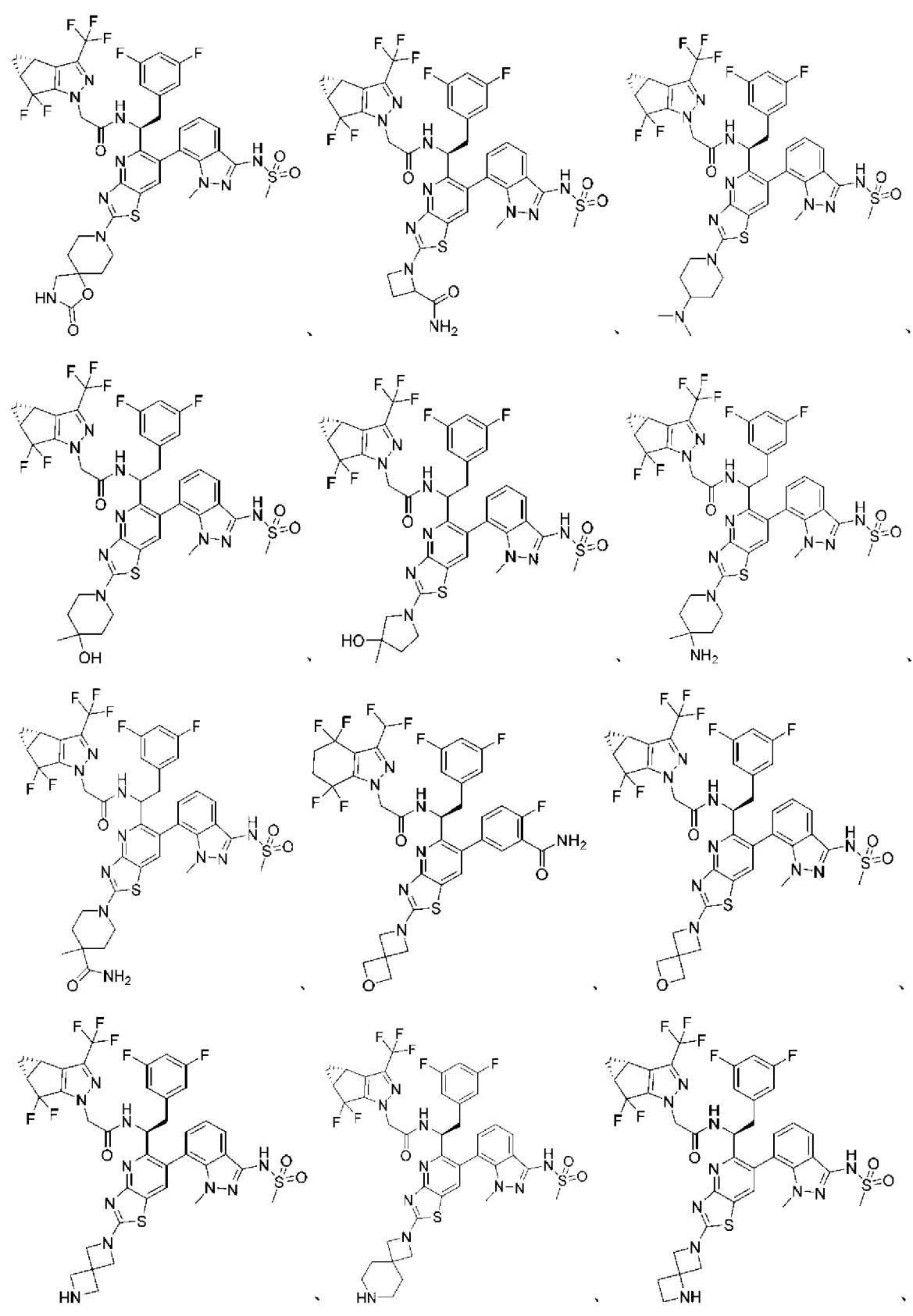


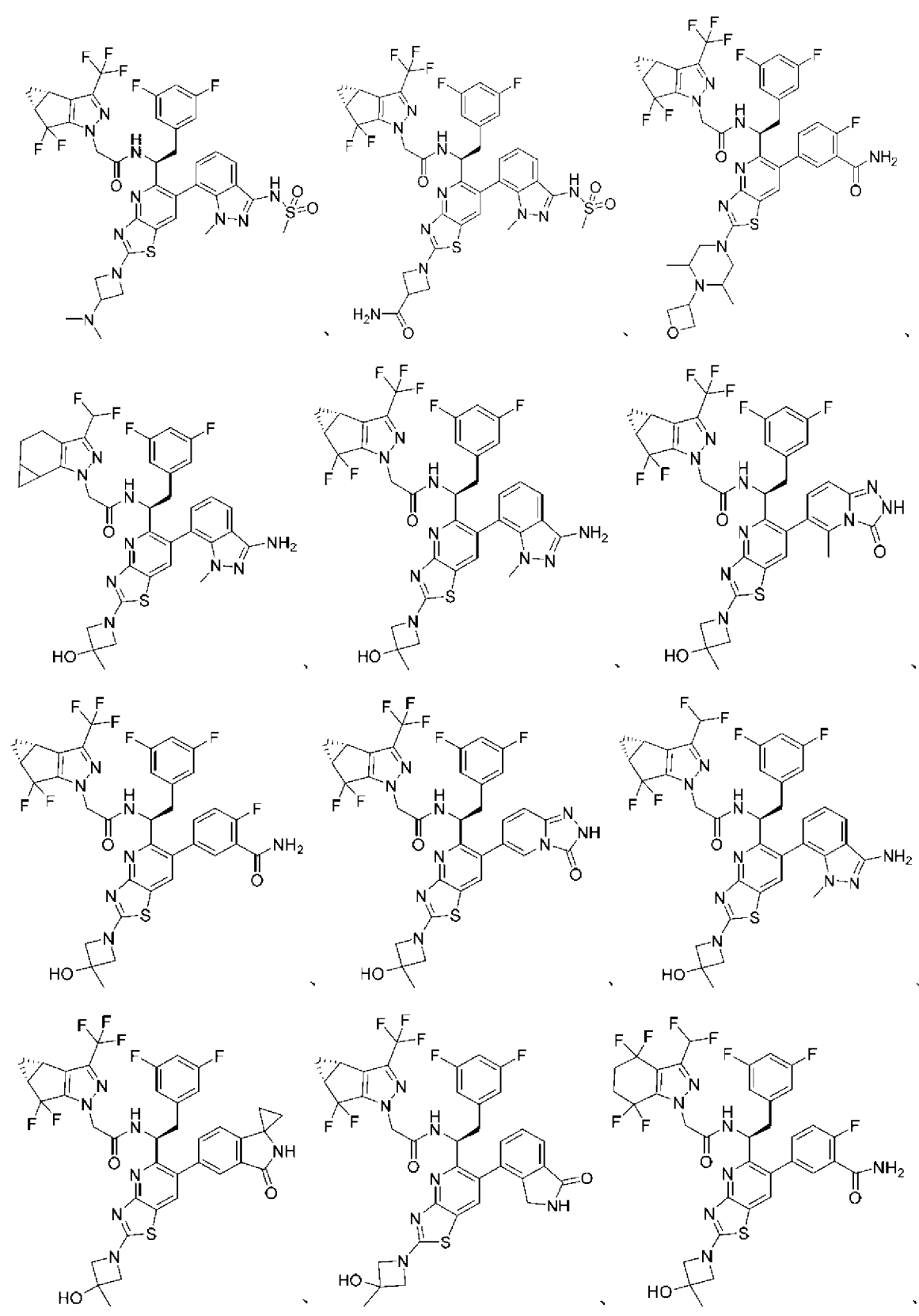


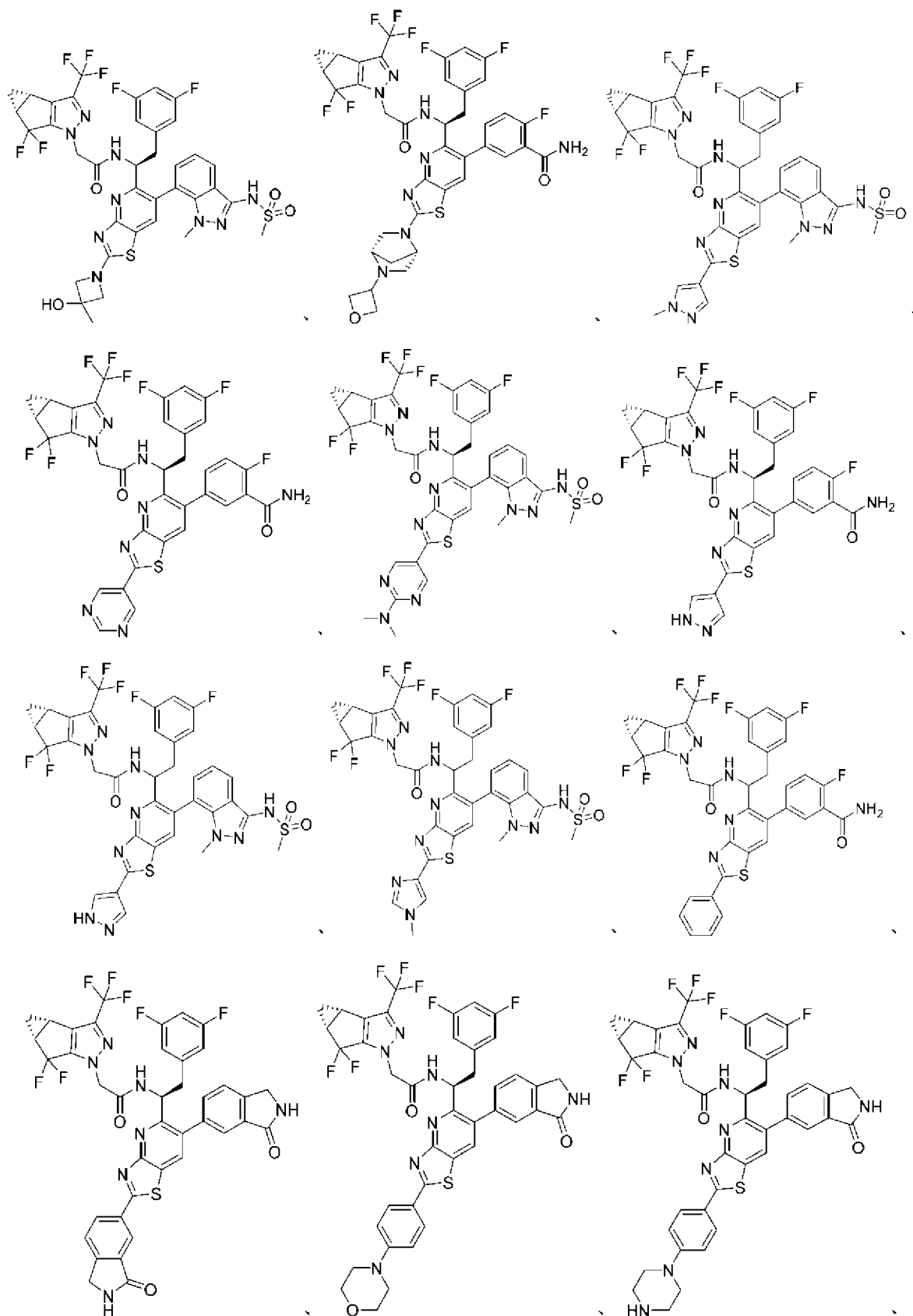


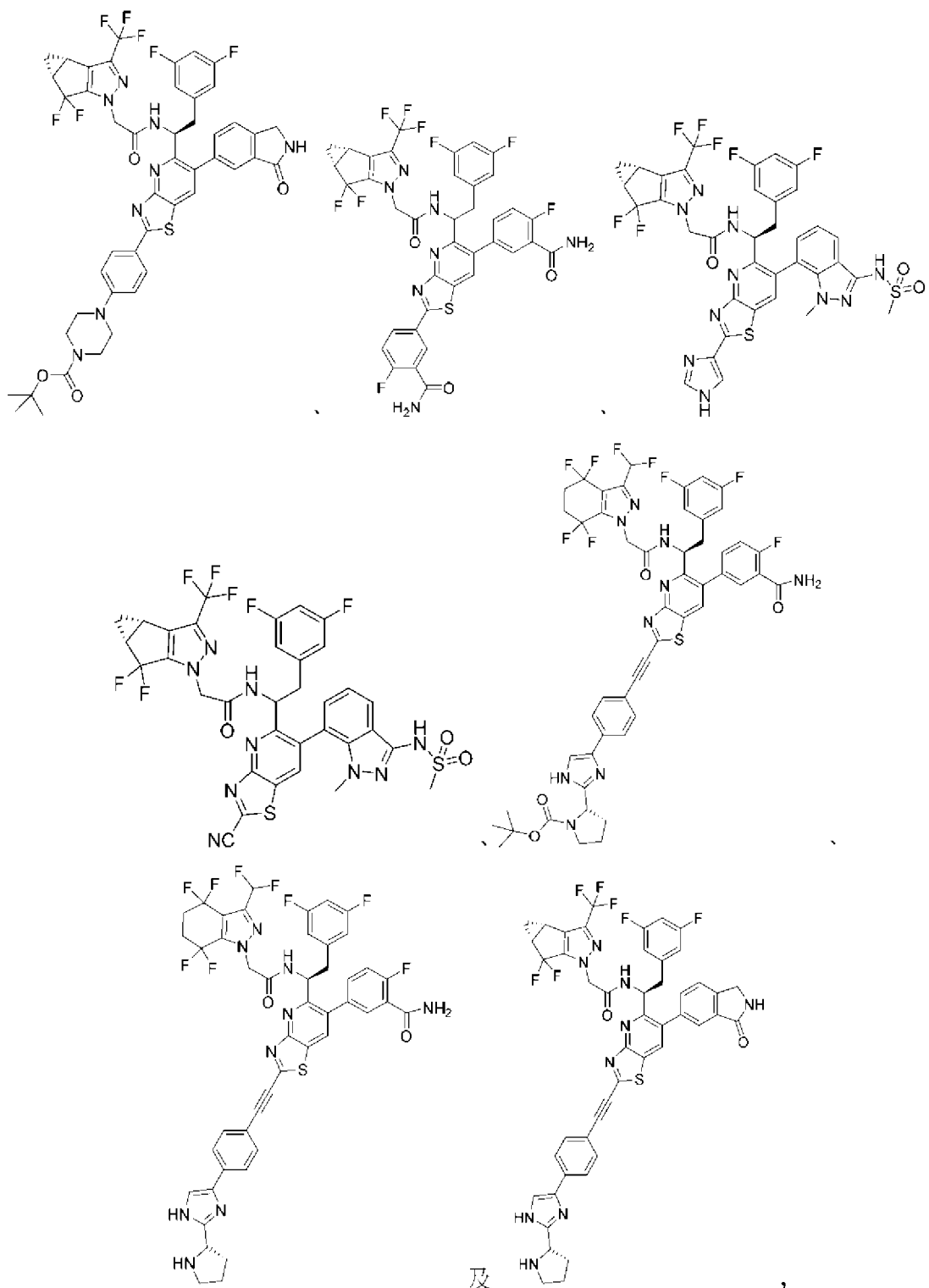






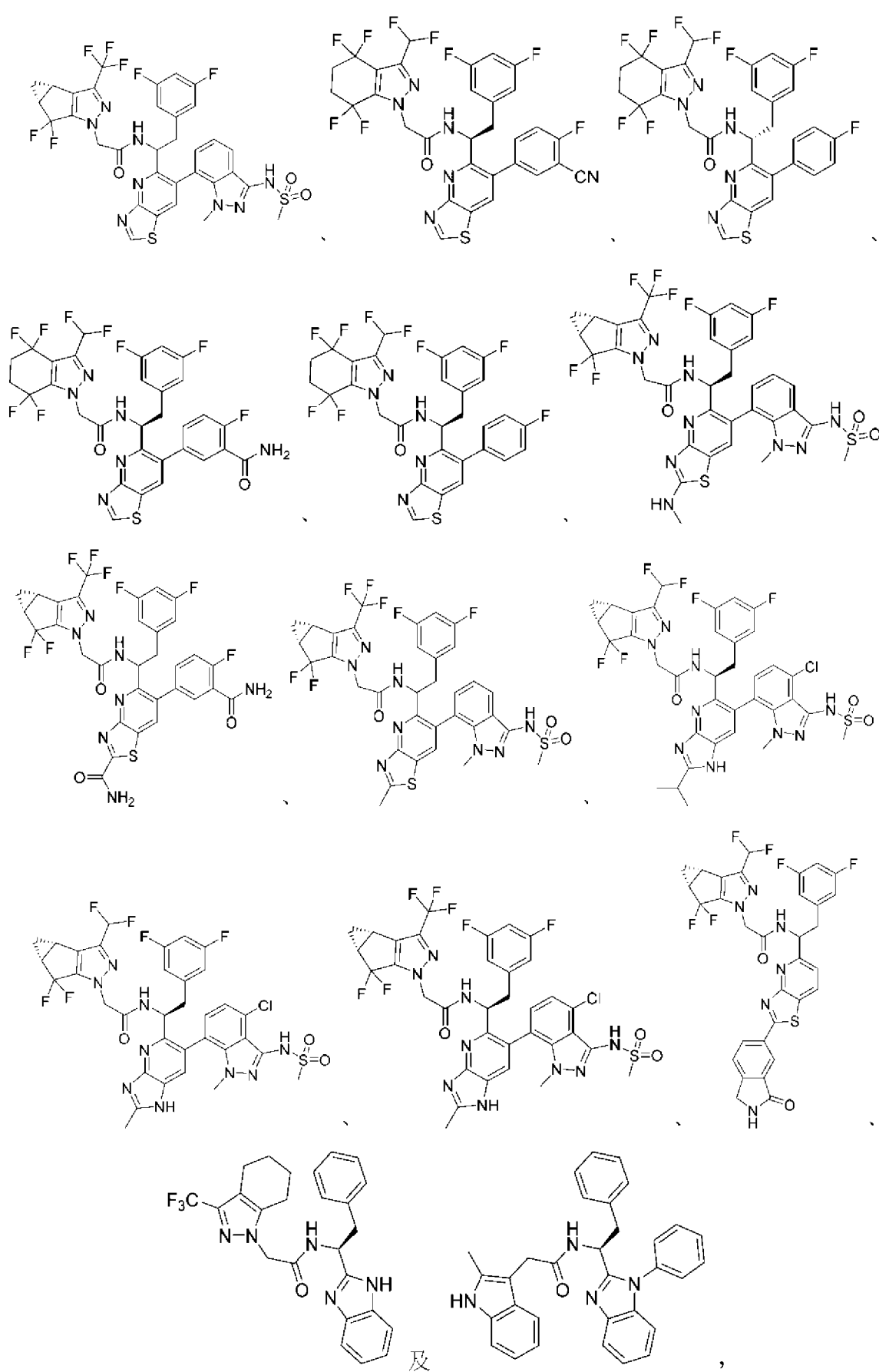






或其醫藥學上可接受之鹽。

【0320】 在一個態樣中，本文提供具有以下結構之化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽。

III.組合物及套組

【0321】 本文所提供之化合物通常以醫藥組合物形式投與。因此，本文亦提供醫藥組合物，其包含本文所提供之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、異構體或混合物中之一或多者及一或多種選自載劑、佐劑及賦形劑之醫藥學上可接受之媒劑。本文所提供之化合物可為醫藥組合物之唯一活性成分或活性成分中之一種。適合之醫藥學上可接受之媒劑可包括例如惰性固體稀釋劑及填充劑、包括無菌水溶液及各種有機溶劑之稀釋劑、滲透增強劑、增溶劑及佐劑。此類組合物以醫藥技術中熟知之方式製備。參見例如 Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Co., Philadelphia, Pa. 第17版(1985)；及 Modern Pharmaceutics, Marcel Dekker, Inc. 第3版(G.S. Banker及C.T. Rhodes編)。

【0322】 在一個態樣中，本文提供醫藥組合物，其包含本文所提供之化合物(亦即式I、Ia、II或IIa化合物)或其醫藥學上可接受之鹽以及醫藥學上可接受之賦形劑或載劑。在一些實施例中，醫藥組合物包含治療有效量之本文所提供之化合物或其醫藥學上可接受之鹽以及醫藥學上可接受之賦形劑或載劑。

【0323】 在一些實施例中，本文所提供之醫藥組合物進一步包含一或多種(亦即一種、兩種、三種、四種；一或兩種；一至三種；或一至四種)另外的治療劑或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，醫藥組合物進一步包含治療有效量之一或多種(例如一種、兩種、三種、四種；一或兩種；一至三種；或一至四種)另外的治療劑或其醫藥學上可接受之鹽。

【0324】 在一些實施例中，一或多種另外的治療劑包括對HIV感染

具有治療性之藥劑。在一些實施例中，一或多種另外的治療劑係選自由以下組成之群：伊司他韋(islatravir)、比替拉韋(bictegravir)或其醫藥學上可接受之鹽、硫酸阿巴卡韋(abacavir sulfate)、替諾福韋(tenofovir)、替諾福韋二吡呋酯(tenofovir disoproxil)、反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯(tenofovir disoproxil fumarate)、半反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯(tenofovir disoproxil hemifumarate)、替諾福韋艾拉酚胺(tenofovir alafenamide)及半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺(tenofovir alafenamide hemifumarate)、恩曲他濱(emtricitabine)及拉米夫定(lamivudine)，或前述任一者之醫藥學上可接受之鹽，或其任何組合。

【0325】醫藥組合物可按單次或多次劑量形式投與。醫藥組合物可藉由各種方法投與，包括例如經直腸、經頰、鼻內及經皮途徑。在一些實施例中，醫藥組合物可藉由動脈內注射、靜脈內、腹膜內、非經腸、肌肉內、皮下、經口、局部或以吸入劑形式投與。

【0326】一種投與模式為非經腸，例如藉由注射。可併入本文所描述之醫藥組合物以供藉由注射投與之形式包括例如水性或油性懸浮液或乳液，其含芝麻油、玉米油、棉籽油或花生油以及酞劑、甘露糖醇、右旋糖或無菌水溶液及類似醫藥媒劑。在一些實施例中，本文所揭示之化合物及醫藥組合物係藉由皮下注射投與。

【0327】本發明之醫藥組合物可呈無菌可注射製劑形式，諸如無菌可注射水性或油性懸浮液。此懸浮液可根據已知技術使用本文中提及之彼等適合分散劑或潤濕劑及懸浮劑調配。無菌可注射製劑亦可為於無毒非經腸可接受稀釋劑或溶劑中之無菌可注射溶液或懸浮液，諸如於1,3-丁二醇中之溶液；或製備成凍乾粉末。可接受媒劑及溶劑可採用水、林格氏溶液

及等張氯化鈉溶液。另外，無菌不揮發性油可習知地用作溶劑或懸浮介質。出於此目的，可採用任何溫和的不揮發性油，包括合成的單甘油酯或二甘油酯。另外，諸如油酸之脂肪酸同樣可用於製備可注射劑。

【0328】 在一些實施例中，本文所揭示之無菌可注射製劑亦可為由復原凍乾粉於無毒非經腸可接受稀釋劑或溶劑中製備之無菌可注射溶液或懸浮液，諸如於1,3-丁二醇中之溶液。可接受媒劑及溶劑可採用水、林格氏溶液及等張氯化鈉溶液。另外，無菌不揮發性油可習知地用作溶劑或懸浮介質。出於此目的，可採用任何溫和的不揮發性油，包括合成的單甘油酯或二甘油酯。另外，諸如油酸之脂肪酸同樣可用於製備可注射劑。

【0329】 適於非經腸投與之調配物包括：可含有抗氧化劑、緩衝劑、抑菌劑及使調配物與預期接受者血液等張之溶質的水性及非水性無菌注射溶液；以及可包括懸浮劑及增稠劑之水性及非水性無菌懸浮液。在某些實施例中，懸浮液為微懸浮液。在某些實施例中，懸浮液為奈米懸浮液。

【0330】 在一些實施例中，適於非經腸投與(例如肌內(IM)及皮下(SC)投與)之調配物包括一或多種賦形劑。賦形劑應與調配物之其他成分相容且對其接受者生理上無害。適合賦形劑之實例為熟習非經腸調配物之技術者所熟知且可見於例如Handbook of Pharmaceutical Excipients (Rowe、Sheskey及Quinn編),第6版 2009中。

【0331】 非經腸調配物(例如SC或IM調配物)中的增溶賦形劑之實例包括但不限於聚山梨醇酯(諸如聚山梨醇酯20或80)及泊洛沙姆(poloxamer)(諸如泊洛沙姆338、188或207)。在一些實施例中，本文揭示一種非經腸投與(例如SC或IM調配物)，其包含式I、Ia、II或IIb化合物或

其醫藥鹽，及泊洛沙姆，詳言之泊洛沙姆338。在一些實施例中，本文所揭示之非經腸投與中的泊洛沙姆(例如泊洛沙姆388)之量低於約5%，諸如低於約3%、約2%、約1%或約0.5%。

【0332】 非經腸調配物(例如SC或IM調配物)中的增溶賦形劑之實例包括但不限於聚山梨醇酯(諸如聚山梨醇酯20或80)、泊洛沙姆(諸如泊洛沙姆338、188或207)。在一些實施例中，本文揭示一種非經腸投與(例如SC或IM調配物)，其包含式I、Ia、II或IIb化合物或其醫藥鹽，及泊洛沙姆。

【0333】 在一些實施例中，本文所揭示之化合物及醫藥組合物係與植入物一起投與。

【0334】 經口投藥可為用於投與本文所提供之化合物之另一途徑。可經由例如膠囊或包覆腸溶包衣錠劑投與。在製備包括至少一種本文所提供之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、異構體或混合物的醫藥組合物時，通常藉由賦形劑稀釋活性成分(諸如本文所提供之化合物)及/或將活性成分密封於可呈膠囊、藥囊、紙或其他容器之形式的此類載劑內。當賦形劑充當稀釋劑時，其可呈固體、半固體或液體材料形式，其充當活性成分之媒劑、載劑或介質。因此，醫藥組合物可呈以下形式：錠劑、丸劑、粉劑、口含錠、藥囊、扁囊劑、酏劑、懸浮液、乳液、溶液、糖漿、氣溶膠(呈固體形式或於液體介質中)、含有例如高達10重量%活性化合物之軟膏、軟明膠膠囊及硬明膠膠囊、無菌可注射溶液及無菌包裝之粉劑。

【0335】 適合賦形劑之一些實例包括乳糖、右旋糖、蔗糖、山梨醇、甘露醇、澱粉、阿拉伯膠、磷酸鈣、海藻酸鹽、黃耆、明膠、矽酸鈣、微晶纖維素、聚乙烯吡咯啉酮、纖維素、無菌水、糖漿及甲基纖維素

或其任何組合。醫藥組合物可另外包括：潤滑劑，諸如滑石、硬脂酸鎂及礦物油；潤濕劑；乳化劑及懸浮劑；防腐劑，諸如羥基苯甲酸甲酯及羥基苯甲酸丙酯；甜味劑；及調味劑；或其任何組合。

【0336】 可調配包括本文所描述之至少一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽、異構體或混合物之醫藥組合物以便在藉由採用此項技術中已知之程序投與至個體之後提供活性成分(諸如本文所提供之化合物)之快速、持續或延遲釋放。用於經口投與之控制釋放藥物遞送系統包括含有經聚合物包衣之儲集囊或藥物-聚合物基質調配物之滲透泵系統及溶解系統。控制釋放系統之實例在美國專利第3,845,770號、第4,326,525號、第4,902,514號及第5,616,345號中給出。用於本發明之方法中之另一調配物採用經皮遞送裝置(「貼片」)。此類經皮貼片可用於以受控量提供本文所提供之化合物之連續或不連續輸注。用於遞送醫藥劑之經皮貼片之構造及用法為此項技術中所熟知。參見例如美國專利第5,023,252號、第4,992,445號及第5,001,139號。此類貼片可經構造以連續、脈衝式或按需遞送醫藥劑。

【0337】 對於製備固體組合物，諸如錠劑而言，主要活性成分可與醫藥賦形劑混合以形成含有本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、異構體或混合物之均質混合物的固體預調配組合物。當提及此等預調配組合物為均質的時，活性成分可均勻分散在整個組合物中，使得組合物可容易地再分成同等有效的單位劑型，諸如錠劑、丸劑及膠囊。

【0338】 本文所描述之化合物之錠劑或丸劑可經包衣或以其他方式混配以提供得到長期作用或免受胃之酸性條件影響之優勢的劑型。舉例而言，錠劑或丸劑可包括內部劑量及外部劑量組分，後者呈前者上之包膜形

式。兩種組分可由腸溶層隔開，該腸溶層用以防止在胃中崩解且允許內部組分完整進入十二指腸或釋放延遲。各種材料可用於此類腸溶層或腸溶衣，此類材料包括多種聚合酸及聚合酸與諸如蟲膠、鯨蠟醇及乙酸纖維素之材料之混合物。

【0339】 用於吸入或吹入之醫藥組合物可包括於醫藥學上可接受之水性或有機溶劑或其混合物中之溶液及懸浮液以及粉劑。液體或固體組合物可含有如上文所描述之適合的醫藥學上可接受之賦形劑。在一些實施例中，藉由經口或經鼻呼吸道途徑投與組合物以達到局部或全身性作用。在其他實施例中，含組合物之醫藥學上可接受之溶劑可藉由使用惰性氣體進行霧化。霧化溶液可直接自霧化裝置吸入或霧化裝置可連接至面罩或間歇性正壓呼吸機。可以適當方式自遞送調配物之裝置較佳地經口或經鼻投與溶液、懸浮液或粉劑組合物。

【0340】 在一個態樣中，本文提供套組，其包含本文所提供之化合物(亦即式I、Ia、II或IIa化合物)或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、前藥或溶劑合物，及適合之包裝。在一些實施例中，套組進一步包含使用說明書。在一些實施例中，套組包含本文所提供之化合物(例如，式I、Ia、II或IIa化合物)或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、前藥或溶劑合物，及標籤及/或化合物治療病症(包括本文所描述之疾病或病況)之使用說明書。

【0341】 在一些實施例中，套組進一步包含一或多種(亦即一種、兩種、三種、四種；一或兩種；一至三種；或一至四種)另外的治療劑或其醫藥學上可接受之鹽。

【0342】 在一個態樣中，本文提適合容器中之包含本文所描述之化

合物或其醫藥學上可接受之鹽、異構體或混合物之製品。在一些實施例中，容器可為小瓶、廣口瓶、安瓿、預裝載注射器或靜脈袋。

IV. 方法

【0343】 本文所提供之方法可應用於活體內或離體細胞群。「活體內」意謂在活的個體內，如在動物或人體內。在此上下文中，可在個體中在治療學上使用本文所提供之方法。「離體」意謂在活的個體外部。離體細胞群之實例包括活體外細胞培養物及生物樣本，包括自個體獲得之體液或組織樣本。此等樣本可藉由此項技術中熟知之方法獲得。例示性生物體液樣本包括血液、腦脊髓液、尿液及唾液。例示性組織樣本包括腫瘤及其活體組織切片。在此上下文中，本發明可用於各種目的，包括治療及實驗性目的。舉例而言，本發明可離體用於判定用於給定細胞類型、個體及其他參數的如本文所揭示之HIV蛋白殼抑制劑之投與的最佳時程及/或劑量。自此類使用搜集之資訊可用於實驗性目的或臨床中以設定活體內治療方案。本發明可適合之其他離體用途如下文描述或對熟習此項技術者而言將顯而易見。所選化合物可進一步經表徵以檢驗在人類或非人類個體中之安全性或耐受劑量。此等特性可使用熟習此項技術者通常已知之方法檢驗。

【0344】 在一個態樣中，本發明提供治療或預防有需要之個體之人類免疫缺乏病毒(HIV)感染的方法，其包含向個體投與治療有效量之本文所提供之化合物(亦即式I、Ia、II或IIa化合物)或其醫藥學上可接受之鹽或本文所提供之醫藥組合物。

【0345】 在一些實施例中，本文所提供之方法進一步包含投與治療有效量之一或多種另外的治療劑或其醫藥學上可接受之鹽。

【0346】 在一些實施例中，一或多種另外的治療劑係選自由以下組成之群：用於HIV之組合藥物；用於治療HIV之其他藥物；HIV蛋白酶抑制劑；HIV非核苷或非核苷酸逆轉錄酶抑制劑；HIV核苷或核苷酸逆轉錄酶抑制劑；HIV整合酶抑制劑；HIV非催化位點(或異位)整合酶抑制劑；HIV進入抑制劑；HIV成熟抑制劑；潛伏期逆轉劑；靶向HIV蛋白殼之化合物；基於免疫之療法；磷脂肌醇3-激酶(PI3K)抑制劑；HIV抗體；雙特异性抗體及「抗體樣」治療性蛋白；HIV p17基質蛋白抑制劑；IL-13拮抗劑；肽醯-脯胺醯順反式異構酶A調節劑；蛋白二硫鍵異構酶抑制劑；補體C5a受體拮抗劑；DNA甲基轉移酶抑制劑；HIV vif基因調節劑；Vif二聚合拮抗劑；HIV-1病毒感染因子抑制劑；TAT蛋白抑制劑；HIV-1 Nef調節劑；Hck酪胺酸激酶調節劑；混合譜系激酶-3 (MLK-3)抑制劑；HIV-1剪接抑制劑；Rev蛋白抑制劑；整合素拮抗劑；核蛋白抑制劑；剪接因子調節劑；含COMM域蛋白1調節劑；HIV核糖核酸酶H抑制劑；逆週期蛋白(retrocyclin)調節劑；CDK-9抑制劑；樹突狀ICAM-3捕獲非整合素1抑制劑(dendritic ICAM-3 grabbing nonintegrin 1 inhibitor)；HIV GAG蛋白抑制劑；HIV POL蛋白抑制劑；補體因子H調節劑；泛蛋白連接酶抑制劑；去氧胞苷激酶抑制劑；週期蛋白依賴型激酶抑制劑；前蛋白轉化酶PC9刺激劑；ATP依賴型RNA解旋酶DDX3X抑制劑；逆轉錄酶引發複合體抑制劑；G6PD及NADH氧化酶抑制劑；藥物動力學增強劑；HIV基因療法；及HIV疫苗；或前述任一者之醫藥上可接受之鹽；或其任何組合。

【0347】 在一些實施例中，一或多種另外的治療劑係選自由以下組成之群：HIV蛋白酶抑制化合物、HIV非核苷逆轉錄酶抑制劑、HIV非核苷酸逆轉錄酶抑制劑、HIV核苷逆轉錄酶抑制劑、HIV核苷酸逆轉錄酶抑

制劑、HIV整合酶抑制劑、gp41抑制劑、CXCR4抑制劑、gp120抑制劑、CCR5抑制劑、蛋白殼聚合抑制劑、藥物動力學增強劑及用於治療HIV之其他藥物，或前述中之任一者之醫藥學上可接受之鹽，或其任何組合。

【0348】 在一些實施例中，一或多種另外的治療劑係選自由以下組成之群：伊司他韋、比替拉韋、硫酸阿巴卡韋、替諾福韋、替諾福韋二吡呋酯、反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯、半反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯、替諾福韋艾拉酚胺及半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺或前述任一者之醫藥學上可接受之鹽或其任何組合。

【0349】 在一些實施例中，一或多種另外的治療劑係選自由以下組成之群：伊司他韋、比替拉韋、替諾福韋艾拉酚胺、反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺及半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺，或前述中之任一者之醫藥學上可接受之鹽或其任何組合。

【0350】 在一些實施例中，一或多種另外的治療劑係選自由以下組成之群：伊司他韋、多替拉韋(dolutegravir)、卡替拉韋(cabotegravir)、比替拉韋、替諾福韋二吡呋酯、半反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯及反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯，或前述之任一者之醫藥學上可接受之鹽或其任何組合。

【0351】 在一些實施例中，一或多種另外的治療劑為比替拉韋或其各自醫藥學上可接受之鹽。

【0352】 在一些實施例中，一或多種另外的治療劑係選自由以下組成之群：恩曲他濱及拉米夫定或其各自醫藥學上可接受之鹽。

【0353】 在一些實施例中，一或多種另外的治療劑為恩曲他濱或其醫藥學上可接受之鹽。

【0354】 在一些實施例中，本文所提供之方法包含投與治療有效量之本文所提供之化合物(亦即式I、Ia、II或IIa化合物)或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，本文所描述之方法包含投與治療有效量之本文所提供之醫藥組合物。

【0355】 在一個態樣中，本發明提供本文所揭示之化合物(亦即式I、Ia、II或IIa化合物)或其醫藥學上可接受之鹽，其用於療法中。

【0356】 在一個態樣中，本發明提供本文所揭示之化合物(亦即式I、Ia、II或IIa化合物)或其醫藥學上可接受之鹽，其用於治療或預防有需要之個體之人類免疫缺乏病毒(HIV)感染的方法中，該方法包含向個體投與治療有效量之本文所提供之化合物(亦即式I、Ia、II或IIa化合物)或其醫藥學上可接受之鹽或本文所提供之醫藥組合物。

【0357】 在一些實施例中，以上使用進一步包含投與治療有效量之一或多種另外的治療劑或其醫藥學上可接受之鹽。

【0358】 在一些實施例中，以上使用進一步包含投與一或多種選自由以下組成之群的另外的治療劑：用於HIV之組合藥物；用於治療HIV之其他藥物；HIV蛋白酶抑制劑；HIV非核苷或非核苷酸逆轉錄酶抑制劑；HIV核苷或核苷酸逆轉錄酶抑制劑；HIV整合酶抑制劑；HIV非催化位點(或異位)整合酶抑制劑；HIV進入抑制劑；HIV成熟抑制劑；潛伏期逆轉劑；靶向HIV蛋白殼之化合物；基於免疫之療法；磷脂肌醇3-激酶(PI3K)抑制劑；HIV抗體；雙特異性抗體及「抗體樣」治療性蛋白；HIV p17基質蛋白抑制劑；IL-13拮抗劑；肽醯-脯胺醯順反式異構酶A調節劑；蛋白二硫鍵異構酶抑制劑；補體C5a受體拮抗劑；DNA甲基轉移酶抑制劑；HIV vif基因調節劑；Vif二聚合拮抗劑；HIV-1病毒感染因子抑制劑；

TAT蛋白抑制劑；HIV-1 Nef調節劑；Hck酪胺酸激酶調節劑；混合譜系激酶-3 (MLK-3)抑制劑；HIV-1剪接抑制劑；Rev蛋白抑制劑；整合素拮抗劑；核蛋白抑制劑；剪接因子調節劑；含COMM域蛋白1調節劑；HIV核糖核酸酶H抑制劑；逆週期蛋白調節劑；CDK-9抑制劑；樹突狀ICAM-3捕獲非整合素1抑制劑；HIV GAG蛋白抑制劑；HIV POL蛋白抑制劑；補體因子H調節劑；泛蛋白連接酶抑制劑；去氧胞苷激酶抑制劑；週期蛋白依賴型激酶抑制劑；前蛋白轉化酶PC9刺激劑；ATP依賴型RNA解旋酶DDX3X抑制劑；逆轉錄酶引發複合體抑制劑；G6PD及NADH氧化酶抑制劑；藥物動力學增強劑；HIV基因療法；及HIV疫苗；或前述任一者之醫藥上可接受之鹽；或其任何組合。

【0359】 在一些實施例中，以上使用進一步包含投與一或多種選自由以下組成之群的另外的治療劑：HIV蛋白酶抑制化合物、HIV非核苷逆轉錄酶抑制劑、HIV非核苷酸逆轉錄酶抑制劑、HIV核苷逆轉錄酶抑制劑、HIV核苷酸逆轉錄酶抑制劑、HIV整合酶抑制劑、gp41抑制劑、CXCR4抑制劑、gp120抑制劑、CCR5抑制劑、蛋白殼聚合抑制劑、藥物動力學增強劑及用於治療HIV之其他藥物，或前述中之任一者之醫藥學上可接受之鹽，或其任何組合。

【0360】 在一些實施例中，以上使用進一步包含投與一或多種選自由以下組成之群的另外的治療劑：伊司他韋、比替拉韋、多替拉韋、卡替拉韋、硫酸阿巴卡韋、替諾福韋、替諾福韋二吡呋酯、反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯、半反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯、替諾福韋艾拉酚胺及半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺，或前述任一者之醫藥學上可接受之鹽，或其任何組合。

【0361】 在一些實施例中，以上使用進一步包含投與一或多種選自由以下組成之群的另外的治療劑：伊司他韋、多替拉韋、卡替拉韋、替諾福韋艾拉酚胺、反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺及半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺，或前述任一者之醫藥學上可接受之鹽，或其任何組合。

【0362】 在一些實施例中，以上使用進一步包含投與一或多種選自由以下組成之群的另外的治療劑：伊司他韋、比替拉韋、多替拉韋、卡替拉韋、替諾福韋二吡呋酯、半反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯及反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯，或前述任一者之醫藥學上可接受之鹽，或其任何組合。

【0363】 在一些實施例中，以上使用進一步包含投與一或多種選自由以下組成之群的另外的治療劑：恩曲他濱及拉米夫定或其各自醫藥學上可接受之鹽。

【0364】 在一些實施例中，以上使用進一步包含投與恩曲他濱或其醫藥學上可接受之鹽。

【0365】 在一些實施例中，本文所描述之使用包含投與治療有效量之本文所提供之化合物(亦即式I、Ia、II或IIa化合物)或其醫藥學上可接受之鹽。

V. 投與

【0366】 本發明之化合物(在本文中亦稱為活性成分)可藉由任何適用於所治療之病況之途徑投與。適合途徑包括經口、經直腸、經鼻、局部(包括經頰及舌下)、經皮、經陰道及非經腸(包括皮下、肌肉內、靜脈內、皮內、鞘內及硬膜外)及其類似途徑。應瞭解，較佳路徑可隨例如接受者之病況而變化。本文所揭示之某些化合物之優勢在於其為經口生物可

用的且可經口給藥。

【0367】 本發明之化合物可根據有效給藥方案向個體投與所需時間段或持續時間，諸如至少約一個月、至少約2個月、至少約3個月、至少約6個月或至少約12個月或更長時間。在一些實施例中，化合物係每日或按間歇性時程投與持續個體生命之持續時間。

【0368】 本發明之化合物用於任何特定個體的具體劑量水準將視多種因素而定，包括經受治療之個體所採用的特定化合物之活性、年齡、體重、總體健康狀況、性別、膳食、投與時間、投與途徑及排泄速率、藥物組合及特定疾病之嚴重程度。舉例而言，劑量可表述為每公斤個體體重的本文所描述化合物之毫克數(mg/kg)。介於約0.1與150 mg/kg之間的劑量可為適當的。在一些實施例中，約0.1至100 mg/kg可為適當的。在其他實施例中，介於0.5與60 mg/kg之間的劑量可為適當的。當在體型廣泛不同之個體之間調整劑量時，諸如當在兒童及成人兩者中使用藥物時或當將諸如犬之非人類個體中之有效劑量轉換成適合於人類個體之劑量時所發生，根據個體之體重標準化尤其適用。

【0369】 每日劑量亦可描述為每劑或每天投與之本文所描述之化合物之總量。式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥學上可接受之互變異構體之每日劑量可介於約1 mg與4,000 mg之間、介於約2,000至4,000毫克/天之間、介於約1至2,000毫克/天之間、介於約1至1,000毫克/天之間、介於約10至500毫克/天之間、介於約20至500毫克/天之間、介於約50至300毫克/天之間、介於約75至200毫克/天之間或介於約15至150毫克/天之間。

【0370】 本發明之化合物之劑量或給藥頻率可在治療療程內基於投

與醫師之判斷來調節。

【0371】 本發明之化合物可呈治療有效量向個體(例如人類)投與。在一些實施例中，化合物係每天投與一次。

【0372】 本文所提供之化合物可藉由任何可用途徑及手段，諸如藉由經口或非經腸(例如靜脈內)投與來投與。化合物之治療有效量可包括約0.00001毫克/公斤體重/天至約10毫克/公斤體重/天，諸如約0.0001毫克/公斤體重/天至約10毫克/公斤體重/天，或諸如約0.001毫克/公斤體重/天至約1毫克/公斤體重/天，或諸如約0.01毫克/公斤體重/天至約1毫克/公斤體重/天，或諸如約0.05毫克/公斤體重/天至約0.5毫克/公斤體重/天。在一些實施例中，本文所提供之化合物之治療有效量包括約0.3毫克/天至約30毫克/天，或約30毫克/天至約300毫克/天，或約0.3微克/天至約30毫克/天，或約30微克/天至約300微克/天。

【0373】 本發明之化合物可呈本發明化合物之任何給藥量(例如1 mg至1000 mg化合物)與一或多種另外的治療劑組合。治療有效量可包括每劑約0.1 mg至每劑約1000 mg，諸如每劑約50 mg至每劑約500 mg，或諸如每劑約100 mg至每劑約400 mg，或諸如每劑約150 mg至每劑約350 mg，或諸如每劑約200 mg至每劑約300 mg，或諸如每劑約0.01 mg至每劑約1000 mg，或諸如每劑約0.01 mg至每劑約100 mg，或諸如每劑約0.1 mg至每劑約100 mg，或諸如每劑約1 mg至每劑約100 mg，或諸如每劑約1 mg至每劑約10 mg，或諸如每劑約1 mg至每劑約1000 mg。式I、Ia、II或IIa化合物之其他治療有效量為每劑約1 mg，或每劑約2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95或約100 mg。本發明之化合物之其他治療有效量為

每劑約100、125、150、175、200、225、250、275、300、325、350、375、400、425、450、475、500、525、550、575、600、625、650、675、700、725、750、775、800、825、850、875、900、925、950、975或約1000 mg。

【0374】 在一些實施例中，本文所描述之方法包含向個體投與約1至500 mg之初始每日劑量的本文所提供之化合物，且遞增地增加劑量直至達成臨床功效。可使用約5、10、25、50或100 mg之增量來增加劑量。劑量可每天、每隔一天、每週兩次、每週一次、每兩週一次、每三週一次或每月一次增加。

【0375】 當經口投與時，人類個體之每日總劑量可介於約1 mg與1,000 mg之間、介於約10至500毫克/天之間、介於約50至300毫克/天之間、介於約75至200毫克/天之間或介於約100至150毫克/天之間。在一些實施例中，人類個體之每日總劑量可為以單次劑量投與約100、200、300、400、500、600、700、800、900或1000毫克/天。在一些實施例中，人類個體之每日總劑量可為以單次劑量投與約200、300、400、500、600、700或800毫克/天。在一些實施例中，人類個體之每日總劑量可為以單次劑量投與約300、400、500或600毫克/天。

【0376】 在一些實施例中，人類個體之每日總劑量可為以單次劑量投與約100毫克/天。在一些實施例中，人類個體之每日總劑量可為以單次劑量投與約150毫克/天。在一些實施例中，人類個體之每日總劑量可為以單次劑量投與約200毫克/天。在一些實施例中，人類個體之每日總劑量可為以單次劑量投與約250毫克/天。在一些實施例中，人類個體之每日總劑量可為以單次劑量投與約300毫克/天。在一些實施例中，人類個體之每日

總劑量可為以單次劑量投與約350毫克/天。在一些實施例中，人類個體之每日總劑量可為以單次劑量投與約400毫克/天。在一些實施例中，人類個體之每日總劑量可為以單次劑量投與約450毫克/天。在一些實施例中，人類個體之每日總劑量可為以單次劑量投與約500毫克/天。在一些實施例中，人類個體之每日總劑量可為以單次劑量投與約550毫克/天。在一些實施例中，人類個體之每日總劑量可為以單次劑量投與約600毫克/天。在一些實施例中，人類個體之每日總劑量可為以單次劑量投與約650毫克/天。在一些實施例中，人類個體之每日總劑量可為以單次劑量投與約700毫克/天。在一些實施例中，人類個體之每日總劑量可為以單次劑量投與約750毫克/天。在一些實施例中，人類個體之每日總劑量可為以單次劑量投與約800毫克/天。在一些實施例中，人類個體之每日總劑量可為以單次劑量投與約850毫克/天。在一些實施例中，人類個體之每日總劑量可為以單次劑量投與約900毫克/天。在一些實施例中，人類個體之每日總劑量可為以單次劑量投與約950毫克/天。在一些實施例中，人類個體之每日總劑量可為以單次劑量投與約1000毫克/天。

【0377】 單次劑量可每小時、每天、每週或每月投與。舉例而言，單次劑量可每1小時、2小時、3小時、4小時、6小時、8小時、12小時、16小時投與一次或每24小時投與一次。單次劑量亦可每1天、2天、3天、4天、5天、6天投與一次或每7天投與一次。單次劑量亦可每1週、2週、3週投與一次，或每4週投與一次。在某些實施例中，單次劑量可每週投與一次。單次劑量亦可每月投與一次。在一些實施例中，在本文所揭示之方法中，本文所揭示之化合物係每天投與一次。在一些實施例中，在本文所揭示之方法中，本文所揭示之化合物係每天投與兩次。

【0378】 本發明化合物之給藥頻率將根據個別患者之需求確定，且可為例如每天一次或每天兩次或更多次。化合物投與持續治療HBV感染、HIV感染、癌症、過度增生性疾病或本文所描述之任何其他適應症所必需之時長。舉例而言，可向感染HIV之人類投與化合物持續20天至180天之時段，或例如20天至90天之時段，或例如30天至60天之時段。

【0379】 投與可為間歇的，其中在數天或更多天之時段期間患者接受每日劑量之本發明化合物，之後在數天或更多天之時段期間患者不接受每日劑量之化合物。舉例而言，患者可每隔一天或每週三次接受一劑化合物。再次藉助於實例，患者可每天接受一劑化合物持續1至14天之時段，隨後在7至21天之時段期間患者不接受化合物劑量，隨後在後續時段(例如1至14天)期間患者再次接受每日劑量之化合物。可視治療患者之臨床需要來重複投與化合物及之後不投與化合物的交替時段。

【0380】 本發明之化合物或其醫藥組合物可使用上文所描述的任何適合之模式每天投與一次、兩次、三次或四次。此外，化合物投與或治療可持續多天；舉例而言，對於一個治療週期，治療通常將持續至少7天、14天或28天。治療週期在癌症化學療法中為熟知的，且常常與介於週期之間的約1至28天、通常約7天或約14天之休止期交替。在其他實施例中，治療週期亦可為連續的。

VI. 組合療法

【0381】 在一些實施例中，本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與一種、兩種、三種、四種或更多種另外的治療劑組合。在一些實施例中，本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與兩種另外的治療劑組合。在一些實施例中，本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與三種另外的

治療劑組合。在一些實施例中，本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與四種另外的治療劑組合。一種、兩種、三種、四種或更多種另外的治療劑可為選自相同類別之治療劑的不同治療劑，及/或其可選自不同類別之治療劑。

【0382】 在一些實施例中，當本發明之化合物與如本文所描述之一或多種另外的治療劑組合時，組合物之組分以同時或依序方案投與。當依序投與時，組合可按兩次或更多次投與之形式投與。

【0383】 在一些實施例中，本發明之化合物以單位劑型與一或多種另外的治療劑組合以同時投與至患者，例如呈固體劑型形式以進行經口投與。

【0384】 在一些實施例中，本發明之化合物與一或多種另外的治療劑一起共投與。

【0385】 共投與包括在投與單位劑量之一或多種另外的治療劑之前或之後投與單位劑量的本文所揭示之化合物。本文所揭示之化合物可在投與一或多種另外的治療劑數秒、數分鐘或數小時內投與。舉例而言，在一些實施例中，首先投與單位劑量的本文所揭示之化合物，隨後在數秒或數分鐘內投與單位劑量之一或多種另外的治療劑。或者，在其他實施例中，首先投與單位劑量之一或多種另外的治療劑，隨後在數秒或數分鐘內投與單位劑量的本文所揭示之化合物。在一些實施例中，首先投與單位劑量之本文所揭示之化合物，隨後在數小時(亦即1至12小時)之時段之後投與單位劑量之一或多種另外的治療劑。在其他實施例中，首先投與單位劑量之一或多種另外的治療劑，隨後在數小時(亦即1至12小時)之時段之後投與單位劑量之本文所揭示之化合物。

【0386】 在一些實施例中，式I、Ia、II或IIa化合物經調配為錠劑，其可視情況含有一或多種用於治療所治療疾病之其他化合物。在某些實施例中，錠劑可含有另一種用於治療HIV感染之活性成分。在一些實施例中，此類錠劑適合於每天給藥一次。

【0387】 本文亦提供治療方法，其中式I、Ia、II或IIa化合物或其互變異構體或醫藥學上可接受之鹽係與一或多種另外的治療劑或療法組合給與患者。在一些實施例中，式I、Ia、II或IIa化合物或其互變異構體或醫藥學上可接受之鹽之每日總劑量可為以單次劑量為人類個體投與約300毫克/天。

HIV組合療法

【0388】 在某些實施例中，提供一種用於治療或預防患有感染或具有感染風險之人類或動物之HIV感染的方法，其包含向人類或動物投與治療有效量之本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與治療有效量之一或多種(亦即一種、兩種、三種；一種或兩種；或一至三種)另外的治療劑之組合。在一個實施例中，提供一種用於治療患有感染或具有感染風險之人類或動物之HIV感染的方法，其包含向人類或動物投與治療有效量之本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與治療有效量之一或多種(亦即一種、兩種、三種；一種或兩種；或一至三種)另外的治療劑之組合。

【0389】 在一個實施例中，提供醫藥組合物，其包含本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與一或多種(亦即一種、兩種、三種；一種或兩種；或一至三種)另外的治療劑之組合，及醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。

【0390】 在某些實施例中，本發明提供一種用於治療HIV感染之方法，其包含向有需要之患者投與治療有效量之本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與治療有效量之適合於治療HIV感染之一或多種另外的治療劑的組合。

【0391】 在某些實施例中，本文所揭示之化合物經調配為錠劑，其可視情況含有一或多種可用於治療HIV之其他化合物。在某些實施例中，錠劑可含有用於治療HIV之另一活性成分，諸如HIV蛋白酶抑制劑、HIV非核苷或非核苷酸逆轉錄酶抑制劑、HIV核苷或核苷酸逆轉錄酶抑制劑、HIV整合酶抑制劑、HIV非催化位點(或異位)整合酶抑制劑、藥物動力學增強劑或其任何組合。

【0392】 在某些實施例中，此類錠劑適合於每天給藥一次。

【0393】 在一些實施例中，另外的治療劑可為抗HIV劑。在一些實施例中，另外的治療劑係選自由以下組成之群：HIV組合藥物；HIV蛋白酶抑制劑；HIV非核苷或非核苷酸逆轉錄酶抑制劑；HIV核苷或核苷酸逆轉錄酶抑制劑；HIV整合酶抑制劑；HIV非催化位點(或異位)整合酶抑制劑；HIV進入抑制劑；HIV成熟抑制劑；免疫調節劑；免疫療法；抗體藥物結合物；基因調節劑；基因編輯劑(諸如CRISPR/Cas9、鋅指核酸酶、歸巢核酸酶、合成核酸酶、TALEN)；細胞療法(諸如嵌合抗原受體T細胞、CAR-T及工程改造T細胞受體、TCR-T)；潛伏期逆轉劑；靶向HIV蛋白殼之化合物(包括蛋白殼抑制劑)；基於免疫之療法；磷脂肌醇3-激酶(PI3K)抑制劑； α -4/ β -7拮抗劑；HIV抗體；雙特異性抗體及「抗體樣」治療性蛋白；HIV p17基質蛋白抑制劑；IL-13拮抗劑；肽醯-脯胺醯順反式異構酶A調節劑；蛋白二硫鍵異構酶抑制劑；補體C5a受體拮抗劑；DNA

甲基轉移酶抑制劑；HIV vif基因調節劑；Vif二聚合拮抗劑；HIV-1病毒感染因子抑制劑；TAT蛋白抑制劑；HIV-1 Nef調節劑；Hck酪胺酸激酶調節劑；混合譜系激酶-3 (MLK-3)抑制劑；HIV-1剪接抑制劑；Rev蛋白抑制劑；整合素拮抗劑；核蛋白抑制劑；剪接因子調節劑；含COMM域蛋白1調節劑；HIV核糖核酸酶H抑制劑；逆週期蛋白調節劑；CDK-9抑制劑；樹突狀ICAM-3捕獲非整合素1抑制劑；HIV GAG蛋白抑制劑；HIV POL蛋白抑制劑；補體因子H調節劑；泛蛋白連接酶抑制劑；去氧胞苷激酶抑制劑；週期蛋白依賴型激酶抑制劑；前蛋白轉化酶PC9刺激劑；ATP依賴型RNA解旋酶DDX3X抑制劑；逆轉錄酶引發複合體抑制劑；G6PD及NADH氧化酶抑制劑；藥物動力學增強劑；HIV基因療法；HIV疫苗；及其他HIV治療劑；或其任何組合。

【0394】 在一些實施例中，另外的治療劑係選自由以下組成之群：用於HIV之組合藥物、用於治療HIV之其他藥物、HIV蛋白酶抑制劑、HIV逆轉錄酶抑制劑、HIV整合酶抑制劑、HIV非催化位點(或異位)整合酶抑制劑、HIV進入(融合)抑制劑、HIV成熟抑制劑、潛伏期逆轉劑、蛋白殼抑制劑、基於免疫之療法、PI3K抑制劑、HIV抗體及雙特異性抗體，及「抗體樣」治療性蛋白，或其任何組合。

HIV組合藥物

【0395】 組合藥物之實例包括ATRIPLA[®] (依法韋侖(efavirenz)、反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯及恩曲他濱)；COMPLERA[®] (EVIPLERA[®]；利匹韋林(rilpivirine)、反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯及恩曲他濱)；STRIBILD[®] (埃替拉韋(elvitegravir)、考比司他(cobicistat)、反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯及恩曲他濱)；TRUVADA[®] (反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯及恩曲他濱)；

呋酯及恩曲他濱；TDF+FTC)；DESCOVY® (替諾福韋艾拉酚胺及恩曲他濱)；ODEFSEY® (替諾福韋艾拉酚胺、恩曲他濱及利匹韋林)；GENVOYA® (替諾福韋艾拉酚胺、恩曲他濱、考比司他及埃替拉韋)；BIKTARVY® (比替拉韋、恩曲他濱、替諾福韋艾拉酚胺)；達魯那韋(darunavir)、半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、恩曲他濱及考比司他；依法韋侖、拉米夫定及反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯；拉米夫定及反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯；替諾福韋及拉米夫定；替諾福韋艾拉酚胺及恩曲他濱；半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺及恩曲他濱；半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、恩曲他濱及利匹韋林；半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、恩曲他濱、考比司他及埃替拉韋；COMBIVIR® (齊多夫定(zidovudine)及拉米夫定；AZT+3TC)；EPZICOM® (LIVEXA®；硫酸阿巴卡韋及拉米夫定；ABC+3TC)；KALETRA® (ALUVIA®；洛匹那韋(lopinavir)及利托那韋(ritonavir))；TRIUMEQ® (多替拉韋、阿巴卡韋及拉米夫定)；TRIZIVIR® (硫酸阿巴卡韋、齊多夫定及拉米夫定；ABC+AZT+3TC)；阿紮那韋(atazanavir)及考比司他；硫酸阿紮那韋及考比司他；硫酸阿紮那韋及利托那韋；達魯那韋及考比司他；多替拉韋及利匹韋林；多替拉韋及鹽酸利匹韋林；多替拉韋、硫酸阿巴卡韋及拉米夫定；拉米夫定、奈韋拉平(nevirapine)及齊多夫定；拉替拉韋及拉米夫定；多拉韋林、拉米夫定及反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯；多拉韋林、拉米夫定及替諾福韋二吡呋酯；多替拉韋+拉米夫定、拉米夫定+阿巴卡韋+齊多夫定、拉米夫定+阿巴卡韋、拉米夫定+反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯、拉米夫定+齊多夫定+奈韋拉平、洛匹那韋+利托那韋、洛匹那韋+利托那韋+阿巴卡韋+拉米夫定、洛匹那韋+利托那韋+齊多夫定+拉米夫定、替諾福韋+拉米夫定及

反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯+恩曲他濱+鹽酸利匹韋林、洛匹那韋、利托那韋、齊多夫定及拉米夫定；Vacc-4x及羅米地辛(romidepsin)；及 APH-0812，或其任何組合。

HIV 蛋白酶抑制劑

【0396】 HIV蛋白酶抑制劑之實例包括安普那韋(amprenavir)、阿紮那韋、布瑞那韋(brecanavir)、達魯那韋、福沙那韋(fosamprenavir)、福沙那韋鈣、茚地那韋(indinavir)、硫酸茚地那韋、洛匹那韋、奈非那韋(nelfinavir)、甲磺酸奈非那韋、利托那韋、沙喹那韋(saquinavir)、甲磺酸沙喹那韋、替拉那韋(tipranavir)、DG-17、TMB-657 (PPL-100)、T-169、BL-008及TMC-310911。

HIV 逆轉錄酶抑制劑

【0397】 HIV非核苷或非核苷酸逆轉錄酶抑制劑之實例包括達匹韋林(dapivirine)、地拉韋啉(delavirdine)、甲磺酸地拉韋啉、多拉韋林(doravirine)、依法韋侖、依曲韋林(etravirine)、香菇多糖(lentinan)、奈韋拉平、利匹韋林、ACC-007、AIC-292、KM-023、PC-1005及VM-1500。

【0398】 HIV核苷或核苷酸逆轉錄酶抑制劑之實例包括阿德福韋(adeфовir)、阿德福韋酯(adeфовir dipivoxil)、阿茲夫定(azvudine)、恩曲他濱、替諾福韋、替諾福韋艾拉酚胺、反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、替諾福韋二吡呋酯、反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯、半反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯、VIDEX[®]及VIDEXEC[®] (地達諾新(didanosine)、ddl)、阿巴卡韋、硫酸阿巴卡韋、阿洛夫定(alovudine)、阿立他濱(apricitabine)、辛沙夫定(censavudine)、地達諾

新、艾夫他濱(elvucitabine)、非替那韋(festinavir)、氟沙夫定替酯(fosaltudine tidoxil)、CMX-157、達匹韋林、多拉韋林、依曲韋林、OCR-5753、乳清酸替諾福韋二吡呋酯、福齊夫定替酯(fozivudine tidoxil)、拉米夫定、斯非齊德phosphazid、司他夫定(stavudine)、紮西他濱、齊多夫定、GS-9131、GS-9148、MK-8504及KP-1461。

HIV整合酶抑制劑

【0399】 HIV整合酶抑制劑之實例包括埃替拉韋、薑黃素、薑黃素之衍生物、菊苣酸、菊苣酸之衍生物、3,5-二咖啡醯奎寧酸、3,5-二咖啡醯奎寧酸之衍生物、金黃三羧酸、金黃三羧酸之衍生物、咖啡酸苯乙酯、咖啡酸苯乙酯之衍生物、泰福斯汀(tyrphostin)、泰福斯汀之衍生物、槲皮素、槲皮素之衍生物、拉替拉韋(raltegravir)、多替拉韋、JTK-351、比替拉韋、AVX-15567、卡替拉韋(長效可注射)、二酮喹啉-4-1衍生物、整合酶-LEDGF抑制劑、ledgins、M-522、M-532、NSC-310217、NSC-371056、NSC-48240、NSC-642710、NSC-699171、NSC-699172、NSC-699173、NSC-699174、芪二磺酸、T-169及卡替拉韋。

【0400】 HIV非催化位點或異位整合酶抑制劑(NCINI)之實例包括CX-05045、CX-05168，及CX-14442。

HIV進入抑制劑

【0401】 HIV進入(融合)抑制劑之實例包括西尼韋羅(cenicriviroc)、CCR5抑制劑、gp41抑制劑、CD4連接抑制劑、gp120抑制劑及CXCR4抑制劑。

【0402】 CCR5抑制劑之實例包括阿拉韋羅(aplaviroc)、維立韋羅(vicriviroc)、馬拉韋羅(maraviroc)、西尼韋羅、PRO-140、艾達他韋

(adaptavir) (RAP-101)、尼非韋羅(nifeviroc) (TD-0232)、抗GP120/CD4或CCR5雙特異性抗體、B-07、MB-66、多肽C25P、TD-0680及vMIP (Haimipu)。

【0403】 gp41抑制劑之實例包括艾博韋他(albuvirtide)、恩夫韋他(enfuvirtide)、BMS-986197、恩夫韋他生物改良藥、恩夫韋他生物類似物、HIV-1融合抑制劑(P26-Bapc)、ITV-1、ITV-2、ITV-3、ITV-4、PIE-12三聚體及西夫韋他(sifuvirtide)。

【0404】 CD4連接抑制劑之實例包括伊巴珠單抗(ibalizumab)及CADA類似物。

【0405】 gp120抑制劑之實例包括Radha-108 (瑞西普托(receptol)) 3B3-PE38、BanLec、基於膨潤土之奈米藥物、福斯薩維緩血酸胺(fostemsavir tromethamine)、IQP-0831及BMS-663068。

【0406】 CXCR4抑制劑之實例包括普樂沙福(plerixafor)、ALT-1188、N15肽及vMIP (Haimipu)。

HIV成熟抑制劑

【0407】 HIV成熟抑制劑之實例包括BMS-955176及GSK-2838232。

潛伏期逆轉劑

【0408】 潛伏期逆轉劑之實例包括組蛋白脫乙酰基酶(HDAC)抑制劑、諸如萬科(velcade)之蛋白酶體抑制劑、蛋白激酶C (PKC)活化劑、Smyd2抑制劑、BET-溴域4 (BRD4)抑制劑、離子黴素(ionomycin)、PMA、SAHA (辛二醯苯胺異羥肟酸，或辛二醯基、苯胺，及異羥肟酸)、AM-0015、ALT-803、NIZ-985、NKTR-255、IL-15調節抗體、JQ1、二

硫龍(disulfiram)、兩性黴素B，及諸如拉格唑拉類似物(largazole analog)之泛蛋白抑制劑、GSK-343、GSK3beta抑制劑、SMAC模擬物及Gal9。

【0409】 HDAC抑制劑之實例包括羅米地辛、伏立諾他(vorinostat)及帕比諾他(panobinostat)。

【0410】 PKC活化劑之實例包括吲哚內醯胺(indolactam)、普羅斯坦(prostratin)、巨大戟醇B (ingenol B)及DAG內酯。

【0411】 GSK3 β 抑制劑之實例包括替德格塞(tideglusib)、LY2090314、CHIR99021及AZD1080。

【0412】 SMAC模擬物之實例包括比瑞那帕(birinapant)、AZD5582、LCL161及AT406。

蛋白殼抑制劑

【0413】 蛋白殼抑制劑之實例包括蛋白殼聚合抑制劑或蛋白殼分裂化合物、諸如偶氮二甲醯胺之HIV核蛋白殼p7 (NCp7)抑制劑、HIV p24蛋白殼蛋白抑制劑、AVI-621、AVI-101、AVI-201、AVI-301及AVI-CAN1-15系列。

基於免疫之療法

【0414】 基於免疫之療法之實例包括鐸樣受體調節劑，諸如TLR1、TLR2、TLR3、TLR4、TLR5、TLR6、TLR7、TLR8、TLR9、TLR10、TLR11、TLR12及TLR13；計劃性細胞死亡蛋白1 (Pd-1)調節劑；計劃性死亡配體1 (Pd-L1)調節劑；IL-15調節劑；DermaVir；介白素-7；羥氯喹(plaquenil)(羥基氯奎)；普留淨(proleukin)(阿地介白素(aldesleukin)，IL-2)；干擾素 α ；干擾素 α -2b；干擾素 α -n3；聚乙二醇化干擾素 α ；干擾素 γ ；羥基脲；黴酚酸酯(MPA)及其酯衍生黴酚酸酯

(MMF)；利巴韋林(ribavirin)；林他莫德(rintatolimod)、聚合物聚乙二亞胺(PEI)；吉朋(gepon)；林他莫德；IL-12；WF-10；VGV-1；MOR-22；BMS-936559；CYT-107；介白素-15/Fc融合蛋白；諾姆福隆(normferon)；聚乙二醇化干擾素 α -2a；聚乙二醇化干擾素 α -2b；重組介白素-15；RPI-MN；GS-9620；STING調節劑；RIG-I調節劑；NOD2調節劑；及IR-103。

【0415】 TLR8調節劑之實例包括莫托莫德(motolimod)、瑞喹莫德(resiquimod)、3M-051、3M-052、MCT-465、IMO-4200、VTX-763、VTX-1463以及以下中所揭示之調節劑：US20140045849 (Janssen)、US20140073642 (Janssen)、WO2014/056953 (Janssen)、WO2014/076221 (Janssen)、WO2014/128189 (Janssen)、US20140350031 (Janssen)、WO2014/023813 (Janssen)、US20080234251 (Array Biopharma)、US20080306050 (Array Biopharma)、US20100029585 (Ventirx Pharma)、US20110092485 (Ventirx Pharma)、US20110118235 (Ventirx Pharma)、US20120082658 (Ventirx Pharma)、US20120219615 (Ventirx Pharma)、US20140066432 (Ventirx Pharma)、US20140088085 (VentirxPharma)、US20140275167 (Novira Therapeutics)、US20130251673 (Novira Therapeutics)、美國專利第9670205號(Gilead Sciences Inc.)、US20160289229 (Gilead Sciences Inc.)、美國專利申請案第15/692161號(Gilead Sciences Inc.)及美國專利申請案第15/692093號(Gilead Sciences Inc.)。

磷脂肌醇3-激酶(PI3K)抑制劑

【0416】 PI3K抑制劑之實例包括艾德昔布(idelalisib)、艾培昔布

(alpelisib)、布帕昔布(buparlisib)、乳清酸CAI、考班昔布(copanlisib)、杜維昔布(duvelisib)、吉達昔布(gedatolisib)、來那替尼(neratinib)、帕努昔布(panulisib)、哌立福新(perifosine)、皮克昔布(pictilisib)、皮拉昔布(pilaralisib)、甲磺酸普喹替尼(puquitinib mesylate)、瑞戈替布(rigosertib)、瑞戈替布鈉(rigosertib sodium)、索諾昔布(sonolisib)、泰尼昔布(taselisib)、AMG-319、AZD-8186、BAY-1082439、CLR-1401、CLR-457、CUDC-907、DS-7423、EN-3342、GSK-2126458、GSK-2269577、GSK-2636771、INCB-040093、LY-3023414、MLN-1117、PQR-309、RG-7666、RP-6530、RV-1729、SAR-245409、SAR-260301、SF-1126、TGR-1202、UCB-5857、VS-5584、XL-765及ZSTK-474。

α -4/ β -7拮抗劑

【0417】 整合素 α -4/ β -7拮抗劑之實例包括PTG-100、TRK-170、阿布里單抗(abrilumab)、艾托珠單抗(etrolizumab)、卡洛斯特甲基(carotegrast methyl)及維多珠單抗(vedolizumab)。

HIV抗體、雙特異性抗體及「抗體樣」治療性蛋白

【0418】 HIV抗體、雙特異性抗體及「抗體樣」治療性蛋白之實例包括DARTs[®]、DUOBODIES[®]、BITES[®]、XmAbs[®]、TandAbs[®]、Fab衍生物、bnAB (廣譜中和HIV-1抗體)、BMS-936559、TMB-360及靶向HIV gp120或gp41之抗體、靶向HIV之抗體募集分子、抗CD63單株抗體、抗GB病毒C抗體、抗GP120/CD4、CCR5雙特異性抗體、抗nef單域抗體、抗Rev抗體、駱駝衍生之抗CD18抗體、駱駝衍生之抗ICAM-1抗體、DCVax-001、靶向gp140之抗體、基於gp41之HIV治療性抗體、人類重組

型mAb (PGT-121)、伊巴珠單抗(ibalizumab)、Immuglo及MB-66。

【0419】其他實例包括巴維昔單抗(bavituximab)、UB-421、C2F5、2G12、C4E10、C2F5+C2G12+C4E10、8ANC195、3BNC117、3BNC60、10-1074、PGT145、PGT121、PGT-151、PGT-133、MDX010 (伊匹木單抗(ipilimumab))、DH511、N6、VRC01 PGDM1400、A32、7B2、10E8、10E8v4、CAP256-VRC26.25、DRVIA7、VRC-07-523、VRC-HIVMAB080-00-AB、VRC-HIVMAB060-00-AB、MGD-014及VRC07。

【0420】HIV雙特異性抗體之另外的實例包括MGD014。

藥物動力學增強劑

【0421】藥物動力學增強劑之實例包括考比司他及利托那韋。

HIV疫苗

【0422】HIV疫苗之實例包括肽疫苗、重組亞單位蛋白疫苗、活載體疫苗、DNA疫苗、CD4源性肽疫苗、疫苗組合、rgp120 (AIDSVAX)、ALVAC HIV (vCP1521)/AIDSVAX B/E (gp120) (RV144)、單體gp120 HIV-1亞型C疫苗、Remune、ITV-1、Contre Vir、Ad5-ENVA-48、DCVax-001 (CDX-2401)、Vacc-4x、Vacc-C5、VAC-3S、多分枝系DNA重組腺病毒-5 (rAd5)、Pennvax-G、Pennvax-GP、HIV-TriMix-mRNA疫苗、HIV-LAMP-vax、Ad35、Ad35-GRIN、NAcGM3/VSSP ISA-51、聚ICLC佐劑化疫苗、TatImmune、GTU-multiHIV (FIT-06)、gp140[δ]V2.TV1+MF-59、rVSVIN HIV-1 gag疫苗、SeV-Gag疫苗、AT-20、DNK-4、ad35-Grin/ENV、TBC-M4、HIVAX、HIVAX-2、NYVAC-HIV-PT1、NYVAC-HIV-PT4、DNA-HIV-PT123、rAAV1-

PG9DP、GOVX-B11、GOVX-B21、TVI-HIV-1、Ad-4 (Ad4-env Clade C+Ad4-mGag)、EN41-UGR7C、EN41-FPA2、PreVaxTat、AE-H、MYM-V101、CombiHIVvac、ADVAX、MYM-V201、MVA-CMDR、DNA-Ad5 gag/pol/nef/rev (HVTN505)、MVATG-17401、ETV-01、CDX-1401、rcAD26.MOS1.HIV-Env、Ad26.Mod.HIV疫苗、AGS-004、AVX-101、AVX-201、PEP-6409、SAV-001、ThV-01、TL-01、TUTI-16、VGX-3300、IHV-001及諸如假病毒粒子疫苗之類病毒顆粒疫苗、CombiVICHvac、LFn-p24 B/C融合疫苗、基於GTU之DNA疫苗、HIV gag/pol/nef/env DNA疫苗、抗TAT HIV疫苗、結合多肽疫苗、樹突狀細胞疫苗、基於gag之DNA疫苗、GI-2010、gp41 HIV-1疫苗、HIV疫苗(PIKA佐劑)、I i-鍵/MHC II類抗原決定基雜合肽疫苗、ITV-2、ITV-3、ITV-4、LIPO-5、多分枝系Env疫苗、MVA疫苗、Pennvax-GP、pp71缺乏型HCMV載體HIV gag疫苗、重組肽疫苗(HIV感染)、NCI、rgp160 HIV疫苗、RNAActive HIV疫苗、SCB-703、Tat Oyi疫苗、TBC-M4、治療性HIV疫苗、UBI HIV gp120、Vacc-4x +羅米地辛、變體gp120多肽疫苗、rAd5 gag-pol env A/B/C疫苗、DNA.HTI及MVA.HTI

