



(21)申請案號：106132493

(22)申請日：中華民國 106 (2017) 年 09 月 21 日

(51)Int. Cl.：

C07D231/54 (2006.01)

C07D401/10 (2006.01)

C07D401/14 (2006.01)

C07D405/10 (2006.01)

C07D405/14 (2006.01)

C07D409/10 (2006.01)

C07D409/14 (2006.01)

C07D413/14 (2006.01)

C07D417/14 (2006.01)

C07D451/02 (2006.01)

C07D471/04 (2006.01)

C07D471/08 (2006.01)

C07D471/10 (2006.01)

C07D487/08 (2006.01)

A61K31/416 (2006.01)

A61K31/435 (2006.01)

A61K31/495 (2006.01)

A61K31/5375 (2006.01)

A61K31/541 (2006.01)

A61P37/00 (2006.01)

(30)優先權：2016/09/22

美國

62/398,409

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

美國

(72)發明人：張 家仲 ZHANG, JIAZHONG (US)；包爾斯 漢娜 POWERS, HANNAH (US)；

阿爾伯斯 亞倫 ALBERS, AARON (US)；費姆 佛奧利 PHAM, PHUONGLY

(US)；史匹維克 韋恩 SPEVAK, WAYNE (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：36 項 圖式數：0 共 491 頁

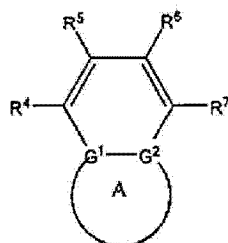
(54)名稱

用於 IDO 及 TDO 調節之化合物及方法以及其適應症

COMPOUNDS AND METHODS FOR IDO AND TDO MODULATION, AND INDICATIONS THEREFOR

(57)摘要

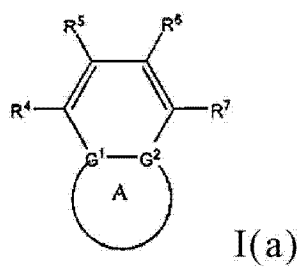
本發明揭示式 I(a)之化合物，



I(a)

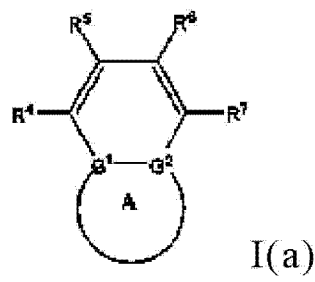
或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構物、異構物或氘化類似物，其中 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 G^1 、 G^2 及環 A 係如本揭示內容中所述實施例中任一者所闡述；其組合物；及其用途。

Disclosed are compounds of Formula I(a):



or a pharmaceutically acceptable salt, a solvate, a tautomer, an isomer or a deuterated analog thereof, wherein R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, G¹, G² and Ring A are as described in any of the embodiments described in this disclosure; compositions thereof; and uses thereof.

特徵化學式：



【發明說明書】

【中文發明名稱】

用於IDO及TDO調節之化合物及方法以及其適應症

【英文發明名稱】

COMPOUNDS AND METHODS FOR IDO AND TDO
MODULATION, AND INDICATIONS THEREFOR

【技術領域】

本發明係關於含有血基質之氧化還原酶及選擇性調節該等酶之化合物及其用途。特定實施例涵蓋適於藉由本發明化合物調節酶活性治療之疾病適應症。

【先前技術】

本發明係關於抑制吲哚胺-2,3-雙加氧酶(indoleamine-2,3-dioxygenase ; IDO)、特定而言吲哚胺2,3-雙加氧酶1 (IDO1)及色胺酸-2,3-雙加氧酶(tryptophan-2,3-dioxygenase ; TDO)之新穎化合物。本發明亦涵蓋該等化合物用於治療由IDO1或TDO之活性調節之疾病適應症之用途。

必需胺基酸色胺酸係藉助犬尿胺酸路徑降解，其第一及速率限制步驟係藉由將色胺酸轉化為N-甲醯基犬尿胺酸之含有血基質之氧化還原酶(包括吲哚胺-2,3-雙加氧酶(IDO)及色胺酸-2,3-雙加氧酶(TDO))催化。儘管該等酶執行相同生物化學功能，但其共有有限同源性且其表現在身體之不同位置中有所區別。然而IDO1表現於胎盤、腸道、肺、附睪、淋巴結及腫瘤細胞中，TDO表現主要發現於肝及腦中。IDO1及TDO控制色胺酸濃度以及犬尿胺酸路徑代謝物之平衡。由於IDO1及TDO活性所致之犬尿

胺酸路徑之失調或在有利於犬尿胺酸代謝物方面之不平衡導致若干涉及免疫抑制之疾病適應症。

由於雙加氧酶活性所致之色胺酸之局部耗竭及犬尿胺酸路徑代謝物之累積誘導免疫耐受性及抑制。在有關腸道免疫性、哺乳動物懷孕、腫瘤免疫逃避、慢性感染、神經病症、發炎性及自體免疫疾病等之實驗中已顯示，IDO之表現可因色胺酸(一種用於效應T細胞之專性胺基酸)之耗竭藉助T細胞之抑制誘導免疫耐受性。非去阻抑型總控制-2激酶(*general control non-derepressible-2*, GCN2)在檢測到色胺酸耗竭後阻止T細胞增殖。此外，犬尿胺酸代謝物促進輔助性T細胞轉化為亦負責免疫抑制之調節性T細胞(Treg)。

人體內容納了人類細胞十倍之細菌細胞且該等細菌細胞中之許多包含人類腸道微生物群。儘管該等細菌細胞可自我區別，但人體必須維持對於該等細菌之免疫耐受性。IDO缺乏之小鼠在血清中具有升高之免疫球蛋白A (IgA)及IgG之基線含量且在腸分泌物中具有增加之IgA。表現較高含量之自然分泌IgA之該等突變小鼠更耐受齧齒類檸檬酸桿菌(*Citrobacter rodentium*)之腸定殖且經歷顯著減弱之由齧齒類檸檬酸桿菌(*C. rodentium*)引起之結腸炎。不同於疾病抗性，IDO亦已顯示誘導疾病耐受性(感染對宿主適應度之影響降低)。IDO1剔除(KO)小鼠未能展現LPS內毒素耐受性，而LPS耐受之表現IDO1之小鼠在感染表現LPS之鼠傷寒沙門氏菌(*Salmonella enterica* Typhimurium)時能夠引發完全保護性耐受狀態。該等發現表明，IDO活性之藥理學調節可提供腸免疫性失調及由腸病原體引起之疾病的解決方案。

IDO之免疫抑制亦由母體對同種異體胎兒之耐受性例證。組織移植之

一般規律表明同種異體哺乳動物胚體不能存活。然而，IDO在母體-胎兒界面處表現之意義表明，IDO防止同種異體胎兒來自子宮之免疫排斥。服用1-甲基-色胺酸(1-MT)之懷孕小鼠藉助T細胞介導之反應導致同種異體胎兒之排斥。藉由IDO1分解代謝色胺酸似乎抑制母體T細胞之免疫排斥，此允許同種異體胚體存活。由IDO1表現所致之母體對胎兒之耐受性表明，IDO1/TDO抑制化合物可用於流產或避孕中。

HIV感染長期誘導IDO1表現，此導致色胺酸之慢性耗竭及T細胞功能障礙。色胺酸耗竭支持Treg之發育超過提供保護性免疫功能之其他CD4+輔助性T細胞亞群。IDO1之組成性表現使色胺酸代謝平衡持續地朝向犬尿胺酸位移，此誘導免疫抑制且使得HIV感染進展。然而，已證實在HIV之小鼠模型中IDO抑制增強病毒特異性CD8+ T細胞之含量且伴隨地降低病毒感染巨噬細胞之數目。該等證據表明，IDO1抑制劑可能地與其他抗反轉錄病毒劑組合可在HIV疾病之治療中提供效用。

腫瘤儘管通常處於監督下，但已顯示具有表現IDO1以創造有利於腫瘤生長及轉移之局部環境的能力。色胺酸之耗竭及犬尿胺酸之累積阻斷效應T細胞之增殖且促進Treg之發育，此誘導其中腫瘤可逃避正常免疫機制之免疫抑制狀態。

儘管IFN- γ 展現抗腫瘤性質，但細胞介素亦已顯示係IDO表現之強效誘導物，且因此在免疫抑制腫瘤微環境中可具有有限效應。然而，最近研究已指示，使用選擇性IDO1抑制劑艾普卡德西坦(epacadostat)治療樹突細胞導致腫瘤相關抗原特異性T細胞之更強效激活以及IFN- γ 產生及腫瘤細胞溶解二者增加。與單一藥劑療法相比，在黑色素瘤之小鼠模型中使用IDO抑制劑及抗CTLA-4或抗PD-1/PD-L1抗體之組合療法改良腫瘤控制、

IL-2產生及CD8⁺ T細胞增殖。另外，在化學放射療法期間阻斷IDO藉由造成負責腫瘤破壞之C3補體的普遍沈積而增加該等治療之抗腫瘤效能。該等證據表明，IDO1抑制可逆轉腫瘤抗性且當與治療劑組合使用時可控制腫瘤生長及轉移。

使用色胺酸-2,3-雙加氧酶(TDO)降解色胺酸亦以類似於藉由IDO催化之方式影響腫瘤免疫抗性。由神經元及肝細胞表現之TDO使色胺酸異化為犬尿胺酸，其進而作為人類芳基烴受體(AHR)之內源性配體以自分泌及旁分泌方式起作用。AHR藉由TDO源犬尿胺酸之活化抑制抗腫瘤免疫反應且促進腫瘤細胞存活及移動性。因此，已顯示TDO抑制促進腫瘤免疫排斥。來自一系列104個腫瘤細胞系之數據顯示，20種腫瘤僅表現TDO2，17種僅表現IDO1且16種表現二者。此表明，涉及IDO及TDO二者之雙重抑制之療法可有效對抗較大比例的腫瘤。

傳染病通常引發發炎，其進而可誘導IDO活性。艾司坦-巴爾病毒(Epstein-Barr virus)感染已證實在單核球源巨噬細胞由於TNF- α 及IL-6藉助p38/MAPK及NF- κ B路徑之上調而能夠誘導IDO表現。T細胞增殖之IDO抑制及CD8⁺ T細胞細胞毒性功能之損傷在產生病毒生存之免疫抑制微環境中可極為重要。在小鼠模型中，A型流行性感冒病毒感染在肺及肺引流縱膈淋巴結中刺激IDO活性。在此小鼠模型中，在肺中流行性感冒誘導之IDO活性提高發病率，減緩痊癒，約束效應T細胞反應，且改變病毒特異性記憶CD8⁺ T細胞庫。考慮到IDO活性與減弱之宿主免疫性之間之相關性，IDO抑制劑可用於對抗傳染病。

另外，IDO涉及非傳染性發炎性疾病。IDO KO小鼠不會展現經典發炎之自發性病症。IDO之小分子抑制劑並不引發一般性發炎反應，而是在

由慢性發炎促進之皮膚癌模型中及在發炎相關之關節炎及過敏性氣道疾病模型中減輕疾病嚴重性。IDO亦已涉及自體免疫關節炎。IDO2調介自體反應性抗體之產生，但IDO2 KO小鼠已顯示維持其引發對抗模型抗原之保護性抗體反應之能力。極普遍之自體免疫疾病包括類風濕性關節炎、1型糖尿病、狼瘡、橋本氏甲狀腺病(Hashimoto's thyroid disease)、多發性硬化(MS)、發炎性腸病(IBD，其包括克隆氏病(Crohn's disease)及潰瘍性結腸炎)、乳糜瀉及氣喘。因此，IDO抑制劑可證明在經典或自體免疫發炎性疾病之治療中可係有用的。

研究顯示色胺酸分解代謝物具有神經病學重要性。色胺酸藉助犬尿胺酸路徑降解產生為神經活性及神經毒性之代謝物。犬尿胺酸可藉由犬尿胺酸轉胺酶合成為犬尿喹酸(KYNA)。KYNA已顯示對 $\alpha 7$ -菸鹼乙醯基膽鹼受體施加非競爭性拮抗效應且可提供針對麩胺酸鹽誘導之興奮性毒性之保護作用。KYNA亦充當自由基清除劑，其在神經退化機制中通常認為係保護劑。在犬尿胺酸路徑之不同分支中，犬尿胺酸可轉化為3-羥基犬尿胺酸(3-HK)，其經歷自氧化。由於在自氧化期間產生自由基，故3-HK通常視為係神經毒性的。3-HK亦可轉化為3-羥基鄰胺苯甲酸(3-HA)，其具有與3-HK類似之氧化反應性且可干擾T細胞存活。3-HA之下游處理導致產生喹啉酸(QUIN)。QUIN係N-甲基-D-天冬胺酸鹽(NMDA)受體之弱內源性激動劑且在富含NMDA受體之大腦區域中導致最大興奮性毒性(excitotoxicity)。由較高濃度之神經毒性物質反映之犬尿胺酸代謝物之不平衡可導致神經退化疾病適應症。由於IDO及TDO負責犬尿胺酸產生，故該等酶之抑制劑可對神經病性患者有益。

阿茲海默氏病(Alzheimer's disease, AD)係慢性神經退化疾病，其最

常見體現於老年群體中且以漸進性記憶損失為特徵。AD病理學之標誌包括類澱粉 β ($A\beta$)斑塊及磷酸化tau構成之神經原纖維纏結，且犬尿胺酸路徑在神經退化過程中可起到重要作用。AD小鼠展現較高密度之TDO免疫密度細胞及TDO mRNA在小腦中增加之表現。TDO與QUIN、神經原纖維纏結及類澱粉沈積物共定位於人類AD腦之海馬體中。此外，QUIN已證實在人腦中能夠誘導tau磷酸化。AD中之經活化小神經膠質可因應磷酸化tau及 $A\beta$ 斑塊產生過量犬尿胺酸路徑代謝物(包括QUIN)，導致進行性疾病週期。該等證據表明，藉助犬尿胺酸路徑增加之色胺酸分解代謝可係AD病理之原因，且TDO或IDO之抑制劑可用於阻遏疾病進展。

帕金森氏病(Parkinson's disease, PD)係損害運動系統之神經退化病症。PD之特徵在於多巴胺神經元損失及神經發炎，其可在症狀發作之前存在若干年。經活化小神經膠質可利用犬尿胺酸路徑以產生神經活性化合物。在PD中，小神經膠質之QUIN產生增加，此藉由充當NMDA激動劑而導致興奮性毒性。KYNA係神經保護性色胺酸分解代謝物，但其藉由星狀膠質細胞之合成在PD中伴隨地降低。PD與大腦中犬尿胺酸路徑之該兩個分支間之不平衡相關聯，且此路徑之藥理學調節可係治療疾病之新治療策略。

杭丁頓氏症(Huntington's disease, HD)係由染色體4上HD基因中CAG重複序列之擴展造成之體染色體顯性遺傳之神經退化病症。HD與肌肉協調之喪失及認知衰退相關聯。患有HD之人類患者之外周血漿中犬尿胺酸對色胺酸之比率增加之證據表明導致神經元功能障礙及損害之異常色胺酸代謝在HD中之可能作用。HD之YAC128小鼠模型的基因表現分析揭露增加之紋狀體特異性Ido1 mRNA。繼續進一步研究以檢查犬尿胺酸路

徑在HD中之作用，其顯示IDO KO小鼠之紋狀體與野生型同窩出生仔畜對照相比對QUIN誘導之NMDA受體介導之興奮性毒性較不敏感。儘管TDO之活性通常認為限於肝臟，但TDO2之消融在HD之果蠅(*Drosophila*)模型中具神經保護作用。該等發現暗示在HD神經病理學中色胺酸分解代謝之失調且表明在HD之情形中IDO或TDO可係治療靶標。

肌肉萎縮性脊髓側索硬化症(ALS)(亦稱為路格裡克氏病(Lou Gehrig's disease))係特定靶向控制隨意肌運動之神經元之神經退化疾病。ALS之症狀包括不同程度之肌肉僵硬及削弱，但長期預後可令人沮喪其通常係致命的。儘管ALS係多因子疾病且其確切病理機制尚未得知，但ALS研究中已涉及色胺酸分解代謝物。與來自對照個體之試樣相比，ALS患者之腦脊液(CSF)及血清試樣顯示升高含量之L-犬尿胺酸及QUIN及降低含量之神經保護性物質吡啶甲酸(PIC)。此外，ALS運動皮質及脊髓之神經元及小神經膠質表現更高含量之IDO及QUIN，此暗示在ALS中涉及神經發炎及犬尿胺酸路徑。單獨研究揭露，患有延髓發作型ALS之患者的CSF試樣與彼等具有嚴重臨床狀態之患者相比含有較高含量之KYNA，此表明KYNA在ALS中對抗興奮性毒性之神經保護性作用。在ALS中犬尿胺酸之參與已引起注意，且負責神經毒性犬尿胺酸合成之IDO或TDO之抑制可係治療介入之新選項。

多發性硬化(MS)係由靶向寡突膠質細胞及髓鞘之Th1細胞驅動之複雜自體免疫疾病，此產生導致中樞神經系統中形成硬化斑塊之發炎性反應。對MS中涉及犬尿胺酸路徑之早期研究顯示，患有慢性疾病之患者在血清及CSF試樣中具有較低含量之色胺酸，此表明犬尿胺酸路徑之活化。人類MS患者之離體CSF試樣指示KYNA與疾病進展之間之可能相關性：

在MS之早期活躍期中犬尿胺酸路徑之誘導導致增加之KYNA產生，但隨後移位至降低之KYNA含量，此使得犬尿胺酸路徑發揮神經毒性效應。經活化巨噬細胞及小神經膠質已顯示沿MS病灶之邊界存在，且能夠產生足以誘導腦細胞死亡之濃度的QUIN。在MS之自體免疫腦脊髓炎(EAE)小鼠模型中，使用1-甲基-色胺酸抑制IDO1已顯示使疾病狀態惡化且使T細胞反應增殖。由於犬尿胺酸路徑之各個分支可產生神經毒性或神經保護性色胺酸分解代謝物，故尚不清楚路徑之活化在MS治療中是否有益。然而，犬尿胺酸路徑之調節可仍係治療MS之有效策略。

色胺酸降解亦已涉及神經精神病症。失衡之犬尿胺酸路徑可係精神分裂症中之病理生理啟動子：精神分裂症患者之CSF試樣與對照相比含有較高比率之KYNA對QUIN，此可能係由於QUIN合成中所涉及酶之功能受損。由於KYNA係NMDA受體之拮抗劑，而QUIN係激動劑，故此比率之位移可反映在行為域中。犬尿胺酸3-單氧酶(KMO)(一種負責QUIN產生之酶)中之單核苷酸多型性與降低之KMO表現及增加之CSF KYNA含量有關，且可係雙極性障礙患者一生之精神病性特徵的原因。

色胺酸亦可轉化為5-羥基色胺(5-HT)且隨後進入血清素且然後褪黑激素中。色胺酸之耗竭可引起抑鬱症之發作，且犬尿胺酸路徑中之IDO活性可降低血清素並引發抑鬱症。在發炎相關之抑鬱症中，色胺酸分解代謝物可獨立於血清素而引發情緒波動。色胺酸至犬尿胺酸且隨後QUIN及3HK之轉化具神經毒性，且可誘發抑鬱狀態。儘管神經精神病症之機制不同於發炎相關之神經退化病症之彼等機制，但新的療法仍可涉及犬尿胺酸路徑之調節。

亦已有犬尿胺酸路徑影響心血管健康之證據。尤其在患有終末期腎

病之患者中，IDO活性之誘導及隨之血清犬尿胺酸之增加導致許多心血管併發症。犬尿胺酸與纖維蛋白分解亢進(其與動脈粥樣硬化之發展有因果關係)相關聯。已在患有心血管疾病(CVD)之連續性可活動性腹膜透析患者中觀察到較無CVD之患者及對照升高之犬尿胺酸、QUIN、基質金屬蛋白酶(MMP)及MMP之組織抑制劑之含量。另外，已證實QUIN與MMP-2及MMP-2之組織抑制劑(該等負責涉及血管壁重塑之細胞外基質組分之降解)正相關。該等證據表明在患有慢性腎病之患者中犬尿胺酸路徑之活化與心血管疾病盛行率間之關係。考慮到涉及色胺酸分解代謝失調之疾病適應症之以上討論，業內存在對抑制IDO或TDO (負責犬尿胺酸路徑活化及色胺酸耗竭之兩種酶)之新化合物之強烈未滿足需求。TDO及IDO抑制劑之開發及使用該等抑制劑之治療方法係對抗上文所提及疾病及病症之關鍵步驟。

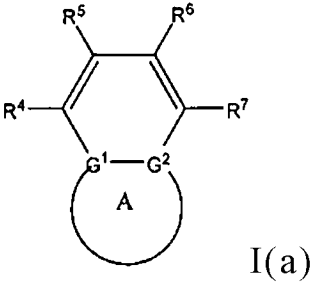
自2003年發現吡啶胺2,3-雙加氧酶1係抗癌療法之重要靶標以來，已在製得用於人類使用之新IDO1及TDO抑制劑方面做出相當多的努力。然而，僅少數強效IDO1抑制化合物已進入臨床試驗，且截至目前尚無化合物經FDA批准。

因此，業內對於新的IDO1及TDO抑制化合物仍存在強烈未滿足需求。

【發明內容】

本揭示內容之一個實施例係關於如本文實施例之任一者中所闡述之新穎化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構物、異構物或氘化類似物，其中該等新穎化合物可調節IDO1、TDO或IDO1及TDO二者。

本揭示內容之另一實施例係關於式I(a)化合物：



或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構物、異構物或氘化類似物，其中R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、G¹、G²及環A係如本揭示內容中所述之實施例之任一者中所闡述。

式I(a)之其他實施例及子實施例進一步闡述於本文揭示內容中。

揭示內容之另一實施例係關於醫藥組合物，其包含本文揭示內容中所述之式I(a)化合物或式I(a)之任何實施例及子實施例、或該等化合物中任一者之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構物、異構物或氘化類似物及醫藥上可接受之載劑或賦形劑。

揭示內容之另一實施例係關於醫藥組合物，其包含本文揭示內容中所述之式I(a)化合物、或式I(a)之任一實施例、或該等化合物中任一者之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構物、異構物或氘化類似物及另一治療劑。

本揭示內容之另一實施例係關於治療患有由IDO1、TDO或IDO1及TDO二者介導之疾病或病況之個體的方法，該方法包含向該個體投與有效量之本文揭示內容中所述之式I(a)化合物、或式I(a)之任一實施例、或該等化合物中任一者之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構物、異構物或氘化類似物或本揭示內容中所述化合物之任一者的醫藥組合物，其中該疾病或病況異常地或以其他方式表現IDO1、TDO、或IDO1及TDO二者或上述任一者之活化突變或易位。在此實施例之其他實施例中，疾病或病況

可為本揭示內容中所述疾病或病況中之一或多者。在其他實施例中，疾病或病況係發炎性疾病、發炎性病況、自體免疫疾病或癌症。在其他實施例中，疾病或病況選自由以下組成之群：免疫抑制、自體免疫疾病(例如，類風濕性關節炎、1型糖尿病、狼瘡、橋本氏甲狀腺病、多發性硬化(MS)、發炎性腸病(IBD)、克隆氏病、潰瘍性結腸炎、乳糜瀉、腸之自體免疫病症、由腸病原體引起之疾病及氣喘)、HIV、腫瘤生長、腫瘤轉移、傳染病(例如，由例如艾伯斯坦-巴爾病毒(Epstein Barr virus)或A型流行性感冒病毒引起之傳染病)、非傳染性發炎性疾病、由慢性發炎促進之皮膚癌、神經退化病症(例如，阿茲海默氏病、帕金森氏病及杭丁頓氏症)、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症、多發性硬化)、神經精神病症(例如，精神分裂症、雙極性障礙、抑鬱症及發炎相關之抑鬱症)、心血管疾病、終末期腎病、慢性腎病及動脈粥樣硬化。

【實施方式】

相關申請案交叉參考

本申請案依據35 U.S.C. § 119(e)主張2016年9月22日提出申請之美國臨時申請案62/398,409之權益，其整體內容以引用的方式併入本文中。

I. 定義

除非另有明確指示，否則本文所用以下定義適用：

注意，如本文且如隨附申請專利範圍中所用，除非上下文另外明確指示，否則單數形式「一(a, an)」及「該(the)」包含複數個參考物。

除非另外指示附接點，否則本揭示內容及其所有實施例之式I(a)之變量的定義中所列示之化學部分意欲自左至右閱讀，其中右手側直接附接至所定義之母體結構。然而，若附接點顯示於化學部分之左手側(例如，-烷

基氧基-(C₁-C₂₅)烷基)，則此化學部分之左手側直接附接至所定義之母體部分。假定當出於構築化合物之目的考慮本文所述化合物之一般描述時，該構築會導致穩定結構之產生。亦即，熟習此項技術者將認識到，理論上一些構築體通常不會視為穩定化合物(亦即空間實務及/或合成可行性)。

除非另有說明，否則「烷基」自身或作為另一取代基之一部分意指具有指定碳原子數之直鏈或具支鏈烴(即C₁₋₆意指1至6個碳)。代表性烷基包括具有1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12個碳原子之直鏈或具支鏈烷基。其他代表性烷基包括具有1、2、3、4、5、6、7或8個碳原子之直鏈或具支鏈烷基。烷基之實例包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第三丁基、異丁基、第二丁基、正戊基、正己基、正庚基、正辛基及諸如此類。對於本文中定義之每一者(例如，烷基、烷氧基、芳基烷基、環烷基烷基、雜環烷基烷基、雜芳基烷基等)，在不包括前綴以指示烷基部分中之碳原子數時，烷基部分或其一部分將具有12個或更少之主鏈碳原子或8個或更少之主鏈碳原子或6個或更少之主鏈碳原子。舉例而言，C₁₋₆烷基係指具有1、2、3、4、5或6個碳原子之直鏈或具支鏈烴且包括(但不限於) C₁₋₂烷基、C₁₋₄烷基、C₂₋₆烷基、C₂₋₄烷基、C₁₋₆烷基、C₂₋₈烷基、C₁₋₇烷基、C₂₋₇烷基及C₃₋₆烷基。儘管應理解取代係附接至任何可利用原子以產生穩定化合物，但當視情況經取代烷基係部分(例如-OR (例如烷氧基)、-SR (例如硫代烷基)、-NHR (例如烷基胺基)、-C(O)NHR及諸如此類)之R基團時，該烷基R基團之取代使得鍵結至該部分之任一O、S或N(N係雜芳基環原子之情形除外)之烷基碳之取代不包括將使得取代基之任一O、S或N (N係雜芳基環原子之情形除外)鍵結至已鍵結至該部分之任一O、S或N之烷基碳之取代基。

「伸烷基」自身或作為另一取代基之一部分意指源自烷烴具有前綴中所指示碳原子數之直鏈或具支鏈飽和二價烴部分。舉例而言，(即， C_{1-6} 意指1至6個碳； C_{1-6} 伸烷基意欲包括亞甲基、伸乙基、伸丙基、2-甲基伸丙基、伸戊基、伸己基及諸如此類)。 C_{1-4} 伸烷基包括亞甲基- CH_2- 、伸乙基- CH_2CH_2- 、伸丙基- $CH_2CH_2CH_2-$ 、及伸異丙基- $CH(CH_3)CH_2-$ 、- $CH_2CH(CH_3)-$ 、- $CH_2-(CH_2)_2CH_2-$ 、- $CH_2-CH(CH_3)CH_2-$ 、- $CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-CH_2CH(CH_3)-$ 。通常，烷基(或伸烷基)將具有1至24個碳原子，其中彼等基團具有10個或更少、8個或更少或6個或更少之碳原子。在不包括前綴以指示伸烷基部分之碳原子數時，該伸烷基部分或其一部分將具有12個或更少之主鏈碳原子或8個或更少之主鏈碳原子、6個或更少之主鏈碳原子、或4個或更少之主鏈碳原子、或3個或更少之主鏈碳原子、或2個或更少之主鏈碳原子或1個碳原子。在一些實施例中， C_0 -伸烷基係指鍵。

「烯基」係指具有前綴中所指示碳原子數且含有至少一個雙鍵之直鏈單價烴基團或具支鏈單價烴基團。舉例而言， C_2-C_6 烯基意欲包括乙烯基、丙烯基及諸如此類。

術語「伸烯基」係指含有至少一個雙鍵且具有前綴中所指示碳原子數之直鏈單價烴基團或具支鏈單價烴基團。

術語「炔基」係指在一些實施例中具有2至20個碳原子(在一些實施例中，2至10個碳原子，例如2至6個碳原子)且具有1至6個碳-碳三鍵、例如1個、2個或3個碳-碳三鍵之單價不飽和烴。在一些實施例中，炔基包括乙炔基(- $C\equiv CH$)、丙炔基(propargyl或propynyl，即- $C\equiv CCH_3$)及諸如此類。在不包括前綴以指示烯基或炔基部分之碳原子數時，烯基或炔基部分或其一部分將具有12個或更少之主鏈碳原子或8個或更少之主鏈碳原子、

6個或更少之主鏈碳原子或4個或更少之主鏈碳原子。

術語「伸炔基」係指含有至少一個三鍵且具有前綴中所指示碳原子數之直鏈單價烴基團或具支鏈單價烴基團。該等不飽和烷基之實例包括乙烯基、2-丙烯基、巴豆基、2-異戊烯基、2-(丁二烯基)、2,4-戊二烯基、3-(1,4-戊二烯基)、乙炔基、1-丙炔基及3-丙炔基、3-丁炔基及更高級同系物及異構物。

「烷氧基(alkoxy或alkoxyl)」係指-O-烷基，其中烷基係如本文所定義。儘管應理解烷氧基上之取代係附接至任何可利用原子以產生穩定化合物，但烷氧基之取代使得O、S或N (N係雜芳基環原子之情形除外)不會鍵結至已鍵結至烷氧基O之烷基碳。此外，在烷氧基闡述為另一部分之取代基之情形中，烷氧基氧不會鍵結至已鍵結至其他部分之O、S或N (N係雜芳基環原子之情形除外)之碳原子或其他部分之烯烴或炔烴碳。

術語「烷氧基烷基」係指經一或多個(例如1至3個)烷氧基取代之烷基。

「烷基胺基」係指-NH-烷基，其中烷基係如本文所定義。實例性烷基胺基包括CH₃NH-、乙基胺基及諸如此類。

「二烷基胺基」係指-N(烷基)(烷基)基團，其中每一烷基獨立地如本文所定義。實例性二烷基胺基包括二甲基胺基、二乙基胺基、乙基甲基胺基及諸如此類。「環烷基胺基」表示基團-NR^{dd}R^{ee}，其中R^{dd}及R^{ee}與氮組合以形成5-7員雜環烷基環，其中雜環烷基可在環內含有額外雜原子(例如O、N或S)，且亦可進一步經烷基取代。或者，「環烷基胺基」係指-NH-環烷基，其中環烷基係如本文所定義。

「胺基」或「胺」表示基團-NH₂。

除非另有說明，否則「環烷基」或「碳環」或「碳環」自身或作為另一取代基之一部分係指具有前綴中所指示碳原子數或若未指定每環具有3-10、以及3-8亦及3-6個環成員之飽和或不飽和、非芳香族單環或稠合環(例如二環或三環碳環系統)或立方烷，例如環丙基、環戊基、環己基、1-環己烯基及諸如此類，其中一或兩個環碳原子可視情況經羰基取代。環烷基係指具有所指示環原子數之烴環(例如， C_{3-8} 環烷基意指3至8個環碳原子)。

術語「環烯基」係指具有至少一個不飽和點之環烷基。

「環烷基烷基」係指-(伸烷基)-環烷基，其中如本文所定義之伸烷基具有所指示碳原子數或若未指定具有6個或更少或4個或更少之主鏈碳原子；且環烷基係如本文所定義且具有所指示碳原子數或若未指定每環具有3-10個、以及3-8個亦及3-6個環成員。 C_{3-8} 環烷基- C_{1-2} 烷基意指具有3至8個環碳原子及1至2個伸烷基鏈碳原子。實例性環烷基烷基包括(例如)環丙基亞甲基、環丁基伸乙基、環丁基亞甲基及諸如此類。

術語「烷基環烷基」係指經烷基取代之環烷基，其中烷基及環烷基係如本文所定義。

術語「氰基」係指基團-CN。術語「氰基烷基」係指經至少一個氰基(例如1、2或3個氰基)取代之如本文所定義之烷基。

除非另有說明，否則「芳基」自身或作為另一取代基之一部分係指含有6至14個環碳原子之單環、二環或多環多不飽和芳香族烴基團，其可係單環或稠合在一起或共價連接之多個環(最多三個環)。未經取代之芳基之非限制性實例包括苯基、1-萘基及2-萘基。術語「伸芳基」係指二價芳基，其中芳基係如本文所定義。

「芳基烷基」或「芳烷基」係指-(伸烷基)-芳基，其中伸烷基係如本文所定義且具有有所指示碳原子數，或若未指定具有6個或更少之主鏈碳原子或4個或更少之主鏈碳原子；且芳基係如本文所定義。芳基烷基之實例包括苄基、苯乙基、1-甲基苄基及諸如此類。

術語「鹵代烷基」係指經1至7個鹵素原子取代之烷基。鹵代烷基包括單鹵代烷基或多鹵代烷基。舉例而言，術語「C₁₋₆鹵代烷基」意欲包括三氟甲基、二氟甲基、2,2,2-三氟乙基、4-氯丁基、3-溴丙基及諸如此類。術語「氟烷基」係指經1至7個氟取代之烷基。

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

「雜原子」意欲包括氧(O)、氮(N)及硫(S)。

「雜芳基」自身或作為另一取代基之一部分係指含有5或6個環原子之單環芳香族環基團或具有8至10個原子且含有一或多個、1-4、1-3或1-2個獨立地選自由O、S及N組成之群之雜原子之二環芳香族基團。雜芳基亦意欲包括經氧化S或N，例如亞磺醯基、磺醯基及第三環氮之N-氧化物。碳或氮原子係雜芳基環結構之附接點以使得產生穩定化合物。雜芳基之實例包括(但不限於)吡啶基、嗒嗉基、吡嗉基、吲嗉基、苯并[b]噻吩基、喹唑啉基、嘌呤基、吲哚基、喹啉基、嘧啶基、吡咯基、吡唑基、噁唑基、噻唑基、噻吩基、異噁唑基、噁噻二唑基、異噻唑基、四唑基、咪唑基、三唑基、呋喃基、苯并呋喃基、吲哚基、三嗉基、喹諾啉基、吡啶基、酞嗉基、苯并三嗉基、苯并咪唑基、苯并吡唑基、苯并三唑基、苯并異噁唑基、異苯并呋喃基、異吲哚基、吲嗉基、苯并三嗉基、噻吩并吡啶基、噻吩并嘧啶基、吡唑并嘧啶基、咪唑并吡啶、苯并噻唑基、苯并噻吩基、喹

啉基、異噻啉基、吡啶基、蝶啶基及噻二唑基。「含氮雜芳基」係指其中雜原子中之任一者為N之雜芳基。

「伸雜芳基」自身或作為另一取代基之一部分係指二價雜芳基，其中雜芳基係如本文所定義。

「雜芳基烷基」係指-(伸烷基)-雜芳基，其中伸烷基係如本文所定義且具有所指示碳原子數，或若未指定具有6個或更少之主鏈碳原子或4個或更少之主鏈碳原子；且雜芳基係如本文所定義。

「雜環烷基」係指含有1至5個選自N、O、S (包括SO及SO₂)或P (包括磷氧化物)之雜原子的飽和或不飽和非芳香族環烷基，其中氮及硫原子視情況經氧化，且氮原子視情況經四級銨化，剩餘環原子為C，其中一或兩個C原子可視情況經羰基替代。雜環烷基可經側氧基取代。雜環烷基可為3至12、或4至10個環原子、或5至8個環原子之單環、稠合二環或稠合多環系統，其中1至5個環原子係選自-N=、-N-、-O-、-S-、-S(O)-或-S(O)₂-之雜原子且進一步其中1或2個環原子視情況經-C(O)-基團替代。雜環烷基亦可係與環烷基、芳基或雜芳基環稠合之雜環烷基環。雜環烷基之非限制性實例包括吡咯啶基、六氫吡啶基、咪唑啶基、苯并呋喃基、吡啶基、嗎啉基及諸如此類。雜環烷基可藉助環碳或雜原子附接至分子之其餘部分。

「雜環烷基烷基」或「雜環基烷基」係指-(伸烷基)-雜環烷基，其中伸烷基係如本文所定義且具有所指示碳原子數，或若未指定具有6個或更少之主鏈碳原子或4個或更少之主鏈碳原子；且雜環烷基係如本文所定義。

「羥基」或「羥基」係指基團-OH。術語「羥基烷基」或「羥基伸烷

基」係指經1-5個羥基取代之分別如本文所定義之烷基或伸烷基。

術語「-SO₂-烷基」係指其中至母體部分之附接點由硫原子上之鍵代表且其中烷基係如本文所定義之部分。

術語「-SO₂-環烷基」係指其中至母體部分之附接點由硫原子上之鍵代表且其中環烷基係如本文所定義之部分。

術語「-SO₂-鹵代烷基」係指其中至母體部分之附接點由硫原子上之鍵代表且其中鹵代烷基係如本文所定義之部分。

術語「-NH₂-SO₂-烷基」係指部分其中至母體部分之附接點由氮原子上之鍵表示且其中烷基係如本文所定義之部分。

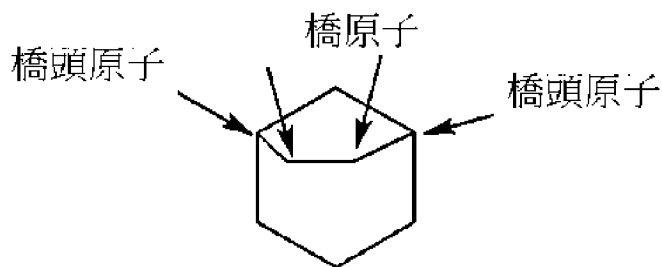
術語「-NH₂-SO₂-環烷基」係指其中至母體部分之附接點由氮原子上之鍵表示且其中環烷基係如本文所定義之部分。

術語「-NH₂-SO₂-鹵代烷基」係指其中至母體部分之附接點由氮原子上之鍵表示且其中鹵代烷基係如本文所定義之部分。

術語「烷氧基羰基」係指部分-C(O)-烷氧基，且其中烷氧基係如本文所定義。術語「C₁-C₄烷氧基羰基」係指部分-C(O)-C₁-C₄烷氧基，且其中C₁-C₄烷氧基係如本文所定義。

「橋接環」或「橋接化合物」係具有兩個或更多個環且含有1至4個連接兩個橋頭原子之碳原子之橋的碳環或雜環化合物。在本揭示內容中，片語「橋接碳環或雜環」具有與片語「橋接碳環或橋接雜環」相同之含義。出於本揭示內容之目的，橋頭原子不為任何特定環上之兩個毗鄰原子。出於本揭示內容之目的，橋接環中之兩個橋頭原子不為任何特定環上之相同原子。橋接雜環係指具有至少一個雜原子之橋接化合物。橋頭原子係分子骨架之部分。橋接環(或化合物)可為完全碳環(所有碳骨架原子)。

以下係橋接環之實例，其顯示橋及橋頭原子中之每一者。



出於本揭示內容之目的，橋接環意欲包括可視情況具有1-2個未附接至其橋原子及橋頭原子之 C_1 - C_3 烷基之環，該等橋接環可如本揭示內容中所述經取代，橋接環之其他非限制性實例包括二環[1.1.1]戊烷、金剛烷基、(1s,5s)-二環[3.3.1]壬烷、(1R,5S)-6,6-二甲基二環[3.1.1]庚烷、(1R,5S)-6,6-二甲基二環[3.1.1]庚烷、(1r,2R,4S,5r,6R,8S)-四環[3.3.1.02,4.06,8]壬烷、二環[2.2.1]庚烷、二環[2.2.2]辛烷及1-氟二環[2.2.2]辛烷。

化學基團經一個以上變量取代：

出於本揭示內容之目的，經一個以上變量取代之化學基團(例如在下文 R^{12} (a)之一個實施例內所述者) (具有可選取代基 Z^2 、 Z^5 及 Z^6)意欲包括以下取代模式：

舉例而言， R^{12} (a)之一個實施例中，片語「視情況經1-8個 Z^2 取代、且視情況經1個 Z^5 或1-2個 Z^6 取代之飽和環烷基」意欲包括針對飽和環烷基之以下可能取代模式(1) - (8)：

- (1) 未經取代之飽和環烷基；
- (2) 經1-8個 Z^2 取代之飽和環烷基，其中每一 Z^2 可相同或不同；
- (3) 經1個 Z^5 取代之飽和環烷基；
- (4) 經1-2個 Z^6 取代之飽和環烷基，其中每一 Z^6 可相同或不同；
- (5) 經以下取代之飽和環烷基：(i) 1-8個 Z^2 ，其中每一 Z^2 可相同或不

同；及(ii) 1個 Z^5 ；

(6) 經以下取代之飽和環烷基：(i) 1-8個 Z^2 ，其中每一 Z^2 可相同或不同；及(ii) 1-2個 Z^6 ，其中每一 Z^6 可相同或不同；

(7) 經以下取代之飽和環烷基：(i) 1個 Z^5 ；及(ii) 1-2個 Z^6 ，其中每一 Z^6 可相同或不同；或

(8) 經以下取代之飽和環烷基：(i) 1-8個 Z^2 ，其中每一 Z^2 可相同或不同；(ii) 1個 Z^5 ；及(iii) 1-2個 Z^6 ，其中每一 Z^6 可相同或不同。

術語「側氧基」係指 $C(=O)$ 或 $C(O)$ 。在一些實施例中，碳上之兩個可能附接點形成側氧基。

「螺環系統」係指兩個環(碳環、雜環或其組合)，其中螺環系統由一個共用螺碳原子接合。

稠合環系統係指兩個環(碳環、雜環或其組合)，其中兩個環藉由兩個稠合環之間共用之兩個毗鄰碳原子稠合在一起。

「可選」或「視情況」如整個揭示內容中所用意指隨後所述之事件或情況可發生或可不發生，且該描述包括其中該事件或情況發生之情形及其不發生之情形。舉例而言，片語「芳香族基團視情況經1或2個烷基取代基取代」意指烷基可以但不必存在，且描述包括其中芳香族基團經烷基取代之情形及其中芳香族基團未經烷基取代之情形。

如本文結合本發明化合物所用，術語「合成」及類似術語意指自一或多種前體材料化學合成。

如本文所用，術語「組合物」係指適於投與期望之動物個體用於治療目的之調配物，其含有至少一種醫藥活性化合物及至少一種醫藥上可接受之載劑或賦形劑。

術語「醫藥上可接受」指示所指示材料不具有如下性質：適度謹慎之從業醫師在考慮到欲治療之疾病或病況及各別投與途徑時會避免將該材料投與患者。舉例而言，通常要求此一材料基本上係無菌的，例如，對於可注射劑而言。

「醫藥上可接受之鹽」係指適於投與患者(例如哺乳動物)之鹽(例如，對於既定劑量方案具有可接受之哺乳動物安全性之鹽)。預期醫藥上可接受之鹽形式包括(但不限於)單、雙、參、四等。醫藥上可接受之鹽在其投與之量及濃度下係無毒的。該等鹽之製備可藉由改變化合物之物理特性而不阻止其發揮其生理效應促進藥理學使用。物理性質之有用改變包括降低熔點以促進經黏膜投與及增加溶解性以促進投與更高濃度之藥物。該等鹽可源自醫藥上可接受之無機或有機鹼及醫藥上可接受之無機或有機酸，此取決於本文所述化合物上所發現之具體取代基。

醫藥上可接受之鹽可藉由標準技術來製備。舉例而言，可將化合物之游離鹼形式溶解於適宜溶劑(例如含有適當酸之水性或水性-醇溶液)中且隨後藉由蒸發溶液分離。在另一實例中，鹽可藉由使游離鹼及酸在有機溶劑中反應來製備。

在本發明化合物含有相對酸性官能基時，鹼加成鹽可藉由使該等化合物之中性形式與足量之期望鹼(即一級、二級、三級、四級或環狀胺；鹼金屬氫氧化物；鹼土金屬氫氧化物；或諸如此類)純淨的或在適宜惰性溶劑中接觸來獲得。期望酸可為(例如)吡喃糖苷酸(例如葡萄糖醛酸或半乳糖醛酸)、 α -羥基酸(例如檸檬酸或酒石酸)、胺基酸(例如天冬胺酸或麩胺酸)、芳香族酸(例如苯甲酸或肉桂酸)、磺酸(例如對-甲苯磺酸或乙磺酸)或諸如此類。在一些實施例中，鹽可源自醫藥上可接受之酸，例如乙酸、

三氟乙酸、丙酸、抗壞血酸、苯磺酸、苯甲酸、樟腦磺酸、檸檬酸、乙磺酸、富馬酸、乙醇酸、葡萄糖酸、葡萄糖醛酸、麩胺酸、馬尿酸、氫溴酸、氫氯酸、羥乙磺酸、乳酸、乳糖酸、馬來酸、蘋果酸、丙二酸、扁桃酸、草酸、甲烷磺酸、黏液酸、萘磺酸、菸鹼酸、硝酸、撲酸(pamoic acid)、泛酸、磷酸、琥珀酸、硫酸、胺基磺酸、氫碘酸、碳酸、酒石酸、對-甲苯磺酸、丙酮酸、天冬胺酸、苯甲酸、肉桂酸、鄰胺基苯甲酸、甲磺酸(mesylic acid)、柳酸、對-羥基苯甲酸、苯基乙酸、撲酸(embonic acid, pamoic acid)、乙磺酸、苯磺酸、2-羥基乙磺酸、磺胺酸、硬脂酸、環己基胺基磺酸(cyclohexylsulfamic acid, cyclohexylaminosulfonic acid)、奎尼酸(quinic acid)、海藻酸、羥基丁酸、黏酸及半乳糖醛酸及諸如此類。

亦包括胺基酸之鹽(例如精胺酸及諸如此類)及有機酸之鹽(如葡萄糖醛酸或半乳糖醛酸及諸如此類)(參見例如Berge, S. M.等人, 「Pharmaceutical Salts,」 J. Pharmaceutical Science, 1977, 66:1-19)。

本發明之某些特定化合物含有鹼性及酸性官能基二者, 此允許化合物轉化為鹼或酸加成鹽。

化合物之中性形式可藉由使鹽與鹼或酸接觸並以習用方式分離母體化合物來再生。化合物之母體形式在某些物理性質(例如於極性溶劑中之溶解性)方面不同於各種鹽形式, 但出於本發明之目的在其他方面鹽等效於化合物之母體形式。

不同化合物之醫藥上可接受之鹽可以複合物形式存在。複合物之實例包括8-氯茶鹼複合物(類似於例如茶苯海明(dimenhydrinate): 苯海拉明(diphenhydramine) 8-氯茶鹼(1:1)複合物; 暈海寧(Dramamine))及各種環

糊精包涵複合物。

如本文單獨或作為基團之一部分所用，術語「氘化」意指經取代氘原子。如本文單獨或作為基團之一部分所用，術語「氘化類似物」意指經取代氘原子替代氫。本發明之氘化類似物可為完全或部分氘取代之衍生物。在一些實施例中，本發明氘取代之衍生物擁有完全或部分氘取代之烷基、芳基或雜芳基。

本發明亦包括同位素標記之本發明化合物，其除一或多個原子經原子質量或質量數不同於自然界中通常所發現之原子質量或質量數之原子替代的事實外，與本文中所列舉之彼等相同。本發明化合物之所有同位素變化形式無論是否具有放射性，均意欲涵蓋於本發明之範圍內。可併入本發明化合物中之同位素的實例包括氫、碳、氮、氧、磷、氟及碘之同位素，例如但不限於 ^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 。除非另有說明，否則將位置特定指定為「H」或「氫」時，該位置理解為具有處於其天然豐度同位素組成之氫或其同位素，例如氘(D)或氚(^3H)。某些同位素標記之本發明化合物(例如，經 ^3H 及 ^{14}C 標記之彼等)可用於化合物及/或受質組織分佈分析。氘化(即， ^3H)及碳-14 (即， ^{14}C)及氟-18 (^{18}F)同位素可因其易於製備及可檢測性而有用。此外，用諸如氘(即， ^2H)等重同位素進行取代因具有更強之代謝穩定性從而可提供某些治療優點(例如，活體內半衰期增加或劑量需要減少)，且因此在一些情況下可較佳。經同位素標記之本發明化合物通常可藉由類似於下文本文方案及實例中所揭示之彼等類似之以下程序、藉由用經同位素標記之試劑取代未經同位素標記之試劑來製備。

「前藥」意指在該前藥投與個體時在活體內釋放量I(a)之活性母體藥

物之任何化合物。式I(a)化合物之前藥係藉由在常規操作中或在活體內以修飾可在活體內裂解以釋放母體化合物之方式修飾式I(a)化合物中存在之官能基來製備。前藥可在單一步驟中自前藥變為活性形式，或可具有一或多個自身可具有活性或可無活性之中間形式。一些前藥以酶方式活化以產生活性化合物或在進一步化學反應時以產生活性化合物之化合物。前藥包括其中式I(a)化合物中之羥基、胺基、羧基或硫氫基鍵結至任何基團可在活體內裂解以分別再生羥基、胺基或硫氫基之式I(a)化合物。前藥之實例包括(但不限於)式I(a)化合物中之羥基官能基之酯(例如，乙酸酯、甲酸酯及苯甲酸酯衍生物)、醯胺、胍、胺基甲酸酯(例如，N,N-二甲基胺基羰基)及諸如此類。前藥之其他實例包括(但不限於)活性化合物之碳酸酯、醯脲、溶劑合物或水合物。前藥之製備、選擇及使用論述於T. Higuchi及V. Stella, 「Pro-drugs as Novel Delivery Systems,」 the A.C.S. Symposium Series之第14卷；「Design of Prodrugs,」 編輯H. Bundgaard, Elsevier, 1985；及Bioreversible in Drug Design, 編輯Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987，其每一者以整體引用地方式併入本文中。

如The Practice of Medicinal Chemistry, 第31-32章(編輯Wermuth, Academic Press, San Diego, CA, 2001)中所述，前藥可在概念上分為兩個非排他性類別，生物前體前藥及載劑前藥。通常，生物前體前藥係與相應活性藥物化合物相比無活性或具有低活性、含有一或多個保護基團且藉由代謝或溶劑分解轉化為活性形式之化合物。活性藥物形式及任何釋放代謝產物二者應具有可接受之低毒性。通常，活性藥物化合物之形成涉及以下類型中之一種的代謝過程或反應：

氧化反應：氧化反應例示為(但不限於)諸如下反應：醇、羰基及酸官能基之氧化，脂肪族碳之羥基化、脂環族碳原子之羥基化、芳香族碳原子之氧化、碳-碳雙鍵之氧化、含氮官能基之氧化、矽、磷、砷及硫之氧化、氧化N-脫烷基化、氧化O-及S-脫烷基化、氧化去胺以及其他氧化反應。

還原反應：還原反應例示為(但不限於)諸如下反應：羰基官能基之還原、醇官能基及碳-碳雙鍵之還原、含氮官能基之還原及其他還原反應。

不改變氧化態之反應：不改變氧化態之反應例示為(但不限於)諸如下反應：酯及醚之水解、碳-氮單鍵之水解裂解、非芳香族雜環之水解裂解、多重鍵處之水合及脫水、導因於脫水反應所產生之新原子連接、水解脫鹵素作用、去除鹵化氫分子及其他該等反應。

載劑前藥係含有(例如)改良攝取及/或局部遞送至作用位點之輸送部分之藥物化合物。以此一載劑前藥而言，令人滿意地的是藥物部分與輸送部分之間之連接係共價鍵，前藥沒有活性或較藥物化合物活性低，前藥及任一釋放輸送部分令人接受地係無毒的。對於輸送部分意欲增強攝取之前藥而言，通常輸送部分之釋放應係迅速的。在其他情形中，期望利用提供緩慢釋放之部分，例如某些聚合物或其他部分，例如環糊精(例如，參見Cheng等人，美國專利公開案第2004/0077595號，其以引用的方式併入本文)。該等載劑前藥通常有利的用於口服投與之藥物。載劑前藥可(例如)用於改良以下性質中之一或多者：增加之親脂性、增加之藥理學效應持續時間、增加之位點特異性、降低之毒性及副反應，及/或藥物調配物之改良(例如穩定性、水溶解性、不期望感官或生理化學性質之抑制)。舉例而

言，親脂性可藉由羥基利用親脂性羧酸、羧酸基團利用醇(例如脂肪族醇)酯化來增加。Wermuth.

代謝物(活性代謝物)與上述前藥(例如生物前體前藥)有共同意義。因此，該等代謝物係藥理學活性化合物或進一步代謝成藥理學活性化合物(其係因個體體內之代謝過程產生之衍生物)之化合物。在該等中，活性代謝物是該等藥理學活性衍生物化合物。以前藥而言，前藥化合物通常無活性或具有較代謝產物低之活性。以活性代謝物而言，母化合物可為活性化合物或可為無活性前藥。

前藥及活性代謝物可使用此項技術中已知之慣用技術鑑別，參見例如Bertolini等人，1997, *J. Med. Chem.*, 40:2011-2016；Shan等人，1997, *J Pharm Sci* 86(7)：756-757；Bagshawe, 1995, *Drug Dev.Res.*, 34:220-230；Wermuth。

「互變異構物」意指藉由其中分子之一個原子的質子移位至另一原子之現象產生之化合物。參見Jerry March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structures*, 第四版, John Wiley & Sons, 第69-74頁(1992)。互變異構物亦係指以平衡狀態存在且易於自一種異構形式轉化為另一種之兩種或更多種結構異構物中之一者。實例包括酮基-烯醇互變異構物(例如丙酮/丙烯-2-醇)、亞胺-烯胺互變異構物及諸如此類、環-鏈互變異構物(例如葡萄糖/2,3,4,5,6-五羥基-己醛及諸如此類)、含有-N=C(H)-NH-環原子排列之雜芳基(例如吡唑、咪唑、苯并咪唑、三唑及四唑)之互變異構形式。倘若化合物含有(例如)酮基或肟基或芳香族部分，則可發生互變異構性異構現象(「互變異構現象」)。本文所述之化合物可具有一或多種互變異構物且因此包括各種異構物。熟習此項技術者將

認識到其他互變異構環原子排列係可能的。該等化合物之所有該等異構形式均明確地包括在本發明中。

「異構物」意指具有相同分子式但性質或其原子之鍵結順序或其原子在空間中之排列不同之化合物。原子在空間中之排列不同之異構物稱為「立體異構物」。「立體異構物(stereoisomer, stereoisomers)」係指若具有一或多個不對稱中心或具有不對稱取代之雙鍵則以不同立體異構形式存在且因此可作為個別立體異構物或混合物產生之化合物。立體異構物包括鏡像異構物及非鏡像異構物。彼此不互為鏡像之立體異構物稱為「非鏡像異構物」且彼此為不可重疊鏡像之彼等稱為「鏡像異構物」。當化合物具有不對稱中心時，例如，鍵結至四個不同基團時，一對鏡像異構物係可能的。鏡像異構物之特徵可在於其不對稱中心之絕對構形且藉由Cahn及Prelog之R-及S-編序規則或藉由其中分子使偏光平面旋轉比並指定為右旋或左旋(即，分別(+)或(-)-異構物)來闡述。手性化合物可作為個別鏡像異構物或其混合物存在。含有相同比例鏡像異構物之混合物稱為「外消旋混合物」。作為另一實例，立體異構物包括幾何異構物，例如雙鍵之毗鄰碳上取代基之順式-或反式-定向。除非另外指示，否則描述意欲包括個別立體異構物以及混合物。用於確定立體化學及分離立體異構物之方法為業內所熟知(參見ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY之第4章中之討論，第6版，J. March, John Wiley and Sons, New York, 2007)，不同之處在於一或多個立體中心之手性。

「水合物」係指由水分子與溶質之分子或離子之組合形成之複合物。「溶劑合物」係指由溶劑分子與溶質之分子或離子之組合形成之複合物。溶劑可為有機化合物、無機化合物或二者之混合物。溶劑合物意欲包

括水合物。溶劑之一些實例包括(但不限於)甲醇、N,N-二甲基甲醯胺、四氫呋喃、二甲亞砷及水。一般而言，溶劑化形式與非溶劑化形式等效且涵蓋於本發明之範圍內。本發明之某些化合物可以多種結晶或非晶形形式存在。

「固體形式」係指適於投與期望動物個體用於治療目的之醫藥活性化化合物之固體製劑(即不為氣體或液體之製劑)。固體形式包括化合物之任何複合物(例如鹽、共晶體或非晶形複合物)以及任何多形體。固體形式可係實質上結晶、半結晶或實質上非晶形。固體形式可直接投與或用於具有經改良醫藥性質之適宜組合物之製劑中。舉例而言，固體形式可用於包含至少一種醫藥上可接受之載劑或賦形劑之調配物中。

如本文結合胺基酸或核酸序列所用，術語「分離」指示序列與正常地將與其締合之胺基酸及/或核酸序列之至少一部分分開。

結合胺基酸或核酸序列，術語「純化」指示主體分子構成組合物中較在先前組合物中(例如，在細胞培養物中)所觀察到之比例顯著高比例之生物分子。相對於在先前組合物中發現之比例，較高比例可為2倍、5倍、10倍或多於10倍。

在為或可為調節劑之化合物之使用、測試或篩選之上下文中，術語「接觸」意指使化合物足夠接近特定分子、複合物、細胞、組織、生物體或其他指定物質，化合物與該其他指定物質之間可發生潛在結合相互作用及/或化學反應。

「分析」意指創造試驗條件並收集關於暴露於特定試驗條件之具體結果的數據。舉例而言，酶可基於其作用於可檢測受質之能力進行分析。化合物可基於其結合一或多種特定靶標分子之能力進行分析。

如本文所用，術語「配體」及「調節劑」等效地使用，係指改變(即，增加或降低)靶標生物分子(例如，酶，例如本文所述之彼等)之活性的化合物。一般而言，配體或調節劑應係小分子，其中「小分子」係指分子量為1500道爾頓(Dalton)或以下、1000道爾頓或以下、800道爾頓或以下或600道爾頓或以下之化合物。因此，「經改良配體」係具有較參考化合物更好之藥理學及/或藥物動力學性質之配體，其中「更好」可由熟習此項技術者針對特定生物系統或治療用途來界定。

與靶標及潛在結合化合物之間之相互作用有關之術語「結合」指示與通常與蛋白質之締合(即，非特異性結合)相比，潛在結合化合物與靶標締合至統計上顯著之程度。因此，術語「結合化合物」係指與靶標化合物具有統計上顯著締合之化合物。在一些實施例中，結合化合物與特定靶標以1 mM或以下、1 μ M或以下、100 nM或以下、10 nM或以下或1 nM或以下之解離常數(K_D)相互作用。在結合至靶標之化合物情形中，術語「較高親和力」及「選擇性」指示化合物較參考化合物或較在參考條件下之相同化合物更堅固地結合，即具有較低解離常數。在一些實施例中，較高親和力係至少2、3、4、5、8、10、50、100、200、400、500、1000或10,000倍親和力。

術語「調節(modulate, modulation)」及諸如此類係在化合物增加或降低酶(例如IDO1或TDO)之功能及/或表現之能力，其中該功能可包括轉錄調節活性及/或結合。調節可在活體外或活體內發生。如本文所述，調節包括與IDO1或TDO相關之功能或特性之直接或間接之抑制、拮抗、部分拮抗、活化、激動或部分激動及/或IDO1或TDO之表現直接或間接之上調或下調。在另一實施例中，調節係直接的。抑制劑或拮抗劑係(例如)結

合以部分或完全阻斷刺激、降低、阻止、抑制、延遲活化、使信號轉導不活化、不敏感或下調之化合物。活化劑或激動劑係(例如)結合以刺激、增加、開放、活化、促進、增強活化、使信號轉導活化、敏化或上調之化合物。

如本文所用，術語「治療(treat, treating)」、「療法(therapy, therapies)」及類似術語係指以有效預防、減輕或改善疾病或病況(即，適應症)之一或多種症狀及/或延長所治療個體存活之量投與物質(例如本文所述之任一或多種化合物)。

如本文所用，術語「預防(prevent, preventing, prevention)」及其語法變化形式係指部分或完全延遲或阻止疾病、病症或病況及/或其一或多種伴隨症狀之發作或復發、或防止個體獲得或重新獲得病症或病況、或減小個體獲得或重新獲得病症或病況或其一或多種伴隨症狀之風險的方法。

如本文所用，術語「個體」、「動物個體」及諸如此類係指活的生物體，包括(但不限於)人類及非人類脊椎動物，例如任何哺乳動物，例如人類、其他靈長類動物、體育競賽動物及具有商業利益之動物(例如牛、馬、綿羊或豬)、齧齒類動物或寵物(例如，狗及貓)。

「單位劑型」係指意欲單次投與以治療遭受疾病或醫學病況之個體的組合物。每一單位劑型通常包含本發明活性成分中之每一者加上醫藥上可接受之賦形劑。單位劑型之實例係個別錠劑、個別膠囊、散裝粉劑、液體溶液、軟膏劑、乳霜、滴眼劑、栓劑、乳液或懸浮液。疾病或病況之治療可需要週期性投與單位劑型，例如：一個單位劑型每天兩次或跟多次，每餐一次，每四小時或其他時間間隔一次或每天僅一次。表述「經口單位劑型」指示指定為口服之單位劑型。

術語「投與」係指口服投與、作為栓劑投與、局部接觸、靜脈內、腹膜內、肌內、病灶內、鼻內或皮下投與或將緩慢釋放裝置(例如微量滲透幫浦)植入個體。投與係藉由任何途徑，包括非經腸及經黏膜(例如，經頰、舌下、經齦、經牙齦、經鼻、經陰道、直腸或經皮)。非經腸投與包括(例如)靜脈內、肌內、小動脈內、真皮內、皮下、腹膜內、室內及顱內。遞送之其他模式包括(但不限於)使用脂質體調配物、靜脈內輸注、經皮貼劑等。

在本發明上下文中，術語「治療有效」或「有效量」指示當投與時足以或有效的預防、減輕或改善所治療疾病、病症或醫學病況之一或多種症狀及/或延長所治療個體之存活的化合物或物質或化合物或物質之量。治療有效量將端視化合物、疾病、病症或病況及其嚴重性及欲治療哺乳動物之年齡、重量等而變。一般而言，已指示個體中之滿意結果係以約0.1 g/kg至10 g/kg個體體重之日劑量獲得。在一些實施例中，日劑量在約0.10 mg/kg至10.0 mg/kg體重、約1.0 mg/kg至3.0 mg/kg體重、約3 mg/kg至10 mg/kg體重、約3 mg/kg至150 mg/kg體重、約3 mg/kg至100 mg/kg體重、約10 mg/kg至100 mg/kg體重、約10 mg/kg至150 mg/kg體重或約150 mg/kg至1000 mg/kg體重之範圍內。劑量可便捷地(例如)以分開劑量每天多達四次或以持續釋放形式投與。

術語「IDO1」係指酶吲哚胺2,3-雙加氧酶1。人類IDO1係論述於(例如) Tone等人，Nucleic Acids Research, 18(2)：367 (1990)。

術語「TDO」係指酶色胺酸2,3-雙加氧酶。人類TDO係論述於(例如) Comings等人，Genomics 29(2), 390-396 (1995)。

化合物抑制IDO1及/或TDO之功能的能力可在生物化學分析(例如結

合分析)或基於細胞之分析中證實。

如本文所用，術語「IDO1或TDO介導之疾病或病況」係指其中IDO1或TDO之生物功能影響疾病或病況之發展及/或進程及/或其中IDO1或TDO之調節改變發展、進程及/或症狀之疾病或病況。該等突變使受體之固有活性減弱至不同程度且係IDO1或TDO活性之調節效應的模型。IDO1或TDO介導之疾病或病況包括其中IDO1或TDO抑制提供治療益處之疾病或病況，例如，其中用IDO1或TDO抑制劑(包括本文所述之化合物)治療為患有或處於該疾病或病況風險之個體提供治療益處。

術語「IDO1介導之疾病或病症」包括與IDO1活性相關聯或涉及IDO1活性(例如IDO1之過度活性)之疾病及伴隨該等疾病之病況。術語「IDO1之過度活性」係指：1) IDO1在正常地不會表現IDO1之細胞中表現；2)導致不期望之細胞增殖之增加的IDO1表現；或3) 導致IDO1組成性活化之突變。IDO1介導之疾病或病症之實例包括起因於IDO1之過度刺激或由於異常高量之IDO1所致之異常高量之IDO1活性之病症。已知，IDO1之過度活性已涉及許多疾病之發病機制，包括發炎及自體免疫疾病、細胞增殖病症、腫瘤性病症及癌症，如本文所述。

術語「TDO介導之疾病或病症」包括與TDO活性相關聯或涉及TDO活性(例如TDO之過度活性)之疾病及伴隨該等疾病之病況。術語「TDO之過度活性」係指1) TDO在正常地不會表現TDO之細胞中表現；2) 導致不期望之細胞增殖之增加的TDO表現；或3) 導致TDO組成性活化之突變。TDO介導之疾病或病症之實例包括起因於TDO之過度刺激或由於異常高量之TDO所致之異常高量之TDO活性之病症。已知，TDO之過度活性已涉及許多疾病之發病機制，包括發炎及自體免疫疾病、細胞增殖病症、腫

瘤性病症及癌症，如本文所述。

亦在結合至生物分子靶標之化合物的情形中，術語「較高特異性」指示化合物以較結合至在相關結合條件下可存在之另一生物分子或生物分子高之程度結合至特定靶標，其中結合至該等其他生物分子產生不同於結合至特定靶標之生物活性。通常，特異性係關於其他生物分子(例如在IDO1或TDO之情形中)或甚至其他類型酶之有限集合。在特定實施例中，較高特異性係至少2、3、4、5、8、10、50、100、200、400、500或1000倍特異性。

如本文關於結合化合物或配體所用，術語「特定針對IDO1」及類似含義之術語意指特定化合物以較結合至特定試樣中可存在之其他酶統計上高之程度結合至IDO1。而且，在指示生物活性而非結合之情形中，術語「特定針對IDO1」指示特定化合物與結合IDO1相關聯之生物效應高於結合其他酶之生物效應，例如，酶活性抑制。特異性亦係關於特定試樣中可存在之其他生物分子(不限於IDO1酶)。

如本文關於結合化合物或配體所用，術語「特定針對TDO」及類似含義之術語意指特定化合物以較結合至特定試樣中可存在之其他酶統計上高之程度結合至TDO。而且，在指示生物活性而非結合之情形中，術語「特定針對TDO」指示特定化合物與結合TDO相關之生物效應高於結合其他酶之生物效應，例如，酶活性抑制。特異性亦係關於特定試樣中可存在之其他生物分子(不限於TDO酶)。

術語「一線癌症療法」係指作為初始方案投與給個體以減少癌細胞數目之療法。一線療法亦稱為誘導療法、首選療法及首選治療。一線療法可與一或多種藥劑組合投與。某些疾病之當前公認的一線治療方法的匯總

可在關於該等疾病之NCI指南中找到。

術語「二線癌症療法」係指投與給對一線療法無反應(亦即通常投與一線療法)或在緩解之後癌症復發之個體的癌症療法。在某些實施例中，可投與之二線療法包括初始成功的癌症療法之重複，其可為在「一線癌症療法」下闡述之任一治療。某些疾病之當前公認的二線治療方法的匯總闡述於關於該等疾病之NCI指南中。

術語「難治性」係指其中個體未能對癌症療法或治療起反應或以其他方式抵抗癌症療法或治療。癌症療法可係一線、二線或任何隨後投與之治療。在某些實施例中，難治性係指其中個體在兩次誘導嘗試後未能達成完全緩解之病況。個體可由於癌細胞對特定療法之固有抗性而係難治的，或個體可由於在特定療法過程期間產生之後天抗性而係難治的。

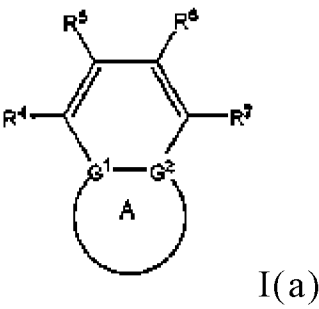
另外，如本文所用之縮寫具有如下各別含義：

°C	攝氏度
Ac	乙醯基
BOC	第三丁氧基羰基
DEAE	二乙基胺基乙基
DMEM	達爾伯克改良伊格爾培養基 (Dulbecco's Modified Eagle's Medium)
DMSO	二甲基亞砒
FBS	胎牛血清
HPLC	高效液相層析
LCMS	液相層析質譜
L-Trp	L-色胺酸
[M+H] ⁺ 或(MH) ⁺	質量峰加上氫
[M-H] ⁻ 或(MH) ⁻	質量峰減去氫
MEM	最少必需培養基

PBS	磷酸鹽緩衝鹽水
TCA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃
n-Bu	正丁基
Me	甲基
MS	質譜
ES	電噴霧電離
N	標準
IDO	吲哚胺2,3-雙加氧酶
TDO	色胺酸-2,3-雙加氧酶
DMEM	達爾伯克改良伊格爾培養基
IC ₅₀	半數最小(50%)抑制性濃度
ESI	電噴霧電離
MS	質譜
RP	反相
T3P	1-丙烷膦酸酐
LC	液相層析
HATU	六氟磷酸1-[雙(二甲基氨基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎢鹽3-氧化物
DMF	二甲基甲醯胺

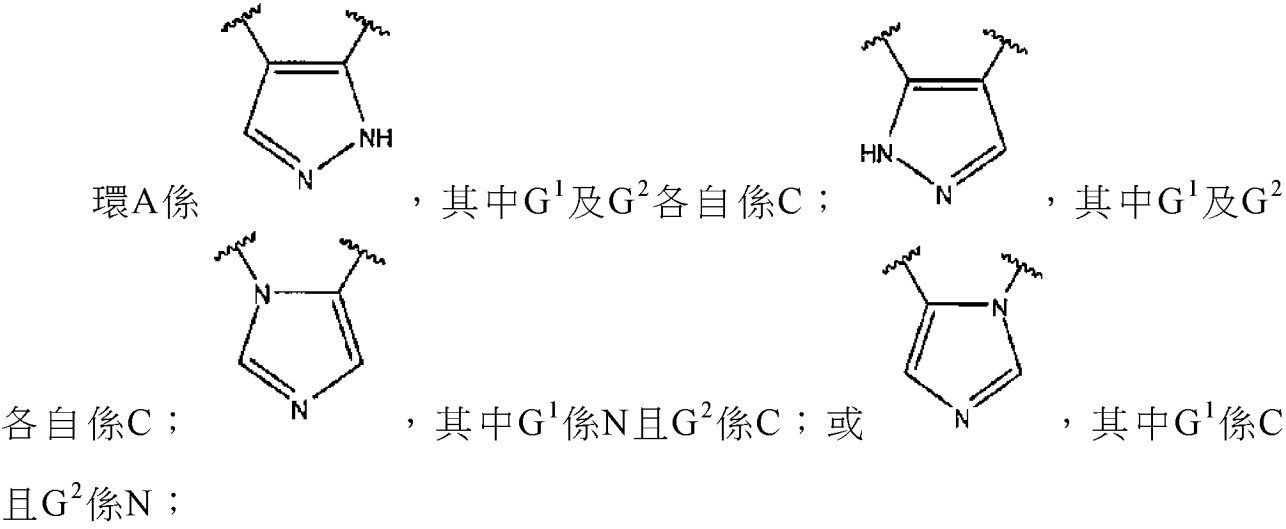
II.化合物

本揭示內容之實施例1係關於式I(a)化合物：

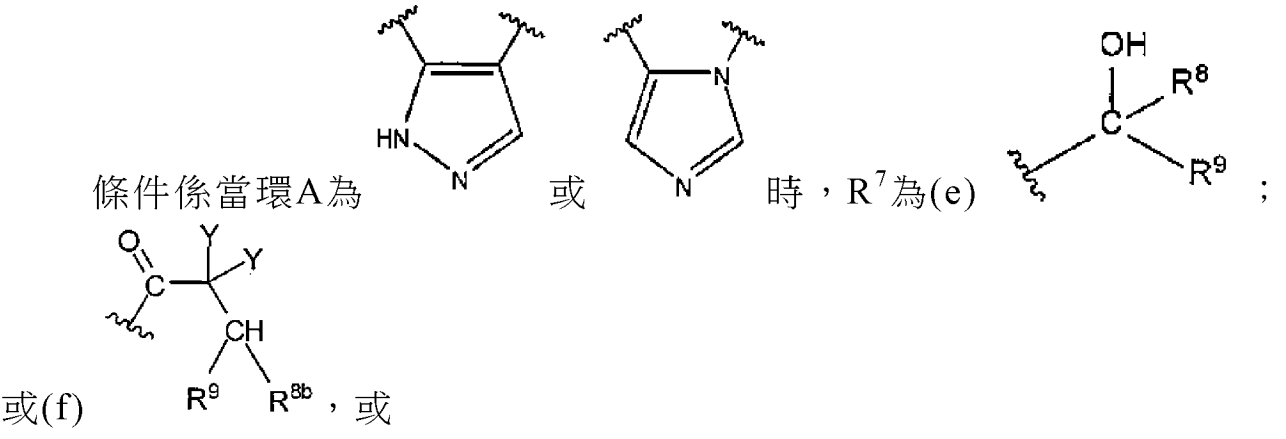
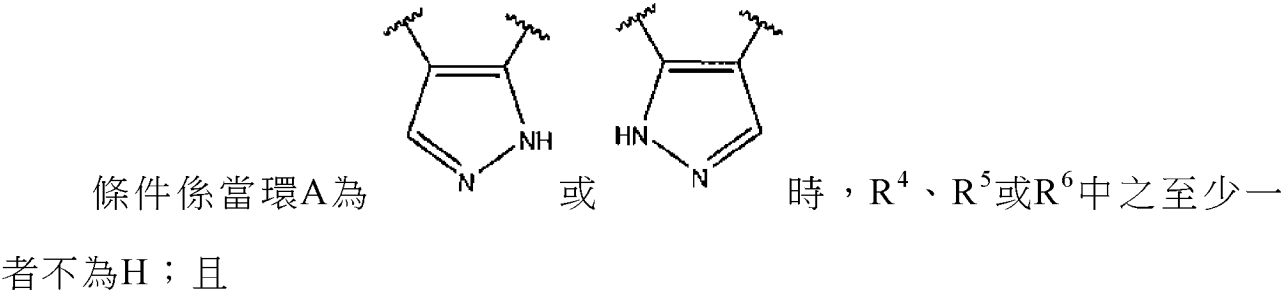


或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構物、異構物或氘化類

似物，其中：



R⁴、R⁵及R⁶各自獨立地係H、鹵素、烷基、鹵代烷基、視情況經1-3個鹵素取代之-OCH₃或視情況經1-3個鹵素取代之C₃-C₆環烷基，



R⁵及R⁶與其所附接之碳原子一起接合以形成4-6員碳環或雜環，每一者視情況在其碳原子上經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：鹵素、烷基及鹵代烷基；

或R⁴及R⁵與其所附接之碳原子一起接合以形成4-6員碳環或雜環，每

一者視情況在其碳原子上經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：
鹵素、烷基及鹵代烷基；

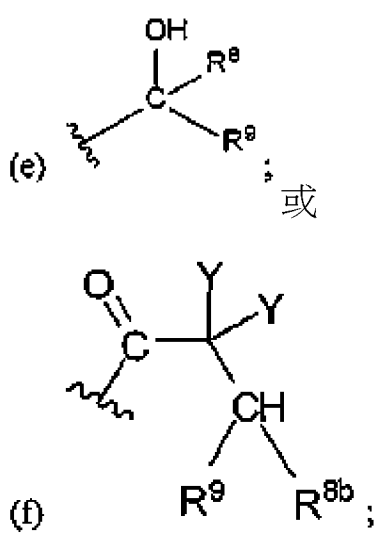
R^7 係以下基團(a) - (f)中之一者：

(a) 環烯基，其視情況經1-7個 Z^1 取代且視情況經1個 Z^4 取代；

(b) 雜環烷基，其視情況經1-9個 Z^2 取代且視情況經1個 Z^5 取代；

(c) 橋接雜環，其視情況經1-5個 Z^2 取代且視情況經1個 Z^5 取代；

(d) 螺環系統，其含有由一個共用螺碳原子接合之兩個雜環烷基，其中該螺環系統視情況在其碳原子上經1-8個 Z^3 取代，且其中該螺環系統視情況經以下N-取代：烷基、鹵代烷基、 $-\text{CO}_2$ -烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{SO}_2$ -烷基、 SO_2 -鹵代烷基或經1-6個鹵素取代之 $-\text{SO}_2$ -環烷基；



R^8 係H、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CFH}_2$ 、 $-\text{CF}_2\text{H}$ 或 $-\text{CF}_3$ ；

R^{8b} 係H、F、Cl、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CFH}_2$ 、 $-\text{CF}_2\text{H}$ 或 $-\text{CF}_3$ ；

R^9 係 $-(\text{CY}_2)_{0-3}-\text{R}^{12}$ ；

或 R^8 及 R^9 與其所附接之碳原子一起接合以形成以下基團(a) - (e)中之一者：

(a) 環烷基，其視情況經1-9個 Z^2 取代且視情況經1個 Z^5 或1-2個 Z^6 取代；

(b) 雜環烷基，其視情況經1-9個 Z^2 取代且視情況經1個 Z^5 取代；

(c) 螺環系統，其含有由一個共用螺碳原子接合之兩個環烷基，其中該螺環系統視情況經1-9個 Z^2 取代且視情況經1個 Z^5 或1-2個 Z^6 取代；

(d) 螺環系統，其含有由一個共用螺碳原子接合之一個環烷基及一個雜環烷基，其中該螺環系統視情況在其碳原子上經1-9個 Z^3 取代，且其中該螺環系統視情況經以下N-取代：烷基、鹵代烷基、 $-\text{CO}_2$ -烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{SO}_2$ -烷基、 $-\text{SO}_2$ -鹵代烷基或經1-6個鹵素取代之 $-\text{SO}_2$ -環烷基；或

(e) 螺環系統，其含有由一個共用螺碳原子接合之一個環烷基及一個橋接環，其中該螺環系統視情況經1-5個 Z^2 取代且視情況經1個 Z^5 取代；

R^{10} 係H、烷基或鹵代烷基；

R^{11} 係H、烷基、鹵代烷基、氰基烷基、CN、炔基、視情況經1-4個 J^3 取代之苯基、視情況經1-4個 J^3 取代之雜芳基、視情況經1-4個 J^3 取代之雜環烷基、-伸烷基- $\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$ 、-伸烷基- $\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{H})$ -烷基、-伸烷基- $\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{烷基})_2$ 、烷氧基、視情況經1-4個 J^3 取代之-伸烷基- $\text{C}(\text{O})$ -苯基、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}$ -烷基、伸烷基- $\text{C}(\text{O})-\text{O}$ -烷基、羥基烷基、視情況經1-4個 J^3 取代之環烷基、視情況經1-4個 J^3 取代之環烷基烷基、視情況經1-4個 J^3 取代之-伸烷基-苯基、視情況經1-4個 J^3 取代之-伸烷基- SO_2 -苯基、-伸烷基- SO_2 -烷基、-伸烷基- $\text{NH}-\text{SO}_2-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基、烷氧基烷基、烷氧基羰基、視情況經1-4個 J^3 取代之烷基環烷基、視情況經1-4個 J^3 取代之-伸烷基-雜環烷基、視情況經1-4個 J^3 取代之-伸烷基-雜芳基或視情況經1-4個 J^3 取代之 $-\text{C}(\text{O})$ -苯基；

R^{12} 係以下基團(a) - (g)中之一者：

(a) 飽和環烷基，其視情況經1-9個 Z^2 取代且視情況經1個 Z^5 或1-2個 Z^6 取代；

(b) 不飽和環烷基，其視情況經1-7個 Z^2 取代且視情況經1個 Z^5 取代；

(c) 雜環烷基，其視情況經1-9個 Z^2 取代且視情況經1個 Z^5 取代；

(d) 苯基，其視情況經1-2個 Z^2 取代；

(e) 橋接環，其視情況經1-5個 Z^2 取代且該橋接環視情況在碳原子上經-N(H)(SO)₂-烷基取代且該橋接環視情況經以下N-取代：烷基、鹵代烷基、-SO₂-烷基、-SO₂-鹵代烷基、-CO₂-烷基、-C(O)NR¹⁰R¹¹、-SO₂NR¹⁰R¹¹或經1-5個鹵素取代之-SO₂-環烷基；

(f) 雜芳基，其視情況經1-2個 Z^2 取代；或

(g) 烷基，其視情況經1-2個G基團取代；

每一G獨立地係-CF₃、C₃₋₆環烷基、CN、NH₂、N(H)烷基、-N(H)C(O)-烷基或-N(C₁-C₆烷基)₂；

J^1 係視情況經1-4個 J^3 取代之C₁-C₆烷基、-C₁-C₆伸烷基-C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆氰基烷基、C₁-C₆羥基烷基、視情況經1-4個 J^3 取代之C₀-C₃伸烷基-C₃-C₆環烷基、視情況經1-4個 J^3 取代之C₀-C₃伸烷基-苯基、視情況經1-4個 J^3 取代之-C₀-C₃伸烷基-5-6員雜芳基、視情況經1-4個 J^3 取代之-C₀-C₃伸烷基-4-6員雜環烷基；

J^2 係H、C₁-C₆烷基或C₁-C₆鹵代烷基；

每一 J^3 獨立地係鹵素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵代烷基、OH、視情況經1-3個鹵素取代之C₁-C₆烷氧基、CN、視情況經C₁-C₃烷基取代之-C₀-C₃伸烷基-4-6員雜環烷基、-S(O)₂-C₁-C₆烷基、-NH₂、-N(H)-C₁-C₆烷基或-

$N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ ，條件係當 J^3 附接至氮時， J^3 不為鹵素、OH、CN、 NH_2 、 $-N(H)-C_1-C_6\text{烷基}$ 或 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ ；

每一Y獨立地係H、D、鹵素、烷基或鹵代烷基，或2個Y基團與其所附接之碳原子一起接合以形成視情況經1-3個鹵素取代之環烷基；

每一 Z^1 獨立地係CN、鹵素、烷基或鹵代烷基；

每一 Z^2 獨立地係CN、鹵素、烷基、視情況經1-3個鹵素取代之環烷基、羥基烷基、鹵代烷基、 $-NH_2$ 、 $-N(H)\text{烷基}$ 、 $-N(\text{烷基})_2$ 、視情況經鹵基或苯基取代之烷氧基、5-6員雜環烷基或5-6員雜芳基，條件係當 Z^2 附接至氮時， Z^2 不為CN、鹵素、烷氧基、 $-NH_2$ 、 $-N(H)\text{烷基}$ 或 $-N(\text{烷基})_2$ ；

每一 Z^3 獨立地係CN、鹵素、烷基或鹵代烷基；

Z^4 係烷氧基烷基、視情況經1-3個鹵素取代之苯基、 $-SO_2\text{-烷基}$ 、 $-SO_2\text{-鹵代烷基}$ 、視情況經1-6個鹵素取代之 $-SO_2\text{-環烷基}$ 、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-SO_2NR^{10}R^{11}$ 、 $-N(H)SO_2\text{-烷基}$ 、視情況經1-6個鹵素取代之 $-N(H)SO_2\text{-環烷基}$ 或 $-N(H)SO_2\text{-鹵代烷基}$ ；

Z^5 係烷氧基烷基、 $-SO_2\text{-烷基}$ 、 $-CO_2\text{-烷基}$ 、 $-C(O)J^1$ 、 $-CO_2J^2$ 、視情況經1-4個 J^3 取代之 $-C_0-C_4\text{伸烷基-苯基}$ 、視情況經1-4個 J^3 取代之 $-C_0-C_4\text{伸烷基-CH(苯基)}_2$ 、視情況經1-4個 J^3 取代之 $-C_0-C_4\text{伸烷基-CH(C}_3\text{-C}_6\text{環烷基)}_2$ 、 $-SO_2\text{-鹵代烷基}$ 、視情況經1-6個 J^3 取代之 $-SO_2\text{-環烷基}$ 、視情況經1-6個 J^3 取代之 $-SO_2\text{-雜環烷基}$ 、視情況經1-6個 J^3 取代之 $-SO_2\text{-雜芳基}$ 、視情況經1-6個 J^3 取代之 $-SO_2\text{-芳基}$ 、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-SO_2NR^{10}R^{11}$ 、視情況經1-6個 J^3 取代之 $-N(H)SO_2\text{-烷基}$ 、視情況經1-6個 J^3 取代之 $-N(H)SO_2\text{-芳基}$ 、視情況經1-6個 J^3 取代之 $-N(H)SO_2\text{-環烷基}$ 、視情況經1-6個 J^3 取代之 $-N(H)SO_2\text{-雜環烷基}$ 、視情況經1-6個 J^3 取代之 $-N(H)SO_2\text{-雜芳基}$ 、視情況

經1-6個 J^3 取代之 $-N(H)SO_2$ -鹵代烷基、視情況經1-6個 J^3 取代之 $-C(O)-N(H)SO_2$ -烷基、視情況經1-6個 J^3 取代之 $-C(O)-N(H)SO_2$ -芳基、視情況經1-6個 J^3 取代之 $-C(O)-N(H)SO_2$ -環烷基、視情況經1-6個 J^3 取代之 $-C(O)-N(H)SO_2$ -雜環烷基、視情況經1-6個 J^3 取代之 $-C(O)N(H)SO_2$ -雜芳基、 $-C(O)N(H)SO_2$ -鹵代烷基或 $-C(NW_2)=N-T$ ，條件係當 Z^5 附接至氮時， Z^5 不為 $-N(H)SO_2$ -烷基、 $-N(H)SO_2$ -芳基、 $-N(H)SO_2$ -環烷基、 $-N(H)SO_2$ -雜環烷基、 $-N(H)SO_2$ -雜芳基或 $-N(H)SO_2$ -鹵代烷基；

每一 W 獨立地係 H 、烷基或鹵代烷基；

T 係烷基、鹵代烷基、羥基烷基、烷氧基或 CN ；且

每一 Z^6 獨立地係鹵基、烷基、鹵代烷基、 CN 、 OH 、環烷基、芳基或雜芳基，條件係僅一個 Z^6 可為 OH 。

實施例1之子實施例

本揭示內容之實施例1(a)係關於實施例1，其中 R^7 係基團(a)：

(a) 環烯基，其視情況經1-7個 Z^1 取代且視情況經1個 Z^4 取代。

本揭示內容之實施例1(b)係關於實施例1，其中 R^7 係基團(b)：

(b) 雜環烷基，其視情況經1-9個 Z^2 取代且視情況經1個 Z^5 取代。

本揭示內容之實施例1(c)係關於實施例1，其中 R^7 係基團(c)：

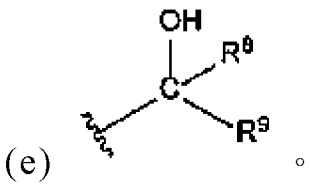
(c) 橋接雜環，其視情況經1-5個 Z^2 取代且視情況經1個 Z^5 取代。

本揭示內容之實施例1(d)係關於實施例1，其中 R^7 係基團(d)：

(d) 螺環系統，其含有由一個共用螺碳原子接合之兩個雜環烷基，其中該螺環系統視情況在其碳原子上經1-8個 Z^3 取代，且其中該螺環系統亦可視情況經以下 N -取代：烷基、鹵代烷基、 $-CO_2$ -烷基、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-SO_2NR^{10}R^{11}$ 、 $-SO_2$ -烷基、 SO_2 -鹵代烷基或經1-6個鹵素取代之 $-SO_2$ -環烷

基。

本揭示內容之實施例1(e)係關於實施例1，其中R⁷係基團(e)：



本揭示內容之實施例1(e)(a)係關於實施例1(e)，其中R⁸及R⁹與其所附接之碳原子一起接合以形成基團(a)：

(a) 環烷基，其視情況經1-9個Z²取代且視情況經1個Z⁵或1-2個Z⁶取代。

本揭示內容之實施例1(e)(b)係關於實施例1(e)，其中R⁸及R⁹與其所附接之碳原子一起接合以形成基團(b)：

(b) 雜環烷基，其視情況經1-9個Z²取代且視情況經1個Z⁵取代。

本揭示內容之實施例1(e)(c)係關於實施例1(e)，其中R⁸及R⁹與其所附接之碳原子一起接合以形成基團(c)：

(c) 螺環系統，其含有由一個共用螺碳原子接合之兩個環烷基，其中該螺環系統視情況經1-9個Z²取代且視情況經1個Z⁵或1-2個Z⁶取代。

本揭示內容之實施例1(e)(d)係關於實施例1(e)，其中R⁸及R⁹與其所附接之碳原子一起接合以形成基團(d)：

(d) 螺環系統，其含有由一個共用螺碳原子接合之一個環烷基及一個雜環烷基，其中該螺環系統視情況在其碳原子上經1-9個Z³取代，且其中該螺環系統亦可視情況經以下N-取代：烷基、鹵代烷基、-CO₂-烷基、-C(O)NR¹⁰R¹¹、-SO₂NR¹⁰R¹¹、-SO₂-烷基、-SO₂-鹵代烷基或經1-6個鹵素取代之-SO₂-環烷基。

本揭示內容之實施例1(e)(e)係關於實施例1(e)，其中R⁸及R⁹與其所

附接之碳原子一起接合以形成基團(e)：

(e) 螺環系統，其含有由一個共用螺碳原子接合之一個環烷基及一個橋接環，其中該螺環系統視情況經1-5個 Z^2 取代且視情況經1個 Z^5 取代。

本揭示內容之實施例1(e)(2)係關於實施例1(e)，其中 R^9 係 $-(CY_2)_{0-3}-R^{12}$ ，且 R^8 係H、 $-CH_3$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2H$ 或 $-CF_3$ 。

本揭示內容之實施例1(e)(2)(a)係關於實施例1(e)(2)，其中 R^{12} 係基團(a)：

(a) 飽和環烷基，其視情況經1-9個 Z^2 取代且視情況經1個 Z^5 或1-2個 Z^6 取代。

本揭示內容之實施例1(e)(2)(b)係關於實施例1(e)(2)，其中 R^{12} 係基團(b)：

(b) 不飽和環烷基，其視情況經1-7個 Z^2 取代且視情況經1個 Z^5 取代。

本揭示內容之實施例1(e)(2)(c)係關於實施例1(e)(2)，其中 R^{12} 係基團(c)：

(c) 雜環烷基，其視情況經1-9個 Z^2 取代且視情況經1個 Z^5 取代。

本揭示內容之實施例1(e)(2)(d)係關於實施例1(e)(2)，其中 R^{12} 係基團(d)：

(d) 苯基，其視情況經1-2個 Z^2 取代。

本揭示內容之實施例1(e)(2)(e)係關於實施例1(e)(2)，其中 R^{12} 係基團(e)：

(e) 橋接環，其視情況經1-5個 Z^2 取代；且該橋接環視情況經以下N-取代：烷基、鹵代烷基、 $-SO_2$ -烷基、 $-SO_2$ -鹵代烷基； $-CO_2$ -烷基、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-SO_2NR^{10}R^{11}$ 或經1-5個鹵素取代之 $-SO_2$ -環烷基。

本揭示內容之實施例1(e)(2)(f)係關於實施例1(e)(2)，其中R¹²係基團

(f)：

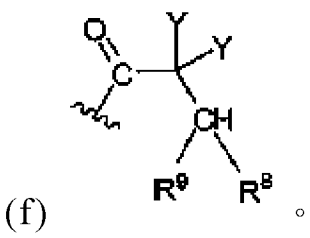
(f) 雜芳基，其視情況經1-2個Z²取代。

本揭示內容之實施例1(e)(2)(g)係關於實施例1(e)(2)，其中R¹²係基團

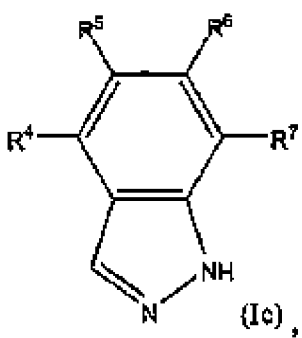
(g)：

(g) 烷基，其視情況經1-3個G基團取代。

本揭示內容之實施例1(f)係關於實施例1，其中R⁷係基團(f)：



本揭示內容之實施例2係關於式(Ic)化合物，



或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構物、異構物或氘化類似物，其中：

R⁴係H、F、Cl、Br、視情況經1-3個鹵素取代之-OCH₃、環丙基、C₁-C₃烷基或C₁-C₃鹵代烷基，

R⁵及R⁶各自獨立地係H、F、Cl、Br、視情況經1-3個鹵素取代之-OCH₃、C₁-C₃烷基、C₁-C₃鹵代烷基或視情況經1-3個鹵素取代之C₃-C₅環烷基，條件係R⁵或R⁶中之至少一者不為H；

或R⁵及R⁶與其所附接之碳原子一起接合以形成4-6員碳環或含有至少

一個氧或硫原子之雜環，每一環視情況在其碳原子上經1-4個選自由以下組成之群之取代基取代：F、Cl、C₁-C₃烷基及C₁-C₃鹵代烷基；

或R⁴及R⁵與其所附接之碳原子一起接合以形成4-6員碳環或含有至少一個氧或硫原子之雜環，每一環視情況在其碳原子上經1-4個選自由以下組成之群之取代基取代：F、Cl、C₁-C₃烷基及C₁-C₃鹵代烷基；

R⁷係以下基團(a) - (f)中之一者：

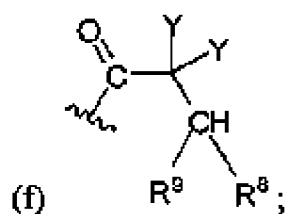
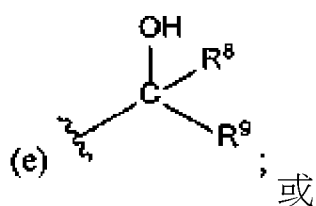
(a) 環烯基，其視情況經1-6個Z¹取代且視情況經1個Z⁴取代；

(b) 雜環烷基，其視情況經1-8個Z²取代且視情況經1個Z⁵取代；

(c) 橋接含氮雜環，其視情況經1-4個Z²取代且視情況經1個Z⁵取代；

或

(d) 螺環系統，其含有由一個共用螺碳原子接合之兩個含氮雜環烷基，其中該螺環系統視情況在其碳原子上經1-7個Z³取代，且其中該螺環系統視情況經以下N-取代：烷基、鹵代烷基、-SO₂-烷基、-SO₂-鹵代烷基、-CO₂-烷基、-C(O)NR¹⁰R¹¹、-SO₂NR¹⁰R¹¹或經1-5個鹵素取代之-SO₂-環烷基；



R⁸係H或CH₃；

R⁹係-(CY₂)₀₋₂-R¹²；

或 R^8 及 R^9 與其所附接之碳原子一起接合以形成以下基團(a) - (e)中之一者：

(a) 環烷基，其視情況經1-8個 Z^2 取代且視情況經1個 Z^5 或1-2個 Z^6 取代；

(b) 雜環烷基，其視情況經1-8個 Z^2 取代且視情況經1個 Z^5 取代；

(c) 螺環系統，其含有由一個共用螺碳原子接合之兩個環烷基，其中該螺環系統視情況經1-8個 Z^2 取代且視情況經1個 Z^5 或1-2個 Z^6 取代；

(d1) 螺環系統，其含有由一個共用螺碳原子接合之一個環烷基及一個含氮雜環烷基，其中該螺環系統視情況在其碳原子上經1-8個 Z^3 取代，且其中該螺環系統視情況經以下N-取代：烷基、鹵代烷基、 $-SO_2$ -烷基、 $-SO_2$ -鹵代烷基、 $-CO_2$ -烷基、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-SO_2NR^{10}R^{11}$ 或經1-5個鹵素取代之 $-SO_2$ -環烷基；

(d2) 螺環系統，其含有一個環烷基及一個含有-O-、-S-、-S(O)-或-S(O)₂-之雜環烷基，其中該螺環系統由一個共用螺碳原子接合，且其中該螺環系統視情況在其碳原子上經1-8個 Z^3 取代；或

(e) 螺環系統，其含有由一個共用螺碳原子接合之一個環烷基及一個橋接環，其中該螺環系統視情況經1-4個 Z^2 取代且視情況經1個 Z^5 取代；

R^{10} 係H、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 鹵代烷基；

R^{11} 係H、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵代烷基、 C_1 - C_6 氰基烷基、CN、 C_2 - C_6 炔基、-伸烷基-C(O)-NH₂、-伸烷基-C(O)-N(H)- C_1 - C_6 烷基、- C_1 - C_6 伸烷基-C(O)-N(C_1 - C_6 烷基)₂、烷氧基、- C_0 - C_6 伸烷基-C(O)-O- C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 羥基烷基、視情況經1-4個 J^3 取代之- C_0 - C_6 伸烷基-苯基、視情況經1-4個 J^3 取代之- C_1 - C_3 伸烷基-SO₂-苯基、- C_1 - C_3 伸烷基-SO₂- C_1 - C_6 烷基、-

C₁-C₃伸烷基-NH-SO₂-C₁-C₆烷基、-C₁-C₆伸烷基-C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆烷氧基羰基、視情況經1-4個J³取代之-C₀-C₆伸烷基-C₃-C₆環烷基、視情況經1-4個J³取代之-C₀-C₆伸烷基-C₃-C₆雜環烷基、視情況經1-4個J³取代之-C₀-C₆伸烷基-5-6員雜芳基或視情況經1-4個J³取代之-C₀-C₆伸烷基-C(O)-苯基；

R¹²係以下基團(a) - (g)中之一者：

(a) 飽和環烷基，其視情況經1-8個Z²取代且視情況經1個Z⁵或1-2個Z⁶取代；

(b) 環烯基，其視情況經1-6個Z²取代且視情況經1個Z⁵取代；

(c) 雜環烷基，其視情況經1-8個Z²取代且視情況經1個Z⁵取代；

(d) 苯基，其視情況經1-2個獨立地選自由以下組成之群之取代基取代：CN、鹵素、C₁-C₄烷基、C₁-C₄鹵代烷基、-NH₂、-N(H)C₁-C₄烷基、-N(C₁-C₄烷基)₂、視情況經苯基取代之C₁-C₄烷氧基、5-6員雜環烷基及5-6員雜芳基；

(e) 橋接環，其視情況經1-4個Z²取代，其中該橋接環視情況經以下N-取代：烷基、鹵代烷基、-SO₂-烷基、-SO₂-鹵代烷基、-CO₂-烷基、-C(O)NR¹⁰R¹¹、-SO₂NR¹⁰R¹¹或經1-5個鹵素取代之-SO₂-環烷基；或

(g) 烷基，其視情況經1-2個G基團取代；

每一G獨立地係-CF₃、環丙基、CN、NH₂、-N(H)烷基、-N(H)C(O)-烷基或-N(C₁-C₆烷基)₂；

J¹係視情況經1-4個J³取代之C₁-C₆烷基、-C₁-C₆伸烷基-C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆氰基烷基、C₁-C₆羥基烷基、視情況經1-4個J³取代之C₀-C₃伸烷基-C₃-C₆環烷基、視情況經1-4個J³取代之C₀-C₃伸烷基-苯基、視情況經1-

4個 J^3 取代之- C_0 - C_3 伸烷基-5-6員雜芳基、視情況經1-4個 J^3 取代之- C_0 - C_3 伸烷基-4-6員雜環烷基；

J^2 係H、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 鹵代烷基；

每一 J^3 獨立地係鹵素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵代烷基、OH、視情況經1-3個鹵素取代之 C_1 - C_6 烷氧基、CN、4-6員雜環烷基、 $-S(O)_2$ - C_1 - C_6 烷基、 $-NH_2$ 、 $-N(H)C_1$ - C_6 烷基、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ ，條件係當 J^3 附接至氮時， J^3 不為鹵素、OH、CN、 NH_2 、 $-N(H)-C_1-C_6$ 烷基或 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ ；

每一Y獨立地係H、F、Cl、 C_1 - C_3 烷基或 C_1 - C_3 鹵代烷基，或2個Y基團與其所附接之碳原子一起接合以形成視情況經1-3個鹵素取代之 C_3 - C_5 環烷基；

每一 Z^1 獨立地係CN、F、Cl、烷基或鹵代烷基；

每一 Z^2 獨立地係CN、F、Cl、烷基、烷氧基、視情況經1-3個鹵素取代之 C_3 - C_6 環烷基、環丙基、羥基烷基或鹵代烷基，條件係當 Z^2 附接至氮時， Z^2 不為CN、F、Cl、烷氧基；

每一 Z^3 獨立地係CN、F、Cl、烷基或鹵代烷基；

Z^4 係- C_1 - C_3 伸烷基- C_1 - C_3 烷氧基、 $-SO_2$ -烷基、 $-SO_2$ -鹵代烷基、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-SO_2NR^{10}R^{11}$ 、視情況經1-5個鹵素取代之 $-SO_2$ -環烷基、 $-N(H)SO_2$ -烷基、視情況經1-5個鹵素取代之 $-N(H)SO_2$ -環烷基或 $-N(H)SO_2$ -鹵代烷基；

Z^5 係- C_1 - C_3 伸烷基- C_1 - C_3 烷氧基、視情況經1-3個 J^3 取代之- C_0 - C_3 伸烷基-苯基、 $-SO_2$ -烷基、 SO_2 -鹵代烷基、視情況經1-3個 J^3 取代之- C_0 - C_3 伸烷基- CH (苯基) $_2$ 、視情況經1-3個 J^3 取代之- C_0 - C_3 伸烷基- CH (C_3 - C_6 環烷基) $_2$ 、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-CO_2$ -烷基、 $-C(O)J^1$ 、 CO_2J^2 、 $-SO_2NR^{10}R^{11}$ 、視情

況經1-5個 J^3 取代之 $-SO_2$ -環烷基、視情況經1-5個 J^3 取代之 $-SO_2$ -雜環烷基、視情況經1-5個 J^3 取代之 $-SO_2$ -雜芳基、視情況經1-3個 J^3 取代之 $-SO_2$ -苯基、視情況經1-5個 J^3 取代之 $-C(O)N(H)SO_2$ -環烷基、視情況經1-5個 J^3 取代之 $-C(O)N(H)SO_2$ -雜環烷基、視情況經1-5個 J^3 取代之 $-C(O)N(H)SO_2$ -雜芳基、視情況經1-3個 J^3 取代之 $-C(O)N(H)SO_2$ -苯基、 $-N(H)SO_2$ -烷基、視情況經1-5個 J^3 取代之 $-N(H)SO_2$ -環烷基、視情況經1-5個 J^3 取代之 $-N(H)SO_2$ -雜環烷基、視情況經1-5個 J^3 取代之 $-N(H)SO_2$ -雜芳基、 $-N(H)SO_2$ -鹵代烷基或 $-C(NW_2)=N-T$ ，條件係當 Z^5 附接至氮時， Z^5 不為 $-N(H)SO_2$ -烷基、 $-N(H)SO_2$ -環烷基、 $-N(H)SO_2$ -雜環烷基、 $-N(H)SO_2$ -雜芳基或 $N(H)SO_2-C_1-C_6$ 鹵代烷基；

每一 W 獨立地係 H 、 C_1-C_3 烷基或 C_1-C_3 鹵代烷基；

T 係 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵代烷基、 C_1-C_6 羥基烷基、 C_1-C_6 烷氧基或 CN ；且

每一 Z^6 獨立地係鹵基、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 鹵代烷基、 CN 、 OH 、 C_3-C_5 環烷基、苯基或5-6員雜芳基，條件係僅一個 Z^6 可為 OH 。

實施例2之子實施例

本揭示內容之實施例2(a)係關於實施例2，其中 R^7 係基團(a)：

(a) 環烯基，其視情況經1-6個 Z^1 取代且視情況經1個 Z^4 取代。

本揭示內容之實施例2(b)係關於實施例2，其中 R^7 係基團(b)：

(b) 雜環烷基，其視情況經1-8個 Z^2 取代且視情況經1個 Z^5 取代。

本揭示內容之實施例2(c)係關於實施例2，其中 R^7 係基團(c)：

(c) 橋接含氮雜環，其視情況經1-4個 Z^2 取代且視情況經1個 Z^5 取代。

本揭示內容之實施例2(d)係關於實施例2，其中 R^7 係基團(d)：

(d) 螺環系統，其含有由一個共用螺碳原子接合之兩個含氮雜環烷基，其中該螺環系統視情況在其碳原子上經1-7個 Z^3 取代，且其中該螺環系統視情況經以下N-取代：烷基、鹵代烷基、 $-\text{SO}_2$ -烷基、 $-\text{SO}_2$ -鹵代烷基、 $-\text{CO}_2$ -烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 或經1-5個鹵素取代之 $-\text{SO}_2$ -環烷基。

本揭示內容之實施例2(e)(a)係關於實施例2(e)，其中 R^8 及 R^9 與其所附接之碳原子一起接合以形成基團(a)：

(a) 環烷基，其視情況經1-8個 Z^2 取代且視情況經1個 Z^5 或1-2個 Z^6 取代。

本揭示內容之實施例2(e)(b)係關於實施例2(e)，其中 R^8 及 R^9 與其所附接之碳原子一起接合以形成基團(b)：

(b) 雜環烷基，其視情況經1-8個 Z^2 取代且視情況經1個 Z^5 取代。

本揭示內容之實施例2(e)(c)係關於實施例2(e)，其中 R^8 及 R^9 與其所附接之碳原子一起接合以形成基團(c)：

(c) 螺環系統，其含有由一個共用螺碳原子接合之兩個環烷基，其中該螺環系統視情況經1-8個 Z^2 取代且視情況經1個 Z^5 或1-2個 Z^6 取代。

本揭示內容之實施例2(e)(d1)係關於實施例2(e)，其中 R^8 及 R^9 與其所附接之碳原子一起接合以形成基團(d1)：

(d1) 螺環系統，其含有由一個共用螺碳原子接合之一個環烷基及一個含氮雜環烷基，其中該螺環系統視情況在其碳原子上經1-8個 Z^3 取代，且其中該螺環系統亦可視情況經以下N-取代：烷基、鹵代烷基、 $-\text{SO}_2$ -烷基、 $-\text{SO}_2$ -鹵代烷基、 $-\text{CO}_2$ -烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 或經1-5個鹵素取代之 $-\text{SO}_2$ -環烷基。

本揭示內容之實施例2(e)(d2)係關於實施例2(e)，其中 R^8 及 R^9 與其所附接之碳原子一起接合以形成基團(d2)：

(d2) 螺環系統，其含有一個環烷基及一個含有-O-、-S-、-S(O)-或-S(O)₂-之雜環烷基，其中該螺環系統由一個共用螺碳原子接合，且其中該螺環系統視情況在其碳原子上經1-8個 Z^3 取代。

本揭示內容之實施例2(e)(e)係關於實施例2(e)，其中 R^8 及 R^9 與其所附接之碳原子一起接合以形成基團(e)：

(e) 螺環系統，其含有由一個共用螺碳原子接合之一個環烷基及一個橋接環，其中該螺環系統視情況經1-4個 Z^2 取代且視情況經1個 Z^5 取代。

本揭示內容之實施例2(e)(2)係關於實施例2(e)，其中：

R^8 係H或CH₃；且

R^9 係-(CY₂)₀₋₂-R¹²。

本揭示內容之實施例2(e)(2)(a)係關於實施例2(e)(2)，其中 R^{12} 係基團(a)：

(a) 飽和環烷基，其視情況經1-8個 Z^2 取代且視情況經1個 Z^5 或1-2個 Z^6 取代。

本揭示內容之實施例2(e)(2)(b)係關於實施例2(e)，其中 R^{12} 係基團(b)：

(b) 環烯基，其視情況經1-6個 Z^2 取代且視情況經1個 Z^5 取代。

本揭示內容之實施例2(e)(2)(c)係關於實施例2(e)，其中 R^{12} 係基團(c)：

(c) 雜環烷基，其視情況經1-8個 Z^2 取代且視情況經1個 Z^5 取代。

本揭示內容之實施例2(e)(2)(d)係關於實施例2(e)，其中 R^{12} 係基團

(d) :

(d) 苯基，其視情況經1-2個獨立地選自由以下組成之群之取代基取代：CN、鹵素、C₁-C₄烷基、C₁-C₄鹵代烷基、-NH₂、-N(H)C₁-C₄烷基、-N(C₁-C₄烷基)₂、視情況經苯基取代之C₁-C₄烷氧基、5-6員雜環烷基及5-6員雜芳基。

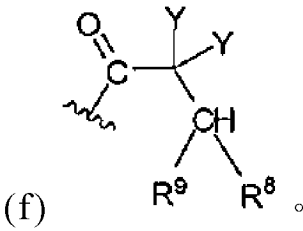
本揭示內容之實施例2(e)(2)(e)係關於實施例2(e)，其中R¹²係基團(e)：

(e) 橋接環，其視情況經1-4個Z²取代，其中該橋接環視情況經以下N-取代：烷基、鹵代烷基、-SO₂-烷基、-SO₂-鹵代烷基、-CO₂-烷基、-C(O)NR¹⁰R¹¹、-SO₂NR¹⁰R¹¹或經1-5個鹵素取代之-SO₂-環烷基。

本揭示內容之實施例2(e)(2)(g)係關於實施例2(e)，其中R¹²係基團(g)：

(g)視情況經1-3個G基團取代之烷基。

本揭示內容之實施例2(f)係關於實施例2，其中R⁷係基團(f)：



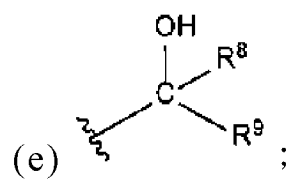
本揭示內容之實施例3係關於實施例1及2中任一者之化合物，其中：R⁷係以下基團(a)、(b)、(c)或(e)中之一者：

(a) C₅-C₆環烯基，其視情況經1-5個Z¹取代且視情況經1個Z⁴取代；

(b) 5或6員含氮雜環烷基，其視情況經1-7個Z²取代且視情況經1個Z⁵取代；

(c) 5-9員含氮橋接雜環，其視情況經1-3個Z²取代且視情況經1個Z⁵

取代；或



R^8 係H；

R^9 係 $-(CY_2)_{0-2}-R^{12}$ ；

或 R^8 及 R^9 與其所附接之碳原子一起接合以形成以下基團(a) - (e)中之一者：

(a) C_3-C_6 環烷基，其視情況經1-7個 Z^2 取代且視情況經1個 Z^5 或1-2個 Z^6 取代；

(b) 4-6員雜環烷基，其視情況經1-7個 Z^2 取代且視情況經1個 Z^5 取代；

(c) 螺環系統，其含有由一個共用螺碳原子接合之兩個 C_4-C_6 環烷基，其中該螺環系統視情況經1-7個 Z^2 取代且視情況經1個 Z^5 或1-2個 Z^6 取代；

(d1) 螺環系統，其含有由一個共用螺碳原子接合之一個 C_4-C_6 環烷基及一個4-6員含氮雜環烷基，其中該螺環系統視情況在其碳原子上經1-7個 Z^3 取代，且其中該螺環系統視情況經以下N-取代： C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵代烷基、 $-SO_2-C_1-C_6$ 烷基、 $-SO_2-C_1-C_6$ 鹵代烷基、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-SO_2NR^{10}R^{11}$ 或經1-4個鹵素取代之 $-SO_2-C_3-C_6$ 環烷基；

(d2) 螺環系統，其含有一個環烷基及一個含有-O-、-S-、-S(O)-或-S(O)₂-之雜環烷基，其中該螺環系統由一個共用螺碳原子接合，且其中該螺環系統視情況在其碳原子上經1-7個 Z^3 取代；或

(e) 螺環系統，其含有由一個共用螺碳原子接合之一個環烷基及一個

橋接環，其中該螺環系統視情況經1-3個 Z^2 取代；

R^{10} 係H、 C_1 - C_3 烷基或 C_1 - C_3 鹵代烷基；

R^{11} 係H、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 鹵代烷基、 C_1 - C_4 氰基烷基、 C_2 - C_4 炔基、 $-C_1$ - C_4 伸烷基- $C(O)$ - NH_2 、 $-C_1$ - C_4 伸烷基- $C(O)$ - $N(H)$ - C_1 - C_4 烷基、 $-C_1$ - C_4 伸烷基- $C(O)$ - $N(C_1$ - C_4 烷基) $_2$ 、 $-C_0$ - C_4 伸烷基- $C(O)$ - O - C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 羥基烷基、視情況經1-4個 J^3 取代之 $-C_0$ - C_4 伸烷基-苯基、視情況經1-4個 J^3 取代之 $-C_1$ - C_3 伸烷基- SO_2 -苯基、 $-C_1$ - C_3 伸烷基- SO_2 - C_1 - C_6 烷基、 $-C_1$ - C_3 伸烷基- NH - SO_2 - C_1 - C_6 烷基、 $-C_1$ - C_4 伸烷基- C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 烷氧基羰基、視情況經1-4個 J^3 取代之 $-C_0$ - C_4 伸烷基- C_3 - C_6 環烷基、視情況經1-4個 J^3 取代之 $-C_0$ - C_4 伸烷基-5-6員雜環烷基、視情況經1-4個 J^3 取代之 $-C_0$ - C_4 伸烷基-5-6員雜芳基或視情況經1-4個 J^3 取代之 $-C(O)$ -苯基；

R^{12} 係以下基團(a)-(e)中之一者：

(a) 飽和 C_3 - C_6 環烷基，其視情況經1-7個 Z^2 取代且視情況經1個 Z^5 或1-2個 Z^6 取代；

(b) C_5 - C_6 環烯基，其視情況經1-5個 Z^2 取代且視情況經1個 Z^5 取代；

(c) 4-6員雜環烷基，其視情況經1-7個 Z^2 取代且視情況經1個 Z^5 取代；

(d) 苯基，其視情況經1-2個獨立地選自由以下組成之群之取代基取代：CN、鹵素、 C_1 - C_4 烷基及 C_1 - C_4 鹵代烷基；或

(e) 5-10員橋接碳環或雜環，其中該5-10員橋接碳環或雜環各自視情況經1-3個 Z^2 取代，且其中該橋接雜環視情況經以下N-取代： C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵代烷基、 $-SO_2$ - C_1 - C_6 烷基、 $-SO_2$ - C_1 - C_6 鹵代烷基、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-SO_2NR^{10}R^{11}$ 或經1-4個鹵素取代之 $-SO_2$ - C_3 - C_6 環烷基；

J^1 係視情況經1-4個 J^3 取代之 C_1-C_5 烷基、 $-C_1-C_5$ 伸烷基- C_1-C_5 烷氧基、 C_1-C_5 氰基烷基、 C_1-C_5 羥基烷基、視情況經1-3個 J^3 取代之 C_0-C_3 伸烷基- C_3-C_6 環烷基、視情況經1-3個 J^3 取代之 C_0-C_3 伸烷基-苯基、視情況經1-3個 J^3 取代之 $-C_0-C_3$ 伸烷基-5-6員雜芳基、視情況經1-3個 J^3 取代之 $-C_0-C_3$ 伸烷基-4-6員雜環烷基；

J^2 係H、 C_1-C_5 烷基或 C_1-C_5 鹵代烷基；

每一 J^3 獨立地係鹵素、 C_1-C_5 烷基、 C_1-C_5 鹵代烷基、OH、視情況經1-3個鹵素取代之 C_1-C_5 烷氧基、CN、4-6員雜環烷基、 $-S(O)_2-C_1-C_5$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-N(H)-C_1-C_5$ 烷基或 $-N(C_1-C_5\text{烷基})_2$ ，條件係當 J^3 附接至氮時， J^3 不為鹵素、OH、CN、 NH_2 、 $-N(H)-C_1-C_5$ 烷基或 $-N(C_1-C_5\text{烷基})_2$ ；

每一Y獨立地係H、D、F、Cl、 C_1-C_2 烷基或 C_1-C_2 鹵代烷基，或2個Y基團與其所附接之碳原子一起接合以形成視情況經1-3個鹵素取代之 C_3-C_4 環烷基；

每一 Z^1 獨立地係CN、鹵素、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 鹵代烷基；

每一 Z^2 獨立地係CN、鹵素、 C_1-C_6 烷基、烷氧基、視情況經1-3個鹵素取代之 C_3-C_6 環烷基、環丙基、羥基烷基或 C_1-C_6 鹵代烷基，條件係當 Z^2 附接至氮時， Z^2 不為CN、F、Cl、烷氧基；

每一 Z^3 獨立地係CN、F、Cl、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 鹵代烷基；

Z^4 係 $-SO_2-C_1-C_6$ 烷基、視情況經1-3個鹵素取代之 $-SO_2-C_3-C_6$ 環烷基、 $-SO_2-C_1-C_6$ 鹵代烷基、 $-N(H)SO_2-C_1-C_6$ 烷基、視情況經1-3個鹵素取代之 $-N(H)SO_2-C_3-C_6$ 環烷基或 $-N(H)SO_2-C_1-C_6$ 鹵代烷基；

Z^5 係 $-C_1-C_2$ 伸烷基- C_1-C_2 烷氧基、視情況經1-3個 J^3 取代之 $-C_0-C_2$ 伸烷基-苯基、 $-SO_2-C_1-C_6$ 烷基、 $-SO_2-C_1-C_6$ 鹵代烷基、視情況經1-3個 J^3 取代之

-SO₂-(C₃-C₆環烷基)、視情況經1-3個J³取代之-SO₂-4-6員雜環烷基、視情況經1-3個J³取代之-SO₂-5-6員雜芳基、-C(O)N(H)SO₂-C₁-C₆烷基、-C(O)N(H)SO₂-C₁-C₆鹵代烷基、視情況經1-3個J³取代之-C(O)N(H)SO₂-C₃-C₆環烷基、視情況經1-3個J³取代之-C(O)N(H)SO₂-4-6員雜環烷基、視情況經1-3個J³取代之-C(O)N(H)SO₂-5-6員雜芳基、視情況經1-3個J³取代之-C₀-C₃伸烷基-CH(苯基)₂、視情況經1-3個J³取代之-C₀-C₃伸烷基-CH(C₃-C₆環烷基)₂、-C(O)NR¹⁰R¹¹、-C(O)J¹、-CO₂J²、-SO₂NR¹⁰R¹¹、視情況經1-3個J³取代之-SO₂-C₃-C₆環烷基、視情況經1-3個J³取代之-SO₂-苯基、-N(H)SO₂-C₁-C₆烷基、視情況經1-3個J³取代之-N(H)SO₂-C₃-C₆環烷基、-N(H)SO₂-C₁-C₆鹵代烷基或C(NH₂)=N-T；條件係當Z⁵附接至氮時，Z⁵不為-N(H)SO₂-C₁-C₆烷基、視情況經1-3個J³取代之-N(H)SO₂-C₃-C₆環烷基或-N(H)SO₂-C₁-C₆鹵代烷基；

T係C₁-C₃烷基、C₁-C₃鹵代烷基、C₁-C₃羥基烷基、C₁-C₃烷氧基或CN；且

每一Z⁶獨立地係鹵基、C₁-C₂烷基、C₁-C₂鹵代烷基、CN、OH、C₃-C₆環烷基、苯基或5-6員雜芳基，條件係僅一個Z⁶可為OH。

實施例3之子實施例

本揭示內容之實施例3(a)係關於實施例3，其中R⁷係基團(a)：

(a) C₅-C₆環烯基，其視情況經1-5個Z¹取代且視情況經1個Z⁴取代。

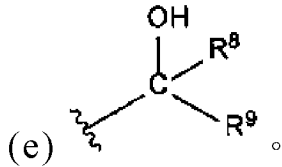
本揭示內容之實施例3(b)係關於實施例3，其中R⁷係基團(b)：

(b) 5或6員含氮雜環烷基，其視情況經1-7個Z²取代且視情況經1個Z⁵取代。

本揭示內容之實施例3(c)係關於實施例3，其中R⁷係基團(c)：

(c) 5-9員含氮橋接雜環，其視情況經1-3個 Z^2 取代且視情況經1個 Z^5 取代。

本揭示內容之實施例3(e)係關於實施例3，其中 R^7 係基團(e)：



本揭示內容之實施例3(e)(a)係關於實施例3(e)，其中 R^8 及 R^9 與其所附接之碳原子一起接合以形成基團(a)：

(a) C_3 - C_6 環烷基，其視情況經1-7個 Z^2 取代且視情況經1個 Z^5 或1-2個 Z^6 取代。

本揭示內容之實施例3(e)(a)係關於實施例3(e)，其中 R^8 及 R^9 與其所附接之碳原子一起接合以形成基團(b)：

(b) 4-6員雜環烷基，其視情況經1-7個 Z^2 取代且視情況經1個 Z^5 取代。

本揭示內容之實施例3(e)(c)係關於實施例3(e)，其中 R^8 及 R^9 與其所附接之碳原子一起接合以形成基團(c)：

(c) 螺環系統，其含有由一個共用螺碳原子接合之兩個 C_4 - C_6 環烷基，其中該螺環系統視情況經1-7個 Z^2 取代且視情況經1個 Z^5 或1-2個 Z^6 取代。

本揭示內容之實施例3(e)(d1)係關於實施例3(e)，其中 R^8 及 R^9 與其所附接之碳原子一起接合以形成基團(d1)：

(d1) 螺環系統，其含有由一個共用螺碳原子接合之一個 C_4 - C_6 環烷基及一個4-6員含氮雜環烷基，其中該螺環系統視情況在其碳原子上經1-7個 Z^3 取代，且其中該螺環系統視情況經以下N-取代： C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵代

烷基、 $-\text{SO}_2\text{-C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-\text{SO}_2\text{-C}_1\text{-C}_6$ 鹵代烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 或經1-4個鹵素取代之 $-\text{SO}_2\text{-C}_3\text{-C}_6$ 環烷基。

本揭示內容之實施例3(e)(d2)係關於實施例3(e)，其中 R^8 及 R^9 與其所附接之碳原子一起接合以形成基團(d2)：

(d2) 螺環系統，其含有一個環烷基及一個含有 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 之雜環烷基，其中該螺環系統由一個共用螺碳原子接合，且其中該螺環系統視情況在其碳原子上經1-7個 Z^3 取代。

本揭示內容之實施例3(e)(e)係關於實施例3(e)，其中 R^8 及 R^9 與其所附接之碳原子一起接合以形成基團(e)：

(e) 螺環系統，其含有由一個共用螺碳原子接合之一個環烷基及一個橋接環，其中該螺環系統視情況經1-3個 Z^2 取代。

本揭示內容之實施例3(e)(2)係關於實施例3(e)，其中 R^8 係H；且 R^9 係 $-(\text{CY}_2)_{0-2}\text{-R}^{12}$ 。

本揭示內容之實施例3(e)(2)(a)係關於實施例3(e)(2)，其中 R^{12} 係基團(a)：

(a) 飽和 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 環烷基，其視情況經1-7個 Z^2 取代且視情況經1個 Z^5 或1-2個 Z^6 取代。

本揭示內容之實施例3(e)(2)(b)係關於實施例3(e)(2)，其中 R^{12} 係基團(b)：

(b) $\text{C}_5\text{-C}_6$ 環烯基，其視情況經1-5個 Z^2 取代且視情況經1個 Z^5 取代。

本揭示內容之實施例3(e)(2)(c)係關於實施例3(e)(2)，其中 R^{12} 係基團(c)：

(c) 4-6員雜環烷基，其視情況經1-7個 Z^2 取代且視情況經1個 Z^5 取

代。

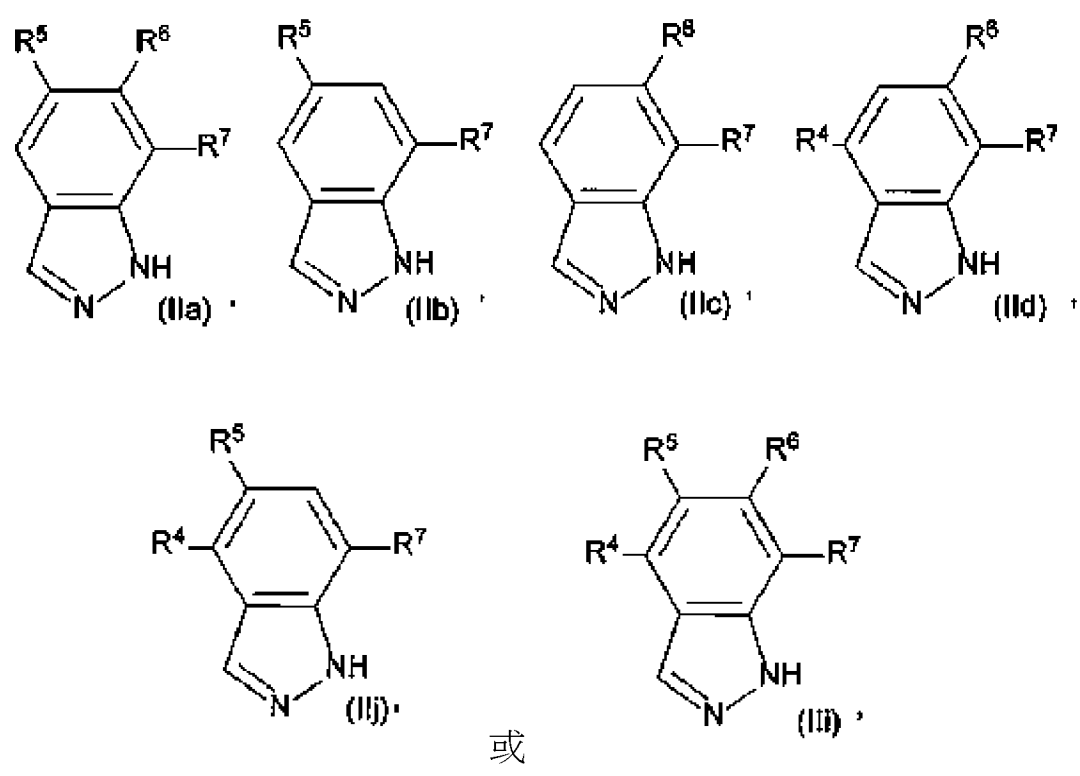
本揭示內容之實施例3(e)(2)(d)係關於實施例3(e)(2)，其中R¹²係基團(d)：

(d) 苯基，其視情況經1-2個獨立地選自由以下組成之群之取代基取代：CN、鹵素、C₁-C₄烷基及C₁-C₄鹵代烷基。

本揭示內容之實施例3(e)(2)(e)係關於實施例3(e)(2)，其中R¹²係基團(e)：

(e) 5-10員橋接碳環或雜環，其中該5-10員橋接碳環或雜環各自視情況經1-3個Z²取代，且其中該橋接雜環視情況經以下N-取代：C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵代烷基、-SO₂-C₁-C₆烷基、-SO₂-C₁-C₆鹵代烷基、-C(O)NR¹⁰R¹¹、-SO₂NR¹⁰R¹¹或經1-4個鹵素取代之-SO₂-C₃-C₆環烷基。

本揭示內容之實施例4係關於實施例1-3中任一者具有式(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IIj)或(IIi)中之一者之化合物：



或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構物、異構物或氘化類似物，其中：

R^4 、 R^5 及 R^6 各自獨立地係F、Cl、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 鹵代烷基、視情況經1-3個F取代之 $-OCH_3$ 或環丙基；

或 R^4 及 R^5 在二者均存在時與其所附接之碳原子一起接合以形成4-6員碳環，該4-6員碳環視情況經1-4個選自由以下組成之群之取代基取代：F、Cl、 C_1 - C_3 烷基及 C_1 - C_3 鹵代烷基；

或 R^4 及 R^5 在二者均存在時與其所附接之碳原子一起接合以形成5-6員雜環，該5-6員雜環含有1或2個氧原子且視情況經1-4個選自由以下組成之群之取代基取代：F、Cl、 C_1 - C_3 烷基及 C_1 - C_3 鹵代烷基；

或 R^5 及 R^6 在二者均存在時與其所附接之碳原子一起接合以形成4-6員碳環，該4-6員碳環視情況經1-4個選自由以下組成之群之取代基取代：F、Cl、 C_1 - C_3 烷基及 C_1 - C_3 鹵代烷基；

或 R^5 及 R^6 在二者均存在時與其所附接之碳原子一起接合以形成5-6員雜環，該5-6員雜環含有1或2個氧原子且視情況經1-4個選自由以下組成之群之取代基取代：F、Cl、 C_1 - C_3 烷基及 C_1 - C_3 鹵代烷基。

實施例4之子實施例

本揭示內容之實施例4(b)係關於根據實施例4具有式(IIa)之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構物、異構物或氘化類似物，其中： R^5 及 R^6 各自獨立地係F、Cl、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 鹵代烷基或視情況經1-3個F取代之 $-OCH_3$ 。

本揭示內容之實施例4(c)係關於根據實施例4具有式(IIb)之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構物、異構物或氘化類似物，

其中： R^5 係F、Cl、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 鹵代烷基或視情況經1-3個F取代之- OCH_3 。

本揭示內容之實施例4(d)係關於根據實施例4具有具有式(IIc)之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構物、異構物或氘化類似物，其中： R^6 係F、Cl、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 鹵代烷基或視情況經1-3個F取代之- OCH_3 。

本揭示內容之實施例4(e)係關於根據實施例4具有具有式(IIId)之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構物、異構物或氘化類似物，其中： R^4 及 R^6 各自獨立地係F、Cl、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 鹵代烷基或視情況經1-3個F取代之- OCH_3 。

本揭示內容之實施例4(f)係關於根據實施例4具有具有式(IIj)之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構物、異構物或氘化類似物，其中： R^4 及 R^5 各自獨立地係F、Cl、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 鹵代烷基或視情況經1-3個F取代之- OCH_3 。

本揭示內容之實施例4(g)係關於根據實施例4具有具有式(IIi)之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構物、異構物或氘化類似物，其中： R^4 、 R^5 及 R^6 各自獨立地係F、Cl、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 鹵代烷基或視情況經1-3個F取代之- OCH_3 。

本揭示內容之實施例5係關於根據實施例4之化合物，其中：

R^4 、 R^5 及 R^6 各自獨立地係F、Cl、視情況經1-3個F取代之甲基、視情況經1-3個F取代之- OCH_3 或環丙基；

或 R^4 及 R^5 在二者均存在時與其所附接之碳原子一起接合以形成4-6員碳環，該4-6員碳環視情況經1-4個選自由以下組成之群之取代基取代：

F、Cl、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CFH}_2$ 、 $-\text{CF}_2\text{H}$ 及 $-\text{CF}_3$ ；

或 R^4 及 R^5 在二者均存在時與其所附接之碳原子一起接合以形成5員雜環，該5員雜環含有1-2個氧原子且視情況經1-4個選自由以下組成之群之取代基取代：F、Cl、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CFH}_2$ 、 $-\text{CF}_2\text{H}$ 及 $-\text{CF}_3$ ；

或 R^5 及 R^6 在二者均存在時與其所附接之碳原子一起接合以形成4-6員碳環，該4-6員碳環視情況經1-4個選自由以下組成之群之取代基取代：F、Cl、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CFH}_2$ 、 $-\text{CF}_2\text{H}$ 及 $-\text{CF}_3$ ；

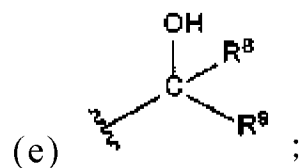
或 R^5 及 R^6 在二者均存在時與其所附接之碳原子一起接合以形成5員雜環，該5員雜環含有1-2個氧原子且視情況經1-4個選自由以下組成之群之取代基取代：F、Cl、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CFH}_2$ 、 $-\text{CF}_2\text{H}$ 及 $-\text{CF}_3$ ；

R^7 係以下基團(a)、(b)、(c)或(e)中之一者：

(a) 環己烯基，其視情況經1-4個 Z^1 取代且視情況經1個 Z^4 取代；

(b) 6員含氮雜環烷基，其視情況經1-6個 Z^2 取代且視情況經1個 Z^5 取代；

(c) 8-9員含氮橋接雜環，其視情況經1-2個 Z^2 取代且視情況經1個 Z^5 取代；或



R^8 係H；

R^9 係 $-(\text{CY}_2)_{0-2}-\text{R}^{12}$ ；

或 R^8 及 R^9 與其所附接之碳原子一起接合以形成以下基團(a) - (e)中之一者：

(a) C_3 - C_6 環烷基，其視情況經1-7個 Z^2 取代且視情況經1個 Z^5 或1-2個

Z^6 取代；

(b) 4-6員含氮雜環烷基，其視情況經1-6個 Z^2 取代且視情況經1個 Z^5 取代；

(c) 螺環系統，其含有由一個共用螺碳原子接合之兩個 C_4-C_6 環烷基，其中該螺環系統視情況經1-6個 Z^2 取代且視情況經1個 Z^5 或1-2個 Z^6 取代；

(d1) 螺環系統，其含有由一個共用螺碳原子接合之一個 C_4-C_6 環烷基及一個4-6員含氮雜環烷基，其中該螺環系統視情況在其碳原子上經1-6個 Z^3 取代，且其中該螺環系統視情況經以下N-取代： C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵代烷基、 $-SO_2-C_1-C_6$ 烷基、視情況經1-3個鹵素取代之 $-SO_2-C_3-C_6$ 環烷基或 $-SO_2-C_1-C_6$ 鹵代烷基；或

(d2) 螺環系統，其含有一個 C_4-C_6 環烷基及一個含有-O-、-S-、-S(O)-或-S(O)₂-之4-6員雜環烷基，其中該螺環系統由一個共用螺碳原子接合，且其中該螺環系統視情況在其碳原子上經1-6個 Z^3 取代；或

(e) 螺環系統，其含有由一個共用螺碳原子接合之一個 C_4-C_6 環烷基及一個7-10員橋接環，其中該螺環系統視情況經1-2個 Z^2 取代；

R^{10} 係H、 C_1-C_2 烷基或 C_1-C_2 鹵代烷基；

R^{11} 係H、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 鹵代烷基、 C_1-C_4 氰基烷基、 C_2-C_4 炔基、 $-C_1-C_4$ 伸烷基-C(O)-NH₂、 $-C_1-C_4$ 伸烷基-C(O)-N(H)- C_1-C_4 烷基、 $-C_1-C_4$ 伸烷基-C(O)-N(C_1-C_4 烷基)₂、 $-C_0-C_4$ 伸烷基-C(O)-O- C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 羥基烷基、視情況經1-3個 J^3 取代之 $-C_0-C_4$ 伸烷基苯基、視情況經1-3個 J^3 取代之 $-C_1-C_3$ 伸烷基-SO₂-苯基、 $-C_1-C_3$ 伸烷基-SO₂- C_1-C_6 烷基、 $-C_1-C_3$ 伸烷基-NH-SO₂- C_1-C_6 烷基、 $-C_1-C_4$ 伸烷基- C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷氧基

羰基、視情況經1-3個 J^3 取代之 $-C_0-C_4$ 伸烷基- C_3-C_6 環烷基、視情況經1-3個 J^3 取代之 $-C_0-C_4$ 伸烷基- C_3-C_6 雜環烷基、視情況經1-3個 J^3 取代之 $-C_0-C_4$ 伸烷基-5-6員雜芳基或視情況經1-3個 J^3 取代之 $-C(O)$ -苯基；

R^{12} 係以下基團(a) - (e)中之一者：

(a) 飽和 C_3-C_8 環烷基，其視情況經1-6個 Z^2 取代且視情況經1個 Z^5 或1-2個 Z^6 取代；

(b) C_5-C_6 環烯基，其視情況經1-6個 Z^2 取代且視情況經1個 Z^5 取代；

(c) 4-6員含氮雜環烷基，其視情況經1-6個 Z^2 取代且視情況經1個 Z^5 取代；

(d) 苯基，其視情況經1-2個 Z^2 取代；或

(e) 6-9員橋接碳環或含氮雜環，其中該橋接碳環或含氮雜環各自視情況經1-2個 Z^2 取代，且其中6-9員橋接含氮雜環視情況經以下N-取代： C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 鹵代烷基、 $-SO_2-C_1-C_4$ 烷基、 $-SO_2-C_1-C_4$ 鹵代烷基、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-SO_2NR^{10}R^{11}$ 或視情況經1-3個鹵素取代之 $-SO_2-C_3-C_6$ 環烷基；

J^1 係視情況經1-4個 J^3 取代之 C_1-C_4 烷基、 $-C_1-C_4$ 伸烷基- C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 氰基烷基、 C_1-C_4 羥基烷基、視情況經1-3個 J^3 取代之 C_0-C_3 伸烷基- C_3-C_6 環烷基、視情況經1-3個 J^3 取代之 C_0-C_3 伸烷基-苯基、視情況經1-3個 J^3 取代之 $-C_0-C_3$ 伸烷基-5-6員雜芳基、視情況經1-3個 J^3 取代之 $-C_0-C_3$ 伸烷基-4-6員雜環烷基；

J^2 係H、 C_1-C_4 烷基或 C_1-C_4 鹵代烷基；

每一 J^3 獨立地係鹵素、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 鹵代烷基、OH、視情況經1-3個鹵素取代之 C_1-C_4 烷氧基、CN、4-6員雜環烷基、 $-S(O)_2-C_1-C_4$ 烷

基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{H})-\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基、 $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_4\text{烷基})_2$ ，條件係當 J^3 附接至氮時， J^3 不為鹵素、 OH 、 CN 、 NH_2 、 $-\text{N}(\text{H})-\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基或 $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_4\text{烷基})_2$ ；

每一 Y 獨立地係 H 、 D 、 F 、 CH_3 、 $-\text{CFH}_2$ 、 $-\text{CF}_2\text{H}$ 或 $-\text{CF}_3$ ，或2個 Y 基團與其所附接之碳原子一起接合以形成視情況經1-3個 F 取代之 C_3-C_4 環烷基；

每一 Z^1 獨立地係 CN 、 F 、 Cl 、 C_1-C_4 烷基或 C_1-C_4 鹵代烷基；

每一 Z^2 獨立地係 CN 、 F 、 Cl 、 C_1-C_4 烷基或 C_1-C_4 鹵代烷基；

每一 Z^3 獨立地係 CN 、 F 、 Cl 、 C_1-C_4 烷基或 C_1-C_4 鹵代烷基；

Z^4 係 $-\text{SO}_2-\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基、視情況經1-3個鹵素取代之 $-\text{SO}_2-\text{C}_3-\text{C}_6$ 環烷基、 $-\text{SO}_2-\text{C}_1-\text{C}_4$ 鹵代烷基、 $-\text{N}(\text{H})\text{SO}_2-\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基、視情況經1-3個鹵素取代之 $-\text{N}(\text{H})\text{SO}_2-\text{C}_3-\text{C}_6$ 環烷基或 $-\text{N}(\text{H})\text{SO}_2-\text{C}_1-\text{C}_4$ 鹵代烷基；

Z^5 係 $-\text{C}_1-\text{C}_2$ 伸烷基、 $-\text{C}_1-\text{C}_2$ 烷氧基、視情況經1-3個 J^3 取代之 $-\text{C}_0-\text{C}_1$ 伸烷基、 $-\text{SO}_2-\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基、 $-\text{SO}_2-\text{C}_1-\text{C}_4$ 鹵代烷基、視情況經1-3個 J^3 取代之 $-\text{SO}_2-\text{C}_3-\text{C}_6$ 環烷基、視情況經1-3個 J^3 取代之 $-\text{SO}_2-5-6$ 員雜環烷基、視情況經1-3個 J^3 取代之 $-\text{SO}_2-5-6$ 員雜芳基、視情況經1-3個 J^3 取代之 $-\text{SO}_2$ -苯基、 $-(\text{CO})\text{N}(\text{H})\text{SO}_2-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{SO}_2-\text{C}_1-\text{C}_6$ 鹵代烷基、視情況經1-3個 J^3 取代之 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{SO}_2-\text{C}_3-\text{C}_6$ 環烷基、視情況經1-3個 J^3 取代之 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{SO}_2-4-6$ 員雜環烷基、視情況經1-3個 J^3 取代之 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{SO}_2-5-6$ 員雜芳基、視情況經1-3個 J^3 取代之 $-\text{C}_0-\text{C}_2$ 伸烷基、 $-\text{CH}(\text{苯基})_2$ 、視情況經1-3個 J^3 取代之 $-\text{C}_0-\text{C}_2$ 伸烷基、 $-\text{CH}(\text{C}_3-\text{C}_6\text{環烷基})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{J}^1$ 、 CO_2J^2 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、視情況經1-3個鹵素取代之 $-\text{SO}_2-\text{C}_3-\text{C}_6$ 環烷基、 $-\text{CO}_2$ -烷基、 COJ^1 、 $-\text{CO}_2\text{J}^2$ 、 $-\text{N}(\text{H})\text{SO}_2-\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基、視情況經1-3個 J^3 取代之 $-\text{N}(\text{H})\text{SO}_2-\text{C}_3-\text{C}_6$ 環烷基、 $-\text{N}(\text{H})\text{SO}_2-\text{C}_1-\text{C}_4$ 鹵代烷基或

$C(NH_2)=N-T$ ，條件係當 Z^5 附接至氮時， Z^5 不為 $-N(H)SO_2-C_1-C_4$ 烷基、視情況經1-3個 J^3 取代之 $-N(H)SO_2-C_3-C_6$ 環烷基或 $-N(H)SO_2-C_1-C_4$ 鹵代烷基；且

T係 C_1-C_2 烷基、 C_1-C_2 鹵代烷基、 C_1-C_2 羥基烷基、 C_1-C_2 烷氧基或CN；

且每一 Z^6 獨立地係鹵基、 C_1-C_2 烷基、 C_1-C_2 鹵代烷基、CN、OH、 C_3-C_6 環烷基、苯基或5-6員雜芳基，條件係僅一個 Z^6 可為OH。

實施例5之子實施例

本揭示內容之實施例5(a)係關於實施例5，其中 R^7 係基團(a)：

(a) 環己烯基，其視情況經1-4個 Z^1 取代且視情況經1個 Z^4 取代。

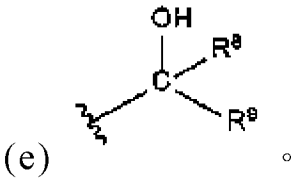
本揭示內容之實施例5(b)係關於實施例5，其中 R^7 係基團(b)：

(b) 6員含氮雜環烷基，其視情況經1-6個 Z^2 取代且視情況經1個 Z^5 取代。

本揭示內容之實施例5(c)係關於實施例5，其中 R^7 係基團(c)：

(c) 8-9員含氮橋接雜環，其視情況經1-2個 Z^2 取代且視情況經1個 Z^5 取代。

本揭示內容之實施例5(e)係關於實施例5，其中 R^7 係基團(e)：



本揭示內容之實施例5(e)(a)係關於實施例5(e)，其中 R^8 及 R^9 與其所附接之碳原子一起接合以形成基團(a)：

(a) C_3-C_6 環烷基，其視情況經1-7個 Z^2 取代且視情況經1個 Z^5 或1-2個 Z^6 取代。

本揭示內容之實施例5(e)(b)係關於實施例5(e)，其中 R^8 及 R^9 與其所附接之碳原子一起接合以形成基團(b)：

(b) 4-6員含氮雜環烷基，其視情況經1-6個 Z^2 取代且視情況經1個 Z^5 取代。

本揭示內容之實施例5(e)(c)係關於實施例5(e)，其中 R^8 及 R^9 與其所附接之碳原子一起接合以形成基團(c)：

(c) 螺環系統，其含有由一個共用螺碳原子接合之兩個 C_4 - C_6 環烷基，其中該螺環系統視情況經1-6個 Z^2 取代且視情況經1個 Z^5 或1-2個 Z^6 取代。

本揭示內容之實施例5(e)(d1)係關於實施例5(e)，其中 R^8 及 R^9 與其所附接之碳原子一起接合以形成基團(d1)：

(d1) 螺環系統，其含有由一個共用螺碳原子接合之一個 C_4 - C_6 環烷基及一個4-6員含氮雜環烷基，其中該螺環系統視情況在其碳原子上經1-6個 Z^3 取代，且其中該螺環系統視情況經以下N-取代： C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵代烷基、 $-SO_2$ - C_1 - C_6 烷基、視情況經1-3個鹵素取代之 $-SO_2$ - C_3 - C_6 環烷基或 $-SO_2$ - C_1 - C_6 鹵代烷基。

本揭示內容之實施例5(e)(d2)係關於實施例5(e)，其中 R^8 及 R^9 與其所附接之碳原子一起接合以形成基團(d2)：

(d2) 螺環系統，其含有一個 C_4 - C_6 環烷基及一個含有-O-、-S-、-S(O)-或-S(O)₂-之4-6員雜環烷基，其中該螺環系統由一個共用螺碳原子接合，且其中該螺環系統視情況在其碳原子上經1-6個 Z^3 取代。

本揭示內容之實施例5(e)(e)係關於實施例5(e)，其中 R^8 及 R^9 與其所附接之碳原子一起接合以形成基團(e)：

(e) 螺環系統，其含有由一個共用螺碳原子接合之一個C₄-C₆環烷基及一個7-10員橋接環，其中該螺環系統視情況經1-2個Z²取代。

本揭示內容之實施例5(e)(2)係關於實施例5(e)，其中：

R⁸係H；且

R⁹係-(CY₂)₀₋₂-R¹²。

本揭示內容之實施例5(e)(2)(a)係關於實施例5(e)(2)，其中R¹²係基團(a)：

(a) 飽和C₃-C₈環烷基，其視情況經1-6個Z²取代且視情況經1個Z⁵或1-2個Z⁶取代。

本揭示內容之實施例5(e)(2)(b)係關於實施例5(e)(2)，其中R¹²係基團(b)：

(b) C₅-C₆環烯基，其視情況經1-6個Z²取代且視情況經1個Z⁵取代。

本揭示內容之實施例5(e)(2)(c)係關於實施例5(e)(2)，其中R¹²係基團(c)：

(c) 4-6員含氮雜環烷基，其視情況經1-6個Z²取代且視情況經1個Z⁵取代。

本揭示內容之實施例5(e)(2)(d)係關於實施例5(e)(2)，其中R¹²係基團(d)：

(d) 苯基，其視情況經1-2個Z²取代。

本揭示內容之實施例5(e)(2)(e)係關於實施例5(e)(2)，其中R¹²係基團(e)：

(e) 6-9員橋接碳環或含氮雜環，其中該橋接碳環或含氮雜環各自視情況經1-2個Z²取代，且其中6-9員橋接含氮雜環視情況經以下N-取代：

C₁-C₄烷基、C₁-C₄鹵代烷基、-SO₂-C₁-C₄烷基、-SO₂-C₁-C₄鹵代烷基、-C(O)NR¹⁰R¹¹、-SO₂NR¹⁰R¹¹或視情況經1-3個鹵素取代之-SO₂-C₃-C₆環烷基。

本揭示內容之實施例6係關於實施例4，其中：

R⁴及R⁵當二者均存在時與其所附接之碳原子一起接合以形成4-6員碳環或含有1-2個氧原子之5-6員雜環，每一環視情況在其碳原子上經1-4個選自由以下組成之群之取代基取代：F、Cl、-CH₃、-CFH₂、-CF₂H、-CF₃、-O-CH₃、-O-CFH₂、-OCF₂H及-OCF₃；

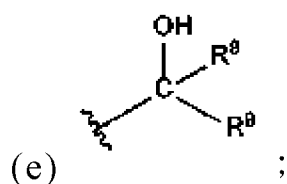
R⁶係F、Cl、-CH₃、-CFH₂、-CF₂H、-CF₃、-O-CH₃、-O-CFH₂、-OCF₃或環丙基；

R⁷係以下基團(a)、(b)、(c)或(e)中之一者：

(a) 環己烯基，其視情況經1-3個Z¹取代且視情況經1個Z⁴取代；

(b) 6員含氮雜環烷基，其視情況經1-5個Z²取代且視情況經1個Z⁵取代；

(c) 含有1-2個氮原子之8員橋接雜環，該8員橋接雜環視情況經1個Z²取代且視情況經1個Z⁵取代；或



R⁸係H；

R⁹係-(CY₂)₀₋₂-R¹²；

或R⁸及R⁹與其所附接之碳原子一起接合以形成以下基團(a) - (e)中之一者：

(a) C₃-C₆環烷基，其視情況經1-6個Z²取代且視情況經1個Z⁵或1-2個

Z^6 取代；

(b) 4-6員含氮雜環烷基，其視情況經1-5個 Z^2 取代且視情況經1個 Z^5 取代；

(c) 螺環系統，其含有由一個共用螺碳原子接合之兩個 C_4-C_6 環烷基，其中該螺環系統視情況經1-6個 Z^2 取代且視情況經1個 Z^5 或1-2個 Z^6 取代；

(d1) 螺環系統，其含有由一個共用螺碳原子接合之一個 C_4-C_6 環烷基及一個4-6員含氮雜環烷基，其中該螺環系統視情況在其碳原子上經1-5個 Z^3 取代，且其中該螺環系統視情況經以下N-取代： C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵代烷基、 $-SO_2-C_1-C_6$ 烷基、視情況經1-3個鹵素取代之 $-SO_2-C_3-C_6$ 環烷基或 $-SO_2-C_1-C_6$ 鹵代烷基；或

(d2) 螺環系統，其含有一個 C_4-C_6 環烷基及一個含有-O-、-S-、-S(O)-或-S(O)₂-之4-6員雜環烷基，其中該螺環系統由一個共用螺碳原子接合，且其中該螺環系統視情況在其碳原子上經1-5個 Z^3 取代；或

(e) 螺環系統，其含有由一個共用螺碳原子接合之一個 C_4-C_6 環烷基及一個7-10員橋接環，其中該螺環系統視情況經1個 Z^2 取代；

R^{12} 係以下基團(a) - (e)中之一者：

(a) 飽和 C_3-C_8 環烷基，其視情況經1-6個 Z^2 取代且視情況經1個 Z^5 或1-2個 Z^6 取代；

(b) C_5-C_6 環烯基，其視情況經1-3個 Z^2 取代且視情況經1個 Z^5 取代；

(c) 4-6員含氮雜環烷基，其視情況經1-5個 Z^2 取代且視情況經1個 Z^5 取代；

(d) 苯基，其視情況經1-2個 Z^2 取代；

(e1) 5-10員橋接碳環，其中該橋接碳環視情況經1個 Z^2 取代；或

(e2) 6-9員橋接含氮雜環，其視情況經以下N-取代： C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 鹵代烷基、 $-SO_2$ - C_1 - C_3 烷基、 $-SO_2$ - C_1 - C_3 鹵代烷基、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-SO_2NR^{10}R^{11}$ 或視情況經1-3個鹵素取代之 $-SO_2$ - C_3 - C_6 環烷基；

每一Y獨立地係H、D、F、 CH_3 、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2H$ 或 $-CF_3$ ，或2個Y基團與其所附接之碳原子一起接合以形成視情況經1-2個F取代之 C_3 - C_4 環烷基；且

每一 Z^6 獨立地係F、 C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 鹵代烷基、CN、OH、 C_3 - C_6 環烷基、苯基或6員雜芳基，條件係僅一個 Z^6 可為OH。

實施例6之子實施例

本揭示內容之實施例6(a)係關於實施例6，其中 R^7 係基團(a)：

(a) 環己烯基，其視情況經1-3個 Z^1 取代且視情況經1個 Z^4 取代。

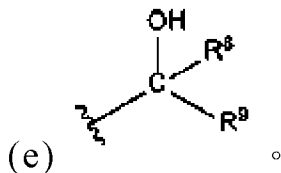
本揭示內容之實施例6(b)係關於實施例6，其中 R^7 係基團(b)：

(b) 6員含氮雜環烷基，其視情況經1-5個 Z^2 取代且視情況經1個 Z^5 取代。

本揭示內容之實施例6(c)係關於實施例6，其中 R^7 係基團(c)：

(c) 含有1-2個氮原子之8員橋接雜環，該8員橋接雜環視情況經1個 Z^2 取代且進一步視情況經1個 Z^5 取代。

本揭示內容之實施例6(e)係關於實施例6，其中 R^7 係基團(e)：



本揭示內容之實施例6(e)(1)(a)係關於實施例6(e)，其中 R^8 及 R^9 與其所附接之碳原子一起接合以形成基團(a)：

(a) C_3 - C_6 環烷基，其視情況經1-6個 Z^2 取代且視情況經1個 Z^5 或1-2個 Z^6 取代；

本揭示內容之實施例6(e)(1)(b)係關於實施例6(e)，其中 R^8 及 R^9 與其所附接之碳原子一起接合以形成基團(b)：

(b) 4-6員含氮雜環烷基，其視情況經1-5個 Z^2 取代且視情況經1個 Z^5 取代。

本揭示內容之實施例6(e)(1)(c)係關於實施例6(e)，其中 R^8 及 R^9 與其所附接之碳原子一起接合以形成基團(c)：

(c) 螺環系統，其含有由一個共用螺碳原子接合之兩個 C_4 - C_6 環烷基，其中該螺環系統視情況經1-6個 Z^2 取代且視情況經1個 Z^5 或1-2個 Z^6 取代。

本揭示內容之實施例6(e)(1)(d1)係關於實施例6(e)，其中 R^8 及 R^9 與其所附接之碳原子一起接合以形成基團(d1)：

(d1) 螺環系統，其含有由一個共用螺碳原子接合之一個 C_4 - C_6 環烷基及一個4-6員含氮雜環烷基，其中該螺環系統視情況在其碳原子上經1-5個 Z^3 取代，且其中該螺環系統視情況經以下N-取代： C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵代烷基、 $-SO_2$ - C_1 - C_6 烷基、視情況經1-3個鹵素取代之 $-SO_2$ - C_3 - C_6 環烷基或 $-SO_2$ - C_1 - C_6 鹵代烷基。

本揭示內容之實施例6(e)(1)(d2)係關於實施例6(e)，其中 R^8 及 R^9 與其所附接之碳原子一起接合以形成基團(d2)：

(d2) 螺環系統，其含有一個 C_4 - C_6 環烷基及一個含有-O-、-S-、-S(O)-或-S(O)₂-之4-6員雜環烷基，其中該螺環系統由一個共用螺碳原子接合，且其中該螺環系統視情況在其碳原子上經1-5個 Z^3 取代。

