



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I820013 B

(45)公告日：中華民國 112 (2023) 年 11 月 01 日

(21)申請案號：107100769

(22)申請日：中華民國 107 (2018) 年 01 月 09 日

(51)Int. Cl.：

*C07D487/04 (2006.01)**C07D519/00 (2006.01)**A61K31/4545 (2006.01)**A61K31/4985 (2006.01)**A61K31/519 (2006.01)**A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2017/01/23 美國

62/449,530

(71)申請人：美商銳新醫藥公司(美國) REVOLUTION MEDICINES, INC. (US)

美國

(72)發明人：寇登 愛蕾娜 S KOLTUN, ELENA S. (US)；艾 納應 N AAY, NAING N. (US)；巴扣 安卓斯 BUCKL, ANDREAS (DE)；梅稜 凱文 T MELLE, KEVIN T. (US)；賽寇 克里斯 M SEMKO, CHRIS M. (US)；布蘭克 布萊恩 R BLANK, BRIAN R. (US)；皮特森 珍妮佛 PITZEN, JENNIFER (DE)；王剛 WANG, GANG (CN)；久格勒克 艾許托史 S JOGALEKAR, ASHUTOSH S. (IN)；王沃特 S WON, WALTER S. (US)；克斯 哥特 KISS, GERT (DE)；茲茲羅尼斯 克里斯托 TZITZILONIS, CHRISTOS (GR)；李杰 LI, JIE JACK (US)；吉爾 愛德萊恩 L GILL, ADRIAN L. (GB)

(74)代理人：陳長文

審查人員：簡正芳

申請專利範圍項數：22 項 圖式數：0 共 312 頁

(54)名稱

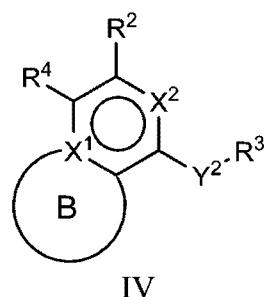
作為別構 SHP2 抑制劑之雙環化合物

(57)摘要

本發明係有關 SHP2 之抑制劑及其在治療疾病中之用途。亦揭示包含該等抑制劑之醫藥組合物。

The present disclosure is directed to inhibitors of SHP2 and their use in the treatment of disease. Also disclosed are pharmaceutical compositions comprising the same.

特徵化學式：





I820013

【發明摘要】

【中文發明名稱】作為別構 SHP2 抑制劑之雙環化合物

【英文發明名稱】BICYCLIC COMPOUNDS AS ALLOSTERIC SHP2

INHIBITORS

【中文】

本發明係有關 SHP2 之抑制劑及其在治療疾病中之用途。亦揭示包含該等抑制劑之醫藥組合物。

【英文】

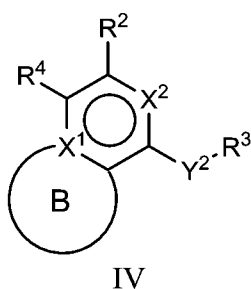
The present disclosure is directed to inhibitors of SHP2 and their use in the treatment of disease. Also disclosed are pharmaceutical compositions comprising the same.

【指定代表圖】無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】作為別構 SHP2 抑制劑之雙環化合物

【英文發明名稱】BICYCLIC COMPOUNDS AS ALLOSTERIC SHP2

INHIBITORS

【技術領域】

【0001】 本發明係關於適合用於治療疾病或病症之蛋白質酪胺酸磷酸酶 SHP2 之抑制劑。特定而言，本發明與抑制 SHP2 之化合物及組合物、治療與 SHP2 相關之疾病的方法以及合成此等化合物之方法有關。

【先前技術】

【0002】 含 SH2 結構域的蛋白質酪胺酸磷酸酶-2 (SHP2)為由 PTPN11 基因編碼的非受體蛋白酪胺酸磷酸酶，其有助於多種細胞功能，包括增殖、分化、細胞週期維持及遷移。SHP2 參與通過 Ras-促分裂原活化蛋白激酶、JAK-STAT 或磷酸肌醇 3-激酶-AKT 路徑進行的信號傳導。

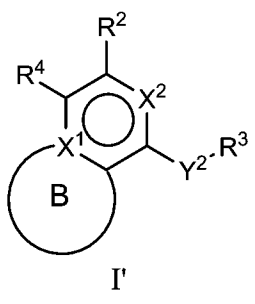
【0003】 SHP2 具有兩個 N 端 Src 同源 2 結構域(N-SH2 及 C-SH2) 催化結構域 (PTP)及 C 端尾部。該兩個 SH2 結構域控制 SHP2 之亞細胞定位及功能調節。該分子以由涉及來自 N-SH2 與 PTP 結構域的殘基的結合網路穩定的非活性、自我抑制構象存在。由例如細胞因子或生長因子刺激導致催化位點之暴露，從而引起 SHP2 之酶活化。

【0004】 已在若干人類疾病中在 PTPN11 基因中且隨後在 SHP2 中識別出突變，諸如努南症候群(N Noonan Syndrome)、豹皮症候群(Leopard Syndrome)、幼年骨髓單核細胞性白血病、神經母細胞瘤、黑素瘤、急性骨髓性白血病以及乳癌、肺癌及結腸癌。因此，SHP2 代表開發用於治療各種疾病之新穎療法之高度有吸引力的目標。本發明之化合物滿足了對抑制 SHP2 活性之小分子的需要。

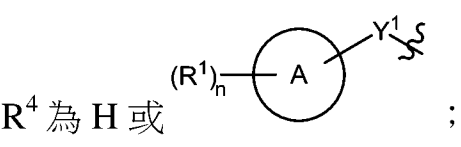
【發明內容】

【0005】 本發明係關於能夠抑制 SHP2 活性之化合物。本發明進一步提供一種製備本文所揭示之化合物之方法、包含此類化合物之醫藥製劑及在與 SHP2 活性異常相關之疾病或病症之管理中使用此類化合物及組合物之方法。

【0006】 本發明之一個態樣係關於式 I' 化合物：



及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構體或異構體，其中：



A 為 5 員至 12 員單環或多環環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

R^1 在每次出現時獨立地為-H、-D、-C₁-C₆ 烷基、-C₂-C₆ 烯基、-C₄-C₈ 環烯基、-C₂-C₆ 炔基、-C₃-C₈ 環烷基、-OH、鹵素、-NO₂、-CN、-NR⁵R⁶、-SR⁵、-S(O)₂NR⁵R⁶、-S(O)₂R⁵、-NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶、-NR⁵S(O)₂R⁶、-S(O)NR⁵R⁶、-S(O)R⁵、-NR⁵S(O)NR⁵R⁶、-NR⁵S(O)R⁶、-C(O)R⁵ 或-CO₂R⁵，其中各烷基、烯基、環烯基、炔基或環烷基視情況經一或多個以下基團取代：-OH、鹵素、-NO₂、側氧基、-CN、-R⁵、-OR⁵、-NR⁵R⁶、-SR⁵、-S(O)₂NR⁵R⁶、-S(O)₂R⁵、-NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶、-NR⁵S(O)₂R⁶、-S(O)NR⁵R⁶、-S(O)R⁵、-NR⁵S(O)NR⁵R⁶、-NR⁵S(O)R⁶、雜環、芳基或雜芳基；

Y^1 為-S-、直接鍵、-NH-、-S(O)₂-、-S(O)₂-NH-、-C(=CH₂)-、-CH-或-S(O)-；

X^1 為 N 或 C；

X^2 為 N 或 CH；

B，包括連接點處之原子，為單環或多環 5 員至 12 員雜環或單環或多環 5 員至

12 員雜芳基；

R^2 為-H、-OR^b、-NR⁵R⁶、-CN、-C₁-C₆ 烷基、-C₂-C₆ 烯基、-C₄-C₈ 環烯基、-C₂-C₆ 炔基、-NH₂、鹵素、-C(O)OR^b、-C₃-C₈ 環烷基、含有 1-5 個選自由 N、S、P 及 O 組成之群的雜原子的雜環基或含有 1-5 個選自由 N、S、P 及 O 組成之群的雜原子的雜芳基；其中各烷基、烯基、環烯基、炔基、環烷基、雜環基或雜芳基視情況經一或多個以下基團取代：-OH、鹵素、-NO₂、側氧基、-CN、-R⁵、-OR⁵、-NR⁵R⁶、-SR⁵、-S(O)₂NR⁵R⁶、-S(O)₂R⁵、-NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶、-NR⁵S(O)₂R⁶、-S(O)NR⁵R⁶、-S(O)R⁵、-NR⁵S(O)NR⁵R⁶、-NR⁵S(O)R⁶、雜環、芳基或雜芳基；且其中該雜環基或雜芳基不經由氮原子連接；

Y^2 為-NR^a-、-(CR^a)_m-、-C(O)-、-C(R^a)₂NH-、-(CR^a)_mO-、-C(O)N(R^a)-、-N(R^a)C(O)-、-S(O)₂N(R^a)-、-N(R^a)S(O)₂-、-N(R^a)C(O)N(R^a)-、-N(R^a)C(S)N(R^a)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-OC(O)N(R^a)-、-N(R^a)C(O)O-、-C(O)N(R^a)O-、-N(R^a)C(S)-、-C(S)N(R^a)-或-OC(O)O-；其中 Y^2 左側之鍵如所繪製結合於環，而該 Y^2 部分右側之鍵如所繪製結合於 R³；

R^a 在每次出現時獨立地為-H、-D、-OH、-C₃-C₈ 環烷基或-C₁-C₆ 烷基，其中各烷基或環烷基視情況經一或多個-NH₂ 取代，其中 2 個 R^a 與兩者均連接之碳原子一起可組合形成 3 員至 8 員環烷基；

R^b 在每次出現時獨立地為-H、-D、-C₁-C₆ 烷基、-C₃-C₈ 環烷基、-C₂-C₆ 烯基或含有 1-5 個選自由 N、S、P 及 O 組成之群的雜原子的雜環基；其中各烷基、環烷基、烯基或雜環視情況經一或多個以下基團取代：-OH、鹵素、-NO₂、側氧基、-CN、-R⁵、-OR⁵、-NR⁵R⁶、-SR⁵、-S(O)₂NR⁵R⁶、-S(O)₂R⁵、-NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶、-NR⁵S(O)₂R⁶、-S(O)NR⁵R⁶、-S(O)R⁵、-NR⁵S(O)NR⁵R⁶、-NR⁵S(O)R⁶、雜環、芳基、雜芳基、-(CH₂)_nOH、-C₁-C₆ 烷基、-CF₃、-CHF₂ 或-CH₂F；

R³ 為-H、-C₁-C₆ 烷基、3 員至 12 員單環或多環雜環、-C₃-C₈ 環烷基或-(CH₂)_n-R^b，

其中各烷基、雜環或環烷基視情況經一或多個以下基團取代： $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{NHR}^b$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ 、雜環基或螺雜環基；或

R^3 可與 R^a 組合形成 3 員至 12 員單環或多環雜環或 5 員至 12 員螺雜環，其中各雜環或螺雜環視情況經一或多個以下基團取代： $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、雜芳基、雜環基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOR}^b$ 、 $-\text{CONHR}^b$ 、 $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_n\text{COOR}^b$ 、 $-\text{NHCOOR}^b$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 或 $-\text{CH}_2\text{F}$ ；

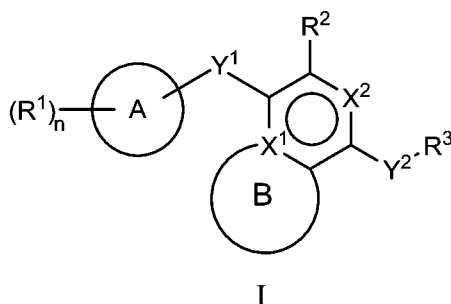
R^5 及 R^6 在每次出現時獨立地為 $-\text{H}$ 、 $-\text{D}$ 、 $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $-\text{C}_4\text{-C}_8$ 環烯基、 $-\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、 $-\text{C}_3\text{-C}_8$ 環烷基、單環或多環 3 員至 12 員雜環、 $-\text{OR}^7$ 、 $-\text{SR}^7$ 、鹵素、 $-\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{NO}_2$ 或 $-\text{CN}$ ；

R^7 及 R^8 在每次出現時獨立地為 $-\text{H}$ 、 $-\text{D}$ 、 $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $-\text{C}_4\text{-C}_8$ 環烯基、 $-\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、 $-\text{C}_3\text{-C}_8$ 環烷基或單環或多環 3 員至 12 員雜環，其中各烷基、烯基、環烯基、炔基、環烷基或雜環視情況經一或多個以下基團取代： $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 或 $-\text{CN}$ ；

m 在每次出現時獨立地為 1、2、3、4、5 或 6；並且

n 在每次出現時獨立地為 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10。

【0007】 本發明之另一態樣係關於式 I 化合物：



及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構體或異構體，其中：

A 為 5 員至 12 員單環或多環環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

R^1 在每次出現時獨立地為 $-\text{H}$ 、 $-\text{D}$ 、 $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $-\text{C}_4\text{-C}_8$ 環烯基、 $-\text{C}_2\text{-C}_6$

炔基、 $-C_3-C_8$ 環烷基、 $-OH$ 、鹵素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-SR^5$ 、 $-S(O)_2NR^5R^6$ 、 $-S(O)_2R^5$ 、 $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$ 、 $-NR^5S(O)_2R^6$ 、 $-S(O)NR^5R^6$ 、 $-S(O)R^5$ 、 $-NR^5S(O)NR^5R^6$ 、 $-NR^5S(O)R^6$ 、 $-C(O)R^5$ 或 $-CO_2R^5$ ，其中各烷基、烯基、環烯基、炔基或環烷基視情況經一或多個以下基團取代： $-OH$ 、鹵素、 $-NO_2$ 、側氧基、 $-CN$ 、 $-R^5$ 、 $-OR^5$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-SR^5$ 、 $-S(O)_2NR^5R^6$ 、 $-S(O)_2R^5$ 、 $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$ 、 $-NR^5S(O)_2R^6$ 、 $-S(O)NR^5R^6$ 、 $-S(O)R^5$ 、 $-NR^5S(O)NR^5R^6$ 、 $-NR^5S(O)R^6$ 、雜環、芳基或雜芳基；

Y^1 為 $-S-$ 、直接鍵、 $-NH-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NH-$ 、 $-C(=CH_2)-$ 、 $-CH-$ 或 $-S(O)-$ ；

X^1 為 N 或 C；

X^2 為 N 或 CH；

B，包括連接點處之原子，為單環或多環 5 員至 12 員雜環或單環或多環 5 員至 12 員雜芳基；

R^2 為 $-H$ 、 $-OR^b$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-CN$ 、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_2-C_6$ 烯基、 $-C_4-C_8$ 環烯基、 $-C_2-C_6$ 炔基、 $-NH_2$ 、鹵素、 $-C(O)OR^b$ 、 $-C_3-C_8$ 環烷基、含有 1-5 個選自由 N、S、P 及 O 組成之群的雜原子的雜環基或含有 1-5 個選自由 N、S、P 及 O 組成之群的雜原子的雜芳基；其中各烷基、烯基、環烯基、炔基、環烷基、雜環基或雜芳基視情況經一或多個以下基團取代： $-OH$ 、鹵素、 $-NO_2$ 、側氧基、 $-CN$ 、 $-R^5$ 、 $-OR^5$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-SR^5$ 、 $-S(O)_2NR^5R^6$ 、 $-S(O)_2R^5$ 、 $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$ 、 $-NR^5S(O)_2R^6$ 、 $-S(O)NR^5R^6$ 、 $-S(O)R^5$ 、 $-NR^5S(O)NR^5R^6$ 、 $-NR^5S(O)R^6$ 、雜環、芳基或雜芳基；且其中該雜環基或雜芳基不經由氮原子連接；

Y^2 為 $-NR^a-$ 、 $-(CR^a_2)_m-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(R^a)_2NH-$ 、 $-(CR^a_2)_mO-$ 、 $-C(O)N(R^a)-$ 、 $-N(R^a)C(O)-$ 、 $-S(O)_2N(R^a)-$ 、 $-N(R^a)S(O)_2-$ 、 $-N(R^a)C(O)N(R^a)-$ 、 $-N(R^a)C(S)N(R^a)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-OC(O)N(R^a)-$ 、 $-N(R^a)C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^a)O-$ 、 $-N(R^a)C(S)-$ 、 $-C(S)N(R^a)-$ 或 $-OC(O)O-$ ；其中 Y^2 左側之鍵如所繪製結合於環，而該 Y^2 部分右側之鍵如所繪製結合於 R^3 ；

R^a 在每次出現時獨立地為-H、-D、-OH、-C₃-C₈ 環烷基或-C₁-C₆ 烷基，其中各烷基或環烷基視情況經一或多個-NH₂ 取代，其中 2 個 R^a 與兩者均連接之碳原子一起可組合形成 3 員至 8 員環烷基；

R^b 在每次出現時獨立地為-H、-D、-C₁-C₆ 烷基、-C₃-C₈ 環烷基、-C₂-C₆ 烯基或含有 1-5 個選自由 N、S、P 及 O 組成之群的雜原子的雜環基；其中各烷基、環烷基、烯基或雜環視情況經一或多個以下基團取代：-OH、鹵素、-NO₂、側氧基、-CN、-R⁵、-OR⁵、-NR⁵R⁶、-SR⁵、-S(O)₂NR⁵R⁶、-S(O)₂R⁵、-NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶、-NR⁵S(O)₂R⁶、-S(O)NR⁵R⁶、-S(O)R⁵、-NR⁵S(O)NR⁵R⁶、-NR⁵S(O)R⁶、雜環、芳基、雜芳基、-(CH₂)_nOH、-C₁-C₆ 烷基、-CF₃、-CHF₂ 或-CH₂F；

R^3 為-H、-C₁-C₆ 烷基、3 員至 12 員單環或多環雜環、-C₃-C₈ 環烷基或-(CH₂)_n-R^b，其中各烷基、雜環或環烷基視情況經一或多個以下基團取代：-C₁-C₆ 烷基、-OH、-NH₂、-OR^b、-NHR^b、-(CH₂)_nOH、雜環基或螺雜環基；或

R^3 可與 R^a 組合形成 3 員至 12 員單環或多環雜環或 5 員至 12 員螺雜環，其中各雜環或螺雜環視情況經一或多個以下基團取代：-C₁-C₆ 烷基、-OH、-NH₂、雜芳基、雜環基、-(CH₂)_nNH₂、-COOR^b、-CONHR^b、-CONH(CH₂)_nCOOR^b、-NHCOOR^b、-CF₃、-CHF₂ 或-CH₂F；

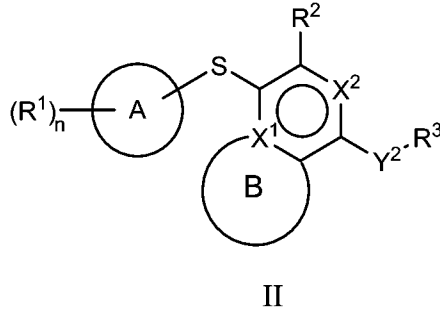
R^5 及 R^6 在每次出現時獨立地為-H、-D、-C₁-C₆ 烷基、-C₂-C₆ 烯基、-C₄-C₈ 環烯基、-C₂-C₆ 炔基、-C₃-C₈ 環烷基、單環或多環 3 員至 12 員雜環、-OR⁷、-SR⁷、鹵素、-NR⁷R⁸、-NO₂ 或-CN；

R^7 及 R^8 在每次出現時獨立地為-H、-D、-C₁-C₆ 烷基、-C₂-C₆ 烯基、-C₄-C₈ 環烯基、-C₂-C₆ 炔基、-C₃-C₈ 環烷基或單環或多環 3 員至 12 員雜環，其中各烷基、烯基、環烯基、炔基、環烷基或雜環視情況經一或多個以下基團取代：-OH、-SH、-NH₂、-NO₂ 或-CN；

m 在每次出現時獨立地為 1、2、3、4、5 或 6；並且

n 在每次出現時獨立地為 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10。

【0008】 本發明之另一態樣係關於式 II 化合物：



及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構體或異構體，其中：

A 為 5 員至 12 員單環或多環環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

R^1 在每次出現時獨立地為 -H、-D、-C₁-C₆ 烷基、-C₂-C₆ 烯基、-C₄-C₈ 環烯基、-C₂-C₆ 炔基、-C₃-C₈ 環烷基、-OH、鹵素、-NO₂、-CN、-NR⁵R⁶、-SR⁵、-S(O)₂NR⁵R⁶、-S(O)₂R⁵、-NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶、-NR⁵S(O)₂R⁶、-S(O)NR⁵R⁶、-S(O)R⁵、-NR⁵S(O)NR⁵R⁶、-NR⁵S(O)R⁶、-C(O)R⁵ 或 -CO₂R⁵，其中各烷基、烯基、環烯基、炔基或環烷基視情況經一或多個以下基團取代：-OH、鹵素、-NO₂、側氧基、-CN、-R⁵、-OR⁵、-NR⁵R⁶、-SR⁵、-S(O)₂NR⁵R⁶、-S(O)₂R⁵、-NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶、-NR⁵S(O)₂R⁶、-S(O)NR⁵R⁶、-S(O)R⁵、-NR⁵S(O)NR⁵R⁶、-NR⁵S(O)R⁶、雜環、芳基或雜芳基；

X^1 為 N 或 C；

X^2 為 N 或 CH；

B，包括連接點處之原子，為單環或多環 5 員至 12 員雜環或單環或多環 5 員至 12 員雜芳基；

R^2 為 -H、-OR^b、-NR⁵R⁶、-CN、-C₁-C₆ 烷基、-C₂-C₆ 烯基、-C₄-C₈ 環烯基、-C₂-C₆ 炔基、-NH₂、鹵素、-C(O)OR^b、-C₃-C₈ 環烷基、芳基、含有 1-5 個選自由 N、S、P 及 O 組成之群的雜原子的雜環基或含有 1-5 個選自由 N、S、P 及 O 組成之群的雜原子的雜芳基；其中各烷基、烯基、環烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳

基或雜芳基視情況經一或多個以下基團取代： $-\text{OH}$ 、鹵素、 $-\text{NO}_2$ 、側氧基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{R}^5$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{SR}^5$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{R}^6$ 、雜環、芳基或雜芳基；且其中該雜環基或雜芳基不經由氮原子連接；

Y^2 為 $-\text{NR}^a$ 、 $-(\text{CR}^a_2)_m$ 、 $-\text{C}(\text{O})$ 、 $-\text{C}(\text{R}^a)_2\text{NH}$ 、 $-(\text{CR}^a_2)_m\text{O}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^a)$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^a)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{O}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)\text{O}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{S})$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^a)$ 或 $-\text{OC}(\text{O})\text{O}$ ；其中 Y^2 左側之鍵如所繪製結合於環，而該 Y^2 部分右側之鍵如所繪製結合於 R^3 ；

R^a 在每次出現時獨立地為 $-\text{H}$ 、 $-\text{D}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{C}_3$ - C_8 環烷基或 $-\text{C}_1$ - C_6 烷基，其中各烷基或環烷基視情況經一或多個 $-\text{NH}_2$ 取代，其中 2 個 R^a 與兩者均連接之碳原子一起可組合形成 3 員至 8 員環烷基；

R^b 在每次出現時獨立地為 $-\text{H}$ 、 $-\text{D}$ 、 $-\text{C}_1$ - C_6 烷基、 $-\text{C}_3$ - C_8 環烷基、 $-\text{C}_2$ - C_6 烯基或含有 1-5 個選自由 N、S、P 及 O 組成之群的雜原子的雜環基；其中各烷基、環烷基、烯基或雜環視情況經一或多個以下基團取代： $-\text{OH}$ 、鹵素、 $-\text{NO}_2$ 、側氧基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{R}^5$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{SR}^5$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{R}^6$ 、雜環、芳基、雜芳基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ 、 $-\text{C}_1$ - C_6 烷基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 或 $-\text{CH}_2\text{F}$ ；

R^3 在每次出現時是選自由以下組成之群： $-\text{H}$ 、 $-\text{C}_1$ - C_6 烷基、3 員至 12 員單環或多環雜環、 C_3 - C_8 環烷基或 $-(\text{CH}_2)_n\text{R}^b$ ，其中各烷基、雜環或環烷基視情況經一或多個以下基團取代： $-\text{C}_1$ - C_6 烷基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{NHR}^b$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ 、雜環基或螺雜環基；或

R^3 可與 R^a 組合形成 3 員至 12 員單環或多環雜環或 5 員至 12 員螺雜環，其中各雜環或螺雜環視情況經一或多個以下基團取代： $-\text{C}_1$ - C_6 烷基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、雜芳

基、雜環基、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-COOR^b$ 、 $-CONHR^b$ 、 $-CONH(CH_2)_nCOOR^b$ 、 $-NHCOOR^b$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ ；

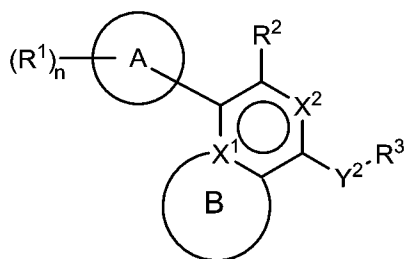
R^5 及 R^6 在每次出現時獨立地為 $-H$ 、 $-D$ 、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_2-C_6$ 烯基、 $-C_4-C_8$ 環烯基、 $-C_2-C_6$ 炔基、 $-C_3-C_8$ 環烷基、單環或多環 3 員至 12 員雜環、 $-OR^7$ 、 $-SR^7$ 、鹵素、 $-NR^7R^8$ 、 $-NO_2$ 或 $-CN$ ；

R^7 及 R^8 在每次出現時獨立地為 $-H$ 、 $-D$ 、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_2-C_6$ 烯基、 $-C_4-C_8$ 環烯基、 $-C_2-C_6$ 炔基、 $-C_3-C_8$ 環烷基或單環或多環 3 員至 12 員雜環，其中各烷基、烯基、環烯基、炔基、環烷基或雜環視情況經一或多個以下基團取代： $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 或 $-CN$ ；

m 在每次出現時獨立地為 1、2、3、4、5 或 6；並且

n 在每次出現時獨立地為 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10。

【0009】 本發明之另一態樣係關於式 III 化合物：



III

及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構體或異構體，其中：

A 為 5 員至 12 員單環或多環環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

R^1 在每次出現時獨立地為 $-H$ 、 $-D$ 、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_2-C_6$ 烯基、 $-C_4-C_8$ 環烯基、 $-C_2-C_6$ 炔基、 $-C_3-C_8$ 環烷基、 $-OH$ 、鹵素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-SR^5$ 、 $-S(O)_2NR^5R^6$ 、 $-S(O)_2R^5$ 、 $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$ 、 $-NR^5S(O)_2R^6$ 、 $-S(O)NR^5R^6$ 、 $-S(O)R^5$ 、 $-NR^5S(O)NR^5R^6$ 、 $-NR^5S(O)R^6$ 、 $-C(O)R^5$ 或 $-CO_2R^5$ ，其中各烷基、烯基、環烯基、炔基或環烷基視情況經一或多個以下基團取代： $-OH$ 、鹵素、 $-NO_2$ 、側氧基、 $-CN$ 、 $-R^5$ 、 $-OR^5$ 、

$-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{SR}^5$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{R}^6$ 、雜環、芳基或雜芳基；

X^1 為 N 或 C；

X^2 為 N 或 CH；

B，包括連接點處之原子，為單環或多環 5 員至 12 員雜環或單環或多環 5 員至 12 員雜芳基；

R^2 為 $-\text{H}$ 、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $-\text{C}_4\text{-C}_8$ 環烯基、 $-\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、 $-\text{NH}_2$ 、鹵素、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}_3\text{-C}_8$ 環烷基、含有 1-5 個選自由 N、S、P 及 O 組成之群的雜原子的雜環基或含有 1-5 個選自由 N、S、P 及 O 組成之群的雜原子的雜芳基；其中各烷基、烯基、環烯基、炔基、環烷基、雜環基或雜芳基視情況經一或多個以下基團取代： $-\text{OH}$ 、鹵素、 $-\text{NO}_2$ 、側氧基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{R}^5$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{SR}^5$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{R}^6$ 、雜環、芳基或雜芳基；且其中該雜環基或雜芳基不經由氮原子連接；

Y^2 為 $-\text{NR}^a$ 、 $-(\text{CR}^a)_m$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^a)_2\text{NH}-$ 、 $-(\text{CR}^a)_m\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^a)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^a)-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{S})-$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^a)-$ 或 $-\text{OC}(\text{O})\text{O}-$ ；其中 Y^2 左側之鍵如所繪製結合於環，而該 Y^2 部分右側之鍵如所繪製結合於 R^3 ；

R^a 在每次出現時獨立地為 $-\text{H}$ 、 $-\text{D}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{C}_3\text{-C}_8$ 環烷基或 $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基，其中各烷基或環烷基視情況經一或多個 $-\text{NH}_2$ 取代，其中 2 個 R^a 與兩者均連接之碳原子一起可組合形成 3 員至 8 員環烷基；

R^b 在每次出現時獨立地為 $-\text{H}$ 、 $-\text{D}$ 、 $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-\text{C}_3\text{-C}_8$ 環烷基、 $-\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基或含有 1-5 個選自由 N、S、P 及 O 組成之群的雜原子的雜環基；其中各烷基、環烷

基、烯基或雜環視情況經一或多個以下基團取代： $-\text{OH}$ 、鹵素、 $-\text{NO}_2$ 、側氧基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{R}^5$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{SR}^5$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{R}^6$ 、雜環、芳基、雜芳基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ 、 $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 或 $-\text{CH}_2\text{F}$ ；

R^3 為 $-\text{H}$ 、 $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、3 員至 12 員單環或多環雜環、 $-\text{C}_3\text{-C}_8$ 環烷基或 $-(\text{CH}_2)_n\text{-R}^b$ ，其中各烷基、雜環或環烷基視情況經一或多個以下基團取代： $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{NHR}^b$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ 、雜環基或螺雜環基；或

R^3 可與 R^a 組合形成 3 員至 12 員單環或多環雜環或 5 員至 12 員螺雜環，其中各雜環或螺雜環視情況經一或多個以下基團取代： $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、雜芳基、雜環基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOR}^b$ 、 $-\text{CONHR}^b$ 、 $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_n\text{COOR}^b$ 、 $-\text{NHCOOR}^b$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 或 $-\text{CH}_2\text{F}$ ；

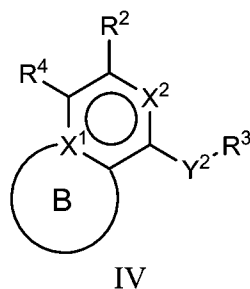
R^5 及 R^6 在每次出現時獨立地為 $-\text{H}$ 、 $-\text{D}$ 、 $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $-\text{C}_4\text{-C}_8$ 環烯基、 $-\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、 $-\text{C}_3\text{-C}_8$ 環烷基、單環或多環 3 員至 12 員雜環、 $-\text{OR}^7$ 、 $-\text{SR}^7$ 、鹵素、 $-\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{NO}_2$ 或 $-\text{CN}$ ；

R^7 及 R^8 在每次出現時獨立地為 $-\text{H}$ 、 $-\text{D}$ 、 $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $-\text{C}_4\text{-C}_8$ 環烯基、 $-\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、 $-\text{C}_3\text{-C}_8$ 環烷基或單環或多環 3 員至 12 員雜環，其中各烷基、烯基、環烯基、炔基、環烷基或雜環視情況經一或多個以下基團取代： $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 或 $-\text{CN}$ ；

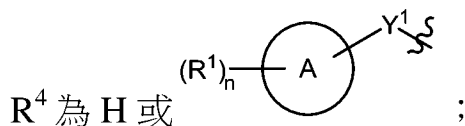
m 在每次出現時獨立地為 1、2、3、4、5 或 6；並且

n 在每次出現時獨立地為 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10。

【0010】 本發明之一個態樣係關於式 IV 化合物：



及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構體或異構體，其中：



A 為 5 員至 12 員單環或多環環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基，前提條件為該

雜芳基不為 或 ；

R^1 在每次出現時獨立地為-H、-D、-C₁-C₆ 烷基、-C₂-C₆ 烯基、-C₄-C₈ 環烯基、-C₂-C₆ 炔基、-C₃-C₈ 環烷基、-OH、-OR⁵、鹵素、-NO₂、-CN、-NR⁵R⁶、-SR⁵、-S(O)₂NR⁵R⁶、-S(O)₂R⁵、-NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶、-NR⁵S(O)₂R⁶、-S(O)NR⁵R⁶、-S(O)R⁵、-NR⁵S(O)NR⁵R⁶、-NR⁵S(O)R⁶、-C(O)R⁵ 或 -CO₂R⁵，其中各烷基、烯基、環烯基、炔基或環烷基視情況經一或多個以下基團取代：-OH、鹵素、-NO₂、側氧基、-CN、-R⁵、-OR⁵、-NR⁵R⁶、-SR⁵、-S(O)₂NR⁵R⁶、-S(O)₂R⁵、-NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶、-NR⁵S(O)₂R⁶、-S(O)NR⁵R⁶、-S(O)R⁵、-NR⁵S(O)NR⁵R⁶、-NR⁵S(O)R⁶、雜環、芳基或雜芳基；

Y^1 為-S-、直接鍵、-NH-、-S(O)₂-、-S(O)₂-NH-、-C(=CH₂)-、-CH-或-S(O)-；

X^1 為 N 或 C；

X^2 為 N 或 CH；

B，包括連接點處之原子，為單環或多環 5 員至 12 員雜環或單環或多環 5 員至 12 員雜芳基，其中各雜環或雜芳基視情況經一或多個以下基團取代：-C₁-C₆ 烷基、-OH、-NH₂、側氧基、雜芳基、雜環基、-(CH₂)_nNH₂、-(CH₂)_nOH、-CF₃、-CHF₂ 或 -CH₂F；

R^2 為-H、-OH、-NR⁵R⁶、-C₁-C₆ 烷基、-C₂-C₆ 烯基、-C₄-C₈ 環烯基、-C₂-C₆ 炔基、-NH₂、鹵素、-C₃-C₈ 環烷基或含有 1-5 個選自由 N、S、P 及 O 組成之群的雜原子的雜環基；其中各烷基、烯基、環烯基、炔基、環烷基或雜環基視情況經一或多個以下基團取代：-OH、鹵素、-NO₂、側氧基、-CN、-R⁵、-OR⁵、-NR⁵R⁶、-SR⁵、-S(O)₂NR⁵R⁶、-S(O)₂R⁵、-NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶、-NR⁵S(O)₂R⁶、-S(O)NR⁵R⁶、-S(O)R⁵、-NR⁵S(O)NR⁵R⁶、-NR⁵S(O)R⁶、雜環、芳基或雜芳基；且其中該雜環基不經由氮原子連接；

Y^2 為-NR^a-、-(CR^a)_m-、-C(O)-、-C(R^a)₂NH-、-(CR^a)_mO-、-C(O)N(R^a)-、-N(R^a)C(O)-、-S(O)₂N(R^a)-、-N(R^a)S(O)₂-、-N(R^a)C(O)N(R^a)-、-N(R^a)C(S)N(R^a)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-OC(O)N(R^a)-、-N(R^a)C(O)O-、-C(O)N(R^a)O-、-N(R^a)C(S)-、-C(S)N(R^a)-或-OC(O)O-；其中 Y^2 左側之鍵如所繪製結合於環，而該 Y^2 部分右側之鍵如所繪製結合於 R³；

R^a 在每次出現時獨立地為-H、-D、-OH、-C₃-C₈ 環烷基或-C₁-C₆ 烷基，其中各烷基或環烷基視情況經一或多個-NH₂ 取代，其中 2 個 R^a 與兩者均連接之碳原子一起可組合形成 3 員至 8 員環烷基；

R^b 在每次出現時獨立地為-H、-D、-C₁-C₆ 烷基、-C₃-C₈ 環烷基、-C₂-C₆ 烯基或含有 1-5 個選自由 N、S、P 及 O 組成之群的雜原子的雜環基；其中各烷基、環烷基、烯基或雜環視情況經一或多個以下基團取代：-OH、鹵素、-NO₂、側氧基、-CN、-R⁵、-OR⁵、-NR⁵R⁶、-SR⁵、-S(O)₂NR⁵R⁶、-S(O)₂R⁵、-NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶、-NR⁵S(O)₂R⁶、-S(O)NR⁵R⁶、-S(O)R⁵、-NR⁵S(O)NR⁵R⁶、-NR⁵S(O)R⁶、雜環、芳基、雜芳基、-(CH₂)_nOH、-C₁-C₆ 烷基、-CF₃、-CHF₂ 或-CH₂F；

R³ 為-H、-C₁-C₆ 烷基、3 員至 12 員單環或多環雜環、-C₃-C₈ 環烷基或-(CH₂)_n-R^b，其中各烷基、雜環或環烷基視情況經一或多個以下基團取代：-C₁-C₆ 烷基、-OH、-NH₂、-OR^b、-NHR^b、-(CH₂)_nOH、雜環基或螺雜環基；或

R^3 可與 R^a 組合形成 3 員至 12 員單環或多環雜環或 5 員至 12 員螺雜環，其中各雜環或螺雜環視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、側氧基、雜芳基、雜環基、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ ，前提條件為藉由 R^3 及 R^a 之組合形成之該雜環不為視情況經取代之吡嗪基；

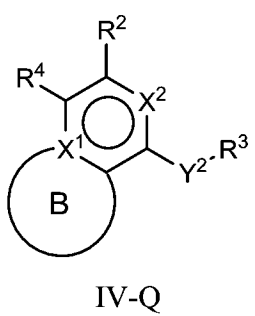
R^5 及 R^6 在每次出現時獨立地為 $-H$ 、 $-D$ 、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_2-C_6$ 烯基、 $-C_4-C_8$ 環烯基、 $-C_2-C_6$ 炔基、 $-C_3-C_8$ 環烷基、單環或多環 3 員至 12 員雜環、 $-OR^7$ 、 $-SR^7$ 、鹵素、 $-NR^7R^8$ 、 $-NO_2$ 或 $-CN$ ；

R^7 及 R^8 在每次出現時獨立地為 $-H$ 、 $-D$ 、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_2-C_6$ 烯基、 $-C_4-C_8$ 環烯基、 $-C_2-C_6$ 炔基、 $-C_3-C_8$ 環烷基或單環或多環 3 員至 12 員雜環，其中各烷基、烯基、環烯基、炔基、環烷基或雜環視情況經一或多個以下基團取代： $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 或 $-CN$ ；

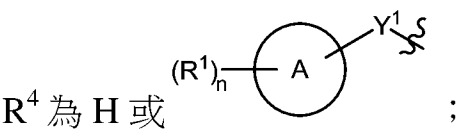
m 在每次出現時獨立地為 1、2、3、4、5 或 6；並且

n 在每次出現時獨立地為 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10。

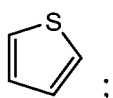
【0011】 本發明之一個態樣係關於式 IV 化合物，其為式 IV-Q 化合物：



及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構體或異構體，其中：



A 為 5 員至 12 員單環或多環芳基或雜芳基，前提條件為該雜芳基不為 或



R^1 在每次出現時獨立地為 $-H$ 、 $-OR^5$ 、鹵素、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-CN$ 或 $-NR^5R^6$ ；

Y^1 為 $-S-$ 或直接鍵；

X^1 為 N 或 C ；

X^2 為 N 或 CH ；

B ，包括連接點處之原子，為單環或多環 5 員至 12 員雜環或單環或多環 5 員至 12 員雜芳基，其中各雜環或雜芳基視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、側氧基、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ ；

R^2 為 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-C_1-C_6$ 烷基或 $-NH_2$ ；其中各烷基視情況經一或多個以下基團取代： $-OH$ 、鹵素、 $-OR^5$ 或 $-NR^5R^6$ ；

Y^2 為 $-NR^a-$ ，其中 Y^2 左側之鍵如所繪製結合於環，而該 Y^2 部分右側之鍵如所繪製結合於 R^3 ；

R^3 與 R^a 組合形成 3 員至 12 員單環或多環雜環或 5 員至 12 員螺雜環，其中各雜環或螺雜環視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ ，前提條件為藉由 R^3 及 R^a 之組合形成之該雜環不為視情況經取代之哌嗪基；

R^5 及 R^6 在每次出現時獨立地為 $-H$ 或 $-C_1-C_6$ 烷基；

m 在每次出現時獨立地為 1、2、3、4、5 或 6；並且

n 在每次出現時獨立地為 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10。

【0012】 本發明之另一態樣係關於治療有需要之個體的與 **SHP2** 調節相關之疾病的方法，其包括向個體投與有效量之一或多種本文所揭示之化合物(例如式 **I'**、**I**、**II**、**III**、**IV** 或 **V** 之化合物及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構體或異構體)。

【0013】 本發明之另一態樣係關於抑制 SHP2 之方法。該方法包括向有需要之患者投與有效量之一或多種本文所揭示之化合物(例如式 I'、I、II、III、IV 或 V 之化合物及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構體或異構體)。

【0014】 本發明之另一態樣係有關包含一或多種本文所揭示之化合物(例如式 I'、I、II、III、IV 或 V 之化合物及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構體或異構體)及醫藥學上可接受之載劑的醫藥組合物。醫藥學上可接受之載劑可進一步包含賦形劑、稀釋劑或表面活性劑。醫藥組合物可有效治療有需要之個體的與 SHP2 調節相關之疾病。

【0015】 本發明之另一態樣係關於治療有需要之個體的與 SHP2 調節相關之疾病的方法，其包括向個體投與有效量之包含一或多種本文所揭示之化合物(例如式 I'、I、II、III、IV 或 V 之化合物及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構體或異構體)的醫藥組合物。

【0016】 本發明之另一態樣係關於抑制 SHP2 之方法，其包括向有需要之患者投與有效量之包含一或多種本文所揭示之化合物(例如式 I'、I、II、III、IV 或 V 之化合物及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構體或異構體)的醫藥組合物。

【0017】 本發明之另一態樣係關於一或多種本文所揭示之化合物(例如式 I'、I、II、III、IV 或 V 之化合物及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構體或異構體)，其用於治療或預防與 SHP2 調節相關之疾病。本發明之一個態樣係關於包含一或多種本文所揭示之化合物(例如式 I'、I、II、III、IV 或 V 之化合物及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構體或異構體)及醫藥學上可接受之載劑的醫藥組合物，其用於治療或預防與 SHP2 調節相關之疾病。

【0018】 本發明之另一態樣係關於一或多種本文所揭示之化合物(例如式 I'、I、II、III、IV 或 V 之化合物及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構體或異構體)之用途，其用於製造用於治療或預防與 SHP2 調節相關之疾病的藥劑。本發明之另一態樣係關於包含一或多種本文所揭示之化合物(例如式 I'、I、II、III、IV 或 V 之化合物及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構體或異構體)及醫藥學上可接受之載劑的醫藥組合物之用途，其用於製造用於治療或預防與 SHP2 調節相關之疾病的藥劑。

【0019】 本發明之另一態樣係關於一或多種本文所揭示之化合物(例如式 I'、I、II、III、IV 或 V 之化合物及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構體或異構體)，其用作藥劑。本發明之另一態樣係關於包含一或多種本文所揭示之化合物(例如式 I'、I、II、III、IV 或 V 之化合物及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構體或異構體)的醫藥組合物，其用作藥劑。在一些實施例中，該藥劑用於治療或預防與 SHP2 調節相關之疾病。

【0020】 本發明亦提供適合用於抑制 SHP2 之化合物及醫藥組合物。

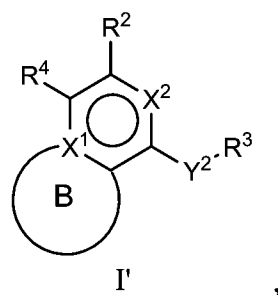
【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

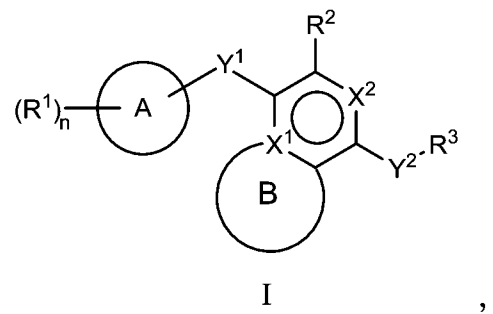
【0021】 本申請案主張 2017 年 1 月 23 日申請之美國臨時申請案第 62/449,530 號之權益，該臨時申請案之內容以全文引用之方式併入本文中。

【0022】 在第一態樣中，描述式 I' 化合物：



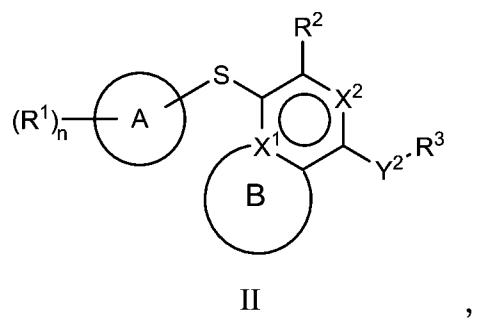
及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構體或異構體，其中 B、X¹、X²、R²、R³、R⁴ 及 Y² 如上文所描述。

【0023】 在另一態樣中，描述式 I 化合物：



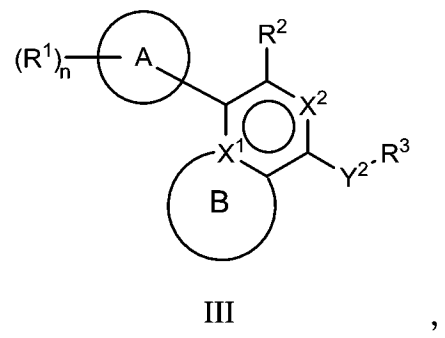
及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構體或異構體，其中 A、B、X¹、X²、R¹、R²、R³、Y¹、Y² 及 n 如上文所描述。

【0024】 在另一態樣中，描述式 II 化合物：



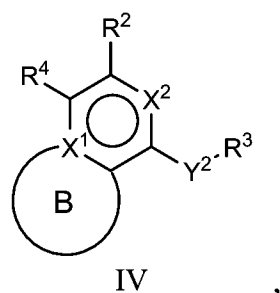
及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構體或異構體，其中 A、B、X¹、X²、R¹、R²、R³、Y² 及 n 如上文所描述。

【0025】 在另一態樣中，描述式 III 化合物：



及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構體或異構體，其中 A、B、X¹、X²、R¹、R²、R³、Y² 及 n 如上文所描述。

【0026】 在第一態樣中，描述式 IV 化合物：



及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構體或異構體，其中 B、X¹、X²、R²、R³、R⁴及 Y²如上文所描述。

【0027】 以下隨同的描述中闡述本發明之細節。雖然類似或等效於本文所描述之方法及材料的方法及材料均可用於實踐或測試本發明，但現描述說明性方法及材料。由描述及由申請專利範圍來看，本發明之其他特徵、目標及優點將為明顯的。除非上下文另外明確指示，否則在本說明書及隨附申請專利範圍中，單數形式亦包括複數。除非另外定義，否則本文所用之所有技術及科學術語具有熟習本發明所屬技術者通常所理解相同的含義。本說明書中所列之所有專利及公開案以全文引用之方式併入本文中。

一般資訊

【0028】 冠詞「一(a/an)」用於本發明中且可指一個或超過一個(亦即至少一個)該冠詞的語法對象。舉例而言，「一元件」可意謂一個元件或超過一個元件。

【0029】 除非另有指示，否則術語「及/或」在本發明中用於可能意謂「及」或「或」。

【0030】 如本文所用，「視情況的」或「視情況」可意謂隨後描述之事件或情況可能發生或可能不發生，且該描述包括該事件或情況發生之情況及其不發生之情況。舉例而言，「視情況經取代之芳基」可涵蓋如本文所定義之「芳基」及「經取代之芳基」。熟習此項技術者應瞭解，關於含有一或多個取代基之任何基團，此類基團不旨在引入空間上不切實際、合成不可行及/或固有地不穩定的任

何取代或取代模式。

【0031】術語「視情況經取代」應理解為可能意謂給定化學部分(例如烷基)可(但不需要)鍵結至其他取代基(例如雜原子)。舉例而言，視情況經取代之烷基可為完全飽和之烷基鏈(亦即純烴)。或者，相同視情況經取代之烷基可具有不同於氫之取代基。舉例而言，其可在沿鏈之任何點鍵結至鹵素原子、羥基或本文所描述之任何其他取代基。因此，術語「視情況經取代」可意謂給定化學部分具有含有其他官能基之潛能，但未必具有任何其他官能基。

【0032】術語「芳基」可指環狀芳族烴基，其具有 1 至 2 芳族環，包括單環或雙環基團，諸如苯基、聯苯或萘基。在含有兩個芳族環(雙環等)之情況下，芳基之芳族環可在單一點連接(例如聯苯)或為稠合的(例如萘基)。芳基可在任何連接點視情況經一或多個取代基(例如 1 至 5 個取代基)取代。示例性取代基包括但不限於-H、-鹵素、-O-C₁-C₆ 烷基、-C₁-C₆ 烷基、-OC₂-C₆ 烯基、-OC₂-C₆ 炔基、-C₂-C₆ 烯基、-C₂-C₆ 炔基、-OH、-OP(O)(OH)₂、-OC(O)C₁-C₆ 烷基、-C(O)C₁-C₆ 烷基、-OC(O)OC₁-C₆ 烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₆ 烷基)、-N(C₁-C₆ 烷基)₂、-S(O)₂-C₁-C₆ 烷基、-S(O)NHC₁-C₆ 烷基及-S(O)N(C₁-C₆ 烷基)₂。取代基本身可視情況經取代。

【0033】除非另外具體定義，否則「雜芳基」可意謂具有 5 至 24 個環原子之單價或多價單環芳族基團或多環芳族基團，其含有一或多個選自 N、S、P 及 O 之環雜原子，其餘環原子為 C。如本文所定義之雜芳基亦可意謂雙環雜芳族基團，其中雜原子選自 N、S、P 及 O。該術語亦可包括具有至少一個此類芳族環之多個縮合環系統，下文進一步描述該多個縮合環系統。該術語亦可包括多個縮合環系統(例如包含 2、3 或 4 個環之環系統)，其中如上文所定義之雜芳基可與一或多個選自以下之環縮合以形成多個縮合環系統：雜芳基(以形成例如萘啶基，諸如 1,8-萘啶基)、雜環(以形成例如 1,2,3,4-四氫萘啶基，諸如 1,2,3,4-四氫-1,8-萘啶基)、碳環(以形成例如 5,6,7,8-四氫喹啉基)及芳基(以形成例如吡啶基)。多

個縮合環系統之環可在價數需要允許時彼此經由稠合、螺及橋接鍵而連接。應瞭解，多個縮合環系統之個別環可相對於彼此以任何順序連接。亦應瞭解，多個縮合環系統(如上文關於雜芳基所定義)之連接點可位於多個縮合環系統之任何位置，包括多個縮合環系統之雜芳基、雜環、芳基或碳環部分，且位於多個縮合環系統之任何適合之原子處，包括碳原子及雜原子(例如氮)處。雜芳族基團可獨立地視情況經本文所描述之一或多個取代基取代。實例包括但不限於呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、咪唑基、異噁唑基、噁唑基、噁二唑基、吡嗪基、吲哚基、噻吩-2-基、喹啉基、苯并呋喃基、異噻唑基、噻唑基、噻二唑基、苯并咪唑基、噻吩并[3,2-b]噻吩、三唑基、三嗪基、咪唑并[1,2-b]吡嗪基、呋喃并[2,3-c]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑并[1,5-a]吡嗪基、吲哚基、1-甲基-1*H*-吲哚基、吡咯并[2,3-c]吡啶基、吡咯并[3,2-c]吡啶基、吡嗪并[3,4-c]吡啶基、噻吩并[3,2-c]吡啶基、噻吩并[2,3-c]吡啶基、噻吩并[2,3-b]吡啶基、苯并噻唑基、吲哚基、二氫吲哚基、吲哚啉酮基(indolinonyl)、二氫苯并苯硫基、二氫苯并呋喃基、苯并呋喃、色滿基、硫代色滿基、四氫喹啉基、二氫苯并噻嗪、二氫苯并噁烷基、喹啉基、異喹啉基、1,6-萘啶基、苯并[de]異喹啉基、吡啶并[4,3-b][1,6]萘啶基、噻吩并[2,3-b]吡嗪基、噻吩并[1,5-a]吡啶基、[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶基、異吲哚基、異吲哚啉-1-酮、吲哚啉-2-酮、吡咯并[2,3-b]吡啶基、吡咯并[3,4-b]吡啶基、吡咯并[3,2-b]吡啶基、咪唑并[5,4-b]吡啶基、吡咯并[1,2-a]嘧啶基、四氫吡咯并[1,2-a]嘧啶基、3,4-二氫-2*H*-1λ²-吡咯并[2,1-b]嘧啶、二苯并[b,d]噻吩、吡啶-2-酮、苯并[d]異噁唑基、苯并[d]噁唑基、呋喃并[3,2-c]吡啶基、呋喃并[2,3-c]吡啶基、1*H*-吡啶并[3,4-b][1,4]噻嗪基、2-甲基苯并[d]噁唑基、1,2,3,4-四氫吡咯并[1,2-a]嘧啶基、2,3-二氫苯并呋喃基、苯并噁唑基、苯并異噁唑基、呋喃并[2,3-b]吡啶基、苯并苯硫基、1,5-萘啶基、呋喃并[3,2-b]吡啶基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶基、苯并[1,2,3]三唑基、1-甲基-1*H*-苯

并[d][1,2,3]三唑基、咪唑并[1,2-a]嘧啶基、[1,2,4]三唑并[4,3-b]噻嗪基、苯并[c][1,2,5]噻二唑基、喹噁啉基、苯并[c][1,2,5]噁二唑基、1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮、3,4-二氫-2H-吡唑并[1,5-b][1,2]噁嗪基、3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪基、4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡啶基、噻唑并[5,4-d]噻唑基、咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑基、噻吩并[2,3-b]吡咯基、3H-吡啶基、苯并[d][1,3]二噁茂基(dioxolyl)、吡唑并[1,5-a]吡啶基及前述各項中任一者的衍生物。

【0034】「烷基」可指直鏈或分枝鏈飽和烴。 C_1 - C_6 烷基含有 1 至 6 個碳原子。 C_1 - C_6 烷基之實例可包括但不限於甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、異丙基、異丁基、第二丁基及第三丁基、異戊基及新戊基。

【0035】術語「烯基」可意謂含有碳-碳雙鍵且可為直鏈或分枝鏈之脂族烴基，其鏈中具有約 2 至約 6 個碳原子。某些烯基鏈中可具有約 2 至約 4 個碳原子。分枝鏈可意謂諸如甲基、乙基或丙基之一或多個低碳烷基與直鏈烯基鏈連接。示例性烯基可包括但不限於乙烯基、丙烯基、正丁烯基及異丁烯基。 C_2 - C_6 烯基為含有 2 至 6 個碳原子之烯基。

【0036】術語「炔基」可意謂含有碳-碳三鍵且可為直鏈或分枝鏈之脂族烴基，其鏈中具有約 2 至約 6 個碳原子。某些炔基鏈中可具有約 2 至約 4 個碳原子。分枝鏈可意謂諸如甲基、乙基或丙基之一或多個低碳烷基與直鏈炔基鏈連接。示例性炔基可包括但不限於乙炔基、丙炔基、正丁炔基、2-丁炔基、3-甲基丁炔基及正戊炔基。 C_2 - C_6 炔基為含有 2 至 6 個碳原子之炔基。

【0037】術語「環烷基」可意謂含有 3-18 個碳原子之單環或多環飽和碳環。環烷基之實例可包括但不限於環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚烷基、環辛烷基、降冰片烷基、降冰片烯基、雙環[2.2.2]辛烷基或雙環[2.2.2]辛烯基。 C_3 - C_8 環烷基為含有 3 至 8 個碳原子之環烷基。環烷基可為稠合的(例如十氫萘)或橋接的(例如降冰片烷)。

【0038】 術語「環烯基」可意謂含有 4-18 個碳原子之單環、非芳族不飽和碳環。環烯基之實例可包括但不限於環戊烯基、環己烯基、環庚烯基、環辛烯基及降冰片烯基。C₄-C₈環烯基為含有 4 至 8 個碳原子之環烯基。

【0039】 在一些實施例中，術語「雜環基」或「雜環烷基」或「雜環」可指含有碳及選自氧、磷、氮及硫之雜原子且在環碳或雜原子間不存在共享的離域 π 電子(芳香性)的單環或多環 3 至 24 員環。雜環基環可包括但不限於氧雜環丁烷基、氮雜環丁烷基、四氫呋喃基、吡咯啉基、噁唑啉基、噁唑啉基、噻唑啉基、噻唑啉基、哌喃基、硫代哌喃基、四氫哌喃基、二氧戊環基(dioxaliny)l、哌啶基、嗎啉基、硫代嗎啉基、硫代嗎啉基 S-氧化物、硫代嗎啉基 S-二氧化物、哌嗪基、氮呋基、氧雜環庚三烯基(oxepiny)l、二氮呋基、托烷基(tropany)l及高托烷基。雜環基或雜環烷基環亦可為稠合或橋接的，例如可為雙環。

【0040】 在一些實施例中，「雜環基」或「雜環烷基」或「雜環」可為含有 3-24 個原子之飽和、部分飽和或不飽和單環或雙環，其中至少一個原子係選自氮、硫或氧，除非另外指明，否則其可為碳或氮鍵聯的，其中-CH₂-基團可視情況經-C(O)-置換或環硫原子可視情況經氧化以形成 S-氧化物。「雜環基」可為含有 5 或 6 個原子之飽和、部分飽和或不飽和單環或雙環，其中至少一個原子係選自氮、硫或氧，除非另外指明，否則其可為碳或氮鍵聯的，其中-CH₂-基團可視情況經-C(O)-置換或環硫原子可視情況經氧化以形成 S-氧化物。術語「雜環基」之非限制性實例及適合之值可包括噻唑啉基、吡咯啉基、吡咯啉-2-酮、吡咯啉基、2-吡咯啉酮基、2,5-二側氧基吡咯啉基、2-苯并噁唑啉酮基、1,1-二側氧基四氫噻吩基、2,4-二側氧基咪唑啉基、2-側氧基-1,3,4-(4-三唑啉基)、2-噁唑啉酮基、5,6-二氫尿嘧啶基、1,3-苯并間二氧雜環戊烯基、1,2,4-噁二唑基、2-氮雜雙環[2.2.1]庚基、4-噻唑啉酮基、嗎啉基、2-側氧基四氫呋喃基、四氫呋喃基、2,3-二氫苯并呋喃基、苯并噻吩基、四氫哌喃基、哌啶基、1-側氧基-1,3-二氫異吲哚基、哌

嗟基、硫代嗎啉基、1,1-二側氧基硫代嗎啉基、四氫哌喃基、1,3-二氧雜環戊烷基、高哌嗪基、噻吩基、異噁唑基、咪唑基、吡咯基、噻二唑基、異噻唑基、1,2,4-三唑基、1,3,4-三唑基、哌喃基、吡啶基、嘧啶基、噻唑基、吡嗪基、噻嗪基、吡啶基、4-吡啶酮基、喹啉基及 1-異喹啉酮基。

【0041】 如本文所用，術語「鹵基」或「鹵素」可意謂氟基、氯基、溴基或碘基。

【0042】 術語「羰基」可指包含雙鍵鍵結至氧原子之碳原子的官能基。在本文中其可縮寫為「側氧基」、C(O)或 C=O。

【0043】 「螺環」或「螺環的」可意謂兩個環通過單一原子連接之碳生雙環系統。環之尺寸及性質可不同，或尺寸及性質相同。實例可包括但不限於螺戊烷、螺己烷、螺庚烷、螺辛烷、螺壬烷或螺癸烷。螺環中之環中的一或兩者可稠合至另一碳環、雜環、芳族或雜芳族環。螺環中之碳原子中之一或多者可經雜原子(例如 O、N、S 或 P)取代。C₅-C₁₂ 螺環為含有 5 至 12 個碳原子之螺環。碳原子中之一或多者可經雜原子取代。

【0044】 術語「螺環雜環」、「螺雜環基」或「螺雜環」應理解為可意謂環中之至少一者為雜環的螺環(例如環中之至少一者為吡喃基、嗎啉基或哌啶基(piperidinyl))。螺環雜環可含有 5 至 12 個原子，其中之至少一者為選自 N、O、S 及 P 之雜原子。

【0045】 本發明亦包括包含有效量之一或多種所揭示之化合物及醫藥學上可接受之載劑的醫藥組合物。如本文所用「醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑」可包括但不限於已經美國食品及藥物管理局批准為用於人類或家畜中可接受的任何佐劑、載劑、賦形劑、助流劑、甜味劑、稀釋劑、防腐劑、染料/染色劑、增味劑、表面活性劑、潤濕劑、分散劑、懸浮劑、穩定劑、等張劑、溶劑、表面活性劑或乳化劑。

【0046】 本發明可包括本文所揭示之化合物的醫藥學上可接受之鹽。代表性「醫藥學上可接受之鹽」可包括例如水溶性及水不溶性鹽，諸如乙酸鹽、胺芪磺酸鹽(amsonate) (4,4-二胺基芪-2,2-二磺酸鹽)、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、碳酸氫鹽、硫酸氫鹽、酒石酸氫鹽、硼酸鹽、溴化物、丁酸鹽、鈣、依地酸鈣(calcium edetate)、右旋樟腦磺酸鹽、碳酸鹽、氯化物、檸檬酸鹽、克拉維酸鹽(clavulariate)、二鹽酸鹽、依地酸鹽、乙二磺酸鹽(edisylate)、依託酸鹽(estolate)、乙磺酸鹽(esylate)、反丁烯二酸鹽(fiunarate)、葡庚糖酸鹽、葡糖酸鹽、麩胺酸鹽、乙醇醯基阿散酸鹽(glycollylarsanilate)、六氟磷酸鹽、己基間苯二酸鹽(hexylresorcinate)、哈胺(hydrabamine)、氫溴酸鹽、鹽酸鹽、羥基萘甲酸鹽、碘化物、羥乙基磺酸鹽(sethionate)、乳酸鹽、乳糖酸鹽、月桂酸鹽、鎂、蘋果酸鹽、順丁烯二酸鹽、苦杏仁酸鹽、甲磺酸鹽、甲基溴、甲基硝酸鹽、甲基硫酸鹽、黏酸鹽、萘磺酸鹽、硝酸鹽、N-甲基葡糖胺銨鹽、3-羥基-2-萘甲酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、雙羥萘酸鹽、1,1-亞甲基-雙-2-羥基-3-萘甲酸鹽、恩波酸鹽(einbonate)、泛酸鹽、磷酸鹽/二磷酸鹽、苦味酸鹽、聚半乳糖醛酸鹽、丙酸鹽、對甲苯磺酸鹽、水楊酸鹽、硬脂酸酯、次乙酸鹽、丁二酸鹽、硫酸鹽、磺基水楊酸鹽、蘇拉酸鹽(suramate)、丹寧酸鹽(tannate)、酒石酸鹽、茶氯酸鹽(teoclate)、甲苯磺酸鹽、三乙基碘及戊酸鹽。

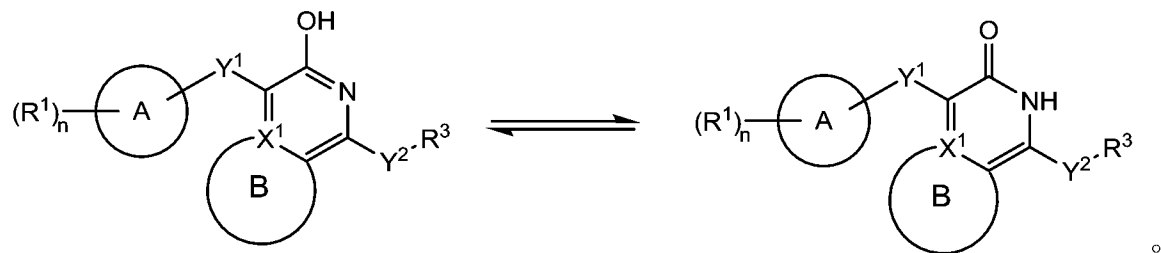
【0047】 「醫藥學上可接受之鹽」亦包括酸加成鹽與鹼加成鹽。「醫藥學上可接受之酸加成鹽」可指保留游離鹼之生物有效性及在生物學上或以其他方式不為不希望的特性的鹽，且其可為用無機酸及有機酸形成的，該等無機酸為諸如但不限於鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸及類似物，該等有機酸為諸如但不限於乙酸、2,2-二氯乙酸、己二酸、海藻酸、抗壞血酸、天冬胺酸、苯磺酸、苯甲酸、4-乙醯胺基苯甲酸、樟腦酸、樟腦-10-磺酸、癸酸、己酸、辛酸、碳酸、肉桂酸、檸檬酸、環拉酸、十二烷基硫酸、乙烷-1,2-二磺酸、乙磺酸、2-羥基乙

磺酸、甲酸、反丁烯二酸、半乳糖二酸、龍膽酸、葡庚糖酸、葡糖酸、葡糖醛酸、麩胺酸、戊二酸、2-側氧基-戊二酸、甘油磷酸、乙醇酸、馬尿酸、異丁酸、乳酸、乳糖酸、月桂酸、順丁烯二酸、蘋果酸、丙二酸、苦杏仁酸、甲磺酸、黏酸、萘-1,5-二磺酸、萘-2-磺酸、1-羥基-2-萘甲酸、菸酸、油酸、乳清酸、草酸、棕櫚酸、撲姆酸(pamoic acid)、丙酸、焦麩胺酸、丙酮酸、水楊酸、4-胺基水楊酸、癸二酸、硬脂酸、丁二酸、酒石酸、硫氰酸、對甲苯磺酸、三氟乙酸、十一碳烯酸及類似物。

【0048】 「醫藥學上可接受之鹼加成鹽」可指保留游離酸之生物有效性及在生物學上或以其他方式不為不希望的特性的鹽。此等鹽可由添加無機鹼或有機鹼至游離酸中來製備。來源於無機鹼之鹽可包括但不限於鈉鹽、鉀鹽、鋰鹽、銨鹽、鈣鹽、鎂鹽、鐵鹽、鋅鹽、銅鹽、錳鹽、鋁鹽及類似物。舉例而言，無機鹽可包括但不限於銨鹽、鈉鹽、鉀鹽、鈣鹽及鎂鹽。來源於有機鹼之鹽可包括但不限於以下物質之鹽：一級、二級及三級胺；取代胺，包括天然存在之經取代胺、環狀胺及鹼離子交換樹脂，諸如氨水、異丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、二乙醇胺、乙醇胺、丹醇(deanol)、2-二甲胺基乙醇、2-二乙胺基乙醇、雙環己胺、離胺酸、精胺酸、組胺酸、咖啡因、普魯卡因(procaine)、哈胺、膽鹼、甜菜鹼、苯乙苄胺(benethamine)、苄星青黴素(benzathine)、乙二胺、葡糖胺、甲基葡糖胺、可可鹼、三乙醇胺、緩血酸胺、嘌呤、哌嗪、哌啶、N-乙基哌啶、聚胺樹脂及類似物。

【0049】 術語「互變異構體」可指具有相同原子數目及類型，但鍵連接性不同且彼此平衡之化合物的集合。「互變異構體」為此化合物集合之單一成員。典型地繪製單一互變異構體，但可理解此單個結構可代表可能存在之所有可能的互變異構體。實例包括烯醇-酮互變異構性。當繪製酮時，可理解烯醇與酮形式均為本發明之一部分。

【0050】 舉例而言，本發明之化合物可以互變異構體形式存在。在式 I、II、III 或 IV 之一些實施例中， R^2 可為 -OH 且化合物之互變異構體可按以下平衡存在：



【0051】 本發明可包括本文所描述之化合物之前藥。如本發明中所用，術語「前藥」可意謂在活體內藉由代謝手段(例如通過水解)可轉化為所揭示之化合物的化合物。此外，如本文所用，前藥可為在體內無活性但在體內典型地在由胃腸道吸收期間或吸收之後可轉化成活性化合物之藥物。前藥在體內轉化成活性化合物可以化學或生物方式(亦即使用酶)進行。

【0052】 本發明可包括本文所描述之化合物之溶劑合物。術語「溶劑合物」可指由溶質及溶劑形成之可變化學計量的複合物。出於本發明之目的此類溶劑可不妨礙溶質之生物活性。適合之溶劑之實例可包括但不限於水、MeOH、EtOH 及 AcOH。水為溶劑分子之溶劑合物典型地稱為水合物。水合物可包括含有化學計算量之水的組合物，以及含有可變量之水的組合物。

【0053】 本發明可包括本文所描述之化合物之異構體。術語「異構體」可指具有相同組成及分子量但物理及/或化學特性不同之化合物。結構差異可為在結構(幾何異構體)或旋轉偏振光平面之能力(立體異構體)方面。就立體異構體來說，本發明之化合物可具有一或多個不對稱碳原子且可以外消旋物、外消旋混合物及以個別對映異構體或非對映異構體形式存在。

【0054】 本發明可包括本文所描述之化合物之立體異構體。術語「立體異構體」可指具有相同原子數目及類型且彼等原子之間擁有相同鍵連接性但三維結構不同之化合物的集合。術語「立體異構體」可指此化合物集合之任何成員。舉例

而言，立體異構體可為對映異構體或非對映異構體。

【0055】 此外，本發明可涵蓋所有幾何及位置異構體。舉例而言，若本發明之化合物並有雙鍵或稠合環，則順式形式與反式形式兩者以及其混合物均涵蓋於本發明範疇內。若化合物含有雙鍵，則取代基可呈 E 或 Z 構型。若化合物含有雙取代環烷基，則環烷基取代基可具有順式或反式構型。

【0056】 術語「對映異構體」可指為彼此之不能重迭鏡像的一對立體異構體。術語「對映異構體」可指此立體異構體對之單一成員。術語「外消旋」可指一對對映異構體之 1:1 混合物。本發明可包括本文所描述之化合物之對映異構體。本文揭示之各化合物包括符合該化合物之一般結構的所有對映異構體。化合物可呈外消旋或對映異構純形式，或就立體化學而言之任何其他形式。在一些實施例中，化合物可為(S)-對映異構體。在其他實施例中，化合物可為(R)-對映異構體。在其他實施例中，化合物可為(+)或(-)對映異構體。

【0057】 在一些實施例中，本發明之化合物及組合物可經富集以主要提供本文所描述之化合物的一種對映異構體。對映異構富集混合物可包含例如至少 60 mol%之一種對映異構體，或更佳至少 75、80、85、90、95、96、97、98、99、99.5 或甚至 100 mol%。在一些實施例中，富含一種對映異構體之本文所描述之化合物可基本上不含其他對映異構體，其中基本上不含可意謂例如在組合物或化合物混合物中所討論之物質與其他對映異構體之量相比構成不到 10%或不到 5%或不到 4%或不到 3%或不到 2%或不到 1%。舉例而言，若組合物或化合物混合物含有 98 公克之第一對映異構體及 2 公克之第二對映異構體，則將認為其含有 98 mol%之第一對映異構體及僅 2 mol%之第二對映異構體。

【0058】 術語「非對映異構體」可指藉由圍繞單鍵旋轉不能變得可重迭之立體異構體的集合。舉例而言，順-雙鍵及反-雙鍵、雙環系統上之內取代及外取代及具有不同相對構型之含有多個立體中心之化合物可視為非對映異構體。術語「非

對映異構體」可指此化合物集合之任何成員。在所呈現之一些實例中，合成途徑可產生單一非對映異構體或非對映異構體之混合物。本發明可包括本文所描述之化合物之非對映異構體。

【0059】 在一些實施例中，本發明之化合物及組合物可經富集以主要提供本文所揭示之化合物的一種非對映異構體。非對映異構富集之混合物可包含例如至少 60 mol%之一種非對映異構體，或更佳至少 75、99、95、96、97、98、99 或甚至 100 mol%。

【0060】 本文所描述之化合物進一步包括所有醫藥學上可接受之經同位素標記之化合物。「同位素地」或「放射性標記的」化合物可為一或多個原子經原子量或質量數不同於在自然界中典型地發現(亦即天然存在)之原子量或質量數之原子置換或取代的化合物。舉例而言，在一些實施例中，在本文所描述之化合物中氫原子經一或多個氘或氚置換或取代。本發明之某些經同位素標記之化合物(例如並有放射性同位素之彼等化合物)可適合用於藥物及/或受質組織分佈研究。放射性同位素氚(亦即 ^3H)及碳-14 (亦即 ^{14}C)鑒於其併入簡易及現成偵測手段可尤其適合用於此目的。經諸如氘(亦即 ^2H)之更重同位素取代可提供由更大代謝穩定性(例如增加之活體內半衰期或降低之劑量需求)引起之某些治療優點，且因此在一些情況下可為較佳的。可併入本文所描述之化合物中之適合之同位素包括但不限於 ^2H (對於氘亦寫作 D)、 ^3H (對於氚亦寫作 T)、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{18}F 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 、 ^{82}Br 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 、 ^{77}Br 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 及 ^{131}I 。經諸如 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 及 ^{13}N 之正電子發射同位素取代可適合用於正電子發射形貌學(PET)研究。

【0061】 「有效量」當與化合物結合使用時可為有效治療或預防個體之如本文所描述之疾病的量。

【0062】 如本發明中所用，術語「載劑」可涵蓋載劑、賦形劑及稀釋劑且可意

調材料、組合物或媒劑，諸如液體或固體填料、稀釋劑、賦形劑、溶劑或囊封材料，其參與將藥劑自個體身體之一種器官或部分運輸或運送至身體之另一器官或部分。

【0063】 關於個體之術語「治療」可指改善個體之病症的至少一種症狀。治療可包括治癒、改善或至少部分改善病症。

【0064】 關於個體之術語「預防(prevent/preventing)」可指防止疾病或病症折磨個體。預防可包括預防性治療。舉例而言，預防可包括在個體患疾病之前向個體投與一或多種本文所揭示之化合物且該投與將防止個體患該疾病。

【0065】 術語「病症」用於本發明中且除非另外指出，否則可與術語疾病、病狀或病害互換使用。

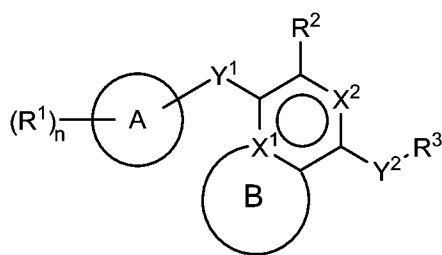
【0066】 如本發明中所用之術語「投與(administer/administering/administration)」係指直接向個體投與一或多種所揭示之化合物或一或多種所揭示之化合物的醫藥學上可接受之鹽或包含一或多種所揭示之化合物的組合物，或向個體投與一或多種所揭示之化合物的前藥衍生物或類似物或一或多種所揭示之化合物的醫藥學上可接受之鹽或組合物，該等物質可在個體體內形成等效量之活性化合物。

【0067】 「患者」或「個體」可為哺乳動物，例如人類、小鼠、大鼠、豚鼠、狗、貓、馬、奶牛、豬或非人類靈長類動物，諸如猴、黑猩猩、狒狒或恆河猴。

本發明之化合物

【0068】 本發明之化合物包括式 I'、I、II、III、IV 或 V 之化合物及前述各項中任一者之醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構體或異構體。

【0069】 在式 I 化合物之一或多個實施例中，化合物具有式 I-A：



I-A

及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構體或異構體，其中：

A 為芳基；

R^1 在每次出現時獨立地為-H、-D、-C₁-C₆ 烷基、-C₂-C₆ 烯基、-C₄-C₈ 環烯基、-C₂-C₆ 炔基、-C₃-C₈ 環烷基、-OH、鹵素、-NO₂、-CN、-NR⁵R⁶、-SR⁵、-S(O)₂NR⁵R⁶、-S(O)₂R⁵、-NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶、-NR⁵S(O)₂R⁶、-S(O)NR⁵R⁶、-S(O)R⁵、-NR⁵S(O)NR⁵R⁶、-NR⁵S(O)R⁶、-C(O)R⁵ 或 -CO₂R⁵，其中各烷基、烯基、環烯基、炔基或環烷基視情況經一或多個以下基團取代：-OH、鹵素、-NO₂、側氧基、-CN、-R⁵、-OR⁵、-NR⁵R⁶、-SR⁵、-S(O)₂NR⁵R⁶、-S(O)₂R⁵、-NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶、-NR⁵S(O)₂R⁶、-S(O)NR⁵R⁶、-S(O)R⁵、-NR⁵S(O)NR⁵R⁶、-NR⁵S(O)R⁶、雜環、芳基或雜芳基；

Y^1 為-S-、直接鍵、-NH-、-S(O)₂-、-S(O)₂-NH-、-C(=CH₂)-、-CH-或-S(O)-；

X^1 為 N 或 C；

X^2 為 N 或 CH；

B，包括連接點處之原子，為單環或多環 5 員至 12 員雜環或單環或多環 5 員至 12 員雜芳基；

R^2 為-H、-OR^b、-NR⁵R⁶、-CN、-C₁-C₆ 烷基、-C₂-C₆ 烯基、-C₄-C₈ 環烯基、-C₂-C₆ 炔基、-NH₂、鹵素、-C(O)OR^b、-C₃-C₈ 環烷基、含有 1-5 個選自由 N、S、P 及 O 組成之群的雜原子的雜環基或含有 1-5 個選自由 N、S、P 及 O 組成之群的雜原子的雜芳基；其中各烷基、烯基、環烯基、炔基、環烷基、雜環基或雜芳基

視情況經一或多個以下基團取代：-OH、鹵素、-NO₂、側氧基、-CN、-R⁵、-OR⁵、-NR⁵R⁶、-SR⁵、-S(O)₂NR⁵R⁶、-S(O)₂R⁵、-NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶、-NR⁵S(O)₂R⁶、-S(O)NR⁵R⁶、-S(O)R⁵、-NR⁵S(O)NR⁵R⁶、-NR⁵S(O)R⁶、雜環、芳基或雜芳基；且其中該雜環基或雜芳基不經由氮原子連接；

Y² 為-NR^a-、-(CR^a₂)_m-、-C(O)-、-C(R^a)₂NH-、-(CR^a₂)_mO-、-C(O)N(R^a)-、-N(R^a)C(O)-、-S(O)₂N(R^a)-、-N(R^a)S(O)₂-、-N(R^a)C(O)N(R^a)-、-N(R^a)C(S)N(R^a)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-OC(O)N(R^a)-、-N(R^a)C(O)O-、-C(O)N(R^a)O-、-N(R^a)C(S)-、-C(S)N(R^a)-或-OC(O)O-；其中 Y² 左側之鍵如所繪製結合於環，而該 Y² 部分右側之鍵如所繪製結合於 R³；

R^a 在每次出現時獨立地為-H、-D、-OH、-C₃-C₈ 環烷基或-C₁-C₆ 烷基，其中各烷基或環烷基視情況經一或多個-NH₂ 取代，其中 2 個 R^a 與兩者均連接之碳原子一起可組合形成 3 員至 8 員環烷基；

R^b 在每次出現時獨立地為-H、-D、-C₁-C₆ 烷基、-C₃-C₈ 環烷基、-C₂-C₆ 烯基或含有 1-5 個選自由 N、S、P 及 O 組成之群的雜原子的雜環基；其中各烷基、環烷基、烯基或雜環視情況經一或多個以下基團取代：-OH、鹵素、-NO₂、側氧基、-CN、-R⁵、-OR⁵、-NR⁵R⁶、-SR⁵、-S(O)₂NR⁵R⁶、-S(O)₂R⁵、-NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶、-NR⁵S(O)₂R⁶、-S(O)NR⁵R⁶、-S(O)R⁵、-NR⁵S(O)NR⁵R⁶、-NR⁵S(O)R⁶、雜環、芳基、雜芳基、-(CH₂)_nOH、-C₁-C₆ 烷基、-CF₃、-CHF₂ 或-CH₂F；

R³ 為-H、-C₁-C₆ 烷基、3 員至 12 員單環或多環雜環、-C₃-C₈ 環烷基或-(CH₂)_n-R^b，其中各烷基、雜環或環烷基視情況經一或多個以下基團取代：-C₁-C₆ 烷基、-OH、-NH₂、-OR^b、-NHR^b、-(CH₂)_nOH、雜環基或螺雜環基；或

R³ 可與 R^a 組合形成 3 員至 12 員單環或多環雜環或 5 員至 12 員螺雜環，其中各雜環或螺雜環視情況經一或多個以下基團取代：-C₁-C₆ 烷基、-OH、-NH₂、雜芳基、雜環基、-(CH₂)_nNH₂、-COOR^b、-CONHR^b、-CONH(CH₂)_nCOOR^b、-NHCOOR^b、

$-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$ 或 $-\text{CH}_2\text{F}$;

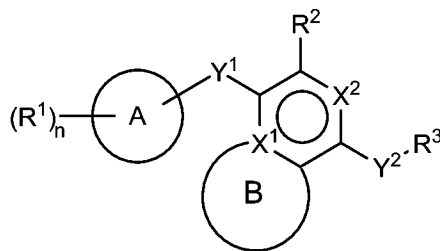
R^5 及 R^6 在每次出現時獨立地為 $-\text{H}$ 、 $-\text{D}$ 、 $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $-\text{C}_4\text{-C}_8$ 環烯基、 $-\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、 $-\text{C}_3\text{-C}_8$ 環烷基、單環或多環 3 員至 12 員雜環、 $-\text{OR}^7$ 、 $-\text{SR}^7$ 、鹵素、 $-\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{NO}_2$ 或 $-\text{CN}$;

R^7 及 R^8 在每次出現時獨立地為 $-\text{H}$ 、 $-\text{D}$ 、 $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $-\text{C}_4\text{-C}_8$ 環烯基、 $-\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、 $-\text{C}_3\text{-C}_8$ 環烷基或單環或多環 3 員至 12 員雜環，其中各烷基、烯基、環烯基、炔基、環烷基或雜環視情況經一或多個以下基團取代： $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 或 $-\text{CN}$;

m 在每次出現時獨立地為 1、2、3、4、5 或 6 ; 並且

n 在每次出現時獨立地為 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 。

【0070】 在式 I 化合物之一或多個實施例中，化合物具有式 I-B :



I-B

及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構體或異構體，其中：

A 為雜芳基；

R^1 在每次出現時獨立地為 $-\text{H}$ 、 $-\text{D}$ 、 $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $-\text{C}_4\text{-C}_8$ 環烯基、 $-\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、 $-\text{C}_3\text{-C}_8$ 環烷基、 $-\text{OH}$ 、鹵素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{SR}^5$ 、 $-\text{S(O)}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{S(O)}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{S(O)}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^5\text{S(O)}_2\text{R}^6$ 、 $-\text{S(O)NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{S(O)R}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{S(O)NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^5\text{S(O)R}^6$ 、 $-\text{C(O)R}^5$ 或 $-\text{CO}_2\text{R}^5$ ，其中各烷基、烯基、環烯基、炔基或環烷基視情況經一或多個以下基團取代： $-\text{OH}$ 、鹵素、 $-\text{NO}_2$ 、側氧基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{R}^5$ 、 $-\text{OR}^5$ 、

$-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{SR}^5$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{R}^6$ 、雜環、芳基或雜芳基；

Y^1 為 $-\text{S}-$ 、直接鍵、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}-$ 、 $-\text{C}(=\text{CH}_2)-$ 、 $-\text{CH}-$ 或 $-\text{S}(\text{O})-$ ；

X^1 為 N 或 C；

X^2 為 N 或 CH；

B，包括連接點處之原子，為單環或多環 5 員至 12 員雜環或單環或多環 5 員至 12 員雜芳基；

R^2 為 $-\text{H}$ 、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基、 $-\text{C}_2-\text{C}_6$ 烯基、 $-\text{C}_4-\text{C}_8$ 環烯基、 $-\text{C}_2-\text{C}_6$ 炔基、 $-\text{NH}_2$ 、鹵素、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}_3-\text{C}_8$ 環烷基、含有 1-5 個選自由 N、S、P 及 O 組成之群的雜原子的雜環基或含有 1-5 個選自由 N、S、P 及 O 組成之群的雜原子的雜芳基；其中各烷基、烯基、環烯基、炔基、環烷基、雜環基或雜芳基視情況經一或多個以下基團取代： $-\text{OH}$ 、鹵素、 $-\text{NO}_2$ 、側氧基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{R}^5$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{SR}^5$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{R}^6$ 、雜環、芳基或雜芳基；且其中該雜環基或雜芳基不經由氮原子連接；

Y^2 為 $-\text{NR}^a-$ 、 $-(\text{CR}^a_2)_m-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^a)_2\text{NH}-$ 、 $-(\text{CR}^a_2)_m\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^a)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^a)-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{S})-$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^a)-$ 或 $-\text{OC}(\text{O})\text{O}-$ ；其中 Y^2 左側之鍵如所繪製結合於環，而該 Y^2 部分右側之鍵如所繪製結合於 R^3 ；

R^a 在每次出現時獨立地為 $-\text{H}$ 、 $-\text{D}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{C}_3-\text{C}_8$ 環烷基或 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基，其中各烷基或環烷基視情況經一或多個 $-\text{NH}_2$ 取代，其中 2 個 R^a 與兩者均連接之碳原子一起可組合形成 3 員至 8 員環烷基；

R^b 在每次出現時獨立地為 $-\text{H}$ 、 $-\text{D}$ 、 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基、 $-\text{C}_3-\text{C}_8$ 環烷基、 $-\text{C}_2-\text{C}_6$ 烯基或含

有 1-5 個選自由 N、S、P 及 O 組成之群的雜原子的雜環基；其中各烷基、環烷基、烯基或雜環視情況經一或多個以下基團取代：-OH、鹵素、-NO₂、側氧基、-CN、-R⁵、-OR⁵、-NR⁵R⁶、-SR⁵、-S(O)₂NR⁵R⁶、-S(O)₂R⁵、-NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶、-NR⁵S(O)₂R⁶、-S(O)NR⁵R⁶、-S(O)R⁵、-NR⁵S(O)NR⁵R⁶、-NR⁵S(O)R⁶、雜環、芳基、雜芳基、-(CH₂)_nOH、-C₁-C₆ 烷基、-CF₃、-CHF₂ 或 -CH₂F；

R³ 為 -H、-C₁-C₆ 烷基、3 員至 12 員單環或多環雜環、-C₃-C₈ 環烷基或 -(CH₂)_n-R^b，其中各烷基、雜環或環烷基視情況經一或多個以下基團取代：-C₁-C₆ 烷基、-OH、-NH₂、-OR^b、-NHR^b、-(CH₂)_nOH、雜環基或螺雜環基；或

R³ 可與 R^a 組合形成 3 員至 12 員單環或多環雜環或 5 員至 12 員螺雜環，其中各雜環或螺雜環視情況經一或多個以下基團取代：-C₁-C₆ 烷基、-OH、-NH₂、雜芳基、雜環基、-(CH₂)_nNH₂、-COOR^b、-CONHR^b、-CONH(CH₂)_nCOOR^b、-NHCOOR^b、-CF₃、-CHF₂ 或 -CH₂F；

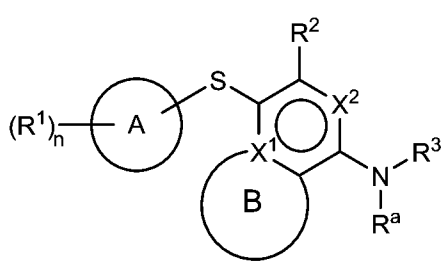
R⁵ 及 R⁶ 在每次出現時獨立地為 -H、-D、-C₁-C₆ 烷基、-C₂-C₆ 烯基、-C₄-C₈ 環烯基、-C₂-C₆ 炔基、-C₃-C₈ 環烷基、單環或多環 3 員至 12 員雜環、-OR⁷、-SR⁷、鹵素、-NR⁷R⁸、-NO₂ 或 -CN；

R⁷ 及 R⁸ 在每次出現時獨立地為 -H、-D、-C₁-C₆ 烷基、-C₂-C₆ 烯基、-C₄-C₈ 環烯基、-C₂-C₆ 炔基、-C₃-C₈ 環烷基或單環或多環 3 員至 12 員雜環，其中各烷基、烯基、環烯基、炔基、環烷基或雜環視情況經一或多個以下基團取代：-OH、-SH、-NH₂、-NO₂ 或 -CN；

m 在每次出現時獨立地為 1、2、3、4、5 或 6；並且

n 在每次出現時獨立地為 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10。

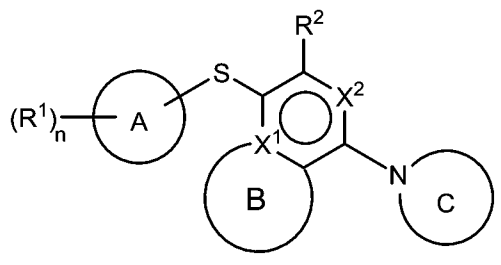
【0071】 在式 II 化合物之一或多個實施例中，化合物具有式 II-A：



II-A

及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構體或異構體。

【0072】 在式 II-A 化合物之一或多個實施例中，化合物具有式 II-A1：

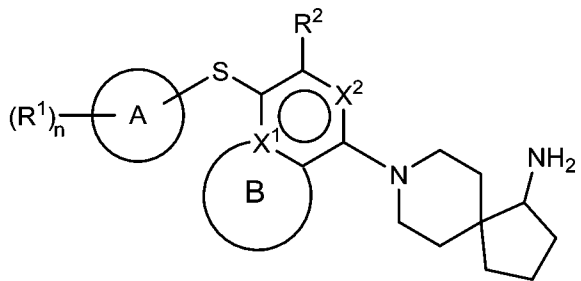


II-A1

及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構體或異構體，
其中：

C 與其所連接之氮原子一起形成 3 員至 12 員單環或多環雜環或 5 員至 12 員螺雜環，其中該雜環或螺雜環視情況經一或多個以下基團取代：-C₁-C₆烷基、-OH 或 -NH₂。

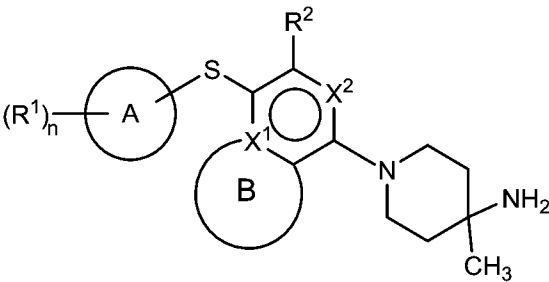
【0073】 在式 II-A 化合物之一或多個實施例中，化合物具有式 II-A2：



II-A2

及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構體或異構體。

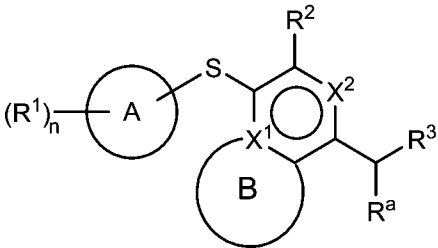
【0074】 在式 II-A 化合物之一或多個實施例中，化合物具有式 II-A3：



II-A3 ,

及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構體或異構體。

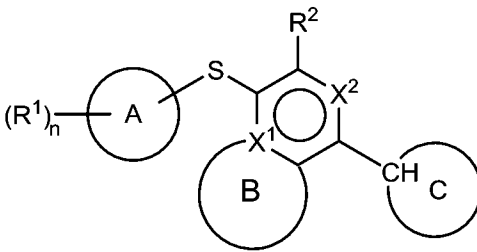
【0075】 在式 II 化合物之一或多個實施例中，化合物具有式 II-B：



II-B ,

及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構體或異構體。

【0076】 在式 II-B 化合物之一或多個實施例中，化合物具有式 II-B1：

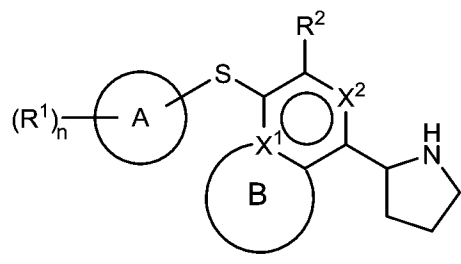


II-B1 ,

及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構體或異構體，
其中：

C 與其所連接之碳原子一起形成 3 員至 12 員單環或多環雜環或 5 員至 12 員螺雜環，其中該雜環或螺雜環視情況經一或多個以下基團取代：-C₁-C₆ 烷基、-OH 或 -NH₂。

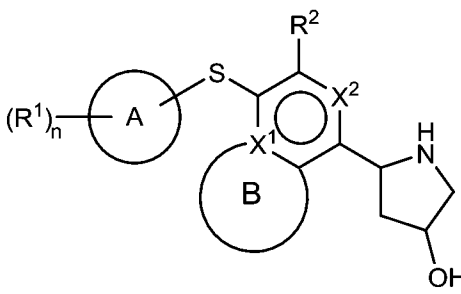
【0077】 在式 II-B 化合物之一或多個實施例中，化合物具有式 II-B2：



II-B2 ,

及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構體或異構體。

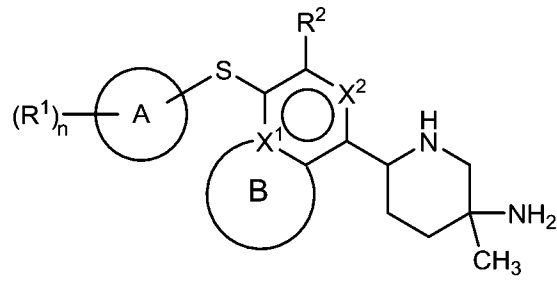
【0078】 在式 II-B 化合物之一或多個實施例中，化合物具有式 II-B3：



II-B3 ,

及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構體或異構體。

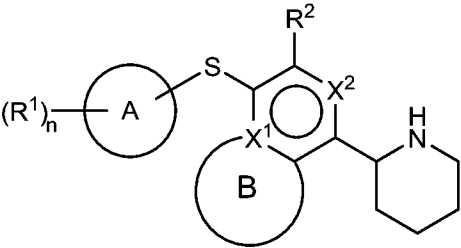
【0079】 在式 II-B 化合物之一或多個實施例中，化合物具有式 II-B4：



II-B4 ,

及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構體或異構體。

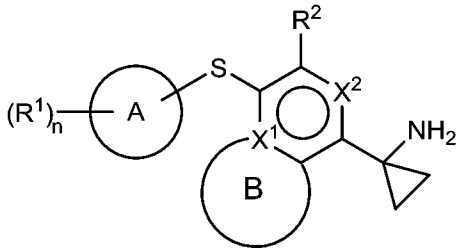
【0080】 在式 II-B 化合物之一或多個實施例中，化合物具有式 II-B5：



