202313611

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202313611 A

(43)公開日： 中華民國 112 (2023) 年 04 月 01 日

(21)申請案號：111121147 (22)申請日： 中華民國 111 (2022) 年 06 月 08 日

(51)Int. Cl.： *C07D471/14 (2006.01)* *C07D487/04 (2006.01)*
A61K31/4375 (2006.01) *A61K31/5377 (2006.01)*
A61K31/444 (2006.01) *A61K31/506 (2006.01)*
A61K31/541 (2006.01) *A61K31/496 (2006.01)*
A61K31/5386 (2006.01) *A61K31/4545 (2006.01)*
A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2021/06/09 美國 63/208,664

(71)申請人：美商英塞特公司 (美國) INCYTE CORPORATION (US)
美國

(72)發明人：李昕 LI, XIN (CN)；史迪杜赫 艾文 STYDUHAR, EVAN (US)；史瓦卡 羅伯特 SWYKA, ROBERT (US)；維克洛金 奧利格 VECHORKIN, OLEG (UA)；姚文清 YAO, WENQING (US)

(74)代理人：陳長文

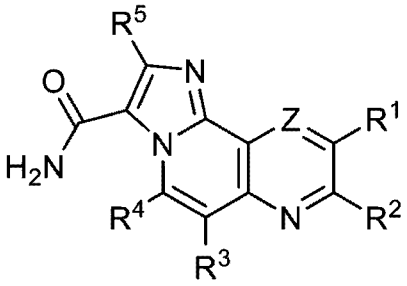
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：43 項 圖式數：0 共 198 頁

(54)名稱

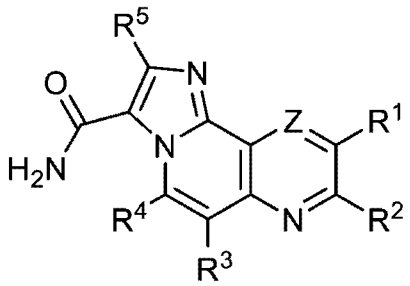
作為ＦＧＦＲ抑制劑之三環雜環

(57)摘要

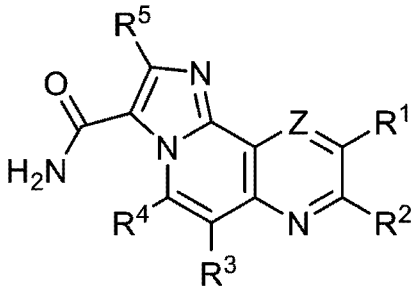
本揭示案係關於三環雜環及其醫藥組合物，其係 FGFR 酶之抑制劑且可用於治療 FGFR 相關疾病，例如癌症。



The present disclosure relates to tricyclic heterocycles, and pharmaceutical compositions of the same, that are inhibitors of the FGFR enzyme and are useful in the treatment of FGFR-associated diseases such as cancer.



特徵化學式：



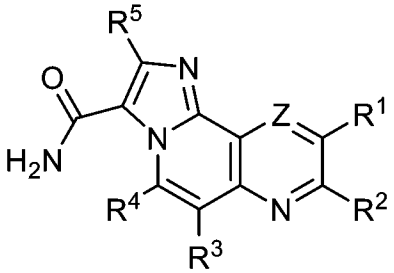
【發明摘要】

【中文發明名稱】作為 FGFR 抑制劑之三環雜環

【英文發明名稱】TRICYCLIC HETEROCYCLES AS FGFR INHIBITORS

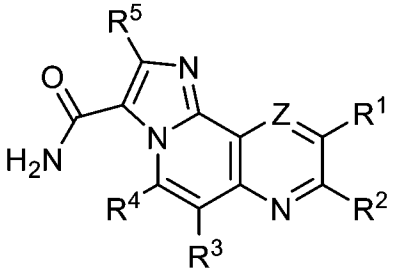
【中文】

本揭示案係關於三環雜環及其醫藥組合物，其係 FGFR 酶之抑制劑且可用於治療 FGFR 相關疾病，例如癌症。



【英文】

The present disclosure relates to tricyclic heterocycles, and pharmaceutical compositions of the same, that are inhibitors of the FGFR enzyme and are useful in the treatment of FGFR-associated diseases such as cancer.

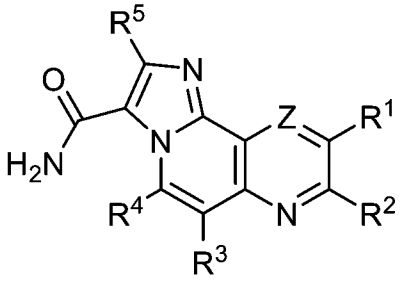


【指定代表圖】無

【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 FGFR 抑制劑之三環雜環

【英文發明名稱】TRICYCLIC HETEROCYCLES AS FGFR INHIBITORS

【技術領域】

【0001】　本揭示案係關於三環雜環及其醫藥組合物，其係酶 FGFR 之抑制劑且可用於治療 FGFR 相關疾病，例如癌症。

【先前技術】

【0002】　纖維母細胞生長因子受體(FGFR)係結合至纖維母細胞生長因子(FGF)配位體之受體酪胺酸激酶。存在能夠結合配位體且參與調控許多生理過程之四種 FGFR 蛋白(FGFR1-4)，該等生理過程包括組織發育、血管生成、傷口愈合及代謝調控。在配位體結合後，受體經受二聚化及磷酸化，從而刺激蛋白激酶活性並招募許多細胞內停靠蛋白。該等相互作用有助於活化對細胞生長、增殖及存活至關重要之一系列細胞內信號傳導路徑，包括 Ras-MAPK、AKT-PI3K 及磷脂酶 C (綜述於 Eswarakumar 等人，Cytokine & Growth Factor Reviews, 2005, *16*, 139-149 中)。經由過表現 FGF 配位體或 FGFR 或活化 FGFR 突變之此路徑之異常活化可導致腫瘤發展、進展及對習用癌症療法之抗性。在人類癌症中，已闡述導致配位體非依賴性受體活化之遺傳變化，包括基因擴增、染色體易位及體細胞突變(綜述於 Knights 及 Cook, Pharmacology & Therapeutics, 2010, *125*, 105-117；Turner 及 Grose, Nature Reviews Cancer, 2010, *10*, 116-129 中)。數千個腫瘤樣品之大規模 DNA 測序已揭露，FGFR 基因在許多癌症中發生變化(Helsten 等人，Clin Cancer Res. 2016, *22*, 259-267)。該等活化突變中之一些與導致骨骼發育不良症候群之生殖系突變一致(Gallo 等人，Cytokine & Growth Factor Reviews 2015, *26*, 425-449)。導致人類疾病中之異常配位體依賴性信號傳導之機制包括 FGF 之過表現及 FGFR 剪接之變化，其導致受體具有更雜亂之配位體結合能力。

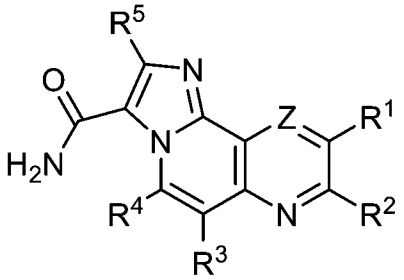
因此，開發靶向 FGFR 之抑制劑可用於具有升高的 FGF 或 FGFR 活性之疾病之臨床治療。

【0003】　FGF/FGFR 參與之癌症類型包括(但不限於)：癌瘤(例如膀胱癌、乳癌、結腸直腸癌、子宮內膜癌、胃癌、頭頸癌、腎癌、肺癌、卵巢癌、前列腺癌)；造血惡性病(例如多發性骨髓瘤、急性骨髓性白血病及骨髓增生性贅瘤)；及其他贅瘤(例如神經膠母細胞瘤及肉瘤)。除在致癌性贅瘤中之作用外，FGFR 活化亦已參與骨骼及軟骨細胞病症，包括(但不限於)軟骨發育不全及顱縫線封閉過早症候群。

【0004】　業內持續需要開發出用於治療癌症之新藥物，且本文所述之 FGFR 抑制劑有助於解決此需求。

【發明內容】

【0005】　本揭示案係關於具有式(I)之化合物：



I

或其醫藥學上可接受之鹽，其中構成變量定義於本文中。

【0006】　本揭示案進一步係關於醫藥組合物，其包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及至少一種醫藥學上可接受之載劑。

【0007】　本揭示案進一步係關於抑制 FGFR 酶(例如 FGFR3 酶)之方法，其包括使酶與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽接觸。

【0008】　本揭示案進一步係關於治療與 FGFR 酶(例如 FGFR3 酶)之異常活性或表現相關之疾病的方法，其包括向有需要之患者投與式(I)化合物或其醫藥學

上可接受之鹽。

【0009】　本揭示案進一步係關於式(I)化合物用於治療與FGFR酶(例如FGFR3酶)之異常活性或表現相關之疾病。本揭示案進一步係關於式(I)化合物之用途，其用於製備用於療法中之藥物。

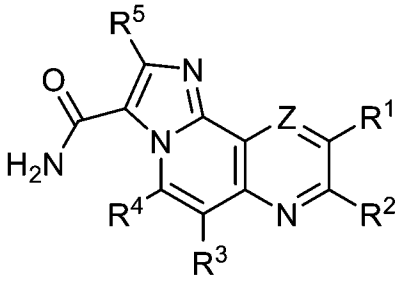
【0010】　本揭示案進一步係關於治療有需要之患者之由FGFR酶(例如FGFR3酶)或其突變體介導之病症的方法，其包括向該患者投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之組合物之步驟。

【0011】　本揭示案進一步係關於治療有需要之患者之由FGFR酶(例如FGFR3酶)或其突變體介導之病症的方法，其包括向患者投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之組合物與如本文所述之另一療法或治療劑的組合。

【實施方式】

化合物

【0012】　在一個態樣中，本揭示案提供式(I)化合物：



I

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^1選自 H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-10}環烷基、4-10 員雜環烷基、C_{6-10}芳基、5-10 員雜芳基、C_{3-10}環烷基-C_{1-3}伸烷基、4-10 員雜環烷基-C_{1-3}伸烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-3}伸烷基、5-10 員雜芳基-C_{1-3}伸烷基、鹵基、D、CN、NO_2、OR^{a1}、SR^{a1}、$C(O)R^{b1}$、$C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(O)OR^{a1}$、$OC(O)R^{b1}$、$OC(O)NR^{c1}$

R^{d1}、$NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(O)R^{b1}$、$NR^{c1}C(O)OR^{a1}$、$NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(=NR^{e1})R^{b1}$、$C(=NOR^{a1})R^{b1}$、$C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}S(O)R^{b1}$、$NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$、$NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$、$S(O)R^{b1}$、$S(O)NR^{c1}R^{d1}$、$S(O)_2R^{b1}$及$S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$；其中該$C_{1-6}$烷基、該$C_{2-6}$烯基、該$C_{2-6}$炔基、該$C_{3-10}$環烷基、該4-10員雜環烷基、該$C_{6-10}$芳基、該5-10員雜芳基、該$C_{3-10}$環烷基-$C_{1-3}$伸烷基、該4-10員雜環烷基-$C_{1-3}$伸烷基、該$C_{6-10}$芳基-$C_{1-3}$伸烷基及該5-10員雜芳基-$C_{1-3}$伸烷基各自視情況地經1個、2個、3個或4個獨立地選自R^{10}之取代基取代；

R^2選自H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-10}環烷基、4-10員雜環烷基、C_{6-10}芳基、5-10員雜芳基、C_{3-10}環烷基-C_{1-3}伸烷基、4-10員雜環烷基-C_{1-3}伸烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-3}伸烷基、5-10員雜芳基-C_{1-3}伸烷基、鹵基、D、CN、NO_2、OR^{a2}、SR^{a2}、$C(O)R^{b2}$、$C(O)NR^{c2}R^{d2}$、$C(O)OR^{a2}$、$OC(O)R^{b2}$、$OC(O)NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(O)R^{b2}$、$NR^{c2}C(O)OR^{a2}$、$NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$、$C(=NR^{e2})R^{b2}$、$C(=NOR^{a2})R^{b2}$、$C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}S(O)R^{b2}$、$NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$、$NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$、$S(O)R^{b2}$、$S(O)NR^{c2}R^{d2}$、$S(O)_2R^{b2}$及$S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$；其中該$C_{1-6}$烷基、該$C_{2-6}$烯基、該$C_{2-6}$炔基、該$C_{3-10}$環烷基、該4-10員雜環烷基、該$C_{6-10}$芳基、該5-10員雜芳基、該$C_{3-10}$環烷基-$C_{1-3}$伸烷基、該4-10員雜環烷基-$C_{1-3}$伸烷基、該$C_{6-10}$芳基-$C_{1-3}$伸烷基及該5-10員雜芳基-$C_{1-3}$伸烷基各自視情況地經1個、2個、3個或4個獨立地選自R^{20}之取代基取代；

R^3選自H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-10}環烷基、4-10員雜環烷基、C_{6-10}芳基、5-10員雜芳基、C_{3-10}環烷基-C_{1-3}伸烷基、4-10員雜環烷基-C_{1-3}伸烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-3}伸烷基、5-10員雜芳基-C_{1-3}伸烷基、鹵基、D、CN、NO_2、OR^{a3}、SR^{a3}、$C(O)R^{b3}$、$C(O)NR^{c3}R^{d3}$、$C(O)OR^{a3}$、$OC(O)R^{b3}$、$OC(O)NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}C(O)R^{b3}$、$NR^{c3}C(O)OR^{a3}$、$NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$、$C(=NR^{e3})R^{b3}$、$C(=NOR^{a3})R^{b3}$、$C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}S(O)R^{b3}$、$NR^{c3}S(O)$

$_2R^{b3}$、$NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$、$S(O)R^{b3}$、$S(O)NR^{c3}R^{d3}$、$S(O)_2R^{b3}$及 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$；其中該 C_{1-6}烷基、該 C_{2-6}烯基、該 C_{2-6}炔基、該 C_{3-10}環烷基、該 4-10 員雜環烷基、該 C_{6-10}芳基、該 5-10 員雜芳基、該 C_{3-10}環烷基-C_{1-3}伸烷基、該 4-10 員雜環烷基-C_{1-3}伸烷基、該 C_{6-10}芳基-C_{1-3}伸烷基及該 5-10 員雜芳基-C_{1-3}伸烷基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{30}之取代基取代；

R^4選自 H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-10}環烷基、4-10 員雜環烷基、C_{6-10}芳基、5-10 員雜芳基、C_{3-10}環烷基-C_{1-3}伸烷基、4-10 員雜環烷基-C_{1-3}伸烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-3}伸烷基、5-10 員雜芳基-C_{1-3}伸烷基、鹵基、D、CN、NO_2、OR^{a4}、SR^{a4}、$C(O)R^{b4}$、$C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$C(O)OR^{a4}$、$OC(O)R^{b4}$、$OC(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)R^{b4}$、$NR^{c4}C(O)OR^{a4}$、$NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$C(=NR^{e4})R^{b4}$、$C(=NOR^{a4})R^{b4}$、$C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}S(O)R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)R^{b4}$、$S(O)NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)_2R^{b4}$及 $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$；其中該 C_{1-6}烷基、該 C_{2-6}烯基、該 C_{2-6}炔基、該 C_{3-10}環烷基、該 4-10 員雜環烷基、該 C_{6-10}芳基、該 5-10 員雜芳基、該 C_{3-10}環烷基-C_{1-3}伸烷基、該 4-10 員雜環烷基-C_{1-3}伸烷基、該 C_{6-10}芳基-C_{1-3}伸烷基及該 5-10 員雜芳基-C_{1-3}伸烷基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{40}之取代基取代；

R^5選自 H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-10}環烷基、4-10 員雜環烷基、C_{6-10}芳基、5-10 員雜芳基、C_{3-10}環烷基-C_{1-3}伸烷基、4-10 員雜環烷基-C_{1-3}伸烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-3}伸烷基、5-10 員雜芳基-C_{1-3}伸烷基、鹵基、D、CN、NO_2、OR^{a5}、SR^{a5}、$C(O)R^{b5}$、$C(O)NR^{c5}R^{d5}$、$C(O)OR^{a5}$、$OC(O)R^{b5}$、$OC(O)NR^{c5}R^{d5}$、$NR^{c5}R^{d5}$、$NR^{c5}C(O)R^{b5}$、$NR^{c5}C(O)OR^{a5}$、$NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$、$C(=NR^{e5})R^{b5}$、$C(=NOR^{a5})R^{b5}$、$C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$、$NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$、$NR^{c5}S(O)R^{b5}$、$NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$、$NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$、$S(O)R^{b5}$、$S(O)NR^{c5}R^{d5}$、$S(O)_2R^{b5}$及 $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$；其中該 C_{1-6}烷基、該 C_{2-6}烯基、該 C_{2-6}炔基、該 C_{3-10}環烷基、該 4-10 員雜環烷基、

該 C_{6-10} 芳基、該 5-10 員雜芳基、該 C_{3-10} 環烷基-C_{1-3} 伸烷基、該 4-10 員雜環烷基-C_{1-3} 伸烷基、該 C_{6-10} 芳基-C_{1-3} 伸烷基及該 5-10 員雜芳基-C_{1-3} 伸烷基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{50} 之取代基取代；

Z 係 N 或 CR^6；

R^6 選自 H、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、C_{3-10} 環烷基-C_{1-3} 伸烷基、4-10 員雜環烷基-C_{1-3} 伸烷基、C_{6-10} 芳基-C_{1-3} 伸烷基、5-10 員雜芳基-C_{1-3} 伸烷基、鹵基、D、CN、NO_2、OR^{a6}、SR^{a6}、$C(O)R^{b6}$、$C(O)NR^{c6}R^{d6}$、$C(O)OR^{a6}$、$OC(O)R^{b6}$、$OC(O)NR^{c6}R^{d6}$、$NR^{c6}R^{d6}$、$NR^{c6}C(O)R^{b6}$、$NR^{c6}C(O)OR^{a6}$、$NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$、$C(=NR^{e6})R^{b6}$、$C(=NOR^{a6})R^{b6}$、$C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$、$NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$、$NR^{c6}S(O)R^{b6}$、$NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$、$NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$、$S(O)R^{b6}$、$S(O)NR^{c6}R^{d6}$、$S(O)_2R^{b6}$ 及 $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$；其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{3-10} 環烷基、該 4-10 員雜環烷基、該 C_{6-10} 芳基、該 5-10 員雜芳基、該 C_{3-10} 環烷基-C_{1-3} 伸烷基、該 4-10 員雜環烷基-C_{1-3} 伸烷基、該 C_{6-10} 芳基-C_{1-3} 伸烷基及該 5-10 員雜芳基-C_{1-3} 伸烷基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{60} 之取代基取代；

每一 R^{10} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、C_{3-10} 環烷基-C_{1-3} 伸烷基、4-10 員雜環烷基-C_{1-3} 伸烷基、C_{6-10} 芳基-C_{1-3} 伸烷基、5-10 員雜芳基-C_{1-3} 伸烷基、鹵基、D、CN、NO_2、OR^{a10}、SR^{a10}、$C(O)R^{b10}$、$C(O)NR^{c10}R^{d10}$、$C(O)OR^{a10}$、$OC(O)R^{b10}$、$OC(O)NR^{c10}R^{d10}$、$NR^{c10}R^{d10}$、$NR^{c10}C(O)R^{b10}$、$NR^{c10}C(O)OR^{a10}$、$NR^{c10}C(O)NR^{c10}R^{d10}$、$C(=NR^{e10})R^{b10}$、$C(=NOR^{a10})R^{b10}$、$C(=NR^{e10})NR^{c10}R^{d10}$、$NR^{c10}C(=NR^{e10})NR^{c10}R^{d10}$、$NR^{c10}S(O)R^{b10}$、$NR^{c10}S(O)_2R^{b10}$、$NR^{c10}S(O)_2NR^{c10}R^{d10}$、$S(O)R^{b10}$、$S(O)NR^{c10}R^{d10}$、$S(O)_2R^{b10}$ 及 $S(O)_2NR^{c10}R^{d10}$；其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{3-10} 環烷基、該 4-10 員雜環烷基、該 C_{6-10} 芳基、該 5-10

員雜芳基、該 C_{3-10} 環烷基-C_{1-3} 伸烷基、該 4-10 員雜環烷基-C_{1-3} 伸烷基、該 C_{6-10} 芳基-C_{1-3} 伸烷基及該 5-10 員雜芳基-C_{1-3} 伸烷基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{11} 之取代基取代；

每一 R^{11} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、C_{3-10} 環烷基-C_{1-3} 伸烷基、4-10 員雜環烷基-C_{1-3} 伸烷基、C_{6-10} 芳基-C_{1-3} 伸烷基、5-10 員雜芳基-C_{1-3} 伸烷基、鹵基、D、CN、OR^{a11}、SR^{a11}、$C(O)R^{b11}$、$C(O)NR^{c11}R^{d11}$、$C(O)OR^{a11}$、$NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(O)R^{b11}$、$NR^{c11}C(O)OR^{a11}$、$NR^{c11}C(O)NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}S(O)R^{b11}$、$NR^{c11}S(O)_2R^{b11}$、$NR^{c11}S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$、$S(O)R^{b11}$、$S(O)NR^{c11}R^{d11}$、$S(O)_2R^{b11}$ 及 $S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$；其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{3-10} 環烷基、該 4-10 員雜環烷基、該 C_{6-10} 芳基、該 5-10 員雜芳基、該 C_{3-10} 環烷基-C_{1-3} 伸烷基、該 4-10 員雜環烷基-C_{1-3} 伸烷基、該 C_{6-10} 芳基-C_{1-3} 伸烷基及該 5-10 員雜芳基-C_{1-3} 伸烷基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{12} 之取代基取代；

每一 R^{12} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{3-6} 環烷基、C_{6-10} 芳基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、鹵基、D、CN、OR^{a12}、SR^{a12}、$C(O)R^{b12}$、$C(O)NR^{c12}R^{d12}$、$C(O)OR^{a12}$、$NR^{c12}R^{d12}$、$NR^{c12}C(O)R^{b12}$、$NR^{c12}C(O)OR^{a12}$、$NR^{c12}C(O)NR^{c12}R^{d12}$、$NR^{c12}S(O)R^{b12}$、$NR^{c12}S(O)_2R^{b12}$、$NR^{c12}S(O)_2NR^{c12}R^{d12}$、$S(O)R^{b12}$、$S(O)NR^{c12}R^{d12}$、$S(O)_2R^{b12}$ 及 $S(O)_2NR^{c12}R^{d12}$；其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{3-6} 環烷基、該 C_{6-10} 芳基、該 5-6 員雜芳基及該 4-7 員雜環烷基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

每一 R^{20} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、C_{3-10} 環烷基-C_{1-3} 伸烷基、4-10 員雜環烷基-C_{1-3} 伸烷基、C_{6-10} 芳基-C_{1-3} 伸烷基、5-10 員雜芳基-C_{1-3} 伸烷基、鹵基、D、CN、NO_2、OR^{a20}、SR^{a20}、$C(O)R^{b20}$、$C(O)NR^{c20}R^{d20}$、$C(O)OR^{a20}$、$OC(O)R^{b20}$、

$OC(O)NR^{c20}R^{d20}$、$NR^{c20}R^{d20}$、$NR^{c20}C(O)R^{b20}$、$NR^{c20}C(O)OR^{a20}$、$NR^{c20}C(O)NR^{c20}R^{d20}$、$C(=NR^{e20})R^{b20}$、$C(=NOR^{a20})R^{b20}$、$C(=NR^{e20})NR^{c20}R^{d20}$、$NR^{c20}C(=NR^{e20})NR^{c20}R^{d20}$、$NR^{c20}S(O)R^{b20}$、$NR^{c20}S(O)_2R^{b20}$、$NR^{c20}S(O)_2NR^{c20}R^{d20}$、$S(O)R^{b20}$、$S(O)NR^{c20}R^{d20}$、$S(O)_2R^{b20}$及$S(O)_2NR^{c20}R^{d20}$；其中該$C_{1-6}$烷基、該$C_{2-6}$烯基、該$C_{2-6}$炔基、該$C_{3-10}$環烷基、該4-10員雜環烷基、該$C_{6-10}$芳基、該5-10員雜芳基、該$C_{3-10}$環烷基-$C_{1-3}$伸烷基、該4-10員雜環烷基-$C_{1-3}$伸烷基、該$C_{6-10}$芳基-$C_{1-3}$伸烷基及該5-10員雜芳基-$C_{1-3}$伸烷基各自視情況地經1個、2個、3個或4個獨立地選自R^{21}之取代基取代；

每一R^{21}獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-10}環烷基、4-10員雜環烷基、C_{6-10}芳基、5-10員雜芳基、C_{3-10}環烷基-C_{1-3}伸烷基、4-10員雜環烷基-C_{1-3}伸烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-3}伸烷基、5-10員雜芳基-C_{1-3}伸烷基、鹵基、D、CN、OR^{a21}、SR^{a21}、$C(O)R^{b21}$、$C(O)NR^{c21}R^{d21}$、$C(O)OR^{a21}$、$NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}C(O)R^{b21}$、$NR^{c21}C(O)OR^{a21}$、$NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}S(O)R^{b21}$、$NR^{c21}S(O)_2R^{b21}$、$NR^{c21}S(O)_2NR^{c21}R^{d21}$、$S(O)R^{b21}$、$S(O)NR^{c21}R^{d21}$、$S(O)_2R^{b21}$及$S(O)_2NR^{c21}R^{d21}$；其中該$C_{1-6}$烷基、該$C_{2-6}$烯基、該$C_{2-6}$炔基、該$C_{3-10}$環烷基、該4-10員雜環烷基、該$C_{6-10}$芳基、該5-10員雜芳基、該$C_{3-10}$環烷基-$C_{1-3}$伸烷基、該4-10員雜環烷基-$C_{1-3}$伸烷基、該$C_{6-10}$芳基-$C_{1-3}$伸烷基及該5-10員雜芳基-$C_{1-3}$伸烷基各自視情況地經1個、2個、3個或4個獨立地選自R^{22}之取代基取代；

每一R^{22}獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-6}環烷基、苯基、5-6員雜芳基、4-7員雜環烷基、鹵基、D、CN、OR^{a22}、SR^{a22}、$C(O)R^{b22}$、$C(O)NR^{c22}R^{d22}$、$C(O)OR^{a22}$、$NR^{c22}R^{d22}$、$NR^{c22}C(O)R^{b22}$、$NR^{c22}C(O)OR^{a22}$、$NR^{c22}C(O)NR^{c22}R^{d22}$、$NR^{c22}S(O)R^{b22}$、$NR^{c22}S(O)_2R^{b22}$、$NR^{c22}S(O)_2NR^{c22}R^{d22}$、$S(O)R^{b22}$、$S(O)NR^{c22}R^{d22}$、$S(O)_2R^{b22}$及$S(O)_2NR^{c22}R^{d22}$；其中該$C_{1-6}$烷基、該$C_{2-6}$烯基、該$C_{2-6}$炔基、該$C_{3-6}$環烷基、該苯基、該5-6員雜芳基及該4-7員雜環烷

基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

每一 R^{30} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、C_{3-10} 環烷基-C_{1-3} 伸烷基、4-10 員雜環烷基-C_{1-3} 伸烷基、C_{6-10} 芳基-C_{1-3} 伸烷基、5-10 員雜芳基-C_{1-3} 伸烷基、鹵基、D、CN、NO_2、OR^{a30}、SR^{a30}、$C(O)R^{b30}$、$C(O)NR^{c30}R^{d30}$、$C(O)OR^{a30}$、$OC(O)R^{b30}$、$OC(O)NR^{c30}R^{d30}$、$NR^{c30}R^{d30}$、$NR^{c30}C(O)R^{b30}$、$NR^{c30}C(O)OR^{a30}$、$NR^{c30}C(O)NR^{c30}R^{d30}$、$C(=NR^{e30})R^{b30}$、$C(=NOR^{a30})R^{b30}$、$C(=NR^{e30})NR^{c30}R^{d30}$、$NR^{c30}C(=NR^{e30})NR^{c30}R^{d30}$、$NR^{c30}S(O)R^{b30}$、$NR^{c30}S(O)_2R^{b30}$、$NR^{c30}S(O)_2NR^{c30}R^{d30}$、$S(O)R^{b30}$、$S(O)NR^{c30}R^{d30}$、$S(O)_2R^{b30}$ 及 $S(O)_2NR^{c30}R^{d30}$；其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{3-10} 環烷基、該 4-10 員雜環烷基、該 C_{6-10} 芳基、該 5-10 員雜芳基、該 C_{3-10} 環烷基-C_{1-3} 伸烷基、該 4-10 員雜環烷基-C_{1-3} 伸烷基、該 C_{6-10} 芳基-C_{1-3} 伸烷基及該 5-10 員雜芳基-C_{1-3} 伸烷基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{31} 之取代基取代；

每一 R^{31} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、C_{3-10} 環烷基-C_{1-3} 伸烷基、4-10 員雜環烷基-C_{1-3} 伸烷基、C_{6-10} 芳基-C_{1-3} 伸烷基、5-10 員雜芳基-C_{1-3} 伸烷基、鹵基、D、CN、OR^{a31}、SR^{a31}、$C(O)R^{b31}$、$C(O)NR^{c31}R^{d31}$、$C(O)OR^{a31}$、$NR^{c31}R^{d31}$、$NR^{c31}C(O)R^{b31}$、$NR^{c31}C(O)OR^{a31}$、$NR^{c31}C(O)NR^{c31}R^{d31}$、$NR^{c31}S(O)R^{b31}$、$NR^{c31}S(O)_2R^{b31}$、$NR^{c31}S(O)_2NR^{c31}R^{d31}$、$S(O)R^{b31}$、$S(O)NR^{c31}R^{d31}$、$S(O)_2R^{b31}$ 及 $S(O)_2NR^{c31}R^{d31}$；其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{3-10} 環烷基、該 4-10 員雜環烷基、該 C_{6-10} 芳基、該 5-10 員雜芳基、該 C_{3-10} 環烷基-C_{1-3} 伸烷基、該 4-10 員雜環烷基-C_{1-3} 伸烷基、該 C_{6-10} 芳基-C_{1-3} 伸烷基及該 5-10 員雜芳基-C_{1-3} 伸烷基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{32} 之取代基取代；

每一 R^{32} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{3-6} 環烷基、

C_{6-10}芳基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、鹵基、D、CN、OR^{a32}、SR^{a32}、$C(O)R^{b32}$、$C(O)NR^{c32}R^{d32}$、$C(O)OR^{a32}$、$NR^{c32}R^{d32}$、$NR^{c32}C(O)R^{b32}$、$NR^{c32}C(O)OR^{a32}$、$NR^{c32}C(O)NR^{c32}R^{d32}$、$NR^{c32}S(O)R^{b32}$、$NR^{c32}S(O)_2R^{b32}$、$NR^{c32}S(O)_2NR^{c32}R^{d32}$、$S(O)R^{b32}$、$S(O)NR^{c32}R^{d32}$、$S(O)_2R^{b32}$及$S(O)_2NR^{c32}R^{d32}$；其中該$C_{1-6}$烷基、該$C_{2-6}$烯基、該$C_{2-6}$炔基、該$C_{3-6}$環烷基、該$C_{6-10}$芳基、該 5-6 員雜芳基及該 4-7 員雜環烷基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自R^g之取代基取代；

每一R^{40}獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-10}環烷基、4-10 員雜環烷基、C_{6-10}芳基、5-10 員雜芳基、C_{3-10}環烷基-C_{1-3}伸烷基、4-10 員雜環烷基-C_{1-3}伸烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-3}伸烷基、5-10 員雜芳基-C_{1-3}伸烷基、鹵基、D、CN、NO_2、OR^{a40}、SR^{a40}、$C(O)R^{b40}$、$C(O)NR^{c40}R^{d40}$、$C(O)OR^{a40}$、$OC(O)R^{b40}$、$OC(O)NR^{c40}R^{d40}$、$NR^{c40}R^{d40}$、$NR^{c40}C(O)R^{b40}$、$NR^{c40}C(O)OR^{a40}$、$NR^{c40}C(O)NR^{c40}R^{d40}$、$C(=NR^{e40})R^{b40}$、$C(=NOR^{a40})R^{b40}$、$C(=NR^{e40})NR^{c40}R^{d40}$、$NR^{c40}C(=NR^{e40})NR^{c40}R^{d40}$、$NR^{c40}S(O)R^{b40}$、$NR^{c40}S(O)_2R^{b40}$、$NR^{c40}S(O)_2NR^{c40}R^{d40}$、$S(O)R^{b40}$、$S(O)NR^{c40}R^{d40}$、$S(O)_2R^{b40}$及$S(O)_2NR^{c40}R^{d40}$；其中該$C_{1-6}$烷基、該$C_{2-6}$烯基、該$C_{2-6}$炔基、該$C_{3-10}$環烷基、該 4-10 員雜環烷基、該$C_{6-10}$芳基、該 5-10 員雜芳基、該$C_{3-10}$環烷基-$C_{1-3}$伸烷基、該 4-10 員雜環烷基-$C_{1-3}$伸烷基、該$C_{6-10}$芳基-$C_{1-3}$伸烷基及該 5-10 員雜芳基-$C_{1-3}$伸烷基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自R^{41}之取代基取代；

每一R^{41}獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-10}環烷基、4-10 員雜環烷基、C_{6-10}芳基、5-10 員雜芳基、C_{3-10}環烷基-C_{1-3}伸烷基、4-10 員雜環烷基-C_{1-3}伸烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-3}伸烷基、5-10 員雜芳基-C_{1-3}伸烷基、鹵基、D、CN、OR^{a41}、SR^{a41}、$C(O)R^{b41}$、$C(O)NR^{c41}R^{d41}$、$C(O)OR^{a41}$、$NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}C(O)R^{b41}$、$NR^{c41}C(O)OR^{a41}$、$NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}S(O)R^{b41}$、$NR^{c41}S(O)_2R^{b41}$、$NR^{c41}S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$、$S(O)R^{b41}$、$S(O)NR^{c41}R^{d41}$、$S(O)_2R^{b41}$及$S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$；

其中該 C_{1-6}烷基、該 C_{2-6}烯基、該 C_{2-6}炔基、該 C_{3-10}環烷基、該 4-10 員雜環烷基、該 C_{6-10}芳基、該 5-10 員雜芳基、該 C_{3-10}環烷基-C_{1-3}伸烷基、該 4-10 員雜環烷基-C_{1-3}伸烷基、該 C_{6-10}芳基-C_{1-3}伸烷基及該 5-10 員雜芳基-C_{1-3}伸烷基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{42}之取代基取代；

每一 R^{42}獨立地選自 C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-6}環烷基、C_{6-10}芳基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、鹵基、D、CN、OR^{a42}、SR^{a42}、$C(O)R^{b42}$、$C(O)NR^{c42}R^{d42}$、$C(O)OR^{a42}$、$NR^{c42}R^{d42}$、$NR^{c42}C(O)R^{b42}$、$NR^{c42}C(O)OR^{a42}$、$NR^{c42}C(O)NR^{c42}R^{d42}$、$NR^{c42}S(O)R^{b42}$、$NR^{c42}S(O)_2R^{b42}$、$NR^{c42}S(O)_2NR^{c42}R^{d42}$、$S(O)R^{b42}$、$S(O)NR^{c42}R^{d42}$、$S(O)_2R^{b42}$及 $S(O)_2NR^{c42}R^{d42}$；其中該 C_{1-6}烷基、該 C_{2-6}烯基、該 C_{2-6}炔基、該 C_{3-6}環烷基、該 C_{6-10}芳基、該 5-6 員雜芳基及該 4-7 員雜環烷基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^g之取代基取代；

每一 R^{50}獨立地選自 C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-10}環烷基、4-10 員雜環烷基、C_{6-10}芳基、5-10 員雜芳基、C_{3-10}環烷基-C_{1-3}伸烷基、4-10 員雜環烷基-C_{1-3}伸烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-3}伸烷基、5-10 員雜芳基-C_{1-3}伸烷基、鹵基、D、CN、NO_2、OR^{a50}、SR^{a50}、$C(O)R^{b50}$、$C(O)NR^{c50}R^{d50}$、$C(O)OR^{a50}$、$OC(O)R^{b50}$、$OC(O)NR^{c50}R^{d50}$、$NR^{c50}R^{d50}$、$NR^{c50}C(O)R^{b50}$、$NR^{c50}C(O)OR^{a50}$、$NR^{c50}C(O)NR^{c50}R^{d50}$、$C(=NR^{e50})R^{b50}$、$C(=NOR^{a50})R^{b50}$、$C(=NR^{e50})NR^{c50}R^{d50}$、$NR^{c50}C(=NR^{e50})NR^{c50}R^{d50}$、$NR^{c50}S(O)R^{b50}$、$NR^{c50}S(O)_2R^{b50}$、$NR^{c50}S(O)_2NR^{c50}R^{d50}$、$S(O)R^{b50}$、$S(O)NR^{c50}R^{d50}$、$S(O)_2R^{b50}$及 $S(O)_2NR^{c50}R^{d50}$；其中該 C_{1-6}烷基、該 C_{2-6}烯基、該 C_{2-6}炔基、該 C_{3-10}環烷基、該 4-10 員雜環烷基、該 C_{6-10}芳基、該 5-10 員雜芳基、該 C_{3-10}環烷基-C_{1-3}伸烷基、該 4-10 員雜環烷基-C_{1-3}伸烷基、該 C_{6-10}芳基-C_{1-3}伸烷基及該 5-10 員雜芳基-C_{1-3}伸烷基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{51}之取代基取代；

每一 R^{51}獨立地選自 C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-10}環烷基、

4-10 員雜環烷基、C_{6-10}芳基、5-10 員雜芳基、C_{3-10}環烷基-C_{1-3}伸烷基、4-10 員雜環烷基-C_{1-3}伸烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-3}伸烷基、5-10 員雜芳基-C_{1-3}伸烷基、鹵基、D、CN、OR^{a51}、SR^{a51}、$C(O)R^{b51}$、$C(O)NR^{c51}R^{d51}$、$C(O)OR^{a51}$、$NR^{c51}R^{d51}$、$NR^{c51}C(O)R^{b51}$、$NR^{c51}C(O)OR^{a51}$、$NR^{c51}C(O)NR^{c51}R^{d51}$、$NR^{c51}S(O)R^{b51}$、$NR^{c51}S(O)_2R^{b51}$、$NR^{c51}S(O)_2NR^{c51}R^{d51}$、$S(O)R^{b51}$、$S(O)NR^{c51}R^{d51}$、$S(O)_2R^{b51}$ 及 $S(O)_2NR^{c51}R^{d51}$；其中該 C_{1-6}烷基、該 C_{2-6}烯基、該 C_{2-6}炔基、該 C_{3-10}環烷基、該 4-10 員雜環烷基、該 C_{6-10}芳基、該 5-10 員雜芳基、該 C_{3-10}環烷基-C_{1-3}伸烷基、該 4-10 員雜環烷基-C_{1-3}伸烷基、該 C_{6-10}芳基-C_{1-3}伸烷基及該 5-10 員雜芳基-C_{1-3}伸烷基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{52}之取代基取代；

每一 R^{52}獨立地選自 C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-6}環烷基、C_{6-10}芳基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、鹵基、D、CN、OR^{a52}、SR^{a52}、$C(O)R^{b52}$、$C(O)NR^{c52}R^{d52}$、$C(O)OR^{a52}$、$NR^{c52}R^{d52}$、$NR^{c52}C(O)R^{b52}$、$NR^{c52}C(O)OR^{a52}$、$NR^{c52}C(O)NR^{c52}R^{d52}$、$NR^{c52}S(O)R^{b52}$、$NR^{c52}S(O)_2R^{b52}$、$NR^{c52}S(O)_2NR^{c52}R^{d52}$、$S(O)R^{b52}$、$S(O)NR^{c52}R^{d52}$、$S(O)_2R^{b52}$ 及 $S(O)_2NR^{c52}R^{d52}$；其中該 C_{1-6}烷基、該 C_{2-6}烯基、該 C_{2-6}炔基、該 C_{3-6}環烷基、該 C_{6-10}芳基、該 5-6 員雜芳基及該 4-7 員雜環烷基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{g}之取代基取代；

每一 R^{60}獨立地選自 C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-10}環烷基、4-10 員雜環烷基、C_{6-10}芳基、5-10 員雜芳基、C_{3-10}環烷基-C_{1-3}伸烷基、4-10 員雜環烷基-C_{1-3}伸烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-3}伸烷基、5-10 員雜芳基-C_{1-3}伸烷基、鹵基、D、CN、NO_2、OR^{a60}、SR^{a60}、$C(O)R^{b60}$、$C(O)NR^{c60}R^{d60}$、$C(O)OR^{a60}$、$OC(O)R^{b60}$、$OC(O)NR^{c60}R^{d60}$、$NR^{c60}R^{d60}$、$NR^{c60}C(O)R^{b60}$、$NR^{c60}C(O)OR^{a60}$、$NR^{c60}C(O)NR^{c60}R^{d60}$、$C(=NR^{e60})R^{b60}$、$C(=NOR^{a60})R^{b60}$、$C(=NR^{e60})NR^{c60}R^{d60}$、$NR^{c60}C(=NR^{e60})NR^{c60}R^{d60}$、$NR^{c60}S(O)R^{b60}$、$NR^{c60}S(O)_2R^{b60}$、$NR^{c60}S(O)_2NR^{c60}R^{d60}$、

$S(O)R^{b60}$、$S(O)NR^{c60}R^{d60}$、$S(O)_2R^{b60}$及$S(O)_2NR^{c60}R^{d60}$；其中該C_{1-6}烷基、該C_{2-6}烯基、該C_{2-6}炔基、該C_{3-10}環烷基、該4-10員雜環烷基、該C_{6-10}芳基、該5-10員雜芳基、該C_{3-10}環烷基-C_{1-3}伸烷基、該4-10員雜環烷基-C_{1-3}伸烷基、該C_{6-10}芳基-C_{1-3}伸烷基及該5-10員雜芳基-C_{1-3}伸烷基各自視情況地經1個、2個、3個或4個獨立地選自R^{61}之取代基取代；

每一R^{61}獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-10}環烷基、4-10員雜環烷基、C_{6-10}芳基、5-10員雜芳基、C_{3-10}環烷基-C_{1-3}伸烷基、4-10員雜環烷基-C_{1-3}伸烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-3}伸烷基、5-10員雜芳基-C_{1-3}伸烷基、鹵基、D、CN、OR^{a61}、SR^{a61}、$C(O)R^{b61}$、$C(O)NR^{c61}R^{d61}$、$C(O)OR^{a61}$、$NR^{c61}R^{d61}$、$NR^{c61}C(O)R^{b61}$、$NR^{c61}C(O)OR^{a61}$、$NR^{c61}C(O)NR^{c61}R^{d61}$、$NR^{c61}S(O)R^{b61}$、$NR^{c61}S(O)_2R^{b61}$、$NR^{c61}S(O)_2NR^{c61}R^{d61}$、$S(O)R^{b61}$、$S(O)NR^{c61}R^{d61}$、$S(O)_2R^{b61}$及$S(O)_2NR^{c61}R^{d61}$；其中該$C_{1-6}$烷基、該$C_{2-6}$烯基、該$C_{2-6}$炔基、該$C_{3-10}$環烷基、該4-10員雜環烷基、該$C_{6-10}$芳基、該5-10員雜芳基、該$C_{3-10}$環烷基-$C_{1-3}$伸烷基、該4-10員雜環烷基-$C_{1-3}$伸烷基、該$C_{6-10}$芳基-$C_{1-3}$伸烷基及該5-10員雜芳基-$C_{1-3}$伸烷基各自視情況地經1個、2個、3個或4個獨立地選自R^{62}之取代基取代；

每一R^{62}獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-6}環烷基、C_{6-10}芳基、5-6員雜芳基、4-7員雜環烷基、鹵基、D、CN、OR^{a62}、SR^{a62}、$C(O)R^{b62}$、$C(O)NR^{c62}R^{d62}$、$C(O)OR^{a62}$、$NR^{c62}R^{d62}$、$NR^{c62}C(O)R^{b62}$、$NR^{c62}C(O)OR^{a62}$、$NR^{c62}C(O)NR^{c62}R^{d62}$、$NR^{c62}S(O)R^{b62}$、$NR^{c62}S(O)_2R^{b62}$、$NR^{c62}S(O)_2NR^{c62}R^{d62}$、$S(O)R^{b62}$、$S(O)NR^{c62}R^{d62}$、$S(O)_2R^{b62}$及$S(O)_2NR^{c62}R^{d62}$；其中該$C_{1-6}$烷基、該$C_{2-6}$烯基、該$C_{2-6}$炔基、該$C_{3-6}$環烷基、該$C_{6-10}$芳基、該5-6員雜芳基及該4-7員雜環烷基各自視情況地經1個、2個、3個或4個獨立地選自R^{g}之取代基取代；

每一R^{a1}、R^{b1}、R^{c1}及R^{d1}獨立地選自H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}鹵

烷基、C_{3-10}環烷基、4-10 員雜環烷基、C_{6-10}芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6}烷基、該 C_{2-6}烯基、該 C_{2-6}炔基、該 C_{3-10}環烷基、該 4-10 員雜環烷基、該 C_{6-10}芳基及該 5-10 員雜芳基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{10}之取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任何 R^{c1}及 R^{d1}與其所連接之 N 原子一起形成視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{10}之取代基取代之 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；

每一 R^{e1}獨立地選自 H、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷基硫基、C_{1-6}烷基磺醯基、C_{1-6}烷基羰基、C_{1-6}烷基胺基磺醯基、胺甲醯基、C_{1-6}烷基胺甲醯基、二(C_{1-6}烷基)胺甲醯基、胺基磺醯基、C_{1-6}烷基胺基磺醯基及二(C_{1-6}烷基)胺基磺醯基；

每一 R^{a2}、R^{b2}、R^{c2}及 R^{d2}獨立地選自 H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-10}環烷基、4-10 員雜環烷基、C_{6-10}芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6}烷基、該 C_{2-6}烯基、該 C_{2-6}炔基、該 C_{3-10}環烷基、該 4-10 員雜環烷基、該 C_{6-10}芳基及該 5-10 員雜芳基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{20}之取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任何 R^{c2}及 R^{d2}與其所連接之 N 原子一起形成視情況地經 1 個、2 個或 3 個獨立地選自 R^{20}之取代基取代之 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；

每一 R^{e2}獨立地選自 H、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷基硫基、C_{1-6}烷基磺醯基、C_{1-6}烷基羰基、C_{1-6}烷基胺基磺醯基、胺甲醯基、C_{1-6}烷基胺甲醯基、二(C_{1-6}烷基)胺甲醯基、胺基磺醯基、C_{1-6}烷基胺基磺醯基及二(C_{1-6}烷基)胺基磺醯基；

每一 R^{a3}、R^{b3}、R^{c}及 R^{d3}獨立地選自 H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-10}環烷基、4-10 員雜環烷基、C_{6-10}芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6}烷基、該 C_{2-6}烯基、該 C_{2-6}炔基、該 C_{3-10}環烷基、該 4-10 員雜環烷基、該 C_{6-10}

芳基及該 5-10 員雜芳基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{30} 之取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任何 R^{c3} 及 R^{d3} 與其所連接之 N 原子一起形成視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{30} 之取代基取代之 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；

每一 R^{e3} 獨立地選自 H、CN、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{1-6} 烷基硫基、C_{1-6} 烷基磺醯基、C_{1-6} 烷基羰基、C_{1-6} 烷基胺基磺醯基、胺甲醯基、C_{1-6} 烷基胺甲醯基、二(C_{1-6} 烷基)胺甲醯基、胺基磺醯基、C_{1-6} 烷基胺基磺醯基及二(C_{1-6} 烷基)胺基磺醯基；

每一 R^{a4}、R^{b4}、R^{c4} 及 R^{d4} 獨立地選自 H、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{3-10} 環烷基、該 4-10 員雜環烷基、該 C_{6-10} 芳基及該 5-10 員雜芳基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{40} 之取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任何 R^{c4} 及 R^{d4} 與其所連接之 N 原子一起形成視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{40} 之取代基取代之 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；

每一 R^{e4} 獨立地選自 H、CN、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{1-6} 烷基硫基、C_{1-6} 烷基磺醯基、C_{1-6} 烷基羰基、C_{1-6} 烷基胺基磺醯基、胺甲醯基、C_{1-6} 烷基胺甲醯基、二(C_{1-6} 烷基)胺甲醯基、胺基磺醯基、C_{1-6} 烷基胺基磺醯基及二(C_{1-6} 烷基)胺基磺醯基；

每一 R^{a5}、R^{b5}、R^{c5} 及 R^{d5} 獨立地選自 H、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{3-10} 環烷基、該 4-10 員雜環烷基、該 C_{6-10} 芳基及該 5-10 員雜芳基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{50} 之取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任何 R^{c5} 及 R^{d5} 與其所連接之 N 原子一起形成視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{50} 之取代基取代之 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；

每一 R^{e5} 獨立地選自 H、CN、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{1-6} 烷基硫基、C_{1-6} 烷基磺醯基、C_{1-6} 烷基羰基、C_{1-6} 烷基胺基磺醯基、胺甲醯基、C_{1-6} 烷基胺甲醯基、二(C_{1-6} 烷基)胺甲醯基、胺基磺醯基、C_{1-6} 烷基胺基磺醯基及二(C_{1-6} 烷基)胺基磺醯基；

每一 R^{a6}、R^{b6}、R^{c6} 及 R^{d6} 獨立地選自 H、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{3-10} 環烷基、該 4-10 員雜環烷基、該 C_{6-10} 芳基及該 5-10 員雜芳基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{60} 之取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任何 R^{c6} R^{d6} 與其所連接之 N 原子一起形成視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{60} 之取代基取代之 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；

每一 R^{e6} 獨立地選自 H、CN、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{1-6} 烷基硫基、C_{1-6} 烷基磺醯基、C_{1-6} 烷基羰基、C_{1-6} 烷基胺基磺醯基、胺甲醯基、C_{1-6} 烷基胺甲醯基、二(C_{1-6} 烷基)胺甲醯基、胺基磺醯基、C_{1-6} 烷基胺基磺醯基及二(C_{1-6} 烷基)胺基磺醯基；

每一 R^{a10}、R^{b10}、R^{c10} 及 R^{d10} 獨立地選自 H、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{3-10} 環烷基、該 4-10 員雜環烷基、該 C_{6-10} 芳基及該 5-10 員雜芳基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{11} 之取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任何 R^{c10} 及 R^{d10} 與其所連接之 N 原子一起形成視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{11} 之取代基取代之 4 員、5 員、6 員或 7

員雜環烷基；

每一 R^{e10} 獨立地選自 H、CN、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{1-6} 烷基硫基、C_{1-6} 烷基磺醯基、C_{1-6} 烷基羰基、C_{1-6} 烷基胺基磺醯基、胺甲醯基、C_{1-6} 烷基胺甲醯基、二(C_{1-6} 烷基)胺甲醯基、胺基磺醯基、C_{1-6} 烷基胺基磺醯基及二(C_{1-6} 烷基)胺基磺醯基；

每一 R^{a11}、R^{b11}、R^{c11} 及 R^{d11} 獨立地選自 H、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{3-6} 環烷基、苯基、5-6 員雜芳基及 4-7 員雜環烷基；其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{3-6} 環烷基、該苯基、該 5-6 員雜芳基及該 4-7 員雜環烷基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{12} 之取代基取代；或連接至同一 N 原子之任何 R^{c11} 及 R^{d11} 與其所連接之 N 原子一起形成視情況地經 1 個、2 個或 3 個獨立地選自 R^{12} 之取代基取代之 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；

每一 R^{a12}、R^{b12}、R^{c12} 及 R^{d12} 獨立地選自 H、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基；其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基及該 C_{2-6} 炔基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{g} 之取代基取代；

每一 R^{a20}、R^{b20}、R^{c20} 及 R^{d20} 獨立地選自 H、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{3-10} 環烷基、該 4-10 員雜環烷基、該 C_{6-10} 芳基及該 5-10 員雜芳基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{21} 之取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任何 R^{c20} 及 R^{d20} 與其所連接之 N 原子一起形成視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{21} 之取代基取代之 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；

每一 R^{e20} 獨立地選自 H、CN、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{1-6} 烷基硫基、C_{1-6} 烷基

磺醯基、C_{1-6}烷基羰基、C_{1-6}烷基胺基磺醯基、胺甲醯基、C_{1-6}烷基胺甲醯基、二(C_{1-6}烷基)胺甲醯基、胺基磺醯基、C_{1-6}烷基胺基磺醯基及二(C_{1-6}烷基)胺基磺醯基；

每一 R^{a21}、R^{b21}、R^{c21}及 R^{d21}獨立地選自 H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-6}環烷基、苯基、5-6 員雜芳基及 4-7 員雜環烷基；其中該 C_{1-6}烷基、該 C_{2-6}烯基、該 C_{2-6}炔基、該 C_{3-6}環烷基、該苯基、該 5-6 員雜芳基及該 4-7 員雜環烷基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{22}之取代基取代；或連接至同一 N 原子之任何 R^{c21}及 R^{d21}與其所連接之 N 原子一起形成視情況地經 1 個、2 個或 3 個獨立地選自 R^{22}之取代基取代之 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；

每一 R^{a22}、R^{b22}、R^{c22}及 R^{d22}獨立地選自 H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基及 C_{1-6}鹵烷基；其中該 C_{1-6}烷基、該 C_{2-6}烯基及該 C_{2-6}炔基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{g}之取代基取代；

每一 R^{a30}、R^{b30}、R^{c30}及 R^{d30}獨立地選自 H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-10}環烷基、4-10 員雜環烷基、C_{6-10}芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6}烷基、該 C_{2-6}烯基、該 C_{2-6}炔基、該 C_{3-10}環烷基、該 4-10 員雜環烷基、該 C_{6-10}芳基及該 5-10 員雜芳基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{31}之取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任何 R^{c30}及 R^{d30}與其所連接之 N 原子一起形成視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{31}之取代基取代之 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；

每一 R^{e30}獨立地選自 H、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷基硫基、C_{1-6}烷基磺醯基、C_{1-6}烷基羰基、C_{1-6}烷基胺基磺醯基、胺甲醯基、C_{1-6}烷基胺甲醯基、二(C_{1-6}烷基)胺甲醯基、胺基磺醯基、C_{1-6}烷基胺基磺醯基及二(C_{1-6}烷基)胺基磺

醯基；

每一 R^{a31}、R^{b31}、R^{c31}及 R^{d31}獨立地選自 H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-6}環烷基、苯基、5-6 員雜芳基及 4-7 員雜環烷基；其中該 C_{1-6}烷基、該 C_{2-6}烯基、該 C_{2-6}炔基、該 C_{3-6}環烷基、該苯基、該 5-6 員雜芳基及該 4-7 員雜環烷基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{32}之取代基取代；或連接至同一 N 原子之任何 R^{c31}及 R^{d31}與其所連接之 N 原子一起形成視情況地經 1 個、2 個或 3 個獨立地選自 R^{32}之取代基取代之 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；

每一 R^{a32}、R^{b32}、R^{c32}及 R^{d32}獨立地選自 H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基及 C_{1-6}鹵烷基；其中該 C_{1-6}烷基、該 C_{2-6}烯基及該 C_{2-6}炔基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{g}之取代基取代；

每一 R^{a40}、R^{b40}、R^{c40}及 R^{d40}獨立地選自 H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-10}環烷基、4-10 員雜環烷基、C_{6-10}芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6}烷基、該 C_{2-6}烯基、該 C_{2-6}炔基、該 C_{3-10}環烷基、該 4-10 員雜環烷基、該 C_{6-10}芳基及該 5-10 員雜芳基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{41}之取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任何 R^{c40}及 R^{d40}與其所連接之 N 原子一起形成視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{41}之取代基取代之 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；

每一 R^{e40}獨立地選自 H、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷基硫基、C_{1-6}烷基磺醯基、C_{1-6}烷基羰基、C_{1-6}烷基胺基磺醯基、胺甲醯基、C_{1-6}烷基胺甲醯基、二(C_{1-6}烷基)胺甲醯基、胺基磺醯基、C_{1-6}烷基胺基磺醯基及二(C_{1-6}烷基)胺基磺醯基；

每一 R^{a41}、R^{b41}、R^{c41}及 R^{d41}獨立地選自 H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}

鹵烷基、C_{3-6}環烷基、苯基、5-6 員雜芳基及 4-7 員雜環烷基；其中該 C_{1-6}烷基、該 C_{2-6}烯基、該 C_{2-6}炔基、該 C_{3-6}環烷基、該苯基、該 5-6 員雜芳基及該 4-7 員雜環烷基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{42}之取代基取代；或連接至同一 N 原子之任何 R^{c41}及 R^{d41}與其所連接之 N 原子一起形成視情況地經 1 個、2 個或 3 個獨立地選自 R^{42}之取代基取代之 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；

每一 R^{a42}、R^{b42}、R^{c42}及 R^{d42}獨立地選自 H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基及 C_{1-6}鹵烷基；其中該 C_{1-6}烷基、該 C_{2-6}烯基及該 C_{2-6}炔基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{g}之取代基取代；