本揭示內容之實施例6(e)(1)(e)係關於實施例6(e)，其中 R^8 及 R^9 與其所附接之碳原子一起接合以形成基團(e)：

(e) 螺環系統，其含有由一個共用螺碳原子接合之一個 C_4 - C_6 環烷基及一個7-10員橋接環，其中該螺環系統視情況經1個 Z^2 取代。

本揭示內容之實施例6(e)(2)係關於實施例6(e)，其中 R^8 係H；且 R^9 係 $-(CY_2)_{0-2}-R^{12}$ 。

本揭示內容之實施例6(e)(2)(a)係關於實施例6(e)(2)，其中 R^{12} 係基團(a)：

(a) 飽和 C_3 - C_8 環烷基，其視情況經1-6個 Z^2 取代且視情況經1個 Z^5 或1-2個 Z^6 取代。

本揭示內容之實施例6(e)(2)(a)係關於實施例6(e)(2)，其中 R^{12} 係基團(b)：

(b) C_5 - C_6 環烯基，其視情況經1-3個 Z^2 取代且視情況經1個 Z^5 取代。

本揭示內容之實施例6(e)(2)(c)係關於實施例6(e)(2)，其中 R^{12} 係基團(c)：

(c) 4-6員含氮雜環烷基，其視情況經1-5個 Z^2 取代且視情況經1個 Z^5 取代。

本揭示內容之實施例6(e)(2)(d)係關於實施例6(e)(2)，其中 R^{12} 係基團(d)：

(d) 苯基，其視情況經1-2個 Z^2 取代。

本揭示內容之實施例6(e)(2)(e1)係關於實施例6(e)(2)，其中 R^{12} 係基團(e1)：

(e1) 5-10員橋接碳環，其中該橋接碳環視情況經1個 Z^2 取代。

本揭示內容之實施例6(e)(2)(e2)係關於實施例6(e)(2)，其中R¹²係基團(e2)：

(e2) 6-9員橋接含氮雜環，其視情況經以下N-取代：C₁-C₃烷基、C₁-C₃鹵代烷基、-SO₂-C₁-C₃烷基、-SO₂-C₁-C₃鹵代烷基、-C(O)NR¹⁰R¹¹、-SO₂NR¹⁰R¹¹或視情況經1-3個鹵素取代之-SO₂-C₃-C₆環烷基。

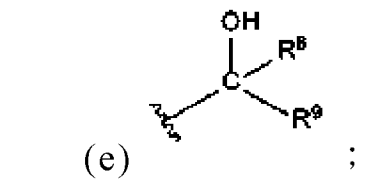
本揭示內容之實施例7係關於實施例4，其中：

R⁵及R⁶當二者均存在時與其所附接之碳原子一起接合以形成4-6員碳環或含有1-2個氧原子之5-6員雜環，每一環視情況在其碳原子上經1-4個選自由以下組成之群之取代基取代：F、Cl、-CH₃、-CFH₂、-CF₂H、-CF₃、-OCH₃、-OCFH₂及-OCF₃；

R⁶係F、Cl、-CH₃、-CFH₂、-CF₂H、-CF₃、-OCH₃、-OCFH₂、-OCF₃或環丙基；

R⁷係以下基團(a)、(b)、(c)或(e)中之一者：

- (a) 環己烯基，其視情況經1-3個Z¹取代且視情況經1個Z⁴取代；
- (b) 6員含氮雜環烷基，其視情況經1-4個Z²取代且視情況經1個Z⁵取代；
- (c) 含有1-2個氮原子之8員橋接雜環，該8員橋接雜環視情況經1個Z⁵N-取代；或



R⁸係H；
R⁹係-(CY₂)₀₋₂-R¹²；
或R⁸及R⁹與其所附接之碳原子一起接合以形成以下基團(a) - (e)中之

一者：

(a) C_3 - C_6 環烷基，其視情況經1-6個 Z^2 取代且視情況經1個 Z^5 或1-2個 Z^6 取代；

(b) 4-6員含氮雜環烷基，其視情況經1-5個 Z^2 取代且視情況經1個 Z^5 取代；

(c) 螺環系統，其含有由一個共用螺碳原子接合之兩個 C_4 - C_6 環烷基，其中該螺環系統視情況經1-6個 Z^2 取代且視情況經1個 Z^5 或1-2個 Z^6 取代；

(d1) 螺環系統，其含有由一個共用螺碳原子接合之一個 C_4 - C_6 環烷基及一個4-6員含氮雜環烷基，其中該螺環系統視情況在其碳原子上經1-5個 Z^3 取代，且其中該螺環系統亦可視情況經以下N-取代： C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵代烷基、 $-SO_2$ - C_1 - C_6 烷基、視情況經1-3個鹵素取代之 $-SO_2$ - C_3 - C_6 環烷基或 $-SO_2$ - C_1 - C_6 鹵代烷基；或

(d2) 螺環系統，其含有一個 C_4 - C_6 環烷基及一個含有-O-、-S-、-S(O)-或-S(O)₂-之4-6員雜環烷基，其中該螺環系統由一個共用螺碳原子接合，且其中該螺環系統視情況在其碳原子上經1-5個 Z^3 取代；或

(e) 螺環系統，其含有由一個共用螺碳原子接合之一個 C_4 - C_6 環烷基及一個7-10員橋接環，其中該螺環系統視情況經1個 Z^2 取代；

R^{12} 係以下基團(a) - (e)中之一者：

(a1) 飽和 C_3 - C_6 環烷基，其視情況經1-5個 Z^2 取代且視情況經1個 Z^5 或1-2個 Z^6 取代；

(a2) 立方烷；

(b) C_5 - C_6 環烯基，其視情況經1-3個 Z^2 取代且視情況經1個 Z^5 取代；

(c) 4-6員含氮雜環烷基，其視情況經1-5個 Z^2 取代且視情況經1個 Z^5 取代；

(d) 苯基，其視情況經1-2個 Z^2 取代；或

(e) 5-10員橋接碳環，其中該橋接碳環視情況經1個 Z^2 取代；

每一Y獨立地係H、F、 CH_3 、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2H$ 或 $-CF_3$ ，或2個Y基團與其所附接之碳原子一起接合以形成環丙基或環丁基；

每一 Z^1 獨立地係CN、F、Cl、 C_1 - C_4 烷基或 C_1 - C_4 鹵代烷基；

每一 Z^2 獨立地係CN、F、Cl、 C_1 - C_4 烷基或 C_1 - C_4 鹵代烷基；

每一 Z^3 獨立地係CN、F、Cl、 C_1 - C_4 烷基或 C_1 - C_4 鹵代烷基；

Z^4 係 $-SO_2$ - C_1 - C_4 烷基、視情況經1-3個鹵素取代之 $-SO_2$ - C_3 - C_6 環烷基、 $-SO_2$ - C_1 - C_4 鹵代烷基、 $-N(H)SO_2$ - C_1 - C_4 烷基、視情況經1-3個鹵素取代之 $-N(H)SO_2$ - C_3 - C_6 環烷基或 $-N(H)SO_2$ - C_1 - C_4 鹵代烷基；

Z^5 係 $-SO_2$ - C_1 - C_4 烷基、 SO_2 - C_1 - C_4 鹵代烷基、視情況經1-3個 J^3 取代之 $-SO_2$ - C_3 - C_6 環烷基、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-CO_2$ -烷基、 COJ^1 、 CO_2J^2 、 $-N(H)SO_2$ - C_1 - C_4 烷基、視情況經1-3個 J^3 取代之 $-N(H)SO_2$ - C_3 - C_6 環烷基或 $-N(H)SO_2$ - C_1 - C_4 鹵代烷基，條件係當 Z^5 附接至氮時， Z^5 不為 $-N(H)SO_2$ - C_1 - C_4 烷基或視情況經1-3個鹵素取代之 $-N(H)SO_2$ - C_3 - C_6 環烷基；且

每一 Z^6 獨立地係F、視情況經1-3個F取代之 CH_3 、CN、OH、 C_3 - C_4 環烷基、苯基或6員雜芳基，條件係僅一個 Z^6 可為OH。

實施例7之子實施例

本揭示內容之實施例7(a)係關於實施例7，其中 R^7 係基團(a)：

(a) 環己烯基，其視情況經1-3個 Z^1 取代且視情況經1個 Z^4 取代。

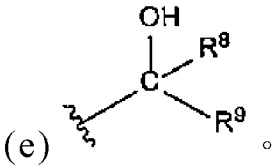
本揭示內容之實施例7(b)係關於實施例7，其中 R^7 係基團(b)：

(b) 6員含氮雜環烷基，其視情況經1-4個 Z^2 取代且視情況經1個 Z^5 取代。

本揭示內容之實施例7(c)係關於實施例7，其中 R^7 係基團(c)：

(c) 含有1-2個氮原子之8員橋接雜環，該8員橋接雜環視情況經1個 Z^5 N-取代。

本揭示內容之實施例7(e)係關於實施例7，其中 R^7 係基團(e)：



本揭示內容之實施例7(e)(a)係關於實施例7(e)，其中或 R^8 及 R^9 與其所附接之碳原子一起接合以形成基團(a)：

(a) C_3 - C_6 環烷基，其視情況經1-6個 Z^2 取代且視情況經1個 Z^5 或1-2個 Z^6 取代。

本揭示內容之實施例7(e)(b)係關於實施例7(e)，其中或 R^8 及 R^9 與其所附接之碳原子一起接合以形成基團(b)：

(b) 4-6員含氮雜環烷基，其視情況經1-5個 Z^2 取代且視情況經1個 Z^5 取代。

本揭示內容之實施例7(e)(c)係關於實施例7(e)，其中或 R^8 及 R^9 與其所附接之碳原子一起接合以形成基團(c)：

(c) 螺環系統，其含有由一個共用螺碳原子接合之兩個 C_4 - C_6 環烷基，其中該螺環系統視情況經1-6個 Z^2 取代且視情況經1個 Z^5 或1-2個 Z^6 取代。

本揭示內容之實施例7(e)(d1)係關於實施例7(e)，其中或 R^8 及 R^9 與其所附接之碳原子一起接合以形成基團(d1)：

(d1) 螺環系統，其含有由一個共用螺碳原子接合之一個C₄-C₆環烷基及一個4-6員含氮雜環烷基，其中該螺環系統視情況在其碳原子上經1-5個Z³取代，且其中該螺環系統視情況經以下N-取代：C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵代烷基、-SO₂-C₁-C₆烷基、視情況經1-3個鹵素取代之-SO₂-C₃-C₆環烷基或-SO₂-C₁-C₆鹵代烷基。

本揭示內容之實施例7(e)(d2)係關於實施例7(e)，其中或R⁸及R⁹與其所附接之碳原子一起接合以形成基團(d2)：

(d2) 螺環系統，其含有一個C₄-C₆環烷基及一個含有-O-、-S-、-S(O)-或-S(O)₂-之4-6員雜環烷基，其中該螺環系統由一個共用螺碳原子接合，且其中該螺環系統視情況在其碳原子上經1-5個Z³取代。

本揭示內容之實施例7(e)(e)係關於實施例7(e)，其中或R⁸及R⁹與其所附接之碳原子一起接合以形成基團(e)：

(e) 螺環系統，其含有由一個共用螺碳原子接合之一個C₄-C₆環烷基及一個7-10員橋接環，其中該螺環系統視情況經1個Z²取代。

本揭示內容之實施例7(e)(2)係關於實施例7(e)，其中R⁸係H；且R⁹係-(CY₂)₀₋₂-R¹²。

本揭示內容之實施例7(e)(2)(a1)係關於實施例7(e)(2)，其中R¹²係基團(a1)：

(a1)飽和C₃-C₆環烷基，其視情況經1-5個Z²取代且視情況經1個Z⁵或1-2個Z⁶取代。

本揭示內容之實施例7(e)(2)(a2)係關於實施例7(e)(2)，其中R¹²係基團(a2)：

(a2)立方烷。

本揭示內容之實施例7(e)(2)(b)係關於實施例7(e)(2)，其中 R^{12} 係基團

(b)：

(b) C_5 - C_6 環烯基，其視情況經1-3個 Z^2 取代且視情況經1個 Z^5 取代。

本揭示內容之實施例7(e)(2)(c)係關於實施例7(e)(2)，其中 R^{12} 係基團

(c)：

(c) 4-6員含氮雜環烷基，其視情況經1-5個 Z^2 取代且視情況經1個 Z^5 取代。

本揭示內容之實施例7(e)(2)(d)係關於實施例7(e)(2)，其中 R^{12} 係基團

(d)：

(d) 苯基，其視情況經1-2個 Z^2 取代。

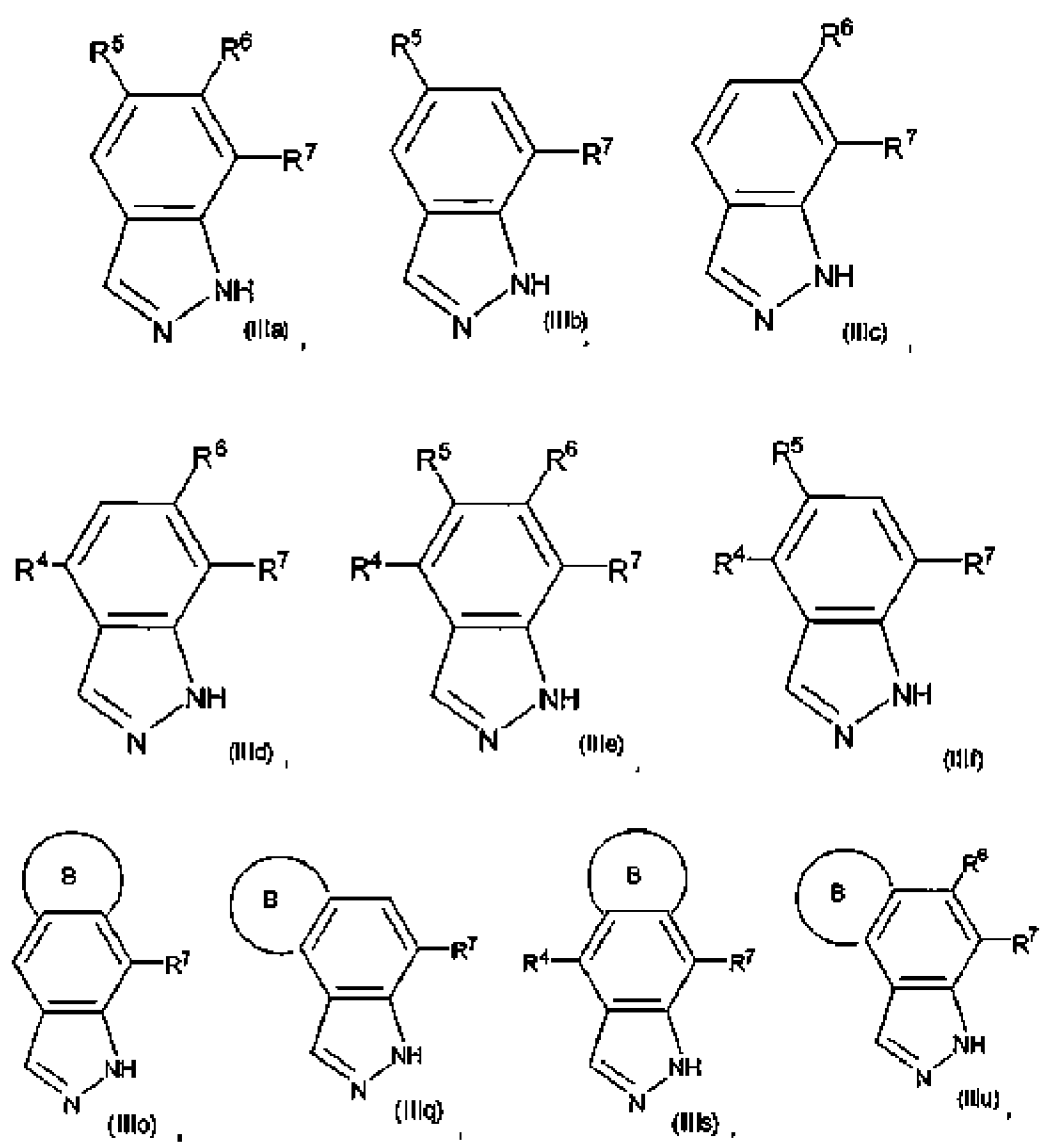
本揭示內容之實施例7(e)(2)(e)係關於實施例7(e)(2)，其中 R^{12} 係基團

(e)：

(e) 5-10員橋接碳環，其中該橋接碳環視情況經1個 Z^2 取代

本揭示內容之實施例8係關於具有具有下式中之任一者之實施例1-

4：



或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構物、異構物或氘化類似物，其中：

R⁴、R⁵及R⁶各自獨立地係F、Cl、-CH₃、-CFH₂、-CF₂H、-CF₃、-OCH₃、-OCFH₂、-OCF₂H或-OCF₃；

環B係4-6員碳環或含有1-2個氧原子之5員雜環，其中每一環視情況在其碳原子上經1-4個選自由以下組成之群之取代基取代：F、Cl、-CH₃、-CFH₂、-CF₂H、-CF₃、-OCH₃、-OCFH₂、-OCF₂H及-OCF₃。

實施例8之子實施例

本揭示內容之實施例8(a)係關於實施例8，其具有式(IIIa)。

本揭示內容之實施例8(a)(1)係關於實施例8(a)，其中 R^5 係Cl且 R^6 係Cl。

本揭示內容之實施例8(a)(3)係關於實施例8(a)，其中 R^5 係F且 R^6 係Cl。

本揭示內容之實施例8(a)(4)係關於實施例8(a)，其中 R^5 係F且 R^6 係F。

本揭示內容之實施例8(a)(5)係關於實施例8(a)，其中 R^5 係Cl且 R^6 係 CH_3 。

本揭示內容之實施例8(b)係關於實施例8，其具有式(IIIb)。

本揭示內容之實施例8(b)(1)係關於實施例8(b)，其中 R^5 係Cl。

本揭示內容之實施例8(b)(2)係關於實施例8(b)，其中 R^5 係F。

本揭示內容之實施例8(b)(3)係關於實施例8(b)，其中 R^5 係 CH_3 。

本揭示內容之實施例8(c)係關於實施例8，其具有式(IIIc)。

本揭示內容之實施例8(d)係關於實施例8，其具有式(IIId)。

本揭示內容之實施例8(e)係關於實施例8，其具有式(IIIe)。

本揭示內容之實施例8(f)係關於實施例8，其具有式(IIIf)。

本揭示內容之實施例8(g)係關於實施例8 具有式(IIIg)。

本揭示內容之實施例8(g)(1)係關於實施例8(g)，其中環B係視情況在其碳原子上經1-4個選自由以下組成之群之取代基取代之4員碳環：F、Cl、 $-CH_3$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CF_3$ 。

本揭示內容之實施例8(h)係關於實施例8，其具有式(IIIh)。

本揭示內容之實施例8(h)(1)係關於實施例8(h)，其中環B係視情況在其碳原子上經1-4個選自由以下組成之群之取代基取代之4員碳環：F、

Cl、-CH₃、-CFH₂、-CF₂H、-CF₃。

本揭示內容之實施例8(i)係關於實施例8，其具有式(III_s)。

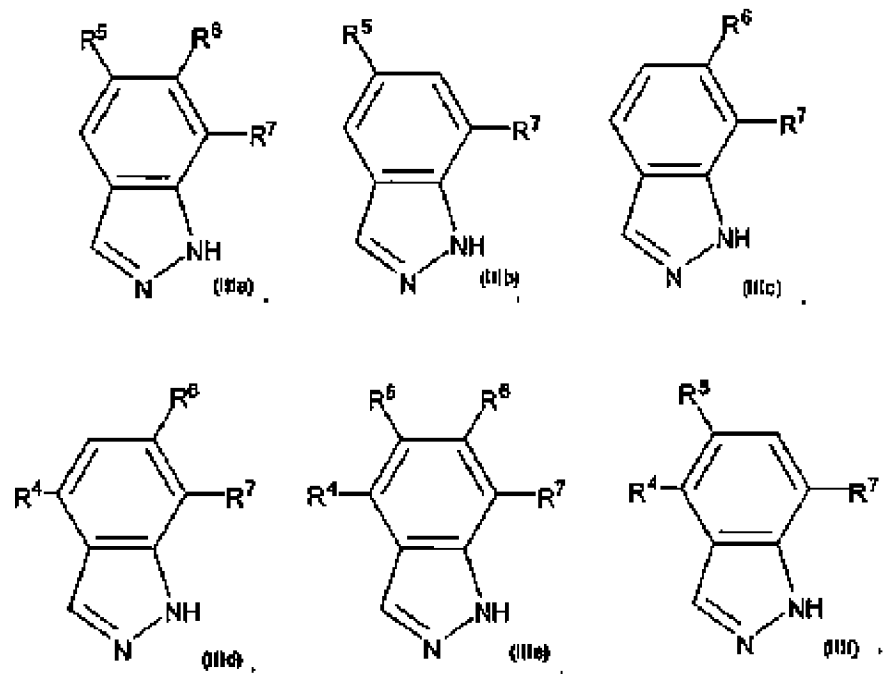
本揭示內容之實施例8(i)(1)係關於實施例8(i)，其中環B係視情況在其碳原子上經1-4個選自由以下組成之群之取代基取代之4員碳環：F、Cl、-CH₃、-CFH₂、-CF₂H、-CF₃。

本揭示內容之實施例8(j)係關於實施例8，其具有式(III_u)。

本揭示內容之實施例8(j)(1)係關於實施例8(j)，其中環B係視情況在其碳原子上經1-4個選自由以下組成之群之取代基取代之4員碳環：F、Cl、-CH₃、-CFH₂、-CF₂H、-CF₃。

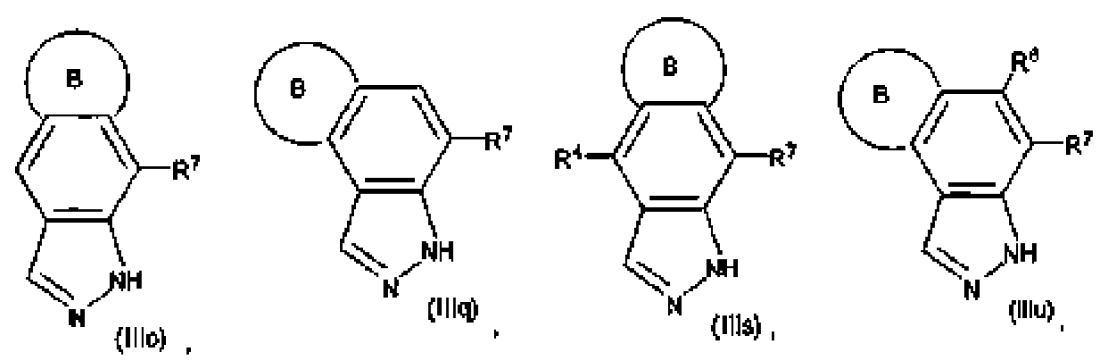
本揭示內容之實施例9係關於實施例1-8中之任一者，其中R⁴係H；R⁵係Cl；且R⁶係H、Cl或F。

本揭示內容之實施例10係關於實施例8，其具有下式其中之一者：



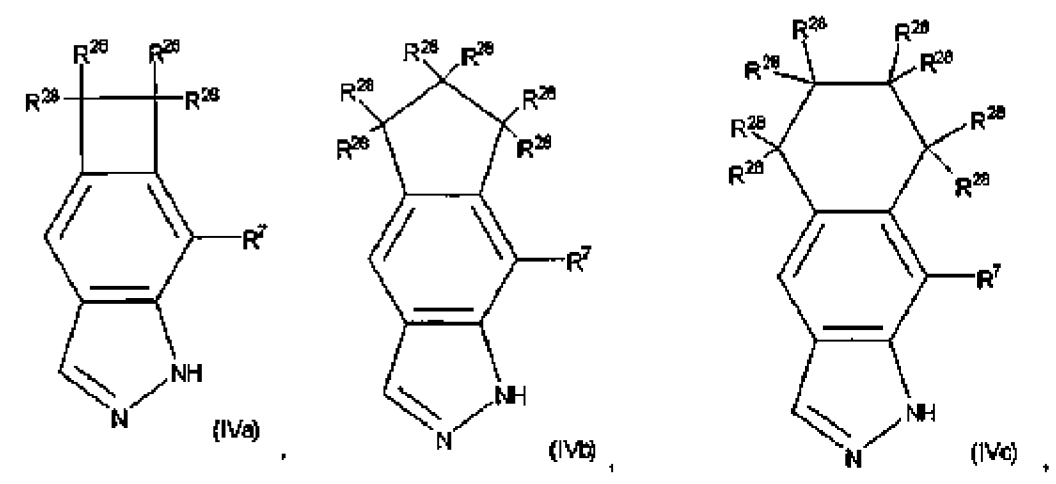
或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構物、異構物或氘化類似物。

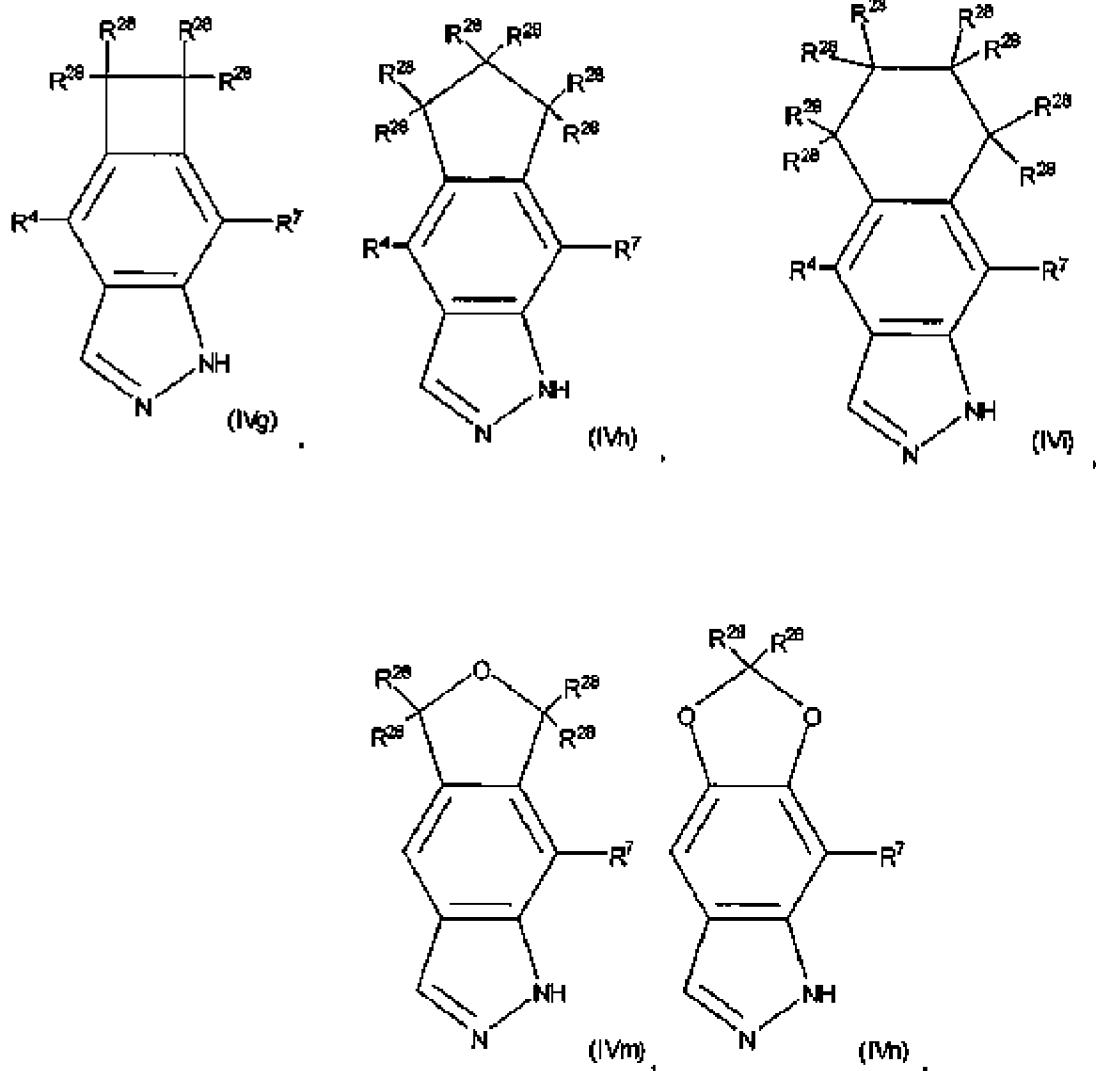
本揭示內容之實施例11係關於實施例8，其具有下式中之一者：



或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構物、異構物或氘化類似物。

本揭示內容之實施例12係關於實施例11，其具有下式中之一者：





或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構物、異構物或氘化類似物，其中每一 R^{28} 獨立地係H、F、Cl、 $-CH_3$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2H$ 或 $-CF_3$ ，條件係每一式中不多於三個 R^{28} 基團不為H。

實施例12之子實施例

本揭示內容之實施例12(a)(1)係關於實施例12，其具有式(IVa)，其中每一 R^{28} 獨立地係H、F、Cl、 $-CH_3$ 。

本揭示內容之實施例12(a)(2)係關於實施例12，其具有式(IVa)，其中每一 R^{28} 係H。

本揭示內容之實施例12(b)(1)係關於實施例12，其具有式(IVb)，其

中每一 R^{28} 獨立地係H、F、Cl、 $-CH_3$ 。

本揭示內容之實施例12(b)(2)係關於實施例12，其具有式(IVb)，其中每一 R^{28} 係H。

本揭示內容之實施例12(c)(1)係關於實施例12，其具有式(IVc)，其中每一 R^{28} 獨立地係H、F、Cl、 $-CH_3$ 。

本揭示內容之實施例12(c)(2)係關於實施例12，其具有式(IVc)，其中每一 R^{28} 係H。

本揭示內容之實施例12(d)係關於實施例12，其具有式(IVg)，其中每一 R^{28} 獨立地係H、F、Cl、 $-CH_3$ 。

本揭示內容之實施例12(e)係關於實施例12，其具有式(IVg)，其中每一 R^{28} 係H。

本揭示內容之實施例12(f)係關於實施例12，其具有式(IVh)，其中每一 R^{28} 獨立地係H、F、Cl、 $-CH_3$ 。

本揭示內容之實施例12(g)係關於實施例12，其具有式(IVh)，其中每一 R^{28} 係H。

本揭示內容之實施例12(h)係關於實施例12，其具有式(IVi)，其中每一 R^{28} 獨立地係H、F、Cl、 $-CH_3$ 。

本揭示內容之實施例12(i)係關於實施例12，其具有式(IVi)，其中每一 R^{28} 係H。

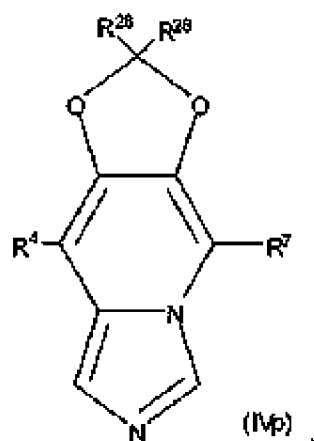
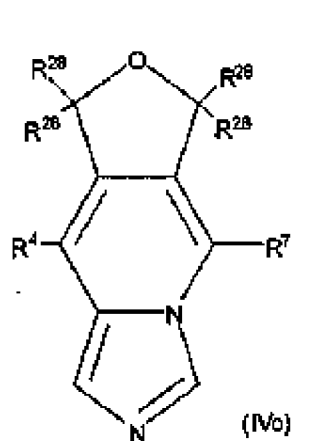
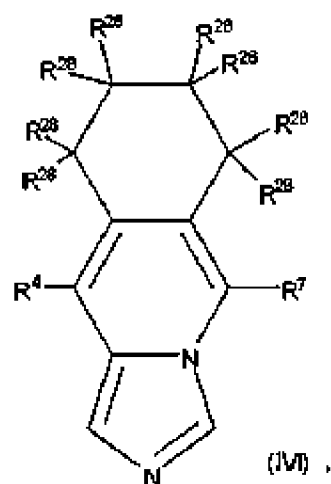
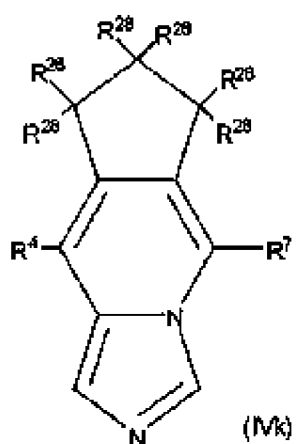
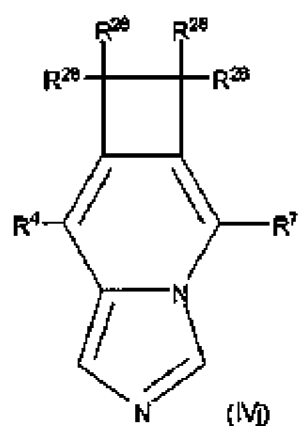
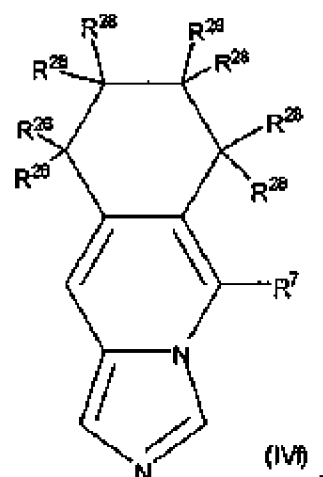
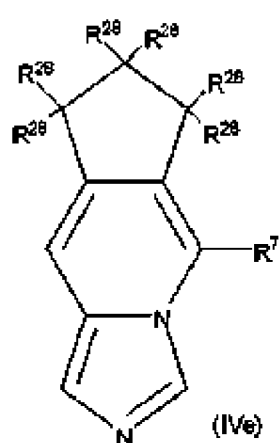
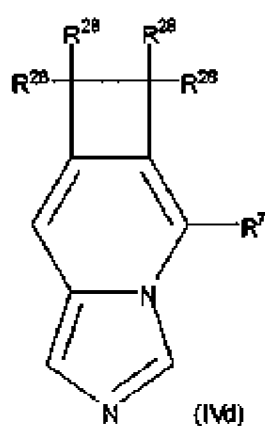
本揭示內容之實施例12(j)係關於實施例12，其具有式(IVm)，其中每一 R^{28} 獨立地係H、F、Cl、 $-CH_3$ 。

本揭示內容之實施例12(k)係關於實施例12，其具有式(IVm)，其中每一 R^{28} 係H。

本揭示內容之實施例12(l)係關於實施例12，其具有式(IVn)，其中每一 R^{28} 獨立地係H、F、Cl、 $-CH_3$ 。

本揭示內容之實施例12(m)係關於實施例12，其具有式(IVn)，其中每一 R^{28} 係H。

本揭示內容之實施例13係關於實施例1，其具有下式中之一者：



或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構物、異構物或氘化類似物，其中每一R²⁸獨立地係H、F、Cl、-CH₃、-CFH₂、-CF₂H或-CF₃，條件係每一式中不多於三個R²⁸基團不為H。

本揭示內容之實施例14係關於前述實施例及子實施例中之任一者，

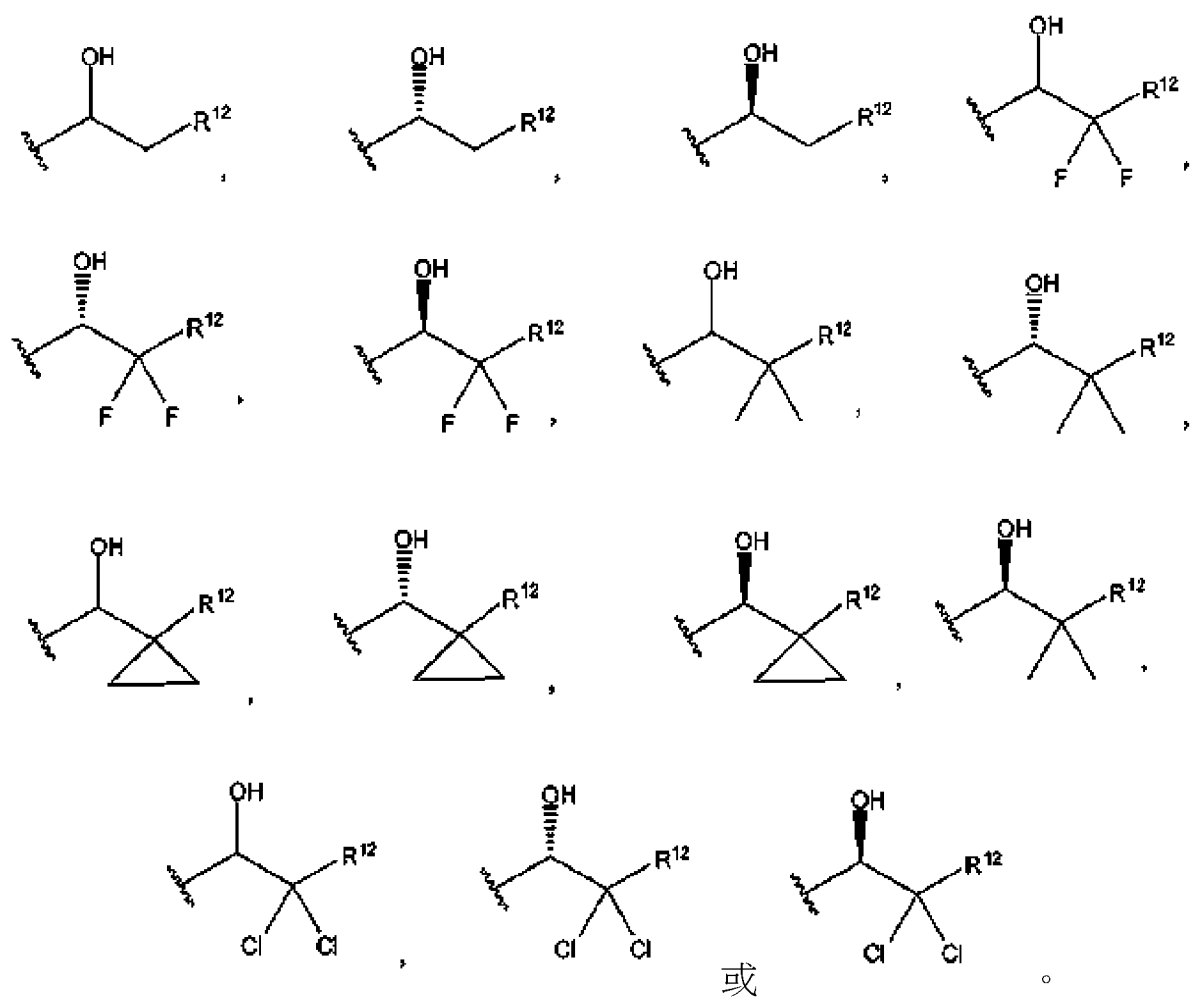
其中Z⁵係：

-C(O)-O-CH₃、-C(O)-O-CH₂CH₃、C(O)-O-C(CH₃)₃、-C(O)-(O-CH₂CF₃、-C(O)-O-CH₂CH₃、-C(O)-O-(CH₂)₂CH₃、-C(O)-O-CH(CH₃)₂、-C(O)-O-C(CH₃)₃、-C(O)-O-CH₂CH(CH₃)₂、-C(O)-O-環丙基、-C(O)-O-環丁基、-C(O)-O-環戊基、-C(O)-O-環己基、-C(O)-N(H)-SO₂-CH₃、-C(O)-N(H)-SO₂-CH₂CF₃、-C(O)-N(H)-SO₂-CH₂CH₃、-C(O)-N(H)-SO₂-(CH₂)₂CH₃、-C(O)-N(H)-SO₂-CH(CH₃)₂、-C(O)-N(H)-SO₂-C(CH₃)₃、-C(O)-N(H)-SO₂-CH₂CH(CH₃)₂、-C(O)-N(H)-SO₂-環丙基、-C(O)-N(H)-SO₂-環丁基、-C(O)-N(H)-SO₂-環戊基、-C(O)-N(H)-SO₂-環己基、-C(O)-N(H)-SO₂-苯基、-C(O)-N(H)-SO₂-四氫-2H-吡喃、-C(O)-N(H)-SO₂-四氫-2H-噻喃、-C(O)-N(H)-SO₂-六氫吡啶基、-C(O)-N(H)-SO₂-六氫吡嗪基、-C(O)-N(H)-SO₂-吡啶基、-C(O)-N(H)-SO₂-異噁唑基、-C(O)-N(H)-SO₂-噻吩基、-SO₂-CH₃、-SO₂-CH₂CH₃、-SO₂-CH₂CF₃、-SO₂-(CH₂)₂-CH₃、-SO₂-CH(CH₃)₂、-SO₂-CH₂CH(CH₃)₂、-SO₂-環丙基、-SO₂-環丁基、-SO₂-環戊基、-SO₂-環己基、-SO₂-苯基、-SO₂-四氫-2H-吡喃、-SO₂-四氫-2H-噻喃、-SO₂-吡啶基、-SO₂-異噁唑、-SO₂-噻吩、-C(O)-CH₂-OH、-C(O)(CH₂)₂-OH、-C(O)CH₂-C(CH₃)₂-OH、-CH(苯基)₂、-CH(環烷基)₂、-SO₂-N(CH₃)₂、-C(O)CH₃、-C(O)CH₂CH₃、-C(O)CH₂CF₃、-C(O)(CH₂)₂CH₃、-C(O)CH(CH₃)₂、-C(O)C(CH₃)₃、-C(O)CH₂CH(CH₃)₂、-C(O)-環丙基、-C(O)-環丁基、-C(O)-環戊基、-C(O)-環己基、-C(O)-苯基、-C(O)-四氫-2H-吡喃、-C(O)-四氫-2H-噻喃基、-C(O)-六氫吡啶基、-C(O)-六氫吡嗪基、-C(O)-吡啶基、-C(O)-異噁唑基、-C(O)-噻吩基、-C(O)N(H)CH₃、-C(O)N(H)-CH₂CF₃、-

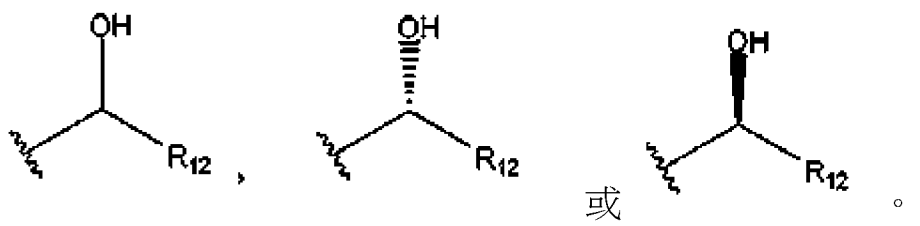
$C(O)-N(H)-CH_2CH_3$ 、 $-C(O)N(H)-(CH_2)_2CH_3$ 、 $-C(O)-N(H)-CH(CH_3)_2$ 、 $-C(O)-N(H)-C(CH_3)_3$ 、 $-C(O)-N(H)-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $C(O)-N(H)$ -環丙基、 $-C(O)-N(H)$ -環丁基、 $-C(O)-N(H)$ -環戊基、 $-C(O)-N(H)$ -環己基、 $-C(O)-N(H)$ -苯基、 $-C(O)-N(H)$ -雜環烷基、 $C(O)-N(H)$ -四氫-2H-吡喃、 $C(O)-N(H)$ -四氫-2H-噻喃、 $C(O)-N(H)$ -六氫吡啶基、 $C(O)-N(H)$ -六氫吡嗪基、 $-C(O)-N(H)$ -吡啶基、 $-C(O)-N(H)$ -異噁唑、 $-C(O)-N(H)$ -噻吩，其中 Z^5 之該環烷基、雜環烷基、苯基或雜芳基部分可視情況經1-3個獨立地選自由以下組成之群之取代基取代：F、Cl、CN或 CH_3 、 CF_3 、OH、 OCH_3 及 OCF_3 。

本揭示內容之實施例15係關於實施例1-14中之任一者，適用時包括該等實施例之子實施例中之任一者，其中 R^{11} 係 $-(CH_2)_2-CF_3$ 、 CH_2-CF_3 、 CH_3 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)$ -苯基、 $-C(O)-N(H)$ 丙基、 $-C_3-C_6$ 環烷基、視情況經0-2個 J^3 取代之苯基、 $-(CH_2)_{0-1}$ 環丙基、 $-(CH_2)_{0-1}$ 環丁基、 $-(CH_2)_{0-1}$ 環戊基、 $-(CH_2)_{0-1}$ 環己基、 $-(CH_2)_{0-1}$ 四氫-2H-噻喃1,1-二氧化物、 $-(CH_2)_{0-1}$ 四氫-2H-吡喃、 $-(CH_2)_{0-1}$ 氧雜環丁烷、 $-(CH_2)_{0-1}$ 嗎啉基、 $-(CH_2)_{0-1}$ 硫嗎啉基1,1-二氧化物、 $-(CH_2)_{0-1}$ 異噁唑啉1,1-二氧化物、 CH_3-CN 、甲氧基甲基、甲氧基丙基、甲氧基乙基、嗎啉基、吡啶基、視情況經1-3個甲基取代之 $-C(O)$ 異噁唑基、視情況經1-3個F取代之苯基、Cl、烷氧基、CN、視情況經1-3個獨立地選自由F、Cl、烷氧基及CN組成之群之取代基取代之 $-SO_2$ -苯基。

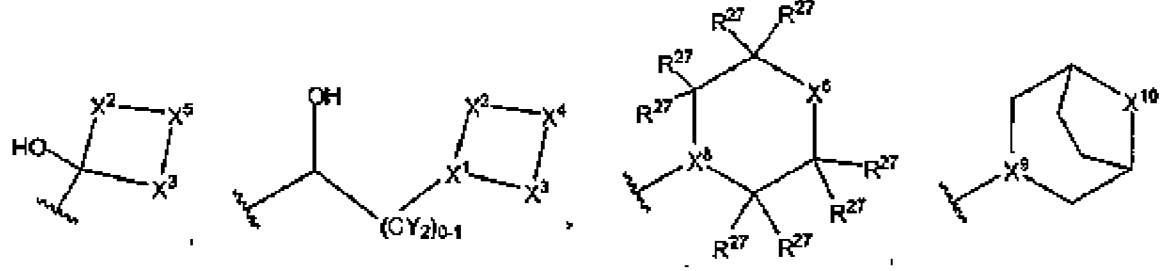
本揭示內容之實施例16係關於實施例1-15中之任一者，適用時包括該等實施例之子實施例中之任一者，其中 R^7 係：

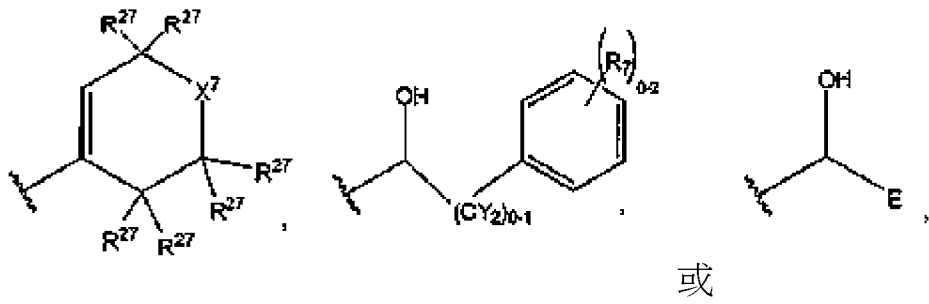


本揭示內容之實施例17係關於實施例1-15中之任一者，適用時包括該等實施例之子實施例中之任一者，其中 R^7 係：



本揭示內容之實施例18係關於實施例1-5及8-13中之任一者，包括實施例4及8之子實施例中之任一者，其中 R^7 係以下基團中之一者：

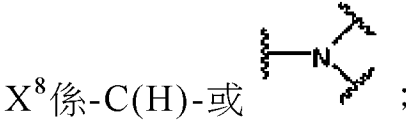




其中：

E係二環[2.2.2]辛烷-1-基、二環[2.2.1]庚-1-基、1-氟二環[2.2.2]辛-1-基、(1r,2R,4S,5r,6R,8S)-四環[3.3.1.02,4.06,8]壬-9-基、(1s,5s)-二環[3.3.1]壬-9-基、立方烷-1-基、二環[1.1.1]戊-2-基、金剛烷基、(1R,5S)-8-氮雜二環[3.2.1]辛基、(1R,5S)-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛基或(1R,5S)-3-氮雜二環[3.2.1]辛烷；

- X¹係-CR¹³-；
- X²係-C(R¹⁴)₂-或-C(R¹⁴)₂-C(R¹⁴)₂-；
- X³係-C(R¹⁴)₂-或-C(R¹⁴)₂-C(R¹⁴)₂-；
- X⁴係-N(R¹⁵)-或-C(R¹⁶)(R¹⁷)-；
- X⁵係-N(R¹⁸)-或-C(R¹⁹)(R²⁰)-；
- X⁶係-N(R²¹)-、-O-或-C(R²²)(R²³)-；
- X⁷係N-C(R²⁵)(R²⁶)-；



- X⁹係CH或N；
- X¹⁰係CH₂、CH(CH₃)、CHF、CHCl或NR²¹；

R¹⁰係H、C₁-C₃烷基或C₁-C₃鹵代烷基；

R¹¹係H、C₁-C₃烷基、C₁-C₃鹵代烷基、C₁-C₄氰基烷基、C₂-C₄炔基、-C₁-C₄伸烷基-C(O)-NH₂、-C₁-C₄伸烷基-C(O)-N(H)-C₁-C₄烷基、-

C_1-C_4 伸烷基- $C(O)-N(C_1-C_4\text{烷基})_2$ 、 $-C_0-C_4$ 伸烷基- $C(O)-O-C_1-C_4$ 烷基、 C_1-C_4 羥基烷基、視情況經1-4個 J^3 取代之 $-C_0-C_3$ 伸烷基- C_3 -環烷基、視情況經1-3個 J^3 取代之 $-C_0-C_4$ 伸烷基苯基、視情況經1-3個 J^3 取代之 $-C_1-C_3$ 伸烷基- SO_2 -苯基、 $-C_1-C_3$ 伸烷基- $SO_2-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 伸烷基-NH- $SO_2-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_4$ 伸烷基- C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷氧基羰基、視情況經1-3個 J^3 取代之 $-C_0-C_4$ 伸烷基- C_3-C_6 環烷基、視情況經1-3個 J^3 取代之 $-C_0-C_4$ 伸烷基- C_3-C_6 雜環烷基、視情況經1-3個 J^3 取代之 $-C_0-C_4$ 伸烷基-5-6員雜芳基或視情況經1-3個 J^3 取代之 $-C(O)$ -苯基；

R^{13} 係H、F、 CH_3 、 CFH_2 、 CF_2H 或 CF_3 ；

每一 R^{14} 獨立地係H、鹵素、 CH_3 、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2H$ 或 $-CF_3$ ，條件係不多於四個 R^{14} 不為H；

R^{15} 係 C_1-C_2 伸烷基- C_1-C_2 烷氧基、視情況經1-3個 J^3 取代之 $-C_0-C_1$ 烷基-苯基、 $-SO_2-C_1-C_4$ 烷基、 $-SO_2-C_1-C_4$ 鹵代烷基、視情況經1-3個 J^3 取代之 $-SO_2-C_3-C_6$ 環烷基、視情況經1-3個 J^3 取代之 $-SO_2$ -5-6員雜環烷基、視情況經1-3個 J^3 取代之 $-SO_2$ -5-6員雜芳基、視情況經1-3個 J^3 取代之 $-SO_2$ -苯基、 $-(CO)N(H)SO_2-C_1-C_6$ 烷基、 $-C(O)N(H)SO_2-C_1-C_6$ 鹵代烷基、視情況經1-3個 J^3 取代之 $-C(O)N(H)SO_2-C_3-C_6$ 環烷基、視情況經1-3個 J^3 取代之 $-C(O)N(H)SO_2$ -4-6員雜環烷基、視情況經1-3個 J^3 取代之 $-C(O)N(H)SO_2$ -5-6員雜芳基、視情況經1-3個 J^3 取代之 $-C_0-C_2$ 伸烷基- $CH(苯基)_2$ 、視情況經1-3個 J^3 取代之 $-C_0-C_2$ 伸烷基- $CH(C_3-C_6\text{環烷基})_2$ 、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-C(O)J^1$ 、 CO_2J^2 、 $-SO_2NR^{10}R^{11}$ 、視情況經1-3個鹵素取代之 $-SO_2-C_3-C_6$ 環烷基、 $-CO_2$ -烷基、 COJ^1 、 $-CO_2J^2$ 或 $-C(NW_2)=N-T$ ，

R^{16} 係H、鹵素、CN、OH、環丙基、環丁基、 C_1-C_4 烷基或 C_1-C_4 鹵

代烷基；

R^{17} 係H、鹵素、CN、OH、環丙基、環丁基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 鹵代烷基、 SO_2 - C_1 - C_4 烷基、 SO_2 - C_1 - C_4 鹵代烷基、視情況經1-3個鹵素取代之 $-SO_2$ - C_3 - C_6 環烷基、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-CO_2$ -烷基、 COJ^1 、 CO_2J^2 、 $-N(H)SO_2$ - C_1 - C_4 烷基、視情況經1-3個鹵素取代之 $-N(H)SO_2$ - C_3 - C_6 環烷基或 $-N(H)SO_2$ - C_1 - C_4 鹵代伸烷基；

或 R^{16} 及 R^{17} 與其所附接之碳原子一起接合以形成以下基團(a) - (c)中之一者：

(a) C_3 - C_6 環烷基，其視情況經1-6個獨立地選自由以下組成之群之基團取代：CN、F、 C_1 - C_4 烷基及 C_1 - C_4 鹵代烷基，且其中該 C_3 - C_6 環烷基視情況經 $-N(H)SO_2$ - C_1 - C_3 烷基、視情況經1-3個鹵素取代之 $-N(H)SO_2$ - C_3 - C_6 環烷基或 $-N(H)SO_2$ - C_1 - C_3 鹵代烷基取代；

(b) 4-6員含氮雜環烷基，其視情況在其碳原子上經1-4個獨立地選自由以下組成之群之基團取代：CN、F、 C_1 - C_4 烷基及 C_1 - C_4 鹵代烷基，且其中該含氮雜環烷基視情況經以下N-取代： $-SO_2$ - C_1 - C_3 烷基、視情況經1-3個鹵素取代之 $-SO_2$ - C_3 - C_6 環烷基或 $-SO_2$ - C_1 - C_3 鹵代烷基；或

(c) 含有-O-、-S-、-SO-或 SO_2 -之4-6員雜環烷基，其中該4-6員雜環烷基視情況在其碳原子上經1-3個獨立地選自由以下組成之群之基團取代：CN、F、 C_1 - C_4 烷基及 C_1 - C_4 鹵代烷基；

每一Y獨立地係H、F、 CH_3 、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2H$ 或 $-CF_3$ ，或兩個Y基團與其所附接之碳原子一起接合以形成環丙基或環丁基；

R^{18} 係H、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 鹵代烷基、 $-SO_2$ - C_1 - C_4 烷基、視情況經1-3個鹵素取代之 $-SO_2$ - C_3 - C_6 環烷基、 $-SO_2$ - C_1 - C_4 鹵代烷基、視情況經1-3

個鹵素取代之 C_3 - C_6 環烷基、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-CO_2$ -烷基、 COJ^1 或 CO_2J^2 ；

R^{19} 係H、鹵素、CN、OH、環丙基、環丁基、 C_1 - C_4 烷基或 $-C_1$ - C_4 鹵代烷基；

R^{20} 係H、鹵素、CN、OH、環丙基、環丁基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 鹵代烷基、 $-SO_2$ - C_1 - C_4 烷基、 SO_2 - C_1 - C_4 鹵代烷基、視情況經1-3個鹵素取代之 $-SO_2$ - C_3 - C_6 環烷基、 $-CO_2$ -烷基、 COJ^1 、 CO_2J^2 、 $-N(H)SO_2$ - C_1 - C_4 烷基、視情況經1-3個鹵素取代之 $-N(H)SO_2$ - C_3 - C_6 環烷基或 $-N(H)SO_2$ - C_1 - C_4 鹵代烷基；

或 R^{19} 及 R^{20} 與其所附接之碳原子一起接合以形成以下基團(a) - (d)中之一者：

(a) C_3 - C_6 環烷基，其視情況經1-4個獨立地選自由以下組成之群之基團取代：CN、F、 C_1 - C_4 烷基及 C_1 - C_4 鹵代烷基，且其中該 C_3 - C_6 環烷基視情況經 $-N(H)SO_2$ - C_1 - C_3 烷基、 $-N(H)SO_2$ - C_1 - C_3 鹵代烷基或視情況經1-3個鹵素取代之 $-N(H)SO_2$ - C_3 - C_6 環烷基取代；

(b) 4-6員含氮雜環烷基，其視情況在其碳原子上經1-3個獨立地選自由以下組成之群之基團取代：CN、F、 C_1 - C_4 烷基及 C_1 - C_4 鹵代烷基，且其中該含氮雜環烷基亦可視情況經以下N-取代： $-SO_2$ - C_1 - C_3 烷基、 $-SO_2$ - C_1 - C_3 鹵代烷基或視情況經1-3個鹵素取代之 $-SO_2$ - C_3 - C_6 環烷基；

(c) 含有-O-、-S-、-SO-或 SO_2 -之4-6員雜環烷基，其中該4-6員雜環烷基視情況在其碳原子上經1-3個獨立地選自由以下組成之群之基團取代：CN、F、 C_1 - C_4 烷基及 C_1 - C_4 鹵代烷基；或

(d) 7-10員橋接環；

R^{21} 係 C_1 - C_3 伸烷基- C_1 - C_3 烷氧基、視情況經1-3個 J^3 取代之 $-C_0$ - C_2 伸

烷基苯基、 $-\text{SO}_2-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基、 $-\text{SO}_2-\text{C}_1-\text{C}_6$ 鹵代烷基、視情況經1-3個 J^3 取代之 $-\text{SO}_2-\text{C}_3-\text{C}_6$ 環烷基、視情況經1-3個 J^3 取代之 $-\text{SO}_2-\text{C}_5-\text{C}_6$ 雜環烷基、視情況經1-3個 J^3 取代之 $-\text{SO}_2-5-6$ 員雜芳基、視情況經1-3個 J^3 取代之 $-\text{SO}_2$ -苯基、 $-(\text{CO})\text{N}(\text{H})\text{SO}_2-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{SO}_2-\text{C}_1-\text{C}_6$ 鹵代烷基、視情況經1-3個 J^3 取代之 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{SO}_2-\text{C}_3-\text{C}_6$ 環烷基、視情況經1-3個 J^3 取代之 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{SO}_2-4-6$ 員雜環烷基、視情況經1-3個 J^3 取代之 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{SO}_2-5-6$ 員雜芳基、視情況經1-3個 J^3 取代之 $-\text{C}_0-\text{C}_2$ 伸烷基- $\text{CH}(\text{苯基})_2$ 、視情況經1-3個 J^3 取代之 $-\text{C}_0-\text{C}_2$ 伸烷基- $\text{CH}(\text{C}_3-\text{C}_6\text{環烷基})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{J}^1$ 、 CO_2J^2 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、視情況經1-3個鹵素取代之 $-\text{SO}_2-\text{C}_3-\text{C}_6$ 環烷基、 $-\text{CO}_2$ -烷基、 COJ^1 、 $-\text{CO}_2\text{J}^2$ ；

R^{22} 係H、鹵素、 C_1-C_4 烷基或 C_1-C_4 鹵代烷基；

R^{23} 係H、鹵素、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 鹵代烷基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SO}_2-\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基、 $\text{SO}_2-\text{C}_1-\text{C}_4$ 鹵代烷基、視情況經1-3個鹵素取代之 $-\text{SO}_2-\text{C}_3-\text{C}_6$ 環烷基、 $-\text{CO}_2$ -烷基、 COJ^1 、 CO_2J^2 、 $-\text{N}(\text{H})\text{SO}_2-\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基、視情況經1-3個鹵素取代之 $-\text{N}(\text{H})\text{SO}_2-\text{C}_3-\text{C}_6$ 環烷基或 $-\text{N}(\text{H})\text{SO}_2-\text{C}_1-\text{C}_4$ 鹵代烷基；

R^{25} 係H、鹵素、 C_1-C_4 烷基或 C_1-C_4 鹵代烷基；

R^{26} 係H、鹵素、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 鹵代烷基、 CN 、 $-\text{N}(\text{H})\text{SO}_2-\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基、 $-\text{N}(\text{H})\text{SO}_2-\text{C}_1-\text{C}_4$ 鹵代烷基、視情況經1-3個鹵素取代之 $-\text{N}(\text{H})\text{SO}_2-\text{C}_3-\text{C}_6$ 環烷基或視情況經1-3個鹵素取代之 C_3-C_6 環烷基；

每一 R^{27} 獨立地係H、F、Cl、 CH_3 、 $-\text{CFH}_2$ 、 $-\text{CF}_2\text{H}$ 或 $-\text{CF}_3$ ，條件係不多於四個 R^{27} 不為H；

每一W獨立地係H、烷基或鹵代烷基；

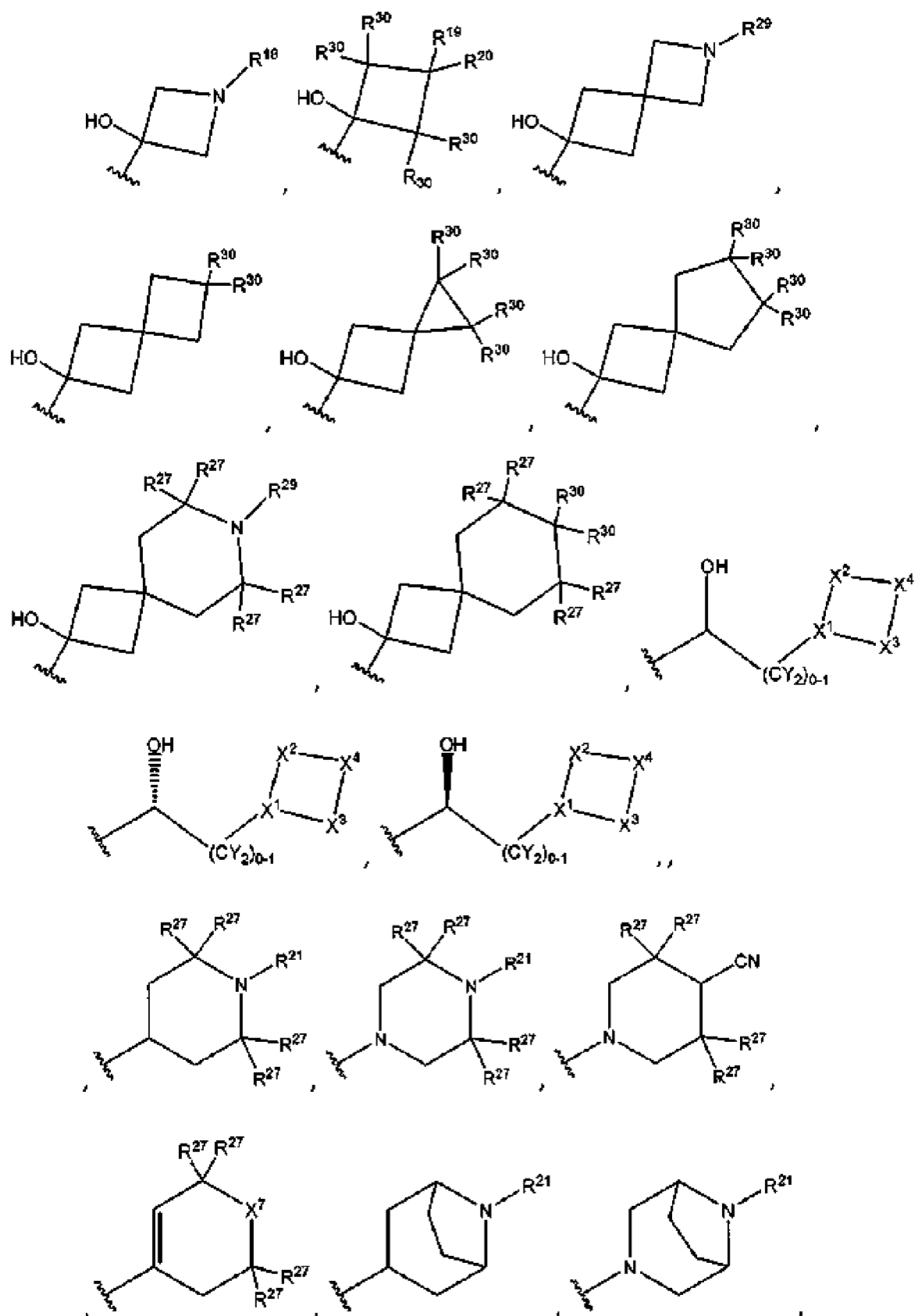
T係烷基、鹵代烷基、羥基烷基、烷氧基或CN；

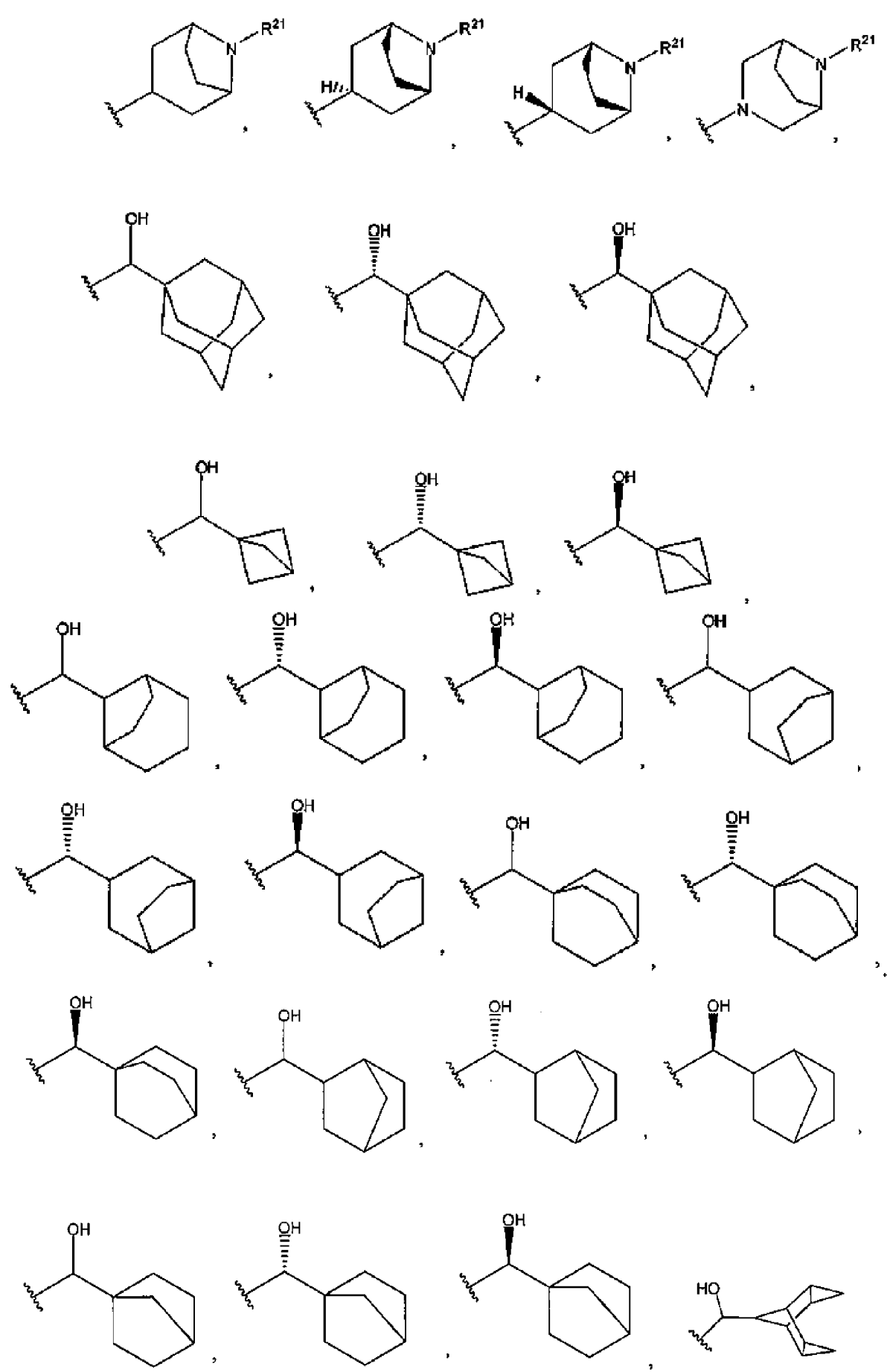
J^1 係 C_1 - C_4 烷基、 $-C_1$ - C_4 伸烷基- C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 氰基烷基、 C_1 - C_4 羥基烷基、視情況經1-3個 J^3 取代之 C_0 - C_3 伸烷基- C_3 - C_6 環烷基、視情況經1-3個 J^3 取代之 C_0 - C_3 伸烷基-苯基、視情況經1-3個 J^3 取代之 $-C_0$ - C_3 伸烷基-5-6員雜芳基、視情況經1-3個 J^3 取代之 $-C_0$ - C_3 伸烷基-4-6員雜環烷基；

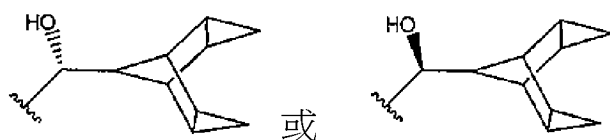
J^2 係H、 C_1 - C_4 烷基或 C_1 - C_4 鹵代烷基；且

每一 J^3 獨立地係鹵素、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 鹵代烷基、OH、視情況經1-3個鹵素取代之 C_1 - C_4 烷氧基、CN、4-6員雜環烷基、 $-S(O)_2$ - C_1 - C_4 烷基、 $-NH_2$ 、 $-N(H)$ - C_1 - C_4 烷基、 $-N(C_1-C_4\text{烷基})_2$ ，條件係當 J^3 附接至氮時， J^3 不為鹵素、OH、CN、 NH_2 、 $-N(H)$ - C_1 - C_4 烷基或 $-N(C_1-C_4\text{烷基})_2$ 。

本揭示內容之實施例19係關於實施例18，其中 R^7 係以下基團中之一者：







其中：

每一Y獨立地係H、F、CH₃、-CFH₂、-CF₂H或-CF₃，或兩個Y基團與其所附接之碳原子一起接合以形成環丙基或環丁基；

X⁷係N-C(R²⁵)(R²⁶)-；

R¹⁰係H、C₁-C₂烷基或C₁-C₂鹵代烷基；

R¹¹係H、C₁-C₃烷基、C₁-C₃鹵代烷基、C₁-C₄氰基烷基、C₂-C₄炔基、-C₁-C₄伸烷基-C(O)-NH²、-C₁-C₄伸烷基-C(O)-N(H)-C₁-C₄烷基、-C₁-C₄伸烷基-C(O)-N(C₁-C₄烷基)₂、-C₀-C₄伸烷基-C(O)-O-C₁-C₄烷基、C₁-C₄羥基烷基、視情況經1-3個J³取代之-C₀-C₄伸烷基苯基、視情況經1-2個J³取代之-C₁-C₃伸烷基-SO₂-苯基、-C₁-C₃伸烷基-SO₂-C₁-C₆烷基、-C₁-C₃伸烷基-NH-SO₂-C₁-C₆烷基、-C₁-C₄伸烷基-C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄烷氧基羰基、視情況經1-2個J³取代之-C₀-C₄伸烷基-C₃-C₆環烷基、視情況經1-2個J³取代之-C₀-C₄伸烷基-C₃-C₆雜環烷基、視情況經1-2個J³取代之-C₀-C₄伸烷基-5-6員雜芳基或視情況經1-2個J³取代之-C(O)-苯基；

R¹⁸係H、C₁-C₃烷基、C₁-C₃鹵代烷基、-SO₂-C₁-C₃烷基、視情況經1-3個F取代之-SO₂-C₃-C₆環烷基、-C(O)NR¹⁰R¹¹、-CO₂-烷基、COJ¹、CO₂J²、-SO₂-C₁-C₃氟烷基或視情況經1-3個F取代之C₃-C₆環烷基；SO₂-C₁-C₄烷基、SO₂-C₁-C₄鹵代烷基、視情況經1-3個鹵素取代之-SO₂-C₃-C₆環烷基，

R¹⁹係H、F、CN、環丙基、環丁基、C₁-C₃烷基或-C₁-C₃氟烷基；

R²⁰係H、F、CN、環丙基、環丁基、C₁-C₃烷基、C₁-C₃氟烷基、-

$\text{N(H)SO}_2\text{-C}_1\text{-C}_6$ 烷基、視情況經1-3個鹵素取代之 $\text{-N(H)SO}_2\text{-C}_3\text{-C}_6$ 環烷基、 $\text{-N(H)SO}_2\text{-C}_1\text{-C}_4$ 氟烷基或視情況經1-3個F取代之 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 環烷基；

或 R^{19} 及 R^{20} 與其所附接之碳原子一起接合以形成以下基團(a) - (d)中之一者：

(a) $\text{C}_3\text{-C}_6$ 環烷基，其視情況經1-4個獨立地選自由以下組成之群之基團取代：CN、F、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基及 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 鹵代烷基，且其中該 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 環烷基視情況經 $\text{-N(H)SO}_2\text{-C}_1\text{-C}_3$ 烷基、 $\text{-N(H)SO}_2\text{-C}_1\text{-C}_3$ 鹵代烷基或視情況經1-3個鹵素取代之 $\text{-N(H)SO}_2\text{-C}_3\text{-C}_6$ 環烷基取代；

(b) 4-6員含氮雜環烷基，其視情況在其碳原子上經1-3個獨立地選自由以下組成之群之基團取代：CN、F、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基及 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 氟烷基，且其中該含氮雜環烷基亦可視情況經以下N-取代： $\text{-SO}_2\text{-C}_1\text{-C}_3$ 烷基、 $\text{-SO}_2\text{-C}_1\text{-C}_3$ 氟烷基或視情況經1-3個F取代之 $\text{-SO}_2\text{-C}_3\text{-C}_6$ 環烷基；

(c) 含有-O-、-S-、-SO-或 SO_2 -之4-6員雜環烷基，其中該4-6員雜環烷基視情況在其碳原子上經1-3個獨立地選自由以下組成之群之基團取代：CN、F、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基及 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 氟烷基；或

(d) 7-10員橋接環；

R^{21} 係H、 $\text{C}_1\text{-C}_2$ 伸烷基、 $\text{-C}_1\text{-C}_2$ 烷氧基、視情況經1-3個 J^3 取代之 $\text{-C}_0\text{-C}_1$ 伸烷基、苯基、 $\text{-SO}_2\text{-C}_1\text{-C}_4$ 烷基、 $\text{-SO}_2\text{-C}_1\text{-C}_4$ 鹵代烷基、視情況經1-3個 J^3 取代之 $\text{-SO}_2\text{-C}_3\text{-C}_6$ 環烷基、視情況經1-3個 J^3 取代之 $\text{-SO}_2\text{-5-6}$ 員雜環烷基、視情況經1-3個 J^3 取代之 $\text{-SO}_2\text{-5-6}$ 員雜芳基、視情況經1-3個 J^3 取代之 -SO_2 -苯基、 $\text{-(CO)N(H)SO}_2\text{-C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{-C(O)N(H)SO}_2\text{-C}_1\text{-C}_6$ 鹵代烷基、視情況經1-3個 J^3 取代之 $\text{-C(O)N(H)SO}_2\text{-C}_3\text{-C}_6$ 環烷基、視情況經1-3個 J^3 取代之 $\text{-C(O)N(H)SO}_2\text{-4-6}$ 員雜環烷基、視情況經1-3個 J^3 取代之 $\text{-C(O)N(H)SO}_2\text{-5-}$

6員雜芳基、視情況經1-3個 J^3 取代之 $-C_0-C_2$ 伸烷基- $CH(苯基)_2$ 、視情況經1-3個 J^3 取代之 $-C_0-C_2$ 伸烷基- $CH(C_3-C_6環烷基)_2$ 、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-C(O)J^1$ 、 CO_2J^2 、 $-SO_2NR^{10}R^{11}$ 、視情況經1-3個鹵素取代之 $-SO_2-C_3-C_6環烷基$ 、 $-CO_2-烷基$ 、 COJ^1 、 $-CO_2J^2$ 或 $-C(NH_2)=N-T$ ；

R^{25} 係H、F、 C_1-C_3 烷基或 C_1-C_3 氟烷基；

R^{26} 係H、F、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 氟烷基、CN、 $-N(H)SO_2-C_1-C_3$ 烷基、 $-N(H)SO_2-C_1-C_3$ 氟烷基、視情況經1-3個F取代之 $-N(H)SO_2-C_3-C_6環烷基$ 或視情況經1-3個F取代之 $C_3-C_6環烷基$ ；

每一 R^{27} 獨立地係H、F、 CH_3 、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2H$ 或 $-CF_3$ ，條件係不多於兩個 R^{27} 不為H；

R^{29} 係H、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 氟烷基、 $-SO_2-C_1-C_3$ 烷基、 $-SO_2-C_1-C_3$ 氟烷基、視情況經1-3個F取代之 $-SO_2-C_3-C_6環烷基$ 、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-CO_2-烷基$ 、 COJ^1 、 CO_2J^2 或視情況經1-3個F取代之 $-C_3-C_6環烷基$ ；

R^{30} 係H、F或視情況經1-3個F取代之 C_1-C_3 烷基；

T係 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 鹵代烷基、 C_1-C_3 羥基烷基、 C_1-C_3 烷氧基或CN；

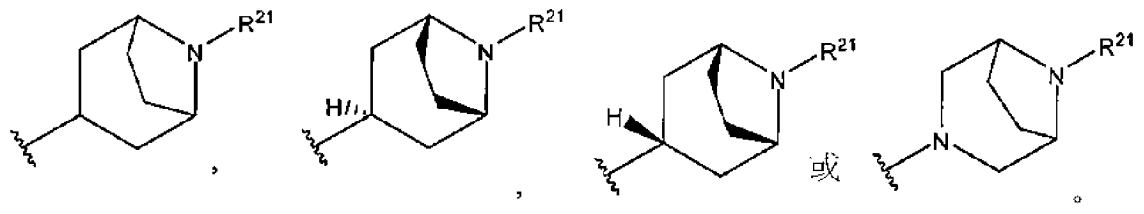
J^1 係 C_1-C_4 烷基、 $-C_1-C_4$ 伸烷基- C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 氰基烷基、 C_1-C_4 羥基烷基、視情況經1-3個 J^3 取代之 C_0-C_3 伸烷基- $C_3-C_6環烷基$ 、視情況經1-3個 J^3 取代之 C_0-C_3 伸烷基-苯基、視情況經1-3個 J^3 取代之 C_0-C_3 伸烷基-5-6員雜芳基、視情況經1-3個 J^3 取代之 $-C_0-C_3$ 伸烷基-4-6員雜環烷基；

J^2 係H、 C_1-C_4 烷基或 C_1-C_4 鹵代烷基；且

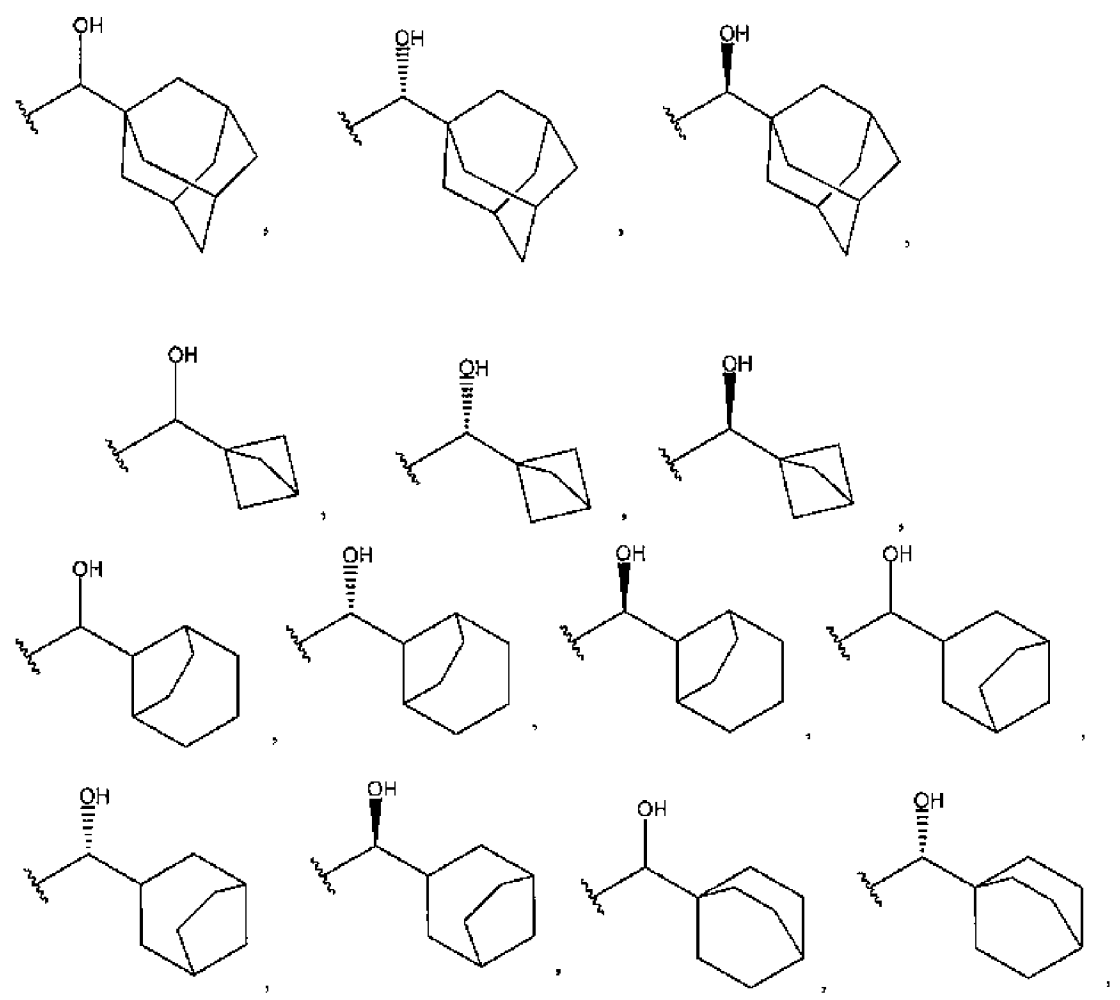
每一 J^3 獨立地係鹵素、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 鹵代烷基、OH、視情況經1-3個鹵素取代之 C_1-C_4 烷氧基、CN、4-6員雜環烷基、 $-S(O)_2-C_1-C_4$ 烷

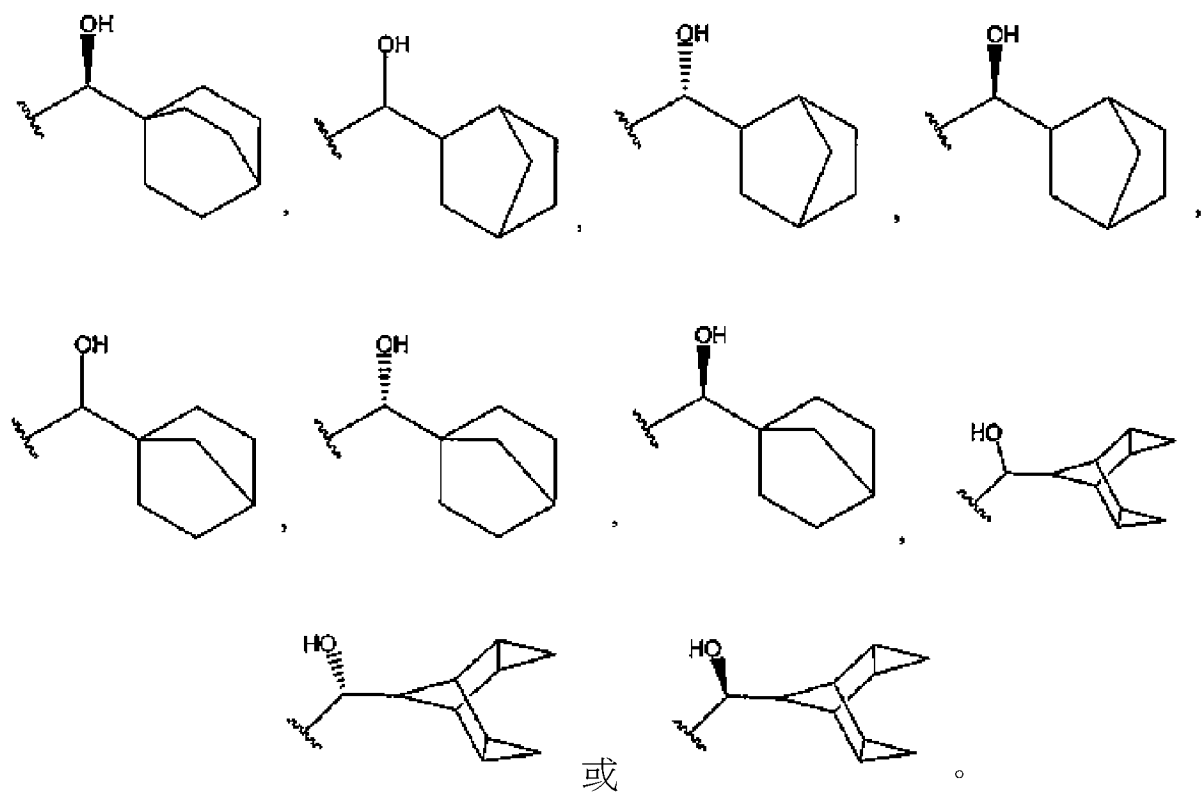
基、 -NH_2 、 $\text{-N(H)-C}_1\text{-C}_4$ 烷基、 $\text{-N(C}_1\text{-C}_4\text{烷基)}_2$ ，條件係當 J^3 附接至氮時， J^3 不為鹵素、 OH 、 CN 、 NH_2 、 $\text{-N(H)-C}_1\text{-C}_4$ 烷基或 $\text{-N(C}_1\text{-C}_4\text{烷基)}_2$ 。

本揭示內容之實施例20係關於實施例19，其中 R^7 係以下基團中之一者：

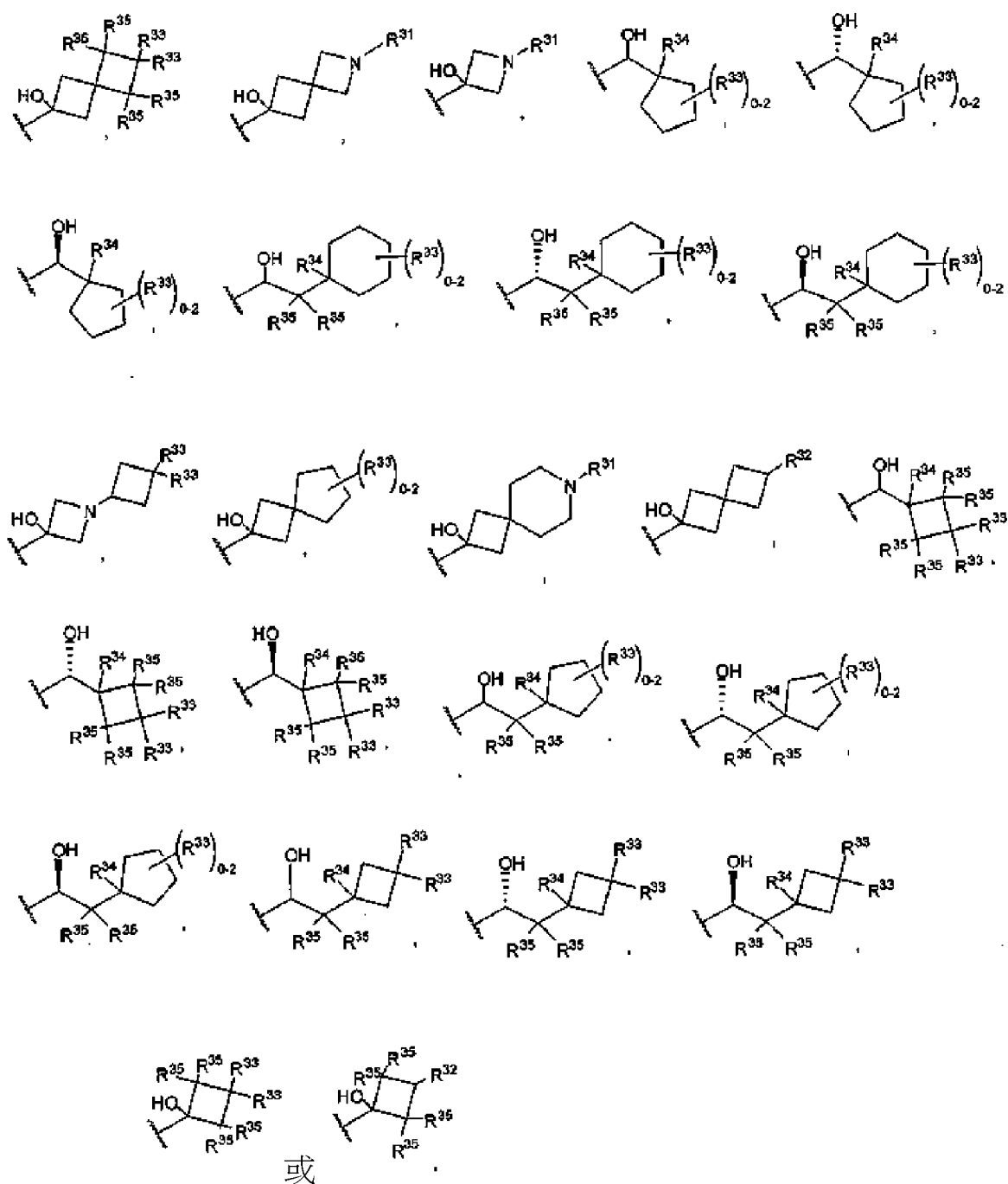


本揭示內容之實施例21係關於實施例19，其中 R^7 係以下基團中之一者：





本揭示內容之實施例22係關於實施例1-13，包括實施例4及8之子實施例中之任一者，其中R⁷係以下基團中之一者：



R³¹係H、視情況經1-3個F取代之C₁-C₃烷基、-SO₂-R³⁵或視情況經1-3個F取代之C₃-C₆環烷基；

R³²係-SO₂-R³⁵或-N(H)SO₂-R³⁵；

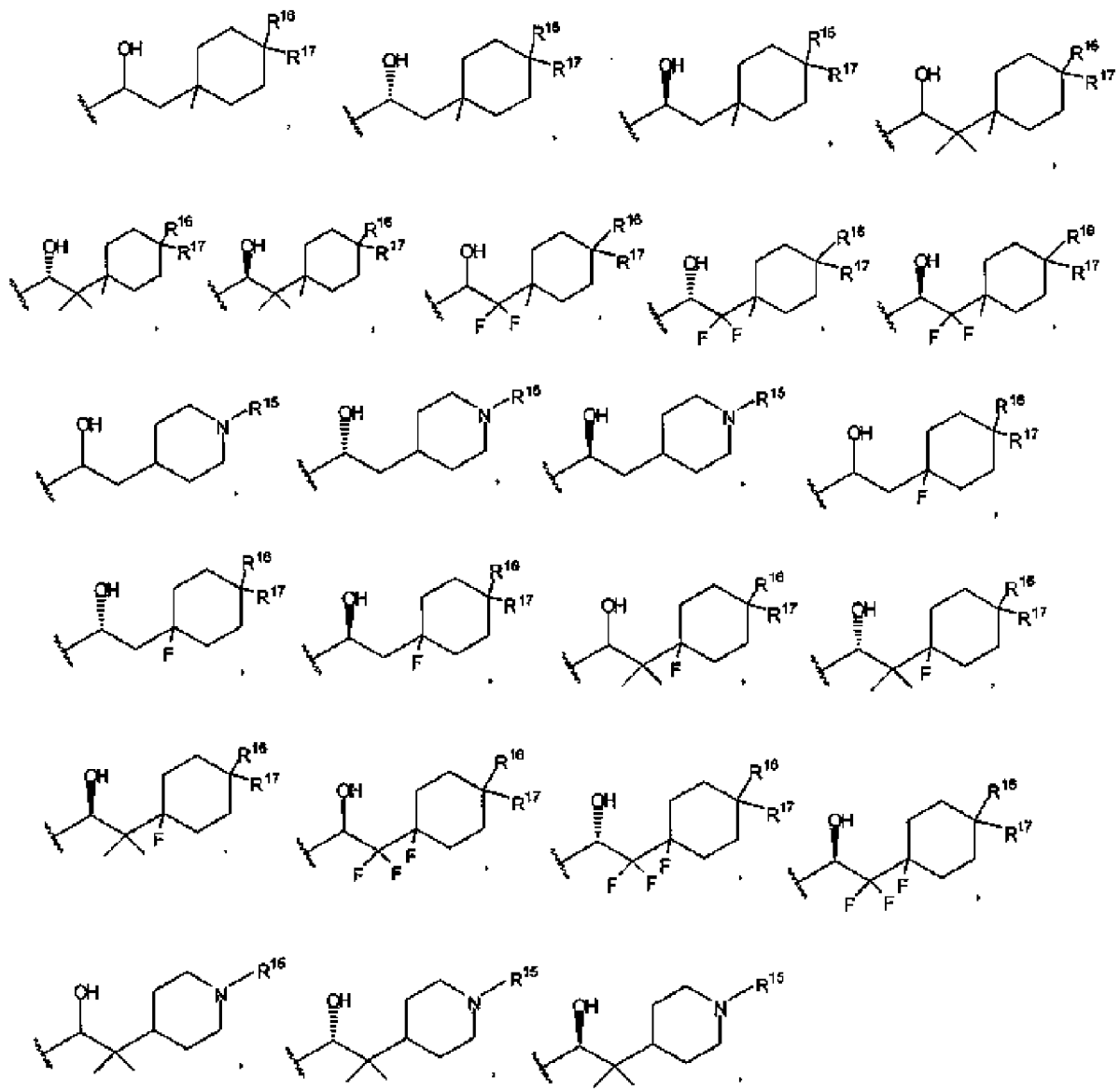
R³³係H、F、CN、環丙基或視情況經1-3個F取代之C₁-C₃烷基；

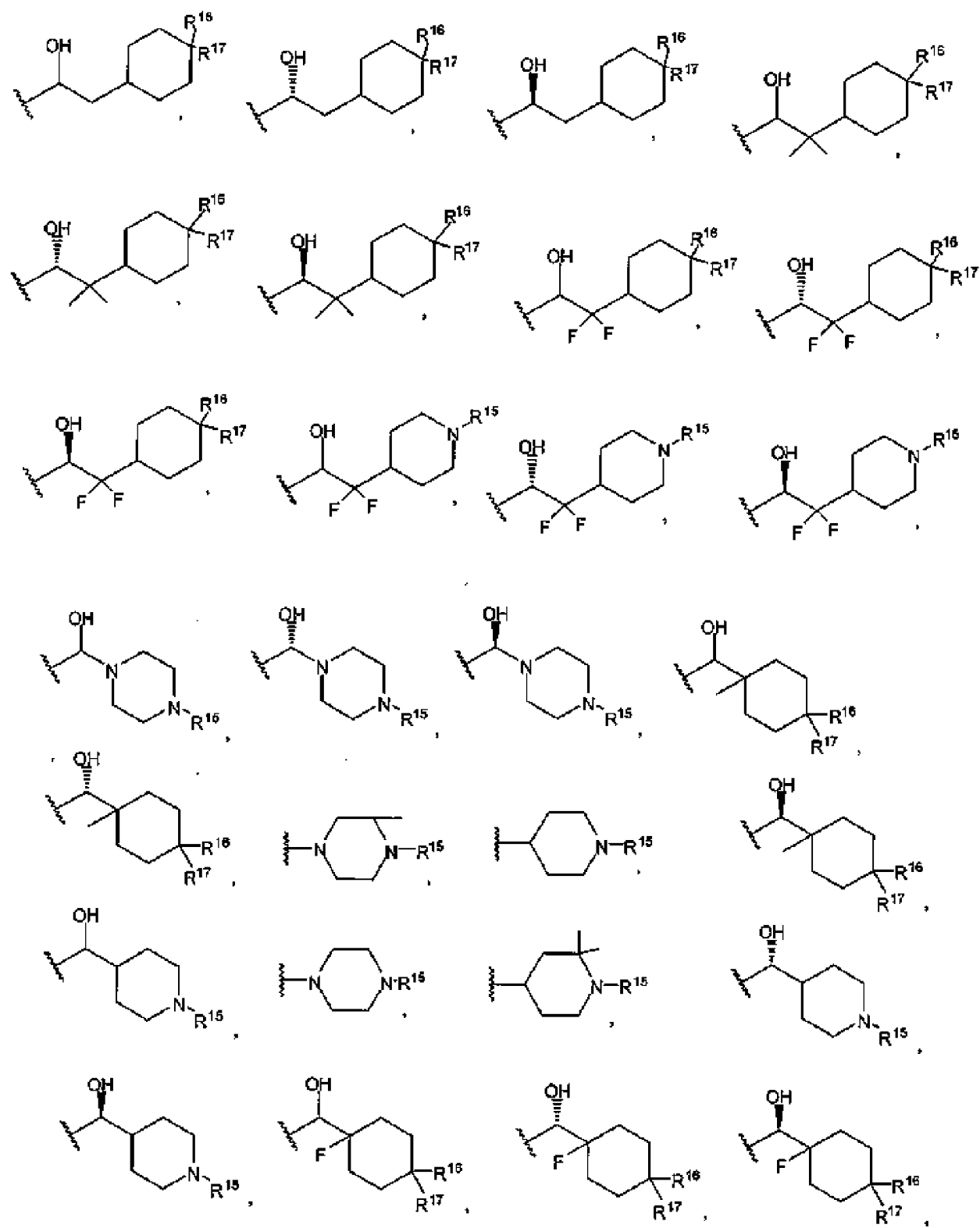
R³⁴係H、F或視情況經1-3個F取代之C₁-C₃烷基；且

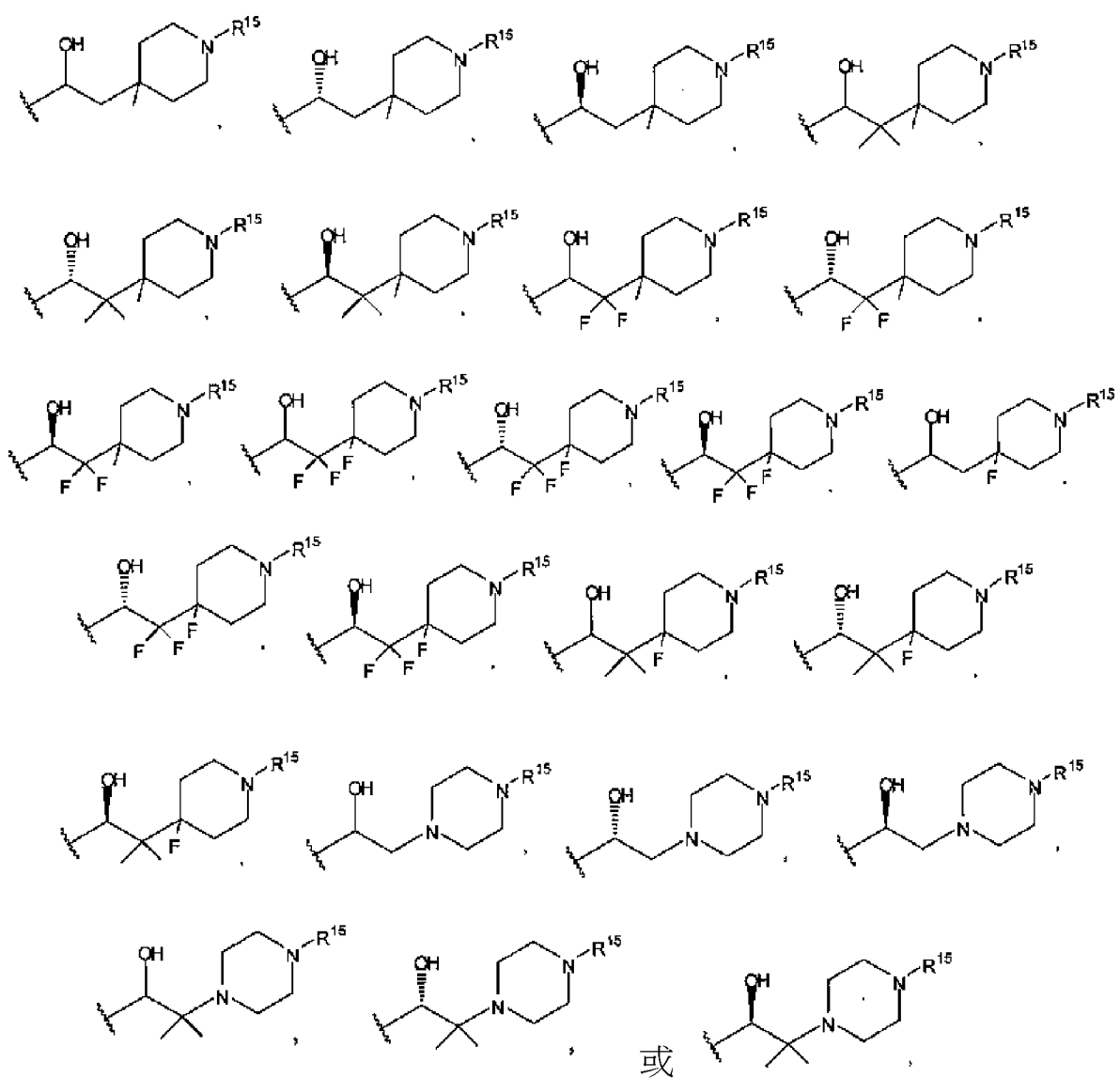
R³⁵係H、F、視情況經1-3個F取代之甲基，或兩個R³⁵基團與其所附

接之碳原子一起接合以形成環丙基。

本揭示內容之實施例23係關於實施例1-13中之任一者，其中R⁷係以下基團中之一者：







其中：

R¹⁰係H或C₁-C₂烷基；

R¹¹係H、C₁-C₃烷基、C₁-C₃鹵代烷基、C₁-C₃氰基烷基、C₂-C₃炔基、-C₁-C₃伸烷基-C(O)-NH₂、-C₁-C₃伸烷基-C(O)-N(H)-C₁-C₃烷基、-C₁-C₃伸烷基-C(O)-N(C₁-C₃烷基)₂、-C₀-C₃伸烷基-C(O)-O-C₁-C₃烷基、C₁-C₃羥基烷基、視情況經1-2個J³取代之-C₀-C₃伸烷基-C₃-C₆環烷基、視情況經1個J³取代之-C₀-C₄伸烷基苯基、視情況經1個J³取代之-C₁-C₃伸烷基-SO₂-苯基、-C₁-C₃伸烷基-SO₂-C₁-C₃烷基、-C₁-C₃伸烷基-NH-SO₂-C₁-C₃烷基、C₁-C₃伸烷基-C₁-C₃烷氧基、C₁-C₃烷氧基羰基、視情況經1個J³

取代之- C_0 - C_3 伸烷基- C_3 - C_6 環烷基、視情況經1個 J^3 取代之- C_0 - C_3 伸烷基- C_3 - C_6 雜環烷基、視情況經1個 J^3 取代之- C_0 - C_3 伸烷基-5-6員雜芳基或視情況經1個 J^3 取代之- $C(O)$ -苯基；

R^{15} 係- C_1 - C_2 伸烷基- C_1 - C_2 烷氧基、視情況經1-3個 J^3 取代之- C_0 - C_1 伸烷基苯基、- SO_2 - C_1 - C_3 烷基、- SO_2 - C_1 - C_3 鹵代烷基、視情況經1-3個 J^3 取代之- SO_2 - C_3 - C_6 環烷基、視情況經1-3個 J^3 取代之- SO_2 - C_5 - C_6 雜環烷基、視情況經1-3個 J^3 取代之- SO_2 -5-6員雜芳基、視情況經1-3個 J^3 取代之- SO_2 -苯基、- $C(O)N(H)SO_2$ - C_1 - C_6 烷基、- $C(O)N(H)SO_2$ - C_1 - C_6 鹵代烷基、視情況經1-3個 J^3 取代之- $C(O)N(H)SO_2$ - C_3 - C_6 環烷基、視情況經1-3個 J^3 取代之- $C(O)N(H)SO_2$ -4-6員雜環烷基、視情況經1-3個 J^3 取代之- $C(O)N(H)SO_2$ -5-6員雜芳基、視情況經1-3個 J^3 取代之- C_0 - C_2 伸烷基- $CH(苯基)_2$ 、視情況經1-3個 J^3 取代之- C_0 - C_2 伸烷基- $CH(C_3-C_6環烷基)_2$ 、- $C(O)NR^{10}R^{11}$ 、- $SO_2NR^{10}R^{11}$ 、視情況經1-3個鹵素取代之- SO_2 - C_3 - C_6 環烷基、- CO_2 -烷基、 COJ^1 、- CO_2J^2 或- $C(NH_2)=N-CN$ ；

R^{16} 係H、F、 C_1 - C_3 烷基或 C_1 - C_3 氟烷基；

R^{17} 係H、F、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 氟烷基、- $N(H)SO_2$ - C_1 - C_3 烷基、視情況經1-3個F取代之- SO_2 - C_3 - C_6 環烷基、- $N(H)SO_2$ - C_1 - C_3 鹵代烷基或視情況經1-3個F取代之 C_3 - C_6 環烷基；

或 R^{16} 及 R^{17} 當二者均存在時與其所附接之碳原子一起接合以形成以下基團(a) - (c)中之一者：

(a) C_3 - C_6 環烷基，其視情況經1-3個獨立地選自由以下組成之群之基團取代：CN、F、 C_1 - C_3 烷基及 C_1 - C_3 氟烷基，且其中該 C_3 - C_6 環烷基視情況經- $N(H)SO_2$ - C_1 - C_3 烷基、視情況經1-3個F取代之- $N(H)SO_2$ - C_3 - C_6 環烷

基或-N(H)SO₂-C₁-C₃氟烷基取代；

(b) 4-6員含氮雜環烷基，其視情況在其碳原子上經1-3個獨立地選自由以下組成之群之基團取代：CN、F、C₁-C₃烷基及C₁-C₃氟烷基，且其中該含氮雜環烷基視情況經以下N-取代：-SO₂-C₁-C₃烷基、視情況經1-3個F取代之-SO₂-C₃-C₆環烷基或-SO₂-C₁-C₃氟烷基；或

(c) 含有-O-、-S-、-SO-或SO₂-之4-6員雜環烷基，其中該4-6員雜環烷基視情況在其碳原子上經1-3個獨立地選自由以下組成之群之基團取代：CN、F、C₁-C₃烷基及C₁-C₃氟烷基；

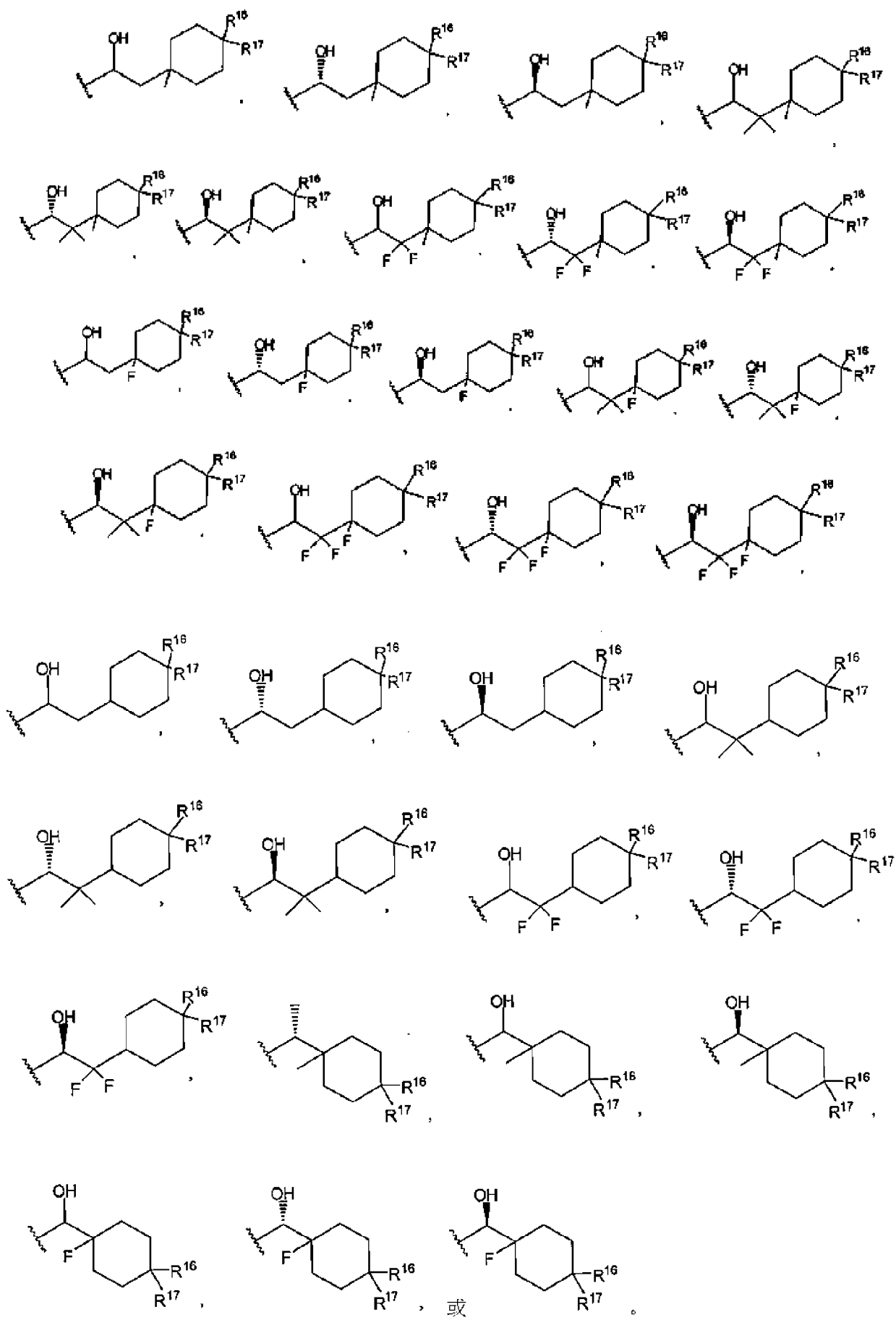
每一Y獨立地係H、F、CH₃、-CFH₂、-CF₂H或-CF₃，

J¹係C₁-C₄烷基、-C₁-C₄烷基-C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄氰基烷基、C₁-C₄羥基烷基、視情況經1-3個J³取代之C₀-C₃伸烷基-C₃-C₆環烷基、視情況經1-3個J³取代之C₀-C₁伸烷基-苯基、視情況經1個J³取代之-C₀-C₁伸烷基-5-6員雜芳基、視情況經1-3個J³取代之-C₀-C₃伸烷基-4-6員雜環烷基；

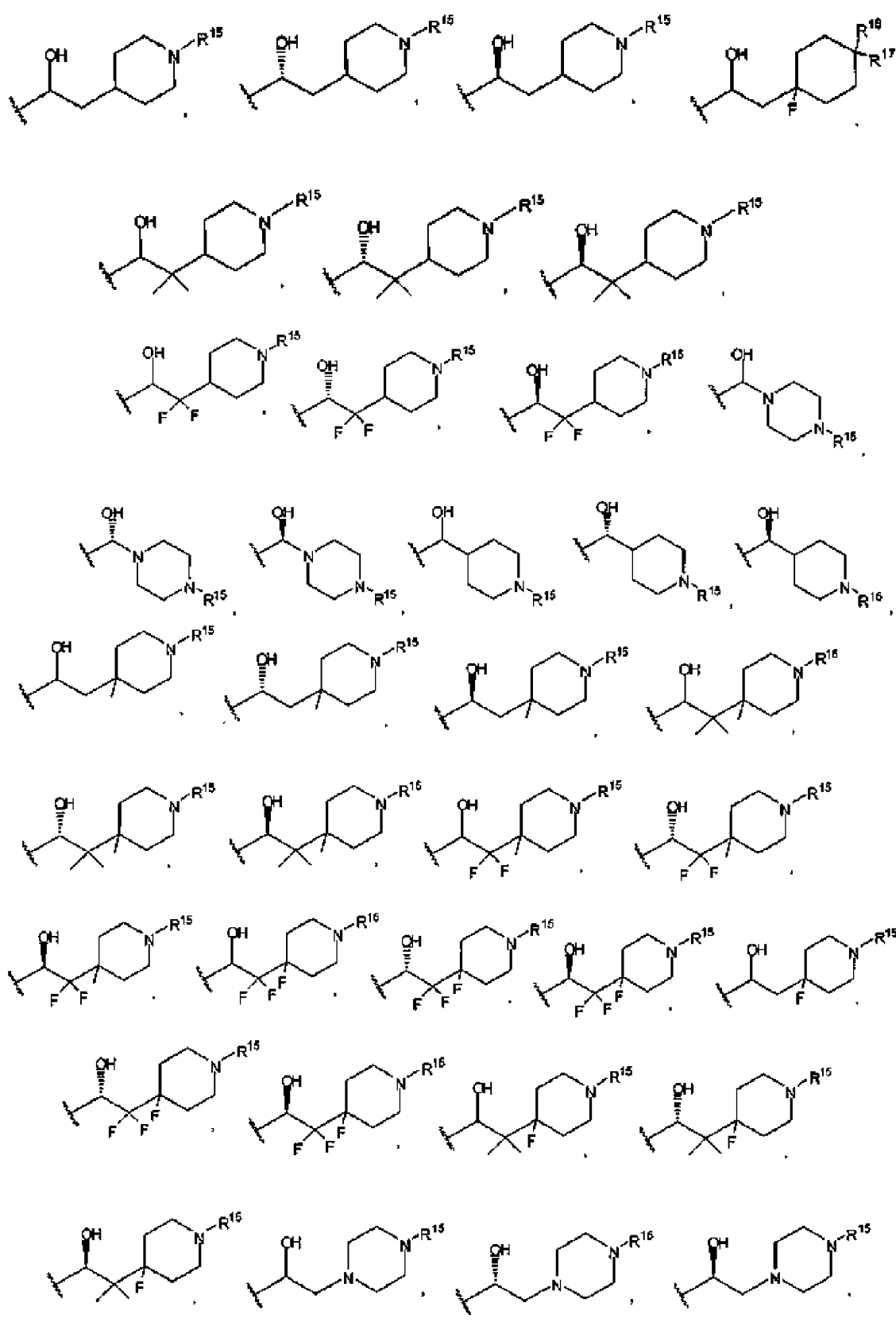
J²係H、C₁-C₃烷基或C₁-C₃鹵代烷基；且

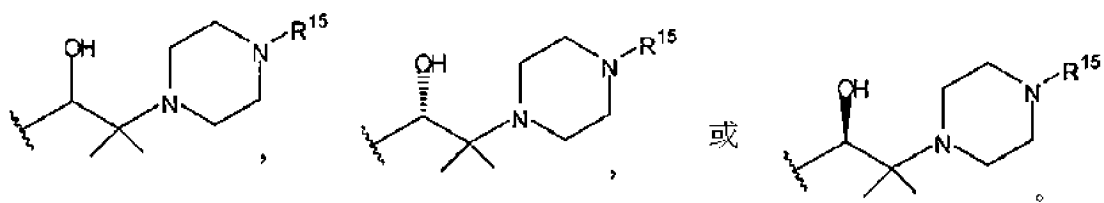
每一J³獨立地係鹵素、C₁-C₄烷基、C₁-C₄鹵代烷基、OH、視情況經1-3個鹵素取代之-C₁-C₃烷氧基、CN、5-6員雜環烷基、-S(O)₂-C₁-C₄烷基、-NH₂、-N(H)-C₁-C₃烷基、-N(C₁-C₃烷基)₂，條件係當J³附接至氮時，J³不為鹵素、OH、CN、NH₂、-N(H)-C₁-C₃烷基或-N(C₁-C₃烷基)₂。

本揭示內容之實施例24係關於實施例23，其中R⁷係以下基團中之一者：



本揭示內容之實施例25係關於實施例24，其中R⁷係以下基團中之一者：





本揭示內容之實施例26係關於實施例18、19、20、23或25中之任一者，其中R¹⁵或R²¹係以下基團中之一者：-S(O)₂-(CH₂)₂-CF₃、-S(O)₂-CH₂-CF₃、-S(O)₂-CH₃、-S(O)₂-CH(CH₃)₂、-S(O)₂-CH₂-CH₃、-S(O)₂-CH(CH₃)₂、-S(O)₂-C(CH₃)₃、-S(O)₂-CH₂CH₂CH₃、-S(O)₂-CH(CH₃)-苯基、-S(O)₂-N(H)丙基、-S(O)₂-C₃-C₆環烷基、-S(O)₂-(CH₂)₀₋₁環丙基、-S(O)₂-(CH₂)₀₋₁環丁基、-S(O)₂-(CH₂)₀₋₁環戊基、-S(O)₂-(CH₂)₀₋₁環己基、-S(O)₂-(CH₂)₀₋₁四氫-2H-噻喃1,1-二氧化物、-S(O)₂-(CH₂)₀₋₁四氫-2H-吡喃、-S(O)₂-(CH₂)₀₋₁氧雜環丁烷、-S(O)₂-(CH₂)₀₋₁嗎啉基、-S(O)₂-(CH₂)₀₋₁硫嗎啉基1,1-二氧化物、-S(O)₂-(CH₂)₀₋₁異噻唑啉1,1-二氧化物、-S(O)₂-CH₃-CN、-S(O)₂-甲氧基甲基、-S(O)₂-甲氧基丙基、-S(O)₂-甲氧基乙基、-S(O)₂-嗎啉基、-S(O)₂-吡啶基、視情況經1-3個甲基取代之-S(O)₂-異噻唑基、視情況經1-3個選自由F、Cl、烷氧基及CN組成之群之取代基取代之-S(O)₂-苯基、-C(O)-(CH₂)₂-CF₃、-C(O)-CH₂-CF₃、-C(O)-CH₃、-C(O)-CH(CH₃)₂、-C(O)-CH₂-CH₃、-C(O)-CH(CH₃)₂、-C(O)-C(CH₃)₃、-C(O)-CH₂CH₂CH₃、-C(O)-CH(CH₃)-苯基、-C(O)-N(H)丙基、-C(O)-C₃-C₆環烷基、-C(O)-(CH₂)₀₋₁環丙基、-C(O)-(CH₂)₀₋₁環丁基、-C(O)-(CH₂)₀₋₁環戊基、-C(O)-(CH₂)₀₋₁環己基、-C(O)-(CH₂)₀₋₁四氫-2H-噻喃1,1-二氧化物、-C(O)-(CH₂)₀₋₁四氫-2H-吡喃、-C(O)-(CH₂)₀₋₁氧雜環丁烷、-C(O)-(CH₂)₀₋₁嗎啉基、-C(O)-(CH₂)₀₋₁硫嗎啉基1,1-二氧化物、-C(O)-(CH₂)₀₋₁異噻唑啉1,1-二氧化物、-C(O)-CH₃-CN、-C(O)-甲氧基甲基、-C(O)-甲氧基丙基、-C(O)-甲氧基乙基、-C(O)-嗎啉基、-C(O)-吡啶

基、視情況經1-3個甲基取代之-C(O)-異噁唑基、視情況經1-3個獨立地選自由F、Cl、烷氧基及CN組成之群之取代基取代之-C(O)-苯基、-S(O)₂-N(H)-(CH₂)₂-CF₃、-S(O)₂-N(H)-CH₂-CF₃、-S(O)₂-N(H)-CH₃、-S(O)₂-N(H)-CH(CH₃)₂、-S(O)₂-N(H)-CH₂-CH₃、-S(O)₂-N(H)-CH(CH₃)₂、-S(O)₂-N(H)-C(CH₃)₃、-S(O)₂-N(H)-CH₂CH₂CH₃、-S(O)₂-N(H)-CH(CH₃)-苯基、-S(O)₂-N(H)-丙基、-S(O)₂-N(H)-C₃-C₆環烷基、-S(O)₂-N(H)-CH₂)₀₋₁環丙基、-S(O)₂-N(H)-(CH₂)₀₋₁環丁基、-S(O)₂-N(H)-(CH₂)₀₋₁環戊基、-S(O)₂-N(H)-(CH₂)₀₋₁環己基、-S(O)₂-N(H)-(CH₂)₀₋₁四氫-2H-噁喃1,1-二氧化物、-S(O)₂-N(H)-(CH₂)₀₋₁四氫-2H-吡喃、-S(O)₂-N(H)-(CH₂)₀₋₁氧雜環丁烷、-S(O)₂-N(H)-(CH₂)₀₋₁嗎啉基、-S(O)₂-N(H)-(CH₂)₀₋₁硫嗎啉基1,1-二氧化物、-S(O)₂-N(H)-(CH₂)₀₋₁異噁唑啉1,1-二氧化物、-S(O)₂-N(H)-CH₃-CN、-S(O)₂-N(H)-甲氧基甲基、-S(O)₂-N(H)-甲氧基丙基、-S(O)₂-N(H)-甲氧基乙基、-S(O)₂-N(H)-嗎啉基、-S(O)₂-N(H)-吡啶基、視情況經1-3個甲基取代之-S(O)₂-N(H)-異噁唑基、視情況經1-3個獨立地選自由F、Cl、烷氧基及CN組成之群之取代基取代之-S(O)₂-N(H)-苯基、-C(O)-N(H)(CH₂)₂-CF₃、-C(O)-N(H)CH₂-CF₃、-C(O)-N(H)CH₃、-C(O)-N(H)CH(CH₃)₂、-C(O)-N(H)CH₂-CH₃、-C(O)-N(H)CH(CH₃)₂、-C(O)-N(H)C(CH₃)₃、-C(O)-N(H)CH₂CH₂CH₃、-C(O)-N(H)CH(CH₃)-苯基、-C(O)-N(H)丙基、-C(O)-N(H)C₃-C₆環烷基、-C(O)-N(H)(CH₂)₀₋₁環丙基、-C(O)-N(H)(CH₂)₀₋₁環丁基、-C(O)-N(H)(CH₂)₀₋₁環戊基、-C(O)-N(H)(CH₂)₀₋₁環己基、-C(O)-N(H)(CH₂)₀₋₁四氫-2H-噁喃1,1-二氧化物、-C(O)-N(H)(CH₂)₀₋₁四氫-2H-吡喃、-C(O)-N(H)(CH₂)₀₋₁氧雜環丁烷、-C(O)-N(H)(CH₂)₀₋₁嗎啉基、-C(O)-

N(H)(CH₂)₀₋₁硫嗎啉基1,1-二氧化物、-C(O)-N(H)(CH₂)₀₋₁異噻唑啉1,1-二氧化物、-C(O)-N(H)CH₃-CN、-C(O)-N(H)-甲氧基甲基、-C(O)-N(H)-甲氧基丙基、-C(O)-N(H)-甲氧基乙基、-C(O)-N(H)-嗎啉基、-C(O)-N(H)-吡啶基、視情況經1-3個甲基取代之-C(O)-N(H)異噻唑基、視情況經1-3個獨立地選自由F、Cl、烷氧基及CN組成之群之取代基取代之-C(O)-N(H)苯基、-C(O)-N(H)-SO₂-(CH₂)₂-CF₃、-C(O)-N(H)-SO₂-CH₂-CF₃、-C(O)-N(H)-SO₂-CH₃、-C(O)-N(H)-SO₂-CH(CH₃)₂、-C(O)-N(H)-SO₂-CH₂-CH₃、-C(O)-N(H)-SO₂-CH(CH₃)₂、-C(O)-N(H)-SO₂-C(CH₃)₃、-C(O)-N(H)-SO₂-CH₂CH₂CH₃、-C(O)-N(H)-SO₂-CH(CH₃)-苯基、-C(O)-N(H)-SO₂-N(H)丙基、-C(O)-N(H)-SO₂-C₃-C₆環烷基、-C(O)-N(H)-SO₂-(CH₂)₀₋₁環丙基、-C(O)-N(H)-SO₂-(CH₂)₀₋₁環丁基、-C(O)-N(H)-SO₂-(CH₂)₀₋₁環戊基、-C(O)-N(H)-SO₂-(CH₂)₀₋₁環己基、-C(O)-N(H)-SO₂-(CH₂)₀₋₁四氫-2H-噻喃1,1-二氧化物、-C(O)-N(H)-SO₂-(CH₂)₀₋₁四氫-2H-吡喃、-C(O)-N(H)-SO₂-(CH₂)₀₋₁氧雜環丁烷、-C(O)-N(H)-SO₂-(CH₂)₀₋₁嗎啉基、-C(O)-N(H)-SO₂-(CH₂)₀₋₁硫嗎啉基1,1-二氧化物、-C(O)-N(H)-SO₂-(CH₂)₀₋₁異噻唑啉1,1-二氧化物、-C(O)-N(H)-SO₂-CH₃-CN、-C(O)-N(H)-SO₂-甲氧基甲基、-C(O)-N(H)-SO₂-甲氧基丙基、-C(O)-N(H)-SO₂-甲氧基乙基、-C(O)-N(H)-SO₂-嗎啉基、-C(O)-N(H)-SO₂-吡啶基、視情況經1-3個甲基取代之-C(O)-N(H)-SO₂-異噻唑基、-C(NH₂)=N-CN或視情況經1-3個獨立地選自由F、Cl、烷氧基及CN組成之群之取代基取代之-C(O)-N(H)-SO₂-苯基。

實施例26之子實施例

本揭示內容之實施例26(a)係關於實施例26，其中R¹⁵係以下基團中之

一 者： $-\text{S}(\text{O})_2-(\text{CH}_2)_2-\text{CF}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_2-\text{CF}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{苯基}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{H})\text{丙基}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{C}_3-\text{C}_6\text{環烷基}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-(\text{CH}_2)_{0-1}\text{環丙基}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-(\text{CH}_2)_{0-1}\text{環丁基}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-(\text{CH}_2)_{0-1}\text{環戊基}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-(\text{CH}_2)_{0-1}\text{環己基}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-(\text{CH}_2)_{0-1}\text{四氫-2H-噻喃1,1-二氧化物}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-(\text{CH}_2)_{0-1}\text{四氫-2H-吡喃}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-(\text{CH}_2)_{0-1}\text{氧雜環丁烷}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-(\text{CH}_2)_{0-1}\text{嗎啉基}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-(\text{CH}_2)_{0-1}\text{硫嗎啉基1,1-二氧化物}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-(\text{CH}_2)_{0-1}\text{異噻唑啉1,1-二氧化物}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3-\text{CN}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{甲氧基甲基}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{甲氧基丙基}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{甲氧基乙基}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{嗎啉基}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{吡啶基}$ 、視情況經1-3個甲基取代之 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{異噻唑基}$ 、視情況經1-3個選自由以下組成之群之取代基取代：F、Cl、烷氧基及CN之 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{苯基}$ 。

本揭示內容之實施例26(b)係關於實施例26，其中 R^{15} 係以下基團中之一者： $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_2-\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{苯基}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{H})\text{丙基}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_3-\text{C}_6\text{環烷基}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_{0-1}\text{環丙基}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_{0-1}\text{環丁基}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_{0-1}\text{環戊基}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_{0-1}\text{環己基}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_{0-1}\text{四氫-2H-噻喃1,1-二氧化物}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_{0-1}\text{四氫-2H-吡喃}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_{0-1}\text{氧雜環丁烷}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_{0-1}\text{嗎啉基}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_{0-1}\text{硫嗎啉基1,1-二氧化物}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_{0-1}\text{異噻唑啉1,1-二氧化物}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{甲氧基甲基}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{甲氧基丙基}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{甲氧基乙基}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{嗎啉基}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{吡啶基}$ 、視情況經1-3個甲基取代之 $-\text{C}(\text{O})-\text{異噻唑基}$ 、視情況經1-3個獨立地選自由F、Cl、烷氧基及CN組成之群之取代基取代之 $-\text{C}(\text{O})-\text{苯基}$ 。

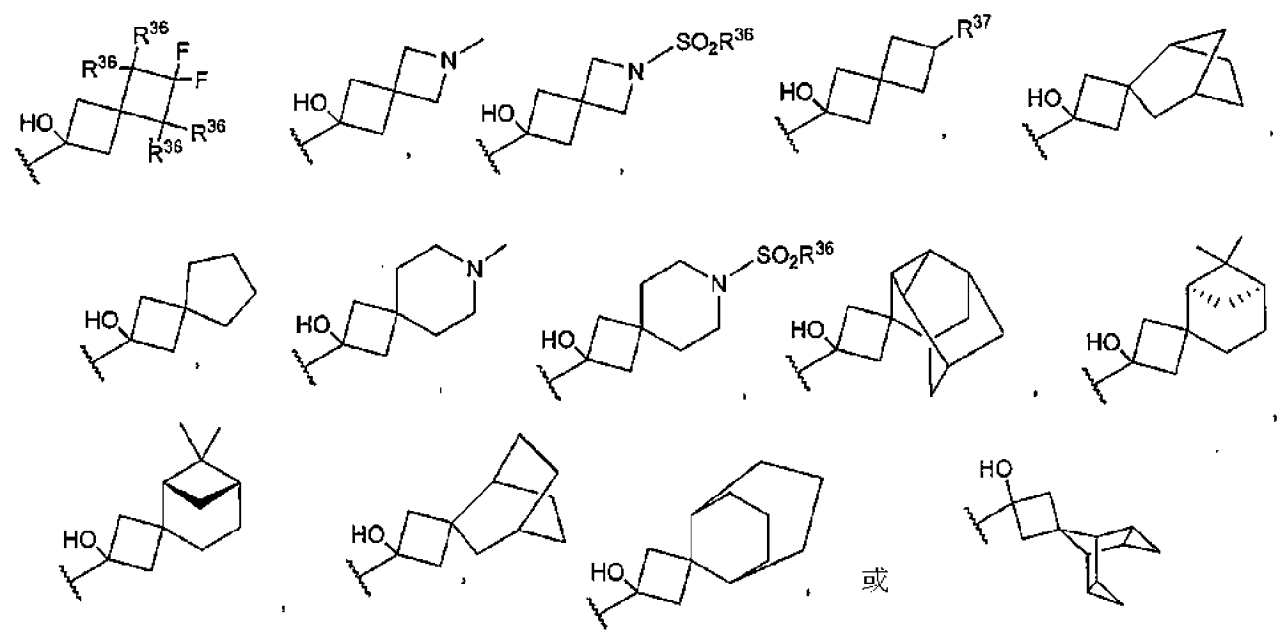
本揭示內容之實施例26(c)係關於實施例26，其中R¹⁵或R²¹係以下基團中之一者：-S(O)₂-N(H)-(CH₂)₂-CF₃、-S(O)₂-N(H)-CH₂-CF₃、-S(O)₂-N(H)-CH₃、-S(O)₂-N(H)-CH(CH₃)₂、-S(O)₂-N(H)-CH₂-CH₃、-S(O)₂-N(H)-CH(CH₃)₂、-S(O)₂-N(H)-C(CH₃)₃、-S(O)₂-N(H)-CH₂CH₂CH₃、-S(O)₂-N(H)-CH(CH₃)-苯基、-S(O)₂-N(H)-丙基、-S(O)₂-N(H)-C₃-C₆環烷基、-S(O)₂-N(H)-CH₂)₀₋₁環丙基、-S(O)₂-N(H)-(CH₂)₀₋₁環丁基、-S(O)₂-N(H)-(CH₂)₀₋₁環戊基、-S(O)₂-N(H)-(CH₂)₀₋₁環己基、-S(O)₂-N(H)-(CH₂)₀₋₁四氫-2H-噻喃1,1-二氧化物、-S(O)₂-N(H)-(CH₂)₀₋₁四氫-2H-吡喃、-S(O)₂-N(H)-(CH₂)₀₋₁氧雜環丁烷、-S(O)₂-N(H)-(CH₂)₀₋₁嗎啉基、-S(O)₂-N(H)-(CH₂)₀₋₁硫嗎啉基1,1-二氧化物、-S(O)₂-N(H)-(CH₂)₀₋₁異噻唑啉1,1-二氧化物、-S(O)₂-N(H)-CH₃-CN、-S(O)₂-N(H)-甲氧基甲基、-S(O)₂-N(H)-甲氧基丙基、-S(O)₂-N(H)-甲氧基乙基、-S(O)₂-N(H)-嗎啉基、-S(O)₂-N(H)-吡啶基、視情況經1-3個甲基取代之-S(O)₂-N(H)-異噻唑基、視情況經1-3個獨立地選自由F、Cl、烷氧基及CN組成之群之取代之-S(O)₂-N(H)-苯基。

本揭示內容之實施例26(d)係關於實施例26，其中R¹⁵係以下基團中之一者：-C(O)-N(H)(CH₂)₂-CF₃、-C(O)-N(H)CH₂-CF₃、-C(O)-N(H)CH₃、-C(O)-N(H)CH(CH₃)₂、-C(O)-N(H)CH₂-CH₃、-C(O)-N(H)CH(CH₃)₂、-C(O)-N(H)C(CH₃)₃、-C(O)-N(H)CH₂CH₂CH₃、-C(O)-N(H)CH(CH₃)-苯基、-C(O)-N(H)丙基、-C(O)-N(H)C₃-C₆環烷基、-C(O)-N(H)(CH₂)₀₋₁環丙基、-C(O)-N(H)(CH₂)₀₋₁環丁基、-C(O)-N(H)(CH₂)₀₋₁環戊基、-C(O)-N(H)(CH₂)₀₋₁環己基、-C(O)-N(H)(CH₂)₀₋₁四氫-2H-噻喃1,1-二氧化物、-C(O)-N(H)(CH₂)₀₋₁四氫-2H-吡喃、-C(O)-N(H)(CH₂)₀₋₁氧雜環丁烷、-

C(O)-N(H)(CH₂)₀₋₁嗎啉基、-C(O)-N(H)(CH₂)₀₋₁硫嗎啉基1,1-二氧化物、
-C(O)-N(H)(CH₂)₀₋₁異噻唑啉1,1-二氧化物、-C(O)-N(H)CH₃-CN、-
C(O)-N(H)-甲氧基甲基、-C(O)-N(H)-甲氧基丙基、-C(O)-N(H)-甲氧基
乙基、-C(O)-N(H)-嗎啉基、-C(O)-N(H)-吡啶基、視情況經1-3個甲基取
代之-C(O)-N(H)異噻唑基、視情況經1-3個獨立地選自由F、Cl、烷氧基
及CN組成之群之取代基取代之-C(O)-N(H)苯基。

本揭示內容之實施例26(e)係關於實施例26，其中R¹⁵係以下基團中之
一者：-C(O)-N(H)-SO₂-(CH₂)₂-CF₃、-C(O)-N(H)-SO₂-CH₂-CF₃、-C(O)-
N(H)-SO₂-CH₃、-C(O)-N(H)-SO₂-CH(CH₃)₂、-C(O)-N(H)-SO₂-CH₂-
CH₃、-C(O)-N(H)-SO₂-CH(CH₃)₂、-C(O)-N(H)-SO₂-C(CH₃)₃、-C(O)-
N(H)-SO₂-CH₂CH₂CH₃、-C(O)-N(H)-SO₂-CH(CH₃)-苯基、-C(O)-N(H)-
SO₂-N(H)丙基、-C(O)-N(H)-SO₂-C₃-C₆環烷基、-C(O)-N(H)-SO₂-
(CH₂)₀₋₁環丙基、-C(O)-N(H)-SO₂-(CH₂)₀₋₁環丁基、-C(O)-N(H)-SO₂-
(CH₂)₀₋₁環戊基、-C(O)-N(H)-SO₂-(CH₂)₀₋₁環己基、-C(O)-N(H)-SO₂-
(CH₂)₀₋₁四氫-2H-噻喃1,1-二氧化物、-C(O)-N(H)-SO₂-(CH₂)₀₋₁四氫-2H-
吡喃、-C(O)-N(H)-SO₂-(CH₂)₀₋₁氧雜環丁烷、-C(O)-N(H)-SO₂-(CH₂)₀₋₁
嗎啉基、-C(O)-N(H)-SO₂-(CH₂)₀₋₁硫嗎啉基1,1-二氧化物、-C(O)-N(H)-
SO₂-(CH₂)₀₋₁異噻唑啉1,1-二氧化物、-C(O)-N(H)-SO₂-CH₃-CN、-C(O)-
N(H)-SO₂-甲氧基甲基、-C(O)-N(H)-SO₂-甲氧基丙基、-C(O)-N(H)-SO₂-
甲氧基乙基、-C(O)-N(H)-SO₂-嗎啉基、-C(O)-N(H)-SO₂-吡啶基、視情
況經1-3個甲基取代之-C(O)-N(H)-SO₂-異噻唑基或視情況經1-3個獨立地
選自由F、Cl、烷氧基及CN組成之群之取代基取代之-C(O)-N(H)-SO₂-苯
基。

實施例27係關於實施例1-13中之任一者，包括實施例4及8之子實施例中之任一者，其中 R^7 係以下基團中之一者：

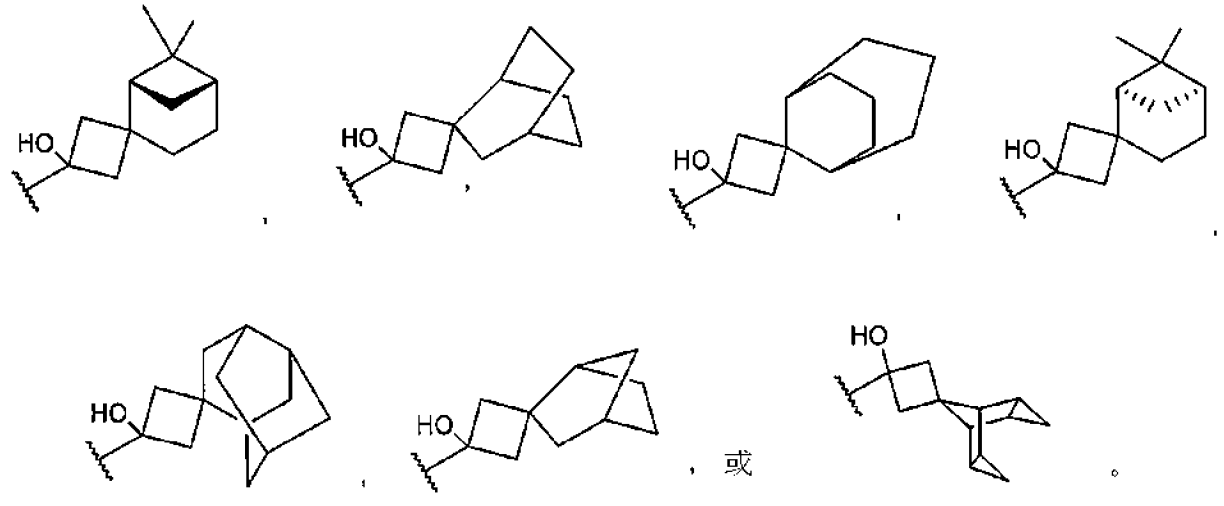


其中：

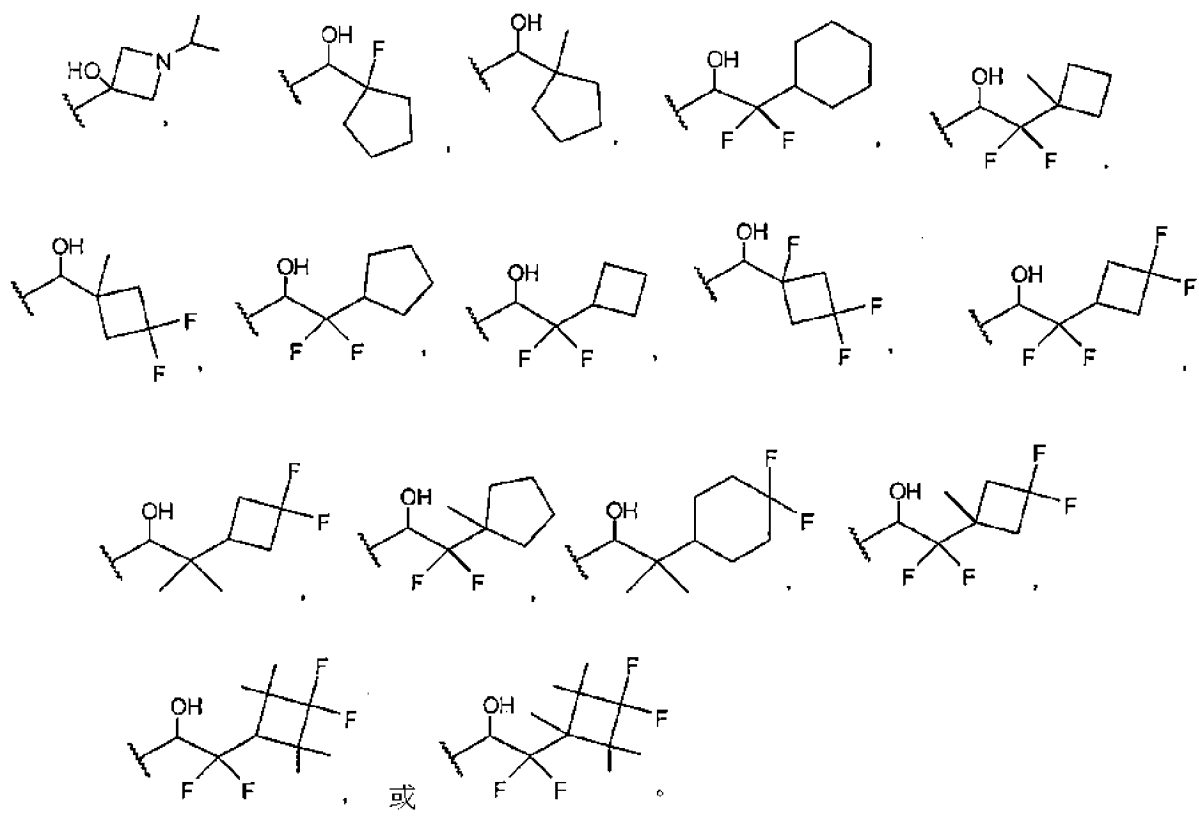
R^{36} 係H或視情況經1-3個F取代之 C_1 - C_3 烷基；且

R^{37} 係H、 $-N(H)SO_2R^{36}$ 或 $-SO_2R^{36}$ 。

本揭示內容之實施例28係關於實施例26，其中 R^7 係以下基團中之一者：



實施例29係關於實施例1-13中之任一者，包括實施例4及8之子實施例中之任一者，其中 R^7 係以下基團中之一者：



本揭示內容之實施例30係關於實施例1，其選自表1。

在實施例4、8及12之其他子實施例(包括其子實施例中之任一者)中，Z⁵係-SO₂-C₁-C₄烷基。

在實施例4、8及12之其他子實施例(包括其子實施例中之任一者)中，Z⁵係-SO₂-CH₃。

在實施例4、8及12之其他子實施例(包括其子實施例中之任一者)中，Z⁵係SO₂-C₁-C₄鹵代烷基。

在實施例4、8及12之其他子實施例(包括其子實施例中之任一者)中，Z⁵係視情況經1-3個J³取代之-SO₂-C₃-C₆環烷基，其中J³係如各別實施例中所定義。

在實施例4、8及12之其他子實施例(包括其子實施例中之任一者)中，Z⁵係-C(O)NHR¹¹，其中R¹¹係H。

在實施例4、8及12之其他子實施例(包括其子實施例中之任一者)

中， Z^5 係-C(O)NHR¹¹，其中R¹¹係C₁-C₃烷基。

在實施例4、8及12之其他子實施例(包括其子實施例中之任一者)中， Z^5 係-C(O)NHR¹¹，其中R¹¹係C₁-C₃鹵代烷基。

在實施例4、8及12之其他子實施例(包括其子實施例中之任一者)中， Z^5 係-C(O)NHR¹¹，其中R¹¹係C₁-C₄氰基烷基。

在實施例4、8及12之其他子實施例(包括其子實施例中之任一者)中， Z^5 係-C(O)NHR¹¹，其中R¹¹係C₂-C₄炔基。

在實施例4、8及12之其他子實施例(包括其子實施例中之任一者)中， Z^5 係-C(O)NHR¹¹，其中R¹¹係-C₁-C₄伸烷基-C(O)-NH²。

在實施例4、8及12之其他子實施例(包括其子實施例中之任一者)中， Z^5 係-C(O)NHR¹¹，其中R¹¹係-C₁-C₄伸烷基-C(O)-N(H)-C₁-C₄烷基。

在實施例4、8及12之其他子實施例(包括其子實施例中之任一者)中， Z^5 係-C(O)NHR¹¹，其中R¹¹係-C₁-C₄伸烷基-C(O)-N(C₁-C₄烷基)₂。

在實施例4、8及12之其他子實施例(包括其子實施例中之任一者)中， Z^5 係-C(O)NHR¹¹，其中R¹¹係-C₀-C₄伸烷基-C(O)-O-C₁-C₄烷基。

在實施例4、8及12之其他子實施例(包括其子實施例中之任一者)中， Z^5 係-C(O)NHR¹¹，其中R¹¹係C₁-C₄羥基烷基。

在實施例4、8及12之其他子實施例(包括其子實施例中之任一者)中， Z^5 係-C(O)NHR¹¹，其中R¹¹係視情況經1-3個J³取代之-C₀-C₄烷基苯基，且其中每一J³獨立地係鹵素、C₁-C₄烷基、C₁-C₄鹵代烷基、OH、視情況經1-3個鹵素取代之C₁-C₄烷氧基、CN、4-6員雜環烷基或-S(O)₂-C₁-C₄烷基。

在實施例4、8及12之其他子實施例(包括其子實施例中之任一者)

中， Z^5 係-C(O)NHR¹¹，其中R¹¹係視情況經1-3個J³取代之-C₀-C₃伸烷基-SO₂-苯基，且其中每一J³獨立地係鹵素、C₁-C₄烷基、C₁-C₄鹵代烷基、OH、視情況經1-3個鹵素取代之C₁-C₄烷氧基、CN、4-6員雜環烷基或-S(O)₂-C₁-C₄烷基。

在實施例4、8及12之其他子實施例(包括其子實施例中之任一者)中， Z^5 係-C(O)NHR¹¹，其中R¹¹係-C₀-C₃伸烷基-SO₂-C₀-C₆烷基。

在實施例4、8及12之其他子實施例(包括其子實施例中之任一者)中， Z^5 係-C(O)NHR¹¹，其中R¹¹係-C₀-C₃伸烷基-NH-SO₂-C₀-C₆烷基。

在實施例4、8及12之其他子實施例(包括其子實施例中之任一者)中， Z^5 係-C(O)NHR¹¹，其中R¹¹係-C₁-C₄伸烷基-C₁-C₄烷氧基。

在實施例4、8及12之其他子實施例(包括其子實施例中之任一者)中， Z^5 係-C(O)NHR¹¹，其中R¹¹係C₁-C₄烷氧基羰基。

在實施例4、8及12之其他子實施例(包括其子實施例中之任一者)中， Z^5 係-C(O)NHR¹¹，其中R¹¹係視情況經1-3個J³取代之-C₀-C₄伸烷基-C₃-C₆環烷基，且其中每一J³獨立地係鹵素、C₁-C₄烷基、C₁-C₄鹵代烷基、OH、視情況經1-3個鹵素取代之C₁-C₄烷氧基、CN、4-6員雜環烷基或-S(O)₂-C₁-C₄烷基。

在實施例4、8及12之其他子實施例(包括其子實施例中之任一者)中， Z^5 係-C(O)NHR¹¹，其中R¹¹係視情況經1-3個J³取代之-C₀-C₄伸烷基-C₃-C₆雜環烷基，且其中每一J³獨立地係鹵素、C₁-C₄烷基、C₁-C₄鹵代烷基、OH、視情況經1-3個鹵素取代之C₁-C₄烷氧基、CN、4-6員雜環烷基或-S(O)₂-C₁-C₄烷基。

在實施例4、8及12之其他子實施例(包括其子實施例中之任一者)

中， Z^5 係-C(O)NHR¹¹，其中R¹¹係-C₀-C₄伸烷基-5-6員雜芳基。

在實施例4、8及12之其他子實施例(包括其子實施例中之任一者)中， Z^5 係-C(O)NHR¹¹，其中R¹¹視情況經1-3個J³取代，且其中每一J³獨立地係鹵素、C₁-C₄烷基、C₁-C₄鹵代烷基、OH、視情況經1-3個鹵素取代之C₁-C₄烷氧基、CN、4-6員雜環烷基或-S(O)₂-C₁-C₄烷基。

在實施例4、8及12之其他子實施例(包括其子實施例中之任一者)中， Z^5 係-C(O)NHR¹¹，其中R¹¹係視情況經1-3個J³取代之-C(O)-苯基，且其中每一J³獨立地係鹵素、C₁-C₄烷基、C₁-C₄鹵代烷基、OH、視情況經1-3個鹵素取代之C₁-C₄烷氧基、CN、4-6員雜環烷基或-S(O)₂-C₁-C₄烷基。

在實施例4、8及12之其他子實施例(包括其子實施例中之任一者)中， Z^5 係-CO₂-烷基。

在實施例4、8及12之其他子實施例(包括其子實施例中之任一者)中， Z^5 係COJ¹，其中J¹係如各別實施例中所定義。

在實施例4、8及12之其他子實施例(包括其子實施例中之任一者)中， Z^5 係COJ¹，其中J¹係C₁-C₄烷基。

在實施例4、8及12之其他子實施例(包括其子實施例中之任一者)中， Z^5 係COJ¹，其中J¹係-C₁-C₄烷基-C₁-C₄烷氧基。

在實施例4、8及12之其他子實施例(包括其子實施例中之任一者)中， Z^5 係COJ¹，其中J¹係C₁-C₄氰基烷基。

在實施例4、8及12之其他子實施例(包括其子實施例中之任一者)中， Z^5 係COJ¹，其中J¹係C₁-C₄羥基烷基。

在實施例4、8及12之其他子實施例(包括其子實施例中之任一者)

中， Z^5 係 COJ^1 ，其中 J^1 係視情況經1-3個 J^3 取代之 C_0 - C_3 伸烷基- C_3 - C_6 環烷基，且其中每一 J^3 獨立地係鹵素、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 鹵代烷基、OH、視情況經1-3個鹵素取代之 C_1 - C_4 烷氧基、CN、4-6員雜環烷基或 $-S(O)_2$ - C_1 - C_4 烷基。

在實施例4、8及12之其他子實施例(包括其子實施例中之任一者)中， Z^5 係 COJ^1 ，其中 J^1 係視情況經1-3個 J^3 取代之 C_0 - C_3 伸烷基-苯基，且其中每一 J^3 獨立地係鹵素、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 鹵代烷基、OH、視情況經1-3個鹵素取代之 C_1 - C_4 烷氧基、CN、4-6員雜環烷基或 $-S(O)_2$ - C_1 - C_4 烷基。

在實施例4、8及12之其他子實施例(包括其子實施例中之任一者)中， Z^5 係 COJ^1 ，其中 J^1 係視情況經1-3個 J^3 取代之 $-C_0$ - C_3 伸烷基-5-6員雜芳基，其中每一 J^3 獨立地係鹵素、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 鹵代烷基、OH、視情況經1-3個鹵素取代之 C_1 - C_4 烷氧基、CN、4-6員雜環烷基或 $-S(O)_2$ - C_1 - C_4 烷基。

在實施例4、8及12之其他子實施例(包括其子實施例中之任一者)中， Z^5 係 COJ^1 ，其中 J^1 係視情況經1-3個 J^3 取代之 $-C_0$ - C_3 伸烷基-4-6員雜環烷基，且其中每一 J^3 獨立地係鹵素、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 鹵代烷基、OH、視情況經1-3個鹵素取代之 C_1 - C_4 烷氧基、CN、4-6員雜環烷基或 $-S(O)_2$ - C_1 - C_4 烷基。

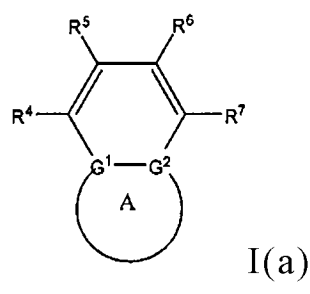
在實施例4、8及12之其他子實施例(包括其子實施例中之任一者)中， Z^5 係 CO_2J^2 ，其中 J^2 係如各別實施例中所定義。

在實施例4、8及12之其他子實施例(包括其子實施例中之任一者)中， Z^5 係 CO_2J^2 ，其中 J^2 係H。

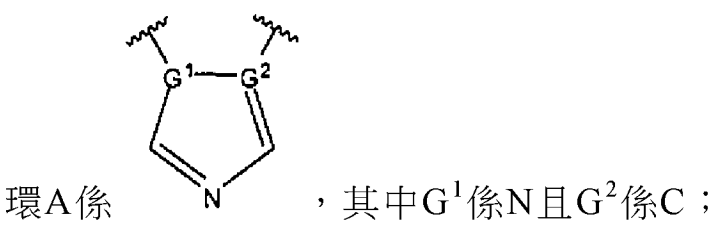
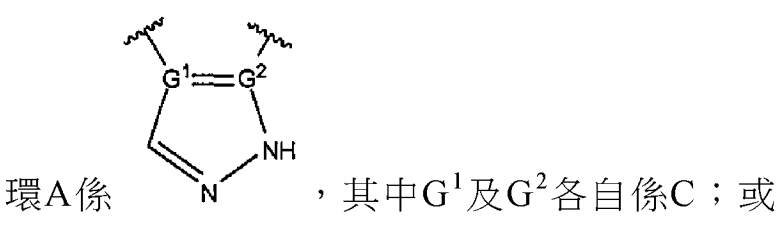
在實施例4、8及12之其他子實施例(包括其子實施例中之任一者)中， Z^5 係 CO_2J^2 ，其中 J^2 係 C_1 - C_4 烷基。

在實施例4、8及12之其他子實施例(包括其子實施例中之任一者)中， Z^5 係 CO_2J^2 ，其中 J^2 係 C_1 - C_4 鹵代烷基。

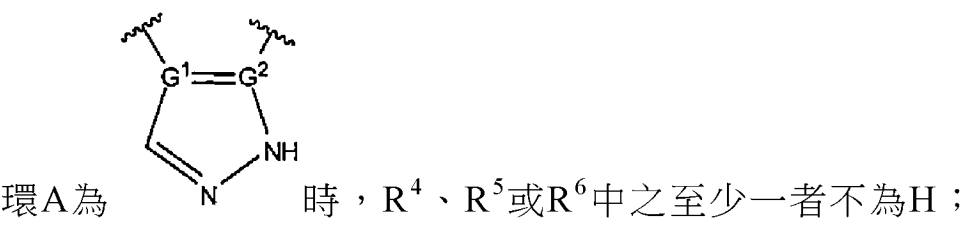
本揭示內容之實施例1Z係關於I(a)化合物：



或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構物、異構物或氘化類似物，其中：



R^4 、 R^5 及 R^6 各自獨立地係H、鹵素、烷基、鹵代烷基、視情況經1-3個鹵素取代之 $-OCH_3$ 或視情況經1-3個鹵素取代之 C_3 - C_6 環烷基，條件係當