II-B5 ,

及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構體或異構體。

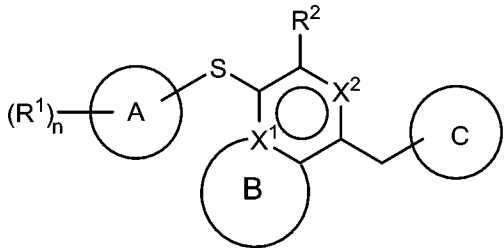
【0081】 在式 II-B 化合物之一或多個實施例中，化合物具有式 II-B6：



II-B6 ,

及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構體或異構體。

【0082】 在式 II 化合物之一或多個實施例中，化合物具有式 II-C：

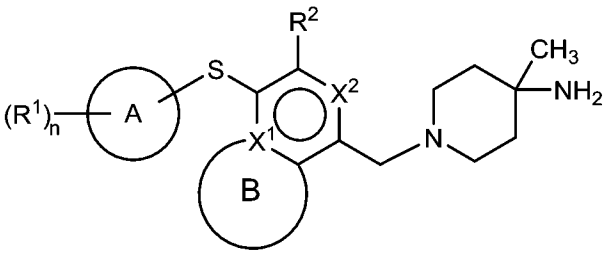


II-C ,

及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構體或異構體，
其中：

C 形成 3 員至 12 員單環或多環雜環，其中該雜環或螺雜環視情況經一或多個以下基團取代：-C₁-C₆ 烷基、-OH 或-NH₂。

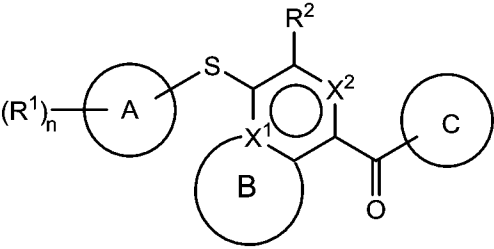
【0083】 在式 II-C 化合物之一或多個實施例中，化合物具有式 II-C1：



II-C1 ,

及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構體或異構體。

【0084】 在式 II 化合物之一或多個實施例中，化合物具有式 II-D：

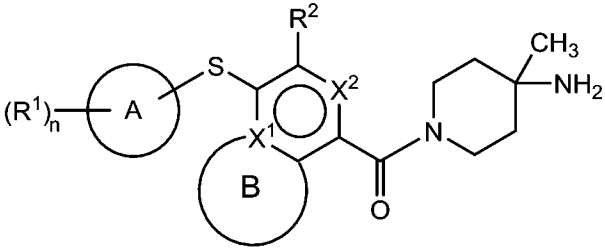


II-D ,

及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構體或異構體，
其中：

C 形成 3 員至 12 員單環或多環雜環，其中該雜環或螺雜環視情況經一或多個以下基團取代：-C₁-C₆ 烷基、-OH 或-NH₂。

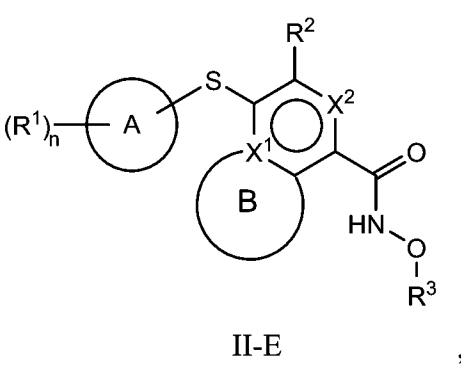
【0085】 在式 II-D 化合物之一或多個實施例中，化合物具有式 II-D1：



II-D1 ,

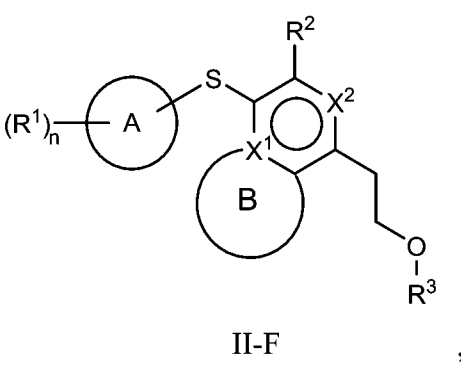
及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構體或異構體。

【0086】 在式 II 化合物之一或多個實施例中，化合物具有式 II-E：



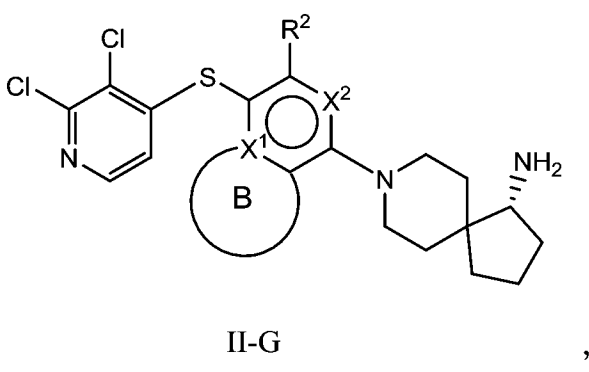
及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構體或異構體。

【0087】 在式 II 化合物之一或多個實施例中，化合物具有式 II-F：



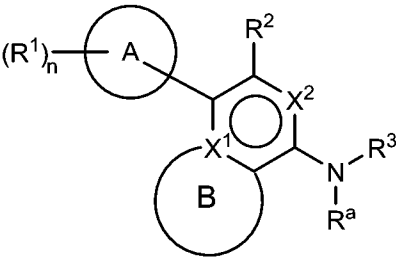
及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構體或異構體。

【0088】 在式 II 化合物之一或多個實施例中，化合物具有式 II-G：



及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構體或異構體，
其中 R² 為芳基或雜芳基。

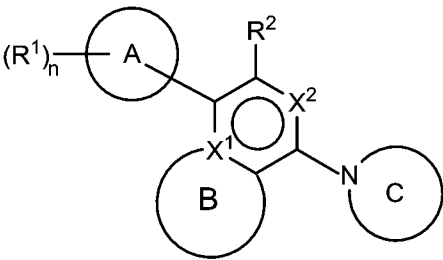
【0089】 在式 III 化合物之一或多個實施例中，化合物具有式 III-A：



III-A ,

及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構體或異構體。

【0090】 在式 III-A 化合物之一或多個實施例中，化合物具有式 III-A1：

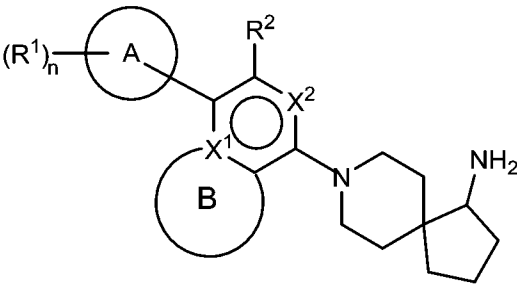


III-A1 ,

及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構體或異構體，
其中

C 與其所連接之氮原子一起形成 3 員至 12 員單環或多環雜環或 5 員至 12 員螺雜環，其中該雜環或螺雜環視情況經一或多個以下基團取代：-C₁-C₆ 烷基、-OH 或 -NH₂。

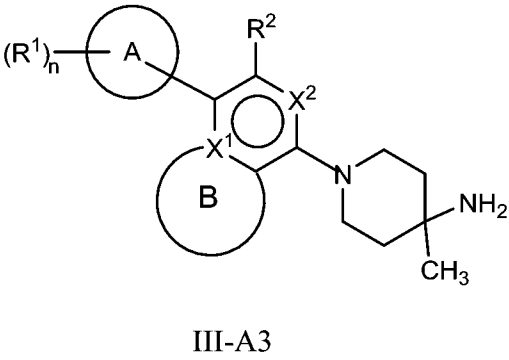
【0091】 在式 III-A 化合物之一或多個實施例中，化合物具有式 III-A2：



III-A2 ,

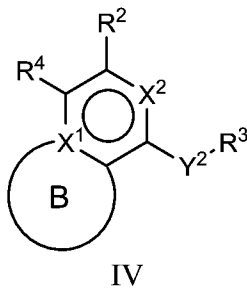
及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構體或異構體。

【0092】 在式 III-A 化合物之一或多個實施例中，化合物具有式 III-A3：

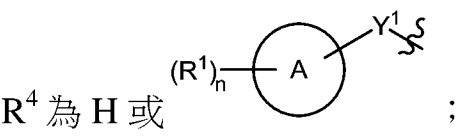


及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構體或異構體。

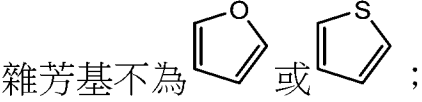
【0093】 在一些實施例中，本發明之化合物為式 IV 化合物：



及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構體或異構體，
其中：



A 為 5 員至 12 員單環或多環環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基，前提條件為該



R^1 在每次出現時獨立地為 -H、-D、-C₁-C₆ 烷基、-C₂-C₆ 烯基、-C₄-C₈ 環烯基、-C₂-C₆ 炔基、-C₃-C₈ 環烷基、-OH、-OR⁵、鹵素、-NO₂、-CN、-NR⁵R⁶、-SR⁵、-S(O)₂NR⁵R⁶、-S(O)₂R⁵、-NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶、-NR⁵S(O)₂R⁶、-S(O)NR⁵R⁶、-S(O)R⁵、-NR⁵S(O)NR⁵R⁶、-NR⁵S(O)R⁶、-C(O)R⁵ 或 -CO₂R⁵，其中各烷基、烯基、環烯基、炔基或環烷基視情況經一或多個以下基團取代：-OH、鹵素、-NO₂、側氧基、-CN、-R⁵、-OR⁵、-NR⁵R⁶、-SR⁵、-S(O)₂NR⁵R⁶、-S(O)₂R⁵、-NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶、-NR⁵S(O)₂R⁶、-S(O)NR⁵R⁶、-S(O)R⁵、-NR⁵S(O)NR⁵R⁶、-NR⁵S(O)R⁶、雜環、芳基或雜芳基；

Y^1 為-S-、直接鍵、-NH-、-S(O)₂-、-S(O)₂-NH-、-C(=CH₂)-、-CH-或-S(O)-；

X^1 為 N 或 C；

X^2 為 N 或 CH；

B，包括連接點處之原子，為單環或多環 5 員至 12 員雜環或單環或多環 5 員至 12 員雜芳基，其中各雜環或雜芳基視情況經一或多個以下基團取代：-C₁-C₆ 烷基、-OH、-NH₂、側氧基、雜芳基、雜環基、-(CH₂)_nNH₂、-(CH₂)_nOH、-CF₃、-CHF₂ 或-CH₂F；

R^2 為-H、-OH、-NR⁵R⁶、-C₁-C₆ 烷基、-C₂-C₆ 烯基、-C₄-C₈ 環烯基、-C₂-C₆ 炔基、-NH₂、鹵素、-C₃-C₈ 環烷基或含有 1-5 個選自由 N、S、P 及 O 組成之群的雜原子的雜環基；其中各烷基、烯基、環烯基、炔基、環烷基或雜環基視情況經一或多個以下基團取代：-OH、鹵素、-NO₂、側氧基、-CN、-R⁵、-OR⁵、-NR⁵R⁶、-SR⁵、-S(O)₂NR⁵R⁶、-S(O)₂R⁵、-NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶、-NR⁵S(O)₂R⁶、-S(O)NR⁵R⁶、-S(O)R⁵、-NR⁵S(O)NR⁵R⁶、-NR⁵S(O)R⁶、雜環、芳基或雜芳基；且其中該雜環基不經由氮原子連接；

Y^2 為-NR^a-、-(CR^a)_m-、-C(O)-、-C(R^a)₂NH-、-(CR^a)_mO-、-C(O)N(R^a)-、-N(R^a)C(O)-、-S(O)₂N(R^a)-、-N(R^a)S(O)₂-、-N(R^a)C(O)N(R^a)-、-N(R^a)C(S)N(R^a)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-OC(O)N(R^a)-、-N(R^a)C(O)O-、-C(O)N(R^a)O-、-N(R^a)C(S)-、-C(S)N(R^a)-或-OC(O)O-；其中 Y^2 左側之鍵如所繪製結合於環，而該 Y^2 部分右側之鍵如所繪製結合於 R³；

R^a 在每次出現時獨立地為-H、-D、-OH、-C₃-C₈ 環烷基或-C₁-C₆ 烷基，其中各烷基或環烷基視情況經一或多個-NH₂ 取代，其中 2 個 R^a 與兩者均連接之碳原子一起可組合形成 3 員至 8 員環烷基；

R^b 在每次出現時獨立地為-H、-D、-C₁-C₆ 烷基、-C₃-C₈ 環烷基、-C₂-C₆ 烯基或含有 1-5 個選自由 N、S、P 及 O 組成之群的雜原子的雜環基；其中各烷基、環烷

基、烯基或雜環視情況經一或多個以下基團取代：-OH、鹵素、-NO₂、側氧基、-CN、-R⁵、-OR⁵、-NR⁵R⁶、-SR⁵、-S(O)₂NR⁵R⁶、-S(O)₂R⁵、-NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶、-NR⁵S(O)₂R⁶、-S(O)NR⁵R⁶、-S(O)R⁵、-NR⁵S(O)NR⁵R⁶、-NR⁵S(O)R⁶、雜環、芳基、雜芳基、-(CH₂)_nOH、-C₁-C₆ 烷基、-CF₃、-CHF₂ 或-CH₂F；

R³ 為-H、-C₁-C₆ 烷基、3 員至 12 員單環或多環雜環、-C₃-C₈ 環烷基或-(CH₂)_n-R^b，其中各烷基、雜環或環烷基視情況經一或多個以下基團取代：-C₁-C₆ 烷基、-OH、-NH₂、-OR^b、-NHR^b、-(CH₂)_nOH、雜環基或螺雜環基；或

R³ 可與 R^a 組合形成 3 員至 12 員單環或多環雜環或 5 員至 12 員螺雜環，其中各雜環或螺雜環視情況經一或多個以下基團取代：-C₁-C₆ 烷基、-OH、-NH₂、側氧基、雜芳基、雜環基、-(CH₂)_nNH₂、-(CH₂)_nOH、-CF₃、-CHF₂ 或-CH₂F，前提條件為藉由 R³ 及 R^a 之組合形成之該雜環不為視情況經取代之哌嗪基；

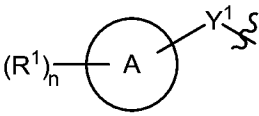
R⁵ 及 R⁶ 在每次出現時獨立地為-H、-D、-C₁-C₆ 烷基、-C₂-C₆ 烯基、-C₄-C₈ 環烯基、-C₂-C₆ 炔基、-C₃-C₈ 環烷基、單環或多環 3 員至 12 員雜環、-OR⁷、-SR⁷、鹵素、-NR⁷R⁸、-NO₂ 或-CN；

R⁷ 及 R⁸ 在每次出現時獨立地為-H、-D、-C₁-C₆ 烷基、-C₂-C₆ 烯基、-C₄-C₈ 環烯基、-C₂-C₆ 炔基、-C₃-C₈ 環烷基或單環或多環 3 員至 12 員雜環，其中各烷基、烯基、環烯基、炔基、環烷基或雜環視情況經一或多個以下基團取代：-OH、-SH、-NH₂、-NO₂ 或-CN；

m 在每次出現時獨立地為 1、2、3、4、5 或 6；並且

n 在每次出現時獨立地為 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10。

【0094】 在式 IV 之一或多個實施例中，R⁴ 為 H。



【0095】 在式 IV 之一或多個實施例中，R⁴ 為

在式 IV 之一或多個實施例中，Y¹ 為-S-或直接鍵。在式 IV 之一或多個實施例中，Y¹ 為-S-。在式 IV

之一或多個實施例中， Y^1 為直接鍵。

【0096】 在式 IV 化合物之一或多個實施例中， Y^2 為 $-(CR^a)_m-$ 。在式 IV 化合物之一或多個實施例中， Y^2 為 $-NR^a-$ 。

【0097】 在式 IV 之一或多個實施例中，A 為單環或多環環烷基。在式 IV 之一或多個實施例中，A 為單環或多環雜環烷基。在式 IV 之一或多個實施例中，A 為單環或多環芳基。在式 IV 之一或多個實施例中，A 為苯基。在式 IV 之一或多個實施例中，A 為單環或多環雜芳基。在式 IV 之一或多個實施例中，A 為吡啶基。在式 IV 之一或多個實施例中，A 為呋唑基。在式 IV 之一或多個實施例中，A 為 5 員至 12 員單環或多環芳基或雜芳基。

【0098】 在式 IV 之一或多個實施例中，n 在每次出現時獨立地為 0、1、2 或 3。在式 IV 之一或多個實施例中，n 在每次出現時獨立地為 1 或 2。

【0099】 在式 IV 之一或多個實施例中， R^1 在每次出現時獨立地為 $-H$ 、 $-OR^5$ 、鹵素、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-CN$ 或 $-NR^5R^6$ 。在式 IV 之一或多個實施例中， R^1 在每次出現時獨立地為 $-H$ 、 $-OR^5$ 或鹵素。在式 IV 之一或多個實施例中， R^1 在每次出現時獨立地為 $-H$ 或 $-OR^5$ 。在式 IV 之一或多個實施例中， R^1 在每次出現時獨立地為 $-H$ 或鹵素。在式 IV 之一或多個實施例中， R^1 在每次出現時獨立地為 $-H$ 或 $-NR^5R^6$ 。在式 IV 之一或多個實施例中， R^1 在每次出現時獨立地為 $-H$ 、 $-OR^5$ 或 $-NR^5R^6$ 。在式 IV 之一或多個實施例中， R^1 在每次出現時獨立地為 $-H$ 、鹵素或 $-NR^5R^6$ 。在某些此類實施例中， R^5 與 R^6 均為 $-H$ 。在式 IV 之一或多個實施例中， R^1 在每次出現時獨立地為 $-H$ 、甲基、氟、氯或 $-NH_2$ 。在式 IV 之一或多個實施例中， R^1 在每次出現時獨立地為 $-H$ 、 $-CN$ 或鹵素。

【0100】 在式 IV 之一或多個實施例中， R^5 及 R^6 在每次出現時獨立地為 $-H$ 或 $-C_1-C_6$ 烷基。在式 IV 之一或多個實施例中， R^5 及 R^6 在每次出現時獨立地為 $-H$ 。在式 IV 之一或多個實施例中， R^5 及 R^6 在每次出現時獨立地為 $-C_1-C_6$ 烷基。

【0101】 在式 IV 之一或多個實施例中， R^2 為-H。在式 IV 之一或多個實施例中， R^2 為-C₁-C₆ 烷基，其中各烷基視情況經一或多個以下基團取代：-OH、鹵素、-OR⁵ 或-NR⁵R⁶。在某些此類實施例中， R^2 為甲基。在式 IV 之一或多個實施例中， R^2 為-H、-OH、-NR⁵R⁶、-C₁-C₆ 烷基或-NH₂；其中各烷基視情況經一或多個以下基團取代：-OH、鹵素、-OR⁵ 或-NR⁵R⁶。在式 IV 之一或多個實施例中， R^2 為-OH。在式 IV 之一或多個實施例中， R^2 為-NR⁵R⁶。在式 IV 之一或多個實施例中， R^2 為-NH₂。

【0102】 在式 IV 之一或多個實施例中， R^a 為-H。

【0103】 在式 IV 之一或多個實施例中， R^3 為視情況經取代之-C₁-C₆ 烷基。在式 IV 之一或多個實施例中， R^3 為視情況經取代之 3 員至 12 員單環或多環雜環。在式 IV 之一或多個實施例中， R^3 為視情況經取代之 3 員至 12 員單環雜環。在式 IV 之一或多個實施例中， R^3 為視情況經取代之 5 員至 12 員多環雜環。

【0104】 在式 IV 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 3 員至 12 員單環雜環，其視情況經一或多個以下基團取代：-C₁-C₆ 烷基、-NH₂、-OH、-(CH₂)_nNH₂、-(CH₂)_nOH、-CF₃、-CHF₂ 或-CH₂F。在式 IV 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 3 員至 12 員單環雜環，其視情況經一或多個以下基團取代：-C₁-C₆ 烷基、-(CH₂)_nNH₂ 或-NH₂。在某些此類實施例中，n 為 1。在式 IV 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 3 員至 12 員單環雜環，其視情況經一或多個以下基團取代：-C₁-C₆ 烷基、-OH、-NH₂、側氧基、雜芳基、雜環基、-(CH₂)_nNH₂、-(CH₂)_nOH、-CF₃、-CHF₂ 或-CH₂F。

【0105】 在式 IV 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 3 員至 12 員多環雜環，其視情況經一或多個以下基團取代：-C₁-C₆ 烷基、-NH₂、-OH、-(CH₂)_nNH₂、-(CH₂)_nOH、-CF₃、-CHF₂ 或-CH₂F。在式 IV 之一或多個實施

例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 3 員至 12 員多環雜環，其視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-(CH_2)_nNH_2$ 或 $-NH_2$ 。在某些此類實施例中， n 為 1。在式 IV 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 3 員至 12 員多環雜環，其視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、側氧基、雜芳基、雜環基、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ 。

【0106】 在式 IV 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 5 員至 12 員螺雜環，其視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ 。在式 IV 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 5 員至 12 員螺雜環，其視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-(CH_2)_nNH_2$ 或 $-NH_2$ 。在某些此類實施例中， n 為 1。在式 IV 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 5 員至 12 員螺雜環，其視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、側氧基、雜芳基、雜環基、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ 。

【0107】 在式 IV 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 10 員至 12 員螺雜環，其視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ 。在式 IV 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 10 員至 12 員螺雜環，其視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-(CH_2)_nNH_2$ 或 $-NH_2$ 。在某些此類實施例中， n 為 1。在式 IV 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 10 員至 12 員螺雜環，其視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、側氧基、雜芳基、雜環基、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ 。

【0108】 在式 IV 之一或多個實施例中， X^1 為 N 且 X^2 為 N。在式 IV 之一或多個實施例中， X^1 為 C 且 X^2 為 CH。在式 IV 之一或多個實施例中， X^1 為 C 且 X^2

為 N。在式 IV 之一或多個實施例中， X^1 為 N 且 X^2 為 CH。

【0109】 在式 IV 之一或多個實施例中，B，包括連接點處之原子，為視情況經取代之單環或多環 5 員至 12 員雜環。在式 IV 之一或多個實施例中，B，包括連接點處之原子，為視情況經取代之單環 5 至 6 員雜環。在式 IV 之一或多個實施例中，B，包括連接點處之原子，為視情況經取代之單環 7 員至 12 員雜環。

【0110】 在式 IV 之一或多個實施例中，B，包括連接點處之原子，為視情況經取代之多環 5 員至 12 員雜環基。在某些實施例中，雜環基環為稠合的。在式 IV 之一或多個實施例中，雜環基環為橋接的。

【0111】 在式 IV 之一或多個實施例中，B，包括連接點處之原子，為視情況經取代之單環或多環 5 員至 12 員雜芳基。在式 IV 之一或多個實施例中，B，包括連接點處之原子，為視情況經取代之單環 5 至 6 員雜芳基。在式 IV 之一或多個實施例中，B，包括連接點處之原子，為單環 7 員至 12 員雜芳基。

【0112】 在式 IV 之一或多個實施例中，B，包括連接點處之原子，為視情況經取代之多環 5 員至 12 員雜芳基。在式 IV 之一或多個實施例中，多環雜芳基為如上文所描述之多個縮合環。多個縮合環系統之環可在價數需要允許時彼此經由稠合、螺及橋接鍵而連接。

【0113】 在式 IV 之一或多個實施例中，B 經一或多個 $-(CH_2)_nOH$ 取代。在某些此類實施例中，n 為 1。在式 IV 之一或多個實施例中，B 經一或多個 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、側氧基、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ 取代。在式 IV 之一或多個實施例中，B 經一或多個側氧基取代。在式 IV 之一或多個實施例中，B 經一或多個 $-C_1-C_6$ 烷基取代。在式 IV 之一或多個實施例中，B 經一或多個 $-OH$ 取代。在式 IV 之一或多個實施例中，B 經一或多個 $-NH_2$ 取代。在式 IV 之一或多個實施例中，B 經一或多個 $-CF_3$ 取代。在式 IV 之一或多個實施例中，B 經一或多個 $-CHF_2$ 取代。在式 IV 之一或多個實施例中，B 經一或多個 $-CH_2F$

取代。在式 IV 之一或多個實施例中，B 經一或多個 $-(CH_2)_nNH_2$ 取代。在某些此類實施例中，n 為 1。

【0114】 在一些實施例中，本發明之化合物式 IV 化合物及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構體或異構體具有以下特徵中之一者、兩者或三者或更多者：

- a) R^4 為 H；
- b) X^1 為 C 且 X^2 為 CH；
- c) B，包括連接點處之原子，為單環 5 員至 12 員雜環，其中該雜環視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、側氧基、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ ；
- d) R^2 為 $-H$ 、 $-C_1-C_6$ 烷基或 $-NH_2$ ；
- e) Y^2 為 $-NR^a-$ ，其中 Y^2 左側之鍵如所繪製結合於環，而該 Y^2 部分右側之鍵如所繪製結合於 R^3 ；
- f) R^3 與 R^a 組合形成 3 員至 12 員單環雜環，其中該雜環視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ 。

【0115】 在一些實施例中，本發明之化合物式 IV 化合物及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構體或異構體具有以下特徵中之一者、兩者或三者或更多者：

- a) R^4 為 H；
- b) X^1 為 N 且 X^2 為 N；
- c) B，包括連接點處之原子，為單環 5 員至 12 員雜環，其中該雜環視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、側氧基、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ ；

d) R^2 為 $-H$ 、 $-C_1-C_6$ 烷基或 $-NH_2$ ；

e) Y^2 為 $-NR^a-$ ，其中 Y^2 左側之鍵如所繪製結合於環，而該 Y^2 部分右側之鍵如所繪製結合於 R^3 ；

f) R^3 與 R^a 組合形成 3 員至 12 員單環雜環，其中該雜環視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ 。

【0116】 在一些實施例中，本發明之化合物式 IV 化合物及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構體或異構體具有以下特徵中之一者、兩者或三者或更多者：

a) R^4 為 H ；

b) X^1 為 C 且 X^2 為 N ；

c) B ，包括連接點處之原子，為單環 5 員至 12 員雜環，其中該雜環視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、側氧基、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ ；

d) R^2 為 $-H$ 、 $-C_1-C_6$ 烷基或 $-NH_2$ ；

e) Y^2 為 $-NR^a-$ ，其中 Y^2 左側之鍵如所繪製結合於環，而該 Y^2 部分右側之鍵如所繪製結合於 R^3 ；

f) R^3 與 R^a 組合形成 3 員至 12 員單環雜環，其中該雜環視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ 。

【0117】 在一些實施例中，本發明之化合物式 IV 化合物及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構體或異構體具有以下特徵中之一者、兩者或三者或更多者：

a) R^4 為 H ；

b) X^1 為 N 且 X^2 為 CH；

c) B，包括連接點處之原子，為單環 5 員至 12 員雜環，其中該雜環視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、側氧基、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ ；

d) R^2 為 $-H$ 、 $-C_1-C_6$ 烷基或 $-NH_2$ ；

e) Y^2 為 $-NR^a$ ，其中 Y^2 左側之鍵如所繪製結合於環，而該 Y^2 部分右側之鍵如所繪製結合於 R^3 ；

f) R^3 與 R^a 組合形成 3 員至 12 員單環雜環，其中該雜環視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ 。

【0118】 在一些實施例中，本發明之化合物式 IV 化合物及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構體或異構體具有以下特徵中之一者、兩者或三者或更多者：

a) R^4 為 H；

b) X^1 為 C 且 X^2 為 CH；

c) B，包括連接點處之原子，為單環 5 員至 12 員雜芳基，其中該雜芳基視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、側氧基、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ ；

d) R^2 為 $-H$ 、 $-C_1-C_6$ 烷基或 $-NH_2$ ；

e) Y^2 為 $-NR^a$ ，其中 Y^2 左側之鍵如所繪製結合於環，而該 Y^2 部分右側之鍵如所繪製結合於 R^3 ；

f) R^3 與 R^a 組合形成 3 員至 12 員單環雜環，其中該雜環視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ 。

【0119】 在一些實施例中，本發明之化合物式 IV 化合物及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構體或異構體具有以下特徵中之一者、兩者或三者或更多者：

- a) R^4 為 H；
- b) X^1 為 N 且 X^2 為 N；
- c) B，包括連接點處之原子，為單環 5 員至 12 員雜芳基，其中該雜芳基視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、側氧基、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ ；
- d) R^2 為 $-H$ 、 $-C_1-C_6$ 烷基或 $-NH_2$ ；
- e) Y^2 為 $-NR^a-$ ，其中 Y^2 左側之鍵如所繪製結合於環，而該 Y^2 部分右側之鍵如所繪製結合於 R^3 ；
- f) R^3 與 R^a 組合形成 3 員至 12 員單環雜環，其中該雜環視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ 。

【0120】 在一些實施例中，本發明之化合物式 IV 化合物及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構體或異構體具有以下特徵中之一者、兩者或三者或更多者：

- a) R^4 為 H；
- b) X^1 為 C 且 X^2 為 N；
- c) B，包括連接點處之原子，為單環 5 員至 12 員雜芳基，其中該雜芳基視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、側氧基、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ ；
- d) R^2 為 $-H$ 、 $-C_1-C_6$ 烷基或 $-NH_2$ ；
- e) Y^2 為 $-NR^a-$ ，其中 Y^2 左側之鍵如所繪製結合於環，而該 Y^2 部分右側之鍵如所

繪製結合於 R^3 ；

f) R^3 與 R^a 組合形成 3 員至 12 員單環雜環，其中該雜環視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ 。

【0121】 在一些實施例中，本發明之化合物式 IV 化合物及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構體或異構體具有以下特徵中之一者、兩者或三者或更多者：

a) R^4 為 H；

b) X^1 為 N 且 X^2 為 CH；

c) B，包括連接點處之原子，為單環 5 員至 12 員雜芳基，其中該雜芳基視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、側氧基、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ ；

d) R^2 為 $-H$ 、 $-C_1-C_6$ 烷基或 $-NH_2$ ；

e) Y^2 為 $-NR^a-$ ，其中 Y^2 左側之鍵如所繪製結合於環，而該 Y^2 部分右側之鍵如所繪製結合於 R^3 ；

f) R^3 與 R^a 組合形成 3 員至 12 員單環雜環，其中該雜環視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ 。

【0122】 在一些實施例中，本發明之化合物式 IV 化合物及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構體或異構體具有以下特徵中之一者、兩者或三者或更多者：

a) R^4 為 H；

b) X^1 為 C 且 X^2 為 CH；

c) B，包括連接點處之原子，為單環 5 員至 12 員雜環，其中該雜環視情況經一

或多個以下基團取代： $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、側氧基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 或 $-\text{CH}_2\text{F}$ ；

d) R^2 為 $-\text{H}$ 、 $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或 $-\text{NH}_2$ ；

e) Y^2 為 $-\text{NR}^a$ ，其中 Y^2 左側之鍵如所繪製結合於環，而該 Y^2 部分右側之鍵如所繪製結合於 R^3 ；

f) R^3 與 R^a 組合形成 5 員至 12 員螺雜環，其中該螺雜環視情況經一或多個以下基團取代： $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 或 $-\text{CH}_2\text{F}$ 。

【0123】 在一些實施例中，本發明之化合物式 IV 化合物及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構體或異構體具有以下特徵中之一者、兩者或三者或更多者：

a) R^4 為 H ；

b) X^1 為 N 且 X^2 為 N ；

c) B ，包括連接點處之原子，為單環 5 員至 12 員雜環，其中該雜環視情況經一或多個以下基團取代： $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、側氧基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 或 $-\text{CH}_2\text{F}$ ；

d) R^2 為 $-\text{H}$ 、 $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或 $-\text{NH}_2$ ；

e) Y^2 為 $-\text{NR}^a$ ，其中 Y^2 左側之鍵如所繪製結合於環，而該 Y^2 部分右側之鍵如所繪製結合於 R^3 ；

f) R^3 與 R^a 組合形成 5 員至 12 員螺雜環，其中該螺雜環視情況經一或多個以下基團取代： $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 或 $-\text{CH}_2\text{F}$ 。

【0124】 在一些實施例中，本發明之化合物式 IV 化合物及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構體或異構體具有以下特徵中之一者、

兩者或三者或更多者：

- a) R^4 為 H；
- b) X^1 為 C 且 X^2 為 N；
- c) B，包括連接點處之原子，為單環 5 員至 12 員雜環，其中該雜環視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、側氧基、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ ；
- d) R^2 為 $-H$ 、 $-C_1-C_6$ 烷基或 $-NH_2$ ；
- e) Y^2 為 $-NR^a$ ，其中 Y^2 左側之鍵如所繪製結合於環，而該 Y^2 部分右側之鍵如所繪製結合於 R^3 ；
- f) R^3 與 R^a 組合形成 5 員至 12 員螺雜環，其中該螺雜環視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ 。

【0125】 在一些實施例中，本發明之化合物式 IV 化合物及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構體或異構體具有以下特徵中之一者、兩者或三者或更多者：

- a) R^4 為 H；
- b) X^1 為 N 且 X^2 為 CH；
- c) B，包括連接點處之原子，為單環 5 員至 12 員雜環，其中該雜環視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、側氧基、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ ；
- d) R^2 為 $-H$ 、 $-C_1-C_6$ 烷基或 $-NH_2$ ；
- e) Y^2 為 $-NR^a$ ，其中 Y^2 左側之鍵如所繪製結合於環，而該 Y^2 部分右側之鍵如所繪製結合於 R^3 ；
- f) R^3 與 R^a 組合形成 5 員至 12 員螺雜環，其中該螺雜環視情況經一或多個以下

基團取代： $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 或 $-\text{CH}_2\text{F}$ 。

【0126】 在一些實施例中，本發明之化合物式 IV 化合物及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構體或異構體具有以下特徵中之一者、兩者或三者或更多者：

a) R^4 為 H；

b) X^1 為 C 且 X^2 為 CH；

c) B，包括連接點處之原子，為單環 5 員至 12 員雜芳基，其中該雜芳基視情況經一或多個以下基團取代： $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、側氧基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 或 $-\text{CH}_2\text{F}$ ；

d) R^2 為 $-\text{H}$ 、 $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或 $-\text{NH}_2$ ；

e) Y^2 為 $-\text{NR}^a-$ ，其中 Y^2 左側之鍵如所繪製結合於環，而該 Y^2 部分右側之鍵如所繪製結合於 R^3 ；

f) R^3 與 R^a 組合形成 5 員至 12 員螺雜環，其中該螺雜環視情況經一或多個以下基團取代： $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 或 $-\text{CH}_2\text{F}$ 。

【0127】 在一些實施例中，本發明之化合物式 IV 化合物及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構體或異構體具有以下特徵中之一者、兩者或三者或更多者：

a) R^4 為 H；

b) X^1 為 N 且 X^2 為 N；

c) B，包括連接點處之原子，為單環 5 員至 12 員雜芳基，其中該雜芳基視情況經一或多個以下基團取代： $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、側氧基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 或 $-\text{CH}_2\text{F}$ ；

d) R^2 為 $-H$ 、 $-C_1-C_6$ 烷基或 $-NH_2$ ；

e) Y^2 為 $-NR^a-$ ，其中 Y^2 左側之鍵如所繪製結合於環，而該 Y^2 部分右側之鍵如所繪製結合於 R^3 ；

f) R^3 與 R^a 組合形成 5 員至 12 員螺雜環，其中該螺雜環視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ 。

【0128】 在一些實施例中，本發明之化合物式 IV 化合物及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構體或異構體具有以下特徵中之一者、兩者或三者或更多者：

a) R^4 為 H ；

b) X^1 為 C 且 X^2 為 N ；

c) B ，包括連接點處之原子，為單環 5 員至 12 員雜芳基，其中該雜芳基視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、側氧基、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ ；

d) R^2 為 $-H$ 、 $-C_1-C_6$ 烷基或 $-NH_2$ ；

e) Y^2 為 $-NR^a-$ ，其中 Y^2 左側之鍵如所繪製結合於環，而該 Y^2 部分右側之鍵如所繪製結合於 R^3 ；

f) R^3 與 R^a 組合形成 5 員至 12 員螺雜環，其中該螺雜環視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ 。

【0129】 在一些實施例中，本發明之化合物式 IV 化合物及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構體或異構體具有以下特徵中之一者、兩者或三者或更多者：

a) R^4 為 H ；

b) X^1 為 N 且 X^2 為 CH；

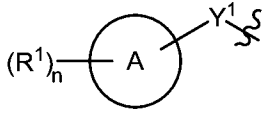
c) B，包括連接點處之原子，為單環 5 員至 12 員雜芳基，其中該雜芳基視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、側氧基、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ ；

d) R^2 為 $-H$ 、 $-C_1-C_6$ 烷基或 $-NH_2$ ；

e) Y^2 為 $-NR^a$ ，其中 Y^2 左側之鍵如所繪製結合於環，而該 Y^2 部分右側之鍵如所繪製結合於 R^3 ；

f) R^3 與 R^a 組合形成 5 員至 12 員螺雜環，其中該螺雜環視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ 。

【0130】 在一些實施例中，本發明之化合物式 IV 化合物及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構體或異構體具有以下特徵中之一者、兩者或三者或更多者：

a) R^4 為 ，A 為單環或多環芳基或吡啶基，且 Y^1 為 $-S-$ ；

b) X^1 為 C 且 X^2 為 CH；

c) B，包括連接點處之原子，為單環 5 員至 12 員雜環，其中該雜環視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、側氧基、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ ；

d) R^2 為 $-H$ 、 $-C_1-C_6$ 烷基或 $-NH_2$ ；

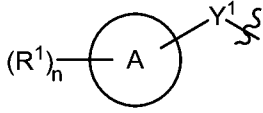
e) Y^2 為 $-NR^a$ ，其中 Y^2 左側之鍵如所繪製結合於環，而該 Y^2 部分右側之鍵如所繪製結合於 R^3 ；

f) R^3 與 R^a 組合形成 3 員至 12 員單環雜環，其中該雜環視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或

-CH₂F。

【0131】 在一些實施例中，本發明之化合物式 IV 化合物及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構體或異構體具有以下特徵中之一者、兩者或三者或更多者：

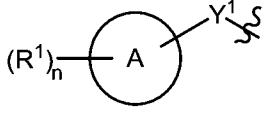
- a) R⁴ 為



，A 為單環或多環芳基或吡啶基，且 Y¹ 為-S-；
- b) X¹ 為 N 且 X² 為 N；
- c) B，包括連接點處之原子，為單環 5 員至 12 員雜環，其中該雜環視情況經一或多個以下基團取代：-C₁-C₆ 烷基、-OH、-NH₂、側氧基、-(CH₂)_nNH₂、-(CH₂)_nOH、-CF₃、-CHF₂ 或 -CH₂F；
- d) R² 為-H、-C₁-C₆ 烷基或-NH₂；
- e) Y² 為-NR^a，其中 Y² 左側之鍵如所繪製結合於環，而該 Y² 部分右側之鍵如所繪製結合於 R³；
- f) R³ 與 R^a 組合形成 3 員至 12 員單環雜環，其中該雜環視情況經一或多個以下基團取代：-C₁-C₆ 烷基、-OH、-NH₂、-(CH₂)_nNH₂、-(CH₂)_nOH、-CF₃、-CHF₂ 或 -CH₂F。

【0132】 在一些實施例中，本發明之化合物式 IV 化合物及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構體或異構體具有以下特徵中之一者、兩者或三者或更多者：

- a) R⁴ 為



，A 為單環或多環芳基或吡啶基，且 Y¹ 為-S-；
- b) X¹ 為 C 且 X² 為 N；
- c) B，包括連接點處之原子，為單環 5 員至 12 員雜環，其中該雜環視情況經一或多個以下基團取代：-C₁-C₆ 烷基、-OH、-NH₂、側氧基、-(CH₂)_nNH₂、-(CH₂)_nOH、

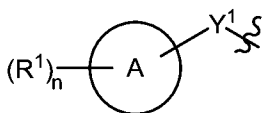
-CF₃、-CHF₂ 或 -CH₂F；

d) R² 為 -H、-C₁-C₆ 烷基或 -NH₂；

e) Y² 為 -NR^a，其中 Y² 左側之鍵如所繪製結合於環，而該 Y² 部分右側之鍵如所繪製結合於 R³；

f) R³ 與 R^a 組合形成 3 員至 12 員單環雜環，其中該雜環視情況經一或多個以下基團取代：-C₁-C₆ 烷基、-OH、-NH₂、-(CH₂)_nNH₂、-(CH₂)_nOH、-CF₃、-CHF₂ 或 -CH₂F。

【0133】 在一些實施例中，本發明之化合物式 IV 化合物及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構體或異構體具有以下特徵中之一者、兩者或三者或更多者：

a) R⁴ 為 ，A 為單環或多環芳基或吡啶基，且 Y¹ 為 -S-；

b) X¹ 為 N 且 X² 為 CH；

c) B，包括連接點處之原子，為單環 5 員至 12 員雜環，其中該雜環視情況經一或多個以下基團取代：-C₁-C₆ 烷基、-OH、-NH₂、側氧基、-(CH₂)_nNH₂、-(CH₂)_nOH、-CF₃、-CHF₂ 或 -CH₂F；

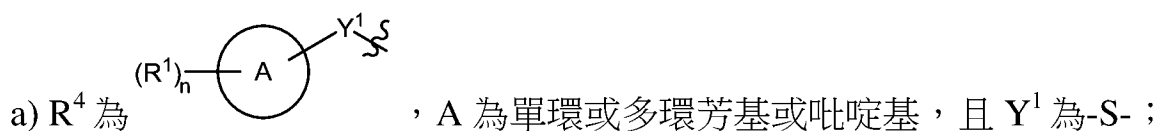
d) R² 為 -H、-C₁-C₆ 烷基或 -NH₂；

e) Y² 為 -NR^a，其中 Y² 左側之鍵如所繪製結合於環，而該 Y² 部分右側之鍵如所繪製結合於 R³；

f) R³ 與 R^a 組合形成 3 員至 12 員單環雜環，其中該雜環視情況經一或多個以下基團取代：-C₁-C₆ 烷基、-OH、-NH₂、-(CH₂)_nNH₂、-(CH₂)_nOH、-CF₃、-CHF₂ 或 -CH₂F。

【0134】 在一些實施例中，本發明之化合物式 IV 化合物及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構體或異構體具有以下特徵中之一者、

兩者或三者或更多者：



b) X^1 為 C 且 X^2 為 CH;

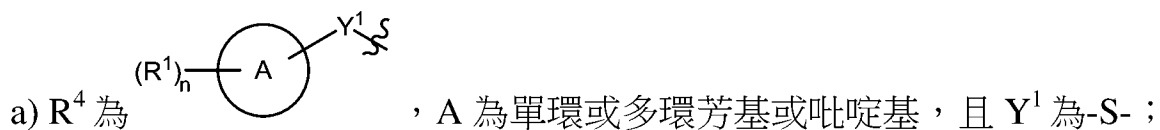
c) B, 包括連接點處之原子, 為單環 5 員至 12 員雜芳基, 其中該雜芳基視情況經一或多個以下基團取代: -C₁-C₆ 烷基、-OH、-NH₂、側氧基、-(CH₂)_nNH₂、-(CH₂)_nOH、-CF₃、-CHF₂ 或-CH₂F;

d) R^2 為-H、-C₁-C₆ 烷基或-NH₂;

e) Y^2 為-NR^a-, 其中 Y^2 左側之鍵如所繪製結合於環, 而該 Y^2 部分右側之鍵如所繪製結合於 R³;

f) R³ 與 R^a 組合形成 3 員至 12 員單環雜環, 其中該雜環視情況經一或多個以下基團取代: -C₁-C₆ 烷基、-OH、-NH₂、-(CH₂)_nNH₂、-(CH₂)_nOH、-CF₃、-CHF₂ 或-CH₂F。

【0135】 在一些實施例中, 本發明之化合物式 IV 化合物及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構體或異構體具有以下特徵中之一者、兩者或三者或更多者：



b) X^1 為 N 且 X^2 為 N;

c) B, 包括連接點處之原子, 為單環 5 員至 12 員雜芳基, 其中該雜芳基視情況經一或多個以下基團取代: -C₁-C₆ 烷基、-OH、-NH₂、側氧基、-(CH₂)_nNH₂、-(CH₂)_nOH、-CF₃、-CHF₂ 或-CH₂F;

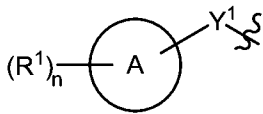
d) R^2 為-H、-C₁-C₆ 烷基或-NH₂;

e) Y^2 為-NR^a-, 其中 Y^2 左側之鍵如所繪製結合於環, 而該 Y^2 部分右側之鍵如所

繪製結合於 R^3 ；

f) R^3 與 R^a 組合形成 3 員至 12 員單環雜環，其中該雜環視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ 。

【0136】 在一些實施例中，本發明之化合物式 IV 化合物及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構體或異構體具有以下特徵中之一者、兩者或三者或更多者：

a) R^4 為 ，A 為單環或多環芳基或吡啶基，且 Y^1 為-S-；

b) X^1 為 C 且 X^2 為 N；

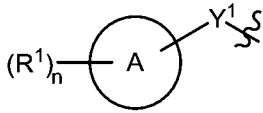
c) B，包括連接點處之原子，為單環 5 員至 12 員雜芳基，其中該雜芳基視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、側氧基、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ ；

d) R^2 為-H、 $-C_1-C_6$ 烷基或 $-NH_2$ ；

e) Y^2 為 $-NR^a$ ，其中 Y^2 左側之鍵如所繪製結合於環，而該 Y^2 部分右側之鍵如所繪製結合於 R^3 ；

f) R^3 與 R^a 組合形成 3 員至 12 員單環雜環，其中該雜環視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ 。

【0137】 在一些實施例中，本發明之化合物式 IV 化合物及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構體或異構體具有以下特徵中之一者、兩者或三者或更多者：

a) R^4 為 ，A 為單環或多環芳基或吡啶基，且 Y^1 為-S-；

b) X^1 為 N 且 X^2 為 CH；

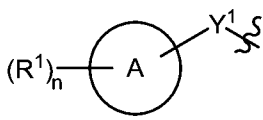
c) B，包括連接點處之原子，為單環 5 員至 12 員雜芳基，其中該雜芳基視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、側氧基、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ ；

d) R^2 為 $-H$ 、 $-C_1-C_6$ 烷基或 $-NH_2$ ；

e) Y^2 為 $-NR^a$ ，其中 Y^2 左側之鍵如所繪製結合於環，而該 Y^2 部分右側之鍵如所繪製結合於 R^3 ；

f) R^3 與 R^a 組合形成 3 員至 12 員單環雜環，其中該雜環視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ 。

【0138】 在一些實施例中，本發明之化合物式 IV 化合物及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構體或異構體具有以下特徵中之一者、兩者或三者或更多者：

a) R^4 為 ，A 為單環或多環芳基或吡啶基，且 Y^1 為 $-S-$ ；

b) X^1 為 C 且 X^2 為 CH；

c) B，包括連接點處之原子，為單環 5 員至 12 員雜環，其中該雜環視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、側氧基、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ ；

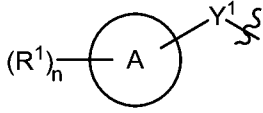
d) R^2 為 $-H$ 、 $-C_1-C_6$ 烷基或 $-NH_2$ ；

e) Y^2 為 $-NR^a$ ，其中 Y^2 左側之鍵如所繪製結合於環，而該 Y^2 部分右側之鍵如所繪製結合於 R^3 ；

f) R^3 與 R^a 組合形成 5 員至 12 員螺雜環，其中該螺雜環視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或

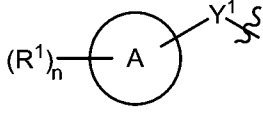
-CH₂F。

【0139】 在一些實施例中，本發明之化合物式 IV 化合物及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構體或異構體具有以下特徵中之一者、兩者或三者或更多者：

- a) R⁴ 為 

，A 為單環或多環芳基或吡啶基，且 Y¹ 為-S-；
- b) X¹ 為 N 且 X² 為 N；
- c) B，包括連接點處之原子，為單環 5 員至 12 員雜環，其中該雜環視情況經一或多個以下基團取代：-C₁-C₆ 烷基、-OH、-NH₂、側氧基、-(CH₂)_nNH₂、-(CH₂)_nOH、-CF₃、-CHF₂ 或 -CH₂F；
- d) R² 為-H、-C₁-C₆ 烷基或-NH₂；
- e) Y² 為-NR^a，其中 Y² 左側之鍵如所繪製結合於環，而該 Y² 部分右側之鍵如所繪製結合於 R³；
- f) R³ 與 R^a 組合形成 5 員至 12 員螺雜環，其中該螺雜環視情況經一或多個以下基團取代：-C₁-C₆ 烷基、-OH、-NH₂、-(CH₂)_nNH₂、-(CH₂)_nOH、-CF₃、-CHF₂ 或 -CH₂F。

【0140】 在一些實施例中，本發明之化合物式 IV 化合物及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構體或異構體具有以下特徵中之一者、兩者或三者或更多者：

- a) R⁴ 為 

，A 為單環或多環芳基或吡啶基，且 Y¹ 為-S-；
- b) X¹ 為 C 且 X² 為 N；
- c) B，包括連接點處之原子，為單環 5 員至 12 員雜環，其中該雜環視情況經一或多個以下基團取代：-C₁-C₆ 烷基、-OH、-NH₂、側氧基、-(CH₂)_nNH₂、-(CH₂)_nOH、

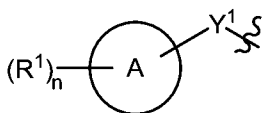
-CF₃、-CHF₂ 或 -CH₂F；

d) R² 為 -H、-C₁-C₆ 烷基或 -NH₂；

e) Y² 為 -NR^a，其中 Y² 左側之鍵如所繪製結合於環，而該 Y² 部分右側之鍵如所繪製結合於 R³；

f) R³ 與 R^a 組合形成 5 員至 12 員螺雜環，其中該螺雜環視情況經一或多個以下基團取代：-C₁-C₆ 烷基、-OH、-NH₂、-(CH₂)_nNH₂、-(CH₂)_nOH、-CF₃、-CHF₂ 或 -CH₂F。

【0141】 在一些實施例中，本發明之化合物式 IV 化合物及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構體或異構體具有以下特徵中之一者、兩者或三者或更多者：

a) R⁴ 為 ，A 為單環或多環芳基或吡啶基，且 Y¹ 為 -S-；

b) X¹ 為 N 且 X² 為 CH；

c) B，包括連接點處之原子，為單環 5 員至 12 員雜環，其中該雜環視情況經一或多個以下基團取代：-C₁-C₆ 烷基、-OH、-NH₂、側氧基、-(CH₂)_nNH₂、-(CH₂)_nOH、-CF₃、-CHF₂ 或 -CH₂F；

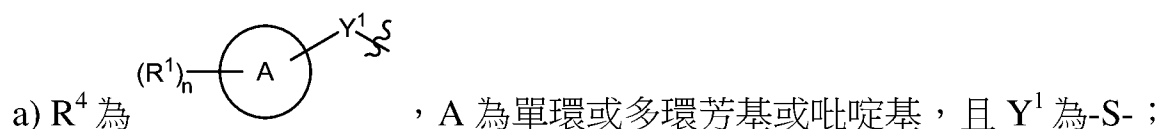
d) R² 為 -H、-C₁-C₆ 烷基或 -NH₂；

e) Y² 為 -NR^a，其中 Y² 左側之鍵如所繪製結合於環，而該 Y² 部分右側之鍵如所繪製結合於 R³；

f) R³ 與 R^a 組合形成 5 員至 12 員螺雜環，其中該螺雜環視情況經一或多個以下基團取代：-C₁-C₆ 烷基、-OH、-NH₂、-(CH₂)_nNH₂、-(CH₂)_nOH、-CF₃、-CHF₂ 或 -CH₂F。

【0142】 在一些實施例中，本發明之化合物式 IV 化合物及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構體或異構體具有以下特徵中之一者、

兩者或三者或更多者：



b) X^1 為 C 且 X^2 為 CH;

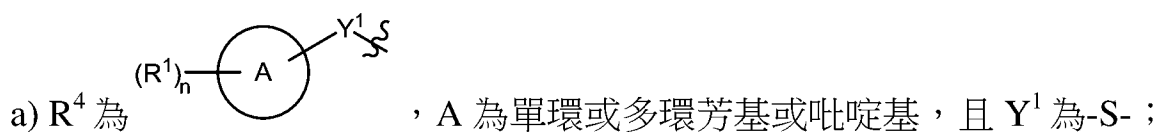
c) B, 包括連接點處之原子, 為單環 5 員至 12 員雜芳基, 其中該雜芳基視情況經一或多個以下基團取代: -C₁-C₆ 烷基、-OH、-NH₂、側氧基、-(CH₂)_nNH₂、-(CH₂)_nOH、-CF₃、-CHF₂ 或-CH₂F;

d) R^2 為-H、-C₁-C₆ 烷基或-NH₂;

e) Y^2 為-NR^a-, 其中 Y^2 左側之鍵如所繪製結合於環, 而該 Y^2 部分右側之鍵如所繪製結合於 R³;

f) R³ 與 R^a 組合形成 5 員至 12 員螺雜環, 其中該螺雜環視情況經一或多個以下基團取代: -C₁-C₆ 烷基、-OH、-NH₂、-(CH₂)_nNH₂、-(CH₂)_nOH、-CF₃、-CHF₂ 或-CH₂F。

【0143】 在一些實施例中, 本發明之化合物式 IV 化合物及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構體或異構體具有以下特徵中之一者、兩者或三者或更多者：



b) X^1 為 N 且 X^2 為 N;

c) B, 包括連接點處之原子, 為單環 5 員至 12 員雜芳基, 其中該雜芳基視情況經一或多個以下基團取代: -C₁-C₆ 烷基、-OH、-NH₂、側氧基、-(CH₂)_nNH₂、-(CH₂)_nOH、-CF₃、-CHF₂ 或-CH₂F;

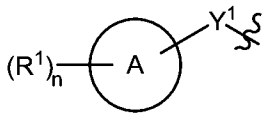
d) R^2 為-H、-C₁-C₆ 烷基或-NH₂;

e) Y^2 為-NR^a-, 其中 Y^2 左側之鍵如所繪製結合於環, 而該 Y^2 部分右側之鍵如所

繪製結合於 R^3 ；

f) R^3 與 R^a 組合形成 5 員至 12 員螺雜環，其中該螺雜環視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ 。

【0144】 在一些實施例中，本發明之化合物式 IV 化合物及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構體或異構體具有以下特徵中之一者、兩者或三者或更多者：

a) R^4 為 ，A 為單環或多環芳基或吡啶基，且 Y^1 為-S-；

b) X^1 為 C 且 X^2 為 N；

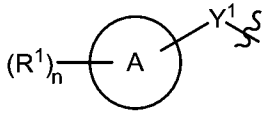
c) B，包括連接點處之原子，為單環 5 員至 12 員雜芳基，其中該雜芳基視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、側氧基、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ ；

d) R^2 為-H、 $-C_1-C_6$ 烷基或 $-NH_2$ ；

e) Y^2 為 $-NR^a$ ，其中 Y^2 左側之鍵如所繪製結合於環，而該 Y^2 部分右側之鍵如所繪製結合於 R^3 ；

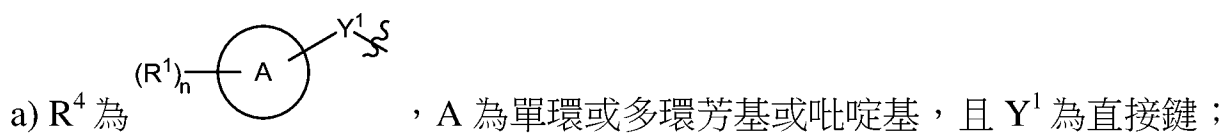
f) R^3 與 R^a 組合形成 5 員至 12 員螺雜環，其中該螺雜環視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ 。

【0145】 在一些實施例中，本發明之化合物式 IV 化合物及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構體或異構體具有以下特徵中之一者、兩者或三者或更多者：

a) R^4 為 ，A 為單環或多環芳基或吡啶基，且 Y^1 為-S-；

- b) X^1 為 N 且 X^2 為 CH；
- c) B，包括連接點處之原子，為單環 5 員至 12 員雜芳基，其中該雜芳基視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、側氧基、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ ；
- d) R^2 為 $-H$ 、 $-C_1-C_6$ 烷基或 $-NH_2$ ；
- e) Y^2 為 $-NR^a$ ，其中 Y^2 左側之鍵如所繪製結合於環，而該 Y^2 部分右側之鍵如所繪製結合於 R^3 ；
- f) R^3 與 R^a 組合形成 5 員至 12 員螺雜環，其中該螺雜環視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ 。

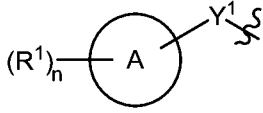
【0146】 在一些實施例中，本發明之化合物式 IV 化合物及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構體或異構體具有以下特徵中之一者、兩者或三者或更多者：



- b) X^1 為 C 且 X^2 為 CH；
- c) B，包括連接點處之原子，為單環 5 員至 12 員雜環，其中該雜環視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、側氧基、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ ；
- d) R^2 為 $-H$ 、 $-C_1-C_6$ 烷基或 $-NH_2$ ；
- e) Y^2 為 $-NR^a$ ，其中 Y^2 左側之鍵如所繪製結合於環，而該 Y^2 部分右側之鍵如所繪製結合於 R^3 ；
- f) R^3 與 R^a 組合形成 3 員至 12 員單環雜環，其中該雜環視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或

-CH₂F。

【0147】 在一些實施例中，本發明之化合物式 IV 化合物及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構體或異構體具有以下特徵中之一者、兩者或三者或更多者：

a) R⁴ 為 ，A 為單環或多環芳基或吡啶基，且 Y¹ 為直接鍵；

b) X¹ 為 N 且 X² 為 N；

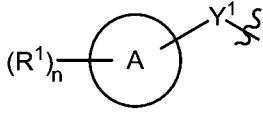
c) B，包括連接點處之原子，為單環 5 員至 12 員雜環，其中該雜環視情況經一或多個以下基團取代：-C₁-C₆ 烷基、-OH、-NH₂、側氧基、-(CH₂)_nNH₂、-(CH₂)_nOH、-CF₃、-CHF₂ 或 -CH₂F；

d) R² 為 -H、-C₁-C₆ 烷基或 -NH₂；

e) Y² 為 -NR^a，其中 Y² 左側之鍵如所繪製結合於環，而該 Y² 部分右側之鍵如所繪製結合於 R³；

f) R³ 與 R^a 組合形成 3 員至 12 員單環雜環，其中該雜環視情況經一或多個以下基團取代：-C₁-C₆ 烷基、-OH、-NH₂、-(CH₂)_nNH₂、-(CH₂)_nOH、-CF₃、-CHF₂ 或 -CH₂F。

【0148】 在一些實施例中，本發明之化合物式 IV 化合物及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構體或異構體具有以下特徵中之一者、兩者或三者或更多者：

a) R⁴ 為 ，A 為單環或多環芳基或吡啶基，且 Y¹ 為直接鍵；

b) X¹ 為 C 且 X² 為 N；

c) B，包括連接點處之原子，為單環 5 員至 12 員雜環，其中該雜環視情況經一或多個以下基團取代：-C₁-C₆ 烷基、-OH、-NH₂、側氧基、-(CH₂)_nNH₂、-(CH₂)_nOH、

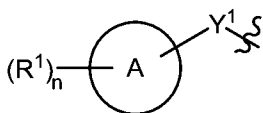
-CF₃、-CHF₂ 或 -CH₂F；

d) R² 為 -H、-C₁-C₆ 烷基或 -NH₂；

e) Y² 為 -NR^a，其中 Y² 左側之鍵如所繪製結合於環，而該 Y² 部分右側之鍵如所繪製結合於 R³；

f) R³ 與 R^a 組合形成 3 員至 12 員單環雜環，其中該雜環視情況經一或多個以下基團取代：-C₁-C₆ 烷基、-OH、-NH₂、-(CH₂)_nNH₂、-(CH₂)_nOH、-CF₃、-CHF₂ 或 -CH₂F。

【0149】 在一些實施例中，本發明之化合物式 IV 化合物及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構體或異構體具有以下特徵中之一者、兩者或三者或更多者：

a) R⁴ 為 ，A 為單環或多環芳基或吡啶基，且 Y¹ 為直接鍵；

b) X¹ 為 N 且 X² 為 CH；

c) B，包括連接點處之原子，為單環 5 員至 12 員雜環，其中該雜環視情況經一或多個以下基團取代：-C₁-C₆ 烷基、-OH、-NH₂、側氧基、-(CH₂)_nNH₂、-(CH₂)_nOH、-CF₃、-CHF₂ 或 -CH₂F；

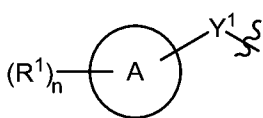
d) R² 為 -H、-C₁-C₆ 烷基或 -NH₂；

e) Y² 為 -NR^a，其中 Y² 左側之鍵如所繪製結合於環，而該 Y² 部分右側之鍵如所繪製結合於 R³；

f) R³ 與 R^a 組合形成 3 員至 12 員單環雜環，其中該雜環視情況經一或多個以下基團取代：-C₁-C₆ 烷基、-OH、-NH₂、-(CH₂)_nNH₂、-(CH₂)_nOH、-CF₃、-CHF₂ 或 -CH₂F。

【0150】 在一些實施例中，本發明之化合物式 IV 化合物及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構體或異構體具有以下特徵中之一者、

兩者或三者或更多者：

a) R^4 為  , A 為單環或多環芳基或吡啶基，且 Y^1 為直接鍵；

b) X^1 為 C 且 X^2 為 CH；

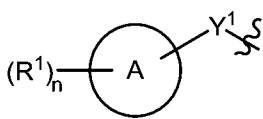
c) B，包括連接點處之原子，為單環 5 員至 12 員雜芳基，其中該雜芳基視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、側氧基、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ ；

d) R^2 為 $-H$ 、 $-C_1-C_6$ 烷基或 $-NH_2$ ；

e) Y^2 為 $-NR^a$ ，其中 Y^2 左側之鍵如所繪製結合於環，而該 Y^2 部分右側之鍵如所繪製結合於 R^3 ；

f) R^3 與 R^a 組合形成 3 員至 12 員單環雜環，其中該雜環視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ 。

【0151】 在一些實施例中，本發明之化合物式 IV 化合物及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構體或異構體具有以下特徵中之一者、兩者或三者或更多者：

a) R^4 為  , A 為單環或多環芳基或吡啶基，且 Y^1 為直接鍵；

b) X^1 為 N 且 X^2 為 N；

c) B，包括連接點處之原子，為單環 5 員至 12 員雜芳基，其中該雜芳基視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、側氧基、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ ；

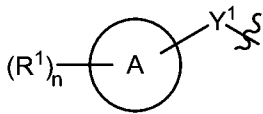
d) R^2 為 $-H$ 、 $-C_1-C_6$ 烷基或 $-NH_2$ ；

e) Y^2 為 $-NR^a$ ，其中 Y^2 左側之鍵如所繪製結合於環，而該 Y^2 部分右側之鍵如所

繪製結合於 R^3 ；

f) R^3 與 R^a 組合形成 3 員至 12 員單環雜環，其中該雜環視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ 。

【0152】 在一些實施例中，本發明之化合物式 IV 化合物及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構體或異構體具有以下特徵中之一者、兩者或三者或更多者：

a) R^4 為 ，A 為單環或多環芳基或吡啶基，且 Y^1 為直接鍵；

b) X^1 為 C 且 X^2 為 N；

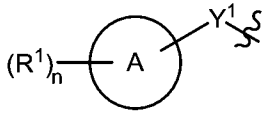
c) B，包括連接點處之原子，為單環 5 員至 12 員雜芳基，其中該雜芳基視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、側氧基、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ ；

d) R^2 為 $-H$ 、 $-C_1-C_6$ 烷基或 $-NH_2$ ；

e) Y^2 為 $-NR^a$ ，其中 Y^2 左側之鍵如所繪製結合於環，而該 Y^2 部分右側之鍵如所繪製結合於 R^3 ；

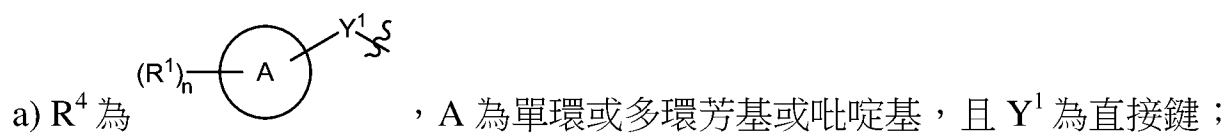
f) R^3 與 R^a 組合形成 3 員至 12 員單環雜環，其中該雜環視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ 。

【0153】 在一些實施例中，本發明之化合物式 IV 化合物及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構體或異構體具有以下特徵中之一者、兩者或三者或更多者：

a) R^4 為 ，A 為單環或多環芳基或吡啶基，且 Y^1 為直接鍵；

- b) X^1 為 N 且 X^2 為 CH；
- c) B，包括連接點處之原子，為單環 5 員至 12 員雜芳基，其中該雜芳基視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、側氧基、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ ；
- d) R^2 為 $-H$ 、 $-C_1-C_6$ 烷基或 $-NH_2$ ；
- e) Y^2 為 $-NR^a$ ，其中 Y^2 左側之鍵如所繪製結合於環，而該 Y^2 部分右側之鍵如所繪製結合於 R^3 ；
- f) R^3 與 R^a 組合形成 3 員至 12 員單環雜環，其中該雜環視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ 。

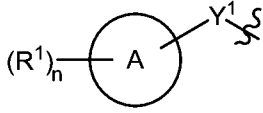
【0154】 在一些實施例中，本發明之化合物式 IV 化合物及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構體或異構體具有以下特徵中之一者、兩者或三者或更多者：



- b) X^1 為 C 且 X^2 為 CH；
- c) B，包括連接點處之原子，為單環 5 員至 12 員雜環，其中該雜環視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、側氧基、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ ；
- d) R^2 為 $-H$ 、 $-C_1-C_6$ 烷基或 $-NH_2$ ；
- e) Y^2 為 $-NR^a$ ，其中 Y^2 左側之鍵如所繪製結合於環，而該 Y^2 部分右側之鍵如所繪製結合於 R^3 ；
- f) R^3 與 R^a 組合形成 5 員至 12 員螺雜環，其中該螺雜環視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或

-CH₂F。

【0155】 在一些實施例中，本發明之化合物式 IV 化合物及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構體或異構體具有以下特徵中之一者、兩者或三者或更多者：

a) R⁴ 為 ，A 為單環或多環芳基或吡啶基，且 Y¹ 為直接鍵；

b) X¹ 為 N 且 X² 為 N；

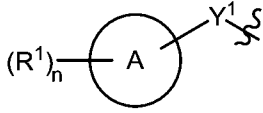
c) B，包括連接點處之原子，為單環 5 員至 12 員雜環，其中該雜環視情況經一或多個以下基團取代：-C₁-C₆ 烷基、-OH、-NH₂、側氧基、-(CH₂)_nNH₂、-(CH₂)_nOH、-CF₃、-CHF₂ 或 -CH₂F；

d) R² 為 -H、-C₁-C₆ 烷基或 -NH₂；

e) Y² 為 -NR^a，其中 Y² 左側之鍵如所繪製結合於環，而該 Y² 部分右側之鍵如所繪製結合於 R³；

f) R³ 與 R^a 組合形成 5 員至 12 員螺雜環，其中該螺雜環視情況經一或多個以下基團取代：-C₁-C₆ 烷基、-OH、-NH₂、-(CH₂)_nNH₂、-(CH₂)_nOH、-CF₃、-CHF₂ 或 -CH₂F。

【0156】 在一些實施例中，本發明之化合物式 IV 化合物及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構體或異構體具有以下特徵中之一者、兩者或三者或更多者：

a) R⁴ 為 ，A 為單環或多環芳基或吡啶基，且 Y¹ 為直接鍵；

b) X¹ 為 C 且 X² 為 N；

c) B，包括連接點處之原子，為單環 5 員至 12 員雜環，其中該雜環視情況經一或多個以下基團取代：-C₁-C₆ 烷基、-OH、-NH₂、側氧基、-(CH₂)_nNH₂、-(CH₂)_nOH、

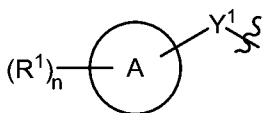
-CF₃、-CHF₂ 或 -CH₂F；

d) R² 為 -H、-C₁-C₆ 烷基或 -NH₂；

e) Y² 為 -NR^a，其中 Y² 左側之鍵如所繪製結合於環，而該 Y² 部分右側之鍵如所繪製結合於 R³；

f) R³ 與 R^a 組合形成 5 員至 12 員螺雜環，其中該螺雜環視情況經一或多個以下基團取代：-C₁-C₆ 烷基、-OH、-NH₂、-(CH₂)_nNH₂、-(CH₂)_nOH、-CF₃、-CHF₂ 或 -CH₂F。

【0157】 在一些實施例中，本發明之化合物式 IV 化合物及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構體或異構體具有以下特徵中之一者、兩者或三者或更多者：

a) R⁴ 為 ，A 為單環或多環芳基或吡啶基，且 Y¹ 為直接鍵；

b) X¹ 為 N 且 X² 為 CH；

c) B，包括連接點處之原子，為單環 5 員至 12 員雜環，其中該雜環視情況經一或多個以下基團取代：-C₁-C₆ 烷基、-OH、-NH₂、側氧基、-(CH₂)_nNH₂、-(CH₂)_nOH、-CF₃、-CHF₂ 或 -CH₂F；

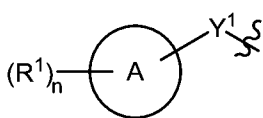
d) R² 為 -H、-C₁-C₆ 烷基或 -NH₂；

e) Y² 為 -NR^a，其中 Y² 左側之鍵如所繪製結合於環，而該 Y² 部分右側之鍵如所繪製結合於 R³；

f) R³ 與 R^a 組合形成 5 員至 12 員螺雜環，其中該螺雜環視情況經一或多個以下基團取代：-C₁-C₆ 烷基、-OH、-NH₂、-(CH₂)_nNH₂、-(CH₂)_nOH、-CF₃、-CHF₂ 或 -CH₂F。

【0158】 在一些實施例中，本發明之化合物式 IV 化合物及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構體或異構體具有以下特徵中之一者、

兩者或三者或更多者：

a) R^4 為 ，A 為單環或多環芳基或吡啶基，且 Y^1 為直接鍵；

b) X^1 為 C 且 X^2 為 CH；

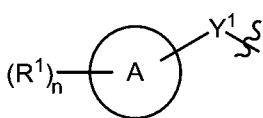
c) B，包括連接點處之原子，為單環 5 員至 12 員雜芳基，其中該雜芳基視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、側氧基、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ ；

d) R^2 為 $-H$ 、 $-C_1-C_6$ 烷基或 $-NH_2$ ；

e) Y^2 為 $-NR^a$ ，其中 Y^2 左側之鍵如所繪製結合於環，而該 Y^2 部分右側之鍵如所繪製結合於 R^3 ；

f) R^3 與 R^a 組合形成 5 員至 12 員螺雜環，其中該螺雜環視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ 。

【0159】 在一些實施例中，本發明之化合物式 IV 化合物及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構體或異構體具有以下特徵中之一者、兩者或三者或更多者：

a) R^4 為 ，A 為單環或多環芳基或吡啶基，且 Y^1 為直接鍵；

b) X^1 為 N 且 X^2 為 N；

c) B，包括連接點處之原子，為單環 5 員至 12 員雜芳基，其中該雜芳基視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、側氧基、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ ；

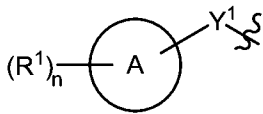
d) R^2 為 $-H$ 、 $-C_1-C_6$ 烷基或 $-NH_2$ ；

e) Y^2 為 $-NR^a$ ，其中 Y^2 左側之鍵如所繪製結合於環，而該 Y^2 部分右側之鍵如所

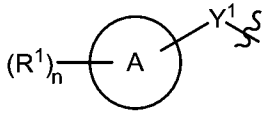
繪製結合於 R^3 ；

f) R^3 與 R^a 組合形成 5 員至 12 員螺雜環，其中該螺雜環視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ 。

【0160】 在一些實施例中，本發明之化合物式 IV 化合物及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構體或異構體具有以下特徵中之一者、兩者或三者或更多者：

- a) R^4 為 ，A 為單環或多環芳基或吡啶基，且 Y^1 為直接鍵；
- b) X^1 為 C 且 X^2 為 N；
- c) B，包括連接點處之原子，為單環 5 員至 12 員雜芳基，其中該雜芳基視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、側氧基、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ ；
- d) R^2 為 $-H$ 、 $-C_1-C_6$ 烷基或 $-NH_2$ ；
- e) Y^2 為 $-NR^a$ ，其中 Y^2 左側之鍵如所繪製結合於環，而該 Y^2 部分右側之鍵如所繪製結合於 R^3 ；
- f) R^3 與 R^a 組合形成 5 員至 12 員螺雜環，其中該螺雜環視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ 。

【0161】 在一些實施例中，本發明之化合物式 IV 化合物及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構體或異構體具有以下特徵中之一者、兩者或三者或更多者：

- a) R^4 為 ，A 為單環或多環芳基或吡啶基，且 Y^1 為直接鍵；

b) X^1 為 N 且 X^2 為 CH；

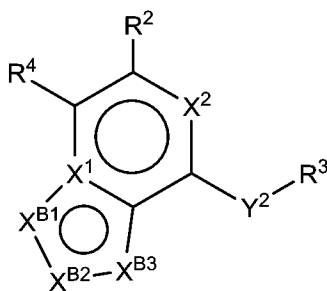
c) B，包括連接點處之原子，為單環 5 員至 12 員雜芳基，其中該雜芳基視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、側氧基、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ ；

d) R^2 為 $-H$ 、 $-C_1-C_6$ 烷基或 $-NH_2$ ；

e) Y^2 為 $-NR^a$ ，其中 Y^2 左側之鍵如所繪製結合於環，而該 Y^2 部分右側之鍵如所繪製結合於 R^3 ；

f) R^3 與 R^a 組合形成 5 員至 12 員螺雜環，其中該螺雜環視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ 。

【0162】 在式 IV 之某些實施例中，化合物具有式 IV-A：



IV-A

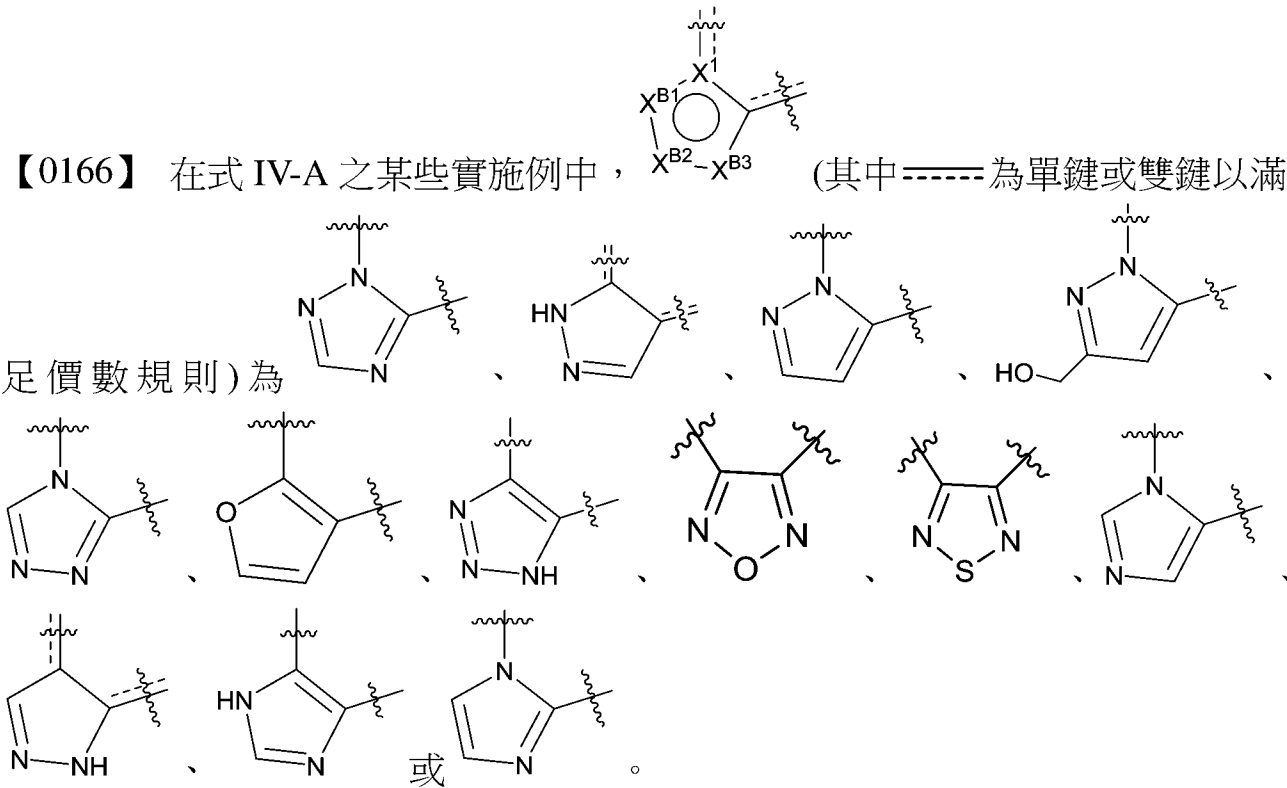
及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構體及異構體，其中 X^{B1} 為 N、 NR^9 、 CR^9 、S 或 O； X^{B2} 為 N、 NR^9 、 CR^9 、S 或 O；且 X^{B3} 為 N、 NR^9 、 CR^9 、S 或 O，其中 R^9 在每次出現時獨立地為 $-H$ 、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、雜芳基、雜環基、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ ，前提條件為若 X^1 為 C，則 X^{B1} 、 X^{B2} 及 X^{B3} 中之至少一者不為 CR^9 ，或前提條件為若 X^{B1} 、 X^{B2} 及 X^{B3} 中之每一者為 CR^9 ，則 X^1 必須為 N。

【0163】 在式 IV-A 之某些實施例中， X^{B1} 為 N 或 NR^9 。在式 IV-A 之某些實施例中， X^{B1} 為 CR^9 。在式 IV-A 之某些實施例中， X^{B1} 為 S。在式 IV-A 之某些實

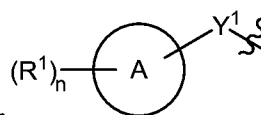
施例中， X^{B1} 為 O。在式 IV-A 之某些實施例中， X^{B2} 為 N 或 NR^9 。在式 IV-A 之某些實施例中， X^{B2} 為 CR^9 。在式 IV-A 之某些實施例中， X^{B2} 為 S。在式 IV-A 之某些實施例中， X^{B2} 為 O。在式 IV-A 之某些實施例中， X^{B3} 為 N 或 NR^9 。在式 IV-A 之某些實施例中， X^{B3} 為 CR^9 。在式 IV-A 之某些實施例中， X^{B3} 為 S。在式 IV-A 之某些實施例中， X^{B3} 為 O。

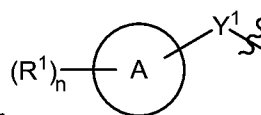
【0164】 在式 IV-A 之某些實施例中， X^{B1} 為 N、 NR^9 或 CR^9 ； X^{B2} 為 N、 NR^9 或 CR^9 ；且 X^{B3} 為 N、 NR^9 或 CR^9 。在式 IV-A 之某些實施例中， X^{B1} 為 N 或 NR^9 。在式 IV-A 之某些實施例中， X^{B1} 為 CR^9 。在式 IV-A 之某些實施例中， X^{B2} 為 N 或 NR^9 。在式 IV-A 之某些實施例中， X^{B2} 為 CR^9 。在式 IV-A 之某些實施例中， X^{B3} 為 N 或 NR^9 。在式 IV-A 之某些實施例中， X^{B3} 為 CR^9 。

【0165】 在式 IV-A 之一些實施例中， R^9 為 $-(CH_2)_nOH$ 且 n 為 1。在式 IV-A 之一些實施例中， R^9 為 H。



【0167】 在式 IV-A 之一或多個實施例中， R^4 為 H。



【0168】 在式 IV-A 之一或多個實施例中， R^4 為 。在某些此類實施例中， Y^1 為-S-或直接鍵。在式 IV-A 之一或多個實施例中， Y^1 為-S-。在式 IV-A 之一或多個實施例中， Y^1 為直接鍵。

【0169】 在式 IV-A 化合物之一或多個實施例中， Y^2 為 $-(CR^a)_m-$ 。在式 IV-A 化合物之一或多個實施例中， Y^2 為 $-NR^a-$ 。

【0170】 在式 IV-A 之一或多個實施例中，A 為單環或多環環烷基。在式 IV-A 之一或多個實施例中，A 為單環或多環雜環烷基。在式 IV-A 之一或多個實施例中，A 為單環或多環芳基。在式 IV-A 之一或多個實施例中，A 為苯基。在式 IV-A 之一或多個實施例中，A 為單環或多環雜芳基。在式 IV-A 之一或多個實施例中，A 為吡啶基。在式 IV-A 之一或多個實施例中，A 為呋唑基。在式 IV-A 之一或多個實施例中，A 為 5 員至 12 員單環或多環芳基或雜芳基。

【0171】 在式 IV-A 之一或多個實施例中，n 在每次出現時獨立地為 0、1、2 或 3。在式 IV-A 之一或多個實施例中，n 在每次出現時獨立地為 1 或 2。

【0172】 在式 IV-A 之一或多個實施例中， R^1 在每次出現時獨立地為-H、 $-OR^5$ 、鹵素、 $-C_1-C_6$ 烷基、-CN 或 $-NR^5R^6$ 。在式 IV-A 之一或多個實施例中， R^1 在每次出現時獨立地為-H、 $-OR^5$ 或鹵素。在式 IV-A 之一或多個實施例中， R^1 在每次出現時獨立地為-H 或 $-OR^5$ 。在式 IV-A 之一或多個實施例中， R^1 在每次出現時獨立地為-H 或鹵素。在式 IV-A 之一或多個實施例中， R^1 在每次出現時獨立地為-H 或 $-NR^5R^6$ 。在式 IV-A 之一或多個實施例中， R^1 在每次出現時獨立地為-H、 $-OR^5$ 或 $-NR^5R^6$ 。在式 IV-A 之一或多個實施例中， R^1 在每次出現時獨立地為-H、鹵素或 $-NR^5R^6$ 。在某些此類實施例中， R^5 與 R^6 均為-H。在式 IV-A 之一或多個實施例中， R^1 在每次出現時獨立地為-H、甲基、氟、氯或 $-NH_2$ 。在式 IV-A 之一或多個實施例中， R^1 在每次出現時獨立地為-H、-CN 或鹵素。

【0173】 在式 IV-A 之一或多個實施例中， R^5 及 R^6 在每次出現時獨立地為-H 或 -C₁-C₆ 烷基。在式 IV-A 之一或多個實施例中， R^5 及 R^6 在每次出現時獨立地為-H。在式 IV-A 之一或多個實施例中， R^5 及 R^6 在每次出現時獨立地為-C₁-C₆ 烷基。

【0174】 在式 IV-A 之一或多個實施例中， R^2 為-H。在式 IV-A 之一或多個實施例中， R^2 為-C₁-C₆ 烷基，其中各烷基視情況經一或多個以下基團取代：-OH、鹵素、-OR⁵ 或-NR⁵R⁶。在某些此類實施例中， R^2 為甲基。在式 IV-A 之一或多個實施例中， R^2 為-H、-OH、-NR⁵R⁶、-C₁-C₆ 烷基或-NH₂；其中各烷基視情況經一或多個以下基團取代：-OH、鹵素、-OR⁵ 或-NR⁵R⁶。在式 IV-A 之一或多個實施例中， R^2 為-OH。在式 IV-A 之一或多個實施例中， R^2 為-NR⁵R⁶。在式 IV-A 之一或多個實施例中， R^2 為-NH₂。

【0175】 在式 IV-A 之一或多個實施例中， R^a 為-H。

【0176】 在式 IV-A 之一或多個實施例中， R^3 為視情況經取代之-C₁-C₆ 烷基。在式 IV-A 之一或多個實施例中， R^3 為視情況經取代之 3 員至 12 員單環或多環雜環。在式 IV-A 之一或多個實施例中， R^3 為視情況經取代之 3 員至 12 員單環雜環。在式 IV-A 之一或多個實施例中， R^3 為視情況經取代之 5 員至 12 員多環雜環。

【0177】 在式 IV-A 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 3 員至 12 員單環雜環，其視情況經一或多個以下基團取代：-C₁-C₆ 烷基、-NH₂、-OH、-(CH₂)_nNH₂、-(CH₂)_nOH、-CF₃、-CHF₂ 或-CH₂F。在式 IV-A 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 3 員至 12 員單環雜環，其視情況經一或多個以下基團取代：-C₁-C₆ 烷基、-(CH₂)_nNH₂ 或-NH₂。在某些此類實施例中，n 為 1。在式 IV-A 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 3 員至 12 員單環雜環，其視情況經一或多個以下基團取代：-C₁-C₆ 烷基、-OH、-NH₂、側氧基、雜芳基、雜環基、-(CH₂)_nNH₂、-(CH₂)_nOH、

$-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 或 $-\text{CH}_2\text{F}$ 。

【0178】 在式 IV-A 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 3 員至 12 員多環雜環，其視情況經一或多個以下基團取代： $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 或 $-\text{CH}_2\text{F}$ 。在式 IV-A 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 3 員至 12 員多環雜環，其視情況經一或多個以下基團取代： $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$ 或 $-\text{NH}_2$ 。在某些此類實施例中， n 為 1。在式 IV-A 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 3 員至 12 員多環雜環，其視情況經一或多個以下基團取代： $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、側氧基、雜芳基、雜環基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 或 $-\text{CH}_2\text{F}$ 。

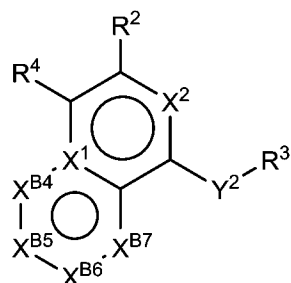
【0179】 在式 IV-A 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 5 員至 12 員螺雜環，其視情況經一或多個以下基團取代： $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 或 $-\text{CH}_2\text{F}$ 。在式 IV-A 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 5 員至 12 員螺雜環，其視情況經一或多個以下基團取代： $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$ 或 $-\text{NH}_2$ 。在某些此類實施例中， n 為 1。在式 IV-A 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 5 員至 12 員螺雜環，其視情況經一或多個以下基團取代： $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、側氧基、雜芳基、雜環基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 或 $-\text{CH}_2\text{F}$ 。

【0180】 在式 IV-A 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 10 員至 12 員螺雜環，其視情況經一或多個以下基團取代： $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 或 $-\text{CH}_2\text{F}$ 。在式 IV-A 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 10 員至 12 員螺雜環，其視情況經一或多個以下基團取代： $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$ 或 $-\text{NH}_2$ 。在某些此類實施

例中， n 為 1。在式 IV-A 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 10 員至 12 員螺雜環，其視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、側氧基、雜芳基、雜環基、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ 。

【0181】 在式 IV-A 之一或多個實施例中， X^1 為 N 且 X^2 為 N。在式 IV-A 之一或多個實施例中， X^1 為 C 且 X^2 為 CH。在式 IV-A 之一或多個實施例中， X^1 為 C 且 X^2 為 N。在式 IV-A 之一或多個實施例中， X^1 為 N 且 X^2 為 CH。

【0182】 在式 IV 之某些實施例中，化合物具有式 IV-B：



IV-B

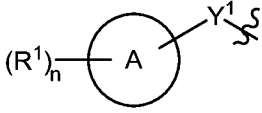
及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構體及異構體，其中 X^{B4} 為 N 或 CR^9 ； X^{B5} 為 N 或 CR^9 ； X^{B6} 為 N 或 CR^9 ；且 X^{B7} 為 N 或 CR^9 ，其中 R^9 在每次出現時獨立地為 $-H$ 、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、雜芳基、雜環基、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ ，前提條件為若 X^1 為 C，則 X^{B4} 、 X^{B5} 、 X^{B6} 及 X^{B7} 中之至少一者不為 CR^9 ，或前提條件為若 X^{B4} 、 X^{B5} 、 X^{B6} 及 X^{B7} 中之每一者為 CR^9 ，則 X^1 必須為 N。

【0183】 在式 IV-B 之某些實施例中， X^{B4} 為 N。在式 IV-B 之某些實施例中， X^{B4} 為 CR^9 。在式 IV-B 之某些實施例中， X^{B5} 為 N。在式 IV-B 之某些實施例中， X^{B5} 為 CR^9 。在式 IV-B 之某些實施例中， X^{B6} 為 N。在式 IV-B 之某些實施例中， X^{B6} 為 CR^9 。在式 IV-B 之某些實施例中， X^{B7} 為 N。在式 IV-B 之某些實施例中， X^{B7} 為 CR^9 。在式 IV-B 之某些實施例中， X^{B4} 為 N， X^{B5} 為 CR^9 ， X^{B6} 為 N，且

X^{B7} 為 CR^9 。在某些此類實施例中， R^9 在每次出現時獨立地為 $-H$ 。

【0184】 在式 IV-B 之一些實施例中， R^9 為 $-(CH_2)_nOH$ 且 n 為 1。在式 IV-B 之一些實施例中， R^9 為 H 。

【0185】 在式 IV-B 之一或多個實施例中， R^4 為 H 。

【0186】 在式 IV-B 之一或多個實施例中， R^4 為 。在某些此類實施例中， Y^1 為 $-S-$ 或直接鍵。在式 IV-B 之一或多個實施例中， Y^1 為 $-S-$ 。在式 IV-B 之一或多個實施例中， Y^1 為直接鍵。

【0187】 在式 IV-B 化合物之一或多個實施例中， Y^2 為 $-(CR^a)_m-$ 。在式 IV-B 化合物之一或多個實施例中， Y^2 為 $-NR^a-$ 。

【0188】 在式 IV-B 之一或多個實施例中， A 為單環或多環環烷基。在式 IV-B 之一或多個實施例中， A 為單環或多環雜環烷基。在式 IV-B 之一或多個實施例中， A 為單環或多環芳基。在式 IV-B 之一或多個實施例中， A 為苯基。在式 IV-B 之一或多個實施例中， A 為單環或多環雜芳基。在式 IV-B 之一或多個實施例中， A 為吡啶基。在式 IV-B 之一或多個實施例中， A 為吡唑基。在式 IV-B 之一或多個實施例中， A 為 5 員至 12 員單環或多環芳基或雜芳基。

【0189】 在式 IV-B 之一或多個實施例中， n 在每次出現時獨立地為 0、1、2 或 3。在式 IV-B 之一或多個實施例中， n 在每次出現時獨立地為 1 或 2。

【0190】 在式 IV-B 之一或多個實施例中， R^1 在每次出現時獨立地為 $-H$ 、 $-OR^5$ 、鹵素、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-CN$ 或 $-NR^5R^6$ 。在式 IV-B 之一或多個實施例中， R^1 在每次出現時獨立地為 $-H$ 、 $-OR^5$ 或鹵素。在式 IV-B 之一或多個實施例中， R^1 在每次出現時獨立地為 $-H$ 或 $-OR^5$ 。在式 IV-B 之一或多個實施例中， R^1 在每次出現時獨立地為 $-H$ 或鹵素。在式 IV-B 之一或多個實施例中， R^1 在每次出現時獨立地為 $-H$ 或 $-NR^5R^6$ 。在式 IV-B 之一或多個實施例中， R^1 在每次出現時獨立地為 $-H$ 、 $-OR^5$

或- NR^5R^6 。在式 IV-B 之一或多個實施例中， R^1 在每次出現時獨立地為-H、鹵素或- NR^5R^6 。在某些此類實施例中， R^5 與 R^6 均為-H。在式 IV-B 之一或多個實施例中， R^1 在每次出現時獨立地為-H、甲基、氟、氯或- NH_2 。在式 IV-B 之一或多個實施例中， R^1 在每次出現時獨立地為-H、-CN 或鹵素。

【0191】 在式 IV-B 之一或多個實施例中， R^5 及 R^6 在每次出現時獨立地為-H 或 - $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基。在式 IV-B 之一或多個實施例中， R^5 及 R^6 在每次出現時獨立地為-H。在式 IV-B 之一或多個實施例中， R^5 及 R^6 在每次出現時獨立地為- $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基。

【0192】 在式 IV-B 之一或多個實施例中， R^2 為-H。在式 IV-B 之一或多個實施例中， R^2 為- $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基，其中各烷基視情況經一或多個以下基團取代：-OH、鹵素、- OR^5 或- NR^5R^6 。在某些此類實施例中， R^2 為甲基。在式 IV-B 之一或多個實施例中， R^2 為-H、-OH、- NR^5R^6 、- $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或- NH_2 ；其中各烷基視情況經一或多個以下基團取代：-OH、鹵素、- OR^5 或- NR^5R^6 。在式 IV-B 之一或多個實施例中， R^2 為-OH。在式 IV-B 之一或多個實施例中， R^2 為- NR^5R^6 。在式 IV-B 之一或多個實施例中， R^2 為- NH_2 。

【0193】 在式 IV-B 之一或多個實施例中， R^a 為-H。

【0194】 在式 IV-B 之一或多個實施例中， R^3 為視情況經取代之- $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基。在式 IV-B 之一或多個實施例中， R^3 為視情況經取代之 3 員至 12 員單環或多環雜環。在式 IV-B 之一或多個實施例中， R^3 為視情況經取代之 3 員至 12 員單環雜環。在式 IV-B 之一或多個實施例中， R^3 為視情況經取代之 5 員至 12 員多環雜環。

【0195】 在式 IV-B 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 3 員至 12 員單環雜環，其視情況經一或多個以下基團取代：- $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、- NH_2 、-OH、- $(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$ 、- $(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ 、- CF_3 、- CHF_2 或- CH_2F 。在式 IV-B 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 3 員至 12 員單環雜環，

其視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-(CH_2)_nNH_2$ 或 $-NH_2$ 。在某些此類實施例中， n 為 1。在式 IV-B 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 3 員至 12 員單環雜環，其視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、側氧基、雜芳基、雜環基、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ 。

