

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

作為 FGFR 抑制劑之雙環雜環

BICYCLIC HETEROCYCLES AS FGFR INHIBITORS

【技術領域】

【0001】 本發明係關於雙環雜環及其醫藥組成物，其為一或多種 FGFR 酶之抑制劑且適用於治療 FGFR 相關疾病，諸如癌症。

【先前技術】

【0002】 纖維母細胞生長因子受體 (FGFR) 為結合於纖維母細胞生長因子 (FGF) 配位體之受體酪胺酸激酶。存在四種 FGFR 蛋白質 (FGFR1-4)，其能夠結合配位體且涉及於許多生理過程之調控中，包括組織發育、血管生成、創口癒合及代謝調控。在配位體結合後，受體經歷二聚及磷酸化，從而刺激蛋白激酶活性及募集許多細胞內停泊蛋白。此等相互作用有助於活化一系列細胞內信號傳導路徑，包括 Ras-MAPK、AKT-PI3K 及磷脂酶 C，該等細胞內信號傳導路徑對細胞生長、增殖及存活而言較重要(評述於 Eswarakumar 等人, Cytokine & Growth Factor Reviews, 2005 中)。

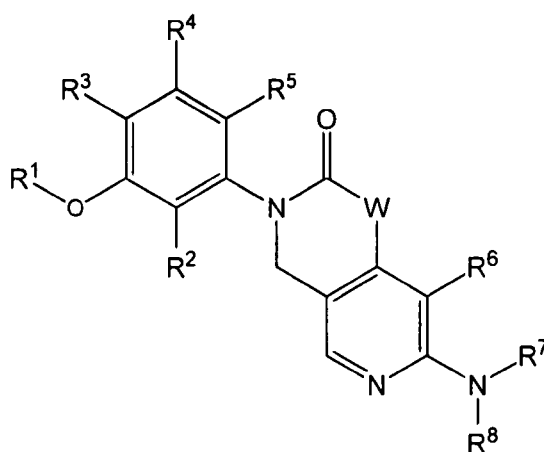
【0003】 經 FGF 配位體或 FGFR 之過度表現或 FGFR 中之活化突變所致之此路徑的異常活化可導致腫瘤發展、進展及對習知癌症療法具抗性。在人類癌症中，已描述引起配位體非依賴性受體活化之遺傳變化，包括基因擴增、染色體易位及體細胞突變。數千腫瘤樣品之大規模 DNA 定序已揭示，FGFR 路徑之組分在人類癌症中最頻繁地突變。許多此等活化突變與導致骨骼發育不良症候群之生殖系突變相同。導致人類疾病中之異常配位元體依賴性信號傳導之機制包括 FGF 之過度表現及 FGFR 剪接中之變化，其使得受體具有較混雜之配位體結合能力(評述於 Knights 及 Cook Pharmacology & Therapeutics, 2010；Turner 及 Grose, Nature Reviews Cancer, 2010 中)。因此，靶向 FGFR 之抑制劑的開發可適用於臨床治療具有升高之 FGF 或 FGFR 活性的疾病。

【0004】 牽涉到 FGF/FGFR 之癌症類型包括（但不限於）：癌瘤（例如膀胱癌、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）；造血惡性疾病（例如多發性骨髓瘤、慢性淋巴細胞性淋巴瘤、成人 T 細胞白血病、急性骨髓性白血病、非霍奇金氏淋巴瘤（non-Hodgkin lymphoma）、骨髓增生性腫瘤及瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症（Waldenstrom's Macroglobulinemia））；及其他贅瘤（例如神經膠母細胞瘤、黑素瘤及橫紋肌肉瘤）。除在致癌性贅瘤中之作用以外，FGFR 活化亦已牽涉於骨骼及軟骨細胞病症中，包括（但不限於）軟骨發育不全及顱縫線封閉過早症候群。

【0005】 持續需要開發用於治療癌症及其他疾病之新藥物，且本文所述之 FGFR 抑制劑說明解決此需要。

【發明內容】

【0006】 本發明係關於具有式 I 之 FGFR 抑制劑：



I

或其醫藥學上可接受之鹽，其中構成變數定義於本文中。

【0007】 本發明係進一步關於醫藥組成物，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。

【0008】 本發明係進一步關於抑制 FGFR 酶之方法，其包含使該酶與式 I 化合物或其醫藥學上可接受之鹽接觸。

【0009】 本發明係進一步關於一種治療與 FGFR 酶之異常活性或表現相關之疾病的方法，其包含將式 I 化合物或其醫藥學上可接受之鹽投予有

需要之患者。

【0010】 本發明係進一步關於式 I 化合物，其用於治療與 FGFR 酶之異常活性或表現相關之疾病。

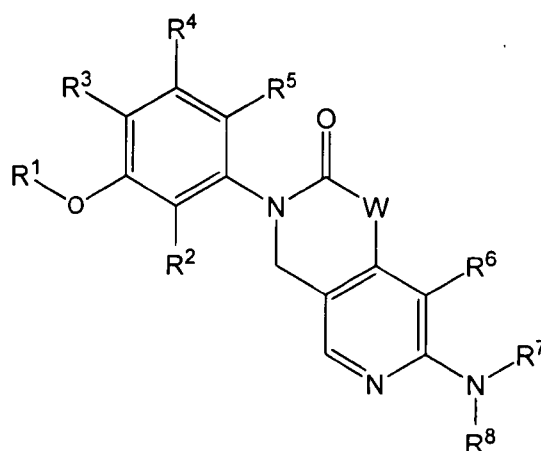
【0011】 本發明係進一步關於式 I 化合物之用途，其用於製備供療法用之藥物。

【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

【0012】 本發明係關於具有式 I 之 FGFR 抑制劑：



I

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

W 為 NR^9 、O 或 $\text{CR}^{10}\text{R}^{11}$ ；

R^1 為 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基或 C_{3-7} 環烷基；

R^2 、 R^3 及 R^5 各自獨立地選自 H、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、環丙基、CN、 OR^a 、 SR^a 、 C(O)R^b 、 $\text{C(O)NR}^c\text{R}^d$ 、 C(O)OR^a 、 OC(O)R^b 、 $\text{OC(O)NR}^c\text{R}^d$ 、 NR^cR^d 、 $\text{NR}^c\text{C(O)R}^b$ 、 $\text{NR}^c\text{C(O)OR}^a$ 、 $\text{NR}^c\text{C(O)NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{C(=NR}^e\text{)R}^b$ 、 $\text{C(=NR}^e\text{)NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{NR}^c\text{C(=NR}^e\text{)NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{NR}^c\text{S(O)R}^b$ 、 $\text{NR}^c\text{S(O)}_2\text{R}^b$ 、 $\text{NR}^c\text{S(O)}_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 S(O)R^b 、 $\text{S(O)NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{S(O)}_2\text{R}^b$ 及 $\text{S(O)}_2\text{NR}^c\text{R}^d$ ；

R^4 為 H、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-7} 環烷基、4-7 員雜環烷基、CN、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 C(O)R^{b1} 、 $\text{C(O)NR}^{c1}\text{R}^{d1}$ 、 C(O)OR^{a1} 、 OC(O)R^{b1} 、 $\text{OC(O)NR}^{c1}\text{R}^{d1}$ 、 $\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$ 、 $\text{NR}^{c1}\text{C(O)R}^{b1}$ 、 $\text{NR}^{c1}\text{C(O)OR}^{a1}$ 、

NR^{cl}C(O)NR^{cl}R^{d1}、C(=NR^{el})R^{b1}、C(=NR^{el})NR^{cl}R^{d1}、NR^{cl}C(=NR^{el})NR^{cl}R^{d1}、NR^{cl}S(O)R^{b1}、NR^{cl}S(O)₂R^{b1}、NR^{cl}S(O)₂NR^{cl}R^{d1}、S(O)R^{b1}、S(O)NR^{cl}R^{d1}、S(O)₂R^{b1}及S(O)₂NR^{cl}R^{d1}；其中該等C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₇環烷基及4-7員雜環烷基各自視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆鹵烷基、CN、NO₂、OR^{a1}、SR^{a1}、C(O)R^{b1}、C(O)NR^{cl}R^{d1}、C(O)OR^{a1}、OC(O)R^{b1}、OC(O)NR^{cl}R^{d1}、C(=NR^{el})NR^{cl}R^{d1}、NR^{cl}C(=NR^{el})NR^{cl}R^{d1}、NR^{cl}R^{d1}、NR^{cl}C(O)R^{b1}、NR^{cl}C(O)OR^{a1}、NR^{cl}C(O)NR^{cl}R^{d1}、NR^{cl}S(O)R^{b1}、NR^{cl}S(O)₂R^{b1}、NR^{cl}S(O)₂NR^{cl}R^{d1}、S(O)R^{b1}、S(O)NR^{cl}R^{d1}、S(O)₂R^{b1}及S(O)₂NR^{cl}R^{d1}；

R^6 為 H、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、CN、 NO_2 、 OR^{a2} 、 SR^{a2} 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(O)OR^{a2}$ 、 $OC(O)R^{b2}$ 、 $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(=NR^{e2})R^{b2}$ 、 $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}S(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(O)R^{b2}$ 、 $S(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(O)_2R^{b2}$ 或 $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ ；其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基及 4-10 員雜環烷基各自視情況經 1、2、3、4 或 5 個獨立地選自 R^{6a} 之取代基取代；

其中當 W 為 NR⁹時，R⁶不為 H；

各 R^{6a} 獨立地選自 Cy¹、鹵基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、CN、NO₂、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}、C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}C(=NR^{e2})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}、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}，其中該等 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基及 C₂₋₆ 炔基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自以下之取代基取代：Cy¹、鹵基、CN、NO₂、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}、C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}C(=NR^{e2})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}、NR^{c2}S(O)R^{b2}、NR^{c2}S(O)₂R^{b2}、

$\text{NR}^{\text{c}2}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}2}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}2}$ 及 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2}$ ；

R^7 及 R^8 各自獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{A}}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{A}}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{A}}$ 、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、(5-10 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基或 (4-10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基，其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、(5-10 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基及 (4-10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基各自視情況經 1、2、3、4 或 5 個獨立地選自 $\text{R}^{7\text{a}}$ 之取代基取代；

各 $\text{R}^{7\text{a}}$ 獨立地選自 Cy^2 、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 CN 、 NO_2 、 $\text{OR}^{\text{a}3}$ 、 $\text{SR}^{\text{a}3}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}3}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{C}(\text{=NR}^{\text{e}3})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{C}(\text{=NR}^{\text{e}3})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}3}$ 及 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ ，其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自以下之取代基取代： Cy^2 、鹵基、 CN 、 NO_2 、 $\text{OR}^{\text{a}3}$ 、 $\text{SR}^{\text{a}3}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}3}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{C}(\text{=NR}^{\text{e}3})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{C}(\text{=NR}^{\text{e}3})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}3}$ 及 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ ；

R^9 為 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、(5-10 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基或 (4-10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基，其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、(5-10 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基及 (4-10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基各自視情況經 1、2、3、4 或 5 個獨立地選自 $\text{R}^{9\text{a}}$ 之取代基取代；

各 $\text{R}^{9\text{a}}$ 獨立地選自 Cy^3 、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 CN 、 NO_2 、 $\text{OR}^{\text{a}4}$ 、 $\text{SR}^{\text{a}4}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}4}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}4}\text{R}^{\text{d}4}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}4}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b}4}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}4}\text{R}^{\text{d}4}$ 、 $\text{C}(\text{=NR}^{\text{e}4})\text{NR}^{\text{c}4}\text{R}^{\text{d}4}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}4}\text{C}(\text{=NR}^{\text{e}4})\text{NR}^{\text{c}4}\text{R}^{\text{d}4}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}4}\text{R}^{\text{d}4}$ 、

NR^{c4}C(O)R^{b4}、NR^{c4}C(O)OR^{a4}、NR^{c4}C(O)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}，其中該等C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基及C₂₋₆炔基各自視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：Cy³、鹵基、CN、NO₂、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}、C(=NR^{c4})NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}C(=NR^{c4})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}、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}；

R^{10} 及 R^{11} 各自獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、CN、 NO_2 、 OR^{a4} 、 SR^{a4} 、 $C(O)R^{b4}$ 、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(O)OR^{a4}$ 、 $OC(O)R^{b4}$ 、 $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ 、 $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(=NR^{e4})R^{b4}$ 、 $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}S(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)R^{b4}$ 、 $S(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)_2R^{b4}$ 及 $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ ；其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基及 4-10 員雜環烷基各自視情況經 1、2、3、4 或 5 個獨立地選自 R^{10a} 之取代基取代；

各 R^{10a} 獨立地選自 Cy^3 、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 CN 、 NO_2 、 OR^{a4} 、 SR^{a4} 、 $C(O)R^{b4}$ 、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(O)OR^{a4}$ 、 $OC(O)R^{b4}$ 、 $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ 、 $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}S(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)R^{b4}$ 、 $S(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)_2R^{b4}$ 及 $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ ，其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自以下之取代基取代： Cy^2 、鹵基、 CN 、 NO_2 、 OR^{a4} 、 SR^{a4} 、 $C(O)R^{b4}$ 、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(O)OR^{a4}$ 、 $OC(O)R^{b4}$ 、 $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ 、 $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}S(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)R^{b4}$ 、 $S(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)_2R^{b4}$ 及 $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ ；

或 R^{10} 及 R^{11} 與其所連接之碳原子一起形成 3、4、5、6 或 7 員環烷基

或 4、5、6 或 7 員雜環烷基，各自視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自以下之取代基取代： Cy^3 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、 CN 、 OR^{a4} 、 SR^{a4} 、 $C(O)R^{b4}$ 、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(O)OR^{a4}$ 、 $OC(O)R^{b4}$ 、 $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ 、 $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)R^{b4}$ 、 $S(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)_2R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ 及 $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ ，其中該 C_{1-6} 烷基視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自以下之取代基取代： Cy^3 、鹵基、 CN 、 OR^{a4} 、 SR^{a4} 、 $C(O)R^{b4}$ 、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(O)OR^{a4}$ 、 $OC(O)R^{b4}$ 、 $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ 、 $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)R^{b4}$ 、 $S(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)_2R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ 及 $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ ；

各 R^A 獨立地選自 H 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、(5-10 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基及(4-10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基，其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、(5-10 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基及(4-10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自 R^{7a} 之取代基取代；

Cy^1 、 Cy^2 及 Cy^3 各自獨立地選自 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基及 4-10 員雜環烷基，其各自視情況經 1、2、3、4 或 5 個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、3-10 員雜環烷基、 CN 、 NO_2 、 OR^{a5} 、 SR^{a5} 、 $C(O)R^{b5}$ 、 $C(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $C(O)OR^{a5}$ 、 $OC(O)R^{b5}$ 、 $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(O)R^{b5}$ 、 $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$ 、 $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $C(=NR^{e5})R^{b5}$ 、 $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}S(O)R^{b5}$ 、 $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$ 、 $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ 、 $S(O)R^{b5}$ 、 $S(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $S(O)_2R^{b5}$ 及 $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ ；其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基及 4-10 員雜環烷基各自視情況經 1、2、3、4 或 5 個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 CN 、 NO_2 、 OR^{a5} 、 SR^{a5} 、 $C(O)R^{b5}$ 、 $C(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $C(O)OR^{a5}$ 、 $OC(O)R^{b5}$ 、 $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、

$C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(O)R^{b5}$ 、 $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$ 、 $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}S(O)R^{b5}$ 、 $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$ 、 $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ 、 $S(O)R^{b5}$ 、 $S(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $S(O)_2R^{b5}$ 及 $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ ；

各 R^a 、 R^b 、 R^c 及 R^d 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及環丙基，其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及環丙基視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自以下之取代基取代： C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、鹵基、CN、 OR^{a6} 、 SR^{a6} 、 $C(O)R^{b6}$ 、 $C(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $C(O)OR^{a6}$ 、 $OC(O)R^{b6}$ 、 $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(O)R^{b6}$ 、 $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$ 、 $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$ 、 $S(O)R^{b6}$ 、 $S(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $S(O)_2R^{b6}$ 、 $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$ 、 $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ 及 $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ ；

各 R^{a1} 、 R^{b1} 、 R^{c1} 、 R^{d1} 、 R^{a2} 、 R^{b2} 、 R^{c2} 、 R^{d2} 、 R^{a3} 、 R^{b3} 、 R^{c3} 、 R^{d3} 、 R^{a4} 、 R^{b4} 、 R^{c4} 及 R^{d4} 、 R^{a5} 、 R^{b5} 、 R^{c5} 及 R^{d5} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、(5-10 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基或(4-10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基，其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、(5-10 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基及(4-10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基視情況經 1、2、3、4 或 5 個獨立地選自以下之取代基取代： C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、鹵基、CN、 OR^{a6} 、 SR^{a6} 、 $C(O)R^{b6}$ 、 $C(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $C(O)OR^{a6}$ 、 $OC(O)R^{b6}$ 、 $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(O)R^{b6}$ 、 $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$ 、 $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$ 、 $S(O)R^{b6}$ 、 $S(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $S(O)_2R^{b6}$ 、 $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$ 、 $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ 及 $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ ；

或任何 R^c 及 R^d 與其所連接之 N 原子一起形成視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自以下之取代基取代之 4、5、6 或 7 員雜環烷基： C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、4-7 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-6 員雜芳基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、CN、 OR^{a6} 、 SR^{a6} 、 $C(O)R^{b6}$ 、 $C(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $C(O)OR^{a6}$ 、 $OC(O)R^{b6}$ 、 $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(O)R^{b6}$ 、 $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$ 、 $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$ 、 $S(O)R^{b6}$ 、 $S(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $S(O)_2R^{b6}$ 、 $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$ 、

NR^{c6}S(O)₂NR^{c6}R^{d6} 及 S(O)₂NR^{c6}R^{d6}，其中該等 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₇ 環烷基、4-7 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基及 5-6 員雜芳基視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、CN、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)NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(O)OR^{a6}、C(=NR^{c6})NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(=NR^{c6})NR^{c6}R^{d6}、S(O)R^{b6}、S(O)NR^{c6}R^{d6}、S(O)₂R^{b6}、NR^{c6}S(O)₂R^{b6}、NR^{c6}S(O)₂NR^{c6}R^{d6} 及 S(O)₂NR^{c6}R^{d6}；