另外的HIV治療劑

【0423】 另外的HIV治療劑之實例包括揭示於以下中之化合物：
 WO 2004/096286 (Gilead Sciences)、WO 2006/015261 (Gilead Sciences)、WO 2006/110157 (Gilead Sciences)、WO 2012/003497 (Gilead Sciences)、WO 2012/003498 (Gilead Sciences)、WO 2012/145728 (Gilead Sciences)、WO 2013/006738 (Gilead Sciences)、WO 2013/159064 (Gilead Sciences)、WO 2014/100323 (Gilead Sciences)

Sciences)、US 2013/0165489 (University of Pennsylvania)、US 2014/0221378 (Japan Tobacco)、US 2014/0221380 (Japan Tobacco)、WO 2009/062285 (Boehringer Ingelheim)、WO 2010/130034 (Boehringer Ingelheim)、WO 2013/006792 (Pharma Resources)、US 20140221356 (Gilead Sciences)、US 20100143301 (Gilead Sciences)及WO 2013/091096 (Boehringer Ingelheim)。

【0424】用於治療HIV之其他藥物之實例包括醋孟南(acemannan)、阿立泊韋(alisporivir)、BanLec、去鐵酮(deferiprone)、格瑪木因(Gamimune)、美騰法林(metenkefalin)、納曲酮(naltrexone)、普拉斯汀(Prolastin)、REP 9、RPI-MN、VSSP、H1viral、SB-728-T、1,5-二咖啡醯奎寧酸、rHIV7-sh1-TAR-CCR5RZ、AAV-eCD4-Ig基因療法、MazF基因療法、BlockAide、ABX-464、AG-1105、APH-0812、BIT-225、CYT-107、HGTV-43、HPH-116、HS-10234、IMO-3100、IND-02、MK-1376、MK-8507、MK-8591、NOV-205、PA-1050040 (PA-040)、PGN-007、SCY-635、SB-9200、SCB-719、TR-452、TEV-90110、TEV-90112、TEV-90111、TEV-90113、RN-18、Immuglo及VIR-576。

基因療法及細胞療法

【0425】基因療法及細胞療法包括用於使基因沉默之基因修飾；用於直接殺滅經感染細胞之基因方法；設計成置換患者自身免疫系統之大部分以增強對經感染細胞之免疫反應或活化患者自身免疫系統以殺滅經感染細胞或尋找且殺滅經感染細胞的免疫細胞輸注；及用於修改細胞活性以進一步更改針對感染之內源性免疫反應性之基因方法。

【0426】樹突狀細胞療法之實例包括AGS-004。

基因編輯劑

【0427】 基因編輯系統之實例包括CRISPR/Cas9系統、鋅指核酸酶系統、TALEN系統、歸巢核酸內切酶系統及大範圍核酸酶系統。

【0428】 靶向HIV之CRISPR/Cas9系統之實例包括EBT101。

CAR-T細胞療法

【0429】 CAR-T細胞療法包括經工程改造以表現嵌合抗原受體(CAR)之免疫效應細胞之群體，其中CAR包含HIV抗原結合域。HIV抗原包括HIV包膜蛋白或其部分、gp120或其部分、gp120上之CD4結合位點、gp120上之CD4誘導結合位點、gp120上之N聚糖、gp120之V2及gp41上之近膜區。在一些實施例中，免疫效應細胞為T細胞或NK細胞。在一些實施例中，T細胞為CD4⁺ T細胞、CD8⁺ T細胞或其組合。

【0430】 HIV CAR-T細胞療法之實例包括VC-CAR-T。

TCR-T細胞療法

【0431】 TCR-T細胞療法包括經工程改造以靶向經病毒感染之細胞之表面上存在的HIV衍生肽的T細胞。

【0432】 熟習此項技術者應瞭解，上文所列之另外的治療劑可包括於上文所列之類別中之超過一者中。特定類別並不意欲限制彼等類別中所列之彼等化合物的功能性。

【0433】 在一特定實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與HIV核苷或核苷酸逆轉錄酶抑制劑及HIV非核苷逆轉錄酶抑制劑組合。在另一特定實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與HIV核苷或核苷酸逆轉錄酶抑制劑及HIV蛋白酶抑制化合物組合。在另一實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與HIV核

苷或核苷酸逆轉錄酶抑制劑、HIV非核苷逆轉錄酶抑制劑及藥物動力學增強劑組合。在某些實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與至少一種HIV核苷逆轉錄酶抑制劑、整合酶抑制劑及藥物動力學增強劑組合。在另一實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與兩種HIV核苷或核苷酸逆轉錄酶抑制劑組合。

【0434】 在一特定實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與選自以下之一種、兩種、三種、四種或更多種另外的治療劑組合：ATRIPLA[®] (依法韋侖、反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯及恩曲他濱)；COMPLERA[®] (EVIPLERA[®]；利匹韋林、反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯及恩曲他濱)；STRIBILD[®] (埃替拉韋、考比司他、反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯及恩曲他濱)；TRUVADA[®] (反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯及恩曲他濱；TDF+FTC)；DESCOVY[®] (替諾福韋艾拉酚胺及恩曲他濱)；ODEFSEY[®] (替諾福韋艾拉酚胺、恩曲他濱及利匹韋林)；GENVOYA[®] (替諾福韋艾拉酚胺、恩曲他濱、考比司他及埃替拉韋)；BIKTARVY[®] (比替拉韋、恩曲他濱、替諾福韋艾拉酚胺)；阿德福韋；阿德福韋酯；考比司他；恩曲他濱；替諾福韋；替諾福韋二吡呋酯；反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯；替諾福韋艾拉酚胺；半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺；TRIUMEQ[®] (多替拉韋、阿巴卡韋及拉米夫定)；多替拉韋、硫酸阿巴卡韋及拉米夫定；拉替拉韋；拉替拉韋及拉米夫定；馬拉韋羅；恩夫韋他；ALUVIA[®] (KALETRA[®]；洛匹那韋及利托那韋)；COMBIVIR[®] (齊多夫定及拉米夫定；AZT+3TC)；EPZICOM[®] (LIVEXA[®]；硫酸阿巴卡韋及拉米夫定；ABC+3TC)；TRIZIVIR[®] (硫酸阿巴卡韋、齊多夫定及拉米夫定；ABC+AZT+3TC)；利匹韋林；鹽酸利匹韋林；硫酸阿紮那韋及考比司

他；阿紮那韋及考比司他；達魯那韋及考比司他；阿紮那韋；硫酸阿紮那韋；多替拉韋；埃替拉韋；利托那韋；硫酸阿紮那韋及利托那韋；達魯那韋；拉米夫定；普拉斯汀；夫沙那韋；夫沙那韋鈣、依法韋侖；依曲韋林；奈非那韋；甲磺酸奈非那韋；干擾素；地達諾新；司他夫定；茚地那韋；硫酸茚地那韋；替諾福韋及拉米夫定；齊多夫定；奈韋拉平；沙喹那韋；甲磺酸沙喹那韋；阿地介白素；紮西他濱；替拉那韋；安普那韋；地拉韋啉；甲磺酸地拉韋啉；Radha-108 (瑞西普托)；拉米夫定及反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯；依法韋侖、拉米夫定及反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯；福斯非茲；拉米夫定、奈韋拉平及齊多夫定；阿巴卡韋；及硫酸阿巴卡韋。

【0435】 在一特定實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與硫酸阿巴卡韋、替諾福韋、替諾福韋二吡呋酯、反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯、半反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯、替諾福韋艾拉酚胺、半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺或比替拉韋組合。

【0436】 在一特定實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與替諾福韋、替諾福韋二吡呋酯、反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯、替諾福韋艾拉酚胺、半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺或比替拉韋組合。

【0437】 在一特定實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與第一另外治療劑及第二另外治療劑組合，該第一另外治療劑選自由以下組成之群：硫酸阿巴卡韋、替諾福韋、替諾福韋二吡呋酯、反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯、替諾福韋艾拉酚胺、半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺及比替拉韋，該第二另外治療劑選自由恩曲他濱及拉米夫定組成之

群。

【0438】 在一特定實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與第一另外治療劑及第二另外治療劑組合，該第一另外治療劑選自由以下組成之群：替諾福韋、替諾福韋二吡呋酯、反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯、替諾福韋艾拉酚胺、半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺及比替拉韋，其中該第二另外治療劑為恩曲他濱。

【0439】 如本文所揭示之化合物可按該化合物之任何給藥量(例如1 mg至500 mg化合物)與一或多種另外的治療劑組合。

【0440】 在某些實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與5至30 mg反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺或替諾福韋艾拉酚胺及200 mg恩曲他濱組合。在某些實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與5至10 mg、5至15 mg、5至20 mg、5至25 mg、25至30 mg、20至30 mg、15至30 mg或10至30 mg反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺或替諾福韋艾拉酚胺及200 mg恩曲他濱組合。在某些實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與10 mg反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺或替諾福韋艾拉酚胺及200 mg恩曲他濱組合。在某些實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與25 mg反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺或替諾福韋艾拉酚胺及200 mg恩曲他濱組合。如本文所揭示之化合物(亦即式I、II或IIA化合物)可按該化合物之任何給藥量(亦即1 mg至500 mg化合物)與本文所提供之藥劑組合，如同明確地及個別地列舉劑量之各組合一般。

【0441】 在某些實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與200至400 mg反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯、半反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯或替諾福韋二吡呋酯及200 mg恩曲他濱組合。在某些實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與200至250 mg、200至300 mg、200至350 mg、250至350 mg、250至400 mg、350至400 mg、300至400 mg或250至400 mg反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯、半反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯或替諾福韋二吡呋酯及200 mg恩曲他濱組合。在某些實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與300 mg反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯、半反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯或替諾福韋二吡呋酯及200 mg恩曲他濱組合。如本文所揭示之化合物(亦即式I、II或IIa化合物)可按該化合物之任何給藥量(亦即1 mg至500 mg化合物)與本文所提供之藥劑組合，如同明確地及個別地列舉劑量之各組合一般。

VII. 化合物製備

【0442】 本發明之一些實施例係針對適用於製備本文所提供之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的製程及中間物。

【0443】 本文所描述之化合物可藉由此項技術中已知之手段中之任一種來純化，該等手段包括層析手段，諸如高效液相層析(HPLC)、製備型薄層層析、急驟管柱層析及離子交換層析。可使用包括正相及逆相以及離子樹脂之任何適合之固定相。所揭示之化合物最通常經由矽膠及/或氧化鋁層析來純化。

【0444】 在用於製備本文所提供之化合物之製程中之任一種期間，可能需要及/或期望保護所關注分子中之任一者上的敏感性或反應性基團。此可藉助於如標準著作中所描述之習知保護基來達成，該等標準著作

諸如T. W. Greene及P. G. M. Wuts, 「Protective Groups in Organic Synthesis」, 第4版, Wiley, New York 2006。保護基可在適宜之後續階段使用此項技術中已知之方法移除。

【0445】 現將參考說明性合成流程關於本文中其通用製備及隨後具體實例來描述適用於實施例之方法的例示性化學實體。業內人士將認識到，為獲得本文之各種化合物，可適當選擇起始物質，以使得按需要在存在或不存在保護之情況下經由反應流程攜帶最終所需取代基，得到所需產物。或者，可能需要或希望使用可經由反應流程攜帶且適當時經所需取代基置換的適合之基團代替最終所需取代基。此外，熟習此項技術者將認識到，以下流程中所展示之轉化可按與特定側基之官能性相容之任何次序執行。通用流程中所描繪之各反應較佳在約0°C至所用有機溶劑之回流溫度的溫度下運行。

【0446】 本發明之方法大體上提供特定對映異構體或非對映異構體作為所需產物，但在所有情況下均未確定對映異構體或非對映異構體之立體化學。當未確定對映異構體或非對映異構體中特定立構中心之立體化學時，在不展示彼特定立構中心處的任何立體化學之情況下繪製化合物，儘管該化合物可為實質上對映異構性或非對映異構性純。

【0447】 本發明之化合物之代表性合成描述於以下流程及隨後之特定實例中。

縮寫及首字母縮寫詞之清單

ACN	乙腈
AcOH	乙酸
Al ₂ O ₃	氧化鋁

aq	水溶液
Boc	碳酸三級丁酯
Boc ₂ O	二碳酸二三級丁酯
BnOH	苯甲醇
Brine	飽和氯化鈉水溶液
<i>t</i> -BuOK	三級丁醇鉀
°C	攝氏度
CDI	羰基-1,1'-二咪唑
Cs ₂ CO ₃	碳酸銨
CH ₂ Cl ₂	二氯甲烷
CH ₃ CN	乙腈
COMU	(1-氰基-2-乙氧基-2-側氧基亞乙基胺基氧基)二甲基

胺基-(N-咪啉基)-碳離子六氟磷酸鹽

Cs ₂ CO ₃	碳酸銨
CuBr	溴化銅(I)
CuI	碘化銅(I)
Cu ₂ O	氧化銅(I)
CuSO ₄	硫酸銅(II)
DCC	二環己基碳二亞胺
DCM	二氯甲烷
DME	1,2-二甲氧基甲烷
DMF	N,N-二甲基甲酰胺
DIBAL-H	氫化二異丁基鋁

DIEA	N, N-二異丙基乙胺
DIPEA	N, N-二異丙基乙胺
DMSO	二甲基亞砜
DMSO- <i>d</i> ₆	氘化二甲基亞砜
d	雙重峰
dd	雙二重峰
ddd	兩個雙二重峰
dq	雙四重峰
dt	雙三重峰
EA	乙酸乙酯
EDC	1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺
eq	當量
Et	乙基
Et ₃ N	三甲胺
Et ₂ O	二乙醚
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
g	公克
H	氫
H ₂	分子氫
HATU	1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]
吡啶鎘3-氧化物六氟磷酸鹽	
HCl	氯化氫或鹽酸

Hex	正己烷
H ₂ O	水
H ₂ O ₂	過氧化氫
HOBt	羥基苯并三唑
HPLC	高壓液相層析
Hz	赫茲
iPr ₂ NEt	二異丙基乙胺
K ₂ CO ₃	碳酸鉀
LiCl	氯化鋰
m	多重峰
M	莫耳
mCPBA	間氯過氧苯甲酸
Me	甲基
MeCN	乙腈
MHz	百萬赫
MgSO ₄	硫酸鎂
MeOH	甲醇
甲醇- <i>d</i> ₄	氘化甲醇
min	分鐘
mg	毫克
mL	毫升
mmol	毫莫耳
MS	質譜

m/z	質荷比
N	當量濃度
NaCl	氯化鈉
NaHCO ₃	碳酸氫鈉
NaOH	氫氧化鈉
NaOMe	甲醇鈉
Na ₂ SO ₄	硫酸鈉
NBS	N-溴丁二醯亞胺
NH ₄ Cl	氯化銨
<i>n</i> -Hex	正己烷
NH ₄ OH	氫氧化銨
NMM	N-甲基咪啉
NMR	核磁共振
Pd/C	鈀/碳
PdCl ₂ [P(cy) ₃] ₄	二氯雙(三環己基膦)鈀(II)
Pd ₂ (dba) ₃	雙鈀(0)-參-二苯亞甲基丙酮
Pd(OAc) ₂	乙酸鈀(II)
Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)
Pd ₂ (PPh ₃) ₂ Cl ₂	鈀(II)雙三苯基二氯化膦錯合物
Pd(PPh ₃) ₄	鈀(0)肆-三苯基膦
Ph	苯基
P(o-Tol) ₃	參(鄰甲苯基)膦
PPh ₃	三苯基膦

q	四重峰
$\text{Rh(PPh}_3)_3\text{Cl}$	銑(I)參-三苯基膦氯化物錯合物
rt	室溫
r.t.	室溫
RT	室溫
s	單峰
t	三重峰
TEA	三乙胺
TFA	三氟乙酸
TFAA	三氟乙酸酐
THF	四氫呋喃
TLC	薄層層析
TMS	三甲基矽烷基
tt	三重三重峰
wt.	重量
Xantphos	2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯
^1H	質子
$^{\circ}\text{C}$	攝氏度
δ	百萬分率之NMR化學位移

通用合成流程

【0448】 通用反應流程I-V經提供作為本發明之其他實施例且說明用以製備某些本發明化合物且可用以製備本發明之另外化合物的通用方法。通用反應流程I-V中所揭示之化合物之各變數(例如 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4)

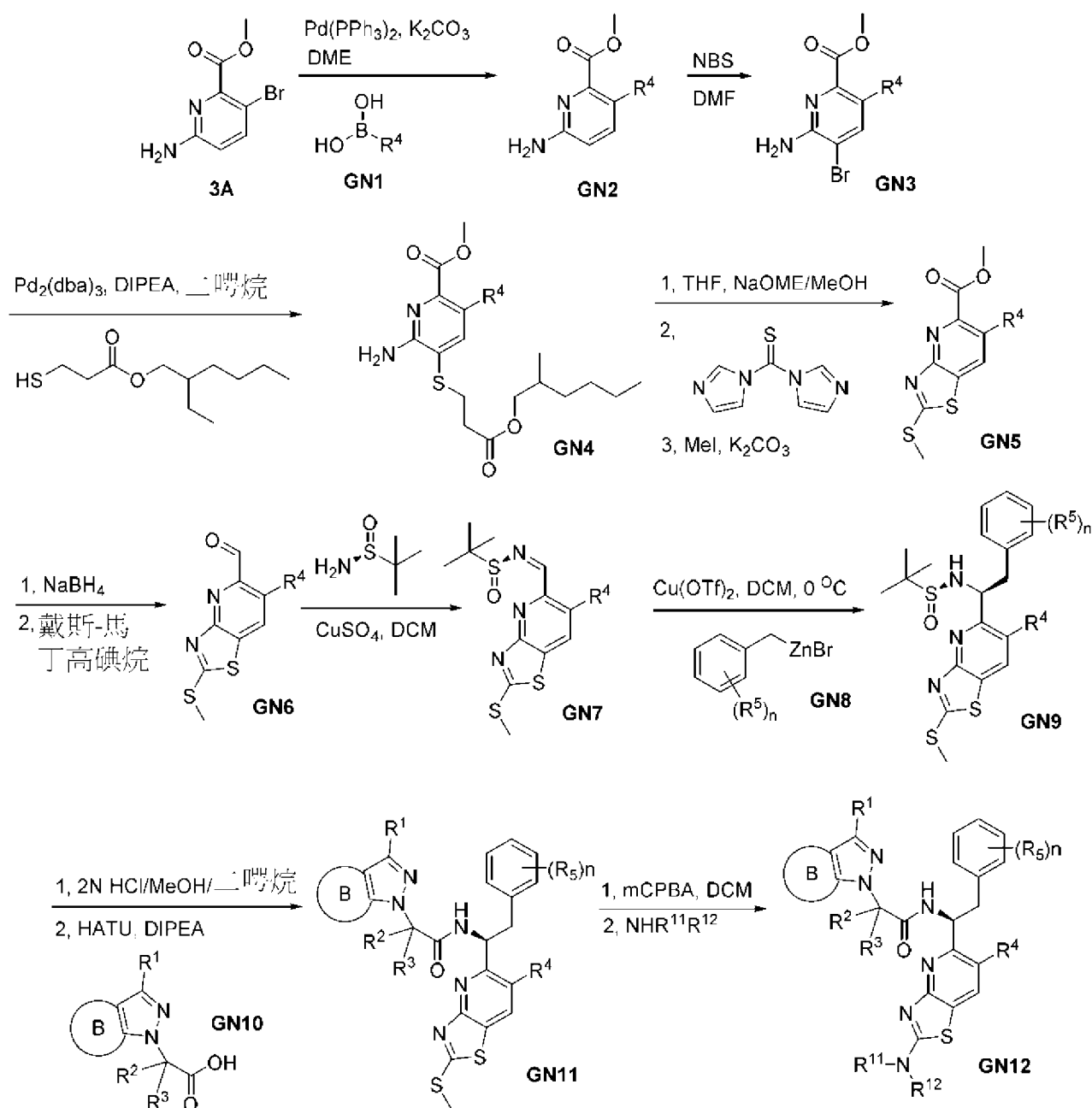
如本文所定義。

【0449】 本發明之化合物可使用本文所揭示之方法及熟習此項技術者將根據本文中之揭示內容顯而易見的其常規修改以及此項技術中熟知之方法來製備。除本文中之教示以外，亦可使用習知及熟知之合成方法。本文所描述之典型化合物之合成可如以下實例中所描述來實現。若可獲得，則試劑可商業購買，例如購自Sigma Aldrich或其他化學供應商。一般而言，本文所描述之化合物在室溫及室壓下通常為穩定的且可分離的。

【0450】 本文所揭示之化合物之典型實施例可使用下文描述之通用反應流程來合成。熟習此項技術者根據本文中之描述將顯而易見，可藉由用具有類似結構之其他物質取代起始物質來改變通用流程，從而產生對應的不同產物。隨後描述合成，以提供可如何改變起始物質來提供對應產物之數個實例。鑒於已限定取代基之所需產物，必需起始物質一般可藉由檢查來確定。起始物質通常獲自商業來源或使用公開方法合成。為合成作為本發明所揭示之實施例的化合物，待合成之化合物的結構之檢查將提供各取代基之鑑別。根據本文中之實例，最終產物之鑑別一般將使得所需起始物質之鑑別藉由簡單檢查過程而變得顯而易見。

【0451】 術語「溶劑」、「惰性有機溶劑」或「惰性溶劑」係指在與其一起描述之反應條件下為惰性的溶劑(包括例如苯、甲苯、乙腈、四氫呋喃(「THF」)、二甲基甲醯胺(「DMF」)、氯仿、二氯甲烷(methylene chloride或dichloromethane)、乙醚、甲醇及其類似溶劑)。除非相反地說明，否則本發明反應中所使用之溶劑為惰性有機溶劑，且反應在惰性氣體、較佳氮氣或氬氣下進行。

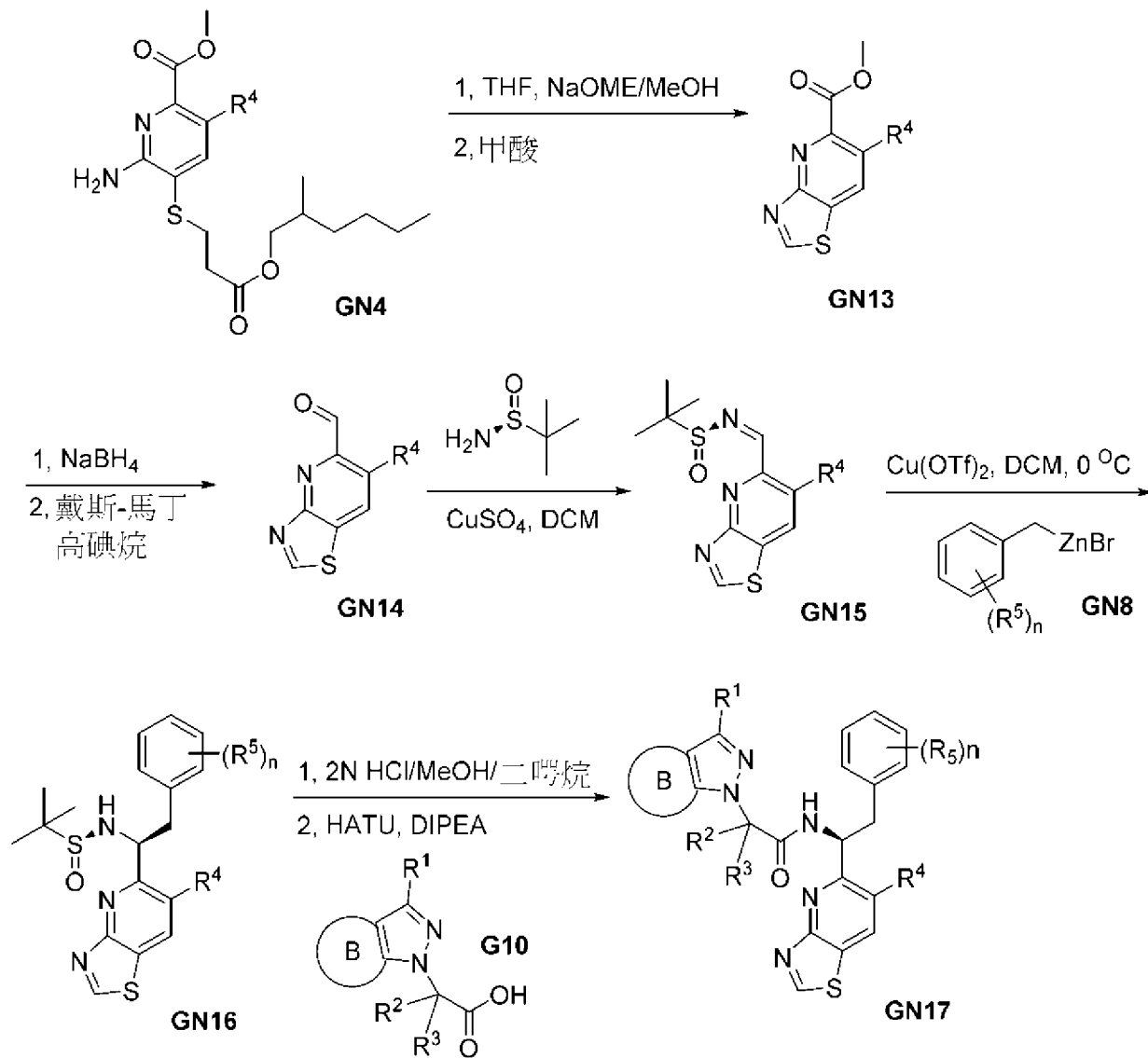
通用反應流程I



【0452】通用反應流程1描繪製備化合物**GN12**—式1之子集的方法。化合物**3A**可與芳基硼酸**GN1**進行鈀催化之交叉偶合以形成**GN2**。可藉由諸如NBS之親電鹵素來源將**GN2**鹵化以產生**GN3**。隨後可藉由所描繪之三步製程將**GN3**轉化為噻唑并吡啶**GN5**。可藉由兩步還原/氧化順序將酯**GN5**轉化為醛**GN6**。藉由與三級丁烷亞磺醯胺縮合將醛轉化為N-三級丁烷亞磺醯基醛亞胺**GN7**。藉由用苯甲基鋅試劑**GN8**及Cu(II)催化劑處理，將**GN7**轉化為**GN9**。在酸性條件下，將**GN9**轉化為游離胺，其與

GN10進行HATU介導之偶合，得到**GN11**。將**GN11**之硫化物用諸如mCPBA之氧化劑氧化，隨後用一級或二級胺置換，得到**GN12**。

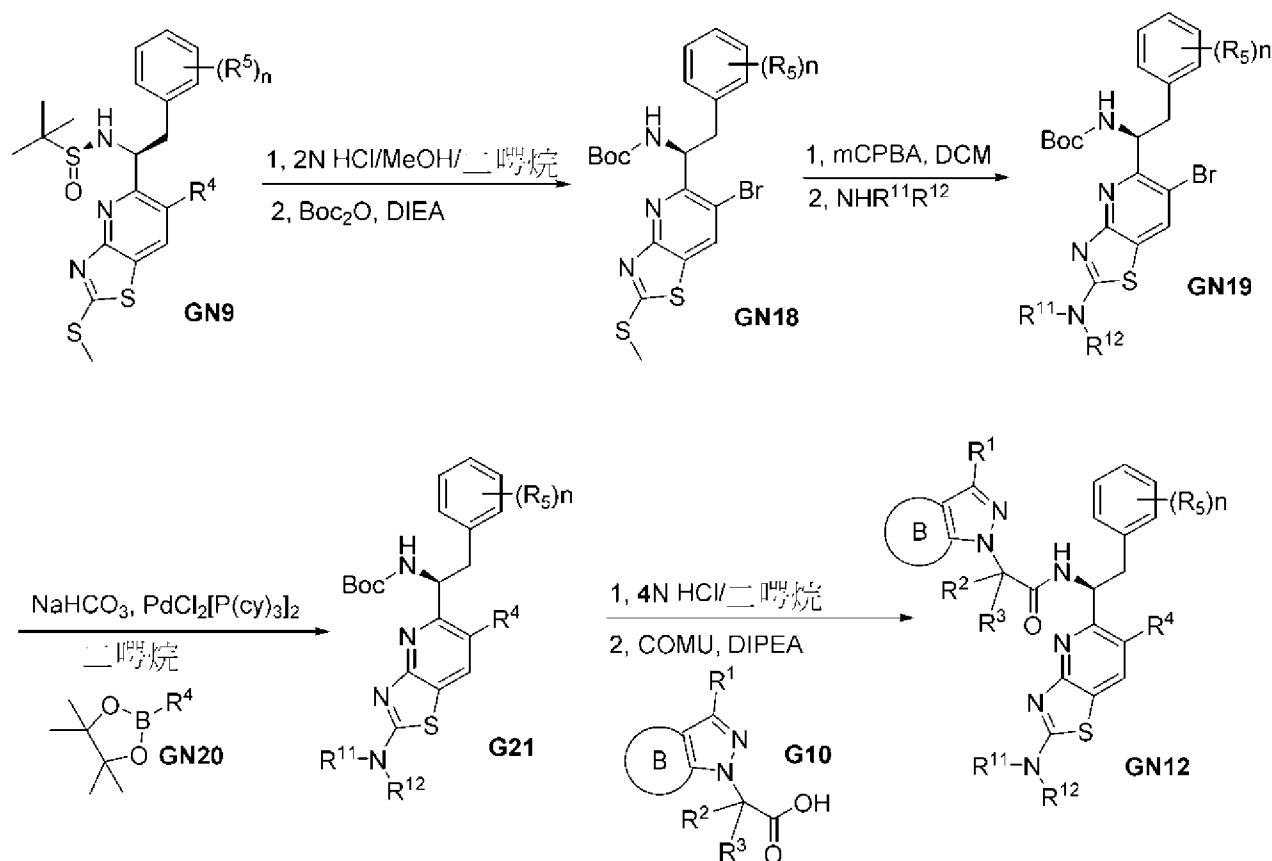
通用反應流程II



【0453】通用反應流程2描繪製備化合物**GN17-式1**之子集的方法。

可藉由所描繪之兩步製程將**GN4**轉化為噻唑并吡啶**GN15**。可藉由兩步還原/氧化順序將酯**GN1**轉化為醛**G14**。藉由與三級丁烷亞磺醯胺縮合將醛轉化為*N*-三級丁烷亞磺醯基醛亞胺**GN15**。藉由用苯甲基鋅試劑**GN8**及Cu(II)催化劑處理，將**GN15**轉化為**GN16**。在酸性條件下，將**GN16**轉化為游離胺，其與**GN10**進行HATU介導之偶合，得到**GN17**。

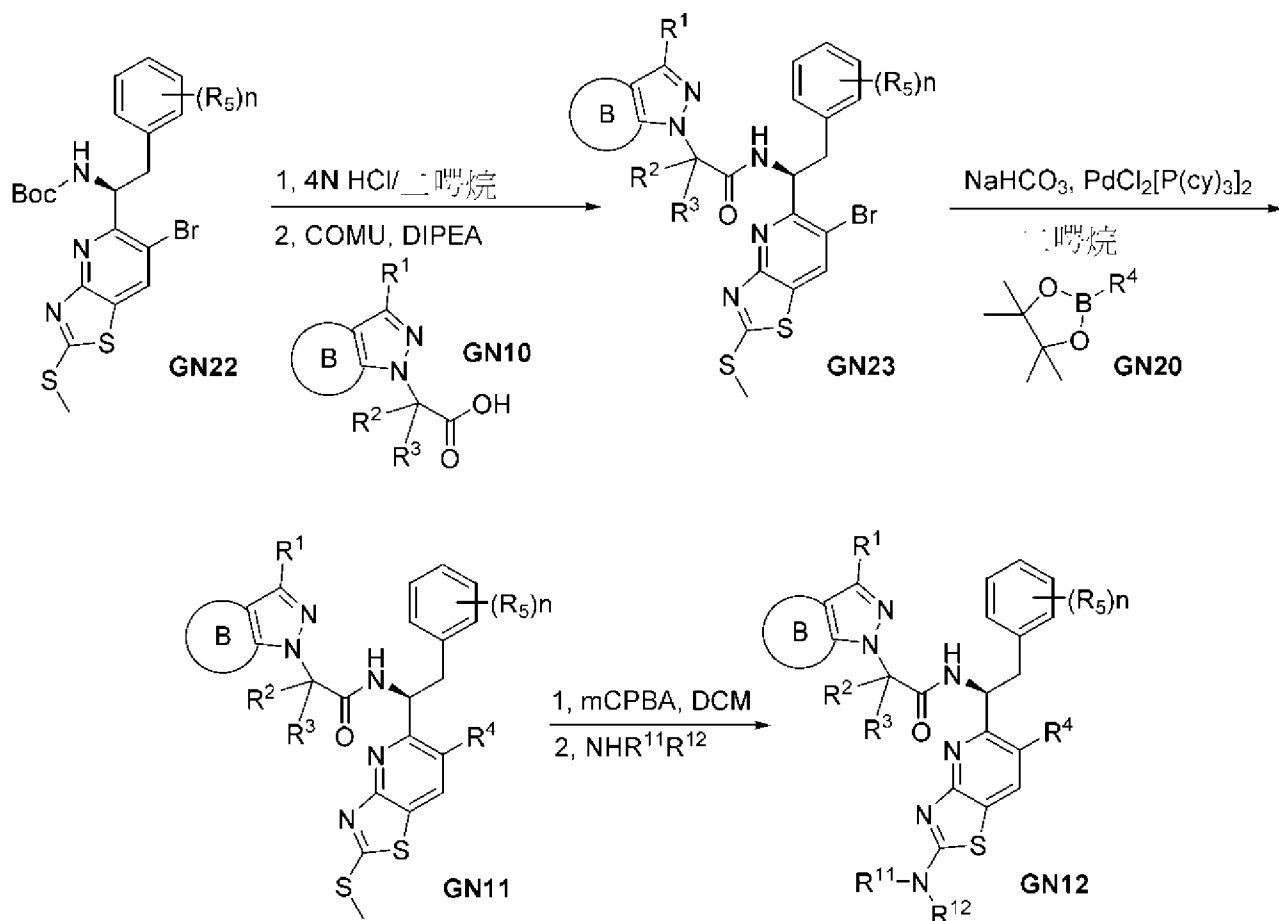
通用反應流程II



【0454】通用反應流程3描繪製備化合物**GN12-式1**之子集的方法。

在酸性條件下，將**GN9**轉化為游離胺，其藉由用Boc酸酐處理而作為胺基甲酸三級丁酯受保護。將**GN18**之硫化物用諸如mCPBA之氧化劑氧化，隨後用一級或二級胺置換，得到**GN19**。化合物**GN19**可與芳基硼酸酯**GN20**進行鈀催化之交叉偶合以形成**GN21**。酸處理顯現游離胺，對其進行COMU促進之醯胺偶合，得到**GN12**。

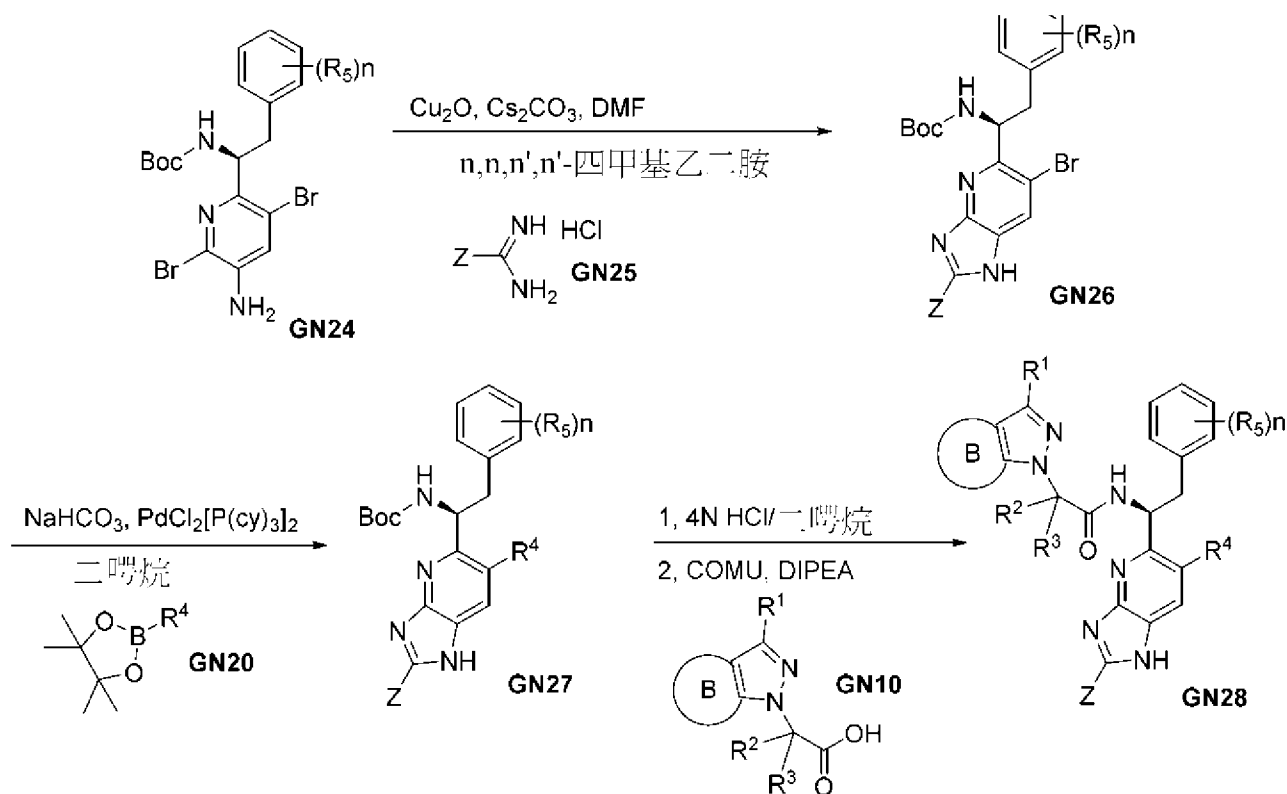
通用反應流程IV



【0455】 通用反應流程4描繪製備化合物GN12-式1之子集的方法。

在酸性條件下，將GN22轉化為游離胺，其與GN10進行COMU介導之偶合，得到GN23。化合物GN23可與芳基硼酸酯GN20進行鈀催化之交叉偶合以形成GN11。將GN11之硫化物用諸如mCPBA之氧化劑氧化，隨後用一級或二級胺置換，得到GN12。

通用反應流程V



【0456】 通用反應流程5描繪製備化合物**GN28-式1**之子集的方法。

與脒**GN25**進行銅促進之縮合，將二溴化物**GN24**轉化為氮雜苯并咪唑**GN26**。化合物**GN25**可與芳基硼酸酯**GN20**進行鈀催化之交叉偶合以形成**GN27**。在酸性條件下，將**GN27**轉化為游離胺，其與**GN10**進行COMU介導之偶合，得到**GN28**。

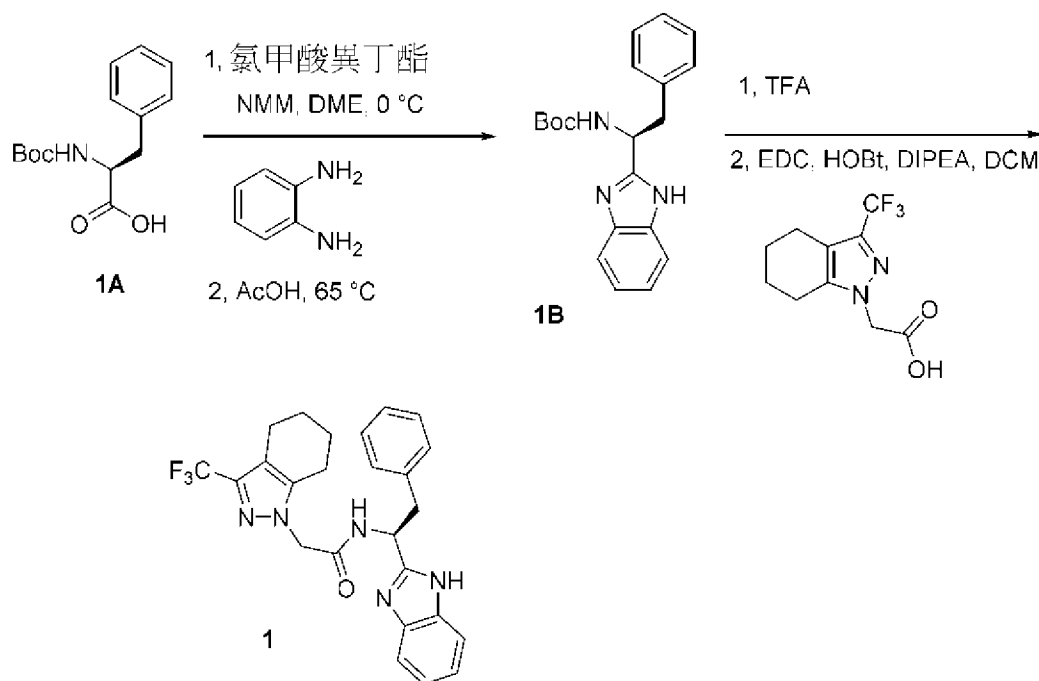
VIII. 實例

【0457】 本發明之例示性化學實體提供於以下具體實例中。熟習此項技術者將認識到，為獲得本文之各種化合物，可適當選擇起始物質，以使得按需要在存在或不存在保護之情況下經由反應流程攜帶最終所需取代基，得到所需產物。或者，可能需要或希望使用可經由反應流程攜帶且適當時經所需取代基置換的適合之基團代替最終所需取代基。此外，熟習此項技術者將認識到，以下流程中所展示之轉化可按與特定側基之官能性相容之任何次序執行。

【0458】 本文所提供之實例描述本文所揭示之化合物的合成以及用於製備該等化合物之中間物。應理解，可組合本文所描述之個別步驟。亦應理解，分開之批次之化合物可經組合且隨後繼續用於下一合成步驟中。

【0459】 在以下實例描述中，描述具體實施例。足夠詳細地描述此等實施例以使熟習此項技術者能夠實踐本發明之某些實施例。可利用其他實施例，且可在不脫離本發明之範疇之情況下作出邏輯及其他改變。因此，以下描述並不意欲限制本發明之範疇。

實例1

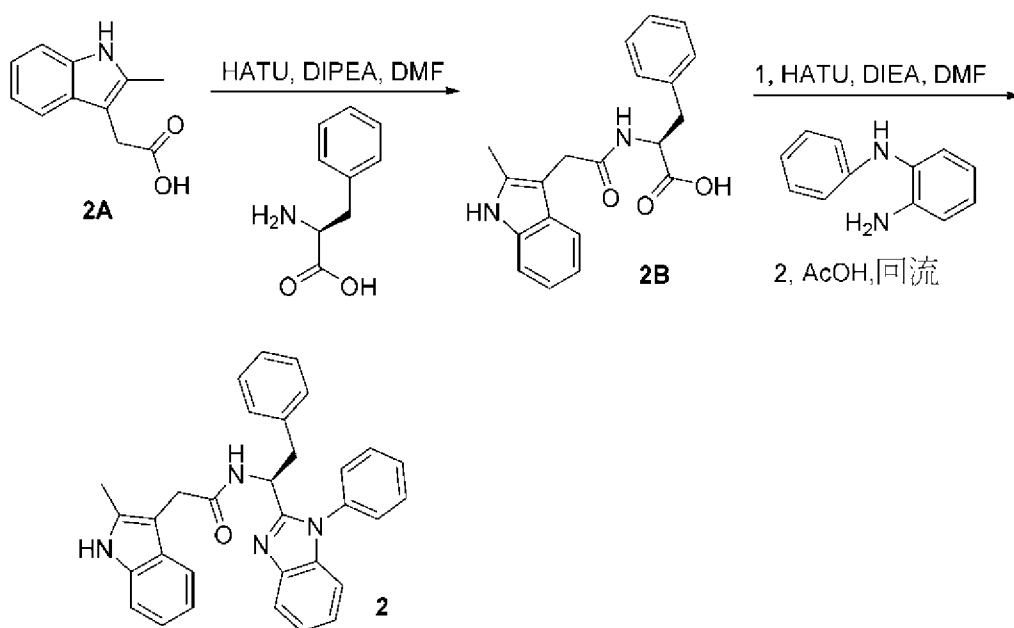


【0460】 合成(S)-(1-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-苯基乙基)胺基甲酸三級丁酯(1B)：在0°C向(S)-2-((三級丁氧羰基)胺基)-3-苯基丙酸(440 mg，1.66 mmol)及4-甲基咪啉(0.24 mL，2.2 mmol)於DME (1.5 mL)中之溶液中緩慢添加氯甲酸異丁酯(0.26 mL，2 mmol)。30分鐘後，將苯-1,2-二胺(180 mg，1.66 mmol)添加至混合物中。攪拌反應物2小時。反應物用EtOAc (100 mL)稀釋且用水(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌。分離有機層且真空濃縮至乾燥。將粗產物溶解於乙酸(3 mL)中且在65°C加熱1小時。移

除溶劑，且在製備型逆相HPLC上使用20-80% B經20 min純化反應混合物(A=0.1%TFA/H₂O；B=0.1%TFA/乙腈)，得到化合物**1B**。MS (*m/z*) 338 [M+H]⁺。

【0461】 合成(S)-N-(1-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-苯基乙基)-2-(3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氫-1H-indazol-1-基)乙醯胺(**1**)：攪拌化合物**1B** (310 mg, 0.92 mmol)於TFA (2 mL)中之溶液1小時。移除溶劑且真空濃縮至乾燥。將粗產物之TFA鹽溶解於DCM (3 mL)中，向混合物添加DIEA (0.35 mL, 2 mmol)、1-羥基苯并三唑(89 mg, 0.65 mmol)及*N*-(3-二甲基胺基丙基)-*N'*-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(126 mg, 0.65 mmol)。攪拌反應物隔夜。反應物用EtOAc (100 mL)稀釋且用水(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌。分離有機層且真空濃縮至乾燥。藉由急驟管柱層析純化殘餘物，得到化合物**1**。MS (*m/z*) 468 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.32 (s, 1H), 8.96 (d, 1H), 7.64 - 7.35 (m, 2H), 7.29 - 7.05 (m, 7H), 5.37 - 5.19 (m, 1H), 4.90 - 4.58 (m, 2H), 3.42 (dd, 1H), 3.07 (dd, 1H), 2.43 - 2.03 (m, 2H), 1.59 (s, 4H)。

實例2

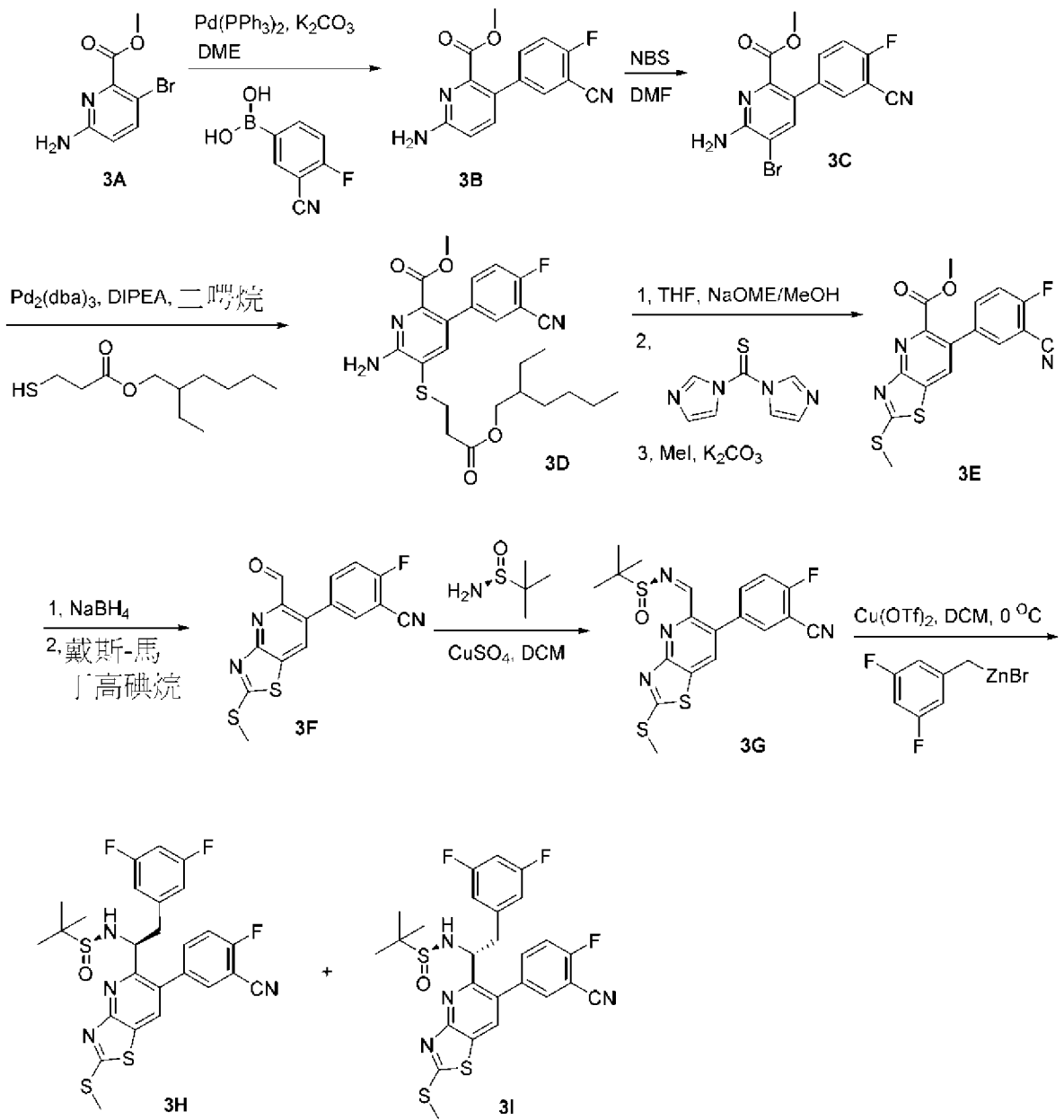


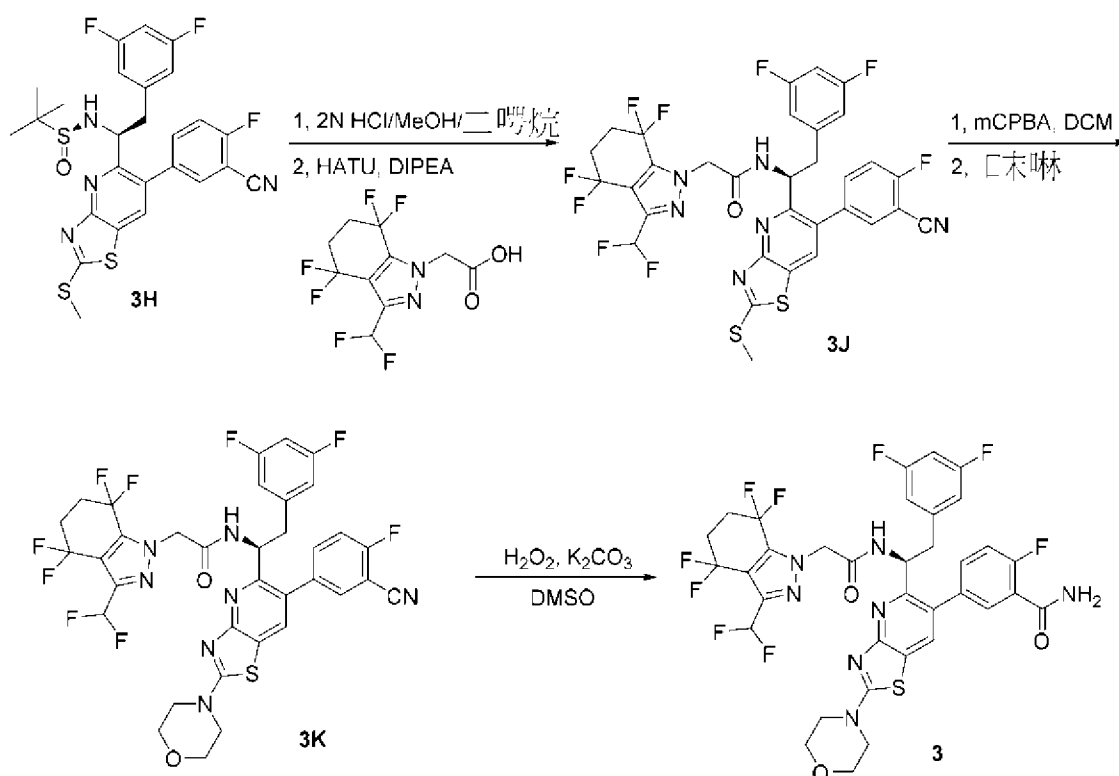
【0462】 合成(S)-2-(2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙醯胺基)-3-苯基丙酸(**2B**): 10分鐘後, 向2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙酸(3.56 g, 18.83 mmol)、二異丙基乙胺(8.2 mL, 47 mmol)及HATU (7.52 g, 19.8 mmol)於DMF (50 mL)中之溶液中添加L-苯丙胺酸(3.27 g, 19.8 mmol)。在室溫下攪拌反應物隔夜。將反應物酸化為pH約4。用EtOAc (100 mL, 三次)萃取反應物。將有機層分離且濃縮。粗產物不經進一步純化即使用。MS (m/z) 337 $[M+H]^+$ 。

【0463】 合成(S)-2-(2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)-N-(2-苯基-1-(1-苯基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)乙基)乙醯胺(**2**): 向**2B** (1.064 g, 3.16 mmol)、二異丙基乙胺(0.83 mL, 4.74 mmol)及HATU (1.44 g, 3.78 mmol)於DMF (5 mL)中之溶液中添加N1-苯基苯-1,2-二胺(757 mg, 4.1 mmol)。在室溫下攪拌反應物隔夜。反應物用EtOAc (100 mL)稀釋且用水(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌。分離有機層且真空濃縮至乾燥。將粗產物溶解於乙酸(20 mL)中且在65°C加熱2.5小時。移除溶劑, 且在製備型逆相HPLC上使用20-80% B經20 min純化反應混合物(A=0.1%TFA/H₂O; B=0.1%TFA/乙

腈)，得到化合物**2**。MS (*m/z*) 485 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.68 (s, 1H), 8.92 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.61 - 7.41 (m, 3H), 7.41 - 7.20 (m, 3H), 7.20 - 6.99 (m, 5H), 6.96 - 6.72 (m, 4H), 4.98 (q, 1H), 3.39 (d, 2H), 3.25 - 3.03 (m, 2H), 2.21 (s, 3H)。

實例3





【0464】 合成6-胺基-3-(3-氰基-4-氟苯基)吡啶甲酸甲酯(**3B**)：將6-胺基-3-溴吡啶甲酸甲酯(3 g, 13 mmol)及(3-氰基-4-氟苯基)硼酸(2.5 g, 15 mmol)溶解於1,2-二甲氧基乙烷中。添加1 N K_2CO_3 水溶液(26 mL, 26 mmol)，且藉由抽空使反應物脫氣，且用 N_2 (3×)吹掃。添加 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (456 mg, 0.65 mmol)，且再次使反應物脫氣。在80°C加熱反應物隔夜。經冷卻之反應混合物經由矽藻土過濾且用EtOAc洗滌。將濾液分配於EtOAc與 H_2O 之間。用EtOAc萃取水層2×。合併之有機層用鹽水洗滌，經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟管柱使用EtOAc/hex純化殘餘物。將純分液合併、濃縮且高真空乾燥3 hr，得到**3B**。MS (m/z) 272 $[M+H]^+$ 。

【0465】 合成6-胺基-5-溴-3-(3-氰基-4-氟苯基)吡啶甲酸甲酯(**3C**)：向**3B** (1.1 g, 4 mmol)於DMF (6 mL)中之溶液中添加N-溴丁二醯亞胺(0.72 g, 4 mmol)。1小時後，混合物用EtOAc (50 mL)稀釋且用鹽水及水洗滌。分離有機層且真空濃縮至乾燥。藉由急驟管柱層析純化殘餘

物，得到**3C**。MS (m/z) 350 $[M+H]^+$ 。

【0466】 合成6-胺基-3-(3-氰基-4-氟苯基)-5-((3-((2-乙基己基)氧基)-3-側氧基丙基)硫基)吡啶甲酸甲酯(**3D**)：向圓底燒瓶添加**3C** (4.26 g，12.2 mmol)、*i*-Pr₂NEt (4.25 ml，24.4 mmol)及1,4-二噁烷(60 mL)。將混合物抽空且用氮氣回填(3次循環)。添加催化劑Pd₂(dba)₃ (559 mg，0.61 mmol)、Xantphos (706 mg，1.22 mmol)及3-巰基丙酸2-乙基己酯(2.8 mL，12.2 mmol)，隨後使批料再脫氣兩次。使反應物溫和回流6小時，隨後在藉由TLC分析核對起始物質消耗後使其冷卻至室溫。混合物經由玻璃纖維濾紙過濾且用EtOAc洗滌。將濾液濃縮至乾燥。藉由急驟管柱層析(50% EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到**3D**。MS (m/z) 488 $[M+H]^+$ 。

【0467】 合成6-(3-氰基-4-氟苯基)-2-(甲硫基)噻唑并[4,5-*b*]吡啶-5-甲酸甲酯(**3E**)：向**3D** 5.9 g，13.1 mmol)於四氫呋喃(65 mL)中之溶液中添加含20% NaOMe (26.2 mmol)之MeOH，且在室溫下攪拌1 h。反應物用1 N HCl酸化至pH 5至7且用EtOAc萃取5次。分離有機層且真空濃縮至乾燥。將粗產物溶解於65 mL四氫呋喃中。將1,1'-硫羰基二咪唑(3.47 g，19.5 mmol)添加至混合物中且回流2小時。移除溶劑，且將殘餘物溶解於EtOAc (100 mL)中並用水(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌。將有機層濃縮且真空乾燥。將粗化合物溶解於DMF (8 mL)中，且向溶液添加碳酸鉀(2 g，14.3 mmol)及碘甲烷(1 mL，16 mmol)。隨後攪拌溶液16小時。反應物用EtOAc (100 mL)稀釋且用水(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌。分離有機層且真空濃縮至乾燥。藉由急驟管柱層析(30% EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到**3E**。MS (m/z) 360 $[M+H]^+$ 。

【0468】 合成2-氟-5-(5-甲醯基-2-(甲硫基)噻唑并[4,5-*b*]吡啶-6-基)

苯甲腈(**3F**)：向化合物**3E** (3.7 g, 10.27 mmol)於CH₂Cl₂/MeOH (1:1, 30 mL)中之溶液中添加硼氫化鈉(2 g, 51.14 mmol)。將飽和NH₄Cl溶液(100 mL)及水(100 mL)緩慢添加至所得混合物，隨後用EtOAc (50 mL, 三次)萃取。合併之有機層經MgSO₄乾燥，且濃縮。將粗產物溶解於DCM (10 mL)中，且向溶液中添加戴斯-馬丁高碘烷(1.4 g, 3.3 mmol)。隨後將混合物攪拌2小時且過濾。用NaHCO₃ (水溶液)洗滌過濾物。將有機層分離且真空濃縮至乾燥，得到**3F**，其不經進一步純化即使用。MS (*m/z*) 330 [M+H]⁺。

【0469】 合成(S)-N-((6-(3-氰基-4-氟苯基)-2-(甲硫基)噻唑并[4,5-b]吡啶-5-基)亞甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(**3G**)：向硫酸銅(II)(無水 1.06 g, 6.6 mmol)之懸浮液中添加化合物**3E** (1.09 g, 3.3 mmol)及(S)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(400 mg, 3.3 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液。在室溫下攪拌懸浮液隔夜。將反應物過濾且用DCM (3×20 mL)洗滌。濃縮濾液。藉由急驟管柱(50% EtOAc/己烷)純化粗產物，得到**3G**。MS (*m/z*) 433 [M+H]⁺。

【0470】 合成(S)-N-((S)-1-(6-(3-氰基-4-氟苯基)-2-(甲硫基)噻唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(**3H**)及(S)-N-((R)-1-(6-(3-氰基-4-氟苯基)-2-(甲硫基)噻唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(**3I**)：在0°C向化合物**3G** (0.8 g, 1.85 mmol)及三氟甲磺酸銅(II)(33.5 mg, 0.093 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液中逐滴添加溴化(3,5-二氟苯基)鋅(0.5 M於四氫呋喃中, 6 mL, 3 mmol)。攪拌反應物2小時。將氯化銨(水溶液, 50 mL)添加至反應物中，且使混合物升溫至室溫。用EtOAc (2×30 mL)萃取混合物。有機層

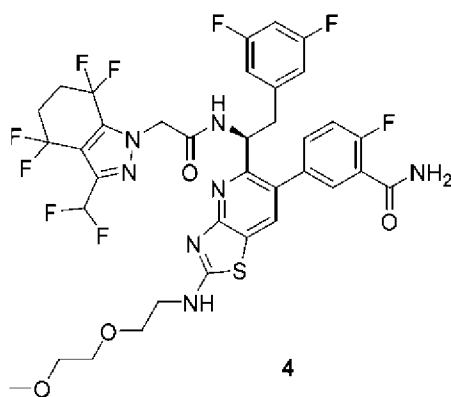
經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮。在製備型逆相HPLC上使用20-80% B經20 min純化反應混合物(A=0.1%TFA/ H_2O ；B=0.1%TFA/乙腈)。合併如藉由LC/MS所測定之純分液且凍乾，得到**3H**及**3I**。MS (m/z) 561 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0471】 合成(S)-N-(1-(6-(3-氰基-4-氟苯基)-2-(甲硫基)噻唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-(3-(二氟甲基)-4,4,7,7-四氟-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-1-基)乙醯胺(**3J**)：攪拌**3H** (400 mg，0.72 mmol)於2 N鹽酸鹽(2 mL甲醇/2 mL二噁烷)中之溶液30分鐘。移除溶劑且真空乾燥。向粗產物2-(3-(二氟甲基)-4,4,7,7-四氟-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-1-基)乙酸(根據WO2013006738製備，220 mg，0.73 mmol)及HATU (278 mg，0.73 mmol)溶解於DMF (3 mL)中之溶液中添加二異丙基乙胺(0.4 mL，2.16 mmol)。在室溫攪拌反應物90 min。在製備型逆相HPLC上使用20-80% B經20 min純化反應混合物(A=0.1%TFA/ H_2O ；B=0.1%TFA/乙腈)。合併如藉由LC/MS所測定之純分液且凍乾，得到**3J**。MS (m/z) 741 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0472】 合成(S)-N-(1-(6-(3-氰基-4-氟苯基)-2-(N-咪啉基)噻唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-(3-(二氟甲基)-4,4,7,7-四氟-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-1-基)乙醯胺(**3K**)：向**3J** (20 mg，0.027 mmol)於DCM (1 mL)中之溶液中添加3-氯過氧苯甲酸(77%純度，11 mg，0.055 mmol)。攪拌反應物1小時，且將咪啉(0.047 mL，0.54 mmol)添加至混合物中。1小時後，反應物用EtOAc (20 mL)稀釋且用 NaHCO_3 (水溶液)洗滌。分離有機層且真空濃縮至乾燥。在製備型逆相HPLC上使用20-80% B經20 min純化反應混合物(A=0.1%TFA/ H_2O ；B=0.1%TFA/乙腈)。合併如藉由LC/MS所測定之純分液且凍乾，得到**3K**。MS (m/z) 780 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0473】 合成(S)-5-(5-(1-(2-(3-(二氟甲基)-4,4,7,7-四氟-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-1-基)乙醯胺基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-(N-咪啉基)噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-氟苯甲醯胺(**3**)：向**3K** (20 mg, 0.026 mmol)及碳酸鉀(35.4 mg, 0.26 mmol)於DMSO (1 mL)中之懸浮液中添加0.2 mL過氧化氫(30wt%於H₂O中)。攪拌反應物30分鐘。過濾混合物且在製備型逆相HPLC上使用20-80% B經20 min純化濾液(A=0.1%TFA/H₂O；B=0.1%TFA/乙腈)。合併如藉由LC/MS所測定之純分液且凍乾，得到化合物**3**。MS (*m/z*) 798 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 7.93 (s, 1H), 7.45 - 7.25 (m, 2H), 7.20 (dd, 1H), 6.95 - 6.61 (m, 2H), 6.41 - 6.27 (m, 2H), 5.32 (dd, 1H), 3.89 - 3.71 (m, 7H), 3.09 (q, 2H), 2.60 - 2.40 (m, 4H)。

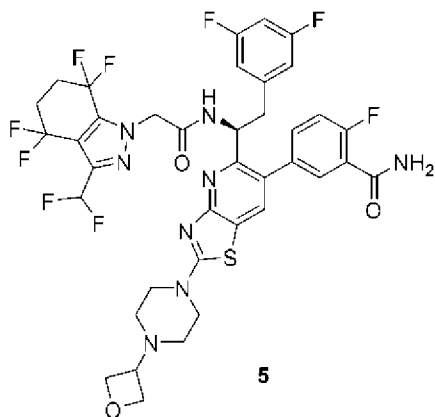
實例4



【0474】 合成(S)-5-(5-(1-(2-(3-(二氟甲基)-4,4,7,7-四氟-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-1-基)乙醯胺基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)胺基)噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-氟苯甲醯胺(**4**)：根據針對實例3之合成所呈現之方法利用**3I**且用2-(2-甲氧基乙氧基)乙胺取代咪啉，得到所需化合物，從而製備化合物**4**。MS (*m/z*) 830 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 7.82 (s, 1H), 7.46 - 7.24 (m, 2H), 7.24 - 7.13 (m, 1H),

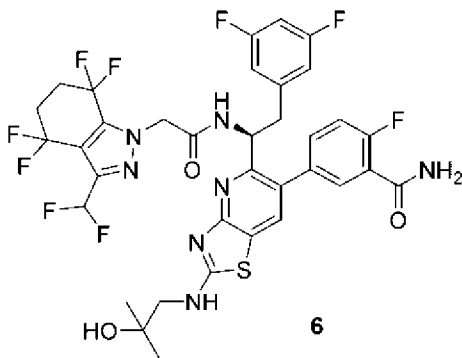
6.95 - 6.62 (m, 3H), 6.43 - 6.30 (m, 2H), 5.31 (dd, 1H), 3.76 (s, 4H), 3.71 - 3.62 (m, 2H), 3.62 - 3.53 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.16 - 3.03 (m, 2H), 2.50 (dd, 5H)。

實例5



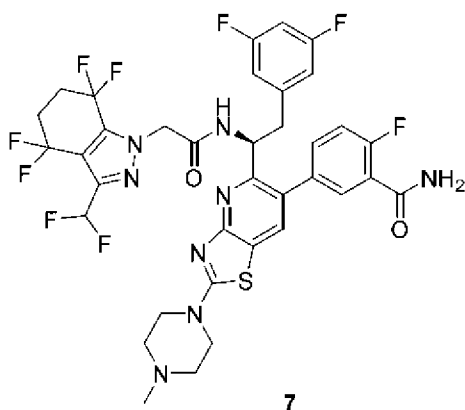
【0475】 合成(S)-5-(5-(1-(2-(3-(二氟甲基)-4,4,7,7-四氟-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-1-基)乙醯胺基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-(4-(氧環丁-3-基)哌啶-1-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-氟苯甲醯胺(**5**)：根據針對實例3之合成所呈現之方法利用**3I**且用1-(氧環丁-3-基)哌啶取代咪啉，得到所需化合物，從而製備化合物**5**。MS (m/z) 853 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 7.90 (s, 1H), 7.35 (s, 2H), 7.23 - 7.15 (m, 1H), 6.95 - 6.63 (m, 2H), 6.36 - 6.26 (m, 2H), 5.32 (d, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.78 (d, 2H), 4.20 (s, 1H), 3.99 (s, 4H), 3.11 (d, 6H), 2.51 (d, 4H)。

實例6



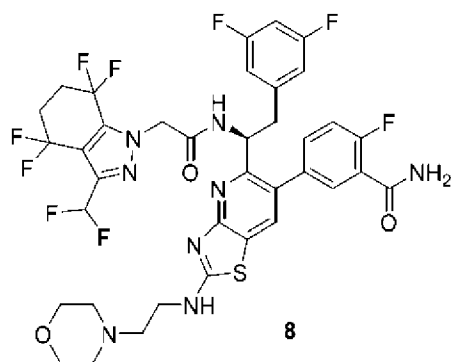
【0476】 合成(S)-5-(5-(1-(2-(3-(二氟甲基)-4,4,7,7-四氟-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-1-基)乙醯胺基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((2-羥基-2-甲基丙基)胺基)噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-氟苯甲醯胺(**6**)：根據針對實例3之合成所呈現之方法利用**3I**且用1-胺基-2-甲基丙-2-醇取代咪啉，得到所需化合物，從而製備化合物**6**。MS (m/z) 800 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 7.80 (s, 1H), 7.38 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.22 - 7.11 (m, 1H), 6.96 - 6.54 (m, 2H), 6.36 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 5.37 - 5.25 (m, 1H), 5.06 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.19 - 2.93 (m, 2H), 2.60 - 2.39 (m, 4H), 1.30 (d, $J = 1.9$ Hz, 6H)。

實例7



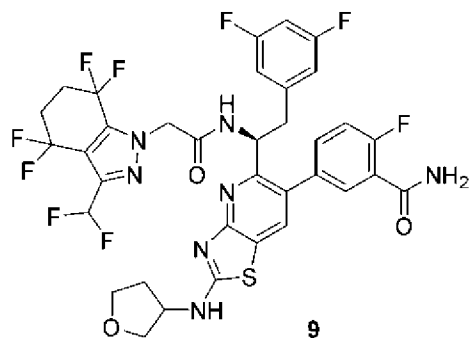
【0477】 合成(S)-5-(5-(1-(2-(3-(二氟甲基)-4,4,7,7-四氟-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-1-基)乙醯胺基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-(4-甲基哌啶-1-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-氟苯甲醯胺(**7**)：根據針對實例3之合成所呈現之方法利用**3I**且用1-甲基哌啶取代咪啉，得到所需化合物，從而製備化合物**7**。MS (m/z) 811 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 7.92 (s, 1H), 7.41 - 7.15 (m, 3H), 6.96 - 6.65 (m, 2H), 6.35 - 6.25 (m, 2H), 5.34 (s, 1H), 3.46 (s, 4H), 3.01 (s, 6H), 2.52 (s, 4H)。

實例8



【0478】 合成(S)-5-(5-(1-(2-(3-(二氟甲基)-4,4,7,7-四氟-4,5,6,7-四氫-1H-吡唑-1-基)乙醯胺基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((2-(N-咪啉基)乙基)胺基)噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-氟苯甲醯胺(**8**)：根據針對實例3之合成所呈現之方法利用**3I**且用2-(N-咪啉基)乙胺取代咪啉，得到所需化合物，從而製備化合物**8**。MS (m/z) 841 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 7.84 (s, 1H), 7.36 (s, 2H), 7.19 (dd, 1H), 6.95 - 6.65 (m, 2H), 6.32 (d, 2H), 5.31 (t, 1H), 5.05 (d, 2H), 4.23 - 4.00 (m, 4H), 3.98 (t, 2H), 3.54 (t, 2H), 3.22 - 2.98 (m, 4H), 2.51 (d, 4H)。

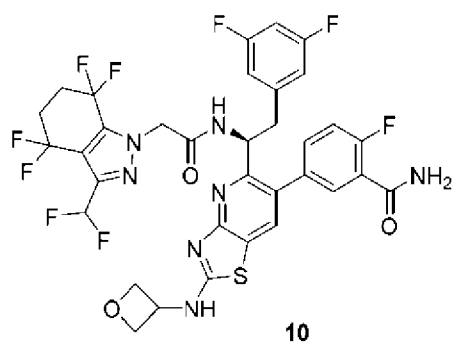
實例9



【0479】 合成5-(5-((S)-1-(2-(3-(二氟甲基)-4,4,7,7-四氟-4,5,6,7-四氫-1H-吡唑-1-基)乙醯胺基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((四氫呋喃-3-基)胺基)噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-氟苯甲醯胺(**9**)：根據針對實例3之合成所呈現之方法利用**3I**且用四氫呋喃-3-胺取代咪啉，得到所需化合物，從而製備化合物**9**。MS (m/z) 798 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ

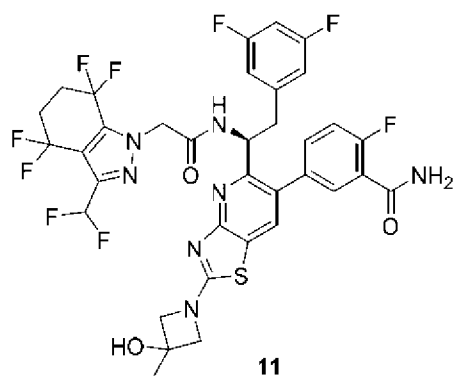
9.09 (d, 1H), 8.79 (d, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.63 (d, 2H), 7.52 - 7.41 (m, 1H), 7.41 - 7.23 (m, 2H), 7.17 - 6.87 (m, 2H), 6.64 - 6.54 (m, 2H), 5.15 - 5.06 (m, 1H), 4.94 (d, 2H), 3.90 - 3.81 (m, 2H), 3.78 - 3.67 (m, 2H), 3.02 (t, 2H), 2.25 (dd, 2H), 1.93 (s, 2H)。

實例10



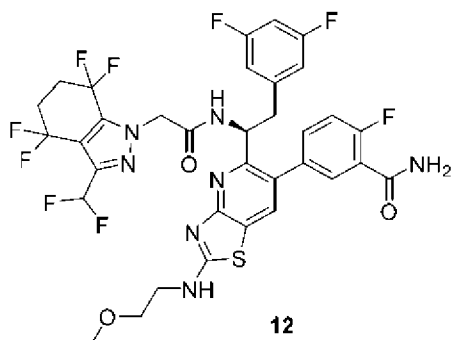
【0480】 合成(S)-5-(5-(1-(2-(3-(二氟甲基)-4,4,7,7-四氟-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-1-基)乙醯胺基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-(氧環丁-3-基胺基)噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-氟苯甲醯胺(**10**)：根據針對實例3之合成所呈現之方法利用**3I**且用氧雜環丁-3-胺取代咪啉，得到所需化合物，從而製備化合物**10**。MS (m/z) 784 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.26 (d, 1H), 9.09 (d, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.63 (d, 2H), 7.46 (dd, 1H), 7.41 - 7.22 (m, 2H), 6.91 (d, 2H), 6.65 - 6.54 (m, 2H), 5.18 - 4.82 (m, 7H), 4.56 (q, 2H), 3.01 (t, 2H)。