【0196】 在式 IV-B 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 3 員至 12 員多環雜環，其視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ 。在式 IV-B 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 3 員至 12 員多環雜環，其視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-(CH_2)_nNH_2$ 或 $-NH_2$ 。在某些此類實施例中， n 為 1。在式 IV-B 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 3 員至 12 員多環雜環，其視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、側氧基、雜芳基、雜環基、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ 。

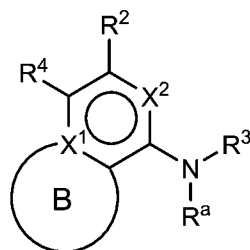
【0197】 在式 IV-B 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 5 員至 12 員螺雜環，其視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ 。在式 IV-B 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 5 員至 12 員螺雜環，其視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-(CH_2)_nNH_2$ 或 $-NH_2$ 。在某些此類實施例中， n 為 1。在式 IV-B 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 5 員至 12 員螺雜環，其視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、側氧基、雜芳基、雜環基、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ 。

【0198】 在式 IV-B 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合

形成 10 員至 12 員螺雜環，其視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ 。在式 IV-B 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 10 員至 12 員螺雜環，其視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-(CH_2)_nNH_2$ 或 $-NH_2$ 。在某些此類實施例中， n 為 1。在式 IV-B 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 10 員至 12 員螺雜環，其視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、側氧基、雜芳基、雜環基、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ 。

【0199】 在式 IV-B 之一或多個實施例中， X^1 為 N 且 X^2 為 N。在式 IV-B 之一或多個實施例中， X^1 為 C 且 X^2 為 CH。在式 IV-B 之一或多個實施例中， X^1 為 C 且 X^2 為 N。在式 IV-B 之一或多個實施例中， X^1 為 N 且 X^2 為 CH。

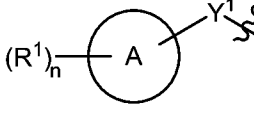
【0200】 在式 IV 之某些實施例中，化合物具有式 IV-C：



IV-C

及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構體及異構體。

【0201】 在式 IV-C 之一或多個實施例中， R^4 為 H。

【0202】 在式 IV-C 之一或多個實施例中， R^4 為 。在某些此類實施例中， Y^1 為-S-或直接鍵。在式 IV-C 之一或多個實施例中， Y^1 為-S-。在式 IV-C 之一或多個實施例中， Y^1 為直接鍵。

【0203】 在式 IV-C 之一或多個實施例中，A 為單環或多環環烷基。在式 IV-C 之一或多個實施例中，A 為單環或多環雜環烷基。在式 IV-C 之一或多個實施例

中，A 為單環或多環芳基。在式 IV-C 之一或多個實施例中，A 為苯基。在式 IV-C 之一或多個實施例中，A 為單環或多環雜芳基。在式 IV-C 之一或多個實施例中，A 為吡啶基。在式 IV-C 之一或多個實施例中，A 為呋唑基。在式 IV-C 之一或多個實施例中，A 為 5 員至 12 員單環或多環芳基或雜芳基。

【0204】 在式 IV-C 之一或多個實施例中，n 在每次出現時獨立地為 0、1、2 或 3。在式 IV-C 之一或多個實施例中，n 在每次出現時獨立地為 1 或 2。

【0205】 在式 IV-C 之一或多個實施例中， R^1 在每次出現時獨立地為 -H、 $-OR^5$ 、鹵素、 $-C_1-C_6$ 烷基、-CN 或 $-NR^5R^6$ 。在式 IV-C 之一或多個實施例中， R^1 在每次出現時獨立地為 -H、 $-OR^5$ 或鹵素。在式 IV-C 之一或多個實施例中， R^1 在每次出現時獨立地為 -H 或 $-OR^5$ 。在式 IV-C 之一或多個實施例中， R^1 在每次出現時獨立地為 -H 或鹵素。在式 IV-C 之一或多個實施例中， R^1 在每次出現時獨立地為 -H 或 $-NR^5R^6$ 。在式 IV-C 之一或多個實施例中， R^1 在每次出現時獨立地為 -H、 $-OR^5$ 或 $-NR^5R^6$ 。在式 IV-C 之一或多個實施例中， R^1 在每次出現時獨立地為 -H、鹵素或 $-NR^5R^6$ 。在某些此類實施例中， R^5 與 R^6 均為 -H。在式 IV-C 之一或多個實施例中， R^1 在每次出現時獨立地為 -H、甲基、氟、氯或 $-NH_2$ 。在式 IV-C 之一或多個實施例中， R^1 在每次出現時獨立地為 -H、-CN 或鹵素。

【0206】 在式 IV-C 之一或多個實施例中， R^5 及 R^6 在每次出現時獨立地為 -H 或 $-C_1-C_6$ 烷基。在式 IV-C 之一或多個實施例中， R^5 及 R^6 在每次出現時獨立地為 -H。在式 IV-C 之一或多個實施例中， R^5 及 R^6 在每次出現時獨立地為 $-C_1-C_6$ 烷基。

【0207】 在式 IV-C 之一或多個實施例中， R^2 為 -H。在式 IV-C 之一或多個實施例中， R^2 為 $-C_1-C_6$ 烷基，其中各烷基視情況經一或多個以下基團取代：-OH、鹵素、 $-OR^5$ 或 $-NR^5R^6$ 。在某些此類實施例中， R^2 為甲基。在式 IV-C 之一或多個實施例中， R^2 為 -H、-OH、 $-NR^5R^6$ 、 $-C_1-C_6$ 烷基或 $-NH_2$ ；其中各烷基視情況經一或多個以下基團取代：-OH、鹵素、 $-OR^5$ 或 $-NR^5R^6$ 。在式 IV-C 之一或多個實施例

中， R^2 為 $-OH$ 。在式 IV-C 之一或多個實施例中， R^2 為 $-NR^5R^6$ 。在式 IV-C 之一或多個實施例中， R^2 為 $-NH_2$ 。

【0208】 在式 IV-C 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 3 員至 12 員單環雜環，其視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ 。在式 IV-C 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 3 員至 12 員單環雜環，其視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-(CH_2)_nNH_2$ 或 $-NH_2$ 。在某些此類實施例中， n 為 1。在式 IV-C 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 3 員至 12 員單環雜環，其視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、側氧基、雜芳基、雜環基、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ 。

【0209】 在式 IV-C 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 3 員至 12 員多環雜環，其視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ 。在式 IV-C 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 3 員至 12 員多環雜環，其視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-(CH_2)_nNH_2$ 或 $-NH_2$ 。在某些此類實施例中， n 為 1。在式 IV-C 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 3 員至 12 員多環雜環，其視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、側氧基、雜芳基、雜環基、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ 。

【0210】 在式 IV-C 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 5 員至 12 員螺雜環，其視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ 。在式 IV-C 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 5 員至 12 員螺雜環，其視情

況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-(CH_2)_nNH_2$ 或 $-NH_2$ 。在某些此類實施例中， n 為 1。在式 IV-C 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 5 員至 12 員螺雜環，其視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、側氧基、雜芳基、雜環基、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ 。

【0211】 在式 IV-C 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 10 員至 12 員螺雜環，其視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ 。在式 IV-C 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 10 員至 12 員螺雜環，其視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-(CH_2)_nNH_2$ 或 $-NH_2$ 。在某些此類實施例中， n 為 1。在式 IV-C 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 10 員至 12 員螺雜環，其視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、側氧基、雜芳基、雜環基、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ 。

【0212】 在式 IV-C 之一或多個實施例中， X^1 為 N 且 X^2 為 N。在式 IV-C 之一或多個實施例中， X^1 為 C 且 X^2 為 CH。在式 IV-C 之一或多個實施例中， X^1 為 C 且 X^2 為 N。在式 IV-C 之一或多個實施例中， X^1 為 N 且 X^2 為 CH。

【0213】 在式 IV-C 之一或多個實施例中，B，包括連接點處之原子，為視情況經取代之單環或多環 5 員至 12 員雜環。在式 IV-C 之一或多個實施例中，B，包括連接點處之原子，為視情況經取代之單環 5 至 6 員雜環。在式 IV-C 之一或多個實施例中，B，包括連接點處之原子，為視情況經取代之單環 7 員至 12 員雜環。

【0214】 在式 IV-C 之一或多個實施例中，B，包括連接點處之原子，為視情況經取代之多環 5 員至 12 員雜環基。在某些實施例中，雜環基環為稠合的。在式

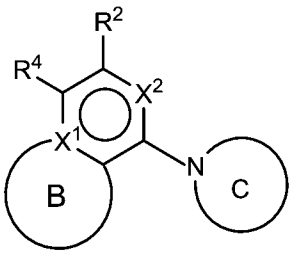
IV-C 之一或多個實施例中，雜環基環為橋接的。

【0215】 在式 IV-C 之一或多個實施例中，B，包括連接點處之原子，為視情況經取代之單環或多環 5 員至 12 員雜芳基。在式 IV-C 之一或多個實施例中，B，包括連接點處之原子，為視情況經取代之單環 5 至 6 員雜芳基。在式 IV-C 之一或多個實施例中，B，包括連接點處之原子，為單環 7 員至 12 員雜芳基。

【0216】 在式 IV-C 之一或多個實施例中，B，包括連接點處之原子，為視情況經取代之多環 5 員至 12 員雜芳基。在式 IV-C 之一或多個實施例中，多環雜芳基為如上文所描述之多個縮合環。多個縮合環系統之環可在價數需要允許時彼此經由稠合、螺及橋接鍵而連接。

【0217】 在式 IV-C 之一或多個實施例中，B 經一或多個 $-(CH_2)_nOH$ 取代。在某些此類實施例中，n 為 1。在式 IV-C 之一或多個實施例中，B 經一或多個 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、側氧基、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ 取代。在式 IV-C 之一或多個實施例中，B 經一或多個側氧基取代。在式 IV-C 之一或多個實施例中，B 經一或多個 $-C_1-C_6$ 烷基取代。在式 IV-C 之一或多個實施例中，B 經一或多個 $-OH$ 取代。在式 IV-C 之一或多個實施例中，B 經一或多個 $-NH_2$ 取代。在式 IV-C 之一或多個實施例中，B 經一或多個 $-CF_3$ 取代。在式 IV-C 之一或多個實施例中，B 經一或多個 $-CHF_2$ 取代。在式 IV-C 之一或多個實施例中，B 經一或多個 $-CH_2F$ 取代。在式 IV-C 之一或多個實施例中，B 經一或多個 $-(CH_2)_nNH_2$ 取代。在某些此類實施例中，n 為 1。

【0218】 在式 IV 之某些實施例中，化合物具有式 IV-D：

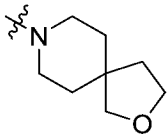
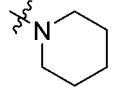


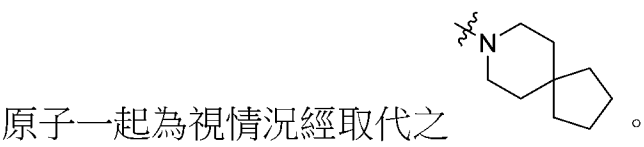
IV-D

及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構體及異構體，其中：

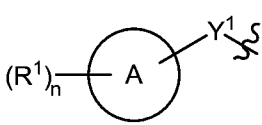
C 與其所連接之氮原子一起形成 3 員至 12 員單環雜環、3 員至 12 員多環雜環或 5 員至 12 員螺雜環，其中該雜環或螺雜環視情況經一或多個以下基團取代：
-C₁-C₆ 烷基、-OH、-NH₂、側氧基、雜芳基、雜環基、-(CH₂)_nNH₂、-(CH₂)_nOH、-CF₃、-CHF₂ 或 -CH₂F。在式 IV-D 之一些實施例中，C 環視情況經一或多個以下基團取代：-C₁-C₆ 烷基、-NH₂、-OH、-(CH₂)_nNH₂、-(CH₂)_nOH、-CF₃、-CHF₂ 或 -CH₂F。在某些此類實施例中，n 為 1。在式 IV-D 之一些實施例中，C 環視情況經一或多個以下基團取代：-C₁-C₆ 烷基、-(CH₂)_nNH₂ 或 -NH₂。在某些此類實施例中，n 為 1。

【0219】 在式 IV-D 之某些實施例中，C 環與其所連接之氮原子一起為視情況經取代之 3 員至 12 員單環雜環。在式 IV-D 之某些實施例中，C 環與其所連接之氮原子一起為視情況經取代之 3 員至 12 員多環雜環。在式 IV-D 之某些實施例中，與其所連接之氮原子一起為視情況經取代之 5 員至 12 員螺雜環。

【0220】 在式 IV-D 之某些實施例中，C 環與其所連接之氮原子一起為視情況經取代之 。在式 IV-D 之某些實施例中，C 環與其所連接之氮原子一起為視情況經取代之 。在式 IV-D 之某些實施例中，C 環與其所連接之氮



【0221】 在式 IV-D 之一或多個實施例中， R^4 為 H。

【0222】 在式 IV-D 之一或多個實施例中， R^4 為 。在某些此類實施例中， Y^1 為-S-或直接鍵。在式 IV-D 之一或多個實施例中， Y^1 為-S-。在式 IV-D 之一或多個實施例中， Y^1 為直接鍵。

【0223】 在式 IV-D 之一或多個實施例中，A 為單環或多環環烷基。在式 IV-D 之一或多個實施例中，A 為單環或多環雜環烷基。在式 IV-D 之一或多個實施例中，A 為單環或多環芳基。在式 IV-D 之一或多個實施例中，A 為苯基。在式 IV-D 之一或多個實施例中，A 為單環或多環雜芳基。在式 IV-D 之一或多個實施例中，A 為吡啶基。在式 IV-D 之一或多個實施例中，A 為呋唑基。在式 IV-D 之一或多個實施例中，A 為 5 員至 12 員單環或多環芳基或雜芳基。

【0224】 在式 IV-D 之一或多個實施例中，n 在每次出現時獨立地為 0、1、2 或 3。在式 IV-D 之一或多個實施例中，n 在每次出現時獨立地為 1 或 2。

【0225】 在式 IV-D 之一或多個實施例中， R^1 在每次出現時獨立地為-H、-OR⁵、鹵素、-C₁-C₆烷基、-CN 或-NR⁵R⁶。在式 IV-D 之一或多個實施例中， R^1 在每次出現時獨立地為-H、-OR⁵ 或鹵素。在式 IV-D 之一或多個實施例中， R^1 在每次出現時獨立地為-H 或-OR⁵。在式 IV-D 之一或多個實施例中， R^1 在每次出現時獨立地為-H 或鹵素。在式 IV-D 之一或多個實施例中， R^1 在每次出現時獨立地為-H 或-NR⁵R⁶。在式 IV-D 之一或多個實施例中， R^1 在每次出現時獨立地為-H、-OR⁵ 或-NR⁵R⁶。在式 IV-D 之一或多個實施例中， R^1 在每次出現時獨立地為-H、鹵素或-NR⁵R⁶。在某些此類實施例中， R^5 與 R^6 均為-H。在式 IV-D 之一或多個實施例中， R^1 在每次出現時獨立地為-H、甲基、氟、氯或-NH₂。在式 IV-D 之一

或多個實施例中， R^1 在每次出現時獨立地為-H、-CN 或鹵素。

【0226】 在式 IV-D 之一或多個實施例中， R^5 及 R^6 在每次出現時獨立地為-H 或 $-C_1-C_6$ 烷基。在式 IV-D 之一或多個實施例中， R^5 及 R^6 在每次出現時獨立地為-H。

在式 IV-D 之一或多個實施例中， R^5 及 R^6 在每次出現時獨立地為 $-C_1-C_6$ 烷基。

【0227】 在式 IV-D 之一或多個實施例中， R^2 為-H。在式 IV-D 之一或多個實施例中， R^2 為 $-C_1-C_6$ 烷基，其中各烷基視情況經一或多個以下基團取代：-OH、鹵素、 $-OR^5$ 或 $-NR^5R^6$ 。在某些此類實施例中， R^2 為甲基。在式 IV-D 之一或多個實施例中， R^2 為-H、-OH、 $-NR^5R^6$ 、 $-C_1-C_6$ 烷基或 $-NH_2$ ；其中各烷基視情況經一或多個以下基團取代：-OH、鹵素、 $-OR^5$ 或 $-NR^5R^6$ 。在式 IV-D 之一或多個實施例中， R^2 為-OH。在式 IV-D 之一或多個實施例中， R^2 為 $-NR^5R^6$ 。在式 IV-D 之一或多個實施例中， R^2 為 $-NH_2$ 。

【0228】 在式 IV-D 之一或多個實施例中， X^1 為 N 且 X^2 為 N。在式 IV-D 之一或多個實施例中， X^1 為 C 且 X^2 為 CH。在式 IV-D 之一或多個實施例中， X^1 為 C 且 X^2 為 N。在式 IV-D 之一或多個實施例中， X^1 為 N 且 X^2 為 CH。

【0229】 在式 IV-D 之一或多個實施例中，B，包括連接點處之原子，為視情況經取代之單環或多環 5 員至 12 員雜環。在式 IV-D 之一或多個實施例中，B，包括連接點處之原子，為視情況經取代之單環 5 至 6 員雜環。在式 IV-D 之一或多個實施例中，B，包括連接點處之原子，為視情況經取代之單環 7 員至 12 員雜環。

【0230】 在式 IV-D 之一或多個實施例中，B，包括連接點處之原子，為視情況經取代之多環 5 員至 12 員雜環基。在某些實施例中，雜環基環為稠合的。在式 IV-D 之一或多個實施例中，雜環基環為橋接的。

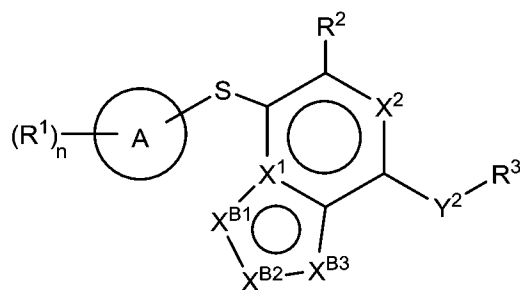
【0231】 在式 IV-D 之一或多個實施例中，B，包括連接點處之原子，為視情況經取代之單環或多環 5 員至 12 員雜芳基。在式 IV-D 之一或多個實施例中，B，

包括連接點處之原子，為視情況經取代之單環 5 至 6 員雜芳基。在式 IV-D 之一或多個實施例中，B，包括連接點處之原子，為單環 7 員至 12 員雜芳基。

【0232】 在式 IV-D 之一或多個實施例中，B，包括連接點處之原子，為視情況經取代之多環 5 員至 12 員雜芳基。在式 IV-D 之一或多個實施例中，多環雜芳基為如上文所描述之多個縮合環。多個縮合環系統之環可在價數需要允許時彼此經由稠合、螺及橋接鍵而連接。

【0233】 在式 IV-D 之一或多個實施例中，B 經一或多個 $-(CH_2)_nOH$ 取代。在某些此類實施例中，n 為 1。在式 IV-D 之一或多個實施例中，B 經一或多個 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、側氧基、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ 取代。在式 IV-D 之一或多個實施例中，B 經一或多個側氧基取代。在式 IV-D 之一或多個實施例中，B 經一或多個 $-C_1-C_6$ 烷基取代。在式 IV-D 之一或多個實施例中，B 經一或多個 $-OH$ 取代。在式 IV-D 之一或多個實施例中，B 經一或多個 $-NH_2$ 取代。在式 IV-D 之一或多個實施例中，B 經一或多個 $-CF_3$ 取代。在式 IV-D 之一或多個實施例中，B 經一或多個 $-CHF_2$ 取代。在式 IV-D 之一或多個實施例中，B 經一或多個 $-CH_2F$ 取代。在式 IV-D 之一或多個實施例中，B 經一或多個 $-(CH_2)_nNH_2$ 取代。在某些此類實施例中，n 為 1。

【0234】 在式 IV 之某些實施例中，化合物具有式 IV-E：



IV-E

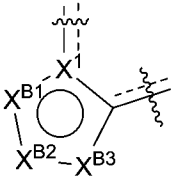
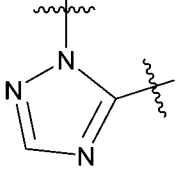
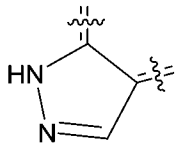
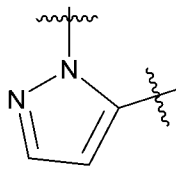
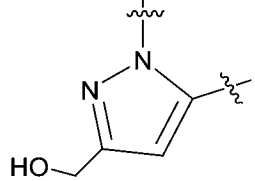
及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構體及異構體，其中 X^{B1} 為 N、 NR^9 、 CR^9 、S 或 O； X^{B2} 為 N、 NR^9 、 CR^9 、S 或 O；且 X^{B3} 為 N、

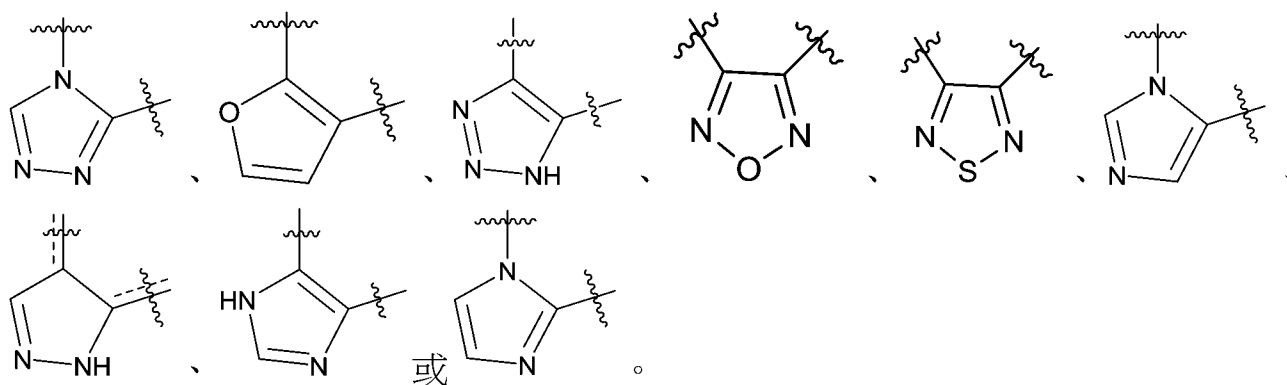
NR^9 、 CR^9 、S 或 O，其中 R^9 在每次出現時獨立地為 -H、 $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、-OH、 $-\text{NH}_2$ 、雜芳基、雜環基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 或 $-\text{CH}_2\text{F}$ ，前提條件為若 X^1 為 C，則 $\text{X}^{\text{B}1}$ 、 $\text{X}^{\text{B}2}$ 及 $\text{X}^{\text{B}3}$ 中之至少一者不為 CR^9 ，或前提條件為若 $\text{X}^{\text{B}1}$ 、 $\text{X}^{\text{B}2}$ 及 $\text{X}^{\text{B}3}$ 中之每一者為 CR^9 ，則 X^1 必須為 N。

【0235】 在式 IV-E 之某些實施例中， $\text{X}^{\text{B}1}$ 為 N 或 NR^9 。在式 IV-E 之某些實施例中， $\text{X}^{\text{B}1}$ 為 CR^9 。在式 IV-E 之某些實施例中， $\text{X}^{\text{B}1}$ 為 S。在式 IV-E 之某些實施例中， $\text{X}^{\text{B}1}$ 為 O。在式 IV-E 之某些實施例中， $\text{X}^{\text{B}2}$ 為 N 或 NR^9 。在式 IV-E 之某些實施例中， $\text{X}^{\text{B}2}$ 為 CR^9 。在式 IV-E 之某些實施例中， $\text{X}^{\text{B}2}$ 為 S。在式 IV-E 之某些實施例中， $\text{X}^{\text{B}2}$ 為 O。在式 IV-E 之某些實施例中， $\text{X}^{\text{B}3}$ 為 N 或 NR^9 。在式 IV-E 之某些實施例中， $\text{X}^{\text{B}3}$ 為 CR^9 。在式 IV-E 之某些實施例中， $\text{X}^{\text{B}3}$ 為 S。在式 IV-E 之某些實施例中， $\text{X}^{\text{B}3}$ 為 O。

【0236】 在式 IV-E 之某些實施例中， $\text{X}^{\text{B}1}$ 為 N、 NR^9 或 CR^9 ； $\text{X}^{\text{B}2}$ 為 N、 NR^9 或 CR^9 ；且 $\text{X}^{\text{B}3}$ 為 N、 NR^9 或 CR^9 。在式 IV-E 之某些實施例中， $\text{X}^{\text{B}1}$ 為 N 或 NR^9 。在式 IV-E 之某些實施例中， $\text{X}^{\text{B}1}$ 為 CR^9 。在式 IV-E 之某些實施例中， $\text{X}^{\text{B}2}$ 為 N 或 NR^9 。在式 IV-E 之某些實施例中， $\text{X}^{\text{B}2}$ 為 CR^9 。在式 IV-E 之某些實施例中， $\text{X}^{\text{B}3}$ 為 N 或 NR^9 。在式 IV-E 之某些實施例中， $\text{X}^{\text{B}3}$ 為 CR^9 。

【0237】 在式 IV-E 之一些實施例中， R^9 為 $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ 且 n 為 1。在式 IV-E 之一些實施例中， R^9 為 H。

【0238】 在式 IV-E 之某些實施例中， (其中 --- 為單鍵或雙鍵以滿足價數規則) 為 、、、、



【0239】 在式 IV-E 化合物之一或多個實施例中， Y^2 為 $-(CR^a)_m-$ 。在式 IV-E 化合物之一或多個實施例中， Y^2 為 $-NR^a-$ 。

【0240】 在式 IV-E 之一或多個實施例中，A 為單環或多環環烷基。在式 IV-E 之一或多個實施例中，A 為單環或多環雜環烷基。在式 IV-E 之一或多個實施例中，A 為單環或多環芳基。在式 IV-E 之一或多個實施例中，A 為苯基。在式 IV-E 之一或多個實施例中，A 為單環或多環雜芳基。在式 IV-E 之一或多個實施例中，A 為吡啶基。在式 IV-E 之一或多個實施例中，A 為吡嗪基。在式 IV-E 之一或多個實施例中，A 為 5 員至 12 員單環或多環芳基或雜芳基。

【0241】 在式 IV-E 之一或多個實施例中，n 在每次出現時獨立地為 0、1、2 或 3。在式 IV-E 之一或多個實施例中，n 在每次出現時獨立地為 1 或 2。

【0242】 在式 IV-E 之一或多個實施例中， R^1 在每次出現時獨立地為 $-H$ 、 $-OR^5$ 、鹵素、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-CN$ 或 $-NR^5R^6$ 。在式 IV-E 之一或多個實施例中， R^1 在每次出現時獨立地為 $-H$ 、 $-OR^5$ 或鹵素。在式 IV-E 之一或多個實施例中， R^1 在每次出現時獨立地為 $-H$ 或 $-OR^5$ 。在式 IV-E 之一或多個實施例中， R^1 在每次出現時獨立地為 $-H$ 或鹵素。在式 IV-E 之一或多個實施例中， R^1 在每次出現時獨立地為 $-H$ 或 $-NR^5R^6$ 。在式 IV-E 之一或多個實施例中， R^1 在每次出現時獨立地為 $-H$ 、 $-OR^5$ 或 $-NR^5R^6$ 。在式 IV-E 之一或多個實施例中， R^1 在每次出現時獨立地為 $-H$ 、鹵素或 $-NR^5R^6$ 。在某些此類實施例中， R^5 與 R^6 均為 $-H$ 。在式 IV-E 之一或多個實施例中， R^1 在每次出現時獨立地為 $-H$ 、甲基、氟、氯或 $-NH_2$ 。在式 IV-E 之一或多

個實施例中， R^1 在每次出現時獨立地為-H、-CN 或鹵素。

【0243】 在式 IV-E 之一或多個實施例中， R^5 及 R^6 在每次出現時獨立地為-H 或 -C₁-C₆ 烷基。在式 IV-E 之一或多個實施例中， R^5 及 R^6 在每次出現時獨立地為-H。

在式 IV-E 之一或多個實施例中， R^5 及 R^6 在每次出現時獨立地為-C₁-C₆ 烷基。

【0244】 在式 IV-E 之一或多個實施例中， R^2 為-H。在式 IV-E 之一或多個實施例中， R^2 為-C₁-C₆ 烷基，其中各烷基視情況經一或多個以下基團取代：-OH、鹵素、-OR⁵ 或 -NR⁵R⁶。在某些此類實施例中， R^2 為甲基。在式 IV-E 之一或多個實施例中， R^2 為-H、-OH、-NR⁵R⁶、-C₁-C₆ 烷基或-NH₂；其中各烷基視情況經一或多個以下基團取代：-OH、鹵素、-OR⁵ 或 -NR⁵R⁶。在式 IV-E 之一或多個實施例中， R^2 為-OH。在式 IV-E 之一或多個實施例中， R^2 為-NR⁵R⁶。在式 IV-E 之一或多個實施例中， R^2 為-NH₂。

【0245】 在式 IV-E 之一或多個實施例中， R^a 為-H。

【0246】 在式 IV-E 之一或多個實施例中， R^3 為視情況經取代之-C₁-C₆ 烷基。在式 IV-E 之一或多個實施例中， R^3 為視情況經取代之 3 員至 12 員單環或多環雜環。在式 IV-E 之一或多個實施例中， R^3 為視情況經取代之 3 員至 12 員單環雜環。在式 IV-E 之一或多個實施例中， R^3 為視情況經取代之 5 員至 12 員多環雜環。

【0247】 在式 IV-E 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 3 員至 12 員單環雜環，其視情況經一或多個以下基團取代：-C₁-C₆ 烷基、-NH₂、-OH、-(CH₂)_nNH₂、-(CH₂)_nOH、-CF₃、-CHF₂ 或 -CH₂F。在式 IV-E 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 3 員至 12 員單環雜環，其視情況經一或多個以下基團取代：-C₁-C₆ 烷基、-(CH₂)_nNH₂ 或 -NH₂。在某些此類實施例中，n 為 1。在式 IV-E 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 3 員至 12 員單環雜環，其視情況經一或多個以下基團取代：

-C₁-C₆ 烷基、-OH、-NH₂、側氧基、雜芳基、雜環基、-(CH₂)_nNH₂、-(CH₂)_nOH、-CF₃、-CHF₂ 或-CH₂F。

【0248】 在式 IV-E 之一或多個實施例中，R³ 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 3 員至 12 員多環雜環，其視情況經一或多個以下基團取代：-C₁-C₆ 烷基、-NH₂、-OH、-(CH₂)_nNH₂、-(CH₂)_nOH、-CF₃、-CHF₂ 或-CH₂F。在式 IV-E 之一或多個實施例中，R³ 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 3 員至 12 員多環雜環，其視情況經一或多個以下基團取代：-C₁-C₆ 烷基、-(CH₂)_nNH₂ 或-NH₂。在某些此類實施例中，n 為 1。在式 IV-E 之一或多個實施例中，R³ 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 3 員至 12 員多環雜環，其視情況經一或多個以下基團取代：-C₁-C₆ 烷基、-OH、-NH₂、側氧基、雜芳基、雜環基、-(CH₂)_nNH₂、-(CH₂)_nOH、-CF₃、-CHF₂ 或-CH₂F。

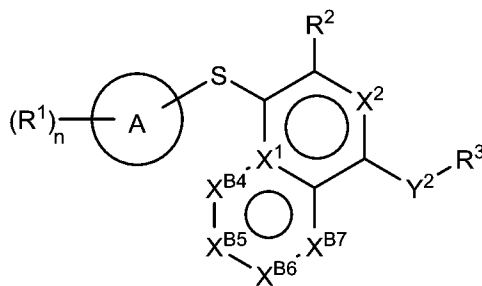
【0249】 在式 IV-E 之一或多個實施例中，R³ 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 5 員至 12 員螺雜環，其視情況經一或多個以下基團取代：-C₁-C₆ 烷基、-NH₂、-OH、-(CH₂)_nNH₂、-(CH₂)_nOH、-CF₃、-CHF₂ 或-CH₂F。在式 IV-E 之一或多個實施例中，R³ 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 5 員至 12 員螺雜環，其視情況經一或多個以下基團取代：-C₁-C₆ 烷基、-(CH₂)_nNH₂ 或-NH₂。在某些此類實施例中，n 為 1。在式 IV-E 之一或多個實施例中，R³ 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 5 員至 12 員螺雜環，其視情況經一或多個以下基團取代：-C₁-C₆ 烷基、-OH、-NH₂、側氧基、雜芳基、雜環基、-(CH₂)_nNH₂、-(CH₂)_nOH、-CF₃、-CHF₂ 或-CH₂F。

【0250】 在式 IV-E 之一或多個實施例中，R³ 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 10 員至 12 員螺雜環，其視情況經一或多個以下基團取代：-C₁-C₆ 烷基、-NH₂、-OH、-(CH₂)_nNH₂、-(CH₂)_nOH、-CF₃、-CHF₂ 或-CH₂F。在式 IV-E 之一或多個實施例中，R³ 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 10 員至 12 員螺雜環，其視情

況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-(CH_2)_nNH_2$ 或 $-NH_2$ 。在某些此類實施例中， n 為 1。在式 IV-E 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 10 員至 12 員螺雜環，其視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、側氧基、雜芳基、雜環基、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ 。

【0251】 在式 IV-E 之一或多個實施例中， X^1 為 N 且 X^2 為 N。在式 IV-E 之一或多個實施例中， X^1 為 C 且 X^2 為 CH。在式 IV-E 之一或多個實施例中， X^1 為 C 且 X^2 為 N。在式 IV-E 之一或多個實施例中， X^1 為 N 且 X^2 為 CH。

【0252】 在式 IV 之某些實施例中，化合物具有式 IV-F：



IV-F

及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構體及異構體，其中 X^{B4} 為 N 或 CR^9 ； X^{B5} 為 N 或 CR^9 ； X^{B6} 為 N 或 CR^9 ；且 X^{B7} 為 N 或 CR^9 ，其中 R^9 在每次出現時獨立地為 $-H$ 、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、雜芳基、雜環基、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ ，前提條件為若 X^1 為 C，則 X^{B4} 、 X^{B5} 、 X^{B6} 及 X^{B7} 中之至少一者不為 CR^9 ，或前提條件為若 X^{B4} 、 X^{B5} 、 X^{B6} 及 X^{B7} 中之每一者為 CR^9 ，則 X^1 必須為 N。

【0253】 在式 IV-F 之某些實施例中， X^{B4} 為 N。在式 IV-F 之某些實施例中， X^{B4} 為 CR^9 。在式 IV-F 之某些實施例中， X^{B5} 為 N。在式 IV-F 之某些實施例中， X^{B5} 為 CR^9 。在式 IV-F 之某些實施例中， X^{B6} 為 N。在式 IV-F 之某些實施例中， X^{B6} 為 CR^9 。在式 IV-F 之某些實施例中， X^{B7} 為 N。在式 IV-F 之某些實施例中，

X^{B7} 為 CR^9 。在式 IV-F 之某些實施例中， X^{B4} 為 N， X^{B5} 為 CR^9 ， X^{B6} 為 N，且 X^{B7} 為 CR^9 。在某些此類實施例中， R^9 在每次出現時獨立地為-H。

【0254】 在式 IV-F 之一些實施例中， R^9 為 $-(CH_2)_nOH$ 且 n 為 1。在式 IV-F 之一些實施例中， R^9 為 H。

【0255】 在式 IV-F 化合物之一或多個實施例中， Y^2 為 $-(CR^a)_m-$ 。在式 IV-F 化合物之一或多個實施例中， Y^2 為 $-NR^a-$ 。

【0256】 在式 IV-F 之一或多個實施例中，A 為單環或多環環烷基。在式 IV-F 之一或多個實施例中，A 為單環或多環雜環烷基。在式 IV-F 之一或多個實施例中，A 為單環或多環芳基。在式 IV-F 之一或多個實施例中，A 為苯基。在式 IV-F 之一或多個實施例中，A 為單環或多環雜芳基。在式 IV-F 之一或多個實施例中，A 為吡啶基。在式 IV-F 之一或多個實施例中，A 為呋唑基。在式 IV-F 之一或多個實施例中，A 為 5 員至 12 員單環或多環芳基或雜芳基。

【0257】 在式 IV-F 之一或多個實施例中，n 在每次出現時獨立地為 0、1、2 或 3。在式 IV-F 之一或多個實施例中，n 在每次出現時獨立地為 1 或 2。

【0258】 在式 IV-F 之一或多個實施例中， R^1 在每次出現時獨立地為-H、 $-OR^5$ 、鹵素、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-CN$ 或 $-NR^5R^6$ 。在式 IV-F 之一或多個實施例中， R^1 在每次出現時獨立地為-H、 $-OR^5$ 或鹵素。在式 IV-F 之一或多個實施例中， R^1 在每次出現時獨立地為-H 或 $-OR^5$ 。在式 IV-F 之一或多個實施例中， R^1 在每次出現時獨立地為-H 或鹵素。在式 IV-F 之一或多個實施例中， R^1 在每次出現時獨立地為-H 或 $-NR^5R^6$ 。在式 IV-F 之一或多個實施例中， R^1 在每次出現時獨立地為-H、 $-OR^5$ 或 $-NR^5R^6$ 。在式 IV-F 之一或多個實施例中， R^1 在每次出現時獨立地為-H、鹵素或 $-NR^5R^6$ 。在某些此類實施例中， R^5 與 R^6 均為-H。在式 IV-F 之一或多個實施例中， R^1 在每次出現時獨立地為-H、甲基、氟、氯或 $-NH_2$ 。在式 IV-F 之一或多個實施例中， R^1 在每次出現時獨立地為-H、 $-CN$ 或鹵素。

【0259】 在式 IV-F 之一或多個實施例中， R^5 及 R^6 在每次出現時獨立地為-H 或 -C₁-C₆ 烷基。在式 IV-F 之一或多個實施例中， R^5 及 R^6 在每次出現時獨立地為-H。在式 IV-F 之一或多個實施例中， R^5 及 R^6 在每次出現時獨立地為-C₁-C₆ 烷基。

【0260】 在式 IV-F 之一或多個實施例中， R^2 為-H。在式 IV-F 之一或多個實施例中， R^2 為-C₁-C₆ 烷基，其中各烷基視情況經一或多個以下基團取代：-OH、鹵素、-OR⁵ 或-NR⁵R⁶。在某些此類實施例中， R^2 為甲基。在式 IV-F 之一或多個實施例中， R^2 為-H、-OH、-NR⁵R⁶、-C₁-C₆ 烷基或-NH₂；其中各烷基視情況經一或多個以下基團取代：-OH、鹵素、-OR⁵ 或-NR⁵R⁶。在式 IV-F 之一或多個實施例中， R^2 為-OH。在式 IV-F 之一或多個實施例中， R^2 為-NR⁵R⁶。在式 IV-F 之一或多個實施例中， R^2 為-NH₂。

【0261】 在式 IV-F 之一或多個實施例中， R^a 為-H。

【0262】 在式 IV-F 之一或多個實施例中， R^3 為視情況經取代之-C₁-C₆ 烷基。在式 IV-F 之一或多個實施例中， R^3 為視情況經取代之 3 員至 12 員單環或多環雜環。在式 IV-F 之一或多個實施例中， R^3 為視情況經取代之 3 員至 12 員單環雜環。在式 IV-F 之一或多個實施例中， R^3 為視情況經取代之 5 員至 12 員多環雜環。

【0263】 在式 IV-F 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 3 員至 12 員單環雜環，其視情況經一或多個以下基團取代：-C₁-C₆ 烷基、-NH₂、-OH、-(CH₂)_nNH₂、-(CH₂)_nOH、-CF₃、-CHF₂ 或-CH₂F。在式 IV-F 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 3 員至 12 員單環雜環，其視情況經一或多個以下基團取代：-C₁-C₆ 烷基、-(CH₂)_nNH₂ 或-NH₂。在某些此類實施例中，n 為 1。在式 IV-F 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 3 員至 12 員單環雜環，其視情況經一或多個以下基團取代：-C₁-C₆ 烷基、-OH、-NH₂、側氧基、雜芳基、雜環基、-(CH₂)_nNH₂、-(CH₂)_nOH、

$-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 或 $-\text{CH}_2\text{F}$ 。

【0264】 在式 IV-F 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 3 員至 12 員多環雜環，其視情況經一或多個以下基團取代： $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 或 $-\text{CH}_2\text{F}$ 。在式 IV-F 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 3 員至 12 員多環雜環，其視情況經一或多個以下基團取代： $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$ 或 $-\text{NH}_2$ 。在某些此類實施例中， n 為 1。在式 IV-F 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 3 員至 12 員多環雜環，其視情況經一或多個以下基團取代： $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、側氧基、雜芳基、雜環基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 或 $-\text{CH}_2\text{F}$ 。

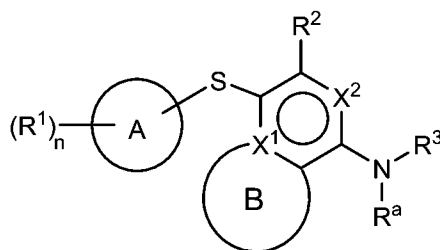
【0265】 在式 IV-F 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 5 員至 12 員螺雜環，其視情況經一或多個以下基團取代： $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 或 $-\text{CH}_2\text{F}$ 。在式 IV-F 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 5 員至 12 員螺雜環，其視情況經一或多個以下基團取代： $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$ 或 $-\text{NH}_2$ 。在某些此類實施例中， n 為 1。在式 IV-F 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 5 員至 12 員螺雜環，其視情況經一或多個以下基團取代： $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、側氧基、雜芳基、雜環基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 或 $-\text{CH}_2\text{F}$ 。

【0266】 在式 IV-F 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 10 員至 12 員螺雜環，其視情況經一或多個以下基團取代： $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 或 $-\text{CH}_2\text{F}$ 。在式 IV-F 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 10 員至 12 員螺雜環，其視情況經一或多個以下基團取代： $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$ 或 $-\text{NH}_2$ 。在某些此類實施

例中， n 為 1。在式 IV-F 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 10 員至 12 員螺雜環，其視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、側氧基、雜芳基、雜環基、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ 。

【0267】 在式 IV-F 之一或多個實施例中， X^1 為 N 且 X^2 為 N。在式 IV-F 之一或多個實施例中， X^1 為 C 且 X^2 為 CH。在式 IV-F 之一或多個實施例中， X^1 為 C 且 X^2 為 N。在式 IV-F 之一或多個實施例中， X^1 為 N 且 X^2 為 CH。

【0268】 在式 IV 之某些實施例中，化合物具有式 IV-G：



IV-G

及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構體及異構體。

【0269】 在式 IV-G 之一或多個實施例中，A 為單環或多環環烷基。在式 IV-G 之一或多個實施例中，A 為單環或多環雜環烷基。在式 IV-G 之一或多個實施例中，A 為單環或多環芳基。在式 IV-G 之一或多個實施例中，A 為苯基。在式 IV-G 之一或多個實施例中，A 為單環或多環雜芳基。在式 IV-G 之一或多個實施例中，A 為吡啶基。在式 IV-G 之一或多個實施例中，A 為呋唑基。在式 IV-G 之一或多個實施例中，A 為 5 員至 12 員單環或多環芳基或雜芳基。

【0270】 在式 IV-G 之一或多個實施例中， n 在每次出現時獨立地為 0、1、2 或 3。在式 IV-G 之一或多個實施例中， n 在每次出現時獨立地為 1 或 2。

【0271】 在式 IV-G 之一或多個實施例中， R^1 在每次出現時獨立地為 $-H$ 、 $-OR^5$ 、鹵素、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-CN$ 或 $-NR^5R^6$ 。在式 IV-G 之一或多個實施例中， R^1 在每次出現時獨立地為 $-H$ 、 $-OR^5$ 或鹵素。在式 IV-G 之一或多個實施例中， R^1 在每次

出現時獨立地為-H 或-OR⁵。在式 IV-G 之一或多個實施例中，R¹ 在每次出現時獨立地為-H 或鹵素。在式 IV-G 之一或多個實施例中，R¹ 在每次出現時獨立地為-H 或-NR⁵R⁶。在式 IV-G 之一或多個實施例中，R¹ 在每次出現時獨立地為-H、-OR⁵ 或-NR⁵R⁶。在式 IV-G 之一或多個實施例中，R¹ 在每次出現時獨立地為-H、鹵素或-NR⁵R⁶。在某些此類實施例中，R⁵ 與 R⁶ 均為-H。在式 IV-G 之一或多個實施例中，R¹ 在每次出現時獨立地為-H、甲基、氟、氯或-NH₂。在式 IV-G 之一或多個實施例中，R¹ 在每次出現時獨立地為-H、-CN 或鹵素。

【0272】 在式 IV-G 之一或多個實施例中，R⁵ 及 R⁶ 在每次出現時獨立地為-H 或-C₁-C₆ 烷基。在式 IV-G 之一或多個實施例中，R⁵ 及 R⁶ 在每次出現時獨立地為-H。在式 IV-G 之一或多個實施例中，R⁵ 及 R⁶ 在每次出現時獨立地為-C₁-C₆ 烷基。

【0273】 在式 IV-G 之一或多個實施例中，R² 為-H。在式 IV-G 之一或多個實施例中，R² 為-C₁-C₆ 烷基，其中各烷基視情況經一或多個以下基團取代：-OH、鹵素、-OR⁵ 或-NR⁵R⁶。在某些此類實施例中，R² 為甲基。在式 IV-G 之一或多個實施例中，R² 為-H、-OH、-NR⁵R⁶、-C₁-C₆ 烷基或-NH₂；其中各烷基視情況經一或多個以下基團取代：-OH、鹵素、-OR⁵ 或-NR⁵R⁶。在式 IV-G 之一或多個實施例中，R² 為-OH。在式 IV-G 之一或多個實施例中，R² 為-NR⁵R⁶。在式 IV-G 之一或多個實施例中，R² 為-NH₂。

【0274】 在式 IV-G 之一或多個實施例中，R³ 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 3 員至 12 員單環雜環，其視情況經一或多個以下基團取代：-C₁-C₆ 烷基、-NH₂、-OH、-(CH₂)_nNH₂、-(CH₂)_nOH、-CF₃、-CHF₂ 或-CH₂F。在式 IV-G 之一或多個實施例中，R³ 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 3 員至 12 員單環雜環，其視情況經一或多個以下基團取代：-C₁-C₆ 烷基、-(CH₂)_nNH₂ 或-NH₂。在某些此類實施例中，n 為 1。在式 IV-G 之一或多個實施例中，R³ 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 3 員至 12 員單環雜環，其視情況經一或多個以下基團取代：

-C₁-C₆ 烷基、-OH、-NH₂、側氧基、雜芳基、雜環基、-(CH₂)_nNH₂、-(CH₂)_nOH、-CF₃、-CHF₂ 或-CH₂F。

【0275】 在式 IV-G 之一或多個實施例中，R³ 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 3 員至 12 員多環雜環，其視情況經一或多個以下基團取代：-C₁-C₆ 烷基、-NH₂、-OH、-(CH₂)_nNH₂、-(CH₂)_nOH、-CF₃、-CHF₂ 或-CH₂F。在式 IV-G 之一或多個實施例中，R³ 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 3 員至 12 員多環雜環，其視情況經一或多個以下基團取代：-C₁-C₆ 烷基、-(CH₂)_nNH₂ 或-NH₂。在某些此類實施例中，n 為 1。在式 IV-G 之一或多個實施例中，R³ 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 3 員至 12 員多環雜環，其視情況經一或多個以下基團取代：-C₁-C₆ 烷基、-OH、-NH₂、側氧基、雜芳基、雜環基、-(CH₂)_nNH₂、-(CH₂)_nOH、-CF₃、-CHF₂ 或-CH₂F。

【0276】 在式 IV-G 之一或多個實施例中，R³ 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 5 員至 12 員螺雜環，其視情況經一或多個以下基團取代：-C₁-C₆ 烷基、-NH₂、-OH、-(CH₂)_nNH₂、-(CH₂)_nOH、-CF₃、-CHF₂ 或-CH₂F。在式 IV-G 之一或多個實施例中，R³ 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 5 員至 12 員螺雜環，其視情況經一或多個以下基團取代：-C₁-C₆ 烷基、-(CH₂)_nNH₂ 或-NH₂。在某些此類實施例中，n 為 1。在式 IV-G 之一或多個實施例中，R³ 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 5 員至 12 員螺雜環，其視情況經一或多個以下基團取代：-C₁-C₆ 烷基、-OH、-NH₂、側氧基、雜芳基、雜環基、-(CH₂)_nNH₂、-(CH₂)_nOH、-CF₃、-CHF₂ 或-CH₂F。

【0277】 在式 IV-G 之一或多個實施例中，R³ 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 10 員至 12 員螺雜環，其視情況經一或多個以下基團取代：-C₁-C₆ 烷基、-NH₂、-OH、-(CH₂)_nNH₂、-(CH₂)_nOH、-CF₃、-CHF₂ 或-CH₂F。在式 IV-G 之一或多個實施例中，R³ 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 10 員至 12 員螺雜環，其視情

況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-(CH_2)_nNH_2$ 或 $-NH_2$ 。在某些此類實施例中， n 為 1。在式 IV-G 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 10 員至 12 員螺雜環，其視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、側氧基、雜芳基、雜環基、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ 。

【0278】 在式 IV-G 之一或多個實施例中， X^1 為 N 且 X^2 為 N。在式 IV-G 之一或多個實施例中， X^1 為 C 且 X^2 為 CH。在式 IV-G 之一或多個實施例中， X^1 為 C 且 X^2 為 N。在式 IV-G 之一或多個實施例中， X^1 為 N 且 X^2 為 CH。

【0279】 在式 IV-G 之一或多個實施例中，B，包括連接點處之原子，為視情況經取代之單環或多環 5 員至 12 員雜環。在式 IV-G 之一或多個實施例中，B，包括連接點處之原子，為視情況經取代之單環 5 至 6 員雜環。在式 IV-G 之一或多個實施例中，B，包括連接點處之原子，為視情況經取代之單環 7 員至 12 員雜環。

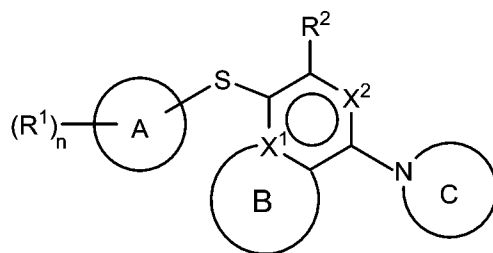
【0280】 在式 IV-G 之一或多個實施例中，B，包括連接點處之原子，為視情況經取代之多環 5 員至 12 員雜環基。在某些實施例中，雜環基環為稠合的。在式 IV-G 之一或多個實施例中，雜環基環為橋接的。

【0281】 在式 IV-G 之一或多個實施例中，B，包括連接點處之原子，為視情況經取代之單環或多環 5 員至 12 員雜芳基。在式 IV-G 之一或多個實施例中，B，包括連接點處之原子，為視情況經取代之單環 5 至 6 員雜芳基。在式 IV-G 之一或多個實施例中，B，包括連接點處之原子，為單環 7 員至 12 員雜芳基。

【0282】 在式 IV-G 之一或多個實施例中，B，包括連接點處之原子，為視情況經取代之多環 5 員至 12 員雜芳基。在式 IV-G 之一或多個實施例中，多環雜芳基為如上文所描述之多個縮合環。多個縮合環系統之環可在價數需要允許時彼此經由稠合、螺及橋接鍵而連接。

【0283】 在式 IV-G 之一或多個實施例中，B 經一或多個 $-(CH_2)_nOH$ 取代。在某些此類實施例中，n 為 1。在式 IV-G 之一或多個實施例中，B 經一或多個 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、側氧基、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ 取代。在式 IV-G 之一或多個實施例中，B 經一或多個側氧基取代。在式 IV-G 之一或多個實施例中，B 經一或多個 $-C_1-C_6$ 烷基取代。在式 IV-G 之一或多個實施例中，B 經一或多個 $-OH$ 取代。在式 IV-G 之一或多個實施例中，B 經一或多個 $-NH_2$ 取代。在式 IV-G 之一或多個實施例中，B 經一或多個 $-CF_3$ 取代。在式 IV-G 之一或多個實施例中，B 經一或多個 $-CHF_2$ 取代。在式 IV-G 之一或多個實施例中，B 經一或多個 $-CH_2F$ 取代。在式 IV-G 之一或多個實施例中，B 經一或多個 $-(CH_2)_nNH_2$ 取代。在某些此類實施例中，n 為 1。

【0284】 在式 IV 之某些實施例中，化合物具有式 IV-H：



IV-H

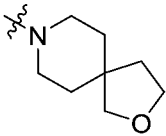
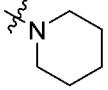
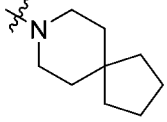
及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構體及異構體，其中：

C 與其所連接之氮原子一起形成 3 員至 12 員單環雜環、3 員至 12 員多環雜環或 5 員至 12 員螺雜環，其中該雜環或螺雜環視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、側氧基、雜芳基、雜環基、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ 。在式 IV-H 之一些實施例中，C 環視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ 。在某些此類實施例中，n 為 1。在式 IV-H 之一些實施例中，C 環視情況

經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-(CH_2)_nNH_2$ 或 $-NH_2$ 。在某些此類實施例中， n 為 1。

【0285】 在式 IV-H 之某些實施例中，C 環與其所連接之氮原子一起為視情況經取代之 3 員至 12 員單環雜環。在式 IV-H 之某些實施例中，C 環與其所連接之氮原子一起為視情況經取代之 3 員至 12 員多環雜環。在式 IV-H 之某些實施例中，與其所連接之氮原子一起為視情況經取代之 5 員至 12 員螺雜環。

【0286】 在式 IV-H 之某些實施例中，C 環與其所連接之氮原子一起為視情況

經取代之 。在式 IV-H 之某些實施例中，C 環與其所連接之氮原子一起為視情況經取代之 。在式 IV-H 之某些實施例中，C 環與其所連接之氮原子一起為視情況經取代之 。

【0287】 在式 IV-H 之一或多個實施例中，A 為單環或多環環烷基。在式 IV-H 之一或多個實施例中，A 為單環或多環雜環烷基。在式 IV-H 之一或多個實施例中，A 為單環或多環芳基。在式 IV-H 之一或多個實施例中，A 為苯基。在式 IV-H 之一或多個實施例中，A 為單環或多環雜芳基。在式 IV-H 之一或多個實施例中，A 為吡啶基。在式 IV-H 之一或多個實施例中，A 為呋唑基。在式 IV-H 之一或多個實施例中，A 為 5 員至 12 員單環或多環芳基或雜芳基。

【0288】 在式 IV-H 之一或多個實施例中， n 在每次出現時獨立地為 0、1、2 或 3。在式 IV-H 之一或多個實施例中， n 在每次出現時獨立地為 1 或 2。

【0289】 在式 IV-H 之一或多個實施例中， R^1 在每次出現時獨立地為 $-H$ 、 $-OR^5$ 、鹵素、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-CN$ 或 $-NR^5R^6$ 。在式 IV-H 之一或多個實施例中， R^1 在每次出現時獨立地為 $-H$ 、 $-OR^5$ 或鹵素。在式 IV-H 之一或多個實施例中， R^1 在每次出現時獨立地為 $-H$ 或 $-OR^5$ 。在式 IV-H 之一或多個實施例中， R^1 在每次出現時

獨立地為-H 或鹵素。在式 IV-H 之一或多個實施例中， R^1 在每次出現時獨立地為-H 或- NR^5R^6 。在式 IV-H 之一或多個實施例中， R^1 在每次出現時獨立地為-H、- OR^5 或- NR^5R^6 。在式 IV-H 之一或多個實施例中， R^1 在每次出現時獨立地為-H、鹵素或- NR^5R^6 。在某些此類實施例中， R^5 與 R^6 均為-H。在式 IV-H 之一或多個實施例中， R^1 在每次出現時獨立地為-H、甲基、氟、氯或- NH_2 。在式 IV-H 之一或多個實施例中， R^1 在每次出現時獨立地為-H、-CN 或鹵素。

【0290】 在式 IV-H 之一或多個實施例中， R^5 及 R^6 在每次出現時獨立地為-H 或- C_1-C_6 烷基。在式 IV-H 之一或多個實施例中， R^5 及 R^6 在每次出現時獨立地為-H。在式 IV-H 之一或多個實施例中， R^5 及 R^6 在每次出現時獨立地為- C_1-C_6 烷基。

【0291】 在式 IV-H 之一或多個實施例中， R^2 為-H。在式 IV-H 之一或多個實施例中， R^2 為- C_1-C_6 烷基，其中各烷基視情況經一或多個以下基團取代：-OH、鹵素、- OR^5 或- NR^5R^6 。在某些此類實施例中， R^2 為甲基。在式 IV-H 之一或多個實施例中， R^2 為-H、-OH、- NR^5R^6 、- C_1-C_6 烷基或- NH_2 ；其中各烷基視情況經一或多個以下基團取代：-OH、鹵素、- OR^5 或- NR^5R^6 。在式 IV-H 之一或多個實施例中， R^2 為-OH。在式 IV-H 之一或多個實施例中， R^2 為- NR^5R^6 。在式 IV-H 之一或多個實施例中， R^2 為- NH_2 。

【0292】 在式 IV-H 之一或多個實施例中， X^1 為 N 且 X^2 為 N。在式 IV-H 之一或多個實施例中， X^1 為 C 且 X^2 為 CH。在式 IV-H 之一或多個實施例中， X^1 為 C 且 X^2 為 N。在式 IV-H 之一或多個實施例中， X^1 為 N 且 X^2 為 CH。

【0293】 在式 IV-H 之一或多個實施例中，B，包括連接點處之原子，為視情況經取代之單環或多環 5 員至 12 員雜環。在式 IV-H 之一或多個實施例中，B，包括連接點處之原子，為視情況經取代之單環 5 至 6 員雜環。在式 IV-H 之一或多個實施例中，B，包括連接點處之原子，為視情況經取代之單環 7 員至 12 員雜環。

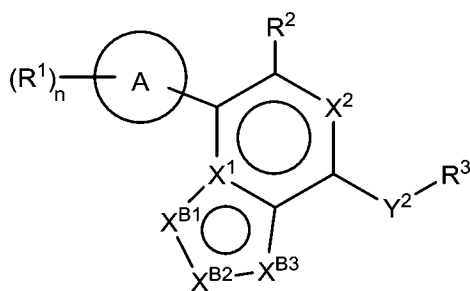
【0294】 在式 IV-H 之一或多個實施例中，B，包括連接點處之原子，為視情況經取代之多環 5 員至 12 員雜環基。在某些實施例中，雜環基環為稠合的。在式 IV-H 之一或多個實施例中，雜環基環為橋接的。

【0295】 在式 IV-H 之一或多個實施例中，B，包括連接點處之原子，為視情況經取代之單環或多環 5 員至 12 員雜芳基。在式 IV-H 之一或多個實施例中，B，包括連接點處之原子，為視情況經取代之單環 5 至 6 員雜芳基。在式 IV-H 之一或多個實施例中，B，包括連接點處之原子，為單環 7 員至 12 員雜芳基。

【0296】 在式 IV-H 之一或多個實施例中，B，包括連接點處之原子，為視情況經取代之多環 5 員至 12 員雜芳基。在式 IV-H 之一或多個實施例中，多環雜芳基為如上文所描述之多個縮合環。多個縮合環系統之環可在價數需要允許時彼此經由稠合、螺及橋接鍵而連接。

【0297】 在式 IV-H 之一或多個實施例中，B 經一或多個 $-(CH_2)_nOH$ 取代。在某些此類實施例中，n 為 1。在式 IV-H 之一或多個實施例中，B 經一或多個 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、側氧基、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ 取代。在式 IV-H 之一或多個實施例中，B 經一或多個側氧基取代。在式 IV-H 之一或多個實施例中，B 經一或多個 $-C_1-C_6$ 烷基取代。在式 IV-H 之一或多個實施例中，B 經一或多個 $-OH$ 取代。在式 IV-H 之一或多個實施例中，B 經一或多個 $-NH_2$ 取代。在式 IV-H 之一或多個實施例中，B 經一或多個 $-CF_3$ 取代。在式 IV-H 之一或多個實施例中，B 經一或多個 $-CHF_2$ 取代。在式 IV-H 之一或多個實施例中，B 經一或多個 $-CH_2F$ 取代。在式 IV-H 之一或多個實施例中，B 經一或多個 $-(CH_2)_nNH_2$ 取代。在某些此類實施例中，n 為 1。

【0298】 在式 IV 之某些實施例中，化合物具有式 IV-I：



IV-I

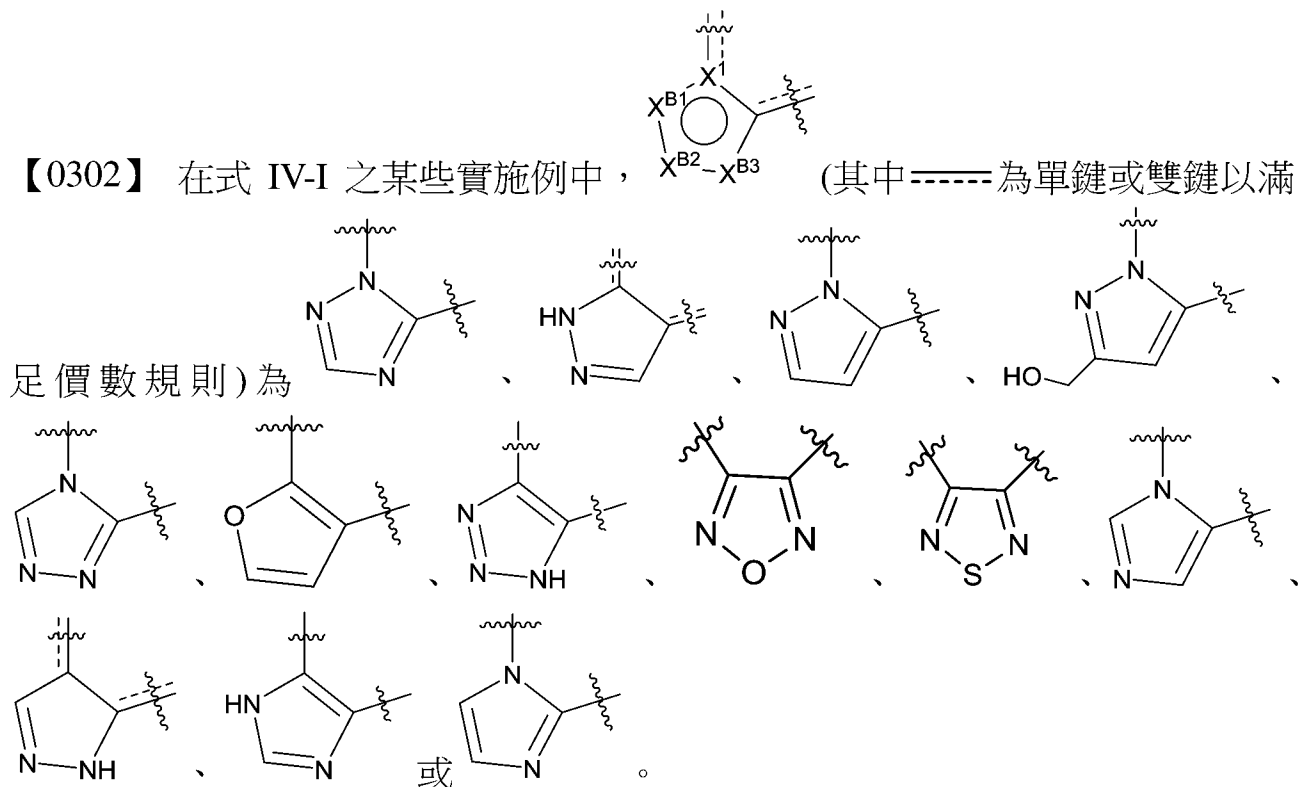
及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構體及異構體，其中 X^{B1} 為 N、 NR^9 、 CR^9 、S 或 O； X^{B2} 為 N、 NR^9 、 CR^9 、S 或 O；且 X^{B3} 為 N、 NR^9 、 CR^9 、S 或 O，其中 R^9 在每次出現時獨立地為 -H、 $-C_1-C_6$ 烷基、-OH、 $-NH_2$ 、雜芳基、雜環基、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ ，前提條件為若 X^1 為 C，則 X^{B1} 、 X^{B2} 及 X^{B3} 中之至少一者不為 CR^9 ，或前提條件為若 X^{B1} 、 X^{B2} 及 X^{B3} 中之每一者為 CR^9 ，則 X^1 必須為 N。

【0299】 在式 IV-I 之某些實施例中， X^{B1} 為 N 或 NR^9 。在式 IV-I 之某些實施例中， X^{B1} 為 CR^9 。在式 IV-I 之某些實施例中， X^{B1} 為 S。在式 IV-I 之某些實施例中， X^{B1} 為 O。在式 IV-I 之某些實施例中， X^{B2} 為 N 或 NR^9 。在式 IV-I 之某些實施例中， X^{B2} 為 CR^9 。在式 IV-I 之某些實施例中， X^{B2} 為 S。在式 IV-I 之某些實施例中， X^{B2} 為 O。在式 IV-I 之某些實施例中， X^{B3} 為 N 或 NR^9 。在式 IV-I 之某些實施例中， X^{B3} 為 CR^9 。在式 IV-I 之某些實施例中， X^{B3} 為 S。在式 IV-I 之某些實施例中， X^{B3} 為 O。

【0300】 在式 IV-I 之某些實施例中， X^{B1} 為 N、 NR^9 或 CR^9 ； X^{B2} 為 N、 NR^9 或 CR^9 ；且 X^{B3} 為 N、 NR^9 或 CR^9 。在式 IV-I 之某些實施例中， X^{B1} 為 N 或 NR^9 。在式 IV-I 之某些實施例中， X^{B1} 為 CR^9 。在式 IV-I 之某些實施例中， X^{B2} 為 N 或 NR^9 。在式 IV-I 之某些實施例中， X^{B2} 為 CR^9 。在式 IV-I 之某些實施例中， X^{B3} 為 N 或 NR^9 。在式 IV-I 之某些實施例中， X^{B3} 為 CR^9 。

【0301】 在式 IV-I 之一些實施例中， R^9 為 $-(CH_2)_nOH$ 且 n 為 1。在式 IV-I 之一

些實施例中， R^9 為 H。



【0303】 在式 IV-I 化合物之一或多個實施例中， Y^2 為 $-(CR^a)_m-$ 。在式 IV-I 化合物之一或多個實施例中， Y^2 為 $-NR^a-$ 。

【0304】 在式 IV-I 之一或多個實施例中，A 為單環或多環環烷基。在式 IV-I 之一或多個實施例中，A 為單環或多環雜環烷基。在式 IV-I 之一或多個實施例中，A 為單環或多環芳基。在式 IV-I 之一或多個實施例中，A 為苯基。在式 IV-I 之一或多個實施例中，A 為單環或多環雜芳基。在式 IV-I 之一或多個實施例中，A 為吡啶基。在式 IV-I 之一或多個實施例中，A 為呋喃基。在式 IV-I 之一或多個實施例中，A 為噻吩基。在式 IV-I 之一或多個實施例中，A 為 5 員至 12 員單環或多環芳基或雜芳基。

【0305】 在式 IV-I 之一或多個實施例中，n 在每次出現時獨立地為 0、1、2 或 3。在式 IV-I 之一或多個實施例中，n 在每次出現時獨立地為 1 或 2。

【0306】 在式 IV-I 之一或多個實施例中， R^1 在每次出現時獨立地為 $-H$ 、 $-OR^5$ 、鹵素、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-CN$ 或 $-NR^5R^6$ 。在式 IV-I 之一或多個實施例中， R^1 在每次出現時獨立地為 $-H$ 、 $-OR^5$ 或鹵素。在式 IV-I 之一或多個實施例中， R^1 在每次出

現時獨立地為-H 或-OR⁵。在式 IV-I 之一或多個實施例中，R¹ 在每次出現時獨立地為-H 或鹵素。在式 IV-I 之一或多個實施例中，R¹ 在每次出現時獨立地為-H 或-NR⁵R⁶。在式 IV-I 之一或多個實施例中，R¹ 在每次出現時獨立地為-H、-OR⁵ 或-NR⁵R⁶。在式 IV-I 之一或多個實施例中，R¹ 在每次出現時獨立地為-H、鹵素或-NR⁵R⁶。在某些此類實施例中，R⁵ 與 R⁶ 均為-H。在式 IV-I 之一或多個實施例中，R¹ 在每次出現時獨立地為-H、甲基、氟、氯或-NH₂。在式 IV-I 之一或多個實施例中，R¹ 在每次出現時獨立地為-H、-CN 或鹵素。

【0307】 在式 IV-I 之一或多個實施例中，R⁵ 及 R⁶ 在每次出現時獨立地為-H 或-C₁-C₆ 烷基。在式 IV-I 之一或多個實施例中，R⁵ 及 R⁶ 在每次出現時獨立地為-H。在式 IV-I 之一或多個實施例中，R⁵ 及 R⁶ 在每次出現時獨立地為-C₁-C₆ 烷基。

【0308】 在式 IV-I 之一或多個實施例中，R² 為-H。在式 IV-I 之一或多個實施例中，R² 為-C₁-C₆ 烷基，其中各烷基視情況經一或多個以下基團取代：-OH、鹵素、-OR⁵ 或-NR⁵R⁶。在某些此類實施例中，R² 為甲基。在式 IV-I 之一或多個實施例中，R² 為-H、-OH、-NR⁵R⁶、-C₁-C₆ 烷基或-NH₂；其中各烷基視情況經一或多個以下基團取代：-OH、鹵素、-OR⁵ 或-NR⁵R⁶。在式 IV-I 之一或多個實施例中，R² 為-OH。在式 IV-I 之一或多個實施例中，R² 為-NR⁵R⁶。在式 IV-I 之一或多個實施例中，R² 為-NH₂。

【0309】 在式 IV-I 之一或多個實施例中，R^a 為-H。

【0310】 在式 IV-I 之一或多個實施例中，R³ 為視情況經取代之-C₁-C₆ 烷基。在式 IV-I 之一或多個實施例中，R³ 為視情況經取代之 3 員至 12 員單環或多環雜環。在式 IV-I 之一或多個實施例中，R³ 為視情況經取代之 3 員至 12 員單環雜環。在式 IV-I 之一或多個實施例中，R³ 為視情況經取代之 5 員至 12 員多環雜環。

【0311】 在式 IV-I 之一或多個實施例中，R³ 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 3 員至 12 員單環雜環，其視情況經一或多個以下基團取代：-C₁-C₆ 烷基、

-NH₂、-OH、-(CH₂)_nNH₂、-(CH₂)_nOH、-CF₃、-CHF₂或-CH₂F。在式 IV-I 之一或多個實施例中，R³及 R^a與其所連接之原子一起組合形成 3 員至 12 員單環雜環，其視情況經一或多個以下基團取代：-C₁-C₆烷基、-(CH₂)_nNH₂或-NH₂。在某些此類實施例中，n 為 1。在式 IV-I 之一或多個實施例中，R³及 R^a與其所連接之原子一起組合形成 3 員至 12 員單環雜環，其視情況經一或多個以下基團取代：-C₁-C₆烷基、-OH、-NH₂、側氧基、雜芳基、雜環基、-(CH₂)_nNH₂、-(CH₂)_nOH、-CF₃、-CHF₂或-CH₂F。

【0312】 在式 IV-I 之一或多個實施例中，R³及 R^a與其所連接之原子一起組合形成 3 員至 12 員多環雜環，其視情況經一或多個以下基團取代：-C₁-C₆烷基、-NH₂、-OH、-(CH₂)_nNH₂、-(CH₂)_nOH、-CF₃、-CHF₂或-CH₂F。在式 IV-I 之一或多個實施例中，R³及 R^a與其所連接之原子一起組合形成 3 員至 12 員多環雜環，其視情況經一或多個以下基團取代：-C₁-C₆烷基、-(CH₂)_nNH₂或-NH₂。在某些此類實施例中，n 為 1。在式 IV-I 之一或多個實施例中，R³及 R^a與其所連接之原子一起組合形成 3 員至 12 員多環雜環，其視情況經一或多個以下基團取代：-C₁-C₆烷基、-OH、-NH₂、側氧基、雜芳基、雜環基、-(CH₂)_nNH₂、-(CH₂)_nOH、-CF₃、-CHF₂或-CH₂F。

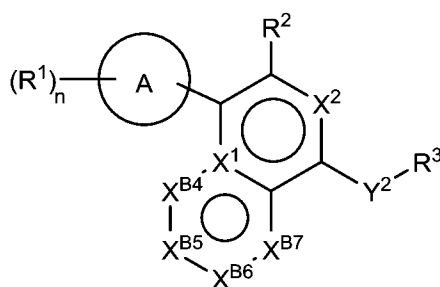
【0313】 在式 IV-I 之一或多個實施例中，R³及 R^a與其所連接之原子一起組合形成 5 員至 12 員螺雜環，其視情況經一或多個以下基團取代：-C₁-C₆烷基、-NH₂、-OH、-(CH₂)_nNH₂、-(CH₂)_nOH、-CF₃、-CHF₂或-CH₂F。在式 IV-I 之一或多個實施例中，R³及 R^a與其所連接之原子一起組合形成 5 員至 12 員螺雜環，其視情況經一或多個以下基團取代：-C₁-C₆烷基、-(CH₂)_nNH₂或-NH₂。在某些此類實施例中，n 為 1。在式 IV-I 之一或多個實施例中，R³及 R^a與其所連接之原子一起組合形成 5 員至 12 員螺雜環，其視情況經一或多個以下基團取代：-C₁-C₆烷基、-OH、-NH₂、側氧基、雜芳基、雜環基、-(CH₂)_nNH₂、-(CH₂)_nOH、-CF₃、-CHF₂

或-CH₂F。

【0314】 在式 IV-I 之一或多個實施例中，R³ 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 10 員至 12 員螺雜環，其視情況經一或多個以下基團取代：-C₁-C₆ 烷基、-NH₂、-OH、-(CH₂)_nNH₂、-(CH₂)_nOH、-CF₃、-CHF₂ 或-CH₂F。在式 IV-I 之一或多個實施例中，R³ 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 10 員至 12 員螺雜環，其視情況經一或多個以下基團取代：-C₁-C₆ 烷基、-(CH₂)_nNH₂ 或-NH₂。在某些此類實施例中，n 為 1。在式 IV-I 之一或多個實施例中，R³ 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 10 員至 12 員螺雜環，其視情況經一或多個以下基團取代：-C₁-C₆ 烷基、-OH、-NH₂、側氧基、雜芳基、雜環基、-(CH₂)_nNH₂、-(CH₂)_nOH、-CF₃、-CHF₂ 或-CH₂F。

【0315】 在式 IV-I 之一或多個實施例中，X¹ 為 N 且 X² 為 N。在式 IV-I 之一或多個實施例中，X¹ 為 C 且 X² 為 CH。在式 IV-I 之一或多個實施例中，X¹ 為 C 且 X² 為 N。在式 IV-I 之一或多個實施例中，X¹ 為 N 且 X² 為 CH。

【0316】 在式 IV 之某些實施例中，化合物具有式 IV-J：



IV-J

及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構體及異構體，其中 X^{B4} 為 N 或 CR⁹；X^{B5} 為 N 或 CR⁹；X^{B6} 為 N 或 CR⁹；且 X^{B7} 為 N 或 CR⁹，其中 R⁹ 在每次出現時獨立地為-H、-C₁-C₆ 烷基、-OH、-NH₂、雜芳基、雜環基、-(CH₂)_nNH₂、-(CH₂)_nOH、-CF₃、-CHF₂ 或-CH₂F，前提條件為若 X¹ 為 C，則 X^{B4}、X^{B5}、X^{B6} 及 X^{B7} 中之至少一者不為 CR⁹，或前提條件為若 X^{B4}、X^{B5}、X^{B6} 及 X^{B7}

中之每一者為 CR^9 ，則 X^1 必須為 N。

【0317】 在式 IV-J 之某些實施例中， X^{B4} 為 N。在式 IV-J 之某些實施例中， X^{B4} 為 CR^9 。在式 IV-J 之某些實施例中， X^{B5} 為 N。在式 IV-J 之某些實施例中， X^{B5} 為 CR^9 。在式 IV-J 之某些實施例中， X^{B6} 為 N。在式 IV-J 之某些實施例中， X^{B6} 為 CR^9 。在式 IV-J 之某些實施例中， X^{B7} 為 N。在式 IV-J 之某些實施例中， X^{B7} 為 CR^9 。在式 IV-J 之某些實施例中， X^{B4} 為 N， X^{B5} 為 CR^9 ， X^{B6} 為 N，且 X^{B7} 為 CR^9 。在某些此類實施例中， R^9 在每次出現時獨立地為 -H。

【0318】 在式 IV-J 之一些實施例中， R^9 為 $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ 且 n 為 1。在式 IV-J 之一些實施例中， R^9 為 H。

【0319】 在式 IV-J 化合物之一或多個實施例中， Y^2 為 $-(\text{CR}^{\text{a}})_m-$ 。在式 IV-J 化合物之一或多個實施例中， Y^2 為 $-\text{NR}^{\text{a}}-$ 。

【0320】 在式 IV-J 之一或多個實施例中，A 為單環或多環環烷基。在式 IV-J 之一或多個實施例中，A 為單環或多環雜環烷基。在式 IV-J 之一或多個實施例中，A 為單環或多環芳基。在式 IV-J 之一或多個實施例中，A 為苯基。在式 IV-J 之一或多個實施例中，A 為單環或多環雜芳基。在式 IV-J 之一或多個實施例中，A 為吡啶基。在式 IV-J 之一或多個實施例中，A 為呋唑基。在式 IV-J 之一或多個實施例中，A 為 5 員至 12 員單環或多環芳基或雜芳基。

【0321】 在式 IV-J 之一或多個實施例中， n 在每次出現時獨立地為 0、1、2 或 3。在式 IV-J 之一或多個實施例中， n 在每次出現時獨立地為 1 或 2。

【0322】 在式 IV-J 之一或多個實施例中， R^1 在每次出現時獨立地為 -H、 $-\text{OR}^5$ 、鹵素、 $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-\text{CN}$ 或 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 。在式 IV-J 之一或多個實施例中， R^1 在每次出現時獨立地為 -H、 $-\text{OR}^5$ 或鹵素。在式 IV-J 之一或多個實施例中， R^1 在每次出現時獨立地為 -H 或 $-\text{OR}^5$ 。在式 IV-J 之一或多個實施例中， R^1 在每次出現時獨立地為 -H 或鹵素。在式 IV-J 之一或多個實施例中， R^1 在每次出現時獨立地為 -H

或- NR^5R^6 。在式 IV-J 之一或多個實施例中， R^1 在每次出現時獨立地為-H、- OR^5 或- NR^5R^6 。在式 IV-J 之一或多個實施例中， R^1 在每次出現時獨立地為-H、鹵素或- NR^5R^6 。在某些此類實施例中， R^5 與 R^6 均為-H。在式 IV-J 之一或多個實施例中， R^1 在每次出現時獨立地為-H、甲基、氟、氯或- NH_2 。在式 IV-J 之一或多個實施例中， R^1 在每次出現時獨立地為-H、-CN 或鹵素。

【0323】 在式 IV-J 之一或多個實施例中， R^5 及 R^6 在每次出現時獨立地為-H 或- $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基。在式 IV-J 之一或多個實施例中， R^5 及 R^6 在每次出現時獨立地為-H。在式 IV-J 之一或多個實施例中， R^5 及 R^6 在每次出現時獨立地為- $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基。

【0324】 在式 IV-J 之一或多個實施例中， R^2 為-H。在式 IV-J 之一或多個實施例中， R^2 為- $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基，其中各烷基視情況經一或多個以下基團取代：-OH、鹵素、- OR^5 或- NR^5R^6 。在某些此類實施例中， R^2 為甲基。在式 IV-J 之一或多個實施例中， R^2 為-H、-OH、- NR^5R^6 、- $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或- NH_2 ；其中各烷基視情況經一或多個以下基團取代：-OH、鹵素、- OR^5 或- NR^5R^6 。在式 IV-J 之一或多個實施例中， R^2 為-OH。在式 IV-J 之一或多個實施例中， R^2 為- NR^5R^6 。在式 IV-J 之一或多個實施例中， R^2 為- NH_2 。

【0325】 在式 IV-J 之一或多個實施例中， R^a 為-H。

【0326】 在式 IV-J 之一或多個實施例中， R^3 為視情況經取代之- $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基。在式 IV-J 之一或多個實施例中， R^3 為視情況經取代之 3 員至 12 員單環或多環雜環。在式 IV-J 之一或多個實施例中， R^3 為視情況經取代之 3 員至 12 員單環雜環。在式 IV-J 之一或多個實施例中， R^3 為視情況經取代之 5 員至 12 員多環雜環。

【0327】 在式 IV-J 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 3 員至 12 員單環雜環，其視情況經一或多個以下基團取代：- $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、- NH_2 、-OH、- $(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$ 、- $(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ 、- CF_3 、- CHF_2 或- CH_2F 。在式 IV-J 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 3 員至 12 員單環雜環，

其視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-(CH_2)_nNH_2$ 或 $-NH_2$ 。在某些此類實施例中， n 為 1。在式 IV-J 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 3 員至 12 員單環雜環，其視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、側氧基、雜芳基、雜環基、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ 。

【0328】 在式 IV-J 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 3 員至 12 員多環雜環，其視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ 。在式 IV-J 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 3 員至 12 員多環雜環，其視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-(CH_2)_nNH_2$ 或 $-NH_2$ 。在某些此類實施例中， n 為 1。在式 IV-J 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 3 員至 12 員多環雜環，其視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、側氧基、雜芳基、雜環基、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ 。

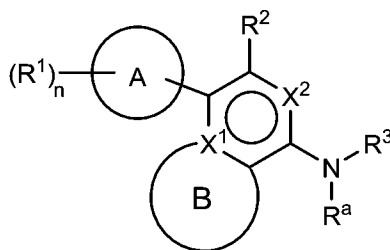
【0329】 在式 IV-J 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 5 員至 12 員螺雜環，其視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ 。在式 IV-J 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 5 員至 12 員螺雜環，其視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-(CH_2)_nNH_2$ 或 $-NH_2$ 。在某些此類實施例中， n 為 1。在式 IV-J 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 5 員至 12 員螺雜環，其視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、側氧基、雜芳基、雜環基、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ 。

【0330】 在式 IV-J 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合

形成 10 員至 12 員螺雜環，其視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ 。在式 IV-J 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 10 員至 12 員螺雜環，其視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-(CH_2)_nNH_2$ 或 $-NH_2$ 。在某些此類實施例中， n 為 1。在式 IV-J 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 10 員至 12 員螺雜環，其視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、側氧基、雜芳基、雜環基、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ 。

【0331】 在式 IV-J 之一或多個實施例中， X^1 為 N 且 X^2 為 N。在式 IV-J 之一或多個實施例中， X^1 為 C 且 X^2 為 CH。在式 IV-J 之一或多個實施例中， X^1 為 C 且 X^2 為 N。在式 IV-J 之一或多個實施例中， X^1 為 N 且 X^2 為 CH。

【0332】 在式 IV 之某些實施例中，化合物具有式 IV-K：



IV-K

及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構體及異構體。

【0333】 在式 IV-K 之一或多個實施例中，A 為單環或多環環烷基。在式 IV-K 之一或多個實施例中，A 為單環或多環雜環烷基。在式 IV-K 之一或多個實施例中，A 為單環或多環芳基。在式 IV-K 之一或多個實施例中，A 為苯基。在式 IV-K 之一或多個實施例中，A 為單環或多環雜芳基。在式 IV-K 之一或多個實施例中，A 為吡啶基。在式 IV-K 之一或多個實施例中，A 為呋唑基。在式 IV-K 之一或多個實施例中，A 為 5 員至 12 員單環或多環芳基或雜芳基。

【0334】 在式 IV-K 之一或多個實施例中， n 在每次出現時獨立地為 0、1、2 或

3。在式 IV-K 之一或多個實施例中， n 在每次出現時獨立地為 1 或 2。

【0335】 在式 IV-K 之一或多個實施例中， R^1 在每次出現時獨立地為-H、-OR⁵、鹵素、-C₁-C₆烷基、-CN 或-NR⁵R⁶。在式 IV-K 之一或多個實施例中， R^1 在每次出現時獨立地為-H、-OR⁵ 或鹵素。在式 IV-K 之一或多個實施例中， R^1 在每次出現時獨立地為-H 或-OR⁵。在式 IV-K 之一或多個實施例中， R^1 在每次出現時獨立地為-H 或鹵素。在式 IV-K 之一或多個實施例中， R^1 在每次出現時獨立地為-H 或-NR⁵R⁶。在式 IV-K 之一或多個實施例中， R^1 在每次出現時獨立地為-H、-OR⁵ 或-NR⁵R⁶。在式 IV-K 之一或多個實施例中， R^1 在每次出現時獨立地為-H、鹵素或-NR⁵R⁶。在某些此類實施例中， R^5 與 R^6 均為-H。在式 IV-K 之一或多個實施例中， R^1 在每次出現時獨立地為-H、甲基、氟、氯或-NH₂。在式 IV-K 之一或多個實施例中， R^1 在每次出現時獨立地為-H、-CN 或鹵素。

【0336】 在式 IV-K 之一或多個實施例中， R^5 及 R^6 在每次出現時獨立地為-H 或 -C₁-C₆烷基。在式 IV-K 之一或多個實施例中， R^5 及 R^6 在每次出現時獨立地為-H。在式 IV-K 之一或多個實施例中， R^5 及 R^6 在每次出現時獨立地為-C₁-C₆烷基。

【0337】 在式 IV-K 之一或多個實施例中， R^2 為-H。在式 IV-K 之一或多個實施例中， R^2 為-C₁-C₆烷基，其中各烷基視情況經一或多個以下基團取代：-OH、鹵素、-OR⁵ 或-NR⁵R⁶。在某些此類實施例中， R^2 為甲基。在式 IV-K 之一或多個實施例中， R^2 為-H、-OH、-NR⁵R⁶、-C₁-C₆烷基或-NH₂；其中各烷基視情況經一或多個以下基團取代：-OH、鹵素、-OR⁵ 或-NR⁵R⁶。在式 IV-K 之一或多個實施例中， R^2 為-OH。在式 IV-K 之一或多個實施例中， R^2 為-NR⁵R⁶。在式 IV-K 之一或多個實施例中， R^2 為-NH₂。

【0338】 在式 IV-K 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 3 員至 12 員單環雜環，其視情況經一或多個以下基團取代：-C₁-C₆烷基、-NH₂、-OH、-(CH₂)_nNH₂、-(CH₂)_nOH、-CF₃、-CHF₂ 或-CH₂F。在式 IV-K 之一或

多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 3 員至 12 員單環雜環，其視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-(CH_2)_nNH_2$ 或 $-NH_2$ 。在某些此類實施例中， n 為 1。在式 IV-K 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 3 員至 12 員單環雜環，其視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、側氧基、雜芳基、雜環基、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ 。

【0339】 在式 IV-K 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 3 員至 12 員多環雜環，其視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ 。在式 IV-K 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 3 員至 12 員多環雜環，其視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-(CH_2)_nNH_2$ 或 $-NH_2$ 。在某些此類實施例中， n 為 1。在式 IV-K 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 3 員至 12 員多環雜環，其視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、側氧基、雜芳基、雜環基、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ 。

【0340】 在式 IV-K 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 5 員至 12 員螺雜環，其視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ 。在式 IV-K 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 5 員至 12 員螺雜環，其視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-(CH_2)_nNH_2$ 或 $-NH_2$ 。在某些此類實施例中， n 為 1。在式 IV-K 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 5 員至 12 員螺雜環，其視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、側氧基、雜芳基、雜環基、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ 。

【0341】 在式 IV-K 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 10 員至 12 員螺雜環，其視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ 。在式 IV-K 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 10 員至 12 員螺雜環，其視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-(CH_2)_nNH_2$ 或 $-NH_2$ 。在某些此類實施例中， n 為 1。在式 IV-K 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 10 員至 12 員螺雜環，其視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、側氧基、雜芳基、雜環基、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ 。

【0342】 在式 IV-K 之一或多個實施例中， X^1 為 N 且 X^2 為 N。在式 IV-K 之一或多個實施例中， X^1 為 C 且 X^2 為 CH。在式 IV-K 之一或多個實施例中， X^1 為 C 且 X^2 為 N。在式 IV-K 之一或多個實施例中， X^1 為 N 且 X^2 為 CH。

【0343】 在式 IV-K 之一或多個實施例中，B，包括連接點處之原子，為視情況經取代之單環或多環 5 員至 12 員雜環。在式 IV-K 之一或多個實施例中，B，包括連接點處之原子，為視情況經取代之單環 5 至 6 員雜環。在式 IV-K 之一或多個實施例中，B，包括連接點處之原子，為視情況經取代之單環 7 員至 12 員雜環。

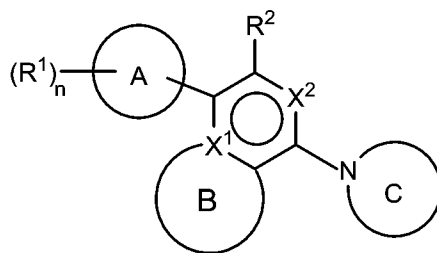
【0344】 在式 IV-K 之一或多個實施例中，B，包括連接點處之原子，為視情況經取代之多環 5 員至 12 員雜環基。在某些實施例中，雜環基環為稠合的。在式 IV-K 之一或多個實施例中，雜環基環為橋接的。

【0345】 在式 IV-K 之一或多個實施例中，B，包括連接點處之原子，為視情況經取代之單環或多環 5 員至 12 員雜芳基。在式 IV-K 之一或多個實施例中，B，包括連接點處之原子，為視情況經取代之單環 5 至 6 員雜芳基。在式 IV-K 之一或多個實施例中，B，包括連接點處之原子，為單環 7 員至 12 員雜芳基。

【0346】 在式 IV-K 之一或多個實施例中，B，包括連接點處之原子，為視情況經取代之多環 5 員至 12 員雜芳基。在式 IV-K 之一或多個實施例中，多環雜芳基為如上文所描述之多個縮合環。多個縮合環系統之環可在價數需要允許時彼此經由稠合、螺及橋接鍵而連接。

【0347】 在式 IV-K 之一或多個實施例中，B 經一或多個 $-(CH_2)_nOH$ 取代。在某些此類實施例中，n 為 1。在式 IV-K 之一或多個實施例中，B 經一或多個 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、側氧基、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ 取代。在式 IV-K 之一或多個實施例中，B 經一或多個側氧基取代。在式 IV-K 之一或多個實施例中，B 經一或多個 $-C_1-C_6$ 烷基取代。在式 IV-K 之一或多個實施例中，B 經一或多個 $-OH$ 取代。在式 IV-K 之一或多個實施例中，B 經一或多個 $-NH_2$ 取代。在式 IV-K 之一或多個實施例中，B 經一或多個 $-CF_3$ 取代。在式 IV-K 之一或多個實施例中，B 經一或多個 $-CHF_2$ 取代。在式 IV-K 之一或多個實施例中，B 經一或多個 $-CH_2F$ 取代。在式 IV-K 之一或多個實施例中，B 經一或多個 $-(CH_2)_nNH_2$ 取代。在某些此類實施例中，n 為 1。

【0348】 在式 IV 之某些實施例中，化合物具有式 IV-L：



IV-L

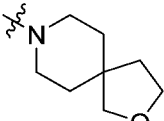
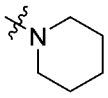
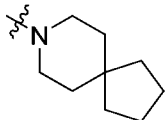
及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構體及異構體，其中：

C 與其所連接之氮原子一起形成 3 員至 12 員單環雜環、3 員至 12 員多環雜環或 5 員至 12 員螺雜環，其中該雜環或螺雜環視情況經一或多個以下基團取代：

-C₁-C₆ 烷基、-OH、-NH₂、側氧基、雜芳基、雜環基、-(CH₂)_nNH₂、-(CH₂)_nOH、-CF₃、-CHF₂ 或 -CH₂F。在式 IV-L 之一些實施例中，C 環視情況經一或多個以下基團取代：-C₁-C₆ 烷基、-NH₂、-OH、-(CH₂)_nNH₂、-(CH₂)_nOH、-CF₃、-CHF₂ 或 -CH₂F。在某些此類實施例中，n 為 1。在式 IV-L 之一些實施例中，C 環視情況經一或多個以下基團取代：-C₁-C₆ 烷基、-(CH₂)_nNH₂ 或 -NH₂。在某些此類實施例中，n 為 1。

【0349】 在式 IV-L 之某些實施例中，C 環與其所連接之氮原子一起為視情況經取代之 3 員至 12 員單環雜環。在式 IV-L 之某些實施例中，C 環與其所連接之氮原子一起為視情況經取代之 3 員至 12 員多環雜環。在式 IV-L 之某些實施例中，與其所連接之氮原子一起為視情況經取代之 5 員至 12 員螺雜環。

【0350】 在式 IV-L 之某些實施例中，C 環與其所連接之氮原子一起為視情況經

取代之 。在式 IV-L 之某些實施例中，C 環與其所連接之氮原子一起為視情況經取代之 。在式 IV-L 之某些實施例中，C 環與其所連接之氮原子一起為視情況經取代之 。

【0351】 在式 IV-L 之一或多個實施例中，A 為單環或多環環烷基。在式 IV-L 之一或多個實施例中，A 為單環或多環雜環烷基。在式 IV-L 之一或多個實施例中，A 為單環或多環芳基。在式 IV-L 之一或多個實施例中，A 為苯基。在式 IV-L 之一或多個實施例中，A 為單環或多環雜芳基。在式 IV-L 之一或多個實施例中，A 為吡啶基。在式 IV-L 之一或多個實施例中，A 為吡唑基。在式 IV-L 之一或多個實施例中，A 為 5 員至 12 員單環或多環芳基或雜芳基。

【0352】 在式 IV-L 之一或多個實施例中，n 在每次出現時獨立地為 0、1、2 或 3。在式 IV-L 之一或多個實施例中，n 在每次出現時獨立地為 1 或 2。