或任何 R^{c1} 及 R^{d1} 與其所連接之 N 原子一起形成視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自以下之取代基取代之 4、5、6 或 7 員雜環烷基： C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、4-7 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-6 員雜芳基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、CN、 OR^{a6} 、 SR^{a6} 、 $C(O)R^{b6}$ 、 $C(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $C(O)OR^{a6}$ 、 $OC(O)R^{b6}$ 、 $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(O)R^{b6}$ 、 $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$ 、 $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$ 、 $S(O)R^{b6}$ 、 $S(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $S(O)_2R^{b6}$ 、 $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$ 、 $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ 及 $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ ，其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、4-7 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-6 員雜芳基視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、CN、 OR^{a6} 、 SR^{a6} 、 $C(O)R^{b6}$ 、 $C(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $C(O)OR^{a6}$ 、 $OC(O)R^{b6}$ 、 $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(O)R^{b6}$ 、 $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$ 、 $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$ 、 $S(O)R^{b6}$ 、 $S(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $S(O)_2R^{b6}$ 、 $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$ 、 $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ 及 $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ ；

或任何 R^{c2} 及 R^{d2} 與其所連接之 N 原子一起形成視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自以下之取代基取代之 4、5、6 或 7 員雜環烷基： C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、4-7 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-6 員雜芳基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、CN、 OR^{a6} 、 SR^{a6} 、 $C(O)R^{b6}$ 、 $C(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $C(O)OR^{a6}$ 、 $OC(O)R^{b6}$ 、 $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(O)R^{b6}$ 、 $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$ 、 $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$ 、 $S(O)R^{b6}$ 、 $S(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $S(O)_2R^{b6}$ 、 $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$ 、 $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ 及 $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ ，其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、4-7 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-6 員雜芳基視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、CN、 OR^{a6} 、 SR^{a6} 、 $C(O)R^{b6}$ 、 $C(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $C(O)OR^{a6}$ 、 $OC(O)R^{b6}$ 、 $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(O)R^{b6}$ 、

$$\text{NR}^{\text{c6}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}、\text{NR}^{\text{c6}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a6}}、\text{C}(=\text{NR}^{\text{e6}})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}、\text{NR}^{\text{c6}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e6}})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}、$$

$$\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b6}}、\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}、\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b6}}、\text{NR}^{\text{c6}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b6}}、\text{NR}^{\text{c6}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}} \text{ 及}$$

$$\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}；$$

或任何 R^{c3} 及 R^{d3} 與其所連接之 N 原子一起形成視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自以下之取代基取代之 4、5、6 或 7 員雜環烷基： C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、4-7 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-6 員雜芳基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、CN、 OR^{a6} 、 SR^{a6} 、 $C(O)R^{b6}$ 、 $C(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $C(O)OR^{a6}$ 、 $OC(O)R^{b6}$ 、 $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(O)R^{b6}$ 、 $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$ 、 $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$ 、 $S(O)R^{b6}$ 、 $S(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $S(O)_2R^{b6}$ 、 $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$ 、 $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ 及 $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ ，其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、4-7 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-6 員雜芳基視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、CN、 OR^{a6} 、 SR^{a6} 、 $C(O)R^{b6}$ 、 $C(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $C(O)OR^{a6}$ 、 $OC(O)R^{b6}$ 、 $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(O)R^{b6}$ 、 $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$ 、 $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$ 、 $S(O)R^{b6}$ 、 $S(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $S(O)_2R^{b6}$ 、 $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$ 、 $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ 及 $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ ；

或任何 R^{c4} 及 R^{d4} 與其所連接之 N 原子一起形成視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自以下之取代基取代之 4、5、6 或 7 員雜環烷基： C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、4-7 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-6 員雜芳基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、CN、 OR^{a6} 、 SR^{a6} 、 $C(O)R^{b6}$ 、 $C(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $C(O)OR^{a6}$ 、 $OC(O)R^{b6}$ 、 $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(O)R^{b6}$ 、 $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$ 、 $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$ 、 $S(O)R^{b6}$ 、 $S(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $S(O)_2R^{b6}$ 、 $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$ 、 $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ 及 $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ ，其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、4-7 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-6 員雜芳基視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、CN、 OR^{a6} 、 SR^{a6} 、 $C(O)R^{b6}$ 、 $C(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $C(O)OR^{a6}$ 、 $OC(O)R^{b6}$ 、 $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(O)R^{b6}$ 、 $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$ 、 $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$ 、 $S(O)R^{b6}$ 、 $S(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $S(O)_2R^{b6}$ 、 $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$ 、 $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ 及 $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ ；

或任何 R^{c5} 及 R^{d5} 與其所連接之 N 原子一起形成視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自以下之取代基取代之 4、5、6 或 7 員雜環烷基： C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、4-7 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-6 員雜芳基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、CN、 OR^{a6} 、 SR^{a6} 、 $C(O)R^{b6}$ 、 $C(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $C(O)OR^{a6}$ 、 $OC(O)R^{b6}$ 、 $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(O)R^{b6}$ 、 $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$ 、 $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$ 、 $S(O)R^{b6}$ 、 $S(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $S(O)_2R^{b6}$ 、 $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$ 、 $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ 及 $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ ，其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、4-7 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-6 員雜芳基視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、CN、 OR^{a6} 、 SR^{a6} 、 $C(O)R^{b6}$ 、 $C(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $C(O)OR^{a6}$ 、 $OC(O)R^{b6}$ 、 $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(O)R^{b6}$ 、 $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$ 、 $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$ 、 $S(O)R^{b6}$ 、 $S(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $S(O)_2R^{b6}$ 、 $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$ 、 $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ 及 $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ ；

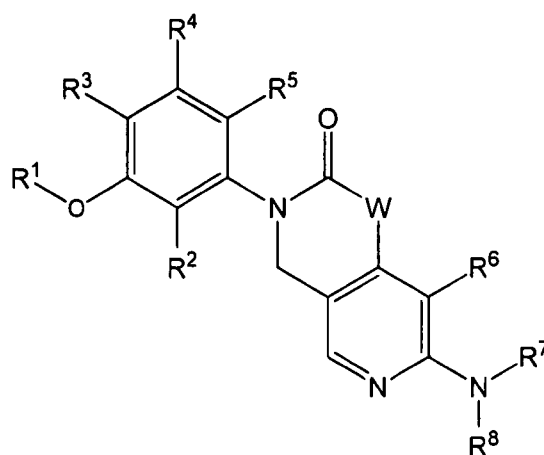
各 R^e 、 R^{e1} 、 R^{e2} 、 R^{e3} 、 R^{e4} 及 R^{e5} 獨立地選自 H、 C_{1-4} 烷基、CN、 OR^{a6} 、 SR^{b6} 、 $S(O)_2R^{b6}$ 、 $C(O)R^{b6}$ 、 $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ 及 $C(O)NR^{c6}R^{d6}$ ；

各 R^{a6} 、 R^{b6} 、 R^{c6} 及 R^{d6} 獨立地選自 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{2-4} 烯基及 C_{2-4} 炔基，其中該等 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基及 C_{2-4} 炔基視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自以下之取代基取代：OH、CN、胺基、鹵基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷硫基、 C_{1-4} 烷基胺基、二(C_{1-4} 烷基)胺基、 C_{1-4} 鹵烷基及 C_{1-4} 鹵烷氧基；

或任何 R^{c6} 及 R^{d6} 與其所連接之 N 原子一起形成視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自以下之取代基取代之 4、5、6 或 7 員雜環烷基：OH、CN、胺基、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷硫基、 C_{1-4} 烷基胺基、二(C_{1-4} 烷基)胺基、 C_{1-4} 鹵烷基及 C_{1-4} 鹵烷氧基；且

各 R^{e6} 獨立地選自 H、 C_{1-4} 烷基及 CN。

【0013】 本發明係關於具有式 I 之 FGFR 抑制劑：



I

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

W 為 NR^9 、O 或 $\text{CR}^{10}\text{R}^{11}$ ；

R^1 為 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基或 C_{3-7} 環烷基；

R^2 、 R^3 及 R^5 各自獨立地選自 H、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、環丙基、CN、 OR^a 、 SR^a 、 C(O)R^b 、 $\text{C(O)NR}^c\text{R}^d$ 、 C(O)OR^a 、 OC(O)R^b 、 $\text{OC(O)NR}^c\text{R}^d$ 、 NR^cR^d 、 $\text{NR}^c\text{C(O)R}^b$ 、 $\text{NR}^c\text{C(O)OR}^a$ 、 $\text{NR}^c\text{C(O)NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{C(=NR}^e\text{)R}^b$ 、 $\text{C(=NR}^e\text{)NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{NR}^c\text{C(=NR}^e\text{)NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{NR}^c\text{S(O)R}^b$ 、 $\text{NR}^c\text{S(O)}_2\text{R}^b$ 、 $\text{NR}^c\text{S(O)}_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 S(O)R^b 、 $\text{S(O)NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{S(O)}_2\text{R}^b$ 及 $\text{S(O)}_2\text{NR}^c\text{R}^d$ ；

R^4 為 H、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-7} 環烷基、4-7 員雜環烷基、CN、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 C(O)R^{b1} 、 $\text{C(O)NR}^{c1}\text{R}^{d1}$ 、 C(O)OR^{a1} 、 OC(O)R^{b1} 、 $\text{OC(O)NR}^{c1}\text{R}^{d1}$ 、 $\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$ 、 $\text{NR}^{c1}\text{C(O)R}^{b1}$ 、 $\text{NR}^{c1}\text{C(O)OR}^{a1}$ 、 $\text{NR}^{c1}\text{C(O)NR}^{c1}\text{R}^{d1}$ 、 $\text{C(=NR}^{e1}\text{)R}^{b1}$ 、 $\text{C(=NR}^{e1}\text{)NR}^{c1}\text{R}^{d1}$ 、 $\text{NR}^{c1}\text{C(=NR}^{e1}\text{)NR}^{c1}\text{R}^{d1}$ 、 $\text{NR}^{c1}\text{S(O)R}^{b1}$ 、 $\text{NR}^{c1}\text{S(O)}_2\text{R}^{b1}$ 、 $\text{NR}^{c1}\text{S(O)}_2\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$ 、 S(O)R^{b1} 、 $\text{S(O)NR}^{c1}\text{R}^{d1}$ 、 $\text{S(O)}_2\text{R}^{b1}$ 及 $\text{S(O)}_2\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$ ；其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基及 4-7 員雜環烷基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、CN、 NO_2 、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 C(O)R^{b1} 、 $\text{C(O)NR}^{c1}\text{R}^{d1}$ 、 C(O)OR^{a1} 、 OC(O)R^{b1} 、 $\text{OC(O)NR}^{c1}\text{R}^{d1}$ 、 $\text{C(=NR}^{e1}\text{)NR}^{c1}\text{R}^{d1}$ 、 $\text{NR}^{c1}\text{C(=NR}^{e1}\text{)NR}^{c1}\text{R}^{d1}$ 、 $\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$ 、 $\text{NR}^{c1}\text{C(O)R}^{b1}$ 、 $\text{NR}^{c1}\text{C(O)OR}^{a1}$ 、 $\text{NR}^{c1}\text{C(O)NR}^{c1}\text{R}^{d1}$ 、 $\text{NR}^{c1}\text{S(O)R}^{b1}$ 、 $\text{NR}^{c1}\text{S(O)}_2\text{R}^{b1}$ 、 $\text{NR}^{c1}\text{S(O)}_2\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$ 、 S(O)R^{b1} 、 $\text{S(O)NR}^{c1}\text{R}^{d1}$ 、 $\text{S(O)}_2\text{R}^{b1}$ 及 $\text{S(O)}_2\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$ ；

R^6 為 H、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、CN、 NO_2 、 OR^{a2} 、 SR^{a2} 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(O)OR^{a2}$ 、 $OC(O)R^{b2}$ 、 $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(=NR^{e2})R^{b2}$ 、 $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}S(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(O)R^{b2}$ 、 $S(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(O)_2R^{b2}$ 或 $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ ；其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基及 4-10 員雜環烷基各自視情況經 1、2、3、4 或 5 個獨立地選自 R^{6a} 之取代基取代；

其中當 W 為 NR^9 時， R^6 不為 H；

各 R^{6a} 獨立地選自 Cy^1 、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、CN、 NO_2 、 OR^{a2} 、 SR^{a2} 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(O)OR^{a2}$ 、 $OC(O)R^{b2}$ 、 $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}S(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(O)R^{b2}$ 、 $S(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(O)_2R^{b2}$ 及 $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ ，其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自以下之取代基取代： Cy^1 、鹵基、CN、 NO_2 、 OR^{a2} 、 SR^{a2} 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(O)OR^{a2}$ 、 $OC(O)R^{b2}$ 、 $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}S(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(O)R^{b2}$ 、 $S(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(O)_2R^{b2}$ 及 $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ ；

R^7 及 R^8 各自獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $-C(O)R^A$ 、 $S(O)R^A$ 、 $S(O)_2R^A$ 、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、(5-10 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基或 (4-10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基，其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、(5-10 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基及 (4-10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基各自視情況經 1、2、3、4 或 5 個獨立地選自 R^{7a} 之取代基取代；

各 R^{7a} 獨立地選自 Cy^2 、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵

烷基、CN、NO₂、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}、C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}、NR^{c3}C(=NR^{e3})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}、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}，其中該等 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基及 C₂₋₆ 炔基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自以下之取代基取代：Cy²、鹵基、CN、NO₂、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}、C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}、NR^{c3}C(=NR^{e3})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}、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}；

R⁹ 為 H、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₆₋₁₀ 芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₄ 烷基、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₄ 烷基、(5-10 員雜芳基)-C₁₋₄ 烷基或(4-10 員雜環烷基)-C₁₋₄ 烷基，其中該等 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₆₋₁₀ 芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₄ 烷基、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₄ 烷基、(5-10 員雜芳基)-C₁₋₄ 烷基及(4-10 員雜環烷基)-C₁₋₄ 烷基各自視情況經 1、2、3、4 或 5 個獨立地選自 R^{9a} 之取代基取代；

各 R^{9a} 獨立地選自 Cy³、鹵基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、CN、NO₂、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}、C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}C(=NR^{e4})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}、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}，其中該等 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基及 C₂₋₆ 炔基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自以下之取代基取代：Cy³、鹵基、CN、NO₂、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}、C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}C(=NR^{e4})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}、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}；

R¹⁰ 及 R¹¹ 各自獨立地選自 H、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵

烷基、C₆₋₁₀ 芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、CN、NO₂、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(=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}；其中該等 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₆₋₁₀ 芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5-10 員雜芳基及 4-10 員雜環烷基各自視情況經 1、2、3、4 或 5 個獨立地選自 R^{10a} 之取代基取代；

各 R^{10a} 獨立地選自 Cy³、鹵基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、CN、NO₂、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}、C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}C(=NR^{e4})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}、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}，其中該等 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基及 C₂₋₆ 炔基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自以下之取代基取代：Cy²、鹵基、CN、NO₂、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}、C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}C(=NR^{e4})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}、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}；

或 R¹⁰ 及 R¹¹ 與其所連接之碳原子一起形成 3、4、5、6 或 7 員環烷基或 4、5、6 或 7 員雜環烷基，各自視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自以下之取代基取代：Cy³、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵烷基、鹵基、CN、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)NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}C(O)OR^{a4}、C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}、S(O)R^{b4}、S(O)NR^{c4}R^{d4}、S(O)₂R^{b4}、NR^{c4}S(O)₂R^{b4}、NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}及 S(O)₂NR^{c4}R^{d4}，其中該 C₁₋₆ 烷基視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自以下之取代基取代：Cy³、鹵基、CN、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)NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}C(O)OR^{a4}、C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}、S(O)R^{b4}、

$S(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)_2R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ 及 $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ ；

各 R^A 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、(5-10 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基及(4-10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基，其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、(5-10 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基及(4-10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自 R^{7a} 之取代基取代；

Cy^1 、 Cy^2 及 Cy^3 各自獨立地選自 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基及 4-10 員雜環烷基，其各自視情況經 1、2、3、4 或 5 個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、3-10 員雜環烷基、CN、 NO_2 、 OR^{a5} 、 SR^{a5} 、 $C(O)R^{b5}$ 、 $C(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $C(O)OR^{a5}$ 、 $OC(O)R^{b5}$ 、 $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(O)R^{b5}$ 、 $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$ 、 $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $C(=NR^{e5})R^{b5}$ 、 $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}S(O)R^{b5}$ 、 $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$ 、 $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ 、 $S(O)R^{b5}$ 、 $S(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $S(O)_2R^{b5}$ 及 $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ ；其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基及 4-10 員雜環烷基各自視情況經 1、2、3、4 或 5 個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、CN、 NO_2 、 OR^{a5} 、 SR^{a5} 、 $C(O)R^{b5}$ 、 $C(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $C(O)OR^{a5}$ 、 $OC(O)R^{b5}$ 、 $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(O)R^{b5}$ 、 $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$ 、 $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}S(O)R^{b5}$ 、 $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$ 、 $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ 、 $S(O)R^{b5}$ 、 $S(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $S(O)_2R^{b5}$ 及 $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ ；

各 R^a 、 R^b 、 R^c 及 R^d 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及環丙基，其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及環丙基視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自以下之取代基取代： C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、鹵基、CN、 OR^{a6} 、 SR^{a6} 、 $C(O)R^{b6}$ 、 $C(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $C(O)OR^{a6}$ 、 $OC(O)R^{b6}$ 、 $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(O)R^{b6}$ 、 $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$ 、 $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$ 、 $S(O)R^{b6}$ 、 $S(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $S(O)_2R^{b6}$ 、 $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$ 、 $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ 及 $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ ；

各 R^{a1} 、 R^{b1} 、 R^{c1} 、 R^{d1} 、 R^{a2} 、 R^{b2} 、 R^{c2} 、 R^{d2} 、 R^{a3} 、 R^{b3} 、 R^{c3} 、 R^{d3} 、 R^{a4} 、 R^{b4} 、 R^{c4} 及 R^{d4} 、 R^{a5} 、 R^{b5} 、 R^{c5} 及 R^{d5} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、(5-10 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基或(4-10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基，其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、(5-10 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基及(4-10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基視情況經 1、2、3、4 或 5 個獨立地選自以下之取代基取代： C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、鹵基、CN、 OR^{a6} 、 SR^{a6} 、 $C(O)R^{b6}$ 、 $C(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $C(O)OR^{a6}$ 、 $OC(O)R^{b6}$ 、 $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(O)R^{b6}$ 、 $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$ 、 $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$ 、 $S(O)R^{b6}$ 、 $S(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $S(O)_2R^{b6}$ 、 $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$ 、 $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ 及 $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ ；

