



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201620896 A

(43)公開日：中華民國 105 (2016) 年 06 月 16 日

(21)申請案號：104108911

(22)申請日：中華民國 104 (2015) 年 03 月 19 日

(51)Int. Cl.：

C07D401/14 (2006.01)

C07D403/04 (2006.01)

C07D403/14 (2006.01)

C07D405/14 (2006.01)

C07D409/14 (2006.01)

A61K31/55 (2006.01)

A61K31/551 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2014/03/20 美國

61/968,225

(71)申請人：卡佩拉醫療公司(美國) CAPELLA THERAPEUTICS, INC. (US)

美國

(72)發明人：龍 筠 LONG, YUN (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：139 項 圖式數：0 共 211 頁

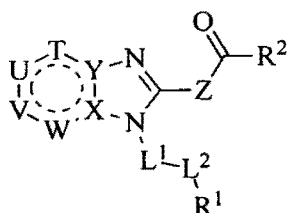
(54)名稱

苯并咪唑衍生物及其醫藥組合物及使用方法

BENZIMIDAZOLE DERIVATIVES, AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS AND METHODS OF USE THEREOF

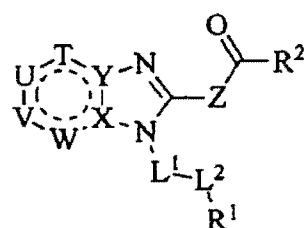
(57)摘要

本文中提供例如式 I 之苯并咪唑衍生物，及其醫藥組合物。本文中亦提供使用其治療、預防或改善增生性疾病之一或多種症狀的方法。



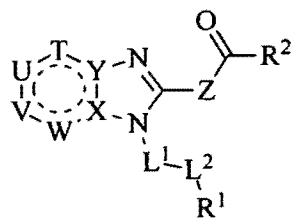
(I)

Provided herein are benzimidazole derivatives, for example, of Formula I, and pharmaceutical compositions thereof. Also provided herein are methods of their use for treating, preventing, or ameliorating one or more symptoms of a proliferative disease.



(I)

特徵化學式：



(I)

201620896 發明摘要

※ 申請案號： 104108911

※ 申請日：

104.3.19

※IPC 分類：

C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
A61K 31/551 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

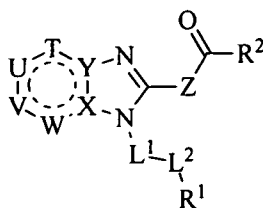
【發明名稱】

苯并咪唑衍生物及其醫藥組合物及使用方法

BENZIMIDAZOLE DERIVATIVES, AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS AND METHODS OF USE THEREOF

【中文】

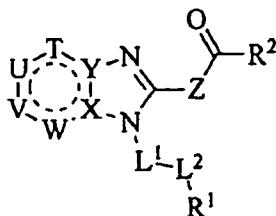
本文中提供例如式I之苯并咪唑衍生物，及其醫藥組合物。本文中亦提供使用其治療、預防或改善增生性疾病之一或多種症狀的方法。



(I)

【英文】

Provided herein are benzimidazole derivatives, for example, of Formula I, and pharmaceutical compositions thereof. Also provided herein are methods of their use for treating, preventing, or ameliorating one or more symptoms of a proliferative disease.



(I)

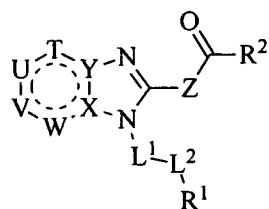
【代表圖】

【本案指定代表圖】：(無)。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



(I)

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

苯并咪唑衍生物及其醫藥組合物及使用方法

BENZIMIDAZOLE DERIVATIVES, AND PHARMACEUTICAL
COMPOSITIONS AND METHODS OF USE THEREOF

相關申請案之交叉參考

本申請案主張2014年3月20日申請之美國臨時申請案第61/968,225號之優先權之權利，其揭示內容以全文引用之方式併入本文中。

【技術領域】

本文中提供苯并咪唑衍生物及其醫藥組合物。本文中亦提供使用其治療、預防或改善增生性疾病之一或多種症狀的方法。

【先前技術】

在人類受體酪胺酸激酶超家族中，ERBB家族包含四個成員：ERBB1（表皮生長因子受體或EGFR）、ERBB2（HER2）、ERBB3（HER3）及ERBB4（HER4）。ERBB受體共有整體類似的結構，其具有配位體結合胞外域、單一跨膜結構域及細胞內激酶結構域，其在ERBB1、HER2及ERBB4中具有活性，但在ERBB3中具有缺陷性。已鑑別ERBB1、ERBB3及ERBB4但非HER2之胞外域之配位體的不同陣列。配位體結合可誘導受體中之構形變化以形成均二聚及雜二聚。在無配位體結合情況下，HER2之細胞外域已按與其他配位體活化ERBB成員類似的構形固定，使其成為用於其他配位體結合ERBB之較佳二聚搭配物。二聚受體活化內源性激酶活性，引起細胞質尾區處酪胺酸之磷酸化。ERBB受體之激酶效能、磷酸化位點及受質特異性不同。

5

磷酸化酪胺酸充當對接位點以募集下游效應子及活化細胞內信號傳導路徑之多重級聯，包括抗凋亡/存活PI3K/AKT及促細胞分裂RAS/RAF/MEK/ERK路徑。在正常細胞中，ERBB受體之活性受嚴格控制以調節不同細胞過程，諸如生長、增殖、發育及分化、存活及細胞凋亡、細胞形狀及黏著、遷移及血管生成。Yarden等人, *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* **2001**, 2, 127-137；Hynes等人, *Nat. Rev. Cancer* **2005**, 5, 341-354。

作為細胞之主要增殖及存活引擎，ERBB受體，尤其ERBB1及HER2之組成性活化為致癌性且可為培養細胞及動物模型中之腫瘤發生之強驅動因素。此外，活化受體藉由促進腫瘤血管生成及轉移而加速癌症發育。持續性活化可由受體之過度表現、過量配位體之產生或受體之胞外域及激酶結構域中活化突變之產生而引起。Yarden等人, *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* **2001**, 2, 127-137。在人類中，在大部分腫瘤(諸如肺癌、乳癌、結腸癌、前列腺癌、腦癌、頭頸癌、食道癌、卵巢癌、子宮頸癌、膀胱癌、胃癌及子宮內膜癌)中常常發現ERBB基因及其他引起ERBB受體之類似失調之基因之基因改變。ERBB受體之異常活化通常為較高復發率及較短存活時間之不良預後性指示。Nicholson等人, *Eur. J. Cancer* **2001**, 37, 9-15；Slamon等人, *Science* **1997**, 235, 177-182。

鑒於ERBB受體之活化與人類癌症之顯著關聯，ERBB1及HER2成為藥物研發之激酶目標，旨在控制用於癌症治療之信號轉導路徑。為了逆轉腫瘤中ERBB受體之異常活性，已研發靶向ERBB1及HER2之細胞外結構域的單株抗體及抑制細胞內激酶結構域之小分子化學藥品。

單株抗體藥物以高特異性攻擊ERBB受體且藉由以下手段緩解ERBB介導之信號傳導：阻止配位體結合及受體二聚、經由內飲作用

自細胞表面消除受體、抑制細胞外域之排出及活化免疫系統。Hudis, *N. Engl. J. Med.* **2007**, 357, 39-51。西妥昔單抗(Cetuximab)及帕尼單抗(panitumumab)(兩種抗ERBB1抗體)作為單藥療法或與化學療法組合已在轉移性結腸癌之治療中展示反應率及無進程存活之改良。此外，西妥昔單抗亦批准用於治療頭部及頸部之局部晚期、不可切除性或轉移性鱗狀細胞癌。Ciardiello等人, *N. Engl. J. Med.* **2008**, 358, 1160-1174。抗HER2抗體曲妥珠單抗(trastuzumab)在近膜位置結合於HER2受體之結構域IV。在臨床研發中，曲妥珠單抗在具有展示IHC3+HER2過度表現或FISH基因擴增比率為至少2.0之腫瘤的早期及轉移階段乳癌患者中顯示增加之總存活率。使用相同的患者選擇準則，藉由在曲妥珠單抗及多西他賽(docetaxel)療程添加作為用於局部晚期、早期乳癌患者之新輔助治療，發現帕妥珠單抗(pertuzumab)(其結合於HER2受體之結構域II處的不同抗原決定基)可進一步提高完全反應率。Gradishar, *N. Engl. J. Med.* **2012**, 366, 176-178。

小分子ERBB1激酶抑制劑(ERBB1I)之研發變為使用癌症基因組學指導靶向藥物研發及治療之進化範例。吉非替尼(Gefinitib)及埃羅替尼(erlotinib)(最早的兩種ERBB1I藥物)為可逆的ATP模擬抑制劑，其結合於野生型ERBB1催化域以抑制酪胺酸激酶活性。在未經選擇之非小細胞肺癌(NSCLC)或胰臟癌患者中，僅埃羅替尼藉由適當提高整體存活率而顯示臨床益處。Ciardiello等人, *N. Engl. J. Med.* **2008**, 358, 1160-1174。在具有ERBB1酪胺酸激酶結構域內之活化突變的NSCLC患者之子集中，吉非替尼及埃羅替尼治療皆為高度敏感性且作為單藥療法可實現持續功效。此等藥物反應突變大部分為同框缺失，其聚集在ERBB1外顯子19中之位置747至750處之Leu-Arg-Glu-Ala周圍，或外顯子21中位置858 (L858R)處之白胺酸至精胺酸取代周圍。

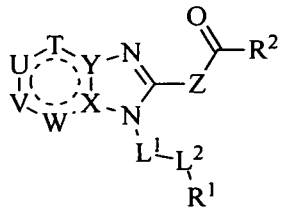
然而，對埃羅替尼或吉非替尼之初始反應藉由在腫瘤中發展抗

性突變而在10-14個月內復發。其中，在超過50%之後天性抗性腫瘤中發現ERBB1之外顯子20中之T790M守閘點(gate-keeper point)突變，其對藥物結合產生空間干擾。為了克服來自T790M突變之抗性及提供持續ERBB1抑制，已研發第二代ERBB1I，其中一些為不可逆型ERBB1及HER2雙重抑制劑。不可逆化合物藉由更好地適應突變結合袋及與蛋白質胺基酸殘基形成共價鍵而克服來自T790M突變之激酶結合位阻。此外，與可逆型抑制劑相比，不可逆型ERBB1I似乎引起較慢的對治療之後天性抗性。Sharma等人, *Nat. Rev. Cancer* 2007, 7, 169-181。

在臨床前測試中，阿法替尼(afatinib)(第二代ERBB1I)抑制NSCLC HCC827細胞(其具有敏感性外顯子19缺失)生長，且在抑制NSCLC H1975細胞生長方面之有效性比埃羅替尼(其具有順應L858R突變之T790M突變)高50倍。然而，阿法替尼亦抑制A431細胞(其生長由野生型ERBB1驅動)，其有效性比H1975高100倍。效能差異表明在癌症患者中，該化合物可在野生型ERBB1達到用於針對T790M突變型ERBB1之藥理學作用之足夠血液含量之前完全抑制野生型ERBB1。因為已報導野生型ERBB1抑制可在幾乎所有先前ERBB1I藥物中引起劑量限制性毒性，與抗性突變體相比優先抑制野生型ERBB1對阿法替尼實現用於T790M突變體抑制之足夠高劑量造成潛在挑戰。與臨床前發現一致，臨床研究發現阿法替尼在具有敏感性突變之患者中僅展示與埃羅替尼或吉非替尼等效的功效，但即使在最大耐受劑量下仍未能顯示與埃羅替尼及吉非替尼相比在治療具有後天性T790M抗性突變患者方面之統計顯著優越性。Langer, *J. Clin. Oncol.* 2013, 31, 3303-3330。因此，存在研發用於治療增生性疾病，尤其抗藥性癌症之有效療法的明確且未滿足的需求。

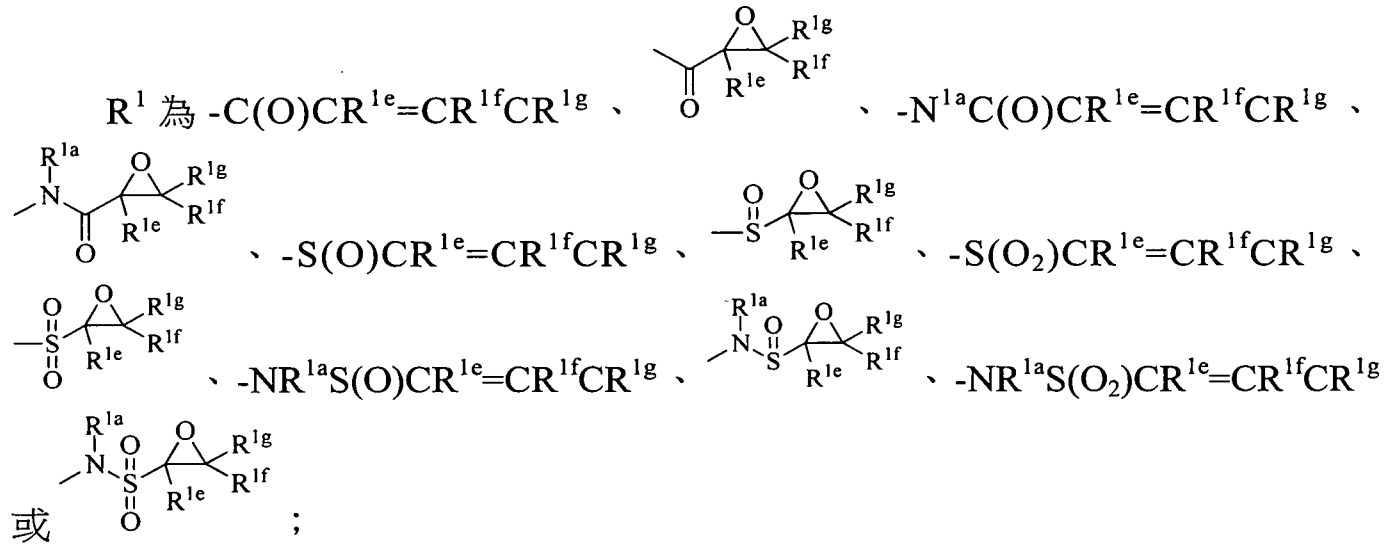
【發明內容】

本文中提供式I化合物：



(I)

或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體之混合物
或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；



R^2 為 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、雜芳基或雜環基；

L^1 為一鍵、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^{1A})-$ 或 $-C(R^{1A}R^{1B})-$ ，其中各 R^{1A} 及 R^{1B} 獨立地為氫、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、雜芳基或雜環基；

L^2 為 C_{3-10} 伸環烷基、 C_{6-14} 伸芳基、 C_{7-15} 伸芳烷基、伸雜芳基或伸雜環基；

- T 為一鍵、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N=$ 、 $-N(R^4)-$ 、 $-C(R^4)=$ 或 $-C(R^4)_2-$ ；
- U 為一鍵、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N=$ 、 $-N(R^5)-$ 、 $-C(R^5)=$ 或 $-C(R^5)_2-$ ；
- V 為一鍵、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N=$ 、 $-N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)=$ 或 $-C(R^6)_2-$ ；
- W 為一鍵、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N=$ 、 $-N(R^7)-$ 、 $-C(R^7)=$ 或 $-C(R^7)_2-$ ；

X及Y各自獨立地為C或N；

Z為 NR^{2A} 或 $\text{CR}^{2A}\text{R}^{2B}$ ，其中各 R^{2A} 及 R^{2B} 獨立地為氫、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、雜芳基或雜環基；

各 R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^7 獨立地為(a)氫、氰基、鹵基或硝基；(b) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、雜芳基或雜環基；或(c) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{C}(\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(=\text{NR}^{1d})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{SR}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ ；

各 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 及 R^{1d} 獨立地為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、雜芳基或雜環基；或 R^{1a} 及 R^{1c} 與其所連接之C及N原子共同形成雜環基；或 R^{1b} 及 R^{1c} 與其所連接之N原子共同形成雜環基；及

各 R^{1e} 、 R^{1f} 及 R^{1g} 獨立地為氫、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、雜芳基或雜環基；

其限制條件為T、U、V及W中不超過一者為一鍵；及

其限制條件為，當 L^1 為一鍵時， R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^7 中之至少一者為溴、 $-\text{OR}^{7a}$ 或 $-\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ ，其中 R^{7a} 為 C_{4-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、雜芳基或雜環基；

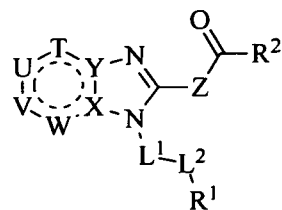
其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、伸環烷基、芳基、伸芳基、芳烷基、伸芳烷基、雜芳基、伸雜芳基、雜環基及伸雜環基視情況經一或多個，在一個實施例中，一個、兩個、三個或四個取代基Q

取代，其中各Q獨立地選自(a)側氧基(oxo)、氰基、鹵基及硝基；(b) C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₇環烷基、C₆₋₁₄芳基、C₇₋₁₅芳烷基、雜芳基及雜環基，其中每一者進一步視情況經一或多個，在一個實施例中，一個、兩個、三個或四個取代基Q^a取代；及(c) -C(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)NR^bR^c、-C(NR^a)NR^bR^c、-OR^a、-OC(O)R^a、-OC(O)OR^a、-OC(O)NR^bR^c、-OC(=NR^a)NR^bR^c、-OP(O)(OR^a)₂、-OS(O)R^a、-OS(O)₂R^a、-OS(O)NR^bR^c、-OS(O)₂NR^bR^c、-NR^bR^c、-NR^aC(O)R^d、-NR^aC(O)OR^d、-NR^aC(O)NR^bR^c、-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c、-NR^aS(O)R^d、-NR^aS(O)₂R^d、-NR^aS(O)NR^bR^c、-NR^aS(O)₂NR^bR^c、-SR^a、-S(O)R^a、-S(O)₂R^a、-S(O)NR^bR^c及-S(O)₂NR^bR^c，其中各R^a、R^b、R^c及R^d獨立地為(i)氫；(ii) C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₇環烷基、C₆₋₁₄芳基、C₇₋₁₅芳烷基、雜芳基或雜環基，其中每一者視情況經一或多個，在一個實施例中，一個、兩個、三個或四個取代基Q^a取代；或(iii) R^b及R^c與其所連接之N原子共同形成雜環基，視情況經一或多個，在一個實施例中，一個、兩個、三個或四個取代基Q^a取代；

其中各Q^a獨立地選自由以下組成之群：(a)側氧基、氰基、鹵基及硝基；(b) C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₇環烷基、C₆₋₁₄芳基、C₇₋₁₅芳烷基、雜芳基及雜環基；及(c) -C(O)R^f、-C(O)OR^f、-C(O)NR^gR^h、-C(NR^f)NR^gR^h、-OR^f、-OC(O)R^f、-OC(O)OR^f、-OC(O)NR^gR^h、-OC(=NR^f)NR^gR^h、-OP(O)(OR^f)₂、-OS(O)R^f、-OS(O)₂R^f、-OS(O)NR^gR^h、-OS(O)₂NR^gR^h、-NR^gR^h、-NR^fC(O)R^k、-NR^fC(O)OR^k、-NR^fC(O)NR^gR^h、-NR^fC(=NR^k)NR^gR^h、-NR^fS(O)R^k、-NR^fS(O)₂R^k、-NR^fS(O)NR^gR^h、-NR^fS(O)₂NR^gR^h、-SR^f、-S(O)R^f、-S(O)₂R^f、-S(O)NR^gR^h及-S(O)₂NR^gR^h；其中各R^f、R^g、R^h及R^k獨立地為(i)氫；(ii) C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₇環烷基、C₆₋₁₄芳基、C₇₋₁₅芳烷基、雜芳基或雜環基；或(iii) R^g及R^h與其所連接之N原子共

同形成雜環基。

本文中亦提供式I化合物：



(I)

或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；

R^1 為 (a) 氫、氰基、鹵基或硝基；(b) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、雜芳基或雜環基；或 (c) $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 或 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ ；

R^2 為 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、雜芳基或雜環基；

L^2 為 C_{3-10} 伸環烷基、 C_{6-14} 伸芳基、 C_{7-15} 伸芳烷基、伸雜芳基或伸雜環基；

T 為一鍵、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N=$ 、 $-N(R^4)-$ 、 $-C(R^4)=$ 或 $-C(R^4)_2-$ ；

U 為一鍵、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N=$ 、 $-N(R^5)-$ 、 $-C(R^5)=$ 或 $-C(R^5)_2-$ ；

V 為一鍵、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N=$ 、 $-N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)=$ 或 $-C(R^6)_2-$ ；

W 為一鍵、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N=$ 、 $-N(R^7)-$ 、 $-C(R^7)=$ 或 $-C(R^7)_2-$ ；

X 及 Y 各自獨立地為 C 或 N；

Z為 NR^{2A} 或 $\text{CR}^{2A}\text{R}^{2B}$ ，其中各 R^{2A} 及 R^{2B} 獨立地為氫、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、雜芳基或雜環基；

R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 及 L^1 為：

(i)各 R^4 、 R^5 及 R^6 獨立地為(a)氫、氰基、鹵基或硝基；(b) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、雜芳基或雜環基；或(c) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{C}(\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(=\text{NR}^{1d})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{SR}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ ；

各 R^7 獨立地為溴、 $-\text{OR}^{7a}$ 或 $-\text{NR}^{7b}\text{R}^{7c}$ ；

R^{7a} 為 C_{4-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、雜芳基或雜環基；

R^{7b} 及 R^{7c} 獨立地為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、雜芳基或雜環基；或 R^{7b} 及 R^{7c} 與其所連接之N原子共同形成雜環基；及

L^1 為一鍵；或

(ii)各 R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^7 獨立地為(a)氫、氰基、鹵基或硝基；(b) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、雜芳基或雜環基；或(c) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{C}(\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(=\text{NR}^{1d})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{SR}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ ；

$\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(=\text{NR}^{1d})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{SR}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ ；其限制條件為 R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^7 中之至少一者不為氫；及

L^1 為 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{1A})-$ 或 $-\text{C}(\text{R}^{1A}\text{R}^{1B})-$ ，其中各 R^{1A} 及 R^{1B} 獨立地為氫、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、雜芳基或雜環基；及

各 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 及 R^{1d} 獨立地為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、雜芳基或雜環基；或 R^{1a} 及 R^{1c} 與其所連接之C及N原子共同形成雜環基；或 R^{1b} 及 R^{1c} 與其所連接之N原子共同形成雜環基；

其限制條件為T、U、V及W中不超過一者為一鍵；

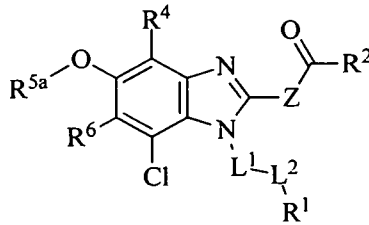
其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、伸環烷基、芳基、伸芳基、芳烷基、伸芳烷基、雜芳基、伸雜芳基、雜環基及伸雜環基視情況經一或多個，在一個實施例中，一個、兩個、三個或四個取代基Q取代，其中各Q獨立地選自(a)側氧基、氰基、鹵基及硝基；(b) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、雜芳基及雜環基，其中每一者進一步視情況經一或多個，在一個實施例中，一個、兩個、三個或四個取代基 Q^a 取代；及(c) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{C}(\text{NR}^a)\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^a)\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^a)_2$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^d$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(=\text{NR}^d)\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 及 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^b\text{R}^c$ ，其中各 R^a 、 R^b 、 R^c 及 R^d 獨立地為(i)氫；(ii) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環



烷基、C₆₋₁₄芳基、C₇₋₁₅芳烷基、雜芳基或雜環基，其中每一者視情況經一或多個，在一個實施例中，一個、兩個、三個或四個取代基Q^a取代；或(iii) R^b及R^c與其所連接之N原子共同形成雜環基，視情況經一或多個，在一個實施例中，一個、兩個、三個或四個取代基Q^a取代；

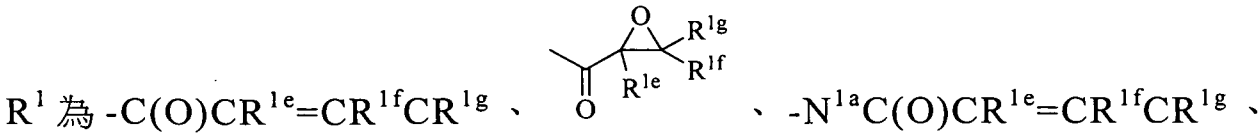
其中各Q^a獨立地選自由以下組成之群：(a)側氧基、氰基、鹵基及硝基；(b) C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₇環烷基、C₆₋₁₄芳基、C₇₋₁₅芳烷基、雜芳基及雜環基；及(c) -C(O)R^f、-C(O)OR^f、-C(O)NR^gR^h、-C(NR^f)NR^gR^h、-OR^f、-OC(O)R^f、-OC(O)OR^f、-OC(O)NR^gR^h、-OC(=NR^f)NR^gR^h、-OP(O)(OR^f)₂、-OS(O)R^f、-OS(O)₂R^f、-OS(O)NR^gR^h、-OS(O)₂NR^gR^h、-NR^gR^h、-NR^fC(O)R^k、-NR^fC(O)OR^k、-NR^fC(O)NR^gR^h、-NR^fC(=NR^k)NR^gR^h、-NR^fS(O)R^k、-NR^fS(O)₂R^k、-NR^fS(O)NR^gR^h、-NR^fS(O)₂NR^gR^h、-SR^f、-S(O)R^f、-S(O)₂R^f、-S(O)NR^gR^h及-S(O)₂NR^gR^h；其中各R^f、R^g、R^h及R^k獨立地為(i)氫；(ii) C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₇環烷基、C₆₋₁₄芳基、C₇₋₁₅芳烷基、雜芳基或雜環基；或(iii) R^g及R^h與其所連接之N原子共同形成雜環基。

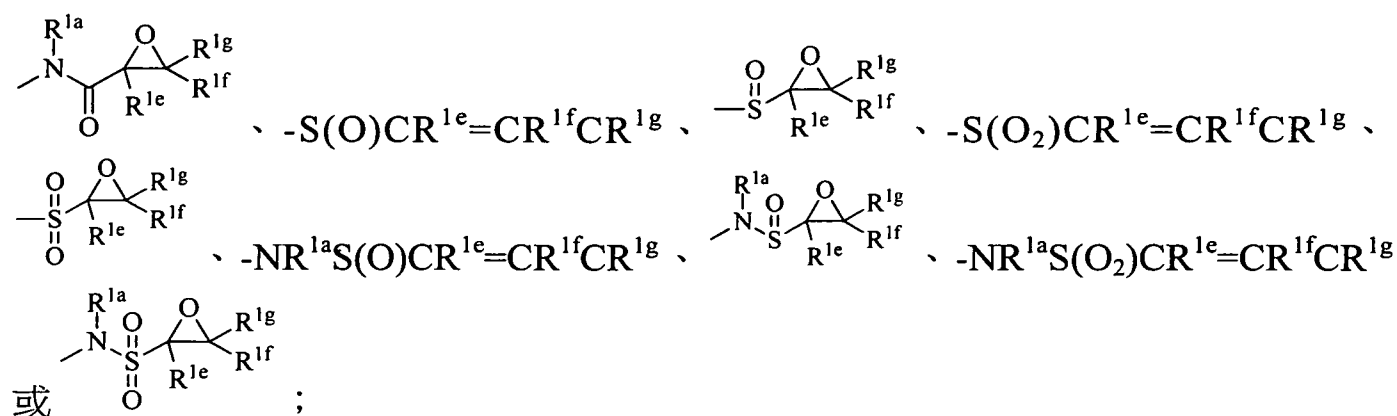
此外，本文中提供式XXI化合物：



(XXI)

或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；





R^2 為 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、雜芳基或雜環基；

L^1 為一鍵、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{1A})-$ 或 $-\text{C}(\text{R}^{1A}\text{R}^{1B})-$ ，其中各 R^{1A} 及 R^{1B} 獨立地為氫、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、雜芳基或雜環基；

L^2 為 C_{3-10} 伸環烷基、 C_{6-14} 伸芳基、 C_{7-15} 伸芳烷基、伸雜芳基或伸雜環基；

Z 為 NR^{2A} 或 $\text{CR}^{2A}\text{R}^{2B}$ ，其中各 R^{2A} 及 R^{2B} 獨立地為氫、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、雜芳基或雜環基；

R^4 及 R^6 各自獨立地為 (a) 氫、氰基、鹵基或硝基；(b) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、雜芳基或雜環基；或 (c) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{C}(\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(=\text{NR}^{1d})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{SR}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ ；

R^{5a} 為 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15}

芳烷基、雜芳基或雜環基；

各 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 及 R^{1d} 獨立地為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、雜芳基或雜環基；或 R^{1a} 及 R^{1c} 與其所連接之C及N原子共同形成雜環基；或 R^{1b} 及 R^{1c} 與其所連接之N原子共同形成雜環基；及

各 R^{1e} 、 R^{1f} 及 R^{1g} 獨立地為氫、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、雜芳基或雜環基；

其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、伸環烷基、芳基、伸芳基、芳烷基、伸芳烷基、雜芳基、伸雜芳基、雜環基及伸雜環基視情況經一或多個，在一個實施例中，一個、兩個、三個或四個取代基Q取代，其中各Q獨立地選自(a)側氧基、氰基、鹵基及硝基；(b) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、雜芳基及雜環基，其中每一者進一步視情況經一或多個，在一個實施例中，一個、兩個、三個或四個取代基 Q^a 取代；及(c) $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-C(NR^a)NR^bR^c$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)OR^a$ 、 $-OC(O)NR^bR^c$ 、 $-OC(=NR^a)NR^bR^c$ 、 $-OP(O)(OR^a)_2$ 、 $-OS(O)R^a$ 、 $-OS(O)_2R^a$ 、 $-OS(O)NR^bR^c$ 、 $-OS(O)_2NR^bR^c$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-NR^aC(O)R^d$ 、 $-NR^aC(O)OR^d$ 、 $-NR^aC(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$ 、 $-NR^aS(O)R^d$ 、 $-NR^aS(O)_2R^d$ 、 $-NR^aS(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-S(O)NR^bR^c$ 及 $-S(O)_2NR^bR^c$ ，其中各 R^a 、 R^b 、 R^c 及 R^d 獨立地為(i)氫；(ii) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、雜芳基或雜環基，其中每一者視情況經一或多個，在一個實施例中，一個、兩個、三個或四個取代基 Q^a 取代；或(iii) R^b 及 R^c 與其所連接之N原子共同形成雜環基，視情況經一或多個，在一個實施例中，一個、兩個、三個或四個取代基 Q^a 取代；

其中各 Q^a 獨立地選自由以下組成之群：(a)側氧基、氰基、鹵基

及硝基；(b) C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₇環烷基、C₆₋₁₄芳基、C₇₋₁₅芳烷基、雜芳基及雜環基；及(c) -C(O)R^f、-C(O)OR^f、-C(O)NR^gR^h、-C(NR^f)NR^gR^h、-OR^f、-OC(O)R^f、-OC(O)OR^f、-OC(O)NR^gR^h、-OC(=NR^f)NR^gR^h、-OP(O)(OR^f)₂、-OS(O)R^f、-OS(O)₂R^f、-OS(O)NR^gR^h、-OS(O)₂NR^gR^h、-NR^gR^h、-NR^fC(O)R^k、-NR^fC(O)OR^k、-NR^fC(O)NR^gR^h、-NR^fC(=NR^k)NR^gR^h、-NR^fS(O)R^k、-NR^fS(O)₂R^k、-NR^fS(O)NR^gR^h、-NR^fS(O)₂NR^gR^h、-SR^f、-S(O)R^f、-S(O)₂R^f、-S(O)NR^gR^h及-S(O)₂NR^gR^h；其中各R^f、R^g、R^h及R^k獨立地為(i)氫；(ii) C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₇環烷基、C₆₋₁₄芳基、C₇₋₁₅芳烷基、雜芳基或雜環基；或(iii) R^g及R^h與其所連接之N原子共同形成雜環基。

本文中提供醫藥組合物，其包含本文所揭示之化合物，例如式I或XXI之化合物，或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；及視情況選用之醫藥學上可接受之賦形劑或載劑。

本文中提供用於治療、預防或改善個體之增生性疾病之一或多種症狀的方法，其包含投與個體本文所揭示之化合物，例如式I或XXI之化合物，或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

本文中提供用於治療、預防或改善個體之ERBB介導之病狀、病症或疾病之一或多種症狀的方法，其包含投與個體本文所揭示之化合物，例如式I或XXI之化合物，或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

本文中提供用於治療、預防或改善個體之癌症之一或多種症狀的方法，其包含投與個體本文所揭示之化合物，例如式I或XXI之化合

物，或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。在一個實施例中，癌症為抗藥性的。

本文中提供抑制細胞生長之方法，其包含使細胞與本文中提供之化合物接觸，例如式I或XXI之化合物，或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

本文中提供抑制個體之細胞生長之方法，其包含投與個體本文所揭示之化合物，例如式I或XXI之化合物，或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

本文中提供用於調節酪胺酸激酶，在一個實施例中，ERBB激酶之活性的方法，其包含使ERBB激酶與本文所揭示之化合物接觸，例如式I或XXI之化合物，或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

本文中提供調節個體之酪胺酸激酶，在一個實施例中ERBB激酶之活性的方法，其包含投與個體本文所揭示之化合物，例如式I或XXI之化合物，或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

為有助於理解本文所述之本發明，下文定義多個術語。

通常，本文所使用之命名法及本文中所描述之生物學、生物化學、醫學化學、有機化學及藥理學中之實驗室程序為此項技術中熟知

及常用的。除非另外規定，否則本文所用之所有技術及科學術語一般具有與本發明所屬領域之一般熟習此項技術者通常所理解相同之含義。

術語「腫瘤」、「贅瘤」及「贅生性病徵或疾病」在本文中可互換使用且意指多細胞生物體中非吾人所樂見的一或多個細胞子集之細胞增生，其引起對多細胞生物體之損害(亦即不適或降低預期壽命)。在某些實施例中，腫瘤可為良性(非侵襲性)或惡性(侵襲性)。

術語「癌症」意指惡性贅瘤，其由不受控細胞增生表徵，其中細胞喪失其正常調節控制，該等調節操縱構將以其他方式控管細胞生長速率。此等失調的分隔細胞可擴散遍及身體且在稱為「轉移」之過程中侵入正常組織。

術語「個體」係指動物，包括(但不限於)靈長類動物(例如人類)、牛、豬、綿羊、山羊、馬、狗、貓、兔、大鼠及小鼠。術語「個體」及「患者」在本文中可互換使用，其指例如哺乳動物個體，諸如人類個體，在一個實施例中，人類。

術語「治療」意謂包括緩解或消除病狀、病症或疾病或與病狀、病症或疾病相關之一或多種症狀；或緩解或根除病狀、病症或疾病本身之起因。

術語「預防」意謂包括實現以下目的之方法：延緩及/或排除病狀、病症或疾病及/或其伴隨症狀之發作；防止個體罹患病狀、病症或疾病；或降低個體罹患病狀、病症或疾病之風險。

術語「接觸」意指使治療劑與細胞或組織在一起，使得作為此類接觸之結果而產生生理學及/或化學作用。接觸可活體外、離體或活體內進行。在一個實施例中，治療劑與細胞培養物(活體外)中之細胞接觸以測定治療劑對細胞之作用。在另一實施例中，治療劑與細胞或組織之接觸包括向具有待接觸之細胞或組織之個體投與治療劑。

術語「治療有效量」意謂包括在投與時足以阻止所治療之病狀、病症或疾病之一或多種症狀之發展或在一定程度上減輕該一或多種症狀的化合物之量。術語「治療有效量」亦指足以引起研究人員、獸醫、醫生或臨床醫師所尋求之生物分子(例如蛋白質、酶、RNA或DNA)、細胞、組織、系統、動物或人類之生物學或醫學反應的化合物之量。

術語「 IC_{50} 」或「 EC_{50} 」係指在量測反應之分析法中實現最大反應之50%抑制所需的化合物之量、濃度或劑量。

術語「 GC_{50} 」係指與未經化合物處理之細胞相比，使經化合物處理之細胞之活力降低達50%所需的化合物之量、濃度或劑量。

術語「 CC_{50} 」係指引起宿主之活力之50%降低的化合物之量、濃度或劑量。在某些實施例中，化合物之 CC_{50} 為與未經化合物處理之細胞相比，使經化合物處理之細胞之活力降低達50%所需的化合物之量、濃度或劑量。

術語「復發」係指在療法之後獲得癌症緩解之個體中出現癌細胞之恢復的情形。

術語「頑抗性或抵抗性」係指個體即使在充分治療之後，其身體中仍具有殘餘癌細胞之情形。

術語「抗藥性」係指疾病不對藥物治療起反應時的情況。抗藥性可為內源性(其意謂疾病從未對藥物起反應)，或其可為後天性(其意謂疾病停止對該疾病先前起反應之藥物起反應)。在某些實施例中，抗藥性為內源性。在某些實施例中，抗藥性為後天性。

術語「醫藥學上可接受之載劑」、「醫藥學上可接受之賦形劑」、「生理學上可接受之載劑」或「生理學上可接受之賦形劑」係指醫藥學上可接受之物質、組合物或媒劑，諸如液體或固體填充劑、稀釋劑、溶劑或囊封材料。在一個實施例中，各組分在以下意義上為「醫

藥學上可接受的」：與醫藥調配物之其他成分相容且適用於與人類及動物之組織或器官接觸而無過度毒性、刺激、過敏反應、免疫原性或其他問題或併發症，與合理益處/風險比相匹配。參見*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 第21版；Lippincott Williams及Wilkins: Philadelphia, PA, 2005；*Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 第6版；Rowe等人編；The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2012；*Handbook of Pharmaceutical Additives*, 第3版；Ash及Ash編；Gower Publishing Company: 2007；*Pharmaceutical Preformulation and Formulation*, 第2版；Gibson編；CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2009。

術語「約」或「大致」意謂如由一般熟習此項技術者所測定之特定值的可接受誤差，其部分取決於如何量測或測定該值。在某些實施例中，術語「約」或「大致」意謂在1、2、3或4個標準差內。在某些實施例中，術語「約」或「大致」意謂在既定值或範圍之50%、20%、15%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%或0.05%內。

術語「活性成分」及「活性物質」係指單獨或與一或多種醫藥學上可接受之賦形劑組合投與個體以用於治療、預防或改善病狀、病症或疾病之一或多種症狀之化合物。如本文所使用，「活性成分」及「活性物質」可為本文中所描述之化合物之光活性異構體或同位素變異體。

術語「藥物」、「治療劑」及「化學治療劑」係指投與個體以用於治療、預防或改善病狀、病症或疾病之一或多種症狀之化合物或其醫藥組合物。

術語「天然存在」或「原生」在與生物物質(諸如核酸分子、多肽、宿主細胞及其類似物)結合使用時係指在自然界中發現且不受人

類操控之物質。類似地，「非天然存在」或「非原生」係指並非在自然界中發現或已由人在結構上改質或合成之物質。

術語「ERBB」或「ERBB激酶」係指ERBB家族之酪氨酸激酶或其變異體，包括(但不限於)ERBB1 (EGFR或HER1)、ERBB2 (HER2/c-neu)、ERBB3 (HER3)及ERBB4 (HER4)。ERBB變異體包括實質上與原生ERBB激酶同源之蛋白質，亦即與原生ERBB之胺基酸序列相比具有一或多個天然或非天然存在之胺基酸缺失、插入或取代之蛋白質(例如ERBB衍生物、同系物及片段)。ERBB變異體之胺基酸序列與原生ERBB具有至少約80%一致性、至少約90%一致性或至少約95%一致性。

術語「ERBB介導之病狀、病症或疾病」及「由ERBB介導之病狀、病症或疾病」係指由異常或失調(例如超過正常)ERBB活性表徵之病狀、病症或疾病。異常ERBB激酶功能活性可由以下引起：細胞中ERBB激酶過度表現、通常不表現ERBB之細胞中ERBB激酶之表現或由組成性活化(例如由ERBB中之突變引起)引起之失調。ERBB介導之病狀、病症或疾病可完全或部分由不當ERBB活性介導。特定言之，ERBB介導之病狀、病症或疾病其中ERBB活性之調節對潛在病狀、病症或疾病產生一些作用之病狀、病症或疾病，例如ERBB抑制劑在至少一些所治療之患者中引起一些改良。

術語「烷基」係指直鏈或分支鏈飽和單價烴基，其中烷基可視情況經一或多個如本文所描述之取代基Q取代。舉例而言，C₁₋₆烷基係指1至6個碳原子之直鏈飽和單價烴基或3至6個碳原子之分支鏈飽和單價烴基。在某些實施例中，烷基為具有1至20個(C₁₋₂₀)、1至15個(C₁₋₁₅)、1至10個(C₁₋₁₀)或1至6個(C₁₋₆)碳原子之直鏈飽和單價烴基，或3至20個(C₃₋₂₀)、3至15個(C₃₋₁₅)、3至10個(C₃₋₁₀)或3至6個(C₃₋₆)碳原子之分支鏈飽和單價烴基。如本文所使用，直鏈C₁₋₆及分支鏈C₃₋₆烷基

亦稱為「低碳烷基」。烷基之實例包括(但不限於)甲基、乙基、丙基(包括所有異構形式)、正丙基、異丙基、丁基(包括所有異構形式)、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基(包括所有異構形式)及己基(包括所有異構形式)。

術語「伸烷基」係指直鏈或分支鏈飽和二價烴基，其中伸烷基可視情況經一或多個如本文所描述之取代基Q取代。舉例而言， C_{1-6} 伸烷基係指1至6個碳原子之直鏈飽和二價烴基或3至6個碳原子之分支鏈飽和二價烴基。在某些實施例中，伸烷基為具有1至20個(C_{1-20})、1至15個(C_{1-15})、1至10個(C_{1-10})或1至6個(C_{1-6})碳原子之直鏈飽和二價烴基，或3至20個(C_{3-20})、3至15個(C_{3-15})、3至10個(C_{3-10})或3至6個(C_{3-6})碳原子之分支鏈飽和二價烴基。如本文所使用，直鏈 C_{1-6} 及分支鏈 C_{3-6} 伸烷基亦稱為「低碳伸烷基」。伸烷基之實例包括(但不限於)亞甲基、伸乙基、丙二醇(包括所有異構形式)、伸正丙基、伸異丙基、伸丁基(包括所有異構形式)、伸正丁基、伸異丁基、第三伸丁基、伸戊基(包括所有異構形式)及伸己基(包括所有異構形式)。

術語「伸雜烷基」係指在烴鏈中含有一或多個雜原子之直鏈或分支鏈飽和二價烴基，該一或多個雜原子中之每一者獨立地選自O、S及N。舉例而言， C_{1-6} 伸雜烷基係指1至6個碳原子之直鏈飽和二價烴基或3至6個碳原子之分支鏈飽和二價烴基。在某些實施例中，伸雜烷基為具有1至20個(C_{1-20})、1至15個(C_{1-15})、1至10個(C_{1-10})或1至6個(C_{1-6})碳原子之直鏈飽和二價烴基，或3至20個(C_{3-20})、3至15個(C_{3-15})、3至10個(C_{3-10})或3至6個(C_{3-6})碳原子之分支鏈飽和二價烴基。如本文所使用，直鏈 C_{1-6} 及分支鏈 C_{3-6} 伸雜烷基亦稱為「低碳伸雜烷基」。伸雜烷基之實例包括(但不限於)-CH₂O-、-CH₂OCH₂-、-CH₂CH₂O-、-CH₂NH-、-CH₂NHCH₂-、-CH₂CH₂NH-、-CH₂S-、-CH₂SCH₂-及-CH₂CH₂S-。在某些實施例中，伸雜烷基亦可視情況經一或多個如本文所描述之取代

基Q取代。

術語「烯基」係指直鏈或分支鏈單價烴基，其含有一或多個，在一個實施例中，一個、兩個、三個、四個或五個，在另一實施例中，一個或兩個碳-碳雙鍵。烯基可視情況經一或多個如本文所描述之取代基Q取代。如一般熟習此項技術者所瞭解，術語「烯基」涵蓋具有「順式」或「反式」構型或其混合物，或替代性地，「Z」或「E」構型或其混合物之基團。舉例而言， C_{2-6} 烯基係指2至6個碳原子之直鏈不飽和單價烴基或3至6個碳原子之分支鏈不飽和單價烴基。在某些實施例中，烯基為2至20個(C_{2-20})、2至15個(C_{2-15})、2至10個(C_{2-10})或2至6個(C_{2-6})碳原子之直鏈單價烴基，或3至20個(C_{3-20})、3至15個(C_{3-15})、3至10個(C_{3-10})或3至6個(C_{3-6})碳原子之分支鏈單價烴基。烯基之實例包括(但不限於)乙烯基、丙烯-1-基、丙烯-2-基、烯丙基、丁烯基及4-甲基丁烯基。

術語「伸烯基」係指直鏈或分支鏈二價烴基，其含有一或多個，在一個實施例中，一個、兩個、三個、四個或五個，在另一實施例中，一個或兩個碳-碳雙鍵。伸烯基可視情況經一或多個如本文所描述之取代基Q取代。如一般熟習此項技術者所瞭解，術語「伸烯基」涵蓋具有「順式」或「反式」構型或其混合物，或替代性地，「Z」或「E」構型或其混合物之基團。舉例而言， C_{2-6} 伸烯基係指2至6個碳原子之直鏈不飽和二價烴基或3至6個碳原子之分支鏈不飽和二價烴基。在某些實施例中，伸烯基為2至20個(C_{2-20})、2至15個(C_{2-15})、2至10個(C_{2-10})或2至6個(C_{2-6})碳原子之直鏈二價烴基，或3至20個(C_{3-20})、3至15個(C_{3-15})、3至10個(C_{3-10})或3至6個(C_{3-6})碳原子之分支鏈二價烴基。伸烯基之實例包括(但不限於)伸乙烯基、伸烯丙基、伸丙烯基、伸丁烯基及4-甲基伸丁烯基。

術語「伸雜烯基」係指直鏈或分支鏈二價烴基，其含有一或多

個，在一個實施例中，一個、兩個、三個、四個或五個，在另一實施例中，一個或兩個碳-碳雙鍵，且其在烴鏈中含有一或多個雜原子，該一或多個雜原子中之每一者獨立地選自O、S及N。伸雜烯基可視情況經一或多個如本文所描述之取代基Q取代。如一般熟習此項技術者所瞭解，術語「伸雜烯基」涵蓋具有「順式」或「反式」構型或其混合物，或替代性地，「Z」或「E」構型或其混合物之基團。舉例而言，C₂₋₆伸雜烯基係指2至6個碳原子之直鏈不飽和二價烴基或3至6個碳原子之分支鏈不飽和二價烴基。在某些實施例中，伸雜烯基為2至20個(C₂₋₂₀)、2至15個(C₂₋₁₅)、2至10個(C₂₋₁₀)或2至6個(C₂₋₆)碳原子之直鏈二價烴基，或3至20個(C₃₋₂₀)、3至15個(C₃₋₁₅)、3至10個(C₃₋₁₀)或3至6個(C₃₋₆)碳原子之分支鏈二價烴基。伸雜烯基之實例包括(但不限於)-CH=CHO-、-CH=CHOCH₂-、-CH=CHCH₂O-、-CH=CHS-、-CH=CHSCH₂-、-CH=CHCH₂S-或-CH=CHCH₂NH-。

術語「炔基」係指直鏈或分支鏈單價烴基，其含有一或多個，在一個實施例中，一個、兩個、三個、四個或五個，在另一實施例中，一個或兩個碳-碳參鍵。炔基可視情況經一或多個如本文所描述之取代基Q取代。舉例而言，C₂₋₆炔基係指2至6個碳原子之直鏈不飽和單價烴基或3至6個碳原子之分支鏈不飽和單價烴基。在某些實施例中，炔基為2至20個(C₂₋₂₀)、2至15個(C₂₋₁₅)、2至10個(C₂₋₁₀)或2至6個(C₂₋₆)碳原子之直鏈單價烴基，或3至20個(C₃₋₂₀)、3至15個(C₃₋₁₅)、3至10個(C₃₋₁₀)或3至6個(C₃₋₆)碳原子之分支鏈單價烴基。炔基之實例包括(但不限於)乙炔基(-C≡CH)、丙炔基(包括所有異構形式，例如1-丙炔基(-C≡CCH₃)及炔丙基(-CH₂C≡CH))、丁炔基(包括所有異構形式，例如1-丁炔-1-基及2-丁炔-1-基)、戊炔基(包括所有異構形式，例如1-戊炔-1-基及1-甲基-2-丁炔-1-基)及己炔基(包括所有異構形式，例如1-己炔-1-基)。

術語「伸炔基」係指直鏈或分支鏈二價烴基，其含有一或多個，在一個實施例中，一個、兩個、三個、四個或五個，在另一實施例中，一個或兩個碳-碳參鍵。伸炔基可視情況經一或多個如本文所描述之取代基Q取代。舉例而言， C_{2-6} 伸炔基係指2至6個碳原子之直鏈不飽和二價烴基或3至6個碳原子之分支鏈不飽和二價烴基。在某些實施例中，伸炔基為2至20個(C_{2-20})、2至15個(C_{2-15})、2至10個(C_{2-10})或2至6個(C_{2-6})碳原子之直鏈二價烴基，或3至20個(C_{3-20})、3至15個(C_{3-15})、3至10個(C_{3-10})或3至6個(C_{3-6})碳原子之分支鏈二價烴基。伸炔基之實例包括(但不限於)伸乙炔基、伸丙炔基(包括所有異構形式，例如1-伸丙炔基及伸炔丙基)、伸丁炔基(包括所有異構形式，例如1-丁炔-1-伸基及2-丁炔-1-伸基)、伸戊炔基(包括所有異構形式，例如1-戊炔-1-伸基及1-甲基-2-丁炔-1-伸基)及伸己炔基(包括所有異構形式，例如1-己炔-1-伸基)。

術語「環烷基」係指環狀單價烴基，其可視情況經一或多個如本文所描述之取代基Q取代。在一個實施例中，環烷基可為飽和或不飽和但非芳族，及/或橋聯，及/或非橋聯，及/或稠合雙環基團。在某些實施例中，環烷基具有3至20個(C_{3-20})、3至15個(C_{3-15})、3至10個(C_{3-10})或3至7個(C_{3-7})碳原子。環烷基之實例包括(但不限於)環丙基、環丁基、環戊基、環戊烯基、環己基、環己烯基、環己二烯基、環庚基、環庚烯基、雙環[2.1.1]己基、雙環[2.2.1]庚基、十氫萘基及金剛烷基。

術語「伸環烷基」係指環狀二價烴基，其可視情況經一或多個如本文所描述之取代基Q取代。在一個實施例中，環烷基可為飽和或不飽和但非芳族，及/或橋聯，及/或非橋聯，及/或稠合雙環基團。在某些實施例中，伸環烷基具有3至20個(C_{3-20})、3至15個(C_{3-15})、3至10個(C_{3-10})或3至7個(C_{3-7})碳原子。伸環烷基之實例包括(但不限於)伸環

丙基(例如1,1-伸環丙基及1,2-伸環丙基)、伸環丁基(例如1,1-伸環丁基、1,2-伸環丁基或1,3-伸環丁基)、伸環戊基(例如1,1-伸環戊基、1,2-伸環戊基或1,3-伸環戊基)、伸環己基(例如1,1-伸環己基、1,2-伸環己基、1,3-伸環己基或1,4-伸環己基)、伸環庚基(例如1,1-伸環庚基、1,2-伸環庚基、1,3-伸環庚基或1,4-伸環庚基)、伸十氫萘基及伸金剛烷基。

術語「芳基」係指含有至少一個芳族烴環之單價單環芳族烴基或單價多環芳族烴基。在某些實施例中，芳基具有6至20個(C_{6-20})、6至15個(C_{6-15})或6至10個(C_{6-10})環原子。芳基之實例包括(但不限於)苯基、萘基、蒾基、蒽基、菲基、芘基、聯二苯及聯三苯。芳基亦指雙環或三環碳環，其中環中之一者為芳族且其他環可為飽和、部分不飽和或芳族，例如二氫萘基、茛基、二氫茛基或四氫萘基(萘滿基)。在某些實施例中，芳基可視情況經一或多個如本文所描述之取代基Q取代。

術語「伸芳基」係指含有至少一個芳族烴環之二價單環芳族烴基或二價多環芳族烴基。在某些實施例中，伸芳基具有6至20個(C_{6-20})、6至15個(C_{6-15})或6至10個(C_{6-10})環原子。伸芳基之實例包括(但不限於)伸苯基、伸萘基、伸蒾基、伸蒽基、伸菲基、伸芘基、聯伸二苯及聯伸三苯。伸芳基亦指雙環或三環碳環，其中環中之一者為芳族且其他環可為飽和、部分不飽和或芳族，例如伸二氫萘基、伸茛基、伸茛滿基或伸四氫萘基(四氫化伸萘基)。在某些實施例中，伸芳基可視情況經一或多個如本文所描述之取代基Q取代。

術語「芳烷基」或「芳基烷基」係指經一或多個芳基取代之單價烷基。在某些實施例中，芳烷基具有7至30個(C_{7-30})、7至20個(C_{7-20})或7至16個(C_{7-16})碳原子。芳烷基之實例包括(但不限於)苯甲基、2-苯基乙基及3-苯基丙基。在某些實施例中，芳烷基視情況經一或多個如

本文所描述之取代基Q取代。

術語「雜芳基」係指含有至少一個芳環之單價單環芳族基或單價多環芳族基，其中至少一個芳環在環中含有一或多個雜原子，該一或多個雜原子中之每一者獨立地選自O、S及N。雜芳基經由芳環鍵結至分子之其餘部分。雜芳基之每一個環可含有一個或兩個O原子、一個或兩個S原子及/或一至四個N原子，其限制條件為每一個環中之雜原子之總數為四個或四個以下且每一個環含有至少一個碳原子。在某些實施例中，雜芳基具有5至20個、5至15個或5至10個環原子。單環雜芳基之實例包括(但不限於)呋喃基、咪唑基、異噻唑基、異噁唑基、噁二唑基、噁唑基、吡嗪基、吡唑基、噻嗪基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、噻二唑基、噻唑基、噻吩基、四唑基、三嗪基和三唑基。雙環雜芳基之實例包括(但不限於)苯并呋喃基、苯并咪唑基、苯并異噁唑基、苯并呋喃基、苯并噻二唑基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、苯并三唑基、苯并噁唑基、呋喃并吡啶基、咪唑并吡啶基、咪唑并噻唑基、吲哚基、吲哚基、吲唑基、異苯并呋喃基、異苯并噻吩基、異吲哚基、異喹啉基、異噻唑基、噻啶基、噁唑并吡啶基、酞嗪基、喋啶基、嘌呤基、吡啶并吡啶基、吡咯并吡啶基、喹啉基、喹喔啉基、喹唑啉基、噻二唑并嘧啶基和噻吩并吡啶基。三環雜芳基之實例包括(但不限於)吡啶基、苯并吲哚基、卞唑基、二苯并呋喃基、呋啶基、啡啉基、啡啶基、啡哌嗪基、啡嗪基、啡噻嗪基、啡噁嗪基及吡嗪基。在某些實施例中，雜芳基亦可視情況經一或多個如本文所描述之取代基Q取代。

術語「伸雜芳基」係指含有至少一個芳環之二價單環芳族基或二價多環芳族基，其中至少一個芳環在環中含有一或多個雜原子，該一或多個雜原子中之每一者獨立地選自O、S及N。伸雜芳基具有至少一個經由其芳環連接至分子之其餘部分的鍵。伸雜芳基之每一個環可

含有一個或兩個O原子、一個或兩個S原子及/或一至四個N原子，其限制條件為每一個環中之雜原子之總數為四個或四個以下且每一個環含有至少一個碳原子。在某些實施例中，伸雜芳基具有5至20個、5至15個或5至10個環原子。單環伸雜芳基之實例包括(但不限於)伸呋喃基、伸咪唑基、伸異噻唑基、伸異噁唑基、伸噁二唑基、伸噁二唑基、伸噁唑基、伸吡嗪基、伸吡唑基、伸噻嗪基、伸吡啶基、伸嘧啶基、伸吡咯基、伸噻二唑基、伸噻唑基、伸噻吩基、伸四唑基、伸三嗪基及伸三唑基。雙環伸雜芳基之實例包括(但不限於)伸苯并呋喃基、伸苯并咪唑基、伸苯并異噁唑基、伸苯并哌喃基、伸苯并噻二唑基、伸苯并噻唑基、伸苯并噻吩基、伸苯并三唑基、伸苯并噁唑基、伸呋喃吡啶基、伸咪唑并吡啶基、伸咪唑并噻唑基、伸吡啶噻嗪基、伸吡啶基、伸吡啶并吡啶基、伸吡咯并吡啶基、伸噻啉基、伸噻啉基、伸噻唑啉基、伸噻二唑并嘧啶基及噻吩并吡啶基。三環伸雜芳基之實例包括(但不限於)伸吡啶基、伸苯并吡啶基、伸吡啶基、伸二苯并呋喃基、伸哌啶、伸啡啉基、伸啡啶基、伸啡啶基、伸啡啶基、伸啡啶基、伸啡啶基、伸啡啶基、伸啡啶基及伸吡啶基。在某些實施例中，伸雜芳基亦可視情況經一或多個如本文所描述之取代基Q取代。

術語「雜環基」或「雜環」係指含有至少一個非芳族環之單價單環非芳環系統或單價多環環系統，其中非芳族環原子中之一或多者為獨立地選自O、S及N之雜原子；且其餘環原子為碳原子。在某些實施例中，雜環基或雜環基具有3至20個、3至15個、3至10個、3至8個、4至7個或5至6個環原子。雜環基經由非芳族環鍵結至分子之其餘部分。在某些實施例中，雜環基為單環、雙環、三環或四環環系統，其可稠合或橋聯，且其中氮或硫原子可視情況氧化，氮原子可視情況

四級銨化，且一些環可部分或完全飽和，或芳族。雜環基可在任何引起產生穩定化合物之雜原子或碳原子處連接至主結構。此類雜環基之實例包括(但不限於)氮雜卓基、苯并二噁烷基、苯并間二氧雜環戊烯基、苯并呋喃酮基、苯并哌喃酮基、苯并哌喃基、苯并四氫呋喃基、苯并四氫噻吩基、苯并硫哌喃基、苯并噁嗪基、 β -咔啉基、吡啶基、色酮基、吡啶基、香豆素基、十氫異喹啉基、二氫苯并異噻嗪基、二氫苯并異噁嗪基、二氫呋喃基、二氫異吲哚基、二氫哌喃基、二氫吡啶基、二氫吡嗪基、二氫吡啶基、二氫嘧啶基、二氫吡咯基、二氧戊環基、1,4-二噻烷基、呋喃酮基、咪唑啶基、咪唑啉基、吲哚啉基、異苯并四氫呋喃基、異苯并四氫噻吩基、異吡啶基、異香豆素基、異吲哚啉基、異噻唑烷基、異噁唑烷基、嗎啉基、八氫吲哚基、八氫異吲哚基、噁唑啶酮基、噁唑啶基、環氧乙烷基、哌嗪基、哌啶基、4-哌啶酮基、吡啶基、吡啶基、吡咯啶基、吡咯啉基、奎寧環基、四氫呋喃基、四氫異喹啉基、四氫哌喃基、四氫噻吩基、噻嗎啉基、噻唑啶基、四氫喹啉基及1,3,5-三噻烷基。在某些實施例中，雜環基亦可視情況經一或多個如本文所描述之取代基Q取代。

術語「伸雜環基」係指含有至少一個非芳族環之二價單環非芳環系統或二價多環環系統，其中非芳族環原子中之一或多者為獨立地選自O、S及N之雜原子；且其餘環原子為碳原子。伸雜環基經由非芳族環鍵結至分子之其餘部分。在某些實施例中，伸雜環基具有3至20個、3至15個、3至10個、3至8個、4至7個或5至6個環原子。在某些實施例中，伸雜環基為單環、雙環、三環或四環環系統，其可稠合或橋聯，且其中氮或硫原子可視情況氧化，氮原子可視情況四級銨化，且一些環可部分或完全飽和，或芳族。伸雜環基可在任何引起產生穩定化合物之雜原子或碳原子處連接至主結構。此類伸雜環基之實例包括(但不限於)伸氮雜卓基、伸苯并二噁烷基、伸苯并間二氧雜環戊烯

基、伸苯并呋喃酮基、伸苯并哌喃酮基、伸苯并哌喃基、伸苯并四氫呋喃基、伸苯并四氫噻吩基、伸苯并硫哌喃基、伸苯并噁嗪基、 β -伸呋喃基、伸吡啶基、伸色酮基、伸吡啶基、伸香豆素基、伸十氫異喹啉基、伸二氫苯并異噻嗪基、伸二氫苯并異噁嗪基、伸二氫呋喃基、伸二氫異吡啶基、伸二氫哌喃基、伸二氫吡啶基、伸二氫吡嗪基、伸二氫吡啶基、伸二氫嘧啶基、伸二氫吡咯基、伸二氧戊環基、1,4-伸二噻烷基、伸呋喃酮基、伸咪唑啉基、伸咪唑基、伸吡啶基、伸異苯并四氫呋喃基、伸異苯并四氫噻吩基、伸異吡啶基、伸異香豆素基、伸異吡啶基、伸異噻唑烷基、伸異噁唑烷基、伸嗎啉基、伸八氫吡啶基、伸八氫異吡啶基、伸噁唑啉酮基、伸噁唑啉基、伸環氧乙烷基、伸哌嗪基、伸哌啶基、4-伸哌啶酮基、伸吡啶基、伸吡啶基、伸吡咯基、伸吡咯基、伸奎寧環基、伸四氫呋喃基、伸四氫異喹啉基、伸四氫哌喃基、伸四氫噻吩基、伸噻嗎啉基、伸噻唑啉基、伸四氫喹啉基及1,3,5-伸三噻烷基。在某些實施例中，雜環基亦可視情況經一或多個如本文所描述之取代基Q取代。

術語「鹵素」、「鹵化物」或「鹵基」係指氟、氯、溴及/或碘。

術語「視情況經取代」欲意謂基團或取代基(諸如烷基、伸烷基、伸雜烷基、烯基、伸烯基、伸雜烯基、炔基、伸炔基、環烷基、伸環烷基、芳基、伸芳基、芳烷基、雜芳基、伸雜芳基、雜環基或伸雜環基)可經一或多個，在一個實施例中，一個、兩個、三個或四個取代基Q取代，該一或多個取代基Q獨立地選自例如(a)側氧基(=O)、氰基(-CN)、鹵基及硝基(-NO₂)；(b) C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₇環烷基、C₆₋₁₄芳基、C₇₋₁₅芳烷基、雜芳基及雜環基，其中每一者進一步視情況經一或多個，在一個實施例中，一個、兩個、三個或四個取代基Q^a取代；及(c) -C(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)NR^bR^c、-C(NR^a)NR^bR^c、-OR^a、-OC(O)R^a、-OC(O)OR^a、-OC(O)NR^bR^c、-

$\text{OC}(=\text{NR}^a)\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^a)_2$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^d$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(=\text{NR}^d)\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 及 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^b\text{R}^c$ ，其中各 R^a 、 R^b 、 R^c 及 R^d 獨立地為(i)氫；(ii) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、雜芳基或雜環基，其中每一者視情況經一或多個，在一個實施例中，一個、兩個、三個或四個取代基 Q^a 取代；或(iii) R^b 及 R^c 與其所連接之N原子共同形成雜環基，其視情況經一或多個，在一個實施例中，一個、兩個、三個或四個取代基 Q^a 取代。如本文所使用，除非另外說明，否則所有可經取代之基團均為「視情況經取代」。

在一個實施例中，各 Q^a 係獨立地選自由以下組成之群：(a)側氧基、氰基、鹵基及硝基；(b) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、雜芳基及雜環基；及(c) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^f$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^f$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^g\text{R}^h$ 、 $-\text{C}(\text{NR}^f)\text{NR}^g\text{R}^h$ 、 $-\text{OR}^f$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^f$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^f$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^g\text{R}^h$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^f)\text{NR}^g\text{R}^h$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^f)_2$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^f$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^f$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^g\text{R}^h$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^g\text{R}^h$ 、 $-\text{NR}^g\text{R}^h$ 、 $-\text{NR}^f\text{C}(\text{O})\text{R}^k$ 、 $-\text{NR}^f\text{C}(\text{O})\text{OR}^k$ 、 $-\text{NR}^f\text{C}(\text{O})\text{NR}^g\text{R}^h$ 、 $-\text{NR}^f\text{C}(=\text{NR}^k)\text{NR}^g\text{R}^h$ 、 $-\text{NR}^f\text{S}(\text{O})\text{R}^k$ 、 $-\text{NR}^f\text{S}(\text{O})_2\text{R}^k$ 、 $-\text{NR}^f\text{S}(\text{O})\text{NR}^g\text{R}^h$ 、 $-\text{NR}^f\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^g\text{R}^h$ 、 $-\text{SR}^f$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^f$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^f$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^g\text{R}^h$ 及 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^g\text{R}^h$ ；其中各 R^f 、 R^g 、 R^h 及 R^k 獨立地為(i)氫；(ii) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、雜芳基或雜環基；或(iii) R^g 及 R^h 與其所連接之N原子共同形成雜環基。

術語「光活性」及「對映異構活性」係指具有不低於約50%、不低於約70%、不低於約80%、不低於約90%、不低於約91%、不低於約92%、不低於約93%、不低於約94%、不低於約95%、不低於約

96%、不低於約97%、不低於約98%、不低於約99%、不低於約99.5%或不低於約99.8%之對映異構過量之分子之集合。在某些實施例中，以所述外消旋體之總重量計，化合物包含約95%或95%以上之一種對映異構體及約5%或5%以下之另一種對映異構體。

在描述光活性化合物時，使用前綴R及S表示分子圍繞其對掌性中心之絕對組態。(+)及(-)用於指示化合物之旋光度，亦即偏光平面藉由光活性化合物旋轉之方向。(-)前綴指示化合物為左旋性，亦即化合物向左或逆時針旋轉偏光平面。(+)前綴指示化合物為右旋性，亦即化合物向右或順時針旋轉偏光平面。然而，旋光度之符號(+)及(-)與分子之絕對組態R及S無關。

術語「同位素變異體」係指在組成此類化合物之原子中之一或多者處含有非天然比例之同位素的化合物。在某些實施例中，化合物之「同位素變異體」含有非天然比例之一或多種同位素，包括(但不限於)氫(^1H)、氘(^2H)、氚(^3H)、碳-11 (^{11}C)、碳-12 (^{12}C)、碳-13 (^{13}C)、碳-14 (^{14}C)、氮-13 (^{13}N)、氮-14 (^{14}N)、氮-15 (^{15}N)、氧-14 (^{14}O)、氧-15 (^{15}O)、氧-16 (^{16}O)、氧-17 (^{17}O)、氧-18 (^{18}O)、氟-17 (^{17}F)、氟-18 (^{18}F)、磷-31 (^{31}P)、磷-32 (^{32}P)、磷-33 (^{33}P)、硫-32 (^{32}S)、硫-33 (^{33}S)、硫-34 (^{34}S)、硫-35 (^{35}S)、硫-36 (^{36}S)、氯-35 (^{35}Cl)、氯-36 (^{36}Cl)、氯-37 (^{37}Cl)、溴-79 (^{79}Br)、溴-81 (^{81}Br)、碘-123 (^{123}I)、碘-125 (^{125}I)、碘-127 (^{127}I)、碘-129 (^{129}I)及碘-131 (^{131}I)。在某些實施例中，化合物之「同位素變異體」呈穩定形式，亦即非放射性。在某些實施例中，化合物之「同位素變異體」含有非天然比例之一或多種同位素，包括(但不限於)氫(^1H)、氘(^2H)、碳-12 (^{12}C)、碳-13 (^{13}C)、氮-14 (^{14}N)、氮-15 (^{15}N)、氧-16 (^{16}O)、氧-17 (^{17}O)、氧-18 (^{18}O)、氟-17 (^{17}F)、磷-31 (^{31}P)、硫-32 (^{32}S)、硫-33 (^{33}S)、硫-34 (^{34}S)、硫-36 (^{36}S)、氯-35 (^{35}Cl)、氯-37 (^{37}Cl)、溴-79 (^{79}Br)、溴-81