【0353】 在式 IV-L 之一或多個實施例中， R^1 在每次出現時獨立地為-H、-OR⁵、鹵素、-C₁-C₆ 烷基、-CN 或-NR⁵R⁶。在式 IV-L 之一或多個實施例中， R^1 在每次出現時獨立地為-H、-OR⁵ 或鹵素。在式 IV-L 之一或多個實施例中， R^1 在每次出現時獨立地為-H 或-OR⁵。在式 IV-L 之一或多個實施例中， R^1 在每次出現時獨立地為-H 或鹵素。在式 IV-L 之一或多個實施例中， R^1 在每次出現時獨立地為-H 或-NR⁵R⁶。在式 IV-L 之一或多個實施例中， R^1 在每次出現時獨立地為-H、-OR⁵ 或-NR⁵R⁶。在式 IV-L 之一或多個實施例中， R^1 在每次出現時獨立地為-H、鹵素或-NR⁵R⁶。在某些此類實施例中， R^5 與 R^6 均為-H。在式 IV-L 之一或多個實施例中， R^1 在每次出現時獨立地為-H、甲基、氟、氯或-NH₂。在式 IV-L 之一或多個實施例中， R^1 在每次出現時獨立地為-H、-CN 或鹵素。

【0354】 在式 IV-L 之一或多個實施例中， R^5 及 R^6 在每次出現時獨立地為-H 或 -C₁-C₆ 烷基。在式 IV-L 之一或多個實施例中， R^5 及 R^6 在每次出現時獨立地為-H。在式 IV-L 之一或多個實施例中， R^5 及 R^6 在每次出現時獨立地為-C₁-C₆ 烷基。

【0355】 在式 IV-L 之一或多個實施例中， R^2 為-H。在式 IV-L 之一或多個實施例中， R^2 為-C₁-C₆ 烷基，其中各烷基視情況經一或多個以下基團取代：-OH、鹵素、-OR⁵ 或-NR⁵R⁶。在某些此類實施例中， R^2 為甲基。在式 IV-K 之一或多個實施例中， R^2 為-H、-OH、-NR⁵R⁶、-C₁-C₆ 烷基或-NH₂；其中各烷基視情況經一或多個以下基團取代：-OH、鹵素、-OR⁵ 或-NR⁵R⁶。在式 IV-L 之一或多個實施例中， R^2 為-OH。在式 IV-L 之一或多個實施例中， R^2 為-NR⁵R⁶。在式 IV-L 之一或多個實施例中， R^2 為-NH₂。

【0356】 在式 IV-L 之一或多個實施例中， X^1 為 N 且 X^2 為 N。在式 IV-L 之一或多個實施例中， X^1 為 C 且 X^2 為 CH。在式 IV-L 之一或多個實施例中， X^1 為 C 且 X^2 為 N。在式 IV-L 之一或多個實施例中， X^1 為 N 且 X^2 為 CH。

【0357】 在式 IV-L 之一或多個實施例中，B，包括連接點處之原子，為視情況

經取代之單環或多環 5 員至 12 員雜環。在式 IV-L 之一或多個實施例中，B，包括連接點處之原子，為視情況經取代之單環 5 至 6 員雜環。在式 IV-L 之一或多個實施例中，B，包括連接點處之原子，為視情況經取代之單環 7 員至 12 員雜環。

【0358】 在式 IV-L 之一或多個實施例中，B，包括連接點處之原子，為視情況經取代之多環 5 員至 12 員雜環基。在某些實施例中，雜環基環為稠合的。在式 IV-L 之一或多個實施例中，雜環基環為橋接的。

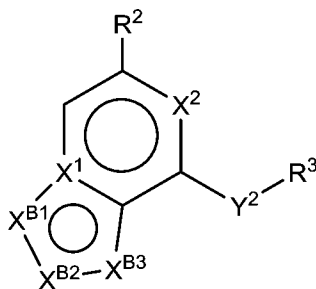
【0359】 在式 IV-L 之一或多個實施例中，B，包括連接點處之原子，為視情況經取代之單環或多環 5 員至 12 員雜芳基。在式 IV-L 之一或多個實施例中，B，包括連接點處之原子，為視情況經取代之單環 5 至 6 員雜芳基。在式 IV-L 之一或多個實施例中，B，包括連接點處之原子，為單環 7 員至 12 員雜芳基。

【0360】 在式 IV-L 之一或多個實施例中，B，包括連接點處之原子，為視情況經取代之多環 5 員至 12 員雜芳基。在式 IV-L 之一或多個實施例中，多環雜芳基為如上文所描述之多個縮合環。多個縮合環系統之環可在價數需要允許時彼此經由稠合、螺及橋接鍵而連接。

【0361】 在式 IV-L 之一或多個實施例中，B 經一或多個-(CH₂)_nOH 取代。在某些此類實施例中，n 為 1。在式 IV-L 之一或多個實施例中，B 經一或多個-C₁-C₆ 烷基、-OH、-NH₂、側氧基、-(CH₂)_nNH₂、-(CH₂)_nOH、-CF₃、-CHF₂ 或-CH₂F 取代。在式 IV-L 之一或多個實施例中，B 經一或多個側氧基取代。在式 IV-L 之一或多個實施例中，B 經一或多個-C₁-C₆ 烷基取代。在式 IV-L 之一或多個實施例中，B 經一或多個-OH 取代。在式 IV-L 之一或多個實施例中，B 經一或多個-NH₂ 取代。在式 IV-L 之一或多個實施例中，B 經一或多個-CF₃ 取代。在式 IV-L 之一或多個實施例中，B 經一或多個-CHF₂ 取代。在式 IV-L 之一或多個實施例中，B 經一或多個-CH₂F 取代。在式 IV-L 之一或多個實施例中，B 經一或多個

$-(CH_2)_nNH_2$ 取代。在某些此類實施例中， n 為 1。

【0362】 在式 IV 之某些實施例中，化合物具有式 IV-M：



IV-M

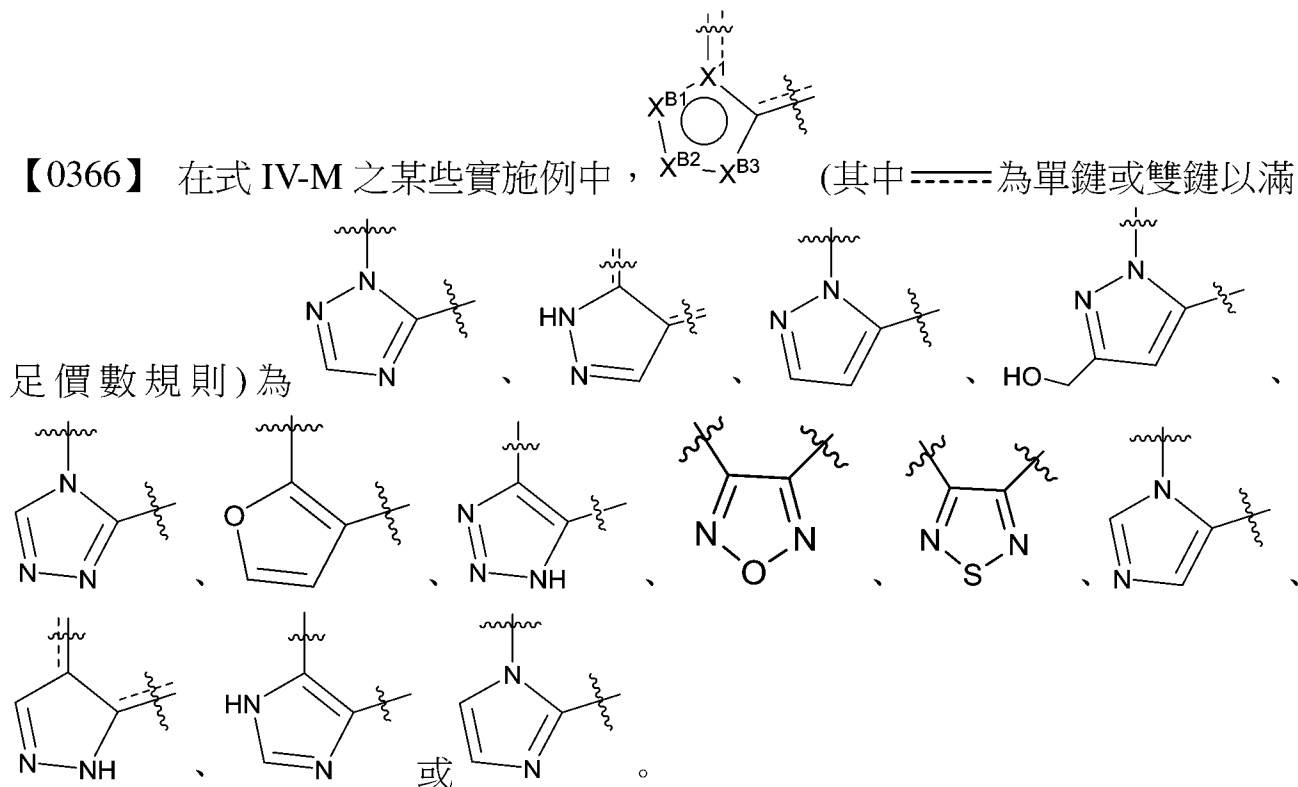
及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構體及異構體，其中 X^{B1} 為 N、 NR^9 、 CR^9 、S 或 O； X^{B2} 為 N、 NR^9 、 CR^9 、S 或 O；且 X^{B3} 為 N、 NR^9 、 CR^9 、S 或 O，其中 R^9 在每次出現時獨立地為 -H、 $-C_1-C_6$ 烷基、-OH、 $-NH_2$ 、雜芳基、雜環基、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ ，前提條件為若 X^1 為 C，則 X^{B1} 、 X^{B2} 及 X^{B3} 中之至少一者不為 CR^9 ，或前提條件為若 X^{B1} 、 X^{B2} 及 X^{B3} 中之每一者為 CR^9 ，則 X^1 必須為 N。

【0363】 在式 IV-M 之某些實施例中， X^{B1} 為 N 或 NR^9 。在式 IV-M 之某些實施例中， X^{B1} 為 CR^9 。在式 IV-M 之某些實施例中， X^{B1} 為 S。在式 IV-M 之某些實施例中， X^{B1} 為 O。在式 IV-M 之某些實施例中， X^{B2} 為 N 或 NR^9 。在式 IV-M 之某些實施例中， X^{B2} 為 CR^9 。在式 IV-M 之某些實施例中， X^{B2} 為 S。在式 IV-M 之某些實施例中， X^{B2} 為 O。在式 IV-M 之某些實施例中， X^{B3} 為 N 或 NR^9 。在式 IV-M 之某些實施例中， X^{B3} 為 CR^9 。在式 IV-M 之某些實施例中， X^{B3} 為 S。在式 IV-M 之某些實施例中， X^{B3} 為 O。

【0364】 在式 IV-M 之某些實施例中， X^{B1} 為 N、 NR^9 或 CR^9 ； X^{B2} 為 N、 NR^9 或 CR^9 ；且 X^{B3} 為 N、 NR^9 或 CR^9 。在式 IV-M 之某些實施例中， X^{B1} 為 N 或 NR^9 。在式 IV-M 之某些實施例中， X^{B1} 為 CR^9 。在式 IV-M 之某些實施例中， X^{B2} 為 N 或 NR^9 。在式 IV-M 之某些實施例中， X^{B2} 為 CR^9 。在式 IV-M 之某些實施例中，

X^{B3} 為 N 或 NR^9 。在式 IV-M 之某些實施例中， X^{B3} 為 CR^9 。

【0365】 在式 IV-M 之一些實施例中， R^9 為 $-(CH_2)_nOH$ 且 n 為 1。在式 IV-M 之一些實施例中， R^9 為 H。



【0367】 在式 IV-M 化合物之一或多個實施例中， Y^2 為 $-(CR^a)_m-$ 。在式 IV-M 化合物之一或多個實施例中， Y^2 為 $-NR^a-$ 。

【0368】 在式 IV-M 之一或多個實施例中， R^2 為-H。在式 IV-M 之一或多個實施例中， R^2 為 $-C_1-C_6$ 烷基，其中各烷基視情況經一或多個以下基團取代： $-OH$ 、鹵素、 $-OR^5$ 或 $-NR^5R^6$ 。在某些此類實施例中， R^2 為甲基。在式 IV-M 之一或多個實施例中， R^2 為-H、 $-OH$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-C_1-C_6$ 烷基或 $-NH_2$ ；其中各烷基視情況經一或多個以下基團取代： $-OH$ 、鹵素、 $-OR^5$ 或 $-NR^5R^6$ 。在式 IV-M 之一或多個實施例中， R^2 為 $-OH$ 。在式 IV-M 之一或多個實施例中， R^2 為 $-NR^5R^6$ 。在式 IV-M 之一或多個實施例中， R^2 為 $-NH_2$ 。

【0369】 在式 IV-M 之一或多個實施例中， R^a 為-H。

【0370】 在式 IV-M 之一或多個實施例中， R^3 為視情況經取代之 $-C_1-C_6$ 烷基。

在式 IV-M 之一或多個實施例中， R^3 為視情況經取代之 3 員至 12 員單環或多環雜環。在式 IV-M 之一或多個實施例中， R^3 為視情況經取代之 3 員至 12 員單環雜環。在式 IV-M 之一或多個實施例中， R^3 為視情況經取代之 5 員至 12 員多環雜環。

【0371】 在式 IV-M 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 3 員至 12 員單環雜環，其視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ 。在式 IV-M 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 3 員至 12 員單環雜環，其視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-(CH_2)_nNH_2$ 或 $-NH_2$ 。在某些此類實施例中， n 為 1。在式 IV-M 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 3 員至 12 員單環雜環，其視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、側氧基、雜芳基、雜環基、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ 。

【0372】 在式 IV-M 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 3 員至 12 員多環雜環，其視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ 。在式 IV-M 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 3 員至 12 員多環雜環，其視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-(CH_2)_nNH_2$ 或 $-NH_2$ 。在某些此類實施例中， n 為 1。在式 IV-M 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 3 員至 12 員多環雜環，其視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、側氧基、雜芳基、雜環基、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ 。

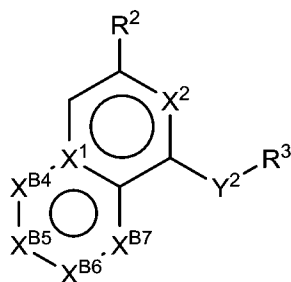
【0373】 在式 IV-M 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 5 員至 12 員螺雜環，其視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-NH_2$ 、

-OH、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 或 $-\text{CH}_2\text{F}$ 。在式 IV-M 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 5 員至 12 員螺雜環，其視情況經一或多個以下基團取代： $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$ 或 $-\text{NH}_2$ 。在某些此類實施例中， n 為 1。在式 IV-M 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 5 員至 12 員螺雜環，其視情況經一或多個以下基團取代： $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、側氧基、雜芳基、雜環基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 或 $-\text{CH}_2\text{F}$ 。

【0374】 在式 IV-M 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 10 員至 12 員螺雜環，其視情況經一或多個以下基團取代： $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 或 $-\text{CH}_2\text{F}$ 。在式 IV-M 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 10 員至 12 員螺雜環，其視情況經一或多個以下基團取代： $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$ 或 $-\text{NH}_2$ 。在某些此類實施例中， n 為 1。在式 IV-M 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 10 員至 12 員螺雜環，其視情況經一或多個以下基團取代： $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、側氧基、雜芳基、雜環基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 或 $-\text{CH}_2\text{F}$ 。

【0375】 在式 IV-M 之一或多個實施例中， X^1 為 N 且 X^2 為 N。在式 IV-M 之一或多個實施例中， X^1 為 C 且 X^2 為 CH。在式 IV-M 之一或多個實施例中， X^1 為 C 且 X^2 為 N。在式 IV-M 之一或多個實施例中， X^1 為 N 且 X^2 為 CH。

【0376】 在式 IV 之某些實施例中，化合物具有式 IV-N：



IV-N

及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構體及異構體，其中 X^{B4} 為 N 或 CR^9 ； X^{B5} 為 N 或 CR^9 ； X^{B6} 為 N 或 CR^9 ；且 X^{B7} 為 N 或 CR^9 ，其中 R^9 在每次出現時獨立地為 -H、-C₁-C₆ 烷基、-OH、-NH₂、雜芳基、雜環基、-(CH₂)_nNH₂、-(CH₂)_nOH、-CF₃、-CHF₂ 或 -CH₂F，前提條件為若 X^1 為 C，則 X^{B4} 、 X^{B5} 、 X^{B6} 及 X^{B7} 中之至少一者不為 CR^9 ，或前提條件為若 X^{B4} 、 X^{B5} 、 X^{B6} 及 X^{B7} 中之每一者為 CR^9 ，則 X^1 必須為 N。

【0377】 在式 IV-N 之某些實施例中， X^{B4} 為 N。在式 IV-N 之某些實施例中， X^{B4} 為 CR^9 。在式 IV-N 之某些實施例中， X^{B5} 為 N。在式 IV-N 之某些實施例中， X^{B5} 為 CR^9 。在式 IV-N 之某些實施例中， X^{B6} 為 N。在式 IV-N 之某些實施例中， X^{B6} 為 CR^9 。在式 IV-N 之某些實施例中， X^{B7} 為 N。在式 IV-N 之某些實施例中， X^{B7} 為 CR^9 。在式 IV-N 之某些實施例中， X^{B4} 為 N， X^{B5} 為 CR^9 ， X^{B6} 為 N，且 X^{B7} 為 CR^9 。在某些此類實施例中， R^9 在每次出現時獨立地為 -H。

【0378】 在式 IV-N 之一些實施例中， R^9 為 -(CH₂)_nOH 且 n 為 1。在式 IV-N 之一些實施例中， R^9 為 H。

【0379】 在式 IV-N 化合物之一或多個實施例中， Y^2 為 -(CR^a)_m-。在式 IV-N 化合物之一或多個實施例中， Y^2 為 -NR^a-。

【0380】 在式 IV-N 之一或多個實施例中， R^2 為 -H。在式 IV-N 之一或多個實施例中， R^2 為 -C₁-C₆ 烷基，其中各烷基視情況經一或多個以下基團取代：-OH、鹵素、-OR⁵ 或 -NR⁵R⁶。在某些此類實施例中， R^2 為甲基。在式 IV-N 之一或多個實

施例中， R^2 為-H、-OH、-NR⁵R⁶、-C₁-C₆ 烷基或-NH₂；其中各烷基視情況經一或多個以下基團取代：-OH、鹵素、-OR⁵或-NR⁵R⁶。在式 IV-N 之一或多個實施例中， R^2 為-OH。在式 IV-N 之一或多個實施例中， R^2 為-NR⁵R⁶。在式 IV-N 之一或多個實施例中， R^2 為-NH₂。

【0381】 在式 IV-N 之一或多個實施例中， R^a 為-H。

【0382】 在式 IV-N 之一或多個實施例中， R^3 為視情況經取代之-C₁-C₆ 烷基。在式 IV-N 之一或多個實施例中， R^3 為視情況經取代之 3 員至 12 員單環或多環雜環。在式 IV-N 之一或多個實施例中， R^3 為視情況經取代之 3 員至 12 員單環雜環。在式 IV-N 之一或多個實施例中， R^3 為視情況經取代之 5 員至 12 員多環雜環。

【0383】 在式 IV-N 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 3 員至 12 員單環雜環，其視情況經一或多個以下基團取代：-C₁-C₆ 烷基、-NH₂、-OH、-(CH₂)_nNH₂、-(CH₂)_nOH、-CF₃、-CHF₂或-CH₂F。在式 IV-N 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 3 員至 12 員單環雜環，其視情況經一或多個以下基團取代：-C₁-C₆ 烷基、-(CH₂)_nNH₂或-NH₂。在某些此類實施例中，n 為 1。在式 IV-N 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 3 員至 12 員單環雜環，其視情況經一或多個以下基團取代：-C₁-C₆ 烷基、-OH、-NH₂、側氧基、雜芳基、雜環基、-(CH₂)_nNH₂、-(CH₂)_nOH、-CF₃、-CHF₂或-CH₂F。

【0384】 在式 IV-N 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 3 員至 12 員多環雜環，其視情況經一或多個以下基團取代：-C₁-C₆ 烷基、-NH₂、-OH、-(CH₂)_nNH₂、-(CH₂)_nOH、-CF₃、-CHF₂或-CH₂F。在式 IV-N 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 3 員至 12 員多環雜環，其視情況經一或多個以下基團取代：-C₁-C₆ 烷基、-(CH₂)_nNH₂或-NH₂。在某些此

類實施例中， n 為 1。在式 IV-N 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 3 員至 12 員多環雜環，其視情況經一或多個以下基團取代：
 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、側氧基、雜芳基、雜環基、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ 。

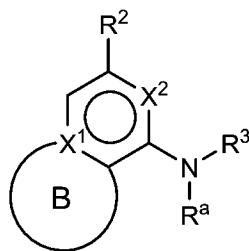
【0385】 在式 IV-N 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 5 員至 12 員螺雜環，其視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ 。在式 IV-N 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 5 員至 12 員螺雜環，其視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-(CH_2)_nNH_2$ 或 $-NH_2$ 。在某些此類實施例中， n 為 1。在式 IV-N 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 5 員至 12 員螺雜環，其視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、側氧基、雜芳基、雜環基、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ 。

【0386】 在式 IV-N 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 10 員至 12 員螺雜環，其視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ 。在式 IV-N 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 10 員至 12 員螺雜環，其視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-(CH_2)_nNH_2$ 或 $-NH_2$ 。在某些此類實施例中， n 為 1。在式 IV-N 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 10 員至 12 員螺雜環，其視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、側氧基、雜芳基、雜環基、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ 。

【0387】 在式 IV-N 之一或多個實施例中， X^1 為 N 且 X^2 為 N。在式 IV-N 之一或多個實施例中， X^1 為 C 且 X^2 為 CH。在式 IV-N 之一或多個實施例中， X^1 為

C 且 X^2 為 N。在式 IV-N 之一或多個實施例中， X^1 為 N 且 X^2 為 CH。

【0388】 在式 IV 之某些實施例中，化合物具有式 IV-O：



IV-O

及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構體及異構體。

【0389】 在式 IV-O 之一或多個實施例中， R^2 為-H。在式 IV-O 之一或多個實施例中， R^2 為-C₁-C₆ 烷基，其中各烷基視情況經一或多個以下基團取代：-OH、鹵素、-OR⁵ 或-NR⁵R⁶。在某些此類實施例中， R^2 為甲基。在式 IV-O 之一或多個實施例中， R^2 為-H、-OH、-NR⁵R⁶、-C₁-C₆ 烷基或-NH₂；其中各烷基視情況經一或多個以下基團取代：-OH、鹵素、-OR⁵ 或-NR⁵R⁶。在式 IV-O 之一或多個實施例中， R^2 為-OH。在式 IV-O 之一或多個實施例中， R^2 為-NR⁵R⁶。在式 IV-O 之一或多個實施例中， R^2 為-NH₂。

【0390】 在式 IV-O 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 3 員至 12 員單環雜環，其視情況經一或多個以下基團取代：-C₁-C₆ 烷基、-NH₂、-OH、-(CH₂)_nNH₂、-(CH₂)_nOH、-CF₃、-CHF₂ 或-CH₂F。在式 IV-O 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 3 員至 12 員單環雜環，其視情況經一或多個以下基團取代：-C₁-C₆ 烷基、-(CH₂)_nNH₂ 或-NH₂。在某些此類實施例中，n 為 1。在式 IV-O 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 3 員至 12 員單環雜環，其視情況經一或多個以下基團取代：-C₁-C₆ 烷基、-OH、-NH₂、側氧基、雜芳基、雜環基、-(CH₂)_nNH₂、-(CH₂)_nOH、-CF₃、-CHF₂ 或-CH₂F。

【0391】 在式 IV-O 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合

形成 3 員至 12 員多環雜環，其視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ 。在式 IV-O 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 3 員至 12 員多環雜環，其視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-(CH_2)_nNH_2$ 或 $-NH_2$ 。在某些此類實施例中， n 為 1。在式 IV-O 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 3 員至 12 員多環雜環，其視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、側氧基、雜芳基、雜環基、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ 。

【0392】 在式 IV-O 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 5 員至 12 員螺雜環，其視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ 。在式 IV-O 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 5 員至 12 員螺雜環，其視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-(CH_2)_nNH_2$ 或 $-NH_2$ 。在某些此類實施例中， n 為 1。在式 IV-O 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 5 員至 12 員螺雜環，其視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、側氧基、雜芳基、雜環基、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ 。

【0393】 在式 IV-O 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 10 員至 12 員螺雜環，其視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ 。在式 IV-O 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 10 員至 12 員螺雜環，其視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-(CH_2)_nNH_2$ 或 $-NH_2$ 。在某些此類實施例中， n 為 1。在式 IV-O 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 10 員至 12 員螺雜環，其視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、

-OH、-NH₂、側氧基、雜芳基、雜環基、-(CH₂)_nNH₂、-(CH₂)_nOH、-CF₃、-CHF₂ 或-CH₂F。

【0394】 在式 IV-O 之一或多個實施例中，X¹ 為 N 且 X² 為 N。在式 IV-O 之一或多個實施例中，X¹ 為 C 且 X² 為 CH。在式 IV-O 之一或多個實施例中，X¹ 為 C 且 X² 為 N。在式 IV-O 之一或多個實施例中，X¹ 為 N 且 X² 為 CH。

【0395】 在式 IV-O 之一或多個實施例中，B，包括連接點處之原子，為視情況經取代之單環或多環 5 員至 12 員雜環。在式 IV-O 之一或多個實施例中，B，包括連接點處之原子，為視情況經取代之單環 5 至 6 員雜環。在式 IV-O 之一或多個實施例中，B，包括連接點處之原子，為視情況經取代之單環 7 員至 12 員雜環。

【0396】 在式 IV-O 之一或多個實施例中，B，包括連接點處之原子，為視情況經取代之多環 5 員至 12 員雜環基。在某些實施例中，雜環基環為稠合的。在式 IV-O 之一或多個實施例中，雜環基環為橋接的。

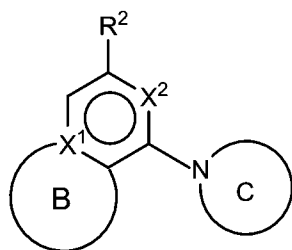
【0397】 在式 IV-O 之一或多個實施例中，B，包括連接點處之原子，為視情況經取代之單環或多環 5 員至 12 員雜芳基。在式 IV-O 之一或多個實施例中，B，包括連接點處之原子，為視情況經取代之單環 5 至 6 員雜芳基。在式 IV-O 之一或多個實施例中，B，包括連接點處之原子，為單環 7 員至 12 員雜芳基。

【0398】 在式 IV-O 之一或多個實施例中，B，包括連接點處之原子，為視情況經取代之多環 5 員至 12 員雜芳基。在式 IV-O 之一或多個實施例中，多環雜芳基為如上文所描述之多個縮合環。多個縮合環系統之環可在價數需要允許時彼此經由稠合、螺及橋接鍵而連接。

【0399】 在式 IV-O 之一或多個實施例中，B 經一或多個-(CH₂)_nOH 取代。在某些此類實施例中，n 為 1。在式 IV-O 之一或多個實施例中，B 經一或多個-C₁-C₆ 烷基、-OH、-NH₂、側氧基、-(CH₂)_nNH₂、-(CH₂)_nOH、-CF₃、-CHF₂ 或-CH₂F 取

代。在式 IV-O 之一或多個實施例中，B 經一或多個側氧基取代。在式 IV-O 之一或多個實施例中，B 經一或多個-C₁-C₆烷基取代。在式 IV-O 之一或多個實施例中，B 經一或多個-OH 取代。在式 IV-O 之一或多個實施例中，B 經一或多個-NH₂取代。在式 IV-O 之一或多個實施例中，B 經一或多個-CF₃取代。在式 IV-O 之一或多個實施例中，B 經一或多個-CHF₂取代。在式 IV-O 之一或多個實施例中，B 經一或多個-CH₂F 取代。在式 IV-O 之一或多個實施例中，B 經一或多個-(CH₂)_nNH₂取代。在某些此類實施例中，n 為 1。

【0400】 在式 IV 之某些實施例中，化合物具有式 IV-P：



IV-P

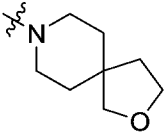
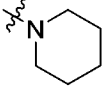
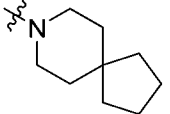
及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構體及異構體，其中：

C 與其所連接之氮原子一起形成 3 員至 12 員單環雜環、3 員至 12 員多環雜環或 5 員至 12 員螺雜環，其中該雜環或螺雜環視情況經一或多個以下基團取代：-C₁-C₆烷基、-OH、-NH₂、側氧基、雜芳基、雜環基、-(CH₂)_nNH₂、-(CH₂)_nOH、-CF₃、-CHF₂或-CH₂F。在式 IV-P 之一些實施例中，C 環視情況經一或多個以下基團取代：-C₁-C₆烷基、-NH₂、-OH、-(CH₂)_nNH₂、-(CH₂)_nOH、-CF₃、-CHF₂或-CH₂F。在某些此類實施例中，n 為 1。在式 IV-P 之一些實施例中，C 環視情況經一或多個以下基團取代：-C₁-C₆烷基、-(CH₂)_nNH₂或-NH₂。在某些此類實施例中，n 為 1。

【0401】 在式 IV-P 之某些實施例中，C 環與其所連接之氮原子一起為視情況經

取代之 3 員至 12 員單環雜環。在式 IV-P 之某些實施例中，C 環與其所連接之氮原子一起為視情況經取代之 3 員至 12 員多環雜環。在式 IV-P 之某些實施例中，與其所連接之氮原子一起為視情況經取代之 5 員至 12 員螺雜環。

【0402】 在式 IV-P 之某些實施例中，C 環與其所連接之氮原子一起為視情況經

取代之 。在式 IV-P 之某些實施例中，C 環與其所連接之氮原子一起為視情況經取代之 。在式 IV-P 之某些實施例中，C 環與其所連接之氮原子一起為視情況經取代之 。

【0403】 在式 IV-P 之一或多個實施例中， R^2 為-H。在式 IV-P 之一或多個實施例中， R^2 為-C₁-C₆ 烷基，其中各烷基視情況經一或多個以下基團取代：-OH、鹵素、-OR⁵ 或-NR⁵R⁶。在某些此類實施例中， R^2 為甲基。在式 IV-P 之一或多個實施例中， R^2 為-H、-OH、-NR⁵R⁶、-C₁-C₆ 烷基或-NH₂；其中各烷基視情況經一或多個以下基團取代：-OH、鹵素、-OR⁵ 或-NR⁵R⁶。在式 IV-P 之一或多個實施例中， R^2 為-OH。在式 IV-P 之一或多個實施例中， R^2 為-NR⁵R⁶。在式 IV-P 之一或多個實施例中， R^2 為-NH₂。

【0404】 在式 IV-P 之一或多個實施例中，X¹ 為 N 且 X² 為 N。在式 IV-P 之一或多個實施例中，X¹ 為 C 且 X² 為 CH。在式 IV-P 之一或多個實施例中，X¹ 為 C 且 X² 為 N。在式 IV-P 之一或多個實施例中，X¹ 為 N 且 X² 為 CH。

【0405】 在式 IV-P 之一或多個實施例中，B，包括連接點處之原子，為視情況經取代之單環或多環 5 員至 12 員雜環。在式 IV-P 之一或多個實施例中，B，包括連接點處之原子，為視情況經取代之單環 5 至 6 員雜環。在式 IV-P 之一或多個實施例中，B，包括連接點處之原子，為視情況經取代之單環 7 員至 12 員雜環。

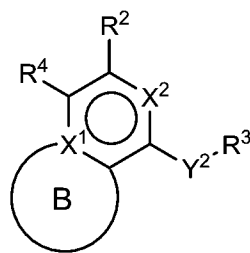
【0406】 在式 IV-P 之一或多個實施例中，B，包括連接點處之原子，為視情況經取代之多環 5 員至 12 員雜環基。在某些實施例中，雜環基環為稠合的。在式 IV-P 之一或多個實施例中，雜環基環為橋接的。

【0407】 在式 IV-P 之一或多個實施例中，B，包括連接點處之原子，為視情況經取代之單環或多環 5 員至 12 員雜芳基。在式 IV-P 之一或多個實施例中，B，包括連接點處之原子，為視情況經取代之單環 5 至 6 員雜芳基。在式 IV-P 之一或多個實施例中，B，包括連接點處之原子，為單環 7 員至 12 員雜芳基。

【0408】 在式 IV-P 之一或多個實施例中，B，包括連接點處之原子，為視情況經取代之多環 5 員至 12 員雜芳基。在式 IV-P 之一或多個實施例中，多環雜芳基為如上文所描述之多個縮合環。多個縮合環系統之環可在價數需要允許時彼此經由稠合、螺及橋接鍵而連接。

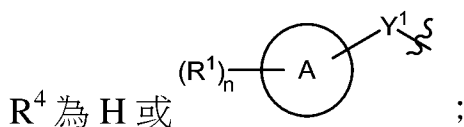
【0409】 在式 IV-P 之一或多個實施例中，B 經一或多個 $-(CH_2)_nOH$ 取代。在某些此類實施例中，n 為 1。在式 IV-P 之一或多個實施例中，B 經一或多個 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、側氧基、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ 取代。在式 IV-P 之一或多個實施例中，B 經一或多個側氧基取代。在式 IV-P 之一或多個實施例中，B 經一或多個 $-C_1-C_6$ 烷基取代。在式 IV-P 之一或多個實施例中，B 經一或多個 $-OH$ 取代。在式 IV-P 之一或多個實施例中，B 經一或多個 $-NH_2$ 取代。在式 IV-P 之一或多個實施例中，B 經一或多個 $-CF_3$ 取代。在式 IV-P 之一或多個實施例中，B 經一或多個 $-CHF_2$ 取代。在式 IV-P 之一或多個實施例中，B 經一或多個 $-CH_2F$ 取代。在式 IV-P 之一或多個實施例中，B 經一或多個 $-(CH_2)_nNH_2$ 取代。在某些此類實施例中，n 為 1。

【0410】 在式 IV 之某些實施例中，化合物具有式 IV-Q：



IV-Q

及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構體或異構體，
其中：



A 為 5 員至 12 員單環或多環芳基或雜芳基，前提條件為該雜芳基不為 或 ;

R^1 在每次出現時獨立地為 -H、-OR⁵、鹵素、-C₁-C₆ 烷基、-CN 或 -NR⁵R⁶；

Y^1 為 -S- 或直接鍵；

X^1 為 N 或 C；

X^2 為 N 或 CH；

B，包括連接點處之原子，為單環或多環 5 員至 12 員雜環或單環或多環 5 員至 12 員雜芳基，其中各雜環或雜芳基視情況經一或多個以下基團取代：-C₁-C₆ 烷基、-OH、-NH₂、側氧基、-(CH₂)_nNH₂、-(CH₂)_nOH、-CF₃、-CHF₂ 或 -CH₂F；

R^2 為 -H、-OH、-NR⁵R⁶、-C₁-C₆ 烷基或 -NH₂；其中各烷基視情況經一或多個以下基團取代：-OH、鹵素、-OR⁵ 或 -NR⁵R⁶；

Y^2 為 -NR^a-，其中 Y^2 左側之鍵如所繪製結合於環，而該 Y^2 部分右側之鍵如所繪製結合於 R³；

R³ 與 R^a 組合形成 3 員至 12 員單環或多環雜環或 5 員至 12 員螺雜環，其中各雜環或螺雜環視情況經一或多個以下基團取代：-C₁-C₆ 烷基、-OH、-NH₂、

$-(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 或 $-\text{CH}_2\text{F}$ ，前提條件為藉由 R^3 及 R^a 之組合形成之該雜環不為視情況經取代之哌嗪基；

R^5 及 R^6 在每次出現時獨立地為 $-\text{H}$ 或 $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基；

m 在每次出現時獨立地為 1、2、3、4、5 或 6；並且

n 在每次出現時獨立地為 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10。

【0411】 在式 IV-Q 之一或多個實施例中， Y^1 為 $-\text{S}-$ 。在式 IV-Q 之一或多個實施例中， Y^1 為直接鍵。

【0412】 在式 IV-Q 之一或多個實施例中， A 為單環或多環芳基。在式 IV-Q 之一或多個實施例中， A 為苯基。在式 IV-Q 之一或多個實施例中， A 為單環或多環雜芳基。在式 IV-Q 之一或多個實施例中， A 為吡啶基。在式 IV-Q 之一或多個實施例中， A 為吡啶基。

【0413】 在式 IV-Q 之一或多個實施例中， n 在每次出現時獨立地為 0、1、2 或 3。在式 IV-Q 之一或多個實施例中， n 在每次出現時獨立地為 1 或 2。

【0414】 在式 IV-Q 之一或多個實施例中， R^1 在每次出現時獨立地為 $-\text{H}$ 、 $-\text{OR}^5$ 或鹵素。在式 IV-Q 之一或多個實施例中， R^1 在每次出現時獨立地為 $-\text{H}$ 或 $-\text{OR}^5$ 。在式 IV-Q 之一或多個實施例中， R^1 在每次出現時獨立地為 $-\text{H}$ 或鹵素。在式 IV-Q 之一或多個實施例中， R^1 在每次出現時獨立地為 $-\text{H}$ 或 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 。在式 IV-Q 之一或多個實施例中， R^1 在每次出現時獨立地為 $-\text{H}$ 、 $-\text{OR}^5$ 或 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 。在式 IV-Q 之一或多個實施例中， R^1 在每次出現時獨立地為 $-\text{H}$ 、鹵素或 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 。在某些此類實施例中， R^5 與 R^6 均為 $-\text{H}$ 。在式 IV-Q 之一或多個實施例中， R^1 在每次出現時獨立地為 $-\text{H}$ 、甲基、氟、氯或 $-\text{NH}_2$ 。在式 IV-Q 之一或多個實施例中， R^1 在每次出現時獨立地為 $-\text{H}$ 、 $-\text{CN}$ 或鹵素。

【0415】 在式 IV-Q 之一或多個實施例中， R^5 及 R^6 在每次出現時獨立地為 $-\text{H}$ 。在式 IV-Q 之一或多個實施例中， R^5 及 R^6 在每次出現時獨立地為 $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基。

【0416】 在式 IV-Q 之一或多個實施例中， R^2 為-H。在式 IV-Q 之一或多個實施例中， R^2 為- C_1 - C_6 烷基，其中各烷基視情況經一或多個以下基團取代：-OH、鹵素、-OR⁵ 或-NR⁵R⁶。在某些此類實施例中， R^2 為甲基。在式 IV-Q 之一或多個實施例中， R^2 為-OH。在式 IV-Q 之一或多個實施例中， R^2 為-NR⁵R⁶。在式 IV-Q 之一或多個實施例中， R^2 為-NH₂。

【0417】 在式 IV-Q 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 3 員至 12 員單環雜環，其視情況經一或多個以下基團取代：- C_1 - C_6 烷基、-NH₂、-OH、-(CH₂)_nNH₂、-(CH₂)_nOH、-CF₃、-CHF₂ 或-CH₂F。在式 IV-Q 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 3 員至 12 員單環雜環，其視情況經一或多個以下基團取代：- C_1 - C_6 烷基、-(CH₂)_nNH₂ 或-NH₂。在某些此類實施例中，n 為 1。

【0418】 在式 IV-Q 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 3 員至 12 員多環雜環，其視情況經一或多個以下基團取代：- C_1 - C_6 烷基、-NH₂、-OH、-(CH₂)_nNH₂、-(CH₂)_nOH、-CF₃、-CHF₂ 或-CH₂F。在式 IV-Q 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 3 員至 12 員多環雜環，其視情況經一或多個以下基團取代：- C_1 - C_6 烷基、-(CH₂)_nNH₂ 或-NH₂。在某些此類實施例中，n 為 1。

【0419】 在式 IV-Q 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 5 員至 12 員螺雜環，其視情況經一或多個以下基團取代：- C_1 - C_6 烷基、-NH₂、-OH、-(CH₂)_nNH₂、-(CH₂)_nOH、-CF₃、-CHF₂ 或-CH₂F。在式 IV-Q 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 5 員至 12 員螺雜環，其視情況經一或多個以下基團取代：- C_1 - C_6 烷基、-(CH₂)_nNH₂ 或-NH₂。在某些此類實施例中，n 為 1。

【0420】 在式 IV-Q 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合

形成 10 員至 12 員螺雜環，其視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ 。在式 IV-Q 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 10 員至 12 員螺雜環，其視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-(CH_2)_nNH_2$ 或 $-NH_2$ 。在某些此類實施例中， n 為 1。

【0421】 在式 IV-Q 之一或多個實施例中， X^1 為 N 且 X^2 為 N。在式 IV-Q 之一或多個實施例中， X^1 為 C 且 X^2 為 CH。在式 IV-Q 之一或多個實施例中， X^1 為 C 且 X^2 為 N。在式 IV-Q 之一或多個實施例中， X^1 為 N 且 X^2 為 CH。

【0422】 在式 IV-Q 之一或多個實施例中，B，包括連接點處之原子，為視情況經取代之單環或多環 5 員至 12 員雜環。在式 IV-Q 之一或多個實施例中，B，包括連接點處之原子，為視情況經取代之單環 5 至 6 員雜環。在式 IV-Q 之一或多個實施例中，B，包括連接點處之原子，為視情況經取代之單環 7 員至 12 員雜環。

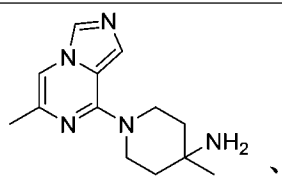
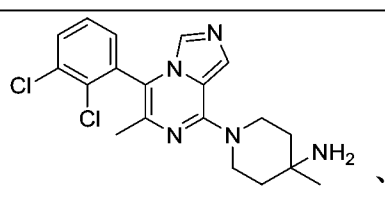
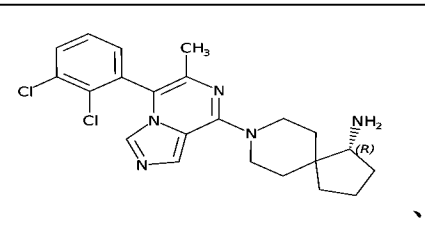
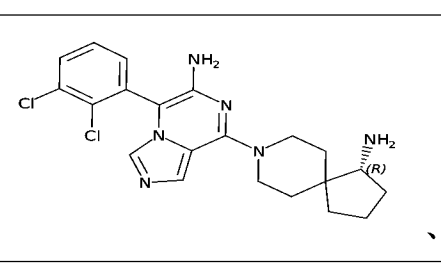
【0423】 在式 IV-Q 之一或多個實施例中，B，包括連接點處之原子，為視情況經取代之多環 5 員至 12 員雜環基。在某些實施例中，雜環基環為稠合的。在式 IV-Q 之一或多個實施例中，雜環基環為橋接的。

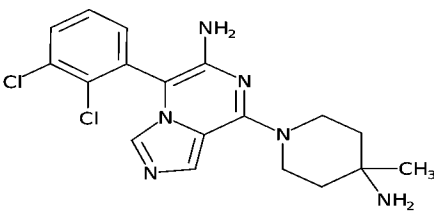
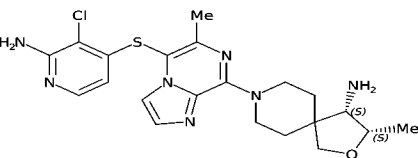
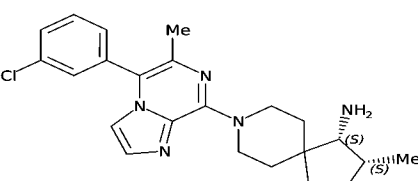
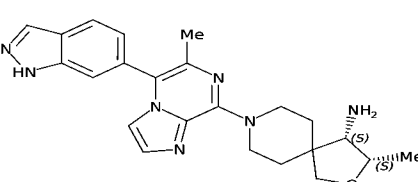
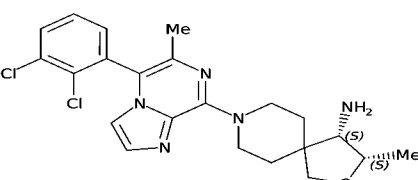
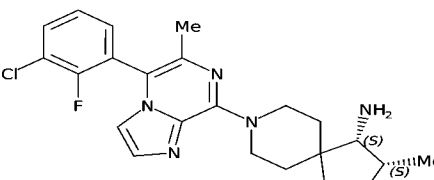
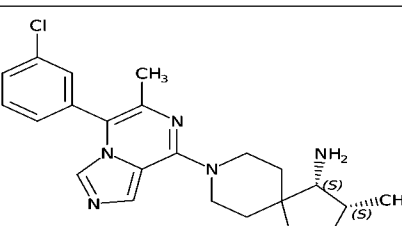
【0424】 在式 IV-Q 之一或多個實施例中，B，包括連接點處之原子，為視情況經取代之單環或多環 5 員至 12 員雜芳基。在式 IV-Q 之一或多個實施例中，B，包括連接點處之原子，為視情況經取代之單環 5 至 6 員雜芳基。在式 IV-Q 之一或多個實施例中，B，包括連接點處之原子，為單環 7 員至 12 員雜芳基。

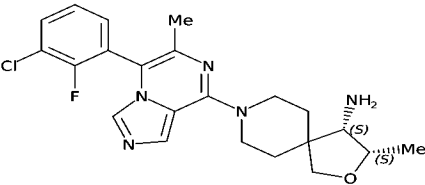
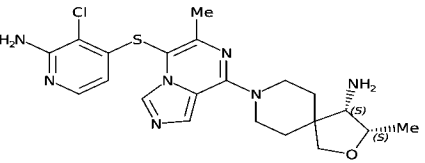
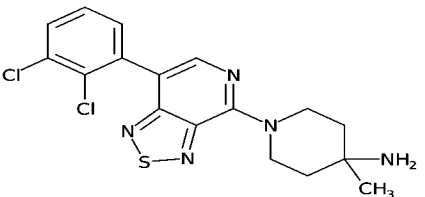
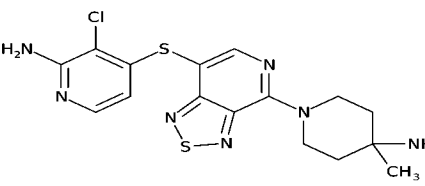
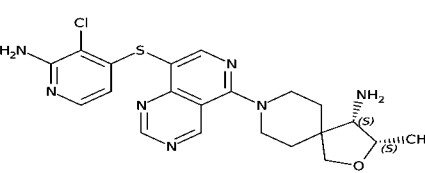
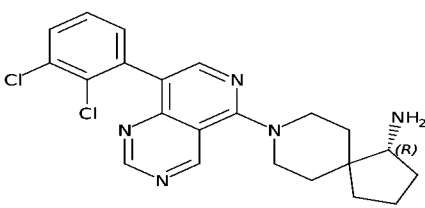
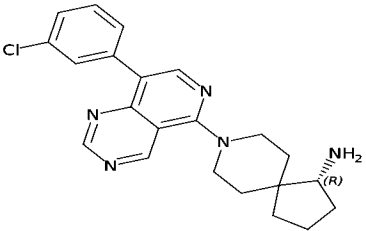
【0425】 在式 IV-Q 之一或多個實施例中，B，包括連接點處之原子，為視情況經取代之多環 5 員至 12 員雜芳基。在式 IV-Q 之一或多個實施例中，多環雜芳基為如上文所描述之多個縮合環。多個縮合環系統之環可在價數需要允許時彼此經由稠合、螺及橋接鍵而連接。

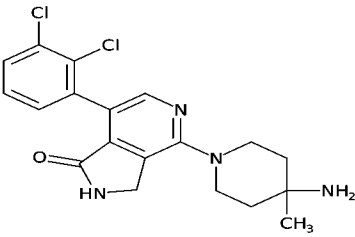
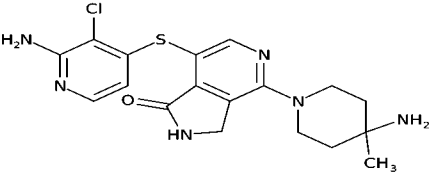
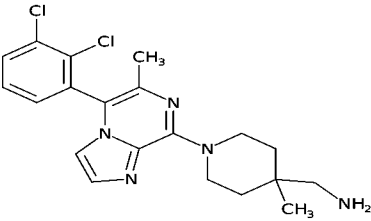
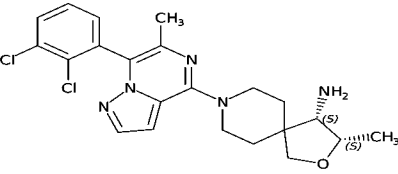
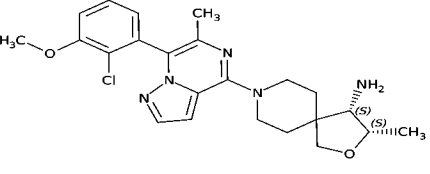
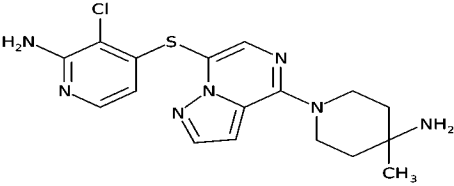
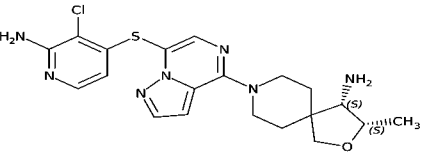
【0426】 在式 IV-Q 之一或多個實施例中，B 經一或多個-(CH₂)_nOH 取代。在某些此類實施例中，n 為 1。在式 IV-Q 之一或多個實施例中，B 經一或多個側氧基取代。在式 IV-Q 之一或多個實施例中，B 經一或多個-C₁-C₆ 烷基取代。在式 IV-Q 之一或多個實施例中，B 經一或多個-OH 取代。在式 IV-Q 之一或多個實施例中，B 經一或多個-NH₂ 取代。在式 IV-Q 之一或多個實施例中，B 經一或多個-CF₃ 取代。在式 IV-Q 之一或多個實施例中，B 經一或多個-CHF₂ 取代。在式 IV-Q 之一或多個實施例中，B 經一或多個-CH₂F 取代。在式 IV-Q 之一或多個實施例中，B 經一或多個-(CH₂)_nNH₂ 取代。在某些此類實施例中，n 為 1。

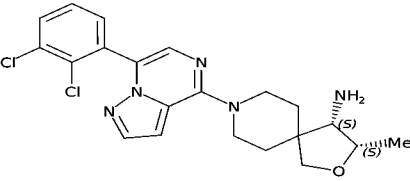
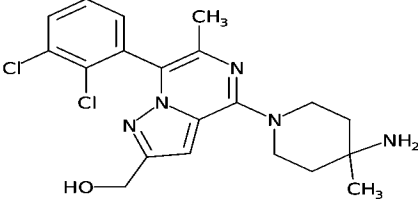
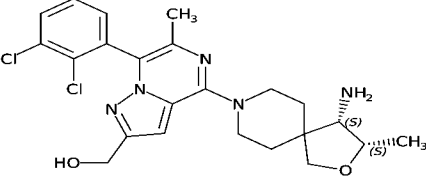
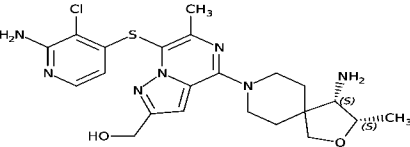
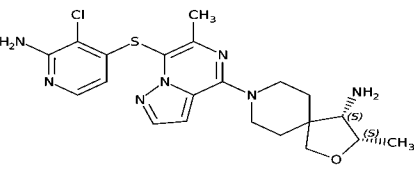
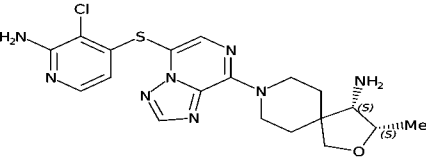
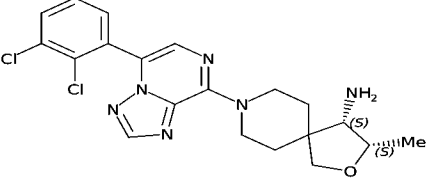
【0427】 在一或多個實施例中，本發明之化合物(例如式 I'、I、II、III 或 IV 之化合物)可選自：

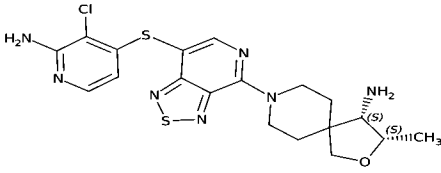
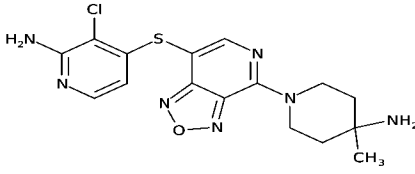
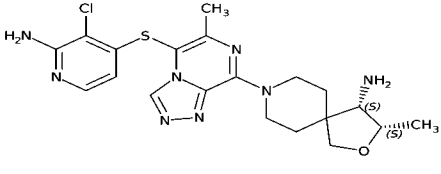
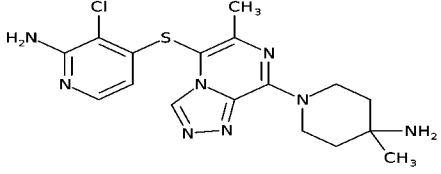
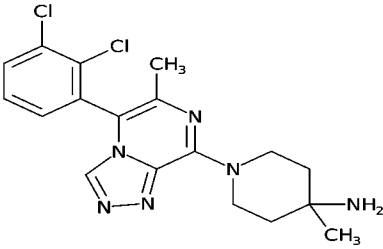
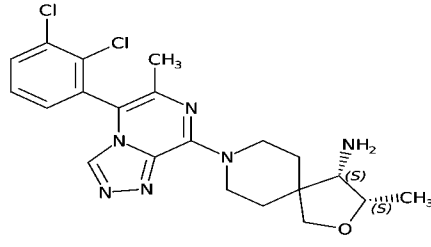
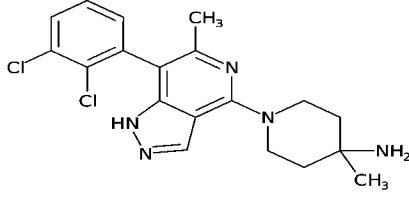
1	
2	
3	
4	

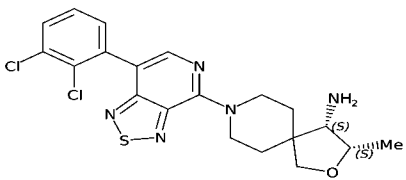
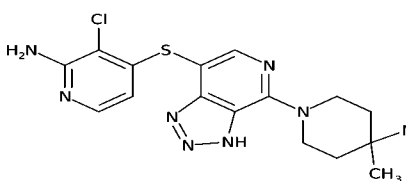
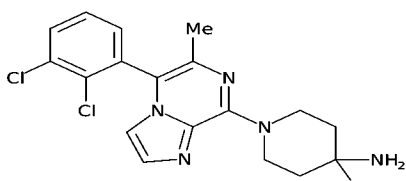
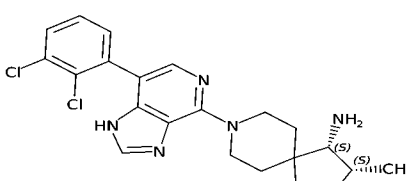
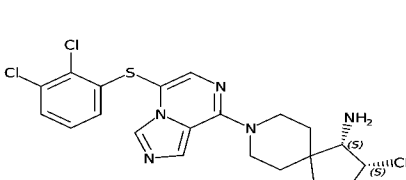
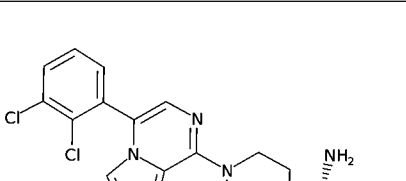
5	
6	
7	
8	
9	
10	
11	

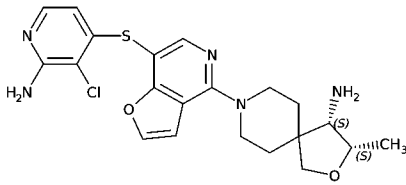
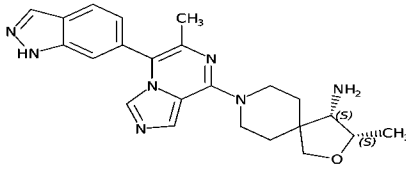
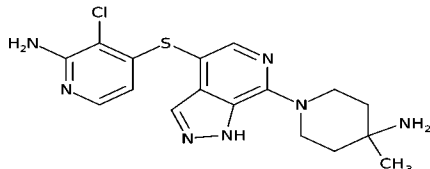
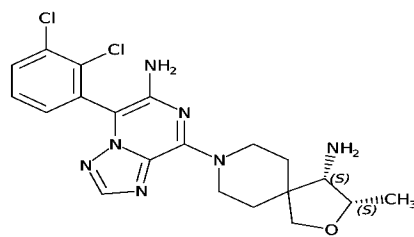
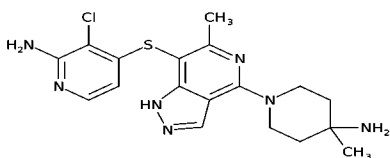
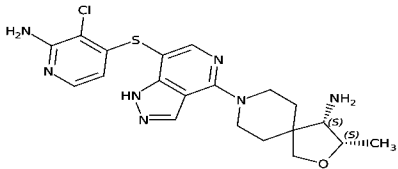
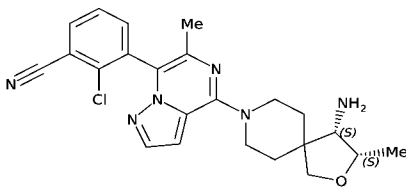
12	
13	
14	
15	
16	
17	
18	

19	
20	
21	
22	
23	
24	
25	

26	
27	
28	
29	
30	
31	
32	

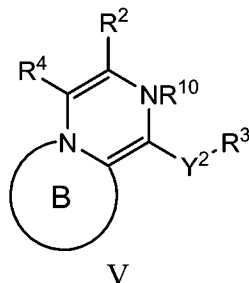
33	
34	
35	
36	
37	
38	
39	

40	
41	
42	
43	
44	
45	

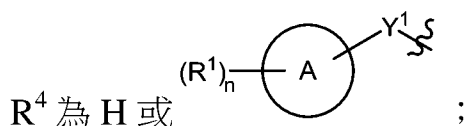
46		
47		
48		
49		
50		
51		及
52		o

及前述各項中任一者的醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構體或異構體。

【0428】 在一些實施例中，本發明之化合物為式 V 化合物：



及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構體或異構體，其中：



A 為 5 員至 12 員單環或多環環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基，前提條件為該

雜芳基不為 或 ;

R^1 在每次出現時獨立地為 -H、-D、-C₁-C₆ 烷基、-C₂-C₆ 烯基、-C₄-C₈ 環烯基、-C₂-C₆ 炔基、-C₃-C₈ 環烷基、-OH、-OR⁵、鹵素、-NO₂、-CN、-NR⁵R⁶、-SR⁵、-S(O)₂NR⁵R⁶、-S(O)₂R⁵、-NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶、-NR⁵S(O)₂R⁶、-S(O)NR⁵R⁶、-S(O)R⁵、-NR⁵S(O)NR⁵R⁶、-NR⁵S(O)R⁶、-C(O)R⁵ 或 -CO₂R⁵，其中各烷基、烯基、環烯基、炔基或環烷基視情況經一或多個以下基團取代：-OH、鹵素、-NO₂、側氧基、-CN、-R⁵、-OR⁵、-NR⁵R⁶、-SR⁵、-S(O)₂NR⁵R⁶、-S(O)₂R⁵、-NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶、-NR⁵S(O)₂R⁶、-S(O)NR⁵R⁶、-S(O)R⁵、-NR⁵S(O)NR⁵R⁶、-NR⁵S(O)R⁶、雜環、芳基或雜芳基；

Y^1 為 -S-、直接鍵、-NH-、-S(O)₂-、-S(O)₂-NH-、-C(=CH₂)-、-CH- 或 -S(O)-；

B，包括連接點處之原子，為單環或多環 5 員至 12 員雜環或單環或多環 5 員至 12 員雜芳基，其中各雜環或雜芳基視情況經一或多個以下基團取代：-C₁-C₆ 烷基、-OH、-NH₂、側氧基、雜芳基、雜環基、-(CH₂)_nNH₂、-(CH₂)_nOH、-CF₃、-CHF₂

或-CH₂F；

R² 為-H、-OH、-NR⁵R⁶、-C₁-C₆ 烷基、-C₂-C₆ 烯基、-C₄-C₈ 環烯基、-C₂-C₆ 炔基、-NH₂、鹵素、-C₃-C₈ 環烷基或含有 1-5 個選自由 N、S、P 及 O 組成之群的雜原子的雜環基；其中各烷基、烯基、環烯基、炔基、環烷基或雜環基視情況經一或多個以下基團取代：-OH、鹵素、-NO₂、側氧基、-CN、-R⁵、-OR⁵、-NR⁵R⁶、-SR⁵、-S(O)₂NR⁵R⁶、-S(O)₂R⁵、-NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶、-NR⁵S(O)₂R⁶、-S(O)NR⁵R⁶、-S(O)R⁵、-NR⁵S(O)NR⁵R⁶、-NR⁵S(O)R⁶、雜環、芳基或雜芳基；且其中該雜環基不經由氮原子連接；

Y² 為-NR^a-、-(CR^a₂)_m-、-C(O)-、-C(R^a)₂NH-、-(CR^a₂)_mO-、-C(O)N(R^a)-、-N(R^a)C(O)-、-S(O)₂N(R^a)-、-N(R^a)S(O)₂-、-N(R^a)C(O)N(R^a)-、-N(R^a)C(S)N(R^a)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-OC(O)N(R^a)-、-N(R^a)C(O)O-、-C(O)N(R^a)O-、-N(R^a)C(S)-、-C(S)N(R^a)-或-OC(O)O-；其中 Y² 左側之鍵如所繪製結合於環，而該 Y² 部分右側之鍵如所繪製結合於 R³；

R^a 在每次出現時獨立地為-H、-D、-OH、-C₃-C₈ 環烷基或-C₁-C₆ 烷基，其中各烷基或環烷基視情況經一或多個-NH₂ 取代，其中 2 個 R^a 與兩者均連接之碳原子一起可組合形成 3 員至 8 員環烷基；

R^b 在每次出現時獨立地為-H、-D、-C₁-C₆ 烷基、-C₃-C₈ 環烷基、-C₂-C₆ 烯基或含有 1-5 個選自由 N、S、P 及 O 組成之群的雜原子的雜環基；其中各烷基、環烷基、烯基或雜環視情況經一或多個以下基團取代：-OH、鹵素、-NO₂、側氧基、-CN、-R⁵、-OR⁵、-NR⁵R⁶、-SR⁵、-S(O)₂NR⁵R⁶、-S(O)₂R⁵、-NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶、-NR⁵S(O)₂R⁶、-S(O)NR⁵R⁶、-S(O)R⁵、-NR⁵S(O)NR⁵R⁶、-NR⁵S(O)R⁶、雜環、芳基、雜芳基、-(CH₂)_nOH、-C₁-C₆ 烷基、-CF₃、-CHF₂ 或-CH₂F；

R³ 為-H、-C₁-C₆ 烷基、3 員至 12 員單環或多環雜環、-C₃-C₈ 環烷基或-(CH₂)_n-R^b，其中各烷基、雜環或環烷基視情況經一或多個以下基團取代：-C₁-C₆ 烷基、-OH、

$-\text{NH}_2$ 、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{NHR}^b$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ 、雜環基或螺雜環基；或

R^3 可與 R^a 組合形成 3 員至 12 員單環或多環雜環或 5 員至 12 員螺雜環，其中各雜環或螺雜環視情況經一或多個以下基團取代： $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、側氧基、雜芳基、雜環基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 或 $-\text{CH}_2\text{F}$ ，前提條件為藉由 R^3 及 R^a 之組合形成之該雜環不為視情況經取代之吡嗪基；

R^5 及 R^6 在每次出現時獨立地為 $-\text{H}$ 、 $-\text{D}$ 、 $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $-\text{C}_4\text{-C}_8$ 環烯基、 $-\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、 $-\text{C}_3\text{-C}_8$ 環烷基、單環或多環 3 員至 12 員雜環、 $-\text{OR}^7$ 、 $-\text{SR}^7$ 、鹵素、 $-\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{NO}_2$ 或 $-\text{CN}$ ；

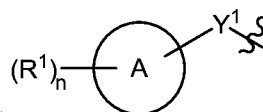
R^7 及 R^8 在每次出現時獨立地為 $-\text{H}$ 、 $-\text{D}$ 、 $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $-\text{C}_4\text{-C}_8$ 環烯基、 $-\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、 $-\text{C}_3\text{-C}_8$ 環烷基或單環或多環 3 員至 12 員雜環，其中各烷基、烯基、環烯基、炔基、環烷基或雜環視情況經一或多個以下基團取代： $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 或 $-\text{CN}$ ；

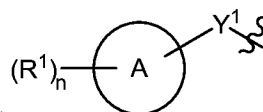
R^{10} 為 $-\text{H}$ 或 $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基；

m 在每次出現時獨立地為 1、2、3、4、5 或 6；並且

n 在每次出現時獨立地為 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10。

【0429】在式 V 之一或多個實施例中， R^4 為 H 。



【0430】在式 V 之一或多個實施例中， R^4 為 。在某些此類實施例中， Y^1 為 $-\text{S}-$ 或直接鍵。在式 V 之一或多個實施例中， Y^1 為 $-\text{S}-$ 。在式 V 之一或多個實施例中， Y^1 為直接鍵。

【0431】在式 V 化合物之一或多個實施例中， Y^2 為 $-(\text{CR}^a)_m-$ 。在式 V 化合物之一或多個實施例中， Y^2 為 $-\text{NR}^a-$ 。

【0432】在式 V 化合物之一或多個實施例中， R^{10} 為 $-\text{H}$ 。在式 V 化合物之一或多個實施例中， R^{10} 為 $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基。

【0433】 在式 V 之一或多個實施例中，A 為單環或多環環烷基。在式 V 之一或多個實施例中，A 為單環或多環雜環烷基。在式 V 之一或多個實施例中，A 為單環或多環芳基。在式 V 之一或多個實施例中，A 為苯基。在式 V 之一或多個實施例中，A 為單環或多環雜芳基。在式 V 之一或多個實施例中，A 為吡啶基。在式 V 之一或多個實施例中，A 為吡唑基。在式 V 之一或多個實施例中，A 為 5 員至 12 員單環或多環芳基或雜芳基。

【0434】 在式 V 之一或多個實施例中，n 在每次出現時獨立地為 0、1、2 或 3。在式 V 之一或多個實施例中，n 在每次出現時獨立地為 1 或 2。

【0435】 在式 V 之一或多個實施例中， R^1 在每次出現時獨立地為 -H、 $-OR^5$ 、鹵素、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-CN$ 或 $-NR^5R^6$ 。在式 V 之一或多個實施例中， R^1 在每次出現時獨立地為 $-OR^5$ 或鹵素。在式 V 之一或多個實施例中， R^1 在每次出現時獨立地為 -H 或 $-OR^5$ 。在式 V 之一或多個實施例中， R^1 在每次出現時獨立地為 -H 或鹵素。在式 V 之一或多個實施例中， R^1 在每次出現時獨立地為 -H 或 $-NR^5R^6$ 。在式 V 之一或多個實施例中， R^1 在每次出現時獨立地為 -H、 $-OR^5$ 或 $-NR^5R^6$ 。在式 V 之一或多個實施例中， R^1 在每次出現時獨立地為 -H、鹵素或 $-NR^5R^6$ 。在某些此類實施例中， R^5 與 R^6 均為 -H。在式 V 之一或多個實施例中， R^1 在每次出現時獨立地為 -H、甲基、氟、氯或 $-NH_2$ 。在式 V 之一或多個實施例中， R^1 在每次出現時獨立地為 -H、 $-CN$ 或鹵素。

【0436】 在式 V 之一或多個實施例中， R^5 及 R^6 在每次出現時獨立地為 -H 或 $-C_1-C_6$ 烷基。在式 V 之一或多個實施例中， R^5 及 R^6 在每次出現時獨立地為 -H。在式 V 之一或多個實施例中， R^5 及 R^6 在每次出現時獨立地為 $-C_1-C_6$ 烷基。

【0437】 在式 V 之一或多個實施例中， R^2 為 -H。在式 V 之一或多個實施例中， R^2 為 $-C_1-C_6$ 烷基，其中各烷基視情況經一或多個以下基團取代： $-OH$ 、鹵素、 $-OR^5$ 或 $-NR^5R^6$ 。在某些此類實施例中， R^2 為甲基。在式 V 之一或多個實施例中， R^2

為-H、-OH、-NR⁵R⁶、-C₁-C₆烷基或-NH₂；其中各烷基視情況經一或多個以下基團取代：-OH、鹵素、-OR⁵或-NR⁵R⁶。在式 V 之一或多個實施例中，R² 為-OH。在式 V 之一或多個實施例中，R² 為-NR⁵R⁶。在式 V 之一或多個實施例中，R² 為-NH₂。

【0438】 在式 V 之一或多個實施例中，R^a 為-H。

【0439】 在式 V 之一或多個實施例中，R³ 為視情況經取代之-C₁-C₆烷基。在式 V 之一或多個實施例中，R³ 為視情況經取代之 3 員至 12 員單環或多環雜環。在式 V 之一或多個實施例中，R³ 為視情況經取代之 3 員至 12 員單環雜環。在式 V 之一或多個實施例中，R³ 為視情況經取代之 5 員至 12 員多環雜環。

【0440】 在式 V 之一或多個實施例中，R³ 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 3 員至 12 員單環雜環，其視情況經一或多個以下基團取代：-C₁-C₆烷基、-NH₂、-OH、-(CH₂)_nNH₂、-(CH₂)_nOH、-CF₃、-CHF₂ 或-CH₂F。在式 V 之一或多個實施例中，R³ 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 3 員至 12 員單環雜環，其視情況經一或多個以下基團取代：-C₁-C₆烷基、-(CH₂)_nNH₂ 或-NH₂。在某些此類實施例中，n 為 1。在式 V 之一或多個實施例中，R³ 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 3 員至 12 員單環雜環，其視情況經一或多個以下基團取代：-C₁-C₆烷基、-OH、-NH₂、側氧基、雜芳基、雜環基、-(CH₂)_nNH₂、-(CH₂)_nOH、-CF₃、-CHF₂ 或-CH₂F。

【0441】 在式 V 之一或多個實施例中，R³ 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 3 員至 12 員多環雜環，其視情況經一或多個以下基團取代：-C₁-C₆烷基、-NH₂、-OH、-(CH₂)_nNH₂、-(CH₂)_nOH、-CF₃、-CHF₂ 或-CH₂F。在式 V 之一或多個實施例中，R³ 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 3 員至 12 員多環雜環，其視情況經一或多個以下基團取代：-C₁-C₆烷基、-(CH₂)_nNH₂ 或-NH₂。在某些此類實施例中，n 為 1。在式 V 之一或多個實施例中，R³ 及 R^a 與其所連接之原子一起組

合形成 3 員至 12 員多環雜環，其視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、側氧基、雜芳基、雜環基、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ 。

【0442】 在式 V 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 5 員至 12 員螺雜環，其視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ 。在式 V 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 5 員至 12 員螺雜環，其視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-(CH_2)_nNH_2$ 或 $-NH_2$ 。在某些此類實施例中， n 為 1。在式 V 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 5 員至 12 員螺雜環，其視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、側氧基、雜芳基、雜環基、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ 。

【0443】 在式 V 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 10 員至 12 員螺雜環，其視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ 。在式 V 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 10 員至 12 員螺雜環，其視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-(CH_2)_nNH_2$ 或 $-NH_2$ 。在某些此類實施例中， n 為 1。在式 V 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 10 員至 12 員螺雜環，其視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、側氧基、雜芳基、雜環基、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ 。

【0444】 在式 V 之一或多個實施例中， B ，包括連接點處之原子，為視情況經取代之單環或多環 5 員至 12 員雜環。在式 V 之一或多個實施例中， B ，包括連接點處之原子，為視情況經取代之單環 5 至 6 員雜環。在式 V 之一或多個實施例中， B ，包括連接點處之原子，為視情況經取代之單環 7 員至 12 員雜環。

【0445】 在式 V 之一或多個實施例中， B ，包括連接點處之原子，為視情況經

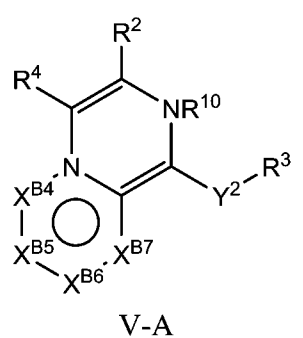
取代之多環 5 員至 12 員雜環基。在某些實施例中，雜環基環為稠合的。在式 V 之一或多個實施例中，雜環基環為橋接的。

【0446】 在式 V 之一或多個實施例中，B，包括連接點處之原子，為視情況經取代之單環或多環 5 員至 12 員雜芳基。在式 V 之一或多個實施例中，B，包括連接點處之原子，為視情況經取代之單環 5 至 6 員雜芳基。在式 V 之一或多個實施例中，B，包括連接點處之原子，為單環 7 員至 12 員雜芳基。

【0447】 在式 V 之一或多個實施例中，B，包括連接點處之原子，為視情況經取代之多環 5 員至 12 員雜芳基。在式 V 之一或多個實施例中，多環雜芳基為如上文所描述之多個縮合環。多個縮合環系統之環可在價數需要允許時彼此經由稠合、螺及橋接鍵而連接。

【0448】 在式 V 之一或多個實施例中，B 經一或多個 $-(CH_2)_nOH$ 取代。在某些此類實施例中，n 為 1。在式 V 之一或多個實施例中，B 經一或多個 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、側氧基、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ 取代。在式 V 之一或多個實施例中，B 經一或多個側氧基取代。在式 V 之一或多個實施例中，B 經一或多個 $-C_1-C_6$ 烷基取代。在式 V 之一或多個實施例中，B 經一或多個 $-OH$ 取代。在式 V 之一或多個實施例中，B 經一或多個 $-NH_2$ 取代。在式 V 之一或多個實施例中，B 經一或多個 $-CF_3$ 取代。在式 V 之一或多個實施例中，B 經一或多個 $-CHF_2$ 取代。在式 V 之一或多個實施例中，B 經一或多個 $-CH_2F$ 取代。在式 V 之一或多個實施例中，B 經一或多個 $-(CH_2)_nNH_2$ 取代。在某些此類實施例中，n 為 1。

【0449】 在式 V 之某些實施例中，化合物具有式 V-A：



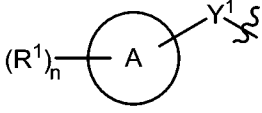
及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構體及異構體，其中 X^{B4} 為 N 或 CR^9 ； X^{B5} 為 N 或 CR^9 ； X^{B6} 為 N 或 CR^9 ；且 X^{B7} 為 N 或 CR^9 ，其中 R^9 在每次出現時獨立地為 -H、-C₁-C₆ 烷基、-OH、-NH₂、雜芳基、雜環基、-(CH₂)_nNH₂、-(CH₂)_nOH、-CF₃、-CHF₂ 或 -CH₂F。

【0450】 在式 V-A 之某些實施例中， X^{B4} 為 N。在式 V-A 之某些實施例中， X^{B4} 為 CR^9 。在式 V-A 之某些實施例中， X^{B5} 為 N。在式 V-A 之某些實施例中， X^{B5} 為 CR^9 。在式 V-A 之某些實施例中， X^{B6} 為 N。在式 V-A 之某些實施例中， X^{B6} 為 CR^9 。在式 V-A 之某些實施例中， X^{B7} 為 N。在式 V-A 之某些實施例中， X^{B7} 為 CR^9 。

【0451】 在式 V-A 之一些實施例中， R^9 為 -(CH₂)_nOH 且 n 為 1。在式 V-A 之一些實施例中， R^9 為 H。

【0452】 在式 V-A 化合物之一或多個實施例中， R^{10} 為 -H。在式 V-A 化合物之一或多個實施例中， R^{10} 為 -C₁-C₆ 烷基。

【0453】 在式 V-A 之一或多個實施例中， R^4 為 H。

【0454】 在式 V-A 之一或多個實施例中， R^4 為 。在某些此類實施例中， Y^1 為 -S- 或直接鍵。在式 V-A 之一或多個實施例中， Y^1 為 -S-。在式 V-A 之一或多個實施例中， Y^1 為直接鍵。

【0455】 在式 V-A 化合物之一或多個實施例中， Y^2 為 -(CR^a)_m-。在式 V-A 化合物之一或多個實施例中， Y^2 為 -NR^a-。

【0456】 在式 V-A 之一或多個實施例中，A 為單環或多環環烷基。在式 V-A 之一或多個實施例中，A 為單環或多環雜環烷基。在式 V-A 之一或多個實施例中，A 為單環或多環芳基。在式 V-A 之一或多個實施例中，A 為苯基。在式 V-A 之一或多個實施例中，A 為單環或多環雜芳基。在式 V-A 之一或多個實施例中，A 為吡啶基。在式 V-A 之一或多個實施例中，A 為呋唑基。在式 V-A 之一或多個實施例中，A 為 5 員至 12 員單環或多環芳基或雜芳基。

【0457】 在式 V-A 之一或多個實施例中，n 在每次出現時獨立地為 0、1、2 或 3。在式 V-A 之一或多個實施例中，n 在每次出現時獨立地為 1 或 2。

【0458】 在式 V-A 之一或多個實施例中， R^1 在每次出現時獨立地為 -H、 $-OR^5$ 、鹵素、 $-C_1-C_6$ 烷基、-CN 或 $-NR^5R^6$ 。在式 V-A 之一或多個實施例中， R^1 在每次出現時獨立地為 -H、 $-OR^5$ 或鹵素。在式 V-A 之一或多個實施例中， R^1 在每次出現時獨立地為 -H 或 $-OR^5$ 。在式 V-A 之一或多個實施例中， R^1 在每次出現時獨立地為 -H 或鹵素。在式 V-A 之一或多個實施例中， R^1 在每次出現時獨立地為 -H 或 $-NR^5R^6$ 。在式 V-A 之一或多個實施例中， R^1 在每次出現時獨立地為 -H、 $-OR^5$ 或 $-NR^5R^6$ 。在式 V-A 之一或多個實施例中， R^1 在每次出現時獨立地為 -H、鹵素或 $-NR^5R^6$ 。在某些此類實施例中， R^5 與 R^6 均為 -H。在式 V-A 之一或多個實施例中， R^1 在每次出現時獨立地為 -H、甲基、氟、氯或 $-NH_2$ 。在式 V-A 之一或多個實施例中， R^1 在每次出現時獨立地為 -H、-CN 或鹵素。

【0459】 在式 V-A 之一或多個實施例中， R^5 及 R^6 在每次出現時獨立地為 -H 或 $-C_1-C_6$ 烷基。在式 V-A 之一或多個實施例中， R^5 及 R^6 在每次出現時獨立地為 -H。在式 V-A 之一或多個實施例中， R^5 及 R^6 在每次出現時獨立地為 $-C_1-C_6$ 烷基。

【0460】 在式 V-A 之一或多個實施例中， R^2 為 -H。在式 V-A 之一或多個實施例中， R^2 為 $-C_1-C_6$ 烷基，其中各烷基視情況經一或多個以下基團取代：-OH、鹵素、 $-OR^5$ 或 $-NR^5R^6$ 。在某些此類實施例中， R^2 為甲基。在式 V-A 之一或多個實

施例中， R^2 為 -H、-OH、-NR⁵R⁶、-C₁-C₆ 烷基或 -NH₂；其中各烷基視情況經一或多個以下基團取代：-OH、鹵素、-OR⁵ 或 -NR⁵R⁶。在式 V-A 之一或多個實施例中， R^2 為 -OH。在式 V-A 之一或多個實施例中， R^2 為 -NR⁵R⁶。在式 V-A 之一或多個實施例中， R^2 為 -NH₂。

【0461】 在式 V-A 之一或多個實施例中， R^a 為 -H。

【0462】 在式 V-A 之一或多個實施例中， R^3 為視情況經取代之 -C₁-C₆ 烷基。在式 V-A 之一或多個實施例中， R^3 為視情況經取代之 3 員至 12 員單環或多環雜環。在式 V-A 之一或多個實施例中， R^3 為視情況經取代之 3 員至 12 員單環雜環。在式 V-A 之一或多個實施例中， R^3 為視情況經取代之 5 員至 12 員多環雜環。

【0463】 在式 V-A 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 3 員至 12 員單環雜環，其視情況經一或多個以下基團取代：-C₁-C₆ 烷基、-NH₂、-OH、-(CH₂)_nNH₂、-(CH₂)_nOH、-CF₃、-CHF₂ 或 -CH₂F。在式 V-A 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 3 員至 12 員單環雜環，其視情況經一或多個以下基團取代：-C₁-C₆ 烷基、-(CH₂)_nNH₂ 或 -NH₂。在某些此類實施例中，n 為 1。在式 V-A 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 3 員至 12 員單環雜環，其視情況經一或多個以下基團取代：-C₁-C₆ 烷基、-OH、-NH₂、側氧基、雜芳基、雜環基、-(CH₂)_nNH₂、-(CH₂)_nOH、-CF₃、-CHF₂ 或 -CH₂F。

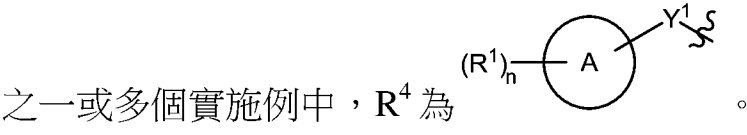
【0464】 在式 V-A 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 3 員至 12 員多環雜環，其視情況經一或多個以下基團取代：-C₁-C₆ 烷基、-NH₂、-OH、-(CH₂)_nNH₂、-(CH₂)_nOH、-CF₃、-CHF₂ 或 -CH₂F。在式 V-A 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 3 員至 12 員多環雜環，其視情況經一或多個以下基團取代：-C₁-C₆ 烷基、-(CH₂)_nNH₂ 或 -NH₂。在某些此類實施例中，n 為 1。在式 V-A 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原

子一起組合形成 3 員至 12 員多環雜環，其視情況經一或多個以下基團取代：
-C₁-C₆ 烷基、-OH、-NH₂、側氧基、雜芳基、雜環基、-(CH₂)_nNH₂、-(CH₂)_nOH、
-CF₃、-CHF₂ 或-CH₂F。

【0465】 在式 V-A 之一或多個實施例中，R³ 及 R^a 與其所連接之原子一起組合
形成 5 員至 12 員螺雜環，其視情況經一或多個以下基團取代：-C₁-C₆ 烷基、-NH₂、
-OH、-(CH₂)_nNH₂、-(CH₂)_nOH、-CF₃、-CHF₂ 或-CH₂F。在式 V-A 之一或多個實
施例中，R³ 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 5 員至 12 員螺雜環，其視情
況經一或多個以下基團取代：-C₁-C₆ 烷基、-(CH₂)_nNH₂ 或-NH₂。在某些此類實施
例中，n 為 1。在式 V-A 之一或多個實施例中，R³ 及 R^a 與其所連接之原子一起
組合形成 5 員至 12 員螺雜環，其視情況經一或多個以下基團取代：-C₁-C₆ 烷基、
-OH、-NH₂、側氧基、雜芳基、雜環基、-(CH₂)_nNH₂、-(CH₂)_nOH、-CF₃、-CHF₂
或-CH₂F。

【0466】 在式 V-A 之一或多個實施例中，R³ 及 R^a 與其所連接之原子一起組合
形成 10 員至 12 員螺雜環，其視情況經一或多個以下基團取代：-C₁-C₆ 烷基、-NH₂、
-OH、-(CH₂)_nNH₂、-(CH₂)_nOH、-CF₃、-CHF₂ 或-CH₂F。在式 V-A 之一或多個實
施例中，R³ 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 10 員至 12 員螺雜環，其視情
況經一或多個以下基團取代：-C₁-C₆ 烷基、-(CH₂)_nNH₂ 或-NH₂。在某些此類實施
例中，n 為 1。在式 V-A 之一或多個實施例中，R³ 及 R^a 與其所連接之原子一起
組合形成 10 員至 12 員螺雜環，其視情況經一或多個以下基團取代：-C₁-C₆ 烷基、
-OH、-NH₂、側氧基、雜芳基、雜環基、-(CH₂)_nNH₂、-(CH₂)_nOH、-CF₃、-CHF₂
或-CH₂F。

【0467】 在式 I'、IV 或 V 之一或多個實施例中，R⁴ 為 H。在式 I'、I、IV 或 V



【0468】 在式 I'、I、II、III、IV 或 V 之一或多個實施例中，A 為 5 員至 12 員單環或多環環烷基。在式 I'、I、II、III、IV 或 V 之一或多個實施例中，A 為單環或多環雜環烷基。在式 I'、I、II、III、IV 或 V 之一或多個實施例中，A 為單環或多環芳基。在式 I'、I、II、III、IV 或 V 之一或多個實施例中，A 為單環或多環雜芳基。

【0469】 在式 I'、I、IV 或 V 之一或多個實施例中，Y¹ 為-S-。在式 I'、I、IV 或 V 之一或多個實施例中，Y¹ 為直接鍵。

【0470】 在式 I'、I、II、III、IV 或 V 之一或多個實施例中，Y² 為-NR^a-。在式 I'、I、II、III、IV 或 V 之一或多個實施例中，Y² 為-(CR^a₂)_m-。在式 I'、I、II、III、IV 或 V 之一或多個實施例中，Y² 為-C(O)-。在式 I'、I、II、III、IV 或 V 之一或多個實施例中，Y² 為-C(R^a)₂NH-或-(CR^a₂)_mO-。在式 I'、I、II、III、IV 或 V 之一或多個實施例中，Y² 為-C(O)N(R^a)-、-N(R^a)C(O)-、-S(O)₂N(R^a)-、-N(R^a)S(O)₂-、-N(R^a)C(S)-或-C(S)N(R^a)-。在式 I'、I、II、III、IV 或 V 之一或多個實施例中，Y² 為 -N(R^a)C(O)N(R^a)-、-N(R^a)C(S)N(R^a)-、-OC(O)N(R^a)-、-N(R^a)C(O)O- 或 -C(O)N(R^a)O-。在式 I'、I、II、III、IV 或 V 之一或多個實施例中，Y² 為-C(O)O-、-OC(O)-或-OC(O)O-。

【0471】 在式 I'、I、II、III、IV 或 V 之一或多個實施例中，R² 為-OH。在式 I'、I、II、III、IV 或 V 之一或多個實施例中，R² 為-C₁-C₆ 烷基，其中各烷基視情況經一或多個以下基團取代：-OH、鹵素、-OR⁵或-NR⁵R⁶。在式 I'、I、II、III、IV 或 V 之一或多個實施例中，R² 為視情況經取代之-C₂-C₆ 烯基。在式 I'、I、II、III、IV 或 V 之一或多個實施例中，R² 為視情況經取代之-C₄-C₈ 環烯基。在式 I'、I、II、III、IV 或 V 之一或多個實施例中，R² 為視情況經取代之-C₂-C₆ 炔基。在式 I'、I、II、III、IV 或 V 之一或多個實施例中，R² 為視情況經取代之-C₃-C₈ 環烷基。在式 I'、I、II、III、IV 或 V 之一或多個實施例中，R² 為視情況經取代之含

有 1-5 個選自由 N、S、P 及 O 組成之群的雜原子的單環或多環雜環基。

【0472】 在式 I'、I、II、III、IV 或 V 之一或多個實施例中， R^a 為 -H。在式 I'、I、II、III、IV 或 V 之一或多個實施例中， R^a 為 -OH。在式 I'、I、II、III、IV 或 V 之一或多個實施例中， R^a 為視情況經取代之 $-C_3-C_8$ 環烷基。在式 I'、I、II、III、IV 或 V 之一或多個實施例中， R^a 為視情況經取代之 $-C_1-C_6$ 烷基。

【0473】 在式 I'、I、II、III、IV 或 V 之一或多個實施例中， R^b 為 H。在式 I'、I、II、III、IV 或 V 之一或多個實施例中， R^b 為視情況經取代之 $-C_1-C_6$ 烷基。在式 I'、I、II、III、IV 或 V 之一或多個實施例中， R^b 為視情況經取代之 $-C_3-C_8$ 環烷基。在式 I'、I、II、III、IV 或 V 之一或多個實施例中， R^b 為視情況經取代之 $-C_2-C_6$ 烯基。在式 I'、I、II、III、IV 或 V 之一或多個實施例中， R^b 為視情況經取代之含有 1-5 個選自由 N、S、P 及 O 組成之群的雜原子的單環或多環雜環基。

【0474】 在式 I'、I、II、III、IV 或 V 之一或多個實施例中， R^3 為視情況經取代之 $-C_1-C_6$ 烷基。在式 I'、I、II、III、IV 或 V 之一或多個實施例中， R^3 為視情況經取代之 3 員至 12 員單環或多環雜環。在式 I'、I、II、III、IV 或 V 之一或多個實施例中， R^3 為視情況經取代之 3 員至 12 員單環雜環。在式 I'、I、II、III、IV 或 V 之一或多個實施例中， R^3 為視情況經取代之 5 員至 12 員多環雜環。

【0475】 在式 I'、I、II、III、IV 或 V 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成視情況經取代之 3 員至 12 員單環雜環。在式 I'、I、II、III、IV 或 V 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成視情況經取代之 3 員至 12 員多環雜環。在式 I'、I、II、III、IV 或 V 之一或多個實施例中， R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成視情況經取代之 5 員至 12 員螺雜環。

【0476】 在式 I'、I、II、III 或 IV 之一或多個實施例中， X^1 為 N。在式 I'、I、II、III 或 IV 之一或多個實施例中， X^1 為 C。

【0477】 在式 I'、I、II、III 或 IV 之一或多個實施例中， X^2 為 N。在式 I'、I、II、III 或 IV 之一或多個實施例中， X^2 為 CH。

【0478】 在式 I'、I、II、III 或 IV 之一或多個實施例中， X^1 為 N 且 X^2 為 N。在式 I'、I、II、III 或 IV 之一或多個實施例中， X^1 為 N 且 X^2 為 CH。在式 I'、I、II、III 或 IV 之一或多個實施例中， X^1 為 C 且 X^2 為 N。在式 I'、I、II、III 或 IV 之一或多個實施例中， X^1 為 C 且 X^2 為 CH。

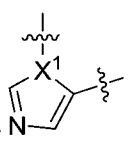
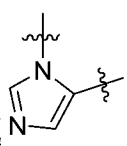
【0479】 在式 I'、I、II、III、IV 或 V 之一或多個實施例中，B，包括連接點處之原子，為單環或多環 5 員至 12 員雜環。在式 I'、I、II、III、IV 或 V 之一或多個實施例中，B，包括連接點處之原子，為單環 5 至 6 員雜環。在式 I'、I、II、III、IV 或 V 之一或多個實施例中，B，包括連接點處之原子，為單環 7 員至 12 員雜環。

【0480】 在式 I'、I、II、III、IV 或 V 之一或多個實施例中，B，包括連接點處之原子，為多環 5 員至 12 員雜環基。在某些實施例中，雜環基環為稠合的。在式 I'、I、II、III、IV 或 V 之一或多個實施例中，雜環基環為橋接的。

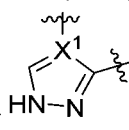
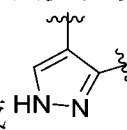
【0481】 在式 I'、I、II、III、IV 或 V 之一或多個實施例中，B，包括連接點處之原子，為單環或多環 5 員至 12 員雜芳基。在式 I'、I、II、III、IV 或 V 之一或多個實施例中，B，包括連接點處之原子，為單環 5 至 6 員雜芳基。在式 I'、I、II、III、IV 或 V 之一或多個實施例中，B，包括連接點處之原子，為單環 7 員至 12 員雜芳基。

【0482】 在式 I'、I、II、III、IV 或 V 之一或多個實施例中，B，包括連接點處之原子，為多環 5 員至 12 員雜芳基。在式 I'、I、II、III、IV 或 V 之一或多個實施例中，多環雜芳基為如上文所描述之多個縮合環。多個縮合環系統之環可在價數需要允許時彼此經由稠合、螺及橋接鍵而連接。

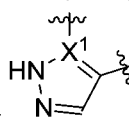
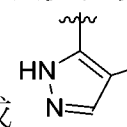
【0483】 在式 I'、I、II、III 或 IV 之一或多個實施例中，B，包括連接點處之原

子，為 ，且 X^1 為 N，從而形成 。

【0484】在式 I'、I、II、III 或 IV 之一或多個實施例中，B，包括連接點處之原子，

為 ，且 X^1 為 C，從而形成 。

【0485】在式 I'、I、II、III 或 IV 之一或多個實施例中，B，包括連接點處之原子，

為 ，且 X^1 為 C，從而形成 。

【0486】在式 I、II、III、IV 或 V 之一種變化型式中， R^2 為視情況經取代之 $-C_1-C_6$ 烷基，且 B，包括連接點處之原子，為視情況經取代之單環 5 至 6 員雜芳基。在式 I、II、III、IV 或 V 之某些情況下， R^2 為視情況經取代之 $-C_1-C_6$ 烷基，且 B，包括連接點處之原子，為視情況經取代之單環 5 員雜芳基。在式 I、II、III、IV 或 V 之某些情況下， R^2 為視情況經取代之 $-C_1-C_6$ 烷基，且 B，包括連接點處之原子，為視情況經取代之單環 6 員雜芳基。

【0487】在式 I、II、III、IV 或 V 之一種變化型式中， R^2 為 $-OH$ ，且 B，包括連接點處之原子，為視情況經取代之單環 5 至 6 員雜芳基。在式 I、II、III、IV 或 V 之某些情況下， R^2 為 $-OH$ ，且 B，包括連接點處之原子，為視情況經取代之單環 5 員雜芳基。在式 I、II、III、IV 或 V 之某些情況下， R^2 為 $-OH$ ，且 B，包括連接點處之原子，為視情況經取代之單環 6 員雜芳基。

【0488】在式 I、II、III、IV 或 V 之一種變化型式中， Y^1 為 $-S-$ ，且 A 為視情況經取代之 5 員至 12 員單環或多環環烷基。在式 I、II、III、IV 或 V 之某些情況下， Y^1 為 $-S-$ ，且 A 為視情況經取代之單環或多環雜環烷基。在式 I、II、III、IV 或 V 之某些情況下， Y^1 為 $-S-$ ，且 A 為視情況經取代之單環或多環芳基。在式 I、II、III、IV 或 V 之某些情況下， Y^1 為 S，且 A 為視情況經取代之單環或多環雜芳基。

【0489】 在式 I、II、III、IV 或 V 之一種變化型式中，Y¹ 為直接鍵，且 A 為視情況經取代之 5 員至 12 員單環或多環環烷基。在式 I、II、III、IV 或 V 之某些情況下，Y¹ 為直接鍵，且 A 為視情況經取代之單環或多環雜環烷基。在式 I、II、III、IV 或 V 之某些情況下，Y¹ 為直接鍵，且 A 為視情況經取代之單環或多環芳基。在式 I、II、III、IV 或 V 之某些情況下，Y¹ 為直接鍵，且 A 為視情況經取代之單環或多環雜芳基。

合成所揭示之化合物的方法

【0490】 本發明之化合物可藉由包括標準化學之多種方法來製備。適合之合成途徑展示於下文給出之流程中。

【0491】 本文所描述之式子中之任一者的化合物可藉由如由以下合成方案及實例部分闡述之有機合成技術中已知之方法來製備。在下文所描述之流程中，根據一般原理或化學在必要時採用敏感或反應性基團之保護基為充分理解的。根據有機合成之標準方法來操縱保護基(T. W. Greene 及 P. G. M. Wuts, 「Protective Groups in Organic Synthesis」, 第三版, Wiley, New York 1999)。此等基團係在適宜之化合物合成階段使用熟習此項技術者輕易顯而易知方法移除。選擇方法以及反應條件及其執行順序應與本發明化合物之製備一致。

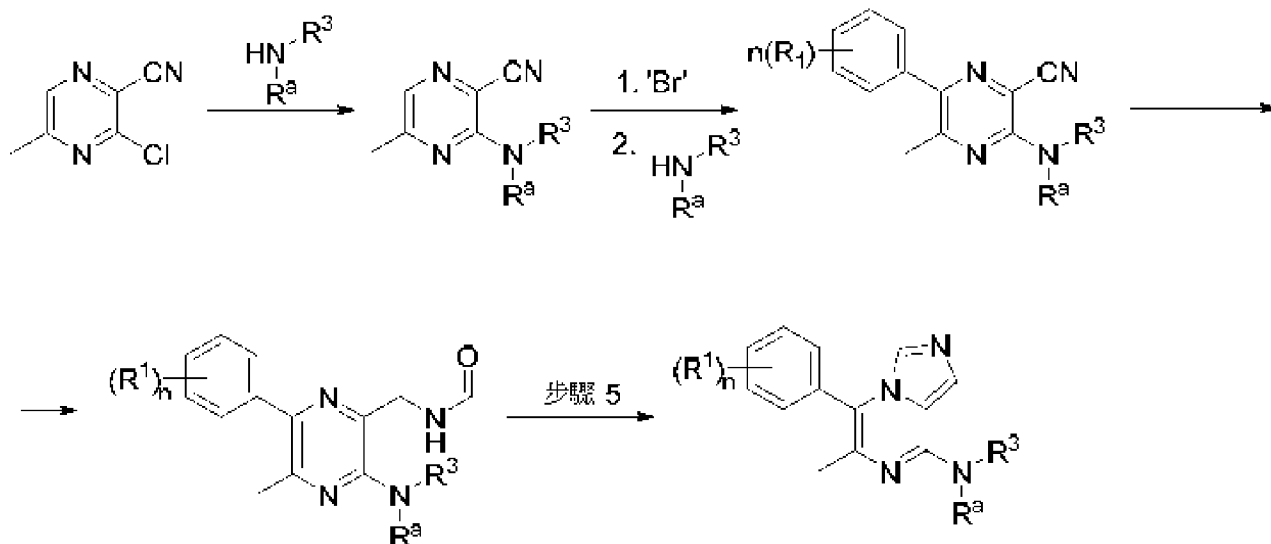
【0492】 熟習此項技術者將識別本發明化合物中之任一者中是否存在立體中心。因此，本發明可包括兩種可能的立體異構體(除非合成中有規定)且不僅包括外消旋化合物，而且同樣包括個別對映異構體及/或非對映異構體。當需要化合物為單一對映異構體或非對映異構體時，其可藉由立體定向合成或藉由最終產物或任何適宜的中間物之解析來獲得。最終產物、中間物或起始物質之解析可能受此項技術中已知之任何適合之方法的影響。參見例如「Stereochemistry of Organic Compounds」, E. L. Eliel, S. H. Wilen 及 L. N. Mander (Wiley-Interscience, 1994)。

化合物之製備

【0493】 本文所描述之化合物可由可商購獲得之起始物質製成或使用已知有機、無機及/或酶促方法合成。

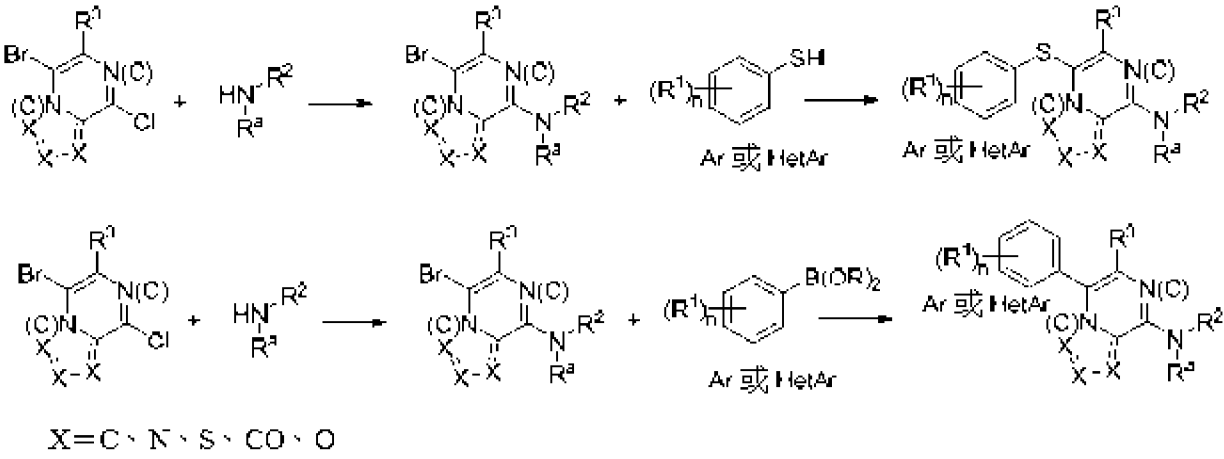
【0494】 本發明之化合物可以熟習有機合成技術者所熟知之許多方式來製備。舉例而言，本發明之化合物可使用下文所描述之方法以及合成有機化學技術中已知之合成方法或其如熟習此項技術者所瞭解之變化型式來合成。此等方法包括但不限於下文所描述之彼等方法。

流程 1. 1-(5-芳基(或雜芳基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-基)-4-胺之一般合成.