或任何 R^c 及 R^d 與其所連接之 N 原子一起形成視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自以下之取代基取代之 4、5、6 或 7 員雜環烷基： C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、4-7 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-6 員雜芳基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、CN、 OR^{a6} 、 SR^{a6} 、 $C(O)R^{b6}$ 、 $C(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $C(O)OR^{a6}$ 、 $OC(O)R^{b6}$ 、 $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(O)R^{b6}$ 、 $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$ 、 $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$ 、 $S(O)R^{b6}$ 、 $S(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $S(O)_2R^{b6}$ 、 $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$ 、 $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ 及 $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ ，其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、4-7 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-6 員雜芳基視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、CN、 OR^{a6} 、 SR^{a6} 、 $C(O)R^{b6}$ 、 $C(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $C(O)OR^{a6}$ 、 $OC(O)R^{b6}$ 、 $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(O)R^{b6}$ 、 $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$ 、 $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$ 、 $S(O)R^{b6}$ 、 $S(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $S(O)_2R^{b6}$ 、 $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$ 、 $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ 及 $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ ；

或任何 R^{c1} 及 R^{d1} 與其所連接之 N 原子一起形成視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自以下之取代基取代之 4、5、6 或 7 員雜環烷基： C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、4-7 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-6 員雜芳基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、CN、 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)NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(O)OR^{a6}、C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}、S(O)R^{b6}、S(O)NR^{c6}R^{d6}、S(O)₂R^{b6}、NR^{c6}S(O)₂R^{b6}、NR^{c6}S(O)₂NR^{c6}R^{d6} 及 S(O)₂NR^{c6}R^{d6}，其中該等 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₇ 環烷基、4-7 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基及 5-6 員雜芳基視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、CN、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)NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(O)OR^{a6}、C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}、S(O)R^{b6}、S(O)NR^{c6}R^{d6}、S(O)₂R^{b6}、NR^{c6}S(O)₂R^{b6}、NR^{c6}S(O)₂NR^{c6}R^{d6} 及 S(O)₂NR^{c6}R^{d6}；

或任何 R^{c2} 及 R^{d2} 與其所連接之 N 原子一起形成視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自以下之取代基取代之 4、5、6 或 7 員雜環烷基： C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、4-7 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-6 員雜芳基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、CN、 OR^{a6} 、 SR^{a6} 、 $C(O)R^{b6}$ 、 $C(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $C(O)OR^{a6}$ 、 $OC(O)R^{b6}$ 、 $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(O)R^{b6}$ 、 $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$ 、 $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$ 、 $S(O)R^{b6}$ 、 $S(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $S(O)_2R^{b6}$ 、 $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$ 、 $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ 及 $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ ，其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、4-7 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-6 員雜芳基視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、CN、 OR^{a6} 、 SR^{a6} 、 $C(O)R^{b6}$ 、 $C(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $C(O)OR^{a6}$ 、 $OC(O)R^{b6}$ 、 $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(O)R^{b6}$ 、 $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$ 、 $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$ 、 $S(O)R^{b6}$ 、 $S(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $S(O)_2R^{b6}$ 、 $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$ 、 $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ 及 $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ ；

或任何 R^{c3} 及 R^{d3} 與其所連接之 N 原子一起形成視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自以下之取代基取代之 4、5、6 或 7 員雜環烷基： C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、4-7 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-6 員雜芳基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、CN、 OR^{a6} 、 SR^{a6} 、 $C(O)R^{b6}$ 、 $C(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $C(O)OR^{a6}$ 、 $OC(O)R^{b6}$ 、 $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(O)R^{b6}$ 、 $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$ 、 $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$ 、 $S(O)R^{b6}$ 、 $S(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $S(O)_2R^{b6}$ 、 $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$ 、 $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ 及 $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ ，其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7}

環烷基、4-7 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基及 5-6 員雜芳基視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、CN、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)NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(O)OR^{a6}、C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}、S(O)R^{b6}、S(O)NR^{c6}R^{d6}、S(O)₂R^{b6}、NR^{c6}S(O)₂R^{b6}、NR^{c6}S(O)₂NR^{c6}R^{d6} 及 S(O)₂NR^{c6}R^{d6}；

或任何 R^{c4} 及 R^{d4} 與其所連接之 N 原子一起形成視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自以下之取代基取代之 4、5、6 或 7 員雜環烷基：C₁₋₆ 烷基、C₃₋₇ 環烷基、4-7 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基、5-6 員雜芳基、C₁₋₆ 鹵烷基、鹵基、CN、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)NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(O)OR^{a6}、C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}、S(O)R^{b6}、S(O)NR^{c6}R^{d6}、S(O)₂R^{b6}、NR^{c6}S(O)₂R^{b6}、NR^{c6}S(O)₂NR^{c6}R^{d6} 及 S(O)₂NR^{c6}R^{d6}，其中該等 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₇ 環烷基、4-7 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基及 5-6 員雜芳基視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、CN、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)NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(O)OR^{a6}、C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}、S(O)R^{b6}、S(O)NR^{c6}R^{d6}、S(O)₂R^{b6}、NR^{c6}S(O)₂R^{b6}、NR^{c6}S(O)₂NR^{c6}R^{d6} 及 S(O)₂NR^{c6}R^{d6}；

或任何 R^{c5} 及 R^{d5} 與其所連接之 N 原子一起形成視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自以下之取代基取代之 4、5、6 或 7 員雜環烷基：C₁₋₆ 烷基、C₃₋₇ 環烷基、4-7 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基、5-6 員雜芳基、C₁₋₆ 鹵烷基、鹵基、CN、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)NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(O)OR^{a6}、C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}、S(O)R^{b6}、S(O)NR^{c6}R^{d6}、S(O)₂R^{b6}、NR^{c6}S(O)₂R^{b6}、NR^{c6}S(O)₂NR^{c6}R^{d6} 及 S(O)₂NR^{c6}R^{d6}，其中該等 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₇ 環烷基、4-7 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基及 5-6 員雜芳基視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、CN、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}、

$\text{NR}^{\text{c6}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a6}}$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^{\text{c6}})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{c6}})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b6}}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b6}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b6}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 及 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ ；

各 R^{e} 、 R^{e1} 、 R^{e2} 、 R^{e3} 、 R^{e4} 及 R^{e5} 獨立地選自 H 、 C_{1-4} 烷基、 CN 、 OR^{a6} 、 SR^{b6} 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b6}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b6}}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 及 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ ；

各 R^{a6} 、 R^{b6} 、 R^{c6} 及 R^{d6} 獨立地選自 H 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{2-4} 烯基及 C_{2-4} 炔基，其中該等 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基及 C_{2-4} 炔基視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自以下之取代基取代： OH 、 CN 、胺基、鹵基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷硫基、 C_{1-4} 烷基胺基、二(C_{1-4} 烷基)胺基、 C_{1-4} 鹵烷基及 C_{1-4} 鹵烷氧基；

或任何 R^{c6} 及 R^{d6} 與其所連接之 N 原子一起形成視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自以下之取代基取代之 4、5、6 或 7 員雜環烷基： OH 、 CN 、胺基、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷硫基、 C_{1-4} 烷基胺基、二(C_{1-4} 烷基)胺基、 C_{1-4} 鹵烷基及 C_{1-4} 鹵烷氧基；且

各 R^{c6} 獨立地選自 H 、 C_{1-4} 烷基及 CN 。

【0014】 在一些實施方案中， W 為 NR^9 或 $\text{CR}^{10}\text{R}^{11}$ 。

【0015】 在一些實施方案中， W 為 NR^9 。

【0016】 在一些實施方案中， R^9 為 C_{1-6} 烷基。

【0017】 在一些實施方案中， R^9 為甲基。

【0018】 在一些實施方案中， R^9 為 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、(5-10 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基或(4-10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基，其中該等 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、(5-10 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基及(4-10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基各自視情況經 1、2、3、4 或 5 個獨立地選自 $\text{R}^{9\text{a}}$ 之取代基取代。

【0019】 在一些實施方案中， R^9 為 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基或(5-10 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基，其中該等 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基及(5-10 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基各自視情況經 1 或 2

個獨立地選自鹵基及 C_{1-4} 烷基之取代基取代。

【0020】 在一些實施方案中， R^9 為苯基、2H-四唑-5-基、苯甲基、1H-吡唑-4-基甲基、環戊基或環丙基甲基，各自視情況經 1 或 2 個獨立地選自 F 及甲基之取代基取代。

【0021】 在一些實施方案中，W 為 $CR^{10}R^{11}$ 。

【0022】 在一些實施方案中， R^{10} 及 R^{11} 各自為 C_{1-6} 烷基。

【0023】 在一些實施方案中， R^{10} 及 R^{11} 各自為甲基。

【0024】 在一些實施方案中， R^{10} 及 R^{11} 與其所連接之碳原子一起形成 3、4、5、6 或 7 員環烷基或 4、5、6 或 7 員雜環烷基，各自視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自以下之取代基取代： Cy^3 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、CN、 OR^{a4} 、 SR^{a4} 、 $C(O)R^{b4}$ 、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(O)OR^{a4}$ 、 $OC(O)R^{b4}$ 、 $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ 、 $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)R^{b4}$ 、 $S(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)_2R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ 及 $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ ，其中該 C_{1-6} 烷基視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自以下之取代基取代： Cy^3 、鹵基、CN、 OR^{a4} 、 SR^{a4} 、 $C(O)R^{b4}$ 、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(O)OR^{a4}$ 、 $OC(O)R^{b4}$ 、 $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ 、 $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)R^{b4}$ 、 $S(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)_2R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ 及 $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ 。

【0025】 在一些實施方案中， R^{10} 及 R^{11} 與其所連接之碳原子一起形成 3、4、5、6 或 7 員環烷基。

【0026】 在一些實施方案中， R^{10} 及 R^{11} 與其所連接之碳原子一起形成環丙基。

【0027】 在一些實施方案中， R^1 為甲基。

【0028】 在一些實施方案中， R^2 為鹵基。

【0029】 在一些實施方案中， R^2 為氟。

【0030】 在一些實施方案中， R^3 為 H。

【0031】 在一些實施方案中， R^4 為 OR^{a1} 。

【0032】 在一些實施方案中， R^4 為甲氧基。

【0033】 在一些實施方案中， R^5 為鹵基。

【0034】 在一些實施方案中， R^5 為氟。

【0035】 在一些實施方案中， R^6 為 H。

【0036】 在一些實施方案中， R^6 為 H 且 W 為 $CR^{10}R^{11}$ 。

【0037】 在一些實施方案中， R^6 為 H、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、CN 或 OR^{a2} ；其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基及 4-10 員雜環烷基各自視情況經 1、2、3、4 或 5 個獨立地選自 R^{6a} 之取代基取代。

【0038】 在一些實施方案中， R^6 為鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、CN 或 OR^{a2} ；其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基及 4-10 員雜環烷基各自視情況經 1、2、3、4 或 5 個獨立地選自 R^{6a} 之取代基取代。

【0039】 在一些實施方案中， R^6 為 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、CN 或 OR^{a2} ；其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基及 4-10 員雜環烷基各自視情況經 1、2、3、4 或 5 個獨立地選自 R^{6a} 之取代基取代。

【0040】 在一些實施方案中， R^6 為鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、苯基、5-6 員雜芳基、6 員雜環烷基、CN 或 OR^{a2} ；其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、苯基、5-6 員雜芳基及 6 員雜環烷基各自視情況經 1、2、3、4 或 5 個獨立地選自 R^{6a} 之取代基取代。

【0041】 在一些實施方案中， R^6 為 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、苯基、5-6 員雜芳基、6 員雜環烷基、CN 或 OR^{a2} ；其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、苯基、5-6 員雜芳基及 6 員雜環烷基各自視情況經 1、2、3、4 或 5 個獨立地選自 R^{6a} 之取代基取代。

【0042】 在一些實施方案中， R^6 為氯、甲基、乙基、CN、乙氧基、甲氧基乙氧基、苯氧基、2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基、苯基、4-氟苯基、苯甲基、苯乙基、2-苯基乙烯基、3,6-二氫-2H-哌喃-4-基、3-吡啶基、4-吡啶基、1H-吡唑-4-基、1-甲基-1H-吡唑-5-基、1-甲基-1H-吡唑-4-基、1-乙基-1H-

吡啶-4-基、1-(2-羥乙基)-1H-吡啶-4-基或 1-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基。

【0043】 在一些實施方案中， R^6 為甲基、乙基、CN、乙氧基、甲氧基乙氧基、苯氧基、2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基、苯基、4-氟苯基、苯甲基、苯乙基、2-苯基乙烯基、3,6-二氫-2H-哌喃-4-基、3-吡啶基、4-吡啶基、1H-吡啶-4-基、1-甲基-1H-吡啶-5-基、1-甲基-1H-吡啶-4-基、1-乙基-1H-吡啶-4-基、1-(2-羥乙基)-1H-吡啶-4-基或 1-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基。

【0044】 在一些實施方案中， R^6 為甲基。

【0045】 在一些實施方案中， R^6 為吡啶基，視情況經 1 或 2 個獨立地選自 R^{6a} 之取代基取代。

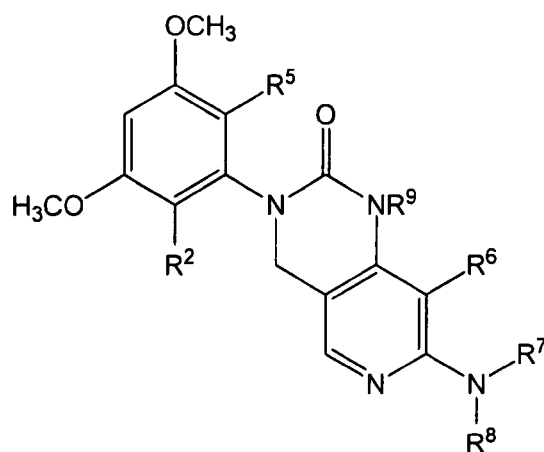
【0046】 在一些實施方案中， R^7 及 R^8 各自獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 $-C(O)R^A$ 、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基、(5-10 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基或(4-10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基，其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、(5-10 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基及(4-10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基各自視情況經 1、2、3、4 或 5 個獨立地選自 R^{7a} 之取代基取代。

【0047】 在一些實施方案中， R^7 及 R^8 各自獨立地選自 H、2-羥丙基、 $-C(O)OCH_3$ 、3-氟苯基、環丙基、環丁基、3,3-二氟環丁基、環戊基、環己基、4-羥基環己基、甲基、1-甲基-1H-吡啶-4-基、吡啶-3-基、N-甲基哌啶-4-基、四氫-2H-哌喃-4-基、四氫呋喃-3-基、1-苯乙基、(1-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基、2-(N-嗎啉基)-4-基乙基、吡啶-2-基甲基、N-甲基哌嗪-1-基乙基及四氫呋喃-2-基甲基。

【0048】 在一些實施方案中， R^7 及 R^8 之一為 H。

【0049】 在一些實施方案中， R^7 及 R^8 各自為 H。

【0050】 在一些實施方案中，本發明化合物具有式 IIa：



IIa。

【0051】 在一些實施方案中，其中化合物具有式 IIa， R^2 為鹵基。

【0052】 在一些實施方案中，其中化合物具有式 IIa， R^2 為氟。

【0053】 在一些實施方案中，其中化合物具有式 IIa， R^5 為鹵基。

【0054】 在一些實施方案中，其中化合物具有式 IIa， R^5 為氟。

【0055】 在一些實施方案中，其中化合物具有式 IIa， R^6 為鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、CN 或 OR^{a2} ；其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基及 4-10 員雜環烷基各自視情況經 1、2、3、4 或 5 個獨立地選自 R^{6a} 之取代基取代。

【0056】 在一些實施方案中，其中化合物具有式 IIa， R^6 為 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、CN 或 OR^{a2} ；其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基及 4-10 員雜環烷基各自視情況經 1、2、3、4 或 5 個獨立地選自 R^{6a} 之取代基取代。

【0057】 在一些實施方案中，其中化合物具有式 IIa， R^6 為鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、苯基、5-6 員雜芳基、6 員雜環烷基、CN 或 OR^{a2} ；其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、苯基、5-6 員雜芳基及 6 員雜環烷基各自視情況經 1、2、3、4 或 5 個獨立地選自 R^{6a} 之取代基取代。

【0058】 在一些實施方案中，其中化合物具有式 IIa， R^6 為 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、苯基、5-6 員雜芳基、6 員雜環烷基、CN 或 OR^{a2} ；其中該等 C_{1-6}

烷基、C₂₋₆烯基、苯基、5-6 員雜芳基及 6 員雜環烷基各自視情況經 1、2、3、4 或 5 個獨立地選自 R^{6a}之取代基取代。

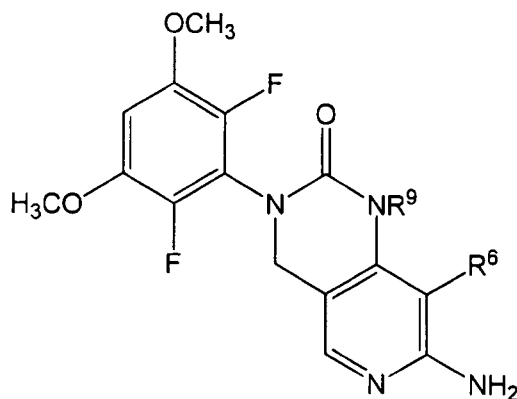
【0059】 在一些實施方案中，其中化合物具有式 IIa，R⁶ 為氯、甲基、乙基、CN、乙氧基、甲氧基乙氧基、苯氧基、2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基、苯基、4-氟苯基、苯甲基、苯乙基、2-苯基乙烯基、3,6-二氫-2H-哌喃-4-基、3-吡啶基、4-吡啶基、1H-吡唑-4-基、1-甲基-1H-吡唑-5-基、1-甲基-1H-吡唑-4-基、1-乙基-1H-吡唑-4-基、1-(2-羥乙基)-1H-吡唑-4-基或 1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基。

【0060】 在一些實施方案中，其中化合物具有式 IIa，R⁶ 為甲基、乙基、CN、乙氧基、甲氧基乙氧基、苯氧基、2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基、苯基、4-氟苯基、苯甲基、苯乙基、2-苯基乙烯基、3,6-二氫-2H-哌喃-4-基、3-吡啶基、4-吡啶基、1H-吡唑-4-基、1-甲基-1H-吡唑-5-基、1-甲基-1H-吡唑-4-基、1-乙基-1H-吡唑-4-基、1-(2-羥乙基)-1H-吡唑-4-基或 1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基。