或 R^5 及 R^6 與其所附接之碳原子一起接合以形成4-6員碳環或雜環，每一者視情況在其碳原子上經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：鹵素、烷基及鹵代烷基；

或 R^4 及 R^5 與其所附接之碳原子一起接合以形成4-6員碳環或雜環，每一者視情況在其碳原子上經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：鹵素、烷基及鹵代烷基；

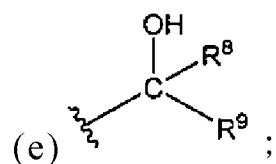
R^7 係以下基團(a) - (e)中之一者：

(a) 環烯基，其視情況經1-7個 Z^1 取代且進一步視情況經1個 Z^4 取代；

(b) 雜環烷基，其視情況經1-9個 Z^2 取代且進一步視情況經1個 Z^5 取代；

(c) 橋接雜環，其視情況經1-5個 Z^2 取代且進一步視情況經1個 Z^5 取代；

(d) 螺環系統，其含有由一個共用螺碳原子接合之兩個雜環烷基，其中該螺環系統視情況在其碳原子上經1-8個 Z^3 取代且其中該螺環系統亦可視情況經以下N-取代：烷基、鹵代烷基、 $-\text{CO}_2$ -烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{SO}_2$ -烷基、 SO_2 -鹵代烷基或經1-6個鹵素取代之 $-\text{SO}_2$ -環烷基；或



R^8 係H、F、Cl、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CFH}_2$ 、 $-\text{CF}_2\text{H}$ 或 $-\text{CF}_3$ ；

R^9 係 $-(\text{CY}_2)_{0-3}-\text{R}^{12}$ ；

或 R^8 及 R^9 與其所附接之碳原子一起接合以形成以下基團(a) - (e)中之一者：

(a) 環烷基，其視情況經1-9個 Z^2 取代且進一步視情況經1個 Z^5 或1-2個 Z^6 取代；

(b) 雜環烷基，其視情況經1-9個 Z^2 取代且進一步視情況經1個 Z^5 取代；

(c) 螺環系統，其含有由一個共用螺碳原子接合之兩個環烷基，其中該螺環系統視情況經1-9個 Z^2 取代且進一步視情況經1個 Z^5 或1-2個 Z^6 取代；

(d) 螺環系統，其含有由一個共用螺碳原子接合之一個環烷基及一個雜環烷基，其中該螺環系統視情況在其碳原子上經1-9個 Z^3 取代，且其中該螺環系統亦可視情況經以下N-取代：烷基、鹵代烷基、 $-\text{CO}_2$ -烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{SO}_2$ -烷基、 SO_2 -鹵代烷基或經1-6個鹵素取代之 $-\text{SO}_2$ -環烷基；或

(e) 螺環系統，其含有由一個共用螺碳原子接合之一個環烷基及一個橋接環，其中該螺環系統視情況經1-5個 Z^2 取代且進一步視情況經1個 Z^5 取代；

R^{10} 係H、烷基或鹵代烷基；

R^{11} 係H、烷基或鹵代烷基；

R^{12} 係以下基團(a)-(f)中之一者：

(a) 飽和環烷基，其視情況經1-9個 Z^2 取代且進一步視情況經1個 Z^5 或1-2個 Z^6 取代；

(b) 不飽和環烷基，其視情況經1-7個 Z^2 取代且進一步視情況經1個 Z^5 取代；

(c) 雜環烷基，其視情況經1-9個 Z^2 取代且進一步視情況經1個 Z^5 取

代；

(d) 苯基，其視情況經1-2個 Z^2 取代；

(e) 橋接環苯基，其視情況經1-5個 Z^2 取代；或

(f) 雜芳基，其視情況經1-2個 Z^2 取代；

每一Y獨立地係H、鹵素、烷基或鹵代烷基，或2個Y基團與其所附接之碳原子一起接合以形成視情況經1-3個鹵素取代之環烷基；

每一 Z^1 獨立地係CN、鹵素、烷基或鹵代烷基；

每一 Z^2 獨立地係CN、鹵素、烷基、環烷基、鹵代烷基、 $-NH_2$ 、 $-N(H)$ 烷基、 $-N(烷基)_2$ 、視情況經鹵基或苯基取代之烷氧基、5-6員雜環烷基或5-6員雜芳基；

每一 Z^3 獨立地係CN、鹵素、烷基或鹵代烷基；

Z^4 係烷氧基烷基、視情況經1-3個鹵素取代之苯基、 $-SO_2$ -烷基、 $-SO_2$ -鹵代烷基、視情況經1-6個鹵素取代之 $-SO_2$ -環烷基、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-SO_2NR^{10}R^{11}$ 、 $-NHSO_2$ -烷基、視情況經1-6個鹵素取代之 $-NHSO_2$ -環烷基或 $-NHSO_2$ -鹵代烷基；

Z^5 係烷氧基烷基、 $-SO_2$ -烷基、 $-CO_2$ -烷基、 $-SO_2$ -鹵代烷基、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-SO_2NR^{10}R^{11}$ 、視情況經1-6個鹵素取代之 $-SO_2$ -環烷基、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-SO_2NR^{10}R^{11}$ 、 $-NHSO_2$ -烷基、 $-NHSO_2$ -芳基、視情況經1-6個鹵素取代之 $-NHSO_2$ -環烷基或 $-NHSO_2$ -鹵代烷基，條件係當 Z^5 附接至氮時， Z^5 不為鹵素、 $-NHSO_2$ -烷基、 $-NHSO_2$ -芳基、視情況經1-6個鹵素取代之 $-NHSO_2$ -環烷基或 $-NHSO_2$ -鹵代烷基；且

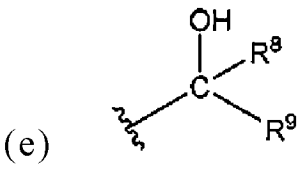
每一 Z^6 獨立地係鹵基、烷基、鹵代烷基、CN、OH、環烷基、芳基或雜芳基，條件係僅一個 Z^6 可為OH。

本揭示內容之實施例1(b)Z係關於實施例1Z，其中：

R⁵及R⁶與其所附接之碳原子一起接合以形成4-6員碳環或雜環，每一者視情況在其碳原子上經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：鹵素、烷基及鹵代烷基；

或R⁴及R⁵與其所附接之碳原子一起接合以形成4-6員碳環或雜環，每一者視情況在其碳原子上經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：鹵素、烷基及鹵代烷基。

本揭示內容之實施例1(c)Z係關於實施例1Z，其中R⁷係基團(e)：



R⁸係H、F、-CH₃、-CFH₂、-CF₂H或-CF₃；

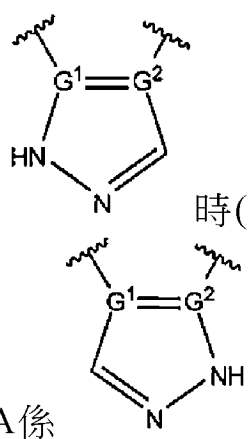
R⁹係-(CY₂)₀₋₂-R¹²；

或R⁸及R⁹與其所附接之碳原子一起接合以形成基團(e)：

(e) 螺環系統，其含有由一個共用螺碳原子接合之一個環烷基及一個橋接環，其中該螺環系統視情況經1-5個Z²取代且進一步視情況經1個Z⁵取代；且

R¹²係基團(e)：

(e) 橋接環，其視情況經1-5個Z²取代。

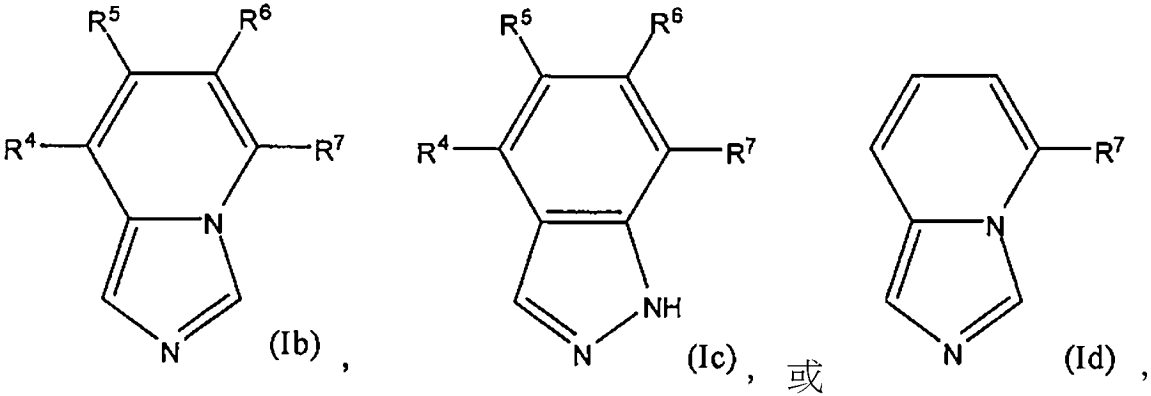


已發現，當與其中唯一差異係當環A係時(其中G¹及G²各

自係C)之化合物相比，本揭示內容之其中環A係且其中G¹及G²

各自係C之化合物具有令人驚訝且意外的IDO1生物化學及細胞功效，如由本揭示內容中所述之生物化學及細胞分析所量測。

本揭示內容之實施例2Z係關於實施例1Z，其具有式(Ib)、(Ic)或(Id)：



或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構物、異構物或氘化類似物，其中：

R^4 係H、F、Cl、Br、視情況經1-3個鹵素取代之 $-OCH_3$ 、環丙基、 C_1-C_3 烷基或 C_1-C_3 鹵代烷基，

R^5 及 R^6 各自獨立地係H、F、Cl、Br、視情況經1-3個鹵素取代之 $-OCH_3$ 、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 鹵代烷基或視情況經1-3個鹵素取代之 C_3-C_5 環烷基，條件係 R^5 或 R^6 中之至少一者不為H；

或 R^5 及 R^6 與其所附接之碳原子一起接合以形成4-6員碳環或含有至少一個氧或硫原子之雜環，每一環視情況在其碳原子上經1-4個選自由以下組成之群之取代基取代：F、Cl、 C_1-C_3 烷基及 C_1-C_3 鹵代烷基；

或 R^4 及 R^5 與其所附接之碳原子一起接合以形成4-6員碳環或含有至少一個氧或硫原子之雜環，每一環視情況在其碳原子上經1-4個選自由以下組成之群之取代基取代：F、Cl、 C_1-C_3 烷基及 C_1-C_3 鹵代烷基；

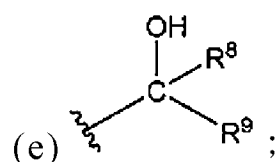
R^7 係以下基團(a) - (e)中之一者：

(a) 環烯基，其視情況經1-6個 Z^1 取代且進一步視情況經1個 Z^4 取代；

(b) 雜環烷基，其視情況經1-8個 Z^2 取代且進一步視情況經1個 Z^5 取代；

(c) 橋接含氮雜環，其視情況經1-4個 Z^2 取代且進一步視情況經1個 Z^5 取代；

(d) 螺環系統，其含有由一個共用螺碳原子接合之兩個含氮雜環烷基，其中該螺環系統視情況在其碳原子上經1-7個 Z^3 取代，且其中該螺環系統亦可視情況經以下N-取代：烷基、鹵代烷基、 $-\text{SO}_2$ -烷基、 $-\text{SO}_2$ -鹵代烷基； $-\text{CO}_2$ -烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 或經1-5個鹵素取代之 $-\text{SO}_2$ -環烷基；或



R^8 係H、F或 CH_3 ；

R^9 係 $-(\text{CY}_2)_{0-2}-\text{R}^{12}$ ；

或 R^8 及 R^9 與其所附接之碳原子一起接合以形成以下基團(a) - (e)中之一者：

(a) 環烷基，其視情況經1-8個 Z^2 取代且進一步視情況經1個 Z^5 或1-2個 Z^6 取代；

(b) 雜環烷基，其視情況經1-8個 Z^2 取代且進一步視情況經1個 Z^5 取代；

(c) 螺環系統，其含有由一個共用螺碳原子接合之兩個環烷基，其中該螺環系統視情況經1-8個 Z^2 取代且進一步視情況經1個 Z^5 或1-2個 Z^6 取代；

(d1) 螺環系統，其含有由一個共用螺碳原子接合之一個環烷基及一個含氮雜環烷基，其中該螺環系統視情況在其碳原子上經1-8個 Z^3 取代，且其中該螺環系統亦可視情況經以下N-取代：烷基、鹵代烷基、 $-\text{SO}_2$ -烷基、 $-\text{SO}_2$ -鹵代烷基； $-\text{CO}_2$ -烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 或經1-5個鹵素取代之 $-\text{SO}_2$ -環烷基；

(d2) 螺環系統，其含有一個環烷基及一個含有 $-\text{O}$ 、 $-\text{S}$ 、 $-\text{S}(\text{O})$ -或 $-\text{S}(\text{O})_2$ -之雜環烷基，其中該螺環系統由一個共用螺碳原子接合，且其中該螺環系統視情況在其碳原子上經1-8個 Z^3 取代；或

(e) 螺環系統，其含有由一個共用螺碳原子接合之一個環烷基及一個橋接環，其中該螺環系統視情況經1-4個 Z^2 取代且進一步視情況經1個 Z^5 取代；

R^{10} 係 H 、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 鹵代烷基；

R^{11} 係 H 、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 鹵代烷基；

R^{12} 係以下基團(a) - (f)中之一者：

(a) 飽和環烷基，其視情況經1-8個 Z^2 取代且進一步視情況經1個 Z^5 或1-2個 Z^6 取代；

(b) 環烯基，其視情況經1-6個 Z^2 取代且進一步視情況經1個 Z^5 取代；

(c) 雜環烷基，其視情況經1-8個 Z^2 取代且進一步視情況經1個 Z^5 取代；

(d) 苯基，其視情況經1-2個獨立地選自由以下組成之群之取代基取代： CN 、鹵素、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 鹵代烷基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{H})$ C_1 - C_4 烷基、 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{烷基})_2$ 、視情況經苯基取代之 C_1 - C_4 烷氧基、5-6員雜環烷基及5-6員雜芳基；

(e) 橋接環，其視情況經1-4個 Z^2 取代；或

(f) 雜芳基，其視情況經1-2個 Z^2 取代；

每一Y獨立地係H、F、Cl、 C_1 - C_3 烷基或 C_1 - C_3 鹵代烷基，或2個Y基團與其所附接之碳原子一起接合以形成視情況經1-3個鹵素取代之 C_3 - C_5 環烷基；

每一 Z^1 獨立地係CN、F、Cl、烷基或鹵代烷基；

每一 Z^2 獨立地係CN、F、Cl、烷基、環丙基或鹵代烷基；

每一 Z^3 獨立地係CN、F、Cl、烷基或鹵代烷基；

Z^4 係- C_1 - C_3 烷基- C_1 - C_3 烷氧基、- SO_2 -烷基、- SO_2 -鹵代烷基、- $C(O)NR^{10}R^{11}$ 、- $SO_2NR^{10}R^{11}$ 、視情況經1-5個鹵素取代之- SO_2 -環烷基、- $NHSO_2$ -烷基、視情況經1-5個鹵素取代之- $NHSO_2$ -環烷基或- $NHSO_2$ -鹵代烷基；

Z^5 係- C_1 - C_3 烷基- C_1 - C_3 烷氧基、視情況經1-3個F取代之苯基、- SO_2 -烷基、- SO_2 -鹵代烷基、- $C(O)NR^{10}R^{11}$ 、- $SO_2NR^{10}R^{11}$ 、視情況經1-5個鹵素取代之- SO_2 -環烷基、- $NHSO_2$ -烷基、視情況經1-5個鹵素取代之- $NHSO_2$ -環烷基或- $NHSO_2$ -鹵代烷基，條件係當 Z^5 附接至氮時， Z^5 不為鹵素、- $NHSO_2$ -烷基、視情況經1-6個鹵素取代之- $NHSO_2$ -環烷基或- $NHSO_2$ -鹵代烷基；且

每一 Z^6 獨立地係鹵基、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 鹵代烷基、CN、OH、 C_3 - C_5 環烷基、苯基或5-6員雜芳基，條件係僅一個 Z^6 可為OH。

本揭示內容之實施例2(b) Z係關於實施例2 Z，其中：

R^5 及 R^6 與其所附接之碳原子一起接合以形成4-6員碳環或含有至少一個氧或硫原子之雜環，每一環視情況在其碳原子上經1-4個選自由以下組

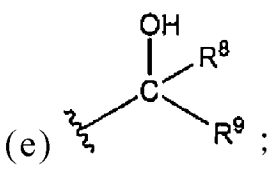
成之群之取代基取代：F、Cl、C₁-C₃烷基及C₁-C₃鹵代烷基；

或R⁴及R⁵與其所附接之碳原子一起接合以形成4-6員碳環或含有至少一個氧或硫原子之雜環，每一環視情況在其碳原子上經1-4個選自由以下組成之群之取代基取代：F、Cl、C₁-C₃烷基及C₁-C₃鹵代烷基。

本揭示內容之實施例2(b) Z係關於實施例2 Z，其中：

R⁷係基團(c)或(e)：

(c) 橋接含氮雜環，其視情況經1-4個Z²取代且進一步視情況經1個Z⁵取代；或



R⁸係H、F或CH₃；

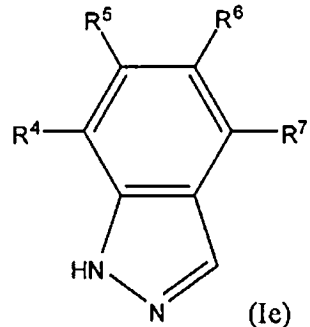
R⁹係-(CY₂)₀₋₂-R¹²；

或R⁸及R⁹與其所附接之碳原子一起接合以形成基團(e)：

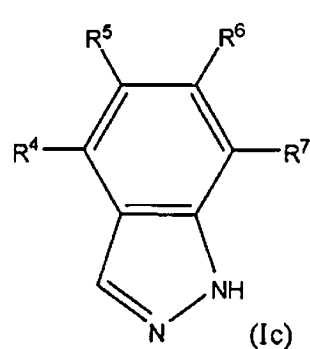
(e) 螺環系統，其含有由一個共用螺碳原子接合之一個環烷基及一個橋接環，其中該螺環系統視情況經1-4個Z²取代且進一步視情況經1個Z⁵取代；且

R¹²係基團(e)：

(e) 橋接環，其視情況經1-4個Z²取代。



已發現，與具有式(Ie) (Ie) 之化合物(其中R⁴、R⁵、R⁶及R⁷與針對式(Ic)及(Ie)中之每一者相同)相比，具有式(Ic)



(Ic) 之化合物具有令人驚訝且意外更佳IDO1生物化學及細胞功效，如由本揭示內容中所述之生物化學及細胞分析所量測。

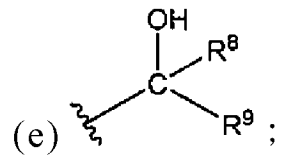
本揭示內容之實施例3 Z係關於實施例1 Z或2 Z，其中：

R⁷係以下基團(a)、(b)、(c)或(e)中之一者：

(a) (C₅-C₆)環烯基，其視情況經1-5個Z¹取代且進一步視情況經1個Z⁴取代；

(b) 5或6員含氮雜環烷基，其視情況經1-7個Z²取代且進一步視情況經1個Z⁵取代；

(c) 5-9員含氮橋接雜環，其視情況經1-3個Z²取代且進一步視情況經1個Z⁵取代；或



R⁸係H；

R⁹係-(CY₂)₀₋₂-R¹²；

或R⁸及R⁹與其所附接之碳原子一起接合以形成以下基團(a) - (e)中之一者：

(a) C₃-C₆環烷基，其視情況經1-7個Z²取代且進一步視情況經1個Z⁵或1-2個Z⁶取代；

(b) 4-6員雜環烷基，其視情況經1-7個Z²取代且進一步視情況經1個Z⁵取代；

(c) 螺環系統，其含有由一個共用螺碳原子接合之兩個C₄-C₆環烷基，其中該螺環系統視情況經1-7個Z²取代且進一步視情況經1個Z⁵或1-2個Z⁶取代；

(d1) 螺環系統，其含有由一個共用螺碳原子接合之一個C₄-C₆環烷基及一個4-6員含氮雜環烷基，其中該螺環系統視情況在其碳原子上經1-7個Z³取代，且其中該螺環系統亦可視情況經以下N-取代：C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵代烷基、-SO₂-C₁-C₆烷基、-SO₂-C₁-C₆鹵代烷基、-C(O)NR¹⁰R¹¹、-SO₂NR¹⁰R¹¹或經1-4個鹵素取代之-SO₂-C₃-C₆環烷基；

(d2) 螺環系統，其含有一個環烷基及一個含有-O-、-S-、-S(O)-或-S(O)₂-之雜環烷基，其中該螺環系統由一個共用螺碳原子接合，且其中該螺環系統視情況在其碳原子上經1-7個Z³取代；或

(e) 螺環系統，其含有由一個共用螺碳原子接合之一個環烷基及一個橋接環，其中該螺環系統視情況經1-3個Z²取代；

R¹⁰係H、C₁-C₃烷基或C₁-C₃鹵代烷基；

R¹¹係H、C₁-C₃烷基或C₁-C₃鹵代烷基；

R¹²係以下基團(a) - (e)中之一者：

(a) 飽和C₃-C₆環烷基，其視情況經1-7個Z²取代且進一步視情況經1個Z⁵或1-2個Z⁶取代；

(b) C₅-C₆環烯基，其視情況經1-5個Z²取代且進一步視情況經1個Z⁵取代；

(c) 4-6員雜環烷基，其視情況經1-7個Z²取代且進一步視情況經1個Z⁵取代；

(d) 苯基，其視情況經1-2個獨立地選自由以下組成之群之取代基取

代：CN、鹵素、 C_1 - C_4 烷基及 C_1 - C_4 鹵代烷基；或

(e) 5-10員橋接碳環或雜環，其中該5-10員橋接碳環或雜環各自視情況經1-3個 Z^2 取代；

每一Y獨立地係H、F、Cl、 C_1 - C_2 烷基或 C_1 - C_2 鹵代烷基，或2個Y基團與其所附接之碳原子一起接合以形成視情況經1-3個鹵素取代之 C_3 - C_4 環烷基；

每一 Z^1 獨立地係CN、鹵素、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 鹵代烷基；

每一 Z^2 獨立地係CN、鹵素、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 鹵代烷基；

每一 Z^3 獨立地係CN、F、Cl、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 鹵代烷基；

Z^4 係 $-SO_2$ - C_1 - C_6 烷基、視情況經1-3個鹵素取代之 $-SO_2$ - C_3 - C_6 環烷基、 $-SO_2$ - C_1 - C_6 鹵代烷基、 $-NHSO_2$ - C_1 - C_6 烷基、視情況經1-3個鹵素取代之 $-NHSO_2$ - C_3 - C_6 環烷基或 $-NHSO_2$ - C_1 - C_6 鹵代烷基；

Z^5 係 $-C_1$ - C_3 烷基- OCH_3 、視情況經1-2個F取代之苯基、 $-SO_2$ - C_1 - C_6 烷基、 $-SO_2$ - C_1 - C_6 鹵代烷基、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-SO_2NR^{10}R^{11}$ 、視情況經1-3個鹵素取代之 $-SO_2$ - C_3 - C_6 環烷基、 $-NHSO_2$ - C_1 - C_6 烷基、視情況經1-3個鹵素取代之 $-NHSO_2$ - C_3 - C_6 環烷基或 $-NHSO_2$ - C_1 - C_6 鹵代烷基，條件係當 Z^5 附接至氮時， Z^5 不為鹵素、 $-NHSO_2$ - C_1 - C_6 烷基、視情況經1-3個鹵素取代之 $-NHSO_2$ - C_3 - C_6 環烷基或 $-NHSO_2$ - C_1 - C_6 鹵代烷基；且

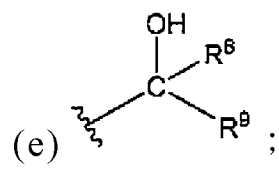
每一 Z^6 獨立地係鹵基、 C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 鹵代烷基、CN、OH、 C_3 - C_6 環烷基、苯基或5-6員雜芳基，條件係僅一個 Z^6 可為OH。

本揭示內容之實施例3(b) Z係關於實施例3 Z，其中：

R^7 係基團(c)或(e)：

(c) 5-9員含氮橋接雜環，其視情況經1-3個 Z^2 取代且進一步視情況經

1個Z⁵取代；或



R⁸係H；

R⁹係-(CY₂)₀₋₂-R¹²；

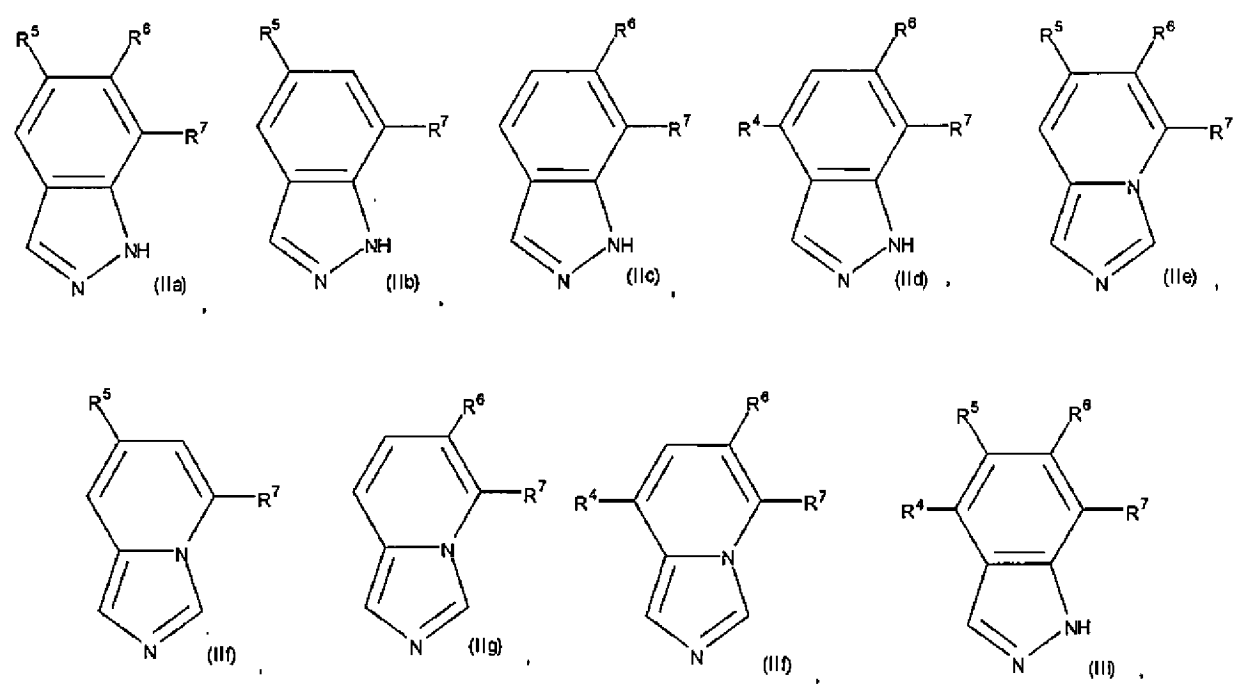
或R⁸及R⁹與其所附接之碳原子一起接合以形成基團(e)：

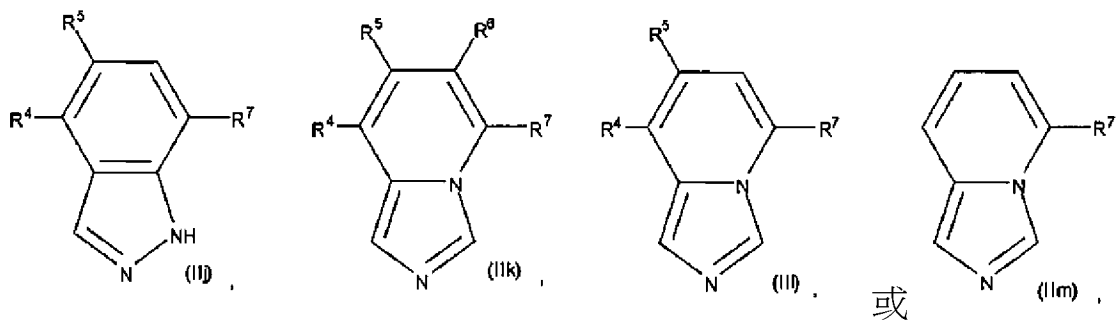
(e) 螺環系統，其含有由一個共用螺碳原子接合之一個環烷基及一個橋接環，其中該螺環系統視情況經1-3個Z²取代；且

R¹²係基團(e)：

(e) 5-10員橋接碳環或雜環，其中該5-10員橋接碳環或雜環各自視情況經1-3個Z²取代。

本揭示內容之實施例4 Z係關於根據實施例1-3 Z中任一者具有式(IIa) - (IIm)之一者的化合物：





或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構物、異構物或氘化類似物，其中：

R⁴、R⁵及R⁶各自獨立地係F、Cl、C₁-C₃烷基、-C₁-C₃鹵代烷基、視情況經1-3個F取代之-OCH₃或環丙基；

或R⁴及R⁵在二者均存在時與其所附接之碳原子一起接合以形成4-6員碳環，該4-6員碳環視情況經1-4個選自由以下組成之群之取代基取代：F、Cl、C₁-C₃烷基及C₁-C₃鹵代烷基；

或R⁴及R⁵在二者均存在時與其所附接之碳原子一起接合以形成5-6員雜環，該5-6員雜環含有1或2個氧原子且視情況經1-4個選自由以下組成之群之取代基取代：F、Cl、C₁-C₃烷基及C₁-C₃鹵代烷基；

或R⁵及R⁶在二者均存在時與其所附接之碳原子一起接合以形成4-6員碳環，該4-6員碳環視情況經1-4個選自由以下組成之群之取代基取代：F、Cl、C₁-C₃烷基及C₁-C₃鹵代烷基；

或R⁵及R⁶在二者均存在時與其所附接之碳原子一起接合以形成5-6員雜環，該5-6員雜環含有1或2個氧原子且視情況經1-4個選自由以下組成之群之取代基取代：F、Cl、C₁-C₃烷基及C₁-C₃鹵代烷基。

本揭示內容之實施例4(b) Z係關於實施例4 Z，其中：

R⁴及R⁵當二者均存在時與其所附接之碳原子一起接合以形成4-6員碳

環，其視情況經1-4個選自由以下組成之群之取代基取代：F、Cl、C₁-C₃烷基及C₁-C₃鹵代烷基；

或R⁴及R⁵在二者均存在時與其所附接之碳原子一起接合以形成5-6員雜環，該5-6員雜環含有1或2個氧原子且視情況經1-4個選自由以下組成之群之取代基取代：F、Cl、C₁-C₃烷基及C₁-C₃鹵代烷基；

或R⁵及R⁶在二者均存在時與其所附接之碳原子一起接合以形成4-6員碳環，該4-6員碳環視情況經1-4個選自由以下組成之群之取代基取代：F、Cl、C₁-C₃烷基及C₁-C₃鹵代烷基；

或R⁵及R⁶在二者均存在時與其所附接之碳原子一起接合以形成5-6員雜環，該5-6員雜環含有1或2個氧原子且視情況經1-4個選自由以下組成之群之取代基取代：F、Cl、C₁-C₃烷基及C₁-C₃鹵代烷基。

本揭示內容之實施例5 Z係關於根據實施例4 Z之化合物，其中：

R⁴、R⁵及R⁶各自獨立地係F、Cl、視情況經1-3個F取代之甲基、視情況經1-3個F取代之-OCH₃或環丙基；

或R⁴及R⁵在二者均存在時與其所附接之碳原子一起接合以形成4-6員碳環，該4-6員碳環視情況經1-4個選自由以下組成之群之取代基取代：F、Cl、-CH₃、-CFH₂、-CF₂H及-CF₃；

或R⁴及R⁵在二者均存在時與其所附接之碳原子一起接合以形成5員雜環，該5員雜環含有1-2個氧原子且視情況經1-4個選自由以下組成之群之取代基取代：F、Cl、-CH₃、-CFH₂、-CF₂H及-CF₃；

或R⁵及R⁶在二者均存在時與其所附接之碳原子一起接合以形成4-6員碳環，該4-6員碳環視情況經1-4個選自由以下組成之群之取代基取代：F、Cl、-CH₃、-CFH₂、-CF₂H及-CF₃；

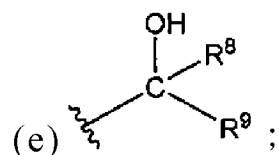
或 R^5 及 R^6 在二者均存在時與其所附接之碳原子一起接合以形成5員雜環，該5員雜環含有1-2個氧原子且視情況經1-4個選自由以下組成之群之取代基取代：F、Cl、 $-CH_3$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2H$ 及 $-CF_3$ ；

R^7 係以下基團(a)、(b)、(c)或(e)中之一者：

(a) 環己烯基，其視情況經1-4個 Z^2 取代且進一步視情況經1個 Z^5 取代；

(b) 6員含氮雜環烷基，其視情況經1-6個 Z^2 取代且進一步視情況經1個 Z^5 取代；

(c) 8-9員含氮橋接雜環，其視情況經1-2個 Z^2 取代且進一步視情況經1個 Z^5 取代；或



R^8 係H；

R^9 係 $-(CY_2)_{0-2}-R^{12}$ ；

或 R^8 及 R^9 與其所附接之碳原子一起接合以形成以下基團(a) - (e)中之一者：

(a) C_3 - C_6 環烷基，其視情況經1-7個 Z^2 取代且進一步視情況經1個 Z^5 或1-2個 Z^6 取代；

(b) 4-6員含氮雜環烷基，其視情況經1-6個 Z^2 取代且進一步視情況經1個 Z^5 取代；

(c) 螺環系統，其含有由一個共用螺碳原子接合之兩個 C_4 - C_6 環烷基，其中該螺環系統視情況經1-6個 Z^2 取代且進一步視情況經1個 Z^5 或1-2個 Z^6 取代；

(d1) 螺環系統，其含有由一個共用螺碳原子接合之一個C₄-C₆環烷基及一個4-6員含氮雜環烷基，其中該螺環系統視情況在其碳原子上經1-6個Z³取代，且其中該螺環系統亦可視情況經以下N-取代：C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵代烷基、-SO₂-C₁-C₆烷基、視情況經1-3個鹵素取代之-SO₂-C₃-C₆環烷基或-SO₂-C₁-C₆鹵代烷基；

(d2) 螺環系統，其含有一個C₄-C₆環烷基及一個含有-O-、-S-、-S(O)-或-S(O)₂-之4-6員雜環烷基，其中該螺環系統由一個共用螺碳原子接合，且其中該螺環系統視情況在其碳原子上經1-6個Z³取代；或

(e) 螺環系統，其含有由一個共用螺碳原子接合之一個C₄-C₆環烷基及一個7-10員橋接環，其中該螺環系統視情況經1-2個Z²取代；

R¹²係以下基團(a) - (e)中之一者：

(a) 飽和C₃-C₆環烷基，其視情況經1-6個Z²取代且進一步視情況經1個Z⁵或1-2個Z⁶取代；

(b) C₅-C₆環烯基，其視情況經1-6個Z²取代且進一步視情況經1個Z⁵取代；

(c) 4-6員含氮雜環烷基，其視情況經1-6個Z²取代且進一步視情況經1個Z⁵取代；

(d) 苯基，其視情況經1-2個Z²取代；或

(e) 6-9員橋接碳環或含氮雜環，其中該橋接碳環或含氮雜環各自視情況經1-2個Z²取代；

每一Y獨立地係H、F、CH₃、-CFH₂、-CF₂H或-CF₃，或2個Y基團與其所附接之碳原子一起接合以形成視情況經1-3個F取代之C₃-C₄環烷基；

每一Z¹獨立地係CN、F、Cl、C₁-C₄烷基或C₁-C₄鹵代烷基；

每一 Z^2 獨立地係CN、F、Cl、 C_1 - C_4 烷基或 C_1 - C_4 鹵代烷基；

每一 Z^3 獨立地係CN、F、Cl、 $-C_1$ - C_4 烷基或 $-C_1$ - C_4 鹵代烷基

Z^4 係 $-SO_2$ - C_1 - C_4 烷基、視情況經1-3個鹵素取代之 $-SO_2$ - C_3 - C_6 環烷基、 $-SO_2$ - C_1 - C_4 鹵代烷基、 $-NHSO_2$ - C_1 - C_4 烷基、視情況經1-3個鹵素取代之 $-NHSO_2$ - C_3 - C_6 環烷基或 $-NHSO_2$ - C_1 - C_4 鹵代烷基；

Z^5 係 $-SO_2$ - C_1 - C_4 烷基、 $-SO_2$ - C_1 - C_4 鹵代烷基、視情況經1-3個鹵素取代之 $-SO_2$ - C_3 - C_6 環烷基、 $-NHSO_2$ - C_1 - C_4 烷基、視情況經1-3個鹵素取代之 $-NHSO_2$ - C_3 - C_6 環烷基或 $-NHSO_2$ - C_1 - C_4 鹵代烷基，條件係當 Z^5 附接至氮時， Z^5 不為 $-NHSO_2$ - C_1 - C_4 烷基、視情況經1-3個鹵素取代之 $-NHSO_2$ - C_3 - C_6 環烷基或 $-NHSO_2$ - C_1 - C_4 鹵代烷基；且

每一 Z^6 獨立地係鹵基、 C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 鹵代烷基、CN、OH、 C_3 - C_6 環烷基、苯基或5-6員雜芳基，條件係僅一個 Z^6 可為OH。

本揭示內容之實施例5(b) Z係關於實施例5 Z，其中：

R^4 及 R^5 在二者均存在時與其所附接之碳原子一起接合以形成4-6員碳環，該4-6員碳環視情況經1-4個選自由以下組成之群之取代基取代：F、Cl、 $-CH_3$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2H$ 及 $-CF_3$ ；

或 R^4 及 R^5 在二者均存在時與其所附接之碳原子一起接合以形成5員雜環，該5員雜環含有1-2個氧原子且視情況經1-4個選自由以下組成之群之取代基取代：F、Cl、 $-CH_3$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2H$ 及 $-CF_3$ ；

或 R^5 及 R^6 在二者均存在時與其所附接之碳原子一起接合以形成4-6員碳環，該4-6員碳環視情況經1-4個選自由以下組成之群之取代基取代：F、Cl、 $-CH_3$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2H$ 及 $-CF_3$ ；

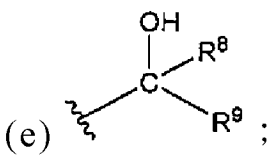
或 R^5 及 R^6 在二者均存在時與其所附接之碳原子一起接合以形成5員雜

環，該5員雜環含有1-2個氧原子且視情況經1-4個選自由以下組成之群之取代基取代：F、Cl、-CH₃、-CFH₂、-CF₂H及-CF₃。

本揭示內容之實施例5(c) Z係關於實施例5 Z，其中：

R⁷係基團(c)或(e)：

(c) 8-9員含氮橋接雜環，其視情況經1-2個Z²取代且進一步視情況經1個Z⁵取代；或



R⁸係H；

R⁹係-(CY₂)₀₋₂-R¹²；

或R⁸及R⁹與其所附接之碳原子一起接合以形成基團(e)：

(e) 螺環系統，其含有由一個共用螺碳原子接合之一個C₄-C₆環烷基及一個7-10員橋接環，其中該螺環系統視情況經1-2個Z²取代；且

R¹²係基團(e)：

(e) 6-9員橋接碳環或含氮雜環，其中該橋接碳環或含氮雜環各自視情況經1-2個Z²取代。

本揭示內容之實施例6 Z係關於實施例4 Z，其中：

R⁴及R⁵當二者均存在時與其所附接之碳原子一起接合以形成4-6員碳環或含有1-2個氧原子之5-6員雜環，每一環視情況在其碳原子上經1-4個選自由以下組成之群之取代基取代：F、Cl、-CH₃、-CFH₂、-CF₂H、-CF₃、-O-CH₃、-O-CFH₂、-OCF₂H及-OCF₃；

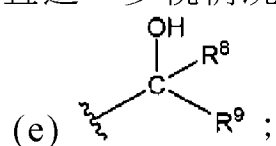
R⁶係F、Cl、-CH₃、-CFH₂、-CF₂H、-CF₃、-O-CH₃、-O-CFH₂、-OCF₃或環丙基；

R^7 係以下基團(a)、(b)、(c)或(e)中之一者：

(a) 環己烯基，其視情況經1-3個 Z^1 取代且進一步視情況經1個 Z^4 取代；

(b) 6員含氮雜環烷基，其視情況經1-5個 Z^2 取代且進一步視情況經1個 Z^5 取代；

(c) 含有1-2個氮原子之8員橋接雜環，該8員橋接雜環視情況經1個 Z^2 取代且進一步視情況經1個 Z^5 取代；或



R^8 係H；

R^9 係 $-(CY_2)_{0-2}-R^{12}$ ；

或 R^8 及 R^9 與其所附接之碳原子一起接合以形成以下基團(a) - (e)中之一者：

(a) C_3 - C_6 環烷基，其視情況經1-6個 Z^2 取代且進一步視情況經1個 Z^5 或1-2個 Z^6 取代；

(b) 4-6員含氮雜環烷基，其視情況經1-5個 Z^2 取代且進一步視情況經1個 Z^5 取代；

(c) 螺環系統，其含有由一個共用螺碳原子接合之兩個 C_4 - C_6 環烷基，其中該螺環系統視情況經1-6個 Z^2 取代且進一步視情況經1個 Z^5 或1-2個 Z^6 取代；

(d1) 螺環系統，其含有由一個共用螺碳原子接合之一個 C_4 - C_6 環烷基及一個4-6員含氮雜環烷基，其中該螺環系統視情況在其碳原子上經1-5個 Z^3 取代，且其中該螺環系統亦可視情況經以下N-取代： C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵代烷基、 $-SO_2$ - C_1 - C_6 烷基、視情況經1-3個鹵素取代之 $-SO_2$ - C_3 - C_6 環烷

基或-SO₂-C₁-C₆鹵代烷基；

(d2) 螺環系統，其含有一個C₄-C₆環烷基及一個含有-O-、-S-、-S(O)-或-S(O)₂-之4-6員雜環烷基，其中該螺環系統由一個共用螺碳原子接合，且其中該螺環系統視情況在其碳原子上經1-5個Z³取代；或

(e) 螺環系統，其含有由一個共用螺碳原子接合之一個C₄-C₆環烷基及一個7-10員橋接環，其中該螺環系統視情況經1個Z²取代；

R¹²係以下基團(a) - (e)中之一者：

(a) 飽和C₃-C₆環烷基，其視情況經1-6個Z²取代且進一步視情況經1個Z⁵或1-2個Z⁶取代；

(b) C₅-C₆環烯基，其視情況經1-3個Z²取代且進一步視情況經1個Z⁵取代；

(c) 4-6員含氮雜環烷基，其視情況經1-5個Z²取代且進一步視情況經1個Z⁵取代；

(d) 苯基，其視情況經1-2個Z²取代；或

(e) 5-10員橋接碳環，其中該橋接碳環視情況經1個Z²取代；

每一Y獨立地係H、F、CH₃、-CFH₂、-CF₂H或-CF₃，或2個Y基團與其所附接之碳原子一起接合以形成視情況經1-2個F取代之C₃-C₄環烷基；

每一Z¹獨立地係CN、F、Cl、C₁-C₄烷基或C₁-C₄鹵代烷基；

每一Z²獨立地係CN、F、Cl、C₁-C₄烷基或C₁-C₄鹵代烷基；

每一Z³獨立地係CN、F、Cl、-C₁-C₄烷基或-C₁-C₄鹵代烷基；

Z⁴係-SO₂-C₁-C₄烷基、視情況經1-3個鹵素取代之-SO₂-C₃-C₆環烷基、-SO₂-C₁-C₄鹵代烷基、-NHSO₂-C₁-C₄烷基、視情況經1-3個鹵素取代之-NHSO₂-C₃-C₆環烷基或-NHSO₂-C₁-C₄鹵代烷基；

Z^5 係-SO₂-C₁-C₄烷基、SO₂-C₁-C₄鹵代烷基、視情況經1-3個鹵素取代之-SO₂-C₃-C₆環烷基、-NHSO₂-C₁-C₄烷基、視情況經1-3個鹵素取代之-NHSO₂-C₃-C₆環烷基或-NHSO₂-C₁-C₄鹵代烷基，條件係當 Z^5 附接至氮時， Z^5 不可為-NHSO₂-C₁-C₄烷基、視情況經1-3個鹵素取代之-NHSO₂-C₃-C₆環烷基或-NHSO₂-C₁-C₄鹵代烷基；且

每一 Z^6 獨立地係F、C₁-C₂烷基、C₁-C₂鹵代烷基、CN、OH、C₃-C₆環烷基、苯基或6員雜芳基，條件係僅一個 Z^6 可為OH。

本揭示內容之實施例7 Z係關於實施例4 Z，其中：

R^5 及 R^6 當二者均存在時與其所附接之碳原子一起接合以形成4-6員碳環或含有1-2個氧原子之5-6員雜環，每一環視情況在其碳原子上經1-4個選自由以下組成之群之取代基取代：F、Cl、-CH₃、-CFH₂、-CF₂H、-CF₃、-OCH₃、-OCFH₂及-OCF₃；

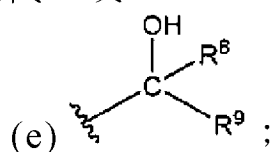
R^6 係F、Cl、-CH₃、-CFH₂、-CF₂H、-CF₃、-OCH₃、-OCFH₂、-OCF₃或環丙基；

R^7 係以下基團(a)、(b)、(c)或(e)中之一者：

(a) 環己烯基，其視情況經1-3個 Z^1 取代且進一步視情況經1個 Z^4 取代；

(b) 6員含氮雜環烷基，其視情況經1-4個 Z^2 取代且進一步視情況經1個 Z^5 取代；

(c) 含有1-2個氮原子之8員橋接雜環，該8員橋接雜環視情況經1個 Z^5 N-取代；或



R^8 係H；

R^9 係 $-(CY_2)_{0-2}-R^{12}$ ；

或 R^8 及 R^9 與其所附接之碳原子一起接合以形成以下基團(a) - (e)中之一者：

(a) C_3-C_6 環烷基，其視情況經1-6個 Z^2 取代且進一步視情況經1個 Z^5 或1-2個 Z^6 取代；

(b) 4-6員含氮雜環烷基，其視情況經1-5個 Z^2 取代且進一步視情況經1個 Z^5 取代；

(c) 螺環系統，其含有由一個共用螺碳原子接合之兩個 C_4-C_6 環烷基，其中該螺環系統視情況經1-6個 Z^2 取代且進一步視情況經1個 Z^5 或1-2個 Z^6 取代；

(d1) 螺環系統，其含有由一個共用螺碳原子接合之一個 C_4-C_6 環烷基及一個4-6員含氮雜環烷基，其中該螺環系統視情況在其碳原子上經1-5個 Z^3 取代，且其中該螺環系統亦可視情況經以下N-取代： C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵代烷基、 $-SO_2-C_1-C_6$ 烷基、視情況經1-3個鹵素取代之 $-SO_2-C_3-C_6$ 環烷基或 $-SO_2-C_1-C_6$ 鹵代烷基；

(d2) 螺環系統，其含有一個 C_4-C_6 環烷基及一個含有-O-、-S-、-S(O)-或-S(O)₂-之4-6員雜環烷基，其中該螺環系統由一個共用螺碳原子接合，且其中該螺環系統視情況在其碳原子上經1-5個 Z^3 取代；或

(e) 螺環系統，其含有由一個共用螺碳原子接合之一個 C_4-C_6 環烷基及一個7-10員橋接環；

R^{12} 係以下基團(a1)、(a2)或(b)-(e)中之一者：

(a1) 飽和 C_3-C_6 環烷基，其視情況經1-5個 Z^2 取代且進一步視情況經1

個 Z^5 或1-2個 Z^6 取代；

(a2) 立方烷；

(b) C_5 - C_6 環烯基，其視情況經1-3個 Z^2 取代且進一步視情況經1個 Z^5 取代；

(c) 4-6員含氮雜環烷基，其視情況經1-5個 Z^2 取代且進一步視情況經1個 Z^5 取代；

(d) 苯基，其視情況經1-2個 Z^2 取代；或

(e) 5-10員橋接碳環；

每一Y獨立地係H、F、 CH_3 、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2H$ 或 $-CF_3$ ，或2個Y基團與其所附接之碳原子一起接合以形成環丙基或環丁基；

每一 Z^1 獨立地係CN、F、Cl、 C_1 - C_4 烷基或 C_1 - C_4 鹵代烷基；

每一 Z^2 獨立地係CN、F、Cl、 C_1 - C_4 烷基或 C_1 - C_4 鹵代烷基；

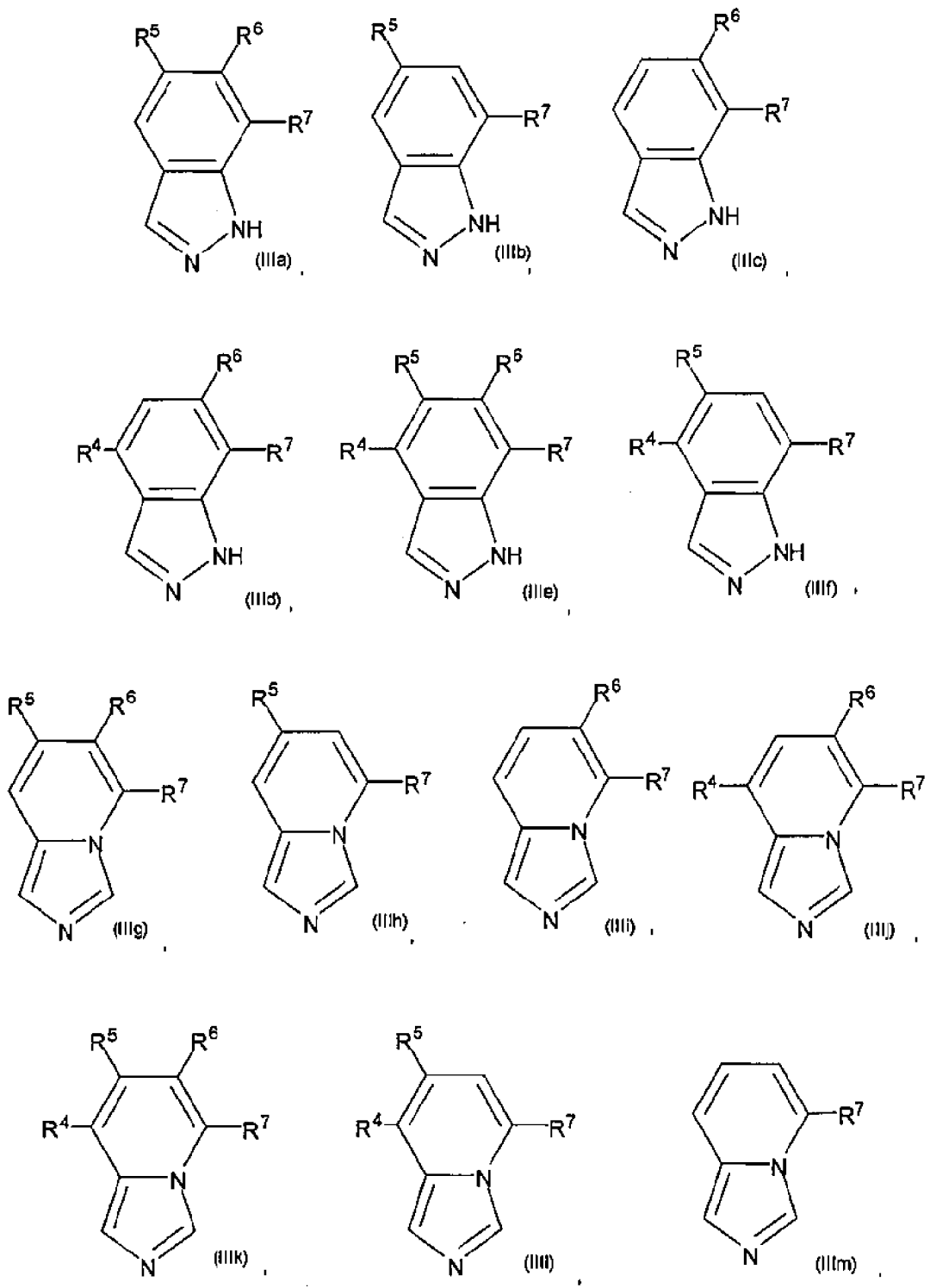
每一 Z^3 獨立地係CN、F、Cl、 $-C_1$ - C_4 烷基或 $-C_1$ - C_4 鹵代烷基；

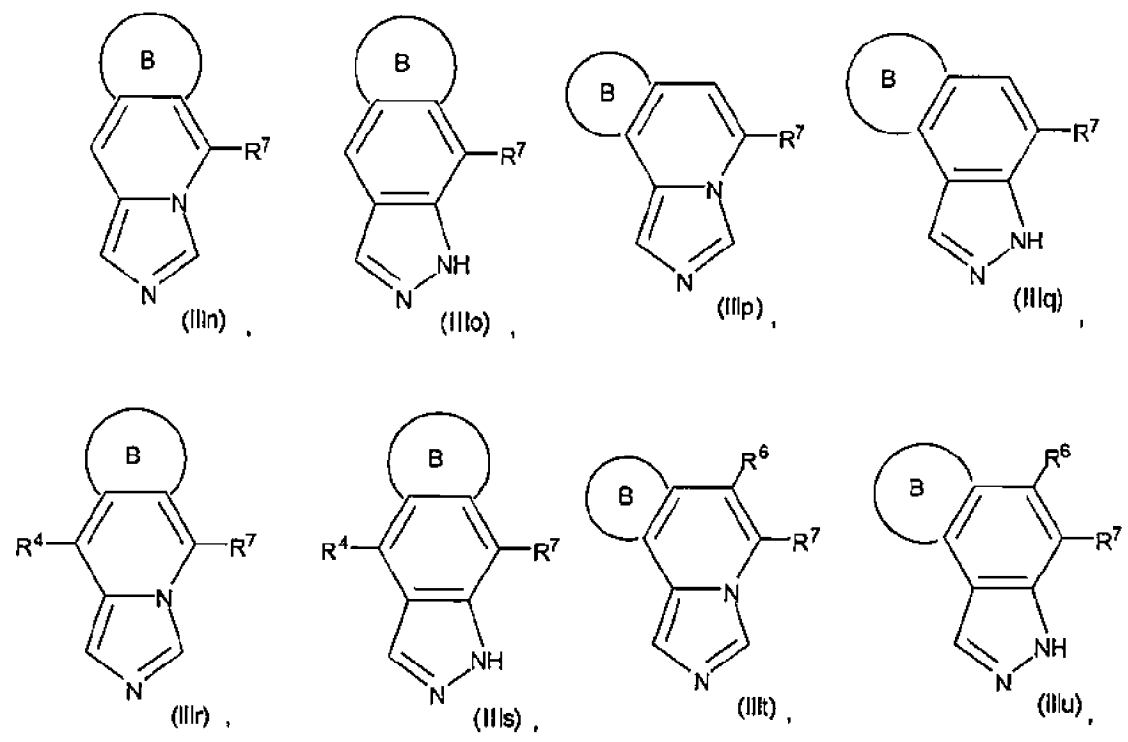
Z^4 係 $-SO_2$ - C_1 - C_4 烷基、視情況經1-3個鹵素取代之 $-SO_2$ - C_3 - C_6 環烷基、 $-SO_2$ - C_1 - C_4 鹵代烷基、 $-NHSO_2$ - C_1 - C_4 烷基、視情況經1-3個鹵素取代之 $-NHSO_2$ - C_3 - C_6 環烷基或 $-NHSO_2$ - C_1 - C_4 鹵代烷基；

Z^5 係 $-SO_2$ - C_1 - C_4 烷基、 SO_2 - C_1 - C_4 鹵代烷基、視情況經1-3個鹵素取代之 $-SO_2$ - C_3 - C_6 環烷基、 $-NHSO_2$ - C_1 - C_4 烷基、視情況經1-3個鹵素取代之 $-NHSO_2$ - C_3 - C_6 環烷基或 $-NHSO_2$ - C_1 - C_4 鹵代烷基，條件係當 Z^5 附接至氮時， Z^5 不可為 $-NHSO_2$ - C_1 - C_4 烷基、視情況經1-3個鹵素取代之 $-NHSO_2$ - C_3 - C_6 環烷基；且

每一 Z^6 獨立地係F、視情況經1-3個F取代之 CH_3 、CN、OH、 C_3 - C_4 環烷基、苯基或6員雜芳基，條件係僅一個 Z^6 可為OH。

本揭示內容之實施例8 Z係關於根據實施例1-4 Z中之一者具有式 (IIIa) - (IIIu)中之一者的化合物：



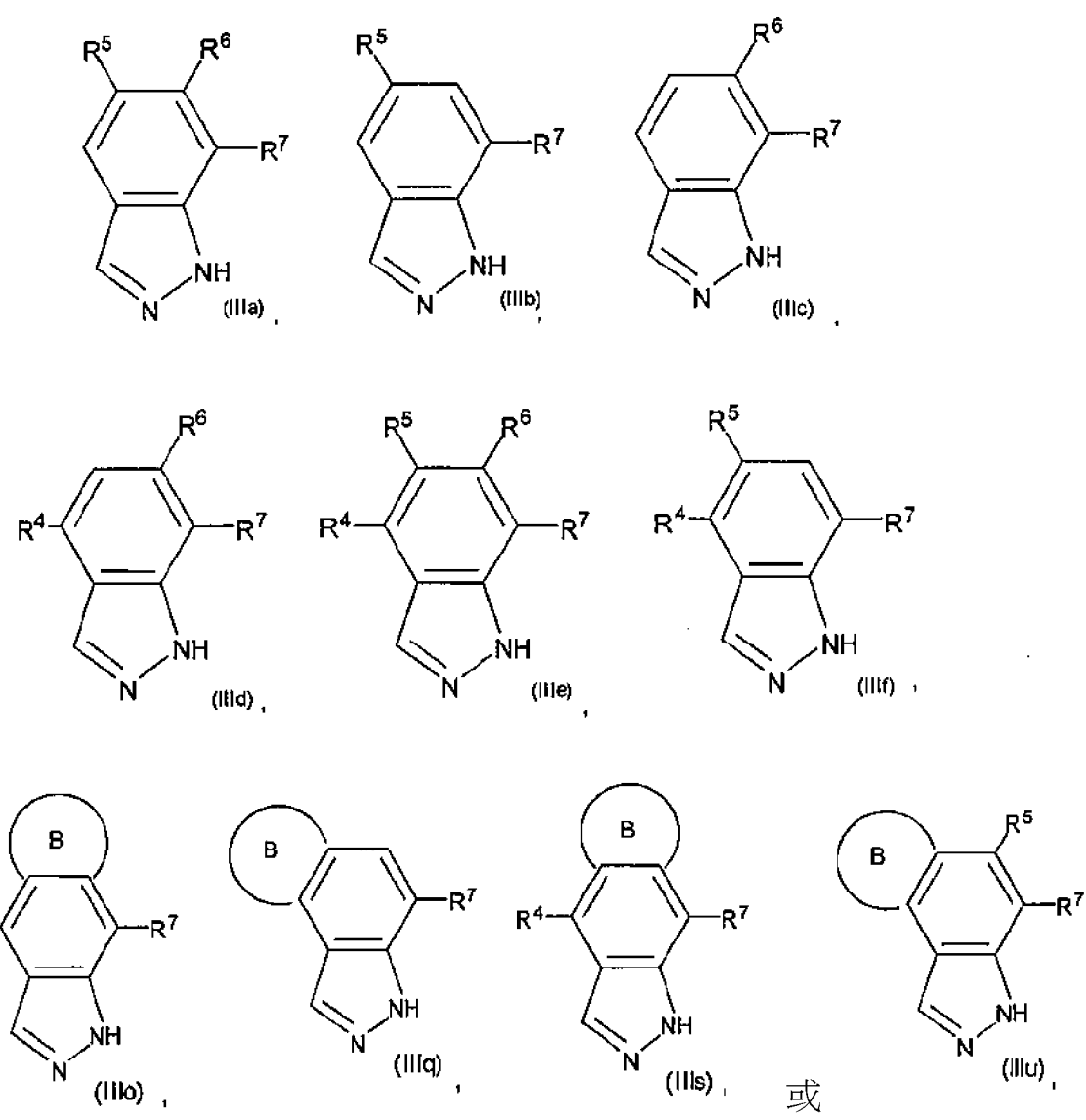


或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構物、異構物或氘化類似物，其中：

R⁴、R⁵及R⁶各自獨立地係F、-CH₃、-CFH₂、-CF₂H、-CF₃、-OCH₃、-OCFH₂、-OCF₂H及-OCF₃；

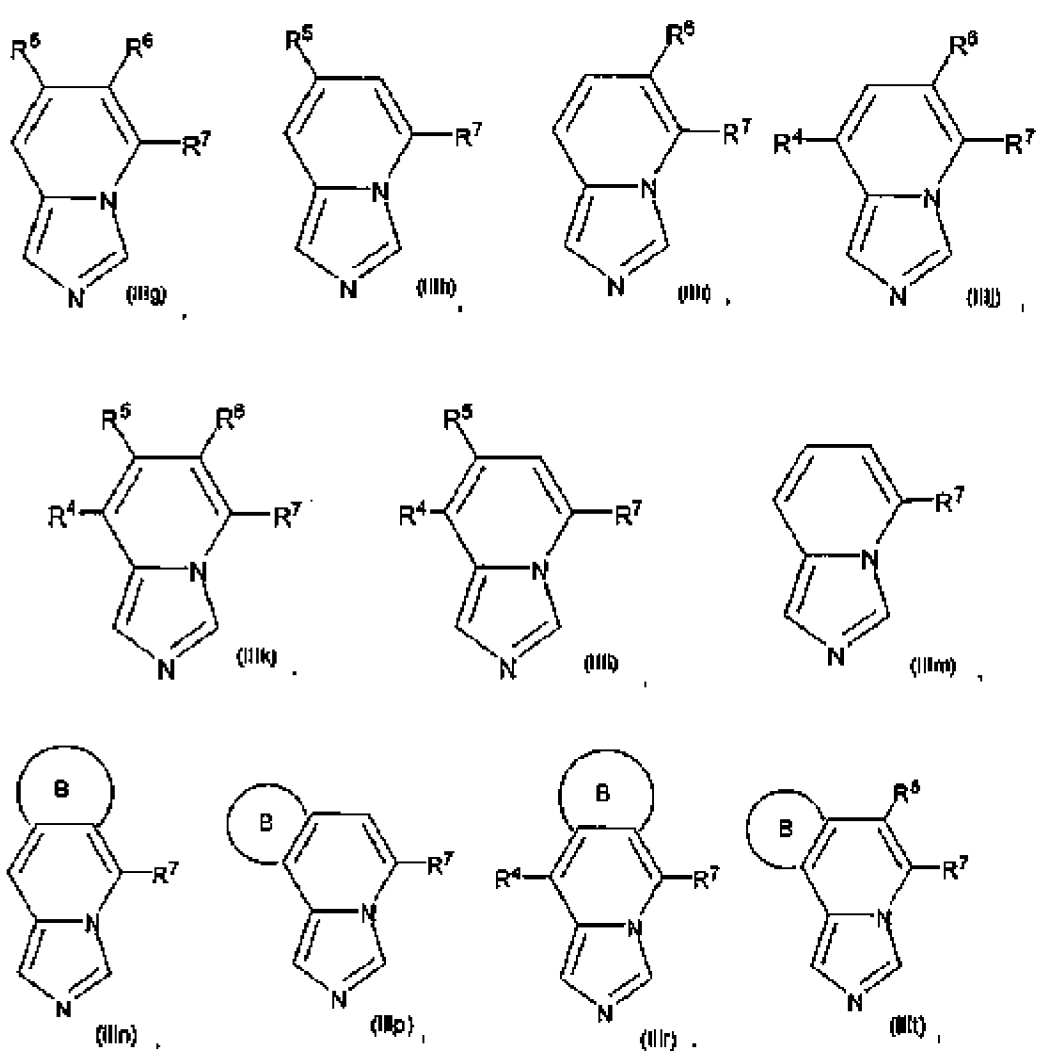
環B係4-6員碳環或含有1-2個氧原子之5員雜環，其中每一環視情況在其碳原子上經1-4個選自由以下組成之群之取代基取代：F、Cl、-CH₃、-CFH₂、-CF₂H、-CF₃、-OCH₃、-OCFH₂、-OCF₂H及-OCF₃。

本揭示內容之實施例9 Z係關於具有下式中之一者之實施例8 Z：



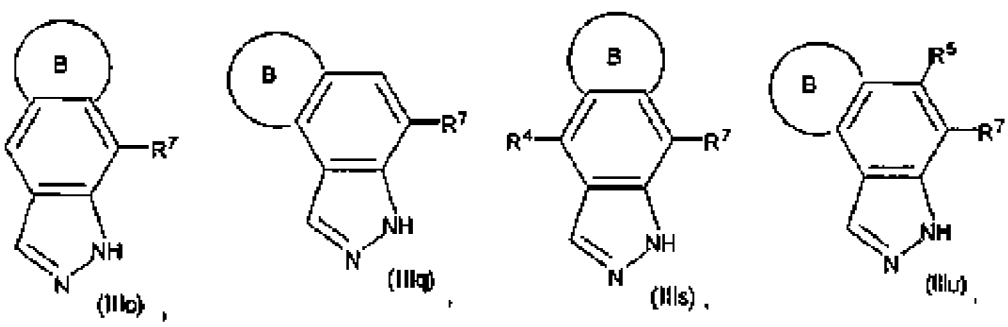
或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構物、異構物或氘化類似物。

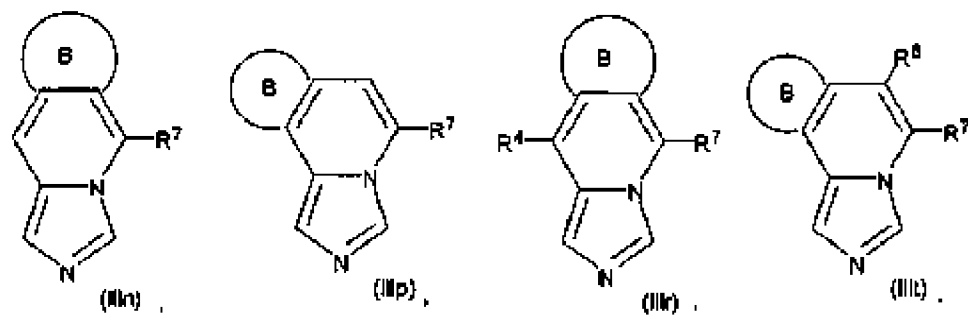
本揭示內容之實施例10 Z係關於具有下式其中之一者之實施例8 Z：



或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構物、異構物或氘化類似物。

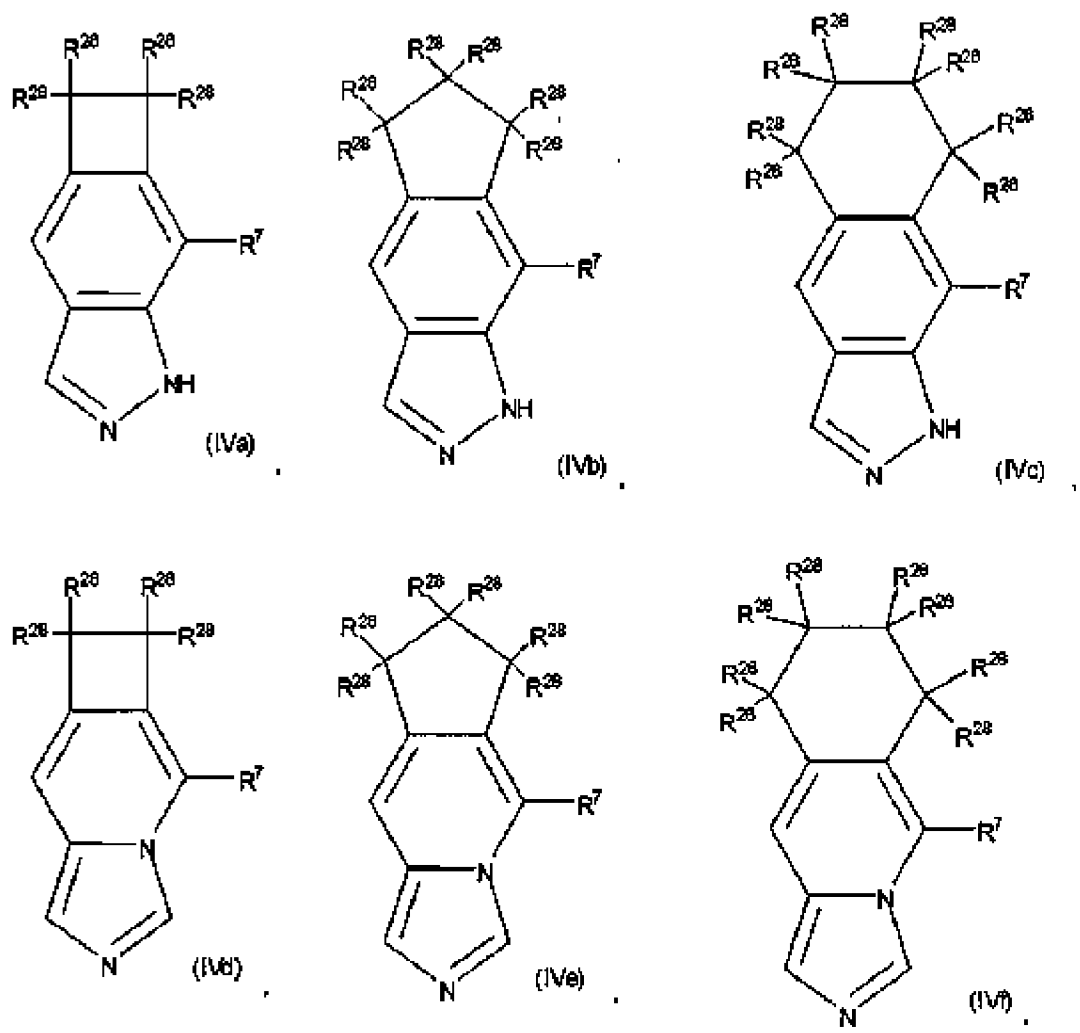
本揭示內容之實施例11Z係關於根據實施例8Z具有下式其中之一者之化合物：

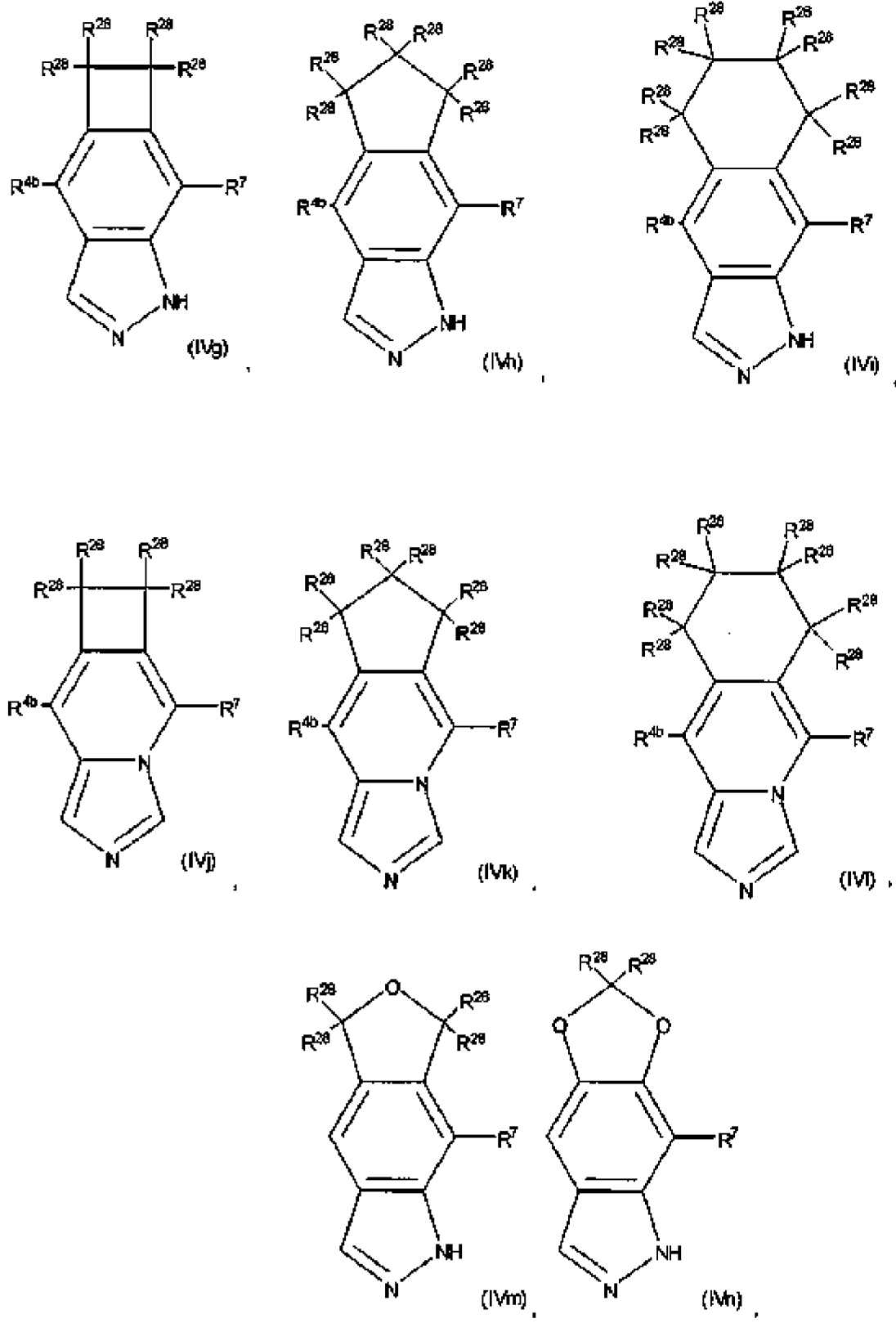


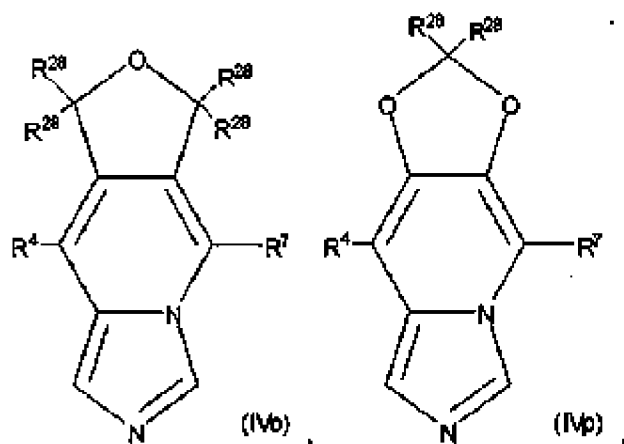


或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構物、異構物或氘化類似物。

本揭示內容之實施例12 Z係關於根據實施例11Z具有式(IVa) - (IVp) 中之一者的化合物：





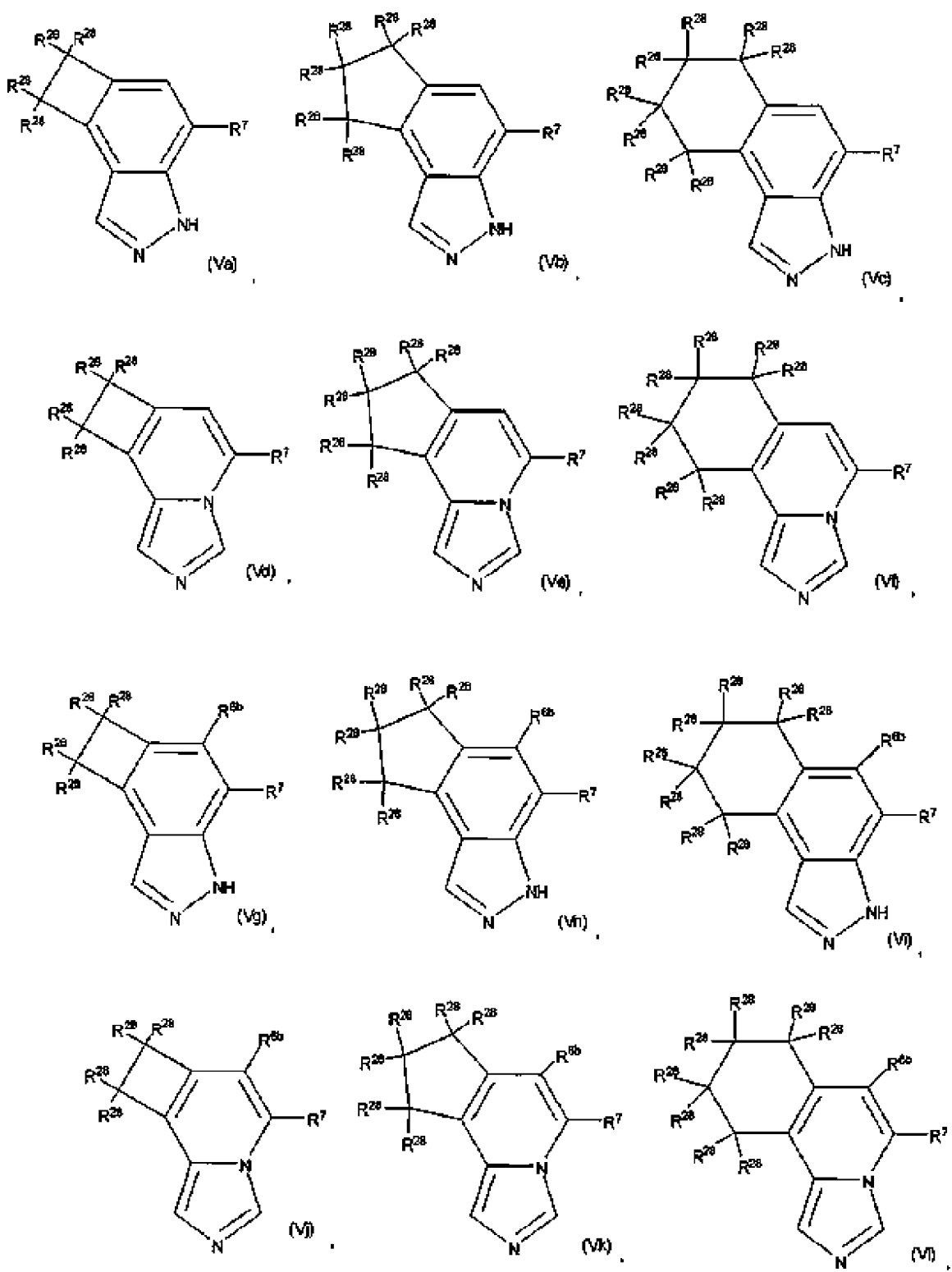


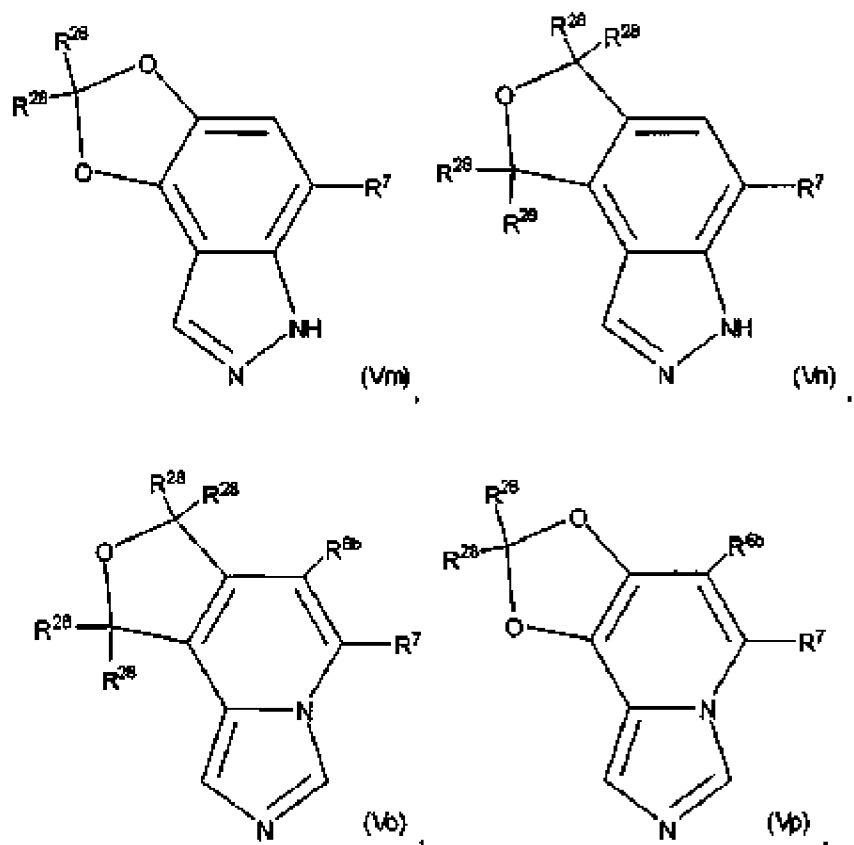
或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構物、異構物或氘化類似物，其中每一 R^{28} 獨立地係H、F、Cl、 $-CH_3$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2H$ 或 $-CF_3$ ，條件係每一式中不多於三個 R^{28} 基團不為H。

本揭示內容之實施例12(b) Z係關於實施例13 Z，其中附接至同一碳原子之兩個 R^{28} 基團各自獨立地係F、Cl、 $-CH_3$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2H$ 或 $-CF_3$ 。

本揭示內容之實施例12(c) Z係關於實施例13，其中附接至同一碳原子之兩個 R^{28} 基團各自獨立地係F、Cl、 $-CH_3$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2H$ 或 $-CF_3$ ，且所有剩餘 R^{28} 基團為H。

本揭示內容之實施例13Z係關於具有式(Va) - (Vp)中之一者之實施例11 Z：



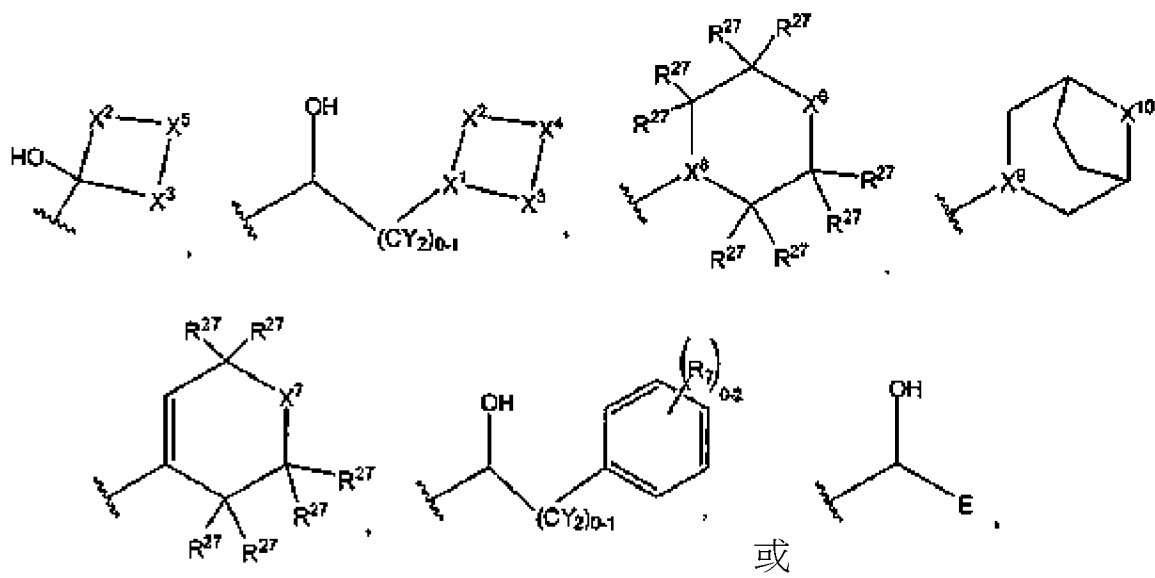


或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構物、異構物或氘化類似物，其中每一 R^{28} 獨立地係H、F、Cl、 $-CH_3$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2H$ 或 $-CF_3$ ，條件係每一式中不多於三個 R^{28} 基團不為H。

本揭示內容之實施例13(b) Z係關於實施例13 Z，其中附接至同一碳原子之兩個 R^{28} 基團各自獨立地係F、Cl、 $-CH_3$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2H$ 或 $-CF_3$ 。

本揭示內容之實施例13(c) Z係關於實施例13 Z，其中附接至同一碳原子之兩個 R^{28} 基團各自獨立地係F、Cl、 $-CH_3$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2H$ 或 $-CF_3$ ，且所有剩餘 R^{28} 基團為H。

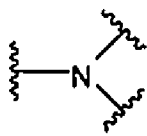
本揭示內容之實施例14 Z係關於中之任一者實施例1-13 Z，其中 R^7 係以下基團中之一者：



其中：

E係二環[2.2.2]辛烷-1-基、二環[2.2.1]庚-1-基、1-氟二環[2.2.2]辛-1-基、(1r,2R,4S,5r,6R,8S)-四環[3.3.1.0²,4.0⁶,8]壬-9-基、(1s,5s)-二環[3.3.1]壬-9-基、立方烷-1-基、二環[1.1.1]戊-2-基或金剛烷基；

- X¹係-CR¹³-；
- X²係-C(R¹⁴)₂-或-C(R¹⁴)₂-C(R¹⁴)₂-；
- X³係-C(R¹⁴)₂-或-C(R¹⁴)₂-C(R¹⁴)₂-；
- X⁴係-N(R¹⁵)-或-C(R¹⁶)(R¹⁷)-；
- X⁵係-N(R¹⁸)-或-C(R¹⁹)(R²⁰)-；
- X⁶係-N(R²¹)-或-C(R²²)(R²³)-；
- X⁷係N-C(R²⁵)(R²⁶)-；

X⁸係-C(H)-或  ；

X⁹係CH或N；

X¹⁰係CH₂或NR²¹；

R¹³係H、F、CH₃、CFH₂、CF₂H或CF₃；

每一 R^{14} 獨立地係H、鹵素、 CH_3 、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2H$ 或 $-CF_3$ ，條件係不多於四個 R^{14} 不為H；

R^{15} 係H、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_6 鹵代烷基、 $-SO_2$ - C_1 - C_4 烷基、視情況經1-3個鹵素取代之 $-SO_2$ - C_3 - C_6 環烷基、 $-SO_2$ - C_1 - C_4 鹵代烷基或視情況經1-3個鹵素取代之 C_3 - C_6 環烷基；

R^{16} 係H、鹵素、CN、OH、環丙基、環丁基、 C_1 - C_4 烷基或 C_1 - C_4 鹵代烷基；

R^{17} 係H、鹵素、CN、OH、環丙基、環丁基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 鹵代烷基、 $-NHSO_2$ - C_1 - C_4 烷基、視情況經1-3個鹵素取代之 $-SO_2$ - C_3 - C_6 環烷基、 $-NHSO_2$ - C_1 - C_4 鹵代烷基或視情況經1-3個鹵素取代之 C_3 - C_6 環烷基；

或 R^{16} 及 R^{17} 與其所附接之碳原子一起接合以形成以下基團(a) - (c)中之一者：

(a) C_3 - C_6 環烷基，其視情況經1-6個獨立地選自由以下組成之群之基團取代：CN、F、 C_1 - C_4 烷基及 C_1 - C_4 鹵代烷基，且其中該 C_3 - C_6 環烷基亦可視情況經 $-NHSO_2$ - C_1 - C_3 烷基、視情況經1-3個鹵素取代之 $-NHSO_2$ - C_3 - C_6 環烷基或 $-NHSO_2$ - C_1 - C_3 鹵代烷基取代；

(b) 4-6員含氮雜環烷基，其視情況在其碳原子上經1-4個獨立地選自由以下組成之群之基團取代：CN、F、 C_1 - C_4 烷基及 C_1 - C_4 鹵代烷基，且其中該含氮雜環烷基亦可視情況經以下N-取代： $-SO_2$ - C_1 - C_3 烷基、視情況經1-3個鹵素取代之 $-SO_2$ - C_3 - C_6 環烷基或 $-SO_2$ - C_1 - C_3 鹵代烷基；或

(c) 含有-O-、-S-、-SO-或 SO_2 -之4-6員雜環烷基，其中該4-6員雜環烷基視情況在其碳原子上經1-3個獨立地選自由以下組成之群之基團取代：CN、F、 C_1 - C_4 烷基及 C_1 - C_4 鹵代烷基；

每一Y獨立地係H、F、CH₃、-CFH₂、-CF₂H或-CF₃，或兩個Y基團與其所附接之碳原子一起接合以形成環丙基或環丁基；

R¹⁸係H、C₁-C₄烷基、C₁-C₄鹵代烷基、-SO₂-C₁-C₄烷基、視情況經1-3個鹵素取代之-SO₂-C₃-C₆環烷基、-SO₂-C₁-C₄鹵代烷基或視情況經1-3個鹵素取代之C₃-C₆環烷基；

R¹⁹係H、鹵素、CN、OH、環丙基、環丁基、C₁-C₄烷基或-C₁-C₄鹵代烷基；

R²⁰係H、鹵素、CN、OH、環丙基、環丁基、C₁-C₄烷基、C₁-C₄鹵代烷基、-NHSO₂-C₁-C₄烷基、視情況經1-3個鹵素取代之-NHSO₂-C₃-C₆環烷基、-NHSO₂-C₁-C₄鹵代烷基或視情況經1-3個鹵素取代之C₃-C₆環烷基；

或R¹⁹及R²⁰與其所附接之碳原子一起接合以形成以下基團(a) - (d)中之一者：

(a) C₃-C₆環烷基，其視情況經1-4個獨立地選自由以下組成之群之基團取代：CN、F、C₁-C₄烷基及C₁-C₄鹵代烷基，且其中該C₃-C₆環烷基亦可視情況經-NHSO₂-C₁-C₃烷基、-NHSO₂-C₁-C₃鹵代烷基或視情況經1-3個鹵素取代之-NHSO₂-C₃-C₆環烷基取代；

(b) 4-6員含氮雜環烷基，其視情況在其碳原子上經1-3個獨立地選自由以下組成之群之基團取代：CN、F、C₁-C₄烷基及C₁-C₄鹵代烷基，且其中該含氮雜環烷基亦可視情況經以下N-取代：-SO₂-C₁-C₃烷基、-SO₂-C₁-C₃鹵代烷基或視情況經1-3個鹵素取代之-SO₂-C₃-C₆環烷基；

(c) 含有-O-、-S-、-SO-或SO₂-之4-6員雜環烷基，其中該4-6員雜環烷基視情況在其碳原子上經1-3個獨立地選自由以下組成之群之基團取

代：CN、F、C₁-C₄烷基及C₁-C₄鹵代烷基；或

(d) 7-10員橋接環；

R²¹係H、C₁-C₆烷基、C₁-C₃鹵代烷基、-SO₂-C₁-C₃烷基、-SO₂-C₁-C₃鹵代烷基、視情況經1-3個鹵素取代之-SO₂-C₃-C₆環烷基或視情況經1-3個鹵素取代之-C₃-C₆環烷基；

R²²係H、鹵素、C₁-C₄烷基或C₁-C₄鹵代烷基；

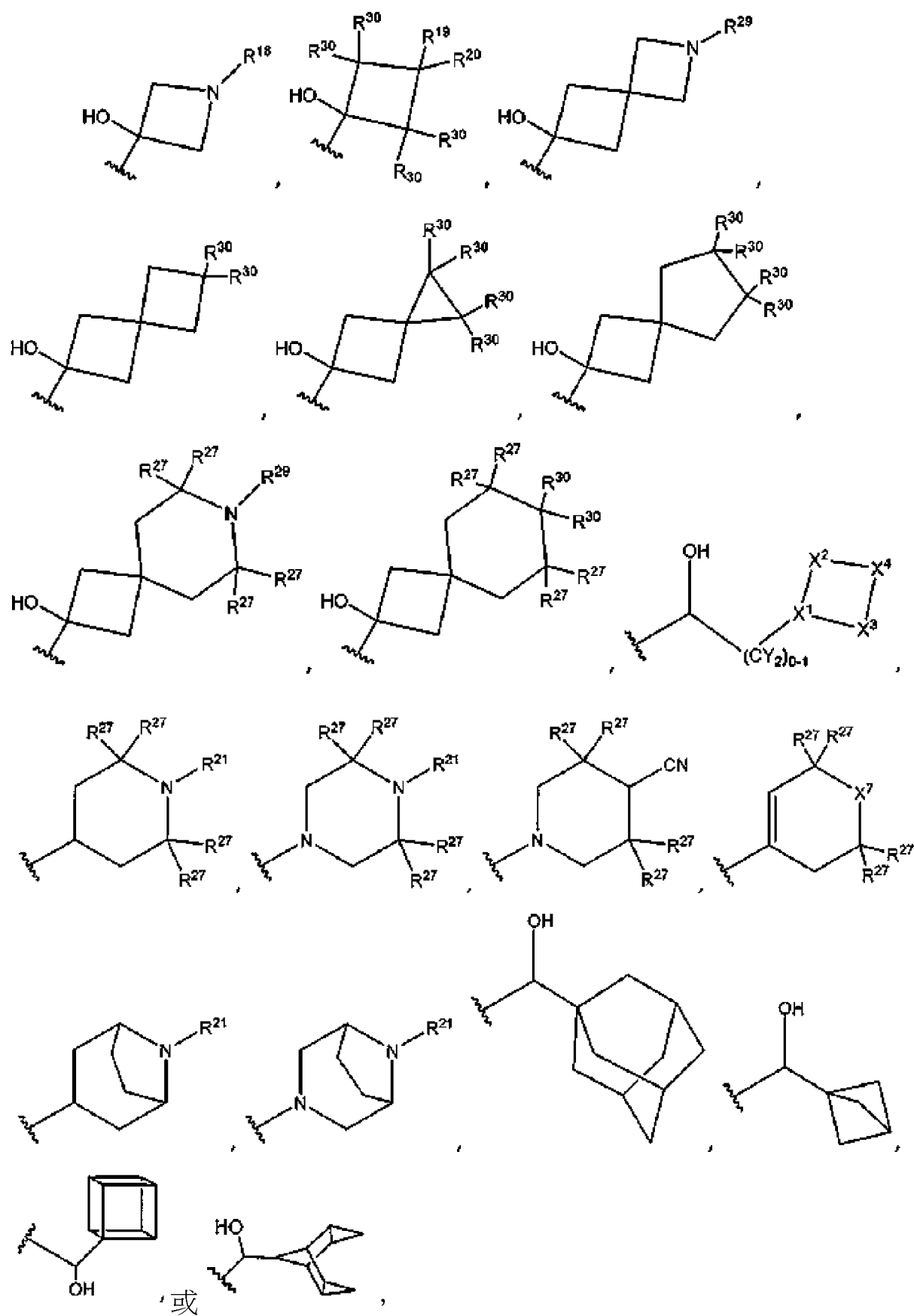
R²³係H、鹵素、C₁-C₄烷基、C₁-C₄鹵代烷基、-CN、-NHSO₂-C₁-C₄烷基、-NHSO₂-C₁-C₄鹵代烷基、視情況經1-3個鹵素取代之-NHSO₂-C₃-C₆環烷基或視情況經1-3個鹵素取代之C₃-C₆環烷基；

R²⁵係H、鹵素、C₁-C₄烷基或C₁-C₄鹵代烷基；

R²⁶係H、鹵素、C₁-C₄烷基、C₁-C₄鹵代烷基、CN、-NHSO₂-C₁-C₄烷基、-NHSO₂-C₁-C₄鹵代烷基、視情況經1-3個鹵素取代之-NHSO₂-C₃-C₆環烷基或視情況經1-3個鹵素取代之C₃-C₆環烷基；且

每一R²⁷獨立地係H、F、Cl、CH₃、-CFH₂、-CF₂H或-CF₃，條件係不多於四個R²⁷不為H。

本揭示內容之實施例15Z係關於實施例14 Z，其中R⁷係以下基團中之一者：



其中：

每一Y獨立地係H、F、CH₃、-CFH₂、-CF₂H或-CF₃，或兩個Y基團與其所附接之碳原子一起接合以形成環丙基或環丁基；

X⁷係N-C(R²⁵)(R²⁶)-；

R¹⁸係H、C₁-C₃烷基、C₁-C₃鹵代烷基、-SO₂-C₁-C₃烷基、視情況經1-3個F取代之-SO₂-C₃-C₆環烷基、-SO₂-C₁-C₃氟烷基或視情況經1-3個F取代之C₃-C₆環烷基；

R¹⁹係H、F、CN、環丙基、環丁基、C₁-C₃烷基或-C₁-C₃氟烷基；

R²⁰係H、F、CN、環丙基、環丁基、C₁-C₃烷基、C₁-C₃氟烷基、-NHSO₂-C₁-C₄烷基、視情況經1-3個鹵素取代之-NHSO₂-C₃-C₆環烷基、-NHSO₂-C₁-C₄氟烷基或視情況經1-3個F取代之C₃-C₆環烷基；

或R¹⁹及R²⁰與其所附接之碳原子一起接合以形成以下基團(a) - (d)中之一者：

(a) C₃-C₆環烷基，其視情況經1-4個獨立地選自由以下組成之群之基團取代：CN、F、C₁-C₄烷基及C₁-C₄鹵代烷基，且其中該C₃-C₆環烷基亦可視情況經-NHSO₂-C₁-C₃烷基、-NHSO₂-C₁-C₃鹵代烷基或視情況經1-3個鹵素取代之-NHSO₂-C₃-C₆環烷基取代；

(b) 4-6員含氮雜環烷基，其視情況在其碳原子上經1-3個獨立地選自由以下組成之群之基團取代：CN、F、C₁-C₃烷基及C₁-C₃氟烷基，且其中該含氮雜環烷基亦可視情況經以下N-取代：-SO₂-C₁-C₃烷基、-SO₂-C₁-C₃氟烷基或視情況經1-3個F取代之-SO₂-C₃-C₆環烷基；

(c) 含有-O-、-S-、-SO-或SO₂-之4-6員雜環烷基，其中該4-6員雜環烷基視情況在其碳原子上經1-3個獨立地選自由以下組成之群之基團取代：CN、F、C₁-C₃烷基及C₁-C₃氟烷基；或

(d) 7-10員橋接環；

R^{21} 係H、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 氟烷基、 $-SO_2-C_1-C_3$ 烷基、 $-SO_2-C_1-C_3$ 氟烷基、視情況經1-3個F取代之 $-SO_2-C_3-C_6$ 環烷基或視情況經1-3個F取代之 $-C_3-C_6$ 環烷基；

R^{25} 係H、F、 C_1-C_3 烷基或 C_1-C_3 氟烷基；

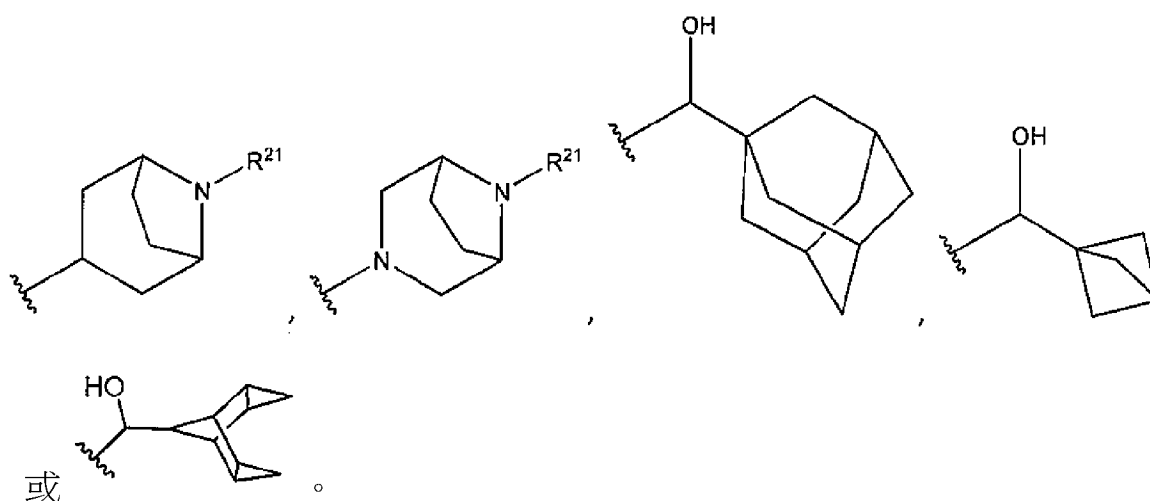
R^{26} 係H、F、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 氟烷基、CN、 $-NHSO_2-C_1-C_3$ 烷基、 $-NHSO_2-C_1-C_3$ 氟烷基、視情況經1-3個F取代之 $-NHSO_2-C_3-C_6$ 環烷基或視情況經1-3個F取代之 C_3-C_6 環烷基；

每一 R^{27} 獨立地係H、F、 CH_3 、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2H$ 或 $-CF_3$ ，條件係不多於兩個 R^{27} 不為H；

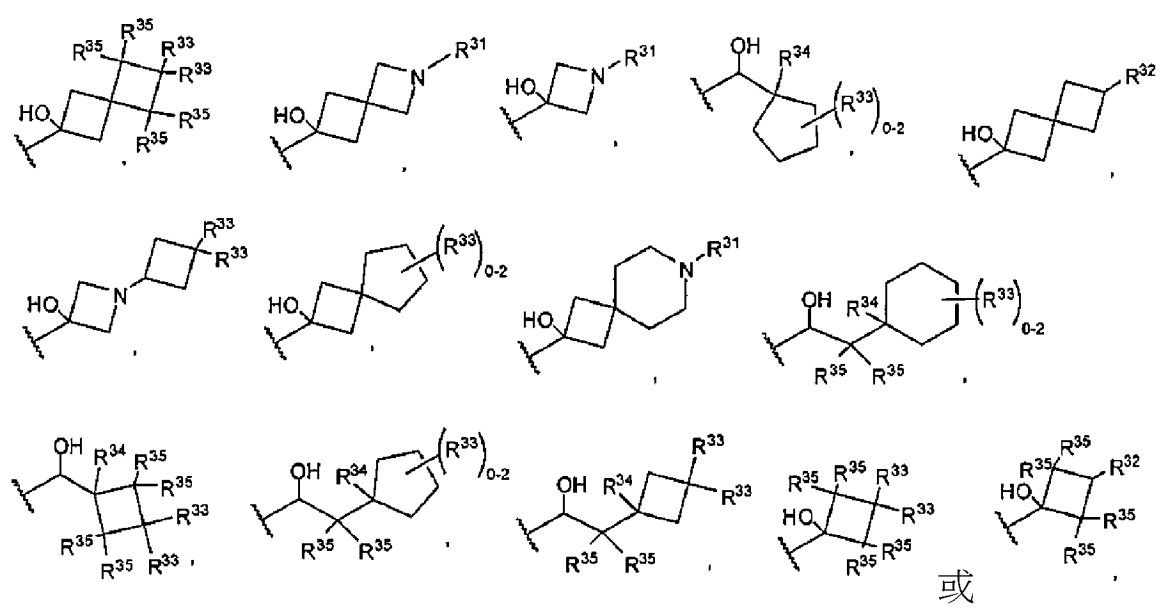
R^{29} 係H、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 氟烷基、 $-SO_2-C_1-C_3$ 烷基、 $-SO_2-C_1-C_3$ 氟烷基、視情況經1-3個F取代之 $-SO_2-C_3-C_6$ 環烷基或視情況經1-3個F取代之 $-C_3-C_6$ 環烷基；且

R^{30} 係H、F或視情況經1-3個F取代之 C_1-C_3 烷基。

實施例16 Z係關於實施例15 Z，其中 R^7 係以下基團中之一者：



實施例17 Z係關於實施例1-13Z中之任一者，其中 R^7 係以下基團中之一者：



R^{31} 係H、視情況經1-3個F取代之 C_1 - C_3 烷基、 $-SO_2-R^{35}$ 或視情況經1-3個F取代之 C_3 - C_6 環烷基；

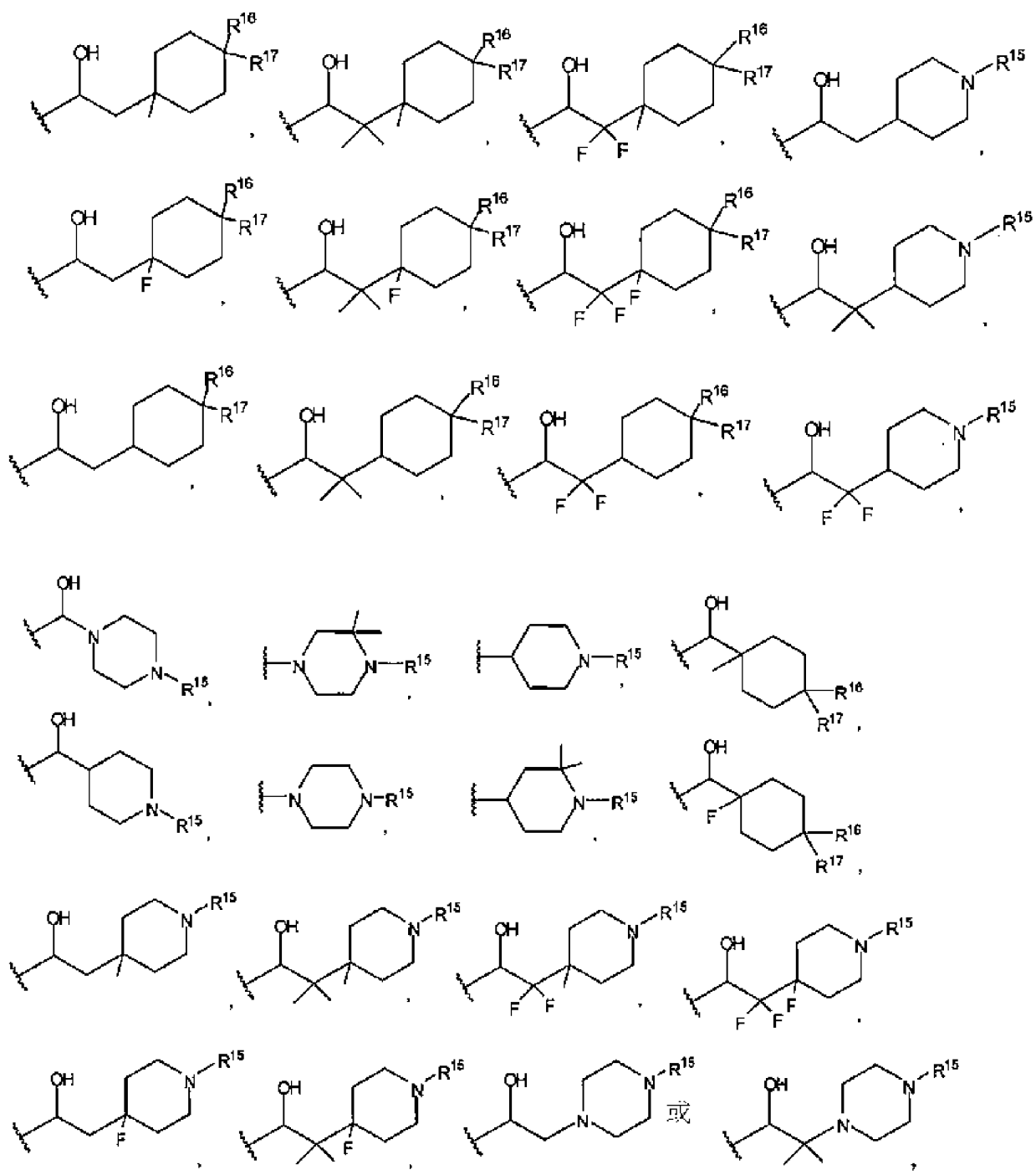
R^{32} 係 $-SO_2-R^{35}$ 或 $-NHSO_2-R^{35}$ ；

R^{33} 係H、F、CN、環丙基或視情況經1-3個F取代之 C_1 - C_3 烷基；

R^{34} 係H、F或視情況經1-3個F取代之 C_1 - C_3 烷基；且

R^{35} 係H、F、視情況經1-3個F取代之甲基，或兩個 R^{35} 基團與其所附接之碳原子一起接合以形成環丙基。

本揭示內容之實施例18Z係關於實施例1-13Z中之任一者，其中 R^7 係以下基團中之一者：



其中：

R¹⁵係H、C₁-C₃烷基、C₁-C₃氟烷基、-SO₂-C₁-C₃烷基、視情況經1-3個F取代之-SO₂-C₃-C₆環烷基、-SO₂-C₁-C₃氟烷基或視情況經1-3個F取代之C₃-C₆環烷基；

R¹⁶係H、F、C₁-C₃烷基或C₁-C₃氟烷基；

R¹⁷係H、F、C₁-C₃烷基、C₁-C₃氟烷基、-NH-SO₂-C₁-C₃烷基、視情

況經1-3個F取代之-SO₂-C₃-C₆環烷基、-NHSO₂-C₁-C₃鹵代烷基或視情況經1-3個F取代之C₃-C₆環烷基；

或R¹⁶及R¹⁷當二者均存在時與其所附接之碳原子一起接合以形成以下基團(a) - (c)中之一者：

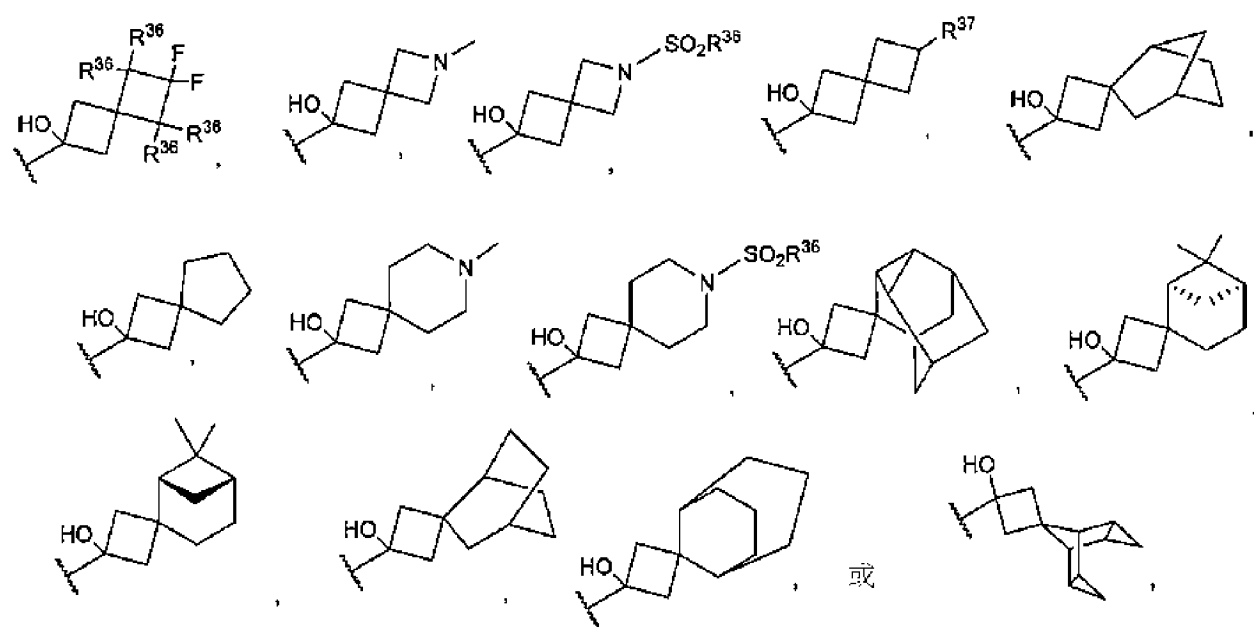
(a) C₃-C₆環烷基，其視情況經1-3個獨立地選自由以下組成之群之基團取代：CN、F、C₁-C₃烷基及C₁-C₃氟烷基，且其中該C₃-C₆環烷基亦可視情況經-NHSO₂-C₁-C₃烷基、視情況經1-3個F取代之-NHSO₂-C₃-C₆環烷基或-NHSO₂-C₁-C₃氟烷基取代；

(b) 4-6員含氮雜環烷基，其視情況在其碳原子上經1-3個獨立地選自由以下組成之群之基團取代：CN、F、C₁-C₃烷基及C₁-C₃氟烷基，且其中該含氮雜環烷基亦可視情況經以下N-取代：-SO₂-C₁-C₃烷基、視情況經1-3個F取代之-SO₂-C₃-C₆環烷基或-SO₂-C₁-C₃氟烷基；或

(c) 含有-O-、-S-、-SO-或SO₂-之4-6員雜環烷基，其中該4-6員雜環烷基視情況在其碳原子上經1-3個獨立地選自由以下組成之群之基團取代：CN、F、C₁-C₃烷基及C₁-C₃氟烷基；且

每一Y獨立地係H、F、CH₃、-CFH₂、-CF₂H或-CF₃。

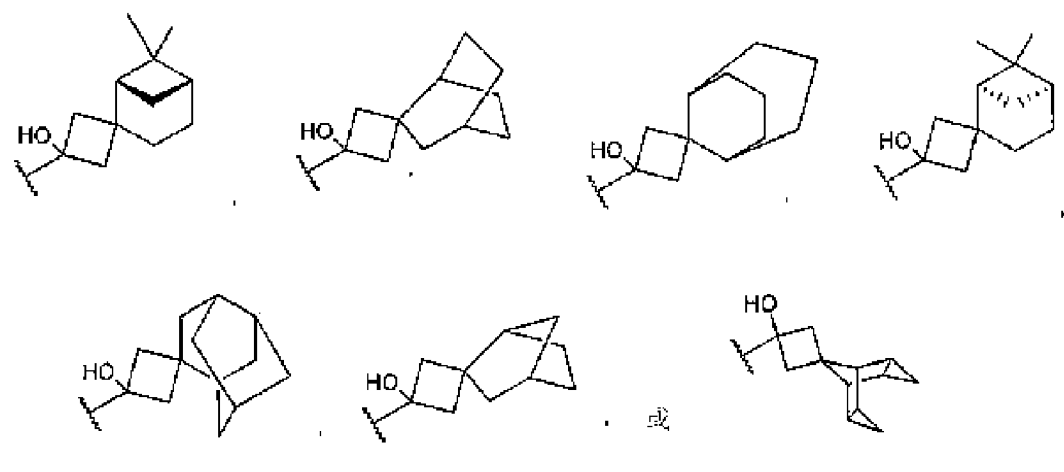
本揭示內容之實施例19 Z係關於根據實施例1-13Z中任一者之化合物，其中R⁷係以下基團中之一者：



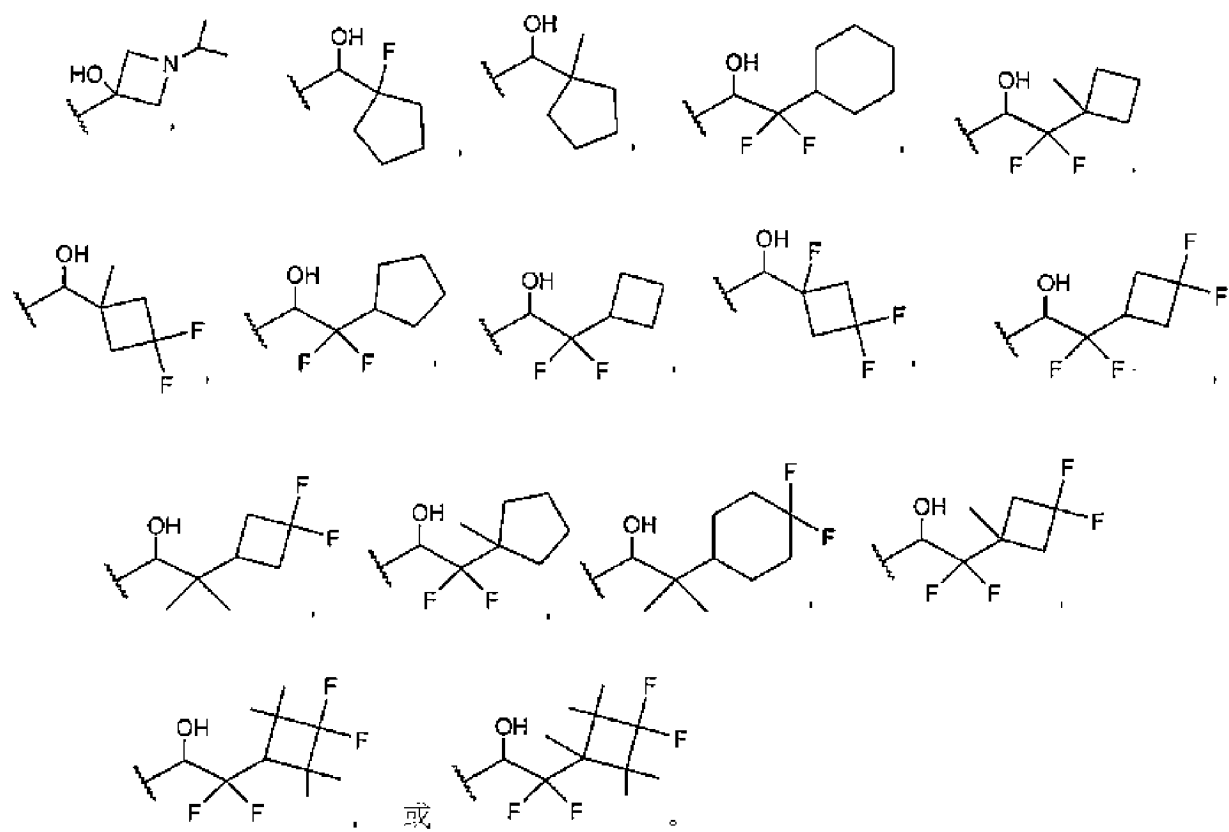
其中：

R^{36} 係H或視情況經1-3個F取代之 C_1-C_3 烷基；且
 R^{37} 係H、 $-NHSO_2R^{36}$ 或 $-SO_2R^{36}$ 。

本揭示內容之實施例20Z係關於實施例19之化合物，其中 R^7 係以下基團中之一者：



本揭示內容之實施例21Z係關於根據實施例1-13中任一者之化合物，其中 R^7 係以下基團中之一者：



本文涵蓋之化合物係關於通式及特定化合物二者闡述。另外，本文所述之化合物可存在許多不同形式或衍生物，所有均在本發明之範圍內。該等包括例如互變異構物、立體異構物、外消旋混合物、區域異構物、鹽、前藥(例如羧酸酯)、溶劑化形式、不同晶體形式或多形體及活性代謝物。

應理解，一些化合物可展現互變異構。在該等情形中，本文提供之式明確地僅繪示可能互變異構形式中之一者。因此，應理解本文提供之式意欲代表所繪示化合物之任何互變異構形式且並不僅限於由式之圖示繪示之特定互變異構形式。

同樣，本發明化合物之一些可存在如本文所定義之立體異構物。所有該等單一立體異構物、外消旋物及其混合物意欲在本發明之範圍內。除非指定相反含義，否則所有該等立體異構形式包括在本文提供之式內。

在一些實施例中，本發明之手性化合物係呈含有至少80%之單一異

構物(60%鏡像異構過量(「e.e.」)或非鏡像異構過量(「d.e.」))、或至少85% (70% e.e.或d.e.)、90% (80% e.e.或d.e.)、95% (90% e.e.或d.e.)、97.5% (95% e.e.或d.e.)或99% (98% e.e.或d.e.)之形式。如熟習此項技術者通常所理解，具有一個手性中心之光學純化合物係基本上由兩種可能鏡像異構物中之一者組成之化合物(即，係鏡像異構純的)，且具有多於一個手性中心之光學純化合物係為非鏡像異構純及鏡像異構純二者之化合物。在一些實施例中，化合物係以光學純形式存在。

對於合成涉及在雙鍵、特定地碳-碳雙鍵處單一基團加成之化合物，加成可在任一雙鍵連接原子處發生。對於該等化合物，本發明包括該等區域異構物。

除本文所述之本發明式及化合物以外，本發明亦包括前藥(通常醫藥上可接受之前藥)、活性代謝衍生物(活性代謝物)及其醫藥上可接受之鹽。

除非說明相反之情形，否則本文中化合物之說明包括該化合物之醫藥上可接受之鹽。

在藥劑為固體之情形中，熟習此項技術者應瞭解，化合物及鹽可以不同晶體或多晶型存在，或可作為共晶體調配，或可呈非晶型，或可為其任何組合(例如部分結晶、部分非晶形或多形體之混合物)，所有該等意欲在本發明及特定式之範圍內。

在一些實施例中，本發明之化合物與酸或鹼錯合，包括鹼加成鹽，例如銨、二乙胺、乙醇胺、乙二胺、二乙醇胺、第三丁基胺、六氫吡嗪、葡甲胺；酸加成鹽，例如乙酸鹽、乙醯基柳酸鹽、苯磺酸鹽、樟腦磺酸鹽、檸檬酸鹽、甲酸鹽、富馬酸鹽、戊二酸鹽、鹽酸鹽、馬來酸鹽、甲磺

酸鹽、硝酸鹽、草酸鹽、磷酸鹽、琥珀酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽及甲苯磺酸鹽；及胺基酸，例如丙胺酸、精胺酸、天冬醯胺、天冬胺酸、半胱胺酸、麩醯胺酸、麩胺酸、甘胺酸、組胺酸、異白胺酸、白胺酸、離胺酸、甲硫胺酸、苯丙胺酸、脯胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、色胺酸、酪胺酸或纈胺酸。在本發明化合物與酸或鹼之組合中，可形成非晶形複合物而非結晶材料(例如典型鹽或共晶體)。在一些情形中，複合物之非晶型係藉由額外處理促進，例如噴霧乾燥、機械化學方法(例如碾壓)或與酸或鹼混合之母化合物之微波輻照。該等方法亦可包括添加進一步進一步穩定複合物之非晶形性質之離子及/或非離子聚合物系統，包括(但不限於)羥基丙基甲基乙酸琥珀酸纖維素(HPMCAS)及甲基丙烯酸共聚物(例如 Eudragit® L100-55)。該等非晶形複合物提供若干優點。舉例而言，相對於游離鹼降低之熔融溫度促進額外處理(例如熱熔融擠出)，以進一步改良化合物之生物醫藥性質。而且，非晶形複合物易碎，此對於將固體裝載成膠囊或錠劑形式提供經改良壓縮。

另外，該等式意欲涵蓋經鑑別結構之水合或溶劑化以及未水合或未溶劑化形式。舉例而言，所指示化合物包括水合及未水合形式。溶劑化合物之其他實例包括與適宜溶劑(例如異丙醇、乙醇、甲醇、二甲亞砷、乙酸乙酯、乙酸或乙醇胺)組合之結構。

III.調配物及投與

本揭示內容之實施例31係關於醫藥組合物，其包含實施例1-30中之一者的化合物及醫藥上可接受之載劑。

本揭示內容之實施例32係關於實施例31之醫藥組合物，其進一步包含第二醫藥劑。

本揭示內容之實施例33係關於實施例32之醫藥組合物，其中該第二醫藥劑係i)選自以下之烷基化劑：阿多來新(adozelesin)、六甲蜜胺(altretamine)、比折來新(bizelesin)、白消安(busulfan)、卡鉑(carboplatin)、卡波醌(carboquone)、卡莫司汀(carmustine)、氮芥苯丁酸(chlorambucil)、順鉑(cisplatin)、環磷醯胺(cyclophosphamide)、達卡巴嗪(dacarbazine)、雌氮芥(estramustine)、福莫司汀(fotemustine)、和普蘇姆(hepsulfam)、異環磷醯胺(ifosfamide)、英丙舒凡(improsulfan)、伊羅夫文(irofulven)、洛莫司汀(lomustine)、甲基二(氯乙基)胺(mechlorethamine)、美法侖(melphalan)、奧沙利鉑(oxaliplatin)、哌泊舒凡(piposulfan)、司莫司汀(semustine)、鏈脲黴素(streptozocin)、替莫唑胺(temozolomide)、噻替派(thiotepa)及曲奧舒凡(treosulfan)；ii)選自以下之抗生素：博來黴素(bleomycin)、放線菌素D(dactinomycin)、道諾黴素(daunorubicin)、多柔比星(doxorubicin)、泛艾黴素(epirubicin)、伊達比星(idarubicin)、美諾立爾(menogaril)、絲裂黴素(mitomycin)、米托蒽醌(mitoxantrone)、新製癌菌素(neocarzinostatin)、噴司他汀(pentostatin)及普卡黴素(plicamycin)；iii)選自由以下組成之群之抗代謝物：阿紮胞苷(azacitidine)、卡培他濱(capecitabine)、克拉屈濱(cladribine)、氯法拉濱(clofarabine)、阿糖胞苷(cytarabine)、地西他濱(decitabine)、氟尿苷(floxuridine)、氟達拉濱(fludarabine)、5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil)、替加氟(ftorafur)、吉西他濱(gemcitabine)、羥基脲、巯嘌呤、胺甲喋呤、奈拉濱(nelarabine)、培美曲塞(pemetrexed)、雷替曲塞(raltitrexed)、硫鳥嘌呤及三甲曲沙(trimetrexate)；iv)選自以下之抗體療法藥劑：阿倫單抗(alemtuzumab)、貝伐珠單抗(bevacizumab)、西妥昔單抗

(cetuximab)、加利昔單抗(galiximab)、吉妥珠單抗(gemtuzumab)、尼沃魯單抗(nivolumab)、帕尼單抗(panitumumab)、派姆單抗(pembrolizumab)、帕妥珠單抗(pertuzumab)、利妥昔單抗(rituximab)、托西莫單抗(tositumomab)、曲妥珠單抗(trastuzumab)及90 Y替伊莫單抗(ibritumomab tiuxetan)；v) 選自由以下組成之群之激素或激素拮抗劑：阿那曲唑(anastrozole)、雄激素、布舍瑞林(buserelin)、己烯雌酚、依西美坦(exemestane)、氟他胺(flutamide)、氟維司群(fulvestrant)、戈舍瑞林(goserelin)、艾多昔芬(idoxifene)、來曲唑(letrozole)、柳培林(leuprolide)、甲地孕酮(magestrol)、雷洛昔芬(raloxifene)、他莫昔芬(tamoxifen)及托瑞米芬(toremifene)；vi) 選自以下之紫杉烷：DJ-927、多西他賽(docetaxel)、TPI 287、太平洋紫杉醇(paclitaxel)及DHA-太平洋紫杉醇；vii) 選自以下之類視色素：阿曲諾英(alitretinoin)、貝沙羅汀(bexarotene)、芬維A銨(fenretinide)、異維甲酸(isotretinoin)及維甲酸(tretinoin)；viii) 選自以下之生物鹼：依託泊苷(etoposide)、高三尖杉酯鹼(homoharringtonine)、替尼泊苷(teniposide)、長春鹼(vinblastine)、長春新鹼(vincristine)、長春地辛(vindesine)及長春瑞濱(vinorelbine)；ix) 選自以下之抗血管生成劑：AE-941 (GW786034、新伐司他(Neovastat))、ABT-510、2-甲氧基雌二醇、雷利竇邁(lenalidomide)及沙利竇邁(thalidomide)；x) 選自以下之拓撲異構酶抑制劑：安吡啶(amsacrine)、艾特卡林(edotecarin)、依沙替康(exatecan)、伊立替康(irinotecan)、SN-38 (7-乙基-10-羥基-喜樹鹼)、盧比替康(rubitecan)、托泊替康(topotecan)及9-胺基喜樹鹼；xi) 選自以下之激酶抑制劑：厄洛替尼(erlotinib)、吉非替尼(gefitinib)、夫拉平度(flavopiridol)、甲磺酸伊馬

替尼(imatinib mesylate)、拉帕替尼(lapatinib)、索拉菲尼(sorafenib)、蘋果酸舒尼替尼(sunitinib malate)、AEE-788、AG-013736、AMG 706、AMN107、BMS-354825、BMS-599626、UCN-01 (7-羥基星狀孢菌素)、威羅菲尼(vemurafenib)、達拉菲尼(dabrafenib)、曲美替尼(trametinib)、考比替尼(cobimetinib)、司美替尼(selumetinib)及瓦他拉尼(vatalanib)；xii) 選自以下之靶向信號轉導抑制劑：硼替佐米(bortezomib)、格爾德黴素(geldanamycin)及雷帕黴素(rapamycin)；xiii) 選自以下之生物反應調節劑：咪喹莫特(imiquimod)、干擾素- α 及介白素-2；xiv) 選自以下之化學治療劑：3-AP (3-胺基-2-羧基醛縮胺基硫脲)、阿曲生坦(altrasentan)、胺魯米特(aminoglutethimide)、阿那格雷(anagrelide)、天冬醯胺酶、苔蘚蟲素-1、西侖吉肽(cilengitide)、伊利司莫(elesclomol)、甲磺酸埃雷布林(eribulin mesylate)(E7389)、伊沙匹隆(ixabepilone)、氯尼達明(lonidamine)、馬索羅酚(masoprocol)、米托胍脲(mitoguanazone)、奧利默森(oblimersen)、舒林酸(sulindac)、羰內酯、噻唑羧胺核苷(tiazofurin)、mTOR抑制劑、PI3K抑制劑、Cdk4抑制劑、Akt抑制劑、Hsp90抑制劑、法尼基轉移酶(farnesyltransferase)抑制劑或芳香酶抑制劑；xv) Mek抑制劑；xvi) 酪胺酸激酶抑制劑；xvii) EGFR抑制劑；或xviii) 選自以下之抗反轉錄病毒劑：進入抑制劑、融合抑制劑、反轉錄酶抑制劑、核苷/核苷酸反轉錄酶抑制劑、非核苷反轉錄酶抑制劑、整合酶抑制劑、蛋白酶抑制劑及多類別組合產物。

適宜劑型部分地取決於投與用途或途徑，例如經口、經皮、經黏膜、吸入或藉由注射(非經腸)。該等劑型應允許化合物到達靶細胞。其他因素已為此項技術熟知，且包括諸如毒性及延遲化合物或組合物發揮其效

應之劑型等考慮因素。技術及調配物通常可在The Science and Practice of Pharmacy, 第21版, Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia, PA, 2005 (特此以引用的方式併入本文)中找到。

本發明化合物(即實施例1-30中所述化合物中之任一者)可作為醫藥上可接受之鹽調配。

可使用載劑或賦形劑以產生組合物。載劑或賦形劑可經選擇以促進化合物之投與。載劑之實例包括碳酸鈣、磷酸鈣、各種糖(例如乳糖、葡萄糖或蔗糖)、或多種澱粉、纖維素衍生物、明膠、植物油、聚乙二醇及生理上相容之溶劑。生理上相容溶劑之實例包括注射用水(WFI)之無菌溶液、鹽水溶液及右旋糖。

化合物可經由不同途徑投與，包括靜脈內、腹膜內、皮下、肌內、經口、經黏膜、直腸、經皮或吸入。在一些實施例中，化合物可藉由經口投與來投與。對於經口投與，例如，化合物可調配成習用經口劑型，例如膠囊、錠劑及液體製劑，例如糖漿、酏劑及濃縮滴劑。

對於吸入，本發明之化合物可調配成乾燥粉末或適宜溶液、懸浮液或氣溶膠。粉末及溶液可利用此項技術中已知之適宜添加劑調配。舉例而言，粉末可包括適宜粉末基質(例如乳糖或澱粉)，且溶液可包含丙二醇、無菌水、乙醇、氯化鈉及其他添加劑(例如酸、鹼及緩衝鹽)。該等溶液或懸浮液可經由噴霧、幫浦、噴霧器、或霧化器及諸如此類藉由吸入投與。本發明之化合物亦可於其他吸入療法組合，例如皮質類固醇，例如丙酸氟替卡松(fluticasone propionate)、二丙酸倍氯米松(beclomethasone dipropionate)、乙酸曲安奈德(triamcinolone acetonide)、布地奈德(budesonide)及糠酸莫米他松(mometasone furoate)； β 激動劑，例如沙丁

胺醇(albuterol)、沙美特羅(salmeterol)及福莫特羅(formoterol)；抗副交感神經劑，例如異丙托溴銨(ipratropium bromide)或噻托溴銨(tiotropium)；血管舒張劑，例如曲前列環素(treprostinal)及伊洛前列素(iloprost)；酶，例如DNAase；治療性蛋白；免疫球蛋白抗體；寡核苷酸，例如單鏈或雙鏈DNA或RNA、siRNA；抗生素，例如妥布黴素(tobramycin)；毒蕈鹼受體拮抗劑；白三烯拮抗劑；細胞介素拮抗劑；蛋白酶抑制劑；色甘酸鈉(cromolyn sodium)；奈多羅米鈉(nedocromil sodium)；及色甘酸鈉(sodium cromoglycate)。

經口使用之醫藥製劑可(例如)藉由以下獲得：將活性化合物與固體賦形劑混合，視情況碾磨所得混合物，及若期望在添加適宜賦形劑之後處理顆粒混合物，以獲得錠劑或糖衣錠核心。適宜賦形劑具體而言係填充劑，例如糖，包括乳糖、蔗糖、甘露醇或山梨醇；纖維素製劑，例如玉蜀黍澱粉、小麥澱粉、稻穀澱粉、馬鈴薯澱粉、明膠、黃蓍膠、甲基纖維素、羥丙基甲基-纖維素、羧甲基纖維素鈉(CMC)及/或聚乙烷基吡咯啉酮(PVP：聚維酮(povidone))。若期望，可添加崩解劑，例如交聯聚乙烷基吡咯啉酮、瓊脂或海藻酸或其鹽(例如海藻酸鈉)。

糖衣錠核心提供有適宜包衣。出於此目的，可使用可視情況含有(例如)阿拉伯膠、滑石、聚乙烷基吡咯啉酮、卡波姆膠(carbopol gel)、聚乙二醇(PEG)及/或二氧化鈦之濃縮糖溶液、漆溶液(lacquer solution)以及適宜有機溶劑或溶劑混合物。可將著色劑或色素添加至錠劑或糖衣錠包衣中，以鑑別或表徵活性化合物劑量之不同組合。

可用於口服之醫藥製劑包括明膠製成之推入-配合膠囊(「膠囊錠」)以及由明膠及增塑劑(例如甘油或山梨醇)製成之密封軟膠囊。該等推入-

配合膠囊可含有活性成分與填充劑(例如乳糖)、黏合劑(例如澱粉)及/或潤滑劑(例如滑石或硬脂酸鎂)及視情況穩定劑之混合物。在軟膠囊中，活性化合物可以溶解或懸浮於適宜液體中，例如脂肪油、液體石蠟或液體聚乙二醇(PEG)。另外，可添加穩定劑。

或者，可使用注射(非經腸投與)，例如肌內、靜脈內、腹膜內及/或皮下。對於注射，將本發明之化合物調配於無菌液體溶液中，例如生理上相容之緩衝液或溶液，例如鹽水溶液、漢克氏溶液(Hank's solution)或林格氏溶液(Ringer's solution)。另外，化合物可調配成固體形式並在即將使用前重新溶解或懸浮。亦可製成凍乾形式。

投與亦可藉由經黏膜、局部、經皮或吸入方式。對於經黏膜、局部或經皮投與，適於欲滲透障壁之滲透劑可用於調配物中。該等滲透劑通常已為此項技術得知，且包括例如用於經黏膜投與之膽汁鹽及梭鏈孢酸(fusidic acid)衍生物。另外，可使用清潔劑以促進滲透。例如，經黏膜投與可藉助鼻噴霧或栓劑(直腸或陰道)。

本發明之局部組合物藉由選擇此項技術中已知之適當載劑調配成油、乳霜、洗劑、軟膏劑及諸如此類。適宜載劑包括植物或礦物油、白凡士林(白軟石蠟)、具支鏈脂肪或油、動物脂肪及高分子量醇(高於C₁₂)。在另一實施例中，載劑係活性成分在其中可溶之彼等。若期望，亦可包括乳化劑、穩定劑、保濕劑及抗氧化劑以及賦予色彩或香味之藥劑。用於局部施加之乳霜係自礦物油、自乳化蜂蠟及水之混合物調配，在混合物中混入溶於少量溶劑(例如油)中之活性成分。另外，藉由經皮方式投與可包含經皮貼劑或敷料，例如用活性成分及視情況一或多種此項技術中已知之載劑或稀釋劑浸漬之繃帶。為以經皮遞送形式投與，劑量投與在整個劑量方案

期間當然應係連續的而非間歇的。

欲投與之各種化合物的量可藉由標準程序慮及各種因素確定，例如化合物 IC_{50} 、化合物之生物半衰期、個體之年齡、大小及重量及所治療之適應症。該等及其他因素之重要性已為熟習此項技術者熟知。通常，劑量將介於約0.01 mg/kg與50 mg/kg之間或0.1 mg/kg與20 mg/kg所治療個體。可使用多個劑量。

本發明之化合物亦可與治療相同疾病之其他療法組合使用。該組合使用包括在不同時間投與化合物及一或多種其他治療劑，或共投與化合物及一或多種其他治療劑。在一些實施例中，劑量可藉由熟習此項技術者熟知之方法針對組合中所用之本發明化合物或其他治療劑中之一或多者修改，例如相對於單獨使用之化合物或療法所給藥量降低。

應理解，組合使用包括與其他治療劑、藥物、醫療程序等一起使用，其中該等其他療法或程序在可與本發明化合物不同的時間(例如在短時間內，例如在數小時內(例如1、2、3、4-24小時)，或在較長時間內(例如1-2天、2-4天、4-7天、1-4週))或在與本發明化合物相同的時間投與。組合使用亦包括投與一次或不經常投與(例如手術)之療法或醫療程序連同該另一療法或程序之前或之後的短時間內或較長時間內投與之本發明化合物一起使用。在一些實施例中，本揭示內容提供本發明之化合物及一或多種藉由不同投與途徑或藉由相同投與途徑遞送之其他藥物治療劑之遞送。用於任何投與途徑之組合使用包括本發明之化合物及一或多種藉由相同投與途徑遞送之其他藥物治療劑一起在任何調配物(包括其中兩種化合物以投與時維持其治療活性之方式化學連接之調配物)中之遞送。在一態樣中，該另一藥物療法可與一或多種本發明化合物共投與。藉由共投與組

合使用包括投與化學接合之化合物的共調配物或調配物、或在單獨調配物中彼此在短時間內(例如在1小時、2小時、3小時、長達24小時內)投與藉由相同或不同途徑投與之兩種或更多種化合物。單獨調配物之共投與包括經由一種裝置(例如相同吸入裝置、相同注射器等)遞送來共投與或自彼此在短時間內自單獨裝置投與。藉由相同途徑遞送之本發明化合物與一或多種額外藥物療法之共調配物包括在一起使得其可藉由一個裝置投與之材料製劑，包括組合於一種調配物中之單獨化合物或經修飾使得其化學接合、但仍維持其生物活性之化合物。該等化學接合化合物可具有在活體內實質上維持之連接，或連接可在活體內裂解以分離兩種活性組分。

IV. 使用方法

方法及化合物通常將用於人類個體之療法中。然而，其亦可用於治療其他動物個體中之類似或相同適應症。

本揭示內容之實施例34係關於治療患有由IDO1、TDO或IDO1及TDO二者介導之疾病或病況之個體的方法，該方法包含向該個體投與有效量之實施例1-30中一者之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、氘化類似物、互變異構物或異構物、或實施例31-33中一者之醫藥組合物，其中該疾病或病況異常地或以其他方式表現IDO1、TDO或IDO1及TDO二者或上述任一者之活化突變或易位。

本揭示內容之實施例35係關於根據實施例34之治療疾病或病況之方法，其中該疾病或病況係發炎性疾病、發炎性病況、自體免疫疾病或癌症。

本揭示內容之實施例36係關於根據實施例35之治療疾病或病況之方法，其中該疾病或病況選自由以下組成之群：免疫抑制、類風濕性關節

炎、1型糖尿病、狼瘡、橋本氏甲狀腺病、多發性硬化、發炎性腸病、克隆氏病、潰瘍性結腸炎、乳糜瀉、腸之自體免疫病症、由腸病原體引起之疾病、氣喘、HIV、腫瘤生長、腫瘤轉移、傳染病、非傳染性發炎性疾病、由慢性發炎促進之皮膚癌、阿茲海默氏病、帕金森氏病、杭丁頓氏症、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症、多發性硬化、精神分裂症、雙極性障礙、抑鬱症、發炎相關之抑鬱症、心血管疾病、終末期腎病、慢性腎病及動脈粥樣硬化。

本揭示內容之實施例37係關於避孕或流產方法，該方法包含向該個體投與有效量之實施例1-30中一者之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、氘化類似物、互變異構物或異構物或實施例31-33中一者之醫藥組合物。

存在六種可用於治療HIV/AIDS之主要類型之抗反轉錄病毒劑。該等藥劑由於其針對反轉錄病毒HIV作用而稱為抗反轉錄病毒劑。抗反轉錄病毒劑藉由其如何干擾HIV複製中之步驟來分組。

1. 進入抑制劑在病毒試圖進入時干擾病毒結合細胞之外表面上之受體的能力。當受體結合失敗時，HIV不能感染細胞。進入抑制劑之非限制性實例係馬拉維洛(maraviroc)。

2. 融合抑制劑干擾病毒與細胞膜融合之能力，此防止HIV進入細胞。融合抑制劑之非限制性實例包括恩夫韋肽(enfuvirtide)、T-20。

3. 反轉錄酶抑制劑組織HIV酶反轉錄酶(RT)自單鏈HIV RNA轉化為雙鏈HIV DNA(一種稱為反轉錄之過程)。存在以下(3a)及(3b)中所述之兩種類型之RT抑制劑：

(3a) 核苷/核苷酸RT抑制劑(NRTI)係錯誤的DNA構建塊。當將該等錯誤構建塊中之一者添加至正生長之HIV DNA鏈時，不會再添加其他正

確DNA構建塊，此阻止HIV DNA合成。核苷反轉錄酶抑制劑之非限制性實例包括拉米夫定(lamivudine)及齊多夫定(zidovudine)；恩曲他濱(emtricitabine)，FTC；拉米夫定(lamivudine)，3TC；阿巴卡韋(abacavir)及拉米夫定；紮昔他濱(zalcitabine)、二去氧胞苷，ddC；齊多夫定、疊氮基胸苷、AZT、ZDV；阿巴卡韋、齊多夫定及拉米夫定；富馬酸泰諾福韋酯(tenofovir disoproxil fumarate)及恩曲他濱；腸包衣地達諾新，ddI EC；地達諾新(didanosine)、二去氧肌苷，ddI；富馬酸泰諾福韋酯，TDF；司他夫定，d4T；及硫酸阿巴卡韋，ABC。

(3b) 非核苷RT抑制劑(NNRTI)結合至RT，干擾其將HIV RNA轉化為HIV DNA之能力。非核苷RT抑制劑之非限制性實例包括利匹韋林(rilpivirine)；依曲韋林(etravirine)；地拉韋定(delavirdine), DLV；依法韋侖(efavirenz), EFV；及奈韋拉平(nevirapine), NVP。

4. 整合酶抑制劑阻斷HIV酶整合酶，病毒利用其將其遺傳物質整合於其已感染細胞之DNA中。HIV整合酶抑制劑之非限制性實例包括雷特格韋(raltegravir)、德羅格韋(dolutegravir)及埃替格韋(elvitegravir)。

5. 蛋白酶抑制劑干擾稱為蛋白酶之HIV酶，該酶正常地將HIV蛋白之長鏈切割成較小的個別蛋白質。當蛋白酶不能正確地工作時，不能組裝新的病毒粒子。蛋白酶抑制劑之非限制性實例包括安普那韋(amprenavir), APV；替拉那韋(tipranavir), TPV；茚地那韋(indinavir), IDV；沙奎那韋(saquinavir)；沙奎那韋甲磺酸鹽, SQV；洛匹那韋(lopinavir)及利托那韋(ritonavir)；LPV/RTV；呋山那韋鈣(Fosamprenavir Calcium)；p FOS-APV；利托那韋, RTV；達如那韋(darunavir)；硫酸阿紮那韋(atazanavir sulfate), ATV；及甲磺酸奈芬那韋(nelfinavir mesylate), NFV。

6. 多類別組合產物將來自兩種或兩種以上類別或類型之HIV藥物組合成單一產物。多類別組合產物之非限制性實例包括依法韋侖、恩曲他濱及富馬酸泰諾福韋酯；恩曲他濱、利匹韋林及富馬酸泰諾福韋酯；硫酸阿紮那韋、考比司他(cobicistat)；可比司他(cobicistat)、達如那韋乙醇合物；及埃替格韋、可比司他、恩曲他濱、富馬酸泰諾福韋酯。

本揭示內容之實施例30係關於治療患有HIV之患者的方法，該方法包含向該個體投與有效量之實施例1-22中一者之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、氬化類似物、互變異構物或異構物或實施例23-25中一者之醫藥組合物與一或多種抗反轉錄病毒劑之組合。

在某些實施例中，患者為60歲或以上且在一線癌症療法之後復發。在某些實施例中，患者為18歲或以上且在二線癌症療法之後復發或係難治的。在某些實施例中，患者為60歲或以上且對一線癌症療法完全無效。在某些實施例中，患者為70歲或以上且先前未經治療。在某些實施例中，患者為70歲或以上且不符合癌症療法條件及/或不能自癌症療法受益。

在某些實施例中，本文所提供方法中所用之治療有效量係至少10 mg/天。在某些實施例中，治療有效量係每劑量10、50、90、100、135、150、200、250、300、350、400、450、500、600、700、800、900、1000、1200、1300、1400、1500、1600、1700、1800、1900、2000、2200、2500 mg。在其他實施例中，治療有效量係每天10、50、90、100、135、150、200、250、300、350、400、450、500、600、700、800、900、1000、1200、1300、1400、1500、1600、1700、1800、1900、2000、2200、2500、3000、3500、4000、4500、5000 mg或以上。在某些實施例中，化合物係連續投與。

在某些實施例中，本文提供治療由IDO1及/或TDO介導之疾病或病況之方法，該方法藉由向患有疾病或病況之哺乳動物投與每天至少10、50、90、100、135、150、200、250、300、350、400、450、500、600、700、800、900、1000、1200、1300、1400、1500、1600、1700、1800、1900、2000、2200、2500、3000、3500、4000、4500、5000 mg之實施例1-22中一者中之化合物中所述之任一化合物、或其醫藥上可接受之鹽、氘化類似物、互變異構物或異構物來實施，且其中該化合物係空腹投與。

本揭示內容之其他實施例係關於在實施例1-22之任一者中作為IDO1/TDO雙重抑制劑之化合物。

本揭示內容之其他實施例係關於在實施例1-22之任一者中作為IDO1選擇性抑制劑超過TDO之化合物。

如本文所用，術語IDO1或TDO介導之疾病或病況係指其中IDO1或TDO之生物功能影響及/或疾病或病況之發展或進程及/或其中IDO1或TDO之調節改變發展、進程及/或症狀之疾病或病況。該等突變使受體之固有活性減弱至不同程度且係IDO1或TDO活性之調節效應的模型。IDO1或TDO介導之疾病或病況包括其中IDO1或TDO抑制提供治療益處之疾病或病況，例如，其中用IDO1或TDO抑制劑(包括本文所述之化合物)治療為患有或處於該疾病或病況風險之個體提供治療益處。

V. 組合療法

IDO及TDO調節劑可與另一藥理學活性化合物、或與兩種或兩種以上其他藥理學活性化合物組合具體而言用於治療癌症。在一個實施例中，組合物包括本文所述之任一或多種化合物以及一或多種對於相同疾病適應

症治療有效之化合物，其中該等化合物對疾病適應症具有協同效應。在一個實施例中，組合物包括本文所述有效治療癌症之任一或多種化合物及一或多種有效治療相同癌症之化合物，其中該等化合物在治療癌症方面協同有效。

在一些實施例中，本發明提供組合物，其包含一或多種實施例1-22之任一者中所述之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、氘化類似物、互變異構物或異構物、或其醫藥組合物及一或多種藥劑。在一些實施例中，該一或多種藥劑選自烷基化劑，包括(但不限於)阿多來新、六甲蜜胺、苯達莫司汀(bendamustine)、比折來新、白消安、卡鉑、卡波醌、卡莫氟(carmofur)、卡莫司汀、氮芥苯丁酸、順鉑、環磷醯胺、達卡巴嗪、雌氮芥、依託格魯(etoglucid)、福莫司汀、和普蘇姆、異環磷醯胺、英丙舒凡、伊羅夫文、洛莫司汀、甘露舒凡(mannosulfan)、甲基二(氯乙基)胺、美法侖、二溴甘露醇、奈達鉑(nedaplatin)、尼莫司汀(nimustine)、奧沙利鉑、哌泊舒凡、潑尼莫司汀(prednimustine)、丙卡巴肼(procarbazine)、雷莫司汀(ranimustine)、沙鉑(satraplatin)、司莫司汀、鏈脲黴素、替莫唑胺、噻替派、曲奧舒凡、三亞胺醌、三乙烯三聚氰胺、四硝酸三鉑、異環磷醯胺(trofosphamide)及烏拉莫司汀(uramustine)；抗生素，包括(但不限於)阿柔比星(aclarubicin)、氨柔比星(amrubicin)、博來黴素、放線菌素D、道諾黴素、多柔比星、依沙蘆星(elsamitrucin)、泛艾黴素、伊達比星、美諾立爾、絲裂黴素、新製癌菌素、噴司他汀、吡柔比星(pirarubicin)、普卡黴素、戊柔比星(valrubicin)及佐柔比星(zorubicin)；抗代謝物，包括(但不限於)胺喋呤、阿紮胞苷、硫唑嘌呤、卡培他濱、克拉屈濱、氯法拉濱、阿糖胞苷、地西他濱、氟尿苷、氟達拉

濱、5-氟尿嘧啶、吉西他濱、羥基脲、巯嘌呤、胺甲喋呤、奈拉濱、培美曲塞、硫唑嘌呤、雷替曲塞、替加氟-尿嘧啶、硫鳥嘌呤、甲氧苄啶、三甲曲沙及阿糖腺苷；免疫療法，包括(但不限於)阿倫單抗、貝伐珠單抗、西妥昔單抗、加利昔單抗、吉妥珠單抗、帕尼單抗、帕妥珠單抗、利妥昔單抗、托西莫單抗、曲妥珠單抗、90 Y替伊莫單抗、伊匹單抗(ipilimumab)及曲美目單抗(tremelimumab)；激素或激素拮抗劑，包括(但不限於)阿那曲唑、雄激素、布舍瑞林、己烯雌酚、依西美坦、氟他胺、氟維司群、戈舍瑞林、艾多昔芬、來曲唑、柳培林、甲地孕酮、雷洛昔芬、他莫昔芬及托瑞米芬；紫杉烷，包括(但不限於) DJ-927、多西他賽、TPI 287、拉洛他賽(larotaxel)、奧他賽(ortataxel)、太平洋紫杉醇、DHA-太平洋紫杉醇及替司他賽(tesetaxel)；類視色素，包括(但不限於)阿曲諾英、貝沙羅汀、芬維A鉍、異維甲酸及維甲酸；生物鹼，包括(但不限於)秋水仙胺(demecolcine)、高三尖杉酯鹼、長春鹼、長春新鹼、長春地辛、長春氟寧(vinflunine)及長春瑞濱；抗血管生成劑，包括(但不限於) AE-941 (GW786034、新伐司他)、ABT-510、2-甲氧基雌二醇、雷利竇邁及沙利竇邁；拓撲異構酶抑制劑，包括(但不限於)安吡啶、貝洛替康(belotecan)、艾特卡林、依託泊苷、磷酸依託泊苷、依沙替康、伊立替康(亦即活性代謝物SN-38 (7-乙基-10-羥基-喜樹鹼))、硫蒽酮、米托蒽醌、匹杉瓊(pixantrone)、盧比替康、替尼泊苷、托泊替康及9-胺基喜樹鹼；激酶抑制劑，包括(但不限於)阿西替尼(axitinib) (AG 013736)、達沙替尼(dasatinib) (BMS 354825)、厄洛替尼、吉非替尼、夫拉平度、甲磺酸伊馬替尼、拉帕替尼、二磷酸莫替沙尼(motesanib diphosphate)(AMG 706)、尼羅替尼(nilotinib) (AMN107)、塞利西利(seliciclib)、索拉菲

尼、蘋果酸舒尼替尼、AEE-788、BMS-599626、UCN-01 (7-羥基星狀孢菌素)及瓦他拉尼；靶向信號轉導抑制劑，包括(但不限於)硼替佐米、格爾德黴素及雷帕黴素；生物反應調節劑，包括(但不限於)咪喹莫特、干擾素- α 及介白素-2；IDO抑制劑，包括(但不限於)吲哚莫德(indoximod)，及其他化學治療劑，包括(但不限於) 3-AP (3-胺基-2-羧基醛縮胺基硫脲)、阿曲生坦、胺魯米特、阿那格雷、天冬醯胺酶、苔蘚蟲素-1、西俞吉肽、伊利司莫、甲磺酸埃雷布林(E7389)、伊沙匹隆、氯尼達明、馬索羅酚、米托胍脞、奧利默森、舒林酸、羰內酯、噻唑羧胺核苷、mTOR抑制劑(例如替西羅莫司(temsirolimus)、依維莫司(everolimus)、地伏莫司(deforolimus))、PI3K抑制劑(例如BEZ235、GDC-0941、XL147、XL765)、Cdk4抑制劑(例如PD-332991)、Akt抑制劑、Hsp90抑制劑(例如坦螺旋黴素(tanespimycin))及法尼基轉移酶抑制劑(例如替吡法尼(tipifarnib))；及MEK抑制劑(例如，AS703026、AZD6244 (司美替尼)、AZD8330、BIX02188、C11040 (PD184352)、D-87503、GSK1120212 (JTP-74057)、PD0325901、PD318088、PD98059、PDEA119 (BAY 869766)、TAK-733)。

在一個實施例中，本發明提供治療由IDO1及/或TDO介導之疾病或病況之方法，其藉由向個體投與有效量之組合物來實施，該組合物包括本文所述之任一或多種化合物與一或多種用於治療該疾病之適宜療法之組合。

在另一實施例中，本發明提供治療有需要之個體的癌症的方法，該方法藉由向該個體投與有效量之組合物來實施，該組合物包括本文所述之任一或多種化合物與一或多種有效治療癌症之其他療法或醫療程序之組合。其他療法或醫療程序包括適宜抗癌療法(例如藥物療法、疫苗療法、