(^{81}Br)及碘-127 (^{127}I)。在某些實施例中，化合物之「同位素變異體」呈不穩定形式，亦即放射性。在某些實施例中，化合物之「同位素變異體」含有非天然比例之一或多種同位素，包括(但不限於)氚(^3H)、碳-11 (^{11}C)、碳-14 (^{14}C)、氮-13 (^{13}N)、氧-14 (^{14}O)、氧-15 (^{15}O)、氟-18 (^{18}F)、磷-32 (^{32}P)、磷-33 (^{33}P)、硫-35 (^{35}S)、氯-36 (^{36}Cl)、碘-123 (^{123}I)、碘-125 (^{125}I)、碘-129 (^{129}I)及碘-131 (^{131}I)。應理解，在如本文中提供之化合物中，在根據熟習此項技術者之判斷為可行時，任何氫可為例如 ^2H ，或任何碳可為例如 ^{13}C ，或任何氮可為例如 ^{15}N ，及任何氧可為 ^{18}O 。在某些實施例中，化合物之「同位素變異體」含有非天然比例之氘。

術語「溶劑合物」係指由溶質(例如本文中提供之化合物)之一或多個分子及溶劑(其以化學計量或非化學計量之量存在)之一或多個分子形成的複合物或聚集物。適合的溶劑包括(但不限於)水、甲醇、乙醇、正丙醇、異丙醇及乙酸。在某些實施例中，溶劑為醫藥學上可接受的。在一個實施例中，複合物或聚集物呈結晶形式。在另一實施例中，複合物或聚集物呈非結晶形式。當溶劑為水時，溶劑合物為水合物。水合物之實例包括(但不限於)半水合物、單水合物、二水合物、三水合物、四水合物及五水合物。

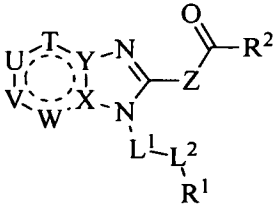
片語「其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥」與片語「(i)其中參考之化合物之單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體之混合物或同位素變異體；(ii)其中參考之化合物之醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；或其中參考之化合物之單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體之混合物或同位素變異體之醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥」具有相同含義。

如本文所使用，除非另外說明，否則任何保護基、胺基酸及其

他化合物之縮寫與其常見用法或公認縮寫一致，包括可見於 *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 23A-24A 中之縮寫或由 IUPAC-IUB 生物化學命名委員會 (IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature) 認可之縮寫 (*Biochem.* **1972**, 11, 942-944)。

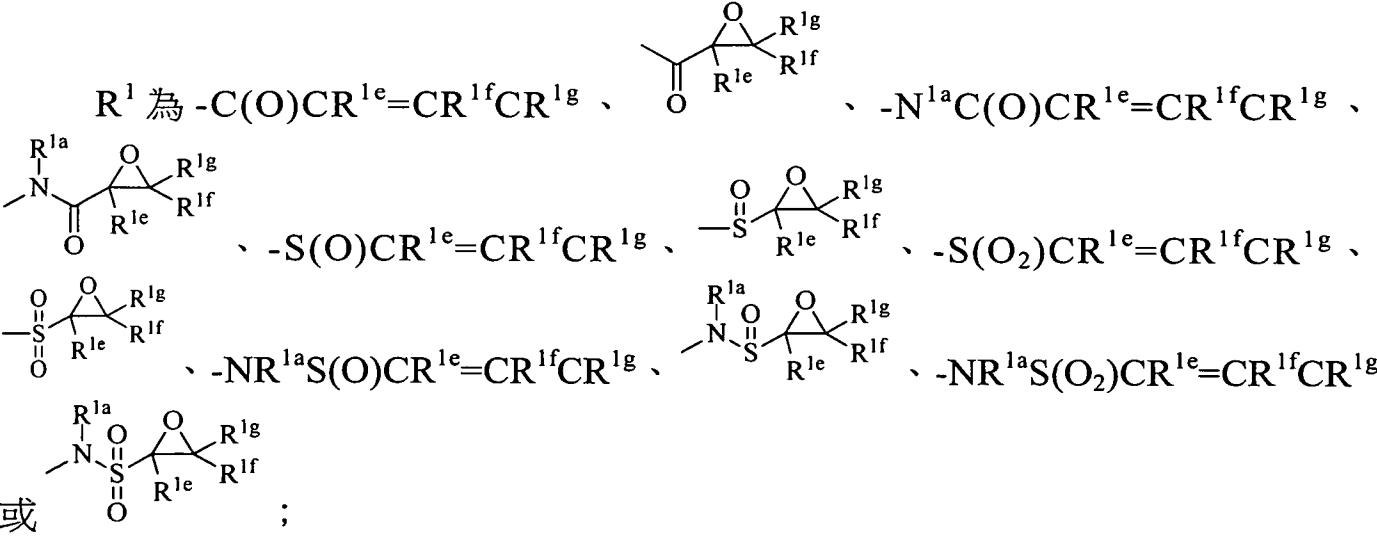
化合物

在一個實施例中，本文中提供式 I 化合物：



(I)

或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；



R²為C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀環烷基、C₆₋₁₄芳基、C₇₋₁₅芳烷基、雜芳基或雜環基；

L¹為一鍵、-O-、-S-、-N(R^{1A})-或-C(R^{1A}R^{1B})-，其中各R^{1A}及R^{1B}獨立地為氫、鹵基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₇環烷基、C₆₋₁₄芳基、C₇₋₁₅芳烷基、雜芳基或雜環基；

L²為C₃₋₁₀伸環烷基、C₆₋₁₄伸芳基、C₇₋₁₅伸芳烷基、伸雜芳基或伸

雜環基；

T為一鍵、-O-、-S-、-N=、-N(R⁴)-、-C(R⁴)=或-C(R⁴)₂-；

U為一鍵、-O-、-S-、-N=、-N(R⁵)-、-C(R⁵)=或-C(R⁵)₂-；

V為一鍵、-O-、-S-、-N=、-N(R⁶)-、-C(R⁶)=或-C(R⁶)₂-；

W為一鍵、-O-、-S-、-N=、-N(R⁷)-、-C(R⁷)=或-C(R⁷)₂-；

X及Y各自獨立地為C或N；

Z為NR^{2A}或CR^{2A}R^{2B}，其中各R^{2A}及R^{2B}獨立地為氫、鹵基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₇環烷基、C₆₋₁₄芳基、C₇₋₁₅芳烷基、雜芳基或雜環基；

各R⁴、R⁵、R⁶及R⁷獨立地為(a)氫、鹵基、鹵基或硝基；(b) C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀環烷基、C₆₋₁₄芳基、C₇₋₁₅芳烷基、雜芳基或雜環基；或(c) -C(O)R^{1a}、-C(O)OR^{1a}、-C(O)NR^{1b}R^{1c}、-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}、-OR^{1a}、-OC(O)R^{1a}、-OC(O)OR^{1a}、-OC(O)NR^{1b}R^{1c}、-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}、-OS(O)R^{1a}、-OS(O)₂R^{1a}、-OS(O)NR^{1b}R^{1c}、-OS(O)₂NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}C(O)R^{1d}、-NR^{1a}C(O)OR^{1d}、-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}S(O)R^{1d}、-NR^{1a}S(O)₂R^{1d}、-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}S(O)₂NR^{1b}R^{1c}、-SR^{1a}、-S(O)R^{1a}、-S(O)₂R^{1a}、-S(O)NR^{1b}R^{1c}或-S(O)₂NR^{1b}R^{1c}；

各R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}及R^{1d}獨立地為氫、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₇環烷基、C₆₋₁₄芳基、C₇₋₁₅芳烷基、雜芳基或雜環基；或R^{1a}及R^{1c}與其所連接之C及N原子共同形成雜環基；或R^{1b}及R^{1c}與其所連接之N原子共同形成雜環基；及

各R^{1e}、R^{1f}及R^{1g}獨立地為氫、鹵基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₇環烷基、C₆₋₁₄芳基、C₇₋₁₅芳烷基、雜芳基或雜環基；

其限制條件為T、U、V及W中不超過一者為一鍵；及

其限制條件為，當L¹為一鍵時，R⁴、R⁵、R⁶及R⁷中之至少一者為

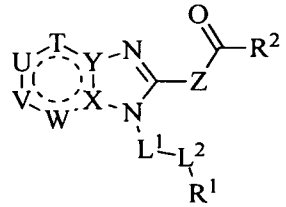
溴、 $-OR^{1a}$ 或 $-NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 R^{1a} 為 C_{4-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、雜芳基或雜環基；

其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、伸環烷基、芳基、伸芳基、芳烷基、伸芳烷基、雜芳基、伸雜芳基、雜環基及伸雜環基視情況經一或多個，在一個實施例中，一個、兩個、三個或四個取代基Q取代，其中各Q獨立地選自(a)側氧基、氰基、鹵基及硝基；(b) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、雜芳基及雜環基，其中每一者進一步視情況經一或多個，在一個實施例中，一個、兩個、三個或四個取代基 Q^a 取代；及(c) $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-C(NR^a)NR^bR^c$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)OR^a$ 、 $-OC(O)NR^bR^c$ 、 $-OC(=NR^a)NR^bR^c$ 、 $-OP(O)(OR^a)_2$ 、 $-OS(O)R^a$ 、 $-OS(O)_2R^a$ 、 $-OS(O)NR^bR^c$ 、 $-OS(O)_2NR^bR^c$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-NR^aC(O)R^d$ 、 $-NR^aC(O)OR^d$ 、 $-NR^aC(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$ 、 $-NR^aS(O)R^d$ 、 $-NR^aS(O)_2R^d$ 、 $-NR^aS(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-S(O)NR^bR^c$ 及 $-S(O)_2NR^bR^c$ ，其中各 R^a 、 R^b 、 R^c 及 R^d 獨立地為(i)氫；(ii) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、雜芳基或雜環基，其中每一者視情況經一或多個，在一個實施例中，一個、兩個、三個或四個取代基 Q^a 取代；或(iii) R^b 及 R^c 與其所連接之N原子共同形成雜環基，視情況經一或多個，在一個實施例中，一個、兩個、三個或四個取代基 Q^a 取代；

其中各 Q^a 獨立地選自由以下組成之群：(a)側氧基、氰基、鹵基及硝基；(b) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、雜芳基及雜環基；及(c) $-C(O)R^f$ 、 $-C(O)OR^f$ 、 $-C(O)NR^gR^h$ 、 $-C(NR^f)NR^gR^h$ 、 $-OR^f$ 、 $-OC(O)R^f$ 、 $-OC(O)OR^f$ 、 $-OC(O)NR^gR^h$ 、 $-OC(=NR^f)NR^gR^h$ 、 $-OP(O)(OR^f)_2$ 、 $-OS(O)R^f$ 、 $-OS(O)_2R^f$ 、 $-OS(O)NR^gR^h$ 、 $-OS(O)_2NR^gR^h$ 、 $-NR^gR^h$ 、 $-NR^fC(O)R^k$ 、

$\text{NR}^f\text{C}(\text{O})\text{OR}^k$ 、 $-\text{NR}^f\text{C}(\text{O})\text{NR}^g\text{R}^h$ 、 $-\text{NR}^f\text{C}(=\text{NR}^k)\text{NR}^g\text{R}^h$ 、 $-\text{NR}^f\text{S}(\text{O})\text{R}^k$ 、 $-\text{NR}^f\text{S}(\text{O})_2\text{R}^k$ 、 $-\text{NR}^f\text{S}(\text{O})\text{NR}^g\text{R}^h$ 、 $-\text{NR}^f\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^g\text{R}^h$ 、 $-\text{SR}^f$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^f$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^f$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^g\text{R}^h$ 及 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^g\text{R}^h$ ；其中各 R^f 、 R^g 、 R^h 及 R^k 獨立地為(i)氫；(ii) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、雜芳基或雜環基；或(iii) R^g 及 R^h 與其所連接之N原子共同形成雜環基。

在另一實施例中，本文中提供式I化合物：



(I)

或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；

R^1 為(a)氫、氰基、鹵基或硝基；(b) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、雜芳基或雜環基；或(c) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{C}(\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(=\text{NR}^{1d})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{SR}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ ；

R^2 為 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、雜芳基或雜環基；

L^2 為 C_{3-10} 伸環烷基、 C_{6-14} 伸芳基、 C_{7-15} 伸芳烷基、伸雜芳基或伸雜環基；

T為一鍵、-O-、-S-、-N=、-N(R⁴)-、-C(R⁴)=或-C(R⁴)₂-；

U為一鍵、-O-、-S-、-N=、-N(R⁵)-、-C(R⁵)=或-C(R⁵)₂-；

V為一鍵、-O-、-S-、-N=、-N(R⁶)-、-C(R⁶)=或-C(R⁶)₂-；

W為一鍵、-O-、-S-、-N=、-N(R⁷)-、-C(R⁷)=或-C(R⁷)₂-；

X及Y各自獨立地為C或N；

Z為NR^{2A}或CR^{2A}R^{2B}，其中各R^{2A}及R^{2B}獨立地為氫、鹵基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₇環烷基、C₆₋₁₄芳基、C₇₋₁₅芳烷基、雜芳基或雜環基；

R⁴、R⁵、R⁶、R⁷及L¹為：

(i)各R⁴、R⁵及R⁶獨立地為(a)氫、氰基、鹵基或硝基；(b) C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀環烷基、C₆₋₁₄芳基、C₇₋₁₅芳烷基、雜芳基或雜環基；或(c) -C(O)R^{1a}、-C(O)OR^{1a}、-C(O)NR^{1b}R^{1c}、-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}、-OR^{1a}、-OC(O)R^{1a}、-OC(O)OR^{1a}、-OC(O)NR^{1b}R^{1c}、-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}、-OS(O)R^{1a}、-OS(O)₂R^{1a}、-OS(O)NR^{1b}R^{1c}、-OS(O)₂NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}C(O)R^{1d}、-NR^{1a}C(O)OR^{1d}、-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}S(O)R^{1d}、-NR^{1a}S(O)₂R^{1d}、-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}S(O)₂NR^{1b}R^{1c}、-SR^{1a}、-S(O)R^{1a}、-S(O)₂R^{1a}、-S(O)NR^{1b}R^{1c}或-S(O)₂NR^{1b}R^{1c}；

各R⁷獨立地為溴、-OR^{7a}或-NR^{7b}R^{7c}；

R^{7a}為C₄₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₇環烷基、C₆₋₁₄芳基、C₇₋₁₅芳烷基、雜芳基或雜環基；

R^{7b}及R^{7c}獨立地為氫、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₇環烷基、C₆₋₁₄芳基、C₇₋₁₅芳烷基、雜芳基或雜環基；或R^{7b}及R^{7c}與其所連接之N原子共同形成雜環基；及

L¹為一鍵；

(ii)各R⁴、R⁵、R⁶及R⁷獨立地為(a)氫、氰基、鹵基或硝基；(b)

C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀環烷基、C₆₋₁₄芳基、C₇₋₁₅芳烷基、雜芳基或雜環基；或(c) -C(O)R^{1a}、-C(O)OR^{1a}、-C(O)NR^{1b}R^{1c}、-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}、-OR^{1a}、-OC(O)R^{1a}、-OC(O)OR^{1a}、-OC(O)NR^{1b}R^{1c}、-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}、-OS(O)R^{1a}、-OS(O)₂R^{1a}、-OS(O)NR^{1b}R^{1c}、-OS(O)₂NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}C(O)R^{1d}、-NR^{1a}C(O)OR^{1d}、-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}S(O)R^{1d}、-NR^{1a}S(O)₂R^{1d}、-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}S(O)₂NR^{1b}R^{1c}、-SR^{1a}、-S(O)R^{1a}、-S(O)₂R^{1a}、-S(O)NR^{1b}R^{1c}或-S(O)₂NR^{1b}R^{1c}；其限制條件為R⁴、R⁵、R⁶及R⁷中之至少一者不為氫；及

L¹為-O-、-S-、-N(R^{1A})-或-C(R^{1A}R^{1B})-，其中各R^{1A}及R^{1B}獨立地為氫、鹵基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₇環烷基、C₆₋₁₄芳基、C₇₋₁₅芳烷基、雜芳基或雜環基；及

各R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}及R^{1d}獨立地為氫、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₇環烷基、C₆₋₁₄芳基、C₇₋₁₅芳烷基、雜芳基或雜環基；或R^{1a}及R^{1c}與其所連接之C及N原子共同形成雜環基；或R^{1b}及R^{1c}與其所連接之N原子共同形成雜環基；

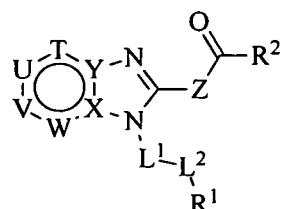
其限制條件為T、U、V及W中不超過一者為一鍵；

其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、伸環烷基、芳基、伸芳基、芳烷基、伸芳烷基、雜芳基、伸雜芳基、雜環基及伸雜環基視情況經一或多個，在一個實施例中，一個、兩個、三個或四個取代基Q取代，其中各Q獨立地選自(a)側氧基、氰基、鹵基及硝基；(b) C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₇環烷基、C₆₋₁₄芳基、C₇₋₁₅芳烷基、雜芳基及雜環基，其中每一者進一步視情況經一或多個，在一個實施例中，一個、兩個、三個或四個取代基Q^a取代；及(c) -C(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)NR^bR^c、-C(NR^a)NR^bR^c、-OR^a、-OC(O)R^a、-OC(O)OR^a、-OC(O)NR^bR^c、-OC(=NR^a)NR^bR^c、-OP(O)(OR^a)₂、

OS(O)R^a、-OS(O)₂R^a、-OS(O)NR^bR^c、-OS(O)₂NR^bR^c、-NR^bR^c、-NR^aC(O)R^d、-NR^aC(O)OR^d、-NR^aC(O)NR^bR^c、-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c、-NR^aS(O)R^d、-NR^aS(O)₂R^d、-NR^aS(O)NR^bR^c、-NR^aS(O)₂NR^bR^c、-SR^a、-S(O)R^a、-S(O)₂R^a、-S(O)NR^bR^c及-S(O)₂NR^bR^c，其中各R^a、R^b、R^c及R^d獨立地為(i)氫；(ii) C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₇環烷基、C₆₋₁₄芳基、C₇₋₁₅芳烷基、雜芳基或雜環基，其中每一者視情況經一或多個，在一個實施例中，一個、兩個、三個或四個取代基Q^a取代；或(iii) R^b及R^c與其所連接之N原子共同形成雜環基，視情況經一或多個，在一個實施例中，一個、兩個、三個或四個取代基Q^a取代；

其中各Q^a獨立地選自由以下組成之群：(a)側氧基、氰基、鹵基及硝基；(b) C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₇環烷基、C₆₋₁₄芳基、C₇₋₁₅芳烷基、雜芳基及雜環基；及(c) -C(O)R^f、-C(O)OR^f、-C(O)NR^gR^h、-C(NR^f)NR^gR^h、-OR^f、-OC(O)R^f、-OC(O)OR^f、-OC(O)NR^gR^h、-OC(=NR^f)NR^gR^h、-OP(O)(OR^f)₂、-OS(O)R^f、-OS(O)₂R^f、-OS(O)NR^gR^h、-OS(O)₂NR^gR^h、-NR^gR^h、-NR^fC(O)R^k、-NR^fC(O)OR^k、-NR^fC(O)NR^gR^h、-NR^fC(=NR^k)NR^gR^h、-NR^fS(O)R^k、-NR^fS(O)₂R^k、-NR^fS(O)NR^gR^h、-NR^fS(O)₂NR^gR^h、-SR^f、-S(O)R^f、-S(O)₂R^f、-S(O)NR^gR^h及-S(O)₂NR^gR^h；其中各R^f、R^g、R^h及R^k獨立地為(i)氫；(ii) C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₇環烷基、C₆₋₁₄芳基、C₇₋₁₅芳烷基、雜芳基或雜環基；或(iii) R^g及R^h與其所連接之N原子共同形成雜環基。

在另一實施例中，本文中提供式II化合物：

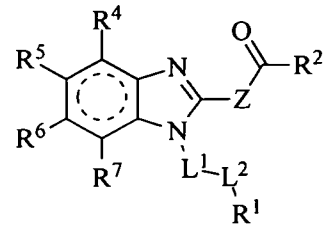


(II)

或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體之混合物

或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中 R^1 、 R^2 、 L^1 、 L^2 、 T 、 U 、 V 、 W 、 X 、 Y 及 Z 各自如本文所定義。

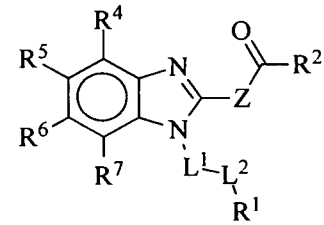
在另一實施例中，本文中提供式III化合物：



(III)

或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 L^1 、 L^2 及 Z 各自如本文所定義。

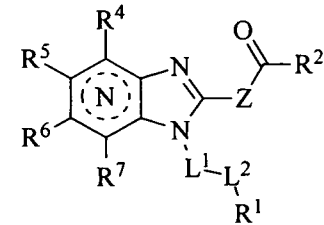
在另一實施例中，本文中提供式IV化合物：



(IV)

或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 L^1 、 L^2 及 Z 各自如本文所定義。

在另一實施例中，本文中提供式V化合物：



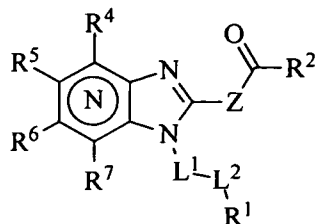
(V)

或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 L^1 、 L^2 及 Z 各自如本文所定義，且符號



表示6員環在該環中含有一個N原子。

在另一實施例中，本文中提供式VI化合物：



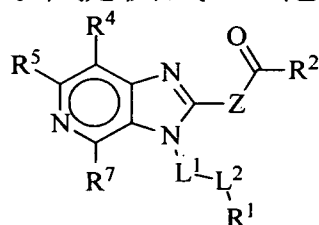
(VI)

或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 L^1 、 L^2 及 Z 各自如本文所定義，且符號



表示6員環在該環中含有一個N原子。

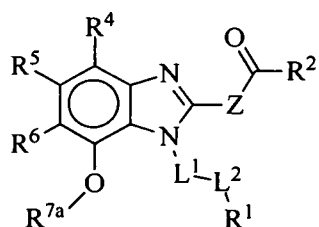
在另一實施例中，本文中提供式VII化合物：



(VII)

或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^7 、 L^1 、 L^2 及 Z 各自如本文所定義。

在另一實施例中，本文中提供式VIII化合物：



(VIII)

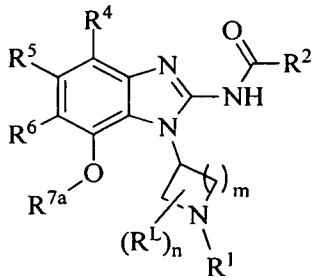
或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其

中：

R^{7a} 為 (i) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、雜芳基或雜環基，其中每一者視情況經一或多個取代基 Q 取代；或 (ii) $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 或 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ ；及

R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 L^1 、 L^2 、Q 及 Z 各自如本文所定義。

在另一實施例中，本文中提供式 IX 化合物：



(IX)

或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中：

m 為 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 之整數；

n 為 0、1、2、3、4、5 或 6 之整數；

各 R^L 獨立地為 (i) 氫；或 (ii) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、雜芳基或雜環基，其中每一者視情況經一或多個取代基 Q 取代；或 (iii) $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、

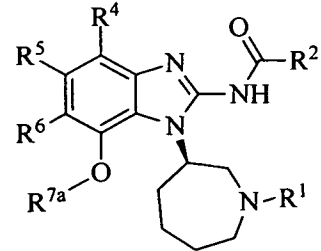
$\text{OS(O)NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OS(O)}_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C(O)R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C(O)OR}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C(O)NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C(=NR}^{1d})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)}_2\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)}_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{SR}^{1a}$ 、 $-\text{S(O)R}^{1a}$ 、 $-\text{S(O)}_2\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S(O)NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 或 $-\text{S(O)}_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ ；或

當存在兩個或兩個以上連接至同一個環之 R^L 時，兩個 R^L 連接在一起以形成(i)一鍵、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^N-$ 或 $-\text{S}-$ ；或(ii) C_{1-6} 伸烷基、 C_{1-6} 伸雜烷基、 C_{2-6} 伸烯基或 C_{2-6} 伸雜烯基，其中每一者視情況經一或多個取代基Q取代；

R^N 為(a)氫；(b) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、雜芳基或雜環基，其中每一者視情況經一或多個取代基Q取代；(c) $-\text{C(O)OR}^{1a}$ 、 $-\text{C(O)NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{C(NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{OC(O)R}^{1a}$ 、 $-\text{OC(O)OR}^{1a}$ 、 $-\text{OC(O)NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OC(=NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OS(O)R}^{1a}$ 、 $-\text{OS(O)}_2\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OS(O)NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OS(O)}_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C(O)R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C(O)OR}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C(O)NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C(=NR}^{1d})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)}_2\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)}_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{S(O)R}^{1a}$ 、 $-\text{S(O)}_2\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S(O)NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 或 $-\text{S(O)}_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ ；及

R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^{7a} 及Q各自如本文所定義。

在另一實施例中，本文中提供式X化合物：

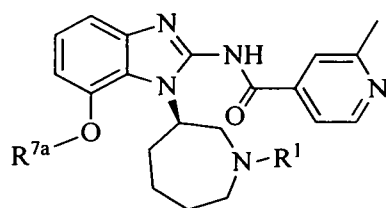


(X)

或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體之混合物

或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^{7a} 各自如本文所定義。

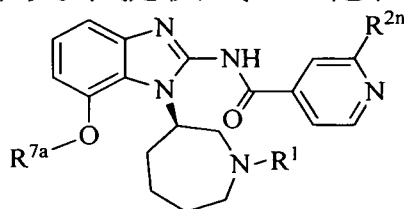
在另一實施例中，本文中提供式XI化合物：



(XI)

或其同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中 R^1 及 R^{7a} 各自如本文所定義。

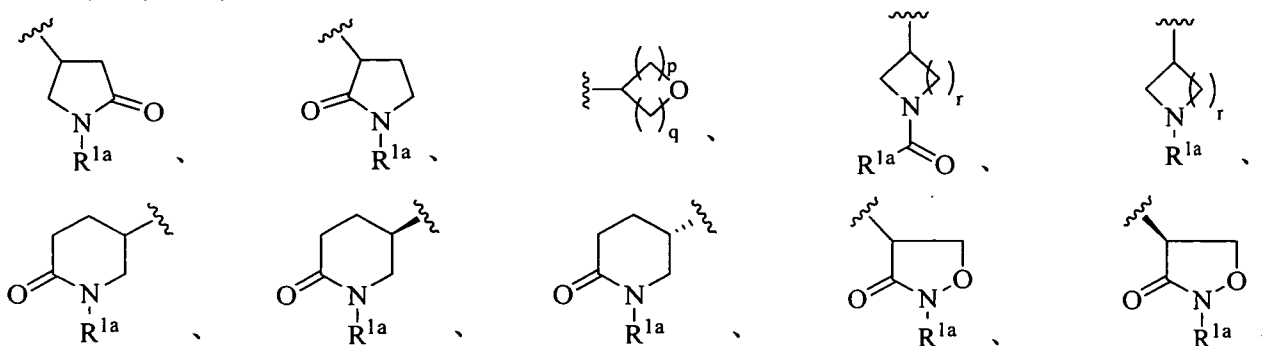
在另一實施例中，本文中提供式XIa化合物：

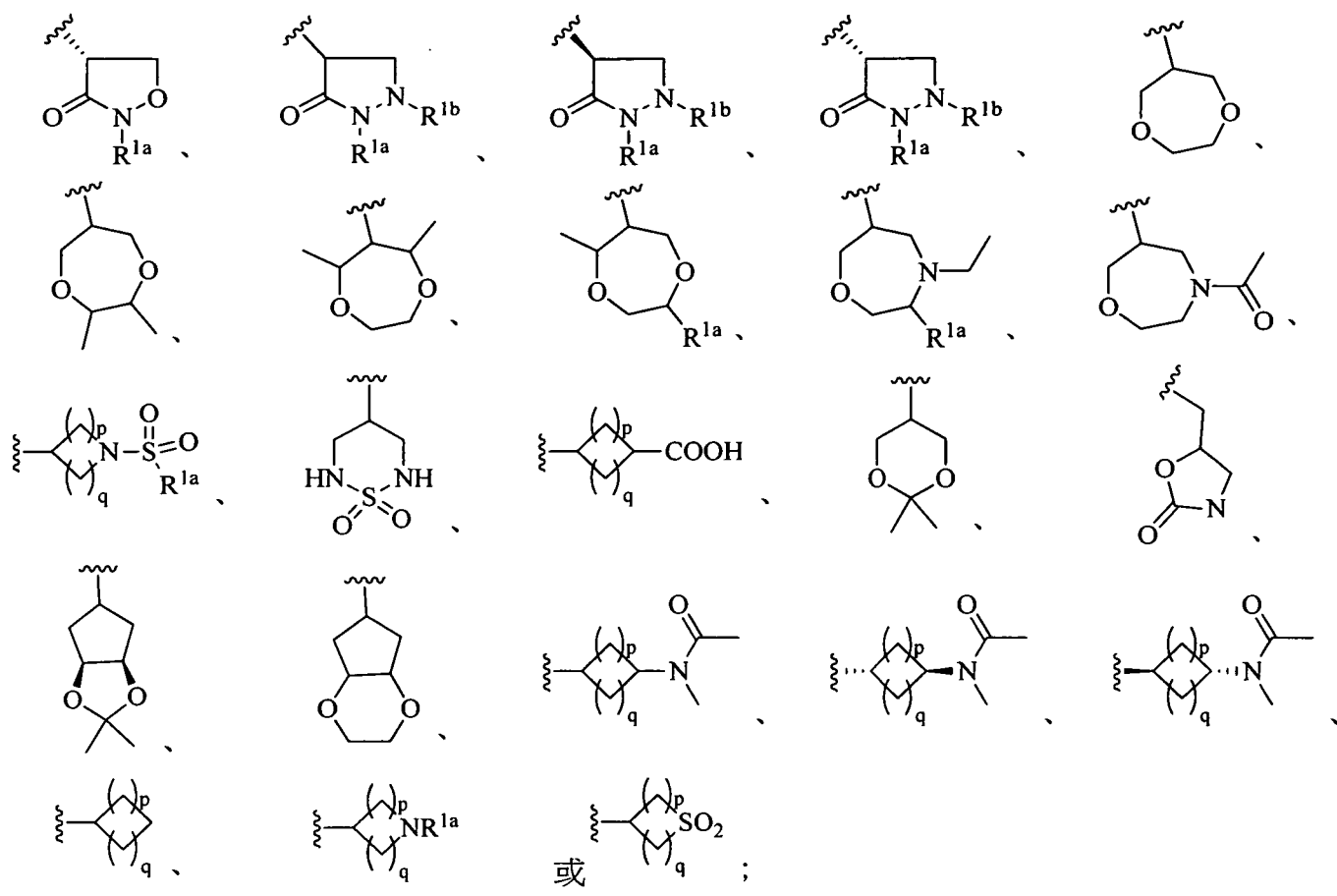


(XIa)

或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中 R^{2n} 為視情況經一或多個取代基Q取代之 C_{1-6} 烷基或 $-OR^{1a}$ ，且 R^1 、 R^{1a} 、 R^{7a} 及Q各自如本文所定義；在一個實施例中， R^{2n} 為甲基、單氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、 $-OH$ 或 $-OCH_3$ 。

在某些實施例中，在式VIII、IX、X、XI或XIa中， R^{7a} 為：





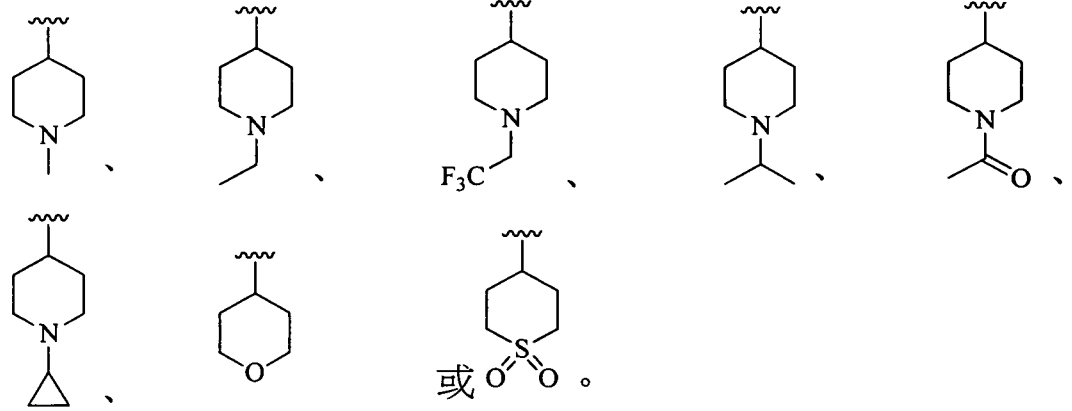
其中：

各 R^{1a} 及 R^{1b} 如本文所定義，在一個實施例中， R^{1a} 為氫、甲基、乙基、二氟甲基或三氟甲基；在另一實施例中， R^{1b} 為氫、甲基、甲基、乙基、二氟甲基、三氟甲基、2-羟基乙基或乙烯基；

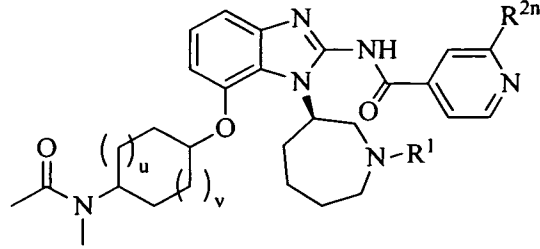
p 及 q 各自獨立地為0、1或3之整數，其限制條件為 p 及 q 之總和不小於1；

各 r 獨立地為0、1、2、3、4、5或6之整數。

在某些實施例中，在式VIII、IX、X、XI或XIa中， R^{7a} 為：



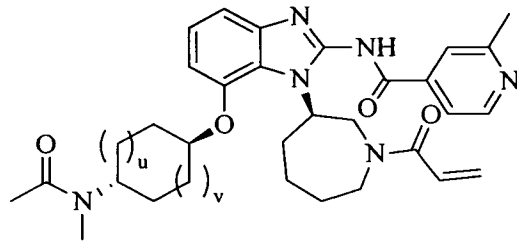
在一個實施例中，本文中提供式XIb化合物：



(XIb)

或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中u及v各自獨立地為0、1、2或3之整數；且R¹及R²ⁿ各自如本文所定義。

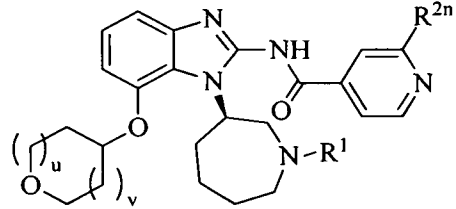
在另一實施例中，本文中提供式XIc化合物：



(XIc)

或其同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中u及v各自如本文所定義。

在另一實施例中，本文中提供式XIId化合物：



(XIId)

或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中R¹、R²ⁿ、u及v各自如本文所定義。

在另一實施例中，本文中提供式XIe化合物：



在另一實施例中，本文中提供式XI_f化合物：



在另一實施例中，本文中提供式XIg化合物：

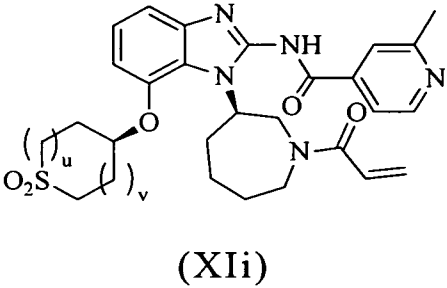


在另一實施例中，本文中提供式XIh化合物：



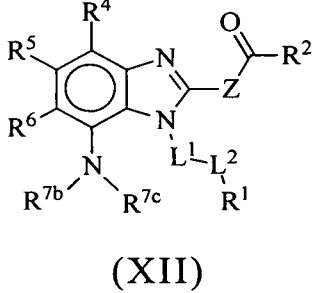
或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中 R^1 、 R^{2n} 、 u 及 v 各自如本文所定義。

在另一實施例中，本文中提供式 XIi 化合物：



或其同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中 u 及 v 各自如本文所定義。

在另一實施例中，本文中提供式 XII 化合物：



或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中：

R^{7b} 為 (i) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、雜芳基或雜環基，其中每一者視情況經一或多個取代基 Q 取代；或 (ii) $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、

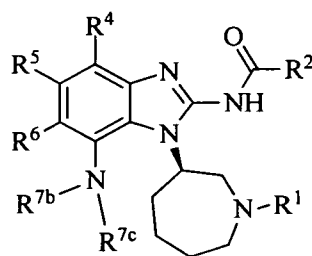
$S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 或 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ ；

R^{7c} 為(i)氫；或(ii) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、雜芳基或雜環基，其中每一者視情況經一或多個取代基Q取代；或(iii) $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 或 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ ；或

R^{7b} 及 R^{7c} 與其所連接之N原子共同形成雜環基，視情況經一或多個取代基Q取代；及

R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 L^1 、 L^2 、Q及Z各自如本文所定義。

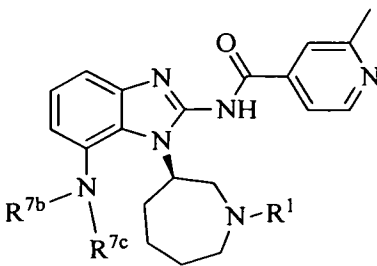
在另一實施例中，本文中提供式XIII化合物：



(XIII)

或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^{7b} 及 R^{7c} 各自如本文所定義。

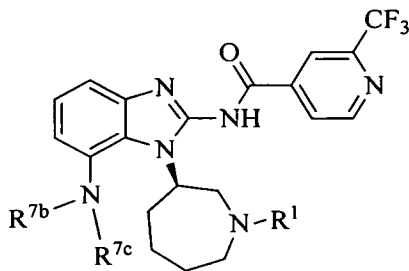
在另一實施例中，本文中提供式XIV化合物：



(XIV)

或其同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中R¹、R^{7b}及R^{7c}各自如本文所定義。

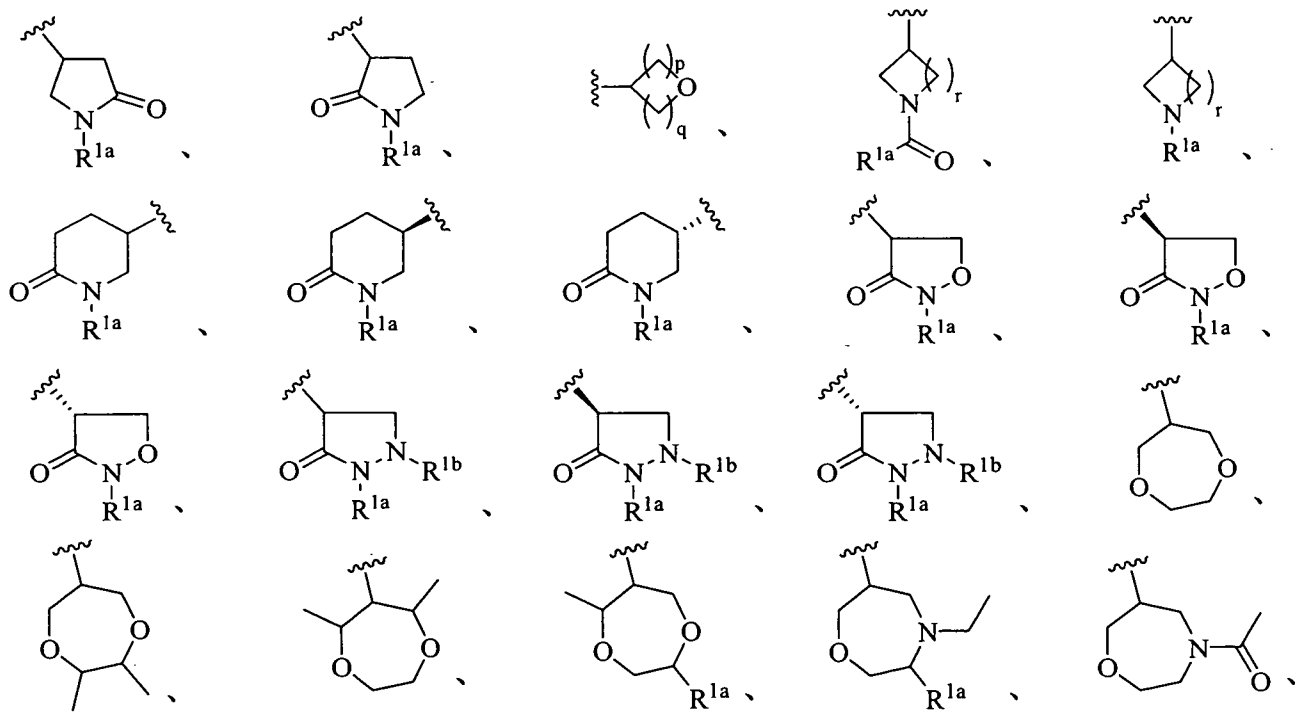
在另一實施例中，本文中提供式XIVa化合物：

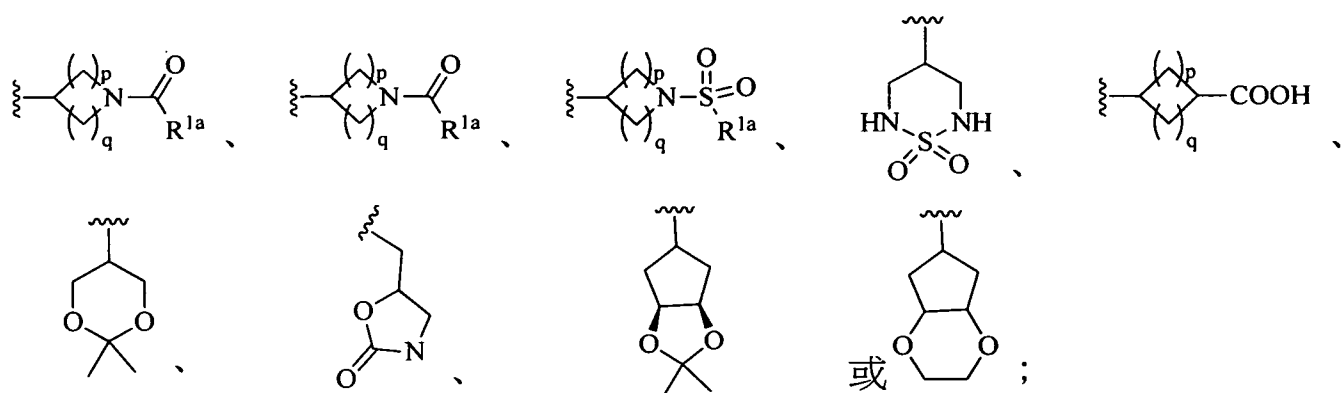


(XIVa)

或其同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中R¹、R^{7b}及R^{7c}各自如本文所定義。

在某些實施例中，在式XII、XIII、XIV或XIVa中，R^{7b}為：





其中：

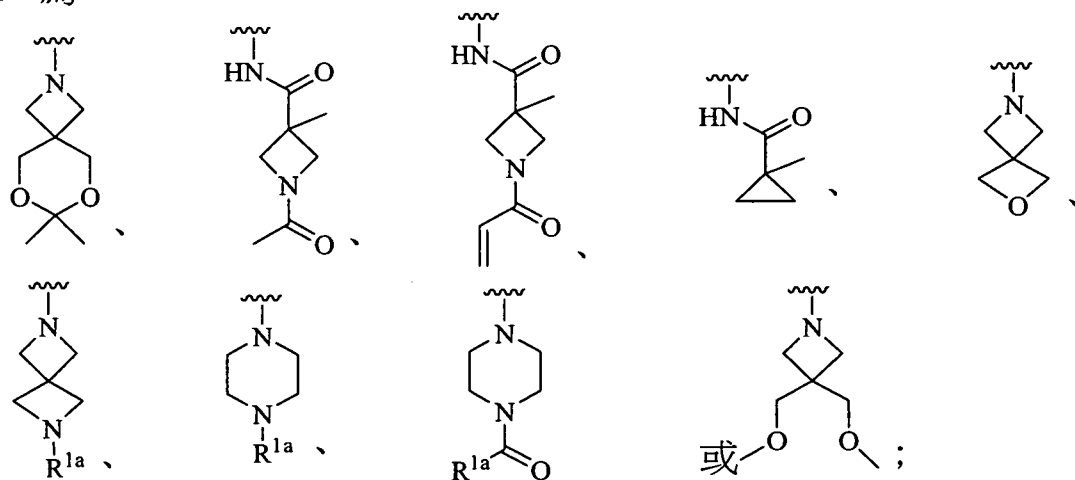
各R^{1a}及R^{1b}如本文所定義，在一個實施例中，R^{1a}為氫、甲基、乙基、二氟甲基或三氟甲基；在另一實施例中，R^{1b}為氫、甲基、甲基、乙基、二氟甲基、三氟甲基、2-羥基乙基或乙烯基；

p及q各自獨立地為0、1、2或3之整數，其限制條件為p及q之總和不小於1；及

各r獨立地為0、1、2、3、4、5或6之整數。

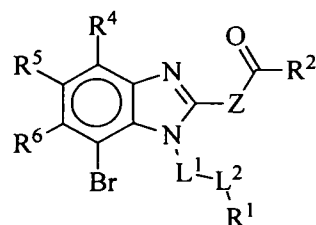
在某些實施例中，在式XII、XIII、XIV或XIVa中，R^{7c}為氫、甲基、乙基、二氟甲基或三氟甲基。

在某個具體實例中，在式XII、XIII、XIV或XIVa中，部分-NR^{7a}R^{7b}為：



其中各R^{1a}如本文所定義；在一個實施例中，R^{1a}為氫、甲基、乙基、二氟甲基或三氟甲基。

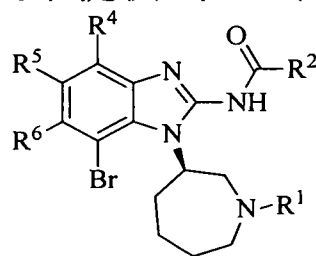
在另一實施例中，本文中提供式XV化合物：



(XV)

或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中 R¹、R²、R⁴、R⁵、R⁶、L¹、L²及Z各自如本文所定義。

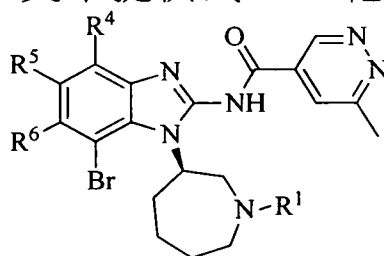
在另一實施例中，本文中提供式XVI化合物：



(XVI)

或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中 R¹、R²、R⁴、R⁵及R⁶各自如本文所定義。

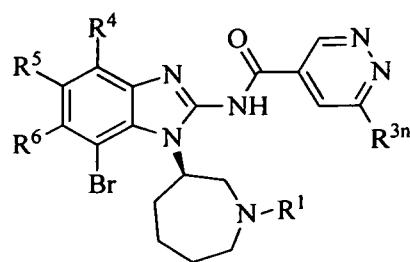
在另一實施例中，本文中提供式XVII化合物：



(XVII)

或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中 R¹、R⁴、R⁵及R⁶各自如本文所定義。

在另一實施例中，本文中提供式XVIIa化合物：

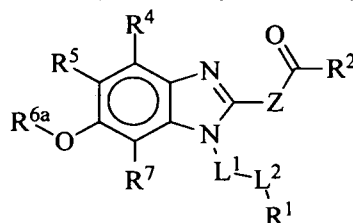


(XVIIa)

或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中

R^{3n} 為視情況經一或多個取代基Q取代之 C_{1-6} 烷基或 $-OR^{1a}$ ，且 R^1 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^{1a} 及Q各自如本文所定義；在一個實施例中， R^{3n} 為甲基、單氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、 $-OH$ 或 $-OCH_3$ 。

在另一實施例中，本文中提供式XVIII化合物：



(XVIII)

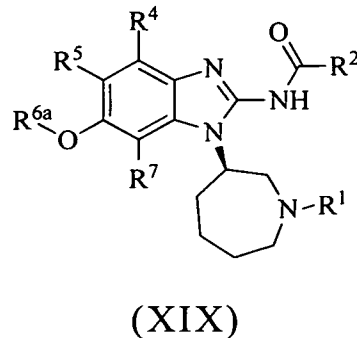
或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中：

R^{6a} 為(i) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、雜芳基或雜環基，其中每一者視情況經一或多個取代基Q取代；或(ii) $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 或 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ ；及

R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^7 、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 L^1 、 L^2 、Q及Z各自

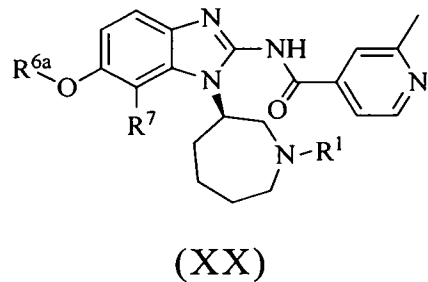
如本文所定義。

在另一實施例中，本文中提供式XIX化合物：



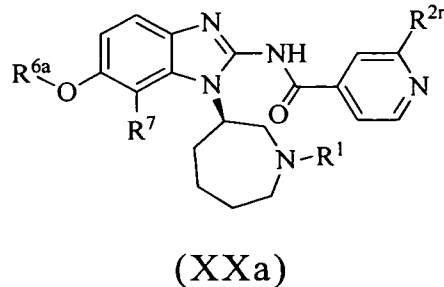
或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^{6a} 及 R^7 各自如本文所定義。

在另一實施例中，本文中提供式XX化合物：



或其同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中 R^1 、 R^7 及 R^{6a} 各自如本文所定義；在一個實施例中， R^7 為甲基、二氟甲基、三氟甲基或 $-OR^{1a}$ ，其中 R^{1a} 如本文所定義。

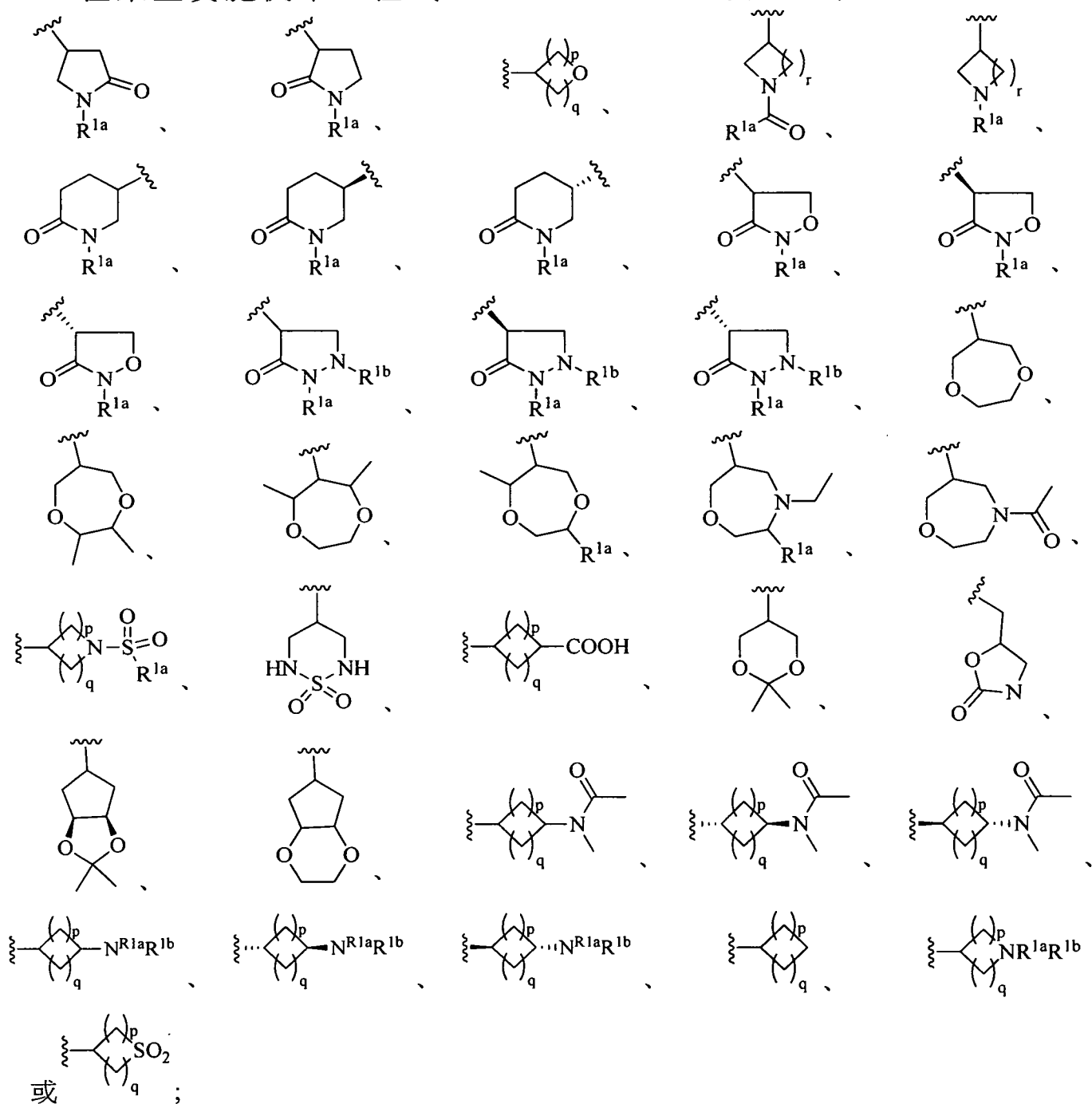
在另一實施例中，本文中提供式XXa化合物：



或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中 R^{2n} 為視情況經一或多個取代基Q取代之 C_{1-6} 烷基或 $-OR^{1a}$ ，及 R^1 、 R^7 、 R^{1a} 、 R^{6a} 及Q各自如本文所定義；在一個實施例中， R^7 為氯、甲基、

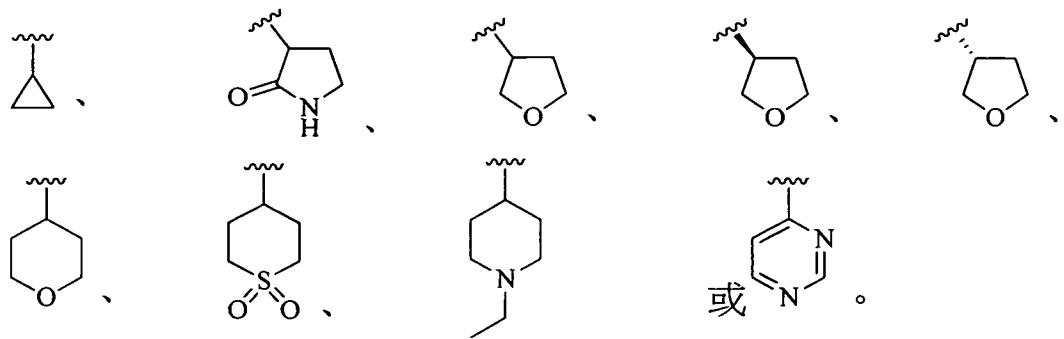
單氟甲基、二氟甲基、三氟甲基或 $-OR^{1a}$ ，其中 R^{1a} 如本文所定義；在另一實施例中， R^{2n} 為甲基、單氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、 $-OH$ 或 $-OCH_3$ 。

在某些實施例中，在式XVIII、XIX、XX或XXa中， R^{6a} 為：

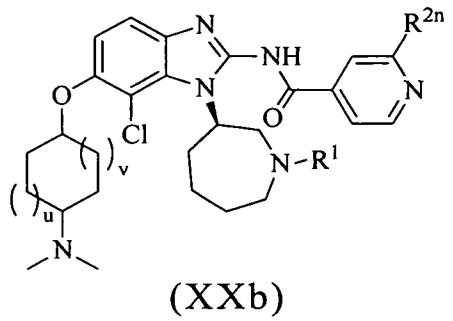


其中 R^{1a} 、 R^{1b} 、 p 、 q 及 r 各自如本文所定義。

在某些實施例中，在式XVIII、XIX、XX或XXa中， R^{6a} 為：

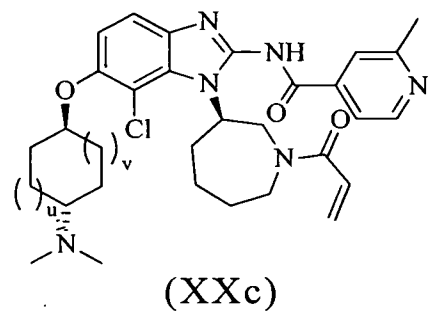


在一個實施例中，本文中提供式XXb化合物：



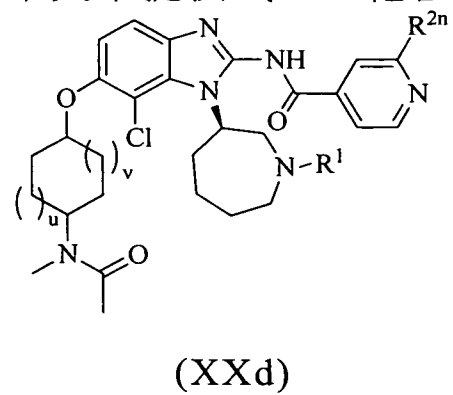
或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中 R^1 、 R^{2n} 、 u 及 v 各自如本文所定義。

在另一實施例中，本文中提供式XXc化合物：



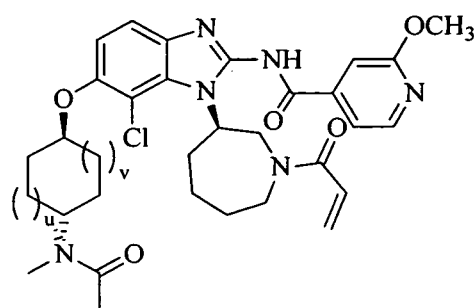
或其同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中 u 及 v 各自如本文所定義。

在另一實施例中，本文中提供式XXd化合物：



或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中 R^1 、 R^{2n} 、 u 及 v 各自如本文所定義。

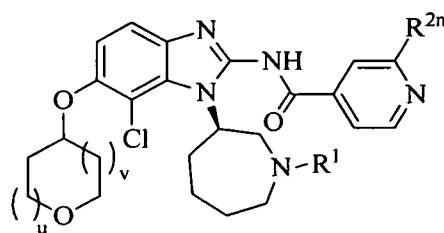
在另一實施例中，本文中提供式XXe化合物：



(XXe)

或其同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中 u 及 v 各自如本文所定義。

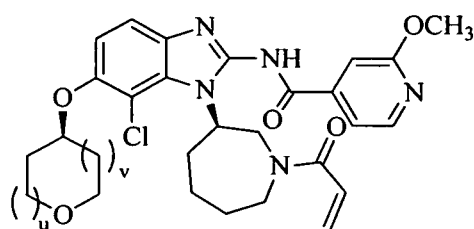
在另一實施例中，本文中提供式XXf化合物：



(XXf)

或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中 R^1 、 R^{2n} 、 u 及 v 各自如本文所定義。

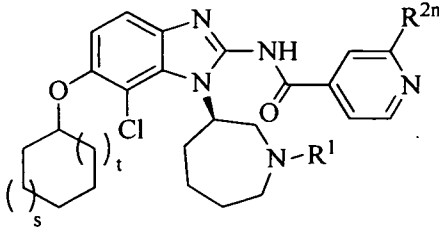
在另一實施例中，本文中提供式XXg化合物：



(XXg)

或其同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中u及v各自如本文所定義。

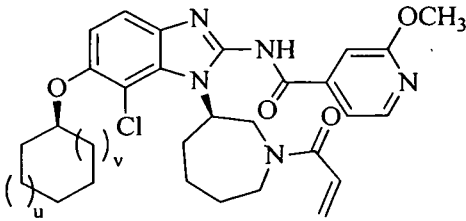
在另一實施例中，本文中提供式XXh化合物：



(XXh)

或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中R¹、R²ⁿ、u及v各自如本文所定義。

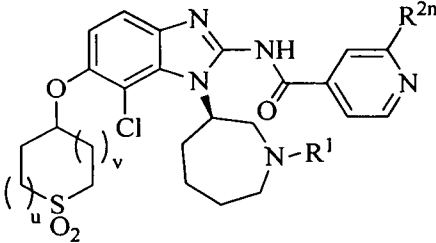
在另一實施例中，本文中提供式XXi化合物：



(XXi)

或其同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中s及t各自如本文所定義。

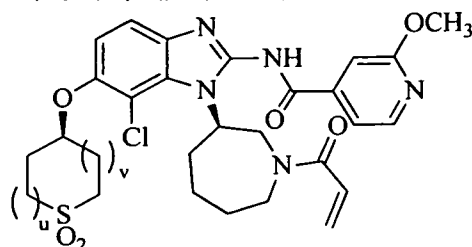
在另一實施例中，本文中提供式XXj化合物：



(XXj)

或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中R¹、R²ⁿ、u及v各自如本文所定義。

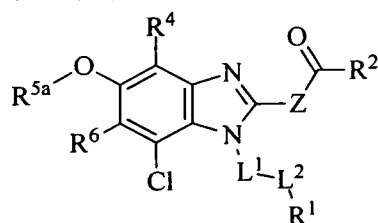
在另一實施例中，本文中提供式XXk化合物：



(XXk)

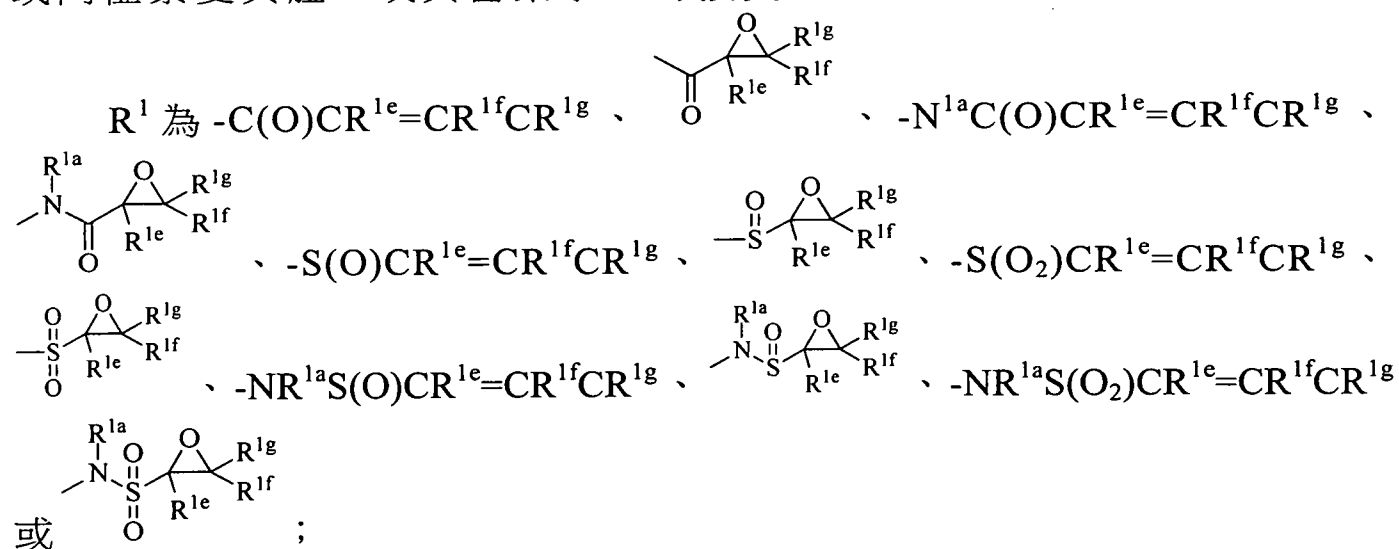
或其同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中u及v各自如本文所定義。

在另一實施例中，本文中提供式XXI化合物：



(XXI)

或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；



R^2 為 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、雜芳基或雜環基；

L^1 為一鍵、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^{1A})-$ 或 $-C(R^{1A}R^{1B})-$ ，其中各 R^{1A} 及 R^{1B} 獨立地為氫、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{6-14}



芳基、C₇₋₁₅芳烷基、雜芳基或雜環基；

L²為C₃₋₁₀伸環烷基、C₆₋₁₄伸芳基、C₇₋₁₅伸芳烷基、伸雜芳基或伸雜環基；

Z為NR^{2A}或CR^{2A}R^{2B}，其中各R^{2A}及R^{2B}獨立地為氫、鹵基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₇環烷基、C₆₋₁₄芳基、C₇₋₁₅芳烷基、雜芳基或雜環基；

R⁴及R⁶各自獨立地為(a)氫、氰基、鹵基或硝基；(b) C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀環烷基、C₆₋₁₄芳基、C₇₋₁₅芳烷基、雜芳基或雜環基；或(c) -C(O)R^{1a}、-C(O)OR^{1a}、-C(O)NR^{1b}R^{1c}、-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}、-OR^{1a}、-OC(O)R^{1a}、-OC(O)OR^{1a}、-OC(O)NR^{1b}R^{1c}、-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}、-OS(O)R^{1a}、-OS(O)₂R^{1a}、-OS(O)NR^{1b}R^{1c}、-OS(O)₂NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}C(O)R^{1d}、-NR^{1a}C(O)OR^{1d}、-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}S(O)R^{1d}、-NR^{1a}S(O)₂R^{1d}、-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}S(O)₂NR^{1b}R^{1c}、-SR^{1a}、-S(O)R^{1a}、-S(O)₂R^{1a}、-S(O)NR^{1b}R^{1c}或-S(O)₂NR^{1b}R^{1c}；

R^{5a}為C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₇環烷基、C₆₋₁₄芳基、C₇₋₁₅芳烷基、雜芳基或雜環基；

各R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}及R^{1d}獨立地為氫、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₇環烷基、C₆₋₁₄芳基、C₇₋₁₅芳烷基、雜芳基或雜環基；或R^{1a}及R^{1c}與其所連接之C及N原子共同形成雜環基；或R^{1b}及R^{1c}與其所連接之N原子共同形成雜環基；及

各R^{1e}、R^{1f}及R^{1g}獨立地為氫、鹵基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₇環烷基、C₆₋₁₄芳基、C₇₋₁₅芳烷基、雜芳基或雜環基；

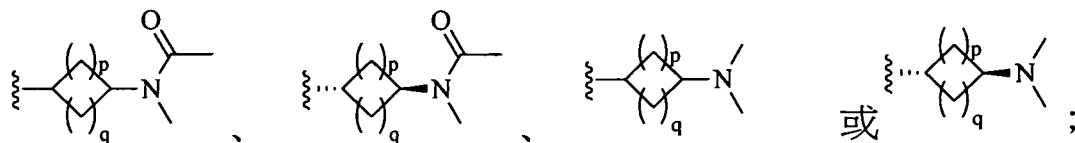
其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、伸環烷基、芳基、伸芳基、芳烷基、伸芳烷基、雜芳基、伸雜芳基、雜環基及伸雜環基視情況經一或多個，在一個實施例中經一個、兩個、三個或四個取代基Q