【0061】 在一些實施方案中，其中化合物具有式 IIa，R⁹ 為 C₁₋₆ 烷基。

【0062】 在一些實施方案中，其中化合物具有式 IIa，R⁹ 為甲基。

【0063】 在一些實施方案中，本發明化合物具有式 IIb：



IIb。

【0064】 在一些實施方案中，其中化合物具有式 IIb，R⁶ 為鹵基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₆₋₁₀ 芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、CN 或 OR^{a2}；其中該等 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₆₋₁₀ 芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5-10 員雜芳基及 4-10 員雜環烷基各自視情況經 1、2、3、4 或 5 個獨立地選自

R^{6a} 之取代基取代。

【0065】 在一些實施方案中，其中化合物具有式 IIb， R^6 為 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、CN 或 OR^{a2} ；其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基及 4-10 員雜環烷基各自視情況經 1、2、3、4 或 5 個獨立地選自 R^{6a} 之取代基取代。

【0066】 在一些實施方案中，其中化合物具有式 IIb， R^6 為鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、苯基、5-6 員雜芳基、6 員雜環烷基、CN 或 OR^{a2} ；其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、苯基、5-6 員雜芳基及 6 員雜環烷基各自視情況經 1、2、3、4 或 5 個獨立地選自 R^{6a} 之取代基取代。

【0067】 在一些實施方案中，其中化合物具有式 IIb， R^6 為 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、苯基、5-6 員雜芳基、6 員雜環烷基、CN 或 OR^{a2} ；其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、苯基、5-6 員雜芳基及 6 員雜環烷基各自視情況經 1、2、3、4 或 5 個獨立地選自 R^{6a} 之取代基取代。

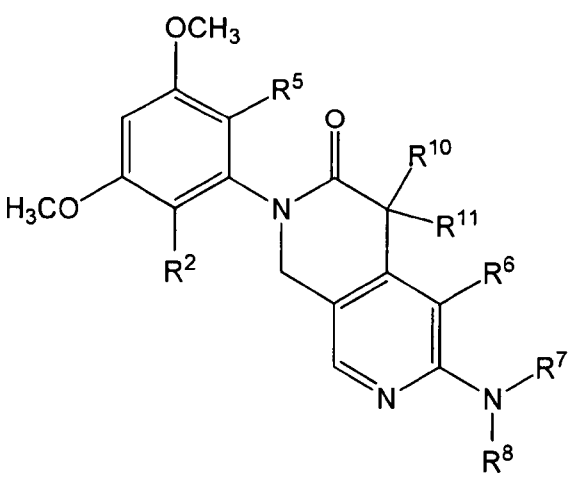
【0068】 在一些實施方案中，其中化合物具有式 IIb， R^6 為氯、甲基、乙基、CN、乙氧基、甲氧基乙氧基、苯氧基、2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基、苯基、4-氟苯基、苯甲基、苯乙基、2-苯基乙烯基、3,6-二氫-2H-哌喃-4-基、3-吡啶基、4-吡啶基、1H-吡唑-4-基、1-甲基-1H-吡唑-5-基、1-甲基-1H-吡唑-4-基、1-乙基-1H-吡唑-4-基、1-(2-羥乙基)-1H-吡唑-4-基或 1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基。

【0069】 在一些實施方案中，其中化合物具有式 IIb， R^6 為甲基、乙基、CN、乙氧基、甲氧基乙氧基、苯氧基、2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基、苯基、4-氟苯基、苯甲基、苯乙基、2-苯基乙烯基、3,6-二氫-2H-哌喃-4-基、3-吡啶基、4-吡啶基、1H-吡唑-4-基、1-甲基-1H-吡唑-5-基、1-甲基-1H-吡唑-4-基、1-乙基-1H-吡唑-4-基、1-(2-羥乙基)-1H-吡唑-4-基或 1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基。

【0070】 在一些實施方案中，其中化合物具有式 IIb， R^9 為 C_{1-6} 烷基。

【0071】 在一些實施方案中，其中化合物具有式 IIb， R^9 為甲基。

【0072】 在一些實施方案中，本發明化合物具有式 IIIa：



IIIa。

- 【0073】 在一些實施方案中，其中化合物具有式 IIIa， R^2 為鹵基。
- 【0074】 在一些實施方案中，其中化合物具有式 IIIa， R^2 為氟。
- 【0075】 在一些實施方案中，其中化合物具有式 IIIa， R^5 為鹵基。
- 【0076】 在一些實施方案中，其中化合物具有式 IIIa， R^5 為氟。
- 【0077】 在一些實施方案中，其中化合物具有式 IIIa， R^6 為 H。
- 【0078】 在一些實施方案中，其中化合物具有式 IIIa， R^{10} 與 R^{11} 均為 C_{1-6} 烷基。

【0079】 在一些實施方案中，其中化合物具有式 IIIa， R^{10} 與 R^{11} 均為甲基。

【0080】 在一些實施方案中，其中化合物具有式 IIIa， R^{10} 及 R^{11} 與其所連接之碳原子一起形成 3、4、5、6 或 7 員環烷基或 4、5、6 或 7 員雜環烷基，各自視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自以下之取代基取代： Cy^3 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、CN、 OR^{a4} 、 SR^{a4} 、 $C(O)R^{b4}$ 、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(O)OR^{a4}$ 、 $OC(O)R^{b4}$ 、 $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ 、 $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)R^{b4}$ 、 $S(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)_2R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ 及 $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ ，其中該 C_{1-6} 烷基視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自以下之取代基取代： Cy^3 、鹵基、CN、 OR^{a4} 、 SR^{a4} 、 $C(O)R^{b4}$ 、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(O)OR^{a4}$ 、 $OC(O)R^{b4}$ 、 $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ 、 $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)R^{b4}$ 、 $S(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)_2R^{b4}$ 、

$\text{NR}^{\text{c4}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b4}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c4}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$ 及 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$ 。

【0081】 在一些實施方案中，其中化合物具有式 IIIa， R^{10} 及 R^{11} 與其所連接之碳原子一起形成 3、4、5、6 或 7 員環烷基。

【0082】 在一些實施方案中，其中化合物具有式 IIIa， R^{10} 及 R^{11} 與其所連接之碳原子一起形成環丙基。

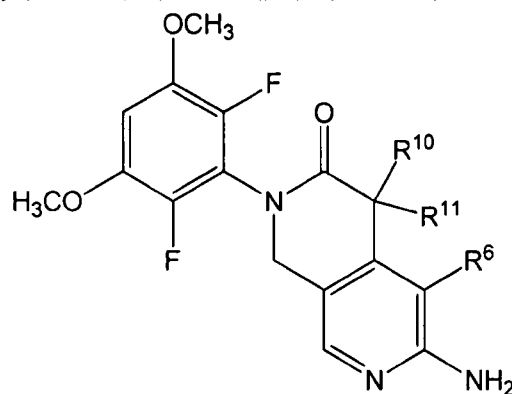
【0083】 在一些實施方案中，其中化合物具有式 IIIa， R^7 及 R^8 各自獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{A}}$ 、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基、(5-10 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基或(4-10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基，其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、(5-10 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基及(4-10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基各自視情況經 1、2、3、4 或 5 個獨立地選自 $\text{R}^{7\text{a}}$ 之取代基取代。

【0084】 在一些實施方案中，其中化合物具有式 IIIa， R^7 及 R^8 各自獨立地選自 H、2-羥丙基、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ 、3-氟苯基、環丙基、環丁基、3,3-二氟環丁基、環戊基、環己基、4-羥基環己基、甲基、1-甲基-1H-吡啶-4-基、吡啶-3-基、N-甲基哌啶-4-基、四氫-2H-嘧喃-4-基、四氫呋喃-3-基、1-苯乙基、(1-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基、2-(N-嗎啉基)-4-基乙基、吡啶-2-基甲基、N-甲基哌嗪-1-基乙基及四氫呋喃-2-基甲基。

【0085】 在一些實施方案中，其中化合物具有式 IIIa， R^7 及 R^8 之一為 H。

【0086】 在一些實施方案中，其中化合物具有式 IIIa， R^7 及 R^8 各自為 H。

【0087】 在一些實施方案中，本發明化合物具有式 IIIb：



IIIb。

【0088】 在一些實施方案中，其中化合物具有式 IIIb， R^6 為 H。

【0089】 在一些實施方案中，其中化合物具有式 IIIb， R^{10} 與 R^{11} 均為 C_{1-6} 烷基。

【0090】 在一些實施方案中，其中化合物具有式 IIIb， R^{10} 與 R^{11} 均為甲基。

【0091】 在一些實施方案中，其中化合物具有式 IIIb， R^{10} 及 R^{11} 與其所連接之碳原子一起形成 3、4、5、6 或 7 員環烷基或 4、5、6 或 7 員雜環烷基，各自視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自以下之取代基取代： Cy^3 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、CN、 OR^{a4} 、 SR^{a4} 、 $C(O)R^{b4}$ 、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(O)OR^{a4}$ 、 $OC(O)R^{b4}$ 、 $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ 、 $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)R^{b4}$ 、 $S(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)_2R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ 及 $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ ，其中該 C_{1-6} 烷基視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自以下之取代基取代： Cy^3 、鹵基、CN、 OR^{a4} 、 SR^{a4} 、 $C(O)R^{b4}$ 、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(O)OR^{a4}$ 、 $OC(O)R^{b4}$ 、 $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ 、 $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)R^{b4}$ 、 $S(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)_2R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ 及 $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ 。

【0092】 在一些實施方案中，其中化合物具有式 IIIb， R^{10} 及 R^{11} 與其所連接之碳原子一起形成 3、4、5、6 或 7 員環烷基。

【0093】 在一些實施方案中，其中化合物具有式 IIIb， R^{10} 及 R^{11} 與其所連接之碳原子一起形成環丙基。

【0094】 應進一步瞭解，為清楚起見在獨立實施方案之情形中描述之本發明之某些特徵亦可以組合形式於單一實施方案中提供。相反地，為簡潔起見在單一實施方案之情形中描述之本發明之各種特徵亦可獨立地或以任何適合子組合形式提供。

【0095】 在本說明書中之各處，以基團形式或以範圍形式揭示本發明化合物之取代基。特定而言，預期本發明包括該等基團及範圍之成員之各個及每一個別子組合。舉例而言，術語「 C_{1-6} 烷基」特定而言欲個別地揭示甲基、乙基、 C_3 烷基、 C_4 烷基、 C_5 烷基及 C_6 烷基。

【0096】 在本說明書中之各處，描述各種芳基、雜芳基、環烷基及雜環烷基環。除非另有規定，否則此等環可在如價數所允許之任何環成員處連接於分子之其餘部分。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。

【0097】 術語「n 員」(其中 n 為整數)典型地描述成環原子之數目為 n 之部分中成員原子之數目。舉例而言，哌啶基為 6 員雜環烷基環之一個實例，吡唑基為 5 員雜芳基環之一個實例，吡啶基為 6 員雜芳基環之一個實例，且 1,2,3,4-四氫-萘為 10 員環烷基之一個實例。

【0098】 對於變數出現一次以上之本發明化合物，各變數可為獨立地選自訂該變數之群的不同部分。舉例而言，在描述具有兩個同時存在於同一化合物上之 R 基團的結構時，該兩個 R 基團可表示獨立地選自針對 R 所定義之群的不同部分。

【0099】 如本文所用，片語「視情況經取代」意謂未經取代或經取代。

【00100】 如本文所用，術語「經取代」意謂氫原子經非氫基團置換。應瞭解，在既定原子處之取代受價數限制。

【00101】 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 為整數)表示化學基團中之碳原子數目之範圍，其中 i-j 界定該範圍。舉例而言，C₁₋₆ 烷基係指具有 1、2、3、4、5 或 6 個碳原子之烷基。

【00102】 如本文所用，單獨或與其他術語組合使用之術語「烷基」係指可為直鏈或分支鏈之飽和烴基。在一些實施方案中，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)化學基團，諸如甲基、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其類似基團。在一些實施方案中，烷基為甲基、乙基或丙基。

【00103】 如本文所用，單獨或與其他術語組合使用之「烯基」係指具有一或多個碳碳雙鍵之烷基。在一些實施方案中，烯基部分含有 2 至 6 個或 2 至 4 個碳原子。示例性烯基包括(但不限於)乙烯基、正丙烯基、異丙烯基、正丁烯基、第二丁烯基及其類似基團。

【00104】 如本文所用，單獨或與其他術語組合使用之「炔基」係指具

有一或多個碳碳參鍵之烷基。示例性炔基包括（但不限於）乙炔基、丙炔-1-基、丙炔-2-基及其類似基團。在一些實施方案中，炔基部分含有 2 至 6 個或 2 至 4 個碳原子。

【00105】 如本文所用，單獨或與其他術語組合使用之「鹵基」或「鹵素」包括氟、氯、溴及碘。在一些實施方案中，鹵基為 F 或 Cl。在一些實施方案中，鹵基為 F。

【00106】 如本文所用，單獨或與其他術語組合使用之術語「鹵烷基」係指具有至多全價之鹵素原子取代基之烷基，該等取代基可相同或不同。在一些實施方案中，鹵素原子為氟原子。在一些實施方案中，烷基具有 1 至 6 個或 1 至 4 個碳原子。示例性鹵烷基包括 CF_3 、 C_2F_5 、 CHF_2 、 CCl_3 、 CHCl_2 、 C_2Cl_5 及其類似基團。

【00107】 如本文所用，單獨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。示例性烷氧基包括甲氧基、乙氧基、丙氧基（例如正丙氧基及異丙氧基）、第三丁氧基及其類似基團。在一些實施方案中，烷基具有 1 至 6 個或 1 至 4 個碳原子。

【00108】 如本文所用，單獨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。在一些實施方案中，烷基具有 1 至 6 個或 1 至 4 個碳原子。示例性鹵烷氧基為 $-\text{OCF}_3$ 。

【00109】 如本文所用，單獨或與其他術語組合使用之「胺基」係指 NH_2 。

【00110】 如本文所用，單獨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。在一些實施方案中，烷基胺基具有 1 至 6 個或 1 至 4 個碳原子。示例性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）及其類似基團。

【00111】 如本文所用，單獨或與其他術語組合使用之術語「二烷基胺基」係指式-N(烷基)₂ 之基團。示例性二烷基胺基包括二甲基胺基、二乙基胺基、二丙基胺基（例如二(正丙基)胺基及二(異丙基)胺基）及其類似基團。在一些實施方案中，各烷基獨立地具有 1 至 6 個或 1 至 4 個碳原子。

【00112】 如本文所用，單獨或與其他術語組合使用之術語「烷硫基」

係指式-S-烷基之基團。在一些實施方案中，烷基具有 1 至 6 個或 1 至 4 個碳原子。

【00113】如本文所用，單獨或與其他術語組合使用之術語「環烷基」係指包括環化烷基及烯基之非芳族環烴。環烷基可包括單環或多環（例如具有 2、3 或 4 個稠合、橋連或螺式環）環系統。環烷基之定義中亦包括具有一或多個稠合於環烷基環（亦即具有與環烷基環共用之鍵）之芳族環（例如芳基或雜芳基環）的部分，例如環戊烷、環己烯、環己烷及其類似物之苯并衍生物，或環戊烷或環己烷之吡啶并衍生物。環烷基之成環碳原子可視情況經側氧基（oxo）取代。環烷基亦包括亞環烷基。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烴部分，諸如金剛烷-1-基）及螺環烷基（例如含有至少兩個在單一碳原子處稠合之環的非芳族烴部分，諸如螺[2.5]辛烷及其類似物）。在一些實施方案中，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。在一些實施方案中，環烷基為單環或雙環。在一些實施方案中，環烷基為單環。在一些實施方案中，環烷基為 C_{3-7} 單環環烷基。示例性環烷基包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環戊烯基、環己烯基、環己二烯基、環庚三烯基、降莰基（norbornyl）、降蒎基（norpinyl）、降薈基（norcarnyl）、四氫萘基、八氫萘基、茚滿基及其類似基團。在一些實施方案中，環烷基為環丙基、環丁基、環戊基或環己基。

【00114】如本文所用，單獨或與其他術語組合使用之術語「環烷基烷基」係指式環烷基-烷基-之基團。在一些實施方案中，烷基部分具有 1 至 4 個、1 至 3 個、1 至 2 個或 1 個碳原子。在一些實施方案中，烷基部分為亞甲基。在一些實施方案中，環烷基部分具有 3 至 10 個環成員或 3 至 7 個環成員。在一些實施方案中，環烷基為單環或雙環。在一些實施方案中，環烷基部分為單環。在一些實施方案中，環烷基部分為 C_{3-7} 單環環烷基。

【00115】如本文所用，單獨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。雜環烷基可包括單環或多環（例如具有 2、3 或 4 個稠合、橋連或螺式

環)環系統。在一些實施方案中，雜環烷基為具有 1、2、3 或 4 個獨立地選自氮、硫及氧之雜原子的單環或雙環基團。雜環烷基之定義中亦包括具有一或多個稠合於非芳族雜環烷基環(亦即具有與非芳族雜環烷基環共用之鍵)之芳族環(例如芳基或雜芳基環)的部分，例如 1,2,3,4-四氫-喹啉及其類似物。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，諸如氮雜金剛烷-1-基及其類似基團)及螺雜環烷基(例如含有至少兩個在單一原子處稠合之環的雜環烷基部分，諸如[1,4-二氧雜-8-氮雜-螺[4.5]癸-N-基]及其類似基團)。在一些實施方案中，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。在一些實施方案中，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經氧化以形成羰基、N-氧化物或磺醯基(或其他氧化鍵聯)，或氮原子可經四級銨化。在一些實施方案中，雜環烷基部分為 C₂₋₇ 單環雜環烷基。在一些實施方案中，雜環烷基為嗎啉環、吡咯啉環、哌嗪環、哌啶環、二氫哌喃環、四氫哌喃環、四氫吡啶、氮雜環丁烷環或四氫呋喃環。