每一 R^{a50}、R^{b50}、R^{c50}及 R^{d50}獨立地選自 H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-10}環烷基、4-10 員雜環烷基、C_{6-10}芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6}烷基、該 C_{2-6}烯基、該 C_{2-6}炔基、該 C_{3-10}環烷基、該 4-10 員雜環烷基、該 C_{6-10}芳基及該 5-10 員雜芳基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{51}之取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任何 R^{c50}及 R^{d50}與其所連接之 N 原子一起形成視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{51}之取代基取代之 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；

每一 R^{e50}獨立地選自 H、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷基硫基、C_{1-6}烷基磺醯基、C_{1-6}烷基羰基、C_{1-6}烷基胺基磺醯基、胺甲醯基、C_{1-6}烷基胺甲醯基、二(C_{1-6}烷基)胺甲醯基、胺基磺醯基、C_{1-6}烷基胺基磺醯基及二(C_{1-6}烷基)胺基磺醯基；

每一 R^{a51}、R^{b51}、R^{c51}及 R^{d51}獨立地選自 H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-6}環烷基、苯基、5-6 員雜芳基及 4-7 員雜環烷基；其中該 C_{1-6}烷基、該 C_{2-6}烯基、該 C_{2-6}炔基、該 C_{3-6}環烷基、該苯基、該 5-6 員雜芳基及該 4-7 員

雜環烷基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{52} 之取代基取代；或連接至同一 N 原子之任何 R^{c51} 及 R^{d51} 與其所連接之 N 原子一起形成視情況地經 1 個、2 個或 3 個獨立地選自 R^{52} 之取代基取代之 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；

每一 R^{a52}、R^{b52}、R^{c52} 及 R^{d52} 獨立地選自 H、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基；其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基及該 C_{2-6} 炔基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{g} 之取代基取代；

每一 R^{a60}、R^{b60}、R^{c60} 及 R^{d60} 獨立地選自 H、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{3-10} 環烷基、該 4-10 員雜環烷基、該 C_{6-10} 芳基及該 5-10 員雜芳基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{61} 之取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任何 R^{c60} 及 R^{d60} 與其所連接之 N 原子一起形成視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{61} 之取代基取代之 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；

每一 R^{e60} 獨立地選自 H、CN、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{1-6} 烷基硫基、C_{1-6} 烷基磺醯基、C_{1-6} 烷基羰基、C_{1-6} 烷基胺基磺醯基、胺甲醯基、C_{1-6} 烷基胺甲醯基、二(C_{1-6} 烷基)胺甲醯基、胺基磺醯基、C_{1-6} 烷基胺基磺醯基及二(C_{1-6} 烷基)胺基磺醯基；

每一 R^{a61}、R^{b61}、R^{c61} 及 R^{d61} 獨立地選自 H、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{3-6} 環烷基、苯基、5-6 員雜芳基及 4-7 員雜環烷基；其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{3-6} 環烷基、該苯基、該 5-6 員雜芳基及該 4-7 員雜環烷基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{62} 之取代基取代；或連接至同一 N 原子之任何 R^{c61} 及 R^{d61} 與其所連接之 N 原子一起形成視情況地

經 1 個、2 個或 3 個獨立地選自 R^{62} 之取代基取代之 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；

每一 R^{a62}、R^{b62}、R^{c62} 及 R^{d62} 獨立地選自 H、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基；其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基及該 C_{2-6} 炔基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{g} 之取代基取代；且

每一 R^{g} 獨立地選自 D、OH、NO_2、CN、鹵基、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{3-6} 環烷基、C_{3-6} 環烷基-C_{1-2} 伸烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 鹵烷氧基、C_{1-3} 烷氧基-C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 烷氧基-C_{1-3} 烷氧基、HO-C_{1-3} 烷氧基、HO-C_{1-3} 烷基、氰基-C_{1-3} 烷基、H_2N-C_{1-3} 烷基、胺基、C_{1-6} 烷基胺基、二(C_{1-6} 烷基)胺基、硫基、C_{1-6} 烷基硫基、C_{1-6} 烷基亞磺醯基、C_{1-6} 烷基磺醯基、胺甲醯基、C_{1-6} 烷基胺甲醯基、二(C_{1-6} 烷基)胺甲醯基、羧基、C_{1-6} 烷基羰基、C_{1-6} 烷氧基羰基、C_{1-6} 烷基羰基胺基、C_{1-6} 烷氧基羰基胺基、C_{1-6} 烷基羰基氧基、胺基羰基氧基、C_{1-6} 烷基胺基羰基氧基、二(C_{1-6} 烷基)胺基羰基氧基、C_{1-6} 烷基磺醯基胺基、胺基磺醯基、C_{1-6} 烷基胺基磺醯基、二(C_{1-6} 烷基)胺基磺醯基、胺基磺醯基胺基、C_{1-6} 烷基胺基磺醯基胺基、二(C_{1-6} 烷基)胺基磺醯基胺基、胺基羰基胺基、C_{1-6} 烷基胺基羰基胺基及二(C_{1-6} 烷基)胺基羰基胺基。

【0013】　在一些實施例中，Z 係 CR^6。在一些實施例中，Z 係 CH。在一些實施例中，Z 係 N。

【0014】　在一些實施例中，R^1 選自 H、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、鹵基、D、CN、NO_2、OR^{a1}、$C(O)R^{b1}$、$C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(O)OR^{a1}$、$OC(O)R^{b1}$、$NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(O)R^{b1}$、$S(O)_2R^{b1}$ 及 $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$；其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{3-10} 環烷基、該 4-10 員雜環烷基、該 C_{6-10} 芳基及該 5-10 員雜芳基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代。

【0015】　在一些實施例中，R^1 選自 C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、鹵基、D、CN、NO_2、OR^{a1}、$C(O)R^{b1}$、$C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(O)OR^{a1}$、$OC(O)R^{b1}$、$NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(O)R^{b1}$、$S(O)_2R^{b1}$ 及 $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$；其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{3-10} 環烷基、該 4-10 員雜環烷基、該 C_{6-10} 芳基及該 5-10 員雜芳基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代。

【0016】　在一些實施例中，R^1 選自 H、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、鹵基、D、CN、NO_2、OR^{a1}、$C(O)R^{b1}$、$C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(O)OR^{a1}$、$OC(O)R^{b1}$、$NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(O)R^{b1}$、$S(O)_2R^{b1}$ 及 $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$；其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{3-10} 環烷基、該 4-10 員雜環烷基、該 C_{6-10} 芳基及該 5-10 員雜芳基各自視情況地經 1 或 2 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代。

【0017】　在一些實施例中，R^1 選自 H、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{3-6} 環烷基、4-7 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基、5-6 員雜芳基、鹵基、D、CN、NO_2、OR^{a1}、$C(O)R^{b1}$、$C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(O)OR^{a1}$、$OC(O)R^{b1}$、$NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(O)R^{b1}$、$S(O)_2R^{b1}$ 及 $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$；其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{3-6} 環烷基、該 4-7 員雜環烷基、該 C_{6-10} 芳基及該 5-6 員雜芳基各自視情況地經 1 或 2 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代。

【0018】　在一些實施例中，R^1 選自 H、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 炔基、C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{3-10} 環烷基、該 4-10 員雜環烷基、該 C_{6-10} 芳基及該 5-10 員雜芳基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代。

【0019】　在一些實施例中，R^1 選自 H、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 炔基、C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{3-10}

環烷基、該 4-10 員雜環烷基、該 C_{6-10} 芳基及該 5-10 員雜芳基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代。

【0020】　在一些實施例中，R^1 選自 H、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 炔基、C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{3-10} 環烷基、該 4-10 員雜環烷基、該 C_{6-10} 芳基及該 5-10 員雜芳基各自視情況地經 1 或 2 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代。

【0021】　在一些實施例中，R^1 選自 H、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 炔基、C_{3-6} 環烷基、4-6 員雜環烷基、苯基及 5-6 員雜芳基；其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{3-6} 環烷基、該 4-6 員雜環烷基、該苯基及該 5-6 員雜芳基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代。

【0022】　在一些實施例中，R^1 選自 H、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 炔基、C_{3-6} 環烷基、4-6 員雜環烷基、苯基及 5-6 員雜芳基；其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{3-6} 環烷基、該 4-6 員雜環烷基、該苯基及該 5-6 員雜芳基各自視情況地經 1 或 2 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代。

【0023】　在一些實施例中，R^1 選自 C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 炔基、C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{3-10} 環烷基、該 4-10 員雜環烷基、該 C_{6-10} 芳基及該 5-10 員雜芳基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代。

【0024】　在一些實施例中，R^1 選自 C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 炔基、C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{3-10} 環烷基、該 4-10 員雜環烷基、該 C_{6-10} 芳基及該 5-10 員雜芳基各自視情況地經 1 或 2 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代。

【0025】　在一些實施例中，R^1 選自 C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 炔基、C_{3-6} 環烷基、4-6 員雜環烷基、苯基及 5-6 員雜芳基；其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{3-6} 環烷基、

該 4-6 員雜環烷基、該苯基及該 5-6 員雜芳基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代。

【0026】 在一些實施例中，R^1 選自 C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 炔基、C_{3-6} 環烷基、4-6 員雜環烷基、苯基及 5-6 員雜芳基；其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{3-6} 環烷基、該 4-6 員雜環烷基、該苯基及該 5-6 員雜芳基各自視情況地經 1 或 2 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代。

【0027】 在一些實施例中，R^1 選自 C_{3-6} 環烷基、4-6 員雜環烷基、苯基及 5-6 員雜芳基；其中該 C_{3-6} 環烷基、該 4-6 員雜環烷基、該苯基及該 5-6 員雜芳基各自視情況地經 1 或 2 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代。

【0028】 在一些實施例中，R^1 選自苯基及 5-6 員雜芳基；其中該苯基及該 5-6 員雜芳基各自視情況地經 1 或 2 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代。

【0029】 在一些實施例中，R^1 係 5-6 員雜芳基，其中該 5-6 員雜芳基視情況地經 1 或 2 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代。

【0030】 在一些實施例中，R^1 選自 C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 炔基、苯基、環己烯基、吡唑-4-基、咪唑-4-基、6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基、5,6-二氫-4*H*-吡咯并[1,2-*b*]吡唑-3-基、吡啶-3-基及嘧啶-5-基，其中之每一者視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代。

【0031】 在一些實施例中，R^1 選自 C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 炔基、苯基、環己烯基、吡唑-4-基、咪唑-4-基、6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基、5,6-二氫-4*H*-吡咯并[1,2-*b*]吡唑-3-基、吡啶-3-基及嘧啶-5-基，其中之每一者視情況地經 1 或 2 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代。

【0032】 在一些實施例中，R^1 選自吡唑-4-基、咪唑-4-基、6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基、5,6-二氫-4*H*-吡咯并[1,2-*b*]吡唑-3-基、吡啶-3-基及嘧啶-5-基，其中之每一者視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代。

【0033】　在一些實施例中，R^1 選自吡唑-4-基、咪唑-4-基、6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基、5,6-二氫-4*H*-吡咯并[1,2-*b*]吡唑-3-基、吡啶-3-基及嘧啶-5-基，其中之每一者視情況地經 1 或 2 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代。

【0034】　在一些實施例中，R^1 係視情況地經 1 或 2 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代之吡唑基。在一些實施例中，R^1 係經 1 或 2 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代之吡唑基。

【0035】　在一些實施例中，R^1 係視情況地經 1 或 2 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代之苯基。在一些實施例中，R^1 係經 1 或 2 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代之苯基。

【0036】　在一些實施例中，R^1 選自 H、1-(2-羥乙基)-1*H*-吡唑-4-基、1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1*H*-吡唑-4-基、1-(1-胺基-2-甲基-1-側氧基丙-2-基)-1*H*-吡唑-4-基、4-(嗎啉-4-羰基)苯基、1*H*-吡唑-4-基、1-(1-氰基丙-2-基)-1*H*-吡唑-4-基、1-(2-羥丁基)-1*H*-吡唑-4-基、1-((4-氟四氫-2*H*-吡喃-4-基)甲基)-1*H*-吡唑-4-基、1-((5-氰基吡啶-3-基)甲基)-1*H*-吡唑-4-基、1-((2-氰基吡啶-4-基)甲基)-1*H*-吡唑-4-基、1-(嘧啶-4-基甲基)-1*H*-吡唑-4-基、1-(1-(2-氰基吡啶-4-基)乙基)-1*H*-吡唑-4-基、4-(1,1-二氧橋四氫-2*H*-硫吡喃-4-基)苯基、4-(1,1-二氧橋硫嗎啉基)苯基、1-(嘧啶-2-基甲基)-1*H*-吡唑-4-基、1-((6-氰基吡啶-2-基)甲基)-1*H*-吡唑-4-基、4-(4-乙醯基六氫吡嗪-1-基)苯基、4-(4-(2-羥乙醯基)六氫吡嗪-1-基)苯基、4-((4-乙醯基六氫吡嗪-1-基)甲基)苯基、4-((4-(2-羥乙醯基)六氫吡嗪-1-基)甲基)苯基、4-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)苯基、4-((1*S*,4*S*)-2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚烷-5-羰基)苯基、1-(氰基甲基)-1*H*-吡唑-4-基、1-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-吡唑-4-基、1-苄基-1*H*-吡唑-4-基、1-(2-(甲基磺醯基)乙基)-1*H*-吡唑-4-基、1-(1-氰基乙基)-1*H*-吡唑-4-基、1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基、1-(1-甲基六氫吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基、1-(1-羥基-2-甲基丙-2-基)-1*H*-吡唑-4-基、1-(2-氰基丙-2-基)-1*H*-吡唑-4-基、1-環丙基-1*H*-吡唑-4-

基、1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基、1-(2-(二甲基胺基)乙基)-1*H*-吡唑-4-基、1-(1-甲氧基-2-甲基丙-2-基)-1*H*-吡唑-4-基、9-(1-(2-羥丙基)-1*H*-吡唑-4-基、1-(3-(二甲基胺基)丙基)-1*H*-吡唑-4-基、1-甲基-1*H*-咪唑-4-基、6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基、5-異丙基-1*H*-吡唑-4-基、5,6-二氫-4*H*-吡咯并[1,2-*b*]吡唑-3-基、5-(2-羥丙-2-基)吡啶-3-基、2-(甲基胺基)嘧啶-5-基、1-(四氫呋喃-3-基)-1*H*-吡唑-4-基、1-(2-嗎啉基乙基)-1*H*-吡唑-4-基、1-(2-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)乙基)-1*H*-吡唑-4-基、1-(3-羥丙基)-1*H*-吡唑-4-基、1-(2-氰基乙基)-1*H*-吡唑-4-基、1-(2-胺基-2-側氧基乙基)-1*H*-吡唑-4-基、6-(2-羥丙-2-基)吡啶-3-基、6-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-3-基、6-(甲基胺甲醯基)吡啶-3-基、4-羥環己-1-烯-1-基、5-羥戊-1-炔-1-基及 2-羥丙-2-基。

【0037】　在一些實施例中，R^1 選自 1-(2-羥乙基)-1*H*-吡唑-4-基、1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1*H*-吡唑-4-基、1-(1-胺基-2-甲基-1-側氧基丙-2-基)-1*H*-吡唑-4-基、4-(嗎啉-4-羰基)苯基、1*H*-吡唑-4-基、1-(1-氰基丙-2-基)-1*H*-吡唑-4-基、1-(2-羥丁基)-1*H*-吡唑-4-基、1-((4-氟四氫-2*H*-吡喃-4-基)甲基)-1*H*-吡唑-4-基、1-((5-氰基吡啶-3-基)甲基)-1*H*-吡唑-4-基、1-((2-氰基吡啶-4-基)甲基)-1*H*-吡唑-4-基、1-(嘧啶-4-基甲基)-1*H*-吡唑-4-基、1-(1-(2-氰基吡啶-4-基)乙基)-1*H*-吡唑-4-基、4-(1,1-二氧橋四氫-2*H*-硫吡喃-4-基)苯基、4-(1,1-二氧橋硫嗎啉基)苯基、1-(嘧啶-2-基甲基)-1*H*-吡唑-4-基、1-((6-氰基吡啶-2-基)甲基)-1*H*-吡唑-4-基、4-(4-乙醯基六氫吡嗪-1-基)苯基、4-(4-(2-羥乙醯基)六氫吡嗪-1-基)苯基、4-((4-乙醯基六氫吡嗪-1-基)甲基)苯基、4-((4-(2-羥乙醯基)六氫吡嗪-1-基)甲基)苯基、4-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)苯基、4-((1*S*,4*S*)-2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚烷-5-羰基)苯基、1-(氰基甲基)-1*H*-吡唑-4-基、1-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-吡唑-4-基、1-苄基-1*H*-吡唑-4-基、1-(2-(甲基磺醯基)乙基)-1*H*-吡唑-4-基、1-(1-氰基乙基)-1*H*-吡唑-4-基、1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基、1-(1-甲基六氫吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基、1-(1-羥基-2-甲

基丙-2-基)-1*H*-吡唑-4-基、1-(2-氰基丙-2-基)-1*H*-吡唑-4-基、1-環丙基-1*H*-吡唑-4-基、1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基、1-(2-(二甲基胺基)乙基)-1*H*-吡唑-4-基、1-(1-甲氧基-2-甲基丙-2-基)-1*H*-吡唑-4-基、9-(1-(2-羥丙基)-1*H*-吡唑-4-基、1-(3-(二甲基胺基)丙基)-1*H*-吡唑-4-基、1-甲基-1*H*-咪唑-4-基、6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基、5-異丙基-1*H*-吡唑-4-基、5,6-二氫-4*H*-吡咯并[1,2-*b*]吡唑-3-基、5-(2-羥丙-2-基)吡啶-3-基、2-(甲基胺基)嘧啶-5-基、1-(四氫呋喃-3-基)-1*H*-吡唑-4-基、1-(2-嗎啉基乙基)-1*H*-吡唑-4-基、1-(2-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)乙基)-1*H*-吡唑-4-基、1-(3-羥丙基)-1*H*-吡唑-4-基、1-(2-氰基乙基)-1*H*-吡唑-4-基、1-(2-胺基-2-側氧基乙基)-1*H*-吡唑-4-基、6-(2-羥丙-2-基)吡啶-3-基、6-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-3-基、6-(甲基胺甲醯基)吡啶-3-基、4-羥環己-1-烯-1-基、5-羥戊-1-炔-1-基及 2-羥丙-2-基。

【0038】　在一些實施例中，R^1 選自 4-(嗎啉-4-羰基)苯基、4-(1,1-二氧橋四氫-2*H*-硫吡喃-4-基)苯基、4-(1,1-二氧橋硫嗎啉基)苯基、4-(4-乙醯基六氫吡嗪-1-基)苯基、4-(4-(2-羥乙醯基)六氫吡嗪-1-基)苯基、4-((4-乙醯基六氫吡嗪-1-基)甲基)苯基、4-((4-(2-羥乙醯基)六氫吡嗪-1-基)甲基)苯基、4-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)苯基及 4-((1*S*,4*S*)-2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚烷-5-羰基)苯基。

【0039】　在一些實施例中，R^1 選自 1-(2-羥乙基)-1*H*-吡唑-4-基、1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1*H*-吡唑-4-基、1-(1-胺基-2-甲基-1-側氧基丙-2-基)-1*H*-吡唑-4-基、1*H*-吡唑-4-基、1-(1-氰基丙-2-基)-1*H*-吡唑-4-基、1-(2-羥丁基)-1*H*-吡唑-4-基、1-((4-氟四氫-2*H*-吡喃-4-基)甲基)-1*H*-吡唑-4-基、1-((5-氰基吡啶-3-基)甲基)-1*H*-吡唑-4-基、1-((2-氰基吡啶-4-基)甲基)-1*H*-吡唑-4-基、1-(嘧啶-4-基甲基)-1*H*-吡唑-4-基、1-(1-(2-氰基吡啶-4-基)乙基)-1*H*-吡唑-4-基、1-(嘧啶-2-基甲基)-1*H*-吡唑-4-基、1-((6-氰基吡啶-2-基)甲基)-1*H*-吡唑-4-基、1-(氰基甲基)-1*H*-吡唑-4-基、1-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-吡唑-4-基、1-苄基-1*H*-吡唑-4-基、1-(2-(甲基磺醯基)乙

基)-1*H*-吡唑-4-基、1-(1-氰基乙基)-1*H*-吡唑-4-基、1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基、1-(1-甲基六氫吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基、1-(1-羥基-2-甲基丙-2-基)-1*H*-吡唑-4-基、1-(2-氰基丙-2-基)-1*H*-吡唑-4-基、1-環丙基-1*H*-吡唑-4-基、1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基、1-(2-(二甲基胺基)乙基)-1*H*-吡唑-4-基、1-(1-甲氧基-2-甲基丙-2-基)-1*H*-吡唑-4-基、9-(1-(2-羥丙基)-1*H*-吡唑-4-基、1-(3-(二甲基胺基)丙基)-1*H*-吡唑-4-基、1-甲基-1*H*-咪唑-4-基、6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基、5-異丙基-1*H*-吡唑-4-基、5,6-二氫-4*H*-吡咯并[1,2-*b*]吡唑-3-基、5-(2-羥丙-2-基)吡啶-3-基、2-(甲基胺基)嘧啶-5-基、1-(四氫呋喃-3-基)-1*H*-吡唑-4-基、1-(2-嗎啉基乙基)-1*H*-吡唑-4-基、1-(2-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)乙基)-1*H*-吡唑-4-基、1-(3-羥丙基)-1*H*-吡唑-4-基、1-(2-氰基乙基)-1*H*-吡唑-4-基、1-(2-胺基-2-側氧基乙基)-1*H*-吡唑-4-基、6-(2-羥丙-2-基)吡啶-3-基、6-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-3-基及 6-(甲基胺甲醯基)吡啶-3-基。

【0040】　在一些實施例中，R^2 選自 H、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、D、CN、NO_2、OR^{a2}、$C(O)R^{b2}$、$C(O)NR^{c2}R^{d2}$、$C(O)OR^{a2}$、$NR^{c2}R^{d2}$、$S(O)_2R^{b2}$ 及 $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$。在一些實施例中，R^2 選自 H、C_{1-6} 烷基、鹵基及 CN。

【0041】　在一些實施例中，R^2 係 H。

【0042】　在一些實施例中，R^3 選自 H、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、D、CN、NO_2、OR^{a3}、$C(O)R^{b3}$、$C(O)NR^{c3}R^{d3}$、$C(O)OR^{a3}$、$NR^{c3}R^{d3}$、$S(O)_2R^{b3}$ 及 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$。在一些實施例中，R^3 選自 H、C_{1-6} 烷基、鹵基及 CN。

【0043】　在一些實施例中，R^3 係 H。

【0044】　在一些實施例中，R^4 選自 H、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、D、CN、NO_2、OR^{a4}、$C(O)R^{b4}$、$C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$C(O)OR^{a4}$、$NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)_2R^{b4}$ 及 $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$。在一些實施例中，R^4 選自 H、C_{1-6} 烷基、鹵基及 CN。

【0045】　在一些實施例中，R^4 係 H。

【0046】 在一些實施例中，R^5 選自 H、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、鹵基、D、CN、NO_2、OR^{a5}、$C(O)R^{b5}$、$C(O)NR^{c5}R^{d5}$、$C(O)OR^{a5}$、$NR^{c5}R^{d5}$、$S(O)_2R^{b5}$ 及 $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$；其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{3-10} 環烷基、該 4-10 員雜環烷基、該 C_{6-10} 芳基及該 5-10 員雜芳基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{50} 之取代基取代。

【0047】 在一些實施例中，R^5 選自 H、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、鹵基、D、CN、NO_2、OR^{a5}、$C(O)R^{b5}$、$C(O)NR^{c5}R^{d5}$、$C(O)OR^{a5}$、$NR^{c5}R^{d5}$、$S(O)_2R^{b5}$ 及 $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$；其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{3-10} 環烷基、該 4-10 員雜環烷基、該 C_{6-10} 芳基及該 5-10 員雜芳基各自視情況地經 1 或 2 個獨立地選自 R^{50} 之取代基取代。

【0048】 在一些實施例中，R^5 選自 H、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{3-6} 環烷基、4-7 員雜環烷基、苯基、5-6 員雜芳基、鹵基、D、CN、NO_2、OR^{a5}、$C(O)R^{b5}$、$C(O)NR^{c5}R^{d5}$、$C(O)OR^{a5}$、$NR^{c5}R^{d5}$、$S(O)_2R^{b5}$ 及 $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$；其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{3-6} 環烷基、該 4-7 員雜環烷基、該苯基及該 5-6 員雜芳基各自視情況地經 1 或 2 個獨立地選自 R^{50} 之取代基取代。

【0049】 在一些實施例中，R^5 選自 H、C_{1-6} 烷基及 C_{6-10} 芳基；其中該 C_{1-6} 烷基及該 C_{6-10} 芳基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{50} 之取代基取代。在一些實施例中，R^5 選自 H、C_{1-6} 烷基及 C_{6-10} 芳基；其中該 C_{1-6} 烷基及該 C_{6-10} 芳基各自視情況地經 1 或 2 個獨立地選自 R^{50} 之取代基取代。

【0050】 在一些實施例中，R^5 選自 C_{1-6} 烷基及苯基；其中該 C_{1-6} 烷基及該苯基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{50} 之取代基取代。在一些實施例中，R^5 選自 C_{1-6} 烷基及苯基；其中該 C_{1-6} 烷基及該苯基各自視情況地

經 1 或 2 個獨立地選自 R^{50} 之取代基取代。

【0051】 在一些實施例中，R^5 係視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{50} 之取代基取代之苯基。在一些實施例中，R^5 係視情況地經 1 或 2 個獨立地選自 R^{50} 之取代基取代之苯基。在一些實施例中，R^5 係經 1 或 2 個獨立地選自 R^{50} 之取代基取代之苯基。

【0052】 在一些實施例中，R^5 係 H、甲基或 2,6-二氯苯基。在一些實施例中，R^5 係甲基或 2,6-二氯苯基。

【0053】 在一些實施例中，每一 R^{10} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、鹵基、D、CN、NO_2、OR^{a10}、$C(O)R^{b10}$、$C(O)NR^{c10}R^{d10}$、$C(O)OR^{a10}$、$OC(O)R^{b10}$、$NR^{c10}R^{d10}$、$NR^{c10}C(O)R^{b10}$、$S(O)_2R^{b10}$ 及 $S(O)_2NR^{c10}R^{d10}$；其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{3-10} 環烷基、該 4-10 員雜環烷基、該 C_{6-10} 芳基及該 5-10 員雜芳基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{11} 之取代基取代。

【0054】 在一些實施例中，每一 R^{10} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、鹵基、D、CN、NO_2、OR^{a10}、$C(O)R^{b10}$、$C(O)NR^{c10}R^{d10}$、$C(O)OR^{a10}$、$OC(O)R^{b10}$、$NR^{c10}R^{d10}$、$NR^{c10}C(O)R^{b10}$、$S(O)_2R^{b10}$ 及 $S(O)_2NR^{c10}R^{d10}$；其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{3-10} 環烷基、該 4-10 員雜環烷基、該 C_{6-10} 芳基及該 5-10 員雜芳基各自視情況地經 1 或 2 個獨立地選自 R^{11} 之取代基取代。

【0055】 在一些實施例中，每一 R^{10} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{3-6} 環烷基、4-7 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基、5-6 員雜芳基、鹵基、D、CN、NO_2、OR^{a10}、$C(O)R^{b10}$、$C(O)NR^{c10}R^{d10}$、$C(O)OR^{a10}$、$OC(O)R^{b10}$、$NR^{c10}R^{d10}$、$NR^{c10}C(O)R^{b10}$、$S(O)_2R^{b10}$ 及 $S(O)_2NR^{c10}R^{d10}$；其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{3-6} 環烷基、該 4-7 員雜環烷基、該 C_{6-10} 芳基及該 5-6 員雜芳基各

自視情況地經 1 或 2 個獨立地選自 R^{11} 之取代基取代。

【0056】　在一些實施例中，每一 R^{10} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、OR^{a10}、$C(O)NR^{c10}R^{d10}$ 及 $NR^{c10}R^{d10}$；其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{3-10} 環烷基及該 4-10 員雜環烷基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{11} 之取代基取代。

【0057】　在一些實施例中，每一 R^{10} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、OR^{a10}、$C(O)NR^{c10}R^{d10}$ 及 $NR^{c10}R^{d10}$；其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{3-10} 環烷基及該 4-10 員雜環烷基各自視情況地經 1 或 2 個獨立地選自 R^{11} 之取代基取代。

【0058】　在一些實施例中，每一 R^{10} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{3-6} 環烷基、4-7 員雜環烷基、OR^{a10}、$C(O)NR^{c10}R^{d10}$ 及 $NR^{c10}R^{d10}$；其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{3-6} 環烷基及該 4-7 員雜環烷基各自視情況地經 1 或 2 個獨立地選自 R^{11} 之取代基取代。

【0059】　在一些實施例中，每一 R^{10} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 鹵烷基、OR^{a10}、$C(O)NR^{c10}R^{d10}$、$NR^{c10}R^{d10}$、1,1-二氧橋四氫-2*H*-硫吡喃基、1,1-二氧橋硫嗎啉基、六氫吡嗪基、四氫-2*H*-吡喃基、六氫吡啶基、環丙基、四氫呋喃-3-基及環己烯基，其中之每一者視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{11} 之取代基取代。

【0060】　在一些實施例中，每一 R^{10} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 鹵烷基、OR^{a10}、$C(O)NR^{c10}R^{d10}$、$NR^{c10}R^{d10}$、1,1-二氧橋四氫-2*H*-硫吡喃基、1,1-二氧橋硫嗎啉基、六氫吡嗪基、四氫-2*H*-吡喃基、六氫吡啶基、環丙基、四氫呋喃-3-基及環己烯基，其中之每一者視情況地經 1 或 2 個獨立地選自 R^{11} 之取代基取代。

【0061】　在一些實施例中，每一 R^{11} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、鹵

基、D、CN、OR^{a11}、$C(O)R^{b11}$、$C(O)NR^{c11}R^{d11}$、$C(O)OR^{a11}$、$NR^{c11}R^{d11}$、$S(O)NR^{c11}R^{d11}$、$S(O)_2R^{b11}$及$S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$；其中該C_{1-6}烷基、該C_{2-6}烯基、該C_{2-6}炔基、該C_{3-10}環烷基、該4-10員雜環烷基、該C_{6-10}芳基及該5-10員雜芳基各自視情況地經1個、2個、3個或4個獨立地選自R^{12}之取代基取代。

【0062】　在一些實施例中，每一R^{11}獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-10}環烷基、4-10員雜環烷基、C_{6-10}芳基、5-10員雜芳基、鹵基、D、CN、OR^{a11}、$C(O)R^{b11}$、$C(O)NR^{c11}R^{d11}$、$C(O)OR^{a11}$、$NR^{c11}R^{d11}$、$S(O)NR^{c11}R^{d11}$、$S(O)_2R^{b11}$及$S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$；其中該C_{1-6}烷基、該C_{2-6}烯基、該C_{2-6}炔基、該C_{3-10}環烷基、該4-10員雜環烷基、該C_{6-10}芳基及該5-10員雜芳基各自視情況地經1或2個獨立地選自R^{12}之取代基取代。

【0063】　在一些實施例中，每一R^{11}獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-6}環烷基、4-7員雜環烷基、C_{6-10}芳基、5-6員雜芳基、鹵基、D、CN、OR^{a11}、$C(O)R^{b11}$、$C(O)NR^{c11}R^{d11}$、$C(O)OR^{a11}$、$NR^{c11}R^{d11}$、$S(O)NR^{c11}R^{d11}$、$S(O)_2R^{b11}$及$S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$；其中該C_{1-6}烷基、該C_{2-6}烯基、該C_{2-6}炔基、該C_{3-6}環烷基、該4-7員雜環烷基、該C_{6-10}芳基及該5-6員雜芳基各自視情況地經1或2個獨立地選自R^{12}之取代基取代。

【0064】　在一些實施例中，每一R^{11}獨立地選自C_{1-6}烷基、4-10員雜環烷基、C_{6-10}芳基、5-10員雜芳基、CN、OR^{a11}、$C(O)R^{b11}$、$C(O)NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}R^{d11}$及$S(O)_2R^{b11}$；其中該C_{1-6}烷基、該4-10員雜環烷基、該C_{6-10}芳基及該5-10員雜芳基各自視情況地經1個、2個、3個或4個獨立地選自R^{12}之取代基取代。

【0065】　在一些實施例中，每一R^{11}獨立地選自C_{1-6}烷基、4-10員雜環烷基、C_{6-10}芳基、5-10員雜芳基、CN、OR^{a11}、$C(O)R^{b11}$、$C(O)NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}R^{d11}$及$S(O)_2R^{b11}$；其中該C_{1-6}烷基、該4-10員雜環烷基、該C_{6-10}芳基及該5-10員雜芳基各自視情況地經1或2個獨立地選自R^{12}之取代基取代。

【0066】　在一些實施例中，每一 R^{11} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、4-7 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基、5-6 員雜芳基、CN、OR^{a11}、$C(O)R^{b11}$、$C(O)NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}R^{d11}$ 及 $S(O)_2R^{b11}$；其中該 C_{1-6} 烷基、該 4-7 員雜環烷基、該 C_{6-10} 芳基及該 5-6 員雜芳基各自視情況地經 1 或 2 個獨立地選自 R^{12} 之取代基取代。

【0067】　在一些實施例中，每一 R^{11} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、4-7 員雜環烷基、苯基、5-6 員雜芳基、CN、OR^{a11}、$C(O)R^{b11}$、$C(O)NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}R^{d11}$ 及 $S(O)_2R^{b11}$；其中該 C_{1-6} 烷基、該 4-7 員雜環烷基、該苯基及該 5-6 員雜芳基各自視情況地經 1 或 2 個獨立地選自 R^{12} 之取代基取代。

【0068】　在一些實施例中，每一 R^{12} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、鹵基、CN、OR^{a12} 及 $C(O)R^{b12}$；其中該 C_{1-6} 烷基視情況地經 1 或 2 個獨立地選自 R^{g} 之取代基取代。

【0069】　在一些實施例中，每一 R^{12} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、鹵基、CN、OR^{a12} 及 $C(O)R^{b12}$；其中該 C_{1-6} 烷基視情況地經 OH 取代基取代。

【0070】　在一些實施例中，每一 R^{20} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、D、CN、NO_2、OR^{a20}、$C(O)R^{b20}$、$C(O)NR^{c20}R^{d20}$、$C(O)OR^{a20}$、$OC(O)R^{b20}$、$NR^{c20}R^{d20}$、$NR^{c20}C(O)R^{b20}$、$SS(O)_2R^{b20}$ 及 $S(O)_2NR^{c20}R^{d20}$；其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基及該 C_{2-6} 炔基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{21} 之取代基取代。

【0071】　在一些實施例中，每一 R^{20} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、D 及 CN。

【0072】　在一些實施例中，每一 R^{21} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、D 及 CN。

【0073】　在一些實施例中，每一 R^{22} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、D 及 CN。

【0074】　在一些實施例中，每一 R^{30} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔

基、C_{1-6}鹵烷基、鹵基、D、CN、NO_2、OR^{a30}、$C(O)R^{b30}$、$C(O)NR^{c30}R^{d30}$、$C(O)OR^{a30}$、$OC(O)R^{b30}$、$NR^{c30}R^{d30}$、$NR^{c30}C(O)R^{b30}$、$S(O)_2R^{b30}$及$S(O)_2NR^{c30}R^{d30}$；其中該C_{1-6}烷基、該C_{2-6}烯基及該C_{2-6}炔基各自視情況地經1個、2個、3個或4個獨立地選自R^{31}之取代基取代。

【0075】 在一些實施例中，每一R^{30}獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、鹵基、D及CN。

【0076】 在一些實施例中，每一R^{31}獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、鹵基、D及CN。

【0077】 在一些實施例中，每一R^{32}獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、鹵基、D及CN。

【0078】 在一些實施例中，每一R^{40}獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}鹵烷基、鹵基、D、CN、NO_2、OR^{a40}、$C(O)R^{b40}$、$C(O)NR^{c40}R^{d40}$、$C(O)OR^{a40}$、$OC(O)R^{b40}$、$NR^{c40}R^{d40}$、$NR^{c40}C(O)R^{b40}$、$S(O)_2R^{b40}$及$S(O)_2NR^{c40}R^{d40}$；其中該C_{1-6}烷基、該C_{2-6}烯基及該C_{2-6}炔基各自視情況地經1個、2個、3個或4個獨立地選自R^{41}之取代基取代。

【0079】 在一些實施例中，每一R^{40}獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、鹵基、D及CN。

【0080】 在一些實施例中，每一R^{41}獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、鹵基、D及CN。

【0081】 在一些實施例中，每一R^{42}獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、鹵基、D及CN。

【0082】 在一些實施例中，每一R^{50}獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、鹵基、D、CN、OR^{a50}、$C(O)R^{b50}$、$C(O)NR^{c50}R^{d50}$、$C(O)OR^{a50}$、$NR^{c50}R^{d50}$、$NR^{c50}C(O)R^{b50}$、$S(O)_2R^{b50}$及$S(O)_2NR^{c50}R^{d50}$。

【0083】　在一些實施例中，每一 R^{50} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、D 及 CN。

【0084】　在一些實施例中，每一 R^{50} 獨立地選自鹵基。

【0085】　在一些實施例中，每一 R^{50} 係 Cl。

【0086】　在一些實施例中，每一 R^{51} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、D 及 CN。

【0087】　在一些實施例中，每一 R^{52} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、D 及 CN。

【0088】　在一些實施例中，每一 R^{60} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、D、CN、NO_2、OR^{a60}、$C(O)R^{b60}$、$C(O)NR^{c60}R^{d60}$、$C(O)OR^{a60}$、$OC(O)R^{b60}$、$NR^{c60}R^{d60}$、$NR^{c60}C(O)R^{b60}$、$S(O)_2R^{b60}$ 及 $S(O)_2NR^{c60}R^{d60}$；其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基及該 C_{2-6} 炔基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{61} 之取代基取代。

【0089】　在一些實施例中，每一 R^{60} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、D 及 CN。

【0090】　在一些實施例中，每一 R^{61} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、D 及 CN。

【0091】　在一些實施例中，每一 R^{62} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、D 及 CN。

【0092】　在一些實施例中，每一 R^{a1}、R^{b1}、R^{c1} 及 R^{d1} 獨立地選自 H 及 C_{1-6} 烷基。

【0093】　在一些實施例中，每一 R^{a2}、R^{b2}、R^{c2} 及 R^{d2} 獨立地選自 H 及 C_{1-6} 烷基。

【0094】　在一些實施例中，每一 R^{a3}、R^{b3}、R^{c3} 及 R^{d3} 獨立地選自 H 及 C_{1-6} 烷

基。

【0095】　在一些實施例中，每一 R^{a4}、R^{b4}、R^{c4}及 R^{d4}獨立地選自 H 及 C_{1-6}烷基。

【0096】　在一些實施例中，每一 R^{a5}、R^{b5}、R^{c5}及 R^{d5}獨立地選自 H 及 C_{1-6}烷基。

【0097】　在一些實施例中，每一 R^{a6}、R^{b6}、R^{c6}及 R^{d6}獨立地選自 H 及 C_{1-6}烷基。

【0098】　在一些實施例中，每一 R^{a10}、R^{b10}、R^{c10}及 R^{d10}獨立地選自 H 及 C_{1-6}烷基。

【0099】　在一些實施例中，連接至同一 N 原子之任何 R^{c10}及 R^{d10}與其所連接之 N 原子一起形成視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{11}之取代基取代之 6 員或 7 員雜環烷基。在一些實施例中，連接至同一 N 原子之任何 R^{c10}及 R^{d10}與其所連接之 N 原子一起形成 6 員或 7 員雜環烷基。

【0100】　在一些實施例中，每一 R^{a11}、R^{b11}、R^{c11}及 R^{d11}獨立地選自 H 及 C_{1-6}烷基。

【0101】　在一些實施例中，每一 R^{a12}、R^{b12}、R^{c12}及 R^{d12}獨立地選自 H 及 C_{1-6}烷基。

【0102】　在一些實施例中，每一 R^{a20}、R^{b20}、R^{c20}及 R^{d20}獨立地選自 H 及 C_{1-6}烷基。

【0103】　在一些實施例中，每一 R^{a21}、R^{b21}、R^{c21}及 R^{d21}獨立地選自 H 及 C_{1-6}烷基。

【0104】　在一些實施例中，每一 R^{a22}、R^{b22}、R^{c22}及 R^{d22}獨立地選自 H 及 C_{1-6}烷基。

【0105】　在一些實施例中，每一 R^{a30}、R^{b30}、R^{c30}及 R^{d30}獨立地選自 H 及 C_{1-6}

烷基。

【0106】 在一些實施例中，每一 R^{a31}、R^{31}、R^{c31}及 R^{d31}獨立地選自 H 及 C_{1-6}烷基。

【0107】 在一些實施例中，每一 R^{a32}、R^{b32}、R^{c32}及 R^{d32}獨立地選自 H 及 C_{1-6}烷基。

【0108】 在一些實施例中，每一 R^{a40}、R^{b40}、R^{c40}及 R^{d40}獨立地選自 H 及 C_{1-6}烷基。

【0109】 在一些實施例中，每一 R^{a41}、R^{41}、R^{c41}及 R^{d41}獨立地選自 H 及 C_{1-6}烷基。

【0110】 在一些實施例中，每一 R^{a42}、R^{b42}、R^{c42}及 R^{d42}獨立地選自 H 及 C_{1-6}烷基。

【0111】 在一些實施例中，每一 R^{a50}、R^{b50}、R^{c50}及 R^{d50}獨立地選自 H 及 C_{1-6}烷基。

【0112】 一些實施例中，每一 R^{a51}、R^{51}、R^{c51}及 R^{d51}獨立地選自 H 及 C_{1-6}烷基。

【0113】 在一些實施例中，每一 R^{a52}、R^{b52}、R^{c52}及 R^{d52}獨立地選自 H 及 C_{1-6}烷基。

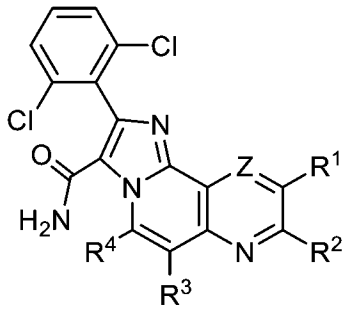
【0114】 在一些實施例中，每一 R^{a60}、R^{b60}、R^{c60}及 R^{d60}獨立地選自 H 及 C_{1-6}烷基。

【0115】 在一些實施例中，每一 R^{a61}、R^{61}、R^{c61}及 R^{d61}獨立地選自 H 及 C_{1-6}烷基。

【0116】 在一些實施例中，每一 R^{a62}、R^{b62}、R^{c62}及 R^{d62}獨立地選自 H 及 C_{1-6}烷基。

【0117】 在一些實施例中，每一 R^{g}係 OH。

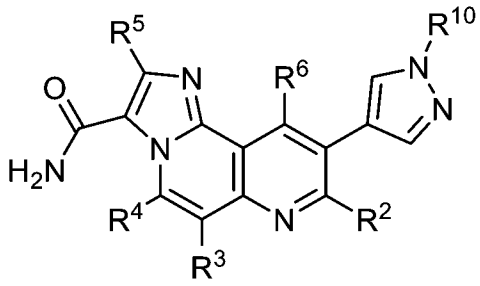
【0118】　在一個態樣中，本揭示案提供式 II 化合物：



II

或其醫藥學上可接受之鹽，其中 Z、R^1、R^2、R^3 及 R^4 係如本文所定義。

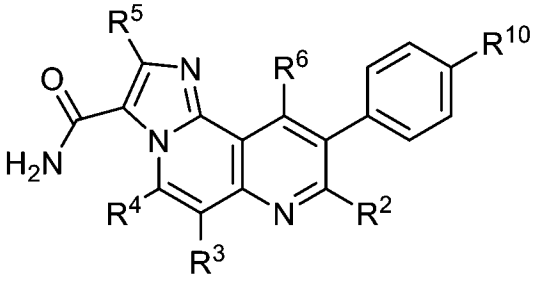
【0119】　在一個態樣中，本揭示案提供式 IIIa 化合物：



IIIa

或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^2、R^3、R^4、R^5、R^6 及 R^{10} 係如本文所定義。

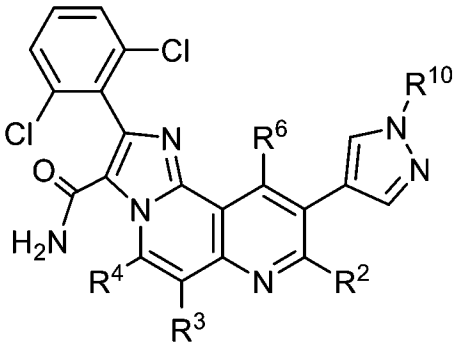
【0120】　在一個態樣中，本揭示案提供式 IIIb 化合物：



IIIb

或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^2、R^3、R^4、R^5、R^6 及 R^{10} 係如本文所定義。

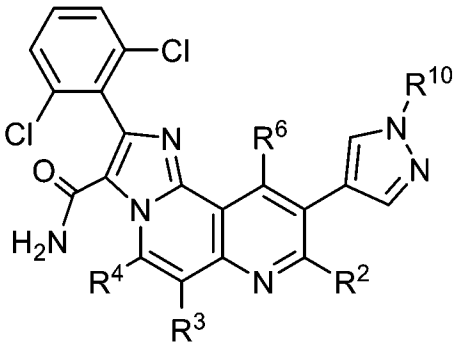
【0121】　在一個態樣中，本揭示案提供式 IVa 化合物：



Iva

或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^2、R^3、R^4、R^6及 R^{10}係如本文所定義。

【0122】　在一個態樣中，本揭示案提供式 IVb 化合物：



IVb

或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^2、R^3、R^4、R^6及 R^{10}係如本文所定義。

【0123】　在一些實施例中，

R^1選自 H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-10}環烷基、4-10 員雜環烷基、C_{6-10}芳基、5-10 員雜芳基、鹵基、D、CN、NO_2、OR^{a1}、$C(O)R^{b1}$、$C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(O)OR^{a1}$、$OC(O)R^{b1}$、$NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(O)R^{b1}$、$S(O)_2R^{b1}$及 $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$；其中該 C_{1-6}烷基、該 C_{2-6}烯基、該 C_{2-6}炔基、該 C_{3-10}環烷基、該 4-10 員雜環烷基、該 C_{6-10}芳基及該 5-10 員雜芳基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{10}之取代基取代；

R^2選自 H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}鹵烷基、鹵基、D、CN、NO_2、OR^{a2}、$C(O)R^{b2}$、$C(O)NR^{c2}R^{d2}$、$C(O)OR^{a2}$、$NR^{c2}R^{d2}$、$S(O)_2R^{b2}$及 $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$；

R^3選自 H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}鹵烷基、鹵基、D、CN、NO_2、

OR^{a3}、$C(O)R^{b3}$、$C(O)NR^{c3}R^{d3}$、$C(O)OR^{a3}$、$NR^{c3}R^{d3}$、$S(O)_2R^{b3}$及$S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$；

R^4選自H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}鹵烷基、鹵基、D、CN、NO_2、OR^{a4}、$C(O)R^{b4}$、$C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$C(O)OR^{a4}$、$NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)_2R^{b4}$及$S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$；

R^5選自H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-10}環烷基、4-10員雜環烷基、C_{6-10}芳基、5-10員雜芳基、鹵基、D、CN、NO_2、OR^{a5}、$C(O)R^{b5}$、$C(O)NR^{c5}R^{d5}$、$C(O)OR^{a5}$、$NR^{c5}R^{d5}$、$S(O)_2R^{b5}$及$S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$；其中該C_{1-6}烷基、該C_{2-6}烯基、該C_{2-6}炔基、該C_{3-10}環烷基、該4-10員雜環烷基、該C_{6-10}芳基及該5-10員雜芳基各自視情況地經1個、2個、3個或4個獨立地選自R^{50}之取代基取代；

Z係CR^6；

R^6選自H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}鹵烷基、鹵基、D、CN、NO_2、OR^{a6}、$C(O)R^{b6}$、$C(O)NR^{c6}R^{d6}$、$C(O)OR^{a6}$、$NR^{c6}R^{d6}$、$S(O)_2R^{b6}$及$S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$；

每一R^{10}獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-10}環烷基、4-10員雜環烷基、C_{6-10}芳基、5-10員雜芳基、鹵基、D、CN、NO_2、OR^{a10}、$C(O)R^{b10}$、$C(O)NR^{c10}R^{d10}$、$C(O)OR^{a10}$、$OC(O)R^{b10}$、$NR^{c10}R^{d10}$、$NR^{c10}C(O)R^{b10}$、$S(O)_2R^{b10}$及$S(O)_2NR^{c10}R^{d10}$；其中該C_{1-6}烷基、該C_{2-6}烯基、該C_{2-6}炔基、該C_{3-10}環烷基、該4-10員雜環烷基、該C_{6-10}芳基及該5-10員雜芳基各自視情況地經1個、2個、3個或4個獨立地選自R^{11}之取代基取代；

每一R^{11}獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-10}環烷基、4-10員雜環烷基、C_{6-10}芳基、5-10員雜芳基、鹵基、D、CN、OR^{a11}、$C(O)R^{b11}$、$C(O)NR^{c11}R^{d11}$、$C(O)OR^{a11}$、$NR^{c11}R^{d11}$、$S(O)NR^{c11}R^{d11}$、$S(O)_2R^{b11}$及$S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$；其中該C_{1-6}烷基、該C_{2-6}烯基、該C_{2-6}炔基、該C_{3-10}環烷基、該4-10員雜環烷基、該C_{6-10}芳基及該5-10員雜芳基各自視情況地經1個、2個、3個或4個獨立地選自R^{12}之取代基取代；

每一 R^{12} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{3-6} 環烷基、C_{6-10} 芳基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、鹵基、D、CN、OR^{a12}、$C(O)R^{b12}$、$C(O)NR^{c12}R^{d12}$、$C(O)OR^{a12}$、$NR^{c12}R^{d12}$、$NR^{c12}C(O)R^{b12}$、$S(O)NR^{c12}R^{d12}$、$S(O)_2R^{b12}$ 及 $S(O)_2NR^{c12}R^{d12}$；其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{3-6} 環烷基、該 C_{6-10} 芳基、該 5-6 員雜芳基及該 4-7 員雜環烷基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

每一 R^{50} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、鹵基、D、CN、NO_2、OR^{a50}、$C(O)R^{b50}$、$C(O)NR^{c50}R^{d50}$、$C(O)OR^{a50}$、$OC(O)R^{b50}$、$NR^{c50}R^{d50}$、$NR^{c50}C(O)R^{b50}$、$S(O)_2R^{b50}$ 及 $S(O)_2NR^{c50}R^{d50}$；其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{3-10} 環烷基、該 4-10 員雜環烷基、該 C_{6-10} 芳基及該 5-10 員雜芳基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{51} 之取代基取代；

每一 R^{51} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、鹵基、D、CN、OR^{a51}、$C(O)R^{b51}$、$C(O)NR^{c51}R^{d51}$、$C(O)OR^{a51}$、$NR^{c51}R^{d51}$、$NR^{c51}C(O)R^{b51}$、$S(O)_2R^{b51}$ 及 $S(O)_2NR^{c51}R^{d51}$；其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{3-10} 環烷基、該 4-10 員雜環烷基、該 C_{6-10} 芳基及該 5-10 員雜芳基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{52} 之取代基取代；

每一 R^{52} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{3-6} 環烷基、C_{6-10} 芳基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、鹵基、D、CN、OR^{a52}、$C(O)R^{b52}$、$C(O)NR^{c52}R^{d52}$、$C(O)OR^{a52}$、$NR^{c52}R^{d52}$、$NR^{c52}C(O)R^{b52}$、$S(O)_2R^{b52}$ 及 $S(O)_2NR^{c52}R^{d52}$；其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{3-6} 環烷基、該 C_{6-10} 芳基、該 5-6 員雜芳基及該 4-7 員雜環烷基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

每一 R^{a1}、R^{b1}、R^{c1} 及 R^{d1} 獨立地選自 H、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{3-10} 環烷基、該 4-10 員雜環烷基、該 C_{6-10} 芳基及該 5-10 員雜芳基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任何 R^{c1} 及 R^{d1} 與其所連接之 N 原子一起形成視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代之 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；

每一 R^{a2}、R^{b2}、R^{c2} 及 R^{d2} 獨立地選自 H、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{3-10} 環烷基、該 4-10 員雜環烷基、該 C_{6-10} 芳基及該 5-10 員雜芳基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{20} 之取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任何 R^{c2} 及 R^{d2} 與其所連接之 N 原子一起形成視情況地經 1 個、2 個或 3 個獨立地選自 R^{20} 之取代基取代之 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；

每一 R^{a3}、R^{b3}、R^{c3} 及 R^{d3} 獨立地選自 H、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{3-10} 環烷基、該 4-10 員雜環烷基、該 C_{6-10} 芳基及該 5-10 員雜芳基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{30} 之取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任何 R^{c3} 及 R^{d3} 與其所連接之 N 原子一起形成視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{30} 之取代基取代之 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；

每一 R^{a4}、R^{b4}、R^{c4}及 R^{d4}獨立地選自 H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-10}環烷基、4-10 員雜環烷基、C_{6-10}芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6}烷基、該 C_{2-6}烯基、該 C_{2-6}炔基、該 C_{3-10}環烷基、該 4-10 員雜環烷基、該 C_{6-10}芳基及該 5-10 員雜芳基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{40}之取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任何 R^{c4}及 R^{d4}與其所連接之 N 原子一起形成視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{40}之取代基取代之 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；

每一 R^{a5}、R^{b5}、R^{c5}及 R^{d5}獨立地選自 H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-10}環烷基、4-10 員雜環烷基、C_{6-10}芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6}烷基、該 C_{2-6}烯基、該 C_{2-6}炔基、該 C_{3-10}環烷基、該 4-10 員雜環烷基、該 C_{6-10}芳基及該 5-10 員雜芳基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{50}之取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任何 R^{c5}及 R^{d5}與其所連接之 N 原子一起形成視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{50}之取代基取代之 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；

每一 R^{a6}、R^{b6}、R^{c6}及 R^{d6}獨立地選自 H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-10}環烷基、4-10 員雜環烷基、C_{6-10}芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6}烷基、該 C_{2-6}烯基、該 C_{2-6}炔基、該 C_{3-10}環烷基、該 4-10 員雜環烷基、該 C_{6-10}芳基及該 5-10 員雜芳基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{60}之取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任何 R^{c6}及 R^{d6}與其所連接之 N 原子一起形成視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{60}之取代基取代之 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；

每一 R^{a10}、R^{b10}、R^{c10}及 R^{d10}獨立地選自 H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-10}環烷基、4-10 員雜環烷基、C_{6-10}芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6}烷基、該 C_{2-6}烯基、該 C_{2-6}炔基、該 C_{3-10}環烷基、該 4-10 員雜環烷基、該 C_{6-10}芳基及該 5-10 員雜芳基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{11}之取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任何 R^{c10}及 R^{d10}與其所連接之 N 原子一起形成視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{11}之取代基取代之 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；

每一 R^{a11}、R^{b11}、R^{c11}及 R^{d11}獨立地選自 H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-6}環烷基、苯基、5-6 員雜芳基及 4-7 員雜環烷基；其中該 C_{1-6}烷基、該 C_{2-6}烯基、該 C_{2-6}炔基、該 C_{3-6}環烷基、該苯基、該 5-6 員雜芳基及該 4-7 員雜環烷基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{12}之取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任何 R^{c11}及 R^{d11}與其所連接之 N 原子一起形成視情況地經 1 個、2 個或 3 個獨立地選自 R^{12}之取代基取代之 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；

每一 R^{a12}、R^{b12}、R^{c12}及 R^{d12}獨立地選自 H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基及 C_{1-6}鹵烷基；其中該 C_{1-6}烷基、該 C_{2-6}烯基及該 C_{2-6}炔基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{g}之取代基取代；

每一 R^{a50}、R^{b50}、R^{c50}及 R^{d50}獨立地選自 H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-10}環烷基、4-10 員雜環烷基、C_{6-10}芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6}烷基、該 C_{2-6}烯基、該 C_{2-6}炔基、該 C_{3-10}環烷基、該 4-10 員雜環烷基、該 C_{6-10}芳基及該 5-10 員雜芳基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{51}之取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任何 R^{c50}及 R^{d50}與其所連接之 N 原子一起形成視情況地

經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{51} 之取代基取代之 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；

每一 R^{a51}、R^{b51}、R^{c51} 及 R^{d51} 獨立地選自 H、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{3-6} 環烷基、苯基、5-6 員雜芳基及 4-7 員雜環烷基；其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{3-6} 環烷基、該苯基、該 5-6 員雜芳基及該 4-7 員雜環烷基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{52} 之取代基取代；或連接至同一 N 原子之任何 R^{c51} 及 R^{d51} 與其所連接之 N 原子一起形成視情況地經 1 個、2 個或 3 個獨立地選自 R^{52} 之取代基取代之 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；

每一 R^{a52}、R^{b52}、R^{c52} 及 R^{d52} 獨立地選自 H、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基；其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基及該 C_{2-6} 炔基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{g} 之取代基取代；