實例11



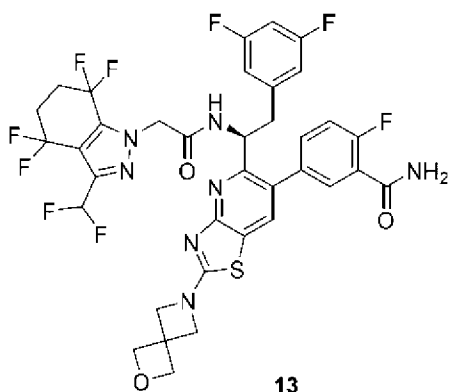
【0481】 合成(S)-5-(5-(1-(2-(3-(二氟甲基)-4,4,7,7-四氟-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-1-基)乙醯胺基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-(3-羥基-3-甲基氮雜環丁-1-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-氟苯甲醯胺(**11**)：根據針對實例3之合成所呈現之方法利用**3I**且用3-甲基氮雜環丁-3-醇取代咪啉，得到所需化合物，從而製備化合物**11**。MS (m/z) 798 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.03 (d, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.63 (d, 2H), 7.43 (dd, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.28 (dd, 1H), 6.90 (d, 2H), 6.59 - 6.50 (m, 2H), 5.17 - 5.09 (m, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.09 - 4.03 (m, 4H), 3.09 - 2.95 (m, 2H), 1.47 (s, 3H)。

實例12



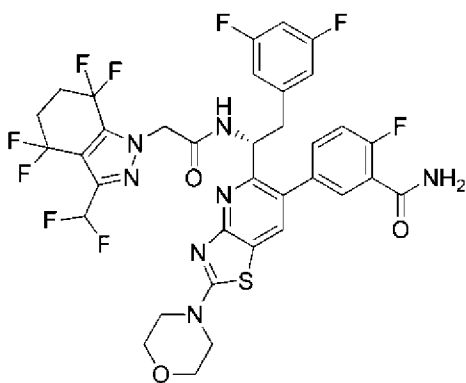
【0482】 合成(S)-5-(5-(1-(2-(3-(二氟甲基)-4,4,7,7-四氟-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-1-基)乙醯胺基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((2-甲氧基乙基)胺基)噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-氟苯甲醯胺(**12**)：根據針對實例3之合成所呈現之方法利用**3I**且用2-甲氧基乙胺取代咪啉，得到所需化合物，從而製備化合物**12**。MS (m/z) 786 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 7.83 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.19 (dd, 1H), 6.67 (d, 2H), 6.36 (d, 2H), 5.31 (t, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.75 (t, 2H), 3.67 (t, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.19 - 3.00 (m, 3H), 2.51 (q, 5H)。

實例13

**13**

【0483】 合成(S)-5-(5-(1-(2-(3-(二氟甲基)-4,4,7,7-四氟-4,5,6,7-四氫-1H-吲唑-1-基)乙醯胺基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-(2-氧雜-6-氮螺[3.3]庚-6-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-氟苯甲醯胺(**13**)：根據針對實例3之合成所呈現之方法利用**3I**且用2-氧雜-6-氮螺[3.3]庚烷取代咪啉，得到所需化合物，從而製備化合物**13**。MS (m/z) 810 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 7.85 (s, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.23 - 7.13 (m, 1H), 6.95 - 6.65 (m, 2H), 6.32 (d, 2H), 5.31 (d, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.89 (s, 4H), 4.48 (s, 4H), 3.12 (d, 1H), 3.04 (d, 1H), 2.49 (s, 4H)。

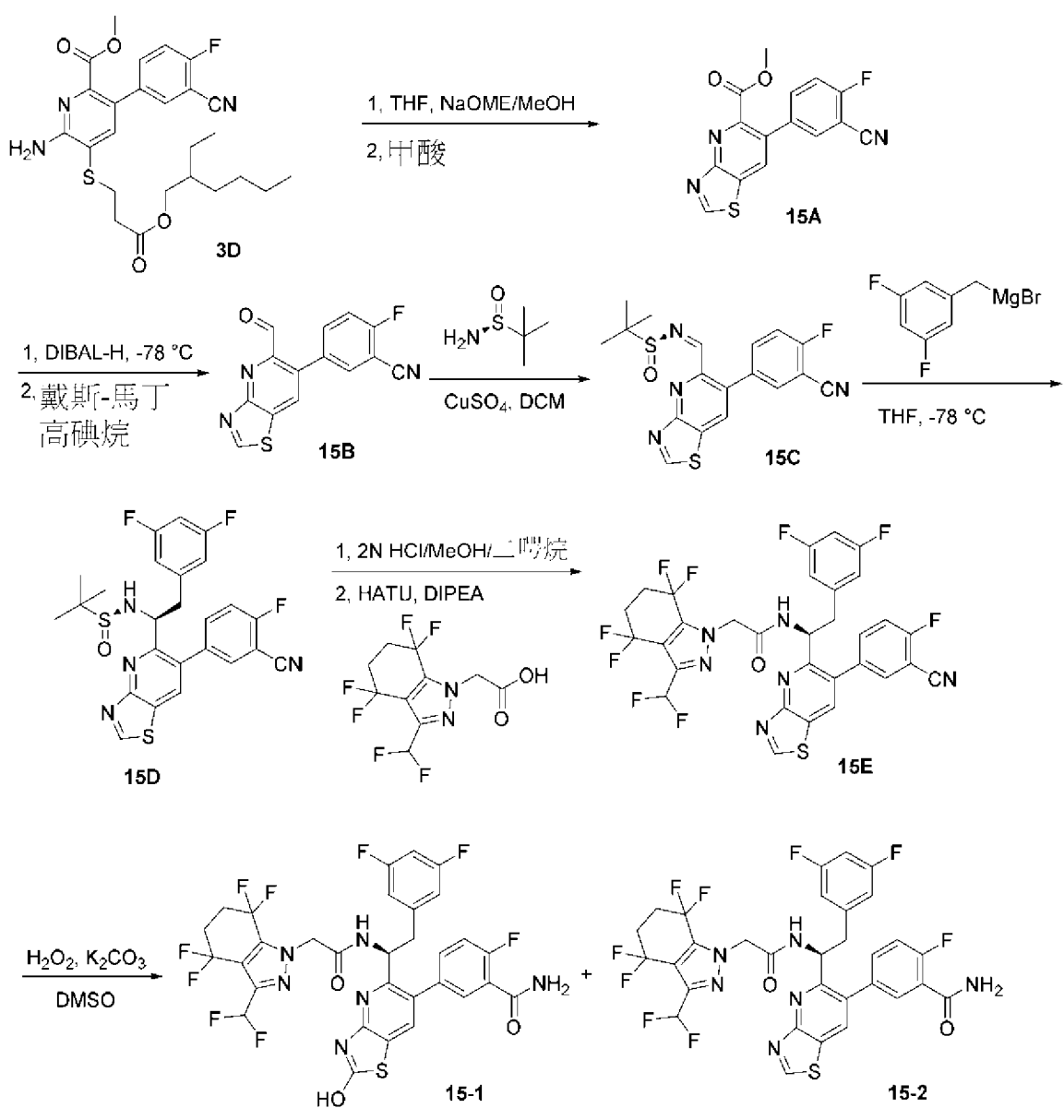
實例14

**14**

【0484】 合成(S)-5-(5-(1-(2-(3-(二氟甲基)-4,4,7,7-四氟-4,5,6,7-四氫-1H-吲唑-1-基)乙醯胺基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-(2-氧雜-6-氮螺[3.3]庚-6-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-氟苯甲醯胺(**14**)：根據針對實例3之合成所呈現之方法用**3I**取代**3H**，得到所需化合物，從而製備化合物

14。MS (*m/z*) 798 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 7.88 (s, 1H), 7.42 - 7.34 (m, 1H), 7.30 (d, 1H), 6.80 (s, 2H), 6.38 - 6.30 (m, 2H), 5.32 (dd, 1H), 3.85 (t, 4H), 3.75 (dd, 4H), 3.12 (d, 1H), 3.08 - 3.01 (m, 1H), 2.58 - 2.43 (m, 4H)。

實例15



【0485】 合成6-(3-氰基-4-氟苯基)噻唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸甲酯 (**15A**)：向**3D** (5.64 g, 11.6 mmol)於四氫呋喃(61 mL)中之溶液中添加含 20% NaOMe (25 mmol)之MeOH且在室溫下攪拌1 h。反應物用1 N HCl酸

化至pH 5至7且用EtOAc萃取5次。分離有機層且真空濃縮至乾燥。在130°C加熱1 g粗產物於5 mL甲酸中之溶液20分鐘。移除溶劑且真空乾燥隔夜。粗產物不經進一步純化即使用。MS (m/z) 314 $[M+H]^+$ 。

【0486】合成2-氟-5-(5-甲醯基噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)苯甲腈(**15B**)：向化合物**15A** (1 g, 3.2 mmol)於四氫呋喃(10 mL)中之懸浮液中添加含1 M氫化二異丁基鋁之甲苯(6.4 mL, 6.4 mmol)。一旦反應完成，即刻緩慢添加飽和NH₄Cl溶液(100 mL)，且用EtOAc (50 mL, 兩次)萃取所得混合物。合併之有機溶劑經MgSO₄乾燥且真空濃縮至乾燥。向粗產物於DCM (5 mL)中之溶液中添加戴斯-馬丁高碘烷(1.0 g, 2.35 mmol)。攪拌混合物1小時，用EtOAc (50 mL)稀釋，隨後用NaHCO₃ (水溶液)洗滌。分離有機層且真空濃縮至乾燥。MS (m/z) 284 $[M+H]^+$ 。

【0487】合成(S)-N-((6-(3-氰基-4-氟苯基)噻唑并[4,5-b]吡啶-5-基)亞甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(**15C**)：向硫酸銅(II)(無水800 mg, 5 mmol)之懸浮液中添加化合物**15B** (0.7 g, 粗物質)及(S)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(333 mg, 2.75 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液。在室溫下攪拌懸浮液隔夜。將反應物過濾且用DCM (3×10 mL)洗滌。濃縮濾液。藉由急驟管柱(50% EtOAc/己烷)純化粗產物，得到化合物**15C**。MS (m/z) 387 $[M+H]^+$ 。

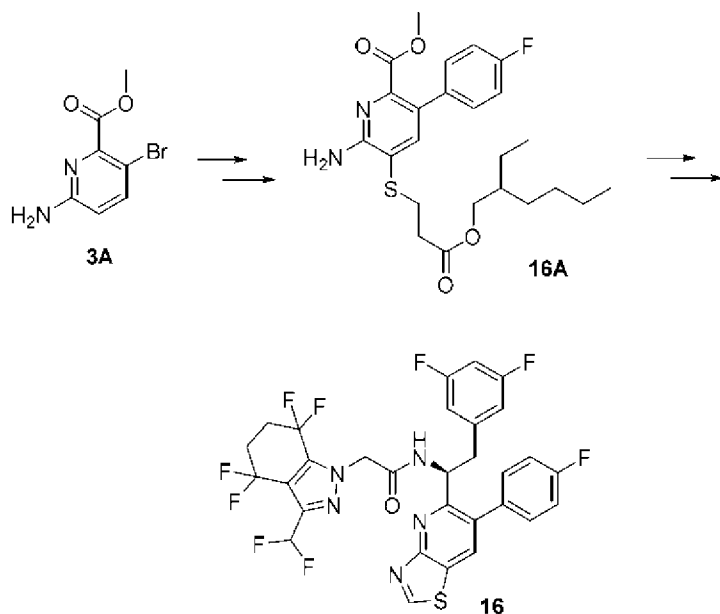
【0488】合成(S)-N-((S)-1-(6-(3-氰基-4-氟苯基)噻唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(**15D**)：在-78°C向化合物**15C** (230 mg, 0.6 mmol)於THF (5 mL)中之溶液中逐滴添加溴化(3,5-二氟苯基)鎂(0.25 M於乙醚中, 3.6 mL, 0.9 mmol)。在-78°C攪拌反應物1小時。將氯化銨(水溶液, 20 mL)添加至反應物中，且使混合物升

溫至室溫。用EtOAc (2×30 ml)萃取混合物。有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟管柱(50% EtOAc/己烷)純化粗產物，得到化合物**15D**。(兩種異構體之比率為2:1)。MS (*m/z*) 515 [M+H]⁺。

【0489】 合成(S)-N-(1-(6-(3-氰基-4-氟苯基)噻唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-(3-(二氟甲基)-4,4,7,7-四氟-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-1-基)乙醯胺(**15E**)：根據針對實例3之合成所呈現之方法用**15D**取代**3H**，得到所需化合物，從而製備化合物**15E**。MS (*m/z*) 695 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 9.67 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.36 (q, 2H), 6.92 - 6.65 (m, 2H), 6.34 (qd, 2H), 5.39 (dd, 1H), 5.08 (d, 2H), 3.24 - 3.07 (m, 2H), 2.58 - 2.40 (m, 4H)。

【0490】 合成(S)-5-(5-(1-(2-(3-(二氟甲基)-4,4,7,7-四氟-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-1-基)乙醯胺基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-羥基噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-氟苯甲醯胺(**15-1**)及(S)-5-(5-(1-(2-(3-(二氟甲基)-4,4,7,7-四氟-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-1-基)乙醯胺基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-氟苯甲醯胺(**15-2**)：根據針對實例3之合成所呈現之方法用**15E**取代**3K**，得到化合物**15-1**及**15-2**，從而製備化合物**15-1**及**15-2**。化合物**15-1**：MS (*m/z*) 729 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 7.64 (s, 1H), 7.45 - 7.37 (m, 1H), 7.32 - 7.15 (m, 2H), 6.93 - 6.65 (m, 2H), 6.40 (h, 2H), 5.27 (dd, 1H), 3.14 (dd, 1H), 3.06 - 3.00 (m, 1H), 2.56 - 2.44 (m, 4H)。化合物**15-2**：MS (*m/z*) 713 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 9.58 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.18 (dd, 1H), 6.84 - 6.57 (m, 2H), 6.30 (d, 2H), 5.42 (d, 1H), 4.98 (s, 2H), 3.03 (d, 2H), 2.41 (d, 4H)。

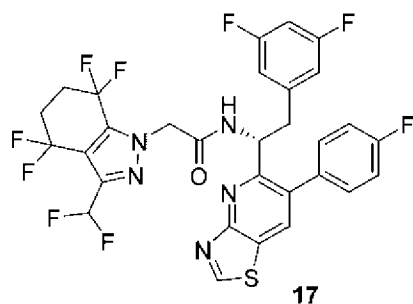
實例16



【0491】 合成6-胺基-5-((3-((2-乙基己基)氧基)-3-側氧基丙基)硫基)-3-(4-氟苯基)吡啶甲酸甲酯(**16A**)：根據針對實例3之合成所呈現之方法利用**3A**且用(4-氟苯基)酞酸取代(3-氰基-4-氟苯基)酞酸，得到所需化合物，從而製備化合物**16A**。

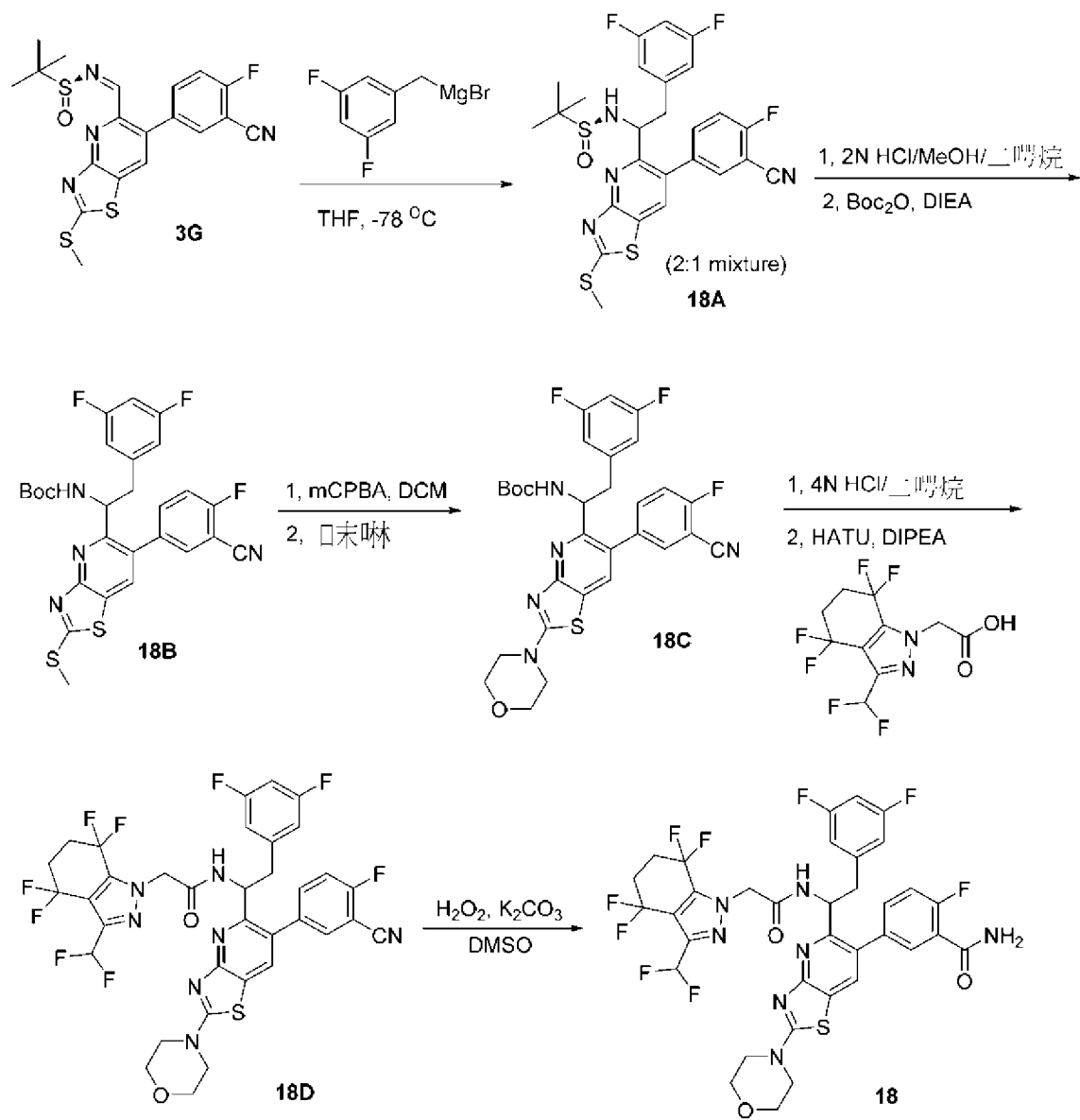
【0492】 合成(S)-2-(3-(二氟甲基)-4,4,7,7-四氟-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-1-基)-N-(2-(3,5-二氟苯基)-1-(6-(4-氟苯基)噻唑并[4,5-b]吡啶-5-基)乙基)乙醯胺(**16**)：根據針對實例15之合成所呈現之方法用**16A**代替**3D**，得到所需化合物，從而製備化合物**16**。MS (m/z) 670 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 9.64 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.25 - 7.07 (m, 3H), 6.66 (ddd, 2H), 6.41 - 6.22 (m, 2H), 5.55 (td, 1H), 3.15 (dd, 1H), 3.05 (dd, 1H), 2.66 - 2.34 (m, 4H)。

實例17



【0493】 合成(R)-2-(3-(二氟甲基)-4,4,7,7-四氟-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-1-基)-N-(2-(3,5-二氟苯基)-1-(6-(4-氟苯基)噻唑并[4,5-b]吡啶-5-基)乙基)乙醯胺(17)：根據針對實例15之合成所呈現之方法利用16A，得到所需化合物，從而製備化合物17：MS (m/z) 670 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 9.64 (s, 1H), 9.01 (d, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.23 - 7.12 (m, 3H), 6.92 - 6.66 (m, 2H), 6.32 (d, 2H), 5.55 (q, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.17 - 3.10 (m, 1H), 3.05 (dd, 1H), 2.48 (t, 4H)。

實例18



【0494】 合成(S)-N-(1-(6-(3-氰基-4-氟苯基)-2-(甲硫基)噻唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(**18A**)：在-78°C下向化合物**3G** (300 mg, 0.7 mmol)於THF (5 ml)中之溶液中逐滴添加溴化(3,5-二氟苯基)鎂(0.25 M於乙醚中, 4.5 ml, 1.12 mmol)。在-78°C攪拌反應物1小時。將氯化銨(水溶液, 20 ml)添加至反應物中, 且使混合物升溫至室溫。用EtOAc (2×30 ml)萃取混合物。有機層經Na₂SO₄乾燥, 過濾且濃縮。藉由急驟管柱(50% EtOAc/己烷)純化粗產物, 得到化合物**18A**。(兩種異構體之比率為2:1)。MS (*m/z*) 515 [M+H]⁺。

【0495】 合成(1-(6-(3-氰基-4-氟苯基)-2-(甲硫基)噻唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)胺基甲酸三級丁酯(**18B**)：攪拌**18A** (400 mg, 0.72 mmol)於2 N鹽酸鹽(2 mL甲醇/2 mL二噁烷)中之溶液30分鐘。移除溶劑, 且真空乾燥混合物。將粗產物溶解於DCM (5 mL)中, 且將二碳酸二三級丁酯(164 mg, 0.75 mmol)及DIEA (0.32 mL, 1.8 mmol)添加至溶液。攪拌反應物2小時。混合物用EtOAc (50 mL)稀釋且用鹽水洗滌兩次。有機層經Na₂SO₄乾燥, 過濾且濃縮。藉由急驟管柱(40% EtOAc/己烷)純化粗產物, 得到化合物**18B**。(兩種異構體之比率為2:1)。MS (*m/z*) 557 [M+H]⁺。

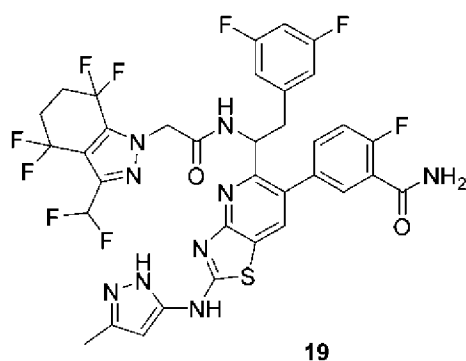
【0496】 合成(1-(6-(3-氰基-4-氟苯基)-2-(N-咪啉基)噻唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)胺基甲酸三級丁酯(**18C**)：根據針對實例3之合成所呈現之方法用**18B**取代**3J**, 得到化合物**18C**, 從而製備化合物**18C**：MS (*m/z*) 596 [M+H]⁺。

【0497】 合成N-(1-(6-(3-氰基-4-氟苯基)-2-(N-咪啉基)噻唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-(3-(二氟甲基)-4,4,7,7-四氟-

4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-1-基)乙醯胺(**18D**)：根據針對實例3之合成所呈現之方法用**18C**取代**3H**且含4 N鹽酸鹽之二噁烷取代2 N鹽酸鹽(1 mL甲醇/1 mL二噁烷)，得到化合物，從而製備化合物**18D**：MS (m/z) 780 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 7.80 (d, 1H), 7.43 (t, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.24 - 7.13 (m, 1H), 6.98 - 6.67 (m, 2H), 6.30 (dt, 2H), 5.23 (dd, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.84 (dd, 4H), 3.73 (dd, 4H), 3.15 - 3.03 (m, 2H), 2.60 - 2.44 (m, 4H)。

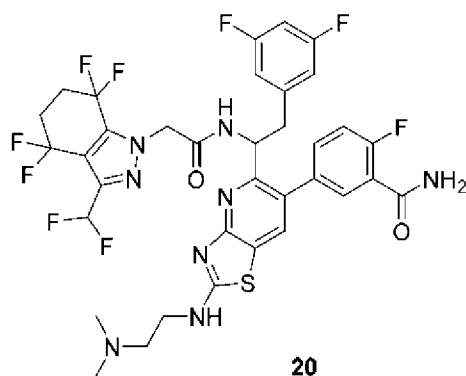
【0498】 合成5-(5-(1-(2-(3-(二氟甲基)-4,4,7,7-四氟-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-1-基)乙醯胺基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-(N-咪啉基)噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-氟苯甲醯胺(**18**)：向**18D** (40 mg, 0.052 mmol)及碳酸鉀(71 mg, 0.52 mmol)於DMSO (1 mL)中之懸浮液中添加0.4 mL過氧化氫(30wt%於H₂O中)。攪拌反應物30分鐘。過濾混合物且在製備型逆相HPLC上使用20-80% B經20 min純化濾液(A=0.1%TFA/H₂O；B=0.1%TFA/乙腈)。合併如藉由LC/MS所測定之純分液且凍乾，得到化合物**18**。MS (m/z) 798 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 7.75 (s, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.24 - 7.16 (m, 1H), 7.10 (dd, 1H), 6.86 - 6.57 (m, 2H), 6.31 - 6.20 (m, 2H), 5.25 (dd, 1H), 3.76 (dd, 4H), 3.65 (dd, 4H), 3.05 (dd, 1H), 2.99 - 2.93 (m, 1H), 2.43 (tdd, 4H)。

實例19



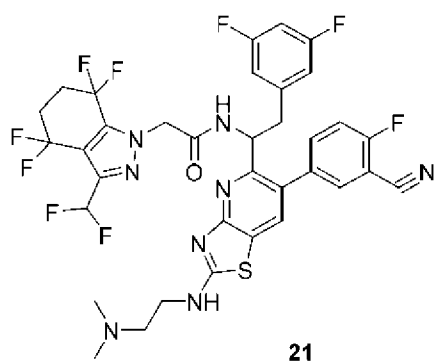
【0499】 合成5-(5-(1-(2-(3-(二氟甲基)-4,4,7,7-四氟-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-1-基)乙醯胺基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3-甲基-1H-吡啶-5-基)胺基)噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-氟苯甲醯胺(**19**)：根據針對實例18之合成所呈現之方法利用**18B**且用3-甲基-1H-吡啶-5-胺取代咪啉，得到所需化合物，從而製備化合物**19**：MS (m/z) 808 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 8.82 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.24 (dd, 1H), 6.79 (s, 2H), 6.39 (d, 2H), 5.43 (d, 1H), 5.06 (s, 2H), 3.16 (d, 2H), 2.51 (s, 4H), 2.18 (s, 3H)。

實例20



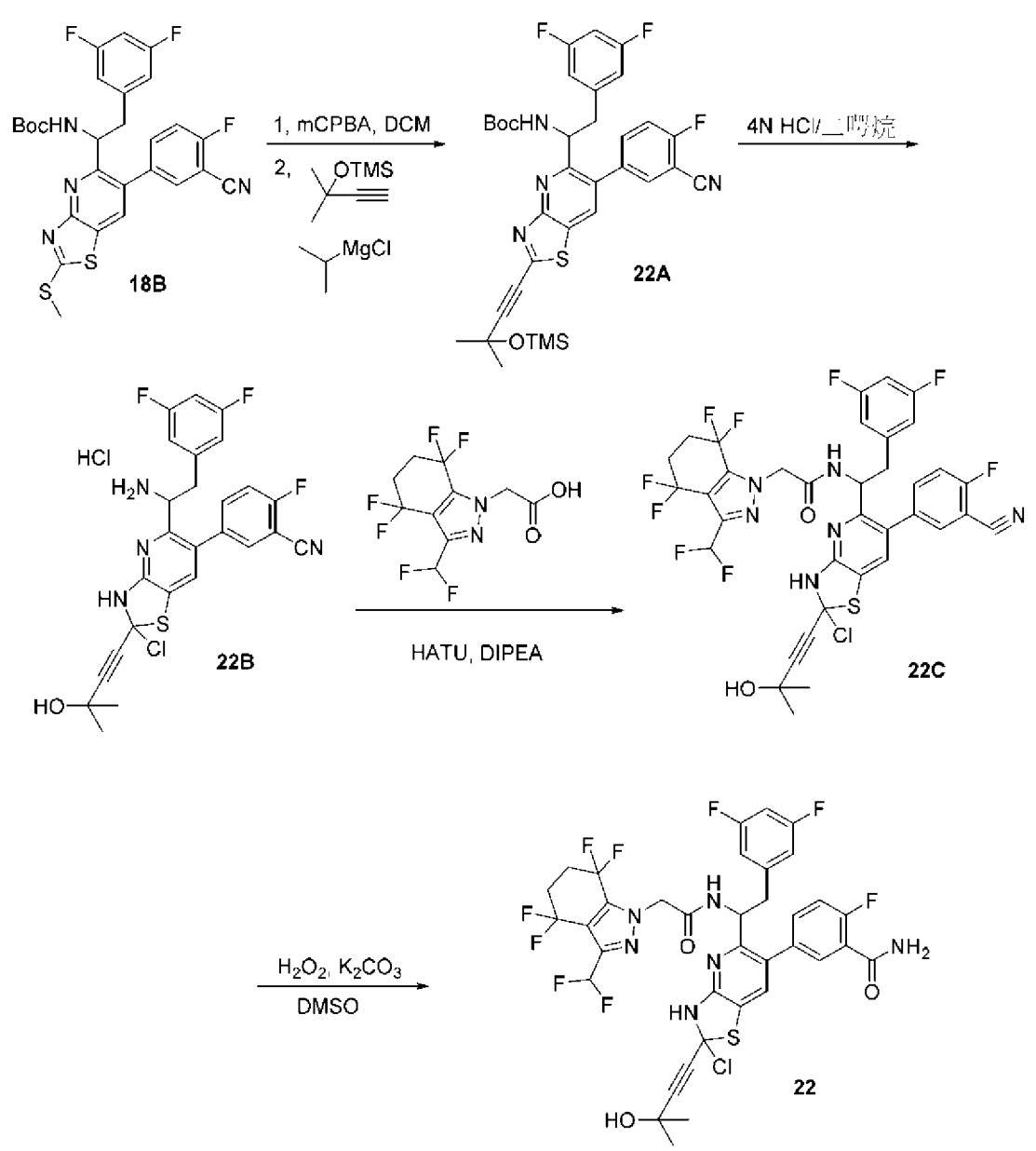
【0500】 合成5-(5-(1-(2-(3-(二氟甲基)-4,4,7,7-四氟-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-1-基)乙醯胺基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((2-(二甲基胺基)乙基)胺基)噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-氟苯甲醯胺(**20**)：根據針對實例18之合成所呈現之方法利用**18B**且用N1,N1-二甲基乙烷-1,2-二胺取代咪啉，得到所需化合物，從而製備化合物**20**：MS (m/z) 799 MS $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 8.75 - 8.60 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.24 - 7.15 (m, 1H), 6.80 (s, 2H), 6.33 (d, 2H), 5.32 (s, 1H), 5.05 (d, 2H), 3.96 (d, 2H), 3.54 (t, 2H), 3.19 - 3.06 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.51 (d, 3H)。

實例21



【0501】 合成N-(1-(6-(3-氰基-4-氟苯基)-2-((2-(二甲基胺基)乙基)胺基)噻唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-(3-(二氟甲基)-4,4,7,7-四氟-4,5,6,7-四氫-1H-吡唑-1-基)乙醯胺(**21**)：根據針對實例18之合成所呈現之方法利用**18B**且用N1,N1-二甲基乙烷-1,2-二胺取代咪啉，得到所需化合物，從而製備化合物**21**。MS (m/z) 781 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 7.73 (d, 1H), 7.46 - 7.37 (m, 1H), 7.31 (q, 1H), 7.17 (d, 1H), 6.94 - 6.67 (m, 2H), 6.36 - 6.27 (m, 2H), 5.22 (dd, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.70 (q, 2H), 3.19 - 3.03 (m, 2H), 2.73 (t, 2H), 2.61 - 2.43 (m, 4H), 2.37 (d, 6H)。

實例22



【0502】 合成(1-(6-(3-氰基-4-氟苯基)-2-(3-甲基-3-((三甲基矽烷基)氧基)丁-1-炔-1-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)胺基甲酸三級丁酯(**22A**)：向**18B** (80 mg，0.144 mmol)於DCM (1 mL)中之溶液中添加3-氯過氧苯甲酸(77%純度，11 mg，0.055 mmol)。攪拌反應物1小時。反應物混合物用EtOAc (20 mL)稀釋且用NaHCO₃ (水溶液)洗滌。分離有機層且真空濃縮至乾燥。向三甲基((2-甲基丁-3-炔-2-基)氧基)矽烷(0.112 mL，0.575 mmol)於四氫呋喃(1 mL)中之溶液中添加0.29 mL 氯化異丙基鎂溶液(2.0 M於THF中)。藉由針頭將混合物轉移至前述反應物之粗產物中且攪拌10分鐘。將乙酸(1 mL)添加至混合物中。反應物用

EtOAc (50 mL)稀釋且用NaHCO₃ (水溶液)洗滌。分離有機層且真空濃縮至乾燥。過濾混合物且在製備型逆相HPLC上使用20-80% B經20 min純化濾液(A=0.1%TFA/H₂O；B=0.1%TFA/乙腈)。合併如藉由LC/MS所測定之純分液且凍乾，得到**22A**。MS (*m/z*) 665 [M+H]⁺。

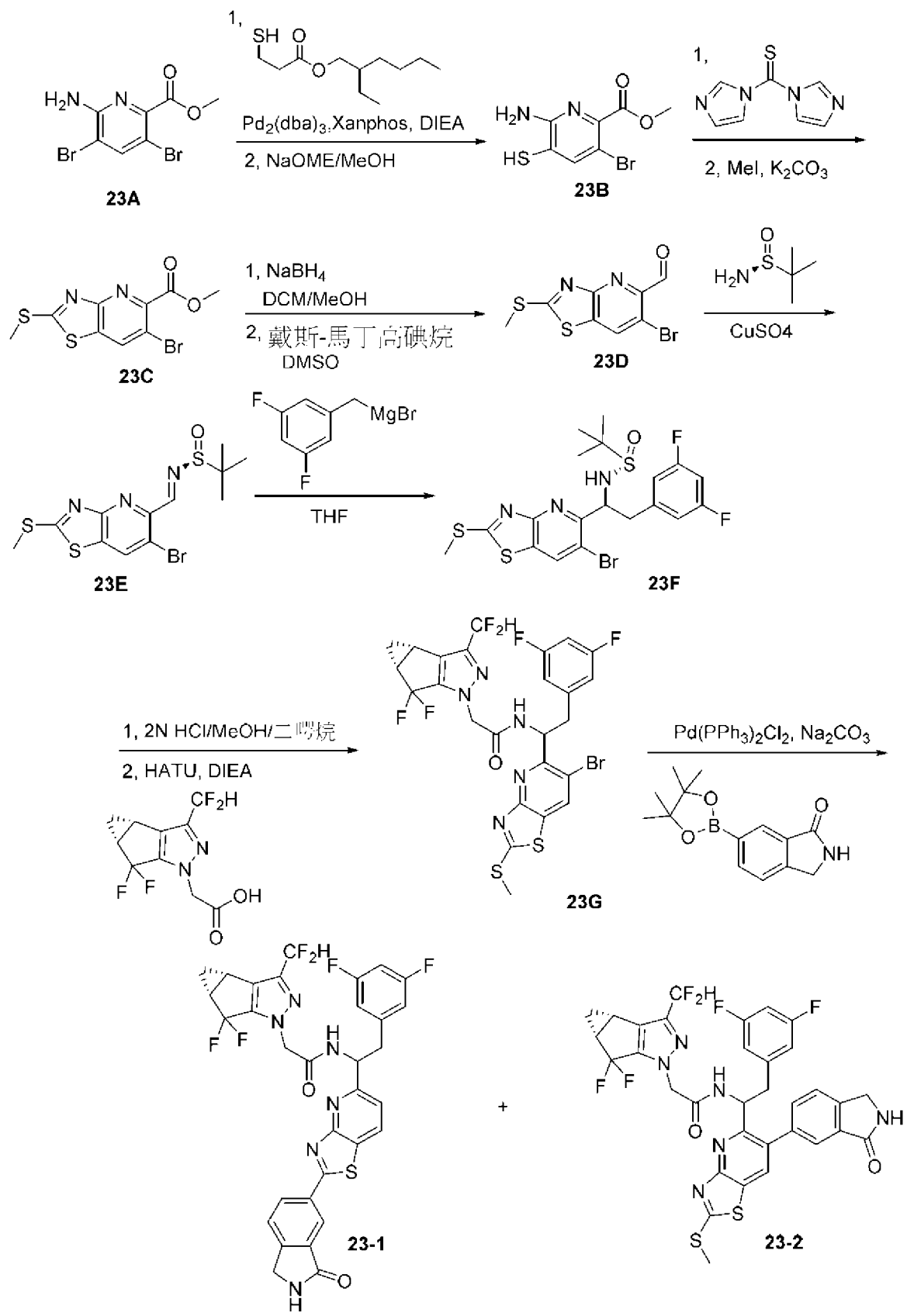
【0503】 合成5-(5-(1-胺基-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-氯-2-(3-羥基-3-甲基丁-1-炔-1-基)-2,3-二氫噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-氟苯甲腈鹽酸鹽(**22B**)：攪拌**22A** (30 mg, 0.057 mmol)於含4 N HCl之二噁烷中之溶液30分鐘。移除溶劑且真空乾燥。粗產物不經進一步純化即使用。MS (*m/z*) 529 [M+H]⁺。

【0504】 合成5-(2-氯-5-(1-(2-(3-(二氟甲基)-4,4,7,7-四氟-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-1-基)乙醯胺基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-(3-羥基-3-甲基丁-1-炔-1-基)-2,3-二氫噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-氟苯甲醯胺(**22C**)：向**22B** (來自前一步驟之粗產物)、2-(3-(二氟甲基)-4,4,7,7-四氟-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-1-基)乙酸(220 mg, 0.73 mmol)及HATU (238 mg, 0.06 mmol)於DMF (3 mL)中之溶液中添加二異丙基乙胺(0.1 mL)。在室溫下攪拌反應物90 min。在製備型逆相HPLC上使用20-80% B經20 min純化反應混合物(A=0.1%TFA/H₂O；B=0.1%TFA/乙腈)。合併如藉由LC/MS所測定之純分液且凍乾，得到**22C**。MS (*m/z*) 813 [M+H]⁺。

【0505】 合成5-(2-氯-5-(1-(2-(3-(二氟甲基)-4,4,7,7-四氟-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-1-基)乙醯胺基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-(3-羥基-3-甲基丁-1-炔-1-基)-2,3-二氫噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-氟苯甲醯胺(**22**)：根據針對實例3之合成所呈現之方法用**22C**取代**3K**，得到所需化合物，從而製備化合物**22**：MS (*m/z*) 831 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.24 (d, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.73 - 7.53 (m, 3H), 7.50 (ddd, 1H), 7.36 (dd, 1H), 6.91 (ddd, 2H), 6.67 - 6.49 (m, 2H), 5.23 (td, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.13 -

2.99 (m, 2H), 1.46 (s, 6H)。

實例23



【0506】 合成6-胺基-3-溴-5-巰基吡啶甲酸甲酯(**23B**)：向圓底燒瓶中添加6-胺基-3,5-二溴吡啶甲酸甲酯(930 mg, 3 mmol)、*i*-Pr₂NEt (1.05 ml, 6 mmol)及1,4-二噁烷(15 mL)。將混合物抽空且用氮氣回填(3次循環)。添加催化劑Pd₂(dba)₃ (138 mg, 0.15 mmol)、Xantphos (174 mg, 0.3 mmol)及3-巰基丙酸2-乙基己酯(0.68 mL, 3 mmol)，隨後使批料再脫氣兩次。使反應物溫和回流12 h，隨後使其冷卻至室溫。混合物經由玻璃纖維濾紙過濾且用EtOAc洗滌。濃縮濾液至乾燥，且向殘餘物中添加THF (15 mL)及含20% NaOEt之EtOH (6mmol)，隨後使混合物在室溫下老化1 h。混合物用1 N HCl酸化至pH 5至7且用EtOAc萃取5次。分離有機層且真空濃縮至乾燥。藉由急驟管柱層析(20% EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到**23B**。MS (*m/z*) 263 [M+H]⁺。

【0507】 合成6-溴-2-(甲硫基)噻唑并[4,5-*b*]吡啶-5-甲酸甲酯(**23C**)：向化合物**23B** (603 mg, 2.3 mmol)於THF (10 mL)中之懸浮液中添加1,1'-硫羰基二咪唑(703 mg, 3.94 mmol)。隨後加熱反應物至回流，保持2小時。移除溶劑，且將殘餘物溶解於EtOAc (50 mL)中且用水及鹽水洗滌。將有機層濃縮且真空乾燥。將粗化合物溶解於DMF (8 mL)中，且將碳酸鉀(354 mg, 2.56 mmol)及碘甲烷(0.174 mL, 2.79 mmol)添加至溶液中。隨後攪拌溶液5小時，用EtOAc稀釋，且用水及鹽水洗滌。分離有機層且真空濃縮至乾燥。藉由急驟管柱層析(30% EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到化合物**23C**。MS (*m/z*) 319 [M+H]⁺。

【0508】 合成6-溴-2-(甲硫基)噻唑并[4,5-*b*]吡啶-5-甲醛**23D**：向化合物**23C** (1.3 g, 4.1 mmol)於DCM/MeOH (1:1, 20 mL)中之溶液中添加硼氫化鈉(0.93 g, 24.5 mmol)。緩慢添加飽和NH₄Cl溶液(100 mL)及水

(100 mL)，且用EtOAc萃取所得混合物。合併之有機層經MgSO₄乾燥，且濃縮。在不進一步純化之情況下，將粗產物(0.8 g，2.76 mmol)溶解於DMSO (10 mL)中，且將戴斯-馬丁高碘烷(1.17 g，2.76 mmol)添加至溶液中。隨後攪拌反應物1小時，用EtOAc (50 mL)稀釋，且用NaHCO₃ (水溶液)洗滌。分離有機層且真空濃縮至乾燥。藉由急驟管柱層析(20% EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到化合物**23D**。MS (*m/z*) 289 [M+H]⁺。

【0509】 合成(S)-N-((6-溴-2-(甲硫基)噻唑并[4,5-b]吡啶-5-基)亞甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(**23E**)：將硫酸銅(II)(無水672 mg，4.2 mmol)添加至化合物**23D** (600 mg，1.875 mmol)及(S)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(250.8 mg，2.07 mmol)於DCM (5 ml)中之溶液中。在室溫下攪拌懸浮液隔夜。將反應物過濾且用DCM (3×20 ml)洗滌。濃縮濾液。藉由急驟管柱(30% EtOAc/己烷)純化粗產物，得到化合物**23E**。MS (*m/z*) 392 [M+H]⁺。

【0510】 合成(S)-N-(1-(6-溴-2-(甲硫基)噻唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(**23F**)：在-78℃將溴化(3,5-二氟苯基)鎂(0.25 M於乙醚中，4.5 ml，1.12 mmol)逐滴添加至化合物**23E** (520 mg，1.0 mmol)於THF (15 ml)中之溶液中。在-78℃攪拌反應物1小時。將氯化銨(水溶液，10 ml)添加至反應物中，且使混合物升溫至室溫。用EtOAc (2×30 ml)萃取混合物。有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟管柱(50% EtOAc/己烷)純化粗產物，得到化合物**23F** (兩種異構體之比率為2:1)。MS (*m/z*) 520 [M+H]⁺。

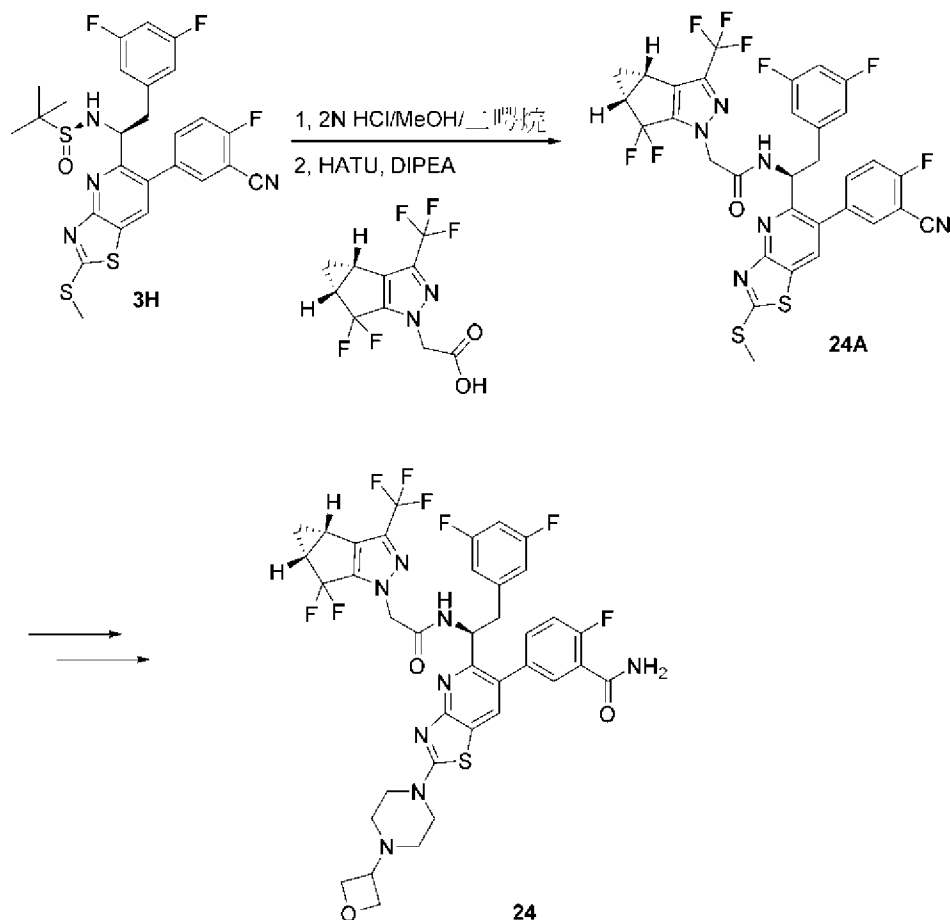
【0511】 合成(1-(6-溴-2-(甲硫基)噻唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)胺基甲酸三級丁酯(**23G**)：根據針對實例15之合成所呈現

之方法用**23F**取代**15D**且用2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酸(根據WO2014110297製備)取代2-(4,4,7,7-四氟-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氫-1H-吡唑-1-基)乙酸，得到化合物**23G**，從而製備化合物**23G**：MS (m/z) 680 $[M+H]^+$ 。

【0512】 合成2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡唑-1-基)-N-((S)-2-(3,5-二氟苯基)-1-(2-(3-側氧基異吲哚啉-5-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-5-基)乙基)乙醯胺(**23-1**)及2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡唑-1-基)-N-((S)-2-(3,5-二氟苯基)-1-(2-(甲硫基)-6-(3-側氧基異吲哚啉-5-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-5-基)乙基)乙醯胺(**23-2**)：向微波管中裝入化合物**23G** (58 mg, 0.0875 mmol)、6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼啉-2-基)異吲哚啉-1-酮(26 mg, 0.1 mmol)、LiCl (6 mg, 0.15 mmol)、Na₂CO₃ (19 mg, 0.18 mmol)及Pd(PPh₃)₂Cl₂ (5 mg)。向混合物中添加1 mL DME、0.2 mL DMF及0.2 mL H₂O。在微波合成器中將混合物加熱至140°C，保持20 min。冷卻下來且經由針筒過濾器過濾後，在逆相HPLC上用乙腈及水(含0.1% TFA)溶離來純化反應混合物，得到**23-1**及**23-2**。化合物**23-1**：MS (m/z) 669 $[M+H]^+$ ；¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 8.84 (d, 1H), 8.56 - 8.39 (m, 2H), 7.80 (d, 1H), 7.38 (dd, 1H), 6.88 - 6.64 (m, 3H), 5.43 (d, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.38 (d, 1H), 3.22 (d, 1H), 2.61 - 2.38 (m, 2H), 1.36 (d, 1H), 1.05 (s, 1H)。化合物**23-2**：MS (m/z) 715 $[M+H]^+$ ；¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 8.56 - 8.36 (m, 2H), 7.82 - 7.70 (m, 1H), 7.37 (dd, 1H), 6.90 - 6.48 (m, 3H), 5.43 (dt, 1H), 4.53 (d, 2H), 3.38 (ddd, 1H),

3.26 - 3.16 (m, 1H), 2.44 (ddd, 2H), 1.39 - 1.29 (m, 1H), 1.05 (dt, 1H)。

實例24

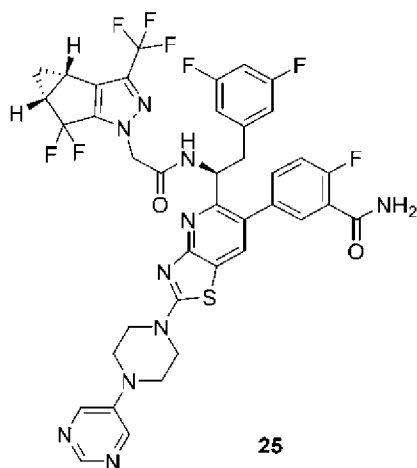


【0513】合成N-((S)-1-(6-(3-氰基-4-氟苯基)-2-(甲硫基)噻唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙醯胺(**24A**)：攪拌**3H** (400 mg, 0.72 mmol)於2 N鹽酸鹽(2 mL甲醇/2 mL二噁烷)中之溶液30分鐘。移除溶劑且真空乾燥。向粗產物2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙酸(根據WO2014110297製備, 206 mg, 0.73 mmol)及HATU (278 mg, 0.73 mmol)於DMF (3 mL)中之溶液中添加二異丙基乙胺(0.4 mL, 2.16 mmol)。在室溫下攪拌反應物90 min。在製備型逆相HPLC上使用20-80% B經20 min純化反應混合物(A=0.1%TFA/H₂O; B=0.1%TFA/乙腈)。合併

如藉由LC/MS所測定之純分液且凍乾，得到化合物**24A**。MS (m/z) 721 $[M+H]^+$ 。

【0514】合成5-(5-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙醯胺基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-(4-(氧環丁-3-基)哌啶-1-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-氟苯甲醯胺(**24**)：根據針對實例3之合成所呈現之方法用**24A**取代**3J**且用1-(氧環丁-3-基)哌啶取代咪啉，得到所需化合物，從而製備化合物**24**。MS (m/z) 833 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 8.73 (s, 0H), 7.89 (s, 1H), 7.32 (s, 2H), 7.24 - 7.08 (m, 1H), 6.63 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 6.30 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 5.34 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.87 (d, $J = 8.8$ Hz, 4H), 4.80 - 4.68 (m, 2H), 4.18 (s, 1H), 3.99 (s, 4H), 3.24 - 2.93 (m, 5H), 2.48 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.40 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 1.12 (s, 1H)。

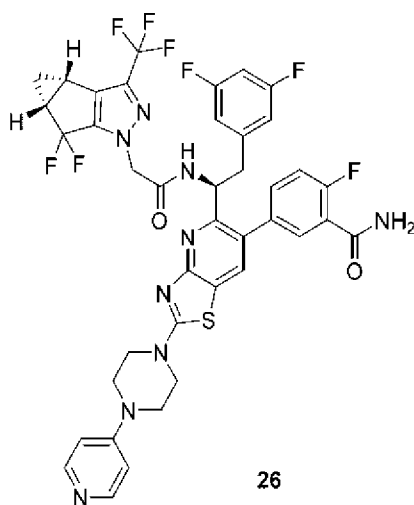
實例25



【0515】合成5-(5-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙醯胺基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-(4-(嘧啶-5-基)哌啶-1-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-氟苯甲醯胺(**25**)：根據針對實例3之合成所呈現之方法用**24A**取代**3J**且用5-(哌啶-

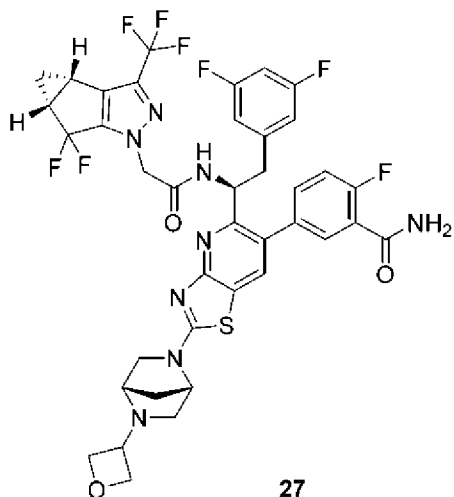
1-基)嘧啶取代咪啉，得到所需化合物，從而製備化合物**25**。MS (m/z) 855 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 8.62 (s, 1H), 8.58 (s, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.23 - 7.12 (m, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.32 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 5.37 - 5.28 (m, 1H), 4.87 (s, 2H), 3.96 (s, 4H), 3.58 (d, J = 5.4 Hz, 4H), 3.10 (dd, J = 22.6, 7.9 Hz, 2H), 2.71-2.4 (m, 2H) 1.40 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 1.12 (s, 1H)。

實例26



【0516】合成5-(5-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙醯胺基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-(4-(吡啶-4-基)哌啶-1-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-氟苯甲醯胺(**26**)：根據針對實例3之合成所呈現之方法用**24A**取代**3J**且用1-(吡啶-4-基)哌啶取代咪啉，得到所需化合物，從而製備化合物**26**。MS (m/z) 854 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 8.20 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.28 - 7.10 (m, 3H), 6.63 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 5.34 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.01 (s, 8H), 3.20 - 2.98 (m, 1H), 2.64 - 2.39 (m, 3H), 1.40 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 1.12 (s, 1H)。

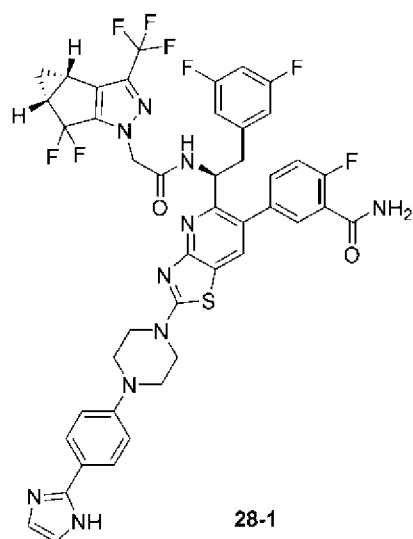
實例27



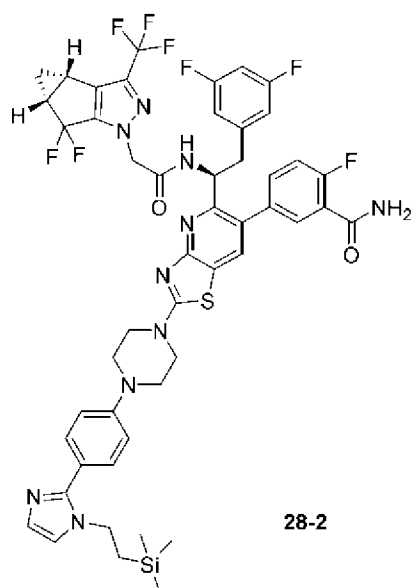
27

【0517】合成5-(5-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙醯胺基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((1S,4S)-5-(氧環丁-3-基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-氟苯甲醯胺(**27**)：根據針對實例3之合成所呈現之方法用**24A**取代**3J**且用(1S,4S)-2-(氧環丁-3-基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷取代咪啉，得到所需化合物，從而製備化合物**27**。MS (m/z) 845 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 7.91 (s, 1H), 7.33 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.25 - 7.12 (m, 1H), 6.65 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 5.33 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 5.08 - 4.89 (m, 3H), 4.79 - 4.68 (m, 1H), 4.64 (d, J = 8.3 Hz, 3H), 3.92 (dd, J = 27.7, 10.0 Hz, 4H), 3.45 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.18 - 2.98 (m, 2H), 2.55 - 2.36 (m, 5H), 1.40 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 1.11 (s, 1H)。

實例28



28-1

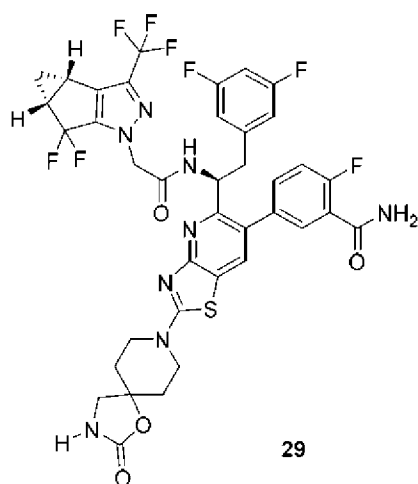


28-2

【0518】 合成5-(2-(4-(4-(1H-咪唑-2-基)苯基)哌啶-1-基)-5-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙醯胺基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-氟苯甲醯胺(**28-1**)及5-(5-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙醯胺基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-(4-(4-(1-(2-(三甲基矽烷基)乙基)-1H-咪唑-2-基)苯基)哌啶-1-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-氟苯甲醯胺(**28-2**)：根據針對實例3之合成所呈現之方法用**24A**取代**3J**並用1-(4-(1H-咪唑-2-基)苯基)哌啶取代咪啉，得到化合物**28-1**，且用**24A**取代**3J**並用1-(4-(1-(2-(三甲基矽烷基)乙基)-1H-咪唑-2-基)苯基)哌啶取代咪啉，得到化合物**28-2**，從而製備化合物**28-1**及**28-2**。化合物**28-1**：MS (m/z) 919 [M+H]⁺；¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 7.86 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.41 - 7.26 (m, 3H), 7.20 (dd, J = 20.6, 9.2 Hz, 3H), 6.64 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 5.41 - 5.25 (m, 1H), 4.87 (s, 2H), 3.94 (s, 4H), 3.65 (t, J = 5.3 Hz, 4H), 3.19 - 2.99 (m, 2H), 2.60 - 2.36 (m, 2H), 1.40 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 1.12 (s, 1H)。化合物**28-2**：MS (m/z) 1019 [M+H]⁺；¹H NMR (400

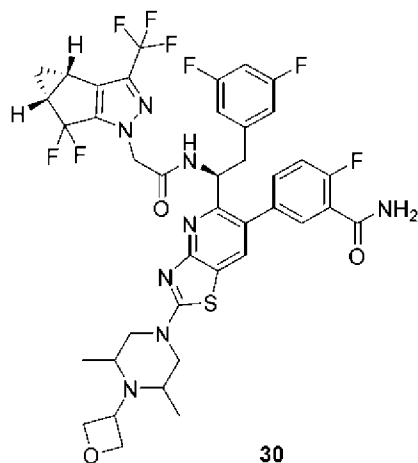
MHz, 甲醇-d₄) δ 7.87 (s, 1H), 7.83 - 7.68 (m, 3H), 7.61 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.41 - 7.08 (m, 3H), 6.65 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.32 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 5.53 (s, 2H), 5.44 - 5.28 (m, 1H), 4.87 (s, 2H), 3.95 (s, 4H), 3.70 (dd, $J = 15.9, 7.4$ Hz, 7H), 3.21 - 2.98 (m, 2H), 2.61 - 2.35 (m, 2H), 1.40 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 1.12 (s, 1H), 1.06 - 0.87 (m, 2H), 0.00 (s, 9H)。

實例29



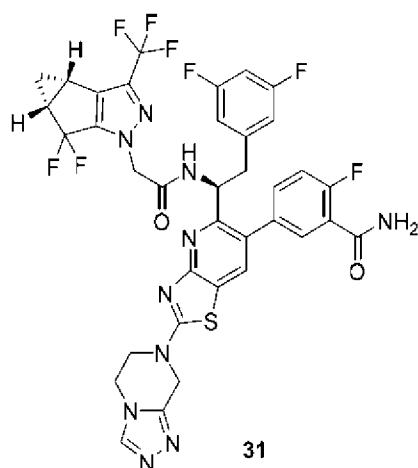
【0519】合成5-(5-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙醯胺基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-(2-側氧基-1-氧雜-3,8-二氮螺[4.5]癸-8-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-氟苯甲醯胺(29)：根據針對實例3之合成所呈現之方法用24A取代3J且用1-氧雜-3,8-二氮螺[4.5]癸-2-酮取代咪啉，得到所需化合物，從而製備化合物29。MS (m/z) 847 [$M+H$]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 7.87 (s, 1H), 7.41 - 7.24 (m, 2H), 7.25 - 7.05 (m, 1H), 6.65 (t, $J = 9.3$ Hz, 1H), 6.32 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 5.38 - 5.26 (m, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.73 (t, $J = 12.6$ Hz, 2H), 3.44 (s, 2H), 3.19 - 2.96 (m, 2H), 2.48 (dd, $J = 8.1, 4.2$ Hz, 1H), 2.14 (d, $J = 13.7$ Hz, 2H), 2.02 (t, $J = 12.5$ Hz, 2H), 1.39 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 1.11 (s, 1H)。

實例30



【0520】合成5-(5-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙醯胺基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-(3,5-二甲基-4-(氧環丁-3-基)哌咻-1-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-氟苯甲醯胺(**30**)：根據針對實例3之合成所呈現之方法用**24A**取代**3J**且用2,6-二甲基-1-(氧環丁-3-基)哌咻取代咪啉，得到所需化合物，從而製備化合物**30**。MS (m/z) 861 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 7.81 (s, 1H), 7.34 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.24 - 7.09 (m, 1H), 6.62 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 5.41 - 5.28 (m, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.76 (d, J = 4.1 Hz, 2H), 4.72-4.65 (m, 2H), 4.50 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.28 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.22 - 3.09 (m, 1H), 3.03 (dd, J = 13.8, 6.5 Hz, 3H), 2.47 (dd, J = 7.8, 4.1 Hz, 1H), 1.27 (s, 2H), 1.13 (d, J = 6.7 Hz, 7H)。

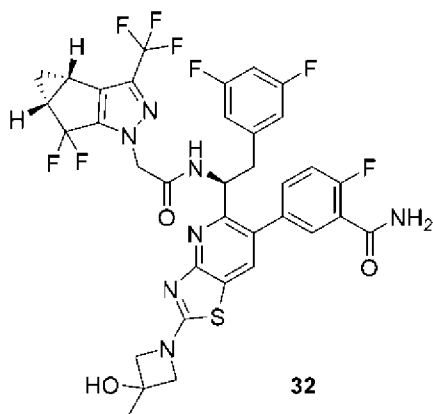
實例31



31

【0521】合成5-(5-((S)-1-(2-(((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙醯胺基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-(5,6-二氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7(8H)-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-氟苯甲醯胺(**31**)：根據針對實例3之合成所呈現之方法用**24A**取代**3J**且用5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶取代咪啉，得到所需化合物，從而製備化合物**31**。MS (m/z) 815 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 8.91 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.41 - 7.25 (m, 2H), 7.25 - 7.09 (m, 1H), 6.64 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 5.34 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 5.29 - 5.19 (m, 2H), 4.87 (s, 2H), 4.46 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 4.27 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.20 - 2.95 (m, 2H), 2.52-2.41 (m, 2H), 1.40 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 1.12 (s, 1H)。

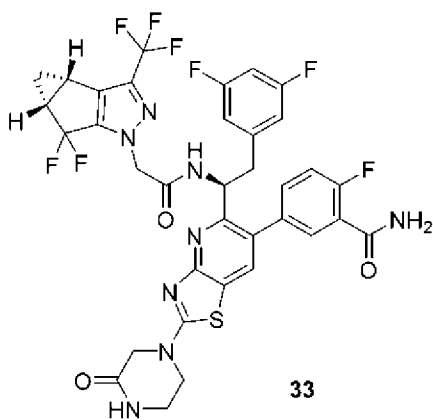
實例32



32

【0522】合成5-(5-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙醯胺基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-(3-羥基-3-甲基氮雜環丁-1-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-氟苯甲醯胺(**32**)：根據針對實例3之合成所呈現之方法用**24A**取代**3J**且用3-甲基氮雜環丁-3-醇取代咪啉，得到所需化合物，從而製備化合物**32**。MS (m/z) 778 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 7.86 (s, 1H), 7.34 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.18 (dd, J = 10.7, 8.5 Hz, 1H), 6.64 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 5.32 (dd, J = 8.9, 6.3 Hz, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.32 - 4.12 (m, 4H), 3.14 (dd, J = 12.9, 9.0 Hz, 1H), 3.06 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 2.51-2.41 (m, 2H), 1.59 (s, 3H), 1.39 (q, J = 7.4 Hz, 1H), 1.10 (s, 1H)。

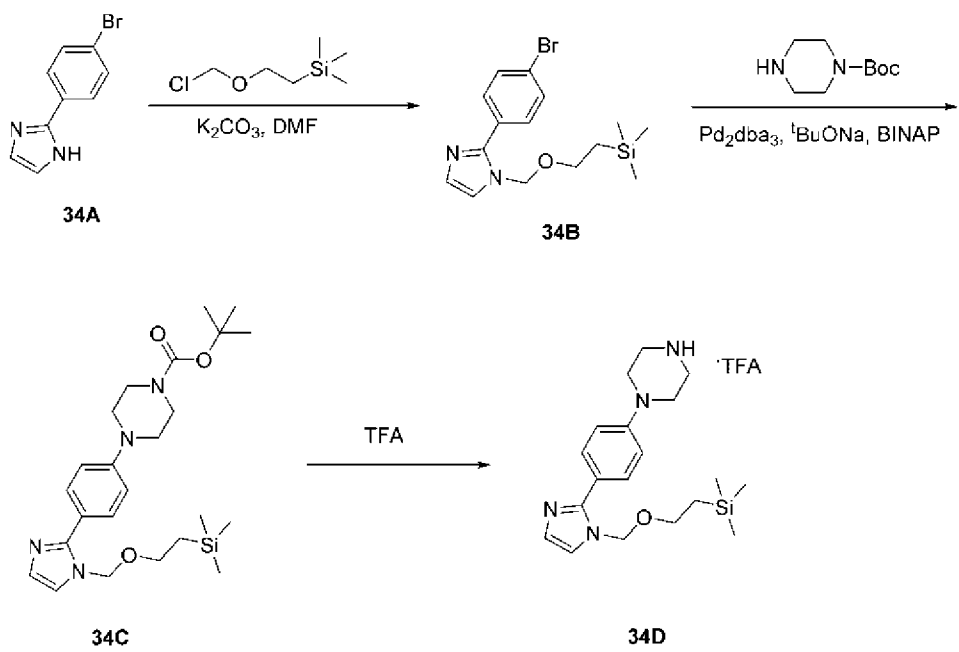
實例33

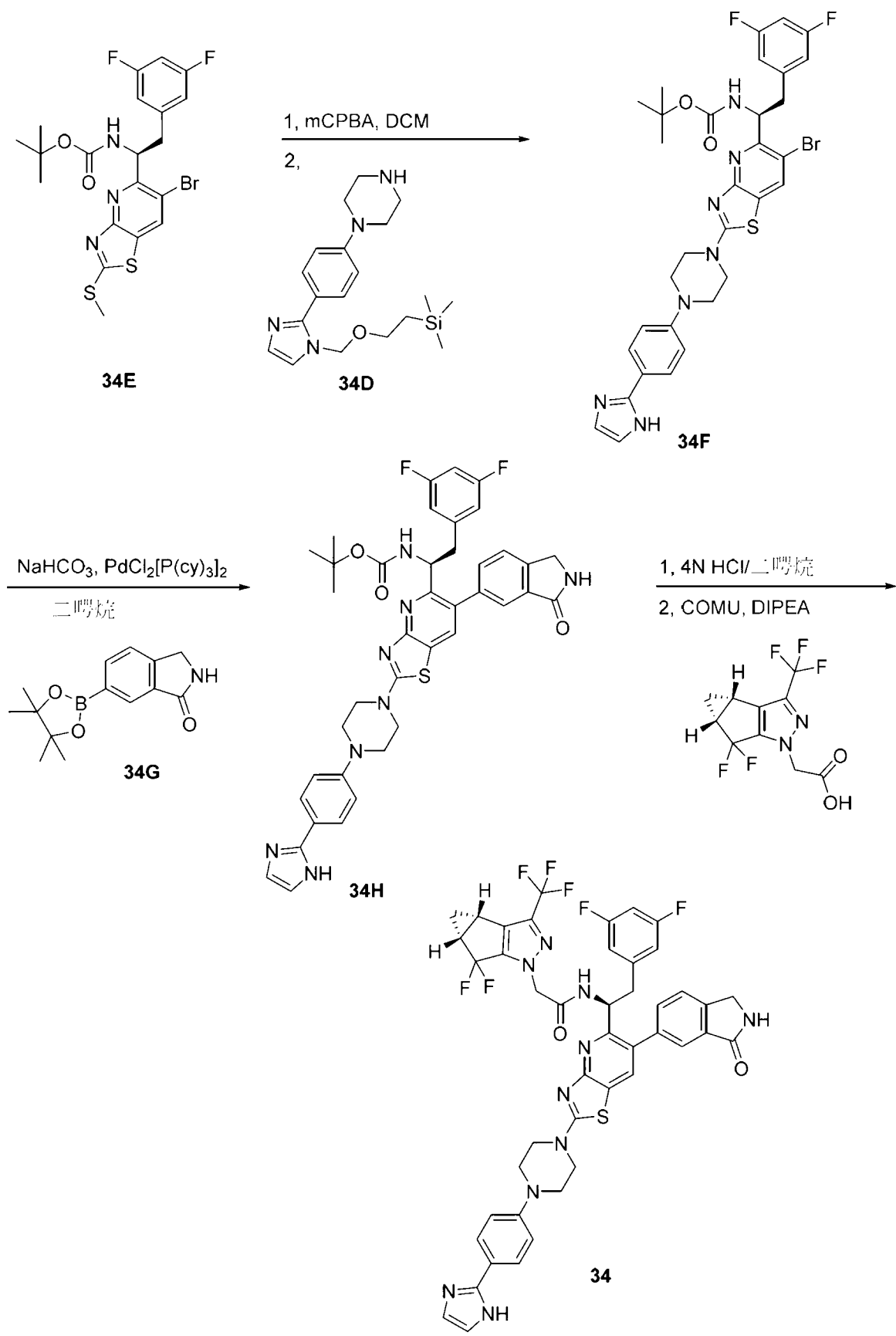


【0523】合成5-(5-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙醯胺基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-(3-側氧基哌啶-1-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-氟苯甲醯胺(**33**)：根據針對實例3之合成所呈現之方法用**24A**取代**3J**且用哌啶-2-酮取代咪啉，得到所需化合物，從而製備化合物**33**。MS (m/z) 791 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 7.82 (s, 1H), 7.33 - 7.18 (m, 2H), 7.11 (dd,

J = 10.7, 8.5 Hz, 1H), 6.64 - 6.49 (m, 1H), 6.30 - 6.18 (m, 2H), 5.26 (dd, J = 8.8, 6.2 Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.29 (s, 2H), 3.86 (dd, J = 6.4, 4.5 Hz, 2H), 3.48 (dd, J = 6.3, 4.5 Hz, 2H), 3.06 (dd, J = 13.0, 8.8 Hz, 1H), 2.97 (dd, J = 12.9, 6.3 Hz, 1H), 2.56 (s, 1H), 2.41 (ddd, J = 12.0, 8.0, 4.1 Hz, 1H), 1.32 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 1.04 (s, 1H)。

實例34





【0524】 合成2-(4-溴苯基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑(34B)：向2-(4-溴苯基)-1H-咪唑於5 mL DMF中之溶液中添加碳酸鉀

第 237 頁(發明說明書)

(1.25 g, 9.1 mmol)及2-(三甲基矽烷基)乙氧基甲基氯(1.51 g, 9.1 mmol)。攪拌反應物隔夜。反應物用EtOAc (100 mL)稀釋且用水(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌。將有機層分離且真空濃縮至乾燥，得到化合物**34B**，其不經進一步純化。MS (m/z) 353 [M+H]⁺。

【0525】 合成4-(4-(1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-2-基)苯基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(**34C**)：將哌啶-1-甲酸三級丁酯(950 mg, 5.1 mmol)、**34B** (1500 mg, 4.25 mmol)、2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘(110 mg, 0.17 mmol)、參(二苯亞甲基丙酮)二鈹(77.8 mg, 0.085 mmol)、三級丁醇鈉(571 mg, 5.94 mmol)及甲苯(16 mL)之溶液置於100 mL圓底燒瓶中，在回流下於油浴中攪拌隔夜，且真空濃縮。經由矽膠管柱(EtOAc/己烷(70%))純化產生化合物**34C**。MS (m/z) 459 [M+H]⁺。

【0526】 合成1-(4-(1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-2-基)苯基)哌啶2,2,2-三氟乙酸酯(**34D**)：攪拌**34C**於2 mL三氟乙酸中之溶液30分鐘。移除TFA且高真空乾燥殘餘物，得到化合物**34D**。MS (m/z) 359 [M+H]⁺。

【0527】 合成(S)-(1-(2-(4-(4-(1H-咪唑-2-基)苯基)哌啶-1-基)-6-溴噻唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)胺基甲酸三級丁酯(**34F**)：向**34E** (80 mg, 0.155 mmol)於DCM (6 mL)中之溶液中添加3-氯過氧苯甲酸(77%純度, 69.4 mg, 0.31 mmol)。攪拌反應物1小時。將**34D** (366 mg, 0.78 mmol)及N,N-二異丙基乙胺(0.81 mL, 4.65 mmol)添加至混合物中。6小時後，將反應物用EtOAc (20 mL)稀釋，且用10 mL飽和碳酸氫鈉(水溶液)洗滌。分離有機層且真空濃縮至乾燥。在製備型逆相HPLC上使用20-80% B經20 min純化反應混合物(A=0.1%TFA/H₂O；

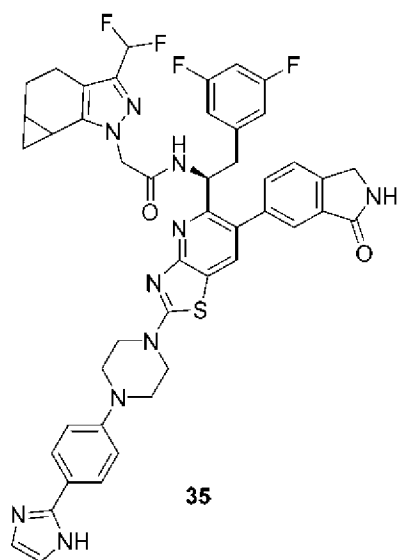
B=0.1%TFA/乙腈)。合併如藉由LC/MS所測定之純分液且凍乾，得到化合物**34F**。MS (m/z) 696 [M+H]⁺。