【00116】 如本文所用，單獨或與其他術語組合使用之術語「雜環烷基烷基」係指式雜環烷基-烷基-之基團。在一些實施方案中，烷基部分具有 1 至 4 個、1 至 3 個、1 至 2 個或 1 個碳原子。在一些實施方案中，烷基部分為亞甲基。在一些實施方案中，雜環烷基部分具有 3 至 10 個環成員、4 至 10 個環成員或 3 至 7 個環成員。在一些實施方案中，雜環烷基為單環或雙環。在一些實施方案中，雜環烷基部分為單環。在一些實施方案中，雜環烷基部分為 C₂₋₇ 單環雜環烷基。

【00117】 如本文所用，單獨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，諸如(但不限於)苯基、1-萘基、2-萘基及其類似基團。在一些實施方案中，芳基具有 6 至 10 個碳原子或 6 個碳原子。在一些實施方案中，芳基為單環或雙環基團。在一些實施方案中，芳基為苯基或萘基。

【00118】 如本文所用，單獨或與其他術語組合使用之術語「芳基烷基」係指式芳基-烷基-之基團。在一些實施方案中，烷基部分具有 1 至 4 個、1

至 3 個、1 至 2 個或 1 個碳原子。在一些實施方案中，烷基部分為亞甲基。在一些實施方案中，芳基部分為苯基。在一些實施方案中，芳基為單環或雙環基團。在一些實施方案中，芳基烷基為苯甲基。

【00119】 如本文所用，單獨或與其他術語組合使用之術語「雜芳基」係指單環或多環（例如具有 2 或 3 個稠合環）芳族烴部分，其具有一或多個獨立地選自氮、硫及氧之雜原子環成員。在一些實施方案中，雜芳基為具有 1、2、3 或 4 個獨立地選自氮、硫及氧之雜原子的單環或雙環基團。示例性雜芳基包括（但不限於）吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噻嗪基、三嗪基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、噻唑基、吡咯基、氮茂基（pyrryl）、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、吡唑基、1,2,4-噻二唑基、異噻唑基、嘌呤基、嘧啶基、苯并咪唑基、吡啶基、吡咯基、唑基（azolyl）、喹啉基、異喹啉基、苯并異噁唑基、咪唑并[1,2-b]噻唑基或其類似基團。雜芳基之環中之碳原子或雜原子可經氧化以形成羰基、N-氧化物或磺基（或其他氧化鍵聯），或氮原子可經四級銨化，其限制條件為保留環之芳族性質。在一個實施方案中，雜芳基為 3 至 10 員雜芳基。在另一實施方案中，雜芳基為 4 至 10 員雜芳基。在另一實施方案中，雜芳基為 3 至 7 員雜芳基。在另一實施方案中，雜芳基為 5 至 6 員雜芳基。

【00120】 如本文所用，單獨或與其他術語組合使用之術語「雜芳基烷基」係指式雜芳基-烷基-之基團。在一些實施方案中，烷基部分具有 1 至 4 個、1 至 3 個、1 至 2 個或 1 個碳原子。在一些實施方案中，烷基部分為亞甲基。在一些實施方案中，雜芳基部分為具有 1、2、3 或 4 個獨立地選自氮、硫及氧之雜原子的單環或雙環基團。

【00121】 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，否則預期存在所有立體異構物，諸如對映異構物及非對映異構物。含有經不對稱取代之碳原子之本發明化合物可以光學活性或外消旋形式分離。如何自光學非活性起始物質製備光學活性形式之方法在此項技術中為已知的，諸如藉由解析外消旋混合物或藉由立體選擇性合成。烯烴、C=N 雙鍵及其類似物之許多幾何異構物亦可存在於本文所述之

化合物中，且所有該等穩定異構物涵蓋於本發明中。描述本發明化合物之順式及反式幾何異構物且其可以異構物之混合物形式分離或以經分離之異構物形式分離。

【00122】 解析化合物之外消旋混合物可藉由此項技術中已知之眾多方法中之任一者進行。示例性方法包括使用對掌性解析酸進行分步再結晶，該對掌性解析酸為光學活性成鹽有機酸。適用於分步再結晶方法之解析劑為例如光學活性酸，諸如酒石酸、二乙醯基酒石酸、二苯甲醯基酒石酸、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。適用於分步結晶方法之其他解析劑包括甲基苯甲胺（例如 *S* 及 *R* 形式或非對映異構純形式）、2-苯基甘胺醇、去甲麻黃鹼（norephedrine）、麻黃鹼（ephedrine）、N-甲基麻黃鹼、環己基乙胺、1,2-二胺基環己烷及其類似物之立體異構純形式。解析外消旋混合物亦可藉由在用光學活性解析劑（例如二硝基苯甲醯基苯基甘胺酸）裝填之管柱上洗提。適合之洗提溶劑組成物可由熟習此項技術者確定。

【00123】 本發明化合物亦包括互變異構形式。互變異構形式由單鍵與相鄰雙鍵交換並伴隨有質子遷移而產生。互變異構形式包括質子轉移互變異構物，其為具有相同經驗式及總電荷之異構質子化狀態。示例性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，及質子可佔據雜環系統之兩個或兩個以上位置之環狀形式，例如 1H-咪唑及 3H-咪唑、1H-1,2,4-三唑、2H-1,2,4-三唑及 4H-1,2,4-三唑、1H-異吡啶及 2H-異吡啶以及 1H-吡唑及 2H-吡唑。互變異構形式可處於平衡狀態或藉由適當取代而空間鎖定至一種形式。

【00124】 本發明化合物亦包括中間物或最終化合物中所存在之原子之所有同位素。同位素包括具有相同原子數但不同質量數之彼等原子。舉例而言，氫之同位素包括氘及氚。

【00125】 如本文所用之術語「化合物」欲包括所描繪結構之所有立體異構物、幾何異構物、互變異構物及同位素。

【00126】 所有化合物及其醫藥學上可接受之鹽可與諸如水及溶劑之其他物質一起存在（例如呈水合物及溶劑合物形式）或可經分離。

【00127】 在一些實施方案中，本發明化合物或其鹽實質上經分離。「實質上經分離」意謂化合物至少部分或實質上自形成其或偵測到其之環境中分離。部分分離可包括例如富含本發明化合物之組成物。實質上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%之本發明化合物或其鹽之組成物。分離化合物及其鹽之方法在此項技術中為常規的。

【00128】 片語「醫藥學上可接受」在本文中用於指在合理醫學判斷之範疇內適用於與人類及動物之組織接觸而無過度毒性、刺激性、過敏反應或其他問題或併發症，與合理效益/風險比相稱之彼等化合物、物質、組成物及/或劑型。

【00129】 本發明亦包括本文所述之化合物之醫藥學上可接受之鹽。如本文所用，「醫藥學上可接受之鹽」係指所揭示之化合物之衍生物，其中母化合物係藉由使現有酸或鹼部分轉化成其鹽形式而改質。醫藥學上可接受之鹽之實例包括（但不限於）諸如胺之鹼性殘基之無機酸或有機酸鹽；諸如羧酸之酸性殘基之鹼鹽或有機鹽；及其類似物。本發明之醫藥學上可接受之鹽包括例如自無毒無機酸或有機酸形成之母化合物之無毒鹽。本發明之醫藥學上可接受之鹽可藉由習知化學方法自含有鹼性或酸性部分之母化合物合成。一般而言，該等鹽可藉由使此等化合物之游離酸或鹼形式與化學計算量之適當鹼或酸在水中或有機溶劑中或兩者之混合物中反應而製備；一般而言，非水性介質較佳，如乙醚、乙酸乙酯、醇（例如甲醇、乙醇、異丙醇或丁醇）或乙腈（ACN）。適合鹽之清單見於 *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 第 17 版, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, 第 1418 頁及 *Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 2 (1977)中，各文獻以全文引用的方式併入本文中。

【00130】 本文中可使用以下縮寫：AcOH（乙酸）；Ac₂O（乙酸酐）；aq.（水溶液）；atm.（氛圍）；Boc（第三丁氧基羰基）；br（寬）；Cbz（羧基苯甲基）；calc.（計算值）；d（二重峰）；dd（雙二重峰）；DCM（二氯甲烷）；DEAD（偶氮二甲酸二乙酯）；DIAD（疊氮二甲酸 *N,N'*-二異丙酯）；

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 (公克); h (小時); HATU (六氟磷酸 *N,N,N',N'*-四甲基-*O*-(7-氮雜苯并三唑-1-基)脲); HCl (鹽酸); HPLC (高效液相層析); Hz (赫茲); J (偶合常數); LCMS (液相層析-質譜分析); m (多重峰); M (莫耳濃度); *m*CPBA (3-氯過氧苯甲酸); MgSO₄ (硫酸鎂); MS (質譜分析); Me (甲基); MeCN (乙腈); MeOH (甲醇); mg (毫克); min. (分鐘); mL (毫升); mmol (毫莫耳); N (當量濃度); NaHCO₃ (碳酸氫鈉); NaOH (氫氧化鈉); Na₂SO₄ (硫酸鈉); NH₄Cl (氯化銨); NH₄OH (氫氧化銨); nM (奈莫耳濃度); NMR (核磁共振光譜法); OTf (三氟甲磺酸鹽); Pd (鈀); Ph (苯基); pM (皮莫耳濃度); PMB (對甲氧基苯甲基); POCl₃ (磷酰氯); RP-HPLC (逆相高效液相層析); s (單峰); t (三重峰或第三); TBS (第三丁基二甲基矽烷基); tert (第三); tt (三重三重峰); *t*-Bu (第三丁基); TFA (三氟乙酸); THF (四氫呋喃); μg (微克); μL (微升); μM (微莫耳濃度); wt% (重量百分比)。

合成

【00131】 本發明化合物(包括其鹽)可使用已知有機合成技術製備且可根據眾多可能合成途徑中之任一者合成。

【00132】 製備本發明化合物之反應可在適合溶劑中進行,該等溶劑可易於由熟習有機合成技術者選擇。適合溶劑可實質上與起始物質(反應物)、中間物或產物在反應進行之溫度,例如可在溶劑凝固溫度至溶劑沸騰溫度範圍內之溫度下不起反應。既定反應可在一種溶劑或一種以上溶劑之混合物中進行。視特定反應步驟而定,適用於特定反應步驟之溶劑可由熟練技術人員選擇。

【00133】 本發明化合物之製備可涉及各種化學基團之保護及脫保護。對保護及脫保護之需要及適當保護基之選擇可易於由熟習此項技術者確定。保護基化學可見於例如 T.W. Greene 及 P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第 3 版, Wiley & Sons, Inc., New York (1999) 中, 其以全文引用的方式併入本文中。

【00134】 反應可根據此項技術中已知之任何適合方法監測。舉例而

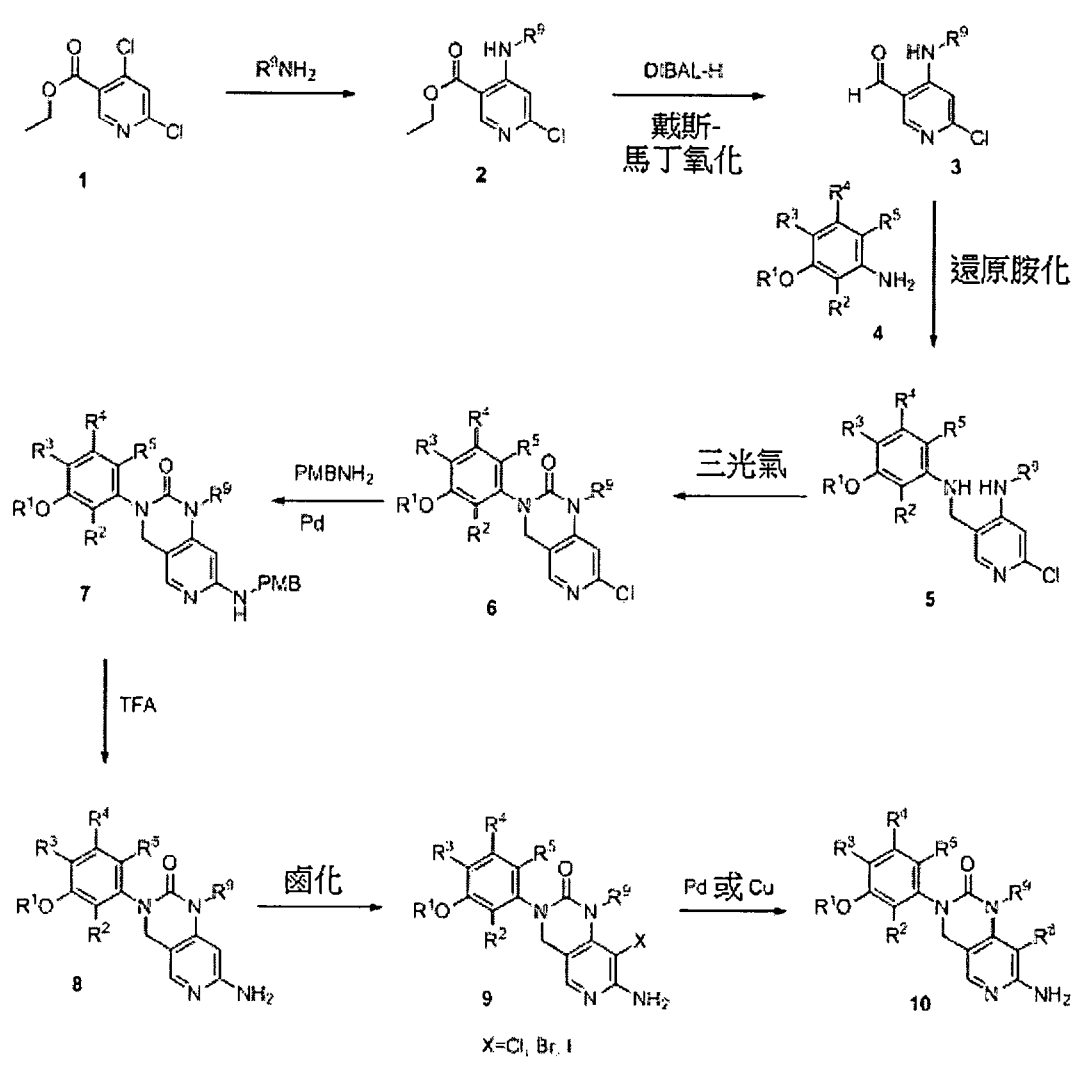
言，產物形成可藉由諸如核磁共振光譜法（例如 ^1H 或 ^{13}C ）、紅外光譜法、分光光度法（例如 UV-可見）或質譜法之光譜手段，或藉由諸如高效液相層析（HPLC）或薄層層析之層析來監測。

【00135】如本文所用，表述「周圍溫度」、「室溫」及「r.t.」在此項技術中已瞭解，且一般係指反應進行之約為室溫之溫度，例如反應溫度，例如約 20°C 至約 30°C 之溫度。

【00136】本發明化合物可根據文獻中已知之眾多製備途徑來製備。製備本發明化合物之示例性合成方法提供於以下流程中。

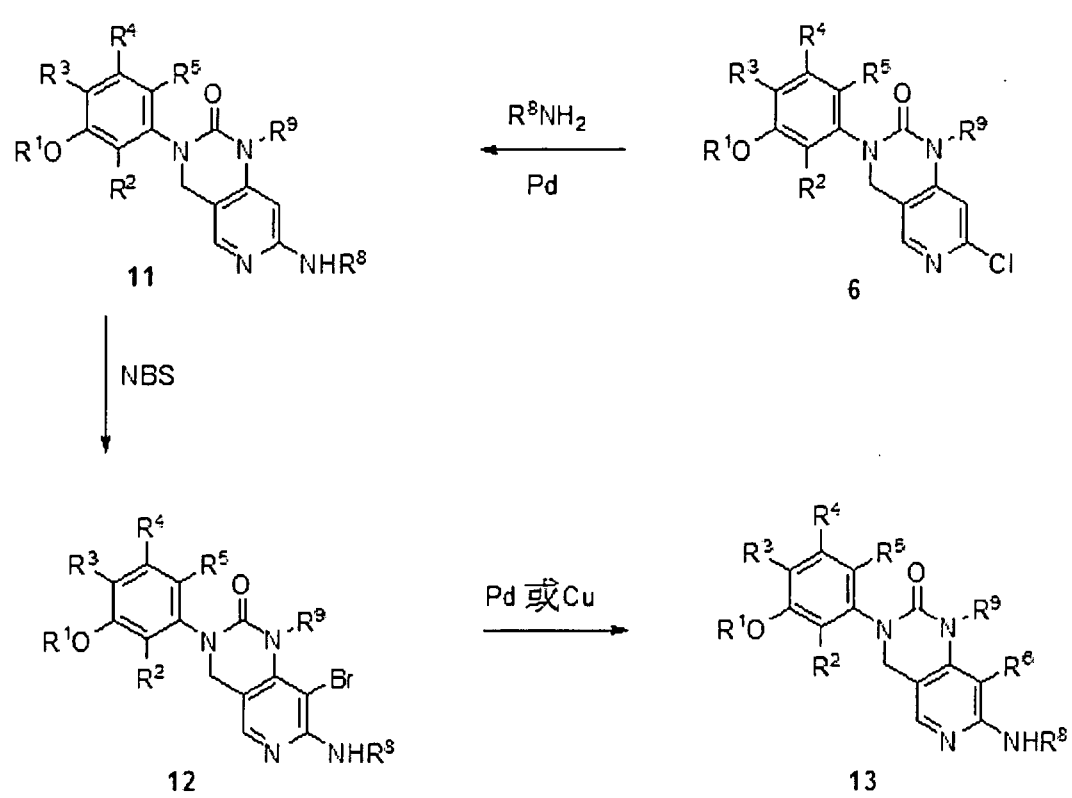
【00137】式 10 之一系列雙環尿素衍生物可藉由流程 1 中所概述之方法製備。可藉由用酯 1 處理適合胺 R^9NH_2 來製備胺基酯 2。使所得酯 2 經歷還原-氧化順序，得到醛 3。示例性還原試劑包括 DIBAL-H（氫化二異丁基鋁）、LAH（氫化鋁鋰）、Super-H（三乙基硼氫化鋰）等；且示例性氧化劑包括戴斯-馬丁高碘烷（Dess-Martin Periodinane）、 MnO_2 、斯文氧化（Swern Oxidation）等。藉由使醛 3 與苯胺 4 經還原胺化偶合來合成苯胺化合物 5。接著用三光氣或諸如羰基二咪唑（CDI）、光氣、雙光氣等等效物使二胺基化合物 5 環化，得到式 6 之雙環脲衍生物。借助於鈀觸媒用 4-甲氧基苯甲胺（PMB- NH_2 ）置換氯化物，接著用三氟乙酸（TFA）脫除保護基 PMB（4-甲氧基苯甲基）基團可得到胺基吡啶化合物 8。用諸如 NBS（N-溴代琥珀醯亞胺）、NCS（N-氯代琥珀醯亞胺）、NIS（N-碘代琥珀醯亞胺）等適當鹵化試劑鹵化吡啶環可引入鹵素以供進一步精製。多種基團可經鈀催化之偶合連接，包括（但不限於）鈴木偶合（Suzuki coupling）、施蒂勒偶合（Stille coupling）、根岸偶合（Negishi coupling）、蘭頭偶合（Sonogashira coupling）等，及經銅催化之烏爾曼偶合（Ullmann coupling）連接，得到化合物 10。