取代，其中各Q獨立地選自(a)側氧基、氰基、鹵基及硝基；(b) C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₇環烷基、C₆₋₁₄芳基、C₇₋₁₅芳烷基、雜芳基及雜環基，各進一步視情況經一或多個，在一個實施例中經一個、兩個、三個或四個取代基Q^a取代；及(c) -C(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)NR^bR^c、-C(NR^a)NR^bR^c、-OR^a、-OC(O)R^a、-OC(O)OR^a、-OC(O)NR^bR^c、-OC(=NR^a)NR^bR^c、-OP(O)(OR^a)₂、-OS(O)R^a、-OS(O)₂R^a、-OS(O)NR^bR^c、-OS(O)₂NR^bR^c、-NR^bR^c、-NR^aC(O)R^d、-NR^aC(O)OR^d、-NR^aC(O)NR^bR^c、-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c、-NR^aS(O)R^d、-NR^aS(O)₂R^d、-NR^aS(O)NR^bR^c、-NR^aS(O)₂NR^bR^c、-SR^a、-S(O)R^a、-S(O)₂R^a、-S(O)NR^bR^c及-S(O)₂NR^bR^c，其中各R^a、R^b、R^c及R^d獨立地為(i)氫；(ii) C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₇環烷基、C₆₋₁₄芳基、C₇₋₁₅芳烷基、雜芳基或雜環基，各視情況經一或多個，在一個實施例中經一個、兩個、三個或四個取代基Q^a取代；或(iii) R^b及R^c與其所連接之N原子共同形成雜環基，視情況經一或多個，在一個實施例中經一個、兩個、三個或四個取代基Q^a取代；

其中各Q^a獨立地選自由以下組成之群：(a)側氧基、氰基、鹵基及硝基；(b) C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₇環烷基、C₆₋₁₄芳基、C₇₋₁₅芳烷基、雜芳基及雜環基；及(c) -C(O)R^f、-C(O)OR^f、-C(O)NR^gR^h、-C(NR^f)NR^gR^h、-OR^f、-OC(O)R^f、-OC(O)OR^f、-OC(O)NR^gR^h、-OC(=NR^f)NR^gR^h、-OP(O)(OR^f)₂、-OS(O)R^f、-OS(O)₂R^f、-OS(O)NR^gR^h、-OS(O)₂NR^gR^h、-NR^gR^h、-NR^fC(O)R^k、-NR^fC(O)OR^k、-NR^fC(O)NR^gR^h、-NR^fC(=NR^k)NR^gR^h、-NR^fS(O)R^k、-NR^fS(O)₂R^k、-NR^fS(O)NR^gR^h、-NR^fS(O)₂NR^gR^h、-SR^f、-S(O)R^f、-S(O)₂R^f、-S(O)NR^gR^h及-S(O)₂NR^gR^h；其中各R^f、R^g、R^h及R^k獨立地為(i)氫；(ii) C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₇環烷基、C₆₋₁₄芳基、C₇₋₁₅芳烷基、雜芳基或雜環基；或(iii) R^g及R^h與其所連接之N原子共

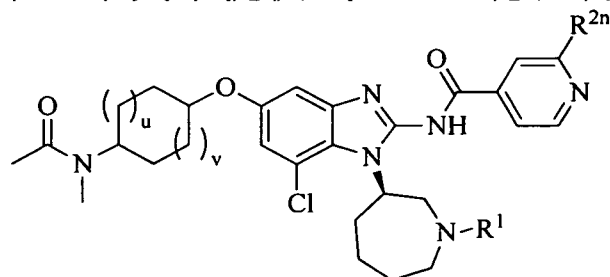
R^1 、 R^4 、 R^6 、 R^{2n} 及 R^{5a} 各自如本文所定義。

在某些實施例中，在化學式XXI至XXIV中之任一者中， R^{5a} 為：



其中 p 及 q 各自如本文所定義。

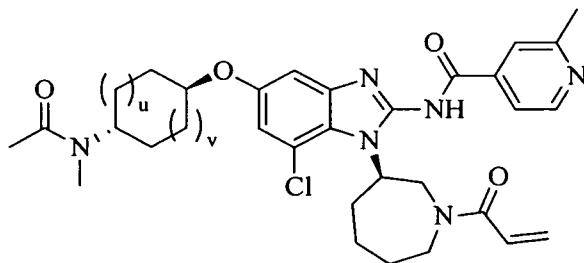
在一個實施例中，本文中提供式XXIVa化合物：



(XXIVa)

或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中 R^1 、 R^{2n} 、 u 及 v 各自如本文所定義。

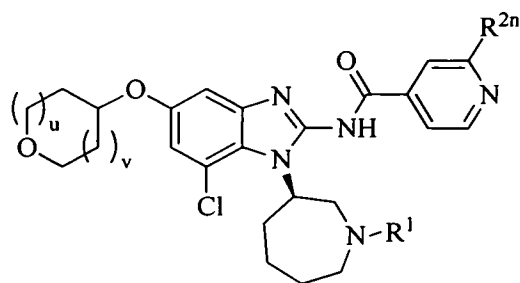
在另一實施例中，本文中提供式XXIVb化合物：



(XXIVb)

或其同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中 u 及 v 各自如本文所定義。

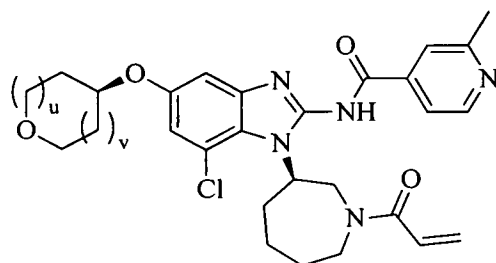
在另一實施例中，本文中提供式XXIVc化合物：



(XXIVc)

或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中 R¹、R²ⁿ、u及v各自如本文所定義。

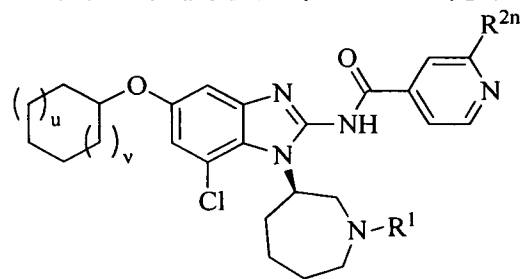
在另一實施例中，本文中提供式XXIVd化合物：



(XXIVd)

或其同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中u及v各自如本文所定義。

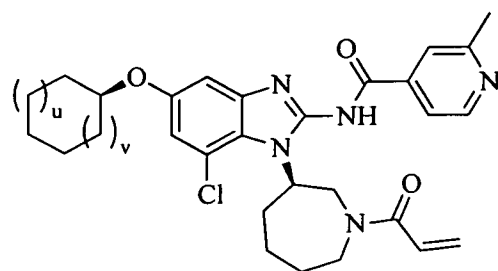
在另一實施例中，本文中提供式XXIVe化合物：



(XXIVe)

或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中 R¹、R²ⁿ、u及v各自如本文所定義。

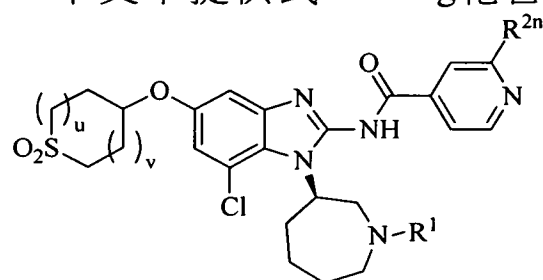
在另一實施例中，本文中提供式XXIVf化合物：



(XXIVf)

或其同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中u及v各自如本文所定義。

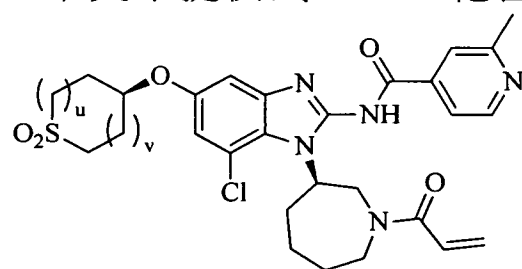
在另一實施例中，本文中提供式XXIVg化合物：



(XXIVg)

或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中R¹、R²ⁿ、u及v各自如本文所定義。

在另一實施例中，本文中提供式XXIVh化合物：



(XXIVh)

或其同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中u及v各自如本文所定義。

本文中所描述之化學式(包括式I至XXIV、XIa至XIi、XVIIa、XXa至XXk及XXIVa至XXIVh)中之基團R¹、R²、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R²ⁿ、R³ⁿ、R^{5a}、R^{6a}、R^{7a}、R^{7b}、R^{7c}、L¹、L²、T、U、V、W、X、

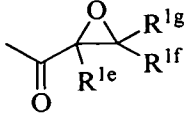
Y、Z、m、n、p、q、r、u及v在本文中進一步定義。本文中提供之此類基團之實施例之所有組合屬於本發明之範疇內。

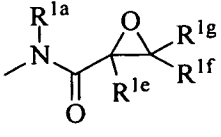
在某些實施例中， R^1 為氫。在某些實施例中， R^1 為氰基。在某些實施例中， R^1 為鹵基。在某些實施例中， R^1 為氟、氯、溴或碘。在某些實施例中， R^1 為氟或氯。在某些實施例中， R^1 為硝基。在某些實施例中， R^1 為 C_{1-6} 烷基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， R^1 為 C_{2-6} 烯基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， R^1 為 C_{2-6} 炔基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， R^1 為 C_{3-7} 環烷基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， R^1 為 C_{6-14} 芳基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， R^1 為 C_{7-15} 芳烷基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， R^1 為雜芳基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， R^1 為雜環基，視情況經一或多個取代基Q取代。

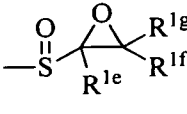
在某些實施例中， R^1 為 $-C(O)R^{1a}$ ，其中 R^{1a} 如本文所定義。在某些實施例中， R^1 為 $-C(O)OR^{1a}$ ，其中 R^{1a} 如本文所定義。在某些實施例中， R^1 為 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 R^{1b} 及 R^{1c} 各自如本文所定義。在某些實施例中， R^1 為 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 R^{1a} 、 R^{1b} 及 R^{1c} 各自如本文所定義。在某些實施例中， R^1 為 $-OR^{1a}$ ，其中 R^{1a} 如本文所定義。在某些實施例中， R^1 為 $-OC(O)R^{1a}$ ，其中 R^{1a} 如本文所定義。在某些實施例中， R^1 為 $-OC(O)OR^{1a}$ ，其中 R^{1a} 如本文所定義。在某些實施例中， R^1 為 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 R^{1b} 及 R^{1c} 各自如本文所定義。在某些實施例中， R^1 為 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 R^{1a} 、 R^{1b} 及 R^{1c} 各自如本文所定義。在某些實施例中， R^1 為 $-OS(O)R^{1a}$ ，其中 R^{1a} 如本文所定義。在某些實施例中， R^1 為 $-OS(O)_2R^{1a}$ ，其中 R^{1a} 如本文所定義。在某些實施例中， R^1 為 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 R^{1b} 及 R^{1c} 各自如本文所定義。在某些實施例中， R^1 為 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 R^{1b} 及 R^{1c} 各自如本文所定義。在某些

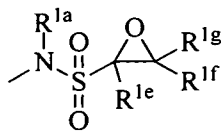
實施例中， R^1 為 $-NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 R^{1b} 及 R^{1c} 各自如本文所定義。在某些實施例中， R^1 為 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ ，其中 R^{1a} 及 R^{1d} 各自如本文所定義。在某些實施例中， R^1 為 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ ，其中 R^{1a} 及 R^{1d} 各自如本文所定義。在某些實施例中， R^1 為 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 R^{1a} 、 R^{1b} 及 R^{1c} 各自如本文所定義。在某些實施例中， R^1 為 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 及 R^{1d} 各自如本文所定義。在某些實施例中， R^1 為 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ ，其中 R^{1a} 及 R^{1d} 各自如本文所定義。在某些實施例中， R^1 為 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ ，其中 R^{1a} 及 R^{1d} 各自如本文所定義。在某些實施例中， R^1 為 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 R^{1a} 、 R^{1b} 及 R^{1c} 各自如本文所定義。在某些實施例中， R^1 為 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 R^{1a} 、 R^{1b} 及 R^{1c} 各自如本文所定義。在某些實施例中， R^1 為 $-SR^{1a}$ ，其中 R^{1a} 如本文所定義。在某些實施例中， R^1 為 $-S(O)R^{1a}$ ，其中 R^{1a} 如本文所定義。在某些實施例中， R^1 為 $-S(O)_2R^{1a}$ ，其中 R^{1a} 如本文所定義。在某些實施例中， R^1 為 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 R^{1b} 及 R^{1c} 各自如本文所定義。在某些實施例中， R^1 為 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 R^{1b} 及 R^{1c} 各自如本文所定義。

在某些實施例中， R^1 為 $-C(O)CR^{1e}=CR^{1f}CR^{1g}$ ，其中 R^{1e} 、 R^{1f} 及 R^{1g}

各自如本文所定義。在某些實施例中， R^1 為 ，其中 R^{1e} 、 R^{1f} 及 R^{1g} 各自如本文所定義。在某些實施例中， R^1 為 $-N^{1a}C(O)CR^{1e}=CR^{1f}CR^{1g}$ ，其中 R^{1a} 、 R^{1e} 、 R^{1f} 及 R^{1g} 各自如本文所定義。

在某些實施例中， R^1 為 ，其中 R^{1a} 、 R^{1e} 、 R^{1f} 及 R^{1g} 各自如本文所定義。在某些實施例中， R^1 為 $-S(O)CR^{1e}=CR^{1f}CR^{1g}$ ，其中 R^{1e} 、

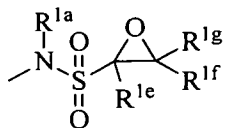
R^{1f} 及 R^{1g} 各自如本文所定義。在某些實施例中， R^1 為 ，其中 R^{1e} 、 R^{1f} 及 R^{1g} 各自如本文所定義。在某些實施例中， R^1 為-

$$\text{NR}^{1a}\text{S(O)}\text{CR}^{1e}=\text{CR}^{1f}\text{CR}^{1g}, \text{ 其中 } \text{R}^{1a}、\text{R}^{1e}、\text{R}^{1f} \text{ 及 } \text{R}^{1g} \text{ 各自如本文所定}$$


義。在某些實施例中，R¹為 ，其中R^{1a}、R^{1e}、R^{1f}及R^{1g}各自

如本文所定義。在某些實施例中， R^1 為 $-NR^{1a}S(O_2)CR^{1e}=CR^{1f}CR^{1g}$ ，其

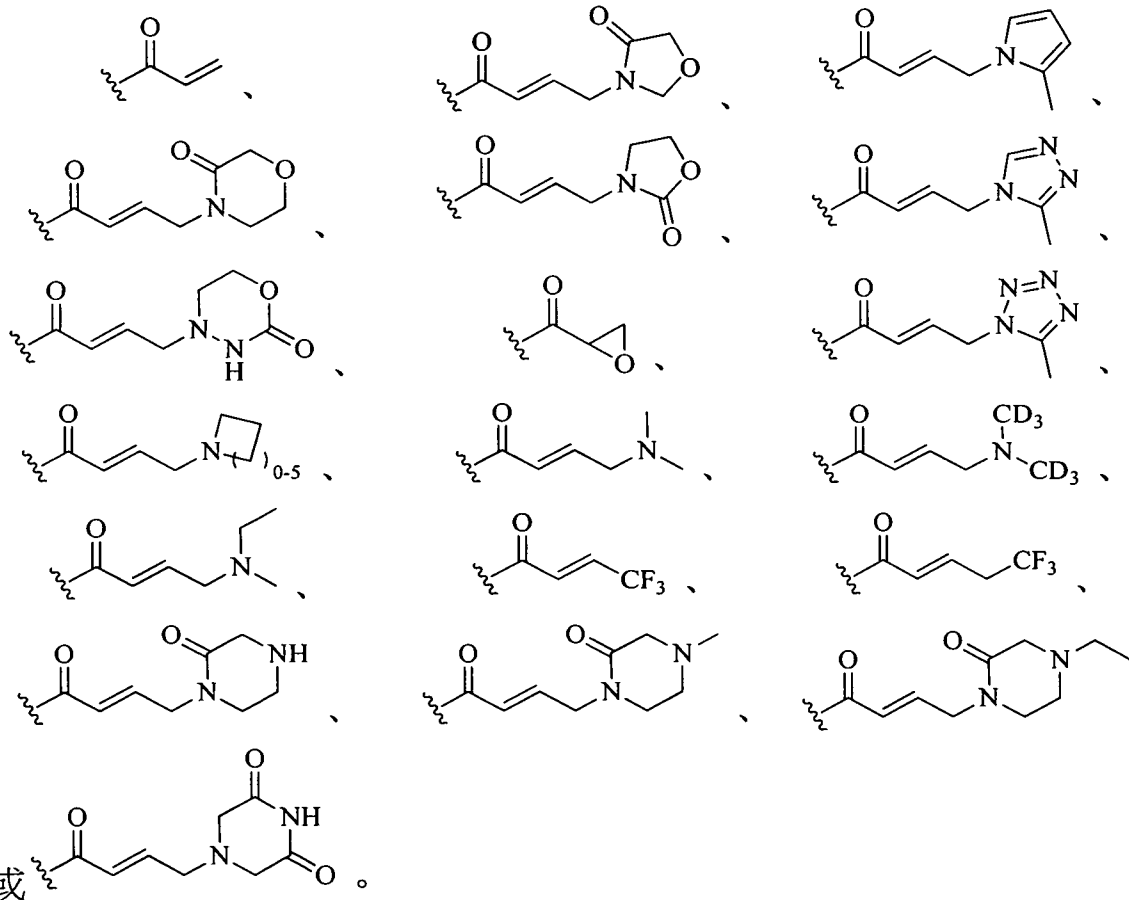
中 R^{1a} 、 R^{1e} 、 R^{1f} 及 R^{1g} 各自如本文所定義。在某些實施例中， R^1 為



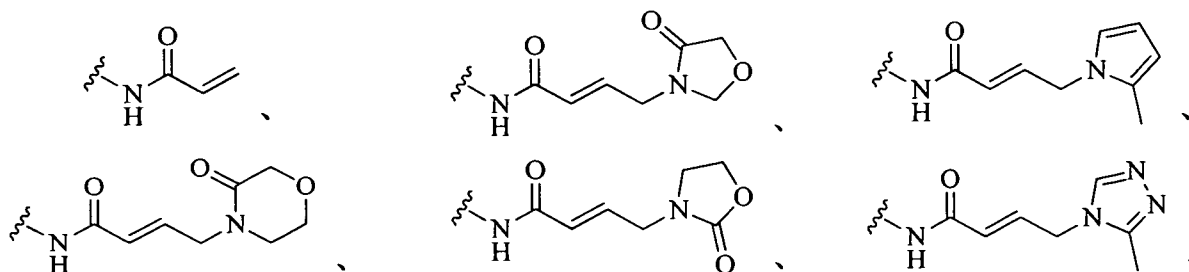
，其中R^{1a}、R^{1e}、R^{1f}及R^{1g}各自如本文所定義。在某些實施

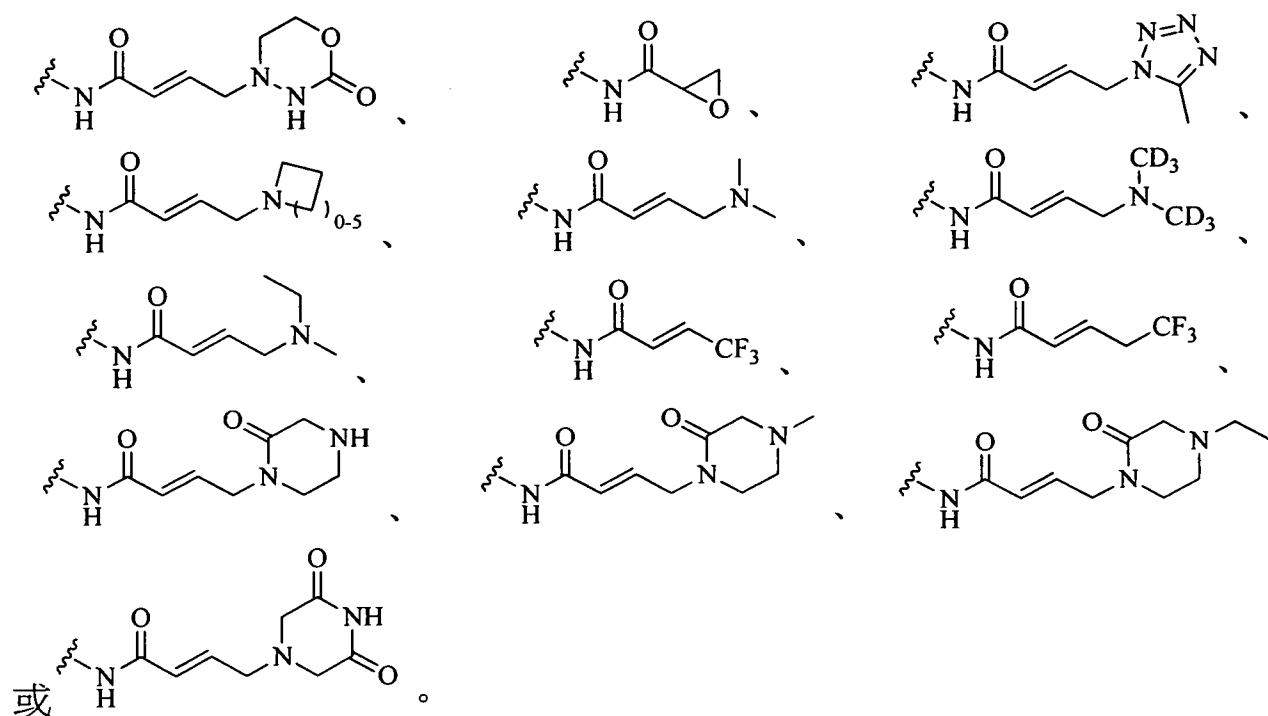
例中， R^{1a} 、 R^{1e} 、 R^{1f} 及 R^{1g} 皆為氫。

在某些實施例中， R^1 係選自：



在某些實施例中， R^1 係選自：





在某些實施例中， R^2 為 C_{1-6} 烷基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， R^2 為 C_{2-6} 烯基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， R^2 為 C_{2-6} 炔基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， R^2 為 C_{3-7} 環烷基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， R^2 為 C_{6-14} 芳基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， R^2 為6至10員單環或雙環芳基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， R^2 為苯基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， R^2 為苯基或甲基-苯基。在某些實施例中， R^2 為苯基、3-甲基-苯基或4-((2-(甲基胺甲醯基)吡啶-4-基)氧基)苯基。在某些實施例中， R^2 為 C_{7-15} 芳烷基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， R^2 為雜芳基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， R^2 為5員至10員雜芳基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， R^2 為包含1至4個選自N、O及S之雜原子之5員至10員雜芳基，其視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， R^2 為單環雜芳基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， R^2 為5員雜芳基，視情況經一或多個取代基Q取

代。在某些實施例中， R^2 為6員雜芳基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， R^2 為吡啶基或噻嗪基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， R^2 為羥基-吡啶基、甲氧基-吡啶基、甲基-吡啶基、二氟甲基-吡啶基、三氟甲基-吡啶基、甲胺基羰基、吡啶基或甲基-噻嗪基。在某些實施例中， R^2 為2-羥基-吡啶-4-基、2-甲氧基-吡啶-4-基、2-甲基-吡啶-4-基、2-單氟甲基-吡啶-4-基、2-二氟甲基-吡啶-4-基、2-三氟甲基-吡啶-4-基、2-甲胺基羰基-吡啶-4-基或3-甲基-噻嗪-5-基。在某些實施例中， R^2 為雙環雜芳基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， R^2 為5,6-稠合雜芳基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， R^2 為苯并[c][1,2,5]噁二唑基或苯并[c][1,2,5]噻二唑基，各自視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， R^2 為苯并[c][1,2,5]噁二唑-5-基或苯并[c][1,2,5]噻二唑-5-基，各自視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， R^2 為雜環基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， R^2 為包含1至4個選自N、O及S之雜原子的4至12員單環或雙環雜環基，其視情況經一或多個取代基Q取代。

在某些實施例中， R^4 為氫。在某些實施例中， R^4 為氰基。在某些實施例中， R^4 為鹵基。在某些實施例中， R^4 為氟、氯、溴或碘。在某些實施例中， R^4 為硝基。在某些實施例中， R^4 為 C_{1-6} 烷基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， R^4 為 C_{2-6} 烯基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， R^4 為 C_{2-6} 炔基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， R^4 為 C_{3-7} 環烷基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， R^4 為 C_{6-14} 芳基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， R^4 為 C_{7-15} 芳烷基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， R^4 為雜芳基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， R^4 為雜環基，視情況經

一或多個取代基Q取代。

在某些實施例中， R^4 為 $-C(O)R^{1a}$ ，其中 R^{1a} 如本文所定義。在某些實施例中， R^4 為 $-C(O)OR^{1a}$ ，其中 R^{1a} 如本文所定義。在某些實施例中， R^4 為 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 R^{1b} 及 R^{1c} 各自如本文所定義。在某些實施例中， R^4 為 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 R^{1a} 、 R^{1b} 及 R^{1c} 各自如本文所定義。在某些實施例中， R^4 為 $-OR^{1a}$ ，其中 R^{1a} 如本文所定義。在某些實施例中， R^4 為 $-OC(O)R^{1a}$ ，其中 R^{1a} 如本文所定義。在某些實施例中， R^4 為 $-OC(O)OR^{1a}$ ，其中 R^{1a} 如本文所定義。在某些實施例中， R^4 為 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 R^{1b} 及 R^{1c} 各自如本文所定義。在某些實施例中， R^4 為 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 R^{1a} 、 R^{1b} 及 R^{1c} 各自如本文所定義。在某些實施例中， R^4 為 $-OS(O)R^{1a}$ ，其中 R^{1a} 如本文所定義。在某些實施例中， R^4 為 $-OS(O)_2R^{1a}$ ，其中 R^{1a} 如本文所定義。在某些實施例中， R^4 為 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 R^{1b} 及 R^{1c} 各自如本文所定義。在某些實施例中， R^4 為 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 R^{1b} 及 R^{1c} 各自如本文所定義。在某些實施例中， R^4 為 $-NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 R^{1b} 及 R^{1c} 各自如本文所定義。在某些實施例中， R^4 為 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ ，其中 R^{1a} 及 R^{1d} 各自如本文所定義。在某些實施例中， R^4 為 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ ，其中 R^{1a} 及 R^{1d} 各自如本文所定義。在某些實施例中， R^4 為 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 R^{1a} 、 R^{1b} 及 R^{1c} 各自如本文所定義。在某些實施例中， R^4 為 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 及 R^{1d} 各自如本文所定義。在某些實施例中， R^4 為 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ ，其中 R^{1a} 及 R^{1d} 各自如本文所定義。在某些實施例中， R^4 為 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ ，其中 R^{1a} 及 R^{1d} 各自如本文所定義。在某些實施例中， R^4 為 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 R^{1a} 、 R^{1b} 及 R^{1c} 各自如本文所定義。在某些實施例中， R^4 為 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 R^{1a} 、 R^{1b} 及 R^{1c} 各自如本文所定義。在某些實施例中， R^4 為 $-SR^{1a}$ ，其中 R^{1a} 如本文所定義。在某些實施例中， R^4 為 $-S(O)R^{1a}$ ，其中 R^{1a} 如本文所定義。在某些實施

例中， R^4 為 $-S(O)_2R^{1a}$ ，其中 R^{1a} 如本文所定義。在某些實施例中， R^4 為 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 R^{1b} 及 R^{1c} 各自如本文所定義。在某些實施例中， R^4 為 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 R^{1b} 及 R^{1c} 各自如本文所定義。在某些實施例中，兩個 R^4 連接在一起以形成 $=O$ 。

在某些實施例中， R^5 為氫。在某些實施例中， R^5 為氰基。在某些實施例中， R^5 為鹵基。在某些實施例中， R^5 為氟、氯、溴或碘。在某些實施例中， R^5 為硝基。在某些實施例中， R^5 為 C_{1-6} 烷基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， R^5 為 C_{2-6} 烯基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， R^5 為 C_{2-6} 炔基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， R^5 為 C_{3-7} 環烷基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， R^5 為 C_{6-14} 芳基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， R^5 為 C_{7-15} 芳烷基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， R^5 為雜芳基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， R^5 為雜環基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， R^5 為哌嗪基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， R^5 為4-乙醯基哌嗪基。

在某些實施例中， R^5 為 $-C(O)R^{1a}$ ，其中 R^{1a} 如本文所定義。在某些實施例中， R^5 為 $-C(O)OR^{1a}$ ，其中 R^{1a} 如本文所定義。在某些實施例中， R^5 為 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 R^{1b} 及 R^{1c} 各自如本文所定義。在某些實施例中， R^5 為 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 R^{1a} 、 R^{1b} 及 R^{1c} 各自如本文所定義。在某些實施例中， R^5 為 $-OR^{1a}$ ，其中 R^{1a} 如本文所定義。在某些實施例中， R^5 為 $-OC_{1-6}$ 烷基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， R^5 為 $-OCH_3$ ，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， R^5 為三氟甲氧基。在某些實施例中， R^5 為-O-雜環基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， R^5 為-O-哌啶基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， R^5 為哌啶-4-基氧基，

視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， R^5 為1-乙基-哌啶-4-基氧基。在某些實施例中， R^5 為 $-\text{OC}(\text{O})R^{1a}$ ，其中 R^{1a} 如本文所定義。在某些實施例中， R^5 為 $-\text{OC}(\text{O})OR^{1a}$ ，其中 R^{1a} 如本文所定義。在某些實施例中， R^5 為 $-\text{OC}(\text{O})NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 R^{1b} 及 R^{1c} 各自如本文所定義。在某些實施例中， R^5 為 $-\text{OC}(=\text{NR}^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 R^{1a} 、 R^{1b} 及 R^{1c} 各自如本文所定義。在某些實施例中， R^5 為 $-\text{OS}(\text{O})R^{1a}$ ，其中 R^{1a} 如本文所定義。在某些實施例中， R^5 為 $-\text{OS}(\text{O})_2R^{1a}$ ，其中 R^{1a} 如本文所定義。在某些實施例中， R^5 為 $-\text{OS}(\text{O})NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 R^{1b} 及 R^{1c} 各自如本文所定義。在某些實施例中， R^5 為 $-\text{OS}(\text{O})_2NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 R^{1b} 及 R^{1c} 各自如本文所定義。在某些實施例中， R^5 為 $-\text{NR}^{1b}R^{1c}$ ，其中 R^{1b} 及 R^{1c} 各自如本文所定義。在某些實施例中， R^5 為 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})R^{1d}$ ，其中 R^{1a} 及 R^{1d} 各自如本文所定義。在某些實施例中， R^5 為 $-\text{NHC}(\text{O})-\text{C}_{1-6}$ 烷基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， R^5 為 $-\text{NHC}(\text{O})$ -甲基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， R^5 為乙醯胺基。在某些實施例中， R^5 為 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})OR^{1d}$ ，其中 R^{1a} 及 R^{1d} 各自如本文所定義。在某些實施例中， R^5 為 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 R^{1a} 、 R^{1b} 及 R^{1c} 各自如本文所定義。在某些實施例中， R^5 為 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(=\text{NR}^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 及 R^{1d} 各自如本文所定義。在某些實施例中， R^5 為 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})R^{1d}$ ，其中 R^{1a} 及 R^{1d} 各自如本文所定義。在某些實施例中， R^5 為 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2R^{1d}$ ，其中 R^{1a} 及 R^{1d} 各自於本文中定義。在某些實施例中， R^5 為 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 R^{1a} 、 R^{1b} 及 R^{1c} 各自如本文所定義。在某些實施例中， R^5 為 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 R^{1a} 、 R^{1b} 及 R^{1c} 各自如本文所定義。在某些實施例中， R^5 為 $-\text{SR}^{1a}$ ，其中 R^{1a} 如本文所定義。在某些實施例中， R^5 為 $-\text{S}(\text{O})R^{1a}$ ，其中 R^{1a} 如本文所定義。在某些實施例中， R^5 為 $-\text{S}(\text{O})_2R^{1a}$ ，其中 R^{1a} 如本文所定義。在某些實施例中， R^5 為 $-\text{S}(\text{O})NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 R^{1b} 及 R^{1c} 各自如本文所定義。在某些實施例

中， R^5 為 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 R^{1b} 及 R^{1c} 各自如本文所定義。在某些實施例中，兩個 R^5 連接在一起以形成 $=O$ 。

在某些實施例中， R^6 為氫。在某些實施例中， R^6 為氰基。在某些實施例中， R^6 為鹵基。在某些實施例中， R^6 為氟、氯、溴或碘。在某些實施例中， R^6 為硝基。在某些實施例中， R^6 為 C_{1-6} 烷基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， R^6 為 C_{2-6} 烯基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， R^6 為 C_{2-6} 炔基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， R^6 為 C_{3-7} 環烷基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， R^6 為 C_{6-14} 芳基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， R^6 為 C_{7-15} 芳烷基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， R^6 為雜芳基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， R^6 為雜環基，視情況經一或多個取代基Q取代。

在某些實施例中， R^6 為 $-C(O)R^{1a}$ ，其中 R^{1a} 如本文所定義。在某些實施例中， R^6 為 $-C(O)OR^{1a}$ ，其中 R^{1a} 如本文所定義。在某些實施例中， R^6 為 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 R^{1b} 及 R^{1c} 各自如本文所定義。在某些實施例中， R^6 為 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 R^{1a} 、 R^{1b} 及 R^{1c} 各自如本文所定義。在某些實施例中， R^6 為 $-OR^{1a}$ ，其中 R^{1a} 如本文所定義。在某些實施例中， R^6 為 $-O-C_{1-6}$ 烷基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， R^6 為 $-O$ -乙基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， R^6 為2-甲氧基-乙氧基。在某些實施例中， R^6 為 $-O$ -雜環基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， R^6 為 $-O$ -哌啶基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， R^6 為哌啶-4-基氧基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， R^6 為1-乙基-哌啶-4-基氧基。在某些實施例中， R^6 為 $-OC(O)R^{1a}$ ，其中 R^{1a} 如本文所定義。在某些實施例中， R^6 為 $-OC(O)OR^{1a}$ ，其中 R^{1a} 如本文所定義。

在某些實施例中， R^6 為 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ ，其中 R^{1b} 及 R^{1c} 各自如本文所定義。在某些實施例中， R^6 為 $-\text{OC}(=\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ ，其中 R^{1a} 、 R^{1b} 及 R^{1c} 各自如本文所定義。在某些實施例中， R^6 為 $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^{1a}$ ，其中 R^{1a} 如本文所定義。在某些實施例中， R^6 為 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$ ，其中 R^{1a} 如本文所定義。在某些實施例中， R^6 為 $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ ，其中 R^{1b} 及 R^{1c} 各自如本文所定義。在某些實施例中， R^6 為 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ ，其中 R^{1b} 及 R^{1c} 各自如本文所定義。在某些實施例中， R^6 為 $-\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ ，其中 R^{1b} 及 R^{1c} 各自如本文所定義。在某些實施例中， R^6 為 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{R}^{1d}$ ，其中 R^{1a} 及 R^{1d} 各自如本文所定義。在某些實施例中， R^6 為 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1d}$ ，其中 R^{1a} 及 R^{1d} 各自如本文所定義。在某些實施例中， R^6 為 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ ，其中 R^{1a} 、 R^{1b} 及 R^{1c} 各自如本文所定義。在某些實施例中， R^6 為 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(=\text{NR}^{1d})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ ，其中 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 及 R^{1d} 各自如本文所定義。在某些實施例中， R^6 為 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{R}^{1d}$ ，其中 R^{1a} 及 R^{1d} 各自如本文所定義。在某些實施例中， R^6 為 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1d}$ ，其中 R^{1a} 及 R^{1d} 各自定義於本文中。在某些實施例中， R^6 為 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ ，其中 R^{1a} 、 R^{1b} 及 R^{1c} 各自如本文所定義。在某些實施例中， R^6 為 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ ，其中 R^{1a} 、 R^{1b} 及 R^{1c} 各自如本文所定義。在某些實施例中， R^6 為 $-\text{SR}^{1a}$ ，其中 R^{1a} 如本文所定義。在某些實施例中， R^6 為 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{1a}$ ，其中 R^{1a} 如本文所定義。在某些實施例中， R^6 為 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$ ，其中 R^{1a} 如本文所定義。在某些實施例中， R^6 為 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ ，其中 R^{1b} 及 R^{1c} 各自如本文所定義。在某些實施例中， R^6 為 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ ，其中 R^{1b} 及 R^{1c} 各自如本文所定義。在某些實施例中，兩個 R^6 連接在一起以形成 $=\text{O}$ 。

在某些實施例中， R^7 為氫。在某些實施例中， R^7 為氰基。在某些實施例中， R^7 為鹵基。在某些實施例中， R^7 為氟、氯、溴或碘。在某些實施例中， R^7 為氫。在某些實施例中， R^7 為溴。在某些實施例中， R^7 為硝基。在某些實施例中， R^7 為 C_{1-6} 烷基，視情況經一或多個取代

基Q取代。在某些實施例中， R^7 為 C_{2-6} 烯基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， R^7 為 C_{2-6} 炔基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， R^7 為 C_{3-7} 環烷基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， R^7 為 C_{6-14} 芳基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， R^7 為 C_{7-15} 芳烷基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， R^7 為雜芳基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， R^7 為雜環基，視情況經一或多個取代基Q取代。

在某些實施例中， R^7 為 $-C(O)R^{1a}$ ，其中 R^{1a} 如本文所定義。在某些實施例中， R^7 為 $-C(O)OR^{1a}$ ，其中 R^{1a} 如本文所定義。在某些實施例中， R^7 為 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 R^{1b} 及 R^{1c} 各自如本文所定義。在某些實施例中， R^7 為 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 R^{1a} 、 R^{1b} 及 R^{1c} 各自如本文所定義。在某些實施例中， R^7 為 $-OR^{1a}$ ，其中 R^{1a} 如本文所定義。在某些實施例中， R^7 為 $-O-C_{1-6}$ 烷基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， R^7 為 $-O$ -乙基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， R^7 為2-甲氧基-乙氧基。在某些實施例中， R^7 為 $-O$ -雜環基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， R^7 為 $-O$ -哌啶基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， R^7 為哌啶-4-基氧基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， R^7 為1-乙基-哌啶-4-基氧基、1-乙醯基-哌啶-4-基氧基或1-丙烯醯基-哌啶-4-基氧基。在某些實施例中， R^7 為 $-OC(O)R^{1a}$ ，其中 R^{1a} 如本文所定義。在某些實施例中， R^7 為 $-OC(O)OR^{1a}$ ，其中 R^{1a} 如本文所定義。在某些實施例中， R^7 為 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 R^{1b} 及 R^{1c} 各自如本文所定義。在某些實施例中， R^7 為 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 R^{1a} 、 R^{1b} 及 R^{1c} 各自如本文所定義。在某些實施例中， R^7 為 $-OS(O)R^{1a}$ ，其中 R^{1a} 如本文所定義。在某些實施例中， R^7 為 $-OS(O)_2R^{1a}$ ，其中 R^{1a} 如本文所定義。在某些實

施例中， R^7 為 $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ ，其中 R^{1b} 及 R^{1c} 各自如本文所定義。在某些實施例中， R^7 為 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ ，其中 R^{1b} 及 R^{1c} 各自如本文所定義。在某些實施例中， R^7 為 $-\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ ，其中 R^{1b} 及 R^{1c} 各自如本文所定義。在某些實施例中， R^7 為 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{R}^{1d}$ ，其中 R^{1a} 及 R^{1d} 各自如本文所定義。在某些實施例中， R^7 為 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1d}$ ，其中 R^{1a} 及 R^{1d} 各自如本文所定義。在某些實施例中， R^7 為 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ ，其中 R^{1a} 、 R^{1b} 及 R^{1c} 各自如本文所定義。在某些實施例中， R^7 為 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(=\text{NR}^{1d})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ ，其中 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 及 R^{1d} 各自如本文所定義。在某些實施例中， R^7 為 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{R}^{1d}$ ，其中 R^{1a} 及 R^{1d} 各自如本文所定義。在某些實施例中， R^7 為 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1d}$ ，其中 R^{1a} 及 R^{1d} 各自定義於本文中。在某些實施例中， R^7 為 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ ，其中 R^{1a} 、 R^{1b} 及 R^{1c} 各自如本文所定義。在某些實施例中， R^7 為 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ ，其中 R^{1a} 、 R^{1b} 及 R^{1c} 各自如本文所定義。在某些實施例中， R^7 為 $-\text{SR}^{1a}$ ，其中 R^{1a} 如本文所定義。在某些實施例中， R^7 為 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{1a}$ ，其中 R^{1a} 如本文所定義。在某些實施例中， R^7 為 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$ ，其中 R^{1a} 如本文所定義。在某些實施例中， R^7 為 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ ，其中 R^{1b} 及 R^{1c} 各自如本文所定義。在某些實施例中， R^7 為 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ ，其中 R^{1b} 及 R^{1c} 各自如本文所定義。在某些實施例中，兩個 R^7 連接在一起以形成 $=\text{O}$ 。

在某些實施例中， R^{2n} 為 C_{1-6} 烷基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， R^{2n} 為甲基或乙基，各自視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， R^{2n} 為甲基、單氟甲基、二氟甲基或三氟甲基。在某些實施例中， R^{2n} 為 $-\text{OR}^{1a}$ ，其中 R^{1a} 如本文所定義。在某些實施例中， R^{2n} 為 $-\text{OH}$ 。在某些實施例中， R^{2n} 為 $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， R^{2n} 為甲氧基。

在某些實施例中， R^{3n} 為 C_{1-6} 烷基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， R^{3n} 為甲基或乙基，各自視情況經一或多個取

代基Q取代。在某些實施例中， R^{3n} 為甲基、單氟甲基、二氟甲基或三氟甲基。在某些實施例中， R^{3n} 為 $-OR^{1a}$ ，其中 R^{1a} 如本文所定義。在某些實施例中， R^{3n} 為 $-OH$ 。在某些實施例中， R^{3n} 為 $-O-C_{1-6}$ 烷基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， R^{3n} 為甲氧基。

在某些實施例中， R^{5a} 為 C_{1-6} 烷基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， R^{5a} 為甲基或乙基，各自視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， R^{5a} 為三氟甲基或2-甲氧基乙基。在某些實施例中， R^{5a} 為 C_{2-6} 烯基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， R^{5a} 為 C_{2-6} 炔基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， R^{5a} 為 C_{3-7} 環烷基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， R^{5a} 為 C_{6-14} 芳基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， R^{5a} 為 C_{7-15} 芳烷基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， R^{5a} 為雜芳基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， R^{5a} 為雜環基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， R^{5a} 為哌啶基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， R^{5a} 為哌啶-4-基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， R^{5a} 為1-乙基-哌啶-4-基。

在某些實施例中， R^{6a} 為 C_{1-6} 烷基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， R^{6a} 為甲基或乙基，各自視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， R^{6a} 為三氟甲基或2-甲氧基乙基。在某些實施例中， R^{6a} 為 C_{2-6} 烯基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， R^{6a} 為 C_{2-6} 炔基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， R^{6a} 為 C_{3-7} 環烷基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， R^{6a} 為 C_{6-14} 芳基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， R^{6a} 為 C_{7-15} 芳烷基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， R^{6a} 為雜芳基，視情況經一或多個取代基Q取代。在

某些實施例中， R^{6a} 為雜環基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， R^{6a} 為哌啶基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， R^{6a} 為哌啶-4-基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， R^{6a} 為1-乙基-哌啶-4-基。

在某些實施例中， R^{6a} 為 $-C(O)R^{1a}$ ，其中 R^{1a} 如本文所定義。在某些實施例中， R^{6a} 為 $-C(O)OR^{1a}$ ，其中 R^{1a} 如本文所定義。在某些實施例中， R^{6a} 為 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 R^{1b} 及 R^{1c} 各自如本文所定義。在某些實施例中， R^{6a} 為 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 R^{1a} 、 R^{1b} 及 R^{1c} 各自如本文所定義。在某些實施例中， R^{6a} 為 $-NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 R^{1b} 及 R^{1c} 各自如本文所定義。在某些實施例中， R^{6a} 為 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ ，其中 R^{1a} 及 R^{1d} 各自如本文所定義。在某些實施例中， R^{6a} 為 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ ，其中 R^{1a} 及 R^{1d} 各自如本文所定義。在某些實施例中， R^{6a} 為 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 R^{1a} 、 R^{1b} 及 R^{1c} 各自如本文所定義。在某些實施例中， R^{6a} 為 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 及 R^{1d} 各自如本文所定義。在某些實施例中， R^{6a} 為 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ ，其中 R^{1a} 及 R^{1d} 各自如本文所定義。在某些實施例中， R^{6a} 為 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ ，其中 R^{1a} 及 R^{1d} 各自定義於本文中。在某些實施例中， R^{6a} 為 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 R^{1a} 、 R^{1b} 及 R^{1c} 各自如本文所定義。在某些實施例中， R^{6a} 為 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 R^{1a} 、 R^{1b} 及 R^{1c} 各自如本文所定義。在某些實施例中， R^{6a} 為 $-S(O)R^{1a}$ ，其中 R^{1a} 如本文所定義。在某些實施例中， R^{6a} 為 $-S(O)_2R^{1a}$ ，其中 R^{1a} 如本文所定義。在某些實施例中， R^{6a} 為 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 R^{1b} 及 R^{1c} 各自如本文所定義。在某些實施例中， R^{6a} 為 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 R^{1b} 及 R^{1c} 各自如本文中定義。

在某些實施例中， R^{7a} 為 C_{4-6} 烷基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， R^{7a} 為 C_{2-6} 烯基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， R^{7a} 為 C_{2-6} 炔基，視情況經一或多個取代基Q取

代。在某些實施例中， R^{7a} 為 C_{3-7} 環烷基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， R^{7a} 為 C_{6-14} 芳基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， R^{7a} 為 C_{7-15} 芳烷基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， R^{7a} 為雜芳基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， R^{7a} 為雜環基，視情況經一或多個取代基Q取代。

在某些實施例中， R^{7b} 為 C_{4-6} 烷基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， R^{7b} 為 C_{2-6} 烯基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， R^{7b} 為 C_{2-6} 炔基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， R^{7b} 為 C_{3-7} 環烷基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， R^{7b} 為 C_{6-14} 芳基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， R^{7b} 為 C_{7-15} 芳烷基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， R^{7b} 為雜芳基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， R^{7b} 為雜環基，視情況經一或多個取代基Q取代。

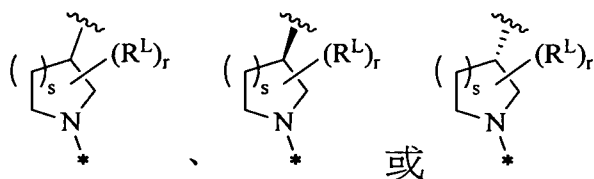
在某些實施例中， R^{7c} 為氫。在某些實施例中， R^{7c} 為 C_{4-6} 烷基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， R^{7c} 為 C_{2-6} 烯基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， R^{7c} 為 C_{2-6} 炔基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， R^{7c} 為 C_{3-7} 環烷基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， R^{7c} 為 C_{6-14} 芳基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， R^{7c} 為 C_{7-15} 芳烷基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， R^{7c} 為雜芳基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， R^{7c} 為雜環基，視情況經一或多個取代基Q取代。

在某些實施例中， R^{7b} 及 R^{7c} 與其所連接之N原子共同形成雜環基，視情況經一或多個取代基Q取代。

在某些實施例中， L^1 為一鍵。在某些實施例中， L^1 為-O-。在某些實施例中， L^1 為-S-。在某些實施例中， L^1 為-N(R^{1A})-，其中 R^{1A} 如本文所定義。在某些實施例中， L^1 為-N(R^{1A})-，其中 R^{1A} 為氫或甲基。在某些實施例中， L^1 為-C($R^{1A}R^{1B}$)-，其中 R^{1A} 及 R^{1B} 各自如本文所定義。在某些實施例中， L^1 為-CH₂-。

在某些實施例中， L^2 為C₃₋₁₀伸環烷基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， L^2 為C₆₋₁₄伸芳基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， L^2 為C₇₋₁₅伸芳烷基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， L^2 為伸雜芳基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中， L^2 為伸雜環基，視情況經一或多個取代基Q取代。

在某些實施例中， L^2 為：

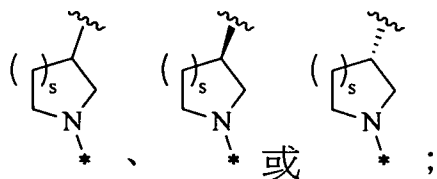


其中：

s為0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10之整數；及

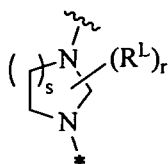
R^L 及r各自如本文所定義。

在某些實施例中， L^2 為：



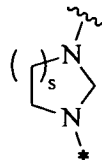
其中s如本文所定義。

在某些實施例中， L^2 為：



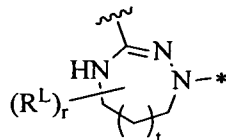
其中 R^L 、 r 及 s 各自如本文所定義。

在某些實施例中， L^2 為：



其中 s 如本文所定義。

在某些實施例中， L^2 為：

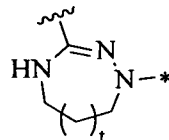


其中：

t 為0、1、2、3、4、5或6之整數；及

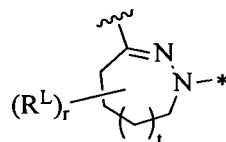
R^L 及 r 各自如本文所定義。

在某些實施例中， L^2 為：



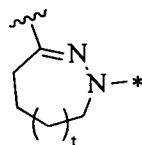
其中 t 如本文所定義。

在某些實施例中， L^2 為：



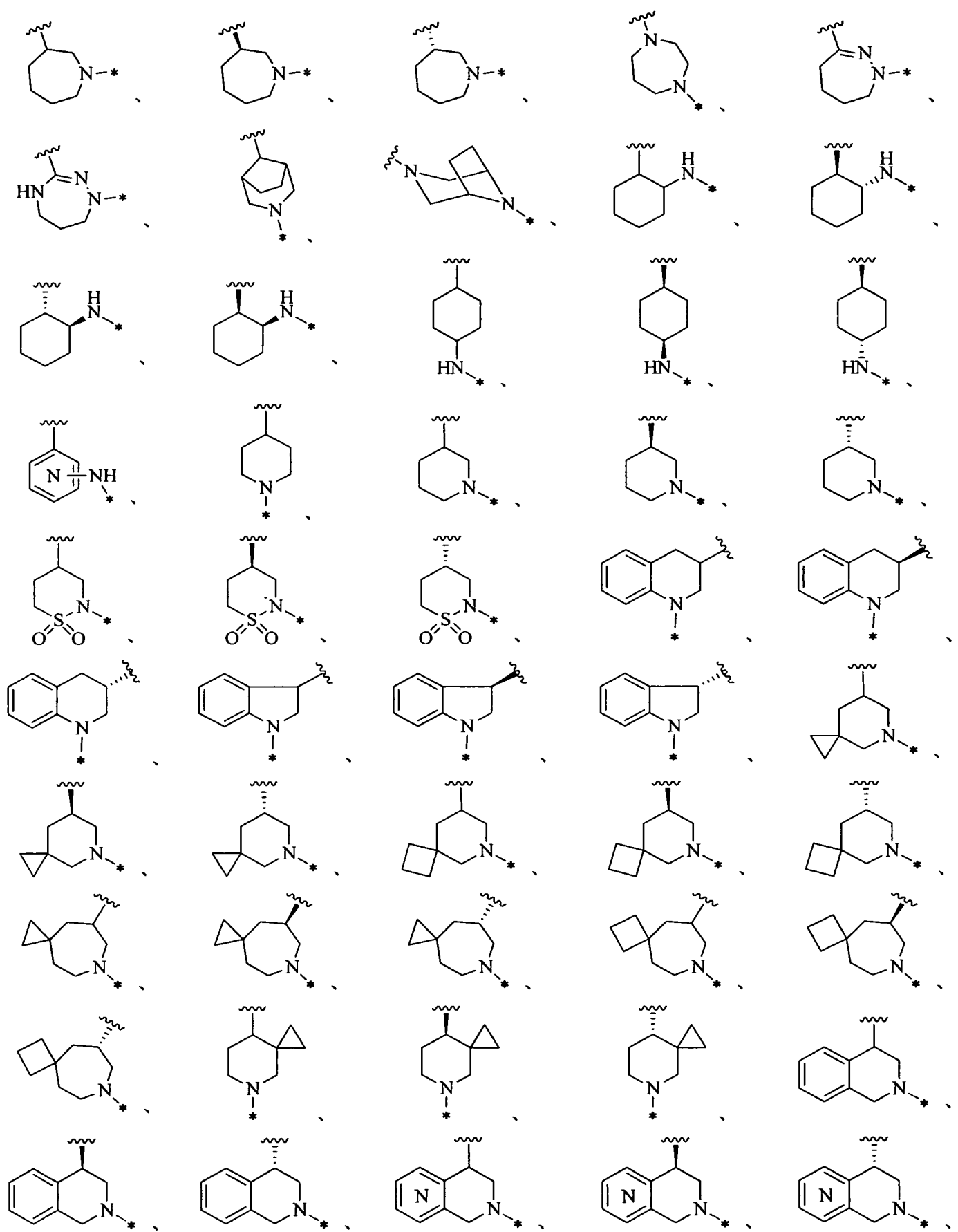
其中 R^L 、 r 及 t 各自如本文所定義。

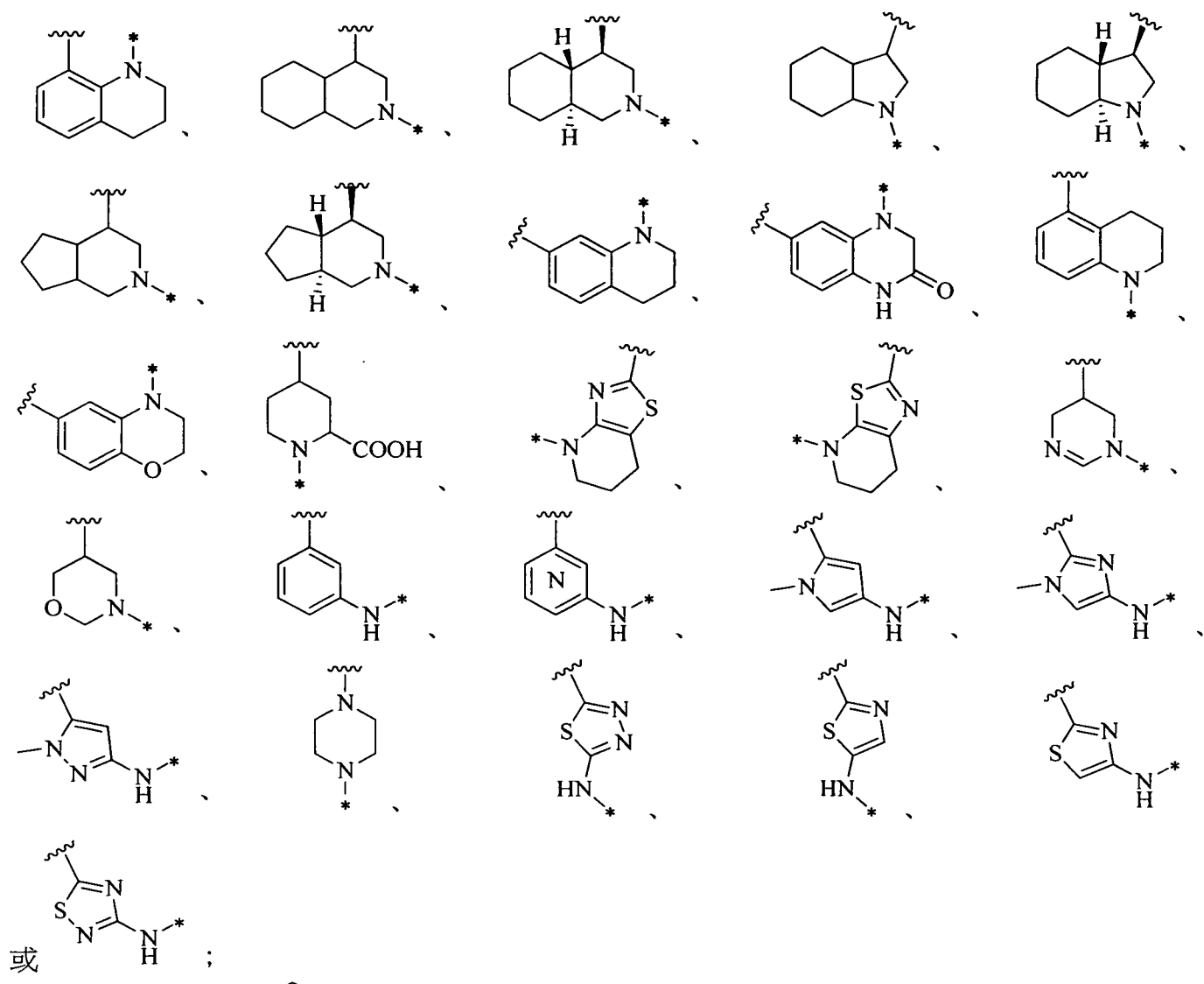
在某些實施例中， L^2 為：



其中 t 如本文所定義。

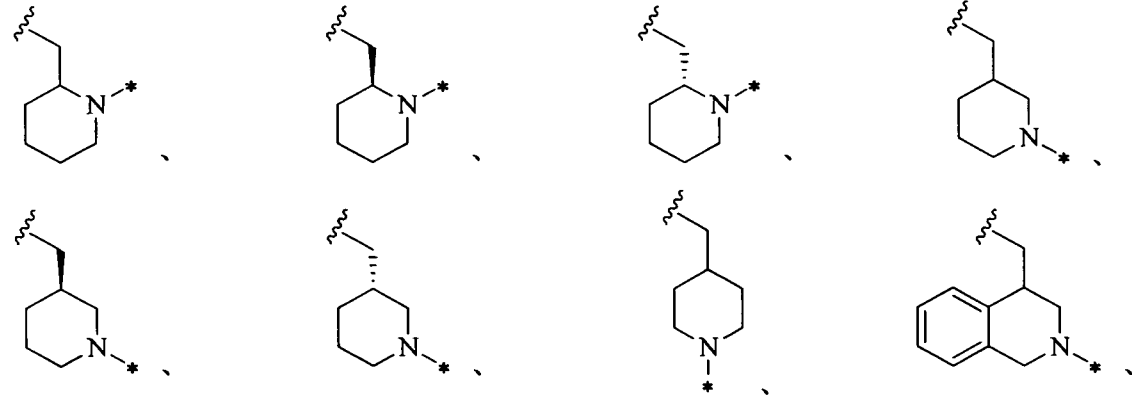
在某些實施例中， L^1 - L^2 為：

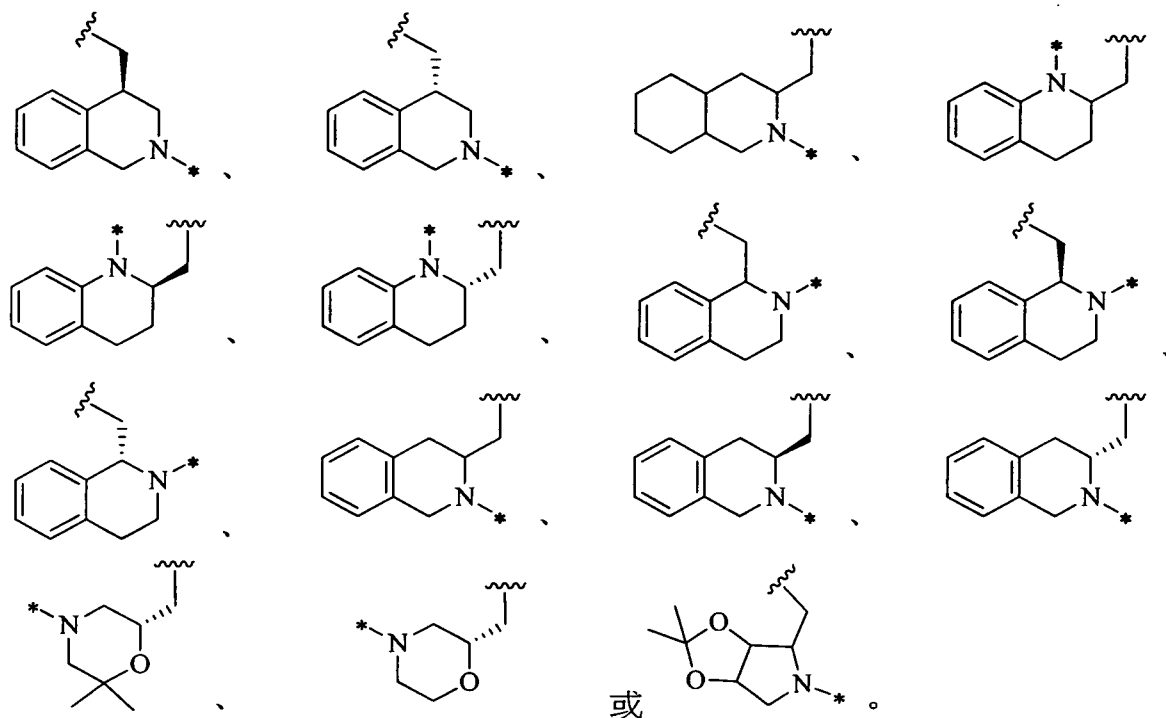




其中符號  表示6員環在該環中含有一至三個N原子，且每個硫視情況氧化為亞磺或磺。

在某些實施例中，L¹-L²為：





在某些實施例中，T為一鍵。在某些實施例中，T為-O-。在某些實施例中，T為-S-。在某些實施例中，T為-N=。在某些實施例中，T為-N(R⁴)-，其中R⁴如本文中定義。在某些實施例中，T為-C(R⁴)=，其中R⁴如本文中定義。在某些實施例中，T為-C(R⁴)₂-，其中R⁴如本文中定義。

在某些實施例中，U為一鍵。在某些實施例中，U為-O-。在某些實施例中，U為-S-。在某些實施例中，U為-N=。在某些實施例中，U為-N(R⁵)-，其中R⁵如本文中定義。在某些實施例中，U為-C(R⁵)=，其中R⁵如本文中定義。在某些實施例中，U為-C(R⁵)₂-，其中R⁵如本文中定義。

在某些實施例中，V為一鍵。在某些實施例中，V為-O-。在某些實施例中，V為-S-。在某些實施例中，V為-N=。在某些實施例中，V為-N(R⁶)-，其中R⁶如本文中定義。在某些實施例中，V為-C(R⁶)=，其中R⁶如本文中定義。在某些實施例中，V為-C(R⁶)₂-，其中R⁶如本文中定義。

在某些實施例中，W為一鍵。在某些實施例中，W為-O-。在某

些實施例中，W為-S-。在某些實施例中，W為-N=。在某些實施例中，W為-N(R⁷)-，其中R⁷如本文中定義。在某些實施例中，W為-C(R⁷)=，其中R⁷如本文中定義。在某些實施例中，W為-C(R⁷)₂-，其中R⁷如本文中定義。

在某些實施例中，X為C。在某些實施例中，X為N。

在某些實施例中，Y為C。在某些實施例中，Y為N。

在某些實施例中，Z為NR^{2A}，其中R^{2A}如本文中定義。在某些實施例中，Z為NH。在某些實施例中，Z為CR^{2A}R^{2B}，其中R^{2A}及R^{2B}各自如本文中定義。在某些實施例中，Z為CH₂。

在某些實施例中，m為0。在某些實施例中，m為1。在某些實施例中，m為2。在某些實施例中，m為3。在某些實施例中，m為4。在某些實施例中，m為5。在某些實施例中，m為6。在某些實施例中，m為7。在某些實施例中，m為8。在某些實施例中，m為9。在某些實施例中，m為10。

在某些實施例中，n為0。在某些實施例中，n為1。在某些實施例中，n為2。在某些實施例中，n為3。在某些實施例中，n為4。在某些實施例中，n為5。在某些實施例中，n為6。

在某些實施例中，p為0。在某些實施例中，p為1。在某些實施例中，p為2。在某些實施例中，p為3。

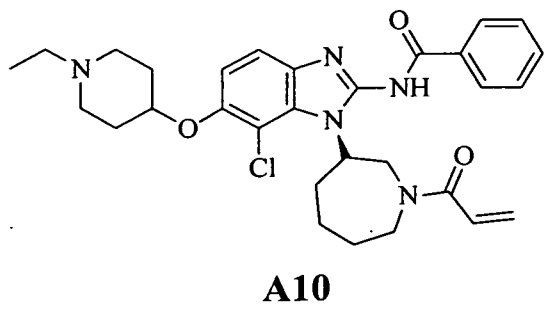
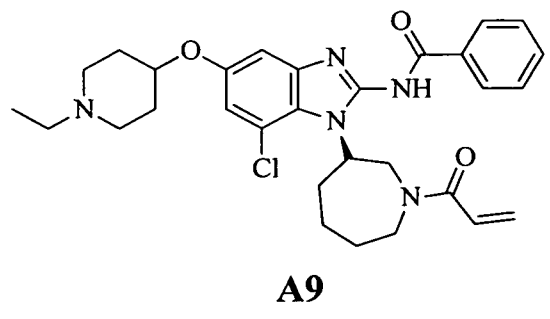
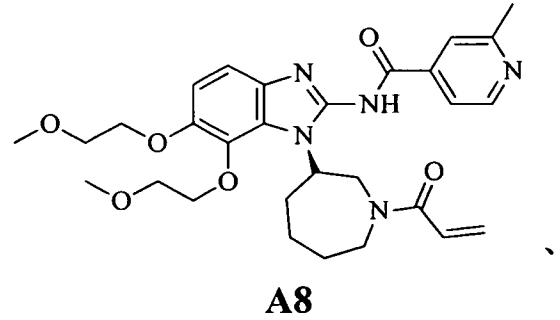
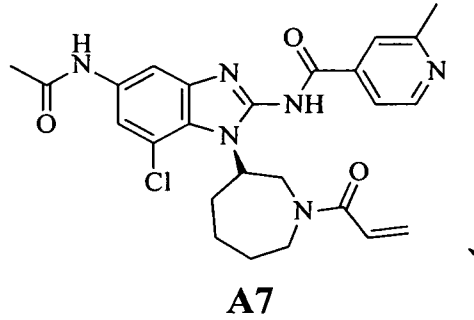
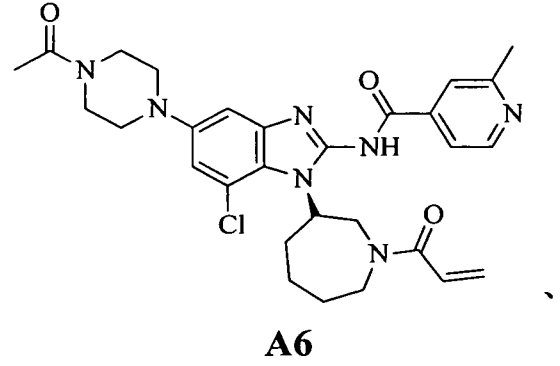
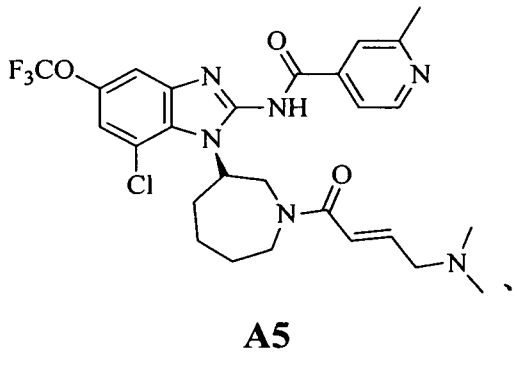
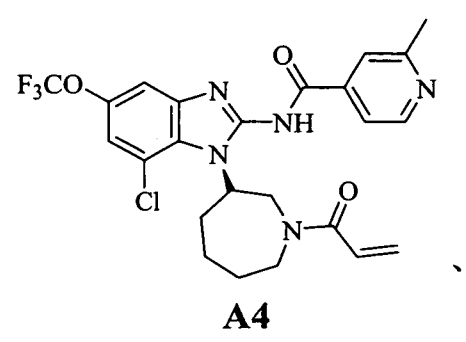
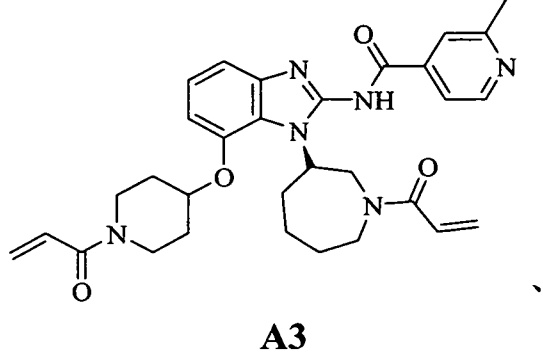
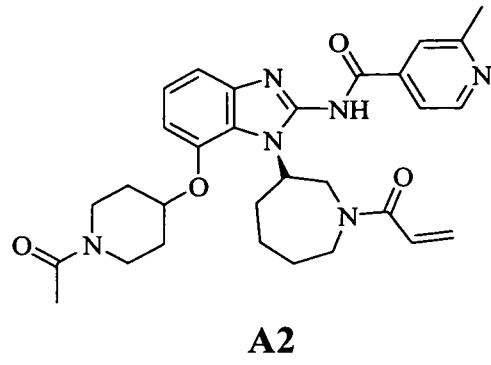
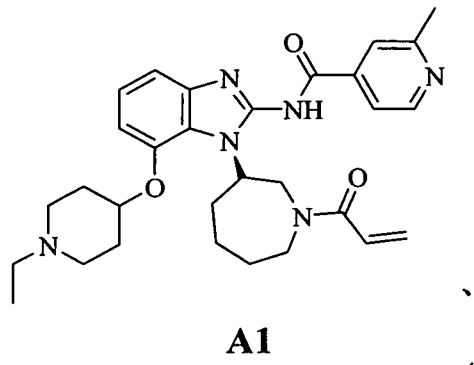
在某些實施例中，q為0。在某些實施例中，q為1。在某些實施例中，q為2。在某些實施例中，q為3。