每一 R^{a60}、R^{b60}、R^{c60} 及 R^{d60} 獨立地選自 H、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{3-10} 環烷基、該 4-10 員雜環烷基、該 C_{6-10} 芳基及該 5-10 員雜芳基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{61} 之取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任何 R^{c60} 及 R^{d60} 與其所連接之 N 原子一起形成視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{61} 之取代基取代之 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；且

每一 R^{g} 獨立地選自 D、OH、NO_2、CN、鹵基、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 鹵烷氧基、C_{1-3} 烷氧基-C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 烷氧基-C_{1-3} 烷氧基、HO-C_{1-3} 烷氧基、HO-C_{1-3} 烷基、氰基-C_{1-3} 烷基、H_2N-C_{1-3} 烷基、胺基、C_{1-6} 烷基胺基及二(C_{1-6} 烷基)胺基。

【0124】 在一些實施例中，

R^1選自 H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-10}環烷基、4-10 員雜環烷基、C_{6-10}芳基、5-10 員雜芳基、鹵基、D、CN、NO_2、OR^{a1}、$C(O)R^{b1}$、$C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(O)OR^{a1}$、$OC(O)R^{b1}$、$NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(O)R^{b1}$、$S(O)_2R^{b1}$及 $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$；其中該 C_{1-6}烷基、該 C_{2-6}烯基、該 C_{2-6}炔基、該 C_{3-10}環烷基、該 4-10 員雜環烷基、該 C_{6-10}芳基及該 5-10 員雜芳基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{10}之取代基取代；

R^2係 H；

R^3係 H；

R^4係 H；

R^5選自 H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-10}環烷基、4-10 員雜環烷基、C_{6-10}芳基、5-10 員雜芳基、鹵基、D、CN、NO_2、OR^{a5}、$C(O)R^{b5}$、$C(O)NR^{c5}R^{d5}$、$C(O)OR^{a5}$、$NR^{c5}R^{d5}$、$S(O)_2R^{b5}$及 $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$；其中該 C_{1-6}烷基、該 C_{2-6}烯基、該 C_{2-6}炔基、該 C_{3-10}環烷基、該 4-10 員雜環烷基、該 C_{6-10}芳基及該 5-10 員雜芳基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{50}之取代基取代；

Z 係 CR^6；

R^6係 H；

每一 R^{10}獨立地選自 C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-10}環烷基、4-10 員雜環烷基、C_{6-10}芳基、5-10 員雜芳基、鹵基、D、CN、NO_2、OR^{a10}、$C(O)R^{b10}$、$C(O)NR^{c10}R^{d10}$、$C(O)OR^{a10}$、$OC(O)R^{b10}$、$NR^{c10}R^{d10}$、$NR^{c10}C(O)R^{b10}$、$S(O)_2R^{b10}$及 $S(O)_2NR^{c10}R^{d10}$；其中該 C_{1-6}烷基、該 C_{2-6}烯基、該 C_{2-6}炔基、該 C_{3-10}環烷基、該 4-10 員雜環烷基、該 C_{6-10}芳基及該 5-10 員雜芳基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{11}之取代基取代；

每一 R^{11} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、鹵基、D、CN、OR^{a11}、$C(O)R^{b11}$、$C(O)NR^{c11}R^{d11}$、$C(O)OR^{a11}$、$NR^{c11}R^{d11}$、$S(O)NR^{c11}R^{d11}$、$S(O)_2R^{b11}$ 及 $S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$；其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{3-10} 環烷基、該 4-10 員雜環烷基、該 C_{6-10} 芳基及該 5-10 員雜芳基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{12} 之取代基取代；

每一 R^{12} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{3-6} 環烷基、C_{6-10} 芳基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、鹵基、D、CN、OR^{a12}、$C(O)R^{b12}$、$C(O)NR^{c12}R^{d12}$、$C(O)OR^{a12}$、$NR^{c12}R^{d12}$、$NR^{c12}C(O)R^{b12}$、$S(O)NR^{c12}R^{d12}$、$S(O)_2R^{b12}$ 及 $S(O)_2NR^{c12}R^{d12}$；其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{3-6} 環烷基、該 C_{6-10} 芳基、該 5-6 員雜芳基及該 4-7 員雜環烷基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{g} 之取代基取代；

每一 R^{50} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、鹵基、D、CN、NO_2、OR^{a50}、$C(O)R^{b50}$、$C(O)NR^{c50}R^{d50}$、$C(O)OR^{a50}$、$OC(O)R^{b50}$、$NR^{c50}R^{d50}$、$NR^{c50}C(O)R^{b50}$、$S(O)_2R^{b50}$ 及 $S(O)_2NR^{c50}R^{d50}$；其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{3-10} 環烷基、該 4-10 員雜環烷基、該 C_{6-10} 芳基及該 5-10 員雜芳基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{51} 之取代基取代；

每一 R^{51} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、鹵基、D、CN、OR^{a51}、$C(O)R^{b51}$、$C(O)NR^{c51}R^{d51}$、$C(O)OR^{a51}$、$NR^{c51}R^{d51}$、$NR^{c51}C(O)R^{b51}$、$S(O)_2R^{b51}$ 及 $S(O)_2NR^{c51}R^{d51}$；其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{3-10} 環烷基、該 4-10 員雜環烷基、該 C_{6-10} 芳基及該 5-10 員雜芳基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{52} 之取代基取代；

每一 R^{52} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{3-6} 環烷基、C_{6-10} 芳基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、鹵基、D、CN、OR^{a52}、$C(O)R^{b52}$、$C(O)NR^{c52}R^{d52}$、$C(O)OR^{a52}$、$NR^{c52}R^{d52}$、$NR^{c52}C(O)R^{b52}$、$S(O)_2R^{b52}$ 及 $S(O)_2NR^{c52}R^{d52}$；其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{3-6} 環烷基、該 C_{6-10} 芳基、該 5-6 員雜芳基及該 4-7 員雜環烷基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

每一 R^{a1}、R^{b1}、R^{c1} 及 R^{d1} 獨立地選自 H、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{3-10} 環烷基、該 4-10 員雜環烷基、該 C_{6-10} 芳基及該 5-10 員雜芳基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任何 R^{c1} 及 R^{d1} 與其所連接之 N 原子一起形成視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代之 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；

每一 R^{a5}、R^{b5}、R^{c5} 及 R^{d5} 獨立地選自 H、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{3-10} 環烷基、該 4-10 員雜環烷基、該 C_{6-10} 芳基及該 5-10 員雜芳基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{50} 之取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任何 R^{c5} 及 R^{d5} 與其所連接之 N 原子一起形成視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{50} 之取代基取代之 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；

每一 R^{a10}、R^{b10}、R^{c10} 及 R^{d10} 獨立地選自 H、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6}

烷基、該 C_{2-6}烯基、該 C_{2-6}炔基、該 C_{3-10}環烷基、該 4-10 員雜環烷基、該 C_{6-10}芳基及該 5-10 員雜芳基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{11}之取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任何 R^{c10}及 R^{d10}與其所連接之 N 原子一起形成視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{11}之取代基取代之 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；

每一 R^{a11}、R^{b11}、R^{c11}及 R^{d11}獨立地選自 H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-6}環烷基、苯基、5-6 員雜芳基及 4-7 員雜環烷基；其中該 C_{1-6}烷基、該 C_{2-6}烯基、該 C_{2-6}炔基、該 C_{3-6}環烷基、該苯基、該 5-6 員雜芳基及該 4-7 員雜環烷基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{12}之取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任何 R^{c11}及 R^{d11}與其所連接之 N 原子一起形成視情況地經 1 個、2 個或 3 個獨立地選自 R^{12}之取代基取代之 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；

每一 R^{a12}、R^{b12}、R^{c12}及 R^{d12}獨立地選自 H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基及 C_{1-6}鹵烷基；其中該 C_{1-6}烷基、該 C_{2-6}烯基及該 C_{2-6}炔基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{g}之取代基取代；

每一 R^{a50}、R^{b50}、R^{c50}及 R^{d50}獨立地選自 H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-10}環烷基、4-10 員雜環烷基、C_{6-10}芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6}烷基、該 C_{2-6}烯基、該 C_{2-6}炔基、該 C_{3-10}環烷基、該 4-10 員雜環烷基、該 C_{6-10}芳基及該 5-10 員雜芳基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{51}之取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任何 R^{c50}及 R^{d50}與其所連接之 N 原子一起形成視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{51}之取代基取代之 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；

每一 R^{a51}、R^{b51}、R^{c51}及 R^{d51}獨立地選自 H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-6}環烷基、苯基、5-6 員雜芳基及 4-7 員雜環烷基；其中該 C_{1-6}烷基、該 C_{2-6}烯基、該 C_{2-6}炔基、該 C_{3-6}環烷基、該苯基、該 5-6 員雜芳基及該 4-7 員雜環烷基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{52}之取代基取代；或連接至同一 N 原子之任何 R^{c51}及 R^{d51}與其所連接之 N 原子一起形成視情況地經 1 個、2 個或 3 個獨立地選自 R^{52}之取代基取代之 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；

每一 R^{a52}、R^{b52}、R^{c52}及 R^{d52}獨立地選自 H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基及 C_{1-6}鹵烷基；其中該 C_{1-6}烷基、該 C_{2-6}烯基及該 C_{2-6}炔基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{g}之取代基取代；且

每一 R^{g}獨立地選自 D、OH、CN、鹵基、C_{1-6}烷基及 C_{1-6}鹵烷基。

【0125】　在一些實施例中，

R^{1}選自 H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}炔基、C_{3-10}環烷基、4-10 員雜環烷基、C_{6-10}芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6}烷基、該 C_{2-6}炔基、該 C_{3-10}環烷基、該 4-10 員雜環烷基、該 C_{6-10}芳基及該 5-10 員雜芳基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{10}之取代基取代；

R^{2}係 H；

R^{3}係 H；

R^{4}係 H；

R^{5}選自 H、C_{1-6}烷基及 C_{6-10}芳基；其中該 C_{1-6}烷基及該 C_{6-10}芳基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{50}之取代基取代；

Z 係 CR^{6}；

R^{6}係 H；

每一 R^{10}獨立地選自 C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-10}環烷基、4-10 員雜環烷基、OR^{a10}、

$C(O)NR^{c10}R^{d10}$及$NR^{c10}R^{d10}$；其中該C_{1-6}烷基、該C_{3-10}環烷基及該4-10員雜環烷基各自視情況地經1個、2個、3個或4個獨立地選自R^{11}之取代基取代；

每一R^{11}獨立地選自C_{1-6}烷基、4-10員雜環烷基、C_{6-10}芳基、5-10員雜芳基、CN、OR^{a11}、$C(O)R^{b11}$、$C(O)NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}R^{d11}$及$S(O)_2R^{b11}$；其中該C_{1-6}烷基、該4-10員雜環烷基、該C_{6-10}芳基及該5-10員雜芳基各自視情況地經1個、2個、3個或4個獨立地選自R^{12}之取代基取代；

每一R^{12}獨立地選自C_{1-6}烷基、鹵基、CN、OR^{a12}及$C(O)R^{b12}$；其中該C_{1-6}烷基視情況地經1或2個獨立地選自R^{g}之取代基取代；

每一R^{50}獨立地選自鹵基；

每一R^{a10}、R^{c10}及R^{d10}獨立地選自H及C_{1-6}烷基；其中該C_{1-6}烷基視情況地經1個、2個、3個或4個獨立地選自R^{11}之取代基取代；

或連接至同一N原子之任何R^{c10}及R^{d10}與其所連接之N原子一起形成視情況地經1個、2個、3個或4個獨立地選自R^{11}之取代基取代之6員或7員雜環烷基；

每一R^{a11}、R^{b11}、R^{c11}及R^{d11}獨立地選自H及C_{1-6}烷基；其中該C_{1-6}烷基視情況地經1個、2個、3個或4個獨立地選自R^{12}之取代基取代；

每一R^{a12}及R^{b12}獨立地選自H及C_{1-6}烷基；其中該C_{1-6}烷基視情況地經R^{g}取代；且

R^{g}係OH。

【0126】 應進一步瞭解，本揭示案為清楚起見而在單獨實施例之上下文中闡述之某些特徵亦可在單一實施例中以組合提供。相反，本揭示案為簡便起見在單一實施例之上下文中闡述之各種特徵亦可單獨或以任何適宜子組合提供。

【0127】 在本說明書多處，本揭示案化合物之取代基係以組或範圍揭示。本揭示案特別意欲包括該等組及範圍之成員之每一及每個個別子組合。舉例而言，術語「C_{1-6}烷基」特別意欲個別地揭示甲基、乙基、C_3烷基、C_4烷基、C_5

烷基及 C_6烷基。

【0128】　在本說明書多處，闡述多個芳基、雜芳基、環烷基及雜環烷基環。除非另有說明，否則該等環可在如化合價所允許之任一環成員處連接至分子之其餘部分。舉例而言，術語「吡啶環」或「吡啶基」可指吡啶-2-基、吡啶-3-基或吡啶-4-基環。

【0129】　術語「n 員」(其中 n 係整數)通常闡述部分中成環原子之數量，其中成環原子之數量為 n。舉例而言，六氫吡啶基係 6 員雜環烷基環之實例，吡唑基係 5 員雜芳基環之實例，吡啶基係 6 員雜芳基環之實例，且 1,2,3,4-四氫-萘係 10 員環烷基之實例。

【0130】　對於其中變量出現一次以上之本揭示案化合物，每一變量可為獨立地選自定義變量之基團之不同部分。舉例而言，當闡述結構具有同時存在於同一化合物上之兩個 R 基團時，兩個 R 基團可代表獨立地選自針對 R 所定義之基團之不同部分。

【0131】　如本文所用之片語「視情況地經取代」意指未經取代或經取代。

【0132】　術語「經取代」意指，原子或原子之群在形式上替代氫作為連接至另一基團之「取代基」。除非另有指示，否則術語「經取代」係指任一水準之取代，*例如*單取代、二取代、三取代、四取代或五取代，其中該取代係允許的。取代基係經獨立選擇的，且取代可處於任一化學可及位置。應理解，給定原子處之取代受化合價之限制。應理解，給定原子處之取代產生化學上穩定之分子。單個二價取代基(*例如*側氧基)可替代兩個氫原子。

【0133】　如本文所用，與化學基團組合使用之術語「C_{i-j}」(其中 i 及 j 係整數)表示化學基團中碳原子數之範圍，其中 i-j 定義該範圍。舉例而言，C_{1-6}烷基係指具有 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個或 6 個碳原子之烷基。

【0134】　如本文所用，單獨使用或與其他術語組合使用之術語「烷基」係指

可為直鏈或具支鏈之飽和烴基。烷基在形式上對應於一個 C-H 鍵經烷基與化合物其餘部分之連接點替代之烷烴。在一些實施例中，烷基含有 1 至 6 個、1 至 4 個或 1 至 3 個碳原子。烷基部分之實例包括(但不限於)諸如以下之化學基團：甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、*第二*丁基、*第三*丁基、*正*戊基、2-甲基-1-丁基、3-戊基、*正*己基、1,2,2-三甲基丙基及諸如此類。在一些實施例中，烷基係甲基、乙基或丙基。

【0135】　如本文所用，單獨使用或與其他術語組合使用之術語「C_{i-j} 伸烷基」意指具有 i 至 j 個碳之飽和二價連接烴基，其可為直鏈或具支鏈。在一些實施例中，伸烷基含有 1 至 4 個碳原子、1 至 3 個碳原子或 1 至 2 個碳原子。伸烷基部分之實例包括(但不限於)諸如以下之化學基團：亞甲基、伸乙基、1,1-伸乙基、1,2-伸乙基、1,3-伸丙基、1,2-伸丙基、1,1-伸丙基、異伸丙基及諸如此類。

【0136】　如本文所用，單獨使用或與其他術語組合使用之「烯基」係指對應於具有一或多個碳-碳雙鍵之烷基之直鏈或具支鏈烴基。烯基在形式上對應於一個 C-H 鍵經烯基與化合物其餘部分之連接點替代之烯烴。在一些實施例中，烯基部分含有 2 至 6 個或 2 至 4 個碳原子。實例烯基包括(但不限於)乙烯基、*正*丙烯基、異丙烯基、*正*丁烯基、*第二*丁烯基及諸如此類。

【0137】　如本文所用，單獨使用或與其他術語組合使用之「炔基」係指對應於具有一或多個碳-碳三鍵之烷基之直鏈或具支鏈烴基。炔基在形式上對應於一個 C-H 鍵經烷基與化合物其餘部分之連接點替代之炔烴。在一些實施例中，炔基部分含有 2 至 6 個或 2 至 4 個碳原子。實例炔基包括(但不限於)乙炔基、丙炔-1-基、丙炔-2-基及諸如此類。

【0138】　如本文所用之術語「胺甲醯基」及「胺甲醯基」可互換地指式-C(O)NH_2 之基團。

【0139】　如本文所用之術語「羧基」係指式-C(O)OH 之基團。

【0140】　術語「氰基」或「腈」係指式-C≡N之基團，其亦可寫為-CN。

【0141】　如本文所用之術語「C_{1-3}烷氧基-C_{1-3}烷基」係指式-(C_{1-3}伸烷基)-(C_{1-3}烷氧基)之基團。

【0142】　如本文所用之術語「C_{1-3}烷氧基-C_{1-3}烷氧基」係指式-(C_{1-3}伸烷氧基)-(C_{1-3}烷氧基)之基團。

【0143】　如本文所用之術語「HO-C_{1-3}烷氧基」係指式-(C_{1-3}伸烷氧基)-OH之基團。

【0144】　如本文所用之術語「HO-C_{1-3}烷基」係指式-(C_{1-3}伸烷基)-OH之基團。

【0145】　如本文所用之術語「氰基-C_{1-3}烷基」係指式-(C_{1-3}伸烷基)-CN之基團。

【0146】　如本文所用之術語「H_2N-C_{1-3}烷基」係指式-(C_{1-3}伸烷基)-NH_2之基團。

【0147】　如本文所用之術語「C_{n-m}烷基胺基」係指式-NH(烷基)之基團，其中烷基具有n至m個碳原子。在一些實施例中，烷基具有1至6個、1至4個或1至3個碳原子。

【0148】　如本文所用之術語「C_{n-m}烷氧基羰基」係指式-C(O)O-烷基之基團，其中烷基具有n至m個碳原子。在一些實施例中，烷基具有1至6個、1至4個或1至3個碳原子。

【0149】　如本文所用之術語「C_{n-m}烷基羰基」係指式-C(O)-烷基之基團，其中烷基具有n至m個碳原子。在一些實施例中，烷基具有1至6個、1至4個或1至3個碳原子。

【0150】　如本文所用之術語「C_{n-m}烷基羰基胺基」係指式-NHC(O)-烷基之基團，其中烷基具有n至m個碳原子。在一些實施例中，烷基具有1至6個、1至4個或1至3個碳原子。

【0151】　如本文所用之術語「C_{n-m}烷基羰基氧基」係指式-OC(O)-烷基之基團，其中烷基具有n至m個碳原子。在一些實施例中，烷基具有1至6個、1至4個

或 1 至 3 個碳原子。

【0152】 如本文所用之術語「胺基羰基氧基」係指式-$OC(O)NH_2$之基團。

【0153】 如本文所用之術語「C_{n-m}烷基胺基羰基氧基」係指式-OC(O)NH-烷基之基團，其中烷基具有 n 至 m 個碳原子。在一些實施例中，烷基具有 1 至 6 個、1 至 4 個或 1 至 3 個碳原子。

【0154】 如本文所用之術語「C_{n-m}烷基磺醯基胺基」係指式-$NHS(O)_2$-烷基之基團，其中烷基具有 n 至 m 個碳原子。在一些實施例中，烷基具有 1 至 6 個、1 至 4 個或 1 至 3 個碳原子。

【0155】 如本文所用之術語「胺基磺醯基」係指式-$S(O)_2NH_2$之基團。

【0156】 如本文所用之術語「C_{n-m}烷基胺基磺醯基」係指式-$S(O)_2NH$(烷基)之基團，其中烷基具有 n 至 m 個碳原子。在一些實施例中，烷基具有 1 至 6 個、1 至 4 個或 1 至 3 個碳原子。

【0157】 如本文所用之術語「二(C_{n-m}烷基)胺基磺醯基」係指式-$S(O)_2N$(烷基)$_2$之基團，其中每一烷基獨立地具有 n 至 m 個碳原子。在一些實施例中，每一烷基獨立地具有 1 至 6 個、1 至 4 個或 1 至 3 個碳原子。

【0158】 如本文所用之術語「胺基磺醯基胺基」係指式-$NHS(O)_2NH_2$之基團。

【0159】 如本文所用之術語「C_{n-m}烷基胺基磺醯基胺基」係指式-$NHS(O)_2NH$(烷基)之基團，其中烷基具有 n 至 m 個碳原子。在一些實施例中，烷基具有 1 至 6 個、1 至 4 個或 1 至 3 個碳原子。

【0160】 如本文所用之術語「二(C_{n-m}烷基)胺基磺醯基胺基」係指式-$NHS(O)_2N$(烷基)$_2$之基團，其中每一烷基獨立地具有 n 至 m 個碳原子。在一些實施例中，每一烷基獨立地具有 1 至 6 個、1 至 4 個或 1 至 3 個碳原子。

【0161】 如本文所用，單獨使用或與其他術語組合使用之術語「胺基羰基胺基」係指式-$NHC(O)NH_2$之基團。

【0162】　如本文所用之術語「C_{n-m}烷基胺基羰基胺基」係指式-NHC(O)NH(烷基)之基團，其中烷基具有 n 至 m 個碳原子。在一些實施例中，烷基具有 1 至 6 個、1 至 4 個或 1 至 3 個碳原子。

【0163】　如本文所用之術語「二(C_{n-m}烷基)胺基羰基胺基」係指式-NHC(O)N(烷基)$_2$之基團，其中每一烷基獨立地具有 n 至 m 個碳原子。在一些實施例中，每一烷基獨立地具有 1 至 6 個、1 至 4 個或 1 至 3 個碳原子。

【0164】　如本文所用之術語「C_{n-m}烷基胺甲醯基」係指式-C(O)-NH(烷基)之基團，其中烷基具有 n 至 m 個碳原子。在一些實施例中，烷基具有 1 至 6 個、1 至 4 個或 1 至 3 個碳原子。

【0165】　如本文所用之術語「二(C_{n-m}-烷基)胺甲醯基」係指式-C(O)N(烷基)$_2$之基團，其中兩個烷基各自獨立地具有 n 至 m 個碳原子。在一些實施例中，每一烷基獨立地具有 1 至 6 個、1 至 4 個或 1 至 3 個碳原子。

【0166】　如本文所用之術語「硫基」係指式-SH 之基團。

【0167】　如本文所用之術語「C_{n-m}烷基硫基」係指式-S-烷基之基團，其中烷基具有 n 至 m 個碳原子。在一些實施例中，烷基具有 1 至 6 個、1 至 4 個或 1 至 3 個碳原子。

【0168】　如本文所用之術語「C_{n-m}烷基亞磺醯基」係指式-S(O)-烷基之基團，其中烷基具有 n 至 m 個碳原子。在一些實施例中，烷基具有 1 至 6 個、1 至 4 個或 1 至 3 個碳原子。

【0169】　如本文所用之術語「C_{n-m}烷基磺醯基」係指式-S(O)$_2$-烷基之基團，其中烷基具有 n 至 m 個碳原子。在一些實施例中，烷基具有 1 至 6 個、1 至 4 個或 1 至 3 個碳原子。

【0170】　如本文所用，單獨使用或與其他術語組合使用之「鹵基」或「鹵素」包括氟、氯、溴及碘。在一些實施例中，鹵基係 F 或 Cl。在一些實施例中，鹵

基係 F。

【0171】　如本文所用，單獨使用或與其他術語組合使用之術語「鹵烷基」係指其中一或多個氫原子已經鹵素原子替代之烷基，其具有可相同或不同之至多全價之鹵素原子取代基。在一些實施例中，鹵素原子係氟原子。在一些實施例中，烷基具有 1 至 6 個、1 至 4 個或 1 至 3 個碳原子。實例鹵烷基包括 CF_3、C_2F_5、CHF_2、CCl_3、$CHCl_2$、C_2Cl_5 及諸如此類。

【0172】　如本文所用，單獨使用或與其他術語組合使用之術語「烷氧基」係指式-O-烷基之基團。在一些實施例中，烷基具有 1 至 6 個、1 至 4 個或 1 至 3 個碳原子。實例烷氧基包括甲氧基、乙氧基、丙氧基(例如正丙氧基及異丙氧基)、第三丁氧基及諸如此類。在一些實施例中，烷氧基係甲氧基。

【0173】　如本文所用，單獨使用或與其他術語組合使用之「鹵烷氧基」係指式-O-(鹵烷基)之基團。在一些實施例中，烷基具有 1 至 6 個、1 至 4 個或 1 至 3 個碳原子。實例鹵烷氧基係-OCF_3。

【0174】　如本文所用，單獨使用或與其他術語組合使用之「胺基」係指 NH_2。

【0175】　如本文所用，單獨使用或與其他術語組合使用之術語「烷基胺基」係指式-NH(烷基)之基團。在一些實施例中，烷基胺基具有 1 至 6 個或 1 至 4 個碳原子。實例烷基胺基包括甲基胺基、乙基胺基、丙基胺基(*例如*正丙基胺基及異丙基胺基)及諸如此類。

【0176】　如本文所用，單獨使用或與其他術語組合使用之術語「烷基硫基」係指式-S-烷基之基團。在一些實施例中，烷基具有 1 至 6 個或 1 至 4 個碳原子。

【0177】　如本文所用，單獨使用或與其他術語組合使用之術語「環烷基」係指非芳族環狀烴，包括環化烷基及烯基。術語「C_{n-m} 環烷基」係指具有 n 至 m 個環成員碳原子之環烷基。環烷基可包括單環或多環(例如具有 2 個、3 個或 4 個稠合、橋接或螺環)環系統。環烷基之定義亦包括具有稠合至環烷基環(即與其

具有共用鍵)之一或多個芳族環(例如芳基或雜芳基環)之部分，例如環戊烷、環己烯、環己烷及諸如此類之苯并衍生物、或環戊烷或環己烷之吡啶并衍生物。含有稠合芳族環之環烷基可經由任一成環原子(包括稠合芳族環之成環原子)連接。環烷基之成環碳原子可視情況地經側氧基取代。環烷基亦包括環亞烷基。術語「環烷基」亦包括橋頭環烷基(例如含有至少一個橋頭碳之非芳族環狀烴部分，例如金剛烷-1-基)及螺環烷基(例如含有在單一碳原子處稠合之至少兩個環之非芳族烴部分，例如螺[2.5]辛烷及諸如此類)。在一些實施例中，環烷基具有 3 至 10 個環成員、或 3 至 7 個環成員、或 3 至 6 個環成員。在一些實施例中，環烷基係單環或二環。在一些實施例中，環烷基係單環。在一些實施例中，環烷基係 C_{3-7} 單環環烷基。在一些實施例中，環烷基係環丙基或環己烯基。

【0178】　如本文所用，單獨使用或與其他術語組合使用之術語「雜環烷基」係指非芳族環或環系統，其可視情況地含有一或多個伸烯基或伸炔基作為環結構之一部分，其具有至少一個獨立地選自氮、硫、氧及磷之雜原子環成員，且其具有 4-14 個環成員、4-10 個環成員、4-7 個環成員或 4-6 個環成員。術語「雜環烷基」包括單環 4 員、5 員、6 員及 7 員雜環烷基。雜環烷基可包括單環或多環(例如具有 2 個、3 個或 4 個稠合、橋接或螺環)或螺環系統。在一些實施例中，雜環烷基係具有 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自氮、硫及氧之雜原子之單環或二環基團。雜環烷基之定義亦包括具有稠合至非芳族雜環烷基環(即與其具有共用鍵)之一或多個芳族環(例如芳基或雜芳基環)之部分，例如 1,2,3,4-四氫-喹啉及諸如此類。雜環烷基亦可包括橋頭雜環烷基(例如含有至少一個橋頭原子之雜環烷基部分，例如氮雜金剛烷-1-基及諸如此類)及螺雜環烷基(例如含有在單一原子處稠合之至少兩個環之雜環烷基部分，例如[1,4-二氧雜-8-氮雜-螺[4.5]癸-N-基]及諸如此類)。在一些實施例中，雜環烷基具有 3 至 10 個成環原子、4 至 10 個成環原子或 3 至 8 個成環原子。在一些實施例中，雜環烷基具有 1 至 5 個雜原

子、1 至 4 個雜原子、1 至 3 個雜原子或 1 至 2 個雜原子。雜環烷基之環中之碳原子或雜原子可氧化形成羰基、N-氧化物或磺醯基(或其他氧化鏈接)，或氮原子可經四級銨化。在一些實施例中，雜環烷基部分係 C_{2-7} 單環雜環烷基。在一些實施例中，雜環烷基係嗎啉環、吡咯啶環、六氫吡嗪環、六氫吡啶環、二氫吡喃環、四氫吡喃環、四氫吡啶、氮雜環丁烷環或四氫呋喃環。在一些實施例中，雜環烷基係具有碳及 1 個、2 個或 3 個獨立地選自 N、O 及 S 之雜原子之 4-7 員雜環烷基部分。在一些實施例中，雜環烷基係具有碳及 1 個、2 個或 3 個獨立地選自 N、O 及 S 之雜原子之 4-10 員雜環烷基部分。

【0179】 如本文所用，單獨使用或與其他術語組合使用之術語「芳基」係指單環或多環(例如具有 2 個稠合環)芳族烴部分，例如(但不限於)苯基、1-萘基、2-萘基及諸如此類。在一些實施例中，芳基具有 6 至 10 個碳原子或 6 個碳原子。在一些實施例中，芳基係單環或二環基團。在一些實施例中，芳基係苯基。

【0180】 如本文所用，單獨使用或與其他術語組合使用之術語「雜芳基」或「雜芳族」係指具有一或多個獨立地選自氮、硫及氧之雜原子環成員之單環或多環(例如具有 2 個或 3 個稠合環)芳族烴部分。在一些實施例中，雜芳基係具有 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自氮、硫及氧之雜原子之單環或二環基團。實例雜芳基包括(但不限於)吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、嗒嗪基、三嗪基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、噻唑基、吲哚基、吡咯基、噁唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、異噁唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、吲唑基、1,2,4-噻二唑基、異噻唑基、嘌呤基、咔唑基、苯并咪唑基、吲哚啉基、吡咯基、唑基、喹啉基、異喹啉基、苯并異噁唑基、咪唑并[1,2-b]噻唑基、吡啶酮或諸如此類。雜芳基之環中之碳原子或雜原子可氧化形成羰基、N-氧化物或磺醯基(或其他氧化鏈接)，或氮原子可經四級銨化，條件係保留環之芳族性質。在一些實施例中，雜芳基係 5 至 10 員雜芳基。在另一實施例中，雜芳基係 5 至 6 員雜芳基。在一

些實施例中，雜芳基係具有碳及 1 個、2 個或 3 個獨立地選自 N、O 及 S 之雜原子之 5-6 員雜芳基部分。在一些實施例中，雜芳基係具有碳及 1 個、2 個或 3 個獨立地選自 N、O 及 S 之雜原子之 5-10 員雜芳基部分。在一些實施例中，雜芳基具有 5-6 個環原子及 1 或 2 個獨立地選自氮、硫及氧之雜原子環成員。在一些實施例中，5 員雜芳基部分中不超過 2 個雜原子係 N。

【0181】　5 員雜芳基環係具有 5 個環原子之雜芳基，其中一或多個(*例如* 1 個、2 個或 3 個)環原子獨立地選自 N、O 及 S。例示性 5 員環雜芳基包括噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、吡唑基、異噻唑基、異噁唑基、1,2,3-三唑基、四唑基、1,2,3-噻二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-三唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-三唑基、1,3,4-噻二唑基及 1,3,4-噁二唑基。

【0182】　6 員雜芳基環係具有 6 個環原子之雜芳基，其中一或多個(*例如* 1 個、2 個或 3 個)環原子獨立地選自 N、O 及 S。例示性 6 員環雜芳基係吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、三嗪基、異吲哚基及嗒嗪基。

【0183】　術語「側氧基」係指氧原子作為二價取代基，在連接至碳時形成羰基，或在連接至雜原子時形成亞砜或砜基，或 *N*-氧化物基團。在一些實施例中，雜環基可視情況地經 1 或 2 個側氧基(=O)取代基取代。

【0184】　提及成環 N 原子之術語「氧化」係指成環 N-氧化物。

【0185】　提及成環 S 原子之術語「氧化」係指成環磺醯基或成環亞磺醯基。

【0186】　術語「芳族」係指具有一或多個具有芳族特徵(*即*具有(4n + 2)個非定域 π (pi)電子，其中 n 係整數)之多不飽和環之碳環或雜環。

【0187】　在某些地方，定義或實施例係指特定環(*例如*氮雜環丁烷環、吡啶環等)。除非另有指示，否則該等環可連接至任一環成員，條件係不超過原子之化合價。舉例而言，氮雜環丁烷環可連接至環之任一位置，而氮雜環丁-3-基環連接至 3 位。

【0188】　本文所述之化合物可為不對稱的(*例如*具有一或多個立體中心)。除非另有指示，否則意欲涵蓋所有立體異構物，例如鏡像異構物及非鏡像異構物。含有不對稱取代碳原子之本揭示案化合物可以光學活性或外消旋形式分離。自光學無活性起始材料製備光學活性形式之方法為此項技術中已知，例如藉由拆分外消旋混合物或藉由立體選擇性合成。烯烴之許多幾何異構物、C=N 雙鍵及諸如此類亦可存在於本文所述之化合物中，且本揭示案涵蓋所有該等穩定異構物。闡述本揭示案化合物之順式及反式幾何異構物且可將其分離為異構物之混合物或單獨異構形式。

【0189】　化合物之外消旋混合物之拆分可藉由此項技術中已知之方法來實施。實例方法包括使用手性拆分酸分段重結晶，該手性拆分酸係光學活性成鹽有機酸。適用於分段重結晶方法之拆分劑係例如光學活性酸，例如酒石酸、二乙醯基酒石酸、二苯甲醯基酒石酸、苦杏仁酸、蘋果酸、乳酸或各種光學活性樟腦磺酸之 D 及 L 形式。適用於分段結晶方法之其他拆分劑包括甲基苄基胺之立體異構純形式(*例如*，*S* 及 *R* 形式或非鏡像異構純形式)、2-苯基甘胺醇、降麻黃鹼、麻黃鹼、N-甲基麻黃鹼、環己基乙胺、1,2-二胺基環己烷及諸如此類。

【0190】　外消旋混合物之拆分亦可藉由在填充有光學活性拆分劑(*例如*二硝基苯甲醯基苯基甘胺酸)之管柱上溶析來實施。適宜溶析溶劑組成可由熟習此項技術者確定。

【0191】　在一些實施例中，本揭示案之化合物具有(*R*)-構形。在其他實施例中，化合物具有(*S*)-構形。除非另有指示，否則在具有一個以上之手性中心之化合物中，化合物中之每一手性中心可獨立地係(*R*)或(*S*)。

【0192】　本揭示案之化合物亦包括互變異構形式。互變異構形式源自單鍵與相鄰雙鍵之調換以及質子之伴隨遷移。互變異構形式包括質子轉移互變異構物，其係具有相同經驗式及總電荷之異構質子化狀態。實例質子轉移互變異構

物包括酮-烯醇對、醯胺-亞胺酸對、內醯胺-內醯亞胺對、烯胺-亞胺對及其中質子可佔據雜環系統之兩個或更多個位置之環狀形式，例如 1H-及 3H-咪唑、1H-、2H-及 4H- 1,2,4-三唑、1H-及 2H-異吲哚以及 1H-及 2H-吡唑。互變異構形式可呈平衡狀態或藉由適當取代在空間上鎖定成一種形式。

【0193】 本揭示案之化合物亦包括在中間體或最終化合物中出現之原子之所有同位素。同位素包括具有相同原子序數但不同質量數之彼等原子。舉例而言，氫之同位素包括氚及氘。本揭示案化合物之一或多個構成原子可經天然或非天然豐度之原子之同位素替代或取代。在一些實施例中，化合物包括至少一個氘原子。舉例而言，本揭示案化合物中之一或多個氫原子可經氘替代或取代。在一些實施例中，化合物包括兩個或更多個氘原子。在一些實施例中，化合物包括 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個、7 個、8 個、9 個、10 個、11 個或 12 個氘原子。將同位素納入有機化合物中之合成方法為此項技術中已知(Deuterium Labeling in Organic Chemistry，Alan F. Thomas (New York, N.Y., Appleton-Century-Crofts, 1971；The Renaissance of H/D Exchange，Jens Atzrodt、Volker Derdau、Thorsten Fey 及 Jochen Zimmermann, Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 7744-7765；The Organic Chemistry of Isotopic Labelling，James R. Hanson, Royal Society of Chemistry, 2011)。同位素標記之化合物可用於各種研究，例如 NMR 光譜、代謝實驗及/或分析。

【0194】 用較重同位素(例如氘)取代可提供源自更大代謝穩定性之某些治療優點，例如延長的活體內半衰期或降低的劑量要求，且因此在一些情況下可能較佳。(A. Kerekes 等人， *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 201-210；R. Xu 等人，*J. Label Compd. Radiopharm.* **2015**, *58*, 308-312)。

【0195】 如本文所用之術語「化合物」意欲包括所繪示結構之所有立體異構物、幾何異構物、互變異構物及同位素。該術語亦欲指本揭示案之化合物，無

論製備其之方式如何，例如合成、經由生物過程(例如代謝或酶轉化)或其組合。

【0196】　所有化合物及其醫藥學上可接受之鹽可與其他物質(例如水及溶劑，例如呈水合物及溶劑合物形式)在一起發現或可分離。當呈固態時，本文所述之化合物及其鹽可以多種形式存在且可*例如*採取溶劑合物(包括水合物)之形式。化合物可呈任一固態形式，例如多形體或溶劑合物，因此除非另有明確指示，否則本說明書中對化合物及其鹽之提及應理解為涵蓋化合物之任一固態形式。

【0197】　在一些實施例中，本揭示案之化合物或其鹽實質上係經分離的。「實質上經分離」意指化合物至少部分或實質上與形成或偵測到其之環境分離。部分分離可包括例如富集本揭示案化合物之組合物。實質性分離可包括含有至少約 50 重量%、至少約 60 重量%、至少約 70 重量%、至少約 80 重量%、至少約 90 重量%、至少約 95 重量%、至少約 97 重量%或至少約 99 重量%之本揭示案化合物或其鹽的組合物。分離化合物及其鹽之方法為此項技術中之常規方法。

【0198】　片語「醫藥學上可接受」在本文中用於指在合理醫學判斷範圍內，適用於與人類及動物之組織接觸而無過度毒性、刺激、過敏反應或其他問題或併發症且與合理益處/風險比相稱之彼等化合物、材料、組合物及/或劑量形式。

【0199】　本揭示案亦包括本文所述化合物之醫藥學上可接受之鹽。如本文所用之「醫藥學上可接受之鹽」係指所揭示化合物之衍生物，其中母體化合物藉由將現有酸或鹼部分轉化成其鹽形式來修飾。醫藥學上可接受之鹽之實例包括(但不限於)鹼性殘基(例如胺)之礦物酸或有機酸鹽；酸性殘基(例如羧酸)之鹼鹽或有機鹽；及諸如此類。本揭示案之醫藥學上可接受之鹽包括例如自無毒無機或有機酸形成之母體化合物之無毒鹽。本揭示案之醫藥學上可接受之鹽可藉由習用化學方法自含有鹼性或酸性部分之母體化合物合成。通常，該等鹽可藉由使該等化合物之游離酸或鹼形式與化學計量量之適當鹼或酸在水中或在有機溶

劑中或在兩者之混合物中反應來製備；通常，非水性介質如醚、乙酸乙酯、醇(例如甲醇、乙醇、異丙醇或丁醇)或乙腈(ACN)係較佳的。適宜鹽之清單參見*Remington's Pharmaceutical Sciences*，第17版，Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985，第1418頁及*Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 2 (1977)，該等文獻中每一者之全文皆以引用方式併入本文中。

【0200】 在本文中可使用以下縮寫：AcOH (乙酸)；Ac_2O (乙酸酐)；aq. (水溶液)；atm. (大氣壓)；Boc (*第*三丁氧基羰基)；br (寬峰)；Cbz (羧基苄基)；calc. (計算值)；d (雙峰)；dd (雙峰之雙峰)；DCM (二氯甲烷)；DEAD (偶氮二甲酸二乙酯)；DIAD (偶氮二甲酸 *N*,*N*'-二異丙基酯)；DIPEA (*N*,*N*-二異丙基乙胺)；DMF (*N*,*N*-二甲基甲醯胺)；Et (乙基)；EtOAc (乙酸乙酯)；g (克)；h (小時)；HATU (*N*,*N*,*N*',*N*'-四甲基-*O*-(7-氮雜苯并三唑-1-基)脲鎓六氟磷酸鹽)；HCl (鹽酸)；HPLC (高效液相層析)；Hz (赫茲)；J (偶合常數)；LCMS (液相層析-質譜)；m (多重峰)；M (莫耳)；*m*CPBA (3-氯過氧苯甲酸)；$MgSO_4$ (硫酸鎂)；MS (質譜)；Me (甲基)；MeCN (乙腈)；MeOH (甲醇)；mg (毫克)；min. (分鐘)；mL (毫升)；mmol (毫莫耳)；N (正常)；$NaHCO_3$ (碳酸氫鈉)；NaOH (氫氧化鈉)；Na_2SO_4 (硫酸鈉)；NH_4Cl (氯化銨)；NH_4OH (氫氧化銨)；NIS (N-碘琥珀醯亞胺)；nM (奈莫耳)；NMR (核磁共振光譜)；OTf (三氟甲磺酸酯)；Pd (鈀)；Ph (苯基)；pM (皮莫耳)；PMB (對甲氧基苄基)、$POCl_3$ (磷醯氯)；RP-HPLC (反相高效液相層析)；s (單峰)；SEM (2-三甲基矽基乙氧基甲基)；t (三重峰或第三)；TBS (第三丁基二甲基矽基)；tert (第三)；tt (三重峰之三重峰)； *t*-Bu (*第*三丁基)；TFA (三氟乙酸)；THF (四氫呋喃)；μg (微克)；μL (微升)；μM (微莫耳)； wt% (重量%)。

合成

【0201】 如熟習此項技術者應瞭解，本文所提供之化合物(包括其鹽及立體異構物)可使用已知之有機合成技術來製備且可根據多種可能的合成途徑中之任一

者來合成。

【0202】　用於製備本揭示案化合物之反應可在可容易地由熟習有機合成技術者選擇之適宜溶劑中實施。在實施反應時之溫度(例如可介於溶劑冰點至溶劑沸點範圍內之溫度)下，適宜溶劑實質上可不與起始材料(反應物)、中間體或產物反應。給定反應可在一種溶劑或一種以上溶劑之混合物中實施。端視具體反應步驟，可由熟習此項技術者選擇適於具體反應步驟之溶劑。

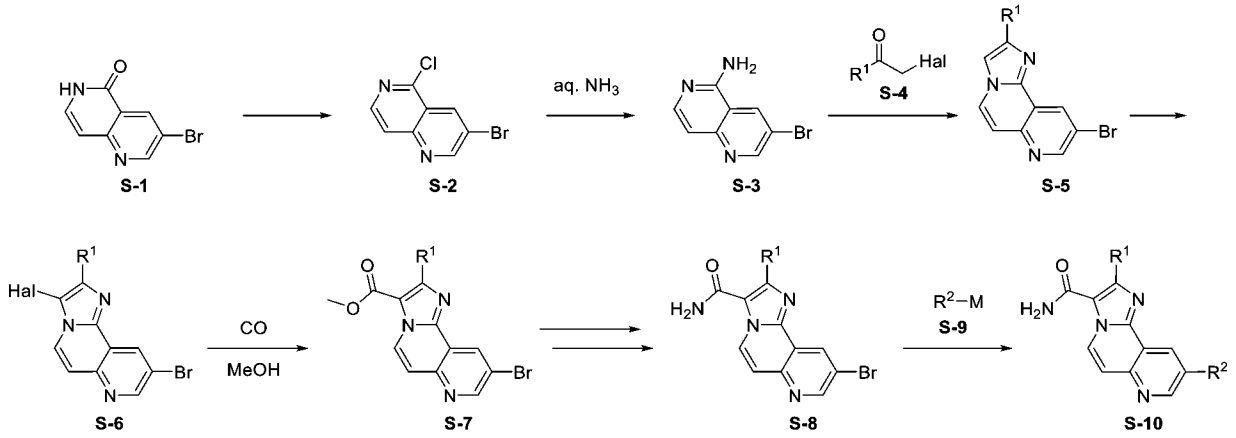
【0203】　本揭示案化合物之製備可涉及各個化學基團之保護及去保護。熟習此項技術者可容易地確定對保護及去保護之需要及適當保護基團之選擇。保護基團之化學可參見例如 T.W. Greene 及 P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*，第 3 版，Ed., Wiley & Sons, Inc., New York (1999)，其全文皆以引用方式併入本文中。

【0204】　可根據此項技術中已知之任一適宜方法來監測反應。舉例而言，可藉由光譜法(例如核磁共振光譜(例如 ^{1}H 或 ^{13}C)、紅外光譜、分光光度法(例如 UV-可見光)或質譜)或藉由層析(例如高效液相層析(HPLC)或薄層層析)來監測產物形成。

【0205】　如本文所用之表述「環境溫度」、「室溫」及「r.t.」在此項技術中應理解為通常係指溫度，*例如*反應溫度，其約為實施反應之房間之溫度，例如約 20°C至約 30°C之溫度。

【0206】　式 I 化合物可經由如**方案 1** 中所概述之合成途徑來製備。

方案 1



【0207】　在升高溫度下用適當試劑(例如磷醯氯($POCl_3$))處理市售化合物 **S-1** 可提供化合物 **S-2**。在升高溫度下經由用氨水親核取代對化合物 **S-2** 進行氯化物置換可遞送化合物 **S-3**。在升高溫度下縮合化合物 **S-3** 與式 **S-4** 化合物(Hal 係鹵化物，例如 Cl、Br 或 I)可生成化合物 **S-5**，其可經受與適當試劑(例如 *N*-碘琥珀醯亞胺(NIS))之反應，以提供化合物 **S-6** (Hal 係鹵化物，例如 Cl、Br 或 I)。式 **S-6** 化合物可經受鈀催化之與 CO 之羰基化反應(*Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4114-4133)，以獲得式 **S-7** 衍生物且在使用已知有機合成技術加工後可產生式 **S-8** 化合物。然後可藉由在鈴木交叉偶合(Suzuki cross-coupling)條件下(例如在鈀觸媒及適宜鹼存在下) (*Tetrahedron* **2002**, *58*, 9633-9695)或在標準施蒂勒交叉偶合(Stille cross-coupling)條件下(例如在鈀觸媒存在下) (*ACS Catalysis* **2015**, *5*, 3040-3053)或在標準根岸交叉偶合(Negishi cross-coupling)條件下(例如在鈀觸媒存在下) (*ACS Catalysis* **2016**, *6*, 1540-1552)偶合化合物 **S-8** 與式 **S-9** 加合物(其中 M 係硼酸、硼酸酯或適當試劑[例如 M 係 $B(OR)_2$、Sn(烷基)$_3$、Zn-Hal 等])來引入 R^2，以提供化合物 **S-10**。

使用方法

【0208】　本揭示案之化合物可抑制 FGFR 酶之活性。舉例而言，本揭示案之化合物可用於抑制需要抑制酶之細胞或個體或患者中 FGFR 酶之活性，其係藉由向細胞、個體或患者投與抑制量之一或多種本揭示案化合物來實施。本揭示

案之化合物可用於抑制需要抑制酶之細胞或個體或患者中 FGFR3 酶之活性，其係藉由向細胞、個體或患者投與抑制量之一或多種本揭示案化合物來實施。本揭示案之化合物可用於抑制需要抑制酶之細胞或個體或患者中 FGFR2 酶之活性，其係藉由向細胞、個體或患者投與抑制量之一或多種本揭示案化合物來實施。本揭示案之化合物可用於抑制需要抑制酶之細胞或個體或患者中 FGFR3 及 FGFR2 酶之活性，其係藉由向細胞、個體或患者投與抑制量之本揭示案化合物來實施。

【0209】 作為 FGFR 抑制劑，本揭示案之化合物可用於治療與 FGFR 酶或 FGFR 配位體之異常表現或活性相關之各種疾病。抑制 FGFR 之化合物將可用於提供防止腫瘤生長或誘導腫瘤中之細胞凋亡(具體而言藉由抑制血管生成)的方式。因此，預期本揭示案之化合物將證實可用於治療或預防增生性病症，例如癌症。具體而言，具有受體酪胺酸激酶活化突變體或受體酪胺酸激酶上調之腫瘤可能對抑制劑尤其敏感。

【0210】 在某些實施例中，本揭示案提供治療有需要之患者之 FGFR 介導之病症的方法，其包括向該患者投與本發明之化合物或其醫藥學上可接受之組合物的步驟。

【0211】 在一些實施例中，可使用本揭示案之化合物治療之疾病及適應症包括(但不限於)血液癌、肉瘤、肺癌、胃腸癌、泌尿生殖道癌、肝癌、骨癌、神經系統癌、婦科癌症及皮膚癌。

【0212】 在一些實施例中，可使用本揭示案之化合物治療之癌症選自腺癌、膀胱癌、乳癌、子宮頸癌、膽道癌、結腸直腸癌、子宮內膜癌、食道癌、膽囊癌、胃癌、神經膠質瘤、頭頸癌、肝細胞癌、腎癌、肝癌、肺癌、黑色素瘤、卵巢癌、胰臟癌、前列腺癌、橫紋肌肉瘤、皮膚癌、甲狀腺癌、白血病、多發性骨髓瘤、慢性淋巴球性淋巴瘤、成人 T 細胞白血病、B 細胞淋巴瘤、急性骨

髓性白血病、霍奇金氏(Hodgkin's)或非霍奇金氏淋巴瘤、瓦登斯特隆巨球蛋白血症(Waldenstrom's Macroglubulinemia)、毛細胞淋巴瘤及伯基特氏淋巴瘤(Burkett's lymphoma)。

【0213】 在一些實施例中，可使用本揭示案之化合物治療之癌症選自肝細胞癌、膀胱癌、乳癌、子宮頸癌、結腸直腸癌、子宮內膜癌、胃癌、頭頸癌、腎癌、肝癌、肺癌、卵巢癌、前列腺癌、食道癌、膽囊癌、胰臟癌、甲狀腺癌、皮膚癌、白血病、多發性骨髓瘤、慢性淋巴球性淋巴瘤、成人T細胞白血病、B細胞淋巴瘤、急性骨髓性白血病、霍奇金氏或非霍奇金氏淋巴瘤、瓦登斯特隆巨球蛋白血症、毛細胞淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤、神經膠母細胞瘤、黑色素瘤及橫紋肌肉瘤。

【0214】 在一些實施例中，該癌症選自腺癌、膀胱癌、乳癌、子宮頸癌、膽道癌、子宮內膜癌、胃癌、神經膠質瘤、頭頸癌、肺癌、卵巢癌、白血病及多發性骨髓瘤。

【0215】 在一些實施例中，可使用本揭示案之化合物治療之癌症選自肝細胞癌、乳癌、膀胱癌、結腸直腸癌、黑色素瘤、間皮瘤、肺癌、前列腺癌、胰臟癌、睪丸癌、甲狀腺癌、鱗狀細胞癌、神經膠母細胞瘤、神經母細胞瘤、子宮癌及橫紋肌肉瘤。

【0216】 特徵在於FGFR2及/或FGFR3變化之癌症包括膀胱癌(FGFR3突變或融合)、膽道癌(FGFR2融合)及胃癌(FGFR2擴增)。

【0217】 本發明之化合物可用於治療具有FGFR2/3變化(包括突變、融合、重排及擴增)之癌症患者。FGFR2/3變化發現於膽道癌、尿路上皮癌、多發性骨髓瘤、胃腺癌、神經膠質瘤、子宮內膜癌、卵巢癌、子宮頸癌、肺癌及乳癌之亞組中。另外，本發明之化合物可用於靶向因獲得看門突變(FGFR3 中之V555M/L/F/I、FGFR2 中之 V564M/L/F/I)而對泛 FGFR 抑制劑治療有進展之患

者。本發明之化合物亦可用於治療其中 FGFR2/3 信號傳導參與對其他靶向療法之抗性之癌症，例如，其具有克服 ER 陽性乳癌中之 CDK4/6 抑制劑抗性之潛能。

【0218】 例示性血液癌包括淋巴瘤及白血病，例如急性淋巴母細胞性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、急性前骨髓細胞性白血病(APL)、慢性淋巴球性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤(DLBCL)、被套細胞淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤(包括復發性或難治性 NHL 及再發性濾泡性 NHL)、霍奇金氏淋巴瘤、骨髓增生性疾病(例如原發性骨髓纖維化(PMF)、真性多血症(PV)、特發性血小板增多症(ET)、8p11 骨髓增生症候群)、骨髓發育不良症候群(MDS)、T 細胞急性淋巴母細胞性淋巴瘤(T-ALL)、多發性骨髓瘤、皮膚 T 細胞淋巴瘤、成人 T 細胞白血病、瓦登斯特隆巨球蛋白血症、毛細胞淋巴瘤、邊緣帶淋巴瘤、慢性骨髓性淋巴瘤及伯基特氏淋巴瘤。

【0219】 例示性肉瘤包括軟骨肉瘤、尤恩氏肉瘤(Ewing’s sarcoma)、骨肉瘤、橫紋肌肉瘤、血管肉瘤、纖維肉瘤、脂肪肉瘤、黏液瘤、橫紋肌瘤、橫紋肌肉瘤、纖維瘤、脂肪瘤、錯構瘤、淋巴肉瘤、平滑肌肉瘤及畸胎瘤。

【0220】 例示性肺癌包括非小細胞肺癌(NSCLC)、小細胞肺癌、支氣管癌(鱗狀細胞腺癌、未分化小細胞腺癌、未分化大細胞腺癌)、肺泡(細支氣管)癌、支氣管腺瘤、軟骨瘤型錯構瘤、間皮瘤、微小細胞及非微小細胞癌、支氣管腺瘤及胸膜肺母細胞瘤。

【0221】 例示性胃腸癌包括食道癌(鱗狀細胞癌、腺癌、平滑肌肉瘤、淋巴瘤)、胃癌(癌瘤、淋巴瘤、平滑肌肉瘤)、胰臟癌(外分泌胰臟癌、導管腺癌、胰島素瘤、胰升糖素瘤、胃泌素瘤、類癌瘤、胰腺瘤)、小腸癌(腺癌、淋巴瘤、類癌瘤、卡波西氏肉瘤、平滑肌瘤、血管瘤、脂肪瘤、神經纖維瘤、纖維瘤)、大腸癌(腺癌、管狀腺瘤、絨毛狀腺瘤、錯構瘤、平滑肌瘤)、結腸直腸癌、膽囊癌及肛門癌。

【0222】　例示性泌尿生殖道癌包括腎癌(腺癌、威爾姆氏腫瘤(Wilm's tumor)[腎母細胞瘤]、腎細胞癌)、膀胱及尿道癌(鱗狀細胞癌、移行細胞癌、腺癌)、前列腺癌(腺癌、肉瘤)、睪丸癌(精細胞瘤、畸胎瘤、胚癌、畸形癌、絨毛膜癌、肉瘤、間質細胞癌、纖維瘤、纖維腺瘤、腺瘤樣腫瘤、脂肪瘤)及尿路上皮癌。

【0223】　例示性肝癌包括肝腫瘤(肝細胞癌)、膽道癌、肝母細胞瘤、血管肉瘤、肝細胞腺瘤及血管瘤。

【0224】　例示性骨癌包括例如成骨肉瘤(骨肉瘤)、纖維肉瘤、惡性纖維性組織細胞瘤、軟骨肉瘤、尤恩氏肉瘤、惡性淋巴瘤(網狀細胞肉瘤)、多發性骨髓瘤、惡性巨細胞瘤脊索瘤、骨軟骨瘤(骨軟骨性外生骨疣)、良性軟骨瘤、軟骨母細胞瘤、軟骨黏液樣纖維瘤、骨樣骨瘤及巨細胞瘤。

【0225】　例示性神經系統癌包括頭骨癌(骨瘤、血管瘤、肉芽腫、黃色瘤、畸形性骨炎)、腦膜癌(腦膜瘤、腦膜肉瘤、神經膠瘤病)、腦癌(星形細胞瘤、髓母細胞瘤、神經膠質瘤、室管膜瘤、胚細胞瘤(松果體瘤)、神經膠母細胞瘤、多形性神經膠母細胞瘤、寡樹突神經膠質瘤、神經鞘瘤、視網膜母細胞瘤、先天瘤、神經外胚層腫瘤)及脊髓癌(神經纖維瘤、腦膜瘤、神經膠質瘤、肉瘤)、神經母細胞瘤、查-杜二氏病(Lhermitte-Duclos disease)及松果體腫瘤。