【0528】 合成(S)-(1-(2-(4-(4-(1H-咪唑-2-基)苯基)哌啶-1-基)-6-(3-側氧基異吲哚啉-5-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)胺基甲酸三級丁酯(**34H**)：向**34F** (20 mg, 0.029 mmol)、6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼啉-2-基)異吲哚啉-1-酮(11.2 mg, 0.043 mmol)、1 N碳酸氫鈉(0.086 mL)於1 mL二噁烷中之懸浮液中添加二氯雙(三環己基膦)鈹(II)(2.12 mg)。在130°C下藉由微波反應器加熱反應物10分鐘。過濾混合物，且在製備型逆相HPLC上使用20-80% B經20 min純化濾液(A=0.1%TFA/H₂O；B=0.1%TFA/乙腈)。合併如藉由LC/MS所測定之純分液且凍乾，得到化合物**34H**。MS (m/z) 749 [M+H]⁺。

【0529】 合成N-((S)-1-(2-(4-(4-(1H-咪唑-2-基)苯基)哌啶-1-基)-6-(3-側氧基異吲哚啉-5-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙醯胺(**34**)：攪拌**34H** (8 mg, 0.011 mmol)於含4 N鹽酸鹽之二噁烷(2 mL)中之溶液1小時。移除溶劑且真空乾燥。將粗產物2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙酸(3 mg, 0.011 mmol)及(1-氰基-2-乙氧基-2-側氧基亞乙基胺基氧基)二甲基胺基-(N-咪啉基)-碳離子六氟磷酸鹽(4.58 mg, 0.011 mmol)溶解於DMF (1 mL)中，且將二異丙基乙胺(0.004 mL, 0.021 mmol)添加至溶液中。在室溫下攪拌反應物90 min。在製備型逆相HPLC上使用20-80% B經20 min純化反應混合物(A=0.1%TFA/H₂O；B=0.1%TFA/乙腈)。合併如藉由LC/MS所測定之純分液且凍乾，得到所

需化合物。MS (m/z) 913 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 7.90 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.52 (s, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.31 - 7.15 (m, 3H), 6.63 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 6.26 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 5.47 - 5.32 (m, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 3.95 (s, 4H), 3.66 (t, J = 5.3 Hz, 4H), 3.17 - 2.99 (m, 2H), 2.52-2.42 (m, 2H), 1.47 - 1.33 (m, 1H), 1.13 (s, 1H)。

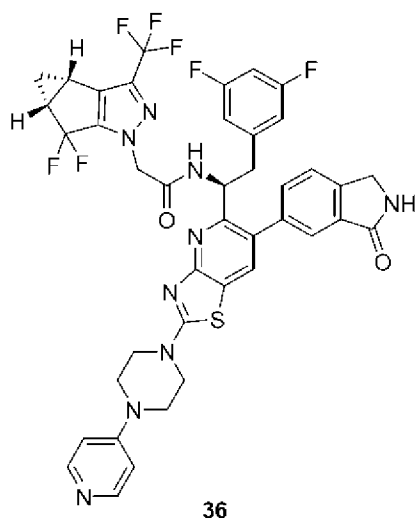
實例35



【0530】 合成N-((S)-1-(2-(4-(4-(1H-咪唑-2-基)苯基)哌咻-1-基)-6-(3-側氧基異吡啶啉-5-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-(3-(二氟甲基)-5,5a,6,6a-四氫環丙[g]吡啶-1(4H)-基)乙醯胺(**35**)：根據針對實例34之合成所呈現之方法利用**34E**且用2-(3-(二氟甲基)-5,5a,6,6a-四氫環丙[g]吡啶-1(4H)-基)乙酸(根據WO2013006738製備)取代2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙酸，得到所需化合物，從而製備化合物**35**。MS (m/z) 873 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 7.93 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.52 (s, 2H), 7.35 (s,

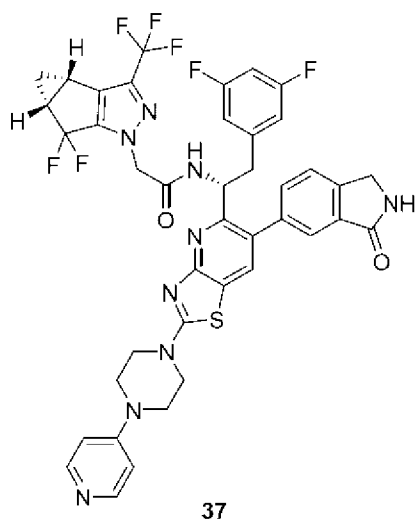
1H), 7.23 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.81 - 6.42 (m, 2H), 6.30 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 5.40 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.96 - 4.85 (m, 3H), 4.49 (s, 2H), 3.96 (s, 4H), 3.65 (t, $J = 5.2$ Hz, 4H), 3.14 - 2.91 (m, 2H), 2.68 (s, 1H), 2.2-2.14 (m, 1H), 1.77 (dd, $J = 28.6, 24.2$ Hz, 2H), 1.57 (s, 1H), 1.04 - 0.81 (m, 1H), 0.64 (d, $J = 26.6$ Hz, 1H)。

實例36



【0531】 合成2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡唑-1-基)-N-((S)-2-(3,5-二氟苯基)-1-(6-(3-側氧基異吲哚啉-5-基)-2-(4-(吡啶-4-基)哌啶-1-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-5-基)乙基)乙醯胺(**36**)：根據針對實例34之合成所呈現之方法利用**34E**且用1-(吡啶-4-基)哌啶取代**34D**，得到所需化合物，從而製備化合物**36**。MS (m/z) 848 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 8.20 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.56 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.24 (d, $J = 7.6$ Hz, 3H), 6.63 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.25 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 5.38 (dd, $J = 8.7, 6.1$ Hz, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.02 (s, 8H), 3.18 - 2.95 (m, 2H), 2.59 - 2.33 (m, 2H), 1.40 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H), 1.13 (s, 1H)。

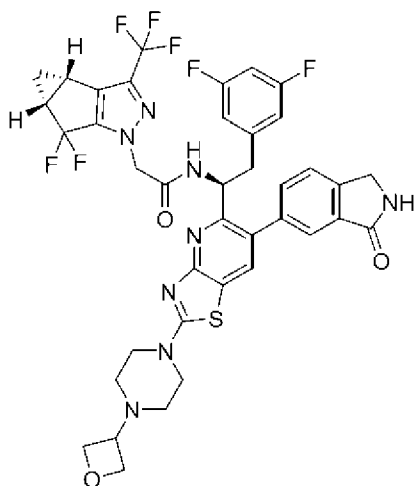
實例37



37

【0532】 合成2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)-N-((R)-2-(3,5-二氟苯基)-1-(6-(3-側氧基異吲哚啉-5-基)-2-(4-(吡啶-4-基)哌啶-1-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-5-基)乙基)乙醯胺(**37**)：根據針對實例34之合成所呈現之方法利用**34E**且用(R)-(1-(6-溴-2-(甲硫基)噻唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)胺基甲酸三級丁酯取代**34E**並用1-(吡啶-4-基)哌啶取代**34D**，得到所需化合物，從而製備化合物**37**。MS (m/z) 848 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 8.20 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.57 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.36 - 7.21 (m, 3H), 6.63 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 5.48 - 5.33 (m, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.02 (s, 8H), 3.12 - 2.95 (m, 2H), 2.51-2.41 (m, 2H), 1.38 (q, J = 7.3 Hz, 1H), 1.10 (s, 1H)。

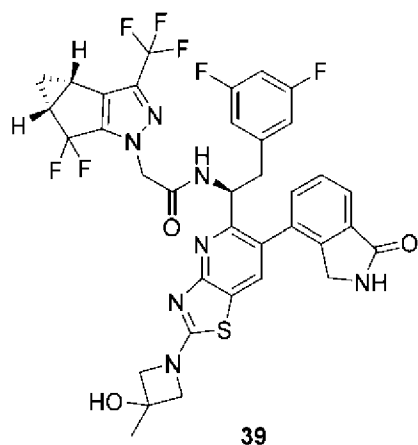
實例38



38

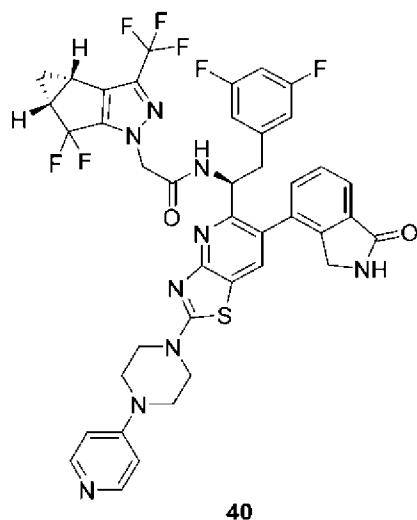
【0533】 合成2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡唑-1-基)-N-((S)-2-(3,5-二氟苯基)-1-(2-(4-(氧環丁-3-基)哌啶-1-基)-6-(3-側氧基異吲哚啉-5-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-5-基)乙基)乙醯胺(**38**)：根據針對實例34之合成所呈現之方法利用**34E**且用1-(氧環丁-3-基)哌啶取代**34D**，得到所需化合物，從而製備化合物**38**。MS (m/z) 827 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 7.95 (s, 1H), 7.55 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.62 (tt, J = 9.2, 2.3 Hz, 1H), 6.33 - 6.16 (m, 2H), 5.39 (dd, J = 8.5, 6.3 Hz, 1H), 4.88 (d, J = 3.3 Hz, 4H), 4.56 - 4.37 (m, 3H), 4.09 (q, J = 5.4 Hz, 4H), 3.42 (t, J = 5.3 Hz, 4H), 3.29 (p, J = 1.6 Hz, 2H), 3.15 - 2.96 (m, 2H), 2.60 (s, 0H), 2.51-2.41 (m, 2H), 1.50 - 1.32 (m, 1H), 1.12 (qt, J = 4.1, 3.0, 2.2 Hz, 1H)。

實例39



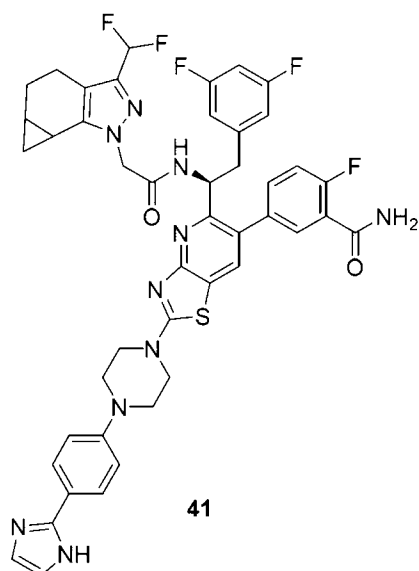
【0534】 合成2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)-N-((S)-2-(3,5-二氟苯基)-1-(2-(3-羥基-3-甲基氮雜環丁-1-基)-6-(1-側氧基異吲哚啉-4-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-5-基)乙基)乙醯胺(**39**)：根據針對實例34之合成所呈現之方法利用**34E**且用3-甲基氮雜環丁-3-醇取代**34D**並用2,3-二氫-1H-異吲唑-1-酮-4-羧酸頻哪醇酯取代**34G**，得到所需化合物，從而製備化合物**39**。MS (m/z) 772 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 7.84 (d, J = 33.6 Hz, 1H), 7.73 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.54 - 7.29 (m, 1H), 6.59 (dd, J = 64.5, 8.9 Hz, 2H), 6.23 (dd, J = 43.6, 7.5 Hz, 2H), 5.21 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.83 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 4.20 - 3.98 (m, 6H), 3.08 (dd, J = 22.6, 11.7 Hz, 1H), 2.40 (s, 2H), 1.52 (s, 3H), 1.41 - 1.21 (m, 2H), 1.03 (d, J = 30.9 Hz, 1H)。

實例40



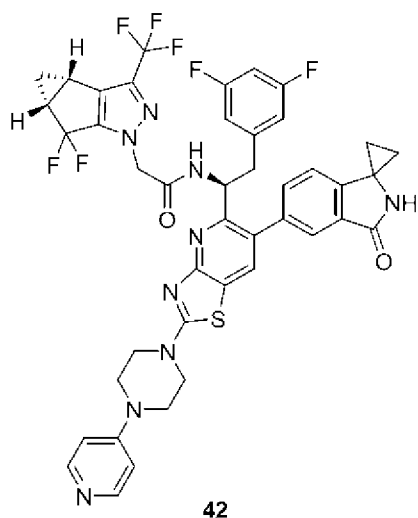
【0535】 合成2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)-N-((S)-2-(3,5-二氟苯基)-1-(6-(1-側氧基異吲哚啉-4-基)-2-(4-(吡啶-4-基)哌咻-1-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-5-基)乙基)乙醯胺(**40**)：根據針對實例34之合成所呈現之方法利用**34E**且用1-(吡啶-4-基)哌咻取代**34D**並用2,3-二氫-1H-異吲哚啉-1-酮-4-酮酸頻哪醇酯取代**34G**，得到所需化合物，從而製備化合物**40**。MS (m/z) 848 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 8.21 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.98 (d, J = 33.5 Hz, 1H), 7.82 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.70 - 7.37 (m, 2H), 7.24 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 6.86 - 6.51 (m, 1H), 6.31 (dd, J = 45.1, 7.6 Hz, 2H), 5.14 (d, J = 139.3 Hz, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.19 (dd, J = 40.3, 20.2 Hz, 1H), 4.02 (s, 8H), 3.33 (s, 1H), 3.23 - 3.08 (m, 1H), 3.00 (dt, J = 12.4, 6.3 Hz, 1H), 2.48 (s, 2H), 1.51 - 1.32 (m, 1H), 1.11 (d, J = 29.1 Hz, 1H)。

實例41



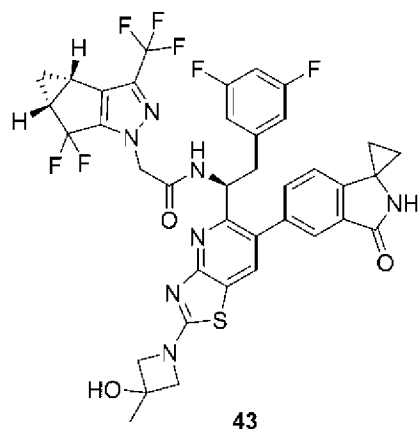
【0536】 合成5-(2-(4-(4-(1H-咪唑-2-基)苯基)哌啶-1-基)-5-((1S)-1-(2-(3-(二氟甲基)-5,5a,6,6a-四氫環丙[g]吡啶-1(4H)-基)乙醯胺基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-氟苯甲醯胺(**41**)：根據針對實例34之合成所呈現之方法利用**34E**且用(3-胺甲醯基-4-氟-苯基)醯酸取代**34G**並用2-(3-(二氟甲基)-5,5a,6,6a-四氫環丙[g]吡啶-1(4H)-基)乙酸取代2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙酸，得到所需化合物，從而製備化合物**41**。MS (m/z) 879 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 7.88 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.52 (s, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.23 (d, J = 9.1 Hz, 3H), 6.83 - 6.41 (m, 2H), 6.36 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 5.41 - 5.28 (m, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.03 - 3.85 (m, 4H), 3.65 (t, J = 5.3 Hz, 4H), 3.33 (s, 1H), 3.08 (dd, J = 19.7, 7.3 Hz, 1H), 2.69 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 2.21 - 2.01 (m, 2H), 1.82-1.52 (m, 3H), 1.05 - 0.51 (m, 2H)。

實例42



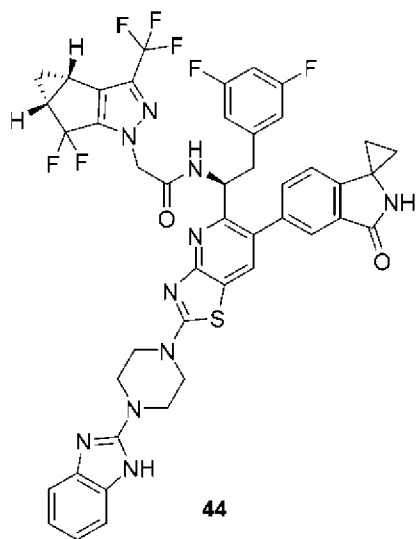
【0537】 合成2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡唑-1-基)-N-((S)-2-(3,5-二氟苯基)-1-(6-(3'-側氧基螺[環丙烷-1,1'-異吲哚啉]-5'-基)-2-(4-(吡啶-4-基)哌啶-1-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-5-基)乙基)乙醯胺(**42**)：根據針對實例34之合成所呈現之方法利用**34E**且用1-(吡啶-4-基)哌啶取代**34D**並用5'-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼啶-2-基)螺[環丙烷-1,1'-異吲哚啉]-3'-酮(根據WO2014134566製備)取代**34G**，得到所需化合物，從而製備化合物**42**。MS (m/z) 874 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 8.20 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.23 (dt, J = 16.4, 8.0 Hz, 4H), 6.63 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 6.24 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 5.47 - 5.27 (m, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.02 (s, 8H), 3.20 - 2.89 (m, 2H), 2.47 (dd, J = 8.1, 4.2 Hz, 1H), 1.73 - 1.45 (m, 4H), 1.40 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 1.13 (s, 1H)。

實例43



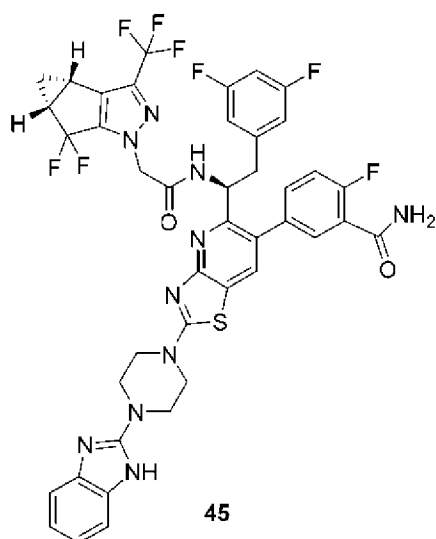
【0538】 合成2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)-N-((S)-2-(3,5-二氟苯基)-1-(2-(3-羥基-3-甲基氮雜環丁-1-基)-6-(3'-側氧基螺[環丙烷-1,1'-異吲哚啉]-5'-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-5-基)乙基)乙醯胺(**43**)：根據針對實例34之合成所呈現之方法利用**34E**且用3-甲基氮雜環丁-3-醇取代**34D**並用5'-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼啉-2-基)螺[環丙烷-1,1'-異吲哚啉]-3'-酮取代**34G**，得到所需化合物，從而製備化合物**43**。MS (m/z) 798 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 7.91 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.20 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.73 - 6.50 (m, 1H), 6.26 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 5.48 - 5.30 (m, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.30 - 4.05 (m, 4H), 3.15 - 2.92 (m, 2H), 2.48 (dt, J = 12.6, 3.4 Hz, 2H), 1.68 - 1.45 (m, 7H), 1.39 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 1.11 (s, 1H)。

實例44



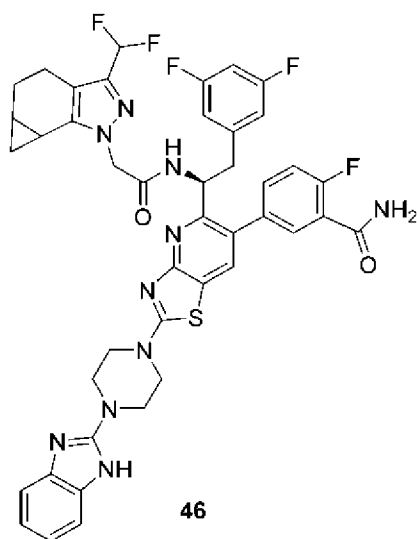
【0539】 合成N-((S)-1-(2-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)哌啶-1-基)-6-(3'-側氧基螺[環丙烷-1,1'-異吡啶啉]-5'-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙醯胺(**44**)：根據針對實例34之合成所呈現之方法利用**34E**且用2-哌啶-1-基-1H-苯并咪唑取代**34D**並用5'-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼啉-2-基)螺[環丙烷-1,1'-異吡啶啉]-3'-酮取代**34G**，得到所需化合物，從而製備化合物**44**。MS (m/z) 913 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 7.93 (s, 1H), 7.46-7.41 (m, 3H), 7.35 (dd, J = 6.0, 3.2 Hz, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.25 - 7.14 (m, 1H), 6.63 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 6.24 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 5.45 - 5.30 (m, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.07 (d, J = 4.5 Hz, 4H), 3.94 (t, J = 5.2 Hz, 4H), 3.12 - 2.91 (m, 2H), 2.52-2.42 (m, 2H), 1.68 - 1.46 (m, 4H), 1.46 - 1.27 (m, 1H), 1.13 (s, 1H)。

實例45



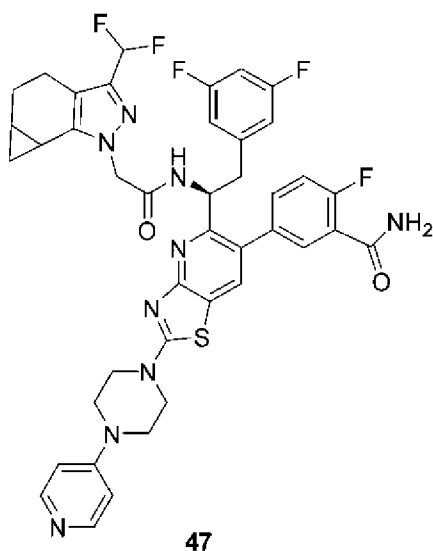
【0540】 合成5-(2-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙醯胺基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-氟苯甲醯胺(**45**)：根據針對實例34之合成所呈現之方法利用**34E**且用2-哌啶-1-基-1H-苯并咪唑取代**34D**並用(3-胺甲醯基-4-氟-苯基)酰胺取代**34G**，得到所需化合物，從而製備化合物**45**。MS (m/z) 893 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 7.89 (s, 1H), 7.44 (dd, J = 6.0, 3.2 Hz, 3H), 7.41-7.31 (m, 3H), 7.25 - 7.10 (m, 1H), 6.64 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 5.45 - 5.23 (m, 1H), 4.87 (s, 3H), 4.07 (d, J = 4.6 Hz, 4H), 3.93 (t, J = 5.2 Hz, 4H), 3.24 - 2.90 (m, 2H), 2.72 - 2.25 (m, 2H), 1.44 - 1.31 (m, 1H), 1.12 (s, 1H)。

實例46



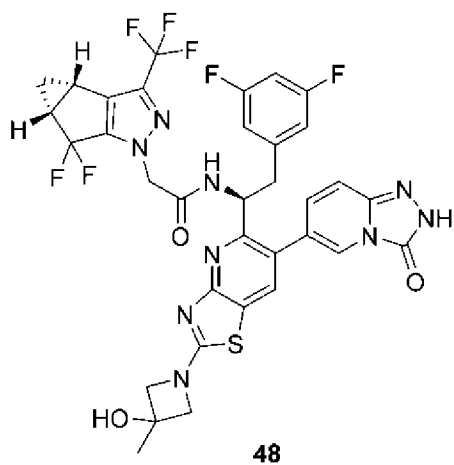
【0541】 合成5-(2-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-((1S)-1-(2-(3-(二氟甲基)-5,5a,6,6a-四氫環丙[g]吡啶-1(4H)-基)乙醯胺基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-氟苯甲醯胺(**46**)：根據針對實例34之合成所呈現之方法利用**34E**且用2-哌啶-1-基-1H-苯并咪唑取代**34D**、用(3-胺甲醯基-4-氟-苯基)醯酸取代**34G**且用2-(3-(二氟甲基)-5,5a,6,6a-四氫環丙[g]吡啶-1(4H)-基)乙酸取代2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙酸，得到所需化合物，從而製備化合物**46**。MS (m/z) 853 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 7.91 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.46-7.41 (m, 3H), 7.38-7.28 (m, 3H), 7.22 (t, J = 10.1 Hz, 1H), 6.62 (td, J = 54.6, 7.3 Hz, 1H), 6.34 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 5.45 - 5.21 (m, 1H), 4.87 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 4.06 (d, J = 5.6 Hz, 4H), 3.93 (t, J = 5.3 Hz, 4H), 3.20 - 2.94 (m, 2H), 2.33 - 1.89 (m, 3H), 1.99 - 1.46 (m, 2H), 1.04 - 0.82 (m, 1H), 0.63 (dd, J = 31.5, 5.0 Hz, 1H)。

實例47



【0542】 合成5-(2-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-((1S)-1-(2-(3-(二氟甲基)-5,5a,6,6a-四氫環丙[g]吡啶-1(4H)-基)乙醯胺基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-氟苯甲醯胺(**47**)：根據針對實例34之合成所呈現之方法利用**34E**且用1-(吡啶-4-基)哌啶取代**34G**、用(3-胺甲醯基-4-氟-苯基)醯酸取代**34G**且用2-(3-(二氟甲基)-5,5a,6,6a-四氫環丙[g]吡啶-1(4H)-基)乙酸取代2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙酸，得到所需化合物，從而製備化合物**47**。MS (m/z) 814 [M+H]⁺。

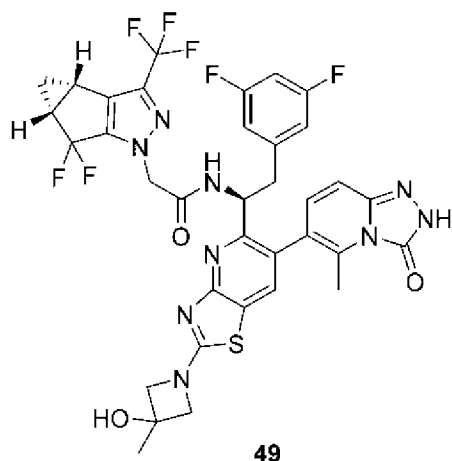
實例48



【0543】 合成2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)-N-((S)-2-(3,5-二氟苯基)-1-(2-(3-羥

基-3-甲基氮雜環丁-1-基)-6-(3-側氧基-2,3-二氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-5-基)乙基)乙醯胺(**48**)：根據針對實例34之合成所呈現之方法利用**34E**且用3-甲基氮雜環丁-3-醇取代**34D**並用6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮取代**34G**，得到所需化合物，從而製備化合物**48**。MS (m/z) 774 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 7.87 (s, 1H), 7.12 (d, J = 10.4 Hz, 3H), 6.67 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 5.31 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 4.96 - 4.85 (m, 3H), 4.18 (q, J = 9.2 Hz, 4H), 3.13 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 2.66 - 2.33 (m, 2H), 1.59 (s, 3H), 1.39 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 1.12 (s, 1H)。

實例49

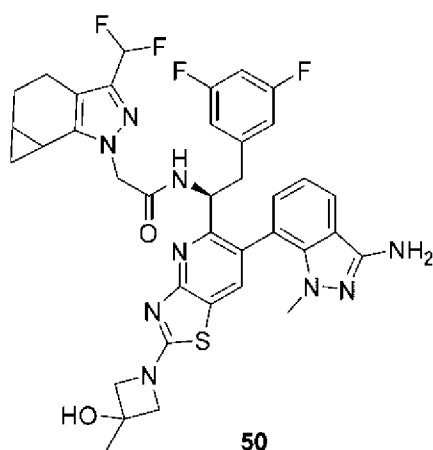


【0544】 合成2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)-N-((S)-2-(3,5-二氟苯基)-1-(2-(3-羥基-3-甲基氮雜環丁-1-基)-6-(5-甲基-3-側氧基-2,3-二氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-5-基)乙基)乙醯胺(**49**)：根據針對實例34之合成所呈現之方法利用**34E**且用3-甲基氮雜環丁-3-醇取代**34D**並用5-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮取代**34G**，得到所需化合物，從而製備化合物**49**。MS (m/z) 788 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 7.82 (d, J = 13.2 Hz, 1H),

第 253 頁(發明說明書)

6.88 (s, 1H), 6.84 - 6.42 (m, 3H), 5.95 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.17 (ddd, $J = 21.0, 9.1, 5.7$ Hz, 1H), 4.83 (d, $J = 1.8$ Hz, 2H), 4.18 (q, $J = 9.6, 7.8$ Hz, 4H), 3.53 - 3.32 (m, 1H), 3.16 - 3.01 (m, 1H), 2.58 - 2.42 (m, 2H), 2.24 (d, $J = 117.5$ Hz, 3H), 1.59 (d, $J = 1.5$ Hz, 3H), 1.39 (p, $J = 7.7$ Hz, 1H), 1.18 - 1.00 (m, 1H)。

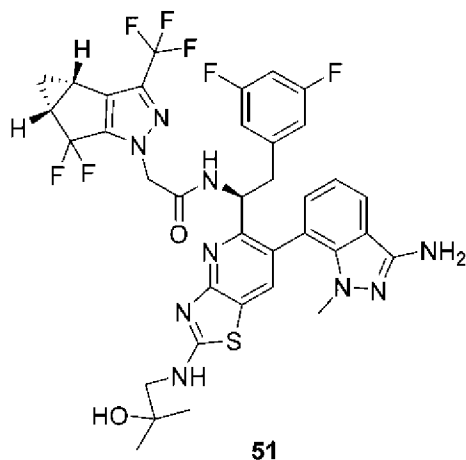
實例50



【0545】 合成N-((S)-1-(6-(3-氨基-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-2-(3-羥基-3-甲基氮雜環丁-1-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-(3-(二氟甲基)-5,5a,6,6a-四氫環丙[g]吲唑-1(4H)-基)乙醯胺(**50**)：根據針對實例34之合成所呈現之方法利用**34E**且用3-甲基氮雜環丁-3-醇取代**34D**、用1-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼啉-2-基)-1H-吲唑-3-胺取代**34G**且用2-(3-(二氟甲基)-5,5a,6,6a-四氫環丙[g]吲唑-1(4H)-基)乙酸取代2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙酸，得到所需化合物，從而製備化合物**50**。MS (m/z) 746 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 8.00 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 7.82 (q, $J = 9.5, 8.4$ Hz, 1H), 7.40 - 7.02 (m, 1H), 6.81 - 6.22 (m, 4H), 5.11 (dt, $J = 79.5, 7.3$ Hz, 1H), 4.82 - 4.69 (m, 2H), 4.21 (q, $J = 10.5, 9.7$ Hz, 4H), 3.14 (dd, $J = 10.6, 2.9$ Hz, 3H), 3.03 - 2.60 (m, 3H), 2.29 -

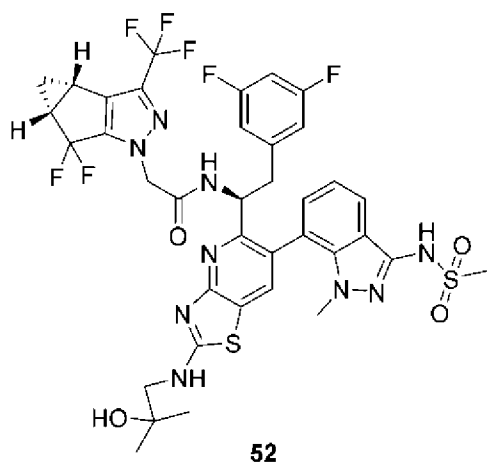
2.00 (m, 2H), 1.75-1.51 (m, 5H), 0.91 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 0.64 (s, 1H)。

實例51



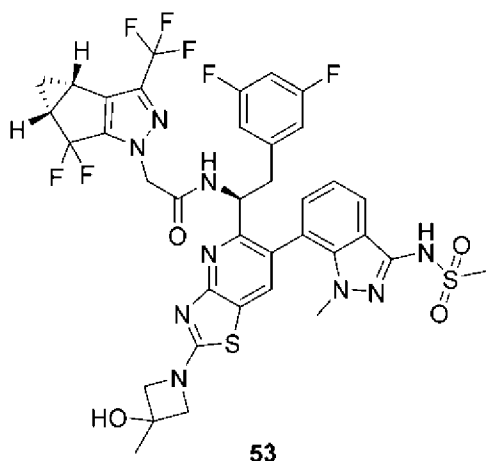
【0546】 合成N-((S)-1-(6-(3-胺基-1-甲基-1H-吡啶-7-基)-2-((2-羥基-2-甲基丙基)胺基)噻唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙醯胺(**51**)：根據針對實例34之合成所呈現之方法利用**34E**且用1-胺基-2-甲基丙-2-醇取代**34D**且用1-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼啉-2-基)-1H-吡啶-3-胺取代**34G**，得到所需化合物，從而製備化合物**51**。MS (m/z) 788 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 7.99 - 7.72 (m, 2H), 7.37 - 7.01 (m, 1H), 6.86 - 6.57 (m, 2H), 6.55 - 6.26 (m, 2H), 5.22 - 4.91 (m, 2H), 4.82 - 4.73 (m, 1H), 3.72 - 3.52 (m, 2H), 3.24 - 2.92 (m, 4H), 2.83 (s, 1H), 2.51 (dddd, $J = 17.4, 12.5, 8.6, 4.1$ Hz, 2H), 1.51 - 1.35 (m, 1H), 1.32 (d, $J = 2.1$ Hz, 6H), 1.21 - 1.00 (m, 1H)。

實例52



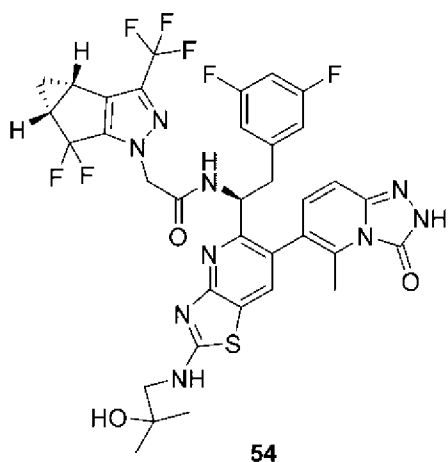
【0547】 合成2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡唑-1-基)-N-((S)-2-(3,5-二氟苯基)-1-(2-((2-羥基-2-甲基丙基)胺基)-6-(1-甲基-3-(甲基磺醯胺基)-1H-吡啶-7-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-5-基)乙基)乙醯胺(**52**)：根據針對實例34之合成所呈現之方法利用**34E**且用1-胺基-2-甲基丙-2-醇取代**34D**並用N-(1-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼啶-2-基)-1H-吡啶-3-基)甲磺醯胺(根據WO2014110297製備)取代**34G**，得到所需化合物，從而製備化合物**52**。MS (m/z) 866 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 7.92 (d, J = 19.2 Hz, 1H), 7.80 (ddd, J = 8.1, 4.0, 1.1 Hz, 1H), 7.30 - 6.97 (m, 1H), 6.85 - 6.54 (m, 1H), 6.58 - 6.27 (m, 3H), 5.30 - 4.90 (m, 1H), 4.80 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 3.85 - 3.45 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.22 - 3.14 (m, 2H), 3.14 - 2.88 (m, 4H), 2.62 - 2.35 (m, 2H), 1.41 (dq, J = 14.2, 7.1 Hz, 1H), 1.33 (d, J = 1.9 Hz, 6H), 1.11 (d, J = 22.8 Hz, 1H)。

實例53



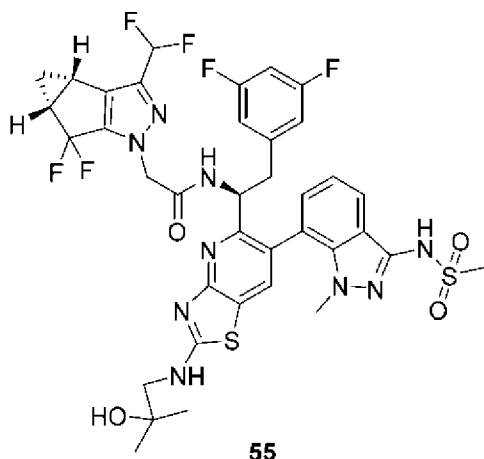
【0548】 合成2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)-N-((S)-2-(3,5-二氟苯基)-1-(2-(3-羥基-3-甲基氮雜環丁-1-基)-6-(1-甲基-3-(甲基磺醯胺基)-1H-吡啶-7-基)噻啶并[4,5-b]吡啶-5-基)乙基)乙醯胺(**53**)：根據針對實例34之合成所呈現之方法利用**34E**且用3-甲基氮雜環丁-3-醇取代**34D**並用N-(1-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼啉-2-基)-1H-吡啶-3-基)甲磺醯胺取代**34G**，得到所需化合物，從而製備化合物**53**。MS (m/z) 864 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 8.01 (d, J = 17.8 Hz, 1H), 7.81 (ddd, J = 8.2, 5.4, 1.1 Hz, 1H), 7.31 - 7.12 (m, 1H), 7.06 (dd, J = 8.2, 7.0 Hz, 1H), 6.82 - 6.56 (m, 1H), 6.52 - 6.23 (m, 3H), 5.27 - 4.93 (m, 1H), 4.82 - 4.74 (m, 2H), 4.35 - 4.11 (m, 4H), 3.34 (s, 2H), 3.15 (d, J = 20.0 Hz, 4H), 3.06 - 2.87 (m, 2H), 2.63 - 2.27 (m, 2H), 1.62 (d, J = 1.6 Hz, 3H), 1.55 - 1.34 (m, 1H), 1.17 - 1.01 (m, 1H)。

實例54



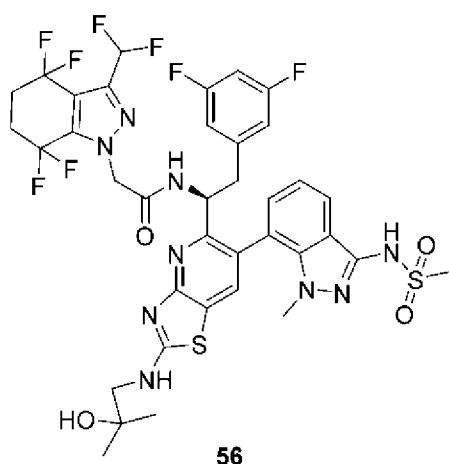
【0549】 合成2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡唑-1-基)-N-((S)-2-(3,5-二氟苯基)-1-(2-((2-羥基-2-甲基丙基)胺基)-6-(5-甲基-3-側氧基-2,3-二氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-5-基)乙基)乙醯胺(**54**)：根據針對實例34之合成所呈現之方法利用**34E**且用1-胺基-2-甲基丙-2-醇取代**34D**並用5-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼啉-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮取代**34G**，得到所需化合物，從而製備化合物**54**。MS (m/z) 790 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 7.73 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.83 - 6.42 (m, 3H), 5.97 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.29 - 5.07 (m, 1H), 4.85 (s, 2H), 3.73 - 3.47 (m, 2H), 3.18 - 3.00 (m, 1H), 2.49 (ddd, J = 12.2, 8.0, 4.1 Hz, 1H), 2.27 (d, J = 118.1 Hz, 3H), 1.31 (t, J = 2.3 Hz, 8H), 1.01 (dd, J = 99.4, 9.2 Hz, 2H)。

實例55



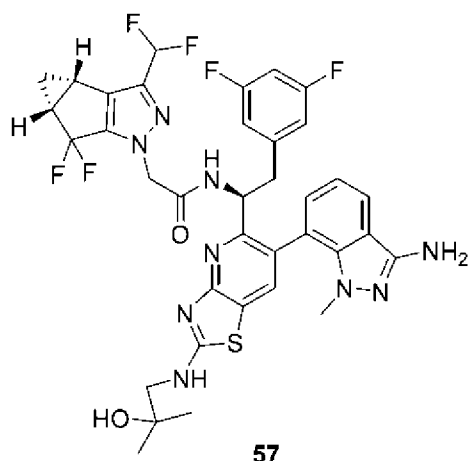
【0550】 合成2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)-N-((S)-2-(3,5-二氟苯基)-1-(2-((2-羥基-2-甲基丙基)胺基)-6-(1-甲基-3-(甲基磺醯胺基)-1H-吡啶-7-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-5-基)乙基)乙醯胺(**55**)：根據針對實例34之合成所呈現之方法利用**34E**且用1-胺基-2-甲基丙-2-醇取代**34D**、用N-(1-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼啉-2-基)-1H-吡啶-3-基)甲磺醯胺取代**34G**且用2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙酸取代2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙酸，得到所需化合物，從而製備化合物**55**。MS (m/z) 848 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 7.95 (d, J = 22.6 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 8.2, 7.0 Hz, 1H), 6.90 - 6.67 (m, 1H), 6.67 - 6.47 (m, 1H), 6.37 (dd, J = 15.9, 7.5 Hz, 2H), 5.30 - 4.90 (m, 1H), 4.79 - 4.66 (m, 2H), 3.83 - 3.48 (m, 2H), 3.37 (s, 2H), 3.15 (d, J = 22.0 Hz, 4H), 3.07 - 2.80 (m, 2H), 2.44 (ddd, J = 11.2, 7.8, 3.9 Hz, 2H), 1.49 - 1.26 (m, 7H), 1.06 (d, J = 21.6 Hz, 1H)。

實例56



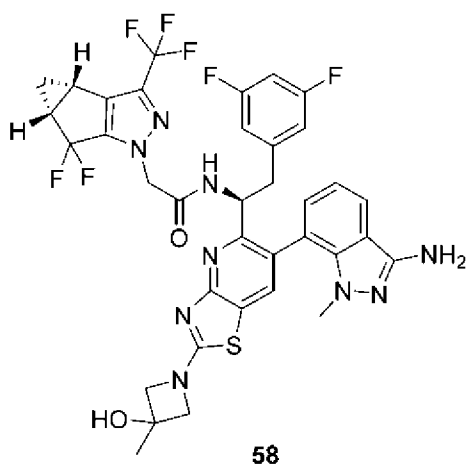
【0551】 合成(S)-2-(3-(二氟甲基)-4,4,7,7-四氟-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-1-基)-N-(2-(3,5-二氟苯基)-1-(2-((2-羥基-2-甲基丙基)胺基)-6-(1-甲基-3-(甲基磺醯胺基)-1H-吡啶-7-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-5-基)乙基)乙醯胺 (**56**)：根據針對實例34之合成所呈現之方法利用**34E**且用1-胺基-2-甲基丙-2-醇取代**34D**、用N-(1-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼啉-2-基)-1H-吡啶-3-基)甲磺醯胺取代**34G**且用2-(3-(二氟甲基)-4,4,7,7-四氟-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-1-基)乙酸取代2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙酸，得到所需化合物，從而製備化合物**56**。MS (m/z) 886 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 7.96 (d, J = 20.6 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 8.2, 1.0 Hz, 1H), 7.40 - 7.03 (m, 1H), 7.01 - 6.48 (m, 3H), 6.37 (ddd, J = 12.8, 8.3, 2.2 Hz, 2H), 5.35 - 4.91 (m, 3H), 3.73 - 3.51 (m, 2H), 3.39 (s, 2H), 3.26 - 3.12 (m, 2H), 3.09 (s, 2H), 3.06 - 2.86 (m, 2H), 2.51 (p, J = 11.2, 9.8 Hz, 4H), 1.33 (t, J = 1.5 Hz, 6H)。

實例57



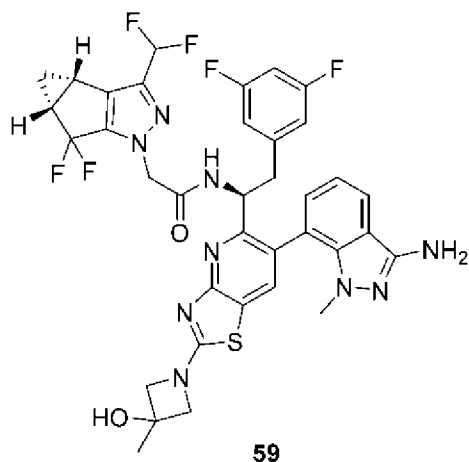
【0552】 合成N-((S)-1-(6-(3-胺基-1-甲基-1H-吡啶-7-基)-2-((2-羥基-2-甲基丙基)胺基)噻唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙醯胺(**57**)：根據針對實例34之合成所呈現之方法利用**34E**且用1-胺基-2-甲基丙-2-醇取代**34D**、用1-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼啶-2-基)-1H-吡啶-3-胺取代**34G**且用2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙酸取代2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙酸，得到所需化合物，從而製備化合物**57**。MS (m/z) 770 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 7.98 - 7.72 (m, 2H), 7.41 - 7.08 (m, 1H), 6.90 - 6.53 (m, 3H), 6.51 - 6.17 (m, 2H), 5.18 - 4.92 (m, 1H), 4.75 (d, J = 3.8 Hz, 2H), 3.77 - 3.45 (m, 2H), 3.25 - 2.77 (m, 5H), 2.44 (ddd, J = 11.2, 7.8, 4.0 Hz, 2H), 1.42 - 1.34 (m, 1H), 1.33 (d, J = 2.1 Hz, 6H), 1.15 - 0.96 (m, 1H)。

實例58



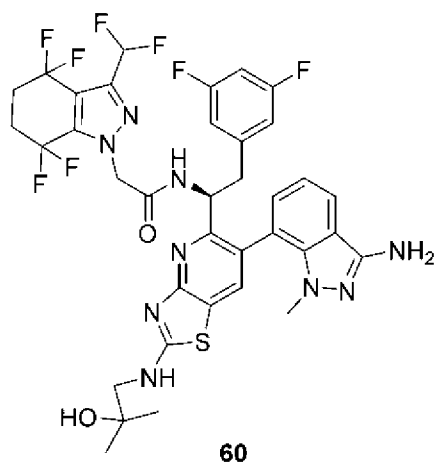
【0553】 合成N-((S)-1-(6-(3-胺基-1-甲基-1H-吡啶-7-基)-2-(3-羥基-3-甲基氮雜環丁-1-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙醯胺(**58**)：根據針對實例34之合成所呈現之方法利用**34E**且用3-甲基氮雜環丁-3-醇取代**34D**並用1-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼啉-2-基)-1H-吡啶-3-胺取代**34G**，得到所需化合物，從而製備化合物**58**。MS (m/z) 786 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 8.00 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 7.93 - 7.78 (m, 1H), 7.28 (dd, J = 50.2, 7.4 Hz, 1H), 7.21 - 7.10 (m, 1H), 6.81 - 6.67 (m, 1H), 6.67 - 6.41 (m, 1H), 6.41 - 6.25 (m, 1H), 5.23 - 4.97 (m, 1H), 4.80 (dd, J = 6.0, 2.3 Hz, 2H), 4.30 - 4.12 (m, 4H), 3.24 - 2.74 (m, 5H), 2.50 (ddt, J = 17.8, 8.2, 4.2 Hz, 2H), 1.61 (d, J = 1.7 Hz, 3H), 1.40 (dd, J = 14.3, 7.5 Hz, 1H), 1.21 - 1.01 (m, 1H)。

實例59



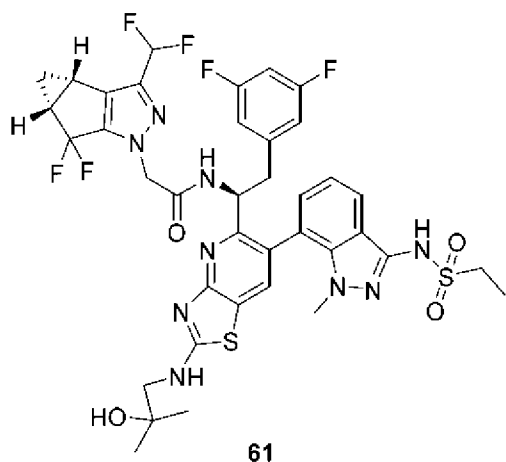
【0554】 合成N-((S)-1-(6-(3-氨基-1-甲基-1H-吡啶-7-基)-2-(3-羟基-3-甲基氮杂环丁-1-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙酰胺(**59**)：根据针对实例34之合成所呈现之方法利用**34E**且用3-甲基氮杂环丁-3-醇取代**34D**、用1-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼啉-2-基)-1H-吡啶-3-胺取代**34G**且用2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙酸取代2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙酸，得到所需化合物，从而制备化合物**59**。MS (m/z) 768 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 8.00 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 7.85 (ddd, J = 15.0, 8.3, 1.1 Hz, 1H), 7.40 - 7.04 (m, 2H), 6.90 - 6.51 (m, 2H), 6.51 - 6.21 (m, 2H), 5.23 - 4.95 (m, 1H), 4.77 - 4.72 (m, 2H), 4.33 - 4.15 (m, 4H), 3.23 - 2.76 (m, 5H), 2.44 (ddd, J = 11.3, 7.8, 4.0 Hz, 2H), 1.61 (d, J = 1.7 Hz, 3H), 1.38 (dd, J = 10.3, 4.4 Hz, 1H), 1.06 (d, J = 17.9 Hz, 1H)。

实例60



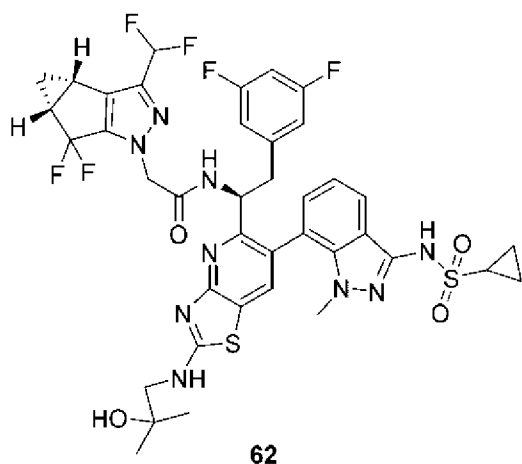
【0555】 合成(S)-N-(1-(6-(3-胺基-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-2-((2-羥基-2-甲基丙基)胺基)噻唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-(3-(二氟甲基)-4,4,7,7-四氟-4,5,6,7-四氫-1H-吲唑-1-基)乙醯胺(**60**)：根據針對實例34之合成所呈現之方法利用**34E**且用1-胺基-2-甲基丙-2-醇取代**34D**、用1-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼啉-2-基)-1H-吲唑-3-胺取代**34G**且用2-(3-(二氟甲基)-4,4,7,7-四氟-4,5,6,7-四氫-1H-吲唑-1-基)乙酸取代2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙酸，得到所需化合物，從而製備化合物**60**。MS (m/z) 808 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 7.87 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.71 (ddd, J = 8.2, 7.2, 1.1 Hz, 1H), 7.23 - 6.87 (m, 1H), 6.85 - 6.53 (m, 2H), 6.53 - 6.22 (m, 3H), 5.27 - 4.92 (m, 3H), 3.68 - 3.46 (m, 2H), 3.33 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 3.27 - 3.08 (m, 3H), 3.04 - 2.82 (m, 2H), 2.68 - 2.36 (m, 3H), 1.32 (d, J = 1.7 Hz, 6H)。

實例61



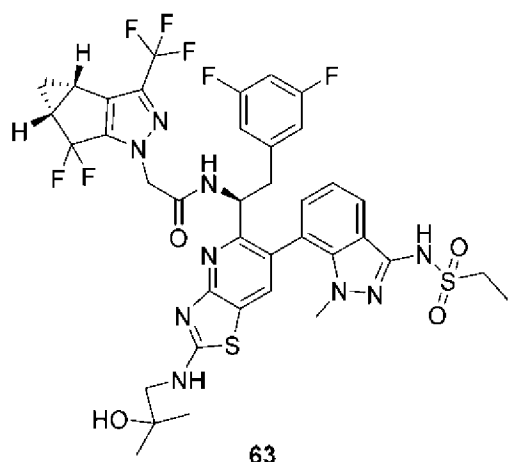
【0556】 合成2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)-N-((S)-2-(3,5-二氟苯基)-1-(6-(3-(乙基磺醯胺基)-1-甲基-1H-吡啶-7-基)-2-((2-羥基-2-甲基丙基)胺基)噻唑并[4,5-b]吡啶-5-基)乙基)乙醯胺(**61**)：根據針對實例34之合成所呈現之方法利用**34E**且用1-胺基-2-甲基丙-2-醇取代**34D**、用N-(1-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼啉-2-基)-1H-吡啶-3-基)乙磺醯胺取代**34G**且用2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙酸取代2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙酸，得到所需化合物，從而製備化合物**61**。MS (m/z) 862 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 7.98 (d, J = 25.5 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 8.3, 1.0 Hz, 1H), 7.38 - 6.45 (m, 4H), 6.45 - 6.29 (m, 2H), 5.30 - 4.91 (m, 1H), 4.80 - 4.61 (m, 2H), 3.71 - 3.53 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.27 - 2.89 (m, 4H), 2.44 (ddd, J = 11.2, 8.0, 4.1 Hz, 2H), 1.45 - 1.26 (m, 10H), 1.06 (d, J = 20.2 Hz, 1H)。

實例62



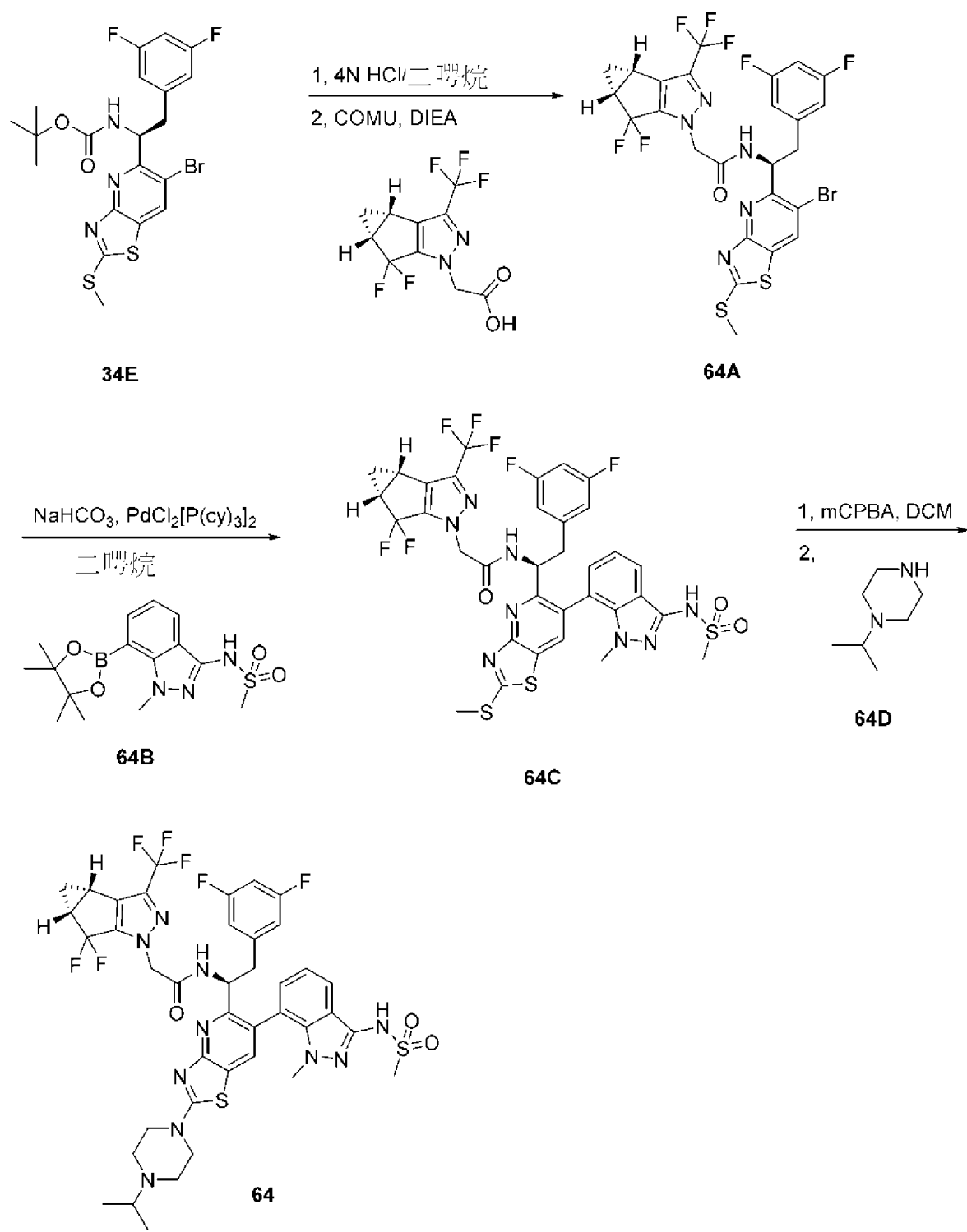
【0557】 合成N-((S)-1-(6-(3-(環丙烷磺醯胺基)-1-甲基-1H-吡啶-7-基)-2-((2-羥基-2-甲基丙基)胺基)噻唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙醯胺(**62**)：根據針對實例34之合成所呈現之方法利用**34E**且用1-胺基-2-甲基丙-2-醇取代**34D**、用N-(1-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼啉-2-基)-1H-吡啶-3-基)環丙烷磺醯胺取代**34G**且用2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙酸取代2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙酸，得到所需化合物，從而製備化合物**62**。MS (m/z) 874 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 7.98 (d, J = 22.4 Hz, 1H), 7.86 (dt, J = 8.2, 1.3 Hz, 1H), 7.33 - 7.00 (m, 1H), 6.90 - 6.46 (m, 3H), 6.44 - 6.28 (m, 2H), 5.29 - 4.88 (m, 1H), 4.79 - 4.64 (m, 2H), 3.81 - 3.46 (m, 3H), 3.37 (s, 2H), 3.24 - 2.86 (m, 2H), 2.84 - 2.61 (m, 1H), 2.43 (ddd, J = 11.3, 7.7, 4.0 Hz, 2H), 1.33 (d, J = 1.7 Hz, 8H), 1.17 - 0.84 (m, 4H)。

實例63



【0558】 合成2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡唑-1-基)-N-((S)-2-(3,5-二氟苯基)-1-(6-(3-(乙基磺醯胺基)-1-甲基-1H-吡啶-7-基)-2-((2-羥基-2-甲基丙基)胺基)噻唑并[4,5-b]吡啶-5-基)乙基)乙醯胺(**63**)：根據針對實例34之合成所呈現之方法利用**34E**且用1-胺基-2-甲基丙-2-醇取代**34D**並用N-(1-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼啉-2-基)-1H-吡啶-3-基)乙磺醯胺取代**34G**，得到所需化合物，從而製備化合物**63**。MS (m/z) 880 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 7.95 (d, J = 22.9 Hz, 1H), 7.83 (ddd, J = 8.2, 3.1, 1.1 Hz, 1H), 7.34 - 6.96 (m, 1H), 6.82 - 6.57 (m, 1H), 6.57 - 6.28 (m, 3H), 5.32 - 4.91 (m, 1H), 4.81 - 4.74 (m, 2H), 3.73 - 3.50 (m, 2H), 3.36 (s, 2H), 3.26 - 2.81 (m, 3H), 2.65 - 2.27 (m, 2H), 1.54 - 1.28 (m, 10H), 1.17 - 1.03 (m, 1H)。

實例64



【0559】 合成N-((S)-1-(6-溴-2-(甲硫基)噻唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙醯胺(64A)：攪拌34E (4 g , 7.77 mmol)於含4 N鹽酸鹽之二噁烷(20 mL)中之溶液1小時。移除溶劑且真空

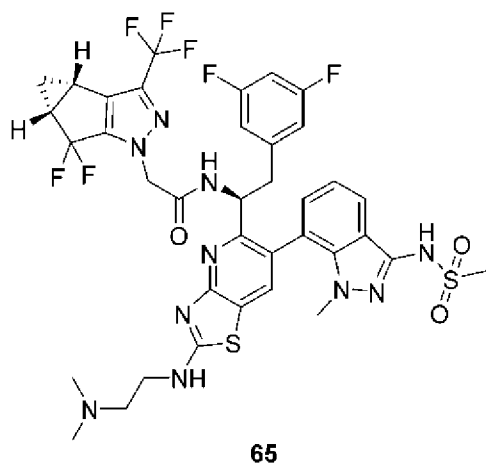
乾燥。將粗產物2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙酸(2.19 g, 7.77 mmol)及(1-氰基-2-乙氧基-2-側氧基亞乙基胺基氧基)二甲基胺基-(N-咪啉基)-碳離子六氟磷酸鹽(3.33 mg, 7.77 mmol)溶解於DMF (20 mL)中，且將二異丙基乙胺(2.7 mL, 15.4 mmol)添加至溶液中。在室溫攪拌反應物90 min。將混合物溶解於100 mL EtOAc中，且用50 mL飽和碳酸氫鈉(水溶液)及50 mL鹽水洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥。過濾溶劑，且將濾液濃縮至乾燥。藉由急驟管柱層析以30% EtOAc/己烷純化殘餘物，得到化合物**64A**。MS (m/z) 680 [M+H]⁺。

【0560】 合成2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)-N-((S)-2-(3,5-二氟苯基)-1-(6-(1-甲基-3-(甲基磺醯胺基)-1H-吡啶-7-基)-2-(甲硫基)噻唑并[4,5-b]吡啶-5-基)乙基)乙醯胺(**64C**)：向**64A** (800 mg, 1.18 mmol)、**64B** (496 mg, 1.41 mmol，如WO2014/134566A2中所描述而製備)、1 N碳酸氫鈉(3.53 mL)於14 mL二噁烷中之懸浮液中添加二氯雙(三環己基膦)鈹(II)(130 mg, 0.18 mmol)。在145°C下藉由微波反應器加熱反應物20分鐘。將混合物溶解於50 mL EtOAc中，且用25 mL飽和碳酸氫鈉(水溶液)及25 mL鹽水洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥。過濾溶劑，且將濾液濃縮至乾燥。藉由急驟管柱層析以40% EtOAc/己烷純化殘餘物，得到化合物**64C**。MS (m/z) 825 [M+H]⁺。

【0561】 合成2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)-N-((S)-2-(3,5-二氟苯基)-1-(2-(4-異丙基哌啶-1-基)-6-(1-甲基-3-(甲基磺醯胺基)-1H-吡啶-7-基)噻唑并[4,5-b]

吡啶-5-基)乙基)乙醯胺(**64**)：向**64C** (30 mg, 0.036 mmol)於DCM (3 mL)中之溶液中添加3-氯過氧苯甲酸(77%純度, 16.3 mg, 0.073 mmol)。攪拌反應物1小時。將**64D** (46.6 mg, 0.36 mmol)及N,N-二異丙基乙胺(0.19 mL, 1.1 mmol)添加至混合物中。2小時後, 將反應物用EtOAc (20 mL)稀釋, 且用10 mL飽和碳酸氫鈉(水溶液)洗滌。分離有機層且真空濃縮至乾燥。在製備型逆相HPLC上使用20-80% B經20 min純化反應混合物(A=0.1%TFA/H₂O; B=0.1%TFA/乙腈)。合併如藉由LC/MS所測定之純分液且凍乾, 得到所需化合物。MS (m/z) 905 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 8.08 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 7.82 (ddd, J = 8.1, 6.0, 1.0 Hz, 1H), 7.32 - 6.98 (m, 1H), 6.84 - 6.26 (m, 4H), 5.37 - 4.94 (m, 1H), 4.83 - 4.73 (m, 2H), 3.94 - 3.38 (m, 8H), 3.33 (s, 3H), 3.23 - 2.86 (m, 6H), 2.49 (ddd, J = 16.8, 8.2, 4.3 Hz, 2H), 1.44 (d, J = 6.6 Hz, 7H), 1.18 - 1.04 (m, 1H)。

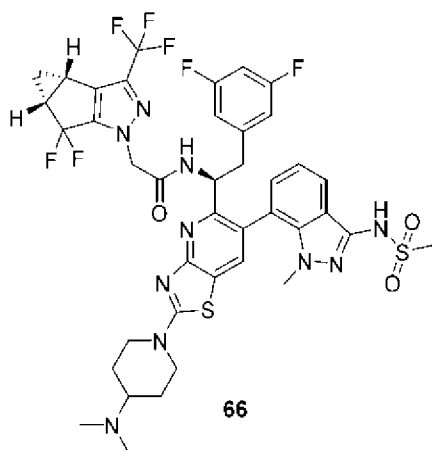
實例65



【0562】 合成2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)-N-((S)-2-(3,5-二氟苯基)-1-(2-((2-(二甲基胺基)乙基)胺基)-6-(1-甲基-3-(甲基磺醯胺基)-1H-吡啶-7-基)噻唑并

[4,5-b]吡啶-5-基)乙基)乙醯胺(**65**)：根據針對實例64之合成所呈現之方法利用**34E**且用N1,N1-二甲基乙烷-1,2-二胺取代**64D**，得到所需化合物，從而製備化合物**65**。MS (m/z) 865 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 8.57 (dd, J = 24.2, 8.2 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 7.87 - 7.75 (m, 1H), 7.38 - 6.98 (m, 1H), 6.81 - 6.54 (m, 1H), 6.55 - 6.21 (m, 3H), 5.32 - 4.93 (m, 1H), 4.79 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 3.99 (q, J = 6.8, 6.4 Hz, 2H), 3.57 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.25 - 2.86 (m, 13H), 2.68 - 2.37 (m, 3H), 1.41 (dt, J = 13.8, 6.8 Hz, 1H), 1.08 (s, 1H)。

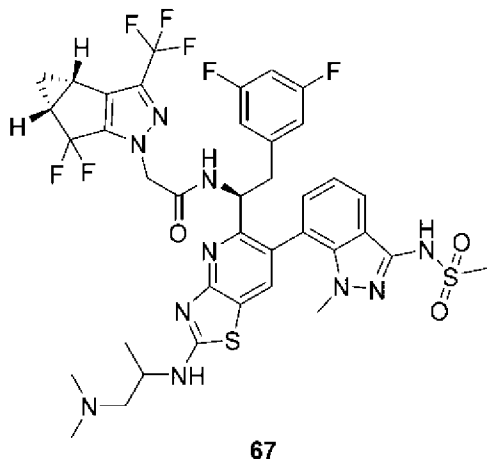
實例66



【0563】 合成2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)-N-((S)-2-(3,5-二氟苯基)-1-(2-(4-(二甲基胺基)哌啶-1-基)-6-(1-甲基-3-(甲基磺醯胺基)-1H-吡啶-7-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-5-基)乙基)乙醯胺(**66**)：根據針對實例64之合成所呈現之方法利用**34E**且用N,N-二甲基哌啶-4-胺取代**64D**，得到所需化合物，從而製備化合物**66**。MS (m/z) 905 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 8.57 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 7.93 - 7.74 (m, 1H), 7.31 - 6.93 (m, 1H), 6.81 - 6.22 (m, 3H), 5.32 - 4.89 (m, 1H), 4.79 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 4.48 (t, J = 14.8 Hz, 2H), 3.67 - 3.33 (m, 5H), 3.21 - 2.80 (m,

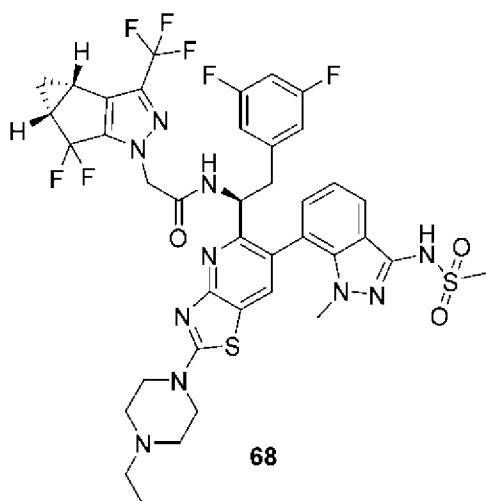
12H), 2.59 - 2.36 (m, 2H), 2.29 (d, $J = 12.3$ Hz, 2H), 2.05 - 1.76 (m, 2H), 1.41 (p, $J = 7.2, 6.7$ Hz, 1H), 1.10 (s, 1H)。

實例67



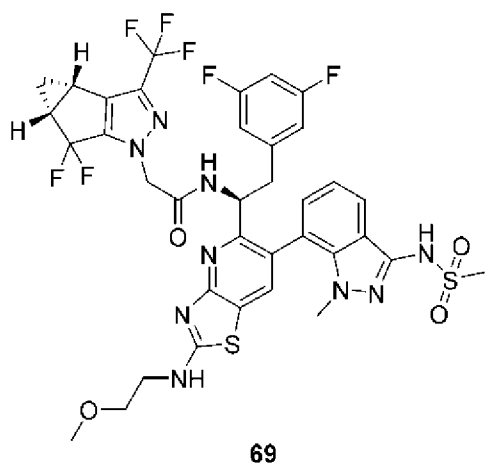
【0564】 合成2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡唑-1-基)-N-((1S)-2-(3,5-二氟苯基)-1-(2-((1-(二甲基胺基)丙-2-基)胺基)-6-(1-甲基-3-(甲基磺醯胺基)-1H-吡唑-7-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-5-基)乙基)乙醯胺(**67**)：根據針對實例64之合成所呈現之方法利用**34E**且用N1,N1-二甲基丙烷-1,2-二胺取代**64D**，得到所需化合物，從而製備化合物**67**。MS (m/z) 879 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 8.08 - 7.97 (m, 1H), 7.82 (dt, $J = 8.5, 4.4$ Hz, 1H), 7.34 - 6.96 (m, 1H), 6.81 - 6.24 (m, 4H), 5.37 - 4.94 (m, 1H), 4.82 - 4.62 (m, 2H), 3.54 - 3.32 (m, 4H), 3.21 - 3.08 (m, 7H), 3.08 - 2.90 (m, 6H), 2.48 (s, 2H), 1.60 - 1.30 (m, 4H), 1.10 (d, $J = 22.1$ Hz, 1H)。

實例68



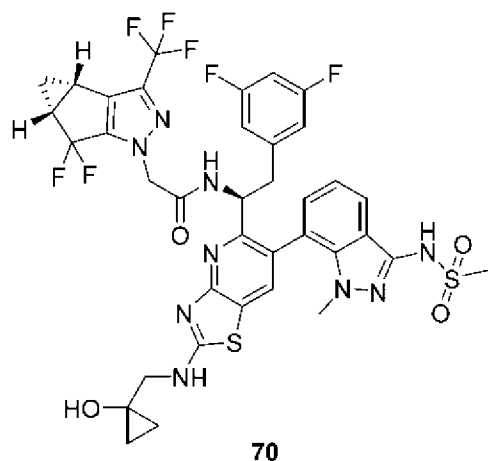
【0565】 合成2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)-N-((S)-2-(3,5-二氟苯基)-1-(2-(4-乙基哌啶-1-基)-6-(1-甲基-3-(甲基磺醯胺基)-1H-吡啶-7-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-5-基)乙基)乙醯胺(**68**)：根據針對實例64之合成所呈現之方法利用**34E**且用1-乙基哌啶取代**64D**，得到所需化合物，從而製備化合物**68**。MS (m/z) 891 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 8.08 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 7.82 (ddd, J = 8.2, 5.8, 1.1 Hz, 1H), 7.12 (ddd, J = 39.9, 8.2, 7.0 Hz, 1H), 6.79 - 6.56 (m, 1H), 6.54 - 6.25 (m, 3H), 5.33 - 4.92 (m, 1H), 4.83 - 4.76 (m, 2H), 3.50 (d, J = 15.5 Hz, 7H), 3.34 (dd, J = 7.5, 1.7 Hz, 5H), 3.15 (d, J = 19.1 Hz, 4H), 3.05 - 2.88 (m, 2H), 2.49 (ddd, J = 16.8, 8.2, 4.3 Hz, 2H), 1.43 (t, J = 7.3 Hz, 4H), 1.21 - 1.04 (m, 1H)。

實例69



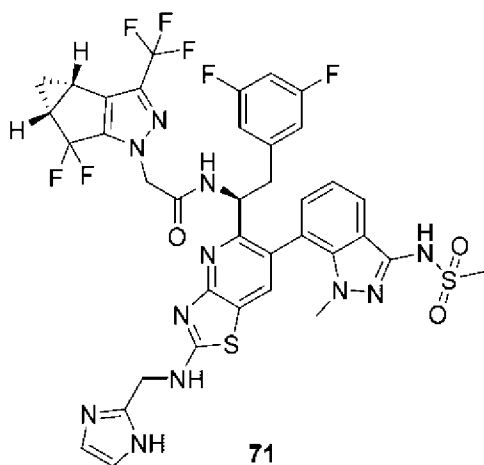
【0566】 合成2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)-N-((S)-2-(3,5-二氟苯基)-1-(2-((2-甲氧基乙基)胺基)-6-(1-甲基-3-(甲基磺醯胺基)-1H-吡啶-7-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-5-基)乙基)乙醯胺(**69**)：根據針對實例64之合成所呈現之方法利用**34E**且用2-甲氧基乙-1-胺取代**64D**，得到所需化合物，從而製備化合物**69**。MS (m/z) 852 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 7.95 (d, J = 22.3 Hz, 1H), 7.81 (ddd, J = 8.2, 2.9, 1.1 Hz, 1H), 7.12 (ddd, J = 43.6, 8.2, 7.1 Hz, 1H), 6.80 - 6.54 (m, 1H), 6.53 - 6.26 (m, 3H), 5.32 - 4.91 (m, 1H), 4.83 - 4.70 (m, 2H), 3.87 - 3.72 (m, 2H), 3.69 (td, J = 4.7, 1.2 Hz, 2H), 3.49 - 3.33 (m, 5H), 3.25 - 2.85 (m, 6H), 2.49 (ddd, J = 17.3, 8.3, 4.3 Hz, 2H), 1.49 - 1.30 (m, 2H), 1.08 (s, 1H)。

實例70



【0567】 合成2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡唑-1-基)-N-((S)-2-(3,5-二氟苯基)-1-(2-(((1-羥基環丙基)甲基)胺基)-6-(1-甲基-3-(甲基磺醯胺基)-1H-吡啶-7-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-5-基)乙基)乙醯胺(**70**)：根據針對實例64之合成所呈現之方法利用**34E**且用1-(胺基甲基)環丙-1-醇取代**64D**，得到所需化合物，從而製備化合物**70**。MS (m/z) 864 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 7.94 (d, J = 21.2 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 8.2, 1.0 Hz, 1H), 7.19 - 6.96 (m, 1H), 6.73 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 6.58 - 6.28 (m, 3H), 5.29 - 4.91 (m, 1H), 4.79 (d, J = 3.5 Hz, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.15 (d, J = 19.6 Hz, 4H), 3.07 - 2.87 (m, 2H), 2.54 - 2.33 (m, 2H), 1.47 - 1.27 (m, 1H), 1.11 (d, J = 24.2 Hz, 1H), 0.90 - 0.73 (m, 4H)。

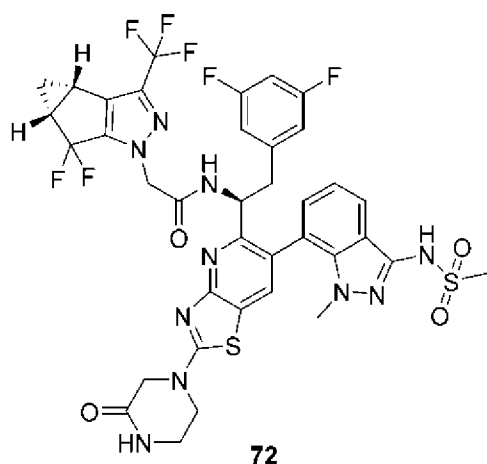
實例71



【0568】 合成N-((S)-1-(2-(((1H-咪唑-2-基)甲基)胺基)-6-(1-甲基-3-(甲基磺醯胺基)-1H-吡啶-7-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙醯胺(**71**)：根據針對實例64之合成所呈現之方法利用**34E**且用(1H-咪唑-2-基)甲胺取代**64D**，得到所需化合物，從而