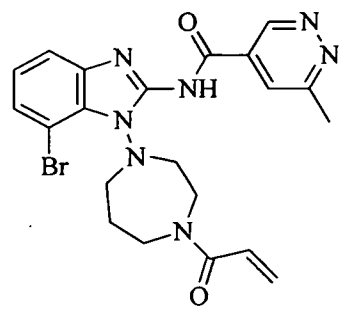
在某些實施例中，r為0。在某些實施例中，r為1。在某些實施例中，r為2。在某些實施例中，r為3。在某些實施例中，r為4。在某些實施例中，r為5。在某些實施例中，r為6。

在某些實施例中，u為0。在某些實施例中，u為1。在某些實施例中，u為2。在某些實施例中，u為3。

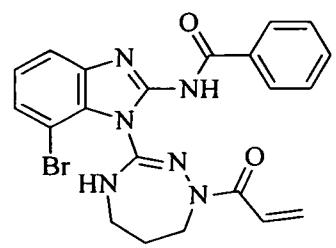
在某些實施例中， v 為0。在某些實施例中， v 為1。在某些實施例中， v 為2。在某些實施例中， v 為3。

在一個實施例中，本文中提供選自由以下組成之群的化合物：

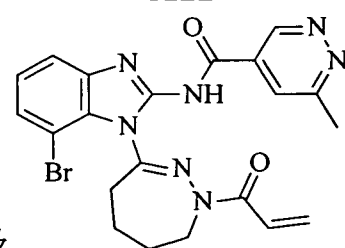




A11



A12

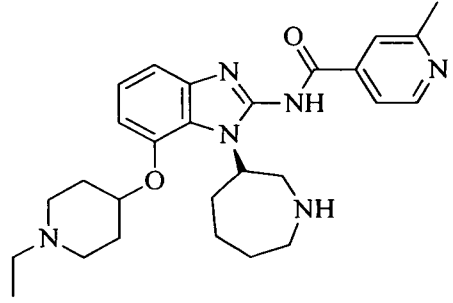


A13

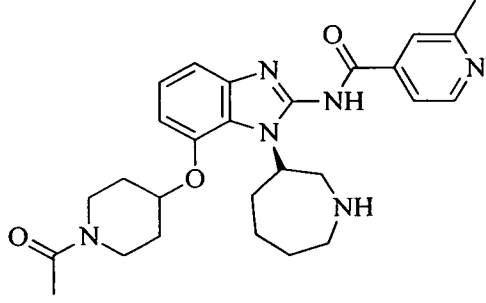
及 ;

及其同位素變異體；及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物及前藥。

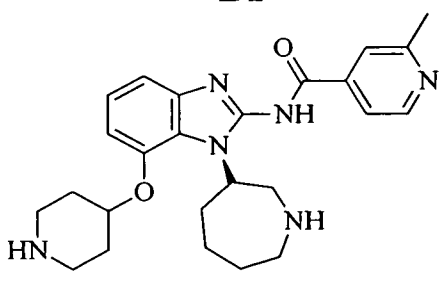
在另一實施例中，本文中提供選自由以下組成之群的化合物：



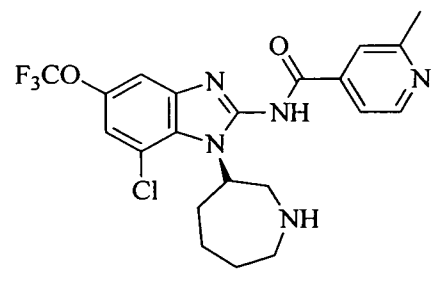
B1



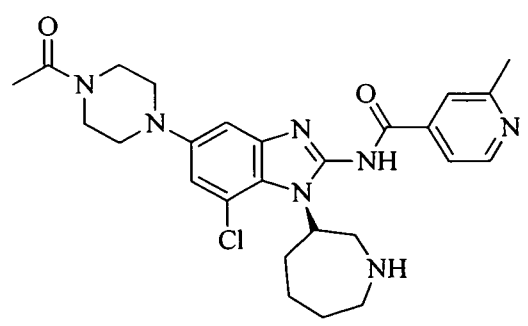
B2



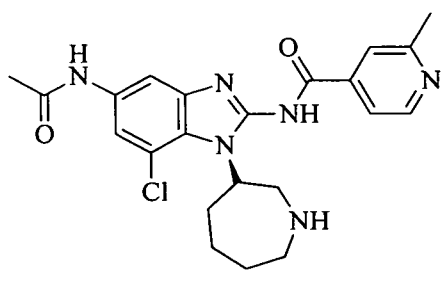
B3



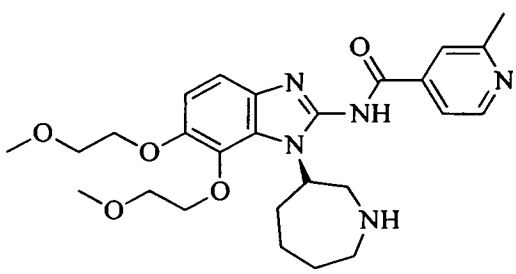
B4



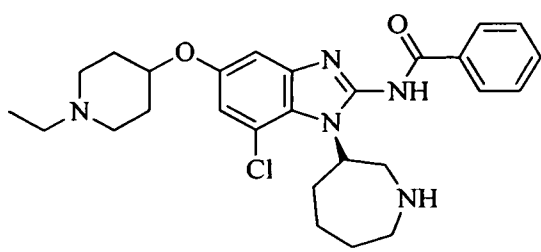
B5



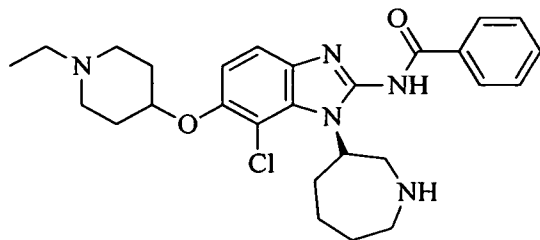
B6



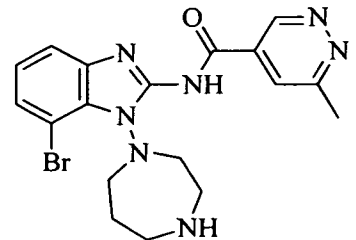
B7



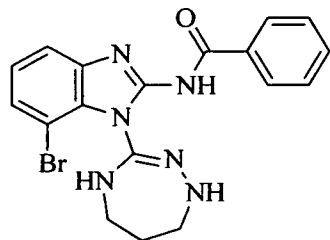
B8



B9

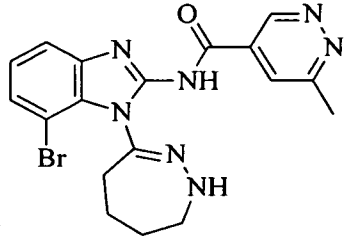


B10



B11

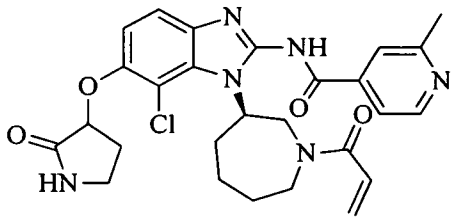
及



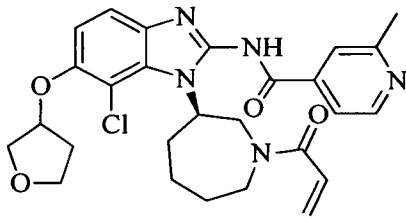
B12

及其同位素變異體；及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物及前藥。

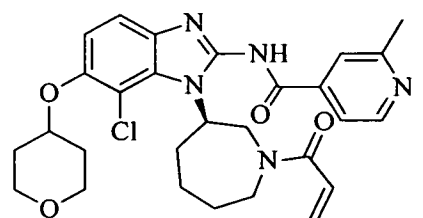
在另一實施例中，本文中提供選自由以下組成之群的化合物：



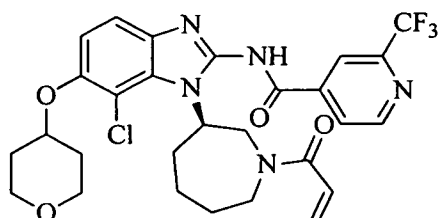
C1



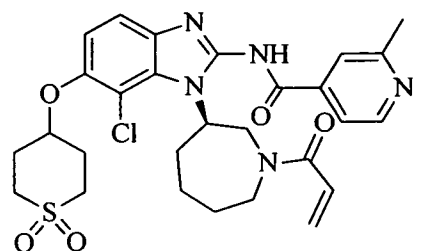
C2



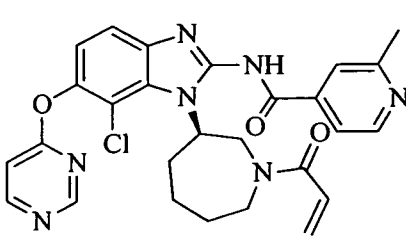
C3



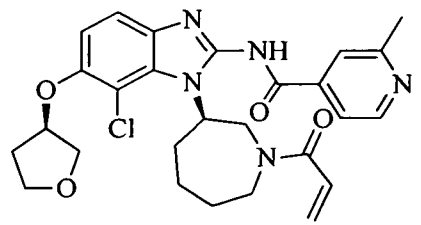
C4



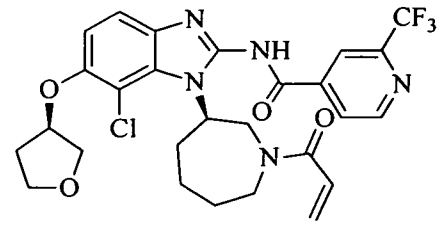
C5



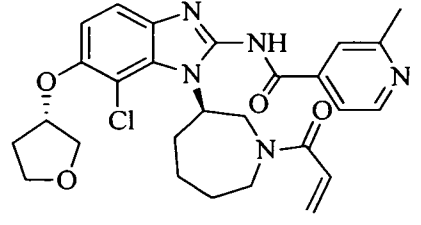
C6



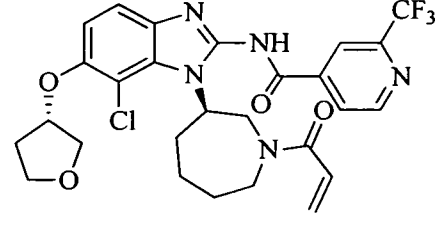
C7



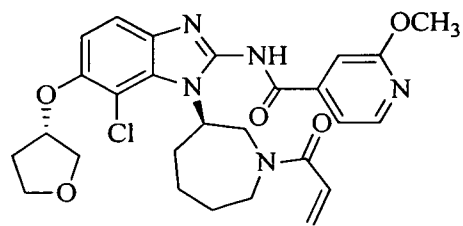
C8



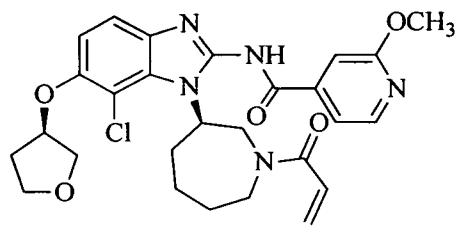
C9



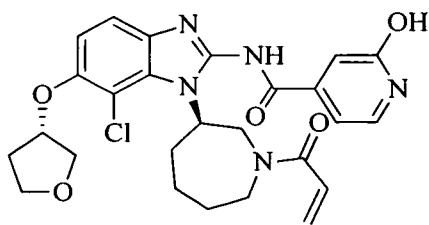
C10



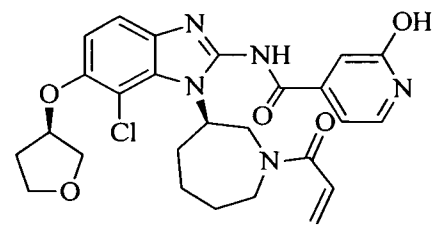
C11



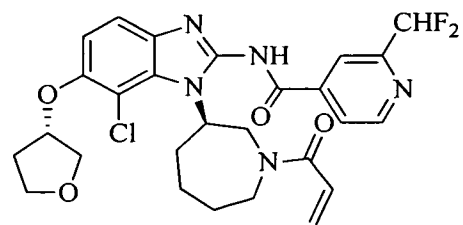
C12



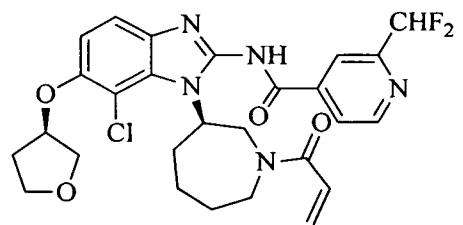
C13



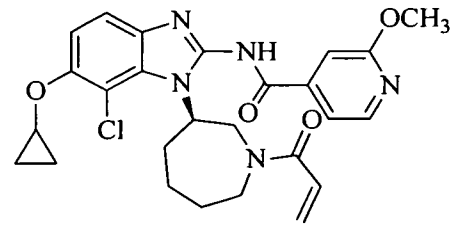
C14



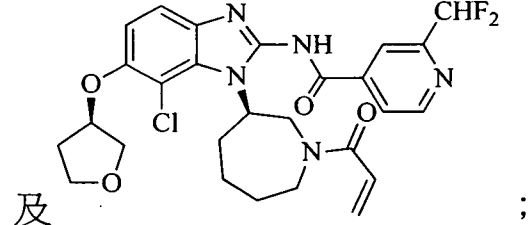
C15



C16



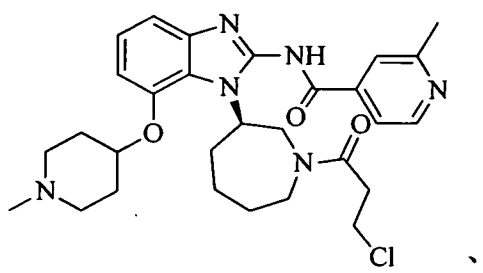
C17



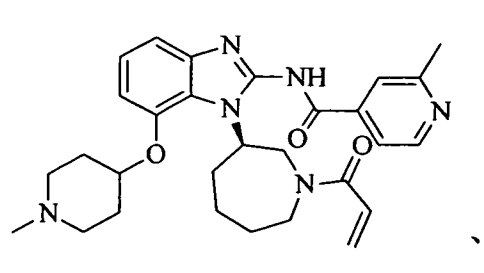
C18

及其同位素變異體；及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物及前藥。

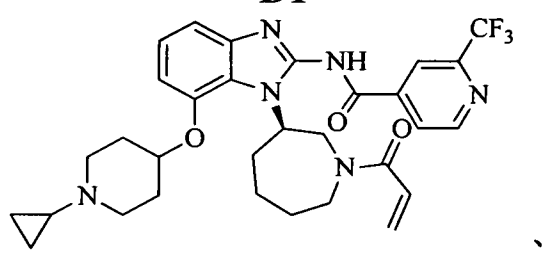
在另一實施例中，本文中提供選自由以下組成之群的化合物：



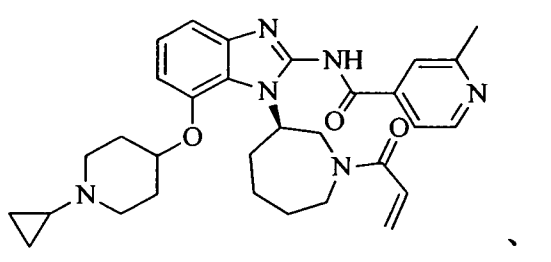
D1



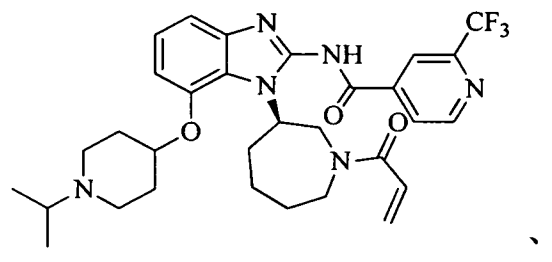
D2



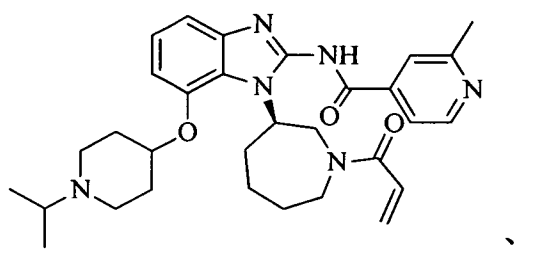
D3



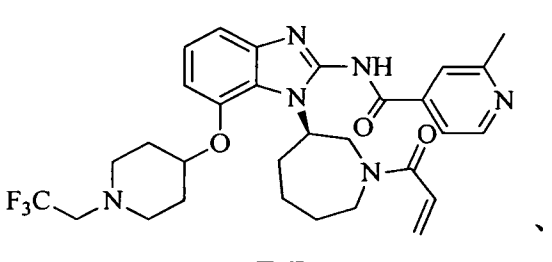
D4



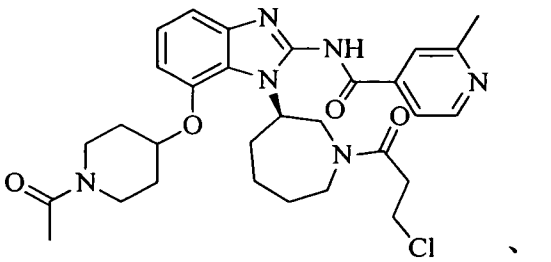
D5



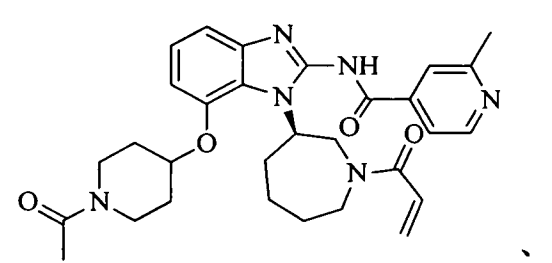
D6



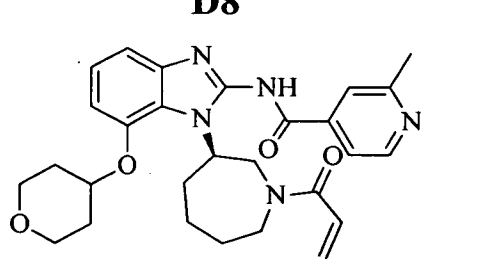
D7



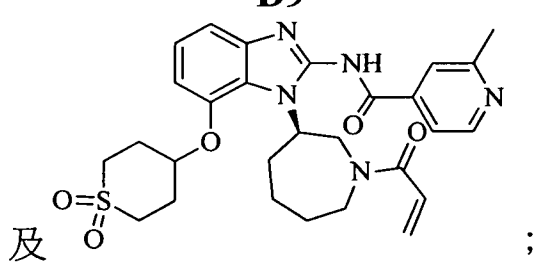
D8



D9



D10



D11

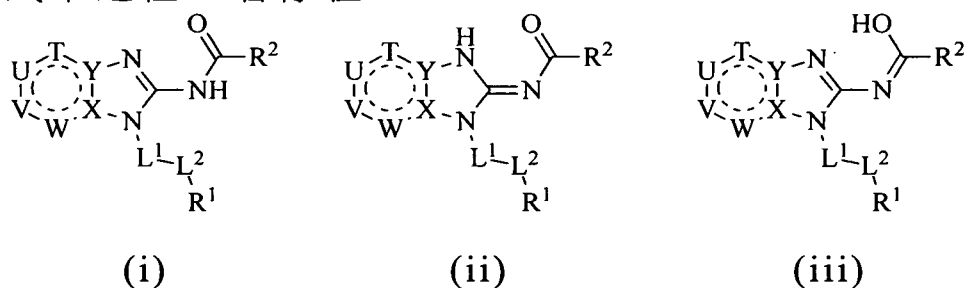
及其同位素變異體；及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物及前



藥。

除非指定特定立體化學，否則本文中提供之化合物意欲涵蓋所有可能立體異構體。當本文中提供之化合物含有烯基或伸烯基時，化合物可以一種幾何順式/反式(或Z/E)異構體或其混合物形式存在。當結構異構體可互相轉化時，化合物可以單一互變異構體或互變異構體之混合物形式存在。互變異構在含有例如亞胺基、酮基或肟基之化合物中可呈質子互變異構形式；或在含有芳族部分之化合物中可呈所謂的價互變異構形式。因此單一化合物可呈現一種以上類型之異構現象。

舉例而言，當Z為-NH-時，式I化合物可以如下文所示之以下互變異構形式中之任一者存在。



本文中提供之化合物可為對映異構純，諸如單一對映異構體或單一非對映異構體，或為立體異構混合物，諸如對映異構體之混合物，例如兩種對映異構體之外消旋混合物；或兩種或兩種以上非對映異構體之混合物。因此，熟習此項技術者將認識到，對於經歷活體內差向異構反應之化合物，化合物以其(R)形式投藥與化合物以其(S)形式投藥為等效的。製備/分離個別對映異構體之習知技術包括由適合的光學純前驅體合成、由非對掌性起始物質不對稱合成或解析對映異構混合物，例如對掌性層析、再結晶、解析、非對映異構鹽形成，或衍生成非對映異構加合物接著分離。

當本文中提供之化合物含有酸性或鹼性部分時，其亦可以醫藥學上可接受之鹽形式提供。參見Berge等人, *J. Pharm. Sci.* **1977**, *66*, 1-

19；及*Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, and Use*; Stahl及Wermuth編; Wiley-VCH and VHCA: Zurich, Switzerland, 2002。

適用於製備醫藥學上可接受之鹽之酸包括(但不限於)乙酸、2,2-二氯乙酸、醯基化胺基酸、己二酸、褐藻酸、抗壞血酸、L-天冬胺酸、苯磺酸、苯甲酸、4-乙醯胺基苯甲酸、硼酸、(+)-樟腦酸、樟腦磺酸、(+)-(1S)-樟腦-10磺酸、癸酸、己酸、辛酸、肉桂酸、檸檬酸、環己胺磺酸、環己烷胺基磺酸、十二基硫酸、乙烷-1,2-二磺酸、乙烷磺酸、2-羥基-乙烷磺酸、甲酸、反丁烯二酸、半乳糖二酸、龍膽酸、葡萄糖庚酸、D-葡萄糖酸、D-葡萄糖醛酸、L-麩胺酸、 α -氧代戊二酸、乙醇酸、馬尿酸、氫溴酸、鹽酸、氫碘酸、(+)-L-乳酸、($\pm$)-DL-乳酸、乳糖酸、月桂酸、順丁烯二酸、(-)-L-蘋果酸、丙二酸、($\pm$)-DL-杏仁酸、甲烷磺酸、萘-2-磺酸、萘-1,5-二磺酸、1-羥基-2-萘甲酸、菸鹼酸、硝酸、油酸、乳清酸、草酸、棕櫚酸、雙羥萘酸、過氯酸、磷酸、L-焦麩胺酸、葡萄糖二酸、柳酸、4-胺基-柳酸、癸二酸、硬脂酸、丁二酸、硫酸、鞣酸、(+)-L-酒石酸、硫氰酸、對甲苯磺酸、十一碳烯酸及戊酸。

適用於製備醫藥學上可接受之鹽之鹼包括(但不限於)無機鹼，諸如氫氧化鎂、氫氧化鈣、氫氧化鉀、氫氧化鋅或氫氧化鈉；及有機鹼，諸如第一、第二、第三及四級、脂族及芳族胺，包括L-精胺酸、苄苯乙胺、苯乍生(benzathine)、膽鹼、二甲胺乙醇、二乙醇胺、二乙胺、二甲胺、二丙胺、二異丙基胺、2-(二乙胺基)-乙醇、乙醇胺、乙胺、乙二胺、異丙胺、N-甲基-葡萄糖胺、海卓胺(hydrabamine)、1*H*-咪唑、L-離胺酸、嗎啉、4-(2-羥乙基)-嗎啉、甲胺、吡啶、吡嗪、丙胺、吡咯啉、1-(2-羥乙基)-吡咯啉、吡啶、吡啶、喹啉、異喹啉、二級胺、三乙醇胺、三甲胺、三乙胺、N-甲基-D-葡萄糖胺、2-胺基-2-(羥甲基)-1,3-丙二醇及緩血酸胺。

本文中提供之化合物亦可以前藥形式提供，其為例如式I、IA或IB之化合物之官能衍生物，且可易於活體內轉化成母體化合物。前藥通常適用，因為在一些情況下，其可能比母體化合物更容易投與。其可例如藉由口服投藥而為生物可用，而母體化合物不能。前藥亦可在醫藥組合物中相較於母體化合物具有增強的溶解度。前藥可藉由各種機制轉化成母藥，包括酶促方法及代謝水解。參見Harper, *Progress in Drug Research* **1962**, 4, 221-294 ; Morozowich 等人, *Design of Biopharmaceutical Properties through Prodrugs and Analogs*; Roche編, APHA Acad. Pharm. Sci.: 1977 ; Gangwar等人, *Des. Biopharm. Prop. Prodrugs Analogs*, **1977**, 409-421 ; Bundgaard, *Arch. Pharm. Chem.* **1979**, 86, 1-39 ; Farquhar等人, *J. Pharm. Sci.* **1983**, 72, 324-325 ; Wernuth, *Drug Design: Fact or Fantasy*; Jolles等人編; Academic Press: London, 1984; 第47-72頁 ; *Design of Prodrugs*; Bundgaard等人編; Elsevier: 1985 ; Fleisher等人, *Methods Enzymol.* **1985**, 112, 360-381 ; Stella等人, *Drugs* **1985**, 29, 455-473 ; *Bioreversible Carriers in Drug in Drug Design, Theory and Application*; Roche編; APHA Acad. Pharm. Sci.: 1987 ; Bundgaard, *Controlled Drug Delivery* **1987**, 17, 179-96 ; Waller等人, *Br. J. Clin. Pharmacol.* **1989**, 28, 497-507 ; Balant等人, *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* **1990**, 15, 143-53 ; Freeman等人, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 875-877 ; Bundgaard, *Adv. Drug Delivery Rev.* **1992**, 8, 1-38 ; Nathwani及Wood, *Drugs* **1993**, 45, 866-94 ; Friis及Bundgaard, *Eur. J. Pharm. Sci.* **1996**, 4, 49-59 ; Fleisher等人, *Adv. Drug Delivery Rev.* **1996**, 19, 115-130 ; Sinhababu及Thakker, *Adv. Drug Delivery Rev.* **1996**, 19, 241-273 ; Taylor, *Adv. Drug Delivery Rev.* **1996**, 19, 131-148 ; Gagnault等人, *Pract. Med. Chem.* **1996**, 671-696 ; Browne, *Clin. Neuropharmacol.* **1997**, 20, 1-12 ; Valentino 及

Borchardt, *Drug Discovery Today* **1997**, 2, 148-155 ; Pauletti等人, *Adv. Drug. Delivery Rev.* **1997**, 27, 235-256 ; Mizen等人, *Pharm. Biotech.* **1998**, 11, 345-365 ; Wiebe及Knaus, *Adv. Drug Delivery Rev.* **1999**, 39, 63-80 ; Tan等人, *Adv. Drug Delivery Rev.* **1999**, 39, 117-151 ; Balimane及Sinko, *Adv. Drug Delivery Rev.* **1999**, 39, 183-209 ; Wang等人, *Curr. Pharm. Design* **1999**, 5, 265-287 ; Han等人, *AAPS Pharmsci.* **2000**, 2, 1-11 ; Asgharnejad, *Transport Processes in Pharmaceutical Systems*; Amidon等人編 ; Marcell Dekker: 2000; 第185-218頁 ; Sinha等人, *Pharm. Res.* **2001**, 18, 557-564 ; Anand等人, *Expert Opin. Biol. Ther.* **2002**, 2, 607-620 ; Rao, *Resonace* **2003**, 19-27; Sloan等人, *Med. Res. Rev.* **2003**, 23, 763-793 ; Patterson等人, *Curr. Pharm. Des.* **2003**, 9, 2131-2154 ; Hu, *IDrugs* **2004**, 7, 736-742 ; Robinson等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2004**, 101, 14527-14532 ; Erion等人, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2005**, 312, 554-560 ; Fang等人, *Curr. Drug Discov. Technol.* **2006**, 3, 211-224 ; Stanczak等人, *Pharmacol. Rep.* **2006**, 58, 599-613 ; Sloan等人, *Pharm. Res.* **2006**, 23, 2729-2747 ; Stella等人, *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2007**, 59, 677-694 ; Gomes等人, *Molecules* **2007**, 12, 2484-2506 ; Krafz等人, *ChemMedChem* **2008**, 3, 20-53 ; Rautio等人, *AAPS J.* **2008**, 10, 92-102 ; Rautio等人, *Nat. Rev. Drug. Discov.* **2008**, 7, 255-270 ; Pavan等人, *Molecules*, **2008**, 13, 1035-1065 ; Sandros等人, *Molecules* **2008**, 13, 1156-1178 ; Singh等人, *Curr. Med. Chem.* **2008**, 15, 1802-1826 ; Onishi等人, *Molecules*, **2008**, 13, 2136-2155 ; Huttunen等人, *Curr. Med. Chem.* **2008**, 15, 2346-2365 ; 及Serafin等人, *Mini Rev. Med. Chem.* **2009**, 9, 481-497。

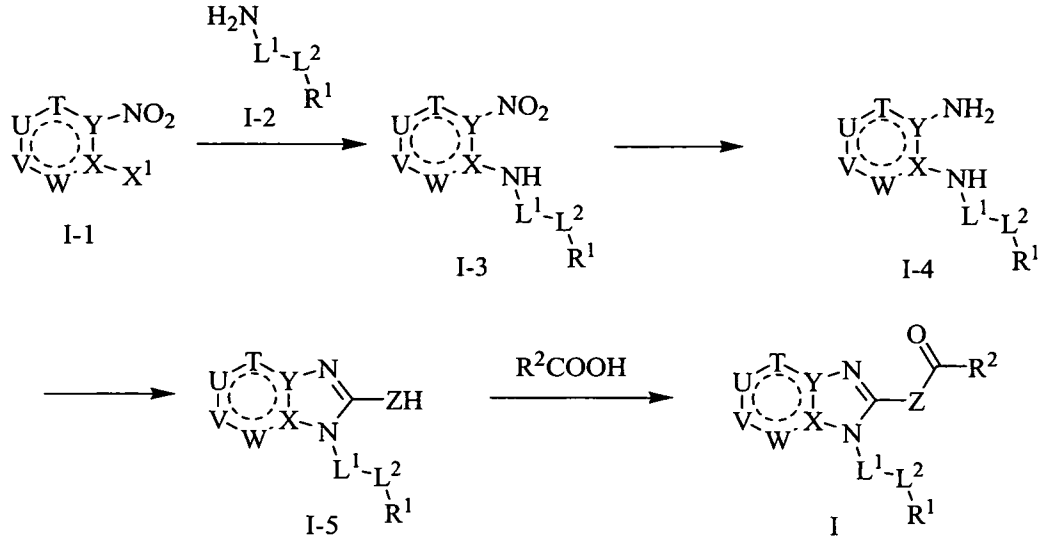
合成方法

本文中提供之化合物可藉由熟習此項技術者已知的任何方法製



備、分離或獲得。舉例而言，可如流程I中所示製備式I化合物。

流程I



化合物I-1用親核胺I-2處理以形成化合物I-3，其中 X^1 為離去基，包括(但不限於)氟、氯、溴、甲氧基、乙氧基及硝基。用還原劑(例如鋅、 FeCl_2 、 NiCl_2 或 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$)還原化合物I-3之硝基以形成化合物I-4。還原亦可使用例如甲酸銨或氫在Pd/C存在下經由氫化實現。接著使化合物I-5環化以形成化合物I-5同時安裝Z基團。當Z為NH時，接著使用偶合劑(例如HATU、HBTU、PyBroP、PyBOP或EDCI)使化合物I-5與酸(R^2COOH)偶合以形成式I化合物。

醫藥組合物

本文中提供醫藥組合物，其包含作為活性成分之本文中提供之化合物，例如式I或XXI之化合物，包括其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；及醫藥學上可接受之媒劑、載劑、稀釋劑或賦形劑，或其混合物。

適合的賦形劑為熟習此項技術者所熟知，且適合的賦形劑之非限制性實例提供於本文中。特定賦形劑是否適合併入醫藥組合物或劑型中取決於此項技術中熟知的多種因素，包括(但不限於)投藥方法。

舉例而言，諸如錠劑之口服劑型可含有不適用於非經腸劑型之賦形劑。特定賦形劑之適合性亦可視劑型中之特定活性成分而定。舉例而言，一些活性成分之分解可因某些賦形劑(諸如乳糖)或在暴露於水時而加速。包含一級胺或二級胺之活性成分尤其對此類加速分解敏感。因此，本文中提供醫藥組合物及劑型，其含有極少(若存在)乳糖或其他單醣或二醣。如本文所用，術語「無乳糖」意謂所存在之乳糖(若存在)的量不足以實質上提高活性成分之降解速率。

本文中提供之化合物可單獨投與，或與本文中提供之一或多種其他化合物組合。包含本文中提供之化合物(例如式I或XXI之化合物)或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥之醫藥組合物可以不同劑型調配以用於經口、非經腸及局部投藥。醫藥組合物亦可調配為改良釋放劑型，包括延遲釋放、緩釋、延長釋放、持續釋放、脈衝釋放、控制釋放、加速釋放、快速釋放、靶向釋放、程控釋放，及胃滯留劑型。此等劑型可根據熟習此項技術者已知之習知方法及技術製備(參見*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 見上文；*Modified-Release Drug Delivery Technology*, 第2版；Rathbone等人編；Marcel Dekker, Inc.: New York, NY, 2008)。

在一個實施例中，醫藥組合物係以用於口服投藥之劑型提供，其包含本文中提供之化合物，例如式I或XXI之化合物，或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

在另一實施例中，醫藥組合物係以用於非經腸投藥之劑型提供，其包含本文中提供之化合物，例如式I或XXI之化合物，或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體之混合物或同位素變異

體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

在另一實施例中，醫藥組合物係以用於局部投藥之劑型提供，其包含本文中提供之化合物，例如式I或XXI之化合物，或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

本文中提供之醫藥組合物可以單位劑型或多重劑型提供。如本文所使用之單位劑型係指實體上離散適用於投與人類及動物個體之單元，且如此項技術中已知地個別封裝。各單位劑量含有預定量之活性成分，其與所需醫藥學載劑或賦形劑結合足以產生所需治療作用。單位劑型之實例包括安瓿、注射器以及個別封裝錠劑及膠囊。舉例而言，100 mg單位劑量含有封裝錠劑或膠囊中之約100 mg活性成分。單位劑型可以其部分或數倍投與。多重劑型為複數個封裝於待以分離之單位劑型形式投與之單一容器中的相同單位劑型。多重劑型之實例包括小瓶、錠劑或膠囊之瓶，或品脫或加侖之瓶。

本文中提供之醫藥組合物可一次性或以時間間隔多次投與。應理解，精確劑量及治療持續時間可隨所治療之患者之年齡、體重及條件而變化，且可使用已知測試協定或藉由自活體內或活體外測試或診斷資料外推來憑經驗確定。此外應理解，對於任何特定個體，應根據個體需要及投與調配物或監督調配物投藥之個人之專業判斷隨時間推移而調節特定劑量方案。

A. 口服投藥

本文中提供之用於口服投藥之醫藥組合物可以用於口服投藥之固體、半固體或液體劑型提供。如本文所使用，口服投藥亦包括頰內、經舌及舌下投藥。適合的口服劑型包括(但不限於)錠劑、速融

劑、咀嚼錠、膠囊、丸劑、帶狀物、糖衣錠、口含錠、片劑、扁囊劑、顆粒、藥用口嚼錠、塊狀粉末、發泡或非發泡粉末或顆粒、口服噴霧、溶液、乳液、懸浮液、粉片、撒劑、酏劑及糖漿劑。除活性成分以外，醫藥組合物可含有一或多種醫藥學上可接受之載劑或賦形劑，包括(但不限於)黏合劑、填充劑、稀釋劑、崩解劑、潤濕劑、潤滑劑、滑動劑、著色劑、染料遷移抑制劑、甜味劑、調味劑、乳化劑、懸浮及分散劑、防腐劑、溶劑、非水性液體、有機酸及二氧化碳來源。

黏合劑或製粒劑賦予錠劑內聚性以確保錠劑在壓縮之後保持完整。適合的黏合劑或製粒劑包括(但不限於)澱粉，諸如玉米澱粉、馬鈴薯澱粉及預膠凝澱粉(例如STARCH 1500)；明膠；糖，諸如蔗糖、葡萄糖、右旋糖、糖蜜及乳糖；天然及合成膠，諸如阿拉伯膠、褐藻酸、海藻酸鹽、角叉菜(Irish moss)之提取物、潘沃膠(panwar gum)、哥地膠(ghatti gum)、洋車前子之黏液、羧基甲基纖維素、甲基纖維素、聚乙烯吡咯啉酮(PVP)、維格姆(Veegum)、松木多醣、粉末狀黃耆及瓜爾豆膠；纖維素，諸如乙基纖維素、乙酸纖維素、羧甲基纖維素鈣、羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥乙基纖維素(HEC)、羥丙基纖維素(HPC)、羥丙基甲基纖維素(HPMC)；微晶纖維素，諸如AVICEL-PH-101、AVICEL-PH-103、AVICEL RC-581、AVICEL-PH-105 (FMC Corp., Marcus Hook, PA)；及其混合物。適合的填充劑包括(但不限於)滑石、碳酸鈣、微晶纖維素、粉末狀纖維素、葡萄糖結合劑、高嶺土、甘露醇、矽酸、山梨醇、澱粉、預膠凝澱粉及其混合物。本文中提供之醫藥組合物中之黏合劑或填充劑之量視調配物類型而變化，且可由一般熟習此項技術者容易地辨別。本文中提供之醫藥組合物中可存在約50至約99重量%之黏合劑或填充劑。

適合的稀釋劑包括(但不限於)磷酸二鈣、硫酸鈣、乳糖、山梨

醇、蔗糖、肌醇、纖維素、高嶺土、甘露醇、氯化鈉、無水澱粉及粉末狀糖。當以足夠量存在時，某些稀釋劑，諸如甘露醇、乳糖、山梨醇、蔗糖及肌醇，可賦予一些壓縮錠劑可藉由咀嚼而在嘴中崩解之特性。此類壓縮錠劑可用作咀嚼錠。本文中提供之醫藥組合物中之稀釋劑之量視調配物類型而變化，且可由一般熟習此項技術者容易地辨別。

適合的崩解劑包括(但不限於)瓊脂；膨潤土；纖維素，諸如甲基纖維素及羧甲基纖維素；木材產品；天然海綿；陽離子交換樹脂；褐藻酸；膠，諸如瓜爾豆膠及維格姆HV；柑桔渣；交聯纖維素，諸如交聯羧甲纖維素；交聯聚合物，諸如交聯聚維酮；交聯澱粉；碳酸鈣；微晶纖維素，諸如羥基乙酸澱粉鈉；波拉克林鉀(polacrillin potassium)；澱粉，諸如玉米澱粉、馬鈴薯澱粉、木薯澱粉及預膠凝澱粉；黏土；對準劑；及其混合物。本文中提供之醫藥組合物中之崩解劑之量視調配物類型而變化，且可由一般熟習此項技術者容易地辨別。本文中提供之醫藥組合物中之崩解劑之量視調配物類型而變化，且可由一般熟習此項技術者容易地辨別。本文中提供之醫藥組合物可含有約0.5至約15重量%或約1至約5重量%之崩解劑。

適合的潤滑劑包括(但不限於)硬脂酸鈣；硬脂酸鎂；礦物油；輕質礦物油；丙三醇；山梨醇；甘露醇；二醇，諸如二十二酸甘油酯及聚乙二醇(PEG)；硬脂酸；月桂基硫酸鈉；滑石；氫化植物油，包括花生油、棉籽油、葵花油、芝麻油、橄欖油、玉米油及大豆油；硬脂酸鋅；油酸乙酯；月桂酸乙酯；瓊脂；澱粉；石鬆；二氧化矽或二氧化矽凝膠，諸如AEROSIL[®] 200 (W.R. Grace Co., Baltimore, MD)及CAB-O-SIL[®] (Cabot Co., Boston, MA)；及其混合物。本文中提供之醫藥組合物可含有約0.1至約5重量%之潤滑劑。

適合的滑動劑包括(但不限於)膠態二氧化矽、CAB-O-SIL[®]

(Cabot Co., Boston, MA)，及不含石棉之滑石。適合的著色劑包括(但不限於)任何經批准、經鑑定、可溶於水之FD&C染料，及懸浮於氧化鋁水合物上之不可溶於水之FD&C染料，及其色澱及混合物。色澱為由水可溶染料吸附至重金屬之含水氧化物而形成之組合，產生染料之不可溶形式。適合的調味劑包括(但不限於)自植物(諸如果實)提取之天然調味劑，及產生合意的口感之化合物(諸如胡椒薄荷及柳酸甲酯)之合成摻合物。適合的甜味劑包括(但不限於)蔗糖、乳糖、甘露醇、糖漿劑、丙三醇及人工甜味劑，諸如糖精及阿斯巴甜糖(aspartame)。適合的乳化劑包括(但不限於)明膠、阿拉伯膠、黃蓍、膨潤土及界面活性劑，諸如聚氧化乙烯脫水山梨糖醇單油酸酯(TWEEN[®] 20)、聚氧化乙烯脫水山梨糖醇單油酸酯80 (TWEEN[®] 80)及油酸三乙醇胺。適合的懸浮及分散劑包括(但不限於)羧甲基纖維素鈉(sodium carboxymethylcellulose)、果膠、黃蓍、維格姆、阿拉伯膠、羧甲基纖維素鈉(sodium carbomethylcellulose)、羥丙基甲基纖維素及聚乙烯吡咯啉酮。適合的防腐劑包括(但不限於)丙三醇、對羥基苯甲酸甲酯及對羥基苯甲酸丙酯、苯甲酸添加劑、苯甲酸鈉及醇。適合的潤濕劑包括(但不限於)、單硬脂酸丙二醇酯、單油酸脫水山梨糖醇酯、單月桂二甘醇酸及聚氧化乙烯月桂基醚。適合的溶劑包括(但不限於)丙三醇、山梨醇、乙醇及糖漿。乳液中使用之適合的非水性液體包括(但不限於)礦物油及棉籽油。適合的有機酸包括(但不限於)檸檬酸及酒石酸。適合的二氧化碳來源包括(但不限於)碳酸氫鈉及碳酸鈉。

應理解，即使在相同調配物內，許多載劑及賦形劑可起到複數種功能。

本文中提供之用於口服投藥之醫藥組合物可以壓縮錠劑、研製錠劑、咀嚼口含錠、快速溶解錠劑、多重壓縮錠劑或包覆腸溶包衣錠劑、包覆糖衣或包覆膜衣錠劑。包覆腸溶包衣錠劑為壓縮錠劑，其包

覆有抵抗胃酸作用但在腸中溶解或崩解之物質，由此保護活性成分不受胃之酸性環境影響。腸溶包衣包括(但不限於)脂肪酸、脂肪、柳酸苯基酯、蠟、蟲膠、氯化蟲膠及鄰酞酸乙酸纖維素。糖包衣錠劑為由糖衣包裹之壓縮錠劑，其可有利地遮蓋令人不快的口味或氣味且保護錠劑免於氧化。包覆膜衣錠劑為壓縮錠劑，其由水可溶材料之薄層或薄膜包覆。薄膜塗層包括(但不限於)羥乙基纖維素、羧甲基纖維素鈉、聚乙二醇4000及鄰苯二甲酸乙酸纖維素。薄膜衣提供與糖包衣相同的一般特徵。多重壓縮錠劑為藉由一個以上壓縮循環製備之壓縮錠劑，包括分層錠劑及壓縮包衣或乾燥包衣錠劑。

錠劑劑型可由單獨的呈粉末、結晶或顆粒形式之活性成分或其與一或多種本文中所描述之載劑或賦形劑(包括黏合劑、崩解劑、控制釋放聚合物、潤滑劑、稀釋劑及/或著色劑)之組合製備。調味劑及甜味劑尤其適用於形成咀嚼錠及口含錠。

本文中提供之用於口服投藥之醫藥組合物可以軟或硬膠囊形式提供，其可由明膠、甲基纖維素、澱粉或海藻酸鈣製備。硬明膠膠囊，亦稱為乾式填充膠囊(DFC)，由兩部分組成，一個部分在另一個部分上滑動，由此完全包裹活性成分。軟彈性膠囊(SEC)為軟的球狀殼，諸如明膠殼，其藉由添加丙三醇、山梨醇或類似多元醇而塑化。軟明膠殼可含有防腐劑以防止微生物生長。適合的防腐劑此等如本文所描述之防腐劑，包括對羥苯甲酸甲酯及對羥苯甲酸丙酯，山梨酸。本文中提供之液體、半固體及固體劑型可囊封在膠囊中。適合的液體及半固體劑型包括於碳酸伸丙酯、植物油或三甘油酯中之溶液及懸浮液。含有此類溶液之膠囊可如美國專利第4,328,245號；第4,409,239號；及第4,410,545號中所描述製備。如熟習此項技術者已知，亦可塗佈膠囊以改良或維持活性成分之溶解。

本文中提供之用於口服投藥之醫藥組合物可以液體及半固體劑

型提供，包括乳液、溶液、懸浮液、酏劑及糖漿劑。乳液為兩相系統，其中一種液體以小球體形式遍及另一種液體分散，其可為水包油或油包水。乳液可包括醫藥學上可接受之非水性液體或溶劑、乳化劑及防腐劑。懸浮液可包括醫藥學上可接受之懸浮劑及防腐劑。水溶液醇性溶液可包括醫藥學上可接受之縮醛，諸如低碳烷基醛之二(低碳烷基)縮醛，例如乙醛二乙醇縮乙醛；及具有一或多個羥基之水可混溶性溶劑，諸如丙二醇及乙醇。酏劑為澄清、加糖及水醇性溶液。糖漿劑為糖(例如蔗糖)之濃縮水溶液且亦可含有防腐劑。對於液體劑型，例如於聚乙二醇中之溶液，可用足量的用於投藥之可方便地量測之醫藥學上可接受之液體載劑(例如水)稀釋。

其他適用液體及半固體劑型包括(但不限於)含有本文中提供之活性成分及以下物質之劑型：二烷基化單伸烷基二醇或聚伸烷基二醇，包括1,2-二甲氧甲烷、二乙二醇二甲醚、三乙二醇二甲醚、四乙二醇二甲醚、聚乙二醇-350-二甲醚、聚乙二醇-550-二甲醚、聚乙二醇-750-二甲醚，其中350、550及750係指聚乙二醇之大致平均分子量。此等調配物可進一步包含一或多種抗氧化劑，諸如丁基化羥基甲苯(BHT)、丁基化羥基大茴香醚(BHA)、沒食子酸丙酯、維生素E、對苯二酚、羥基香豆素、乙醇胺、卵磷脂、腦磷脂、抗壞血酸、蘋果酸、山梨醇、磷酸、亞硫酸氫鹽、偏亞硫酸氫鈉、硫二丙酸及其酯及二硫胺甲酸。

本文中提供之用於口服投藥之醫藥組合物亦可以脂質體、膠束、微粒或奈米系統形式提供。膠束劑型可如美國專利第6,350,458號中所描述製備。

本文中提供之用於口服投藥之醫藥組合物可以待復原成液體劑型之非發泡或發泡、顆粒及粉末形式提供。用於非發泡顆粒或粉末之醫藥學上可接受之載劑及賦形劑可包括稀釋劑、甜味劑及潤濕劑。用

於發泡顆粒或粉末之醫藥學上可接受之載劑及賦形劑可包括有機酸及二氧化碳來源。

染色劑及調味劑可用於所有以上劑型中。

本文中提供之用於口服投藥之醫藥組合物可以立即或改良釋放劑型調配，包括延遲釋放形式、持續釋放形式、脈衝釋放形式、控制釋放形式、靶向釋放形式及程控釋放形式。

B. 非經腸投藥

本文中提供之醫藥組合物可藉由注射、灌注或植入而非經腸投與，以用於局部或全身投藥。如本文所使用，非經腸投藥包括靜脈內、動脈內、腹膜內、鞘內、室內、尿道內、胸骨內、顱內、肌內、滑膜內、膀胱內及皮下投藥。

本文中提供之用於非經腸投藥之醫藥組合物可以任何適用於非經腸投藥之劑型(包括溶液、懸浮液、乳液、膠束、脂質體、微粒、奈米系統)及適用於在注射之前溶解或懸浮於液體中之固體形式調配。此類劑型可根據熟習醫藥科學技術者已知之習知方法製備(參見 *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 見上文)。

意欲非經腸投藥之醫藥組合物可包括一或多種醫藥學上可接受之載劑及賦形劑，包括(但不限於)水性媒劑、水可混溶性媒劑、非水性媒劑、對抗微生物生長之抗微生物劑或防腐劑、穩定劑、溶解度增強劑、等滲劑、緩衝劑、抗氧化劑、局部麻醉劑、懸浮劑及分散劑、潤濕劑或乳化劑、錯合劑、錯隔劑或螯合劑、低溫保護劑、凍乾保護劑、增稠劑、pH值調節劑及惰性氣體。

適合的水性媒劑包括(但不限於)水、鹽水、生理鹽水或磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)、氯化鈉注射液、林格氏注射液(Ringers injection)、等滲右旋糖注射液、無菌水注射液、右旋糖及乳酸化林格氏注射液。適合的非水性媒劑包括(但不限於)植物來源之非揮發性油、蓖麻油、玉

米油、棉籽油、橄欖油、花生油、薄荷油、紅花油、芝麻油、大豆油、經氫化之植物油、經氫化之大豆油及椰子油之中長鏈三甘油酯，及棕櫚籽油。適合的水可混溶性媒劑包括(但不限於)乙醇、1,3-丁二醇、液體聚乙二醇(例如聚乙二醇300及聚乙二醇400)、丙二醇、甘油、*N*-甲基-2-吡咯啉酮、*N,N*-二甲基乙醯胺及二甲亞碸。

適合的抗微生物劑或防腐劑包括(但不限於)苯酚、甲酚、汞劑、苯甲醇、氯丁醇、對羥基苯甲酸甲酯及對羥基苯甲酸丙酯、硫柳汞、苯紮氯銨(例如苻索氯銨)、對羥基苯甲酸甲酯及對羥基苯甲酸丙酯以及山梨酸。適合的等滲劑包括(但不限於)氯化鈉、丙三醇及右旋糖。適合的緩衝劑包括(但不限於)磷酸鹽及檸檬酸鹽。適合的抗氧化劑為如本文所描述之抗氧化劑，包括亞硫酸氫鹽及偏亞硫酸氫鈉。適合的局部麻醉劑包括(但不限於)鹽酸普魯卡因(procaine hydrochloride)。適合的懸浮劑及分散劑為如本文所描述之懸浮劑及分散劑，包括羧甲基纖維素鈉、羥丙基甲基纖維素及聚乙烯吡咯啉酮。適合的乳化劑為本文中所描述之乳化劑，包括聚氧化乙烯脫水山梨糖醇單月桂酸酯、聚氧化乙烯脫水山梨糖醇單油酸酯80及油酸三乙醇胺。適合的錯隔劑或螯合劑包括(但不限於)EDTA。適合的pH值調節劑包括(但不限於)氫氧化鈉、鹽酸、檸檬酸及乳酸。適合的錯合劑包括(但不限於)環糊精，包括 α -環糊精、 β -環糊精、羥丙基- β -環糊精、磺基丁醚- β -環糊精及磺基丁醚7- β -環糊精(CAPTISOL[®], CyDex, Lenexa, KS)。

當本文中提供之醫藥組合物經調配用於多劑量投藥時，該等多劑量非經腸調配物必須含有抑菌或抑制真菌濃度之抗菌劑。所有非經腸調配物必須為無菌的，如此項技術中已知及實踐。

在一個實施例中，用於非經腸投藥之醫藥組合物係以即用型無菌溶液形式提供。在另一實施例中，醫藥組合物係以待在使用之前用媒劑復原之無菌乾燥可溶產物形式提供，包括凍乾粉末及皮下錠劑。

在另一實施例中，醫藥組合物係以即用型無菌懸浮液形式提供。在另一實施例中，醫藥組合物係以待在使用之前用媒劑復原之無菌乾燥不可溶產物形式提供。在另一實施例中，醫藥組合物係以即用型無菌乳液形式提供。

本文中提供之用於非經腸投藥之醫藥組合物可以立即或改良釋放劑型調配，包括延遲釋放形式、持續釋放形式、脈衝釋放形式、控制釋放形式、靶向釋放形式及程控釋放形式。

本文中提供之用於非經腸投藥之醫藥組合物可以懸浮液、固體、半固體或搖溶性液體形式調配，以用於以植入儲存物形式投藥。在一個實施例中，本文中提供之醫藥組合物分散於固體內部基質中，該內部基質由在體液中不可溶但允許醫藥組合物中之活性成分擴散通過之外部聚合膜包裹。

適合的內部基質包括(但不限於)聚甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸聚丁酯、塑化或非塑化聚氯乙烯、塑化耐綸、塑化聚對苯二甲酸伸乙酯、天然橡膠、聚異戊二烯、聚異丁烯、聚丁二烯、聚乙烯、乙烯-乙酸乙烯酯共聚物、聚矽氧橡膠、聚二甲基矽氧烷、聚矽氧碳酸酯共聚物、親水性聚合物(諸如丙烯酸及甲基丙烯酸之酯之水凝膠)、膠原蛋白、交聯聚乙烯醇及交聯部分水解聚乙酸乙烯酯。

適合的外部聚合膜包括(但不限於)聚乙烯、聚丙烯、乙烯/丙烯共聚物、乙烯/丙烯酸乙酯共聚物、乙烯/乙酸乙烯酯共聚物、聚矽氧橡膠、聚二甲基矽氧烷、氯丁橡膠、氯化聚乙烯、聚氯乙烯、氯乙烯與乙酸乙烯酯、偏二氯乙烯、乙烯及丙烯之共聚物、離聚物聚對苯二甲酸伸乙酯、丁基橡膠表氯醇橡膠、乙烯/乙烯醇共聚物、乙烯/乙酸乙烯酯/乙烯醇三元共聚物及乙烯/乙烯氧基乙醇共聚物。

C. 局部投藥

本文中提供之醫藥組合物可局部投與皮膚、孔口或黏膜。如本

文所使用，局部投藥包括(內部)經皮、經結膜、角膜內、眼內、經眼、經耳、經皮、經鼻、經陰道、經尿道、經呼吸道及經直腸投藥。

本文中提供之醫藥組合物可以任何適用於局部投藥之劑型調配以獲得局部或全身作用，包括乳液、溶液、懸浮液、乳膏、凝膠、水凝膠、軟膏、敷粉、敷料、酞劑、洗劑、懸浮液、酞劑、糊劑、發泡體、薄膜、氣霧劑、沖洗劑、噴霧劑、栓劑、繃帶及經皮貼片。本文中提供之醫藥組合物之局部調配物亦可包含脂質體、膠束、微粒、奈米系統及其混合物。

適用於本文中提供之局部調配物之醫藥學上可接受之載劑及賦形劑包括(但不限於)水性媒劑、水可混溶性媒劑、非水性媒劑、對抗微生物生長之抗微生物劑或防腐劑、穩定劑、溶解度增強劑、等滲劑、緩衝劑、抗氧化劑、局部麻醉劑、懸浮劑及分散劑、潤濕劑或乳化劑、錯合劑、錯隔劑或螯合劑、穿透增強劑、低溫保護劑、凍乾保護劑、增稠劑及惰性氣體。

醫藥組合物亦可藉由電致孔、離子導入療法、超音波藥物透入療法、超音波電滲法或微針或無針注射局部投與，諸如 POWDERJECT™ (Chiron Corp., Emeryville, CA)及 BIOJECT™ (Bioject Medical Technologies Inc., Tualatin, OR)。

本文中提供之醫藥組合物可以軟膏、乳膏及凝膠形式提供。適合的軟膏媒劑包括油性或烴媒劑，包括豬油、安息香豚脂、橄欖油、棉籽油及其他油、白凡士林；可乳化或吸收媒劑，諸如親水性礦脂、羥基硬脂硫酸鹽及無水羊毛脂；水可移除型媒劑，諸如親水性軟膏；水可溶軟膏媒劑，包括不同分子量之聚乙二醇；乳液媒劑，油包水(W/O)乳液或水包油(O/W)乳液，包括鯨蠟基醇、單硬脂酸甘油酯、羊毛脂及硬脂酸(參見 *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 見上文)。此等媒劑為潤膚劑，但通常需要添加抗氧化劑

及防腐劑。

適合的乳膏基質可為水包油或油包水。適合的乳膏媒劑可為水可洗的，且含有油相、乳化劑及水相。油相亦稱為「內部」相，其通常包含礦脂及脂肪醇，諸如鯨蠟醇或硬脂醇。水相通常(但未必)在體積上超過油相，且通常含有保濕劑。乳膏調配物中之乳化劑可為非離子、陰離子、陽離子或兩性界面活性劑。

凝膠為半固體、懸浮液型系統。單相凝膠含有遍及液體載劑實質上均勻分佈之有機大分子。適合的膠凝劑包括(但不限於)交聯丙烯酸聚合物，諸如卡波姆(carbomers)、羧基聚伸烷基及CARBOPOL[®]；親水性聚合物，諸如聚氧化乙烯、聚氧化乙烯-聚氧丙烯共聚物及聚乙醇醇；纖維素聚合物，諸如羥基丙基纖維素、羥基乙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素及甲基纖維素；膠，諸如黃蓍膠及三仙膠；海藻酸鈉；及明膠。為了製備均勻凝膠，可添加諸如乙醇或丙三醇之分散劑，或可藉由研磨、機械混合及/或攪拌使膠凝劑分散。

本文中提供之醫藥組合物可以栓劑、子宮托、桿劑、泥甞劑或熱甞劑、糊劑、粉末、敷料、乳膏、石膏、避孕藥、軟膏、溶液、乳液、懸浮液、棉塞、凝膠、發泡體、噴霧劑或灌腸劑形式經直腸、經尿道、經陰道或在陰道周圍投與。此等劑型可使用如以下文獻中所描述之習知方法製造：*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 見上文。

經直腸、經尿道及經陰道栓劑為用於插入身體孔口之固態物體，其在常溫下為固體，但在體溫下熔融或軟化以在孔口內部釋放活性成分。經直腸及經陰道栓劑中使用之醫藥學上可接受之載劑包括基質或媒劑，諸如硬化劑，其在與本文中提供之醫藥組合物調配時在體溫附近產生熔點；及如本文所描述之抗氧化劑，包括亞硫酸氫鹽及偏

亞硫酸氫鈉。適合的媒劑包括(但不限於)可可豆油(可可油)、丙三醇明膠、聚乙二醇(聚氧化乙烯二醇)、鯨蠟、鏈烷烴、白色及黃色蠟，及脂肪酸之單甘油酯、二甘油酯及三甘油酯之適當混合物，及水凝膠，諸如聚乙烯醇、甲基丙烯酸羥基乙酯及聚丙烯酸。亦可使用不同媒劑之組合。可藉由壓縮或模製來製備經直腸及經陰道栓劑。經直腸及經陰道栓劑之典型重量為約2至約3 g。

本文中提供之醫藥組合物可以溶液、懸浮液、軟膏、乳液、成膠溶液、用於溶液之粉末、凝膠、眼部插入物及植入劑形式經眼投與。

本文中提供之醫藥組合物可鼻內或藉由吸入投與呼吸道。醫藥組合物可以噴霧劑或溶液(單獨或與適合的推進劑(諸如1,1,1,2-四氟乙烷或1,1,1,2,3,3,3-七氟丙烷)組合)形式提供，以用於使用加壓容器、泵、噴霧器、霧化器(諸如使用電流體動力學以產生精細薄霧之霧化器)或噴灑器傳遞。醫藥組合物亦可以用於吹入之乾粉(單獨或與惰性載劑(諸如乳糖或磷脂)組合)；及鼻用滴劑形式提供。對於鼻內使用，散劑可包含生物黏著劑，包括聚葡萄糖胺糖或環糊精。

用於加壓容器、泵、噴霧器、霧化器或噴灑器中之溶液或懸浮液可經調配以含有乙醇、乙醇水溶液或適合的用於本文中提供之活性成分之分散、溶解或延長釋放之替代性試劑；作為溶劑之推進劑；及/或界面活性劑，諸如脫水山梨糖醇三油酸酯、油酸或寡聚乳酸。

本文中提供之醫藥組合物可微米尺寸化為適用於藉由吸入傳遞之尺寸，諸如約50微米或50微米以下，或約10微米或10微米以下。此類尺寸之粒子可使用熟習此項技術者已知之粉碎方法製備，諸如螺旋噴射研磨、流化床噴射研磨、用於形成奈米粒子之超臨界流體加工、高壓均質化或噴霧乾燥。

用於吸入器或吹入器之膠囊、泡殼及濾筒可經調配以含有以下

物質之粉末混合物：本文中提供之醫藥組合物；適合的粉末基質，諸如乳糖或澱粉；及效能改良劑，諸如L-白胺酸、甘露醇或硬脂酸鎂。乳糖可為無水的或呈單水合物形式。其他適合的賦形劑或載劑包括(但不限於)聚葡萄糖、葡萄糖、麥芽糖、山梨醇、木糖醇、果糖、蔗糖及海藻糖。本文中提供之用於吸入/鼻內投藥之醫藥組合物可進一步包含適合的香料，諸如薄荷醇及左薄荷腦；及/或甜味劑，諸如糖精及糖精鈉。

本文中提供之用於局部投藥之醫藥組合物可經調配以立即釋放或改良釋放，包括延遲釋放、持續釋放、脈衝釋放、控制釋放、靶向釋放及程控釋放。

D. 改良釋放

本文中提供之醫藥組合物可調配為改良釋放劑型。如本文所使用，術語「改良釋放」係指其中在藉由相同途徑投與時，活性成分之比率或釋放位置與立即釋放劑型不同之劑型。改良釋放劑型包括(但不限於)延遲釋放、緩釋、延長釋放、持續釋放、脈衝釋放、控制釋放、加速釋放及快速釋放、靶向釋放、程控釋放，及胃滯留劑型。醫藥組合物之改良釋放劑型可使用熟習此項技術者已知之多種改良釋放裝置及方法製備，包括(但不限於)基質控制釋放裝置、滲透控制釋放裝置、多微粒控制釋放裝置、離子交換樹脂、腸溶衣、多層包衣、微粒、脂質體及其組合。亦可藉由改變活性成分之粒度及多形現象來改良活性成分之釋放速率。

改良釋放之實例包括(但不限於)以下文獻中所描述：美國專利第3,845,770號；第3,916,899號；第3,536,809號；第3,598,123號；第4,008,719號；第5,674,533號；第5,059,595號；第5,591,767號；第5,120,548號；第5,073,543號；第5,639,476號；第5,354,556號；第5,639,480號；第5,733,566號；第5,739,108號；第5,891,474號；第

5,922,356 號 ; 第 5,958,458 號 ; 第 5,972,891 號 ; 第 5,980,945 號 ; 第 5,993,855 號 ; 第 6,045,830 號 ; 第 6,087,324 號 ; 第 6,113,943 號 ; 第 6,197,350 號 ; 第 6,248,363 號 ; 第 6,264,970 號 ; 第 6,267,981 號 ; 第 6,270,798 號 ; 第 6,375,987 號 ; 第 6,376,461 號 ; 第 6,419,961 號 ; 第 6,589,548 號 ; 第 6,613,358 號 ; 第 6,623,756 號 ; 第 6,699,500 號 ; 第 6,793,936 號 ; 第 6,827,947 號 ; 第 6,902,742 號 ; 第 6,958,161 號 ; 第 7,255,876 號 ; 第 7,416,738 號 ; 第 7,427,414 號 ; 第 7,485,322 號 ; Bussemer 等人, *Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst.* **2001**, 18, 433-458 ; *Modified-Release Drug Delivery Technology*, 第2版; Rathbone 等人編; Marcel Dekker AG: 2005 ; Maroni 等人, *Expert. Opin. Drug Deliv.* **2005**, 2, 855-871 ; Shi 等人, *Expert Opin. Drug Deliv.* **2005**, 2, 1039-1058 ; *Polymers in Drug Delivery*; Ijeoma 等人編; CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2006 ; Badawy 等人, *J. Pharm. Sci.* **2007**, 9, 948-959 ; *Modified-Release Drug Delivery Technology*, 見上文 ; Conway, *Recent Pat. Drug Deliv. Formul.* **2008**, 2, 1-8 ; Gazzaniga 等人, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2008**, 68, 11-18 ; Nagarwal 等人, *Curr. Drug Deliv.* **2008**, 5, 282-289 ; Gallardo 等人, *Pharm. Dev. Technol.* **2008**, 13, 413-423 ; Chrzanowski, *AAPS PharmSciTech.* **2008**, 9, 635-638 ; Chrzanowski, *AAPS PharmSciTech.* **2008**, 9, 639-645 ; Kalantzi 等人, *Recent Pat. Drug Deliv. Formul.* **2009**, 3, 49-63 ; Saigal 等人, *Recent Pat. Drug Deliv. Formul.* **2009**, 3, 64-70 ; 及 Roy 等人, *J. Control Release* **2009**, 134, 74-80 。