基因療法、光動力療法)或醫療程序(例如手術、輻射治療、高溫加熱、骨髓或幹細胞移植)。在一個實施例中，一或多種適宜抗癌療法或醫療程序選自利用化學治療劑(例如化學治療藥物)治療、輻射治療(例如x射線、 γ 射線、或電子、質子、中子或 α 粒子束)、高溫加熱(例如微波、超音波、射頻燒蝕)、疫苗療法(例如AFP基因肝細胞癌疫苗、AFP腺病毒載體疫苗、AG-858、同種異體GM-CSF分泌乳房癌疫苗、樹突細胞肽疫苗)、基因療法(例如Ad5CMV-p53載體、編碼MDA7之腺載體、腺病毒5-腫瘤壞死因子 α)、光動力療法(例如胺基乙醯丙酸、莫特沙芬鎳(motexatin lutetium))、手術或骨髓及幹細胞移植。

VI. 套組

在另一態樣中，本發明提供套組，其包括一或多種如實施例1-22之一者中任一化合物中所述之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、氘化類似物、互變異構物或異構物或實施例23-25之一者中之醫藥組合物。在一些實施例中，化合物或組合物係包裝於(例如)小瓶、瓶、燒瓶，其可進一步包裝於(例如)盒子、信封或包內；化合物或組合物係由美國食品藥品管理局(U.S. Food and Drug Administration)或類似管理機構批准用於投與哺乳動物，例如人類；化合物或組合物經批准用於投與哺乳動物(例如人類)用於IDO或TDO介導之疾病或病況；本文所述之套組可包括使用之書面說明書及/或化合物或組合物適於或經批准用於投與哺乳動物(例如人類)用於IDO1及/或TD一種IDO或TDO介導之疾病或病況之其他指示；且化合物或組合物可以單位劑量或單一劑量形式(例如，單一劑量丸劑、膠囊或諸如此類)包裝。

VII. 結合分析

本發明方法可涉及能夠檢測化合物與靶標分子結合之分析。該結合處於統計顯著位準，其中分析信號代表結合至靶標分子(即，與背景區分開)之信賴位準為至少90%或至少95、97、98、99%或更高信賴位準。在一些實施例中，使用對照以區分靶標結合及非特異性結合。已知針對不同靶標類型之指示結合之各種各樣的分析且可用於本發明。

結合化合物可藉由其對靶標分子之活性的效應來表徵。因此，「低活性」化合物在標準條件下具有高於1 μM 之抑制濃度(IC_{50})或有效濃度(EC_{50})。「極低活性」意指在標準條件下高於100 μM 之 IC_{50} 或 EC_{50} 。「極其低活性」意指在標準條件下高於1mM之 IC_{50} 或 EC_{50} 。「中等活性」意指在標準條件下200 nM至1 μM 之 IC_{50} 或 EC_{50} 。「適度高活性」意指1 nM至200 nM之 IC_{50} 或 EC_{50} 。「高活性」意指在標準條件下低於1 nM之 IC_{50} 或 EC_{50} 。 IC_{50} 或 EC_{50} 定義為相對於當不存在化合物時所觀察到之活性範圍喪失或獲得所量測靶標分子(例如酶或其他蛋白質)之50%活性之化合物濃度。活性可使用熟習此項技術者已知之方法量測，例如藉由量測任何可檢測產物或因發生酶促反應產生之信號或所量測蛋白質之其他活性。

關於結合分析之「背景信號」意指在不存在測試化合物、分子骨架或結合至靶標分子之配體的情況下在特定分析之標準條件下所記錄之信號。熟習此項技術者將意識到已接受方法存在且廣泛地可用於測定背景信號。

「標準偏差」意指方差的平方根。方差係分佈鋪展程度之量度。其計算為每一數值與其平均值之平均平方偏差。舉例而言，對於數值1、2及3，平均值為2且方差係：

$$\sigma^2 = \frac{(1-2)^2 + (2-2)^2 + (3-2)^2}{3} = 0.667$$

表面電漿共振

結合參數可使用表面電漿共振(例如)利用塗佈有固定結合組分之 BIAcore[®] 晶片(Biacore, Japan)量測。表面電漿共振用於表徵sFv或其他配體針對靶標分子之間之微觀締合及反應之解離常數。該等方法通常闡述於以下以引用的方式併入本文中之參考文獻中。Vely F.等人，(2000) BIAcore[®] analysis to test phosphopeptide-SH2 domain interactions, *Methods in Molecular Biology*. 121:313-21；Liparoto等人，(1999) Biosensor analysis of the interleukin-2 receptor complex, *Journal of Molecular Recognition*. 12:316-21；Lipschultz等人，(2000) Experimental design for analysis of complex kinetics using surface plasmon resonance, *Methods*. 20(3): 310-8；Malmqvist., (1999) BIACORE: an affinity biosensor system for characterization of biomolecular interactions, *Biochemical Society Transactions* 27:335-40；Alfthan, (1998) Surface plasmon resonance biosensors as a tool in antibody engineering, *Biosensors & Bioelectronics*. 13:653-63；Fivash 等人，(1998) BIAcore for macromolecular interaction, *Current Opinion in Biotechnology*. 9:97-101；Price等人；(1998) Summary report on the ISOBM TD-4 Workshop: analysis of 56 monoclonal antibodies against the MUC1 mucin. *Tumour Biology* 19 Suppl 1:1-20；Malmqvist等人，(1997) Biomolecular interaction analysis: affinity biosensor technologies for functional analysis of proteins, *Current Opinion in Chemical Biology*. 1:378-83；O'Shannessy等人，(1996) Interpretation of deviations from pseudo-first-order kinetic behavior in the

characterization of ligand binding by biosensor technology, Analytical Biochemistry. 236:275-83 ; Malmberg等人, (1995) BIAcore as a tool in antibody engineering, Journal of Immunological Methods. 183:7-13 ; Van Regenmortel, (1994) Use of biosensors to characterize recombinant proteins, Developments in Biological Standardization. 83:143-51 ; 及 O'Shannessy, (1994) Determination of kinetic rate and equilibrium binding constants for macromolecular interactions: a critique of the surface plasmon resonance literature, Current Opinions in Biotechnology. 5:65-71 。

BIAcore[®]使用表面電漿共振(SPR)之光學性質以檢測結合至位於金/玻璃感測器晶片界面(聚葡萄糖生物感測器矩陣)之表面上之聚葡萄糖矩陣之蛋白質濃度的變化。簡言之,蛋白質以已知濃度共價結合至聚葡萄糖矩陣並注入該蛋白質之配體穿過聚葡萄糖矩陣。引導至感測器晶片表面之相對側之近紅外光經反射且亦在金膜中誘導衰減波,此進而以特定角度(稱為共振角度)引起反射光中之強度降落。若感測器晶片表面之折射率改變(例如,因配體結合至結合蛋白),則共振角度發生位移。可量測此角度位移並表示為共振單位(RU),使得1000 RU等效於1 ng/mm²之表面蛋白質濃度改變。該等改變係沿感測圖(繪示任何生物反應之締合及解離)之y軸關於時間展現。

高通量篩選(HTS)分析

HTS通常使用自動化分析以針對期望活性搜尋大量化合物。通常,HTS分析用於藉由篩選作用於特定酶或分子之化學品尋找新藥物。舉例而言,若化學品使酶失活,則其可能證實在阻止細胞中引起疾病之過程方面

有效。高通量方法使研究者能夠使用機器人處置系統及自動化結果分析極快速地針對每一靶標分子分析數以千計的不同化學品。

如本文所用，「高通量篩選」或「HTS」係指大量化合物(庫)；通常幾萬至幾十萬種化合物使用機器人篩選分析之迅速活體外篩選。超高通量篩選(uHTS)通常係指加速至每天多於100,000個測試之高通量篩選。

為達成高通量篩選，有利的係將試樣容納於多容器載體或平臺上。多容器載體促進同時量測複數種候選化合物之反應。可使用多孔微板作為載體。該等多孔微板及其在若干分析中之使用方法已為此項技術已知且可市售購得。

篩選分析可包括校正及證實分析組分之恰當操作之目的的對照。通常包括含有所有反應物但無化學庫成員之空白孔。作為另一實例，尋找用於其之調節劑之酶的已知抑制劑(或活化劑)可與一種分析試樣一起培育，且所得酶活性之降低(或增加)用作比較或對照。應瞭解，調節劑亦可與酶活化劑或抑制劑組合以尋找抑制原本因已知酶調節劑之存在造成之酶活化或抑制之調節劑。

量測篩選分析期間之酶促及結合反應

在(例如)多容器載體中量測酶促及結合反應之進展的技術為業內已知且包括(但不限於)以下。

分光光度及分光螢光分析為業內所熟知。該等分析之實例包括使用比色分析以檢測過氧化物，如Gordon, A. J.及Ford, R. A., (1972) *The Chemist's Companion: A Handbook Of Practical Data, Techniques, And References*, John Wiley and Sons, N.Y., 第437頁中所述。

螢光光譜法可用於監測反應產物之產生。螢光方法通常較吸收方法

敏感。螢光探針之使用已為熟習此項技術者熟知。關於評論，參見 Bashford 等人，(1987) *Spectrophotometry and Spectrofluorometry: A Practical Approach*, 第91-114頁, IRL Press Ltd.; 及 Bell, (1981) *Spectroscopy In Biochemistry*, 第I卷, 第155-194頁, CRC Press。

在分光螢光方法中，將酶暴露於當藉由靶標酶處理時改變其固有螢光之受質。通常，受質係非螢光的且藉助一或多個反應轉化成螢光團。作為非限制性實例，可使用 Amplex[®] 紅色試劑 (Molecular Probes, Eugene, OR) 檢測 SMase 活性。為使用 Amplex[®] Red 量測鞘磷脂酶活性，發生以下反應。首先，SMase 使鞘磷脂水解以產生神經醯胺及磷醯膽鹼。第二，鹼性磷酸酶使磷醯膽鹼水解以產生膽鹼。第三，膽鹼藉由膽鹼氧化酶氧化為甜菜鹼。最後，H₂O₂ 在辣根過氧化物酶之存在下與 Amplex[®] Red 反應以產生螢光產物試鹵靈，且使用分光螢光法檢測來自其之信號。

螢光偏振 (FP) 係基於螢光團在結合至較大分子 (例如受體蛋白質) 時發生分子旋轉速度降低，此允許結合配體之偏振螢光發射。FP 係經驗上藉由利用平面偏振光激發後量測螢光團發射之垂直及水平分量測定。當螢光團之分子旋轉降低時，偏振發射增加。當螢光團結合至較大分子 (即，受體) 時，使螢光團之分子旋轉減緩，螢光團產生較大偏振信號。偏振信號之量值與螢光配體結合之程度定量相關。因此，「結合」信號之偏振取決於高親和力結合之維持。

FP 係均質技術且反應極為迅速，花費數秒至數分鐘達到平衡。試劑係穩定的且可大批量製備，此導致高再現性。由於該等性質，已證明 FP 高度可自動化，通常利用單一、預混之示蹤劑-受體試劑之單一培育實施。關於評論，參見 Owicki 等人, (1997), *Application of Polarization*

Assays in High-Throughput Screening, Genetic Engineering News, 17:27。

FP係特別期望的，此乃因其讀出獨立於發射強度(Checovich, W. J. 等人，(1995) Nature 375:254-256；Dandliker, W. B.等人，(1981) Methods in Enzymology 74:3-28)，且因此對使螢光發射淬滅之有色化合物之存在不敏感。FP及FRET (參見下文)極適於鑑別阻斷神經鞘酯受體與其配體間之相互作用之化合物。參見例如Parker等人，(2000) Development of high throughput screening assays using fluorescence polarization: nuclear receptor-ligand-binding and kinase/phosphatase assays, J Biomol Screen 5:77-88。

可用於FP分析中之源自神經鞘酯之螢光團係市售購得。舉例而言，Molecular Probes (Eugene, OR)當前銷售鞘磷脂及一種神經醯胺螢光團。該等分別係N-(4,4-二氟-5,7-二甲基-4-硼雜-3a,4a-二氮雜-s-苯并二茛-3-戊醯基)神經鞘胺醇磷酸膽鹼(BODIPY® FL C5-鞘磷脂)；N-(4,4-二氟-5,7-二甲基-4-硼雜-3a,4a-二氮雜-s-苯并二茛-3-十二烷醯基)神經鞘胺醇磷酸膽鹼(BODIPY® FL C12-鞘磷脂)；及N-(4,4-二氟-5,7-二甲基-4-硼雜-3a,4a-二氮雜-s-苯并二茛-3-戊醯基)神經鞘胺醇(BODIPY® FL C5-神經醯胺)。美國專利第4,150,949號(Immunoassay for gentamicin)揭示螢光素標記之慶大黴素，包括螢光素硫代羰基慶大黴素。可使用熟習此項技術者熟知之方法製備額外螢光團。

實例性正常及偏振螢光讀取器包括POLARION®螢光偏振系統(Tecan AG, Hombrechtikon, Switzerland)。用於其他分析之一般多孔讀板儀係可購得的，例如VERSAMAX®讀取器及SPECTRAMAX®多孔板分光光度計

(二者均來自Molecular Devices)。

螢光共振能量轉移(FRET)係用於檢測相互作用之另一可用分析且已經闡述。參見例如Heim等人，(1996) *Curr. Biol.* 6:178-182；Mitra等人，(1996) *Gene* 173:13-17；及Selvin等人，(1995) *Meth. Enzymol.* 246:300-345。FRET檢測密切靠近且具有已知激發及發射波長之兩種螢光物質之間之能量轉移。作為實例，蛋白質可表現為具有綠螢光蛋白(GFP)之融合蛋白。當兩種螢光蛋白靠近時(例如當蛋白質與靶標分子特定相互作用時)，共振能量可自一個激發分子轉移至另一個。因此，試樣之發射光譜位移，此可藉由螢光計(例如fMAX多孔螢光計(Molecular Devices, Sunnyvale Calif.))量測。

鄰近閃爍分析(SPA)係用於檢測與靶標分子之相互作用之特別有用分析。SPA廣泛地用於醫藥工業且已經闡述(Hanselman等人，(1997) *J. Lipid Res.* 38:2365-2373；Kahl等人，(1996) *Anal. Biochem.* 243:282-283；Undenfriend等人，(1987) *Anal. Biochem.* 161:494-500)。亦參見美國專利第4,626,513號及第4,568,649號及歐洲專利第0,154,734號。一種市售系統使用FLASHPLATE[®]閃爍體塗佈板(NEN Life Science Products, Boston, MA)。

靶標分子可藉由各種熟知方式結合至閃爍體板。作為經衍生以結合融合蛋白(例如GST、His6或Flag融合蛋白)之閃爍體板係市售的。在靶標分子係蛋白質複合物或多聚體之情形中，一個蛋白質或子單位可首先附接至板，然後在結合條件下隨後添加複合物之其他組分，此產生結合複合物。

在典型SPA分析中，表現工具中之基因產物將經放射標記並添加至

孔，並使其與為孔中之經固定靶標分子及閃爍體塗層之固相相互作用。分析可立即量測或使其達到平衡。無論何種方式，當放射標記變得足夠接近閃爍體塗層時，其產生可藉由諸如TOPCOUNT NXT[®]微板閃爍計數器(Packard BioScience Co., Meriden Conn.)之裝置檢測之信號。若經放射標記之表現產物結合至靶標分子，則放射標記保持靠近閃爍體達足以產生可檢測信號之長時間。

與此相比，未結合至靶標分子或僅暫時結合之經標記蛋白質將不會保持靠近閃爍體達足以產生高於背景之信號之長時間。由隨機布朗運動(Brownian motion)引起之靠近閃爍體所花費之任何時間亦將不會造成顯著量之信號。同樣，可存在在表現步驟期間所用之殘餘未併入放射標記，但將不會產生顯著信號，此乃因其將成溶液形式而非與靶標分子相互作用。該等非結合相互作用因此將造成一定程度之背景信號，其可以數學方式去除。若獲得太多信號，則可將鹽或其他修飾劑直接添加至分析板，直至獲得期望特異性為止(Nichols等人，(1998) Anal. Biochem. 257:112-119)。

VIII. 激酶活性分析

可利用許多用於激酶活性之不同分析來分析活性調節劑及/或測定調節劑對特定激酶或激酶群組之特異性。除以下實例中所提及之分析以外，熟習此項技術者將得知其他可利用且可針對特定應用修改之分析。舉例而言，關於激酶之許多論文闡述可使用之分析。

額外替代分析可採用結合測定。舉例而言，此類分析可藉由附接至鏈黴抗生物素蛋白或磷酸特異性抗體之改變供體及受體試劑格式化為螢光共振能量轉移(FRET)格式或使用AlphaScreen (放大發光鄰近同質分析，

amplified luminescent proximity homogeneous assay)格式。

IX. IDO1或TDO之操縱

操縱核酸之技術(例如，次選殖、標記探針(例如，使用Klenow聚合物之隨機引子標記、切口平移、擴增)、定序、雜交及諸如此類)已充分闡述於科學及專利文獻中，參見例如Sambrook編輯，*Molecular Cloning: a Laboratory Manual* (第2版)，第1-3卷，Cold Spring Harbor Laboratory, (1989)；*Current Protocols in Molecular Biology*, Ausubel編輯，John Wiley & Sons, Inc., New York (1997)；*Laboratory Techniques in Biochemistry and Molecular Biology: Hybridization With Nucleic Acid Probes, Part I. Theory and Nucleic Acid Preparation*, Tijssen編輯. Elsevier, N.Y. (1993)。

核酸序列可視需要使用熟習此項技術者熟知之擴增方法(例如PCR、等溫方法、滾環方法等)進行擴增以進一步使用。參見例如Saiki, 「Amplification of Genomic DNA」於PCR Protocols中, Innis等人編輯, Academic Press, San Diego, CA 1990, 第13-20頁；Wharam等人，*Nucleic Acids Res.* 2001 Jun 1；29(11)：E54-E54；Hafner等人，*Biotechniques* 2001年4月；30(4)：852-6, 858, 860散見各處；Zhong等人，*Biotechniques* 2001年4月；30(4)：852-6, 858, 860散見各處。

核酸、載體、殼體、多肽及諸如此類可藉由熟習此項技術者熟知之許多一般方式中之任一者分析及定量。該等包括(例如)分析生物化學方法，例如NMR、分光光度法、放射照相術、電泳、毛細管電泳、高效液相層析(HPLC)、薄層層析(TLC)及超擴散層析；各種免疫方法，例如流體或凝膠沈澱素反應、免疫擴散、免疫電泳、放射免疫分析(RIAs)、酶聯免

疫吸附分析(ELISA)、免疫螢光分析、南方分析(Northern analysis)、北方分析(Northern analysis)、點漬分析；凝膠電泳(例如SDS-PAGE)、核酸或靶標或信號放大方法、放射標記、閃爍計數及親和層析。

獲得並操縱用於實踐本發明方法之核酸可藉由自基因體試樣選殖且若期望篩選及重新選殖自(例如)基因體純系或cDNA純系分離或擴增之插入物來實施。用於本發明方法之核酸源包括於(例如)以下中所含之基因體或cDNA庫：哺乳動物人工染色體(MAC)，參見例如美國專利第5,721,118號；第6,025,155號；人類人工染色體，參見例如Rosenfeld (1997) *Nat. Genet.* 15:333-335；酵母人工染色體(YAC)；細菌人工染色體(BAC)；P1人工染色體，參見例如Woon (1998) *Genomics* 50:306-316；P1源載體(PAC)，參見例如Kern (1997) *Biotechniques* 23:120-124；黏粒、重組病毒、噬菌體或質體。

用於實踐本發明方法之核酸可操作地連接至啟動子。啟動子可為一個基序或引導核酸轉錄之核酸控制序列之陣列。啟動子可包括靠近轉錄起始位點之必要核酸序列，例如在聚合酶II型啟動子、TATA元件之情形中。啟動子亦視情況包括可位於距轉錄起始位點多達數千鹼基對處之末端增強子或抑制元件。「組成性」啟動子係在大多數環境及發育條件下活化之啟動子。「誘導性」啟動子係處於環境或啟動子發育調節下之啟動子。

「組織特異性」啟動子在生物體之某些組織類型中活化，但在同一生物體之其他組織類型中不活化。術語「可操作連接」係指核酸表現控制序列(例如啟動子或轉錄因子結合位點陣列)與第二核酸序列之間之功能連接，其中表現控制序列引導對應於第二序列之核酸的轉錄。

用於實踐本發明方法之核酸亦可提供於表現載體及選殖載體，例如

編碼用於實踐本發明方法之多肽的序列。用於實踐本發明方法之表現載體及選殖載體可包含病毒顆粒、桿狀病毒、噬菌體、質體、噬粒、黏粒、F型黏接質體、細菌人工染色體、病毒DNA (例如牛痘、腺病毒、雞痘病毒(fowl pox virus)、假性狂犬病及SV40之衍生物)、基於P1之人工染色體、酵母質體、酵母人工染色體及特定針對所關注特定宿主之任何其他載體(例如細菌、麴菌屬(*Aspergillus*)及酵母)。用於實踐本發明方法之載體可包括染色體、非染色體及合成DNA序列。大量適宜載體已為熟習此項技術者已知且可市售購得。

若期望，用於實踐本發明方法之核酸可使用例行分子生物方法選殖於各種載體中之任一者中；用於活體外選殖經擴增核酸之方法已經闡述，例如美國專利第5,426,039號。為促進擴增序列之選殖，可將限制酶位點「構建於」PCR引子對中。載體可藉由科學及專利文獻中已充分闡述之各種習用技術引入至基因體或細胞之細胞質或細胞核中並表現。參見例如Roberts (1987) *Nature* 328:731；Schneider (1995) *Protein Expr. Purif.* 6435:10；Sambrook、Tijssen或Ausubel。載體可自天然源分離，自諸如ATCC或GenBank庫之源獲得，或藉由合成或重組方法製備。舉例而言，用於實踐本發明方法之核酸可表現於在細胞中穩定或瞬時表現之表現盒、載體或病毒(例如附加型表現系統)中。可將選擇標記物併入表現盒及載體中以將可選擇表型賦予經轉變細胞及序列。舉例而言，選擇標記物可編碼附加型維持及複製，使得不需要整合於宿主基因體中。

在一態樣中，活體內投與用於實踐本發明方法之核酸用於原位表現用於實踐本發明方法之肽或多肽。核酸可作為「裸DNA」(例如，參見美國專利第5,580,859號)或以表現載體(例如重組病毒)。核酸可藉由任何途

徑投與，包括腫瘤周圍或內部，如下文所述。活體內投與之載體可源自病毒基因體，包括選自以下之重組修飾之有套膜或無套膜DNA及RNA病毒：桿狀病毒科、微小病毒科、微小核糖核酸病毒科、疱疹病毒科、痘病毒科、腺病毒科或微小核糖核酸病毒科。亦可採用利用每一母體載體性質之有利優點的嵌合載體(參見例如Feng (1997) *Nature Biotechnology* 15:866-870)。該等病毒基因體可藉由重組DNA技術修飾以包括用於實踐本發明方法之核酸；且可進一步工程化為複製缺陷型、條件複製型或複製勝任型。在替代態樣中，載體係源自腺病毒(例如源自人類腺病毒基因體之複製無能型載體，參見例如美國專利第6,096,718號；第6,110,458號；第6,113,913號；第5,631,236號)；腺相關病毒及反轉錄病毒基因體。反轉錄病毒載體可包括基於鼠類白血病毒(MuLV)、長臂猿白血病毒(GaLV)、猿猴免疫缺失病毒(SIV)、人類免疫缺失病毒(HIV)及其組合之彼等；參見例如美國專利第6,117,681號；第6,107,478號；第5,658,775號；第5,449,614號；Buchscher (1992) *J. Virol.* 66:2731-2739；Johann (1992) *J. Virol.* 66:1635-1640)。基於腺相關病毒(AAV)之載體可用於具有靶標核酸之轉殖細胞，例如在核酸及肽之活體外產生及在活體內及離體基因療法程序中；參見例如美國專利第6,110,456號；第5,474,935號；Okada (1996) *Gene Ther.* 3:957-964。

本發明亦係關於融合蛋白之用途及編碼其之核酸。用於實踐本發明方法之多肽可融合至異源肽或多肽，例如賦予期望特徵(例如，增加之穩定性或簡化之純化)之N-末端鑑別肽。用於實踐本發明方法之肽及多肽亦可作為具有一或多個連接至其之額外結構域的融合蛋白經合成並表現，以用於(例如)產生更具免疫原性肽、以更易於分離以重組方式合成之肽、以

鑑別並分離抗體及表現抗體之B細胞及諸如此類。促進檢測及純化之結構域包括(例如)金屬螯合肽，例如允許在固定金屬上純化之多組胺酸序列(polyhistidine tract)及組胺酸-色胺酸模組；允許在固定免疫球蛋白上純化之蛋白A結構域；及用於FLAGS延伸/親和純化系統(Immunex Corp, Seattle WA)中之結構域。在純化結構域與包含基序之肽或多肽之間包含可裂解連接體序列(例如因子Xa或腸激酶(Invitrogen, San Diego CA))以促進純化。舉例而言，表現載體可包括編碼表位之核酸序列，該核酸序列連接至六個組胺酸殘基，之後係硫氧還蛋白及腸激酶裂解位點(例如，參見Williams (1995) Biochemistry 34:1787-1797；Dobeli (1998) Protein Expr. Purif. 12:404-414)。組胺酸殘基促進檢測及純化，而腸激酶裂解位點提供自融合蛋白之剩餘部分純化表位之手段。在一態樣中，編碼用於實踐本發明方法之多肽之核酸在適當階段與能夠引導所轉譯多肽或其片段之分泌的前導序列組裝。關於編碼融合蛋白之載體的技術及融合蛋白之應用已充分闡述於科學及專利文獻中，參見例如Kroll (1993) DNA Cell. Biol. 12:441-53。

用於實踐本發明方法之核酸及多肽可結合至固體載體用於(例如)篩選及診斷方法中。固體載體可包括(例如)膜(例如硝化纖維素或耐綸)、微量滴定盤(例如PVC、聚丙烯或聚苯乙烯)、試管(玻璃或塑膠)、浸漬棒(例如玻璃、PVC、聚丙烯、聚苯乙烯、乳膠及諸如此類)、微量離心管、或玻璃、二氧化矽、塑膠、金屬或聚合物珠粒或注入紙之其他物質。一種固體載體使用與工程化於肽上之組胺酸標籤特異性結合之包含金屬(例如鈷或鎳)之管柱。

分子至固體載體之附著可係直接的(即，分子接觸固體載體)或間接的

(「連接體」結合至載體且所關注分子結合至此連接體)。分子可以共價方式固定(例如，利用半胱胺酸殘基之單一反應性硫醇基團(例如，參見 Colliuod (1993) *Bioconjugate Chem.* 4:528-536))或以非共價但特異性方式固定(例如，經由經固定抗體(例如，參見Schuhmann (1991) *Adv. Mater.* 3:388-391；Lu (1995) *Anal. Chem.* 67:83-87；生物素/鏈黴親和素系統(例如，參見Iwane (1997) *Biophys. Biochem. Res. Comm.* 230:76-80)；金屬螯合，例如Langmuir-Blodgett膜(例如，參見Ng (1995) *Langmuir* 11:4048-55)；金屬-螯合自組裝單層(例如，參見Sigal (1996) *Anal. Chem.* 68:490-497))，用於結合多組胺酸融合物。

間接結合可使用各種可市售購得之連接體達成。反應性末端可為各種官能基中之任一者，其包括(但不限於)：胺基反應末端，例如N-羥基琥珀醯亞胺(NHS)活性酯、亞胺酸酯、醛、環氧化物、磺醯鹵、異氰酸酯、異硫氰酸酯及硝基芳基鹵化物；及硫醇反應末端，例如吡啶基二硫化物、馬來醯亞胺、硫代酞醯亞胺及活性鹵素。異雙官能交聯劑具有兩個不同的反應性末端，例如胺基反應性末端及硫醇反應性末端，而同雙官能試劑具有兩個類似反應性末端，例如使含有硫氫基之化合物交聯之雙馬來醯亞胺基己烷(BMH)。間隔子可具有可變長度且係脂肪族或芳香族。市售同雙官能交聯劑之實例包括(但不限於)亞胺酸酯，例如己二亞胺酸二甲酯二鹽酸鹽(DMA)；庚二亞胺酸二甲酯二鹽酸鹽(DMP)；及辛二亞胺酸二甲酯二鹽酸鹽(DMS)。異雙官能試劑包括市售活性鹵素-NHS活性酯偶聯劑，例如溴乙酸N-琥珀醯亞胺基酯及(4-碘乙醯基)胺基苯甲酸N-琥珀醯亞胺基酯(SIAB)及磺基琥珀醯亞胺基衍生物，例如磺基琥珀醯亞胺基(4-碘乙醯基)胺基苯甲酸酯(磺基-SIAB) (Pierce)。偶聯劑之另一群組係異雙官能及硫

醇裂解劑，例如N-琥珀醯亞胺基3-(2-吡啶基二硫基)丙酸酯(SPDP) (Pierce Chemicals, Rockford, IL)。

亦可使用抗體將用於實踐本發明方法之多肽及肽結合至固體載體。此可直接藉由將肽特異性抗體結合至管柱來實施，或其可藉由產生包含連接至(例如)已知表位(例如標籤(例如FLAG、myc))或適當免疫球蛋白恆定結構域序列之含有基序之肽之融合蛋白嵌合體實施(「免疫黏附素」，參見例如Capon (1989) *Nature* 377:525-531 (1989))。

用於實踐本發明方法之核酸或多肽可固定至或施加至陣列。陣列可用於針對其結合至用於實踐本發明方法之核酸或多肽或調節其活性的能力篩選或監測組合物庫(例如小分子、抗體核酸等)。舉例而言，在本發明之一個態樣中，所監測參數係包含用於實踐本發明方法之核酸之基因的轉錄本表現。細胞之一或多個、或所有轉錄本可藉由包含細胞轉錄本、或代表細胞之轉錄本或與其互補之核酸之試樣的雜交、藉由雜交至陣列或「生物晶片」上之經固定核酸量測。藉由使用微晶片上之核酸「陣列」，可同時量化細胞之一些或所有轉錄本。或者，亦可使用包含基因體核酸之陣列以測定由本發明方法製得之新工程化菌株之基因型。亦可使用「多肽陣列」以同時量化複數種蛋白質。

如本文所用，術語「陣列」或「微陣列」或「生物晶片」或「晶片」係複數個靶標元件，每一靶標元件包含固定於基板表面之界定區域上之界定量之一或多種多肽(包括抗體)或核酸。在實踐本發明方法中，任何已知陣列及/或製造及使用陣列之方法或其變化形式均可全部或部分併入，如闡述於(例如)美國專利第6,277,628號；第6,277,489號；第6,261,776號；第6,258,606號；第6,054,270號；第6,048,695號；第

6,045,996號；第6,022,963號；第6,013,440號；第5,965,452號；第5,959,098號；第5,856,174號；第5,830,645號；第5,770,456號；第5,632,957號；第5,556,752號；第5,143,854號；第5,807,522號；第5,800,992號；第5,744,305號；第5,700,637號；第5,556,752號；第5,434,049號；亦參見例如WO 99/51773；WO 99/09217；WO 97/46313；WO 96/17958；亦參見例如Johnston (1998) Curr. Biol. 8:R171-R174；Schummer (1997) Biotechniques 23:1087-1092；Kern (1997) Biotechniques 23:120-124；Solinas-Toldo (1997) Genes, Chromosomes & Cancer 20:399-407；Bowtell (1999) Nature Genetics Suppl. 21:25-32。亦參見公開之美國專利申請案第20010018642號；第20010019827號；第20010016322號；第20010014449號；第20010014448號；第20010012537號；第20010008765號。

宿主細胞及轉變細胞

本發明亦提供轉變細胞，其包含用於實踐本發明方法之核酸序列(例如編碼用於實踐本發明方法之多肽的序列)或用於實踐本發明方法之載體。宿主細胞可為熟習此項技術者熟悉之任何宿主細胞，其包括原核細胞、真核細胞(例如細菌細胞、真菌細胞)、酵母細胞、哺乳動物細胞、昆蟲細胞或植物細胞。實例性細菌細胞包括大腸桿菌(*E. coli*)、鏈黴菌屬(*Streptomyces*)、枯草桿菌(*Bacillus subtilis*)、鼠傷寒沙門桿菌(*Salmonella typhimurium*)及假單胞菌屬(*Pseudomonas*)、鏈黴菌屬及葡萄球菌屬(*Staphylococcus*)內之各種物種。實例性昆蟲細胞包括果蠅S2及夜蛾(*Spodoptera*)Sf9。實例性動物細胞包括任何小鼠或人類細胞系之CHO、COS或Bowes黑色素瘤。適當宿主之選擇在熟習此項技術者之能力

範圍內。

載體可使用各種技術中之任一者(包括轉變、轉染、轉導、病毒感染、基因槍或Ti介導之基因轉移)引入至宿主細胞中。特定方法包括磷酸鈣轉染、DEAE-聚葡萄糖介導之轉染、脂轉染或電穿孔。

工程化宿主細胞可在用於實踐本發明方法之經適當改變用於活化啟動子、選擇轉化體或擴增基因習用營養培養基中培養。在適宜宿主菌株轉變及宿主菌株生長至適當細胞密度之後，可藉由適當方式(例如溫度位移或化學誘導)誘導所選啟動子且細胞可培養額外時期以使其產生期望多肽或其片段。

細胞可藉由離心收穫，藉由物理或化學方式破壞，且保留所得粗提取物用於進一步純化。用於表現蛋白質之微生物細胞可藉由任何方便方法破壞，包括冷凍-解凍循環、音波處理、機械破壞或使用細胞溶解劑。該等方法已為熟習此項技術者熟知。所表現多肽或片段可自重組細胞培養物藉由包括以下之方法經回收並純化：硫酸銨或乙醇沈澱、酸提取、陰離子或陽離子交換層析、磷酸纖維素層析、疏水相互作用層析、親和層析、羧基磷灰石層析及凝集素層析。視需要，可使用蛋白質摺疊步驟以完成多肽之構形。若期望，可採用高效液相層析(HPLC)用於最後純化步驟。

亦可採用各種哺乳動物細胞培養系統以表現重組蛋白。哺乳動物表現系統之實例包括COS-7猴腎纖維母細胞系及能夠自相容載體表現蛋白質之其他細胞系，例如C127、3T3、CHO、HeLa及BHK細胞系。

宿主細胞中之構築體可以習用方式使用以產生由重組序列編碼之基因產物。取決於重組體產生程序中所採用之宿主，由含有載體之宿主細胞所產生多肽可經糖基化或可不經糖基化。用於實踐本發明方法之多肽可包

括或亦可不包括初始甲硫胺酸胺基酸殘基。

亦可採用無細胞轉譯系統以產生用於實踐本發明方法之多肽。無細胞轉譯系統可使用自DNA構築體轉錄之mRNA，該DNA構築體包含可操作連接至編碼多肽或其片段之核酸之啟動子。在一些態樣中，DNA構築體在實施活體外轉錄反應之前可經線性化。然後將經轉錄mRNA與適當無細胞轉譯提取物(例如兔網狀紅血球提取物)一起培育以產生期望多肽或其片段。

表現載體可含有一或多種可選標記物基因以提供用於選擇經轉變宿主細胞之表型形狀，例如真核細胞培養物之二氫葉酸還原酶或新黴素抗性或例如大腸桿菌中之四環素或胺苄青黴素抗性。

對於在哺乳動物細胞中之瞬時表現，可將編碼所關注多肽之cDNA併入哺乳動物表現載體中，例如可自Invitrogen公司(San Diego, Calif., U.S.A.; 目錄編號V490-20)購得之pcDNA1。此係經設計用於真核系統中之cDNA表現及原核生物中之cDNA分析之多功能4.2 kb質體載體，在該載體上併入有CMV啟動子及增強子、剪接片段及多聚腺苷酸化信號、SV40及多瘤病毒複製起點以及M13起始點，以便獲救用於測序及誘變之單鏈DNA、用於產生有義及反義RNA轉錄本之Sp6和T7 RNA啟動子及Col E1-樣高拷貝質體起始點。多連接體適當地位於CMV啟動子(及T7啟動子之3')之下游。

cDNA插入物可首先自以上在pcDNA1多連接體之合適限制性位點處併入之噬粒釋放。可在連接部位兩端實施測序，以證實pcDNA1中之正確插入物方向。然後，可將所得質體引入所選哺乳動物細胞宿主(例如COS-1譜系之衍生於猴、纖維細胞母樣細胞(自美國模式培養物保藏所

(American Type Culture Collection), Rockville, Md.作為ATCC CRL 1650購得)中，用於瞬時表現。

對於編碼蛋白質之DNA的瞬時表現，例如，COS-1細胞可利用8 μ g DNA/ 10^6 個COS細胞藉由DEAE介導之DNA轉染經轉染並利用氯喹根據 Sambrook等人，Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 1989, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor N.Y, 第16.30-16.37 頁所述之程序處理。例示性方法如下所述。簡言之，將COS-1細胞以 5×10^6 個細胞/培養皿之密度鋪板，且然後在FBS補充之DMEM/F12培養基中生長24小時。然後去除培養基，並將細胞在PBS且然後培養基中洗滌。然後，將於DMEM/F12培養基中之含有DEAE聚葡萄糖(0.4 mg/mL)、100 μ M氯喹、10% NuSerum、DNA (0.4 mg/mL)之轉染溶液施加於細胞以10 mL體積。在37°C培育3小時後，將細胞在PBS及剛闡述之培養基中洗滌，且然後利用於DMEM/F12培養基中之10% DMSO休克1分鐘。使細胞在10% FBS補充之培養基中生長2-3天，且在培育結束時，將培養皿置於冰上，用冰冷的PBS洗滌，然後將細胞刮除。然後，藉由在1000 rpm離心10分鐘收穫細胞並在液氮中冷凍細胞沈澱物，以隨後用於蛋白質表現中。可使用冷凍細胞之解凍等分試樣之南方印跡分析以證實編碼受體之cDNA在儲存的細胞中之表現。

以類似方式，亦可以製備穩定轉染之細胞系，例如，使用兩種不同的細胞類型作為宿主：CHO K1及CHO Pro5。為構築該等細胞系，編碼相關蛋白質之cDNA可併入能夠穩定表現之哺乳動物表現載體pRC/CMV(Invitrogen)中。在此位點之插入將cDNA置於巨細胞病毒啟動子之表現控制下，且在多聚腺苷酸化位點及牛生長激素基因之終止子的上

游，並且進入包含新黴素抗性基因(由SV40早期啟動子驅動)作為可選標記物之載體背景中。

用於引入如上所述構築之質體之示例性方法如下所述。首先，將宿主CHO細胞以 5×10^5 之密度接種於10% FBS補充之MEM培養基中。在生長24小時後，將新鮮培養基添加至板，且在3小時後，使用磷酸鈣-DNA共沈澱程序轉染細胞(Sambrook等人，上文文獻)。簡言之，將3 μ g DNA與經緩衝鈣溶液混合並在室溫下培育10分鐘。添加等體積之磷酸鹽緩衝溶液並將懸浮液室溫培育15分鐘。然後，將經培育懸浮液施加至細胞並持續4小時，去除並將細胞用含有15%甘油之培養基休克。三分鐘後，細胞用培養基洗滌並在正常生長條件下培育24小時。在含有G418 (1 mg/ml)之10% FBS補充 α -MEM培養基中選擇新黴素抗性細胞。約2-3週後分離出G418抗性細胞之個別集落，以選殖方式選擇且然後繁殖用於分析目的。

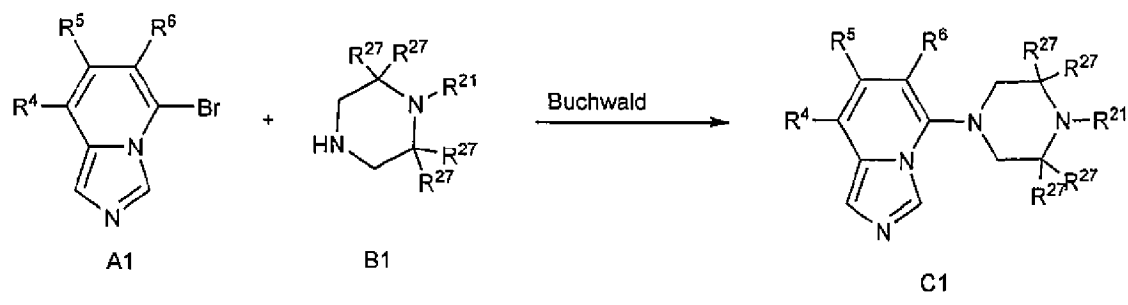
實例

以下繪示本文所述化合物之一般合成程序。本文所述化合物之合成並不限於該等實例及方案。熟習此項技術者將知，可使用其他程序以合成本文所述化合物，且實例及方案中所述之程序僅係一種該程序。在以下說明中，熟習此項技術者將認識到，特定反應條件、所添加試劑、溶劑及反應溫度可經改變以合成屬本發明範圍內之特定化合物。除非另外規定，否則以下實例中不包含如何製得其之說明的中間化合物係熟習此項技術者可市售購得，或可另外由熟習此項技術者使用市售前體分子及此項技術已知之合成方法合成。

以下一般方案及合成實例意欲係說明性的且並不限制或約束本發明之範圍。

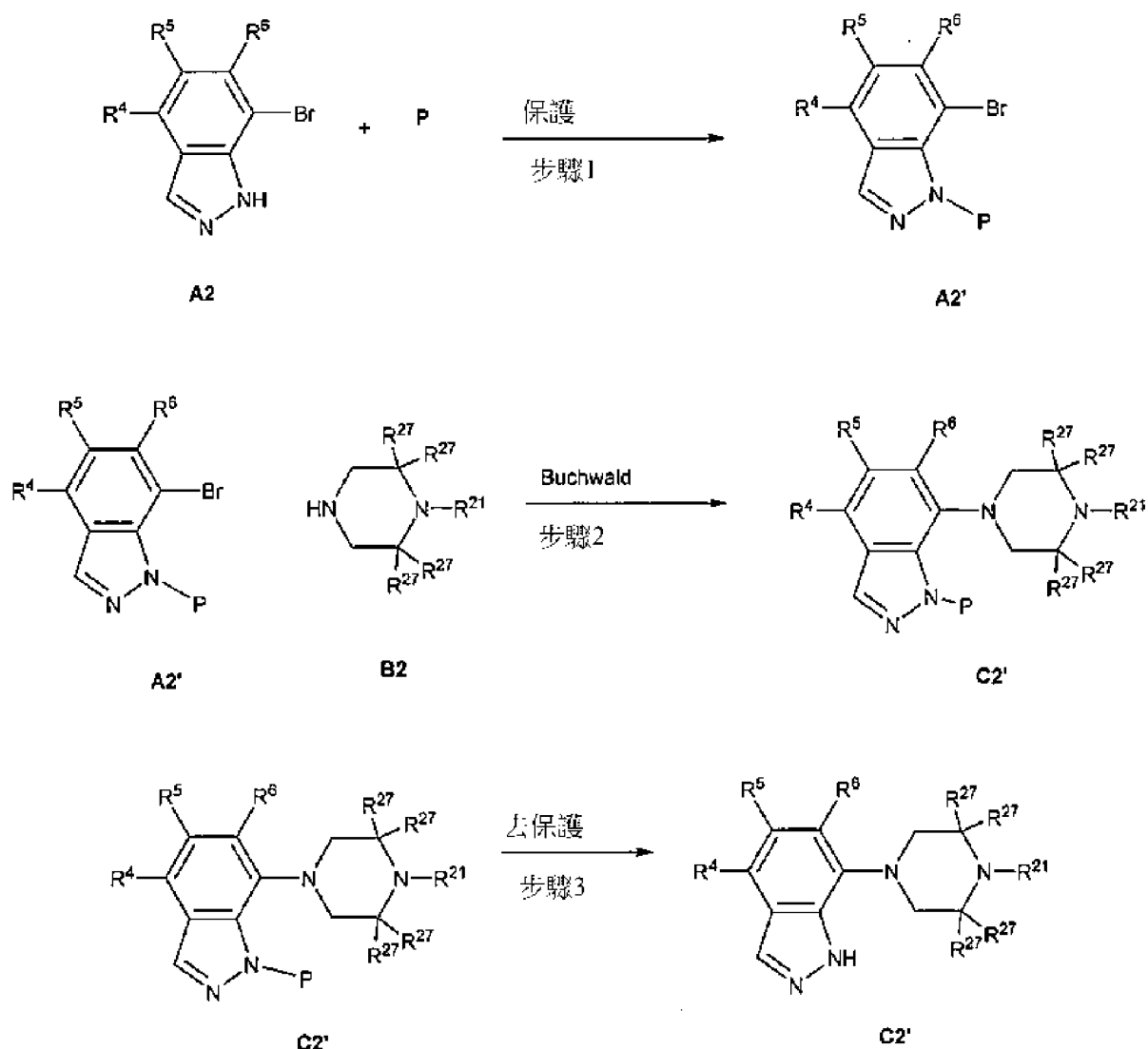
一般方案

一般方案1



將以下各項一起添加：化合物A1、化合物B1、鈀觸媒鹼(例如氯(2-二環己基膦基-2',6'-二-異丙氧基-1,1'-聯苯)[2-(2-胺基乙基苯基)]鈀(II))、適當醚加合物(例如甲基-第三丁基醚加合物)、適當鹼(例如第三丁醇鈉)及適當溶劑(例如THF)。然後將反應混合物置於適當反應條件下以形成化合物C1。

一般方案2



步驟1：

藉由將**A2**及**P**與適當酸(例如甲烷磺酸)在適當溶劑(例如THF)中組合向起始材料**A2**添加保護基團**P** (例如3,4-二氫-2h-吡喃)。將反應混合物置於適當反應條件以形成化合物**A2'**。

步驟2：

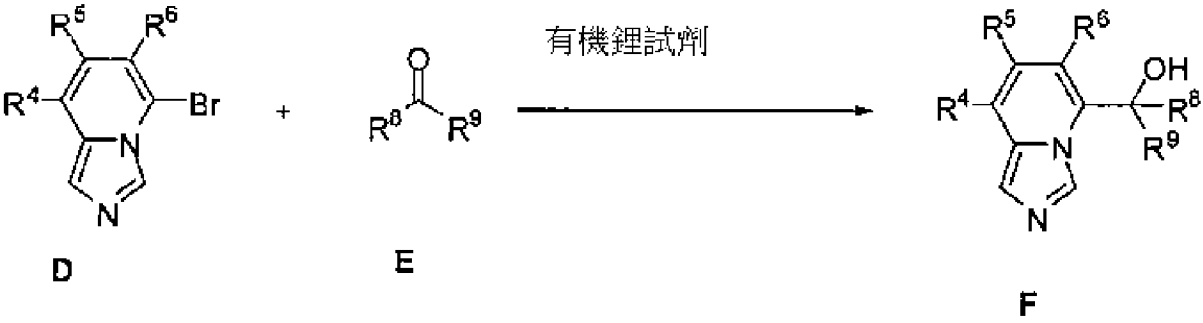
將以下各項一起添加：化合物**A2'**、化合物**B2**、鈀觸媒鹼(例如氯(2-二環己基膦基-2',6'-二-異丙氧基-1,1'-聯苯)[2-(2-胺基乙基苯基)]鈀(II))、適當醚加合物(例如甲基-第三丁基醚加合物)、適當鹼(例如第三丁醇鈉)及適當溶劑(例如THF)。然後將反應混合物置於適當反應條件以形成化合物

C2'。

步驟3：

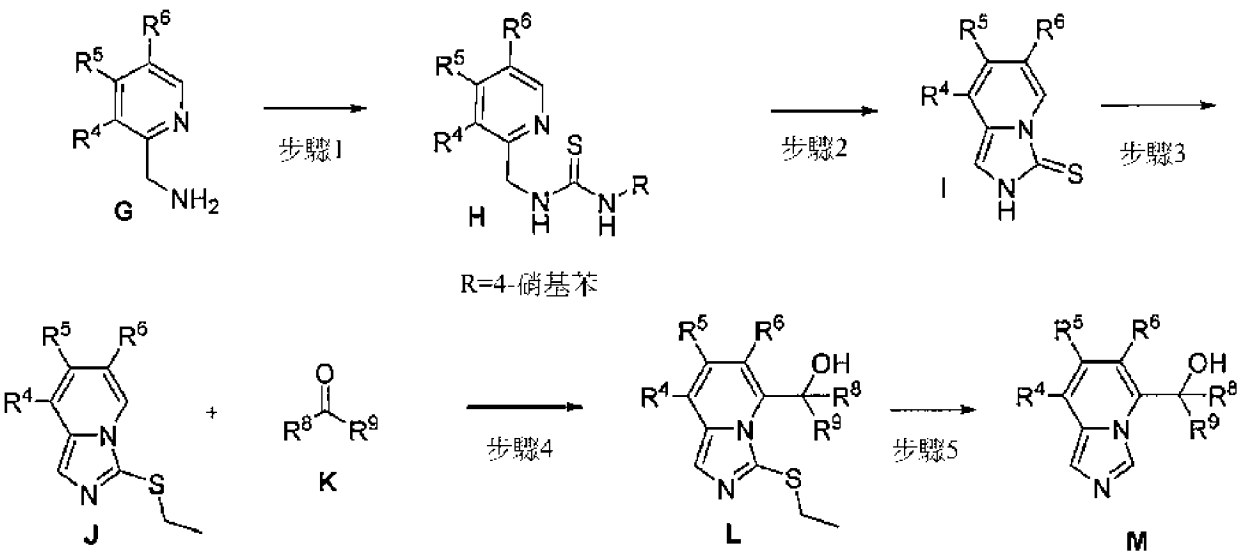
在適當反應條件下向化合物C2'中添加適當溶劑(例如MeOH及THF)及適當酸(例如HCl)以去除保護基團P並形成化合物C2。

一般方案3



向於適當溶劑(例如THF)中之化合物D添加適當有機鋰試劑(烷基鋰試劑，例如丁基鋰)或適當格氏試劑(Grignard reagent)(例如氯(異丙基)鎂)。向反應混合物添加酮化合物E，並將反應混合物置於適當反應條件下以形成化合物F。

一般方案4



步驟1：

向於適當溶劑(例如二氯甲烷)中之化合物G添加1-異氰硫基-4-硝基-

苯。將反應混合物置於適當反應條件下以獲得化合物**H**。

步驟2：

向化合物**H**添加N-乙基-N-異丙基-丙-2-胺及異丙醇。將反應混合物置於適當反應條件下以獲得化合物**I**。

步驟3：

向化合物**I**添加適當鹼(例如碳酸鉀)及適當烷基化劑(例如碘乙烷)。將反應混合物置於適當反應條件下以獲得化合物**J**。

步驟4：

向於適當溶劑(例如THF (5 mL))中之化合物**J**在適當反應條件下添加適當有機鋰試劑(烷基鋰試劑，例如丁基鋰)。然後將化合物**K**添加至反應混合物，並將反應混合物置於適當反應條件下以獲得化合物**L**。

步驟5：

向於適當溶劑中之化合物**L**添加雷氏鎳(raney nickel)。將反應混合物置於適當反應條件下以獲得化合物**M**。

合成實例

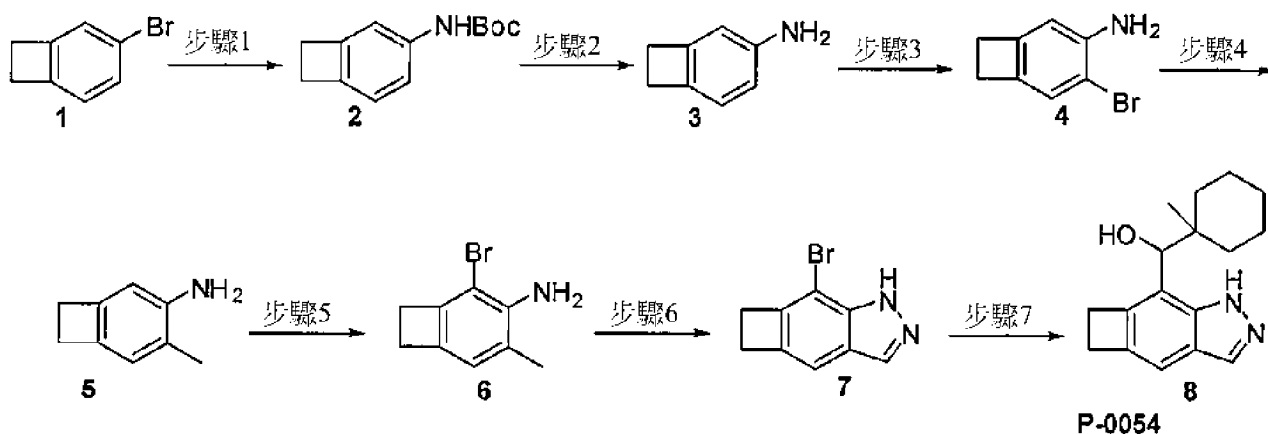
本文使用定義於*J. Org. Chem.* 2007 72(1)： 23A-24A中之標準縮寫及縮寫字。本文所用之其他縮寫及縮寫字闡述於上文。

以下實例1 – 4中所繪示三環化合物之製備需要重要試驗(包括大量嘗試及反應條件之修改)，以達成成功結果。

實例1

(5,6-二氫-1H-環丁[f]吡啶-7-基)(1-甲基環己基)甲醇(P-0054)

方案1



步驟1 - N-(4-二環[4.2.0]辛-1,3,5-三烯基)胺基甲酸第三丁基酯2之製備

向於二噁烷(30 mL)中之4-溴二環[4.2.0]辛-1,3,5-三烯(1, 3.25 g, 17.76 mmol)添加胺基甲酸第三丁基酯(2.53 g, 21.6 mmol)、碳酸銨(9.2 g, 28.24 mmol)、4,5-雙(二苯基膦基)-9,9-二甲基吡啶(0.5g, 0.86 mmol)及參(二亞苺基丙酮)二鈣-氯仿加合物(0.3 g, 0.29 mmol)。將反應混合物在105℃在氮下攪拌過夜。將反應混合物傾倒於水中並使用乙酸乙酯萃取。使用鹽水洗滌有機層，經硫酸鈉乾燥並過濾。將濾液濃縮，並利用矽膠管柱層析利用於己烷中之20%至100%乙酸乙酯溶析來純化，以獲得產物(2)。

步驟2 - 二環[4.2.0]辛-1,3,5-三烯-4-胺3之製備

向於二氯甲烷(20 mL)中之N-(4-二環[4.2.0]辛-1,3,5-三烯基)胺基甲酸第三丁基酯(2, 1.64 g, 7.48 mmol)添加2,2,2-三氟乙酸(2 g, 17.54 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌過夜。將反應混合物傾倒於碳酸鉀水溶液中，並用乙酸乙酯萃取。使用鹽水洗滌有機層，經硫酸鈉乾燥並過濾。將濾液濃縮以獲得產物(3)，其未經不經進一步純化即用於下一步驟。 $[M+H]^+ = 120.0$ 。

步驟3 - 4-溴二環[4.2.0]辛-1,3,5-三烯-3-胺4之製備

在氮下向於乙腈(60 mL)中、冷卻至-30℃之二環[4.2.0]辛-1,3,5-三

烯-4-胺(**3**, 0.89 g, 7.47 mmol)中添加1-溴吡咯啉-2,5-二酮(1.36 g, 7.62 mmol)。將反應混合物升溫至室溫過夜。LCMS顯示反應已完成。將反應混合物傾倒於水中並使用乙酸乙酯萃取。使用鹽水洗滌有機層，經硫酸鈉乾燥並過濾。將濾液濃縮，以獲得粗產物(**4**)。 $[M+H^+]^+ = 197.8$ 、 199.8 。

步驟4 - 3-甲基二環[4.2.0]辛-1,3,5-三烯-4-胺**5**之製備

向於1,4-二噁烷(15 mL)及水(5.0 mL)中之4-溴二環[4.2.0]辛-1,3,5-三烯-3-胺(**4**, 1.6 g, 8.08 mmol)及甲基酮酸(1.5 g, 25.06 mmol)添加[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈣(II) (0.5 g, 0.68 mmol)及碳酸鉀(5 g, 36.18 mmol)。將反應混合物在90°C在氮下攪拌3小時。將反應混合物傾倒於水中並使用乙酸乙酯萃取。使用鹽水洗滌有機層，經硫酸鈉乾燥並過濾。將濾液濃縮，並利用矽膠管柱層析利用於己烷中之20%至100%乙酸乙酯溶析來純化，以獲得產物(**5**)。 $[M+H^+]^+ = 134.0$ 。

步驟5 - 5-溴-3-甲基-二環[4.2.0]辛-1(**6**),2,4-三烯-4-胺**6**之製備

在氮下向於乙腈(15 mL)於中冷卻至-30°C之3-甲基二環[4.2.0]辛-1,3,5-三烯-4-胺(**5**, 0.25 g, 1.84 mmol)添加1-溴吡咯啉-2,5-二酮(0.33 g, 1.88 mmol)。使反應混合物升溫至室溫並持續1小時。LCMS顯示反應已完成。將反應混合物傾倒於水中並使用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水及碳酸鉀洗滌5次，經硫酸鈉乾燥並過濾。將濾液濃縮，以獲得粗產物(**6**)。 $[M+H^+]^+ = 211.8$ 、 213.8 。

步驟6 - 7-溴-5,6-二氫-1H-環丁[f]吡啶**7**之製備

向乙酸(10 mL)於中之5-溴-3-甲基-二環[4.2.0]辛-1(**6**),2,4-三烯-4-胺(**6**, 0.38 g, 1.79 mmol)添加溶於水(1.0 mL)中之亞硝酸鈉(0.4 g, 5.83

mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌3小時。將反應混合物濃縮，傾倒於碳酸鉀水溶液中，且使用乙酸乙酯萃取。使用鹽水洗滌有機層，經硫酸鈉乾燥並過濾。將濾液濃縮，並利用矽膠管柱層析利用於二氯甲烷中之1%至10%甲醇溶析來純化，且然後利用反相C18管柱進一步純化，以獲得產物(7)。 $[M+H]^+ = 222.8$ 、 224.8 。

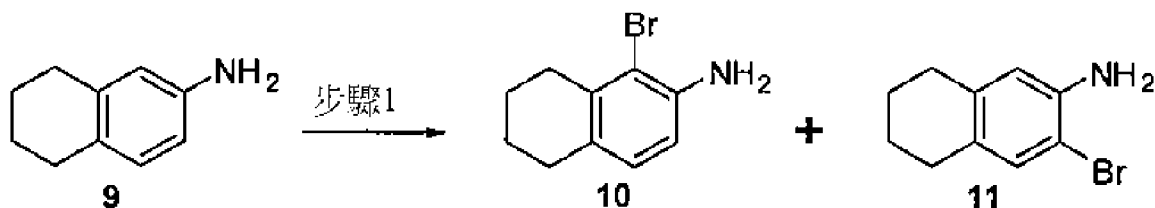
步驟7- (5,6-二氫-1H-環丁[f]呔啶-7-基)(1-甲基環己基)甲醇8之製備

在氮下向於THF (4 mL)中冷卻至 -78°C 之7-溴-5,6-二氫-1H-環丁[f]呔啶(7, 0.07 g, 0.31 mmol)添加於己烷中之2.5 M n-BuLi (0.3 mL)。30分鐘後，向反應中添加1-甲基環己基甲醛(0.08 g, 0.63 mmol)。然後在1小時內使反應混合物升溫至室溫。將反應混合物傾倒於水中並使用乙酸乙酯萃取。使用鹽水洗滌有機層，經硫酸鈉乾燥並過濾。將濾液濃縮，並利用矽膠管柱層析利用於二氯甲烷中之1%至12%甲醇溶析來純化，以獲得期望產物(8)。 $[M+H]^+ = 271.2$ 。

實例2

(1-甲基環己基)(6,7,8,9-四氫-3H-苯并[e]呔啶-4-基)甲醇(P-0050)

方案2

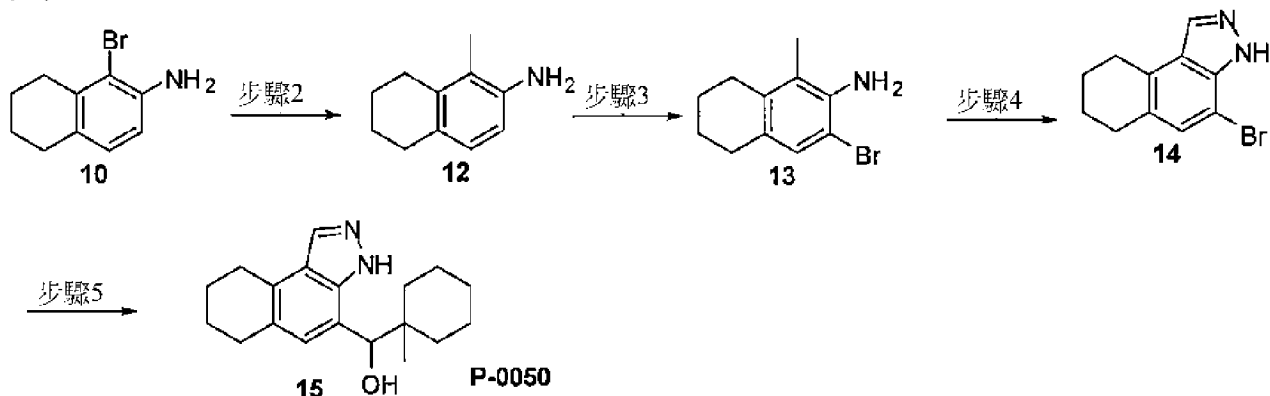


步驟1 - 5-溴四氫萘-6-胺10之製備

在氮下向於乙腈(60 mL)中冷卻至 -20°C 之四氫萘-6-胺(9, 2.3 g, 15.62 mmol)中緩慢添加1-溴吡咯啶-2,5-二酮(2.78 g, 15.62 mmol)。將反應混合物在2小時內升溫至 0°C 。LCMS顯示反應已完成。將反應混合物傾

倒於水中並使用乙酸乙酯萃取。使用鹽水洗滌有機層，經硫酸鈉乾燥並過濾。將濾液濃縮，以獲得根據¹H NMR比率為85:15之**10**與**11**之混合物。
 $[M+H]^+ = 225.8$ 、 227.8 。

方案3



步驟2 - 5-甲基四氫萘-6-胺**12**之製備

向於1,4-二噁烷(15 mL)及水(2.0 mL)中之5-溴四氫萘-6-胺(**10**, 1.2 g, 5.31 mmol, 85%純，來自先前步驟)只能夠添加[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈹(II) (0.4 g, 0.55 mmol)及2,4,6-三甲基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三硼雜環己烷(0.72 g, 5.75 mmol)及碳酸鉀(3.25 g, 23.52 mmol)。將反應混合物在90°C在氮下攪拌3天。將反應混合物傾倒於水中並使用乙酸乙酯萃取。使用鹽水洗滌有機層，經硫酸鈉乾燥並過濾。將濾液濃縮，並利用矽膠管柱層析利用於己烷中之20%至100%乙酸乙酯溶析來純化，以獲得產物(**12**)。 $[M+H]^+ = 162.0$ 。

步驟3 - 7-溴-5-甲基-四氫萘-6-胺**13**之製備

在氮下向於乙腈(30 mL)中冷卻至-50°C之5-甲基四氫萘-6-胺(**12**, 1.9 g, 11.78 mmol, 85%純度)添加1-溴吡咯啉-2,5-二酮(2.1 g, 11.8 mmol)。將反應混合物在2小時內升溫至0°C。LCMS顯示反應已完成。將反應混合物傾倒於碳酸鉀水溶液中，並用乙酸乙酯萃取。使用鹽水洗滌有機層，經

硫酸鈉乾燥並過濾。將濾液濃縮，以獲得粗產物(**13**)，其未經進一步純化即直接用於下一步驟。 $[M+H^+]^+ = 240.0$ 、 241.9 。

步驟4 - 4-溴-6,7,8,9-四氫-3H-苯并[e]吡啶14之製備

向於乙酸(30 mL)中之7-溴-5-甲基-四氫萘-6-胺(**13**, 1.4 g, 5.83 mmol, 85%純度)添加溶於水(1.0 mL)中之亞硝酸鈉(0.4 g, 5.83 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌3小時。將反應混合物濃縮，傾倒於碳酸鉀水溶液中，且使用乙酸乙酯萃取。使用鹽水洗滌有機層，經硫酸鈉乾燥並過濾。將濾液濃縮，並利用矽膠管柱層析利用於己烷中之20%至100%乙酸乙酯溶析來純化，以獲得產物(**14**)。 $[M+H^+]^+ = 251.0$ 、 253.0 。

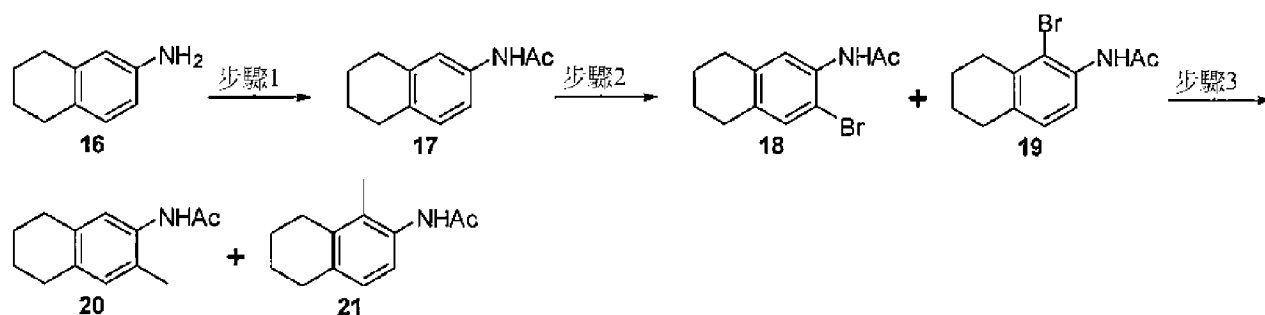
步驟5 - (1-甲基環己基)(6,7,8,9-四氫-3H-苯并[e]吡啶-4-基)甲醇15 (P-0050)之製備

在氮下向於THF (6 mL)中冷卻至 -78°C 之4-溴-6,7,8,9-四氫-3H-苯并[e]吡啶(**14**, 0.3 g, 1.19 mmol)中添加於THF中之11 M n-BuLi(0.25 mL)。20分鐘後，向反應中添加1-甲基環己基甲醛(0.3 g, 2.38 mmol)。使反應混合物在1小時內升溫至室溫。將反應混合物傾倒於水中並使用乙酸乙酯萃取。使用鹽水洗滌有機層，經硫酸鈉乾燥並過濾。將濾液濃縮，並藉由矽膠管柱層析利用於己烷中之5%至100%乙酸乙酯溶析來純化，且然後利用反相C18管柱進一步純化，以獲得產物(**15**)並回收起始材料210 mg。MS (ESI) $[M+H^+]^+ = 299.1$ 。

實例3

9-溴-5,6,7,8-四氫-1H-苯并[f]吡啶(中間體24)

方案4



步驟1 - N-四氫萘-6-基乙醯胺17之製備

向於乙酸乙酯(50 mL)中之四氫萘-6-胺(**16**, 5 g, 33.96 mmol)添加吡啶(3.7 mL, 45.98 mmol)及乙醯乙酸酯(3.53 mL, 37.36 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌過夜。將反應混合物傾倒於水中並使用乙酸乙酯萃取。使用鹽水洗滌有機層，經硫酸鈉乾燥並過濾。將濾液濃縮，並利用矽膠管柱層析利用於己烷中之20%至100%乙酸乙酯溶析來純化，以獲得產物(**17**)。 $[M+H^+]^+ = 190.2$ 。

步驟2 - N-(7-溴四氫萘-6-基)乙醯胺18之製備

向於乙酸(30 mL)中冷卻至10°C之N-四氫萘-6-基乙醯胺(**17**, 2.4 g, 12.68 mmol)中緩慢添加溴(0.78 mL, 15.22 mmol)。使反應混合物升溫至0°C並持續2小時。將反應混合物傾倒於水中並使用乙酸乙酯萃取。使用鹽水洗滌有機層，經硫酸鈉乾燥並過濾。將濾液濃縮，以獲得比率為約1:2之產物**18**及**19**之混合物。此混合物未經進一步純化即直接用於下一步驟。 $[M+H^+]^+ = 267.9$ 、 269.9 。

步驟3 - N-(7-甲基四氫萘-6-基)乙醯胺20之製備

向N-(7-溴四氫萘-6-基)乙醯胺(**18**)及N-(5-溴四氫萘-6-基)乙醯胺(**19**) (3.3 g, 12.3 mmol, **18**:**19** ~ 1:2)於1,4-二噁烷(15 mL)及水(5.0 mL)中之混合物中添加[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈾(II) (0.5 g, 0.68 mmol)、甲基硼酸(1.47 g, 24.56 mmol)及碳酸鉀(5.5 g, 39.8 mmol)。將反應混合

物在90℃在氮下攪拌3小時。將反應混合物傾倒於水中並使用乙酸乙酯萃取。使用鹽水洗滌有機層，經硫酸鈉乾燥並過濾。將濾液濃縮，並利用矽膠管柱層析利用於己烷中之20%至100%乙酸乙酯溶析來純化，以獲得產物(20)及產物(21)。產物20: $[M+H]^+ = 204.0$ 。

方案5



步驟4 - 7-甲基四氫萘-6-胺22之製備

向N-(7-甲基四氫萘-6-基)乙醯胺(20, 0.75 g, 3.69 mmol)中添加於水中之6N氯化氫(40 mL)。將反應混合物在110℃下攪拌6小時。將反應混合物濃縮，且然後傾倒於碳酸鉀水溶液中，且使用乙酸乙酯萃取。使用鹽水洗滌有機層，經硫酸鈉乾燥並過濾。將濾液濃縮，以獲得產物(22)。 $[M+H]^+ = 162.1$ 。

步驟5 - 5-溴-7-甲基-四氫萘-6-胺23之製備

在-40℃向於乙腈(15 mL)中之7-甲基四氫萘-6-胺(22, 0.46 g, 2.85 mmol)緩慢添加1-溴吡咯啉-2,5-二酮(4.55 g, 25.57 mmol)。使反應混合物升溫至室溫並隨後攪拌過夜。LCMS顯示反應已完成。將反應混合物傾倒於碳酸鉀水溶液，並用乙酸乙酯萃取。使用鹽水洗滌有機層，經硫酸鈉乾燥並過濾。將濾液濃縮，以獲得粗產物(23)，其直接用於下一步驟。 $[M+H]^+ = 239.8$ 、 241.8 。

步驟6 - 9-溴-5,6,7,8-四氫-1H-苯并[f]呔啶24之製備

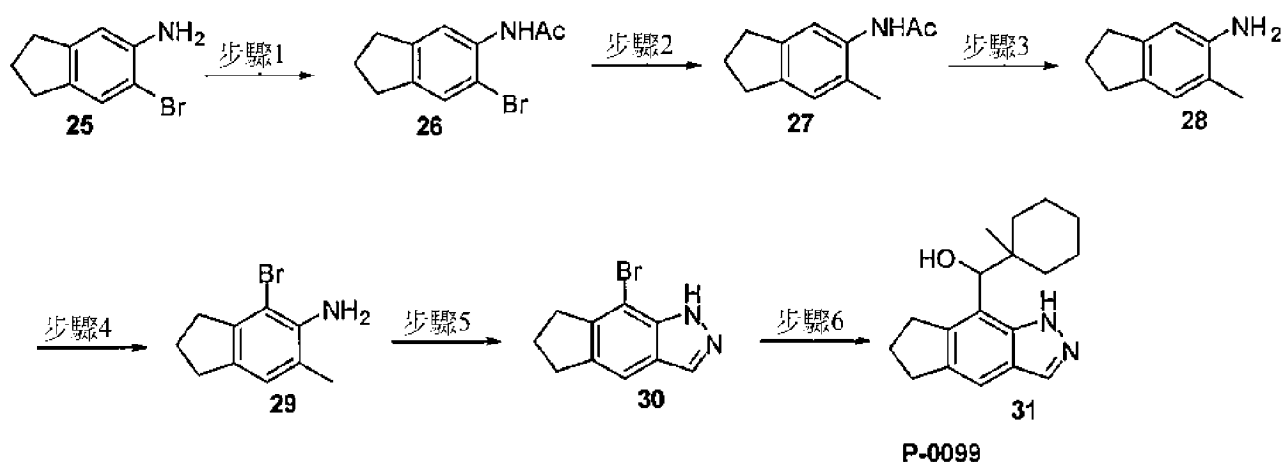
向於乙酸(30 mL)中之5-溴-7-甲基-四氫萘-6-胺(23, 0.66 g, 2.75 mmol)添加亞硝酸鈉(0.19 g, 2.75 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌3小

時。將反應混合物濃縮，傾倒於碳酸鉀水溶液中，且使用乙酸乙酯萃取。使用鹽水洗滌有機層，經硫酸鈉乾燥並過濾。將濾液濃縮，並藉由矽膠管柱層析利用於己烷中之20%至100%乙酸乙酯溶析來純化，以獲得產物(24)。 $[M+H^+]^+ = 250.9$ 、 252.9 。

實例4

(1-甲基環己基)(1,5,6,7-四氫環戊[f]吡啶-8-基)甲醇(P-0099)

方案6



步驟1 - N-(6-溴二氫茚-5-基)乙醯胺26之製備

向於乙酸乙酯(20 mL)中之6-溴二氫茚-5-胺(25, 1.3 g, 6.13 mmol)添加吡啶(0.9 mL, 11.17 mmol)及乙醯乙酸酯(0.65 mL, 6.88 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌3天。將反應混合物傾倒於水中並使用乙酸乙酯萃取。使用鹽水洗滌有機層，經硫酸鈉乾燥並過濾。將濾液濃縮，以獲得產物(26)。MS (ESI) $[M+H^+]^+ = 253.9$ 、 255.9 。

步驟2 - N-(6-甲基二氫茚-5-基)乙醯胺27之製備

向於1,4-二噁烷(15 mL)及水(5 mL)中之N-(6-溴二氫茚-5-基)乙醯胺(26, 1.4 g, 5.51 mmol)及甲基酮酸(1 g, 16.71 mmol)添加[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈣(II) (0.5 g, 0.68 mmol)及碳酸鉀(3.5 g, 25.32

mmol)。將反應混合物在90°C在氮下攪拌2小時。將反應混合物傾倒於水中並使用乙酸乙酯萃取。使用鹽水洗滌有機層，經硫酸鈉乾燥並過濾。將濾液濃縮，並利用矽膠管柱層析利用於己烷中之20%至100%乙酸乙酯溶析來純化，以獲得產物(27)。MS (ESI) $[M+H]^+ = 190.1$ 。

步驟3 - 6-甲基二氫茛-5-胺28之製備

向N-(6-甲基二氫茛-5-基)乙醯胺(27, 0.7 g, 3.7 mmol)中添加於H₂O中之6M氯化氫(25 mL)。將反應混合物在110°C下攪拌過夜。將反應混合物濃縮，且然後傾倒於碳酸鉀水溶液中，且使用乙酸乙酯萃取。使用鹽水洗滌有機層，經硫酸鈉乾燥並過濾。將濾液濃縮，以獲得產物(28)。MS (ESI) $[M+H]^+ = 148.0$ 。

步驟4 - 4-溴-6-甲基-二氫茛-5-胺29之製備

在氮下向於乙腈(15 mL)中冷卻至-30°C之6-甲基二氫茛-5-胺(28, 0.47 g, 3.19 mmol)添加1-溴吡咯啉-2,5-二酮(0.58 g, 3.26 mmol)。使反應混合物升溫至室溫並持續1小時。將反應混合物傾倒於水中並使用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水及碳酸鉀洗滌5次，經硫酸鈉乾燥並過濾。將濾液濃縮，以獲得粗產物(29)。 $[M+H]^+ = 225.8$ 、 227.8 。

步驟5 - 8-溴-1,5,6,7-四氫環戊[f]吡啶30之製備

向於乙酸(10 mL)中之4-溴-6-甲基-二氫茛-5-胺(29, 0.72 g, 3.18 mmol)中添加溶於水(1.0mL)中之亞硝酸鈉(0.22 g, 3.25 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌1小時。將反應混合物濃縮，傾倒於碳酸鉀水溶液(約1 mL 1 M溶液)中，並用乙酸乙酯萃取。使用鹽水洗滌有機層，經硫酸鈉乾燥並過濾。將濾液濃縮，並藉由矽膠管柱層析利用於己烷中之5%至100%乙酸乙酯溶析來純化，且然後利用反相C18管柱層析進一步純化，以獲得

產物(30)。[M+H⁺]⁺ = 236.9、238.9。

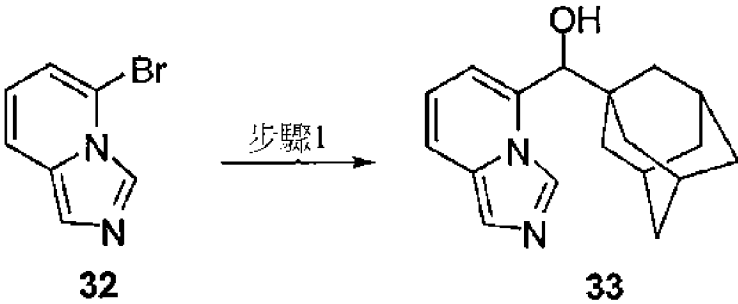
步驟6 - (1-甲基環己基)(1,5,6,7-四氫環戊[f]呔啶-8-基)甲醇31 (P-0099)之製備

在氮下向於THF (4 mL)中用乾冰/丙酮冷卻之8-溴-1,5,6,7-四氫環戊[f]呔啶(30, 0.03 g, 0.13 mmol)中添加於己烷中之2.5 M丁基鋰(0.15 mL)。30分鐘後，向反應添加1-甲基環己基甲醛(0.05 g, 0.38 mmol)。將反應混合物傾倒於水中並使用乙酸乙酯萃取。使用鹽水洗滌有機層，經硫酸鈉乾燥並過濾。將濾液濃縮，並藉由矽膠管柱層析利用於二氯甲烷中之1%至15%甲醇溶析來純化，且然後進一步利用RP-HPLC純化，以獲得產物(31)。MS (ESI) [M+H⁺]⁺ = 284.9。

實例4

((1S,3s)-金剛烷-1-基)(咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基)甲醇(P-0087)

方案7



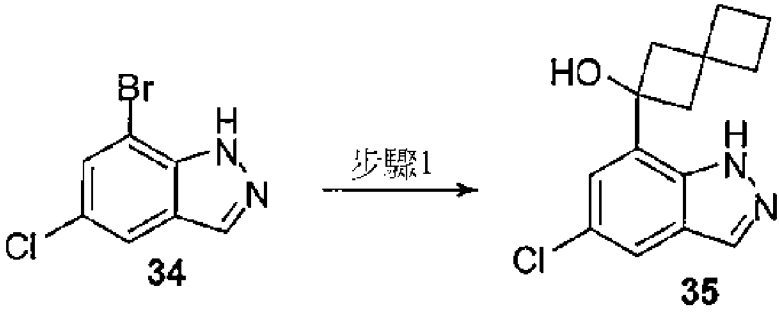
在氮氣氛下在-30℃向於THF (5 mL)中之5-溴咪唑并[1,5-a]吡啶(32, 0.27 g, 1.37 mmol) 中添加於THF中之2M氯(異丙基)鎂(0.75 mL)。使反應混合物升溫至0℃並持續1小時，隨後添加於THF (1.0 mL)中之金剛烷-1-甲醛(0.18 g, 1.1 mmol)。1小時後，使反應混合物升溫至室溫並持續10分鐘。將反應混合物傾倒於水中，用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌，且有機層經硫酸鈉乾燥，濃縮，並利用矽膠管柱層析利用於己烷中之

20%至100%乙酸乙酯溶析來純化，以獲得產物(33)。MS (ESI) $[M+H]^+ = 283.0$ 。

實例5

2-(5-氯-1H-吡啶-7-基)螺[3.3]庚-2-醇(P-0012)

方案8

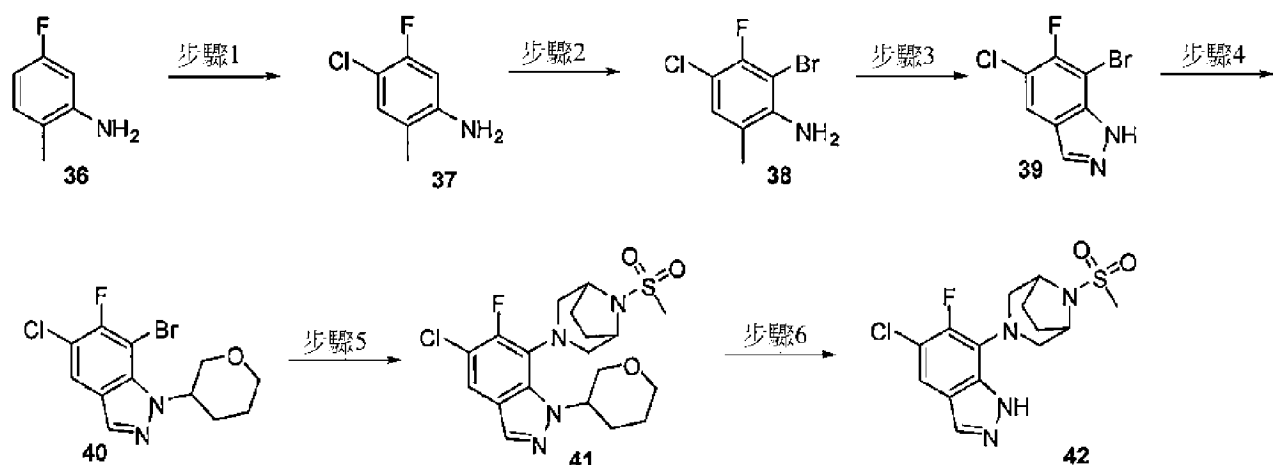


在氮下向於THF (6 mL)中冷卻至 -78°C 之7-溴-5-氯-1H-吡啶(34, 0.64 g, 2.76 mmol)中添加於THF中之10 M n-BuLi (0.53 mL)。1小時後，向反應混合物中添加螺[3.3]庚-6-酮(0.34 g, 3.04 mmol)。使反應混合物升溫至室溫並持續1小時。將反應混合物傾倒於水中並使用乙酸乙酯萃取。使用鹽水洗滌有機層，經硫酸鈉乾燥並過濾。將濾液濃縮，且然後利用矽膠管柱層析藉由利用於己烷中之10%至100%乙酸乙酯溶析來純化，以獲得產物(35)。MS (ESI) $[M+H]^+ = 263.0$ 。

實例6

5-氯-6-氟-7-(8-(甲基磺醯基)-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡啶(P-0096)

方案9



步驟1：4-氯-5-氟-2-甲基-苯胺37之製備

向於乙腈(100 mL)中之5-氟-2-甲基苯胺(**36**, 6.53 g, 52.2 mmol)中添加N-氯琥珀醯亞胺(6.68 g, 50.02 mmol)。將反應混合物在80°C下攪拌1小時。將反應混合物傾倒於水中並使用乙酸乙酯萃取。使用鹽水洗滌有機層，經硫酸鈉乾燥並過濾。將濾液濃縮，並利用矽膠管柱層析藉由利用於己烷中之10%至100%乙酸乙酯溶析來純化，以獲得產物(**37**)。[M+H⁺]⁺ = 160.1。

步驟2 -2-溴-4-氯-3-氟-6-甲基苯胺38之製備

向乾燥的250 mL 3頸圓底燒瓶中添加4-氯-5-氟-2-甲基-苯胺(**37**, 5.23 g, 32.86 mmol)及乙腈(100.0 mL)。將反應容器置於N₂下並在0°C下攪拌，此時緩慢添加N-溴琥珀醯亞胺(5.83 g, 32.77 mmol，於乙腈中，60.0 mL)。將反應混合物在0°C下攪拌2小時。如藉由LC/ESI-MS所測定反應完成後，將反應混合物傾倒於水中，且然後用乙酸乙酯萃取。使用鹽水洗滌有機層，經硫酸鈉乾燥並過濾。將濾液濃縮，並利用矽膠管柱層析利用於己烷中之10%至100%乙酸乙酯溶析來純化，以獲得產物(**38**)。[M+H⁺]⁺ = 237.8、239.8。

步驟3 -7-溴-5-氯-6-氟-1H-吡啶39之製備

在室溫下向於AcOH (210 mL)中之2-溴-4-氯-3-氟-6-甲基苯胺(**38**, 5.03 g, 21.1 mmol)中緩慢添加於H₂O (4.0 mL)中之亞硝酸鈉(1454.5 mg, 21.08 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌17小時。然後將反應混合物濃縮，傾倒於900 mL冰水中，並劇烈攪拌，獲得沈澱。藉由真空過濾收集沈澱並溶解於乙酸乙酯(300 mL)，此時將有機部分用H₂O (2 × 100 mL)及5 M NaCl (1 × 100 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾並蒸發，以獲得固體。將固體與醚(100 mL)一起研磨，獲得固體，將其藉由真空過濾收集並乾燥(**39**, 3770 mg, 72%產率)。 $[M+H]^+ = 250.90$ 。然後將濾液蒸發，提供呈固體之額外產物(**39**)。 $[M+H]^+ = 250.90$ 。

步驟4 - 7-溴-5-氯-6-氟-1-四氫吡喃-2-基-吡啶40之製備

向乾燥的50 mL厚壁壓力容器中添加7-溴-5-氯-6-氟-1H-吡啶(**39**, 1247.8 mg, 5.002 mmol)、3,4-二氫-2H-吡喃(1.36 mL, 1261.2 mg, 14.99 mmol)、甲磺酸(4.0 uL, 4.805 mg, 0.050 mmol)及THF (5.0 mL)。將反應混合物置於N₂下，密封，並加熱至80°C持續13小時。將反應混合物傾倒於水中並使用乙酸乙酯萃取。使用鹽水洗滌有機層，經硫酸鈉乾燥並過濾。將濾液濃縮，並利用矽膠管柱層析藉由利用於己烷中之10%至100%乙酸乙酯溶析來純化，以獲得產物(**40**)。 $[M+H]^+ = 333.0$ 、 335.0 。

步驟5 - 5-氯-6-氟-7-(8-甲基磺醯基-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-基)-1-四氫吡喃-2-基-吡啶41之製備

向乾燥的50 mL厚壁壓力容器中添加7-溴-5-氯-6-氟-1-四氫吡喃-2-基-吡啶(**40**, 528.2 mg, 1.583 mmol)、8-甲基磺醯基-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛烷鹽酸鹽(395.8 mg, 1.746 mmol)、氯(2-二環己基膦基-2',6'-二-異丙氧基-1,1'-聯苯)[2-(2-胺基乙基苯基)]鈹(II)、甲基-第三丁基醚加合物

(Strem Chemicals 46-0266, RuPhos Palladacycle Gen 1, 129.9 mg, 0.159 mmol)、第三丁醇鈉(2.0 M於THF中, 1.74 mL, 3.48 mmol)及THF (15.0 mL)。將壓力容器置於N₂下，密封，並加熱至100°C持續2小時。將反應混合物傾倒於水中並使用乙酸乙酯萃取。使用鹽水洗滌有機層，經硫酸鈉乾燥並過濾。將濾液濃縮，並藉由矽膠管柱層析利用於己烷中之10%至100%乙酸乙酯溶析來純化，以獲得產物(41)。 $[M+H]^+ = 443.1$ 。

步驟6 - 5-氯-6-氟-7-(8-(甲基磺醯基)-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡啶42 (P-0096)之製備

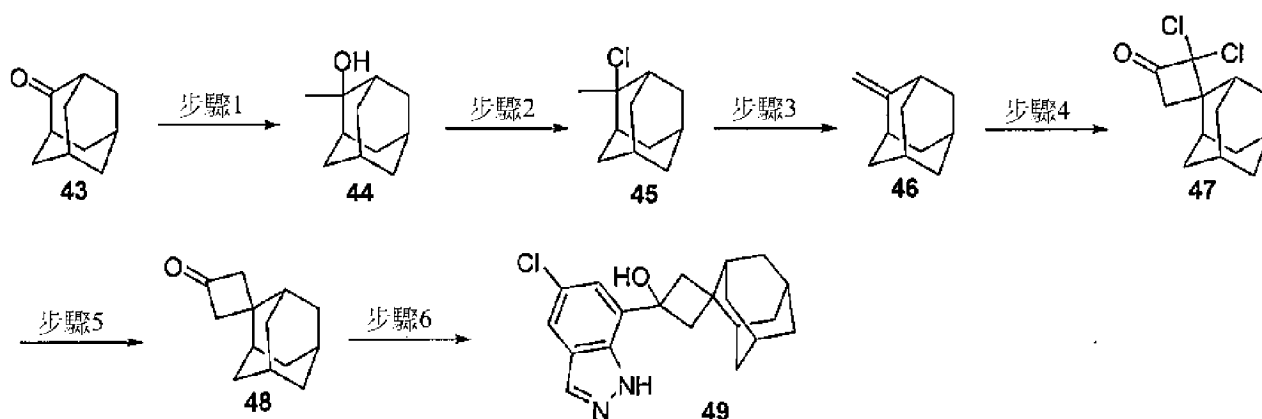
向乾燥的20 mL 玻璃閃爍小瓶中添加5-氯-6-氟-7-(8-甲基磺醯基-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-基)-1-四氫吡喃-2-基-吡啶(41, 129.0 mg, 0.291 mmol)、MeOH (10.0 mL)及THF (3 mL)。將反應在20°C下攪拌，此時藉由注射器逐滴添加HCl (3N於MeOH中, Ampule, Supelco, 0.971 mL, 2.912 mmol)。將反應小瓶置於N₂下，密封，並在20°C下攪拌2小時。

將反應混合物傾倒於水中並用乙酸乙酯萃取。使用鹽水洗滌有機層，經硫酸鈉乾燥並過濾。將濾液濃縮，並藉由反相急速管柱層析(C18, 0-100% CH₃CN (0.1% HCO₂H)、H₂O (0.1% HCO₂H))純化，以獲得產物(42, P-0096)。 $[M+H]^+ = 359.1$ 。

實例7

(1R,5S)-3'-(5-氯-1H-吡啶-7-基)螺[金剛烷-2,1'-環丁烷]-3'-醇(P-0100)

方案10



步驟1 - 2-甲基金剛烷-2-醇44之製備

在氮下向於THF (100 mL)中經乾冰/丙酮冷卻之金剛烷-2-酮(**43**, 5.4 g, 35.95 mmol)中緩慢添加於醚中之1.6 M甲基鋰(24.71 mL)。使反應混合物升溫至室溫過夜。將反應混合物傾倒於水中並使用乙酸乙酯萃取。使用鹽水洗滌有機層，經硫酸鈉乾燥並過濾。將濾液濃縮，以獲得產物(**44**)。

步驟2 - 2-氯-2-甲基-金剛烷45之製備

向於二氯甲烷(10 mL)中之2-甲基金剛烷-2-醇(**44**, 5.9 g, 35.49 mmol)中緩慢添加亞硫醯氯(5 mL, 68.92 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌3小時。將反應混合物濃縮以獲得產物(**45**)。

步驟3 - 2-亞甲基金剛烷46之製備

向於乙腈(50 mL)中之2-氯-2-甲基-金剛烷(**45**, 6.5 g, 35.19 mmol)中添加碳酸鉀(8 g, 57.89 mmol)。將反應混合物在回流下攪拌過夜。將反應混合物傾倒於水中並使用乙酸乙酯萃取。使用鹽水洗滌有機層，經硫酸鈉乾燥並過濾。將濾液濃縮，以獲得產物(**46**)。

步驟4 - 2',2'-二氯螺[金剛烷-2,3'-環丁烷]-1'-酮47之製備

向於醚(30 mL)中之2-亞甲基金剛烷(**46**, 1.2 g, 8.09 mmol)中緩慢添加鋅(1.8 g, 27.53 mmol)及2,2,2-三氯乙醯氯(0.96 mL, 8.55 mmol)。將反

應混合物在室溫下音波處理2小時。在2小時結束時使溫度升至約35°C。將反應混合物過濾，濃縮，並利用矽膠管柱層析藉由利用於己烷中之5%至100%乙酸乙酯溶析來純化，以獲得產物(47)。

步驟5 - 螺[金剛烷-2,3'-環丁烷]-1'-酮48之製備

向於乙酸(15 mL)中之2',2'-二氯螺[金剛烷-2,3'-環丁烷]-1'-酮(47, 1.9 g, 7.33 mmol)中添加鋅(1.5 g, 22.94 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌2小時。將反應混合物過濾，傾倒於碳酸鉀水溶液中，並用乙酸乙酯萃取。然後利用6N HCl將水層酸化至pH約4，並用乙酸乙酯萃取。將有機層合併，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥並過濾。將濾液濃縮，以獲得產物(48)。

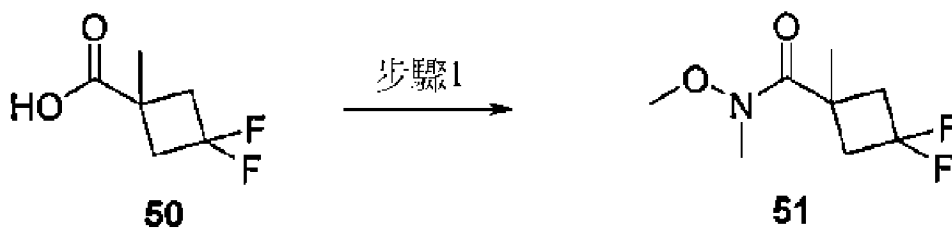
步驟6 - 1'-(5-氯-1H-吡啶-7-基)螺[金剛烷-2,3'-環丁烷]-1'-醇49之製備

在氮下向於THF (5 mL)中冷卻至-78°C之7-溴-5-氯-1H-吡啶(0.85 g, 3.67 mmol)中添加於THF中之1M n-BuLi (0.67 mL)。1小時後，向反應混合物中添加螺[金剛烷-2,3'-環丁烷]-1'-酮(48, 0.4 g, 2.1 mmol)。使反應混合物升溫至室溫並持續1小時。將反應混合物傾倒於水中並使用乙酸乙酯萃取。使用鹽水洗滌有機層，經硫酸鈉乾燥並過濾。將濾液濃縮，並利用矽膠管柱層析藉由利用於己烷中之10%至100%乙酸乙酯溶析來純化，以獲得產物(49)。MS (ESI) $[M+H]^+ = 343.0$ 。

實例8

(5-氯-4-氟-1H-吡啶-7-基)(3,3-二氟-1-甲基環丁基)甲醇(P-0123)

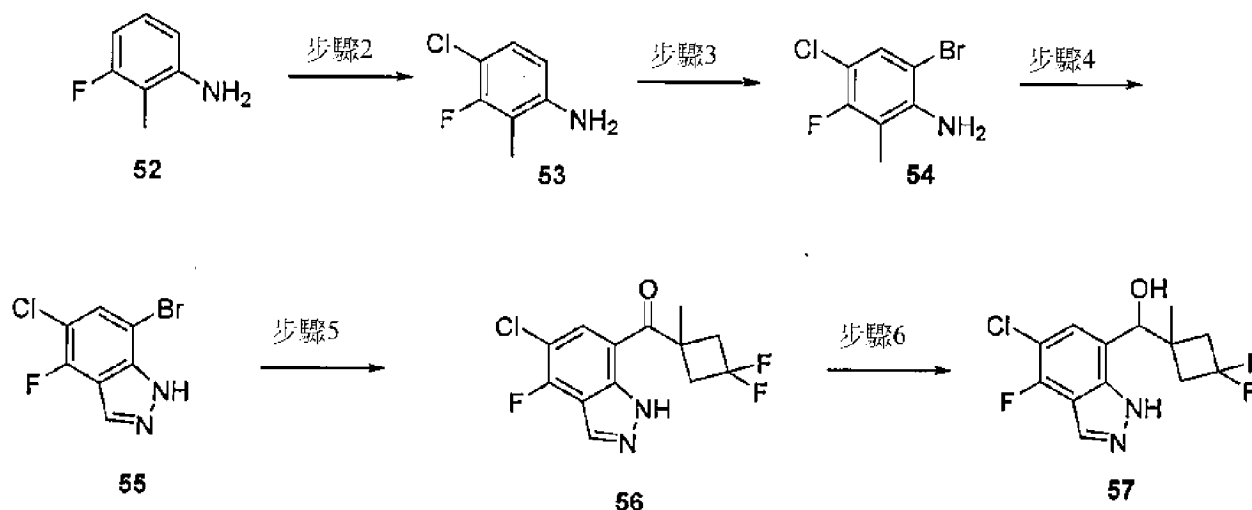
方案11



步驟1 - 3,3-二氟-N-甲氧基-N,1-二甲基環丁烷-1-甲醯胺(**51**)之製備

向3,3-二氟-1-甲基-環丁烷甲酸(**50**, 1 g, 6.63 mmol)中添加NMP。向此溶液匯總中添加N,O-二甲基羥基胺HCl (0.65 g, 6.67 mmol)及吡啶(3 mL, 37.1 mmol)。數分鐘後，添加1.68 M 2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷雜環己烷-2,4,6-三氧化物(T3P, 10 mL, 於乙酸乙酯中)。將反應在室溫下攪拌過夜。將反應傾倒於水中並使用乙酸乙酯萃取。有機相用水(1 x 200 mL)、飽和氯化銨(1 x 200 mL)及鹽水(3x 200 mL)洗滌。有機相經硫酸鈉乾燥並濃縮。在減壓下去除溶劑以提供產物(**51**)。

方案12



步驟2 - 4-氯-3-氟-2-甲基苯胺(**53**)之製備

向3-氟-2-甲基-苯胺(**52**, 5.01 g, 40 mmol)於乙腈(200 mL)中之溶液中添加N-氯琥珀醯亞胺(2.67 mL, 42 mmol)。將混合物加熱至回流，在110°C下持續3小時。混合物用飽和硫代硫酸鈉水溶液稀釋並用乙酸乙酯萃

取。有機層用水、然後鹽水洗滌，且經無水硫酸鎂乾燥。將有機層過濾並在減壓下濃縮。所得殘餘物藉由矽膠急速層析利用於己烷中之30%二氯甲烷溶析來純化，以提供產物(53)。MS (ESI) $[M+H]^+ = 160.2$ 。

步驟3：6-溴-4-氯-3-氟-2-甲基苯胺(54)之製備

向4-氯-3-氟-2-甲基-苯胺(53, 5.3 g, 33.21 mmol)於乙腈(200 mL)中之冰冷溶液中逐滴添加N-溴琥珀醯亞胺(2.96 mL, 34.87 mmol)。將混合物攪拌並經3小時升溫至室溫。混合物用飽和硫代硫酸鈉水溶液稀釋並用乙酸乙酯萃取。用水、然後鹽水洗滌有機層，且經無水硫酸鎂乾燥。將有機層過濾並在減壓下濃縮。所得殘餘物藉由矽膠急速層析利用於己烷中之40%二氯甲烷溶析來純化，以提供產物(54)。MS (ESI) $[M+H]^+ = 239.9$ 。

步驟4 - 7-溴-5-氯-4-氟-1H-吡啶(55)之製備

向6-溴-4-氯-3-氟-2-甲基-苯胺(54, 4.29 g, 17.99 mmol)於乙酸(50 mL)中之冰冷混合物中緩慢添加亞硝酸鈉(1.37 g, 19.79 mmol)於水中之混合物。將混合物攪拌並升溫至室溫持續1小時。將反應混合物傾倒於冰水上。藉由真空過濾收集所沈澱灰白色固體並用水洗滌，以提供產物(55)。MS (ESI) $[M+H]^+ = 250.9$ 。

步驟5 - (5-氯-4-氟-1H-吡啶-7-基)(3,3-二氟-1-甲基環丁基)甲酮(56)之製備

向50 mL圓底燒瓶中添加7-溴-5-氯-4-氟-1H-吡啶(55, 0.5 g, 2 mmol)，隨後添加THF (10 mL)。將溶液脫氣，用氮吹掃並在-78°C下攪拌5分鐘。向此溶液中添加2.5 M n-BuLi (1.6 mL, THF)並將混合物於-78°C下攪拌30分鐘。向此反應中添加3,3-二氟-N-甲氧基-N,1-二甲基-環丁烷甲

醯胺(**51**, 0.19 g, 1 mmol)並將反應攪拌2 小時，同時升溫至室溫。將混合物傾倒於水中並使用乙酸乙酯萃取。有機相用飽和氯化銨及鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥並過濾。在減壓下去除揮發物，且所得殘餘物藉由矽膠急速層析利用於己烷中之10-100%乙酸乙酯溶析來純化，以提供產物(**56**)。

步驟6 - (5-氯-4-氟-1H-吡啶-7-基)(3,3-二氟-1-甲基環丁基)甲醇(**57**)之製備

向(5-氯-4-氟-1H-吡啶-7-基)-(3,3-二氟-1-甲基-環丁基)甲酮(**56**, 85 mg, 0.28 mmol)中添加THF (8 mL)。將所得溶液在0°C攪拌5分鐘並添加於THF中之1 M LiAlH₄ (0.7 mL)。將混合物攪拌，同時升溫至室溫持續1小時。反應用硫酸鈉十水合物(~1g)驟冷並將其再攪拌30分鐘。藉由過濾去除固體並在減壓下去除溶劑，以獲得產物(**57**)。MS (ESI) [M+H]⁺ = 305.05。

實例9

(7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基)(1-甲基環己基)甲醇(P-0083)

步驟1 - 1-[(4-氯-2-吡啶基)甲基]-3-(4-硝基苯基)硫脲(**63**)之製備

向於二氯甲烷(50 mL)中之(4-氯-2-吡啶基)甲胺(**59**, 0.51 g, 3.58 mmol)中添加1-異氰硫基-4-硝基-苯(0.66 g, 3.65 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌約1小時。LCMS顯示反應已完成。將反應濃縮，並用乙酸乙酯及己烷洗滌，以獲得產物(**12**)。

步驟2 - 7-氯-2H-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-硫酮(**60**)之製備

向1-[(4-氯-2-吡啶基)甲基]-3-(4-硝基苯基)硫脲(**59**, 1.7 g, 5.27 mmol)中添加N-乙基-N-異丙基-丙-2-胺(10 mL, 56.02 mmol)及異丙醇(150 mL)。將反應在150°C下攪拌過夜。將反應濃縮，並利用矽膠管柱層

析利用於己烷中之20%至100%乙酸乙酯溶析來純化，以獲得產物(60)。

步驟3 - 7-氯-3-乙基硫基-咪唑并[1,5-a]吡啶(61)之製備

向於丙酮(30 mL)中之7-氯-2H-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-硫酮(60, 0.27 g, 1.44 mmol)中添加碳酸鉀(0.67 g, 4.85 mmol)及碘乙烷(0.13 mL, 1.64 mmol)。將反應混合物於45°C下攪拌90分鐘。將反應液過濾，濃縮，並利用矽膠管柱層析利用於己烷中之20%至100%乙酸乙酯溶析來純化，以獲得產物(61)。

步驟4 - (7-氯-3-乙基硫基-咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-(1-甲基環己基)甲醇(62)之製備

在氮氣氛下在-78°C向於THF (5 mL)中之7-氯-3-乙基硫基-咪唑并[1,5-a]吡啶(61, 0.25 g, 1.15 mmol)中添加於己烷中之2.5M丁基鋰(0.55 mL)。30分鐘後，向反應混合物中添加1-甲基環己基甲醛(0.17 g, 1.38 mmol)。將反應混合物在-78°C攪拌2小時，且然後升溫至室溫。將反應液傾倒於碳酸鉀水溶液中，並用乙酸乙酯萃取。使用鹽水洗滌有機層，經硫酸鈉乾燥並過濾。將濾液濃縮，並利用矽膠管柱層析利用於二氯甲烷中之2%至15%甲醇溶析來純化，且然後利用反相C18管柱進一步純化，以獲得產物(62)。

步驟5 - (7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基)(1-甲基環己基)甲醇(63)

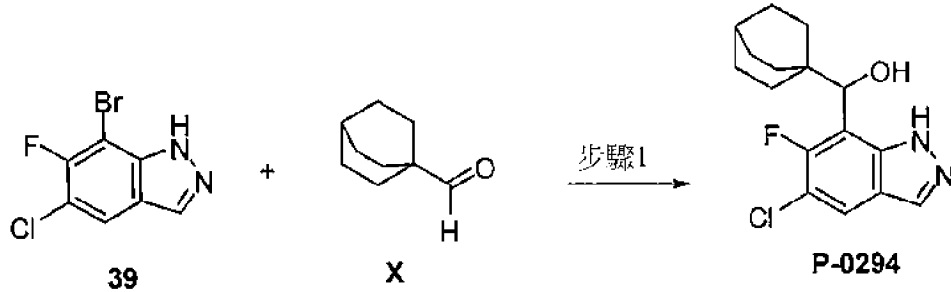
向於乙醇(30 mL)中之(7-氯-3-乙基硫基-咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-(1-甲基環己基)甲醇(62, 0.18 g, 0.53 mmol)中添加過量雷氏鎳(4 mL)。將反應加熱至70°C並持續1小時。將反應混合物過濾，濃縮，並利用矽膠管柱層析利用於二氯甲烷中之2%至20%甲醇溶析來純化，以獲得產物(63)。

MS (ESI) $[M+H]^+ = 279.0$ 。

實例10

二環[2.2.2]辛-1-基(5-氯-6-氟-1H-吡啶-7-基)甲醇(P-0294)

方案13



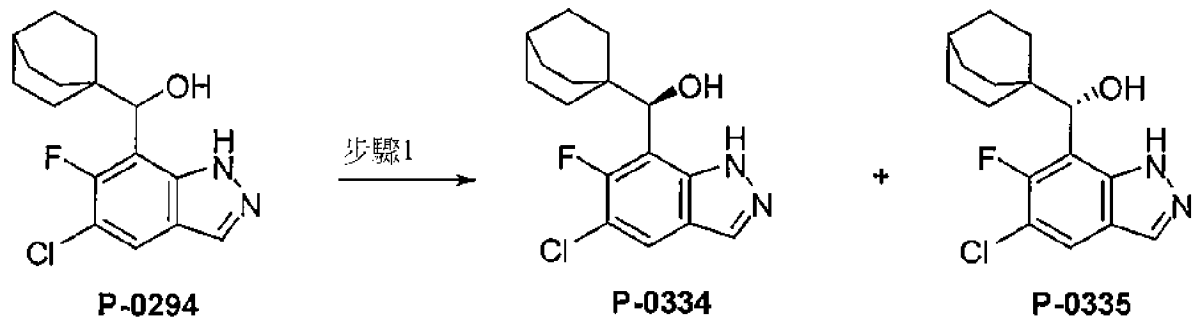
步驟1 - 二環[2.2.2]辛-1-基(5-氯-6-氟-1H-吡啶-7-基)甲醇(P-0294)之製備

在-20℃向於THF (35 mL)中之7-溴-5-氯-6-氟-1H-吡啶(39, 3.79 g, 15.17 mmol)中添加氫化鈉(60%, 0.78 g, 19.5 mmol)。將反應在室溫下攪拌40分鐘。將反應冷卻至-78℃，隨後緩慢添加於己烷中之1.7 M第三丁基鋰(19.0 mL)。20分鐘後，使反應升溫至-25℃持續20分鐘。將反應冷卻至-78℃，隨後添加於THF (5 mL)中之二環[2.2.2]辛烷-4-甲醛(X, 1.55 g, 11.21 mmol)。於-78℃下40分鐘後，然後使反應升溫至室溫持續15分鐘。將反應液傾倒於氨水中，並用乙酸乙酯萃取。使用鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥並過濾。將濾液濃縮，並利用矽膠管柱層析利用於己烷中之10%至100%乙酸乙酯溶析來純化，並藉由反相C18急速層析進一步純化，以獲得產物(P-0294)。MS(ESI) $[M-H]^+ = 306.9$ 。

實例11

(R)-二環[2.2.2]辛-1-基(5-氯-6-氟-1H-吡啶-7-基)甲醇X (P-0335)及(S)-二環[2.2.2]辛-1-基(5-氯-6-氟-1H-吡啶-7-基)甲醇X (P-0334)

方案14



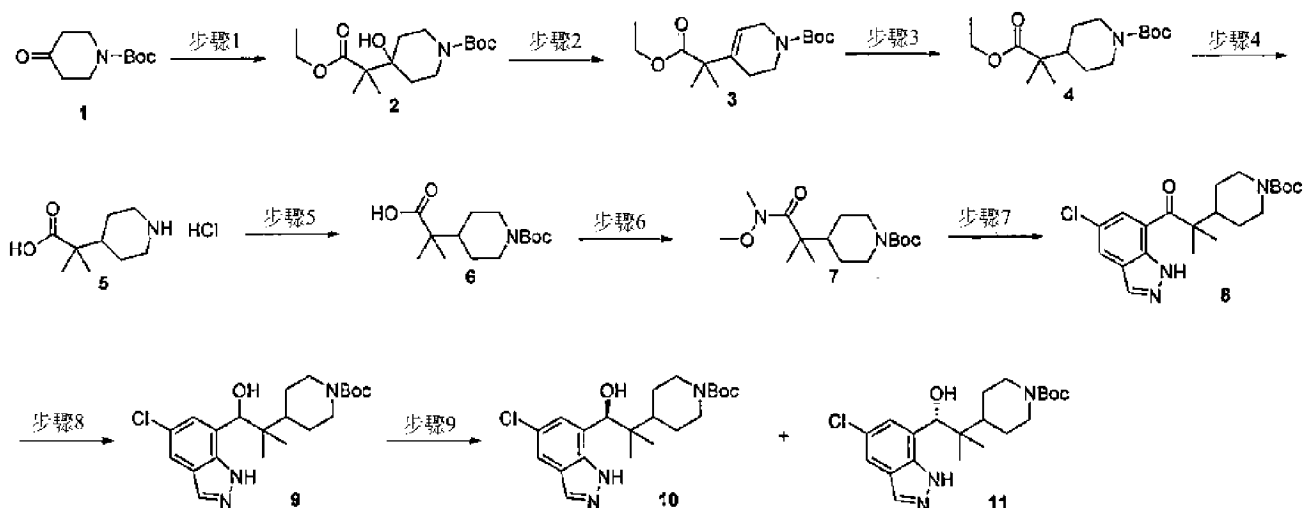
**步驟1-(R)-二環[2.2.2]辛-1-基(5-氯-6-氟-1H-吡啶-7-基)甲 醇(P-0335)及
(S)-二環[2.2.2]辛-1-基(5-氯-6-氟-1H-吡啶-7-基)甲 醇(P-0334)之製備**

外消旋二環[2.2.2]辛-1-基(5-氯-6-氟-1H-吡啶-7-基)甲 醇(P-0294, 1.0 g)係藉由製備型超臨界流體層析於來自Chiral Technologies之2.1 x 25.0 cm Chiralpak IC管柱上使用等度方法利用CO₂及15%甲 醇(具有0.25%異丙胺)溶析在120巴(bar)及25℃下以90 g/min分離。此提供(R)-二環[2.2.2]辛-1-基(5-氯-6-氟-1H-吡啶-7-基)甲 醇(P-0335)及(S)-二環[2.2.2]辛-1-基(5-氯-6-氟-1H-吡啶-7-基)甲 醇(P-0334)。絕對立體化學係基於X射線結晶學及生物活性給定的。

實例12

(S)-4-(1-(5-氯-1H-吡啶-7-基)-1-羥基-2-甲基丙-2-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(P-0338)及(R)-4-(1-(5-氯-1H-吡啶-7-基)-1-羥基-2-甲基丙-2-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(P-0337)

方案15



步驟1 - 4-(2-乙氧基-1,1-二甲基-2-側氧基-乙基)-4-羥基-六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(方案15之2)之製備

在-78°C 在氮下向於四氫呋喃(50 ml)中之2-甲基丙酸乙酯(4.60 ml, 34.25 mmol)中緩慢添加於THF中之1.37 M二異丙基胺基鋰(28 ml)。於-78°C 攪拌1小時後，添加4-側氧基六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(方案15之1, 7.51 g, 37.68 mmol)。1小時後，使混合物升溫至室溫。將反應液傾倒於氯化銨水溶液中，並用乙酸乙酯萃取。使用鹽水洗滌有機層，經硫酸鈉乾燥並過濾。將濾液濃縮，並利用矽膠管柱層析利用於己烷中之5%至100%乙酸乙酯溶析來純化，以獲得產物(2)。

步驟2 - 4-(2-乙氧基-1,1-二甲基-2-側氧基-乙基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸第三丁基酯(方案15之3)之製備

向伯吉斯試劑(Burgess reagent) (3.41 g, 14.32 mmol)於THF (25 ml)中之懸浮液中緩慢添加4-(2-乙氧基-1,1-二甲基-2-側氧基-乙基)-4-羥基-六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(2, 3.00 g, 9.51 mmol)。將混合物於70°C 攪拌1小時。然後使反應於室溫下攪拌3天。將混合物傾倒於水中並使用乙酸乙酯萃取。使用鹽水洗滌有機相，經硫酸鈉乾燥並過濾。將濾液濃縮，並利用矽膠管柱層析利用於己烷中之5%至100%乙酸乙酯溶析來純化，以獲得

產物(3)。

步驟3 - 4-(2-乙氧基-1,1-二甲基-2-側氧基-乙基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(方案15之4)之製備

向4-(2-乙氧基-1,1-二甲基-2-側氧基-乙基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸第三丁基酯(3, 0.88 g, 2.96 mmol)於甲醇(50 ml)中之溶液中添加皮爾曼(Pearlman)觸媒(0.3 g)。將混合物脫氣並用氫吹掃。將反應混合物於1 atm氫在室溫下攪拌過夜。將反應液過濾並濃縮，以獲得產物(4)。

步驟4 - 2-甲基-2-(4-六氫吡啶基)丙酸(方案15之5)之製備

向4-(2-乙氧基-1,1-二甲基-2-側氧基-乙基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(4, 0.86 g, 2.86 mmol)中添加6N HCl (5 ml)。將混合物在100°C下攪拌12小時。將反應液濃縮，以獲得產物(5)。

步驟5 - 2-(1-第三丁氧基羰基-4-六氫吡啶基)-2-甲基-丙酸(方案15之6)之製備

向2-甲基-2-(4-六氫吡啶基)丙酸HCl鹽(5, 0.95 g, 5.55 mmol)於THF (35 ml)中之懸浮液中添加三乙胺(0.93 ml, 6.66 mmol)、二碳酸二第三丁基酯(1.4 ml, 6.1 mmol)及4-二甲基氨基吡啶(68 mg, 0.55 mmol)。將混合物在70°C下攪拌過夜。將混合物傾倒於碳酸鉀水溶液中並用醚萃取。水相用新鮮的醚(3 x 200 ml)洗滌並將合併的有機萃取物丟棄。水相然後用1 N HCl中和，並用醚萃取。有機相經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，以獲得產物(6)。

步驟6 - 4-[2-[甲氧基(甲基)胺基]-1,1-二甲基-2-側氧基-乙基]六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(方案15之7)之製備

向2-(1-第三丁氧基羰基-4-六氫吡啶基)-2-甲基-丙酸(6, 0.55 g, 2.03

mmol)於NMP (15 ml)中之溶液中添加N,O-二甲基羥胺鹽酸鹽(0.2 g, 2.03 mmol)，隨後添加吡啶(0.73 ml, 9.03 mmol)及1.68 M 2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷雜環己烷-2,4,6-三氧化物(3.6 ml)。將反應混合物於室溫下攪拌過夜。將反應混合物傾倒於水中並使用乙酸乙酯萃取。使用飽和氯化銨洗滌有機相，經硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮以獲得產物(7)。

步驟7 - 4-[2-(5-氯-1H-吡啶-7-基)-1,1-二甲基-2-側氧基-乙基]六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(方案15之8)之製備

於-20°C向於THF (70 mL)中之7-溴-5-氯-1H-吡啶(6.3 g, 27.2 mmol)中添加氫化鈉(60%於礦物油中, 1.56 g, 39.0 mmol)。將反應在室溫下攪拌100分鐘。將反應冷卻至-78°C，隨後緩慢添加於己烷中之1.7 M第三丁基鋰(32 ml)。30分鐘後，使反應升溫至-25°C持續20分鐘。將反應冷卻至-78°C，隨後添加於THF (14 mL)中之4-[2-[甲氧基(甲基)胺基]-1,1-二甲基-2-側氧基-乙基]六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(7, 6 g, 19.1 mmol)。於-78°C下40分鐘後，然後使反應升溫至室溫持續15分鐘。將反應液傾倒於氯化銨水溶液中，並用乙酸乙酯萃取。使用鹽水洗滌有機層，經硫酸鈉乾燥並過濾。將濾液濃縮，並利用矽膠管柱層析利用於己烷中之10%至100%乙酸乙酯溶析來純化，且然後利用反相C18管柱進一步純化，以獲得產物(8)。

步驟8 - 4-[2-(5-氯-1H-吡啶-7-基)-2-羥基-1,1-二甲基-乙基]六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(方案15之9, P-0163)之製備

於-10°C中向於甲醇(40 mL)中之4-[2-(5-氯-1H-吡啶-7-基)-1,1-二甲基-2-側氧基-乙基]六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(8, 1.07 g, 2.64 mmol)中添加四氫硼酸鈉(0.12 g, 3.16 mmol)。將反應物於室溫下攪拌2小時。將

反應液傾倒於氨水中，並用乙酸乙酯萃取。使用鹽水洗滌有機層，經硫酸鈉乾燥並過濾。將濾液濃縮，並用乙酸乙酯及己烷洗滌以獲得產物(9) (P-0163) MS (ESI) $[M+H]^+ = 408.2$ 。

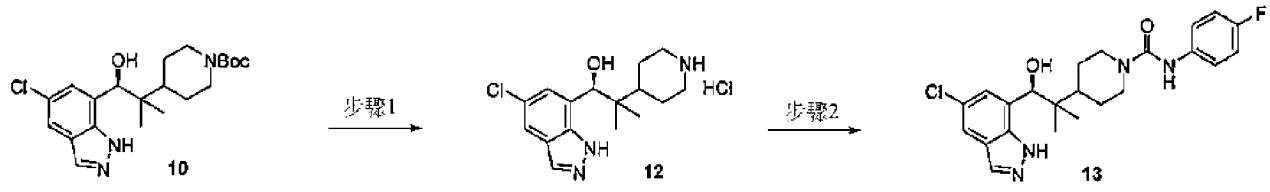
步驟9 - 4-[(2S)-2-(5-氯-1H-吡啶-7-基)-2-羥基-1,1-二甲基-乙基]六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(方案15之10, P-0338)及4-[(2R)-2-(5-氯-1H-吡啶-7-基)-2-羥基-1,1-二甲基-乙基]六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(方案15之11, P-0337)之製備

外消旋4-[2-(5-氯-1H-吡啶-7-基)-2-羥基-1,1-二甲基-乙基]六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(P-0163) (9, 1.0 g)係藉由製備型超臨界流體層析於來自Chiral Technologies之2.1 x 25.0 cm Chiralpak IC管柱上使用等度方法利用CO₂及30%甲醇(具有0.25%異丙胺)在120巴及25℃下以90 g/min分離。此提供4-[(2S)-2-(5-氯-1H-吡啶-7-基)-2-羥基-1,1-二甲基-乙基]六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(P-0338)及4-[(2R)-2-(5-氯-1H-吡啶-7-基)-2-羥基-1,1-二甲基-乙基]六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(P-0337)。絕對立體化學係基於X射線結晶學及生物活性給定的。

實例13

(S)-4-(1-(5-氯-1H-吡啶-7-基)-1-羥基-2-甲基丙-2-基)-N-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-甲醯胺(P-0344)

方案16



步驟1 - (1S)-1-(5-氯-1H-吡啶-7-基)-2-甲基-2-(4-六氫吡啶基)丙-1-醇鹽酸鹽(方案16之12)之製備

於0°C向於二氯甲烷(30 mL)中之4-[2-(5-氯-1H-吡啶-7-基)-2-羥基-1,1-二甲基-乙基]六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(1.5 g, 3.68 mmol)中添加4N HCl (8.0 mL)。將反應物於室溫下攪拌過夜。在減壓下濃縮反應液以獲得產物。

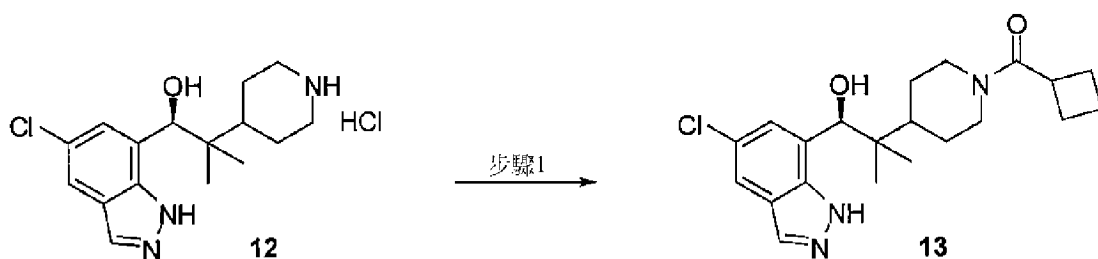
步驟2 - (S)-4-(1-(5-氯-1H-吡啶-7-基)-1-羥基-2-甲基丙-2-基)-N-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-甲醯胺P-0344之製備

向於二氯甲烷(5.0 mL)中之(1S)-1-(5-氯-1H-吡啶-7-基)-2-甲基-2-(4-六氫吡啶基)丙-1-醇鹽酸鹽(0.1 g, 0.29 mmol)中添加三乙胺(0.2 mL, 1.43 mmol)。向於二氯甲烷(2.0 mL)中之1-氟-4-異氰酸基-苯(43.81 mg, 0.32 mmol)緩慢添加至反應。將反應於室溫下攪拌3小時。LCMS顯示反應已完成。將反應液傾倒於碳酸鉀水溶液中，並用乙酸乙酯萃取。使用鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥並過濾。將濾液濃縮並藉由反相C18管柱層析純化，以獲得產物(P-0344)。 $[M+H]^+ = 445.2$ 。

實例14

(S)-4-(1-(5-氯-1H-吡啶-7-基)-1-羥基-2-甲基丙-2-基)六氫吡啶-1-基)(環丁基)甲酮(P-0498)

方案17



步驟1 - (S)-4-(1-(5-氯-1H-吡啶-7-基)-1-羥基-2-甲基丙-2-基)六氫吡啶-1-基)(環丁基)甲酮(方案17之12)之製備

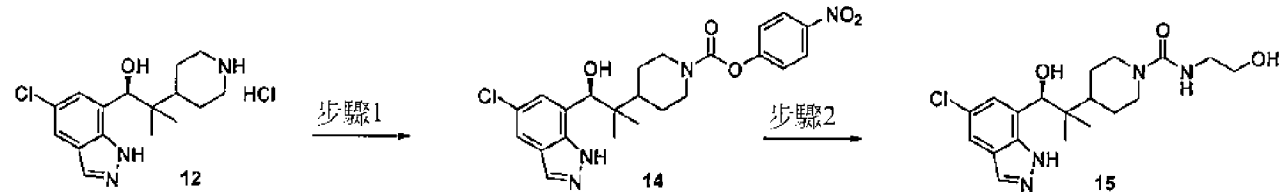
於室溫向環丁烷甲酸(8.7 mg, 0.087 mmol, 1 eq)、(S)-1-(5-氯-1H-

吡啶-7-基)-2-甲基-2-六氫吡啶-4-基-丙-1-醇(30 mg, 0.087 mmol)及二異丙基乙胺(0.045 mL, 0.261 mmol, 3 eq)於DMF (0.2 mL)中之混合物中一次性添加HATU (40 mg, 0.104 mmol, 1.15 eq)。物質直接藉由RP-HPLC純化來純化，以獲得產物(P-0498)。 $[M+H]^+ = 390.4$ 。

實例15

(S)-4-(1-(5-氯-1H-吡啶-7-基)-1-羥基-2-甲基丙-2-基)-N-(2-羥基乙基)六氫吡啶-1-甲醯胺(P-0499)

方案18



步驟1 - 4-[(2S)-2-(5-氯-1H-吡啶-7-基)-2-羥基-1,1-二甲基-乙基]六氫吡啶-1-甲酸(4-硝基苯基)酯(方案18之14)之製備

於冰浴溫度下向氯甲酸4-硝基苯基酯(1.41 g, 7.02 mmol)於四氫呋喃(45.0 mL)及二異丙基乙胺(3.2 mL)中之溶液中逐滴添加(S)-1-(5-氯-1H-吡啶-7-基)-2-甲基-2-六氫吡啶-4-基-丙-1-醇(方案18之12) 2.2 g, 6.39 mmol)。使固體緩慢溶解於溶液中並在室溫下1小時後形成產物。將溶液傾倒於冰冷的10%氯化銨溶液(50 mL)上並用乙酸乙酯(70 mL, 3X)萃取。將合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，以獲得產物。 $[M+H]^+ = 473.5$ 。

步驟2 - (S)-4-(1-(5-氯-1H-吡啶-7-基)-1-羥基-2-甲基丙-2-基)-N-(2-羥基乙基)六氫吡啶-1-甲醯胺(P-0499)之製備

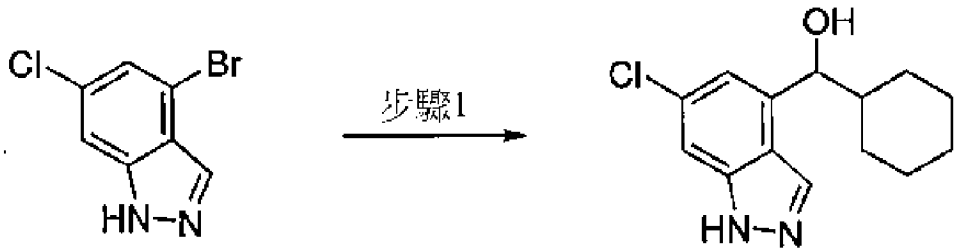
於80°C 將4-[(S)-2-(5-氯-1H-吡啶-7-基)-2-羥基-1,1-二甲基-乙基]-六氫吡啶-1-甲酸4-硝基-苯基酯(25mg, 0.053 mmol)、乙醇胺(9.6 mg, 0.159

mmol, 3.0eq)及二異丙基乙基胺(0.159 mmol, 0.030mL, 3.0eq)於N-甲基吡咯啉(0.5 mL)中加熱過夜。物質直接藉由RP-HPLC純化來純化，以獲得產物(P-0499)。 $[M+H]^+ = 395.5$ 。

實例16

(6-氯-1H-吡唑-4-基)(環己基)甲醇(P-0173)

方案19



步驟1 - (6-氯-1H-吡唑-4-基)(環己基)甲醇(P-0173)之製備

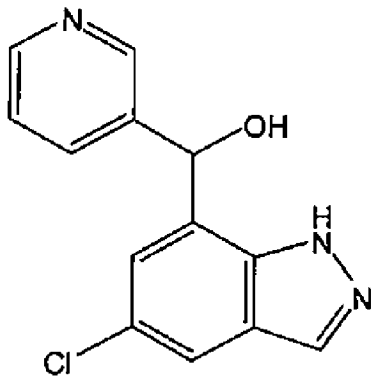
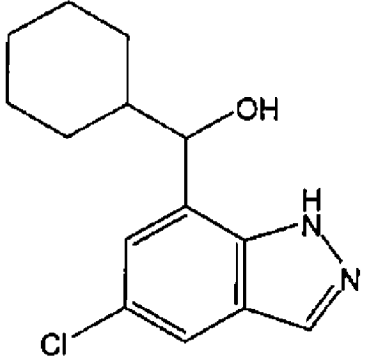
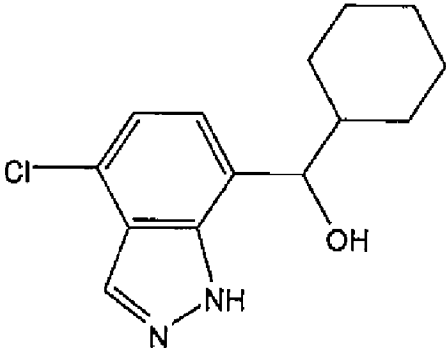
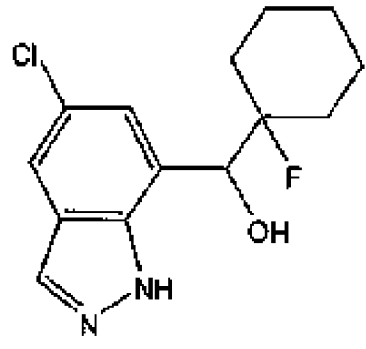
向4-溴-6-氯-1H-吡唑(0.37 g, 1.62 mmol)於THF (6 ml)中之溶液中添加氫化鈉(於礦物油中之60%分散液, 0.08 g, 2.12 mmol)。將混合物於室溫攪拌30分鐘且然後冷卻至-78℃。然後，經5分鐘時期逐滴添加於己烷中之2.5 M正丁基鋰(0.65 ml)。將混合物於-78℃攪拌30分鐘，隨後添加環己基甲醛(0.08 g, 0.67 mmol)。將反應混合物於-78℃攪拌1小時且然後持續20分鐘，同時升溫至室溫。將反應用飽和氯化銨驟冷並用乙酸乙酯及水萃取。有機相用鹽水(3x)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥並過濾。將濾液在減壓下濃縮且所得粗製材料藉由矽膠管柱層析純化，以提供產物(P-0173)。 $[M+H]^+ = 265.0$ 。

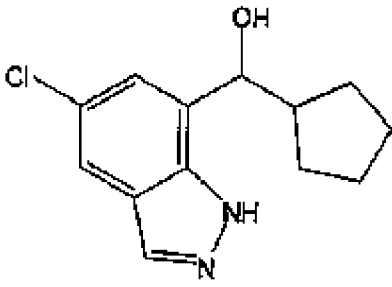
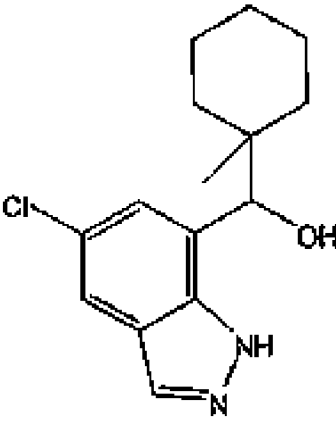
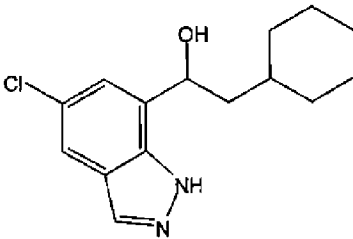
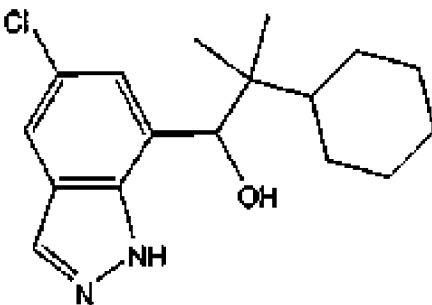
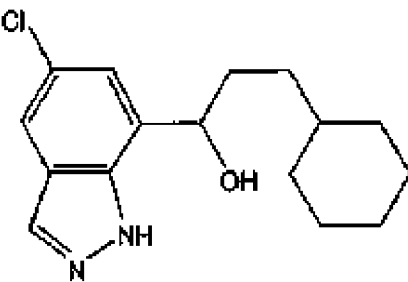
以下所列示表1中之所有化合物均可根據本揭示內容中所述之合成實例、且藉由對熟習此項技術者將能夠商業上或以其他方式獲得之起始材料進行任何必須替代來製得。

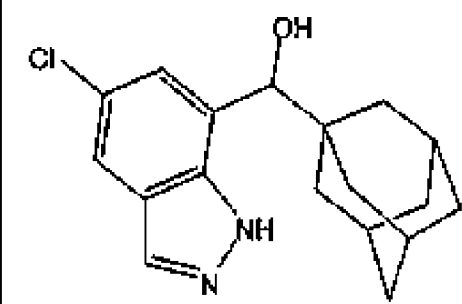
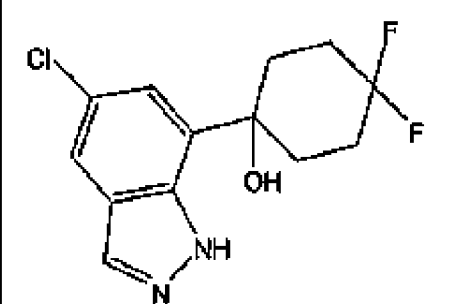
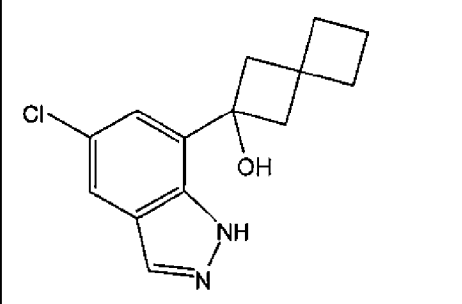
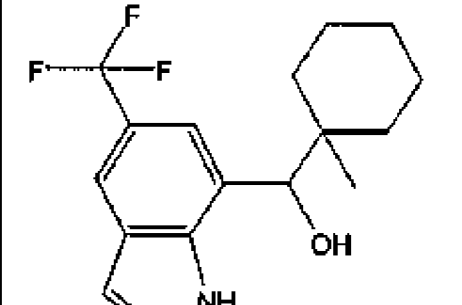
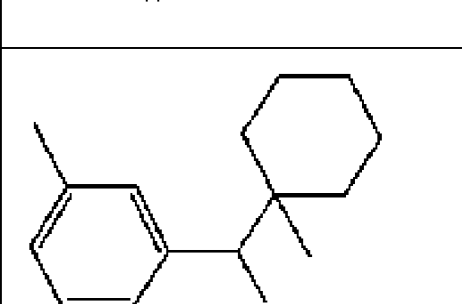
除非另外明確指示為(MH)-，否則以下所有化合物均具有質譜(MH)+

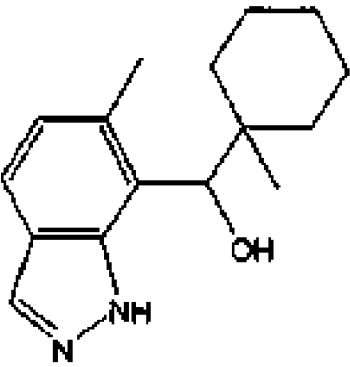
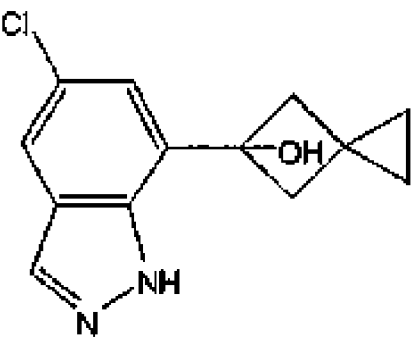
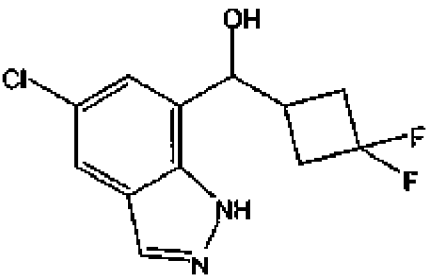
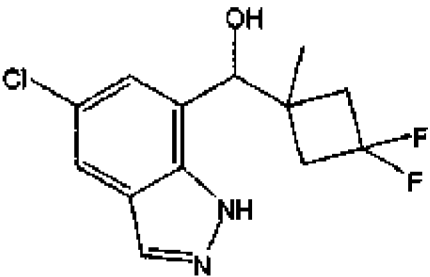
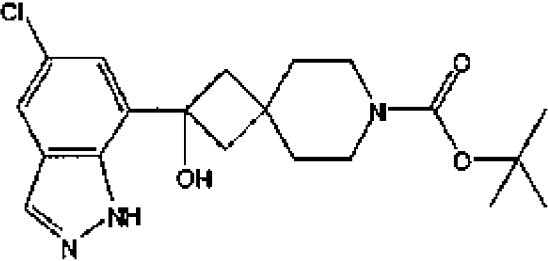
值。

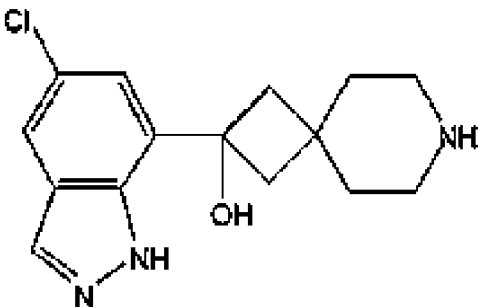
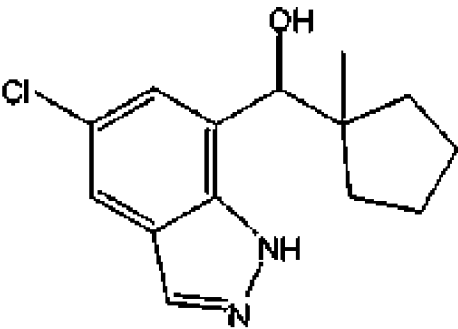
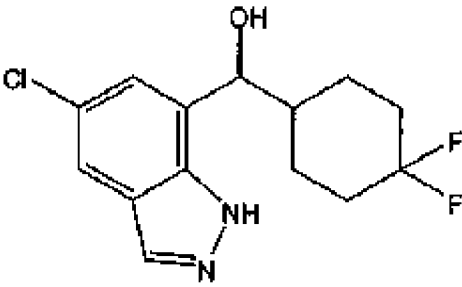
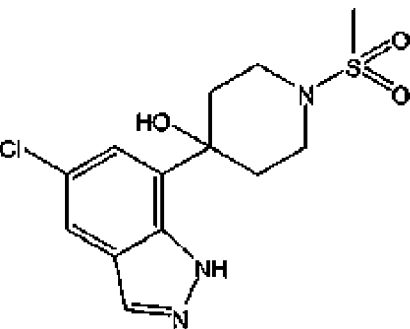
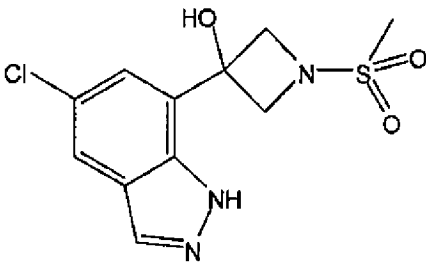
表1

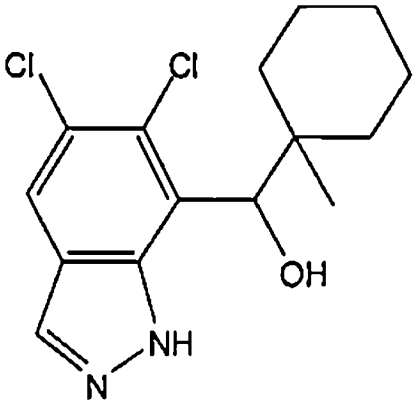
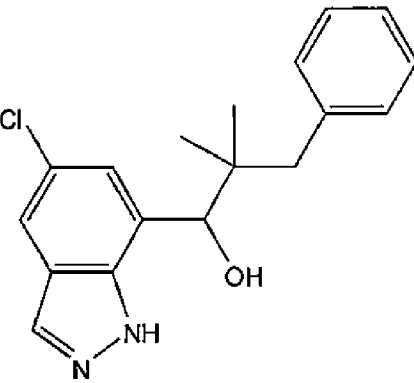
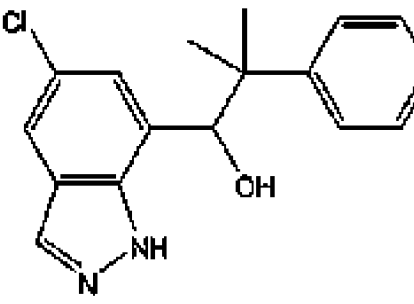
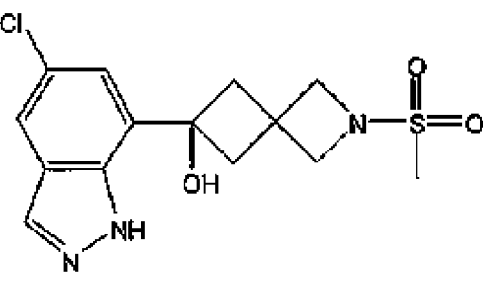
編號	化合物名稱	化合物結構	(MH) +
P-0001	(5-氯-1H-吡唑-7-基)(吡啶-3-基)甲醇		259.9
P-0002	(5-氯-1H-吡唑-7-基)(環己基)甲醇		262.8 (MH)-
P-0003	(4-氯-1H-吡唑-7-基)(環己基)甲醇		298.9 (MH)-
P-0004	(5-氯-1H-吡唑-7-基)(1-氟環己基)甲醇		327.9 (MH)-

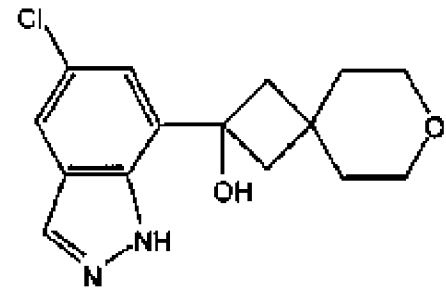
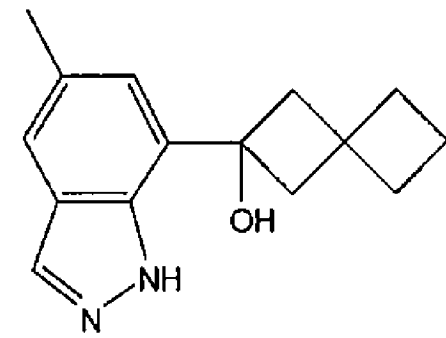
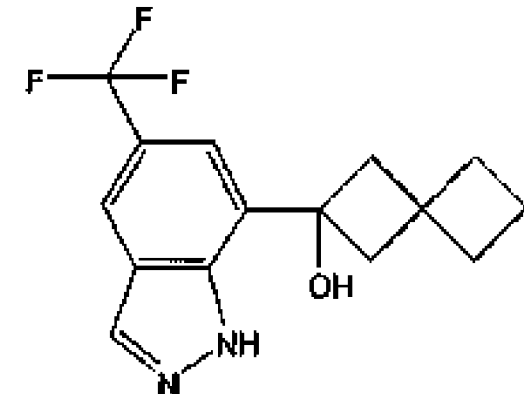
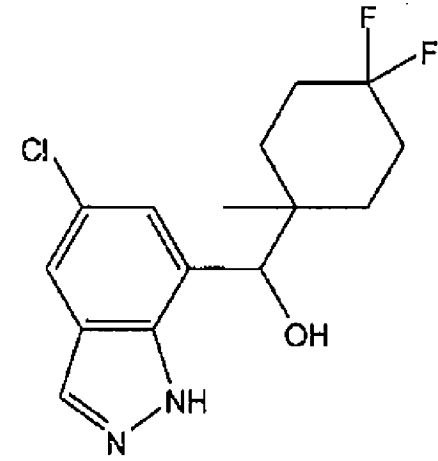
P-0005	(5-氯-1H-吡唑-7-基)(環戊基)甲醇		299.8 (MH)-
P-0006	(5-氯-1H-吡唑-7-基)(1-甲基環己基)甲醇		314.9
P-0007	1-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-2-環己基乙-1-醇		315.1
P-0008	1-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-2-環己基-2-甲基丙-1-醇		301.1
P-0009	1-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-3-環己基丙-1-醇		341.9

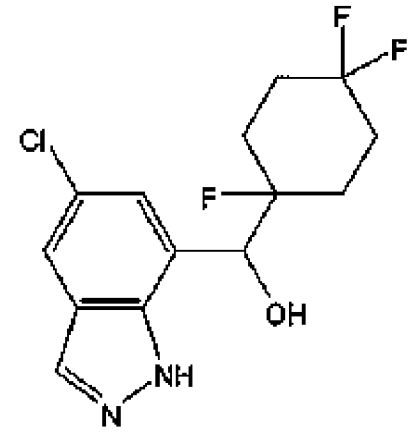
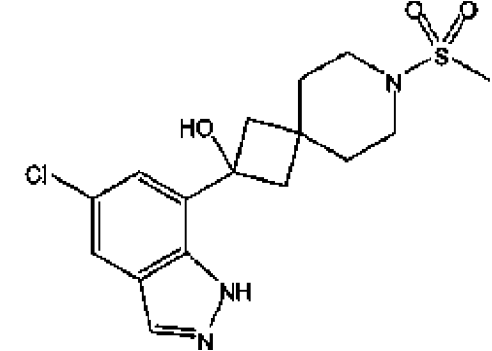
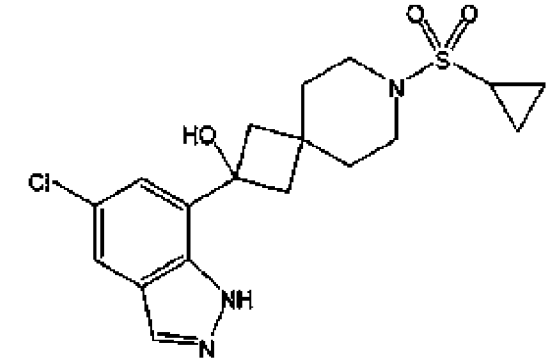
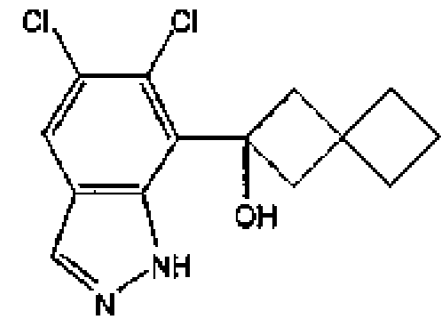
P-0010	((1S,3s)-金剛烷-1-基)(5-氯-1H-吡唑-7-基) 甲醇		292.9
P-0011	1-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-4,4-二氟環己-1-醇		243.0
P-0012	2-(5-氯-1H-吡唑-7-基)螺[3.3]庚-2-醇		297
P-0013	(1-甲基環己基)(5-(三氟甲基)-1H-吡唑-7-基) 甲醇		315.1
P-0014	(5-甲基-1H-吡唑-7-基)(1-甲基環己基) 甲醇		319.1

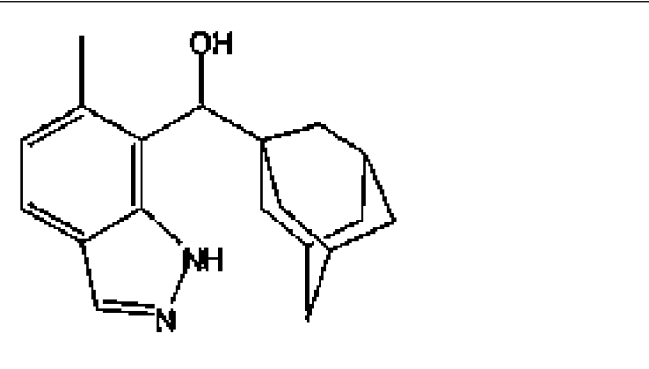
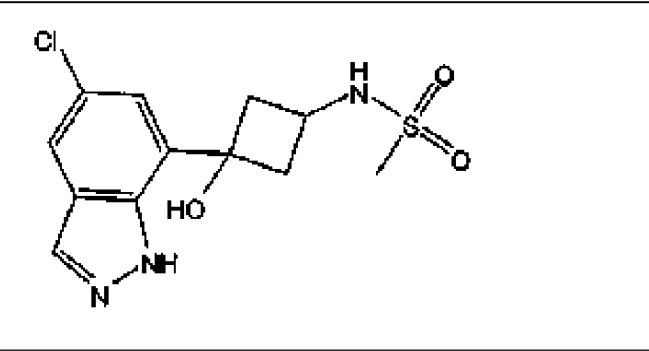
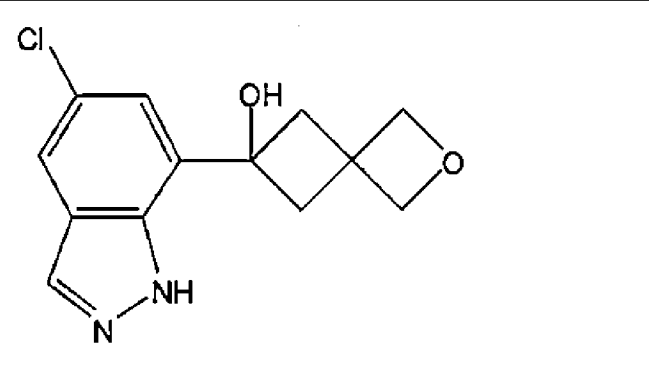
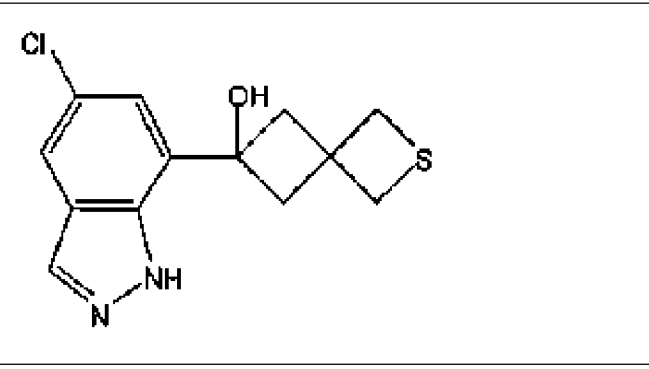
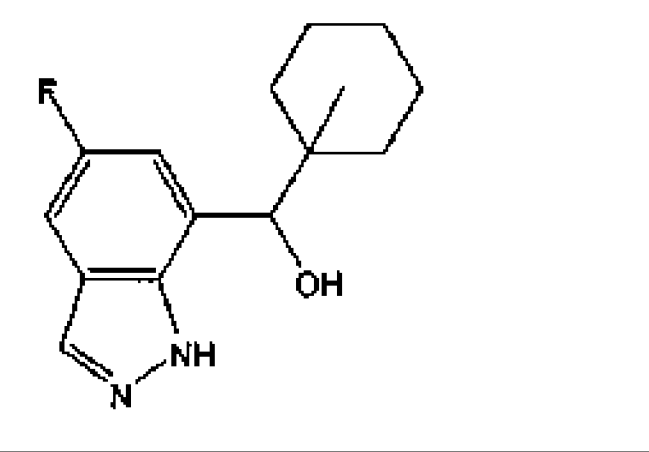
P-0015	(6-甲基-1H-吡唑-7-基)(1-甲基環己基)甲醇		367.9 (MH)-
P-0016	5-(5-氯-1H-吡唑-7-基)螺[2.3]己-5-醇		393.9 (MH)-
P-0017	(5-氯-1H-吡唑-7-基)(3,3-二氟環丁基)甲醇		296.9
P-0018	(5-氯-1H-吡唑-7-基)(3,3-二氟-1-甲基環丁基)甲醇		297.0
P-0019	2-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-2-羥基-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸第三丁基酯		313.9 (MH)-

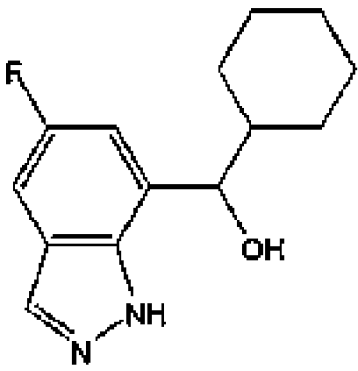
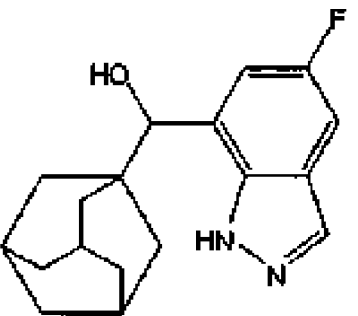
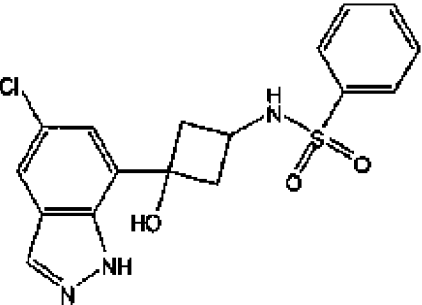
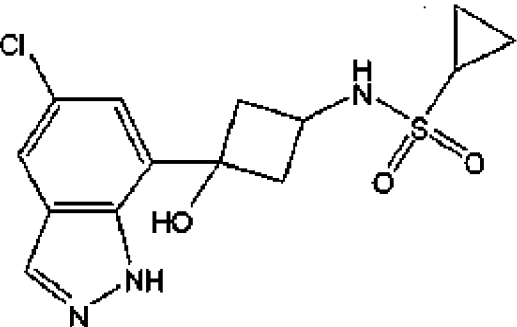
P-0020	2-(5-氯-1H-呋 唑-7-基)-7-氮 雜螺[3.5]壬-2- 醇		262.9 (MH)-
P-0021	(5-氯-1H-呋 唑-7-基)(1-甲基 環戊基)甲醇		262.9 (MH)-
P-0022	(5-氯-1H-呋 唑-7-基)(4,4-二 氟環己基)甲 醇		282.9
P-0023	4-(5-氯-1H-呋 唑-7-基)-1-(甲 基磺醯基)六 氫吡啶-4-醇		248.9 (MH)-
P-0024	3-(5-氯-1H-呋 唑-7-基)-1-(甲 基磺醯基)氮 雜環丁-3-醇		276.9 (MH)-

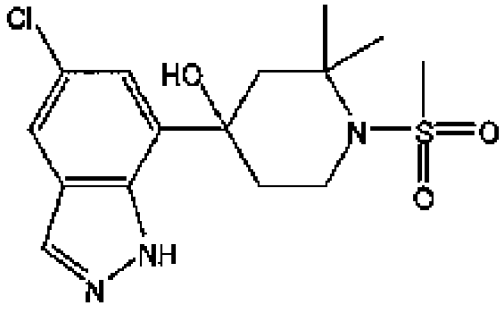
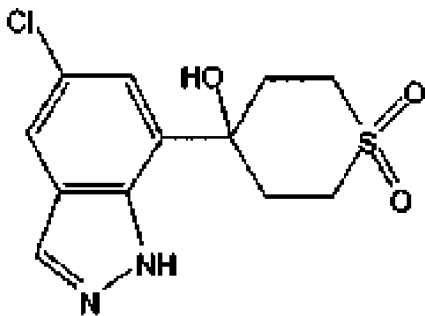
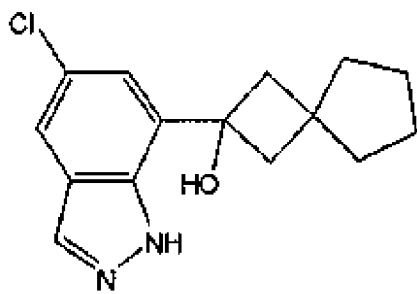
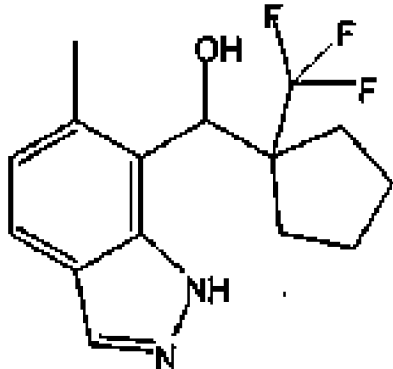
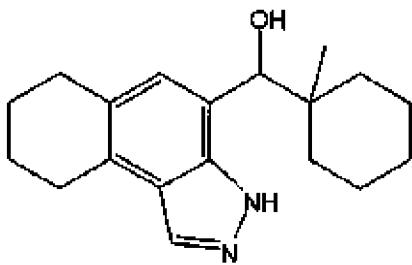
P-0025	(5,6-二氯-1H- 吡啶-7-基)(1- 甲基環己基) 甲醇		276.9 (MH)-
P-0026	1-(5-氯-1H-吡 啶-7-基)-2,2- 二甲基-3-苯 基丙-1-醇		305.0 (MH)-
P-0027	1-(5-氯-1H-吡 啶-7-基)-2-甲 基-2-苯基丙- 1-醇		290.9 (MH)-
P-0028	6-(5-氯-1H-吡 啶-7-基)-2-(甲 基磺酰基)-2- 氮雜螺[3.3]庚 -6-醇		315.0