【0226】　例示性婦科癌症包括乳癌(導管癌、小葉癌、乳房肉瘤、三陰性乳癌、HER2 陽性乳癌、發炎性乳癌、乳頭狀癌)、子宮癌(子宮內膜癌)、子宮頸癌(宮頸癌、腫瘤前宮頸發育不良)、卵巢癌(卵巢癌瘤(漿液囊腺癌、黏液囊腺癌、未分類癌瘤)、粒膜細胞瘤、支持-間質細胞瘤(Sertoli-Leydig cell tumor)、無性細胞瘤、惡性畸胎瘤)、陰戶癌(鱗狀細胞癌、上皮內癌、腺癌、纖維肉瘤、黑色素瘤)、陰道癌(透明細胞癌、鱗狀細胞癌、葡萄形肉瘤(胚胎橫紋肌肉瘤)及輸卵管癌(癌瘤)。

【0227】　例示性皮膚癌包括黑色素瘤、基底細胞癌、鱗狀細胞癌、卡波西氏

肉瘤(Kaposi's sarcoma)、默克細胞皮膚癌(Merkel cell skin cancer)、發育不良痣、脂肪瘤、血管瘤、皮膚纖維瘤及瘢痕瘤。

【0228】 例示性頭頸癌包括神經膠母細胞瘤、黑色素瘤、橫紋肌肉瘤、淋巴肉瘤、骨肉瘤、鱗狀細胞癌、腺癌、口腔癌、喉癌、鼻咽癌、鼻癌及鼻旁癌、甲狀腺癌及副甲狀腺癌、眼腫瘤、唇及口腫瘤以及鱗狀頭頸癌。

【0229】 本揭示案之化合物亦可用於抑制腫瘤轉移。

【0230】 除致癌性贅瘤外，本發明之化合物可用於治療骨骼及軟骨細胞病症，包括(但不限於)軟骨發育不全、軟骨生成減退、侏儒症、致死性發育不全(TD)(臨床形式 TD I 及 TD II)、亞佩爾氏症候群、克魯宗症候群、傑-維二氏症候群、貝-史二氏環形皮紋症候群、普法艾佛症候群及顱縫線封閉過早症候群。在一些實施例中，本揭示案提供治療患有骨骼及軟骨細胞病症之患者之方法。

【0231】 在一些實施例中，本文所述之化合物可用於治療阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)、HIV 或結核病。

【0232】 如本文所用之術語「8p11 骨髓增生症候群」欲指與嗜酸性球增多症及 FGFR1 異常相關之骨髓/淋巴贅瘤。

【0233】 如本文所用之術語「細胞」欲指*活體外*、*離體*或*活體內*細胞。在一些實施例中，*離體*細胞可為自生物體(例如哺乳動物)切除之組織樣品之一部分。在一些實施例中，*活體外*細胞可為細胞培養物中之細胞。在一些實施例中，*活體內*細胞係生活在生物體(例如哺乳動物)中之細胞。

【0234】 如本文所用之術語「接觸」係指將*活體外*系統或*活體內*系統中之所指示部分放在一起。舉例而言，使 FGFR 酶與本文所述之化合物「接觸」包括將本文所述之化合物投與具有 FGFR 之個體或患者(例如人類)，以及例如將本文所述之化合物引入含有含 FGFR 酶之細胞或經純化製劑之樣品中。

【0235】 如本文所用之術語「個體」或「患者」可互換使用且係指任何動物，

包括哺乳動物，較佳地小鼠、大鼠、其他嚙齒類動物、兔、狗、貓、豬、牛、綿羊、山羊或靈長類動物，且最佳地人類。

【0236】　如本文所用之片語「治療有效量」係指引發研究者、獸醫、醫師或其他臨床醫師所尋求之組織、系統、動物、個體或人類之生物或醫學反應的活性化合物或醫藥劑之量，例如如本文所揭示之任一固體形式或其鹽之量。任一並個別情形下之適當「有效」量可使用熟習此項技術者已知之技術確定。

【0237】　片語「醫藥學上可接受之」在本文中用於指在合理醫學判斷範圍內，適用於與人類及動物之組織接觸而無過度毒性、刺激、過敏反應、免疫原性或其他問題或併發症且與合理益處/風險比相稱之彼等化合物、材料、組合物及/或劑量形式。

【0238】　如本文所用之片語「醫藥學上可接受之載劑或賦形劑」係指醫藥學上可接受之材料、組合物或媒劑，例如液體或固體填充劑、稀釋劑、溶劑或囊封材料。賦形劑或載劑通常係安全、無毒且在生物上及其他方面皆非不期望的，並包括獸醫用途以及人類醫藥用途可接受之賦形劑或載劑。在一個實施例中，每一組分係如本文所定義之「醫藥學上可接受的」。參見例如 *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*，第 21 *版;* Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, Pa., 2005；*Handbook of Pharmaceutical Excipients*，*第 6 版;* Rowe 等人編輯; The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2009； *Handbook of Pharmaceutical Additives*，*第 3 版;* Ash 及 Ash 編輯; Gower Publishing Company: 2007； *Pharmaceutical Preformulation and Formulation*，*第 2 版;* Gibson 編輯; CRC Press LLC: Boca Raton, Fla., 2009。

【0239】　如本文所用之術語「治療(treating)」或「治療(treatment)」係指抑制疾病；例如，抑制正在經歷或展示疾病、疾患或病症之病狀或症狀之個體之疾病、疾患或病症(*即*，阻止病狀及/或症狀之進一步發展)，或改善疾病；例如，

改善正在經歷或展示疾病、疾患或病症之病狀或症狀之個體之疾病、疾患或病症(*即*，逆轉病狀及/或症狀)，例如減輕疾病之嚴重程度。

【0240】　應進一步瞭解，本發明為清楚起見而在單獨實施例之上下文中闡述之某些特徵亦可在單一實施例中以組合提供(儘管該等實施例意欲經組合如同以多重依賴性形式書寫一般)。相反，本發明為簡便起見在單一實施例之上下文中闡述之各種特徵亦可單獨或以任何適宜子組合提供。

組合療法

【0241】　一或多種其他醫藥劑或治療方法(例如抗病毒劑、化學治療劑或其他抗癌劑、免疫增強劑、免疫抑制劑、輻射、抗腫瘤及抗病毒疫苗、細胞介素療法(*例如* IL2、GM-CSF 等)及/或酪胺酸激酶抑制劑)可與本文所述之化合物組合使用來治療 FGFR 相關之疾病、病症或疾患、或如本文所述之疾病或疾患。各劑可以單一劑量形式與本化合物組合，或各劑可作為單獨劑量形式同時或依序投與。

【0242】　本文所述之化合物可與一或多種其他激酶抑制劑組合使用來治療受多條信號傳導路徑影響之疾病，例如癌症。舉例而言，組合可包括用於治療癌症之以下激酶之一或多種抑制劑：Akt1、Akt2、Akt3、TGF-βR、Pim、PKA、PKG、PKC、CaM 激酶、磷酸化酶激酶、MEKK、ERK、MAPK、mTOR、EGFR、HER2、HER3、HER4、INS-R、IGF-1R、IR-R、PDGFαR、PDGFβR、CSFIR、KIT、FLK-II、KDR/FLK-1、FLK-4、flt-1、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、c-Met、Ron、Sea、TRKA、TRKB、TRKC、FLT3、VEGFR/Flt2、Flt4、EphA1、EphA2、EphA3、EphB2、EphB4、Tie2、Src、Fyn、Lck、Fgr、Btk、Fak、SYK、FRK、JAK、ABL、ALK 及 B-Raf。另外，如本文所述 FGFR 抑制劑之固體形式可與 PIK3/Akt/mTOR 信號傳導路徑相關之激酶(例如 PI3K、Akt (包括 Akt1、Akt2 及 Akt3)及 mTOR 激酶)之抑制劑組合。

【0243】 在一些實施例中，本文所述之化合物可與酶或蛋白質受體(例如HPK1、SBLB、TUT4、A2A/A2B、CD47、CDK2、STING、ALK2、LIN28、ADAR1、MAT2a、RIOK1、HDAC8、WDR5、SMARCA2及DCLK1)之一或多種抑制劑組合使用來治療疾病及病症。例示性疾病及病症包括癌症、感染、發炎及神經變性病症。

【0244】 在一些實施例中，本文所述之化合物可與靶向後生調控劑之治療劑組合使用。後生調控劑之實例包括溴結構域抑制劑、組蛋白離胺酸甲基轉移酶、組蛋白精胺酸甲基轉移酶、組蛋白去甲基酶、組蛋白去乙醯基酶、組蛋白乙醯基酶及 DNA 甲基轉移酶。組蛋白去乙醯基酶抑制劑包括*例如*伏立司他(vorinostat)。

【0245】 為治療癌症及其他增生性疾病，本文所述之化合物可與靶向療法組合使用，該等靶向療法包括JAK激酶抑制劑(魯索替尼(Ruxolitinib)、其他JAK1/2及JAK1選擇性激酶抑制劑、*巴瑞克替尼(baricitinib)或INCB39110*)、Pim激酶抑制劑(例如LGH447、INCB053914及SGI-1776)、PI3激酶抑制劑(包括PI3K-δ選擇性抑制劑及廣譜PI3K抑制劑(例如INCB50465及INCB54707))、PI3K-γ抑制劑(例如PI3K-γ選擇性抑制劑)、MEK抑制劑、CSF1R抑制劑(例如PLX3397及LY3022855)、TAM受體酪胺酸激酶抑制劑(Tyro-3、Axl及Mer；例如INCB81776)、血管生成抑制劑、介白素受體抑制劑、週期蛋白依賴性激酶抑制劑、BRAF抑制劑、mTOR抑制劑、蛋白酶體抑制劑(硼替佐米(Bortezomib)、卡非佐米(Carfilzomib))、HDAC抑制劑(帕比司他(panobinostat)、伏立司他)、DNA甲基轉移酶抑制劑、地塞米松(dexamethasone)、溴及額外末端家族成員抑制劑(例如溴結構域抑制劑或 BET 抑制劑，例如 OTX015、CPI-0610、INCB54329 或INCB57643)、LSD1抑制劑(例如GSK2979552、INCB59872及INCB60003)、精胺酸酶抑制劑(例如 INCB1158)、吲哚胺 2,3-二氧酶抑制劑(例如愛帕司他

(epacadostat)、NLG919 或 BMS-986205)、PARP 抑制劑(例如奧拉帕尼(olaparib)或瑞卡帕尼(rucaparib))、BTK 抑制劑(例如依魯替尼(ibrutinib))、c-MET 抑制劑(*例如*卡馬替尼(capmatinib))、ALK2 抑制劑(*例如* INCB00928)；或其組合。

【0246】　為治療癌症及其他增生性疾病，本文所述之化合物可與核受體之化學治療劑、促效劑或拮抗劑或其他抗增生劑組合使用。本文所述之化合物亦可與醫學療法(例如手術或放射性療法，*例如* γ-輻射、中子束放射性療法、電子束放射性療法、質子療法、近程療法及全身性放射性同位素)組合使用。

【0247】　適宜化學治療劑之實例包括以下中之任一者：阿巴瑞克(abarelix)、阿比特龍(abiraterone)、阿法替尼(afatinib)、阿柏西普(aflibercept)、阿地介白素(aldesleukin)、阿倫珠單抗(alemtuzumab)、阿曲諾英(alitretinoin)、別嘌呤醇、六甲蜜胺(altretamine)、艾米多西(amidox)、安吖啶(amsacrine)、阿那曲唑(anastrozole)、艾弗迪隆(aphidicolon)、三氧化二砷、天冬醯胺酶、阿西替尼(axitinib)、阿扎胞苷(azacitidine)、貝伐珠單抗(bevacizumab)、貝沙羅汀(bexarotene)、巴瑞克替尼、苯達莫斯汀(bendamustine)、比卡魯胺(bicalutamide)、博來黴素(bleomycin)、硼替佐米、硼替佐米、佈立尼佈(brivanib)、佈帕西佈(buparlisib)、靜脈內白消安(busulfan intravenous)、口服白消安、卡普睪酮(calusterone)、坎托斯塔(camptosar)、卡培他濱(capecitabine)、卡鉑(carboplatin)、卡莫司汀(carmustine)、西地尼佈(cediranib)、西妥昔單抗(cetuximab)、氮芥苯丁酸(chlorambucil)、順鉑、克拉屈濱(cladribine)、氯法拉濱(clofarabine)、克唑替尼(crizotinib)、環磷醯胺、阿糖胞苷(cytarabine)、達卡巴嗪(dacarbazine)、達克替尼(dacomitinib)、放線菌素 D (dactinomycin)、達肝素鈉(dalteparin sodium)、達沙替尼(dasatinib)、放線菌素 D、道諾黴素(daunorubicin)、地西他濱(decitabine)、地加瑞克(degarelix)、地尼介白素(denileukin)、地尼介白素 2、去氧助間型黴素(deoxycoformycin)、右雷佐生(dexrazoxane)、地多西(didox)、多西他賽(docetaxel)、

多柔比星(doxorubicin)、屈洛昔芬(droloxafine)、丙酸屈他雄酮(dromostanolone propionate)、依庫株單抗(eculizumab)、恩雜魯胺(enzalutamide)、表鬼臼毒素(epidophyllotoxin)、泛艾黴素(epirubicin)、埃博黴素(epothilones)、厄洛替尼(erlotinib)、雌氮芥(estramustine)、磷酸依託泊苷(etoposide phosphate)、依託泊苷、依西美坦(exemestane)、檸檬酸芬太尼酯(fentanyl citrate)、非格司亭(filgrastim)、氟尿苷(floxuridine)、氟達拉濱(fludarabine)、氟尿嘧啶、氟他胺(flutamide)、氟維司群(fulvestrant)、吉非替尼(gefitinib)、吉西他濱(gemcitabine)、吉妥珠單抗奧佐米星(gemtuzumab ozogamicin)、乙酸戈捨瑞林(goserelin acetate)、乙酸組胺瑞林(histrelin acetate)、替伊莫單抗(ibritumomab tiuxetan)、伊達比星(idarubicin)、艾達拉尼(idelalisib)、異環磷醯胺(ifosfamide)、甲磺酸伊馬替尼(imatinib mesylate)、干擾素 α2a、伊立替康(irinotecan)、二甲苯磺酸拉帕替尼(lapatinib ditosylate)、雷利竇邁(lenalidomide)、來曲唑(letrozole)、甲醯四氫葉酸(leucovorin)、乙酸柳培林(leuprolide acetate)、左旋咪唑(levamisole)、洛那法尼(lonafarnib)、洛莫司汀(lomustine)、麥克勞胺(meclorethamine)、乙酸甲地孕酮(megestrol acetate)、美法崙(melphalan)、巰基嘌呤、胺甲喋呤(methotrexate)、甲氧沙林(methoxsalen)、光輝黴素(mithramycin)、絲裂黴素 C (mitomycin C)、米托坦(mitotane)、米托蒽醌(mitoxantrone)、苯丙酸諾龍(nandrolone phenpropionate)、諾維本(navelbene)、奈昔木單抗(necitumumab)、奈拉濱(nelarabine)、來那替尼(neratinib)、尼羅替尼(nilotinib)、尼魯米特(nilutamide)、尼拉帕尼(niraparib)、諾莫單抗(nofetumomab)、奧捨瑞林(oserelin)、奧沙利鉑(oxaliplatin)、太平洋紫杉醇(paclitaxel)、帕米膦酸(pamidronate)、帕尼單抗(panitumumab)、帕比司他、帕唑帕尼(pazopanib)、培門冬酶(pegaspargase)、聚乙二醇化非格司亭(pegfilgrastim)、培美曲塞二鈉(pemetrexed disodium)、噴司他丁(pentostatin)、匹拉西佈(pilaralisib)、哌血生(pipobroman)、普卡黴素(plicamycin)、普納替尼(ponatinib)、卟吩姆(porfimer)、

普賴松(prednisone)、丙卡巴肼(procarbazine)、奎那克林(quinacrine)、蘭尼單抗(ranibizumab)、拉布立酶(rasburicase)、瑞戈非尼(regorafenib)、雷洛昔芬(reloxafine)、雷利米得(revlimid)、利妥昔單抗(rituximab)、瑞卡帕尼、魯索替尼、索拉菲尼(sorafenib)、鏈脲黴素(streptozocin)、舒尼替尼(sunitinib)、馬來酸舒尼替尼、他莫昔芬(tamoxifen)、替加氟(tegafur)、替莫唑胺(temozolomide)、替尼泊苷(teniposide)、睪內酯(testolactone)、替扎他濱(tezacitabine)、沙利度胺(thalidomide)、硫鳥嘌呤(thioguanine)、塞替派(thiotepa)、替吡法尼(tipifarnib)、托泊替康(topotecan)、托瑞米芬(toremifene)、托西莫單抗(tositumomab)、曲妥珠單抗(trastuzumab)、維甲酸(tretinoin)、曲安呯(triapine)、曲美多(trimidox)、曲普瑞林(triptorelin)、尿嘧啶氮芥、戊柔比星(valrubicin)、凡德他尼(vandetanib)、長春鹼(vinblastine)、長春新鹼(vincristine)、長春地辛(vindesine)、長春瑞濱(vinorelbine)、伏立司他、維利帕尼(veliparib)、他拉唑帕尼(talazoparib)及唑來膦酸鹽(zoledronate)。

【0248】 癌細胞生長及存活可受多條信號傳導路徑之功能障礙之影響。因此，組合不同酶/蛋白/受體抑制劑以治療該等疾患係有用的，該等酶/蛋白/受體抑制劑在其調節活性之靶中展現不同偏好。靶向一個以上之信號傳導路徑(或參與給定信號傳導路徑之一種以上之生物分子)可降低在細胞群體中產生藥物抗性之可能性及/或降低治療之毒性。

【0249】 一或多種其他醫藥劑(例如化學治療劑、抗發炎劑、類固醇、免疫抑制劑、腫瘤免疫劑、代謝酶抑制劑、趨化介素受體抑制劑及磷酸酶抑制劑)以及靶向療法(例如 Bcr-Abl、Flt-3、EGFR、HER2、JAK、c-MET、VEGFR、PDGFR、c-Kit、IGF-1R、RAF、FAK、CDK2 及 CDK4/6 激酶抑制劑，例如 WO 2006/056399 中所述之彼等激酶抑制劑)可與本揭示案之治療方法及方案組合使用來治療癌症及實體腫瘤。其他劑(例如治療性抗體)可與本揭示案之治療方法及方案組合使用

來治療癌症及實體腫瘤。一或多種其他醫藥劑可同時或依序投與患者。

【0250】　如本文所揭示之治療方法可與一或多種其他酶/蛋白/受體抑制劑療法組合使用來治療疾病，例如癌症及本文所述之其他疾病或病症。舉例而言，本揭示案之治療方法及方案可與以下激酶之一或多種抑制劑組合來治療癌症：Akt1、Akt2、Akt3、BCL2、CDK2、CDK4/6、TGF-βR、PKA、PKG、PKC、CaM 激酶、磷酸化酶激酶、MEKK、ERK、MAPK、mTOR、EGFR、HER2、HER3、HER4、INS-R、IDH2、IGF-1R、IR-R、PDGFαR、PDGFβR、PI3K (α、β、γ、δ 及多種或選擇性激酶)、CSF1R、KIT、FLK-II、KDR/FLK-1、FLK-4、flt-1、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、c-Met、PARP、Ron、Sea、TRKA、TRKB、TRKC、TAM 激酶(Axl、Mer、Tyro3)、FLT3、VEGFR/Flt2、Flt4、EphA1、EphA2、EphA3、EphB2、EphB4、Tie2、Src、Fyn、Lck、Fgr、Btk、Fak、SYK、FRK、JAK、ABL、ALK 及 B-Raf。可與本揭示案之治療方法及方案組合治療癌症之抑制劑之非限制性實例包括 FGFR 抑制劑(FGFR1、FGFR2、FGFR3 或 FGFR4，例如培米加替尼(pemigatinib，INCB54828)、INCB62079)、EGFR 抑制劑(亦稱為 ErB-1 或 HER-1；例如厄洛替尼、吉非替尼、凡德他尼、奧西替尼(orsimertinib)、西妥昔單抗、奈昔木單抗或帕尼單抗)、VEGFR 抑制劑或路徑阻斷劑(例如貝伐珠單抗、帕唑帕尼、舒尼替尼、索拉菲尼、阿西替尼、瑞戈非尼、普納替尼、卡博替尼(cabozantinib)、凡德他尼、雷莫蘆單抗(ramucirumab)、來瓦替尼(lenvatinib)、ziv-阿柏西普)、PARP 抑制劑(例如奧拉帕尼、瑞卡帕尼、維利帕尼或尼拉帕尼)、JAK 抑制劑(JAK1 及/或 JAK2，例如魯索替尼、*巴瑞克替尼*、*衣康替尼(itacitinib，INCB39110)*、LSD1 抑制劑(例如 INCB59872 及 INCB60003)、TDO 抑制劑、PI3K-δ 抑制劑(例如 INCB50465 及 INCB50797)、PI3K-γ 抑制劑(例如 PI3K-γ 選擇性抑制劑)、Pim 抑制劑(例如 INCB53914)、CSF1R 抑制劑、TAM 受體酪胺酸激酶(Tyro-3、Axl 及 Mer)、腺苷受體拮抗劑(例如 A2a/A2b 受體拮抗

劑)、HPK1 抑制劑、趨化介素受體抑制劑(例如 CCR2 或 CCR5 抑制劑)、SHP1/2 磷酸酶抑制劑、組蛋白去乙醯酶抑制劑(HDAC) (例如 HDAC8 抑制劑)、血管生成抑制劑、介白素受體抑制劑、溴及額外末端家族成員抑制劑(例如溴結構域抑制劑或 BET 抑制劑，例如 INCB54329 及 INCB57643)、c-MET 抑制劑(*例如*卡馬替尼)、抗 CD19 抗體(*例如*他法替他單抗(tafasitamab))、ALK2 抑制劑(*例如* INCB00928)；或其組合。

【0251】 在一些實施例中，本文所述之治療方法係與投與 PI3Kδ 抑制劑組合。在一些實施例中，本文所述之治療方法係與投與 JAK 抑制劑組合。在一些實施例中，本文所述之治療方法係與投與 JAK1 或 JAK2 抑制劑(例如巴瑞克替尼或魯索替尼)組合。在一些實施例中，本文所述之治療方法係與投與 JAK1 抑制劑組合。在一些實施例中，本文所述之治療方法係與投與 JAK1 抑制劑組合，該 JAK1 抑制劑對 JAK2 具有選擇性。

【0252】 可在組合療法中投與之實例抗體包括(但不限於)曲妥珠單抗(*例如*抗 HER2)、蘭尼單抗(*例如*抗 VEGF-A)、貝伐珠單抗(AVASTIN™，*例如*抗 VEGF)、帕尼單抗(*例如*抗 EGFR)、西妥昔單抗(*例如*抗 EGFR)、瑞圖宣(rituxan，*例如*抗 CD20)及針對 c-MET 之抗體。

【0253】 以下劑中之一或多者可與本揭示案之治療方法組合投與患者且呈現為非限制性清單：細胞生長抑制劑、順鉑、多柔比星、泰索帝(taxotere)、汰癌勝(taxol)、依託泊苷、伊立替康、坎托斯塔、托泊替康、太平洋紫杉醇、多西他賽、埃博黴素、他莫昔芬、5-氟尿嘧啶、胺甲喋呤、替莫唑胺、環磷醯胺、SCH 66336、R115777、L778,123、BMS 214662、IRESSA™(吉非替尼)、TARCEVA™ (厄洛替尼)、針對 EGFR 之抗體、內含子、ara-C、阿霉素(adriamycin)、癌得星(cytoxan)、吉西他濱、尿嘧啶氮芥、甲川氯(chlormethine)、異環磷醯胺、美法崙、氮芥苯丁酸、哌血生、三乙烯三聚氰胺、三乙烯硫代磷醯胺、白消安、卡莫司汀、洛

莫司汀、鏈脲黴素、達卡巴嗪、氟尿苷、阿糖胞苷、6-巰基嘌呤、6-硫鳥嘌呤、磷酸氟達拉濱、奧沙利鉑、甲醯四氫葉酸、ELOXATIN™ (奧沙利鉑)、噴司他丁、長春鹼、長春新鹼、長春地辛、博來黴素、放線菌素 D、道諾黴素、多柔比星、泛艾黴素、伊達比星、光輝黴素、去氧助間型黴素、絲裂黴素-C、L-天冬醯胺酶、替尼泊苷 17.α.-炔雌醇、己烯雌酚、睪固酮、普賴松、氟甲睪固酮、丙酸屈他雄酮、睪內酯、乙酸甲地孕酮、甲基普賴蘇濃(methylprednisolone)、甲基睪固酮、普賴蘇濃、安西諾隆(triamcinolone)、氯烯雌醚(chlorotrianisene)、羥基助孕酮、胺魯米特(aminoglutethimide)、雌氮芥、乙酸甲羥孕酮、柳培林、氟他胺、托瑞米芬、戈捨瑞林、卡鉑、羥基脲、安吖啶、丙卡巴肼、米托坦、米托蒽醌、左旋咪唑、諾維本、阿那曲唑、來曲唑、卡培他濱、雷洛昔芬、屈洛昔芬、六甲蜜胺、癌思停、HERCEPTIN™ (曲妥珠單抗)、BEXXAR™ (托西莫單抗)、VELCADE™ (硼替佐米)、ZEVALIN™ (替伊莫單抗)、TRISENOX™ (三氧化砷)、XELODA™ (卡培他濱)、長春瑞濱、卟吩姆、ERBITUX™ (西妥昔單抗)、塞替派、六甲蜜胺、美法崙、曲妥珠單抗、來曲唑、氟維司群、依西美坦、異環磷醯胺、利妥昔單抗、C225 (西妥昔單抗)、坎帕斯(Campath) (阿倫珠單抗)、氯法拉濱、克拉屈濱、艾弗迪隆、瑞圖宣、舒尼替尼、達沙替尼、替扎他濱、Sml1、氟達拉濱、噴司他丁、曲安呼、地多西、曲美多、艾米多西、3-AP 及 MDL-101,731。

【0254】 本揭示案之治療方法及方案可進一步與其他治療癌症之方法(例如藉由化學療法、輻射療法、腫瘤靶向療法、輔助療法、免疫療法或手術)組合使用。免疫療法之實例包括細胞介素治療(例如干擾素、GM-CSF、G-CSF、IL-2)、CRS-207 免疫療法、癌症疫苗、單株抗體、雙特異性或多特異性抗體、抗體藥物結合物、過繼性 T 細胞轉移、鐸受體促效劑、RIG-I 促效劑、溶瘤病毒療法及免疫調節小分子，包括沙利度胺或 JAK1/2 抑制劑、PI3Kδ 抑制劑及諸如此類。

化合物可與一或多種抗癌藥物(例如化學治療劑)組合投與。化學治療劑之實例包括以下中之任一者：阿巴瑞克、阿地介白素、阿倫珠單抗、阿曲諾英、別嘌呤醇、六甲蜜胺、阿那曲唑、三氧化二砷、天冬醯胺酶、阿扎胞苷、貝伐珠單抗、貝沙羅汀、巴瑞克替尼、博來黴素、硼替佐米、靜脈內白消安、口服白消安、卡普睪酮、卡培他濱、卡鉑、卡莫司汀、西妥昔單抗、氮芥苯丁酸、順鉑、克拉屈濱、氯法拉濱、環磷醯胺、阿糖胞苷、達卡巴嗪、放線菌素 D、達肝素鈉、達沙替尼、道諾黴素、地西他濱、地尼介白素、地尼介白素 2、右雷佐生、多西他賽、多柔比星、丙酸屈他雄酮、依庫株單抗、愛帕司他、泛艾黴素、厄洛替尼、雌氮芥、磷酸依託泊苷、依託泊苷、依西美坦、檸檬酸芬太尼酯、非格司亭、氟尿苷、氟達拉濱、氟尿嘧啶、氟維司群、吉非替尼、吉西他濱、吉妥珠單抗奧佐米星、乙酸戈捨瑞林、乙酸組胺瑞林、替伊莫單抗、伊達比星、異環磷醯胺、甲磺酸伊馬替尼、干擾素 α2a、伊立替康、二甲苯磺酸拉帕替尼、雷利竇邁、來曲唑、甲醯四氫葉酸、乙酸柳培林、左旋咪唑、洛莫司汀、麥克勞胺、乙酸甲地孕酮、美法崙、巰基嘌呤、胺甲喋呤、甲氧沙林、絲裂黴素 C、米托坦、米托蒽醌、苯丙酸諾龍、奈拉濱、諾莫單抗、奧沙利鉑、太平洋紫杉醇、帕米膦酸、帕尼單抗、培門冬酶、聚乙二醇化非格司亭、培美曲塞二鈉、噴司他丁、哌血生、普卡黴素、丙卡巴肼、奎那克林、拉布立酶、利妥昔單抗、魯索替尼、索拉菲尼、鏈脲黴素、舒尼替尼、馬來酸舒尼替尼、他莫昔芬、替莫唑胺、替尼泊苷、睪內酯、沙利度胺、硫鳥嘌呤、塞替派、托泊替康、托瑞米芬、托西莫單抗、曲妥珠單抗、維甲酸、尿嘧啶氮芥、戊柔比星、長春鹼、長春新鹼、長春瑞濱、伏立司他及唑來膦酸鹽。

【0255】　化學治療劑之其他實例包括蛋白酶體抑制劑(*例如*硼替佐米)、沙利度胺、雷利米得及 DNA 損傷劑，例如美法崙、多柔比星、環磷醯胺、長春新鹼、依託泊苷、卡莫司汀及諸如此類。

【0256】 實例類固醇包括皮質類固醇，例如地塞米松或普賴松。

【0257】 實例 Bcr-Abl 抑制劑包括甲磺酸伊馬替尼(GLEEVAC™)、尼羅替尼、達沙替尼、博舒替尼(bosutinib)及普納替尼以及醫藥學上可接受之鹽。適宜 Bcr-Abl 抑制劑之其他實例包括美國專利第 5,521,184 號、WO 04/005281 及美國專利第 60/578,491 號中所揭示之屬及種之化合物及其醫藥學上可接受之鹽。

【0258】 適宜 Flt-3 抑制劑之實例包括米哚妥林(midostaurin)、來他替尼(lestaurtinib)、利尼伐尼(linifanib)、舒尼替尼、馬來酸舒尼替尼、索拉菲尼、奎紮替尼(quizartinib)、克萊拉尼(crenolanib)、帕利替尼(pacritinib)、坦度替尼(tandutinib)、PLX3397 及 ASP2215 以及其醫藥學上可接受之鹽。其他實例適宜 Flt-3 抑制劑包括如 WO 03/037347、WO 03/099771 及 WO 04/046120 中所揭示之化合物及其醫藥學上可接受之鹽。

【0259】 適宜 RAF 抑制劑之實例包括達拉菲尼(dabrafenib)、索拉菲尼及威羅菲尼(vemurafenib)以及其醫藥學上可接受之鹽。其他實例適宜 RAF 抑制劑包括如 WO 00/09495 及 WO 05/028444 中所揭示之化合物及其醫藥學上可接受之鹽。

【0260】 實例適宜 FAK 抑制劑包括 VS-4718、VS-5095、VS-6062、VS-6063、BI853520 及 GSK2256098 及其醫藥學上可接受之鹽。其他實例適宜 FAK 抑制劑包括如 WO 04/080980、WO 04/056786、WO 03/024967、WO 01/064655、WO 00/053595 及 WO 01/014402 中所揭示之化合物及其醫藥學上可接受之鹽。

【0261】 適宜 CDK4/6 抑制劑之實例包括帕博西尼(palbociclib)、瑞博西尼(ribociclib)、曲拉西尼(trilaciclib)、來羅西尼(lerociclib)及阿貝西尼(abemaciclib)以及其醫藥學上可接受之鹽。其他實例適宜 CDK4/6 抑制劑包括如 WO 09/085185、WO 12/129344、WO 11/101409、WO 03/062236、WO 10/075074 及 WO 12/061156 中所揭示之化合物及其醫藥學上可接受之鹽。

【0262】 在一些實施例中，本揭示案之化合物可與一或多種其他激酶抑制劑

(包括伊馬替尼)組合使用，尤其用來治療對伊馬替尼或其他激酶抑制劑有抗性之患者。

【0263】 在一些實施例中，本揭示案之治療方法可與化學治療劑組合使用來治療癌症，且與單獨化學治療劑之反應相比可改良治療反應，而不加重其毒性效應。在一些實施例中，本揭示案之治療方法可與本文所提供之化學治療劑組合使用。舉例而言，用於治療多發性骨髓瘤之其他醫藥劑可包括(但不限於)美法崙、美法崙加普賴松[MP]、多柔比星、地塞米松及萬珂(Velcade) (硼替佐米)。用於治療多發性骨髓瘤之其他額外劑包括 Bcr-Abl、Flt-3、RAF 及 FAK 激酶抑制劑。在一些實施例中，劑係烷化劑、蛋白酶體抑制劑、皮質類固醇或免疫調節劑。烷基化劑之實例包括環磷醯胺(CY)、美法侖(MEL)及苯達莫司汀。在一些實施例中，蛋白酶體抑制劑係卡非佐米。在一些實施例中，皮質類固醇係地塞米松(DEX)。在一些實施例中，免疫調節劑係雷利竇邁(LEN)或泊馬度胺(pomalidomide，POM)。加和或協同效應係組合本揭示案之治療方法與另一劑之期望結果。

【0264】 該等劑可以單一或連續劑量形式與本治療方法之化合物 1 及/或結合至人類 PD-1 或人類 PD-L1 之抗體或其抗原結合片段組合，或該等劑可作為單獨劑量形式同時或依序投與。

【0265】 在一些實施例中，皮質類固醇(例如地塞米松)係與本揭示案之治療方法組合投與患者，其中地塞米松係以與連續方式相反之間歇性方式投與。

【0266】 本文所述之治療方法可與另一免疫原性劑(例如癌性細胞、經純化腫瘤抗原(包括重組蛋白、肽及碳水化合物分子)、細胞及經編碼免疫刺激細胞介素之基因轉染之細胞)組合。可用腫瘤疫苗之非限制性實例包括黑色素瘤抗原之肽，例如 gp100、MAGE 抗原、Trp-2、MARTI 及/或酪胺酸酶之肽或經轉染以表現細胞介素 GM-CSF 之腫瘤細胞。

【0267】 本文所述之治療方法可與疫苗接種方案組合使用來治療癌症。在一些實施例中，腫瘤細胞經轉導以表現 GM-CSF。在一些實施例中，腫瘤疫苗包括來自參與人類癌症之病毒(例如人類乳頭瘤病毒(HPV)、肝炎病毒(HBV 及 HCV)及卡波西氏疱疹肉瘤病毒(KHSV))之蛋白質。在一些實施例中，本揭示案之治療方法及方案可與腫瘤特異性抗原(例如自腫瘤組織自身分離之熱休克蛋白)組合使用。在一些實施例中，本文所述之治療方法可與樹突細胞免疫組合來活化強效抗腫瘤反應。

【0268】 本揭示案之治療方法及方案可與使表現 Fe α 或 Fe γ 受體之效應細胞靶向腫瘤細胞之雙特異性大環肽組合使用。本揭示案之治療方法及方案亦可與活化宿主免疫反應性之大環肽組合。

【0269】 在一些其他實施例中，本揭示案之治療方法係與在骨髓移植或幹細胞移植之前、期間及/或之後向患者投與其他治療劑組合。本揭示案之治療方法及方案可與骨髓移植組合使用來治療多種造血來源之腫瘤。

【0270】 如上文實施例中之任一者所論述，當向患者投與一種以上之醫藥劑時，其可同時、單獨、依序或組合投與(*例如*對於兩種以上之劑)。

【0271】 安全且有效地投與大多數該等化學治療劑之方法為熟習此項技術者已知。另外，其投與闡述於標準文獻中。舉例而言，許多化學治療劑之投與闡述於「Physicians' Desk Reference」 (PDR，例如 1996 版，Medical Economics Company, Montvale, NJ)中，該文獻之揭示內容以引用方式併入本文中如同全文闡釋一般。

【0272】 在一些實施例中，本文所述之化合物可與免疫檢查點抑制劑組合使用。例示性免疫檢查點抑制劑包括針對諸如以下之免疫檢查點分子之抑制劑：CD27、CD28、CD40、CD122、CD96、CD73、CD47、OX40、GITR、CSF1R、JAK、PI3Kδ、PI3Kγ、TAM、精胺酸酶、CD137 (亦稱為 4-1BB)、ICOS、A2AR、

B7-H3、B7-H4、BTLA、CTLA-4、LAG3 (例如 INCAGN2385)、TIM3 (例如 INCB2390)、VISTA、PD-1、PD-L1 及 PD-L2。在一些實施例中，免疫檢查點分子係選自以下之刺激性檢查點分子：CD27、CD28、CD40、ICOS、OX40 (例如 INCAGN1949)、GITR (例如 INCAGN1876)及 CD137。在一些實施例中，免疫檢查點分子係選自以下之抑制性檢查點分子：A2AR、B7-H3、B7-H4、BTLA、CTLA-4、IDO、KIR、LAG3、PD-1、TIM3 及 VISTA。在一些實施例中，本文所提供之化合物可與一或多種選自以下之劑組合使用：KIR 抑制劑、TIGIT 抑制劑、LAIR1 抑制劑、CD160 抑制劑、2B4 抑制劑及 TGFRβ 抑制劑。

【0273】　在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑係小分子 PD-L1 抑制劑。在一些實施例中，在美國專利公開案第 US 20170107216 號、美國專利公開案第 US 20170145025 號、美國專利公開案第 US 20170174671 號、美國專利公開案第 US 20170174679 號、美國專利公開案第 US 20170320875 號、美國專利公開案第 US 20170342060 號、美國專利公開案第 US 20170362253 號及美國專利公開案第 US 20180016260 號中所述之 PD-L1 分析中，小分子 PD-L1 抑制劑之 IC50 小於 1 μM、小於 100 nM、小於 10 nM 或小於 1 nM，該等美國專利公開案中每一者之全文出於所有目的皆以引用方式併入。

【0274】　在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑係 PD-1 抑制劑，例如抗 PD-1 單株抗體。在一些實施例中，抗 PD-1 單株抗體係 MGA012、尼沃魯單抗 (nivolumab)、派姆單抗 (pembrolizumab，亦稱為 MK-3475)、匹利珠單抗 (pidilizumab)、SHR-1210、PDR001、伊匹單抗(ipilumimab)或 AMP-224。在一些實施例中，抗 PD-1 單株抗體係尼沃魯單抗或派姆單抗。在一些實施例中，抗 PD1 抗體係派姆單抗。在一些實施例中，抗 PD1 抗體係尼沃魯單抗。在一些實施例中，抗 PD-1 單株抗體係 MGA012 (瑞弗利單抗(retifanlimab))。在一些實施例中，抗 PD1 抗體係 SHR-1210。其他抗癌劑包括抗體治療劑，例如 4-1BB (例如烏瑞

魯單抗(urelumab)、烏托米單抗(utomilumab))。

【0275】 在一些實施例中，本揭示案之化合物可與 INCB086550 組合使用。

【0276】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑係 PD-L1 抑制劑，例如抗 PD-L1 單株抗體。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體係 BMS-935559、MEDI4736、MPDL3280A (亦稱為 RG7446)或 MSB0010718C。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體係 MPDL3280A 或 MEDI4736。

【0277】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑係 CTLA-4 抑制劑，例如抗 CTLA-4 抗體。在一些實施例中，抗 CTLA-4 抗體係伊匹單抗、曲美木單抗(tremelimumab)、AGEN1884 或 CP-675,206。

【0278】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑係 LAG3 抑制劑，例如抗 LAG3 抗體。在一些實施例中，抗 LAG3 抗體係 BMS-986016、LAG525 或 INCAGN2385。

【0279】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑係 TIM3 抑制劑，例如抗 TIM3 抗體。在一些實施例中，抗 TIM3 抗體係 INCAGN2390、MBG453 或 TSR-022。

【0280】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑係 GITR 抑制劑，例如抗 GITR 抗體。在一些實施例中，抗 GITR 抗體係 TRX518、MK-4166、INCAGN1876、MK-1248、AMG228、BMS-986156、GWN323 或 MEDI1873。

【0281】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑係 OX40 促效劑，例如 OX40 促效抗體或 OX40L 融合蛋白。在一些實施例中，抗 OX40 抗體係 MEDI0562、MOXR-0916、PF-04518600、GSK3174998 或 BMS-986178。在一些實施例中，OX40L 融合蛋白係 MEDI6383。

【0282】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑係 CD20 抑制劑，例如抗 CD20 抗體。在一些實施例中，抗 CD20 抗體係奧妥珠單抗(obinutuzumab)或

利妥昔單抗。

【0283】　在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑係 CD19 抑制劑，例如抗 CD19 抗體。在一些實施例中，抗 CD19 抗體係他法替他單抗。

【0284】　本揭示案之化合物可與雙特異性抗體組合使用。在一些實施例中，雙特異性抗體之一個結構域靶向 PD-1、PD-L1、CTLA-4、GITR、OX40、TIM3、LAG3、CD137、ICOS、CD3 或 TGFβ 受體。

【0285】　在一些實施例中，本揭示案之化合物可與一或多種代謝酶抑制劑組合使用。在一些實施例中，代謝酶抑制劑係 IDO1、TDO 或精胺酸酶之抑制劑。IDO1 抑制劑之實例包括愛帕司他、NLG919、BMS-986205、PF-06840003、IOM2983、RG-70099 及 LY338196。

【0286】　本揭示案之化合物可與一或多種免疫檢查點抑制劑組合使用來治療疾病，例如癌症或感染。例示性免疫檢查點抑制劑包括針對諸如以下之免疫檢查點分子之抑制劑：CBL-B、CD20、CD28、CD40、CD70、CD122、CD96、CD73、CD47、CDK2、GITR、CSF1R、JAK、PI3Kδ、PI3Kγ、TAM、精胺酸酶、HPK1、CD137 (亦稱為 4-1BB)、ICOS、A2AR、B7-H3、B7-H4、BTLA、CTLA-4、LAG3、TIM3、TLR (TLR7/8)、TIGIT、CD112R、VISTA、PD-1、PD-L1 及 PD-L2。在一些實施例中，免疫檢查點分子係選自以下之刺激性檢查點分子：CD27、CD28、CD40、ICOS、OX40、GITR 及 CD137。在一些實施例中，免疫檢查點分子係選自以下之抑制性檢查點分子：A2AR、B7-H3、B7-H4、BTLA、CTLA-4、IDO、KIR、LAG3、PD-1、TIM3、TIGIT 及 VISTA。在一些實施例中，本文所提供之化合物可與一或多種選自以下之劑組合使用：KIR 抑制劑、TIGIT 抑制劑、LAIR1 抑制劑、CD160 抑制劑、2B4 抑制劑及 TGFRβ 抑制劑。

【0287】　在一些實施例中，本文所提供之化合物可與免疫檢查點分子(例如 OX40、CD27、GITR 及 CD137 (亦稱為 4-1BB))之一或多種促效劑組合使用。

【0288】　在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑係抗 PD1 抗體、抗 PD-L1 抗體或抗 CTLA-4 抗體。

【0289】　在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑係 PD-1 或 PD-L1 之抑制劑，例如抗 PD-1 或抗 PD-L1 單株抗體。在一些實施例中，抗 PD-1 或抗 PD-L1 抗體係尼沃魯單抗、派姆單抗、阿替珠單抗(atezolizumab)、德瓦魯單抗(durvalumab)、阿維魯單抗(avelumab)、西米普利單抗(cemiplimab)、阿替珠單抗、阿維魯單抗、替雷利珠單抗(tislelizumab)、司帕珠單抗(spartalizumab，PDR001)、西妥利單抗(cetrelimab，JNJ-63723283)、特瑞普利單抗(toripalimab，JS001)、卡瑞利珠單抗(toripalimab，SHR-1210)、信迪利單抗(toripalimab，IBI308)、AB122 (GLS-010)、AMP-224、AMP-514/MEDI-0680、BMS936559、JTX-4014、BGB-108、SHR-1210、MEDI4736、FAZ053、BCD-100、KN035、CS1001、BAT1306、LZM009、AK105、HLX10、SHR-1316、CBT-502 (TQB2450)、A167 (KL-A167)、STI-A101 (ZKAB001)、CK-301、BGB-A333、MSB-2311、HLX20、TSR-042 或 LY3300054。在一些實施例中，PD-1 或 PD-L1 之抑制劑係以下專利中所揭示之一者：美國專利第 7,488,802 號、美國專利第 7,943,743 號、美國專利第 8,008,449 號、美國專利第 8,168,757 號、美國專利第 8,217,149 號或美國專利第 10,308,644 號；美國公開案第 2017/0145025 號、美國公開案第 2017/0174671 號、美國公開案第 2017/0174679 號、美國公開案第 2017/0320875 號、美國公開案第 2017/0342060 號、美國公開案第 2017/0362253 號、美國公開案第 2018/0016260 號、美國公開案第 2018/0057486 號、美國公開案第 2018/0177784 號、美國公開案第 2018/0177870 號、美國公開案第 2018/0179179 號、美國公開案第 2018/0179201 號、美國公開案第 2018/0179202 號、美國公開案第 2018/0273519 號、美國公開案第 2019/0040082 號、美國公開案第 2019/0062345 號、美國公開案第 2019/0071439 號、美國公開案第 2019/0127467 號、美國公開案第 2019/0144439

號、美國公開案第 2019/0202824 號、美國公開案第 2019/0225601 號、美國公開案第 2019/0300524 號或美國公開案第 2019/0345170 號；或 PCT 公開案第 WO 03042402 號、PCT 公開案第 WO 2008156712 號、PCT 公開案第 WO 2010089411 號、PCT 公開案第 WO 2010036959 號、PCT 公開案第 WO 2011066342 號、PCT 公開案第 WO 2011159877 號、PCT 公開案第 WO 2011082400 號或 PCT 公開案第 WO 2011161699 號，該等專利之全文各自以引用方式併入本文中。在一些實施例中，PD-L1 抑制劑係 INCB086550。

【0290】 在一些實施例中，抗體係抗 PD-1 抗體，例如抗 PD-1 單株抗體。在一些實施例中，抗 PD-1 抗體係尼沃魯單抗、派姆單抗、西米普利單抗、司帕珠單抗、卡瑞利珠單抗、西妥利單抗、特瑞普利單抗、信迪利單抗、AB122、AMP-224、JTX-4014、BGB-108、BCD-100、BAT1306、LZM009、AK105、HLX10 或 TSR-042。在一些實施例中，抗 PD-1 抗體係尼沃魯單抗、派姆單抗、西米普利單抗、司帕珠單抗、卡瑞利珠單抗、西妥利單抗、特瑞普利單抗或信迪利單抗。在一些實施例中，抗 PD-1 抗體係派姆單抗。在一些實施例中，抗 PD-1 抗體係尼沃魯單抗。在一些實施例中，抗 PD-1 抗體係西米普利單抗。在一些實施例中，抗 PD-1 抗體係司帕珠單抗。在一些實施例中，抗 PD-1 抗體係卡瑞利珠單抗。在一些實施例中，抗 PD-1 抗體係西妥利單抗。在一些實施例中，抗 PD-1 抗體係特瑞普利單抗。在一些實施例中，抗 PD-1 抗體係信迪利單抗。在一些實施例中，抗 PD-1 抗體係 AB122。在一些實施例中，抗 PD-1 抗體係 AMP-224。在一些實施例中，抗 PD-1 抗體係 JTX-4014。在一些實施例中，抗 PD-1 抗體係 BGB-108。在一些實施例中，抗 PD-1 抗體係 BCD-100。在一些實施例中，抗 PD-1 抗體係 BAT1306。在一些實施例中，抗 PD-1 抗體係 LZM009。在一些實施例中，抗 PD-1 抗體係 AK105。在一些實施例中，抗 PD-1 抗體係 HLX10。在一些實施例中，抗 PD-1 抗體係 TSR-042。在一些實施例中，抗 PD-1 單株抗體係尼沃魯

單抗或派姆單抗。在一些實施例中，抗 PD1 抗體係 SHR-1210。其他抗癌劑包括抗體治療劑，例如 4-1BB (*例如*烏瑞魯單抗、烏托米單抗)。在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑係 PD-L1 抑制劑，例如抗 PD-L1 單株抗體。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體係阿替珠單抗、阿維魯單抗、德瓦魯單抗、替雷利珠單抗、BMS-935559、MEDI4736、阿替珠單抗(MPDL3280A；亦稱為 RG7446)、阿維魯單抗(MSB0010718C)、FAZ053、KN035、CS1001、SHR-1316、CBT-502、A167、STI-A101、CK-301、BGB-A333、MSB-2311、HLX20 或 LY3300054。在一些實施例中，抗 PD-L1 抗體係阿替珠單抗、阿維魯單抗、德瓦魯單抗或替雷利珠單抗。在一些實施例中，抗 PD-L1 抗體係阿替珠單抗。在一些實施例中，抗 PD-L1 抗體係阿維魯單抗。在一些實施例中，抗 PD-L1 抗體係德瓦魯單抗。在一些實施例中，抗 PD-L1 抗體係替雷利珠單抗。在一些實施例中，抗 PD-L1 抗體係 BMS-935559。在一些實施例中，抗 PD-L1 抗體係 MEDI4736。在一些實施例中，抗 PD-L1 抗體係 FAZ053。在一些實施例中，抗 PD-L1 抗體係 KN035。在一些實施例中，抗 PD-L1 抗體係 CS1001。在一些實施例中，抗 PD-L1 抗體係 SHR-1316。在一些實施例中，抗 PD-L1 抗體係 CBT-502。在一些實施例中，抗 PD-L1 抗體係 A167。在一些實施例中，抗 PD-L1 抗體係 STI-A101。在一些實施例中，抗 PD-L1 抗體係 CK-301。在一些實施例中，抗 PD-L1 抗體係 BGB-A333。在一些實施例中，抗 PD-L1 抗體係 MSB-2311。在一些實施例中，抗 PD-L1 抗體係 HLX20。在一些實施例中，抗 PD-L1 抗體係 LY3300054。

【0291】　在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑係結合至 PD-L1 之小分子或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑係結合且內化 PD-L1 之小分子或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑係選自 US 2018/0179201、US 2018/0179197、US 2018/0179179、US 2018/0179202、US 2018/0177784、US 2018/0177870、美國專

利第 16/369,654 號(於 2019 年 3 月 29 日提出申請)及美國專利第 62/688,164 號中之彼等化合物之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，該等專利各自之全文皆以引用方式併入本文中。

【0292】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑係 KIR、TIGIT、LAIR1、CD160、2B4 及 TGFRβ 之抑制劑。

【0293】 在一些實施例中，抑制劑係 MCLA-145。

【0294】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑係 CTLA-4 抑制劑，例如抗 CTLA-4 抗體。在一些實施例中，抗 CTLA-4 抗體係伊匹單抗、曲美木單抗、AGEN1884 或 CP-675,206。

【0295】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑係 LAG3 抑制劑，例如抗 LAG3 抗體。在一些實施例中，抗 LAG3 抗體係 BMS-986016、LAG525、INCAGN2385 或依法拉莫德 α (eftilagimod alpha，IMP321)。

【0296】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑係 CD73 抑制劑。在一些實施例中，CD73 抑制劑係奧克魯單抗(oleclumab)。

【0297】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑係 TIGIT 抑制劑。在一些實施例中，TIGIT 抑制劑係 OMP-31M32。

【0298】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑係 VISTA 抑制劑。在一些實施例中，VISTA 抑制劑係 JNJ-61610588 或 CA-170。

【0299】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑係 B7-H3 抑制劑。在一些實施例中，B7-H3 抑制劑係恩諾單抗(enoblituzumab)、MGD009 或 8H9。

【0300】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑係 KIR 抑制劑。在一些實施例中，KIR 抑制劑係利利單抗(lirilumab)或 IPH4102。

【0301】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑係 A2aR 抑制劑。在一些實施例中，A2aR 抑制劑係 CPI-444。

【0302】　在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑係 TGF-β 抑制劑。在一些實施例中，TGF-β 抑制劑係曲貝德森(trabedersen)、加侖替尼(galusertinib)或 M7824。

【0303】　在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑係 PI3K-γ 抑制劑。在一些實施例中，PI3K-γ 抑制劑係 IPI-549。

【0304】　在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑係 CD47 抑制劑。在一些實施例中，CD47 抑制劑係 Hu5F9-G4 或 TTI-621。

【0305】　在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑係 CD73 抑制劑。在一些實施例中，CD73 抑制劑係 MEDI9447。

【0306】　在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑係 CD70 抑制劑。在一些實施例中，CD70 抑制劑係庫薩珠單抗(cusatuzumab)或 BMS-936561。

【0307】　在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑係 TIM3 抑制劑，例如抗 TIM3 抗體。在一些實施例中，抗 TIM3 抗體係 INCAGN2390、MBG453 或 TSR-022。

【0308】　在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑係 CD20 抑制劑，例如抗 CD20 抗體。在一些實施例中，抗 CD20 抗體係奧妥珠單抗或利妥昔單抗。

【0309】　在一些實施例中，免疫檢查點分子之促效劑係 OX40、CD27、CD28、GITR、ICOS、CD40、TLR7/8 及 CD137 (亦稱為 4-1BB)之促效劑。

【0310】　在一些實施例中，CD137 促效劑係烏瑞魯單抗。在一些實施例中，CD137 促效劑係烏托米單抗。

【0311】　在一些實施例中，免疫檢查點分子之促效劑係 GITR 抑制劑。在一些實施例中，GITR 促效劑係 TRX518、MK-4166、INCAGN1876、MK-1248、AMG228、BMS-986156、GWN323、MEDI1873 或 MEDI6469。在一些實施例中，免疫檢查點分子之促效劑係 OX40 促效劑，例如 OX40 促效抗體或 OX40L 融合

蛋白。在一些實施例中，抗 OX40 抗體係 INCAGN01949、MEDI0562 (他利昔珠單抗(tavolimab))、MOXR-0916、PF-04518600、GSK3174998、BMS-986178 或 9B12。在一些實施例中，OX40L 融合蛋白係 MEDI6383。

【0312】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之促效劑係 CD40 促效劑。在一些實施例中，CD40 促效劑係 CP-870893、ADC-1013、CDX-1140、SEA-CD40、RO7009789、JNJ-64457107、APX-005M 或 Chi Lob 7/4。

【0313】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之促效劑係 ICOS 促效劑。在一些實施例中，ICOS 促效劑係 GSK-3359609、JTX-2011 或 MEDI-570。

【0314】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之促效劑係 CD28 促效劑。在一些實施例中，CD28 促效劑係替拉珠單抗(theralizumab)。

【0315】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之促效劑係 CD27 促效劑。在一些實施例中，CD27 促效劑係瓦利珠單抗(varlilumab)。

【0316】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之促效劑係 TLR7/8 促效劑。在一些實施例中，TLR7/8 促效劑係 MEDI9197。

【0317】 本揭示案之化合物可與雙特異性抗體組合使用。在一些實施例中，雙特異性抗體之一個結構域靶向 PD-1、PD-L1、CTLA-4、GITR、OX40、TIM3、LAG3、CD137、ICOS、CD3 或 TGFβ 受體。在一些實施例中，雙特異性抗體結合至 PD-1 及 PD-L1。在一些實施例中，結合至 PD-1 及 PD-L1 之雙特異性抗體係 MCLA-136。在一些實施例中，雙特異性抗體結合至 PD-L1 及 CTLA-4。在一些實施例中，結合至 PD-L1 及 CTLA-4 之雙特異性抗體係 AK104。

【0318】 在一些實施例中，本揭示案之化合物可與一或多種代謝酶抑制劑組合使用。在一些實施例中，代謝酶抑制劑係 IDO1、TDO 或精胺酸酶之抑制劑。IDO1 抑制劑之實例包括愛帕司他、NLG919、BMS-986205、PF-06840003、IOM2983、RG-70099 及 LY338196。精胺酸酶抑制劑之抑制劑包括 INCB1158。

【0319】　如通篇所提供，其他化合物、抑制劑、劑等可以單一或連續劑量形式與本化合物組合，或其可作為單獨劑量形式同時或依序投與。

【0320】　在一些實施例中，本文所述之化合物可與一或多種劑組合使用來治療疾病，例如癌症。在一些實施例中，劑係烷化劑、蛋白酶體抑制劑、皮質類固醇或免疫調節劑。烷化劑之實例包括環磷醯胺(CY)、美法崙(MEL)及苯達莫斯汀。在一些實施例中，蛋白酶體抑制劑係卡非佐米。在一些實施例中，皮質類固醇係地塞米松(DEX)。在一些實施例中，免疫調節劑係雷利竇邁(LEN)或泊馬度胺(POM)。

【0321】　預期與本揭示案之化合物組合使用之適宜抗病毒劑可包含核苷及核苷酸逆轉錄酶抑制劑(NRTI)、非核苷逆轉錄酶抑制劑(NNRTI)、蛋白酶抑制劑及其他抗病毒藥物。