1. 基質控制釋放裝置

本文中提供之醫藥組合物之改良釋放劑型可使用熟習此項技術者已知之基質控制釋放裝置製造。參見Takada等人, *Encyclopedia of Controlled Drug Delivery*; Mathiowitz編; Wiley: 1999; 第2卷。

在某些實施例中，本文中提供之醫藥組合物之改良釋放劑型係使用可侵蝕基質裝置調配，該可侵蝕基質裝置為水可膨脹、可侵蝕或可溶聚合物，包括(但不限於)合成聚合物，及天然存在之聚合物及衍生物，諸如多醣及蛋白質。

適用於形成可侵蝕基質之材料包括(但不限於)幾丁質、聚葡萄糖、聚葡萄糖及普魯蘭(pullulan)；瓊脂膠、阿拉伯膠、加拉亞膠(gum karaya)、刺槐豆膠、黃蓍膠、角叉菜膠、哥地膠、瓜爾豆膠、三仙膠及硬葡聚糖；澱粉，諸如糊精及麥芽糊精；親水性膠體，諸如果膠；磷脂，諸如卵磷脂；海藻酸鹽；海藻酸丙二醇酯；明膠；膠原蛋白；纖維素材料，諸如乙基纖維素(EC)、甲基乙基纖維素(MEC)、羧基甲基纖維素(CMC)、CMEC、羥基乙基纖維素(HEC)、羥基丙基纖維素(HPC)、乙酸纖維素(CA)、丙酸纖維素(CP)、丁酸纖維素(CB)、乙酸丁酸纖維素(CAB)、CAP、CAT、羥丙基甲基纖維素(HPMC)、HPMCP、HPMCAS、乙酸苯偏三酸羥丙基甲基纖維素(HPMCAT)及乙基羥乙基纖維素(EHEC)；聚乙烯吡咯啉酮；聚乙烯醇；聚乙酸乙烯酯；甘油脂肪酸酯；聚丙烯醯胺；聚丙烯酸；乙基丙烯酸與甲基丙烯酸之共聚物(EUDRAGIT[®]，Rohm America, Inc., Piscataway, NJ)；聚(甲基丙烯酸2-羥基乙酯)；聚乳酸；L-麩胺酸與L-麩胺酸乙酯之共聚物；可降解乳酸-乙醇酸共聚物；聚-D-(-)-3-羥基丁酸；及其他丙烯酸衍生物，諸如甲基丙烯酸丁酯、甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸乙酯、丙烯酸乙酯、(2-二甲胺基乙基)甲基丙烯酸酯及(三甲基胺基乙基)甲基丙烯酸酯氯化物之均聚物及共聚物。

在某些實施例中，藉由非可侵蝕基質裝置調配本文中提供之醫藥組合物。活性成分溶解或分散於惰性基質中且在投與後主要藉由擴散通過惰性基質來釋放。適用作非可侵蝕基質裝置之材料包括(但不限於)不可溶塑膠，諸如聚乙烯、聚丙烯、聚異戊二烯、聚異丁烯、

聚丁二烯、聚甲基丙烯酸甲酯、聚甲基丙烯酸丁酯、氯化聚乙烯、聚氯乙烯、丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物、乙烯-乙酸乙烯酯共聚物、乙烯/丙烯共聚物、乙烯/丙烯酸乙酯共聚物、氯乙烯與乙酸乙烯酯、偏二氯乙烯、乙烯及丙烯之共聚物、離聚物聚對苯二甲酸伸乙酯、丁基橡膠、表氯醇橡膠、乙烯/乙烯醇共聚物、乙烯/乙酸乙烯酯/乙烯醇三元共聚物、乙烯/乙烯氧基乙醇共聚物、聚氯乙烯、塑化耐綸、塑化聚對苯二甲酸伸乙酯、天然橡膠、聚矽氧橡膠、聚二甲基矽氧烷及聚矽氧碳酸酯共聚物；親水性聚合物，諸如乙基纖維素、乙酸纖維素、交聯聚維酮及交聯部分水解聚乙酸乙烯酯；及脂肪化合物，諸如巴西棕櫚蠟、微晶蠟及三甘油酯。

在基質控制釋放系統中，可例如經由所使用之聚合物類型、聚合物黏度、聚合物及/或活性成分之粒度、活性成分與聚合物之比率及組合物中之其他賦形劑或載劑來控制所需釋放動力學。

本文中提供之醫藥組合物之改良釋放劑型可藉由熟習此項技術者已知之方法製備，包括直接壓縮、乾式或濕式造粒接著壓縮，及熔融造粒接著壓縮。

2. 滲透控制釋放裝置

本文中提供之醫藥組合物之改良釋放劑型可使用滲透控制釋放裝置製造，包括(但不限於)單腔室系統、雙腔室系統、不對稱膜技術(AMT)及壓出機芯系統(ECS)。通常，此類裝置具有至少兩個組分：(a)含有活性成分之核心；及(b)具有至少一個傳遞孔之半滲透膜，其包裹核心。半滲透膜控制水自水性使用環境流入核心，以便藉由擠壓通過傳遞孔來引起藥物釋放。

除活性成分以外，滲透裝置之核心視情況包括滲透劑，其產生用於水自使用環境輸送至裝置核心中之驅動力。一種滲透劑為水可膨脹型親水性聚合物，其亦稱為「滲透聚合物」及「水凝膠」。作為滲

透劑之適合的水可膨脹型親水性聚合物包括(但不限於)親水性乙烯基及丙烯酸聚合物、多醣(諸如海藻酸鈣)、聚氧化乙烯(PEO)、聚乙二醇(PEG)、聚丙二醇(PPG)、聚(2-甲基丙烯酸羥基乙酯)、聚(丙烯酸)、聚(甲基丙烯酸)、聚乙烯吡咯啉酮(PVP)、交聯PVP、聚乙烯醇(PVA)、PVA/PVP共聚物、PVA/PVP與疏水性單體(諸如甲基丙烯酸甲酯及乙酸乙烯酯)之共聚物、含有大型PEO嵌段之親水性聚胺甲酸酯、交聯羧甲纖維素鈉、角叉菜膠、羥乙基纖維素(HEC)、羥丙基纖維素(HPC)、羥丙基甲基纖維素(HPMC)、羧基甲基纖維素(CMC)及羧基乙基纖維素(CEC)、海藻酸鈉、聚卡波非(polycarbophil)、明膠、三仙膠及羥基乙酸澱粉鈉。

另一種滲透劑為滲透原，其能夠吸取水以影響跨越周圍包衣之障壁的滲透壓梯度。適合的滲透原包括(但不限於)無機鹽，諸如硫酸鎂、氯化鎂、氯化鈣、氯化鈉、氯化鋰、硫酸鉀、磷酸鉀、碳酸鈉、亞硫酸鈉、硫酸鋰、氯化鉀及硫酸鈉；糖，諸如右旋糖、果糖、葡萄糖、肌醇、乳糖、麥芽糖、甘露醇、棉子糖、山梨醇、蔗糖、海藻糖及木糖醇；有機酸，諸如抗壞血酸、苯甲酸、反丁烯二酸、檸檬酸、順丁烯二酸、癸二酸、山梨酸、己二酸、依地酸(edetic acid)、麩胺酸、對甲苯磺酸、丁二酸及酒石酸；尿素；及其混合物。

可使用不同溶解速率之滲透劑以影響活性成分最初自劑型傳遞之速率。舉例而言，非晶形糖(諸如MANNOGEM™ EZ(SPI Pharma, Lewes, DE))可用於在最初的數小時期間提供更快的傳遞以迅速地產生所需治療作用，且逐漸及持續釋放剩餘量以在延長時段內維持治療或預防性作用之所需位準。在此情況下，活性成分以此類速率釋放以置換代謝及排泄之活性成分之量。

核心亦可包括廣泛多種如本文所描述之其他賦形劑及載劑，以增強劑型之效能或有助於穩定性或加工。

適用於形成半滲透膜之材料包括在生理學上相關pH水可滲透且不溶於水，或藉由化學變化(諸如交聯)而容易變得不溶於水之各種等級之丙烯酸聚合物(acrylics)、聚乙烯(vinyls)、醚、聚醯胺、聚酯及纖維素衍生物。適用於形成包衣之適合聚合物之實例包括塑化、非塑化及強化之乙酸纖維素(CA)、二乙酸纖維素、三乙酸纖維素、丙酸CA、硝酸纖維素、乙酸丁酸纖維素(CAB)、乙基胺基甲酸CA、CAP、甲基胺基甲酸CA、丁二酸CA、乙酸苯偏三酸(trimellitate)纖維素(CAT)、二甲基胺基乙酸CA、乙基碳酸CA、氯乙酸CA、乙基草酸CA、甲基磺酸CA、丁基磺酸CA、對甲苯磺酸CA、乙酸瓊脂、三乙酸直鏈澱粉、乙酸β葡聚糖、三乙酸β葡聚糖、二甲基乙酸乙醛、刺槐豆膠之三乙酸酯、羥基化乙烯-乙酸乙烯酯、EC、PEG、PPG、PEG/PPG共聚物、PVP、HEC、HPC、CMC、CMEC、HPMC、HPMCP、HPMCAS、HPMCAT、聚(丙烯酸)酸及酯以及聚(甲基丙烯酸)酸及酯及其共聚物、澱粉、聚葡萄糖、糊精、聚葡萄糖胺糖、膠原蛋白、明膠、聚烯、聚醚、聚砜、聚醚砜、聚苯乙烯、聚乙烯鹵化物、聚乙烯酯及醚、天然蠟及合成蠟。

半滲透膜亦可為疏水性微孔膜，其中孔實質上填充有氣體且不由水性介質濕潤但可滲透水蒸氣，如美國專利第5,798,119號中所揭示。此類疏水性但水蒸氣可滲透膜典型地由疏水性聚合物(諸如聚烯、聚乙烯、聚丙烯、聚四氟乙烯、聚丙烯酸衍生物、聚醚、聚砜、聚醚砜、聚苯乙烯、聚乙烯鹵化物、聚偏二氟乙烯、聚乙烯酯及醚、天然蠟及合成蠟)構成。

半滲透膜上之傳遞孔可在包覆包衣後藉由機械或雷射鑽孔形成。傳遞孔亦可當場藉由水可溶材料塞之侵蝕或藉由核心凹處上膜之較薄部分之破裂形成。此外，傳遞孔可在包覆包衣過程期間形成，如在美国專利第5,612,059號及第5,698,220號中揭示類型之不對稱膜包

衣之情況下。

釋放之活性成分之總量及釋放速率可實質上經由半滲透膜之厚度及孔隙度、核心之組成以及傳遞孔之數目、尺寸及位置來調節。

醫藥組合物之滲透控制釋放劑型可進一步包含其他如本文所描述之習知賦形劑或載劑以有助於調配物之效能或加工。

滲透控制釋放劑型可根據熟習此項技術者已知之習知方法及技術製備。參見*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 見上文；Santus及Baker, *J. Controlled Release* **1995**, 35, 1-21；Verma等人, *Drug Development and Industrial Pharmacy* **2000**, 26, 695-708；及Verma等人, *J. Controlled Release* **2002**, 79, 7-27。

在某些實施例中，本文中提供之醫藥組合物調配為AMT控制釋放劑型，其包含包覆核心之不對稱滲透膜，該核心包含活性成分及其他醫藥學上可接受之賦形劑或載劑。參見美國專利第5,612,059號及國際專利申請公開案第WO 2002/17918號。AMT控制釋放劑型可根據熟習此項技術者已知之習知方法及技術製備，包括直接壓縮、乾式造粒、濕式造粒及浸塗方法。

在某些實施例中，本文中提供之醫藥組合物調配為ESC控制釋放劑型，其包含包覆核心之滲透膜，該核心包含活性成分、羥乙基纖維素及其他醫藥學上可接受之賦形劑或載劑。

3. 多微粒控制釋放裝置

本文中提供之醫藥組合物之改良釋放劑型可以多微粒控制釋放裝置形式製造，其包含大量直徑在約10 μm 至約3 mm、約50 μm 至約2.5 mm或約100 μm 至約1 mm範圍內之粒子、顆粒或丸粒。此類多顆粒物可藉由熟習此項技術者已知之方法製備，包括濕式及乾式造粒、擠壓/滾圓、滾筒壓縮、熔融凝結及藉由噴霧包衣種子核心進行。參見例如*Multiparticulate Oral Drug Delivery*; Ghebre-Sellassie編; Marcel

Dekker: 1994 ; 及 *Pharmaceutical Pelletization Technology*; Ghebre-Sellassie編; Marcel Dekker: 1989 。

如本文所描述之其他賦形劑或載劑可與醫藥組合物摻合以幫助加工及形成多顆粒物。所得粒子本身可構成多微粒裝置或可由不同成膜材料(諸如腸聚合物、水可膨脹及水可溶聚合物)包覆。多顆粒物可進一步加工成膠囊或錠劑。

4. 靶向傳遞

本文中提供之醫藥組合物亦可經調配以靶向特定組織、受體或所治療之個體之身體之其他區域，包括基於脂質體、重新包封紅血球及抗體之傳遞系統。實例包括(但不限於)美國專利第5,709,874號；第5,759,542號；第5,840,674號；第5,900,252號；第5,972,366號；第5,985,307號；第6,004,534號；第6,039,975號；第6,048,736號；第6,060,082號；第6,071,495號；第6,120,751號；第6,131,570號；第6,139,865號；第6,253,872號；第6,271,359號；第6,274,552號；第6,316,652號；及第7,169,410號。

使用方法

在一個實施例中，本文中提供用於治療、預防或改善個體之ERBB介導之病狀、病症或疾病之一或多種症狀的方法，其包含投與個體本文所揭示之化合物，例如式I或XXI之化合物，或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

在某些實施例中，ERBB為野生型ERBB。在某些實施例中，ERBB為ERBB變異體。

在某些實施例中，ERBB為EGFR。在某些實施例中，ERBB為野生型EGFR。在某些實施例中，ERBB為EGFR變異體。在某些實施例中，EGFR變異體含有缺失、插入或取代。在某些實施例中，EGFR變

異體在以下胺基酸位置處含有一或多個缺失、插入或取代：689、700、709、715、719、720、746-759、761-765、767-775、783、784、790、796、826、839、846、858、861及863。在某些實施例中，EGFR變異體含有一個、兩個或兩個以上缺失、插入及/或取代，各自獨立地選自V689M、N700D、E709K、E709Q、E709V、E709A、E709G、I715S、G719C、G719S、G719A、S720P、ΔE746-A750、ΔE746-T751、ΔE746-A750 (ins RP)、ΔE746-T751 (ins A/I)、ΔE746-T751 (ins VA)、ΔE746-S752 (ins A/V)、L747S、ΔL747-E749 (A750P)、ΔL747-A750 (ins P)、ΔL747-T751、ΔL747-T751 (ins P/S)、ΔL747-S752、ΔL747-752 (E746V)、ΔL747-752 (P753S)、ΔL747-S752 (ins Q)、ΔL747-P753、ΔL747-P753 (ins S)、ΔS752-I759、D761Y、ΔD761-E762 (ins EAFQ)、ΔA763-Y764 (ins FQEA)、V765A、ΔM766-A767 (ins AI)、ΔA767-S768 (ins TLA)、ΔA767-S768 (ins SVA)、S768I、ΔS768-D770 (dup SVD)、V769L、ΔV769-D770 (ins ASV)、ΔD770-N771 (ins NPG)、ΔD770-N771 (ins SVQ)、ΔD770-N771 (ins SVD)、ΔD770-N771 (ins G)、ΔD770-P772 (ins ASV)、N771T、ΔP772-H773 (ins PR)、ΔP772-H773 (ins YNP)、ΔH773-V774 (ins NPH)、ΔH773-V774 (ins NP)、ΔH773-V774 (ins H)、ΔH773-V774 (ins PH)、ΔH773-V774 (ins GNPH)、ΔV774-C775 (ins HV)、H775Y、P782R、T783A、T784A、T790M、G796A、N826S、A839T、K846R、L858R、L861Q及G863D，其限制條件為EGFR變異體中之既定胺基酸位置處僅存在一個缺失及/或插入，或取代。在某些實施例中，EGFR變異體含有一個、兩個或兩個以上缺失、插入及/或取代，各自獨立地選自G719C、G719S、G719A、ΔE746-A750、ΔE746-T751、ΔE746-A750 (ins RP)、T790M及L858R。在某些實施例中，EGFR變異體含有T790M及/或L858R。在某些實施例中，EGFR變異體

含有一個、兩個或兩個以上缺失、插入及/或取代，各自獨立地選自 $\Delta D761-E762$ (ins EAFQ)、 $\Delta S768-D770$ (dup SVD)、 $\Delta V769-D770$ (ins ASV)、 $\Delta D770-N771$ (ins SVQ)、 $\Delta P772-H773$ (ins PR)、 $\Delta H773-V774$ (ins NPH)、 $\Delta H773-V774$ (ins H)、 $\Delta H773-V774$ (ins PH) 及 $\Delta H773-V774$ (ins GNPH)。在某些實施例中，EGFR變異體在外顯子19中含有缺失、插入或取代。在某些實施例中，EGFR變異體在外顯子20中含有缺失、插入或取代。

在某些實施例中，ERBB為HER2。在某些實施例中，ERBB為野生型HER2。在某些實施例中，ERBB為HER2變異體。在某些實施例中，HER2變異體含有缺失、插入或取代。在某些實施例中，HER2變異體在以下胺基酸位置處含有一或多個缺失、插入或取代：309、310、630、717、719、726、733、755-759、767、769、775-778、780、781、783、785、798、803、812、821、835、839、842、896及915。在某些實施例中，HER2變異體含有一個、兩個或兩個以上缺失、插入及/或取代，各自獨立地選自 G309A、G309E、S310F、C630Y、E717K、E719G、E719K、L726F、T733I、L755S、L755W、 $\Delta L755-T759$ 、I767M、D769H、D769Y、 $\Delta A775-G776$ (ins YVMA)、G776VC、G776LC、 $\Delta V777-G778$ (ins CG)、V777L、P780L、 $\Delta P780-Y781$ (ins GSP)、S783P、L785F、T798I、Y803N、E812K、D821N、Y835F、V839G、V842I、R896C及L915M，其限制條件為HER2變異體中之既定胺基酸位置處僅存在一個缺失及/或插入，或取代。在某些實施例中，HER2變異體含有一個、兩個或兩個以上缺失、插入及/或取代，各自獨立地選自 G309A、L755S、 $\Delta L755-T759$ 、 $\Delta A775-G776$ (ins YVMA)、V777L、 $\Delta P780-Y781$ (ins GSP)、V842I及R896C。

在某些實施例中，ERBB為HER3。在某些實施例中，ERBB為野生型HER3。在某些實施例中，ERBB為HER3變異體。在某些實施例

中，HER3變異體含有缺失、插入或取代。

在某些實施例中，ERBB為HER4。在某些實施例中，ERBB為野生型HER4。在某些實施例中，ERBB為HER4變異體。在某些實施例中，HER4變異體含有缺失、插入或取代。

在某些實施例中，ERBB為二聚體。在某些實施例中，ERBB為均二聚體。在某些實施例中，ERBB為雜二聚體。在某些實施例中，ERBB為EGFR、HER2、HER3、HER4及其變異體之雜二聚體。

在某些實施例中，本文中提供之化合物為突變型ERBB之選擇性抑制劑。在某些實施例中，本文中提供之化合物針對突變型ERBB之選擇性超過野生型ERBB在約2倍、約4倍、約8倍、約20倍、約50倍、約100倍、約200倍、約500倍或約1000倍範圍內。

在某些實施例中，本文中提供之化合物為突變型EGFR之選擇性抑制劑。在某些實施例中，本文中提供之化合物針對突變型EGFR之選擇性超過野生型EGFR在約2倍、約4倍、約8倍、約20倍、約50倍、約100倍、約200倍、約500倍或約1000倍範圍內。

在某些實施例中，本文中提供之化合物為突變型HER2之選擇性抑制劑。在某些實施例中，本文中提供之化合物針對突變型HER2之選擇性超過野生型HER2在約2倍、約4倍、約8倍、約20倍、約50倍、約100倍、約200倍、約500倍或約1000倍範圍內。

在某些實施例中，本文中提供之化合物為突變型HER3之選擇性抑制劑。在某些實施例中，本文中提供之化合物針對突變型HER3之選擇性超過野生型HER3在約2倍、約4倍、約8倍、約20倍、約50倍、約100倍、約200倍、約500倍或約1000倍範圍內。

在某些實施例中，本文中提供之化合物為突變型HER4之選擇性抑制劑。在某些實施例中，本文中提供之化合物針對突變型HER4之選擇性超過野生型HER4在約2倍、約4倍、約8倍、約20倍、約50倍、

約100倍、約200倍、約500倍或約1000倍範圍內。

在另一實施例中，本文中提供用於治療、預防或改善個體之增生性疾病之一或多種症狀的方法，其包含投與個體治療有效量之本文所揭示之化合物，例如式I或XXI之化合物，或其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或兩種以上非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥。

在某些實施例中，個體為哺乳動物。在某些實施例中，個體為人類。在某些實施例中，個體為除人類以外的靈長類動物、家畜(諸如牛)、體育動物或寵物(諸如馬、狗或貓)。

在某些實施例中，ERBB介導之病狀、病症或疾病為增生性疾病。在某些實施例中，ERBB介導之病狀、病症或疾病為癌症。在某些實施例中，ERBB介導之病狀、病症或疾病為抗藥性癌症。在某些實施例中，ERBB介導之病狀、病症或疾病為多重抗藥性癌症。在某些實施例中，ERBB介導之病狀、病症或疾病為復發性多重抗藥性癌症。在某些實施例中，ERBB介導之病狀、病症或疾病為發炎疾病。在某些實施例中，ERBB介導之病狀、病症或疾病為免疫病症。

在某些實施例中，增生性疾病為癌症。在某些實施例中，癌症為復發性癌症。在某些實施例中，癌症為抗藥性癌症。在某些實施例中，癌症為復發性抗藥性癌症。在某些實施例中，癌症為多重抗藥性癌症。在某些實施例中，癌症為復發性多重抗藥性癌症。

在某些實施例中，癌症為抗ERBB抑制劑性癌症。在某些實施例中，癌症為可逆型抗ERBB抑制劑性癌症。在某些實施例中，癌症為不可逆型抗ERBB抑制劑性癌症。在某些實施例中，癌症為復發性抗ERBB抑制劑性癌症。在某些實施例中，癌症為復發性可逆型抗ERBB抑制劑性癌症。在某些實施例中，癌症為復發性不可逆型抗ERBB抑制劑性癌症。在某些實施例中，癌症對阿法替尼(afatinib)、卡奈替尼

(canertinib)、達可替尼(dacomitinib)、埃羅替尼(erlotinib)、吉非替尼(gefitinib)、埃克替尼(icotinib)、拉帕替尼(lapatinib)、來那替尼(neratinib)、培利替尼(pelitinib)、瓦利替尼(varlitinib)或其組合。

在某些實施例中，癌症為抗EGFR抑制劑性癌症。在某些實施例中，癌症為可逆型抗EGFR抑制劑性癌症。在某些實施例中，癌症為不可逆型抗EGFR抑制劑性癌症。在某些實施例中，癌症為復發性抗EGFR抑制劑性癌症。在某些實施例中，癌症為復發性可逆型抗EGFR抑制劑性癌症。在某些實施例中，癌症為復發性不可逆型抗EGFR抑制劑性癌症。

在某些實施例中，癌症為抗HER2抑制劑性癌症。在某些實施例中，癌症為可逆型抗HER2抑制劑性癌症。在某些實施例中，癌症為不可逆型抗HER2抑制劑性癌症。在某些實施例中，癌症為復發性抗HER2抑制劑性癌症。在某些實施例中，癌症為復發性可逆型抗HER2抑制劑性癌症。在某些實施例中，癌症為復發性不可逆型抗HER2抑制劑性癌症。

在某些實施例中，癌症為抗HER3抑制劑性癌症。在某些實施例中，癌症為可逆型抗HER3抑制劑性癌症。在某些實施例中，癌症為不可逆型抗HER3抑制劑性癌症。在某些實施例中，癌症為復發性抗HER3抑制劑性癌症。在某些實施例中，癌症為復發性可逆型抗HER3抑制劑性癌症。在某些實施例中，癌症為復發性不可逆型抗HER3抑制劑性癌症。

在某些實施例中，癌症為抗HER4抑制劑性癌症。在某些實施例中，癌症為可逆型抗HER4抑制劑性癌症。在某些實施例中，癌症為不可逆型抗HER4抑制劑性癌症。在某些實施例中，癌症為復發性抗HER4抑制劑性癌症。在某些實施例中，癌症為復發性可逆型抗HER4抑制劑性癌症。在某些實施例中，癌症為復發性不可逆型抗HER4抑

制劑性癌症。

在某些實施例中，增生性疾病為發炎疾病。在某些實施例中，增生性疾病為免疫病症。

可用本文中提供之化合物治療之病狀、病症或疾病包括(但不限於)(1)發炎性或過敏性疾病，包括全身性過敏反應及過敏病症、異位性皮膚炎、風疹、藥物過敏、昆蟲叮咬過敏、食物過敏(包括乳糜瀉及其類似病症)及肥大細胞增多症；(2)發炎性腸病，包括克隆氏病(Crohn's disease)、潰瘍性結腸炎、迴腸炎及腸炎；(3)脈管炎及白塞氏症候群(Behcet's syndrome)；(4)牛皮癬及發炎性皮膚病，包括皮膚炎、濕疹、異位性皮膚炎、過敏性接觸性皮炎、風疹、病毒性皮膚病變(包括由人類乳突狀瘤病毒、HIV或RLV感染引起之皮膚病變)、細菌性、真菌性及其他寄生性皮膚病變，及皮膚紅斑狼瘡；(5)哮喘及呼吸過敏性疾病，包括過敏性哮喘、運動誘發之哮喘、過敏性鼻炎、中耳炎、過敏性結膜炎、過敏性肺病及慢性阻塞性肺病；(6)自體免疫疾病，包括關節炎(包括類風濕性及牛皮癬性)、全身性紅斑性狼瘡症、I型糖尿病、重症肌無力、多發性硬化、格雷夫斯氏病(Graves' disease)及絲球體腎炎；(7)移植排斥反應(包括同種異體移植排斥反應及移植物抗宿主疾病)，例如皮膚移植排斥反應、實體器官移植排斥反應、骨髓移植排斥反應；(8)發熱；(9)心臟血管病症，包括急性心臟衰竭、低血壓、高血壓、心絞痛、心肌梗塞、心肌病、充血性心臟衰竭、動脈粥樣硬化、冠狀動脈疾病、再狹窄及脈管狹窄；(10)腦血管病症，包括創傷性腦損傷、中風、局部缺血性再灌注損傷及動脈瘤；(11)乳房、皮膚、前列腺、子宮頸、子宮、卵巢、睪丸、膀胱、肺、肝、喉、口腔、結腸及胃腸道(例如食道、胃、胰腺)、大腦、甲狀腺、血液及淋巴系統之癌症；(12)纖維化、結締組織疾病及類肉瘤病；(13)生殖器及生殖病狀，包括勃起功能障礙；(14)胃腸道病症，



包括胃炎、潰瘍、噁心、胰臟炎及嘔吐；(15)神經病症，包括阿茲海默氏症(Alzheimer's disease)；(16)睡眠失調，包括失眠、發作性睡病、睡眠呼吸暫停症候群及匹克威克症候群(Pickwick Syndrome)；(17)疼痛；(18)腎臟病症；(19)眼部病症，包括青光眼；及(20)感染性疾病，包括HIV。

在某些實施例中，可用本文中提供之化合物治療之癌症包括(但不限於)(1)白血病，包括(但不限於)急性白血病、急性淋巴球性白血病、急性骨髓細胞性白血病，諸如骨髓母細胞性、前髓細胞性、骨髓單核細胞性、單核細胞性、紅白血病性白血病及骨髓發育不良症候群或其症狀(諸如貧血、血小板減少、嗜中性白細胞減少、兩系血細胞減少或全部血球減少)、頑抗性貧血(RA)、伴有環形鐵粒幼紅細胞之RA (RARS)、伴有過量母細胞之RA (RAEB)、轉變中的RAEB(RAEB-T)、白血病前驅症及慢性骨髓單核細胞性白血病(CMML)，(2)慢性白血病，包括(但不限於)慢性骨髓細胞性(顆粒球性)白血病、慢性淋巴球性白血病及毛細胞白血病；(3)真性紅血球增多症；(4)淋巴瘤，包括(但不限於)霍奇金氏病(Hodgkin's disease)及非霍奇金氏病；(5)多發性骨髓瘤，包括(但不限於)和緩性多發性骨髓瘤、非分泌型骨髓瘤、硬化性骨髓瘤、漿細胞白血病、孤立性漿細胞瘤及髓外漿細胞瘤；(6)瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症(Waldenström's macroglobulinemia)；(7)未確定顯著性之單株球蛋白症；(8)良性單株球蛋白症；(9)重鏈疾病；(10)骨骼及結締組織肉瘤，包括(但不限於)骨骼肉瘤、骨肉瘤、軟骨肉瘤、尤文氏肉瘤(Ewing's sarcoma)、惡性巨細胞瘤、骨骼之纖維肉瘤、脊索瘤、骨膜肉瘤、軟組織肉瘤、血管肉瘤(血管內皮瘤)、纖維肉瘤、卡堡氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、平滑肌肉瘤、脂肪肉瘤、淋巴管肉瘤、轉移性癌症、神經鞘瘤、橫紋肌肉瘤及滑膜肉瘤；(11)腦瘤，包括(但不限於)神經膠瘤、星形細胞瘤、腦幹神經膠瘤、室管

膜瘤、少突神經膠質瘤、非膠質細胞瘤、聽神經瘤、顱咽管瘤、神經管胚細胞瘤、腦膜瘤、松果體細胞瘤、成松果體細胞瘤及原發性腦淋巴瘤；(12)乳癌，包括(但不限於)腺癌、小葉(小細胞)癌瘤、導管內癌瘤、髓質乳癌、黏液性乳癌、管狀乳癌、乳頭狀乳癌、原發性癌症、佩吉特氏病(Paget's disease)及發炎性乳癌；(13)腎上腺癌症，包括(但不限於)嗜鉻細胞瘤及腎上腺皮質癌瘤；(14)甲狀腺癌，包括(但不限於)乳頭狀或濾泡甲狀腺癌、髓質甲狀腺癌及多形性甲狀腺癌；(15)胰臟癌，包括(但不限於)胰島素瘤、胃泌素瘤、升糖素瘤、血管活性腸肽瘤、生長抑素分泌腫瘤及類癌瘤或胰島細胞腫瘤；(16)垂體癌症，包括(但不限於)庫欣氏疾病(Cushing's disease)、促乳素分泌腫瘤、肢端肥大症及尿崩症；(17)眼部癌症，包括(但不限於)眼黑素瘤，諸如虹膜黑素瘤、脈絡膜黑素瘤及睫狀體黑素瘤，及視網膜母細胞瘤；(18)陰道癌，包括(但不限於)鱗狀細胞癌、腺癌及黑素瘤；(19)外陰癌，包括(但不限於)鱗狀細胞癌、黑素瘤、腺癌、基底細胞癌、肉瘤及佩吉特氏病；(20)子宮頸癌，包括(但不限於)鱗狀細胞癌及腺癌；(21)子宮癌，包括(但不限於)子宮內膜癌瘤及子宮肉瘤；(22)卵巢癌，包括(但不限於)卵巢上皮癌瘤、界線腫瘤、生殖細胞腫瘤及基質腫瘤；(23)食道癌，包括(但不限於)鱗狀癌、腺癌、腺樣囊性癌症、黏液表皮樣癌、腺鱗癌瘤、肉瘤、黑素瘤、漿細胞瘤、疣狀癌及燕麥細胞(小細胞)癌瘤；(24)胃癌，包括(但不限於)腺癌、真菌樣生長(息肉狀)、潰瘍、表面擴散、彌漫性擴散、惡性淋巴瘤、脂肪肉瘤、纖維肉瘤及癌肉瘤；(25)結腸癌；(26)直腸癌；(27)肝癌，包括(但不限於)肝細胞癌及肝母細胞瘤；(28)膽囊癌，包括(但不限於)腺癌；(29)膽管癌，包括(但不限於)乳頭狀、節狀及彌漫性；(30)肺癌，包括(但不限於)非小細胞肺癌、鱗狀細胞癌(表皮樣癌瘤)、腺癌、大細胞癌瘤及小細胞肺癌；(31)睪丸癌，包括(但不限於)生髮腫



瘤、精原細胞瘤、多形性、經典(典型)、精細胞性、非精原細胞瘤、胚胎癌瘤、畸胎瘤及絨膜癌(卵巢內胚層竇瘤)；(32)前列腺癌，包括(但不限於)腺癌、平滑肌肉瘤及橫紋肌肉瘤；(33)陰莖癌；(34)口腔癌，包括(但不限於)鱗狀細胞癌；(35)基底細胞癌；(36)唾液腺癌，包括(但不限於)腺癌、黏表皮癌及腺樣囊性癌；(37)咽癌，包括(但不限於)鱗狀細胞癌及疣狀；(38)皮膚癌，包括(但不限於)基底細胞癌、鱗狀細胞癌及黑素瘤、表面擴散黑素瘤、節狀黑素瘤、雀斑惡性黑色素瘤及肢端雀斑黑素瘤；(39)腎癌，包括(但不限於)腎細胞癌、腺癌、腎上腺樣瘤、纖維肉瘤及移行細胞癌(腎盂及/或子宮)；(40)威爾姆斯氏腫瘤(Wilms' tumor)；(41)膀胱癌，包括(但不限於)移行細胞癌瘤、鱗狀細胞癌、腺癌及癌肉瘤；及其他癌症，包括(但不限於)黏液肉瘤、成骨性肉瘤、內皮肉瘤、淋巴管內皮肉瘤、間皮瘤、滑膜瘤、血管母細胞瘤、上皮癌瘤、囊腺癌、支氣管癌、汗腺癌瘤、皮脂腺癌瘤、乳頭狀癌瘤及乳頭狀腺癌(參見Fishman等人, 1985, *Medicine*, 第2版, J.B. Lippincott Co. ; Philadelphia及Murphy等人, 1997, *Informed Decisions: The Complete Book of Cancer Diagnosis, Treatment, and Recovery*, Viking Penguin, Penguin Books U.S.A., Inc., United States of America)。

在某些實施例中，增生性疾病為膀胱癌、腦腫瘤、乳癌、口腔及咽喉之癌症、結腸直腸癌症、肺癌或胰臟癌、前列腺癌、胃癌或子宮癌。

在某些實施例中，增生性疾病為肺癌。在某些實施例中，增生性疾病為抗藥性肺癌。在某些實施例中，增生性疾病為多重抗藥性肺癌。在某些實施例中，增生性疾病為復發性肺癌。在某些實施例中，增生性疾病為復發性抗藥性肺癌。在某些實施例中，增生性疾病為復發性多重抗藥性肺癌。在某些實施例中，增生性疾病為非小細胞肺

癌。在某些實施例中，增生性疾病為抗藥性非小細胞肺癌。在某些實施例中，增生性疾病為多重抗藥性非小細胞肺癌。在某些實施例中，增生性疾病為復發性非小細胞肺癌。在某些實施例中，增生性疾病為復發性抗藥性非小細胞肺癌。在某些實施例中，增生性疾病為復發性多重抗藥性非小細胞肺癌。

視所治療之病症、疾病或病狀以及個體之狀況而定，本文中提供之化合物或醫藥組合物可藉由經口、非經腸(例如肌內、腹膜內、靜脈內、ICV、腦池內注射或灌注、皮下注射或植入)、吸入、經鼻、經陰道、經直腸、舌下或局部(例如經皮或局部)投藥途徑投與且可獨自或共同以適合的劑量單元與適用於各投藥途徑之醫藥學上可接受之賦形劑、載劑、佐劑及媒劑一起調配。亦提供本文中提供之化合物或醫藥組合物以儲存調配物形式投藥，其中活性成分在預定時段內釋放。

在治療、預防或改善本文中所描述之病症、疾病及病況之一或多種症狀中，適當劑量濃度通常在每天每公斤個體體重約0.001至100毫克(毫克/公斤/天)、約0.01至約75毫克/公斤/天、約0.1至約50毫克/公斤/天、約0.5至約25毫克/公斤/天或約1至約20毫克/公斤/天範圍內，其可以單劑量或多劑量投與。在此範圍內，劑量可在約0.005至約0.05、約0.05至約0.5、約0.5至約5.0、約1至約15、約1至約20或約1至約50毫克/公斤/天範圍內。

對於口服投藥，本文中提供之醫藥組合物可以含有約1.0至約1,000 mg活性成分，在一個實施例中，約1、約5、約10、約15、約20、約25、約50、約75、約100、約150、約200、約250、約300、約400、約500、約600、約750、約800、約900及約1,000 mg活性成分之錠劑形式調配，以用於所治療之患者之劑量之症狀性調節。醫藥組合物可以每天1至4次之療程投與，包括每天一次、兩次、三次及四次。

然而，應理解，對於任何特定患者而言，特定劑量水準及給藥

頻率可變化且將取決於各種因素，包括所使用之特定化合物的活性、該化合物之代謝穩定性及作用持續時間、年齡、體重、一般健康、性別、膳食、投藥模式及時間、排泄速率、藥物組合、特定病狀之嚴重性及經歷療法之主體。

在一個實施例中，本文中提供抑制細胞生長之方法，其包含使細胞與本文中提供之化合物接觸，例如式I或XXI之化合物，或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

在另一實施例中，本文中提供抑制個體之細胞生長之方法，其包含投與個體本文所揭示之化合物，例如式I或XXI之化合物，或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

在某些實施例中，細胞為癌細胞。在某些實施例中，細胞含有ERBB變異體。

在一個實施例中，本文中提供用於調節酪胺酸激酶，在一個實施例中，ERBB激酶之活性的方法，其包含使ERBB激酶與本文所揭示之化合物接觸，例如式I或XXI之化合物，或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

在另一實施例中，本文中提供用於調節個體之酪胺酸激酶，在一個實施例中，ERBB激酶之活性的方法，其包含投與個體本文所揭示之化合物，例如式I或XXI之化合物，或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

在某些實施例中，ERBB為野生型ERBB。在某些實施例中，ERBB為ERBB變異體。在某些實施例中，ERBB為EGFR。在某些實施

例中，ERBB為野生型EGFR。在某些實施例中，ERBB為EGFR變異體。在某些實施例中，ERBB為HER2。在某些實施例中，ERBB為野生型HER2。在某些實施例中，ERBB為HER2變異體。在某些實施例中，ERBB為HER3。在某些實施例中，ERBB為野生型HER3。在某些實施例中，ERBB為HER3變異體。在某些實施例中，ERBB為HER4。在某些實施例中，ERBB為野生型HER4。在某些實施例中，ERBB為HER4變異體。

本文中提供之化合物，例如式I或XXI之化合物，或其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或兩種以上非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥；亦可與其他適用於治療、預防或改善本文中提供之化合物適用之病狀、病症或疾病之一或多種症狀的藥劑或療法組合或組合使用。

適合的其他治療劑亦可包括(但不限於)(1) α -腎上腺素劑；(2)抗心律失常劑；(3)抗動脈粥樣硬化劑，諸如ACAT抑制劑；(4)抗生素，諸如蒽環黴素(anthracyclines)、博來黴素(bleomycins)、絲裂黴素(mitomycin)、放線菌素D及普卡黴素(plicamycin)；(5)抗癌劑及細胞毒素劑，例如烷基化劑，諸如氮芥、磺酸烷基酯、亞硝基脲、乙烯亞胺及三氮烯；(6)抗凝劑，諸如醋硝香豆醇、阿加曲班(argatroban)、比伐盧定(bivalirudin)、來匹盧定(lepirudin)、方達珀魯(fondaparinux)、肝素、苯茛二酮、華法林(warfarin)及希美加群(ximelagatran)；(7)抗糖尿病劑，諸如雙胍(例如二甲雙胍)、葡萄糖苷酶抑制劑(例如糖祿(acarbose))、胰島素、美格替耐(meglitinides)(例如瑞格列奈(repaglinide))、磺醯脲(例如格列美脲(glimepiride)、格列本脲(glyburide)及格列吡嗪(glipizide))、噻唑啉二酮(例如曲格列酮(troglitazone)、羅格列酮(rosiglitazone)及吡格列酮(pioglitazone))及PPAR- γ 促進劑；(8)抗真菌劑，諸如阿莫羅芬(amorolfine)、兩性黴素

B、阿尼芬淨(anidulafungin)、聯苯苄唑(bifonazole)、布替萘芬(butenafine)、布康唑(butoconazole)、卡泊芬淨(caspofungin)、環吡酮(ciclopirox)、克黴唑(clotrimazole)、益康唑(econazole)、芬替康唑(fenticonazole)、非律平(filipin)、氟康唑(fluconazole)、異康唑(isoconazole)、伊曲康唑(itraconazole)、酮康唑(ketoconazole)、米卡芬淨(micafungin)、咪康唑(miconazole)、萘替芬(naftifine)、遊黴素(natamycin)、耐絲他汀(nystatin)、奧昔康唑(oxyconazole)、拉夫康唑(ravuconazole)、泊沙康唑(posaconazole)、龜裂殺菌素(rimocidin)、舍他康唑(sertaconazole)、硫康唑(sulconazole)、特比萘芬(terbinafine)、特康唑(terconazole)、噻康唑(tioconazole)及伏立康唑(voriconazole)；(9)消炎藥，例如非類固醇消炎劑，諸如乙氯芬酸(aceclofenac)、阿西美辛(acemetacin)、阿莫西林(amoxiprin)、阿司匹林(aspirin)、阿紮丙酮(azapropazone)、貝諾酯(benorilate)、溴芬酸(bromfenac)、卡洛芬(carprofen)、塞內昔布(celecoxib)、膽鹼柳酸鎂、雙氯芬酸、二氟尼柳(diflunisal)、依託度酸(etodolac)、依他昔布(etoricoxib)、菲斯胺(faislamine)、芬布芬(fenbufen)、非諾洛芬(fenoprofen)、氟比洛芬(flurbiprofen)、布洛芬(ibuprofen)、吲哚美辛(indometacin)、酮基布洛芬(ketoprofen)、酮咯酸(ketorolac)、氯諾昔康(lornoxicam)、洛索洛芬(loxoprofen)、盧米羅可(lumiracoxib)、甲氯芬那酸(meclofenamic acid)、甲芬那酸(mefenamic acid)、美洛昔康(meloxicam)、安乃近(metamizole)、甲基柳酸鹽(methyl salicylate)、柳酸鎂、萘丁美酮(nabumetone)、萘普生(naproxen)、尼美舒利(nimesulide)、羥布宗(oxyphenbutazone)、帕瑞昔布(parecoxib)、苯基丁氮酮(phenylbutazone)、吡羅昔康(piroxicam)、雙水楊酸酯、舒林酸(sulindac)、苯磺唑酮、舒洛芬(suprofen)、替諾昔康(tenoxicam)、噻洛芬酸(tiaprofenic acid)、及托美丁(tolmetin)；(10)抗代謝物，諸如葉

酸拮抗劑、嘌呤類似物及嘧啶類似物；(11)抗血小板劑，諸如 GPIIb/IIIa阻斷劑(例如阿昔單抗(abciximab)、埃替非巴肽(eptifibatide)及替羅非班(tirofiban))、P2Y₁(AC)拮抗劑(例如克羅匹多(clopidogrel)、噻氯匹定(ticlopidine)及CS-747)、西洛他唑(cilostazol)、雙嘧達莫(dipyridamole)及阿司匹林；(12)抗增生劑，諸如甲胺喋呤、FK506(他克莫司(tacrolimus))及黴酚酸嗎啉乙酯；(13)抗TNF抗體或可溶性TNF受體，諸如依那西普(etanercept)、雷帕黴素(rapamycin)及來氟米特(leflunimide)；(14) α P2抑制劑；(15) β -腎上腺素劑，諸如卡維地洛(carvedilol)及美托洛爾(metoprolol)；(16)膽酸螯合劑，諸如降膽敏(questran)；(17)鈣離子通道阻斷劑，諸如苯磺酸胺氯地平(amlodipine besylate)；(18)化學治療劑；(19)環加氧酶-2(COX-2)抑制劑，諸如塞內昔布(celecoxib)及羅非考昔(rofecoxib)；(20)環孢菌素；(21)細胞毒性藥物，諸如硫唑嘌呤(azathioprine)及環磷醯胺；(22)利尿劑，諸如氯噻嗪、氫氯噻嗪、氟甲噻嗪、氫氟噻嗪、苄氟甲噻嗪、甲基氯噻嗪、三氯噻嗪、多噻嗪、苯并噻嗪、依他尼酸(ethacrynic acid)、替尼酸(ticrynafen)、氯噻酮、呋塞米(furosenide)、莫唑胺(muzolimine)、布美他尼(bumetanide)、胺苯喋啶(triamterene)、胺氯吡脒(amiloride)及螺內酯(spironolactone)；(23)內皮素轉化酶(ECE)抑制劑，諸如磷醯二肽(phosphoramidon)；(24)酶，諸如L-天冬醯胺酶；(25)因子VIIa抑制劑及因子Xa抑制劑；(26)法呢基蛋白質轉移抑制劑；(27)纖維酸酯；(28)生長因子抑制劑，諸如PDGF活性調節劑；(29)生長激素促分泌物；(30)HMG CoA還原酶抑制劑，諸如普伐他汀(pravastatin)、洛伐他汀(lovastatin)、阿托伐他汀(atorvastatin)、辛伐他汀(simvastatin)、NK-104 (亦稱為伊伐他汀(itavastatin)、尼伐他汀(nisvastatin)或尼貝伐他汀(nisbastatin))及ZD-4522 (亦稱為羅素他汀(rosuvastatin)、阿伐他汀(atavastatin)或維沙他

汀(visastatin))；中性內肽酶(NEP)抑制劑；(31)激素劑，諸如糖皮質激素(例如可的松(cortisone))、雌激素/抗雌激素、雄激素/抗雄激素、孕酮及促黃體荷爾蒙釋放荷爾蒙拮抗劑，及乙酸奧曲肽(octreotide acetate)；(32)免疫抑制劑；(33)鹽皮質激素受體拮抗劑，諸如螺內酯及依普利酮(eplerenone)；(34)微管瓦解劑，諸如海鞘素(ecteinascidins)；(35)微管穩定劑，諸如紫杉醇(paclitaxel)、多西他賽(docetaxel)及埃博黴素A-F(epothilones A-F)；(36)MTP抑制劑；(37)菸酸；(38)磷酸二酯酶抑制劑，諸如PDE III抑制劑(例如西洛他唑(cilostazol))及PDE V抑制劑(例如西地那非(sildenafil)、他達拉非(tadalafil)及伐地那非(vardenafil))；(39)植物衍生產物，諸如長春花生物鹼(vinca alkaloids)、表鬼臼毒素(epipodophyllotoxins)及紫杉烷(taxanes)；(40)血小板活化因子(PAF)拮抗劑；(41)鉑配位錯合物，諸如順鉑(cisplatin)、賽特鉑(satraplatin)及卡鉑(carboplatin)；(42)鉀離子通道開放劑；(43)戊烯基-蛋白質轉移抑制劑；(44)蛋白質酪胺酸激酶抑制劑；(45)腎素抑制劑；(46)角鯊烯合成酶抑制劑；(47)類固醇，諸如醛固酮(aldosterone)、倍氯米松(beclomethasone)、倍他米松(betamethasone)、乙酸去氧皮質酮(deoxycorticosterone acetate)、氟氫可的松(fludrocortisone)、氫化可的松(hydrocortisone)(皮質醇)、潑尼龍(prednisolone)、強的松(prednisone)、甲基潑尼龍、地塞米松(dexamethasone)及曲安西龍(triamcinolone)；(48)TNF- α 抑制劑，諸如替尼達普(tenidap)；(49)凝血酶抑制劑，諸如水蛭素；(50)溶栓劑，諸如阿尼普酶(anistreplase)、瑞替普酶(reteplase)、替奈普酶(tenecteplase)、組織纖維蛋白溶酶原活化因子(tPA)、重組型tPA、鏈激酶、尿激酶、尿激酶原及茴醯化纖維蛋白溶酶原鏈激酶活化劑複合物(APSAC)；(51)血栓素受體拮抗劑，諸如伊非曲班(ifetroban)；(52)拓撲異構酶抑制劑；(53)血管肽酶抑制劑(雙重NEP-ACE抑制劑)，諸

如奧馬曲拉(omapatrilat)及吉莫曲拉(gemopatrilat)；及(54)其他雜項藥劑，諸如脛基尿素、丙卡巴肼(procarbazine)、米托坦(mitotane)、六甲蜜胺(hexamethylmelamine)及金化合物。

在某些實施例中，可與本文中提供之化合物組合使用之其他療法包括(但不限於)手術、內分泌療法、生物反應調節劑(例如干擾素、白細胞間介素及腫瘤壞死因子(TNF))、高溫及超低溫療法，及用於緩解任何副作用之藥劑(例如止吐藥)。

在某些實施例中，可與本文中提供之化合物組合使用之其他治療劑包括(但不限於)烷化藥物(雙氯乙基甲胺、苯丁酸氮芥、環磷醯胺、美法侖(melphalan)及異環磷醯胺)、抗代謝物(阿糖胞苷(cytarabine)，亦稱為胞嘧啶阿拉伯糖苷(cytosine arabinoside)或Ara-C)、HDAC (高劑量阿糖胞苷)及甲胺喋呤)、嘌呤拮抗劑及嘧啶拮抗劑(6-巯基嘌呤、5-氟尿嘧啶、阿糖胞苷(cytarabine)及吉西他濱(gemcitabine))、紡錘體抑制劑(長春鹼(vinblastine)、長春新鹼(vincristine)及長春瑞賓(vinorelbine))、足葉草毒素(依託泊苷(etoposide)、伊立替康(irinotecan)及拓朴替康(topotecan))、抗生素(道諾黴素(daunorubicin)、多柔比星(doxorubicin)、博萊黴素(bleomycin)及絲裂黴素)、亞硝基脲(卡莫司汀(carmustine)及洛莫司汀(lomustine))、酶(天冬醯胺酶)及激素(他莫昔芬(tamoxifen)、亮丙立德(leuprolide)、氟他胺(flutamide)及甲地孕酮(megestrol))、伊馬替尼(imatinib)、阿德力黴素(adriamycin)、地塞米松(dexamethasone)及環磷醯胺。關於最新癌症療法之更全面論述；參見<http://www.nci.nih.gov/>，<http://www.fda.gov/cder/cancer/druglistframe.htm>上FDA批准之腫瘤學藥物之清單，及The Merck Manual, 第十七版 1999，其全部內容以引用的方式併入本文中。

在另一實施例中，本文中提供之方法包含投與本文中提供之化

合物，例如式I或XXI之化合物，或其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或兩種以上非對映異構體之混合物或同位素變異體，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥，以及投與一或多種選自以下之化學治療劑及/或療法：烷基化劑(例如順鉑、卡鉑)；抗代謝物(例如甲胺喋呤及5-FU)；抗腫瘤抗生素(例如阿黴素(adriamycin)及博萊黴素)；抗腫瘤蔬菜生物鹼(例如紫杉醇及依託泊苷)；抗腫瘤激素(例如地塞米松及他莫昔芬)；抗腫瘤免疫藥劑(例如干擾素 α 、 β 及 γ)；放射療法；及手術。在某些實施例中，在投與本文中提供之化合物之前、期間或之後投與個體一或多種化學治療劑及/或療法。

此類其他藥劑或藥物可藉由其常用途徑及量與本文中提供之化合物(例如式I或XXI之化合物)，或其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或兩種以上非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥同時或依序投與。當本文中提供之化合物與一或多種其他藥物同時使用時，可使用(但非必需)含有除本文中提供之化合物以外的此類其他藥物之醫藥組合物。因此，本文中提供之醫藥組合物包括除本文中提供之化合物以外亦含有一或多種其他活性成分或治療劑之組合物。

本文中提供之化合物與第二活性成分之重量比可變化，且將視各成分之有效劑量而定。通常，將使用各成分之有效劑量。因此，舉例而言，當本文中提供之化合物與NSAID組合時，化合物與NSAID之重量比可在約1,000:1至約1:1,000，或約200:1至約1:200範圍內。本文中提供之化合物與其他活性成分之組合通常亦將在前述範圍內，但在各種情況下，應使用各活性成分之有效劑量。

本文中提供之化合物亦可使用熟習此項技術者熟知之封裝材料以製品形式提供。參見例如美國專利第5,323,907號；第5,052,558號；及第5,033,252號。醫藥封裝材料之實例包括(但不限於)泡殼包

裝、瓶子、管、吸入器、泵、袋、小瓶、容器、注射器及適合於所選擇的調配物及預期投藥及治療模式之任何封裝材料。

本文亦提供當醫學從業者使用時可簡化向個體投與適量活性成分的套組。在某些實施例中，本文中提供之套組包括本文中提供之化合物之容器及劑型，例如式I或XXI之化合物，或其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或兩種以上非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥。

在某些實施例中，套組包括容器，其包含本文中提供之化合物之劑型，例如式I或XXI之化合物，或其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或兩種以上非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥；容器中包含一或多種本文中所描述之其他治療劑。

本文中提供之套組可進一步包括用於投與活性成分之裝置。此類裝置之實例包括(但不限於)注射器、無針注射器滴液袋、貼片及吸入器。本文中提供之套組亦可包括用於投與活性成分之保險套。

本文中提供之套組可進一步包括可用於投與一或多種活性成分之醫藥學上可接受之媒劑。舉例而言，若活性成分以必須經復原以用於非經腸投藥之固體形式提供，則套組可包含適合媒劑之密封容器，其中活性成分可溶解以形成適用於非經腸投藥之不含微粒的無菌溶液。醫藥學上可接受之媒劑之實例包括(但不限於)：水性媒劑，包括(但不限於)注射用水USP、氯化鈉注射液、林格氏注射液、右旋糖注射液、右旋糖及氯化鈉注射液，及乳酸林格氏注射液；水可混溶性媒劑，包括(但不限於)乙醇、聚乙二醇及聚丙二醇；及非水性媒劑，包括(但不限於)玉米油、棉籽油、花生油、芝麻油、油酸乙酯、十四烷酸異丙酯及苯甲酸苯甲酯。

將由以下非限制性實例進一步理解本發明。

實例

如本文所使用，無論是否具體地定義特定縮寫，此等方法、方案及實例中所使用之符號及慣例皆與當代科學文獻(例如美國化學會志(Journal of the American Chemical Society)或生物化學雜誌(Journal of Biological Chemistry))中所使用一致。具體而言但非限制性，實例及整個本說明書中可使用以下縮寫：g (公克)；mg (毫克)；mL (毫升)； μ L (微升)；L (公升)；mM (毫莫耳)； μ M (微莫耳)；Hz (赫茲)；MHz (兆赫茲)；mmol (毫莫耳)；eq. (當量)；hr或hrs(小時)；min (分鐘)；MS (質譜)；NMR (核磁共振)；ESI (電噴霧電離)；HPLC (高效液相層析或高壓液相層析)；ACN (乙腈)；CDCl₃ (氘化氯仿)；DCM (二氯甲烷)；DMA (*N,N*-二甲基乙醯胺)；DME (二甲氧基乙烷)；DMF (*N,N*-二甲基甲醯胺)；DMSO (二甲基甲醯胺)；DMSO-*d*₆ (氘化二甲基甲醯胺)；EtOAc (乙酸乙酯)；Et₂O (乙醚)；EtOH (乙醇)；MeOH (甲醇)；PE (石油醚)；THF (四氫呋喃)；DIPEA (*N,N*-二異丙基乙胺)；TEA (三乙胺)；TFA (三氟乙酸)；BOP (六氟磷酸苯并三唑-1-基-氧基-參-(二甲胺基)-鎂)；HATU (六氟磷酸2-(7-氮雜-1*H*-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲錄)；TBTU (四氟硼酸*O*-(苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲錄)；DIPC (1,3-二異丙基碳化二亞胺)；Ms₂O (甲磺酸酐)；Me (甲基)；Et (乙基)；*i*Pr (異丙基)；*t*Bu (第三丁基)；Boc (第三丁氧基羰基)；Bn (苯甲基)；Ph (苯基)；Ms (甲磺酸)；及AcO (乙酸)。

使用KINETEXTM逆相管柱(5 μ M XB-C18-100 Å，50×4.6 mm；Phenomenex，00B-4605-E0)，用與作為質量偵測器之Waters micromass ZQ 4000 (MAA050型)及作為UV-可見光偵測器之Waters 2487 UV偶合之Waters HPLC 2790進行HPLC-MS分析。移動相為溶離劑A (水，0.05% TFA)及溶離劑B (CH₃OH，0.05% TFA)。HPLC以1 mL/min藉由10% B至90% B之線性梯度進行8分鐘，接著以90% B等度

進行2分鐘，總進行時間為10分鐘。

對於所有以下實例，可使用熟習此項技術者已知之標準處理及純化方法。除非另有指示，否則所有溫度皆以℃(攝氏度)表示。除非另外說明，否則所有反應在室溫下進行。本文中之合成方法意欲經由特定實例之用途例示可適用的化學方法且不指示本發明之範疇。

實例1A

細胞增殖分析法

使用細胞增殖分析法測定測試化合物之生物活性。使用A431人類表皮樣癌細胞(ATCC)及人類表皮角質細胞、新生或HEKn細胞(ATCC)測定針對野生型ERBB1之活性。使用HCC827人類NSCLC腺癌細胞(ATCC)(其在外顯子19中具有E746-A759之缺失)測定針對突變型ERBB1之活性。使用H1975人類NSCLC腺癌細胞(ATCC)(其具有順應L858R突變之T790M突變)測定針對抗藥性突變型ERBB1之活性。

A431細胞在補充有10%FBS (Lonza)、1%青黴素-鏈黴素及2 mM麩醯胺酸(Invitrogen)之DMEM (Invitrogen)中生長。HEKn細胞在補充有HKGS (Invitrogen)之EPILIFE® (Invitrogen)中生長。HCC827及H1975在補充有10%FBS (Lonza)、1%青黴素-鏈黴素及2 mM麩醯胺酸(Invitrogen)之RPMI1640中培養。細胞在潮濕細胞培養箱中於37及5%CO₂下保持及繁殖。保藏來自上一代之細胞之等分試樣以用於液氮儲存。細胞之冷凍小瓶在37℃水浴下解凍。將細胞旋轉以移除冷凍培養基。新復活之冷凍細胞在培養物中適應10天，隨後用於化合物測試。用於分析法之細胞不超過20次繼代培養或在培養物中不超過3個月。

測試化合物溶解於二甲基甲醯胺(DMSO)中且在測試之前在-20℃下儲存。對於細胞增殖分析法，細胞在96孔板(Costar, 3917)中以不同數目接種：A431細胞以2,000個細胞/孔接種，HEKn、HCC827及H1975以1,000個細胞/孔接種。細胞置放於培養箱中隔夜。第二天，

向細胞添加含測試化合物之DMSO且重新置放於培養箱中保持72小時。同時，藉由ENERCOUNTER[®] (Codex BioSolutions)量測化合物處理之時間0 (T0)時的細胞數目。在化合物處理結束時，藉由EnerCount再次量測細胞數目作為T72值。由0.1% DMSO處理來記錄未經處理之對照物(Ctrl)之細胞數目。藉由式: $(1-(T72-T0)/(Ctrl-T0)) \times 100$ 計算測試化合物之生長抑制百分比。使用GraphPad Prism，使用非線性S形曲線擬合由10點劑量反應生長抑制測定GI₅₀，即抑制細胞生長達50%之化合物濃度。

結果概述於表1及2中，其中A表示不超過500 nM之值，B表示超過500 nM但不超過1 μM之值，C表示超過1 μM但不超過5 μM之值，且D表示超過5 μM之值；且其中A'表示超過10之比率，B'表示不超過10但不小於5之比率，C'表示不超過5但不小於2之比率，且D'表示不超過2之比率。

表1. 細胞增殖之抑制

化合物	GI ₅₀			
	HCC827	H1975	HEKn	A431
A1	A	A	C	A
A2	A	A	D	B
A3	A	A	C	D
A4	A	A	C	C
A5	A	A	C	C
埃羅替尼	7.0	4381	2200	
阿法替尼	1.0	120	21	1.4
CO-1686	32	109	2500	

表2. 選擇性

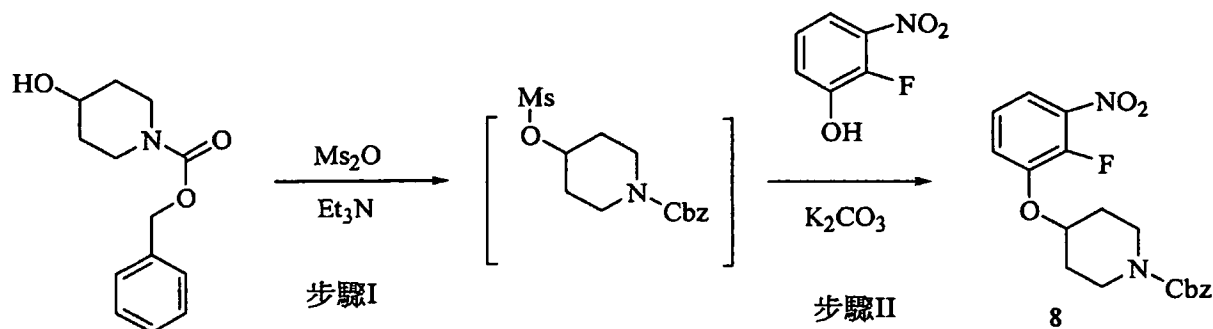
化合物	比率(野生型ERBB1/突變型ERBB1)			
	HEKn/HCC827	A431/HCC827	HEKn/H1975	A431/H1975
A1	A'	A'	A'	A'
A2	A'	A'	A'	B'
A3	A'	A'	A'	B'
A4	A'	A'	C'	C'
A5	A'	A'	A'	C'
埃羅替尼	A'		D'	
阿法替尼	A'	D'	D'	D'
CO-1686	A'		A'	

實例 1

合成4-(2-氟-3-硝基苯氧基)哌啶-1-甲酸苯甲酯**8**

4-(2-氟-3-硝基苯氧基)哌啶-1-甲酸苯甲酯**8**之合成展示於流程1中。

流程 1



步驟I: 無水4-羥基哌啶-1-甲酸苯甲酯(50 mmol, 11.8 g)在 0°C 下溶解於無水DCM(100 mL)中。添加甲磺酸酐(50 mmol, 8.74 g)，接著添加三乙胺(62.5 mmol, 8.70 mL)。在室溫下攪拌反應物30分鐘。去除DCM。所得殘餘物在高度真空下乾燥5分鐘，得到4-((甲磺醯基)氧基)哌啶-1-甲酸苯甲酯**8**，其未經進一步處理即直接用於下一步驟中。

步驟II: 向2-氟-3-硝基苯酚(25 mmol, 4.33 g)及 K_2CO_3 (100 mmol, 13.8 g)於DMF (50 mL)中之懸浮液中添加含4-((甲磺醯基)氧基)哌啶-1-甲酸苯甲酯(估計25 mmol)之DMF (25 mL)。在 80°C 下加熱及攪拌反應物4小時，接著添加另一當量之含4-((甲磺醯基)氧基)-哌啶-1-甲酸苯甲酯(估計25 mmol)之DMF (25 mL)。在 70°C 下攪拌混合物隔夜。在減壓下去除DMF。所得殘餘物用250 mL EtOAc稀釋。EtOAc溶液用飽和 NaHCO_3 (40 mL)、水(40 mL)及鹽水(40 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥且濃縮。所得殘餘物經歷矽膠層析純化(0-40%EtOAc)，得到呈淡褐色發泡體狀之4-(2-氟-3-硝基苯氧基)哌啶-1-甲酸苯甲酯**8**(40%產率, 3.8 g)。

實例 2

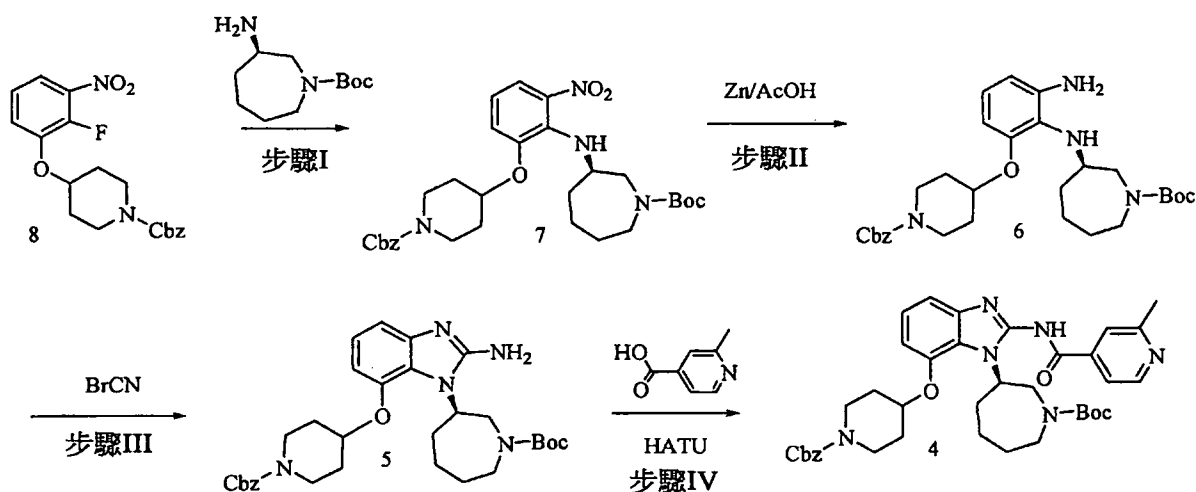
合成(R)-3-(7-((1-((苯甲氧基)羰基)哌啶-4-基)氧基)-2-(2-甲基異菸鹼鹽

胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)氮雜環庚烷-1-甲酸第三丁酯**4**

(*R*)-3-(7-((1-((苯甲氧基)羰基)哌啶-4-基)氧基)-2-(2-甲基異菸鹼醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)氮雜環庚烷-1-甲酸第三丁酯**4**之合成展示於流程2中。

步驟I：向含4-(2-氟-3-硝基苯氧基)哌啶-1-甲酸苯甲酯**8** (10.1 mmol, 3.80 g)之DMF (20 mL)中添加DIPEA (11.1 mmol, 1.94 mL)及(*R*)-3-胺基氮雜環庚烷-1-甲酸第三丁酯(10.1 mmol, 2.16 g)。反應物在100°C下攪拌4小時，接著溶解於150 mL EtOAc中，用水(20 mL)、0.1 N鹽酸水溶液(20 mL)、鹽水(20 mL)、飽和NaHCO₃ (30 mL)及水洗滌，且經Na₂SO₄乾燥。接著，在減壓下去除溶劑。藉由矽膠急驟層析(含25%至40%EtOAc之己烷)純化所得殘餘物，得到呈黃色固體狀之(*R*)-3-((2-((1-((苯甲氧基)羰基)哌啶-4-基)氧基)-6-硝基苯基)胺基)氮雜環庚烷-1-甲酸第三丁酯**7** (57.9%產率, 3.3 g)。