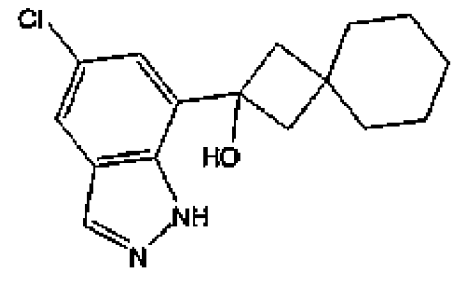
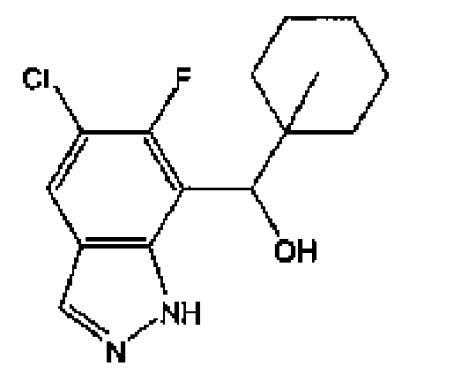
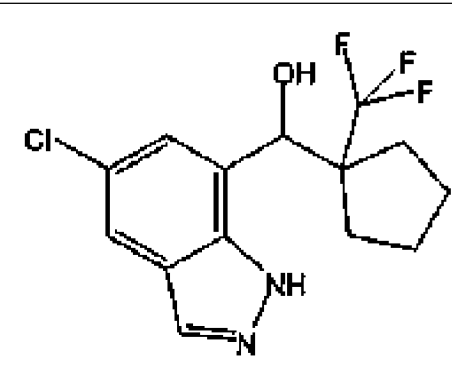
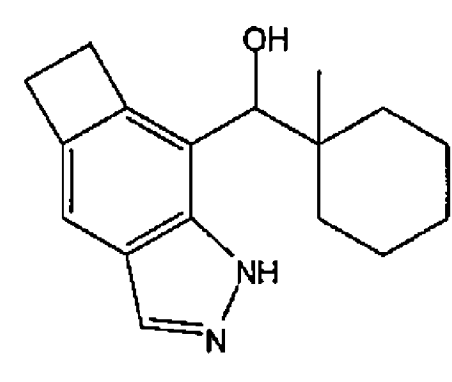
P-0029	2-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-7-氧雜螺[3.5]壬-2-醇		286.9
P-0030	2-(5-甲基-1H-吡唑-7-基)螺[3.3]庚-2-醇		263.0
P-0031	2-(5-(三氟甲基)-1H-吡唑-7-基)螺[3.3]庚-2-醇		313.0
P-0032	(5-氯-1H-吡唑-7-基)(4,4-二氟-1-甲基環己基)甲醇		259.3

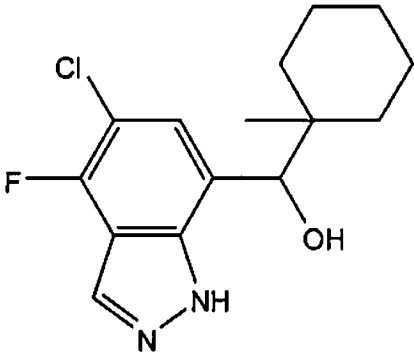
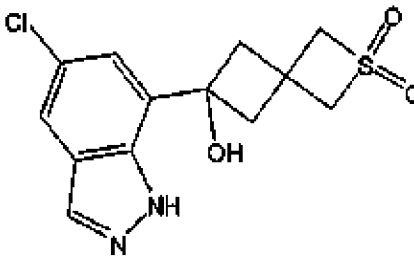
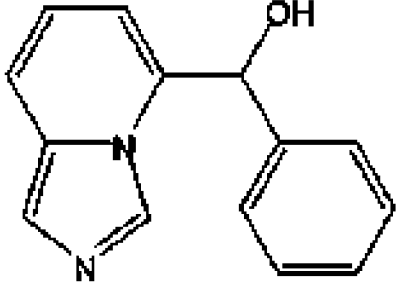
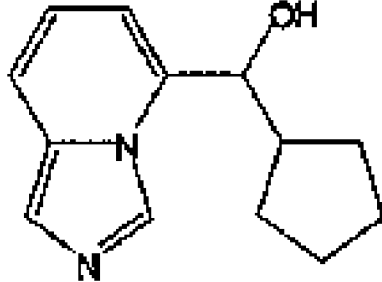
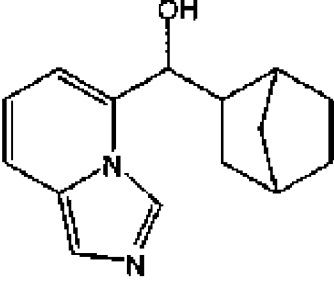
P-0033	(5-氯-1H-吡唑-7-基)(1,4,4-三氟環己基) 甲醇		259.4
P-0034	2-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-7-(甲基磺酰基)-7-氮雜螺[3.5]壬-2-醇		248.9
P-0035	2-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-7-(環丙基磺酰基)-7-氮雜螺[3.5]壬-2-醇		270.9 (MH)-
P-0036	2-(5,6-二氯-1H-吡唑-7-基) 螺[3.3]庚-2-醇		284.9 (MH)-

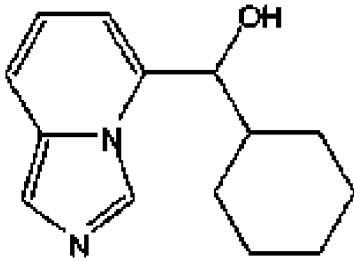
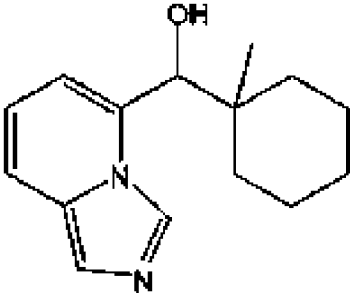
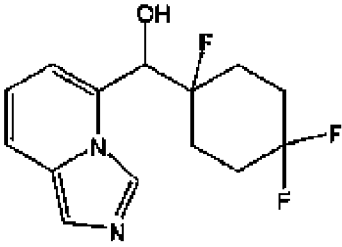
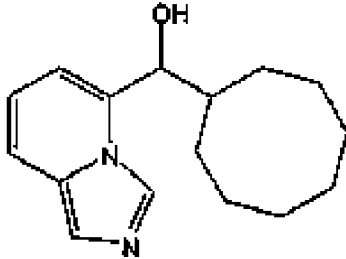
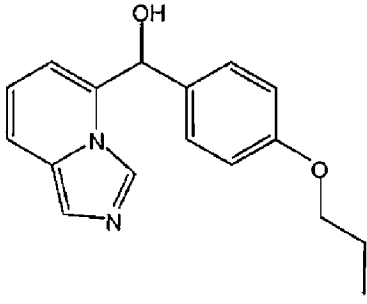
P-0037	((1s,3s)-金剛烷-1-基)(6-甲基-1H-吡唑-7-基)甲醇		392.0
P-0038	N-(3-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-3-羟基環丁基)甲烷磺醯胺		289.9 (MH)-
P-0039	6-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-2-氧雜螺[3.3]庚-6-醇		262.90 (MH)-
P-0040	6-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-2-硫雜螺[3.3]庚-6-醇		280.9
P-0041	(5-氟-1H-吡唑-7-基)(1-甲基環己基)甲醇		263.2

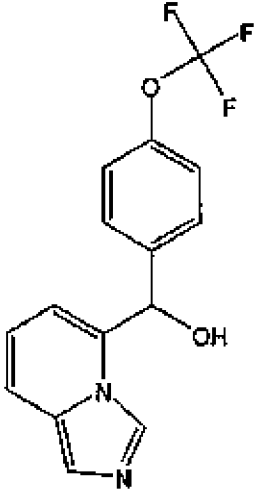
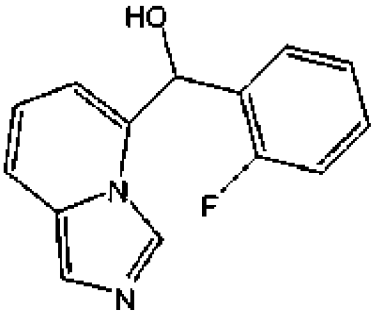
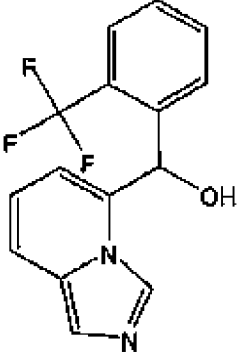
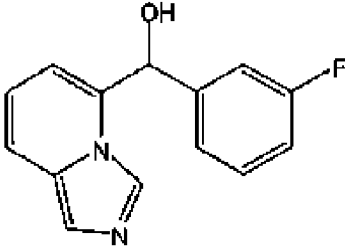
P-0042	環己基(5-氟-1H-吡唑-7-基) 甲醇		249.2
P-0043	金剛烷-1-基 (5-氟-1H-吡唑-7-基) 甲醇		301.2
P-0044	N-(3-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-3-羟基环丁基) 苯磺酰胺		375.9 (MH)-
P-0045	N-(3-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-3-羟基环丁基) 环丙烷磺酰胺		339.9 (MH)-

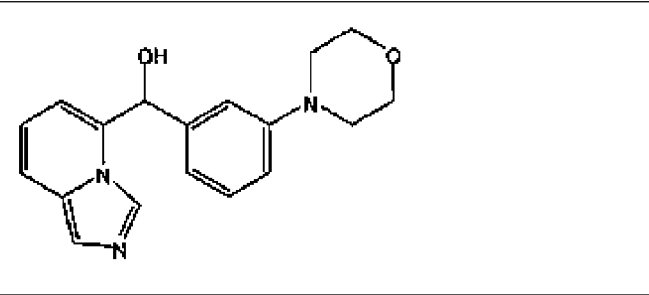
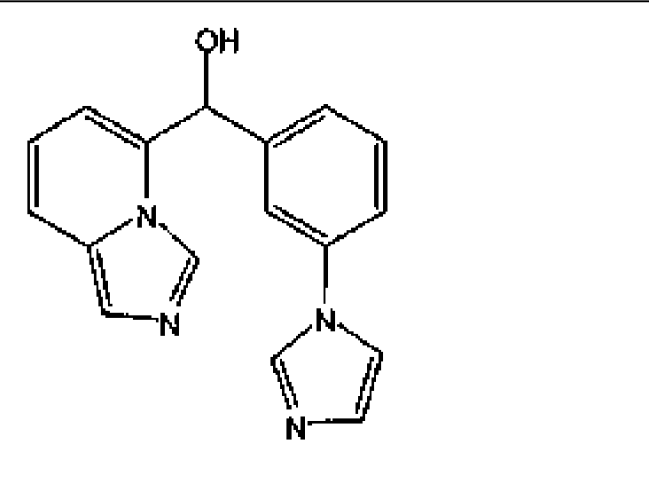
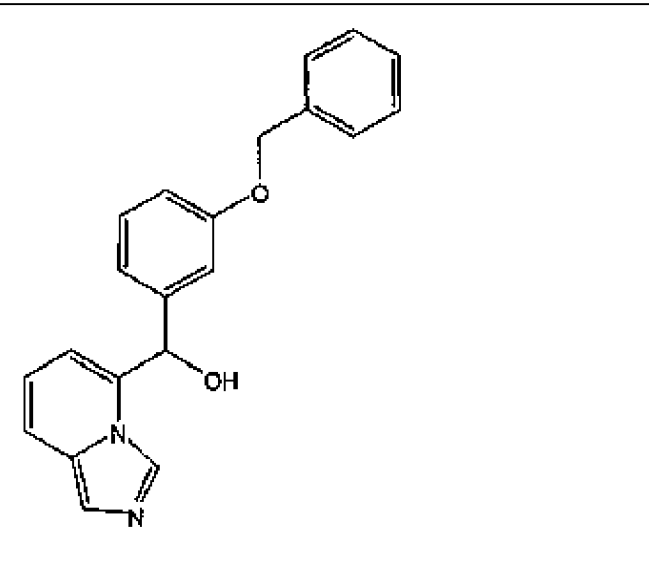
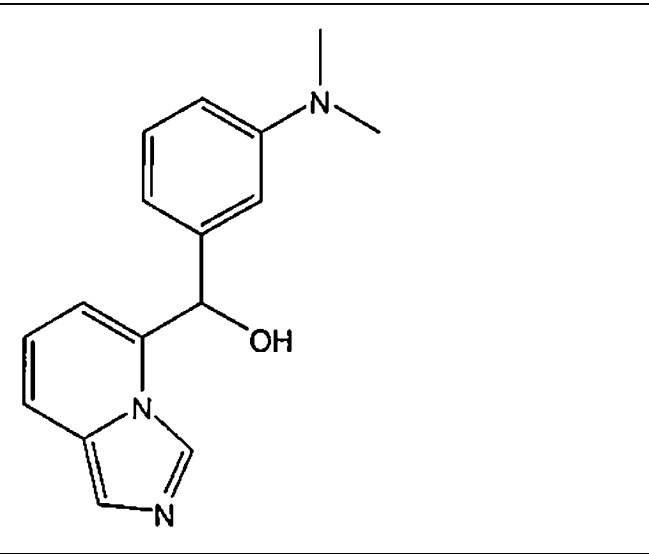
P-0046	4-(5-氯-1H-呋唑-7-基)-2,2-二甲基-1-(甲基磺酰基)六氢吡啶-4-醇		358.1
P-0047	4-(5-氯-1H-呋唑-7-基)-4-羟基四氢-2H-噻喃 1,1-二氧化物		300.8
P-0048	2-(5-氯-1H-呋唑-7-基)螺[3.4]辛-2-醇		276.9
P-0049	(6-甲基-1H-呋唑-7-基)(1-(三氟甲基)环戊基)甲醇		299.0
P-0050	(1-甲基环己基)(6,7,8,9-四氢-3H-苯并[e]呋唑-4-基)甲醇		299.1

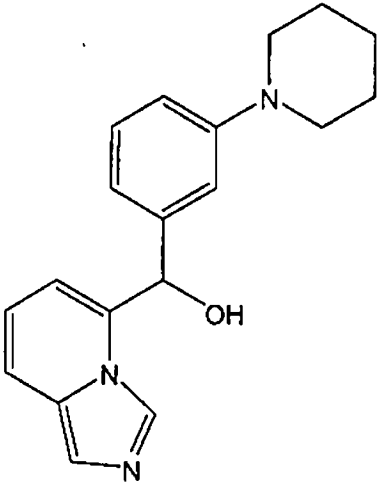
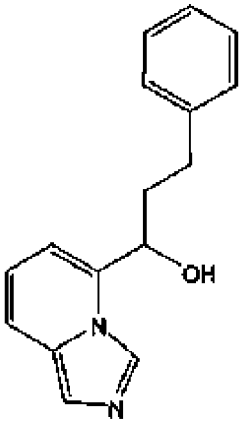
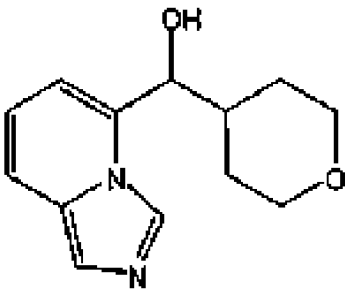
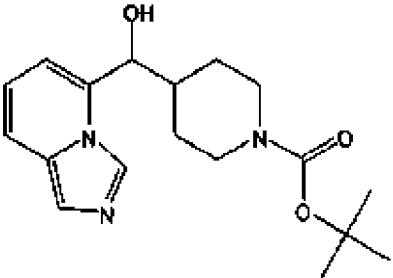
P-0051	2-(5-氯-1H-吡唑-7-基)螺[3.5]壬-2-醇		290.9
P-0052	(5-氯-6-氟-1H-吡唑-7-基)(1-甲基環己基)甲醇		297.1
P-0053	(5-氯-1H-吡唑-7-基)(1-(三氟甲基)環戊基)甲醇		316.9 (MH)-
P-0054	(5,6-二氫-1H-環丁[f]吡唑-7-基)(1-甲基環己基)甲醇		271.2

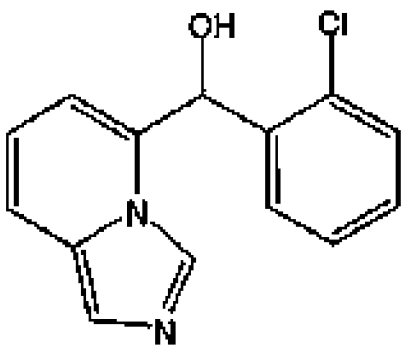
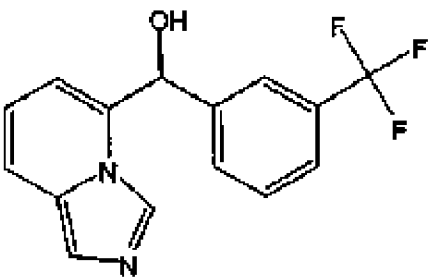
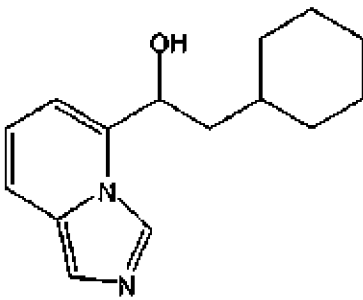
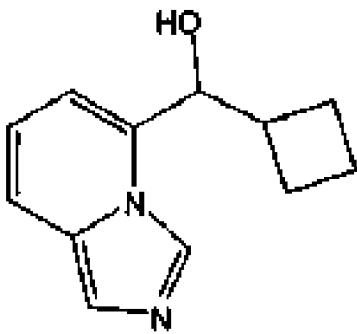
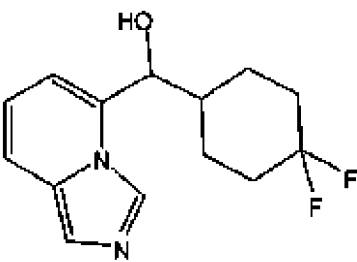
P-0055	(5-氯-4-氟-1H-呋唑-7-基)(1-甲基環己基)甲醇		295.0 MH(-)
P-0056	6-(5-氯-1H-呋唑-7-基)-6-羥基-2-硫雜螺[3.3]庚烷2,2-二氧化物		312.9
P-0057	咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基(苯基)甲醇		225.0
P-0058	環戊基(咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基)甲醇		217.1
P-0059	二環[2.2.1]庚-2-基(咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基)甲醇		243.0

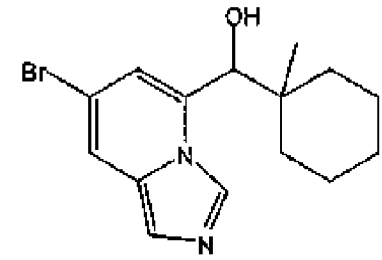
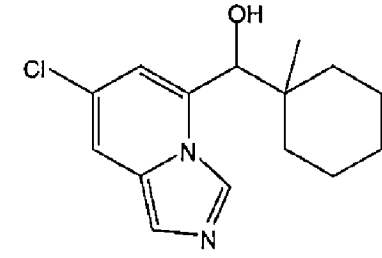
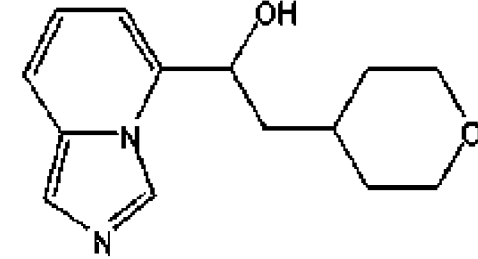
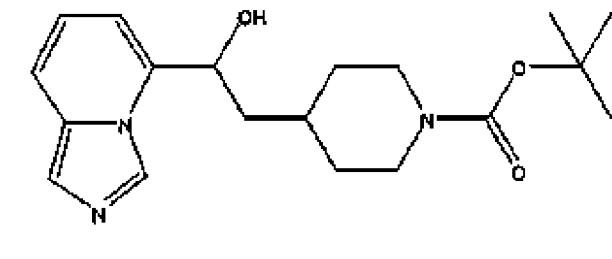
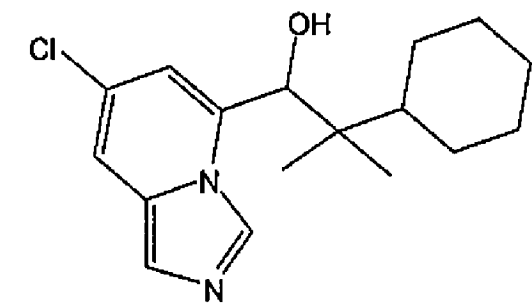
P-0060	環己基(咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基)甲醇		231.0
P-0061	咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基(1-甲基環己基)甲醇		245.0
P-0062	咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基(1,4,4-三氟環己基)甲醇		284.9
P-0063	環辛基(咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基)甲醇		259.1
P-0064	咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基(4-丙氧基苯基)甲醇		283.5

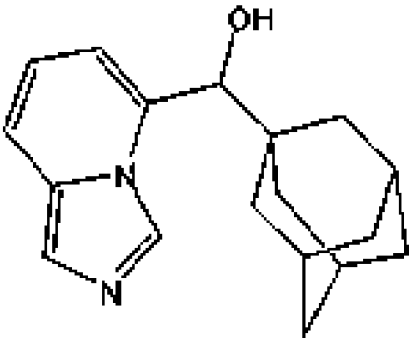
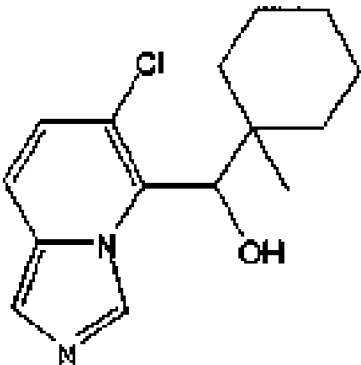
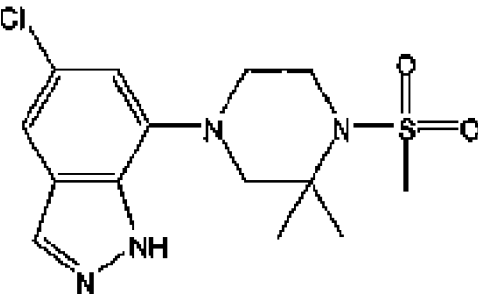
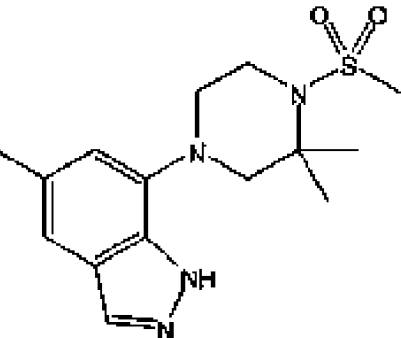
P-0065	咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基(4-(三氟甲氧基)苯基)甲醇		309.3
P-0066	(2-氟苯基)(咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基)甲醇		243.3
P-0067	咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基(2-(三氟甲基)苯基)甲醇		293.1
P-0068	(3-氟苯基)(咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基)甲醇		243.2

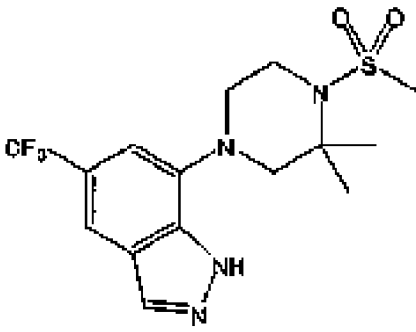
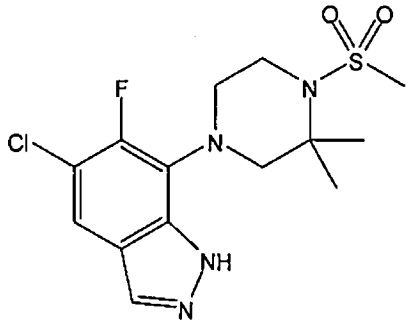
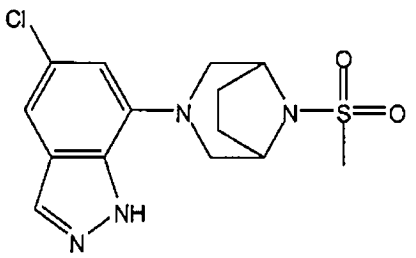
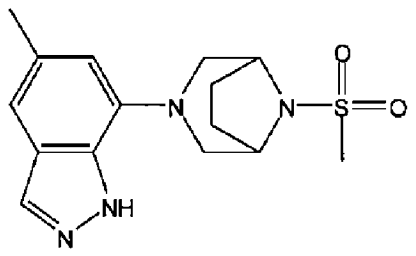
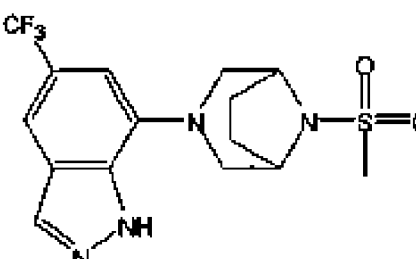
P-0069	咪唑并[1,5-a] 吡啶-5-基(3-嗎啉基苯基) 甲醇		310.5
P-0070	(3-(1H-咪唑-1-基)苯基)(咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基)甲醇		291.0
P-0071	(3-(苄基氧基)苯基)(咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基)甲醇		331.2
P-0072	(3-(二甲基胺基)苯基)(咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基)甲醇		268.2

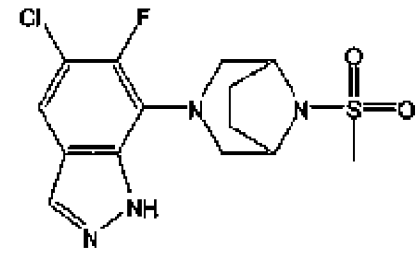
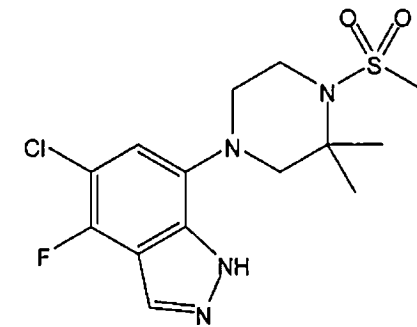
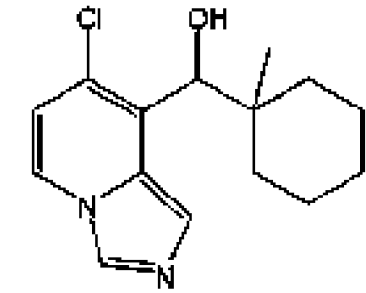
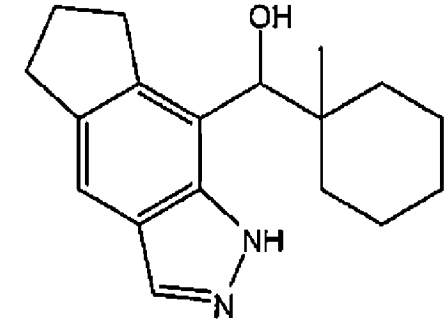
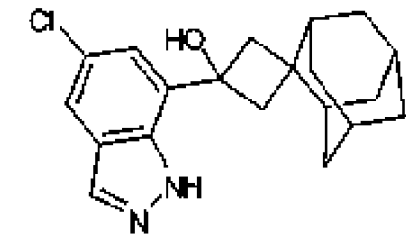
P-0073	咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基(3-(六氫吡啶-1-基)苯基)甲醇		308.1
P-0074	1-(咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-3-苯基丙-1-醇		253.2
P-0075	咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基(四氫-2H-吡喃-4-基)甲醇		233.1
P-0076	4-(羟基(咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基)甲基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯		332.1

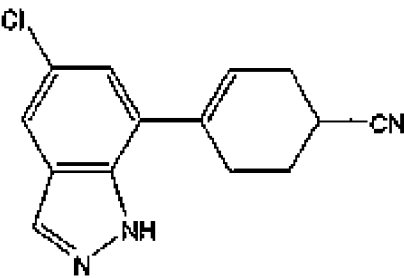
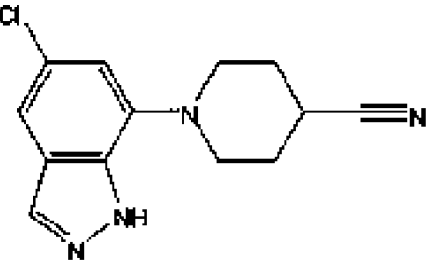
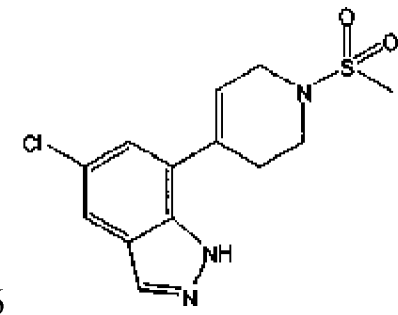
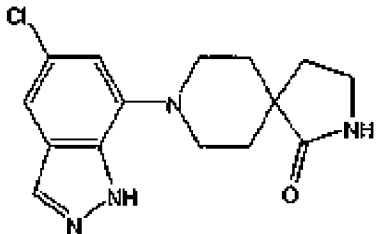
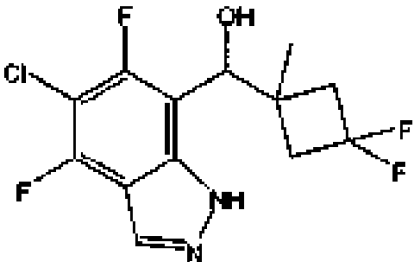
P-0077	(2-氯苯基)(咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基)甲醇		259.2
P-0078	咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基(3-(三氟甲基)苯基)甲醇		293.1
P-0079	2-環己基-1-(咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基)乙-1-醇		245.1
P-0080	環丁基(咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基)甲醇		203.4
P-0081	(4,4-二氟環己基)(咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基)甲醇		267.3

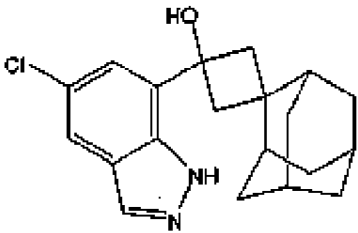
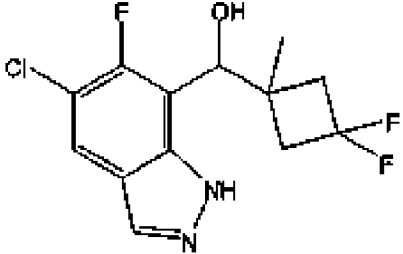
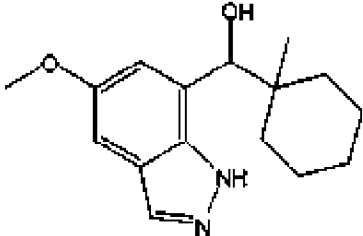
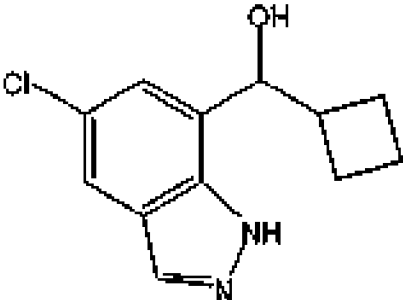
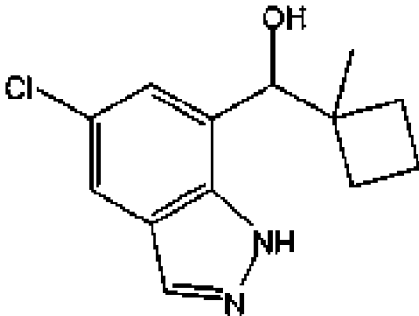
P-0082	(7-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基)(1-甲基環己基)甲醇		322.9
P-0083	(7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基)(1-甲基環己基)甲醇		279.0
P-0084	1-(咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2-(四氫-2H-吡喃-4-基)乙-1-醇		247.0
P-0085	4-(2-羥基-2-(咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基)乙基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯		346.1
P-0086	1-(7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2-環己基-2-甲基丙-1-醇		307.2

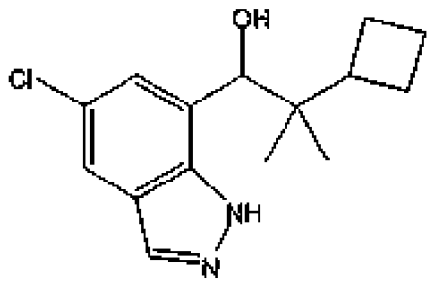
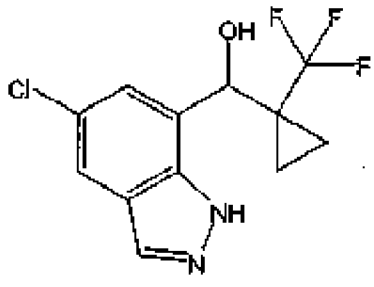
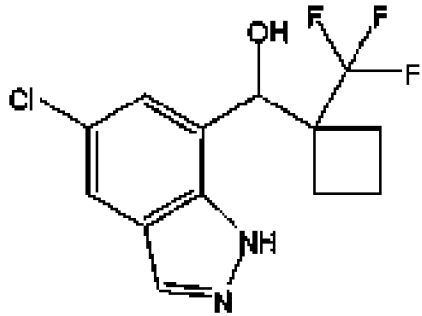
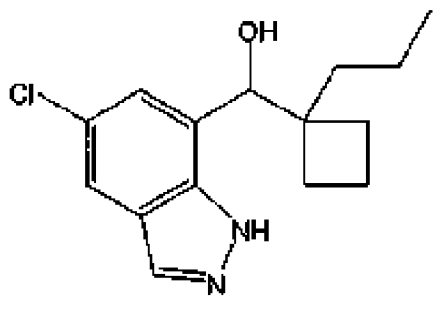
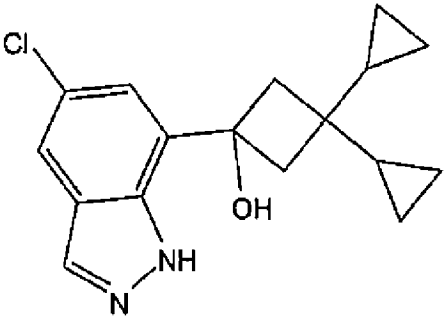
P-0087	((1s,3s)-金剛烷-1-基)(咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基)甲醇		283.0
P-0088	(6-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基)(1-甲基環己基)甲醇		279.0
P-0089	5-氯-7-(3,3-二甲基-4-(甲基磺酰基)六氫吡嗪-1-基)-1H-吡唑		323.4
P-0090	7-(3,3-二甲基-4-(甲基磺酰基)六氫吡嗪-1-基)-5-甲基-1H-吡唑		343.1

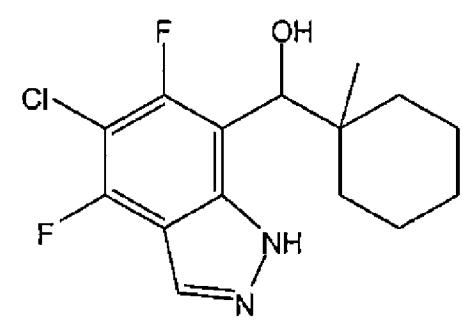
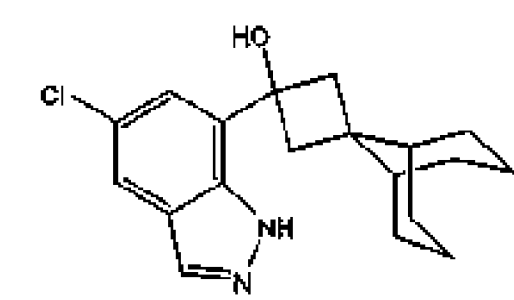
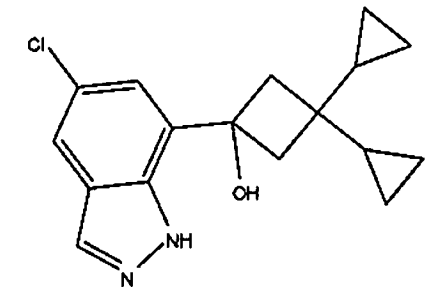
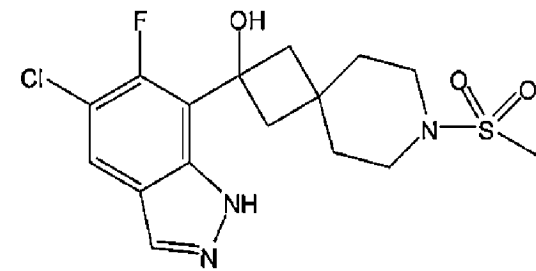
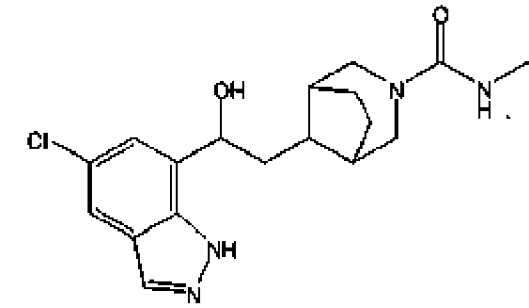
P-0091	7-(3,3-二甲基-4-(甲基磺醯基)六氫吡嗪-1-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡啶		377.1
P-0092	5-氯-7-(3,3-二甲基-4-(甲基磺醯基)六氫吡嗪-1-基)-6-氟-1H-吡啶		361.0
P-0093	5-氯-7-(8-(甲基磺醯基)-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡啶		341.1
P-0094	5-甲基-7-(8-(甲基磺醯基)-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡啶		321.5
P-0095	7-(8-(甲基磺醯基)-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡啶		375.1

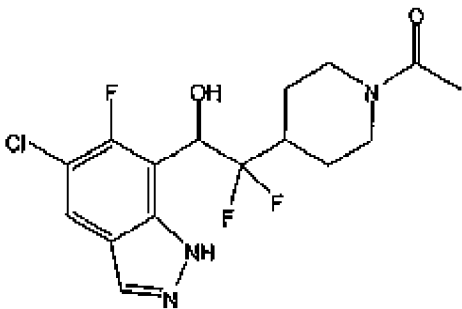
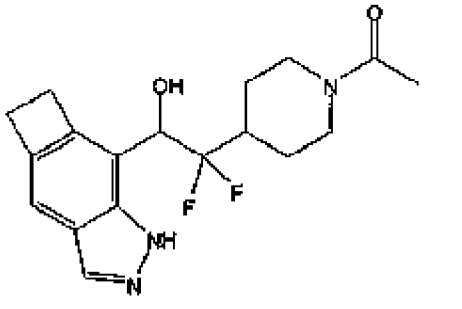
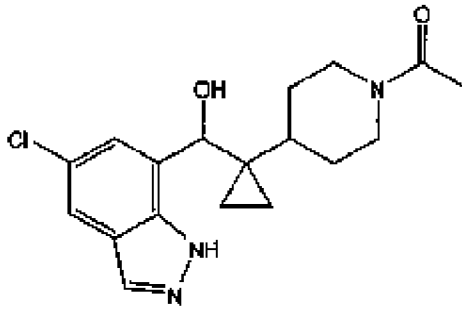
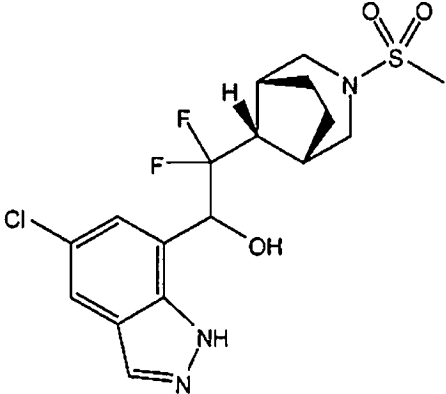
P-0096	5-氯-6-氟-7-(8-(甲基磺醯基)-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-基)-1H-呔唑		359.1
P-0097	5-氯-7-(3,3-二甲基-4-(甲基磺醯基)六氫吡嗪-1-基)-4-氟-1H-呔唑		361.1
P-0098	(7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基)(1-甲基環己基)甲醇		279
P-0099	(1-甲基環己基)(1,5,6,7-四氫環戊[f]呔唑-8-基)甲醇		284.9
P-0100	(1R,5S)-3'-(5-氯-1H-呔唑-7-基)螺[金剛烷-2,1'-環丁烷]-3'-醇		343.0

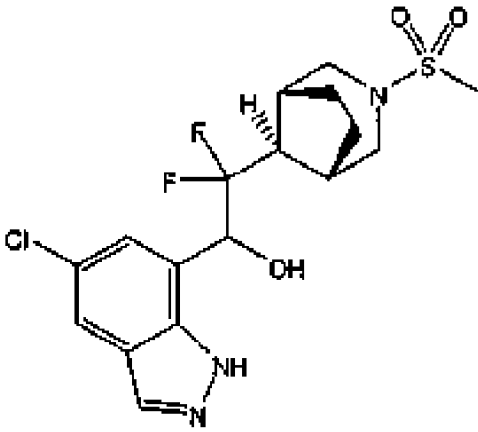
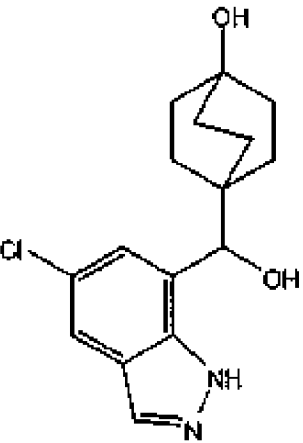
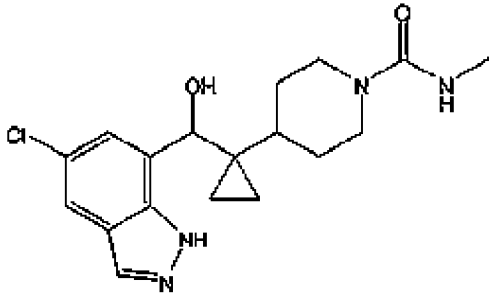
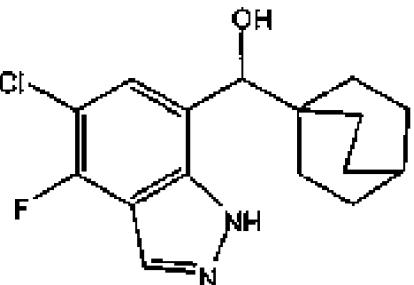
P-0105	4-(5-氯-1H-吡唑-7-基)環己-3-烯-1-甲腈		258.1
P-0106	1-(5-氯-1H-吡唑-7-基)六氫吡啶-4-甲腈		261.1
P-0110	5-氯-7-(1-(甲基磺醯基)-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-1H-吡唑		309.9 (MH)-
P-0111	8-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮		305.1
P-0112	(5-氯-4,6-二氟-1H-吡唑-7-基)(3,3-二氟-1-甲基環丁基)甲醇		320.9 (MH)-

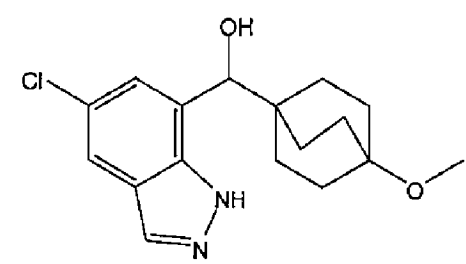
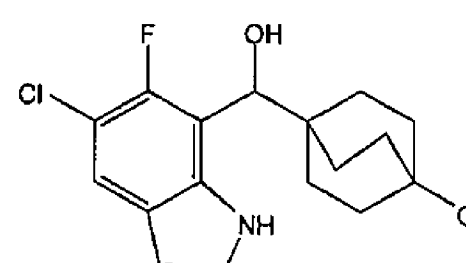
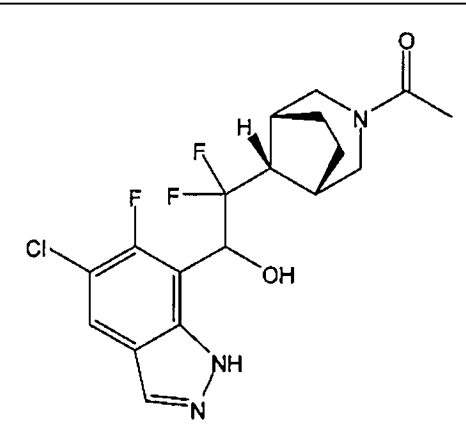
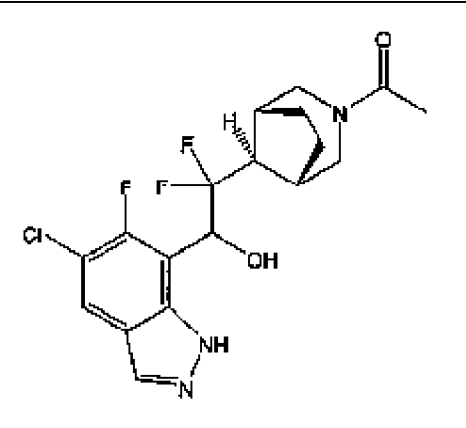
P-0113	(1r,3r,5r,7r)-3'-(5-氯-1H-吡唑-7-基)螺[金刚烷-2,1'-环丁烷]-3'-醇		343.0
P-0114	(5-氯-6-氟-1H-吡唑-7-基)(3,3-二氟-1-甲基环丁基)甲醇		302.9 (MH)-
P-0115	(5-甲氧基-1H-吡唑-7-基)(1-甲基环己基)甲醇		275.0
P-0116	(5-氯-1H-吡唑-7-基)(环丁基)甲醇		237.0
P-0117	(5-氯-1H-吡唑-7-基)(1-甲基环丁基)甲醇		251.4

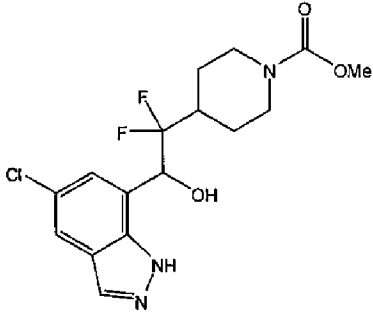
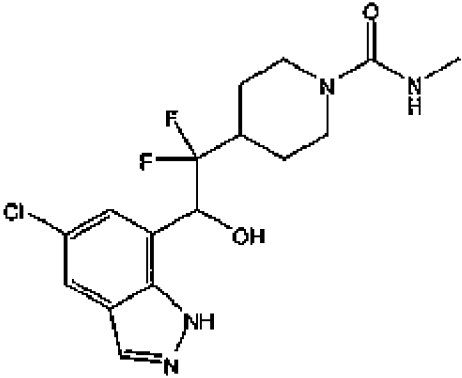
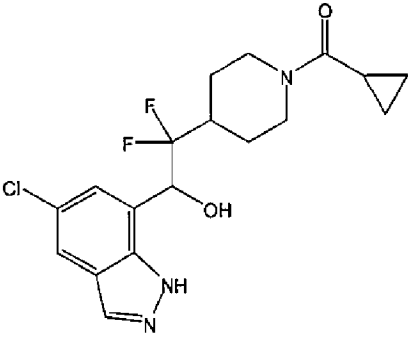
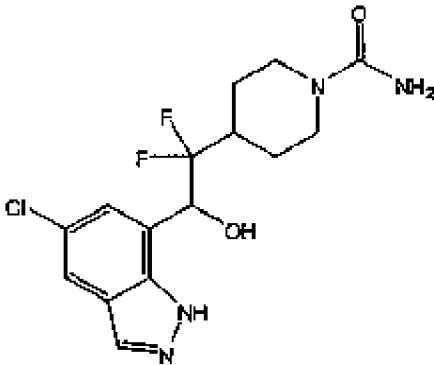
P-0118	1-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-2-環丁基-2-甲基丙-1-醇		279.3
P-0119	(5-氯-1H-吡唑-7-基)(1-(三氟甲基)環丙基)甲醇		291.0
P-0120	(5-氯-1H-吡唑-7-基)(1-(三氟甲基)環丁基)甲醇		304.8
P-0121	(5-氯-1H-吡唑-7-基)(1-丙基環丁基)甲醇		279.3
P-0122	1-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-3,3-二環丙基環丁-1-醇		312.9 (MH)-

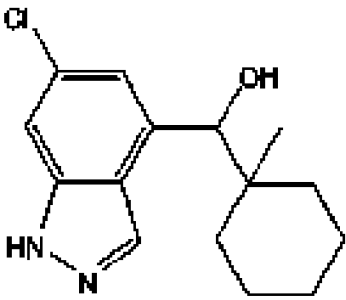
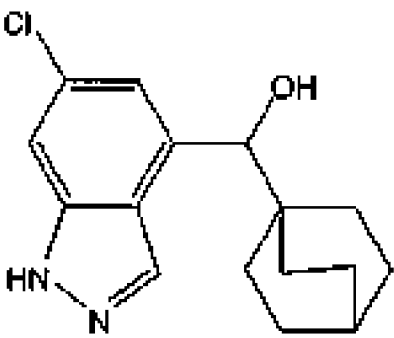
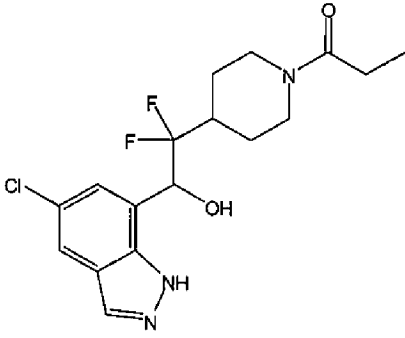
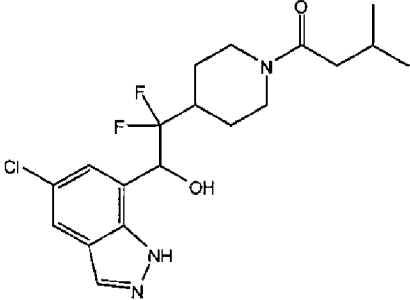
P-0123	(5-氯-4,6-二氟-1H-呋唑-7-基)(1-甲基環己基)甲醇		305.1
P-0124	(1s,5s)-3'-(5-氯-1H-呋唑-7-基)螺[二環[3.3.1]壬烷-9,1'-環丁烷]-3'-醇		331.0
P-0125	1-(5-氯-1H-呋唑-7-基)-3,3-二環丙基環丁-1-醇		303.0
P-0126	2-(5-氯-6-氟-1H-呋唑-7-基)-7-(甲基磺醯基)-7-氮雜螺[3.5]壬-2-醇		385.9 (MH)-
P-0127	8-(2-(5-氯-1H-呋唑-7-基)-2-羥基乙基)-N-甲基-3-氮雜二環[3.2.1]辛烷-3-甲醯胺		363.1

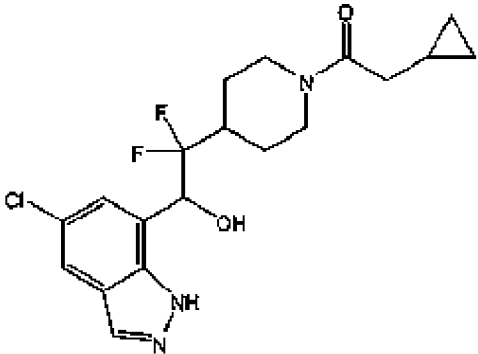
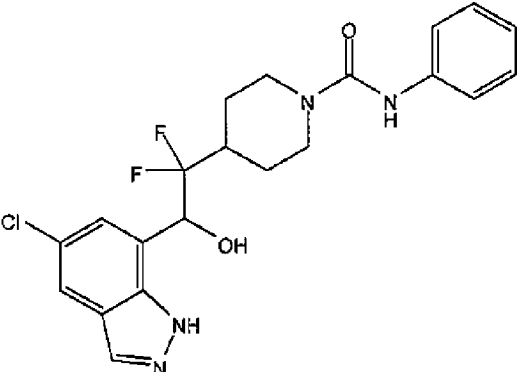
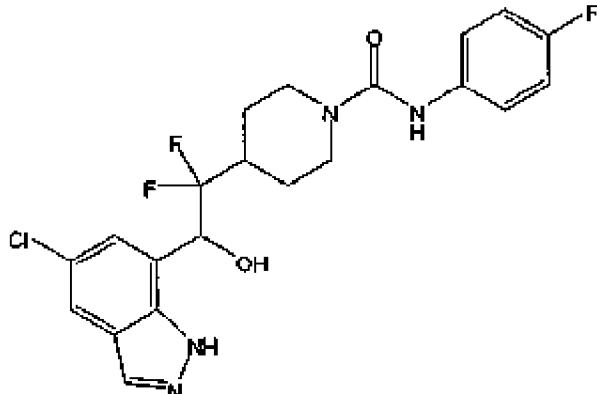
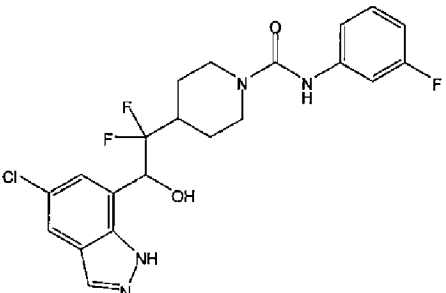
P-0128	1-(4-(2-(5-氯-6-氟-1H-呋唑-7-基)-1,1-二氟-2-羟基乙基)六氢吡啶-1-基)乙-1-酮		376.1
P-0129	1-(4-(2-(5,6-二氢-1H-環丁[f]呋唑-7-基)-1,1-二氟-2-羟基乙基)六氢吡啶-1-基)乙-1-酮		350.2
P-0130	1-(4-(1-((5-氯-1H-呋唑-7-基)(羟基)甲基)環丙基)六氢吡啶-1-基)乙-1-酮		348.10
P-0131	1-(5-氯-1H-呋唑-7-基)-2,2-二氟-2-((1R,5S,8s)-3-(甲基磺酰基)-3-氮杂二环[3.2.1]辛-8-基)乙-1-醇		420.1

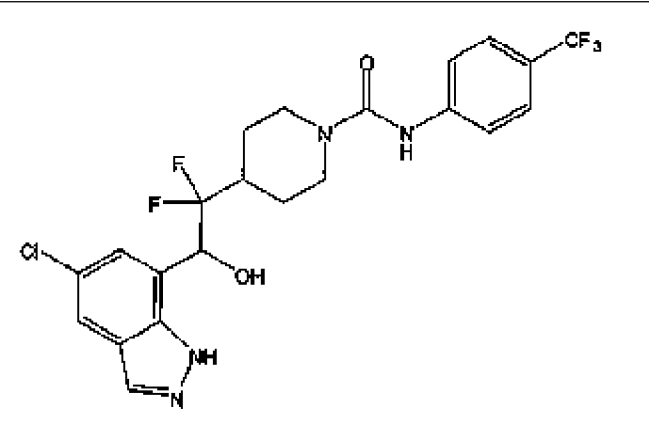
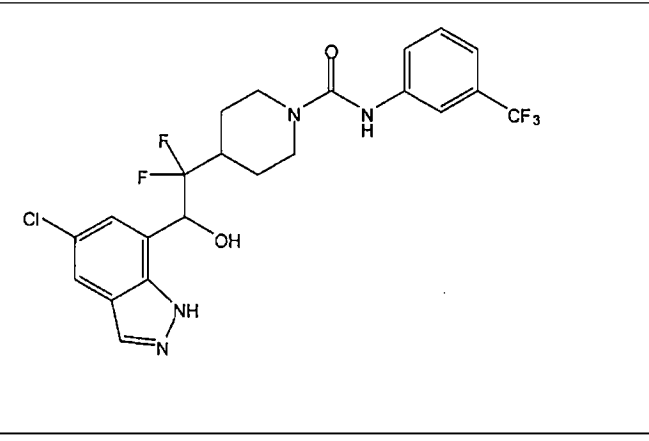
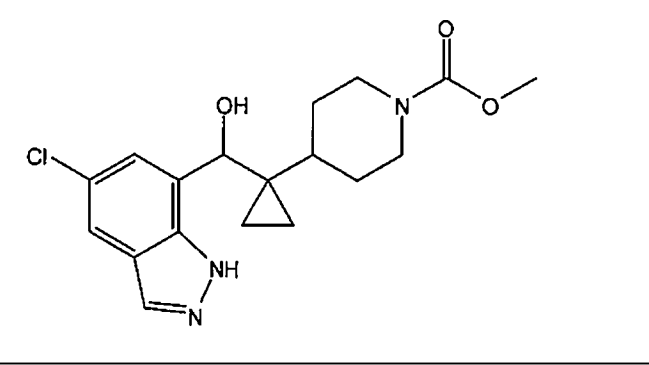
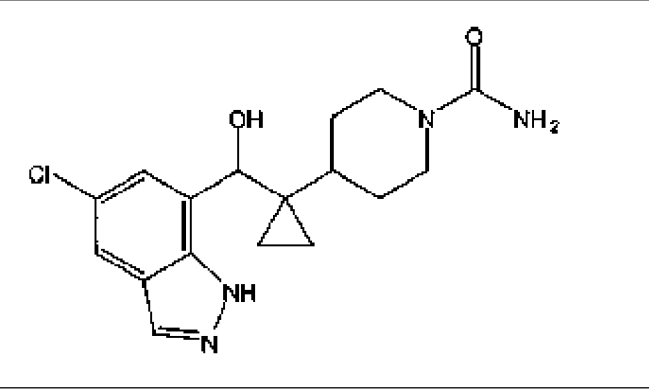
P-0132	1-(5-氯-1H-呋唑-7-基)-2,2-二氟-2-((1R,5S,8r)-3-(甲基磺醯基)-3-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)乙-1-醇		420.1
P-0133	4-((5-氯-1H-呋唑-7-基)(羥基)甲基)二環[2.2.2]辛-1-醇		307.10
P-0134	4-(1-((5-氯-1H-呋唑-7-基)(羥基)甲基)環丙基)-N-甲基六氫吡啶-1-甲醯胺		363.10
P-0135	二環[2.2.2]辛-1-基(5-氯-4-氟-1H-呋唑-7-基)甲醇		306.9 (MH)-

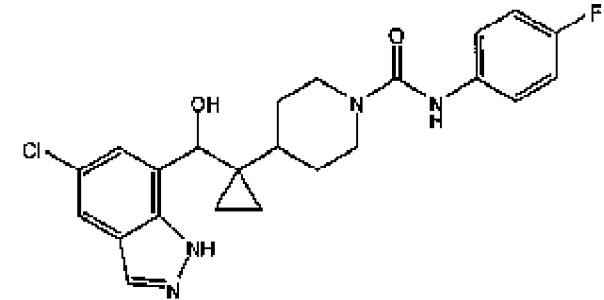
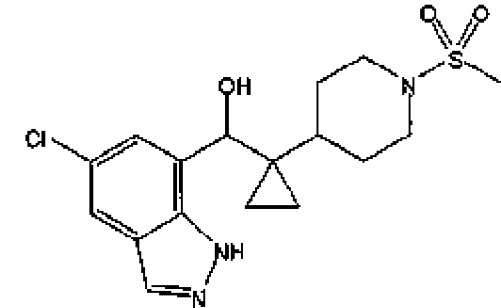
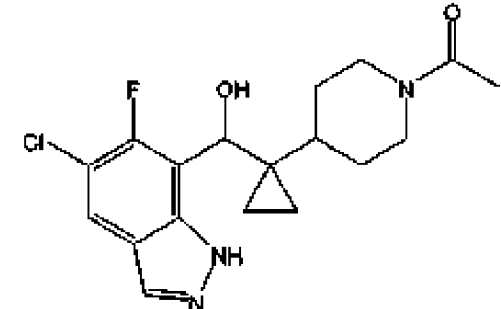
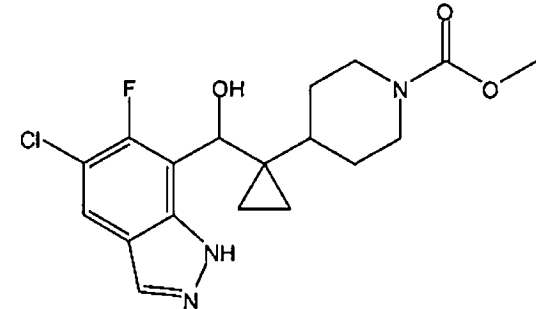
P-0136	(5-氯-1H-吡唑-7-基)(4-甲氧基二環[2.2.2]辛-1-基)甲醇		319.0 (MH)-
P-0137	(5-氯-6-氟-1H-吡唑-7-基)(4-甲氧基二環[2.2.2]辛-1-基)甲醇		336.9 (MH)-
P-0138	1-((1R,5S,8s)-8-(2-(5-氯-6-氟-1H-吡唑-7-基)-1,1-二氟-2-羟基乙基)-3-氮杂二環[3.2.1]辛-3-基)乙-1-酮		402.1
P-0139	1-((1R,5S,8r)-8-(2-(5-氯-6-氟-1H-吡唑-7-基)-1,1-二氟-2-羟基乙基)-3-氮杂二環[3.2.1]辛-3-基)乙-1-酮		402.10

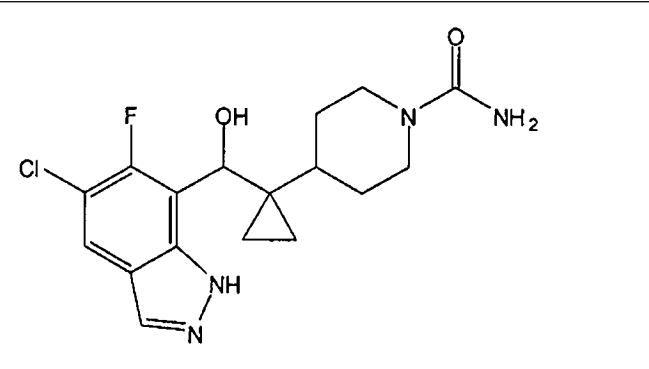
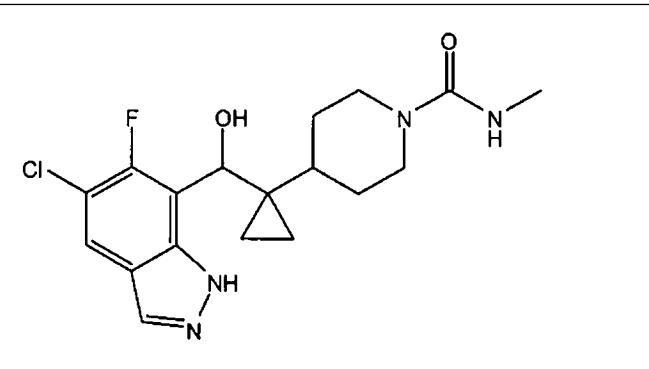
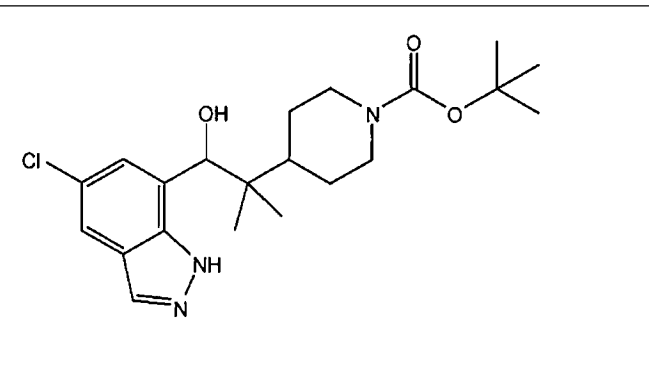
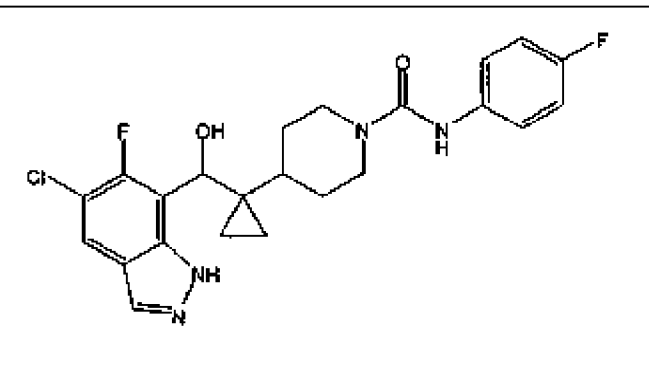
P-0141	4-(2-(5-氯-1H- 吡唑-7-基)- 1,1-二氟-2-羥 基乙基)六氫 吡啶-1-甲酸 甲酯		374.1
P-0142	4-(2-(5-氯-1H- 吡唑-7-基)- 1,1-二氟-2-羥 基乙基)-N-甲 基六氫吡啶- 1-甲醯胺		373.1
P-0143	(4-(2-(5-氯- 1H-吡唑-7- 基)-1,1-二氟- 2-羥基乙基) 六氫吡啶-1- 基)(環丙基)甲 酮		384.1
P-0144	4-(2-(5-氯-1H- 吡唑-7-基)- 1,1-二氟-2-羥 基乙基)六氫 吡啶-1-甲醯 胺		359.1

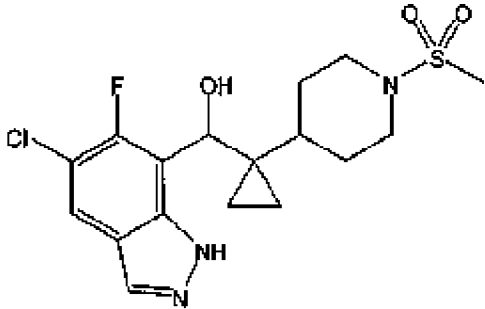
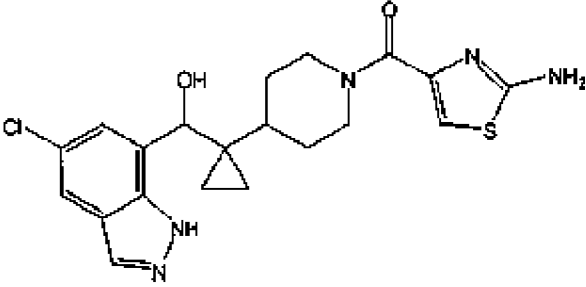
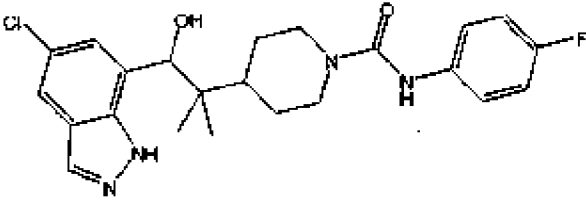
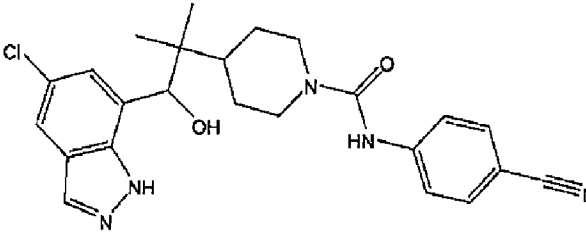
P-0145	(6-氯-1H-吡唑-4-基)(1-甲基環己基)甲醇		276.9 (MH)-
P-0146	二環[2.2.2]辛-1-基(6-氯-1H-吡唑-4-基)甲醇		288.9 (MH)-
P-0147	1-(4-(2-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-1,1-二氟-2-羟基乙基)六氢吡啶-1-基)丙-1-酮		372.1
P-0148	1-(4-(2-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-1,1-二氟-2-羟基乙基)六氢吡啶-1-基)-3-甲基丁-1-酮		400.1

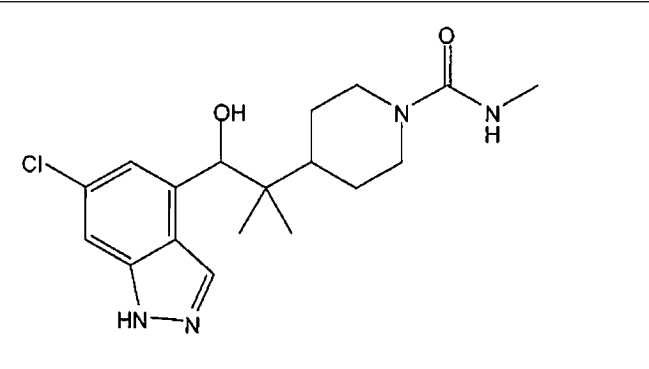
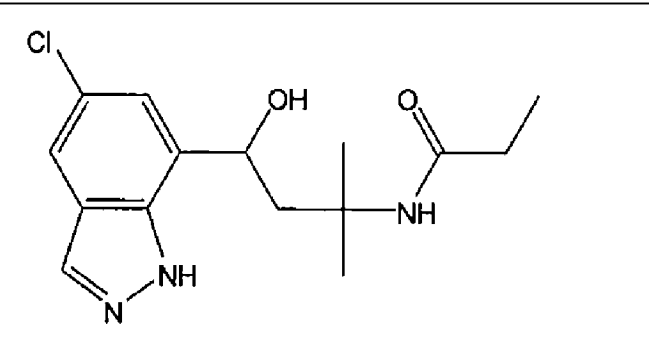
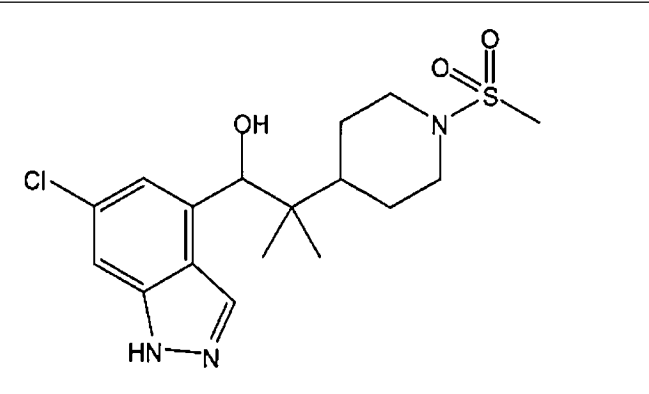
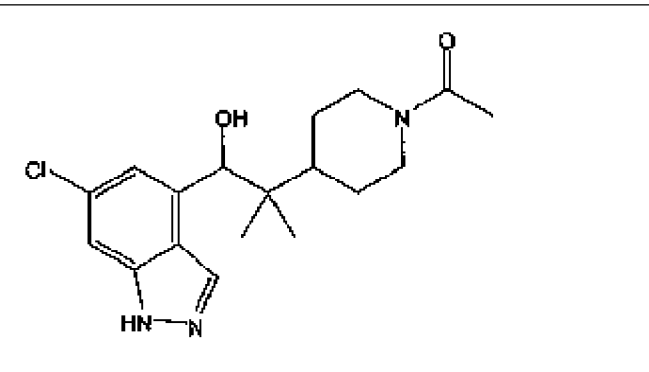
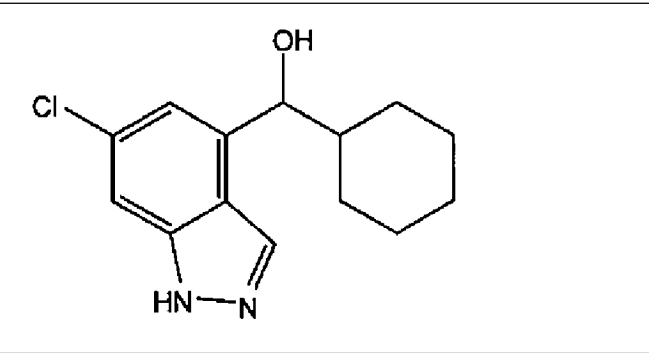
P-0149	1-(4-(2-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-1,1-二氟-2-羟基乙基)六氢吡啶-1-基)-2-环丙基乙-1-酮		398.1
P-0150	4-(2-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-1,1-二氟-2-羟基乙基)-N-苯基六氢吡啶-1-甲酰胺		435.1
P-0151	4-(2-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-1,1-二氟-2-羟基乙基)-N-(4-氟苯基)六氢吡啶-1-甲酰胺		435.1
P-0152	4-(2-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-1,1-二氟-2-羟基乙基)-N-(3-氟苯基)六氢吡啶-1-甲酰胺		453.1

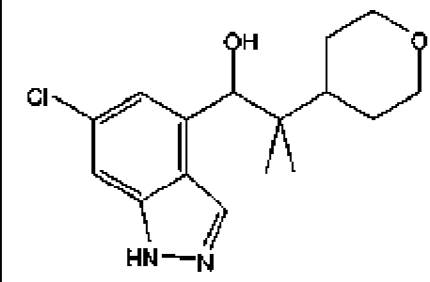
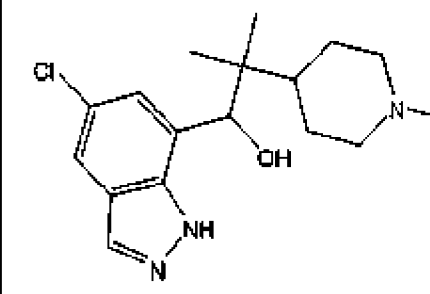
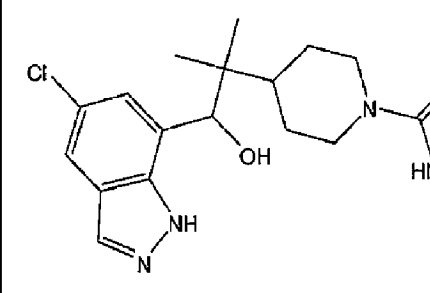
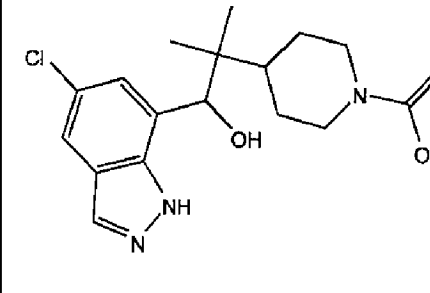
P-0153	4-(2-(5-氯-1H- 呋唑-7-基)- 1,1-二氟-2-羥 基乙基)-N-(4- (三氟甲基)苯 基)六氫吡啶- 1-甲醯胺		503.1
P-0154	4-(2-(5-氯-1H- 呋唑-7-基)- 1,1-二氟-2-羥 基乙基)-N-(3- (三氟甲基)苯 基)六氫吡啶- 1-甲醯胺		503.1
P-0155	4-(1-((5-氯- 1H-呋唑-7- 基)(羥基)甲 基)環丙基)六 氫吡啶-1-甲 酸甲酯		361.90
P-0156	4-(1-((5-氯- 1H-呋唑-7- 基)(羥基)甲 基)環丙基)六 氫吡啶-1-甲 醯胺		349.0

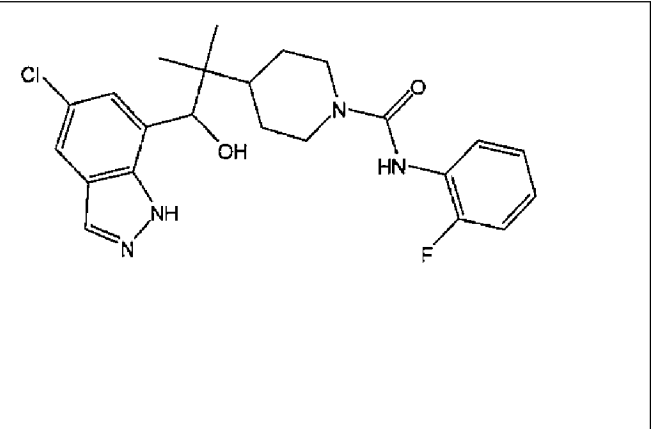
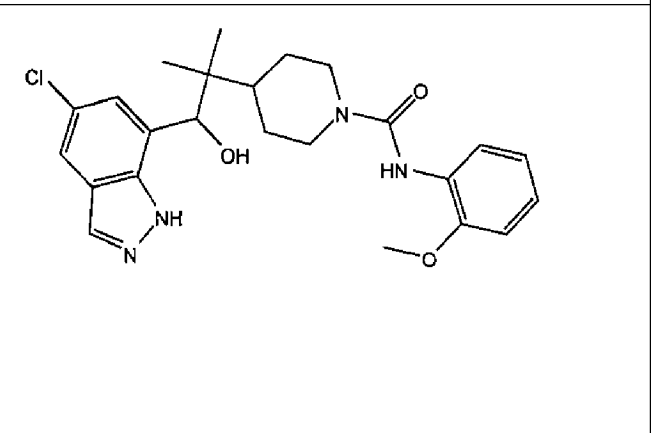
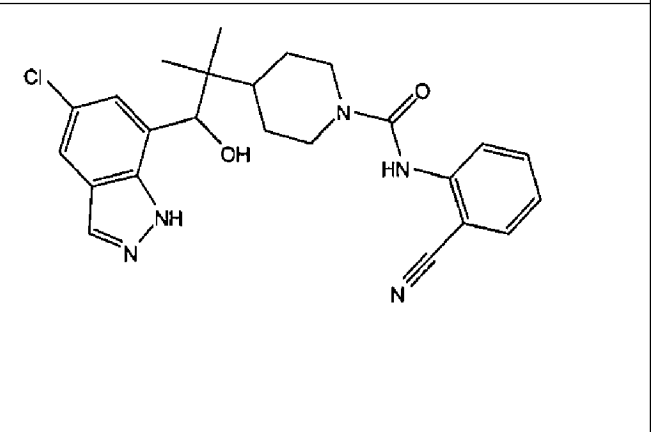
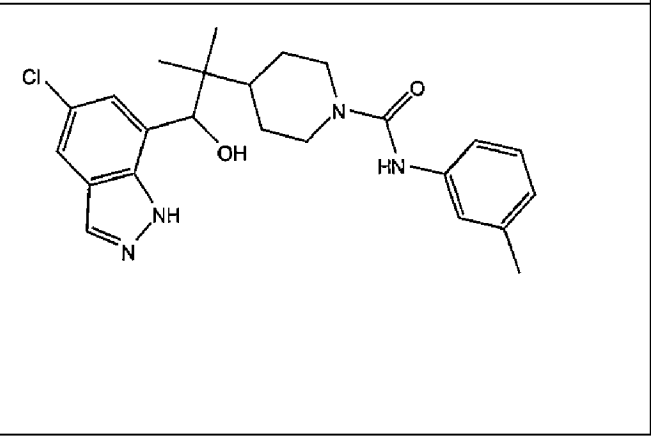
P-0157	4-(1-((5-氯-1H-吡唑-7-基)(經基)甲基)環丙基)-N-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-甲醯胺		443.0
P-0158	(5-氯-1H-吡唑-7-基)(1-(1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)環丙基)甲醇		384.0
P-0159	1-(4-(1-((5-氯-6-氟-1H-吡唑-7-基)(經基)甲基)環丙基)六氫吡啶-1-基)乙-1-酮		366.00
P-0160	甲基4-(1-((5-氯-6-氟-1H-吡唑-7-基)(經基)甲基)環丙基)六氫吡啶-1-甲酸酯		379.85

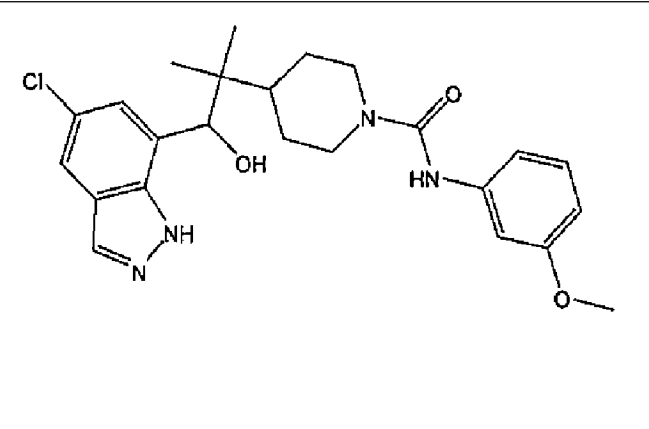
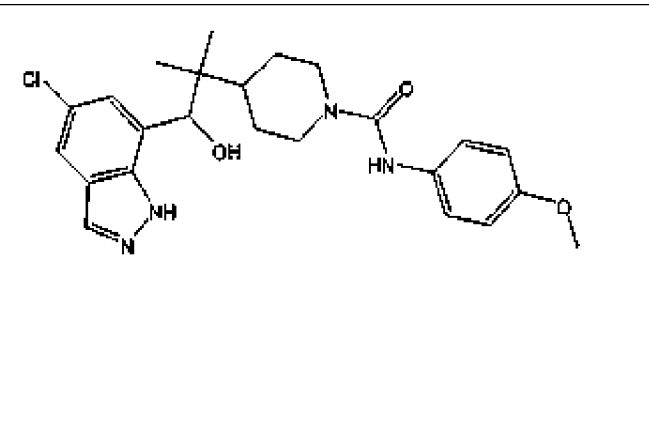
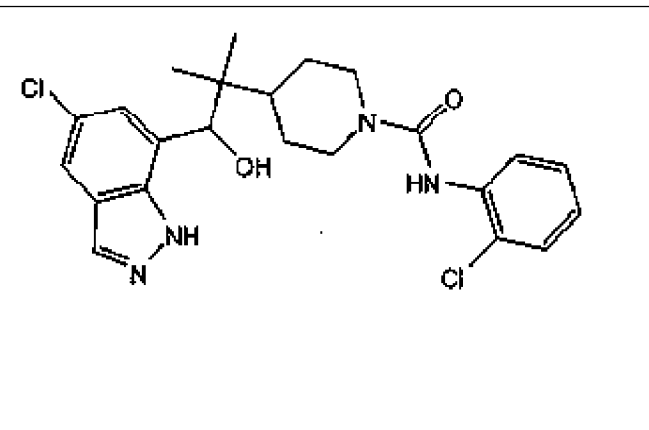
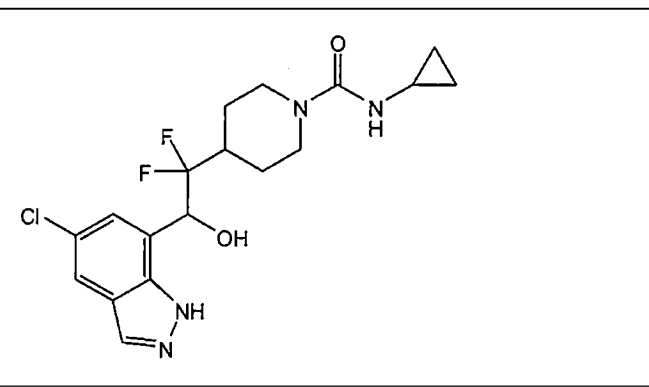
P-0161	4-(1-((5-氯-6- 氟-1H-吡唑-7- 基)(羟基)甲 基)環丙基)六 氫吡啶-1-甲 醯胺		367.0
P-0162	4-(1-((5-氯-6- 氟-1H-吡唑-7- 基)(羟基)甲 基)環丙基)-N- 甲基六氫吡啶 -1-甲醯胺		381.0
P-0163	4-(1-(5-氯-1H- 吡唑-7-基)-1- 羟基-2-甲基 丙-2-基)六氫 吡啶-1-甲酸 第三丁基酯		408.2
P-0164	4-(1-((5-氯-6- 氟-1H-吡唑-7- 基)(羟基)甲 基)環丙基)-N- (4-氟苯基)六 氫吡啶-1-甲 醯胺		461.1

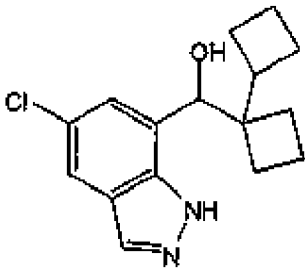
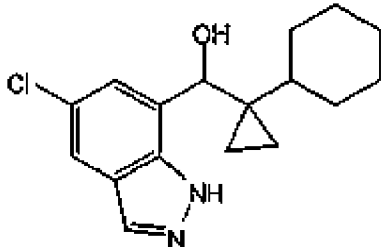
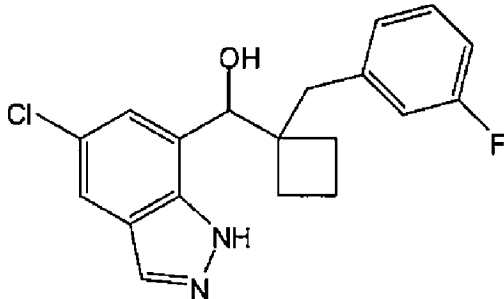
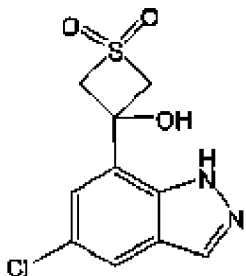
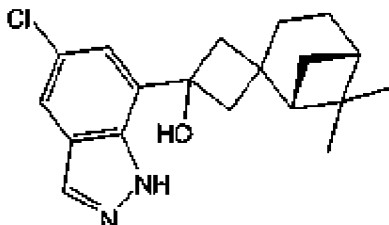
P-0165	(5-氯-6-氟-1H-吡唑-7-基)(1-(1-(甲基磺酰基)六氢吡啶-4-基)環丙基)甲醇		402.0
P-0166	(2-氨基噻唑-4-基)(4-(1-((5-氯-1H-吡唑-7-基)(羥基)甲基)環丙基)六氢吡啶-1-基)甲酮		432.0
P-0167	4-(1-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-1-羥基-2-甲基丙-2-基)-N-(4-氟苯基)六氢吡啶-1-甲酰胺		445.1
P-0168	4-(1-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-1-羥基-2-甲基丙-2-基)-N-(4-氰基苯基)六氢吡啶-1-甲酰胺		451.9

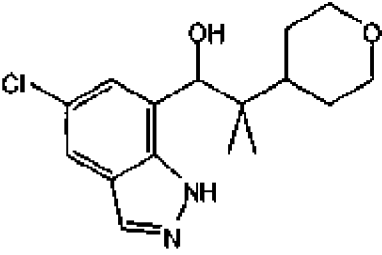
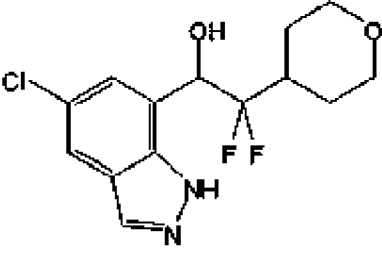
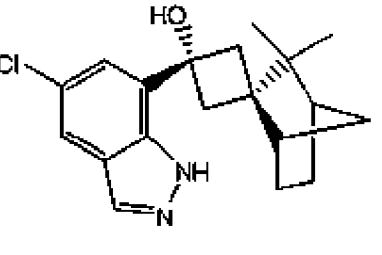
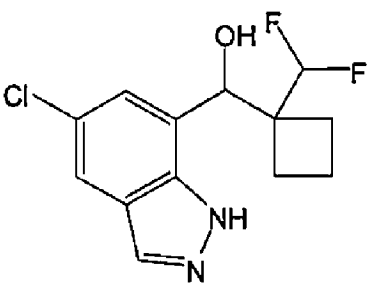
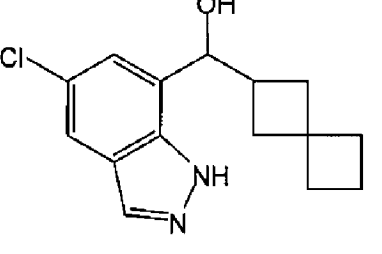
P-0169	4-(1-(6-氯-1H- 呋唑-4-基)-1- 羟基-2-甲基 丙-2-基)-N-甲 基六氢吡啶- 1-甲酰胺		365.1
P-0170	N-(4-(5-氯- 1H-呋唑-7- 基)-4-羟基-2- 甲基丁-2-基) 丙酰胺		310.1
P-0171	1-(6-氯-1H-呋 唑-4-基)-2-甲 基-2-(1-(甲基 磺酰基)六氢 吡啶-4-基)丙- 1-醇		384.0
P-0172	1-(4-(1-(6-氯- 1H-呋唑-4- 基)-1-羟基-2- 甲基丙-2-基) 六氢吡啶-1- 基)乙-1-酮		347.9
P-0173	(6-氯-1H-呋唑 -4-基)(环己 基)甲醇		265.0

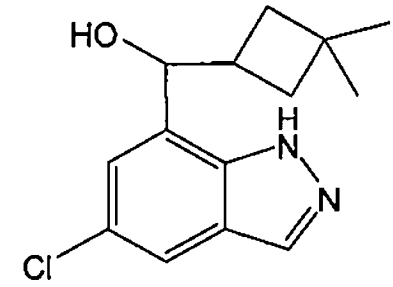
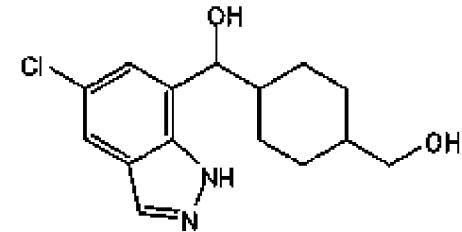
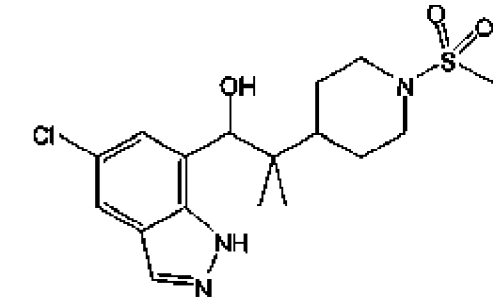
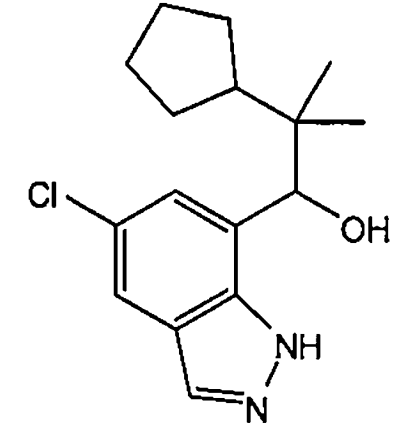
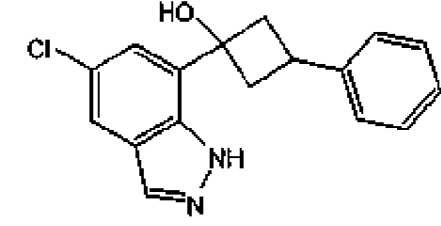
P-0174	1-(6-氯-1H-吡唑-4-基)-2-甲基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)丙-1-醇		309.0
P-0175	4-(1-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)六氢吡啶-1-甲酰胺		433.3
P-0176	4-(1-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)-N-环丙基六氢吡啶-1-甲酰胺		391.3
P-0177	4-(1-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)六氢吡啶-1-甲酸 2,2,2-三氟乙基酯		434.2

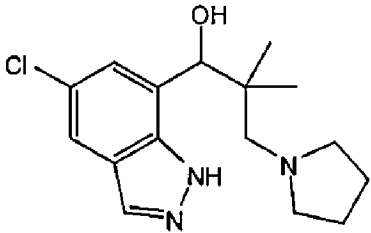
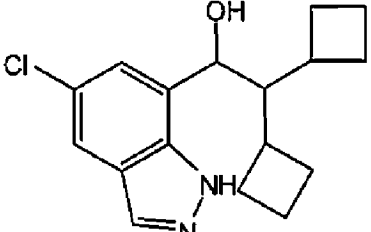
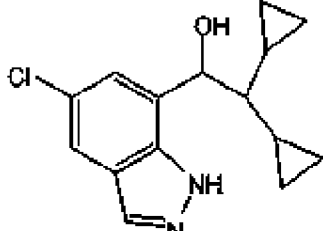
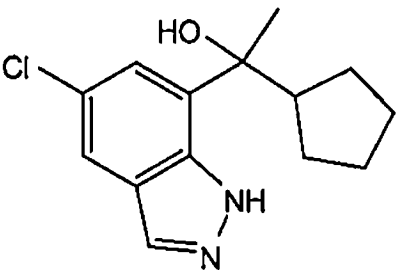
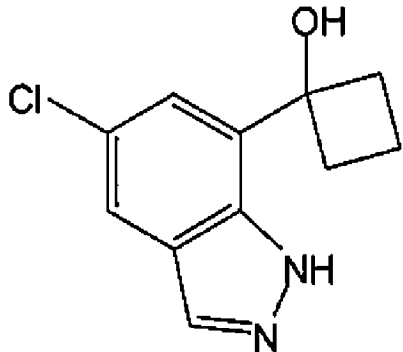
P-0178	4-(1-(5-氯-1H- 吡唑-7-基)-1- 羟基-2-甲基 丙-2-基)-N-(2- 氟苯基)六氢 吡啶-1-甲酰胺		445.3
P-0179	4-(1-(5-氯-1H- 吡唑-7-基)-1- 羟基-2-甲基 丙-2-基)-N-(2- 甲氧基苯基) 六氢吡啶-1- 甲酰胺		457.3
P-0180	4-(1-(5-氯-1H- 吡唑-7-基)-1- 羟基-2-甲基 丙-2-基)-N-(2- 氰基苯基)六 氢吡啶-1-甲 酰胺		451.9
P-0181	4-(1-(5-氯-1H- 吡唑-7-基)-1- 羟基-2-甲基 丙-2-基)-N- (间-甲苯基)六 氢吡啶-1-甲 酰胺		441.1

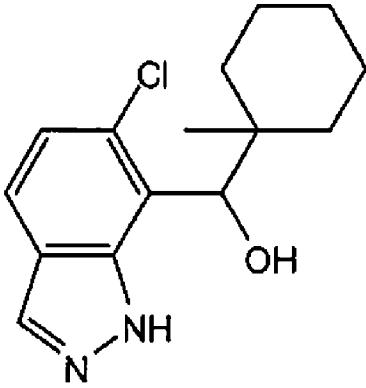
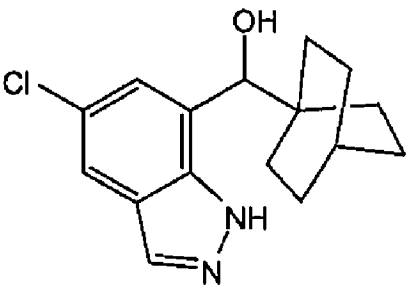
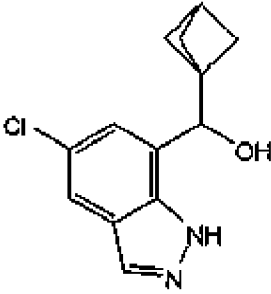
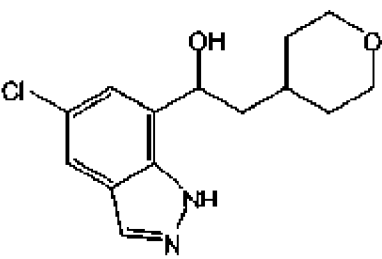
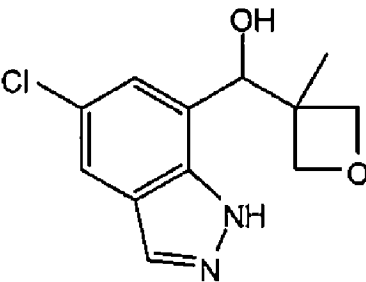
P-0182	4-(1-(5-氯-1H- 吡唑-7-基)-1- 羟基-2-甲基 丙-2-基)-N-(3- 甲氧基苯基) 六氢吡啶-1- 甲酰胺		457.3
P-0183	4-(1-(5-氯-1H- 吡唑-7-基)-1- 羟基-2-甲基 丙-2-基)-N-(4- 甲氧基苯基) 六氢吡啶-1- 甲酰胺		457.3
P-0184	4-(1-(5-氯-1H- 吡唑-7-基)-1- 羟基-2-甲基 丙-2-基)-N-(2- 氯苯基)六氢 吡啶-1-甲酰 胺		461.2
P-0185	4-(2-(5-氯-1H- 吡唑-7-基)- 1,1-二氟-2-羟 基乙基)-N-环 丙基六氢吡啶 -1-甲酰胺		399.1

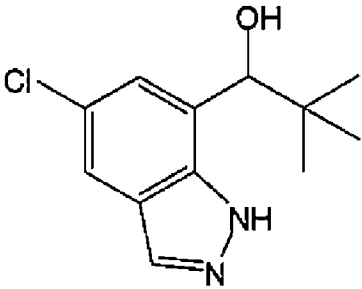
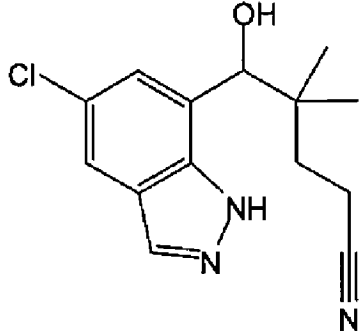
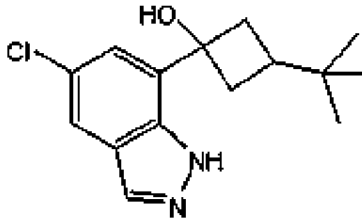
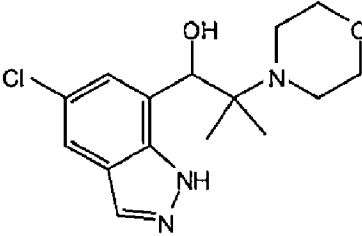
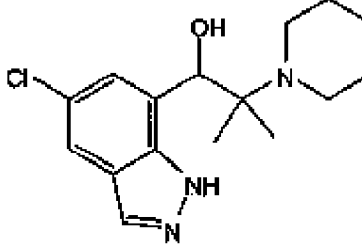
P-0186	[1,1'-二(環丁烷)]-1-基(5-氯-1H-吡唑-7-基)甲醇		291.3
P-0187	(5-氯-1H-吡唑-7-基)(1-環己基環丙基)甲醇		304.8
P-0188	(5-氯-1H-吡唑-7-基)(1-(3-氟苄基)環丁基)甲醇		344.7
P-0189	3-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-3-羥基硫雜環丁烷 1,1-二氧化物		273.3
P-0190	(1S,5S)-3'-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-6,6-二甲基螺[二環[3.1.1]庚烷-2,1'-環丁烷]-3'-醇		329.0

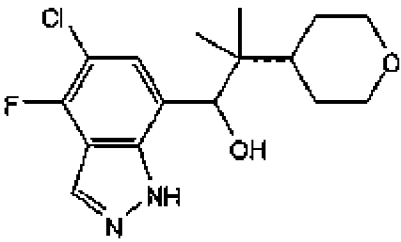
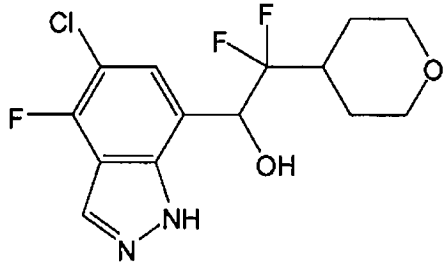
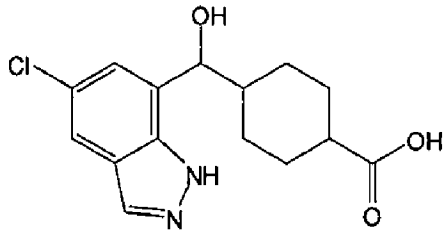
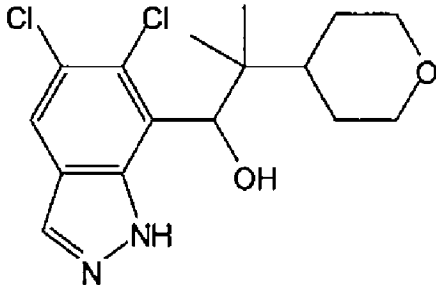
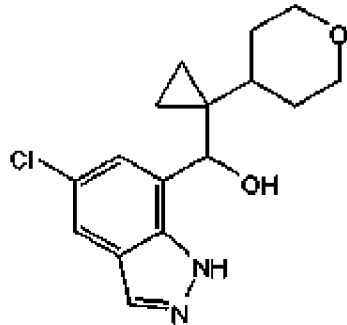
P-0191	1-(5-氯-1H-呋唑-7-基)-2-甲基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)丙-1-醇		307.0 (MH)-
P-0192	1-(5-氯-1H-呋唑-7-基)-2,2-二氟-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙-1-醇		317.0
P-0193	(2s,3's)-3'-(5-氯-1H-呋唑-7-基)-3,3-二甲基螺[二環[2.2.1]庚烷-2,1'-環丁烷]-3'-醇		331.0
P-0194	(5-氯-1H-呋唑-7-基)(1-(二氟甲基)環丁基)甲醇		287.1
P-0195	(5-氯-1H-呋唑-7-基)(螺[3.3]庚-2-基)甲醇		276.9

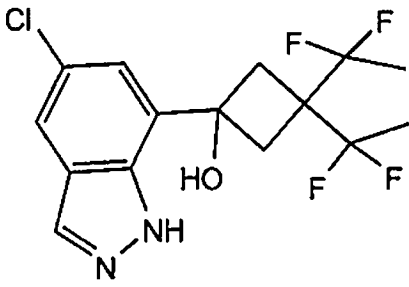
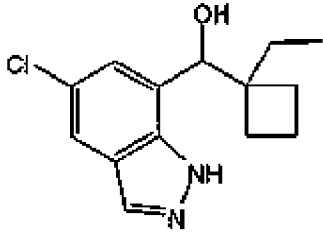
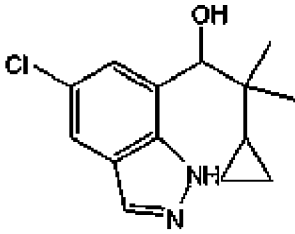
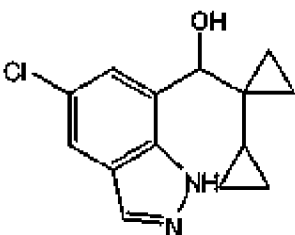
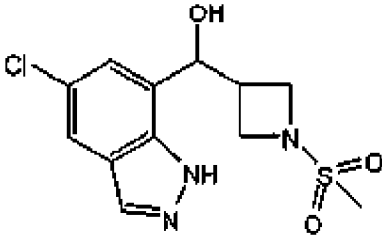
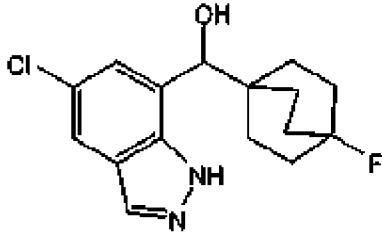
P-0196	(5-氯-1H-呋唑-7-基)(3,3-二甲基環丁基) 甲醇		264.9
P-0197	(5-氯-1H-呋唑-7-基)(4-(羥基甲基)環己基) 甲醇		292.9 (MH)-
P-0198	1-(5-氯-1H-呋唑-7-基)-2-甲基-2-(1-(甲基磺酰基)六氢吡啶-4-基)丙-1-醇		386.1
P-0199	1-(5-氯-1H-呋唑-7-基)-2-環戊基-2-甲基丙-1-醇		292.8
P-0201	1-(5-氯-1H-呋唑-7-基)-3-苯基環丁-1-醇		299.1

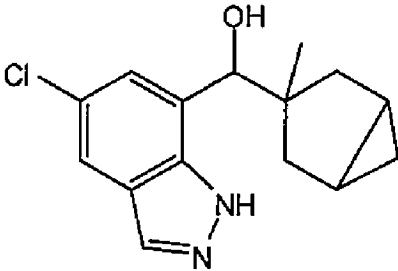
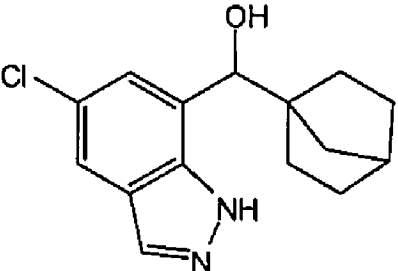
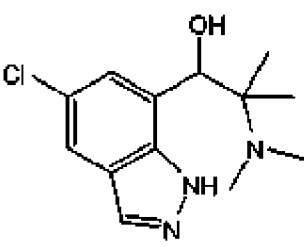
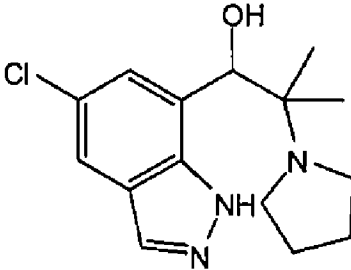
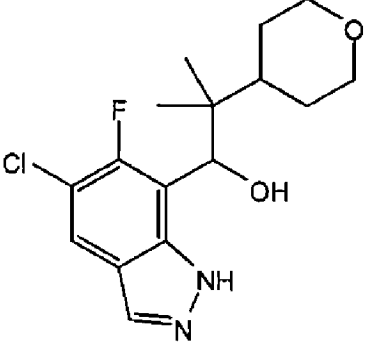
P-0202	1-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-2,2-二甲基-3-(吡咯啉-1-基)丙-1-醇		308.4
P-0203	1-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-2,2-二環丁基乙-1-醇		305.1
P-0204	1-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-2,2-二環丙基乙-1-醇		277.2
P-0205	1-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-1-環戊基乙-1-醇		264.6
P-0206	1-(5-氯-1H-吡唑-7-基)環丁-1-醇		223.1

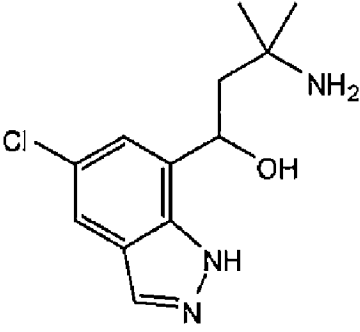
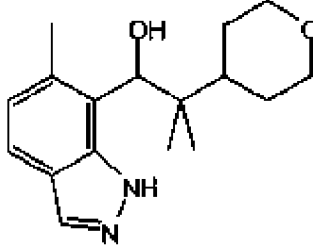
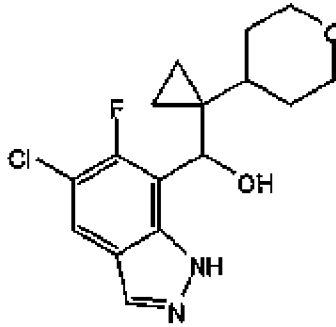
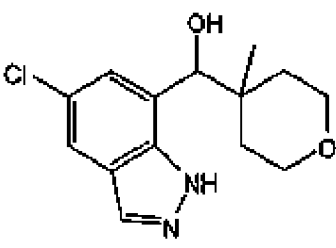
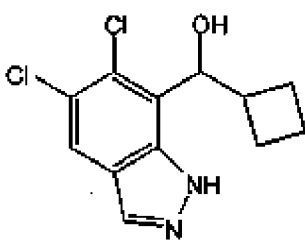
P-0207	(6-氯-1H-吡唑-7-基)(1-甲基環己基)甲醇		279.1
P-0208	二環[2.2.2]辛-1-基(5-氯-1H-吡唑-7-基)甲醇		291.0
P-0209	二環[1.1.1]戊-1-基(5-氯-1H-吡唑-7-基)甲醇		249.0
P-0210	1-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-2-(四氫-2H-吡喃-4-基)乙-1-醇		278.9 (MH)-
P-0211	(5-氯-1H-吡唑-7-基)(3-甲基氧雜環丁-3-基)甲醇		252.9

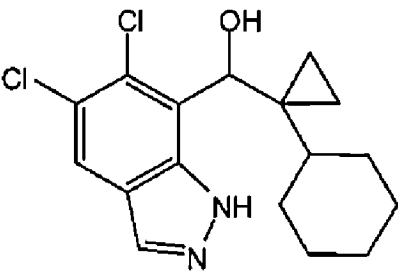
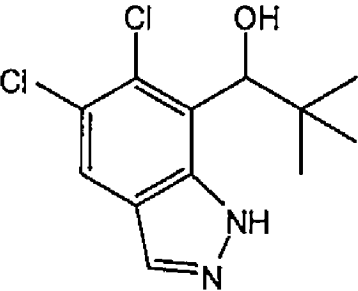
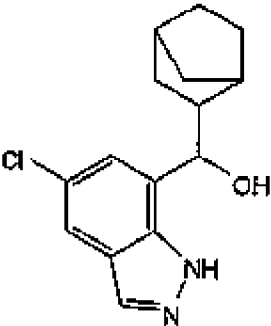
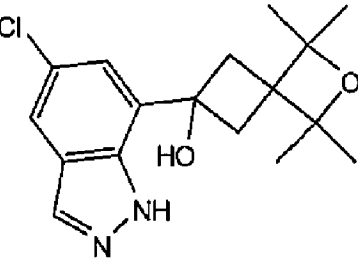
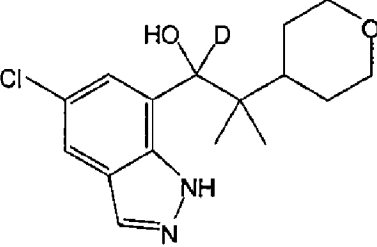
P-0212	1-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-2,2-二甲基丙-1-醇		239.1
P-0213	5-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-5-羟基-4,4-二甲基戊腈		278.1
P-0214	3-(第三丁基)-1-(5-氯-1H-吡唑-7-基)環丁-1-醇		279.0
P-0215	1-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-2-甲基-2-嗎啉基丙-1-醇		310.0
P-0216	1-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-2-甲基-2-(六氫吡啶-1-基)丙-1-醇		308.2

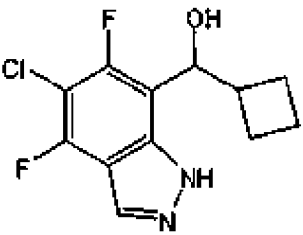
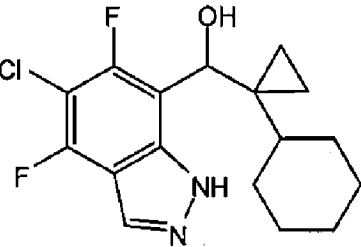
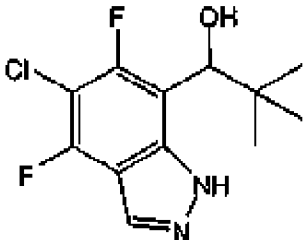
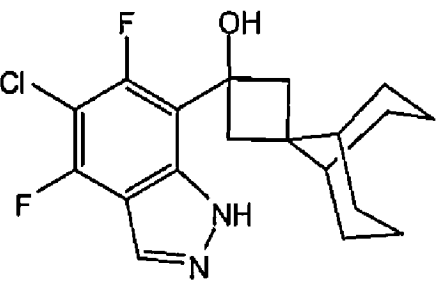
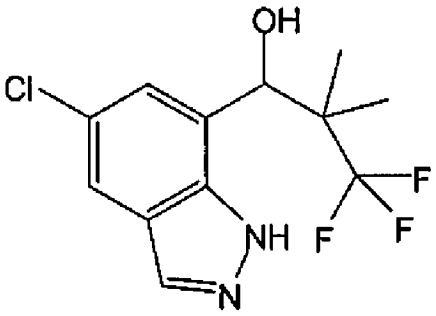
P-0217	1-(5-氯-4-氟-1H-吡唑-7-基)-2-甲基-2-(四氫-2H-吡喃-4-基)丙-1-醇		324.9
P-0218	1-(5-氯-4-氟-1H-吡唑-7-基)-2,2-二氟-2-(四氫-2H-吡喃-4-基)乙-1-醇		335.1
P-0219	4-((5-氯-1H-吡唑-7-基)(羥基)甲基)環己烷-1-甲酸		306.9 ((MH)-
P-0220	1-(5,6-二氯-1H-吡唑-7-基)-2-甲基-2-(四氫-2H-吡喃-4-基)丙-1-醇		343.1
P-0221	(5-氯-1H-吡唑-7-基)(1-(四氫-2H-吡喃-4-基)環丙基)甲醇		307.2

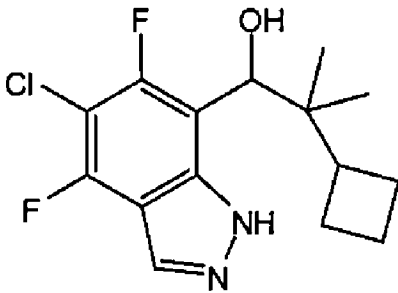
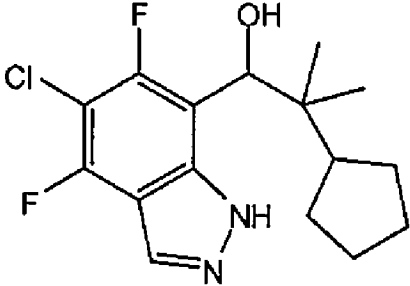
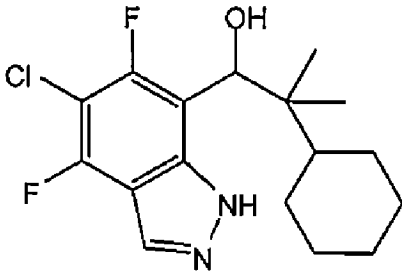
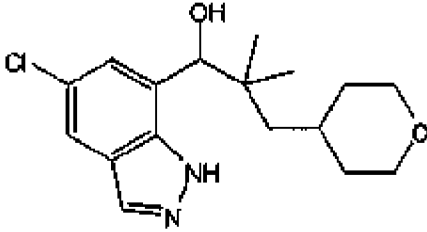
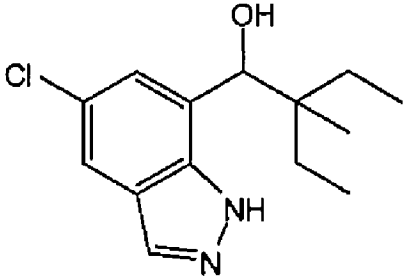
P-0222	1-(5-氯-1H-呋唑-7-基)-3,3-雙(1,1-二氟乙基)環丁-1-醇		351.0
P-0223	(5-氯-1H-呋唑-7-基)(1-乙基環丁基)甲醇		264.9
P-0224	1-(5-氯-1H-呋唑-7-基)-2-環丙基-2-甲基丙-1-醇		264.9
P-0225	[1,1'-二(環丙烷)]-1-基(5-氯-1H-呋唑-7-基)甲醇		263.1
P-0226	(5-氯-1H-呋唑-7-基)(1-(甲基磺醯基)氮雜環丁-3-基)甲醇		315.9
P-0227	(5-氯-1H-呋唑-7-基)(4-氟二環[2.2.2]辛-1-基)甲醇		309.0

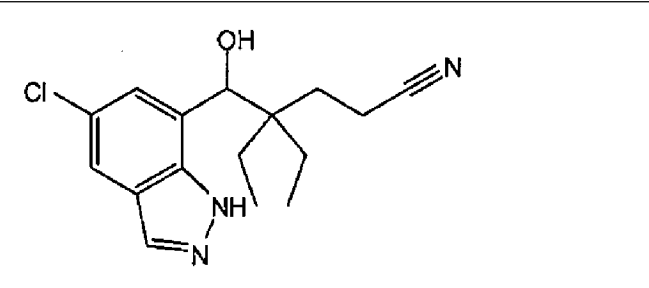
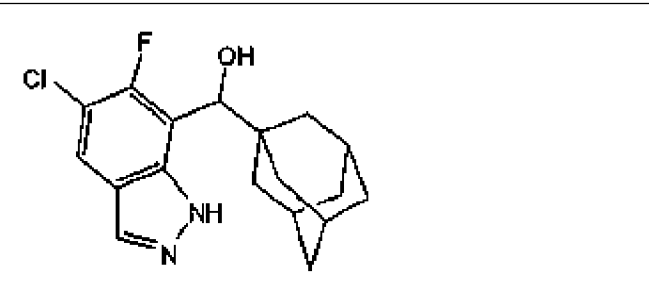
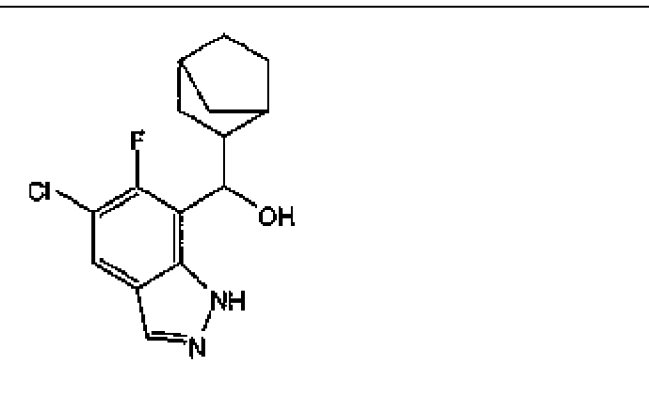
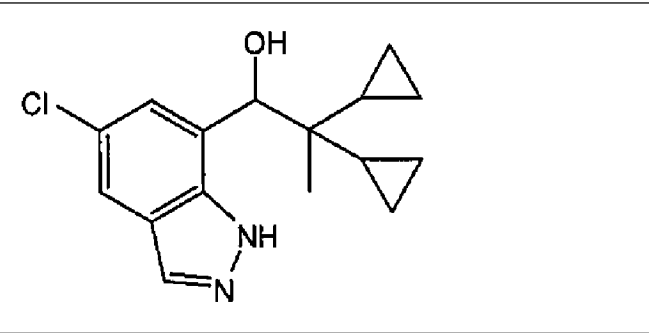
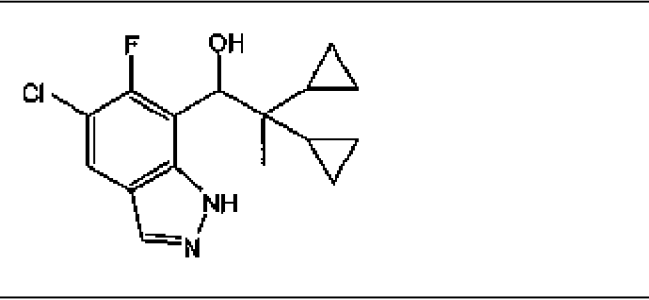
P-0228	(5-氯-1H-呔唑-7-基)(3-甲基二環[3.1.0]己-3-基)甲醇		277.2
P-0229	二環[2.2.1]庚-1-基(5-氯-1H-呔唑-7-基)甲醇		277.2
P-0230	1-(5-氯-1H-呔唑-7-基)-2-(二甲基胺基)-2-甲基丙-1-醇		268.2
P-0231	1-(5-氯-1H-呔唑-7-基)-2-甲基-2-(吡咯啉-1-基)丙-1-醇		294.0
P-0232	1-(5-氯-6-氟-1H-呔唑-7-基)-2-甲基-2-(四氫-2H-吡喃-4-基)丙-1-醇		327.1

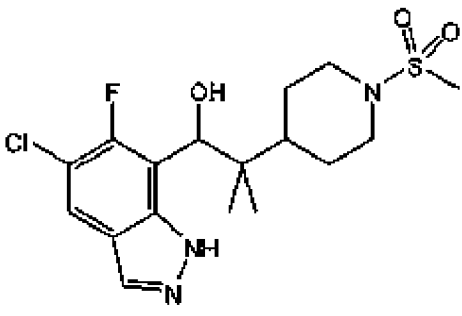
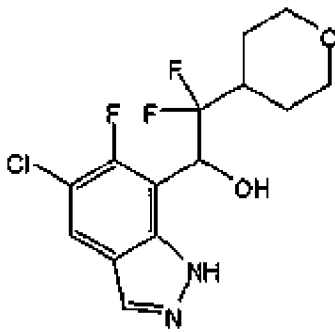
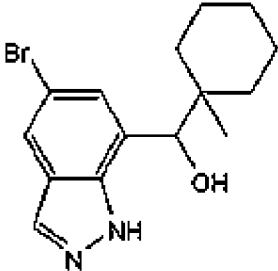
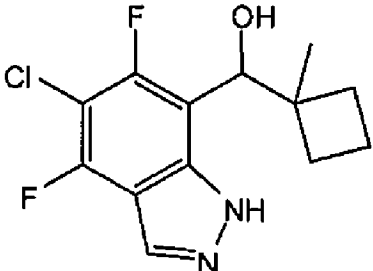
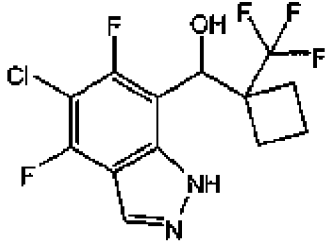
P-0233	3-胺基-1-(5-氯-1H-呋唑-7-基)-3-甲基丁-1-醇		254.1
P-0234	2-甲基-1-(6-甲基-1H-呋唑-7-基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)丙-1-醇		327.1
P-0235	(5-氯-6-氟-1H-呋唑-7-基)(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)環丙基)甲醇		322.9 (MH)-
P-0236	(5-氯-1H-呋唑-7-基)(4-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)甲醇		281.4
P-0237	環丁基(5,6-二氯-1H-呋唑-7-基)甲醇		271.2

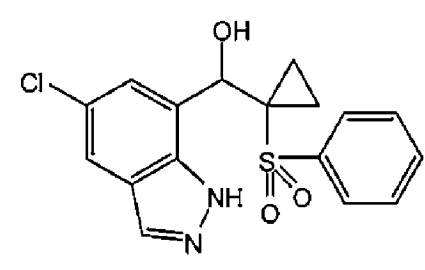
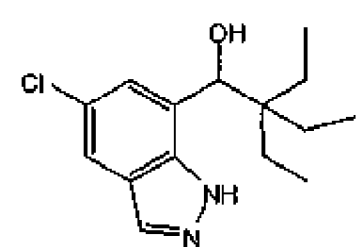
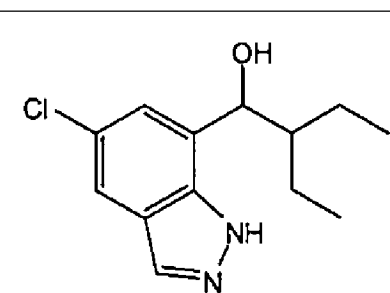
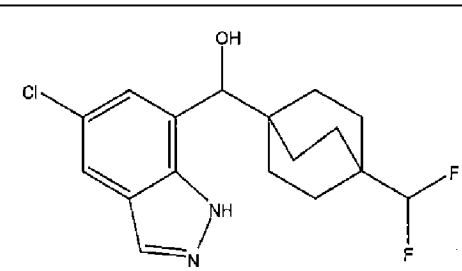
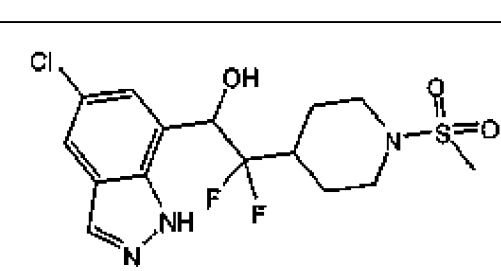
P-0238	(1-環己基環丙基)(5,6-二氯-1H-呋唑-7-基)甲醇		339.0
P-0239	1-(5,6-二氯-1H-呋唑-7-基)-2,2-二甲基丙-1-醇		273.0
P-0240	二環[2.2.1]庚-2-基(5-氯-1H-呋唑-7-基)甲醇		277.1
P-0243	6-(5-氯-1H-呋唑-7-基)-1,1,3,3-四甲基-2-氧雜螺[3.3]庚-6-醇		321.0
P-0244	1-(5-氯-1H-呋唑-7-基)-2-甲基-2-(四氫-2H-吡喃-4-基)丙-1-d-1-醇		307.9

P-0246	(5-氯-4,6-二氟-1H-吡唑-7-基)(環丁基)甲醇		273.3
P-0247	(5-氯-4,6-二氟-1H-吡唑-7-基)(1-環己基環丙基)甲醇		341.1
P-0248	1-(5-氯-4,6-二氟-1H-吡唑-7-基)-2,2-二甲基丙-1-醇		275.1
P-0249	(1s,5s)-3'-(5-氯-4,6-二氟-1H-吡唑-7-基)螺[二環[3.3.1]壬烷-9,1'-環丁烷]-3'-醇		367.2
P-0250	1-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙-1-醇		293.1

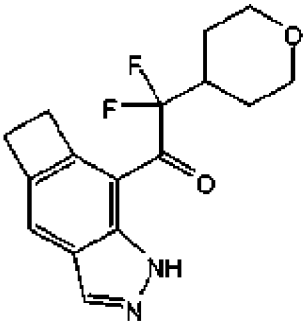
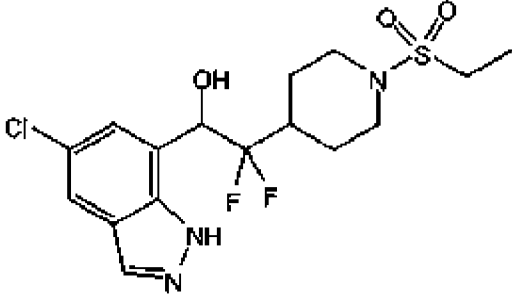
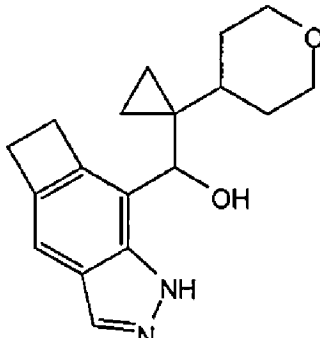
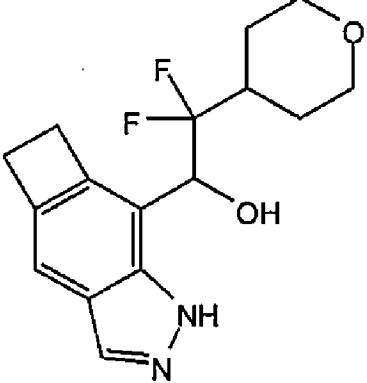
P-0251	1-(5-氯-4,6-二 氟-1H-吡唑-7- 基)-2-環丁基- 2-甲基丙-1-醇		315.0
P-0252	1-(5-氯-4,6-二 氟-1H-吡唑-7- 基)-2-環戊基- 2-甲基丙-1-醇		329.1
P-0253	1-(5-氯-4,6-二 氟-1H-吡唑-7- 基)-2-環己基- 2-甲基丙-1-醇		342.9
P-0254	1-(5-氯-1H-吡 唑-7-基)-2,2- 二甲基-3-(四 氫-2H-吡喃-4- 基)丙-1-醇		323.4
P-0255	1-(5-氯-1H-吡 唑-7-基)-2-乙 基-2-甲基丁- 1-醇		267.3

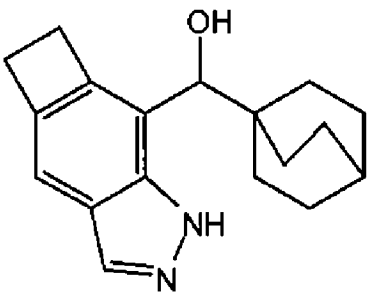
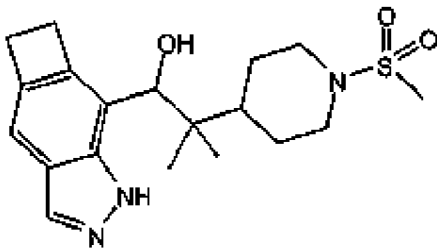
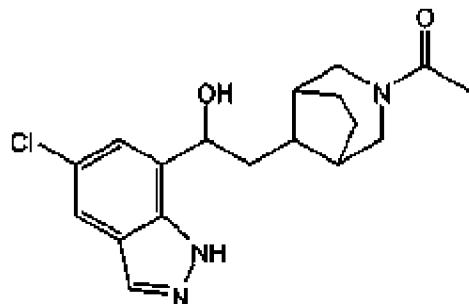
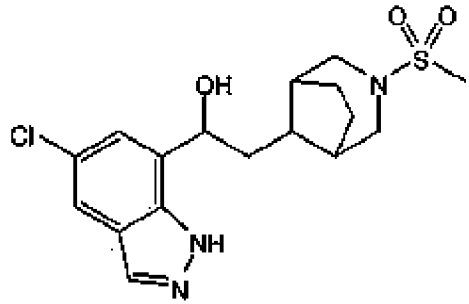
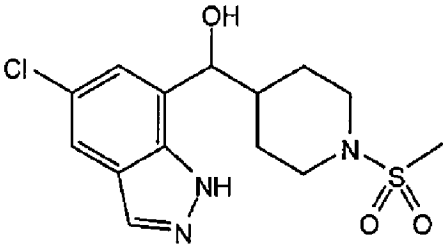
P-0256	4-((5-氯-1H-呋唑-7-基)(羥基)甲基)-4-乙基己腈		306.3
P-0257	((1S,3s)-金剛烷-1-基)(5-氯-6-氟-1H-呋唑-7-基)甲醇		334.9
P-0258	二環[2.2.1]庚-2-基(5-氯-6-氟-1H-呋唑-7-基)甲醇		292.9 (MH)-
P-0259	1-(5-氯-1H-呋唑-7-基)-2,2-二環丙基丙-1-醇		291.0
P-0260	1-(5-氯-6-氟-1H-呋唑-7-基)-2,2-二環丙基丙-1-醇		307.0

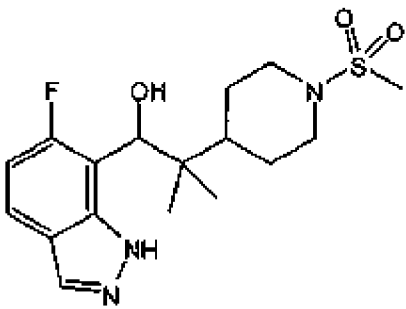
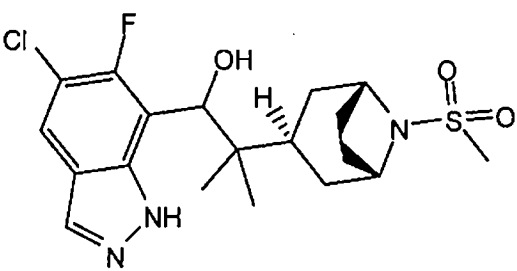
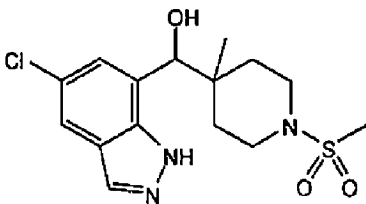
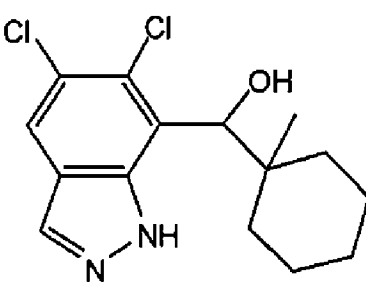
P-0261	1-(5-氯-6-氟-1H-呋唑-7-基)-2-甲基-2-(1-(甲基磺酰基)六氫吡啶-4-基)丙-1-醇		404.0
P-0262	1-(5-氯-6-氟-1H-呋唑-7-基)-2,2-二氟-2-(四氫-2H-吡喃-4-基)乙-1-醇		335.1
P-0263	(5-溴-1H-呋唑-7-基)(1-甲基環己基)甲醇		323.1
P-0264	(5-氯-4,6-二氟-1H-呋唑-7-基)(1-甲基環丁基)甲醇		287.1
P-0265	(5-氯-4,6-二氟-1H-呋唑-7-基)(1-(三氟甲基)環丁基)甲醇		341.1

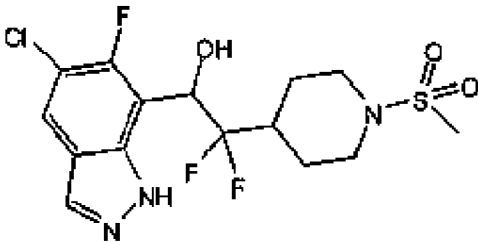
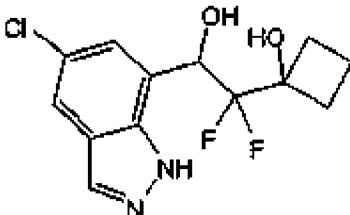
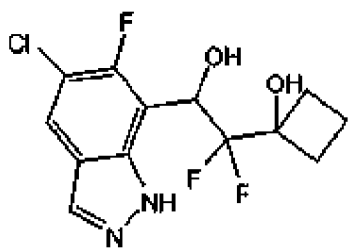
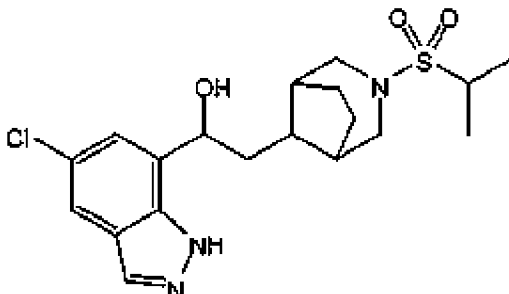
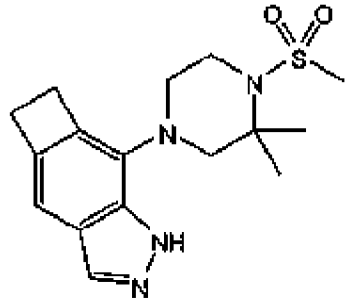
P-0266	(5-氯-1H-呋唑-7-基)(1-(苯基磺酰基)環丙基)甲醇		363.3
P-0267	1-(5-氯-1H-呋唑-7-基)-2,2-二乙基丁-1-醇		281.1
P-0268	1-(5-氯-1H-呋唑-7-基)-2-乙基丁-1-醇		253.2
P-0269	(5-氯-1H-呋唑-7-基)(4-(三氟甲基)二環[2.2.2]辛-1-基)甲醇		359.1
P-0270	1-(5-氯-1H-呋唑-7-基)-2,2-二氟-2-(1-(甲基磺酰基)六氫吡啶-4-基)乙-1-醇		393.9

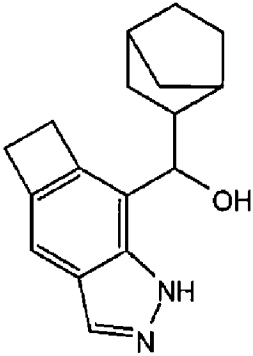
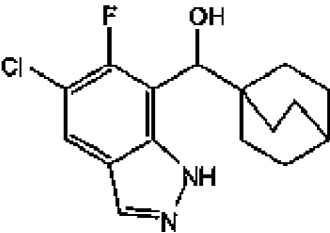
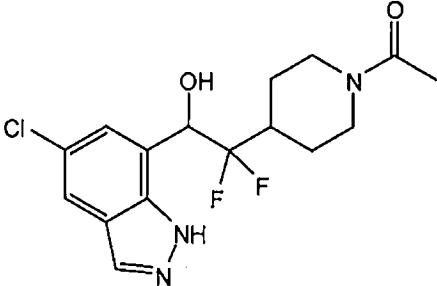
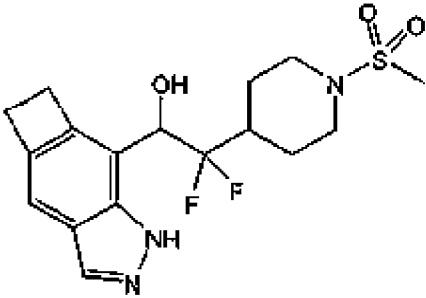
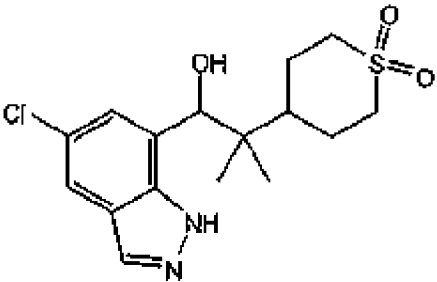
P-0271	1-(5-氯-1H-呋唑-7-基)-2-甲基-2-((1R,3r,5S)-8-(甲基磺酰基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基)丙-1-醇		412.0
P-0272	1-(5-氯-1H-呋唑-7-基)-2-甲基-2-((1R,3s,5S)-8-(甲基磺酰基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基)丙-1-醇		412.0
P-0273	第三丁基8-(2-(5-氯-1H-呋唑-7-基)-2-羟基乙基)-3-氮雜二環[3.2.1]辛烷-3-甲酸酯		406.0
P-0274	2-(3-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)-1-(5-氯-1H-呋唑-7-基)乙-1-醇		306.1

P-0275	1-(5,6-二氫-1H-環丁[f]呔唑-7-基)-2,2-二氟-2-(四氫-2H-吡喃-4-基)乙-1-酮		307.1
P-0276	1-(5-氯-1H-呔唑-7-基)-2-(1-(乙基磺酰基)六氫吡啶-4-基)-2,2-二氟乙-1-醇		405.9 (MH)-
P-0277	(5,6-二氫-1H-環丁[f]呔唑-7-基)(1-(四氫-2H-吡喃-4-基)環丙基)甲醇		299.1
P-0278	1-(5,6-二氫-1H-環丁[f]呔唑-7-基)-2,2-二氟-2-(四氫-2H-吡喃-4-基)乙-1-醇		309.1

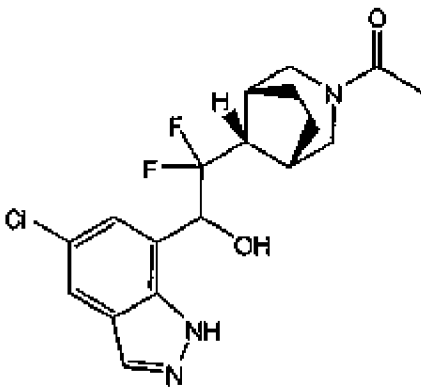
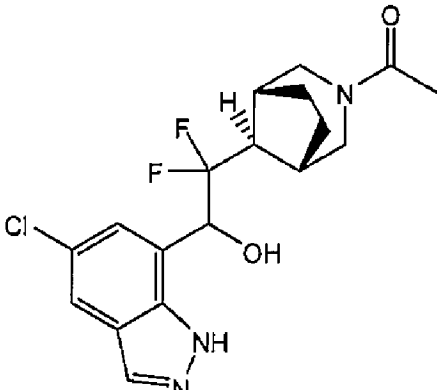
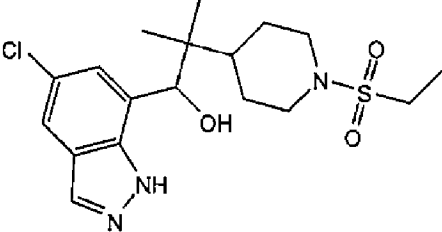
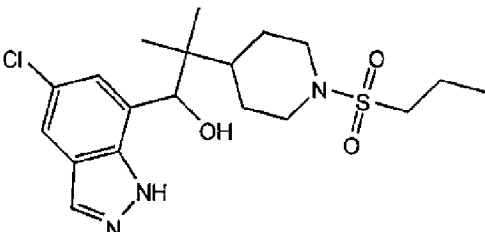
P-0279	二環[2.2.2]辛-1-基(5,6-二氫-1H-環丁[f]呔唑-7-基)甲醇		283.0
P-0280	1-(5,6-二氫-1H-環丁[f]呔唑-7-基)-2-甲基-2-(1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)丙-1-醇		378.1
P-0281	1-(8-(2-(5-氯-1H-呔唑-7-基)-2-羥基乙基)-3-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基)乙-1-酮		348.1
P-0282	1-(5-氯-1H-呔唑-7-基)-2-(3-(甲基磺醯基)-3-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)乙-1-醇		381.9 (MH)-
P-0283	(5-氯-1H-呔唑-7-基)(1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)甲醇		341.9 (MH)-

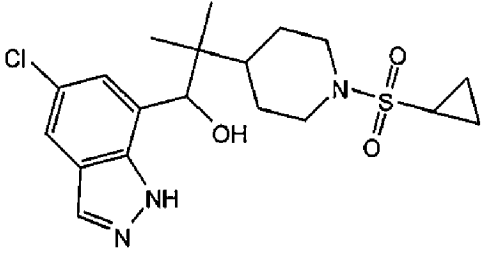
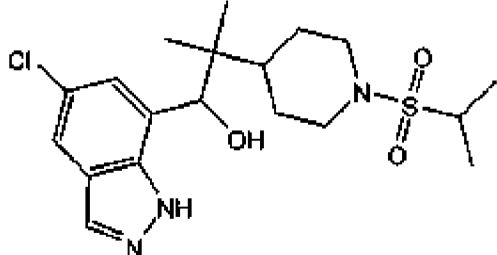
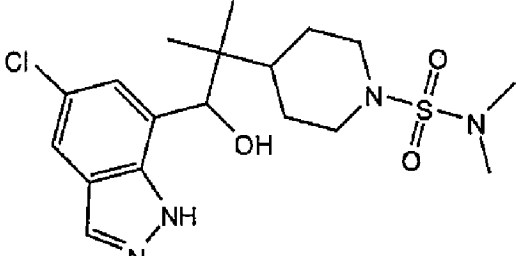
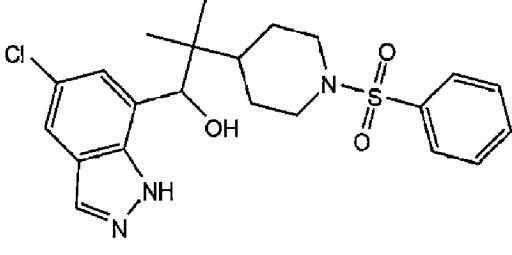
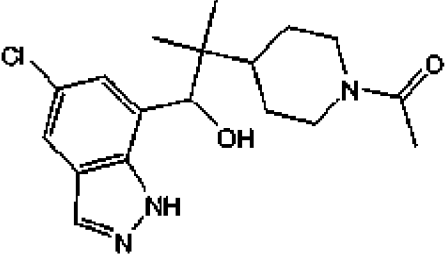
P-0284	1-(6-氟-1H-吡唑-7-基)-2-甲基-2-(1-(甲基磺酰基)六氢吡啶-4-基)丙-1-醇		370.0
P-0285	1-(5-氯-6-氟-1H-吡唑-7-基)-2-甲基-2-(((1R,3r,5S)-8-(甲基磺酰基)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)丙-1-醇		430.0
P-0286	(5-氯-1H-吡唑-7-基)(4-甲基-1-(甲基磺酰基)六氢吡啶-4-基)甲醇		355.9 (MH)-
P-0287	(5,6-二氯-1H-吡唑-7-基)(1-甲基环己基)甲醇		313.2

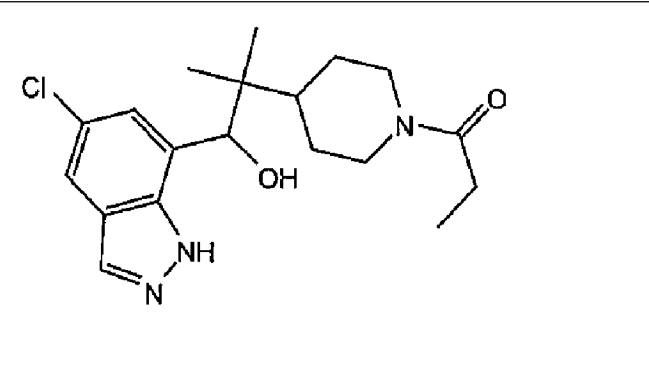
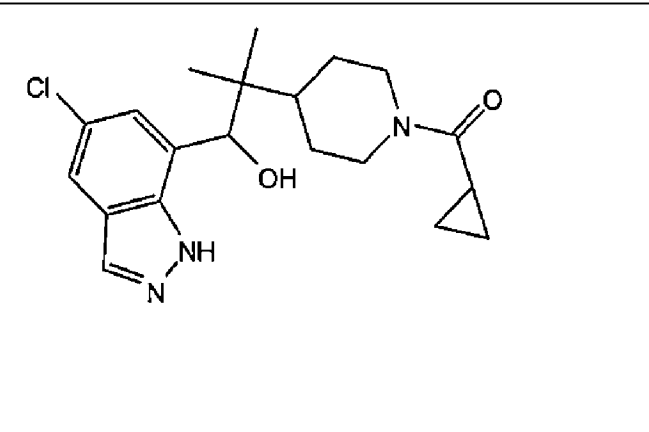
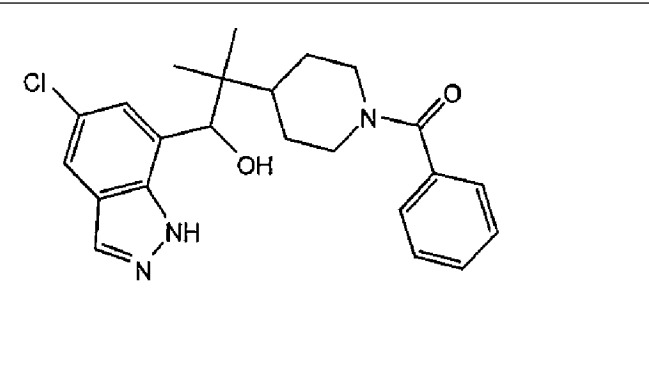
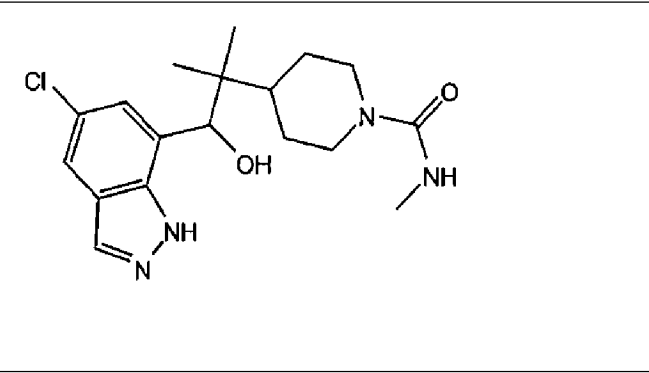
P-0288	1-(5-氯-6-氟-1H-呋唑-7-基)-2,2-二氟-2-(1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)乙-1-醇		409.9 (MH)-
P-0289	1-(2-(5-氯-1H-呋唑-7-基)-1,1-二氟-2-羟基乙基)环丁-1-醇		302.9
P-0290	1-(2-(5-氯-6-氟-1H-呋唑-7-基)-1,1-二氟-2-羟基乙基)环丁-1-醇		320.9
P-0291	1-(5-氯-1H-呋唑-7-基)-2-(3-(异丙基磺醯基)-3-氮杂二环[3.2.1]辛-8-基)乙-1-醇		412.0
P-0292	7-(3,3-二甲基-4-(甲基磺醯基)六氫吡嗪-1-基)-5,6-二氢-1H-环丁[f]呋唑		335.2

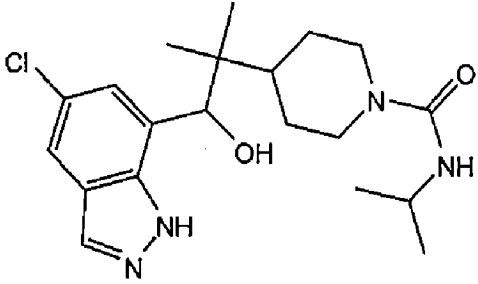
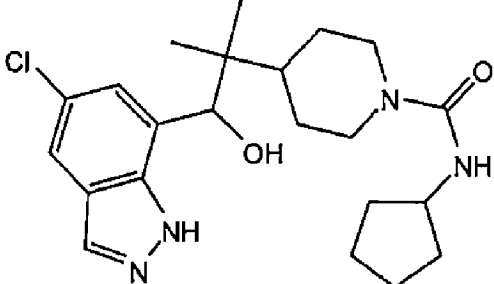
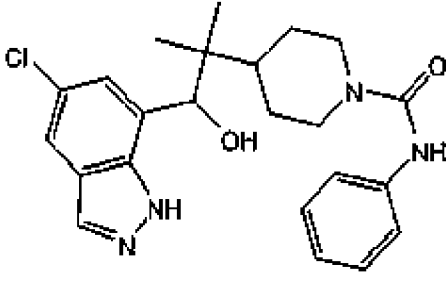
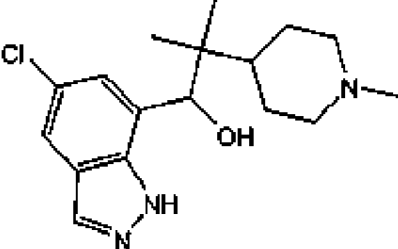
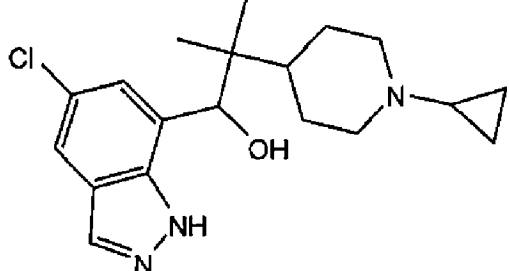
P-0293	二環[2.2.1]庚-2-基(5,6-二氫-1H-環丁[f]呔唑-7-基)甲醇		269.2
P-0294	二環[2.2.2]辛-1-基(5-氯-6-氟-1H-呔唑-7-基)甲醇		309.0
P-0295	1-(4-(2-(5-氯-1H-呔唑-7-基)-1,1-二氟-2-羥基乙基)六氫吡啶-1-基)乙-1-酮		358.0
P-0296	1-(5,6-二氫-1H-環丁[f]呔唑-7-基)-2,2-二氟-2-(1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)乙-1-醇		386.0
P-0297	4-(1-(5-氯-1H-呔唑-7-基)-1-羥基-2-甲基丙-2-基)四氫-2H-噻喃 1,1-二氧化物		354.8 (MH)-

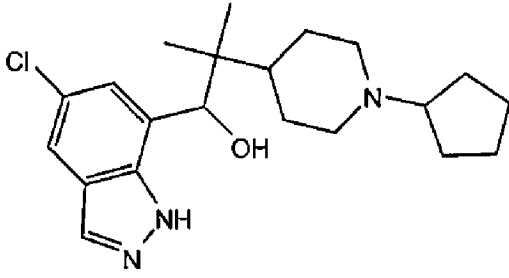
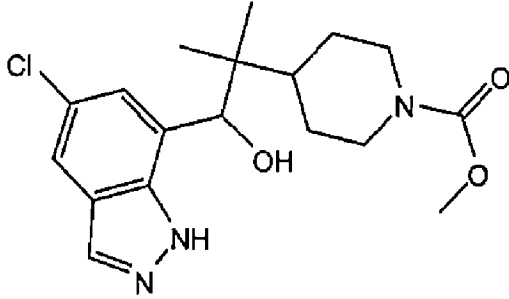
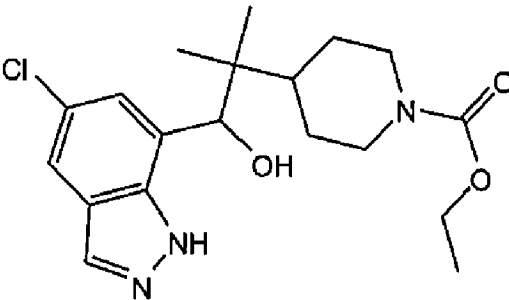
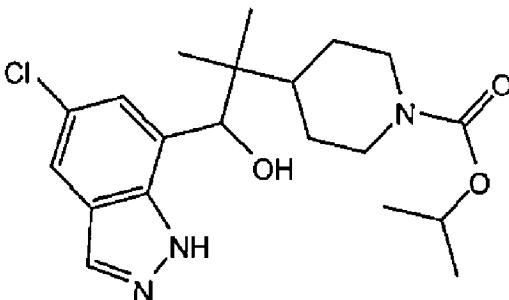
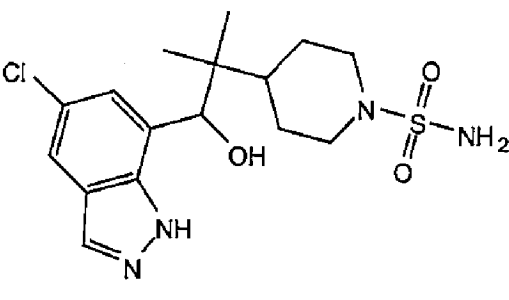
P-0298	4-(1-(5-氯-6- 氟-1H-呋唑-7- 基)-1-羟基-2- 甲基丙-2-基) 四氢-2H-噻喃 1,1-二氧化物		372.9 (MH)-
P-0299	(5-氯-6-氟- 1H-呋唑-7- 基)(4-氟二環 [2.2.2]辛-1- 基)甲醇		327.1
P-0300	1-(3-(1-(5-氯- 6-氟-1H-呋唑- 7-基)-1-羟基- 2-甲基丙-2- 基)-8-氮雜二 環[3.2.1]辛-8- 基)乙-1-酮		394.1
P-0301	(5-氯-6-氟- 1H-呋唑-7- 基)(4-(三氟甲 基)二環[2.2.2] 辛-1-基)甲醇		374.9