流程 1

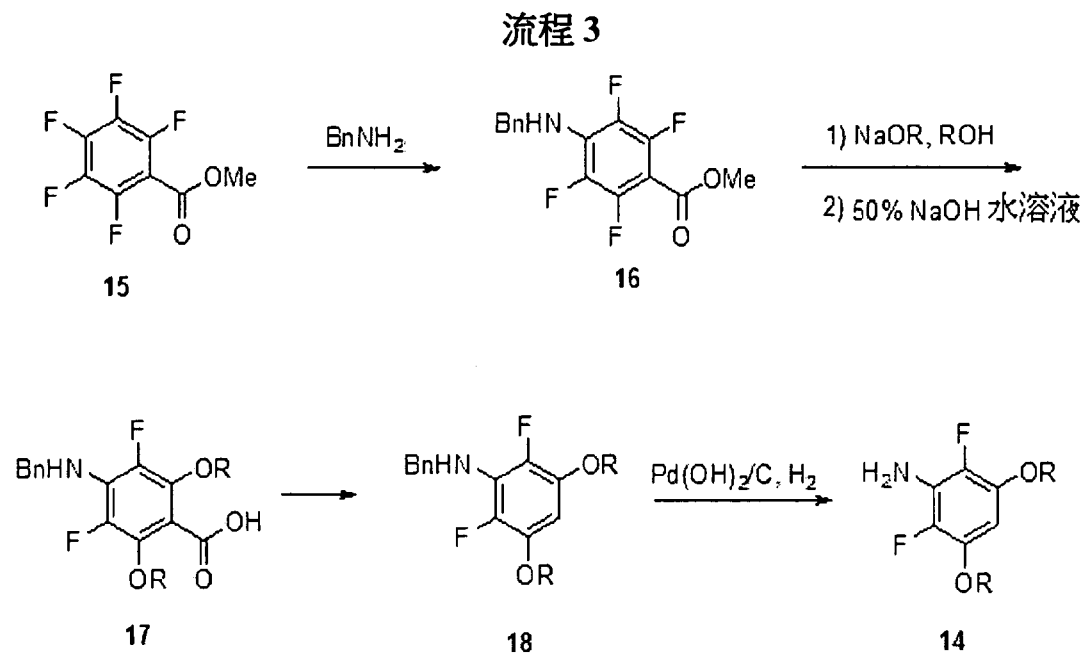


【00138】 式 13 之一系列苯胺衍生物可藉由**流程 2** 中所概述之方法製備。在鈀觸媒存在下用 R^8-NH_2 置換氯化物 **6** 可得到胺基吡啶化合物 **11**。用諸如 NBS、NCS、NIS 等適當鹵化試劑鹵化吡啶環可得到化合物 **12** 以供進一步精製。化合物 **12** 藉由例如鈴木偶合、施蒂勒偶合、根岸偶合、茵頭偶合等進行鈀催化之偶合，或進行銅催化之烏爾曼偶合可得到化合物 **13**。

流程 2



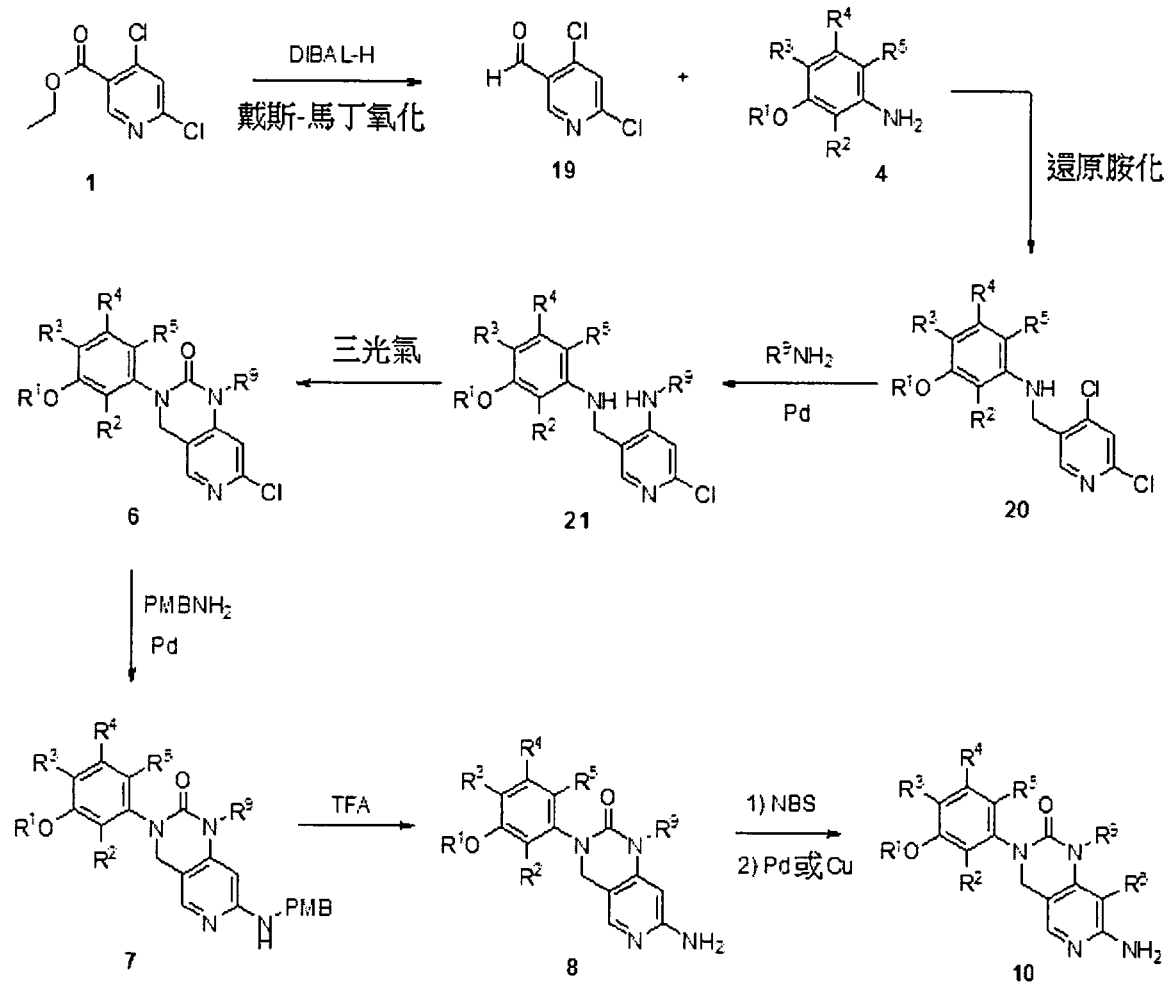
【00139】一系列苯胺衍生物 **14** 可根據**流程 3** 中所概述之程序製備。用苯甲胺 (BnNH₂) 置換化合物 **15** 中之氟得到苯胺 **16**，其可藉由與適合之烷醇鈉 (NaOR，其中 R 為烷基) 反應而轉化成雙醚，繼而皂化得到酸 **17**。可藉由使苯甲酸 **17** 脫羧獲得化合物 **18**，繼而氫化移除保護基，得到苯胺 **14**。



【00140】化合物 **8** 之替代性合成概述於**流程 4** 中。使酯 **1** 還原並氧化

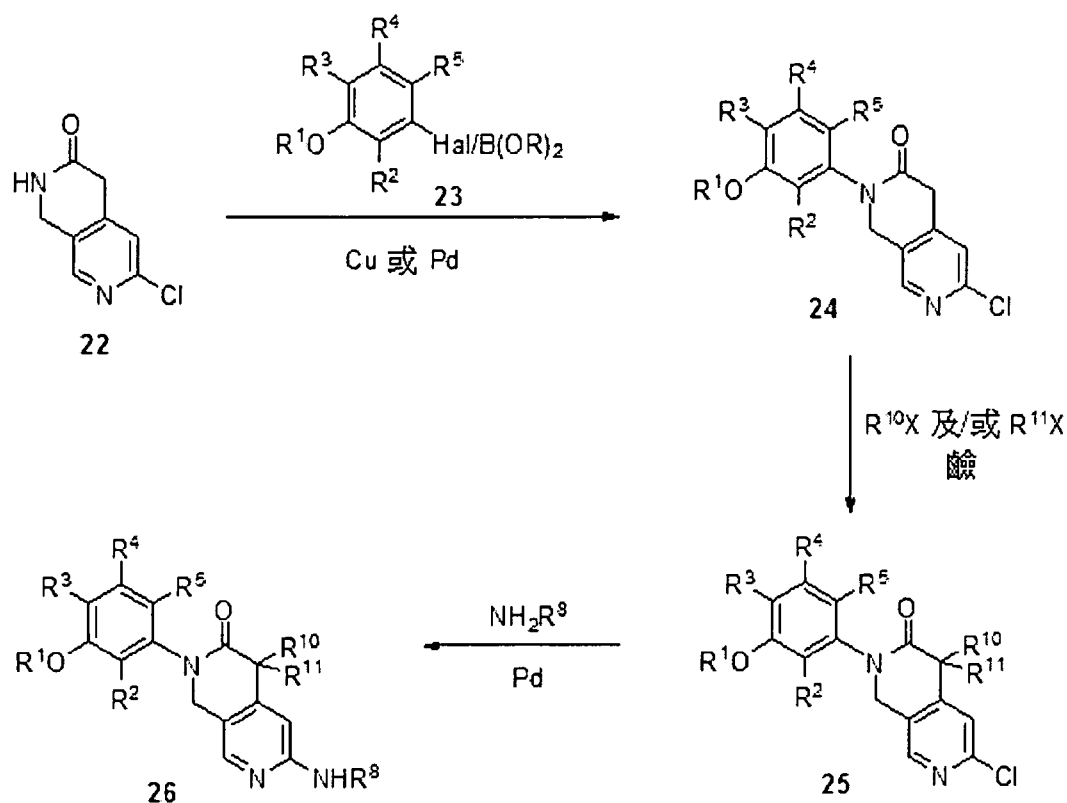
成相應醛 **19**。用苯胺 **4** 對此醛進行還原胺化，得到苯胺 **20**，可對其進行鈀催化之胺化，得到中間物苯胺 **5**。自苯胺 **5** 合成化合物 **8** 遵循流程 1 中所述之相同程序。

流程 4



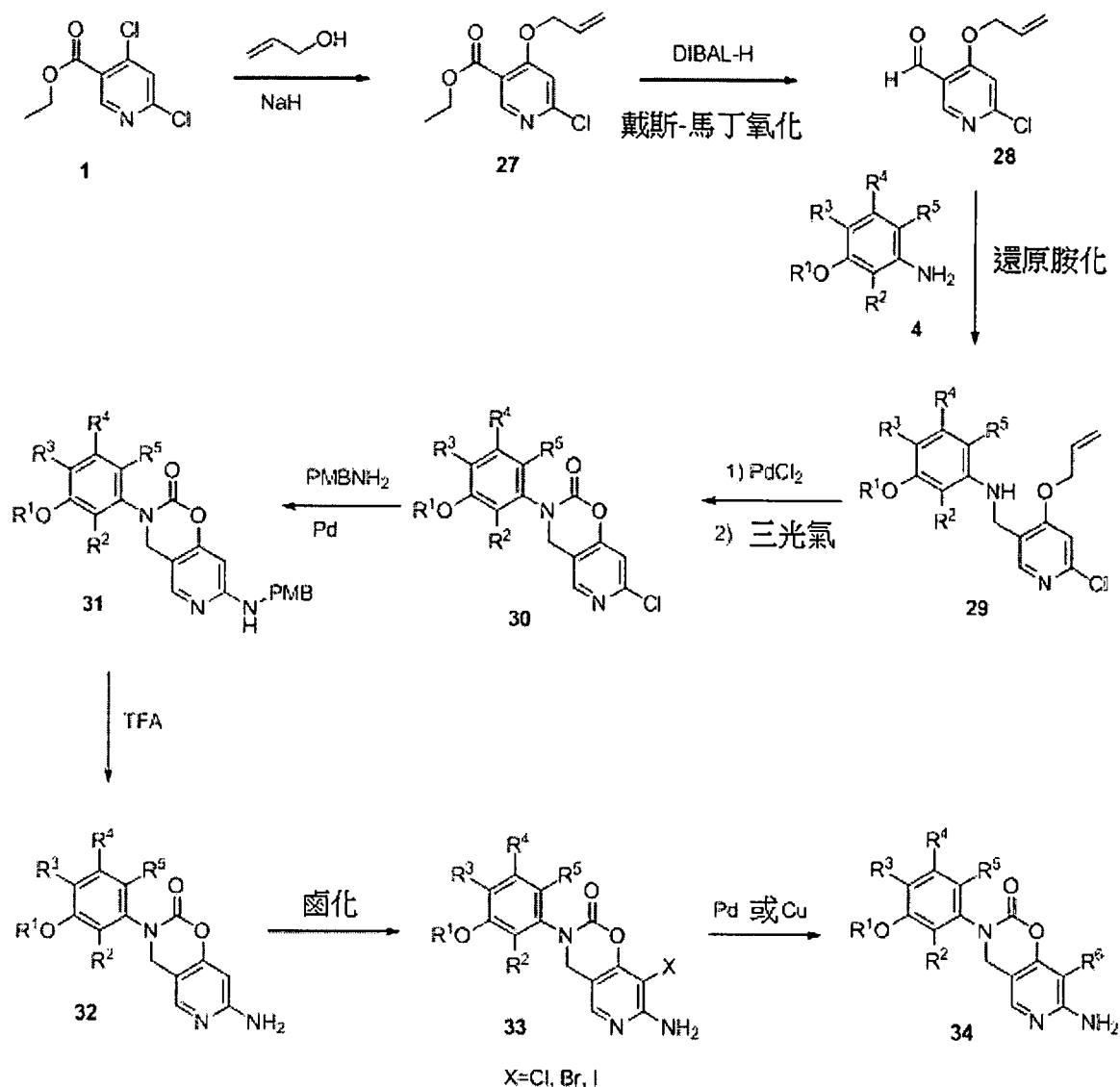
【00141】 式 26 化合物可藉由流程 5 中所概述之方法製備。可使用鈀催化之布赫瓦爾德-哈特維希型反應 (Buchwald-Hartwig-type reaction) 或銅介導之烏爾曼型 (Ullmann-type) 及陳-林型 (Chan-Lam-type) N-芳基化反應自化合物 **22** 及 **23** 製備內醯胺 **24**。可藉由在 DMF 或乙腈中用諸如 K_2CO_3 或 Cs_2CO_3 之鹼處理化合物 **24** 且繼而添加鹵化物 R^{10}X 及/或 R^{11}X (X 為鹵基，諸如 Cl 或 Br) 來獲得 α -取代之內醯胺 **25**。可在布赫瓦爾德-哈特維希胺化條件下使用諸如 $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{Xantphos}/\text{Cs}_2\text{CO}_3$ 或 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{BINAP}/\text{NaOtBu}$ 等試劑使氯化物 **25** 轉化成相應胺基吡啶 **26**。

流程 5



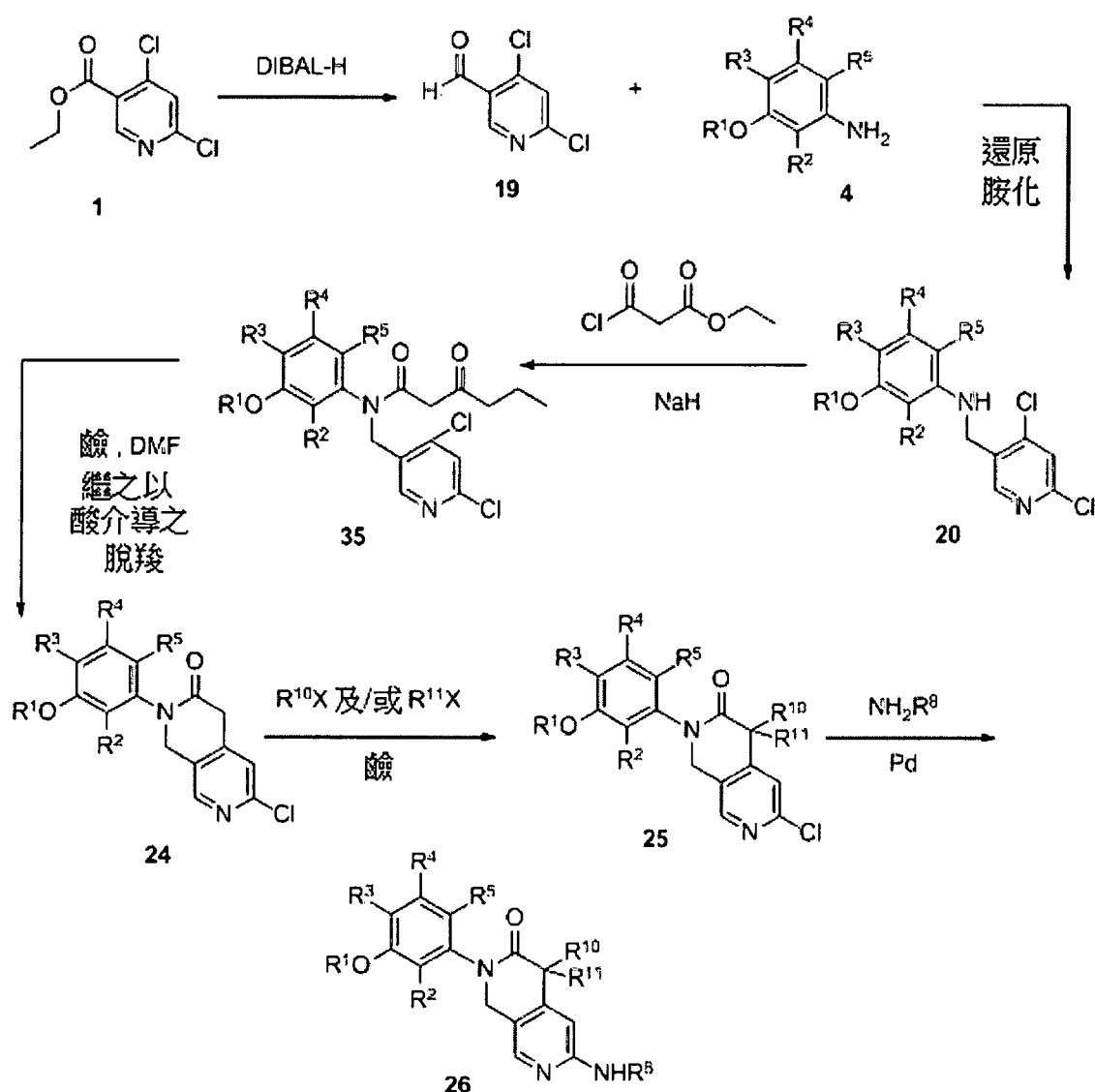
【00142】 式 34 化合物可藉由**流程 6** 中所概述之方法製備。可藉由用烯丙基氧化鈉選擇性置換氯化物來製備酯 **27**。使所得酯 **27** 經歷還原-氧化順序，得到醛 **28**。示例性還原試劑包括 DIBAL-H (氫化二異丁基鋁)、LAH (氫化鋁鋰)、Super-H (三乙基硼氫化鋰) 等；且示例性氧化劑包括戴斯-馬丁高碘烷、MnO₂、斯文氧化等。藉由使醛 **28** 與苯胺 **4** 經還原胺化偶合來合成苯胺化合物 **29**。由二氯化鈹移除烯丙基之後，接著可用三光氣或諸如羰基二咪唑 (CDI)、光氣、雙光氣等等效物使胺基羧基中間物環化，得到式 **30** 之雙環胺基甲酸酯衍生物。自胺基甲酸酯 **30** 合成化合物 **34** 遵循與**流程 1** 中所述相同之程序。