流程2



步驟II：在0°C下在氮氣下向(*R*)-3-((2-((1-((苯甲氧基)羰基)-哌啶-4-基)氧基)-6-硝基苯基)胺基)氮雜環庚烷-1-甲酸第三丁酯**7** (3.30 g, 5.80 mmol)於乙酸(20 mL)中之混合物中分批添加鋅粉末(5.57 g, 87 mmol)。在25°C下攪拌反應物20分鐘。接著過濾反應物且濾餅用DCM洗滌。自合併之有機溶液去除溶劑。所得殘餘物在16 mL 0.2 N NaOH

水溶液(130 mL)中攪拌3分鐘，且接著用EtOAc (200 mL×3)萃取。合併之有機相用酒石酸鈉鉀溶液(1 g於30 mL水中)及鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且濃縮。所得殘餘物未經進一步純化即直接用於下一反應步驟中，該殘餘物含有(R)-3-((2-胺基-6-((1-((苯甲氧基)羰基)哌啶-4-基)氧基)苯基)胺基)氮雜環庚烷-1-甲酸第三丁酯**6**。

步驟III：在密封試管中，(R)-3-((2-胺基-6-((1-((苯甲氧基)羰基)哌啶-4-基)氧基)苯基)胺基)氮雜環庚烷-1-甲酸第三丁酯**6** (3.12 g, 5.8 mmol)及溴化氰(9.7 mmol, 3.2 mL 3 M DCM溶液)溶解於MeOH (30 mL)及水(10 mL)中之混合物在52℃下攪拌2.5小時。去除溶劑且所得殘餘物用飽和碳酸鈉溶液鹼化。接著反應物用EtOAc (80 mL×3)萃取。合併之有機層用鹽水及水洗滌，經硫酸鈉乾燥且蒸發至乾燥。所得殘餘物藉由矽膠層析(Et₃N/EtOAc, 5至20%)純化，得到呈塔尼什粉末(tanish powder)狀之(R)-3-(2-胺基-7-((1-((苯甲氧基)羰基)哌啶-4-基)氧基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)氮雜環庚烷-1-甲酸第三丁酯**5** (76%產率, 2.50 g)。

步驟IV：2-甲基異菸鹼酸(0.392 g, 2.858 mmol)及HATU (1.09 g, 2.858 mmol)溶解於DCM/DMF混合物(共10 mL, 1:1)中。添加DIPEA (0.671 mL, 4.083 mmol)且攪拌反應物10分鐘，隨後添加至(R)-3-(2-胺基-7-((1-((苯甲氧基)羰基)哌啶-4-基)氧基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)氮雜環庚烷-1-甲酸第三丁酯(1.15 g, 2.04 mmol)於DCM/DMF (10 mL, 1:1)中之溶液中。在攪拌一小時之後，自反應物去除溶劑。殘餘物溶解於EtOAc (200 mL)中。有機溶液用NaOH水溶液(1 N, 40 mL×3)、鹽水(40 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥且濃縮。藉由矽膠管柱(含0-2%甲醇之DCM)純化所得殘餘物，得到1.2 g (86%)(R)-3-(7-((1-((苯甲氧基)羰基)哌啶-4-基)氧基)-2-(2-甲基異菸鹼鹽胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)氮雜環庚烷-1-甲酸第三丁酯**4**。

實例3

合成(*R*)-3-(7-((1-乙基哌啶-4-基)氧基)-2-(2-甲基異菸鹼醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)氮雜環庚烷-1-甲酸第三丁酯**2**及(*R*)-3-(7-((1-乙醯基哌啶-4-基)氧基)-2-(2-甲基異菸鹼醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)氮雜環庚烷-1-甲酸第三丁酯**2'**

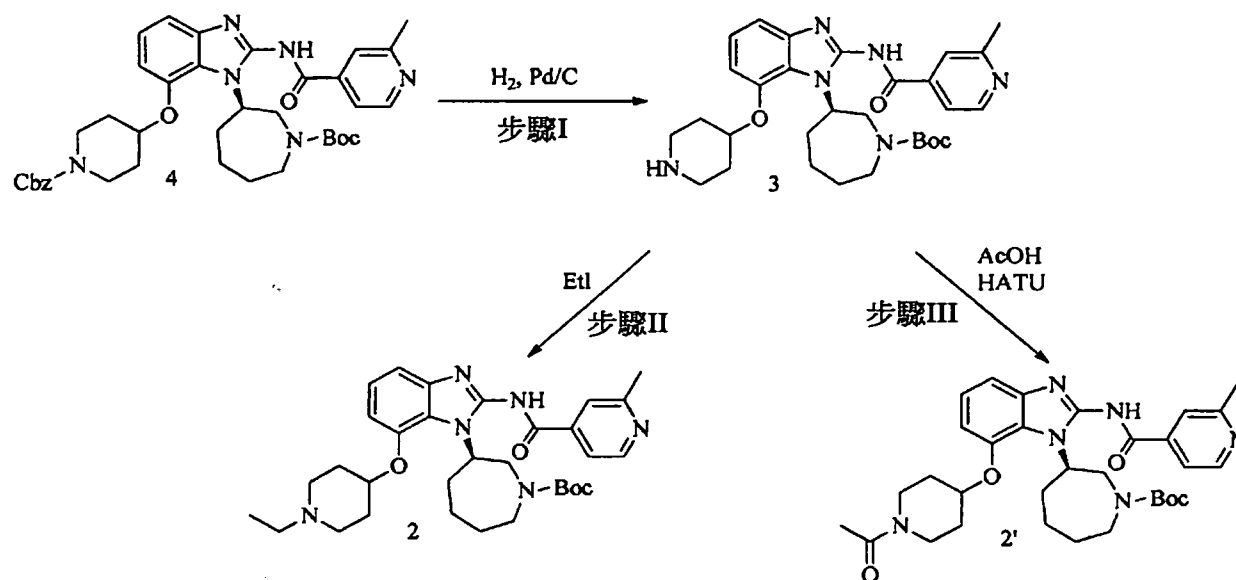
(*R*)-3-(7-((1-乙基哌啶-4-基)氧基)-2-(2-甲基異菸鹼醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)氮雜環庚烷-1-甲酸第三丁酯**2**及(*R*)-3-(7-((1-乙醯基哌啶-4-基)氧基)-2-(2-甲基異菸鹼醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)氮雜環庚烷-1-甲酸第三丁酯**2'**之合成展示於流程3中。

步驟I：(*R*)-3-(7-((1-((苯甲氧基)羰基)哌啶-4-基)氧基)-2-(2-甲基異菸鹼醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)氮雜環庚烷-1-甲酸第三丁酯**4** (1.2 g, 1.757 mmol)及Pd/C(0.1 g, 10%鈀/碳)在EtOAc/甲醇混合物(1:1, 20 mL)中於氫氣氛圍下攪拌3小時。反應物經由矽藻土過濾且濃縮濾液得到(*R*)-3-(2-(2-甲基異菸鹼醯胺基)-7-(哌啶-4-基氧基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)氮雜環庚烷-1-甲酸第三丁酯**3** (78%產率, 0.96 g)。

步驟II：乙基碘化物(30.66 μ L)溶解於1 mL DMA中且將0.1 mL此溶液添加至(*R*)-3-(2-(2-甲基異菸鹼醯胺基)-7-(哌啶-4-基氧基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)氮雜環庚烷-1-甲酸第三丁酯**3** (20 mg, 0.0365 mmol)及Na₂CO₃ (6.8 mg, 0.064 mmol)於1 mL DMA中之懸浮液中。反應物在室溫下攪拌2天，經由矽藻土過濾，且用乙醇洗滌。接著自濾液去除溶劑，得到(*R*)-3-(7-((1-乙基哌啶-4-基)氧基)-2-(2-甲基異菸鹼醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)氮雜環庚烷-1-甲酸第三丁酯**2** (21 mg)。LC/MS展示0.43分鐘之滯留時間(HPLC管柱：2.1×30 mm, 1.7 μ m c18；溶離劑：具有5 mM HCl之含1-99% ACN之水；1分鐘運行時間；溶劑流動速率：12 mL/min)及校正質量(化學式C₃₂H₄₄N₆O₄之M+1計算值為577.34，觀測值為577.6)。化合物未經純化即直接用於下一

反應步驟中。

流程3



步驟III：乙酸(0.185 mmol, 11.1 mg)及HATU (0.185 mmol, 70.3 mg)在DMA (1 mL)中混合，接著添加DIPEA (47.7 mg, 0.37 mmol)。在攪拌五分鐘之後，反應物轉移至(*R*)-3-(2-(2-甲基異菸鹼醯胺基)-7-(哌啶-4-基氧基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)氮雜環庚烷-1-甲酸第三丁酯**3** (94.2 mg, 0.1718 mmol)於DMA (1 mL)中之溶液中。再攪拌反應物1小時，接著過濾，且藉由HPLC (管柱75×30 mm, 5 μ m c18, 具有5 mM HCl之含1-99% ACN之水，質量觸發收集)純化，得到51 mg (*R*)-3-(7-((1-乙醯基哌啶-4-基)氧基)-2-(2-甲基異菸鹼醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)氮雜環庚烷-1-甲酸第三丁酯**2'**。

實例4

合成(*R*)-N-(1-(氮雜環庚烷-3-基)-7-(哌啶-4-基氧基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基異菸鹼醯胺**1''**

(*R*)-N-(1-(氮雜環庚烷-3-基)-7-(哌啶-4-基氧基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基異菸鹼醯胺**1''**之合成展示於流程4中。

流程4



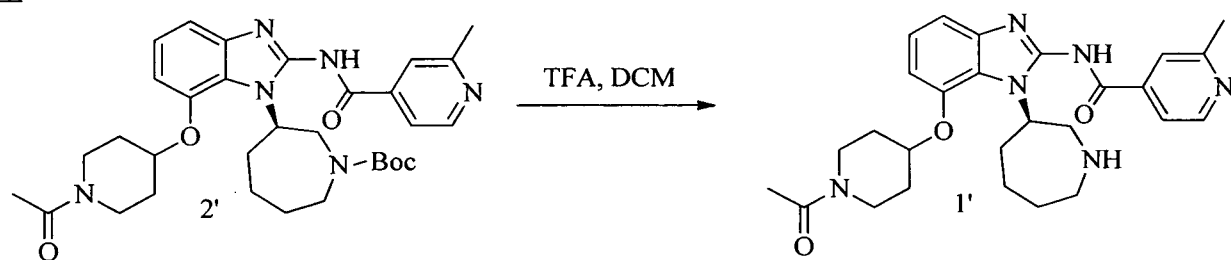
(*R*)-3-(2-(2-甲基異菸鹼醯胺基)-7-(哌啶-4-基氧基)-1*H*-苯并[d]咪唑-1-基)氮雜環庚烷-1-甲酸第三丁酯(50 mg, 0.091 mmol)溶解於1 mL MeOH中。添加4 M HCl之二噁烷溶液(3 mL, 12 mmol)。反應物在室溫下攪拌5小時且接著去除HCl及溶劑。所得殘餘物(*R*)-*N*-(1-(氮雜環庚烷-3-基)-7-((1-乙基哌啶-4-基)氧基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基異菸鹼醯胺之鹽酸鹽未經進一步處理即直接用於下一反應步驟中。

實例5

合成(*R*)-*N*-(7-((1-乙醯基哌啶-4-基)氧基)-1-(氮雜環庚烷-3-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基異菸鹼醯胺**1'**

(*R*)-*N*-(7-((1-乙醯基哌啶-4-基)氧基)-1-(氮雜環庚烷-3-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基異菸鹼醯胺**1'**之合成展示於流程5中。

流程5



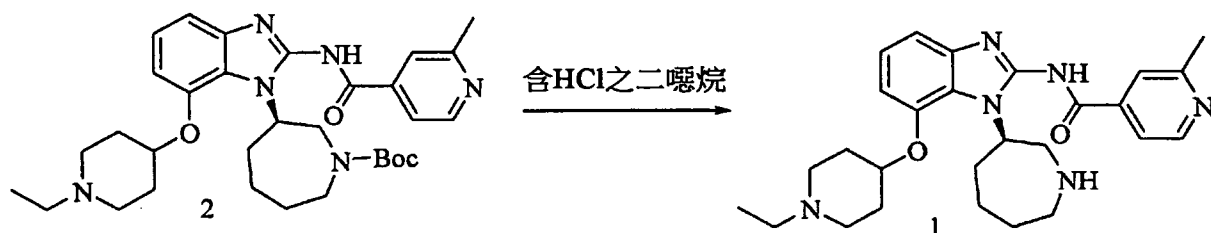
(*R*)-3-(7-((1-乙醯基哌啶-4-基)氧基)-2-(2-甲基異菸鹼醯胺基)-1*H*-苯并[d]咪唑-1-基)氮雜環庚烷-1-甲酸第三丁酯**2'** (51 mg, 0.086 mmol)溶解於DCM中。添加三氟乙酸(0.5 mL)且反應物在室溫下攪拌1小時。去除溶劑。所得殘餘物溶解於150 mL溶劑(1:2體積比率之IPA:DCM)中且用NaHCO₃水溶液(15 mL)、鹽水(20 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮，得到52 mg (*R*)-*N*-(7-((1-乙醯基哌啶-4-基)氧基)-1-(氮雜環庚烷-3-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基異菸鹼醯胺**1'**。

實例6

合成(*R*)-*N*-(1-(氮雜環庚烷-3-基)-7-((1-乙基哌啶-4-基)氧基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基異菸鹼醯胺**1**

(*R*)-*N*-(1-(氮雜環庚烷-3-基)-7-((1-乙基哌啶-4-基)氧基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基異菸鹼醯胺**1**之合成展示於流程6中。

流程6



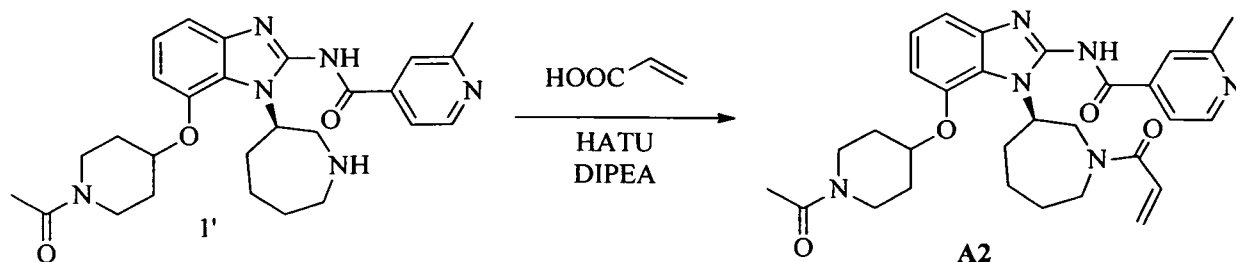
根據化合物**1'**之合成程序，由化合物2製備(*R*)-*N*-(1-(氮雜環庚烷-3-基)-7-((1-乙基哌啶-4-基)氧基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基異菸鹼醯胺**1** (23 mg)之鹽酸鹽。LC/MS展示0.45分鐘之滯留時間(HPLC管柱：2.1×30 mm，1.7 μm c18；溶離劑：具有5 mM HCl之含1-99% ACN之水；1分鐘運行時間；溶劑流動速率：12 mL/min)及校正質量(*M*+1預期值：477.29，觀測值477.6)。

實例7

合成(*R*)-*N*-(7-((1-乙醯基哌啶-4-基)氧基)-1-(1-丙烯醯基氮雜環庚烷-3-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基異菸鹼醯胺**A2**

(*R*)-*N*-(7-((1-乙醯基哌啶-4-基)氧基)-1-(1-丙烯醯基氮雜環庚烷-3-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基異菸鹼醯胺**A2**之合成展示於流程7中。

流程7



丙烯酸(0.127 mmol, 9.1 mg)及HATU (48.4 mg, 0.127 mmol)在DMA (1 mL)中混合, 接著添加DIPEA (0.212 mmol, 27.4 mg)。在攪拌5分鐘之後, 混合物轉移至(*R*)-*N*-(7-((1-乙醯基-哌啶-4-基)氧基)-1-(氮雜環庚烷-3-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基異菸鹼醯胺 **1'** (52 mg, 0.106 mmol)於DMA (1 mL)中之溶液中。再攪拌反應物1小時且接著去除DMA, 直接乾燥裝載至矽膠管柱上, 且用含1-10% MeOH之DCM溶離。分離出33 mg預期產物。LC/MS展示校正質量為 $M+1=545.5$ ($C_{30}H_{36}N_6O_4$ 之計算值為545.28)且 $R_t=0.42$ 分鐘(HPLC管柱: 2.1×30 mm, $1.7 \mu m$ c18; 溶離劑: 具有5 mM HCl之含1-99% ACN之水; 1分鐘運行時間; 溶劑流動速率: 12 mL/min)。 1H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 12.59 (s, 1H), 8.68 (dd, $J = 15.1, 4.7$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 7.88 (dd, $J = 12.1, 5.3$ Hz, 1H), 7.27 - 7.11 (m, 1H), 6.99 (dd, $J = 19.6, 8.1$ Hz, 1H), 6.93 - 6.74 (m, 1H), 6.65 (dt, $J = 16.5, 11.4$ Hz, 1H), 6.53 - 6.21 (m, 1H), 5.83 - 5.64 (m, 1H), 5.55 (q, $J = 10.6, 8.5$ Hz, 1H), 4.81 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 4.63 - 4.33 (m, 2H), 4.04 (t, $J = 15.4$ Hz, 1H), 3.91 (h, $J = 8.6, 7.8$ Hz, 2H), 3.85 - 3.59 (m, 3H), 3.59 - 3.10 (m, 5H), 2.69 (d, $J = 3.7$ Hz, 5H), 2.35 - 1.68 (m, 13H), 1.37 (t, $J = 13.0$ Hz, 1H)。

實例8

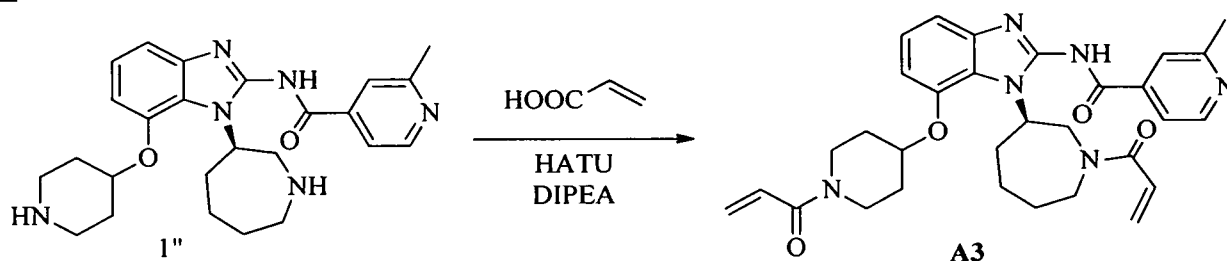
合成(*R*)-*N*-(1-(1-丙烯醯基氮雜環庚烷-3-基)-7-((1-丙烯醯基哌啶-4-基)氧基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基異菸鹼醯胺 **A3**

(*R*)-*N*-(1-(1-丙烯醯基氮雜環庚烷-3-基)-7-((1-丙烯醯基哌啶-4-基)氧基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基異菸鹼醯胺 **A3**之合成展示於流程8中。

丙烯酸(0.2 mmol, 14.4 mg)及HATU (76.1 mg, 0.20 mmol)在DMA (1 mL)中混合, 接著添加DIPEA (0.575 mmol, 74.2 mg)。在攪

拌5分鐘之後，混合物轉移至(*R*)-*N*-(1-(氮雜環庚烷-3-基)-7-(哌啶-4-基氧基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基異菸鹼醯胺(0.091 mmol)於DMA (1 mL)中之溶液中。再攪拌反應物1小時且接著去除DMA，直接乾燥裝載至矽膠管柱上，且用含1-10% MeOH之DCM溶離。分離出17 mg預期產物。LC/MS展示校正質量為 $M+1=557.5$ ($C_{31}H_{36}N_6O_4$ 之計算值為557.28)且 $R_t=0.45$ 分鐘(HPLC管柱：2.1×30 mm，1.7 μ m c18；溶離劑：具有5 mM HCl之含1-99% ACN之水；1分鐘運行時間；溶劑流動速率：12 mL/min)。 1H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 12.57 (s, 1H), 8.70 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H), 8.66 (dd, $J = 4.4, 1.4$ Hz, 1H), 8.31 (dd, $J = 8.4, 1.4$ Hz, 1H), 8.10 - 7.91 (m, 1H), 7.33 (dd, $J = 8.4, 4.4$ Hz, 1H), 7.27 - 7.15 (m, 1H), 7.03 (m, 0.3H), 6.99 (d, $J = 8.0$ Hz, 0.7H), 6.88 - 6.82 (m, 0.3H), 6.78 (d, $J = 8.4$ Hz, 0.7H), 6.69 - 6.58 (m, 1H), 6.47 - 6.19 (m, 1H), 5.84 - 5.63 (m, 2H), 5.62 - 5.45 (m, 1H), 4.80 (br s, 1H), 4.60 - 4.33 (m, 1H), 4.29 - 3.29 (m, 7H), 3.18 (q, $J = 7.4$ Hz, 1H), 2.75 (s, 2.1H), 2.73 (, 0.9 H), 1.57 - 1.09 (m, 7H)。

流程8



實例9

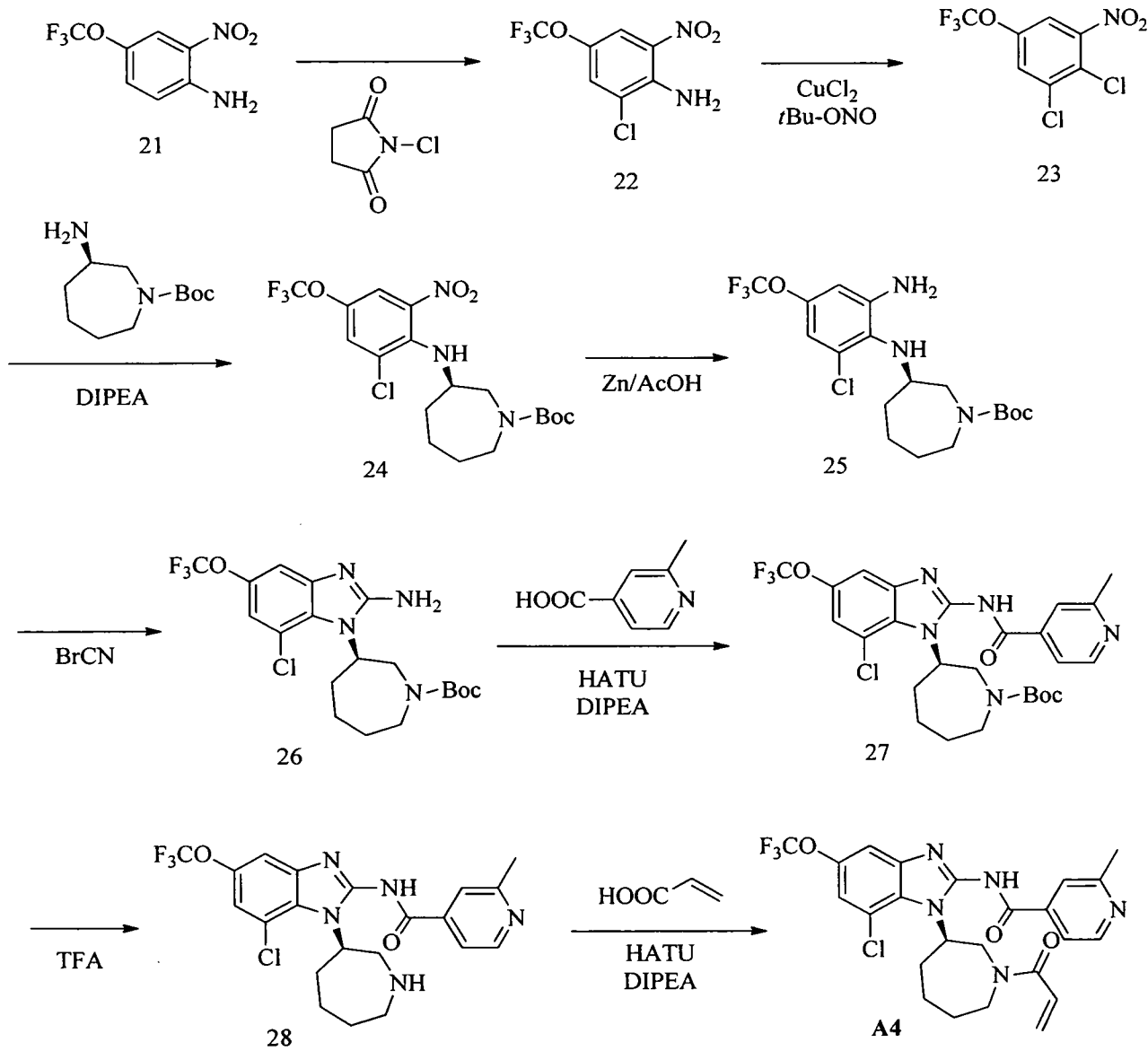
合成(*R*)-*N*-(1-(1-丙烯醯基氮雜環庚烷-3-基)-7-氯-5-(三氟甲氧基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基異菸鹼醯胺 **A4**

(*R*)-*N*-(1-(1-丙烯醯基氮雜環庚烷-3-基)-7-氯-5-(三氟甲氧基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基異菸鹼醯胺 **A4**之合成展示於流程9中。

2-硝基-4-三氟甲氧基-苯胺 **21** (40.0 g, 0.180 mol)及*N*-氯丁二醯

亞胺(30.0 g, 0.225 mol)於ACN (300 mL)中之溶液在70℃下加熱4小時。接著混合物冷卻至室溫且用飽和NH₄Cl溶液(600 mL)及乙酸乙酯(600 mL)稀釋。有機層用水(200 mL)洗滌且經Na₂SO₄乾燥。在減壓下蒸發溶劑，得到暗橙色固體，其與己烷一起研磨得到呈橙色固體狀之2-氯-6-硝基-4-(三氟甲氧基)-苯胺22 (50%產率，23.0 g)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.03 (dq, *J* = 2.7, 0.9 Hz, 1H), 7.52 - 7.46 (m, 1H), 6.60 (s, 2H)。

流程9



在61℃下，向氯化銅(II) (12.6 g, 93.5 mmol)及亞硝酸第三丁酯 (13.9 mL, 117 mmol)於無水ACN(100 mL)中之懸浮液中逐滴添加2-氯

-6-硝基-4-(三氟甲氧基)苯胺**22** (20.0 g, 78.0 mmol)於乙腈(100 mL)中之溶液。在添加之後，混合物在61℃下攪拌1小時。移除溶劑，且殘餘物用4 N HCl (350 mL)處理且用EtOAc (150 mL×3)萃取。合併萃取物，經Na₂SO₄乾燥，且藉由矽膠層析(己烷:EtOAc為20:1至10:1)純化，得到呈橙色油狀之化合物**23** (67%產率，14.5 g)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) 7.61 (dq, *J* = 1.7, 0.8 Hz, 1H), 7.60 (dq, *J* = 2.7, 0.9 Hz, 1H)。

根據實例2之步驟I中之程序製備化合物**24**。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.98 - 7.77 (m, 1H), 7.46 (d, *J* = 21.0 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 9.6 Hz, 0.5H), 6.61 (d, *J* = 10.3 Hz, 0.5H), 4.28 (m, 0.5H), 4.08 (br s, 0.5H), 3.85 - 3.42 (m, 2.7H), 3.26-3.00 (m, 1.3H), 2.01-1.76 (m, 1.7H), 1.78 - 1.59 (m, 2.8H), 1.54-1.30 (m, 1.54H), 1.45 (s, 5.3H), 1.39 (s, 3.7H)。

根據實例2之步驟II中之程序製備化合物**25**。

根據實例2之步驟III中之程序製備化合物**26**。標題化合物之MS計算值(*M*+1⁺)為449.15；觀測值為449.4，且HPLC滯留時間為0.59分鐘。

根據實例2之步驟IV中之程序製備化合物**27**。

根據實例5中之程序製備化合物**28**。

根據實例7或8中之程序製備(*R*)-*N*-(1-(1-丙烯醯基氮雜環庚烷-3-基)-7-氯-5-(三氟甲氧基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基異菸鹼醯胺**A4**。C₂₄H₂₃ClF₃N₅O₃ (*M*+H⁺)之MS觀測值：522.3；HPLC滯留時間：0.55分鐘。¹H NMR (400 MHz, 乙腈-*d*₃) δ 12.65 (s, 1H), 8.62 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.49-8.42 (m, 1H), 8.40-8.33 (m, 1H), 7.60-7.49 (m, 1H), 7.38-7.28 (m, 1H), 6.78 (ddd, *J* = 16.7, 13.2, 10.4 Hz, 1H), 6.27 (ddd, *J* = 16.7, 10.0, 2.3 Hz, 1H), 5.78-5.47 (m, 2H), 4.65 (ddd, *J* = 19.1, 14.0, 10.4 Hz, 1H), 4.29-3.89 (m, 2H), 3.84-3.67 (m, 1H), 2.95 (雙單峰，共

3H), 2.73-2.60 (m, 2H), 2.19-2.00 (m, 2H), 1.55-1.46 (m, 2H)。

實例10

合成化合物A1及A5

根據如實例7及8中所描述之程序製備化合物A1及A5。

(*R*)-*N*-(1-(1-丙烯醯基氮雜環庚烷-3-基)-7-((1-乙基哌啶-4-基)氧基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基異菸鹼醯胺A1： $C_{30}H_{38}N_6O_3$ ($M+H^+$)之MS觀測值：531.4；HPLC滯留時間：0.33分鐘。

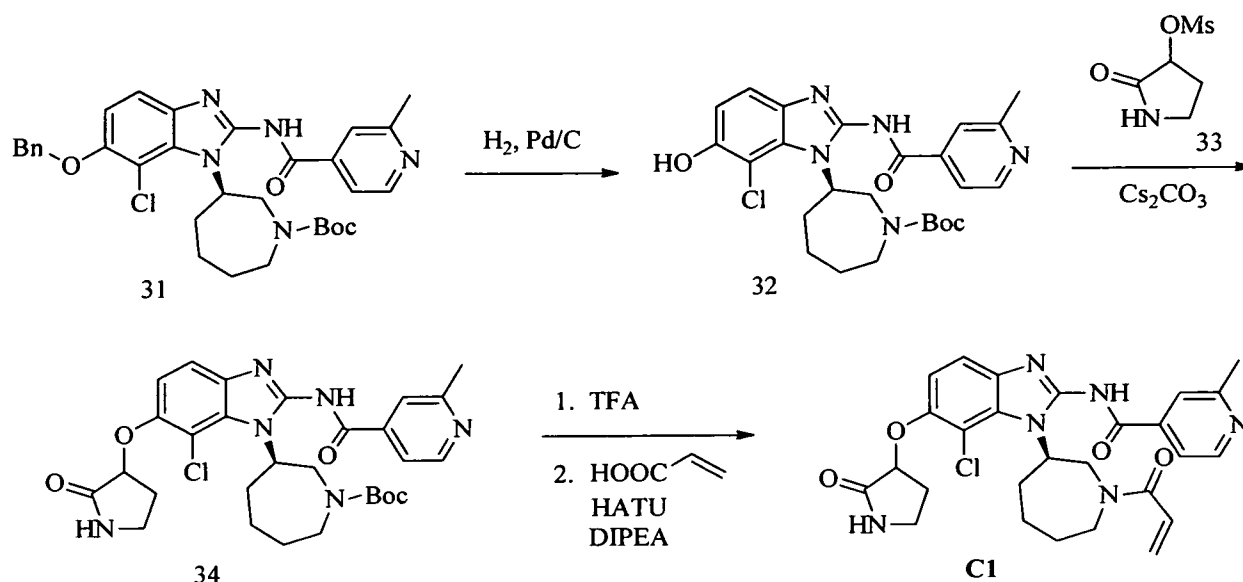
(*R,E*)-*N*-(7-氯-1-(1-(4-(二甲基胺基)丁-2-烯醯基)氮雜環庚烷-3-基)-5-(三氟甲氧基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基異菸鹼醯胺A5： $C_{27}H_{30}ClF_3N_6O_3$ ($M+H^+$)之MS觀測值：579.3；HPLC滯留時間：0.44分鐘。 1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 8.85 (dd, $J = 6.1, 2.0$ Hz, 1H), 8.56-8.43 (m, 2H), 7.60-7.51 (m, 1H), 7.43-7.35 (m, 1H), 7.12-6.99 (m, 1H), 6.80 (dtd, $J = 14.8, 7.2, 3.2$ Hz, 1H), 5.78-5.51 (m, 1H), 4.79-4.68 (m, 1H), 4.38-4.15 (m, 2H), 4.02 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.97-3.77 (m, 2H), 2.96及2.91 (雙單峰, 共9H), 2.28-1.94 (m, 5H), 1.59-1.46 (m, 1H)。

實例11

合成*N*-(1-((*R*)-1-丙烯醯基氮雜環庚烷-3-基)-7-氯-6-((2-側氧基吡咯啶-3-基)氧基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基異菸鹼醯胺C1

N-(1-((*R*)-1-丙烯醯基氮雜環庚烷-3-基)-7-氯-6-((2-側氧基吡咯啶-3-基)氧基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基異菸鹼醯胺C1之合成展示於流程10中。

流程10



步驟I：(*R*)-3-(6-(苯甲氧基)-7-氯-2-(2-甲基異菸鹼醯胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)氮雜環庚烷-1-甲酸第三丁酯**31** (1.1 g)及10% Pd/C (0.194 g)於MeOH (5 mL)中之混合物藉由真空沖洗且接著填充來自氣球之氫氣。反應混合物在氫氣下在室溫下攪拌4小時。催化劑Pd/C經由矽藻土墊過濾且襯墊用MeOH洗滌。濃縮合併之溶液，得到定量產率之化合物**32** (932 mg)。

步驟II：在0℃下向3-羥基-吡咯啉-2-酮(200 mg, 1.97 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液中添加Ms₂O (539 mg, 3.1 mmol)及吡啶(2 mL)。反應混合在0℃下攪拌物20分鐘且接著在室溫下攪拌隔夜。在減壓下濃縮反應混合物。殘餘物溶解於異丙醇/CHCl₃ (1:3; 40 mL)中，用飽和NaHCO₃洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，且在減壓下蒸發至乾燥，得到甲烷磺酸2-側氧基吡咯啉-3-基酯**33** (38%產率, 137 mg)。

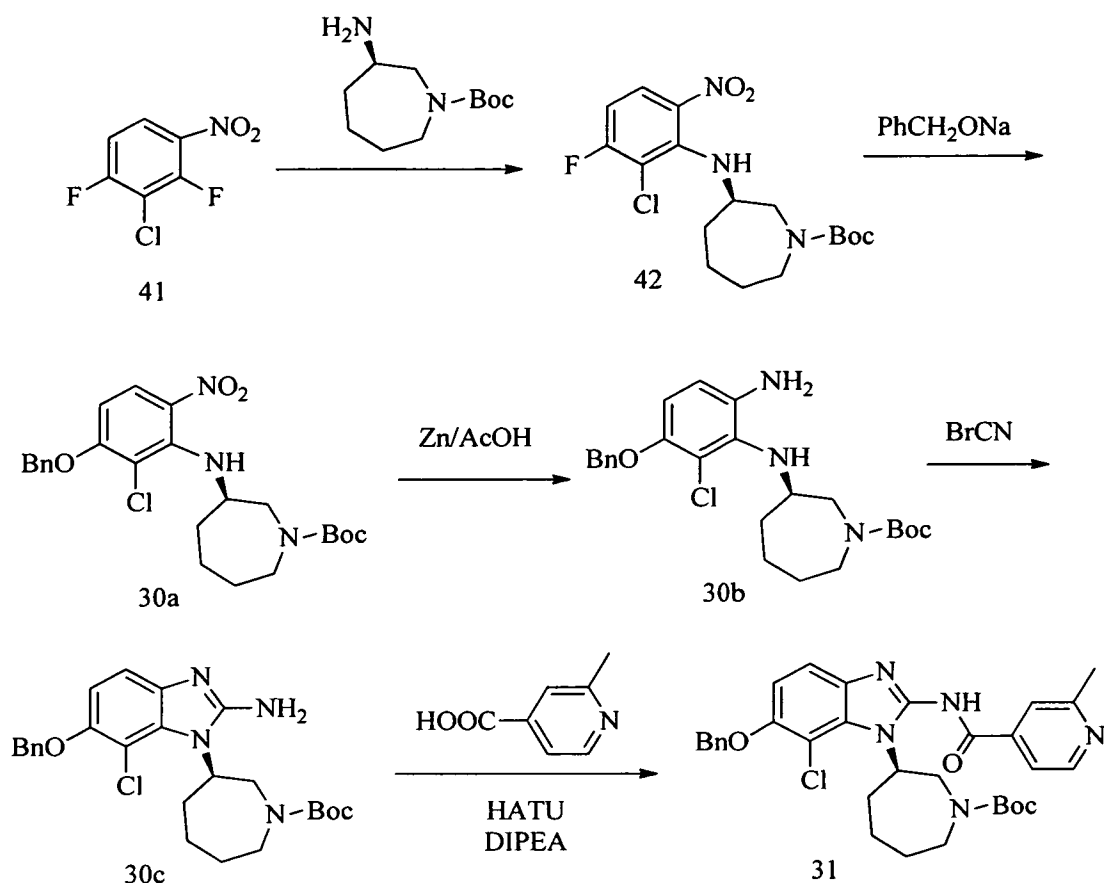
在N₂下向化合物**32** (200 mg, 0.4 mmol)於DMF (2 mL)中之溶液中添加Cs₂CO₃ (98 mg, 0.6 mmol)及化合物**33** (108 mg, 0.6 mmol)。在55℃下攪拌反應混合物隔夜。在混合物冷卻至室溫之後，添加飽和NH₄Cl (10 mL)。反應混合物用異丙醇/CHCl₃ (1:3; 3×30 mL)。萃取有機相用鹽水洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，在減壓下濃縮，且用DCM:MeOH (100:0至90:10)藉由矽膠管柱層析純化，得到(3*R*)-3-(7-氯

-2-(2-甲基異菸鹼醯胺基)-6-((2-側氧基吡咯啉-3-基)氧基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)氮雜環庚烷-1-甲酸第三丁酯**34**。C₂₉H₃₅ClN₆O₅之MS觀測值：583.2 (M+H⁺)；HPLC滯留時間：7.72分鐘。

步驟III：在N₂下在-20℃下向丙烯酸(20.4 mg, 0.28 mmol)於DMA (1 mL)中之溶液中添加HATU (107 mg, 0.28 mmol)及DIPEA (61 mg, 0.47 mmol)。在0℃下攪拌20分鐘之後，將混合物添加至化合物**34** (120 mg, 0.25 mmol)於DMA (1 mL)中之溶液中。在室溫下攪拌2小時之後，反應混合物用異丙醇/CHCl₃ (1:3; 60 mL)稀釋，用1 N NaOH (2×20 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，在減壓下濃縮且用DCM:MeOH (100:0至90:10)藉由矽膠管柱層析法純化，得到*N*-(1-((*R*)-1-丙烯醯基氮雜環庚烷-3-基)-7-氯-6-((2-側氧基吡咯啉-3-基)氧基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基異菸鹼醯胺**C1** (15.5%產率, 20 mg, 最後2個步驟)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 12.7 (bs, 1H), 8.64 (m, 1H), 7.90-7.93 (m, 1H), 7.81-7.84 (m, 1H), 7.34-7.40 (m, 1H), 7.17-7.23 (m, 1H), 6.64 (m, 1H), 6.37-6.43 (m, 1H), 5.96 (s, 1H), 5.67-5.75 (m, 1H), 4.74-4.88 (m, 2H), 4.41-4.58 (m, 1H), 3.83-4.23 (m, 2H), 3.40-3.64 (m, 4H), 1.45-2.79 (m, 10H); C₂₇H₂₉ClN₆O₄之MS觀測值：537.7 (M+H⁺); HPLC滯留時間：4.92分鐘。

根據流程11及實例17製備化合物**31**。

流程11



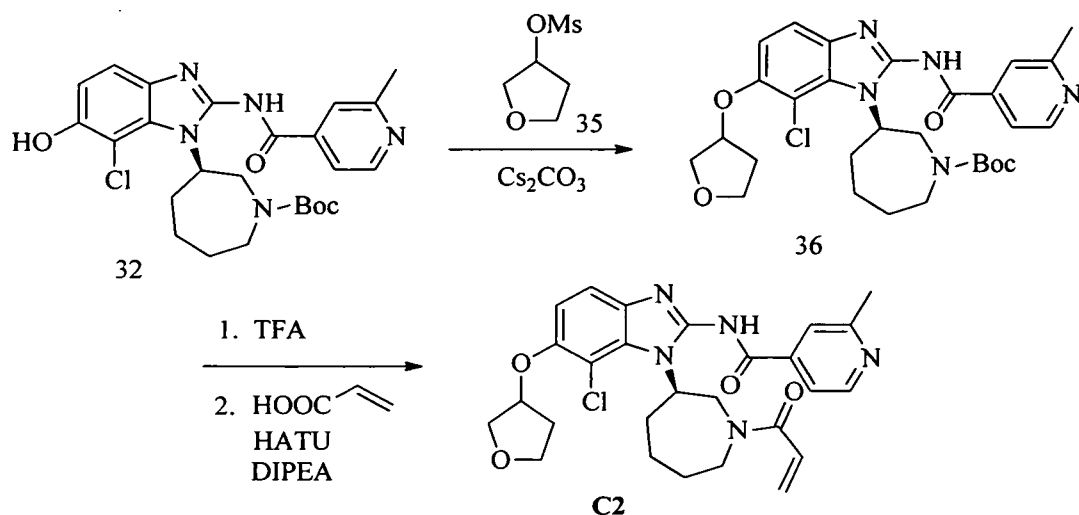
實例 12

合成 *N*-(1-((*R*)-1-丙烯醯基氮雜環庚烷-3-基)-7-氯-6-(((四氫呋喃-3-基)氧基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基異菸鹼醯胺 **C2**

N-(1-((*R*)-1-丙烯醯基氮雜環庚烷-3-基)-7-氯-6-(((四氫呋喃-3-基)氧基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基異菸鹼醯胺 **C2** 之合成展示於流程 12 中。

步驟 I：在 -10°C 下向 3-羥基四氫呋喃 (200 mg, 1.55 mmol) 於 DCM (5 ml) 中之溶液中添加 Ms_2O (539 mg, 3.10 mmol) 及吡啶 (367 mg, 4.65 mmol)。在室溫下攪拌隔夜之後，反應混合物用 DCM (10 mL) 稀釋，用飽和 NaHCO_3 洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下蒸發至乾燥，得到甲烷磺酸四氫呋喃-3-基酯 **35** (89% 產率, 285 mg)。

流程 12



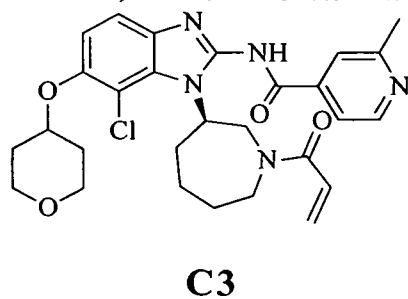
根據如實例11中所描述之程序進行化合物**32**至化合物**36**之轉化。

(3R)-3-(7-氯-2-(2-甲基異菸鹼醯胺基)-6-((四氫呋喃-3-基)氧基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)氮雜環庚烷-1-甲酸第三丁酯**36**：C₂₉H₃₆ClN₅O₅之MS計算值：570.6 (M+H⁺)；HPLC滯留時間：8.39分鐘。

步驟II：根據如實例11中所描述之程序進行化合物**36**至化合物**C2**之轉化。*N*-(1-((*R*)-1-丙烯醯基氮雜環庚烷-3-基)-7-氯-6-(((四氫呋喃-3-基)氧基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基異菸鹼醯胺**C2**：¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 12.7 (m, 1H), 8.64 (m, 1H), 7.90-7.93 (m, 1H), 7.81-7.83 (m, 1H), 7.14-7.21 (m, 1H), 6.60-6.66 (m, 1H), 6.36-6.43 (m, 1H), 5.60-5.88 (m, 2H), 4.96-4.99 (m, 1H), 4.41-4.58 (m, 1H), 3.84-4.08 (m, 6H), 3.42-3.68 (m, 1H), 1.49-2.79 (m, (m, 13H); C₂₇H₃₀ClN₅O₄之MS觀測值：524.1 (M+H⁺); HPLC滯留時間：7.14分鐘。

實例13

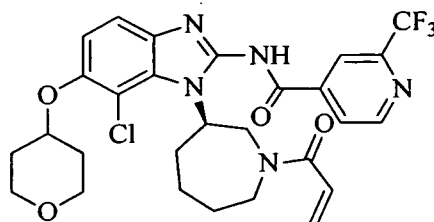
合成(*R*)-*N*-(1-(1-丙烯醯基氮雜環庚烷-3-基)-7-氯-6-((四氫-2H-吡喃-4-基)氧基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基異菸鹼醯胺**C3**



根據如實例12中所描述之程序製備化合物 **C3**。C₂₈H₃₂ClN₅O₄之MS觀測值：538.6 (M+H⁺)；HPLC滯留時間：2.09分鐘。

實例14

合成(*R*)-N-(1-(1-丙烯醯基氮雜環庚烷-3-基)-7-氯-6-((四氫-2H-吡喃-4-基)氧基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(三氟甲基)異菸鹼醯胺 **C4**

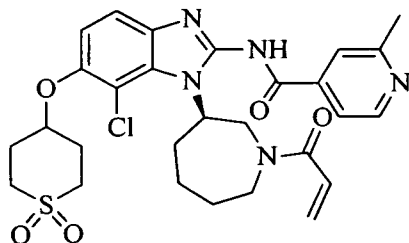


C4

根據如實例12中所描述之程序製備化合物 **C4**。C₂₈H₂₉ClF₃N₅O₄之MS觀測值：592.1 (M+H⁺)；HPLC滯留時間：2.14分鐘。

實例15

合成(*R*)-N-(1-(1-丙烯醯基氮雜環庚烷-3-基)-7-氯-6-((1,1-二氧離子基四氫-2H-硫代吡喃-4-基)氧基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基異菸鹼醯胺 **C5**



C5

根據如實例12中所描述之程序製備化合物 **C5**。C₂₈H₃₂ClN₅O₅S之MS觀測值：586.0 (M+H⁺)；HPLC滯留時間：1.94分鐘。

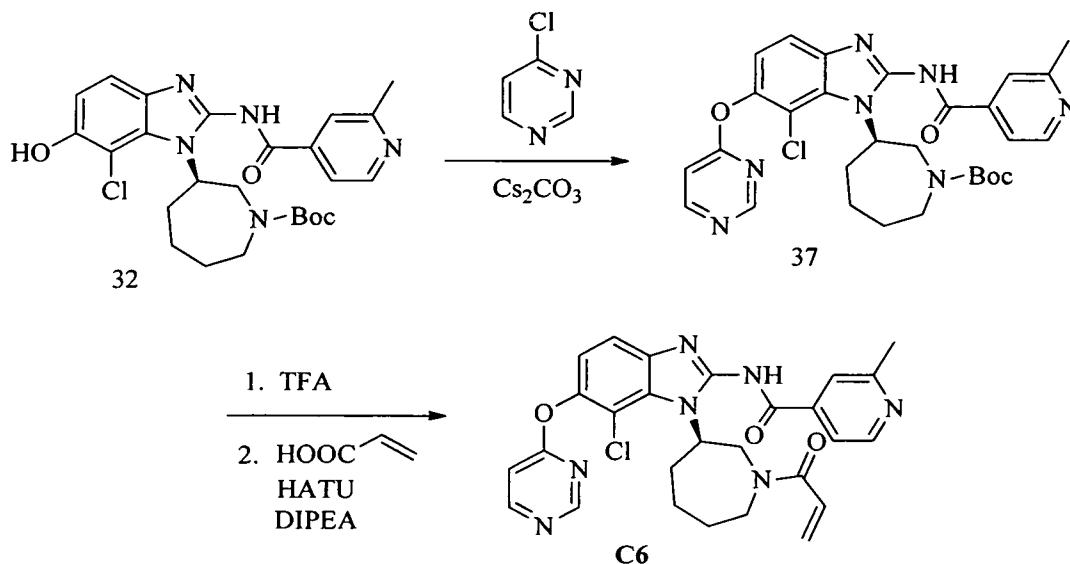
實例16

合成(*R*)-N-(1-(1-丙烯醯基氮雜環庚烷-3-基)-7-氯-6-(嘧啶-4-基氧基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基異菸鹼醯胺 **C6**

(*R*)-N-(1-(1-丙烯醯基氮雜環庚烷-3-基)-7-氯-6-(嘧啶-4-基氧基)-

1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基異菸鹼醯胺 **C6**之合成展示於流程13中。

流程13



步驟I：向化合物**32** (200 mg, 0.4 mmol)於DMF (2 mL)中之溶液中添加 Cs_2CO_3 (99 mg, 0.6 mmol)及2-氯吡嗪(90 mg, 0.6 mmol)。在55°C下攪拌隔夜之後，反應混合物冷卻至室溫且添加飽和 NH_4Cl (10 mL)。混合物用異丙醇/ CHCl_3 (1:3; 3×30 mL)萃取。有機相用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，在減壓下濃縮且使用DCM:MeOH (100:0至90:10)藉由矽膠管柱層析純化，得到化合物**37** (30%產率，70 mg)。HPLC滯留時間：8.15分鐘。

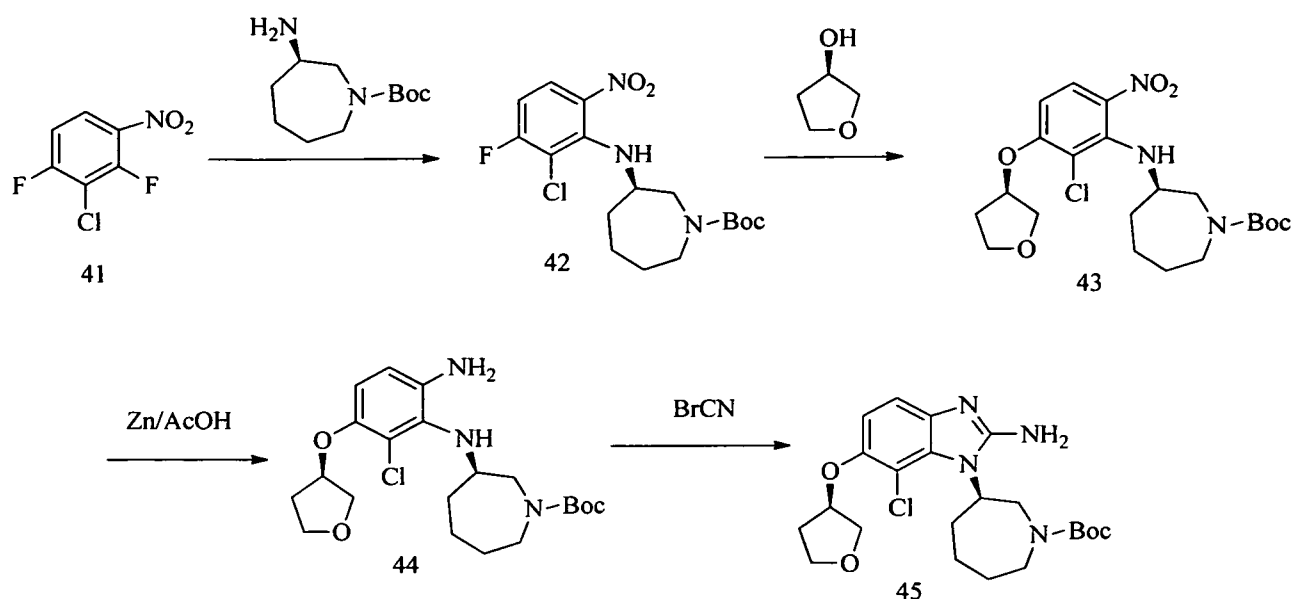
步驟II：根據如實例11中所描述之程序進行化合物**37**至化合物**C6**之轉化。 $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{ClN}_7\text{O}_3$ 之MS觀測值：532.27 ($\text{M}+\text{H}^+$)；HPLC滯留時間：7.01分鐘。

實例17

合成(*R*)-3-(2-胺基-7-氯-6-(((*R*)-四氫呋喃-3-基)氧基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)氮雜環庚烷-1-甲酸第三丁酯**45**

(*R*)-3-(2-胺基-7-氯-6-(((*R*)-四氫呋喃-3-基)氧基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)氮雜環庚烷-1-甲酸第三丁酯**45**之合成展示於流程14中。

流程14



步驟I： 2-氯-1,3-二氟-4-硝基苯**41** (3.29 g, 16.99 mmol)及(*R*)-3-氨基氮雜環庚烷-1-甲酸第三丁酯(4.0 g, 18.69 mmol)於DME (80 mL)中之溶液在85℃下攪拌4小時。反應物用水(100 mL)淬滅，且用EtOAc(3 × 100 mL)萃取。合併有機層且經無水Na₂SO₄乾燥。在減壓下移除溶劑且藉由矽膠急驟層析(溶離劑PE/EtOAc=10:1-5:1)純化殘餘物，得到化合物**42** (85%產率, 5.6 g)。TLC R_f = 0.5 (PE/EtOAc = 5:1, UV 254 nm)。

步驟II： 在0℃下向(*R*)-3-羥基四氫呋喃(1.82 g, 20.63 mmol)於DME (100 mL)之溶液中逐滴添加NaHMDS (10.83 mL, 2 M於THF中, 21.66 mmol)。在0℃下攪拌15分鐘之後，接著在0℃下將混合物逐滴添加至(*R*)-3-((2-氯-3-氟-6-硝基苯基)胺基)氮雜環庚烷-1-甲酸第三丁酯**42** (4.0 g, 10.31 mmol)於DME (50 mL)中之溶液中。在50℃下加熱反應混合物2小時。在混合物冷卻至0℃之後，添加冰水(100 mL)且用EtOAc (3×200 mL)萃取。合併有機層且經無水Na₂SO₄乾燥。在減壓下移除溶劑且藉由矽膠急驟層析(溶離劑PE/EtOAc=10:1-2:1)純化殘餘物，得到(*R*)-3-((2-氯-6-硝基-3-(((*R*)-四氫呋喃-3-基)氧基)苯基)胺基)氮雜環庚烷-1-甲酸第三丁酯**43** (61%產率, 2.88 g)。TLC R_f = 0.35 (PE/EtOAc = 2:1, UV 254 nm)。

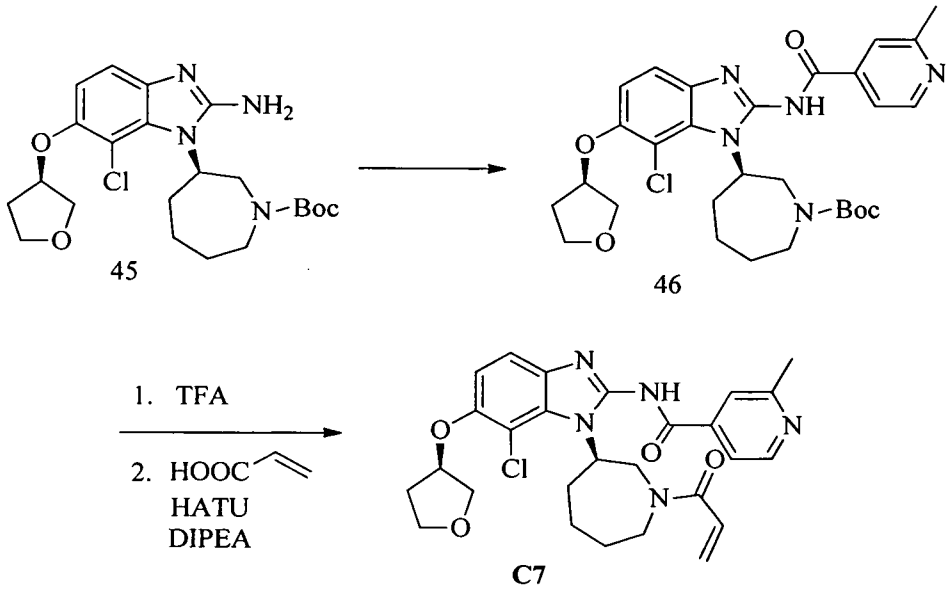
步驟III：根據如實例2及流程2中所描述之程序進行化合物**43**至化合物**45**之轉化。

實例18

合成*N*-(1-((*R*)-1-丙烯醯基氮雜環庚烷-3-基)-7-氯-6-(((*R*)-四氫呋喃-3-基)氧基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基異菸鹼醯胺**C7**

N-(1-((*R*)-1-丙烯醯基氮雜環庚烷-3-基)-7-氯-6-(((*R*)-四氫呋喃-3-基)氧基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基異菸鹼醯胺**C7**之合成展示於流程15中。

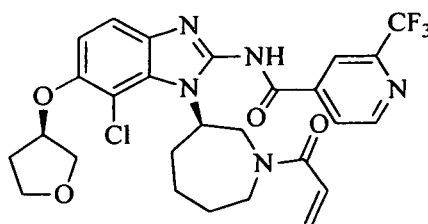
流程15



根據如實例2及流程2中所描述之程序進行化合物**45**至化合物**46**之轉化。根據如實例11中所描述之程序進行化合物**46**至化合物**C7**之轉化。*N*-(1-((*R*)-1-丙烯醯基氮雜環庚烷-3-基)-7-氯-6-(((*R*)-四氫呋喃-3-基)氧基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基異菸鹼醯胺**C7**。 $C_{27}H_{30}ClN_5O_4$ 之MS觀測值：524.6 ($M+H^+$)；HPLC滯留時間：2.14分鐘。

實例19

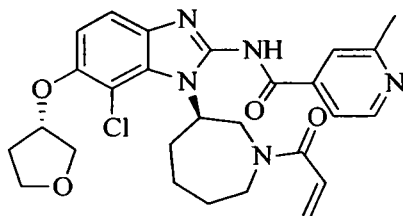
合成*N*-(1-((*R*)-1-丙烯醯基氮雜環庚烷-3-基)-7-氯-6-(((*R*)-四氫呋喃-3-基)氧基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(三氟甲基)異菸鹼醯胺**C8**

**C8**

根據如實例18中所描述之程序合成*N*-(1-((*R*)-1-丙烯醯基氮雜環庚烷-3-基)-7-氯-6-(((*R*)-四氫呋喃-3-基)氧基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(三氟甲基)異菸鹼醯胺 **C8**。C₂₇H₂₇ClF₃N₅O₄之MS觀測值：576.4 (M+H⁻), 578.2 (M+H⁺)；HPLC滯留時間：1.85分鐘。

實例20

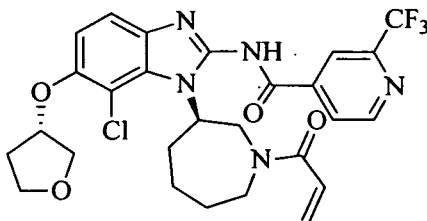
合成*N*-(1-((*R*)-1-丙烯醯基氮雜環庚烷-3-基)-7-氯-6-(((*S*)-四氫呋喃-3-基)氧基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基異菸鹼醯胺 **C9**

**C9**

根據如實例18中所描述之程序合成*N*-(1-((*R*)-1-丙烯醯基氮雜環庚烷-3-基)-7-氯-6-(((*S*)-四氫呋喃-3-基)氧基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基異菸鹼醯胺 **C9**。C₂₇H₃₀ClN₅O₄之MS觀測值：522.5 (M-H⁻)；HPLC滯留時間：2.05分鐘。

實例21

合成*N*-(1-((*R*)-1-丙烯醯基氮雜環庚烷-3-基)-7-氯-6-(((*S*)-四氫呋喃-3-基)氧基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(三氟甲基)異菸鹼醯胺 **C10**

**C10**

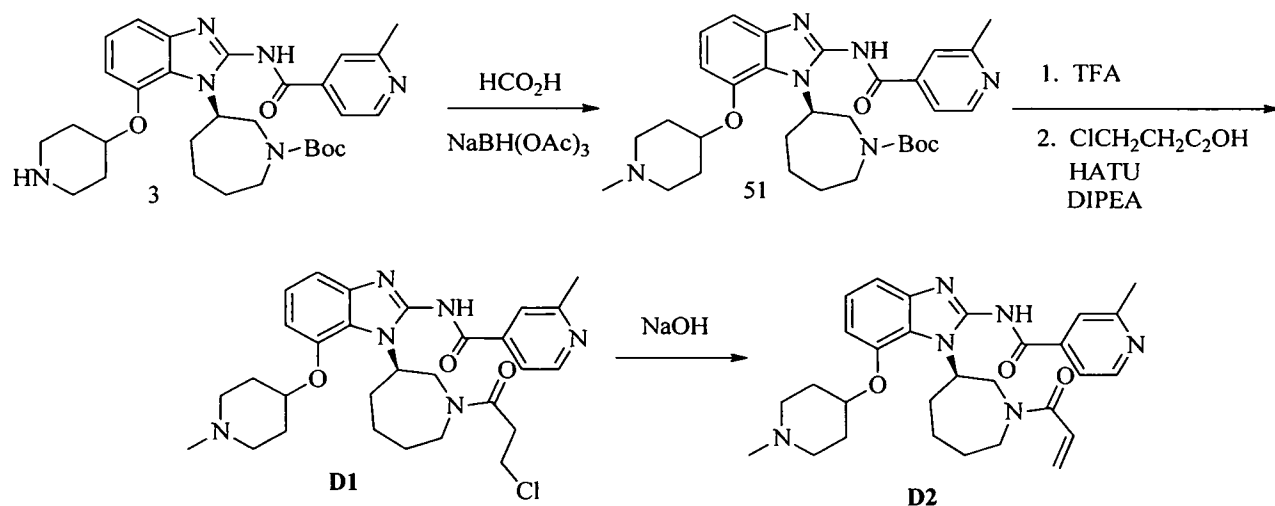
根據如實例18中所描述之程序合成*N*-(1-((*R*)-1-丙烯醯基氮雜環庚烷-3-基)-7-氯-6-(((*S*)-四氫呋喃-3-基)氧基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-2-(三氟甲基)異菸鹼醯胺**C10**。C₂₇H₂₇ClF₃N₅O₄之MS觀測值：576.5 (M-H⁻)；HPLC滯留時間：1.85分鐘。

實例22

合成(*R*)-*N*-(1-(1-(3-氯丙醯基)氮雜環庚烷-3-基)-7-((1-甲基哌啶(1-甲基哌啶-4-基)氧基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-2-甲基異菸鹼醯胺**D1**及(*R*)-*N*-(1-(1-丙烯醯基氮雜環庚烷-3-基)-7-((1-甲基哌啶-4-基)氧基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-2-甲基異菸鹼醯胺**D2**

(*R*)-*N*-(1-(1-(3-氯丙醯基)氮雜環庚烷-3-基)-7-((1-甲基哌啶(1-甲基哌啶-4-基)氧基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-2-甲基異菸鹼醯胺**D1**及(*R*)-*N*-(1-(1-丙烯醯基氮雜環庚烷-3-基)-7-((1-甲基哌啶-4-基)氧基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-2-甲基異菸鹼醯胺**D2**之合成展示於流程16中。

流程16



步驟I：在0℃下向化合物**3** (510 mg, 0.929 mmol)於1,2-二氯乙烷 (3 mL)中之溶液中添加HCOOH (120 mg, 1.39 mmol)及NaBH(OAc)₃ (256 mg)。在室溫下攪拌反應混合物3小時之後，添加水(10 mL)且混合物用CHCl₃/異丙醇(3:1, 30 mL×3)萃取。有機相經無水Na₂SO₄乾燥且在減壓下濃縮。所得殘餘物未經進一步純化即直接用於下一步驟

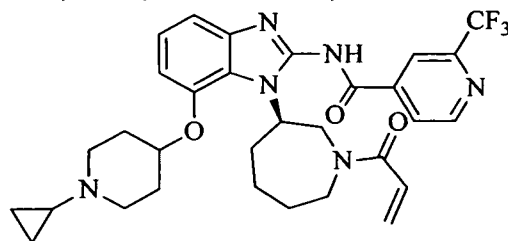
中。

步驟II：根據如實例11中所描述之程序進行化合物**51**至化合物**D1**之轉化。首先，用TFA處理化合物**51**以形成游離胺。在N₂下於-30℃下向游離胺(400 mg, 0.865 mmol)於無水THF中之溶液中添加3-氯丙酸(113 mg)、DIPEA (223 mg)及HATU (390 mg)。反應混合物緩慢升溫至室溫。在室溫下攪拌1小時之後，LC-MS表明無剩餘起始物質。添加異丙醇/CHCl₃ (1:3; 60 mL)及H₂O (30 mL)。有機相用NaHCO₃洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，在減壓下濃縮且經由Combi-Flash (含1-10%MeOH之DCM)純化，得到化合物**D1**。C₂₉H₃₇ClN₆O₃之MS觀測值：553.1 (M+H⁺)；HPLC滯留時間：6.81分鐘。

步驟III：向化合物**D1** (514 mg)於二噁烷(5 mL)中之溶液中添加含NaOH (104 mg)之H₂O (2 mL)。在50℃下攪拌反應混合物1小時之後，LC-MS表明無剩餘起始物質。反應混合物用異丙醇及CHCl₃ (1:3) (60 mL)萃取。濃縮有機相且經由Combi-Flash (含1-10%MeOH之DCM)純化，得到化合物**D2** (31%產率，149 mg，最後三個步驟)。C₂₉H₃₆N₆O₃之MS觀測值：517.6 (M+H⁺)；HPLC滯留時間：6.92分鐘。

實例23

合成(*R*)-*N*-(1-(1-丙烯醯基氮雜環庚烷-3-基)-7-((1-環丙基哌啶-4-基)氧基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(三氟甲基)異菸鹼醯胺**D3**



D3

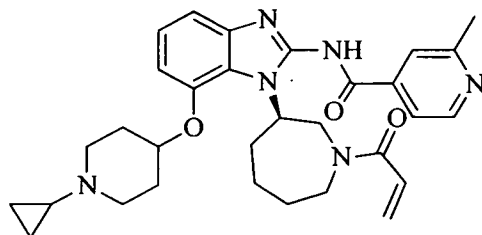
根據如實例22中所描述之程序合成(*R*)-*N*-(1-(1-丙烯醯基氮雜環庚烷-3-基)-7-((1-環丙基哌啶-4-基)氧基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(三



氟甲基)異菸鹼醯胺 **D3**。C₃₁H₃₅F₃N₆O₃之MS觀測值：597.5 (M+H⁺)；HPLC滯留時間：2.10分鐘。

實例24

合成(*R*)-*N*-(1-(1-丙烯醯基氮雜環庚烷-3-基)-7-((1-環丙基哌啶-4-基)氧基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基異菸鹼醯胺 **D4**

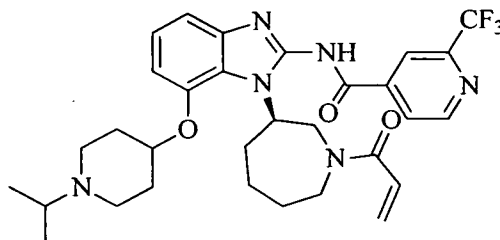


D4

根據如實例22中所描述之程序合成(*R*)-*N*-(1-(1-丙烯醯基氮雜環庚烷-3-基)-7-((1-環丙基哌啶-4-基)氧基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基異菸鹼醯胺 **D4**。C₃₁H₃₈N₆O₃之MS觀測值：543.6 (M+H⁺)；HPLC滯留時間：1.99分鐘。

實例25

合成(*R*)-*N*-(1-(1-丙烯醯基氮雜環庚烷-3-基)-7-((1-異丙基哌啶-4-基)氧基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(三氟甲基)異菸鹼醯胺 **D5**