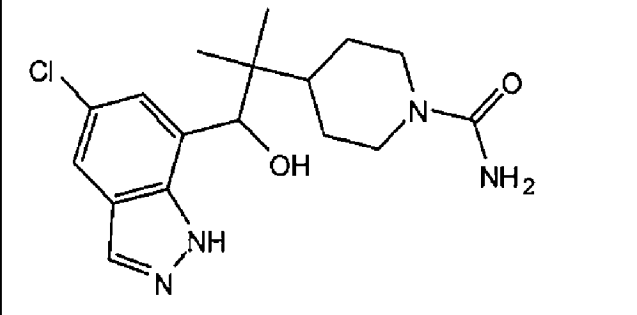
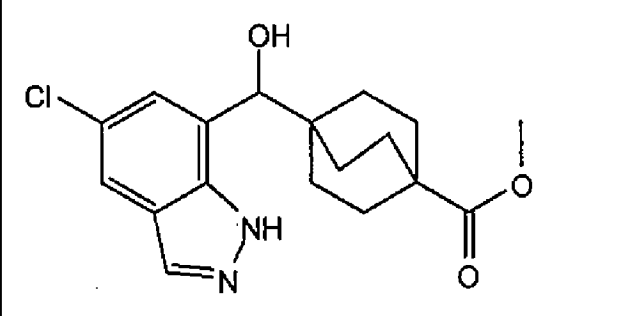
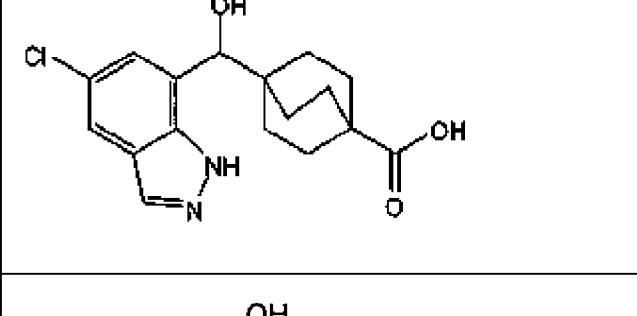
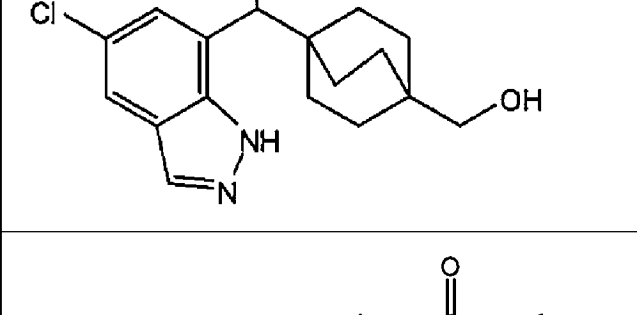
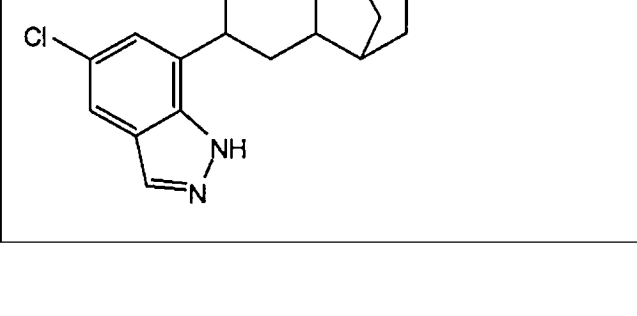
P-0302	1-((1R,5S,8s)-8-(2-(5-氯-1H-呋唑-7-基)-1,1-二氟-2-羟基乙基)-3-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)乙-1-酮		384.1
P-0303	1-((1R,5S,8r)-8-(2-(5-氯-1H-呋唑-7-基)-1,1-二氟-2-羟基乙基)-3-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)乙-1-酮		384.1
P-0304	1-(5-氯-1H-呋唑-7-基)-2-(1-(乙基磺酰基)六氢吡啶-4-基)-2-甲基丙-1-醇		400.0
P-0305	1-(5-氯-1H-呋唑-7-基)-2-甲基-2-(1-(丙基磺酰基)六氢吡啶-4-基)丙-1-醇		414.1

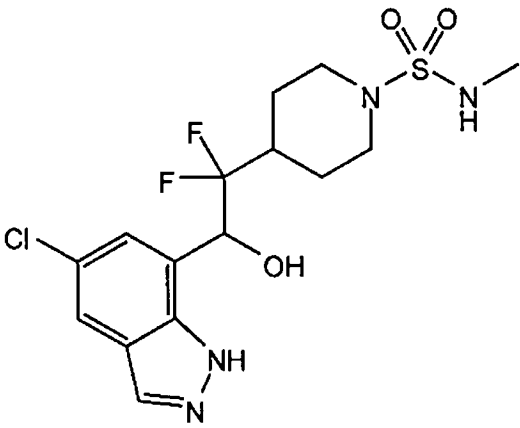
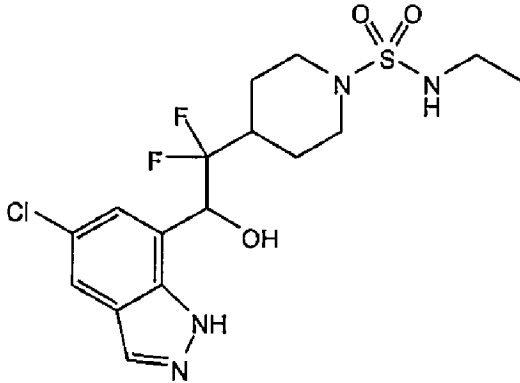
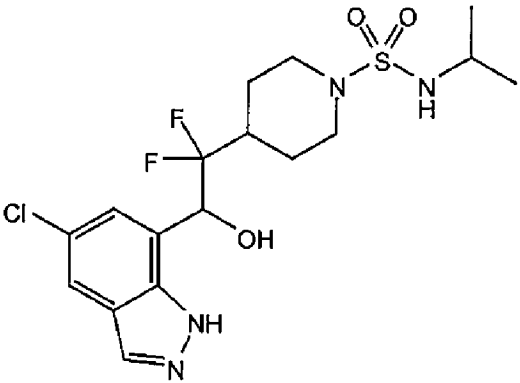
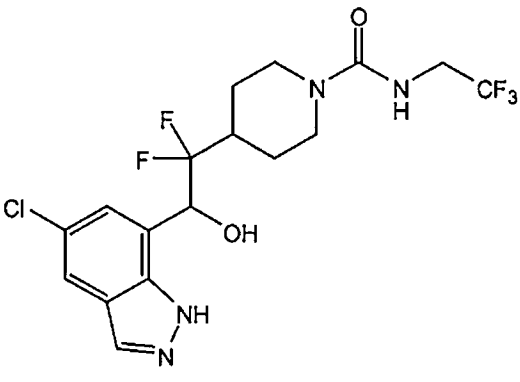
P-0306	1-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-2-(1-(環丙基磺醯基)六氫吡啶-4-基)-2-甲基丙-1-醇		412.0
P-0307	1-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-2-(1-(異丙基磺醯基)六氫吡啶-4-基)-2-甲基丙-1-醇		414.1
P-0308	4-(1-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)-N,N-二甲基六氫吡啶-1-磺醯胺		415.3
P-0309	1-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-2-甲基-2-(1-(苯基磺醯基)六氫吡啶-4-基)丙-1-醇		448.0
P-0310	1-(4-(1-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)六氫吡啶-1-基)乙-1-酮		350.1

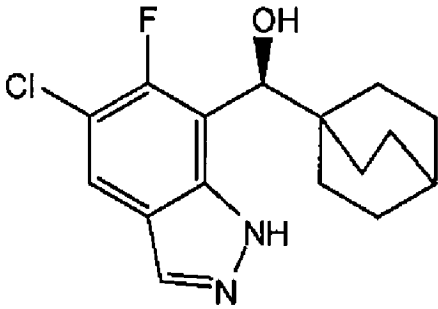
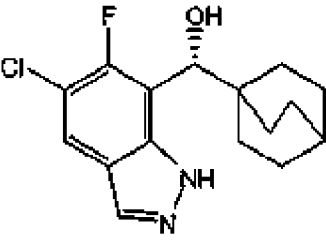
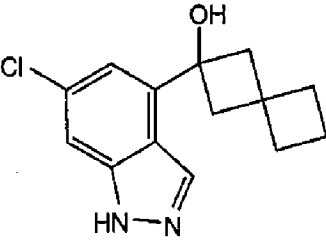
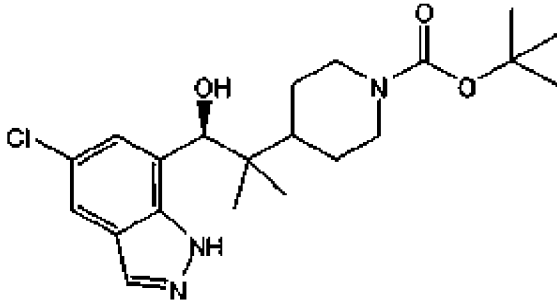
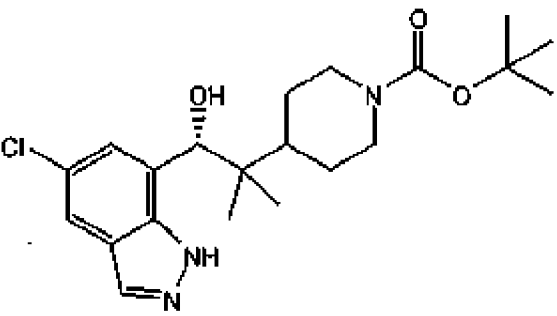
P-0311	1-(4-(1-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)六氢吡啶-1-基)丙-1-酮		364.2
P-0312	(4-(1-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)六氢吡啶-1-基)(环丙基)甲酮		364.2
P-0313	(4-(1-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)六氢吡啶-1-基)(苯基)甲酮		412.3
P-0314	4-(1-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)-N-甲基六氢吡啶-1-甲酰胺		365.1

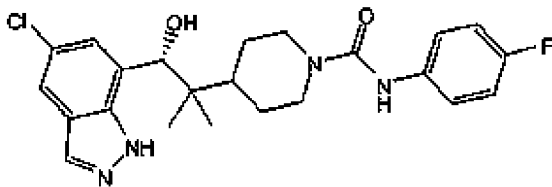
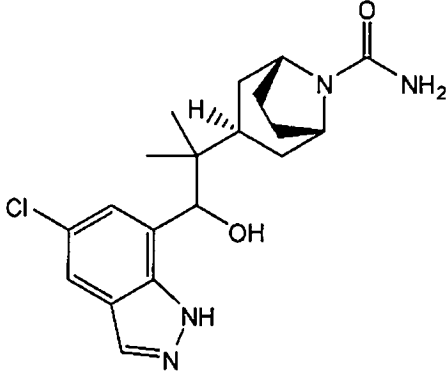
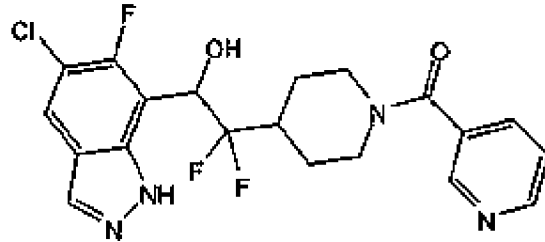
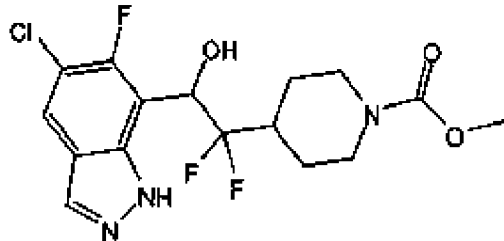
P-0315	4-(1-(5-氯-1H- 呋唑-7-基)-1- 羟基-2-甲基 丙-2-基)-N-異 丙基六氫吡啶 -1-甲醯胺		393.1
P-0316	4-(1-(5-氯-1H- 呋唑-7-基)-1- 羟基-2-甲基 丙-2-基)-N-環 戊基六氫吡啶 -1-甲醯胺		419.2
P-0317	4-(1-(5-氯-1H- 呋唑-7-基)-1- 羟基-2-甲基 丙-2-基)-N-苯 基六氫吡啶- 1-甲醯胺		427.3
P-0318	1-(5-氯-1H-呋 唑-7-基)-2-甲 基-2-(1-甲基 六氫吡啶-4- 基)丙-1-醇		322.2
P-0319	1-(5-氯-1H-呋 唑-7-基)-2-(1- 環丙基六氫吡 啶-4-基)-2-甲 基丙-1-醇		348.3

P-0320	1-(5-氯-1H-吡啶-7-基)-2-(1-環戊基六氫吡啶-4-基)-2-甲基丙-1-醇		376.2
P-0321	4-(1-(5-氯-1H-吡啶-7-基)-1-羥基-2-甲基丙-2-基)六氫吡啶-1-甲酸甲酯		366.3
P-0322	4-(1-(5-氯-1H-吡啶-7-基)-1-羥基-2-甲基丙-2-基)六氫吡啶-1-甲酸乙酯		380.1
P-0323	異丙基4-(1-(5-氯-1H-吡啶-7-基)-1-羥基-2-甲基丙-2-基)六氫吡啶-1-甲酸酯		394.3
P-0324	4-(1-(5-氯-1H-吡啶-7-基)-1-羥基-2-甲基丙-2-基)六氫吡啶-1-磺醯胺		387.0

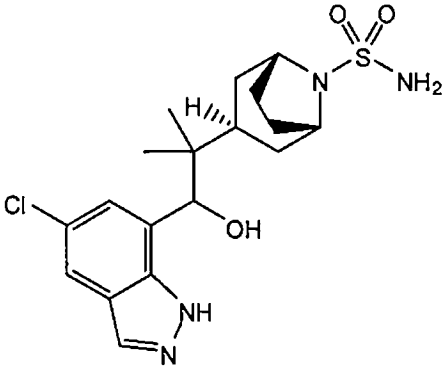
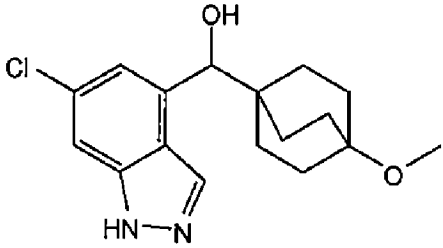
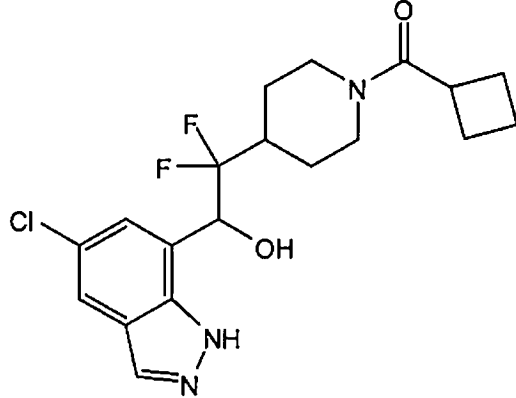
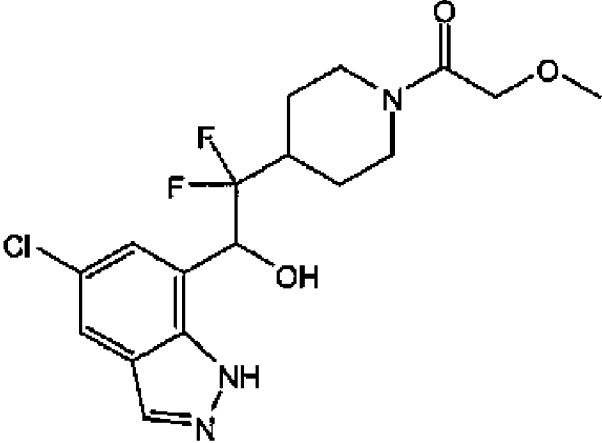
P-0325	4-(1-(5-氯-1H- 呋唑-7-基)-1- 羟基-2-甲基 丙-2-基)六氢 吡啶-1-甲酰胺		351.3
P-0326	4-((5-氯-1H- 呋唑-7-基)(羟基 甲基)二環 [2.2.2]辛烷-1- 甲酸甲酯		346.9 (MH)-
P-0327	4-((5-氯-1H- 呋唑-7-基)(羟基 甲基)二環 [2.2.2]辛烷-1- 甲酸		332.9 (MH)-
P-0328	(5-氯-1H-呋唑 -7-基)(4-(羟基 甲基)二環 [2.2.2]辛-1- 基)甲醇		318.9
P-0329	8-(2-(5-氯-1H- 呋唑-7-基)-2- 羟基乙基)-3- 氮杂二環 [3.2.1]辛烷-3- 甲酸甲酯		362.0 (MH)-

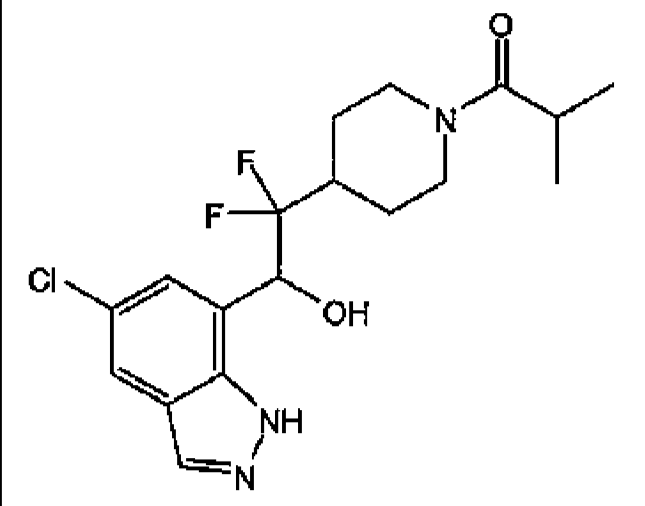
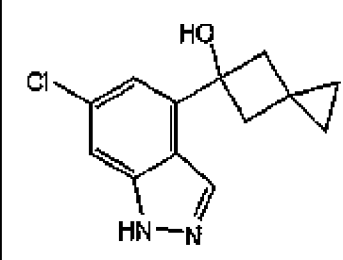
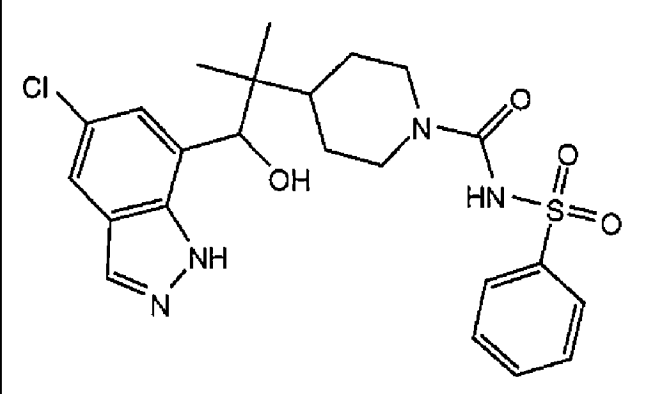
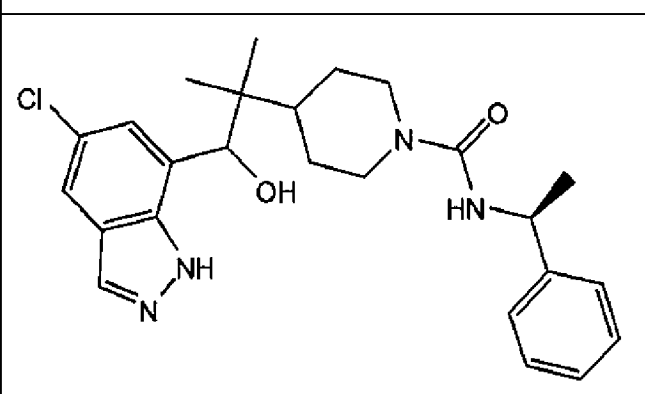
P-0330	4-(2-(5-氯-1H- 吡唑-7-基)- 1,1-二氟-2-羥 基乙基)-N-甲 基六氫吡啶- 1-磺醯胺		409.0
P-0331	4-(2-(5-氯-1H- 吡唑-7-基)- 1,1-二氟-2-羥 基乙基)-N-乙 基六氫吡啶- 1-磺醯胺		423.1
P-0332	4-(2-(5-氯-1H- 吡唑-7-基)- 1,1-二氟-2-羥 基乙基)-N-異 丙基六氫吡啶 -1-磺醯胺		437.1
P-0333	4-(2-(5-氯-1H- 吡唑-7-基)- 1,1-二氟-2-羥 基乙基)-N- (2,2,2-三氟乙 基)六氫吡啶- 1-甲醯胺		441.1

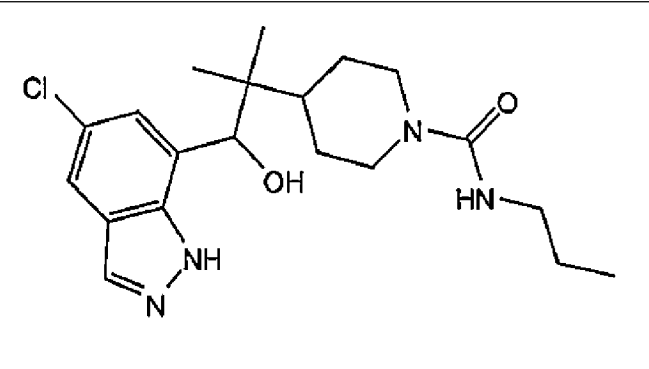
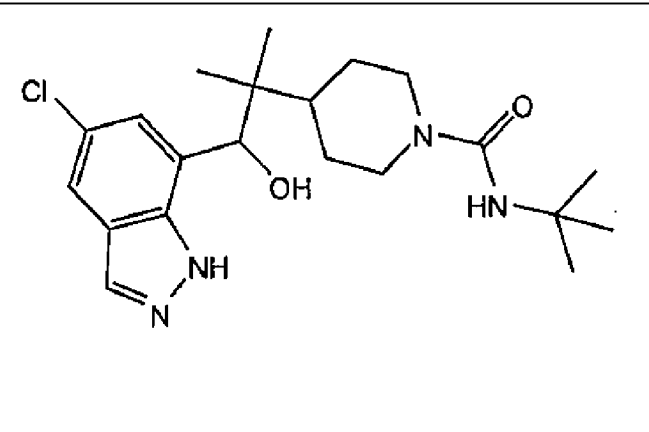
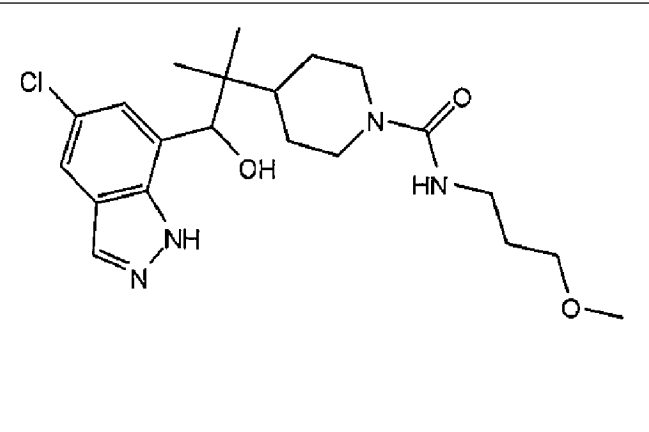
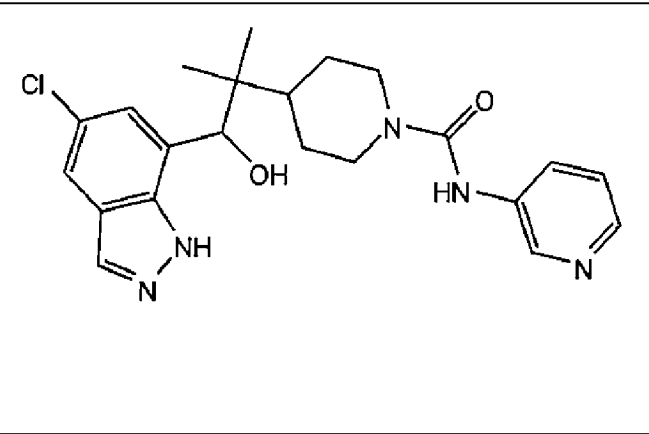
P-0334	(S)-二環 [2.2.2]辛-1-基 (5-氯-6-氟- 1H-呔唑-7-基) 甲醇		309.1
P-0335	(R)-二環 [2.2.2]辛-1-基 (5-氯-6-氟- 1H-呔唑-7-基) 甲醇		309.1
P-0336	2-(6-氯-1H-呔 唑-4-基)螺 [3.3]庚-2-醇		260.9 (MH)-
P-0337	(S)-4-(1-(5-氯- 1H-呔唑-7- 基)-1-羟基-2- 甲基丙-2-基) 六氢吡啶-1- 甲酸第三丁基 酯		408.2
P-0338	(R)-4-(1-(5-氯- 1H-呔唑-7- 基)-1-羟基-2- 甲基丙-2-基) 六氢吡啶-1- 甲酸第三丁基 酯		408.2

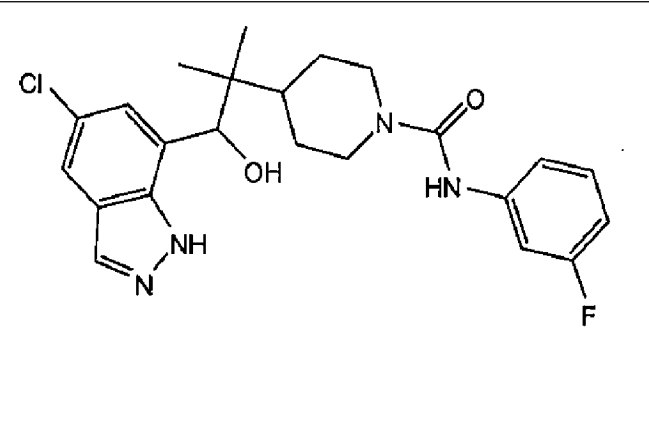
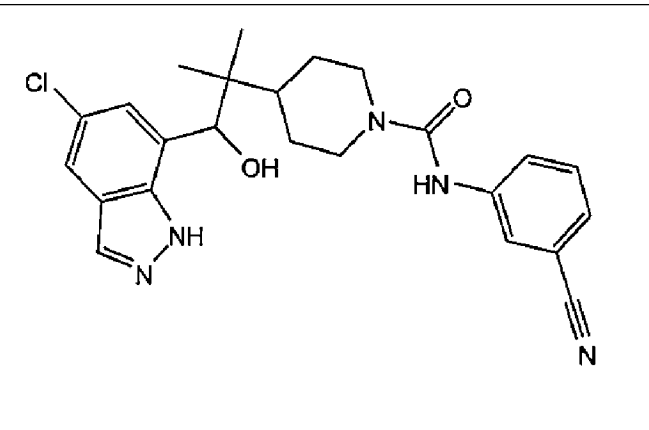
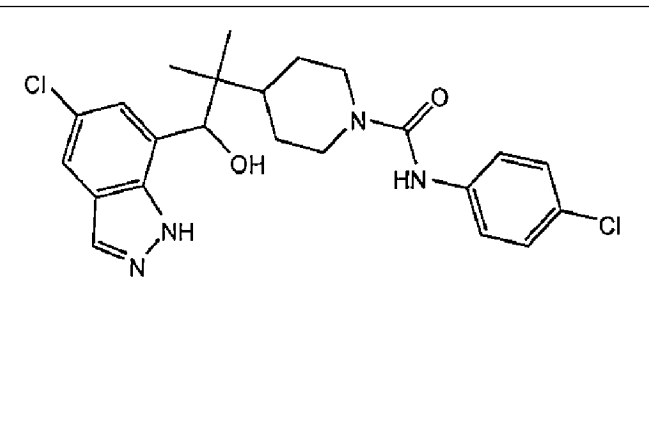
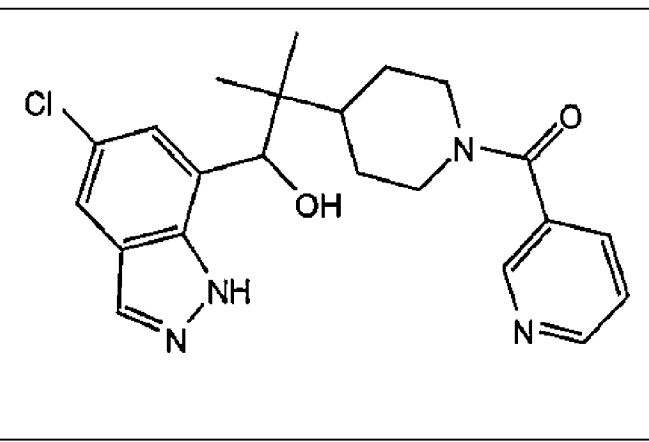
P-0339	(R)-4-(1-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)-N-(4-氟苯基)六氢吡啶-1-甲酰胺		445.1
P-0340	(1R,3r,5S)-3-(1-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-甲酰胺		377.1
P-0341	(4-(2-(5-氯-6-氟-1H-吡唑-7-基)-1,1-二氟-2-羟基乙基)六氢吡啶-1-基)(吡啶-3-基)甲酮		439.0
P-0342	4-(2-(5-氯-6-氟-1H-吡唑-7-基)-1,1-二氟-2-羟基乙基)六氢吡啶-1-甲酸甲酯		392.0

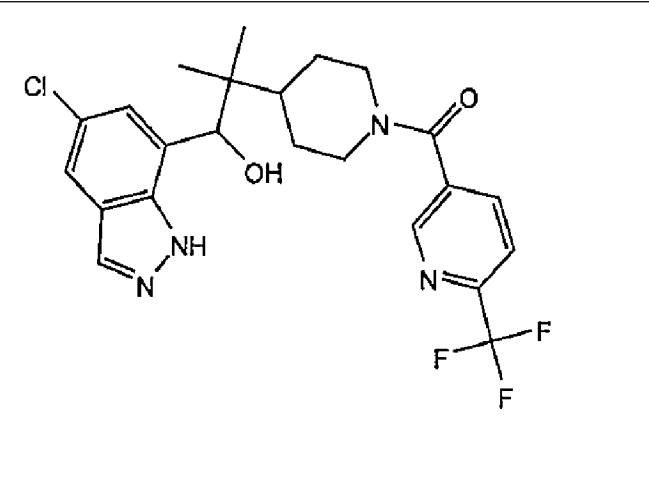
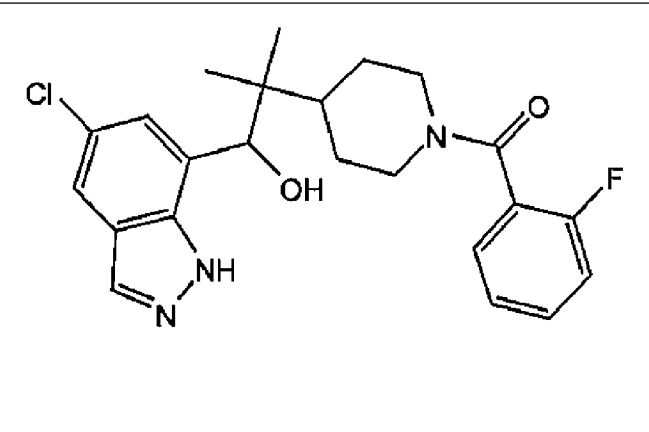
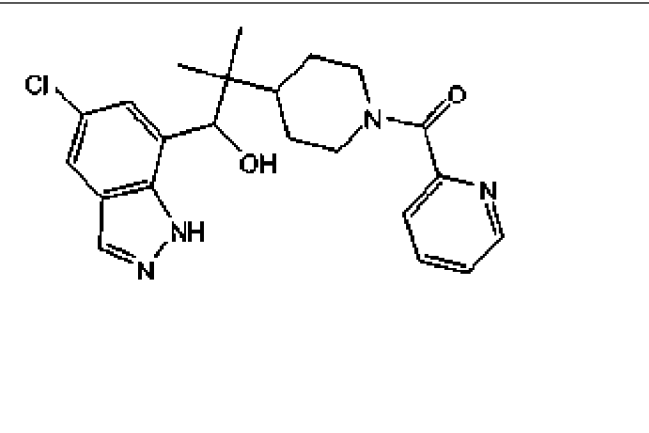
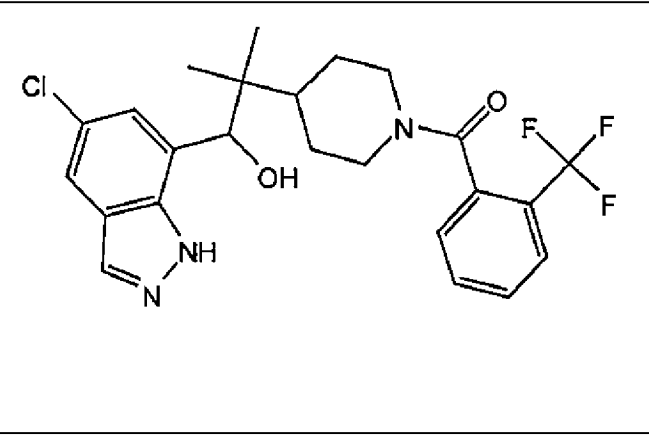
P-0343	(4-(2-(5-氯-6-氟-1H-吡唑-7-基)-1,1-二氟-2-羟基乙基)六氢吡啶-1-基)(环丙基)甲酮		402.0
P-0344	(S)-4-(1-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)-N-(4-氟苯基)六氢吡啶-1-甲酰胺		445.2
P-0345	4-(2-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-1,1-二氟-2-羟基乙基)六氢吡啶-1-磺酰胺		395.0
P-0346	2-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-2-羟基-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酰胺		335.1

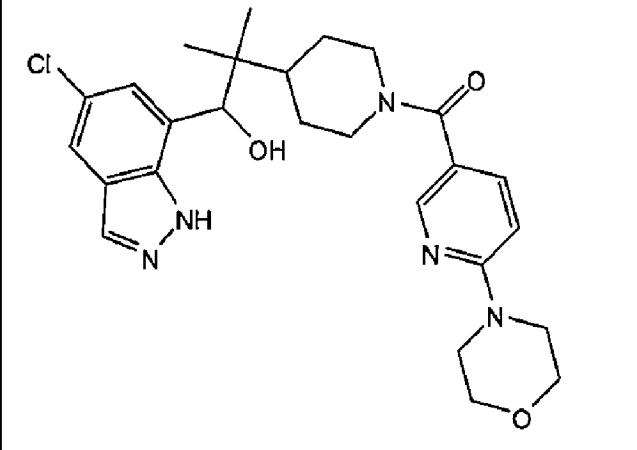
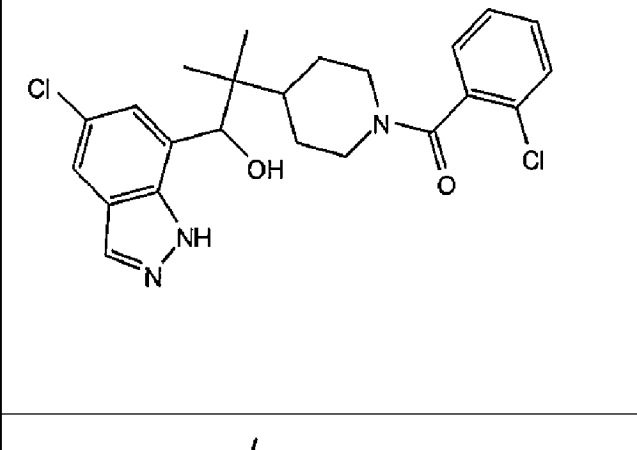
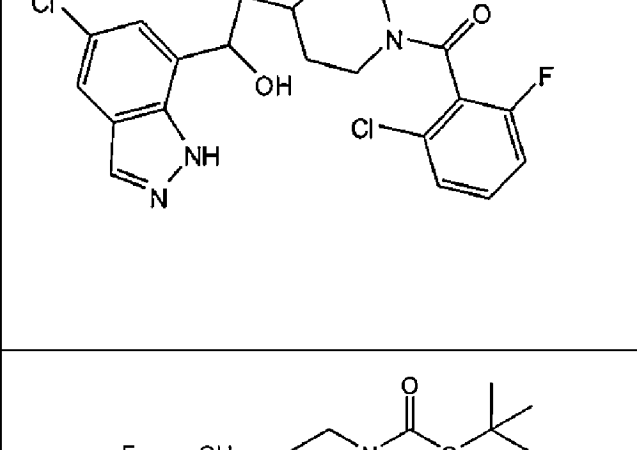
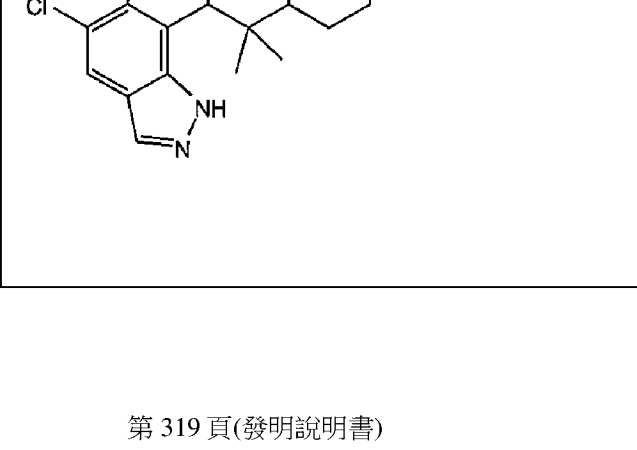
P-0347	(1R,3r,5S)-3-(1-(5-氯-1H-呋唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-磺酰胺		413.1
P-0348	(6-氯-1H-呋唑-4-基)(4-甲氧基二环[2.2.2]辛-1-基)甲醇		321.0
P-0349	(4-(2-(5-氯-1H-呋唑-7-基)-1,1-二氟-2-羟基乙基)六氢吡啶-1-基)(环丁基)甲酮		398.1
P-0350	1-(4-(2-(5-氯-1H-呋唑-7-基)-1,1-二氟-2-羟基乙基)六氢吡啶-1-基)-2-甲氧基乙-1-酮		388.1

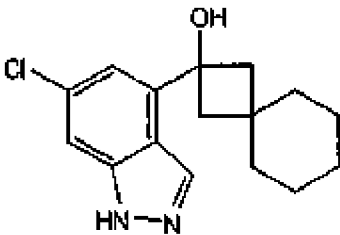
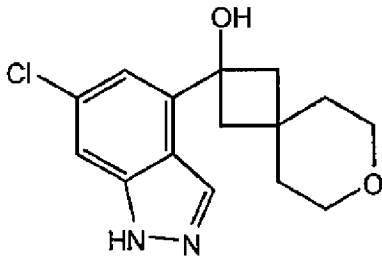
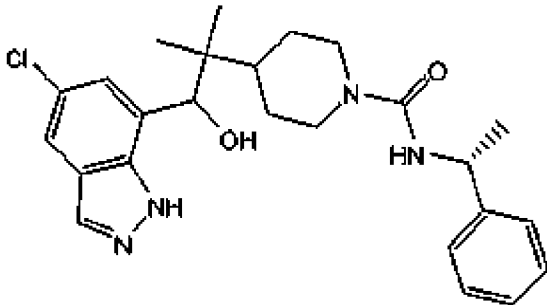
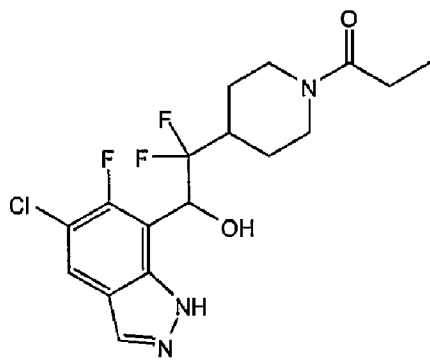
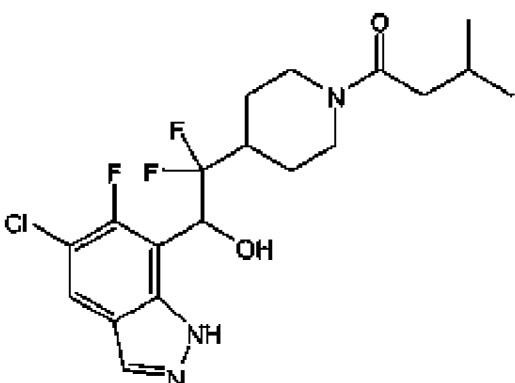
P-0351	1-(4-(2-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-1,1-二氟-2-羟基乙基)六氢吡啶-1-基)-2-甲基丙-1-酮		386.1
P-0352	5-(6-氯-1H-吡唑-4-基)螺[2.3]己-5-醇		249.0
P-0353	4-(1-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)-N-(苯基磺酰基)六氢吡啶-1-甲酰胺		491.2
P-0354	4-(1-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)-N-((S)-1-苯基乙基)六氢吡啶-1-甲酰胺		455.2

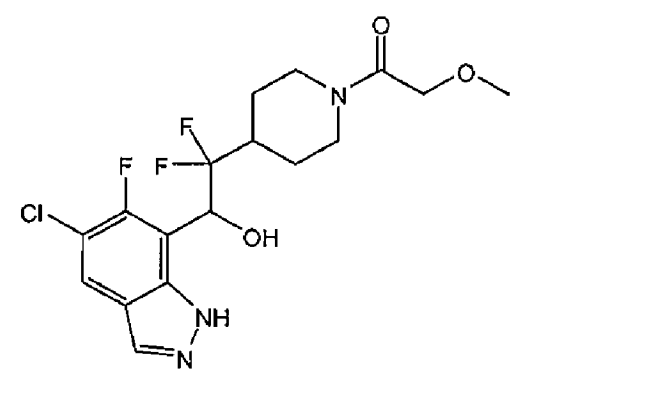
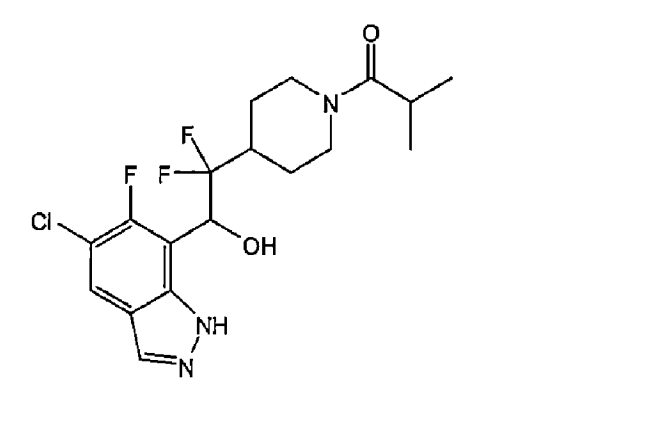
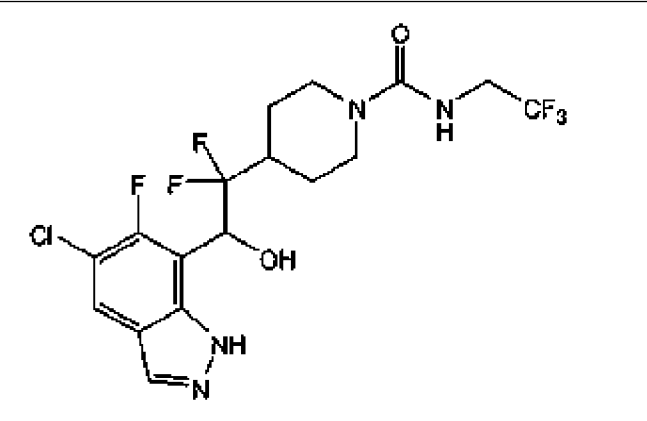
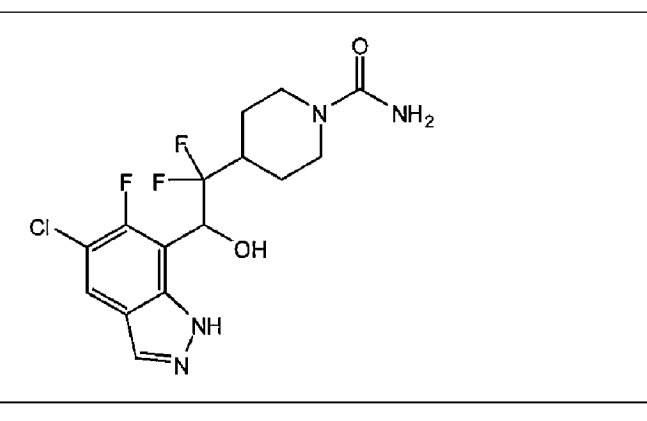
P-0355	4-(1-(5-氯-1H- 吡唑-7-基)-1- 羟基-2-甲基 丙-2-基)-正丙 基六氢吡啶- 1-甲酰胺		393.4
P-0356	N-(第三丁基)- 4-(1-(5-氯-1H- 吡唑-7-基)-1- 羟基-2-甲基 丙-2-基)六氢 吡啶-1-甲酰胺		407.5
P-0357	4-(1-(5-氯-1H- 吡唑-7-基)-1- 羟基-2-甲基 丙-2-基)-N-(3- 甲氧基丙基) 六氢吡啶-1- 甲酰胺		423.4
P-0358	4-(1-(5-氯-1H- 吡唑-7-基)-1- 羟基-2-甲基 丙-2-基)-N- (吡啶-3-基)六 氢吡啶-1-甲 酰胺		428.2

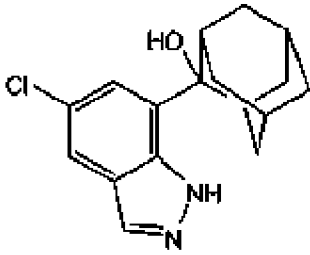
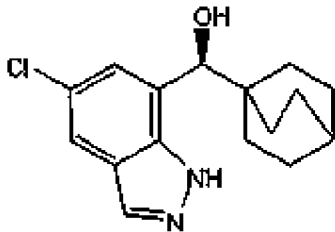
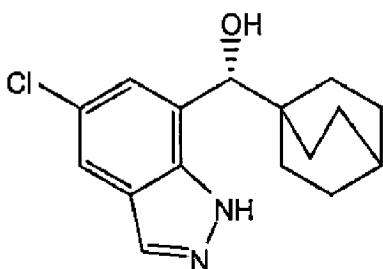
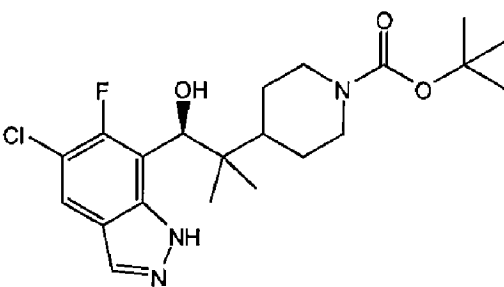
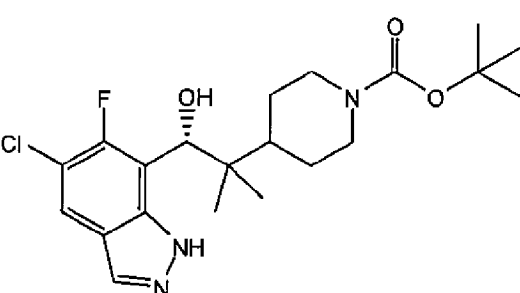
P-0359	4-(1-(5-氯-1H- 吡唑-7-基)-1- 羟基-2-甲基 丙-2-基)-N-(3- 氟苯基)六氢 吡啶-1-甲酰胺		445.3
P-0360	4-(1-(5-氯-1H- 吡唑-7-基)-1- 羟基-2-甲基 丙-2-基)-N-(3- 氰基苯基)六 氢吡啶-1-甲 酰胺		452.2
P-0361	4-(1-(5-氯-1H- 吡唑-7-基)-1- 羟基-2-甲基 丙-2-基)-N-(4- 氯苯基)六氢 吡啶-1-甲酰胺		461.5
P-0362	(4-(1-(5-氯- 1H-吡唑-7- 基)-1-羟基-2- 甲基丙-2-基) 六氢吡啶-1- 基)(吡啶-3- 基)甲酮		413.2

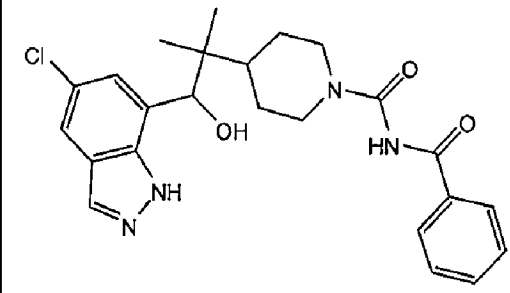
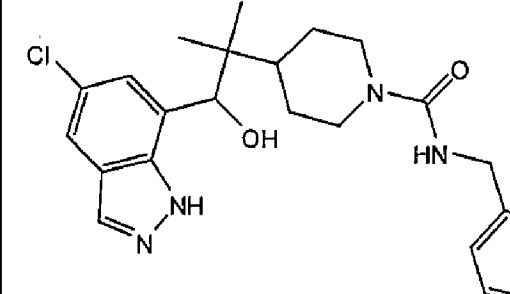
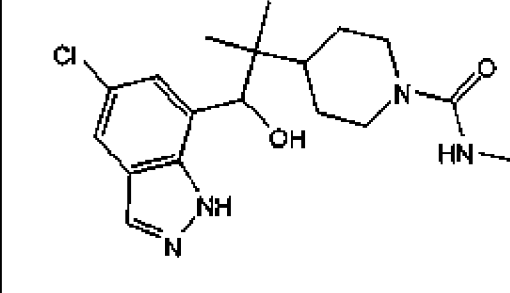
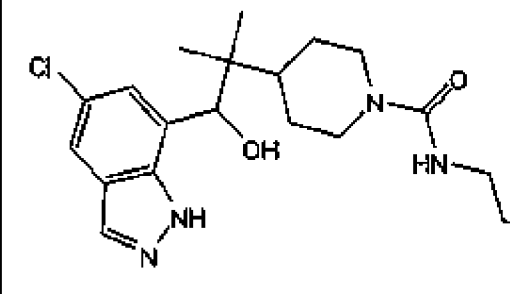
P-0363	(4-(1-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)六氢吡啶-1-基)(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲酮		481.0
P-0364	(4-(1-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)六氢吡啶-1-基)(2-氟苯基)甲酮		430.3
P-0365	(4-(1-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)六氢吡啶-1-基)(吡啶-2-基)甲酮		413.2
P-0366	(4-(1-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)六氢吡啶-1-基)(2-(三氟甲基)苯基)甲酮		480.1

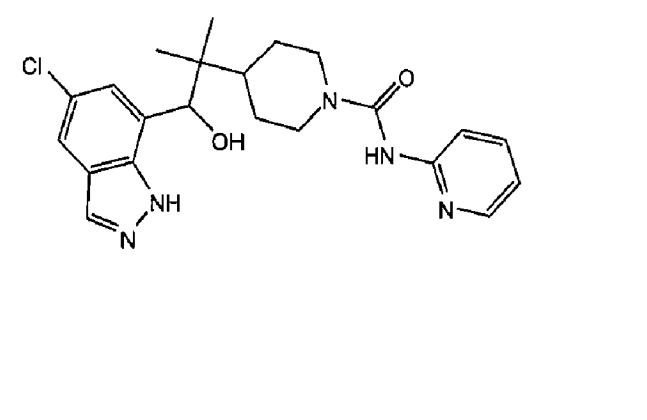
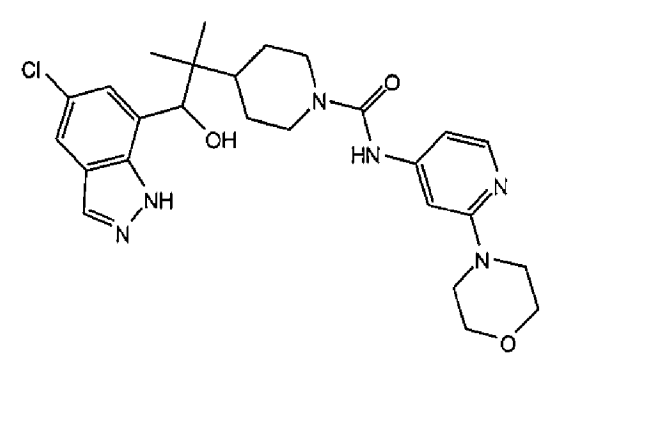
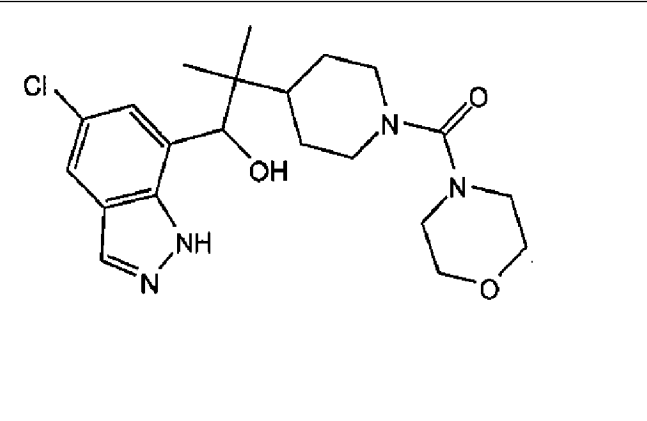
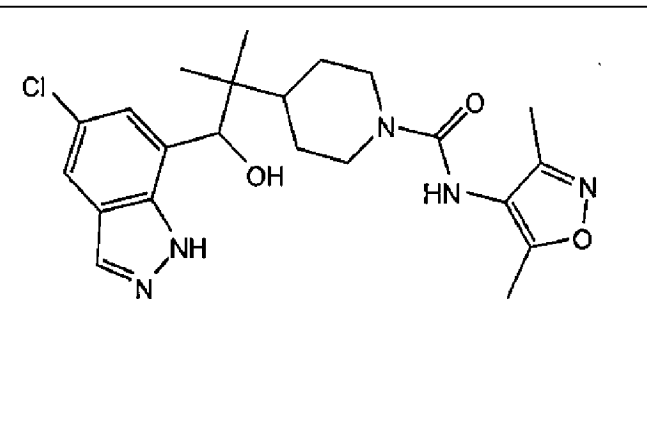
P-0367	(4-(1-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)六氢吡啶-1-基)(6-吗啉基吡啶-3-基)甲酮		498.4
P-0368	(4-(1-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)六氢吡啶-1-基)(2-氯苯基)甲酮		446.2
P-0369	(4-(1-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)六氢吡啶-1-基)(2-氯-6-氟苯基)甲酮		464.2
P-0370	4-(1-(5-氯-6-氟-1H-吡唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)六氢吡啶-1-甲酸第三丁基酯		426.1

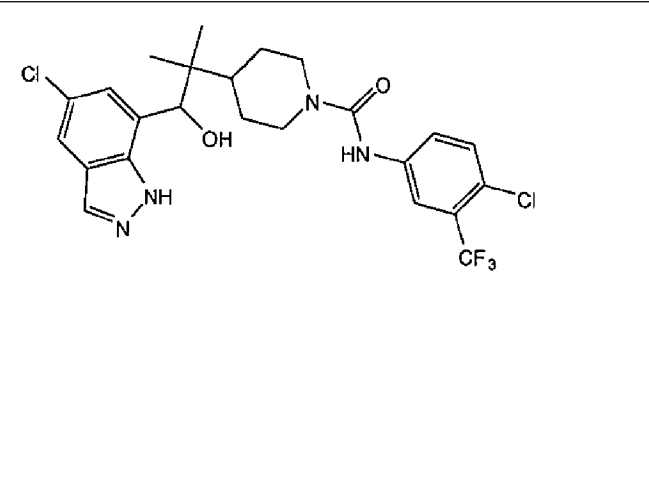
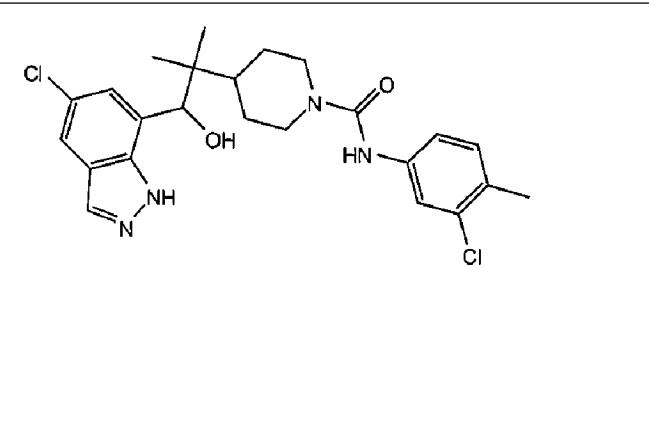
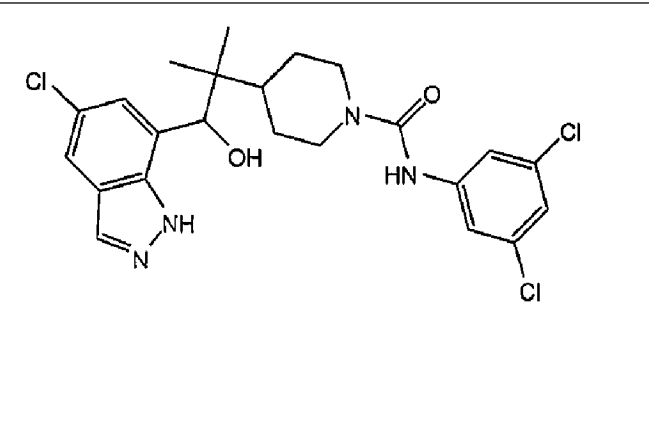
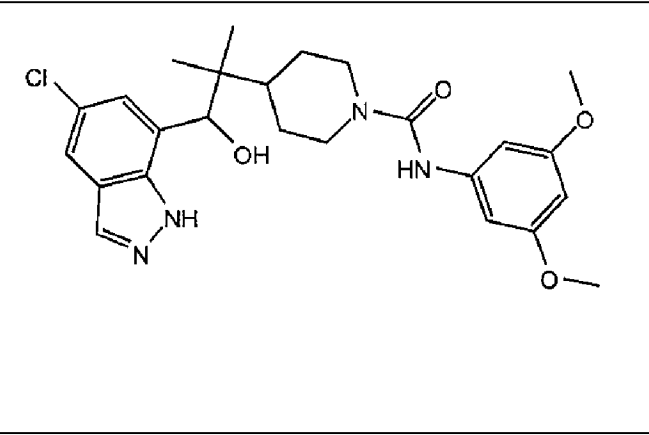
P-0371	2-(6-氯-1H-吡唑-4-基)螺[3.5]壬-2-醇		291.0
P-0372	2-(6-氯-1H-吡唑-4-基)-7-氧雜螺[3.5]壬-2-醇		290.9 (MH)-
P-0373	4-(1-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)-N-((R)-1-苯基乙基)六氢吡啶-1-甲酰胺		455.2
P-0374	1-(4-(2-(5-氯-6-氟-1H-吡唑-7-基)-1,1-二氟-2-羟基乙基)六氢吡啶-1-基)丙-1-酮		390.1
P-0375	1-(4-(2-(5-氯-6-氟-1H-吡唑-7-基)-1,1-二氟-2-羟基乙基)六氢吡啶-1-基)-3-甲基丁-1-酮		418.1

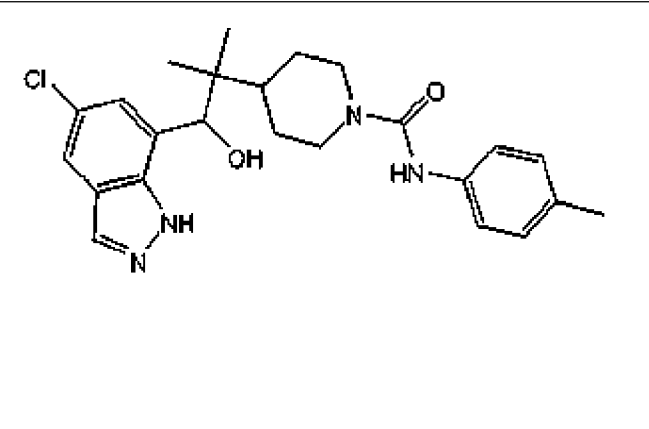
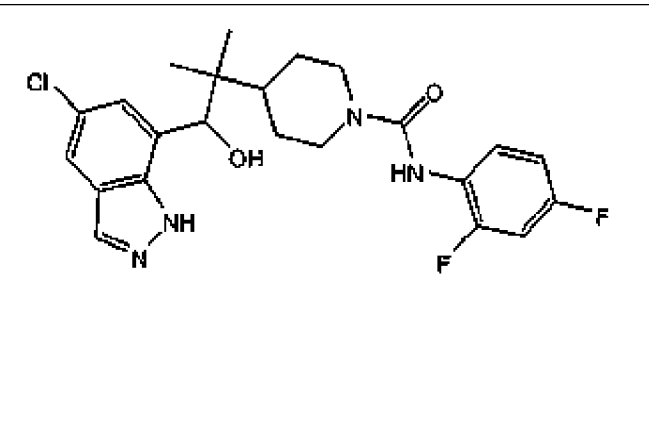
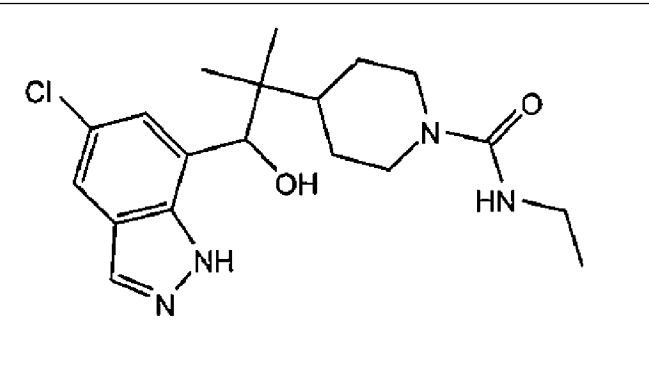
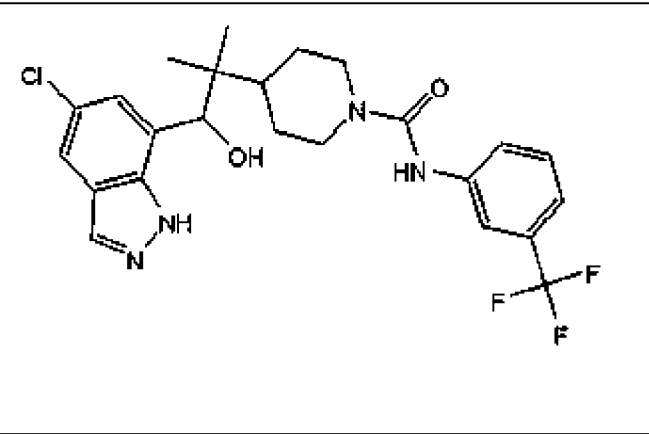
P-0376	1-(4-(2-(5-氯-6-氟-1H-吡唑-7-基)-1,1-二氟-2-羟基乙基)六氢吡啶-1-基)-2-甲氧基乙-1-酮		406.1
P-0377	1-(4-(2-(5-氯-6-氟-1H-吡唑-7-基)-1,1-二氟-2-羟基乙基)六氢吡啶-1-基)-2-甲基丙-1-酮		404.1
P-0378	4-(2-(5-氯-6-氟-1H-吡唑-7-基)-1,1-二氟-2-羟基乙基)-N-(2,2,2-三氟乙基)六氢吡啶-1-甲酰胺		459.0
P-0379	4-(2-(5-氯-6-氟-1H-吡唑-7-基)-1,1-二氟-2-羟基乙基)六氢吡啶-1-甲酰胺		377.0

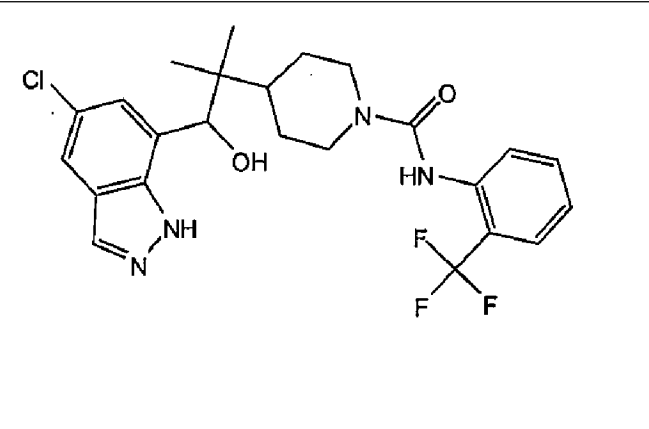
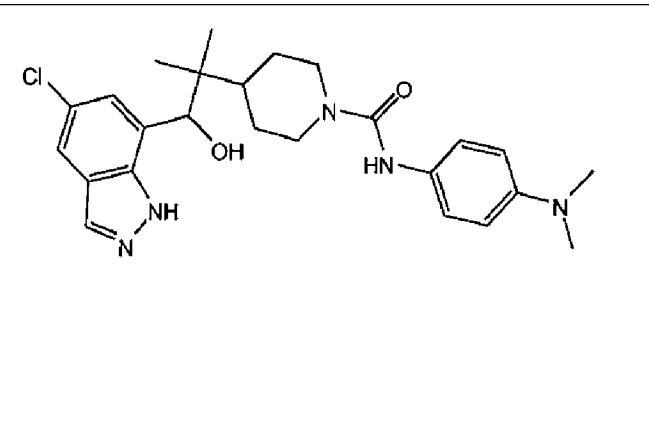
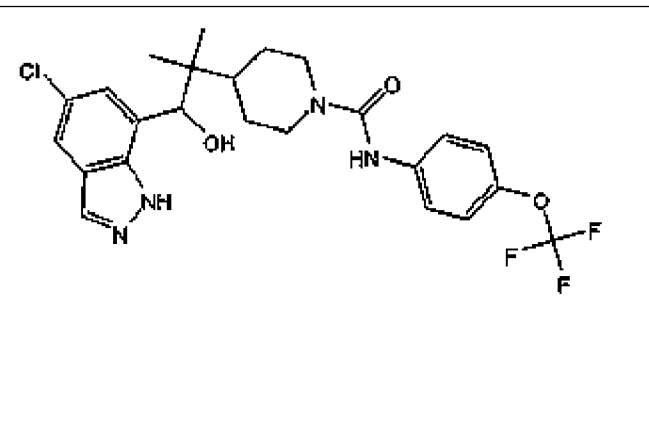
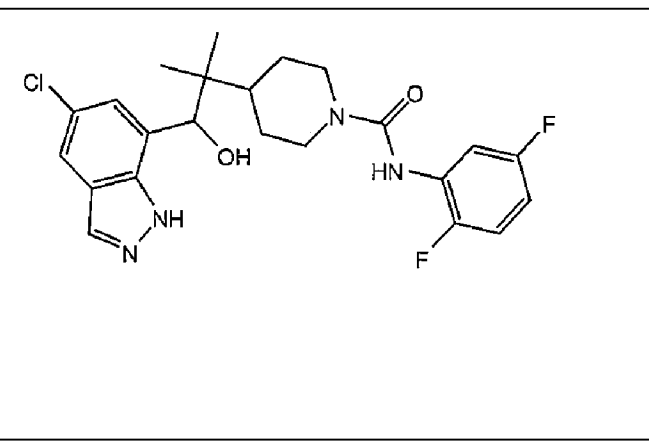
P-0380	(1R,2R,5S)-2-(5-氯-1H-吡唑-7-基)金剛烷-2-醇		300.9 (MH)-
P-0381	(S)-二環[2.2.2]辛-1-基(5-氯-1H-吡唑-7-基)甲醇		291.0
P-0382	(R)-二環[2.2.2]辛-1-基(5-氯-1H-吡唑-7-基)甲醇		291.0
P-0383	(S)-4-(1-(5-氯-6-氟-1H-吡唑-7-基)-1-羥基-2-甲基丙-2-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯		426.2
P-0384	(R)-4-(1-(5-氯-6-氟-1H-吡唑-7-基)-1-羥基-2-甲基丙-2-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯		426.2

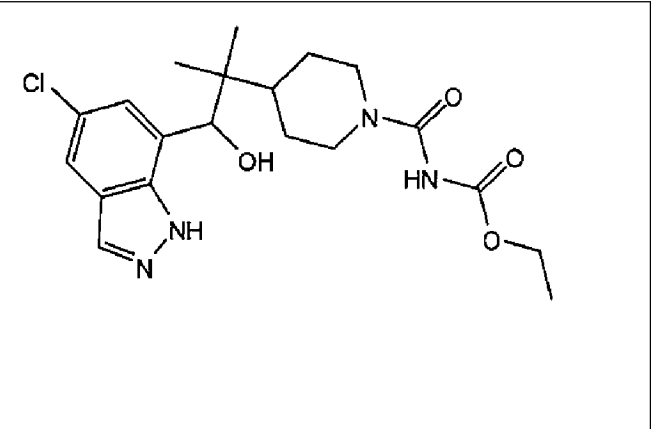
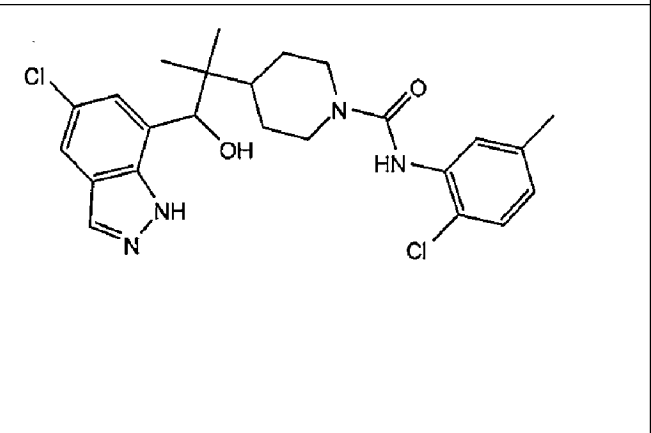
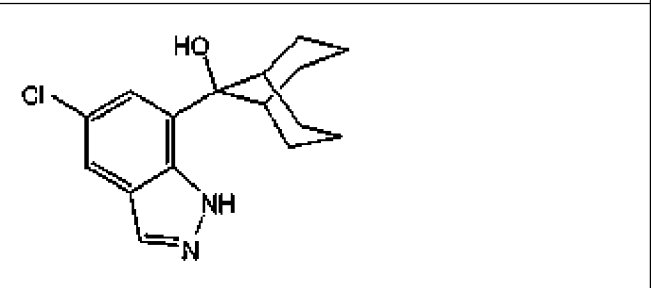
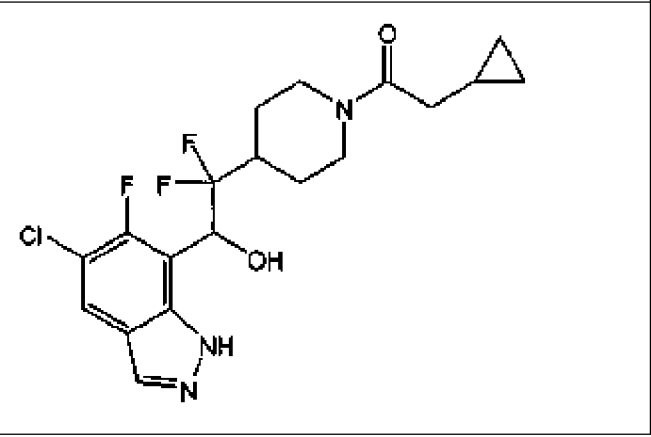
P-0385	N-苯甲酰基-4-(1-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)六氢吡啶-1-甲酰胺		455.2
P-0386	N-苄基-4-(1-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)六氢吡啶-1-甲酰胺		441.4
P-0387	4-(1-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)-N-环丁基六氢吡啶-1-甲酰胺		405.4
P-0388	4-(1-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)-N-(2-甲氧基乙基)六氢吡啶-1-甲酰胺		409.3

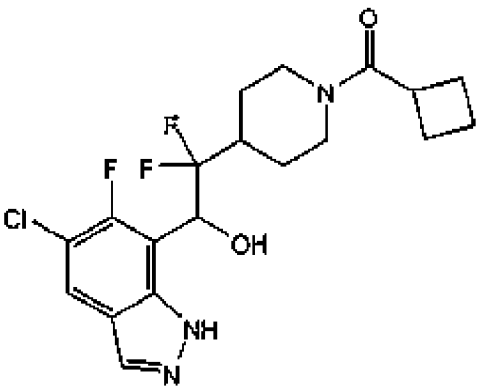
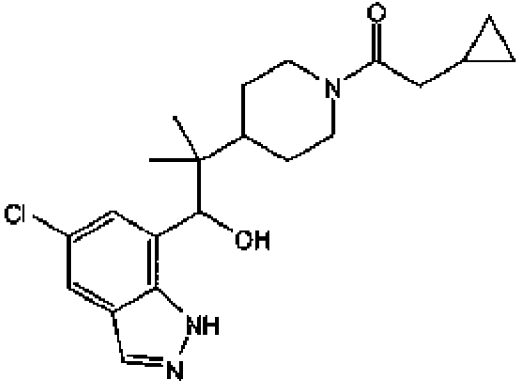
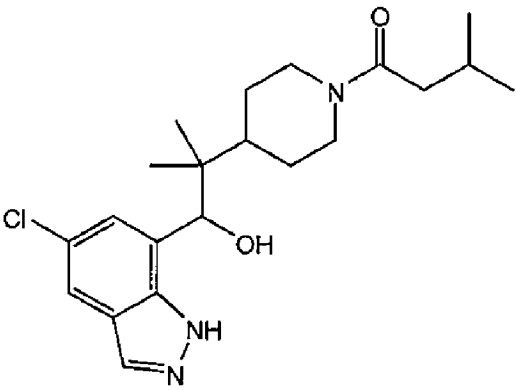
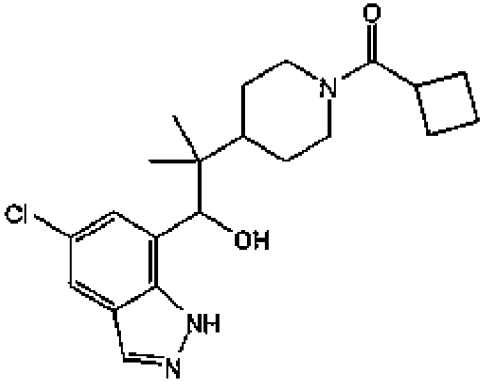
P-0389	4-(1-(5-氯-1H- 吡唑-7-基)-1- 羥基-2-甲基 丙-2-基)-N- (吡啶-2-基)六 氫吡啶-1-甲 醯胺		428.2
P-0390	4-(1-(5-氯-1H- 吡唑-7-基)-1- 羥基-2-甲基 丙-2-基)-N-(2- 嗎啉基吡啶- 4-基)六氫吡 啶-1-甲醯胺		513.4
P-0391	(4-(1-(5-氯- 1H-吡唑-7- 基)-1-羥基-2- 甲基丙-2-基) 六氫吡啶-1- 基)(嗎啉基)甲 酮		421.3
P-0392	4-(1-(5-氯-1H- 吡唑-7-基)-1- 羥基-2-甲基 丙-2-基)-N- (3,5-二甲基異 噁唑-4-基)六 氫吡啶-1-甲 醯胺		446.2

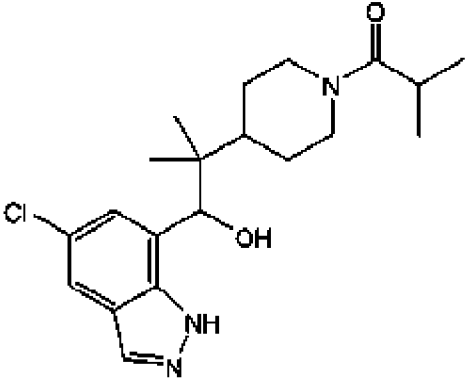
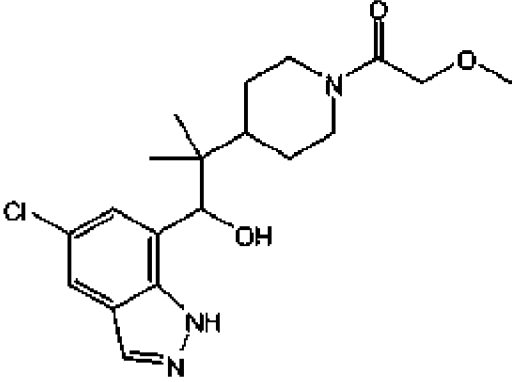
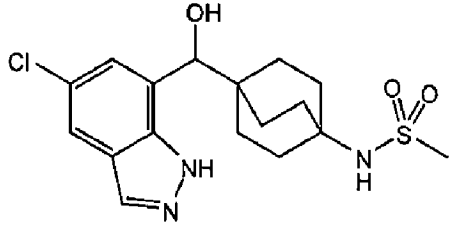
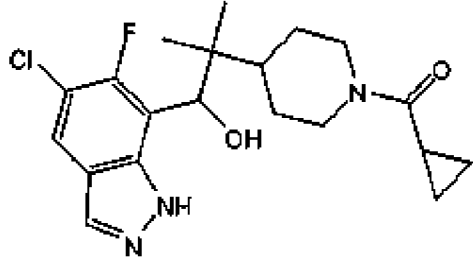
P-0393	4-(1-(5-氯-1H- 呋唑-7-基)-1- 羟基-2-甲基 丙-2-基)-N-(4- 氯-3-(三氟甲 基)苯基)六氢 吡啶-1-甲酰胺		529.3
P-0394	4-(1-(5-氯-1H- 呋唑-7-基)-1- 羟基-2-甲基 丙-2-基)-N-(3- 氯-4-甲基苯 基)六氢吡啶- 1-甲酰胺		475.3
P-0395	4-(1-(5-氯-1H- 呋唑-7-基)-1- 羟基-2-甲基 丙-2-基)-N- (3,5-二氯苯 基)六氢吡啶- 1-甲酰胺		495.4
P-0396	4-(1-(5-氯-1H- 呋唑-7-基)-1- 羟基-2-甲基 丙-2-基)-N- (3,5-二甲氧基 苯基)六氢吡 啶-1-甲酰胺		487.3

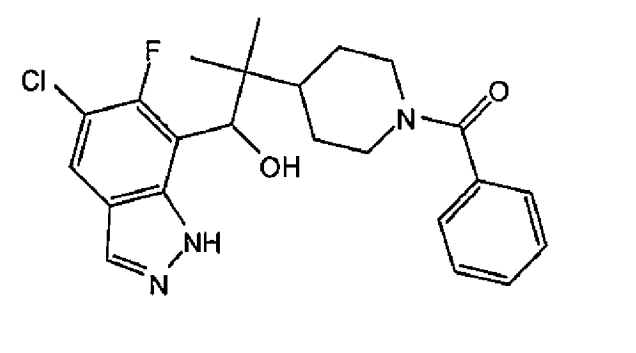
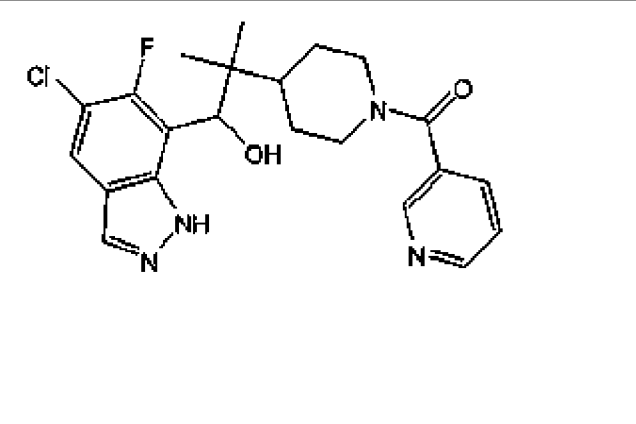
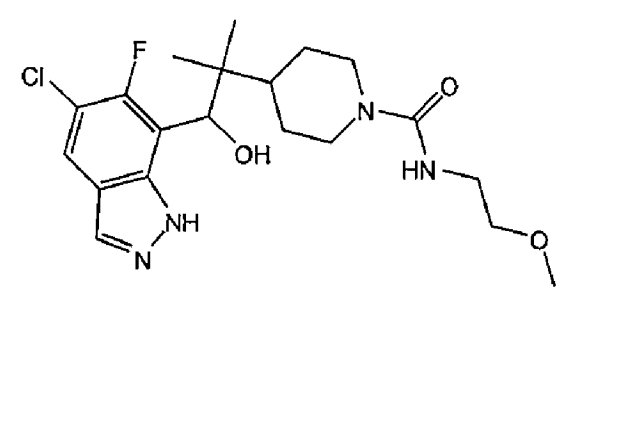
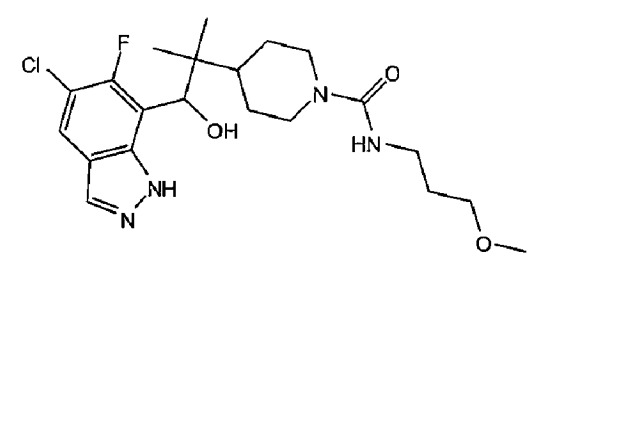
P-0397	4-(1-(5-氯-1H- 吡唑-7-基)-1- 羟基-2-甲基 丙-2-基)-N-(p- 甲苯基)六氢 吡啶-1-甲酰胺		441.1
P-0398	4-(1-(5-氯-1H- 吡唑-7-基)-1- 羟基-2-甲基 丙-2-基)-N- (2,4-二氟苯 基)六氢吡啶- 1-甲酰胺		463/3
P-0399	4-(1-(5-氯-1H- 吡唑-7-基)-1- 羟基-2-甲基 丙-2-基)-N-乙 基六氢吡啶- 1-甲酰胺		379.2
P-0400	4-(1-(5-氯-1H- 吡唑-7-基)-1- 羟基-2-甲基 丙-2-基)-N-(3- (三氟甲基)苯 基)六氢吡啶- 1-甲酰胺		495.4

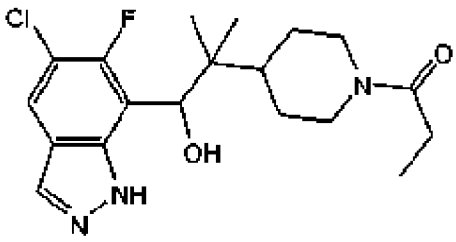
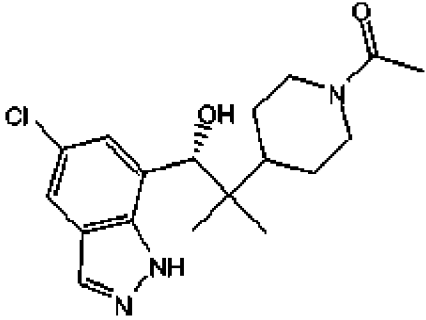
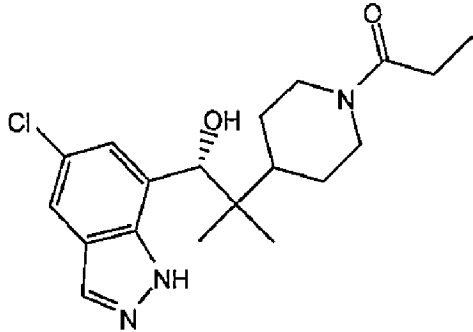
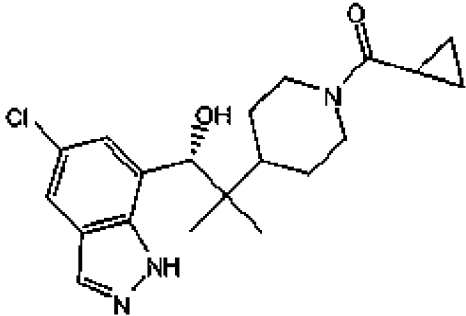
P-0401	4-(1-(5-氯-1H- 吡唑-7-基)-1- 羟基-2-甲基 丙-2-基)-N-(2- (三氟甲基)苯 基)六氢吡啶- 1-甲酰胺		495.4
P-0402	4-(1-(5-氯-1H- 吡唑-7-基)-1- 羟基-2-甲基 丙-2-基)-N-(4- (二甲基氨基) 苯基)六氢吡 啶-1-甲酰胺		470.5
P-0403	4-(1-(5-氯-1H- 吡唑-7-基)-1- 羟基-2-甲基 丙-2-基)-N-(4- (三氟甲氧基) 苯基)六氢吡 啶-1-甲酰胺		511.6
P-0404	4-(1-(5-氯-1H- 吡唑-7-基)-1- 羟基-2-甲基 丙-2-基)-N- (2,5-二氟苯 基)六氢吡啶- 1-甲酰胺		463.3

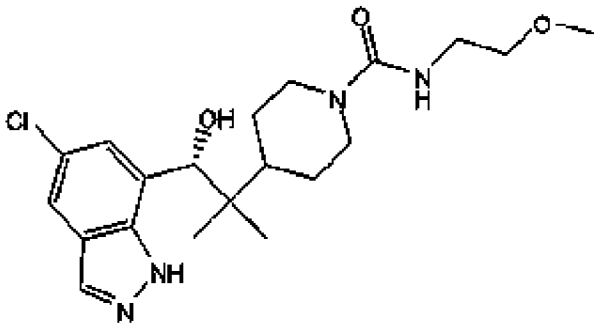
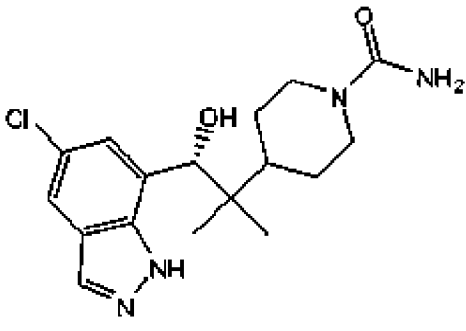
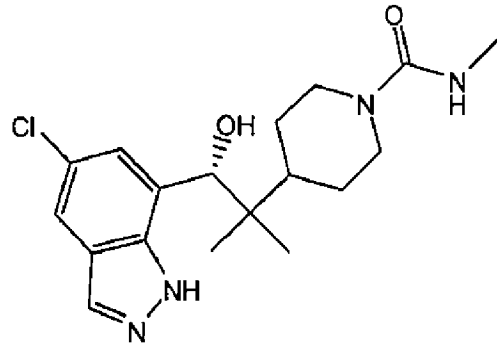
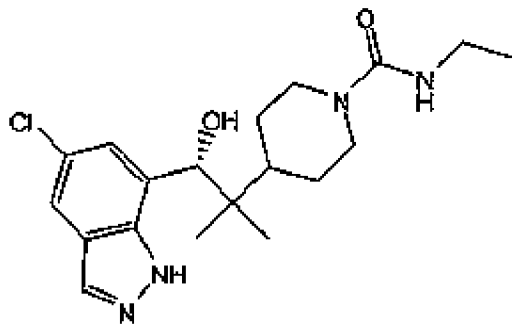
P-0405	(4-(1-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)六氢吡啶-1-羰基)胺基甲酸乙酯		423.1
P-0406	4-(1-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)-N-(2-氯-5-甲基苯基)六氢吡啶-1-甲酰胺		475.3
P-0407	(1R,5S)-9-(5-氯-1H-吡唑-7-基)二環[3.3.1]壬-9-醇		288.9 (MH)-
P-0408	1-(4-(2-(5-氯-6-氟-1H-吡唑-7-基)-1,1-二氟-2-羟基乙基)六氢吡啶-1-基)-2-環丙基乙-1-酮		416.1

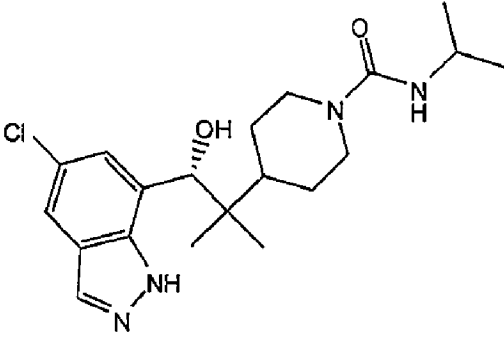
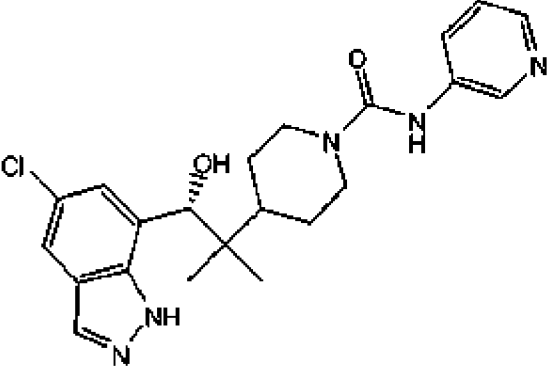
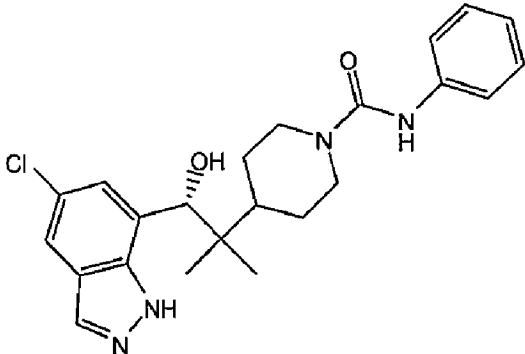
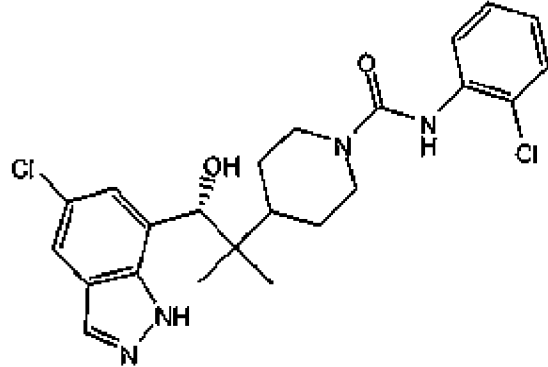
P-0409	(4-(2-(5-氯-6- 氟-1H-呋唑-7- 基)-1,1-二氟- 2-羟基乙基) 六氢吡啶-1- 基)(环丁基)甲 酮		416.1
P-0410	1-(4-(1-(5-氯- 1H-呋唑-7- 基)-1-羟基-2- 甲基丙-2-基) 六氢吡啶-1- 基)-2-环丙基 乙-1-酮		390.2
P-0411	1-(4-(1-(5-氯- 1H-呋唑-7- 基)-1-羟基-2- 甲基丙-2-基) 六氢吡啶-1- 基)-3-甲基丁- 1-酮		392.2
P-0412	(4-(1-(5-氯- 1H-呋唑-7- 基)-1-羟基-2- 甲基丙-2-基) 六氢吡啶-1- 基)(环丁基)甲 酮		390.2

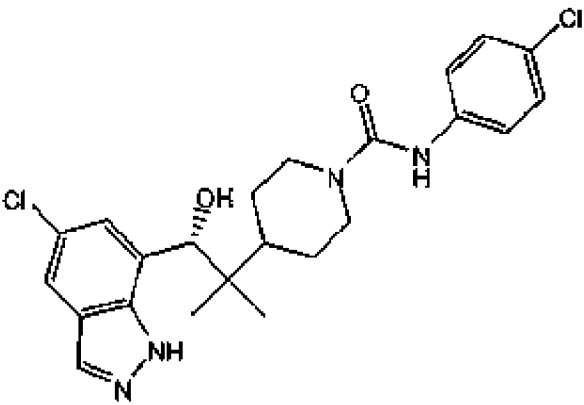
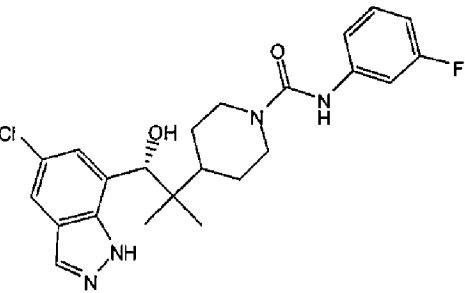
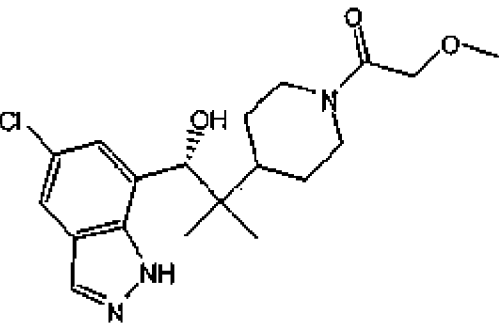
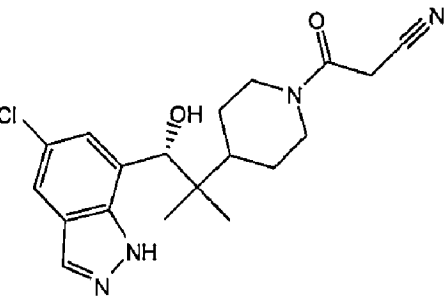
P-0413	1-(4-(1-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)六氢吡啶-1-基)-2-甲基丙-1-酮		378.2
P-0414	1-(4-(1-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)六氢吡啶-1-基)-2-甲氧基乙-1-酮		380.1
P-0415	N-(4-((5-氯-1H-吡唑-7-基)(羟基)甲基)二環[2.2.2]辛-1-基)甲烷磺酰胺		381.9 (MH)-
P-0416	(4-(1-(5-氯-6-氟-1H-吡唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)六氢吡啶-1-基)(環丙基)甲酮		394.3

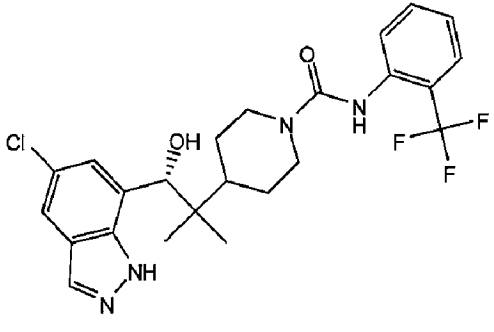
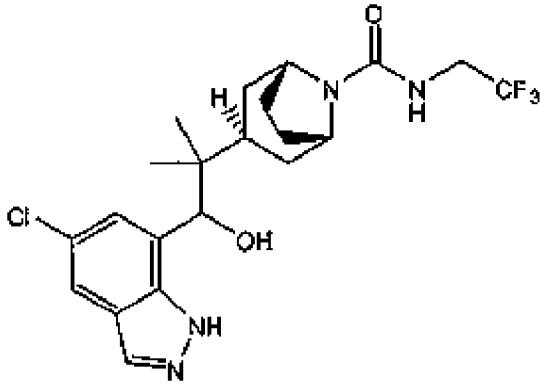
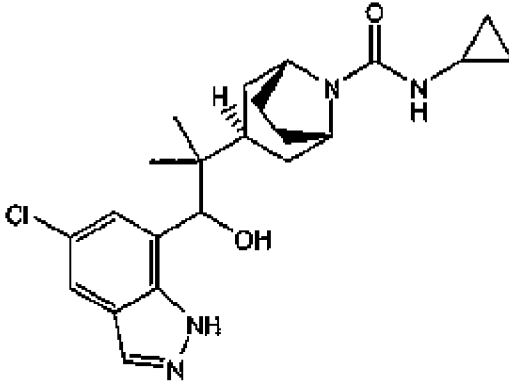
P-0417	(4-(1-(5-氯-6- 氟-1H-吡唑-7- 基)-1-羟基-2- 甲基丙-2-基) 六氢吡啶-1- 基)(苯基)甲酮		430.3
P-0418	(4-(1-(5-氯-6- 氟-1H-吡唑-7- 基)-1-羟基-2- 甲基丙-2-基) 六氢吡啶-1- 基)(吡啶-3- 基)甲酮		431.2
P-0419	4-(1-(5-氯-6- 氟-1H-吡唑-7- 基)-1-羟基-2- 甲基丙-2-基)- N-(2-甲氧基 乙基)六氢吡 啶-1-甲酰胺		427.3
P-0420	4-(1-(5-氯-6- 氟-1H-吡唑-7- 基)-1-羟基-2- 甲基丙-2-基)- N-(3-甲氧基 丙基)六氢吡 啶-1-甲酰胺		441.1

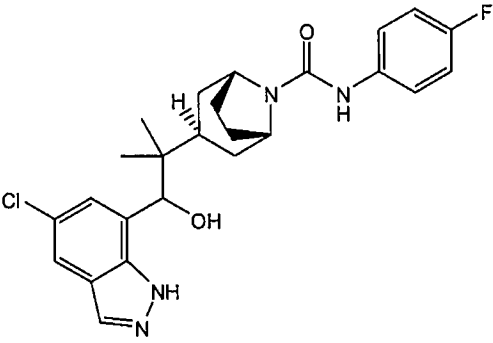
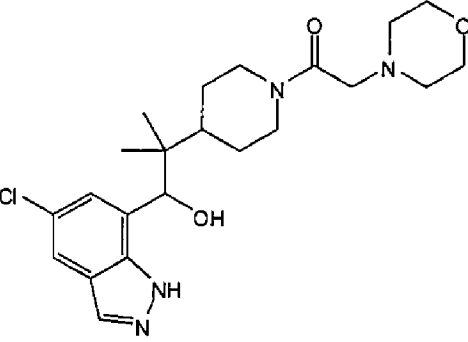
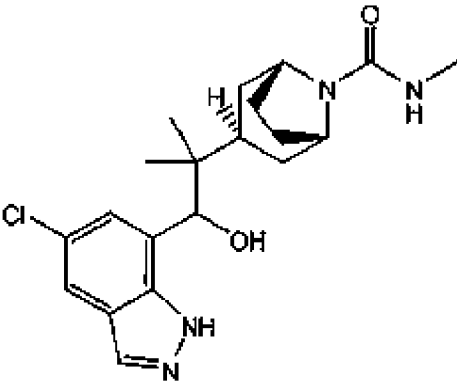
P-0421	1-(4-(1-(5-氯-6-氟-1H-吡唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)六氢吡啶-1-基)丙-1-酮		382.2
P-0422	(R)-1-(4-(1-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)六氢吡啶-1-基)乙-1-酮		350.4
P-0423	(R)-1-(4-(1-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)六氢吡啶-1-基)丙-1-酮		364.2
P-0424	(R)-(4-(1-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)六氢吡啶-1-基)(环丙基)甲酮		376.2

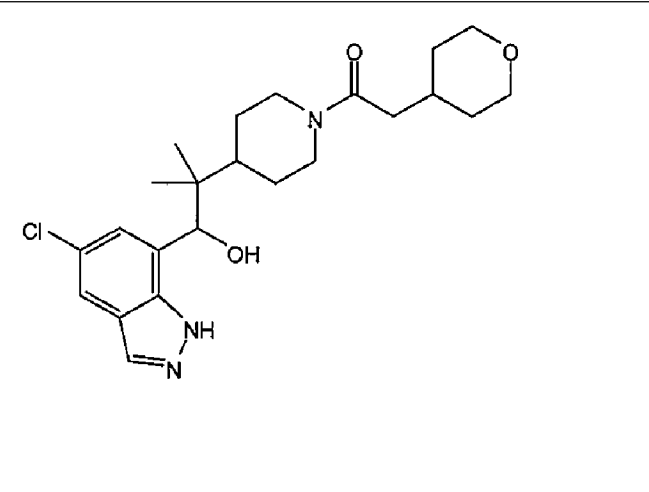
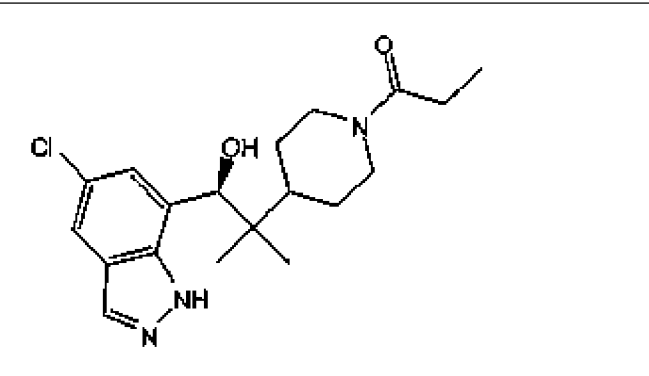
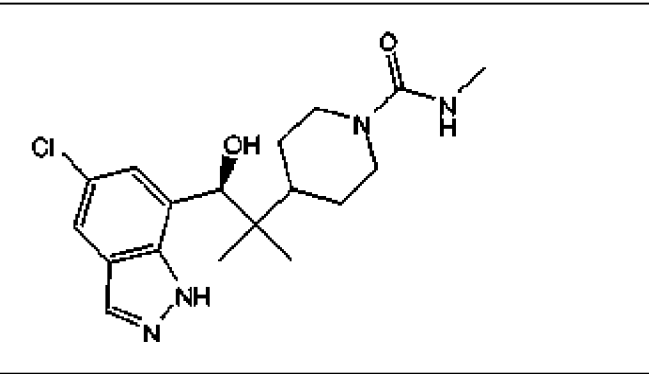
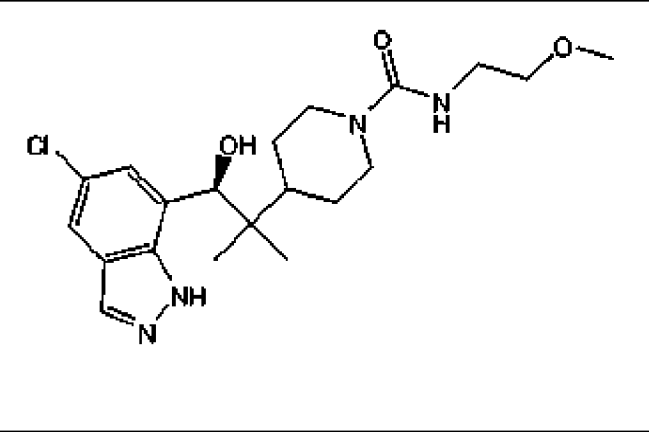
P-0425	(R)-4-(1-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)-N-(2-甲氧基乙基)六氢吡啶-1-甲酰胺		409.3
P-0426	(R)-4-(1-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)六氢吡啶-1-甲酰胺		351.3
P-0427	(R)-4-(1-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)-N-甲基六氢吡啶-1-甲酰胺		365.1
P-0428	(R)-4-(1-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)-N-乙基六氢吡啶-1-甲酰胺		379.5

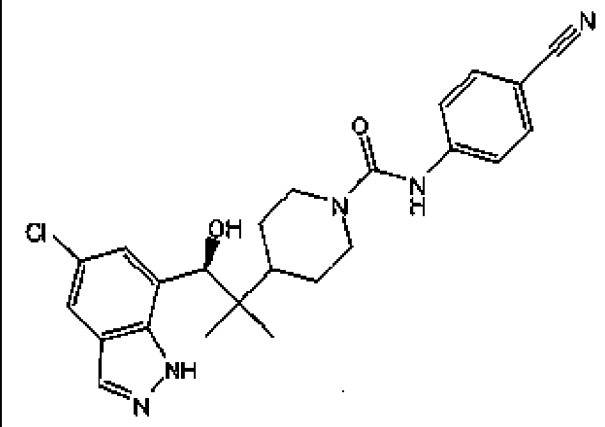
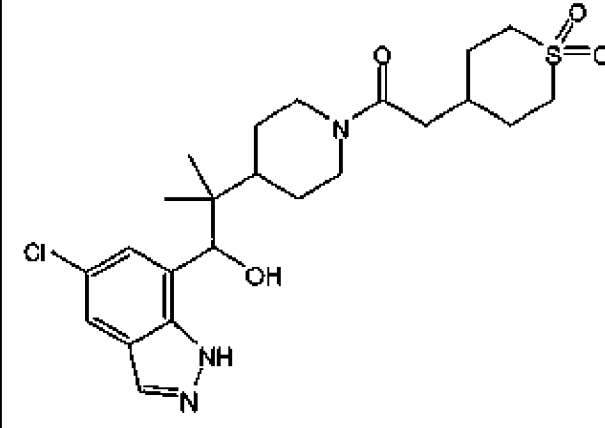
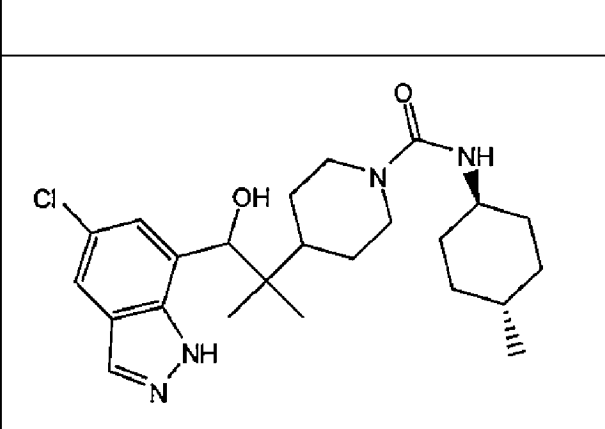
P-0429	(R)-4-(1-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)-N-异丙基六氢吡啶-1-甲酰胺		393.4
P-0430	(R)-4-(1-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)-N-(吡啶-3-基)六氢吡啶-1-甲酰胺		428.2
P-0431	(R)-4-(1-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)-N-苯基六氢吡啶-1-甲酰胺		427.0
P-0432	(R)-4-(1-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)-N-(2-氯苯基)六氢吡啶-1-甲酰胺		461.2

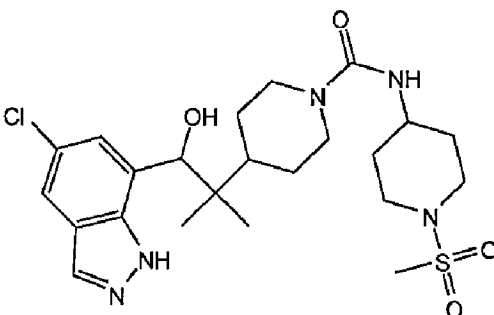
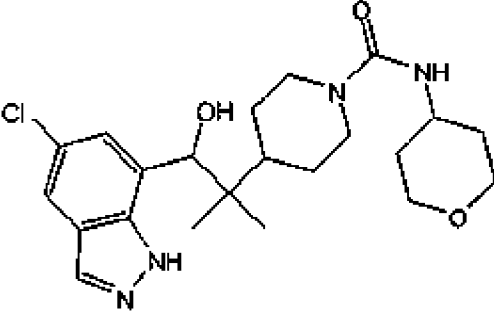
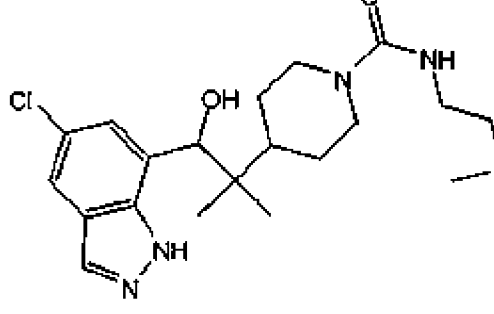
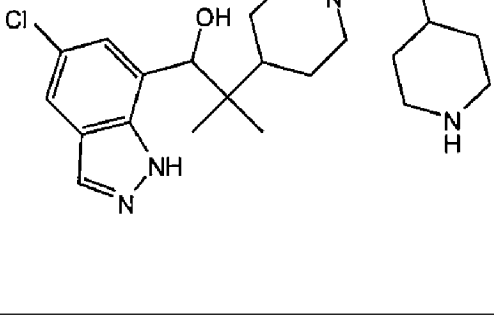
P-0433	(R)-4-(1-(5-氯-1H-呋唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)-N-(4-氯苯基)六氢吡啶-1-甲酰胺		461.2
P-0434	(R)-4-(1-(5-氯-1H-呋唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)-N-(3-氟苯基)六氢吡啶-1-甲酰胺		445.3
P-0435	(R)-1-(4-(1-(5-氯-1H-呋唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)-六氢吡啶-1-基)-2-甲氧基乙-1-酮		380.1
P-0436	(R)-3-(4-(1-(5-氯-1H-呋唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)-六氢吡啶-1-基)-3-侧氧基丙腈		375.3

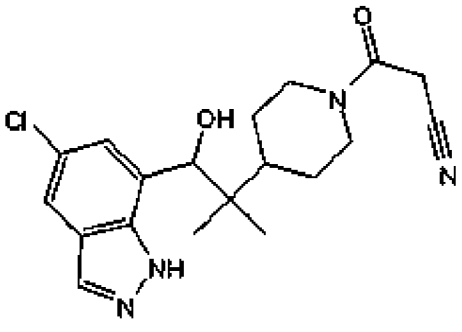
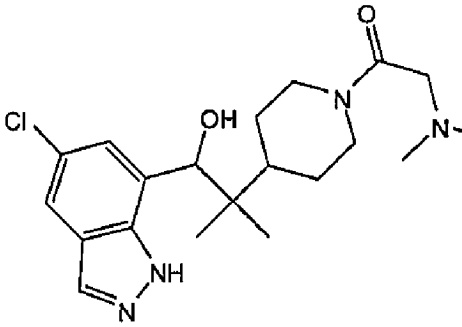
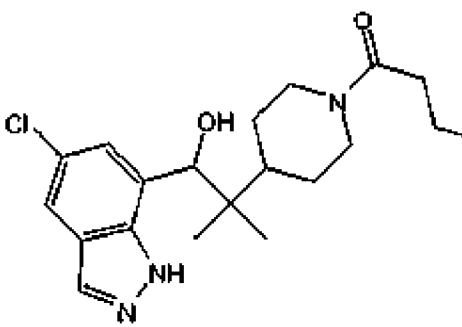
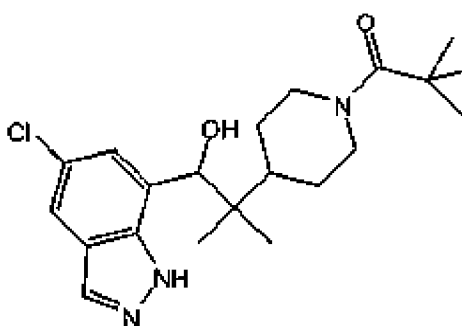
P-0437	(R)-4-(1-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)-N-(2-(三氟甲基)苯基)六氢吡啶-1-甲酰胺		495.4
P-0438	(1R,3r,5S)-3-(1-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-甲酰胺		459.1
P-0439	(1R,3r,5S)-3-(1-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)-N-环丙基-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-甲酰胺		417.2

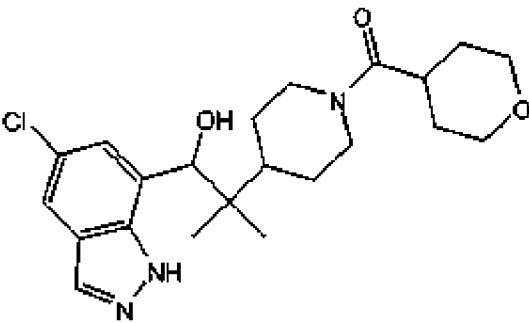
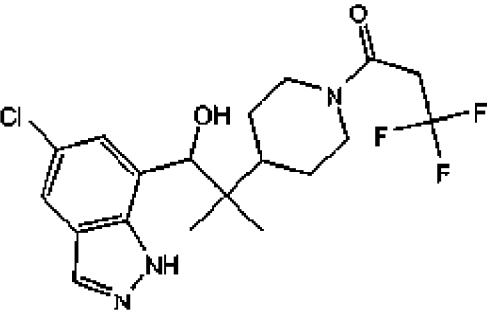
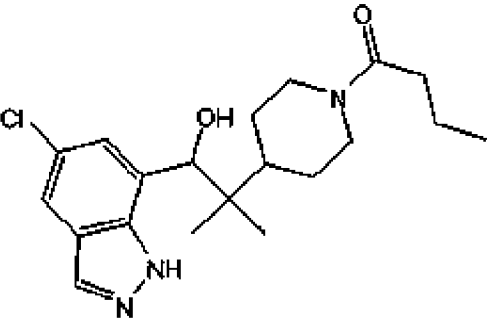
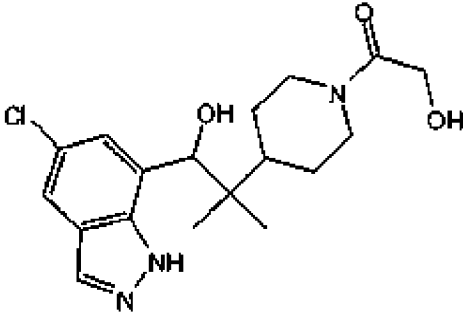
P-0440	(1R,3r,5S)-3-(1-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)-N-(4-氟苯基)-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-甲酰胺		471.1
P-0441	1-(4-(1-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)六氢吡啶-1-基)-2-吗啉基乙-1-酮		435.2
P-0442	(1R,3r,5S)-3-(1-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)-N-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-甲酰胺		391.2

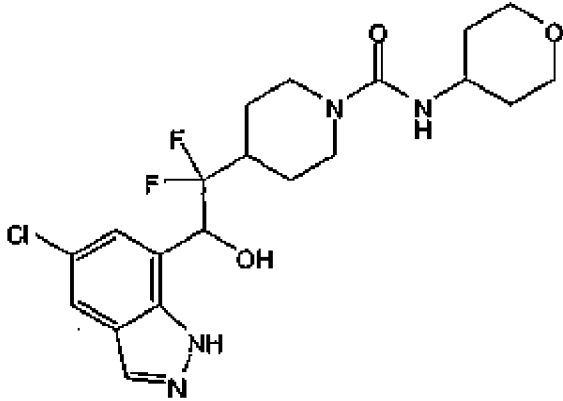
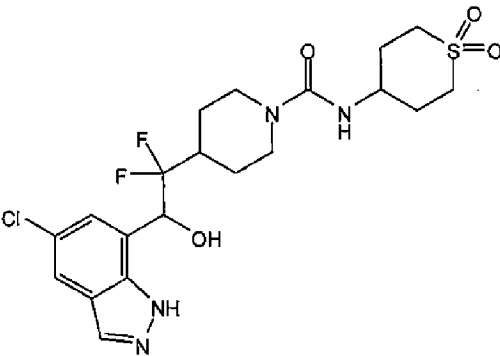
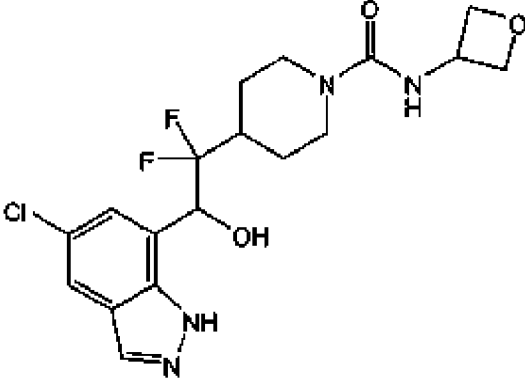
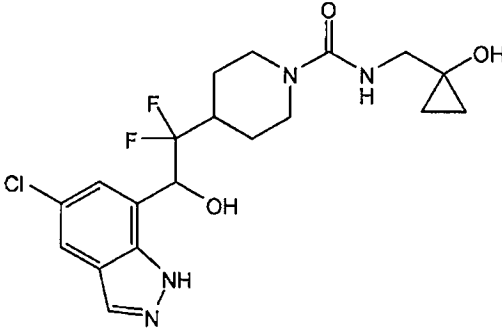
P-0443	1-(4-(1-(5-氯-1H-呋唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)六氢吡啶-1-基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙-1-酮		434.2
P-0444	(S)-1-(4-(1-(5-氯-1H-呋唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)六氢吡啶-1-基)丙-1-酮		364.2
P-0445	(S)-4-(1-(5-氯-1H-呋唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)-N-甲基六氢吡啶-1-甲酰胺		365.1
P-0446	(S)-4-(1-(5-氯-1H-呋唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)-N-(2-甲氧基乙基)六氢吡啶-1-甲酰胺		409.3

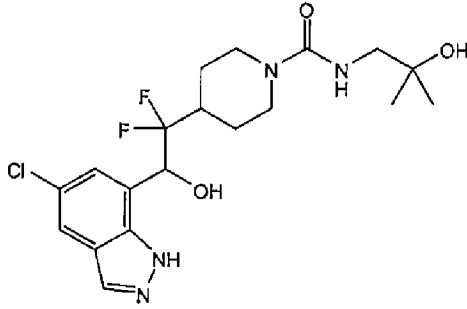
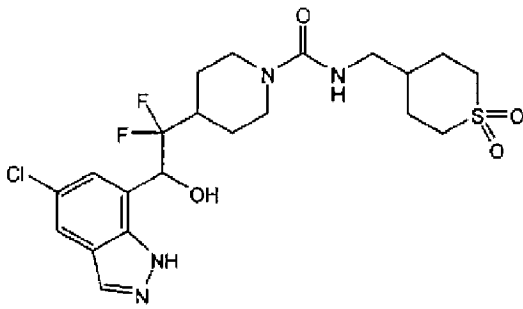
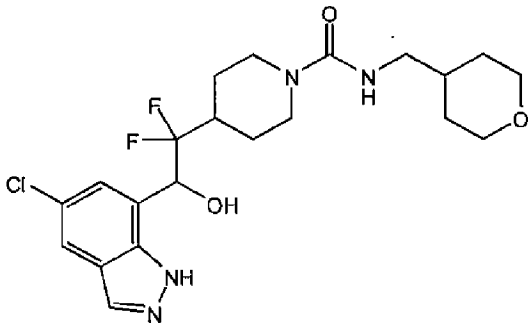
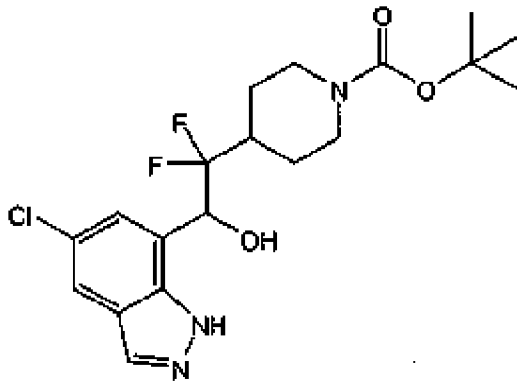
P-0447	(S)-4-(1-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)-N-(4-氰基苯基)六氢吡啶-1-甲酰胺		454.2
P-0448	1-(4-(1-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)六氢吡啶-1-基)-2-(1,1-二侧氧基四氢-2H-噻喃-4-基)乙-1-酮		482.2
P-0449	4-(1-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)-N-((1r,4r)-4-甲基环己基)六氢吡啶-1-甲酰胺		447.1

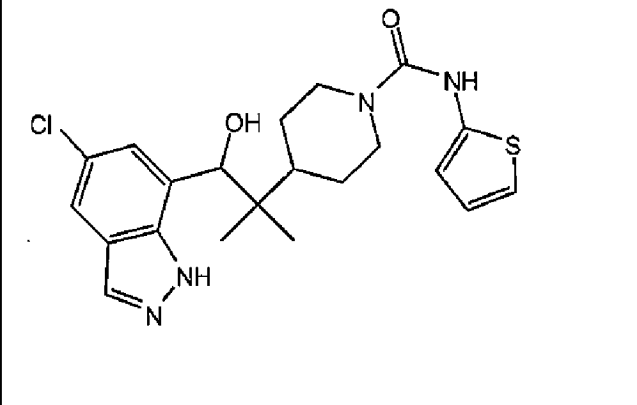
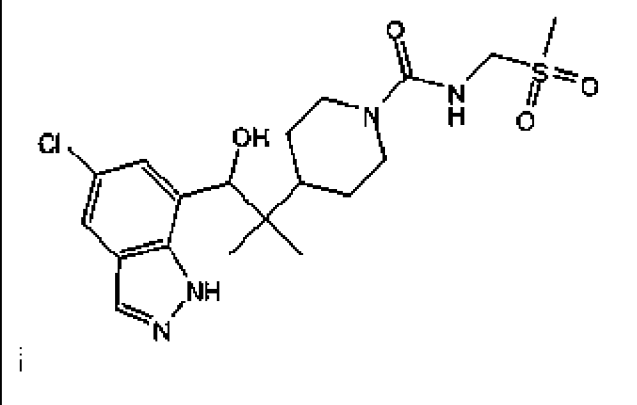
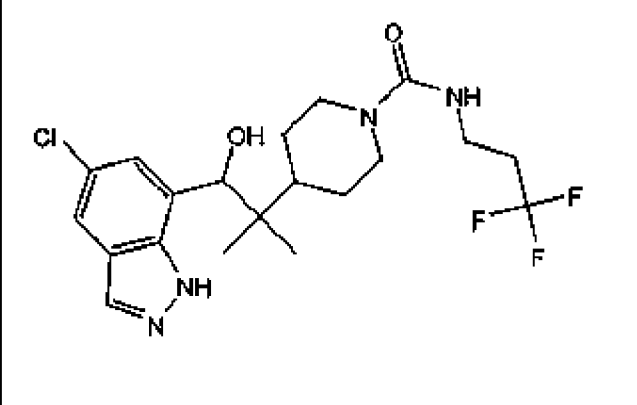
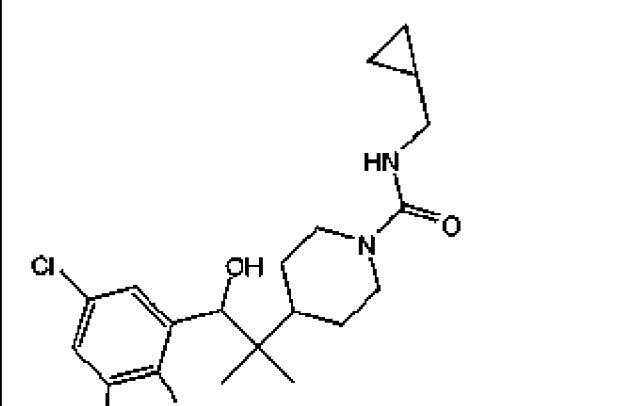
P-0450	4-(1-(5-氯-1H- 呋唑-7-基)-1- 羥基-2-甲基 丙-2-基)-N-(1- (甲基磺醯基) 六氫吡啶-4- 基)六氫吡啶- 1-甲醯胺		512.3
P-0451	4-(1-(5-氯-1H- 呋唑-7-基)-1- 羥基-2-甲基 丙-2-基)-N- (四氫-2H-吡 喃-4-基)六氫 吡啶-1-甲醯 胺		435.4
P-0452	4-(1-(5-氯-1H- 呋唑-7-基)-1- 羥基-2-甲基 丙-2-基)-N-(2- (甲基磺醯基) 乙基)六氫吡 啶-1-甲醯胺		457.3
P-0453	4-(1-(5-氯-1H- 呋唑-7-基)-1- 羥基-2-甲基 丙-2-基)-N- (六氫吡啶-4- 基)六氫吡啶- 1-甲醯胺		434.2

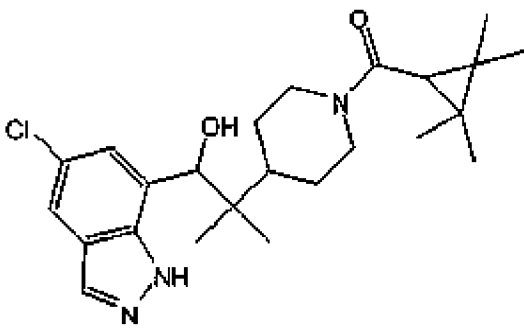
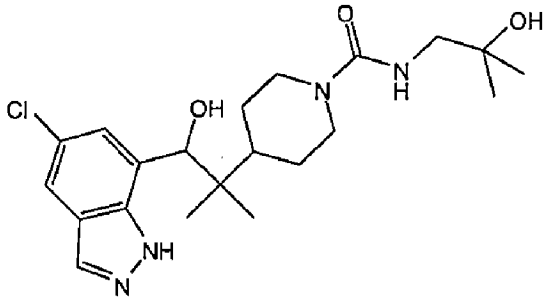
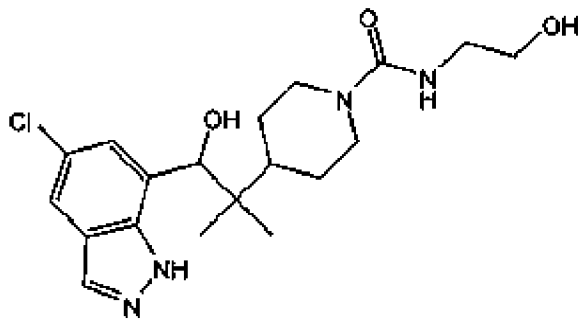
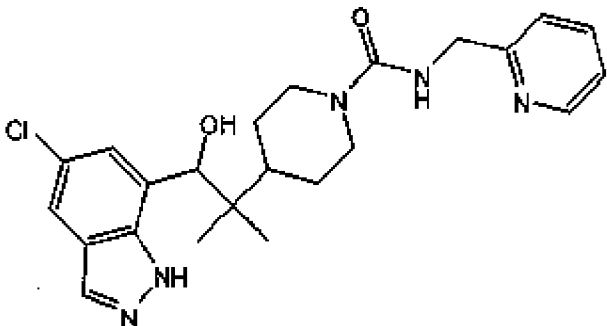
P-0454	3-(4-(1-(5-氯-1H-呋唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)六氢吡啶-1-基)-3-侧氧基丙腈		375.3
P-0455	1-(4-(1-(5-氯-1H-呋唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)六氢吡啶-1-基)-2-(二甲基胺基)乙-1-酮		393.4
P-0456	1-(4-(1-(5-氯-1H-呋唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)六氢吡啶-1-基)-3-(二甲基胺基)丙-1-酮		407.5
P-0457	(4-(1-(5-氯-1H-呋唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)六氢吡啶-1-基)(1-甲基环丙基)甲酮		390.4

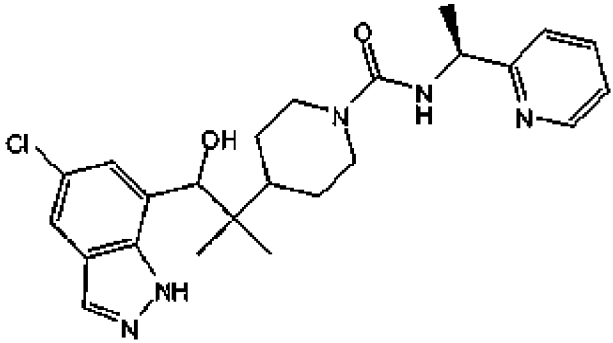
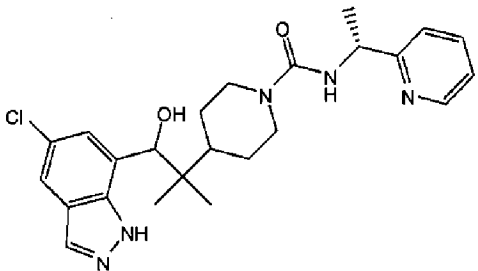
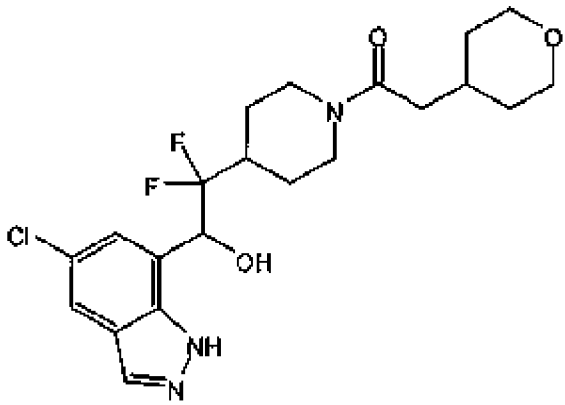
P-0458	(4-(1-(5-氯-1H-呋唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)六氢吡啶-1-基)(四氢-2H-吡喃-4-基)甲酮		420.1
P-0459	1-(4-(1-(5-氯-1H-呋唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)六氢吡啶-1-基)-3,3,3-三氟丙-1-酮		418.3
P-0460	1-(4-(1-(5-氯-1H-呋唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)六氢吡啶-1-基)丁-1-酮		378.3
P-0461	1-(4-(1-(5-氯-1H-呋唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)六氢吡啶-1-基)-2-羟基乙-1-酮		366.3

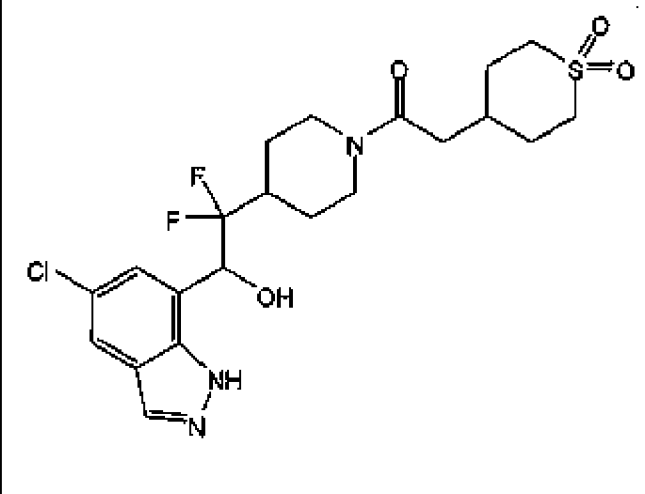
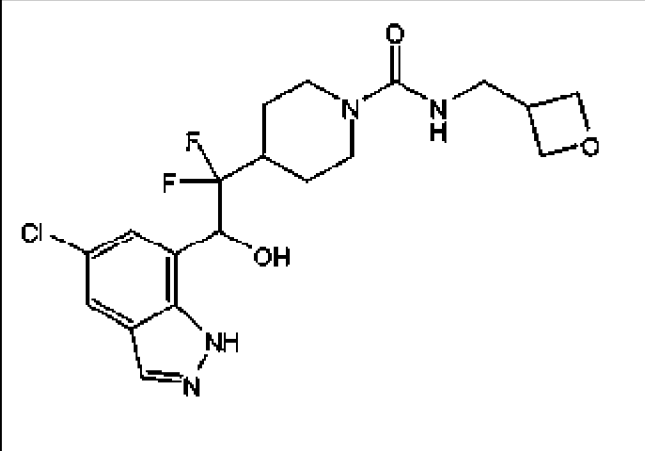
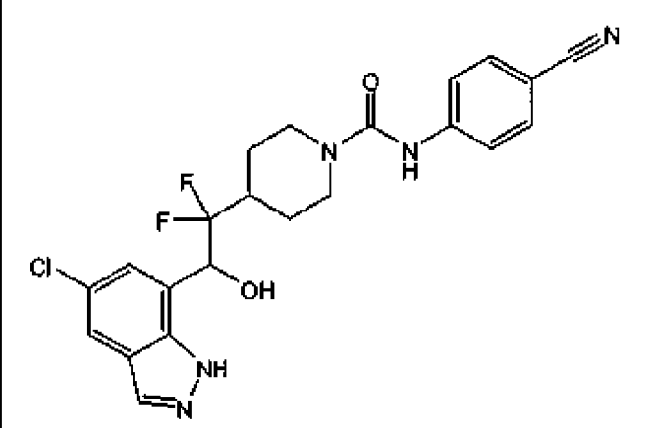
P-0462	4-(2-(5-氯-1H- 呋唑-7-基)- 1,1-二氟-2-羥 基乙基)-N-(四 氫-2H-吡喃-4- 基)六氫吡啶- 1-甲醯胺		443.1
P-0463	4-(2-(5-氯-1H- 呋唑-7-基)- 1,1-二氟-2-羥 基乙基)-N- (1,1-二側氧基 四氫-2H-噻喃 -4-基)六氫吡 啶-1-甲醯胺		491.1
P-0464	4-(2-(5-氯-1H- 呋唑-7-基)- 1,1-二氟-2-羥 基乙基)-N-(氧 雜環丁-3-基) 六氫吡啶-1- 甲醯胺		415.1
P-0465	4-(2-(5-氯-1H- 呋唑-7-基)- 1,1-二氟-2-羥 基乙基)-N- ((1-羥基環丙 基)甲基)六氫 吡啶-1-甲醯 胺		429.1

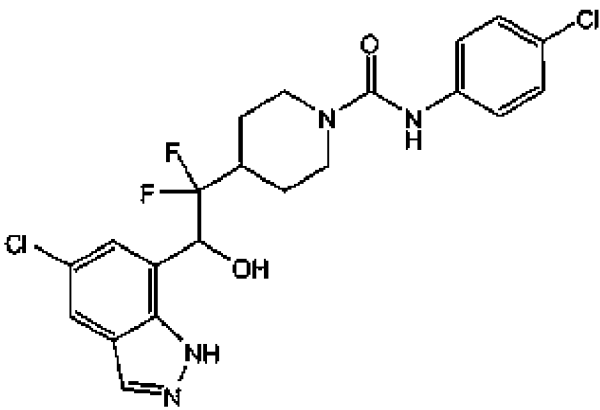
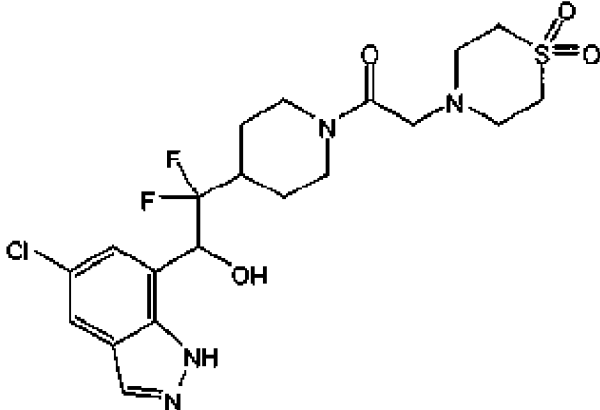
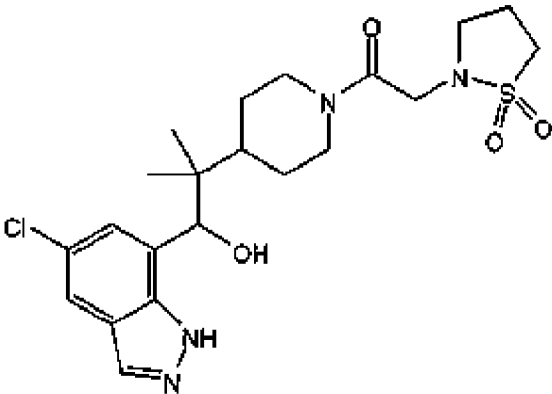
P-0466	4-(2-(5-氯-1H- 吡唑-7-基)- 1,1-二氟-2-羥 基乙基)-N-(2- 羥基-2-甲基 丙基)六氫吡 啶-1-甲醯胺		431.1
P-0467	4-(2-(5-氯-1H- 吡唑-7-基)- 1,1-二氟-2-羥 基乙基)-N- ((1,1-二側氧 基四氫-2H-噻 喃-4-基)甲基) 六氫吡啶-1- 甲醯胺		505.1
P-0468	4-(2-(5-氯-1H- 吡唑-7-基)- 1,1-二氟-2-羥 基乙基)-N- ((四氫-2H-吡 喃-4-基)甲基) 六氫吡啶-1- 甲醯胺		457.1
P-0469	4-(2-(5-氯-1H- 吡唑-7-基)- 1,1-二氟-2-羥 基乙基)六氫 吡啶-1-甲酸 第三丁基酯		414.0 (MH)-

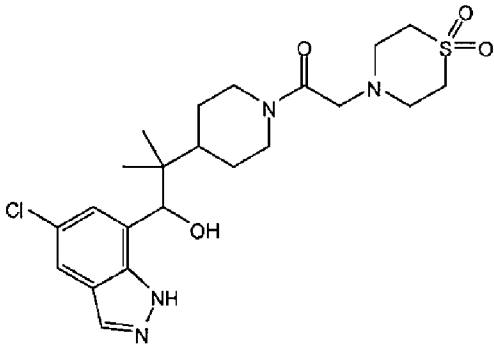
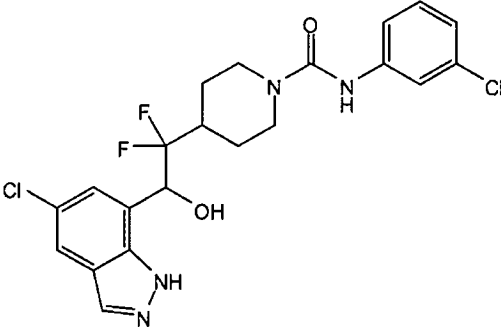
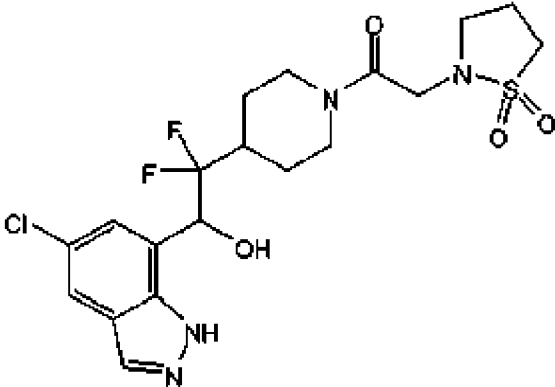
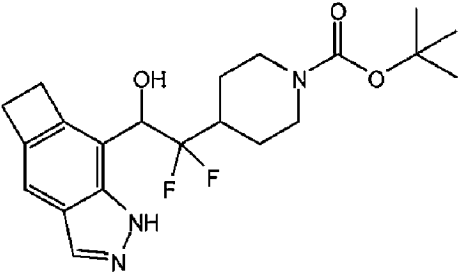
P-0470	4-(1-(5-氯-1H- 吡唑-7-基)-1- 羟基-2-甲基 丙-2-基)-N- (噻吩-2-基)六 氢吡啶-1-甲 酰胺		433.3
P-0471	4-(1-(5-氯-1H- 吡唑-7-基)-1- 羟基-2-甲基 丙-2-基)-N- ((甲基磺酰基) 甲基)六氢吡 啶-1-甲酰胺		443.5
P-0472	4-(1-(5-氯-1H- 吡唑-7-基)-1- 羟基-2-甲基 丙-2-基)-N- (3,3,3-三氟丙 基)六氢吡啶- 1-甲酰胺		447.1
P-0473	4-(1-(5-氯-1H- 吡唑-7-基)-1- 羟基-2-甲基 丙-2-基)-N- (环丙基甲基) 六氢吡啶-1- 甲酰胺		405.4

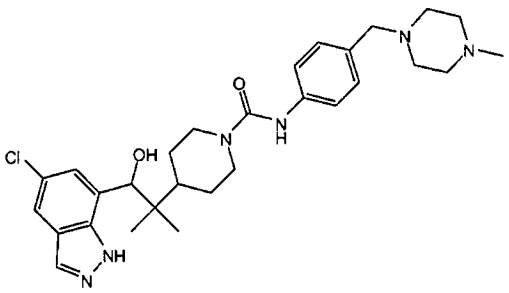
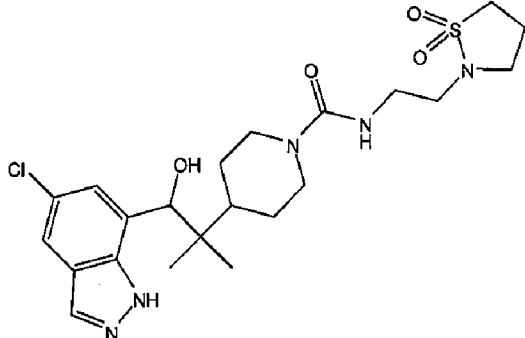
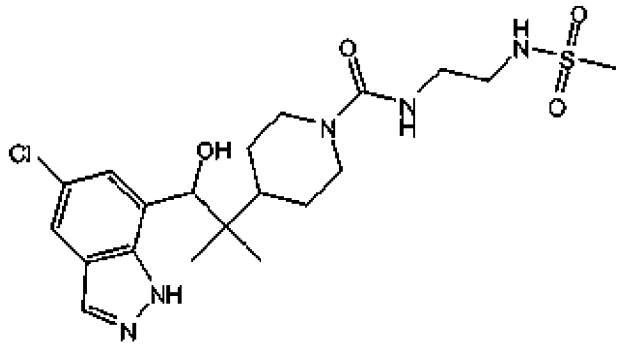
P-0474	(4-(1-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)六氢吡啶-1-基)(2,2,3,3-四甲基環丙基)甲酮		432.4
P-0475	4-(1-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)-N-(2-羟基-2-甲基丙基)六氢吡啶-1-甲酰胺		423.4
P-0476	4-(1-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)-N-(2-羟基乙基)六氢吡啶-1-甲酰胺		395.2
P-0477	4-(1-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)-N-(吡啶-2-基甲基)六氢吡啶-1-甲酰胺		442.3

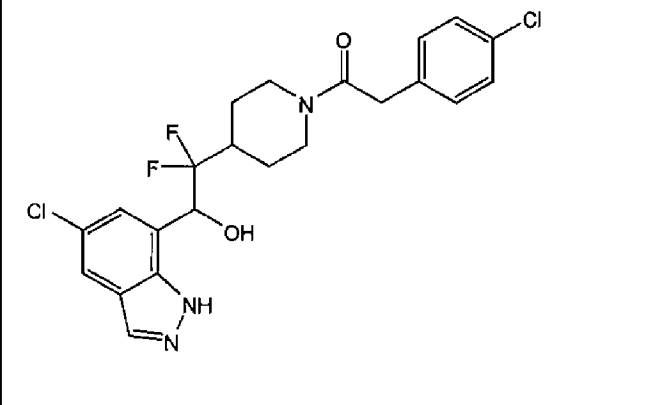
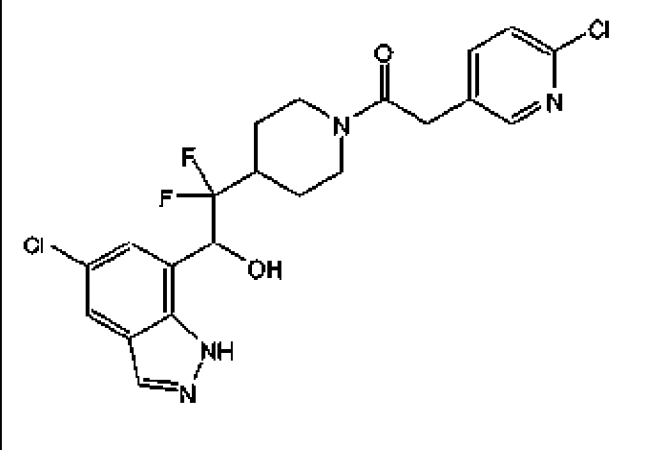
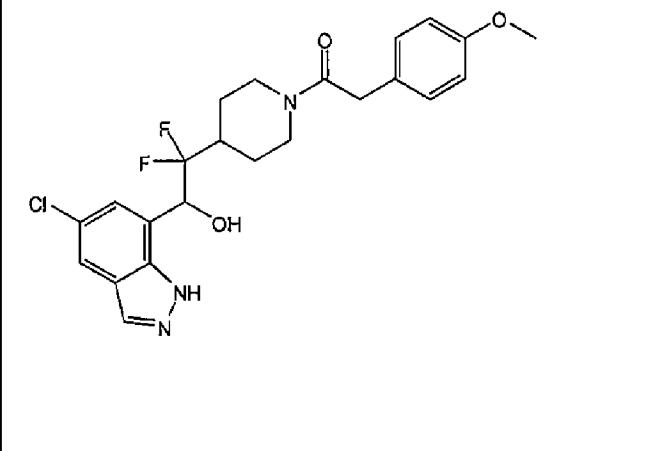
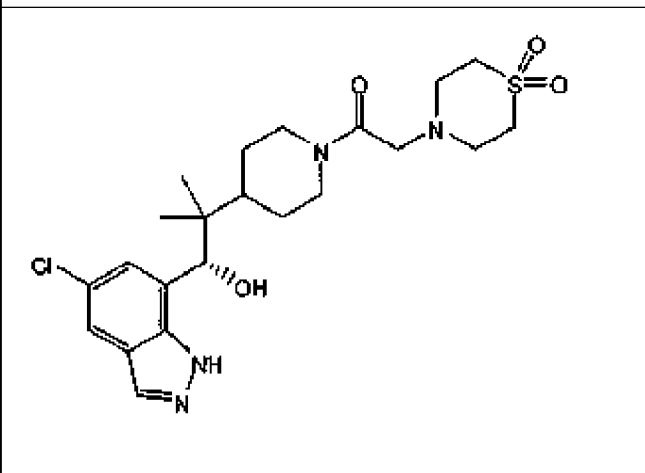
P-0478	4-(1-(5-氯-1H- 吡啶-7-基)-1- 羥基-2-甲基 丙-2-基)-N- ((S)-1-(吡啶- 2-基)乙基)六 氫吡啶-1-甲 醯胺		456.4
P-0479	4-(1-(5-氯-1H- 吡啶-7-基)-1- 羥基-2-甲基 丙-2-基)-N- ((R)-1-(吡啶- 2-基)乙基)六 氫吡啶-1-甲 醯胺		456.4
P-0480	1-(4-(2-(5-氯- 1H-吡啶-7- 基)-1,1-二氟- 2-羥基乙基) 六氫吡啶-1- 基)-2-(四氫- 2H-吡喃-4-基) 乙-1-酮		442.1

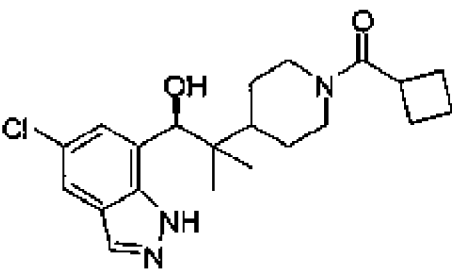
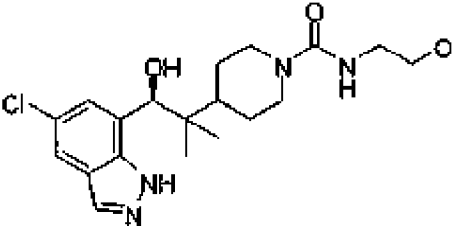
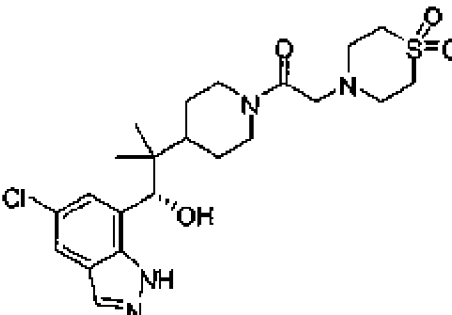
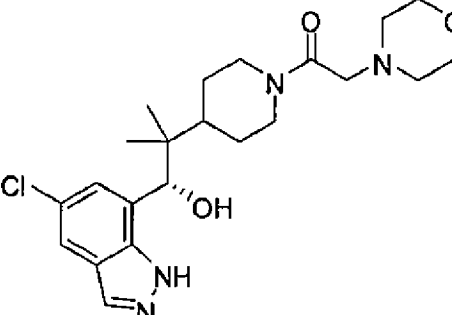
P-0481	1-(4-(2-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-1,1-二氟-2-羟基乙基)六氢吡啶-1-基)-2-(1,1-二侧氧基四氢-2H-噻喃-4-基)乙-1-酮		490.1
P-0482	4-(2-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-1,1-二氟-2-羟基乙基)-N-(氧杂环丁-3-基甲基)六氢吡啶-1-甲酰胺		429.1
P-0483	4-(2-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-1,1-二氟-2-羟基乙基)-N-(4-氰基苯基)六氢吡啶-1-甲酰胺		460.0

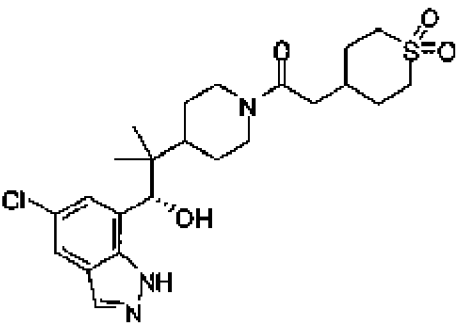
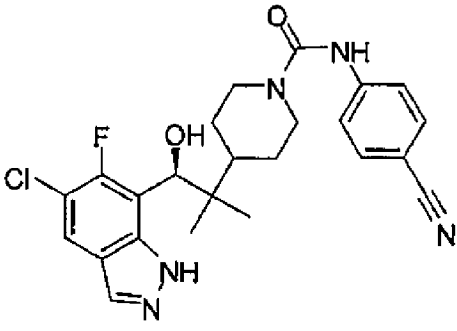
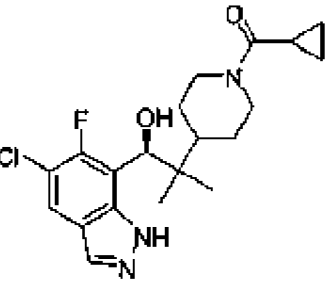
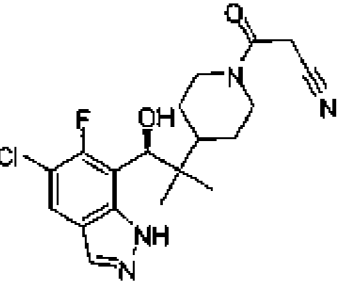
P-0484	4-(2-(5-氯-1H- 呋唑-7-基)- 1,1-二氟-2-羥 基乙基)-N-(4- 氯苯基)六氫 吡啶-1-甲醯 胺		469.0
P-0485	1-(4-(2-(5-氯- 1H-呋唑-7- 基)-1,1-二氟- 2-羥基乙基) 六氫吡啶-1- 基)-2-(1,1-二 側氧基硫嗎啉 基)乙-1-酮		491.1
P-0486	1-(4-(1-(5-氯- 1H-呋唑-7- 基)-1-羥基-2- 甲基丙-2-基) 六氫吡啶-1- 基)-2-(1,1-二 側氧基異噻唑 啉-2-基)乙-1- 酮		469.1

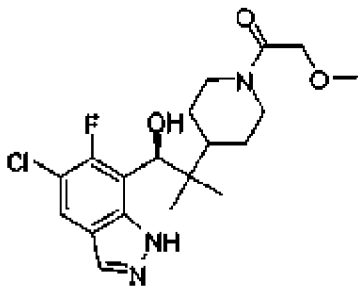
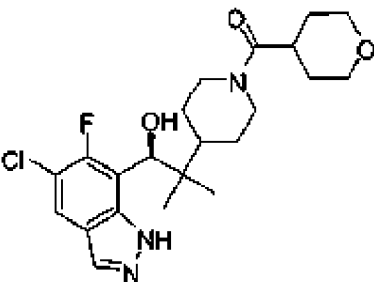
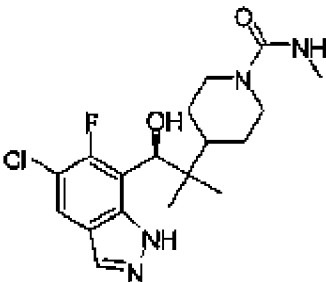
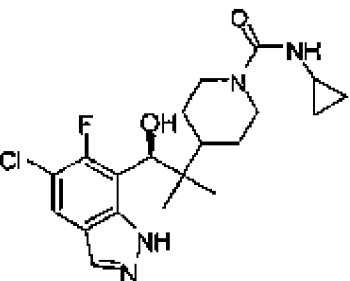
P-0487	1-(4-(1-(5-氯-1H-呋唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)六氢吡啶-1-基)-2-(1,1-二侧氧基硫吗啉基)乙-1-酮		483.2
P-0488	4-(2-(5-氯-1H-呋唑-7-基)-1,1-二氟-2-羟基乙基)-N-(3-氯苯基)六氢吡啶-1-甲酰胺		469.0
P-0489	1-(4-(2-(5-氯-1H-呋唑-7-基)-1,1-二氟-2-羟基乙基)六氢吡啶-1-基)-2-(1,1-二侧氧基异噻唑啉-2-基)乙-1-酮		477.1
P-0490	4-(2-(5,6-二氢-1H-环丁[f]呋唑-7-基)-1,1-二氟-2-羟基乙基)六氢吡啶-1-甲酸第三丁基酯		408.1

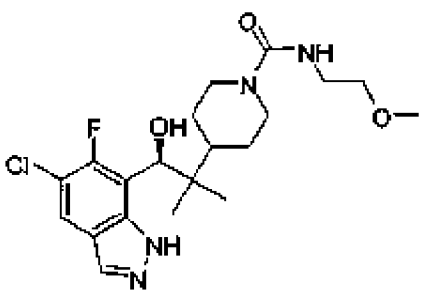
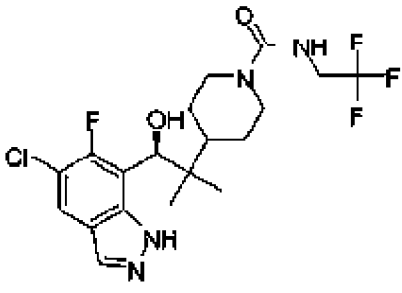
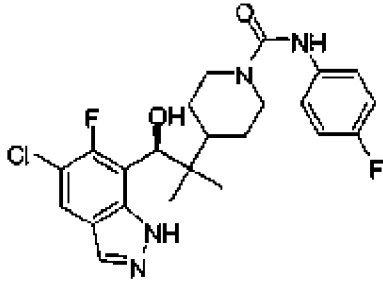
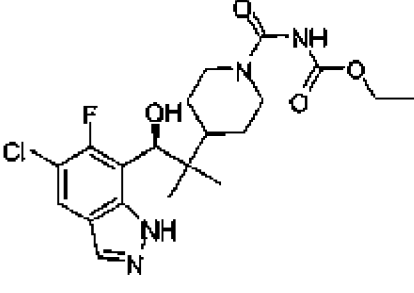
P-0491	4-(1-(5-氯-1H- 吡唑-7-基)-1- 羟基-2-甲基 丙-2-基)-N-(4- ((4-甲基六氢 吡啶-1-基)甲 基)苯基)六氢 吡啶-1-甲酰胺		539.5
P-0492	4-(1-(5-氯-1H- 吡唑-7-基)-1- 羟基-2-甲基 丙-2-基)-N-(2- (1,1-二侧氧基 异噻唑啉-2- 基)乙基)六氢 吡啶-1-甲酰胺		498.4
P-0493	4-(1-(5-氯-1H- 吡唑-7-基)-1- 羟基-2-甲基 丙-2-基)-N-(2- (甲基磺酰胺 基)乙基)六氢 吡啶-1-甲酰胺		472.3

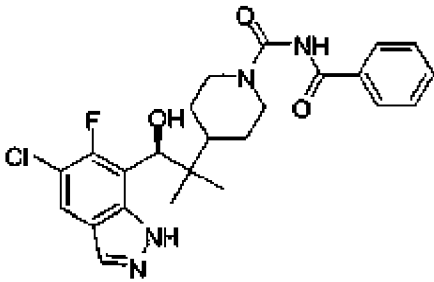
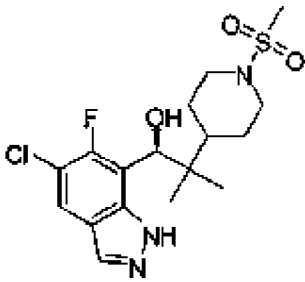
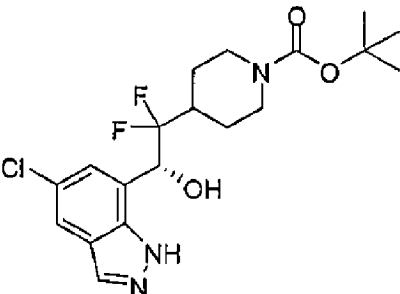
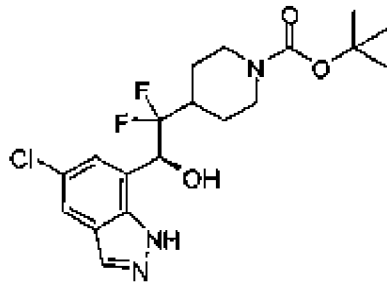
P-0494	1-(4-(2-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-1,1-二氟-2-羟基乙基)六氢吡啶-1-基)-2-(4-氯苯基)乙-1-酮		468.1
P-0495	1-(4-(2-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-1,1-二氟-2-羟基乙基)六氢吡啶-1-基)-2-(6-氯吡啶-3-基)乙-1-酮		469.1
P-0496	1-(4-(2-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-1,1-二氟-2-羟基乙基)六氢吡啶-1-基)-2-(4-甲氧基苯基)乙-1-酮		464.1
P-0497	(S)-1-(4-(1-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)六氢吡啶-1-基)-2-(1,1-二侧氧基硫吗啉基)乙-1-酮		483.1