流程 6



【00143】 化合物 26 之替代性合成概述於流程 7 中。使酯 1 還原成相應醛 19。接著用苯胺 4 使醛 19 還原胺化，得到化合物 20，可在 NaH 存在下於 THF 中用 3-氯-3-側氧基丙酸乙酯處理化合物 20，得到中間物苯胺 35。可藉由在 DMF 中用諸如（但不限於）NaH 或 Cs₂CO₃ 之強鹼處理化合物 35，繼之以酸（例如 HCl）介導之脫羧來製備內醯胺 24。可藉由在 DMF 中用諸如 NaH 或 Cs₂CO₃ 之適合鹼處理化合物 24 且繼而添加鹵化物 R¹⁰X 及/或 R¹¹X（X 為鹵基，諸如 Cl 或 Br）來獲得 α-取代之內醯胺 25。可在布赫瓦爾德-哈特維希胺化條件下使用諸如（但不限於）Pd(OAc)₂/Xantphos/Cs₂CO₃ 或 Pd(OAc)₂/BrettPhos/NaOtBu 之試劑使氯化物 25 轉化成相應胺基吡啶 26。

流程 7



使用方法

【00144】 本發明化合物可抑制一或多種 FGFR 酶之活性。舉例而言，本發明化合物可用於抑制需要抑制 FGFR 酶之細胞中或個體或患者中該酶之活性，其係藉由將抑制量之本發明化合物投予該細胞、個體或患者而達成。

【00145】 在一些實施方案中，本發明化合物為 FGFR1、FGFR2、FGFR3 及 FGFR4 中之一或多者之抑制劑。在一些實施方案中，本發明化合物抑制 FGFR1、FGFR2 及 FGFR3 中之每一者。在一些實施方案中，本發明化合物對一或多種 FGFR 酶具選擇性。在一些實施方案中，本發明化合物對一或多種 FGFR 酶之選擇性高於 VEGFR2。在一些實施方案中，選擇性為 2 倍或 2 倍以上、3 倍或 3 倍以上、5 倍或 5 倍以上、10 倍或 10 倍以

上、50 倍或 50 倍以上或 100 倍或 100 倍以上。

【00146】 作為 FGFR 抑制劑，本發明化合物適用於治療與 FGFR 酶或 FGFR 配位體之異常表現或活性相關之各種疾病。

【00147】 舉例而言，本發明化合物適用於治療癌症。示例性癌症包括膀胱癌、乳癌、子宮頸癌、結腸直腸癌、小腸癌、結腸癌、直腸癌、肛門癌、子宮內膜癌、胃癌、頭頸癌（例如喉癌、下嚥癌、鼻咽癌、口咽癌、唇癌及口腔癌）、腎癌、肝癌（例如肝細胞癌、膽管細胞癌）、肺癌（例如腺癌、小細胞肺癌及非小細胞肺癌、小細胞癌及非小細胞癌、支氣管癌、支氣管腺瘤、胸膜肺母細胞瘤）、卵巢癌、前列腺癌、睪丸癌、子宮癌、食道癌、膽囊癌、胰臟癌（例如外分泌胰臟癌）、胃癌、甲狀腺癌、副甲狀腺癌、皮膚癌（例如鱗狀細胞癌、卡波西肉瘤（Kaposi sarcoma）、梅克爾細胞皮膚癌（Merkel cell skin cancer）），及腦癌（例如星形細胞瘤、髓母細胞瘤、室管膜瘤、神經外胚層腫瘤、松果體腫瘤）。

【00148】 其他示例性癌症包括造血惡性疾病，諸如白血病或淋巴瘤、多發性骨髓瘤、慢性淋巴細胞性淋巴瘤、成人 T 細胞白血病、B 細胞淋巴瘤、皮膚 T 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、骨髓增生性腫瘤（例如真性紅細胞增多症、原發性血小板增多症及原發性骨髓纖維化）、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症、毛細胞淋巴瘤、慢性骨髓源性淋巴瘤、急性淋巴母細胞性淋巴瘤、AIDS 相關淋巴瘤及伯基特氏淋巴瘤（Burkitt's lymphoma）。

【00149】 可用本發明化合物治療之其他癌症包括眼腫瘤、神經膠母細胞瘤、黑素瘤、橫紋肌肉瘤、淋巴肉瘤及骨肉瘤。

【00150】 除致癌性贅瘤以外，本發明化合物可適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、季肋發育不全、侏儒症、致死性骨發育不全（TD）（臨床形式 TD I 及 TD II）、亞伯特氏症候群（Apert syndrome）、克魯松氏症候群（Crouzon syndrome）、傑克森-衛斯症候群（Jackson-Weiss syndrome）、比爾-史蒂文生皮膚迴旋症候群（Beare-Stevenson cutis gyrate syndrome）、斐弗症候群（Pfeiffer syndrome）及顱縫線封閉過早症候群。

【00151】 本發明化合物亦可適用於治療低磷酸鹽血症，包括例如 X-連鎖低磷酸血性佝僂病、常染色體隱性低磷酸血性佝僂病、常染色體顯性低磷酸血性佝僂病及腫瘤誘發之骨軟化症。

【00152】 本發明化合物可另外適用於治療纖維變性疾病，諸如疾病症狀或病症之特徵為纖維化之疾病。示例性纖維變性疾病包括肝硬化、腎小球性腎炎、肺纖維化、全身性纖維化、類風濕性關節炎及創口癒合。

【00153】 本發明化合物亦可適用於治療牛皮癬、癬痕瘤、大皰性皮膚病、動脈粥樣硬化、再狹窄、系膜細胞增殖病症、腎小球病變、糖尿病性腎病變、腎病及良性前列腺增生。

【00154】 本發明化合物亦可適用於治療各種眼病，包括例如年齡相關之黃斑變性、乾性黃斑變性、缺血型視網膜靜脈阻塞、糖尿病性黃斑水腫、糖尿病性視網膜病變及早產兒視網膜病變。

【00155】 本發明化合物亦可適用於抑制腫瘤轉移。

【00156】 如本文所用，術語「細胞」欲指試管內、活體外或活體內之細胞。在一些實施方案中，活體外細胞可為自諸如哺乳動物之生物體切出之組織樣品之一部分。在一些實施方案中，試管內細胞可為組織培養物中之細胞。在一些實施方案中，活體內細胞為存活於諸如哺乳動物之生物體中之細胞。

【00157】 如本文所用，術語「接觸」係指使試管內系統或活體內系統中之指定部分集合在一起。舉例而言，使 FGFR 酶與本發明化合物「接觸」包括將本發明化合物投予具有 FGFR 之個體或患者，諸如人類，以及例如將本發明化合物引入含有含 FGFR 酶之細胞製劑或經純化製劑的樣品中。

【00158】 如本文所用，可互換使用之術語「個體」或「患者」係指任何動物，包括哺乳動物，較佳為小鼠、大鼠、其他齧齒動物、兔、犬、貓、豬、牛、綿羊、馬或靈長類動物，且最佳為人類。

【00159】 如本文所用，片語「治療有效量」係指在組織、系統、動物、個體或人類中引發由研究者、獸醫、醫學博士或其他臨床醫師所尋求之生物或醫學反應之活性化合物或醫藥劑的量。

【00160】 如本文所用，術語「治療 (treat/treatment)」係指 1) 預防

疾病；例如在可易患疾病、病狀或病症但尚未經歷或展現疾病之病態或症狀之個體中預防該疾病、病狀或病症；2) 抑制疾病；例如在經歷或展現疾病、病狀或病症之病態或症狀之個體中抑制該疾病、病狀或病症（亦即，遏止病態及/或症狀之進一步發展）；或3) 改善疾病；例如在經歷或展現疾病、病狀或病症之病態或症狀之個體中改善該疾病、病狀或病症（亦即，逆轉病態及/或症狀）。

組合療法

【00161】 一或多種其他醫藥劑或治療方法，諸如抗病毒劑、化學治療劑或其他抗癌劑、免疫增強劑、免疫抑制劑、放射線、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發明化合物組合用於治療 FGFR 相關疾病、病症或病狀。該等藥劑可與本發明化合物以單一劑型組合，或該等藥劑可作為獨立劑型同時或依序投予。

【00162】 預期與本發明化合物組合使用之適合抗病毒劑可包含核苷及核苷酸反轉錄酶抑制劑（NRTI）、非核苷反轉錄酶抑制劑（NNRTI）、蛋白酶抑制劑及其他抗病毒藥物。

【00163】 示例性適合 NRTI 包括齊多夫定（zidovudine，AZT）；去羥肌苷（didanosine，ddl）；紮西他濱（zalcitabine，ddC）；司他夫定（stavudine，d4T）；拉米夫定（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（emtricitabine）[(-)-FTC]； β -L-FD4（亦稱為 β -L-D4C 且稱為 β -L-2',3'-雙去氧-5-氟-胞苷）；DAPD（(-)- β -D-2,6,-二胺基-嘌呤二氧雜環戊烷）；及洛德腺苷（lodenosine，FddA）。典型適合 NNRTI 包括奈韋拉平（nevirapine，BI-RG-587）；地拉韋啉（delaviradine，BHAP，U-90152）；依法韋侖（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)-嘓啶二酮）；及(+)-胡桐素 A（(+)-calanolide A，NSC-675451）及(+)-胡桐素 B。典型適合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（nelfinavir，

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。其他抗病毒劑包括脛基尿素、病毒唑 (ribavirin)、IL-2、IL-12、噴他夫西 (pentafuside) 及 Yissum 項目號 11607。

【00164】與本發明化合物組合用於治療癌症之適合藥劑包括化學治療劑、靶向癌症療法、免疫療法或放射線療法。本發明化合物可有效地與抗激素劑組合用於治療乳癌及其他腫瘤。適合實例為抗雌激素劑，包括（但不限於）他莫西芬 (tamoxifen) 及托瑞米芬 (toremifene)；芳香酶抑制劑，包括（但不限於）來曲唑 (letrozole)、阿那曲唑 (anastrozole) 及依西美坦 (exemestane)；腎上腺皮質類固醇（例如潑尼松 (prednisone)）；孕激素（例如醋酸甲地孕酮 (megastrol acetate)）；及雌激素受體拮抗劑（例如氟維司群 (fulvestrant)）。用於治療前列腺癌及其他癌症之適合抗激素劑亦可與本發明化合物組合。此等抗激素劑包括抗雄激素，包括（但不限於）氟他胺 (flutamide)、比卡魯胺 (bicalutamide) 及尼魯米特 (nilutamide)；促黃體生成激素釋放激素 (LHRH) 類似物，包括亮丙瑞林 (leuprolide)、戈舍瑞林 (goserelin)、曲普瑞林 (triptorelin) 及組胺瑞林 (histrelin)；LHRH 拮抗劑（例如地加瑞克 (degarelix)）；雄激素受體阻斷劑（例如恩雜魯胺 (enzalutamide)）；及抑制雄激素產生之藥劑（例如阿比特龍 (abiraterone)）。

【00165】本發明化合物可與針對膜受體激酶之其他藥劑組合或依序使用，尤其對於已對靶向療法顯現原發性或後天性抗性之患者。此等治療劑包括針對 EGFR、Her2、VEGFR、c-Met、Ret、IGFR1 或 Flt-3 及針對癌症相關之融合蛋白激酶（諸如 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 (gefitinib) 及埃羅替尼 (erlotinib)，且針對 EGFR/Her2 之抑制劑包括（但不限於）達克替尼 (dacomitinib)、阿法替尼 (afatinib)、拉帕替尼 (lapatinib) 及來那替尼 (neratinib)。針對 EGFR 之抗體包括（但不限於）西妥昔單抗 (cetuximab)、帕尼單抗 (panitumumab) 及奈昔木單抗 (necitumumab)。c-Met 抑制劑可與 FGFR 抑制劑組合使用。此等 c-Met 抑制劑包括奧妥珠單抗 (onartumzumab)、替伐尼布 (tivantnib) 及 INC-280。針對 Abl（或 Bcr-Abl）之藥劑包括伊馬替尼 (imatinib)、達

沙替尼 (dasatinib)、尼祿替尼 (nilotinib) 及普納替尼 (ponatinib)，且針對 Alk (或 EML4-ALK) 之藥劑包括克唑替尼 (crizotinib)。

【00166】 血管生成抑制劑可與 FGFR 抑制劑組合對一些腫瘤有效。此等血管生成抑制劑包括針對 VEGF 或 VEGFR 之抗體或 VEGFR 之激酶抑制劑。針對 VEGF 之抗體或其他治療性蛋白質包括貝伐單抗 (bevacizumab) 及阿柏西普 (aflibercept)。VEGFR 激酶抑制劑及其他抗血管生成抑制劑包括 (但不限於) 舒尼替尼 (sunitinib)、索拉非尼 (sorafenib)、阿西替尼 (axitinib)、西地尼布 (cediranib)、帕唑帕尼 (pazopanib)、瑞格非尼 (regorafenib)、布立尼布 (brivanib) 及凡德他尼 (vandetanib)。

【00167】 細胞內信號傳導路徑之活化在癌症中頻繁發生，且靶向此等路徑之組分的藥劑已與受體靶向劑組合以增強功效且降低抗性。可與本發明化合物組合之藥劑之實例包括 PI3K-AKT-mTOR 路徑之抑制劑、Raf-MAPK 路徑之抑制劑、JAK-STAT 路徑之抑制劑以及伴隨蛋白及細胞週期進程之抑制劑。

【00168】 針對 PI3 激酶之藥劑包括 (但不限於) 托拉利斯 (topilalisib)、阿德利斯 (idelalisib)、布帕利斯 (buparlisib)。mTOR 抑制劑，諸如雷帕黴素 (rapamycin)、西羅莫司 (sirolimus)、替西羅莫司 (temsirolimus) 及依維莫司 (everolimus) 可與 FGFR 抑制劑組合。其他適合實例包括 (但不限於) 維羅非尼 (vemurafenib) 及達拉非尼 (dabrafenib) (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 抑制劑 (例如盧梭利替尼 (ruxolitinib)、巴瑞替尼 (baricitinib)、托法替尼 (tofacitinib))、Hsp90 抑制劑 (例如坦螺旋黴素 (tanespimycin))、週期素依賴性激酶抑制劑 (例如帕博西布 (palbociclib))、HDAC 抑制劑 (例如帕比司他 (panobinostat))、PARP 抑制劑 (例如奧拉帕尼 (olaparib)) 及蛋白酶體抑制劑 (例如硼替佐米 (bortezomib)、卡非佐米 (carfilzomib)) 亦可與本發明化合物組合。在一些實施方案中，JAK 抑制劑對 JAK1 之選擇性高於 JAK2 及 JAK3。

【00169】 與本發明化合物組合使用之其他適合藥劑包括化學療法組合，諸如用於肺癌及其他實體腫瘤之鉑基雙藥 (順鉑 (cisplatin) 或卡鉑

(carboplatin) 加上吉西他濱 (gemcitabine); 順鉑或卡鉑加上多烯紫杉醇 (docetaxel); 順鉑或卡鉑加上太平洋紫杉醇 (paclitaxel); 順鉑或卡鉑加上培美曲塞 (pemetrexed) 或吉西他濱加上太平洋紫杉醇結合粒子 (Abraxane®)。

【00170】適合之化學治療劑或其他抗癌劑包括例如烷基化劑 (包括 (但不限於) 氮芥、乙烯亞胺衍生物、烷基磺酸鹽、亞硝基脲及三氮烯), 諸如烏拉莫司汀 (uracil mustard)、氮芥 (chloromethine)、環磷醯胺 (CytosanTM)、依弗醯胺 (ifosfamide)、氮芥苯丙胺酸 (melphalan)、苯丁酸氮芥 (chlorambucil)、呱泊溴烷 (pipobroman)、三乙烯-三聚氰胺、三乙烯硫代磷胺 (triethylenethiophosphoramine)、二甲磺酸丁酯 (busulfan)、卡莫司汀 (carmustine)、洛莫司汀 (lomustine)、鏈佐星 (streptozocin)、達卡巴嗪 (dacarbazine) 及替莫唑胺 (temozolomide)。