【0322】　實例適宜 NRTI 包括齊多夫定(zidovudine，AZT)；地達諾新(didanosine，ddl)；扎西他濱(zalcitabine，ddC)；司他夫定(stavudine，d4T)；拉夫米定(lamivudine，3TC)；阿巴卡韋(abacavir，1592U89)；阿德福韋酯[adefovir dipivoxil，雙(POM)-PMEA]；洛布卡韋(lobucavir，BMS-180194)；BCH-10652；恩曲他濱[emitricitabine，(-)-FTC]；β-L-FD4 (亦稱為 β-L-D4C 且命名為 β-L-2', 3'-雙脫氧-5-氟-胞苷)；DAPD，((-)-β-D-2,6,-二胺基-嘌呤二氧戊環)；及洛德腺苷(lodenosine，FddA)。典型適宜 NNRTI 包括奈韋拉平(nevirapine，BI-RG-587)；地拉韋啶(delaviradine，BHAP、U-90152)；依非韋倫(efavirenz，DMP-266)；PNU-142721；AG-1549；MKC-442 (1-(乙氧基-甲基)-5-(1-甲基乙基)-6-(苯基甲基)-(2,4(1H,3H)-嘧啶二酮)；及(+)-胡桐素(calanolide) A (NSC-675451)及 B。典型適宜蛋白酶抑制劑包括沙奎那韋(saquinavir，Ro 31-8959)；利托那韋(ritonavir，ABT-538)；茚地那韋(indinavir，MK-639)；奈非那韋(nelfnavir，AG-1343)；安普那韋(amprenavir，141W94)；拉西那韋(lasinavir，BMS-234475)；DMP-450；

BMS-2322623；ABT-378；及 AG-1 549。其他抗病毒劑包括羥基脲、利巴韋林(ribavirin)、IL-2、IL-12、噴他夫西(pentafuside)及 Yissum 項目號 11607。

【0323】 適於與本文所述之化合物組合使用來治療癌症之劑包括化學治療劑、靶向癌症療法、免疫療法或輻射療法。本文所述之化合物可與抗激素劑組合來有效地治療乳癌及其他腫瘤。適宜實例係抗雌激素劑，包括(但不限於)他莫昔芬及托瑞米芬、芳香酶抑制劑(包括但不限於來曲唑、阿那曲唑及依西美坦)、腎上腺皮質類固醇(例如普賴松)、助孕素(例如乙酸甲地孕酮)及雌激素受體拮抗劑(例如氟維司群)。適用於治療前列腺癌及其他癌症之抗激素劑亦可與本文所述之化合物組合。該等抗激素劑包括抗雄激素藥(包括但不限於氟他胺、比卡魯胺及尼魯米特)、促黃體激素釋放激素(LHRH)類似物(包括柳培林、戈捨瑞林、曲普瑞林及組胺瑞林)、LHRH 拮抗劑(例如地加瑞克)、雄激素受體阻斷劑(例如恩雜魯胺)及抑制雄激素產生之劑(例如阿比特龍)。

【0324】 本文所述之化合物可與針對膜受體激酶之其他劑組合或依次組合，尤其用於已對靶向療法形成原發性或獲得性抗性之患者。該等治療劑包括針對 EGFR、Her2、VEGFR、c-Met、Ret、IGFR1 或 Flt-3 之抑制劑或抗體及針對癌症相關融合蛋白激酶(例如 Bcr-Abl 及 EML4-Alk)之抑制劑或抗體。針對 EGFR 之抑制劑包括吉非替尼及厄洛替尼，且針對 EGFR/Her2 之抑制劑包括(但不限於)達克替尼、阿法替尼、拉帕替尼(lapitinib)及來那替尼。針對 EGFR 之抗體包括(但不限於)西妥昔單抗、帕尼單抗及奈昔木單抗。c-Met 抑制劑可與 FGFR 抑制劑組合使用。該等 c-Met 抑制劑包括奧納珠單抗(onartumzumab)、提萬替尼(tivantnib)及 INC-280。針對 Abl (或 Bcr-Abl)之劑包括伊馬替尼、達沙替尼、尼羅替尼及普納替尼以及針對 Alk (或 EML4-ALK)之彼等劑(包括克唑替尼)。

【0325】 血管生成抑制劑與 FGFR 抑制劑之組合在一些腫瘤中可能係有效的。該等血管生成抑制劑包括針對 VEGF 或 VEGFR 之抗體或 VEGFR 激酶抑制

劑。針對 VEGF 之抗體或其他治療蛋白包括貝伐珠單抗及阿柏西普。VEGFR 激酶之抑制劑及其他抗血管生成抑制劑包括(但不限於)舒尼替尼、索拉菲尼、阿西替尼、西地尼佈、帕唑帕尼、瑞戈非尼、佈立尼佈及凡德他尼。

【0326】 細胞內信號傳導路徑之活化在癌症中係頻繁的，且靶向該等路徑之組分之劑已與受體靶向劑組合來增強效能並減小抗性。可與本文所述之化合物組合之劑之實例包括 PI3K-AKT-mTOR 路徑之抑制劑、Raf-MAPK 路徑之抑制劑、JAK-STAT 路徑之抑制劑以及蛋白質伴護蛋白及細胞週期進展之抑制劑。

【0327】 針對 PI3 激酶之劑包括(但不限於)匹拉西佈、艾達拉尼、佈帕西佈。mTOR 抑制劑(例如雷帕黴素(rapamycin)、西羅莫司(sirolimus)、替西羅莫司(temsirolimus)及依韋莫司)可與 FGFR 抑制劑組合。其他適宜實例包括(但不限於)威羅菲尼及達拉菲尼(Raf 抑制劑)以及曲美替尼(trametinib)、司美替尼(selumetinib)及 GDC-0973 (MEK 抑制劑)。一或多種 JAK 之抑制劑(例如魯索替尼、巴瑞克替尼、托法替尼(tofacitinib))、Hsp90 (例如坦螺旋黴素(tanespimycin))、週期蛋白依賴性激酶(例如帕博西尼)、HDAC (例如帕比司他)、PARP (例如奧拉帕尼)及蛋白酶體(例如硼替佐米、卡非佐米)亦可與本文所述之化合物組合。在一些實施例中，JAK 抑制劑對 JAK1 之選擇性優於 JAK2 及 JAK3。

【0328】 適於與本文所述之化合物組合使用之其他劑包括化學療法組合，例如用於肺癌及其他實體腫瘤中之基於鉑之雙聯藥(順鉑或卡鉑加吉西他濱；順鉑或卡鉑加多西他賽；順鉑或卡鉑加太平洋紫杉醇；順鉑或卡鉑加培美曲塞)或吉西他濱加太平洋紫杉醇結合粒子(Abraxane®)。

【0329】 適宜化學治療劑或其他抗癌劑包括例如烷化劑(包括但不限於氮芥、乙烯亞胺衍生物、磺酸烷基酯、亞硝基脲及三氮烯)，例如尿嘧啶氮芥、甲川氯、環磷醯胺(Cytoxan™)、異環磷醯胺、美法崙、氮芥苯丁酸、哌血生、三乙烯三聚氰胺、三乙烯硫代磷醯胺、白消安、卡莫司汀、洛莫司汀、鏈脲黴素、

達卡巴嗪及替莫唑胺。

【0330】　適於與本文所述之化合物組合使用之其他劑包括類固醇，包括 17α-炔雌醇、己烯雌酚、睪固酮、普賴松、氟甲睪固酮、甲基普賴蘇濃、甲基睪固酮、普賴蘇濃、安西諾隆、氯烯雌醚、羥基助孕酮、胺魯米特及乙酸甲羥孕酮。

【0331】　適於與本文所述之化合物組合使用之其他劑包括：達卡巴嗪(DTIC)，視情況地以及其他化學治療藥物，例如卡莫司汀(BCNU)及順鉑；「達特茅斯方案(Dartmouth regimen)」，其係由 DTIC、BCNU、順鉑及他莫昔芬組成；順鉑、長春鹼及 DTIC 之組合；或替莫唑胺。本文所述之化合物亦可與免疫治療藥物(包括細胞介素，例如干擾素 α、介白素 2 及腫瘤壞死因子(TNF))組合。

【0332】　適宜化學治療劑或其他抗癌劑包括例如抗代謝物(包括但不限於葉酸拮抗劑、嘧啶類似物、嘌呤類似物及腺苷去胺酶抑制劑)，例如胺甲喋呤、5-氟尿嘧啶、氟尿苷、阿糖胞苷、6-巰基嘌呤、6-硫鳥嘌呤、磷酸氟達拉濱、噴司他丁及吉西他濱。

【0333】　適宜化學治療劑或其他抗癌劑進一步包括例如某些天然產物及其衍生物(例如長春花生物鹼(vinca alkaloid)、抗腫瘤抗生素、酶、淋巴介質及表鬼臼毒素)，例如長春鹼、長春新鹼、長春地辛、博來黴素、放線菌素 D、道諾黴素、多柔比星、泛艾黴素、伊達比星、ara-C、太平洋紫杉醇(TAXOL™)、光輝黴素、去氧助間型黴素、絲裂黴素-C、L-天冬醯胺酶、干擾素(尤其 IFN-a)、依託泊苷及替尼泊苷。

【0334】　其他細胞毒性劑包括諾維本、CPT-11、阿那曲唑、來曲唑、卡培他濱、雷洛昔芬、環磷醯胺、異環磷醯胺及屈洛昔芬。

【0335】　細胞毒性劑亦係適宜的，例如表鬼臼毒素；抗瘤酶；拓撲異構酶抑制劑；丙卡巴肼；米托蒽醌；鉑配位錯合物，例如順鉑及卡鉑；生物反應改質劑；生長抑制劑；抗激素治療劑；甲醯四氫葉酸；替加氟；及造血生長因子。

【0336】 其他抗癌劑包括抗體治療劑，例如曲妥珠單抗(Herceptin)、針對共刺激分子之抗體(例如 CTLA-4 抗體、4-1BB 抗體、PD-L1 抗體及 PD-1 抗體)或針對細胞介素(IL-10、TGF-β 等)之抗體。

【0337】 其他抗癌劑亦包括阻斷免疫細胞遷移之抗癌劑，例如針對趨化介素受體(包括 CCR2 及 CCR4)之拮抗劑。

【0338】 其他亦包括加強免疫系統之抗癌劑，例如佐劑或過繼性 T 細胞轉移。

【0339】 抗癌疫苗包括樹突細胞、合成肽、DNA 疫苗及重組病毒。在一些實施例中，腫瘤疫苗包括來自參與人類癌症之病毒(例如人類乳頭瘤病毒(HPV)、肝炎病毒(HBV 及 HCV)及卡波西氏疱疹肉瘤病毒(KHSV))之蛋白質。可用腫瘤疫苗之非限制性實例包括黑色素瘤抗原之肽，例如 gp100、MAGE 抗原、Trp-2、MARTI 及/或酪胺酸酶之肽或經轉染以表現細胞介素 GM-CSF 之腫瘤細胞。

【0340】 本揭示案之化合物可與骨髓移植組合使用來治療多種造血來源之腫瘤。

【0341】 安全且有效地投與大多數該等化學治療劑之方法為熟習此項技術者已知。另外，其投與闡述於標準文獻中。舉例而言，許多化學治療劑之投與闡述於「Physicians' Desk Reference」 (PDR，例如 1996 版，Medical Economics Company, Montvale, NJ)中，該文獻之揭示內容以引用方式併入本文中如同全文闡釋一般。

【0342】 如通篇所提供，其他化合物、抑制劑、劑等可以單一或連續劑量形式與本化合物組合，或其可作為單獨劑量形式同時或依序投與。

醫藥調配物及劑量形式

【0343】 当用作醫藥时，本文所述之化合物可以醫藥組合物形式投與，該等醫藥組合物係指本文所述之一或多種化合物及至少一種醫藥學上可接受之載劑或賦形劑之組合。該等組合物可以醫藥技術中所熟知之方式製備，且可藉由多

種途徑投與，此端視局部或全身性治療是否合意以及欲治療之區域而定。投與可為局部(包括眼部及黏膜，包括鼻內、陰道及直腸遞送)、肺部(*例如*藉由吸入或吹入粉末或氣溶膠，包括藉由霧化器；氣管內、鼻內、表皮及經真皮)、眼、口服或非經腸。用於眼遞送之方法可包括局部投與(滴眼劑)、結膜下、眼周或玻璃體內注射、或藉由氣球導管或將眼部插入物手術置於結膜囊中引入。非經腸投與包括靜脈內投與、動脈內投與、皮下投與、腹膜內投與或肌內投與或注射或輸注；或顱內投與，例如鞘內投與或心室內投與。非經腸投與可呈單一濃注劑量形式，或可例如藉由連續灌注幫浦來進行。用於局部投與之醫藥組合物及調配物可包括經真皮貼片、軟膏劑、洗劑、乳霜、凝膠、滴劑、栓劑、噴霧劑、液體及粉末。習用醫藥載劑、水性、粉末或油性基底、增稠劑及諸如此類可為必需或合意的。

【0344】　本揭示案亦包括醫藥組合物，其含有本文所述之一或多種化合物作為活性成分與一或多種醫藥學上可接受之載劑或賦形劑之組合。在製造本文所述之組合物中，通常將活性成分與賦形劑混合，用賦形劑稀釋或封閉於呈例如膠囊、藥囊、紙或其他容器形式之該載劑內。當賦形劑用作稀釋劑時，其可為用作活性成分之媒劑、載劑或介質之固體、半固體或液體材料。因此，組合物可呈以下形式：錠劑、丸劑、粉末、菱形錠劑、藥囊、扁囊劑、酏劑、懸浮液、乳液、溶液、糖漿、氣溶膠(呈固體形式或於液體介質中)、含有例如至多 10 重量%活性化合物之軟膏劑、軟及硬明膠膠囊、栓劑、無菌可注射溶液及無菌包裝粉末。在一些實施例中，組合物適於局部投與。

【0345】　在製備調配物中，可將活性化合物研磨以在與其他成分合併之前提供適當粒徑。若活性化合物係實質上不溶的，則可將其研磨成小於 200 目之粒徑。若活性化合物係實質上水溶性的，則可藉由研磨來調整粒徑以提供調配物中實質上均勻之分佈，例如約 40 目。

【0346】　本發明之化合物可使用已知研磨程序(例如濕式研磨)來研磨以獲得適用於錠劑形成及其他調配物類型之粒徑。本發明化合物之精細(奈米顆粒)製劑可藉由此項技術中已知之製程製備，*例如*參見 WO 2002/000196。

【0347】　適宜賦形劑之一些實例包括乳糖、右旋糖、蔗糖、山梨醇、甘露醇、澱粉、阿拉伯樹膠、磷酸鈣、海藻酸鹽、黃蓍膠、明膠、矽酸鈣、微晶纖維素、聚乙烯基吡咯啶酮、纖維素、水、糖漿及甲基纖維素。調配物可另外包括：潤滑劑，例如滑石、硬脂酸鎂及礦物油；潤濕劑；乳化及懸浮劑；防腐劑，例如羥基苯甲酸甲酯及羥基苯甲酸丙酯；甜味劑；及矯味劑。本文所述之組合物可經調配以在藉由採用此項技術中已知之程序投與患者後提供活性成分之快速、持續或延遲釋放。

【0348】　在一些實施例中，醫藥組合物包含矽化微晶纖維素(SMCC)及本文所述之至少一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，矽化微晶纖維素包含約 98%微晶纖維素及約 2%二氧化矽 w/w。

【0349】　在一些實施例中，組合物係持續釋放組合物，其包含本文所述之至少一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽及至少一種醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。在一些實施例中，組合物包含本文所述之至少一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽及至少一種選自以下之組分：微晶纖維素、乳糖單水合物、羥丙基甲基纖維素及聚氧化乙烯。在一些實施例中，組合物包含本文所述之至少一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽以及微晶纖維素、乳糖單水合物及羥丙基甲基纖維素。在一些實施例中，組合物包含本文所述之至少一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽以及微晶纖維素、乳糖單水合物及聚氧化乙烯。在一些實施例中，組合物進一步包含硬脂酸鎂或二氧化矽。在一些實施例中，微晶纖維素係 Avicel PH102™。在一些實施例中，乳糖單水合物係 Fast-flo 316™。在一些實施例中，羥丙基甲基纖維素係羥丙基甲基纖維素 2208 K4M (*例如* Methocel K4 M

Premier™)及/或羥丙基甲基纖維素 2208 K100LV (*例如* Methocel K00LV™)。在一些實施例中，聚氧化乙烯係聚氧化乙烯 WSR 1105 (*例如* Polyox WSR 1105™)。

【0350】 在一些實施例中，使用濕式造粒製程來產生組合物。在一些實施例中，使用乾式造粒製程來產生組合物。

【0351】 組合物可以單位劑量形式調配，每一劑量含有例如約 5 mg 至約 1000 mg、約 5 mg 至約 100 mg、約 100 mg 至約 500 mg 或約 10 至約 30 mg 活性成分。在一些實施例中，每一劑量含有約 10 mg 活性成分。在一些實施例中，每一劑量含有約 50 mg 活性成分。在一些實施例中，每一劑量含有約 25 mg 活性成分。術語「單位劑量形式」係指適宜作為人類個體及其他哺乳動物之單位劑量之物理離散單位，各單位含有經計算以與適宜醫藥賦形劑一起產生期望治療效應之預定量之活性材料。

【0352】 用於調配醫藥組合物之組分具有高純度且實質上不含潛在有害之污染物(*例如*至少國家食品(National Food)級，通常至少分析級，且更通常至少醫藥級)。尤其對於人類消耗，組合物較佳地係在如美國食品藥品管理局(U.S. Food and Drug Administration)之適用法規中所定義之良好製造實踐(Good Manufacturing Practice)標準下製造或調配。舉例而言，適宜調配物可為無菌及/或實質上等滲的及/或完全符合美國食品藥品管理局之所有良好製造實踐法規。

【0353】 活性化合物可在寬劑量範圍內有效且通常係以醫藥有效量投與。然而，應理解，實際上投與之化合物之量通常將由醫師根據相關情況確定，該等相關情況包括欲治療之疾患、所選投與途徑、所投與之實際化合物、個別患者之年齡、體重及反應、患者症狀之嚴重程度及諸如此類。

【0354】 本發明化合物之治療劑量可根據*例如*進行治療之特定用途、化合物之投與方式、患者之健康狀況及疾患以及處方醫師之判斷而變化。醫藥組合物中本發明化合物之比例或濃度可端視多種因素而變化，該等因素包括劑量、化

學特徵(*例如*疏水性)及投與途徑。舉例而言，本發明之化合物可以含有約 0.1% 至約 10% w/v 之化合物之生理緩衝水溶液提供用於非經腸投與。一些典型劑量範圍係約 1 μg/kg 至約 1 g/kg 體重/天。在一些實施例中，劑量範圍係約 0.01 mg/kg 至約 100 mg/kg 體重/天。劑量可能端視諸如以下之變量而定：疾病或病症之類型及進展程度、具體患者之整體健康狀況、所選化合物之相對生物效能、賦形劑之調配物及其投與途徑。有效劑量可自衍生自活體外或動物模型測試系統之劑量-反應曲線外推而來。

【0355】　為製備固體組合物，例如錠劑，將主要活性成分與醫藥賦形劑混合以形成含有本文所述之一或多種化合物之均質混合物之固體預調配組合物。當提及該等預調配組合物為均質時，活性成分通常均勻分散於整個組合物中，以使得組合物可容易地細分成同樣有效之單位劑量形式，例如錠劑、丸劑及膠囊。然後將此固體預調配物分成含有例如 0.1 mg 至約 500 mg 本揭示案活性成分之上文所述類型之單位劑量形式。

【0356】　本揭示案之錠劑或丸劑可經包衣或以其他方式化合以提供提供延長作用優點之劑量形式。舉例而言，錠劑或丸劑可包含內劑量及外劑量組分，後者呈前者上之包膜形式。兩種組分可藉由腸溶層分開，該腸溶層用於抵抗胃中之崩解並容許內部組分完整地通入十二指腸中或延遲釋放。可將多種材料用於該等腸溶層或包衣，該等材料包括多種聚合酸及聚合酸與諸如蟲膠、鯨蠟醇及乙酸纖維素之材料之混合物。

【0357】　其中可納入如本文所述之化合物或組合物以經口或藉由注射投與之液體形式包括水溶液，適宜地矯味糖漿、水性或油性懸浮液及矯味乳液以及可食用油(例如棉籽油、芝麻油、椰子油或花生油)以及酏劑及類似醫藥媒劑。

【0358】　用於吸入或吹入之組合物包括醫藥學上可接受之水性或有機溶劑或其混合物中之溶液及懸浮液以及粉末。液體或固體組合物可含有如上文所述之

適宜的醫藥學上可接受之賦形劑。在一些實施例中，組合物係藉由口服或鼻呼吸途徑投與用於局部或全身效應。組合物可藉由使用惰性氣體來霧化。霧化溶液可直接自霧化器件呼吸或霧化器件可連接至面罩、帳篷或間歇正壓呼吸機。溶液、懸浮液或粉末組合物可自以適當方式遞送調配物之器件經口或經鼻投與。

【0359】　局部調配物可含有一或多種習用載劑。在一些實施例中，軟膏劑可含有水及一或多種選自*例如*以下之疏水性載劑：液體石蠟、聚氧乙烯烷基醚、丙二醇、白凡士林(white Vaseline)及諸如此類。乳霜之載劑組合物可基於水與甘油及一或多種其他組分(*例如*甘油單硬脂酸酯、PEG-甘油單硬脂酸酯及鯨蠟基硬脂基醇)之組合。凝膠可使用異丙醇及水、適宜地與其他組分(*例如*甘油、羥乙基纖維素及諸如此類)之組合調配。在一些實施例中，局部調配物含有至少約 0.1 wt%、至少約 0.25 wt%、至少約 0.5 wt%、至少約 1 wt%、至少約 2 wt%或至少約 5 wt%之本發明化合物。局部調配物可適宜地包裝在*例如* 100 g 管中，該等管視情況地與用於治療所選適應症(*例如*牛皮癬或其他皮膚疾患)之說明書締合。

【0360】　投與患者之化合物或組合物之量將端視所投與物、投與之目的(例如預防或治療)、患者之狀態、投與方式及諸如此類而變化。在治療應用中，組合物可以足以治愈或至少部分地阻止疾病及其併發症之症狀的量投與已患有疾病之患者。有效劑量將端視所治療之疾病狀況以及主治臨床醫師根據諸如疾病之嚴重程度、患者之年齡、體重及一般狀況及諸如此類之因素作出的判斷而定。

【0361】　投與患者之組合物可呈上文所述之醫藥組合物之形式。該等組合物可藉由習用滅菌技術滅菌，或可經無菌過濾。水溶液可封裝以原樣使用，或凍乾，凍乾製劑在投與之前與無菌水性載劑組合。化合物製劑之 pH 通常將介於 3 與 11 之間，更佳介於 5 至 9 之間且最佳介於 7 至 8 之間。應理解，使用前述賦形劑、載劑或穩定劑中之某一者將形成醫藥鹽。

【0362】　本揭示案化合物之治療劑量可根據例如進行治療之特定用途、化合

物之投與方式、患者之健康狀況及疾患以及處方醫師之判斷而變化。醫藥組合物中化合物之比例或濃度可端視多種因素而變化，該等因素包括劑量、化學特徵(例如疏水性)及投與途徑。舉例而言，本揭示案之化合物可以含有約 0.1%至約 10% w/v 之化合物之生理緩衝水溶液提供用於非經腸投與。一些典型劑量範圍係約 1 μg/kg 至約 1 g/kg 體重/天。在一些實施例中，劑量範圍係約 0.01 mg/kg 至約 100 mg/kg 體重/天。劑量可能端視諸如以下之變量而定：疾病或病症之類型及進展程度、具體患者之整體健康狀況、所選化合物之相對生物效能、賦形劑之調配物及其投與途徑。有效劑量可自衍生自*活體外*或動物模型測試系統之劑量-反應曲線外推而來。

【0363】　本文所述之化合物亦可與一或多種其他活性成分組合調配，該一或多種其他活性成分可包括任何醫藥劑，例如抗病毒劑、疫苗、抗體、免疫增強劑、免疫抑制劑抗發炎劑及諸如此類。

經標記化合物及分析方法

【0364】　本發明之另一態樣係關於本揭示案之經標記化合物(放射性標記、螢光標記等)，其不僅將可用於成像技術，且亦可用於*活體外*及*活體內*分析中，用來定位且量化組織樣品(包括人類)中之 FGFR3 蛋白，及藉由抑制經標記化合物之結合來鑑別 FGFR3 配位體。取代本揭示案化合物之一或多個原子亦可用於生成差異 ADME (吸附、分佈、代謝及排泄)。因此，本發明包括含有該等經標記或經取代化合物之 FGFR 結合分析。

【0365】　本揭示案進一步包括經同位素標記之本揭示案化合物。「經同位素」或「經放射性標記」之化合物係本揭示案之化合物，其中一或多個原子經原子質量或質量數不同於通常在自然界中發現(即天然)之原子質量或質量數之原子替代或取代。可納入本揭示案化合物中之適宜放射性核種包括(但不限於) ^{2}H (亦寫為氘之 D)、^{3}H (亦寫為氚之 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。舉例而言，本揭示案化合物中之一或多個氫原子可經氘原子替代(例如，式(I)之 C_{1-6} 烷基之一或多個氫原子可視情況地經氘原子取代，例如用-CD_3 取代-CH_3)。在一些實施例中，式(I)中之烷基可經全氘化。

【0366】 本文所呈現化合物之一或多個構成原子可經天然或非天然豐度之原子之同位素替代或取代。在一些實施例中，化合物包括至少一個氘原子。在一些實施例中，化合物包括兩個或更多個氘原子。在一些實施例中，化合物包括 1-2 個、1-3 個、1-4 個、1-5 個或 1-6 個氘原子。在一些實施例中，化合物中之所有氫原子可經氘原子替代或取代。

【0367】 將同位素納入有機化合物中之合成方法為此項技術中已知(Deuterium Labeling in Organic Chemistry，Alan F. Thomas (New York, N.Y., Appleton-Century-Crofts, 1971；The Renaissance of H/D Exchange，Jens Atzrodt、Volker Derdau、Thorsten Fey 及 Jochen Zimmermann, Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 7744-7765；The Organic Chemistry of Isotopic Labelling，James R. Hanson, Royal Society of Chemistry, 2011)。同位素標記之化合物可用於各種研究，例如 NMR 光譜、代謝實驗及/或分析。

【0368】 用較重同位素(例如氘)取代可提供源自較大代謝穩定性之某些治療優點，例如延長的*活體內*半衰期或減少的劑量需求，且因此可能在一些情況下係較佳的(參見*例如* A. Kerekes 等人，J. *Med. Chem.* 2011, 54, 201-210；R. Xu 等人，J. *Label Compd. Radiopharm.* 2015, 58, 308-312)。具體而言，在一或多個代謝位點處取代可提供一或多個治療優點。

【0369】 納入本發明經放射性標記之化合物中之放射性核種將端視該經放射性標記之化合物之具體應用而定。舉例而言，對於*活體外*腺苷受體標記及競爭分析，納入 ^{3}H、^{14}C、^{82}Br、^{125}I、^{131}I 或 ^{35}S 之化合物可能係有用的。對於放射性

成像應用，^{11}C、^{18}F、^{125}I、^{123}I、^{124}I、^{131}I、^{75}Br、^{76}Br 或 ^{77}Br 可能係有用的。

【0370】　應理解，「經放射性標記」或「經標記化合物」係已納入至少一個放射性核種之化合物。在一些實施例中，放射性核種選自由以下組成之群：^{3}H、^{14}C、^{125}I、^{35}S 及 ^{82}Br。

【0371】　本揭示案可進一步包括將放射性同位素納入本揭示案之化合物中之合成方法。將放射性同位素納入有機化合物中之合成方法為此項技術中所熟知，且熟習此項技術者將容易地意識到適用於本揭示案化合物之方法。

【0372】　本發明之經標記化合物可在篩選分析中用於鑑別及/或評估化合物。舉例而言，可經由追蹤標記監測新合成或鑑別之經標記化合物(*即*測試化合物)與 FGFR3 接觸時之濃度變化來評估其結合 FGFR3 蛋白之能力。舉例而言，可評估測試化合物(經標記)減少已知結合至 FGFR3 蛋白之另一化合物(*即*標準化合物)之結合之能力。因此，測試化合物與標準化合物競爭結合至 FGFR3 蛋白之能力直接與其結合親和力相關聯。相反，在一些其他篩選分析中，標準化合物經標記且測試化合物未經標記。因此，監測經標記標準化合物之濃度以評估標準化合物與測試化合物之間之競爭，且由此確定測試化合物之相對結合親和力。

套組

【0373】　本發明亦包括可用於例如治療或預防 FGFR 相關疾病或病症(例如癌症及本文所提及之其他疾病)之醫藥套組，其包括含有醫藥組合物之一或多個容器，該醫藥組合物包含治療有效量之本揭示案化合物。該等套組可進一步包括(若需要)各種習用醫藥套組組分中之一或多者，例如含有一或多種醫藥學上可接受之載劑之容器、其他容器等，如熟習此項技術者將容易地明瞭。指示欲投與組分之量、投與指南及/或混合組分之指南之呈插頁或呈標記形式之說明書亦可包括在套組中。

【0374】　將藉助具體實例更詳細地闡述本發明。提供以下實例用於說明之目

的，且並不欲以任何方式限制本發明。熟習此項技術者將容易地意識到可經改變或修改以產生基本上相同之結果之多個非關鍵參數。發現實例之化合物係如下文所述之 FGFR3 抑制劑。

實例

【0375】 本發明化合物之實驗程序提供於下文中。在 Waters 質量定向分級分離系統上實施一些所製備化合物之製備型 LC-MS 純化。用於操作該等系統之基本設備設置、方案及控制軟體已詳細闡述於文獻中。參見例如「Two-Pump At Column Dilution Configuration for Preparative LC-MS」, K. Blom, *J. Combi. Chem.*, 4, 295 (**2002**)；「Optimizing Preparative LC-MS Configurations and Methods for Parallel Synthesis Purification」, K. Blom、R. Sparks、J. Doughty、G. Everlof、T. Haque、A. Combs, *J. Combi. Chem.*, 5, 670 (**2003**)；及「Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization」, K. Blom、B. Glass、R. Sparks、A. Combs, *J. Combi. Chem.*, 6, 874-883 (**2004**)。所分離化合物通常在以下條件下經受分析型液相層析質譜(LCMS)用於純度分析：儀器：Agilent 1100 系列，LC/MSD，管柱：Waters Sunfire™ C_{18} 5 μm, 2.1 × 50 mm，緩衝液：移動相 A：水中之 0.025% TFA 及移動相 B：乙腈；梯度 2%至 80% B，3 分鐘，流量為 2.0 mL/分鐘。

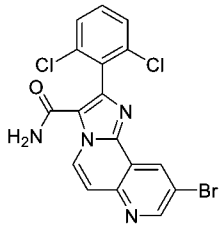
【0376】 亦如實例中所指示藉由反相高效液相層析(RP-HPLC)及 MS 偵測器或急速層析(矽膠)以製備規模分離一些所製備化合物。典型製備型反相高效液相層析(RP-HPLC)管柱條件如下：

pH = 2 純化：Waters Sunfire™ C_{18} 5 μm, 19 × 100 mm 管柱，用移動相 A：水中之 0.1% TFA (三氟乙酸)及移動相 B：乙腈溶析；流量為 30 mL/分鐘，使用如文獻中所述之化合物特定方法最佳化方案最佳化每一化合物之分離梯度[參見「Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method

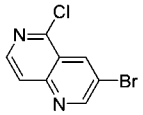
Optimization」, K. Blom、B. Glass、R. Sparks、A. Combs, *J. Comb. Chem.*, **6**, 874-883 (2004)]。通常，與 30 × 100 mm 管柱一起使用之流量係 60 mL/分鐘。

【0377】 pH = 10 純化：Waters XBridge C_{18} 5 μm, 19 × 100 mm 管柱，用移動相 A：水中之 0.15% NH_4OH 及移動相 B：乙腈溶析；流量為 30 mL/分鐘，使用如文獻中所述之化合物特定方法最佳化方案最佳化每一化合物之分離梯度[參見「Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization」, K. Blom、B. Glass、R. Sparks、A. Combs, *J. Comb. Chem.*, **6**, 874-883 (2004)]。通常，與 30 × 100 mm 管柱一起使用之流量係 60 mL/分鐘。

中間體 1. 9-溴-2-(2,6-二氯苯基)咪唑并[2,1-*f*][1,6]萘啶-3-甲醯胺

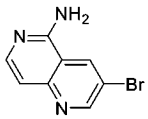


步驟 1. 3-溴-5-氯-1,6-萘啶



【0378】 將含有磷醯氯(41.4 mL, 444 mmol)及 3-溴-1,6-萘啶-5(6*H*)-酮(5.0 g, 22.2 mmol)之混合物之燒瓶在 100°C下攪拌 3 h。將反應混合物冷卻至室溫且在真空中濃縮反應混合物。用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液處理所得殘餘物且用 EtOAc 萃取混合物。用鹽水洗滌有機相，經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾並在真空中蒸發溶劑。所獲得之粗產物未經進一步純化即用於下一步驟中。$C_8H_5BrClN_2$ $(M+H)^+$之 LCMS 計算值：m/z = 242.9/244.9；實驗值：243.0/244.9。

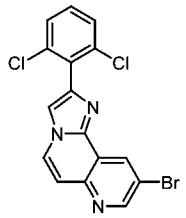
步驟 2. 3-溴-1,6-萘啶-5-胺



【0379】 使用 Biotage 起始劑+微波合成器將 3-溴-5-氯-1,6-萘啶(2.68 g, 11.0

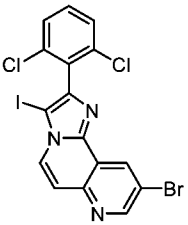
mmol)、1,4-二噁烷(9 mL)及氫氧化銨溶液(9 mL)之混合物於密封微波容器中在150°C下照射 3 h。將反應混合物冷卻至室溫並在真空中蒸發溶劑。所獲得之粗產物未經進一步純化即用於下一步驟中。$C_8H_7BrN_3$ $(M+H)^+$之 LCMS 計算值：m/z = 224.0/226.0；實驗值：224.2/226.2。

步驟 3. 9-溴-2-(2,6-二氯苯基)咪唑并[2,1-f][1,6]萘啶



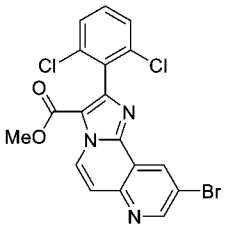
【0380】 使用 Biotage 起始劑+微波合成器將含有 3-溴-1,6-萘啶-5-胺(1.32 g, 5.89 mmol)、碳酸氫鈉(742 mg, 8.84 mmol)、2-溴-1-(2,6-二氯苯基)乙-1-酮(1.9 g, 7.07 mmol)及第三丁醇(8 mL)之混合物之微波容器在 150°C下照射 9 h。冷卻至室溫後，過濾固體且用 CH_2Cl_2 洗滌，然後在真空中濃縮濾液。藉由 Biotage Isolera 純化所得殘餘物以獲得橙色固體狀期望產物。$C_{16}H_9BrCl_2N_3$ $(M+H)^+$之 LCMS 計算值：m/z = 391.9/393.9/395.9；實驗值：392.1/394.1/396.1。

步驟 4. 9-溴-2-(2,6-二氯苯基)-3-碘咪唑并[2,1-f][1,6]萘啶



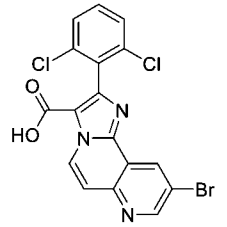
【0381】 將含有乙腈(2 mL)中之 9-溴-2-(2,6-二氯苯基)咪唑并[2,1-*f*][1,6]萘啶(200 mg, 0.509 mmol)、NIS (114 mg, 0.509 mmol)之瓶在 60°C下攪拌 4 h。隨後將溶液冷卻至室溫，在真空中濃縮且藉由 Biotage Isolera 純化以獲得棕色固體狀期望產物。$C_{16}H_8BrCl_2IN_3$ $(M+H)^+$之 LCMS 計算值：m/z = 517.8/519.8；實驗值：517.9/519.7。

步驟 5. 9-溴-2-(2,6-二氯苯基)咪唑并[2,1-f][1,6]萘啶-3-甲酸甲酯



【0382】 將 9-溴-2-(2,6-二氯苯基)-3-碘咪唑并[2,1-*f*][1,6]萘啶(1.20 g, 2.31 mmol)、三乙胺(967 µL, 6.94 mmol)及四(三苯基膦)鈀(0) (0.267 g, 0.231 mmol)之混合物懸浮於 DMF (4.6 mL)及 MeOH (4.6 mL)中。將瓶用 CO 氣體吹掃 5 min.且然後在 CO 氣氛下加熱至 60°C並保持 2 h。冷卻至室溫後，用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液淬滅溶液且萃取至二乙醚中。經無水硫酸鎂乾燥合併之有機層，過濾，且在真空中濃縮。藉由 Biotage Isolera 純化所得殘餘物以獲得棕色固體狀期望產物。$C_{18}H_{11}BrCl_2N_3O_2$ $(M+H)^+$之 LCMS 計算值：m/z = 449.9/451.9；實驗值：449.9/451.9。

步驟 6. 9-溴-2-(2,6-二氯苯基)咪唑并[2,1-f][1,6]萘啶-3-甲酸



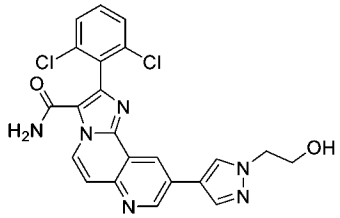
【0383】 向含有 9-溴-2-(2,6-二氯苯基)咪唑并[2,1-*f*][1,6]萘啶-3-甲酸甲酯(300 mg, 0.665 mmol)於 MeOH (1.3 mL)中之懸浮液之瓶中添加 2M 氫氧化鈉(665 µL, 1.33 mmol)水溶液。將反應物加熱至 50°C並保持 1 h。冷卻至室溫後，用飽和 NH_4Cl 水溶液及乙酸將混合物之 pH 調整至約 5 且然後萃取至 EtOAc 中。經無水硫酸鎂乾燥合併之有機層，過濾，且在真空中濃縮。藉由 Biotage Isolera 純化所得殘餘物以獲得黃色固體狀期望產物。$C_{17}H_9BrCl_2N_3O_2$ $(M+H)^+$之 LCMS 計算值：m/z = 435.9/437.9；實驗值：435.9/437.9。

步驟 7. 9-溴-2-(2,6-二氯苯基)咪唑并[2,1-f][1,6]萘啶-3-甲醯胺

【0384】 向含有 9-溴-2-(2,6-二氯苯基)咪唑并[2,1-*f*][1,6]萘啶-3-甲酸(1.0 g,

2.29 mmol)於 THF (5 mL)中之懸浮液之瓶中添加 $SOCl_2$ (1.0 mL, 13.7 mmol)。將瓶加熱至 45°C並保持 4 h。冷卻至室溫後，在真空中濃縮反應混合物且將殘餘物溶解於 THF (5 mL)中，冷卻至 0°C，並以逐滴方式邊攪拌邊添加氫氧化銨溶液(800 µL)。10 min 後，用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液淬滅溶液且萃取至 EtOAc 中。經無水硫酸鎂乾燥合併之有機層，過濾，且在真空中濃縮。藉由 Biotage Isolera 純化所得殘餘物以獲得黃色固體狀期望產物。$C_{17}H_{10}BrCl_2N_4O$ $(M+H)^+$之 LCMS 計算值：m/z = 434.9/436.9；實驗值：434.9/436.9。

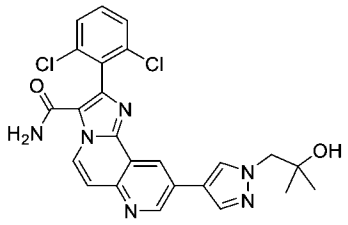
實例 1. 2-(2,6-二氯苯基)-9-(1-(2-羥乙基)-1*H*-吡唑-4-基)咪唑并[2,1-*f*][1,6]萘啶-3-甲醯胺



【0385】 將含有 9-溴-2-(2,6-二氯苯基)咪唑并[2,1-*f*][1,6]萘啶-3-甲醯胺(中間體 1, 90 mg, 0.206 mmol)、2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1*H*-吡唑-1-基)乙-1-醇(59 mg, 0.248 mmol)、三元磷酸鉀(88 mg, 0.413 mmol)及(1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵)二氯鈀(II)二氯甲烷加成物(17 mg, 0.021 mmol)之瓶抽真空且用氮回填三次，然後添加 1,4-二噁烷(1.9 mL)及水(190 µL)。將瓶密封且加熱至 80°C 並保持 1 h。冷卻至室溫後，經由 SiliaPrep SPE 硫醇柱(SPE-R51030B-06P)過濾混合物且用乙腈洗滌。然後用乙腈稀釋混合物且用製備型 LCMS (XBridge C18 管柱，用乙腈/含有 0.1% TFA 之水之梯度溶析，流量為 60 mL/min)純化，以提供呈 TFA 鹽形式之標題化合物。$C_{22}H_{17}Cl_2N_6O_2$ $(M+H)^+$之 LCMS 計算值：m/z = 467.1/469.1；實驗值：467.1/469.1。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.34 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 9.25 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.99 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.27 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.72 - 7.67 (m, 2H), 7.60 (dd, *J* = 8.9, 7.3 Hz,

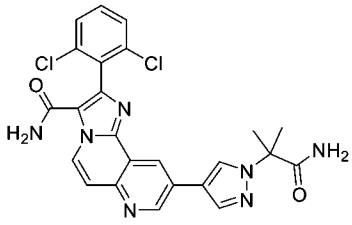
1H), 7.55 (dd, *J* = 7.7, 0.7 Hz, 1H), 4.20 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.81 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H)。

實例 2. 2-(2,6-二氯苯基)-9-(1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1*H*-吡唑-4-基)咪唑并[2,1-*f*][1,6]萘啶-3-甲醯胺



【0386】 此化合物係根據實例 1 中所述之程序、使用 2-甲基-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1*H*-吡唑-1-基)丙-2-醇替代 2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1*H*-吡唑-1-基)乙-1-醇來製備，以提供呈 TFA 鹽形式之標題化合物。$C_{24}H_{21}Cl_2N_6O_2$ $(M+H)^+$之 LCMS 計算值：m/z = 495.1/497.1；實驗值：495.1/497.1。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.35 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 9.25 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.99 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.73 - 7.65 (m, 2H), 7.60 (dd, *J* = 9.0, 7.1 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.07 (s, 2H), 1.12 (s, 6H)。

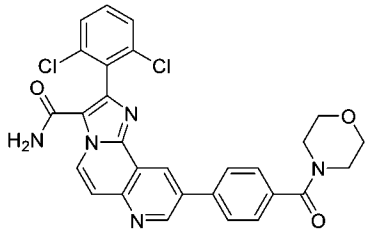
實例 3. 9-(1-(1-胺基-2-甲基-1-側氧基丙-2-基)-1*H*-吡唑-4-基)-2-(2,6-二氯苯基)咪唑并[2,1-*f*][1,6]萘啶-3-甲醯胺



【0387】 此化合物係根據實例 1 中所述之程序、使用 2-甲基-2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1*H*-吡唑-1-基)丙醯胺替代 2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1*H*-吡唑-1-基)乙-1-醇來製備，以提供呈 TFA 鹽形式之標題化合物。$C_{24}H_{20}Cl_2N_7O_2$ $(M+H)^+$之 LCMS 計算值：m/z = 508.1/510.1；實驗值：508.1/510.1。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.41 (d, *J* = 2.3

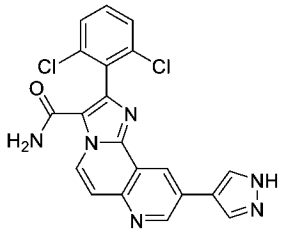
Hz, 1H), 9.25 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 9.08 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.73 - 7.66 (m, 2H), 7.60 (dd, *J* = 9.0, 7.1 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 1.77 (s, 6H)。

實例 4. 2-(2,6-二氯苯基)-9-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基)咪唑并[2,1-*f*][1,6]萘啶-3-甲醯胺



【0388】 此化合物係根據實例 1 中所述之程序、使用嗎啉基(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯基)甲酮替代 2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1*H*-吡唑-1-基)乙-1-醇來製備，以提供呈 TFA 鹽形式之標題化合物。$C_{28}H_{22}Cl_2N_5O_3$ $(M+H)^+$之 LCMS 計算值：m/z = 546.1/548.1；實驗值：546.0/548.0。

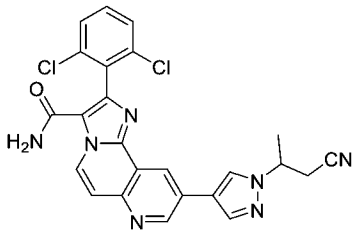
實例 5. 2-(2,6-二氯苯基)-9-(1*H*-吡唑-4-基)咪唑并[2,1-*f*][1,6]萘啶-3-甲醯胺



【0389】 將含有 9-溴-2-(2,6-二氯苯基)咪唑并[2,1-*f*][1,6]萘啶-3-甲醯胺(中間體 1, 70 mg, 0.16 mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1*H*-吡唑(63 mg, 0.19 mmol)、三元磷酸鉀(102 mg, 0.48 mmol)及(1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵)二氯鈀(II) (12 mg, 0.016 mmol)之燒瓶抽真空且用氮回填三次，然後添加 1,4-二噁烷(1 mL)及水(100 µL)。將瓶密封且加熱至 80°C並保持 30 min。冷卻至室溫後，經由矽藻土過濾混合物且用 CH_2Cl_2 洗滌，然後在真空中濃縮濾液。然後將所獲得之粗產物溶解於 CH_2Cl_2 (1 mL)及 TFA (1 mL)中且在 r.t.下攪拌 1 h。在真空中濃縮反應混合物，然後再溶解

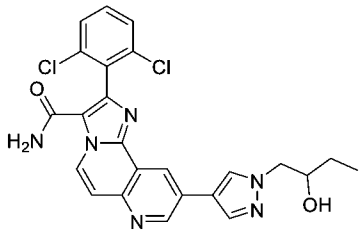
於 MeOH (1 mL)中且添加至飽和 $NaHCO_3$ 水溶液(5 mL)之攪拌溶液中。過濾並收集所得沈澱物，然後在真空下乾燥。用乙腈進一步稀釋少量所得固體(10 mg)且用製備型 LCMS (XBridge C18 管柱，用乙腈/含有 0.1% TFA 之水之梯度溶析，流量為 60 mL/min)純化，以提供呈 TFA 鹽形式之標題化合物。$C_{20}H_{13}Cl_2N_6O$ $(M+H)^+$之 LCMS 計算值：m/z = 423.1/425.1；實驗值：423.3/425.3。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.38 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 9.25 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 9.02 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.48 (s, 2H), 7.70 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.60 (dd, *J* = 9.1, 7.1 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H)。

實例 6. 9-(1-(1-氰基丙-2-基)-1*H*-吡唑-4-基)-2-(2,6-二氯苯基)咪唑并[2,1-*f*][1,6]萘啶-3-甲醯胺



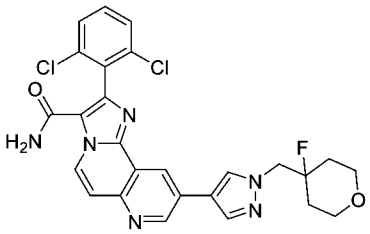
【0390】 向含有 2-(2,6-二氯苯基)-9-(1*H*-吡唑-4-基)咪唑并[2,1-*f*][1,6]萘啶-3-甲醯胺(實例 5, 15 mg, 0.035 mmol)及碳酸銫(35 mg, 0.106 mmol)之混合物於 DMF (500 μL)中之溶液之瓶中添加 3-溴丁腈(6 mg, 0.035 mmol)。將瓶密封且加熱至 80°C並保持 5 h。冷卻至室溫後，然後用乙腈稀釋混合物且用製備型 LCMS (XBridge C18 管柱，用乙腈/含有 0.1% TFA 之水之梯度溶析，流量為 60 mL/min)純化，以提供呈 TFA 鹽形式之標題化合物。$C_{24}H_{18}Cl_2N_7O$ $(M+H)^+$之 LCMS 計算值：m/z = 490.1/492.1；實驗值：490.1/492.0。

實例 7. 2-(2,6-二氯苯基)-9-(1-(2-羥丁基)-1*H*-吡唑-4-基)咪唑并[2,1-*f*][1,6]萘啶-3-甲醯胺



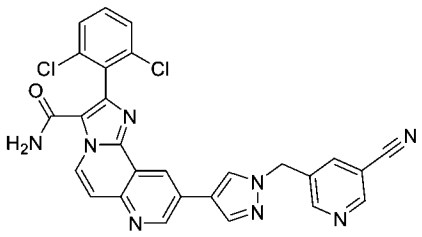
【0391】 此化合物係根據實例 6 中所述之程序、使用 1-溴丁-2-醇替代 3-溴丁腈來製備，以提供呈 TFA 鹽形式之標題化合物。$C_{24}H_{21}Cl_2N_6O_2$ $(M+H)^+$之 LCMS 計算值：m/z = 495.1/497.1；實驗值：495.1/497.0。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.34 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 9.24 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.98 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.60 (dd, *J* = 9.0, 7.1 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.23 - 3.96 (m, 2H), 3.86 - 3.74 (m, 1H), 1.60 - 1.22 (m, 2H), 0.92 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H)。

實例 8. 2-(2,6-二氯苯基)-9-(1-((4-氟四氫-2*H*-吡喃-4-基)甲基)-1*H*-吡唑-4-基)咪唑并[2,1-*f*][1,6]萘啶-3-甲醯胺



【0392】 此化合物係根據實例 6 中所述之程序、使用 4-(溴甲基)-4-氟四氫-2*H*-吡喃替代 3-溴丁腈來製備，以提供呈 TFA 鹽形式之標題化合物。$C_{26}H_{22}Cl_2FN_6O_2$ $(M+H)^+$之 LCMS 計算值：m/z = 539.1/541.1；實驗值：539.2/541.2。

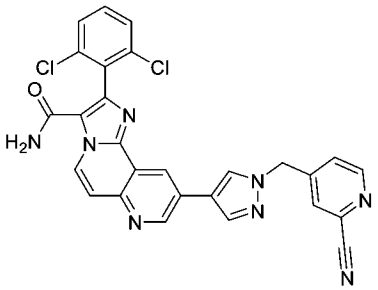
實例 9. 9-(1-((5-氰基吡啶-3-基)甲基)-1*H*-吡唑-4-基)-2-(2,6-二氯苯基)咪唑并[2,1-*f*][1,6]萘啶-3-甲醯胺



【0393】 向含有 2-(2,6-二氯苯基)-9-(1*H*-吡唑-4-基)咪唑并[2,1-*f*][1,6]萘啶-3-

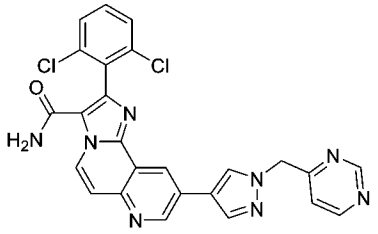
甲醯胺(10 mg, 0.024 mmol)及碳酸銫(23 mg, 0.071 mmol)之混合物於 DMF (500 μL)中之溶液之瓶中添加 5-(溴甲基)菸腈(7 mg, 0.035 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 1 h。然後用 TFA 及乙腈稀釋混合物且用製備型 LCMS (XBridge C18 管柱，用乙腈/含有 0.1% TFA 之水之梯度溶析，流量為 60 mL/min)純化，以提供呈 TFA 鹽形式之標題化合物。$C_{27}H_{17}Cl_2N_8O$ $(M+H)^+$之 LCMS 計算值：m/z = 539.1/541.1；實驗值：539.0/541.0。

實例 10. 9-(1-((2-氰基吡啶-4-基)甲基)-1*H*-吡唑-4-基)-2-(2,6-二氯苯基)咪唑并[2,1-*f*][1,6]萘啶-3-甲醯胺



【0394】 此化合物係根據實例 9 中所述之程序、使用 4-(溴甲基)吡啶甲腈替代 5-(溴甲基)菸腈來製備，以提供呈 TFA 鹽形式之標題化合物。$C_{27}H_{17}Cl_2N_8O$ $(M+H)^+$之 LCMS 計算值：m/z = 539.1/541.1；實驗值：539.0/541.0。

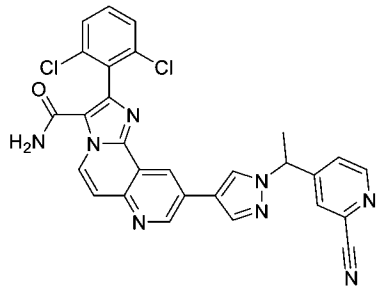
實例 11. 2-(2,6-二氯苯基)-9-(1-(嘧啶-4-基甲基)-1*H*-吡唑-4-基)咪唑并[2,1-*f*][1,6]萘啶-3-甲醯胺



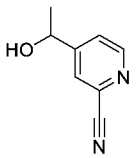
【0395】 向含有 2-(2,6-二氯苯基)-9-(1*H*-吡唑-4-基)咪唑并[2,1-*f*][1,6]萘啶-3-甲醯胺(10 mg, 0.024 mmol)及碳酸銫(23 mg, 0.071 mmol)之混合物於乙腈(500 μL)中之溶液之瓶中添加 4-(溴甲基)嘧啶氫溴酸鹽(9 mg, 0.035 mmol)。將瓶密封且加熱至 50°C並保持 2 h。冷卻至室溫後，然後用乙腈稀釋混合物且用製備型 LCMS

(XBridge C18 管柱，用乙腈/含有 0.1% TFA 之水之梯度溶析，流量為 60 mL/min)純化，以提供呈 TFA 鹽形式之標題化合物。$C_{25}H_{17}Cl_2N_8O$ $(M+H)^+$之 LCMS 計算值：m/z = 515.1/517.1；實驗值：515.0/517.0。

實例 12. 9-(1-(1-(2-氰基吡啶-4-基)乙基)-1*H*-吡唑-4-基)-2-(2,6-二氯苯基)咪唑并[2,1-*f*][1,6]萘啶-3-甲醯胺

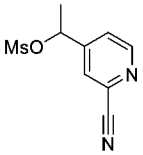


步驟 1. 4-(1-羥乙基)吡啶甲腈



【0396】 在 0°C下，向含有 4-乙醯基吡啶甲腈(151 mg, 1.03 mmol)於甲醇(6.5 mL)中之溶液之瓶中一次性添加硼氫化鈉(78 mg, 2.07 mmol)。將反應混合物升溫至室溫且攪拌 30 min。然後藉由逐滴添加水(2 mL)淬滅反應並用 CH_2Cl_2 (3×)萃取。經無水硫酸鎂乾燥合併之有機物，過濾，且在真空中濃縮。所獲得之粗產物未經進一步純化即用於下一步驟中。$C_8H_9N_2O$ $(M+H)^+$之 LCMS 計算值：m/z = 149.1；實驗值：149.0。

步驟 2. 甲磺酸 1-(2-氰基吡啶-4-基)乙酯



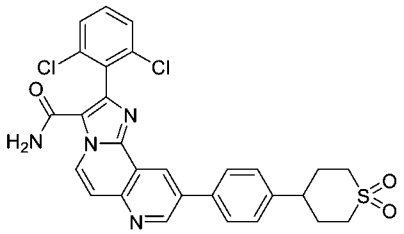
【0397】 向含有 4-(1-羥乙基)吡啶甲腈(110 mg, 0.74 mmol)於 CH_2Cl_2 (7.4 mL)中之溶液之瓶中添加三乙胺(310 µL, 2.23 mmol)且攪拌 1 min，然後添加甲磺醯氯(75 µL, 0.965 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 1 h，然後在真空中濃縮所

有揮發物。用 CH_2Cl_2 (3 mL)及飽和 $NaHCO_3$ 水溶液(3 mL)稀釋所得粗殘餘物，然後用 CH_2Cl_2 (3×)萃取。經無水硫酸鎂乾燥合併之有機物，過濾，且在真空中濃縮。所獲得之粗產物未經進一步純化即用於下一步驟中。$C_9H_{11}N_2O_3S$ $(M+H)^+$ 之 LCMS 計算值：m/z = 227.0；實驗值：227.1。

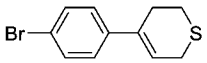
步驟 3. 9-(1-(1-(2-氰基吡啶-4-基)乙基)-1H-吡唑-4-基)-2-(2,6-二氯苯基)咪唑并[2,1-f][1,6]萘啶-3-甲醯胺

【0398】 此化合物係根據實例 9 中所述之程序、使用甲磺酸 1-(2-氰基吡啶-4-基)乙酯替代 5-(溴甲基)菸腈來製備，以提供呈 TFA 鹽形式之標題化合物。$C_{28}H_{19}Cl_2N_8O$ $(M+H)^+$之 LCMS 計算值：m/z = 553.1/555.1；實驗值：553.0/555.0。