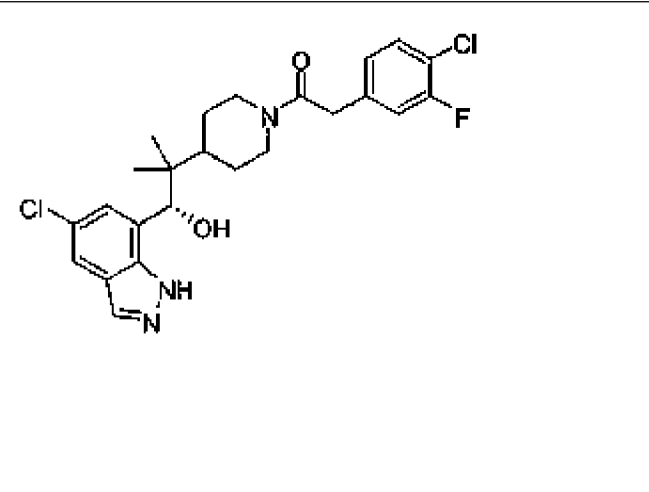
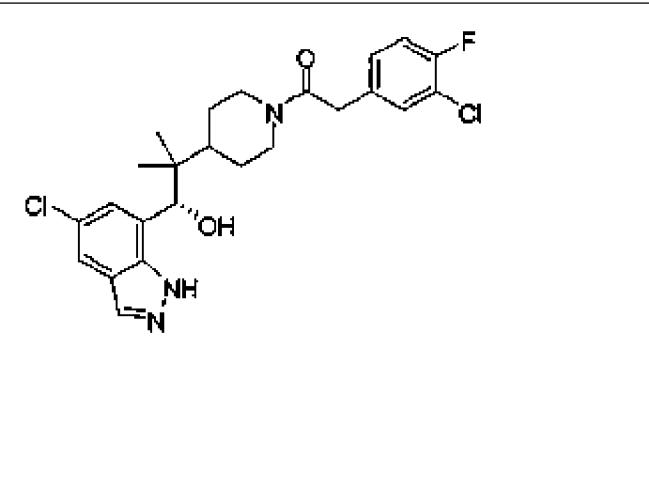
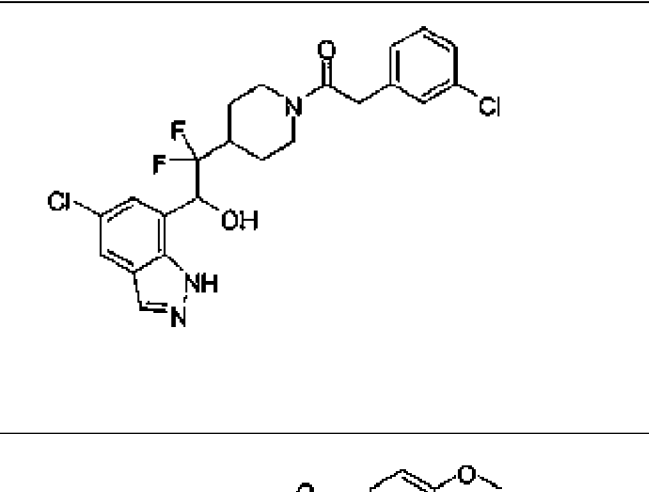
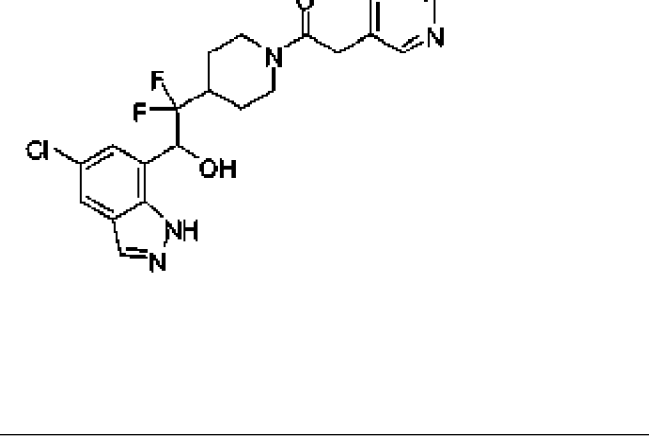
P-0498	(S)-(4-(1-(5-氯-1H-吡啶-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)六氢吡啶-1-基)(环丁基)甲酮		390.2
P-0499	(S)-4-(1-(5-氯-1H-吡啶-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)-N-(2-羟基乙基)六氢吡啶-1-甲酰胺		395.5
P-0500	(S)-1-(4-(1-(5-氯-1H-吡啶-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)六氢吡啶-1-基)-2-(1,1-二侧氧基硫吗啉基)乙-1-酮		483.1
P-0501	(S)-1-(4-(1-(5-氯-1H-吡啶-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)六氢吡啶-1-基)-2-吗啉基乙-1-酮		435.2

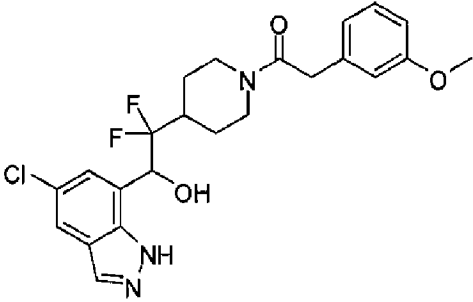
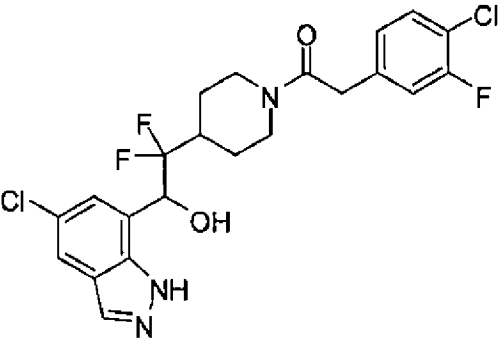
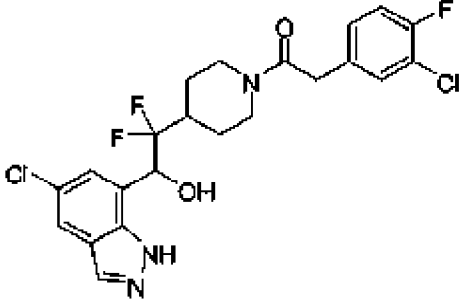
P-0502	(S)-1-(4-(1-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)六氢吡啶-1-基)-2-(1,1-二侧氧基四氢-2H-噻喃-4-基)乙-1-酮		482.1
P-0503	(S)-4-(1-(5-氯-6-氟-1H-吡唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)-N-(4-氰基苯基)六氢吡啶-1-甲酰胺		470.2
P-0504	(S)-4-(1-(5-氯-6-氟-1H-吡唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)六氢吡啶-1-基)(环丙基)甲酮		394.0
P-0505	(S)-3-(4-(1-(5-氯-6-氟-1H-吡唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)六氢吡啶-1-基)-3-侧氧基丙腈		393.1

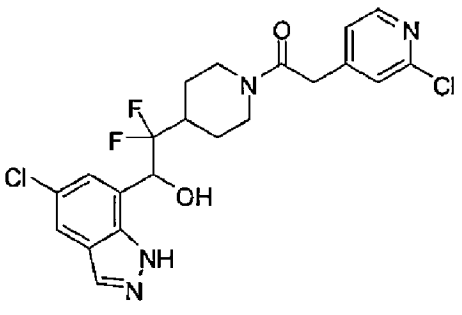
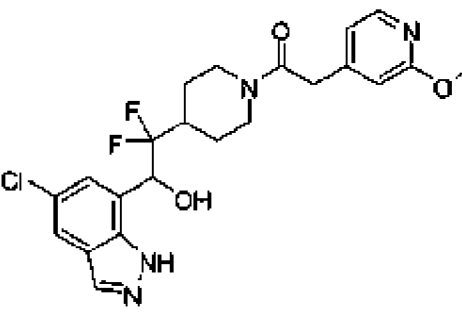
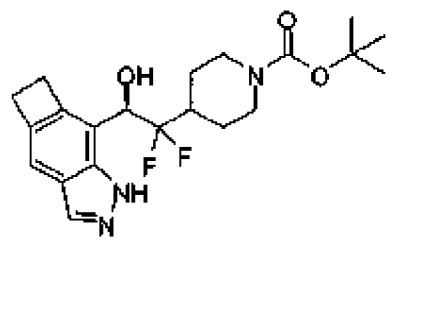
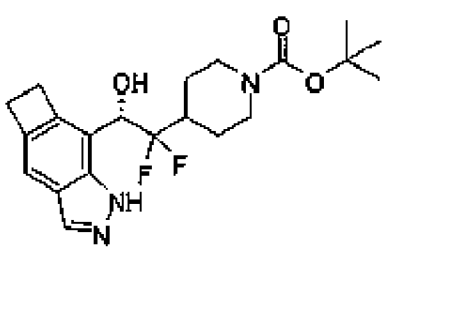
P-0506	(S)-1-(4-(1-(5-氯-6-氟-1H-吡唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)六氢吡啶-1-基)-2-甲氧基乙-1-酮		397.9
P-0507	(S)-(4-(1-(5-氯-6-氟-1H-吡唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)六氢吡啶-1-基)(四氢-2H-吡喃-4-基)甲酮		438.1
P-0508	(S)-4-(1-(5-氯-6-氟-1H-吡唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)-N-甲基六氢吡啶-1-甲酰胺		383.1
P-0509	(S)-4-(1-(5-氯-6-氟-1H-吡唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)-N-环丙基六氢吡啶-1-甲酰胺		409.3

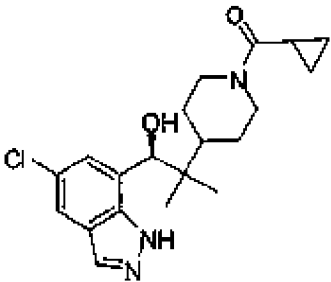
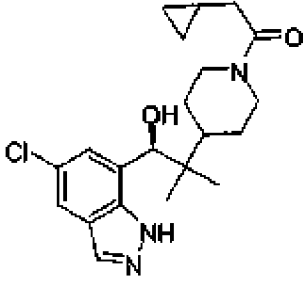
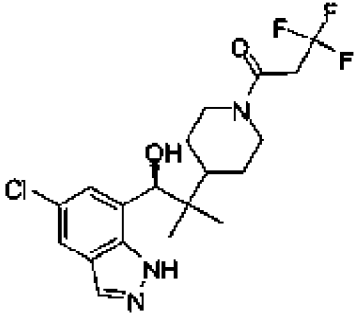
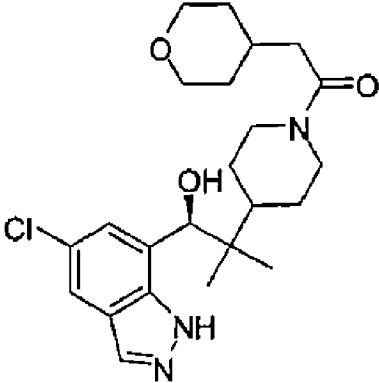
P-0510	(S)-4-(1-(5-氯-6-氟-1H-吡唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)-N-(2-甲氧基乙基)六氢吡啶-1-甲酰胺		427.0
P-0511	(S)-4-(1-(5-氯-6-氟-1H-吡唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)六氢吡啶-1-甲酰胺		451.0
P-0512	(S)-4-(1-(5-氯-6-氟-1H-吡唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)-N-(4-氟苯基)六氢吡啶-1-甲酰胺		463.3
P-0513	(S)-4-(1-(5-氯-6-氟-1H-吡唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)六氢吡啶-1-羰基)胺基甲酸乙酯		441.1

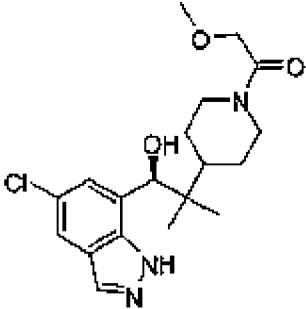
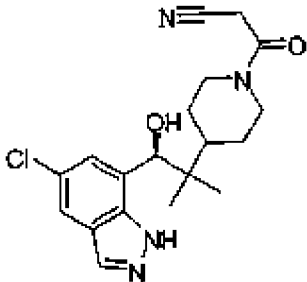
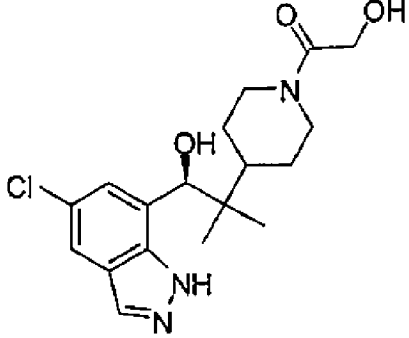
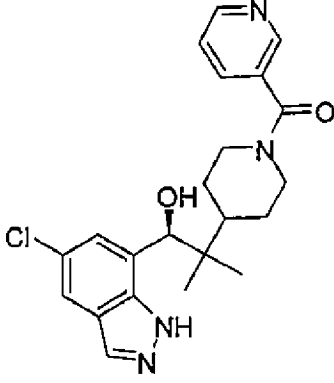
P-0514	(S)-N-苯甲酰基-4-(1-(5-氯-6-氟-1H-吡唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)六氢吡啶-1-甲酰胺		473.2
P-0515	(S)-1-(5-氯-6-氟-1H-吡唑-7-基)-2-甲基-2-(1-(甲基磺酰基)六氢吡啶-4-基)丙-1-醇		403.9
P-0516	(R)-4-(2-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-1,1-二氟-2-羟基乙基)六氢吡啶-1-甲酸第三丁基酯		416.1
P-0517	(S)-4-(2-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-1,1-二氟-2-羟基乙基)六氢吡啶-1-甲酸第三丁基酯		416.1

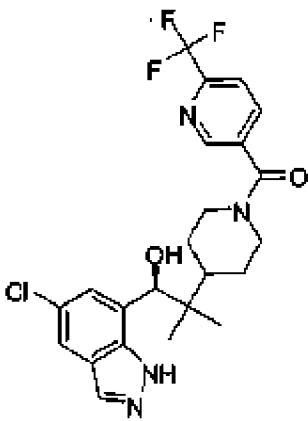
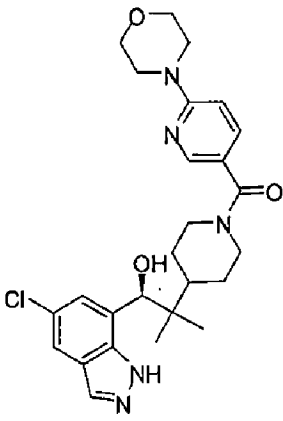
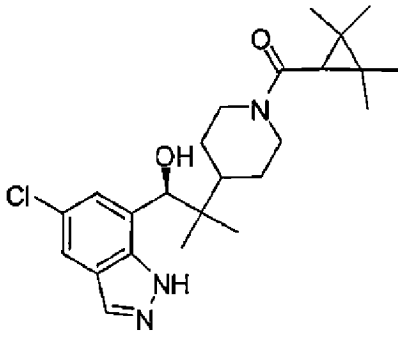
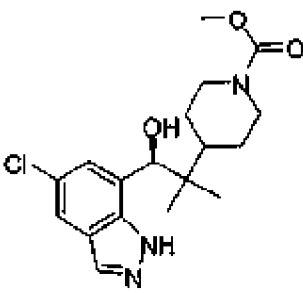
P-0518	(S)-1-(4-(1-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)六氢吡啶-1-基)-2-(4-氯-3-氟苯基)乙-1-酮		468.1
P-0519	(S)-1-(4-(1-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)六氢吡啶-1-基)-2-(3-氯-4-氟苯基)乙-1-酮		465.1
P-0520	1-(4-(2-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-1,1-二氟-2-羟基乙基)六氢吡啶-1-基)-2-(3-氯苯基)乙-1-酮		464.2
P-0521	1-(4-(2-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-1,1-二氟-2-羟基乙基)六氢吡啶-1-基)-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)乙-1-酮		486.1

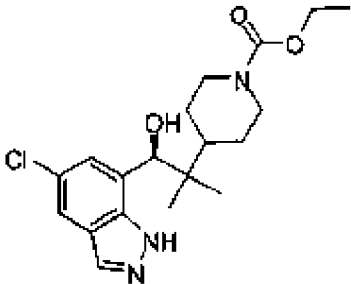
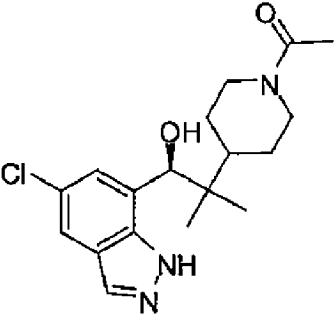
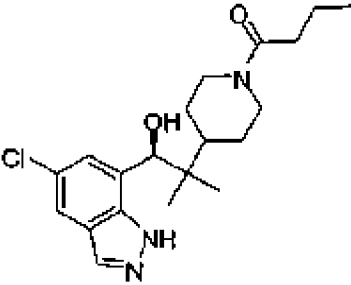
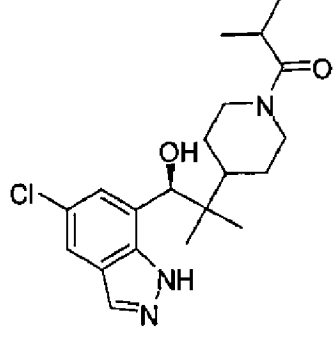
P-0522	1-(4-(2-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-1,1-二氟-2-羟基乙基)六氢吡啶-1-基)-2-(3-甲氧基苯基)乙-1-酮		486.1
P-0523	1-(4-(2-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-1,1-二氟-2-羟基乙基)六氢吡啶-1-基)-2-(4-氯-3-氟苯基)乙-1-酮		469.0
P-0524	1-(4-(2-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-1,1-二氟-2-羟基乙基)六氢吡啶-1-基)-2-(3-氯-4-氟苯基)乙-1-酮		465.1

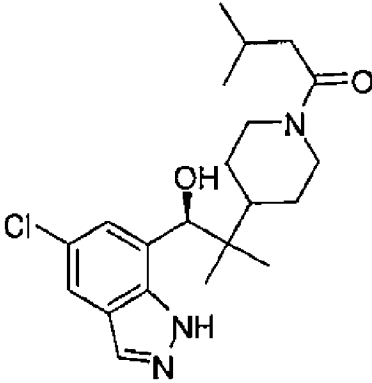
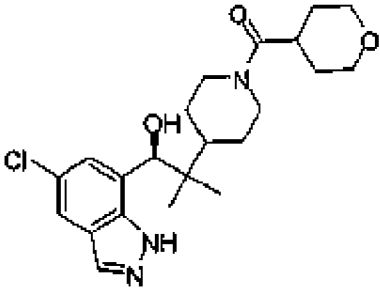
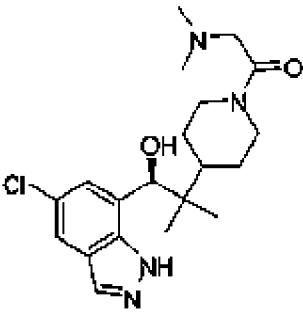
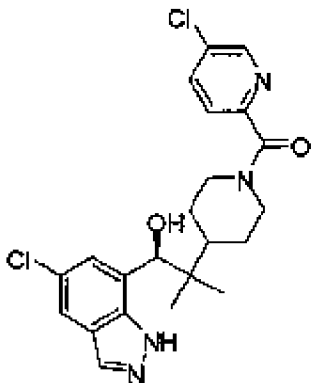
P-0525	1-(4-(2-(5-氯-1H-呋唑-7-基)-1,1-二氟-2-羟基乙基)六氢吡啶-1-基)-2-(2-氯吡啶-4-基)乙-1-酮		408.2
P-0526	1-(4-(2-(5-氯-1H-呋唑-7-基)-1,1-二氟-2-羟基乙基)六氢吡啶-1-基)-2-(2-甲氧基吡啶-4-基)乙-1-酮		478.1
P-0527	(R)-4-(2-(5,6-二氢-1H-环丁[f]呋唑-7-基)-1,1-二氟-2-羟基乙基)六氢吡啶-1-甲酸第三丁基酯		478.05
P-0528	(S)-4-(2-(5,6-二氢-1H-环丁[f]呋唑-7-基)-1,1-二氟-2-羟基乙基)六氢吡啶-1-甲酸第三丁基酯		408.2

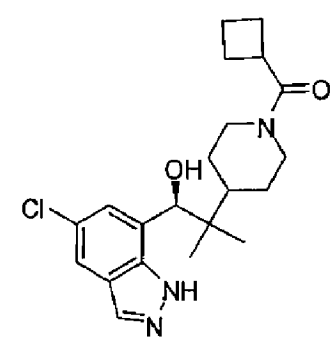
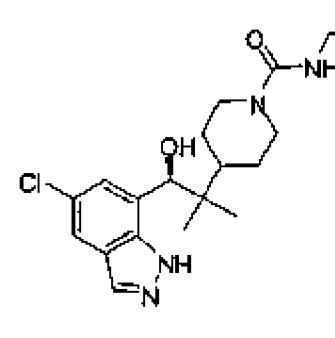
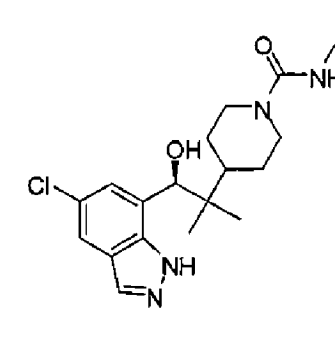
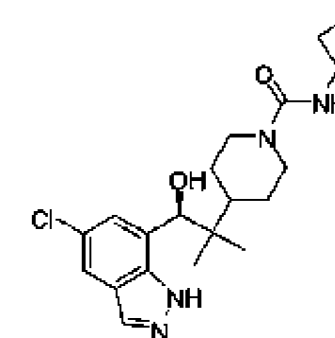
P-0529	(S)-(4-(1-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)六氢吡啶-1-基)(环丙基)甲酮		376.2
P-0530	(S)-1-(4-(1-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)六氢吡啶-1-基)-2-环丙基乙-1-酮		390.350 1587
P-0531	(S)-1-(4-(1-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)六氢吡啶-1-基)-3,3,3-三氟丙-1-酮		418.3
P-0532	(S)-1-(4-(1-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)六氢吡啶-1-基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙-1-酮		434.2

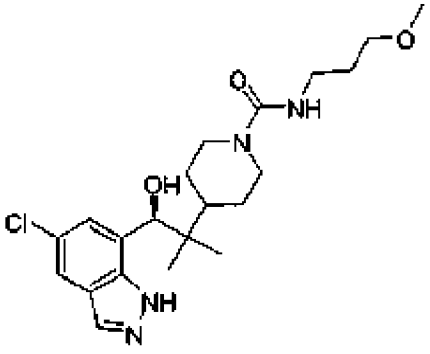
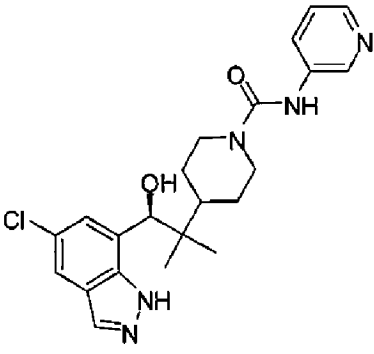
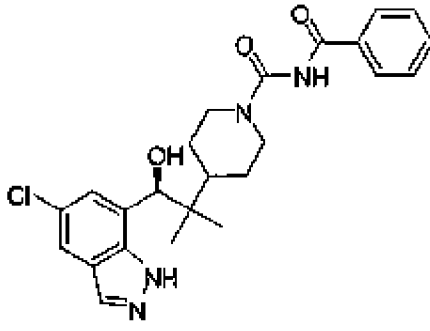
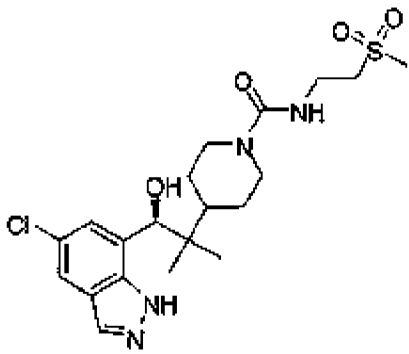
P-0533	(S)-1-(4-(1-(5-氯-1H-呋唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)六氢吡啶-1-基)-2-甲氧基乙-1-酮		380.1
P-0534	(S)-3-(4-(1-(5-氯-1H-呋唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)六氢吡啶-1-基)-3-侧氧基丙腈		375.3
P-0535	(S)-1-(4-(1-(5-氯-1H-呋唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)六氢吡啶-1-基)-2-羟基乙-1-酮		366.3
P-0536	(S)-(4-(1-(5-氯-1H-呋唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)六氢吡啶-1-基)(吡啶-3-基)甲酮		413.5

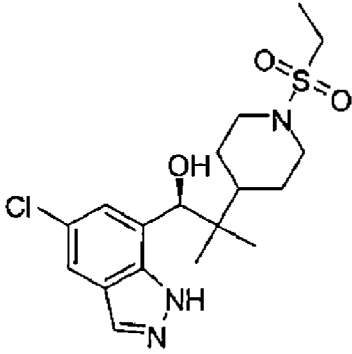
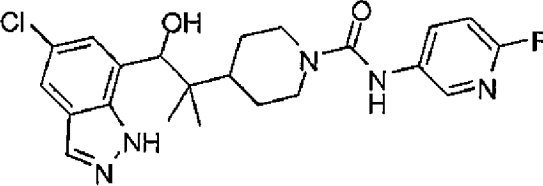
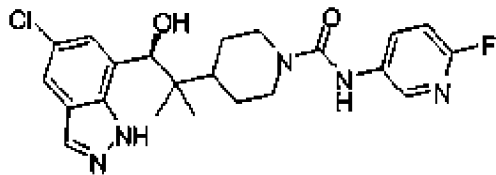
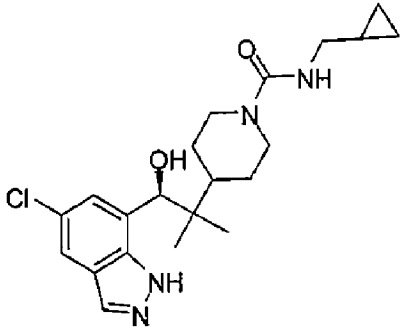
P-0537	(S)-(4-(1-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)六氢吡啶-1-基)(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲酮		481.3
P-0538	(S)-(4-(1-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)六氢吡啶-1-基)(6-吗啉基吡啶-3-基)甲酮		498.405 5176
P-0539	(S)-(4-(1-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)六氢吡啶-1-基)(2,2,3,3-四甲基环丙基)甲酮		432.4
P-0540	(S)-4-(1-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)六氢吡啶-1-甲酸甲酯		366.0

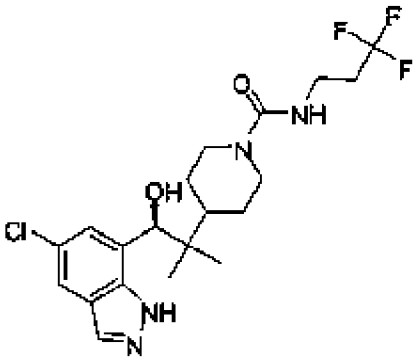
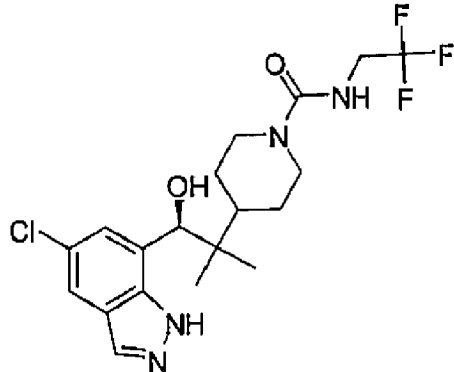
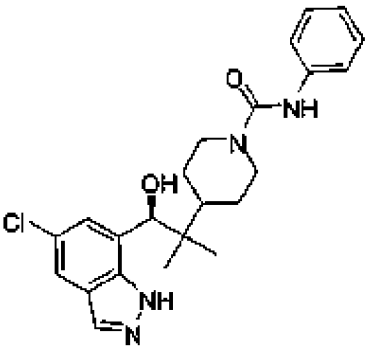
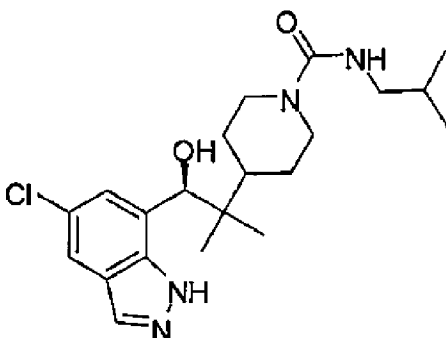
P-0541	(S)-4-(1-(5-氯-1H-呋唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)六氢吡啶-1-甲酸乙酯		380.1
P-0542	(S)-1-(4-(1-(5-氯-1H-呋唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)六氢吡啶-1-基)乙-1-酮		350.1
P-0543	(S)-1-(4-(1-(5-氯-1H-呋唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)六氢吡啶-1-基)丁-1-酮		378.3
P-0544	(S)-1-(4-(1-(5-氯-1H-呋唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)六氢吡啶-1-基)-2-甲基丙-1-酮		378.3

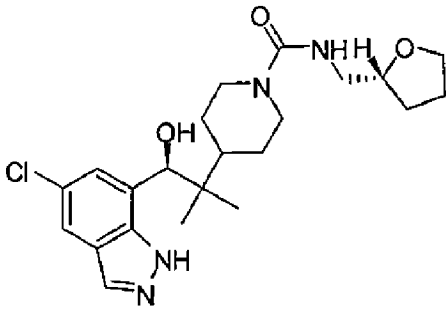
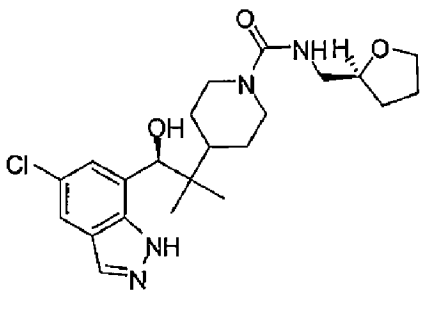
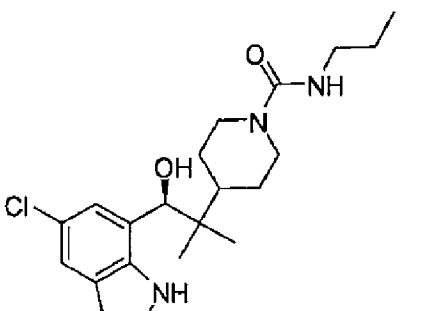
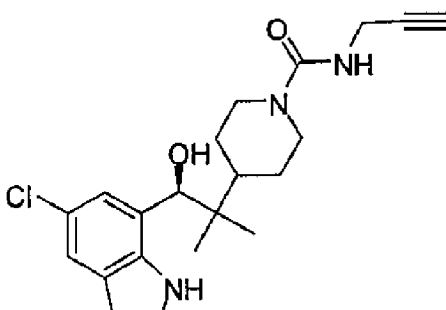
P-0545	(S)-1-(4-(1-(5-氯-1H-呋唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)六氢吡啶-1-基)-3-甲基丁-1-酮		392.2
P-0546	(S)-(4-(1-(5-氯-1H-呋唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)六氢吡啶-1-基)(四氢-2H-吡喃-4-基)甲酮		420.1
P-0547	(S)-1-(4-(1-(5-氯-1H-呋唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)六氢吡啶-1-基)-2-(二甲基胺基)乙-1-酮		393.4
P-0548	(S)-(4-(1-(5-氯-1H-呋唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)六氢吡啶-1-基)(5-氯吡啶-2-基)甲酮		447.1

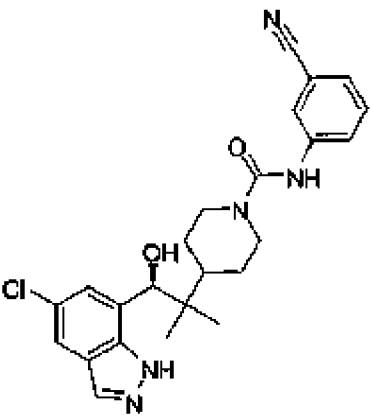
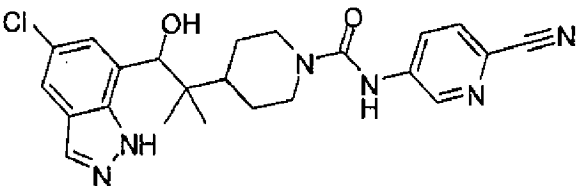
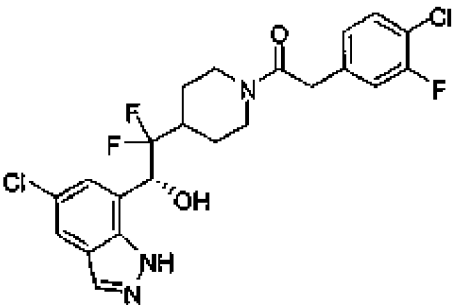
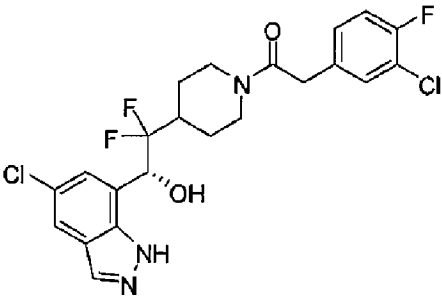
P-0549	(S)-(4-(1-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)六氢吡啶-1-基)(环丁基)甲酮		390.4
P-0550	(S)-4-(1-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)-N-乙基六氢吡啶-1-甲酰胺		379.2
P-0551	(S)-4-(1-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)-N-环丙基六氢吡啶-1-甲酰胺		391.3
P-0552	(S)-4-(1-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)-N-环丁基六氢吡啶-1-甲酰胺		405.4

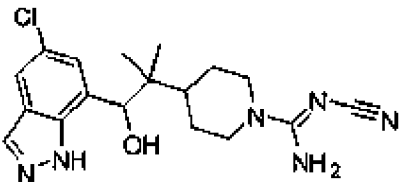
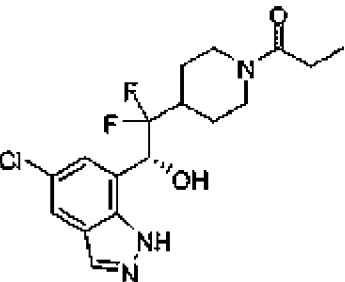
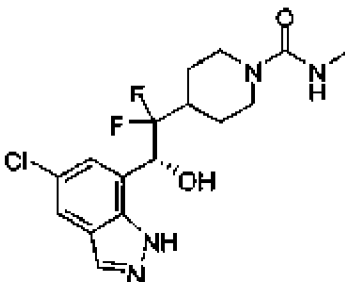
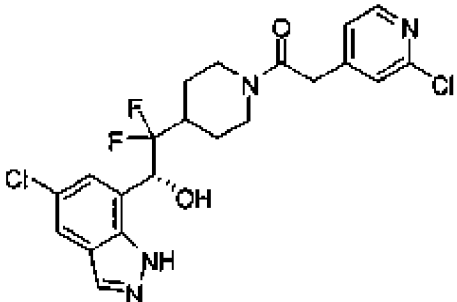
P-0553	(S)-4-(1-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)-N-(3-甲氧基丙基)六氢吡啶-1-甲酰胺		423.4
P-0554	(S)-4-(1-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)-N-(吡啶-3-基)六氢吡啶-1-甲酰胺		428.5
P-0555	(S)-N-苯甲酰基-4-(1-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)六氢吡啶-1-甲酰胺		455.2
P-0556	(S)-4-(1-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)-N-(2-(甲基磺酰基)乙基)六氢吡啶-1-甲酰胺		457.3

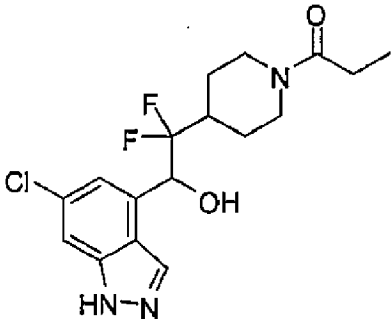
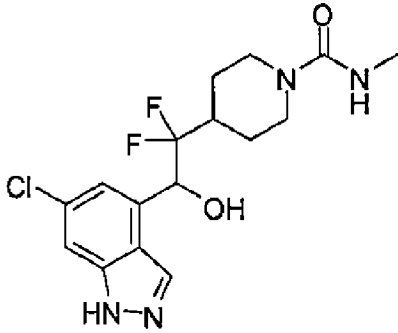
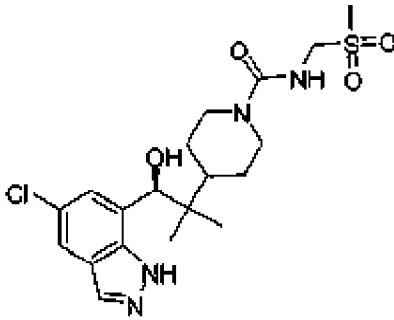
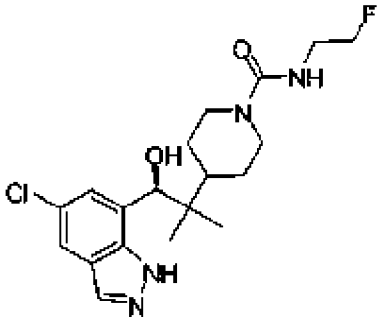
P-0557	(S)-1-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-2-(1-(乙基磺酰基)六氢吡啶-4-基)-2-甲基丙-1-醇		400.3
P-0558	4-(1-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)-N-(6-氟吡啶-3-基)六氢吡啶-1-甲酰胺		446.0
P-0559	(S)-4-(1-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)-N-(6-氟吡啶-3-基)六氢吡啶-1-甲酰胺		446.0
P-0560	(S)-4-(1-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)-N-(环丙基甲基)六氢吡啶-1-甲酰胺		405.4

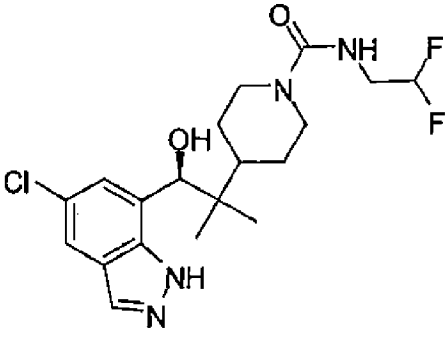
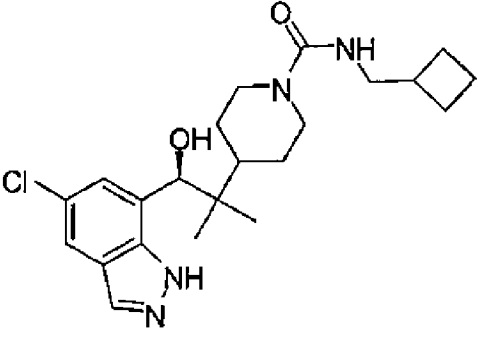
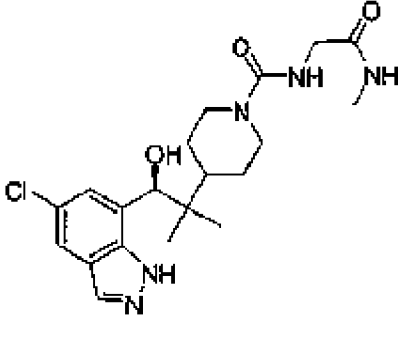
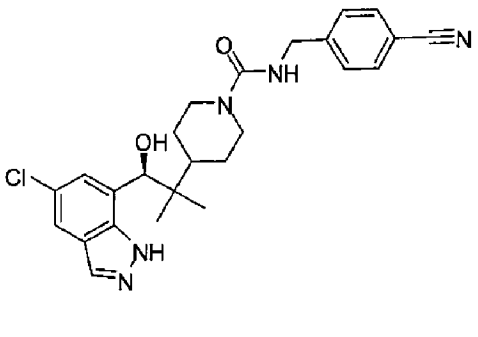
P-0561	(S)-4-(1-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)-N-(3,3,3-三氟丙基)六氢吡啶-1-甲酰胺		447.4
P-0562	(S)-4-(1-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)六氢吡啶-1-甲酰胺		433.3
P-0563	(S)-4-(1-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)-N-苯基六氢吡啶-1-甲酰胺		427.3
P-0564	(S)-4-(1-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)-N-异丁基六氢吡啶-1-甲酰胺		407.5

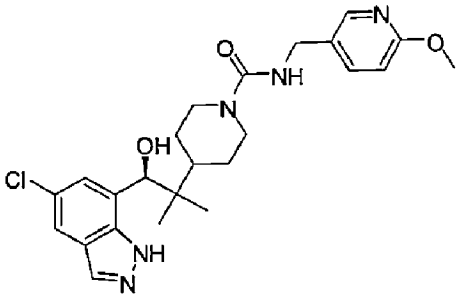
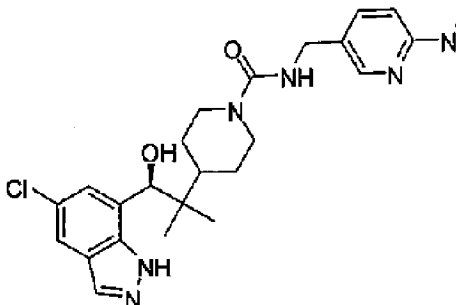
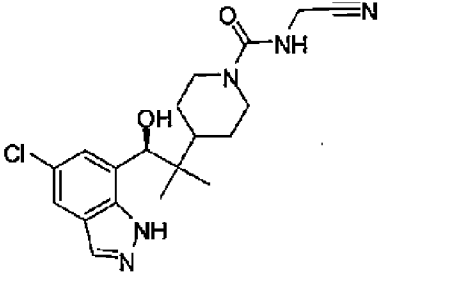
P-0565	4-((S)-1-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)-N-(((R)-四氢呋喃-2-基)甲基)六氢吡啶-1-甲酰胺		435.4
P-0566	4-((S)-1-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)-N-(((S)-四氢呋喃-2-基)甲基)六氢吡啶-1-甲酰胺		435.4
P-0567	(S)-4-(1-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)-正丙基六氢吡啶-1-甲酰胺		393.4
P-0568	(S)-4-(1-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)-N-(丙-2-yn-1-基)六氢吡啶-1-甲酰胺		389.4

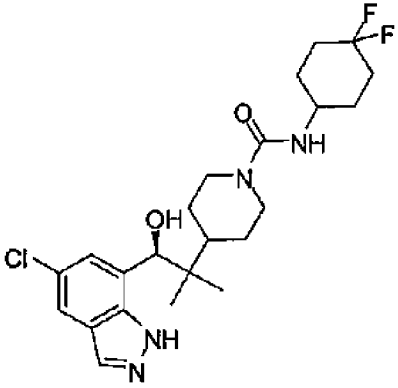
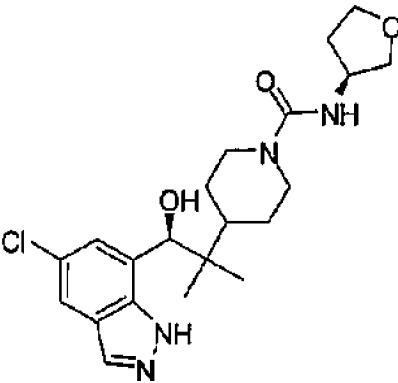
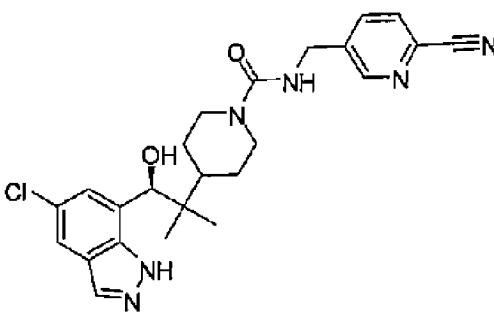
P-0569	(S)-4-(1-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)-N-(3-氰基苯基)六氢吡啶-1-甲酰胺		451.9
P-0570	4-(1-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)-N-(6-氰基吡啶-3-基)六氢吡啶-1-甲酰胺		487.6
P-0571	(R)-1-(4-(2-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-1,1-二氟-2-羟基乙基)六氢吡啶-1-基)-2-(4-氯-3-氟苯基)乙-1-酮		453.1
P-0572	(R)-1-(4-(2-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-1,1-二氟-2-羟基乙基)六氢吡啶-1-基)-2-(3-氯-4-氟苯基)乙-1-酮		487.1

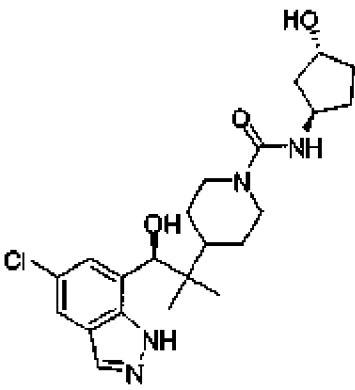
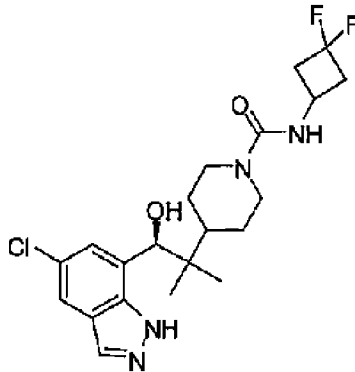
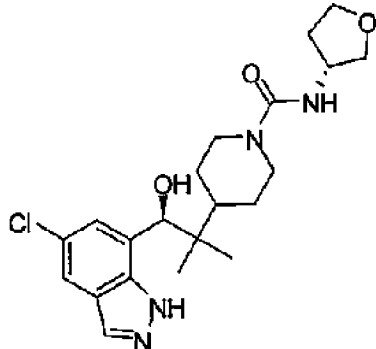
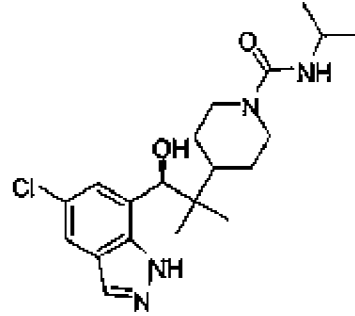
P-0573	(E)-4-(1-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)-N'-氰基六氢吡啶-1-甲脒		375.1
P-0574	(R)-1-(4-(2-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-1,1-二氟-2-羟基乙基)六氢吡啶-1-基)丙-1-酮		373.1
P-0575	(R)-4-(2-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-1,1-二氟-2-羟基乙基)-N-甲基六氢吡啶-1-甲脒胺		372.1
P-0576	(R)-1-(4-(2-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-1,1-二氟-2-羟基乙基)六氢吡啶-1-基)-2-(2-氯吡啶-4-基)乙-1-酮		373.1

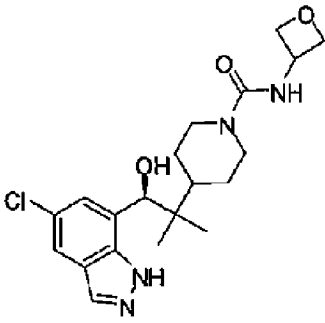
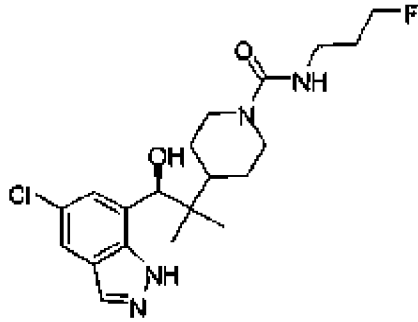
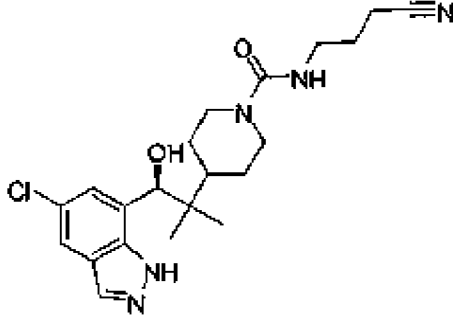
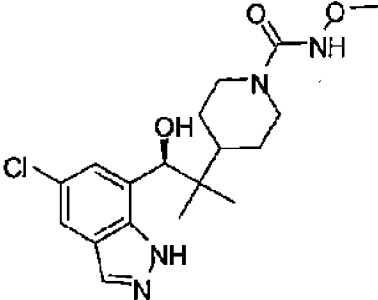
P-0577	1-(4-(2-(6-氯-1H-吡唑-4-基)-1,1-二氟-2-羟基乙基)六氢吡啶-1-基)丙-1-酮		443.2
P-0578	4-(2-(6-氯-1H-吡唑-4-基)-1,1-二氟-2-羟基乙基)-N-甲基六氢吡啶-1-甲酰胺		397.3
P-0579	(S)-4-(1-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)-N-((甲基磺酰基)甲基)六氢吡啶-1-甲酰胺		415.3
P-0580	(S)-4-(1-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)-N-(2-氟乙基)六氢吡啶-1-甲酰胺		419.2

P-0581	(S)-4-(1-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)-N-(2,2-二氟乙基)六氢吡啶-1-甲酰胺		422.2
P-0582	(S)-4-(1-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)-N-(环丁基甲基)六氢吡啶-1-甲酰胺		466.3
P-0583	(S)-4-(1-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)-N-(2-(甲基氨基)-2-侧氧基乙基)六氢吡啶-1-甲酰胺		472.3
P-0584	(S)-4-(1-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)-N-(4-氰基苄基)六氢吡啶-1-甲酰胺		372.1

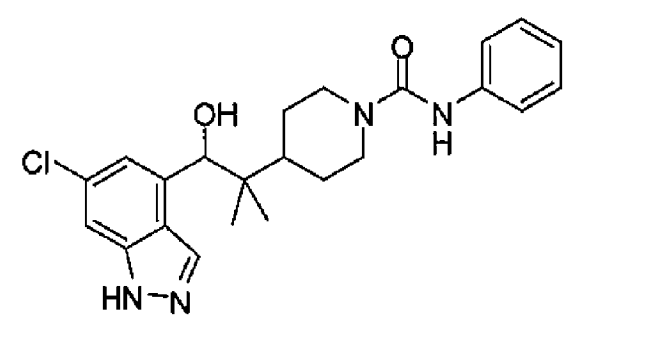
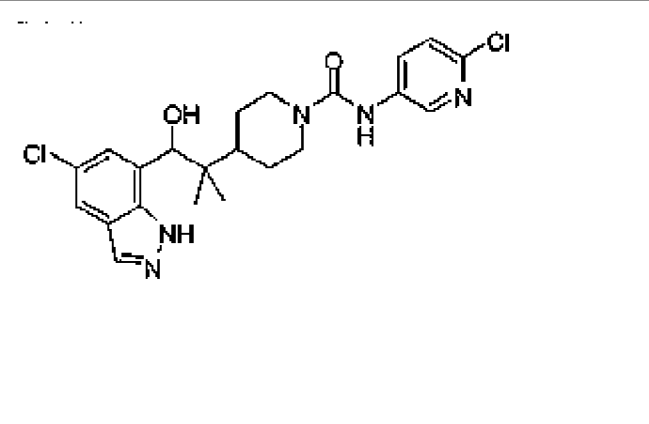
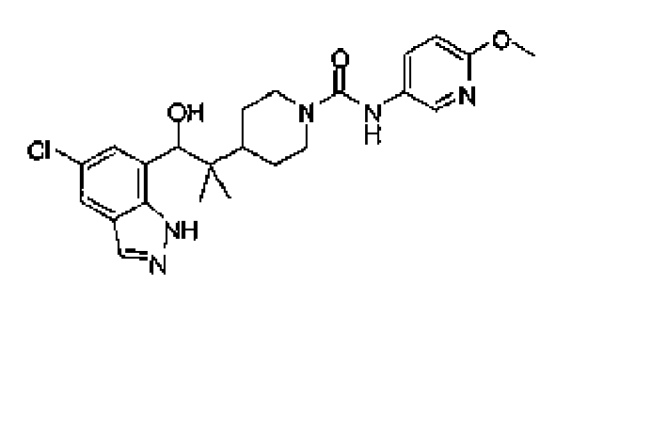
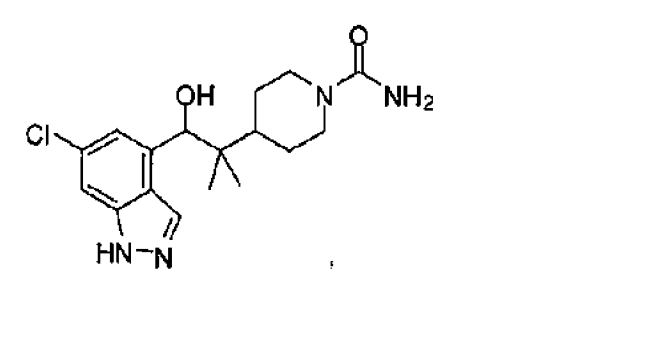
P-0585	(S)-4-(1-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)-N-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)六氢吡啶-1-甲酰胺		469.1
P-0586	(S)-4-(1-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)-N-((6-(二甲基胺基)吡啶-3-基)甲基)六氢吡啶-1-甲酰胺		427.1
P-0587	(S)-4-(1-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)-N-(氰基甲基)六氢吡啶-1-甲酰胺		458.2

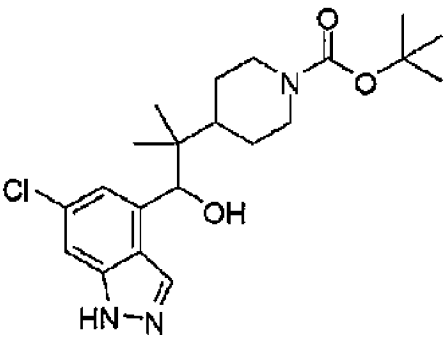
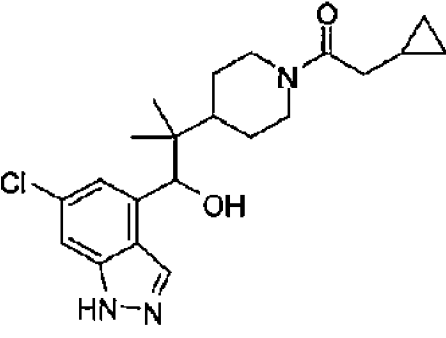
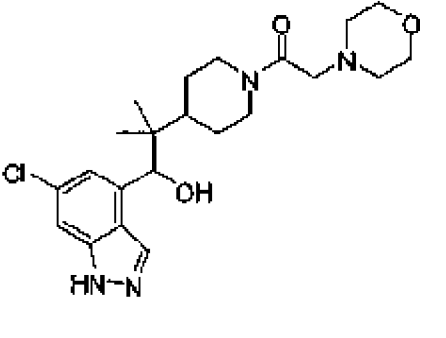
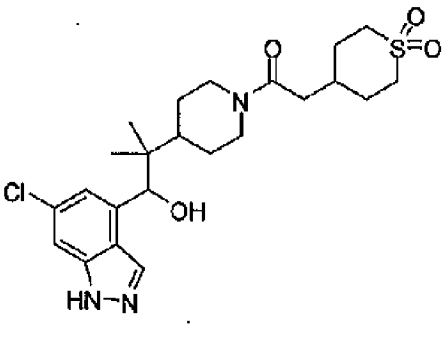
P-0588	(S)-4-(1-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)-N-(4,4-二氟环己基)六氢吡啶-1-甲酰胺		485.5
P-0589	4-((S)-1-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)-N-((S)-四氢呋喃-3-基)六氢吡啶-1-甲酰胺		390.4
P-0590	(S)-4-(1-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)-N-((6-氰基吡啶-3-基)甲基)六氢吡啶-1-甲酰胺		469.3

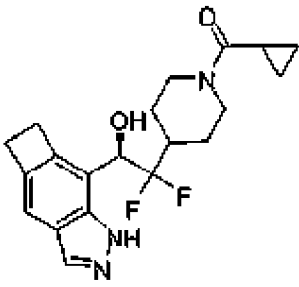
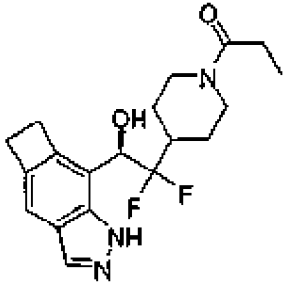
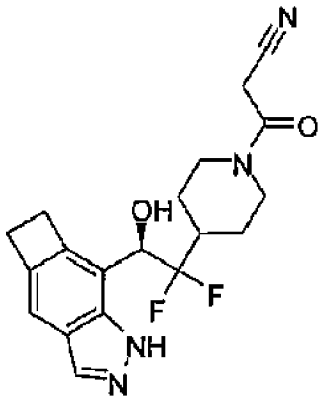
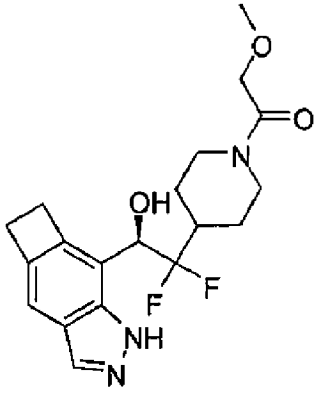
P-0591	4-((S)-1-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)-N-((1R,3R)-3-羟基环戊基)六氢吡啶-1-甲酰胺		421.3
P-0592	(S)-4-(1-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)-N-(3,3-二氟环丁基)六氢吡啶-1-甲酰胺		467.2
P-0593	4-((S)-1-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)-N-((R)-四氢呋喃-3-基)六氢吡啶-1-甲酰胺		435.4
P-0594	(S)-4-(1-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)-N-异丙基六氢吡啶-1-甲酰胺		441.4

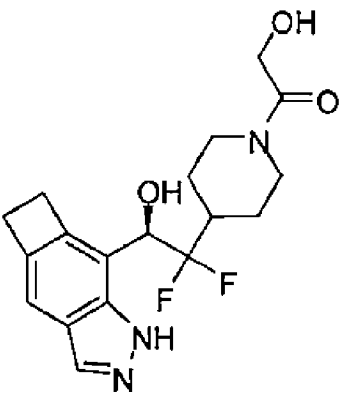
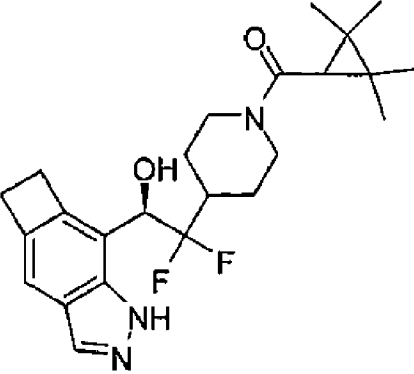
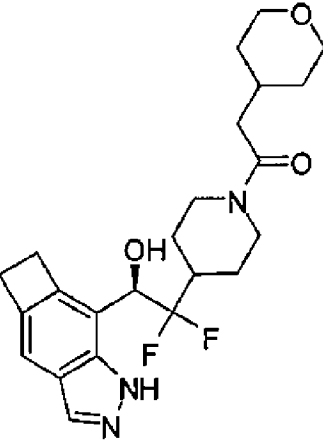
P-0595	(S)-4-(1-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)-N-(氧杂环丁-3-基)六氢吡啶-1-甲酰胺		421.3
P-0596	(S)-4-(1-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)-N-(3-氟丙基)六氢吡啶-1-甲酰胺		393.4
P-0597	(S)-4-(1-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)-N-(3-氰基丙基)六氢吡啶-1-甲酰胺		407.2
P-0598	(S)-4-(1-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)-N-甲氧基六氢吡啶-1-甲酰胺		411.4

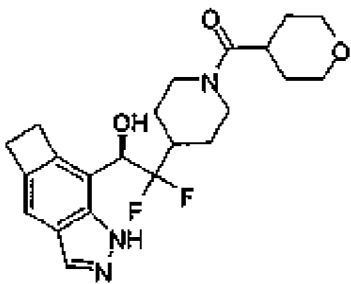
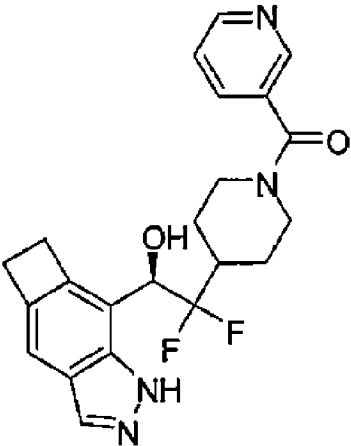
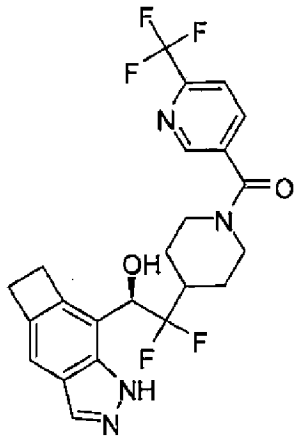
P-0599	(S)-4-(1-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)-N-((1-甲基環丙基)甲基)六氢吡啶-1-甲酰胺		418.3
P-0600	4-((S)-1-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)-N-((1R,3S)-3-羟基環丁基)六氢吡啶-1-甲酰胺		381.0
P-0601	(S)-4-(1-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)-N-((5-氟吡啶-2-基)甲基)六氢吡啶-1-甲酰胺		419.2
P-0602	(S)-4-(1-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)-N-(4-氟苄基)六氢吡啶-1-甲酰胺		421.0

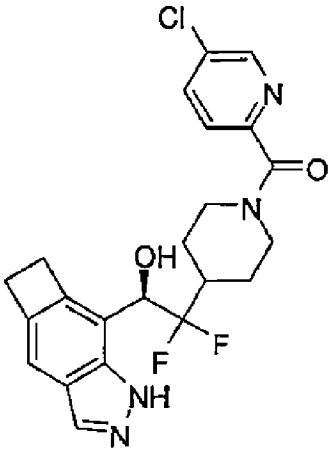
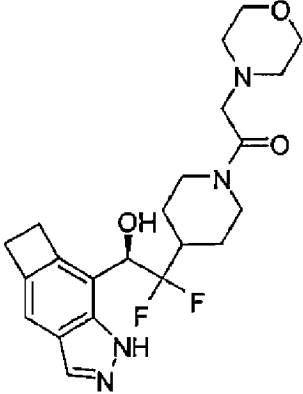
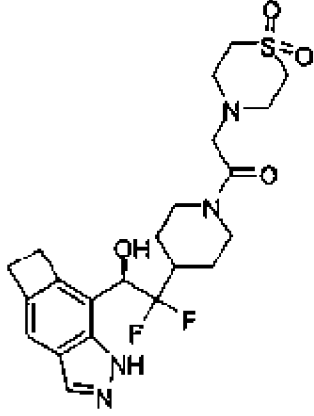
P-0603	4-(1-(6-氯-1H- 吡唑-4-基)-1- 羟基-2-甲基 丙-2-基)-N-苯 基六氢吡啶- 1-甲酰胺		460.3
P-0604	4-(1-(5-氯-1H- 吡唑-7-基)-1- 基-2-甲基丙- 2-基)-N-(6-氯 吡啶-3-基)六 氢吡啶-1-甲 酰胺		459.4
P-0605	4-(1-(5-氯-1H- 吡唑-7-基)-1- 羟基-2-甲基 丙-2-基)-N-(6- 甲氧基吡啶- 3-基)六氢吡 啶-1-甲酰胺		462.0
P-0606	4-(1-(6-氯-1H- 吡唑-4-基)-1- 羟基-2-甲基 丙-2-基)六氢 吡啶-1-甲酰 胺		351.2

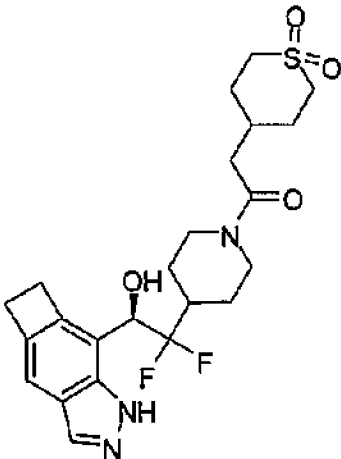
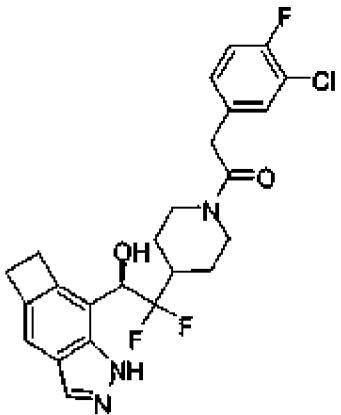
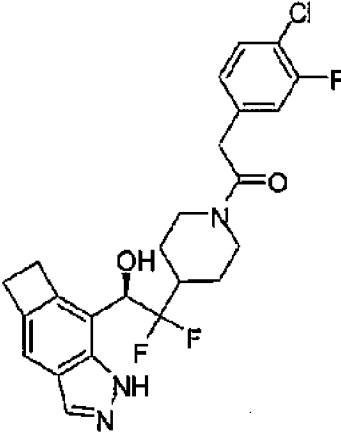
P-0607	4-(1-(6-氯-1H- 呋唑-4-基)-1- 羟基-2-甲基 丙-2-基)六氢 吡啶-1-甲酸 第三丁基酯		
P-0608	1-(4-(1-(6-氯- 1H-呋唑-4- 基)-1-羟基-2- 甲基丙-2-基) 六氢吡啶-1- 基)-2-环丙基 乙-1-酮		
P-0609	1-(4-(1-(6-氯- 1H-呋唑-4- 基)-1-羟基-2- 甲基丙-2-基) 六氢吡啶-1- 基)-2-吗啉基 乙-1-酮		435.2
P-0610	1-(4-(1-(6-氯- 1H-呋唑-4- 基)-1-羟基-2- 甲基丙-2-基) 六氢吡啶-1- 基)-2-(1,1-二 侧氧基四氢- 2H-噻喃-4-基) 乙-1-酮		482.2

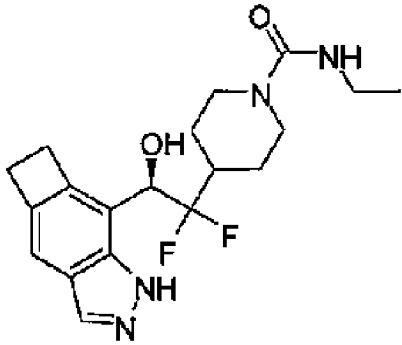
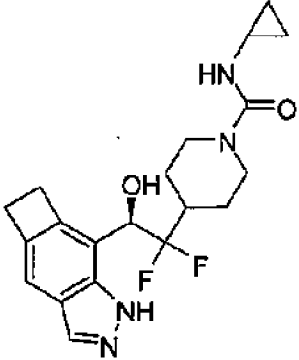
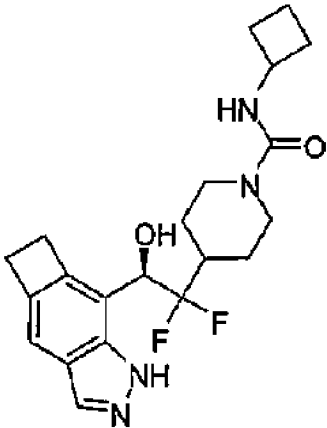
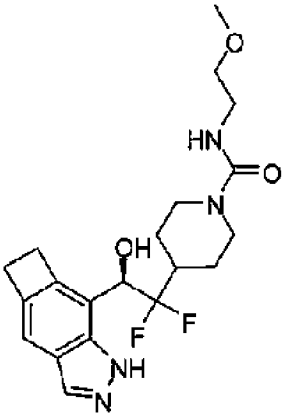
P-0611	(R)-環丙基(4-(2-(5,6-二氫-1H-環丁[f]呔唑-7-基)-1,1-二氟-2-羥基乙基)六氫吡啶-1-基)甲酮		376.5
P-0612	(R)-1-(4-(2-(5,6-二氫-1H-環丁[f]呔唑-7-基)-1,1-二氟-2-羥基乙基)六氫吡啶-1-基)丙-1-酮		364.2
P-0613	(R)-3-(4-(2-(5,6-二氫-1H-環丁[f]呔唑-7-基)-1,1-二氟-2-羥基乙基)六氫吡啶-1-基)-3-側氧基丙腈		375.3
P-0614	(R)-1-(4-(2-(5,6-二氫-1H-環丁[f]呔唑-7-基)-1,1-二氟-2-羥基乙基)六氫吡啶-1-基)-2-甲氧基乙-1-酮		380.4

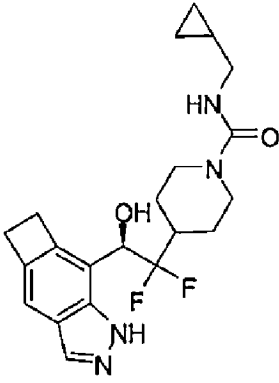
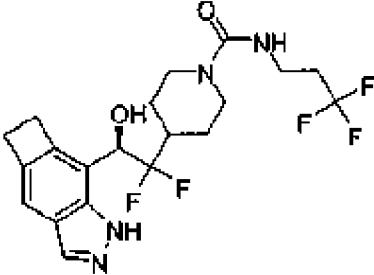
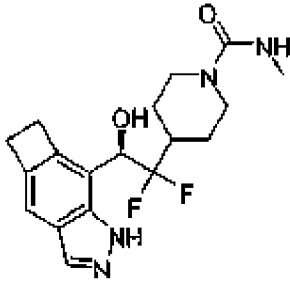
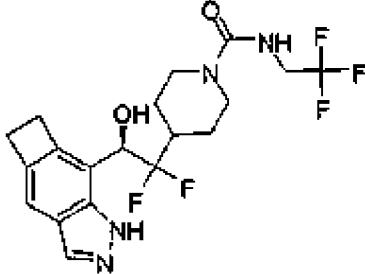
P-0615	(R)-1-(4-(2-(5,6-二氫-1H-環丁[f]呔唑-7-基)-1,1-二氟-2-羥基乙基)六氫吡啶-1-基)-2-羥基乙-1-酮		366.4
P-0616	(R)-(4-(2-(5,6-二氫-1H-環丁[f]呔唑-7-基)-1,1-二氟-2-羥基乙基)六氫吡啶-1-基)(2,2,3,3-四甲基環丙基)甲酮		432.7
P-0617	(R)-1-(4-(2-(5,6-二氫-1H-環丁[f]呔唑-7-基)-1,1-二氟-2-羥基乙基)六氫吡啶-1-基)-2-(四氫-2H-吡喃-4-基)乙-1-酮		434.5

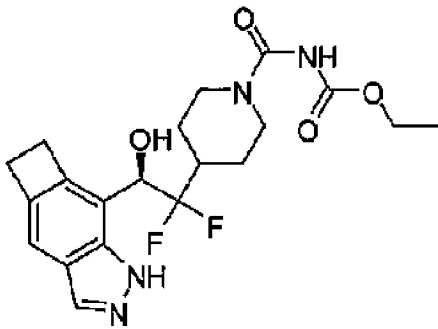
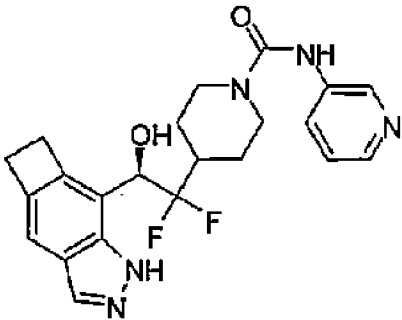
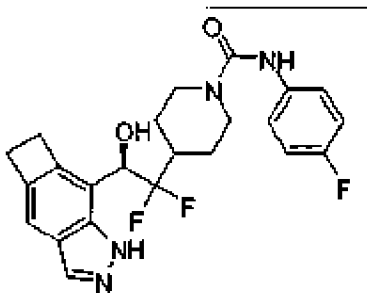
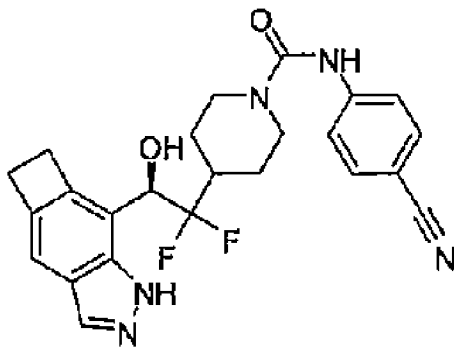
P-0618	(R)-(4-(2-(5,6-二氫-1H-環丁[f]呟唑-7-基)-1,1-二氟-2-羥基乙基)六氫吡啶-1-基)(四氫-2H-吡喃-4-基)甲酮		420.4
P-0619	(R)-(4-(2-(5,6-二氫-1H-環丁[f]呟唑-7-基)-1,1-二氟-2-羥基乙基)六氫吡啶-1-基)(吡啶-3-基)甲酮		413.5
P-0620	(R)-(4-(2-(5,6-二氫-1H-環丁[f]呟唑-7-基)-1,1-二氟-2-羥基乙基)六氫吡啶-1-基)(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲酮		481.3

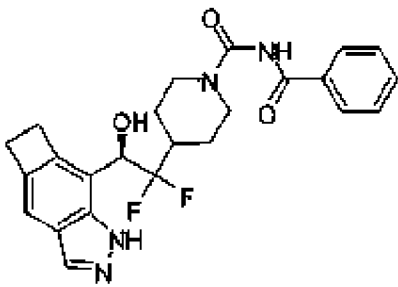
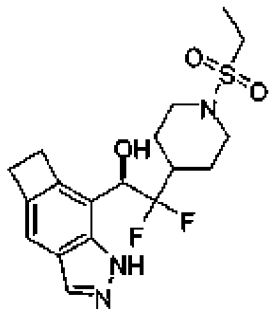
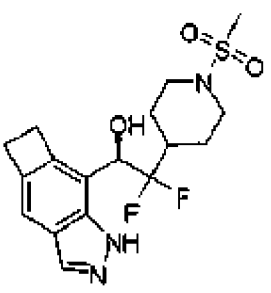
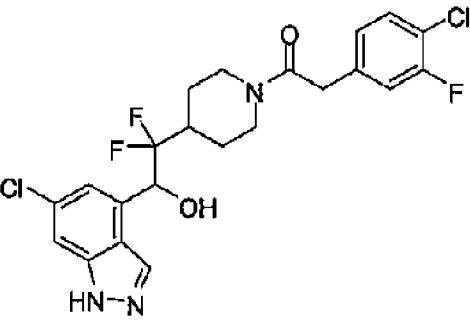
P-0621	(R)-(5-氯吡啶-2-基)(4-(2-(5,6-二氫-1H-環丁[f]呔唑-7-基)-1,1-二氟-2-羥基乙基)六氫吡啶-1-基)甲酮		447.1
P-0622	(R)-1-(4-(2-(5,6-二氫-1H-環丁[f]呔唑-7-基)-1,1-二氟-2-羥基乙基)六氫吡啶-1-基)-2-嗎啉基乙-1-酮		435.4
P-0623	(R)-1-(4-(2-(5,6-二氫-1H-環丁[f]呔唑-7-基)-1,1-二氟-2-羥基乙基)六氫吡啶-1-基)-2-(1,1-二側氧基硫嗎啉基)乙-1-酮		483.4

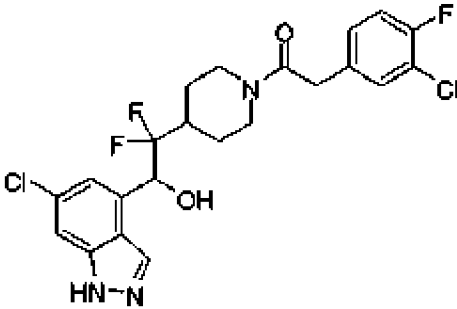
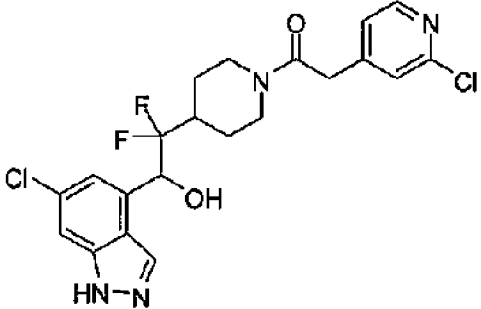
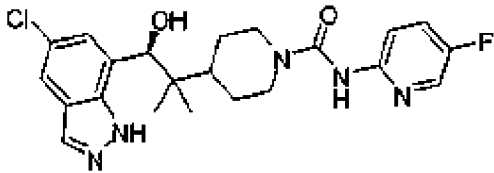
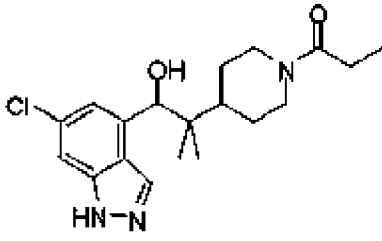
P-0624	(R)-1-(4-(2-(5,6-二氫-1H-環丁[f]呔唑-7-基)-1,1-二氟-2-羥基乙基)六氫吡啶-1-基)-2-(1,1-二側氧基四氫-2H-噻喃-4-基)乙-1-酮		482.2
P-0625	(R)-2-(3-氯-4-氟苯基)-1-(4-(2-(5,6-二氫-1H-環丁[f]呔唑-7-基)-1,1-二氟-2-羥基乙基)六氫吡啶-1-基)乙-1-酮		478.3
P-0626	(R)-2-(4-氯-3-氟苯基)-1-(4-(2-(5,6-二氫-1H-環丁[f]呔唑-7-基)-1,1-二氟-2-羥基乙基)六氫吡啶-1-基)乙-1-酮		478.3

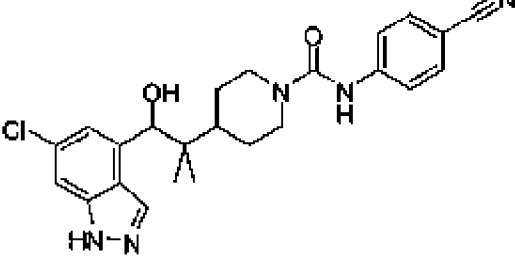
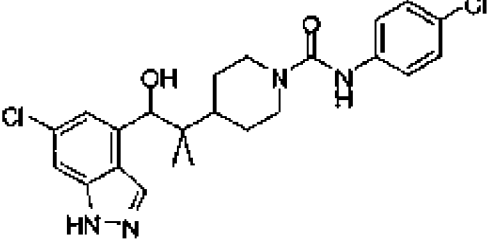
P-0627	(R)-4-(2-(5,6-二氫-1H-環丁[f]呔唑-7-基)-1,1-二氟-2-羥基乙基)-N-乙基六氫吡啶-1-甲醯胺		379.2
P-0628	(R)-N-環丙基-4-(2-(5,6-二氫-1H-環丁[f]呔唑-7-基)-1,1-二氟-2-羥基乙基)六氫吡啶-1-甲醯胺		391.6
P-0629	(R)-N-環丁基-4-(2-(5,6-二氫-1H-環丁[f]呔唑-7-基)-1,1-二氟-2-羥基乙基)六氫吡啶-1-甲醯胺		405.4.
P-0630	(R)-4-(2-(5,6-二氫-1H-環丁[f]呔唑-7-基)-1,1-二氟-2-羥基乙基)-N-(2-甲氧基乙基)六氫吡啶-1-甲醯胺		409.3

P-0631	(R)-N-(環丙基 甲基)-4-(2- (5,6-二氫-1H- 環丁[f]呔唑- 7-基)-1,1-二氟 -2-羥基乙基) 六氫吡啶-1- 甲醯胺		405.4
P-0632	(R)-4-(2-(5,6- 二氫-1H-環丁 [f]呔唑-7-基)- 1,1-二氟-2-羥 基乙基)-N- (3,3,3-三氟丙 基)六氫吡啶- 1-甲醯胺		447.4
P-0633	(R)-4-(2-(5,6- 二氫-1H-環丁 [f]呔唑-7-基)- 1,1-二氟-2-羥 基乙基)-N-甲 基六氫吡啶- 1-甲醯胺		365.1
P-0634	(R)-4-(2-(5,6- 二氫-1H-環丁 [f]呔唑-7-基)- 1,1-二氟-2-羥 基乙基)-N- (2,2,2-三氟乙 基)六氫吡啶- 1-甲醯胺		433.3

P-0635	(R)-(4-(2-(5,6-二氫-1H-環丁[f]呟唑-7-基)-1,1-二氟-2-羥基乙基)六氫吡啶-1-羰基)胺基甲酸乙酯		423.4
P-0636	(R)-4-(2-(5,6-二氫-1H-環丁[f]呟唑-7-基)-1,1-二氟-2-羥基乙基)-N-(吡啶-3-基)六氫吡啶-1-甲醯胺		428.2
P-0637	(R)-4-(2-(5,6-二氫-1H-環丁[f]呟唑-7-基)-1,1-二氟-2-羥基乙基)-N-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-甲醯胺		445.3
P-0638	(R)-N-(4-氰基苯基)-4-(2-(5,6-二氫-1H-環丁[f]呟唑-7-基)-1,1-二氟-2-羥基乙基)六氫吡啶-1-甲醯胺		452.2

P-0639	(R)-N-苯甲酰基-4-(2-(5,6-二氫-1H-環丁[f]呔唑-7-基)-1,1-二氟-2-羥基乙基)六氫吡啶-1-甲酰胺		455.2
P-0640	(R)-1-(5,6-二氫-1H-環丁[f]呔唑-7-基)-2-(1-(乙基磺酰基)六氫吡啶-4-基)-2,2-二氟乙-1-醇		400.3
P-0641	(R)-1-(5,6-二氫-1H-環丁[f]呔唑-7-基)-2,2-二氟-2-(1-(甲基磺酰基)六氫吡啶-4-基)乙-1-醇		386.2
P-0642	1-(4-(2-(6-氯-1H-呔唑-4-基)-1,1-二氟-2-羥基乙基)六氫吡啶-1-基)-2-(4-氯-3-氟苯基)乙-1-酮		486.05

P-0643	1-(4-(2-(6-氯-1H-吡唑-4-基)-1,1-二氟-2-羟基乙基)六氢吡啶-1-基)-2-(3-氯-4-氟苯基)乙-1-酮		486.05
P-0644	1-(4-(2-(6-氯-1H-吡唑-4-基)-1,1-二氟-2-羟基乙基)六氢吡啶-1-基)-2-(2-氯吡啶-4-基)乙-1-酮		469.1
P-0645	(S)-4-(1-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)-N-(5-氟吡啶-2-基)六氢吡啶-1-甲酰胺		446.0
P-0646	1-(4-(1-(6-氯-1H-吡唑-4-基)-1-羟基-2-甲基丙-2-基)六氢吡啶-1-基)丙-1-酮		364.0

P-0647	4-(1-(6-氯-1H- 吡唑-4-基)-1- 羥基-2-甲基 丙-2-基)-N-(4- 氰基苯基)六 氫吡啶-1-甲 醯胺		452.1
P-0648	4-(1-(6-氯-1H- 吡唑-4-基)-1- 羥基-2-甲基 丙-2-基)-N-(4- 氯苯基)六氫 吡啶-1-甲醯 胺		459.0

生物實例

人類吡啶胺2,3-雙加氧酶(IDO)及色胺酸2,3-雙加氧酶(TDO)酶促分析

具有N-末端His標籤之人類IDO或TDO係在大腸桿菌中純化。IDO酶促分析係使用6 nM IDO及10 μM L-Trp在存於50mM磷酸鈉緩衝液(pH 6.5)中之10 mM抗壞血酸、5 μM亞甲藍、100 nM過氧化氫酶及0.01% Tween 20之存在下實施。將19 μL上述反應混合物添加至384孔反應板之含有1μL各個濃度之測試化合物或DMSO媒劑之孔中並於室溫下培育20分鐘。TDO酶促反應分析係使用1nM TDO及350μM L-Trp在存於50mM磷酸鈉緩衝液(pH 6.5)中之10mM抗壞血酸、0.4μM 亞甲藍及100nM過氧化氫酶及0.01% Tween 20之存在下實施。將19 μL上述反應混合物添加至384孔反應板之含有1μL各個濃度之測試化合物或DMSO媒劑之孔中並於室溫下培育70分鐘。含有反應混合物之所有組分及5%DMSO之16個孔作為高對照。含有反應混合物除酶以外之所有組分及5%DMSO之16個孔作

為低對照。IDO及TDO二者之酶促反應均藉由添加4 μ L 30% TCA終止並於50°C 培育30分鐘以使藉由IDO或TDO產生之N-甲醯基犬尿胺酸水解為犬尿胺酸。在量測犬尿胺酸含量時，計算在個別濃度下相對於高及低對照之抑制百分比。數據藉由使用非線性回歸分析以產生IC₅₀值。

在基於細胞之犬尿胺酸分析中測定針對IDO或TDO之抑制劑活性

表現人類IDO或人類TDO之質體在CMV啟動子之控制下穩定轉染時產生表現IDO1或表現TDO之HEK293細胞純系。在補充有10%胎牛血清及1 mg/ml G418之DMEM培養基中在37°C在供應與5% CO₂之濕潤培育器中選擇細胞。分析係如下實施。

將細胞於50 μ L培養基中以 2.5×10^4 個/孔之密度接種於96孔板。將化合物之連續稀釋液(於50 μ L培養基之總體積中)添加至細胞。含有經0.2% DMSO處理之細胞的4個孔作為高對照且含有僅具有0.2% DMSO之培養基的4個孔作為低對照。培育24小時後，將上清液轉移至384孔反應板並測定犬尿胺酸含量。計算在個別濃度下相對於高及低對照之抑制百分比。數據藉由使用非線性回歸分析以產生IC₅₀值。

每一化合物在培育細胞24小時後之細胞毒性係根據製造商之說明書藉由CellTiter-Glo發光細胞存活率分析。簡言之，在與每一化合物一起培育並自每一孔去除20 μ L上清液之後，將25 μ L重構CellTiter Glo試劑添加至每一孔。將板在室溫下震盪大約15分鐘且然後在Tecan微板讀取器上讀取發光信號。所量測發光與細胞數目直接相關。DMSO處理之細胞用作未抑制高對照。計算在個別濃度下相對於高對照之控制百分比。數據藉由使用非線性回歸分析以產生IC₅₀值。

下表2提供指示本文所述實例性化合物之IDO1及TDO生物化學及/或

細胞抑制活性之數據。在下表中，如下提供活性：+++ = 0.0001 μM < IC₅₀<10 μM；++ = 10 μM < IC₅₀< 100 μM，+ = 100 μM < IC₅₀< 200 μM，X = 不可檢測。

表2

P編號	IDO1 幾何 平均值: IC ₅₀ (μM)	TDO 幾何平均值：IC ₅₀ (μM)	HEK293 IDO1 犬尿胺酸幾何平 均值 IC ₅₀ (μM)	HEK293 TDO 犬尿胺酸幾何平 均值 IC ₅₀ (μM)
P-0001	+++	+++	X	X
P-0002	+++	+++	+++	+++
P-0003	+++	+++		
P-0004	+++	+++	+++	+++
P-0005	+++	+++	+++	+++
P-0006	+++	+++	+++	+++
P-0007	+++	+++	+++	+++
P-0008	+++	+++	+++	+++
P-0009	+++	+++	+++	X
P-0010	+++	+++	+++	+++
P-0011	+++	+++	+++	+++
P-0012	+++	+++	X	+++
P-0013	+++	+++	+++	+++
P-0014	+++	+++	+++	+++
P-0015	+++	+++	+++	
P-0016	+++	+++		+++
P-0017	+++	+++	+++	+++
P-0018	+++	+++	+++	+++
P-0019	+++	+++	X	+++
P-0020	+++	X	X	X

P-0021	+++	+++	+++	+++
P-0022	+++	+++	+++	+++
P-0023	+++	+++	X	+++
P-0024	+++	+++	X	+++
P-0025	+++	+++	+++	+++
P-0026	+++	+++	+++	+++
P-0027	+++	+++	+++	+++
P-0028	++	+++	X	+++
P-0029	+++	+++	+++	+++
P-0030	+++	+++	X	X
P-0031	+++	+++	X	X
P-0032	+++	+++	+++	+++
P-0033	+++	+++	+++	+++
P-0034	+++	+++	+++	+++
P-0035	+++	+++	X	+++
P-0036	+++	+++	+++	X
P-0037	+++	+++	+++	X
P-0038	+++	+++	X	+++
P-0039	+++	+++	+++	+++
P-0040	+++	+++	+++	+++
P-0041	+++	+++	+++	+++
P-0042	+++	+++	+++	+++
P-0043	+++	+++	+++	X
P-0044	+	++	X	X
P-0045	++	+++	X	+++
P-0046	+++	+++	X	X
P-0047	+++	+++	X	+++
P-0048	+++	+++	+++	+++
P-0049	+++	+++	+++	+++
P-0050	+++	+++	+++	X

P-0051	+++	+++	+++	+++
P-0052	+++	+++	+++	+++
P-0053	+++	+++	+++	+++
P-0054	+++	+++	+++	X
P-0055	+++	+++	+++	+++
P-0056	++	+++	X	+++
P-0057	+++	+++	X	
P-0058	+++	+++	+++	X
P-0059	+++	+++	+++	X
P-0060	+++	+++	+++	X
P-0061	+++	+++	+++	X
P-0062	+++	+++	X	X
P-0063	+++	+++	X	X
P-0064	+++	++		
P-0065	+++	++		
P-0066	+++	+++		
P-0067	+	+++		
P-0068	+++	+++		
P-0069	++	++		
P-0070	+	+		
P-0071	+++	++		
P-0072	++	++		
P-0073	+++	++		
P-0074	+++	++	X	X
P-0075	+++	+++		
P-0076	++	+++	X	X
P-0077	X	++		
P-0078	+++	++		
P-0079	+++	+++	+++	X
P-0080	+++	+++	X	X

P-0081	+++	+++	X	X
P-0082	+++	+++	+++	+++
P-0083	+++	+++	+++	+++
P-0084	+++	+++	X	X
P-0085	+++	+++	X	X
P-0086	+++	+++	+++	+++
P-0087	+++	+++	+++	X
P-0088	+++	+++	+++	X
P-0089	+++	+++	+++	+++
P-0090	+++	+++	+++	+++
P-0091	+++	+++	+++	+++
P-0092	+++	+++	+++	+++
P-0093	+++	+++	+++	+++
P-0094	+++	+++	X	+++
P-0095	+++	+++	+++	+++
P-0096	+++	+++	X	+++
P-0097	+++	+++	+++	+++
P-0098	+++	+++	+++	X
P-0099	+++	+++	+++	+++
P-0100	+++	+++	+++	+++
P-0105	+++	+++	+++	+++
P-0106	+++	+++	+++	+++
P-0110-	+++	+++	+++	+++
P-0111	+++	+++	+++	+++
P-0112	+++	+++	+++	+++
P-0113	+++	+++	+++	+++
P-0114	+++	+++	+++	+++
P-0115	+++	+++	+++	+++
P-0116	+++	+++	+++	+++
P-0117	+++	+++	+++	+++

P-0118	+++	+++	+++	+++
P-0119	+++	+++	+++	+++
P-0120	+++	+++	+++	+++
P-0121	+++	+++	+++	+++
P-0122	+++	+++	+++	+++
P-0123	+++	+++	+++	+++
P-0125	+++	+++	+++	+++
P-0126	+++	+++	+++	+++
P-0127	+++	+++	+++	+++
P-0128	+++	+++	+++	+++
P-0129	+++	+++	+++	+++
P-0130	+++	+++	+++	+++
P-0131	+++	+++	+++	+++
P-0132	+++	+++	+++	+++
P-0133	+++	+++	+++	+++
P-0134	+++	+++	+++	+++
P-0135	+++	+++	+++	+++
P-0136	+++	+++	+++	+++
P-0137	+++	+++	+++	+++
P-0138	+++	+++	+++	+++
P-0139	+++	+++	+++	+++
P-0141	+++	+++	+++	+++
P-0142	+++	+++	+++	+++
P-0143	+++	+++	+++	+++
P-0144	+++	+++	+++	+++
P-0145	+++	+++	X	+++
P-0146	+++	+++	X	+++
P-0147	+++	+++	+++	+++
P-0148	+++	+++	+++	+++
P-0149	+++	+++	+++	+++

P-0150	+++	+++	+++	+++
P-0151	+++	+++	+++	+++
P-0152	+++	+++	+++	+++
P-0153	+++	+++	+++	+++
P-0154	+++	+++	+++	+++
P-0155	+++	+++	+++	+++
P-0156	+++	+++	+++	+++
P-0157	+++	+++	+++	+++
P-0158	+++	+++	+++	+++
P-0159	+++	+++	+++	+++
P-0160	+++	+++	+++	+++
P-0161	+++	+++	+++	+++
P-0162	+++	+++	+++	+++
P-0163	+++	+++	+++	+++
P-0164	+++	+++	+++	+++
P-0165	+++	+++	+++	+++
P-0166	+++	+++	+++	+++
P-0167	+++	+++	+++	+++
P-0168	+++	+++	+++	+++
P-0169	+++	+++	+++	+++
P-0170	+++	+++	X	X
P-0171	+++	+++	X	+++
P-0172	+++	+++	+++	+++
P-0173	+++	+++	X	+++
P-0174	+++	+++	+++	+++
P-0175	+++	+++	+++	+++
P-0176	+++	+++	+++	+++
P-0177	+++	+++	+++	+++
P-0178	+++	+++	+++	+++
P-0179	+++	+++	+++	+++

P-0180	+++	+++	+++	+++
P-0181	+++	+++	+++	+++
P-0182	+++	+++	+++	+++
P-0183	+++	+++	+++	+++
P-0184	+++	+++	+++	+++
P-0185	+++	+++	+++	+++
P-0186	+++	+++	+++	+++
P-0187	+++	+++	+++	+++
P-0188	+++	+++	+++	X
P-0189	X	X	X	+++
P-0190	+++	+++	+++	+++
P-0191	+++	+++	+++	+++
P-0192	+++	+++	+++	+++
P-0193	+++	+++	+++	+++
P-0194	+++	+++	+++	+++
P-0195	+++	+++	+++	+++
P-0196	+++	+++	+++	+++
P-0197	+++	+++	+++	+++
P-0198	+++	+++	+++	+++
P-0199	+++	+++	+++	+++
P-0201	+++	+++	X	X
P-0202	++	+++	X	X
P-0203	+++	+++	+++	+++
P-0204	+++	+++	+++	+++
P-0205	++	++	X	+++
P-0206	++	++	X	+++
P-0207	+++	++	+++	+++
P-0208	+++	+++	+++	+++
P-0209	+++	+++	+++	+++
P-0210	+++	+++	+++	+++

P-0211	+++	+++	+++	+++
P-0212	+++	+++	+++	+++
P-0213	+++	+++	+++	+++
P-0214	+++	+++	+++	+++
P-0215	+++	+++	+++	+++
P-0216	X	++	X	X
P-0217	+++	+++	+++	+++
P-0218	+++	+++	+++	+++
P-0219	++	+++	X	X
P-0220	+++	+++	+++	+++
P-0221	+++	+++	+++	+++
P-0222	+++	+++	+++	+++
P-0223	+++	+++	+++	+++
P-0224	+++	+++	+++	+++
P-0225	+++	+++	+++	+++
P-0226	+++	+++	+++	X
P-0227	+++	+++	+++	+++
P-0228	+++	+++	+++	+++
P-0229	+++	+++	+++	+++
P-0230	++	++	X	X
P-0231	+	++	X	X
P-0232	+++	+++	+++	+++
P-0233-	++	++	X	X
P-0234	+++	+++	+++	+++
P-0235	+++	+++	+++	+++
P-0236	+++	+++	+++	+++
P-0237	+++	+++	+++	+++
P-0238	+++	+++	+++	+++
P-0239	+++	+++	+++	+++
P-0240	+++	+++	+++	+++

P-0243	+++	+++	+++	+++
P-0244	+++	+++	+++	+++
P-0246	+++	+++	+++	+++
P-0247	+++	+++	+++	+++
P-0248	+++	+++	+++	X
P-0249	+++	+++	+++	X
P-0250	+++	+++	+++	+++
P-0251	+++	+++	+++	+++
P-0252	+++	+++	+++	X
P-0253	+++	+++	+++	+++
P-0254	+++	+++	+++	+++
P-0255	+++	+++	+++	+++
P-0256	+++	+++	+++	+++
P-0257	+++	+++	+++	+++
P-0258	+++	+++	+++	+++
P-0259	+++	+++	+++	+++
P-0260	+++	+++	+++	+++
P-0261	+++	+++	+++	+++
P-0262	+++	+++	+++	+++
P-0263	+++	+++	+++	+++
P-0264	+++	+++	+++	X
P-0265	+++	+++	+++	+++
P-0266	+++	+++	X	X
P-0267	+++	+++	+++	+++
P-0268	+++	+++	+++	+++
P-0269	+++	+++	+++	+++
P-0270	+++	+++	+++	+++
P-0271	+++	+++	+++	+++
P-0272	+++	+++	+++	+++
P-0273	+++	+++	+++	+++

P-0274	++	++	X	X
P-0275	+++	+++	+++	+++
P-0276	+++	+++	+++	+++
P-0277	+++	+++	+++	X
P-0278	+++	+++	+++	X
P-0279	+++	+++	+++	X
P-0280	+++	+++	+++	X
P-0281	+++	+++	+++	+++
P-0282	+++	+++	+++	+++
P-0283	+++	+++	X	+++
P-0284	+++	+++	+++	+++
P-0285	+++	+++	+++	+++
P-0286	+++	+++	+++	+++
P-0287	+++	+++	+++	X
P-0288	+++	+++	+++	+++
P-0289	+++	+++	+++	+++
P-0290	+++	+++	+++	+++
P-0291	+++	+++	+++	+++
P-0292	+++	+++	+++	+++
P-0293	+++	+++	+++	+++
P-0294	+++	+++	+++	+++
P-0295	+++	+++	+++	+++
P-0296	+++	+++	+++	X
P-0297	+++	+++	+++	+++
P-0298	+++	+++	+++	+++
P-0299	+++	+++	+++	+++
P-0300	+++	+++	+++	+++
P-0301	+++	+++	+++	+++
P-0302	+++	+++	+++	+++
P-0303	+++	+++	+++	+++

P-0304	+++	+++	+++	+++
P-0305	+++	+++	+++	+++
P-0306	+++	+++	+++	+++
P-0307	+++	+++	+++	+++
P-0308	+++	+++	+++	+++
P-0309	+++	+++	+++	+++
P-0310	+++	+++	+++	+++
P-0311	+++	+++	+++	+++
P-0312	+++	+++	+++	+++
P-0314	+++	+++	+++	+++
P-0315	+++	+++	+++	+++
P-0316	+++	+++	+++	+++
P-0317	+++	+++	+++	+++
P-0318	+++	+++	+++	+++
P-0319	+++	+++	+++	+++
P-0320	+++	+++	+++	+++
P-0321	+++	+++	+++	+++
P-0322	+++	+++	+++	+++
P-0323	+++	+++	+++	+++
P-0324	+++	+++	+++	+++
P-0325	+++	+++	+++	+++
P-0326	+++	+++	+++	+++
P-0327	+++	+++	+++	+++
P-0328	+++	+++	+++	+++
P-0329	+++	+++	+++	+++
P-0330	+++	+++	+++	+++
P-0331	+++	+++	+++	+++
P-0332	+++	+++	+++	+++
P-0333	+++	+++	+++	+++
P-0334	+++	+++	+++	+++

P-0335	+++	+++	+++	X
P-0336	++	+++	X	+++
P-0337	+++	+++	+++	+++
P-0338	+++	+++	X	+++
P-0339	+++	+++	+++	+++
P-0340	+++	+++	+++	+++
P-0341	+++	+++	+++	+++
P-0342	+++	+++	+++	+++
P-0343	+++	+++	+++	+++
P-0344	+++	+++	+++	+++
P-0345	+++	+++	+++	+++
P-0346	+++	+++	+++	+++
P-0347	+++	+++	+++	+++
P-0348	+++	+++	X	+++
P-0349	+++	+++	+++	+++
P-0350	+++	+++	+++	+++
P-0351	+++	+++	+++	+++
P-0352	++	+++	X	+++
P-0353	+++	+++	+++	+++
P-0354	+++	+++	+++	+++
P-0355	+++	+++	+++	+++
P-0356	+++	+++	+++	+++
P-0357	+++	+++	+++	+++
P-0358	+++	+++	+++	+++
P-0359	+++	+++	+++	+++
P-0360	+++	+++	+++	+++
P-0361	+++	+++	+++	+++
P-0362	+++	+++	+++	+++
P-0363	+++	+++	+++	+++
P-0364	+++	+++	+++	+++

P-0365	+++	+++	+++	+++
P-0366	+++	+++	+++	+++
P-0367	+++	+++	+++	+++
P-0368	+++	+++	+++	+++
P-0369	+++	+++	+++	+++
P-0370	+++	+++	+++	+++
P-0371	++	+++	X	+++
P-0372	X	+++	+++	X
P-0373	+++	+++	+++	+++
P-0374	+++	+++	+++	+++
P-0375	+++	+++	+++	+++
P-0376	+++	+++	+++	+++
P-0377	+++	+++	+++	+++
P-0378	+++	+++	+++	+++
P-0379	+++	+++	+++	+++
P-0380	+++	+++	X	+++
P-0381	+++	+++	+++	+++
P-0382	+++	X	+++	X
P-0383	+++	+++	+++	+++
P-0384	+++	+++	X	X
P-0385	+++	+++	+++	+++
P-0386	+++	+++	+++	+++
P-0387	+++	+++	+++	+++
P-0388	+++	+++	+++	+++
P-0389	+++	+++	+++	+++
P-0390	+++	+++	+++	+++
P-0391	+++	+++	+++	+++
P-0392	+++	+++	+++	+++
P-0393	+++	+++	+++	+++
P-0394	+++	+++	+++	+++

P-0395	+++	+++	+++	+++
P-0396	+++	+++	+++	+++
P-0397	+++	+++	+++	+++
P-0398	+++	+++	+++	+++
P-0399	+++	+++	+++	+++
P-0400	+++	+++	+++	+++
P-0401	+++	+++	+++	+++
P-0402	+++	+++	+++	+++
P-0403	+++	+++	+++	+++
P-0404	+++	+++	+++	+++
P-0405	+++	+++	+++	+++
P-0406	+++	+++	+++	+++
P-0407	+++	+++	X	+++
P-0408	+++	+++	+++	+++
P-0409	+++	+++	+++	+++
P-0410	+++	+++	+++	+++
P-0411	+++	+++	+++	+++
P-0412	+++	+++	+++	+++
P-0413	+++	+++	+++	+++
P-0414	+++	+++	+++	+++
P-0415	+++	+++	+++	X
P-0416	+++	+++	+++	+++
P-0417	+++	+++	+++	+++
P-0418	+++	+++	+++	+++
P-0419	+++	+++	+++	+++
P-0420	+++	+++	+++	+++
P-0421	+++	+++	+++	+++
P-0422	+++	+++	+++	+++
P-0423	+++	+++	+++	+++
P-0424	+++	+++	X	+++

P-0425	+++	+++	+++	+++
P-0426	+++	+++	X	+++
P-0427	+++	+++	+++	+++
P-0428	+++	+++	X	+++
P-0429	+++	+++	X	+++
P-0430	+++	+++	+++	+++
P-0431	++	+++	+++	+++
P-0432	+++	+++	X	+++
P-0433	X	+++	+++	+++
P-0434	++	+++	+++	+++
P-0435	+++	+++	+++	+++
P-0436	+++	+++	+++	+++
P-0437	+++	+++	X	X
P-0438	+++	+++	+++	+++
P-0439	+++	+++	+++	+++
P-0440	+++	+++	+++	+++
P-0441	+++	+++	+++	+++
P-0442	+++	+++	+++	+++
P-0443	+++	+++	+++	+++
P-0444	+++	+++	+++	+++
P-0445	+++	+++	+++	+++
P-0446	+++	+++	+++	+++
P-0447	+++	+++	+++	+++
P-0448	+++	+++	+++	+++
P-0449	+++	+++	+++	+++
P-0450	+++	+++	+++	+++
P-0451	+++	+++	+++	+++
P-0452	+++	+++	+++	+++
P-0453	+++	+++	X	X
P-0454	+++	+++	+++	+++

P-0455	+++	+++	+++	+++
P-0456	+++	+++	+++	+++
P-0457	+++	+++	+++	+++
P-0458	+++	+++	+++	+++
P-0459	+++	+++	+++	+++
P-0460	+++	+++	+++	+++
P-0461	+++	+++	+++	+++
P-0462	+++	+++	+++	+++
P-0463	+++	+++	+++	X
P-0464	+++	+++	+++	+++
P-0465	+++	+++	+++	+++
P-0466	+++	+++	+++	+++
P-0467	+++	+++	+++	X
P-0468	+++	+++	+++	+++
P-0469	+++	+++	+++	+++
P-0470	+++	+++	+++	+++
P-0471	+++	+++	+++	+++
P-0472	+++	+++	+++	+++
P-0473	+++	+++	+++	+++
P-0474	+++	+++	+++	+++
P-0475	+++	+++	+++	+++
P-0476	+++	+++	+++	+++
P-0477	+++	+++	+++	+++
P-0478	+++	+++	+++	+++
P-0479	+++	+++	+++	+++
P-0480	+++	+++	+++	+++
P-0481	+++	+++	+++	X
P-0482	+++	+++	+++	+++
P-0483	+++	+++	+++	+++
P-0484	+++	+++	+++	+++

P-0485	+++	+++	+++	X
P-0486	+++	+++	+++	+++
P-0487	+++	+++	+++	+++
P-0488	+++	+++	+++	+++
P-0489	+++	+++	+++	+++
P-0490	+++	+++	+++	+++
P-0491	+++	+++	+++	+++
P-0492	+++	+++	+++	+++
P-0493	+++	+++	+++	+++
P-0494	+++	+++	+++	+++
P-0495	+++	+++	+++	+++
P-0496	+++	+++	+++	+++
P-0497	+++	+++	+++	+++
P-0498	+++	+++	+++	+++
P-0499	+++	+++	+++	+++
P-0500	+++	+++	+++	+++
P-0501	+++	+++	+++	+++
P-0502	+++	+++	+++	+++
P-0503	+++	+++	+++	+++
P-0504	+++	+++	+++	+++
P-0505	+++	+++	+++	+++
P-0506	+++	+++	+++	+++
P-0507	+++	+++	+++	+++
P-0508	+++	+++	+++	+++
P-0509	+++	+++	+++	+++
P-0510	+++	+++	+++	+++
P-0511	+++	+++	+++	+++
P-0512	+++	+++	+++	+++
P-0513	+++	+++	+++	+++
P-0514	+++	+++	+++	+++

P-0515	+++	+++	+++	+++
P-0516	+++	+++	+++	+++
P-0517	+++	X	X	X
P-0518	+++	+++	+++	+++
P-0519	+++	+++	+++	+++
P-0520	+++	+++	+++	+++
P-0521	+++	+++	+++	+++
P-0522	+++	+++	+++	+++
P-0523	+++	+++	+++	+++
P-0524	+++	+++	+++	+++
P-0525	+++	+++	+++	+++
P-0526	+++	+++	+++	+++
P-0527	+++	++	+++	+++
P-0528	+++	X	+++	+++
P-0529	+++	+++	+++	+++
P-0530	+++	+++	+++	+++
P-0531	+++	+++	+++	+++
P-0532	+++	+++	+++	+++
P-0533	+++	+++	+++	+++
P-0534	+++	+++	+++	+++
P-0535	+++	+++	+++	+++
P-0536	+++	+++	+++	+++
P-0537	+++	+++	+++	+++
P-0538	+++	+++	+++	+++
P-0539	+++	+++	+++	+++
P-0540	+++	+++	+++	+++
P-0541	+++	+++	+++	+++
P-0542	+++	+++	+++	+++
P-0543	+++	+++	+++	+++
P-0544	+++	+++	+++	+++

P-0545	+++	+++	+++	+++
P-0546	+++	+++	+++	+++
P-0547	+++	+++	+++	+++
P-0548	+++	+++	+++	+++
P-0549	+++	+++	+++	+++
P-0550	+++	+++	+++	+++
P-0551	+++	+++	+++	+++
P-0552	+++	+++	+++	+++
P-0553	+++	+++	+++	+++
P-0554	+++	+++	+++	+++
P-0555	+++	+++	+++	+++
P-0556	+++	+++	+++	+++
P-0557	+++	+++	+++	+++
P-0558	+++	+++	+++	+++
P-0559	+++	+++	+++	+++
P-0560	+++	+++	+++	+++
P-0561	+++	+++	+++	+++
P-0562	+++	+++	+++	+++
P-0563	+++	+++	+++	+++
P-0564	+++	+++	+++	+++
P-0565	+++	+++	+++	+++
P-0566	+++	+++	+++	+++
P-0567	+++	+++	+++	+++
P-0568	+++	+++	+++	+++
P-0569	+++	+++	+++	+++
P-0570	+++	+++	+++	+++
P-0571	+++	+++		
P-0572	+++	+++		
P-0573	+++	+++		
P-0574	+++	+++		

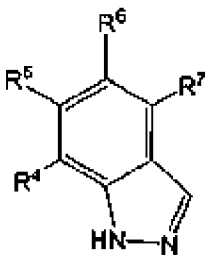
P-0575	+++	+++		
P-0576	+++	+++		
P-0577	+++	+++		
P-0578	+++	+++		
P-0579	+++	+++		
P-0580	+++	+++		
P-0581	+++	+++		
P-0582	+++	+++		
P-0583	+++	+++		
P-0584	+++	+++		
P-0585	+++	+++		
P-0586	+++	+++		
P-0587	+++	+++		
P-0588	+++	+++		
P-0589	+++	+++		
P-0590	+++	+++		
P-0591	+++	+++		
P-0592	+++	+++		
P-0593	+++	+++		
P-0594	+++	+++		
P-0595	+++	+++		
P-0596	+++	+++		
P-0597	+++	+++		
P-0598	+++	+++		
P-0599	+++	+++		
P-0600	+++	+++		
P-0601	+++	+++		
P-0602	+++	+++		
P-0603	+++	+++		
P-0604	+++	+++		

P-0605	+++	+++		
P-0606	+++	+++		
P-0607	+++	+++		
P-0608	+++	+++		
P-0609	+++	+++		
P-0569	+++	+++	+++	+++
P-0570	+++	+++	+++	+++
P-0571	+++	+++		
P-0572	+++	+++		
P-0573	+++	+++		
P-0574	+++	+++		
P-0575	+++	+++		
P-0576	+++	+++		
P-0577	+++	+++		
P-0578	+++	+++		
P-0579	+++	+++		
P-0580	+++	+++		
P-0581	+++	+++		
P-0582	+++	+++		
P-0583	+++	+++		
P-0584	+++	+++		
P-0585	+++	+++		
P-0586	+++	+++		
P-0587	+++	+++		
P-0588	+++	+++		
P-0589	+++	+++		
P-0590	+++	+++		
P-0591	+++	+++		
P-0592	+++	+++		
P-0593	+++	+++		

P-0594	+++	+++		
P-0595	+++	+++		
P-0596	+++	+++		
P-0597	+++	+++		
P-0598	+++	+++		
P-0599	+++	+++		
P-0600	+++	+++		
P-0601	+++	+++		
P-0602	+++	+++		
P-0603	+++	+++		
P-0604	+++	+++		
P-0605	+++	+++		
P-0606	+++	++		
P-0607	+++	+++		
P-0608	+++	+++		
P-0609	+++	+++		
P-0610	+++	+++		
P-0611	+++	+++		
P-0612	+++	++		
P-0613	+++	++		
P-0614	+++	+++		
P-0615	+++	+++		
P-0616	+++	++		
P-0617	+++	+++		
P-0618	+++	+++		
P-0619	+++	+++		
P-0620	+++	+++		
P-0621	+++	+++		
P-0622	+++	+++		
P-0623	+++	+++		

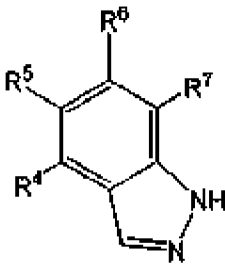
P-0624	+++	+++		
P-0625	+++	+++		
P-0626	+++	+++		
P-0627	+++	+++		
P-0628	+++	+++		
P-0629	+++	+++		
P-0630	+++	+++		
P-0631	+++	+++		
P-0632				
P-0633				
P-0634				
P-0635				
P-0636	+++	+++		
P-0637	+++	+++		
P-0638	+++	+++		

已發現，與具有以下核心結構之5,7-吡唑化合物相比：



5,7-吡唑

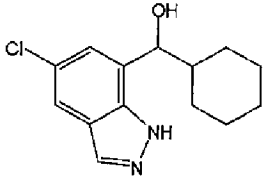
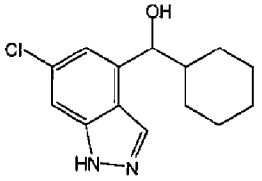
為具有以下一般核心結構之4,6-吡唑化合物之本發明化合物：

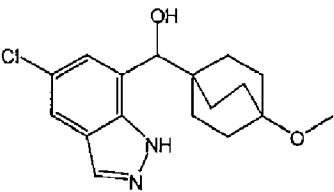
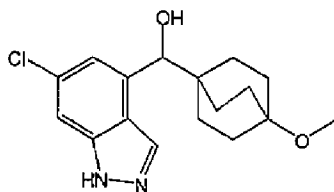


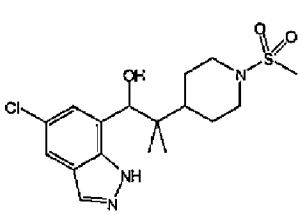
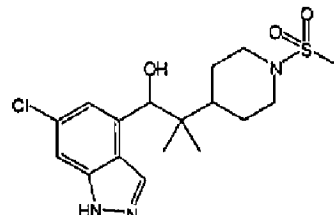
4,6-吡唑

具有令人驚訝及意外的IDO1生物化學及細胞功效，如由本揭示內容中所述之生物化學及細胞分析所量測。

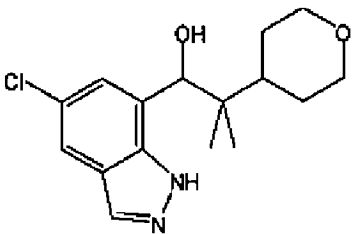
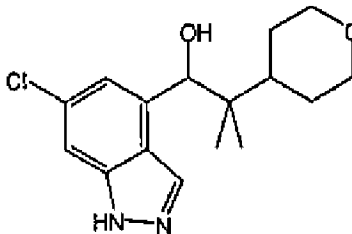
下文以下6個比較實例證實與各別5,7呔唑化合物相比，本發明4,6呔唑化合物令人驚訝且意外的IDO1生物化學及細胞功效。

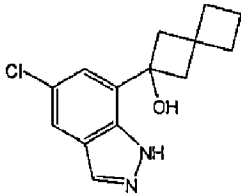
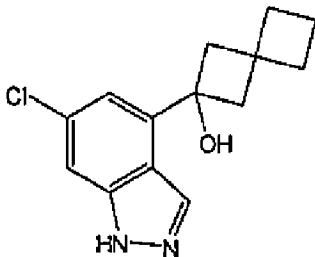
1. 結構	 4,6 呔唑	 5,7 呔唑
2. IDO1	0.05 (μM)	3.25 (μM)
3. TDO	0.17 (μM)	6.06 (μM)
4. hIDO1	0.23 (μM)	10.00 (μM)
5. hTDO	1.20 (μM)	0.05 (μM)

1. 結構	 4,6 呔唑	 5,7 呔唑
2. IDO1	0.11 (μM)	6.60 (μM)
3. TDO	1.18 (μM)	0.16 (μM)
4. hIDO1	0.08 (μM)	10.00 (μM)
5. hTDO	2.63 (μM)	0.17 (μM)

1. 結構	 4,6 呔唑	 5,7 呔唑
2. IDO1	0.03(μM)	0.70 (μM)

3. TDO	0.15 (μM)	0.10 (μM)
4. <i>h</i> IDO1	0.08 (μM)	10.00 (μM)
5. <i>h</i> TDO	0.42 (μM)	0.01 (μM)

1. 結構	 4,6 呔唑	 5,7 呔唑
2. IDO1	0.11 (μM)	0.95 (μM)
3. TDO	1.18 (μM)	0.08 (μM)
4. <i>h</i> IDO1	0.08 (μM)	6.94 (μM)
5. <i>h</i> TDO	2.63 (μM)	0.01 (μM)

1. 結構	 4,6 呔	 5,7 呔
2. IDO1	0.14 (μM)	22.02 (μM)
3. TDO	0.04 (μM)	0.04 (μM)
4. <i>h</i> IDO1	10.00 (μM)	10.00 (μM)
5. <i>h</i> TDO	2.94 (μM)	0.03 (μM)

1. 結構	 4,6 呋唑	 5,7 呋唑

2. IDO1	0.16 (μM)	200.00 (μM)
3. TDO	0.22 (μM)	0.18 (μM)
4. <i>h</i> IDO1	0.40 (μM)	10.00 (μM)
5. <i>h</i> TDO	2.41 (μM)	0.57 (μM)

本文中所引用之所有專利及其他參考文獻皆指示熟習本發明所屬領域技術者之熟練程度，且其全文(包括任何表及圖)皆以引用方式併入，其併入程度如同將每一參考文獻之全文個別地以引用方式併入一般。

熟習此項技術者將容易地明瞭，本發明極適於獲得所提及之結果及優點以及其中固有之彼等。目前代表本文所述較佳實施例之本文所述之方法、差異及組合物係例示性的且並非意欲限制本揭示內容之範圍。彼等熟習此項技術者將構想出其中之變化及其他用途，其涵蓋於本揭示內容之精神中且藉由申請專利範圍之範圍界定。

熟習此項技術者將容易地明白，可在不背離本發明範圍及精神下對本文中所揭示之本發明作出各種替代及修改。舉例而言，可作出變化以提供本發明化合物之額外化合物及/或可使用各種投與方法。因此，該等額外實施例在本揭示內容之範圍內並在以下申請專利範圍內。

本文中說明性闡述之揭示內容可適當地在不存在本文中未特定地揭示之任一或多種要素、一或多種限制的情況下實踐。已採用之術語及表達用作說明之術語而無限制性，且在該等術語及表達之使用中並不意欲排除所顯示及闡述之特徵或其部分之任何等效形式，但應認識到，在所主張之本揭示內容之範圍內可進行各種修改。因此，應瞭解，儘管本發明已特定地藉由實施例及可選特徵闡述，但彼等熟習此項技術者可對本文中所揭示之概念進行修改及變化，並且該等修改及變化視為在由隨附申請專利範圍界定之本揭示內容之範圍內。

另外，倘若本發明之特徵或態樣係按照替代分組來闡述，則熟習此項技術者將認識到，本發明亦由此藉助本文所述群之任一個別成員或成員之亞群來闡述。

同樣，除非指明相反情形，否則在為實施例提供各個數值時，藉由將任何2個不同值作為範圍之終點闡述額外實施例。該等範圍亦在所述揭示內容之範圍內。

因此，額外實施例在本揭示內容之範圍內並在以下申請專利範圍內。

對人類IDO1多肽中特定胺基酸殘基之提及係藉由對應於GenBank GI:4504577中之IDO1序列(SEQ ID NO. 1)之編號來界定。對編碼IDO1之所有或一部分之核苷酸序列中特定核苷酸位置之提及係藉由對應於GenBank GI: 323668304中所提供序列(SEQ ID NO:2)之編號來界定。

對人類TDO多肽中特定胺基酸殘基之提及係藉由對應於GenBank GI:5032165中之TDO序列(SEQ ID NO. 3)之編號來界定。對編碼TDO之所有或一部分之核苷酸序列中特定核苷酸位置之提及係藉由對應於GenBank中所提供序列(SEQ ID NO:4)之編號來界定。

SEQ ID NO:1 GI:4504577

MAHAMENSWTISKEYHIDEVGFALPNPQENLPDFYNDWMFIA
KHLPLDIESGQLRERVEKLNMLSIDHLTDHKSQRLARLVLCITMAYV
WGKGHGDVRKVLPRNIAVPYCQLSKKLELPILVYADCVLANWKKK
DPNKPLTYENMDVLFSFRDGDCKGFFLVSLLEIAAASAIKVIPTVF
KAMQMQRDITLLKALLEIASCLEKALQVFHQIHDHVNPKAFFSVLRI
YLSGWKGNPQLSDGLVYEGFWEDPKEFAGGSAGQSSVFQCFDVLLGI

QQTAGGGHAAQFLQDMRRYMPPAHRNFLCSLESNPSVREFVLSKGD
AGLREAYDACVKALVSLRSYHLQIV

TKYILIPASQQPKENKTSKLEAKGTGGTDLNMLKTVRST
TEKSLLKEG

SEQ ID NO: 2 GI:323668304

AATTTCTCACTGCCCCCTGTGATAAACTGTGGTCACTGGCTGTG
GCAGCAACTATTATAAGATGCTCTGAAAACCTCTTCAGACACTGAGG
GGCACCAGAGGAGCAGACTACAAGAATGGCACACGCTATGGAAAA
CTCCTGGACAATCAGTAAAGAGTACCATATTGATGAAGAAGTGGGC
TTTGCTCTGCCAAATCCACAGGAAAATCTA

CCTGATTTTTTATAATGACTGGATGTTTCATTGCTAAACATCTGCC
TGATCTCATAGAGTCTGGCCAGCTTCGAGAAAGAGTTGAGAAGTTA
AACATGCTCAGCATTGATCATCTCACAGACCACAAGTCACAGCGCC
TTGCACGTCTAGTTCTGGGATGCATCACCATGGCATATGTGTGGGG
CAAAGGTCATGGAGATGTCCGTAAGGTCTTGCCAAGAAATATTGCT
GTTCTTACTGCCAACTCTCCAAGAACTGGAAGTGCCTCCTATTT
TGGTTTATGCAGACTGTGTCTTGGCAAACCTGGAAGAAAAAGGATC
CTAATAAGCCCCTGACTTATGAGAACATGGACGTTTTGTTCTCATTT
CGTGATGGAGACTGCAGTAAAGGATTCTTCCTGGTCTCTCTATTGG
TGGAAATAGCAGCTGCTTCTGCAATCAAAGTAATTCCTACTGTATTC
AAGGCAATGCAAATGCAAGAACGGGACACTTTGCTAAAGGCGCTG
TTGGAAATAGCTTCTTGCTTGGAGAAAGCCCTTCAAGTGTTTCACC
AAATCCACGATCATGTGAACCCAAAAGCATTTTTTCAGTGTTCTTCG

CATATATTTGTCTGGCTGGAAAGGCAACCCCCAGCTATCAGACGGT
 CTGGTGTATGAAGGGTTCTGGGAAGACCCAAAGGAGTTTGCAGGG
 GGCAGTGCAGGCCAAAGCAGCGTCTTTCAGTGCTTTGACGTCCTG
 CTGGGCATCCAGCAGACTGCTGGTGGAGGACATGCTGCTCAGTTC
 CTCCAGGACATGAGAAGATATATGCCACCAGCTCACAGGAACTTCC
 TGTGCTCATTAGAGTCAAATCCCTCAGTCCGTGAGTTTGTCTTTTC
 AAAAGGTGATGCTGGCCTGCGGGAAGCTTATGACGCCTGTGTGAA
 AGCTCTGGTCTCCCTGAGGAGCTACCATCTGCAAATCGTGACTAAG
 TACATCCTGATTCCTGCAAGCCAGCAGCCAAAGGAGAATAAGACCT
 CTGAAGACCCTTCAAAACTGGAAGCCAAAGGAACTGGAGGGCACT
 GATTTAATGAATTTCTCTGAAGACTGTAAGAAGTACAACCTGAGAAAT
 CCCTTTTGAAGGAAGGTTAATGTAACCCAACAAGAGCACATTTTAT
 CATAGCAGAGACATCTGTATGCATTCCTGTCATTACCCATTGTAACA
 G

AGCCACAAACTAATACTATGCAATGTTTTACCAATAATGCAATA
 CAAAAGACCTCAAAATACCTGTGCATTTCTTGTAGGAAAACAACA
 AAAGGTAATTATGTGTAATTATACTAGAAGTTTTGTAATCTGTATCTT
 ATCATTGGAATAAAATGACATTCAATAAATAAAAATGCATAAGATAT
 ATTCTGTCTGGCTGGGCGCGGTGGCTCACGCCTGTAATCCCAGCACT
 TTGGGAGGCCGAGGCGGGCGGATCACAAGGTCAGGAGATCGAGA
 CCATCT

TGGCTAACACGGTGAAACCCCGTCTCTACTAAAAATACAAAA
 AATTAGCCGGGCGCGGTGGCGGGCACCTGTAGTCCCAGCTACTCG

GGAGGCTGAGGCAGGAGAATGGCGTGAACCTGGGAGGCGGAGCT
TGCAGTGAGCCAAGATTGTGCCACTGCAATCCGGCCTGGGCTAAA
GAGCGGGACTCCGTCTCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGATATATTCTG
TCATAATAAATAAAAAATGCATAAGATATAAAAAAAAAAAAAAAAAA

SEQ ID NO: 3 GI: 5032165

MSGCPFLGNNFGYTFKKLPVEGSEEDKSQTGVNRASKGGLIYG
NYLHLEKVLNAQELQSETKGNKIHDEHLFIITHQAYELWFKQILWEL
DSVREIFQNGHVVRDERNMLKVVSRMHRVSVILKLLVQQFSILETMTA
LDFNDFREYLSPASGFQSLQFRLLENKIGVLQNMVRPYNRRHYRDNF
KGEENELLLKSEQEKTLLLELVEAWLERTPGLEPHGFNFWGKLEKNIT
RGLEEEFIRIQAKEESEEEKEEQVAEFQKQKEVLLSLFDEKRHEHLLSK
GERRLSYRALQGALMIYFYREEPRFQVPFQLLTSLMDIDSLMTKWRY
NHVCMVHRMLGSKAGTGGSSGYHY

LRSTVSDRYKVFVDLFNLSTYLIPRHWIPKMNPTIHKFLYTAEYC
DSSYFSSDESD

SEQ ID NO: 4 GI 375151559

GGAAGGTCAATGATAGCATCTGCCTAGAGTCAAACCTCCGTG
CTTCTCAGACAGTGCCTTTTTCACCATGAGTGGGTGCCCATTTTTAG
GAAACAACCTTTGGATATACTTTTAAAAAACTCCCCGTAGAAGGCAG
CGAAGAAGACAAATCACAAACTGGTGTGAATAGAGCCAGCAAAGG
AGGTCTTATCTATGGGAACTACCTGCATTTGGAAAAAGTTTTGAAT
GCACAAGAACTGCAAAGTGAAACAAAAGGAAATAAAATCCATGAT
GAACATCTTT

TTATCATAACTCATCAAGCTTATGAACTCTGGTTTAAGCAAATC
CTCTGGGAGTTGGATTCTGTTCGAGAGATCTTTCAGAATGGCCATG
TCAGAGATGAAAGGAACATGCTTAAGGTTGTTTCTCGGATGCACCG
AGTGTCAGTGATCCTGAAACTGCTGGTGCAGCAGTTTTCCATTCTG
GAGACGATGACAGCCTTGGACTTCAATGACTTCAGAGAGTACTTAT
CTCCAGCATCAGGCTTCCAGAGTTTGCAATTCCGACTATTAGAAAA
CAAGAT

AGGTGTTCTTCAGAACATGAGAGTCCCTTATAACAGAAGACAT
TATCGTGATAACTTCAAAGGAGAAGAAAATGAACTGCTACTTAAAT
CTGAGCAGGAAAAGACACTTCTGGAATTAGTGGAGGCATGGCTGG
AAAGAACTCCAGGTTTAGAGCCACATGGATTTAAGTTCTGGGGAA
AGCTTGAAAAAAATATCACCAGAGGCCTGGAAGAGGAATTCATAA
GGATTCAGGCTAAAGAAGAGTCTGAAGAAAAAGAGGAACAGGTG
GCTGAATTTTCAG

AAGCAAAAAGAGGTGCTACTGTCCTTATTTGATGAGAAACGT
CATGAACATCTCCTTAGTAAAGGTGAAAGACGGCTGTCATACAGAG
CACTTCAGGGAGCATTGATGATATATTTTTACAGGGAAGAGCCTAG
GTTCCAGGTGCCTTTTTCAGTTGCTGACTTCTCTTATGGACATAGATT
CACTGATGACCAAATGGAGATATAACCATGTGTGCATGGTGCACAG
AATGCTGGGCAGCAAAGCTGGCACCGGTGGTTCCTCAGGCTATCA
CTACCTGC

GATCAACTGTGAGTGATAGGTACAAGGTATTTGTAGATTTATTT
AATCTTTCAACATACCTGATTCCCCGACACTGGATACCGAAGATGA

ACCCAACCATTACAAATTTCTATATACAGCAGAATACTGTGATAGC
TCC

TACTTCAGCAGTGATGAATCAGATTAAAATCGTCTGCAAATC
TATGAAGAATACTGGTTTCACAGCCTATTTTTTATTTTCTATGGATTT
TCATAAATACAGTTTGAATATATGTATGCATATATTG TTCAGCACCAC
GATGCTCTGATTTAATTCTAGAAACAATTTGATTACCTCTTGTTTGT
GACAAGACTAAGCATTAAAGATGAGAAAGAATACATTTAAATAGTAA
CATTGTACATAGGGTGTTTTCTATTAAAAATTCAGTTTCCCCTGAG
ACTTAATGTAACCACTTAATGTAATCACTATCTCATTGTTTCATCTTT
ATAAACTTGTAAACTTCATCTATTTCAAATATTTTATGCAGTACATTA
TATTATTCTGTACAAAGGCTTTCAAACAAAATTTTAAAATAATAAAA
GTATTAATCTTTCTCCCTGTA



201815766

【發明摘要】

【中文發明名稱】

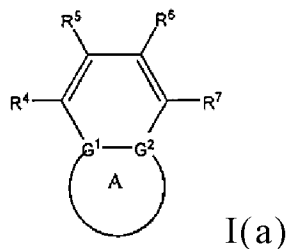
用於IDO及TDO調節之化合物及方法以及其適應症

【英文發明名稱】

COMPOUNDS AND METHODS FOR IDO AND TDO
MODULATION, AND INDICATIONS THEREFOR

【中文】

本發明揭示式I(a)之化合物，

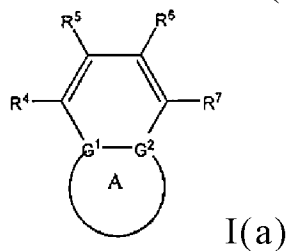


I(a)

或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構物、異構物或氘化類似物，其中R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、G¹、G²及環A係如本揭示內容中所述實施例中任一者所闡述；其組合物；及其用途。

【英文】

Disclosed are compounds of Formula I(a):



I(a)

or a pharmaceutically acceptable salt, a solvate, a tautomer, an isomer or a deuterated analog thereof, wherein R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, G¹, G² and Ring A are as described in any of the embodiments described in this disclosure; compositions thereof; and uses thereof.