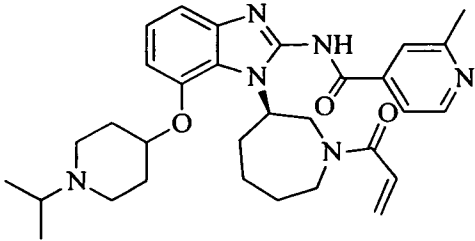


D5

根據如實例22中所描述之程序合成(*R*)-*N*-(1-(1-丙烯醯基氮雜環庚烷-3-基)-7-((1-異丙基哌啶-4-基)氧基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(三氟甲基)異菸鹼醯胺 **D5**。C₃₁H₃₇F₃N₆O₃之MS觀測值：599.5 (M+H⁺)；HPLC滯留時間：2.11分鐘。

實例26

合成(R)-N-(1-(1-丙烯醯基氮雜環庚烷-3-基)-7-((1-異丙基哌啶-4-基)氧基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基異菸鹼醯胺 **D6**



D6

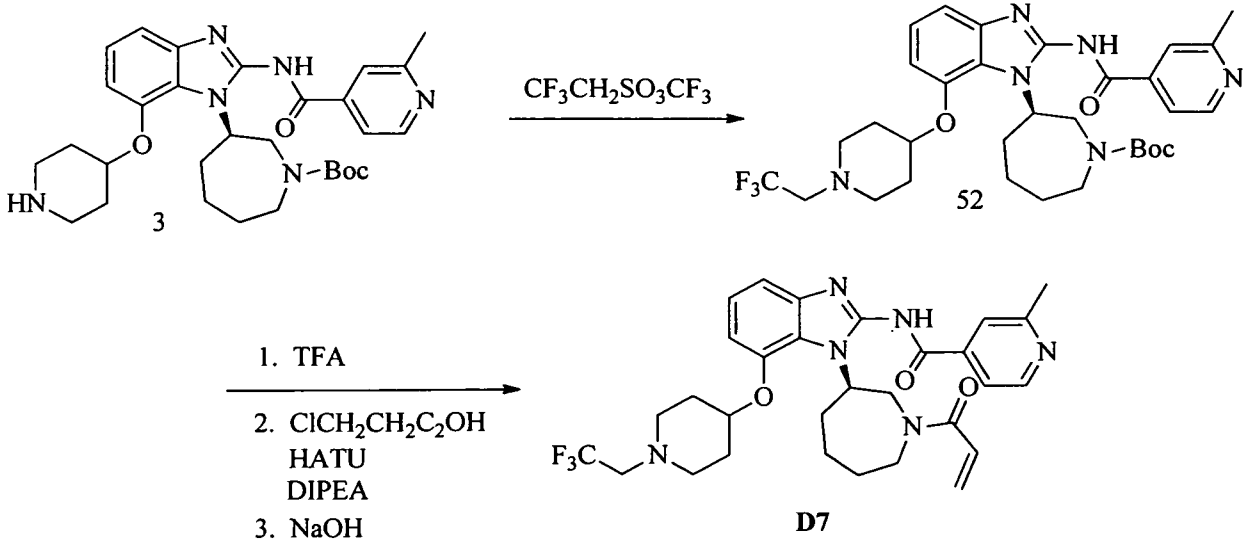
根據如實例22中所描述之程序合成(R)-N-(1-(1-丙烯醯基氮雜環庚烷-3-基)-7-((1-異丙基哌啶-4-基)氧基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基異菸鹼醯胺 **D6**。C₃₁H₄₀N₆O₃之MS觀測值：545.5 (M+H⁺)；HPLC滯留時間：1.98分鐘。

實例27

合成(R)-N-(1-(1-丙烯醯基氮雜環庚烷-3-基)-7-((1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)氧基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基異菸鹼醯胺 **D7**

(R)-N-(1-(1-丙烯醯基氮雜環庚烷-3-基)-7-((1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)氧基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基異菸鹼醯胺 **D7**之合成展示於流程17中。

流程17



步驟I：在0℃下向化合物3 (120 mg，0.2 mmol)於DME (2 mL)中



之溶液中添加 $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OSO}_2\text{CF}_3$ (95 mg)及DIPEA (103 mg)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜之後，添加第二批 $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OSO}_2\text{CF}_3$ (95 mg)及 K_2CO_3 (30 mg)。反應混合物在室溫下攪拌3天且接著用含0-30% EtOAc之己烷藉由急驟管柱層析純化，得到化合物**52** (53%產率，66 mg)。MS: 531.7 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

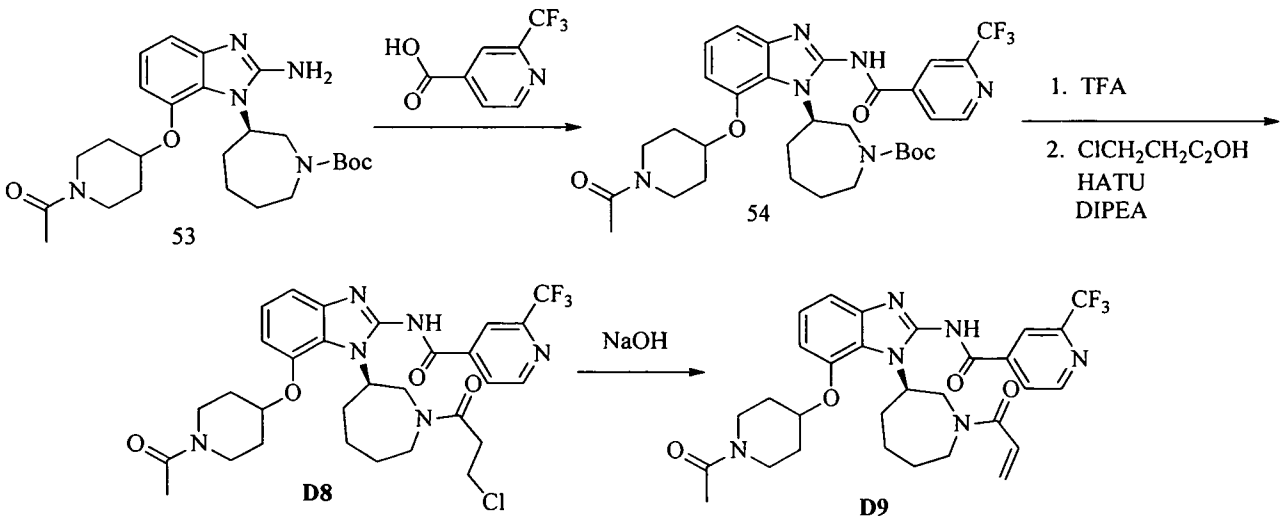
步驟II：根據如實例22中所描述之程序進行化合物**52**至化合物**D7**之轉化。 $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_3$ 之MS觀測值：585.7 ($\text{M}+\text{H}^+$)；HPLC滯留時間：7.01分鐘。

實例28

合成(R)-N-(7-((1-乙醯基哌啶-4-基)氧基)-1-(1-(3-氯丙醯基)氮雜環庚烷-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(三氟甲基)異菸鹼醯胺**D8**及(R)-N-(7-((1-乙醯基哌啶-4-基)氧基)-1-(1-丙烯醯基氮雜環庚烷-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(三氟甲基)異菸鹼醯胺**D9**

(R)-N-(7-((1-乙醯基哌啶-4-基)氧基)-1-(1-(3-氯丙醯基)氮雜環庚烷-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(三氟甲基)異菸鹼醯胺**D8**及(R)-N-(7-((1-乙醯基哌啶-4-基)氧基)-1-(1-丙烯醯基氮雜環庚烷-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(三氟甲基)異菸鹼醯胺**D9**之合成展示於流程18中，且係根據如實例22中所描述之程序合成。

流程18

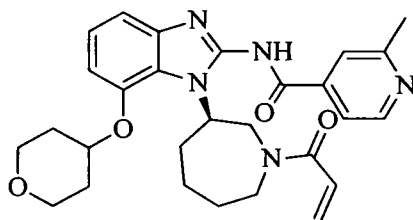


(*R*)-*N*-(7-((1-乙醯基哌啶-4-基)氧基)-1-(1-(3-氯丙醯基)氮雜環庚烷-3-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(三氟甲基)異菸鹼醯胺 **D8**。
 $C_{30}H_{37}ClN_6O_4$ 之MS觀測值：635.1 ($M+H^+$)；HPLC滯留時間：2.03分鐘。

(*R*)-*N*-(7-((1-乙醯基哌啶-4-基)氧基)-1-(1-丙烯醯基氮雜環庚烷-3-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(三氟甲基)異菸鹼醯胺 **D9**。 $C_{30}H_{36}N_6O_4$ 之MS觀測值：599.1 ($M+H^+$)；HPLC滯留時間：2.09分鐘。

實例29

合成(*R*)-*N*-(1-(1-丙烯醯基氮雜環庚烷-3-基)-7-((四氫-2*H*-哌喃-4-基)氧基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基異菸鹼醯胺 **D10**

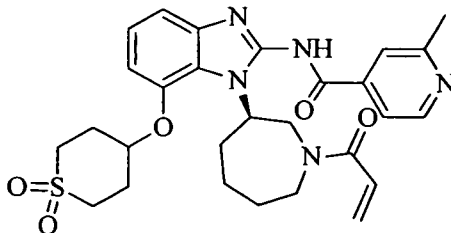


D10

根據如實例2、3及18中所描述之程序合成(*R*)-*N*-(1-(1-丙烯醯基氮雜環庚烷-3-基)-7-((四氫-2*H*-哌喃-4-基)氧基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基異菸鹼醯胺 **D10**。 $C_{28}H_{33}N_5O_4$ 之MS觀測值：504.10 ($M+H^+$)；HPLC滯留時間：2.21分鐘。

實例30

合成(*R*)-*N*-(1-(1-丙烯醯基氮雜環庚烷-3-基)-7-((1,1-二氧離子基四氫-2*H*-硫代哌喃-4-基)氧基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基異菸鹼醯胺 **D11**



D11

根據如實例2、3及18中所描述之程序合成(*R*)-*N*-(1-(1-丙烯醯基氮雜環庚烷-3-基)-7-((1,1-二氧離子基四氫-2*H*-硫代嘧啶-4-基)氧基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基異菸鹼醯胺**D11**。C₂₈H₃₃N₅O₅S之MS觀測值：552.5 (M+H⁺)；HPLC滯留時間：2.11分鐘。

* * * * *

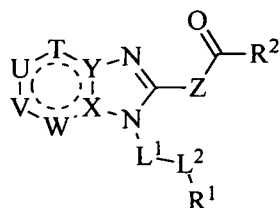
提供上文闡述之實例以向一般熟習此項技術者提供程度製備及使用所主張之實施例之全部揭示內容及說明，且不意欲限制本文中所揭示之範疇。熟習此項技術者可顯而易見的變化意欲屬於以下申請專利範圍之範疇內。本說明書中所引用之所有公開案、專利及專利申請案皆以引用的方式併入本文中，如同各此類公開案、專利或專利申請案特定地且個別地指示以引用的方式併入一般。

【符號說明】

無

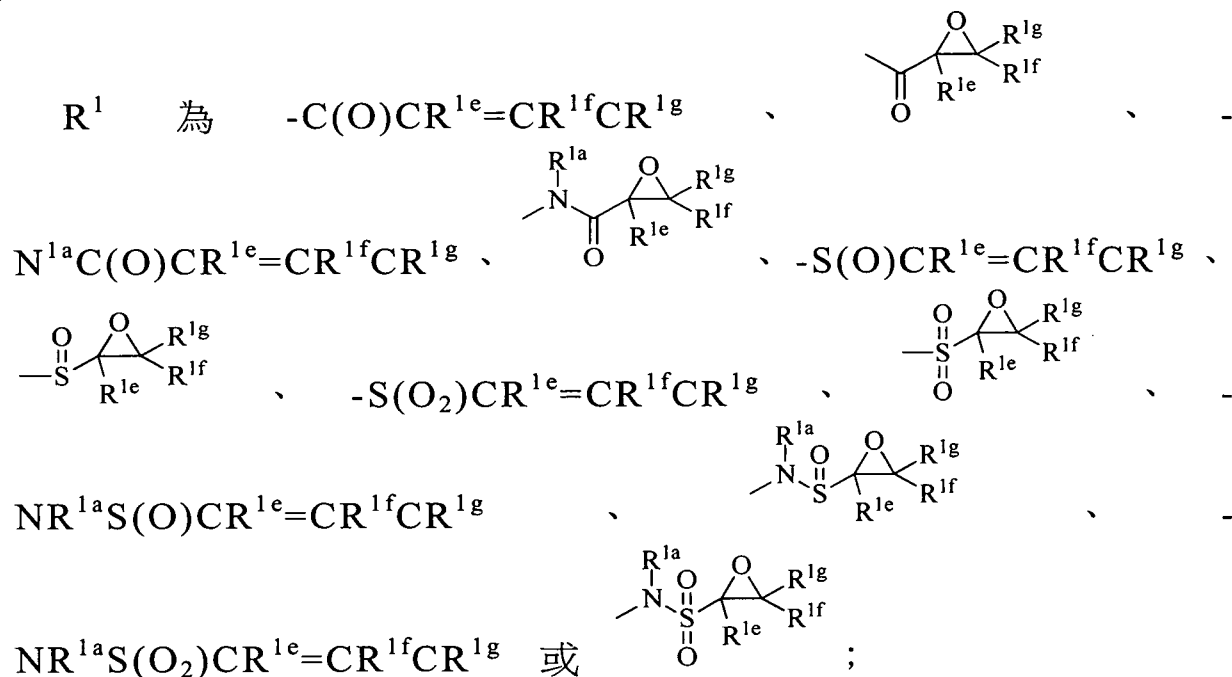
申請專利範圍

1. 一種式I化合物，



(I)

或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；



R^2 為 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、雜芳基或雜環基；

L^1 為一鍵、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^{1A})-$ 或 $-C(R^{1A}R^{1B})-$ ，其中各 R^{1A} 及 R^{1B} 獨立地為氫、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、雜芳基或雜環基；

L^2 為 C_{3-10} 伸環烷基、 C_{6-14} 伸芳基、 C_{7-15} 伸芳烷基、伸雜芳基或伸雜環基；

T為一鍵、-O-、-S-、-N=、-N(R⁴)-、-C(R⁴)=或-C(R⁴)₂-；

U為一鍵、-O-、-S-、-N=、-N(R⁵)-、-C(R⁵)=或-C(R⁵)₂-；

V為一鍵、-O-、-S-、-N=、-N(R⁶)-、-C(R⁶)=或-C(R⁶)₂-；

W為一鍵、-O-、-S-、-N=、-N(R⁷)-、-C(R⁷)=或-C(R⁷)₂-；

X及Y各獨立地為C或N；

Z為NR^{2A}或CR^{2A}R^{2B}，其中各R^{2A}及R^{2B}獨立地為氫、鹵基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₇環烷基、C₆₋₁₄芳基、C₇₋₁₅芳烷基、雜芳基或雜環基；

各R⁴、R⁵、R⁶及R⁷獨立地為(a)氫、氰基、鹵基或硝基；(b) C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀環烷基、C₆₋₁₄芳基、C₇₋₁₅芳烷基、雜芳基或雜環基；或(c) -C(O)R^{1a}、-C(O)OR^{1a}、-C(O)NR^{1b}R^{1c}、-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}、-OR^{1a}、-OC(O)R^{1a}、-OC(O)OR^{1a}、-OC(O)NR^{1b}R^{1c}、-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}、-OS(O)R^{1a}、-OS(O)₂R^{1a}、-OS(O)NR^{1b}R^{1c}、-OS(O)₂NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}C(O)R^{1d}、-NR^{1a}C(O)OR^{1d}、-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}S(O)R^{1d}、-NR^{1a}S(O)₂R^{1d}、-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}S(O)₂NR^{1b}R^{1c}、-SR^{1a}、-S(O)R^{1a}、-S(O)₂R^{1a}、-S(O)NR^{1b}R^{1c}或-S(O)₂NR^{1b}R^{1c}；

各R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}及R^{1d}獨立地為氫、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₇環烷基、C₆₋₁₄芳基、C₇₋₁₅芳烷基、雜芳基或雜環基；或R^{1a}及R^{1c}與其所連接之C及N原子共同形成雜環基；或R^{1b}及R^{1c}與其所連接之N原子共同形成雜環基；及

各R^{1e}、R^{1f}及R^{1g}獨立地為氫、鹵基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₇環烷基、C₆₋₁₄芳基、C₇₋₁₅芳烷基、雜芳基或雜環基；

限制條件為T、U、V及W中不超過一者為一鍵；及

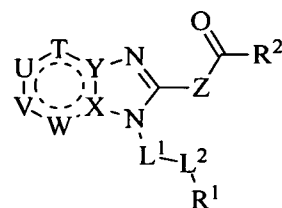
限制條件為，當 L^1 為一鍵時， R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^7 中之至少一者為溴、 $-OR^{7a}$ 或 $-NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 R^{7a} 為 C_{4-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、雜芳基或雜環基；

其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、伸環烷基、芳基、伸芳基、芳烷基、伸芳烷基、雜芳基、伸雜芳基、雜環基及伸雜環基視情況經一或多個，在一個實施例中經一個、兩個、三個或四個取代基 Q 取代，其中各 Q 獨立地選自(a)側氧基(oxo)、氰基、鹵基及硝基；(b) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、雜芳基及雜環基，各進一步視情況經一或多個，在一個實施例中經一個、兩個、三個或四個取代基 Q^a 取代；及(c) $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-C(NR^a)NR^bR^c$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)OR^a$ 、 $-OC(O)NR^bR^c$ 、 $-OC(=NR^a)NR^bR^c$ 、 $-OP(O)(OR^a)_2$ 、 $-OS(O)R^a$ 、 $-OS(O)_2R^a$ 、 $-OS(O)NR^bR^c$ 、 $-OS(O)_2NR^bR^c$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-NR^aC(O)R^d$ 、 $-NR^aC(O)OR^d$ 、 $-NR^aC(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$ 、 $-NR^aS(O)R^d$ 、 $-NR^aS(O)_2R^d$ 、 $-NR^aS(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-S(O)NR^bR^c$ 及 $-S(O)_2NR^bR^c$ ，其中各 R^a 、 R^b 、 R^c 及 R^d 獨立地為(i)氫；(ii) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、雜芳基或雜環基，各視情況經一或多個，在一個實施例中經一個、兩個、三個或四個取代基 Q^a 取代；或(iii) R^b 及 R^c 與其所連接之N原子共同形成雜環基，視情況經一或多個，在一個實施例中經一個、兩個、三個或四個取代基 Q^a 取代；

其中各 Q^a 獨立地選自由以下組成之群：(a)側氧基、氰基、鹵基及硝基；(b) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、

C₆₋₁₄芳基、C₇₋₁₅芳烷基、雜芳基及雜環基；及(c) -C(O)R^f、-C(O)OR^f、-C(O)NR^gR^h、-C(NR^f)NR^gR^h、-OR^f、-OC(O)R^f、-OC(O)OR^f、-OC(O)NR^gR^h、-OC(=NR^f)NR^gR^h、-OP(O)(OR^f)₂、-OS(O)R^f、-OS(O)₂R^f、-OS(O)NR^gR^h、-OS(O)₂NR^gR^h、-NR^gR^h、-NR^fC(O)R^k、-NR^fC(O)OR^k、-NR^fC(O)NR^gR^h、-NR^fC(=NR^k)NR^gR^h、-NR^fS(O)R^k、-NR^fS(O)₂R^k、-NR^fS(O)NR^gR^h、-NR^fS(O)₂NR^gR^h、-SR^f、-S(O)R^f、-S(O)₂R^f、-S(O)NR^gR^h及-S(O)₂NR^gR^h；其中各R^f、R^g、R^h及R^k獨立地為(i)氫；(ii) C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₇環烷基、C₆₋₁₄芳基、C₇₋₁₅芳烷基、雜芳基或雜環基；或(iii) R^g及R^h與其所連接之N原子共同形成雜環基。

2. 如請求項1之化合物，其具有式I之結構：



(I)

或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；

R¹為(a)氫、氰基、鹵基或硝基；(b) C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀環烷基、C₆₋₁₄芳基、C₇₋₁₅芳烷基、雜芳基或雜環基；或(c) -C(O)R^{1a}、-C(O)OR^{1a}、-C(O)NR^{1b}R^{1c}、-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}、-OR^{1a}、-OC(O)R^{1a}、-OC(O)OR^{1a}、-OC(O)NR^{1b}R^{1c}、-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}、-OS(O)R^{1a}、-OS(O)₂R^{1a}、-OS(O)NR^{1b}R^{1c}、-OS(O)₂NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}C(O)R^{1d}、-NR^{1a}C(O)OR^{1d}、-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}、-

$\text{NR}^{1a}\text{C}(=\text{NR}^{1d})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{SR}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ ；

R^2 為 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、雜芳基或雜環基；

L^2 為 C_{3-10} 伸環烷基、 C_{6-14} 伸芳基、 C_{7-15} 伸芳烷基、伸雜芳基或伸雜環基；

T 為一鍵、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{N}=$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^4)=$ 或 $-\text{C}(\text{R}^4)_2-$ ；

U 為一鍵、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{N}=$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^5)=$ 或 $-\text{C}(\text{R}^5)_2-$ ；

V 為一鍵、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{N}=$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)=$ 或 $-\text{C}(\text{R}^6)_2-$ ；

W 為一鍵、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{N}=$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^7)=$ 或 $-\text{C}(\text{R}^7)_2-$ ；

X 及 Y 各獨立地為 C 或 N ；

Z 為 NR^{2A} 或 $\text{CR}^{2A}\text{R}^{2B}$ ，其中各 R^{2A} 及 R^{2B} 獨立地為氫、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、雜芳基或雜環基；

R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 及 L^1 為：

(i)各 R^4 、 R^5 及 R^6 獨立地為(a)氫、氰基、鹵基或硝基；(b) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、雜芳基或雜環基；或(c) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{C}(\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(=\text{NR}^{1d})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{SR}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ ；

各 R^7 獨立地為溴、 $-OR^{7a}$ 或 $-NR^{7b}R^{7c}$ ；

R^{7a} 為 C_{4-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、雜芳基或雜環基；

R^{7b} 及 R^{7c} 獨立地為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、雜芳基或雜環基；或 R^{7b} 及 R^{7c} 與其所連接之N原子共同形成雜環基；及

L^1 為一鍵；或

(ii)各 R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^7 獨立地為(a)氫、氰基、鹵基或硝基；
(b) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、雜芳基或雜環基；或(c) $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 或 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ ；
限制條件為 R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^7 中之至少一者不為氫；及

L^1 為 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^{1A})-$ 或 $-C(R^{1A}R^{1B})-$ ，其中各 R^{1A} 及 R^{1B} 獨立地為氫、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、雜芳基或雜環基；及

各 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 及 R^{1d} 獨立地為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、雜芳基或雜環基；或 R^{1a} 及 R^{1c} 與其所連接之C及N原子共同形成雜環基；或 R^{1b} 及 R^{1c} 與其所連接之N原子共同形成雜環基；

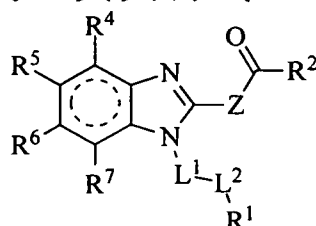
限制條件為T、U、V及W中不超過一者為一鍵；

其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、伸環烷基、芳基、伸芳基、芳烷基、伸芳烷基、雜芳基、伸雜芳基、雜環基及伸雜環基視情況經一或多個，在一個實施例中經一個、兩個、三個或四個取代基Q取代，其中各Q獨立地選自(a)側氧基、氰基、鹵基及硝基；(b) C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₇環烷基、C₆₋₁₄芳基、C₇₋₁₅芳烷基、雜芳基及雜環基，各進一步視情況經一或多個，在一個實施例中經一個、兩個、三個或四個取代基Q^a取代；及(c) -C(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)NR^bR^c、-C(NR^a)NR^bR^c、-OR^a、-OC(O)R^a、-OC(O)OR^a、-OC(O)NR^bR^c、-OC(=NR^a)NR^bR^c、-OP(O)(OR^a)₂、-OS(O)R^a、-OS(O)₂R^a、-OS(O)NR^bR^c、-OS(O)₂NR^bR^c、-NR^bR^c、-NR^aC(O)R^d、-NR^aC(O)OR^d、-NR^aC(O)NR^bR^c、-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c、-NR^aS(O)R^d、-NR^aS(O)₂R^d、-NR^aS(O)NR^bR^c、-NR^aS(O)₂NR^bR^c、-SR^a、-S(O)R^a、-S(O)₂R^a、-S(O)NR^bR^c及-S(O)₂NR^bR^c，其中各R^a、R^b、R^c及R^d獨立地為(i)氫；(ii) C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₇環烷基、C₆₋₁₄芳基、C₇₋₁₅芳烷基、雜芳基或雜環基，各視情況經一或多個，在一個實施例中經一個、兩個、三個或四個取代基Q^a取代；或(iii) R^b及R^c與其所連接之N原子共同形成雜環基，視情況經一或多個，在一個實施例中經一個、兩個、三個或四個取代基Q^a取代；

其中各Q^a獨立地選自由以下組成之群：(a)側氧基、氰基、鹵基及硝基；(b) C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₇環烷基、C₆₋₁₄芳基、C₇₋₁₅芳烷基、雜芳基及雜環基；及(c) -C(O)R^f、-C(O)OR^f、-C(O)NR^gR^h、-C(NR^f)NR^gR^h、-OR^f、-OC(O)R^f、-OC(O)OR^f、-OC(O)NR^gR^h、-OC(=NR^f)NR^gR^h、

$\text{OP(O)(OR}^f)_2$ 、 $-\text{OS(O)R}^f$ 、 $-\text{OS(O)}_2\text{R}^f$ 、 $-\text{OS(O)NR}^g\text{R}^h$ 、 $-\text{OS(O)}_2\text{NR}^g\text{R}^h$ 、 $-\text{NR}^g\text{R}^h$ 、 $-\text{NR}^f\text{C(O)R}^k$ 、 $-\text{NR}^f\text{C(O)OR}^k$ 、 $-\text{NR}^f\text{C(O)NR}^g\text{R}^h$ 、 $-\text{NR}^f\text{C(=NR}^k)\text{NR}^g\text{R}^h$ 、 $-\text{NR}^f\text{S(O)R}^k$ 、 $-\text{NR}^f\text{S(O)}_2\text{R}^k$ 、 $-\text{NR}^f\text{S(O)NR}^g\text{R}^h$ 、 $-\text{NR}^f\text{S(O)}_2\text{NR}^g\text{R}^h$ 、 $-\text{SR}^f$ 、 $-\text{S(O)R}^f$ 、 $-\text{S(O)}_2\text{R}^f$ 、 $-\text{S(O)NR}^g\text{R}^h$ 及 $-\text{S(O)}_2\text{NR}^g\text{R}^h$ ；其中各 R^f 、 R^g 、 R^h 及 R^k 獨立地為(i)氫；(ii) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、雜芳基或雜環基；或(iii) R^g 及 R^h 與其所連接之N原子共同形成雜環基。

3. 如請求項1或2之化合物，其中T為 $-\text{N}=\text{}$ 。
4. 如請求項1或2之化合物，其中T為 $-\text{C(R}^4)=\text{}$ 。
5. 如請求項1至4中任一項之化合物，其中U為 $-\text{N}=\text{}$ 。
6. 如請求項1至4中任一項之化合物，其中U為 $-\text{C(R}^5)=\text{}$ 。
7. 如請求項1至6中任一項之化合物，其中V為 $-\text{N}=\text{}$ 。
8. 如請求項1至6中任一項之化合物，其中V為 $-\text{C(R}^6)=\text{}$ 。
9. 如請求項1至8中任一項之化合物，其中W為 $-\text{N}=\text{}$ 。
10. 如請求項1至8中任一項之化合物，其中W為 $-\text{C(R}^7)=\text{}$ 。
11. 如請求項1至10中任一項之化合物，其中X為N。
12. 如請求項1至10中任一項之化合物，其中X為C。
13. 如請求項1至12中任一項之化合物，其中Y為N。
14. 如請求項1至12中任一項之化合物，其中Y為C。
15. 如請求項1或2之化合物，其具有式III之結構：

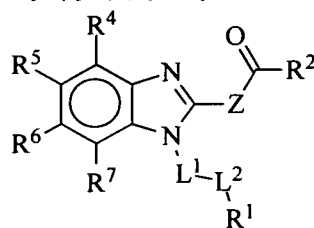


(III)

或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體之混合

物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

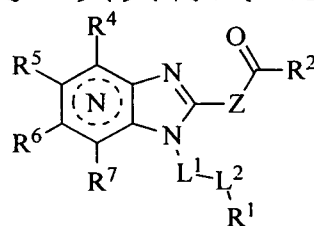
16. 如請求項15之化合物，其具有式IV之結構：



(IV)

或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

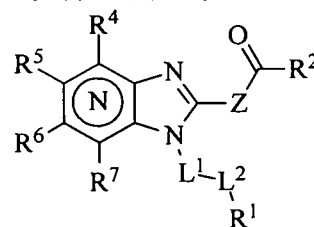
17. 如請求項1或2之化合物，其具有式V之結構：



(V)

或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中符號  表示6員環在該環中含有一個N原子。

18. 如請求項17之化合物，其具有式VI之結構：



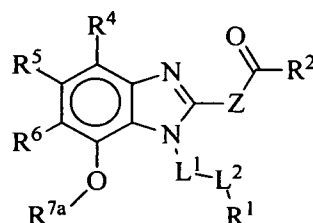
(VI)

或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前

藥，其中符號  表示6員環在該環中含有一個N原子。

19. 如請求項1至8及10至18中任一項之化合物，其中 R^7 為 $-OR^{7a}$ ，其中 R^{7a} 為 C_{4-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、雜芳基或雜環基，各視情況經一或多個取代基Q取代。

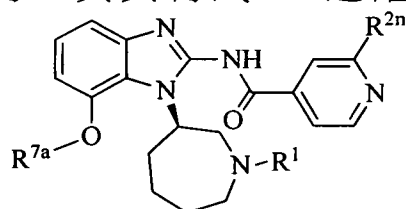
20. 如請求項19之化合物，其具有式VIII之結構：



(VIII)

或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

21. 如請求項20之化合物，其具有式XIa之結構：



(XIa)

或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中 R^{2n} 為視情況經一或多個取代基Q取代之 C_{1-6} 烷基或 $-OR^{1a}$ 。

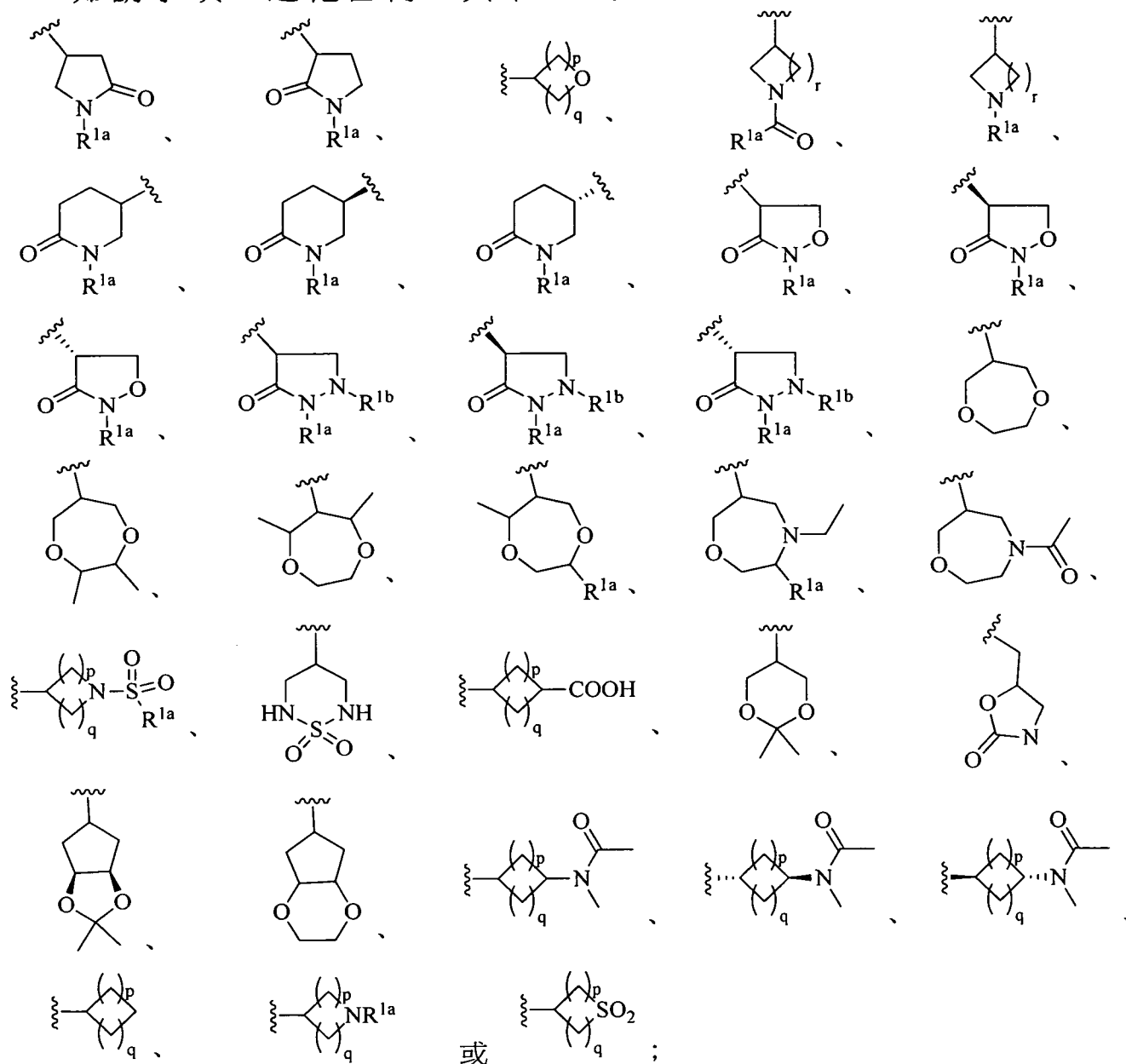
22. 如請求項21之化合物，其中 R^{2n} 為甲基、單氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、 $-OH$ 或 $-OCH_3$ 。

23. 如請求項19至22中任一項之化合物，其中 R^{7a} 為 C_{3-10} 環烷基、 C_{6-14}

芳基、雜芳基或雜環基，各視情況經一或多個取代基Q取代。

24. 如請求項23之化合物，其中 R^{7a} 為雜環基，視情況經一或多個取代基Q取代。

25. 如請求項23之化合物，其中 R^{7a} 為

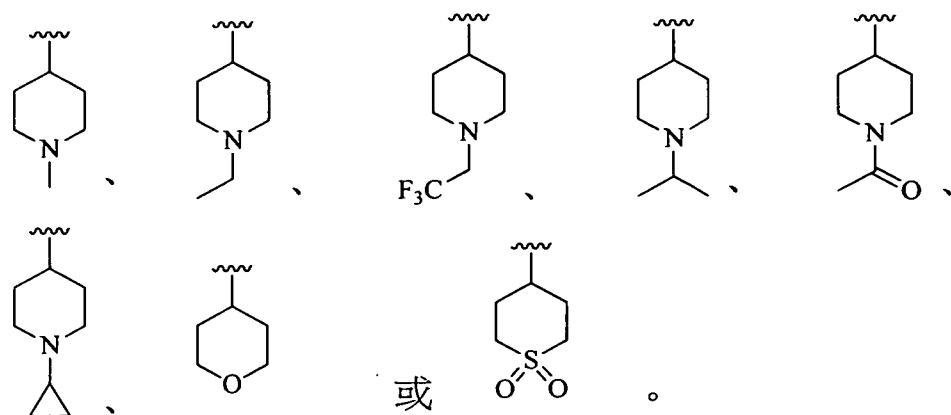


其中：

p及q各獨立地為0、1或3之整數，限制條件為p及q之總和不小於1；及

各r獨立地為0、1、2、3、4、5或6之整數。

26. 如請求項23之化合物，其中 R^{7a} 為



27. 如請求項1至8及10至18中任一項之化合物，其中 R^7 為 $-NR^{7b}R^{7c}$ ，其中

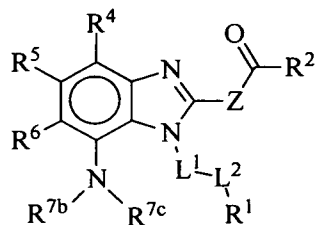
R^{7b} 為(i) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、雜芳基或雜環基，各視情況經一或多個取代基Q取代；或(ii) $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 或 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ ；及

R^{7c} 為(i)氫；或(ii) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、雜芳基或雜環基，各視情況經一或多個取代基Q取代；或(iii) $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、

$\text{NR}^{1a}\text{S(O)}_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{S(O)}\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S(O)}_2\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S(O)}\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 或 $-\text{S(O)}_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ ；或

R^{7b} 及 R^{7c} 與其所連接之N原子共同形成雜環基，視情況經一或多個取代基Q取代。

28. 如請求項27之化合物，其具有式XII之結構：



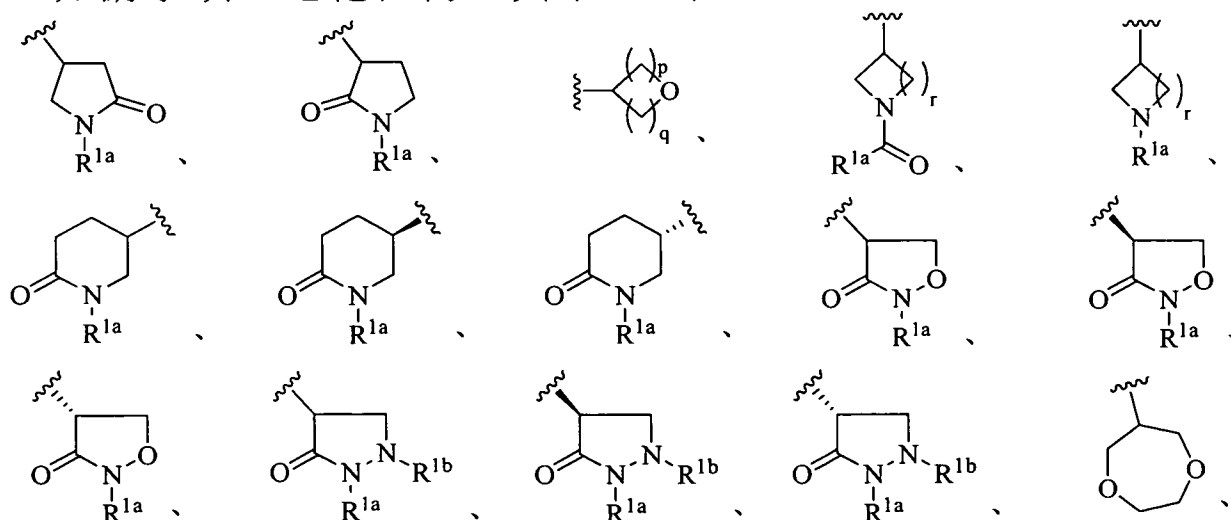
(XII)

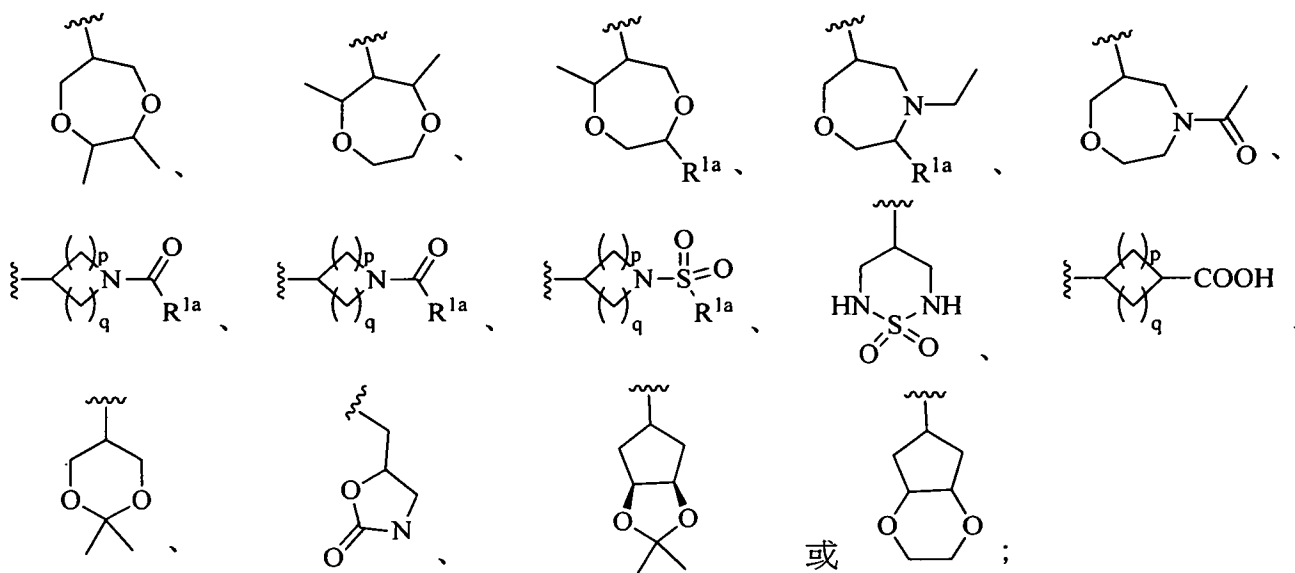
或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

29. 如請求項27或28之化合物，其中 R^{7b} 為 C_{3-10} 環烷基、 C_{6-14} 芳基、雜芳基或雜環基，各視情況經一或多個取代基Q取代。

30. 如請求項29之化合物，其中 R^{7b} 為雜環基，視情況經一或多個取代基Q取代。

31. 如請求項29之化合物，其中 R^{7b} 為





其中：

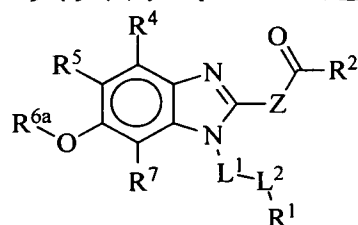
p及q各獨立地為0、1或3之整數，限制條件為p及q之總和不小於1；及

各r獨立地為0、1、2、3、4、5或6之整數。

32. 如請求項27至31中任一項之化合物，其中 R^{7c} 為氫。

33. 如請求項1至8及10至18中任一項之化合物，其中 R^7 為溴。

34. 如請求項1之化合物，其具有式XVIII之結構：

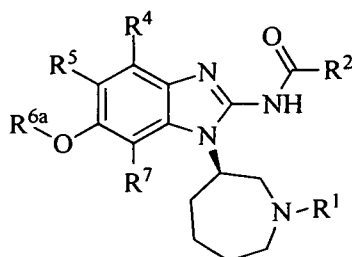


(XVIII)

或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中 R^{6a} 為(i) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、雜芳基或雜環基，各視情況經一或多個取代基Q取代；或(ii) $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、-

$\text{NR}^{1a}\text{S(O)}_2\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)}\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)}_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{S(O)}\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S(O)}_2\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S(O)}\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 或 $-\text{S(O)}_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 。

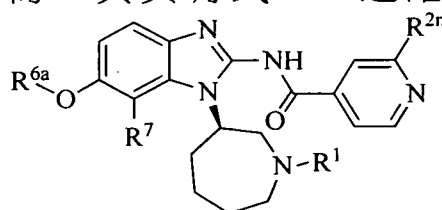
35. 如請求項34之化合物，其具有式XIX之結構：



(XIX)

或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

36. 如請求項34之化合物，其具有式XXa之結構：



(XXa)

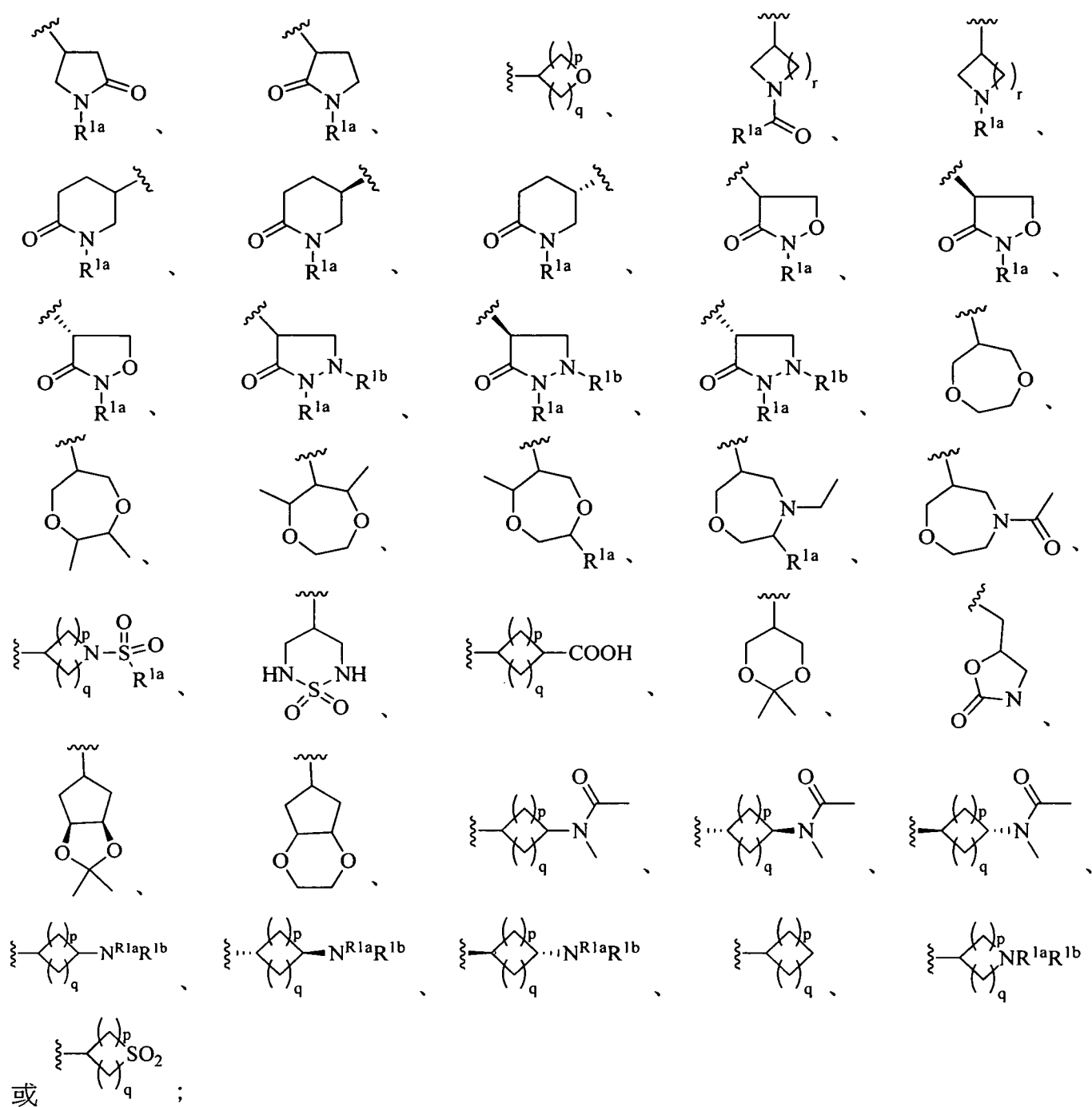
或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中 R^{2n} 為視情況經一或多個取代基Q取代之 C_{1-6} 烷基或 $-\text{OR}^{1a}$ 。

37. 如請求項36之化合物，其中 R^{2n} 為甲基、單氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、 $-\text{OH}$ 或 $-\text{OCH}_3$ 。

38. 如請求項34至37中任一項之化合物，其中 R^7 為氯、甲基、單氟甲基、二氟甲基、三氟甲基或 $-\text{OR}^{1a}$ 。

39. 如請求項38之化合物，其中 R^7 為氯。

40. 如請求項34至39中任一項之化合物，其中 R^{6a} 為：

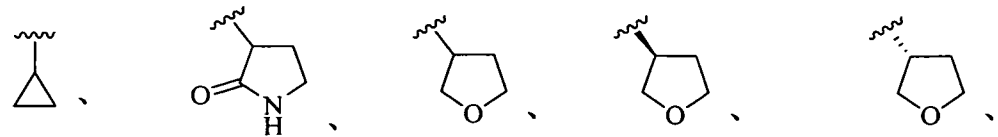


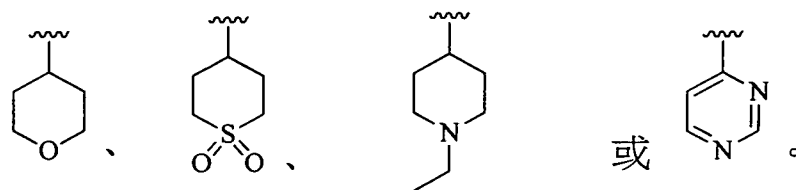
其中：

p及q各獨立地為0、1或3之整數，限制條件為p及q之總和不小於1；及

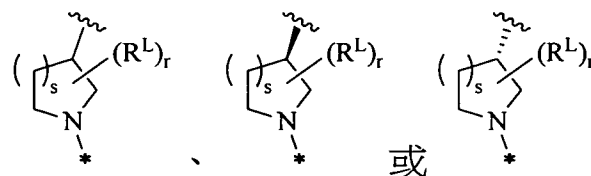
各r獨立地為0、1、2、3、4、5或6之整數。

41. 如請求項34至39中任一項之化合物，其中R^{6a}為：





42. 如請求項1至20、23至34及38至41中任一項之化合物，其中 L^1 為一鍵、 $-O-$ 、 $-N(R^{1A})-$ 或 $-C(R^{1A}R^{1B})-$ 。
43. 如請求項42之化合物，其中 L^1 為一鍵。
44. 如請求項42之化合物，其中 L^1 為 $-O-$ 。
45. 如請求項42之化合物，其中 L^1 為 $-NH-$ 或 $-CH_2-$ 。
46. 如請求項1至20、23至34及38至45中任一項之化合物，其中 L^2 為 C_{3-10} 伸環烷基、伸雜芳基或伸雜環基，各視情況經一或多個取代基Q取代。
47. 如請求項46之化合物，其中 L^2 為伸雜芳基或伸雜環基，各視情況經一或多個取代基Q取代。
48. 如請求項46之化合物，其中 L^2 為：



其中：

r 為0、1、2、3、4、5或6之整數；

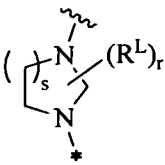
s 為0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10之整數；及

各 R^L 獨立地為(i)氫；或(ii) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、雜芳基或雜環基，各視情況經一或多個取代基Q取代；或(iii) $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、

$\text{NR}^{1a}\text{C}(=\text{NR}^{1d})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{SR}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ ；或

當有兩個或兩個以上 R^L 連接至同一個環時，兩個 R^L 連接在一起形成(i)一鍵、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^N-$ 或 $-\text{S}-$ ；或(ii) C_{1-6} 伸烷基、 C_{1-6} 伸雜烷基、 C_{2-6} 伸烯基或 C_{2-6} 伸雜烯基，各視情況經一或多個取代基Q取代。

49. 如請求項46之化合物，其中 L^2 為：



其中：

r 為0、1、2、3、4、5或6之整數；

s 為0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10之整數；及

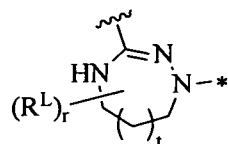
各 R^L 獨立地為(i)氫；或(ii) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、雜芳基或雜環基，各視情況經一或多個取代基Q取代；或(iii) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{C}(\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(=\text{NR}^{1d})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{SR}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ ；或

當有兩個或兩個以上 R^L 連接至同一個環時，兩個 R^L 連接在一起形成(i)一鍵、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^N-$ 或 $-\text{S}-$ ；或(ii) C_{1-6} 伸烷基、 C_{1-6}



伸雜烷基、C₂₋₆伸烯基或C₂₋₆伸雜烯基，各視情況經一或多個取代基Q取代。

50. 如請求項46之化合物，其中L²為：



其中：

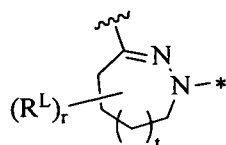
r為0、1、2、3、4、5或6之整數；

t為0、1、2、3、4、5或6之整數；及

各R^L獨立地為(i)氫；或(ii) C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀環烷基、C₆₋₁₄芳基、C₇₋₁₅芳烷基、雜芳基或雜環基，各視情況經一或多個取代基Q取代；或(iii) -C(O)R^{1a}、-C(O)OR^{1a}、-C(O)NR^{1b}R^{1c}、-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}、-OR^{1a}、-OC(O)R^{1a}、-OC(O)OR^{1a}、-OC(O)NR^{1b}R^{1c}、-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}、-OS(O)R^{1a}、-OS(O)₂R^{1a}、-OS(O)NR^{1b}R^{1c}、-OS(O)₂NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}C(O)R^{1d}、-NR^{1a}C(O)OR^{1d}、-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}S(O)R^{1d}、-NR^{1a}S(O)₂R^{1d}、-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}S(O)₂NR^{1b}R^{1c}、-SR^{1a}、-S(O)R^{1a}、-S(O)₂R^{1a}、-S(O)NR^{1b}R^{1c}或-S(O)₂NR^{1b}R^{1c}；或

當有兩個或兩個以上R^L連接至同一個環時，兩個R^L連接在一起形成(i)一鍵、-O-、-NR^N-或-S-；或(ii) C₁₋₆伸烷基、C₁₋₆伸雜烷基、C₂₋₆伸烯基或C₂₋₆伸雜烯基，各視情況經一或多個取代基Q取代。

51. 如請求項46之化合物，其中L²為：



其中：

r 為0、1、2、3、4、5或6之整數；

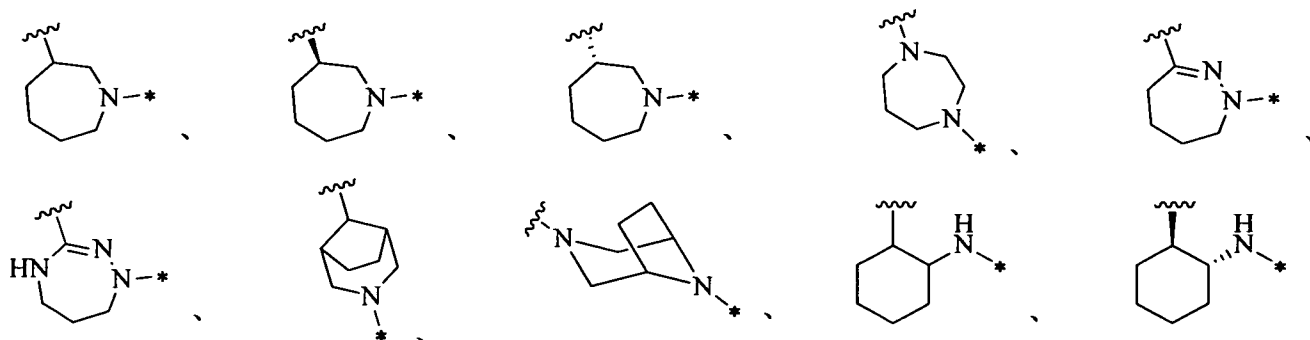
t 為0、1、2、3、4、5或6之整數；及

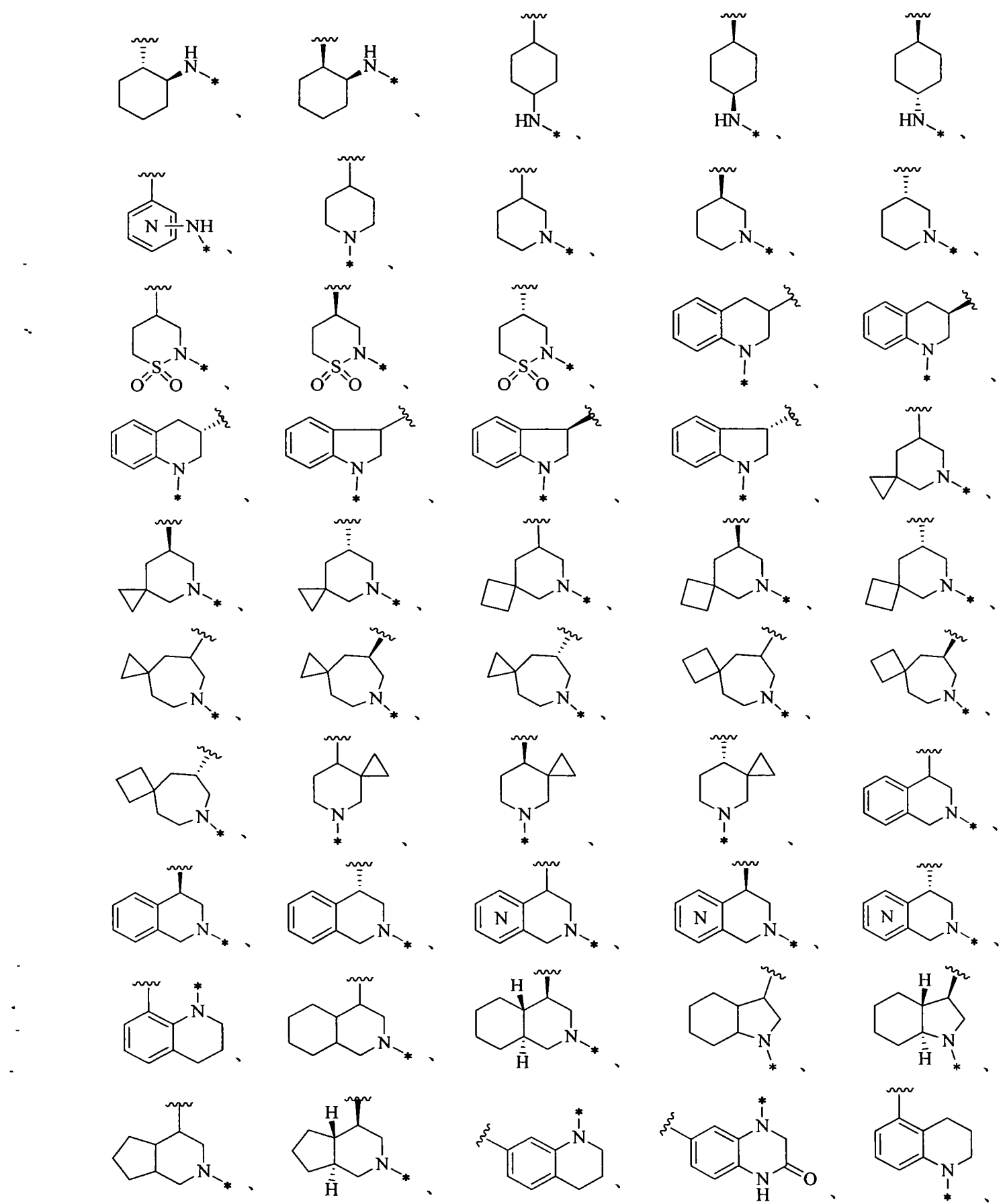
各 R^L 獨立地為(i)氫；或(ii) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、雜芳基或雜環基，各視情況經一或多個取代基Q取代；或(iii) $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 或 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ ；或

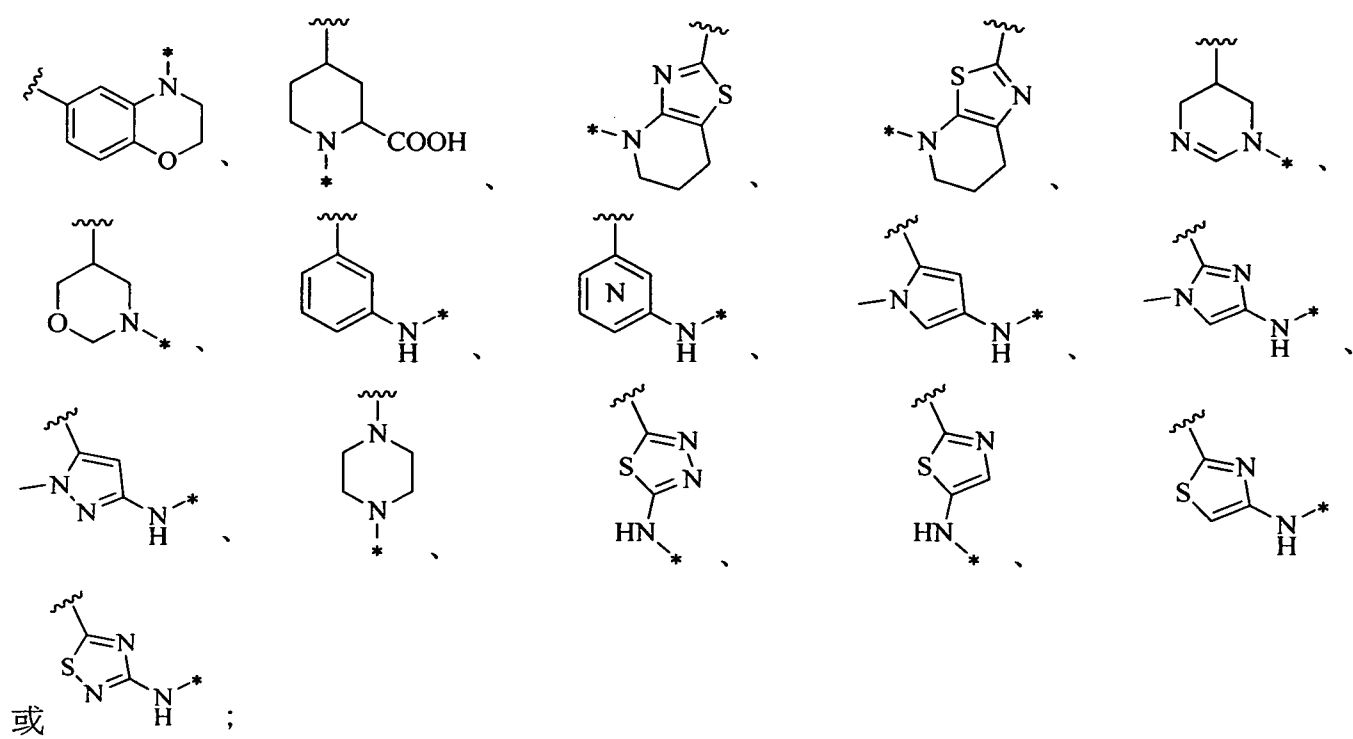
當有兩個或兩個以上 R^L 連接至同一個環時，兩個 R^L 連接在一起形成(i)一鍵、 $-O-$ 、 $-NR^N-$ 或 $-S-$ ；或(ii) C_{1-6} 伸烷基、 C_{1-6} 伸雜烷基、 C_{2-6} 伸烯基或 C_{2-6} 伸雜烯基，各視情況經一或多個取代基Q取代。

52. 如請求項48至51中任一項之化合物，其中 r 為0。

53. 如請求項46之化合物，其中 L^1-L^2 為：

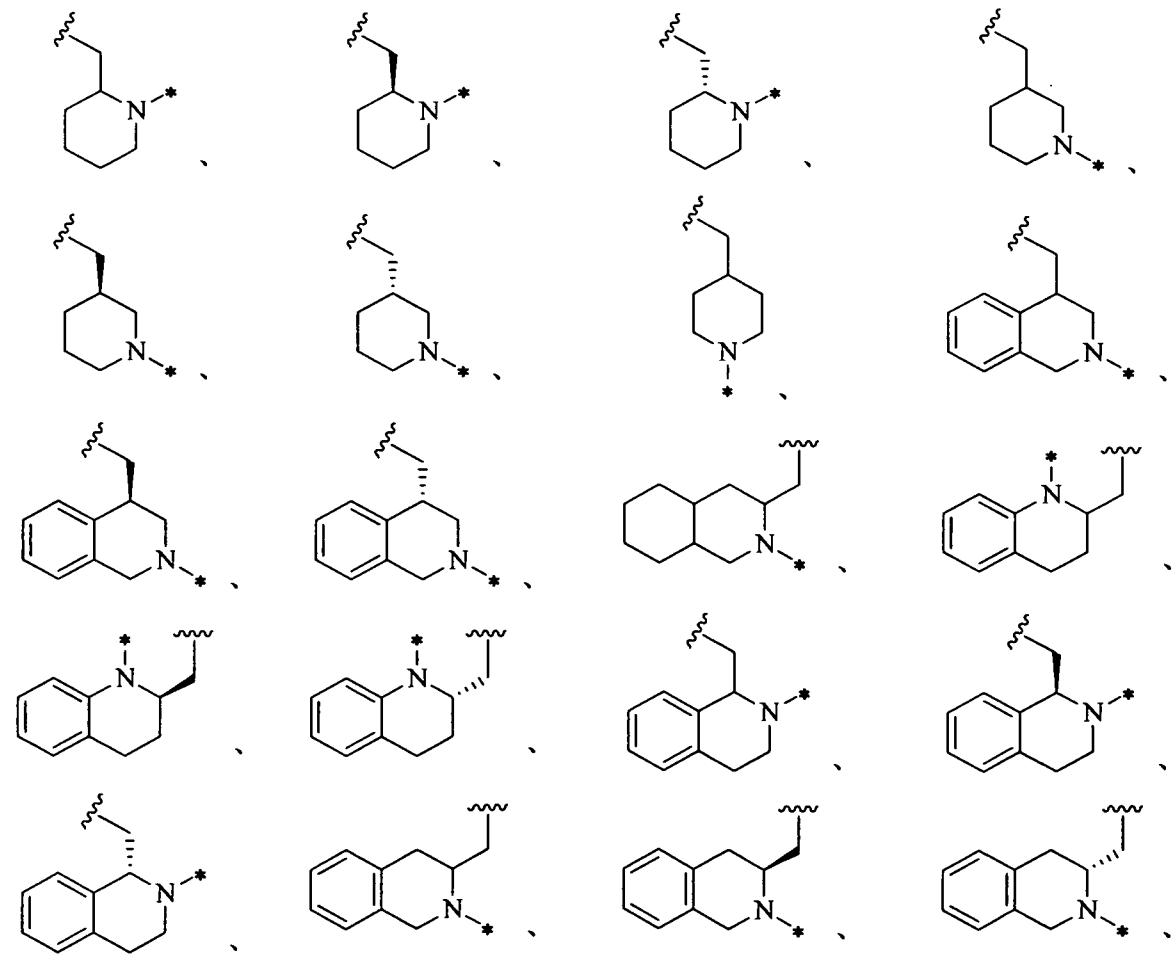


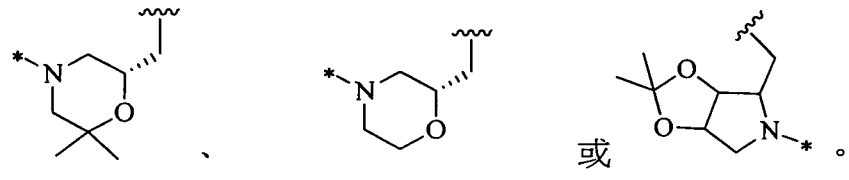




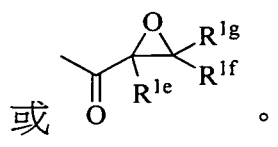
其中符號  表示6員環在該環中含有一至三個N原子，且各硫視情況氧化為亞磺或磺。

54. 如請求項46之化合物，其中L¹-L²為：

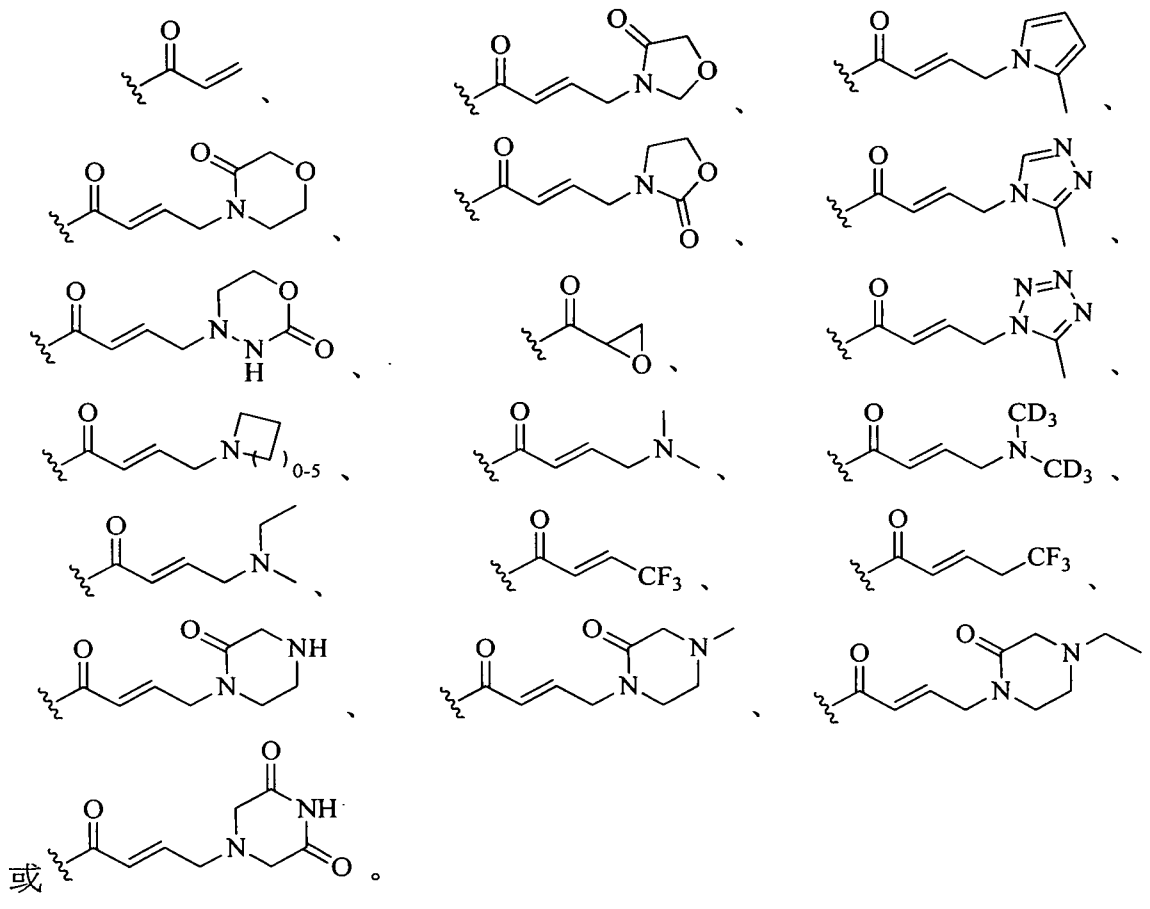




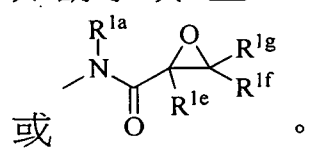
55. 如請求項1至54中任一項之化合物，其中R¹為-C(O)CR^{1e}=CR^{1f}CR^{1g}