實例 13. 2-(2,6-二氯苯基)-9-(4-(1,1-二氧橋四氫-2*H*-硫吡喃-4-基)苯基)咪唑并[2,1-*f*][1,6]萘啶-3-甲醯胺

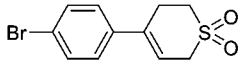


步驟 1. 4-(4-溴苯基)-3,6-二氫-2H-硫吡喃



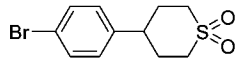
【0399】 將含有 1-溴-4-碘苯(1.0 g, 3.53 mmol)、2-(3,6-二氫-2*H*-硫吡喃-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(839 mg, 3.71 mmol)、碳酸鉀(1.47 g, 10.6 mmol)及(1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵)二氯鈀(II) (289 mg, 0.353 mmol)之瓶抽真空且用氮回填三次，然後添加 1,4-二噁烷(10.6 mL)及水(5.3 mL)。將瓶密封且加熱至 80°C並保持 1 h。冷卻至室溫後，經由矽藻土過濾混合物且用 CH_2Cl_2 洗滌，然後在真空中濃縮濾液。藉由 Biotage Isolera 純化所得殘餘物以獲得期望產物。相應亞砜 $C_{11}H_{12}BrOS$ 之 LCMS 計算值：m/z = 271.0/273.0；實驗值：270.9/273.0。

步驟 2. 4-(4-溴苯基)-3,6-二氫-2H-硫吡喃 1,1-二氧化物



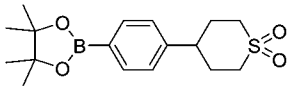
【0400】 在 0°C下，向含有 4-(4-溴苯基)-3,6-二氫-2*H*-硫吡喃(580 mg, 2.27 mmol)於 CH_2Cl_2 (3.5 mL)中之溶液之瓶中添加 *m*-CPBA (77 wt%, 1.0 g, 4.55 mmol)於 CH_2Cl_2 (3.5 mL)中之溶液。將反應混合物攪拌 30 min，然後用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液(5 mL)淬滅並用 CH_2Cl_2 (3×)萃取。用鹽水洗滌合併之有機物，然後經無水硫酸鎂乾燥，過濾，且在真空中濃縮。藉由 Biotage Isolera 純化所得殘餘物以獲得期望產物。相應水合物 $C_{11}H_{11}BrO_2S·H_2O$ 之 LCMS 計算值：m/z = 304.0/306.0；實驗值：304.0/306.0。

步驟 3. 4-(4-溴苯基)四氫-2H-硫吡喃 1,1-二氧化物



【0401】 向含有 4-(4-溴苯基)-3,6-二氫-2*H*-硫吡喃 1,1-二氧化物(346 mg, 1.20 mmol)於 EtOAc (12 mL)中之懸浮液之 Parr 容器中添加氧化鉑(IV) (27 mg, 0.12 mmol)。為 Parr 裝置配備容器，然後將其抽真空且用氮回填三次，然後再抽真空且用氫加壓至 45 psi。然後將 Parr 容器在室溫下振蕩 16 h。完成後，經矽藻土過濾反應混合物，用 MeOH 洗滌且在真空中濃縮。所獲得之粗產物未經進一步純化即用於下一步驟中。相應水合物 $C_{11}H_{13}BrO_2S·H_2O$ 之 LCMS 計算值：m/z = 306.0/308.0；實驗值：306.0/308.0。

步驟 4. 4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯基)四氫-2H-硫吡喃 1,1-二氧化物



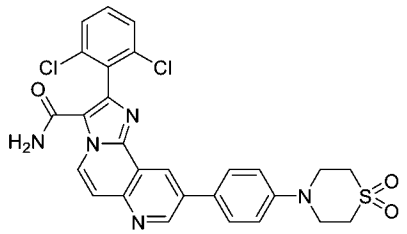
【0402】 將含有 4-(4-溴苯基)四氫-2*H*-硫吡喃 1,1-二氧化物(50 mg, 0.173 mmol)、雙(頻哪醇)二硼(66 mg, 0.259 mmol)、乙酸鉀(34 mg, 0.346 mmol)及(1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵)二氯鈀(II)二氯甲烷加成物(14 mg, 0.017 mmol)之瓶抽真

空且用氮回填三次，然後添加 1,4-二噁烷(1.1 mL)。將瓶密封且加熱至 80°C並保持 16 h。冷卻至室溫後，經由矽藻土過濾混合物，用 THF (5 mL)洗滌，然後在真空中濃縮濾液。所獲得之粗產物未經進一步純化即用於下一步驟中。相應水合物 $C_{17}H_{25}BO_4S \cdot H_2O$ 之 LCMS 計算值：m/z = 354.2；實驗值：354.2。

步驟 5. 2-(2,6-二氯苯基)-9-(4-(1,1-二氧橋四氫-2H-硫吡喃-4-基)苯基)咪唑并[2,1-f][1,6]萘啶-3-甲醯胺

【0403】 將含有 9-溴-2-(2,6-二氯苯基)咪唑并[2,1-*f*][1,6]萘啶-3-甲醯胺(10 mg, 0.023 mmol)、4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯基)四氫-2*H*-硫吡喃 1,1-二氧化物(12 mg, 0.034 mmol)、三元磷酸鉀(15 mg, 0.069 mmol)及(1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵)二氯鈀(II) (3 mg, 3.44 μmol)之瓶抽真空且用氮回填三次，然後添加 1,4-二噁烷(1 mL)及水(250 μL)。將瓶密封且加熱至 80°C並保持 30 min。冷卻至室溫後，經由矽藻土過濾混合物且用 CH_2Cl_2 洗滌，然後在真空中濃縮濾液。然後用乙腈溶解殘餘物且用製備型 LCMS (XBridge C18 管柱，用乙腈/含有 0.1% TFA 之水之梯度溶析，流量為 60 mL/min)純化，以提供呈 TFA 鹽形式之標題化合物。$C_{28}H_{23}Cl_2N_4O_3S$ $(M+H)^+$之 LCMS 計算值：m/z = 565.1/567.1；實驗值：565.2/567.2。

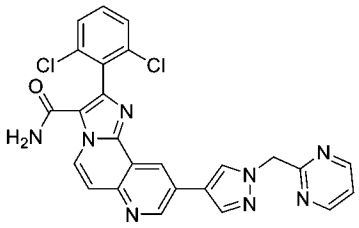
實例 14. 2-(2,6-二氯苯基)-9-(4-(1,1-二氧橋硫嗎啉基)苯基)咪唑并[2,1-*f*][1,6]萘啶-3-甲醯胺



【0404】 此化合物係根據實例 13 中所述之程序、自步驟 4 開始、使用 4-(4-溴苯基)硫基嗎啉 1,1-二氧化物替代 4-(4-溴苯基)四氫-2*H*-硫吡喃 1,1-二氧化物來製備，以提供呈 TFA 鹽形式之標題化合物。$C_{27}H_{22}Cl_2N_5O_3S$ $(M+H)^+$之 LCMS 計

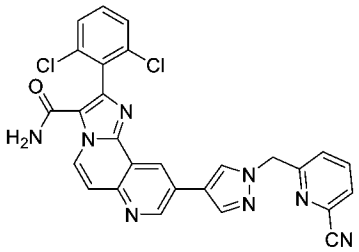
算值：m/z = 566.1/568.1；實驗值：566.2/568.2。

實例 15. 2-(2,6-二氯苯基)-9-(1-(嘧啶-2-基甲基)-1*H*-吡唑-4-基)咪唑并[2,1-*f*][1,6]萘啶-3-甲醯胺



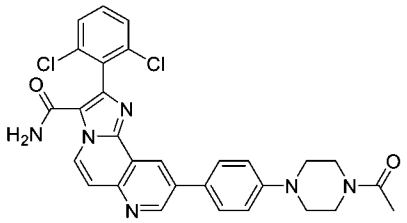
【0405】 此化合物係根據實例9中所述之程序、使用2-(氯甲基)嘧啶替代5-(溴甲基)菸腈來製備，以提供呈 TFA 鹽形式之標題化合物。$C_{25}H_{17}Cl_2N_8O$ $(M+H)^+$之 LCMS 計算值：m/z = 515.1/517.1；實驗值：515.2/517.2。

實例 16. 9-(1-((6-氰基吡啶-2-基)甲基)-1*H*-吡唑-4-基)-2-(2,6-二氯苯基)咪唑并[2,1-*f*][1,6]萘啶-3-甲醯胺

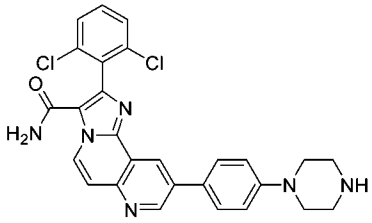


【0406】 此化合物係根據實例 9 中所述之程序、使用 6-(溴甲基)吡啶甲腈替代 5-(溴甲基)菸腈來製備，以提供呈 TFA 鹽形式之標題化合物。$C_{27}H_{17}Cl_2N_8O$ $(M+H)^+$之 LCMS 計算值：m/z = 539.1/541.1；實驗值：539.2/541.2。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.36 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 9.25 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 9.03 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.08 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.01 (dd, *J* = 7.7, 1.1 Hz, 1H), 7.72 - 7.66 (m, 2H), 7.60 (dd, *J* = 9.1, 7.1 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J* = 8.0, 1.1 Hz, 1H), 5.58 (s, 2H)。

實例 17. 9-(4-(4-乙醯基六氫吡嗪-1-基)苯基)-2-(2,6-二氯苯基)咪唑并[2,1-*f*][1,6]萘啶-3-甲醯胺



步驟 1. 2-(2,6-二氯苯基)-9-(4-(六氫吡嗪-1-基)苯基)咪唑并[2,1-f][1,6]萘啶-3-甲醯胺



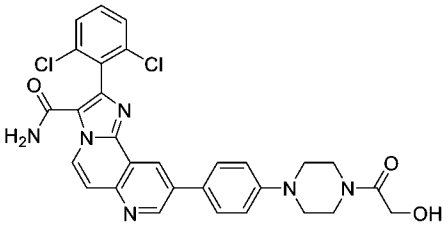
【0407】 將含有 9-溴-2-(2,6-二氯苯基)咪唑并[2,1-*f*][1,6]萘啶-3-甲醯胺(中間體 1, 40 mg, 0.092 mmol)、4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯基)六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯(39 mg, 0.10 mmol)、三元磷酸鉀(58 mg, 0.27 mmol)及(1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵)二氯鈀(II) (7 mg, 9.2 μmol)之燒瓶抽真空且用氮回填三次，然後添加 1,4-二噁烷(1 mL)及水(250 μL)。將瓶密封且加熱至 80°C 並保持 30 min。冷卻至室溫後，經由矽藻土過濾混合物且用 CH_2Cl_2 洗滌，然後在真空中濃縮濾液。然後將所獲得之粗產物溶解於 CH_2Cl_2 (1 mL)及 TFA (1 mL)中且在 r.t.下攪拌 1 h。在真空中濃縮反應混合物，然後再溶解於 MeOH (1 mL)中且添加至飽和 $NaHCO_3$ 水溶液(5 mL)之攪拌溶液中。過濾並收集所得沈澱物，然後在真空下乾燥。所獲得之粗產物未經進一步純化即用於下一步驟中。$C_{27}H_{23}Cl_2N_6O$ $(M+H)^+$之 LCMS 計算值：m/z = 517.1/519.1；實驗值：517.3/519.3。

步驟 2. 9-(4-(4-乙醯基六氫吡嗪-1-基)苯基)-2-(2,6-二氯苯基)咪唑并[2,1-f][1,6]萘啶-3-甲醯胺

【0408】 向含有 2-(2,6-二氯苯基)-9-(4-(六氫吡嗪-1-基)苯基)咪唑并[2,1-*f*][1,6]萘啶-3-甲醯胺(12 mg, 0.023 mmol)於 DMF (500 μL)中之溶液之瓶中添加 DIPEA (8 μL, 0.045 mmol)及乙酸(2 μL, 0.035 mmol)，然後添加 HATU (13 mg, 0.035

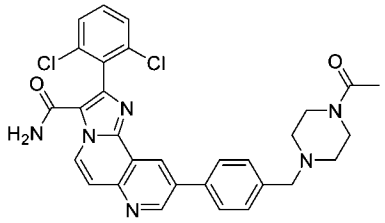
mmol)。將反應混合物在 r.t.下攪拌 1 h，此時添加水且藉由過濾收集所得固體並用水洗滌。然後用 TFA 溶解固體且用製備型 LCMS (XBridge C18 管柱，用乙腈/含有 0.1% TFA 之水之梯度溶析，流量為 60 mL/min)純化，以提供呈 TFA 鹽形式之標題化合物。$C_{29}H_{25}Cl_2N_6O_2$ $(M+H)^+$之 LCMS 計算值：m/z = 559.1/561.1；實驗值：559.1/561.3。

實例 18. 2-(2,6-二氯苯基)-9-(4-(4-(2-羥乙醯基)六氫吡嗪-1-基)苯基)咪唑并[2,1-*f*][1,6]萘啶-3-甲醯胺

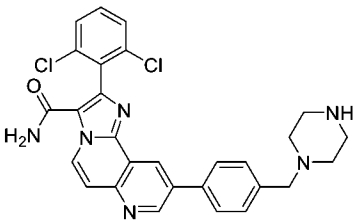


【0409】 此化合物係根據實例 17 中所述之程序、在步驟 2 中使用 2-羥乙酸替代乙酸來製備，以提供呈 TFA 鹽形式之標題化合物。$C_{29}H_{25}Cl_2N_6O_3$ $(M+H)^+$之 LCMS 計算值：m/z = 575.1/577.1；實驗值：575.0/577.0。

實例 19. 9-(4-((4-乙醯基六氫吡嗪-1-基)甲基)苯基)-2-(2,6-二氯苯基)咪唑并[2,1-*f*][1,6]萘啶-3-甲醯胺



步驟 1. 2-(2,6-二氯苯基)-9-(4-(六氫吡嗪-1-基甲基)苯基)咪唑并[2,1-f][1,6]萘啶-3-甲醯胺



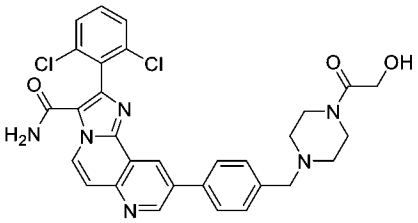
【0410】 將含有 9-溴-2-(2,6-二氯苯基)咪唑并[2,1-*f*][1,6]萘啶-3-甲醯胺(中間

體 1, 20 mg, 0.046 mmol)、4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苄基)六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯(20 mg, 0.05 mmol)、三元磷酸鉀(29 mg, 0.14 mmol)及(1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵)二氯鈀(II) (4 mg, 4.6 μmol)之瓶抽真空且用氮回填三次，然後添加 1,4-二噁烷(1 mL)及水(250 μL)。將瓶密封且加熱至 80°C 並保持 30 min。冷卻至室溫後，經由矽藻土過濾混合物且用 CH_2Cl_2 洗滌，然後在真空中濃縮濾液。然後將所獲得之粗產物溶解於 CH_2Cl_2 (1 mL)及 TFA (1 mL)中且在 r.t.下攪拌 1 h。在真空中濃縮反應混合物，然後再溶解於 MeOH (1 mL)中且添加至飽和 $NaHCO_3$ 水溶液(5 mL)之攪拌溶液中。過濾並收集所得沈澱物，然後在真空下乾燥。所獲得之粗產物未經進一步純化即用於下一步驟中。$C_{28}H_{25}Cl_2N_6O$ $(M+H)^+$之 LCMS 計算值：m/z = 531.1/533.1；實驗值：531.3/533.3。

步驟 2. 9-(4-((4-乙醯基六氫吡嗪-1-基)甲基)苯基)-2-(2,6-二氯苯基)咪唑并[2,1-f][1,6]萘啶-3-甲醯胺

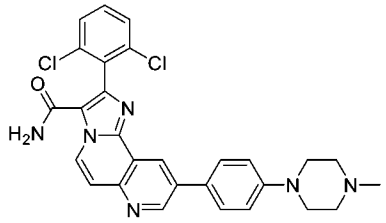
【0411】 向含有 2-(2,6-二氯苯基)-9-(4-(六氫吡嗪-1-基甲基)苯基)咪唑并[2,1-*f*][1,6]萘啶-3-甲醯胺(12 mg, 0.023 mmol)於 DMF (500 μL)中之溶液之瓶中添加 DIPEA (8 μL, 0.045 mmol)及乙酸(2 μL, 0.035 mmol)，然後添加 HATU (13 mg, 0.035 mmol)。將反應混合物在 r.t.下攪拌 1 h，此時添加水且藉由過濾收集所得固體並用水洗滌。然後用 TFA 溶解固體且用製備型 LCMS (XBridge C18 管柱，用乙腈/含有 0.1% TFA 之水之梯度溶析，流量為 60 mL/min)純化，以提供呈 TFA 鹽形式之標題化合物。$C_{30}H_{27}Cl_2N_6O_2$ $(M+H)^+$之 LCMS 計算值：m/z = 573.2/575.2；實驗值：573.1/575.1。

實例 20. 2-(2,6-二氯苯基)-9-(4-((4-(2-羥乙醯基)六氫吡嗪-1-基)甲基)苯基)咪唑并[2,1-*f*][1,6]萘啶-3-甲醯胺



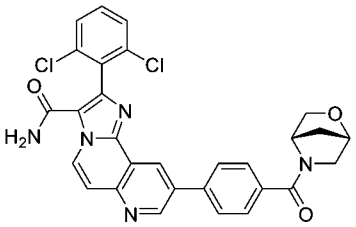
【0412】 此化合物係根據實例 19 中所述之程序、在步驟 2 中使用 2-羥乙酸替代乙酸來製備，以提供呈 TFA 鹽形式之標題化合物。$C_{30}H_{27}Cl_2N_6O_3$ $(M+H)^+$之 LCMS 計算值：m/z = 589.2/591.1；實驗值：589.1/591.0。

實例 21. 2-(2,6-二氯苯基)-9-(4-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)苯基)咪唑并[2,1-*f*][1,6]萘啶-3-甲醯胺

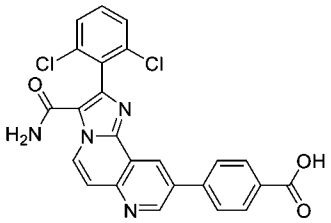


【0413】 向含有 2-(2,6-二氯苯基)-9-(4-(六氫吡嗪-1-基)苯基)咪唑并[2,1-*f*][1,6]萘啶-3-甲醯胺(12 mg, 0.023 mmol)於 CH_2Cl_2 (1 mL)中之溶液之瓶中添加乙酸(4 μL, 0.07 mmol)及甲醛水溶液(37 wt%, 17 μL, 0.23 mmol)，然後添加三乙醯氧基硼氫化鈉(10 mg, 0.046 mmol)且在 r.t.下攪拌 1 h。在真空中濃縮反應混合物且將粗殘餘物溶解於乙腈中並用製備型 LCMS (XBridge C18 管柱，用乙腈/含有 0.1% TFA 之水之梯度溶析，流量為 60 mL/min)純化，以提供呈 TFA 鹽形式之標題化合物。$C_{28}H_{25}Cl_2N_6O$ $(M+H)^+$之 LCMS 計算值：m/z = 531.2/533.1；實驗值：531.0/533.0。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.38 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 9.29 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.98 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.73 - 7.66 (m, 2H), 7.65 - 7.51 (m, 2H), 7.18 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 4.02 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 3.55 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 3.25 - 3.12 (m, 2H), 3.06 (t, *J* = 12.5 Hz, 2H), 2.89 (s, 3H)。

實例 22. 9-(4-((1*S*,4*S*)-2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚烷-5-羰基)苯基)-2-(2,6-二氯苯基)咪唑并[2,1-*f*][1,6]萘啶-3-甲醯胺



步驟 1. 4-(3-胺甲醯基-2-(2,6-二氯苯基)咪唑并[2,1-f][1,6]萘啶-9-基)苯甲酸



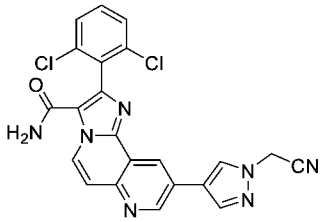
【0414】 將含有 9-溴-2-(2,6-二氯苯基)咪唑并[2,1-*f*][1,6]萘啶-3-甲醯胺(中間體 1, 20 mg, 0.046 mmol)、(4-(*第*三丁氧基羰基)苯基)硼酸(11 mg, 0.05 mmol)、三元磷酸鉀(29 mg, 0.138 mmol)及(1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵)二氯鈀(II) (4 mg, 4.6 μmol)之瓶抽真空且用氮回填三次，然後添加 1,4-二噁烷(1 mL)及水(250 μL)。將瓶密封且加熱至 80°C並保持 30 min。冷卻至室溫後，經由矽藻土過濾混合物且用 CH_2Cl_2 洗滌，然後在真空中濃縮濾液。然後將粗殘餘物溶解於 CH_2Cl_2 (1 mL)及 TFA (1 mL)中且在 r.t.下攪拌 1 h。在真空中濃縮反應混合物，然後溶解於 MeOH (1 mL)中且添加至飽和 $NaHCO_3$ 水溶液(10 mL)之攪拌溶液中。過濾並收集所得沈澱物，然後在真空下乾燥。所獲得之粗產物未經進一步純化即用於下一步驟中。$C_{24}H_{15}Cl_2N_4O_3$ $(M+H)^+$之 LCMS 計算值：m/z = 477.1/479.0；實驗值：477.2/479.2。

步驟 2. 9-(4-((1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚烷-5-羰基)苯基)-2-(2,6-二氯苯基)咪唑并[2,1-f][1,6]萘啶-3-甲醯胺

【0415】 向含有 4-(3-胺甲醯基-2-(2,6-二氯苯基)咪唑并[2,1-*f*][1,6]萘啶-9-基)苯甲酸(15 mg, 0.031 mmol)、(1*S*,4*S*)-2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚烷鹽酸鹽(6 mg, 0.047 mmol)、DMF (500 μL)及 DIPEA (22 μL, 0.126 mmol)之瓶中添加 HATU (18 mg, 0.047 mmol)。將反應混合物在 r.t.下攪拌 1 h，此時添加水且藉由過濾收集所

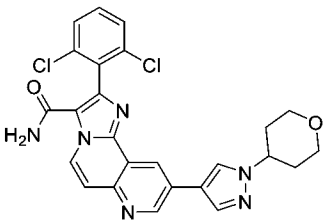
得固體並用水洗滌。然後用 TFA 溶解固體且用製備型 LCMS (XBridge C18 管柱，用乙腈/含有 0.1% TFA 之水之梯度溶析，流量為 60 mL/min)純化，以提供呈 TFA 鹽形式之標題化合物。$C_{29}H_{22}Cl_2N_5O_3$ $(M+H)^+$之 LCMS 計算值：m/z = 558.1/560.1；實驗值：558.3/560.3。

實例 23. 9-(1-(氰基甲基)-1*H*-吡唑-4-基)-2-(2,6-二氯苯基)咪唑并[2,1-*f*][1,6]萘啶-3-甲醯胺



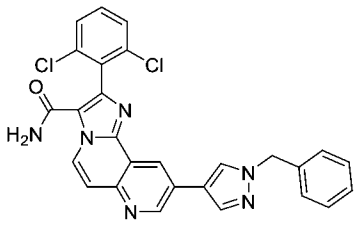
【0416】 此化合物係根據實例 1 中所述之程序、使用 2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1*H*-吡唑-1-基)乙腈替代 2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1*H*-吡唑-1-基)乙-1-醇來製備，以提供呈 TFA 鹽形式之標題化合物。$C_{22}H_{14}Cl_2N_7O$ $(M+H)^+$之 LCMS 計算值：m/z = 462.1/464.1；實驗值：462.1/464.1。

實例 24. 2-(2,6-二氯苯基)-9-(1-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)咪唑并[2,1-*f*][1,6]萘啶-3-甲醯胺



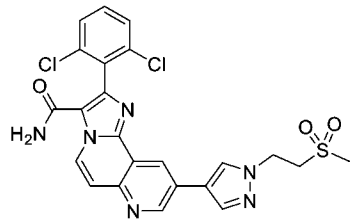
【0417】 此化合物係根據實例 1 中所述之程序、使用 1-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1*H*-吡唑替代 2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1*H*-吡唑-1-基)乙-1-醇來製備，以提供呈 TFA 鹽形式之標題化合物。$C_{25}H_{21}Cl_2N_6O_2$ $(M+H)^+$之 LCMS 計算值：m/z = 507.1/509.1；實驗值：507.1/509.1。

實例 25. 9-(1-苄基-1*H*-吡唑-4-基)-2-(2,6-二氯苯基)咪唑并[2,1-*f*][1,6]萘啶-3-甲醯胺



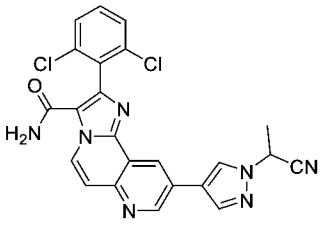
【0418】 此化合物係根據實例 1 中所述之程序、用 1-苄基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1*H*-吡唑替代 2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1*H*-吡唑-1-基)乙-1-醇來製備，以提供呈 TFA 鹽形式之標題化合物。$C_{27}H_{19}Cl_2N_6O$ $(M+H)^+$之 LCMS 計算值：m/z = 513.1/515.1；實驗值：513.2/515.1。

實例 26. 2-(2,6-二氯苯基)-9-(1-(2-(甲基磺醯基)乙基)-1*H*-吡唑-4-基)咪唑并[2,1-*f*][1,6]萘啶-3-甲醯胺



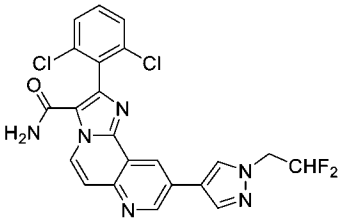
【0419】 此化合物係根據實例 1 中所述之程序、使用 1-(2-(甲基磺醯基)乙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1*H*-吡唑替代 2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1*H*-吡唑-1-基)乙-1-醇來製備，以提供呈 TFA 鹽形式之標題化合物。$C_{23}H_{19}Cl_2N_6O_3S$ $(M+H)^+$之 LCMS 計算值：m/z = 529.1/531.1；實驗值：529.1/531.1。

實例 27. 9-(1-(1-氰基乙基)-1*H*-吡唑-4-基)-2-(2,6-二氯苯基)咪唑并[2,1-*f*][1,6]萘啶-3-甲醯胺



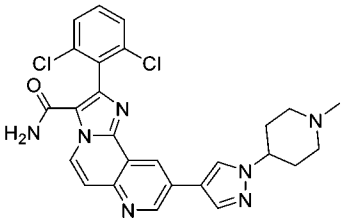
【0420】 此化合物係根據實例 1 中所述之程序、使用 2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1*H*-吡唑-1-基)丙腈替代 2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1*H*-吡唑-1-基)乙-1-醇來製備，以提供呈 TFA 鹽形式之標題化合物。$C_{23}H_{16}Cl_2N_7O$ $(M+H)^+$之 LCMS 計算值：m/z = 476.1/478.1；實驗值：476.0/478.0。

實例 28. 2-(2,6-二氯苯基)-9-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)咪唑并[2,1-*f*][1,6]萘啶-3-甲醯胺



【0421】 此化合物係根據實例 1 中所述之程序、使用 1-(2,2-二氟乙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1*H*-吡唑替代 2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1*H*-吡唑-1-基)乙-1-醇來製備，以提供呈 TFA 鹽形式之標題化合物。$C_{22}H_{15}Cl_2F_2N_6O$ $(M+H)^+$之 LCMS 計算值：m/z = 487.1/489.1；實驗值：487.0/489.0。

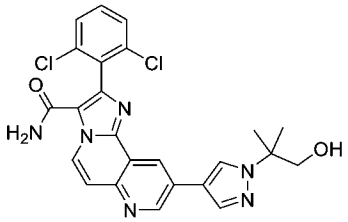
實例 29. 2-(2,6-二氯苯基)-9-(1-(1-甲基六氫吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)咪唑并[2,1-*f*][1,6]萘啶-3-甲醯胺



【0422】 此化合物係根據實例 1 中所述之程序、使用 1-甲基-4-(4-(4,4,5,5-四

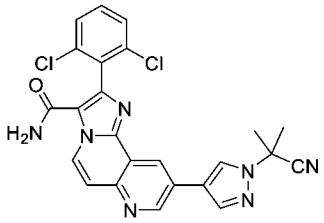
甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1*H*-吡唑-1-基)六氫吡啶替代 2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1*H*-吡唑-1-基)乙-1-醇來製備，以提供呈 TFA 鹽形式之標題化合物。$C_{26}H_{24}Cl_2N_7O$ $(M+H)^+$之 LCMS 計算值：m/z = 520.1/522.1；實驗值：520.1/522.1。

實例 30. 2-(2,6-二氯苯基)-9-(1-(1-羥基-2-甲基丙-2-基)-1*H*-吡唑-4-基)咪唑并[2,1-*f*][1,6]萘啶-3-甲醯胺



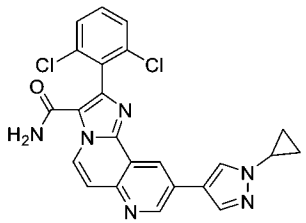
【0423】 此化合物係根據實例 1 中所述之程序、使用 2-甲基-2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1*H*-吡唑-1-基)丙-1-醇替代 2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1*H*-吡唑-1-基)乙-1-醇來製備，以提供呈 TFA 鹽形式之標題化合物。$C_{24}H_{21}Cl_2N_6O_2$ $(M+H)^+$之 LCMS 計算值：m/z = 495.1/497.1；實驗值：495.1/497.1。

實例 31. 9-(1-(2-氰基丙-2-基)-1*H*-吡唑-4-基)-2-(2,6-二氯苯基)咪唑并[2,1-*f*][1,6]萘啶-3-甲醯胺



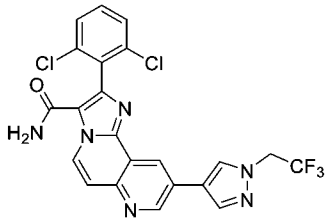
【0424】 此化合物係根據實例 1 中所述之程序、使用 2-甲基-2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1*H*-吡唑-1-基)丙腈替代 2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1*H*-吡唑-1-基)乙-1-醇來製備，以提供呈 TFA 鹽形式之標題化合物。$C_{24}H_{18}Cl_2N_7O$ $(M+H)^+$之 LCMS 計算值：m/z = 490.1/492.1；實驗值：490.1/492.1。

實例 32. 9-(1-環丙基-1*H*-吡唑-4-基)-2-(2,6-二氯苯基)咪唑并[2,1-*f*][1,6]萘啶-3-甲醯胺



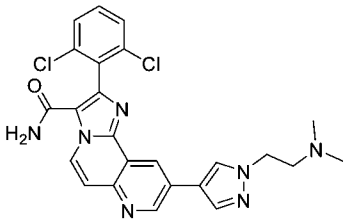
【0425】 此化合物係根據實例 1 中所述之程序、使用 1-環丙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1*H*-吡唑替代 2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1*H*-吡唑-1-基)乙-1-醇來製備，以提供呈 TFA 鹽形式之標題化合物。$C_{23}H_{17}Cl_2N_6O$ $(M+H)^+$之 LCMS 計算值：m/z = 463.1/465.1；實驗值：463.2/465.2。

實例 33. 2-(2,6-二氯苯基)-9-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)咪唑并[2,1-*f*][1,6]萘啶-3-甲醯胺



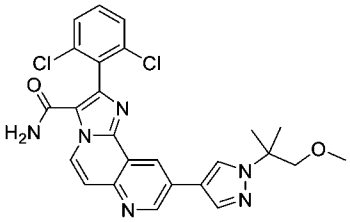
【0426】 此化合物係根據實例 1 中所述之程序、使用 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑替代 2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1*H*-吡唑-1-基)乙-1-醇來製備，以提供呈 TFA 鹽形式之標題化合物。$C_{22}H_{14}Cl_2F_3N_6O$ $(M+H)^+$之 LCMS 計算值：m/z = 505.1/507.1；實驗值：505.2/507.2。

實例 34. 2-(2,6-二氯苯基)-9-(1-(2-(二甲基胺基)乙基)-1*H*-吡唑-4-基)咪唑并[2,1-*f*][1,6]萘啶-3-甲醯胺



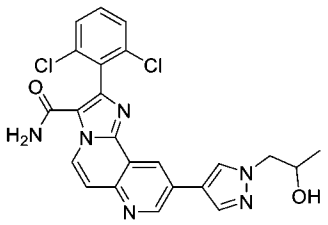
【0427】　此化合物係根據實例 1 中所述之程序、使用 *N*,*N*-二甲基-2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1*H*-吡唑-1-基)乙-1-胺替代 2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1*H*-吡唑-1-基)乙-1-醇來製備，以提供呈 TFA 鹽形式之標題化合物。$C_{24}H_{22}Cl_2N_7O$ $(M+H)^+$之 LCMS 計算值：m/z = 494.1/496.1；實驗值：494.0/496.0。

實例 35. 2-(2,6-二氯苯基)-9-(1-(1-甲氧基-2-甲基丙-2-基)-1*H*-吡唑-4-基)咪唑并[2,1-*f*][1,6]萘啶-3-甲醯胺



【0428】　此化合物係根據實例 1 中所述之程序、使用 1-(1-甲氧基-2-甲基丙-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1*H*-吡唑替代 2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1*H*-吡唑-1-基)乙-1-醇來製備，以提供呈 TFA 鹽形式之標題化合物。$C_{25}H_{23}Cl_2N_6O_2$ $(M+H)^+$之 LCMS 計算值：m/z = 509.1/511.1；實驗值：509.1/511.1。

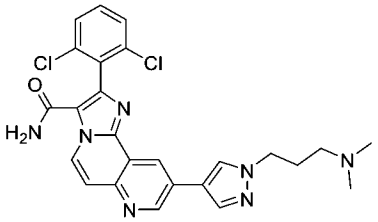
實例 36. 2-(2,6-二氯苯基)-9-(1-(2-羥丙基)-1*H*-吡唑-4-基)咪唑并[2,1-*f*][1,6]萘啶-3-甲醯胺



【0429】　此化合物係根據實例 1 中所述之程序、使用 1-(4-(4,4,5,5-四甲基

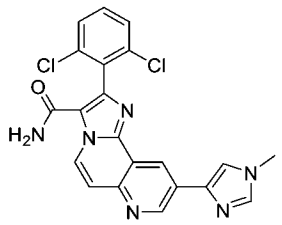
-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1*H*-吡唑-1-基)丙-2-醇替代 2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1*H*-吡唑-1-基)乙-1-醇來製備，以提供呈 TFA 鹽形式之標題化合物。$C_{23}H_{19}Cl_2N_6O_2$ $(M+H)^+$之 LCMS 計算值：m/z = 481.1/483.1；實驗值：481.1/483.1。

實例 37. 2-(2,6-二氯苯基)-9-(1-(3-(二甲基胺基)丙基)-1*H*-吡唑-4-基)咪唑并[2,1-*f*][1,6]萘啶-3-甲醯胺



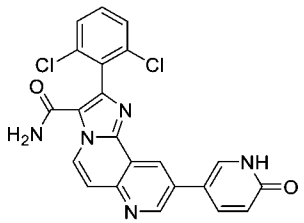
【0430】 此化合物係根據實例 1 中所述之程序、使用 *N*,*N*-二甲基-3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1*H*-吡唑-1-基)丙-1-胺替代 2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1*H*-吡唑-1-基)乙-1-醇來製備，以提供呈 TFA 鹽形式之標題化合物。$C_{25}H_{24}Cl_2N_7O$ $(M+H)^+$之 LCMS 計算值：m/z = 508.1/510.1；實驗值：508.1/510.1。

實例 38. 2-(2,6-二氯苯基)-9-(1-甲基-1*H*-咪唑-4-基)咪唑并[2,1-*f*][1,6]萘啶-3-甲醯胺



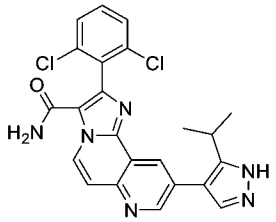
【0431】 此化合物係根據實例 1 中所述之程序、使用 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1*H*-咪唑替代 2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1*H*-吡唑-1-基)乙-1-醇來製備，以提供呈 TFA 鹽形式之標題化合物。$C_{21}H_{15}Cl_2N_6O$ $(M+H)^+$之 LCMS 計算值：m/z = 437.1/439.1；實驗值：436.9/438.9。

實例 39. 2-(2,6-二氯苯基)-9-(6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)咪唑并[2,1-*f*][1,6]萘啶-3-甲醯胺



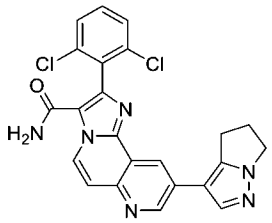
【0432】 此化合物係根據實例 1 中所述之程序、使用 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶-2(1*H*)-酮替代 2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1*H*-吡唑-1-基)乙-1-醇來製備，以提供呈 TFA 鹽形式之標題化合物。$C_{22}H_{14}Cl_2N_5O_2$ $(M+H)^+$之 LCMS 計算值：m/z = 450.1/452.0；實驗值：450.0/452.0。

實例 40. 2-(2,6-二氯苯基)-9-(5-異丙基-1*H*-吡唑-4-基)咪唑并[2,1-*f*][1,6]萘啶-3-甲醯胺



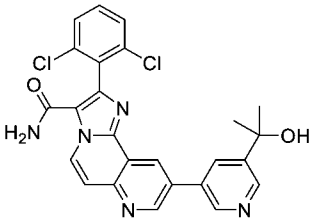
【0433】 此化合物係根據實例 1 中所述之程序、使用 5-異丙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1*H*-吡唑替代 2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1*H*-吡唑-1-基)乙-1-醇來製備，以提供呈 TFA 鹽形式之標題化合物。$C_{23}H_{19}Cl_2N_6O$ $(M+H)^+$之 LCMS 計算值：m/z = 465.1/467.1；實驗值：465.1/467.1。

實例 41. 2-(2,6-二氯苯基)-9-(5,6-二氫-4*H*-吡咯并[1,2-*b*]吡唑-3-基)咪唑并[2,1-*f*][1,6]萘啶-3-甲醯胺



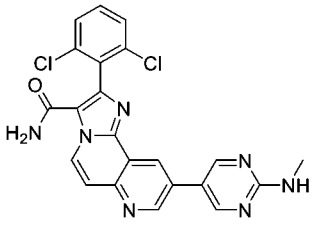
【0434】　此化合物係根據實例 1 中所述之程序、使用 3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-5,6-二氫-4*H*-吡咯并[1,2-*b*]吡唑替代 2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1*H*-吡唑-1-基)乙-1-醇來製備，以提供呈 TFA 鹽形式之標題化合物。$C_{23}H_{17}Cl_2N_6O$ $(M+H)^+$之 LCMS 計算值：m/z = 463.1/465.1；實驗值：463.1/465.1。

實例 42. 2-(2,6-二氯苯基)-9-(5-(2-羥丙-2-基)吡啶-3-基)咪唑并[2,1-*f*][1,6]萘啶-3-甲醯胺



【0435】　此化合物係根據實例 1 中所述之程序、使用 2-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶-3-基)丙-2-醇替代 2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1*H*-吡唑-1-基)乙-1-醇來製備，以提供呈 TFA 鹽形式之標題化合物。$C_{25}H_{20}Cl_2N_5O_2$ $(M+H)^+$之 LCMS 計算值：m/z = 492.1/494.1；實驗值：492.1/494.1。

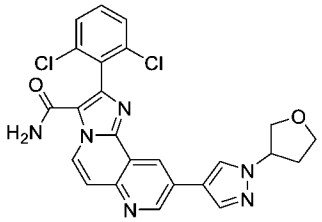
實例 43. 2-(2,6-二氯苯基)-9-(2-(甲基胺基)嘧啶-5-基)咪唑并[2,1-*f*][1,6]萘啶-3-甲醯胺



【0436】　此化合物係根據實例 1 中所述之程序、使用 *N*-甲基-5-(4,4,5,5-四甲

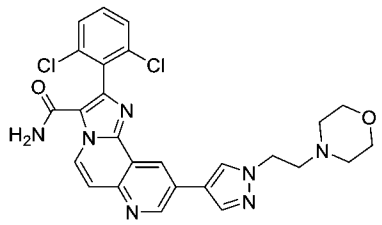
基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)嘧啶-2-胺替代 2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1*H*-吡唑-1-基)乙-1-醇來製備，以提供呈 TFA 鹽形式之標題化合物。$C_{22}H_{16}Cl_2N_7O$ $(M+H)^+$之 LCMS 計算值：m/z = 464.1/466.1；實驗值：464.1/466.1。

實例 44. 2-(2,6-二氯苯基)-9-(1-(四氫呋喃-3-基)-1*H*-吡唑-4-基)咪唑并[2,1-*f*][1,6]萘啶-3-甲醯胺



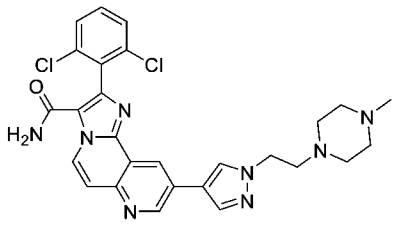
【0437】 此化合物係根據實例 1 中所述之程序、使用 1-(四氫呋喃-3-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1*H*-吡唑替代 2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1*H*-吡唑-1-基)乙-1-醇來製備，以提供呈 TFA 鹽形式之標題化合物。$C_{24}H_{19}Cl_2N_6O_2$ $(M+H)^+$之 LCMS 計算值：m/z = 493.1/495.1；實驗值：493.0/495.0。

實例 45. 2-(2,6-二氯苯基)-9-(1-(2-嗎啉基乙基)-1*H*-吡唑-4-基)咪唑并[2,1-*f*][1,6]萘啶-3-甲醯胺



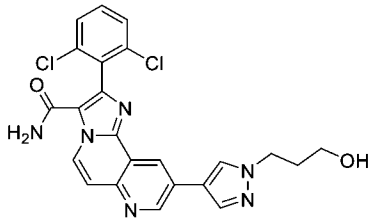
【0438】 此化合物係根據實例 1 中所述之程序、使用 4-(2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1*H*-吡唑-1-基)乙基)嗎啉替代 2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1*H*-吡唑-1-基)乙-1-醇來製備，以提供呈 TFA 鹽形式之標題化合物。$C_{26}H_{24}Cl_2N_7O_2$ $(M+H)^+$之 LCMS 計算值：m/z = 536.1/538.1；實驗值：536.0/538.0。

實例 46. 2-(2,6-二氯苯基)-9-(1-(2-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)乙基)-1*H*-吡唑-4-基)咪唑并[2,1-*f*][1,6]萘啶-3-甲醯胺



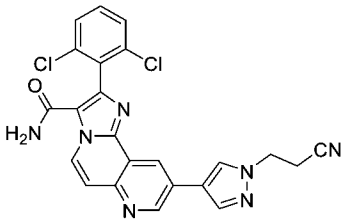
【0439】 此化合物係根據實例 1 中所述之程序、使用 1-甲基-4-(2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1*H*-吡唑-1-基)乙基)六氫吡嗪替代 2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1*H*-吡唑-1-基)乙-1-醇來製備，以提供呈 TFA 鹽形式之標題化合物。$C_{27}H_{27}Cl_2N_8O$ $(M+H)^+$之 LCMS 計算值：m/z = 549.2/551.2；實驗值：549.1/551.1。

實例 47. 2-(2,6-二氯苯基)-9-(1-(3-羥丙基)-1*H*-吡唑-4-基)咪唑并[2,1-*f*][1,6]萘啶-3-甲醯胺



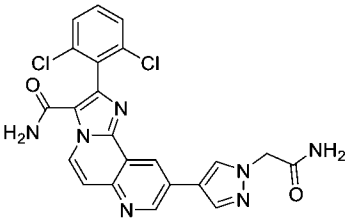
【0440】 此化合物係根據實例 1 中所述之程序、使用 3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1*H*-吡唑-1-基)丙-1-醇替代 2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1*H*-吡唑-1-基)乙-1-醇來製備，以提供呈 TFA 鹽形式之標題化合物。$C_{23}H_{19}Cl_2N_6O_2$ $(M+H)^+$之 LCMS 計算值：m/z = 481.1/483.1；實驗值：481.1/483.1。

實例 48. 9-(1-(2-氰基乙基)-1*H*-吡唑-4-基)-2-(2,6-二氯苯基)咪唑并[2,1-*f*][1,6]萘啶-3-甲醯胺



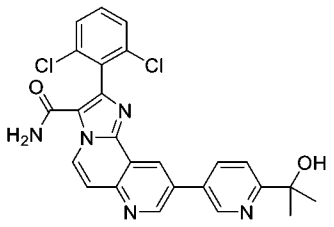
【0441】　此化合物係根據實例 1 中所述之程序、使用 3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1*H*-吡唑-1-基)丙腈替代 2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1*H*-吡唑-1-基)乙-1-醇來製備，以提供呈 TFA 鹽形式之標題化合物。$C_{23}H_{16}Cl_2N_7O$ $(M+H)^+$之 LCMS 計算值：m/z = 476.1/478.1；實驗值：476.1/478.1。

實例 49. 9-(1-(2-胺基-2-側氧基乙基)-1*H*-吡唑-4-基)-2-(2,6-二氯苯基)咪唑并[2,1-*f*][1,6]萘啶-3-甲醯胺



【0442】　此化合物係根據實例 1 中所述之程序、使用 2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1*H*-吡唑-1-基)乙醯胺替代 2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1*H*-吡唑-1-基)乙-1-醇來製備，以提供呈 TFA 鹽形式之標題化合物。$C_{22}H_{16}Cl_2N_7O_2$ $(M+H)^+$之 LCMS 計算值：m/z = 480.1/482.1；實驗值：480.1/482.1。

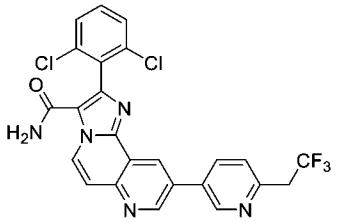
實例 50. 2-(2,6-二氯苯基)-9-(6-(2-羥丙-2-基)吡啶-3-基)咪唑并[2,1-*f*][1,6]萘啶-3-甲醯胺



【0443】　此化合物係根據實例 1 中所述之程序、使用 2-(5-(4,4,5,5-四甲基

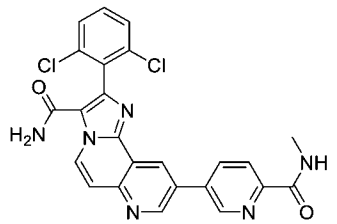
-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶-2-基)丙-2-醇替代 2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1*H*-吡唑-1-基)乙-1-醇來製備，以提供呈 TFA 鹽形式之標題化合物。$C_{25}H_{20}Cl_2N_5O_2$ $(M+H)^+$之 LCMS 計算值：m/z = 492.1/494.1；實驗值：492.1/494.1。

實例 51. 2-(2,6-二氯苯基)-9-(6-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-3-基)咪唑并[2,1-*f*][1,6]萘啶-3-甲醯胺



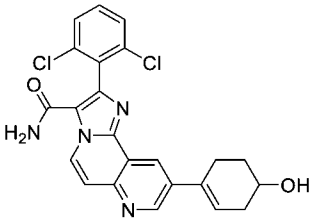
【0444】 此化合物係根據實例 1 中所述之程序、使用 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-2-(2,2,2-三氟乙基)吡啶替代 2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1*H*-吡唑-1-基)乙-1-醇來製備，以提供呈 TFA 鹽形式之標題化合物。$C_{24}H_{15}Cl_2F_3N_5O$ $(M+H)^+$之 LCMS 計算值：m/z = 516.1/518.1；實驗值：516.0/518.0。

實例 52. 2-(2,6-二氯苯基)-9-(6-(甲基胺甲醯基)吡啶-3-基)咪唑并[2,1-*f*][1,6]萘啶-3-甲醯胺



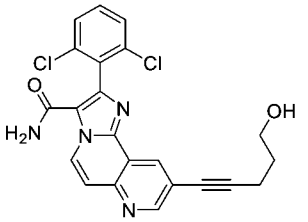
【0445】 此化合物係根據實例 1 中所述之程序、使用 *N*-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶醯胺替代 2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1*H*-吡唑-1-基)乙-1-醇來製備，以提供呈 TFA 鹽形式之標題化合物。$C_{24}H_{17}Cl_2N_6O_2$ $(M+H)^+$之 LCMS 計算值：m/z = 491.1/493.1；實驗值：491.0/493.0。

實例 53. 2-(2,6-二氯苯基)-9-(4-羥環己-1-烯-1-基)咪唑并[2,1-*f*][1,6]萘啶-3-甲醯胺



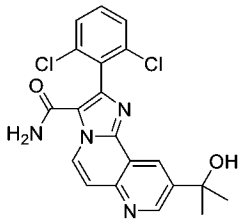
【0446】 此化合物係根據實例 1 中所述之程序、使用 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)環己-3-烯-1-醇替代 2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1*H*-吡唑-1-基)乙-1-醇來製備，以提供呈 TFA 鹽形式之標題化合物。$C_{23}H_{19}Cl_2N_4O_2$ $(M+H)^+$之 LCMS 計算值：m/z = 453.1/455.1；實驗值：453.1/455.0。

實例 54. 2-(2,6-二氯苯基)-9-(5-羥戊-1-炔-1-基)咪唑并[2,1-*f*][1,6]萘啶-3-甲醯胺



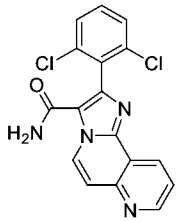
【0447】 將含有 9-溴-2-(2,6-二氯苯基)咪唑并[2,1-*f*][1,6]萘啶-3-甲醯胺(中間體 1, 8 mg, 0.018 mmol)、碘化銅(I) (0.2 mg, 1 μmol)及雙(三苯基膦)二氯化鈀(II) (1 mg, 1.8 μmol)之瓶抽真空且用氮回填三次，然後添加 THF (183 μL)、三乙胺(13 μL, 0.092 mmol)及戊-4-炔-1-醇(5 μL, 0.055 mmol)。將瓶密封且加熱至 55°C並保持 2 h。冷卻至室溫後，經由 SiliaPrep SPE 硫醇柱(SPE-R51030B-06P)過濾混合物且用乙腈洗滌。然後用乙腈稀釋混合物且用製備型 LCMS (XBridge C18 管柱，用乙腈/含有 0.1% TFA 之水之梯度溶析，流量為 60 mL/min)純化，以提供呈 TFA 鹽形式之標題化合物。$C_{22}H_{17}Cl_2N_4O_2$ $(M+H)^+$之 LCMS 計算值：m/z = 439.1/441.1；實驗值：439.1/441.1。

實例 55. 2-(2,6-二氯苯基)-9-(2-羥丙-2-基)咪唑并[2,1-*f*][1,6]萘啶-3-甲醯胺



【0448】 在-78°C下，向含有 9-溴-2-(2,6-二氯苯基)咪唑并[2,1-*f*][1,6]萘啶-3-甲醯胺(16 mg, 0.037 mmol)於 THF (370 µL)中之溶液之瓶中添加第三丁基鋰(1.7 M 於戊烷中，43 µL, 0.073 mmol)。將反應混合物在-78°C下攪拌 5 min，然後用丙酮(100 µL)淬滅，然後用水稀釋並用 EtOAc (3×)萃取。經無水硫酸鎂乾燥合併之有機物，過濾，且在真空中濃縮。將所得殘餘物溶解於乙腈中並用製備型 LCMS (XBridge C18 管柱，用乙腈/含有 0.1% TFA 之水之梯度溶析，流量為 60 mL/min)純化，以提供呈 TFA 鹽形式之標題化合物。$C_{20}H_{17}Cl_2N_4O_2$ $(M+H)^+$之 LCMS 計算值：m/z = 415.1/417.1；實驗值：415.1/417.1。

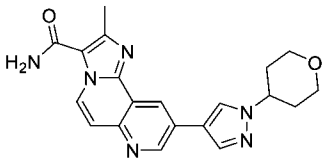
實例 56. 2-(2,6-二氯苯基)咪唑并[2,1-*f*][1,6]萘啶-3-甲醯胺



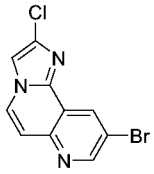
【0449】 在-78°C下，向含有 9-溴-2-(2,6-二氯苯基)咪唑并[2,1-*f*][1,6]萘啶-3-甲醯胺(16 mg, 0.037 mmol)於 THF (370 µL)中之溶液之瓶中添加第三丁基鋰(1.7 M 於戊烷中，43 µl, 0.073 mmol)。將反應混合物在-78°C下攪拌 5 min，然後用飽和 NH_4Cl 水溶液(100 µL)淬滅並用 EtOAc (3×)萃取。經無水硫酸鎂乾燥合併之有機物，過濾，且在真空中濃縮。將所得殘餘物溶解於乙腈中並用製備型 LCMS (XBridge C18 管柱，用乙腈/含有 0.1% TFA 之水之梯度溶析，流量為 60 mL/min)純化，以提供呈 TFA 鹽形式之標題化合物。$C_{17}H_{11}Cl_2N_4O$ $(M+H)^+$之 LCMS 計算值：m/z = 357.0/359.0；實驗值：357.0/359.1。

實例 57. 2-甲基-9-(1-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)咪唑并[2,1-*f*][1,6]萘啶

-3-甲醯胺

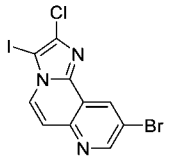


步驟 1. 9-溴-2-氯咪唑并[2,1-f][1,6]萘啶



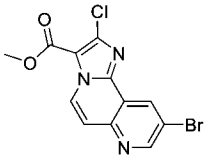
【0450】 將 3-溴-1,6-萘啶-5-胺(中間體 1,步驟 2, 300 mg, 1.34 mmol)於溴乙酸乙酯(3 mL, 27.1 mmol)中之溶液在 60°C下攪拌 3 h。然後將此溶液冷卻至室溫且過濾所得固體並用 CH_2Cl_2 洗滌。然後將固體溶解於磷醯氯(3 mL, 32.2 mmol)中且加熱至 100°C並保持 3 h。完成後，在真空中移除揮發物且將粗殘餘物溶解於 CH_2Cl_2 中並用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液洗滌。經無水硫酸鈉乾燥合併之有機層，且在真空中濃縮。所獲得之粗產物未經進一步純化即用於下一步驟中。$C_{10}H_6BrClN_3$ $(M+H)^+$之 LCMS 計算值：m/z = 281.9/283.9；實驗值：282.1/284.0。

步驟 2. 9-溴-2-氯-3-碘咪唑并[2,1-f][1,6]萘啶



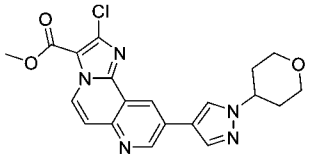
【0451】 向含有 9-溴-2-氯咪唑并[2,1-*f*][1,6]萘啶(400 mg, 1.42 mmol)於乙腈(3 mL)中之溶液之瓶中添加 NIS (382 mg, 1.7 mmol)且隨後升溫至 50°C並保持 30 min。完成後，將反應混合物冷卻至 0°C且添加水(1 mL)。藉由過濾收集所得固體，用己烷洗滌，且在真空下乾燥，然後未經進一步純化即直接用於下一步驟。$C_{10}H_5BrClIN_3$ $(M+H)^+$之 LCMS 計算值：m/z = 407.8/409.8；實驗值：407.7/409.8。

步驟 3. 9-溴-2-氯咪唑并[2,1-f][1,6]萘啶-3-甲酸甲酯



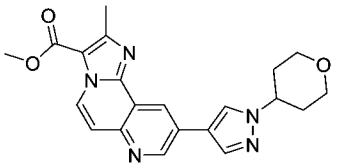
【0452】 將含有 9-溴-2-氯-3-碘咪唑并[2,1-*f*][1,6]萘啶(200 mg, 0.490 mmol)及 1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵二氯鈀(II) (18 mg, 0.024 mmol)之瓶抽真空且用 CO 氣球回填，然後添加 DMF (1 mL)、MeOH (1 mL)及三乙胺(205 µL, 1.47 mmol)。將反應混合物在 CO 大氣壓力下加熱至 70°C並保持 3 h。完成後，將反應混合物冷卻至 0°C且添加水(1 mL)。藉由過濾收集所得固體，用己烷洗滌，且在真空下乾燥，然後未經進一步純化即直接用於下一步驟。$C_{12}H_8BrClN_3O_2$ $(M+H)^+$之 LCMS 計算值：m/z = 339.9/341.9；實驗值：339.9/341.9。

步驟 4. 2-氯-9-(1-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[2,1-f][1,6]萘啶-3-甲酸甲酯



【0453】 將含有 9-溴-2-氯咪唑并[2,1-*f*][1,6]萘啶-3-甲酸甲酯(200 mg, 0.587 mmol)、1-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1*H*-吡唑(196 mg, 0.705 mmol)、三元磷酸鉀(374 mg, 1.76 mmol)及 1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵二氯鈀(II) (43 mg, 0.059 mmol)之瓶抽真空且用氮回填三次，然後添加 1,4-二噁烷(3 mL)及水(300 µL)。將瓶密封且加熱至 80°C並保持 30 min。冷卻至室溫後，用 CH_2Cl_2 稀釋混合物，經由矽藻土過濾且在真空中濃縮。所獲得之粗產物未經進一步純化即用於下一步驟中。$C_{20}H_{19}ClN_5O_3$ $(M+H)^+$之 LCMS 計算值：m/z = 412.1/414.1；實驗值：412.3/414.3。