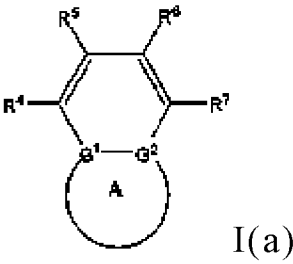
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

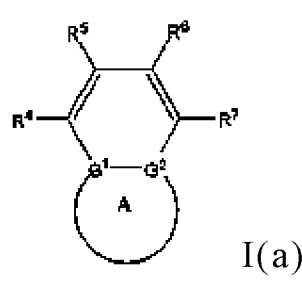
【特徵化學式】



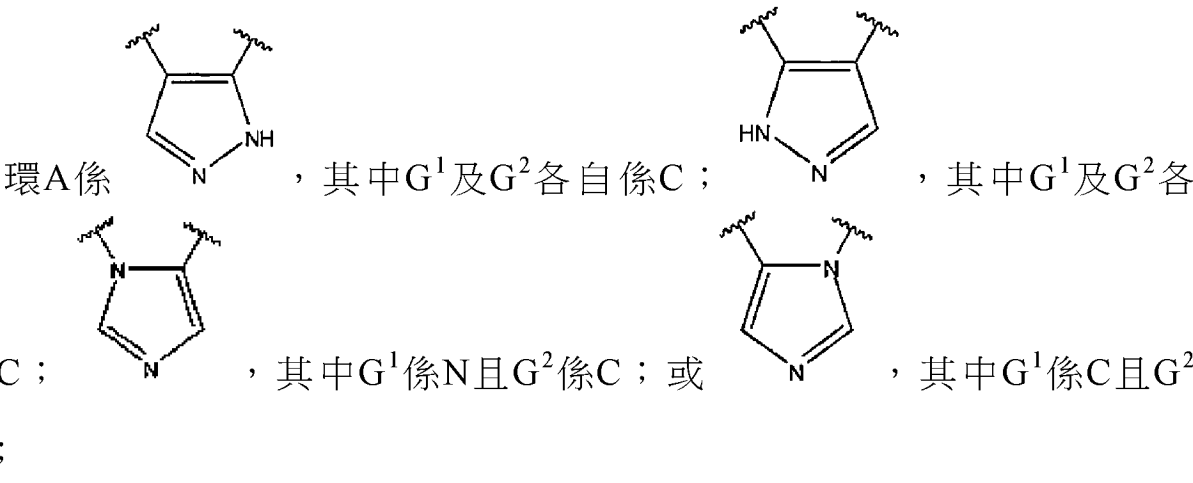
【發明申請專利範圍】

【第1項】

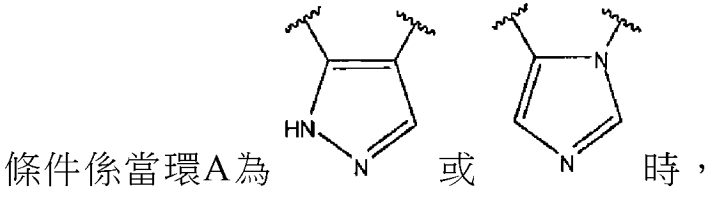
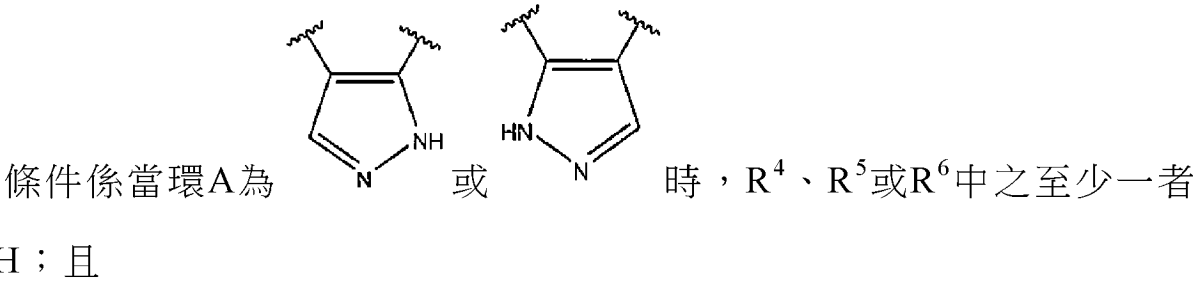
一種式I(a)化合物，

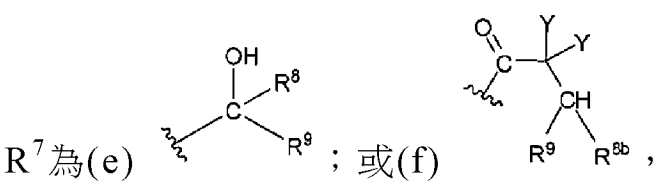


或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構物、異構物或氘化類似物，其中：



R⁴、R⁵及R⁶各自獨立地係H、鹵素、烷基、鹵代烷基、視情況經1-3個鹵素取代之-OCH₃或視情況經1-3個鹵素取代之C₃-C₆環烷基，





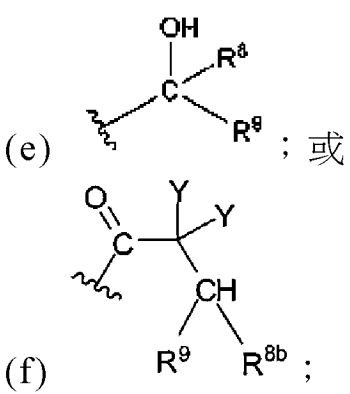
或 R^5 及 R^6 與其所附接之碳原子一起接合以形成4-6員碳環或雜環，每一者視情況在其碳原子上經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：
鹵素、烷基及鹵代烷基；

或 R^4 及 R^5 與其所附接之碳原子一起接合以形成4-6員碳環或雜環，每一者視情況在其碳原子上經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：
鹵素、烷基及鹵代烷基；

R^7 係以下基團(a) - (f)中之一者：

- (a) 環烯基，其視情況經1-7個 Z^1 取代且視情況經1個 Z^4 取代；
- (b) 雜環烷基，其視情況經1-9個 Z^2 取代且視情況經1個 Z^5 取代；
- (c) 橋接雜環，其視情況經1-5個 Z^2 取代且視情況經1個 Z^5 取代；

(d) 螺環系統，其含有由一個共用螺碳原子接合之兩個雜環烷基，其中該螺環系統視情況在其碳原子上經1-8個 Z^3 取代，且其中該螺環系統視情況經以下N-取代：烷基、鹵代烷基、 $-CO_2$ -烷基、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-SO_2NR^{10}R^{11}$ 、 $-SO_2$ -烷基、 SO_2 -鹵代烷基或經1-6個鹵素取代之 $-SO_2$ -環烷基；



R^8 係H、 $-CH_3$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2H$ 或 $-CF_3$ ；

R^{8b} 係H、F、Cl、 $-CH_3$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2H$ 或 $-CF_3$ ；

R^9 係 $-(CY_2)_{0-3}-R^{12}$ ；

或 R^8 及 R^9 與其所附接之碳原子一起接合以形成以下基團(a) - (e)中之一者：

(a) 環烷基，其視情況經1-9個 Z^2 取代且視情況經1個 Z^5 或1-2個 Z^6 取代；

(b) 雜環烷基，其視情況經1-9個 Z^2 取代且視情況經1個 Z^5 取代；

(c) 螺環系統，其含有由一個共用螺碳原子接合之兩個環烷基，其中該螺環系統視情況經1-9個 Z^2 取代且視情況經1個 Z^5 或1-2個 Z^6 取代；

(d) 螺環系統，其含有由一個共用螺碳原子接合之一個環烷基及一個雜環烷基，其中該螺環系統視情況在其碳原子上經1-9個 Z^3 取代，且其中該螺環系統視情況經以下N-取代：烷基、鹵代烷基、 $-CO_2$ -烷基、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-SO_2NR^{10}R^{11}$ 、 $-SO_2$ -烷基、 SO_2 -鹵代烷基或經1-6個鹵素取代之 $-SO_2$ -環烷基；或

(e) 螺環系統，其含有由一個共用螺碳原子接合之一個環烷基及一個橋接環，其中該螺環系統視情況經1-5個 Z^2 取代且視情況經1個 Z^5 取代；

R^{10} 係H、烷基或鹵代烷基；

R^{11} 係H、烷基、鹵代烷基、氰基烷基、CN、炔基、視情況經1-4個 J^3 取代之苯基、視情況經1-4個 J^3 取代之雜芳基、視情況經1-4個 J^3 取代之雜環烷基、 $-伸烷基-C(O)-NH_2$ 、 $-伸烷基-C(O)-N(H)-烷基$ 、 $-伸烷基-C(O)-N(烷基)_2$ 、烷氧基、視情況經1-4個 J^3 取代之 $-伸烷基-C(O)-苯基$ 、 $-C(O)-O-烷基$ 、 $伸烷基-C(O)-O-烷基$ 、羥基烷基、視情況經1-4個 J^3 取代之環烷基、視情況經1-4個 J^3 取代之環烷基烷基、視情況經1-4個 J^3 取代之 $-伸烷基$

-苯基、視情況經1-4個 J^3 取代之-伸烷基-SO₂-苯基、-伸烷基-SO₂-烷基、-伸烷基-NH-SO₂-C₁-C₆烷基、烷氧基烷基、烷氧基羰基、視情況經1-4個 J^3 取代之烷基環烷基、視情況經1-4個 J^3 取代之-伸烷基-雜環烷基、視情況經1-4個 J^3 取代之-伸烷基-雜芳基或視情況經1-4個 J^3 取代之-C(O)-苯基；

R^{12} 係以下基團(a) - (g)中之一者：

(a) 飽和環烷基，其視情況經1-9個 Z^2 取代且視情況經1個 Z^5 或1-2個 Z^6 取代；

(b) 不飽和環烷基，其視情況經1-7個 Z^2 取代且視情況經1個 Z^5 取代；

(c) 雜環烷基，其視情況經1-9個 Z^2 取代且視情況經1個 Z^5 取代；

(d) 苯基，其視情況經1-2個 Z^2 取代；

(e) 橋接環，其視情況經1-5個 Z^2 取代且該橋接環視情況在碳原子上經-N(H)(SO)₂-烷基取代且該橋接環視情況經以下N-取代：烷基、鹵代烷基、-SO₂-烷基、-SO₂-鹵代烷基；-CO₂-烷基、-C(O)NR¹⁰R¹¹、-SO₂NR¹⁰R¹¹或經1-5個鹵素取代之-SO₂-環烷基；

(f) 雜芳基，其視情況經1-2個 Z^2 取代；或

(g) 烷基，其視情況經1-2個G基團取代；

每一G獨立地係-CF₃、C₃₋₆環烷基、CN、NH₂、N(H)烷基、-N(H)C(O)-烷基或-N(C₁-C₆烷基)₂；

J^1 係視情況經1-4個 J^3 取代之C₁-C₆烷基、-C₁-C₆伸烷基-C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆氰基烷基、C₁-C₆羥基烷基、視情況經1-4個 J^3 取代之C₀-C₃伸烷基-C₃-C₆環烷基、視情況經1-4個 J^3 取代之C₀-C₃伸烷基-苯基、視情況經1-4個 J^3 取代之-C₀-C₃伸烷基-5-6員雜芳基、視情況經1-4個 J^3 取代之-C₀-C₃伸烷基-4-6員雜環烷基；

J^2 係H、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 鹵代烷基；

每一 J^3 獨立地係鹵素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵代烷基、OH、視情況經1-3個鹵素取代之 C_1 - C_6 烷氧基、CN、視情況經 C_1 - C_3 烷基取代之 $-C_0$ - C_3 伸烷基-4-6員雜環烷基、 $-S(O)_2$ - C_1 - C_6 烷基、 $-NH_2$ 、 $-N(H)$ - C_1 - C_6 烷基或 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ ，條件係當 J^3 附接至氮時， J^3 不為鹵素、OH、CN、 NH_2 、 $-N(H)$ - C_1 - C_6 烷基或 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ ；

每一Y獨立地係H、D、鹵素、烷基或鹵代烷基，或2個Y基團與其所附接之碳原子一起接合以形成視情況經1-3個鹵素取代之環烷基；

每一 Z^1 獨立地係CN、鹵素、烷基或鹵代烷基；

每一 Z^2 獨立地係CN、鹵素、烷基、視情況經1-3個鹵素取代之環烷基、羥基烷基、鹵代烷基、 $-NH_2$ 、 $-N(H)$ 烷基、 $-N(\text{烷基})_2$ 、視情況經鹵基或苯基取代之烷氧基、5-6員雜環烷基或5-6員雜芳基，條件係當 Z^2 附接至氮時， Z^2 不為CN、鹵素、烷氧基、 $-NH_2$ 、 $-N(H)$ 烷基或 $-N(\text{烷基})_2$ ；

每一 Z^3 獨立地係CN、鹵素、烷基或鹵代烷基；

Z^4 係烷氧基烷基、視情況經1-3個鹵素取代之苯基、 $-SO_2$ -烷基、 $-SO_2$ -鹵代烷基、視情況經1-6個鹵素取代之 $-SO_2$ -環烷基、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-SO_2NR^{10}R^{11}$ 、 $-N(H)SO_2$ -烷基、視情況經1-6個鹵素取代之 $-N(H)SO_2$ -環烷基或 $-N(H)SO_2$ -鹵代烷基；

Z^5 係烷氧基烷基、 $-SO_2$ -烷基、 $-CO_2$ -烷基、 $-C(O)J^1$ 、 CO_2J^2 、視情況經1-4個 J^3 取代之 $-C_0$ - C_4 伸烷基-苯基、視情況經1-4個 J^3 取代之 $-C_0$ - C_4 伸烷基- $CH(\text{苯基})_2$ 、視情況經1-4個 J^3 取代之 $-C_0$ - C_4 伸烷基- $CH(C_3-C_6\text{環烷基})_2$ 、 $-SO_2$ -鹵代烷基、視情況經1-6個 J^3 取代之 $-SO_2$ -環烷基、視情況經1-6個 J^3 取代之 $-SO_2$ -雜環烷基、視情況經1-6個 J^3 取代之 $-SO_2$ -雜芳基、視情

況經1-6個J³取代之-SO₂-芳基、-C(O)NR¹⁰R¹¹、-SO₂NR¹⁰R¹¹、視情況經1-6個J³取代之-N(H)SO₂-烷基、視情況經1-6個J³取代之-N(H)SO₂-芳基、視情況經1-6個J³取代之-N(H)SO₂-環烷基、視情況經1-6個J³取代之-N(H)SO₂-雜環烷基、視情況經1-6個J³取代之-N(H)SO₂-雜芳基、視情況經1-6個J³取代之-N(H)SO₂-鹵代烷基、視情況經1-6個J³取代之-C(O)-N(H)SO₂-烷基、視情況經1-6個J³取代之-C(O)-N(H)SO₂-芳基、視情況經1-6個J³取代之-C(O)-N(H)SO₂-環烷基、視情況經1-6個J³取代之-C(O)-N(H)SO₂-雜環烷基、視情況經1-6個J³取代之-C(O)N(H)SO₂-雜芳基、-C(O)N(H)SO₂-鹵代烷基或-C(NW₂)=N-T，條件係當Z⁵附接至氮時，Z⁵不為-N(H)SO₂-烷基、-N(H)SO₂-芳基、-N(H)SO₂-環烷基、-N(H)SO₂-雜環烷基、-N(H)SO₂-雜芳基或-N(H)SO₂-鹵代烷基；

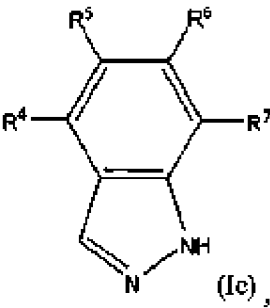
每一W獨立地係H、烷基或鹵代烷基；

T係烷基、鹵代烷基、羥基烷基、烷氧基或CN；且

每一Z⁶獨立地係鹵基、烷基、鹵代烷基、CN、OH、環烷基、芳基或雜芳基，條件係僅一個Z⁶可為OH。

【第2項】

如請求項1之化合物，其具有式(Ic)：



或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構物、異構物或氘化類似物，其中：

R^4 係H、F、Cl、Br、視情況經1-3個鹵素取代之 $-OCH_3$ 、環丙基、 C_1-C_3 烷基或 C_1-C_3 鹵代烷基，

R^5 及 R^6 各自獨立地係H、F、Cl、Br、視情況經1-3個鹵素取代之 $-OCH_3$ 、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 鹵代烷基或視情況經1-3個鹵素取代之 C_3-C_5 環烷基，條件係 R^5 或 R^6 中之至少一者不為H；

或 R^5 及 R^6 與其所附接之碳原子一起接合以形成4-6員碳環或含有至少一個氧或硫原子之雜環，每一環視情況在其碳原子上經1-4個選自由以下組成之群之取代基取代：F、Cl、 C_1-C_3 烷基及 C_1-C_3 鹵代烷基；

或 R^4 及 R^5 與其所附接之碳原子一起接合以形成4-6員碳環或含有至少一個氧或硫原子之雜環，每一環視情況在其碳原子上經1-4個選自由以下組成之群之取代基取代：F、Cl、 C_1-C_3 烷基及 C_1-C_3 鹵代烷基；

R^7 係以下基團(a) - (f)中之一者：

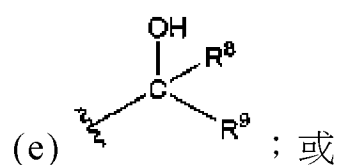
(a) 環烯基，其視情況經1-6個 Z^1 取代且視情況經1個 Z^4 取代；

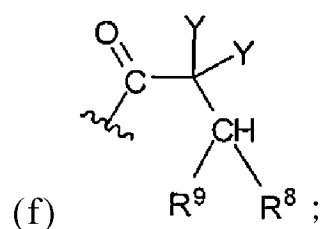
(b) 雜環烷基，其視情況經1-8個 Z^2 取代且視情況經1個 Z^5 取代；

(c) 橋接含氮雜環，其視情況經1-4個 Z^2 取代且視情況經1個 Z^5 取代；

或

(d) 螺環系統，其含有由一個共用螺碳原子接合之兩個含氮雜環烷基，其中該螺環系統視情況在其碳原子上經1-7個 Z^3 取代，且其中該螺環系統視情況經以下N-取代：烷基、鹵代烷基、 $-SO_2$ -烷基、 $-SO_2$ -鹵代烷基、 $-CO_2$ -烷基、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-SO_2NR^{10}R^{11}$ 或經1-5個鹵素取代之 $-SO_2$ -環烷基；





(a) 環烷基，其視情況經1-8個 Z^2 取代且視情況經1個 Z^5 或1-2個 Z^6 取代；

(b) 雜環烷基，其視情況經1-8個 Z^2 取代且視情況經1個 Z^5 取代；

(c) 螺環系統，其含有由一個共用螺碳原子接合之兩個環烷基，其中該螺環系統視情況經1-8個 Z^2 取代且視情況經1個 Z^5 或1-2個 Z^6 取代；

(d1) 螺環系統，其含有由一個共用螺碳原子接合之一個環烷基及一個含氮雜環烷基，其中該螺環系統視情況在其碳原子上經1-8個 Z^3 取代，且其中該螺環系統視情況經以下N-取代：烷基、鹵代烷基、 $-\text{SO}_2$ -烷基、 $-\text{SO}_2$ -鹵代烷基、 $-\text{CO}_2$ -烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 或經1-5個鹵素取代之 $-\text{SO}_2$ -環烷基；

(d2) 螺環系統，其含有一個環烷基及一個含有-O-、-S-、-S(O)-或-S(O)₂-之雜環烷基，其中該螺環系統由一個共用螺碳原子接合，且其中該螺環系統視情況在其碳原子上經1-8個 Z^3 取代；或

(e) 螺環系統，其含有由一個共用螺碳原子接合之一個環烷基及一個橋接環，其中該螺環系統視情況經1-4個 Z^2 取代且進一步視情況經1個 Z^5 取代；

R^{10} 係H、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 鹵代烷基；

R^{11} 係H、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵代烷基、 C_1 - C_6 氰基烷基、CN、 C_2 - C_6 炔基、-伸烷基- $C(O)-NH_2$ 、-伸烷基- $C(O)-N(H)-C_1-C_6$ 烷基、- C_1-C_6 伸烷基- $C(O)-N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、烷氧基、- C_0-C_6 伸烷基- $C(O)-O-C_1-C_6$ 烷基、 C_1-C_6 羥基烷基、視情況經1-4個 J^3 取代之- C_0-C_6 伸烷基-苯基、視情況經1-4個 J^3 取代之- C_1-C_3 伸烷基- SO_2 -苯基、- C_1-C_3 伸烷基- $SO_2-C_1-C_6$ 烷基、- C_1-C_3 伸烷基-NH- $SO_2-C_1-C_6$ 烷基、- C_1-C_6 伸烷基- C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 烷氧基羰基、視情況經1-4個 J^3 取代之- C_0-C_6 伸烷基- C_3-C_6 環烷基、視情況經1-4個 J^3 取代之- C_0-C_6 伸烷基- C_3-C_6 雜環烷基、視情況經1-4個 J^3 取代之- C_0-C_6 伸烷基-5-6員雜芳基或視情況經1-4個 J^3 取代之- C_0-C_6 伸烷基- $C(O)$ -苯基；

R^{12} 係以下基團(a) - (g)中之一者：

(a) 飽和環烷基，其視情況經1-8個 Z^2 取代且視情況經1個 Z^5 或1-2個 Z^6 取代；

(b) 環烯基，其視情況經1-6個 Z^2 取代且視情況經1個 Z^5 取代；

(c) 雜環烷基，其視情況經1-8個 Z^2 取代且視情況經1個 Z^5 取代；

(d) 苯基，其視情況經1-2個獨立地選自由以下組成之群之取代基取代：CN、鹵素、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 鹵代烷基、- NH_2 、- $N(H)C_1-C_4$ 烷基、- $N(C_1-C_4$ 烷基) $_2$ 、視情況經苯基取代之 C_1-C_4 烷氧基、5-6員雜環烷基及5-6員雜芳基；

(e) 橋接環，其視情況經1-4個 Z^2 取代，其中該橋接環視情況經以下N-取代：烷基、鹵代烷基、- SO_2 -烷基、- SO_2 -鹵代烷基、- CO_2 -烷基、- $C(O)NR^{10}R^{11}$ 、- $SO_2NR^{10}R^{11}$ 或經1-5個鹵素取代之- SO_2 -環烷基；或

(g) 烷基，其視情況經1-2個G基團取代；

每一G獨立地係- CF_3 、環丙基、CN、 NH_2 、N(H)烷基、-N(H)C(O)-烷基或-N($\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基) $_2$ ；

J^1 係視情況經1-4個 J^3 取代之 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、- $\text{C}_1\text{-C}_6$ 伸烷基- $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氰基烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羥基烷基、視情況經1-4個 J^3 取代之 $\text{C}_0\text{-C}_3$ 伸烷基- $\text{C}_3\text{-C}_6$ 環烷基、視情況經1-4個 J^3 取代之 $\text{C}_0\text{-C}_3$ 伸烷基-苯基、視情況經1-4個 J^3 取代之- $\text{C}_0\text{-C}_3$ 伸烷基-5-6員雜芳基、視情況經1-4個 J^3 取代之- $\text{C}_0\text{-C}_3$ 伸烷基-4-6員雜環烷基；

J^2 係H、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵代烷基；

每一 J^3 獨立地係鹵素、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵代烷基、OH、視情況經1-3個鹵素取代之 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基、CN、4-6員雜環烷基、- $\text{S}(\text{O})_2\text{-C}_1\text{-C}_6$ 烷基、- NH_2 、-N(H)- $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、-N($\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基) $_2$ ，條件係當 J^3 附接至氮時， J^3 不為鹵素、OH、CN、 NH_2 、-N(H)- $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或-N($\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基) $_2$ ；

每一Y獨立地係H、F、Cl、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 鹵代烷基，或2個Y基團與其所附接之碳原子一起接合以形成視情況經1-3個鹵素取代之 $\text{C}_3\text{-C}_5$ 環烷基；

每一 Z^1 獨立地係CN、F、Cl、烷基或鹵代烷基；

每一 Z^2 獨立地係CN、F、Cl、烷基、烷氧基、視情況經1-3個鹵素取代之 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 環烷基、環丙基、羥基烷基或鹵代烷基，條件係當 Z^2 附接至氮時， Z^2 不為CN、F、Cl、烷氧基；

每一 Z^3 獨立地係CN、F、Cl、烷基或鹵代烷基；

Z^4 係- $\text{C}_1\text{-C}_3$ 伸烷基- $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷氧基、- SO_2 -烷基、- SO_2 -鹵代烷基、-C(O)NR ^{10} R ^{11} 、- SO_2 NR ^{10} R ^{11} 、視情況經1-5個鹵素取代之- SO_2 -環烷基、-

N(H)SO₂-烷基、視情況經1-5個鹵素取代之-N(H)SO₂-環烷基或-N(H)SO₂-鹵代烷基；

Z⁵係-C₁-C₃伸烷基-C₁-C₃烷氧基、視情況經1-3個J³取代之-C₀-C₃伸烷基-苯基、-SO₂-烷基、SO₂-鹵代烷基、視情況經1-3個J³取代之-C₀-C₃伸烷基-CH(苯基)₂、視情況經1-3個J³取代之-C₀-C₃伸烷基-CH(C₃-C₆環烷基)₂、-C(O)NR¹⁰R¹¹、-CO₂-烷基、-C(O)J¹、CO₂J²、-SO₂NR¹⁰R¹¹、視情況經1-5個J³取代之-SO₂-環烷基、視情況經1-5個J³取代之-SO₂-雜環烷基、視情況經1-5個J³取代之-SO₂-雜芳基、視情況經1-3個J³取代之-SO₂-苯基、視情況經1-5個J³取代之-C(O)N(H)SO₂-環烷基、視情況經1-5個J³取代之-C(O)N(H)SO₂-雜環烷基、視情況經1-5個J³取代之-C(O)N(H)SO₂-雜芳基、視情況經1-3個J³取代之-C(O)N(H)SO₂-苯基、-N(H)SO₂-烷基、視情況經1-5個J³取代之-N(H)SO₂-環烷基、視情況經1-5個J³取代之-N(H)SO₂-雜環烷基、視情況經1-5個J³取代之-N(H)SO₂-雜芳基、-N(H)SO₂-鹵代烷基或-C(NW₂)=N-T，條件係當Z⁵附接至氮時，Z⁵不為-N(H)SO₂-烷基、-N(H)SO₂-環烷基、-N(H)SO₂-雜環烷基、-N(H)SO₂-雜芳基或N(H)SO₂-C₁-C₆鹵代烷基；

每一W獨立地係H、C₁-C₃烷基或C₁-C₃鹵代烷基；

T係C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵代烷基、C₁-C₆羥基烷基、C₁-C₆烷氧基或CN；且

每一Z⁶獨立地係鹵基、C₁-C₃烷基、C₁-C₃鹵代烷基、CN、OH、C₃-C₅環烷基、苯基或5-6員雜芳基，條件係僅一個Z⁶可為OH。

【第3項】

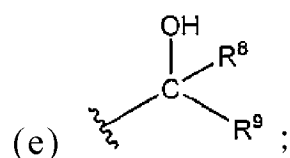
如前述請求項中任一項之化合物，其中：

R^7 係以下基團(a)、(b)、(c)或(e)中之一者：

(a) C_5 - C_6 環烯基，其視情況經1-5個 Z^1 取代且視情況經1個 Z^4 取代；

(b) 5或6員含氮雜環烷基，其視情況經1-7個 Z^2 取代且視情況經1個 Z^5 取代；

(c) 5-9員含氮橋接雜環，其視情況經1-3個 Z^2 取代且視情況經1個 Z^5 取代；或



R^8 係H；

R^9 係 $-(CY_2)_{0-2}-R^{12}$ ；

或 R^8 及 R^9 與其所附接之碳原子一起接合以形成以下基團(a) - (e)中之一者：

(a) C_3 - C_6 環烷基，其視情況經1-7個 Z^2 取代且視情況經1個 Z^5 或1-2個 Z^6 取代；

(b) 4-6員雜環烷基，其視情況經1-7個 Z^2 取代且視情況經1個 Z^5 取代；

(c) 螺環系統，其含有由一個共用螺碳原子接合之兩個 C_4 - C_6 環烷基，其中該螺環系統視情況經1-7個 Z^2 取代且視情況經1個 Z^5 或1-2個 Z^6 取代；

(d1) 螺環系統，其含有由一個共用螺碳原子接合之一個 C_4 - C_6 環烷基及一個4-6員含氮雜環烷基，其中該螺環系統視情況在其碳原子上經1-7個 Z^3 取代，且其中該螺環系統視情況經以下N-取代： C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵代烷基、 $-SO_2$ - C_1 - C_6 烷基、 $-SO_2$ - C_1 - C_6 鹵代烷基、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ 、-

$\text{SO}_2\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 或經1-4個鹵素取代之 $-\text{SO}_2-\text{C}_3-\text{C}_6$ 環烷基；

(d2) 螺環系統，其含有一個環烷基及一個含有 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 之雜環烷基，其中該螺環系統由一個共用螺碳原子接合，且其中該螺環系統視情況在其碳原子上經1-7個 Z^3 取代；或

(e) 螺環系統，其含有由一個共用螺碳原子接合之一個環烷基及一個橋接環，其中該螺環系統視情況經1-3個 Z^2 取代；

R^{10} 係 H 、 C_1-C_3 烷基或 C_1-C_3 鹵代烷基；

R^{11} 係 H 、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 鹵代烷基、 C_1-C_4 氰基烷基、 C_2-C_4 炔基、 $-\text{C}_1-\text{C}_4$ 伸烷基 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}_1-\text{C}_4$ 伸烷基 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{H})-\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基、 $-\text{C}_1-\text{C}_4$ 伸烷基 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_4\text{烷基})_2$ 、 $-\text{C}_0-\text{C}_4$ 伸烷基 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基、 C_1-C_4 羥基烷基、視情況經1-4個 J^3 取代之 $-\text{C}_0-\text{C}_4$ 伸烷基-苯基、視情況經1-4個 J^3 取代之 $-\text{C}_1-\text{C}_3$ 伸烷基 $-\text{SO}_2$ -苯基、 $-\text{C}_1-\text{C}_3$ 伸烷基 $-\text{SO}_2-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基、 $-\text{C}_1-\text{C}_3$ 伸烷基 $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基、 $-\text{C}_1-\text{C}_4$ 伸烷基 $-\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷氧基、 C_1-C_4 烷氧基羰基、視情況經1-4個 J^3 取代之 $-\text{C}_0-\text{C}_4$ 伸烷基 $-\text{C}_3-\text{C}_6$ 環烷基、視情況經1-4個 J^3 取代之 $-\text{C}_0-\text{C}_4$ 伸烷基-5-6員雜環烷基、視情況經1-4個 J^3 取代之 $-\text{C}_0-\text{C}_4$ 伸烷基-5-6員雜芳基或視情況經1-4個 J^3 取代之 $-\text{C}(\text{O})$ -苯基；

R^{12} 係以下基團(a) - (e)中之一者：

(a) 飽和 C_3-C_6 環烷基，其視情況經1-7個 Z^2 取代且視情況經1個 Z^5 或1-2個 Z^6 取代；

(b) C_5-C_6 環烯基，其視情況經1-5個 Z^2 取代且視情況經1個 Z^5 取代；

(c) 4-6員雜環烷基，其視情況經1-7個 Z^2 取代且視情況經1個 Z^5 取代；

(d) 苯基，其視情況經1-2個獨立地選自由以下組成之群之取代基取

代：CN、鹵素、 C_1 - C_4 烷基及 C_1 - C_4 鹵代烷基；或

(e) 5-10員橋接碳環或雜環，其中該5-10員橋接碳環或雜環各自視情況經1-3個 Z^2 取代，且其中該橋接雜環視情況經以下N-取代： C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵代烷基、 $-SO_2$ - C_1 - C_6 烷基、 $-SO_2$ - C_1 - C_6 鹵代烷基、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-SO_2NR^{10}R^{11}$ 或經1-4個鹵素取代之 $-SO_2$ - C_3 - C_6 環烷基；

J^1 係視情況經1-4個 J^3 取代之 C_1 - C_5 烷基、 $-C_1$ - C_5 伸烷基- C_1 - C_5 烷氧基、 C_1 - C_5 氰基烷基、 C_1 - C_5 羥基烷基、視情況經1-3個 J^3 取代之 C_0 - C_3 伸烷基- C_3 - C_6 環烷基、視情況經1-3個 J^3 取代之 C_0 - C_3 伸烷基-苯基、視情況經1-3個 J^3 取代之 $-C_0$ - C_3 伸烷基-5-6員雜芳基、視情況經1-3個 J^3 取代之 $-C_0$ - C_3 伸烷基-4-6員雜環烷基；

J^2 係H、 C_1 - C_5 烷基或 C_1 - C_5 鹵代烷基；

每一 J^3 獨立地係鹵素、 C_1 - C_5 烷基、 C_1 - C_5 鹵代烷基、OH、視情況經1-3個鹵素取代之 C_1 - C_5 烷氧基、CN、4-6員雜環烷基、 $-S(O)_2$ - C_1 - C_5 烷基、 $-NH_2$ 、 $-N(H)$ - C_1 - C_5 烷基或 $-N(C_1-C_5\text{烷基})_2$ ，條件係當 J^3 附接至氮時， J^3 不為鹵素、OH、CN、 NH_2 、 $-N(H)$ - C_1 - C_5 烷基或 $-N(C_1-C_5\text{烷基})_2$ ；

每一Y獨立地係H、D、F、Cl、 C_1 - C_2 烷基或 C_1 - C_2 鹵代烷基，或2個Y基團與其所附接之碳原子一起接合以形成視情況經1-3個鹵素取代之 C_3 - C_4 環烷基；

每一 Z^1 獨立地係CN、鹵素、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 鹵代烷基；

每一 Z^2 獨立地係CN、鹵素、 C_1 - C_6 烷基、烷氧基、視情況經1-3個鹵素取代之 C_3 - C_6 環烷基、環丙基、羥基烷基或 C_1 - C_6 鹵代烷基，條件係當 Z^2 附接至氮時， Z^2 不為CN、F、Cl、烷氧基；

每一 Z^3 獨立地係CN、F、Cl、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 鹵代烷基；

Z^4 係-SO₂-C₁-C₆烷基、視情況經1-3個鹵素取代之-SO₂-C₃-C₆環烷基、-SO₂-C₁-C₆鹵代烷基、-N(H)SO₂-C₁-C₆烷基、視情況經1-3個鹵素取代之-N(H)SO₂-C₃-C₆環烷基或-N(H)SO₂-C₁-C₆鹵代烷基；

Z^5 係-C₁-C₂伸烷基-C₁-C₂烷氧基、視情況經1-3個 J^3 取代之-C₀-C₂伸烷基-苯基、-SO₂-C₁-C₆烷基、-SO₂-C₁-C₆鹵代烷基、視情況經1-3個 J^3 取代之-SO₂-(C₃-C₆環烷基)、視情況經1-3個 J^3 取代之-SO₂-4-6員雜環烷基、視情況經1-3個 J^3 取代之-SO₂-5-6員雜芳基、-C(O)N(H)SO₂-C₁-C₆烷基、-C(O)N(H)SO₂-C₁-C₆鹵代烷基、視情況經1-3個 J^3 取代之-C(O)N(H)SO₂-C₃-C₆環烷基、視情況經1-3個 J^3 取代之-C(O)N(H)SO₂-4-6員雜環烷基、視情況經1-3個 J^3 取代之-C(O)N(H)SO₂-5-6員雜芳基、視情況經1-3個 J^3 取代之-C₀-C₃伸烷基-CH(苯基)₂、視情況經1-3個 J^3 取代之-C₀-C₃伸烷基-CH(C₃-C₆環烷基)₂、-C(O)NR¹⁰R¹¹、C(O)J¹、CO₂J²、-SO₂NR¹⁰R¹¹、視情況經1-3個 J^3 取代之-SO₂-C₃-C₆環烷基、視情況經1-3個 J^3 取代之-SO₂-苯基、-N(H)SO₂-C₁-C₆烷基、視情況經1-3個 J^3 取代之-N(H)SO₂-C₃-C₆環烷基、-N(H)SO₂-C₁-C₆鹵代烷基或-C(NH₂)=N-T；條件係當 Z^5 附接至氮時， Z^5 不為-N(H)SO₂-C₁-C₆烷基、視情況經1-3個 J^3 取代之-N(H)SO₂-C₃-C₆環烷基或-N(H)SO₂-C₁-C₆鹵代烷基；

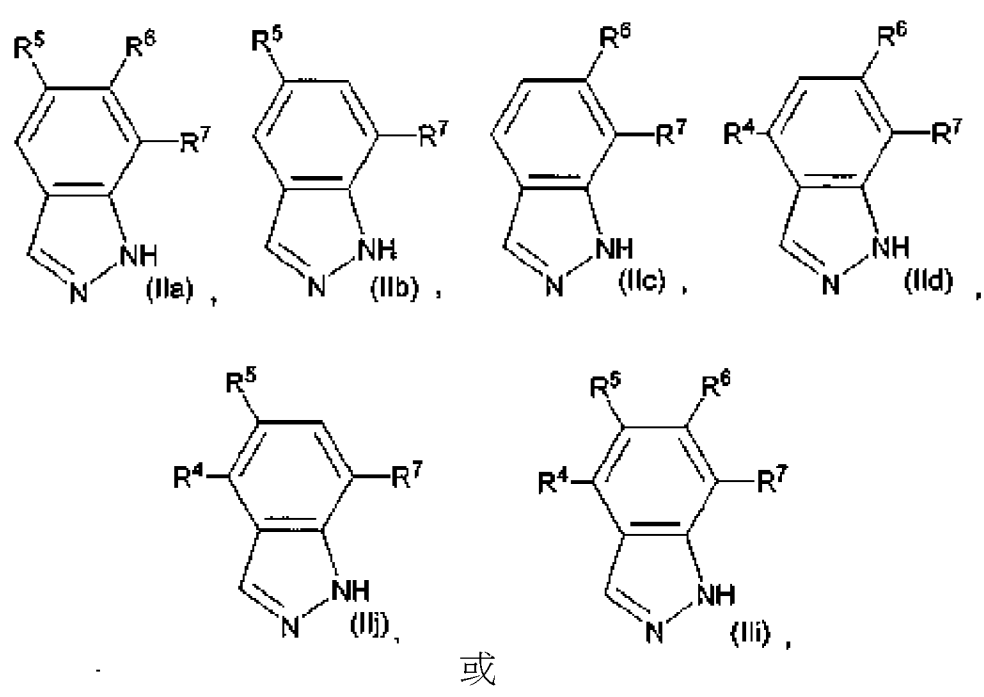
T係C₁-C₃烷基、C₁-C₃鹵代烷基、C₁-C₃羥基烷基、C₁-C₃烷氧基或CN；且

每一 Z^6 獨立地係鹵基、C₁-C₂烷基、C₁-C₂鹵代烷基、CN、OH、C₃-C₆環烷基、苯基或5-6員雜芳基，條件係僅一個 Z^6 可為OH。

【第4項】

如前述請求項中任一項之化合物，其具有式(IIa)、(IIb)、(IIc)、

(IIId)、(IIj)或(IIi)中之一者：



或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構物、異構物或氘化類似物，其中：

R^4 、 R^5 及 R^6 各自獨立地係F、Cl、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 鹵代烷基、視情況經1-3個F取代之 $-OCH_3$ 或環丙基；

或 R^4 及 R^5 在二者均存在時與其所附接之碳原子一起接合以形成4-6員碳環，該4-6員碳環視情況經1-4個選自由以下組成之群之取代基取代：F、Cl、 C_1 - C_3 烷基及 C_1 - C_3 鹵代烷基；

或 R^4 及 R^5 在二者均存在時與其所附接之碳原子一起接合以形成5-6員雜環，該5-6員雜環含有1或2個氧原子且視情況經1-4個選自由以下組成之群之取代基取代：F、Cl、 C_1 - C_3 烷基及 C_1 - C_3 鹵代烷基；

或 R^5 及 R^6 在二者均存在時與其所附接之碳原子一起接合以形成4-6員碳環，該4-6員碳環視情況經1-4個選自由以下組成之群之取代基取代：F、Cl、 C_1 - C_3 烷基及 C_1 - C_3 鹵代烷基；

或 R^5 及 R^6 在二者均存在時與其所附接之碳原子一起接合以形成5-6員

雜環，該5-6員雜環含有1或2個氧原子且視情況經1-4個選自由以下組成之群之取代基取代：F、Cl、C₁-C₃烷基及C₁-C₃鹵代烷基。

【第5項】

如請求項4之化合物，其中：

R⁴、R⁵及R⁶各自獨立地係F、Cl、視情況經1-3個F取代之甲基、視情況經1-3個F取代之-OCH₃，或環丙基；

或R⁴及R⁵在二者均存在時與其所附接之碳原子一起接合以形成4-6員碳環，該4-6員碳環視情況經1-4個選自由以下組成之群之取代基取代：F、Cl、-CH₃、-CFH₂、-CF₂H及-CF₃；

或R⁴及R⁵在二者均存在時與其所附接之碳原子一起接合以形成5員雜環，該5員雜環含有1-2個氧原子且視情況經1-4個選自由以下組成之群之取代基取代：F、Cl、-CH₃、-CFH₂、-CF₂H及-CF₃；

或R⁵及R⁶在二者均存在時與其所附接之碳原子一起接合以形成4-6員碳環，該4-6員碳環視情況經1-4個選自由以下組成之群之取代基取代：F、Cl、-CH₃、-CFH₂、-CF₂H及-CF₃；

或R⁵及R⁶在二者均存在時與其所附接之碳原子一起接合以形成5員雜環，該5員雜環含有1-2個氧原子且視情況經1-4個選自由以下組成之群之取代基取代：F、Cl、-CH₃、-CFH₂、-CF₂H及-CF₃；

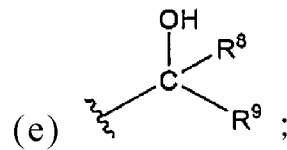
R⁷係以下基團(a)、(b)、(c)或(e)中之一者：

(a) 環己烯基，其視情況經1-4個Z¹取代且視情況經1個Z⁴取代；

(b) 6員含氮雜環烷基，其視情況經1-6個Z²取代且視情況經1個Z⁵取代；

(c) 8-9員含氮橋接雜環，其視情況經1-2個Z²取代且視情況經1個Z⁵

取代；或



R^8 係 H ；

R^9 係 $-(CY_2)_{0-2}-R^{12}$ ；

或 R^8 及 R^9 與其所附接之碳原子一起接合以形成以下基團(a) - (e)中之一者：

(a) C_3-C_6 環烷基，其視情況經1-7個 Z^2 取代且視情況經1個 Z^5 或1-2個 Z^6 取代；

(b) 4-6員含氮雜環烷基，其視情況經1-6個 Z^2 取代且視情況經1個 Z^5 取代；

(c) 螺環系統，其含有由一個共用螺碳原子接合之兩個 C_4-C_6 環烷基，其中該螺環系統視情況經1-6個 Z^2 取代且視情況經1個 Z^5 或1-2個 Z^6 取代；

(d1) 螺環系統，其含有由一個共用螺碳原子接合之一個 C_4-C_6 環烷基及一個4-6員含氮雜環烷基，其中該螺環系統視情況在其碳原子上經1-6個 Z^3 取代，且其中該螺環系統視情況經以下N-取代： C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵代烷基、 $-SO_2-C_1-C_6$ 烷基、視情況經1-3個鹵素取代之 $-SO_2-C_3-C_6$ 環烷基或 $-SO_2-C_1-C_6$ 鹵代烷基；或

(d2) 螺環系統，其含有一個 C_4-C_6 環烷基及一個含有-O-、-S-、-S(O)-或-S(O)₂-之4-6員雜環烷基，其中該螺環系統由一個共用螺碳原子接合，且其中該螺環系統視情況在其碳原子上經1-6個 Z^3 取代；或

(e) 螺環系統，其含有由一個共用螺碳原子接合之一個 C_4-C_6 環烷基

及一個7-10員橋接環，其中該螺環系統視情況經1-2個 Z^2 取代；

R^{10} 係H、 C_1 - C_2 烷基或 C_1 - C_2 鹵代烷基；

R^{11} 係H、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 鹵代烷基、 C_1 - C_4 氰基烷基、 C_2 - C_4 炔基、 C_1 - C_4 伸烷基- $C(O)$ - NH_2 、 C_1 - C_4 伸烷基- $C(O)$ - $N(H)$ - C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 伸烷基- $C(O)$ - $N(C_1$ - C_4 烷基) $_2$ 、 C_0 - C_4 伸烷基- $C(O)$ - O - C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 羥基烷基、視情況經1-3個 J^3 取代之 C_0 - C_4 伸烷基-苯基、視情況經1-3個 J^3 取代之 C_1 - C_3 伸烷基- SO_2 -苯基、 C_1 - C_3 伸烷基- SO_2 - C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_3 伸烷基- NH - SO_2 - C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_4 伸烷基- C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 烷氧基羰基、視情況經1-3個 J^3 取代之 C_0 - C_4 伸烷基- C_3 - C_6 環烷基、視情況經1-3個 J^3 取代之 C_0 - C_4 伸烷基- C_3 - C_6 雜環烷基、視情況經1-3個 J^3 取代之 C_0 - C_4 伸烷基-5-6員雜芳基或視情況經1-3個 J^3 取代之 $C(O)$ -苯基；

R^{12} 係以下基團(a) - (e)中之一者：

(a) 飽和 C_3 - C_8 環烷基，其視情況經1-6個 Z^2 取代且視情況經1個 Z^5 或1-2個 Z^6 取代；

(b) C_5 - C_6 環烯基，其視情況經1-6個 Z^2 取代且視情況經1個 Z^5 取代；

(c) 4-6員含氮雜環烷基，其視情況經1-6個 Z^2 取代且進一步視情況經1個 Z^5 取代；

(d) 苯基，其視情況經1-2個 Z^2 取代；或

(e) 6-9員橋接碳環或含氮雜環，其中該橋接碳環或含氮雜環各自視情況經1-2個 Z^2 取代，且其中6-9員橋接含氮雜環視情況經以下N-取代： C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 鹵代烷基、 $-SO_2$ - C_1 - C_4 烷基、 $-SO_2$ - C_1 - C_4 鹵代烷基、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-SO_2NR^{10}R^{11}$ 或視情況經1-3個鹵素取代之 $-SO_2$ - C_3 - C_6 環烷基；

J¹係視情況經1-4個J³取代之C₁-C₄烷基、-C₁-C₄伸烷基-C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄氰基烷基、C₁-C₄羥基烷基、視情況經1-3個J³取代之C₀-C₃伸烷基-C₃-C₆環烷基、視情況經1-3個J³取代之C₀-C₃伸烷基-苯基、視情況經1-3個J³取代之-C₀-C₃伸烷基-5-6員雜芳基、視情況經1-3個J³取代之-C₀-C₃伸烷基-4-6員雜環烷基；

J²係H、C₁-C₄烷基或C₁-C₄鹵代烷基；

每一J³獨立地係鹵素、C₁-C₄烷基、C₁-C₄鹵代烷基、OH、視情況經1-3個鹵素取代之C₁-C₄烷氧基、CN、4-6員雜環烷基、-S(O)₂-C₁-C₄烷基、-NH₂、-N(H)-C₁-C₄烷基、-N(C₁-C₄烷基)₂，條件係當J³附接至氮時，J³不為鹵素、OH、CN、NH₂、-N(H)-C₁-C₄烷基或-N(C₁-C₄烷基)₂；

每一Y獨立地係H、D、F、CH₃、-CFH₂、-CF₂H或-CF₃，或2個Y基團與其所附接之碳原子一起接合以形成視情況經1-3個F取代之C₃-C₄環烷基；

每一Z¹獨立地係CN、F、Cl、C₁-C₄烷基或C₁-C₄鹵代烷基；

每一Z²獨立地係CN、F、Cl、C₁-C₄烷基或C₁-C₄鹵代烷基；

每一Z³獨立地係CN、F、Cl、C₁-C₄烷基或C₁-C₄鹵代烷基；

Z⁴係-SO₂-C₁-C₄烷基、視情況經1-3個鹵素取代之-SO₂-C₃-C₆環烷基、-SO₂-C₁-C₄鹵代烷基、-N(H)SO₂-C₁-C₄烷基、視情況經1-3個鹵素取代之-N(H)SO₂-C₃-C₆環烷基或-N(H)SO₂-C₁-C₄鹵代烷基；

Z⁵係-C₁-C₂伸烷基-C₁-C₂烷氧基、視情況經1-3個J³取代之-C₀-C₁伸烷基-苯基、-SO₂-C₁-C₄烷基、-SO₂-C₁-C₄鹵代烷基、視情況經1-3個J³取代之-SO₂-C₃-C₆環烷基、視情況經1-3個J³取代之-SO₂-5-6員雜環烷基、視情況經1-3個J³取代之-SO₂-5-6員雜芳基、視情況經1-3個J³取代之-SO₂-苯

基、 $-(\text{CO})\text{N}(\text{H})\text{SO}_2\text{-C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{SO}_2\text{-C}_1\text{-C}_6$ 鹵代烷基、視情況經1-3個 J^3 取代之 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{SO}_2\text{-C}_3\text{-C}_6$ 環烷基、視情況經1-3個 J^3 取代之 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{SO}_2\text{-4-6}$ 員雜環烷基、視情況經1-3個 J^3 取代之 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{SO}_2\text{-5-6}$ 員雜芳基、視情況經1-3個 J^3 取代之 $-\text{C}_0\text{-C}_2$ 伸烷基 $-\text{CH}(\text{苯基})_2$ 、視情況經1-3個 J^3 取代之 $-\text{C}_0\text{-C}_2$ 伸烷基 $-\text{CH}(\text{C}_3\text{-C}_6\text{環烷基})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{J}^1$ 、 CO_2J^2 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、視情況經1-3個鹵素取代之 $-\text{SO}_2\text{-C}_3\text{-C}_6$ 環烷基、 $-\text{CO}_2\text{-烷基}$ 、 COJ^1 、 $-\text{CO}_2\text{J}^2$ 、 $-\text{N}(\text{H})\text{SO}_2\text{-C}_1\text{-C}_4$ 烷基、視情況經1-3個 J^3 取代之 $-\text{N}(\text{H})\text{SO}_2\text{-C}_3\text{-C}_6$ 環烷基、 $-\text{N}(\text{H})\text{SO}_2\text{-C}_1\text{-C}_4$ 鹵代烷基或 $\text{C}(\text{NH}_2)=\text{N-T}$ ，條件係當 Z^5 附接至氮時， Z^5 不為 $-\text{N}(\text{H})\text{SO}_2\text{-C}_1\text{-C}_4$ 烷基、視情況經1-3個 J^3 取代之 $-\text{N}(\text{H})\text{SO}_2\text{-C}_3\text{-C}_6$ 環烷基或 $-\text{N}(\text{H})\text{SO}_2\text{-C}_1\text{-C}_4$ 鹵代烷基；且

T係 $\text{C}_1\text{-C}_2$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_2$ 鹵代烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_2$ 羥基烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_2$ 烷氧基或CN；

且每一 Z^6 獨立地係鹵基、 $\text{C}_1\text{-C}_2$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_2$ 鹵代烷基、CN、OH、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 環烷基、苯基或5-6員雜芳基，條件係僅一個 Z^6 可為OH。

【第6項】

如請求項4之化合物，其中：

R^4 及 R^5 當二者均存在時與其所附接之碳原子一起接合以形成4-6員碳環或含有1-2個氧原子之5-6員雜環，每一環視情況在其碳原子上經1-4個選自由以下組成之群之取代基取代：F、Cl、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CFH}_2$ 、 $-\text{CF}_2\text{H}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{O-CH}_3$ 、 $-\text{O-CFH}_2$ 、 $-\text{OCF}_2\text{H}$ 及 $-\text{OCF}_3$ ；

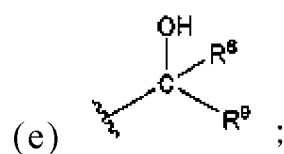
R^6 係F、Cl、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CFH}_2$ 、 $-\text{CF}_2\text{H}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{O-CH}_3$ 、 $-\text{O-CFH}_2$ 、 $-\text{OCF}_3$ 或環丙基；

R^7 係以下基團(a)、(b)、(c)或(e)中之一者：

(a) 環己烯基，其視情況經1-3個 Z^1 取代且視情況經1個 Z^4 取代；

(b) 6員含氮雜環烷基，其視情況經1-5個 Z^2 取代且視情況經1個 Z^5 取代；

(c) 含有1-2個氮原子之8員橋接雜環，該8員橋接雜環視情況經1個 Z^2 取代且視情況經1個 Z^5 取代；或



R^8 係H；

R^9 係 $-(CY_2)_{0-2}-R^{12}$ ；

或 R^8 及 R^9 與其所附接之碳原子一起接合以形成以下基團(a) - (e)中之一者：

(a) C_3 - C_6 環烷基，其視情況經1-6個 Z^2 取代且視情況經1個 Z^5 或1-2個 Z^6 取代；

(b) 4-6員含氮雜環烷基，其視情況經1-5個 Z^2 取代且視情況經1個 Z^5 取代；

(c) 螺環系統，其含有由一個共用螺碳原子接合之兩個 C_4 - C_6 環烷基，其中該螺環系統視情況經1-6個 Z^2 取代且視情況經1個 Z^5 或1-2個 Z^6 取代；

(d1) 螺環系統，其含有由一個共用螺碳原子接合之一個 C_4 - C_6 環烷基及一個4-6員含氮雜環烷基，其中該螺環系統視情況在其碳原子上經1-5個 Z^3 取代，且其中該螺環系統視情況經以下N-取代： C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵代烷基、 $-SO_2$ - C_1 - C_6 烷基、視情況經1-3個鹵素取代之 $-SO_2$ - C_3 - C_6 環烷基或-

SO₂-C₁-C₆鹵代烷基；或

(d2) 螺環系統，其含有一個C₄-C₆環烷基及一個含有-O-、-S-、-S(O)-或-S(O)₂-之4-6員雜環烷基，其中該螺環系統由一個共用螺碳原子接合，且其中該螺環系統視情況在其碳原子上經1-5個Z³取代；或

(e) 螺環系統，其含有由一個共用螺碳原子接合之一個C₄-C₆環烷基及一個7-10員橋接環，其中該螺環系統視情況經1個Z²取代；

R¹²係以下基團(a) - (e)中之一者：

(a) 飽和C₃-C₈環烷基，其視情況經1-6個Z²取代且視情況經1個Z⁵或1-2個Z⁶取代；

(b) C₅-C₆環烯基，其視情況經1-3個Z²取代且視情況經1個Z⁵取代；

(c) 4-6員含氮雜環烷基，其視情況經1-5個Z²取代且視情況經1個Z⁵取代；

(d) 苯基，其視情況經1-2個Z²取代；

(e1) 5-10員橋接碳環，其中該橋接碳環視情況經1個Z²取代；或

(e2) 6-9員橋接含氮雜環，其視情況經以下N-取代：C₁-C₃烷基、C₁-C₃鹵代烷基、-SO₂-C₁-C₃烷基、-SO₂-C₁-C₃鹵代烷基、-C(O)NR¹⁰R¹¹、-SO₂NR¹⁰R¹¹或視情況經1-3個鹵素取代之-SO₂-C₃-C₆環烷基；

每一Y獨立地係H、D、F、CH₃、-CFH₂、-CF₂H或-CF₃，或2個Y基團與其所附接之碳原子一起接合以形成視情況經1-2個F取代之C₃-C₄環烷基；且

每一Z⁶獨立地係F、C₁-C₂烷基、C₁-C₂鹵代烷基、CN、OH、C₃-C₆環烷基、苯基或6員雜芳基，條件係僅一個Z⁶可為OH。

【第7項】

如請求項4之化合物，其中：

R^5 及 R^6 當二者均存在時與其所附接之碳原子一起接合以形成4-6員碳環或含有1-2個氧原子之5-6員雜環，每一環視情況在其碳原子上經1-4個選自由以下組成之群之取代基取代：F、Cl、 $-CH_3$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCFH_2$ 及 $-OCF_3$ ；

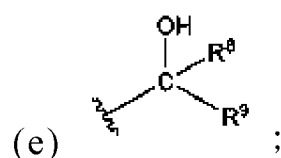
R^6 係F、Cl、 $-CH_3$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCFH_2$ 、 $-OCF_3$ 或環丙基；

R^7 係以下基團(a)、(b)、(c)或(e)中之一者：

(a) 環己烯基，其視情況經1-3個 Z^1 取代且視情況經1個 Z^4 取代；

(b) 6員含氮雜環烷基，其視情況經1-4個 Z^2 取代且視情況經1個 Z^5 取代；

(c) 含有1-2個氮原子之8員橋接雜環，該8員橋接雜環視情況經1個 Z^5 N-取代；或



R^8 係H；

R^9 係 $-(CY_2)_{0-2}-R^{12}$ ；

或 R^8 及 R^9 與其所附接之碳原子一起接合以形成以下基團(a) - (e)中之一者：

(a) C_3 - C_6 環烷基，其視情況經1-6個 Z^2 取代且視情況經1個 Z^5 或1-2個 Z^6 取代；

(b) 4-6員含氮雜環烷基，其視情況經1-5個 Z^2 取代且視情況經1個 Z^5 取代；

(c) 螺環系統，其含有由一個共用螺碳原子接合之兩個C₄-C₆環烷基，其中該螺環系統視情況經1-6個Z²取代且視情況經1個Z⁵或1-2個Z⁶取代；

(d1) 螺環系統，其含有由一個共用螺碳原子接合之一個C₄-C₆環烷基及一個4-6員含氮雜環烷基，其中該螺環系統視情況在其碳原子上經1-5個Z³取代，且其中該螺環系統亦可視情況經以下N-取代：C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵代烷基、-SO₂-C₁-C₆烷基、視情況經1-3個鹵素取代之-SO₂-C₃-C₆環烷基或-SO₂-C₁-C₆鹵代烷基；或

(d2) 螺環系統，其含有一個C₄-C₆環烷基及一個含有-O-、-S-、-S(O)-或-S(O)₂-之4-6員雜環烷基，其中該螺環系統由一個共用螺碳原子接合，且其中該螺環系統視情況在其碳原子上經1-5個Z³取代；或

(e) 螺環系統，其含有由一個共用螺碳原子接合之一個C₄-C₆環烷基及一個7-10員橋接環，其中該螺環系統視情況經1個Z²取代，

R¹²係以下基團(a) - (e)中之一者：

(a1) 飽和C₃-C₆環烷基，其視情況經1-5個Z²取代且視情況經1個Z⁵或1-2個Z⁶取代；

(a2) 立方烷；

(b) C₅-C₆環烯基，其視情況經1-3個Z²取代且視情況經1個Z⁵取代；

(c) 4-6員含氮雜環烷基，其視情況經1-5個Z²取代且視情況經1個Z⁵取代；

(d) 苯基，其視情況經1-2個Z²取代；或

(e) 5-10員橋接碳環，其中該橋接碳環視情況經1個Z²取代；

每一Y獨立地係H、F、CH₃、-CFH₂、-CF₂H或-CF₃，或2個Y基團與

其所附接之碳原子一起接合以形成環丙基或環丁基；

每一 Z^1 獨立地係CN、F、Cl、 C_1 - C_4 烷基或 C_1 - C_4 鹵代烷基；

每一 Z^2 獨立地係CN、F、Cl、 C_1 - C_4 烷基或 C_1 - C_4 鹵代烷基；

每一 Z^3 獨立地係CN、F、Cl、 C_1 - C_4 烷基或 C_1 - C_4 鹵代烷基；

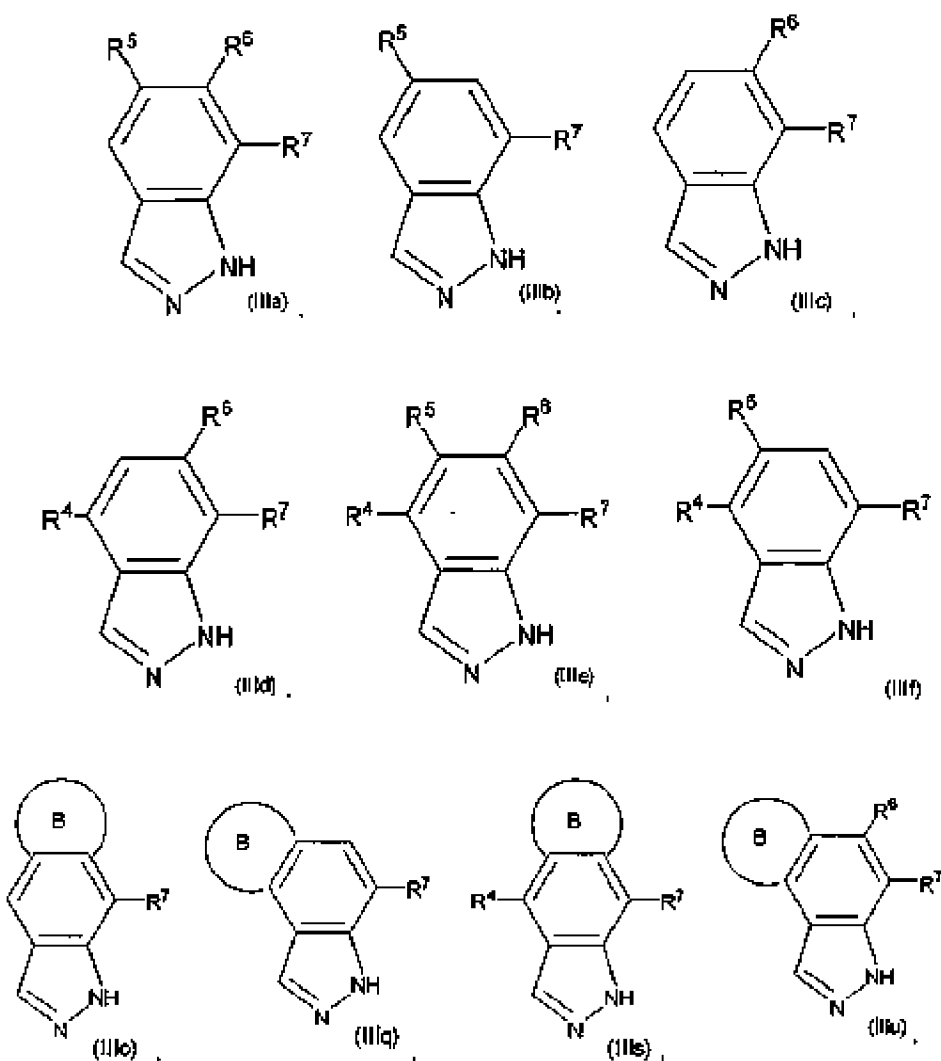
Z^4 係 $-SO_2-C_1-C_4$ 烷基、視情況經1-3個鹵素取代之 $-SO_2-C_3-C_6$ 環烷基、 $-SO_2-C_1-C_4$ 鹵代烷基、 $-N(H)SO_2-C_1-C_4$ 烷基、視情況經1-3個鹵素取代之 $-N(H)SO_2-C_3-C_6$ 環烷基或 $-N(H)SO_2-C_1-C_4$ 鹵代烷基；

Z^5 係 $-SO_2-C_1-C_4$ 烷基、 $SO_2-C_1-C_4$ 鹵代烷基、視情況經1-3個 J^3 取代之 $-SO_2-C_3-C_6$ 環烷基、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-CO_2$ -烷基、 COJ^1 、 CO_2J^2 、 $-N(H)SO_2-C_1-C_4$ 烷基、視情況經1-3個 J^3 取代之 $-N(H)SO_2-C_3-C_6$ 環烷基或 $-N(H)SO_2-C_1-C_4$ 鹵代烷基，條件係當 Z^5 附接至氮時， Z^5 不為 $-N(H)SO_2-C_1-C_4$ 烷基或視情況經1-3個鹵素取代之 $-N(H)SO_2-C_3-C_6$ 環烷基；且

每一 Z^6 獨立地係F、視情況經1-3個F取代之 CH_3 、CN、OH、 C_3 - C_4 環烷基、苯基或6員雜芳基，條件係僅一個 Z^6 可為OH。

【第8項】

如請求項**1至4**中任一項之化合物，其具有下式中之任一者：



或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構物、異構物或氘化類似物，其中：

R⁴、R⁵及R⁶各自獨立地係F、Cl、-CH₃、-CFH₂、-CF₂H、-CF₃、-OCH₃、-OCFH₂、-OCF₂H或-OCF₃；

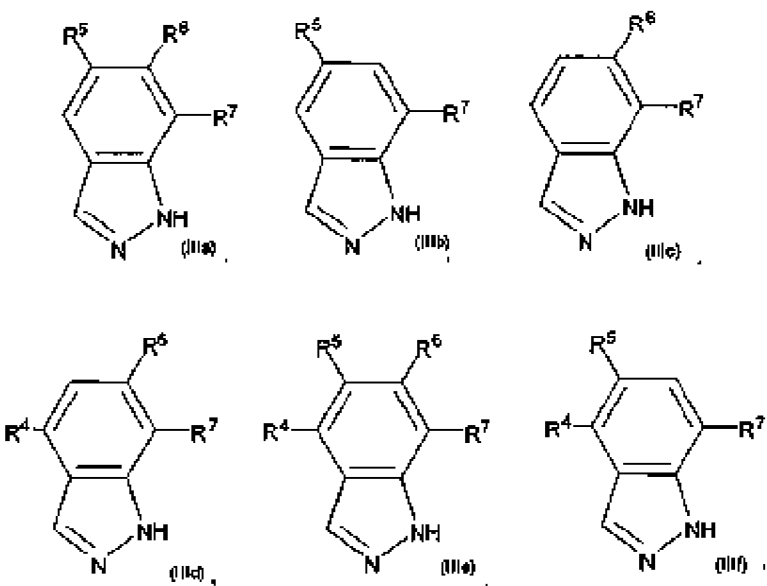
環B係4-6員碳環或含有1-2個氧原子之5員雜環，其中每一環視情況在其碳原子上經1-4個選自由以下組成之群之取代基取代：F、Cl、-CH₃、-CFH₂、-CF₂H、-CF₃、-OCH₃、-OCFH₂、-OCF₂H及-OCF₃。

【第9項】

如前述請求項中任一項之化合物，，其中R⁴係H；R⁵係Cl；且R⁶係H、Cl或F。

【第10項】

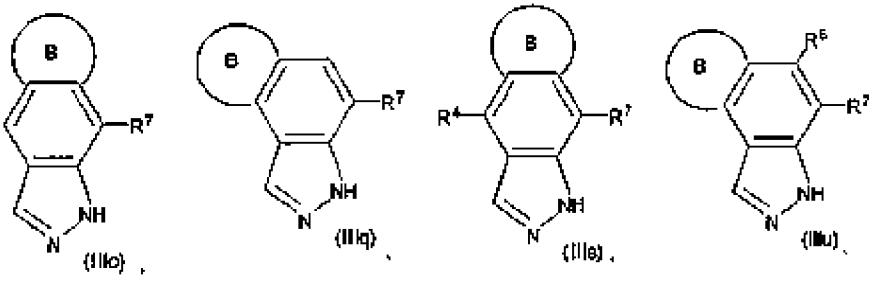
如請求項8之化合物，其具有下式中之一者：



或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構物、異構物或氘化類似物。

【第11項】

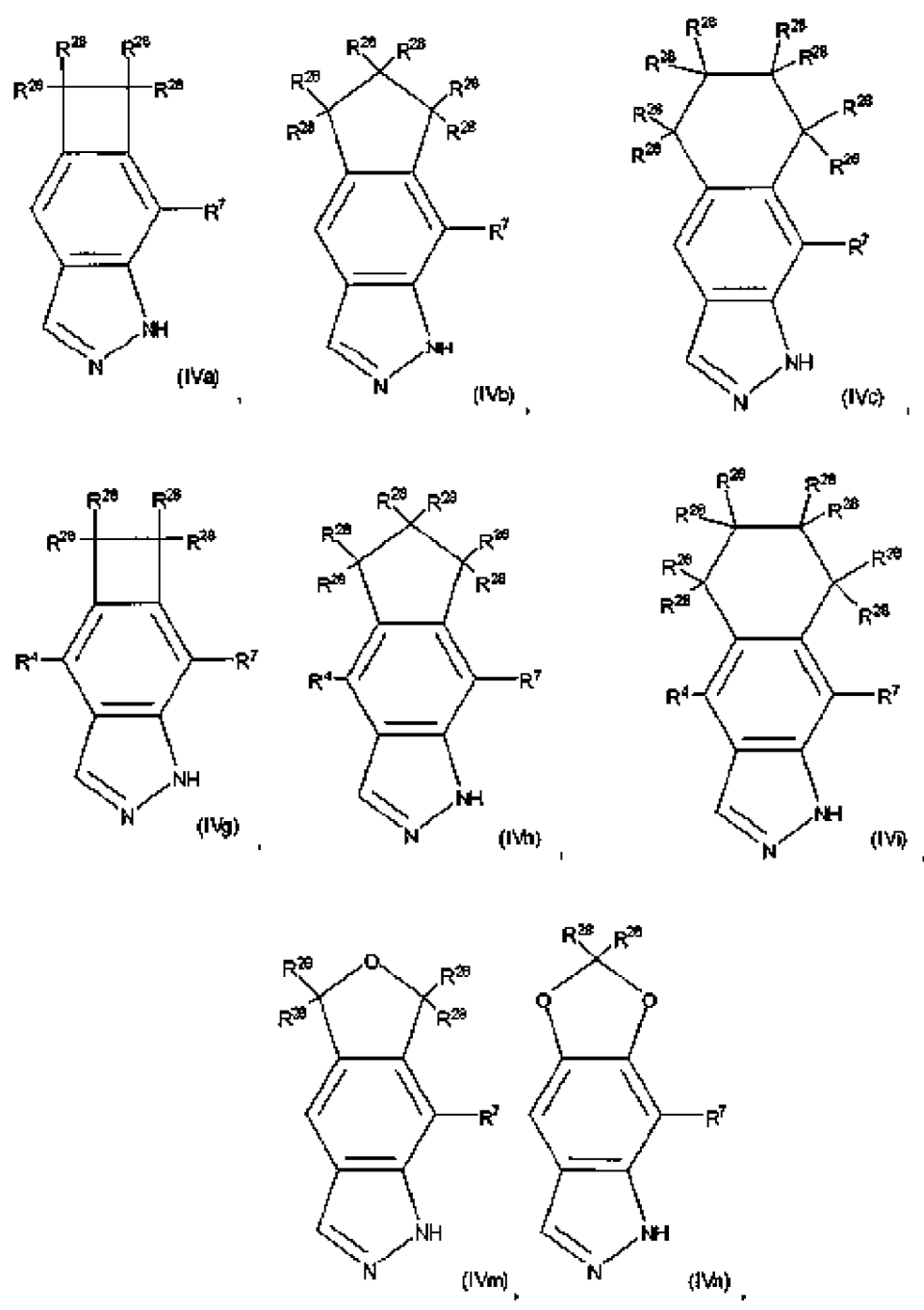
如請求項8之化合物，其具有下式中之一者：



或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構物、異構物或氘化類似物。

【第12項】

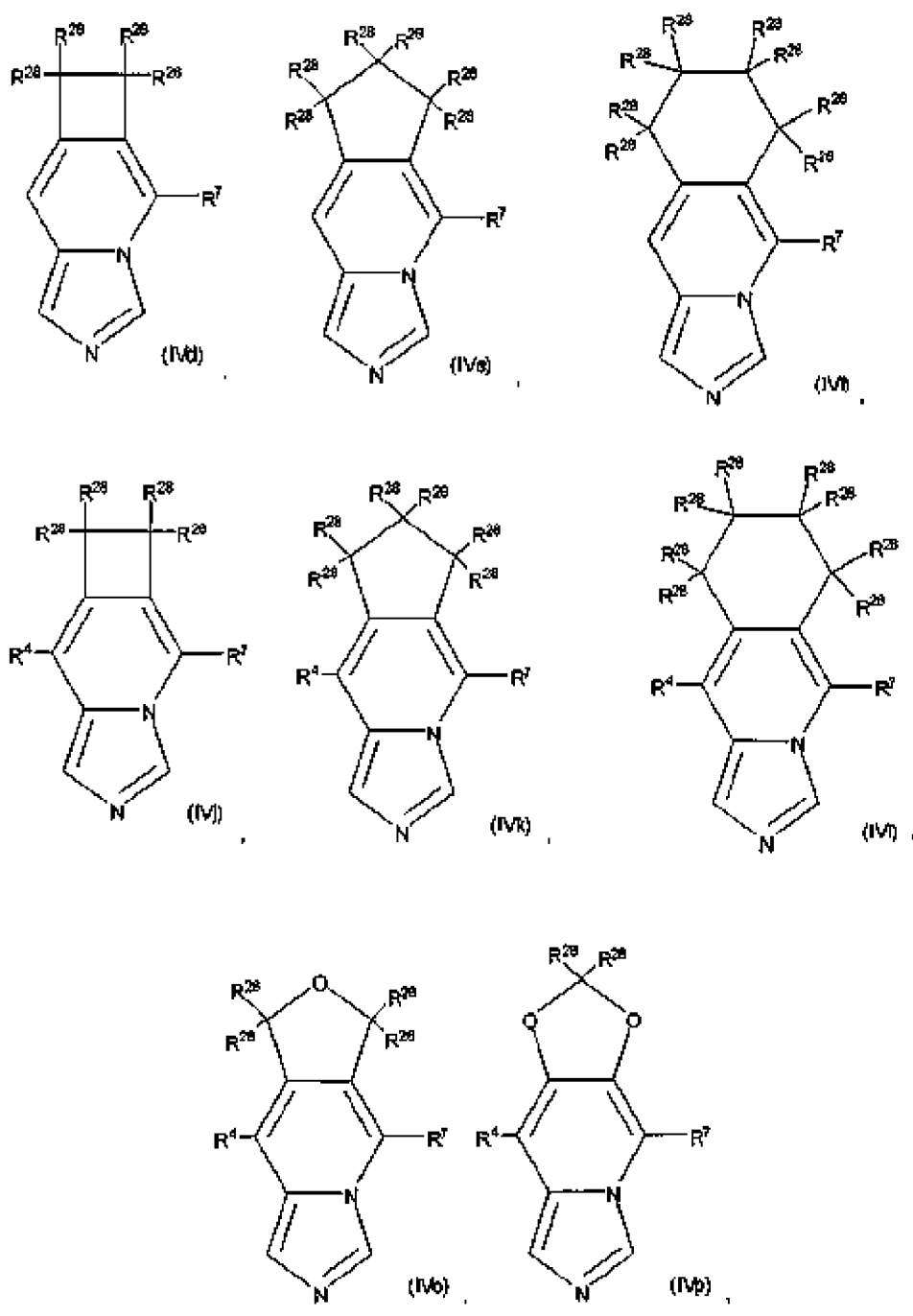
如請求項11之化合物，其具有下式中之一者：



或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構物、異構物或氘化類似物，其中每一R²⁸獨立地係H、F、Cl、-CH₃、-CFH₂、-CF₂H或-CF₃，條件係每一式中不多於三個R²⁸基團不為H。

【第13項】

如請求項1之化合物，其具有下式其中之一者：



或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構物、異構物或氘化類似物，其中每一 R^{28} 獨立地係H、F、Cl、 $-CH_3$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2H$ 或 $-CF_3$ ，條件係每一式中不多於三個 R^{28} 基團不為H。

【第14項】

如前述請求項中任一項之化合物，其中 Z^5 係：

$-C(O)-O-CH_3$ 、 $-C(O)-O-CH_2CH_3$ 、 $C(O)-O-C(CH_3)_3$ 、 $-C(O)-O-$

CH₂CF₃、-C(O)-O-CH₂CH₃、-C(O)-O-(CH₂)₂CH₃、-C(O)-O-CH(CH₃)₂、-C(O)-O-C(CH₃)₃、-C(O)-O-CH₂CH(CH₃)₂、-C(O)-O-環丙基、-C(O)-O-環丁基、-C(O)-O-環戊基、-C(O)-O-環己基、-C(O)-N(H)-SO₂-CH₃、-C(O)-N(H)-SO₂-CH₂CF₃、-C(O)-N(H)-SO₂-CH₂CH₃、-C(O)-N(H)-SO₂-(CH₂)₂CH₃、-C(O)-N(H)-SO₂-CH(CH₃)₂、-C(O)-N(H)-SO₂-C(CH₃)₃、-C(O)-N(H)-SO₂-CH₂CH(CH₃)₂、-C(O)-N(H)-SO₂-環丙基、-C(O)-N(H)-SO₂-環丁基、-C(O)-N(H)-SO₂-環戊基、-C(O)-N(H)-SO₂-環己基、-C(O)-N(H)-SO₂-苯基、-C(O)-N(H)-SO₂-四氫-2H-吡喃、-C(O)-N(H)-SO₂-四氫-2H-噻喃、-C(O)-N(H)-SO₂-六氫吡啶基、-C(O)-N(H)-SO₂-六氫吡嗪基、-C(O)-N(H)-SO₂-吡啶基、-C(O)-N(H)-SO₂-異噁唑基、-C(O)-N(H)-SO₂-噻吩基、-SO₂-CH₃、-SO₂-CH₂CH₃、-SO₂-CH₂CF₃、-SO₂-(CH₂)₂-CH₃、-SO₂-CH(CH₃)₂、-SO₂-CH₂CH(CH₃)₂、-SO₂-環丙基、-SO₂-環丁基、-SO₂-環戊基、-SO₂-環己基、-SO₂-苯基、-SO₂-四氫-2H-吡喃、-SO₂-四氫-2H-噻喃、-SO₂-吡啶基、-SO₂-異噁唑、-SO₂-噻吩、-C(O)-CH₂-OH、-C(O)(CH₂)₂-OH、-C(O)CH₂-C(CH₃)₂-OH、-CH(苯基)₂、-CH(環烷基)₂、-SO₂-N(CH₃)₂、-C(O)CH₃、-C(O)CH₂CH₃、-C(O)CH₂CF₃、-C(O)(CH₂)₂CH₃、-C(O)CH(CH₃)₂、-C(O)C(CH₃)₃、-C(O)CH₂CH(CH₃)₂、-C(O)-環丙基、-C(O)-環丁基、-C(O)-環戊基、-C(O)-環己基、-C(O)-苯基、-C(O)-四氫-2H-吡喃、-C(O)-四氫-2H-噻喃基、-C(O)-六氫吡啶基、-C(O)-六氫吡嗪基、-C(O)-吡啶基、-C(O)-異噁唑基、-C(O)-噻吩基、-C(O)N(H)CH₃、-C(O)N(H)-CH₂CF₃、-C(O)-N(H)-CH₂CH₃、-C(O)N(H)-(CH₂)₂CH₃、-C(O)-N(H)-CH(CH₃)₂、-C(O)-N(H)-C(CH₃)₃、-C(O)-N(H)-CH₂CH(CH₃)₂、C(O)-N(H)-環丙基、-

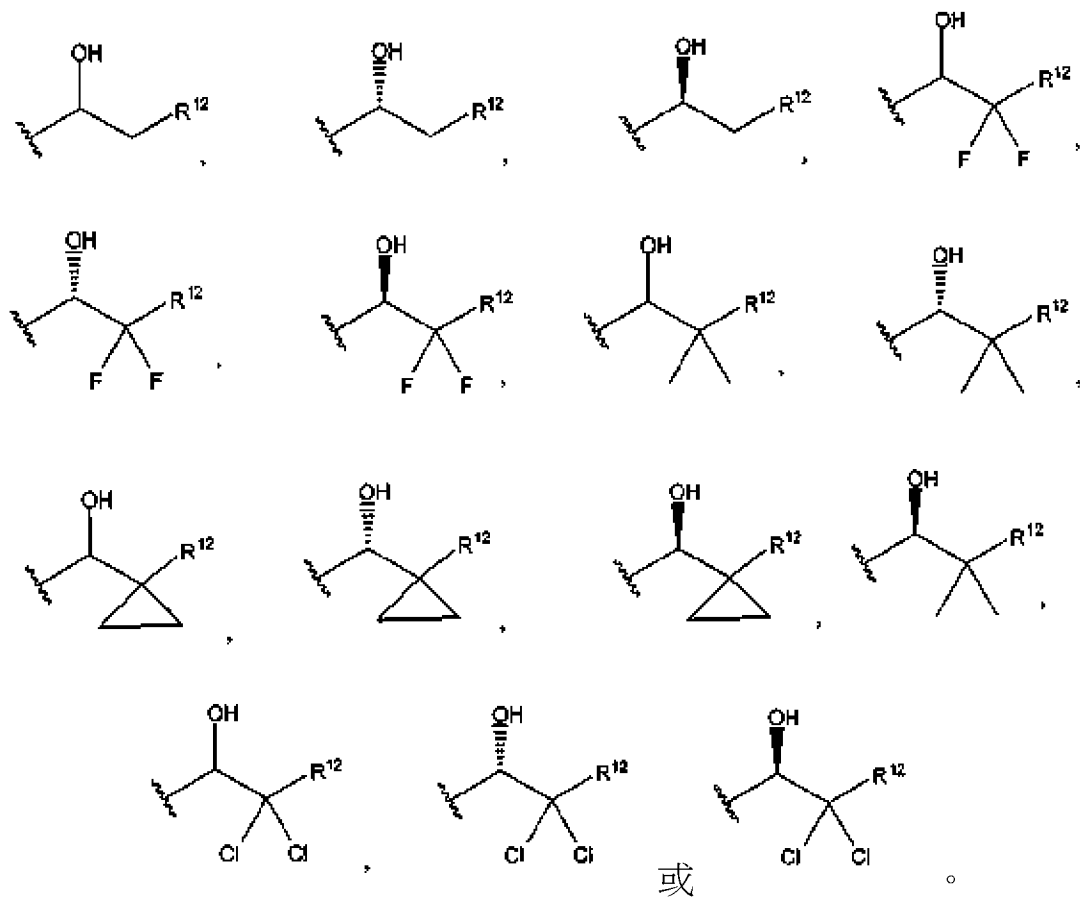
C(O)-N(H)-環丁基、-C(O)-N(H)-環戊基、-C(O)-N(H)-環己基、-C(O)-N(H)-苯基、-C(O)-N(H)-雜環烷基、C(O)-N(H)-四氫-2H-吡喃、C(O)-N(H)-四氫-2H-噻喃、C(O)-N(H)-六氫吡啶基、C(O)-N(H)-六氫吡嗪基、-C(O)-N(H)-吡啶基、-C(O)-N(H)-異噁唑、-C(O)-N(H)-噻吩，其中Z⁵之環烷基、雜環烷基、苯基或雜芳基部分可視情況經1-3個獨立地選自由以下組成之群之取代基取代：F、Cl、CN或CH₃、CF₃、OH、OCH₃及OCF₃。

【第15項】

如請求項**1至13**中任一項之化合物，其中R¹¹係-(CH₂)₂-CF₃、CH₂-CF₃、CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂-CH₃、-CH(CH₃)₂、-C(CH₃)₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)-苯基、-C(O)-N(H)丙基、-C₃-C₆環烷基、視情況經0-2個J³取代之苯基、-(CH₂)₀₋₁環丙基、-(CH₂)₀₋₁環丁基、-(CH₂)₀₋₁環戊基、-(CH₂)₀₋₁環己基、-(CH₂)₀₋₁四氫-2H-噻喃1,1-二氧化物、-(CH₂)₀₋₁四氫-2H-吡喃、-(CH₂)₀₋₁氧雜環丁烷、-(CH₂)₀₋₁嗎啉基、-(CH₂)₀₋₁硫嗎啉基1,1-二氧化物、-(CH₂)₀₋₁異噁唑啉1,1-二氧化物、CH₃-CN、甲氧基甲基、甲氧基丙基、甲氧基乙基、嗎啉基、吡啶基、視情況經1-3個甲基取代之-C(O)異噁唑基、視情況經1-3個F取代之苯基、Cl、烷氧基、CN、視情況經1-3個獨立地選自由F、Cl、烷氧基及CN組成之群之取代基取代之-SO₂-苯基。

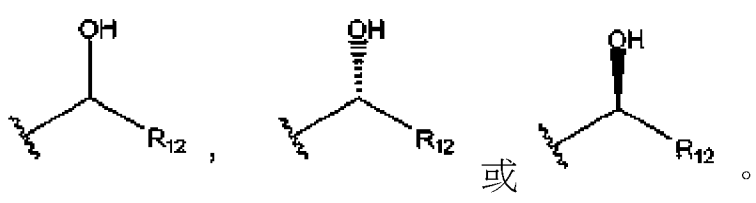
【第16項】

如請求項**1至15**中任一項之化合物，其中R⁷係：



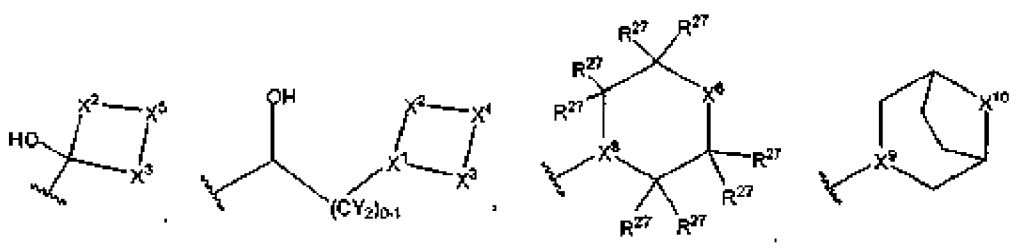
【第17項】

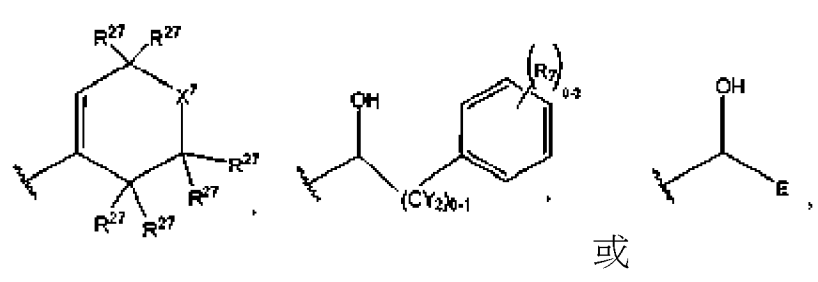
如請求項1至15中任一項之化合物，其中R⁷係：



【第18項】

如請求項1至5或8至13中任一項之化合物，其中R⁷係以下基團中之一者：

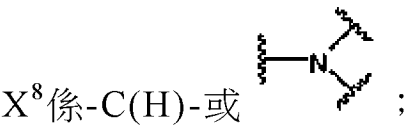




其中：

E係二環[2.2.2]辛烷-1-基、二環[2.2.1]庚-1-基、1-氟二環[2.2.2]辛-1-基、(1r,2R,4S,5r,6R,8S)-四環[3.3.1.0^{2,4}.0^{6,8}]壬-9-基、(1s,5s)-二環[3.3.1]壬-9-基、立方烷-1-基、二環[1.1.1]戊-2-基、金剛烷基、(1R,5S)-8-氮雜二環[3.2.1]辛基、(1R,5S)-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛基或(1R,5S)-3-氮雜二環[3.2.1]辛烷；

- X¹係-CR¹³-；
- X²係-C(R¹⁴)₂-或-C(R¹⁴)₂-C(R¹⁴)₂-；
- X³係-C(R¹⁴)₂-或-C(R¹⁴)₂-C(R¹⁴)₂-；
- X⁴係-N(R¹⁵)-或-C(R¹⁶)(R¹⁷)-；
- X⁵係-N(R¹⁸)-或-C(R¹⁹)(R²⁰)-；
- X⁶係-N(R²¹)-、-O-或-C(R²²)(R²³)-；
- X⁷係N-C(R²⁵)(R²⁶)-；



- X⁹係CH或N；
- X¹⁰係CH₂、CH(CH₃)、CHF、CHCl或NR²¹；
- R¹⁰係H、C₁-C₃烷基或C₁-C₃鹵代烷基；

R¹¹係H、C₁-C₃烷基、C₁-C₃鹵代烷基、C₁-C₄氰基烷基、C₂-C₄炔基、-C₁-C₄伸烷基-C(O)-NH₂、-C₁-C₄伸烷基-C(O)-N(H)-C₁-C₄烷基、-

C₁-C₄伸烷基-C(O)-N(C₁-C₄烷基)₂、-C₀-C₄伸烷基-C(O)-O-C₁-C₄烷基、C₁-C₄羥基烷基、視情況經1-4個J³取代之-C₀-C₃伸烷基-C₃-C₆環烷基、視情況經1-3個J³取代之-C₀-C₄伸烷基-苯基、視情況經1-3個J³取代之-C₁-C₃伸烷基-SO₂-苯基、-C₁-C₃伸烷基-SO₂-C₁-C₆烷基、-C₁-C₃伸烷基-NH-SO₂-C₁-C₆烷基、-C₁-C₄伸烷基-C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄烷氧基羰基、視情況經1-3個J³取代之-C₀-C₄伸烷基-C₃-C₆環烷基、視情況經1-3個J³取代之-C₀-C₄伸烷基-C₃-C₆雜環烷基、視情況經1-3個J³取代之-C₀-C₄伸烷基-5-6員雜芳基或視情況經1-3個J³取代之-C(O)-苯基；

R¹³係H、F、CH₃、CFH₂、CF₂H或CF₃；

每一R¹⁴獨立地係H、鹵素、CH₃、-CFH₂、-CF₂H或-CF₃，條件係不多於四個R¹⁴不為H；

R¹⁵係C₁-C₂伸烷基-C₁-C₂烷氧基、視情況經1-3個J³取代之-C₀-C₁烷基-苯基、-SO₂-C₁-C₄烷基、-SO₂-C₁-C₄鹵代烷基、視情況經1-3個J³取代之-SO₂-C₃-C₆環烷基、視情況經1-3個J³取代之-SO₂-5-6員雜環烷基、視情況經1-3個J³取代之-SO₂-5-6員雜芳基、視情況經1-3個J³取代之-SO₂-苯基、-(CO)N(H)SO₂-C₁-C₆烷基、-C(O)N(H)SO₂-C₁-C₆鹵代烷基、視情況經1-3個J³取代之-C(O)N(H)SO₂-C₃-C₆環烷基、視情況經1-3個J³取代之-C(O)N(H)SO₂-4-6員雜環烷基、視情況經1-3個J³取代之-C(O)N(H)SO₂-5-6員雜芳基、視情況經1-3個J³取代之-C₀-C₂伸烷基-CH(苯基)₂、視情況經1-3個J³取代之-C₀-C₂伸烷基-CH(C₃-C₆環烷基)₂、-C(O)NR¹⁰R¹¹、-C(O)J¹、CO₂J²、-SO₂NR¹⁰R¹¹、視情況經1-3個鹵素取代之-SO₂-C₃-C₆環烷基、-CO₂-烷基、COJ¹、-CO₂J²或-C(NW₂)=N-T，

R¹⁶係H、鹵素、CN、OH、環丙基、環丁基、C₁-C₄烷基或C₁-C₄鹵

代烷基；

R^{17} 係H、鹵素、CN、OH、環丙基、環丁基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 鹵代烷基、 SO_2 - C_1 - C_4 烷基、 SO_2 - C_1 - C_4 鹵代烷基、視情況經1-3個鹵素取代之 $-SO_2$ - C_3 - C_6 環烷基、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-CO_2$ -烷基、 COJ^1 、 CO_2J^2 、 $-N(H)SO_2$ - C_1 - C_4 烷基、視情況經1-3個鹵素取代之 $-N(H)SO_2$ - C_3 - C_6 環烷基或 $-N(H)SO_2$ - C_1 - C_4 鹵代伸烷基；

或 R^{16} 及 R^{17} 與其所附接之碳原子一起接合以形成以下基團(a) - (c)中之一者：

(a) C_3 - C_6 環烷基，其視情況經1-6個獨立地選自由以下組成之群之基團取代：CN、F、 C_1 - C_4 烷基及 C_1 - C_4 鹵代烷基，且其中該 C_3 - C_6 環烷基視情況經以下取代： $-N(H)SO_2$ - C_1 - C_3 烷基、視情況經1-3個鹵素取代之 $-N(H)SO_2$ - C_3 - C_6 環烷基或 $-N(H)SO_2$ - C_1 - C_3 鹵代烷基；

(b) 4-6員含氮雜環烷基，其視情況在其碳原子上經1-4個獨立地選自由以下組成之群之基團取代：CN、F、 C_1 - C_4 烷基及 C_1 - C_4 鹵代烷基，且其中該含氮雜環烷基視情況經以下N-取代： $-SO_2$ - C_1 - C_3 烷基、視情況經1-3個鹵素取代之 $-SO_2$ - C_3 - C_6 環烷基或 $-SO_2$ - C_1 - C_3 鹵代烷基；或

(c) 含有-O-、-S-、-SO-或 SO_2 -之4-6員雜環烷基，其中該4-6員雜環烷基視情況在其碳原子上經1-3個獨立地選自由以下組成之群之基團取代：CN、F、 C_1 - C_4 烷基及 C_1 - C_4 鹵代烷基；

每一Y獨立地係H、F、 CH_3 、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2H$ 或 $-CF_3$ ，或兩個Y基團與其所附接之碳原子一起接合以形成環丙基或環丁基；

R^{18} 係H、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 鹵代烷基、 $-SO_2$ - C_1 - C_4 烷基、視情況經1-3個鹵素取代之 $-SO_2$ - C_3 - C_6 環烷基、 $-SO_2$ - C_1 - C_4 鹵代烷基、視情況經1-3

個鹵素取代之 C_3 - C_6 環烷基、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-CO_2$ -烷基、 COJ^1 或 CO_2J^2 ；

R^{19} 係H、鹵素、CN、OH、環丙基、環丁基、 C_1 - C_4 烷基或 $-C_1$ - C_4 鹵代烷基；

R^{20} 係H、鹵素、CN、OH、環丙基、環丁基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 鹵代烷基、 $-SO_2$ - C_1 - C_4 烷基、 SO_2 - C_1 - C_4 鹵代烷基、視情況經1-3個鹵素取代之 $-SO_2$ - C_3 - C_6 環烷基、 $-CO_2$ -烷基、 COJ^1 、 CO_2J^2 、 $-N(H)SO_2$ - C_1 - C_4 烷基、視情況經1-3個鹵素取代之 $-N(H)SO_2$ - C_3 - C_6 環烷基或 $-N(H)SO_2$ - C_1 - C_4 鹵代烷基；

或 R^{19} 及 R^{20} 與其所附接之碳原子一起接合以形成以下基團(a) - (d)中之一者：

(a) C_3 - C_6 環烷基，其視情況經1-4個獨立地選自由以下組成之群之基團取代：CN、F、 C_1 - C_4 烷基及 C_1 - C_4 鹵代烷基，且其中該 C_3 - C_6 環烷基視情況經以下取代： $-N(H)SO_2$ - C_1 - C_3 烷基、 $-N(H)SO_2$ - C_1 - C_3 鹵代烷基或視情況經1-3個鹵素取代之 $-N(H)SO_2$ - C_3 - C_6 環烷基；

(b) 4-6員含氮雜環烷基，其視情況在其碳原子上經1-3個獨立地選自由以下組成之群之基團取代：CN、F、 C_1 - C_4 烷基及 C_1 - C_4 鹵代烷基，且其中該含氮雜環烷基亦可視情況經以下N-取代： $-SO_2$ - C_1 - C_3 烷基、 $-SO_2$ - C_1 - C_3 鹵代烷基或視情況經1-3個鹵素取代之 $-SO_2$ - C_3 - C_6 環烷基；

(c) 含有-O-、-S-、-SO-或 SO_2 -之4-6員雜環烷基，其中該4-6員雜環烷基視情況在其碳原子上經1-3個獨立地選自由以下組成之群之基團取代：CN、F、 C_1 - C_4 烷基及 C_1 - C_4 鹵代烷基；或

(d) 7-10員橋接環；

R^{21} 係 C_1 - C_3 伸烷基- C_1 - C_3 烷氧基、視情況經1-3個 J^3 取代之 $-C_0$ - C_2 伸

烷基-苯基、 $-\text{SO}_2\text{-C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-\text{SO}_2\text{-C}_1\text{-C}_6$ 鹵代烷基、視情況經1-3個 J^3 取代之 $-\text{SO}_2\text{-C}_3\text{-C}_6$ 環烷基、視情況經1-3個 J^3 取代之 $-\text{SO}_2\text{-C}_5\text{-C}_6$ 雜環烷基、視情況經1-3個 J^3 取代之 $-\text{SO}_2\text{-5-6員雜芳基}$ 、視情況經1-3個 J^3 取代之 $-\text{SO}_2\text{-苯基}$ 、 $-(\text{CO})\text{N}(\text{H})\text{SO}_2\text{-C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{SO}_2\text{-C}_1\text{-C}_6$ 鹵代烷基、視情況經1-3個 J^3 取代之 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{SO}_2\text{-C}_3\text{-C}_6$ 環烷基、視情況經1-3個 J^3 取代之 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{SO}_2\text{-4-6員雜環烷基}$ 、視情況經1-3個 J^3 取代之 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{SO}_2\text{-5-6員雜芳基}$ 、視情況經1-3個 J^3 取代之 $-\text{C}_0\text{-C}_2$ 伸烷基- $\text{CH}(\text{苯基})_2$ 、視情況經1-3個 J^3 取代之 $-\text{C}_0\text{-C}_2$ 伸烷基- $\text{CH}(\text{C}_3\text{-C}_6\text{環烷基})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{J}^1$ 、 CO_2J^2 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、視情況經1-3個鹵素取代之 $-\text{SO}_2\text{-C}_3\text{-C}_6$ 環烷基、 $-\text{CO}_2\text{-烷基}$ 、 COJ^1 、 $-\text{CO}_2\text{J}^2$ ；

R^{22} 係H、鹵素、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 鹵代烷基；

R^{23} 係H、鹵素、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 鹵代烷基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SO}_2\text{-C}_1\text{-C}_4$ 烷基、 $\text{SO}_2\text{-C}_1\text{-C}_4$ 鹵代烷基、視情況經1-3個鹵素取代之 $-\text{SO}_2\text{-C}_3\text{-C}_6$ 環烷基、 $-\text{CO}_2\text{-烷基}$ 、 COJ^1 、 CO_2J^2 、 $-\text{N}(\text{H})\text{SO}_2\text{-C}_1\text{-C}_4$ 烷基、視情況經1-3個鹵素取代之 $-\text{N}(\text{H})\text{SO}_2\text{-C}_3\text{-C}_6$ 環烷基或 $-\text{N}(\text{H})\text{SO}_2\text{-C}_1\text{-C}_4$ 鹵代烷基；

R^{25} 係H、鹵素、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 鹵代烷基；

R^{26} 係H、鹵素、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 鹵代烷基、 CN 、 $-\text{N}(\text{H})\text{SO}_2\text{-C}_1\text{-C}_4$ 烷基、 $-\text{N}(\text{H})\text{SO}_2\text{-C}_1\text{-C}_4$ 鹵代烷基、視情況經1-3個鹵素取代之 $-\text{N}(\text{H})\text{SO}_2\text{-C}_3\text{-C}_6$ 環烷基或視情況經1-3個鹵素取代之 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 環烷基；

每一 R^{27} 獨立地係H、F、Cl、 CH_3 、 $-\text{CFH}_2$ 、 $-\text{CF}_2\text{H}$ 或 $-\text{CF}_3$ ，條件係不多於四個 R^{27} 不為H；

每一W獨立地係H、烷基或鹵代烷基；

T係烷基、鹵代烷基、羥基烷基、烷氧基或CN；

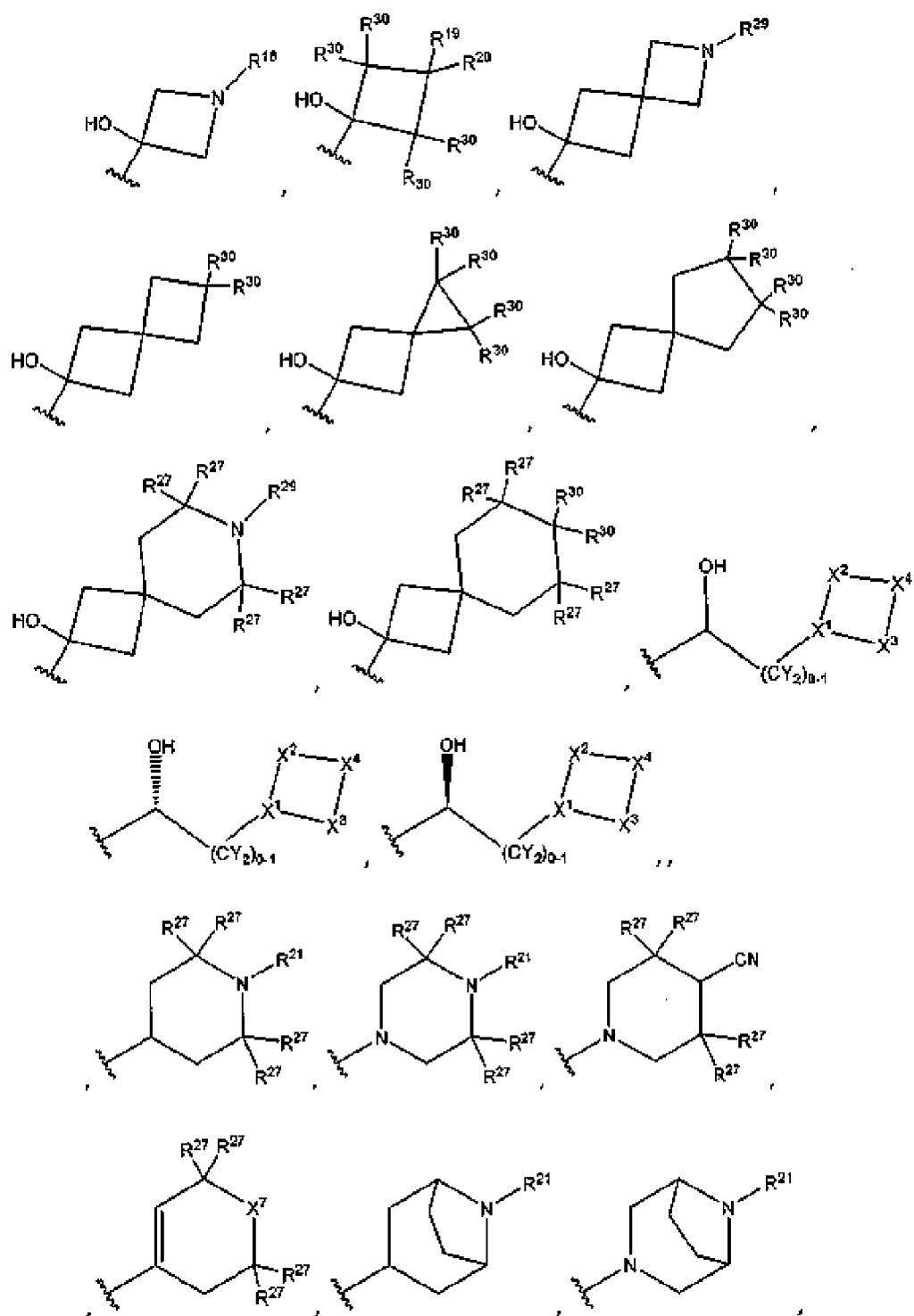
J^1 係 C_1 - C_4 烷基、 $-C_1$ - C_4 伸烷基- C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 氰基烷基、 C_1 - C_4 羥基烷基、視情況經1-3個 J^3 取代之 C_0 - C_3 伸烷基- C_3 - C_6 環烷基、視情況經1-3個 J^3 取代之 C_0 - C_3 伸烷基-苯基、視情況經1-3個 J^3 取代之 $-C_0$ - C_3 伸烷基-5-6員雜芳基、視情況經1-3個 J^3 取代之 $-C_0$ - C_3 伸烷基-4-6員雜環烷基；

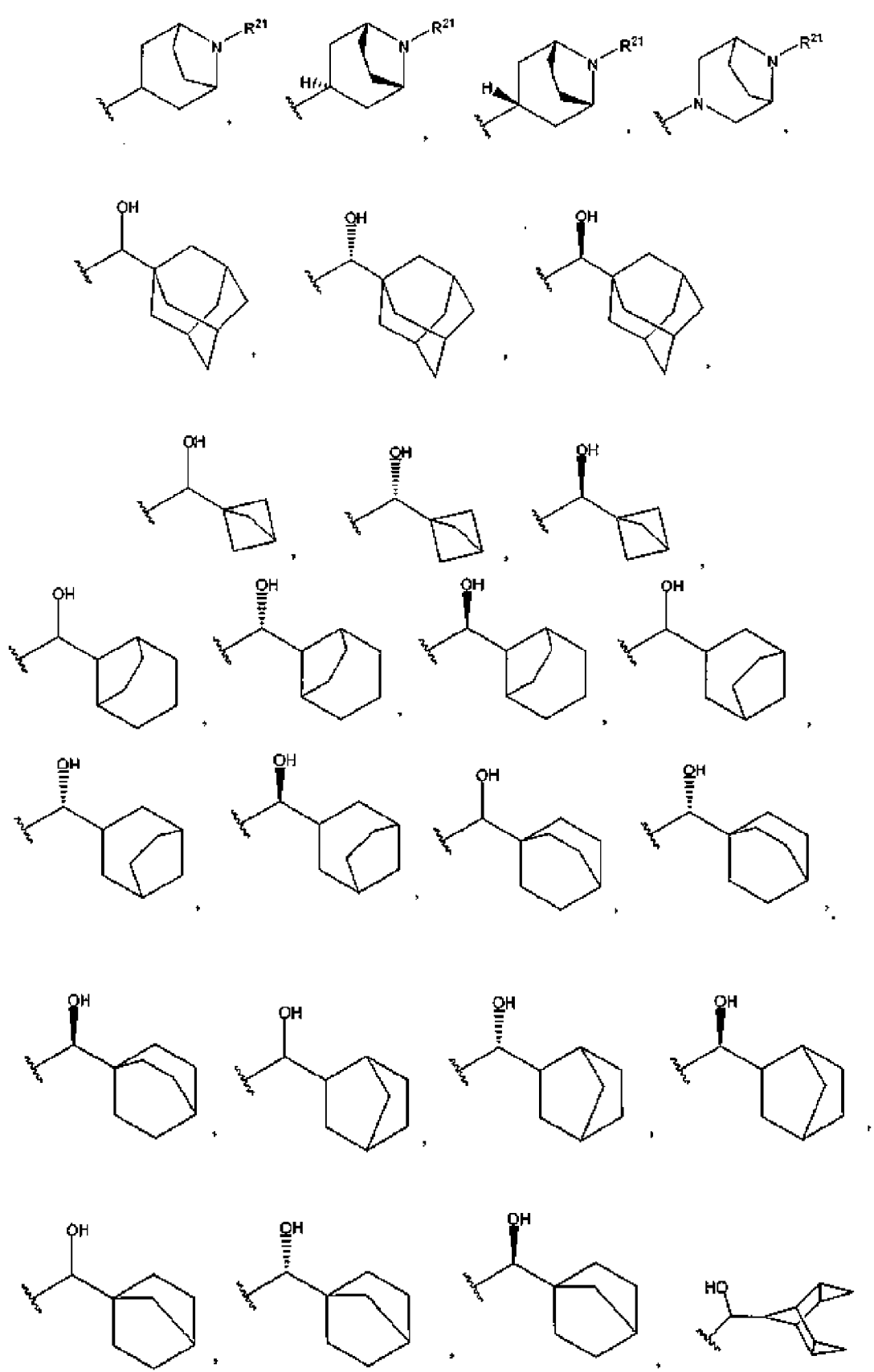
J^2 係H、 C_1 - C_4 烷基或 C_1 - C_4 鹵代烷基；且

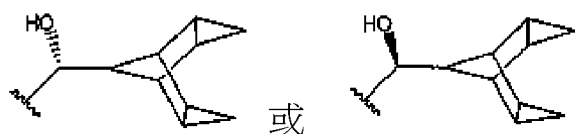
每一 J^3 獨立地係鹵素、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 鹵代烷基、OH、視情況經1-3個鹵素取代之 C_1 - C_4 烷氧基、CN、4-6員雜環烷基、 $-S(O)_2$ - C_1 - C_4 烷基、 $-NH_2$ 、 $-N(H)$ - C_1 - C_4 烷基、 $-N(C_1-C_4\text{烷基})_2$ ，條件係當 J^3 附接至氮時， J^3 不為鹵素、OH、CN、 NH_2 、 $-N(H)$ - C_1 - C_4 烷基或 $-N(C_1-C_4\text{烷基})_2$ 。

【第19項】

如請求項18之化合物，其中 R^7 係以下基團中之一者：







其中：

每一Y獨立地係H、F、CH₃、-CFH₂、-CF₂H或-CF₃，或兩個Y基團與其所附接之碳原子一起接合以形成環丙基或環丁基；

X⁷係N-C(R²⁵)(R²⁶)-；

R¹⁰係H、C₁-C₂烷基或C₁-C₂鹵代烷基；

R¹¹係H、C₁-C₃烷基、C₁-C₃鹵代烷基、C₁-C₄氰基烷基、C₂-C₄炔基、-C₁-C₄伸烷基-C(O)-NH²、-C₁-C₄伸烷基-C(O)-N(H)-C₁-C₄烷基、-C₁-C₄伸烷基-C(O)-N(C₁-C₄烷基)₂、-C₀-C₄伸烷基-C(O)-O-C₁-C₄烷基、C₁-C₄羥基烷基、視情況經1-3個J³取代之-C₀-C₄伸烷基-苯基、視情況經1-2個J³取代之-C₁-C₃伸烷基-SO₂-苯基、-C₁-C₃伸烷基-SO₂-C₁-C₆烷基、-C₁-C₃伸烷基-NH-SO₂-C₁-C₆烷基、-C₁-C₄伸烷基-C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄烷氧基羰基、視情況經1-2個J³取代之-C₀-C₄伸烷基-C₃-C₆環烷基、視情況經1-2個J³取代之-C₀-C₄伸烷基-C₃-C₆雜環烷基、視情況經1-2個J³取代之-C₀-C₄伸烷基-5-6員雜芳基或視情況經1-2個J³取代之-C(O)-苯基；

R¹⁸係H、C₁-C₃烷基、C₁-C₃鹵代烷基、-SO₂-C₁-C₃烷基、視情況經1-3個F取代之-SO₂-C₃-C₆環烷基、-C(O)NR¹⁰R¹¹、-CO₂-烷基、COJ¹、CO₂J²、-SO₂-C₁-C₃氟烷基或視情況經1-3個F取代之C₃-C₆環烷基；SO₂-C₁-C₄烷基、SO₂-C₁-C₄鹵代烷基、視情況經1-3個鹵素取代之-SO₂-C₃-C₆環烷基，

R¹⁹係H、F、CN、環丙基、環丁基、C₁-C₃烷基或-C₁-C₃氟烷基；

R²⁰係H、F、CN、環丙基、環丁基、C₁-C₃烷基、C₁-C₃氟烷基、-

$\text{N(H)SO}_2\text{-C}_1\text{-C}_6$ 烷基、視情況經1-3個鹵素取代之 $\text{-N(H)SO}_2\text{-C}_3\text{-C}_6$ 環烷基、 $\text{-N(H)SO}_2\text{-C}_1\text{-C}_4$ 氟烷基或視情況經1-3個F取代之 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 環烷基；

或 R^{19} 及 R^{20} 與其所附接之碳原子一起接合以形成以下基團(a) - (d)中之一者：

(a) $\text{C}_3\text{-C}_6$ 環烷基，其視情況經1-4個獨立地選自由以下組成之群之基團取代： CN 、 F 、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基及 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 鹵代烷基，且其中該 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 環烷基視情況經以下取代： $\text{-N(H)SO}_2\text{-C}_1\text{-C}_3$ 烷基、 $\text{-N(H)SO}_2\text{-C}_1\text{-C}_3$ 鹵代烷基或視情況經1-3個鹵素取代之 $\text{-N(H)SO}_2\text{-C}_3\text{-C}_6$ 環烷基；

(b) 4-6員含氮雜環烷基，其視情況在其碳原子上經1-3個獨立地選自由以下組成之群之基團取代： CN 、 F 、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基及 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 氟烷基，且其中該含氮雜環烷基亦可視情況經以下N-取代： $\text{-SO}_2\text{-C}_1\text{-C}_3$ 烷基、 $\text{-SO}_2\text{-C}_1\text{-C}_3$ 氟烷基或視情況經1-3個F取代之 $\text{-SO}_2\text{-C}_3\text{-C}_6$ 環烷基；

(c) 含有 -O- 、 -S- 、 -SO- 或 SO_2 -之4-6員雜環烷基，其中該4-6員雜環烷基視情況在其碳原子上經1-3個獨立地選自由以下組成之群之基團取代： CN 、 F 、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基及 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 氟烷基；或

(d) 7-10員橋接環；

R^{21} 係 H 、 $\text{C}_1\text{-C}_2$ 伸烷基、 $\text{-C}_1\text{-C}_2$ 烷氧基、視情況經1-3個 J^3 取代之 $\text{-C}_0\text{-C}_1$ 伸烷基-苯基、 $\text{-SO}_2\text{-C}_1\text{-C}_4$ 烷基、 $\text{-SO}_2\text{-C}_1\text{-C}_4$ 鹵代烷基、視情況經1-3個 J^3 取代之 $\text{-SO}_2\text{-C}_3\text{-C}_6$ 環烷基、視情況經1-3個 J^3 取代之 $\text{-SO}_2\text{-5-6員雜環烷基}$ 、視情況經1-3個 J^3 取代之 $\text{-SO}_2\text{-5-6員雜芳基}$ 、視情況經1-3個 J^3 取代之 $\text{-SO}_2\text{-苯基}$ 、 $\text{-(CO)N(H)SO}_2\text{-C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{-C(O)N(H)SO}_2\text{-C}_1\text{-C}_6$ 鹵代烷基、視情況經1-3個 J^3 取代之 $\text{-C(O)N(H)SO}_2\text{-C}_3\text{-C}_6$ 環烷基、視情況經1-3個 J^3 取代之 $\text{-C(O)N(H)SO}_2\text{-4-6員雜環烷基}$ 、視情況經1-3個 J^3 取代之 $\text{-C(O)N(H)SO}_2\text{-}$

5-6員雜芳基、視情況經1-3個 J^3 取代之 $-C_0-C_2$ 伸烷基- $CH(苯基)_2$ 、視情況經1-3個 J^3 取代之 $-C_0-C_2$ 伸烷基- $CH(C_3-C_6環烷基)_2$ 、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-C(O)J^1$ 、 CO_2J^2 、 $-SO_2NR^{10}R^{11}$ 、視情況經1-3個鹵素取代之 $-SO_2-C_3-C_6環烷基$ 、 $-CO_2-烷基$ 、 COJ^1 、 $-CO_2J^2$ 或 $-C(NH_2)=N-T$ ；

R^{25} 係H、F、 C_1-C_3 烷基或 C_1-C_3 氟烷基；

R^{26} 係H、F、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 氟烷基、CN、 $-N(H)SO_2-C_1-C_3$ 烷基、 $-N(H)SO_2-C_1-C_3$ 氟烷基、視情況經1-3個F取代之 $-N(H)SO_2-C_3-C_6環烷基$ 或視情況經1-3個F取代之 $C_3-C_6環烷基$ ；

每一 R^{27} 獨立地係H、F、 CH_3 、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2H$ 或 $-CF_3$ ，條件係不多於兩個 R^{27} 不為H；

R^{29} 係H、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 氟烷基、 $-SO_2-C_1-C_3$ 烷基、 $-SO_2-C_1-C_3$ 氟烷基、視情況經1-3個F取代之 $-SO_2-C_3-C_6環烷基$ 、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-CO_2-烷基$ 、 COJ^1 、 CO_2J^2 或視情況經1-3個F取代之 $-C_3-C_6環烷基$ ；

R^{30} 係H、F或視情況經1-3個F取代之 C_1-C_3 烷基；

T係 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 鹵代烷基、 C_1-C_3 羥基烷基、 C_1-C_3 烷氧基或CN；

J^1 係 C_1-C_4 烷基、 $-C_1-C_4$ 伸烷基- C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 氰基烷基、 C_1-C_4 羥基烷基、視情況經1-3個 J^3 取代之 C_0-C_3 伸烷基- $C_3-C_6環烷基$ 、視情況經1-3個 J^3 取代之 C_0-C_3 伸烷基-苯基、視情況經1-3個 J^3 取代之 C_0-C_3 伸烷基-5-6員雜芳基、視情況經1-3個 J^3 取代之 $-C_0-C_3$ 伸烷基-4-6員雜環烷基；

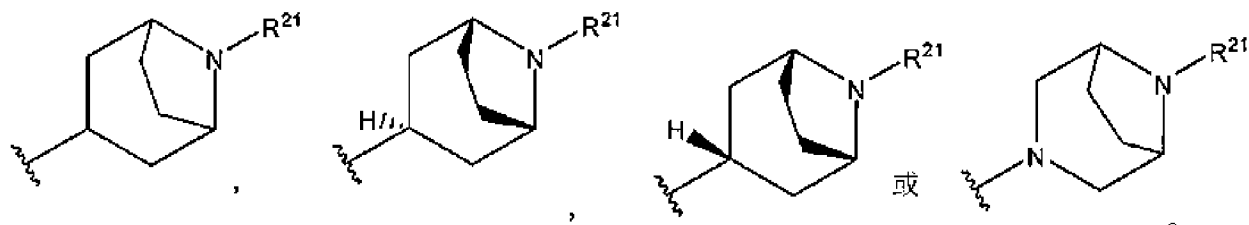
J^2 係H、 C_1-C_4 烷基或 C_1-C_4 鹵代烷基；且

每一 J^3 獨立地係鹵素、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 鹵代烷基、OH、視情況經1-3個鹵素取代之 C_1-C_4 烷氧基、CN、4-6員雜環烷基、 $-S(O)_2-C_1-C_4$ 烷

基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{H})-\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基、 $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_4\text{烷基})_2$ ，條件係當 J^3 附接至氮時， J^3 不為鹵素、 OH 、 CN 、 NH_2 、 $-\text{N}(\text{H})-\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基或 $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_4\text{烷基})_2$ 。

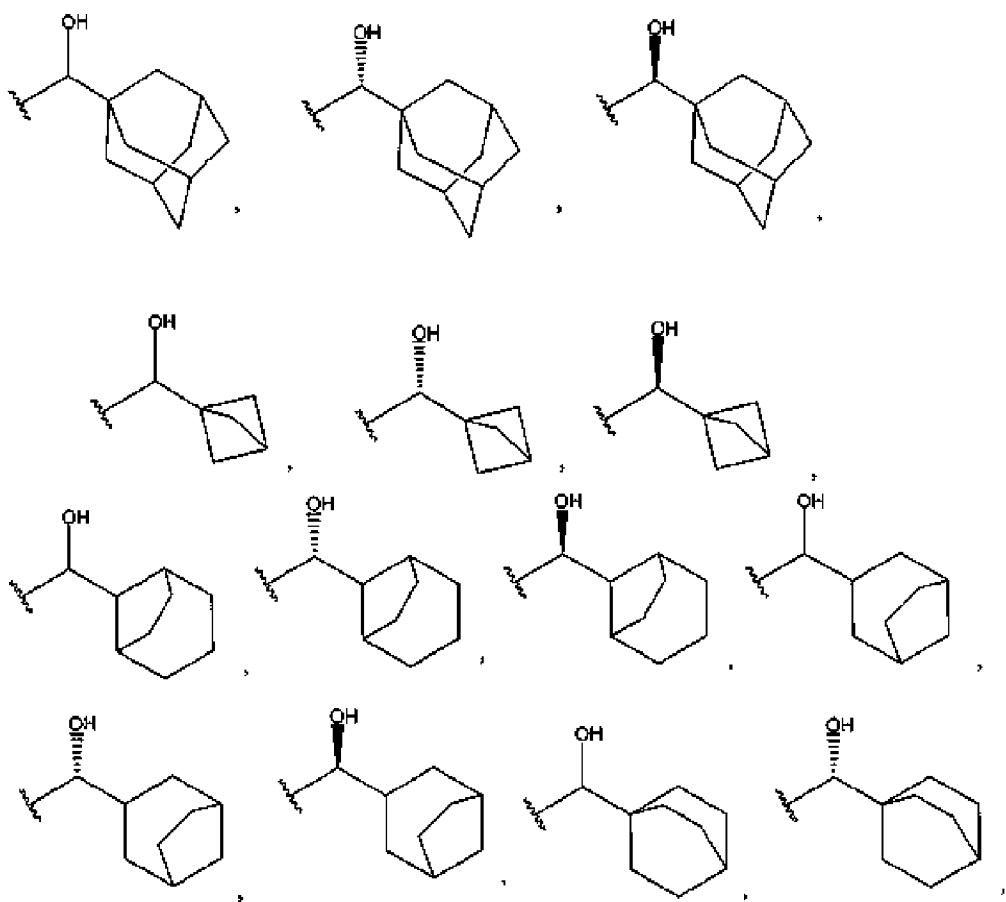
【第20項】

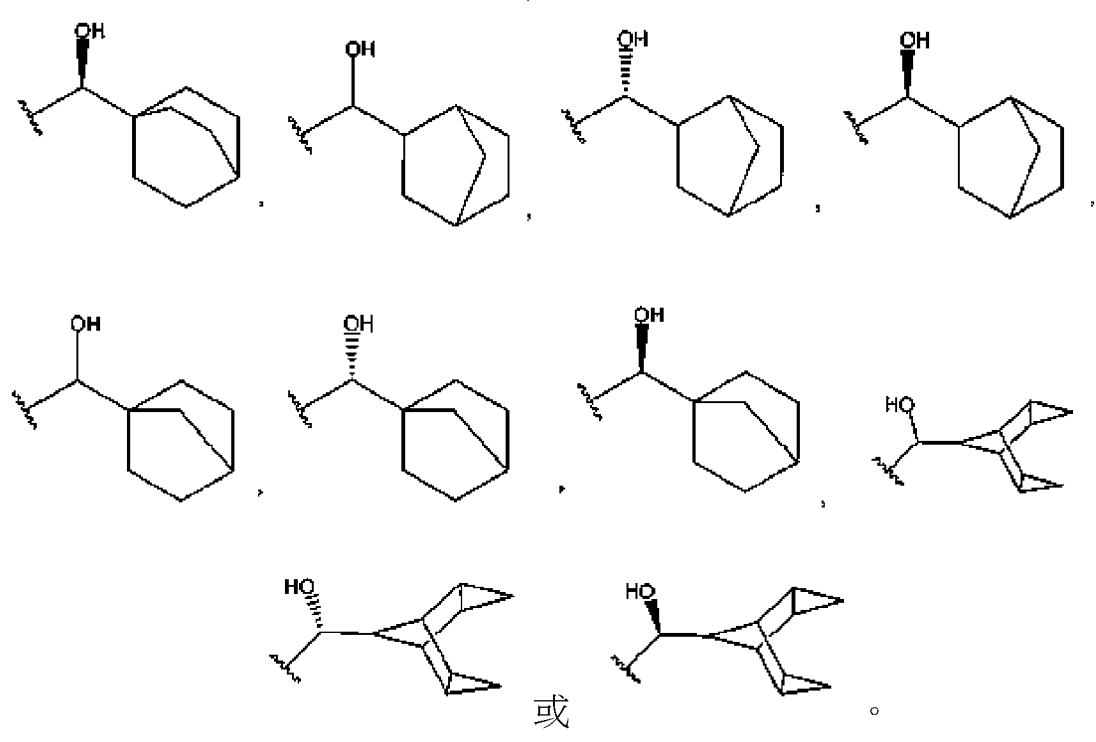
如請求項19之化合物，其中R⁷係以下基團中之一者：



【第21項】

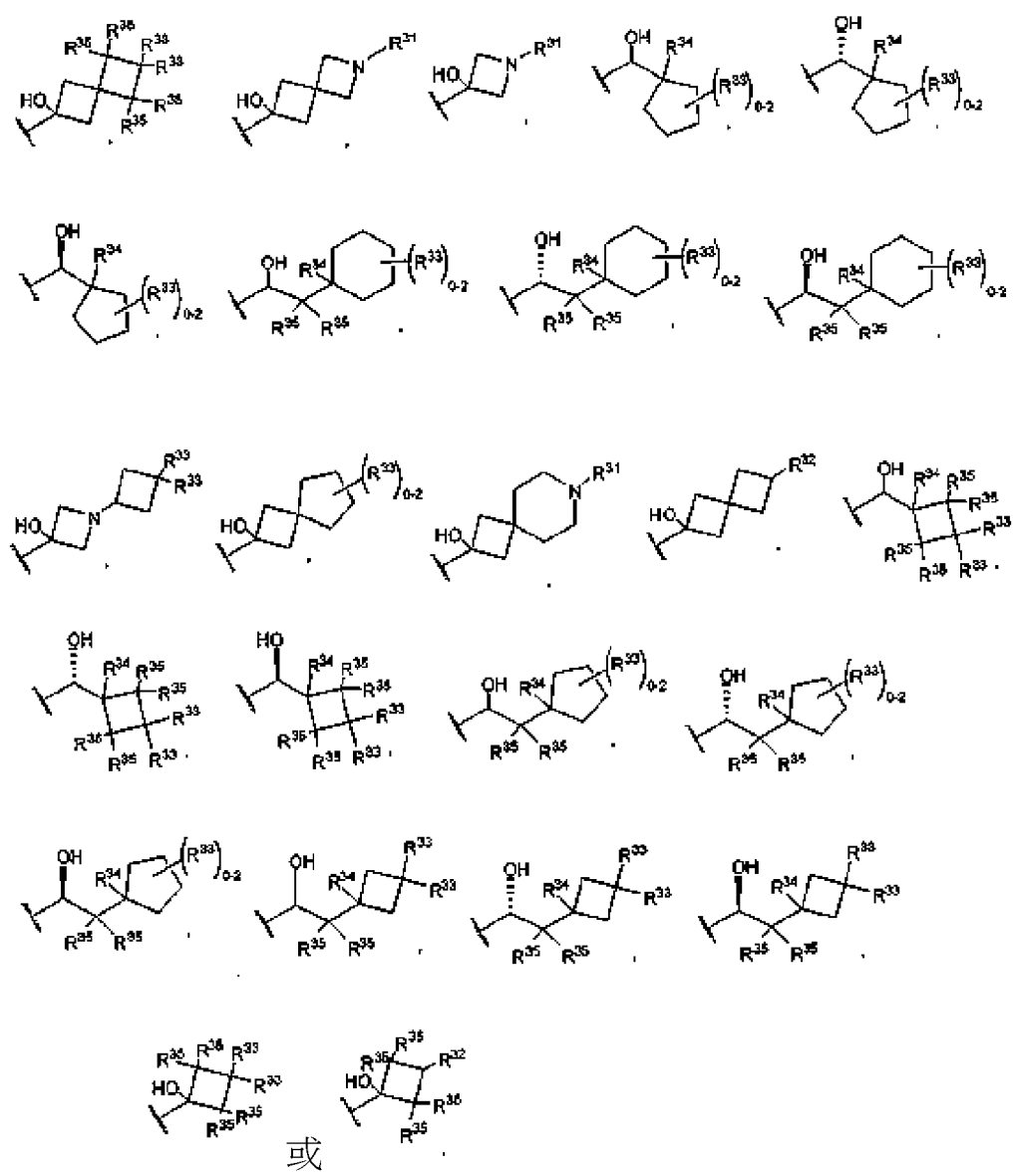
如請求項**19**之化合物，其中R⁷係以下基團中之一者：





【第22項】

如請求項1至13中任一項之化合物，其中R⁷係以下基團中之一者：



R^{31} 係H、視情況經1-3個F取代之 C_1 - C_3 烷基、 $-SO_2-R^{35}$ 或視情況經1-3個F取代之 C_3 - C_6 環烷基；

R^{32} 係 $-SO_2-R^{35}$ 或 $-N(H)SO_2-R^{35}$ ；

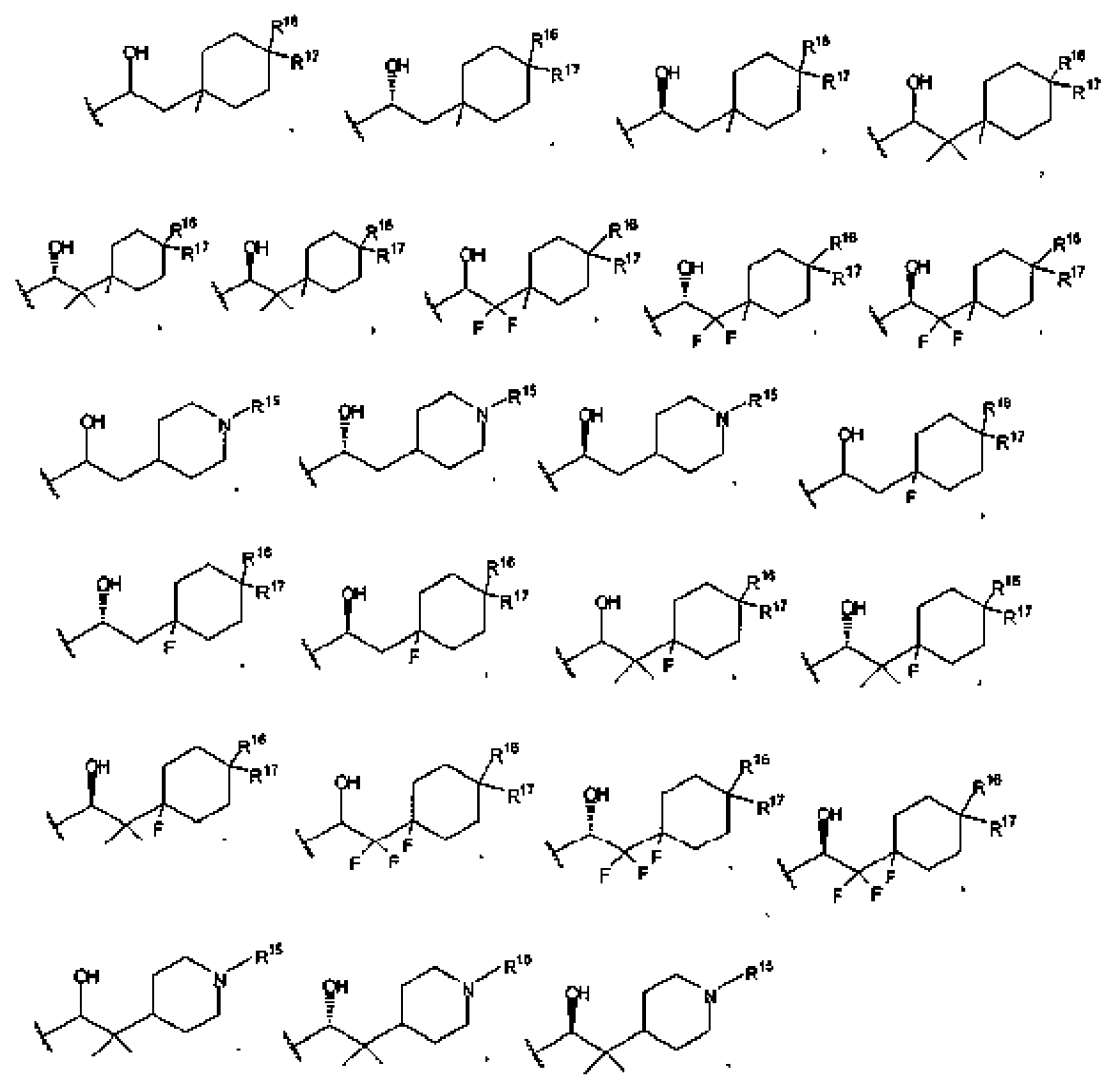
R^{33} 係H、F、CN、環丙基或視情況經1-3個F取代之 C_1 - C_3 烷基；

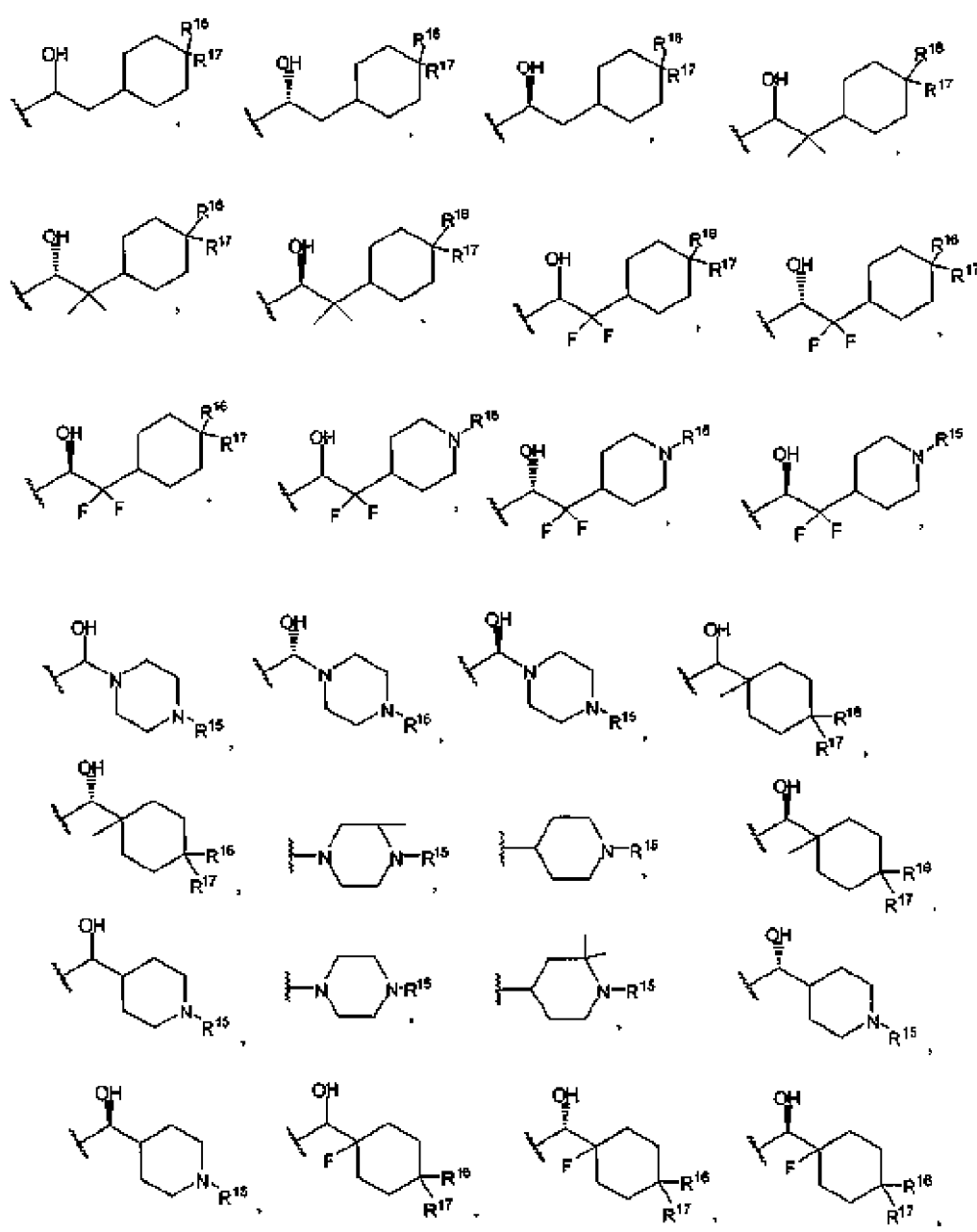
R^{34} 係H、F或視情況經1-3個F取代之 C_1 - C_3 烷基；且

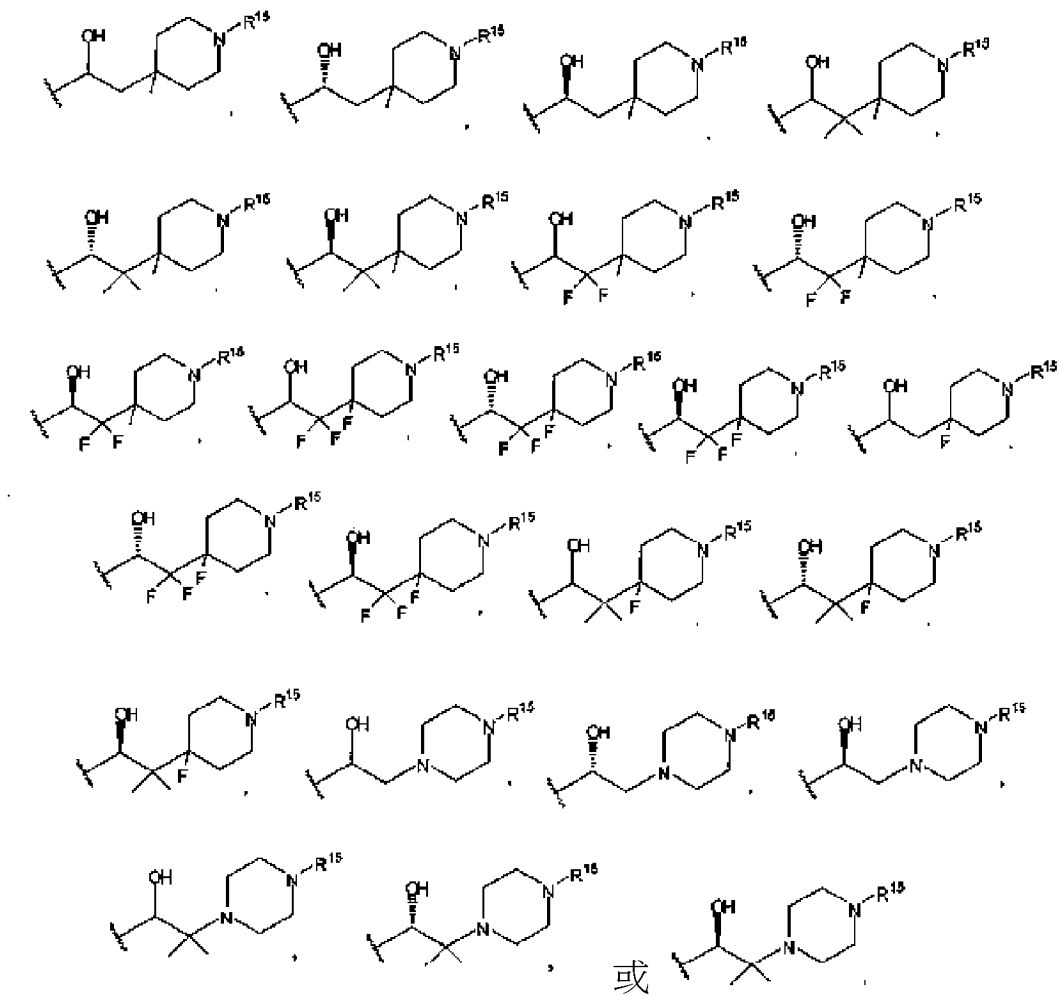
R^{35} 係H、F、視情況經1-3個F取代之甲基，或兩個 R^{35} 基團與其所附接之碳原子一起接合以形成環丙基。

【第23項】

如請求項1至13中任一項之化合物，其中R⁷係以下基團中之一者：







其中：

R¹⁰係H或C₁-C₂烷基；

R¹¹係H、C₁-C₃烷基、C₁-C₃鹵代烷基、C₁-C₃氰基烷基、C₂-C₃炔基、-C₁-C₃伸烷基-C(O)-NH²、-C₁-C₃伸烷基-C(O)-N(H)-C₁-C₃烷基、-C₁-C₃伸烷基-C(O)-N(C₁-C₃烷基)₂、-C₀-C₃伸烷基-C(O)-O-C₁-C₃烷基、C₁-C₃羥基烷基、視情況經1-2個J³取代之-C₀-C₃伸烷基-C₃-C₆環烷基、視情況經1個J³取代之-C₀-C₄伸烷基-苯基、視情況經1個J³取代之-C₁-C₃伸烷基-SO₂-苯基、-C₁-C₃伸烷基-SO₂-C₁-C₃烷基、-C₁-C₃伸烷基-NH-SO₂-C₁-C₃烷基、C₁-C₃伸烷基-C₁-C₃烷氧基、C₁-C₃烷氧基羰基、視情況經1個J³取代之-C₀-C₃伸烷基-C₃-C₆環烷基、視情況經1個J³取代之-C₀-C₃伸烷基-C₃-C₆雜環烷基、視情況經1個J³取代之-C₀-C₃伸烷基-5-6員雜芳基或視情

況經1個J³取代之-C(O)-苯基；

R¹⁵係-C₁-C₂伸烷基-C₁-C₂烷氧基、視情況經1-3個J³取代之-C₀-C₁伸烷基-苯基、-SO₂-C₁-C₃烷基、-SO₂-C₁-C₃鹵代烷基、視情況經1-3個J³取代之-SO₂-C₃-C₆環烷基、視情況經1-3個J³取代之-SO₂-C₅-C₆雜環烷基、視情況經1-3個J³取代之-SO₂-5-6員雜芳基、視情況經1-3個J³取代之-SO₂-苯基、-C(O)N(H)SO₂-C₁-C₆烷基、-C(O)N(H)SO₂-C₁-C₆鹵代烷基、視情況經1-3個J³取代之-C(O)N(H)SO₂-C₃-C₆環烷基、視情況經1-3個J³取代之-C(O)N(H)SO₂-4-6員雜環烷基、視情況經1-3個J³取代之-C(O)N(H)SO₂-5-6員雜芳基、視情況經1-3個J³取代之-C₀-C₂伸烷基-CH(苯基)₂、視情況經1-3個J³取代之-C₀-C₂伸烷基-CH(C₃-C₆環烷基)₂、-C(O)NR¹⁰R¹¹、-SO₂NR¹⁰R¹¹、視情況經1-3個鹵素取代之-SO₂-C₃-C₆環烷基、-CO₂-烷基、COJ¹、-CO₂J²或-C(NH₂)=N-CN；

R¹⁶係H、F、C₁-C₃烷基或C₁-C₃氟烷基；

R¹⁷係H、F、C₁-C₃烷基、C₁-C₃氟烷基、-N(H)SO₂-C₁-C₃烷基、視情況經1-3個F取代之-SO₂-C₃-C₆環烷基、-N(H)SO₂-C₁-C₃鹵代烷基或視情況經1-3個F取代之C₃-C₆環烷基；

或R¹⁶及R¹⁷當二者均存在時與其所附接之碳原子一起接合以形成以下基團(a) - (c)中之一者：

(a) C₃-C₆環烷基，其視情況經1-3個獨立地選自由以下組成之群之基團取代：CN、F、C₁-C₃烷基及C₁-C₃氟烷基，且其中該C₃-C₆環烷基視情況經以下取代：-N(H)SO₂-C₁-C₃烷基、視情況經1-3個F取代之-N(H)SO₂-C₃-C₆環烷基或-N(H)SO₂-C₁-C₃氟烷基；

(b) 4-6員含氮雜環烷基，其視情況在其碳原子上經1-3個獨立地選

自由以下組成之群之基團取代：CN、F、C₁-C₃烷基及C₁-C₃氟烷基，且其中該含氮雜環烷基視情況經以下N-取代：-SO₂-C₁-C₃烷基、視情況經1-3個F取代之-SO₂-C₃-C₆環烷基或-SO₂-C₁-C₃氟烷基；或

(c) 含有-O-、-S-、-SO-或SO₂-之4-6員雜環烷基，其中該4-6員雜環烷基視情況在其碳原子上經1-3個獨立地選自由以下組成之群之基團取代：CN、F、C₁-C₃烷基及C₁-C₃氟烷基；

每一Y獨立地係H、F、CH₃、-CFH₂、-CF₂H或-CF₃，

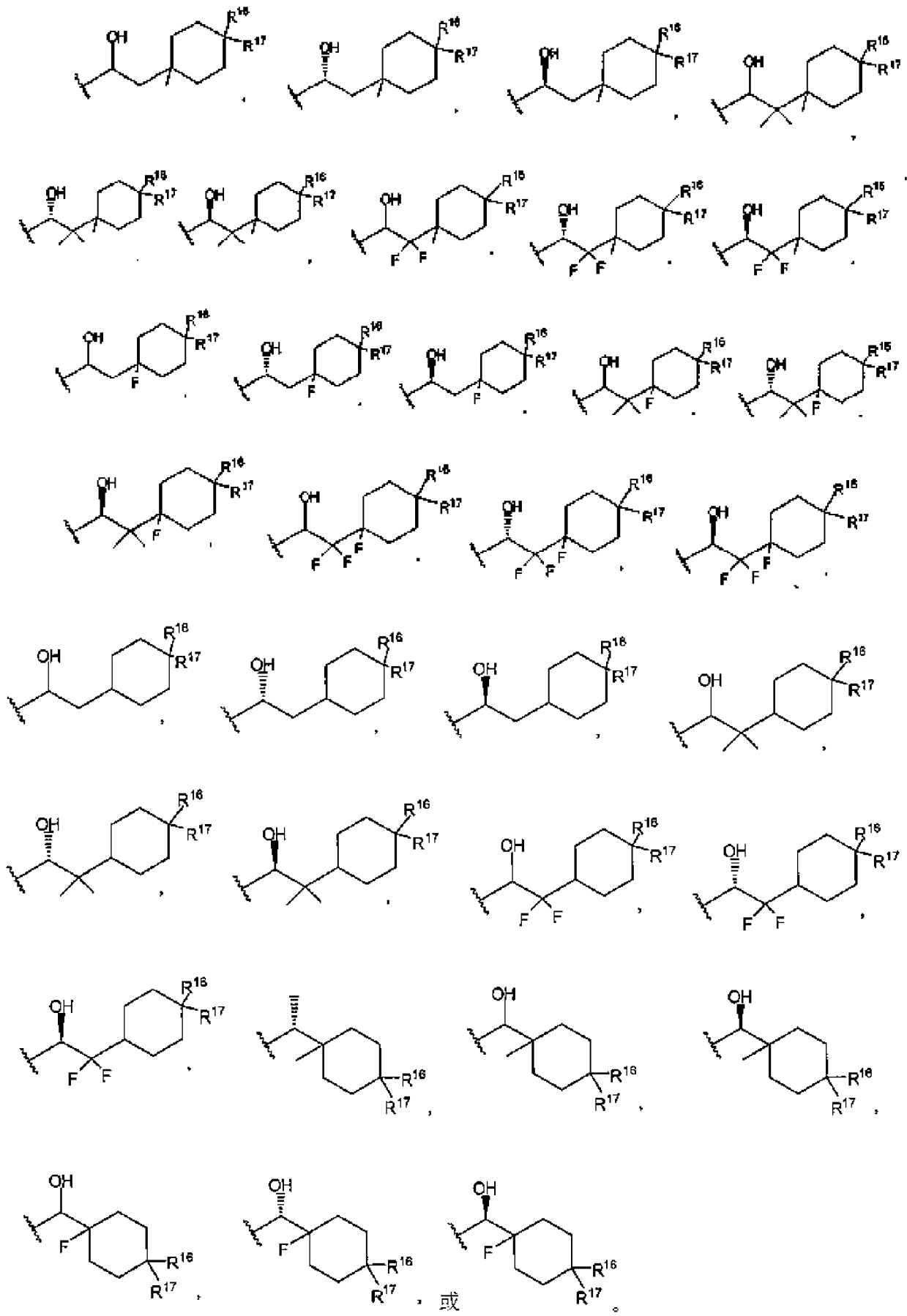
J¹係C₁-C₄烷基、-C₁-C₄烷基-C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄氰基烷基、C₁-C₄羥基烷基、視情況經1-3個J³取代之C₀-C₃伸烷基-C₃-C₆環烷基、視情況經1-3個J³取代之C₀-C₁伸烷基-苯基、視情況經1個J³取代之-C₀-C₁伸烷基-5-6員雜芳基、視情況經1-3個J³取代之-C₀-C₃伸烷基-4-6員雜環烷基；

J²係H、C₁-C₃烷基或C₁-C₃鹵代烷基；且

每一J³獨立地係鹵素、C₁-C₄烷基、C₁-C₄鹵代烷基、OH、視情況經1-3個鹵素取代之-C₁-C₃烷氧基、CN、5-6員雜環烷基、-S(O)₂-C₁-C₄烷基、-NH₂、-N(H)-C₁-C₃烷基、-N(C₁-C₃烷基)₂，條件係當J³附接至氮時，J³不為鹵素、OH、CN、NH₂、-N(H)-C₁-C₃烷基或-N(C₁-C₃烷基)₂。

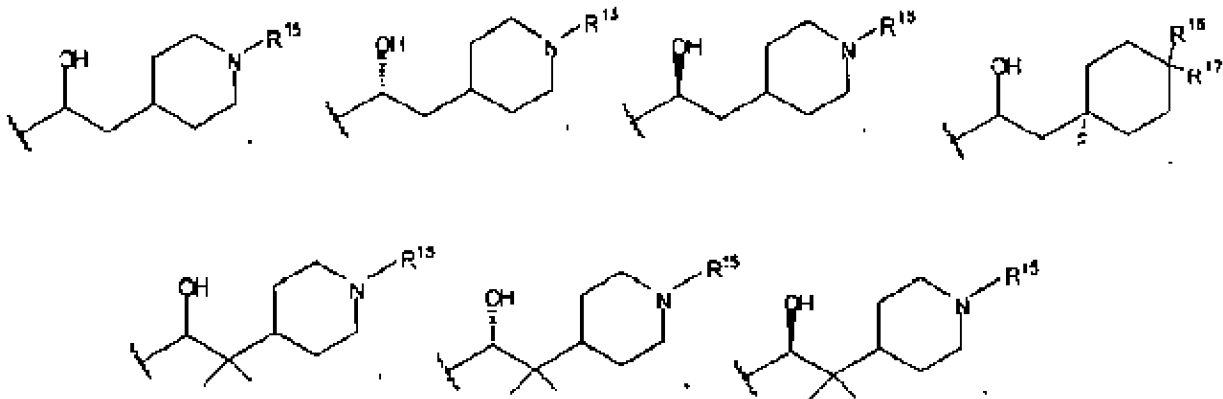
【第24項】

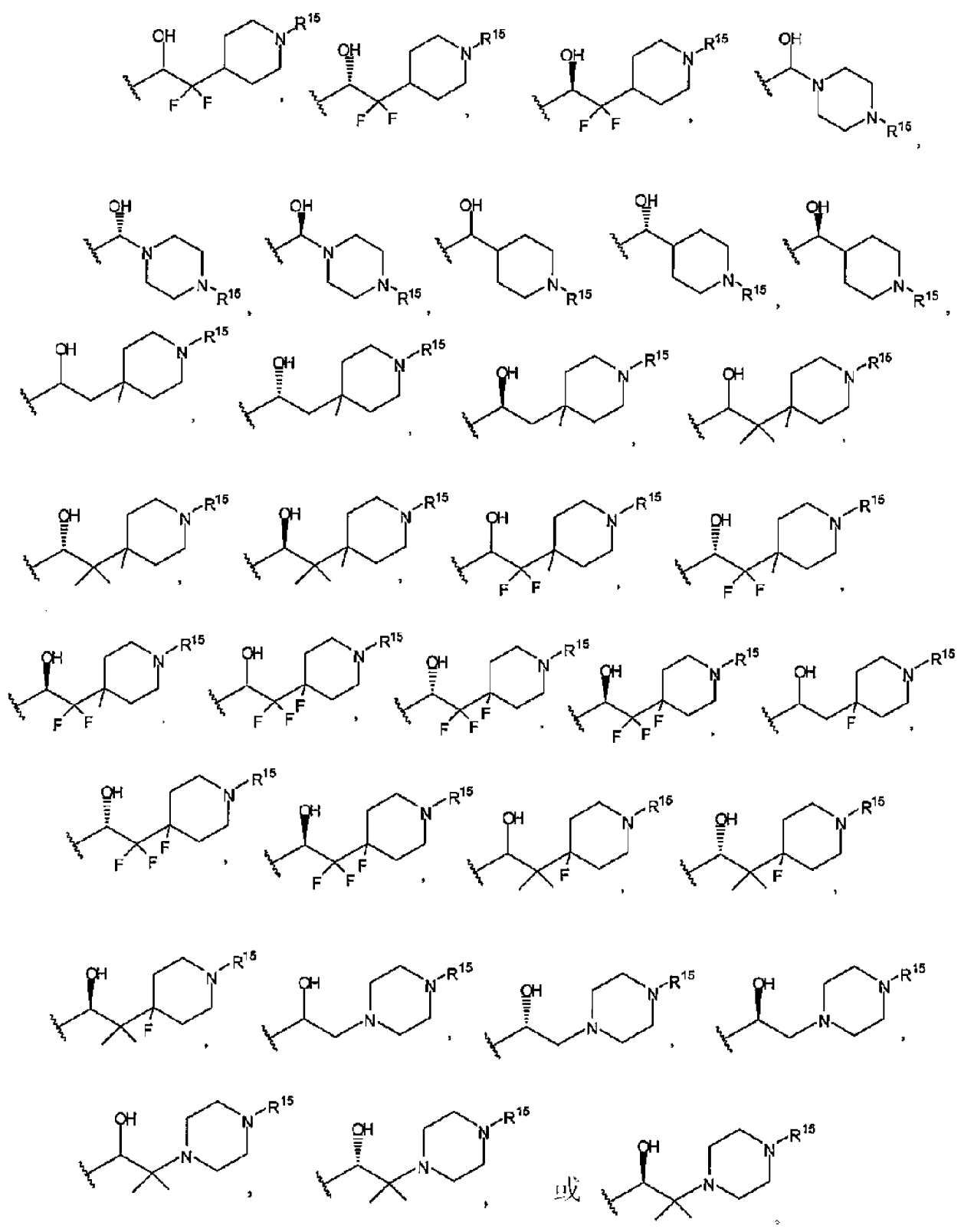
如請求項22之化合物，其中R⁷係以下基團中之一者：



【第25項】

如請求項**22**之化合物，其中R⁷係以下基團中之一者：





【第26項】

如請求項18、19、20、23或25中任一項之化合物，其中R¹⁵或R²¹係以下基團中之一者：-S(O)₂-(CH₂)₂-CF₃、-S(O)₂-CH₂-CF₃、-S(O)₂-

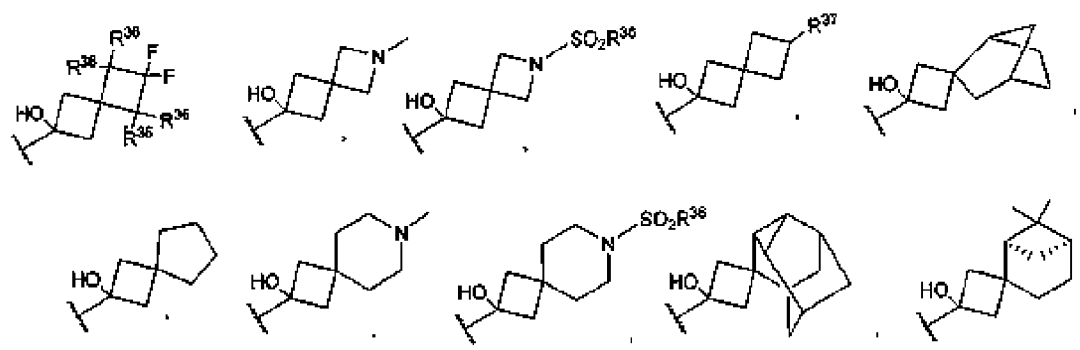
CH_3 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$
 $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{苯基}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{H})\text{丙基}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{C}_3-\text{C}_6\text{環烷基}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-(\text{CH}_2)_{0-1}\text{環丙基}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-(\text{CH}_2)_{0-1}\text{環丁基}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-(\text{CH}_2)_{0-1}\text{環戊基}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-(\text{CH}_2)_{0-1}\text{環己基}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-(\text{CH}_2)_{0-1}\text{四氫-2H-噻喃1,1-二氧化物}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-(\text{CH}_2)_{0-1}\text{四氫-2H-吡喃}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-(\text{CH}_2)_{0-1}\text{氧雜環丁烷}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-(\text{CH}_2)_{0-1}\text{嗎啉基}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-(\text{CH}_2)_{0-1}\text{硫嗎啉基1,1-二氧化物}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-(\text{CH}_2)_{0-1}\text{異噻唑啉1,1-二氧化物}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3-\text{CN}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$
 甲氧基甲基 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{甲氧基丙基}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{甲氧基乙基}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{嗎啉基}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{吡啶基}$ 、視情況經1-3個甲基取代之 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{異噻唑基}$ 、視情況經1-3個選自由F、Cl、烷氧基及CN組成之群之取代基取代之 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{苯基}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_2-\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{苯基}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{H})\text{丙基}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_3-\text{C}_6\text{環烷基}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_{0-1}\text{環丙基}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_{0-1}\text{環丁基}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_{0-1}\text{環戊基}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_{0-1}\text{環己基}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_{0-1}\text{四氫-2H-噻喃1,1-二氧化物}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_{0-1}\text{四氫-2H-吡喃}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_{0-1}\text{氧雜環丁烷}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_{0-1}\text{嗎啉基}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_{0-1}\text{硫嗎啉基1,1-二氧化物}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_{0-1}\text{異噻唑啉1,1-二氧化物}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{甲氧基甲基}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{甲氧基丙基}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{甲氧基乙基}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{嗎啉基}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{吡啶基}$ 、視情況經1-3個甲基取代之 $-\text{C}(\text{O})-\text{異噻唑基}$ 、視情況經1-3個獨立地選自由F、Cl、烷氧基及CN組成之群之取代基取代之 $-\text{C}(\text{O})-\text{苯基}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{H})-(\text{CH}_2)_2-\text{CF}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{H})-\text{CH}_2-\text{CF}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{H})-\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{H})-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{H})-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{H})-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$

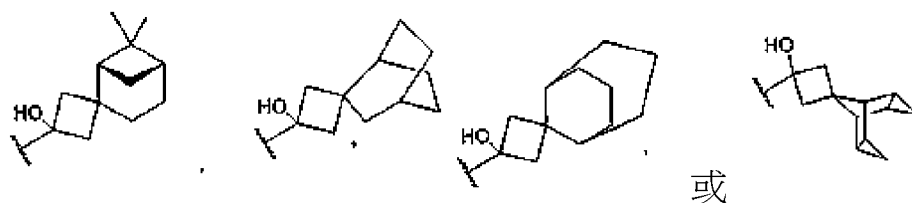
$\text{N(H)-C(CH}_3)_3$ 、 $-\text{S(O)}_2\text{-N(H)-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S(O)}_2\text{-N(H)-CH(CH}_3)\text{-}$ 苯基、 $-\text{S(O)}_2\text{-N(H)-}$ 丙基、 $-\text{S(O)}_2\text{-N(H)-C}_3\text{-C}_6$ 環烷基、 $-\text{S(O)}_2\text{-N(H)-CH}_2)_{0-1}$ 環丙基、 $-\text{S(O)}_2\text{-N(H)-CH}_2)_{0-1}$ 環丁基、 $-\text{S(O)}_2\text{-N(H)-CH}_2)_{0-1}$ 環戊基、 $-\text{S(O)}_2\text{-N(H)-CH}_2)_{0-1}$ 環己基、 $-\text{S(O)}_2\text{-N(H)-CH}_2)_{0-1}$ 四氫-2H-噻喃1,1-二氧化物、 $-\text{S(O)}_2\text{-N(H)-CH}_2)_{0-1}$ 四氫-2H-吡喃、 $-\text{S(O)}_2\text{-N(H)-CH}_2)_{0-1}$ 氧雜環丁烷、 $-\text{S(O)}_2\text{-N(H)-CH}_2)_{0-1}$ 嗎啉基、 $-\text{S(O)}_2\text{-N(H)-CH}_2)_{0-1}$ 硫嗎啉基1,1-二氧化物、 $-\text{S(O)}_2\text{-N(H)-CH}_2)_{0-1}$ 異噻唑啉1,1-二氧化物、 $-\text{S(O)}_2\text{-N(H)-CH}_3\text{-CN}$ 、 $-\text{S(O)}_2\text{-N(H)-}$ 甲氧基甲基、 $-\text{S(O)}_2\text{-N(H)-}$ 甲氧基丙基、 $-\text{S(O)}_2\text{-N(H)-}$ 甲氧基乙基、 $-\text{S(O)}_2\text{-N(H)-}$ 嗎啉基、 $-\text{S(O)}_2\text{-N(H)-}$ 吡啶基、視情況經1-3個甲基取代之 $-\text{S(O)}_2\text{-N(H)-}$ 異噻唑基、視情況經1-3個獨立地選自由F、Cl、烷氧基及CN組成之群之取代基取代之 $-\text{S(O)}_2\text{-N(H)-}$ 苯基、 $-\text{C(O)-N(H)(CH}_2)_2\text{-CF}_3$ 、 $-\text{C(O)-N(H)CH}_2\text{-CF}_3$ 、 $-\text{C(O)-N(H)CH}_3$ 、 $-\text{C(O)-N(H)CH(CH}_3)_2$ 、 $-\text{C(O)-N(H)CH}_2\text{-CH}_3$ 、 $-\text{C(O)-N(H)CH(CH}_3)_2$ 、 $-\text{C(O)-N(H)C(CH}_3)_3$ 、 $-\text{C(O)-N(H)CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C(O)-N(H)CH(CH}_3)\text{-}$ 苯基、 $-\text{C(O)-N(H)}$ 丙基、 $-\text{C(O)-N(H)C}_3\text{-C}_6$ 環烷基、 $-\text{C(O)-N(H)(CH}_2)_{0-1}$ 環丙基、 $-\text{C(O)-N(H)(CH}_2)_{0-1}$ 環丁基、 $-\text{C(O)-N(H)(CH}_2)_{0-1}$ 環戊基、 $-\text{C(O)-N(H)(CH}_2)_{0-1}$ 環己基、 $-\text{C(O)-N(H)(CH}_2)_{0-1}$ 四氫-2H-噻喃1,1-二氧化物、 $-\text{C(O)-N(H)(CH}_2)_{0-1}$ 四氫-2H-吡喃、 $-\text{C(O)-N(H)(CH}_2)_{0-1}$ 氧雜環丁烷、 $-\text{C(O)-N(H)(CH}_2)_{0-1}$ 嗎啉基、 $-\text{C(O)-N(H)(CH}_2)_{0-1}$ 硫嗎啉基1,1-二氧化物、 $-\text{C(O)-N(H)(CH}_2)_{0-1}$ 異噻唑啉1,1-二氧化物、 $-\text{C(O)-N(H)CH}_3\text{-CN}$ 、 $-\text{C(O)-N(H)-}$ 甲氧基甲基、 $-\text{C(O)-N(H)-}$ 甲氧基丙基、 $-\text{C(O)-N(H)-}$ 甲氧基乙基、 $-\text{C(O)-N(H)-}$ 嗎啉基、 $-\text{C(O)-N(H)-}$ 吡啶基、視情況經1-3個甲基取代之 $-\text{C(O)-N(H)}$ 異噻唑基、視情況經1-3個獨立地選自由F、Cl、烷氧基

及CN組成之群之取代基取代之-C(O)-N(H)苯基、-C(O)-N(H)-SO₂-(CH₂)₂-CF₃、-C(O)-N(H)-SO₂-CH₂-CF₃、-C(O)-N(H)-SO₂-CH₃、-C(O)-N(H)-SO₂-CH(CH₃)₂、-C(O)-N(H)-SO₂-CH₂-CH₃、-C(O)-N(H)-SO₂-CH(CH₃)₂、-C(O)-N(H)-SO₂-C(CH₃)₃、-C(O)-N(H)-SO₂-CH₂CH₂CH₃、-C(O)-N(H)-SO₂-CH(CH₃)-苯基、-C(O)-N(H)-SO₂-N(H)丙基、-C(O)-N(H)-SO₂-C₃-C₆環烷基、-C(O)-N(H)-SO₂-(CH₂)₀₋₁環丙基、-C(O)-N(H)-SO₂-(CH₂)₀₋₁環丁基、-C(O)-N(H)-SO₂-(CH₂)₀₋₁環戊基、-C(O)-N(H)-SO₂-(CH₂)₀₋₁環己基、-C(O)-N(H)-SO₂-(CH₂)₀₋₁四氫-2H-噻喃1,1-二氧化物、-C(O)-N(H)-SO₂-(CH₂)₀₋₁四氫-2H-吡喃、-C(O)-N(H)-SO₂-(CH₂)₀₋₁氧雜環丁烷、-C(O)-N(H)-SO₂-(CH₂)₀₋₁嗎啉基、-C(O)-N(H)-SO₂-(CH₂)₀₋₁硫嗎啉基1,1-二氧化物、-C(O)-N(H)-SO₂-(CH₂)₀₋₁異噻唑啉1,1-二氧化物、-C(O)-N(H)-SO₂-CH₃-CN、-C(O)-N(H)-SO₂-甲氧基甲基、-C(O)-N(H)-SO₂-甲氧基丙基、-C(O)-N(H)-SO₂-甲氧基乙基、-C(O)-N(H)-SO₂-嗎啉基、-C(O)-N(H)-SO₂-吡啶基、視情況經1-3個甲基取代之-C(O)-N(H)-SO₂-異噻唑基、-C(NH₂)=N-CN或視情況經1-3個獨立地選自由F、Cl、烷氧基及CN組成之群之取代基取代之-C(O)-N(H)-SO₂-苯基。

【第27項】

如請求項1至13中任一項之化合物，其中R⁷係以下基團中之一者：





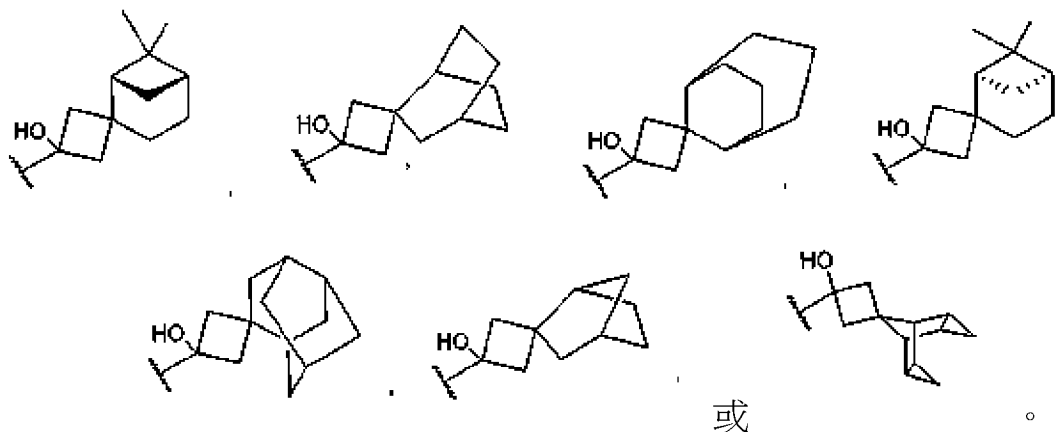
其中：

R³⁶係H或視情況經1-3個F取代之C₁-C₃烷基；且

R^{37} 係H、 $-N(H)SO_2R^{36}$ 或 $-SO_2R^{36}$ 。

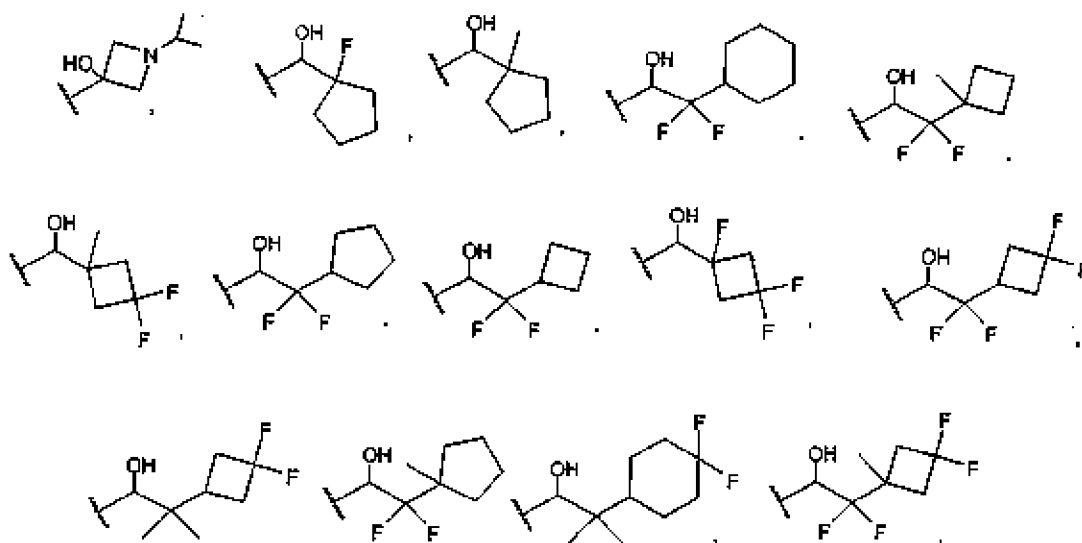
【第28項】

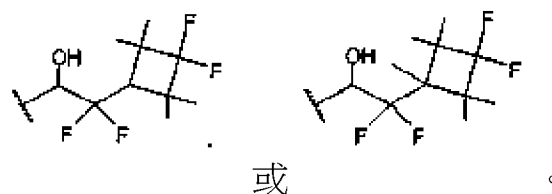
如請求項**27**之化合物，其中R⁷係以下基團中之一者：



【第29項】

如請求項1至13中任一項之化合物，其中R⁷係以下基團中之一者：





或

。

【第30項】

一種選自表1之化合物。

【第31項】

一種醫藥組合物，其包含如請求項**1至30**中任一項之化合物及醫藥上可接受之載劑。

【第32項】

如請求項**31**之醫藥組合物，其進一步包含第二醫藥劑。

【第33項】

如請求項**32**之醫藥組合物，其中該第二醫藥劑係i)選自以下之烷基化劑：阿多來新(adozelesin)、六甲蜜胺(altretamine)、比折來新(bizelesin)、白消安(busulfan)、卡鉑(carboplatin)、卡波醌(carboquone)、卡莫司汀(carmustine)、氮芥苯丁酸(chlorambucil)、順鉑(cisplatin)、環磷醯胺(cyclophosphamide)、達卡巴嗪(dacarbazine)、雌氮芥(estramustine)、福莫司汀(fotemustine)、和普蘇姆(hepsulfam)、異環磷醯胺(ifosfamide)、英丙舒凡(improsulfan)、伊羅夫文(irofulven)、洛莫司汀(lomustine)、甲基二(氯乙基)胺(mechlorethamine)、美法侖(melphalan)、奧沙利鉑(oxaliplatin)、哌泊舒凡(piposulfan)、司莫司汀(semustine)、鏈脲黴素(streptozocin)、替莫唑胺(temozolomide)、噻替派(thiotepa)及曲奧舒凡(treosulfan)；ii)選自以下之抗生素：博來黴素(bleomycin)、放線菌素D(dactinomycin)、道諾黴素(daunorubicin)、多

柔比星(doxorubicin)、泛艾黴素(epirubicin)、伊達比星(idarubicin)、美諾立爾(menogaril)、絲裂黴素(mitomycin)、米托蒽醌(mitoxantrone)、新製癌菌素(neocarzinostatin)、噴司他汀(pentostatin)及普卡黴素(plicamycin)；iii) 選自由以下組成之群之抗代謝物：阿紫胞苷(azacitidine)、卡培他濱(capecitabine)、克拉屈濱(cladribine)、氯法拉濱(clofarabine)、阿糖胞苷(cytarabine)、地西他濱(decitabine)、氟尿苷(floxuridine)、氟達拉濱(fludarabine)、5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil)、替加氟(ftorafur)、吉西他濱(gemcitabine)、羥基脲、巯嘌呤、胺甲喋呤、奈拉濱(nelarabine)、培美曲塞(pemetrexed)、雷替曲塞(raltitrexed)、硫鳥嘌呤及三甲曲沙(trimetrexate)；iv) 選自以下之抗體療法藥劑：阿倫單抗(alemtuzumab)、貝伐珠單抗(bevacizumab)、西妥昔單抗(cetuximab)、加利昔單抗(galiximab)、吉妥珠單抗(gemtuzumab)、尼沃魯單抗(nivolumab)、帕尼單抗(panitumumab)、派姆單抗(pembrolizumab)、帕妥珠單抗(pertuzumab)、利妥昔單抗(rituximab)、托西莫單抗(tositumomab)、曲妥珠單抗(trastuzumab)及90 Y替伊莫單抗(ibritumomab tiuxetan)；v) 選自由以下組成之群之激素或激素拮抗劑：阿那曲唑(anastrozole)、雄激素、布舍瑞林(buserelin)、己烯雌酚、依西美坦(exemestane)、氟他胺(flutamide)、氟維司群(fulvestrant)、戈舍瑞林(goserelin)、艾多昔芬(idoxifene)、來曲唑(letrozole)、柳培林(leuprolide)、甲地孕酮(magestrol)、雷洛昔芬(raloxifene)、他莫昔芬(tamoxifen)及托瑞米芬(toremifene)；vi) 選自以下之紫杉烷：DJ-927、多西他賽(docetaxel)、TPI 287、太平洋紫杉醇(paclitaxel)及DHA-太平洋紫杉醇；vii) 選自以下之類視色素：阿曲諾英(alitretinoin)、貝沙羅汀

(bexarotene)、芬維A銨(fenretinide)、異維甲酸(isotretinoin)及維甲酸(tretinoin)；viii) 選自以下之生物鹼：依託泊苷(etoposide)、高三尖杉酯鹼(homoharringtonine)、替尼泊苷(teniposide)、長春鹼(vinblastine)、長春新鹼(vincristine)、長春地辛(vindesine)及長春瑞濱(vinorelbine)；ix) 選自以下之抗血管生成劑：AE-941 (GW786034、新伐司他(Neovastat))、ABT-510、2-甲氧基雌二醇、雷利竇邁(lenalidomide)及沙利竇邁(thalidomide)；x) 選自以下之拓撲異構酶抑制劑：安吡啶(amsacrine)、艾特卡林(edotecarin)、依沙替康(exatecan)、伊立替康(irinotecan)、SN-38 (7-乙基-10-羥基-喜樹鹼)、盧比替康(rubitecan)、托泊替康(topotecan)及9-胺基喜樹鹼；xi) 選自以下之激酶抑制劑：厄洛替尼(erlotinib)、吉非替尼(gefitinib)、夫拉平度(flavopiridol)、甲磺酸伊馬替尼(imatinib mesylate)、拉帕替尼(lapatinib)、索拉菲尼(sorafenib)、蘋果酸舒尼替尼(sunitinib malate)、AEE-788、AG-013736、AMG 706、AMN107、BMS-354825、BMS-599626、UCN-01 (7-羥基星狀孢菌素)、威羅菲尼(vemurafenib)、達拉菲尼(dabrafenib)、曲美替尼(trametinib)、考比替尼(cobimetinib)、司美替尼(selumetinib)及瓦他拉尼(vatalanib)；xii) 選自以下之靶向信號轉導抑制劑：硼替佐米(bortezomib)、格爾德黴素(geldanamycin)及雷帕黴素(rapamycin)；xiii) 選自以下之生物反應調節劑：咪喹莫特(imiquimod)、干擾素- α 及介白素-2；xiv) 選自以下之化學治療劑：3-AP (3-胺基-2-羧基醛縮胺基硫脲)、阿曲生坦(altrasentan)、胺魯米特(aminogluthetimide)、阿那格雷(anagrelide)、天冬醯胺酶、苔蘚蟲素-1、西侖吉肽(cilengitide)、伊利司莫(elesclomol)、甲磺酸埃雷布林(eribulin mesylate)(E7389)、伊沙匹隆(ixabepilone)、氯尼達明

(lonidamine)、馬索羅酚(masoprocol)、米托胍脒(mitoguanazone)、奧利默森(oblimersen)、舒林酸(sulindac)、罌內酯、噻唑羧胺核苷(tiazofurin)、mTOR抑制劑、PI3K抑制劑、Cdk4抑制劑、Akt抑制劑、Hsp90抑制劑、法尼基轉移酶(farnesyltransferase)抑制劑或芳香酶抑制劑；xv) Mek抑制劑；xvi) 酪胺酸激酶抑制劑；xvii) EGFR抑制劑；或 xviii) 選自以下之抗反轉錄病毒劑：進入抑制劑、融合抑制劑、反轉錄酶抑制劑、核苷/核苷酸反轉錄酶抑制劑、非核苷反轉錄酶抑制劑、整合酶抑制劑、蛋白酶抑制劑及多類別組合產物。

【第34項】

一種治療患有由IDO1、TDO或IDO1及TDO二者介導之疾病或病況之個體的方法，該方法包含向該個體投與有效量之如請求項1至30中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、氫化類似物、互變異構物或異構物或如請求項31至33中任一項之醫藥組合物，其中該疾病或病況異常地或以其他方式表現IDO1、TDO或IDO1及TDO二者或上述任一者之活化突變或易位。

【第35項】

如請求項34之治療疾病或病況之方法，其中該疾病或病況係發炎性疾病、發炎性病況、自體免疫疾病或癌症。

【第36項】

如請求項34之治療疾病或病況之方法，其中該疾病或病況選自由以下組成之群：免疫抑制、類風濕性關節炎、1型糖尿病、狼瘡、橋本氏甲狀腺病(Hashimoto's thyroid disease)、多發性硬化、發炎性腸病、克隆氏病(Crohn's disease)、潰瘍性結腸炎、乳糜瀉、腸之自體免疫病症、由腸

病原體引起之疾病、氣喘、HIV、腫瘤生長、腫瘤轉移、傳染病、非傳染性發炎性疾病、由慢性發炎促進之皮膚癌、阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)、帕金森氏病(Parkinson's disease)、杭丁頓氏症(Huntington's disease)、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症、多發性硬化、精神分裂症、雙極性障礙、抑鬱症、發炎相關之抑鬱症、心血管疾病、終末期腎病、慢性腎病及動脈粥樣硬化。