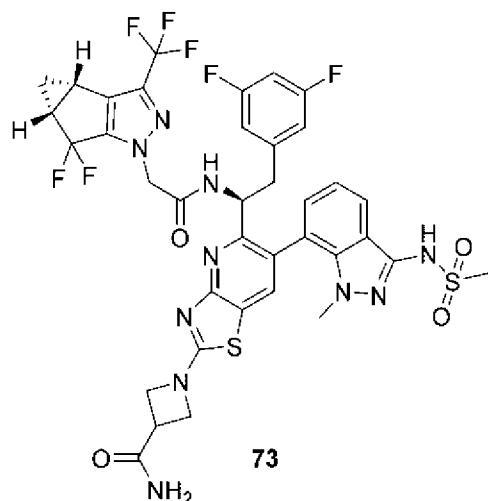
製備化合物**71**。MS (m/z) 874 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 8.04 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 7.94 - 7.68 (m, 1H), 7.56 (d, J = 0.6 Hz, 2H), 7.19 - 6.98 (m, 1H), 6.81 - 6.54 (m, 1H), 6.51 - 6.21 (m, 3H), 5.33 - 4.94 (m, 3H), 4.79 - 4.64 (m, 2H), 3.32 (s, 2H), 3.20 - 2.86 (m, 5H), 2.59 - 2.30 (m, 2H), 1.54 - 1.25 (m, 3H), 1.10 (d, J = 24.7 Hz, 1H)。

實例72



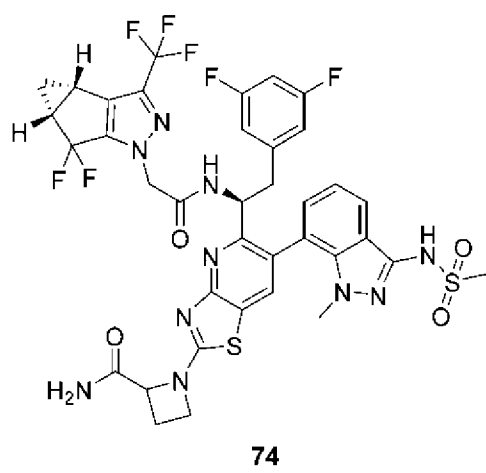
【0569】 合成2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡唑-1-基)-N-((S)-2-(3,5-二氟苯基)-1-(6-(1-甲基-3-(甲基磺醯胺基)-1H-吡唑-7-基)-2-(3-側氧基哌啶-1-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-5-基)乙基)乙醯胺(**72**)：根據針對實例64之合成所呈現之方法利用**34E**且用哌啶-2-酮取代**64D**，得到所需化合物，從而製備化合物**72**。MS (m/z) 877 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 8.06 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 7.20 - 6.95 (m, 1H), 6.83 - 6.56 (m, 1H), 6.55 - 6.27 (m, 3H), 5.32 - 4.89 (m, 1H), 4.80 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.98 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.58 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.34 (s, 2H), 3.23 - 2.87 (m, 6H), 2.48 (td, J = 8.2, 4.0 Hz, 2H), 1.40 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 1.11 (s, 1H)。

實例73



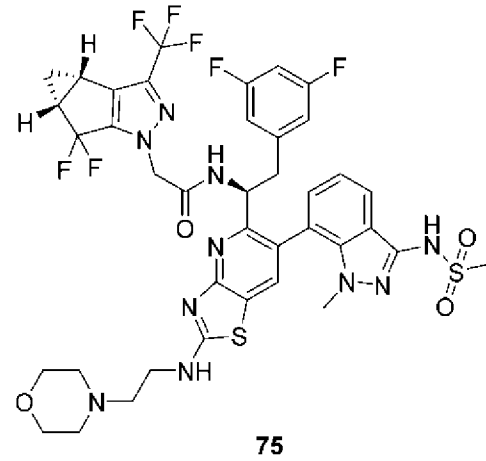
【0570】 合成1-(5-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二 氟-3-(三 氟 甲 基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙醯胺基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(1-甲基-3-(甲基磺醯胺基)-1H-吡唑-7-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-2-基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺(**73**)：根據針對實例64之合成所呈現之方法利用**34E**且用氮雜環丁烷-3-甲醯胺取代**64D**，得到所需化合物，從而製備化合物**73**。MS (m/z) 877 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 8.01 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.89 - 7.75 (m, 1H), 7.19 - 6.97 (m, 1H), 6.73 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.54 - 6.15 (m, 3H), 5.28 - 4.93 (m, 1H), 4.79 (d, J = 3.9 Hz, 2H), 4.57 - 4.34 (m, 4H), 3.77 (ddd, J = 8.7, 5.9, 2.8 Hz, 1H), 3.34 (s, 2H), 3.22 - 2.85 (m, 6H), 2.60 - 2.35 (m, 2H), 1.40 (dt, J = 14.3, 7.6 Hz, 1H), 1.11 (d, J = 25.0 Hz, 1H)。

實例74



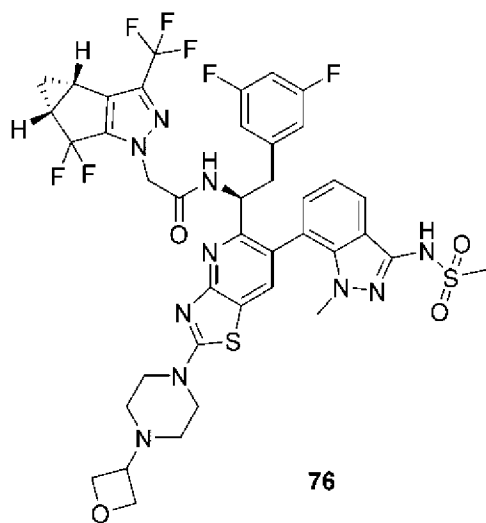
【0571】 合成1-(5-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二 氟-3-(三 氟 甲 基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙醯胺基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(1-甲基-3-(甲基磺醯胺基)-1H-吡唑-7-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-2-基)氮雜環丁烷-2-甲醯胺(**74**)：根據針對實例64之合成所呈現之方法利用**34E**且用氮雜環丁烷-2-甲醯胺取代**64D**，得到所需化合物，從而製備化合物**74**。MS (m/z) 877 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 8.11 - 7.95 (m, 1H), 7.82 (dt, J = 8.3, 1.2 Hz, 1H), 7.20 - 6.94 (m, 1H), 6.77 - 6.54 (m, 1H), 6.54 - 6.23 (m, 3H), 5.37 - 4.91 (m, 2H), 4.79 (t, J = 3.1 Hz, 2H), 4.31 (dt, J = 24.2, 9.0 Hz, 2H), 3.36 - 3.32 (m, 3H), 3.14 (d, J = 20.1 Hz, 4H), 3.04 - 2.84 (m, 2H), 2.72 - 2.39 (m, 3H), 1.40 (p, J = 7.4 Hz, 1H), 1.27 - 1.00 (m, 1H)。

實例75



【0572】 合成2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)-N-((S)-2-(3,5-二氟苯基)-1-(6-(1-甲基-3-(甲基磺醯胺基)-1H-吡啶-7-基)-2-((2-(N-咪啉基)乙基)胺基)噻唑并[4,5-b]吡啶-5-基)乙基)乙醯胺(**75**)：根據針對實例64之合成所呈現之方法利用**34E**且用2-(N-咪啉基)乙-1-胺取代**64D**，得到所需化合物，從而製備化合物**75**。MS (m/z) 907 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 8.02 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 7.91 - 7.76 (m, 1H), 7.23 - 7.00 (m, 1H), 6.69 (dt, J = 44.6, 9.2 Hz, 1H), 6.56 - 6.26 (m, 3H), 5.35 - 4.91 (m, 1H), 4.79 (d, J = 16.0 Hz, 2H), 4.33 - 3.84 (m, 6H), 3.84 - 3.45 (m, 6H), 3.35 (s, 2H), 3.24 - 2.83 (m, 6H), 2.68 - 2.36 (m, 2H), 1.52 - 1.24 (m, 2H), 1.23 - 0.96 (m, 1H)。

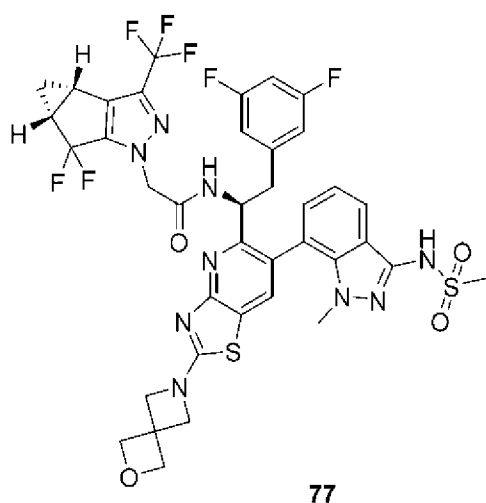
實例76



【0573】 合成2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)-N-((S)-2-(3,5-二氟苯基)-1-(6-(1-甲基-3-(甲基磺醯胺基)-1H-吡啶-7-基)-2-(4-(氧環丁-3-基)哌啶-1-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-5-基)乙基)乙醯胺(**76**)：根據針對實例64之合成所呈現之方法利用**34E**且用1-(氧環丁-3-基)哌啶取代**64D**，得到所需化合物，從而製備

化合物**76**。MS (m/z) 919 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 8.06 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 7.94 - 7.78 (m, 1H), 7.12 (dt, J = 40.1, 7.6 Hz, 1H), 6.80 - 6.55 (m, 1H), 6.55 - 6.11 (m, 3H), 4.98 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 4.88 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 4.82 - 4.72 (m, 4H), 4.15 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 4.01 (s, 4H), 3.33 (s, 3H), 3.23 - 2.83 (m, 7H), 2.67 - 2.37 (m, 2H), 1.40 (p, J = 7.1, 6.7 Hz, 1H), 1.10 (s, 1H)。

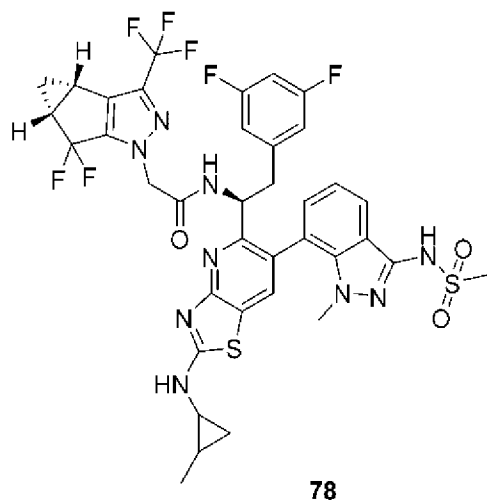
實例77



【0574】 合成2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)-N-((S)-2-(3,5-二氟苯基)-1-(6-(1-甲基-3-(甲基磺醯胺基)-1H-吡啶-7-基)-2-(2-氧雜-6-氮螺[3.3]庚-6-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-5-基)乙基)乙醯胺(**77**)：根據針對實例64之合成所呈現之方法利用**34E**且用2-氧雜-6-氮螺[3.3]庚烷取代**64D**，得到所需化合物，從而製備化合物**77**。MS (m/z) 876 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 8.00 - 7.73 (m, 2H), 7.06 (dd, J = 8.2, 7.0 Hz, 1H), 6.85 - 6.54 (m, 1H), 6.51 - 6.17 (m, 3H), 5.28 - 4.88 (m, 4H), 4.82 - 4.66 (m, 3H), 4.51 (s, 3H), 4.30 - 4.07 (m, 1H), 3.33 (d, J = 4.1 Hz, 3H), 3.25 - 2.81 (m, 6H), 2.46 (dd, J = 8.1, 4.1 Hz, 2H), 1.39 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 1.11 (d, J = 24.2 Hz,

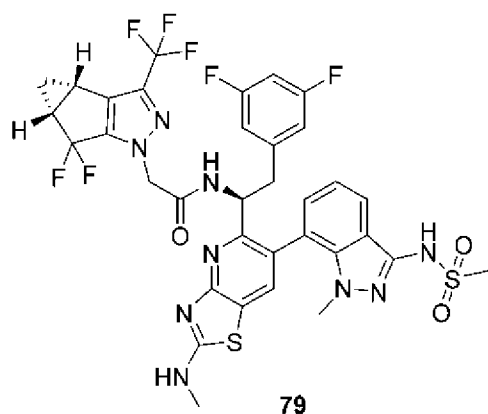
1H)。

實例78



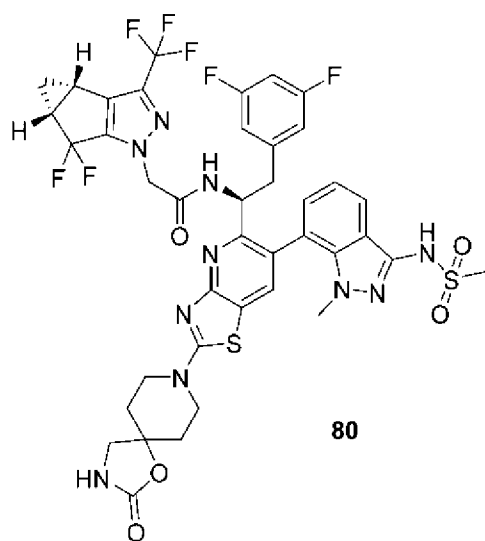
【0575】 合成2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡唑-1-基)-N-((1S)-2-(3,5-二氟苯基)-1-(6-(1-甲基-3-(甲基磺醯胺基)-1H-吡唑-7-基)-2-((2-甲基環丙基)胺基)噻唑并[4,5-b]吡啶-5-基)乙基)乙醯胺(**78**)：根據針對實例64之合成所呈現之方法利用**34E**且用2-甲基環丙-1-胺取代**64D**，得到所需化合物，從而製備化合物**78**。MS (m/z) 848 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 8.07 - 7.93 (m, 1H), 7.82 (dt, J = 8.3, 1.0 Hz, 1H), 7.18 - 7.01 (m, 1H), 6.76 - 6.55 (m, 1H), 6.54 - 6.31 (m, 3H), 5.34 - 4.90 (m, 1H), 4.82 - 4.69 (m, 2H), 4.14 - 3.44 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.25 - 2.90 (m, 6H), 2.59 - 2.36 (m, 2H), 1.52 - 1.25 (m, 1H), 1.28 - 1.03 (m, 4H), 0.97 (dt, J = 8.9, 4.6 Hz, 1H), 0.75 (q, J = 6.0 Hz, 1H)。

實例79



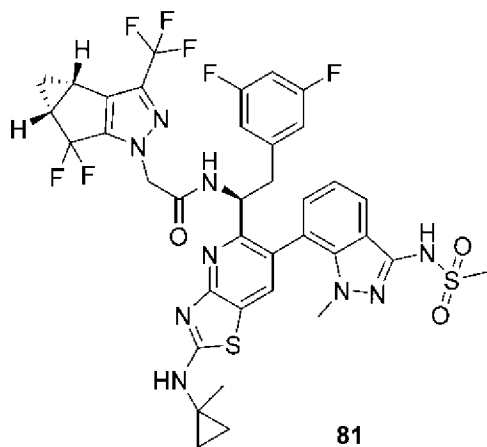
【0576】 合成2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡唑-1-基)-N-((S)-2-(3,5-二氟苯基)-1-(6-(1-甲基-3-(甲基磺醯胺基)-1H-吡唑-7-基)-2-(甲基胺基)噻唑并[4,5-b]吡啶-5-基)乙基)乙醯胺(**79**)：根據針對實例64之合成所呈現之方法利用**34E**且用甲胺取代**64D**，得到所需化合物，從而製備化合物**79**。MS (m/z) 808 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 7.94 (d, J = 19.3 Hz, 1H), 7.19 - 6.99 (m, 1H), 6.88 - 6.55 (m, 1H), 6.56 - 6.21 (m, 3H), 5.31 - 4.90 (m, 1H), 4.77 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 3.36 (s, 2H), 3.25 - 2.79 (m, 10H), 2.49 (ddd, J = 17.6, 8.7, 4.5 Hz, 2H), 1.41 (dq, J = 14.2, 7.1 Hz, 1H), 1.30 - 1.01 (m, 1H)。

實例80



【0577】 合成2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)-N-((S)-2-(3,5-二氟苯基)-1-(6-(1-甲基-3-(甲基磺醯胺基)-1H-吡啶-7-基)-2-(2-側氧基-1-氧雜-3,8-二氮螺[4.5]癸-8-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-5-基)乙基)乙醯胺(**80**)：根據針對實例64之合成所呈現之方法利用**34E**且用1-氧雜-3,8-二氮螺[4.5]癸-2-酮取代**64D**，得到所需化合物，從而製備化合物**80**。MS (m/z) 933 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 8.00 (d, J = 18.8 Hz, 1H), 7.92 - 7.77 (m, 1H), 7.21 - 6.95 (m, 1H), 6.67 (dt, J = 47.9, 9.0 Hz, 1H), 6.53 - 6.19 (m, 3H), 5.30 - 4.90 (m, 1H), 4.80 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 4.10 (d, J = 20.7 Hz, 2H), 3.76 (t, J = 12.3 Hz, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.23 - 2.83 (m, 6H), 2.65 - 2.34 (m, 2H), 2.16 (d, J = 13.8 Hz, 2H), 2.09 - 1.84 (m, 2H), 1.47 - 1.26 (m, 1H), 1.12 (d, J = 18.1 Hz, 1H)。

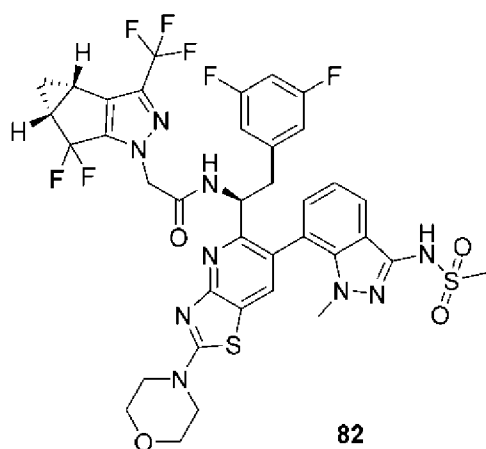
實例81



【0578】 合成2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)-N-((S)-2-(3,5-二氟苯基)-1-(6-(1-甲基-3-(甲基磺醯胺基)-1H-吡啶-7-基)-2-((1-甲基環丙基)胺基)噻唑并[4,5-b]吡啶-5-基)乙基)乙醯胺(**81**)：根據針對實例64之合成所呈現之方法利用**34E**且用1-甲基環丙-1-胺取代**64D**，得到所需化合物，從而製備化合物

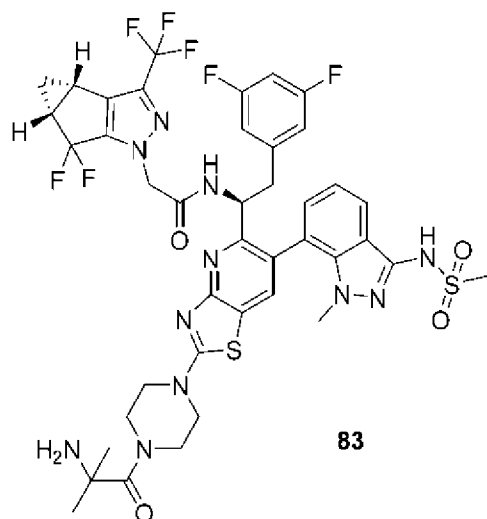
81。MS (m/z) 848 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 8.02 (d, J = 23.3 Hz, 1H), 7.92 - 7.72 (m, 1H), 7.21 - 6.87 (m, 1H), 6.83 - 6.53 (m, 1H), 6.52 - 6.23 (m, 3H), 5.33 - 4.91 (m, 1H), 4.83 - 4.73 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.25 - 3.05 (m, 4H), 3.05 - 2.85 (m, 2H), 2.63 - 2.34 (m, 2H), 1.55 (d, J = 2.5 Hz, 3H), 1.39 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 1.13 - 0.93 (m, 3H), 0.91 - 0.76 (m, 2H)。

實例82



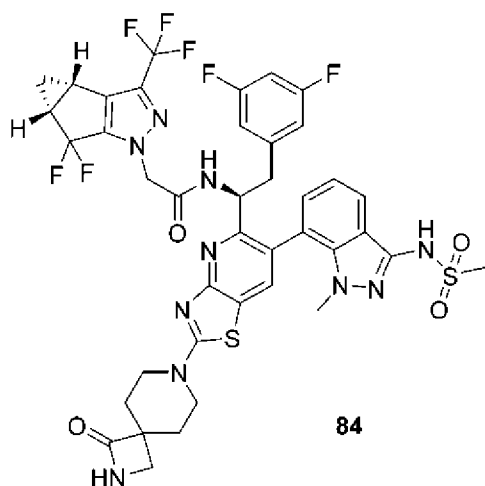
【0579】 合成2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡唑-1-基)-N-((S)-2-(3,5-二氟苯基)-1-(6-(1-甲基-3-(甲基磺醯胺基)-1H-吡啶-7-基)-2-(N-咪啉基)噻唑并[4,5-b]吡啶-5-基)乙基)乙醯胺(**82**)：根據針對實例64之合成所呈現之方法利用**34E**且用咪啉取代**64D**，得到所需化合物，從而製備化合物**82**。MS (m/z) 864 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 8.04 (d, J = 21.7 Hz, 1H), 7.88 - 7.72 (m, 1H), 7.21 - 6.98 (m, 1H), 6.86 - 6.57 (m, 1H), 6.57 - 6.24 (m, 3H), 5.35 - 4.88 (m, 1H), 4.82 - 4.68 (m, 2H), 3.88 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.79 (d, J = 4.8 Hz, 4H), 3.35 (s, 2H), 3.15 (d, J = 19.9 Hz, 4H), 3.07 - 2.84 (m, 2H), 2.48 (ddd, J = 12.3, 8.1, 4.1 Hz, 2H), 1.40 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 1.12 (d, J = 19.0 Hz, 1H)。

實例83



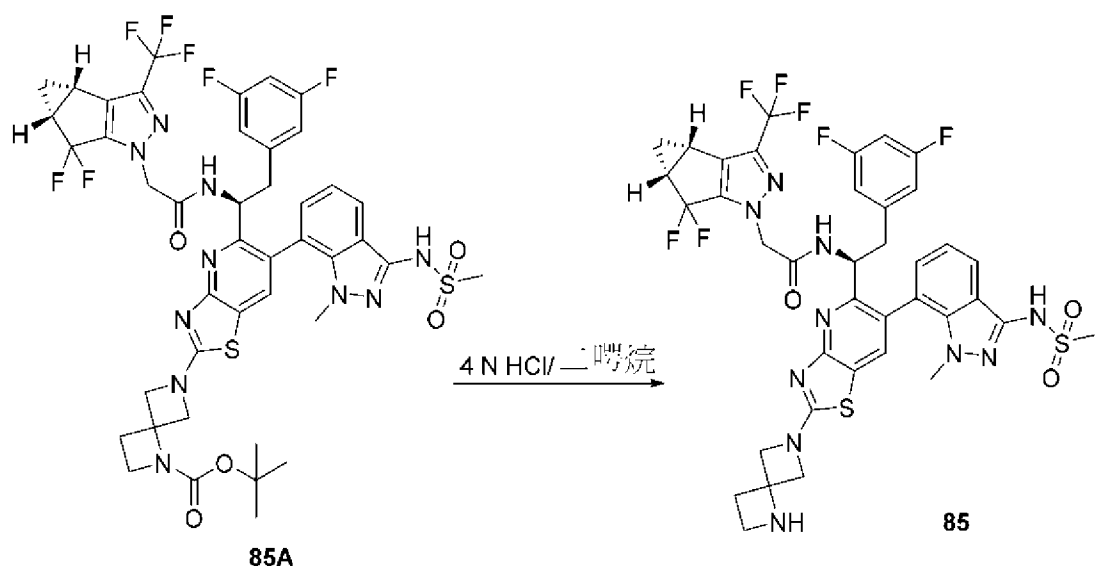
【0580】 合成N-((S)-1-(2-(4-(2-胺基-2-甲基丙醯基)哌啶-1-基)-6-(1-甲基-3-(甲基磺醯胺基)-1H-吡啶-7-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙醯胺(**83**)：根據針對實例64之合成所呈現之方法利用**34E**且用2-胺基-2-甲基-1-(哌啶-1-基)丙-1-酮取代**64D**，得到所需化合物，從而製備化合物**83**。MS (m/z) 948 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 8.04 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 7.87 - 7.72 (m, 1H), 7.12 (dt, J = 40.8, 7.7 Hz, 1H), 6.80 - 6.56 (m, 1H), 6.53 - 6.22 (m, 3H), 5.30 - 4.90 (m, 1H), 4.83 - 4.76 (m, 2H), 3.92 (d, J = 4.7 Hz, 4H), 3.87 (s, 4H), 3.34 (s, 2H), 3.15 (d, J = 19.0 Hz, 4H), 3.06 - 2.84 (m, 2H), 2.59 - 2.33 (m, 2H), 1.74 (s, 6H), 1.40 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 1.12 (d, J = 19.5 Hz, 1H)。

實例84



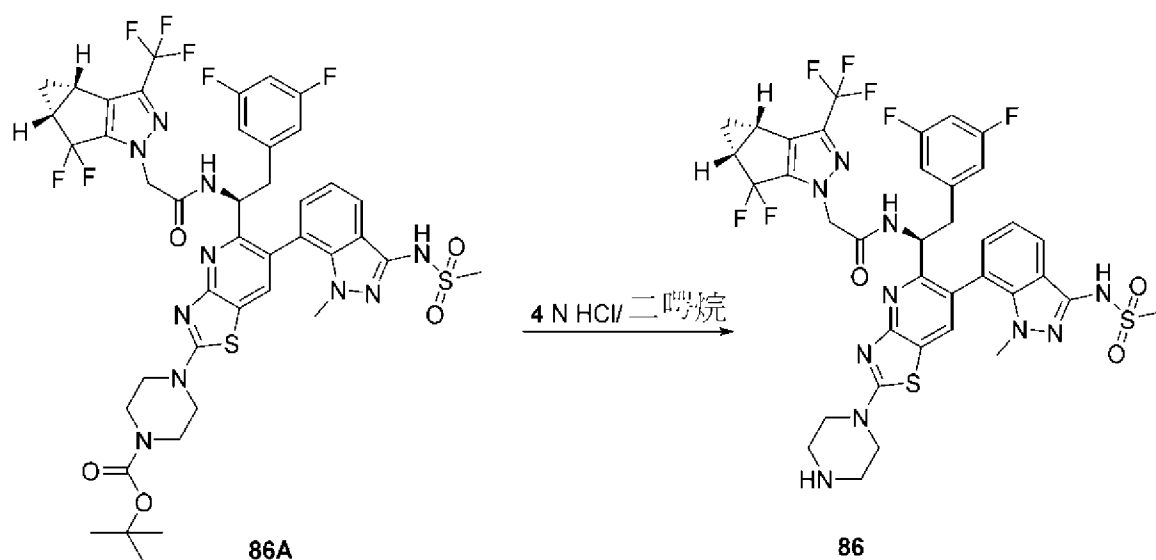
【0581】 合成2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)-N-((S)-2-(3,5-二氟苯基)-1-(6-(1-甲基-3-(甲基磺醯胺基)-1H-吡啶-7-基)-2-(1-側氧基-2,7-二氮螺[3.5]壬-7-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-5-基)乙基)乙醯胺(**84**)：根據針對實例64之合成所呈現之方法利用**34E**且用2,7-二氮螺[3.5]壬-1-酮取代**64D**，得到所需化合物，從而製備化合物**84**。MS (m/z) 917 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 7.99 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 7.89 - 7.72 (m, 1H), 7.19 - 6.98 (m, 1H), 6.84 - 6.54 (m, 1H), 6.54 - 6.20 (m, 3H), 5.30 - 4.89 (m, 1H), 4.82 - 4.70 (m, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.78 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.15 (d, J = 19.1 Hz, 5H), 3.05 - 2.83 (m, 2H), 2.48 (ddd, J = 12.3, 8.4, 4.6 Hz, 2H), 2.20 - 2.07 (m, 2H), 2.07 - 1.94 (m, 2H), 1.40 (p, J = 7.0 Hz, 1H), 1.10 (s, 1H)。

實例85



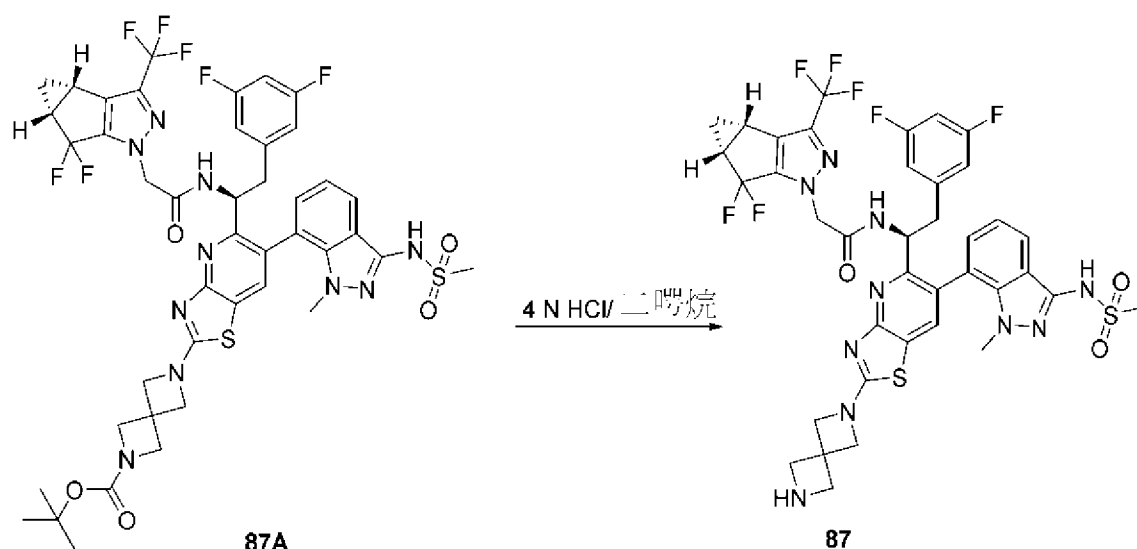
【0582】 合成2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)-N-((S)-2-(3,5-二氟苯基)-1-(6-(1-甲基-3-(甲基磺醯胺基)-1H-吡啶-7-基)-2-(1,6-二氫螺[3.3]庚-6-基)噻啶并[4,5-b]吡啶-5-基)乙基)乙醯胺(**85**)：根據針對實例64之合成所呈現之方法利用**34E**且用1,6-二氫螺[3.3]庚烷-1-甲酸三級丁酯取代**64D**來製備化合物**85A**。將化合物**85A**溶解於1 mL含4 N HCl之二噁烷中。1小時後，移除溶劑且在製備型逆相HPLC上使用20-80% B經20 min純化殘餘物(A=0.1%TFA/H₂O；B=0.1%TFA/乙腈)。合併如藉由LC/MS所測定之純分液且凍乾，得到所需化合物。MS (m/z) 875 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 8.06 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 7.82 (td, J = 7.3, 6.6, 0.9 Hz, 1H), 7.11 (dt, J = 38.4, 7.7 Hz, 1H), 6.67 (dt, J = 44.4, 9.1 Hz, 1H), 6.54 - 6.23 (m, 3H), 5.32 - 4.93 (m, 1H), 4.80 (dd, J = 13.0, 2.2 Hz, 4H), 4.73 - 4.58 (m, 2H), 4.02 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 3.76 - 3.41 (m, 1H), 3.15 (d, J = 19.6 Hz, 4H), 3.07 - 2.84 (m, 4H), 2.63 - 2.28 (m, 2H), 1.40 (p, J = 7.2 Hz, 1H), 1.11 (d, J = 23.9 Hz, 1H)。

實例86



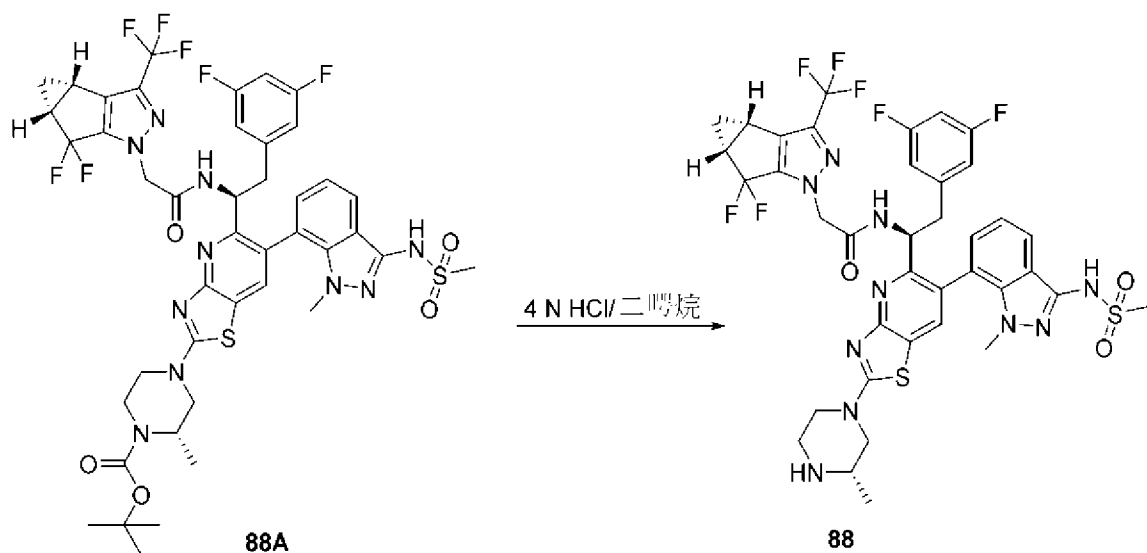
【0583】 合成2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)-N-((S)-2-(3,5-二氟苯基)-1-(6-(1-甲基-3-(甲基磺醯胺基)-1H-吡啶-7-基)-2-(哌啶-1-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-5-基)乙基)乙醯胺(**86**)：根據針對實例64之合成所呈現之方法利用**34E**且用哌啶-1-甲酸三級丁酯取代**64D**來製備化合物**86A**。將化合物**86A**溶解於1 mL含4 N HCl之二噁烷中。1小時後，移除溶劑且在製備型逆相HPLC上使用20-80% B經20 min純化殘餘物(A=0.1%TFA/H₂O；B=0.1%TFA/乙腈)。合併如藉由LC/MS所測定之純分液且凍乾，得到所需化合物。MS (m/z) 863 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 8.08 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 7.5, 6.4 Hz, 1H), 7.12 (dt, J = 40.3, 7.7 Hz, 1H), 6.68 (dt, J = 46.7, 9.3 Hz, 1H), 6.54 - 6.25 (m, 3H), 5.00 (q, J = 7.6 Hz, 1H), 4.79 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 4.18 - 3.90 (m, 4H), 3.48 (t, J = 5.3 Hz, 5H), 3.33 (s, 3H), 3.15 (d, J = 19.1 Hz, 4H), 3.09 - 2.82 (m, 2H), 2.60 - 2.31 (m, 2H), 1.41 (p, J = 7.2, 6.7 Hz, 1H), 1.12 (d, J = 18.7 Hz, 1H)。

實例87



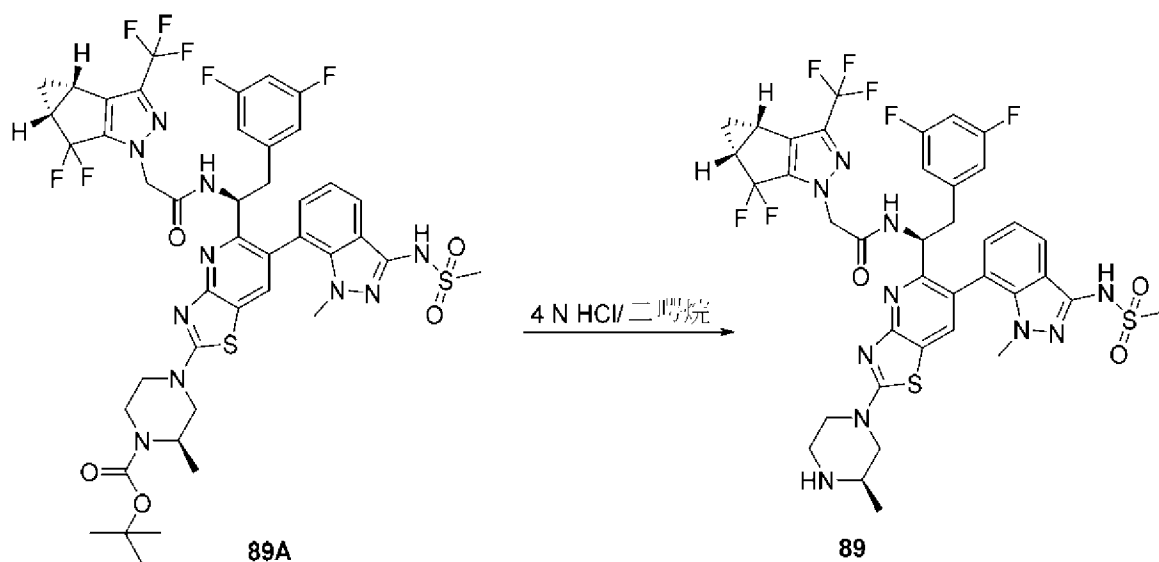
【0584】 合成2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)-N-((S)-2-(3,5-二氟苯基)-1-(6-(1-甲基-3-(甲基磺醯胺基)-1H-吡啶-7-基)-2-(2,6-二氫螺[3.3]庚-2-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-5-基)乙基)乙醯胺(**87**)：根據針對實例64之合成所呈現之方法利用**34E**且用2,6-二氫螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯取代**64D**來製備化合物**87A**。將化合物**87A**溶解於1 mL含4 N HCl之二噁烷中。1小時後，移除溶劑且在製備型逆相HPLC上使用20-80% B經20 min純化殘餘物(A=0.1%TFA/H₂O；B=0.1%TFA/乙腈)。合併如藉由LC/MS所測定之純分液且凍乾，得到所需化合物。MS (m/z) 875 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 8.02 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 7.8, 6.6 Hz, 1H), 7.11 (dt, J = 39.4, 7.7 Hz, 1H), 6.67 (dt, J = 45.1, 9.4 Hz, 1H), 6.52 - 6.20 (m, 3H), 5.33 - 4.91 (m, 1H), 4.82 - 4.71 (m, 2H), 4.54 (s, 4H), 4.39 (s, 4H), 3.32 (s, 2H), 3.15 (d, J = 19.4 Hz, 4H), 3.02 - 2.71 (m, 2H), 2.46 (td, J = 11.9, 10.7, 6.6 Hz, 2H), 1.54 - 1.19 (m, 1H), 1.10 (d, J = 24.3 Hz, 1H)。

實例88



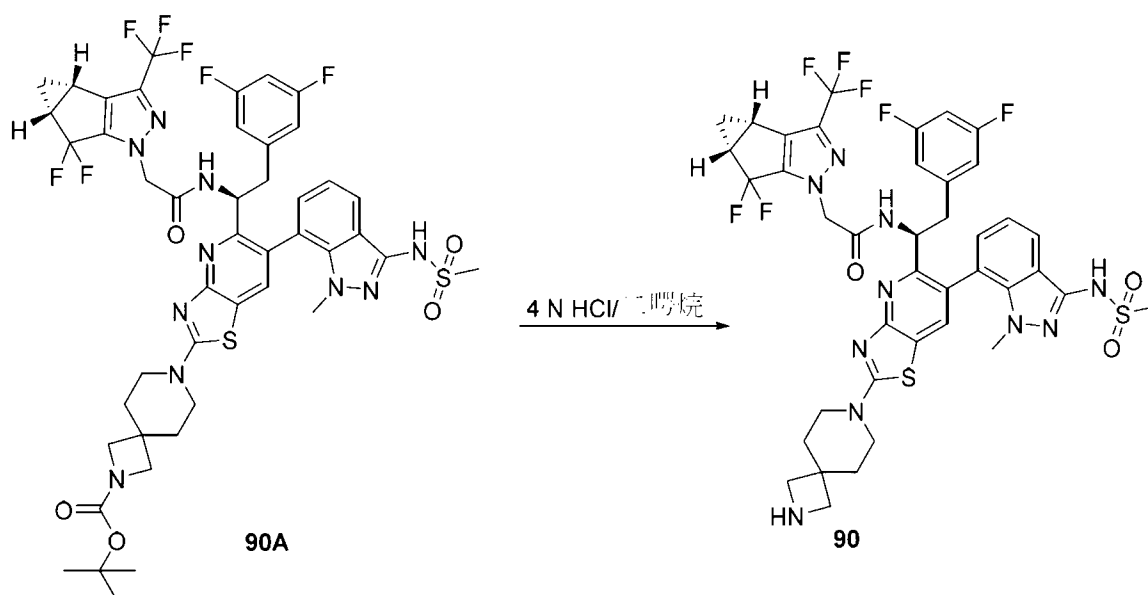
【0585】 合成2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)-N-((S)-2-(3,5-二氟苯基)-1-(6-(1-甲基-3-(甲基磺醯胺基)-1H-吡啶-7-基)-2-((S)-3-甲基哌啶-1-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-5-基)乙基)乙醯胺(**88**)：根據針對實例64之合成所呈現之方法利用**34E**且用(S)-2-甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯取代**64D**來製備化合物**88A**。將化合物**88A**溶解於1 mL含4 N HCl之二噁烷中。1小時後，移除溶劑且在製備型逆相HPLC上使用20-80% B經20 min純化殘餘物(A=0.1%TFA/H₂O；B=0.1%TFA/乙腈)。合併如藉由LC/MS所測定之純分液且凍乾，得到所需化合物。MS (m/z) 877 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 8.08 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 7.89 - 7.75 (m, 1H), 7.12 (dt, J = 39.8, 7.7 Hz, 1H), 6.84 - 6.53 (m, 1H), 6.52 - 6.20 (m, 3H), 5.35 - 4.94 (m, 1H), 4.83 - 4.75 (m, 2H), 4.40 (d, J = 14.0 Hz, 2H), 3.63 (t, J = 11.1 Hz, 2H), 3.44 (dd, J = 14.4, 10.8 Hz, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.15 (d, J = 19.1 Hz, 4H), 3.08 - 2.82 (m, 2H), 2.61 - 2.33 (m, 2H), 1.56 - 1.29 (m, 4H), 1.10 (s, 1H)。

實例89



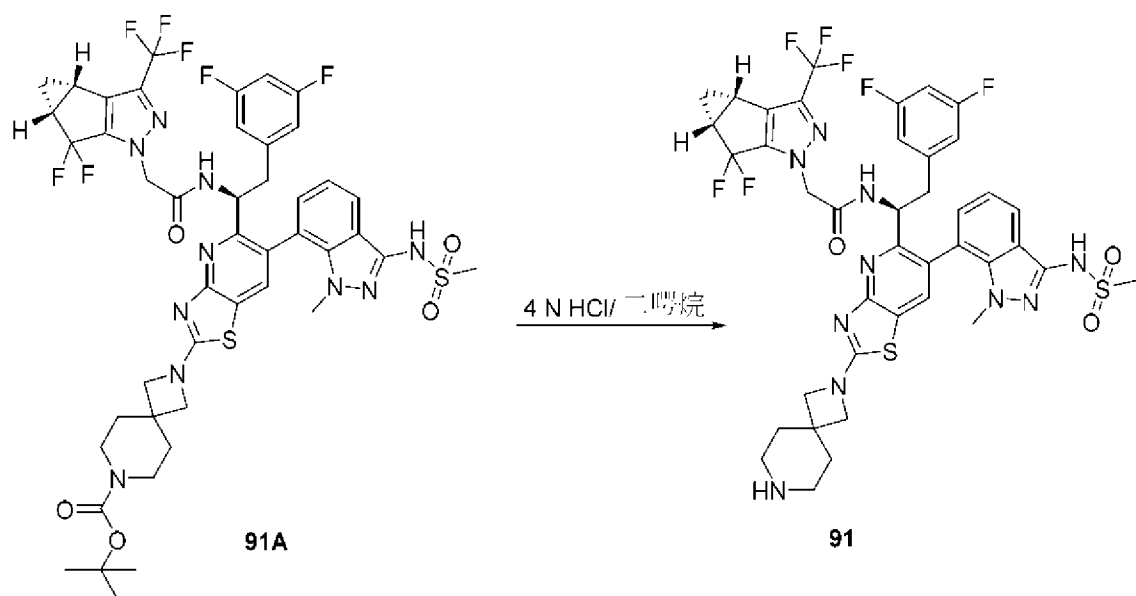
【0586】 合成2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)-N-((S)-2-(3,5-二氟苯基)-1-(6-(1-甲基-3-(甲基磺醯胺基)-1H-吡啶-7-基)-2-((R)-3-甲基哌啶-1-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-5-基)乙基)乙醯胺(**89**)：根據針對實例64之合成所呈現之方法利用**34E**且用(R)-2-甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯取代**64D**來製備化合物**89A**。將化合物**89A**溶解於1 mL含4 N HCl之二噁烷中。1小時後，移除溶劑且在製備型逆相HPLC上使用20-80% B經20 min純化殘餘物(A=0.1%TFA/H₂O；B=0.1%TFA/乙腈)。合併如藉由LC/MS所測定之純分液且凍乾，得到所需化合物。MS (m/z) 877 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 8.08 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 7.7, 6.5 Hz, 1H), 7.12 (dt, J = 39.7, 7.7 Hz, 1H), 6.82 - 6.57 (m, 1H), 6.54 - 6.23 (m, 3H), 5.00 (q, J = 7.3 Hz, 1H), 4.83 - 4.72 (m, 2H), 4.40 (d, J = 14.1 Hz, 2H), 3.63 (t, J = 11.4 Hz, 3H), 3.52 - 3.37 (m, 2H), 3.33 (s, 2H), 3.15 (d, J = 19.0 Hz, 4H), 3.09 - 2.84 (m, 2H), 2.61 - 2.36 (m, 2H), 1.53 - 1.31 (m, 4H), 1.12 (d, J = 18.4 Hz, 1H)。

實例90



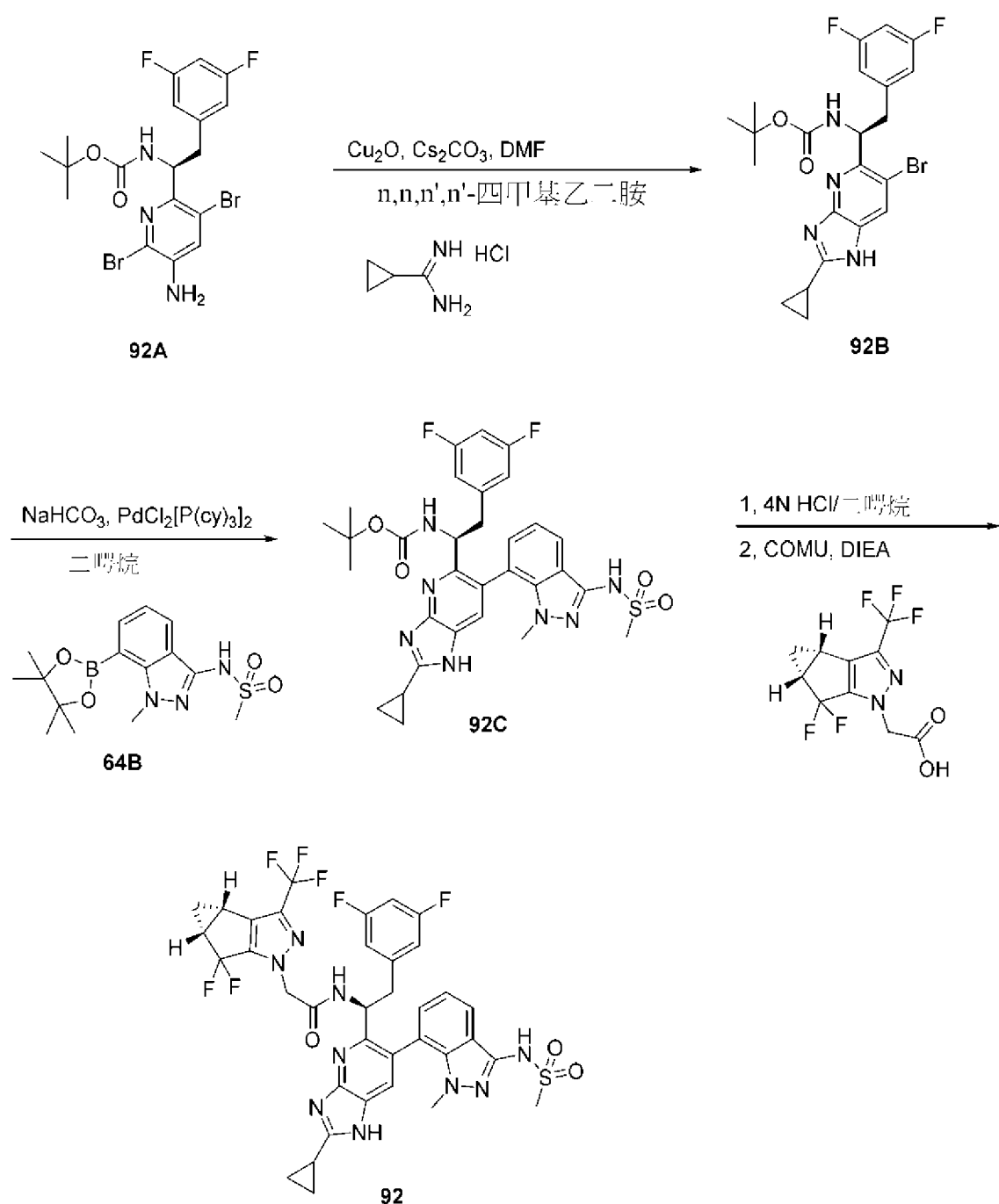
【0587】 合成2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)-N-((S)-2-(3,5-二氟苯基)-1-(6-(1-甲基-3-(甲基磺醯胺基)-1H-吡啶-7-基)-2-(2,7-二氮螺[3.5]壬-7-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-5-基)乙基)乙醯胺(**90**)：根據針對實例64之合成所呈現之方法利用**34E**且用2,7-二氮螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯取代**64D**來製備化合物**90A**。將化合物**90A**溶解於1 mL含4 N HCl之二噁烷中。1小時後，移除溶劑且在製備型逆相HPLC上使用20-80% B經20 min純化殘餘物(A=0.1%TFA/H₂O；B=0.1%TFA/乙腈)。合併如藉由LC/MS所測定之純分液且凍乾，得到所需化合物。MS (m/z) 903 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 7.99 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 7.88 - 7.74 (m, 1H), 7.22 - 6.98 (m, 1H), 6.67 (dt, J = 48.1, 9.3 Hz, 1H), 6.53 - 6.25 (m, 3H), 5.33 - 4.91 (m, 1H), 4.83 - 4.76 (m, 2H), 3.98 (s, 4H), 3.79 (d, J = 6.2 Hz, 4H), 3.33 (s, 2H), 3.15 (d, J = 19.1 Hz, 4H), 3.05 - 2.87 (m, 2H), 2.48 (ddd, J = 12.2, 7.2, 3.4 Hz, 2H), 2.09 (t, J = 5.7 Hz, 4H), 1.41 (dq, J = 13.8, 6.9 Hz, 1H), 1.10 (s, 1H)。

實例91



【0588】 合成2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)-N-((S)-2-(3,5-二氟苯基)-1-(6-(1-甲基-3-(甲基磺醯胺基)-1H-吡啶-7-基)-2-(2,7-二氫螺[3.5]壬-2-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-5-基)乙基)乙醯胺(**91**)：根據針對實例64之合成所呈現之方法利用**34E**且用2,7-二氫螺[3.5]壬烷-7-甲酸三級丁酯取代**64D**來製備化合物**91A**。將化合物**91A**溶解於1 mL含4 N HCl之二噁烷中。1小時後，移除溶劑且在製備型逆相HPLC上使用20-80% B經20 min純化殘餘物(A=0.1%TFA/H₂O；B=0.1%TFA/乙腈)。合併如藉由LC/MS所測定之純分液且凍乾，得到所需化合物。MS (m/z) 903 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 8.01 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 7.85 - 7.73 (m, 1H), 7.19 - 6.93 (m, 1H), 6.78 - 6.55 (m, 1H), 6.55 - 6.22 (m, 3H), 4.98 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.80 (d, J = 14.9 Hz, 3H), 4.15 (d, J = 4.6 Hz, 4H), 3.33 (s, 2H), 3.26 (t, J = 5.6 Hz, 3H), 3.15 (d, J = 19.1 Hz, 4H), 3.04 - 2.85 (m, 2H), 2.59 - 2.37 (m, 2H), 2.18 (s, 4H), 1.40 (dt, J = 14.2, 7.3 Hz, 1H), 1.11 (d, J = 23.0 Hz, 1H)。

實例92



【0589】 合成(S)-1-(6-溴-2-環丙基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)胺基甲酸三級丁酯(**92B**)：在氮氣氛圍下向燒瓶中裝入含**92A** (300 mg，0.59 mmol，如WO2014/134566A2中所描述來製備)、氧化銅(I)(12.7 mg，0.09 mmol)、Cs₂CO₃ (771 mg，2.37 mmol)及環丙烷甲脒鹽酸鹽(143 mg，1.18 mmol)之1.5 mL DMF。在室溫下攪拌混合物且經由注射器添加n,n,n',n'-四甲基乙二胺(0.027 mL，0.18 mmol)。

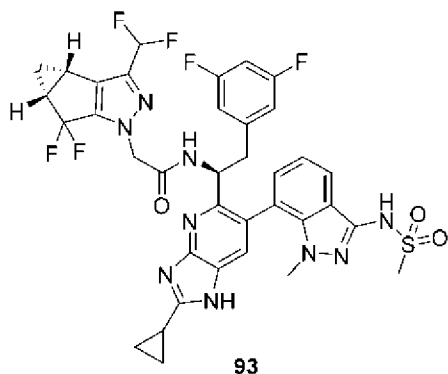
隨後在140°C於預熱油浴中攪拌反應混合物2 h，隨後冷卻至室溫。過濾混合物，且在製備型逆相HPLC上使用20-80% B經20 min純化濾液(A=0.1%TFA/H₂O；B=0.1%TFA/乙腈)。合併如藉由LC/MS所測定之純分液且凍乾，得到化合物**92B**。MS (m/z) 493 [M+H]⁺。

【0590】 合成(S)-(1-(2-環丙基-6-(1-甲基-3-(甲基磺醯胺基)-1H-吡啶-7-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)胺基甲酸三級丁酯(**92C**)：向**92B** (50 mg，0.1 mmol)、**64B** (53.4 mg，0.15 mmol)、1 N碳酸氫鈉(0.3 mL，0.3 mmol)於1 mL二噁烷中之懸浮液中添加二氯雙(三環己基膦)鈹(II)(11.1 mg，0.015 mmol)。在150°C下藉由微波反應器加熱反應物15分鐘。過濾混合物，且在製備型逆相HPLC上使用20-80% B經20 min純化濾液(A=0.1%TFA/H₂O；B=0.1%TFA/乙腈)。合併如藉由LC/MS所測定之純分液且凍乾，得到化合物**92C**。MS (m/z) 638 [M+H]⁺。

【0591】 合成N-((S)-1-(2-環丙基-6-(1-甲基-3-(甲基磺醯胺基)-1H-吡啶-7-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙醯胺(**92**)：攪拌**92C** (30 mg，0.047 mmol)於含4 N鹽酸鹽之二噁烷(2 mL)中之溶液1小時。移除溶劑且真空乾燥。將粗產物2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙酸(13.3 mg，0.047 mmol)及(1-氰基-2-乙氧基-2-側氧基亞乙基胺基氧基)二甲基胺基-(N-咪啉基)-碳離子六氟磷酸鹽(20.1 mg，0.047 mmol)溶解於DMF (1 mL)中，且將二異丙基乙胺(0.016 mL，0.094 mmol)添加至溶液中。在室溫下攪拌反應物15 min。在製備型逆相HPLC

上 使 用 20-80% B 經 20 min 純 化 反 應 混 合 物 (A=0.1%TFA/H₂O ; B=0.1%TFA/乙腈)。合併如藉由LC/MS所測定之純分液且凍乾，得到所需化合物。MS (m/z) 802 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 8.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.92 - 7.72 (m, 2H), 7.34 - 6.93 (m, 1H), 6.81 - 6.51 (m, 2H), 6.36 (dd, J = 35.7, 7.2 Hz, 2H), 5.35 - 4.96 (m, 1H), 4.77 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 3.27 (s, 2H), 3.15 (d, J = 21.1 Hz, 4H), 2.99 (ddd, J = 26.2, 13.3, 6.6 Hz, 1H), 2.87 (s, 1H), 2.62 - 2.29 (m, 3H), 1.61 - 1.32 (m, 5H), 1.23 - 0.90 (m, 1H)。

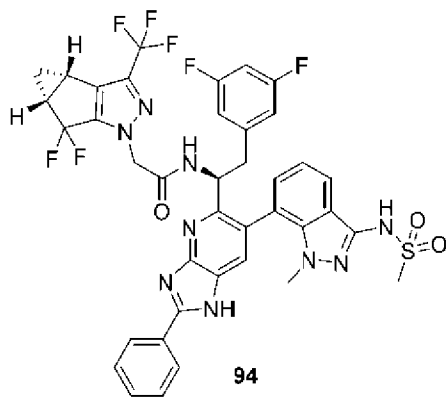
實例93



【0592】 合成N-((S)-1-(2-環丙基-6-(1-甲基-3-(甲基磺醯胺基)-1H-吡啶-7-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙醯胺(**93**)：根據針對實例**92**之合成所呈現之方法利用**92A**且用2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙酸取代2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙酸，得到所需化合物，從而製備化合物**93**。MS (m/z) 784 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 7.94 - 7.69 (m, 2H), 7.32 - 7.03 (m, 2H), 6.81 - 6.56 (m, 2H), 6.36 (dd, J = 35.4, 7.4 Hz, 2H), 5.34 - 4.96 (m, 1H), 4.77 (d, J = 9.2 Hz,

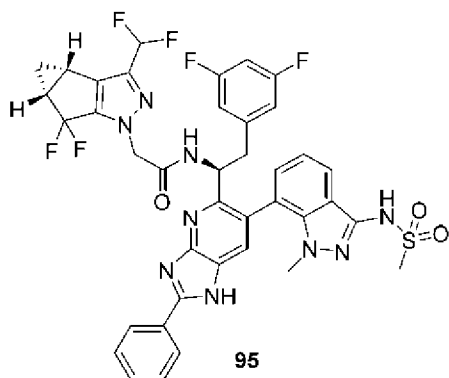
2H), 3.29 - 3.09 (m, 7H), 2.87 (s, 1H), 2.70 - 2.25 (m, 2H), 1.57 - 1.27 (m, 6H), 1.08 (d, $J = 26.9$ Hz, 1H)。

實例94



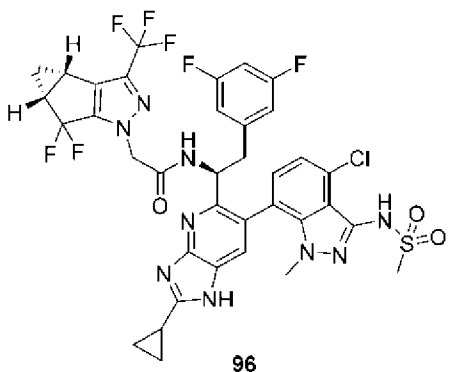
【0593】 合成2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡唑-1-基)-N-((S)-2-(3,5-二氟苯基)-1-(6-(1-甲基-3-(甲基磺醯胺基)-1H-吡唑-7-基)-2-苯基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)乙基)乙醯胺(**94**)：根據針對實例92之合成所呈現之方法利用92A且用苯甲脒鹽酸鹽取代環丙烷甲脒鹽酸鹽，得到所需化合物，從而製備化合物94。MS (m/z) 838 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 8.27 - 8.13 (m, 2H), 8.04 - 7.77 (m, 2H), 7.67 (dd, $J = 4.8, 2.0$ Hz, 3H), 7.16 (ddd, $J = 28.8, 8.2, 7.0$ Hz, 1H), 6.81 - 6.57 (m, 2H), 6.40 (dd, $J = 47.5, 7.2$ Hz, 2H), 5.41 - 4.99 (m, 1H), 4.80 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.16 (d, $J = 19.9$ Hz, 3H), 3.07 - 2.72 (m, 2H), 2.60 - 2.37 (m, 2H), 1.53 - 1.32 (m, 1H), 1.09 (d, $J = 26.0$ Hz, 1H)。

實例95



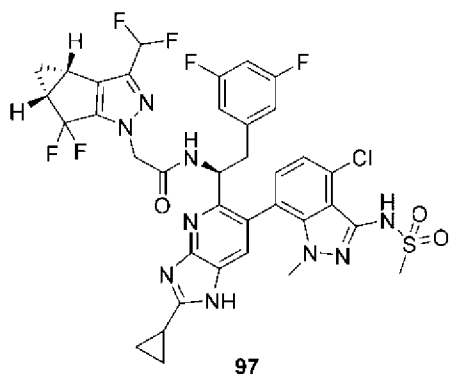
【0594】 合成2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡唑-1-基)-N-((S)-2-(3,5-二氟苯基)-1-(6-(1-甲基-3-(甲基磺醯胺基)-1H-吡唑-7-基)-2-苯基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)乙基)乙醯胺(**95**)：根據針對實例92之合成所呈現之方法利用**92A**且用苯甲脒鹽酸鹽取代環丙烷甲脒鹽酸鹽且用2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酸取代2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酸，得到所需化合物，從而製備化合物**95**。MS (m/z) 820 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 8.26 - 8.15 (m, 2H), 8.06 - 7.78 (m, 2H), 7.75 - 7.59 (m, 3H), 7.16 (dt, J = 30.3, 7.7 Hz, 1H), 6.95 - 6.50 (m, 3H), 6.50 - 6.24 (m, 2H), 5.35 - 4.98 (m, 1H), 4.74 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.26 - 3.06 (m, 4H), 3.06 - 2.85 (m, 1H), 2.43 (ddd, J = 11.2, 7.9, 4.0 Hz, 2H), 1.36 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 1.01 (s, 1H)。

實例96



【0595】 合成N-((S)-1-(6-(4-氯-1-甲基-3-(甲基磺醯胺基)-1H-吡啶-7-基)-2-環丙基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙醯胺(**96**)：根據針對實例92之合成所呈現之方法利用**92A**且用N-(4-氯-1-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼啉-2-基)-1H-吡啶-3-基)甲磺醯胺取代**64B**，得到所需化合物，從而製備化合物**96**。MS (m/z) 836 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 7.67 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.18 - 6.98 (m, 1H), 6.81 - 6.54 (m, 1H), 6.54 - 6.24 (m, 3H), 4.99 (dd, J = 7.8, 6.6 Hz, 1H), 4.79 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 3.25 (d, J = 3.7 Hz, 3H), 3.23 (s, 3H), 3.00 (td, J = 12.9, 12.1, 5.9 Hz, 1H), 2.80 (s, 1H), 2.47 (ddt, J = 16.6, 12.4, 6.8 Hz, 2H), 2.26 (tt, J = 7.9, 5.5 Hz, 1H), 1.50 - 1.26 (m, 5H), 1.10 (d, J = 23.6 Hz, 1H)。

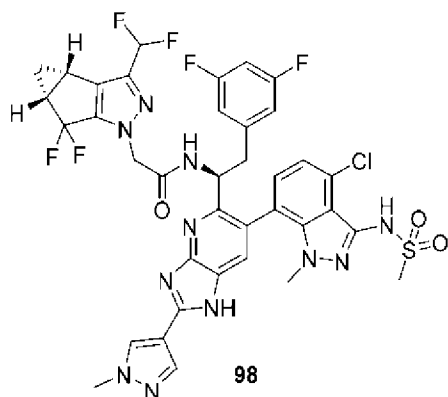
實例97



【0596】 合成N-((S)-1-(6-(4-氯-1-甲基-3-(甲基磺醯胺基)-1H-吡啶-7-基)-2-環丙基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙醯胺(**97**)：根據針對實例92之合成所呈現之方法利用**92A**且用N-(4-氯-1-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼啉-2-基)-1H-吡啶-3-基)甲磺醯胺取代**64B**並用2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-

3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙酸取代2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙酸，得到所需化合物，從而製備化合物**97**。MS (m/z) 818 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 7.67 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 7.23 - 7.00 (m, 1H), 6.89 - 6.51 (m, 2H), 6.51 - 6.20 (m, 3H), 4.98 (dd, J = 7.8, 6.6 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 3.25 (d, J = 2.3 Hz, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.10 - 2.85 (m, 1H), 2.81 (s, 1H), 2.45 (dtd, J = 14.6, 7.7, 7.1, 3.9 Hz, 2H), 2.34 - 2.13 (m, 1H), 1.44 - 1.20 (m, 5H), 1.14 - 0.96 (m, 1H)。

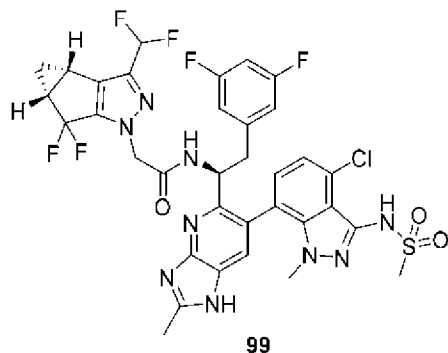
實例98



【0597】 合成N-((S)-1-(6-(4-氯-1-甲基-3-(甲基磺醯胺基)-1H-吡啶-7-基)-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙醯胺(**98**)：根據針對實例92之合成所呈現之方法利用**92A**且用1-甲基-1H-吡啶-4-甲脒鹽酸鹽取代環丙烷甲脒鹽酸鹽、用N-(4-氯-1-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼啉-2-基)-1H-吡啶-3-基)甲磺醯胺取代**64B**且用2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙酸取代2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙酸，

得到所需化合物，從而製備化合物**98**。MS (m/z) 858 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 8.34 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.17 (dd, J = 2.6, 0.8 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 7.22 - 7.01 (m, 1H), 6.92 - 6.28 (m, 5H), 5.30 - 4.98 (m, 1H), 4.74 (d, J = 9.7 Hz, 2H), 4.03 (d, J = 1.6 Hz, 3H), 3.34 (s, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.02 (dd, J = 13.1, 6.7 Hz, 1H), 2.84 (s, 1H), 2.44 (ddd, J = 11.3, 7.8, 4.0 Hz, 2H), 1.48 - 1.24 (m, 2H), 1.02 (s, 1H), 0.88 (d, J = 11.9 Hz, 1H)。

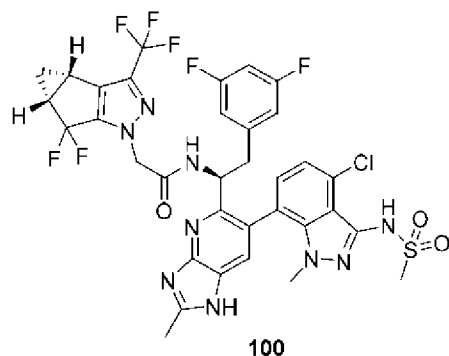
實例99



【0598】 合成N-((S)-1-(6-(4-氯-1-甲基-3-(甲基磺醯胺基)-1H-吡啶-7-基)-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙醯胺(**99**)：根據針對實例92之合成所呈現之方法利用**92A**且用乙醯脒鹽酸鹽取代環丙烷甲脒鹽酸鹽、用N-(4-氯-1-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼啉-2-基)-1H-吡啶-3-基)甲磺醯胺取代**64B**且用2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙酸取代2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙酸，得到所需化合物，從而製備化合物**99**。MS (m/z) 792 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 7.75 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 7.24 - 6.94 (m, 1H), 6.91 - 6.50 (m, 2H), 6.50 - 6.23

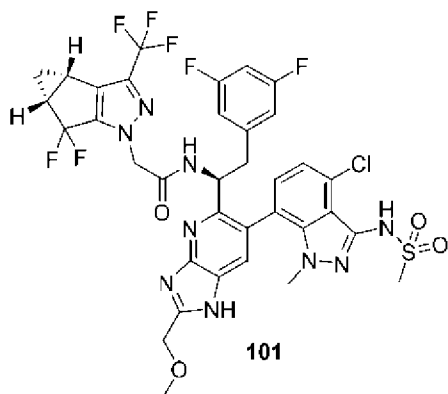
(m, 3H), 5.09 (ddd, $J = 62.9, 8.6, 6.1$ Hz, 1H), 4.73 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 3.25 (d, $J = 2.7$ Hz, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.00 (td, $J = 12.9, 11.8, 6.0$ Hz, 1H), 2.81 (s, 1H), 2.69 (d, $J = 4.2$ Hz, 3H), 2.45 (tdd, $J = 11.2, 8.0, 4.1$ Hz, 2H), 1.49 - 1.29 (m, 1H), 1.12 - 0.93 (m, 1H)。

實例100



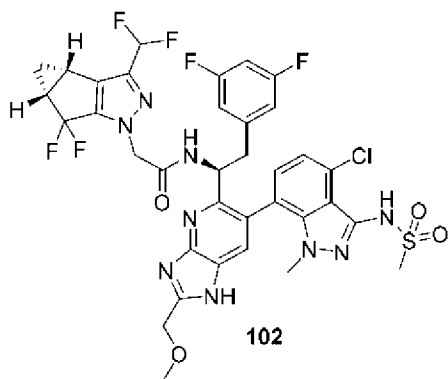
【0599】 合成N-((S)-1-(6-(4-氯-1-甲基-3-(甲基磺醯胺基)-1H-吡啶-7-基)-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙醯胺(**100**)：根據針對實例92之合成所呈現之方法利用**92A**且用乙醯脒鹽酸鹽取代環丙烷甲脒鹽酸鹽並用N-(4-氯-1-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼啉-2-基)-1H-吡啶-3-基)甲磺醯胺取代**64B**，得到所需化合物，從而製備化合物**100**。MS (m/z) 810 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 7.75 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 7.17 - 6.95 (m, 1H), 6.77 - 6.57 (m, 1H), 6.53 - 6.29 (m, 3H), 5.08 (ddd, $J = 58.3, 8.6, 6.0$ Hz, 1H), 4.79 (dd, $J = 4.8, 1.1$ Hz, 2H), 3.26 - 3.12 (m, 6H), 3.01 (td, $J = 13.0, 12.3, 6.1$ Hz, 1H), 2.79 (s, 1H), 2.69 (d, $J = 4.3$ Hz, 3H), 2.48 (ddd, $J = 12.3, 8.1, 4.5$ Hz, 1H), 1.52 - 1.32 (m, 1H), 1.19 - 0.95 (m, 1H)。

實例101



【0600】 合成N-((S)-1-(6-(4-氯-1-甲基-3-(甲基磺醯胺基)-1H-吡唑-7-基)-2-(甲氧基甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙醯胺(**101**)：根據針對實例92之合成所呈現之方法利用**92A**且用2-甲氧基乙醯脒鹽酸鹽取代環丙烷甲脒鹽酸鹽並用N-(4-氯-1-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼啉-2-基)-1H-吡唑-3-基)甲磺醯胺取代**64B**，得到所需化合物，從而製備化合物**101**。MS (m/z) 840 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 7.92 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 7.25 - 7.02 (m, 1H), 6.83 - 6.57 (m, 1H), 6.55 - 6.27 (m, 3H), 5.28 - 4.98 (m, 1H), 4.88 (d, J = 3.3 Hz, 2H), 4.79 - 4.70 (m, 2H), 3.58 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 3.28 - 3.20 (m, 6H), 3.13 - 2.75 (m, 2H), 2.48 (ddd, J = 12.1, 7.8, 4.2 Hz, 2H), 1.40 (dt, J = 14.2, 7.8 Hz, 1H), 1.18 - 0.94 (m, 1H)。

實例102

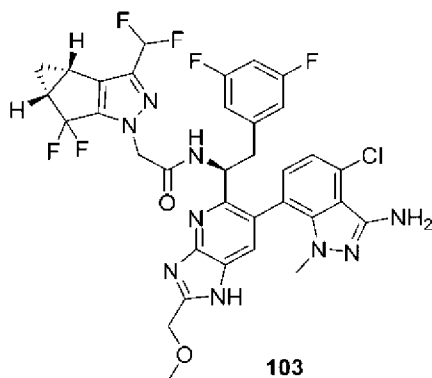


【0601】 合成N-((S)-1-(6-(4-氯-1-甲基-3-(甲基磺醯胺基)-1H-吡唑-7-基)-2-(甲氧基甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙醯胺(**102**)：根據針對實例92之合成所呈現之方法利用**92A**且用2-甲氧基乙醯脒鹽酸鹽取代環丙烷甲脒鹽酸鹽並用N-(4-氯-1-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼啉-2-基)-1H-吡唑-3-基)甲磺醯胺取代**64B**，得到所需化合物，從而製備化合物**102**。

第 303 頁(發明說明書)

-7-基)-2-(甲氧基甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙醯胺(**102**)：根據針對實例92之合成所呈現之方法利用**92A**且用2-甲氧基乙醯脒鹽酸鹽取代環丙烷甲脒鹽酸鹽、用N-(4-氯-1-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼啉-2-基)-1H-吡啶-3-基)甲磺醯胺取代**64B**且用2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙酸取代2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙酸，得到所需化合物，從而製備化合物**102**。MS (m/z) 822 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 7.88 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 7.24 - 7.01 (m, 1H), 6.94 - 6.51 (m, 2H), 6.51 - 6.26 (m, 3H), 5.05 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.72 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 3.61 - 3.44 (m, 3H), 3.28 - 3.17 (m, 7H), 3.14 - 2.94 (m, 1H), 2.43 (ddd, J = 11.2, 7.9, 4.0 Hz, 2H), 1.53 - 1.16 (m, 1H), 1.04 (d, J = 24.2 Hz, 1H)。

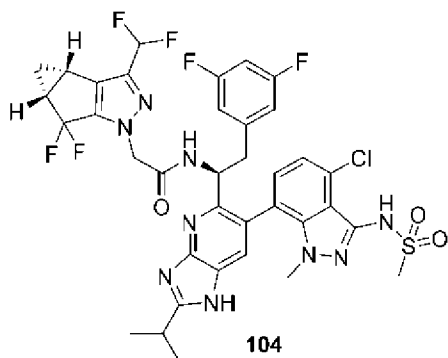
實例103



【0602】合成N-((S)-1-(6-(3-胺基-4-氯-1-甲基-1H-吡啶-7-基)-2-(甲氧基甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙醯胺(**103**)：根據針對實例92之合成所呈現之方法利用**92A**