【0495】 流程 1 中為 1-(5-芳基(或雜芳基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-基)-4-胺之一般合成。可將 2-氯-3-氰基-5-甲基吡嗪偶聯至經適當取代之胺，溴化且隨後在存在基於鈀之催化劑的情況下偶聯至經適當取代之芳基-或雜芳基硼酸。然後可將所得二芳基化合物可甲醯化並環化以形成經適當取代之咪唑-吡嗪。可能需要其他去保護及/或官能化步驟來產生最終化合物。

流程 2. 胺基咪唑并[1,5-a]吡嗪(或替代雙環結構)之一般合成.



【0496】 胺基咪唑并[1,5-a]吡嗪(或替代雙環結構)之一般合成概述於流程 2 中。

可將 5-溴-8-氯咪唑并[1,5-a]吡嗪(或替代雙環結構)偶聯至經取代之一級或二級胺，得到 5-溴-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺。可在存在銅催化劑(例如 CuI)之情況下或在 S_NAr 條件下將所得中間物偶聯至經取代之芳基-或雜芳基-硫醇，或者可在存在 Pd 催化劑之情況下將所得中間物偶聯至經適當取代之芳基或雜芳基硼酸。可能需要其他去保護及/或官能化步驟來產生最終化合物。

使用所揭示化合物及組合物之方法

本發明之方法及用途

【0497】 本發明之另一態樣係關於治療有需要之個體的與 SHP2 調節相關之疾病的方法。該等方法可涉及向需要治療與 SHP2 調節相關之疾病或病症的患者投與有效量之一或多種本發明化合物(例如式 I'、I、II、III、IV 或 V 之化合物及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構體或異構體)或一或多種本發明醫藥組合物。在一些實施例中，該疾病可為但不限於努南症候群、豹皮症候群、幼年骨髓單核細胞性白血病、神經母細胞瘤、黑素瘤、急性骨髓性白血病以及乳癌、肺癌及結腸癌。對於多種受體酪胺酸激酶，包括血小板衍生生長因子(PDGF-R)、纖維母細胞生長因子(FGF-R)及表皮生長因子(EGF-R)之受體，SHP2 為重要的下游信號傳導分子。對於可導致細胞轉化(癌症發展之先決條件)之促分裂原活化蛋白質(MAP)激酶路徑之活化，SHP2 亦為重要的下游信號

傳導分子。SHP2 之敲低顯著抑制具有 SHP2 突變或 EML4/ALK 轉位之肺癌細胞株之細胞生長以及 EGFR 擴增型乳房癌及食管癌。在胃癌、間變性大細胞淋巴瘤及膠質母細胞瘤中，在致癌基因之下游 SHP2 亦被活化。

【0498】此外，SHP2 在轉導來源於免疫檢查點分子之信號時起作用，該等免疫檢查點分子包括但不限於程式化細胞死亡蛋白 1 (PD-1)及細胞毒性 T-淋巴細胞相關蛋白 4 (CTLA-4)。在此背景下，SHP2 功能之調節可導致免疫活化，尤其抗癌免疫反應。

【0499】本發明之另一態樣係有關抑制 SHP2 之方法。該方法涉及向有需要之患者投與有效量之一或多種本發明化合物(例如式 I'、I、II、III、IV 或 V 之化合物及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構體或異構體)或一或多種本發明醫藥組合物。

【0500】本發明係關於本文所揭示之能夠調節(例如抑制) SHP2 活性之化合物或組合物。本發明亦關於此類化合物及組合物之治療用途。

【0501】可以有效量投與一或多種所揭示化合物或組合物以治療或預防個體之病症及/或預防其發展。在一些實施例中，在用小於 1000 nM 之本發明化合物治療之後 SHP2 得到抑制。在一些實施例中，在用約 1 nM 至約 10 nM 之本發明化合物治療之後 SHP2 得到抑制。在一些實施例中，在用小於約 1 nM 之本發明化合物治療之後 SHP2 得到抑制。在一些實施例中，在用約 10 nM 至約 100 nM 之本發明化合物治療之後 SHP2 得到抑制。在一些實施例中，在用約 100 nM 至約 10 μ M 之本發明化合物治療之後 SHP2 得到抑制。

【0502】本發明之另一態樣係關於一或多種本發明化合物(例如式 I'、I、II、III、IV 或 V 之化合物及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構體或異構體)或一或多種本發明組合物，其用於治療或預防與 SHP2 調節相關之疾病。在一些實施例中，該疾病為努南症候群、豹皮症候群、幼年骨髓單核

細胞性白血病、神經母細胞瘤、黑素瘤、急性骨髓性白血病以及乳癌、肺癌及結腸癌。對於多種受體酪胺酸激酶，包括血小板衍生生長因子(PDGF-R)、纖維母細胞生長因子(FGF-R)及表皮生長因子(EGF-R)之受體，SHP2 為重要的下游信號傳導分子。對於可導致細胞轉化(癌症發展之先決條件)之促分裂原活化蛋白質(MAP)激酶路徑之活化，SHP2 亦為重要的下游信號傳導分子。SHP2 之敲低顯著抑制具有 SHP2 突變或 EML4/ALK 轉位之肺癌細胞株之細胞生長以及 EGFR 擴增型乳房癌及食管癌。在胃癌、間變性大細胞淋巴瘤及膠質母細胞瘤中，在致癌基因之下游 SHP2 亦被活化。

【0503】 在另一態樣中，本發明係關於一或多種本發明化合物(例如式 I'、I、II、III、IV 或 V 之化合物及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構體或異構體)在製造用於治療或預防疾病之藥劑中的用途。在一些實施例中，該疾病與 SHP2 調節有關。

【0504】 在另一態樣中，本發明係關於一或多種本發明化合物(例如式 I'、I、II、III、IV 或 V 之化合物及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構體或異構體)，其用作藥劑。在一些實施例中，該藥劑用於治療或預防與 SHP2 調節相關之疾病。

【0505】 在一個態樣中，本發明係關於包含一或多種本發明化合物(例如式 I'、I、II、III、IV 或 V 之化合物及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構體或異構體)之一或多種組合物，其用作藥劑。在一些實施例中，該藥劑用於治療或預防與 SHP2 調節相關之疾病。

本發明之醫藥組合物及投與模式

【0506】 本發明之另一態樣係關於包含一或多種本發明化合物及醫藥學上可接受之載劑的醫藥組合物。醫藥學上可接受之載劑可進一步包括賦形劑、稀釋劑或表面活性劑。

【0507】 本發明之組合物可分別根據習知混合、造粒或塗佈方法來製備，且本發明之醫藥組合物可含有按重量或體積計約 0.1%至約 99%、約 5%至約 90%或約 1%至約 20%之所揭示化合物中之一或多者。

【0508】 所揭示化合物及組合物之投與可經由任何治療劑投與模式來實現。此等模式可包括全身性或局部投與，諸如經口、經鼻、非經腸、靜脈內、經真皮、皮下、經陰道、經頰、經直腸或表面投與模式。

【0509】 視預期投與模式而定，所揭示化合物或醫藥組合物可呈固體、半固體或液體劑型，諸如可注射物、錠劑、栓劑、丸劑、定時釋放膠囊、酞劑、酊劑、乳液、糖漿、粉末、液體、懸浮液或類似劑型，有時呈單位劑量形式且符合習知醫藥慣例。同樣地，其亦可以靜脈內(推注與輸注)、腹膜內、皮下或肌肉內形式及熟習醫藥技術者熟知之所有使用形式來投與。

【0510】 說明性醫藥組合物可包括錠劑及明膠膠囊，其包含一或多種本發明化合物及醫藥學上可接受之載劑，諸如但不限於：a)稀釋劑，例如純化水、三酸甘油酯油(諸如氫化或部分氫化之植物油或其混合物)、玉米油、橄欖油、葵花油、紅花油、魚油(諸如 EPA 或 DHA)或其酯或三酸甘油酯或其混合物、 ω -3 脂肪酸或其衍生物、乳糖、右旋糖、蔗糖、甘露糖醇、山梨糖醇、纖維素、鈉、糖精、葡萄糖及/或甘胺酸；b)潤滑劑，例如二氧化矽、滑石、硬脂酸、其鎂鹽或鈣鹽、油酸鈉、硬脂酸鈉、硬脂酸鎂、苯甲酸鈉、乙酸鈉、氯化鈉及/或聚乙二醇；對於錠劑若需要則亦含有：c)黏合劑，例如矽酸鎂鋁、澱粉糊、明膠、黃耆膠、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉、碳酸鎂、天然糖(諸如葡萄糖或 β -乳糖)、玉米甜味劑、天然及合成樹膠(諸如阿拉伯膠、黃耆膠或海藻酸鈉)、蠟及/或聚乙烯吡咯啉酮；d)崩解劑，例如澱粉、瓊脂、甲基纖維素、膨潤土、黃原膠、海藻酸或其鈉鹽或發泡混合物；e)吸收劑、染色劑、調味劑及甜味劑；f)乳化劑或分散劑，諸如吐溫 80 (Tween 80)、Labrasol、HPMC、DOSS、caproyl 909、labrafac、labrafil、

peceol、transcutol、capmul MCM、capmul PG-12、captex 355、gelucire、維生素 E TGPS 或其他可接受之乳化劑；及/或 g) 增強化合物吸收之藥劑，諸如環糊精、經丙基-環糊精、PEG400、PEG200。

【0511】 液體(特定而言可注射組合物)可例如藉由溶解、分散等來製備。舉例而言，將所揭示化合物中之一或多者溶解於醫藥學上可接受之溶劑中或與其混合，該醫藥學上可接受之溶劑為諸如水、鹽水、右旋糖水溶液、甘油、乙醇及類似物，由此形成可注射等張溶液或懸浮液。諸如白蛋白、乳糜粒子或血清蛋白之蛋白質可用於溶解所揭示之化合物。

【0512】 亦可將所揭示化合物或組合物中之一或多者調配成可由脂肪乳液或懸浮液製備之栓劑；使用聚二醇，諸如丙二醇，作為載體。

【0513】 亦可以諸如小單層囊泡、大單層囊泡及多層囊泡之脂質體遞送系統形式投與一或多種所揭示化合物或組合物。脂質體可由多種磷脂形成，該等磷脂含有膽固醇、硬脂胺或磷脂醯膽鹼。在一些實施例中，如例如美國專利第 5,262,564 號中所描述，脂質組分之膜為用藥物之水溶液水合的，以形成囊封藥物之脂質層，該專利之內容以引用之方式併入本文中。

【0514】 亦可藉由使用單株抗體作為與所揭示化合物偶合之個別載體來遞送一或多種所揭示化合物或組合物。亦可將所揭示化合物與作為可靶向藥物載體之可溶性聚合物偶合。此類聚合物可包括聚乙炔吡咯啉酮、哌喃共聚物、聚羥基丙基甲基丙烯醯胺-苯酚、聚羥基乙基天冬醯胺苯酚 (polyhydroxyethylaspanamidephenol) 或經棕櫚醯基殘基取代之聚氧化乙烯聚離胺酸。此外，可將一或多種所揭示化合物偶聯至一種類別之適合用於達成藥物之控制釋放的生物可降解聚合物，例如聚乳酸、聚 ϵ 己內酯、多羥基丁酸、聚原酸酯、聚縮醛、聚二氫哌喃、聚氰基丙烯酸酯及水凝膠之交聯或兩親性嵌段共聚物。在一些實施例中，一或多種所揭示化合物不共價結合於聚合物，例如多聚

羧酸聚合物，或聚丙烯酸酯。

【0515】 可藉由親本投與來遞送一或多種所揭示化合物或組合物。親本可注射投與通常用於皮下、肌肉內或靜脈內注射及輸注。可注射物可製備成適合用於在注射之前溶解於液體中之習知形式：液體溶液或懸浮液或固體形式。

本發明之給藥方案

【0516】 可根據包括以下各項之多種因素來選擇利用所揭示化合物或組合物中之一或多者的給藥方案：患者之類型、物種、年齡、重量、性別及醫學病狀；所要治療之病狀的嚴重程度；投藥途徑；患者之腎或肝功能；及所採用之特定所揭示化合物。具有一般熟習此項技術之醫師或獸醫可輕易確定及指定預防、對抗或抑制病狀進展所需之藥物有效量。

【0517】 當用於所指示效應時，所揭示化合物之有效劑量按需要可在約 0.5 mg 至約 5000 mg 之所揭示化合物範圍內以治療該病狀。用於活體內或活體外用途之組合物可含有約 0.5、5、20、50、75、100、150、250、500、750、1000、1250、2500、3500 或 5000 mg 之所揭示化合物，或在從列舉之劑量中的一個量至另一量範圍內。在一些實施例中，組合物呈可有刻痕之錠劑的形式。

【0518】 若需要，則可以視情況以單位劑型形式在一天中以適當時間間隔分開地投與一個、兩個、三個、四個、五個、六個或更多個亞劑量來投與一或多種本發明化合物或組合物之有效日劑量。在本發明之一些實施例中，可每天兩次或三次投與一或多種本發明化合物或組合物或其混合物。在一些實施例中，將每天一次投與一或多種本發明化合物或組合物。

【0519】 在一些實施例中，一或多種本文所描述之化合物或組合物可單獨使用或與另一類型之治療劑一起使用或聯合投與或組合使用。聯合投與或組合使用可指兩種或更多種不同治療性化合物或組合物之任何形式之投與，使得在先前投與之治療性化合物或組合物在體內仍有效時投與第二化合物或組合物。舉例

而言，不同的治療性化合物或組合物可以同一調配物或以分開的調配物同時、依序或藉由分開給予該治療之個別組分來投與。在一些實施例中，不同的治療性化合物或組合物可在彼此一小時、12 小時、24 小時、36 小時、48 小時、72 小時或一週內投與。因此，接受此類治療之個體可受益於不同治療性化合物或組合物之組合作用。

套組

【0520】 在一些實施例中，本發明亦提供一種醫藥組件或套組，其包括填充有至少一種本發明化合物或組合物之一或多個容器。視情況與此類容器相關聯的可為呈由管制醫藥或生物製品之製造、使用或銷售由政府機構指定之形式的須知，該須知反映(a)製造、使用或銷售由機構批准用於人類投與，(b)使用說明，或兩者。在一些實施例中，該套組包括至少兩個容器，其中之至少一者含有至少一種本發明化合物或組合物。在一些實施例中，該套組含有至少兩個容器，且該至少兩個容器中之每一者含有至少一種本發明化合物或組合物。

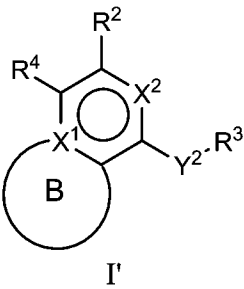
【0521】 在一些實施例中，該套組包括其他材料以有助於主題化合物及組合物之遞送。舉例而言，該套組可包括導管、管子、輸注袋、注射器及類似物中之一或多者。在一些實施例中，可將化合物及組合物包裝成凍乾形式，且套組包括至少兩個容器：一個容器包含凍乾化合物或組合物，而另一容器包含適合用於對凍乾材料進行復水的適合量之水、緩衝液或其他液體。

【0522】 前述內容適用於本文所描述之化合物、組合物、方法及用途中之任一者。本發明特定而言涵蓋此類化合物、組合物、方法及用途(單獨或組合)之特徵與關於本節中所描述之各種套組所描述的特徵的任何組合。

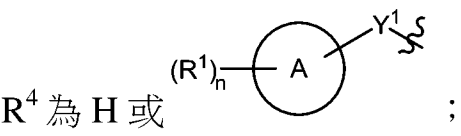
示例性實施例

【0523】 本發明之一些實施例為如下之實施例 I：

實施例 I-1. 一種式 I 化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構體或異構體，
其中：



A 為 5 員至 12 員單環或多環環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

R^1 在每次出現時獨立地為-H、-D、-C₁-C₆ 烷基、-C₂-C₆ 烯基、-C₄-C₈ 環烯基、-C₂-C₆ 炔基、-C₃-C₈ 環烷基、-OH、鹵素、-NO₂、-CN、-NR⁵R⁶、-SR⁵、-S(O)₂NR⁵R⁶、-S(O)₂R⁵、-NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶、-NR⁵S(O)₂R⁶、-S(O)NR⁵R⁶、-S(O)R⁵、-NR⁵S(O)NR⁵R⁶、-NR⁵S(O)R⁶、-C(O)R⁵ 或 -CO₂R⁵，其中各烷基、烯基、環烯基、炔基或環烷基視情況經一或多個以下基團取代：-OH、鹵素、-NO₂、側氧基、-CN、-R⁵、-OR⁵、-NR⁵R⁶、-SR⁵、-S(O)₂NR⁵R⁶、-S(O)₂R⁵、-NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶、-NR⁵S(O)₂R⁶、-S(O)NR⁵R⁶、-S(O)R⁵、-NR⁵S(O)NR⁵R⁶、-NR⁵S(O)R⁶、雜環、芳基或雜芳基；

Y^1 為-S-、直接鍵、-NH-、-S(O)₂-、-S(O)₂-NH-、-C(=CH₂)-、-CH-或-S(O)-；

X^1 為 N 或 C；

X^2 為 N 或 CH；

B，包括連接點處之原子，為單環或多環 5 員至 12 員雜環或單環或多環 5 員至 12 員雜芳基；

R^2 為-H、-OR^b、-NR⁵R⁶、-CN、-C₁-C₆ 烷基、-C₂-C₆ 烯基、-C₄-C₈ 環烯基、-C₂-C₆ 炔基、-NH₂、鹵素、-C(O)OR^b、-C₃-C₈ 環烷基、含有 1-5 個選自由 N、S、P 及 O 組成之群的雜原子的雜環基或含有 1-5 個選自由 N、S、P 及 O 組成之群的雜

原子的雜芳基；其中各烷基、烯基、環烯基、炔基、環烷基、雜環基或雜芳基視情況經一或多個以下基團取代： $-\text{OH}$ 、鹵素、 $-\text{NO}_2$ 、側氧基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{R}^5$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{SR}^5$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{R}^6$ 、雜環、芳基或雜芳基；且其中該雜環基或雜芳基不經由氮原子連接；

Y^2 為 $-\text{NR}^a-$ 、 $-(\text{CR}^a_2)_m-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^a)_2\text{NH}-$ 、 $-(\text{CR}^a_2)_m\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^a)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^a)-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{S})-$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^a)-$ 或 $-\text{OC}(\text{O})\text{O}-$ ；其中 Y^2 左側之鍵如所繪製結合於環，而該 Y^2 部分右側之鍵如所繪製結合於 R^3 ；

R^a 在每次出現時獨立地為 $-\text{H}$ 、 $-\text{D}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{C}_3-\text{C}_8$ 環烷基或 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基，其中各烷基或環烷基視情況經一或多個 $-\text{NH}_2$ 取代，其中 2 個 R^a 與兩者均連接之碳原子一起可組合形成 3 員至 8 員環烷基；

R^b 在每次出現時獨立地為 $-\text{H}$ 、 $-\text{D}$ 、 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基、 $-\text{C}_3-\text{C}_8$ 環烷基、 $-\text{C}_2-\text{C}_6$ 烯基或含有 1-5 個選自由 N、S、P 及 O 組成之群的雜原子的雜環基；其中各烷基、環烷基、烯基或雜環視情況經一或多個以下基團取代： $-\text{OH}$ 、鹵素、 $-\text{NO}_2$ 、側氧基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{R}^5$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{SR}^5$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{R}^6$ 、雜環、芳基、雜芳基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ 、 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 或 $-\text{CH}_2\text{F}$ ；

R^3 在每次出現時是選自由以下組成之群： $-\text{H}$ 、 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基、3 員至 12 員單環或多環雜環、 C_3-C_8 環烷基或 $-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^b$ ，其中各烷基、雜環或環烷基視情況經一或多個以下基團取代： $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{NHR}^b$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ 、雜環基或螺雜環基；或

R^3 可與 R^a 組合形成 3 員至 12 員單環或多環雜環或 5 員至 12 員螺雜環，其中各

雜環或螺雜環視情況經一或多個以下基團取代： $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、雜芳基、雜環基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOR}^b$ 、 $-\text{CONHR}^b$ 、 $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_n\text{COOR}^b$ 、 $-\text{NHCOOR}^b$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 或 $-\text{CH}_2\text{F}$ ；

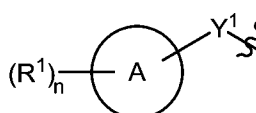
R^5 及 R^6 在每次出現時獨立地為 $-\text{H}$ 、 $-\text{D}$ 、 $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $-\text{C}_4\text{-C}_8$ 環烯基、 $-\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、 $-\text{C}_3\text{-C}_8$ 環烷基、單環或多環 3 員至 12 員雜環、 $-\text{OR}^7$ 、 $-\text{SR}^7$ 、鹵素、 $-\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{NO}_2$ 或 $-\text{CN}$ ；

R^7 及 R^8 在每次出現時獨立地為 $-\text{H}$ 、 $-\text{D}$ 、 $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $-\text{C}_4\text{-C}_8$ 環烯基、 $-\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、 $-\text{C}_3\text{-C}_8$ 環烷基或單環或多環 3 員至 12 員雜環，其中各烷基、烯基、環烯基、炔基、環烷基或雜環視情況經一或多個以下基團取代： $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 或 $-\text{CN}$ ；

m 在每次出現時獨立地為 1、2、3、4、5 或 6；並且

n 在每次出現時獨立地為 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10。

實施例 I-2. 如實施例 I-1 之化合物，其中 R^4 為 $-\text{H}$ 。

實施例 I-3. 如實施例 I-1 之化合物，其中 R^4 為 。

實施例 I-4. 如實施例 I-1 或 I-3 之化合物，其中 A 為 5 員至 12 員單環或多環環烷基。

實施例 I-5. 如實施例 I-1 或 I-3 之化合物，其中 A 為單環或多環雜環烷基。

實施例 I-6. 如實施例 I-1 或 I-3 之化合物，其中 A 為單環或多環芳基。

實施例 I-7. 如實施例 I-1 或 I-3 之化合物，其中 A 為單環或多環雜芳基。

實施例 I-8. 如實施例 I-1 或 I-3 至 I-7 中任一項之化合物，其中 Y^1 為 $-\text{S}-$ 。

實施例 I-9. 如實施例 I-1 或 I-3 至 I-7 中任一項之化合物，其中 Y^1 為直接鍵。

實施例 I-10. 如實施例 I-1 至 I-9 中任一項之化合物，其中 Y^2 為 $-\text{NR}^a-$ 。

實施例 I-11. 如實施例 I-1 至 I-9 中任一項之化合物，其中 Y^2 為 $-(\text{CR}^a_2)_m-$ 。

實施例 I-12. 如實施例 I-1 至 I-9 中任一項之化合物，其中 Y^2 為 $-C(O)-$ 。

實施例 I-13. 如實施例 I-1 至 I-9 中任一項之化合物，其中 Y^2 為 $-C(R^a)_2NH-$ 或 $-(CR^a_2)_mO-$ 。

實施例 I-14. 如實施例 I-1 至 I-9 中任一項之化合物，其中 Y^2 為 $-C(O)N(R^a)-$ 、 $-N(R^a)C(O)-$ 、 $-S(O)_2N(R^a)-$ 、 $-N(R^a)S(O)_2-$ 、 $-N(R^a)C(S)-$ 或 $-C(S)N(R^a)-$ 。

實施例 I-15. 如實施例 I-1 至 I-9 中任一項之化合物，其中 Y^2 為 $-N(R^a)C(O)N(R^a)-$ 、 $-N(R^a)C(S)N(R^a)-$ 、 $-OC(O)N(R^a)-$ 、 $-N(R^a)C(O)O-$ 或 $-C(O)N(R^a)O-$ 。

實施例 I-16. 如實施例 I-1 至 I-9 中任一項之化合物，其中 Y^2 為 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 或 $-OC(O)O-$ 。

實施例 I-17. 如實施例 I-1 至 I-16 中任一項之化合物，其中 R^2 為 $-OR^b$ 。

實施例 I-18. 如實施例 I-1 至 I-16 中任一項之化合物，其中 R^2 為視情況經取代之 $-C_1-C_6$ 烷基。

實施例 I-19. 如實施例 I-1 至 I-16 中任一項之化合物，其中 R^2 為 $-CN$ 。

實施例 I-20. 如實施例 I-1 至 I-16 中任一項之化合物，其中 R^2 為視情況經取代之 $-C_2-C_6$ 烯基。

實施例 I-21. 如實施例 I-1 至 I-16 中任一項之化合物，其中 R^2 為視情況經取代之 $-C_4-C_8$ 環烯基。

實施例 I-22. 如實施例 I-1 至 I-16 中任一項之化合物，其中 R^2 為視情況經取代之 $-C_2-C_6$ 炔基。

實施例 I-23. 如實施例 I-1 至 I-16 中任一項之化合物，其中 R^2 為視情況經取代之 $-C_3-C_8$ 環烷基。

實施例 I-24. 如實施例 I-1 至 I-16 中任一項之化合物，其中 R^2 為視情況經取代之含有 1-5 個選自由 N、S、P 及 O 組成之群的雜原子的雜環基。

實施例 I-25. 如實施例 I-1 至 I-16 中任一項之化合物，其中 R^2 為含有 1-5 個選自由 N、S、P 及 O 組成之群的雜原子的視情況經取代之雜芳基。

實施例 I-26. 如實施例 I-1 至 I-25 中任一項之化合物，其中 R^a 為-H。

實施例 I-27. 如實施例 I-1 至 I-25 中任一項之化合物，其中 R^a 為-OH。

實施例 I-28. 如實施例 I-1 至 I-25 中任一項之化合物，其中 R^a 為視情況經取代之 $-C_3-C_8$ 環烷基。

實施例 I-29. 如實施例 I-1 至 I-25 中任一項之化合物，其中 R^a 為視情況經取代之 $-C_1-C_6$ 烷基。

實施例 I-30. 如實施例 I-1 至 I-29 中任一項之化合物，其中 R^b 為-H。

實施例 I-31. 如實施例 I-1 至 I-29 中任一項之化合物，其中 R^b 為視情況經取代之 $-C_1-C_6$ 烷基。

實施例 I-32. 如實施例 I-1 至 I-29 中任一項之化合物，其中 R^b 為視情況經取代之 $-C_3-C_8$ 環烷基。

實施例 I-33. 如實施例 I-1 至 I-29 中任一項之化合物，其中 R^b 為視情況經取代之 $-C_2-C_6$ 烯基。

實施例 I-34. 如實施例 I-1 至 I-29 中任一項之化合物，其中 R^b 為視情況經取代之含有 1-5 個選自由 N、S、P 及 O 組成之群的雜原子的雜環基。

實施例 I-35. 如實施例 I-1 至 I-34 中任一項之化合物，其中 R^3 為視情況經取代之 $-C_1-C_6$ 烷基。

實施例 I-36. 如實施例 I-1 至 I-34 中任一項之化合物，其中 R^3 為視情況經取代之 3 員至 12 員單環或多環雜環。

實施例 I-37. 如實施例 I-1 至 I-34 中任一項之化合物，其中 R^3 為視情況經取代之 3 員至 12 員單環雜環。

實施例 I-38. 如實施例 I-1 至 I-34 中任一項之化合物，其中 R^3 為視情況經取代之

5 員至 12 員多環雜環。

實施例 I-39. 如實施例 I-1 至 I-25 或 I-30 至 I-34 中任一項之化合物，其中 R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成視情況經取代之 3 員至 12 員單環雜環。

實施例 I-40. 如實施例 I-1 至 I-25 或 I-30 至 I-34 中任一項之化合物，其中 R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成視情況經取代之 3 員至 12 員多環雜環。

實施例 I-41. 如實施例 I-1 至 I-25 或 I-30 至 I-34 中任一項之化合物，其中 R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成視情況經取代之 5 員至 12 員螺雜環。

實施例 I-42. 如實施例 I-1 至 I-41 中任一項之化合物，其中 X^1 為 N 且 X^2 為 N。

實施例 I-43. 如實施例 I-1 至 I-41 中任一項之化合物，其中 X^1 為 N 且 X^2 為 CH。

實施例 I-44. 如實施例 I-1 至 I-41 中任一項之化合物，其中 X^1 為 C 且 X^2 為 N。

實施例 I-45. 如實施例 I-1 至 I-41 中任一項之化合物，其中 X^1 為 C 且 X^2 為 CH。

實施例 I-46. 如前述實施例中任一項之化合物，其中 B，包括連接點處之原子，為單環 3 員至 12 員雜芳基。

實施例 I-47. 如實施例 I-1 至 I-41 中任一項之化合物，其中 B，包括連接點處之



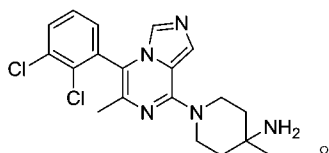
實施例 I-48. 如實施例 I-1 至 I-41 中任一項之化合物，其中 B，包括連接點處之



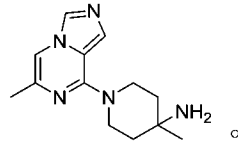
實施例 I-49. 如實施例 I-1 至 I-41 中任一項之化合物，其中 B，包括連接點處之



實施例 I-50. 一種化合物，其為



實施例 I-51. 一種化合物，其為



實施例 I-52. 一種醫藥組合物，其包含如實施例 I-1 至 I-51 中任一項之化合物及醫藥學上可接受之載劑。

實施例 I-53. 一種治療有需要之個體的與 SHP2 調節相關之疾病的方法，其包括向該個體投與有效量之如實施例 I-1 至 I-51 中任一項之化合物。

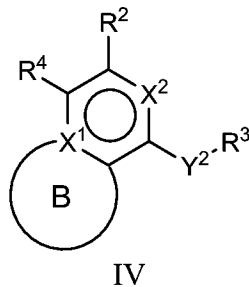
實施例 I-54. 如實施例 I-53 之方法，其中該疾病係選自努南症候群、豹皮症候群、幼年骨髓單核細胞性白血病、神經母細胞瘤、黑素瘤、急性骨髓性白血病以及乳癌、肺癌及結腸癌。

實施例 I-55. 如實施例 I-1 至 I-51 中任一項之化合物，其用於治療或預防與 SHP2 調節相關之疾病。

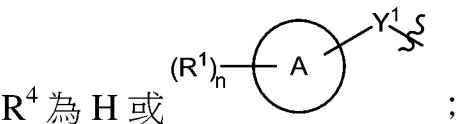
實施例 I-56. 一種如實施例 I-1 至 I-51 中任一項之化合物的用途，其用於製造用於治療或預防與 SHP2 調節相關之疾病的藥劑。

【0524】 本發明之一些實施例為如下之實施例 II：

實施例 II-1. 一種式 IV 化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構體或異構體，其中：



A 為 5 員至 12 員單環或多環環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基，前提條件為該

雜芳基不為  或  ；

R^1 在每次出現時獨立地為 -H、-D、-C₁-C₆ 烷基、-C₂-C₆ 烯基、-C₄-C₈ 環烯基、-C₂-C₆ 炔基、-C₃-C₈ 環烷基、-OH、-OR⁵、鹵素、-NO₂、-CN、-NR⁵R⁶、-SR⁵、-S(O)₂NR⁵R⁶、-S(O)₂R⁵、-NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶、-NR⁵S(O)₂R⁶、-S(O)NR⁵R⁶、-S(O)R⁵、-NR⁵S(O)NR⁵R⁶、-NR⁵S(O)R⁶、-C(O)R⁵ 或 -CO₂R⁵，其中各烷基、烯基、環烯基、炔基或環烷基視情況經一或多個以下基團取代：-OH、鹵素、-NO₂、側氧基、-CN、-R⁵、-OR⁵、-NR⁵R⁶、-SR⁵、-S(O)₂NR⁵R⁶、-S(O)₂R⁵、-NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶、-NR⁵S(O)₂R⁶、-S(O)NR⁵R⁶、-S(O)R⁵、-NR⁵S(O)NR⁵R⁶、-NR⁵S(O)R⁶、雜環、芳基或雜芳基；

Y^1 為 -S-、直接鍵、-NH-、-S(O)₂-、-S(O)₂-NH-、-C(=CH₂)-、-CH- 或 -S(O)-；

X^1 為 N 或 C；

X^2 為 N 或 CH；

B，包括連接點處之原子，為單環或多環 5 員至 12 員雜環或單環或多環 5 員至 12 員雜芳基，其中各雜環或雜芳基視情況經一或多個以下基團取代：-C₁-C₆ 烷基、-OH、-NH₂、側氧基、雜芳基、雜環基、-(CH₂)_nNH₂、-(CH₂)_nOH、-CF₃、-CHF₂ 或 -CH₂F；

R^2 為 -H、-OH、-NR⁵R⁶、-C₁-C₆ 烷基、-C₂-C₆ 烯基、-C₄-C₈ 環烯基、-C₂-C₆ 炔基、-NH₂、鹵素、-C₃-C₈ 環烷基或含有 1-5 個選自由 N、S、P 及 O 組成之群的雜原子的雜環基；其中各烷基、烯基、環烯基、炔基、環烷基或雜環基視情況經一或多個以下基團取代：-OH、鹵素、-NO₂、側氧基、-CN、-R⁵、-OR⁵、-NR⁵R⁶、-SR⁵、-S(O)₂NR⁵R⁶、-S(O)₂R⁵、-NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶、-NR⁵S(O)₂R⁶、-S(O)NR⁵R⁶、-S(O)R⁵、-NR⁵S(O)NR⁵R⁶、-NR⁵S(O)R⁶、雜環、芳基或雜芳基；且其中該雜環基不經由氮原子連接；

Y^2 為 $-NR^a$ 、 $-(CR^a)_m$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(R^a)_2NH-$ 、 $-(CR^a)_mO-$ 、 $-C(O)N(R^a)-$ 、 $-N(R^a)C(O)-$ 、 $-S(O)_2N(R^a)-$ 、 $-N(R^a)S(O)_2-$ 、 $-N(R^a)C(O)N(R^a)-$ 、 $-N(R^a)C(S)N(R^a)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-OC(O)N(R^a)-$ 、 $-N(R^a)C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^a)O-$ 、 $-N(R^a)C(S)-$ 、 $-C(S)N(R^a)-$ 或 $-OC(O)O-$ ；其中 Y^2 左側之鍵如所繪製結合於環，而該 Y^2 部分右側之鍵如所繪製結合於 R^3 ；

R^a 在每次出現時獨立地為 $-H$ 、 $-D$ 、 $-OH$ 、 $-C_3-C_8$ 環烷基或 $-C_1-C_6$ 烷基，其中各烷基或環烷基視情況經一或多個 $-NH_2$ 取代，其中 2 個 R^a 與兩者均連接之碳原子一起可組合形成 3 員至 8 員環烷基；

R^b 在每次出現時獨立地為 $-H$ 、 $-D$ 、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_3-C_8$ 環烷基、 $-C_2-C_6$ 烯基或含有 1-5 個選自由 N 、 S 、 P 及 O 組成之群的雜原子的雜環基；其中各烷基、環烷基、烯基或雜環視情況經一或多個以下基團取代： $-OH$ 、鹵素、 $-NO_2$ 、側氧基、 $-CN$ 、 $-R^5$ 、 $-OR^5$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-SR^5$ 、 $-S(O)_2NR^5R^6$ 、 $-S(O)_2R^5$ 、 $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$ 、 $-NR^5S(O)_2R^6$ 、 $-S(O)NR^5R^6$ 、 $-S(O)R^5$ 、 $-NR^5S(O)NR^5R^6$ 、 $-NR^5S(O)R^6$ 、雜環、芳基、雜芳基、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ ；

R^3 為 $-H$ 、 $-C_1-C_6$ 烷基、3 員至 12 員單環或多環雜環、 $-C_3-C_8$ 環烷基或 $-(CH_2)_n-R^b$ ，其中各烷基、雜環或環烷基視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-OR^b$ 、 $-NHR^b$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、雜環基或螺雜環基；或

R^3 可與 R^a 組合形成 3 員至 12 員單環或多環雜環或 5 員至 12 員螺雜環，其中各雜環或螺雜環視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、側氧基、雜芳基、雜環基、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ ，前提條件為藉由 R^3 及 R^a 之組合形成之該雜環不為視情況經取代之哌嗪基；

R^5 及 R^6 在每次出現時獨立地為 $-H$ 、 $-D$ 、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_2-C_6$ 烯基、 $-C_4-C_8$ 環烯基、 $-C_2-C_6$ 炔基、 $-C_3-C_8$ 環烷基、單環或多環 3 員至 12 員雜環、 $-OR^7$ 、 $-SR^7$ 、鹵素、 $-NR^7R^8$ 、 $-NO_2$ 或 $-CN$ ；

R^7 及 R^8 在每次出現時獨立地為 -H、-D、-C₁-C₆ 烷基、-C₂-C₆ 烯基、-C₄-C₈ 環烯基、-C₂-C₆ 炔基、-C₃-C₈ 環烷基或單環或多環 3 員至 12 員雜環，其中各烷基、烯基、環烯基、炔基、環烷基或雜環視情況經一或多個以下基團取代：-OH、-SH、-NH₂、-NO₂ 或 -CN；

m 在每次出現時獨立地為 1、2、3、4、5 或 6；並且

n 在每次出現時獨立地為 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10。

實施例 II-2. 如實施例 II-1 之化合物，其中 Y^2 為 -NR^a-。

實施例 II-3. 如實施例 II-1 之化合物，其中 Y^2 為 -(CR^a)_m-。

實施例 II-4. 如實施例 II-1 之化合物，其中 Y^2 為 -C(O)-。

實施例 II-5. 如實施例 II-1 之化合物，其中 Y^2 為 -C(R^a)₂NH-或-(CR^a)₂O-。

實施例 II-6. 如實施例 II-1 之化合物，其中 Y^2 為 -C(O)N(R^a)-、-N(R^a)C(O)-、-S(O)₂N(R^a)-、-N(R^a)S(O)₂-、-N(R^a)C(S)-或-C(S)N(R^a)-。

實施例 II-7. 如實施例 II-1 之化合物，其中 Y^2 為 -N(R^a)C(O)N(R^a)-、-N(R^a)C(S)N(R^a)-、-OC(O)N(R^a)-、-N(R^a)C(O)O-或-C(O)N(R^a)O-。

實施例 II-8. 如實施例 II-1 之化合物，其中 Y^2 為 -C(O)O-、-OC(O)-或-OC(O)O-。

實施例 II-9. 如實施例 II-1 至 II-8 中任一項之化合物，其中 R^a 為 -H。

實施例 II-10. 如實施例 II-1 至 II-8 中任一項之化合物，其中 R^a 為 -OH。

實施例 II-11. 如實施例 II-1 至 II-8 中任一項之化合物，其中 R^a 為視情況經取代之 -C₃-C₈ 環烷基。

實施例 II-12. 如實施例 II-1 至 II-8 中任一項之化合物，其中 R^a 為視情況經取代之 -C₁-C₆ 烷基。

實施例 II-13. 如實施例 II-1 至 II-12 中任一項之化合物，其中 R^b 為 -H。

實施例 II-14. 如實施例 II-1 至 II-12 中任一項之化合物，其中 R^b 為視情況經取代之 -C₁-C₆ 烷基。

實施例 II-15. 如實施例 II-1 至 II-12 中任一項之化合物, 其中 R^b 為視情況經取代之 $-C_3-C_8$ 環烷基。

實施例 II-16. 如實施例 II-1 至 II-12 中任一項之化合物, 其中 R^b 為視情況經取代之 $-C_2-C_6$ 烯基。

實施例 II-17. 如實施例 II-1 至 II-12 中任一項之化合物, 其中 R^b 為視情況經取代之含有 1-5 個選自由 N、S、P 及 O 組成之群的雜原子的雜環基。

實施例 II-18. 如實施例 II-1 至 II-17 中任一項之化合物, 其中 R^3 為視情況經取代之 $-C_1-C_6$ 烷基。

實施例 II-19. 如實施例 II-1 至 II-17 中任一項之化合物, 其中 R^3 為視情況經取代之 3 員至 12 員單環或多環雜環。

實施例 II-20. 如實施例 II-1 至 II-17 中任一項之化合物, 其中 R^3 為視情況經取代之 3 員至 12 員單環雜環。

實施例 II-21. 如實施例 II-1 至 II-17 中任一項之化合物, 其中 R^3 為視情況經取代之 5 員至 12 員多環雜環。

實施例 II-22. 如實施例 II-1 至 II-8 中任一項之化合物, 其中 R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 3 員至 12 員單環雜環, 其中該雜環視情況經一或多個以下基團取代: $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ 。

實施例 II-23. 如實施例 II-1 至 II-8 中任一項之化合物, 其中 R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 3 員至 12 員多環雜環, 其中該雜環視情況經一或多個以下基團取代: $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ 。

實施例 II-24. 如實施例 II-1 至 II-8 中任一項之化合物, 其中 R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 5 員至 12 員螺雜環, 其中該螺雜環視情況經一或多個以下

基團取代：-C₁-C₆ 烷基、-OH、-NH₂、-(CH₂)_nNH₂、-(CH₂)_nOH、-CF₃、-CHF₂ 或 -CH₂F。

實施例 II-25. 如實施例 II-22 或 II-23 之化合物，其中該雜環視情況經一或多個 -C₁-C₆ 烷基取代。

實施例 II-26. 如實施例 II-22、II-23 或 II-25 中任一項之化合物，其中該雜環視情況經一或多個 -(CH₂)_nNH₂ 取代，其中 n 為 1。

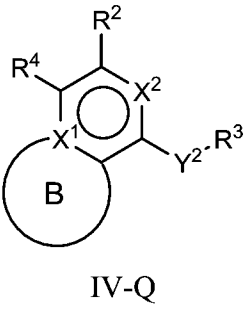
實施例 II-27. 如實施例 II-22、II-23、II-25 或 II-26 中任一項之化合物，其中該雜環視情況經一或多個 -NH₂ 取代。

實施例 II-28. 如實施例 II-24 之化合物，其中該螺雜環視情況經一或多個 -C₁-C₆ 烷基取代。

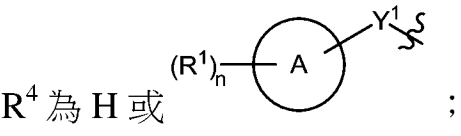
實施例 II-29. 如實施例 II-24 或 II-28 之化合物，其中該螺雜環視情況經一或多個 -(CH₂)_nNH₂ 取代，其中 n 為 1。

實施例 II-30. 如實施例 II-24、II-28 或 II-29 中任一項之化合物，其中該螺雜環視情況經一或多個 -NH₂ 取代。

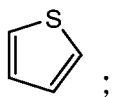
實施例 II-31. 如實施例 II-1 之化合物，其中該式 IV 化合物為式 IV-Q 化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構體或異構體，其中：



A 為 5 員至 12 員單環或多環芳基或雜芳基，前提條件為該雜芳基不為 或



R^1 在每次出現時獨立地為 $-H$ 、 $-OR^5$ 、鹵素、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-CN$ 或 $-NR^5R^6$ ；

Y^1 為 $-S-$ 或直接鍵；

X^1 為 N 或 C ；

X^2 為 N 或 CH ；

B ，包括連接點處之原子，為單環或多環 5 員至 12 員雜環或單環或多環 5 員至 12 員雜芳基，其中各雜環或雜芳基視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、側氧基、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ ；

R^2 為 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-C_1-C_6$ 烷基或 $-NH_2$ ；其中各烷基視情況經一或多個以下基團取代： $-OH$ 、鹵素、 $-OR^5$ 或 $-NR^5R^6$ ；

Y^2 為 $-NR^a-$ ，其中 Y^2 左側之鍵如所繪製結合於環，而該 Y^2 部分右側之鍵如所繪製結合於 R^3 ；

R^3 與 R^a 組合形成 3 員至 12 員單環或多環雜環或 5 員至 12 員螺雜環，其中各雜環或螺雜環視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ ，前提條件為藉由 R^3 及 R^a 之組合形成之該雜環不為視情況經取代之吡嗪基；

R^5 及 R^6 在每次出現時獨立地為 $-H$ 或 $-C_1-C_6$ 烷基；

m 在每次出現時獨立地為 1、2、3、4、5 或 6；並且

n 在每次出現時獨立地為 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10。

實施例 II-32. 如實施例之化合物 II-31，其中 R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 3 員至 12 員單環雜環，其中該雜環視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2$ 。

實施例 II-33. 如實施例之化合物 II-31，其中 R^3 及 R^a 與其所連接之原子一起組

合形成 3 員至 12 員多環雜環，其中該雜環視情況經一或多個以下基團取代：

-C₁-C₆ 烷基、-OH、-NH₂、-(CH₂)_nNH₂、-(CH₂)_nOH、-CF₃、-CHF₂ 或-CH₂F。

實施例 II-34. 如實施例之化合物 II-31，其中 R³ 及 R^a 與其所連接之原子一起組

合形成 5 員至 12 員螺雜環，其中該螺雜環視情況經一或多個以下基團取代：

-C₁-C₆ 烷基、-OH、-NH₂、-(CH₂)_nNH₂、-(CH₂)_nOH、-CF₃、-CHF₂ 或-CH₂F。

實施例 II-35. 如實施例 II-32 或 II-33 之化合物，其中該雜環視情況經一或多個

-C₁-C₆ 烷基取代。

實施例 II-36. 如實施例 II-32、II-33 或 II-35 中任一項之化合物，其中該雜環視

情況經一或多個-(CH₂)_nNH₂ 取代，其中 n 為 1。

實施例 II-37. 如實施例 II-32、II-33、II-35 或 II-36 中任一項之化合物，其中該

雜環視情況經一或多個-NH₂ 取代。

實施例 II-38. 如實施例 II-34 之化合物，其中該螺雜環視情況經一或多個-C₁-C₆

烷基取代。

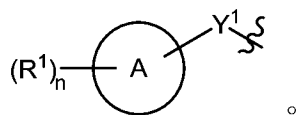
實施例 II-39. 如實施例 II-34 或 II-33 之化合物，其中該螺雜環視情況經一或多

個-(CH₂)_nNH₂ 取代，其中 n 為 1。

實施例 II-40. 如實施例 II-34、II-38 或 II-39 中任一項之化合物，其中該螺雜環

視情況經一或多個-NH₂ 取代。

實施例 II-41. 如實施例 II-1 至 II-40 中任一項之化合物，其中 R⁴ 為



實施例 II-42. 如實施例 II-1 至 II-41 中任一項之化合物，其中 A 為單環或多環芳基。

實施例 II-43. 如實施例 II-42 之化合物，其中 A 為苯基。

實施例 II-44. 如實施例 II-1 至 II-41 中任一項之化合物，其中 A 為單環或多環雜

芳基。

實施例 II-45. 如實施例 II-44 之化合物，其中 A 為吡啶基。

實施例 II-46. 如實施例 II-1 至 II-45 中任一項之化合物，其中 Y^1 為-S-。

實施例 II-47. 如實施例 II-1 至 II-45 中任一項之化合物，其中 Y^1 為直接鍵。

實施例 II-48. 如實施例 II-1 至 II-47 中任一項之化合物，其中 R^1 在每次出現時獨立地為-H、-OR⁵或鹵素。

實施例 II-49. 如實施例 II-1 至 II-47 中任一項之化合物，其中 R^1 在每次出現時獨立地為-H、-OR⁵或-NR⁵R⁶。

實施例 II-50. 如實施例 II-1 至 II-47 中任一項之化合物，其中 R^1 在每次出現時獨立地為-H、鹵素或-NR⁵R⁶。

實施例 II-51. 如實施例 II-1 至 II-47 中任一項之化合物，其中 R^1 在每次出現時獨立地為-H或-OR⁵。

實施例 II-52. 如實施例 II-48 或 II-51 之化合物，其中 R^5 為-H或-C₁-C₆烷基。

實施例 II-53. 如實施例 II-1 至 II-47 中任一項之化合物，其中 R^1 在每次出現時獨立地為-H或鹵素。

實施例 II-54. 如實施例 II-1 至 II-47 中任一項之化合物，其中 R^1 在每次出現時獨立地為-H或-NR⁵R⁶。

實施例 II-55. 如實施例 II-1 至 II-47 中任一項之化合物，其中 R^1 在每次出現時獨立地為-H、甲基、氟、氯或-NH₂。

實施例 II-56. 如實施例 II-49、II-50 或 II-54 中任一項之化合物，其中 R^5 及 R^6 在每次出現時獨立地為-H或-C₁-C₆烷基。

實施例 II-57. 如實施例 II-56 之化合物，其中 R^5 及 R^6 在每次出現時獨立地為-H。

實施例 II-58. 如實施例 II-56 之化合物，其中 R^5 及 R^6 在每次出現時獨立地為-C₁-C₆烷基。

實施例 II-59. 如實施例 II-1 至 II-40 中任一項之化合物，其中 R^4 為-H。

實施例 II-60. 如實施例 II-1 至 II-59 中任一項之化合物，其中 R^2 為-OH。

實施例 II-61. 如實施例 II-1 至 II-59 中任一項之化合物，其中 R^2 為- C_1 - C_6 烷基，其中該烷基視情況經一或多個以下基團取代：-OH、鹵素、-OR⁵ 或-NR⁵R⁶。

實施例 II-62. 如實施例 II-1 至 II-59 中任一項之化合物，其中 R^2 為甲基。

實施例 II-63. 如實施例 II-1 至 II-59 中任一項之化合物，其中 R^2 為-NR⁵R⁶。

實施例 II-64. 如實施例 II-63 之化合物，其中 R^5 及 R^6 在每次出現時獨立地為-H。

實施例 II-65. 如實施例 II-63 之化合物，其中 R^5 及 R^6 在每次出現時獨立地為- C_1 - C_6 烷基。

實施例 II-66. 如實施例 II-1 至 II-59 中任一項之化合物，其中 R^2 為-H。

實施例 II-67. 如實施例 II-1 至 II-59 中任一項之化合物，其中 R^2 為-NH₂。

實施例 II-68. 如實施例 II-1 至 II-67 中任一項之化合物，其中 X^1 為 N 且 X^2 為 N。

實施例 II-69. 如實施例 II-1 至 II-67 中任一項之化合物，其中 X^1 為 N 且 X^2 為 CH。

實施例 II-70. 如實施例 II-1 至 II-67 中任一項之化合物，其中 X^1 為 C 且 X^2 為 N。

實施例 II-71. 如實施例 II-1 至 II-67 中任一項之化合物，其中 X^1 為 C 且 X^2 為 CH。

實施例 II-72. 如實施例 II-1 至 II-71 中任一項之化合物，其中 B，包括連接點處之原子，為單環 5 員至 12 員雜環，其中各雜環視情況經一或多個以下基團取代：- C_1 - C_6 烷基、-OH、-NH₂、側氧基、-(CH₂)_nNH₂、-(CH₂)_nOH、-CF₃、-CHF₂ 或-CH₂F。

實施例 II-73. 如實施例 II-1 至 II-71 中任一項之化合物，其中 B，包括連接點處之原子，為多環 5 員至 12 員雜環，其中各雜環視情況經一或多個以下基團取代：- C_1 - C_6 烷基、-OH、-NH₂、側氧基、-(CH₂)_nNH₂、-(CH₂)_nOH、-CF₃、-CHF₂ 或-CH₂F。

實施例 II-74. 如實施例 II-72 或 II-73 之化合物，其中該 B 雜環經一或多個側氧

基取代。

實施例 II-75. 如實施例 II-1 至 II-71 中任一項之化合物，其中 B，包括連接點處之原子，為單環 5 員至 12 員雜芳基，其中各雜芳基視情況經一或多個以下基團取代： $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、側氧基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 或 $-\text{CH}_2\text{F}$ 。

實施例 II-76. 如實施例 II-1 至 II-71 中任一項之化合物，其中 B，包括連接點處之原子，為多環 5 員至 12 員雜芳基，其中各雜芳基視情況經一或多個以下基團取代： $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、側氧基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 或 $-\text{CH}_2\text{F}$ 。

實施例 II-77. 如實施例 II-75 或 II-76 之化合物，其中該 B 雜芳基經一或多個 $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基取代。

實施例 II-78. 如實施例 II-75 至 II-77 中任一項之化合物，其中該 B 雜芳基經一或多個 $-\text{OH}$ 取代。

實施例 II-79. 如實施例 II-75 至 II-78 中任一項之化合物，其中該 B 雜芳基經一或多個 $-\text{NH}_2$ 取代。

實施例 II-80. 如實施例 II-75 至 II-79 中任一項之化合物，其中該 B 雜芳基經一或多個 $-(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$ 取代。

實施例 II-81. 如實施例 II-75 至 II-80 中任一項之化合物，其中該 B 雜芳基經一或多個 $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ 取代。

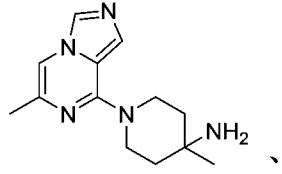
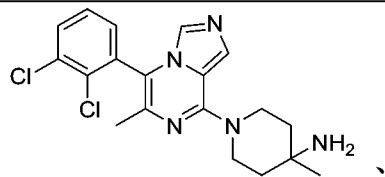
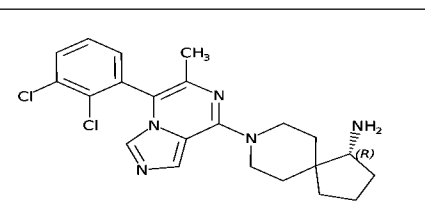
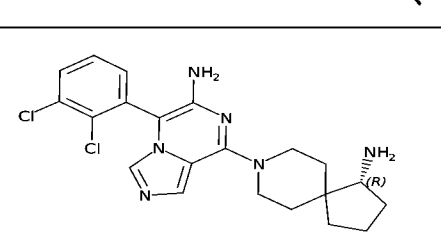
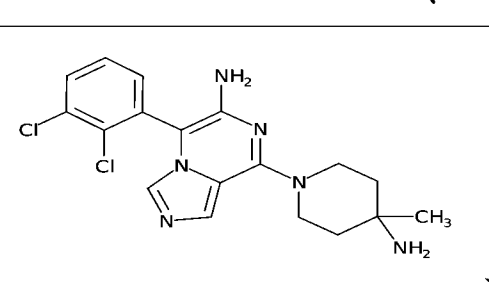
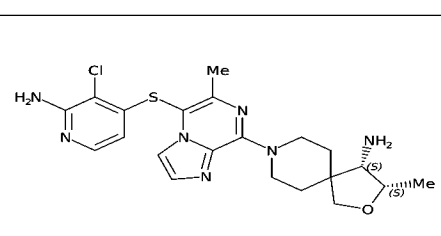
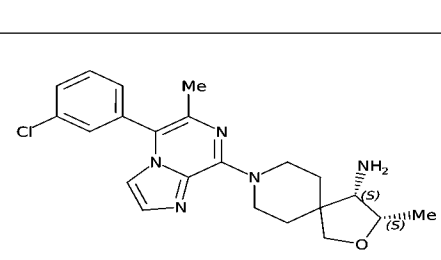
實施例 II-82. 如實施例 II-80 或 II-81 之化合物，其中 n 為 1。

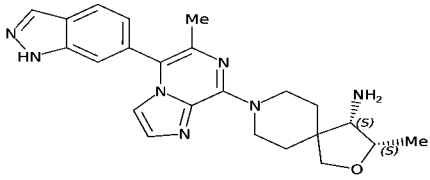
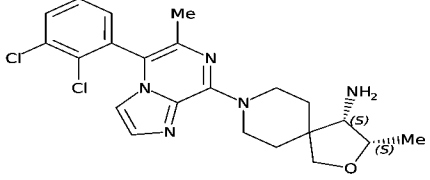
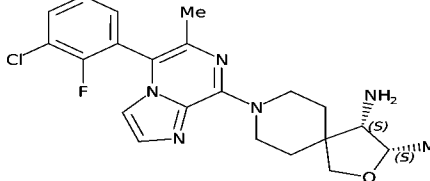
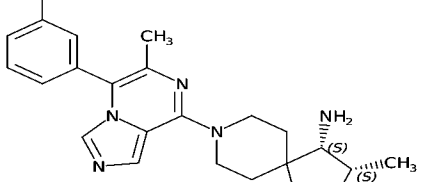
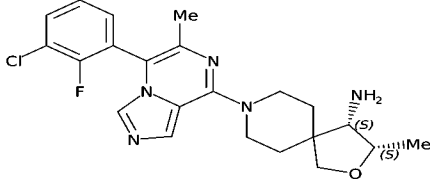
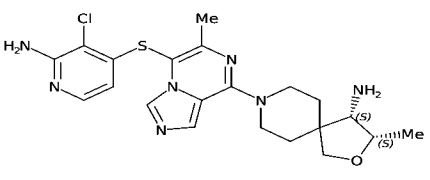
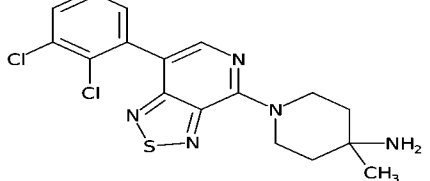
實施例 II-83. 如實施例 II-75 至 II-82 中任一項之化合物，其中該 B 雜芳基經一或多個 $-\text{CF}_3$ 取代。

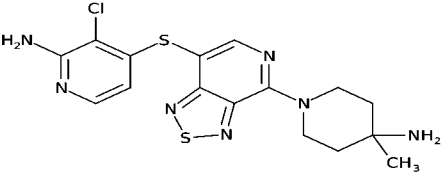
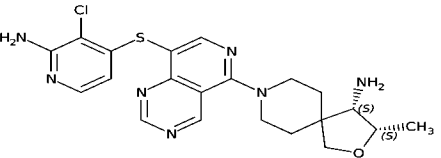
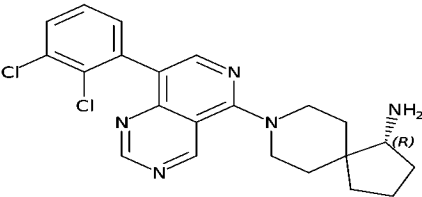
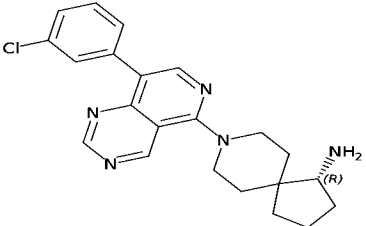
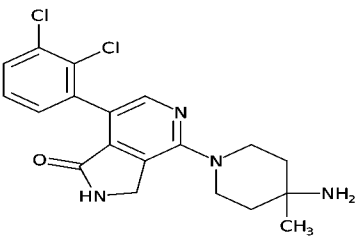
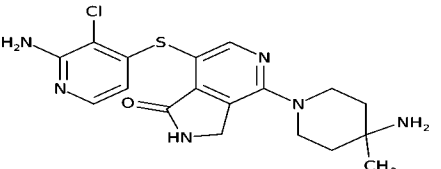
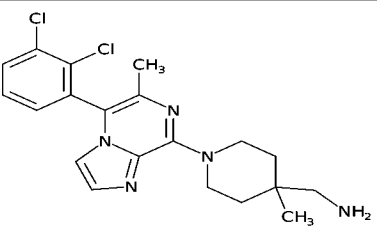
實施例 II-84. 如實施例 II-75 至 II-83 中任一項之化合物，其中該 B 雜芳基經一或多個 $-\text{CHF}_2$ 取代。

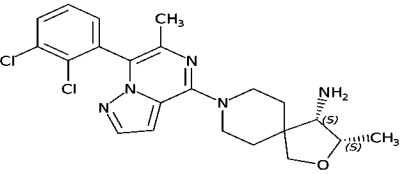
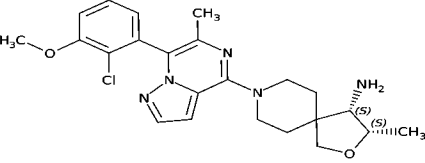
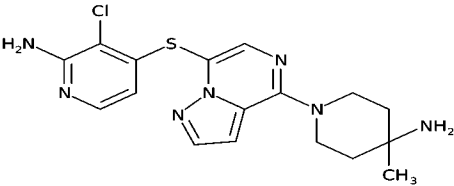
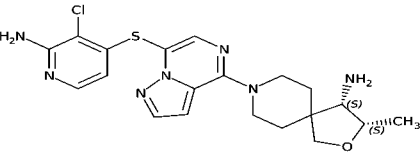
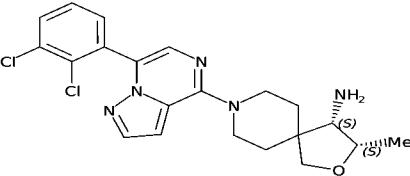
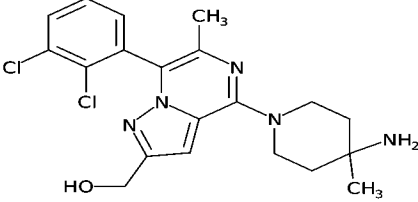
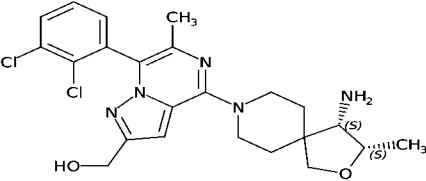
實施例 II-85. 如實施例 II-75 至 II-84 中任一項之化合物，其中該 B 雜芳基經一或多個-CH₂F 取代。

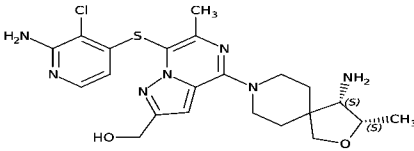
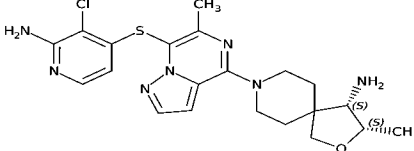
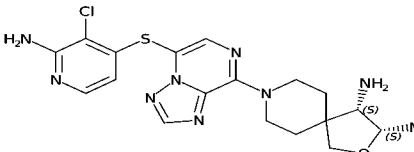
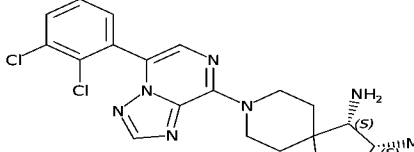
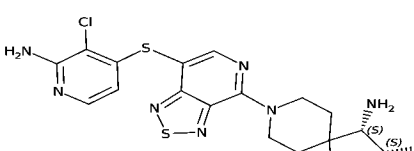
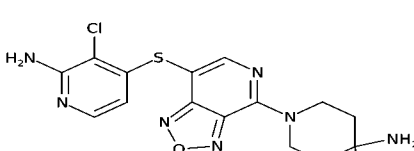
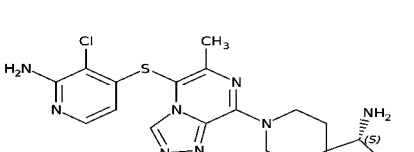
實施例 II-86. 一種化合物，其選自由以下組成之群：

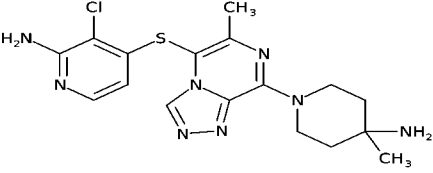
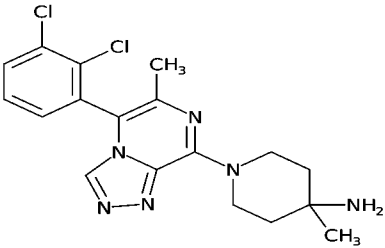
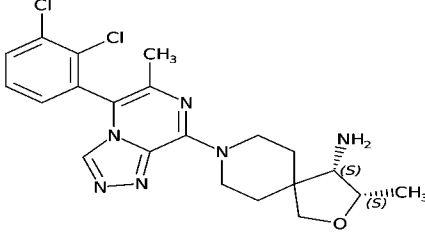
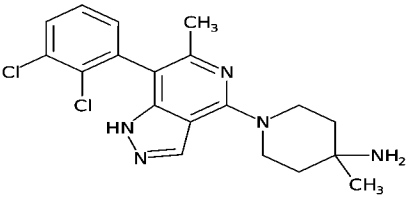
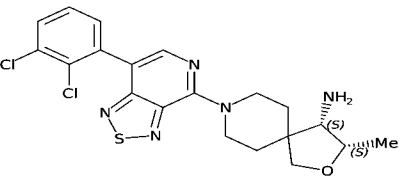
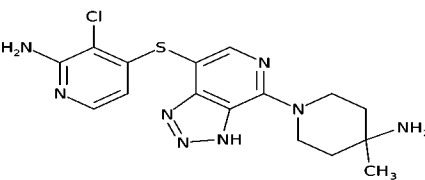
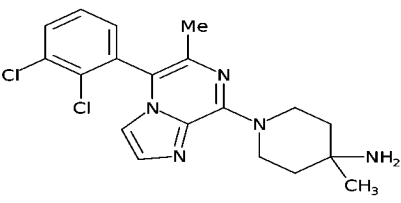
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	

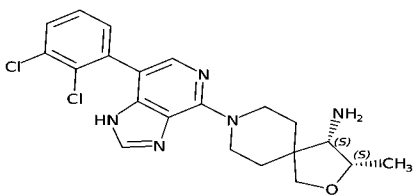
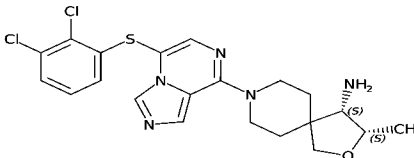
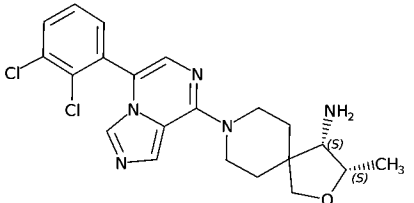
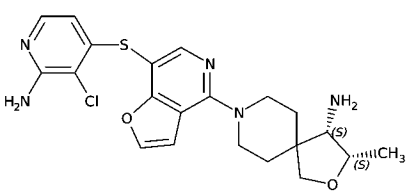
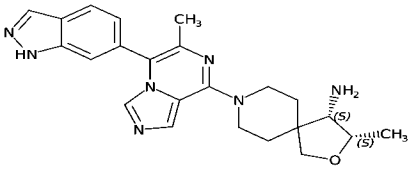
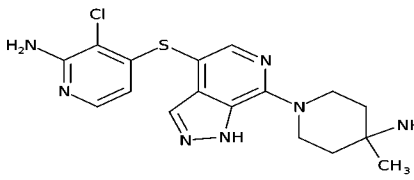
8	
9	
10	
11	
12	
13	
14	

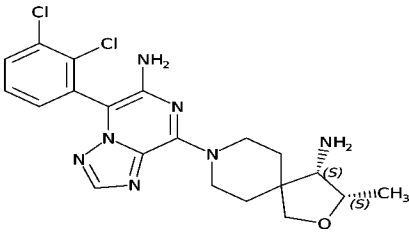
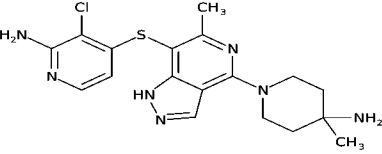
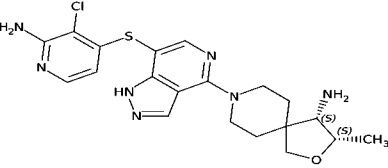
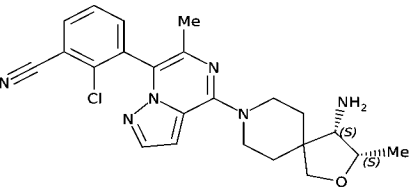
15	
16	
17	
18	
19	
20	
21	

22	
23	
24	
25	
26	
27	
28	

29	
30	
31	
32	
33	
34	
35	

36	
37	
38	
39	
40	
41	
42	

43	
44	
45	
46	
47	
48	

49	
50	
51	
52	

或前述各項中任一者之醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構體或異構體。

實施例 II-87. 一種醫藥組合物，其包含如實施例 II-1 至 II-86 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構體或異構體及醫藥學上可接受之載劑。

實施例 II-88. 一種治療有需要之個體的與 SHP2 調節相關之疾病的方法，其包括向該個體投與有效量之如實施例 II-1 至 II-86 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構體或異構體。

實施例 II-89. 如實施例 II-88 之方法，其中該疾病係選自努南症候群、豹皮症候群、幼年骨髓單核細胞性白血病、神經母細胞瘤、黑素瘤、急性骨髓性白血病以及乳癌、肺癌及結腸癌。

實施例 II-90. 如實施例 II-1 至 II-86 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構體或異構體，其用作藥劑。

實施例 II-91. 如實施例 II-1 至 II-86 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構體或異構體，其用於治療或預防與 SHP2 調節相關之疾病。

實施例 II-92. 一種如實施例 II-1 至 II-86 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構體或異構體之用途，其用於製造用於治療或預防與 SHP2 調節相關之疾病的藥劑。

實施例 II-93. 一種治療有需要之個體的與 SHP2 調節相關之疾病的方法，其包括向該個體投與有效量之如實施例 II-87 之醫藥組合物。

實施例 II-94. 如實施例 II-93 之方法，其中該疾病係選自努南症候群、豹皮症候群、幼年骨髓單核細胞性白血病、神經母細胞瘤、黑素瘤、急性骨髓性白血病以及乳癌、肺癌及結腸癌。

實施例 II-95. 如實施例 II-87 之醫藥組合物，其用作藥劑。

實施例 II-96. 如實施例 II-87 之醫藥組合物，其用於治療或預防與 SHP2 調節相關之疾病。

實施例 II-97. 一種如實施例 II-87 之醫藥組合物之用途，其用於製造用於治療或預防與 SHP2 調節相關之疾病的藥劑。

實例

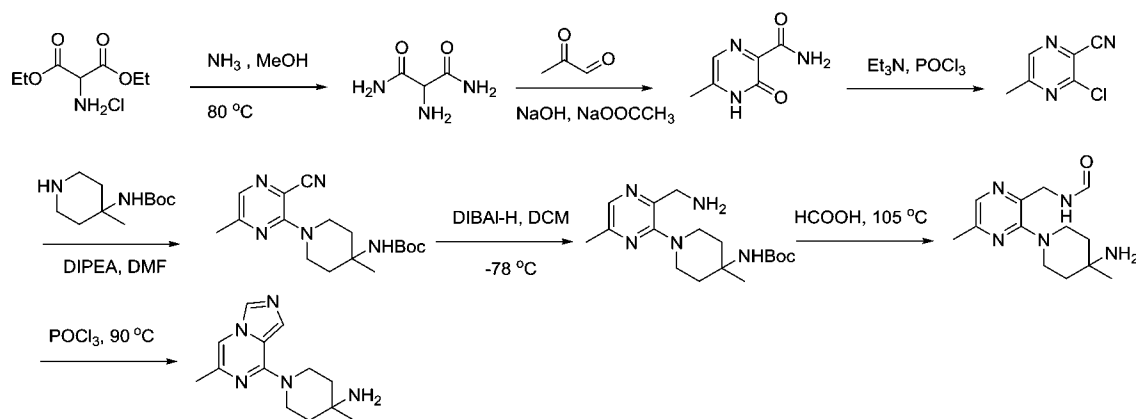
【0525】 藉由以下實例及合成實例來進一步說明本發明，其不應視為將本發明之範疇或精神限制於本文所描述之特定程序。應瞭解，該等實例係為說明某些實施例而提供且因此不旨在限制本發明之範疇。應進一步瞭解，可採用熟習此項技術者可想到之各種其他實施例、其修改型式及等效型式，而不會背離本發明之精神及/或隨附申請專利範圍之範疇。

以下實例及本文中別處所用之定義為：

CH ₂ Cl ₂ ，DCM	亞甲基氯化物，二氯甲烷
CH ₃ CN，MeCN	乙腈
CuI	碘化銅(I)
DIPEA	二異丙基乙胺
DMF	N,N-二甲基甲醯胺
EtOAc	乙酸乙酯
hr 或 h	小時
H ₂ O	水
HCl	鹽酸
K ₃ PO ₄	磷酸鉀(三元)
MeOH	甲醇
min	分鐘
Na ₂ SO ₄	硫酸鈉
NBS	N-溴丁二醯亞胺
NMP	N-甲基吡咯啉酮
Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)
POCl ₃	磷氧氯化物

實例 1.

4-甲基-1-(6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-基)哌啶-4-胺之合成.



步驟 1.

【0526】 向二乙胺基丙二酸酯鹽酸鹽(25 g ,0.12 mol)於水(20 mL)中之溶液中添加固體碳酸氫鈉，直至 pH > 7。在用乙酸乙酯萃取之後，分離有機相且在減壓下蒸發。將殘餘物加至甲醇氨溶液(6M，300 mL)中且將反應混合物在高壓反應器中在 80°C 下加熱隔夜。將所得混合物在減壓下濃縮，將殘餘物依次用甲醇及二乙醚洗滌以提供胺基丙二醯胺(10 g，73%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*₆) δ 7.41 (s, 3H), 7.25 (s, 3H), 3.76 (s, 1H)。

步驟 2.

【0527】 將亞硫酸氫鈉(24 g，0.23 mol)添加至 25 mL 之 40%丙酮醛溶液中，隨後逐步添加 86 mL 之含有氫氧化鈉(0.86 g，0.021 mol)之水。將溶液加熱至 80°C 持續 1 h，添加胺基丙二醯胺(18 g，0.15 mol)且在攪拌下將溶液之溫度維持在 80°C 下再持續 2 h。添加乙酸鈉(32.78 g，0.4 mol)，將溶液冷卻至 20°C 且在攪拌下在 60-65°C 下逐漸添加 25 mL 之 30%過氧化氫。在冷卻至室溫之後，移出產物，用冷水洗滌，得到 5-甲基-3-側氧基-3,4-二氫吡嗪-2-甲醯胺(8.5 g，36%)，其不進一步純化即用於下一步驟。¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*₆) δ 13.21 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 2.37 (s, 3H)。

步驟 3.

【0528】 將 5-甲基-3-側氧基-3,4-二氫吡嗪-2-甲醯胺(2.0 g，0.013 mol)懸浮於 Et₃N (3.63 mL，0.026 mol)中，冷卻至 0°C 且與 36.5 mL POCl₃ 反應。將混合物加

熱至回流持續 2 h 且在減壓下濃縮。將所得黑色油狀物用醚(5×50 mL)萃取，且將合併之萃取物用 10% Na₂CO₃ (150 mL)處理。分離出有機層，用水及鹽水洗滌，乾燥(Na₂SO₄)，且在減壓下濃縮。藉由快速管柱層析純化粗產物以提供呈鬆軟固體狀之 3-氯-5-甲基吡嗪-2-腈(1.5 g, 75%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.77 (s, 1H), 2.63 (s, 3H)。

步驟 4.

【0529】 將 3-氯-5-甲基吡嗪-2-腈(1.1 g, 0.007 mol)溶解於無水 DMF (11 mL)中且添加 DIPEA (3.74 mL, 0.021 mol)。在室溫下攪拌 30 min 之後，整份添加(4-甲基哌啶-4-基)胺基甲酸第三丁酯(1.84 g, 0.008 mol)。將反應混合物在室溫下攪拌隔夜，然後用 EtOAc 稀釋且用 2% NaCl (水溶液)萃取。將有機層經 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮。經由管柱層析(DCM/丙酮 97:3)純化所需產物，得到呈淡黃色固體狀之 *N*-[1-(3-氯基-6-甲基吡嗪-2-基)-4-甲基哌啶-4-基]胺基甲酸第三丁酯(2.14 g, 90%)。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.97 (s, 1H), 6.67 (bs, 1H), 3.96 (dt, *J* = 13.7, 4.3 Hz, 2H), 3.39 (dd, *J* = 13.4, 10.3 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.15 (d, *J* = 13.4 Hz, 2H), 1.51 (ddd, *J* = 14.1, 10.6, 3.9 Hz, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.27 (s, 3H)。

步驟 5.

【0530】 將 *N*-[1-(3-氯基-6-甲基吡嗪-2-基)-4-甲基哌啶-4-基]胺基甲酸第三丁酯(1 g, 0.003 mol)溶解於無水 DCM (20 mL)中且冷卻至 -78°C 且以小份添加 DIBAL-H 之 1 M 己烷溶液(9 mL, 0.009 mol)。在 1 h 之後，允許反應混合物升溫至室溫且添加 NH₄Cl 之飽和溶液(4 mL)及酒石酸鈉鉀之飽和溶液(30 mL)。攪拌此溶液直至有機層及水層分離。移去水層且將有機層經 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮，得到粗 *N*-{1-[3-(胺基甲基)-6-甲基吡嗪-2-基]-4-甲基哌啶-4-基}胺基甲酸第三丁酯(1 g, 100%)，其未進一步純化即用於下一步驟。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.01 (s, 1H), 6.53 (s, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.19 - 3.08 (m, 3H), 3.04 - 2.95

(m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.18 - 2.10 (m, 2H), 1.60 - 1.50 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.27 (s, 3H)。

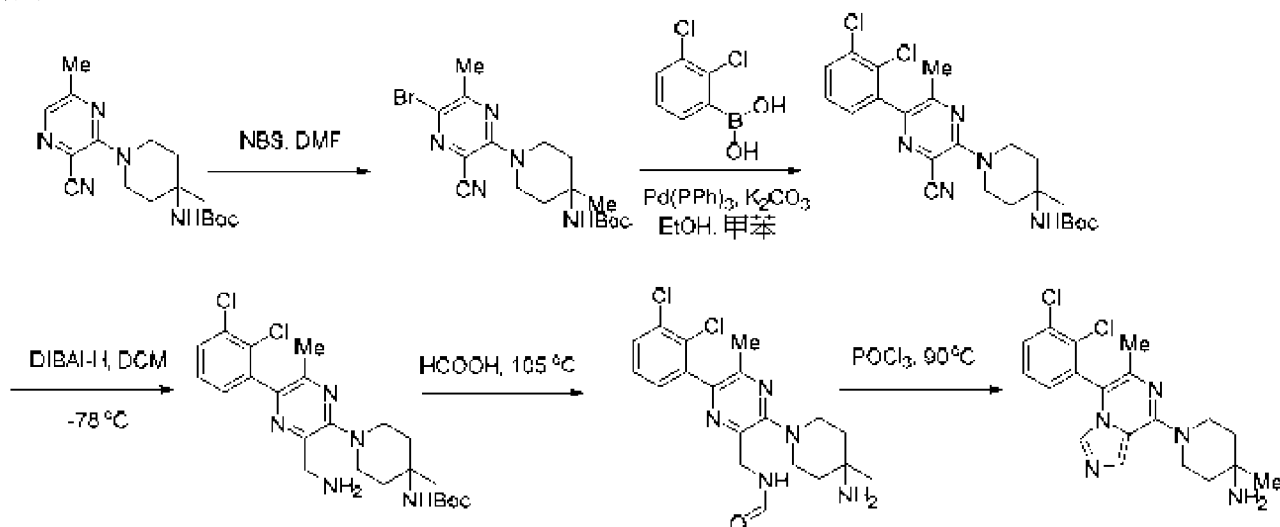
步驟 6.

【0531】 將 *N*-{1-[3-(胺基甲基)-6-甲基吡嗪-2-基]-4-甲基哌啶-4-基}胺基甲酸第三丁酯(0.88 g, 0.002 mol)溶解於甲酸(17.6 mL)中且在 105°C 下攪拌 2 h。在減壓下移除甲酸且將所獲得之紅色油狀物分配於水與 DCM 之間。移除有機層且將水相用 NaHCO₃ (水溶液)鹼化至 pH 11, 然後用異丙醇與氯仿之 1:3 混合物(4×50 mL)萃取。將有機層合併, 經 MgSO₄ 乾燥且在減壓下濃縮。經由管柱層析(MeOH 加 NH₃ 3M/DCM, 0:100 至 3:97)純化所需產物, 得到呈黃色油狀之 4-甲基-1-{6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-基}哌啶-4-胺(0.224 g, 25%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.38 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 4.37 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.19 (ddd, *J* = 12.7, 9.0, 3.5 Hz, 2H), 3.13 - 3.04 (m, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.57 (ddd, *J* = 12.9, 9.1, 3.8 Hz, 2H), 1.52 - 1.42 (m, 2H), 1.24 (s, 1H), 1.10 (s, 3H)。

步驟 7.

【0532】 將 4-甲基-1-{6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-基}哌啶-4-胺(0.2 g, 0.55 mmol)懸浮於 POCl₃ (10 mL)中且在 90°C 下攪拌 2 h。將 POCl₃ 在減壓下移除且將所獲得之固體分配於水與 DCM 之間。分離各層, 將水層用 NaHCO₃ (水溶液)洗滌, 且用異丙醇與氯仿之 1:3 混合物萃取。將有機層合併, 經 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮。藉由製備型 TLC 層析(1000 微米) (MeOH 加 NH₃ 3M/DCM 8:92; 展開×2)純化, 產生呈黃色油狀之 4-甲基-1-(6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-基)哌啶-4-胺(16.6 mg, 9%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.26 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.50 (t, *J* = 1.1 Hz, 1H), 3.98 - 3.87 (m, 2H), 3.75 - 3.63 (m, 2H), 2.12 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H), 1.54 - 1.41 (m, 4H), 1.09 (s, 3H); LC-MS (ESI) *m/z*: C₁₃H₂₀N₅ 之 [M + H]⁺ 計算值: 246.2; 實驗值 246.3。

實例 2. 1-(5-(2,3-二氯苯基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-基)-4-甲基哌啶-4-胺之合成.



步驟 1.

【0533】 將 *N*-[1-(3-氰基-6-甲基吡嗪-2-基)-4-甲基哌啶-4-基]胺基甲酸第三丁酯 (1 g, 0.003 mol) 溶解於無水 DMF (15 mL) 中且用鋁箔將反應燒瓶避光保存。將反應混合物冷卻至 0°C 且添加 NBS (0.8 g, 0.004 mol)。將反應混合物在室溫下攪拌 72 h 且然後用水及 EtOAc 洗滌。將有機相用 10% NaCl (水溶液) (3×100 mL) 萃取。將經合併之有機層經 MgSO_4 乾燥且在減壓下濃縮，得到呈淡黃色固體狀之 *N*-[1-(5-溴-3-氰基-6-甲基吡嗪-2-基)-4-甲基哌啶-4-基]胺基甲酸第三丁酯 (1 g, 81%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6.69 (s, 1H), 4.00 (dt, *J* = 14.1, 4.2 Hz, 2H), 3.46 - 3.35 (m, 2H), 2.15 (d, *J* = 13.5 Hz, 2H), 1.50 (ddd, *J* = 14.0, 10.7, 3.9 Hz, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.26 (s, 3H)。UPLC [*M*+1] = 409.9。

步驟 2.

【0534】 將 *N*-[1-(5-溴-3-氰基-6-甲基吡嗪-2-基)-4-甲基哌啶-4-基]胺基甲酸第三丁酯 (0.2 g, 49 μmol) 懸浮於 EtOH (6.6 mL) 及甲苯 (5 mL) 中且將接收到之溶液用氬氣脫氣 15 min。然後依次添加 K_2CO_3 (0.34 g, 0.002 mol) 及 2,3-二氯苯基硼酸 (0.1 g, 53 μmol)。將反應混合物再脫氣 15 min 且添加肆(三苯基膦)鈀(0) (0.03

g, 2 mmol)。將反應混合物在 80°C 下攪拌隔夜。將溶劑在減壓下濃縮且將所得固體分配於水與 DCM 之間。將水層用 DCM (2×100 mL) 萃取。用管柱層析(己烷/乙酸乙酯 4:1)純化產生呈淡黃色固體狀之 *N*-{1-[3-氰基-5-(2,3-二氯苯基)-6-甲基吡嗪-2-基]-4-甲基哌啶-4-基}胺基甲酸第三丁酯(0.35 g, 10%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.78 (dd, *J* = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 7.51 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.46 (dd, *J* = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.14 - 4.05 (m, 2H), 3.48 (t, *J* = 11.9 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.20 (d, *J* = 14.0 Hz, 2H), 1.61 - 1.50 (m, 2H), 1.41 (s, 3H), 1.29 (s, 3H); UPLC [M+1] = 475.55。

步驟 3.

【0535】 在 Ar 下將 *N*-{1-[3-氰基-5-(2,3-二氯苯基)-6-甲基吡嗪-2-基]-4-甲基哌啶-4-基}胺基甲酸第三丁酯(0.04 g, 8.4 mmol)溶解於無水 DCM (2 mL)中, 冷卻至 -78°C 且以小份添加 DIBAL-H 之 1 M 己烷溶液(0.3 mL, 25.1 mmol)。在 1 h 之後, 允許反應混合物升溫至室溫且添加 NH₄Cl 之飽和溶液(1 mL)及酒石酸鈉鉀之飽和溶液(7 mL)。攪拌所得溶液, 直至有機層及水層分離。分離各層且將有機層經 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮, 得到粗 *N*-{1-[3-(胺基甲基)-5-(2,3-二氯苯基)-6-甲基吡嗪-2-基]-4-甲基哌啶-4-基}胺基甲酸第三丁酯(0.03 g, 75%), 其未進一步純化即用於下一步驟。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.73 (dd, *J* = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.48 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.27 (m, 3H), 3.19 - 3.05 (m, 2H), 2.19 (d, *J* = 1.9 Hz, 2H), 2.17 - 2.12 (m, 2H), 1.65 - 1.53 (m, 3H), 1.40 (s, 9H), 1.29 (d, *J* = 3.9 Hz, 3H); UPLC [M+1] = 480.15。

步驟 4.

【0536】 將 *N*-{1-[3-(胺基甲基)-5-(2,3-二氯苯基)-6-甲基吡嗪-2-基]-4-甲基哌啶-4-基}胺基甲酸第三丁酯(0.08 g, 16.6 mmol)溶解於甲酸(1.6 mL)中且在 105°C 下攪拌 2 h。在減壓下移除甲酸, 且將所得紅色油狀物分配於水與 DCM 之間。將

水相用 NaHCO_3 (水溶液) 鹼化至 pH 11，然後用異丙醇與氯仿之 1:3 混合物(4×50 mL)萃取。將有機層合併，經 MgSO_4 乾燥且在減壓下濃縮。藉由製備型 TLC (MeOH 加 NH_3 3M/DCM 4:96) 純化產生呈黃色油狀之 *N*-{[3-(4-胺基-4-甲基哌啶-1-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基]甲基}甲醯胺(0.017 g, 25%)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.07 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.74 (dd, $J = 7.9, 1.7$ Hz, 1H), 7.48 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 4.42 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.31 - 3.14 (m, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.66 - 1.47 (m, 4H), 1.13 (s, 3H)。UPLC $[\text{M}+1] = 409.5$ 。

步驟 5.

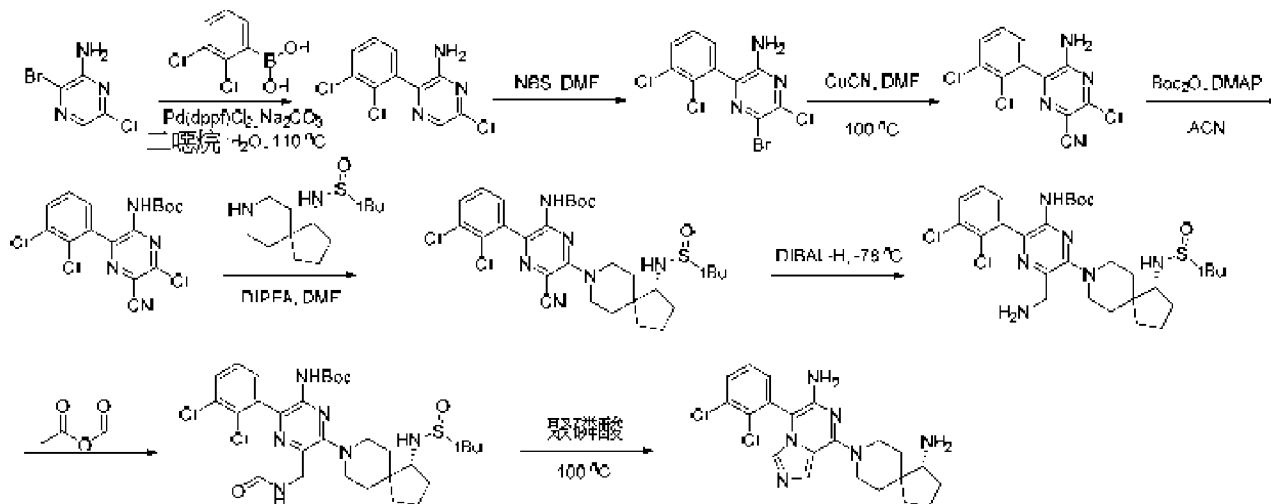
【0537】 將 *N*-{[3-(4-胺基-4-甲基哌啶-1-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基]甲基}甲醯胺(0.017 g, 4.2 mmol)懸浮於 POCl_3 (1 mL)中且在 90°C 下攪拌 2 h，然後在室溫下攪拌隔夜。將 POCl_3 在減壓下移除。藉由製備型 HPLC 純化產生 3.4 mg (21%)之 1-(5-(2,3-二氯苯基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-基)-4-甲基哌啶-4-胺。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.28 (s, 1H), 7.93 - 7.83 (m, 2H), 7.64 - 7.50 (m, 3H), 4.07 - 3.97 (m, 2H), 3.82 - 3.72 (m, 2H), 1.95 (s, 3H), 1.76 - 1.61 (m, 4H), 1.34 - 1.19 (m, 3H)；LC-MS (ESI) m/z ： $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_5$ 之 $[\text{M} + \text{H}]$ 計算值：390.1；實驗值 390.3。

實例 3. (1*R*)-8-[5-(2,3-二氯苯基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-基]-8-氮雜螺[4.5]癸-1-胺之合成.