步驟 5. 2-甲基-9-(1-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[2,1-f][1,6]萘啶-3-甲酸甲酯



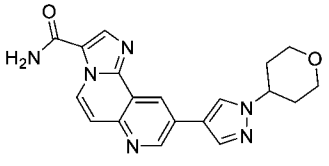
【0454】 將含有 2-氯-9-(1-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)咪唑并

[2,1-*f*][1,6]萘啶-3-甲酸甲酯(100 mg, 0.243 mmol)、三甲基環三硼氧烷(41 µL, 0.291 mmol)、三元磷酸鉀(155 mg, 0.73 mmol)及 XPhos Pd G2 (19 mg, 0.024 mmol)之瓶抽真空且用氮回填三次，然後添加 1,4-二噁烷(1 mL)及水(100 µL)。將瓶密封且加熱至 100°C並保持 20 min。冷卻至室溫後，用 CH_2Cl_2 稀釋混合物，經由矽藻土過濾且在真空中濃縮。所獲得之粗產物未經進一步純化即用於下一步驟中。$C_{21}H_{22}N_5O_3$ $(M+H)^+$之 LCMS 計算值：m/z = 392.2；實驗值：392.2。

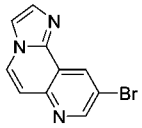
步驟 6. 2-甲基-9-(1-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[2,1-f][1,6]萘啶-3-甲醯胺

【0455】 向含有 2-甲基-9-(1-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)咪唑并[2,1-*f*][1,6]萘啶-3-甲酸甲酯(50 mg, 0.128 mmol)及 LiOH (31 mg, 1.277 mmol)之瓶中添加 THF (600 µL)及水(2 mL)。將反應混合物在 60°C下攪拌 1 h，且在完成後，添加過量水並過濾掉所得沈澱物。然後用 1N HCl 將濾液之 pH 調整至約 5 且藉由過濾收集所得沈澱物並在真空下乾燥。然後將粗固體溶解於 THF (500 µL)中，然後添加亞硫醯氯(48 µL, 0.662 mmol)及 1 滴 DMF。將所得懸浮液升溫至 45°C 並保持 2 h 且在完成後，在真空中移除揮發物。將粗殘餘物溶解於 THF (500 µL)中且添加氫氧化銨溶液(200 µL, 5.14 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 5 min，此時用乙腈及 TFA 水溶液稀釋溶液，然後用製備型 LCMS (XBridge C18 管柱，用乙腈/含有 0.1% TFA 之水之梯度溶析，流量為 60 mL/min)純化，以提供呈 TFA 鹽形式之標題化合物。$C_{20}H_{21}N_6O_2$ $(M+H)^+$之 LCMS 計算值：m/z = 377.2；實驗值 377.2。

實例 58. 9-(1-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)咪唑并[2,1-*f*][1,6]萘啶-3-甲醯胺

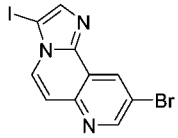


步驟 1. 9-溴咪唑并[2,1-f][1,6]萘啶



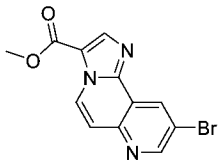
【0456】 向含有 3-溴-1,6-萘啶-5-胺(1.0 g, 4.46 mmol)之瓶中添加碳酸氫鈉(750 mg, 8.93 mmol)、乙醇(18 mL)及氯乙醛(50%於 H_2O 中，1.1 mL, 8.93 mmol)。將瓶密封且加熱至 80°C並保持 2 h。完成後，將反應物冷卻至室溫且在真空中移除溶劑。用 CH_2Cl_2 稀釋剩餘殘餘物，經由矽藻土過濾且在真空中濃縮。所獲得之粗產物未經進一步純化即用於下一步驟中。$C_{10}H_7BrN_3$ $(M+H)^+$之 LCMS 計算值：m/z = 248.0/250.0；實驗值：248.0/250.0。

步驟 2. 9-溴-3-碘咪唑并[2,1-f][1,6]萘啶



【0457】 向含有 9-溴咪唑并[2,1-*f*][1,6]萘啶(500 mg, 2.02 mmol)於乙腈(20 mL)中之溶液之瓶中添加 NIS (544 mg, 2.42 mmol)且隨後升溫至 50°C並保持 1 h。完成後，將反應混合物冷卻至 0°C。藉由過濾收集所得固體，用冷乙腈洗滌，且在真空下乾燥，然後未經進一步純化即直接用於下一步驟。$C_{10}H_6BrIN_3$ $(M+H)^+$之 LCMS 計算值：m/z = 373.9/375.9；實驗值：373.8/375.8。

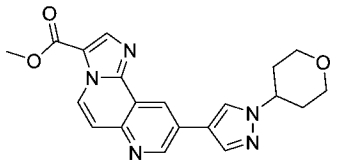
步驟 3. 9-溴咪唑并[2,1-f][1,6]萘啶-3-甲酸甲酯



【0458】 將含有 9-溴-3-碘咪唑并[2,1-*f*][1,6]萘啶(700 mg, 1.88 mmol)及 1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵二氯鈀(II) (69 mg, 0.09 mmol)之瓶抽真空且用 CO 氣球回填，然後添加 DMF (5 mL)、MeOH (3 mL)及三乙胺(780 µL, 5.62 mmol)。將反應混合物在 CO 大氣壓力下加熱至 65°C並保持 3 h。完成後，將反應混合物冷卻至

0°C且添加水(3 mL)。藉由過濾收集所得固體，用己烷洗滌，且在真空下乾燥，然後未經進一步純化即直接用於下一步驟。$C_{12}H_9BrN_3O_2$ $(M+H)^+$之 LCMS 計算值：m/z = 306.0/308.0；實驗值：305.9/307.9。

步驟 4. 9-(1-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[2,1-f][1,6]萘啶-3-甲酸甲酯



【0459】 將含有 9-溴咪唑并[2,1-*f*][1,6]萘啶-3-甲酸甲酯(150 mg, 0.490 mmol)、1-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1*H*-吡唑(164 mg, 0.588 mmol)、三元磷酸鉀(312 mg, 1.47 mmol)及 1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵二氯鈀(II) (36 mg, 0.05 mmol)之瓶抽真空且用氮回填三次，然後添加 1,4-二噁烷(2 mL)及水(200 µL)。將瓶密封且加熱至 80°C並保持 1 h。冷卻至室溫後，用 CH_2Cl_2 稀釋混合物，經由矽藻土過濾且在真空中濃縮。所獲得之粗產物未經進一步純化即用於下一步驟中。$C_{20}H_{20}N_5O_3$ $(M+H)^+$之 LCMS 計算值：m/z = 378.2；實驗值：378.1。

步驟 5. 9-(1-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[2,1-f][1,6]萘啶-3-甲醯胺

【0460】 向含有 9-(1-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)咪唑并[2,1-*f*][1,6]萘啶-3-甲酸甲酯(17 mg, 0.045 mmol)及 LiOH (11 mg, 0.45 mmol)之瓶中添加 THF (250 µL)及水(750 µL)。將反應混合物在 60°C下攪拌 1 h 且在完成後，添加過量水。隨後過濾掉所得沈澱物。然後用 1N HCl 將濾液之 pH 調整至約 5 且藉由過濾收集所得沈澱物並在真空下乾燥。然後將粗固體溶解於 THF (500 µL)中，然後添加亞硫醯氯(20 µL, 0.275 mmol)及 1 滴 DMF。將所得懸浮液升溫至 45°C並保持 2 h 且在完成後，在真空中移除揮發物。將粗殘餘物溶解於 THF (500 µL)中且添加氫氧化銨溶液(50 µL, 1.3 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 5 min，

此時用乙腈及 TFA 水溶液稀釋溶液，然後用製備型 LCMS (XBridge C18 管柱，用乙腈/含有 0.1% TFA 之水之梯度溶析，流量為 60 mL/min)純化，以提供呈 TFA 鹽形式之標題化合物。$C_{19}H_{19}N_6O_2$ $(M+H)^+$之 LCMS 計算值：m/z = 363.2；實驗值 363.1。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.42 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 9.32 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 9.00 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.49 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.48 (tt, J = 10.3, 4.7 Hz, 1H), 4.06 - 3.96 (m, 2H), 3.52 (td, J = 11.6, 2.7 Hz, 2H), 2.17 - 1.93 (m, 4H)。

實例 A：FGFR 酶分析

【0461】　在酶不連續分析中測定所例示化合物之抑制劑功效，該酶不連續分析使用 FRET 量測偵測產物形成來量測肽磷酸化。將抑制劑連續稀釋於 DMSO 中且將 0.2 μL 體積轉移至 384 孔板之孔。將稀釋於分析緩衝液(50 mM HEPES、10 mM $MgCl_2$、1 mM EGTA、0.01% Tween-20、5 mM DTT，pH 7.5)中之 5 μL/孔體積之 FGFR 酶同種型(FGFR-1、FGFR-2、FGFR-3 野生型及突變體同種型 FGFR-4，包括磷酸化及非磷酸化蛋白)添加至板中，且在環境溫度下與抑制劑一起預培育 5 至 15 分鐘。將適當對照(酶空白及不含抑制劑之酶)納入板上。藉由在分析緩衝液中添加含有生物素化 EQEDEPEGDYFEWLE 肽受質(SEQ ID NO: 1)及 ATP 之 5 μL/孔體積來起始反應。肽受質之 10 μL/孔反應濃度係 500 nM，而 ATP 濃度維持在 ATP Km 附近或以下。ATP Km 值係在一系列單獨實驗中預先測定。將反應板在 25℃下培育 1 hr，且藉由添加 5 μL/孔之淬滅溶液(50 mM Tris、150 mM NaCl、0.5 mg/mL BSA，pH 7.8；45 mM EDTA、600 nM 星形孢菌素以及具有 3.75 nM Eu-抗體 PY20 及 180 nM APC-鏈霉抗生物素蛋白之 Perkin Elmer Lance 試劑)終止反應。將板在環境溫度下平衡約 10 分鐘，然後在 PheraStar 板讀數器(BMG Labtech)儀器上掃描。

【0462】　使用 GraphPad prism 或 XLfit 來分析數據。藉由將數據擬合至四參數

邏輯方程衍生出 IC_{50} 值，該四參數邏輯方程產生具有可變希爾係數(Hill coefficient)之 S 形劑量-反應曲線。Prism 方程：Y=底部+(頂部-底部)/(1+10^((LogIC50-X)*希爾斜率))；XLfit 方程：Y = (A+((B-A)/(1+((X/C)^D))))，其中 X 係抑制劑濃度之對數且 Y 係反應。IC_{50} 為 1 μM 或更小之化合物視為有活性。

【0463】 表 1 提供在分析緩衝液中稀釋、添加至板中且預培育 4 小時後，在 FGFR 酶分析中分析之本揭示案化合物之 IC_{50} 數據。符號：「+」指示小於 0.1 nM 之 IC_{50}；「++」指示大於或等於 0.1 nM 但小於 1.0 nM 之 IC_{50}；「+++」指示大於或等於 1.0 nM 但小於 10 nM 之 IC_{50}；且「++++」指示大於或等於 10 nM 但小於 50 nM 之 IC_{50}。

【0464】 表 1 中之數據係在野生型非磷酸化 FGFR3 蛋白中量測。

表 1

實例編號	FGFR3 IC_{50} (nM)
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	++
53	+
54	++
55	++++
56	+++
57	++++
58	++++

實例 B：發光活力分析

【0465】 RT112 細胞(細胞株及遺傳輪廓進一步詳述於表 3 中)係購自 ATCC (Manassas, VA)且將其維持在 RPMI、10% FBS (Gibco/Life Technologies)中。為

量測測試化合物對細胞活力之效應，在 50 ul 一定濃度範圍之測試化合物存在或不存在下，用 RPMI 10% FBS (5×103 個細胞/孔/於 50 μL 中)將細胞平鋪至黑色 96 孔 Greiner 聚苯乙烯中。3 天後，添加 100 ul CellTiter-Glo 試劑(Promega)。用 TopCount (PerkinElmer)讀取發光。藉由使用 GraphPad Prism 5.0 軟體擬合抑制% 對抑制劑濃度對數之曲線來實施 IC_{50} 測定。

表 3

細胞株	組織學	FGFR2/3 變化
RT-112/84	膀胱	FGFR3-TACC3
RT112	膀胱	FGFR3-TACC3
RT-112 V555M*	膀胱	FGFR3-TACC3 V555M
UM-UC-14	膀胱	FGFR3 S249C
RT-4	膀胱	FGFR3-TACC3
SW-780	膀胱	FGFR3-BAIAP2L1
KMS-11	多發性骨髓瘤	IgH-FGFR3 易位+ FGFR3 Y373C
OPM-2	多發性骨髓瘤	IgH-FGFR3 易位+ FGFR3 K650E
KATO-III	胃	FGFR2 擴增
SNU-16	胃	FGFR2 擴增
AN3CA	子宮內膜	FGFR2 N310R/N549K
Ba/F3-FGFR2-BICC1	經改造系統	FGFR2-BICC1**
Ba/F3-TEL-FGFR3	經改造系統	TEL-FGFR3
Ba/F3-TEL-FGFR3 V555M	經改造系統	TEL-FGFR3 V555M
Ba/F3-TEL-FGFR3 V555L	經改造系統	TEL-FGFR3 V555L

*RT112 V555M：使用 CRISPR 介導之基因體編輯改造 V555M 突變。

**FGFR2-BICC1 融合物代表膽道癌中最常見之 FGFR2 變化

實例 C：pFGFR2 及 pFGFR1,3 功能性細胞 HTRF 分析

【0466】　為量測磷酸化纖維母細胞生長因子受體 2 (FGFR2)，KATOIII 細胞(人類胃癌)係購自 ATCC 且將其維持在含有 20% FBS (Gibco/Life Technologies)之 Iscove 中。對於 pFGFR2 分析，將 KATOIII 細胞在 5% FBS 及 Iscove 培養基中以

5×10^4個細胞/孔平鋪至 Corning 96 孔平底組織培養物處理之板中過夜。第二天早晨，將含有 0.5% FBS 之 50 µl 新鮮培養基在 37°C、5% CO2 下在一定濃度範圍之測試化合物(亦為 50 ul)存在或不存在下培育 1 小時。在室溫下，用 PBS 洗滌細胞，用含有標準蛋白酶抑制劑之 Cell Signaling 溶解緩衝液溶解 45 min。將總共 4 µl Cis Bio 抗磷酸-YAP d2 及 Cis Bio 抗磷酸-YAP 穴狀化合物一起添加至溶解物中且充分混合(遵循套組之說明書)。然後將 16 µl 轉移至 384 孔 Greiner 白板且在 4°C下在黑暗中儲存過夜。在 Pherastar 板讀數器上在 665 nm 及 620 nm 波長下讀取板。藉由使用 GraphPad Prism 5.0 軟體擬合抑制劑抑制%對抑制劑濃度對數之曲線來實施 IC_{50} 測定。

【0467】　為量測磷酸化纖維母細胞生長因子受體 3 (FGFR3)，將內部穩定細胞株 BAF3-TEL-FGFR1 或 BAF3-TEL-FGFR3 維持在含有 10% FBS 及 1 ug/ml 嘌呤黴素(Gibco/Life Technologies)之 RPMI 中。對於分析，將不含血清且不含嘌呤黴素之 RPMI 培養基中之 12 nl BAF3-TEL-FGFR1 或 BAF3-TEL-FGFR3 細胞以 1×10^6個細胞/ml 添加至已含有 20 nl 一定濃度範圍之化合物點之 384 Greiner 白板中。將板在室溫下溫和振蕩(100 rpm) 2 分鐘以充分混合且在單層中在 37°C、5% CO2 下培育 2 小時。一起添加 4 µl/孔之溶解緩衝液#3 (Cis Bio)之 1/25 稀釋物與標準蛋白酶抑制劑且以 200 rpm 在室溫下振蕩 20 分鐘。將總共 4 µl Cis Bio Tb-pFGFR Ab (10ng)及 d2-FGFR3 (1 ng)一起添加至溶解物中且充分混合。將板密封且在室溫下在黑暗中培育過夜。在 Pherastar 板讀數器上在 665 nm 及 620 nm 波長下讀取板。藉由使用 GraphPad Prism 5.0 軟體擬合抑制劑抑制%對抑制劑濃度對數之曲線來實施 IC_{50} 測定。

實例 D：pFGFR3 功能性全血 HTRF 分析

【0468】　為在全血分析中量測磷酸化纖維母細胞生長因子受體 3 (FGFR3)，將內部穩定細胞株 BAF3-TEL-FGFR3 維持在含有 10% FBS 及 1 µg/ml 嘌呤黴素

(Gibco/Life Technologies)之 RPMI 中。對於分析，在 37°C、5% CO2 下，將 10% FBS 且不含嘌呤黴素之 RPMI 培養基中之 100 ul BAF3-TEL-FGFR3 細胞以 5×10^4 個細胞/孔添加至纖連蛋白包被之 96 孔組織培養板(5 ug/ml)中過夜。第二天，藉由低速旋轉 1200 RPM 自血液頂部分離血清，且藉由在 56°C下培育 15 分鐘使其熱失活。將 30 µl 冷卻血清添加至預先點有 70 nM 一定濃度範圍之化合物點之 96 孔板中。用培養基溫和地洗滌細胞板，將所有血液/化合物混合物添加至板中，且將板在 37°C、5% CO2 下培育 2 小時。藉由將培養基添加至孔之側面、且然後自板傾倒培養基、並允許板短暫置於紙巾上以瀝乾將板之血液溫和地洗滌兩次。一起添加 70 µl/孔之 1×溶解緩衝液#1 (Cis Bio)與標準蛋白酶抑制劑，且以 400 rpm 在室溫下振蕩 30 分鐘。溶解後，將板旋轉沈降 5 分鐘且將 16 uL 溶解物轉移至 384 孔小體積板中。將總共 4 µl Cis Bio Tb-pFGFR Ab (10 ng)及 d2-FGFR3 (1 ng)一起添加至溶解物中且充分混合。將板密封且在室溫下在黑暗中培育過夜。在 Pherastar 板讀數器上在 665 nm 及 620 nm 波長下讀取板。藉由使用 GraphPad Prism 5.0 軟體擬合抑制劑抑制%對抑制劑濃度對數之曲線來實施 IC_{50} 測定。

實例 E：KATOIII 全血 pFGFR2α ELISA 分析

【0469】 為在 KATO III 摻雜全血分析中量測酪胺酸磷酸化纖維母細胞生長因子受體 2α (FGFR2α)，KATO III 細胞係購自 ATCC 且將其維持在含有 20% FBS (Gibco/Life Technologies)之 Iscove 培養基中。為量測測試化合物對 FGFR2α 活性之抑制，使用 Iscove、0.2% FBS 以 5×10^6 個細胞/ml 重懸浮細胞。然後在一定濃度範圍之測試化合物及 300 ul 人類肝素化全血(Biological Specialty Corp, Colmar PA)存在或不存在下，將 50 µL 細胞摻雜至 96 深孔 2 ml 聚丙烯分析塊板(Costar)中。在 37°C下培育 4 小時後，使用 Qiagen EL 緩衝液溶解紅血球，且將細胞溶解物於含有標準蛋白酶抑制劑混合劑(Calbiochem/EMD)及 PMSF (Sigma)之溶解

緩衝液(Cell Signaling)中重懸浮 30 分鐘。將溶解物轉移至標準 V 形底丙烯組織培養板且在-80°C下冷凍過夜。在 R & D Systems DuoSet IC 人類磷酸-FGF R2α ELISA 中測試樣品且使用設定為 450 nm 且波長校正為 540 之 SpectraMax M5 微量板量測板。藉由使用 GraphPad Prism 5.0 軟體擬合抑制劑抑制%對抑制劑濃度對數之曲線來實施 IC_{50} 測定。

實例 F：FGFR 路徑之抑制

【0470】 藉由量測具有 FGFR2/3 變化之細胞株中 FGFR 或 FGFR 下游效應物纖維母細胞生長因子受體受質 2 (FRS2)及細胞外信號調控激酶(ERK)之磷酸化來測定化合物之細胞功效。

【0471】 為量測磷酸化纖維母細胞生長因子受體，將纖維母細胞生長因子受體受質 2 (FRS2)及細胞外信號調控激酶(ERK)細胞(關於所產生數據之細胞株及類型之細節進一步詳述於表 4 中)在 6 孔板中在 10% FBS 及 RPMI 培養基中以 5-7.5×10^5 個細胞/孔過夜接種至 Corning 6 孔組織培養物處理之板中。第二天早晨，將含有 10% FBS 之 2 ml 新鮮培養基在 37°C、5% CO2 下在一定濃度範圍之測試化合物存在或不存在下培育 4 小時。用 PBS 洗滌細胞且用含有標準蛋白酶抑制劑之 Cell Signaling 溶解緩衝液溶解。將 20-40 μg 總蛋白質溶解物施加至使用以下抗體之西方墨點(western blot)分析：來自 R&D Systems (Minneapolis, MN)之磷光體-FRS2 Tyr436 (AF5126)、來自 Cell Signaling Technologies (Danvers, MA)之磷光體-FGFR-Tyr653/654 (#2476S)、磷酸-ERK1/2-Thr202/Tyr204 (#9101L)及總 ERK1/2 (#9102L)。

表 4

細胞株	組織學	FGFR2/3 變化	讀出
RT-112/84	膀胱	FGFR3-TACC3	pFRS2, pERK
RT112 V555M	膀胱	FGFR3-TACC3 V555M	pFRS2, pERK

UM-UC-14	膀胱	FGFR3 S249C	pFRS2, pERK
KMS-11	多發性骨髓瘤	IgH-FGFR3 易位+FGFR3 Y373C	pFRS2, pERK
KATO-III	胃	FGFR2 擴增	pFGFR, pERK
SNU-16	胃	FGFR2 擴增	pFGFR, pERK

實例 G：具有 FGFR2/3 變化之活體內腫瘤模型上之活性

[0472] 藉由量測在 FGFR2/3 變化之模型中用不同劑量之化合物處理時之腫瘤生長來測定化合物之活體內活性。

[0473] 如來源所建議維持 RT112/84 腫瘤細胞(85061106, ECACC, UK) (腫瘤模型進一步詳述於表 5 中)。在實驗之第 0 天，將 2.0×10^6 個 RT112/84 細胞以 1:1 PBS 對 Matrigel (354263, Corning)皮下接種至雌性 NSG 小鼠(Jackson)之右後側腹中。在腫瘤接種後第 7 天，當腫瘤平均為約 200 mm^3 時，開始用 0 mg/kg (媒劑)、100 mg/kg、30 mg/kg 或 10 mg/kg PO QD 之化合物處理，且持續直至研究結束。在實驗進程期間監測小鼠之腫瘤生長及明顯耐受性。使用式$(L\times W^2)/2$計算腫瘤體積，其中 L 及 W 分別係指長度及寬度尺寸。使用式$(1-(V_T/V_C))*100$計算腫瘤生長抑制(TGI)，其中 V_T 係最後一天治療時治療組之腫瘤體積，且 V_C 係最後一天治療時對照組之腫瘤體積。使用單因子 ANOVA 來測定研究結束時治療組之間的統計學差異。

表 5

腫瘤模型	組織學	FGFR2/3 變化
RT-112/84	膀胱	FGFR3-TACC3
RT112 V555M	膀胱	FGFR3-TACC3 V555M
UM-UC-14	膀胱	FGFR3 S249C
KMS-11	多發性骨髓瘤	IgH-FGFR3 易位+FGFR3 Y373C
KATO-III	胃	FGFR2 擴增
SNU-16	胃	FGFR2 擴增
Ba/F3-TEL-FGFR3	經改造系統	TEL-FGFR3 V555M

V555M		

【0474】　除了本文所述之修改外，熟習此項技術者根據前面之描述將明瞭本發明之各種修改。該等修改亦欲落在所附申請專利範圍之範圍內。本申請案中所引用之每一參考文獻(包括所有專利、專利申請案及出版物)之全文皆以引用方式併入本文中。

【序列表】

<110> 美商英塞特公司(Incyte Corporation)

<120> 作爲FGFR抑制劑之三環雜環

<130> 20443-0740WO1

<150> US 63/208,664
<151> 2021-06-09

<160> 1

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

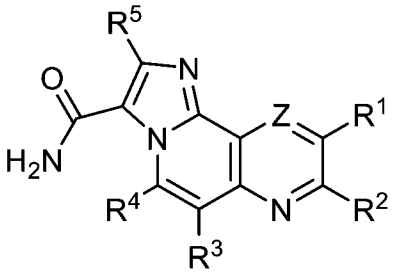
<220>
<223> 合成肽受質

<400> 1

Glu Gln Glu Asp Glu Pro Glu Gly Asp Tyr Phe Glu Trp Leu Glu
1 5 10 15

【發明申請專利範圍】

【請求項 1】　一種式 I 化合物，



I

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^1 選自 H、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、C_{3-10} 環烷基-C_{1-3} 伸烷基、4-10 員雜環烷基-C_{1-3} 伸烷基、C_{6-10} 芳基-C_{1-3} 伸烷基、5-10 員雜芳基-C_{1-3} 伸烷基、鹵基、D、CN、NO_2、OR^{a1}、SR^{a1}、$C(O)R^{b1}$、$C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(O)OR^{a1}$、$OC(O)R^{b1}$、$OC(O)NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(O)R^{b1}$、$NR^{c1}C(O)OR^{a1}$、$NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(=NR^{e1})R^{b1}$、$C(=NOR^{a1})R^{b1}$、$C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}S(O)R^{b1}$、$NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$、$NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$、$S(O)R^{b1}$、$S(O)NR^{c1}R^{d1}$、$S(O)_2R^{b1}$ 及 $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$；其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{3-10} 環烷基、該 4-10 員雜環烷基、該 C_{6-10} 芳基、該 5-10 員雜芳基、該 C_{3-10} 環烷基-C_{1-3} 伸烷基、該 4-10 員雜環烷基-C_{1-3} 伸烷基、該 C_{6-10} 芳基-C_{1-3} 伸烷基及該 5-10 員雜芳基-C_{1-3} 伸烷基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代；

R^2 選自 H、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、C_{3-10} 環烷基-C_{1-3} 伸烷基、4-10 員雜環烷基-C_{1-3} 伸烷基、C_{6-10} 芳基-C_{1-3} 伸烷基、5-10 員雜芳基-C_{1-3} 伸烷基、鹵基、D、CN、NO_2、OR^{a2}、SR^{a2}、$C(O)R^{b2}$、$C(O)NR^{c2}R^{d2}$、$C(O)OR^{a2}$、$OC(O)R^{b2}$、

$OC(O)NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(O)R^{b2}$、$NR^{c2}C(O)OR^{a2}$、$NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$、$C(=NR^{e2})R^{b2}$、$C(=NOR^{a2})R^{b2}$、$C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}S(O)R^{b2}$、$NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$、$NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$、$S(O)R^{b2}$、$S(O)NR^{c2}R^{d2}$、$S(O)_2R^{b2}$及 $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$；其中該 C_{1-6}烷基、該 C_{2-6}烯基、該 C_{2-6}炔基、該 C_{3-10}環烷基、該 4-10 員雜環烷基、該 C_{6-10}芳基、該 5-10 員雜芳基、該 C_{3-10}環烷基-C_{1-3}伸烷基、該 4-10 員雜環烷基-C_{1-3}伸烷基、該 C_{6-10}芳基-C_{1-3}伸烷基及該 5-10 員雜芳基-C_{1-3}伸烷基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{20}之取代基取代；

R^3選自 H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-10}環烷基、4-10 員雜環烷基、C_{6-10}芳基、5-10 員雜芳基、C_{3-10}環烷基-C_{1-3}伸烷基、4-10 員雜環烷基-C_{1-3}伸烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-3}伸烷基、5-10 員雜芳基-C_{1-3}伸烷基、鹵基、D、CN、NO_2、OR^{a3}、SR^{a3}、$C(O)R^{b3}$、$C(O)NR^{c3}R^{d3}$、$C(O)OR^{a3}$、$OC(O)R^{b3}$、$OC(O)NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}C(O)R^{b3}$、$NR^{c3}C(O)OR^{a3}$、$NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$、$C(=NR^{e3})R^{b3}$、$C(=NOR^{a3})R^{b3}$、$C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}S(O)R^{b3}$、$NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$、$NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$、$S(O)R^{b3}$、$S(O)NR^{c3}R^{d3}$、$S(O)_2R^{b3}$及 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$；其中該 C_{1-6}烷基、該 C_{2-6}烯基、該 C_{2-6}炔基、該 C_{3-10}環烷基、該 4-10 員雜環烷基、該 C_{6-10}芳基、該 5-10 員雜芳基、該 C_{3-10}環烷基-C_{1-3}伸烷基、該 4-10 員雜環烷基-C_{1-3}伸烷基、該 C_{6-10}芳基-C_{1-3}伸烷基及該 5-10 員雜芳基-C_{1-3}伸烷基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{30}之取代基取代；

R^4選自 H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-10}環烷基、4-10 員雜環烷基、C_{6-10}芳基、5-10 員雜芳基、C_{3-10}環烷基-C_{1-3}伸烷基、4-10 員雜環烷基-C_{1-3}伸烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-3}伸烷基、5-10 員雜芳基-C_{1-3}伸烷基、鹵基、D、CN、NO_2、OR^{a4}、SR^{a4}、$C(O)R^{b4}$、$C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$C(O)OR^{a4}$、$OC(O)R^{b4}$、

$OC(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)R^{b4}$、$NR^{c4}C(O)OR^{a4}$、$NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$C(=NR^{e4})R^{b4}$、$C(=NOR^{a4})R^{b4}$、$C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}S(O)R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)R^{b4}$、$S(O)NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)_2R^{b4}$及 $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$；其中該 C_{1-6}烷基、該 C_{2-6}烯基、該 C_{2-6}炔基、該 C_{3-10}環烷基、該 4-10 員雜環烷基、該 C_{6-10}芳基、該 5-10 員雜芳基、該 C_{3-10}環烷基-C_{1-3}伸烷基、該 4-10 員雜環烷基-C_{1-3}伸烷基、該 C_{6-10}芳基-C_{1-3}伸烷基及該 5-10 員雜芳基-C_{1-3}伸烷基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{40}之取代基取代；

R^5選自 H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-10}環烷基、4-10 員雜環烷基、C_{6-10}芳基、5-10 員雜芳基、C_{3-10}環烷基-C_{1-3}伸烷基、4-10 員雜環烷基-C_{1-3}伸烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-3}伸烷基、5-10 員雜芳基-C_{1-3}伸烷基、鹵基、D、CN、NO_2、OR^{a5}、SR^{a5}、$C(O)R^{b5}$、$C(O)NR^{c5}R^{d5}$、$C(O)OR^{a5}$、$OC(O)R^{b5}$、$OC(O)NR^{c5}R^{d5}$、$NR^{c5}R^{d5}$、$NR^{c5}C(O)R^{b5}$、$NR^{c5}C(O)OR^{a5}$、$NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$、$C(=NR^{e5})R^{b5}$、$C(=NOR^{a5})R^{b5}$、$C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$、$NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$、$NR^{c5}S(O)R^{b5}$、$NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$、$NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$、$S(O)R^{b5}$、$S(O)NR^{c5}R^{d5}$、$S(O)_2R^{b5}$及 $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$；其中該 C_{1-6}烷基、該 C_{2-6}烯基、該 C_{2-6}炔基、該 C_{3-10}環烷基、該 4-10 員雜環烷基、該 C_{6-10}芳基、該 5-10 員雜芳基、該 C_{3-10}環烷基-C_{1-3}伸烷基、該 4-10 員雜環烷基-C_{1-3}伸烷基、該 C_{6-10}芳基-C_{1-3}伸烷基及該 5-10 員雜芳基-C_{1-3}伸烷基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{50}之取代基取代；

Z 係 N 或 CR^6；

R^6選自 H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-10}環烷基、4-10 員雜環烷基、C_{6-10}芳基、5-10 員雜芳基、C_{3-10}環烷基-C_{1-3}伸烷基、4-10 員雜環烷基-C_{1-3}伸烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-3}伸烷基、5-10 員雜芳基-C_{1-3}伸烷基、鹵基、

D、CN、NO_2、OR^{a6}、SR^{a6}、$C(O)R^{b6}$、$C(O)NR^{c6}R^{d6}$、$C(O)OR^{a6}$、$OC(O)R^{b6}$、$OC(O)NR^{c6}R^{d6}$、$NR^{c6}R^{d6}$、$NR^{c6}C(O)R^{b6}$、$NR^{c6}C(O)OR^{a6}$、$NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$、$C(=NR^{e6})R^{b6}$、$C(=NOR^{a6})R^{b6}$、$C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$、$NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$、$NR^{c6}S(O)R^{b6}$、$NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$、$NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$、$S(O)R^{b6}$、$S(O)NR^{c6}R^{d6}$、$S(O)_2R^{b6}$及 $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$；其中該 C_{1-6}烷基、該 C_{2-6}烯基、該 C_{2-6}炔基、該 C_{3-10}環烷基、該 4-10 員雜環烷基、該 C_{6-10}芳基、該 5-10 員雜芳基、該 C_{3-10}環烷基-C_{1-3}伸烷基、該 4-10 員雜環烷基-C_{1-3}伸烷基、該 C_{6-10}芳基-C_{1-3}伸烷基及該 5-10 員雜芳基-C_{1-3}伸烷基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{60}之取代基取代；

每一 R^{10}獨立地選自 C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-10}環烷基、4-10 員雜環烷基、C_{6-10}芳基、5-10 員雜芳基、C_{3-10}環烷基-C_{1-3}伸烷基、4-10 員雜環烷基-C_{1-3}伸烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-3}伸烷基、5-10 員雜芳基-C_{1-3}伸烷基、鹵基、D、CN、NO_2、OR^{a10}、SR^{a10}、$C(O)R^{b10}$、$C(O)NR^{c10}R^{d10}$、$C(O)OR^{a10}$、$OC(O)R^{b10}$、$OC(O)NR^{c10}R^{d10}$、$NR^{c10}R^{d10}$、$NR^{c10}C(O)R^{b10}$、$NR^{c10}C(O)OR^{a10}$、$NR^{c10}C(O)NR^{c10}R^{d10}$、$C(=NR^{e10})R^{b10}$、$C(=NOR^{a10})R^{b10}$、$C(=NR^{e10})NR^{c10}R^{d10}$、$NR^{c10}C(=NR^{e10})NR^{c10}R^{d10}$、$NR^{c10}S(O)R^{b10}$、$NR^{c10}S(O)_2R^{b10}$、$NR^{c10}S(O)_2NR^{c10}R^{d10}$、$S(O)R^{b10}$、$S(O)NR^{c10}R^{d10}$、$S(O)_2R^{b10}$及 $S(O)_2NR^{c10}R^{d10}$；其中該 C_{1-6}烷基、該 C_{2-6}烯基、該 C_{2-6}炔基、該 C_{3-10}環烷基、該 4-10 員雜環烷基、該 C_{6-10}芳基、該 5-10 員雜芳基、該 C_{3-10}環烷基-C_{1-3}伸烷基、該 4-10 員雜環烷基-C_{1-3}伸烷基、該 C_{6-10}芳基-C_{1-3}伸烷基及該 5-10 員雜芳基-C_{1-3}伸烷基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{11}之取代基取代；

每一 R^{11}獨立地選自 C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-10}環烷基、4-10 員雜環烷基、C_{6-10}芳基、5-10 員雜芳基、C_{3-10}環烷基-C_{1-3}伸烷基、4-10 員雜環烷基-C_{1-3}伸烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-3}伸烷基、5-10 員雜芳基-C_{1-3}伸烷

基、鹵基、D、CN、OR^{a11}、SR^{a11}、$C(O)R^{b11}$、$C(O)NR^{c11}R^{d11}$、$C(O)OR^{a11}$、$NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}C(O)R^{b11}$、$NR^{c11}C(O)OR^{a11}$、$NR^{c11}C(O)NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}S(O)R^{b11}$、$NR^{c11}S(O)_2R^{b11}$、$NR^{c11}S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$、$S(O)R^{b11}$、$S(O)NR^{c11}R^{d11}$、$S(O)_2R^{b11}$及$S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$；其中該$C_{1-6}$烷基、該$C_{2-6}$烯基、該$C_{2-6}$炔基、該$C_{3-10}$環烷基、該4-10員雜環烷基、該$C_{6-10}$芳基、該5-10員雜芳基、該$C_{3-10}$環烷基-$C_{1-3}$伸烷基、該4-10員雜環烷基-$C_{1-3}$伸烷基、該$C_{6-10}$芳基-$C_{1-3}$伸烷基及該5-10員雜芳基-$C_{1-3}$伸烷基各自視情況地經1個、2個、3個或4個獨立地選自R^{12}之取代基取代；

每一R^{12}獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-6}環烷基、C_{6-10}芳基、5-6員雜芳基、4-7員雜環烷基、鹵基、D、CN、OR^{a12}、SR^{a12}、$C(O)R^{b12}$、$C(O)NR^{c12}R^{d12}$、$C(O)OR^{a12}$、$NR^{c12}R^{d12}$、$NR^{c12}C(O)R^{b12}$、$NR^{c12}C(O)OR^{a12}$、$NR^{c12}C(O)NR^{c12}R^{d12}$、$NR^{c12}S(O)R^{b12}$、$NR^{c12}S(O)_2R^{b12}$、$NR^{c12}S(O)_2NR^{c12}R^{d12}$、$S(O)R^{b12}$、$S(O)NR^{c12}R^{d12}$、$S(O)_2R^{b12}$及$S(O)_2NR^{c12}R^{d12}$；其中該$C_{1-6}$烷基、該$C_{2-6}$烯基、該$C_{2-6}$炔基、該$C_{3-6}$環烷基、該$C_{6-10}$芳基、該5-6員雜芳基及該4-7員雜環烷基各自視情況地經1個、2個、3個或4個獨立地選自R^{g}之取代基取代；

每一R^{20}獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-10}環烷基、4-10員雜環烷基、C_{6-10}芳基、5-10員雜芳基、C_{3-10}環烷基-C_{1-3}伸烷基、4-10員雜環烷基-C_{1-3}伸烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-3}伸烷基、5-10員雜芳基-C_{1-3}伸烷基、鹵基、D、CN、NO_2、OR^{a20}、SR^{a20}、$C(O)R^{b20}$、$C(O)NR^{c20}R^{d20}$、$C(O)OR^{a20}$、$OC(O)R^{b20}$、$OC(O)NR^{c20}R^{d20}$、$NR^{c20}R^{d20}$、$NR^{c20}C(O)R^{b20}$、$NR^{c20}C(O)OR^{a20}$、$NR^{c20}C(O)NR^{c20}R^{d20}$、$C(=NR^{e20})R^{b20}$、$C(=NOR^{a20})R^{b20}$、$C(=NR^{e20})NR^{c20}R^{d20}$、$NR^{c20}C(=NR^{e20})NR^{c20}R^{d20}$、$NR^{c20}S(O)R^{b20}$、$NR^{c20}S(O)_2R^{b20}$、$NR^{c20}S(O)_2NR^{c20}R^{d20}$、$S(O)R^{b20}$、$S(O)NR^{c20}R^{d20}$、$S(O)_2R^{b20}$及$S(O)_2NR^{c20}R^{d20}$；

其中該 C_{1-6}烷基、該 C_{2-6}烯基、該 C_{2-6}炔基、該 C_{3-10}環烷基、該 4-10 員雜環烷基、該 C_{6-10}芳基、該 5-10 員雜芳基、該 C_{3-10}環烷基-C_{1-3}伸烷基、該 4-10 員雜環烷基-C_{1-3}伸烷基、該 C_{6-10}芳基-C_{1-3}伸烷基及該 5-10 員雜芳基-C_{1-3}伸烷基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{21}之取代基取代；

每一 R^{21}獨立地選自 C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-10}環烷基、4-10 員雜環烷基、C_{6-10}芳基、5-10 員雜芳基、C_{3-10}環烷基-C_{1-3}伸烷基、4-10 員雜環烷基-C_{1-3}伸烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-3}伸烷基、5-10 員雜芳基-C_{1-3}伸烷基、鹵基、D、CN、OR^{a21}、SR^{a21}、$C(O)R^{b21}$、$C(O)NR^{c21}R^{d21}$、$C(O)OR^{a21}$、$NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}C(O)R^{b21}$、$NR^{c21}C(O)OR^{a21}$、$NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}S(O)R^{b21}$、$NR^{c21}S(O)_2R^{b21}$、$NR^{c21}S(O)_2NR^{c21}R^{d21}$、$S(O)R^{b21}$、$S(O)NR^{c21}R^{d21}$、$S(O)_2R^{b21}$及 $S(O)_2NR^{c21}R^{d21}$；其中該 C_{1-6}烷基、該 C_{2-6}烯基、該 C_{2-6}炔基、該 C_{3-10}環烷基、該 4-10 員雜環烷基、該 C_{6-10}芳基、該 5-10 員雜芳基、該 C_{3-10}環烷基-C_{1-3}伸烷基、該 4-10 員雜環烷基-C_{1-3}伸烷基、該 C_{6-10}芳基-C_{1-3}伸烷基及該 5-10 員雜芳基-C_{1-3}伸烷基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{22}之取代基取代；

每一 R^{22}獨立地選自 C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-6}環烷基、苯基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、鹵基、D、CN、OR^{a22}、SR^{a22}、$C(O)R^{b22}$、$C(O)NR^{c22}R^{d22}$、$C(O)OR^{a22}$、$NR^{c22}R^{d22}$、$NR^{c22}C(O)R^{b22}$、$NR^{c22}C(O)OR^{a22}$、$NR^{c22}C(O)NR^{c22}R^{d22}$、$NR^{c22}S(O)R^{b22}$、$NR^{c22}S(O)_2R^{b22}$、$NR^{c22}S(O)_2NR^{c22}R^{d22}$、$S(O)R^{b22}$、$S(O)NR^{c22}R^{d22}$、$S(O)_2R^{b22}$及 $S(O)_2NR^{c22}R^{d22}$；其中該 C_{1-6}烷基、該 C_{2-6}烯基、該 C_{2-6}炔基、該 C_{3-6}環烷基、該苯基、該 5-6 員雜芳基及該 4-7 員雜環烷基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{g}之取代基取代；

每一 R^{30}獨立地選自 C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-10}環

烷基、4-10 員雜環烷基、C_{6-10}芳基、5-10 員雜芳基、C_{3-10}環烷基-C_{1-3}伸烷基、4-10 員雜環烷基-C_{1-3}伸烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-3}伸烷基、5-10 員雜芳基-C_{1-3}伸烷基、鹵基、D、CN、NO_2、OR^{a30}、SR^{a30}、$C(O)R^{b30}$、$C(O)NR^{c30}R^{d30}$、$C(O)OR^{a30}$、$OC(O)R^{b30}$、$OC(O)NR^{c30}R^{d30}$、$NR^{c30}R^{d30}$、$NR^{c30}C(O)R^{b30}$、$NR^{c30}C(O)OR^{a30}$、$NR^{c30}C(O)NR^{c30}R^{d30}$、$C(=NR^{e30})R^{b30}$、$C(=NOR^{a30})R^{b30}$、$C(=NR^{e30})NR^{c30}R^{d30}$、$NR^{c30}C(=NR^{e30})NR^{c30}R^{d30}$、$NR^{c30}S(O)R^{b30}$、$NR^{c30}S(O)_2R^{b30}$、$NR^{c30}S(O)_2NR^{c30}R^{d30}$、$S(O)R^{b30}$、$S(O)NR^{c30}R^{d30}$、$S(O)_2R^{b30}$及$S(O)_2NR^{c30}R^{d30}$；其中該 C_{1-6}烷基、該 C_{2-6}烯基、該 C_{2-6}炔基、該 C_{3-10}環烷基、該 4-10 員雜環烷基、該 C_{6-10}芳基、該 5-10 員雜芳基、該 C_{3-10}環烷基-C_{1-3}伸烷基、該 4-10 員雜環烷基-C_{1-3}伸烷基、該 C_{6-10}芳基-C_{1-3}伸烷基及該 5-10 員雜芳基-C_{1-3}伸烷基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{31}之取代基取代；

每一 R^{31}獨立地選自 C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-10}環烷基、4-10 員雜環烷基、C_{6-10}芳基、5-10 員雜芳基、C_{3-10}環烷基-C_{1-3}伸烷基、4-10 員雜環烷基-C_{1-3}伸烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-3}伸烷基、5-10 員雜芳基-C_{1-3}伸烷基、鹵基、D、CN、OR^{a31}、SR^{a31}、$C(O)R^{b31}$、$C(O)NR^{c31}R^{d31}$、$C(O)OR^{a31}$、$NR^{c31}R^{d31}$、$NR^{c31}C(O)R^{b31}$、$NR^{c31}C(O)OR^{a31}$、$NR^{c31}C(O)NR^{c31}R^{d31}$、$NR^{c31}S(O)R^{b31}$、$NR^{c31}S(O)_2R^{b31}$、$NR^{c31}S(O)_2NR^{c31}R^{d31}$、$S(O)R^{b31}$、$S(O)NR^{c31}R^{d31}$、$S(O)_2R^{b31}$及$S(O)_2NR^{c31}R^{d31}$；其中該 C_{1-6}烷基、該 C_{2-6}烯基、該 C_{2-6}炔基、該 C_{3-10}環烷基、該 4-10 員雜環烷基、該 C_{6-10}芳基、該 5-10 員雜芳基、該 C_{3-10}環烷基-C_{1-3}伸烷基、該 4-10 員雜環烷基-C_{1-3}伸烷基、該 C_{6-10}芳基-C_{1-3}伸烷基及該 5-10 員雜芳基-C_{1-3}伸烷基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{32}之取代基取代；

每一 R^{32}獨立地選自 C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-6}環烷基、C_{6-10}芳基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、鹵基、D、CN、OR^{a32}、

SR^{a32}、$C(O)R^{b32}$、$C(O)NR^{c32}R^{d32}$、$C(O)OR^{a32}$、$NR^{c32}R^{d32}$、$NR^{c32}C(O)R^{b32}$、$NR^{c32}C(O)OR^{a32}$、$NR^{c32}C(O)NR^{c32}R^{d32}$、$NR^{c32}S(O)R^{b32}$、$NR^{c32}S(O)_2R^{b32}$、$NR^{c32}S(O)_2NR^{c32}R^{d32}$、$S(O)R^{b32}$、$S(O)NR^{c32}R^{d32}$、$S(O)_2R^{b32}$及$S(O)_2NR^{c32}R^{d32}$；其中該$C_{1-6}$烷基、該$C_{2-6}$烯基、該$C_{2-6}$炔基、該$C_{3-6}$環烷基、該$C_{6-10}$芳基、該5-6員雜芳基及該4-7員雜環烷基各自視情況地經1個、2個、3個或4個獨立地選自R^g之取代基取代；

每一R^{40}獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-10}環烷基、4-10員雜環烷基、C_{6-10}芳基、5-10員雜芳基、C_{3-10}環烷基-C_{1-3}伸烷基、4-10員雜環烷基-C_{1-3}伸烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-3}伸烷基、5-10員雜芳基-C_{1-3}伸烷基、鹵基、D、CN、NO_2、OR^{a40}、SR^{a40}、$C(O)R^{b40}$、$C(O)NR^{c40}R^{d40}$、$C(O)OR^{a40}$、$OC(O)R^{b40}$、$OC(O)NR^{c40}R^{d40}$、$NR^{c40}R^{d40}$、$NR^{c40}C(O)R^{b40}$、$NR^{c40}C(O)OR^{a40}$、$NR^{c40}C(O)NR^{c40}R^{d40}$、$C(=NR^{e40})R^{b40}$、$C(=NOR^{a40})R^{b40}$、$C(=NR^{e40})NR^{c40}R^{d40}$、$NR^{c40}C(=NR^{e40})NR^{c40}R^{d40}$、$NR^{c40}S(O)R^{b40}$、$NR^{c40}S(O)_2R^{b40}$、$NR^{c40}S(O)_2NR^{c40}R^{d40}$、$S(O)R^{b40}$、$S(O)NR^{c40}R^{d40}$、$S(O)_2R^{b40}$及$S(O)_2NR^{c40}R^{d40}$；其中該$C_{1-6}$烷基、該$C_{2-6}$烯基、該$C_{2-6}$炔基、該$C_{3-10}$環烷基、該4-10員雜環烷基、該$C_{6-10}$芳基、該5-10員雜芳基、該$C_{3-10}$環烷基-$C_{1-3}$伸烷基、該4-10員雜環烷基-$C_{1-3}$伸烷基、該$C_{6-10}$芳基-$C_{1-3}$伸烷基及該5-10員雜芳基-$C_{1-3}$伸烷基各自視情況地經1個、2個、3個或4個獨立地選自R^{41}之取代基取代；

每一R^{41}獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-10}環烷基、4-10員雜環烷基、C_{6-10}芳基、5-10員雜芳基、C_{3-10}環烷基-C_{1-3}伸烷基、4-10員雜環烷基-C_{1-3}伸烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-3}伸烷基、5-10員雜芳基-C_{1-3}伸烷基、鹵基、D、CN、OR^{a41}、SR^{a41}、$C(O)R^{b41}$、$C(O)NR^{c41}R^{d41}$、$C(O)OR^{a41}$、$NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}C(O)R^{b41}$、$NR^{c41}C(O)OR^{a41}$、$NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}S(O)R^{b41}$、$NR^{c41}S(O)_2R^{b41}$、$NR^{c41}S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$、$S(O)R^{b41}$、

$S(O)NR^{c41}R^{d41}$、$S(O)_2R^{b41}$及$S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$；其中該C_{1-6}烷基、該C_{2-6}烯基、該C_{2-6}炔基、該C_{3-10}環烷基、該4-10員雜環烷基、該C_{6-10}芳基、該5-10員雜芳基、該C_{3-10}環烷基-C_{1-3}伸烷基、該4-10員雜環烷基-C_{1-3}伸烷基、該C_{6-10}芳基-C_{1-3}伸烷基及該5-10員雜芳基-C_{1-3}伸烷基各自視情況地經1個、2個、3個或4個獨立地選自R^{42}之取代基取代；

每一R^{42}獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-6}環烷基、C_{6-10}芳基、5-6員雜芳基、4-7員雜環烷基、鹵基、D、CN、OR^{a42}、SR^{a42}、$C(O)R^{b42}$、$C(O)NR^{c42}R^{d42}$、$C(O)OR^{a42}$、$NR^{c42}R^{d42}$、$NR^{c42}C(O)R^{b42}$、$NR^{c42}C(O)OR^{a42}$、$NR^{c42}C(O)NR^{c42}R^{d42}$、$NR^{c42}S(O)R^{b42}$、$NR^{c42}S(O)_2R^{b42}$、$NR^{c42}S(O)_2NR^{c42}R^{d42}$、$S(O)R^{b42}$、$S(O)NR^{c42}R^{d42}$、$S(O)_2R^{b42}$及$S(O)_2NR^{c42}R^{d42}$；其中該$C_{1-6}$烷基、該$C_{2-6}$烯基、該$C_{2-6}$炔基、該$C_{3-6}$環烷基、該$C_{6-10}$芳基、該5-6員雜芳基及該4-7員雜環烷基各自視情況地經1個、2個、3個或4個獨立地選自R^g之取代基取代；

每一R^{50}獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-10}環烷基、4-10員雜環烷基、C_{6-10}芳基、5-10員雜芳基、C_{3-10}環烷基-C_{1-3}伸烷基、4-10員雜環烷基-C_{1-3}伸烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-3}伸烷基、5-10員雜芳基-C_{1-3}伸烷基、鹵基、D、CN、NO_2、OR^{a50}、SR^{a50}、$C(O)R^{b50}$、$C(O)NR^{c50}R^{d50}$、$C(O)OR^{a50}$、$OC(O)R^{b50}$、$OC(O)NR^{c50}R^{d50}$、$NR^{c50}R^{d50}$、$NR^{c50}C(O)R^{b50}$、$NR^{c50}C(O)OR^{a50}$、$NR^{c50}C(O)NR^{c50}R^{d50}$、$C(=NR^{e50})R^{b50}$、$C(=NOR^{a50})R^{b50}$、$C(=NR^{e50})NR^{c50}R^{d50}$、$NR^{c50}C(=NR^{e50})NR^{c50}R^{d50}$、$NR^{c50}S(O)R^{b50}$、$NR^{c50}S(O)_2R^{b50}$、$NR^{c50}S(O)_2NR^{c50}R^{d50}$、$S(O)R^{b50}$、$S(O)NR^{c50}R^{d50}$、$S(O)_2R^{b50}$及$S(O)_2NR^{c50}R^{d50}$；其中該$C_{1-6}$烷基、該$C_{2-6}$烯基、該$C_{2-6}$炔基、該$C_{3-10}$環烷基、該4-10員雜環烷基、該$C_{6-10}$芳基、該5-10員雜芳基、該$C_{3-10}$環烷基-$C_{1-3}$伸烷基、該4-10員雜環烷基-$C_{1-3}$伸烷基、該$C_{6-10}$芳基-$C_{1-3}$伸烷基及該5-10員雜芳基-$C_{1-3}$伸

烷基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{51} 之取代基取代；

每一 R^{51} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、C_{3-10} 環烷基-C_{1-3} 伸烷基、4-10 員雜環烷基-C_{1-3} 伸烷基、C_{6-10} 芳基-C_{1-3} 伸烷基、5-10 員雜芳基-C_{1-3} 伸烷基、鹵基、D、CN、OR^{a51}、SR^{a51}、$C(O)R^{b51}$、$C(O)NR^{c51}R^{d51}$、$C(O)OR^{a51}$、$NR^{c51}R^{d51}$、$NR^{c51}C(O)R^{b51}$、$NR^{c51}C(O)OR^{a51}$、$NR^{c51}C(O)NR^{c51}R^{d51}$、$NR^{c51}S(O)R^{b51}$、$NR^{c51}S(O)_2R^{b51}$、$NR^{c51}S(O)_2NR^{c51}R^{d51}$、$S(O)R^{b51}$、$S(O)NR^{c51}R^{d51}$、$S(O)_2R^{b51}$ 及 $S(O)_2NR^{c51}R^{d51}$；其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{3-10} 環烷基、該 4-10 員雜環烷基、該 C_{6-10} 芳基、該 5-10 員雜芳基、該 C_{3-10} 環烷基-C_{1-3} 伸烷基、該 4-10 員雜環烷基-C_{1-3} 伸烷基、該 C_{6-10} 芳基-C_{1-3} 伸烷基及該 5-10 員雜芳基-C_{1-3} 伸烷基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{52} 之取代基取代；

每一 R^{52} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{3-6} 環烷基、C_{6-10} 芳基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、鹵基、D、CN、OR^{a52}、SR^{a52}、$C(O)R^{b52}$、$C(O)NR^{c52}R^{d52}$、$C(O)OR^{a52}$、$NR^{c52}R^{d52}$、$NR^{c52}C(O)R^{b52}$、$NR^{c52}C(O)OR^{a52}$、$NR^{c52}C(O)NR^{c52}R^{d52}$、$NR^{c52}S(O)R^{b52}$、$NR^{c52}S(O)_2R^{b52}$、$NR^{c52}S(O)_2NR^{c52}R^{d52}$、$S(O)R^{b52}$、$S(O)NR^{c52}R^{d52}$、$S(O)_2R^{b52}$ 及 $S(O)_2NR^{c52}R^{d52}$；其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{3-6} 環烷基、該 C_{6-10} 芳基、該 5-6 員雜芳基及該 4-7 員雜環烷基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{g} 之取代基取代；

每一 R^{60} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、C_{3-10} 環烷基-C_{1-3} 伸烷基、4-10 員雜環烷基-C_{1-3} 伸烷基、C_{6-10} 芳基-C_{1-3} 伸烷基、5-10 員雜芳基-C_{1-3} 伸烷基、鹵基、D、CN、NO_2、OR^{a60}、SR^{a60}、$C(O)R^{b60}$、$C(O)NR^{c60}R^{d60}$、$C(O)OR^{a60}$、

$OC(O)R^{b60}$、$OC(O)NR^{c60}R^{d60}$、$NR^{c60}R^{d60}$、$NR^{c60}C(O)R^{b60}$、$NR^{c60}C(O)OR^{a60}$、$NR^{c60}C(O)NR^{c60}R^{d60}$、$C(=NR^{e60})R^{b60}$、$C(=NOR^{a60})R^{b60}$、$C(=NR^{e60})NR^{c60}R^{d60}$、$NR^{c60}C(=NR^{e60})NR^{c60}R^{d60}$、$NR^{c60}S(O)R^{b60}$、$NR^{c60}S(O)_2R^{b60}$、$NR^{c60}S(O)_2NR^{c60}R^{d60}$、$S(O)R^{b60}$、$S(O)NR^{c60}R^{d60}$、$S(O)_2R^{b60}$及$S(O)_2NR^{c60}R^{d60}$；其中該$C_{1-6}$烷基、該$C_{2-6}$烯基、該$C_{2-6}$炔基、該$C_{3-10}$環烷基、該4-10員雜環烷基、該$C_{6-10}$芳基、該5-10員雜芳基、該$C_{3-10}$環烷基-$C_{1-3}$伸烷基、該4-10員雜環烷基-$C_{1-3}$伸烷基、該$C_{6-10}$芳基-$C_{1-3}$伸烷基及該5-10員雜芳基-$C_{1-3}$伸烷基各自視情況地經1個、2個、3個或4個獨立地選自R^{61}之取代基取代；