且用2-甲氧基乙醯脒鹽酸鹽取代環丙烷甲脒鹽酸鹽、用4-氯-1-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼啉-2-基)-1H-吡啶-3-胺取代**64B**且用2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙酸取代2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙酸，得到所需化合物，從而製備化合物**103**。MS (m/z) 744 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 7.89 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 7.18 - 6.77 (m, 2H), 6.77 - 6.41 (m, 3H), 6.35 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.31 - 5.03 (m, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.71 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 3.57 (s, 4H), 3.25 - 2.86 (m, 4H), 2.69 (s, 1H), 2.43 (tt, J = 7.7, 4.0 Hz, 2H), 1.37 (dt, J = 13.5, 6.6 Hz, 1H), 1.04 (d, J = 19.4 Hz, 1H)。

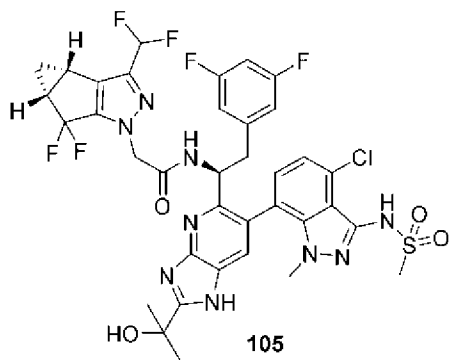
實例104



【0603】 合成N-((S)-1-(6-(4-氯-1-甲基-3-(甲基磺醯胺基)-1H-吡啶-7-基)-2-異丙基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙醯胺(**104**)：根據針對實例92之合成所呈現之方法利用**92A**且用異丁醯脒取代環丙烷甲脒鹽酸鹽、用N-(4-氯-1-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼啉-2-基)-1H-吡啶-3-基)甲磺醯胺取代**64B**且用2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙酸取代2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四

氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酸，得到所需化合物，從而製備化合物**104**。MS (m/z) 820 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 7.93 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 35.7, 7.3 Hz, 1H), 6.87 - 6.43 (m, 3H), 6.43 - 6.29 (m, 1H), 5.30 - 4.97 (m, 1H), 4.71 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.55 - 3.37 (m, 1H), 3.34 (s, 1H), 3.28 - 3.19 (m, 6H), 3.08 - 2.96 (m, 1H), 2.89 - 2.82 (m, 1H), 2.69 (s, 1H), 2.44 (ddd, J = 11.3, 9.0, 5.0 Hz, 2H), 1.60 - 1.52 (m, 5H), 1.38 (dq, J = 14.1, 7.3 Hz, 1H), 1.11 - 0.89 (m, 1H)。

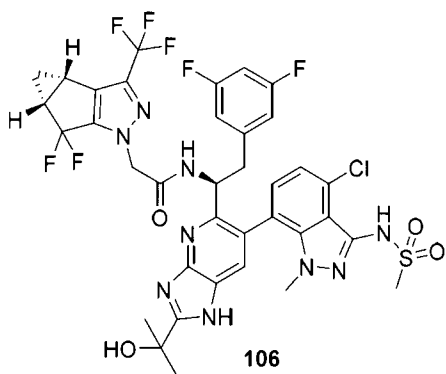
實例105



【0604】 合成N-((S)-1-(6-(4-氯-1-甲基-3-(甲基磺醯胺基)-1H-吡唑-7-基)-2-(2-羥基丙-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙醯胺(**105**)：根據針對實例92之合成所呈現之方法利用**92A**且用2-羥基-2-甲基丙脒鹽酸鹽取代環丙烷甲脒鹽酸鹽、用N-(4-氯-1-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼啉-2-基)-1H-吡唑-3-基)甲磺醯胺取代**64B**且用2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酸取代2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酸，得到所需化合物，從而製備化合物**105**。MS (m/z) 836 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 7.94 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 7.27 - 6.99 (m, 1H), 6.87 -

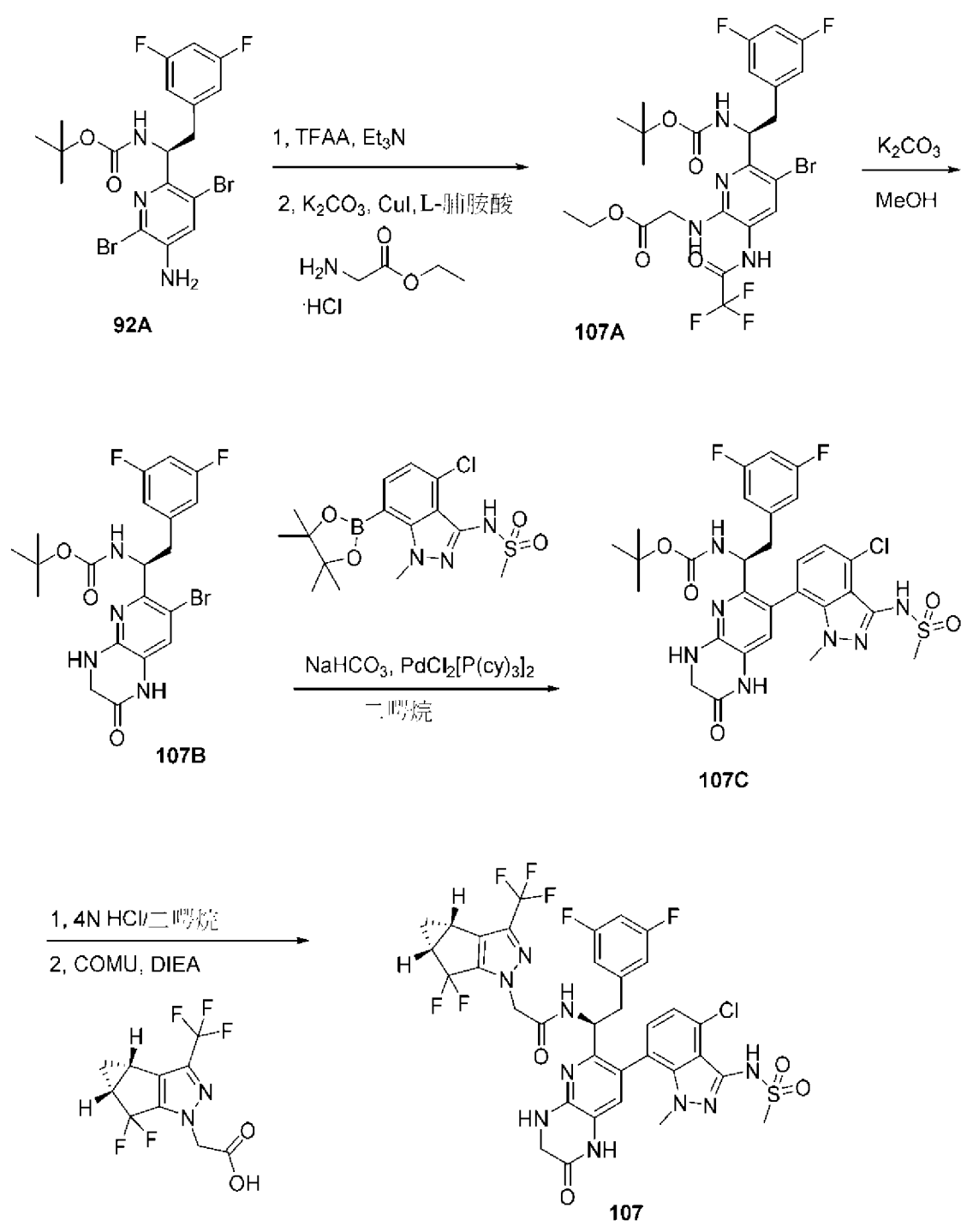
6.53 (m, 2H), 6.53 - 6.33 (m, 3H), 5.31 - 5.01 (m, 1H), 4.71 (d, $J = 13.3$ Hz, 2H), 3.26 (d, $J = 18.6$ Hz, 6H), 3.13 - 2.94 (m, 1H), 2.86 (s, 1H), 2.43 (ddd, $J = 11.2, 7.8, 4.0$ Hz, 2H), 1.78 (d, $J = 3.2$ Hz, 7H), 1.37 (p, $J = 7.2$ Hz, 1H), 1.01 (s, 1H)。

實例106



【0605】 合成N-((S)-1-(6-(4-氯-1-甲基-3-(甲基磺醯胺基)-1H-吡啶-7-基)-2-(2-羥基丙-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙醯胺(**106**)：根據針對實例92之合成所呈現之方法利用**92A**且用2-羥基-2-甲基丙脒鹽酸鹽取代環丙烷甲脒鹽酸鹽並用N-(4-氯-1-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼啉-2-基)-1H-吡啶-3-基)甲磺醯胺取代**64B**，得到所需化合物，從而製備化合物**106**。MS (m/z) 854 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 7.96 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 7.13 (dd, $J = 26.7, 7.6$ Hz, 1H), 6.81 - 6.56 (m, 1H), 6.56 - 6.26 (m, 3H), 5.31 - 5.03 (m, 1H), 4.76 (d, $J = 11.9$ Hz, 2H), 3.52 - 3.32 (m, 1H), 3.25 (d, $J = 9.5$ Hz, 4H), 3.17 - 2.72 (m, 2H), 2.48 (ddd, $J = 12.1, 7.9, 4.2$ Hz, 2H), 1.78 (d, $J = 3.3$ Hz, 6H), 1.40 (dt, $J = 14.4, 7.6$ Hz, 1H), 1.05 (s, 1H)。

實例107



【0606】 合成(S)-5-溴-6-(1-((三級丁氧羰基)氨基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-3-(2,2,2-三氟乙醯胺基)吡啶-2-基)甘胺酸乙酯(107A)：向92A (1 g，1.97 mmol)及三乙胺(0.41 mL，2.96 mmol)於10 mL DCM中之溶液中添加三氟乙酸酐(0.334 mL，2.37 mmol)。隨後攪拌溶液隔夜。將反應物用50 mL EtOAc稀釋且用20 mL飽和碳酸氫鈉及鹽水洗滌。將有機層乾燥

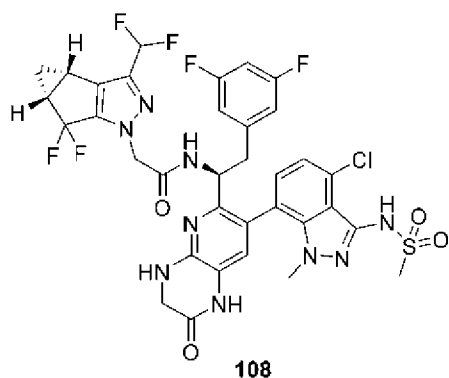
且濃縮。藉由 N_2 使燒瓶中含粗產物甘胺酸乙酯鹽酸鹽(338 mg, 2.42 mmol)、碘化亞銅(30.4 mg, 0.16 mmol)、L-脯胺酸(36.6 mg, 0.32 mmol)及碳酸鉀(660 mg, 4.78 mmol)之4 mL DMSO脫氣。將反應物加熱至120°C, 保持1小時, 隨後冷卻下來, 且用EtOAc稀釋並用鹽水洗滌。將有機層濃縮且藉由急驟管柱(20% EtOAc/己烷)純化, 得到化合物**107A**。MS (m/z) 625 [M+H]⁺。

【0607】 合成(S)-(1-(7-溴-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b]吡啶-6-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)胺基甲酸三級丁酯(**107B**): 將**107A** (170 mg, 0.27 mmol)及碳酸鉀(376 mg, 2.72 mmol)於2 mL甲醇及2 mL水中之懸浮液加熱至60°C, 保持20小時。過濾混合物, 且在製備型逆相HPLC上使用20-80% B經20 min純化濾液(A=0.1%TFA/H₂O; B=0.1%TFA/乙腈)。合併如藉由LC/MS所測定之純分液且凍乾, 得到化合物**107B**。MS (m/z) 483 [M+H]⁺。

【0608】 合成(S)-(1-(7-(4-氯-1-甲基-3-(甲磺醯胺基)-1H-吡啶-7-基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b]吡啶-6-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)胺基甲酸三級丁酯(**107C**): 向**107B** (90 mg, 0.19 mmol)、N-(4-氯-1-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼啉-2-基)-1H-吡啶-3-基)甲磺醯胺(101 mg, 0.26 mmol)、1 N碳酸氫鈉(0.56 mL, 0.56 mmol)於2 mL二噁烷中之懸浮液中添加二氯雙(三環己基膦)鈹(II)(13.7 mg, 0.019 mmol)。在150°C下藉由微波反應器加熱反應物15分鐘。過濾混合物且在製備型逆相HPLC上使用20-80% B經20 min純化濾液(A=0.1%TFA/H₂O; B=0.1%TFA/乙腈)。合併如藉由LC/MS所測定之純分液且凍乾, 得到化合物**107C**。MS (m/z) 662 [M+H]⁺。

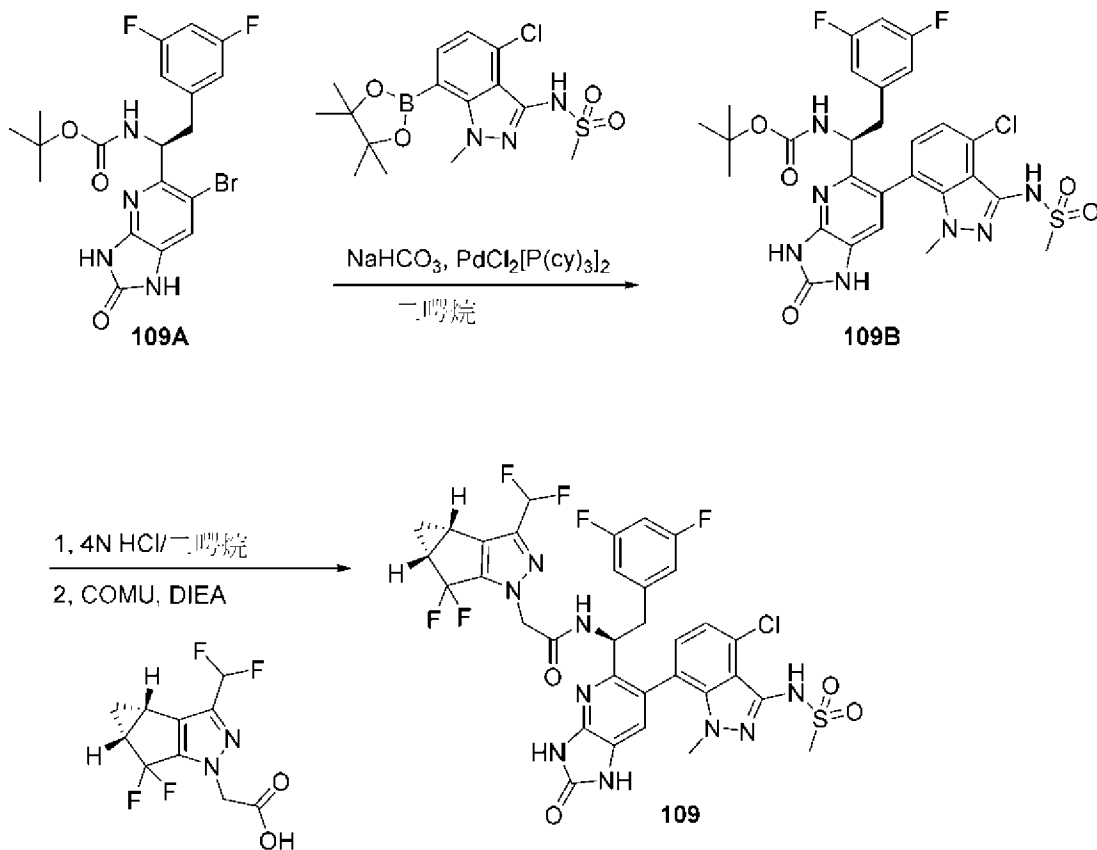
【0609】 合成N-((S)-1-(7-(4-氯-1-甲基-3-(甲基磺醯胺基)-1H-吡啶-7-基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b]吡啶-6-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙醯胺(**107**)：攪拌**107C** (32 mg, 0.048 mmol)於含 4 N鹽酸鹽之二噁烷(1.5 mL)中之溶液1小時。移除溶劑且真空乾燥。將粗產物2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙酸(13.6 mg, 0.048 mmol)及(1-氰基-2-乙氧基-2-側氧基亞乙基胺基氧基)二甲基胺基-(N-咪啉基)-碳離子六氟磷酸鹽(20.7 mg, 0.048 mmol)溶解於DMF (1 mL)中，且將二異丙基乙胺(0.017 mL, 0.097 mmol)添加至溶液中。在室溫下攪拌反應物30 min。在製備型逆相HPLC上使用20-80% B經20 min純化反應混合物(A=0.1%TFA/H₂O；B=0.1%TFA/乙腈)。合併如藉由LC/MS所測定之純分液且凍乾，得到所需化合物。MS (m/z) 826 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 7.16 - 7.01 (m, 1H), 6.94 (dd, J = 14.3, 8.5 Hz, 1H), 6.85 - 6.70 (m, 1H), 6.67 - 6.33 (m, 3H), 6.15 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.81 - 4.65 (m, 2H), 4.32 - 3.98 (m, 2H), 3.56 - 3.35 (m, 2H), 3.28 - 3.07 (m, 4H), 3.04 (s, 1H), 3.00 - 2.84 (m, 2H), 2.63 - 2.36 (m, 2H), 1.41 (dt, J = 14.3, 8.1 Hz, 1H), 1.10 (d, J = 29.5 Hz, 1H)。

實例108



【0610】 合成N-((S)-1-(7-(4-氯-1-甲基-3-(甲基磺醯胺基)-1H-吡啶-7-基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b]吡啶-6-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙醯胺(108)：根據針對實例107之合成所呈現之方法利用92A且用2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙酸取代2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙酸，得到所需化合物，從而製備化合物108。MS (m/z) 808 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 7.13 - 6.89 (m, 1H), 6.87 - 6.52 (m, 3H), 6.42 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 6.18 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.79 - 4.61 (m, 3H), 4.34 - 4.12 (m, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.24 (d, J = 8.3 Hz, 3H), 3.17 - 3.00 (m, 2H), 3.01 - 2.77 (m, 1H), 2.47 (d, J = 16.4 Hz, 2H), 1.39 (dq, J = 14.1, 7.2 Hz, 1H), 1.06 (d, J = 27.8 Hz, 1H)。

實例109

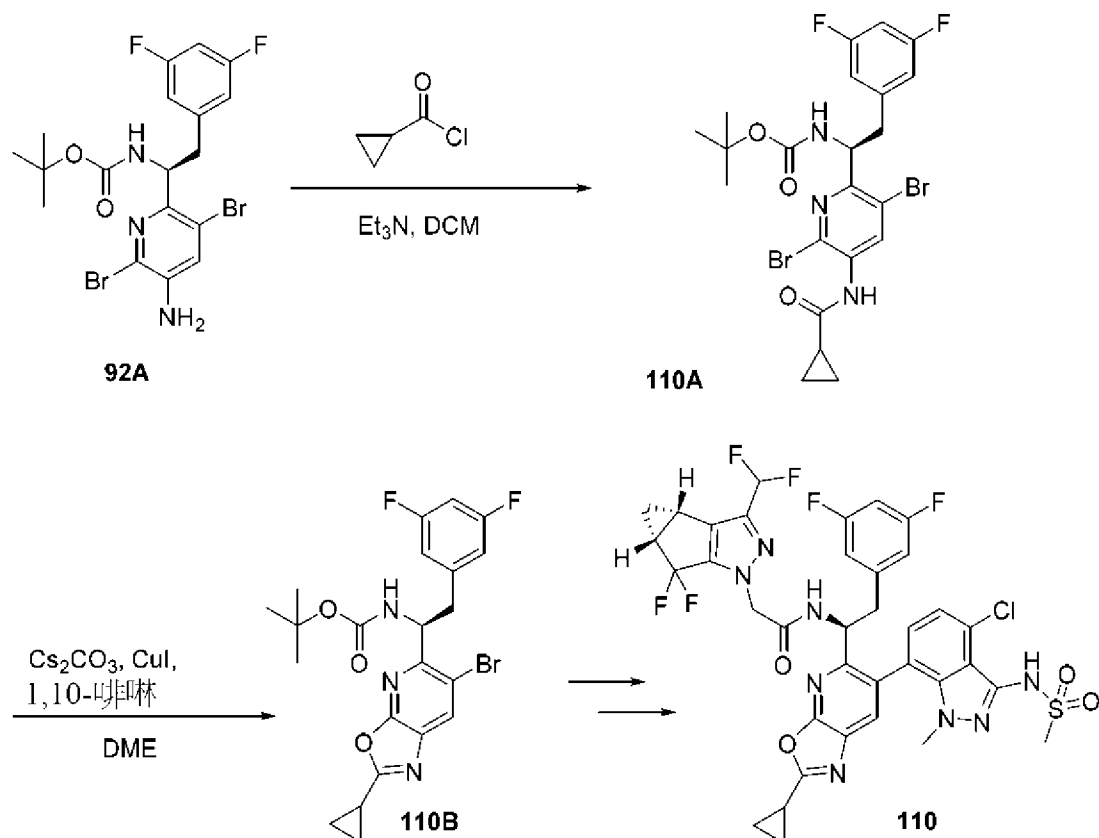


【0611】 合成(S)-1-(6-(4-氯-1-甲基-3-(甲基磺醯胺基)-1H-吡啶-7-基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)胺基甲酸三級丁酯(**109B**)：向**109A** (32 mg, 0.07 mmol)、N-(4-氯-1-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼啉-2-基)-1H-吡啶-3-基)甲磺醯胺(36.8 mg, 0.1 mmol)、1 N碳酸氫鈉(0.2 mL, 0.2 mmol)於1 mL二噁烷中之懸浮液中添加二氯雙(三環己基膦)鈀(II)(5.1 mg, 0.007 mmol)。在150°C下藉由微波反應器加熱反應物15分鐘。過濾混合物，且在製備型逆相 HPLC 上使用20-80% B經20 min純化濾液(A=0.1%TFA/H₂O；B=0.1%TFA/乙腈)。合併如藉由LC/MS所測定之純分液且凍乾，得到化合物**109B**。MS (m/z) 648 [M+H]⁺。

【0612】 合成N-((S)-1-(6-(4-氯-1-甲基-3-(甲基磺醯胺基)-1H-吡啶-7-基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙醯胺(**109**)：攪拌**109B** (20 mg, 0.031 mmol)於含4 N鹽酸鹽之二噁烷(1.0 mL)中之溶液1小時。移除溶劑且真空乾燥。將粗產物2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙酸(8.71 mg, 0.031 mmol)及(1-氰基-2-乙氧基-2-側氧基亞乙基胺基氧基)二甲基胺基-(N-咪啉基)-碳離子六氟磷酸鹽(13.2 mg, 0.031 mmol)溶解於DMF (1 mL)中，且將二異丙基乙胺(0.011 mL, 0.062 mmol)添加至溶液中。在室溫下攪拌反應物30 min。在製備型逆相 HPLC 上使用20-80% B經20 min純化反應混合物(A=0.1%TFA/H₂O；B=0.1%TFA/乙腈)。合併如藉由LC/MS所測定之純分液且凍乾，得到所需化合物。MS (m/z) 794 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 7.14

(s, 1H), 7.01 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.85 - 6.49 (m, 2H), 6.39 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 6.29 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.91 - 4.87 (m, 1H), 4.70 (d, $J = 3.0$ Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 3.05 - 2.80 (m, 1H), 2.43 (d, $J = 11.4$ Hz, 2H), 1.48 - 1.26 (m, 2H), 0.94 (d, $J = 54.7$ Hz, 1H)。

實例110



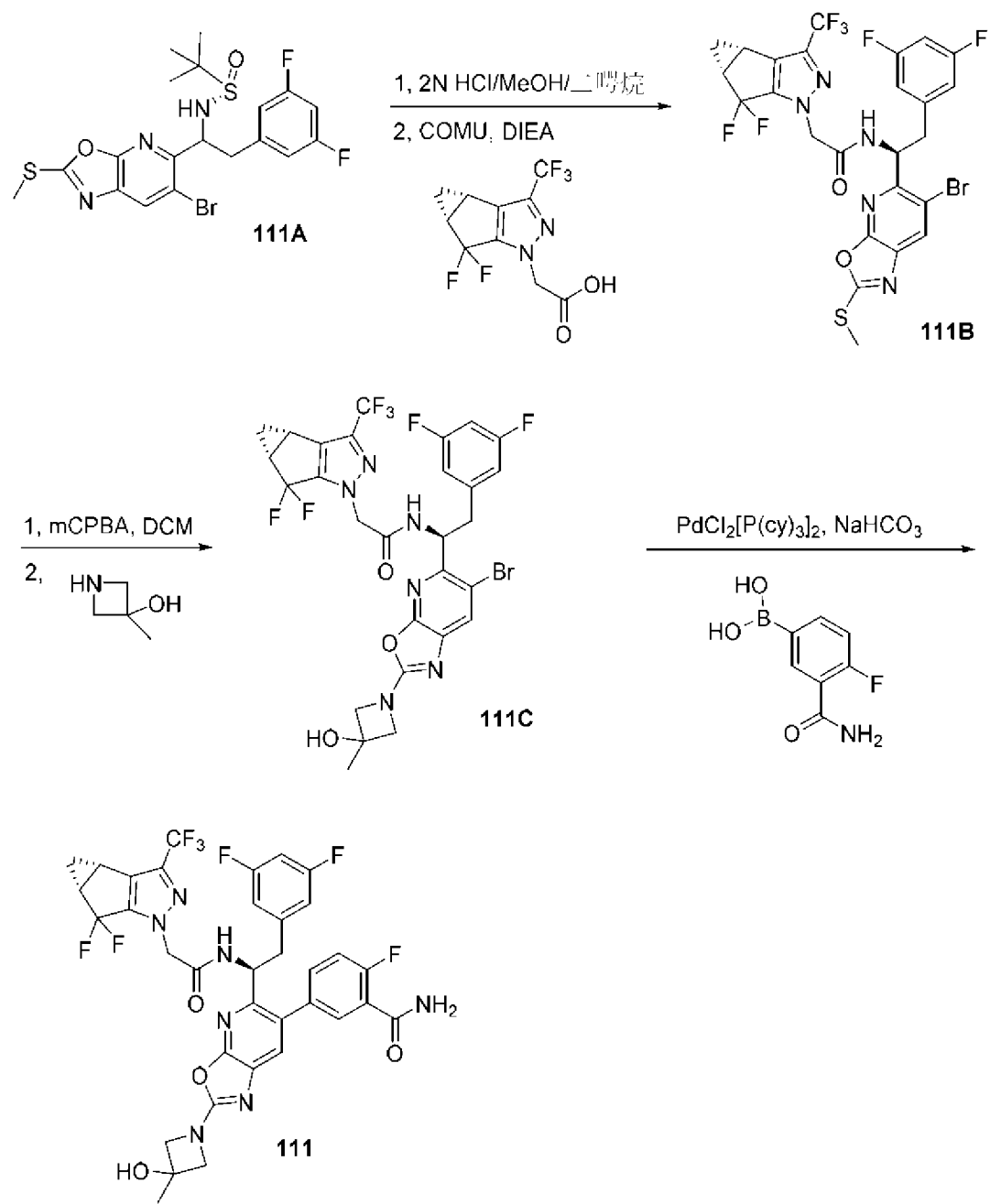
【0613】 合成(S)-(1-(3,6-二溴-5-(環丙烷甲醯胺基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)胺基甲酸三級丁酯(**110A**)：向**92A** (240 mg, 0.473 mmol)及三乙胺(0.079 mL, 0.568 mmol)於5 mL DCM中之溶液中緩慢添加環丙烷碳醯氯(0.045 mL, 0.5 mmol)。過濾混合物且在製備型逆相HPLC上使用20-80% B經20 min純化濾液(A=0.1%TFA/H₂O；B=0.1%TFA/乙腈)。合併如藉由LC/MS所測定之純分液且凍乾，得到化合物**110A**。MS (m/z) 574 [$M+H$]⁺。

【0614】 合成(S)-(1-(6-溴-2-環丙基嘧啶并[5,4-b]吡啶-5-基)-2-
第 313 頁(發明說明書)

(3,5-二氟苯基)乙基)胺基甲酸三級丁酯(**110B**)：將**110A** (180 mg, 0.313 mmol)、碳酸銨(204 mg, 0.626 mmol)、碘化亞銅(6 mg, 0.0313 mmol)及1,10-啡啉(11.3 mg, 0.0626 mmol)於2 mL DME中之溶液加熱至回流隔夜。過濾反應物且濃縮濾液。將混合物溶解於1 mL DMF中。在製備型逆相HPLC上使用20-80% B經20 min純化反應混合物(A=0.1%TFA/H₂O；B=0.1%TFA/乙腈)。合併如藉由LC/MS所測定之純分液且凍乾，得到化合物**110B**。MS (m/z) 494 [M+H]⁺。

【0615】 合成N-((S)-1-(6-(4-氯-1-甲基-3-(甲基磺醯胺基)-1H-吡啶-7-基)-2-環丙基嘮唑并[5,4-b]吡啶-5-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙醯胺(**110**)：根據針對**實例109**之合成所呈現之方法用**110B**取代**109A**，得到所需化合物，從而製備化合物**110**。MS (m/z) 819 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 7.89 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.92 - 6.52 (m, 2H), 6.48 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.43 - 6.30 (m, 2H), 5.29 - 4.92 (m, 1H), 4.76 - 4.56 (m, 2H), 3.29 - 3.11 (m, 8H), 3.09 - 2.77 (m, 2H), 2.56 - 2.17 (m, 3H), 1.23 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 1.10 - 0.95 (m, 1H), 0.89 (d, J = 6.7 Hz, 1H)。

實例111



【0616】 合成N-((S)-1-(6-溴-2-(甲硫基)嘧啶并[5,4-b]吡啶-5-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙基)乙酰胺(111B)：攪拌111A (50 mg, 0.1mmol)於1 mL含4 N鹽酸鹽之二噁烷及1 mL甲醇中之溶液1小時。移除溶劑且真空乾燥。將粗產物2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙酸(25.8 mg, 0.092 mmol)及(1-氰基-2-乙氧基-2-側氧基亞乙基胺基氧基)二甲基胺基-(N-咪啉

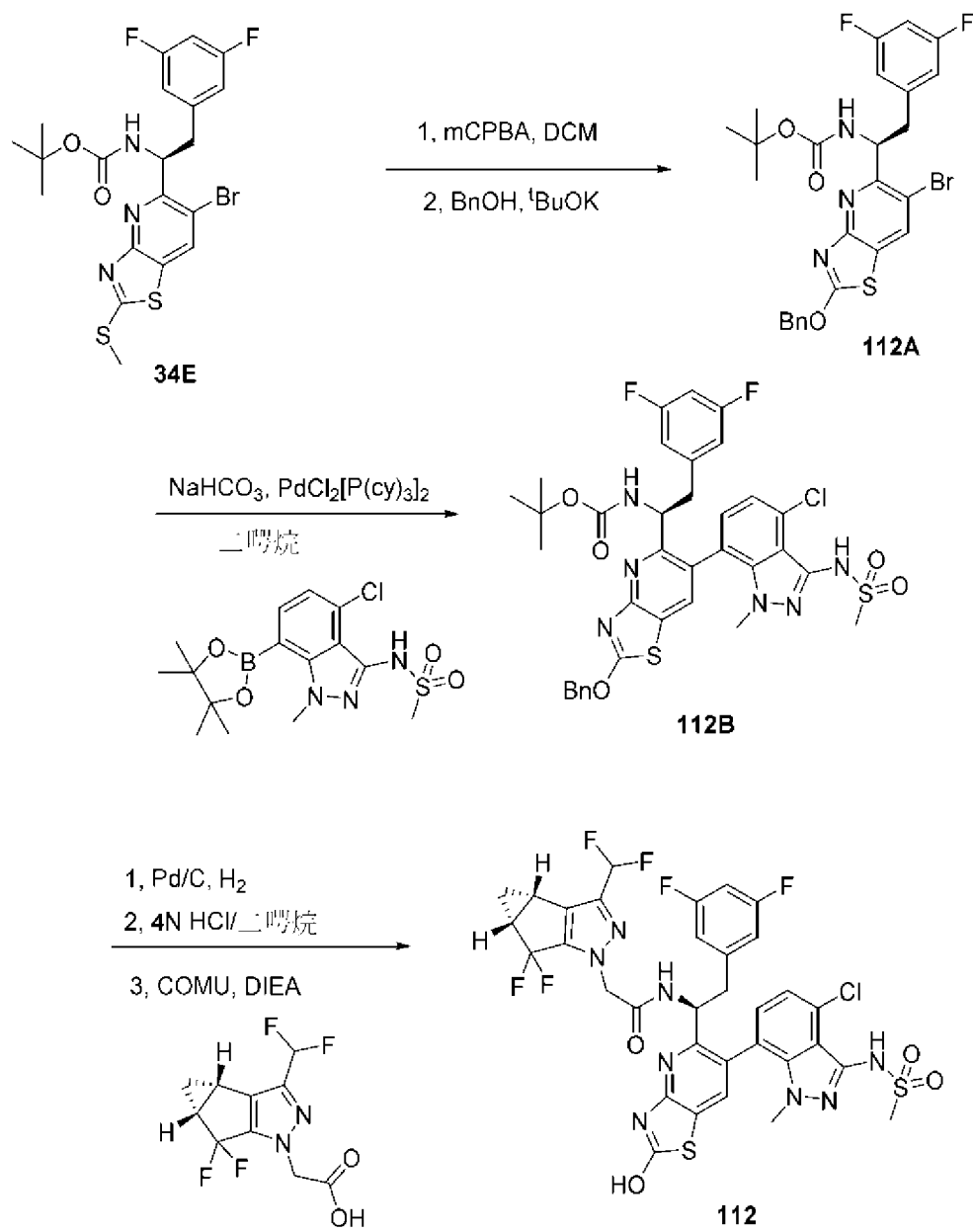
基)-碳離子六氟磷酸鹽(39.2 mg, 0.092 mmol)溶解於DMF (1 mL)中，且將二異丙基乙胺(0.032 mg, 0.18 mmol)添加至溶液中。在室溫下攪拌反應物30 min。將混合物溶解於10 mL EtOAc中，且用5 mL飽和碳酸氫鈉(水溶液)及5 mL鹽水洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥。過濾混合物且在製備型逆相HPLC上使用20-80% B經20 min純化濾液(A=0.1%TFA/H₂O；B=0.1%TFA/乙腈)。合併如藉由LC/MS所測定之純分液且凍乾，得到化合物**111B**。MS (m/z) 664 [M+H]⁺。

【0617】合成N-((S)-1-(6-溴-2-(3-羥基-3-甲基氮雜環丁-1-基)呋唑并[5,4-b]吡啶-5-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙醯胺(**111C**)：向**111B** (10 mg, 0.015 mmol)於DCM (1 mL)中之溶液中添加3-氯過氧苯甲酸(77%純度, 6.75 mg, 0.03 mmol)。攪拌反應物1小時。將3-甲基氮雜環丁-3-醇(18.6 mg, 0.15 mmol)及N,N-二異丙基乙胺(0.08 mL, 0.45 mmol)添加至混合物中。2小時後，將反應物用EtOAc (10 mL)稀釋，且用5 mL飽和碳酸氫鈉(水溶液)洗滌。分離有機層且真空濃縮至乾燥。在製備型逆相HPLC上使用20-80% B經20 min純化反應混合物(A=0.1%TFA/H₂O；B=0.1%TFA/乙腈)。合併如藉由LC/MS所測定之純分液且凍乾，得到化合物**111C**。MS (m/z) 703 [M+H]⁺。

【0618】合成5-(5-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙醯胺基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-(3-羥基-3-甲基氮雜環丁-1-基)呋唑并[5,4-b]吡啶-6-基)-2-氟苯甲醯胺(**111**)：向**111C** (10 mg, 0.014 mmol)、(3-胺甲醯基-4-氟苯基)酮酸(3.9 mg, 0.021 mmol)、1 N碳酸氫鈉(0.043 mL)於1 mL二噁烷中之懸浮液中添加二氯雙(三環己基膦)鈹(II)(1.1 mg, 0.0014 mmol)。在130°C下藉由微波反應器加熱反應物10分鐘。過濾混合物且將濾液濃縮至乾燥。將

混合物溶解於1 mL DMF中且在製備型逆相HPLC上使用20-80% B經由20 min純化反應混合物(A=0.1%TFA/H₂O；B=0.1%TFA/乙腈)。合併如藉由LC/MS所測定之純分液且凍乾，得到所需化合物。MS (m/z) 762 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 7.35-7.25 (m, 2H), 7.25-7.15 (m, 2H), 6.64 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 5.24 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.21 (d, J = 5.1 Hz, 5H), 3.16 - 2.94 (m, 2H), 2.48 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 1.57 (s, 4H), 1.39 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 1.10 (s, 1H)。

實例112



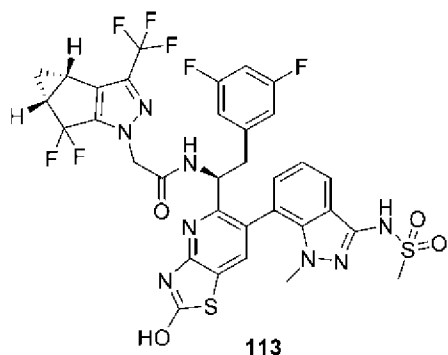
【0619】 合成(S)-(1-(2-(苯甲氧基)-6-溴噻唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)胺基甲酸三級丁酯(**112A**)：向**34E** (200 mg, 0.39 mmol)於DCM (3 mL)中之溶液中添加3-氯過氧苯甲酸(77%純度, 174 mg, 0.76 mmol)。攪拌反應物1小時。將三級丁醇鈉(112 mg, 1.16 mmol)及苯甲醇(419 mg, 3.88 mmol)添加至混合物中。2小時後, 將反應物用EtOAc (20 mL)稀釋, 且用5 mL飽和碳酸氫鈉(水溶液)洗滌。分離有機層且真空濃縮至乾燥。在製備型逆相HPLC上使用20-80% B經20 min純化反應混合物(A=0.1%TFA/H₂O; B=0.1%TFA/乙腈)。合併如藉由LC/MS所測定之純分液且凍乾, 得到化合物**112A**。MS (m/z) 576 [M+H]⁺。

【0620】 合成(S)-(1-(2-(苯甲氧基)-6-(4-氯-1-甲基-3-(甲基磺醯胺基)-1H-吡啶-7-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)胺基甲酸三級丁酯(**112B**)：向**112A** (50 mg, 0.087 mmol)、N-(4-氯-1-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼啉-2-基)-1H-吡啶-3-基)甲磺醯胺(40.1 mg, 0.1 mmol)、1 N碳酸氫鈉(0.26 mL)於1 mL二噁烷中之懸浮液中添加二氯雙(三環己基膦)鈹(II)(9.6 mg, 0.013 mmol)。在150°C下藉由微波反應器加熱反應物20分鐘。過濾混合物, 且將濾液濃縮至乾燥。將混合物溶解於1 mL DMF中且在製備型逆相HPLC上使用20-80% B經由20 min純化反應混合物(A=0.1%TFA/H₂O; B=0.1%TFA/乙腈)。合併如藉由LC/MS所測定之純分液且凍乾, 得到化合物**112B**。MS (m/z) 755 [M+H]⁺。

【0621】 合成N-((S)-1-(6-(4-氯-1-甲基-3-(甲基磺醯胺基)-1H-吡啶-7-基)-2-羥基噻唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-

c]吡唑-1-基)乙醯胺(**112**)：向**112B** (17 mg, 0.026 mmol)於2 mL EtOH中之溶液中添加10 mg 10%鈀/碳。將氫氣球之氫氣充入反應物，持續1小時。過濾混合物，且濃縮濾液。將粗產物置於燒瓶中，添加1 mL含4 N鹽酸鹽之二噁烷，且攪拌反應物1小時。移除溶劑且真空乾燥。將粗產物2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酸(6.75 mg, 0.026 mmol)及(1-氰基-2-乙氧基-2-側氧基亞乙基胺基氧基)二甲基胺基-(N-咪啉基)-碳離子六氟磷酸鹽(11 mg, 0.026 mmol)溶解於DMF (1 mL)中，且將二異丙基乙胺(0.01 mL, 0.05 mmol)添加至溶液中。在室溫下攪拌反應物30 min。過濾混合物，且在製備型逆相HPLC上使用20-80% B經20 min純化濾液(A=0.1%TFA/H₂O；B=0.1%TFA/乙腈)。合併如藉由LC/MS所測定之純分液且凍乾，得到所需產物。MS (m/z) 811 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 7.81 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 7.19 - 6.96 (m, 1H), 6.90 - 6.52 (m, 2H), 6.43 (ddd, J = 19.9, 17.4, 7.5 Hz, 3H), 5.20 - 4.88 (m, 1H), 4.72 (dd, J = 23.4, 2.2 Hz, 2H), 3.39 (s, 2H), 3.26 - 3.10 (m, 3H), 3.10 - 2.87 (m, 2H), 2.46 (d, J = 15.0 Hz, 2H), 1.44 - 1.17 (m, 2H), 1.04 (d, J = 37.7 Hz, 1H)。

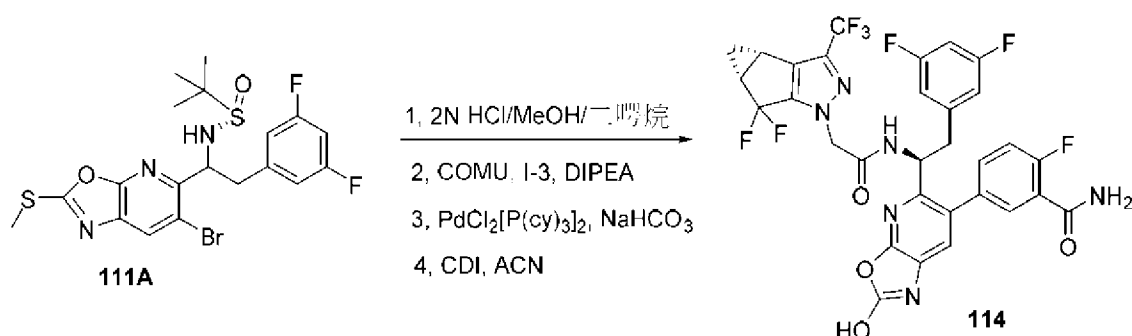
實例113



【0622】 合成2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡唑-1-基)-N-((S)-2-(3,5-二氟苯基)-1-(2-羥基-

6-(1-甲基-3-(甲基磺醯胺基)-1H-吡啶-7-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-5-基)乙基)乙醯胺(**113**)：根據針對實例112之合成所呈現之方法且用**64B**取代N-(4-氯-1-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼啉-2-基)-1H-吡啶-3-基)甲磺醯胺且用2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙酸取代2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊並[1,2-c]吡啶-1-基)乙酸，得到所需化合物，從而製備化合物**113**。MS (m/z) 795 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 7.88 - 7.63 (m, 2H), 7.11 (ddd, J = 32.8, 8.1, 7.0 Hz, 1H), 6.69 (dt, J = 40.7, 9.2, 2.4 Hz, 1H), 6.55 - 6.25 (m, 3H), 5.20 - 4.90 (m, 1H), 4.78 (dd, J = 19.0, 2.1 Hz, 2H), 3.38 (s, 2H), 3.23 - 2.82 (m, 6H), 2.64 - 2.33 (m, 2H), 1.51 - 1.30 (m, 1H), 1.16 - 0.98 (m, 1H)。

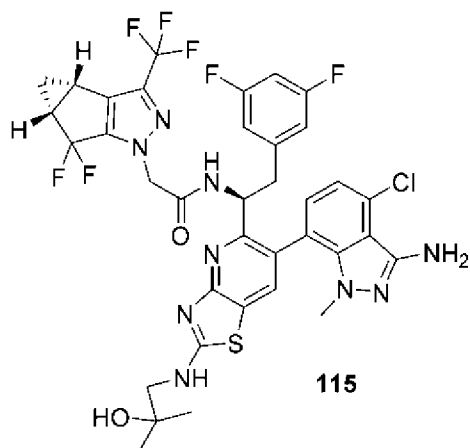
實例114



【0623】合成5-(5-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙醯胺基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-羥基噻唑并[5,4-b]吡啶-6-基)-2-氟苯甲醯胺(**114**)：攪拌**111A** (50 mg, 0.1 mmol)於1 mL含4 N鹽酸鹽之二噁烷及1 mL甲醇中之溶液3小時。移除溶劑且真空乾燥。將粗產物2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙酸(25.8 mg, 0.092 mmol)及(1-氰基-2-乙氧基-2-側氧基亞乙基胺基氧基)二甲基胺基-

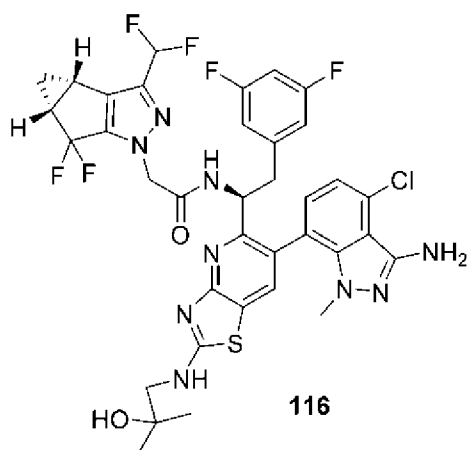
(N-咪啉基)-碳離子六氟磷酸鹽(39.2 mg, 0.092 mmol)溶解於DMF (1 mL)中，且添加二異丙基乙胺(0.032 mg, 0.18 mmol)。在室溫攪拌反應物1小時。將混合物溶解於10 mL EtOAc中，且用5 mL飽和碳酸氫鈉(水溶液)及5 mL鹽水洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥。過濾混合物，且乾燥並濃縮濾液。將粗產物溶解於1 mL二噁烷中，將(3-胺甲醯基-4-氟苯基)酰胺(8.65 mg, 0.047 mmol)、1 N碳酸氫鈉(0.047 mL)及二氯雙(三環己基膦)鈹(II)(1.16 mg, 0.002 mmol)添加至混合物中。在140°C下藉由微波反應器加熱反應物15分鐘。過濾混合物，且將濾液濃縮至乾燥。將混合物溶解於1 mL乙腈中且將1,1'-羰基二咪唑(9.73 mg, 0.06 mmol)添加至溶液中，攪拌1小時。過濾混合物，且在製備型逆相HPLC上使用20-80% B經20 min純化反應混合物(A=0.1%TFA/H₂O；B=0.1%TFA/乙腈)。合併如藉由LC/MS所測定之純分液且凍乾，得到所需化合物。MS (m/z) 693 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 8.88 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.22 - 7.10 (m, 2H), 6.65 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 5.37 - 5.20 (m, 1H), 4.98 - 4.88 (m, 1H), 3.24 (p, J = 1.7 Hz, 1H), 3.15 - 2.96 (m, 2H), 2.47 (dd, J = 8.1, 4.0 Hz, 1H), 1.39 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 1.10 (s, 1H)。

實例115



【0624】合成N-((S)-1-(6-(3-胺基-4-氯-1-甲基-1H-吡啶-7-基)-2-((2-羥基-2-甲基丙基)胺基)噻唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙醯胺(**115**)：根據針對實例34之合成所呈現之方法利用**34E**且用1-胺基-2-甲基丙-2-醇取代**34D**並用4-氯-1-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼啶-2-基)-1H-吡啶-3-胺取代**34G**，得到所需化合物，從而製備化合物**115**。MS (m/z) 822 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 7.86 (s, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.74 (t, 1H), 6.42 - 6.27 (m, 3H), 4.92 - 4.71 (m, 3H), 3.69 - 3.50 (m, 2H), 3.20 (s, 4H), 3.00 (dt, 1H), 2.56 - 2.35 (m, 2H), 1.40 (d, 1H), 1.32 (d, 7H), 1.09 (d, 1H)。

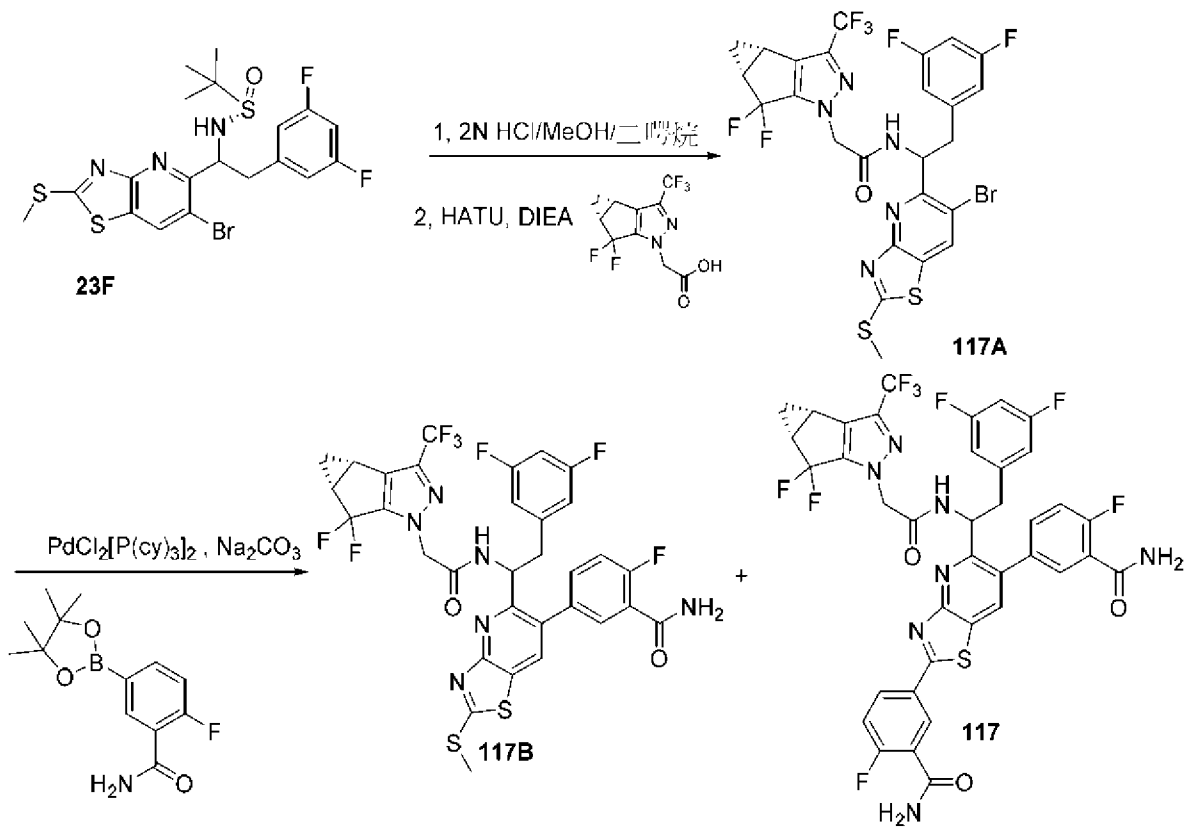
實例116



【0625】合成N-((S)-1-(6-(3-胺基-4-氯-1-甲基-1H-吡啶-7-基)-2-((2-羥基-2-甲基丙基)胺基)噻唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙醯胺(**116**)：根據針對實例34之合成所呈現之方法利用**34E**且用1-胺基-2-甲基丙-2-醇取代**34D**、用4-氯-1-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼啶-2-基)-1H-吡啶-3-胺取代**34G**且用2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)

乙酸取代2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙酸，得到所需化合物，從而製備化合物 **116**。MS (m/z) 804 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 7.86 (s, 1H), 7.11 - 6.98 (m, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.79 - 6.68 (m, 1H), 6.38 (d, 2H), 6.34 (d, 1H), 4.96 (t, 1H), 4.78 - 4.72 (m, 3H), 3.68 - 3.56 (m, 3H), 3.19 (s, 3H), 3.17 - 3.11 (m, 1H), 2.99 (dt, 2H), 2.81 (s, 1H), 2.54 - 2.40 (m, 2H), 1.32 (d, 6H), 1.07 (d, 1H)。

實例117

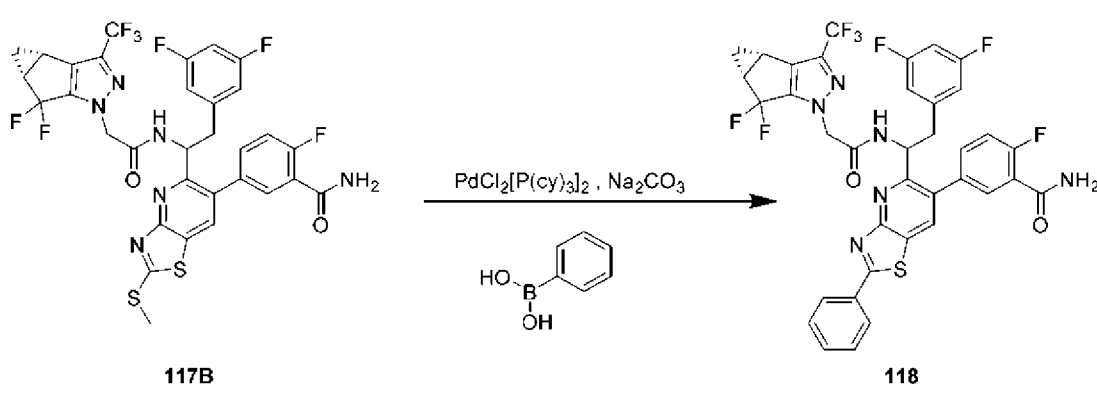


【0626】合成N-(1-(6-溴-2-(甲硫基)噻唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙醯胺(**117A**)：以與實例23類似之方式使用**23F**且使用2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙酸替代2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-

5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙酸，得到化合物**117A**，從而製備化合物**117A**。MS (m/z): 680.83 [M+H]⁺。

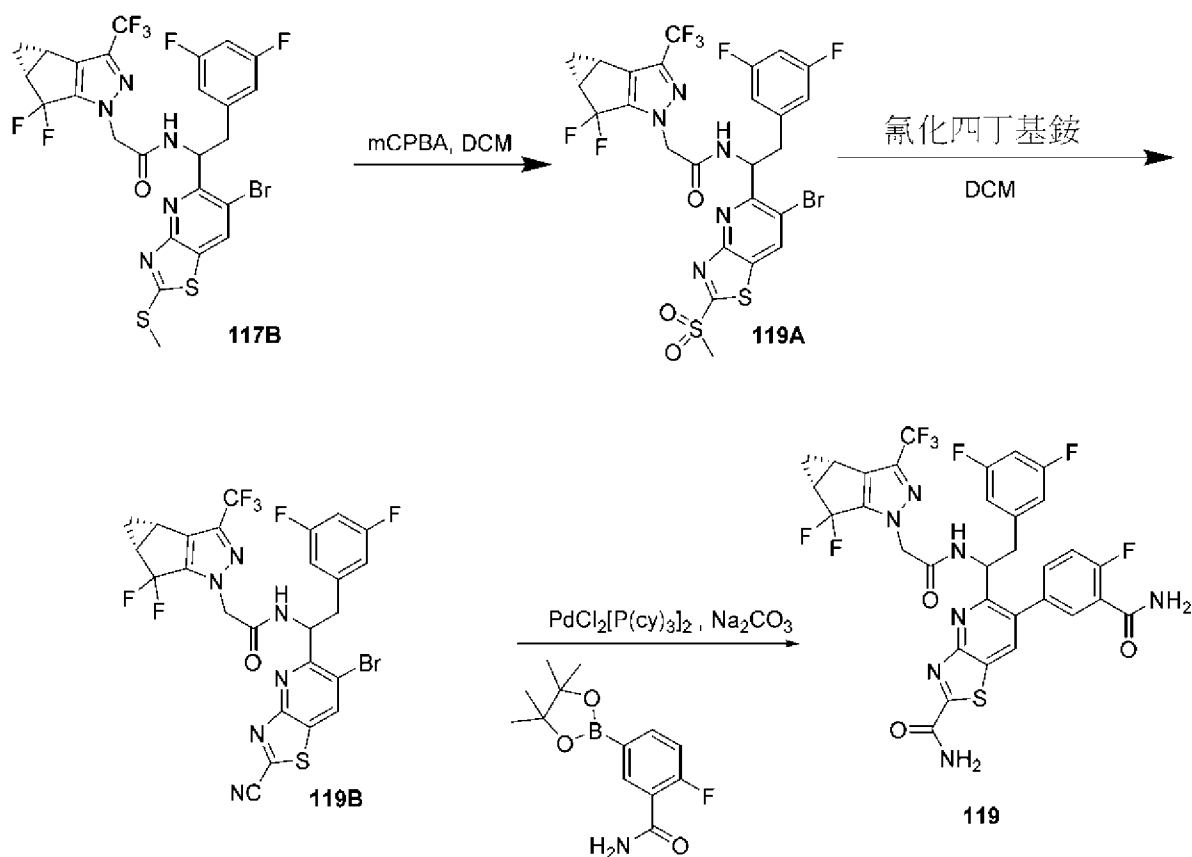
【0627】合成5,5'-(5-(1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙醯胺基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)噻唑并[4,5-b]吡啶-2,6-二基)雙(2-氟苯甲醯胺) (**117**)：向微波管中裝入N-(1-(6-溴-2-(甲硫基)噻唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙醯胺(**117A**，50 mg，0.73 mmol)、(3-胺甲醯基-4-氟苯基)酞酸(20 mg，0.11 mmol)及PdCl₂[P(cy)₃]₂ (3 mg，0.004 mmol)。向混合物中添加1.4 mL 1,4-二噁烷及0.2 mL碳酸氫鈉水溶液(1 M)。用氬氣吹掃系統，隨後密封微波管，且將反應混合物加熱至沸騰(140°C浴)，保持40 min。冷卻下來後，將反應物分配於EtOAc與水之間。將有機層分離且用鹽水洗滌，隨後經MgSO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由逆相HPLC用乙腈及水(含0.1% TFA)溶離來純化殘餘物，得到化合物**117B**及化合物**117**。化合物**117B**：(MS (m/z) 738.96 [M+H]⁺)。化合物**117**：MS (m/z) 829.89 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 8.63 (m, 1H), 8.39 (m, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.48 (m, 3H), 7.36 - 7.16 (m, 1H), 6.65 (m, 1H), 6.38 (m, 2H), 5.49 (m, 1H), 4.88 (s, 2H), 3.14 (m, 2H), 2.46 (m, 2H), 1.39 (m, 1H), 1.11 (m, 1H)。

實例118



【0628】 合成5-(5-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二 氟-3-(三 氟 甲 基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙醯胺基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-苯基噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-氟苯甲醯胺(**118**)：以與實例117類似之方式使用**117B**且使用苯基硼酸代替(3-胺甲醯基-4-氟苯基)硼酸，得到所需化合物，從而製備化合物118。MS (*m/z*) 768.87 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 8.97 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.21 (dd, *J* = 7.9, 1.6 Hz, 2H), 7.62 (m, 3H), 7.44 (m, 2H), 7.25 (m, 1H), 6.65 (m, 1H), 6.38 (m, 2H), 5.48 (m, 1H), 4.86 (s, 2H), 3.23 - 3.08 (m, 2H), 2.46 (m, 2H), 1.38 (m, 1H), 1.11 (m, 1H)。

實例119



【0629】 合成N-(1-(6-溴-2-(甲基磺醯基)噻唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙醯胺(**119A**)：在0℃向N-(1-(6-溴-2-(甲 硫 基)噻 唑 并[4,5-b]吡 啶-5-基)-2-(3,5-二 氟 苯 基)乙 基)-2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙醯胺(**117B**，100 mg，0.147 mmol)於3 mL二氯甲烷中之攪拌溶液中添加間氯過氧苯甲酸(82 mg，0.367 mmol)。使反應混合物升溫至室溫且攪拌隔夜。將混合物用二氯甲烷稀釋且用飽和 NaHCO_3 水溶液及鹽水洗滌。將有機層分離且真空濃縮至乾燥，得到化合物**119A**。MS (m/z): 713.73 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

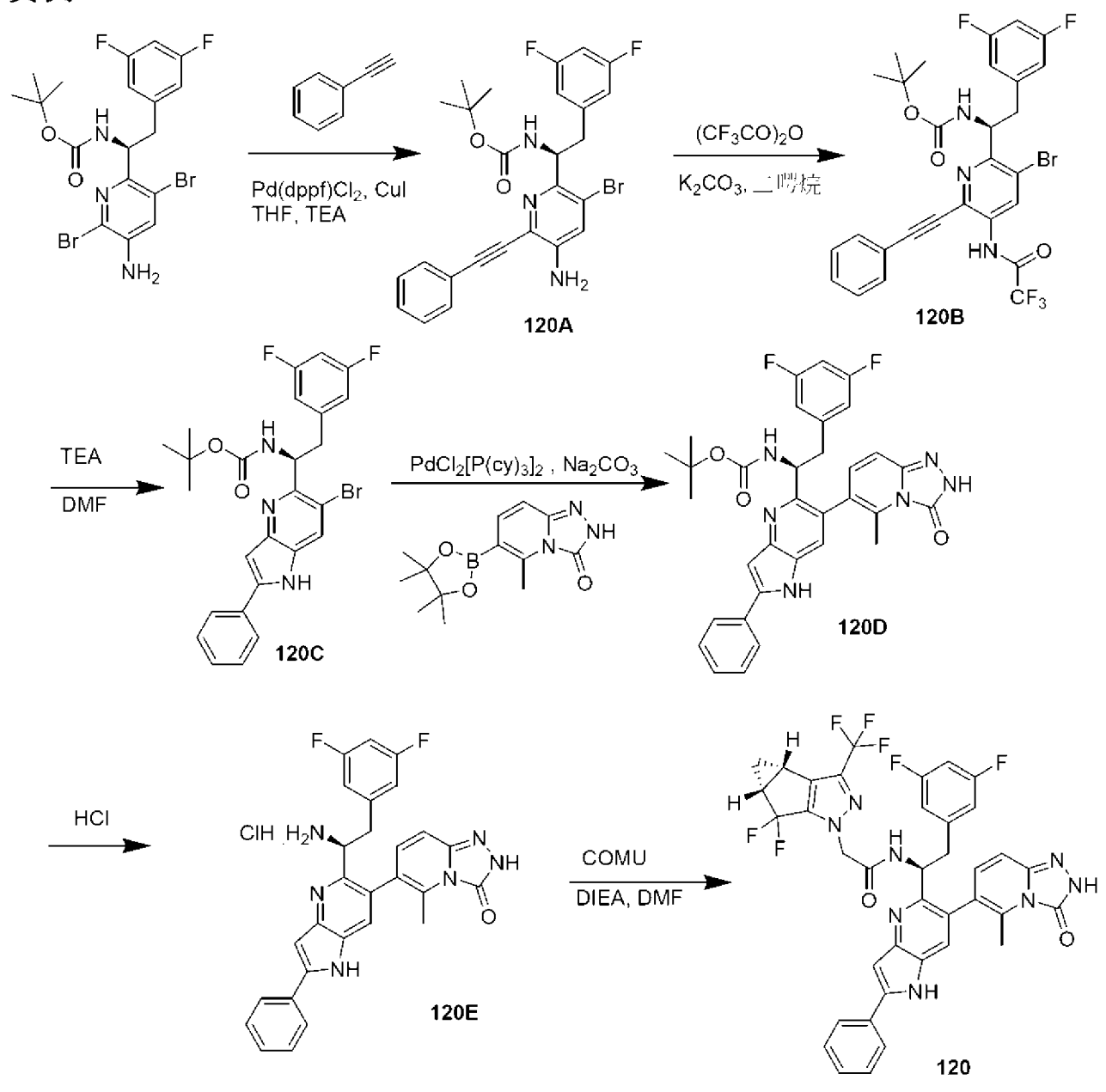
【0630】 合成N-(1-(6-溴-2-氰基噻唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環

丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙醯胺(**119B**)：向N-(1-(6-溴-2-(甲基磺醯基)噻唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙醯胺(**119A**，105 mg，0.147 mmol)於無水氯化甲烷(0.5 mL)中之溶液中添加氫化四丁基銨(39 mg，0.147 mmol)。將混合物在室溫下攪拌1小時，隨後用氯化甲烷稀釋且用水洗滌。將有機層分離，經MgSO₄乾燥，且濃縮至乾燥。藉由矽膠層析用EtOAc及己烷溶離來純化殘餘物，得到化合物**119B**。MS (*m/z*): 660.80 [M+H]⁺。

【0631】合成6-(3-胺甲醯基-4-氟苯基)-5-(1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙醯胺基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)噻唑并[4,5-b]吡啶-2-甲醯胺(**119**)：向微波管中裝入N-(1-(6-溴-2-氟基噻唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙醯胺(**119B**，50 mg，0.076 mmol)、(3-胺甲醯基-4-氟苯基)酞酸(21 mg，0.11 mmol)及PdCl₂[P(cy)₃]₂ (3 mg, 0.004 mmol)。向混合物中添加1.4 mL 1,4-二噁烷及0.2 mL碳酸氫鈉水溶液(1 M)。用氫氣吹掃系統，隨後密封微波管，且在微波中將反應混合物加熱至150°C，保持15 min。冷卻至室溫後，將反應物分配於EtOAc與水之間。將有機層分離且用鹽水洗滌，隨後經MgSO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由逆相HPLC用乙腈及水(含0.1% TFA)溶離來純化殘餘物，得到化合物**119**。MS (*m/z*) 735.88 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 8.98 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.25 (m, 1H), 6.65 (m, 1H), 6.37 (m, 2H), 5.48 (m, 1H), 4.85 (s, 2H), 3.23 - 3.09 (m, 2H), 2.46 (m, 2H), 1.38 (m, 1H),

1.09 (m, 1H)。

實例120



【0632】 合成(S)-(1-(5-胺基-3-溴-6-(苯基乙炔基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)胺基甲酸三級丁酯(**120A**)：向微波管中裝入(S)-(1-(5-胺基-3,6-二溴吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)胺基甲酸三級丁酯 (200 mg，0.39 mmol)、苯基乙炔(0.087 mL，0.79 mmol)、THF (2 mL) 及三乙胺(0.2 mL)。用氬氣吹掃系統，隨後裝入[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂

鐵]二氯化鈮(II)與二氯甲烷(32 mg, 0.039 mmol)及碘化銅(I)(15 mg, 0.079 mmol)之錯合物。用氬氣再次吹掃系統，且密封微波管，且將反應混合物加熱至70°C，保持1小時。冷卻下來後，將反應物用EtOAc稀釋，且用50 mL H₂O (含1 mL 28%氫氧化銨溶液)及鹽水洗滌。有機層經MgSO₄乾燥，過濾，濃縮，且藉由矽膠層析用EtOAc/己烷溶離來純化，得到化合物**120A**。MS (*m/z*) 527.95 [M+H]⁺。

【0633】 合成(S)-(1-(3-溴-6-(苯基乙炔基)-5-(2,2,2-三氟乙醯胺基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)胺基甲酸三級丁酯(**120B**)：在0°C下用三氟乙酸酐(0.06 mL, 0.42 mmol)、之後用碳酸鉀(62 mg, 0.455 mmol)處理(S)-(1-(5-胺基-3-溴-6-(苯基乙炔基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)胺基甲酸三級丁酯(**120A**, 185 mg, 0.35 mmol)於1,4-二噁烷(3 mL)中之溶液。在室溫下攪拌反應混合物5 min，隨後倒入水中且用乙酸乙酯萃取。將有機層分離，經MgSO₄乾燥，且真空濃縮。藉由矽膠層析用EtOAc/己烷溶離來純化殘餘物，得到化合物**120B**。MS (*m/z*) 625.39 [M+H]⁺。

【0634】 合成(S)-(1-(6-溴-2-苯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)胺基甲酸三級丁酯(**120C**)：將三乙胺(0.023 mL, 0.167 mmol)添加至(S)-(1-(3-溴-6-(苯基乙炔基)-5-(2,2,2-三氟乙醯胺基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)胺基甲酸三級丁酯(**120B**, 208 mg, 0.33 mmol)於無水DMF (4 mL)中之溶液，且在100°C加熱反應物20小時。將反應混合物冷卻至室溫後，添加水(20 mL)，且將混合物分配於EtOAc與5% LiCl水溶液之間。將有機層分離，經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由逆相HPLC用乙腈/水(含0.1% TFA)溶離來純化殘餘物，得到化合物

120C。MS (m/z) 527.99 [M+H]⁺。

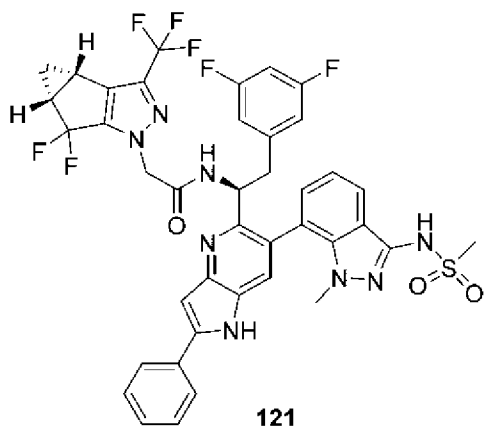
【0635】 合成(S)-(2-(3,5-二氟苯基)-1-(6-(5-甲基-3-側氧基-2,3-二氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-2-苯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基)乙基)胺基甲酸三級丁酯(**120D**)：以與化合物**119C**類似之方式使用**120C**代替**119B**且使用5-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼啉-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮代替2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼啉-2-基)，得到所需化合物，從而製備化合物**120D**。MS (m/z) 596.91 [M+H]⁺。

【0636】 合成(S)-6-(5-(1-胺基-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-苯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)-5-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮鹽酸鹽(**120E**)：將(S)-(2-(3,5-二氟苯基)-1-(6-(5-甲基-3-側氧基-2,3-二氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-2-苯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基)乙基)胺基甲酸三級丁酯(**120D**，20 mg，0.034 mmol)溶解於2 mL 1,4-二噁烷中且冷卻至0°C。將1 mL HCl (4 N)於1,4-二噁烷中之溶液添加至反應物中，隨後在室溫下攪拌隔夜且濃縮至乾燥，得到化合物**120E**。MS (m/z): 496.97 [M+H]⁺。

【0637】 合成2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)-N-((S)-2-(3,5-二氟苯基)-1-(6-(5-甲基-3-側氧基-2,3-二氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-2-苯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基)乙基)乙醯胺(**120**)：將(S)-6-(5-(1-胺基-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-苯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)-5-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮鹽酸鹽(**120E**，18 mg，0.034 mmol)溶解於1 mL DMF中且冷卻至0°C。向反應物中添加N,N-二異丙基乙胺(0.061 mL，0.34

mmol)，接著添加2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙酸(9.6 mg, 0.034 mmol)及COMU(14.6 mg, 0.034 mmol)於1 mL DMF中之溶液。攪拌5 min後，將反應物分配於EtOAc與5%LiCl水溶液之間。將有機層分離且經Na₂SO₄乾燥，過濾，且濃縮。將殘餘物溶解於1 mL DMF及0.1 mL味啉中，且將其靜置半小時。隨後，藉由逆相HPLC用乙腈及水(含0.1% TFA)溶離來純化反應物，得到化合物**120**。MS (*m/z*): 761.00 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, 乙腈-d₃) δ 10.80 (s, 1H), 10.14 (s, 1H), 8.18 - 7.78 (m, 3H), 7.75 - 7.37 (m, 3H), 7.41 - 6.32 (m, 6H), 5.64 - 5.14 (m, 1H), 4.96 - 4.54 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 2.88 - 2.07 (m, 5H), 1.38 (m, 1H), 1.04 (m, 1H)。

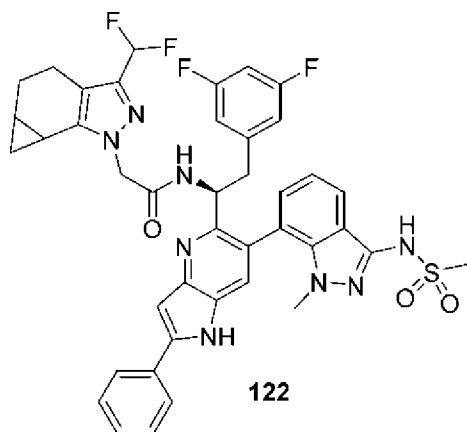
實例121



【0638】 合成2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)-N-((S)-2-(3,5-二氟苯基)-1-(6-(1-甲基-3-(甲基磺醯胺基)-1H-吡啶-7-基)-2-苯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基)乙基)乙醯胺(**121**)：以與實例120類似之方式使用N-(1-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼啉-2-基)-1H-吡啶-3-基)甲磺醯胺代替5-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼啉-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮，得到所需化合物，從而製備化合物**121**。MS (*m/z*): 837.07 [M+H]⁺。

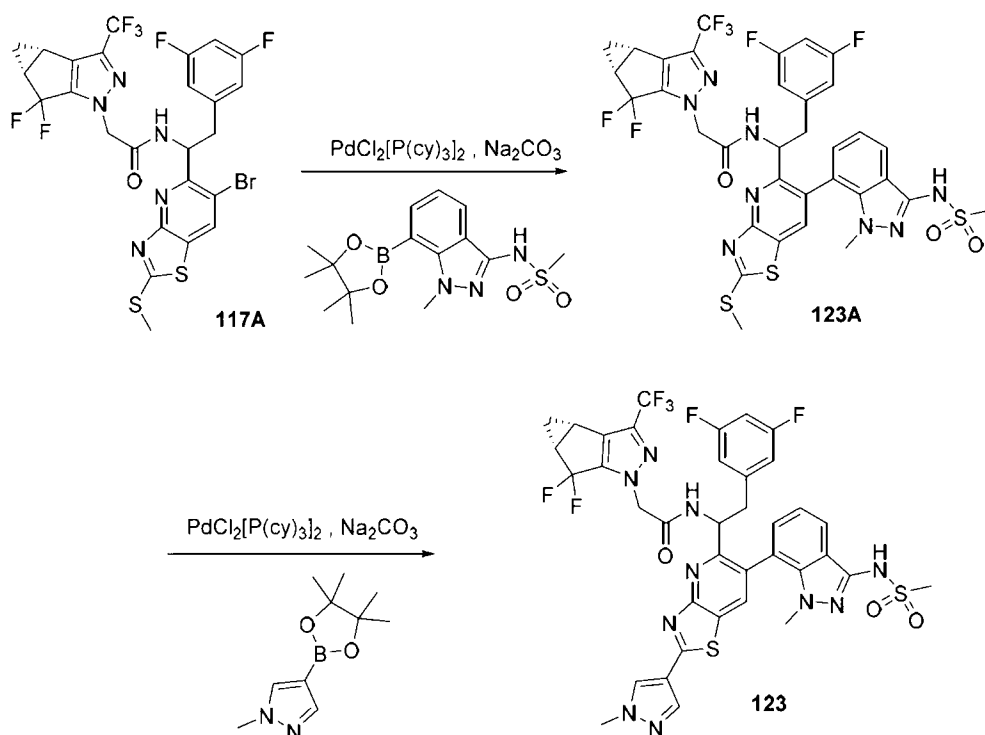
^1H NMR (400 MHz, 乙腈- d_3) δ 11.28 (d, 1H), 9.84 (dd, 1H), 8.42 - 7.85 (m, 5H), 7.81 - 7.06 (m, 6H), 6.97 - 6.03 (m, 3H), 5.67 - 4.95 (m, 1H), 4.93 - 4.48 (m, 2H), 3.60 - 3.03 (m, 8H), 2.63 - 2.38 (m, 2H), 1.47 - 1.23 (m, 1H), 1.18 - 0.88 (m, 1H)。