【0538】 以類似於實例 2 之方式合成(1*R*)-8-[5-(2,3-二氯苯基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-基]-8-氮雜螺[4.5]癸-1-胺，不同之處在於 *N*-[1-(3-氰基-6-甲基吡嗪-2-基)-4-甲基哌啶-4-基]胺基甲酸第三丁酯用(*R*)-(8-氮雜螺[4.5]癸-1-基)胺基甲酸第三丁酯取代。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.89 - 7.80 (m, 2H), 7.61 - 7.52 (m, 3H), 4.48 - 4.33 (m, 2H), 2.73 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 1.94 (s, 3H), 1.92 - 1.79 (m, 2H), 1.78 - 1.16 (m, 8H)。LC-MS (ESI) m/z ： $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{N}_5$ 之 $[\text{M} + \text{H}]$ 計算

值：431.3；實驗值 431.5

實例 4. (1*R*)-8-[6-胺基-5-(2,3-二氯苯基)咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-8-基]-8-氮雜螺[4.5]癸-1-胺之合成.



步驟 1.

【0539】 將 3-溴-6-氯吡嗪-2-胺(5.00 g, 24.0 mmol)及 $\text{Na}_2\text{CO}_3 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ (20.6 g, 72.0 mmol)懸浮於二噁烷:水之 4:1 混合物中。藉由使氫氣穿過溶劑來將溶劑脫氣且添加 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0.88 g, 1.20 mmol)。在 110°C 下進行反應持續 6 h。將反應混合物經矽藻土墊(AcOEt)過濾。將殘餘物藉由管柱層析(己烷:AcOEt, 9:1→4:1)純化, 得到 4.63 g (70%)之 6-氯-3-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-胺。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.85 (s, 1H), 7.74 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.47 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.39 (dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 6.70 (s, 2H)。LC-MS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]$ 實驗值 275.7。

步驟 2.

【0540】 將 6-氯-3-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-胺(1.8 g, 6.56 mmol)溶解於 DMF 中, 然後冷卻至 0°C。在此溫度下, 整份添加 NBS (1.75 g, 9.83 mmol), 在室溫下隔夜進行反應。將反應混合物分配於 DCM 與水之間, 且將有機相用水及鹽水洗滌。接著, 將經合併之水相用 DCM 萃取。將經合併之有機相經 Na_2SO_4 乾燥, 過濾

且在減壓下濃縮。將殘餘物藉由管柱層析純化，得到 2.14 g (92%)之 5-溴-6-氯-3-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-胺。¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*6) δ 7.76 (dd, *J* = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.52 - 7.43 (m, 2H), 6.92 (s, 2H)。

步驟 3.

【0541】 將 5-溴-6-氯-3-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-胺(2.14 g ,6.05 mmol)溶解於無水 DMF 中，然後添加 CuCN (1.09 g , 12.1 mmol)。在 100°C 下隔夜進行反應。將反應混合物經矽藻土墊過濾且將濾液在減壓下濃縮。粗產物(3.2 g , 176%)未純化即用於下一步驟。¹H NMR (300 MHz, DMSO- *d*6) δ 7.97 (s, 2H), 7.78 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.56 - 7.39 (m, 2H)。LC-MS (ESI) *m/z* : [M - H]實驗值 498.6 (負離子化)。

步驟 4.

【0542】 將 5-胺基-3-氯-6-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-腈(1.81 g , 6.04 mmol)懸浮於 ACN 中，然後依次添加 Boc₂O (4.62 g ,21.2 mmol)及 DMAP (0.04 g ,0.30 mmol)。在室溫下隔夜進行反應，然後添加下一份 DMAP (0.22 g , 1.81 mmol)。在室溫下繼續反應 4 h。在減壓下移除溶劑且將殘餘物吸附於矽膠上以便純化。將粗產物藉由管柱層析純化，得到 1.09 g (45%) N-[6-氯-5-氰基-3-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-基]胺基甲酸第三丁酯。¹H NMR (300 MHz, DMSO- *d*6) δ 10.65 (s, 1H), 7.76 (dd, *J* = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 7.54 - 7.42 (m, 2H), 1.30 (s, 9H)。LC-MS (ESI) *m/z* : [M - H]實驗值 398.5 (負離子化)。

步驟 5.

【0543】 將 N-[6-氯-5-氰基-3-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-基]胺基甲酸第三丁酯(1.09 g , 2.73 mmol)及 DIPEA (1.43 mL , 8.18 mmol)溶解於無水 DMF 中。在 15 分鐘之後，添加 N-{8-氮雜螺[4.5]癸-1-基}-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(0.78 g ,3.00 mmol)且在室溫下隔夜進行反應。將反應混合物分配於之間 AcOEt 與水。將分離之水層用 AcOEt 萃取。將經合併之有機相經 MgSO₄ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。將

所得殘餘物藉由管柱層析純化，得到 N-[5-氰基-3-(2,3-二氯苯基)-6-[(1*R*)-1-[(2-甲基丙烷-2-亞磺醯基)胺基]-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基]吡嗪-2-基]胺基甲酸第三丁酯 (1.18 g, 70%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.80 (s, 1H), 7.66 (dd, *J* = 6.9, 2.7 Hz, 1H), 7.46 - 7.39 (m, 2H), 5.05 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.55 - 4.40 (m, 2H), 3.28 - 3.12 (m, 3H), 2.01 - 1.82 (m, 4H), 1.76 - 1.61 (m, 3H), 1.53 - 1.45 (m, 1H), 1.42 - 1.32 (m, 2H), 1.28 (s, 9H), 1.12 (s, 9H)。LC-MS (ESI) *m/z* : [M + H]實驗值 622.9。

步驟 6.

【0544】 將 N-[5-氰基-3-(2,3-二氯苯基)-6-[(1*R*)-1-[(2-甲基丙烷-2-亞磺醯基)胺基]-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基]吡嗪-2-基]胺基甲酸第三丁酯(0.50 g 0.80 mmol)溶解於無水 DCM 中且冷卻至-78°C 逐滴添加 DIBAL-H 於己烷中之 1 M 溶液(2.41 mL, 2.41 mmol)且在-78°C 下進行反應持續 2 h 且允許混合物升溫至 0°C。然後藉由依次添加 NaHCO₃ 飽和水溶液及羅謝爾氏鹽(Rochelle's salt)飽和水溶液來中止反應。攪拌此所得混合物直至有機層及水層分離。用 DCM 萃取水層。將經合併之有機相經 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮，得到粗 N-[5-(胺基甲基)-3-(2,3-二氯苯基)-6-[(1*R*)-1-[(2-甲基丙烷-2-亞磺醯基)胺基]-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基]吡嗪-2-基]胺基甲酸第三丁酯(0.48 g, 95%產率)，其未進一步純化即用於下一步驟。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.27 (s, 1H), 7.65 - 7.57 (m, 1H), 7.46 - 7.34 (m, 2H), 5.06 - 4.88 (m, 1H), 3.95 - 3.83 (m, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.62 - 3.51 (m, 1H), 3.20 (q, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.08-3.00 (m, 1H), 2.91 (q, *J* = 12.7 Hz, 2H), 2.14 - 1.98 (m, 1H), 1.97 - 1.88 (m, 1H), 1.87 - 1.72 (m, 2H), 1.69 - 1.50 (m, 4H), 1.48-1.41 (m, 1H), 1.40 - 1.30 (m, 2H), 1.21 (s, 9H), 1.14 (s, 9H)。LC-MS (ESI) *m/z* : [M + H]實驗值 626.6。

步驟 7.

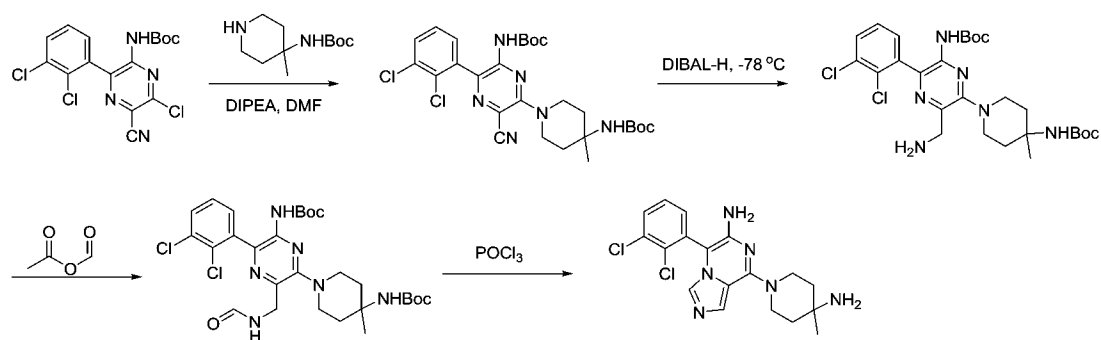
【0545】 將 N-[5-(胺基甲基)-3-(2,3-二氯苯基)-6-[(1*R*)-1-[(2-甲基丙烷-2-亞磺醯基)胺基]-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基]吡嗪-2-基]胺基甲酸第三丁酯(0.48 g, 0.77 mmol)

溶解於無水 DCM 中且冷卻至 0°C。逐滴添加乙酸甲酸酐(0.39 mL, 5.37 mmol)且允許反應物在 4°C 下攪拌隔夜。添加水(5 mL)，分離各層，且將水相用 DCM 萃取。將經合併之有機相經 Na₂SO₄ 乾燥，且在減壓下濃縮。將殘餘物藉由柱管柱層析純化，得到 0.27 g (54%) 之呈淡黃色固體狀之 N-[3-(2,3-二氯苯基)-5-(甲醯胺基甲基)-6-[(1*R*)-1-[(2-甲基丙烷-2-亞磺醯基)胺基]-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基]吡嗪-2-基]胺基甲酸第三丁酯。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.33 (s, 1H), 8.38 - 8.28 (m, 1H), 8.10 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.64 - 7.59 (m, 1H), 7.43 - 7.38 (m, 2H), 4.98 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.43 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.20 (q, *J* = 7.8 Hz, 1H), 2.94 (q, *J* = 12.1 Hz, 2H), 2.04 - 1.90 (m, 2H), 1.83 - 1.73 (m, 2H), 1.68 - 1.61 (m, 2H), 1.58 - 1.52 (m, 1H), 1.49 - 1.42 (m, 1H), 1.40-1.34 (m, 1H), 1.35 - 1.27 (m, 2H), 1.21 (s, 9H), 1.14 (s, 9H)。LC-MS (ESI) *m/z* : [M + H]⁺實驗值 654.8。

步驟 8.

【0546】 將 N-[3-(2,3-二氯苯基)-5-(甲醯胺基甲基)-6-[(1*R*)-1-[(2-甲基丙烷-2-亞磺醯基)胺基]-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基]吡嗪-2-基]胺基甲酸第三丁酯(0.10 g, 0.15 mmol)與聚磷酸(1.00 g, 10.2 mmol)混合。將反應混合物加熱至 100°C 且在此溫度下進行反應持續 1 h。將所得混合物在減壓下濃縮。藉由製備型 HPLC 純化產生呈甲酸鹽形式之(1*R*)-8-[6-胺基-5-(2,3-二氯苯基)咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-8-基]-8-氮雜螺[4.5]癸-1-胺。¹H NMR (300 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 8.49 (s, 3H), 7.81 - 7.67 (m, 2H), 7.55 - 7.46 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 4.45 - 4.25 (m, 2H), 3.66 - 3.54 (m, 2H), 2.35 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.14 - 1.96 (m, 5H), 1.89 - 1.78 (m, 2H), 1.65 - 1.55 (m, 2H), 1.39 - 1.27 (m, 2H)。LC-MS (ESI) *m/z* : C₂₁H₂₅N₆Cl₂ 之[M+1]⁺計算值：431.1；實驗值 431.2。

實例 5. 1-[6-胺基-5-(2,3-二氯苯基)咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-8-基]-4-甲基哌啶-4-胺之合成。



步驟 1.

【0547】 將 *N*-[6-氯-5-氰基-3-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-基]胺基甲酸第三丁酯(0.7 g, 1.75 mmol)及 DIPEA (0.92 mL, 5.25 mmol)溶解於無水 DMF 中。在 15 分鐘之後，添加(4-甲基哌啶-4-基)胺基甲酸第三丁酯(0.45 g, 0.21 mmol)且允許反應物在室溫下攪拌超過 72 h。將反應混合物用 EtOAc 稀釋且用 5% NaCl 溶液洗滌。將有機相經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到 *N*-[6-(4-胺基-4-甲基哌啶-1-基)-5-氰基-3-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-基]胺基甲酸第三丁酯(0.99 g, 99%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.66 (dd, *J* = 7.4, 2.2 Hz, 1H), 7.47 - 7.36 (m, 2H), 6.70 (s, 1H), 4.13 (d, *J* = 13.8 Hz, 2H), 3.45 (t, *J* = 11.9 Hz, 2H), 2.18 (d, *J* = 13.6 Hz, 2H), 1.63 - 1.47 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.28 (s, 12H)。

步驟 2.

【0548】 將 *N*-[6-(4-胺基-4-甲基哌啶-1-基)-5-氰基-3-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-基]胺基甲酸第三丁酯(0.83 g, 1.44 mmol)在真空泵上乾燥隔夜且溶解於無水 DCM 中。將溶液冷卻至 -60°C 且逐滴添加 1 M DIBAL-H 之己烷溶液(10 mL, 10.1 mmol)。在 -30°C 下進行反應持續 4 h。在此時間之後，允許反應混合物升溫至 0°C。然後藉由依次添加 NH₄Cl 飽和水溶液及酒石酸鈉鉀飽和水溶液來中止反應。攪拌此所得混合物直至有機層及水層分離。用 DCM 萃取水層。將經合併之有機相經 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮，得到粗 *N*-[6-(4-胺基-4-甲基哌啶-1-基)-5-(胺基甲基)-3-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-基]胺基甲酸第三丁酯(0.6 g, 71%產率)，其未進一步純化即用於下一步驟。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.68 - 7.55 (m, 1H),

7.46 - 7.35 (m, 2H), 6.56 (s, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.62 - 3.47 (m, 2H), 3.09 (m, 2H), 2.16 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.28 (s, 3H) 。 LC-MS (ESI) m/z : [M + H] 實驗值 582.4 。

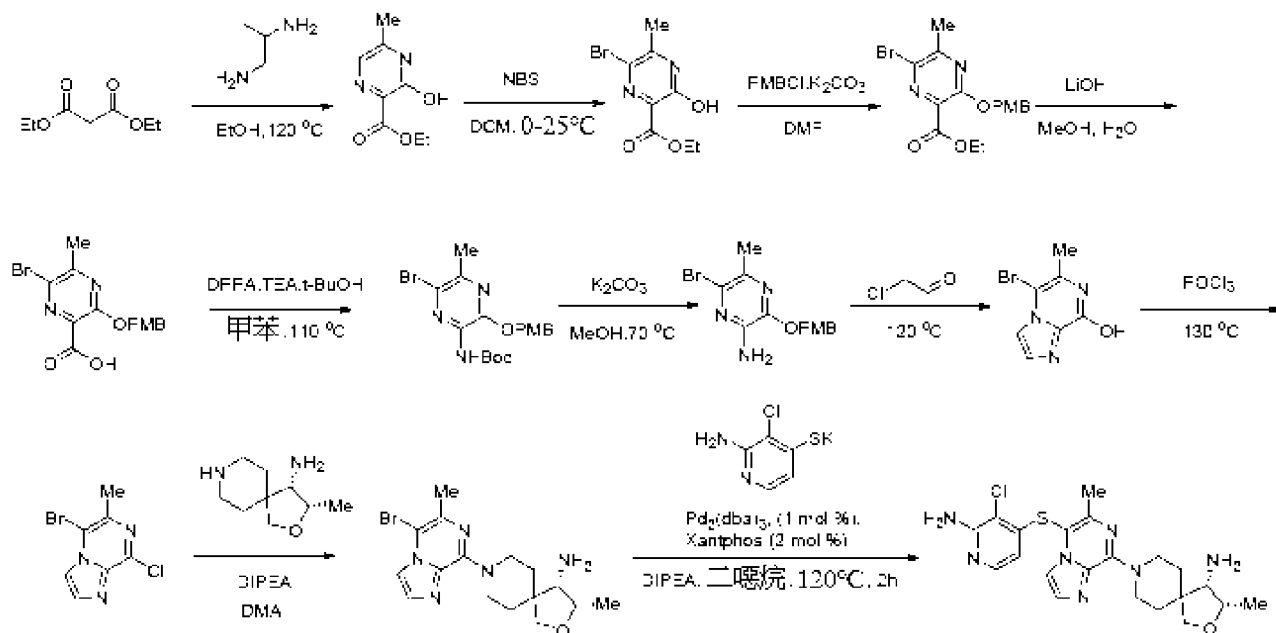
步驟 3.

【0549】 將 *N*-[6-(4-胺基-4-甲基哌啶-1-基)-5-(胺基甲基)-3-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-基]胺基甲酸第三丁酯(0.6 g , 1.38 mmol)溶解於無水 DCM 中且在冰浴中冷卻至 0°C 。逐滴添加乙酸甲酸酐(0.70 mL , 9.63 mmol)且在 4°C 下繼續反應隔夜。藉由添加水來中止反應。分離各層且接著將水相用 DCM 萃取。將經合併之有機相經 Na₂SO₄ 乾燥, 且在減壓下濃縮。將殘餘物藉由管柱層析純化, 得到 0.30 g (36%) 之呈淡黃色固體狀之 *N*-[6-(4-胺基-4-甲基哌啶-1-基)-3-(2,3-二氯苯基)-5-(甲醯胺基甲基)吡嗪-2-基]胺基甲酸第三丁酯。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 9.35 (s, 1H), 8.34 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.62 (dt, *J* = 7.6, 3.7 Hz, 1H), 7.47 - 7.34 (m, 2H), 6.59 (s, 1H), 4.43 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.30 - 3.21 (m, 3H), 3.10 (t, *J* = 11.7 Hz, 2H), 2.17 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 1.70 - 1.54 (m, 3H), 1.41 (s, 9H), 1.30 (s, 3H) 。 LC-MS (ESI) m/z : [M + H] 實驗值 610.2 。

步驟 4.

【0550】 將 *N*-[6-(4-胺基-4-甲基哌啶-1-基)-3-(2,3-二氯苯基)-5-(甲醯胺基甲基)吡嗪-2-基]胺基甲酸第三丁酯(0.15 g , 0.25 mmol)與 POCl₃ (1.5 mL , 16.1 mmol)混合。將反應混合物加熱至 90°C 且允許攪拌 3 小時。將 POCl₃ 在減壓下移除。藉由製備型 HPLC 純化產生 4.5 mg 之 1-[6-胺基-5-(2,3-二氯苯基)咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-8-基]-4-甲基哌啶-4-胺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.36 (s, 1H), 7.82 - 7.72 (m, 2H), 7.56 - 7.46 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.71 (s, 2H), 1.72 (s, 4H), 1.32 (s, 3H) 。 LC-MS (ESI) m/z : C₁₈H₂₁N₆Cl₂ 之 [M+1]⁺計算值 : 391.1 ; 實驗值 391.2 。

實例 6. (3*S*,4*S*)-8-{5-[(2-胺基-3-氯吡啶-4-基)巯基]-6-甲基咪唑并[1,2-*a*]吡嗪-8-基}-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-胺之合成.



步驟 1.

【0551】 在 0°C 下向丙烷-1,2-二胺(46.28 g, 624.34 mmol, 53.32 mL)於 EtOH (2000 mL)中之溶液中添加丙二酸二乙酯(100 g, 624.34 mmol, 94.34 mL)。將混合物在 25°C 下攪拌 1.5 h, 然後加熱至 120°C 且在 O₂ 下攪拌 20 h。將所得混合物在減壓下濃縮且將所得殘餘物藉由管柱層析純化以提供呈白色固體狀之 3-羥基-5-甲基-吡嗪-2-甲酸乙酯(24 g, 658.70 mmol, 21.10%產率)。LCMS (ESI): *m/z*: C₈H₁₁N₂O₃ 之[M + H]⁺計算值: 183.07; 實驗值 183.1。

步驟 2.

【0552】 在 0°C 下在 N₂ 下向 3-羥基-5-甲基-吡嗪-2-甲酸乙酯(166 g, 911.21 mmol)於 DCM (1500 mL)中之溶液中整份添加 NBS (178.40 g, 1.00 mol)。將混合物在 25°C 下攪拌 10 min。將所得混合物用飽和 Na₂SO₃ 水溶液(1000 mL)稀釋且將水相用 DCM 萃取。將經合併之有機相用鹽水(50 mL)洗滌, 用無水 Na₂SO₄ 乾燥, 且在減壓下濃縮以提供呈暗褐色固體狀之 6-溴-3-羥基-5-甲基-吡嗪-2-甲酸乙酯(230 g 粗)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 4.54 (q, *J*=7.13 Hz, 2 H) 2.77 (s,

1 H) 2.68 (s, 3 H) 1.46 (t, $J=7.09$ Hz, 3 H)

步驟 3.

【0553】 在 20°C 下在 N_2 下向 6-溴-3-羥基-5-甲基-吡嗪-2-甲酸乙酯(115 g, 440.49 mmol)及 K_2CO_3 (182.64 g, 1.32 mol)於 DMF (2.1 L)中之溶液中整份添加 PMB-Cl (103.48 g, 660.74 mmol, 89.98 mL)。將混合物在 50°C 下攪拌 2 h。將所得混合物用水稀釋且將水相用 EtOAc 萃取。將經合併之有機相用鹽水(200 mL)洗滌，用無水 Na_2SO_4 乾燥，且在減壓下濃縮。將剩餘殘餘物藉由管柱層析純化以提供呈白色固體狀之 6-溴-3-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]-5-甲基-吡嗪-2-甲酸乙酯 (60 g, 35.73%產率)。LCMS (ESI) : $C_{16}H_{17}BrN_2O_4Na$ 之 m/z $[M+Na]$ 計算值 403.04；實驗值 403.1。

步驟 4.

【0554】 在 25°C 下向 6-溴-3-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]-5-甲基-吡嗪-2-甲酸乙酯 (150 g, 393.47 mmol)於 MeOH (1300 mL)中之溶液中添加 LiOH (47.12 g, 1.97 mol)於 H_2O (400 mL)中之溶液。將混合物在 25°C 下攪拌 15 h。向所得混合物中逐滴添加 HCl 水溶液(1M)至反應混合物中直至達到 pH = 6。將所得混合物用 H_2O (2000 mL)稀釋且將水相用 EtOAc 萃取。將經合併之有機相用鹽水(100 mL)洗滌，用無水 Na_2SO_4 乾燥，且在減壓下濃縮以提供呈淺黃色固體狀之 6-溴-3-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]-5-甲基-吡嗪-2-甲酸(138 g, 粗)。LCMS (ESI) : $C_{14}H_{13}BrN_2O_4Na$ 之 m/z $[M+Na]$ 計算值：375.01；實驗值 375.1。

步驟 5.

【0555】 在 N_2 下向 6-溴-3-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]-5-甲基-吡嗪-2-甲酸(100 g, 283.15 mmol)及 DPPA (116.89 g, 424.73 mmol, 92.04 mL)於甲苯(1800 mL)中之溶液中整份添加 TEA (57.30 g, 566.30 mmol, 78.82 mL)及 *t*-BuOH (209.87 g, 2.83 mol, 270.80 mL)。將所得混合物在 110°C 下攪拌 1 h。將混合物用 H_2O (1000 mL)

稀釋且將水相用 EtOAc 萃取。將經合併之有機物級分用鹽水(10 mL)洗滌，用無水 Na_2SO_4 乾燥，且在減壓下濃縮。將剩餘殘餘物藉由管柱層析(SiO_2 ，石油醚/乙酸乙酯= 10:1 至 0:1)純化，得到呈白色固體狀之 6-溴-3-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]-5-甲基-吡嗪-2-胺(5 g，15.42 mmol，5.45%產率)及 N-[6-溴-3-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]-5-甲基-吡嗪-2-基]胺基甲酸第三丁酯(90 g，212.12 mmol，74.91%產率)。LCMS (ESI)： $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{BrN}_3\text{O}_4$ 之 m/z $[\text{M} + \text{H}]$ 計算值：424.08；實驗值 424.2。

步驟 6.

【0556】 在 70°C 下向 K_2CO_3 (87.95 g，636.36 mmol)於 MeOH (1000 mL)中之溶液中整份添加 N-[6-溴-3-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]-5-甲基-吡嗪-2-基]胺基甲酸第三丁酯(90 g，212.12 mmol)。將反應物在 70°C 下攪拌 15 h。將所得反應混合物過濾且在減壓下濃縮以提供呈白色固體狀之 6-溴-3-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]-5-甲基-吡嗪-2-胺(90 g，粗)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}$) δ ppm 7.38 (d, $J=8.68$ Hz, 2 H) 6.99 - 6.86 (m, 2 H) 5.30 (s, 2 H) 4.87 (br s, 2 H) 3.87 - 3.77 (m, 3 H) 2.49 - 2.38 (m, 3 H)。

步驟 7.

【0557】 在 25°C 下向 2-氯乙醛(272.42 g，1.39 mol，223.29 mL)於 H_2O 中之 40% 溶液中添加 6-溴-3-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]-5-甲基-吡嗪-2-胺(50 g，154.24 mmol)。將反應物在 120°C 下攪拌 1 h。將所得殘餘物藉由逆相管柱層析純化以提供呈白色固體狀之 5-溴-6-甲基-咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-醇(7 g，30.70 mmol，19.90%產率)。LCMS (ESI)： $\text{C}_7\text{H}_7\text{BrN}_3\text{O}$ 之 m/z $[\text{M} + \text{H}]$ 計算值：227.97；實驗值 228.1。

步驟 8.

【0558】 將 5-溴-6-甲基-咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-醇(5 g，21.93 mmol)及 TEA (2.22 g，21.93 mmol，3.05 mL)於 POCl_3 (100.86 g，657.76 mmol，61.12 mL)中之溶液加熱至 120°C 持續 0.5 h。將所得反應混合物在減壓下濃縮。將所得殘餘物用乙

酸乙酯(200 mL)及飽和 NaHCO_3 水溶液(400 mL)稀釋。將有機層移出，用水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥及在減壓下濃縮。將剩餘殘餘物藉由管柱層析(SiO_2 ，石油醚/乙酸乙酯= 15:1)純化以提供呈白色固體狀之 5-溴-8-氯-6-甲基-咪唑并[1,2-a]吡嗪(3.83 g，10.78 mmol，49.19%產率，69.41%純度)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 -d) δ ppm 7.93 (d, $J=0.88$ Hz, 1 H) 7.87 (d, $J=1.10$ Hz, 1 H) 2.66 (s, 3 H) LCMS : m/z : $\text{C}_7\text{H}_5\text{BrClN}_3$ 之 $[\text{M} + \text{H}]$ 計算值：245.94；實驗值 245.9。

步驟 9.

【0559】向 5-溴-8-氯-6-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪(135 mg，547 μmol)於 DMA (5.46 mL)中之溶液中添加(3*S*,4*S*)-4-銦基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-8-鹽氯化物(159 mg，656 μmol)及 DIPEA (474 μL ，2.73 mmol)。將反應混合物在 100°C 下攪拌 1 h。將所得反應混合物在減壓下濃縮且將剩餘殘餘物藉由管柱層析(0-10% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$)純化以提供(3*S*,4*S*)-8-(5-溴-6-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-胺。LCMS (ESI) : m/z : $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{BrN}_5\text{O}$ 之 $[\text{M} + \text{H}]$ 計算值：380.1；實驗值 380.4。

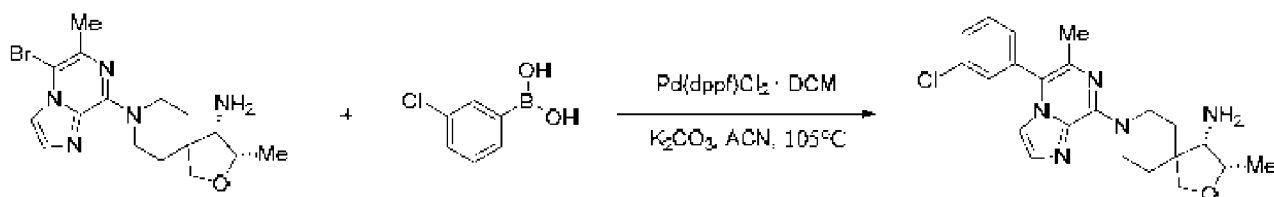
步驟 10.

【0560】向小瓶中裝入(3*S*,4*S*)-8-(5-溴-6-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-胺(162 mg，425 μmol)、2-胺基-3-氯吡啶-4-硫醇鉀(126 mg，637 μmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (23.2 mg，25.4 μmol)、Xantphos (24.5 mg，42.5 μmol)。將反應小瓶抽空且用 N_2 吹掃三次。添加二噁烷及 DIPEA (221 μL ，1.27 mmol)且將反應混合物在 140°C 下攪拌 2 h。將反應混合物過濾，且將濾液在減壓下濃縮。將剩餘殘餘物藉由製備型階段 HPLC 純化以提供呈甲酸鹽形式之(3*S*,4*S*)-8-(5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫代)-6-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-胺(60.0 mg，130 μmol ，30.7%)。 ^1H NMR (500 MHz, 甲醇- d_4) δ 8.53 (s, 1H), 7.73 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J =$

1.2 Hz, 1H), 5.74 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 5.23 (dd, $J = 31.5, 13.9$ Hz, 3H), 4.38 - 4.24 (m, 1H), 4.02 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.90 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 3.69 - 3.51 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.97 - 1.86 (m, 3H), 1.75 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 1.31 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H)。

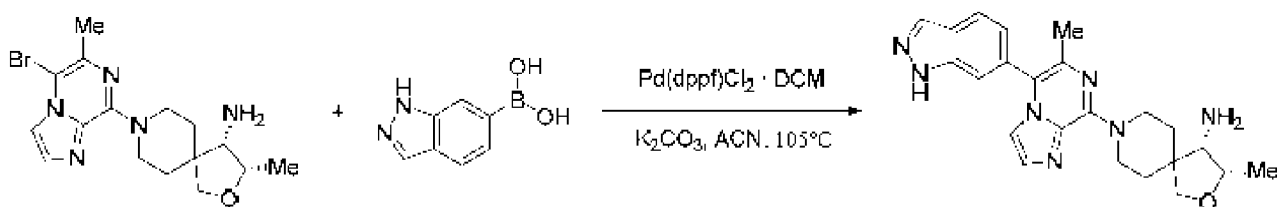
LCMS (ESI) : m/z : $C_{21}H_{27}ClN_7OS$ 之 $[M + H]$ 計算值 : 460.2 ; 實驗值 460.5 。

實例 7. (3*S*,4*S*)-8-(5-(3-氯苯基)-6-甲基咪唑并[1,2-*a*]吡嗪-8-基)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-胺之合成.



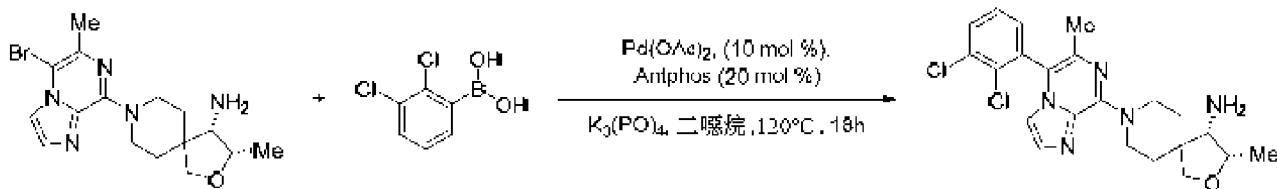
【0561】 向小瓶中裝入(3*S*,4*S*)-8-(5-溴-6-甲基咪唑并[1,2-*a*]吡嗪-8-基)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-胺(125 mg , 328 μ mol)、(3-氯苯基)硼酸(61.4 mg , 393 μ mol)、Pd(dppf)Cl₂·DCM (53.5 mg , 65.6 μ mol)及 K₂CO₃ (181 mg , 1.31 mmol) 。然後將小瓶抽空且用 N₂ 吹掃三次。添加經脫氣之 ACN (3.28 mL)且將反應混合物在 105°C 下攪拌 2 h。將所得反應混合物過濾，且將濾液在減壓下濃縮。將剩餘殘餘物藉由製備型 HPLC 純化以提供呈甲酸鹽形式之(3*S*,4*S*)-8-(5-(3-氯苯基)-6-甲基咪唑并[1,2-*a*]吡嗪-8-基)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-胺(48.0 mg , 116 μ mol , 35.5%)。¹H NMR (500 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 8.53 (s, 1H), 7.61 - 7.53 (m, 2H), 7.48 (dd, $J = 4.8, 1.6$ Hz, 2H), 7.39 (dt, $J = 7.0, 1.8$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 5.06 - 4.89 (m, 3H), 4.31 (qd, $J = 6.6, 4.4$ Hz, 1H), 4.00 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.89 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.45 (dddd, $J = 35.4, 13.9, 10.8, 3.1$ Hz, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.00 - 1.81 (m, 3H), 1.77 - 1.69 (m, 1H), 1.31 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H) 。LCMS (ESI) : m/z : $C_{22}H_{27}ClN_5O$ 之 $[M + H]$ 計算值 : 412.2 ; 實驗值 412.4 。

實例 8. (3*S*,4*S*)-8-(5-(1*H*-呔啶-6-基)-6-甲基咪唑并[1,2-*a*]吡嗪-8-基)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-胺之合成.



【0562】 以類似於實例 7 之方式合成(3*S*,4*S*)-8-(5-(2,3-二氯苯基)-6-甲基咪唑并[1,2-*a*]吡嗪-8-基)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-胺，不同之處在於(3-氯苯基)硼酸用(1*H*-呋唑-6-基)硼酸代替。分離得到呈甲酸鹽形式之產物。¹H NMR (500 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 8.54 (s, 1H), 8.19 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 8.01 (dd, *J* = 8.3, 0.9 Hz, 1H), 7.64 (q, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.23 - 7.13 (m, 2H), 4.37 - 4.26 (m, 1H), 4.00 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 3.89 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 3.58 - 3.39 (m, 3H), 2.67 (s, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.02 - 1.82 (m, 3H), 1.75 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 1.31 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H) 。LCMS (ESI) :C₂₃H₂₈N₇O 之 *m/z* [M + H]⁺計算值 :418.2 ;實驗值 418.5 。

實例 9. (3*S*,4*S*)-8-(5-(2,3-二氯苯基)-6-甲基咪唑并[1,2-*a*]吡嗪-8-基)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-胺之合成。



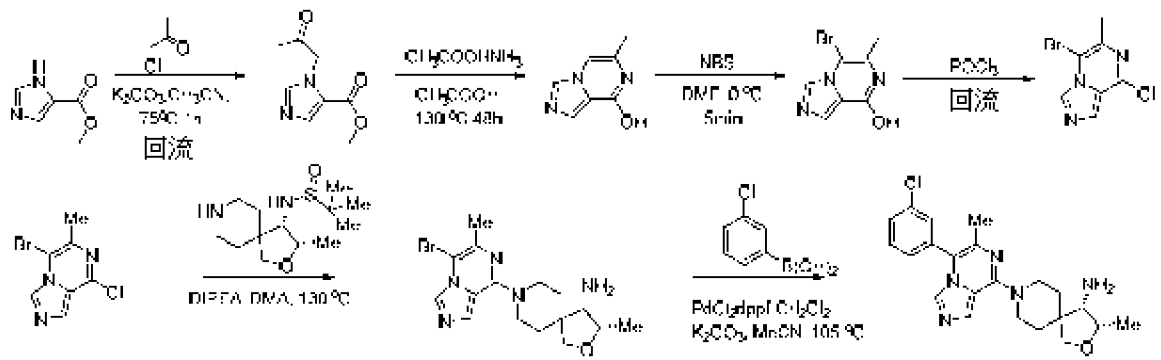
【0563】 向小瓶中添加(3*S*,4*S*)-8-(5-溴-6-甲基咪唑并[1,2-*a*]吡嗪-8-基)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-胺(100 mg, 262 μmol)、(2,3-二氯苯基)硼酸(59.9 mg, 314 μmol)、Antphos (19.4 mg, 52.4 μmol)、Pd(OAc)₂ (5.88 mg, 26.2 μmol)及 K₃(PO)₄ (166 mg, 786 μmol)。將混合物在減壓下抽空持續 10 min，然後加入經脫氣之二噁烷(2.61 mL)。將所得混合物脫氣且允許其在 125°C 下在加蓋小瓶中攪拌隔夜。將所得反應混合物經矽藻土墊過濾，用 DCM 及 MeOH 洗滌。將濾液在減壓下濃縮且將殘餘物藉由製備型 HPLC 純化，得到呈甲酸鹽形式之(3*S*,4*S*)-8-(5-(2,3-二氯苯基)-6-甲基咪唑并[1,2-*a*]吡嗪-8-基)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-胺(17.0 mg, 38.0 μmol, 14.6%)。¹H NMR (500 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 8.56

(s, 1H), 7.78 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 7.60 - 7.51 (m, 1H), 7.51 - 7.39 (m, 2H), 7.01 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.91 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.84 - 4.79 (m, 1H), 4.35 - 4.24 (m, 1H), 3.96 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.83 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.73 - 3.51 (m, 2H), 3.17 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.04 - 1.85 (m, 3H), 1.77 (dd, J = 33.3, 13.4 Hz, 1H), 1.27 (d, J = 6.5 Hz, 3H)。LCMS (ESI) : C₂₂H₂₆Cl₂N₅O 之 m/z [M + H]計算值 : 446.1 ; 實驗值 446.3。

實例 10. (3*S*,4*S*)-8-(5-(3-氯-2-氟苯基)-6-甲基咪唑并[1,2-*a*]吡嗪-8-基)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-胺之合成。

【0564】 以類似於實例 9 之方式合成(3*S*,4*S*)-8-(5-(3-氯-2-氟苯基)-6-甲基咪唑并[1,2-*a*]吡嗪-8-基)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-胺，不同之處在於(2,3-二氯苯基)硼酸用(3-氯-2-氟苯基)硼酸取代。¹H NMR (500 MHz, 甲醇-*d*₆) δ 7.72 (ddd, J = 7.8, 7.1, 1.9 Hz, 1H), 7.53 - 7.35 (m, 3H), 7.17 (q, J = 1.5 Hz, 1H), 4.99 - 4.88 (m, 2H), 4.37 - 4.23 (m, 1H), 3.97 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.84 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.73 - 3.44 (m, 2H), 3.18 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 2.16 (d, J = 1.6 Hz, 3H), 2.00 - 1.85 (m, 3H), 1.84 - 1.69 (m, 1H), 1.28 (dd, J = 6.5, 1.6 Hz, 3H)。LCMS (ESI) : C₂₂H₂₆ClF₂N₅O 之 m/z [M + H]計算值 : 430.2 ; 實驗值 430.4。

實例 11. (3*S*,4*S*)-8-[5-(3-氯苯基)-6-甲基咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-8-基]-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-胺之合成。



步驟 1.

【0565】 在 75°C 下向 1H-咪唑-5-甲酸甲酯(96 g, 761.22 mmol)及 1-氯丙烷-2-酮(105.65 g, 1.14 mol)於 ACN (2 L)中之溶液中整份添加 K_2CO_3 (210.41 g, 1.52 mol)。將混合物在 75°C 下攪拌 1 h。在完成後，將反應混合物過濾且將濾液在減壓下蒸發。將剩餘殘餘物用 EtOAc (500 mL)濕磨且過濾。將所得濾液在減壓下濃縮以提供呈黃色固體狀之 3-丙酮基咪唑-4-甲酸甲酯(144 g, 41.54%產率)。LCMS: $C_8H_{11}N_2O_3$ 之 m/z $[M+H]$ 計算值: 183.07; 實驗值 183.3。

步驟 2.

【0566】 在 130°C 下向 3-丙酮基咪唑-4-甲酸甲酯(130 g, 713.59 mmol)於 CH_3COOH (700 mL)中之溶液中整份添加 CH_3COONH_4 (275.03 g, 3.57 mol)。將反應混合物在 130°C 下攪拌 48 h。在完成後，將混合物在減壓下濃縮，且將所得殘餘物藉由逆相管柱層析純化以提供呈黃色固體狀之 6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-醇(40 g, 230.64 mmol, 32.32%產率)。LCMS: $C_8H_{11}N_2O_3$ 之 m/z $[M+H]$ 計算值: 150.06; 實驗值 150.02。

步驟 3.

【0567】 在 0°C 下向 6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-醇(10 g, 67.05 mmol)於 DMF (300 mL)中之溶液中整份添加 NBS (12.17 g, 68.39 mmol)。將混合物在 0°C 下攪拌 5 min。在完成後，藉由添加 Na_2SO_3 水溶液(60 mL)使反應混合物驟冷，此使得產物以白色固體形式沈澱析出。過濾固體且將濾餅在減壓下乾燥以提供呈白色固體狀之 5-溴-6-甲基-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-醇(11.1 g, 72.6%產率)。 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 11.13 (br s, 1 H) 8.28 (s, 1 H) 7.88 (s, 1 H) 2.18 (s, 3 H)。

步驟 4.

【0568】 在 25°C 下在氮氣之正壓下向 5-溴-6-甲基-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-醇(8.9 g, 39.03 mmol)之溶液中整份添加 $POCl_3$ (146.85 g, 957.73 mmol, 89 mL)。將混

合物加熱至 120°C 且在 120°C 下攪拌 45 分鐘。在完成後，將過量 POCl₃ 在減壓下移除。然後用飽和 NaHCO₃ 水溶液(100 mL)使混合物驟冷以移除任何剩餘之 POCl₃。將所得混合物傾入水(300 mL)中且攪拌 2 min。將水相用 EtOAc 萃取且將經合併之有機層用水洗滌且在減壓下濃縮。將所得殘餘物藉由管柱層析純化以提供呈黃色固體狀之 5-溴-8-氯-6-甲基-咪唑并[1,5-a]吡嗪(7.8 g, 78.24%產率)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ ppm 8.63 (s, 1 H) 7.97 (s, 1 H) 2.53 (s, 3 H) LCMS : m/z : C₇H₆BrClN₃ 之[M+H]計算值 : 245.94 ; 實驗值 245.90。

步驟 5.

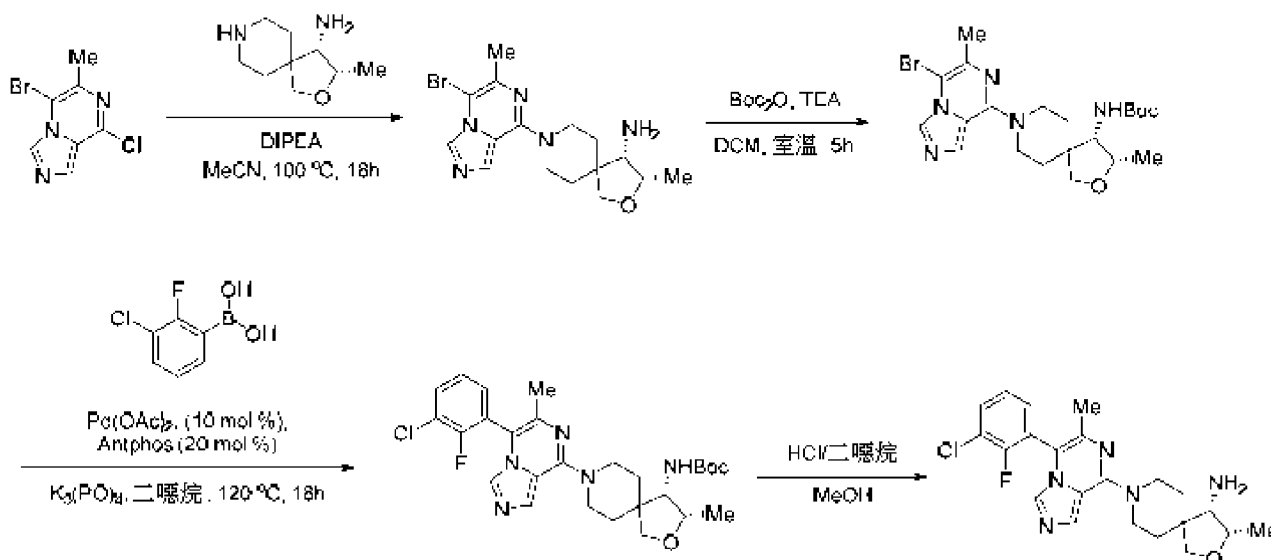
【0569】 將 5-溴-8-氯-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪(450 mg, 1.82 mmol)添加至含有 2-甲基-N-((3*S*,4*S*)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-基)丙-2-亞磺醯胺(842 mg, 2.18 mmol)及 DMA (9.09 mL)之燒瓶中，隨後添加 DIEA (1.58 mL, 9.10 mmol)。將混合物在 130°C 下攪拌 20 min，此時 LCMS 指示幾乎完成了到產物之轉化。在減壓下移除溶劑且將殘餘物分配於水/NH₄OH 與 EtOAc 之間。分離各相且將水相用 EtOAc 萃取。將經合併之有機相經 MgSO₄ 乾燥且在減壓下移除溶劑。將粗殘餘物藉由矽膠層析純化，得到呈黃色油狀之 N-[(3*S*,4*S*)-8-{5-溴-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-基}-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-基]-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(364 mg, 41.3%)。LC-MS (ESI) : m/z : C₁₆H₂₂BrN₅O 之[M + H]計算值 : 380.1 ; 實驗值 380.1。

步驟 6.

【0570】 將 N-[(3*S*,4*S*)-8-{5-溴-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-基}-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-基]-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(90 mg, 185 μmol)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈣(II)與 DCM 之複合物(30.2 mg, 37.0 μmol)、K₂CO₃ (102 mg, 740 μmol)及(3-氯苯基)硼酸(37 mg, 240 μmol)稱重至配備有螺帽隔片及攪拌棒之 2 打蘭(dram)小瓶中。將反應容器用 N₂ 沖洗 3 次。對著 N₂ 添加 ACN (1.84 mL,

藉由用 N_2 吹掃脫氣 1 h) 且將反應容器之頂部空間用 N_2 沖洗 3 次。將混合物放至在 105°C 下預加熱之加熱塊中且劇烈攪拌 1.5 h。將混合物經矽藻土過濾，蒸發至乾燥且再溶解於 MeOH (4 mL) 中。添加 HCl (4 N 二噁烷溶液，2 mL) 且將混合物在室溫下攪拌 10 min。在減壓下移除溶劑且將粗產物藉由製備型 HPLC 純化，得到呈白色固體狀之 (3*S*,4*S*)-8-[5-(3-氯苯基)-6-甲基咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-8-基]-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-胺 (22.1 mg, 53.6 μmol , 29%)。 ^1H NMR (500 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 8.56 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.65 - 7.56 (m, 2H), 7.52 (td, J = 1.7, 0.6 Hz, 1H), 7.42 (dt, J = 7.0, 1.7 Hz, 1H), 4.45 - 4.35 (m, 2H), 4.35 - 4.30 (m, 1H), 4.00 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.89 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.48 (ddd, J = 13.8, 10.4, 3.5 Hz, 1H), 3.40 (ddd, J = 13.8, 10.9, 2.9 Hz, 1H), 3.35 - 3.33 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.00 - 1.86 (m, 3H), 1.77 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 1.32 (d, J = 6.5 Hz, 3H); LC-MS (ESI): $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{ClN}_5\text{O}$ 之 m/z [M + H]⁺ 計算值: 412.2; 實驗值 412.3。

實例 12. (3*S*,4*S*)-8-(5-(3-氯-2-氟苯基)-6-甲基咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-8-基)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-胺之合成。



步驟 1.

【0571】 將 5-溴-8-氯-6-甲基咪唑并[1,5-*a*]吡嗪 (850 mg, 3.44 mmol) 及 N-[(3*S*,4*S*)-8-氯-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-基]氯胺(chloranamine) (903

mg, 3.78 mmol)懸浮於 ACN (17.2 mL)中且添加 DIPEA (2.97 mL, 17.2 mmol)。將混合物在密封之 40 mL 小瓶中加熱至 100°C。在減壓下移除溶劑且將粗殘餘物藉由管柱層析純化，得到((3*S*,4*S*)-8-(5-溴-6-甲基咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-8-基)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-胺)(1.20 g, 92.3%)。LCMS (ESI) : C₁₆H₂₂BrN₅O 之 *m/z* [M + H]計算值：380.1；實驗值 380.1。

步驟 2.

【0572】 將((3*S*,4*S*)-8-(5-溴-6-甲基咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-8-基)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-胺(465 mg, 1.21 mmol)溶解於 DCM (3.10 mL)中且依次添加 Boc₂O (414 μL, 1.81 mmol)及 TEA (250 μL, 1.81 mmol)。將反應物在室溫下攪拌 5 h 且然後在減壓下濃縮。將粗殘餘物藉由管柱層析純化，得到 244 mg (42%)之((3*S*,4*S*)-8-(5-溴-6-甲基咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-8-基)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-基)胺基甲酸第三丁酯。LCMS (ESI) : C₂₁H₃₀BrN₅O₃ 之 *m/z* [M + H]計算值：480.1；實驗值 480.2。

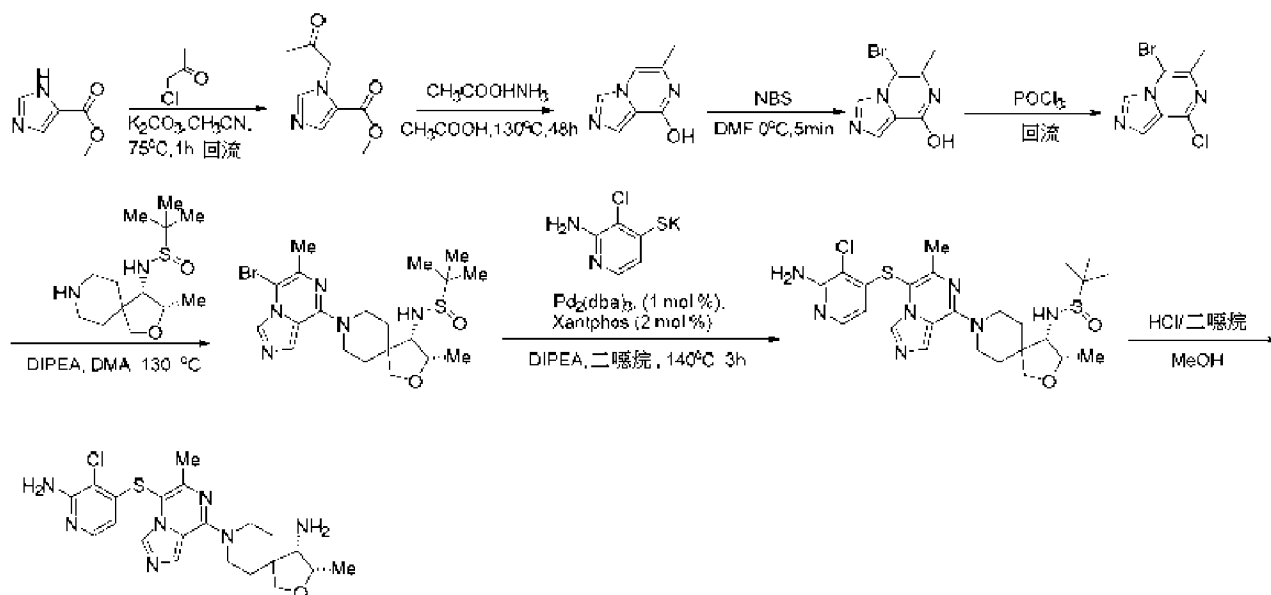
步驟 3.

【0573】 向小瓶中添加((3*S*,4*S*)-8-(5-溴-6-甲基咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-8-基)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-基)胺基甲酸第三丁酯(60 mg, 124 μmol)、(3-氯-2-氟苯基)硼酸(25.8 mg, 148 μmol)、Antphos (9.18 mg, 24.8 μmol)、Pd(OAc)₂ (2.78 mg, 12.4 μmol)及 K₃(PO)₄ (78.9 mg, 372 μmol)。將混合物在家用真空下抽空 10 min，然後加入經脫氣之二噁烷(1.24 mL)中。將所得混合物用 N₂ 填充並抽空三次，然後在 125°C 下在加蓋小瓶中攪拌隔夜。將所得反應混合物經具有 DCM 及 MeOH 之矽藻土墊過濾。將濾液在減壓下濃縮且將殘餘物藉由使用 10% MeOH/DCM 之管柱層析純化，得到((3*S*,4*S*)-8-(5-(3-氯-2-氟苯基)-6-甲基咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-8-基)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-基)胺基甲酸第三丁酯。LCMS (ESI) : C₂₇H₃₄ClFN₅O₃ 之 *m/z* [M + H]計算值：530.2；實驗值 530.2。

步驟 4.

【0574】 向((3*S*,4*S*)-8-(5-(3-氯-2-氟苯基)-6-甲基咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-8-基)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-基)胺基甲酸第三丁酯(28 mg, 52.8 μ mol)於 MeOH (264 μ L)中之溶液中添加 4 M 之 HCl 二噁烷溶液(132 μ L, 528 μ mol)。將反應混合物在 40°C 下攪拌 2 h。將所得反應混合物在減壓下濃縮且將殘餘物藉由製備型 HPLC 純化, 得到呈甲酸鹽形式之(3*S*,4*S*)-8-(5-(3-氯-2-氟苯基)-6-甲基咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-8-基)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-胺(3.0 mg, 13.2%)。¹H NMR (500 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 8.56 (s, 3H), 7.83 (s, 1H), 7.76 - 7.66 (m, 2H), 7.50 - 7.38 (m, 2H), 4.91 (s, 1H), 4.83 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 4.44 - 4.24 (m, 1H), 3.96 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 3.82 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.63 - 3.43 (m, 2H), 3.17 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.01 - 1.87 (m, 1H), 1.79 (dd, *J* = 36.5, 14.2 Hz, 3H), 1.28 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H)。LCMS (ESI): C₂₂H₂₆ClFN₅O 之 *m/z* [M + H]⁺計算值: 430.2; 實驗值 430.1。

實例 13. (3*S*,4*S*)-8-{5-[(2-胺基-3-氯吡啶-4-基)巰基]-6-甲基咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-8-基}-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-胺之合成。



步驟 1.

【0575】 在 75°C 下向 1H-咪唑-5-甲酸甲酯(96 g, 761.22 mmol)及 1-氯丙烷-2-

酮(105.65 g, 1.14 mol)於 ACN (2 L)中之溶液中整份添加 K_2CO_3 (210.41 g, 1.52 mol)。將混合物在 75°C 下攪拌 1 h。在完成後，將反應混合物過濾且將濾液在減壓下蒸發。將剩餘殘餘物用 EtOAc (500 mL)濕磨且過濾。將所得濾液在減壓下濃縮以提供呈黃色固體狀之 3-丙酮基咪唑-4-甲酸甲酯(144 g, 41.54%產率)。LCMS： $C_8H_{11}N_2O_3$ 之 m/z [M+H]計算值：183.07；實驗值 183.3。

步驟 2.

【0576】 在 130°C 下向 3-丙酮基咪唑-4-甲酸甲酯(130 g, 713.59 mmol)於 CH_3COOH (700 mL)中之溶液中整份添加 $CH_3COOHNH_3$ (275.03 g, 3.57 mol)。將反應混合物在 130°C 下攪拌 48 h。在完成後，將混合物在減壓下濃縮，且將所得殘餘物藉由逆相管柱層析純化以提供呈黃色固體狀之 6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-醇(40 g, 32.3%產率)。LCMS： m/z ： $C_8H_{11}N_2O_3$ 之[M+H]計算值：150.06；實驗值 150.02。

步驟 3.

【0577】 在 0°C 下向 6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-醇(10 g, 67.05 mmol)於 DMF (300 mL)中之溶液中整份添加 NBS (12.17 g, 68.39 mmol)。將混合物在 0°C 下攪拌 5 min。在完成後，藉由添加 Na_2SO_3 水溶液(60 mL)使反應混合物驟冷，此使得產物以白色固體形式沈澱析出。過濾固體且將濾餅在減壓下乾燥以提供呈白色固體狀之 5-溴-6-甲基-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-醇(11.1 g, 72.6%產率)。 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 11.13 (br s, 1 H) 8.28 (s, 1 H) 7.88 (s, 1 H) 2.18 (s, 3 H)。

步驟 4.

【0578】 在 25°C 下在氮氣之正壓下向 5-溴-6-甲基-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-醇(8.9 g, 39.03 mmol)之溶液中整份添加 $POCl_3$ (146.85 g, 957.73 mmol, 89 mL)。將混合物加熱至 120°C 且在 120°C 下攪拌 45 分鐘。在完成後，將過量 $POCl_3$ 在減壓

下移除。然後用飽和 NaHCO_3 水溶液(100 mL)使混合物驟冷以移除任何剩餘之 POCl_3 。將所得混合物傾入水(300 mL)中且攪拌 2 min。將水相用 EtOAc 萃取且將經合併之有機層用水洗滌且在減壓下濃縮。將所得殘餘物藉由管柱層析純化以提供呈黃色固體狀之 5-溴-8-氯-6-甲基-咪唑并[1,5-a]吡嗪(7.8 g, 78.24%產率)。
 ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ ppm 8.63 (s, 1 H) 7.97 (s, 1 H) 2.53 (s, 3 H)
 LCMS : m/z : $\text{C}_7\text{H}_6\text{BrClN}_3$ 之[M+H]計算值 : 245.94 ; 實驗值 245.90。

步驟 5.

【0579】 向 5-溴-8-氯-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪(450 mg, 1.82 mmol)及 2-甲基-N-((3*S*,4*S*)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-基)丙-2-亞磺醯胺(842 mg, 2.18 mmol)於 DMA (9.09 mL)中之溶液中添加 DIEA (1.58 mL, 9.10 mmol)。該所得反應混合物在 130°C 下攪拌 20 min。將反應混合物在減壓下濃縮且將剩餘殘餘物分配於水/ NH_4OH 與 EtOAc 之間。分離各相且將水相用 EtOAc 萃取。將經合併之有機相經 MgSO_4 乾燥且在減壓下移除溶劑。將粗殘餘物藉由矽膠層析純化以提供呈黃色油狀之 N-[(3*S*,4*S*)-8-{5-溴-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-基}-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-基]-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(364 mg, 41.3%)。LC-MS (ESI) : m/z : $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{BrN}_5\text{O}$ 之[M + H]計算值 : 380.1 ; 實驗值 380.1。

步驟 6.

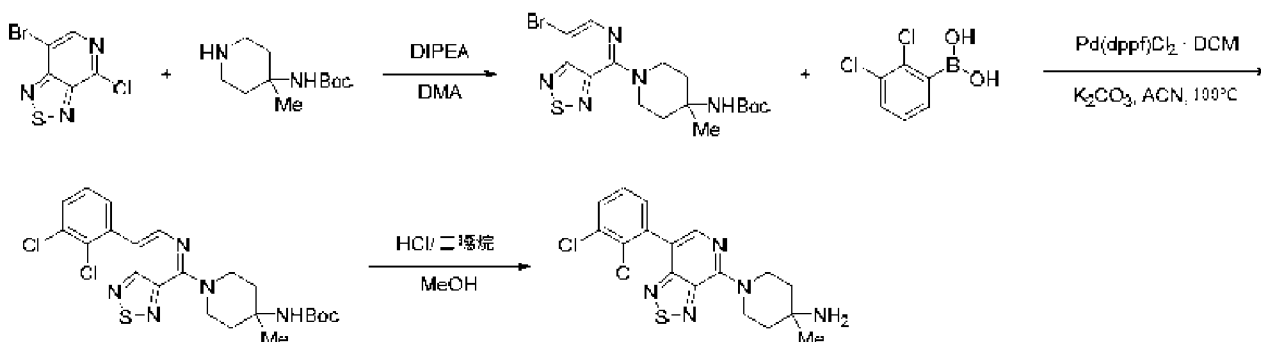
【0580】 向小瓶中裝入 N-((3*S*,4*S*)-8-(5-溴咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-基)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(60 mg, 123 μmol)、2-胺基-3-氯吡啶-4-硫醇鉀(36.5 mg, 184 μmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (6.74 mg, 7.37 μmol)、Xantphos (7.05 mg, 12.2 μmol)及 DIPEA (64.1 μL , 369 μmol)。將反應小瓶抽空且用 N_2 吹掃三次。添加二噁烷且將溶液在 140°C 下攪拌 3 h。將所得混合物過濾，且將濾液在減壓下濃縮。將所得殘餘物藉由管柱層析(0-10% MeOH/DCM)純化以提供 N-((3*S*,4*S*)-8-(5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫代)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-基)-3-

甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺。LCMS (ESI) : $C_{25}H_{35}ClN_7O_2S_2$ 之 m/z $[M + H]$ 計算值：564.2；實驗值 564.5。

步驟 7.

【0581】向 N-((3*S*,4*S*)-8-(5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫代)-6-甲基咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-8-基)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(100 mg, 177 μ mol)於 MeOH (1.76 mL)中之溶液中添加含 4 M HCl (440 μ L, 1.76 mmol)之二噁烷。將反應混合物在 35°C 下攪拌 1 h。將所得反應混合物在減壓下濃縮且將所得殘餘物藉由製備型 HPLC 純化以提供呈甲酸鹽形式之 (3*S*,4*S*)-8-{5-[(2-胺基-3-氯吡啶-4-基)巰基]-6-甲基咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-8-基}-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-胺(20.0 mg, 24.5%)。 1H NMR (500 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 8.53 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.57 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.82 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.61 - 4.44 (m, 3H), 4.36 - 4.25 (m, 1H), 3.99 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.87 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.55 (dddd, J = 38.4, 13.8, 10.1, 3.8 Hz, 2H), 2.44 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 2.01 - 1.84 (m, 3H), 1.77 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 1.30 (d, J = 6.5 Hz, 3H) ；LCMS (ESI) : m/z : $C_{21}H_{27}ClN_7OS$ 之 $[M + H]$ 計算值：460.2；實驗值 460.5。

實例 14. 1-[7-(2,3-二氯苯基)-[1,2,5]噻二唑并[3,4-*c*]吡啶-4-基]-4-甲基哌啶-4-胺之合成.



步驟 1.

【0582】向 7-溴-4-氯-[1,2,5]噻二唑并[3,4-*c*]吡啶(160 mg, 638 μ mol)於 DMA

(3.18 mL)中之溶液中添加(4-甲基哌啶-4-基)胺基甲酸第三丁酯(409 mg, 1.91 mmol)及 DIPEA (555 μ L, 3.19 mmol)。將反應混合物在加蓋小瓶在 100°C 下攪拌 1 h。將所得反應混合物在減壓下濃縮，儘可能多地移除 DMA。將殘餘物藉由使用 0-10% MeOH/DCM 之管柱層析純化，得到所需產物(1-(7-溴-[1,2,5]噻二唑并[3,4-c]吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)胺基甲酸第三丁酯。LCMS (ESI)： $C_{16}H_{22}BrN_5O_2S$ 之 m/z [M + H]計算值：427.07；實驗值 427.9。

步驟 2.

【0583】向小瓶中添加(1-(7-溴-[1,2,5]噻二唑并[3,4-c]吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)胺基甲酸第三丁酯(60 mg, 140 μ mol) (2,3-二氯苯基)硼酸(40.0 mg, 210 μ mol)、Pd(dppf)Cl₂·DCM (22.8 mg, 28.0 μ mol)及 K₂CO₃ (77.3 mg, 560 μ mol)。將小瓶在家用真空下抽空 15 min，然後加入經脫氣之 ACN (1.39 mL)。將所得混合物用 N₂ 填充並抽空三次，然後在 100°C 下在加蓋小瓶中攪拌隔夜。將所得反應混合物經矽藻土墊過濾。將濾液在減壓下濃縮且將殘餘物藉由使用 0-10% MeOH/DCM 之管柱層析純化，得到所需產物(1-(7-(2,3-二氯苯基)-[1,2,5]噻二唑并[3,4-c]吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)胺基甲酸第三丁酯。LCMS (ESI)： $C_{22}H_{25}Cl_2N_5O_2S$ 之 m/z [M + H]計算值：493.11；實驗值 493.9。

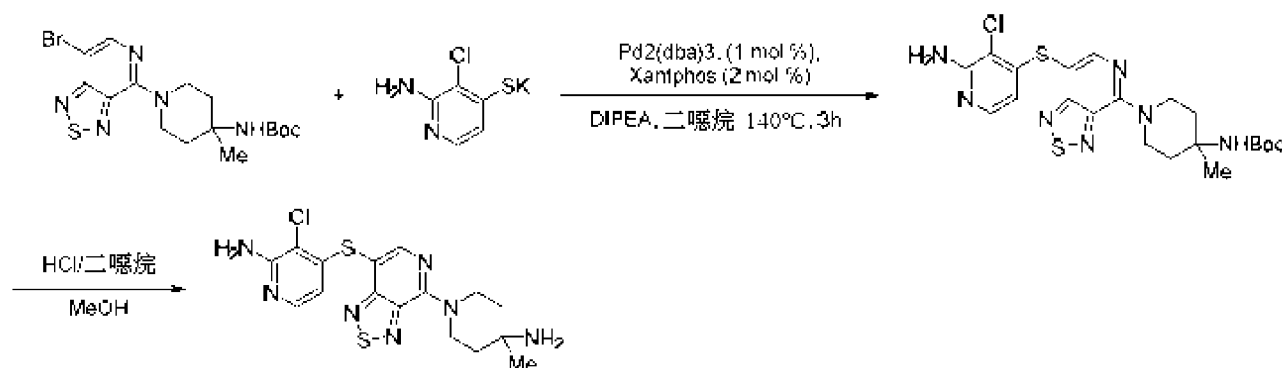
步驟 3.

【0584】向(1-(7-(2,3-二氯苯基)-[1,2,5]噻二唑并[3,4-c]吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)胺基甲酸第三丁酯(69 mg, 139 μ mol)於甲醇(1.38 mL)中之溶液中添加 4 M 之 HCl 二噁烷溶液(347 μ L, 1.39 mmol)。將反應物在加蓋小瓶在 35°C 下攪拌 1 h。將所得反應混合物在減壓下濃縮且將殘餘物藉由使用 5-35% ACN+0.1% 甲酸/H₂O+0.1% 甲酸之製備型 HPLC 純化，得到呈甲酸鹽形式之所需產物 1-(7-(2,3-二氯苯基)-[1,2,5]噻二唑并[3,4-c]吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-胺(30.0 mg, 54.7%)。¹H NMR (500 MHz, 甲醇-*d*4) δ 8.54 (s, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.63 (dd, J = 7.3, 2.2 Hz,

1H), 7.48 - 7.31 (m, 2H), 4.01 - 3.83 (m, 4H), 1.97 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 1.57 (s, 3H)。

LCMS (ESI) : $C_{17}H_{18}Cl_2N_5S$ 之 m/z [M + H]計算值 : 394.1 ; 實驗值 394.1。

實例 15. 4-((4-(4-胺基-4-甲基哌啶-1-基)-[1,2,5]噻二唑并[3,4-c]吡啶-7-基)硫代)-3-氯吡啶-2-胺之合成.



步驟 1.

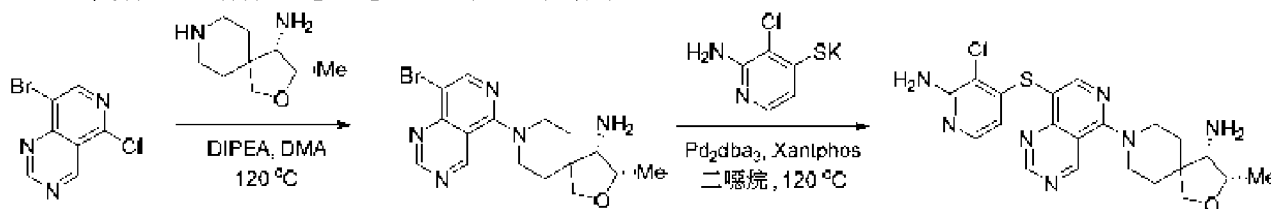
【0585】 向微波小瓶中添加(1-(7-溴-[1,2,5]噻二唑并[3,4-c]吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)胺基甲酸第三丁酯(60mg, 140 μ mol)、3-氯-4-(鉀磺醯基)吡啶-2-胺(36.5 mg, 184 μ mol)、2-胺基-3-氯吡啶-4-硫醇鉀(41.7 mg, 210 μ mol)、 $Pd_2(dba)_3$ (12.8 mg, 14.0 μ mol)、Xantphos (16.2 mg, 28.0 μ mol)及 DIPEA (73.0 μ L, 420 μ mol)。將混合物脫氣且添加經脫氣之二噁烷(1.39 mL)。將反應小瓶抽空且用 N_2 吹掃三次，然後在微波條件下在 140°C 下攪拌 3 h。將混合物經矽藻土墊過濾，用 DCM 及 MeOH 洗滌。將濾液在減壓下濃縮且將殘餘物藉由管柱層析純化，以產生所需產物(1-(7-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫代)-[1,2,5]噻二唑并[3,4-c]吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)胺基甲酸第三丁酯。LCMS (ESI) : m/z : $C_{21}H_{26}ClN_7O_2S_2$ 之[M + H]計算值 : 507.13 ; 實驗值 508.1。

步驟 2.

【0586】 向(1-(7-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫代)-[1,2,5]噻二唑并[3,4-c]吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)胺基甲酸第三丁酯(61 mg, 120 μ mol)於甲醇(1.20 mL)中之溶液中添加 4 M 之 HCl 二噁烷溶液(300 μ L, 1.20 mmol)。將反應物在加蓋小瓶

中在 35°C 下攪拌 1 h。將所得反應混合物在減壓下濃縮且將殘餘物藉由製備型 HPLC 純化，得到呈甲酸鹽形式之 4-((4-(4-胺基-4-甲基哌啶-1-基)-[1,2,5]噻二唑并[3,4-c]吡啶-7-基)硫代)-3-氯吡啶-2-胺(40.0 mg, 98.0 μ mol, 81.7%)。¹H NMR (500 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 8.50 (d, *J* = 37.7 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.45 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.80 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.03 - 3.90 (m, 4H), 2.07 - 1.87 (m, 4H), 1.57 (d, *J* = 0.9 Hz, 3H)。LCMS (ESI) : C₁₆H₁₉ClN₇S₂ 之 *m/z* [M + H]⁺計算值 : 408.1 ; 實驗值 408.2。

實例 16. (3*S*,4*S*)-8-{8-[(2-胺基-3-氯吡啶-4-基)巰基]吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-5-基}-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-胺之合成。



步驟 1.

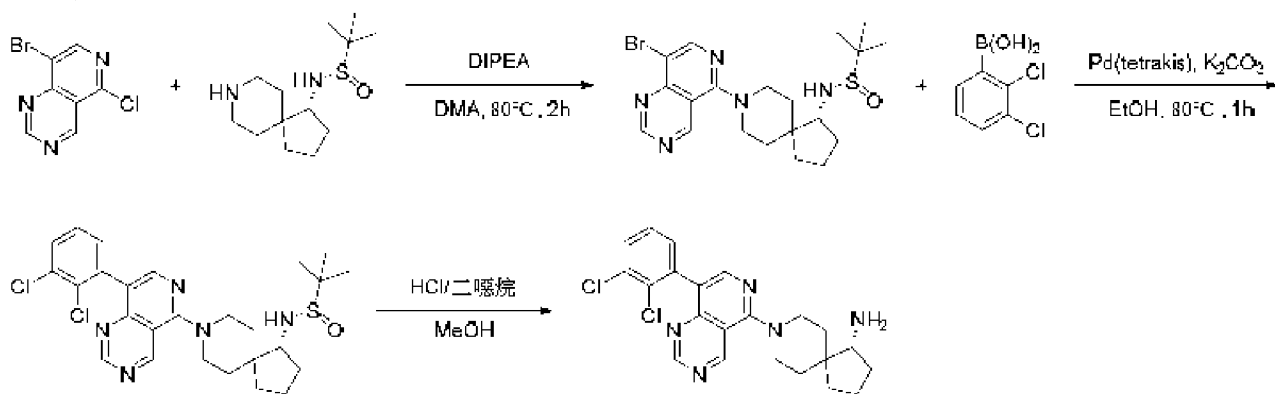
【0587】 將 8-溴-5-氯吡啶并[4,3-*d*]嘧啶(179 mg, 732 μ mol)及(3*S*,4*S*)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-胺(175 mg, 732 μ mol)溶解於 DMA (3.66 mL)中且在室溫下添加 DIPEA (1.27 mL, 7.32 mmol)。將混合物加熱至 120°C 持續 3 h。在減壓下移除溶劑且將粗殘餘物藉由矽膠層析純化，得到呈黃色固體狀之(3*S*,4*S*)-8-{8-溴吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-5-基}-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-胺(182 mg, 65.9%)。LC-MS (ESI) : C₁₆H₂₀BrN₅O 之 *m/z* [M + H]⁺計算值 : 379.3 ; 實驗值 379.9。

步驟 2.

【0588】 將 3-氯-4-(鉀硫代羰基)吡啶-2-胺(78.6 mg, 396 μ mol)、(3*S*,4*S*)-8-{8-溴吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-5-基}-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-胺(100 mg, 264 μ mol)、Xantphos (30.5 mg, 52.8 μ mol)、Pd₂dba₃ (24.1 mg, 26.4 μ mol)及 DIEA (91.7 μ L, 528 μ mol)稱重至配備有攪拌棒之微波小瓶中。將反應容器用 N₂ 吹掃且依次添加

二噁烷(2.63 mL)及 DIEA (91.7 μ L, 528 μ mol)。將反應容器之頂部空間用 N_2 回填 3 次且將混合物在 120°C 下在微波照射下加熱 2 h。將所得混合物經矽藻土過濾且在減壓下移除溶劑。將粗殘餘物藉由製備型 HPLC 直接純化，得到呈黃色固體狀之(3*S*,4*S*)-8-{8-[(2-胺基-3-氯吡啶-4-基)巰基]吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-5-基}-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-胺(5.70 mg, 4.75%)。 ^1H NMR (500 MHz, 甲醇-*d*4) δ 9.57 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.46 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 5.72 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.38 - 4.30 (m, 2H), 4.27 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 4.05 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 3.94 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 3.62 (ddd, $J = 14.0, 11.1, 3.0$ Hz, 1H), 3.52 (ddd, $J = 14.0, 11.3, 2.9$ Hz, 1H), 3.49 - 3.47 (m, 1H), 2.13 - 2.04 (m, 2H), 1.98 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 1.83 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 1.35 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H) ; LC-MS (ESI) : m/z : $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{ClN}_7\text{OS}$ 之[M + H]計算值 : 458.1 ; 實驗值 458.5。

實例 17. (1*R*)-8-[8-(2,3-二氯苯基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-5-基]-8-氮雜螺[4.5]癸-1-胺之合成.



步驟 1.

【0589】 向 8-溴-5-氯吡啶并[4,3-*d*]嘧啶(25 mg, 102 μ mol)於 DMA (1 mL)中之溶液中添加 2-甲基-N-((*R*)-8-氮雜螺[4.5]癸-1-基)丙-2-亞磺醯胺(28.9 mg, 112 μ mol)及 DIPEA (88.8 μ L, 510 μ mol)。將混合物加蓋且在 80°C 下攪拌 2 h。根據 LCMS 反應完成。將所得反應混合物用 EtOAc 及 H_2O 稀釋。分離出有機層且然後用 H_2O 再洗滌三次。將所得有機層分離，經 MgSO_4 乾燥，過濾，且在減壓下

濃縮。將殘餘物藉由使用 0-100% EtOAc/庚烷之管柱層析純化，得到所需產物 N-((*R*)-8-(8-溴吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-5-基)-8-氮雜螺[4.5]癸-1-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(40.0 mg, 84.2%)。LCMS (ESI) $C_{20}H_{29}BrN_5OS$ 之 m/z $[M + H]$ 計算值 466.12；實驗值 466.3。

步驟 2.

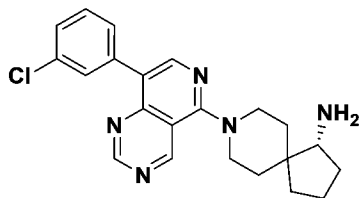
【0590】向反應小瓶中添加 N-((*R*)-8-(8-溴吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-5-基)-8-氮雜螺[4.5]癸-1-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(20 mg, 42.8 μ mol)、(2,3-二氯苯基)硼酸(12.2 mg, 64.1 μ mol)、碳酸鉀(17.6 mg, 128 μ mol)及 tetrakis (2.95 mg, 2.56 μ mol)。將小瓶在高真空下抽空 10 min，然後加入經脫氣之乙醇(548 μ L)。將所得混合物用 N_2 吹掃並抽空三次且然後在 80°C 下攪拌 1 h。將所得反應混合物經矽藻土墊過濾，用 DCM 及 MeOH 洗滌。將所得濾液藉由管柱層析純化，得到 N-((*R*)-8-(8-(2,3-二氯苯基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-5-基)-8-氮雜螺[4.5]癸-1-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(11 mg, 48.4%)。LCMS (ESI)： $C_{27}H_{32}Cl_2N_5OS$ 之 m/z $[M + H]$ 計算值：533.5；實驗值 533.3。

步驟 3.

【0591】將 N-((*R*)-8-(8-(2,3-二氯苯基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-5-基)-8-氮雜螺[4.5]癸-1-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(25 mg, 46.9 μ mol)溶解於 MeOH (2 mL)中且然後添加 4 M 之 HCl 二噁烷溶液(1 mL, 4.00 mmol) 將混合物在加蓋小瓶中攪拌 1 h。將所得反應混合物在減壓下濃縮。將殘餘物藉由逆相層析純化，得到呈甲酸鹽形式之(*1R*)-8-[8-(2,3-二氯苯基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-5-基]-8-氮雜螺[4.5]癸-1-胺(8.79 mg, 43.9%)。1H NMR (500 MHz, 甲醇-*d*4) δ 9.59 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.65 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.42 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.36 (dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 4.17 (dd, $J = 25.8, 13.6$ Hz, 3H), 3.51 (d, $J = 12.9$ Hz, 2H), 3.19 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H), 2.30 - 2.12 (m, 1H), 2.10 - 1.76 (m, 5H), 1.76 - 1.53 (m, 3H)。

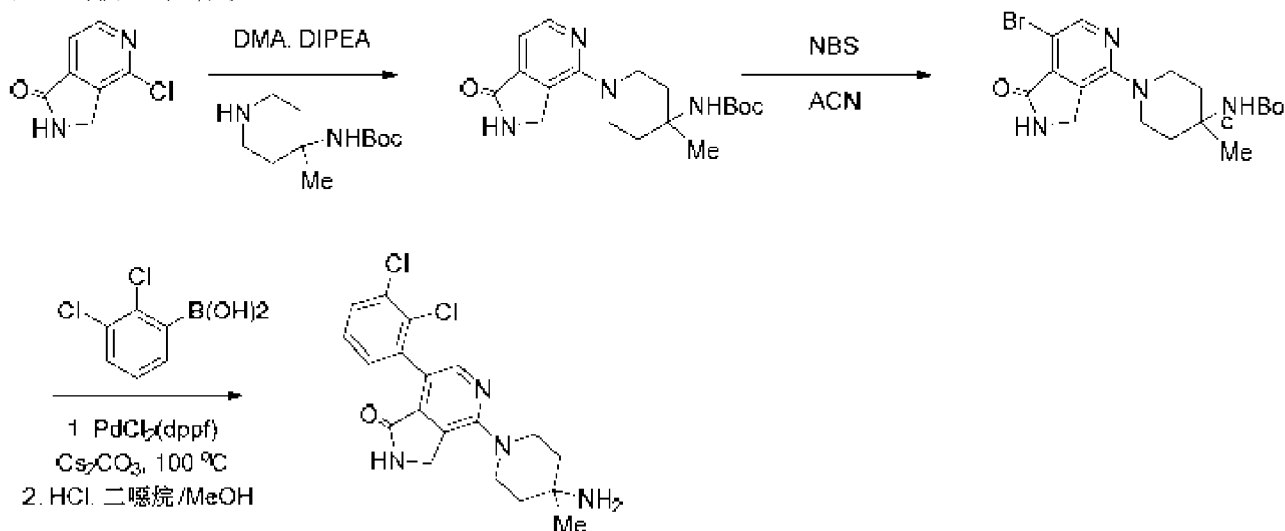
LCMS (ESI) : $C_{22}H_{24}Cl_2N_5$ 之 m/z $[M + H]$ 計算值 : 428.1 ; 實驗值 428.4 。

實例 18. (1R)-8-[8-(3-氯苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-基]-8-氮雜螺[4.5]癸-1-胺之合成.



【0592】 以類似於實例 17 之方式合成(1R)-8-[8-(3-氯苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-基]-8-氮雜螺[4.5]癸-1-胺，不同之處在於(2,3-二氯苯基)硼酸用(3-氯苯基)硼酸取代。 1H NMR (500 MHz, 甲醇- d_4) δ 9.58 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.73 (t, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.59 (dt, $J = 7.6, 1.4$ Hz, 1H), 7.48 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.43 (ddd, $J = 8.0, 2.1, 1.2$ Hz, 1H), 4.18 - 4.01 (m, 3H), 3.52 - 3.41 (m, 2H), 3.23 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 2.29 - 2.17 (m, 1H), 2.07 - 1.78 (m, 5H), 1.78 - 1.53 (m, 3H) 。LCMS (ESI) : $C_{22}H_{25}ClN_5$ 之 m/z $[M + H]$ 計算值 : 394.2 ; 實驗值 394.3 。

實例 19. 4-(4-胺基-4-甲基哌啶-1-基)-7-(2,3-二氯苯基)-1H,2H,3H-吡咯并[3,4-c]吡啶-1-酮之合成.



步驟 1.

【0593】 將 4-氯-1H,2H,3H-吡咯并[3,4-c]吡啶-1-酮(50 mg , 296 μ mol)及 N-(4-甲基哌啶-4-基)胺基甲酸第三丁酯(317 mg , 1.48 mmol)溶解於 DMA (1.47 mL)中

且添加 DIPEA (514 μ L , 2.96 mmol) 。將混合物加熱至 110°C 持續 4 h , 在減壓下移除溶劑且將粗殘餘物藉由矽膠層析純化 得到呈棕色固體狀之 N-(4-甲基-1-{1-側氧基-1H,2H,3H-吡咯并[3,4-c]吡啶-4-基}哌啶-4-基)胺基甲酸第三丁酯(72.0 mg , 70.5%) 。LC-MS (ESI) : $C_{18}H_{26}N_4O_3$ 之 m/z [M + H]計算值 : 347.2 ; 實驗值 347.5 。

步驟 2.

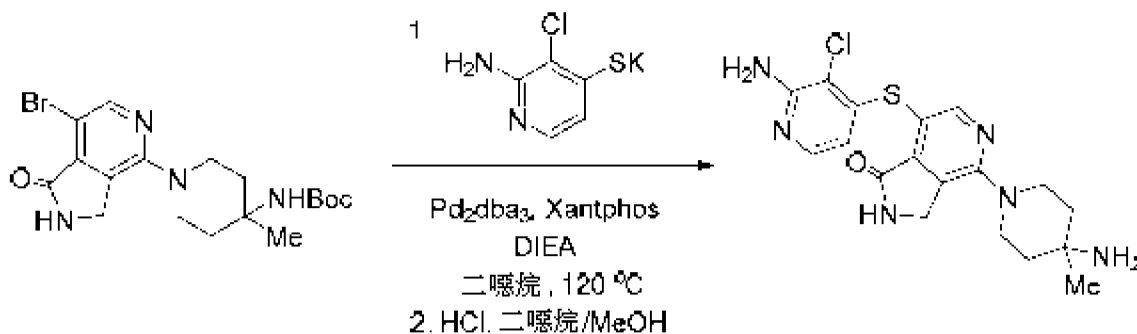
【0594】 將第三丁基-N-(4-甲基-1-{1-側氧基-1H,2H,3H-吡咯并[3,4-c]吡啶-4-基}哌啶-4-基)胺基甲酸酯(100 mg , 288 μ mol)為溶解於 MeCN (1.44 mL)中且添加 NBS (56.2 mg , 316 μ mol) 。在室溫下攪拌 30 min 之後 , 在減壓下移除溶劑且將粗殘餘物藉由矽膠層析純化 , 得到呈米色固體狀之第三丁基-N-(1-{7-溴-1-側氧基-1H,2H,3H-吡咯并[3,4-c]吡啶-4-基}-4-甲基哌啶-4-基)胺基甲酸酯(98.0 mg , 80.3%) 。LC-MS (ESI) : $C_{18}H_{25}BrN_4O_3$ 之 m/z [M + H]計算值 : 424.1 ; 實驗值 423.7 。

步驟 3.

【0595】 向第三丁基-N-(1-{7-溴-1-側氧基-1H,2H,3H-吡咯并[3,4-c]吡啶-4-基}-4-甲基哌啶-4-基)胺基甲酸酯(80 mg , 0.19 mmol)於二噁烷(3 mL)中之溶液中添加(2,3-二氯苯基)硼酸(72 mg , 0.38 mmol)及 $PdCl_2(dppf)$ (15 mg , 0.019 mmol) 。添加 Cs_2CO_3 (72 mg 0.38 mmol)於 1 mL 水中之水溶液 將反應物密封且在 100°C 下微波處理 2 h 。然後將其冷卻至室溫 , 用 EtOAc (3 $\times$ 15 mL)萃取。將經合併之有機層合併 , 用鹽水(5 mL)洗滌 , 乾燥($MgSO_4$) , 過濾且在減壓下濃縮以提供呈白色固體狀之所需產物。將固體溶解於二噁烷(2 mL)中且添加 HCl 之二噁烷溶液(1 M , 1 mL , 過量) 。將反應在室溫下攪拌 2 h 得到黃色沈澱 , 將其過濾並空氣乾燥 , 得到 4-(4-胺基-4-甲基哌啶-1-基)-7-(2,3-二氯苯基)-1H,2H,3H-吡咯并[3,4-c]吡啶-1-酮之鹽酸鹽(20 mg , 27%) 。 1H NMR (500 MHz, 甲醇- d_4) δ 8.00 (s, 1H), 7.65 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 7.44 - 7.34 (m, 2H), 4.16 (s, 1H), 3.79 (s, 1H), 3.37 (s,

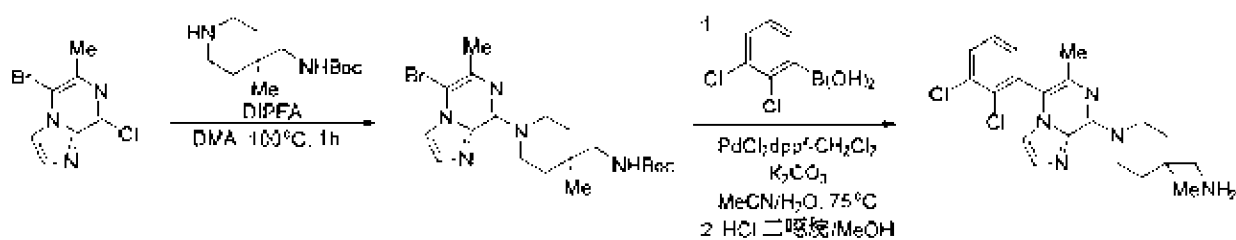
2H), 3.32 (s, 3H), 2.18 (s, 1H), 2.12 (d, $J = 13.2$ Hz, 2H), 1.60 (s, 3H) ;LC-MS (ESI) : $C_{19}H_{21}Cl_2N_4O$ 之 m/z $[M + H]$ 計算值 : 391.1 ; 實驗值 391.3 。

實例 20. 7-[(2-胺基-3-氯吡啶-4-基)巰基]-4-(4-胺基-4-甲基哌啶-1-基)-1H,2H,3H-吡咯并[3,4-c]吡啶-1-酮之合成.



【0596】 將 3-氯-4-(鉀磺基)吡啶-2-胺(52.4 mg , 264 μ mol) 、N-(1-{7-溴-1-側氧基-1H,2H,3H-吡咯并[3,4-c]吡啶-4-基}-4-甲基哌啶-4-基)胺基甲酸第三丁酯(75 mg , 176 μ mol) 、Xantphos (20.3 mg , 35.2 μ mol)及 Pd_2dba_3 (16.1 mg , 17.6 μ mol) 添加至微波小瓶中。將反應容器用 N_2 吹掃且依次添加二噁烷(1.75 mL)及 DIEA (61.1 μ L , 352 μ mol) 。將反應容器之頂部空間用 N_2 回填 3 次且將混合物在 120°C 下在微波照射下加熱 2 h 。將粗混合物冷卻至室溫且經矽藻土過濾。在減壓下移除溶劑且將殘餘物溶解於 MeOH (1 mL)中 添加 HCl 之二噁烷溶液(4 M 0.5 mL) 且將混合物在室溫下攪拌 2 h 。在減壓下移除溶劑且將產物藉由製備型 HPLC 純化，得到 4.6 mg (6%)之 7-[(2-胺基-3-氯吡啶-4-基)巰基]-4-(4-胺基-4-甲基哌啶-1-基)-1H,2H,3H-吡咯并[3,4-c]吡啶-1-酮 1H NMR (500 MHz, 甲醇- d_4) δ 8.30 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 5.83 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.18 (dt, $J = 14.2, 4.6$ Hz, 2H), 3.58 - 3.45 (m, 2H), 1.97 - 1.90 (m, 4H), 1.54 (s, 3H) ; LC-MS (ESI) : $C_{18}H_{22}ClN_6OS$ 之 m/z $[M + H]$ 計算值 : 405.1 ; 實驗值 405.3 。

實例 21. 1-{1-[5-(2,3-二氯苯基)-6-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-4-甲基哌啶-4-基}甲胺之合成.



步驟 1.

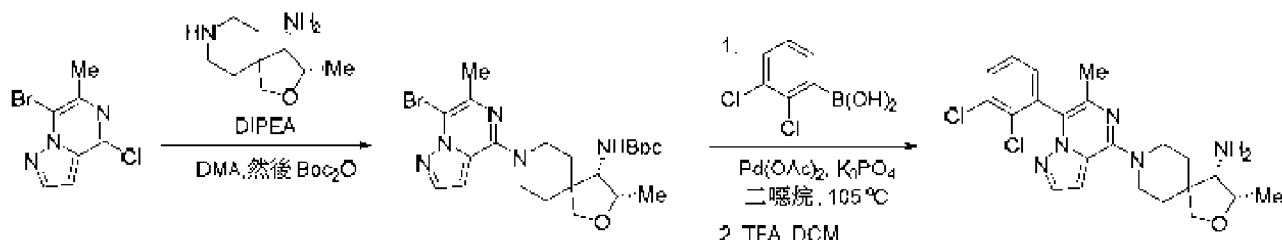
【0597】 向 5-溴-8-氯-6-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪(500 mg, 2.02 mmol)於 DMA (10.1 mL)中之溶液中添加 N-[(1-氯-4-甲基哌啶-4-基)甲基]胺基甲酸第三丁酯 (583 mg, 2.21 mmol)及 DIPEA (1.75 mL, 10.1 mmol)。將反應混合物在加蓋小瓶中在 100°C 下攪拌 1 h。將所得反應混合物在減壓下濃縮。將殘餘物藉由管柱層析純化，得到 N-[(1-{5-溴-6-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基}-4-甲基哌啶-4-基)甲基]胺基甲酸第三丁酯(580 mg, 65%) LCMS (ESI): $C_{19}H_{29}BrN_5O_2$ 之 m/z $[M + H]$ 計算值: 438.1; 實驗值 438.4。

步驟 2.

【0598】 向小瓶中添加(2,3-二氯苯基)硼酸(121 mg, 638 μ mol)、(2,3-二氯苯基)硼酸(121 mg, 638 μ mol)、AntPhos (34 mg, 91.2 μ mol)、 K_3PO_4 (288 mg, 1.36 mmol) 及 $Pd(OAc)_2$ (10 mg, 45.6 μ mol)。將混合物在家用真空下抽空 10 min，然後加入經脫氣之二噁烷(4.56 mL)。將所得混合物用 N_2 填充且脫氣三次，然後在 110°C 下攪拌 2 h。將所得反應混合物經矽藻土墊過濾，用 DCM 及 MeOH 洗滌。將濾液在減壓下濃縮且將殘餘物溶解於 MeOH (2 mL)中。添加 HCl (4 M 二噁烷溶液, 1 mL)且將混合物在室溫下攪拌 2 h。在減壓下移除溶劑且將粗殘餘物藉由製備型 HPLC 純化，得到呈無色固體狀之 1-{1-[5-(2,3-二氯苯基)-6-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-4-甲基哌啶-4-基}甲胺(4.40 mg, 2.39%)。 1H NMR (500 MHz, 甲醇- d_4) δ 8.57 (s, 1H), 7.79 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 7.58 - 7.52 (m, 1H), 7.49 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.85 - 4.76 (m, 2H), 3.80 (dtd, J = 13.6, 10.3, 3.2 Hz, 2H), 2.92 (s, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.72 (ddt, J = 13.4, 10.1,

3.7 Hz, 2H), 1.67 - 1.55 (m, 2H), 1.24 (s, 3H) ;LC-MS (ESI) :C₂₀H₂₄Cl₂N₅ 之 m/z [M + H]計算值：404.1；實驗值 404.1。

實例 22. (3*S*,4*S*)-8-[7-(2,3-二氯苯基)-6-甲基吡唑并[1,5-*a*]吡嗪-4-基]-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-胺之合成。



步驟 1.