每一R^{61}獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-10}環烷基、4-10員雜環烷基、C_{6-10}芳基、5-10員雜芳基、C_{3-10}環烷基-C_{1-3}伸烷基、4-10員雜環烷基-C_{1-3}伸烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-3}伸烷基、5-10員雜芳基-C_{1-3}伸烷基、鹵基、D、CN、OR^{a61}、SR^{a61}、$C(O)R^{b61}$、$C(O)NR^{c61}R^{d61}$、$C(O)OR^{a61}$、$NR^{c61}R^{d61}$、$NR^{c61}C(O)R^{b61}$、$NR^{c61}C(O)OR^{a61}$、$NR^{c61}C(O)NR^{c61}R^{d61}$、$NR^{c61}S(O)R^{b61}$、$NR^{c61}S(O)_2R^{b61}$、$NR^{c61}S(O)_2NR^{c61}R^{d61}$、$S(O)R^{b61}$、$S(O)NR^{c61}R^{d61}$、$S(O)_2R^{b61}$及$S(O)_2NR^{c61}R^{d61}$；其中該$C_{1-6}$烷基、該$C_{2-6}$烯基、該$C_{2-6}$炔基、該$C_{3-10}$環烷基、該4-10員雜環烷基、該$C_{6-10}$芳基、該5-10員雜芳基、該$C_{3-10}$環烷基-$C_{1-3}$伸烷基、該4-10員雜環烷基-$C_{1-3}$伸烷基、該$C_{6-10}$芳基-$C_{1-3}$伸烷基及該5-10員雜芳基-$C_{1-3}$伸烷基各自視情況地經1個、2個、3個或4個獨立地選自R^{62}之取代基取代；

每一R^{62}獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-6}環烷基、C_{6-10}芳基、5-6員雜芳基、4-7員雜環烷基、鹵基、D、CN、OR^{a62}、SR^{a62}、$C(O)R^{b62}$、$C(O)NR^{c62}R^{d62}$、$C(O)OR^{a62}$、$NR^{c62}R^{d62}$、$NR^{c62}C(O)R^{b62}$、$NR^{c62}C(O)OR^{a62}$、$NR^{c62}C(O)NR^{c62}R^{d62}$、$NR^{c62}S(O)R^{b62}$、$NR^{c62}S(O)_2R^{b62}$、$NR^{c62}S(O)_2NR^{c62}R^{d62}$、$S(O)R^{b62}$、$S(O)NR^{c62}R^{d62}$、$S(O)_2R^{b62}$及$S(O)_2NR^{c62}R^{d62}$；

其中該 C_{1-6}烷基、該 C_{2-6}烯基、該 C_{2-6}炔基、該 C_{3-6}環烷基、該 C_{6-10}芳基、該 5-6 員雜芳基及該 4-7 員雜環烷基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^g之取代基取代；

每一 R^{a1}、R^{b1}、R^{c1}及 R^{d1}獨立地選自 H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-10}環烷基、4-10 員雜環烷基、C_{6-10}芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6}烷基、該 C_{2-6}烯基、該 C_{2-6}炔基、該 C_{3-10}環烷基、該 4-10 員雜環烷基、該 C_{6-10}芳基及該 5-10 員雜芳基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{10}之取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任何 R^{c1}及 R^{d1}與其所連接之該 N 原子一起形成視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{10}之取代基取代之 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；

每一 R^{e1}獨立地選自 H、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷基硫基、C_{1-6}烷基磺醯基、C_{1-6}烷基羰基、C_{1-6}烷基胺基磺醯基、胺甲醯基、C_{1-6}烷基胺甲醯基、二(C_{1-6}烷基)胺甲醯基、胺基磺醯基、C_{1-6}烷基胺基磺醯基及二(C_{1-6}烷基)胺基磺醯基；

每一 R^{a2}、R^{b2}、R^{c2}及 R^{d2}獨立地選自 H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-10}環烷基、4-10 員雜環烷基、C_{6-10}芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6}烷基、該 C_{2-6}烯基、該 C_{2-6}炔基、該 C_{3-10}環烷基、該 4-10 員雜環烷基、該 C_{6-10}芳基及該 5-10 員雜芳基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{20}之取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任何 R^{c2}及 R^{d2}與其所連接之該 N 原子一起形成視情況地經 1 個、2 個或 3 個獨立地選自 R^{20}之取代基取代之 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；

每一 R^{e2}獨立地選自 H、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷基硫基、C_{1-6}

烷基磺醯基、C_{1-6}烷基羰基、C_{1-6}烷基胺基磺醯基、胺甲醯基、C_{1-6}烷基胺甲醯基、二(C_{1-6}烷基)胺甲醯基、胺基磺醯基、C_{1-6}烷基胺基磺醯基及二(C_{1-6}烷基)胺基磺醯基；

每一 R^{a3}、R^{b3}、R^{c3}及 R^{d3}獨立地選自 H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-10}環烷基、4-10 員雜環烷基、C_{6-10}芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6}烷基、該 C_{2-6}烯基、該 C_{2-6}炔基、該 C_{3-10}環烷基、該 4-10 員雜環烷基、該 C_{6-10}芳基及該 5-10 員雜芳基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{30}之取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任何 R^{c3}及 R^{d3}與其所連接之該 N 原子一起形成視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{30}之取代基取代之 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；

每一 R^{e3}獨立地選自 H、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷基硫基、C_{1-6}烷基磺醯基、C_{1-6}烷基羰基、C_{1-6}烷基胺基磺醯基、胺甲醯基、C_{1-6}烷基胺甲醯基、二(C_{1-6}烷基)胺甲醯基、胺基磺醯基、C_{1-6}烷基胺基磺醯基及二(C_{1-6}烷基)胺基磺醯基；

每一 R^{a4}、R^{b4}、R^{c4}及 R^{d4}獨立地選自 H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-10}環烷基、4-10 員雜環烷基、C_{6-10}芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6}烷基、該 C_{2-6}烯基、該 C_{2-6}炔基、該 C_{3-10}環烷基、該 4-10 員雜環烷基、該 C_{6-10}芳基及該 5-10 員雜芳基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{40}之取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任何 R^{c4}及 R^{d4}與其所連接之該 N 原子一起形成視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{40}之取代基取代之 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；

每一 R^{e4}獨立地選自 H、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷基硫基、C_{1-6}

烷基磺醯基、C_{1-6}烷基羰基、C_{1-6}烷基胺基磺醯基、胺甲醯基、C_{1-6}烷基胺甲醯基、二(C_{1-6}烷基)胺甲醯基、胺基磺醯基、C_{1-6}烷基胺基磺醯基及二(C_{1-6}烷基)胺基磺醯基；

每一 R^{a5}、R^{b5}、R^{c5}及 R^{d5}獨立地選自 H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-10}環烷基、4-10 員雜環烷基、C_{6-10}芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6}烷基、該 C_{2-6}烯基、該 C_{2-6}炔基、該 C_{3-10}環烷基、該 4-10 員雜環烷基、該 C_{6-10}芳基及該 5-10 員雜芳基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{50}之取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任何 R^{c5}及 R^{d5}與其所連接之該 N 原子一起形成視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{50}之取代基取代之 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；

每一 R^{e5}獨立地選自 H、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷基硫基、C_{1-6}烷基磺醯基、C_{1-6}烷基羰基、C_{1-6}烷基胺基磺醯基、胺甲醯基、C_{1-6}烷基胺甲醯基、二(C_{1-6}烷基)胺甲醯基、胺基磺醯基、C_{1-6}烷基胺基磺醯基及二(C_{1-6}烷基)胺基磺醯基；

每一 R^{a6}、R^{b6}、R^{c6}及 R^{d6}獨立地選自 H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-10}環烷基、4-10 員雜環烷基、C_{6-10}芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6}烷基、該 C_{2-6}烯基、該 C_{2-6}炔基、該 C_{3-10}環烷基、該 4-10 員雜環烷基、該 C_{6-10}芳基及該 5-10 員雜芳基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{60}之取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任何 R^{c6}及 R^{d6}與其所連接之該 N 原子一起形成視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{60}之取代基取代之 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；

每一 R^{e6}獨立地選自 H、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷基硫基、C_{1-6}

烷基磺醯基、C_{1-6}烷基羰基、C_{1-6}烷基胺基磺醯基、胺甲醯基、C_{1-6}烷基胺甲醯基、二(C_{1-6}烷基)胺甲醯基、胺基磺醯基、C_{1-6}烷基胺基磺醯基及二(C_{1-6}烷基)胺基磺醯基；

每一 R^{a10}、R^{b10}、R^{c10}及 R^{d10}獨立地選自 H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-10}環烷基、4-10 員雜環烷基、C_{6-10}芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6}烷基、該 C_{2-6}烯基、該 C_{2-6}炔基、該 C_{3-10}環烷基、該 4-10 員雜環烷基、該 C_{6-10}芳基及該 5-10 員雜芳基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{11}之取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任何 R^{c10}及 R^{d10}與其所連接之該 N 原子一起形成視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{11}之取代基取代之 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；

每一 R^{e10}獨立地選自 H、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷基硫基、C_{1-6}烷基磺醯基、C_{1-6}烷基羰基、C_{1-6}烷基胺基磺醯基、胺甲醯基、C_{1-6}烷基胺甲醯基、二(C_{1-6}烷基)胺甲醯基、胺基磺醯基、C_{1-6}烷基胺基磺醯基及二(C_{1-6}烷基)胺基磺醯基；

每一 R^{a11}、R^{b11}、R^{c11}及 R^{d11}獨立地選自 H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-6}環烷基、苯基、5-6 員雜芳基及 4-7 員雜環烷基；其中該 C_{1-6}烷基、該 C_{2-6}烯基、該 C_{2-6}炔基、該 C_{3-6}環烷基、該苯基、該 5-6 員雜芳基及該 4-7 員雜環烷基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{12}之取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任何 R^{c11}及 R^{d11}與其所連接之該 N 原子一起形成視情況地經 1 個、2 個或 3 個獨立地選自 R^{12}之取代基取代之 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；

每一 R^{a12}、R^{b12}、R^{c12}及 R^{d12}獨立地選自 H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基

及 C_{1-6} 鹵烷基；其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基及該 C_{2-6} 炔基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

每一 R^{a20}、R^{b20}、R^{c20} 及 R^{d20} 獨立地選自 H、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{3-10} 環烷基、該 4-10 員雜環烷基、該 C_{6-10} 芳基及該 5-10 員雜芳基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{21} 之取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任何 R^{c20} 及 R^{d20} 與其所連接之該 N 原子一起形成視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{21} 之取代基取代之 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；

每一 R^{e20} 獨立地選自 H、CN、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{1-6} 烷基硫基、C_{1-6} 烷基磺醯基、C_{1-6} 烷基羰基、C_{1-6} 烷基胺基磺醯基、胺甲醯基、C_{1-6} 烷基胺甲醯基、二(C_{1-6} 烷基)胺甲醯基、胺基磺醯基、C_{1-6} 烷基胺基磺醯基及二(C_{1-6} 烷基)胺基磺醯基；

每一 R^{a21}、R^{b21}、R^{c21} 及 R^{d21} 獨立地選自 H、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{3-6} 環烷基、苯基、5-6 員雜芳基及 4-7 員雜環烷基；其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{3-6} 環烷基、該苯基、該 5-6 員雜芳基及該 4-7 員雜環烷基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{22} 之取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任何 R^{c21} 及 R^{d21} 與其所連接之該 N 原子一起形成視情況地經 1 個、2 個或 3 個獨立地選自 R^{22} 之取代基取代之 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；

每一 R^{a22}、R^{b22}、R^{c22} 及 R^{d22} 獨立地選自 H、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基；其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基及該 C_{2-6} 炔基各自視情況地經

1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

每一 R^{a30}、R^{b30}、R^{c30} 及 R^{d30} 獨立地選自 H、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{3-10} 環烷基、該 4-10 員雜環烷基、該 C_{6-10} 芳基及該 5-10 員雜芳基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{31} 之取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任何 R^{c30} 及 R^{d30} 與其所連接之該 N 原子一起形成視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{31} 之取代基取代之 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；

每一 R^{e30} 獨立地選自 H、CN、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{1-6} 烷基硫基、C_{1-6} 烷基磺醯基、C_{1-6} 烷基羰基、C_{1-6} 烷基胺基磺醯基、胺甲醯基、C_{1-6} 烷基胺甲醯基、二(C_{1-6} 烷基)胺甲醯基、胺基磺醯基、C_{1-6} 烷基胺基磺醯基及二(C_{1-6} 烷基)胺基磺醯基；

每一 R^{a31}、R^{b31}、R^{c31} 及 R^{d31} 獨立地選自 H、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{3-6} 環烷基、苯基、5-6 員雜芳基及 4-7 員雜環烷基；其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{3-6} 環烷基、該苯基、該 5-6 員雜芳基及該 4-7 員雜環烷基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{32} 之取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任何 R^{c31} 及 R^{d31} 與其所連接之該 N 原子一起形成視情況地經 1 個、2 個或 3 個獨立地選自 R^{32} 之取代基取代之 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；

每一 R^{a32}、R^{b32}、R^{c32} 及 R^{d32} 獨立地選自 H、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基；其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基及該 C_{2-6} 炔基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

每一 R^{a40}、R^{b40}、R^{c40}及 R^{d40}獨立地選自 H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-10}環烷基、4-10 員雜環烷基、C_{6-10}芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6}烷基、該 C_{2-6}烯基、該 C_{2-6}炔基、該 C_{3-10}環烷基、該 4-10 員雜環烷基、該 C_{6-10}芳基及該 5-10 員雜芳基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{41}之取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任何 R^{c40}及 R^{d40}與其所連接之該 N 原子一起形成視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{41}之取代基取代之 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；

每一 R^{e40}獨立地選自 H、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷基硫基、C_{1-6}烷基磺醯基、C_{1-6}烷基羰基、C_{1-6}烷基胺基磺醯基、胺甲醯基、C_{1-6}烷基胺甲醯基、二(C_{1-6}烷基)胺甲醯基、胺基磺醯基、C_{1-6}烷基胺基磺醯基及二(C_{1-6}烷基)胺基磺醯基；

每一 R^{a41}、R^{b41}、R^{c41}及 R^{d41}獨立地選自 H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-6}環烷基、苯基、5-6 員雜芳基及 4-7 員雜環烷基；其中該 C_{1-6}烷基、該 C_{2-6}烯基、該 C_{2-6}炔基、該 C_{3-6}環烷基、該苯基、該 5-6 員雜芳基及該 4-7 員雜環烷基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{42}之取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任何 R^{c41}及 R^{d41}與其所連接之該 N 原子一起形成視情況地經 1 個、2 個或 3 個獨立地選自 R^{42}之取代基取代之 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；

每一 R^{a42}、R^{b42}、R^{c42}及 R^{d42}獨立地選自 H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基及 C_{1-6}鹵烷基；其中該 C_{1-6}烷基、該 C_{2-6}烯基及該 C_{2-6}炔基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{g}之取代基取代；

每一 R^{a50}、R^{b50}、R^{c50}及 R^{d50}獨立地選自 H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、

C_{1-6}鹵烷基、C_{3-10}環烷基、4-10員雜環烷基、C_{6-10}芳基及5-10員雜芳基；其中該C_{1-6}烷基、該C_{2-6}烯基、該C_{2-6}炔基、該C_{3-10}環烷基、該4-10員雜環烷基、該C_{6-10}芳基及該5-10員雜芳基各自視情況地經1個、2個、3個或4個獨立地選自R^{51}之取代基取代；

或連接至同一N原子之任何R^{c50}及R^{d50}與其所連接之該N原子一起形成視情況地經1個、2個、3個或4個獨立地選自R^{51}之取代基取代之4員、5員、6員或7員雜環烷基；

每一R^{e50}獨立地選自H、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷基硫基、C_{1-6}烷基磺醯基、C_{1-6}烷基羰基、C_{1-6}烷基胺基磺醯基、胺甲醯基、C_{1-6}烷基胺甲醯基、二(C_{1-6}烷基)胺甲醯基、胺基磺醯基、C_{1-6}烷基胺基磺醯基及二(C_{1-6}烷基)胺基磺醯基；

每一R^{a51}、R^{b51}、R^{c51}及R^{d51}獨立地選自H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-6}環烷基、苯基、5-6員雜芳基及4-7員雜環烷基；其中該C_{1-6}烷基、該C_{2-6}烯基、該C_{2-6}炔基、該C_{3-6}環烷基、該苯基、該5-6員雜芳基及該4-7員雜環烷基各自視情況地經1個、2個、3個或4個獨立地選自R^{52}之取代基取代；

或連接至同一N原子之任何R^{c51}及R^{d51}與其所連接之該N原子一起形成視情況地經1個、2個或3個獨立地選自R^{52}之取代基取代之4員、5員、6員或7員雜環烷基；

每一R^{a52}、R^{b52}、R^{c52}及R^{d52}獨立地選自H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基及C_{1-6}鹵烷基；其中該C_{1-6}烷基、該C_{2-6}烯基及該C_{2-6}炔基各自視情況地經1個、2個、3個或4個獨立地選自R^{g}之取代基取代；

每一R^{a60}、R^{b60}、R^{c60}及R^{d60}獨立地選自H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-10}環烷基、4-10員雜環烷基、C_{6-10}芳基及5-10員雜芳基；其

中該 C_{1-6}烷基、該 C_{2-6}烯基、該 C_{2-6}炔基、該 C_{3-10}環烷基、該 4-10 員雜環烷基、該 C_{6-10}芳基及該 5-10 員雜芳基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{61}之取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任何 R^{c60}及 R^{d60}與其所連接之該 N 原子一起形成視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{61}之取代基取代之 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；

每一 R^{e60}獨立地選自 H、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷基硫基、C_{1-6}烷基磺醯基、C_{1-6}烷基羰基、C_{1-6}烷基胺基磺醯基、胺甲醯基、C_{1-6}烷基胺甲醯基、二(C_{1-6}烷基)胺甲醯基、胺基磺醯基、C_{1-6}烷基胺基磺醯基及二(C_{1-6}烷基)胺基磺醯基；

每一 R^{a61}、R^{b61}、R^{c61}及 R^{d61}獨立地選自 H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-6}環烷基、苯基、5-6 員雜芳基及 4-7 員雜環烷基；其中該 C_{1-6}烷基、該 C_{2-6}烯基、該 C_{2-6}炔基、該 C_{3-6}環烷基、該苯基、該 5-6 員雜芳基及該 4-7 員雜環烷基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{62}之取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任何 R^{c61}及 R^{d61}與其所連接之該 N 原子一起形成視情況地經 1 個、2 個或 3 個獨立地選自 R^{62}之取代基取代之 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；

每一 R^{a62}、R^{b62}、R^{c62}及 R^{d62}獨立地選自 H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基及 C_{1-6}鹵烷基；其中該 C_{1-6}烷基、該 C_{2-6}烯基及該 C_{2-6}炔基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{g}之取代基取代；且

每一 R^{g}獨立地選自 D、OH、NO_2、CN、鹵基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-6}環烷基、C_{3-6}環烷基-C_{1-2}伸烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵烷氧基、C_{1-3}烷氧基-C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基-C_{1-3}烷氧基、HO-C_{1-3}烷氧基、

HO-C_{1-3}烷基、氰基-C_{1-3}烷基、H_2N-C_{1-3}烷基、胺基、C_{1-6}烷基胺基、二(C_{1-6}烷基)胺基、硫基、C_{1-6}烷基硫基、C_{1-6}烷基亞磺醯基、C_{1-6}烷基磺醯基、胺甲醯基、C_{1-6}烷基胺甲醯基、二(C_{1-6}烷基)胺甲醯基、羧基、C_{1-6}烷基羰基、C_{1-6}烷氧基羰基、C_{1-6}烷基羰基胺基、C_{1-6}烷氧基羰基胺基、C_{1-6}烷基羰基氧基、胺基羰基氧基、C_{1-6}烷基胺基羰基氧基、二(C_{1-6}烷基)胺基羰基氧基、C_{1-6}烷基磺醯基胺基、胺基磺醯基、C_{1-6}烷基胺基磺醯基、二(C_{1-6}烷基)胺基磺醯基、胺基磺醯基胺基、C_{1-6}烷基胺基磺醯基胺基、二(C_{1-6}烷基)胺基磺醯基胺基、胺基羰基胺基、C_{1-6}烷基胺基羰基胺基及二(C_{1-6}烷基)胺基羰基胺基。

【請求項 2】　如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 Z 係 CR^6。

【請求項 3】　如請求項 1 或 2 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^1 選自 H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-10}環烷基、4-10 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、鹵基、D、CN、NO_2、OR^{a1}、$C(O)R^{b1}$、$C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(O)OR^{a1}$、$OC(O)R^{b1}$、$NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(O)R^{b1}$、$S(O)_2R^{b1}$ 及 $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$；其中該 C_{1-6}烷基、該 C_{2-6}烯基、該 C_{2-6}炔基、該 C_{3-10}環烷基、該 4-10 員雜環烷基、該 C_{6-10}芳基及該 5-10 員雜芳基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代。

【請求項 4】　如請求項 1 或 2 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^1 選自 H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}炔基、C_{3-10}環烷基、4-10 員雜環烷基、C_{6-10}芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6}烷基、該 C_{2-6}炔基、該 C_{3-10}環烷基、該 4-10 員雜環烷基、該 C_{6-10}芳基及該 5-10 員雜芳基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代。

【請求項 5】　如請求項 1 或 2 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^1 選自 C_{3-6}環烷基、4-6 員雜環烷基、苯基及 5-6 員雜芳基；其中該 C_{3-6}環烷基、

該 4-6 員雜環烷基、該苯基及該 5-6 員雜芳基各自視情況地經 1 或 2 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代。

【請求項 6】　如請求項 1 或 2 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^1 選自吡唑-4-基、咪唑-4-基、6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基、5,6-二氫-4*H*-吡咯并[1,2-*b*]吡唑-3-基、吡啶-3-基及嘧啶-5-基，其中之每一者視情況地經 1 或 2 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代。

【請求項 7】　如請求項 1 或 2 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^1 係視情況地經 1 或 2 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代之吡唑基。

【請求項 8】　如請求項 1 或 2 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^1 係視情況地經 1 或 2 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代之苯基。

【請求項 9】　如請求項 1 或 2 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^1 選自 H、1-(2-羥乙基)-1*H*-吡唑-4-基、1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1*H*-吡唑-4-基、1-(1-胺基-2-甲基-1-側氧基丙-2-基)-1*H*-吡唑-4-基、4-(嗎啉-4-羰基)苯基、1*H*-吡唑-4-基、1-(1-氰基丙-2-基)-1*H*-吡唑-4-基、1-(2-羥丁基)-1*H*-吡唑-4-基、1-((4-氟四氫-2*H*-吡喃-4-基)甲基)-1*H*-吡唑-4-基、1-((5-氰基吡啶-3-基)甲基)-1*H*-吡唑-4-基、1-((2-氰基吡啶-4-基)甲基)-1*H*-吡唑-4-基、1-(嘧啶-4-基甲基)-1*H*-吡唑-4-基、1-(1-(2-氰基吡啶-4-基)乙基)-1*H*-吡唑-4-基、4-(1,1-二氧橋四氫-2*H*-硫吡喃-4-基)苯基、4-(1,1-二氧橋硫嗎啉基)苯基、1-(嘧啶-2-基甲基)-1*H*-吡唑-4-基、1-((6-氰基吡啶-2-基)甲基)-1*H*-吡唑-4-基、4-(4-乙醯基六氫吡嗪-1-基)苯基、4-(4-(2-羥乙醯基)六氫吡嗪-1-基)苯基、4-((4-乙醯基六氫吡嗪-1-基)甲基)苯基、4-((4-(2-羥乙醯基)六氫吡嗪-1-基)甲基)苯基、4-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)苯基、4-((1*S*,4*S*)-2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚烷-5-羰基)苯基、1-(氰基甲基)-1*H*-吡唑-4-基、1-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-吡唑-4-基、1-苄基-1*H*-吡唑-4-基、1-(2-(甲基磺醯基)乙基)-1*H*-吡唑-4-基、1-(1-氰基乙基)-1*H*-吡唑-4-基、1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基、1-(1-

甲基六氫吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基、1-(1-羥基-2-甲基丙-2-基)-1*H*-吡唑-4-基、1-(2-氰基丙-2-基)-1*H*-吡唑-4-基、1-環丙基-1*H*-吡唑-4-基、1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基、1-(2-(二甲基胺基)乙基)-1*H*-吡唑-4-基、1-(1-甲氧基-2-甲基丙-2-基)-1*H*-吡唑-4-基、9-(1-(2-羥丙基)-1*H*-吡唑-4-基、1-(3-(二甲基胺基)丙基)-1*H*-吡唑-4-基、1-甲基-1*H*-咪唑-4-基、6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基、5-異丙基-1*H*-吡唑-4-基、5,6-二氫-4*H*-吡咯并[1,2-*b*]吡唑-3-基、5-(2-羥丙-2-基)吡啶-3-基、2-(甲基胺基)嘧啶-5-基、1-(四氫呋喃-3-基)-1*H*-吡唑-4-基、1-(2-嗎啉基乙基)-1*H*-吡唑-4-基、1-(2-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)乙基)-1*H*-吡唑-4-基、1-(3-羥丙基)-1*H*-吡唑-4-基、1-(2-氰基乙基)-1*H*-吡唑-4-基、1-(2-胺基-2-側氧基乙基)-1*H*-吡唑-4-基、6-(2-羥丙-2-基)吡啶-3-基、6-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-3-基、6-(甲基胺甲醯基)吡啶-3-基、4-羥環己-1-烯-1-基、5-羥戊-1-炔-1-基及 2-羥丙-2-基。

【請求項 10】 如請求項 1 至 9 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中每一 R^{10} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、鹵基、D、CN、NO_2、OR^{a10}、$C(O)R^{b10}$、$C(O)NR^{c10}R^{d10}$、$C(O)OR^{a10}$、$OC(O)R^{b10}$、$NR^{c10}R^{d10}$、$NR^{c10}C(O)R^{b10}$、$S(O)_2R^{b10}$ 及 $S(O)_2NR^{c10}R^{d10}$；其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{3-10} 環烷基、該 4-10 員雜環烷基、該 C_{6-10} 芳基及該 5-10 員雜芳基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{11} 之取代基取代。

【請求項 11】 如請求項 1 至 9 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中每一 R^{10} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、OR^{a10}、$C(O)NR^{c10}R^{d10}$ 及 $NR^{c10}R^{d10}$；其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{3-10} 環烷基及該 4-10 員雜環烷基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{11} 之取代基取代。

【請求項 12】 如請求項 1 至 9 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之

鹽，其中每一 R^{10} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 鹵烷基、OR^{a10}、$C(O)NR^{c10}R^{d10}$、$NR^{c10}R^{d10}$、1,1-二氧橋四氫-2*H*-硫吡喃基、1,1-二氧橋硫嗎啉基、六氫吡嗪基、四氫-2*H*-吡喃基、六氫吡啶基、環丙基、四氫呋喃-3-基及環己烯基，其中之每一者視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{11} 之取代基取代。

【請求項 13】 如請求項 1 至 12 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中每一 R^{11} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、鹵基、D、CN、OR^{a11}、$C(O)R^{b11}$、$C(O)NR^{c11}R^{d11}$、$C(O)OR^{a11}$、$NR^{c11}R^{d11}$、$S(O)NR^{c11}R^{d11}$、$S(O)_2R^{b11}$ 及 $S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$；其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{3-10} 環烷基、該 4-10 員雜環烷基、該 C_{6-10} 芳基及該 5-10 員雜芳基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{12} 之取代基取代。

【請求項 14】 如請求項 1 至 12 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中每一 R^{11} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、4-10 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、CN、OR^{a11}、$C(O)R^{b11}$、$C(O)NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}R^{d11}$ 及 $S(O)_2R^{b11}$；其中該 C_{1-6} 烷基、該 4-10 員雜環烷基、該 C_{6-10} 芳基及該 5-10 員雜芳基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{12} 之取代基取代。

【請求項 15】 如請求項 1 至 14 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中每一 R^{12} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、鹵基、CN、OR^{a12} 及 $C(O)R^{b12}$；其中該 C_{1-6} 烷基視情況地經 1 或 2 個獨立地選自 R^{g} 之取代基取代。

【請求項 16】 如請求項 1 至 15 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^2 選自 H、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、D、CN、NO_2、OR^{a2}、$C(O)R^{b2}$、$C(O)NR^{c2}R^{d2}$、$C(O)OR^{a2}$、$NR^{c2}R^{d2}$、$S(O)_2R^{b2}$ 及 $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$。

【請求項 17】 如請求項 1 至 15 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^2 係 H。

【請求項 18】 如請求項 1 至 17 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 選自 H、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、D、CN、NO_2、OR^{a3}、$C(O)R^{b3}$、$C(O)NR^{c3}R^{d3}$、$C(O)OR^{a3}$、$NR^{c3}R^{d3}$、$S(O)_2R^{b3}$ 及 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$。

【請求項 19】 如請求項 1 至 17 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 係 H。

【請求項 20】 如請求項 1 至 19 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^4 選自 H、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、D、CN、NO_2、OR^{a4}、$C(O)R^{b4}$、$C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$C(O)OR^{a4}$、$NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)_2R^{b4}$ 及 $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$。

【請求項 21】 如請求項 1 至 19 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^4 係 H。

【請求項 22】 如請求項 1 至 21 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^5 選自 H、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、鹵基、D、CN、NO_2、OR^{a5}、$C(O)R^{b5}$、$C(O)NR^{c5}R^{d5}$、$C(O)OR^{a5}$、$NR^{c5}R^{d5}$、$S(O)_2R^{b5}$ 及 $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$；其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{3-10} 環烷基、該 4-10 員雜環烷基、該 C_{6-10} 芳基及該 5-10 員雜芳基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{50} 之取代基取代。

【請求項 23】 如請求項 1 至 21 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^5 選自 H、C_{1-6} 烷基及 C_{6-10} 芳基；其中該 C_{1-6} 烷基及該 C_{6-10} 芳基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{50} 之取代基取代。

【請求項 24】 如請求項 1 至 21 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^5 選自 C_{1-6} 烷基及苯基；其中該 C_{1-6} 烷基及該苯基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{50} 之取代基取代。

【請求項 25】 如請求項 1 至 21 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之

鹽，其中 R^5 係視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{50} 之取代基取代之苯基。

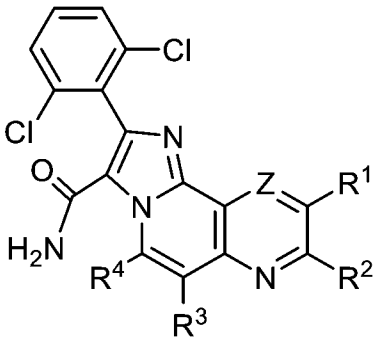
【請求項 26】 如請求項 1 至 21 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^5 係 H、甲基或 2,6-二氯苯基。

【請求項 27】 如請求項 1 至 26 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中每一 R^{50} 獨立地選自 $C_{1\text{-}6}$ 烷基、$C_{1\text{-}6}$ 鹵烷基、鹵基、D、CN、OR^{a50}、$C(O)R^{b50}$、$C(O)NR^{c50}R^{d50}$、$C(O)OR^{a50}$、$NR^{c50}R^{d50}$、$NR^{c50}C(O)R^{b50}$、$S(O)_2R^{b50}$ 及 $S(O)_2NR^{c50}R^{d50}$。

【請求項 28】 如請求項 1 至 26 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中每一 R^{50} 獨立地選自鹵基。

【請求項 29】 如請求項 1 至 26 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中每一 R^{50} 係 Cl。

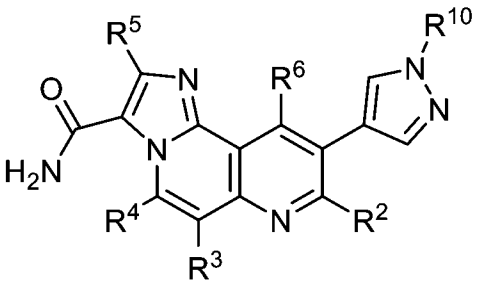
【請求項 30】 如請求項 1 至 29 中任一項之化合物，其中該化合物具有式 II：



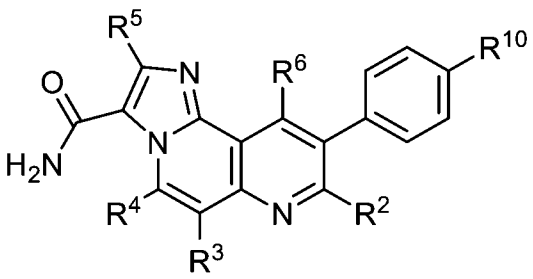
II，

或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項 31】 如請求項 1 至 29 中任一項之化合物，其中該化合物具有式 IIIa 或式 IIIb：



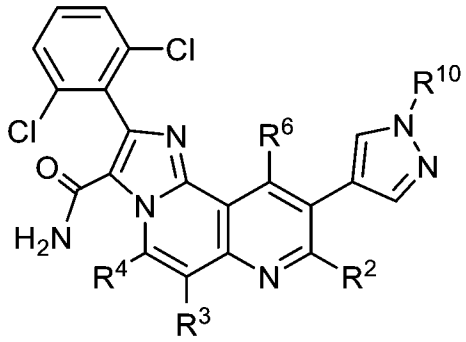
IIIa



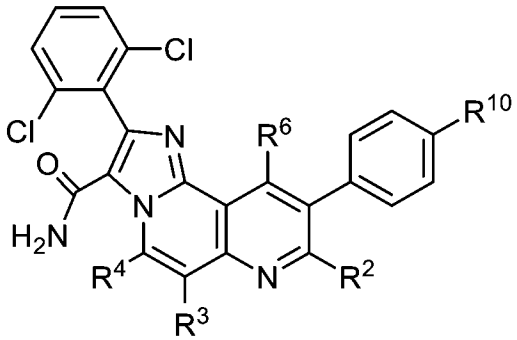
IIIb，

或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項 32】 如請求項 1 至 29 中任一項之化合物，其中該化合物具有式 IVa 或式 IVb：



IVa



IVb，

或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項 33】 如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^1 選自 H、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、鹵基、D、CN、NO_2、OR^{a1}、$C(O)R^{b1}$、$C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(O)OR^{a1}$、$OC(O)R^{b1}$、$NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(O)R^{b1}$、$S(O)_2R^{b1}$ 及 $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$；其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{3-10} 環烷基、該 4-10 員雜環烷基、該 C_{6-10} 芳基及該 5-10 員雜芳基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代；

R^2 係 H；

R^3 係 H；

R^4 係 H；

R^5 選自 H、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{3-10} 環烷基、4-10

員雜環烷基、C_{6-10}芳基、5-10 員雜芳基、鹵基、D、CN、NO_2、OR^{a5}、$C(O)R^{b5}$、$C(O)NR^{c5}R^{d5}$、$C(O)OR^{a5}$、$NR^{c5}R^{d5}$、$S(O)_2R^{b5}$及 $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$；其中該 C_{1-6}烷基、該 C_{2-6}烯基、該 C_{2-6}炔基、該 C_{3-10}環烷基、該 4-10 員雜環烷基、該 C_{6-10}芳基及該 5-10 員雜芳基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{50}之取代基取代；

Z 係 CR^6；

R^6係 H；

每一 R^{10}獨立地選自 C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-10}環烷基、4-10 員雜環烷基、C_{6-10}芳基、5-10 員雜芳基、鹵基、D、CN、NO_2、OR^{a10}、$C(O)R^{b10}$、$C(O)NR^{c10}R^{d10}$、$C(O)OR^{a10}$、$OC(O)R^{b10}$、$NR^{c10}R^{d10}$、$NR^{c10}C(O)R^{b10}$、$S(O)_2R^{b10}$及 $S(O)_2NR^{c10}R^{d10}$；其中該 C_{1-6}烷基、該 C_{2-6}烯基、該 C_{2-6}炔基、該 C_{3-10}環烷基、該 4-10 員雜環烷基、該 C_{6-10}芳基及該 5-10 員雜芳基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{11}之取代基取代；

每一 R^{11}獨立地選自 C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-10}環烷基、4-10 員雜環烷基、C_{6-10}芳基、5-10 員雜芳基、鹵基、D、CN、OR^{a11}、$C(O)R^{b11}$、$C(O)NR^{c11}R^{d11}$、$C(O)OR^{a11}$、$NR^{c11}R^{d11}$、$S(O)NR^{c11}R^{d11}$、$S(O)_2R^{b11}$及 $S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$；其中該 C_{1-6}烷基、該 C_{2-6}烯基、該 C_{2-6}炔基、該 C_{3-10}環烷基、該 4-10 員雜環烷基、該 C_{6-10}芳基及該 5-10 員雜芳基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{12}之取代基取代；

每一 R^{12}獨立地選自 C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-6}環烷基、C_{6-10}芳基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、鹵基、D、CN、OR^{a12}、$C(O)R^{b12}$、$C(O)NR^{c12}R^{d12}$、$C(O)OR^{a12}$、$NR^{c12}R^{d12}$、$NR^{c12}C(O)R^{b12}$、$S(O)NR^{c12}R^{d12}$、$S(O)_2R^{b12}$及 $S(O)_2NR^{c12}R^{d12}$；其中該 C_{1-6}烷基、該 C_{2-6}烯基、該 C_{2-6}炔基、該 C_{3-6}環烷基、該 C_{6-10}芳基、該 5-6 員雜芳基及該 4-7 員雜環

烷基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

每一 R^{50} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、鹵基、D、CN、NO_2、OR^{a50}、$C(O)R^{b50}$、$C(O)NR^{c50}R^{d50}$、$C(O)OR^{a50}$、$OC(O)R^{b50}$、$NR^{c50}R^{d50}$、$NR^{c50}C(O)R^{b50}$、$S(O)_2R^{b50}$ 及 $S(O)_2NR^{c50}R^{d50}$；其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{3-10} 環烷基、該 4-10 員雜環烷基、該 C_{6-10} 芳基及該 5-10 員雜芳基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{51} 之取代基取代；

每一 R^{51} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、鹵基、D、CN、OR^{a51}、$C(O)R^{b51}$、$C(O)NR^{c51}R^{d51}$、$C(O)OR^{a51}$、$NR^{c51}R^{d51}$、$NR^{c51}C(O)R^{b51}$、$S(O)_2R^{b51}$ 及 $S(O)_2NR^{c51}R^{d51}$；其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{3-10} 環烷基、該 4-10 員雜環烷基、該 C_{6-10} 芳基及該 5-10 員雜芳基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{52} 之取代基取代；

每一 R^{52} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{3-6} 環烷基、C_{6-10} 芳基、5-6 員雜芳基、4-7 員雜環烷基、鹵基、D、CN、OR^{a52}、$C(O)R^{b52}$、$C(O)NR^{c52}R^{d52}$、$C(O)OR^{a52}$、$NR^{c52}R^{d52}$、$NR^{c52}C(O)R^{b52}$、$S(O)_2R^{b52}$ 及 $S(O)_2NR^{c52}R^{d52}$；其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{3-6} 環烷基、該 C_{6-10} 芳基、該 5-6 員雜芳基及該 4-7 員雜環烷基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

每一 R^{a1}、R^{b1}、R^{c1} 及 R^{d1} 獨立地選自 H、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{3-10} 環烷基、該 4-10 員雜環烷基、該 C_{6-10} 芳基及該 5-10 員雜芳基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任何 R^{c1} 及 R^{d1} 與其所連接之該 N 原子一起形成視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代之 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；

每一 R^{a5}、R^{b5}、R^{c5} 及 R^{d5} 獨立地選自 H、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{3-10} 環烷基、該 4-10 員雜環烷基、該 C_{6-10} 芳基及該 5-10 員雜芳基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{50} 之取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任何 R^{c5} 及 R^{d5} 與其所連接之該 N 原子一起形成視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{50} 之取代基取代之 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；

每一 R^{a10}、R^{b10}、R^{c10} 及 R^{d10} 獨立地選自 H、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{3-10} 環烷基、該 4-10 員雜環烷基、該 C_{6-10} 芳基及該 5-10 員雜芳基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{11} 之取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任何 R^{c10} 及 R^{d10} 與其所連接之該 N 原子一起形成視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{11} 之取代基取代之 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；

每一 R^{a11}、R^{b11}、R^{c11} 及 R^{d11} 獨立地選自 H、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{3-6} 環烷基、苯基、5-6 員雜芳基及 4-7 員雜環烷基；其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{3-6} 環烷基、該苯基、該 5-6 員雜芳基及該 4-7 員雜環烷基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{12} 之取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任何 R^{c11} 及 R^{d11} 與其所連接之該 N 原子一起形成視情況地經 1 個、2 個或 3 個獨立地選自 R^{12} 之取代基取代之 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；

每一 R^{a12}、R^{b12}、R^{c12} 及 R^{d12} 獨立地選自 H、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基；其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基及該 C_{2-6} 炔基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{g} 之取代基取代；

每一 R^{a50}、R^{b50}、R^{c50} 及 R^{d50} 獨立地選自 H、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{3-10} 環烷基、該 4-10 員雜環烷基、該 C_{6-10} 芳基及該 5-10 員雜芳基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{51} 之取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任何 R^{c50} 及 R^{d50} 與其所連接之該 N 原子一起形成視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{51} 之取代基取代之 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；

每一 R^{a51}、R^{b51}、R^{c51} 及 R^{d51} 獨立地選自 H、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{3-6} 環烷基、苯基、5-6 員雜芳基及 4-7 員雜環烷基；其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{3-6} 環烷基、該苯基、該 5-6 員雜芳基及該 4-7 員雜環烷基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{52} 之取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任何 R^{c51} 及 R^{d51} 與其所連接之該 N 原子一起形成視情況地經 1 個、2 個或 3 個獨立地選自 R^{52} 之取代基取代之 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基；

每一 R^{a52}、R^{b52}、R^{c52} 及 R^{d52} 獨立地選自 H、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基；其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基及該 C_{2-6} 炔基各自視情況地經

1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；且

每一 R^g 獨立地選自 D、OH、CN、鹵基、C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵烷基。

【請求項 34】 如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^1 選自 H、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 炔基、C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基；其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{3-10} 環烷基、該 4-10 員雜環烷基、該 C_{6-10} 芳基及該 5-10 員雜芳基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{10} 之取代基取代；

R^2 係 H；

R^3 係 H；

R^4 係 H；

R^5 選自 H、C_{1-6} 烷基及 C_{6-10} 芳基；其中該 C_{1-6} 烷基及該 C_{6-10} 芳基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{50} 之取代基取代；

Z 係 CR^6；

R^6 係 H；

每一 R^{10} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環烷基、OR^{a10}、$C(O)NR^{c10}R^{d10}$ 及 $NR^{c10}R^{d10}$；其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{3-10} 環烷基及該 4-10 員雜環烷基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{11} 之取代基取代；

每一 R^{11} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、4-10 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、CN、OR^{a11}、$C(O)R^{b11}$、$C(O)NR^{c11}R^{d11}$、$NR^{c11}R^{d11}$ 及 $S(O)_2R^{b11}$；其中該 C_{1-6} 烷基、該 4-10 員雜環烷基、該 C_{6-10} 芳基及該 5-10 員雜芳基各自視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{12} 之取代基取代；

每一 R^{12} 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、鹵基、CN、OR^{a12} 及 $C(O)R^{b12}$；其中該 C_{1-6} 烷基視情況地經 1 或 2 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

每一 R^{50} 獨立地選自鹵基；

每一 R^{a10}、R^{c10} 及 R^{d10} 獨立地選自 H 及 C_{1-6} 烷基；其中該 C_{1-6} 烷基視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{11} 之取代基取代；

或連接至同一 N 原子之任何 R^{c10} 及 R^{d10} 與其所連接之該 N 原子一起形成視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{11} 之取代基取代之 6 員或 7 員雜環烷基；

每一 R^{a11}、R^{b11}、R^{c11} 及 R^{d11} 獨立地選自 H 及 C_{1-6} 烷基；其中該 C_{1-6} 烷基視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{12} 之取代基取代；

每一 R^{a12} 及 R^{b12} 獨立地選自 H 及 C_{1-6} 烷基；其中該 C_{1-6} 烷基視情況地經 R^{g} 取代；且

R^{g} 係 OH。

【請求項 35】 如請求項 1 之化合物，其中該化合物選自：

2-(2,6-二氯苯基)-9-(1-(2-羥乙基)-1*H*-吡唑-4-基)咪唑并[2,1-*f*][1,6]萘啶-3-甲醯胺；

2-(2,6-二氯苯基)-9-(1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1*H*-吡唑-4-基)咪唑并[2,1-*f*][1,6]萘啶-3-甲醯胺；

9-(1-(1-胺基-2-甲基-1-側氧基丙-2-基)-1*H*-吡唑-4-基)-2-(2,6-二氯苯基)咪唑并[2,1-*f*][1,6]萘啶-3-甲醯胺；

2-(2,6-二氯苯基)-9-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基)咪唑并[2,1-*f*][1,6]萘啶-3-甲醯胺；

2-(2,6-二氯苯基)-9-(1*H*-吡唑-4-基)咪唑并[2,1-*f*][1,6]萘啶-3-甲醯胺；

9-(1-(1-氰基丙-2-基)-1*H*-吡唑-4-基)-2-(2,6-二氯苯基)咪唑并[2,1-*f*][1,6]萘啶-3-甲醯胺；

2-(2,6-二氯苯基)-9-(1-(2-羥丁基)-1*H*-吡唑-4-基)咪唑并[2,1-*f*][1,6]萘啶-3-甲醯胺；

2-(2,6-二氯苯基)-9-(1-((4-氟四氫-2*H*-吡喃-4-基)甲基)-1*H*-吡唑-4-基)咪唑并[2,1-*f*][1,6]萘啶-3-甲醯胺；

9-(1-((5-氰基吡啶-3-基)甲基)-1*H*-吡唑-4-基)-2-(2,6-二氯苯基)咪唑并[2,1-*f*][1,6]萘啶-3-甲醯胺；

9-(1-((2-氰基吡啶-4-基)甲基)-1*H*-吡唑-4-基)-2-(2,6-二氯苯基)咪唑并[2,1-*f*][1,6]萘啶-3-甲醯胺；

2-(2,6-二氯苯基)-9-(1-(嘧啶-4-基甲基)-1*H*-吡唑-4-基)咪唑并[2,1-*f*][1,6]萘啶-3-甲醯胺；

9-(1-(1-(2-氰基吡啶-4-基)乙基)-1*H*-吡唑-4-基)-2-(2,6-二氯苯基)咪唑并[2,1-*f*][1,6]萘啶-3-甲醯胺；

2-(2,6-二氯苯基)-9-(4-(1,1-二氧橋四氫-2*H*-硫吡喃-4-基)苯基)咪唑并[2,1-*f*][1,6]萘啶-3-甲醯胺；

2-(2,6-二氯苯基)-9-(4-(1,1-二氧橋硫嗎啉基)苯基)咪唑并[2,1-*f*][1,6]萘啶-3-甲醯胺；

2-(2,6-二氯苯基)-9-(1-(嘧啶-2-基甲基)-1*H*-吡唑-4-基)咪唑并[2,1-*f*][1,6]萘啶-3-甲醯胺；

9-(1-((6-氰基吡啶-2-基)甲基)-1*H*-吡唑-4-基)-2-(2,6-二氯苯基)咪唑并[2,1-*f*][1,6]萘啶-3-甲醯胺；

9-(4-(4-乙醯基六氫吡嗪-1-基)苯基)-2-(2,6-二氯苯基)咪唑并[2,1-*f*][1,6]萘啶-3-甲醯胺；

2-(2,6-二氯苯基)-9-(4-(4-(2-羥乙醯基)六氫吡嗪-1-基)苯基)咪唑并[2,1-*f*][1,6]萘啶-3-甲醯胺；

9-(4-((4-乙醯基六氫吡嗪-1-基)甲基)苯基)-2-(2,6-二氯苯基)咪唑并[2,1-*f*][1,6]萘啶-3-甲醯胺；

2-(2,6-二氯苯基)-9-(4-((4-(2-羥乙醯基)六氫吡嗪-1-基)甲基)苯基)咪唑并[2,1-*f*][1,6]萘啶-3-甲醯胺；

2-(2,6-二氯苯基)-9-(4-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)苯基)咪唑并[2,1-*f*][1,6]萘啶-3-甲醯胺；

9-(4-((1*S*,4*S*)-2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚烷-5-羰基)苯基)-2-(2,6-二氯苯基)咪唑并[2,1-*f*][1,6]萘啶-3-甲醯胺；

9-(1-(氰基甲基)-1*H*-吡唑-4-基)-2-(2,6-二氯苯基)咪唑并[2,1-*f*][1,6]萘啶-3-甲醯胺；

2-(2,6-二氯苯基)-9-(1-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)咪唑并[2,1-*f*][1,6]萘啶-3-甲醯胺；

9-(1-苄基-1*H*-吡唑-4-基)-2-(2,6-二氯苯基)咪唑并[2,1-*f*][1,6]萘啶-3-甲醯胺；

2-(2,6-二氯苯基)-9-(1-(2-(甲基磺醯基)乙基)-1*H*-吡唑-4-基)咪唑并[2,1-*f*][1,6]萘啶-3-甲醯胺；

9-(1-(1-氰基乙基)-1*H*-吡唑-4-基)-2-(2,6-二氯苯基)咪唑并[2,1-*f*][1,6]萘啶-3-甲醯胺；

2-(2,6-二氯苯基)-9-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)咪唑并[2,1-*f*][1,6]萘啶-3-甲醯胺；

2-(2,6-二氯苯基)-9-(1-(1-甲基六氫吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)咪唑并[2,1-*f*][1,6]萘啶-3-甲醯胺；

2-(2,6-二氯苯基)-9-(1-(1-羥基-2-甲基丙-2-基)-1*H*-吡唑-4-基)咪唑并[2,1-*f*][1,6]萘啶-3-甲醯胺；

9-(1-(2-氰基丙-2-基)-1*H*-吡唑-4-基)-2-(2,6-二氯苯基)咪唑并[2,1-*f*][1,6]萘啶-3-甲醯胺；

9-(1-環丙基-1*H*-吡唑-4-基)-2-(2,6-二氯苯基)咪唑并[2,1-*f*][1,6]萘啶-3-甲醯胺；

2-(2,6-二氯苯基)-9-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)咪唑并[2,1-*f*][1,6]萘啶-3-甲醯胺；

2-(2,6-二氯苯基)-9-(1-(2-(二甲基胺基)乙基)-1*H*-吡唑-4-基)咪唑并[2,1-*f*][1,6]萘啶-3-甲醯胺；

2-(2,6-二氯苯基)-9-(1-(1-甲氧基-2-甲基丙-2-基)-1*H*-吡唑-4-基)咪唑并[2,1-*f*][1,6]萘啶-3-甲醯胺；

2-(2,6-二氯苯基)-9-(1-(2-羥丙基)-1*H*-吡唑-4-基)咪唑并[2,1-*f*][1,6]萘啶-3-甲醯胺；

2-(2,6-二氯苯基)-9-(1-(3-(二甲基胺基)丙基)-1*H*-吡唑-4-基)咪唑并[2,1-*f*][1,6]萘啶-3-甲醯胺；

2-(2,6-二氯苯基)-9-(1-甲基-1*H*-咪唑-4-基)咪唑并[2,1-*f*][1,6]萘啶-3-甲醯胺；

2-(2,6-二氯苯基)-9-(6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)咪唑并[2,1-*f*][1,6]萘啶-3-甲醯胺；

2-(2,6-二氯苯基)-9-(5-異丙基-1*H*-吡唑-4-基)咪唑并[2,1-*f*][1,6]萘啶-3-甲醯胺；

2-(2,6-二氯苯基)-9-(5,6-二氫-4*H*-吡咯并[1,2-*b*]吡唑-3-基)咪唑并[2,1-*f*][1,6]萘啶-3-甲醯胺；

2-(2,6-二氯苯基)-9-(5-(2-羥丙-2-基)吡啶-3-基)咪唑并[2,1-*f*][1,6]萘啶-3-甲醯胺；

2-(2,6-二氯苯基)-9-(2-(甲基胺基)嘧啶-5-基)咪唑并[2,1-*f*][1,6]萘啶-3-甲醯胺；

2-(2,6-二氯苯基)-9-(1-(四氫呋喃-3-基)-1*H*-吡唑-4-基)咪唑并[2,1-*f*][1,6]萘啶-3-甲醯胺；

2-(2,6-二氯苯基)-9-(1-(2-嗎啉基乙基)-1*H*-吡唑-4-基)咪唑并[2,1-*f*][1,6]萘啶-3-甲醯胺；

2-(2,6-二氯苯基)-9-(1-(2-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)乙基)-1*H*-吡唑-4-基)咪唑并[2,1-*f*][1,6]萘啶-3-甲醯胺；

2-(2,6-二氯苯基)-9-(1-(3-羥丙基)-1*H*-吡唑-4-基)咪唑并[2,1-*f*][1,6]萘啶-3-甲醯胺；

9-(1-(2-氰基乙基)-1*H*-吡唑-4-基)-2-(2,6-二氯苯基)咪唑并[2,1-*f*][1,6]萘啶-3-甲醯胺；

9-(1-(2-胺基-2-側氧基乙基)-1*H*-吡唑-4-基)-2-(2,6-二氯苯基)咪唑并[2,1-*f*][1,6]萘啶-3-甲醯胺；

2-(2,6-二氯苯基)-9-(6-(2-羥丙-2-基)吡啶-3-基)咪唑并[2,1-*f*][1,6]萘啶-3-甲醯胺；

2-(2,6-二氯苯基)-9-(6-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-3-基)咪唑并[2,1-*f*][1,6]萘啶-3-甲醯胺；

2-(2,6-二氯苯基)-9-(6-(甲基胺甲醯基)吡啶-3-基)咪唑并[2,1-*f*][1,6]萘啶-3-甲醯胺；

2-(2,6-二氯苯基)-9-(4-羥環己-1-烯-1-基)咪唑并[2,1-*f*][1,6]萘啶-3-甲醯胺；

2-(2,6-二氯苯基)-9-(5-羥戊-1-炔-1-基)咪唑并[2,1-*f*][1,6]萘啶-3-甲醯胺；

2-(2,6-二氯苯基)-9-(2-羥丙-2-基)咪唑并[2,1-*f*][1,6]萘啶-3-甲醯胺；

2-(2,6-二氯苯基)咪唑并[2,1-*f*][1,6]萘啶-3-甲醯胺；

2-甲基-9-(1-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)咪唑并[2,1-*f*][1,6]萘啶-3-甲醯胺；及

9-(1-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)咪唑并[2,1-*f*][1,6]萘啶-3-甲醯胺，或上文所提及任一者之醫藥學上可接受之鹽。

【請求項 36】 一種醫藥組合物，其包含如請求項 1 至 35 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。

【請求項 37】 一種抑制 FGFR3 酶之方法，其包括使該酶與如請求項 1 至 35 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽接觸。

【請求項 38】 一種治療患者之癌症之方法，其包括向該患者投與治療有效量之如請求項 1 至 35 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項 39】 一種治療患者之癌症之方法，其包括向該患者投與治療有效量之如請求項 1 至 35 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與另一療法或治療劑之組合。

【請求項 40】 如請求項 38 之方法，其中該癌症選自腺癌、膀胱癌、乳癌、子宮頸癌、膽道癌、結腸直腸癌、子宮內膜癌、食道癌、膽囊癌、胃癌、神經膠質瘤、頭頸癌、肝細胞癌、腎癌、肝癌、肺癌、黑色素瘤、卵巢癌、胰臟癌、前列腺癌、橫紋肌肉瘤、皮膚癌、甲狀腺癌、白血病、多發性骨髓瘤、慢性淋巴球性淋巴瘤、成人 T 細胞白血病、B 細胞淋巴瘤、急性骨髓性白血病、霍奇金氏(Hodgkin’s)或非霍奇金氏淋巴瘤、瓦登斯特隆巨球蛋白血症(Waldenstrom's Macroglubulinemia)、毛細胞淋巴瘤及伯基特氏淋巴瘤(Burkett's lymphoma)。

【請求項 41】 如請求項 38 之方法，其中該癌症選自腺癌、膀胱癌、乳癌、子宮頸癌、膽道癌、子宮內膜癌、胃癌、神經膠質瘤、頭頸癌、肺癌、卵巢癌、白血病及多發性骨髓瘤。

【請求項 42】 一種治療患者之骨骼或軟骨細胞病症之方法，其包括向該患者投與治療有效量之如請求項 1 至 35 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項 43】 如請求項 42 之方法，其中該骨骼或軟骨細胞病症選自軟骨發育不全、軟骨生成減退、侏儒症、致死性發育不全(TD)、亞佩爾氏症候群(Apert syndrome)、克魯宗症候群(Crouzon syndrome)、傑-維二氏症候群(Jackson-Weiss syndrome)、貝-史二氏環形皮紋症候群(Beare-Stevenson cutis gyrate syndrome)、普法艾佛症候群(Pfeiffer syndrome)及顱縫線封閉過早症候群。