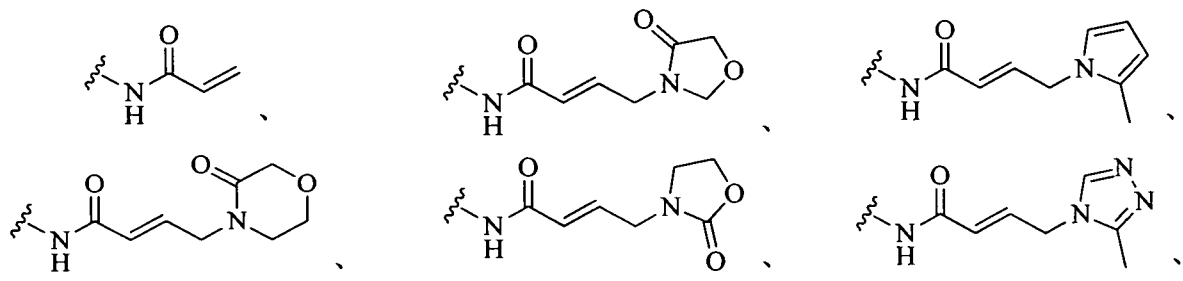
56. 如請求項55之化合物，其中R¹係選自：

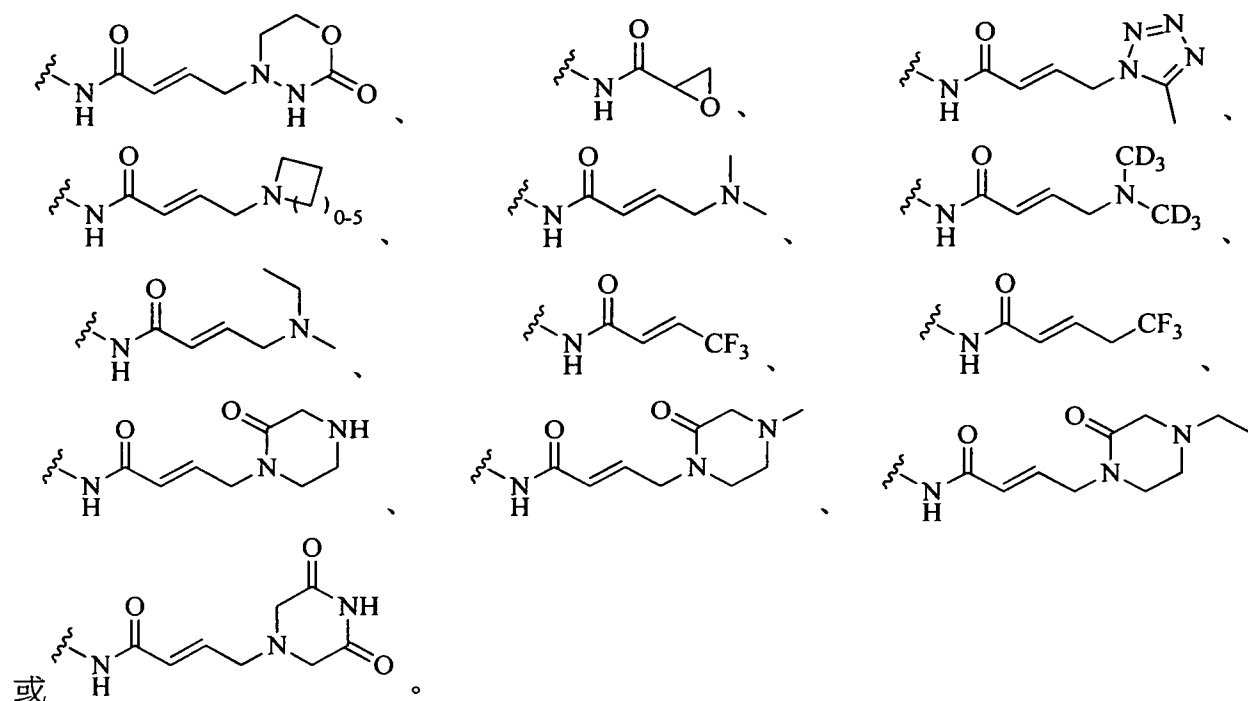


57. 如請求項1至54中任一項之化合物，其中R¹為-N^{1a}C(O)CR^{1e}=CR^{1f}CR^{1g}



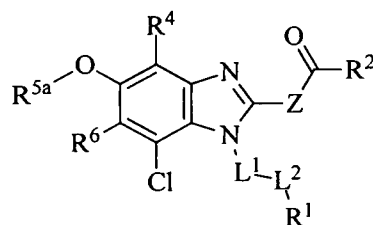
58. 如請求項57之化合物，其中R¹係選自：





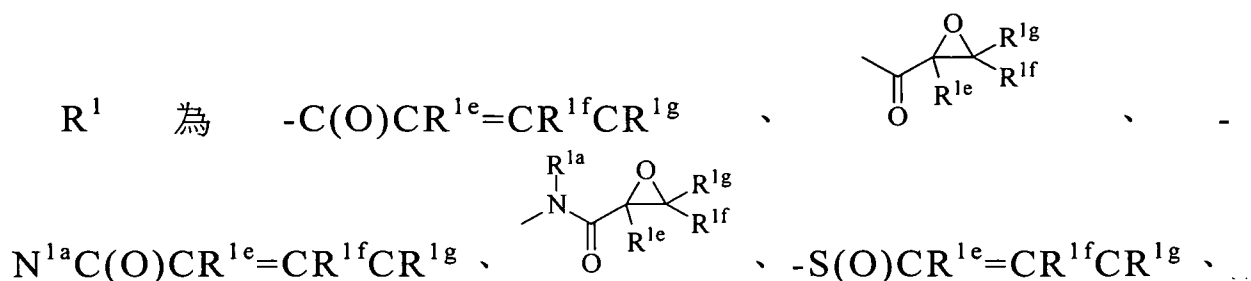
59. 如請求項1至20、23至35及38至58中任一項之化合物，其中 R^2 為 C_{6-14} 芳基、雜芳基或雜環基，各視情況經一或多個取代基Q取代。
60. 如請求項59之化合物，其中 R^2 為6至10員單環或雙環芳基，視情況經一或多個取代基Q取代。
61. 如請求項59之化合物，其中 R^2 為包含1至4個選自N、O及S之雜原子之5至10員單環或雙環雜芳基，視情況經一或多個取代基Q取代。
62. 如請求項59之化合物，其中 R^2 為包含1至4個選自N、O及S之雜原子之5至10員單環或雙環雜環基，視情況經一或多個取代基Q取代。
63. 如請求項59之化合物，其中 R^2 為苯基、吡啶基、噻吩基、苯并[c][1,2,5]噁二唑基或苯并[c][1,2,5]噻二唑基，各視情況經一或多個取代基Q取代。
64. 如請求項1、2、4至20、23至35及38至63中任一項之化合物，其中 R^4 為氫。

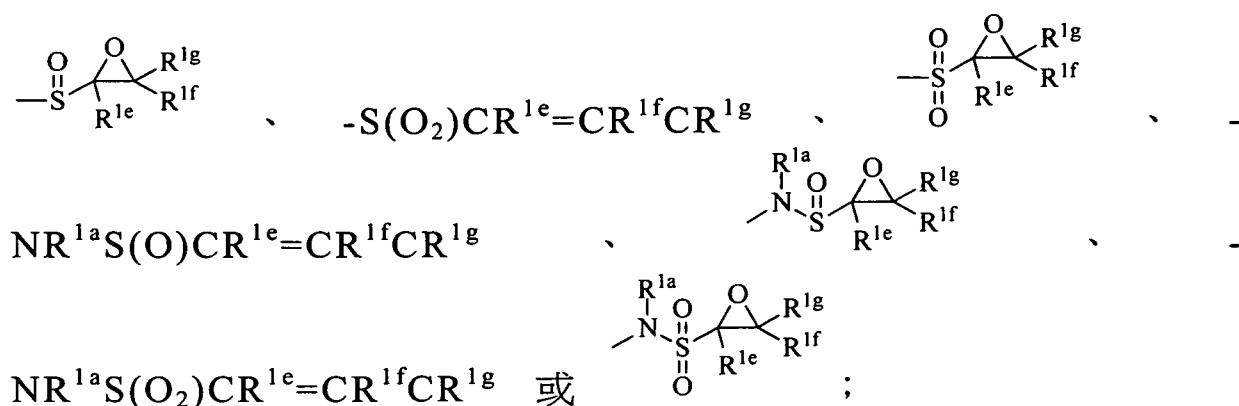
65. 如請求項1至4、6至20、23至35及38至64中任一項之化合物，其中 R^5 為氫。
66. 如請求項1至4、6至20、23至35及38至64中任一項之化合物，其中 R^5 為 $-OR^{5a}$ ，其中 R^{5a} 為 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、雜芳基或雜環基，各視情況經一或多個取代基Q取代。
67. 如請求項1至6、8至20、23至35及38至66中任一項之化合物，其中 R^6 為氫。
68. 如請求項1至6、8至20、23至35及38至66中任一項之化合物，其中 R^6 為 $-OR^{6a}$ ，其中 R^{6a} 為 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、雜芳基或雜環基，各視情況經一或多個取代基Q取代。
69. 如請求項1至20、23至34及38至68中任一項之化合物，其中Z為NH。
70. 一種式XXI化合物，



(XXI)

或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；





R^2 為 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、雜芳基或雜環基；

L^1 為一鍵、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{1A}})-$ 或 $-\text{C}(\text{R}^{\text{1A}}\text{R}^{\text{1B}})-$ ，其中各 R^{1A} 及 R^{1B} 獨立地為氫、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、雜芳基或雜環基；

L^2 為 C_{3-10} 伸環烷基、 C_{6-14} 伸芳基、 C_{7-15} 伸芳烷基、伸雜芳基或伸雜環基；

Z 為 NR^{2A} 或 $\text{CR}^{\text{2A}}\text{R}^{\text{2B}}$ ，其中各 R^{2A} 及 R^{2B} 獨立地為氫、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、雜芳基或雜環基；

R^4 及 R^6 各獨立地為 (a) 氫、氰基、鹵基或硝基；(b) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、雜芳基或雜環基；或 (c) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{1a}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{1a}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{1b}}\text{R}^{\text{1c}}$ 、 $-\text{C}(\text{NR}^{\text{1a}})\text{NR}^{\text{1b}}\text{R}^{\text{1c}}$ 、 $-\text{OR}^{\text{1a}}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{1a}}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{\text{1a}}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{1b}}\text{R}^{\text{1c}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{1a}})\text{NR}^{\text{1b}}\text{R}^{\text{1c}}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^{\text{1a}}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{\text{1a}}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^{\text{1b}}\text{R}^{\text{1c}}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{1b}}\text{R}^{\text{1c}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{1b}}\text{R}^{\text{1c}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{1a}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{1d}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{1a}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{1d}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{1a}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{1b}}\text{R}^{\text{1c}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{1a}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{1d}})\text{NR}^{\text{1b}}\text{R}^{\text{1c}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{1a}}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{1d}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{1a}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{1d}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{1a}}\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{1b}}\text{R}^{\text{1c}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{1a}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{1b}}\text{R}^{\text{1c}}$ 、 $-\text{SR}^{\text{1a}}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{1a}}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{1a}}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{1b}}\text{R}^{\text{1c}}$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{1b}}\text{R}^{\text{1c}}$ ；

R^{5a} 為 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、雜芳基或雜環基；

各 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 及 R^{1d} 獨立地為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、雜芳基或雜環基；或 R^{1a} 及 R^{1c} 與其所連接之 C 及 N 原子共同形成雜環基；或 R^{1b} 及 R^{1c} 與其所連接之 N 原子共同形成雜環基；及

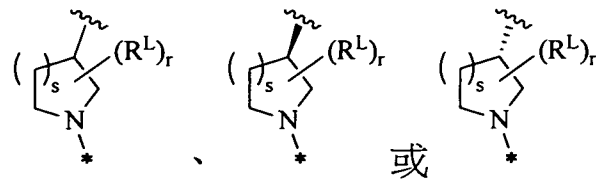
各 R^{1e} 、 R^{1f} 及 R^{1g} 獨立地為氫、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、雜芳基或雜環基；

其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、伸環烷基、芳基、伸芳基、芳烷基、伸芳烷基、雜芳基、伸雜芳基、雜環基及伸雜環基視情況經一或多個，在一個實施例中經一個、兩個、三個或四個取代基 Q 取代，其中各 Q 獨立地選自 (a) 側氧基、氰基、鹵基及硝基；(b) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、雜芳基及雜環基，各進一步視情況經一或多個，在一個實施例中經一個、兩個、三個或四個取代基 Q^a 取代；及 (c) $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-C(NR^a)NR^bR^c$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)OR^a$ 、 $-OC(O)NR^bR^c$ 、 $-OC(=NR^a)NR^bR^c$ 、 $-OP(O)(OR^a)_2$ 、 $-OS(O)R^a$ 、 $-OS(O)_2R^a$ 、 $-OS(O)NR^bR^c$ 、 $-OS(O)_2NR^bR^c$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-NR^aC(O)R^d$ 、 $-NR^aC(O)OR^d$ 、 $-NR^aC(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$ 、 $-NR^aS(O)R^d$ 、 $-NR^aS(O)_2R^d$ 、 $-NR^aS(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-S(O)NR^bR^c$ 及 $-S(O)_2NR^bR^c$ ，其中各 R^a 、 R^b 、 R^c 及 R^d 獨立地為 (i) 氫；(ii) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、雜芳基或雜環基，各視情況經一或多個，在一個實施例中

中經一個、兩個、三個或四個取代基 Q^a 取代；或(iii) R^b 及 R^c 與其所連接之N原子共同形成雜環基，視情況經一或多個，在一個實施例中經一個、兩個、三個或四個取代基 Q^a 取代；

其中各 Q^a 獨立地選自由以下組成之群：(a)側氧基、氰基、鹵基及硝基；(b) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、雜芳基及雜環基；及(c) $-C(O)R^f$ 、 $-C(O)OR^f$ 、 $-C(O)NR^gR^h$ 、 $-C(NR^f)NR^gR^h$ 、 $-OR^f$ 、 $-OC(O)R^f$ 、 $-OC(O)OR^f$ 、 $-OC(O)NR^gR^h$ 、 $-OC(=NR^f)NR^gR^h$ 、 $-OP(O)(OR^f)_2$ 、 $-OS(O)R^f$ 、 $-OS(O)_2R^f$ 、 $-OS(O)NR^gR^h$ 、 $-OS(O)_2NR^gR^h$ 、 $-NR^gR^h$ 、 $-NR^fC(O)R^k$ 、 $-NR^fC(O)OR^k$ 、 $-NR^fC(O)NR^gR^h$ 、 $-NR^fC(=NR^k)NR^gR^h$ 、 $-NR^fS(O)R^k$ 、 $-NR^fS(O)_2R^k$ 、 $-NR^fS(O)NR^gR^h$ 、 $-NR^fS(O)_2NR^gR^h$ 、 $-SR^f$ 、 $-S(O)R^f$ 、 $-S(O)_2R^f$ 、 $-S(O)NR^gR^h$ 及 $-S(O)_2NR^gR^h$ ；其中各 R^f 、 R^g 、 R^h 及 R^k 獨立地為(i)氫；(ii) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、雜芳基或雜環基；或(iii) R^g 及 R^h 與其所連接之N原子共同形成雜環基。

71. 如請求項70之化合物，其中 L^1 為一鍵、 $-O-$ 、 $-N(R^{1A})-$ 或 $-C(R^{1A}R^{1B})-$ 。
72. 如請求項71之化合物，其中 L^1 為一鍵。
73. 如請求項71之化合物，其中 L^1 為 $-O-$ 。
74. 如請求項71之化合物，其中 L^1 為 $-NH-$ 或 $-CH_2-$ 。
75. 如請求項70至74中任一項之化合物，其中 L^2 為 C_{3-10} 伸環烷基、伸雜芳基或伸雜環基，各視情況經一或多個取代基Q取代。
76. 如請求項75之化合物，其中 L^2 為伸雜芳基或伸雜環基，各視情況經一或多個取代基Q取代。
77. 如請求項75之化合物，其中 L^2 為：



其中：

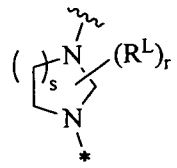
r為0、1、2、3、4、5或6之整數；

s為0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10之整數；及

各R^L獨立地為(i)氫；或(ii) C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀環烷基、C₆₋₁₄芳基、C₇₋₁₅芳烷基、雜芳基或雜環基，各視情況經一或多個取代基Q取代；或(iii) -C(O)R^{1a}、-C(O)OR^{1a}、-C(O)NR^{1b}R^{1c}、-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}、-OR^{1a}、-OC(O)R^{1a}、-OC(O)OR^{1a}、-OC(O)NR^{1b}R^{1c}、-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}、-OS(O)R^{1a}、-OS(O)₂R^{1a}、-OS(O)NR^{1b}R^{1c}、-OS(O)₂NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}C(O)R^{1d}、-NR^{1a}C(O)OR^{1d}、-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}S(O)R^{1d}、-NR^{1a}S(O)₂R^{1d}、-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}S(O)₂NR^{1b}R^{1c}、-SR^{1a}、-S(O)R^{1a}、-S(O)₂R^{1a}、-S(O)NR^{1b}R^{1c}或-S(O)₂NR^{1b}R^{1c}；或

當有兩個或兩個以上R^L連接至同一個環時，兩個R^L連接在一起形成(i)一鍵、-O-、-NR^N-或-S-；或(ii) C₁₋₆伸烷基、C₁₋₆伸雜烷基、C₂₋₆伸烯基或C₂₋₆伸雜烯基，各視情況經一或多個取代基Q取代。

78. 如請求項75之化合物，其中L²為：



其中：

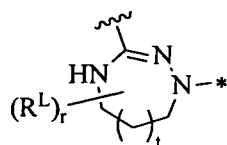
r為0、1、2、3、4、5或6之整數；

s為0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10之整數；及

各 R^L 獨立地為(i)氫；或(ii) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、雜芳基或雜環基，各視情況經一或多個取代基Q取代；或(iii) $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 或 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ ；或

當有兩個或兩個以上 R^L 連接至同一個環 L 時，兩個 R^L 連接在一起形成(i)一鍵、 $-O-$ 、 $-NR^N-$ 或 $-S-$ ；或(ii) C_{1-6} 伸烷基、 C_{1-6} 伸雜烷基、 C_{2-6} 伸烯基或 C_{2-6} 伸雜烯基，各視情況經一或多個取代基Q取代。

79. 如請求項75之化合物，其中 L^2 為：



其中：

r為0、1、2、3、4、5或6之整數；

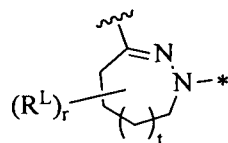
t為0、1、2、3、4、5或6之整數；及

各 R^L 獨立地為(i)氫；或(ii) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、雜芳基或雜環基，各視情況經一或多個取代基Q取代；或(iii) $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、

-C(O)NR^{1b}R^{1c}、-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}、-OR^{1a}、-OC(O)R^{1a}、-OC(O)OR^{1a}、-OC(O)NR^{1b}R^{1c}、-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}、-OS(O)R^{1a}、-OS(O)₂R^{1a}、-OS(O)NR^{1b}R^{1c}、-OS(O)₂NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}C(O)R^{1d}、-NR^{1a}C(O)OR^{1d}、-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}S(O)R^{1d}、-NR^{1a}S(O)₂R^{1d}、-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}S(O)₂NR^{1b}R^{1c}、-SR^{1a}、-S(O)R^{1a}、-S(O)₂R^{1a}、-S(O)NR^{1b}R^{1c}或-S(O)₂NR^{1b}R^{1c}；
或

當有兩個或兩個以上R^L連接至同一個環時，兩個R^L連接在一起形成(i)一鍵、-O-、-NR^N-或-S-；或(ii) C₁₋₆伸烷基、C₁₋₆伸雜烷基、C₂₋₆伸烯基或C₂₋₆伸雜烯基，各視情況經一或多個取代基Q取代。

80. 如請求項75之化合物，其中L²為：



其中：

r為0、1、2、3、4、5或6之整數；

t為0、1、2、3、4、5或6之整數；及

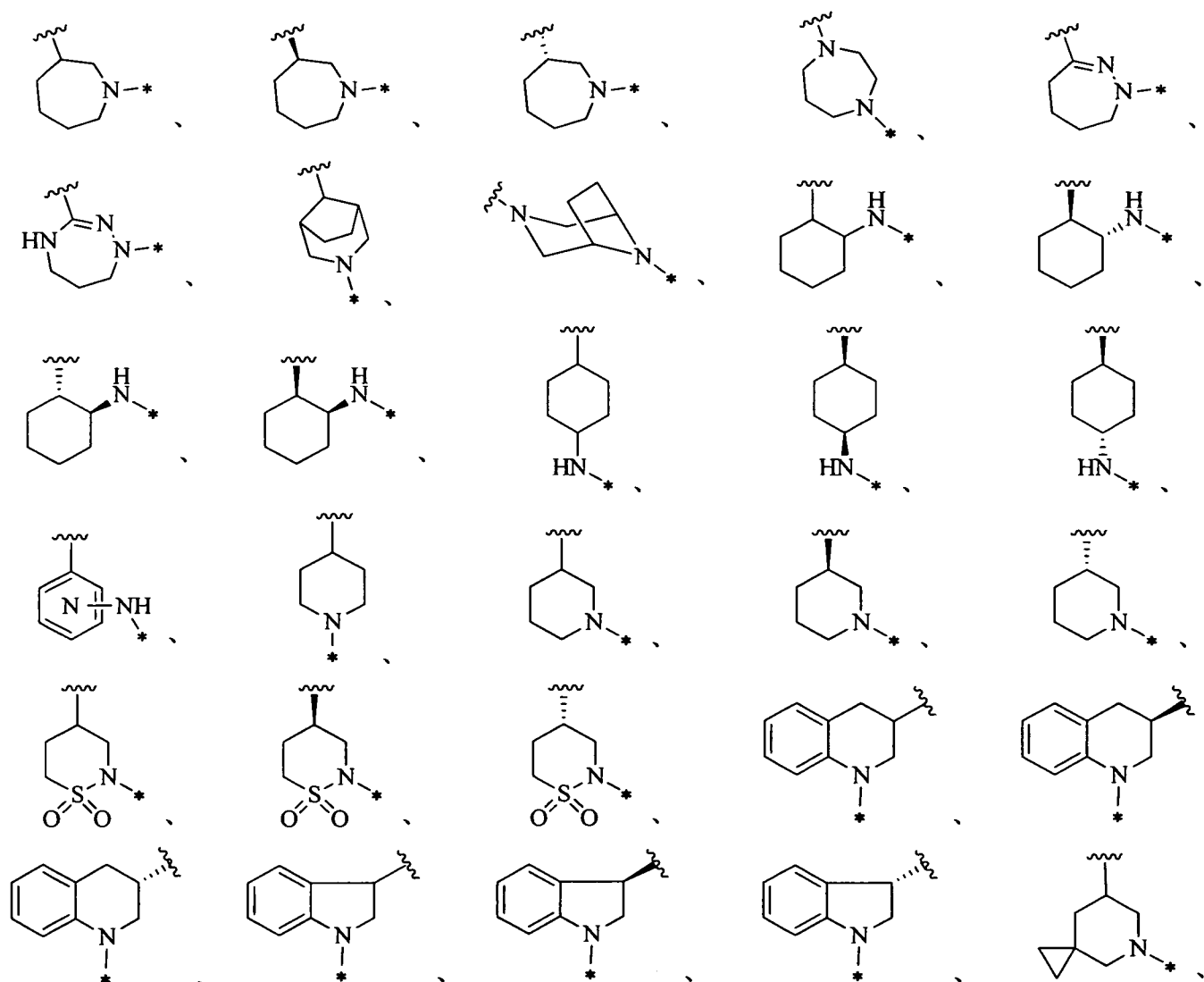
各R^L獨立地為(i)氫；或(ii) C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀環烷基、C₆₋₁₄芳基、C₇₋₁₅芳烷基、雜芳基或雜環基，各視情況經一或多個取代基Q取代；或(iii) -C(O)R^{1a}、-C(O)OR^{1a}、-C(O)NR^{1b}R^{1c}、-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}、-OR^{1a}、-OC(O)R^{1a}、-OC(O)OR^{1a}、-OC(O)NR^{1b}R^{1c}、-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}、-OS(O)R^{1a}、-OS(O)₂R^{1a}、-OS(O)NR^{1b}R^{1c}、-OS(O)₂NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}C(O)R^{1d}、-NR^{1a}C(O)OR^{1d}、-

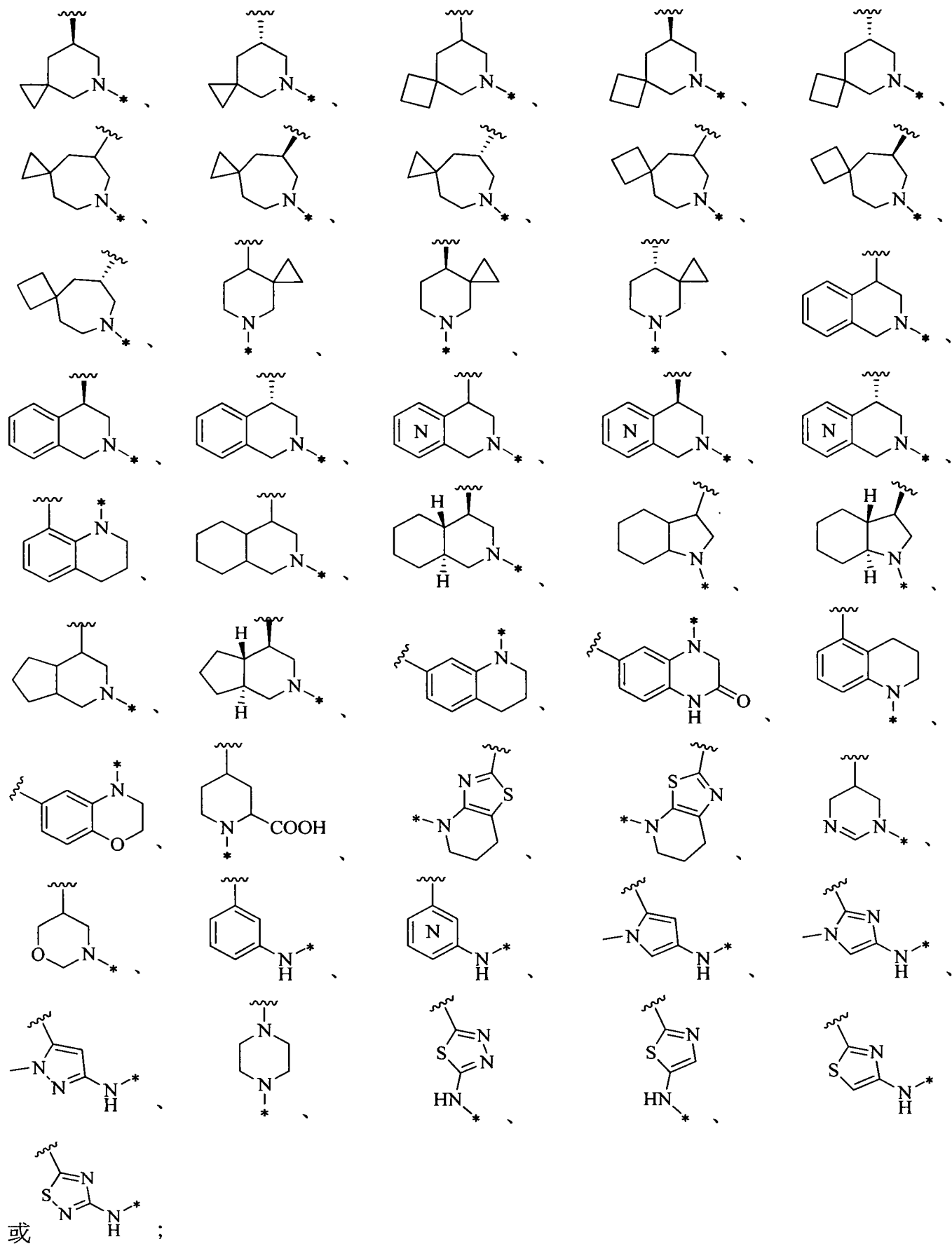
$\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(=\text{NR}^{1d})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{SR}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ ；
 或

當有兩個或兩個以上 R^L 連接至同一個環時，兩個 R^L 連接在一起形成(i)一鍵、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^N-$ 或 $-\text{S}-$ ；或(ii) C_{1-6} 伸烷基、 C_{1-6} 伸雜烷基、 C_{2-6} 伸烯基或 C_{2-6} 伸雜烯基，各視情況經一或多個取代基Q取代。

81. 如請求項77至80中任一項之化合物，其中r為0。

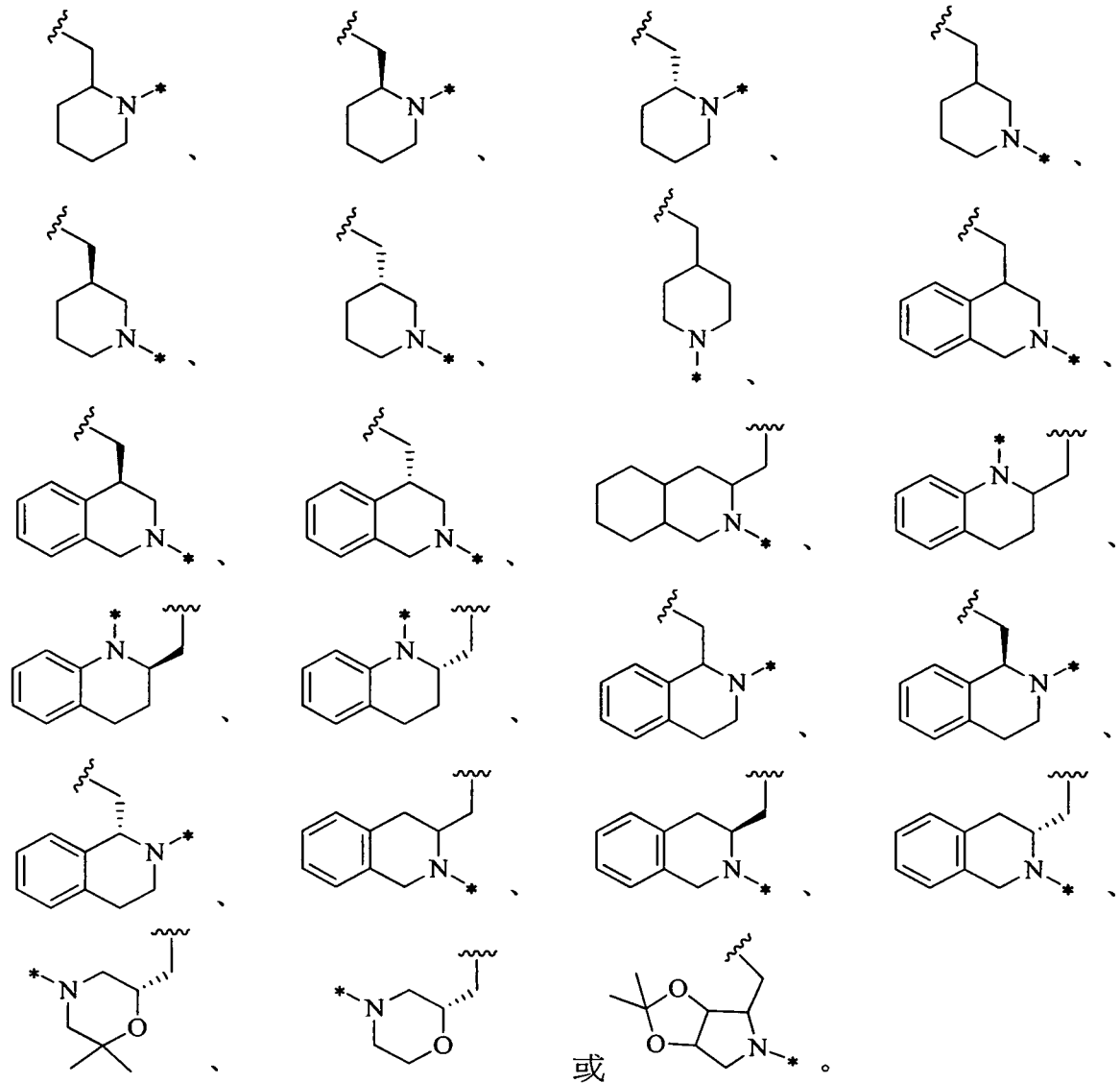
82. 如請求項75之化合物，其中 L^1-L^2 為：



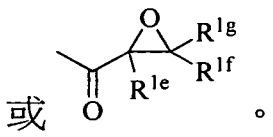


其中符號  表示6員環在該環中含有一至三個N原子，且各硫視情況氧化為亞磺或磺。

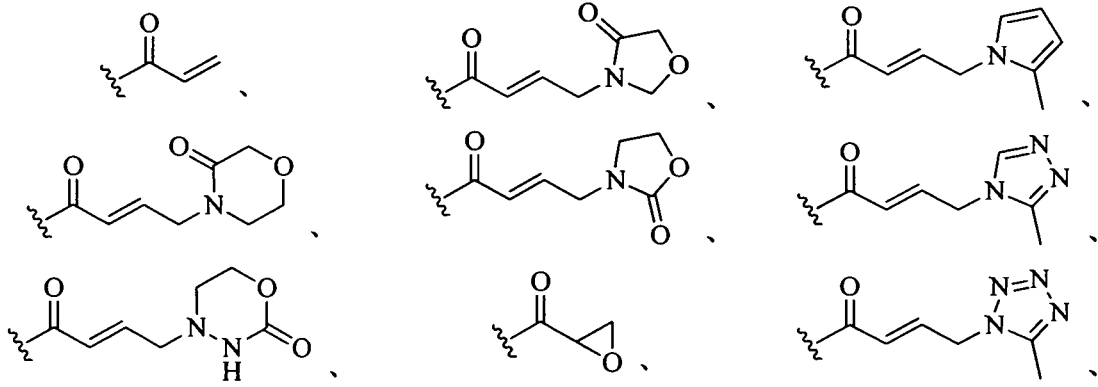
83. 如請求項75之化合物，其中L¹-L²為：

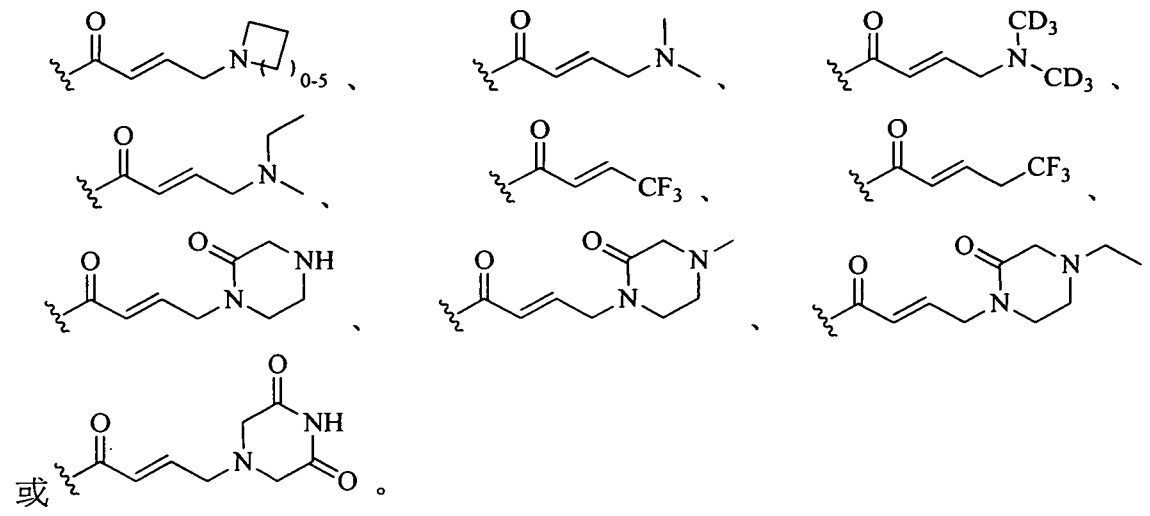


84. 如請求項70至83中任一項之化合物，其中R¹為-C(O)CR^{1e}=CR^{1f}CR^{1g}

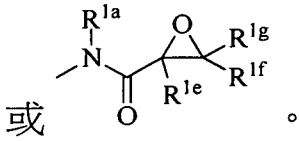


85. 如請求項84之化合物，其中R¹係選自：

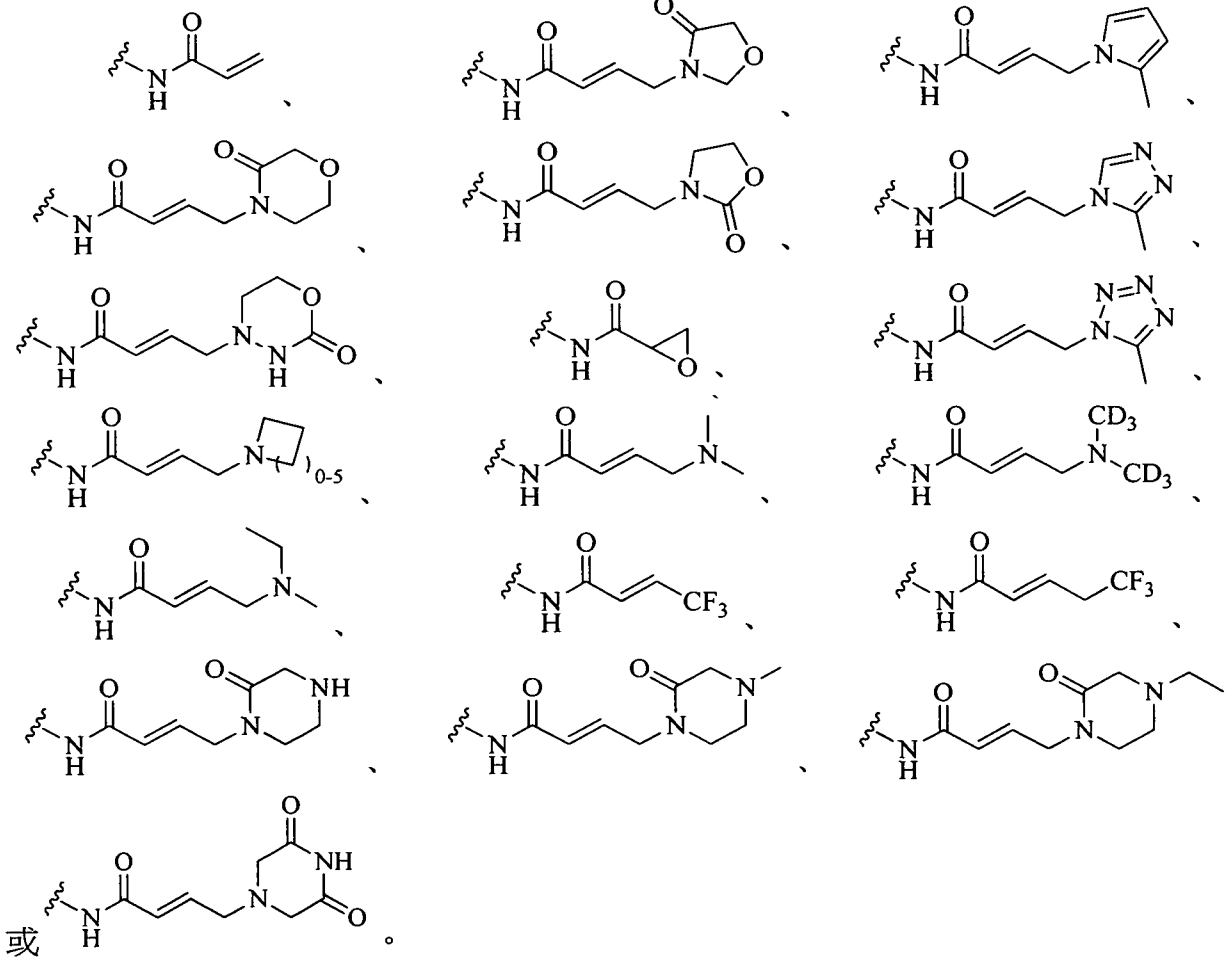




86. 如請求項70至83中任一項之化合物，其中R¹為-N^{1a}C(O)CR^{1e}=CR^{1f}CR^{1g}

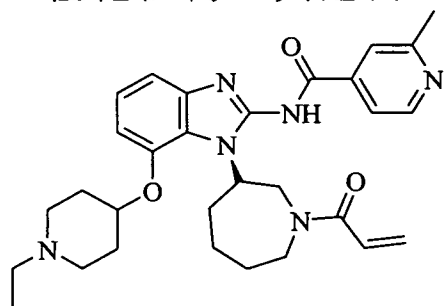


87. 如請求項86之化合物，其中R¹係選自：

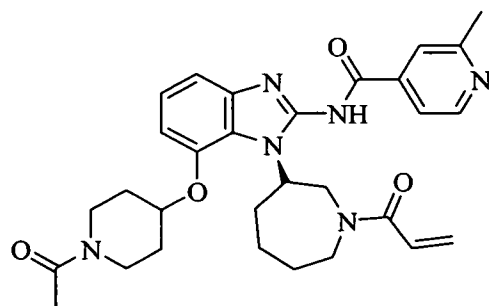


88. 如請求項70至87中任一項之化合物，其中R²為C₆₋₁₄芳基、雜芳基或雜環基，各視情況經一或多個取代基Q取代。

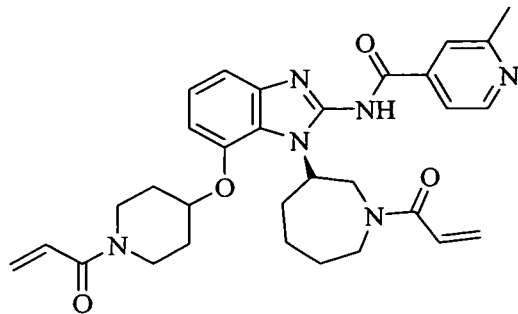
89. 如請求項88之化合物，其中 R^2 為6至10員單環或雙環芳基，視情況經一或多個取代基Q取代。
90. 如請求項88之化合物，其中 R^2 為包含1至4個選自N、O及S之雜原子之5至10員單環或雙環雜芳基，視情況經一或多個取代基Q取代。
91. 如請求項88之化合物，其中 R^2 為包含1至4個選自N、O及S之雜原子之5至10員單環或雙環雜環，視情況經一或多個取代基Q取代。
92. 如請求項88之化合物，其中 R^2 為苯基、吡啶基、噻吩基、苯并[c][1,2,5]噁二唑基或苯并[c][1,2,5]噻二唑基，各視情況經一或多個取代基Q取代。
93. 如請求項70至92中任一項之化合物，其中 R^4 為氫。
94. 如請求項70至93中任一項之化合物，其中 R^6 為氫。
95. 如請求項70至93中任一項之化合物，其中 R^6 為 $-OR^{6a}$ ，其中 R^{5a} 為 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、雜芳基或雜環基，各視情況經一或多個取代基Q取代。
96. 如請求項70至95中任一項之化合物，其中Z為NH。
97. 一種化合物，其選自：



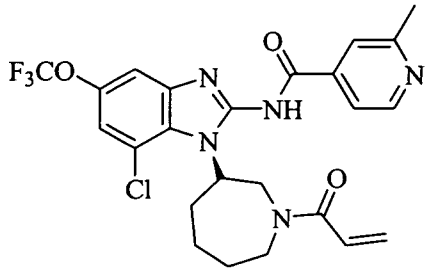
A1



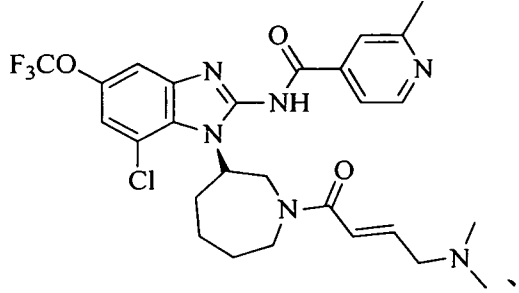
A2



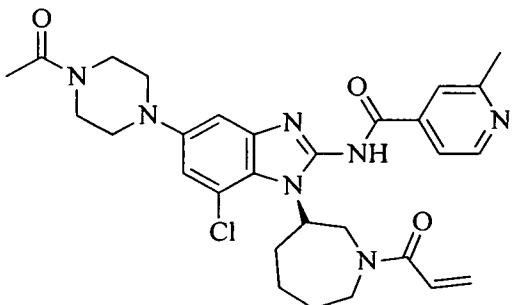
A3



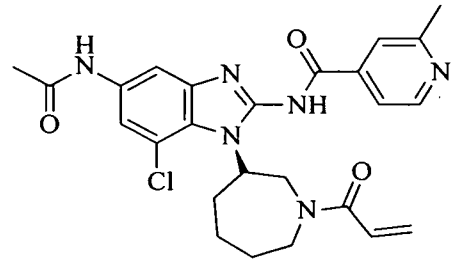
A4



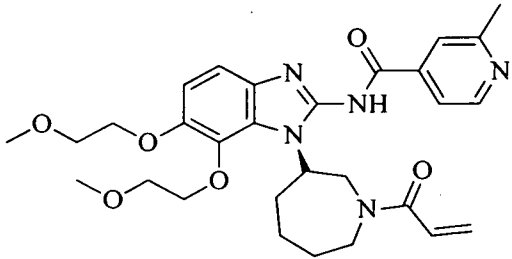
A5



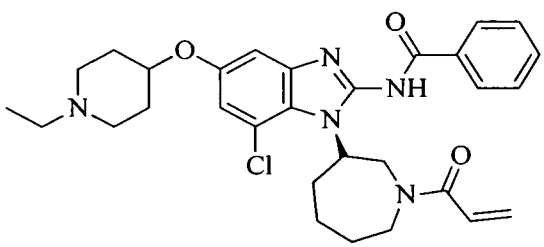
A6



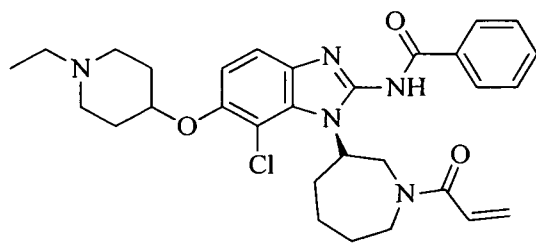
A7



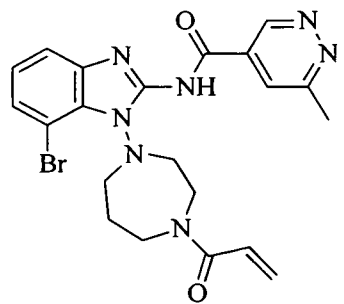
A8



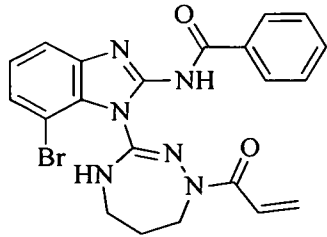
A9



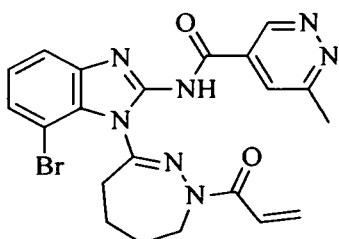
A10



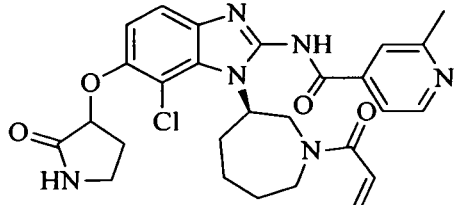
A11



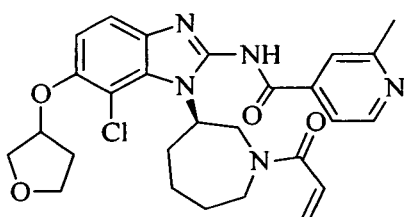
A12



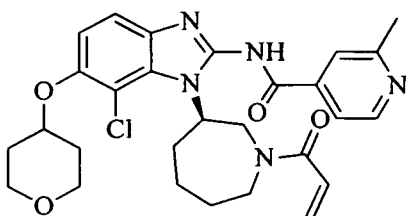
A13



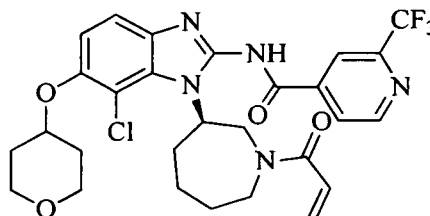
C1



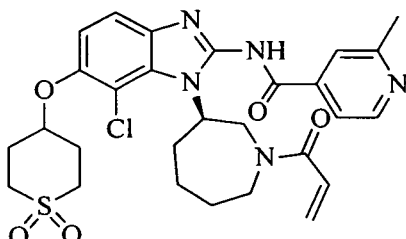
C2



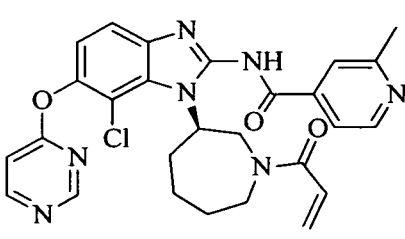
C3



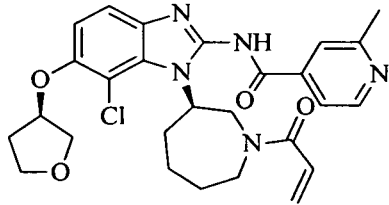
C4



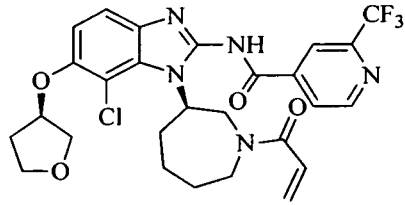
C5



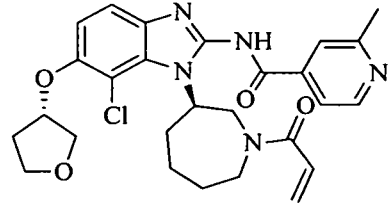
C6



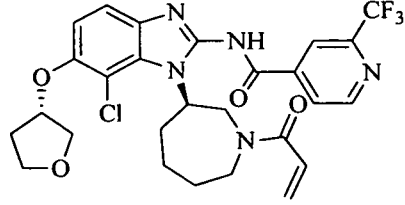
C7



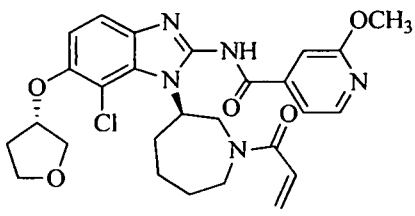
C8



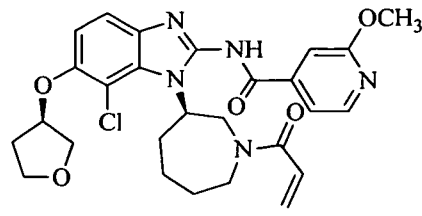
C9



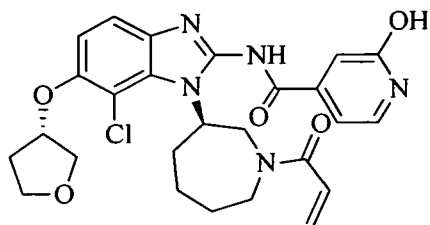
C10



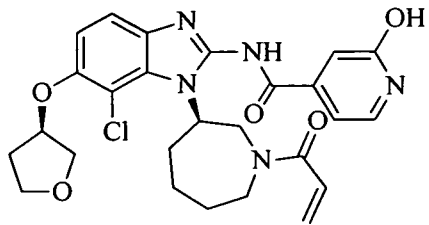
C11



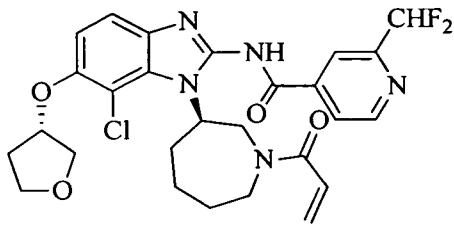
C12



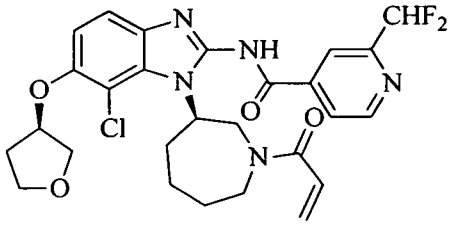
C13



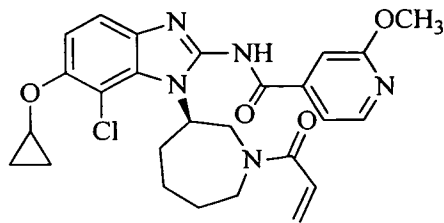
C14



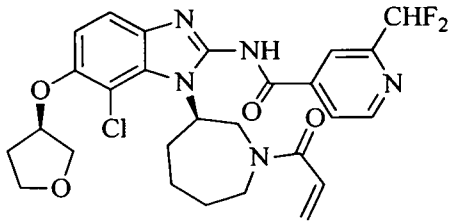
C15



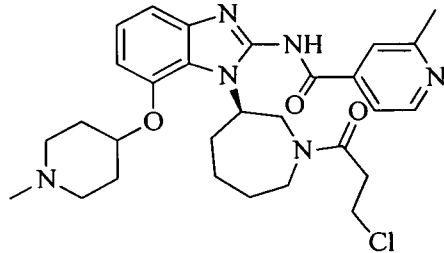
C16



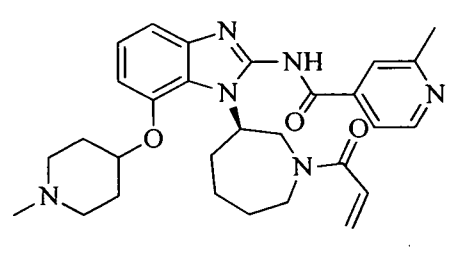
C17



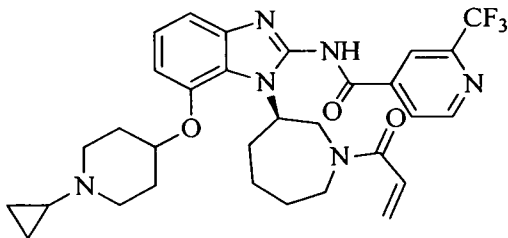
C18



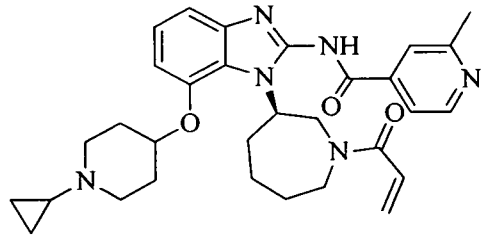
D1



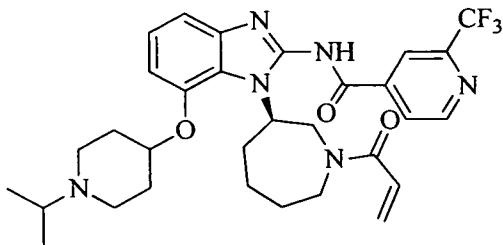
D2



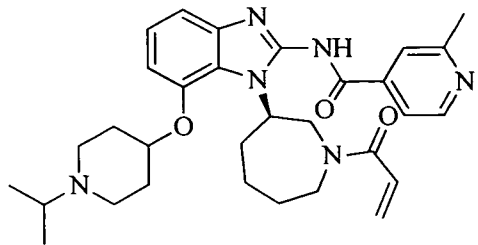
D3



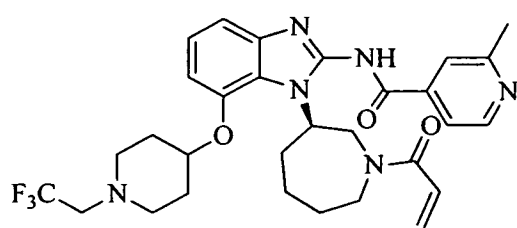
D4



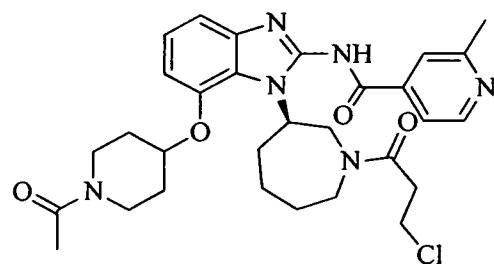
D5



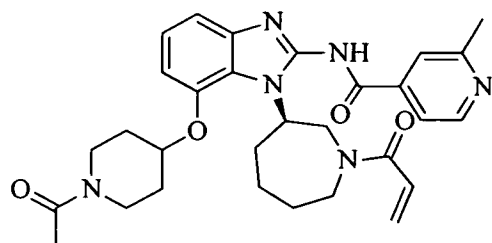
D6



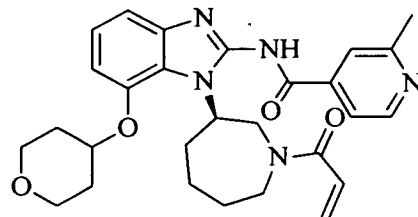
D7



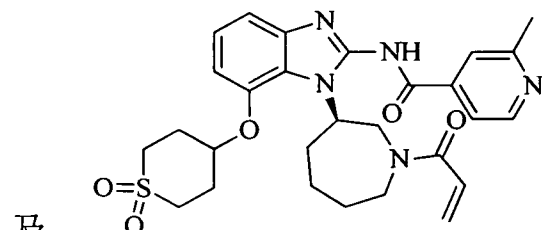
D8



D9



D10



D11

及

;

及其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體之混合物及同位素變異體；及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物及前藥。

98. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1至97中任一項之化合物，及醫藥學上可接受之賦形劑。
99. 如請求項98之醫藥組合物，其中該組合物經調配以用於經口、經鼻、經支氣管或局部投藥。
100. 如請求項98或99之醫藥組合物，其中該組合物調配為單一劑型。
101. 如請求項98至100中任一項之醫藥組合物，其中該組合物調配為經口、非經腸、經鼻、經呼吸道、經肺或靜脈內劑型。
102. 如請求項101之醫藥組合物，其中該醫藥組合物為口服劑型。
103. 如請求項102之醫藥組合物，其中該口服劑型為錠劑或膠囊。

104. 如請求項98至103中任一項之醫藥組合物，其進一步包含第二治療劑。
105. 一種用於治療、預防或改善個體之ERBB介導之病狀、病症或疾病之一或多種症狀的方法，其包含投與該個體如請求項1至97中任一項之化合物或如請求項98至104中任一項之醫藥組合物。
106. 如請求項105之方法，其中該ERBB介導之病狀、病症或疾病為增生性疾病。
107. 一種用於治療、預防或改善個體之增生性疾病之一或多種症狀的方法，其包含投與該個體如請求項1至97中任一項之化合物或如請求項98至104中任一項之醫藥組合物。
108. 如請求項106或107之方法，其中該增生性疾病為癌症。
109. 如請求項108之方法，其中該癌症為抗藥性的。
110. 如請求項108或109之方法，其中該癌症含有ERBB變異體。
111. 如請求項110之方法，其中該ERBB變異體為EGFR變異體。
112. 如請求項111之方法，其中該EGFR變異體含有一或多個缺失、插入或取代在以下胺基酸位置：689、700、709、715、719、720、746-759、761-765、767-775、783、784、790、796、826、839、846、858、861及863。
113. 如請求項111之方法，其中該EGFR變異體含有一或多個缺失、插入或取代在以下胺基酸位置：719、746-751、790及858。
114. 如請求項111之方法，其中該EGFR變異體含有一個、兩個或兩個以上缺失、插入及/或取代，各獨立地選自G719C、G719S、G719A、 Δ E746-A750、 Δ E746-T751、 Δ E746-A750 (ins RP)、 Δ D761-E762 (ins EAFQ)、 Δ S768-D770 (dup SVD)、 Δ V769-D770 (ins ASV)、 Δ D770-N771 (ins SVQ)、 Δ P772-H773 (ins PR)、 Δ H773-V774 (ins NPH)、 Δ H773-V774 (ins H)、 Δ H773-V774 (ins S)

PH)及ΔH773-V774 (ins GNPH)、T790M及L858R。

115. 如請求項111之方法，其中該EGFR變異體含有T790M、L858R或其組合。
116. 如請求項110之方法，其中該ERBB變異體為HER2變異體。
117. 如請求項108至116中任一項之方法，其中該HER2在癌症中過度表現。
118. 如請求項108至117中任一項之方法，其中該癌症對EGFR抑制劑具有抗性。
119. 如請求項118之方法，其中該癌症對阿法替尼(afatinib)、卡奈替尼(canertinib)、達可替尼(dacomitinib)、埃羅替尼(erlotinib)、吉非替尼(gefitinib)、埃克替尼(icotinib)、拉帕替尼(lapatinib)、來那替尼(neratinib)、培利替尼(pelitinib)、瓦利替尼(varlitinib)或其組合具有抗性。
120. 如請求項108至119中任一項之方法，其中該癌症為膀胱癌、腦腫瘤、乳癌、口腔及咽喉之癌症、結腸直腸癌、肺癌或胰臟癌、前列腺癌、胃癌或子宮癌。
121. 如請求項120之方法，其中該癌症為肺癌。
122. 如請求項120之方法，其中該癌症為非小細胞肺癌。
123. 如請求項108至122中任一項之方法，其中該癌症為復發性或頑抗性的。
124. 如請求項105至123中任一項之方法，其中該個體為人類。
125. 一種抑制細胞生長之方法，其包含使該細胞與如請求項1至97中任一項之化合物接觸。
126. 如請求項125之方法，其中該細胞為癌細胞。
127. 如請求項125或126之方法，其中該細胞含有ERBB變異體。
128. 如請求項127之方法，其中該ERBB變異體為EGFR變異體。

129. 如請求項128之方法，其中該EGFR變異體含有一或多個缺失、插入或取代在以下胺基酸位置：689、700、709、715、719、720、746-759、761-765、767-775、783、784、790、796、826、839、846、858、861及863。
130. 如請求項128之方法，其中該EGFR變異體含有一或多個缺失、插入或取代在以下胺基酸位置：719、746-751、790及858。
131. 如請求項128之方法，其中該EGFR變異體含有一個、兩個或兩個以上缺失、插入及/或取代，各獨立地選自G719C、G719S、G719A、 Δ E746-A750、 Δ E746-T751、 Δ E746-A750 (ins RP)、 Δ D761-E762 (ins EAFQ)、 Δ S768-D770 (dup SVD)、 Δ V769-D770 (ins ASV)、 Δ D770-N771 (ins SVQ)、 Δ P772-H773 (ins PR)、 Δ H773-V774 (ins NPH)、 Δ H773-V774 (ins H)、 Δ H773-V774 (ins PH)及 Δ H773-V774 (ins GNPH)、T790M及L858R。
132. 如請求項128之方法，其中該EGFR變異體含有T790M、L858R或其組合。
133. 一種調節ERBB之活性的方法，其包含使該ERBB與如請求項1至97中任一項之化合物接觸。
134. 如請求項133之方法，其中該ERBB為ERBB變異體。
135. 如請求項134之方法，其中該ERBB變異體為EGFR變異體。
136. 如請求項135之方法，其中該EGFR變異體含有一或多個缺失、插入或取代在以下胺基酸位置：689、700、709、715、719、720、746-759、761-765、767-775、783、784、790、796、826、839、846、858、861及863。
137. 如請求項135之方法，其中該EGFR變異體含有一或多個缺失、插入或取代在以下胺基酸位置：719、746-751、790及858。
138. 如請求項135之方法，其中該EGFR變異體含有一個、兩個或兩個

以上缺失、插入及/或取代，各獨立地選自 G719C、G719S、G719A、 Δ E746-A750、 Δ E746-T751、 Δ E746-A750 (ins RP)、 Δ D761-E762 (ins EAFQ)、 Δ S768-D770 (dup SVD)、 Δ V769-D770 (ins ASV)、 Δ D770-N771 (ins SVQ)、 Δ P772-H773 (ins PR)、 Δ H773-V774 (ins NPH)、 Δ H773-V774 (ins H)、 Δ H773-V774 (ins PH)及 Δ H773-V774 (ins GNPH)、T790M及L858R。

139. 如請求項135之方法，其中該EGFR變異體含有T790M、L858R或其組合。