【0599】 向 20 mL 小瓶中依序裝入 7-溴-4-氯-6-甲基吡唑并[1,5-*a*]吡嗪(300 mg, 1.21 mmol)、*N*-[(3*S*,4*S*)-8-氯-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-基]氯胺(352 mg, 1.45 mmol)、DMA (6 mL)及 *N,N*-二異丙基乙胺(1.05 mL, 6.04 mmol)。然後將燒瓶密封且升溫至 85°C。在攪拌 16 h 之後，將反應物冷卻至室溫且整份添加二碳酸二第三丁酯(1.05 g, 4.84 mmol)。在攪拌 1 h 之後，將反應混合物用乙酸乙酯(30 mL)及水(10 mL)稀釋，且分離各層。然後將有機溶液依序用水(10 mL)、半飽和氯化鈉水溶液(10 mL)及飽和氯化鈉水溶液(10 mL)洗滌。然後將有機溶液經硫酸鈉乾燥。將經乾燥之溶液過濾，且將濾液濃縮得到橙色油狀物。將此粗油狀物藉由管柱層析純化，得到呈淡粉色泡沫狀之 *N*-[(3*S*,4*S*)-8-{7-溴-6-甲基吡唑并[1,5-*a*]吡嗪-4-基}-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-基]胺基甲酸第三丁酯(475.7 mg, 82%產率)。LC-MS (ESI)：m/z：C₂₁H₃₁BrN₅O₃ 之[M + H]計算值：480.1；實驗值 480.0。

步驟 2.

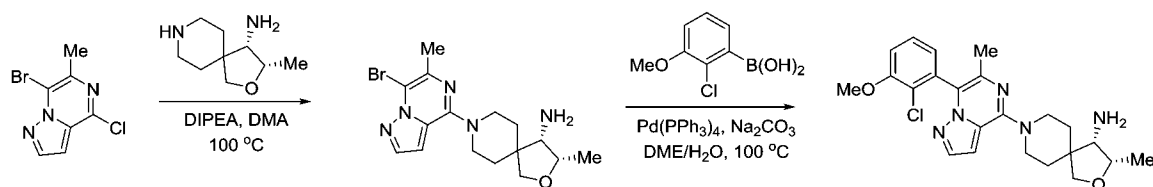
【0600】 向 20 mL 小瓶中裝入 *N*-[(3*S*,4*S*)-8-{7-溴-6-甲基吡唑并[1,5-*a*]吡嗪-4-基}-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-基]胺基甲酸第三丁酯(200 mg, 0.4 mmol)、(2,3-二氯苯基)硼酸(95.3 mg, 0.5 mmol)、磷酸三鉀(263 mg, 1.24 mmol)、4-(蔥

-9-基)-3-第三丁基-2,3-二氫-1,3-苯并氧雜磷雜茂(30.8 mg, 0.08 mmol)及經脫氣之二噁烷(4 mL)。然後將所得漿料脫氣 10 min，然後添加乙酸鈹(II) (9.34 mg, 0.04 mmol)，且將橙色混合物再脫氣 5 min。此後，將小瓶密封且升溫至 105°C。在攪拌 2 h 之後，將反應物經短矽藻土墊過濾，且然後將濾液在減壓下濃縮。將所獲得之粗殘餘物藉由管柱層析純化，得到呈不純橙色油狀之 *N*-[(3*S*,4*S*)-8-[7-(2,3-二氯苯基)-6-甲基吡唑并[1,5-*a*]吡嗪-4-基]-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-基]胺基甲酸第三丁酯。此油狀物不經進一步操縱即送至下一步驟中。LC-MS (ESI)： $C_{27}H_{34}Cl_2N_5O_3$ 之 m/z [M + H]計算值：546.2；實驗值 546.1。

步驟 3.

【0601】在室溫下依序向 20 mL 小瓶中裝入 *N*-[(3*S*,4*S*)-8-[7-(2,3-二氯苯基)-6-甲基吡唑并[1,5-*a*]吡嗪-4-基]-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-基]胺基甲酸第三丁酯(227 mg, 0.4 mmol)、DCM (2 mL)及 TFA (0.5 mL)。將所得黃色溶液放置攪拌 1 h，然後將反應混合物在減壓下濃縮，得到橙色殘餘物。將此粗物質藉由製備型 HPLC 純化，得到呈鬆軟白色固體狀之(3*S*,4*S*)-8-[7-(2,3-二氯苯基)-6-甲基吡唑并[1,5-*a*]吡嗪-4-基]-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-胺(6.9 mg, 3.7%產率)。(3*S*,4*S*)-8-[7-(2,3-二氯苯基)-6-甲基吡唑并[1,5-*a*]吡嗪-4-基]-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-胺呈甲酸鹽形式。 1H NMR (500 MHz, 甲醇-*d*4) δ 8.53 (s, 1H), 7.80 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 8.1, 7.6 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.41 - 4.26 (m, 3H), 3.99 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.87 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.48 - 3.34 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.02 - 1.91 (m, 2H), 1.91 - 1.84 (m, 1H), 1.79 - 1.73 (m, 1H), 1.30 (d, J = 6.5 Hz, 3H)。LC-MS (ESI)： $C_{22}H_{26}Cl_2N_5O$ 之 m/z [M + H]計算值：446.1；實驗值 446.4。

實例 23. (3*S*,4*S*)-8-[7-(2-氯-3-甲氧基苯基)-6-甲基吡唑并[1,5-*a*]吡嗪-4-基]-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-胺之合成。



步驟 1.

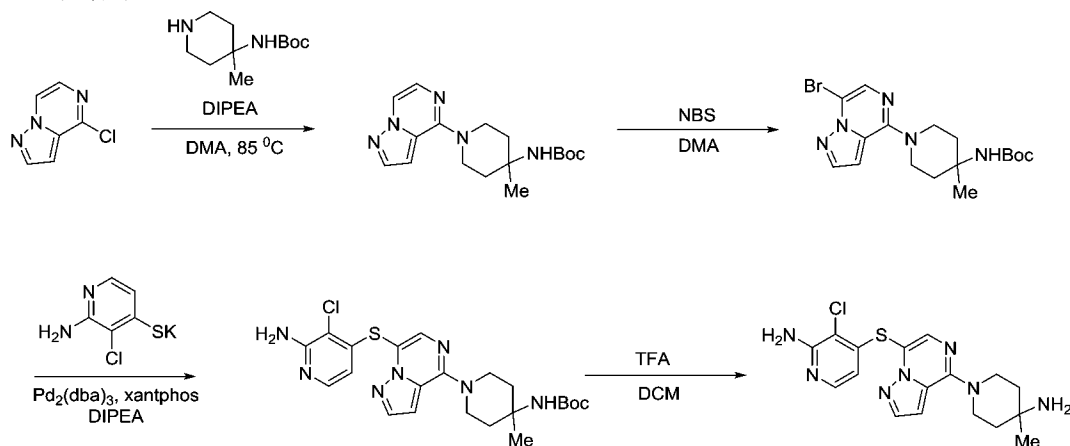
【0602】 向 20 mL 小瓶中依序裝入 7-溴-4-氯-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡嗪(300 mg, 1.2 mmol)、*N*-[(3*S*,4*S*)-8-氯-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-基]氯胺(352 mg, 1.5 mmol)、DMA (6 mL)及 *N,N*-二異丙基乙胺(1.05 mL, 6.04 mmol)。然後將燒瓶密封且升溫至 85°C。在攪拌 16 h 之後,將反應物冷卻至室溫,在減壓下濃縮且將所得殘餘物藉由管柱層析純化,得到(3*S*,4*S*)-8-{8-溴-7-甲基咪唑并[1,2-*c*]嘧啶-5-基}-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-胺(360 mg, 78%)。LC-MS (ESI): C₁₆H₂₃BrN₅O 之 *m/z* [M + H]計算值: 380.1;實驗值 380.1。

步驟 2.

【0603】 向(3*S*,4*S*)-8-{8-溴-7-甲基咪唑并[1,2-*c*]嘧啶-5-基}-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-胺(75 mg, 0.2 mmol)及(2,3-二氯苯基)硼酸(56 mg, 0.29 mmol)於 DME (990 μL)及 H₂O (197 μL)中之溶液中添加碳酸鈉(42 mg, 0.3944 mmol),然後添加肆(三苯基膦)鈀(0) (23 mg, 0.02 mmol)至反應混合物中。將混合物在 100°C 下攪拌 1 h。在冷卻至室溫之後,將混合物經矽藻土墊過濾且在減壓下移除溶劑。將粗殘餘物藉由製備型 HPLC 純化,得到 10 mg (17%)之(3*S*,4*S*)-8-[7-(2-氯-3-甲氧基苯基)-6-甲基吡唑并[1,5-*a*]吡嗪-4-基]-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-胺。¹H NMR (500 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 7.76 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J* = 8.3, 7.6 Hz, 1H), 7.23 (dd, *J* = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 6.97 (dd, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.30 - 4.17 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.92 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.79 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.49 (ddt, *J* = 13.8, 10.3, 3.5 Hz, 1H), 3.46 - 3.37 (m, 1H), 3.11 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.94 (dddt, *J* = 27.6, 14.1, 10.3, 3.9 Hz, 2H), 1.84 - 1.69 (m,

2H), 1.25 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H) ; LC-MS (ESI) : m/z : $C_{23}H_{29}ClN_5O_2$ 之 $[M + H]$ 計算值 : 442.2 ; 實驗值 442.4 。

實例 24. 4-{{[4-(4-胺基-4-甲基哌啶-1-基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]磺醯基}-3-氯吡啶-2-胺}之合成.



步驟 1.

【0604】 向 4 mL 小瓶中依序裝入 4-氯吡啶并[1,5-a]吡嗪(50 mg , 0.3 mmol) 、 N-(4-甲基哌啶-4-基)胺基甲酸第三丁酯(83 mg , 0.39 mmol) 、 DMA (2 mL) 及 *N,N*-二異丙基乙胺(281 μ L , 1.6 mmol) 。然後將燒瓶密封且升溫至 120°C 。在 16 h 之後，將反應物用乙酸乙酯(10 mL)及水(5 mL)稀釋。分離各層，且將有機相依序用水(5 mL)及飽和氯化鈉水溶液(5 mL)洗滌。然後將經洗滌之有機溶液經硫酸鈉乾燥。然後將經乾燥之溶液過濾，且將濾液濃縮得到橙色油狀物。將粗物質藉由管柱層析純化，得到呈淡黃色油狀之 *N*-(4-甲基-1-{吡啶并[1,5-a]吡嗪-4-基}哌啶-4-基)胺基甲酸第三丁酯(101 mg , 94.3%產率) 。LC-MS (ESI) : $C_{17}H_{26}N_5O_2$ 之 m/z $[M + H]$ 計算值 : 332.2 ; 實驗值 332.0 。

步驟 2.

【0605】 向 20 mL 小瓶中裝入 *N*-(4-甲基-1-{吡啶并[1,5-a]吡嗪-4-基}哌啶-4-基)胺基甲酸第三丁酯(101 mg , 0.3 mmol) 及 DMA (2.54 mL) ，然後將其冷卻至 0°C 。在冷卻後，歷時 10 min 將 *N*-溴丁二醯亞胺(57 mg , 0.3 mmol) 於 DMA (0.5 mL)

中之溶液逐滴添加至混合物中，得到梅紅色溶液。在 0.5 h 之後，將反應物用水 (5 mL) 及乙酸乙酯 (10 mL) 稀釋。將雙相混合物分離，且將有機溶液依序用水 (5 mL) 及飽和氯化鈉水溶液 (5 mL) 洗滌。然後將經合併之水性洗滌物用乙酸乙酯 (10 mL) 萃取，且將經合併之有機物溶液經硫酸鈉乾燥。將經乾燥之溶液過濾，且將濾液濃縮成橙色油狀物，其藉由管柱層析純化，得到呈白色固體狀之 *N*-(1-{7-溴吡啶并[1,5-*a*]吡嗪-4-基}-4-甲基哌啶-4-基) 胺基甲酸第三丁酯 (37.3 mg, 30% 產率)。LC-MS (ESI) : $C_{17}H_{25}BrN_5O_2$ 之 m/z [M + H] 計算值：410.1；實驗值 409.9。

步驟 3.

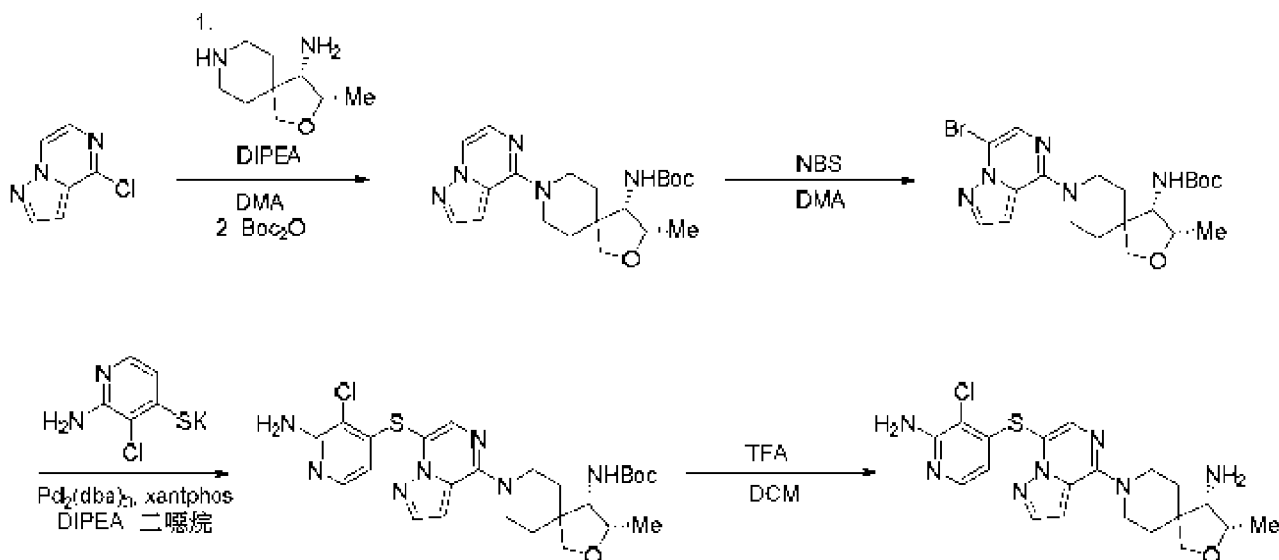
【0606】向 2 mL 微波小瓶中依序裝入 *N*-(1-{7-溴吡啶并[1,5-*a*]吡嗪-4-基}-4-甲基哌啶-4-基) 胺基甲酸第三丁酯 (37 mg, 0.09 mmol)、3-氯-4-(鉀磺醯基) 吡啶-2-胺 (22 mg, 0.11 mmol)、xantphos (10 mg, 0.02 mmol)、經脫氣之二噁烷 (910 μ L) 及 *N,N*-二異丙基乙胺 (47.4 μ L, 0.27 mmol)。藉由使氮氣鼓泡通過溶液 10 min 將所得混合物脫氣，且然後整份添加叁(二苯亞甲基丙酮)二鈹 (8 mg, 0.01 mmol) 至小瓶中。然後在將混合物密封之前再將其脫氣 5 min。然後經由微波輻射將混合物升溫至 120°C 且攪拌 1.5 h。此後，然後將混合物經矽藻土墊過濾且濃縮成橙色油狀物。將此油狀物藉由管柱層析純化，得到呈不純橙色油狀之 (1-(7-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基) 硫代) 吡啶并[1,5-*a*]吡嗪-4-基)-4-甲基哌啶-4-基) 胺基甲酸第三丁酯，其不進一步純化即送至下一步驟。LC-MS (ESI) : $C_{22}H_{29}ClN_7O_2S$ 之 m/z [M + H] 計算值：490.2；實驗值 490.5。

步驟 4.

【0607】向 20 mL 小瓶中依序裝入 *N*-(1-{7-[(2-胺基-3-氯吡啶-4-基) 巰基] 吡啶并[1,5-*a*]吡嗪-4-基}-4-甲基哌啶-4-基) 胺基甲酸第三丁酯 (45 mg, 0.09 mmol)、DCM (2 mL) 及 TFA (0.5 mL)，得到亮紅橙色溶液。將此溶液在 23°C 下放置攪拌 1 h。此後，將反應混合物濃縮成紅橙色油狀物，其藉由製備型 HPLC 純化，得

到呈白色固體狀之 4-{[4-(4-胺基-4-甲基哌啶-1-基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]磺醯基}-3-氯吡啶-2-胺(17 mg, 0.04 mmol, 46%)。4-{[4-(4-胺基-4-甲基哌啶-1-基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]磺醯基}-3-氯吡啶-2-胺呈甲酸鹽形式。¹H NMR (500 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 8.13 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.47 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.67 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.43 (dt, *J* = 13.9, 4.6 Hz, 2H), 3.67 (dt, *J* = 14.0, 6.9 Hz, 2H), 1.96 (dd, *J* = 6.8, 4.6 Hz, 4H), 1.55 (s, 3H); LC-MS (ESI): *m/z*: C₁₇H₂₁ClN₇S 之[M + H]⁺計算值: 390.1; 實驗值 390.4。

實例 25. (3*S*,4*S*)-8-{7-[(2-胺基-3-氯吡啶-4-基)巯基]吡唑并[1,5-a]吡嗪-4-基}-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-胺之合成。



步驟 1.

【0608】 向 20 mL 小瓶中依序裝入 4-氯吡唑并[1,5-a]吡嗪(200 mg, 1.30 mmol)、(3*S*,4*S*)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-胺(379 mg, 1.5 mmol)、DMA (7 mL)及 *N,N*-二異丙基乙胺(1 mL, 6.5 mmol)。然後將燒瓶密封且升溫至 120°C。在攪拌 60 h 之後,將反應物冷卻至室溫且整份添加二碳酸二第三丁酯(1.41 g, 6.5 mmol)。在攪拌 1 h 之後,將反應混合物用乙酸乙酯(20 mL)及水(5 mL)稀釋,且分離各層。然後將有機溶液依序用水(5 mL)及飽和氯化鈉水溶液(5 mL)洗滌。然後將經合併之水性洗滌物用乙酸乙酯(20 mL)萃取,且將經合併之有機物溶液經硫酸鈉乾燥。

然後將經乾燥之溶液過濾，且將濾液濃縮得到橙色油狀物。將此粗油狀物藉由管柱層析純化，得到呈綠色油狀物之 *N*-[(3*S*,4*S*)-3-甲基-8-{吡唑并[1,5-*a*]吡嗪-4-基}-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-基]胺基甲酸第三丁酯(503 mg, 100%產率)。LC-MS (ESI) : $C_{20}H_{30}N_5O_3$ 之 m/z [M + H]計算值：388.2；實驗值 388.1。

步驟 2.

【0609】向 20 mL 小瓶中裝入 *N*-[(3*S*,4*S*)-3-甲基-8-{吡唑并[1,5-*a*]吡嗪-4-基}-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-基]胺基甲酸第三丁酯(555 mg, 1.4 mmol)及 DMA (11 mL)。然後將所得淡黃褐色溶液冷卻至 0°C。在冷卻之後，以緩慢、逐滴方式將 *N*-溴丁二醯亞胺(227 mg, 1.28 mmol)於 DMA (3 mL)中之溶液添加至反應物中。將所得溶液在 0°C 下放置攪拌 1 h。此後，將反應混合物用水(15 mL)及乙酸乙酯(15 mL)稀釋，且分離各層。將水相用乙酸乙酯(10 mL)萃取，且將經合併之有機物溶液依序用水(2 x 10 mL)及飽和氯化鈉水溶液(10 mL)洗滌。然後將經洗滌之有機溶液經硫酸鈉乾燥。將經乾燥之溶液過濾，且將濾液濃縮得到橙色油狀物，其藉由管柱層析純化，得到呈白色泡沫狀之 *N*-[(3*S*,4*S*)-8-{7-溴吡唑并[1,5-*a*]吡嗪-4-基}-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-基]胺基甲酸第三丁酯(92 mg, 14%產率)。LC-MS (ESI) : $C_{20}H_{29}BrN_5O_3$ 之 m/z [M + H]計算值：466.1；實驗值 466.2。

步驟 3.

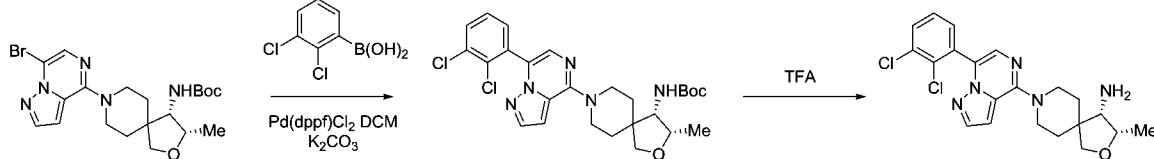
【0610】向 2 mL 微波小瓶中依序裝入 *N*-[(3*S*,4*S*)-8-{7-溴吡唑并[1,5-*a*]吡嗪-4-基}-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-基]胺基甲酸第三丁酯(53 mg, 0.1 mmol)、3-氯-4-(鉀磺醯基)吡啶-2-胺(27 mg, 0.1 mmol)、xantphos (13.1 mg, 0.02 mmol)、經脫氣之二噁烷(1 mL)及 *N,N*-二異丙基乙胺(59.2 μ L, 0.3 mmol)。藉由使氮氣鼓泡通過溶液 10 min 將所得混合物脫氣，且然後整份添加叁(二苯亞甲基丙酮)二鈹(10 mg, 0.01 mmol)至小瓶中。然後在將混合物密封之前再將其脫氣 5 min。然後經由微波輻射將混合物升溫至 120°C 且攪拌 1.5 h。此後，將反應混合物經

矽藻土墊過濾且濃縮成橙色油狀物。將此油狀物藉由管柱層析純化，得到呈不純橙色油狀之第三丁基-*N*-[(3*S*,4*S*)-8-{7-[(2-胺基-3-氯吡啶-4-基)巰基]吡唑并[1,5-*a*]吡嗪-4-基}-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-基]胺基甲酸酯，其不進一步純化即送至下一步驟。LC-MS (ESI) $C_{25}H_{33}ClN_7O_3S$ 之 m/z [M + H]計算值：546.2；實驗值 546.5。

步驟 4.

【0611】向 20 mL 小瓶中裝入 *N*-[(3*S*,4*S*)-8-{7-[(2-胺基-3-氯吡啶-4-基)巰基]吡唑并[1,5-*a*]吡嗪-4-基}-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-基]胺基甲酸第三丁酯 (62 mg, 0.1 mmol) 及 DCM (2 mL)，得到橙色溶液。添加 TFA (0.5 mL) 至溶液中，且將所得混合物放置攪拌 1 h。此後，將反應混合物濃縮成橙紅色殘餘物，其藉由製備型 HPLC 純化，得到呈甲酸鹽形式之 (3*S*,4*S*)-8-{7-[(2-胺基-3-氯吡啶-4-基)巰基]吡唑并[1,5-*a*]吡嗪-4-基}-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-胺 (23.4 mg, 46.2% 產率)。 1H NMR (500 MHz, 甲醇-*d*4) δ 8.16 (s, 1H), 7.95 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.47 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.67 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.58 - 4.47 (m, 2H), 4.37 - 4.28 (m, 1H), 4.04 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.93 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 3.52 - 3.44 (m, 2H), 3.40 (ddd, J = 14.0, 11.3, 2.9 Hz, 1H), 2.00 - 1.90 (m, 3H), 1.78 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 1.33 (d, J = 6.5 Hz, 3H)；LC-MS (ESI)： $C_{20}H_{25}ClN_7OS$ 之 m/z [M + H]計算值：446.1；實驗值 446.2。

實例 26. (3*S*,4*S*)-8-[7-(2,3-二氯苯基)吡唑并[1,5-*a*]吡嗪-4-基]-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-胺之合成。



步驟 1.

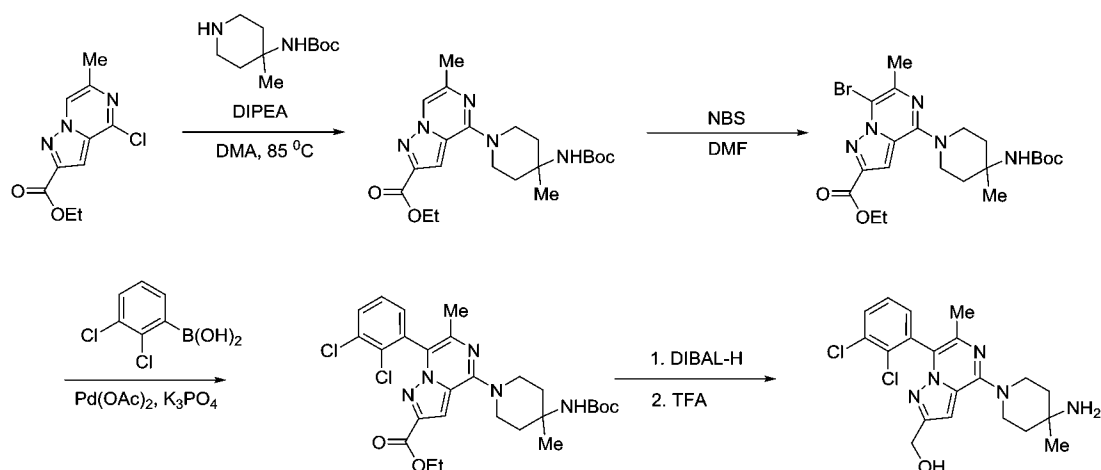
【0612】向 2 mL 小瓶中裝入 *N*-[(3*S*,4*S*)-8-{7-溴吡唑并[1,5-*a*]吡嗪-4-基}-3-甲基

-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-基]胺基甲酸第三丁酯(32 mg, 0.07 mmol)、(2,3-二氯苯基)硼酸(16 mg, 0.08 mmol)、碳酸鉀(37 mg, 0.27 mmol)及經脫氣之乙腈(677 μ L)。藉由使氮氣鼓泡通過溶液 10 min 將所得混合物脫氣，且然後添加 Pd(dppf)Cl₂ (11 mg, 0.014 mmol)至小瓶中。然後將混合物再脫氣 5 min 且升溫至 105°C 持續 2 h。將所得混合物冷卻且經矽藻土墊過濾。然後將濾液在減壓下濃縮且藉由管柱層析純化，得到呈橙色泡沫狀之 *N*-[(3*S*,4*S*)-8-[7-(2,3-二氯苯基)吡啶并[1,5-*a*]吡嗪-4-基]-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-基]胺基甲酸第三丁酯(36 mg, 100%產率)，其不進一步純化即送至下一步驟。LC-MS (ESI) : *m/z* : C₂₆H₃₁Cl₂N₅O₃ 之[M + H]⁺計算值 : 532.2 ; 實驗值 532.1。

步驟 2.

【0613】 向 20 mL 小瓶中依序裝入 *N*-[(3*S*,4*S*)-8-[7-(2,3-二氯苯基)吡啶并[1,5-*a*]吡嗪-4-基]-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-基]胺基甲酸第三丁酯(36 mg, 0.06 mmol)、DCM (2 mL)及 TFA (0.5 mL)。在攪拌 1 h 之後，將反應混合物在減壓下濃縮，得到濃紅橙色油狀物，其藉由製備型 HPLC 純化，得到(3*S*,4*S*)-8-[7-(2,3-二氯苯基)吡啶并[1,5-*a*]吡嗪-4-基]-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-胺(5.54 mg, 18.9%產率)。¹H NMR (500 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 7.94 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.74 - 7.69 (m, 1H), 7.47 - 7.44 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.04 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.46 - 4.29 (m, 3H), 4.04 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.93 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 3.48 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 3.46 - 3.32 (m, 2H), 2.05 - 1.92 (m, 3H), 1.79 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 1.34 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H) ; LC-MS (ESI) : C₂₁H₂₄Cl₂N₅O 之 *m/z* [M + H]⁺計算值 : 432.1 ; 實驗值 432.3。

實例 27. [4-(4-胺基-4-甲基哌啶-1-基)-7-(2,3-二氯苯基)-6-甲基吡啶并[1,5-*a*]吡嗪-2-基]甲醇之合成.



步驟 1.

【0614】 向 40 mL 小瓶中依序裝入 4-氯-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯 (500 mg ,2.08 mmol) 、*N*-(4-甲基哌啶-4-基)胺基甲酸第三丁酯(533 mg ,2.4 mmol) 、DMA (10 mL)及 *N,N*-二異丙基乙胺(2 mL , 10.4 mmol) 。然後將燒瓶密封且升溫至 120°C 。在攪拌 16 h 之後，將反應物冷卻且用乙酸乙酯(40 mL)及水(10 mL)稀釋。分離各層，且將有機相依序用水(10 mL)及飽和氯化鈉水溶液(10 mL)洗滌。然後將經洗滌之有機溶液經硫酸鈉乾燥。將經乾燥之溶液過濾，且將濾液濃縮成橙色油狀物。將此粗物質藉由管柱層析純化，得到呈淡黃色油狀之 4-(4-[[第三丁氧基)羰基]胺基]-4-甲基哌啶-1-基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯 (836 mg , 96.3 %產率) 。LC-MS (ESI) : C₂₁H₃₂N₅O₄ 之 *m/z* [M + H]計算值 : 418.2 ; 實驗值 418.1 。

步驟 2.

【0615】 向 8 mL 小瓶中裝入 4-(4-[[第三丁氧基)羰基]胺基]-4-甲基哌啶-1-基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯(200 mg , 0.4 mmol)及 DMF (3 mL) 。將所得淡黃褐色溶液冷卻至 0°C 。在冷卻後，以緩慢、逐滴方式將 *N*-溴丁二醯亞胺(76 mg , 0.43 mmol)於 DMF (2.0 mL)中之溶液添加至反應物中。將所得溶液在 0°C 下放置攪拌 1 h 。此後，將反應混合物用水(10 mL)及乙酸乙酯(10 mL)稀釋，且分離各層。將水相用乙酸乙酯(10 mL)萃取，且將經合併之有機萃取物依序用

水(2 x 5 mL)及飽和氯化鈉水溶液(5 mL)洗滌。然後將經洗滌之有機溶液經硫酸鈉乾燥。將經乾燥之溶液過濾，且將濾液濃縮成粉色油狀物，其藉由管柱層析純化，得到呈白色泡沫狀之 7-溴-4-(4-[[第三丁氧基]羰基]胺基)-4-甲基哌啶-1-基)-6-甲基吡啶并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯(165.7 mg，69.6%產率)。LC-MS (ESI)： $C_{21}H_{31}BrCl_2N_5O_4$ 之 m/z $[M + H]$ 計算值：496.11；實驗值 496.0。

步驟 3.

【0616】 向 20 mL 小瓶中裝入 7-溴-4-(4-[[第三丁氧基]羰基]胺基)-4-甲基哌啶-1-基)-6-甲基吡啶并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯(100 mg，0.2 mmol)、(2,3-二氯苯基)硼酸(46 mg，0.24 mmol)、磷酸三鉀(128 mg，0.6 mmol)、4-(蔥-9-基)-3-第三丁基-2,3-二氫-1,3-苯并氧雜磷雜茂(15 mg，0.04 mmol)及經脫氣之二噁烷(2 mL)。然後將所得漿料脫氣 10 min，然後添加乙酸鈣(II) (4.51 mg，0.02 mmol)，且將橙色混合物再脫氣 5 min。此後，將小瓶密封且升溫至 105°C。在 2 h 之後，將反應混合物冷卻且經矽藻土墊過濾。然後將濾液濃縮且藉由管柱層析純化，得到 4-(4-[[第三丁氧基]羰基]胺基)-4-甲基哌啶-1-基)-7-(2,3-二氯苯基)-6-甲基吡啶并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯(75.8 mg，67%產率)。LC-MS (ESI)： $C_{27}H_{34}Cl_2N_5O_4$ 之 m/z $[M + H]$ 計算值：562.2；實驗值 562.2。

步驟 4.

【0617】 向 20 mL 小瓶中裝入 4-(4-[[第三丁氧基]羰基]胺基)-4-甲基哌啶-1-基)-7-(2,3-二氯苯基)-6-甲基吡啶并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯(76 mg，0.13 mmol)及 DCM (1.3 mL)，然後將其冷卻至-78°C。在冷卻後，以逐滴方式添加 DIBAL-H (1 M DCM 溶液，538 μ L，0.53 mmol)。在完成添加之後，將反應物在-78°C下放置攪拌 30 min，然後將其升溫至 0°C 且再攪拌 30 min。此後，將反應物再一次冷卻至-78°C。此時，將反應溶液傾入預冷卻至 0°C 之羅謝爾氏鹽之飽和水溶液(10 mL)中，且允許反應混合物升溫至室溫且放置劇烈攪拌隔夜。然後分離各層，且將

水相用 DCM 萃取。將經合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥。將經乾燥之溶液過濾，且將濾液在減壓下濃縮。然後將粗殘餘物藉由管柱層析純化，得到呈透明、無色絨狀之 *N*-{1-[7-(2,3-二氯苯基)-2-(羥甲基)-6-甲基吡啶并[1,5-a]吡嗪-4-基]-4-甲基哌啶-4-基}胺基甲酸第三丁酯，其不進一步純化即送至下一反應。

步驟 5.

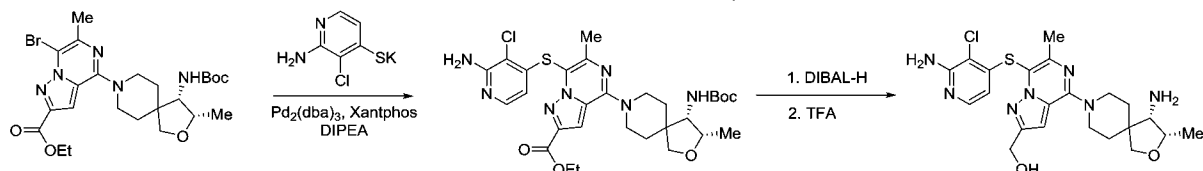
【0618】 向 20 mL 小瓶中依序裝入 *N*-{1-[7-(2,3-二氯苯基)-2-(羥甲基)-6-甲基吡啶并[1,5-a]吡嗪-4-基]-4-甲基哌啶-4-基}胺基甲酸第三丁酯(46 mg, 0.09 mmol)、DCM (2 mL)及 TFA (0.5 mL)。將所得淡黃色溶液放置攪拌 1 h。此後，將反應混合物在減壓下濃縮，且將粗殘餘物藉由製備型 HPLC 純化，得到呈鬆軟白色固體狀之[4-(4-胺基-4-甲基哌啶-1-基)-7-(2,3-二氯苯基)-6-甲基吡啶并[1,5-a]吡嗪-2-基]甲醇(20.6 mg, 56%產率)。分離得到呈甲酸鹽形式之[4-(4-胺基-4-甲基哌啶-1-基)-7-(2,3-二氯苯基)-6-甲基吡啶并[1,5-a]吡嗪-2-基]甲醇。¹H NMR (500 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 8.50 (s, 1H), 7.70 (dd, *J* = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.35 (dd, *J* = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.37 - 4.27 (m, 2H), 3.63 - 3.51 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.05 - 1.90 (m, 4H), 1.54 (s, 3H); LC-MS (ESI): C₂₀H₂₄Cl₂N₅O 之 *m/z* [*M* + *H*]計算值: 420.13; 實驗值 420.1。

實例 28. {4-[(3*S*,4*S*)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基]-7-(2,3-二氯苯基)-6-甲基吡啶并[1,5-a]吡嗪-2-基}甲醇之合成。

【0619】 以類似於實例 27 之方式合成{4-[(3*S*,4*S*)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基]-7-(2,3-二氯苯基)-6-甲基吡啶并[1,5-a]吡嗪-2-基}甲醇，不同之處在於(4-甲基哌啶-4-基)胺基甲酸第三丁酯用(3*S*,4*S*)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-胺取代。¹H NMR (500 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 8.53 (s, 1H), 7.70 (dd, *J* = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 7.48 - 7.43 (m, 1H), 7.35 (dd, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.37 - 4.25 (m, 3H), 3.97 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.85 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.49 - 3.34 (m,

2H), 3.27 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.02 - 1.90 (m, 2H), 1.90 - 1.82 (m, 1H), 1.79 - 1.72 (m, 1H), 1.29 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H); LC-MS (ESI): $C_{23}H_{28}Cl_2N_5O_2$ 之 m/z $[M + H]$ 計算值: 476.2; 實驗值 476.4。

實例 29. {7-[2-胺基-3-氯吡啶-4-基]巯基}-4-[(3*S*,4*S*)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基]-6-甲基吡唑并[1,5-*a*]吡嗪-2-基}甲醇之合成。



步驟 1.

【0620】 向 5 mL 微波小瓶中依序裝入 7-[2-胺基-3-氯吡啶-4-基]巯基]-4-[(3*S*,4*S*)-4-[(第三丁氧基)羰基]胺基]-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基]-6-甲基吡唑并[1,5-*a*]吡嗪-2-甲酸乙酯(200 mg, 0.36 mmol)、3-氯-4-(鉀磺醯基)吡啶-2-胺(86 mg, 0.4 mmol)、Xantphos (42 mg, 0.07 mmol)、經脫氣之二噁烷(3.6 mL)及 *N,N*-二異丙基乙胺(187 μ L, 1.08 mmol)。藉由使氮氣鼓泡通過溶液 10 min 將所得混合物脫氣，且然後整份添加叁(二苯亞甲基丙酮)二鈀(33.1 mg, 0.0362 mmol)至小瓶中。然後在將混合物密封之前再將其脫氣 5 min。然後經由微波輻射將混合物升溫至 120°C 且攪拌 1.5 h。此後，將反應混合物經矽藻土墊過濾，且將濾液在減壓下濃縮成橙色油狀物。將此油狀物藉由管柱層析純化，得到呈橙色泡沫狀之 7-[2-胺基-3-氯吡啶-4-基]巯基]-4-[(3*S*,4*S*)-4-[(第三丁氧基)羰基]胺基]-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基]-6-甲基吡唑并[1,5-*a*]吡嗪-2-甲酸乙酯 (197 mg, 86%產率)。LC-MS (ESI): $C_{29}H_{39}ClN_7O_5S$ 之 m/z $[M + H]$ 計算值: 632.2; 實驗值 632.5。

步驟 2.

【0621】 向 20 mL 小瓶中裝入 7-[2-胺基-3-氯吡啶-4-基]巯基]-4-[(3*S*,4*S*)-4-[(第三丁氧基)羰基]胺基]-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-8-

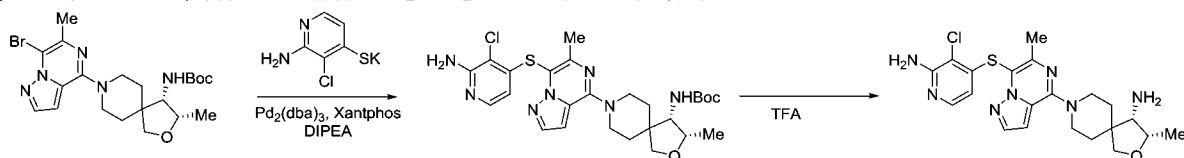
基]-6-甲基吡啶并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯(197 mg, 0.31 mmol)及 DCM (3 mL)。然後將所得橙色溶液冷卻至-78°C。在冷卻後，以逐滴方式添加 DIBAL-H (1 M DCM 溶液, 1.2 mL, 1.2 mmol)至溶液中，且將所得混合物在-78°C下放置攪拌 30 min。此後，將反應混合物升溫至 0°C 且再攪拌 30 min。然後再一次將反應混合物冷卻至-78°C。然後將反應混合物傾入預冷卻至 0°C 之飽和羅謝爾氏鹽水溶液(10 mL)中，且將雙相混合物劇烈攪拌隔夜，同時使混合物升溫至室溫。此後，將雙相混合物轉移至分液漏斗中，且分離各層。然後將水相用 DCM 萃取，且將經合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥。將經乾燥之溶液過濾，且將濾液在減壓下濃縮。然後將如此獲得之粗殘餘物藉由管柱層析純化，得到呈黃褐色固體之 *N*-[(3*S*,4*S*)-8-{7-[(2-胺基-3-氯吡啶-4-基)巰基]-2-(羥甲基)-6-甲基吡啶并[1,5-a]吡嗪-4-基}-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-基]胺基甲酸第三丁酯(93 mg, 51%產率)。LC-MS (ESI) : C₂₇H₃₇ClN₇O₄S 之 *m/z* [M + H]計算值 : 590.2 ; 實驗值 590.6。

步驟 3.

【0622】 在室溫下向 20 mL 小瓶中依序裝入 *N*-[(3*S*,4*S*)-8-{7-[(2-胺基-3-氯吡啶-4-基)巰基]-2-(羥甲基)-6-甲基吡啶并[1,5-a]吡嗪-4-基}-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-基]胺基甲酸第三丁酯(93 mg, 0.158 mmol)、DCM (2 mL)及 TFA (0.5 mL)。將所得黃色溶液放置攪拌 1 h，然後將反應混合物在減壓下濃縮，得到濃金色油狀物，其藉由製備型 HPLC 純化，得到呈甲酸鹽形式之{7-[(2-胺基-3-氯吡啶-4-基)巰基]-4-[(3*S*,4*S*)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基]-6-甲基吡啶并[1,5-a]吡嗪-2-基}甲醇(40.2 mg, 52%產率)。¹H NMR (500 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 8.11 (s, 1H), 7.47 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 5.65 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.58 (ddt, *J* = 13.5, 5.4, 2.6 Hz, 1H), 4.55 - 4.48 (m, 1H), 4.33 (qd, *J* = 6.5, 4.1 Hz, 1H), 4.04 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.93 (d, *J* = 9.2, 0.8 Hz, 1H), 3.48 - 3.42 (m, 2H), 3.37 (ddd, *J* = 14.0, 11.3, 2.9 Hz, 1H), 2.51 (s, 3H), 1.99 - 1.89 (m, *J* = 4.2 Hz, 3H),

1.82 - 1.74 (m, 1H), 1.33 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H) ; LC-MS (ESI) : $C_{22}H_{29}ClN_7O_2S$ 之 m/z [M + H]計算值 : 490.2 ; 實驗值 490.4 。

實例 30. (3*S*,4*S*)-8-{7-[(2-胺基-3-氯吡啶-4-基)巰基]-6-甲基吡唑并[1,5-*a*]吡嗪-4-基}-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-胺之合成.



步驟 1.

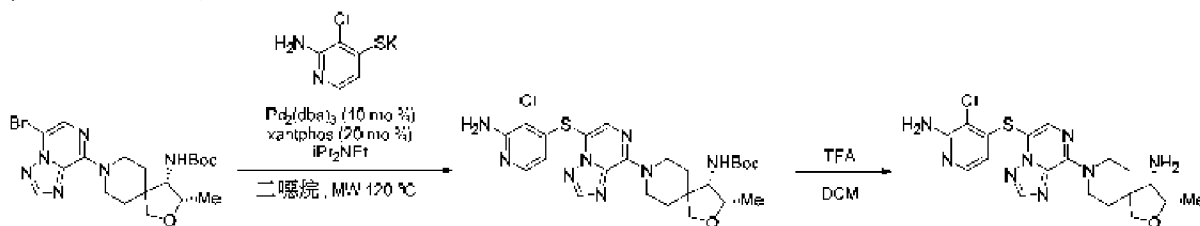
【0623】 向 8 mL 微波小瓶中依序裝入 *N*-[(3*S*,4*S*)-8-{7-溴-6-甲基吡唑并[1,5-*a*]吡嗪-4-基}-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-基]胺基甲酸第三丁酯(200 mg , 0.4163 mmol)、3-氯-4-(鉀磺醯基)吡啶-2-胺(99.2 mg , 0.49 mmol)、Xantphos (48 mg , 0.08 mmol)、經脫氣之二噁烷(4.16 mL)及 *N,N*-二異丙基乙胺(215 μ L , 1.24 mmol)。藉由使氮氣鼓泡通過溶液 10 min 將所得混合物脫氣，且然後整份添加叁(二苯亞甲基丙酮)二鈀(38.1 mg , 0.04163 mmol)至小瓶中。然後在將混合物密封之前再將其脫氣 5 min 然後經由微波輻射將混合物升溫至 120°C 且攪拌 1.5 h。此後，將反應混合物經矽藻土墊過濾，且將濾液在減壓下濃縮成橙色油狀物。藉由管柱層析純化產生呈橙色油狀之 *N*-[(3*S*,4*S*)-8-{7-[(2-胺基-3-氯吡啶-4-基)巰基]-6-甲基吡唑并[1,5-*a*]吡嗪-4-基}-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-基]胺基甲酸第三丁酯(233 mg , 100%產率)。LC-MS (ESI) : $C_{26}H_{34}ClN_7O_3S$ 之 m/z [M + H]計算值 : 560.2 ; 實驗值 560.3 。

步驟 2.

【0624】 在室溫下向 20 mL 小瓶中依序裝入 *N*-[(3*S*,4*S*)-8-{7-[(2-胺基-3-氯吡啶-4-基)巰基]-6-甲基吡唑并[1,5-*a*]吡嗪-4-基}-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-基]胺基甲酸第三丁酯(233 mg , 0.41 mmol)、DCM (2 mL)及 TFA (1 mL)。將所得紅橙色溶液放置攪拌 1 h，然後將反應混合物在減壓下濃縮，得到濃紅色油狀物，

其藉由製備型 HPLC 純化，得到呈甲酸鹽形式之(3*S*,4*S*)-8-{7-[(2-胺基-3-氯吡啶-4-基)巰基]-6-甲基吡啶并[1,5-*a*]吡嗪-4-基}-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-胺 (54 mg, 26%產率) ^1H NMR (500 MHz, 甲醇-*d*4) δ 8.21 (s, 1H), 7.86 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.61 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.62 - 4.56 (m, 1H), 4.56 - 4.49 (m, 1H), 4.32 (qd, *J* = 6.5, 4.2 Hz, 1H), 4.04 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.93 (d, *J* = 9.3, 0.9 Hz, 1H), 3.50 - 3.42 (m, 2H), 3.38 (ddd, *J* = 14.0, 11.3, 2.9 Hz, 1H), 2.53 (s, 3H), 1.99 - 1.91 (m, *J* = 4.2 Hz, 4H), 1.81 - 1.75 (m, 1H), 1.33 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H) ; LC-MS (ESI) : $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{ClN}_7\text{OS}$ 之 *m/z* [*M* + *H*]計算值 : 460.2 ; 實驗值 460.4 。

實例 31. (3*S*,4*S*)-8-{5-[(2-胺基-3-氯吡啶-4-基)巰基]-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡嗪-8-基}-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-胺之合成。



步驟 1.

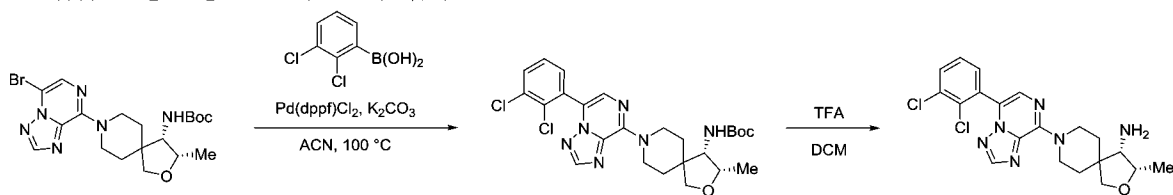
【0625】 將 *N*-[(3*S*,4*S*)-8-{5-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡嗪-8-基}-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-基]胺基甲酸第三酯(50 mg, 106 μmol)、3-氯-4-(鉀磺基)吡啶-2-胺(31.5 mg, 159 μmol)、[5-(二苯基磷基)-9,9-二甲基-9*H*-咕啞-4-基]二苯基磷烷(稱為 XantPhos) (12.2 mg, 21.2 μmol)、叁(二苯亞甲基丙酮)二鉀(10 mg, 10.6 μmol)及特氟隆(Teflon)塗佈之磁性攪拌棒依序添加至 2.5 mL 微波小瓶中。將小瓶加蓋，且然後用氮氣吹掃 3 min。然後向此小瓶中添加已用氮氣吹掃 30 分鐘之二噁烷(1.1 mL)，隨後添加 *N,N*-二異丙基乙胺(36.7 μL , 212 μmol)。然後將此非均勻混合物在微波中加熱至 120°C 持續 1.5 h。將反應物經矽藻土墊過濾，用 EtOAc 洗滌。將濾液在減壓下濃縮且將所得殘餘物經由矽膠層析純化。LCMS

(ESI) : m/z : $C_{24}H_{32}ClN_8O_3S$ 之 $[M + H]$ 計算值 : 547.2 ; 實驗值 547.2 。

步驟 2.

【0626】 向 N -[(3*S*,4*S*)-8-{5-[(2-胺基-3-氯吡啶-4-基)巰基]-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡嗪-8-基}-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-基]胺基甲酸第三丁酯(58 mg , 106 μ mol) 於 DCM (3 mL)中之溶液中添加 TFA (706 μ L) 。將反應混合物在 25°C 下攪拌 1 h 。將所得溶液在減壓下濃縮且將殘餘物藉由製備型 HPLC 純化，得到呈甲酸鹽形式之(3*S*,4*S*)-8-{5-[(2-胺基-3-氯吡啶-4-基)巰基]-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡嗪-8-基}-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-胺(20 mg , 38.6%) 。 1H NMR (500 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 8.38 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.52 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.79 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.39 - 5.20 (m, 2H), 4.35 (qd, J = 6.5, 4.2 Hz, 1H), 4.06 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.70 - 3.51 (m, 2H), 3.46 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 2.00 - 1.89 (m, 3H), 1.81 (dt, J = 14.1, 3.6 Hz, 2H), 1.35 (d, J = 6.5 Hz, 3H) 。LCMS (ESI) : $C_{19}H_{24}ClN_8OS$ 之 m/z $[M + H]$ 計算值 : 447.1 ; 實驗值 447.4 。

實例 32. (3*S*,4*S*)-8-[5-(2,3-二氯苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡嗪-8-基]-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-胺之合成.



步驟 1.

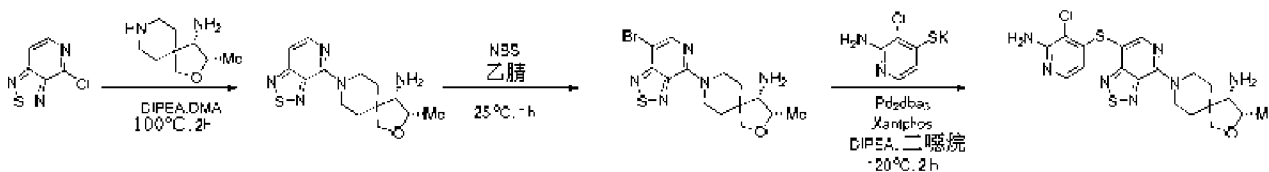
【0627】 向反應小瓶中添加 N -[(3*S*,4*S*)-8-{5-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡嗪-8-基}-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-基]胺基甲酸第三丁酯(100 mg , 213 μ mol) 、 (2,3-二氯苯基)硼酸(60.8 mg , 319 μ mol) 、 $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (34.7 mg , 42.6 μ mol) 及 K_2CO_3 (117 mg , 852 μ mol) 。將混合物用 N_2 噴射 10 分鐘，然後加入 ACN (2.1 mL) 。將反應物在 100°C 下攪拌 1 h 。將所得混合物經矽藻土墊過濾且用 EtOAc

洗滌。將濾液在減壓下濃縮且藉由管柱層析純化，得到所需產物。LCMS (ESI)：
 $C_{25}H_{31}Cl_2N_6O_3$ 之 m/z $[M+H]$ 計算值：533.2；實驗值 533.5。

步驟 2.

【0628】向 N-[(3*S*,4*S*)-8-[5-(2,3-二氯苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡嗪-8-基]-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-基]胺基甲酸第三丁基酯(56 mg, 104 μ mol)於 DCM (1 mL)中之溶液中添加 TFA (260 μ L)。將反應混合物在 25°C 下攪拌 1.5 h。將所得溶液在減壓下濃縮且將殘餘物藉由製備型 HPLC 純化，得到呈甲酸鹽形式之 (3*S*,4*S*)-8-[5-(2,3-二氯苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡嗪-8-基]-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-胺(18.5 mg, 38.5 μ mol, 37%)。 1H NMR (500 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 8.36 (s, 1H), 7.74 (dd, J = 7.7, 2.0 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.54 - 7.44 (m, 2H), 5.15 (ddt, J = 28.2, 13.7, 3.2 Hz, 2H), 4.33 (qd, J = 6.5, 4.4 Hz, 1H), 4.04 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.92 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.62 (ddd, J = 14.1, 9.9, 4.3 Hz, 1H), 3.55 (ddd, J = 13.8, 11.0, 2.9 Hz, 1H), 3.38 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 2.00 - 1.89 (m, 3H), 1.83 - 1.75 (m, 1H), 1.33 (d, J = 6.5 Hz, 3H)。LCMS (ESI)： $C_{20}H_{23}Cl_2N_6O$ 之 m/z $[M+H]$ 計算值：433.1；實驗值 433.2。

實例 33. (3*S*,4*S*)-8-{7-[(2-胺基-3-氯吡啶-4-基)巯基]-[1,2,5]噻二唑并[3,4-*c*]吡啶-4-基}-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-胺之合成。



步驟 1.

【0629】在 25°C 下向 4-氯-[1,2,5]噻二唑并[3,4-*c*]吡啶(230 mg, 1.34 mmol)及 N-[(3*S*,4*S*)-8-氯-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-基]氯胺(454 mg, 1.87 mmol)於 DMA (7 mL)中之溶液中添加 DIPEA (1 mL, 6.70 mmol)。將混合物加蓋且加熱至 110°C 持續 2 h。此後，將反應物冷卻至 25°C 且在減壓下濃縮。粗產物不進一步

純化即送至下一步驟。LC-MS (ESI) : $C_{14}H_{20}N_5OS$ 之 m/z $[M + H]$ 計算值 : 306.14 ; 實驗值 306.1。

步驟 2.

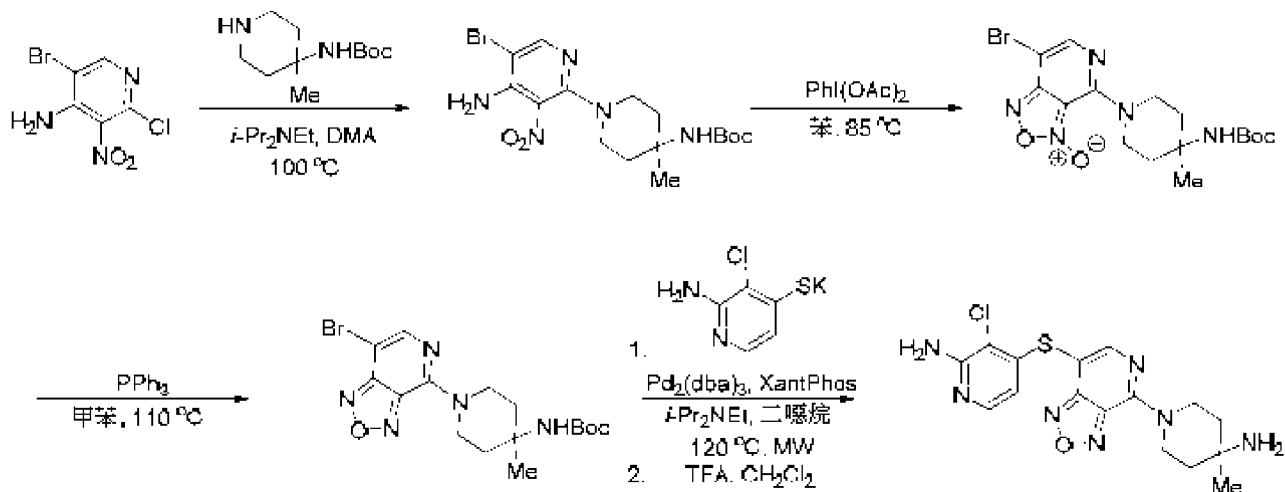
【0630】 向(3*S*,4*S*)-3-甲基-8-{[1,2,5]噁二唑并[3,4-*c*]吡啶-7-基}-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-胺(409 mg , 1.34 mmol)於 ACN (3.94 mL)中之溶液中添加 *N*-溴丁二醯亞胺(261 mg , 1.47 mmol)且將反應混合物在室溫下攪拌 1 h , 在減壓下濃縮。將殘餘物用 EtOAc (6 mL)稀釋 , 用飽和 $NaHCO_3$ (2 x 3 mL)洗滌 , 經 Na_2SO_4 乾燥 , 過濾 , 且在減壓下濃縮。粗物質不進一步純化即送至下一步驟。LC-MS (ESI) : $C_{14}H_{19}BrN_5OS$ 之 m/z $[M + H]$ 計算值 : 384.04 ; 實驗值 384.2。

步驟 3.

【0631】 向微波小瓶中添加(3*S*,4*S*)-8-{7-溴-[1,2,5]噁二唑并[3,4-*c*]吡啶-4-基}-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-胺(80 mg , 208 μ mol) 、 3-氯-4-(鉀磺醯基)吡啶-2-胺(82.6 mg , 416 μ mol) 、 Pd_2dba_3 (19.0mg , 20.8 μ mol) 、 Xantphos (24 mg , 41.6 μ mol) 及 DIEPA (53 mg , 416 μ mol)及經脫氣之二噁烷(1 mL)。將混合物用 N_2 吹掃並抽空三次。將反應混合物在微波條件下在 130°C 下攪拌 2 h。將所得混合物過濾且在減壓下濃縮。將殘餘物藉由管柱層析純化 , 得到呈黃色固體狀之 (3*S*,4*S*)-8-{7-[(2-胺基-3-氯吡啶-4-基)巰基]-[1,2,5]噁二唑并[3,4-*c*]吡啶-4-基}-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-胺(78.0 mg , 168 μ mol , 80.8%)。 1H NMR (500 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 8.41 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.42 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.78 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.33 (dd, J = 6.6, 4.2 Hz, 1H), 4.06 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.94 (dd, J = 9.2, 0.8 Hz, 1H), δ 3.73 - 3.56 (m, 2H), 3.45 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 2.01 - 1.91 (m, 3H), 1.85 - 1.78 (m, 1H), 1.33 (d, J = 6.5 Hz, 3H)。LC-MS (ESI) : $C_{19}H_{23}ClN_7OS_2$ 之 m/z $[M + H]$ 計算值 : 464.10 ; 實驗值 464.3。

實例 34. 4-{[4-(4-胺基-4-甲基哌啶-1-基)-[1,2,5]噁二唑并[3,4-*c*]吡啶-7-基]磺醯

基}-3-氯吡啶-2-胺之合成.



步驟 1.

【0632】 在室溫下向 5-溴-2-氯-3-硝基吡啶-4-胺(0.50 g, 1.98 mmol)於 DMA (9.90 mL)中之溶液中添加 *N*-(4-甲基哌啶-4-基)胺基甲酸第三丁酯(0.63 g, 2.96 mmol)及 *N,N*-二異丙基乙胺(1.7 mL, 9.89 mmol) 將反應物加熱至 100°C 持續 1 h, 在減壓下濃縮且所得殘餘物不進行純化即送至下一步驟。LC-MS (ESI): $C_{16}H_{25}BrN_5O_4$ 之 m/z $[M + H]^+$ 計算值: 430.1; 實驗值 430.1。

步驟 2.

【0633】 *N*-[1-(4-胺基-5-溴-3-硝基吡啶-2-基)-4-甲基哌啶-4-基]胺基甲酸第三丁酯(650 mg, 1.51 μ mol)位於苯(7.55 mL, 0.2 M)中。添加(乙醯氧基)(苯基)- λ^3 -碘乙酸鹽(0.53 g, 1.66 mmol)。將所得混合物在 85°C 下攪拌 4 h。將混合物在減壓下濃縮且用 DCM 稀釋, 用 $NaHCO_3$ 洗滌至 pH 值為 8, 且經 Na_2SO_4 乾燥。在減壓下移除溶劑, 且對殘餘物進行下一步驟。LC-MS (ESI): $C_{16}H_{23}BrN_5O_4$ 之 m/z $[M + H]^+$ 計算值: 428.1; 實驗值 427.9。

步驟 3.

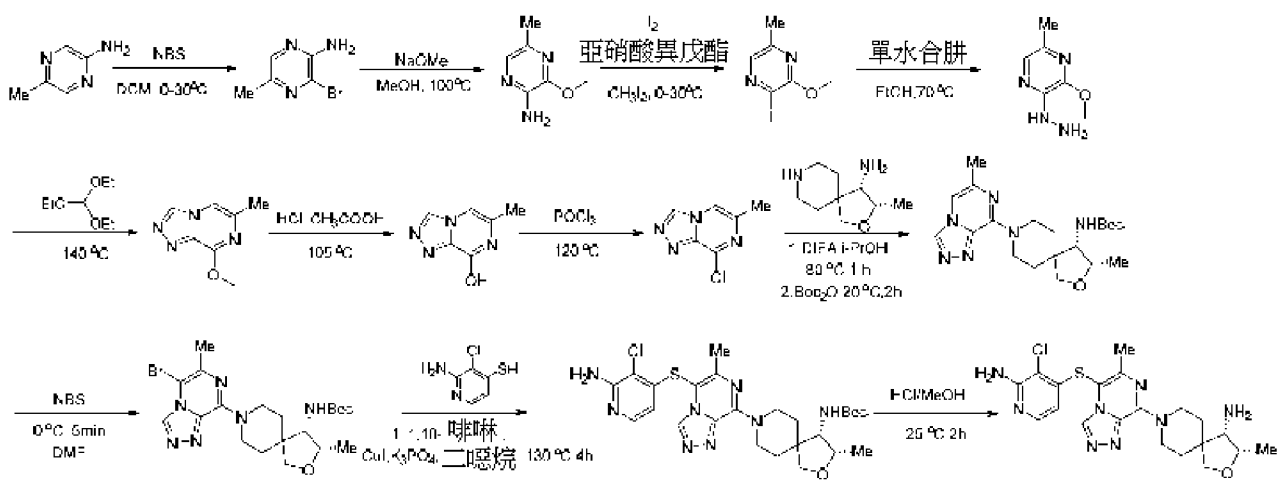
【0634】 將三苯基磷(0.12 g, 0.46 mmol)於 PhMe (0.5 mL)中之溶液添加至第三丁基 7-溴-4-((第三丁氧基羰基)胺基)-4-甲基哌啶-1-基)-[1,2,5]噁二唑并[3,4-*c*]吡啶 3-氧化物(0.15 g, 0.35 mmol)於 PhMe (1.24 mL)中之溶液中。將反應混合物

在 110°C 下攪拌 4 h，經矽膠墊過濾，且將濾液在減壓下濃縮。不進一步純化即對所得產物進行下一步驟。LC-MS (ESI) : m/z : $C_{16}H_{23}BrN_5O_3$ 之 $[M + H]$ 計算值：412.1；實驗值 412.0。

步驟 4.

【0635】 向微波小瓶中裝入 *N*-(1-{7-溴-[1,2,5]噁二唑并[3,4-*c*]吡啶-4-基}-4-甲基哌啶-4-基)胺基甲酸第三丁酯(0.075 g, 0.181 mmol)、3-氯-4-(鉀磺醯基)吡啶-2-胺(0.072 g, 0.362 mmol)、叁(二苯亞甲基丙酮)二鈹(0.016 g, 0.0181 mmol)、xantphos (0.02 g, 0.0362 mmol)及 *N,N*-二異丙基乙胺(0.0944 mL, 0.543 mmol)。將混合物脫氣，然後加入經脫氣之二噁烷(1.80 mL 0.1 M)。將反應小瓶抽空且用 N_2 吹掃三次，然後在微波條件下在 130°C 下攪拌 2 h。在 1.5 h 之後，LCMS 顯示完全轉化。將反應混合物經矽藻土墊過濾且然後在減壓下濃縮。將殘餘物溶解於 DCM (3 mL)中，且在 0°C 下添加 TFA (1 mL)。將反應混合物升溫至室溫且在彼溫度下攪拌 1 h。將反應混合物在減壓下濃縮且進行管柱分析。藉由逆相管柱層析純化提供 4-{{[4-(4-胺基-4-甲基哌啶-1-基)-[1,2,5]噁二唑并[3,4-*c*]吡啶-7-基]磺醯基}-3-氯吡啶-2-胺}(52.7 mg, 61%產率)。 1H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.11 (s, 1H), 7.59 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 6.37 (s, 2H), 5.97 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 3.33 (s, 4H), 1.89 (s, 4H), 1.42 (s, 3H)。LC-MS (ESI) : $C_{16}H_{19}ClN_7OS$ 之 m/z $[M + H]^+$ 計算值：392.1；實驗值 392.3。

實例 35. (3*S*,4*S*)-8-{5-[(2-胺基-3-氯吡啶-4-基)巯基]-6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-8-基}-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-胺之合成。



步驟 1.

【0636】 在 0℃ 下在 N₂ 下向 5-甲基吡嗪-2-胺(10 g , 92 mmol)於 DCM (300 mL) 中之混合物中整份添加 NBS (16 g , 91.63 mmol)。將混合物在 30℃ 下攪拌 1 h。將所得混合物傾入飽和 Na₂SO₃ 水溶液(100 mL)中且將水相用 EtOAc 萃取。將經合併之有機層用鹽水洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。將殘餘物藉由管柱層析純化以提供呈淺黃色固體狀之 3-溴-5-甲基-吡嗪-2-胺(12 g , 69%產率) ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 7.82 (s, 1 H) 4.79 - 5.03 (m, 2 H) 2.39 (s, 3 H)。

步驟 2.

【0637】 在 30℃ 下在 N₂ 下向 3-溴-5-甲基-吡嗪-2-胺(31 g , 164.87 mmol)於 MeOH (150 mL)中之混合物中整份添加 NaOMe (14 g , 263.79 mmol)。將混合物在 100℃ 下攪拌 6 h。將混合物在減壓下濃縮且將所得殘餘物溶解於水(100 mL)中。將混合物用 EtOAc 萃取且將經合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。將所得殘餘物藉由管柱層析純化以提供呈白色固體狀之 3-甲氧基-5-甲基-吡嗪-2-胺(21 g , 92%產率) ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 7.39 (s, 1 H) 4.59 (br s, 2 H) 3.97 (s, 3 H) 2.29 (s, 3 H)

步驟 3.

【0638】 在 0℃ 下向 3-甲氧基-5-甲基-吡嗪-2-胺(21 g , 150.91 mmol)於 CH₂I₂ (40

mL)中之溶液中添加亞硝酸異戊酯(35.36 g, 301.82 mmol, 40.64 mL)及 I₂ (45.96 g, 181.09 mmol, 36.48 mL)。將混合物升溫至 30°C 且在 30°C 下攪拌 3 h。將反應混合物傾入 300 mL 之飽和 Na₂SO₃ 水溶液中且將水相用 DCM 萃取。將經合併之有機層用鹽水洗滌，經無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。將所得殘餘物藉由管柱層析純化以提供呈黃色固體狀之 2-碘-3-甲氧基-5-甲基-吡嗪(21 g, 55.65%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 7.81 (s, 1 H) 3.99 (s, 3 H) 2.40 (s, 3 H)

步驟 4.

【0639】 在 70°C 下在 N₂ 下向 2-碘-3-甲氧基-5-甲基-吡嗪(5 g, 20 mmol)於 EtOH (50 mL)中之混合物中整份添加單水合肼(5.01 g, 100 mmol, 4.9 mL)。將混合物在 70°C 下攪拌 48 h。將混合物在減壓下濃縮且藉由管柱層析純化以提供呈淺黃色固體狀之(3-甲氧基-5-甲基-吡嗪-2-基)肼(2.16 g, 14.01 mmol, 70%產率)。LCMS (ESI): C₆H₁₁N₄O 之 m/z [M + H]⁺計算值: 155.1; 實驗值 155.2。

步驟 5.

【0640】 將(3-甲氧基-5-甲基-吡嗪-2-基)肼(2 g, 12.97 mmol)與原甲酸三乙酯(17.8 g, 120.24 mmol, 20 mL)之混合物在 140°C 下在 N₂ 下加熱 1 h。將反應溶液過濾且將濾餅在減壓下乾燥，得到呈淺黃色固體狀之 8-甲氧基-6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪(1.5 g, 70.4%產率)。LCMS (ESI): C₇H₉N₄O 之 m/z [M + H]⁺計算值: 165.1; 實驗值 165.1。

步驟 6.

【0641】 向 8-甲氧基-6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪(740 mg, 4.51 mmol)於 CH₃COOH (18 mL)中之混合物中整份添加 HCl (1N, 6 mL)。將混合物在 105°C 下攪拌 1 h。將所得混合物在減壓下濃縮，得到呈棕色固體狀之 6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-8-醇(740 mg)。LCMS (ESI): C₆H₇N₄O 之 m/z [M + H]⁺計算值:

151.1；實驗值 151.1。

步驟 7.

【0642】 將 6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-8-醇(900 mg, 5.99 mmol)於 POCl₃ (29.70 g, 193.70 mmol, 18.00 mL)中之混合物在 120°C 下加熱 1 h。將過量 POCl₃ 在減壓下移除。然後用飽和 NaHCO₃ 水溶液(100 mL)使混合物驟冷以移除任何剩餘之 POCl₃。將所得混合物傾入水(300 mL)中且攪拌 2 min。將水相用 EtOAc 萃取且將經合併之有機層用水洗滌且在減壓下濃縮。將所得殘餘物藉由管柱層析純化以提供呈黑棕色固體狀之 8-氯-6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪(900 mg, 84.61%產率)。

步驟 8.

【0643】 向 8-氯-6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪(400 mg, 2.37 mmol)及 (3*S*,4*S*)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-胺(403.49 mg, 2.37 mmol)於 i-PrOH (20 mL)中之混合物中添加 DIEA (1.53 g, 11.85 mmol, 2.06 mL)。將混合物加熱至 80°C 且攪拌 1 h。在 1 h 之後，添加 Boc₂O (517.25 mg, 2.37 mmol, 544.47 µL) 且將反應混合物在 20°C 下攪拌 2 h。將反應混合物在減壓下濃縮且藉由管柱層析 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯= 5/1 至 0:1)純化，以提供呈白色固體狀之 N-[(3*S*,4*S*)-3-甲基-8-(6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-8-基)-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-基]胺基甲酸第三丁酯(800 mg, 1.95 mmol, 82.1%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 8.61 (s, 1 H) 7.23 (s, 1 H) 4.63 (br d, *J*=10.80 Hz, 2 H) 4.17 - 4.24 (m, 1 H) 4.01 (br dd, *J*=10.69, 4.30 Hz, 1 H) 3.68 - 3.77 (m, 2 H) 2.26 (s, 2 H) 1.82 - 1.96 (m, 2 H) 1.53 - 1.59 (m, 4 H) 1.52 (s, 1 H) 1.49 (s, 1 H) 1.45 (s, 9 H) 1.18 - 1.25 (m, 4 H)。

步驟 9.

【0644】 向 N-[(3*S*,4*S*)-3-甲基-8-(6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-8-基)-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-基]胺基甲酸第三丁酯(700 mg, 1.74 mmol)於 DMF (7 mL)中

之混合物中添加 NBS (309 mg , 1.74 mmol) 。將混合物在 0℃ 下攪拌 5 min 。藉由添加飽和 Na₂SO₃ 水溶液(10 mL)使所得混合物驟冷且在減壓下濃縮 。將剩餘殘餘物藉由管柱層析純化以提供呈紅色固體狀之 N-[(3S,4S)-8-(5-溴-6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-8-基)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-基]胺基甲酸第三丁酯 (500 mg , 59.7%產率) 。LCMS (ESI) :C₂₀H₃₀BrN₆O₃ 之 m/z [M +H]計算值 :481.15 ; 實驗值 481.3 。

步驟 10.

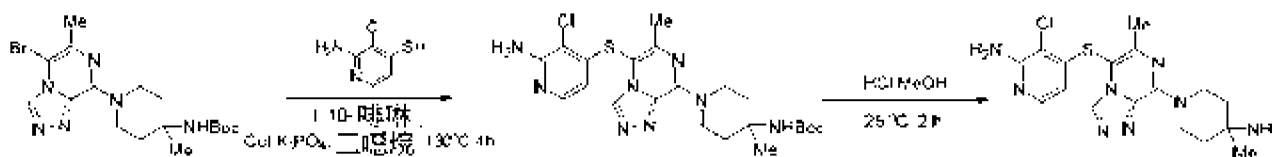
【0645】 向 N-[(3S,4S)-8-(5-溴-6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-8-基)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-基]胺基甲酸第三丁酯(200 mg , 415 μmol)於二噁烷(3 mL)中之溶液中添加 2-胺基-3-氯-吡啶-4-硫醇(166 mg , 1.04 mmol) 、K₃PO₄ (176 mg , 830 μmol) 、1,10-啡啉(14.9 mg , 83.1 μmol)及 CuI (7.91 mg , 41.5 μmol) 。將反應混合物在 130℃ 下攪拌 4 h 。藉由 LCMS 監測反應 。將反應物過濾並濃縮 , 將殘餘物藉由矽膠層析(石油醚:乙酸乙酯= 5 : 1 、 0 : 1)純化 , 得到呈白色固體狀之 N-[(3S,4S)-8-[5-[(2-胺基-3-氯-4-吡啶基)巰基]-6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-8-基]-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-基]胺基甲酸第三丁酯(80 mg , 32.7%產率) 。LCMS (ESI) : C₂₅H₃₄ClN₈O₃S 之 m/z [M +H]計算值 : 561.2 ; 實驗值 561.3 。

步驟 11.

【0646】 將 N-[(3S,4S)-8-[5-[(2-胺基-3-氯-4-吡啶基)巰基]-6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-8-基]-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-基]胺基甲酸第三丁酯(20 mg , 35.6 μmol)於 HCl/MeOH (1 mL)中之混合物在 25℃ 下攪拌 2 h 。藉由 LCMS 及 HPLC 監測反應 。將反應混合物濃縮至乾燥 , 且在 -78℃ 下用含 NaOH 之 MeOH 調節至 pH = 7 , 然後過濾並濃縮 。將殘餘物藉由製備型 HPLC 純化 , 得到呈白色固體狀之 (3S,4S)-8-[5-[(2-胺基-3-氯-4-吡啶基)巰基]-6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-8-基]-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-胺(10 mg , 60%產率) 。LCMS

(ESI) : $C_{20}H_{26}ClN_8OS$ 之 m/z $[M+H]$ 計算值 : 461.16 ; 實驗值 461.2 。 1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ ppm 8.99 (s, 1 H) 7.60 (d, $J = 5.50$ Hz, 1 H) 5.88 (d, $J = 5.50$ Hz, 1 H) 5.26 - 4.96 (m, 1 H) 4.57 (s, 1 H) 4.34 - 4.21 (m, 1 H) 4.05 - 3.71 (m, 4 H) 3.07 (d, $J = 5.01$ Hz, 1 H) 2.48 (s, 3 H) 2.03 - 1.67 (m, 4 H) 1.25 (d, $J = 6.48$ Hz, 3 H) 。

實例 36. 4-[[8-(4-胺基-4-甲基-1-哌啶基)-6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-5-基]巯基]-3-氯-吡啶-2-胺之合成.



步驟 1.

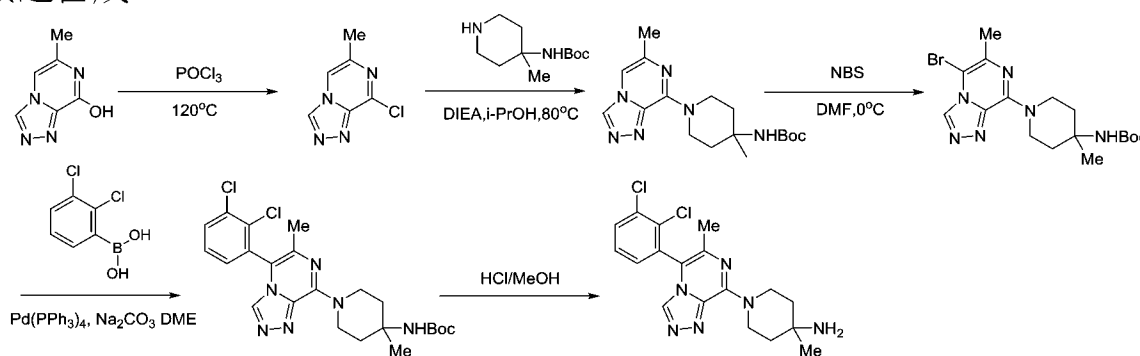
【0647】 向 2-胺基-3-氯-吡啶-4-硫醇(122 mg , 764 μ mol)於二噁烷(2 mL)中之溶液中添加 N-[1-(5-溴-6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-8-基)-4-甲基-4-哌啶基]胺基甲酸第三丁酯(130 mg , 305 μ mol) 、 K_3PO_4 (129 mg , 611 μ mol) 、 1,10-啡啉(11.0 mg , 61.1 μ mol)及 CuI (6 mg , 30.5 μ mol) 。 將反應混合物在 130°C 下攪拌 4 h 。 將反應混合物過濾且在減壓下濃縮 。 將剩餘之殘餘物藉由管柱層析純化以提供呈白色固體狀之 N-[1-[5-[(2-胺基-3-氯-4-吡啶基)巯基]-6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-8-基]-4-甲基-4-哌啶基]胺基甲酸第三丁酯(60 mg , 37%產率) 。 LCMS (ESI) : $C_{22}H_{30}ClN_8O_2S$ 之 m/z $[M+H]$ 計算值 : 505.18 ; 實驗值 505.3 。

步驟 2.

【0648】 將 N-[1-[5-[(2-胺基-3-氯-4-吡啶基)巯基]-6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-8-基]-4-甲基-4-哌啶基]胺基甲酸第三丁酯(30 mg , 59 μ mol)於 HCl/MeOH (2 mL)中之混合物在 25°C 下攪拌 2 h 。 將反應混合物在減壓下濃縮 。 將剩餘之殘餘物溶解於 MeOH (2 mL)中且藉由在-78°C 下添加含 NaOH 之 MeOH 將溶液之 pH 值調節至 pH 值為 7 。 將混合物過濾且將濾液在減壓下濃縮 , 以提供呈白色固體狀之 4-[[8-(4-胺基-4-甲基-1-哌啶基)-6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-5-基]巯基]-3-氯-吡啶-2-胺。

基]-3-氯-吡啶-2-胺(10 mg, 40%產率)；實驗值 405.3。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ ppm 8.96 (s, 1 H) 7.57 (d, *J* = 5.50 Hz, 1 H) 5.85 (d, *J* = 5.50 Hz, 1 H) 4.47 (s, 2 H) 3.34 (s, 2 H) 2.45 (s, 3 H) 1.79 - 1.59 (m, 4 H) 1.25 (s, 2 H)；LCMS (ESI)：C₁₇H₂₂ClN₈S 之 *m/z* [M + H]⁺計算值：405.1；實驗值 405.1。

實例 37. 1-[5-(2,3-二氯苯基)-6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-8-基]-4-甲基-哌啶-4-胺之合成。



步驟 1.

【0649】 將 6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-8-醇(120 mg, 799.27 μmol)與 POCl₃ (3.30 g, 21.52 mmol, 2.00 mL)之混合物加熱至 120°C 且攪拌 1 h。將過量 POCl₃ 在減壓下移除。然後用飽和 NaHCO₃ 水溶液(100 mL)使混合物驟冷以移除任何剩餘之 POCl₃。將所得混合物傾入水(300 mL)中且攪拌 2 min。將水相用 EtOAc 萃取且將經合併之有機層用水洗滌且在減壓下濃縮。將所得殘餘物藉由管柱層析純化以提供呈黑棕色固體狀之 8-氯-6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪(120 mg, 80.2%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.05 (s, 1 H) 7.32 (s, 1 H) 2.09 (s, 3 H)。

步驟 2.

【0650】 向 8-氯-6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪(120 mg, 711.81 μmol)及 N-(4-甲基-4-哌啶基)胺基甲酸第三丁酯(198 mg, 925.36 μmol)於 *i*-PrOH (2 mL)中之混合物中添加 DIEA (460 mg, 3.56 mmol, 619.93 μL)。將混合物加熱至 80°C 且攪

拌 1 h。將反應混合物在減壓下濃縮且將剩餘之殘餘物藉由管柱層析純化，以提供呈紅色固體狀之 N-[4-甲基-1-(6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-8-基)-4-哌啶基]胺基甲酸第三丁酯(160 mg, 55%產率)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ ppm 8.99 (s, 1 H) 7.55 (d, *J*=0.98 Hz, 1 H) 3.68 (br t, *J*=11.13 Hz, 2 H) 2.26 (d, *J*=0.98 Hz, 3 H) 2.21 (br d, *J*=13.08 Hz, 2 H) 2.02 (s, 1 H) 1.58 - 1.67 (m, 2 H) 1.43 - 1.51 (m, 9 H) 1.37 (s, 3 H)。

步驟 3.

【0651】 在 0°C 下向 N-[4-甲基-1-(6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-8-基)-4-哌啶基]胺基甲酸第三丁酯(160 mg, 461.86 μ mol)於 DMF (2 mL)中之混合物中整份添加 NBS (82.20 mg, 461.86 μ mol)。將混合物在 0°C 下攪拌 10 min。藉由添加飽和 Na₂SO₃ 水溶液(10 mL)使混合物驟冷且在減壓下濃縮。將剩餘之殘餘物藉由管柱層析純化以提供呈紅色固體狀之 N-[1-(5-溴-6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-8-基)-4-甲基-4-哌啶基]胺基甲酸第三丁酯(180 mg, 91.6%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-*d*) δ ppm 8.82 (s, 1 H) 4.83 (br s, 2 H) 4.46 (br s, 1 H) 3.82 (br s, 2 H) 2.41 (s, 3 H) 2.16 (br d, *J*=15.21 Hz, 2 H) 2.06 (s, 1 H) 1.70 (ddd, *J*=14.22, 10.47, 3.97 Hz, 2 H) 1.46 (s, 9 H) 1.42 (s, 3 H)

步驟 4.

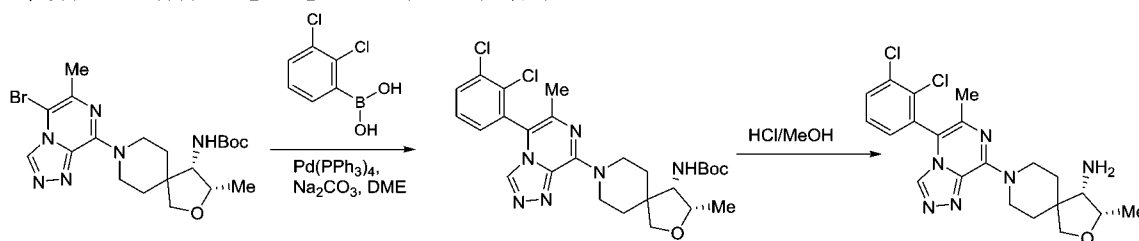
【0652】 向 N-[1-(5-溴-6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-8-基)-4-甲基-4-哌啶基]胺基甲酸第三丁酯(180 mg, 423.21 μ mol)及(2,3-二氯苯基)硼酸(121 mg, 634.81 μ mol)於 DME (2 mL)及 H₂O (1 mL)中之混合物中添加 Pd(PPh₃)₄ (63.58 mg, 55.02 μ mol)及 Na₂CO₃ (112 mg, 1.06 mmol)。將反應混合物加熱至 80°C 且攪拌 5 h。將反應混合物在減壓下濃縮且將剩餘殘餘物藉由管柱層析純化，以提供呈淺黃色固體狀之 N-[1-[5-(2,3-二氯苯基)-6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-8-基]-4-甲基-4-哌啶基]胺基甲酸第三丁酯(100 mg, 47.6 %產率)。LCMS (ESI) : C₂₃H₂₉Cl₂N₆O₂

之 m/z $[M+H]$ 計算值：491.2；實驗值 491.2。

步驟 5.

【0653】 將 N-[1-[5-(2,3-二氯苯基)-6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-8-基]-4-甲基-4-哌啶基]胺基甲酸第三丁酯(100 mg, 203.5 μ mol)於 HCl/MeOH (6 mL)中之混合物在 20°C 下攪拌 1 h。將反應混合物在減壓下濃縮以提供呈淺黃色固體狀之 1-[5-(2,3-二氯苯基)-6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-8-基]-4-甲基-哌啶-4-胺(66 mg, 160.24 μ mol, 78%產率)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*4) δ ppm 8.86 (s, 1 H) 7.84 (dd, J =7.89, 1.75 Hz, 1 H) 7.55 - 7.60 (m, 1 H) 7.50 - 7.55 (m, 1 H) 5.10 (br s, 2 H) 3.99 (br s, 2 H) 2.17 (s, 3 H) 2.05 (br t, J =5.26 Hz, 5 H) 1.59 (s, 3 H)。LCMS (ESI)：C₁₈H₂₁Cl₂N₆ 之 m/z $[M+H]$ 計算值：391.11；實驗值 391.1。

實例 38. (3*S*,4*S*)-8-[5-(2,3-二氯苯基)-6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-8-基]-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-胺之合成。



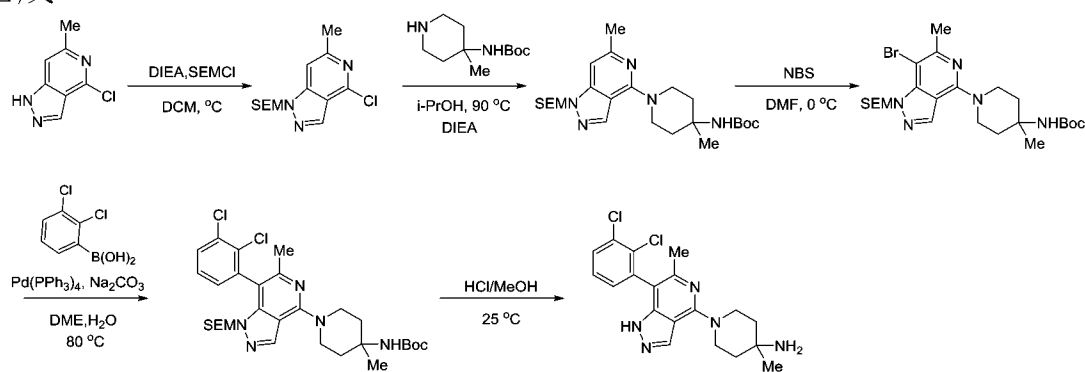
步驟 1.

【0654】 向 N-[(3*S*,4*S*)-8-(5-溴-6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-8-基)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-基]胺基甲酸第三丁酯(150 mg, 311.60 μ mol)及(2,3-二氯苯基)硼酸(89.19 mg, 467.40 μ mol)於 DME (2 mL)中之混合物中添加 Pd(PPh₃)₄ (46.81 mg, 40.51 μ mol)及 Na₂CO₃ (82.57 mg, 779.00 μ mol)。將混合物加熱且在 80°C 下攪拌 2 h。將反應物在減壓下濃縮且將殘餘物藉由管柱層析純化，以提供呈白色固體狀之 N-[(3*S*,4*S*)-8-[5-(2,3-二氯苯基)-6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-8-基]-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-基]胺基甲酸第三丁酯(90 mg, 51.70%產率)。LCMS (ESI)：C₂₆H₃₂Cl₂N₆O₃ 之 m/z $[M+H]$ 計算值：547.19；實驗值 547.3。

步驟 2.

【0655】 將 N-[(3*S*,4*S*)-8-[5-(2,3-二氯苯基)-6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-8-基]-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-基]胺基甲酸第三丁酯(40 mg, 73.06 μmol) 於 HCl/MeOH (3 mL)中之溶液在 25°C 下攪拌 1.5 h。將反應混合物在減壓下濃縮以提供呈白色固體狀之(3*S*,4*S*)-8-[5-(2,3-二氯苯基)-6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-8-基]-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-胺(29 mg, 77.94%產率, 鹽酸鹽)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ ppm 8.92 (s, 1 H) 7.86 (dd, *J*=7.64, 1.65 Hz, 1 H) 7.57 - 7.61 (m, 1 H) 7.56 (d, *J*=3.30 Hz, 1 H) 5.36 (br s, 1 H) 5.17 (br s, 1 H) 4.36 (dd, *J*=6.42, 4.10 Hz, 1 H) 4.08 (d, *J*=9.29 Hz, 1 H) 3.96 (d, *J*=9.17 Hz, 1 H) 3.80 (br s, 2 H) 3.55 (d, *J*=4.16 Hz, 1 H) 2.20 (s, 3 H) 2.07 - 2.17 (m, 3 H) 1.91 (br d, *J* = 12.47 Hz, 1 H) 1.32 - 1.39 (m, 3 H)。LMS (ESI): C₂₁H₂₅Cl₂N₆O 之 *m/z* [M + H]⁺計算值: 447.1; 實驗值 447.1。

實例 39. 1-[7-(2,3-二氯苯基)-6-甲基-1*H*-吡唑并[4,3-*c*]吡啶-4-基]-4-甲基-哌啶-4-胺之合成。



步驟 1.

【0656】 在 0°C 下向 4-氯-6-甲基-1*H*-吡唑并[4,3-*c*]吡啶(0.5 g, 2.98 mmol)於 DCM (3 mL)中之溶液中添加 SEM-Cl (1.24 g, 7.46 mmol, 1.32 mL)及 DIEA (3.86 g, 29.8 mmol, 5.20 mL)且將混合物在 0°C 下攪拌 4 h。將反應物傾入冰-水中且攪拌 5 min。將水相用 EtOAc 萃取且將經合併之有機相用鹽水洗滌, 經無水

Na₂SO₄ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析純化，得到 2-[(4-氯-6-甲基-吡啶并[4,3-c]吡啶-1-基)甲氧基]乙基-三甲基-矽烷(365 mg，41.1%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 8.22 (s, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 5.69 (s, 2 H) 3.66 - 3.60 (m, 2 H), 2.57 (s, 3 H), 0.98 - 0.91 (m, 2 H), 0.01 -0.05 (m, 9 H)；LCMS (ESI)：C₁₃H₂₁ClN₃OSi 之 m/z [M +H]計算值：298.1；實驗值 298.3；

步驟 2.

【0657】 向 2-[(4-氯-6-甲基-吡啶并[4,3-c]吡啶-1-基)甲氧基]乙基-三甲基-矽烷 (350 mg，1.18 mmol)於 *i*-PrOH (1 mL)中之溶液中添加 DIEA (911 mg，7.05 mmol，1.23 mL)及 N-(4-甲基-4-哌啶基)胺基甲酸第三丁酯(755 mg，3.53 mmol)且將混合物在 90℃下攪拌 24 h。將混合物冷卻至室溫且在減壓下濃縮。將粗殘餘物藉由管柱層析純化，得到 N-[4-甲基-1-[6-甲基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡啶并[4,3-c]吡啶-4-基]-4-哌啶基]胺基甲酸第三丁酯(384 mg，68.7%產率)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*4) δ ppm 8.52 (s, 1 H) 6.51 (s, 1 H) 5.54 - 5.49 (m, 2 H) 4.01 - 3.96 (m, 1 H) 3.53 (t, J = 8.11 Hz, 1 H) 3.48 - 3.30 (m, 3 H) 2.25 (s, 2 H) 2.09 (d, J = 12.72 Hz, 2 H) 1.91 (s, 1 H) 1.59 - 1.49 (m, 2 H) 1.34 (s, 9 H) 1.26 (s, 3 H) 0.85 - 0.72 (m, 2 H) -0.12 (s, 9 H)；LCMS (ESI)：C₂₄H₄₂N₅O₃Si 之 m/z [M +H]計算值：476.3；實驗值 476.3。

步驟 3.

【0658】 在 0℃下向 N-[4-甲基-1-[6-甲基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡啶并[4,3-c]吡啶-4-基]-4-哌啶基]胺基甲酸第三丁酯(250 mg，525 μmol)於 DMF (3 mL)中之溶液中添加 NBS (112 mg，630 μmol)，且將混合物在 0℃下攪拌 0.5 小時且然後傾入飽和 Na₂SO₃ 水溶液(9 mL)中並過濾。將水相用 EtOAc 萃取且將經合併之有機相用鹽水洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。將粗殘餘物藉由矽膠層析純化，得到 N-[1-[7-溴-6-甲基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡啶并

[4,3-c]吡啶-4-基]-4-甲基-4-哌啶基]胺基甲酸第三丁酯(160 mg, 54.9%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 8.19 (s, 1 H) 5.68 (s, 2 H) 4.43 (s, 1 H) 4.04 (d, J = 12.96 Hz, 2 H) 3.71 - 3.63 (m, 2 H) 3.45 - 3.55 (m, 2 H) 2.51 (s, 3 H) 2.19 - 2.07 (m, 2 H) 1.78 - 1.66 (m, 2 H) 1.44 (s, 9 H) 1.41 (s, 3 H) 0.99 - 0.80 (m, 2 H) 0.09 - 0.01 (m, 9 H); LCMS (ESI): C₂₄H₄₁BrN₅O₃Si 之 m/z [M + H]⁺計算值: 556.2; 實驗值 556.0。

步驟 4.

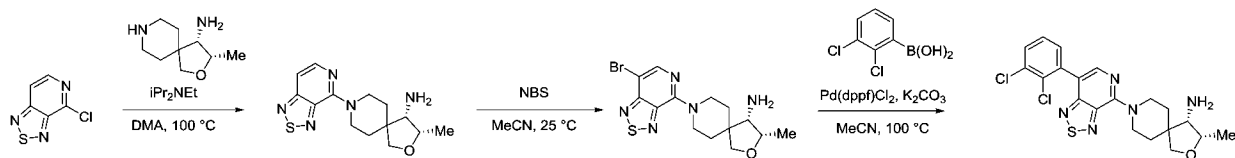
【0659】向 N-[1-[7-溴-6-甲基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡啶并[4,3-c]吡啶-4-基]-4-甲基-4-哌啶基]胺基甲酸第三丁酯(50 mg, 90.2 μmol)於 H₂O (0.2 mL)及 DME (1 mL)中之溶液中添加(2,3-二氯苯基)硼酸(18.9 mg, 99.2 μmol)、Na₂CO₃ (19.1 mg, 180 μmol)及 Pd(PPh₃)₄ (10.4 mg, 9.02 μmol)。將混合物在 N₂ 下在 80°C 下攪拌 6 h, 冷卻至室溫並過濾。在減壓下移除溶劑且將粗殘餘物藉由管柱層析純化, 得到 N-[1-[7-(2,3-二氯苯基)-6-甲基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡啶并[4,3-c]吡啶-4-基]-4-甲基-4-哌啶基]胺基甲酸第三丁酯(20.0 mg, 32.2 μmol, 35.7% 產率)。LCMS (ESI): C₃₀H₄₃Cl₂N₅O₃Si 之 m/z [M + H]⁺計算值: 620.3; 實驗值 620.3。

步驟 5.