實例122



【0639】 合成2-(3-(二氟甲基)-5,5a,6,6a-四氫環丙[g]吲唑-1(4H)-基)-N-((S)-2-(3,5-二氟苯基)-1-(6-(1-甲基-3-(甲基磺醯胺基)-1H-吲唑-7-基)-2-苯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基)乙基)乙醯胺(**122**)：以與實例121類似之方式使用2-(3-(二氟甲基)-5,5a,6,6a-四氫環丙[g]吲唑-1(4H)-基)乙酸代替2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酸，得到所需化合物，從而製備化合物**122**。MS (m/z): 797.05 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 8.05 - 7.77 (m, 4H), 7.69 - 7.41 (m, 4H), 7.39 - 7.04 (m, 2H), 6.94 - 6.24 (m, 4H), 5.52 - 4.99 (m, 1H), 4.88 (s, 2H), 3.49 - 3.10 (m, 6H), 3.08 - 2.58 (m, 2H), 2.40 - 1.22 (m, 6H), 0.92 (m, 1H), 0.59 (m, 1H)。

實例123

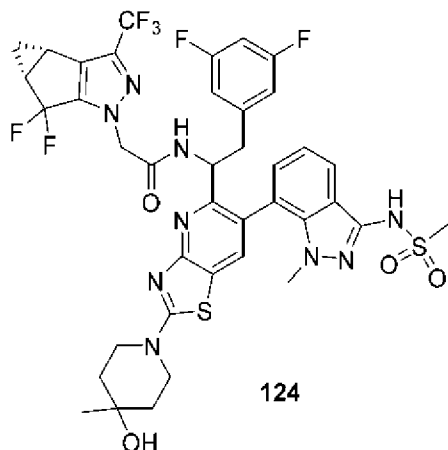


【0640】 合成2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)-N-(2-(3,5-二氟苯基)-1-(6-(1-甲基-3-(甲基磺醯胺基)-1H-吡啶-7-基)-2-(甲硫基)噻唑并[4,5-b]吡啶-5-基)乙基)乙醯胺(**123A**)：以與實例119類似之方式使用N-(1-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼啉-2-基)-1H-吡啶-3-基)甲磺醯胺代替2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼啉-2-基)苯甲醯胺，得到所需化合物，從而製備化合物**123A**。MS (m/z): 825.00 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0641】 合成2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)-N-(2-(3,5-二氟苯基)-1-(2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-(1-甲基-3-(甲基磺醯胺基)-1H-吡啶-7-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-5-基)乙基)乙醯胺(**123**)：以與實例119類似之方式使用1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼啉-2-基)-1H-吡啶代替2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼啉-2-基)苯甲醯胺，且加熱至160°C保持20 min代替加熱至150°C保持15 min，得到所要化合物，從而製備化合物**123**。MS

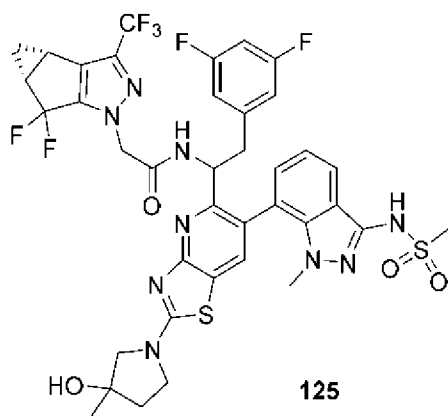
(*m/z*): 858.91 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 8.83 (m, 1H), 8.61 - 7.93 (m, 3H), 7.95 - 6.96 (m, 2H), 6.83 - 6.11 (m, 3H), 5.44 - 4.97 (m, 1H), 4.85 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.47 - 2.77 (m, 8H), 2.62 - 2.33 (m, 2H), 1.56 - 0.89 (m, 2H)。

實例124



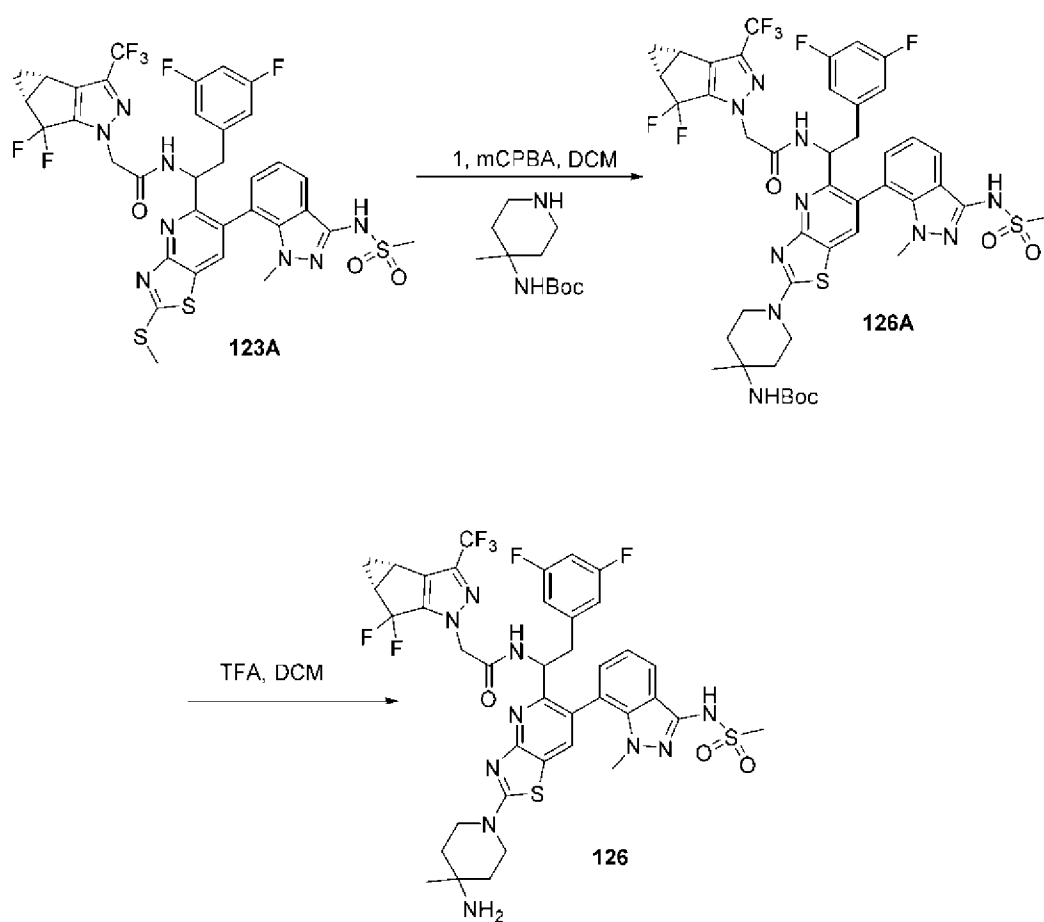
【0642】 合成2-((3*b*S,4*a*R)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3*b*,4,4*a*,5-四氫-1*H*-環丙[3,4]環戊[1,2-*c*]吡啶-1-基)-N-(2-(3,5-二氟苯基)-1-(2-(4-羥基-4-甲基哌啶-1-基)-6-(1-甲基-3-(甲基磺醯胺基)-1*H*-吡啶-7-基)噻唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)乙基)乙醯胺(**124**)：以與實例52類似之方式使用4-甲基哌啶-4-醇代替1-胺基-2-甲基丙-2-醇，得到所需化合物，從而製備化合物124。MS (*m/z*) 892.02 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 7.97 (d, 1H), 7.89 - 7.68 (m, 1H), 7.06 (m, 1H), 6.87 - 6.53 (m, 1H), 6.54 - 6.14 (m, 3H), 4.95 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.84 - 4.67 (m, 2H), 3.98 (m, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.26 - 2.79 (m, 5H), 2.68 - 2.36 (m, 2H), 1.78 (m, 4H), 1.39 (m, 1H), 1.32 (s, 3H), 1.10 (m, 1H)。

實例125



【0643】 合成2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)-N-(2-(3,5-二氟苯基)-1-(2-(3-羥基-3-甲基吡咯啶-1-基)-6-(1-甲基-3-(甲基磺醯胺基)-1H-吡啶-7-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-5-基)乙基)乙醯胺(**125**)：以與實例52類似之方式使用3-甲基吡咯啶-3-醇代替1-胺基-2-甲基丙-2-醇，得到所需化合物，從而製備化合物**125**。MS (m/z) 878.00 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 7.99 (d, 1H), 7.88 - 7.70 (m, 1H), 7.33 - 6.99 (m, 1H), 6.72 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.52 - 6.21 (m, 3H), 5.30 - 4.93 (m, 1H), 4.84 (m, 2H), 4.29 - 3.45 (m, 4H), 3.42 - 2.76 (m, 8H), 2.59 - 2.32 (m, 2H), 2.17 (m, 2H), 1.52 (s, 3H), 1.39 (m, 1H), 1.08 (m, 1H)。

實例126

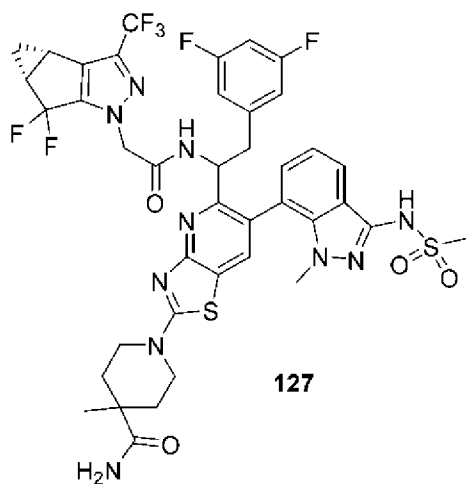


【0644】合 成(1-(5-(1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二 氟-3-(三 氟 甲 基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙醯胺基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(1-甲基-3-(甲基磺醯胺基)-1H-吡唑-7-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-2-基)-4-甲基哌啶-4-基)胺基甲酸三級丁酯(**126A**)：以與實例52類似之方式使用(4-甲基哌啶-4-基)胺基甲酸三級丁酯代替1-胺基-2-甲基丙-2-醇，得到所需化合物，從而製備化合物**126A**。MS (*m/z*) 991.28 [M+H]⁺。

【0645】合 成N-(1-(2-(4-胺基-4-甲基哌啶-1-基)-6-(1-甲基-3-(甲基磺醯胺基)-1H-吡唑-7-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙醯胺(**126**)：將(1-(5-(1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙醯胺基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(1-甲基-3-(甲基磺醯胺基)-1H-吡唑-7-基)噻唑并

[4,5-b]吡啶-2-基)-4-甲基哌啶-4-基)胺基甲酸三級丁酯(**126A**, 7 mg, 0.007 mmol)溶解於1 mL含20% TFA之氯化甲烷中，且在室溫下攪拌1.5小時。移除溶劑，且高真空乾燥殘餘物，得到化合物**126**。MS (m/z) 891.09 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 8.00 (s, 1H), 7.82 (dd, $J = 8.1$, 1.0 Hz, 1H), 7.06 (dd, $J = 8.2$, 7.0 Hz, 1H), 6.73 (tt, $J = 9.2$, 2.4 Hz, 1H), 6.47 (dd, $J = 7.0$, 1.2 Hz, 1H), 6.45 - 6.17 (m, 2H), 4.97 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.79 (m, 2H), 4.15 (m, 2H), 3.80 - 3.54 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.13 (m, 4H), 3.08 - 2.88 (m, 1H), 2.48 (m, 2H), 2.14 - 1.90 (m, 4H), 1.56 (s, 3H), 1.52 - 1.32 (m, 1H), 1.22 - 0.95 (m, 1H)。

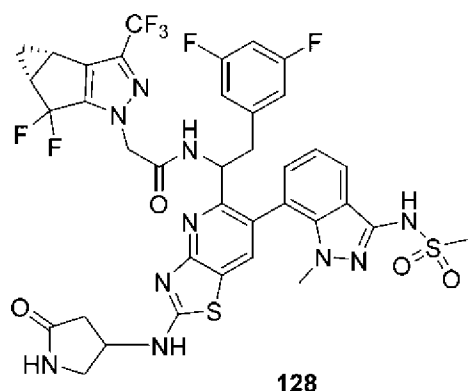
實例127



【0646】合成1-(5-(1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙醯胺基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(1-甲基-3-(甲基磺醯胺基)-1H-吲唑-7-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-2-基)-4-甲基哌啶-4-甲醯胺(**127**)：以與實例52類似之方式使用4-甲基-4-哌啶甲醯胺鹽酸鹽代替1-胺基-2-甲基丙-2-醇，得到所需化合物，從而製備化合物**127**。MS (m/z) 918.97 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 7.96 (s, 1H), 7.82 (dd, $J = 8.1$, 1.1 Hz, 1H), 7.06 (dd, $J = 8.2$, 7.0 Hz,

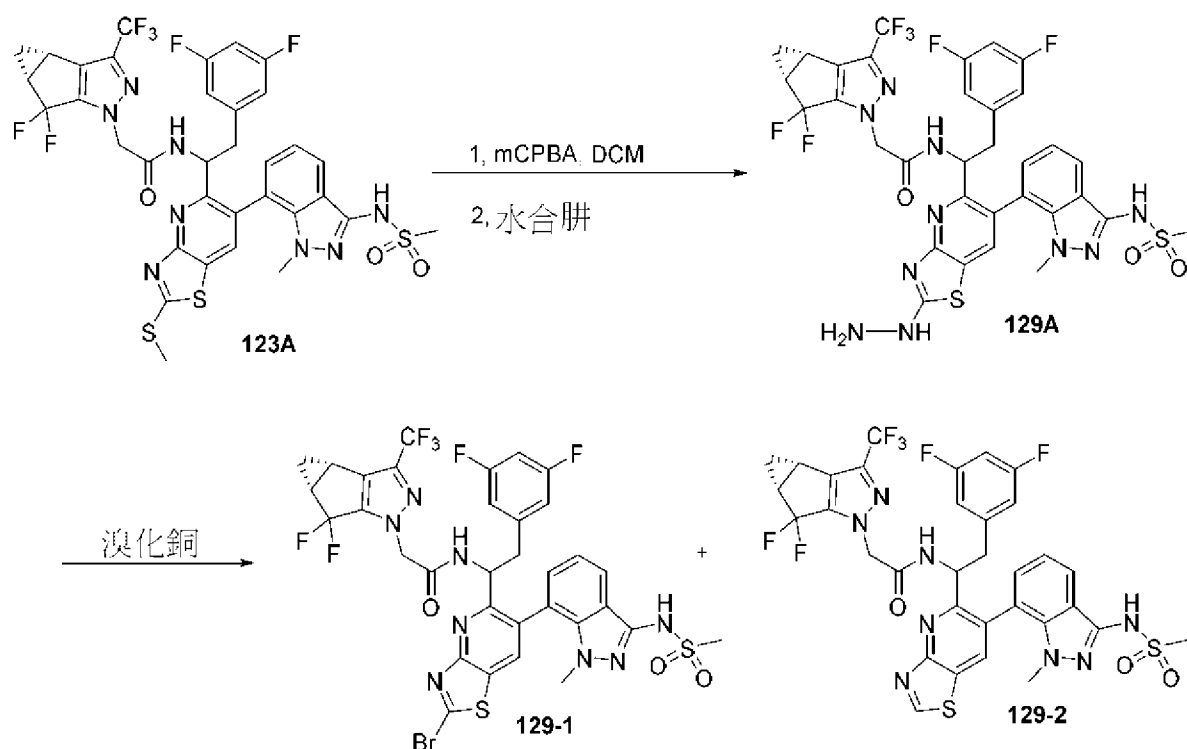
1H), 6.90 - 6.63 (m, 1H), 6.48 (dd, $J = 7.0, 1.1$ Hz, 1H), 6.44 - 6.15 (m, 2H), 4.96 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.85 (m, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.61 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.15 (m, 4H), 3.07 - 2.91 (m, 1H), 2.47 (m, 2H), 2.26 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.47 - 1.34 (m, 1H), 1.32 (s, 3H), 1.10 (m, 1H)。

實例128



【0647】 合成2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)-N-(2-(3,5-二氟苯基)-1-(6-(1-甲基-3-(甲基磺醯胺基)-1H-吡啶-7-基)-2-((5-側氧基吡咯啉-3-基)胺基)噻唑并[4,5-b]吡啶-5-基)乙基)乙醯胺(**128**)：以與實例52類似之方式使用4-胺基吡咯啉-2-酮代替1-胺基-2-甲基丙-2-醇，得到所需化合物，從而製備化合物**128**。MS (m/z) 876.91[M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 8.09 - 7.89 (m, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.32 - 6.95 (m, 1H), 6.83 - 6.56 (m, 1H), 6.57 - 6.10 (m, 3H), 4.96 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.81 (m, 2H), 4.01 - 3.80 (m, 1H), 3.61 - 3.41 (m, 1H), 3.42 - 3.32 (m, 3H), 3.15 (m, 4H), 3.06 - 2.84 (m, 3H), 2.46 (m, 3H), 1.50 - 1.26 (m, 1H), 1.10 (m, 1H)。

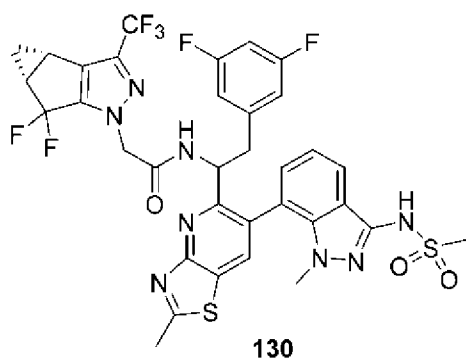
實例129



【0648】 合成2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡唑-1-基)-N-(2-(3,5-二氟苯基)-1-(2-肼基-6-(1-甲基-3-(甲基磺醯胺基)-1H-吡啶-7-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-5-基)乙基)乙醯胺(**129A**)：將2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡唑-1-基)-N-(2-(3,5-二氟苯基)-1-(6-(1-甲基-3-(甲基磺醯胺基)-1H-吡啶-7-基)-2-(甲硫基)噻唑并[4,5-b]吡啶-5-基)乙基)乙醯胺(**123A**, 500 mg, 0.61 mmol)溶解於25 mL氯化甲烷中，且將溶液冷卻至0°C。向溶液中添加3-氯過氧苯甲酸(77%純度，204 mg, 0.91 mmol)。在0°C攪拌反應混合物1.5小時，隨後用氯化甲烷稀釋，且用飽和NaHCO₃水溶液及鹽水洗滌。將有機層分離，經Na₂SO₄乾燥，且濃縮至乾燥。向300 mg粗產物(0.35 mmol)中添加2 mL乙醇，且將混合物冷卻至0°C。向混合物中逐滴添加0.2 mL水合肼，且在室溫下攪拌所得溶液20分鐘，且移除溶劑。使殘餘物懸浮於水中且過濾。收集濾餅且高真空乾燥，得到化合物**129A**。MS (*m/z*): 808.89[M+H]⁺。

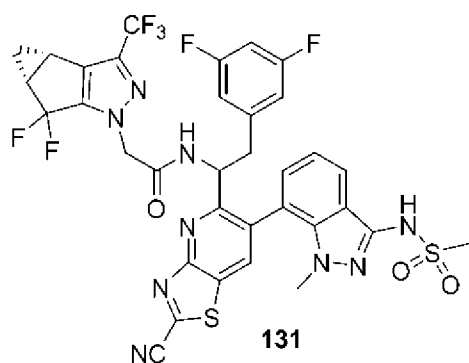
【0649】 合成2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡唑-1-基)-N-(2-(3,5-二氟苯基)-1-(6-(1-甲基-3-(甲基磺醯胺基)-1H-吡啶-7-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-5-基)乙基)乙醯胺(**129-2**)：將溴化銅(II)(162 mg, 0.73 mmol)溶解於水(0.3 mL)及冰醋酸(0.3 mL)之混合物中。向混合物中逐滴添加2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡唑-1-基)-N-(2-(3,5-二氟苯基)-1-(2-胍基-6-(1-甲基-3-(甲基磺醯胺基)-1H-吡啶-7-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-5-基)乙基)乙醯胺(**129A**, 196 mg, 0.24 mmol)於6 mL冰醋酸中之溶液。將反應物攪拌5 min, 分配於氫氧化銨水溶液與氯化銨及乙酸乙酯之間。將有機層分離, 用鹽水洗滌, 經MgSO₄乾燥, 過濾且濃縮至乾燥。藉由矽膠層析用EtOAc/己烷溶離來純化殘餘物, 得到化合物**129-1**及化合物**129-2**, 其在逆相HPLC上用ACN/H₂O (含0.1% TFA)溶離而再次純化。化合物**129-1**: MS (*m/z*): 856.78 [M+H]⁺。化合物**129-2**: MS (*m/z*): 778.94 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 9.72 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.90 (t, 1H), 8.55 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.98 - 7.72 (m, 1H), 7.40 - 7.04 (m, 1H), 6.87 - 6.51 (m, 2H), 6.50 - 6.23 (m, 2H), 5.52 - 5.06 (m, 1H), 4.85 (m, 2H), 3.62 - 2.81 (m, 8H), 2.65 - 2.25 (m, 2H), 1.39 (m, 1H), 1.10 (m, 1H)。

實例130



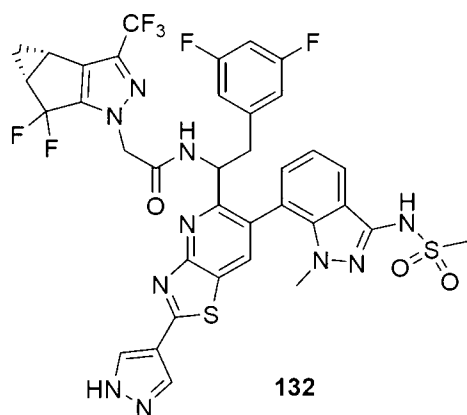
【0650】 合成2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡唑-1-基)-N-(2-(3,5-二氟苯基)-1-(2-甲基-6-(1-甲基-3-(甲基磺醯胺基)-1H-吡唑-7-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-5-基)乙基)乙醯胺(**130**)：向微波管中裝入N-(1-(2-溴-6-(1-甲基-3-(甲基磺醯胺基)-1H-吡唑-7-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙醯胺(**129-1**，45 mg，0.053 mmol)、碳酸鉀(22 mg，0.16 mmol)、三甲基硼氧雜環己烷(0.022 ml，0.16 mmol)及反式二氯雙(三苯基膦)鈹(II)(3.7 mg，0.005 mmol)。向混合物中添加1 mL 1,4-二噁烷、0.3 mL N,N-二甲基甲醯胺及0.1 mL水。用氬氣吹掃系統，隨後密封微波管，且在微波反應器中將反應混合物加熱至120°C，保持5 min。冷卻至室溫後，將反應物分配於EtOAc與水之間。將有機層分離，且用鹽水洗滌，隨後經MgSO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由逆相HPLC用乙腈及水(0.1% TFA)溶離來純化殘餘物，得到化合物**130**。MS (*m/z*) 792.92 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.10 (d, 1H), 7.92 (dd, *J* = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 7.22 - 6.90 (m, 1H), 6.79 (m, 1H), 6.69 - 6.55 (m, 1H), 6.51 - 6.34 (m, 1H), 6.27 - 6.02 (m, 2H), 5.12 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.23 (d, 6H), 3.12 - 2.85 (m, 5H), 2.44 (m, 2H), 1.41 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 1.34 - 1.01 (m, 1H)。

實例131



【0651】 合成N-(1-(2-氰基-6-(1-甲基-3-(甲基磺醯胺基)-1H-吡啶-7-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙醯胺(**131**)：以與實例119類似之方式使用**123A**代替**117A**，得到所需化合物，從而製備化合物**131**。MS (m/z): 803.86 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 8.97 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.10 - 7.76 (m, 1H), 7.19 (dd, $J = 8.2, 7.0$ Hz, 1H), 6.82 (dd, $J = 7.1, 1.1$ Hz, 1H), 6.78 - 6.63 (m, 1H), 6.47 - 6.14 (m, 2H), 5.30 - 5.10 (m, 1H), 4.83 (m, 2H), 3.28 - 3.15 (m, 1H), 3.14 (s, 3H), 3.05 - 2.81 (m, 1H), 2.59 - 2.35 (m, 2H), 1.38 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H), 1.06 (m, 1H)。

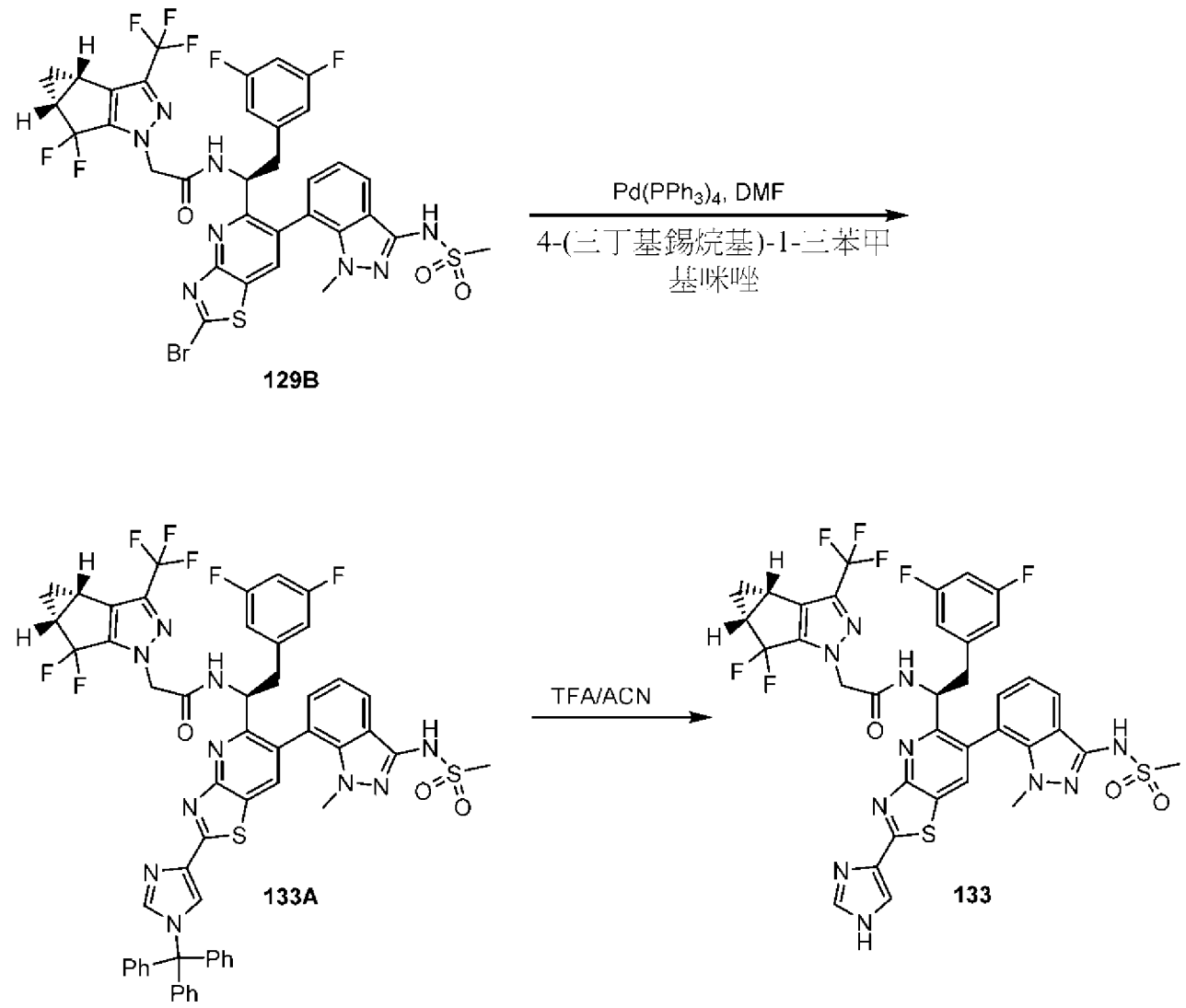
實例132



【0652】 合成2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)-N-(2-(3,5-二氟苯基)-1-(6-(1-甲基-3-(甲基磺醯胺基)-1H-吡啶-7-基)-2-(1H-吡啶-4-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-5-基)乙基)乙醯胺(**132**)：以與實例123類似之方式使用4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼啉-2-基)-1H-吡啶代替1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼啉-2-基)-1H-吡啶，得到所需化合物，從而製備化合物**132**。MS (m/z): 845.11 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 8.53 - 8.22 (m,

3H), 7.99 - 7.77 (m, 1H), 7.44 - 7.08 (m, 1H), 6.86 - 6.53 (m, 2H), 6.39 (dd, J = 35.7, 7.5 Hz, 2H), 5.39 - 5.03 (m, 1H), 4.85 (m, 2H), 3.52 - 2.84 (m, 8H), 2.67 - 2.37 (m, 2H), 1.50 - 1.24 (m, 1H), 1.11 (m, 1H)。

實例133

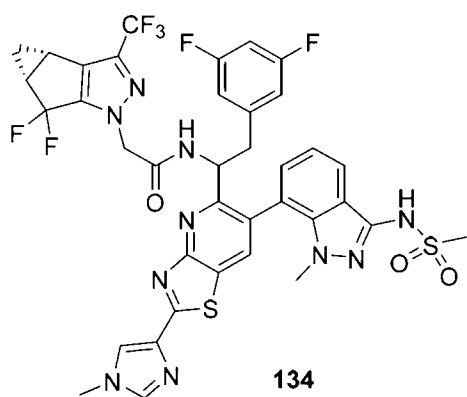


【0653】 合成2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)-N-((S)-2-(3,5-二氟苯基)-1-(6-(1-甲基-3-(甲基磺醯胺基)-1H-吡啶-7-基)-2-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-5-基)乙基)乙醯胺(133A)：向微波管中裝入N-(1-(2-溴-6-(1-甲基-3-(甲基磺醯胺基)-1H-吡啶-7-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環

丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙醯胺(**129-1** , 30 mg , 0.035 mmol)、4-(三丁基錫烷基)-1-三苯甲基咪啉(25 mg , 0.042 mmol)及肆(三苯基膦)鈀(0)(1.2 mg , 0.0011 mmol)。向混合物添加0.3 mL N,N-二甲基甲醯胺。用氬氣吹掃系統，密封微波管，且將反應混合物加熱至100°C，保持4小時。冷卻至室溫後，將混合物用20 mL飽和NH₄Cl稀釋，且用三個20-mL EtOAc部分萃取。合併有機萃取物，用1 N NaOH、1 M KF水溶液洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾，且濃縮。藉由逆相HPLC用乙腈及水(0.1% TFA)溶離來純化殘餘物，得到化合物**133A**。MS (*m/z*): 1086.73 [M+H]⁺。

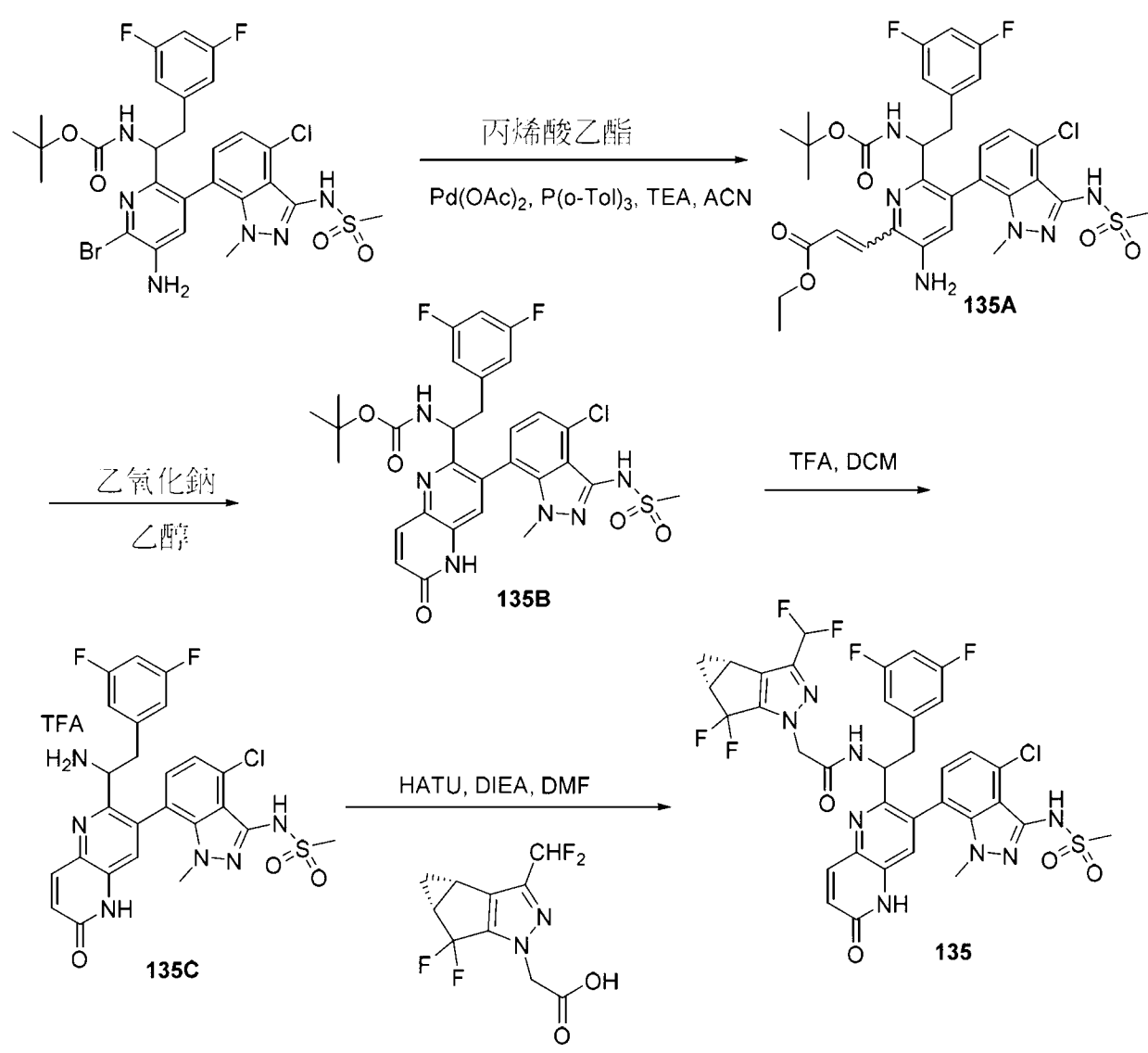
【0654】 合成N-(1-(2-(1H-咪啉-4-基)-6-(1-甲基-3-(甲基磺醯胺基)-1H-吡啶-7-基)噻啉并[4,5-b]吡啶-5-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙醯胺(**133**)：將2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)-N-((S)-2-(3,5-二氟苯基)-1-(6-(1-甲基-3-(甲基磺醯胺基)-1H-吡啶-7-基)-2-(1-三苯甲基-1H-咪啉-4-基)噻啉并[4,5-b]吡啶-5-基)乙基)乙醯胺(**133A** , 12 mg , 0.011 mmol)溶解於5 mL含0.1% TFA之乙腈中，且在室溫下攪拌所得溶液3小時，且濃縮至乾燥。藉由逆相HPLC用乙腈及水(0.1% TFA)溶離來純化殘餘物，得到化合物**133**。MS (*m/z*): 845.90 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 8.83 (d, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.18 (dd , 2H), 8.02 - 7.77 (m, 1H), 7.44 - 7.04 (m, 1H), 6.84 - 6.57 (m, 2H), 6.57 - 6.23 (m, 2H), 5.13 (q, J = 7.6 Hz, 1H), 4.85 (m, 2H), 3.55 - 2.80 (m, 5H), 2.46 (dd, J = 7.7, 4.1 Hz, 1H), 1.55 - 1.26 (m, 1H), 1.07 (s, 1H)。

實例134



【0655】 合成2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)-N-(2-(3,5-二氟苯基)-1-(2-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-6-(1-甲基-3-(甲基磺醯胺基)-1H-吡啶-7-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-5-基)乙基)乙醯胺(**134**)：以與實例133類似之方式使用1-甲基-4-(三丁基錫烷基)-1H-咪唑代替4-(三丁基錫烷基)-1-三苯甲基咪唑，得到所需化合物，從而製備化合物**134**：MS (m/z): 859.16 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 8.81 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.12 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.07 - 7.97 (m, 1H), 7.88 (dd, $J = 8.2, 1.0$ Hz, 1H), 7.14 (dd, $J = 8.2, 7.0$ Hz, 1H), 6.80 - 6.58 (m, 2H), 6.44 - 6.19 (m, 2H), 5.24 - 4.97 (m, 1H), 4.82 - 4.73 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.27 - 3.17 (m, 1H), 3.13 (s, 3H), 3.07 - 2.85 (m, 1H), 2.46 (m, 2H), 1.54 - 1.25 (m, 1H), 1.20 - 0.90 (m, 1H)。

實例135



【0656】 合成3-(3-胺基-6-(1-((三級丁氧羰基)胺基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-5-(4-氯-1-甲基-3-(甲基磺醯胺基)-1H-吡唑-7-基)吡啶-2-基)丙烯酸乙酯(135A)：向微波管中裝入(1-(5-胺基-6-溴-3-(4-氯-1-甲基-3-(甲基磺醯胺基)-1H-吡唑-7-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)胺基甲酸三級丁酯(根據2014110297製備，100 mg，0.15 mmol)、丙烯酸乙酯(0.048 mL，0.44 mmol)、三(鄰甲苯基)膦(8.9 mg，0.029 mmol)及乙酸鈮三聚體(3.3 mg，0.015 mmol)。向混合物中添加1.5 mL乙腈及三乙胺(0.122 mL，0.88 mmol)。用氬氣吹掃系統，隨後密封微波管；且將反應混合物加熱至140℃，保持1小時。冷卻至室溫之後，將反應物分配於氯化甲烷

與鹽水之間。將有機層分離，且用鹽水洗滌，隨後經MgSO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠層析用EtOAc/己烷溶離來純化殘餘物，得到化合物**135A**。MS (*m/z*): 705.24 [M+H]⁺。

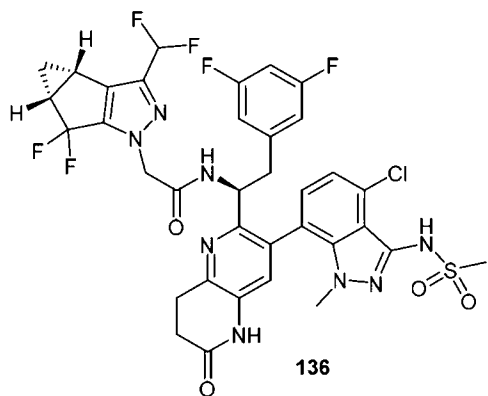
【0657】 合成(1-(3-(4-氯-1-甲基-3-(甲基磺醯胺基)-1H-吡啶-7-基)-6-側氧基-5,6-二氫-1,5-口奈啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)胺基甲酸三級丁酯(**135B**)：將3-(3-胺基-6-(1-((三級丁氧羰基)胺基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-5-(4-氯-1-甲基-3-(甲基磺醯胺基)-1H-吡啶-7-基)吡啶-2-基)丙烯酸乙酯(**135A**，48 mg，0.068 mmol)溶解於乙醇(10 mL)中，且向其添加乙氧化鈉溶液(0.053 mL，0.68 mmol，21%於乙醇中)。在100°C加熱混合物30 min，隨後冷卻至室溫且再添加乙氧化鈉溶液(0.1 mL，21%於乙醇中)。在100°C再加熱反應物30 min，冷卻至室溫，且移除一些溶劑。將反應物分配於50%正丁醇/EtOAc與鹽水之間。將有機層分離，經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由逆相HPLC用ACN/水(含0.1% TFA)溶離來純化反應物，得到化合物**135B**。MS (*m/z*): 659.14 [M+H]⁺。

【0658】 合成N-(7-(2-(1-胺基-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-側氧基-5,6-二氫-1,5-口奈啶-3-基)-4-氯-1-甲基-1H-吡啶-3-基)甲磺醯胺(**135C**)：將(1-(3-(4-氯-1-甲基-3-(甲基磺醯胺基)-1H-吡啶-7-基)-6-側氧基-5,6-二氫-1,5-口奈啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)胺基甲酸三級丁酯(**135B**，28 mg，0.043 mmol)溶解於2 mL氯化甲烷中，且向其添加0.3 mL TFA。在室溫攪拌反應物1小時。移除溶劑，得到呈TFA鹽形式之化合物**135C**。MS (*m/z*): 559.02 [M+H]⁺。

【0659】 合成N-(1-(3-(4-氯-1-甲基-3-(甲基磺醯胺基)-1H-吡啶-7-基)-6-側氧基-5,6-二氫-1,5-口奈啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-

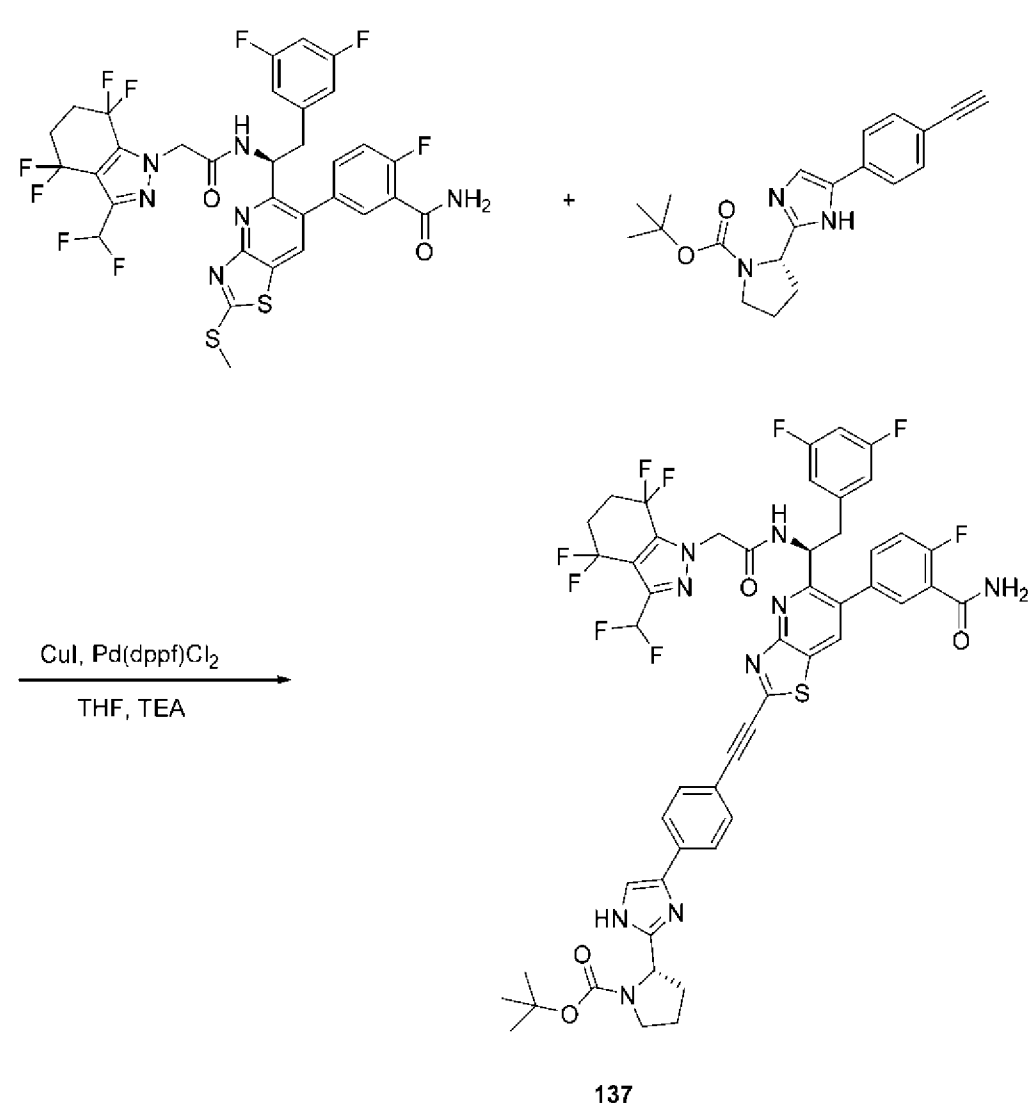
((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙醯胺(**135**)：將N-(7-(2-(1-胺基-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-側氧基-5,6-二氫-1,5-口奈啶-3-基)-4-氯-1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲磺醯胺(**135C**，28 mg，0.043 mmol)溶解於0.5 mL DMF中且冷卻至0°C。向溶液中添加N,N-二異丙基乙胺(0.027 mL，0.214 mmol)，接著添加2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酸(11.3 mg，0.043 mmol)及HATU (24.4 mg，0.064 mmol)於0.5 mL DMF中之溶液。在0°C攪拌反應混合物5 min。向反應混合物中添加0.5 mL乙醇及0.1 mL 15% NaOH水溶液，且將反應混合物攪拌5 min。用5%檸檬酸酸化反應混合物，隨後用EtOAc萃取。將有機層分離，經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由逆相HPLC用ACN/水溶離來純化殘餘物，得到化合物**135**。MS (*m/z*): 805.05 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 8.68 (m, 1H), 8.20 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.21 (q, J = 7.7 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 9.8, 0.9 Hz, 1H), 6.89 - 6.51 (m, 3H), 6.50 - 6.21 (m, 2H), 5.43 - 4.93 (m, 1H), 4.81 - 4.54 (m, 2H), 3.34 (s, 2H), 3.28 - 2.87 (m, 6H), 2.45 (m, 2H), 1.49 - 1.27 (m, 1H), 1.16 - 0.89 (m, 1H)。

實例136



【0660】 合成N-((S)-1-(3-(4-氯-1-甲基-3-(甲基磺醯胺基)-1H-吡啶-7-基)-6-側氧基-5,6,7,8-四氫-1,5-口奈啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙醯胺(**136**)：將N-(1-(3-(4-氯-1-甲基-3-(甲基磺醯胺基)-1H-吡啶-7-基)-6-側氧基-5,6-二氫-1,5-口奈啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊並[1,2-c]吡啶-1-基)乙醯胺(**135C**，13 mg，0.016 mmol)溶解於3 mL乙酸乙酯中。藉由真空使溶液脫氣且用氫氣反沖洗。向溶液中添加銻(2 mg，5wt%於氧化鋁上，粉末，Degussa型G214 RA/D)，隨後將反應物置於真空下且在氫氣球下攪拌1小時。向反應物中添加0.1 mL乙酸及5 mg Rh/Al₂O₃，且在氫氣球下攪拌隔夜。過濾後，移除溶劑，且藉由逆相HPLC用ACN/H₂O (含0.1% TFA)溶離來純化殘餘物，得到化合物**136**。MS (*m/z*): 807.16 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 7.17 - 6.95 (m, 2H), 6.89 - 6.48 (m, 2H), 6.48 - 6.25 (m, 3H), 4.88 (m, 1H), 4.82 - 4.39 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 3.17 - 3.02 (m, 1H), 2.94 (m, 1H), 2.81 (m, 2H), 2.46 (m, 2H), 1.39 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 1.15 - 0.76 (m, 1H)。

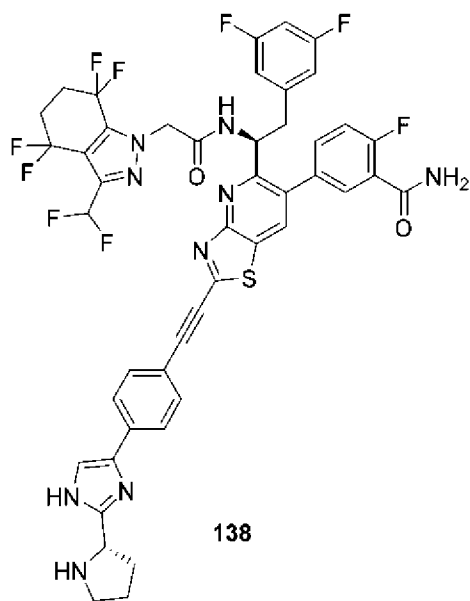
實例137



【0661】 合成(S)-2-(4-(4-((6-(3-胺甲醯基-4-氟苯基)-5-((S)-1-(2-(3-(二氟甲基)-4,4,7,7-四氟-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-1-基)乙醯胺基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)噻唑并[4,5-b]吡啶-2-基)乙炔基)苯基)-1H-咪唑-2-基)吡咯啉-1-甲酸三級丁酯(**137**)：向微波管中裝入(S)-5-(5-(1-(2-(3-(二氟甲基)-4,4,7,7-四氟-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-1-基)乙醯胺基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-(甲硫基)噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-氟苯甲醯胺(44 mg，0.06 mmol)、(S)-2-(5-(4-乙炔基苯基)-1H-咪唑-2-基)吡咯啉-1-甲酸三級丁酯(29.2 mg，0.087 mmol)、碘化亞銅(1.1 mg，0.006 mmol)及二氯1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵鈀(II)二氯甲烷(4.75 mg，0.006 mmol)。向混合物中添加1 mL THF及0.2 mL三乙胺中。用氬氣吹掃系統，隨後密封微波管，

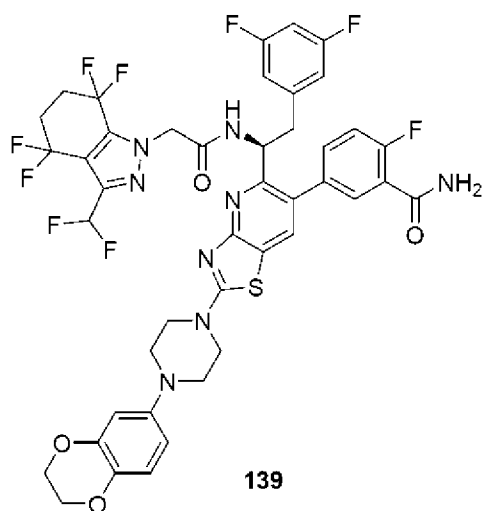
且在微波中將反應混合物加熱至120°C，持續30 min。冷卻至室溫後，將反應物分配於EtOAc (100 mL)與水/氫氧化銨(30 mL)之間。將有機層分離，經Na₂SO₄乾燥，且濃縮至乾燥。藉由逆相HPLC用乙腈及水(含0.1% TFA)溶離來純化殘餘物，得到化合物**137**。MS (*m/z*): 1048.30 [M+H]⁺。

實例138



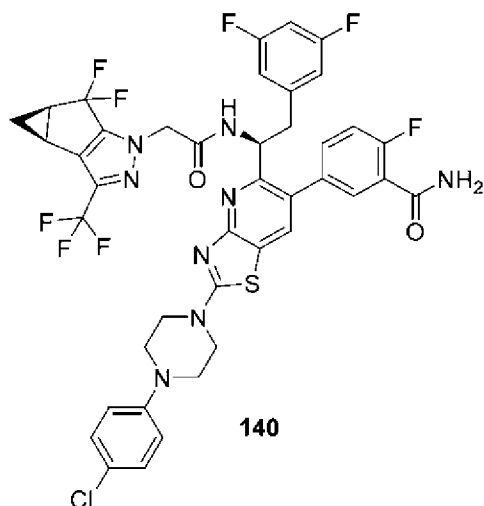
【0662】 合成5-(5-((S)-1-(2-(3-(二氟甲基)-4,4,7,7-四氟-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-1-基)乙醯胺基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((4-(2-((S)-吡咯啶-2-基)-1H-咪唑-4-基)苯基)乙炔基)噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-氟苯甲醯胺(**138**)：將(S)-2-(4-(4-((6-(3-胺甲醯基-4-氟苯基)-5-((S)-1-(2-(3-(二氟甲基)-4,4,7,7-四氟-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-1-基)乙醯胺基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)噻唑并[4,5-b]吡啶-2-基)乙炔基)苯基)-1H-咪唑-2-基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(**137**，2.1 mg)溶解於1 mL DCM及1 mL TFA中。在室溫下攪拌反應混合物10分鐘且濃縮至乾燥，得到化合物**138**。MS (*m/z*) 948.04 [M+H]⁺。

實例139



【0663】 合成(S)-5-(5-(1-(2-(3-(二氟甲基)-4,4,7,7-四氟-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-1-基)乙醯胺基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-(4-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二噁嗪-6-基)哌啶-1-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-氟苯甲醯胺 (**139**)：以與實例3類似之方式使用1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二噁嗪-6-基)哌啶代替咪啉來製備化合物**139**。MS (m/z): 931.26 [M+H]⁺。

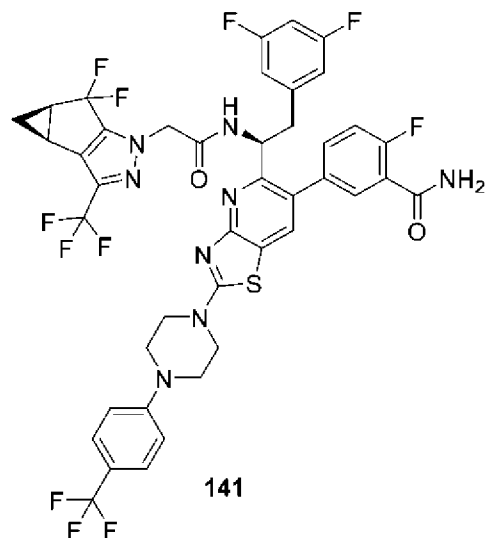
實例140



【0664】 合 成5-(2-(4-(4-氯 苯 基)哌 啶-1-基)-5-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙醯胺基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-氟苯甲醯胺(**140**)：以與實例24類似之方式使用1-(4-氯苯基)哌啶代替1-

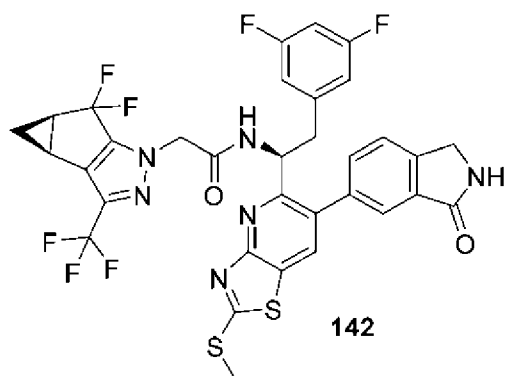
(氧環丁-3-基)哌啶，得到所需化合物，從而製備化合物**140**。MS (m/z): 887.24 [M+H]⁺。

實例141



【0665】合成5-(5-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙醯胺基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-(4-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶-1-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-氟苯甲醯胺(**141**)：以與實例24類似之方式使用1-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶代替1-(氧環丁-3-基)哌啶，得到所需化合物，從而製備化合物**141**。MS (m/z): 921.51 [M+H]⁺。

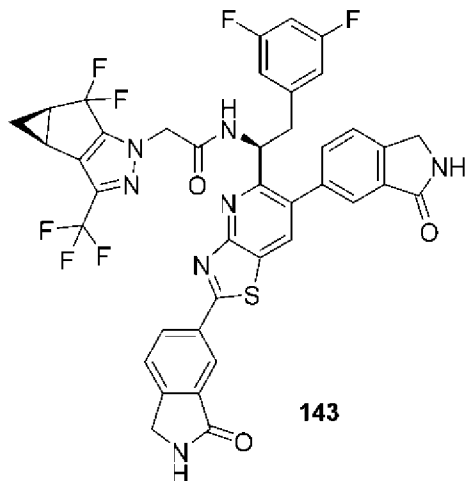
實例142



【0666】合成2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)-N-((S)-2-(3,5-二氟苯基)-1-(2-(甲硫

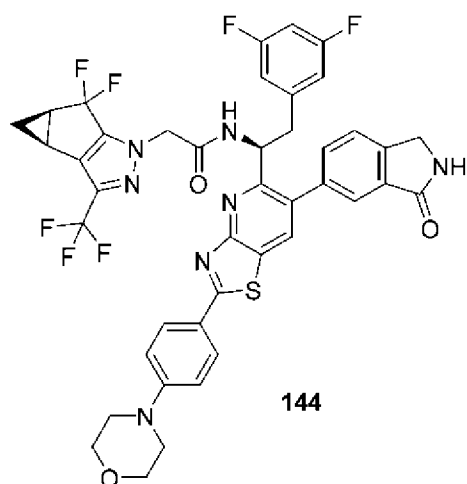
基)-6-(3-側氧基異吡啶-5-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-5-基)乙基)乙醯胺
(**142**)：以與實例117類似之方式使用6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼啶-2-基)異
吡啶-1-酮代替2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼啶-2-基)苯甲醯
胺，得到所需化合物，從而製備化合物**142**。MS (m/z): 733.32 [M+H]⁺。

實例143



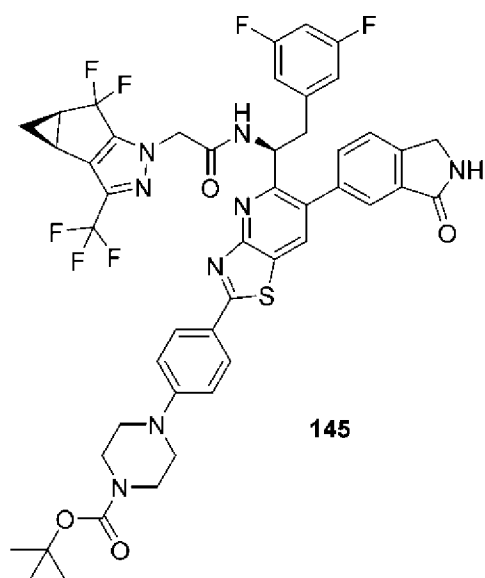
【0667】 合成N-((S)-1-(2,6-雙(3-側氧基異吡啶啉-5-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙醯胺(**143**)：以與實例117類似之方式使用6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼啉-2-基)異吡啶啉-1-酮代替2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼啉-2-基)苯甲醯胺，得到所需化合物，從而製備化合物**143**。MS (m/z): 817.92 [M+H]⁺。

實例144



【0668】 合成2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)-N-((S)-2-(3,5-二氟苯基)-1-(2-(4-(N-咪啉基)苯基)-6-(3-側氧基異吡啶啉-5-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-5-基)乙基)乙醯胺(**144**)：以與實例118類似之方式使用化合物**142**且用(4-(N-咪啉基)苯基)醯酸代替(3-胺甲醯基-4-氟苯基)醯酸，得到所需化合物，從而製備化合物**144**。MS (m/z): 848.14 [M+H]⁺。

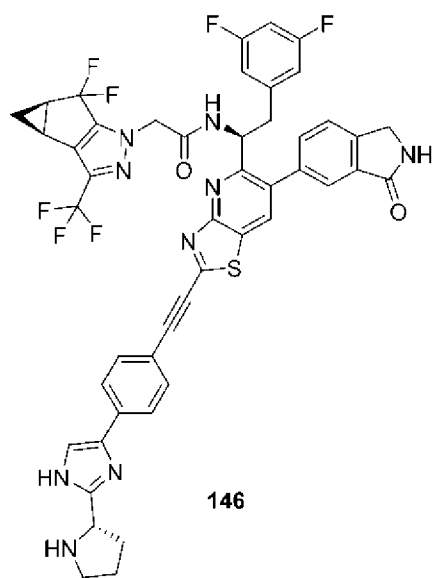
實例145



【0669】 合成4-(4-(5-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙醯胺基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-側氧基異吡啶啉-5-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-2-基)苯基)哌啶

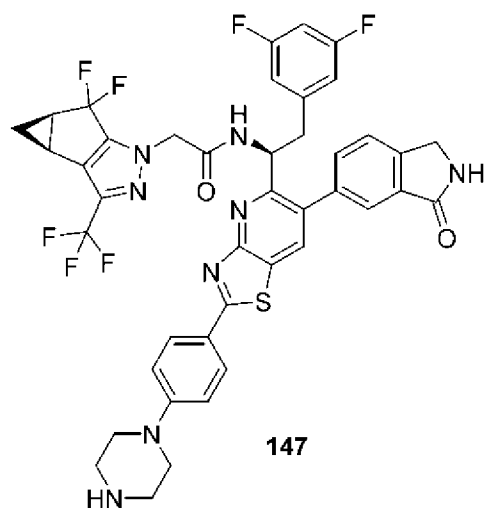
-1-甲酸三級丁酯(**145**)：以與實例118類似之方式使用化合物**142**且用4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼啶-2-基)苯基)哌啶-1-甲酸三級丁酯代替(3-胺甲醯基-4-氟苯基)酞酸，得到所需化合物，從而製備化合物**145**。MS (m/z): 947.12 [M+H]⁺。

實例146



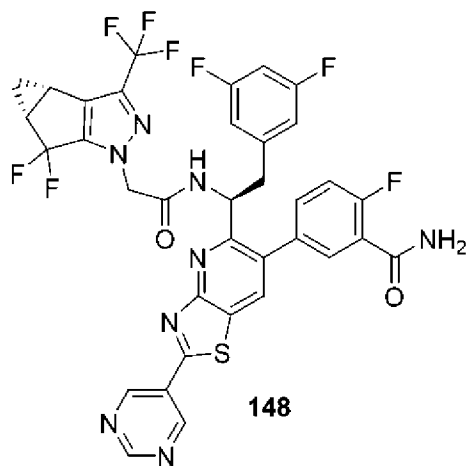
【0670】 合成2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡唑-1-基)-N-((S)-2-(3,5-二氟苯基)-1-(6-(3-側氧基異吲哚啉-5-基)-2-((4-(2-((S)-吡咯啶-2-基)-1H-咪唑-4-基)苯基)乙炔基)噻唑并[4,5-b]吡啶-5-基)乙基)乙醯胺(**146**)：以與實例138類似之方式使用化合物**142**代替(S)-5-(5-(1-(2-(3-(二氟甲基)-4,4,7,7-四氟-4,5,6,7-四氫-1H-吡唑-1-基)乙醯胺基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-(甲硫基)噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-氟苯甲醯胺，得到所需化合物，從而製備化合物**146**。MS (m/z): 922.93 [M+H]⁺。

實例147

**147**

【0671】 合成2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡唑-1-基)-N-((S)-2-(3,5-二氟苯基)-1-(6-(3-側氧基異吲哚啉-5-基)-2-(4-(哌啶-1-基)苯基)噻唑并[4,5-b]吡啶-5-基)乙基)乙醯胺(**147**)：以與實例138類似之方式使用化合物**145**代替化合物**137**，得到所需化合物，從而製備化合物**147**。MS (m/z): 847.04 [M+H]⁺。

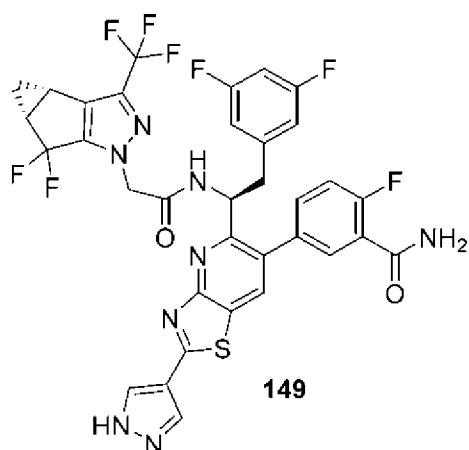
實例148

**148**

【0672】 合成5-(5-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙醯胺基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-(嘧啶-5-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-氟苯甲醯胺(**148**)：以與實例118類似之方式使用5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼啉-2-基)嘧啶代替苯基醯胺，得到所需化合物，從而製備化合物**148**。MS (m/z):

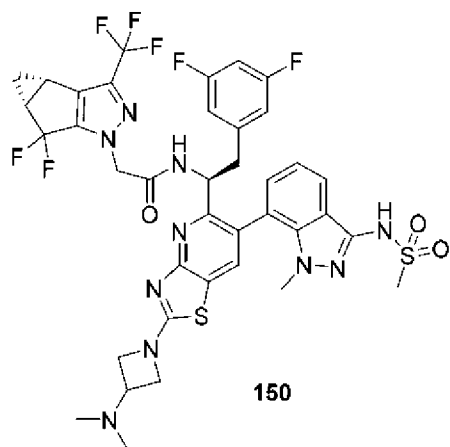
771.02 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 9.67 (s, 0H), 9.55 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.38 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.36 - 7.14 (m, 1H), 6.78 - 6.56 (m, 1H), 6.52 - 6.27 (m, 2H), 5.53 - 5.43 (m, 1H), 4.90 (s, 2H), 3.27 - 2.93 (m, 3H), 2.47 (tt, J = 6.7, 3.7 Hz, 2H), 1.40 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 1.12 (dd, J = 6.3, 3.9 Hz, 1H)。

實例149



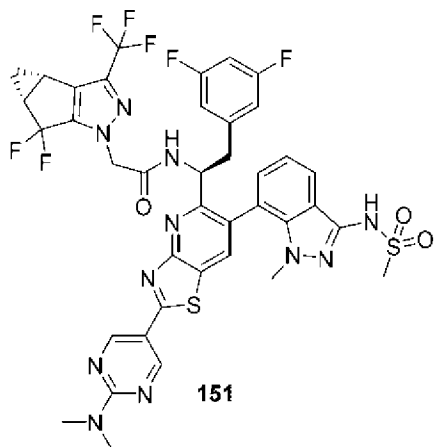
【0673】合成5-(5-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙醯胺基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-(1H-吡啶-4-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-氟苯甲醯胺(149)：以與實例118類似之方式使用4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼啉-2-基)-1H-吡啶代替苯基硼酸，得到所需化合物，從而製備化合物149。MS (m/z): 759.10 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 8.39 (s, 2H), 8.22 (s, 1H), 7.46 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.25 (dd, J = 10.7, 8.5 Hz, 1H), 6.72 - 6.62 (m, 1H), 6.42 - 6.35 (m, 2H), 5.46 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.90 (s, 2H), 3.24 (dd, J = 13.0, 8.4 Hz, 1H), 3.18 - 3.08 (m, 1H), 2.55 - 2.42 (m, 2H), 1.40 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 1.12 (s, 1H)。

實例150



【0674】 合成2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡唑-1-基)-N-((S)-2-(3,5-二氟苯基)-1-(2-(3-(二甲基胺基)氮雜環丁-1-基)-6-(1-甲基-3-(甲基磺醯胺基)-1H-吡唑-7-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-5-基)乙基)乙醯胺(**150**)：以與實例3類似之方式使用N,N-二甲基氮雜環丁-3-胺代替咪啉，得到所需化合物，從而製備化合物**150**。
MS (m/z): 877.06 $[M+H]^+$ 。

實例151



【0675】 合成2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡唑-1-基)-N-((S)-2-(3,5-二氟苯基)-1-(2-(2-(二甲基胺基)嘧啶-5-基)-6-(1-甲基-3-(甲基磺醯胺基)-1H-吡唑-7-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-5-基)乙基)乙醯胺(**151**)：以與實例118類似之方式使用(2-(二甲基胺基)嘧啶-5-基)酮酸代替(3-胺甲醯基-4-氟苯基)酮酸，得到所需化合物

物，從而製備化合物**151**。MS (m/z): 900.01 [M+H]⁺。

MT4細胞之抗病毒分析

【0676】 在抗病毒分析中，將達成最終有效1×測試濃度所需的濃度40 μL的於含10% FBS之培養基中之3倍連續稀釋化合物一式四份添加至384孔盤之各孔(10個濃度)。接著將MT-4細胞與HIV-IIIb以0.003之m.o.i混合1小時，此後立即將35 μL病毒/細胞混合物(2000個細胞)添加至含有40 μL經稀釋化合物之各孔中。隨後將培養盤在37°C培育5天。培育5天後，將25 μl 2×濃縮CellTiter-Glo™試劑(目錄號#G7571，Promega Biosciences, Inc., Madison, WI)添加至含有MT-4細胞之各孔中。藉由在室溫下培育10 min進行細胞溶解，隨後讀取化學光。以引起發光信號減少50% (HIV-1複製之量度)之化合物濃度形式計算EC50值，且在下文展示於表1中。

表1.

化合物編號	EC ₅₀ (nM)
1	29745.2
2	29702.6
3K	1800.8
3	160.5
4	154.1
5	76.9
6	98.6
7	126.9
8	161.7
9	265.5
10	384.2
11	162.0
12	157.9
13	126.0
14	3947.6
15E	2635.6
15-1	318.5
15-2	325.7
16	1018.5
17	7993.6
18	253.7

19	1050.2
20	302.6
21	53191.5
22	183.9
23-1	1934.9
23-2	984.3
24	32.7
25	111.2
26	113.5
27	52.3
28-1	300.3
28-2	53191.5
29	121.1
30	47.3
31	466.3
32	60.6
33	88.3
34	97.8
35	31.9
36	28.7
37	1071.1
38	10.1
39	14.6
40	28.1
41	98.1
42	87.2
43	22.5
44	89.1
45	143.8
46	85.2
47	29.3
48	248.6
49	31.7
50	1.3
51	9.7
52	9.6
53	20.4
54	26.2
55	13.5
56	55.8
57	13.0
58	14.7
59	16.3
60	60.0
61	10.0
62	7.9
63	7.2
64	9.2
65	23.6

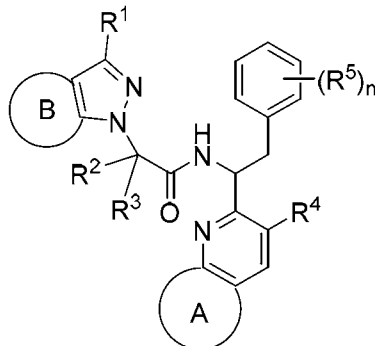
66	22.4
67	27.3
68	6.7
69	9.2
70	13.8
71	52.2
72	32.0
73	67.7
74	57.3
75	9.4
76	4.5
77	15.8
78	42.7
79	14.9
80	24.8
81	18.6
82	6.6
83	52.3
84	9.9
85	21.8
86	15.3
87	269.1
88	10.3
89	11.3
90	430.9
91	64.9
92	14.8
93	11.1
94	81.2
95	67.5
96	3.9
97	3.1
98	3.0
99	1.6
100	2.4
101	2.1
102	1.5
103	5.9
104	4.4
105	4.9
106	6.4
107	42.2
108	34.5
109	36.8
110	11.9
111	156.5
112	3.8
113	8.1
114	589.4

115	7.0
116	3.5
117	93.5
118	302.9
119	72.0
120	294.1
121	79.6
122	12.3
123	8.6
124	13.6
125	17.4
126	33.8
127	31.9
128	341.9
129	16.9
130	6.0
131	28.1
132	43.7
133	43.3
134	10.2
135	18.0
136	4.3
137	408.9
138	112.2
139	545.3
140	1368.7
141	1811.2
142	38.9
143	15.5
144	44.4
145	370.0
146	
147	37.0
148	90.4
149	106.5
150	8.0
151	14.1

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體或水合物，



式I

其中

R^2 及 R^3 各獨立地為H或 C_{1-3} 烷基；

各 R^5 為鹵素，其可相同或不同；

R^1 為H、-CN、鹵素、 C_{1-8} 烷基、 C_{3-7} 單環環烷基、-C(O)NR⁶R⁶、-NR⁶R⁶、-NR⁷C(O)R⁸或-C(O)R⁸，其中該 C_{1-8} 烷基及 C_{3-7} 單環環烷基各自視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN及 C_{1-4} 烷氧基；

環B與其所連接之兩個碳一起形成 C_{3-7} 單環環烷基、5員至9員稠合或橋連雙環環烷基、3員至4員單環雜環基、5員至7員單環雜環基或5員至9員稠合或橋連雙環雜環基，

其中該 C_{3-7} 單環環烷基、5員至9員稠合或橋連雙環環烷基、3員至7員單環雜環基及5員至9員稠合或橋連雙環雜環基各自視情況經1至5個 R^{16} 基團取代，

其中該3員至4員單環雜環基具有1至2個獨立地選自N、O及S之環雜原子，且

其中該5員至7員單環雜環基及5員至9員稠合或橋連雙環雜環基各具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子；

各 R^{16} 獨立地為側氧基、-OH、鹵素、-CN、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-7} 單環環烷基、-C(O)NR⁶R⁶、-NR⁶R⁶、-NR⁶C(O)R⁸或-C(O)R⁸，其中該 C_{1-8} 烷基及 C_{3-7} 單環環烷基各自視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN及 C_{1-4} 烷氧基；

R^4 為苯基、5員至6員單環雜環基、5員至6員單環雜芳基、8員至10員稠合或橋連雙環雜環基、8員至10員稠合雙環雜芳基、9員至12員稠合或橋連三環雜環基或9員至12員稠合三環雜芳基，

其中該苯基、5員至6員單環雜環基、5員至6員單環雜芳基、8員至10員稠合或橋連雙環雜環基、8員至10員稠合雙環雜芳基、9員至12員稠合或橋連三環雜環基及9員至12員稠合三環雜芳基各自視情況經1至3個 R^{4a} 基團取代，且

其中該5員至6員單環雜環基、5員至6員單環雜芳基、8員至10員稠合或橋連雙環雜環基、8員至10員稠合雙環雜芳基、9員至12員稠合或橋連三環雜環基及9員至12員稠合三環雜芳基各具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子；

各 R^{4a} 獨立地為側氧基、-OH、鹵素、-CN、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基、-NR⁶R⁶、-NR⁷S(O)₂R⁹、-NR⁷S(O)₂NR⁶R⁶、-NR⁷C(O)R⁸、-NR⁷C(O)R¹⁰NR⁶R⁶、-NR⁷C(O)NR⁶R⁶或-C(O)NR⁶R⁶，其中該 C_{1-8} 烷基視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN及 C_{1-4} 烷氧基，或

該1至3個 R^{4a} 基團中之兩個 R^{4a} 連接至同一碳，且該兩個 R^{4a} 與其所

連接之該碳一起形成C₃₋₇單環環烷基；

各R⁶獨立地為H、C₁₋₈烷基、C₃₋₇單環環烷基或具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子的4員至6員單環雜環基，

其中該C₁₋₈烷基視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN及C₁₋₄烷氧基，且

其中該C₃₋₇單環環烷基及具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子的4員至6員單環雜環基各自視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN、C₁₋₄烷基及C₁₋₄烷氧基；或

R⁶與其所連接之氮一起形成具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子的4員至6員單環雜環基；

各R⁷獨立地為H或C₁₋₈烷基，其可相同或不同，其中該C₁₋₈烷基視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN及C₁₋₄烷氧基；

各R⁸獨立地為-OH、C₁₋₈烷基、C₁₋₈烷氧基、C₃₋₇單環環烷基、4員至6員單環雜環基或4員至6員單環雜芳基，

其中該C₁₋₈烷基及C₁₋₈烷氧基各自視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN及C₁₋₄烷氧基，

其中該C₃₋₇單環環烷基、4員至6員單環雜環基及4員至6員單環雜芳基各自視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN、C₁₋₄烷基及C₁₋₄烷氧基，且

其中該4員至6員單環雜環基及4員至6員單環雜芳基各具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子；

各R⁹獨立地為C₁₋₈烷基、C₃₋₇單環環烷基、4員至6員單環雜環基或

5員至6員單環雜芳基，

其中該C₁₋₈烷基視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN及C₁₋₄烷氧基，

其中該C₃₋₇單環環烷基、4員至6員單環雜環基及5員至6員單環雜芳基各自視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN、C₁₋₄烷基及C₁₋₄烷氧基，且

其中該4員至6員單環雜環基及5員至6員單環雜芳基各具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子；

各R¹⁰為C₁₋₄伸烷基，其可相同或不同；

環A與其所連接之兩個碳一起形成5員至6員單環雜環基或5員至6員單環雜芳基，其中該5員至6員單環雜環基及5員至6員單環雜芳基各自經一個Z基團取代且各具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子；

Z為側氧基、-OH、-CN、-NR¹¹R¹²、C₃₋₇單環環烷基、4員至6員單環雜環基、8員至10員稠合或橋連雙環雜環基、5員至6員單環雜芳基、8員至10員稠合雙環雜芳基或7員至10員螺環雜環基，其中該4員至6員單環雜環基、8員至10員稠合或橋連雙環雜環基、5員至6員單環雜芳基、8員至10員稠合雙環雜芳基及7員至10員螺環雜環基各自視情況經1至3個R¹³基團取代且各具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子，且其中該C₃₋₇單環環烷基各自視情況經1至2個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN及C₁₋₄烷氧基；

其中R¹¹及R¹²中之一者為H或C₁₋₈烷基，且R¹¹及R¹²中之另一者為C₁₋₈烷基、C₃₋₇單環環烷基、4員至6員單環雜環基、5員至6員單

環雜芳基、8員至10員稠合或橋連雙環雜環基、8員至10員稠合雙環雜芳基或7員至10員螺環雜環基，

其中各C₁₋₈烷基經1至3個R¹⁷基團取代，

其中該C₃₋₇單環環烷基、4員至6員單環雜環基、5員至6員單環雜芳基、8員至10員稠合或橋連雙環雜環基、8員至10員稠合雙環雜芳基及7員至10員螺環雜環基各自視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、-OH、鹵素、-CN、C₁₋₄烷基及C₁₋₄烷氧基，且

其中該4員至6員單環雜環基、5員至6員單環雜芳基、8員至10員稠合或橋連雙環雜環基、8員至10員稠合雙環雜芳基及7員至10員螺環雜環基各具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子，

各R¹⁷獨立地為-OH、鹵素、-CN、C₁₋₄烷氧基、-NR⁶R⁶、C₃₋₇單環環烷基、4員至6員單環雜環基、5員至6員單環雜芳基、8員至10員稠合或橋連雙環雜環基、8員至10員稠合雙環雜芳基及7員至10員螺環雜環基，

其中該C₁₋₄烷氧基、C₃₋₇單環環烷基、4員至6員單環雜環基、5員至6員單環雜芳基、8員至10員稠合或橋連雙環雜環基、8員至10員稠合雙環雜芳基及7員至10員螺環雜環基各自視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、-OH、鹵素、-CN、C₁₋₄烷基及C₁₋₄烷氧基，且

其中該4員至6員單環雜環基、5員至6員單環雜芳基、8員至10員稠合或橋連雙環雜環基、8員至10員稠合雙環雜芳基及7員至10

員螺環雜環基各具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子；

各 R^{13} 獨立地為側氧基、-OH、鹵素、-CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、- NR^6R^6 、-C(O) $R^{10}NR^6R^6$ 、-C(O) NR^6R^6 、-C(O) R^8 、 C_{6-10} 單環或稠合雙環芳基、4員至6員單環雜環基、5員至6員單環雜芳基、8員至10員稠合或橋連雙環雜環基、8員至10員稠合雙環雜芳基或7員至10員螺環雜環基，

其中該 C_{6-10} 單環或稠合雙環芳基、4員至6員單環雜環基、5員至6員單環雜芳基、8員至10員稠合或橋連雙環雜環基、8員至10員稠合雙環雜芳基及7員至10員螺環雜環基各自視情況經1至3個 R^{14} 基團取代，且

其中該4員至6員單環雜環基、5員至6員單環雜芳基、8員至10員稠合或橋連雙環雜環基、8員至10員稠合雙環雜芳基及7員至10員螺環雜環基各具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子；

各 R^{14} 獨立地為鹵素、 C_{1-4} 烷基、-C(O) R^8 、4員至6員單環雜環基、5員至6員單環雜芳基、8員至10員稠合或橋連雙環雜環基、8員至10員稠合雙環雜芳基或7員至10員螺環雜環基，

其中該 C_{1-4} 烷基視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、CN及 C_{1-4} 烷氧基，且

其中該4員至6員單環雜環基、5員至6員單環雜芳基、8員至10員稠合或橋連雙環雜環基、8員至10員稠合雙環雜芳基及7員至10員螺環雜環基各自視情況經 C_{1-3} 烷基取代，其中該 C_{1-3} 烷基視情況經- $OR^{10}Si(R^{15})_3$ 取代；

其中該4員至6員單環雜環基、5員至6員單環雜芳基、8員至10

員稠合或橋連雙環雜環基、8員至10員稠合雙環雜芳基及7員至10員螺環雜環基各具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子；
各R¹⁵獨立地為C₁₋₃烷基，其可相同或不同；且
n為0、1、2或3。

【請求項2】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體或水合物，其中

R²及R³各獨立地為H或C₁₋₃烷基；

各R⁵為鹵素，其可相同或不同；

R¹為H、-CN、鹵素、C₁₋₈烷基或C₃₋₇單環環烷基，其中該C₁₋₈烷基及C₃₋₇單環環烷基各自視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN及C₁₋₄烷氧基；

環B與其所連接之兩個碳一起形成C₃₋₇單環環烷基或5員至9員稠合或橋連雙環環烷基，

其中該C₃₋₇單環環烷基及5員至9員稠合或橋連雙環環烷基各自視情況經1至5個R^{16a}基團取代；

各R^{16a}獨立地為-OH、鹵素、-CN、C₁₋₈烷基、C₁₋₄烷氧基及C₃₋₇單環環烷基，其中該C₁₋₈烷基及C₃₋₇單環環烷基各自視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN及C₁₋₄烷氧基；

R⁴為苯基、8員至10員稠合或橋連雙環雜環基、8員至10員稠合雙環雜芳基或9員至12員稠合或橋連三環雜環基，

其中該苯基、8員至10員稠合或橋連雙環雜環基、8員至10員稠合雙環雜芳基及9員至12員稠合或橋連三環雜環基各自視情況經1至3個

R^{4a} 基團取代，且

其中該8員至10員稠合或橋連雙環雜環基、8員至10員稠合雙環雜芳基及9員至12員稠合或橋連三環雜環基各具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子；

各 R^{4a} 獨立地為側氧基、-OH、鹵素、-CN、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基、- NR^6R^6 、- $NR^7S(O)_2R^9$ 或-C(O) NR^6R^6 ，其中該 C_{1-8} 烷基視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN及 C_{1-4} 烷氧基，或

該1至3個 R^{4a} 基團中之兩個 R^{4a} 連接至同一碳，且該兩個 R^{4a} 與其所連接之該碳一起形成 C_{3-7} 單環環烷基；

各 R^6 獨立地為H、 C_{1-8} 烷基或 C_{3-7} 單環環烷基，

其中該 C_{1-8} 烷基視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN及 C_{1-4} 烷氧基，且

其中該 C_{3-7} 單環環烷基視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN、 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 烷氧基；

各 R^7 獨立地為H或 C_{1-8} 烷基，其可相同或不同，其中該 C_{1-8} 烷基視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN及 C_{1-4} 烷氧基；

各 R^8 獨立地為-OH、 C_{1-8} 烷基或 C_{1-8} 烷氧基；

各 R^9 獨立地為 C_{1-8} 烷基或 C_{3-7} 單環環烷基，

其中該 C_{1-8} 烷基視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN及 C_{1-4} 烷氧基，且

其中該 C_{3-7} 單環環烷基視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN、 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 烷氧基；

各 R^{10} 為 C_{1-4} 伸烷基，其可相同或不同；

環A與其所連接之兩個碳一起形成5員至6員單環雜環基或5員至6員單環雜芳基，其中該5員至6員單環雜環基及5員至6員單環雜芳基各自經一個Z基團取代且各具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子；

Z為側氧基、-OH、-CN、-NR¹¹R¹²、 C_{3-7} 單環環烷基、4員至6員單環雜環基、8員至10員稠合或橋連雙環雜環基、5員至6員單環雜芳基、8員至10員稠合雙環雜芳基或7員至10員螺環雜環基，其中該4員至6員單環雜環基、8員至10員稠合或橋連雙環雜環基、5員至6員單環雜芳基、8員至10員稠合雙環雜芳基及7員至10員螺環雜環基各自視情況經1至3個 R^{13} 基團取代且各具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子，且其中該 C_{3-7} 單環環烷基各自視情況經1至2個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、-CN及 C_{1-4} 烷氧基；

其中 R^{11} 及 R^{12} 中之一者為H或 C_{1-8} 烷基，且 R^{11} 及 R^{12} 中之另一者為 C_{1-8} 烷基、 C_{3-7} 單環環烷基、4員至6員單環雜環基或5員至6員單環雜芳基，

其中各 C_{1-8} 烷基經1至3個 R^{17a} 基團取代；

其中該 C_{3-7} 單環環烷基、4員至6員單環雜環基及5員至6員單環雜芳基各自視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、-OH、鹵素、-CN、 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 烷氧基，且

其中該4員至6員單環雜環基及5員至6員單環雜芳基各具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子，

各 R^{17a} 獨立地為-OH、鹵素、-CN、 C_{1-4} 烷氧基、-NR⁶R⁶、 C_{3-7} 單環環烷基、4員至6員單環雜環基及5員至6員單環雜芳基，

其中該C₁₋₄烷氧基、C₃₋₇單環環烷基、4員至6員單環雜環基及5員至6員單環雜芳基各自視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、-OH、鹵素、-CN、C₁₋₄烷基及C₁₋₄烷氧基，且

其中該4員至6員單環雜環基及5員至6員單環雜芳基各具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子；

各R¹³獨立地為側氧基、-OH、鹵素、-CN、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、-NR⁶R⁶、-C(O)R¹⁰NR⁶R⁶、-C(O)NR⁶R⁶、-C(O)R⁸、C₆₋₁₀單環或稠合雙環芳基、4員至6員單環雜環基、5員至6員單環雜芳基、8員至10員稠合或橋連雙環雜環基或8員至10員稠合雙環雜芳基，

其中該C₆₋₁₀單環或稠合雙環芳基、4員至6員單環雜環基、5員至6員單環雜芳基、8員至10員稠合或橋連雙環雜環基及8員至10員稠合雙環雜芳基各自視情況經1至3個R¹⁴基團取代，且

其中該4員至6員單環雜環基、5員至6員單環雜芳基、8員至10員稠合或橋連雙環雜環基及8員至10員稠合雙環雜芳基各具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子；

各R¹⁴獨立地為鹵素、C₁₋₄烷基、-C(O)R⁸或具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子的5員至6員單環雜芳基，

其中該C₁₋₄烷基視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OH、鹵素、CN及C₁₋₄烷氧基，且

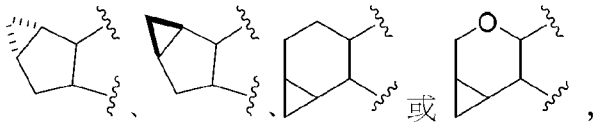
其中具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子的該5員至6員單環雜芳基視情況經C₁₋₃烷基取代，其中該C₁₋₃烷基視情況經-OR¹⁰Si(R¹⁵)₃取代；

各R¹⁵獨立地為C₁₋₃烷基，其可相同或不同；且

n為0、1、2或3。

【請求項3】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體或水合物，其中環B為環己基、四氫吡喃基、

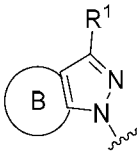


其各自視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、-OH、鹵素、-CN、C₁₋₈烷基、C₁₋₄烷氧基、C₃₋₇單環環烷基、-C(O)NR⁶R⁶、-NR⁶R⁶、-NR⁶C(O)R⁸及-C(O)R⁸；及

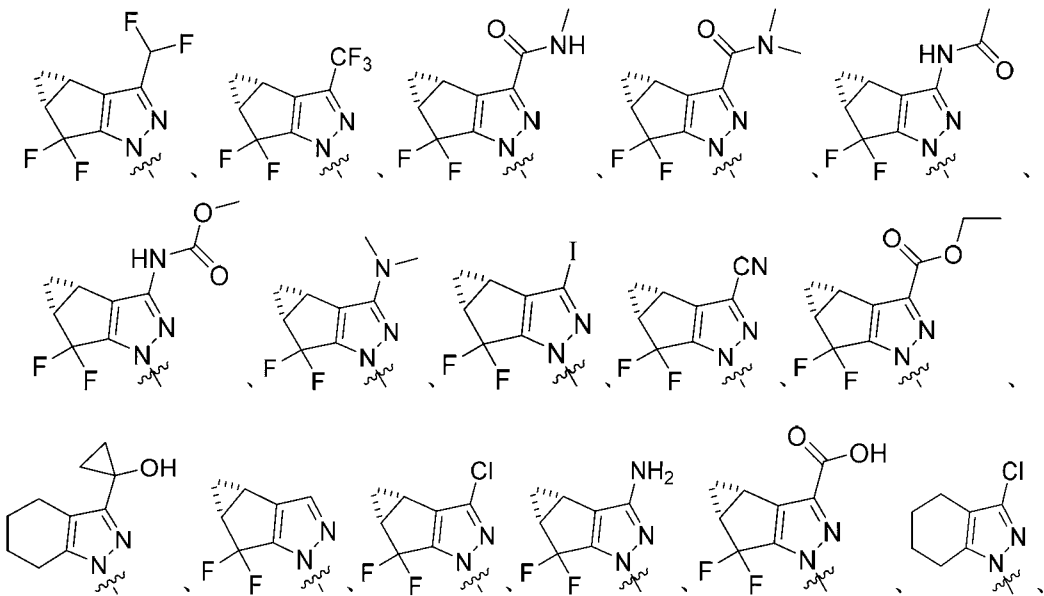
R¹為視情況經1至3個鹵素取代之C₁₋₄烷基。

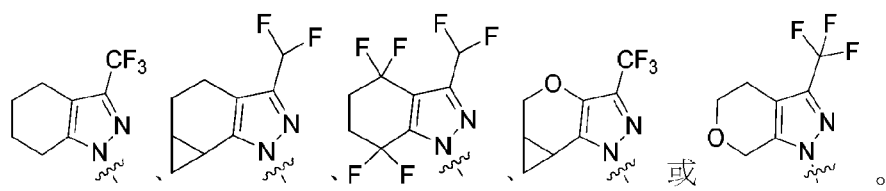
【請求項4】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體或水合物，其中



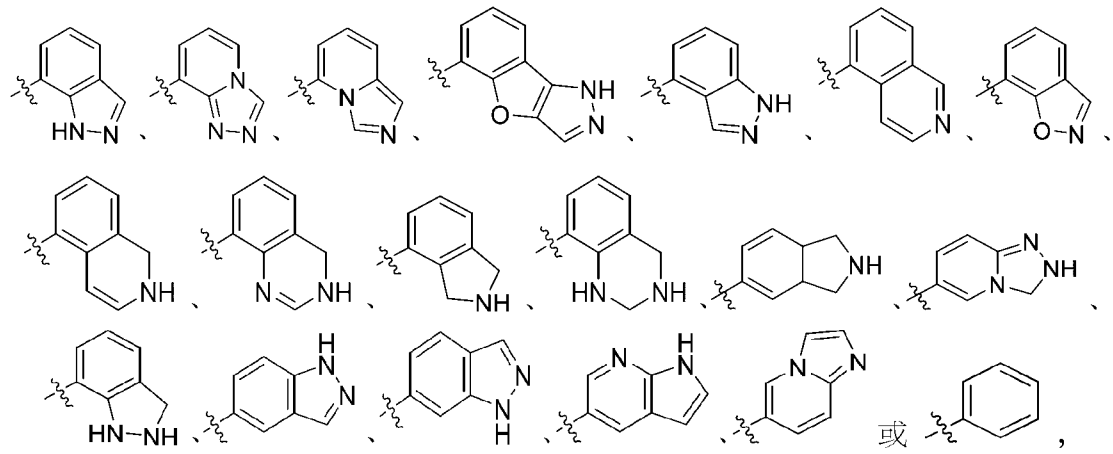
為：





【請求項5】

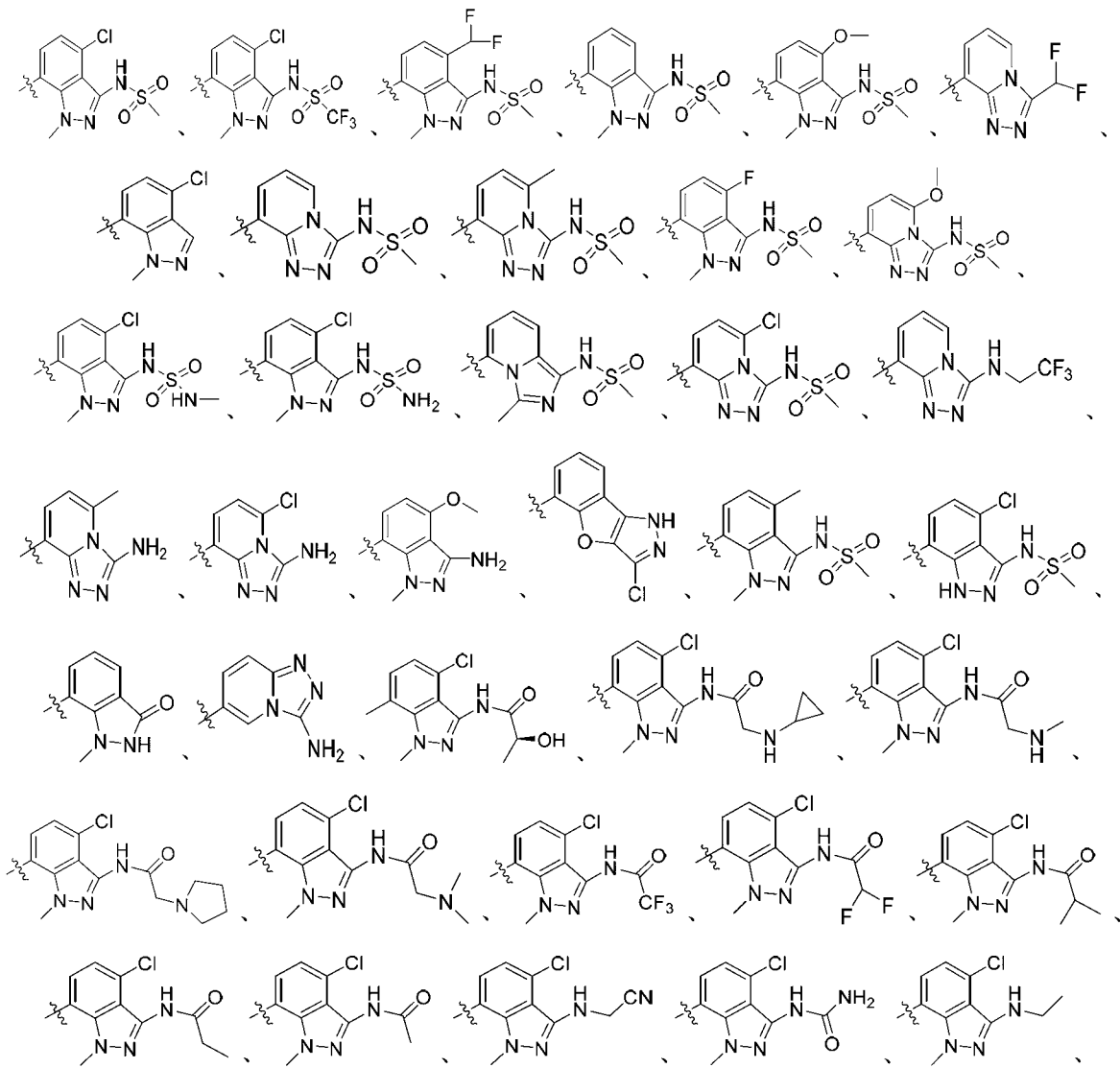
如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體或水合物，其中R⁴為

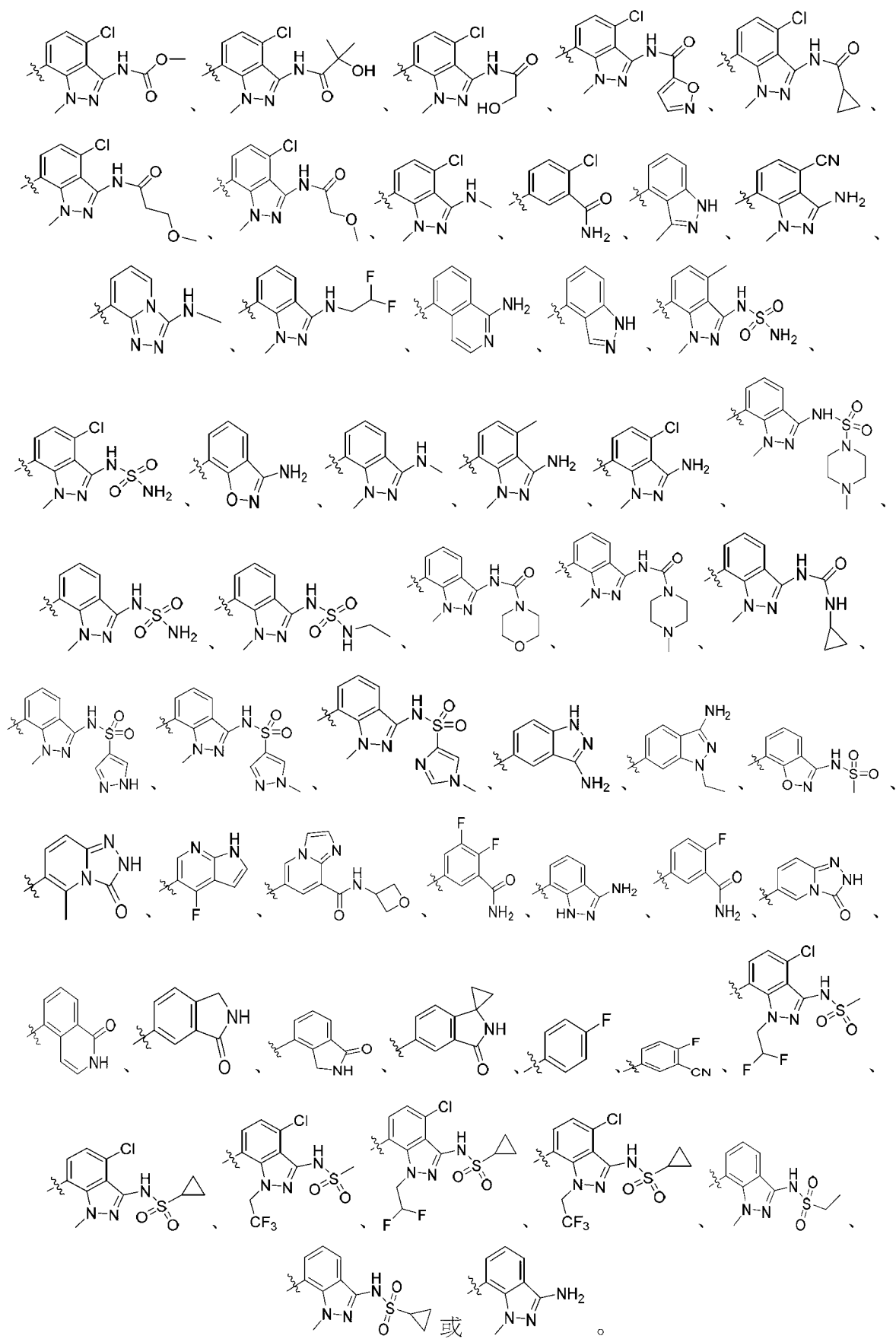


其各自視情況經1至3個R^{4a}基團取代。

【請求項6】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體或水合物，其中視情況經1至3個R^{4a}基團取代之R⁴為：



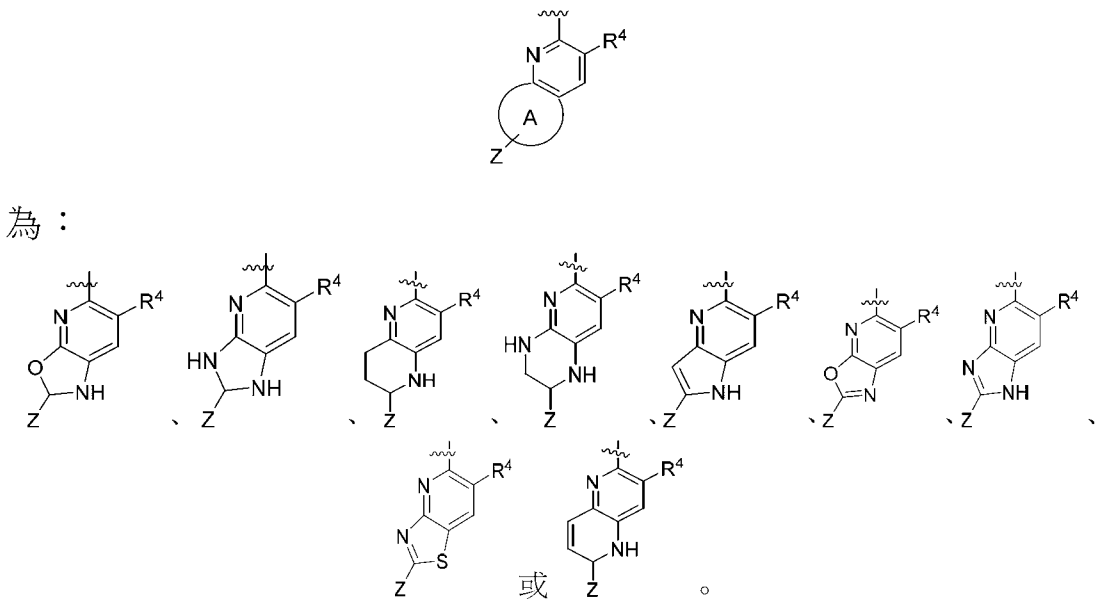


【請求項7】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體或水合物，其中環A與其所連接之兩個碳一起形成5員至6員單環雜環基或5員至6員單環雜芳基，其中該5員至6員單環雜環基及5員至6員單環雜芳基各自經一個Z基團取代且各具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子，其中一個或兩個環雜原子為氮。

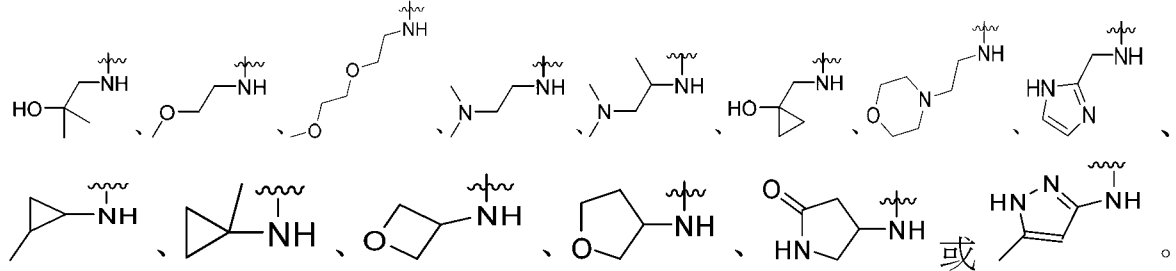
【請求項8】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體或水合物，其中



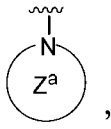
【請求項9】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體或水合物，其中Z為-NR¹¹R¹²，其中NR¹¹R¹²為



【請求項10】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體或水合物，其中Z為

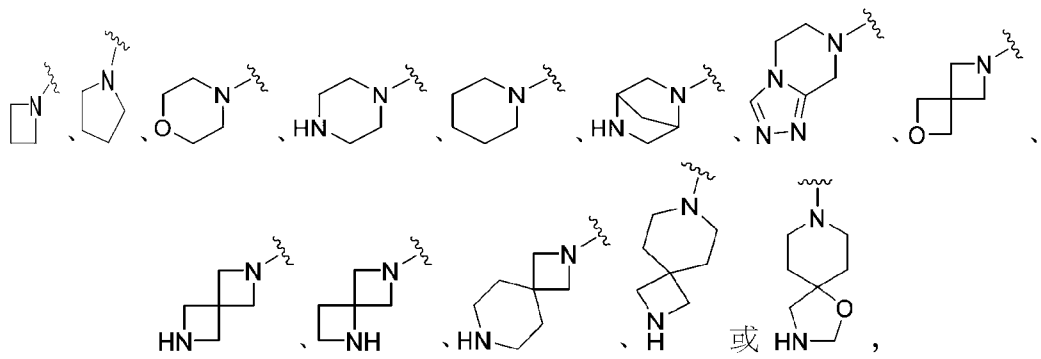


其中

環Z^a為4員至6員單環雜環基、8員至10員稠合或橋連雙環雜環基、5員至6員單環雜芳基，8員至10員稠合雙環雜芳基或7員至10員螺環雜環基，其中該4員至6員單環雜環基、8員至10員稠合或橋連雙環雜環基、5員至6員單環雜芳基、8員至10員稠合雙環雜芳基及7員至10員螺環雜環基各具有一個為氮之環雜原子且各視情況具有1至2個另外的獨立地選自N、O及S之環雜原子，且
環Z^a視情況經1至3個R¹³基團取代。

【請求項11】

如請求項10之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體或水合物，其中環Z^a為



其各自視情況經1至3個R¹³基團取代，其中各R¹³獨立地為側氧基、-OH、鹵素、-CN、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、-NR⁶R⁶、-C(O)R¹⁰NR⁶R⁶、-C(O)NR⁶R⁶、-C(O)R⁸、C₆₋₁₀單環或稠合雙環芳基、4員至6員單環雜環基、5員至6員單環雜芳基、8員至10員稠合或橋連雙環雜環基或8員至10

員稠合雙環雜芳基，其中該C₆₋₁₀單環或稠合雙環芳基視情況經1至3個R¹⁴基團取代，且其中該4員至6員單環雜環基、5員至6員單環雜芳基、8員至10員稠合或橋連雙環雜環基及8員至10員稠合雙環雜芳基各具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子；及

其中各R¹⁴獨立地為鹵素、C₁₋₄烷基或5員至6員單環雜芳基，

其中該C₁₋₄烷基視情況經1至3個鹵素取代，且

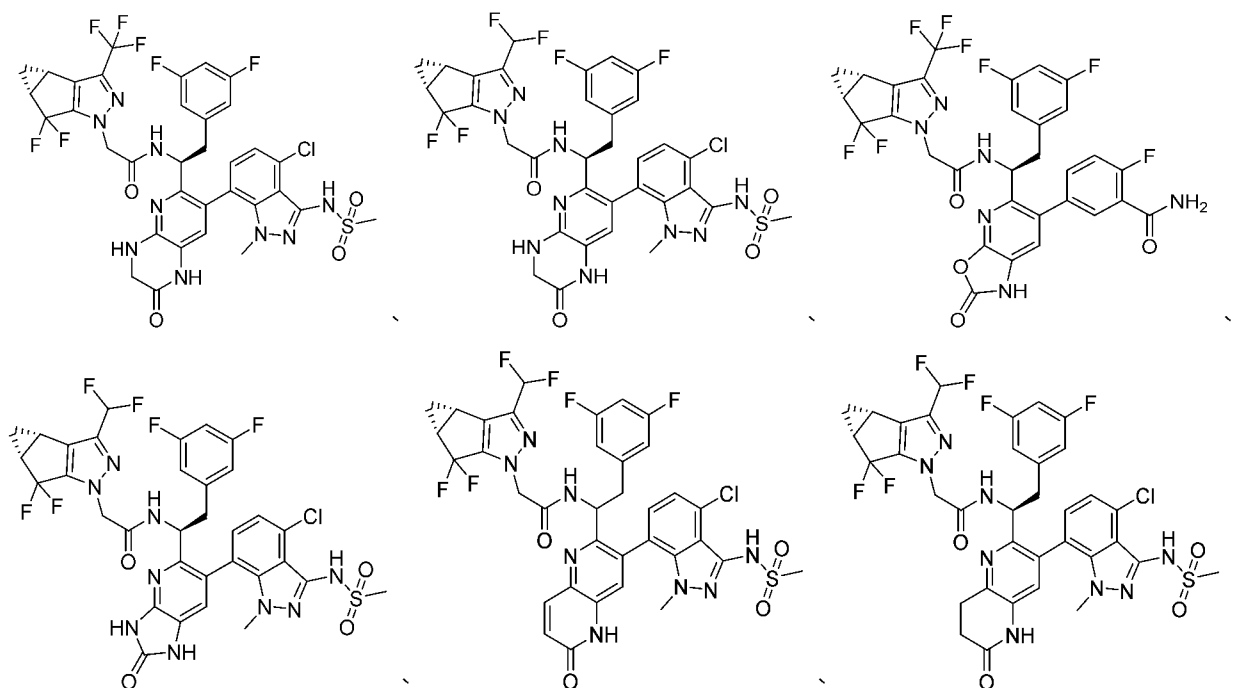
其中該5員至6員雜芳基視情況經-CH₂OCH₂CH₂Si(CH₃)₃取代且具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子。

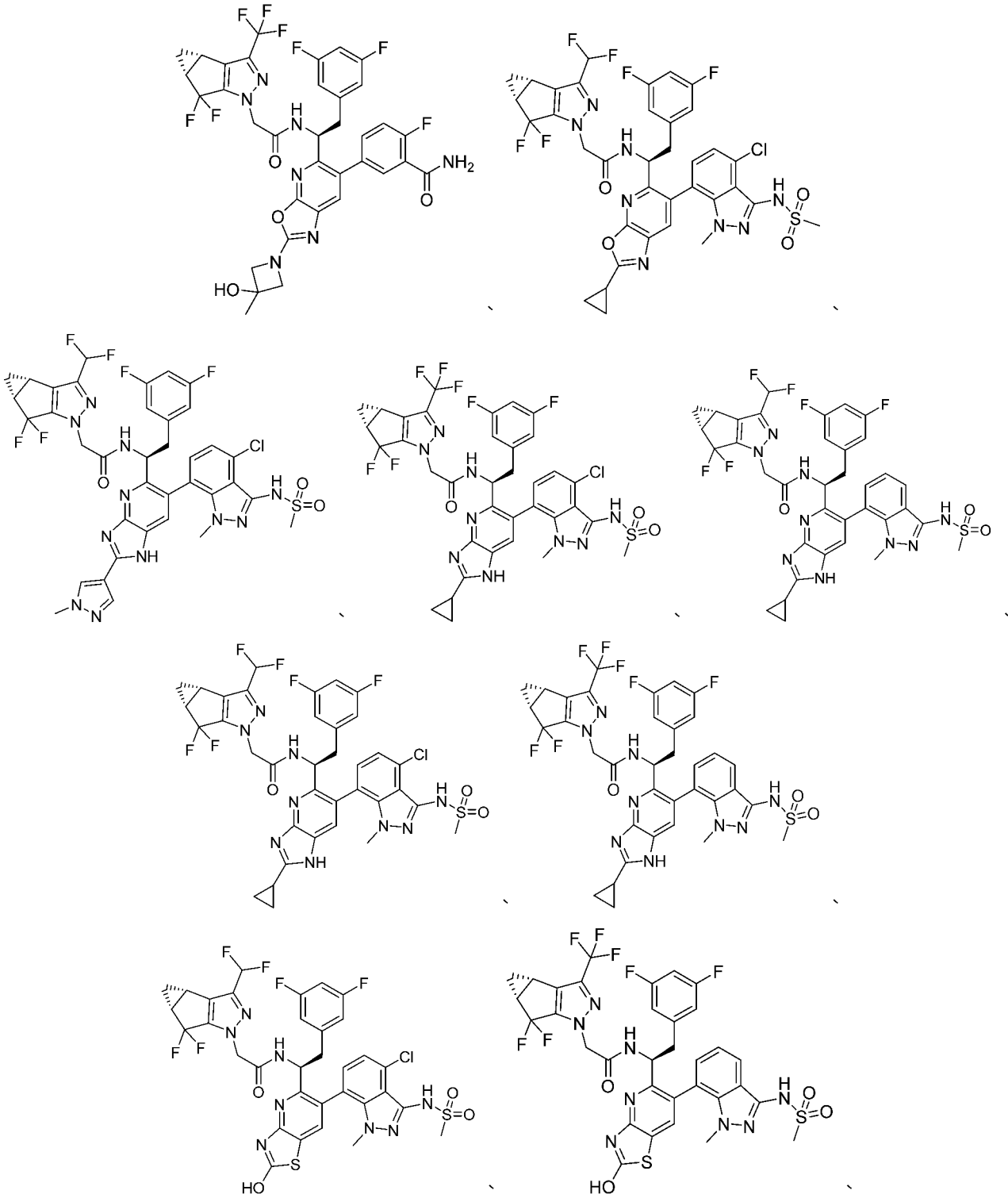
【請求項12】

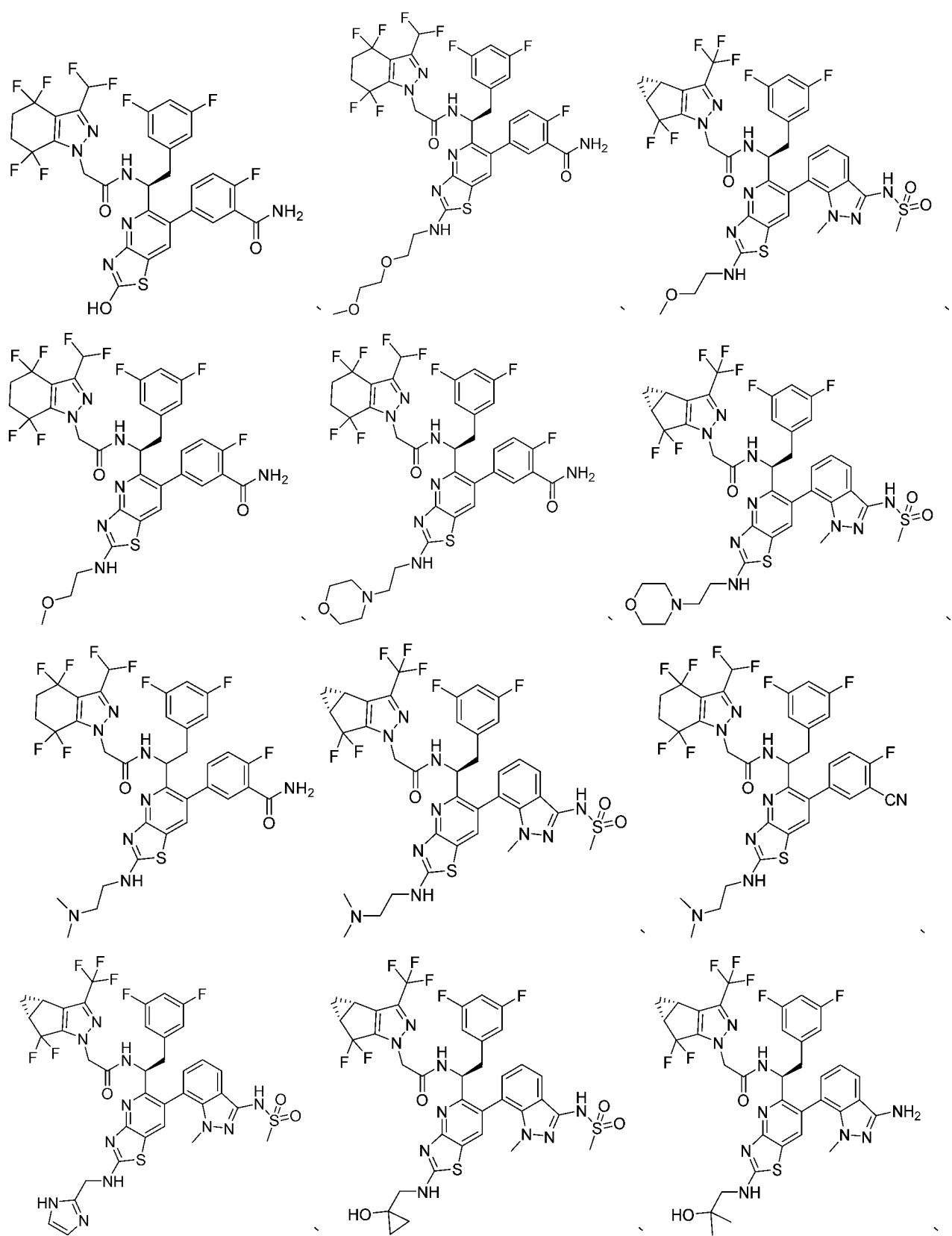
如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體或水合物，其中各R⁶獨立地為H或C₁₋₄烷基及R⁸為C₁₋₅烷氧基。

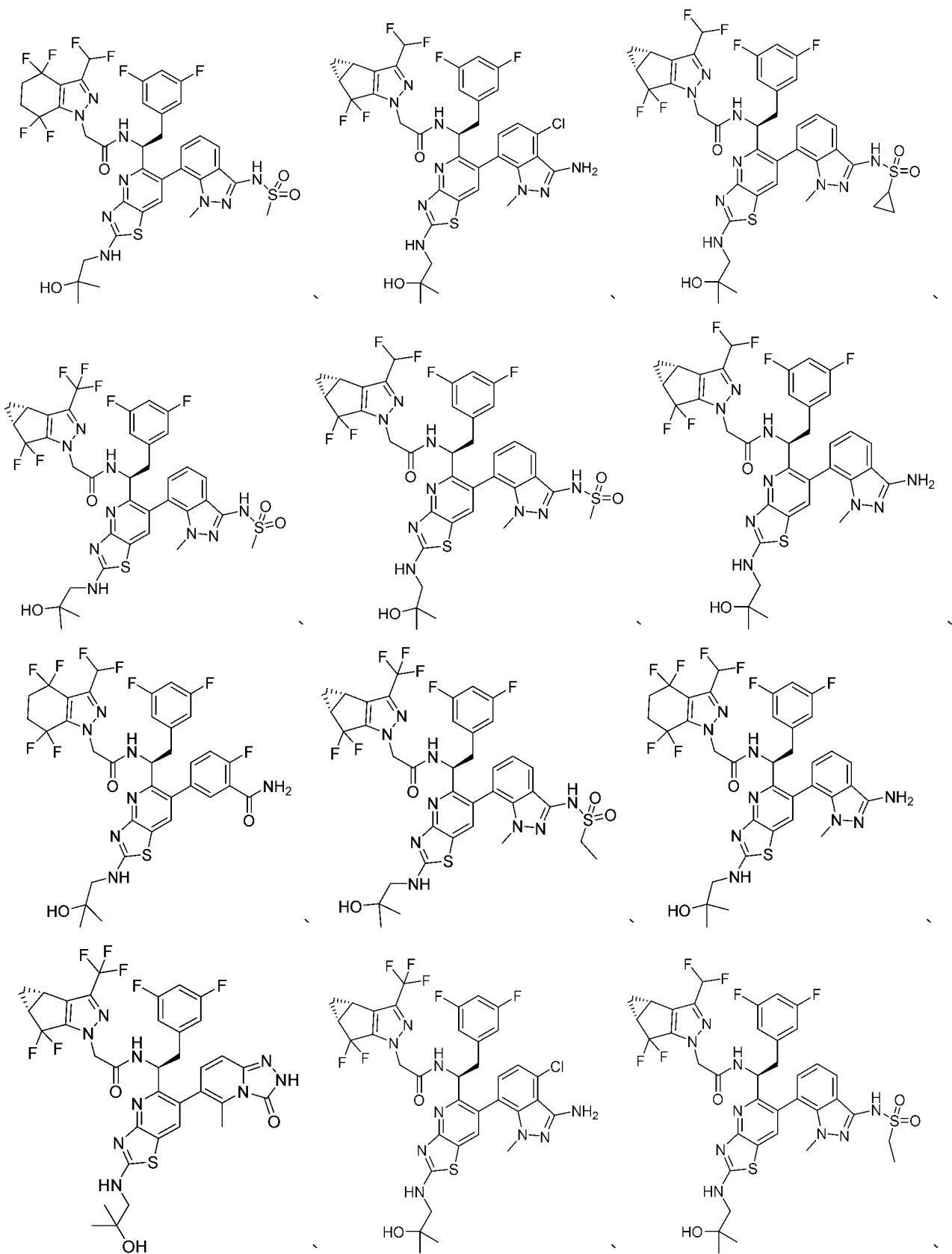
【請求項13】

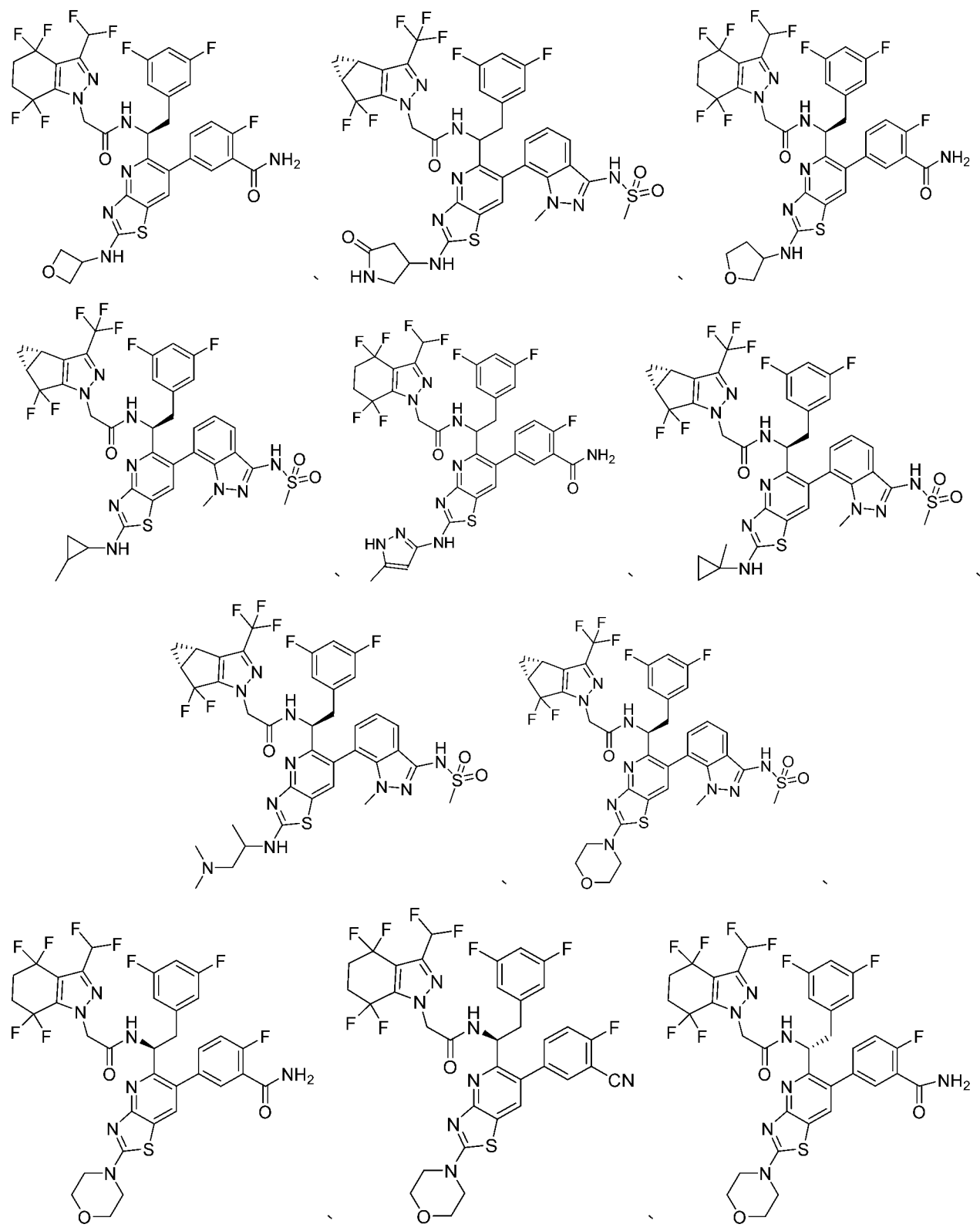
如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體或水合物，其中該化合物係選自由以下組成之群：

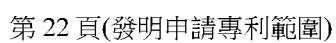


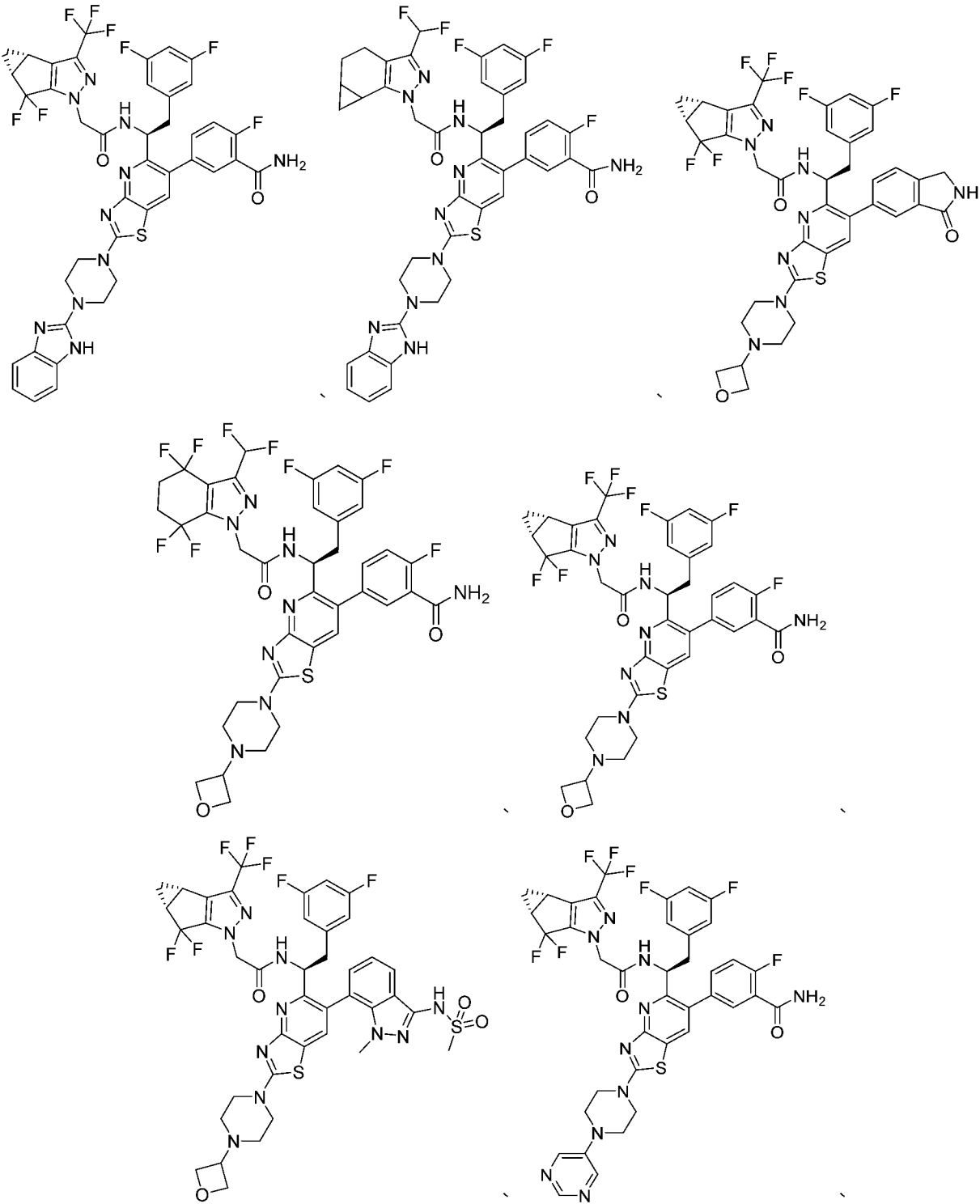


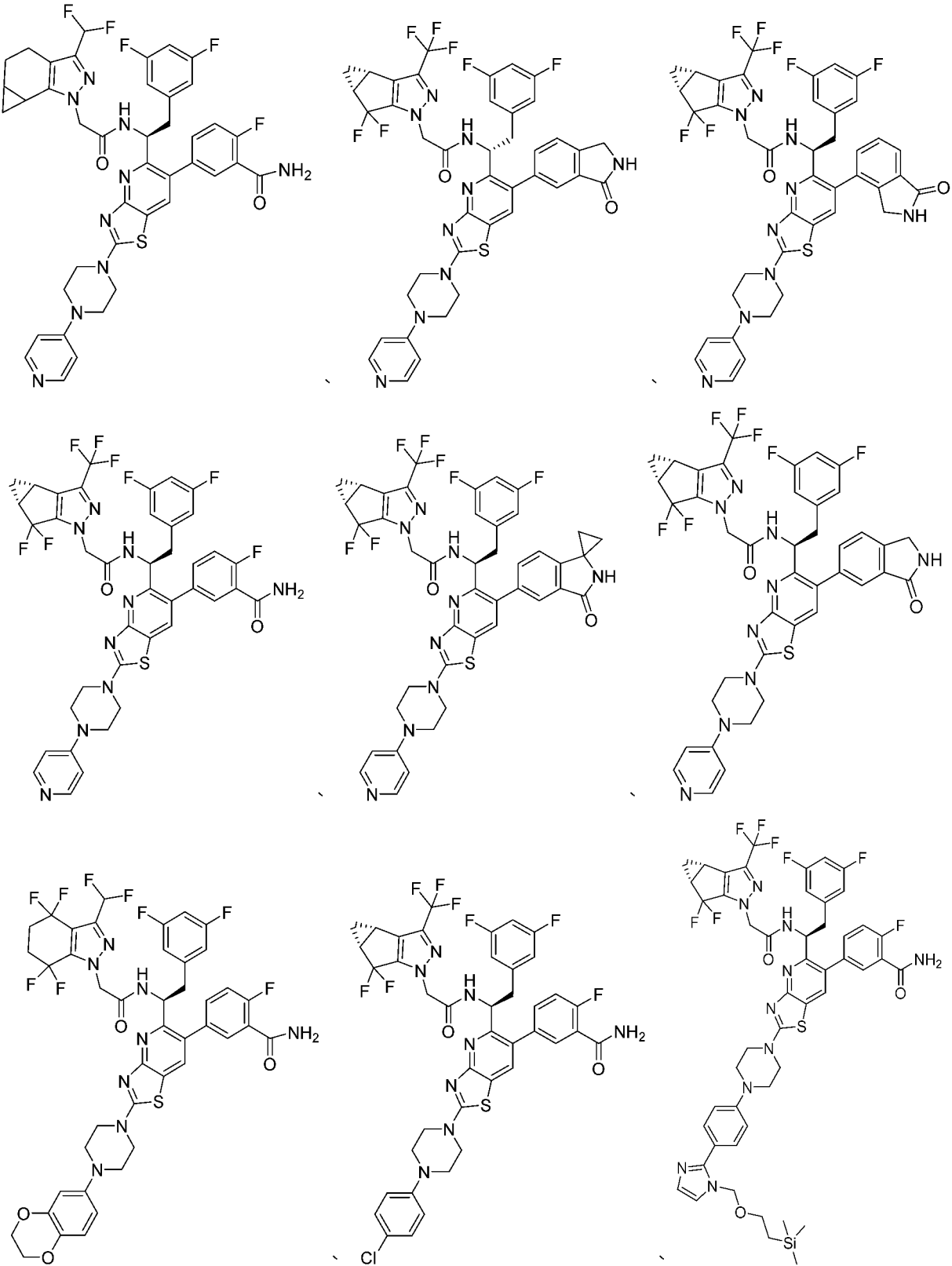


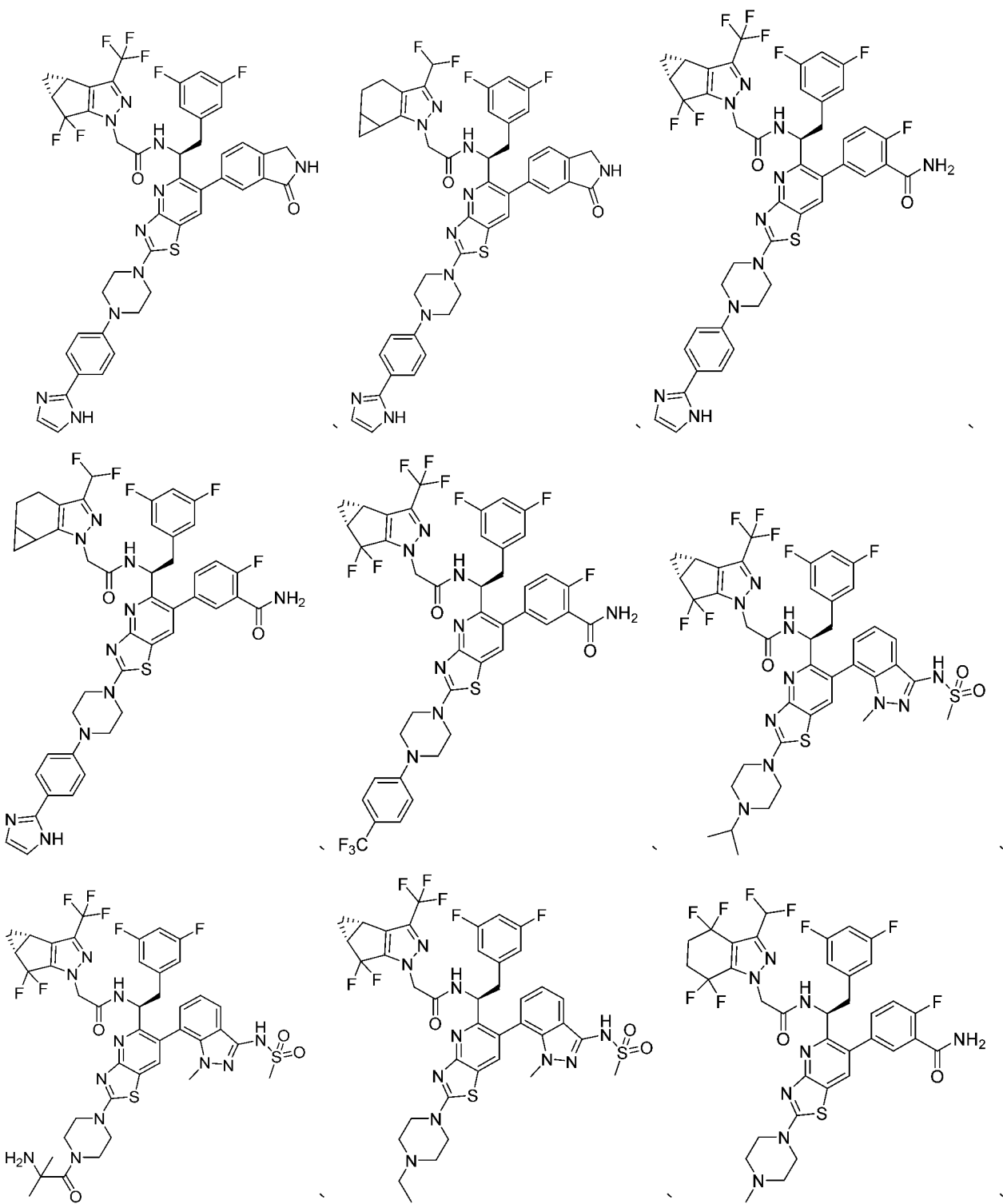


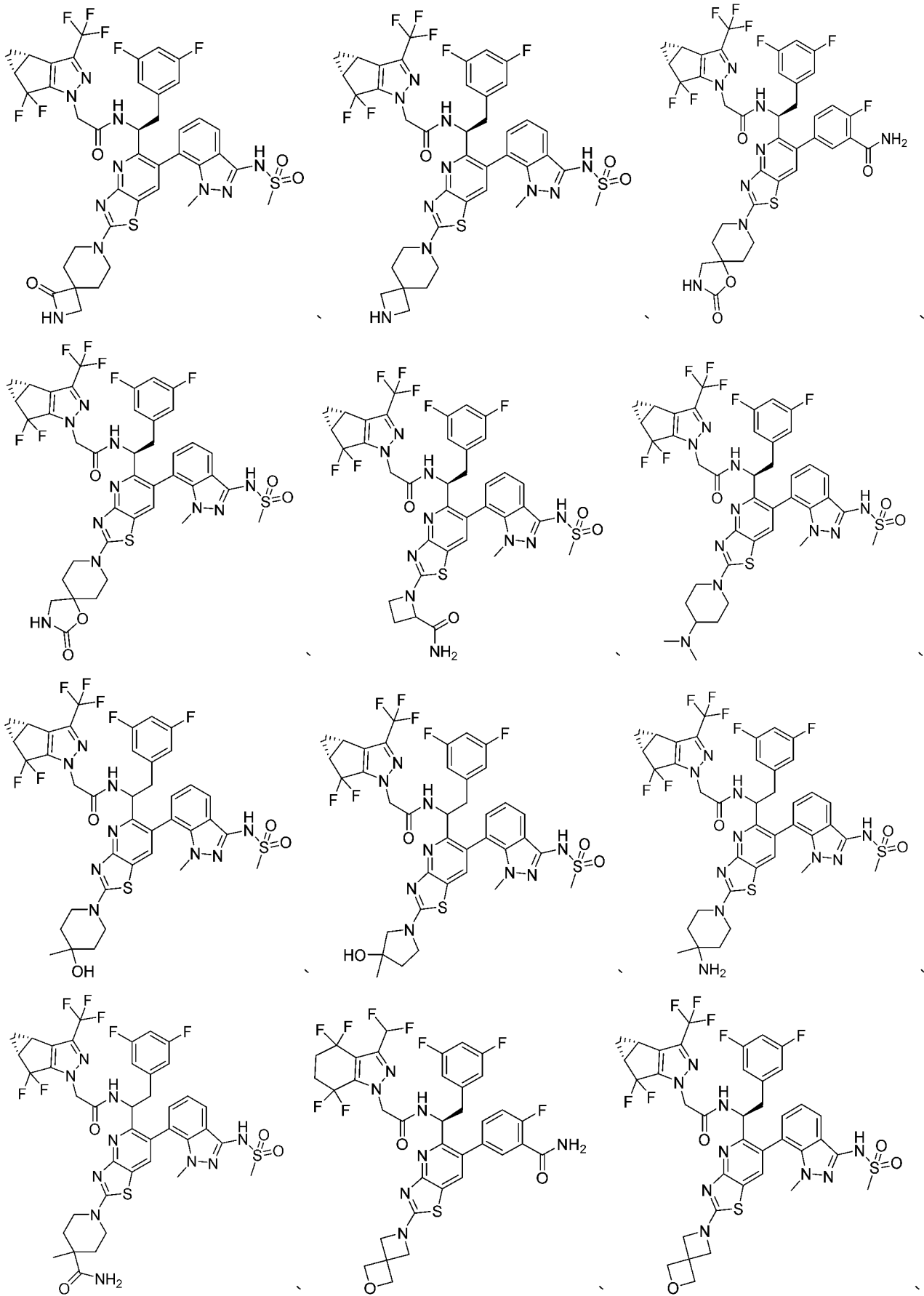


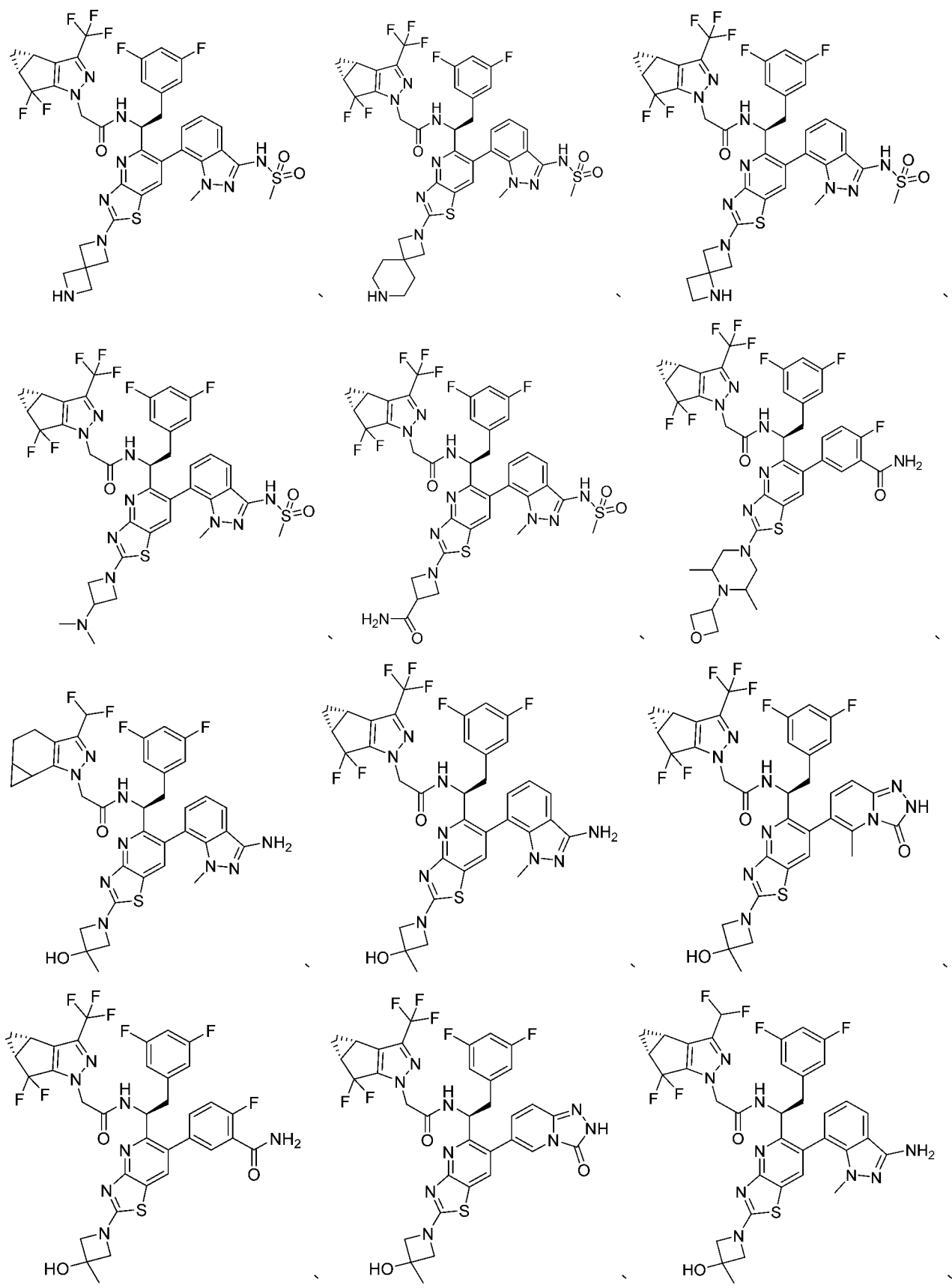


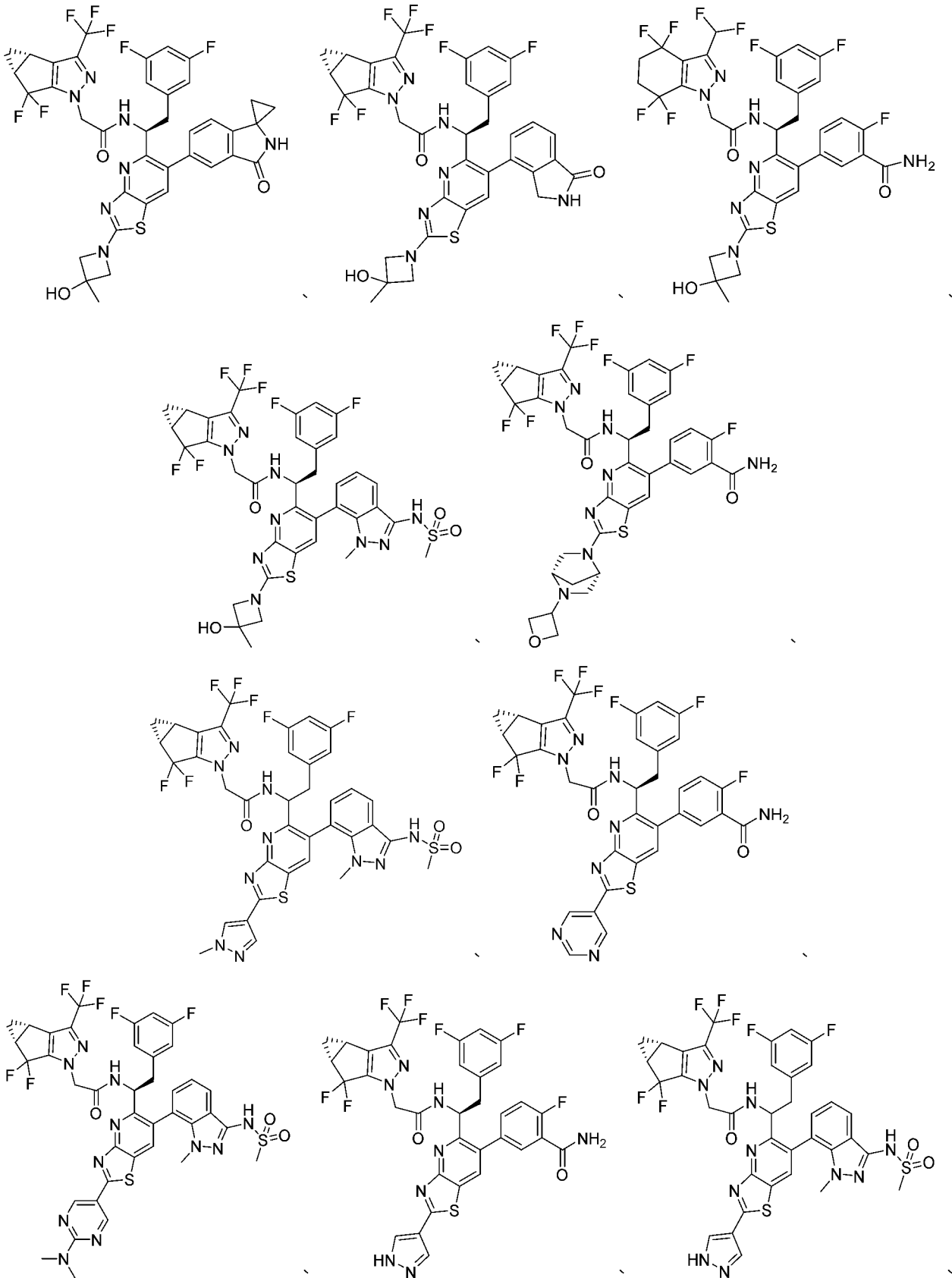


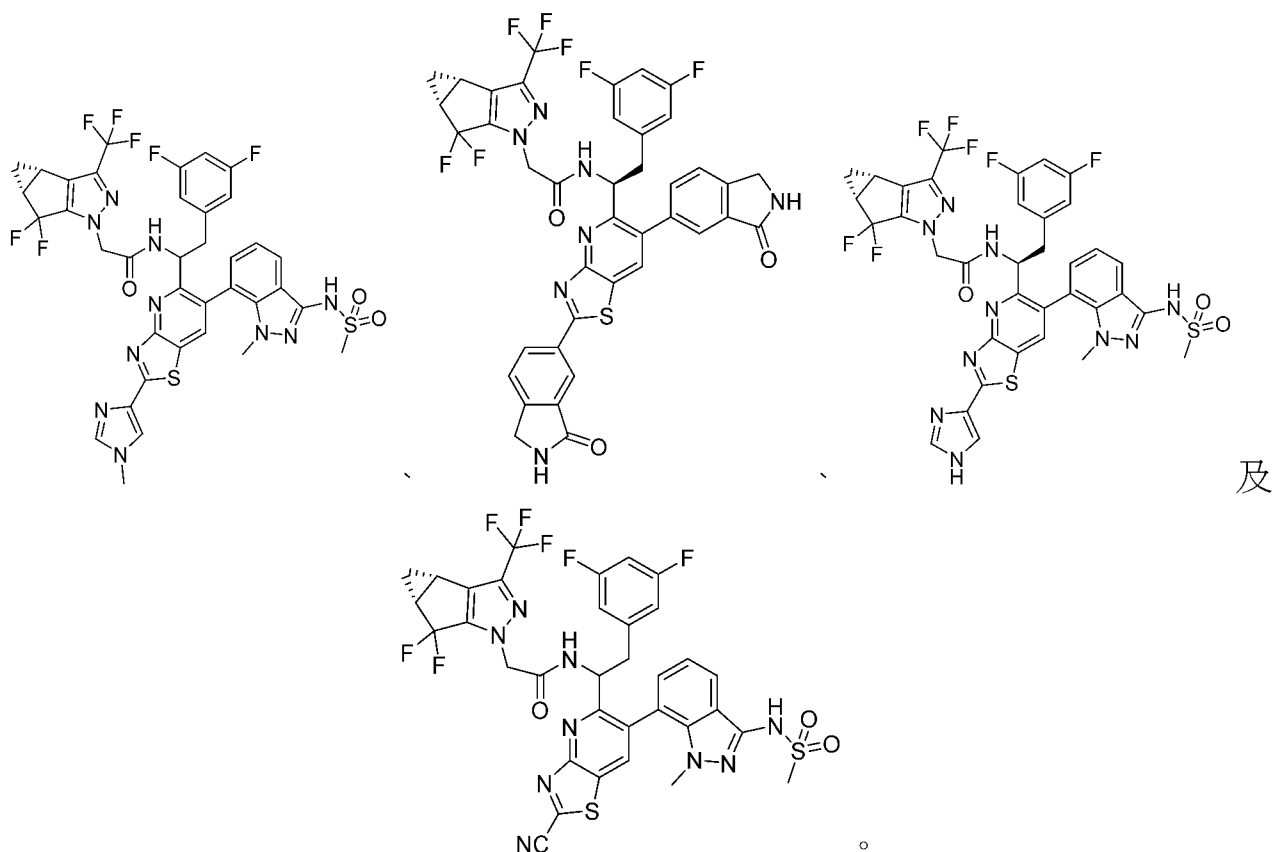












【請求項14】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至13中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體或水合物，及醫藥學上可接受之賦形劑或載劑。

【請求項15】

一種如請求項1至13中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體或水合物之用途，其係用於製備供治療或預防有需要之個體之人類免疫缺乏病毒(HIV)感染之藥物。

【請求項16】

如請求項15之用途，其中該藥物係與一或多種另外的治療劑或其醫藥學上可接受之鹽共同使用。