【0660】將第三丁基-N-[1-[7-(2,3-二氯苯基)-6-甲基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡啶并[4,3-c]吡啶-4-基]-4-甲基-4-哌啶基]胺基甲酸酯(40 mg, 64.5 μmol)於 HCl/MeOH (各 2 mL)中之混合物在 25°C 下攪拌 0.5 h。將混合物在減壓下濃縮且將粗殘餘物藉由製備型 HPLC 純化, 得到 1-[7-(2,3-二氯苯基)-6-甲基-1H-吡啶并[4,3-c]吡啶-4-基]-4-甲基-哌啶-4-胺(2.7 mg, 10.70%產率)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 8.37 (s, 1 H) 8.10 (s, 1 H) 7.53 (J = 8.07, 1.34 Hz, 1 H) 7.30 (t, J = 7.89 Hz, 1 H) 7.16 (J = 7.58, 1.47 Hz, 1 H) 4.31 (t, J = 14.12 Hz, 2 H) 3.58 - 3.33 (m, 2 H) 2.06 (s, 3 H) 1.92 - 1.75 (m, 4 H) 1.42 (s, 3 H); LCMS (ESI): C₁₉H₂₂Cl₂N₅ 之

m/z [M + H]計算值：390.1；實驗值 390.3。

實例 40. (3*S*,4*S*)-8-[7-(2,3-二氯苯基)-[1,2,5]噻二唑并[3,4-*c*]吡啶-4-基]-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-胺之合成。



步驟 1.

【0661】 在 25°C 下向 4-氯-[1,2,5]噻二唑并[3,4-*c*]吡啶(230 mg, 1.34 mmol)及 (3*S*,4*S*)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-胺(454 mg, 1.87 mmol)於 DMA (6.7 mL)中之溶液中添加 DIPEA (1.19 mL, 6.70 mmol)。將混合物加蓋且加熱至 110°C 持續 2 h, 冷卻至 25°C, 且在減壓下濃縮。粗產物不進一步純化即送至下一步驟。LC-MS (ESI): $C_{14}H_{20}N_5OS$ 之 m/z [M + H]計算值：306.14；實驗值 306.1。

步驟 2.

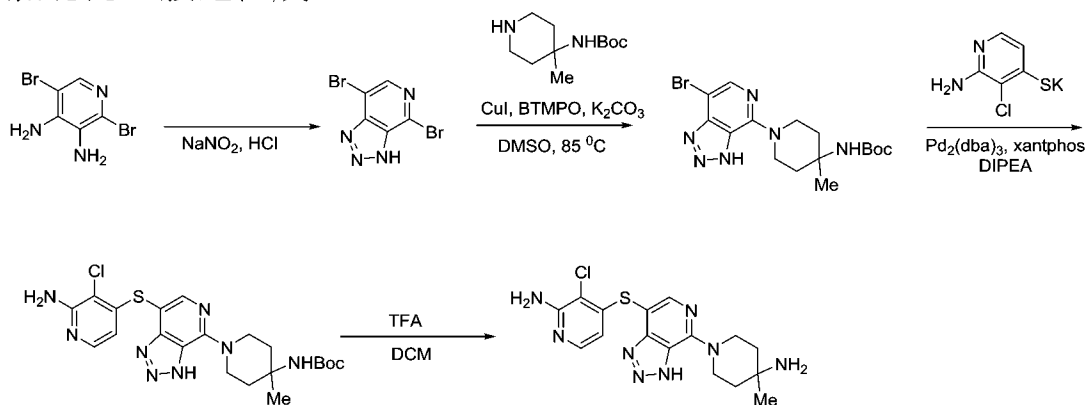
【0662】 向(3*S*,4*S*)-3-甲基-8-{[1,2,5]噻二唑并[3,4-*c*]吡啶-7-基}-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-胺(409 mg, 1.34 mmol)於乙腈(3.94 mL)中之溶液中添加 *N*-溴丁二醯亞胺(261 mg, 1.47 mmol)且將反應混合物在室溫下攪拌 1 h。在減壓下濃縮之後, 將粗殘餘物用 EtOAc (6 mL)稀釋, 用飽和 $NaHCO_3$ (2 x 3 mL)洗滌, 經 Na_2SO_4 乾燥, 過濾, 且在減壓下濃縮。如此獲得之粗物質不進一步純化即用於下一步驟中。LC-MS (ESI): $C_{14}H_{19}BrN_5OS$ 之 m/z [M + H]計算值：384.04；實驗值 384.2。

步驟 3.

【0663】 向含有(3*S*,4*S*)-8-{7-溴-[1,2,5]噻二唑并[3,4-*c*]吡啶-4-基}-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-胺(166 mg, 431 μ mol)之 20 mL 小瓶中添加(2,3-二氯苯基)硼酸(123 mg, 646 μ mol)、雙(環戊-1,3-二烯-1-基二苯基磷烷)亞甲基氯化鈣(2+)二氯化鐵(70.3 mg, 86.2 μ mol)及碳酸鉀(237 mg, 1.72 mmol)。將小瓶用 N_2 沖洗, 添加 ACN (4.31 mL)且將小瓶密封並加熱至 100°C。在 1 h 之後, 將反應物冷卻

至 25°C，經矽藻土過濾，用 EtOAc 溶離且在減壓下濃縮。將粗殘餘物藉由製備型-HPLC 純化，得到呈白色固體狀之(3*S*,4*S*)-8-[7-(2,3-二氯苯基)-[1,2,5]噻二唑并[3,4-*c*]吡啶-4-基]-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-胺(12.1 mg，5.7%產率)。¹H NMR (500 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 8.55 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.62 (dd, *J* = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 7.51 - 7.33 (m, 2H), 5.19 - 5.08 (m, 2H), 4.38 - 4.25 (m, 1H), 4.03 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 3.90 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.77 (ddd, *J* = 13.9, 10.4, 3.4 Hz, 1H), 3.69 (ddd, *J* = 13.9, 10.5, 2.9 Hz, 1H), 3.29 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.06 - 1.86 (m, 3H), 1.80 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 1.31 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H)；LC-MS (ESI)：C₂₀H₂₂Cl₂N₅OS 之 *m/z* [M + H]⁺計算值：450.1；實驗值 450.3。

實例 41. 4-[[4-(4-胺基-4-甲基哌啶-1-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]吡啶-7-基]磺醯基}-3-氯吡啶-2-胺之合成.



步驟 1.

【0664】 在 0°C 下向 2,5-二溴吡啶-3,4-二胺(2.5 g，9.36 mmol)於 2 N HCl 水溶液(12.4 mL)中之懸浮液中添加亞硝酸鈉之水溶液(3.7 mL 水，965 mg)。在添加完成後，將溶液劇烈攪拌 2 h，同時將反應溫度維持在 0°C 下。此後，將反應混合物過濾，且將所收集之固體用冰冷之水洗滌且在減壓下乾燥，以提供呈淺黃褐色固體狀之 4,7-二溴-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-*c*]吡啶(2.38 g，91%產率)。LC-MS (ESI)：C₅H₂Br₂N₄ 之 *m/z* [M + H]⁺計算值：276.9；實驗值 277.0。

步驟 2.

【0665】 向小瓶中依序裝入 4,7-二溴-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶(753 mg, 2.70 mmol)、*N*-(4-甲基哌啶-4-基)胺基甲酸第三丁酯(867 mg, 4.05 mmol)、碘化銅(51.4 mg, 0.27 mmol)、磷酸三鉀(573 mg, 2.70 mmol)、*N,N*-雙(2,4,6-三甲氧基苯基)草醯胺(BTMPO, 113 mg, 0.27 mmol)及經脫氣之 DMSO (5 mL)。然後將小瓶密封，且將反應頂部空間抽空且用 N₂ 填充。將此程序重複兩次且然後將小瓶在 120°C 下放置於經預加熱之反應塊中。在攪拌 16 h 之後，將反應混合物用乙酸乙酯稀釋且經矽藻土墊過濾。將濾液進一步用乙酸乙酯稀釋且依序用水(4 x 50 mL)及飽和氯化鈉水溶液(1 x 25 mL)洗滌。將經洗滌之溶液經硫酸鎂乾燥。將經乾燥之溶液過濾，且將濾液在減壓下濃縮。將粗殘餘物管柱層析純化，得到呈黃色固體狀之(1-(7-溴-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-基)胺基甲酸第三丁酯(213 mg, 19%產率)。LC-MS (ESI) : m/z : C₁₆H₂₃BrN₆O₂ 之[M + H]計算值：411.1；實驗值 410.9。

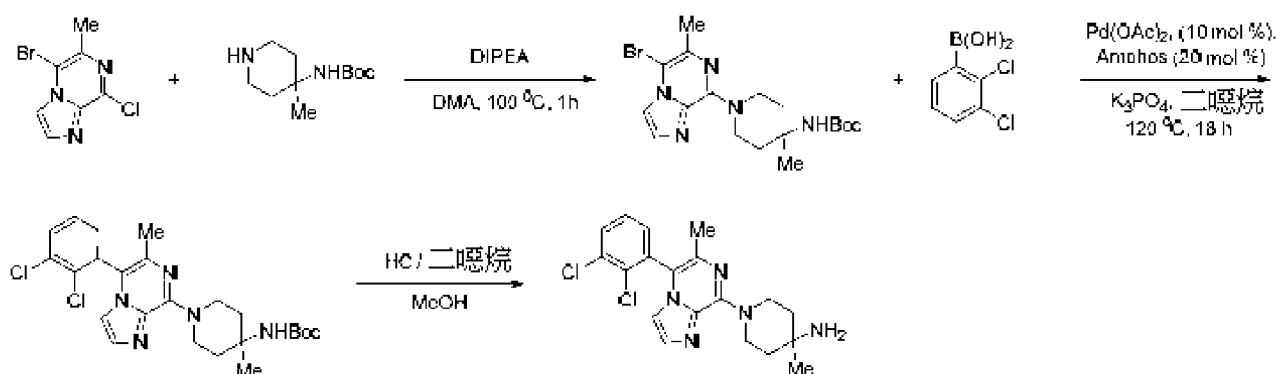
步驟 3.

【0666】 向 5 mL 微波小瓶中依序裝入 *N*-(1-{7-溴吡啶并[1,5-a]吡嗪-4-基}-4-甲基哌啶-4-基)胺基甲酸第三丁酯(37.3 mg, 0.09 mmol)、3-氯-4-(鉀磺醯基)吡啶-2-胺(21.6 mg, 0.10 mmol)、Xantphos (10.5 mg, 0.018 mmol)、經脫氣之二噁烷(909 μ L)及 *N,N*-二異丙基乙胺(47.4 μ L, 0.27 mmol)。藉由使氮氣鼓泡通過溶液 10 min 將所得混合物脫氣，且然後整份添加叁(二苯亞甲基丙酮)二鈾(8.32 mg, 0.01 mmol)至小瓶中。然後在將混合物密封之前將其再脫氣 5 min，且經由微波輻射將混合物升溫至 120°C 且攪拌 1.5 h。此後，將反應混合物經矽藻土墊過濾，且將濾液在減壓下濃縮成橙色油狀物。將此油狀物藉由管柱層析純化，得到呈不純橙色油狀之 *N*-(1-{7-[(2-胺基-3-氯吡啶-4-基)巰基]-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-4-基}-4-甲基哌啶-4-基)胺基甲酸第三丁酯，其不進一步純化即送至下一步驟。LC-MS (ESI) : C₂₁H₂₇ClN₈O₂S 之 m/z [M + H]計算值：491.2；實驗值 491.4。

步驟 4.

【0667】 在室溫下向 20 mL 小瓶中依序裝入 *N*-(1-{7-[(2-胺基-3-氯吡啶-4-基)巯基]-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-4-基}-4-甲基哌啶-4-基)胺基甲酸第三丁酯(33 mg, 0.07 mmol)、DCM (2 mL)及 TFA (0.5 mL)。將所得黃色溶液放置攪拌 1 h。此後，將反應混合物在減壓下濃縮，得到橙色殘餘物。將此粗殘餘物藉由製備型 HPLC 純化，得到呈鬆軟白色固體狀之 4-{[4-(4-胺基-4-甲基哌啶-1-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-7-基]磺醯基}-3-氯吡啶-2-胺(7.7 mg, 29%產率)。分離得到呈甲酸鹽形式之 4-{[4-(4-胺基-4-甲基哌啶-1-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-7-基]磺醯基}-3-氯吡啶-2-胺。¹H NMR (500 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 8.34 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 5.70 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.13 (d, *J* = 14.1 Hz, 2H), 3.88 (ddd, *J* = 14.0, 9.5, 4.0 Hz, 2H), 2.01 - 1.88 (m, 4H), 1.57 (s, 3H); LC-MS (ESI): C₁₆H₂₀ClN₈S 之 *m/z* [M + H]⁺計算值: 391.1; 實驗值 391.2。

實例 42. 1-[5-(2,3-二氯苯基)-6-甲基咪唑并[1,2-*a*]吡嗪-8-基]-4-甲基哌啶-4-胺之合成.



步驟 1.

【0668】 向 5-溴-8-氯-6-甲基咪唑并[1,2-*a*]吡嗪(800 mg, 3.24 mmol)於 DMA (16.2 mL)中之溶液中添加 *N*-(4-甲基哌啶-4-基)胺基甲酸第三丁酯(762 mg, 3.56 mmol)及 DIPEA (16.2 mmol)。將反應混合物在加蓋小瓶在中在 100°C 下攪拌 1 h。將所得反應混合物在減壓下濃縮，儘可能多地移除 DMA。將殘餘物藉由管柱層

析純化，得到 N-(1-{5-溴-6-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基}-4-甲基哌啶-4-基)胺基甲酸第三丁酯(1.10 g, 80 %)。LCMS (ESI) : $C_{18}H_{27}BrN_5O_2$ 之 m/z [M + H]計算值：424.13；實驗值 424.4。

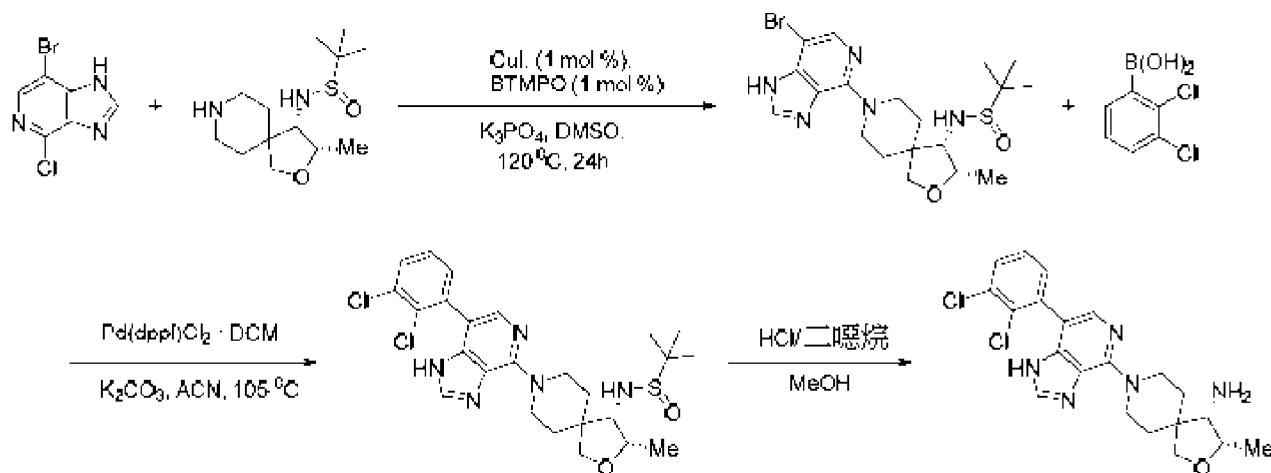
步驟 2.

【0669】 向小瓶中添加 N-(1-{5-溴-6-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基}-4-甲基哌啶-4-基)胺基甲酸第三丁酯(100 mg, 235 μ mol)、(2,3-二氯苯基)硼酸(53.8 mg, 282 μ mol)、Antphos (17.4 mg, 47.0 μ mol)、 K_3PO_4 (149 mg, 705 μ mol)及 $Pd(OAc)_2$ (5.27 mg, 23.5 μ mol)。將混合物在家用真空下抽空 10 min，然後加入經脫氣之二噁烷(2.34 mL)。將所得混合物用 N_2 填充且脫氣三次，然後在 105°C 下攪拌 2 h。將所得反應混合物經矽藻土墊過濾，用 DCM 及 MeOH 洗滌。將濾液在減壓下濃縮且將殘餘物藉由管柱層析純化，得到 N-{1-[5-(2,3-二氯苯基)-6-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-4-甲基哌啶-4-基}胺基甲酸第三丁酯(95.0 mg, 82.6%)。LCMS (ESI) : $C_{24}H_{30}Cl_2N_5O_2$ 之 m/z [M+H]計算值：490.2；實驗值 490.4。

步驟 3.

【0670】 向 N-{1-[5-(2,3-二氯苯基)-6-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-4-甲基哌啶-4-基}胺基甲酸第三丁酯(115 mg, 234 μ mol)於甲醇(1.9 mL)中之溶液中添加 4 M 之氯化氫二噁烷溶液(482 μ L, 1.93 mmol)。將反應物在加蓋小瓶中攪拌 4 h。將所得反應混合物在減壓下濃縮。將殘餘物藉由逆相 HPLC (Biotage)純化，得到呈甲酸鹽形式之所需產物 1-[5-(2,3-二氯苯基)-6-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-4-甲基哌啶-4-胺(10.0 mg, 25.6 μ mol, 13.2%)。 1H NMR (500 MHz, 甲醇- d_4) δ 8.56 (s, 1H), 7.79 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 3.92 - 3.77 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.90 (dt, J = 11.7, 4.8 Hz, 6H), 1.49 (s, 3H)。LCMS (ESI) : $C_{19}H_{22}Cl_2N_5$ 之 m/z [M + H]計算值：390.1；實驗值 390.1。

實例 43. (3*S*,4*S*)-8-[7-(2,3-二氯苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-4-基]-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-胺之合成.



步驟 1.

【0671】 向反應小瓶中添加 7-溴-4-氯-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶(130 mg, 559 μ mol)、2-甲基-*N*-[(3*S*,4*S*)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-基]丙-2-亞磺醯胺(153 mg, 559 μ mol)、CuI (106 mg, 559 μ mol)、K₃PO₄ (118 mg, 559 μ mol)及 BTMPO (235 mg, 559 μ mol)。將小瓶抽空且用 N₂ 填充三次，然後加入二甲亞砜(1 mL)。將反應物在加蓋小瓶中在 120°C 下攪拌 24 h 將所得反應混合物用 EtOAc 及 H₂O 稀釋。將水層用 EtOAc 萃取三次。將經合併之有機層用鹽水洗滌。將所得有機層經 MgSO₄ 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。將殘餘物藉由管柱層析純化以產生所需產物，*N*-[(3*S*,4*S*)-8-{7-溴-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-4-基}-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-基]-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(60 mg, 22.9%)。LCMS (ESI)：C₁₉H₂₉BrN₅O₂S 之 *m/z* [M+H]⁺計算值：470.1；實驗值 470.2。

步驟 2.

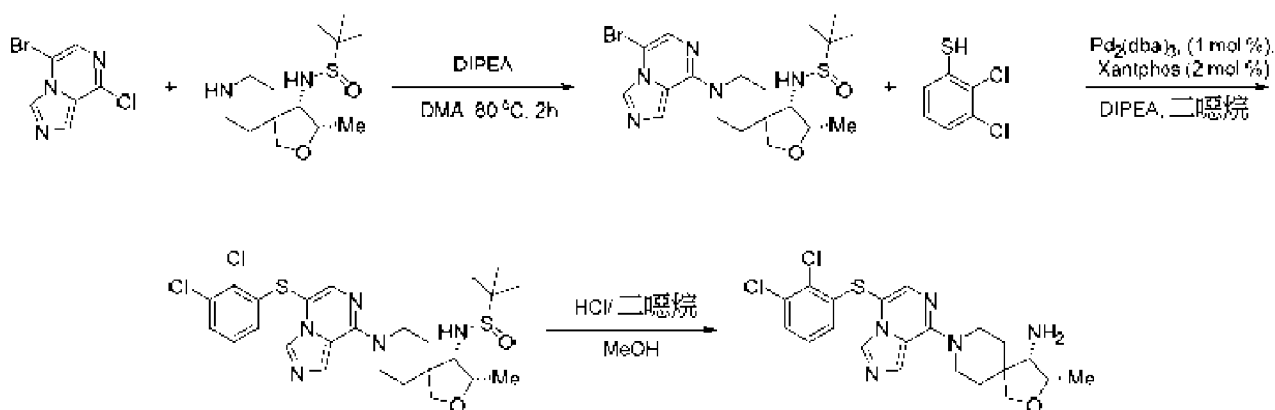
【0672】 向反應小瓶中添加 *N*-[(3*S*,4*S*)-8-{7-溴-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-4-基}-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-基]-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(50 mg, 106 μ mol)、(2,3-二氯苯基)硼酸(30.3 mg, 159 μ mol)、Pd(dppf)Cl₂·DCM (17.3 mg, 21.2 μ mol)及 K₂CO₃ (43.9 mg, 318 μ mol)。將混合物抽空且用 N₂ 填充三次，然後加入乙腈

(1.05 mL)。將反應物在 100°C 下攪拌 2 h。將所得反應混合物經矽藻土墊過濾。將濾液在減壓下濃縮且將殘餘物藉由管柱層析純化，得到 N-[(3*S*,4*S*)-8-[7-(2,3-二氯苯基)-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-4-基]-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-基]-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(25.0 mg，44.0%)。LCMS (ESI) : C₂₅H₃₂Cl₂N₅O₂S 之 m/z [M + H]計算值：536.1；實驗值 536.3。

步驟 3.

【0673】 向 N-((3*S*,4*S*)-8-(7-(2,3-二氯苯基)-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-4-基)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(25 mg，46.5 μmol)於甲醇(1 mL)中之溶液中添加氯化氫(34.7 μL，139 μmol)於二噁烷中之 4 M 溶液。將反應混合物在加蓋小瓶中在室溫下攪拌 2 h。將所得反應混合物在減壓下濃縮。將殘餘物藉由逆相 HPLC 純化，得到(3*S*,4*S*)-8-[7-(2,3-二氯苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-4-基]-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-胺(5.00 mg，24.8%)。¹H NMR (500 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 8.57 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.64 (dd, J = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 7.50 - 7.32 (m, 2H), 4.30 (dd, J = 6.5, 4.8 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.83 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.54 (d, J = 41.6 Hz, 2H), 3.16 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 1.96 (dd, J = 16.0, 10.6 Hz, 2H), 1.82 (s, 1H), 1.76 (s, 1H), 1.28 (d, J = 6.5 Hz, 4H)。LCMS (ESI) : C₂₁H₂₄Cl₂N₅O 之 m/z [M + H]計算值：432.1；實驗值 432.2。

實例 44. (3*S*,4*S*)-8-{5-[(2,3-二氯苯基)巯基]咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-8-基}-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-胺之合成。



步驟 1.

【0674】 向 5-溴-8-氯咪唑并[1,5-a]吡嗪(30 mg, 129 μmol)於 DMA (1 mL)中之溶液中添加 2-甲基-N-((3S,4S)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-基)丙-2-亞磺醯胺(38.6 mg, 141 μmol)及 DIPEA (112 μL , 645 μmol)。將混合物加蓋且在 80°C 下攪拌 2 h。將所得混合物用 EtOAc 及 H₂O 稀釋。分離出有機層且然後用 H₂O 再洗滌 3 次。將經合併之有機層分離，經 MgSO₄ 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。將殘餘物藉由管柱層析純化，得到 N-((3S,4S)-8-(5-溴咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-基)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(30.0 mg, 49.5%)。LCMS (ESI)：C₁₉H₂₉BrN₅O₂S 之 m/z [M + H]⁺計算值：470.1；實驗值 470.3。

步驟 2.

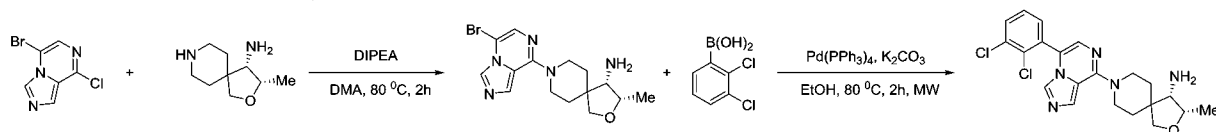
【0675】 在微波小瓶中添加 N-((3S,4S)-8-(5-溴咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-基)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(30 mg, 63.7 μmol)、2,3-二氯苯硫酚(22.7 mg, 127 μmol)、Xantphos (7.34 mg, 12.7 μmol)、Pd₂(dba)₃ (2.84 mg, 6.37 μmol)及 DIPEA (16.4 mg, 127 μmol)。將小瓶抽空 10 min，然後加入經脫氣之二噁烷(637 μL) 將混合物用 N₂ 氣體吹掃並抽空三次 使反應物在 110°C 下經受微波條件 2 h。將所得反應混合物經矽藻土墊過濾。將濾液在減壓下濃縮且將殘餘物藉由管柱層析純化，產生 N-((3S,4S)-8-(5-((2,3-二氯苯基)硫代)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-基)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺

(23.0 mg, 63.5%)。LCMS (ESI) : $C_{25}H_{32}Cl_2N_5O_2S_2$ 之 m/z [M + H]計算值 : 568.1 ; 實驗值 568.3。

步驟 3.

【0676】 向 N-((3*S*,4*S*)-8-(5-((2,3-二氯苯基)巯基)咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-8-基)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(23 mg, 40.4 μ mol)於甲醇(2 mL)中之溶液中添加 4 M 之 HCl 二噁烷溶液(1 mL, 4.00 mmol)。將反應混合物在加蓋小瓶中在室溫下攪拌 1 h。將所得反應混合物在減壓下濃縮且將殘餘物藉由逆相 HPLC 純化, 得到(3*S*,4*S*)-8-{5-[(2,3-二氯苯基)巯基]咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-8-基}-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-胺(7.00 mg, 37.4%)。 1H NMR (500 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 8.53 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.40 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 4.53 - 4.41 (m, 2H), 4.37 - 4.25 (m, 1H), 3.99 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.86 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.70 - 3.50 (m, 2H), 2.04 - 1.84 (m, 4H), 1.78 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 1.30 (d, J = 6.5 Hz, 3H)。LCMS (ESI) : $C_{21}H_{24}Cl_2N_5OS$ 之 m/z [M + H]計算值 : 464.1 ; 實驗值 464.2。

實例 45. (3*S*,4*S*)-8-[5-(2,3-二氯苯基)咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-8-基]-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-胺之合成.



步驟 1.

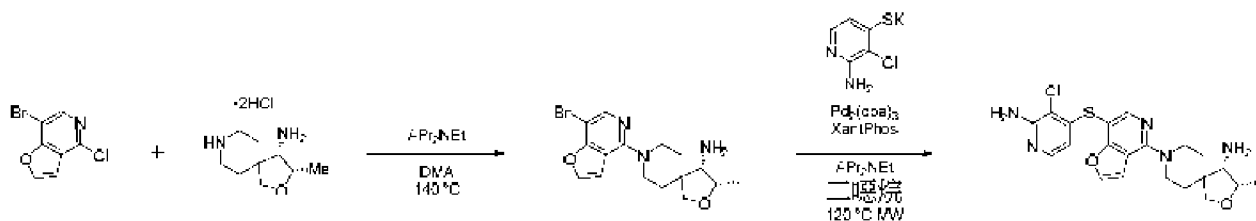
【0677】 向 5-溴-8-氯咪唑并[1,5-*a*]吡嗪(120 mg, 516 μ mol)於 DMA (2 mL)中之溶液中添加(3*S*,4*S*)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-胺(135 mg, 567 μ mol)及 DIPEA (447 μ L, 2.57 mmol)。將混合物加蓋且在 80°C 下攪拌 2 h。將所得反應混合物用 EtOAc 及 NH_4OH 稀釋。分離出有機層且然後用 H_2O 再洗滌三次。將所得有機層分離, 經 $MgSO_4$ 乾燥, 過濾, 且在減壓下濃縮。將殘餘物藉由管柱層

析純化，產生(3*S*,4*S*)-8-(5-溴咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-8-基)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-胺(113 mg，60.1%)。LCMS (ESI)： $C_{15}H_{21}BrN_5O$ 之 m/z $[M + H]$ 計算值：366.09；實驗值 366.2。

步驟 2.

【0678】 將(3*S*,4*S*)-8-(5-溴咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-8-基)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-胺(113 mg，308 μ mol)、(2,3-二氯苯基)硼酸(88.1 mg，462 μ mol)、tetrakis (21.2 mg，18.4 μ mol)及碳酸鉀(127 mg，924 μ mol)添加至微波小瓶中。將小瓶用 N_2 沖洗，然後加入經脫氣之 EtOH (3.94 mL)。將混合物用 N_2 吹掃並抽空三次。將反應物在微波照射下在 110°C 下加熱 2 h。將所得反應混合物經矽藻土墊過濾，在減壓下濃縮且將殘餘物藉由逆相層析純化，得到呈甲酸鹽形式之(3*S*,4*S*)-8-[5-(2,3-二氯苯基)咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-8-基]-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-胺(35.0 mg，26.3%)。 1H NMR (500 MHz, 甲醇-*d*4) δ 8.40 (s, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.81 - 7.74 (m, 1H), 7.56 - 7.49 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 4.58 - 4.39 (m, 2H), 4.33 (qd, $J = 6.5, 4.1$ Hz, 1H), 4.04 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.99 - 3.87 (m, 1H), 3.49 - 3.45 (m, 2H), 1.95 (s, 4H), 1.79 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 1.34 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H)。LCMS (ESI)： $C_{21}H_{24}Cl_2N_5O$ 之 m/z $[M + H]$ 計算值：432.1；實驗值 432.2。

實例 46. (3*S*,4*S*)-8-{7-[(2-胺基-3-氯吡啶-4-基)巯基]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-4-基}-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-胺之合成。



步驟 1.

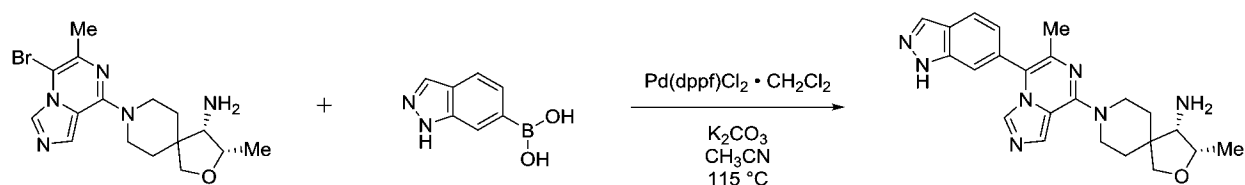
【0679】 在室溫下向 7-溴-4-氯呋喃并[3,2-*c*]吡啶(250 mg，1.07 mmol)及(3*S*,4*S*)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-胺(311 mg，1.28 mmol，鹽酸鹽)於二甲

基乙醯胺(5.35 mL)中之溶液中添加 *N,N*-二異丙基乙胺(931 μ L, 5.35 mmol)。然後將溶液在 140°C 下加熱 18 h。將所得溶液在減壓下濃縮且經由快速管柱層析純化，得到呈黏性黃色油狀之(3*S*,4*S*)-8-{7-溴呋喃并[3,2-*c*]吡啶-4-基}-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-胺(390 mg, 100%)。LC-MS (ESI) : $C_{16}H_{21}BrN_3O_2$ 之 m/z [M + H]⁺計算值：366.1；實驗值 366.2。

步驟 2.

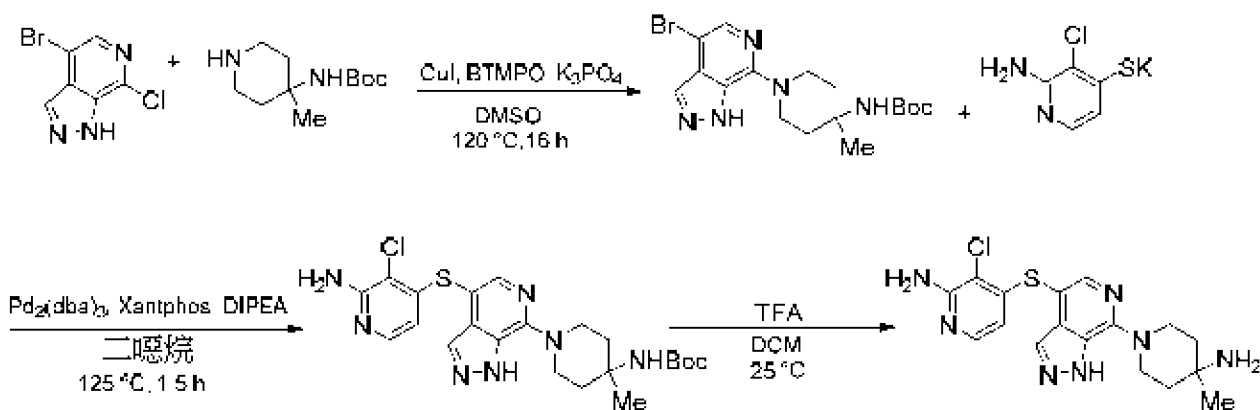
【0680】 向 5 mL 微波小瓶中添加(3*S*,4*S*)-8-{7-溴呋喃并[3,2-*c*]吡啶-4-基}-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-胺(100 mg, 273 μ mol)、3-氯-4-(鉀磺醯基)吡啶-2-胺(81 mg, 409 μ mol)、XantPhos (32 mg, 54.6 μ mol)及叁(二苯亞甲基丙酮)二鈀(25 mg, 27.3 μ mol)。然後將小瓶加蓋且用 N_2 吹掃，隨後添加經脫氣之二噁烷(3 mL)及 DIPEA (95 μ L, 546 μ mol)。將混合物在微波照射下加熱至 120°C 持續 2 h。將所得混合物經矽藻土墊過濾，用 20% MeOH/DCM 洗滌，且在減壓下濃縮。藉由矽膠層析純化，隨後藉由製備型 HPLC 純化產生呈甲酸鹽形式之(3*S*,4*S*)-8-{7-[(2-胺基-3-氯吡啶-4-基)巯基]呋喃并[3,2-*c*]吡啶-4-基}-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-胺(7.9 mg, 7%產率)。¹H NMR (500 MHz, 甲醇-*d*4) δ 8.49 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 5.71 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.39 (dt, *J* = 14.2, 4.5 Hz, 1H), 4.36 - 4.26 (m, 2H), 4.00 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 3.88 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.44 (ddd, *J* = 14.0, 10.0, 4.1 Hz, 1H), 3.41 - 3.33 (m, 2H), 2.02 - 1.87 (m, 3H), 1.75 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 1.31 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H)。LC-MS (ESI) : $C_{21}H_{25}ClN_5O_2S$ 之 m/z [M + H]⁺計算值：446.1；實驗值 446.3。

實例 47. (3*S*,4*S*)-8-[5-(2H-呋唑-6-基)-6-甲基咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-8-基]-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-胺之合成。



【0681】 向 40 mL 閃爍瓶中添加(3*S*,4*S*)-8-{5-溴-6-甲基咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-8-基}-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-胺(0.1 g, 262 μ mol)、(1*H*-呋唑-6-基)硼酸(50.8 mg, 314 μ mol)、Pd(dppf)Cl₂·DCM (21.3 mg, 26.2 μ mol)及碳酸鉀(143 mg, 1.04 mmol)。將小瓶加蓋，且然後將頂部空間用氮氣吹掃 3 min。然後向固體混合物中添加 ACN (3.61 mL)，其已用氮氣噴射 45 分鐘。然後將非均質溶液加熱至 100°C 持續 1 h。將二甲基乙醯胺(0.5 mL)、ACN (0.5 mL)、Pd(dppf)Cl₂·DCM (21.3 mg, 26.2 μ mol)及(1*H*-呋唑-6-基)硼酸(20 mg, 123 μ mol)添加至溶液中。然後將溶液用氮氣噴射 10 分鐘。然後允許反應物在 115°C 下再攪拌 16 h。將所得混合物經矽藻土墊過濾，將其用 20% MeOH/DCM 洗滌且將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物經由製備型 HPLC 純化以提供呈甲酸鹽形式之(3*S*,4*S*)-8-[5-(1*H*-呋唑-6-基)-6-甲基咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-8-基]-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-胺(8.0 mg, 7%產率)。¹H NMR (500 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 8.55 (s, 2H), 8.17 (s, 1H), 8.00 (dt, *J* = 8.3, 0.9 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.65 (dd, *J* = 2.7, 1.0 Hz, 2H), 7.19 (dt, *J* = 8.3, 1.2 Hz, 1H), 4.43 - 4.21 (m, 3H), 3.95 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.81 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.54 (dd, *J* = 14.4, 9.3 Hz, 1H), 3.50 - 3.38 (m, 1H), 3.24 - 3.09 (m, 1H), 2.13 (d, *J* = 0.8 Hz, 3H), 2.06 - 1.87 (m, 2H), 1.86 - 1.79 (m, 1H), 1.78 - 1.70 (m, 1H), 1.27 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H)。LC-MS (ESI) : C₂₃H₂₈N₇O 之 *m/z* [M + H]⁺計算值：418.2；實驗值 418.4。

實例 48. 4-((7-(4-胺基-4-甲基哌啶-1-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-4-基)硫代)-3-氯吡啶-2-胺之合成。



步驟 1.

【0682】 向裝有 4-溴-7-氯-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶(200 mg, 0.860 mmol)、N-(4-甲基哌啶-4-基)胺基甲酸第三丁酯(276 mg, 1.29 mmol)、碘化銅(16.3 mg, 0.08603 mmol)、磷酸三鉀(182 mg, 0.860 mmol)及 *N,N*-雙(2,4,6-三甲氧基苯基)草醯胺(BTMPO) (36.1 mg, 0.08603 mmol)之小瓶中添加經脫氣之 DMSO (860 μ L)。將小瓶加蓋且將反應頂部空間抽空且用 N_2 填充，且允許混合物在 120 $^{\circ}$ C 下攪拌隔夜。將所得混合物用乙酸乙酯稀釋，經矽藻土墊過濾，且將濾液在減壓下濃縮。將粗物質經由管柱層析純化以提供(1-(4-溴-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-基)-4-甲基哌啶-4-基)胺基甲酸第三丁酯(240 mg, 68%)。LC-MS (ESI)： $C_{17}H_{24}BrN_5O_2$ 之 m/z [M + H]計算值：410.1；實驗值 409.9。

步驟 2.

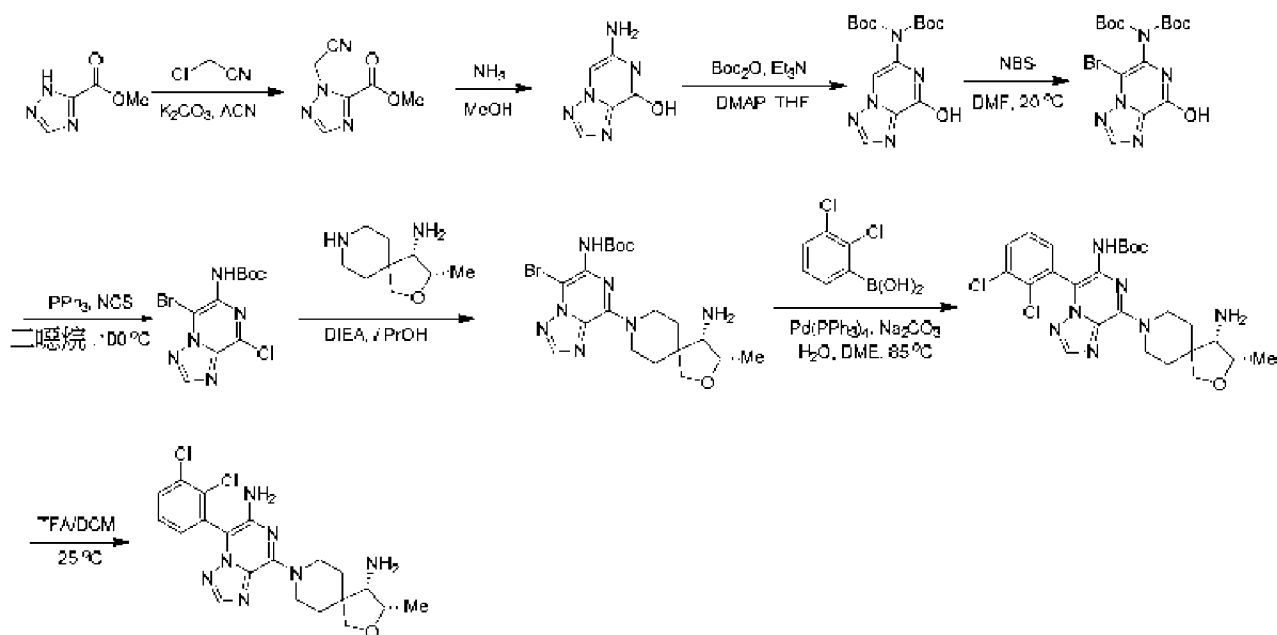
【0683】 向裝有(1-(4-溴-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-基)-4-甲基哌啶-4-基)胺基甲酸第三丁酯(47 mg, 0.115 mmol)、2-胺基-3-氯吡啶-4-硫醇鉀(34.1 mg, 0.1717 mmol)、 $Pd_2(dba)_3$ (6.29 mg, 0.0069 mmol)及 xantphos (6.62 mg, 0.0115 mmol)之微波小瓶中依次添加經脫氣之二噁烷(1.14 mL)及 DIPEA (60 μ L, 0.343 mmol)。將小瓶加蓋且將反應頂部空間抽空且用 N_2 填充。將小瓶加蓋且將反應頂部空間抽空且用 N_2 填充，且允許混合物在 125 $^{\circ}$ C 下攪拌 1.5 h。然後將所得混合物用乙酸乙酯稀釋，經矽藻土墊過濾，且在減壓下濃縮。將粗產物藉由管柱層析純化

以提供 19 mg (33%)呈淺黃色膜狀之(1-(4-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫代)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-基)-4-甲基哌啶-4-基)胺基甲酸第三丁酯。LC-MS (ESI) : $C_{22}H_{28}ClN_7O_2S$ 之 m/z $[M + H]$ 計算值：490.2；實驗值 490.5。

步驟 3.

【0684】 向(1-(4-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫代)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-基)-4-甲基哌啶-4-基)胺基甲酸第三丁酯(19 mg, 0.038 mmol)之二氯甲烷(3 mL)溶液中添加三氟乙酸(500 μ L)。將所得均質溶液在室溫下攪拌 1.5 h。將反應混合物濃縮且將粗產物藉由製備型 HPLC 純化以提供呈甲酸鹽形式之 4-((7-(4-胺基-4-甲基哌啶-1-基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)硫代)-3-氯吡啶-2-胺(10.7 mg, 71%)。 1H NMR (500 MHz, 甲醇- d_4) δ 8.26 (br s, 1H), 7.83 (br s, 1H), 7.48 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 5.83 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 5.06 (br s, 1H), 3.77 (m, 2H), 1.96 (m, 4H), 1.58 (s, 3H)。LC-MS (ESI) : $C_{17}H_{21}ClN_7S$ 之 m/z $[M + H]$ 計算值：390.1；實驗值 390.4。

實例 49. (3*S*,4*S*)-8-[6-胺基-5-(2,3-二氯苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-8-基]-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-胺之合成。



步驟 1.

【0685】 向 4H-1,2,4-三唑-3-甲酸甲酯(15 g, 118.02 mmol)及 2-氯乙腈(13 g,

177.02 mmol, 11.23 mL)於 ACN (200 mL)中之混合物中添加 K_2CO_3 (32 g, 236 mmol)。將混合物加熱至 80°C 持續 24 h。在冷卻至室溫之後，將混合物過濾且在減壓下移除溶劑。將粗殘餘物藉由矽膠層析純化，得到 2-(氰甲基)-1,2,4-三唑-3-甲酸甲酯(5 g, 25.50%產率)。LCMS (ESI) : $C_6H_7N_4O_2$ 之 m/z [M +H]計算值 :167.1 ; 實驗值 167.0。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.30 (s, 1 H) 5.79 (s, 2 H) 3.94 (s, 3 H)。

步驟 2.

【0686】 將 2-(氰甲基)-1,2,4-三唑-3-甲酸甲酯(5 g, 30.10 mmol)於 $NH_3/MeOH$ (100 mL, 30%)中之混合物在 25°C 下攪拌 24 小時。將 MTBE (100 mL)逐滴添加至反應混合物中且藉由過濾分離所形成之沈澱，得到 6-胺基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-8-醇(3.4 g, 22.5 mmol, 74 %產率)。LCMS (ESI) : m/z : $C_5H_6N_5O$ 之[M +H]計算值 :152.1 ; 實驗值 152.3。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.24 (br s, 1 H) 8.17 (s, 1 H) 6.94 (s, 1 H) 5.35 (s, 2 H)。

步驟 3.

【0687】 向 6-胺基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-8-醇(3 g, 19.8 mmol)於 THF (60 mL)中之混合物中添加 TEA (6.03 g, 59.55 mmol, 8.3 mL)、 Boc_2O (13.00 g, 59.55 mmol, 13.68 mL)及 DMAP (242.52 mg, 1.99 mmol)。將混合物在 30°C 下攪拌 3 h 且然後在減壓下濃縮。將粗殘餘物藉由矽膠層析純化，得到第三丁基-N-第三丁氧基羰基-N-(8-羥基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)胺基甲酸酯(700 mg, 10.04%產率)。LCMS (ESI) : $C_{15}H_{22}N_5O_5$ 之 m/z [M +H]計算值 : 352.1 ; 實驗值 352.2 ; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12.51 (br s, 1 H) 8.55 (s, 1 H) 8.34 (s, 1 H) 1.41 (s, 18 H)。

步驟 4.

【0688】 在 0°C 下在 N_2 下向 N-第三丁氧基羰基-N-(8-羥基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]

吡嗪-6-基)胺基甲酸第三丁酯(400 mg, 1.14 mmol)於 DMF (4 mL)中之混合物中添加 NBS (222.88 mg, 1.25 mmol) 將混合物在 0°C 下攪拌 5 min 且然後用 Na₂SO₃ (飽和水溶液)中止反應。形成黃色沈澱且藉由過濾將其分離，得到 N-(5-溴-8-羥基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-N-第三丁氧基羰基-胺基甲酸第三丁酯(430 mg, 83.40%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 13.01 (br s, 1 H) 8.64 (s, 1 H) 1.41 (s, 18 H)。

步驟 5.

【0689】 向 N-(5-溴-8-羥基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-N-第三丁氧基羰基-胺基甲酸第三丁酯(430 mg, 999.41 μmol)於二噁烷(17 mL)中之混合物中添加 PPh₃ (521.65 mg, 1.99 mmol)及 NCS (272.25 mg, 2.04 mmol)。將混合物在 100°C 下攪拌 8 h 且然後冷卻至室溫。歷時 15 min 添加 TEA (5 mL) 隨後添加 MTBE (10 mL)。藉由過濾分離形成之沈澱且藉由管柱層析純化，得到呈黃色固體狀之 N-(5-溴-8-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)胺基甲酸第三丁酯(100 mg, 28.70%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.99 - 9.04 (m, 1 H) 1.40 (s, 9 H)。

步驟 6.

【0690】 向 N-(5-溴-8-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)胺基甲酸第三丁酯(50 mg, 143.44 μmol)及(3*S*,4*S*)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-胺鹽酸鹽(29mg, 143.4 μmol, HCl)於 *i*-PrOH (3 mL)中之混合物中添加 DIEA (92 mg, 717 μmol, 124 μL)。將混合物在 80°C 下攪拌 2 h 且然後在減壓下濃縮。將粗殘餘物藉由矽膠層析純化，得到 N-[8-[(3*S*,4*S*)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基]-5-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]胺基甲酸第三丁酯(20 mg, 28.91%產率)。LCMS (ESI): C₁₉H₂₉BrN₇O₃ 之 *m/z* [M + H]⁺計算值：482.1，實驗值 482.2。

步驟 7.

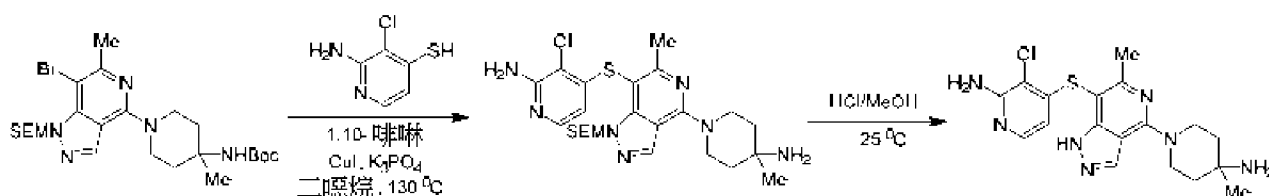
【0691】 向 N-[8-[(3*S*,4*S*)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基]-5-溴

-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]胺基甲酸第三丁酯(22 mg, 45.6 μ mol)於 DME (1 mL)中之溶液中添加(2,3-二氯苯基)硼酸(13.0 mg, 68.4 μ mol)、含 Na₂CO₃ (9.67 mg, 91.2 μ mol, 3.11 μ L)之 H₂O (0.2 mL)及 Pd(PPh₃)₄ (5.27 mg, 4.56 μ mol)。將反應混合物在 85°C 下攪拌 0.5 h。將反應混合物冷卻至室溫並過濾。在減壓下移除溶劑且將殘餘物藉由管柱層析純化，得到第三丁基-N-[8-[(3*S*,4*S*)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基]-5-(2,3-二氯苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]胺基甲酸酯(12 mg, 47.9%產率)。LCMS (ESI)：C₂₅H₃₂Cl₂N₇O₃ 之 m/z [M + H]⁺計算值：548.2；實驗值 548.2。

步驟 8.

【0692】向 N-[8-[(3*S*,4*S*)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基]-5-(2,3-二氯苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]胺基甲酸第三丁酯(10 mg, 18.2 μ mol)於 DCM (2 mL)中之溶液中添加 TFA (1 mL)。將反應混合物在 25°C 下攪拌 48 h。然後將反應混合物濃縮至乾燥且再溶解於 MeOH 中。在 -78°C 下用 NaOH/MeOH (0.5 N)將溶液調節至 pH 值為 7。然後將混合物濃縮且藉由過濾移除任何固體。將最終濾液用 MeOH 溶解且在陰離子交換樹脂存在下攪拌 4 h。然後過濾樹脂且將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物藉由製備型 HPLC 純化，得到(3*S*,4*S*)-8-[6-胺基-5-(2,3-二氯苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-8-基]-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-胺(1 mg, 12.2%產率)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ ppm 8.66 - 8.36 (m, 1 H) 8.07 (s, 1 H) 7.68 (d, J = 7.02 Hz, 1 H) 7.51 - 7.37 (m, 1 H) 5.23 - 5.00 (m, 1 H) 4.61 (s, 1 H) 4.35 - 4.24 (m, 1 H) 4.04 - 3.99 (m, 1 H) 3.89 (d, J = 9.65 Hz, 1 H) 3.60 - 3.53 (m, 2 H) 1.93 - 1.88 (m, 2 H) 1.74 - 1.71 (m, 1 H) 1.30 (d, J = 6.14 Hz, 3 H)；LCMS (ESI)：C₂₀H₂₄Cl₂N₇O 之 m/z [M + H]⁺計算值：448.1；實驗值 448.2。

實例 50. 4-[[4-(4-胺基-4-甲基-1-哌啶基)-6-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]巰基]-3-氯-吡啶-2-胺之合成.



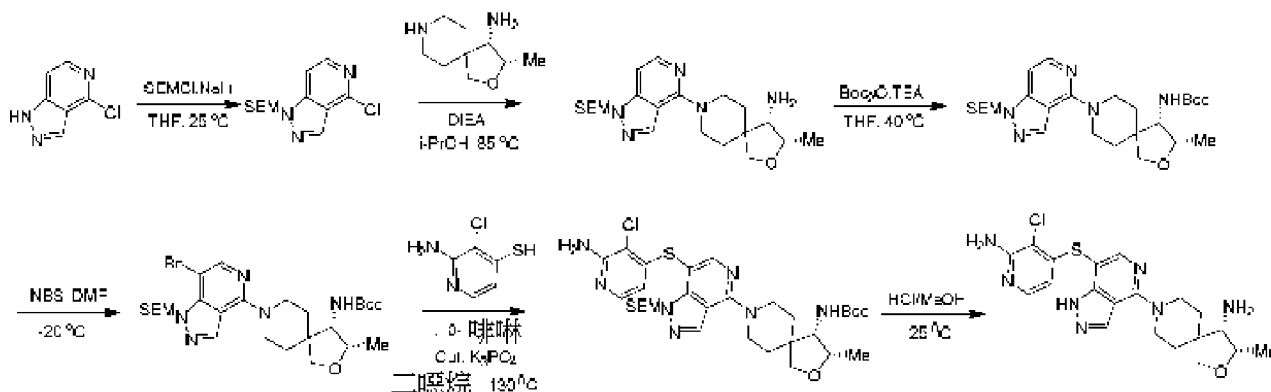
步驟 1.

【0693】 在 N_2 下將經脫氣之二噁烷(4.00 mL)添加至 N-[1-[7-溴-6-甲基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-4-基]-4-甲基-4-哌啶基]胺基甲酸第三丁酯(60 mg, 108 μmol)、2-胺基-3-氯-吡啶-4-硫醇(34.8 mg, 216 μmol)、1,10-啡啉(5.85 mg, 32.5 μmol)、 K_3PO_4 (45.9 mg, 216 μmol)及 CuI (4.12 mg, 21.6 μmol)之混合物中且將混合物在 130°C 下攪拌 12 h。在減壓下移除溶劑且將粗殘餘物藉由製備型 HPLC 純化，得到 N-[1-[7-[(2-胺基-3-氯-4-吡啶基)巰基]-6-甲基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-4-基]-4-甲基-4-哌啶基]胺基甲酸第三丁酯(15.0 mg, 15.8 μmol , 21.9%產率)。LCMS (ESI) : m/z : $C_{29}H_{45}ClN_7O_3SSi$ 之 $[M+H]$ 計算值 634.27；實驗值 634.4。

步驟 2.

【0694】 將 N-[1-[7-[(2-胺基-3-氯-4-吡啶基)巰基]-6-甲基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-c]吡啶-4-基]-4-甲基-4-哌啶基]胺基甲酸第三丁酯(15 mg, 23.7 μmol)於 HCl/MeOH (2 mL)中之溶液在 25°C 下攪拌 1 h。在減壓下移除溶劑，將殘餘物溶解於 MeOH (0.5 mL)中。用 NaOH/MeOH (0.5 M)將所得混合物調節至 pH 值為約 8。在減壓下移除溶劑且將殘餘物懸浮於 DCM/MeOH (2 mL)中。將混合物過濾且濾液得到 4-[[4-(4-胺基-4-甲基-1-哌啶基)-6-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]巰基]-3-氯-吡啶-2-胺(3.30 mg, 7.86 μmol , 33.2%產率)。 1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ ppm 8.25 (s, 1 H) 7.49 (d, $J = 5.26$ Hz, 1 H) 5.68 (d, $J = 5.70$ Hz, 1 H) 4.40 (d, $J = 13.15$ Hz, 2 H) 3.75 (s, 2 H) 2.51 (s, 3 H) 1.87 (s, 4 H) 1.46 (s, 3 H) ; LCMS (ESI) : $C_{18}H_{23}ClN_7S$ 之 m/z $[M+H]$ 計算值 404.13；實驗值 404.3。

實例 51. (3*S*,4*S*)-8-(7-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫代)-1*H*-吡啶并[4,3-*c*]吡啶-4-基)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-胺之合成.



步驟 1.

【0695】 在 0°C 下向 4-氯-1*H*-吡啶并[4,3-*c*]吡啶(2 g, 13.02 mmol)於無水 THF (25 mL)中之溶液中添加 NaH (625 mg, 15.6 mmol, 60%)。在 25°C 下攪拌 20 min 之後，在 0°C 下逐滴添加 SEM-Cl (2.82 g, 16.93 mmol, 3 mL)。將反應物在 25°C 下攪拌 2 h 且然後藉由緩慢添加 H₂O 來中止反應。在用 EtOAc 萃取之後，將經合併之有機相用鹽水洗滌，經無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。將粗殘餘物藉由管柱層析純化，得到 4-氯-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1*H*-吡啶并[4,3-*c*]吡啶(1.7 g, 5.99 mmol, 46%產率)。LCMS (ESI) : C₁₂H₁₉ClN₃OSi 之 *m/z* [M + H]計算值：284.1；實驗值 284.1。

步驟 2.

【0696】 向 4-氯-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1*H*-吡啶并[4,3-*c*]吡啶(400 mg, 1.41 mmol)於 *i*-PrOH (8 mL)中之溶液中添加(3*S*,4*S*)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-胺雙鹽酸鹽(377 mg, 1.55 mmol)及 DIEA (1.27 g, 9.87 mmol, 1.72 mL)。將反應混合物在 85°C 下攪拌 16 h 且然後濃縮，得到呈黃色固體狀之(3*S*,4*S*)-3-甲基-8-(1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1*H*-吡啶并[4,3-*c*]吡啶-4-基)-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-胺(600 mg, 粗)，其不進一步純化即用於下一步驟。LCMS (ESI) : C₂₁H₃₆N₅O₂Si 之 *m/z* [M + H]計算值：418.3；實驗值 418.3。

步驟 3.

【0697】 向(3*S*,4*S*)-3-甲基-8-[1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-*c*]吡啶-4-基]-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-胺(600 mg ,1.44 mmol)於 DCM (10 mL)中之溶液中添加 TEA (290 mg , 2.87 mmol , 399 μ L)及 Boc₂O (627 mg , 2.87 mmol , 660 μ L) 。將反應混合物在 40°C 下攪拌 1 h 且然後在減壓下濃縮。將粗殘餘物藉由矽膠層析純化，得到((3*S*,4*S*)-3-甲基-8-(1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1*H*-吡唑并[4,3-*c*]吡啶-4-基)-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-基)胺基甲酸第三丁酯(300 mg , 40% 產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 8.06 (s, 1 H) 8.01 (d, *J* = 5.99 Hz, 1 H) 6.86 (d, *J* = 5.87 Hz, 1 H) 5.69 (s, 2 H) 4.67 (d, *J* = 10.64 Hz, 1 H) 4.20 - 4.04 (m, 3 H) 3.81 - 3.74 (m, 3 H) 3.70 - 3.56 (m, 3 H) 2.22 (s, 1 H) 2.03 - 1.82 (m, 3 H) 1.77 - 1.68 (m, 1 H) 1.50 (s, 9 H) 1.26 (d, *J* = 6.36 Hz, 3 H) 0.00 (s, 9 H) ; LCMS (ESI) : *m/z* : C₂₆H₄₄N₅O₄Si 之[M +H]計算值 : 518.3 ; 實驗值 518.4 。

步驟 4.

【0698】 在-20°C 下向 N-[(3*S*,4*S*)-3-甲基-8-[1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-*c*]吡啶-4-基]-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-基]胺基甲酸第三丁酯(300 mg , 579 μ mol)於 DMF (5 mL)中之溶液中添加 NBS (123 mg , 695 μ mol) 。將反應混合物在 -20°C 下攪拌 30 min 且然後藉由添加 Na₂SO₃ (飽和水溶液)中止反應。將混合物過濾且在減壓下濃縮。將粗殘餘物藉由矽膠層析純化，得到 N-[(3*S*,4*S*)-8-[7-溴-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡唑并[4,3-*c*]吡啶-4-基]-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-基]胺基甲酸第三丁酯(250 mg , 72% 產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 8.06 (d, *J* = 1.34 Hz, 1 H) 6.05 (s, 1 H) 4.66 (d, *J* = 10.64 Hz, 1 H) 4.27 - 4.20 (m, 1 H) 4.09 - 3.94 (m, 3 H) 3.79 - 3.71 (m, 3 H) 3.69 - 3.61 (m, 3 H) 2.01 - 1.81 (m, 3 H) 1.76 - 1.67 (m, 1 H) 1.50 (s, 9 H) 1.26 (d, *J* = 6.36 Hz, 3 H) 1.02 - 0.892 (m, 2 H) -0.02 - 0.05 (m, 8 H) ; LCMS (ESI) : C₂₆H₄₃BrN₅O₄Si 之 *m/z* [M +H]計算值 : 598.2 ;

實驗值 598.4。

步驟 5.

【0699】 向 N-[(3*S*,4*S*)-8-[7-溴-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡啶并[4,3-*c*]吡啶-4-基]-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-基]胺基甲酸第三丁酯(250 mg, 419 μmol)於二噁烷(3.5 mL)中之溶液中添加 2-胺基-3-氯-吡啶-4-硫醇(134 mg, 838 μmol) ·K₃PO₄ (177 mg, 838 μmol) ·1,10-啡啉(15.1 mg, 83.8 μmol)及 CuI (7.98 mg, 41.9 μmol)。將反應混合物在 130°C 下在 N₂ 下攪拌 48 h。在冷卻至室溫之後，將反應混合物過濾且在真空下濃縮。將粗殘餘物藉由製備型 TLC 純化，得到 N-[(3*S*,4*S*)-8-[7-[(2-胺基-3-氯-4-吡啶基)巰基]-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡啶并[4,3-*c*]吡啶-4-基]-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-基]胺基甲酸第三丁酯(50 mg, 73.9 μmol, 17%產率)。LCMS (ESI) : C₃₁H₄₇ClN₇O₄SSi 之 m/z [M +H]計算值：676.3；實驗值 676.1。

步驟 6.

【0700】 將 N-[(3*S*,4*S*)-8-[7-[(2-胺基-3-氯-4-吡啶基)巰基]-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡啶并[4,3-*c*]吡啶-4-基]-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-基]胺基甲酸第三丁酯(40 mg, 59.1 μmol)於 HCl/MeOH (2 mL)中之溶液在 25°C 下攪拌 1 h 且然後在減壓下濃縮。將粗殘餘物藉由製備型 HPLC 純化，得到(3*S*,4*S*)-8-(7-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫代)-1*H*-吡啶并[4,3-*c*]吡啶-4-基)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-4-胺(16 mg, 60%產率)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ ppm 8.61 - 8.42 (m, 1 H) 8.33 (s, 1 H) 7.97 (s, 1 H) 7.48 (d, J = 5.50 Hz, 1 H) 5.72 (d, J = 5.62 Hz, 1 H) 4.61 - 4.42 (m, 2 H) 4.36 - 4.25 (m, 1 H) 4.00 (d, J = 9.05 Hz, 1 H) 3.88 (d, J = 9.05 Hz, 1 H) 3.60 - 3.37 (m, 2 H) 3.34 (d, J = 4.40 Hz, 1 H) 1.97 - 1.84 (m, 3 H) 1.76 (d, J = 13.08 Hz, 1 H) 1.30 (d, J = 6.48 Hz, 3 H)；LCMS (ESI) : C₂₀H₂₅ClN₇OS 之 m/z [M +H]計算值：446.2；實驗值 446.0。

實例 52: 3-{4-[(3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基]-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡嗪-7-基}-2-氯苯甲腈之合成.

【0701】 以類似於實例 22 之方式合成 3-{4-[(3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基]-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡嗪-7-基}-2-氯苯甲腈，不同之處在於(2-氯-3-氰基苯基)硼酸用(2,3-二氯苯基)硼酸替代。¹H NMR (500 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 7.99 (dd, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.76 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.67 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.37 - 4.20 (m, 1H), 3.94 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.81 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.63 - 3.42 (m, 2H), 3.12 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.95 (dtd, *J* = 28.8, 9.9, 5.0 Hz, 2H), 1.79 (dd, *J* = 27.2, 13.3 Hz, 2H), 1.27 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H) •LC-MS (ESI) :C₂₃H₂₆ClN₆O 之 *m/z* [M + H]⁺計算值 :437.2 ; 實驗值 437.4。

生物實例-SHP2 別構抑制分析

【0702】 在不希望受理論限制之情況下，SHP 係通過雙酪胺醯基-磷酸化肽與其 Src 同源 2 (SH2)結構域之結合而別構活化的。較晚之活化步驟導致 SHP2 之自抑制界面之釋放，此又使得 SHP2 蛋白質酪胺酸磷酸酶(PTP)具活性且可用於受質識別及反應催化。使用即時螢光分析模式中之替代受質 DiFMUP 來監測 SHP2 之催化活性。

【0703】 在室溫下在 96 孔黑色聚苯乙烯板(平底，非結合面) (Corning, 目錄號 3650)中進行磷酸酶反應，使用 100 μL 之最終反應體積及以下分析緩衝條件：50 mM HEPES，pH 7.2，100 mM NaCl，0.5 mM EDTA，0.05% P-20，1mM DTT。

【0704】 使用如下分析來監測本發明之化合物(濃度自 0.00005 μM 變化至 10 μM)對 SHP2 之抑制，在該分析中將 0.2 nM 之 SHP2 與 0.5 μM 之活化肽 1 (序列：H₂N-LN(pY)IDLDLV(dPEG8)LST(pY)ASINFQK- 醯胺)或活化肽 2 (序列：H₂N-LN(pY)AQLWHA(dPEG8)LTI(pY)ATIRRF-醯胺)一起孵育。在 25°C 下進行

30-60-分鐘孵育之後，將替代受質 DiFMUP (Invitrogen，目錄號 D6567)添加至反應物中且使用微板讀板儀(Envision、Perkin-Elmer 或 Spectramax M5，Molecular Devices)藉由動態讀數來確定活性。激發波長及發射波長分別為 340 nm 及 450 nm。由數據之線性擬合確定初始速率，且使用在存在基於對照之校正的情況下擬合之經校正之 IC₅₀ 回歸曲線分析抑制劑劑量反應曲線。

【0705】 使用以上方案，SHP2 抑制經量測如表 1 中所闡述。

表 1：所測試化合物之 SHP2 抑制

化合物	SHP2 IC ₅₀ ，nM
化合物 2 (實例 2)	190
化合物 3 (實例 3)	34
化合物 6 (實例 6)	1100
化合物 15 (實例 15)	340
化合物 16 (實例 16)	83

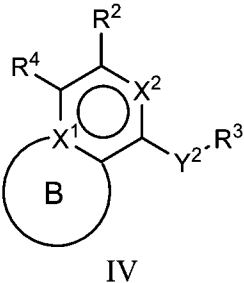
【0706】 在一些實施例中，本發明之化合物可具有小於 1000 nM 之活性。在一些實施例中，本發明之化合物可具有約 1 nM 至約 10 nM 之活性。在一些實施例中，本發明之化合物可具有小於約 1 nM 之活性。在一些實施例中，本發明之化合物可具有約 10 nM 至約 100 nM 之活性。在一些實施例中，本發明之化合物可具有約 100 nM 至約 10 μM 之活性。

等效型式

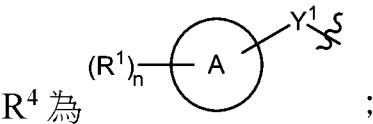
【0707】 雖然已結合上文所闡述之特定實施例描述本發明，但其許多替代型式、修改型式及其他變化型式對一般熟習此項技術者而言將為顯而易見的。所有此類替代型式、修改型式及變化型式旨在屬於本發明之精神及範疇內。

【發明申請專利範圍】

【第 1 項】 一種式 IV 化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、或立體異構體，



其中：



A 為 5 員至 12 員單環或多環環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基，前提條件為該雜芳基不為  或  ；

R¹ 在每次出現時獨立地為-H、-D、-C₁-C₆ 烷基、-C₂-C₆ 烯基、-C₄-C₈ 環烯基、-C₂-C₆ 炔基、-C₃-C₈ 環烷基、-OH、-OR⁵、鹵素、-NO₂、-CN、-NR⁵R⁶、-SR⁵、-S(O)₂NR⁵R⁶、-S(O)₂R⁵、-NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶、-NR⁵S(O)₂R⁶、-S(O)NR⁵R⁶、-S(O)R⁵、-NR⁵S(O)NR⁵R⁶、-NR⁵S(O)R⁶、-C(O)R⁵ 或-CO₂R⁵，其中各烷基、烯基、環烯基、炔基或環烷基視情況經一或多個以下基團取代：-OH、鹵素、-NO₂、側氧基、-CN、-R⁵、-OR⁵、-NR⁵R⁶、-SR⁵、-S(O)₂NR⁵R⁶、-S(O)₂R⁵、-NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶、-NR⁵S(O)₂R⁶、-S(O)NR⁵R⁶、-S(O)R⁵、-NR⁵S(O)NR⁵R⁶、-NR⁵S(O)R⁶、雜環、芳基或雜芳基；

Y¹ 為-S-、直接鍵、-NH-、-S(O)₂-、-S(O)₂-NH-、-C(=CH₂)-、-CH-或-S(O)- ；

X¹ 為 N ；

X² 為 N ；

B，包括連接點處之原子，為單環或多環 5 員至 12 員雜環或單環或多環 5

員至 12 員雜芳基，其中各雜環或雜芳基視情況經一或多個以下基團取代：

-C₁-C₆ 烷基、-OH、-NH₂、側氧基、雜芳基、雜環基、-(CH₂)_nNH₂、-(CH₂)_nOH、-CF₃、-CHF₂ 或 -CH₂F；

R² 為 -H、-OH、-NR⁵R⁶、-C₁-C₆ 烷基、-C₂-C₆ 烯基、-C₄-C₈ 環烯基、-C₂-C₆ 炔基、-NH₂、鹵素、-C₃-C₈ 環烷基或含有 1-5 個選自由 N、S、P 及 O 組成之群的雜原子的雜環基；其中各烷基、烯基、環烯基、炔基、環烷基或雜環基視情況經一或多個以下基團取代：-OH、鹵素、-NO₂、側氧基、-CN、-R⁵、-OR⁵、-NR⁵R⁶、-SR⁵、-S(O)₂NR⁵R⁶、-S(O)₂R⁵、-NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶、-NR⁵S(O)₂R⁶、-S(O)NR⁵R⁶、-S(O)R⁵、-NR⁵S(O)NR⁵R⁶、-NR⁵S(O)R⁶、雜環、芳基或雜芳基；且其中該雜環基不經由氮原子連接；

Y² 為 -NR^a，其中 Y² 左側之鍵如所繪製結合於環，而該 Y² 部分右側之鍵如所繪製結合於 R³；

R^a 在每次出現時獨立地為 -H、-D、-OH、-C₃-C₈ 環烷基或 -C₁-C₆ 烷基，其中各烷基或環烷基視情況經一或多個 -NH₂ 取代，其中 2 個 R^a 與兩者均連接之碳原子一起可組合形成 3 員至 8 員環烷基；

R^b 在每次出現時獨立地為 -H、-D、-C₁-C₆ 烷基、-C₃-C₈ 環烷基、-C₂-C₆ 烯基或含有 1-5 個選自由 N、S、P 及 O 組成之群的雜原子的雜環基；其中各烷基、環烷基、烯基或雜環視情況經一或多個以下基團取代：-OH、鹵素、-NO₂、側氧基、-CN、-R⁵、-OR⁵、-NR⁵R⁶、-SR⁵、-S(O)₂NR⁵R⁶、-S(O)₂R⁵、-NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶、-NR⁵S(O)₂R⁶、-S(O)NR⁵R⁶、-S(O)R⁵、-NR⁵S(O)NR⁵R⁶、-NR⁵S(O)R⁶、雜環、芳基、雜芳基、-(CH₂)_nOH、-C₁-C₆ 烷基、-CF₃、-CHF₂ 或 -CH₂F；

R³ 為 -H、-C₁-C₆ 烷基、3 員至 12 員單環或多環雜環、-C₃-C₈ 環烷基或 -(CH₂)_n-R^b，其中各烷基、雜環或環烷基視情況經一或多個以下基團取代：

-C₁-C₆ 烷基、-OH、-NH₂、-OR^b、-NHR^b、-(CH₂)_nOH、雜環基或螺雜環基；
或

R³ 可與 R^a 組合形成 3 員至 12 員單環或多環雜環或 5 員至 12 員螺雜環，其中各雜環或螺雜環視情況經一或多個以下基團取代：-C₁-C₆ 烷基、-OH、-NH₂、側氧基、雜芳基、雜環基、-(CH₂)_nNH₂、-(CH₂)_nOH、-CF₃、-CHF₂ 或-CH₂F，前提條件為藉由 R³ 及 R^a 之組合形成之該雜環不為視情況經取代之哌嗪基；

R⁵ 及 R⁶ 在每次出現時獨立地為-H、-D、-C₁-C₆ 烷基、-C₂-C₆ 烯基、-C₄-C₈ 環烯基、-C₂-C₆ 炔基、-C₃-C₈ 環烷基、單環或多環 3 員至 12 員雜環、-OR⁷、-SR⁷、鹵素、-NR⁷R⁸、-NO₂ 或-CN；

R⁷ 及 R⁸ 在每次出現時獨立地為-H、-D、-C₁-C₆ 烷基、-C₂-C₆ 烯基、-C₄-C₈ 環烯基、-C₂-C₆ 炔基、-C₃-C₈ 環烷基或單環或多環 3 員至 12 員雜環，其中各烷基、烯基、環烯基、炔基、環烷基或雜環視情況經一或多個以下基團取代：-OH、-SH、-NH₂、-NO₂ 或-CN；並且

n 在每次出現時獨立地為 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10。

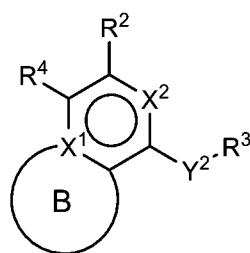
【第 2 項】 如申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、或立體異構體，其中 R³ 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 3 員至 12 員單環雜環或 3 員至 12 員多環雜環，其中該雜環視情況經一或多個以下基團取代：-C₁-C₆ 烷基、-OH、-NH₂、-(CH₂)_nNH₂、-(CH₂)_nOH、-CF₃、-CHF₂ 或-CH₂F。

【第 3 項】 如申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、或立體異構體，其中 R³ 及 R^a 與其所連接之原子一起組合形成 5 員至 12 員螺雜環，其中該螺雜環視情況經一或多個以下基團取代：-C₁-C₆ 烷基、-OH、-NH₂、-(CH₂)_nNH₂、-(CH₂)_nOH、-CF₃、-CHF₂ 或-CH₂F。

【第 4 項】 如申請專利範圍第 3 項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、或立體異構體，其中該螺雜環視情況經一或多個-C₁-C₆ 烷基取代。

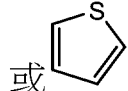
【第 5 項】 如申請專利範圍第 3 項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、或立體異構體，其中該螺雜環視情況經一或多個-NH₂ 取代。

【第 6 項】 如申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、或立體異構體，其中該式 IV 化合物為式 IV-Q 化合物：



IV-Q

或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、或立體異構體，其中：

A 為 5 員至 12 員單環或多環芳基或雜芳基，前提條件為該雜芳基不為  或  ；

R¹ 在每次出現時獨立地為-H、-OR⁵、鹵素、-C₁-C₆ 烷基、-CN 或-NR⁵R⁶；

Y¹ 為-S-或直接鍵；

B，包括連接點處之原子，為單環或多環 5 員至 12 員雜環或單環或多環 5 員至 12 員雜芳基，其中各雜環或雜芳基視情況經一或多個以下基團取代：
-C₁-C₆ 烷基、-OH、-NH₂、側氧基、-(CH₂)_nNH₂、-(CH₂)_nOH、-CF₃、-CHF₂ 或-CH₂F；

R² 為-H、-OH、-NR⁵R⁶、-C₁-C₆ 烷基或-NH₂；其中各烷基視情況經一或多個以下基團取代：-OH、鹵素、-OR⁵或-NR⁵R⁶；

Y² 為-NR^a-，其中 Y² 左側之鍵如所繪製結合於環，而該 Y² 部分右側之鍵如所繪製結合於 R³；

R^3 與 R^a 組合形成 3 員至 12 員單環或多環雜環或 5 員至 12 員螺雜環，其中各雜環或螺雜環視情況經一或多個以下基團取代： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ ，前提條件為藉由 R^3 及 R^a 之組合形成之該雜環不為視情況經取代之哌嗪基；

R^5 及 R^6 在每次出現時獨立地為 $-H$ 或 $-C_1-C_6$ 烷基；並且

n 在每次出現時獨立地為 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10。

【第 7 項】 如申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、或立體異構體，其中 A 為單環或多環芳基。

【第 8 項】 如申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、或立體異構體，其中 A 為單環或多環雜芳基。

【第 9 項】 如申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、或立體異構體，其中 Y^1 為 $-S-$ 。

【第 10 項】 如申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、或立體異構體，其中 Y^1 為直接鍵。

【第 11 項】 如申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、或立體異構體，其中 R^1 在每次出現時獨立地為 $-H$ 、鹵素或 $-NR^5R^6$ 。

【第 12 項】 如申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、或立體異構體，其中 R^2 為 $-C_1-C_6$ 烷基，其中該烷基視情況經一或多個以下基團取代： $-OH$ 、鹵素、 $-OR^5$ 或 $-NR^5R^6$ 。

【第 13 項】 如申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、或立體異構體，其中 R^2 為甲基。

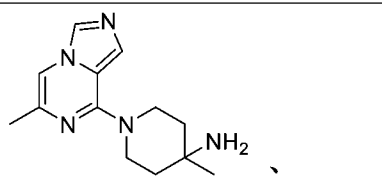
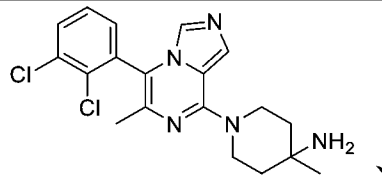
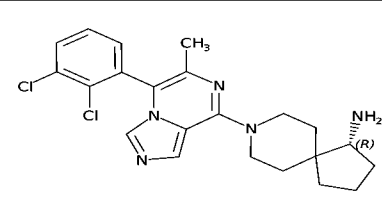
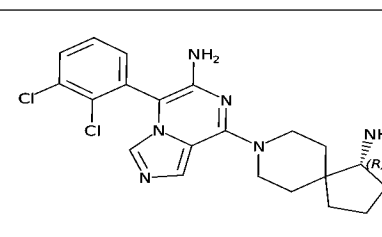
【第 14 項】 如申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、或立體異構體，其中 X^1 為 N 且 X^2 為 N 。

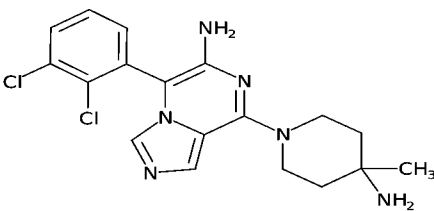
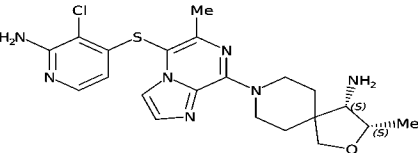
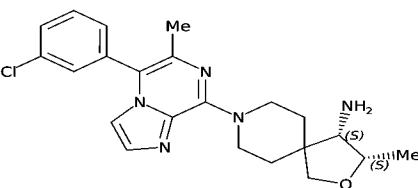
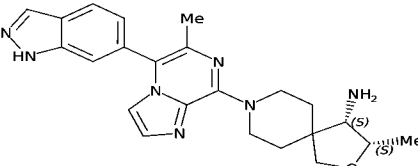
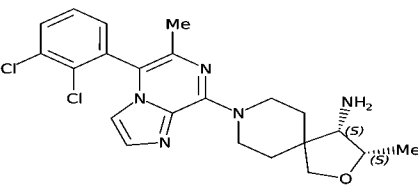
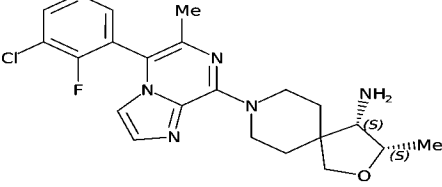
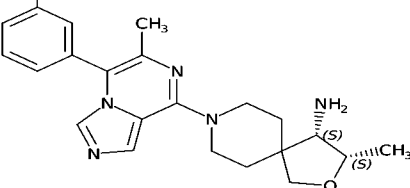
【第 15 項】 如申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合

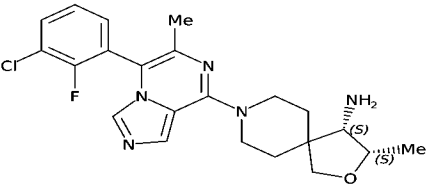
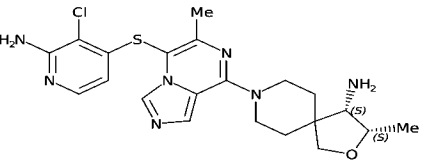
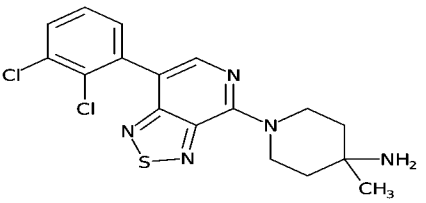
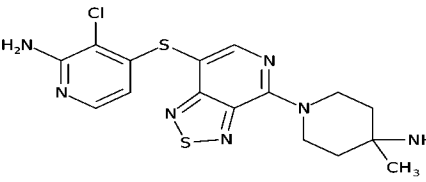
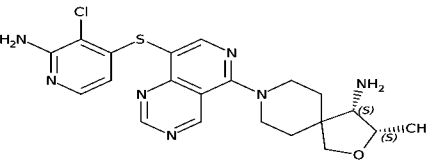
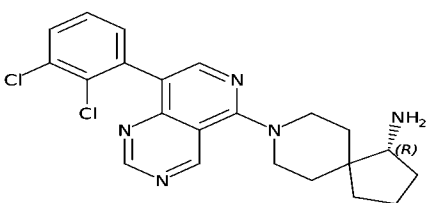
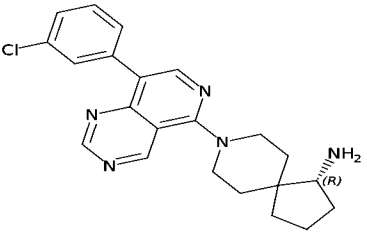
物、或立體異構體，其中 B（包括連接點處之原子）為單環 5 員至 12 員雜環或多環 5 員至 12 員雜環，其中各雜環視情況經一或多個以下基團取代：
-C₁-C₆ 烷基、-OH、-NH₂、側氧基、-(CH₂)_nNH₂、-(CH₂)_nOH、-CF₃、-CHF₂ 或-CH₂F。

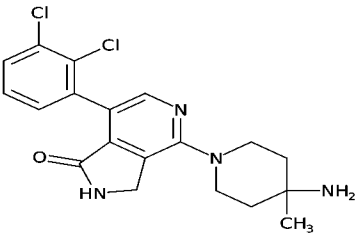
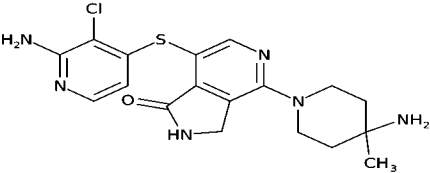
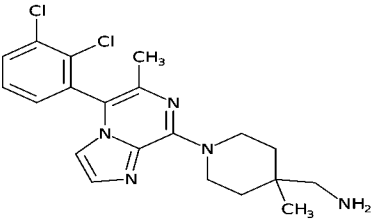
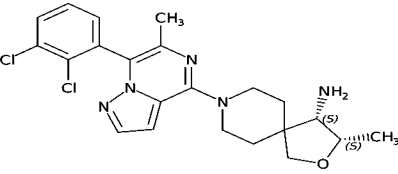
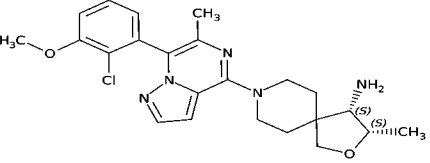
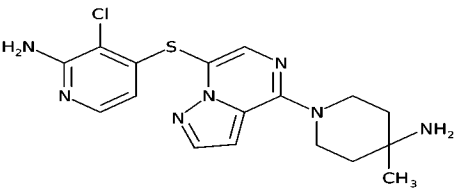
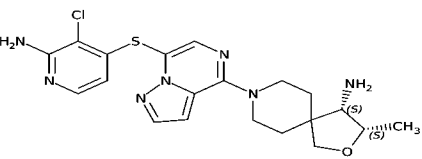
【第 16 項】 如申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、或立體異構體，其中 B（包括連接點處之原子）為單環 5 員至 12 員雜芳基或多環 5 員至 12 員雜芳基，其中各雜芳基視情況經一或多個以下基團取代：-C₁-C₆ 烷基、-OH、-NH₂、側氧基、-(CH₂)_nNH₂、-(CH₂)_nOH、-CF₃、-CHF₂ 或-CH₂F。

【第 17 項】 一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、或立體異構體，其中該化合物係選自由以下組成之群：

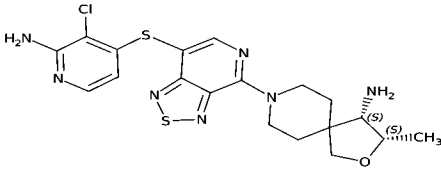
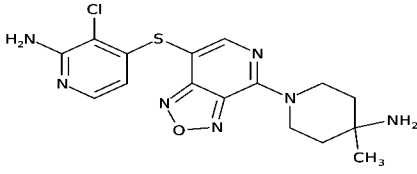
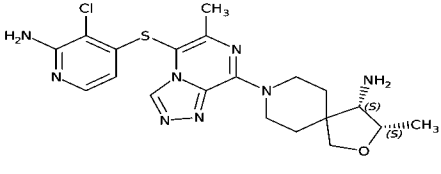
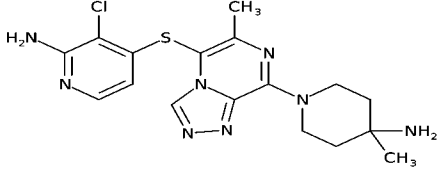
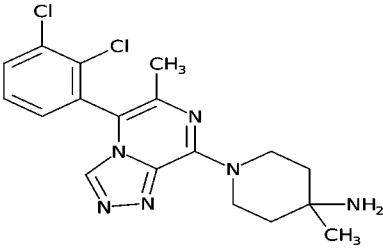
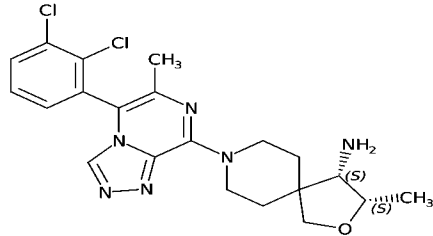
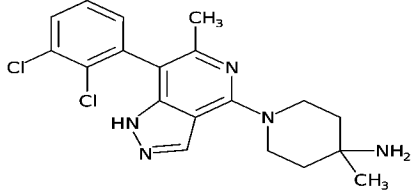
1	
2	
3	
4	

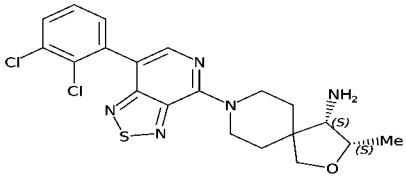
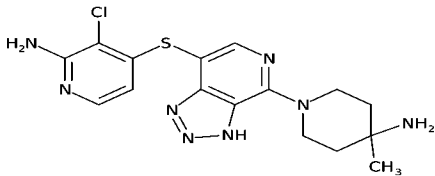
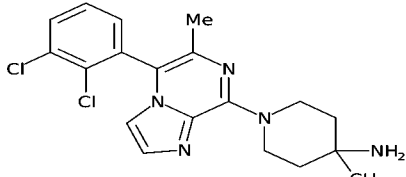
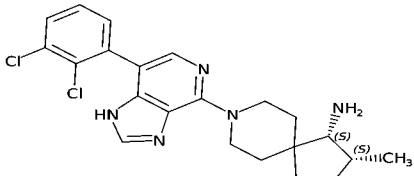
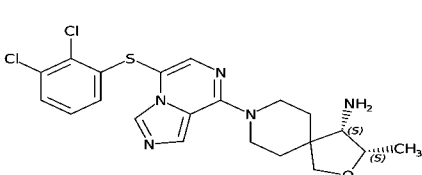
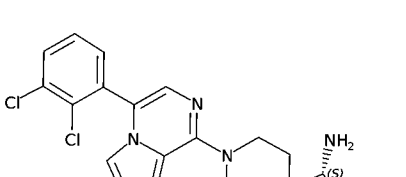
5	
6	
7	
8	
9	
10	
11	

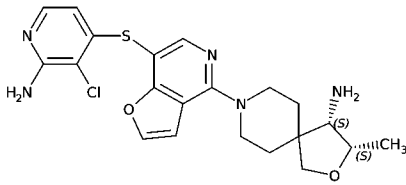
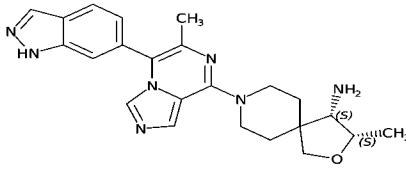
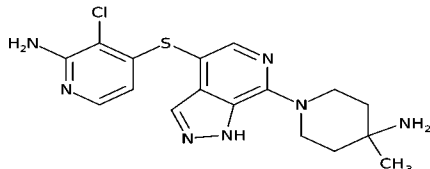
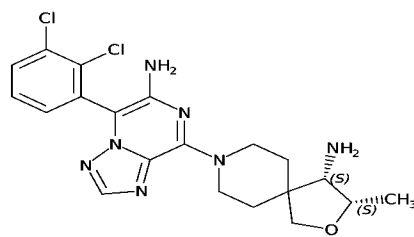
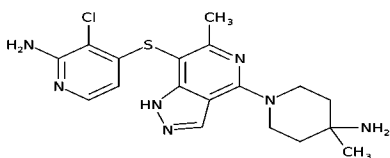
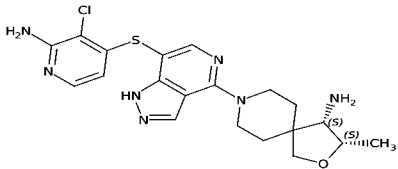
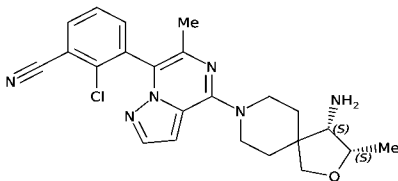
12	
13	
14	
15	
16	
17	
18	

19	
20	
21	
22	
23	
24	
25	

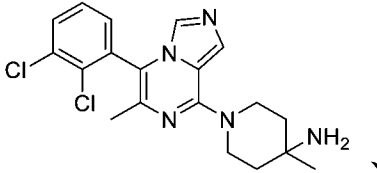
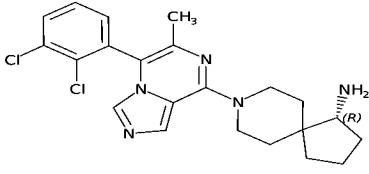
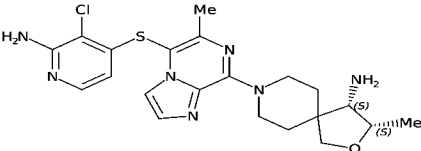
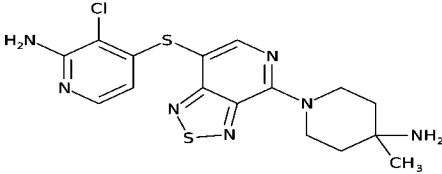
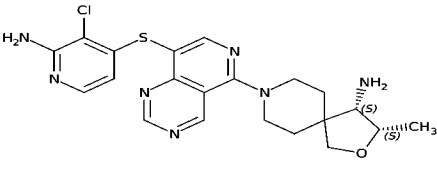
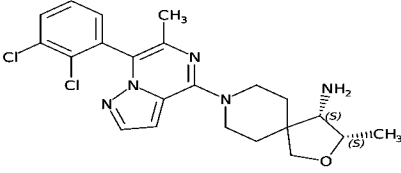
26	
27	
28	
29	
30	
31	
32	

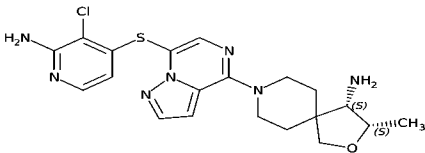
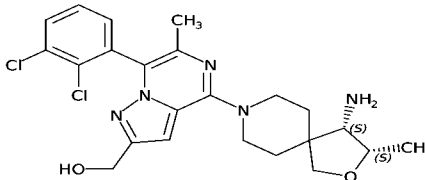
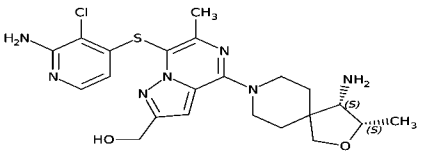
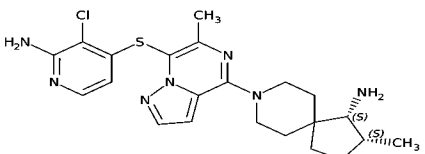
33	
34	
35	
36	
37	
38	
39	

40	
41	
42	
43	
44	
45	

46		
47		
48		
49		
50		
51		及
52		

【第 18 項】 如申請專利範圍第 17 項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、或立體異構體，其中該化合物係選自由以下組成之群：

2	
3	
6	
15	
16	
22	

25	
28	
29	
30	

。

- 【第 19 項】 一種醫藥組合物，其包含如申請專利範圍第 1 項至第 18 項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、或立體異構體及醫藥學上可接受之載劑。
- 【第 20 項】 一種如申請專利範圍第 1 項至第 18 項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、或立體異構體用於製備用於治療有需要之個體的與 SHP2 調節相關之疾病之藥劑的用途。
- 【第 21 項】 如申請專利範圍第 20 項之用途，其中該疾病係選自努南症候群 (Noonan Syndrome)、豹皮症候群(Leopard Syndrome)、幼年骨髓單核細胞性白血病、神經母細胞瘤、黑素瘤、急性骨髓性白血病以及乳癌、肺癌及結腸癌。

【第 22 項】 一種如申請專利範圍第 19 項之醫藥組合物用於製備治療有需要之個體的與 SHP2 調節相關之疾病之藥劑的用途。