【00171】與本發明化合物組合使用之其他適合藥劑包括: 達卡巴嗪 (DTIC), 視情況與其他化學療法藥物一起, 諸如卡莫司汀 (BCNU) 及順鉑; 「Dartmouth 療法」, 其由 DTIC、BCNU、順鉑及他莫西芬組成; 順鉑、長春鹼 (vinblastine) 及 DTIC 之組合; 或替莫唑胺。本發明化合物亦可與免疫療法藥物組合, 包括細胞介素, 諸如干擾素 α 、介白素 2 及腫瘤壞死因子 (TNF)。

【00172】適合之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、嘌呤類似物及腺苷脫胺酶抑制劑), 諸如胺甲葉酸 (methotrexate)、5-氟尿嘧啶、氟尿苷 (floxuridine)、阿糖胞苷 (cytarabine)、6-巰基嘌呤、6-硫鳥嘌呤、磷酸氟達拉濱 (fludarabine phosphate)、噴司他丁 (pentostatine) 及吉西他濱。

【00173】適合之化學治療劑或其他抗癌劑另外包括例如某些天然產物及其衍生物 (例如長春花生物鹼、抗腫瘤抗生素、酶、淋巴激素及表鬼臼毒素 (epipodophyllotoxin)), 諸如長春鹼、長春新鹼 (vincristine)、長春地辛 (vindesine)、博萊黴素 (bleomycin)、放線菌素 D (dactinomycin)、道諾黴素 (daunorubicin)、阿黴素 (doxorubicin)、表柔比星 (epirubicin)、伊達比星 (idarubicin)、ara-C、太平洋紫杉醇 (TAXOLTM)、光神黴素

(mithramycin)、去氧柯福黴素 (deoxycoformycin)、絲裂黴素 C (mitomycin-C)、L-天冬醯胺酶、干擾素(尤其 IFN-a)、依託泊苷(etoposide)及替尼泊苷(teniposide)。

【00174】其他細胞毒性劑包括諾維本(navelbene)、CPT-11、阿那曲唑(anastrozole)、來曲唑(letrozole)、卡培他濱(capecitabine)、雷洛昔芬(reloxafine)、環磷醯胺、依弗醯胺及屈洛昔芬(droloxafine)。

【00175】亦適合之細胞毒性劑為諸如表鬼臼毒素；抗腫瘤酶；拓撲異構酶抑制劑；丙卡巴肼(procarbazine)；米托蒽醌(mitoxantrone)；鉑配位錯合物，諸如順鉑及卡鉑；生物反應調節劑；生長抑制劑；抗激素治療劑；亞葉酸(leucovorin)；替加氟(tegafur)；及造血生長因子。

【00176】其他抗癌劑包括抗體治療劑，諸如賀癌平(trastuzumab)(赫賽汀(Herceptin))、針對共刺激分子(諸如 CTLA-4、4-1BB 及 PD-1)之抗體，或針對細胞介素(IL-10、TGF- β 等)之抗體。

【00177】其他抗癌劑亦包括阻斷免疫細胞遷移之抗癌劑，諸如針對趨化激素受體(包括 CCR2 及 CCR4)之拮抗劑。

【00178】其他抗癌劑亦包括增強免疫系統之抗癌劑，諸如佐劑或過繼性 T 細胞轉移。

【00179】抗癌疫苗包括樹突狀細胞、合成肽、DNA 疫苗及重組病毒。

【00180】用於安全且有效地投予此等化學治療劑中之大多數的方法為熟習此項技術者所知。另外，其投藥描述於標準文獻中。舉例而言，許多化學治療劑之投藥描述於「Physicians' Desk Reference」(PDR，例如 1996 版, Medical Economics Company, Montvale, NJ)中，其揭示內容以引用的方式併入本文中，如同以其全文闡述一般。

醫藥調配物及劑型

【00181】當用作醫藥品時，本發明化合物可以醫藥組成物形式投予，醫藥組成物係指本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽與至少一種醫藥學上可接受之載劑的組合。此等組成物可以醫藥技術中熟知之方式製備，且視需要局部治療抑或全身治療及欲治療之區域而定，可由多種途徑投予。投藥可為局部(包括眼部及至黏膜，包括鼻內、陰道及直腸傳遞)、肺部(例

如藉由吸入或吹入粉末或氣霧劑，包括由噴霧器；氣管內、鼻內、表皮及經皮）、經眼、經口或非經腸。用於經眼傳遞之方法可包括局部投藥（滴眼劑）、由手術置於結膜囊中之氣囊導管或眼部插入物結膜下、眼周或玻璃體內注射或引入。非經腸投藥包括靜脈內、動脈內、皮下、腹膜內或肌肉內注射或輸注；或顱內，例如鞘內或腦室內投藥。非經腸投藥可呈單次快速給藥之形式，或可例如由連續灌注泵。用於局部投予之醫藥組成物及調配物可包括經皮貼片、軟膏、洗劑、乳膏、凝膠、滴劑、栓劑、噴霧劑、液體及粉末。習知醫藥載劑、水性、粉末或油性基劑、增稠劑及其類似物可為必需或所需的。

【00182】 本發明亦包括含有作為活性成分之一或多種上述本發明化合物與一或多種醫藥學上可接受之載劑之組合的醫藥組成物。在製造本發明組成物時，活性成分典型地與賦形劑混合，由賦形劑稀釋或封入呈例如膠囊、藥囊、紙或其他容器形式之此種載劑內。當賦形劑用作稀釋劑時，其可為固體、半固體或液體材料，該材料充當活性成分之媒劑、載劑或介質。因此，組成物可呈錠劑、丸劑、粉末、口含錠、藥囊、扁囊劑、酏劑、懸浮液、乳液、溶液、糖漿、氣霧劑（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、軟質及硬質明膠膠囊、栓劑、無菌可注射溶液及無菌經封裝粉末之形式。

【00183】 在製備調配物時，活性化合物在與其他成分組合之前可經研磨以提供適當細微性。若活性化合物實質上不可溶，其可研磨至小於 200 目之細微性。若活性化合物實質上可溶於水，則細微性可藉由研磨而調整以提供在調配物中實質上均勻之分佈，例如約 40 目。

【00184】 適合賦形劑之一些實例包括乳糖、右旋糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露糖醇、澱粉、阿拉伯膠、磷酸鈣、海藻酸鹽、黃蓍膠、明膠、矽酸鈣、微晶纖維素、聚乙烯吡咯啉酮、纖維素、水、糖漿及甲基纖維素。調配物可另外包括：潤滑劑，諸如滑石、硬脂酸鎂及礦物油；濕潤劑；乳化劑及懸浮劑；防腐劑，諸如苯甲酸甲酯及羥基苯甲酸丙酯；甜味劑；及調味劑。本發明組成物可經調配以藉由採用此項技術中已知之程序投予患者之後提供活性成分之快速、持續或延遲釋放。

【00185】組成物可以單位劑型調配，各劑量含有約 5 至約 100 mg、更通常約 10 至約 30 mg 之活性成分。術語「單位劑型」係指適合作為用於人類及其他哺乳動物之單位劑量的物理離散單位，各單位含有預定量之活性物質，其經計算以與適合之醫藥賦形劑締合產生所需治療作用。

【00186】活性化合物可在寬劑量範圍上有效且一般以醫藥有效量投予。然而，應瞭解，實際投予之化合物之量將通常由醫師根據相關情況來確定，包括欲治療之病狀、所選投藥途徑、所投予之實際化合物、個別患者之年齡、體重及反應、患者症狀之嚴重度及其類似情況。

【00187】為製備諸如錠劑之固體組成物，將主要活性成分與醫藥賦形劑混合以形成含有本發明化合物之均質混合物之固體預調配組成物。當將此等預調配組成物稱作均質時，活性成分典型地均勻分散於整個組成物中使得組成物可易於細分成同等有效之單位劑型，諸如錠劑、丸劑及膠囊。此固體預調配物接著細分成上文所述類型之單位劑型，其含有例如 0.1 至約 500 mg 本發明之活性成分。

【00188】本發明之錠劑或丸劑可包覆包衣或以其他方式混配以提供獲得延長作用之優點的劑型。舉例而言，錠劑或丸劑可包含內劑量組分及外劑量組分，後者呈前者之包膜形式。兩種組分可由腸溶層隔開，該腸溶層用以抵抗在胃中崩解且允許內組分完整傳送至十二指腸中或延遲釋放。多種物質可用於該等腸溶層或包衣，該等物質包括許多聚合酸及聚合酸與諸如蟲膠、十六醇及醋酸纖維素之物質的混合物。

【00189】本發明之化合物及組成物可經併入以供經口或藉由注射投藥之液體形式包括水溶液、經適當調味之糖漿、水性或油性懸浮液，及用諸如棉籽油、芝麻油、椰子油或花生油調味之乳液，以及酞劑及類似醫藥媒劑。

【00190】用於吸入或吹入之組成物包括於醫藥學上可接受之水性或有機溶劑或其混合物中之溶液及懸浮液，及粉末。液體或固體組成物可含有如上文所述之適合醫藥學上可接受之賦形劑。在一些實施方案中，組成物由經口或經鼻呼吸途徑投予以達成局部或全身作用。組成物可藉由使用惰性氣體而成噴霧狀。噴霧狀溶液可直接自噴霧裝置吸入，或噴霧裝置可

附接至面罩帳 (face masks tent) 或間歇性正壓呼吸機。溶液、懸浮液或粉末組成物可自以適當方式傳遞調配物之裝置經口或經鼻投予。

【00191】投予患者之化合物或組成物之量將視所投予之物質、投藥目的 (諸如預防或治療)、患者狀態、投藥方式及其類似者而變化。在治療性應用中，組成物可以足以治癒或至少部分遏止疾病及其併發症之症狀的量投予已罹患疾病之患者。有效劑量將視所治療之疾病病狀而定，且由主治臨床醫師視諸如疾病嚴重度、患者之年齡、體重及一般狀況及其類似者之因素而判斷。

【00192】投予患者之組成物可呈上文所述之醫藥組成物形式。此等組成物可藉由習知滅菌技術進行滅菌，或可經無菌過濾。水溶液可經封裝以按原樣使用，或經凍乾，凍乾製劑在投藥之前與無菌水性載劑組合。化合物製劑之 pH 值典型地將介於 3 與 11 之間，更佳為 5 至 9，且最佳為 7 至 8。應瞭解，使用某些前述賦形劑、載劑或穩定劑將會形成醫藥鹽。

【00193】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、化合物之投藥方式、患者之健康及病狀以及處方醫師之判斷而變化。醫藥組成物中本發明化合物之比例或濃度可視許多因素而變化，包括劑量、化學特徵 (例如疏水性) 及投藥途徑。舉例而言，本發明化合物可提供於含有約 0.1% 至約 10% w/v 化合物之水性生理緩衝溶液中以供非經腸投藥。一些典型劑量範圍為每天每公斤體重約 1 μ g 至約 1 g。在一些實施方案中，劑量範圍為每天每公斤體重約 0.01 mg 至約 100 mg。劑量可能視以下變數而定，諸如疾病或病症之類型及進展程度、特定患者之總體健康狀況、所選化合物之相對生物功效、賦形劑之調配及其投藥途徑。有效劑量可自來源於試管內或動物模型測試系統之劑量-反應曲線外推。

【00194】本發明化合物亦可與一或多種其他活性成分組合調配，其他活性成分可包括任何醫藥劑，諸如抗病毒劑、疫苗、抗體、免疫增強劑、免疫抑制劑、消炎劑及其類似物。

經標記化合物及分析方法

【00195】本發明之另一態樣係關於螢光染料、自旋標記、重金屬或放射性標記之本發明化合物，其將不僅適用於成像，而且適用於試管內與活

體內分析中，用於定位及定量組織樣品（包括人類）中之 FGFR 酶，及用於藉由經標記化合物之抑制結合鑒別 FGFR 酶配位體。因此，本發明包括含有該等經標記化合物之 FGFR 酶分析。

【00196】 本發明另外包括經同位素標記之本發明化合物。「同位素標記」或「放射性標記」之化合物為一或多個原子經具有不同於自然界典型所見（亦即天然存在）之原子品質或質量數的原子品質或質量數之原子置換或取代的本發明化合物。可併入本發明化合物中之適合放射性核種包括（但不限於） ^2H （亦寫作 D，氘）、 ^3H （亦寫作 T，氚）、 ^{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 。併入本發明之經放射性標記化合物中之放射性核種將視彼經放射性標記化合物之特定應用而定。舉例而言，對於試管內 FGFR 酶標記及競爭分析，併有 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{82}Br 、 ^{125}I 、 ^{131}I 或 ^{35}S 之化合物將一般最適用。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 將一般最適用。

【00197】 應瞭解，「經放射性標記」或「經標記化合物」為已併有至少一個放射性核種之化合物。在一些實施方案中，放射性核種選自由 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{125}I 、 ^{35}S 及 ^{82}Br 組成之群組。

【00198】 將放射性同位素併入有機化合物中之合成方法可應用於本發明化合物且在此項技術中為熟知的。

【00199】 經放射性標記之本發明化合物可用於篩選分析中以鑒別/評估化合物。一般而言，可評估新合成或鑒別之化合物（亦即測試化合物）降低經放射性標記之本發明化合物結合於 FGFR 酶之能力。因此，測試化合物與經放射性標記之化合物競爭結合於 FGFR 酶之能力與其結合親和力直接相關。

套組

【00200】 本發明亦包括適用於例如治療或預防本文所提及之 FGFR 相關疾病或病症、肥胖症、糖尿病及其他疾病之醫藥套組，其包括一或多個含有包含治療有效量之本發明化合物之醫藥組成物的容器。必要時，該等套組可進一步包括多種習知醫藥套組組分中之一或多者，諸如具有一或

多種醫藥學上可接受之載劑的容器、其他容器等，如熟習此項技術者將顯而易知。套組中亦可包括作為插頁或作為標籤之說明書，其指示欲投予之組分的量、投藥指南及/或混合組分之指南。

【00201】 本發明將經由特定實施例更詳細地描述。以下實施例出於說明性目的而提供，且不欲以任何方式限制本發明。熟習此項技術者將易於認識到多種非關鍵參數，該等參數可經改變或修改以得到基本上相同之結果。發現實施例之化合物如下文所述為一或多種 FGFR 之抑制劑。

實施例

【00202】 下文提供本發明化合物之實驗程序。所製備之一些化合物之製備型 LC-MS 純化在 Waters 品質定向分級系統上進行。用於操作此等系統之基本設備設置、方案及控制軟體已詳細描述於文獻中。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)。對所分離之化合物典型地進行分析型液相層析質譜分析 (LCMS) 用於在以下條件下進行純度檢查：儀器：Agilent 1100 系列，LC/MSD；管柱：Waters Sunfire™ C₁₈ 5 μm，2.1 × 5.0 mm；緩衝液：移動相 A：含 0.025% TFA 之水及移動相 B：含 0.025% TFA 之乙腈；梯度：在 3 分鐘內 2% 至 80% B，流動速率 1.5 毫升/分鐘。

【00203】 所製備之一些化合物亦在製備規模上藉由如實施例中所指示之具有 MS 偵測器之逆相高效液相層析 (RP-HPLC) 或急驟層析 (矽膠) 進行分離。典型製備型逆相高效液相層析 (RP-HPLC) 管柱條件如下：

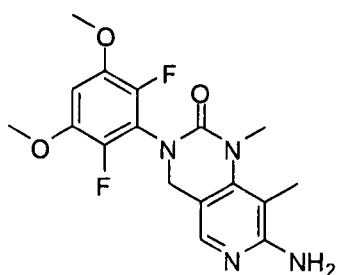
pH = 2 純化：Waters Sunfire™ C₁₈ 5 μm，19 × 100 mm 管柱，用移動相 A：含 0.1% TFA (三氟乙酸) 之水及移動相 B：含 0.1% TFA 之乙腈洗提；流動速率為 30 毫升/分鐘，分離梯度係使用如文獻中所述之化合物特定方法優化方案針對各化合物進行優化[參見「Preparative LCMS Purification:

Improved Compound Specific Method Optimization」, K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Comb. Chem.*, **6**, 874-883 (2004)]。典型地，30 × 100 mm 管柱所用之流動速率為 60 毫升/分鐘。

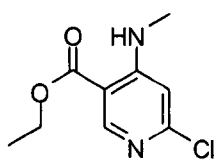
pH = 10 純化：Waters XBridge C₁₈ 5 μm，19 × 100 mm 管柱，用移動相 A：含 0.15% NH₄OH 之水及移動相 B：含 0.15% NH₄OH 之乙腈洗提；流動速率為 30 毫升/分鐘，分離梯度係使用如文獻中所述之化合物特定方法優化方案針對各化合物進行優化[參見「Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization」, K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Comb. Chem.*, **6**, 874-883 (2004)]。典型地，30 × 100 mm 管柱所用之流動速率為 60 毫升/分鐘。

實施例 1

7-胺基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1,8-二甲基-3,4-二氫吡啶并 [4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮

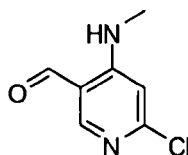


步驟 1：6-氯-4-(甲基胺基)菸鹼酸乙酯



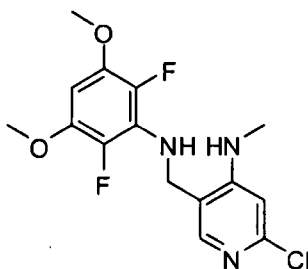
【00204】在 0℃ 下，向 2,4-二氯-5-乙氧羰基吡啶 (10.0 g, 45.4 mmol，購自 Ark，目錄號 AK-25933) 於乙腈 (40 mL) 中之溶液中逐滴添加甲胺 (8.52 mL, 8.0 M，於 EtOH 中，68.2 mmol)。在室溫下攪拌所得溶液 6 小時，隨後將其在真空中濃縮。粗殘餘物未經進一步純化即直接進行下一步驟。C₉H₁₂ClN₂O₂ 之 LC-MS 計算值[M+H]⁺ m/z: 215.1；實驗值 215.1。

步驟 2：6-氯-4-(甲基胺基)菸鹼醛



【00205】向 6-氯-4-(甲基氨基)菸鹼酸乙酯 (11.0 g, 50.2 mmol) 於二氯甲烷 (400 mL) 中之溶液中添加含 1.0 M 氫化二異丁基鋁之 THF (150 mL, 150 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物 6 小時，隨後由羅氏鹽 (Rochelle's salt) 溶液將其淬滅。攪拌 12 小時後，用 EtOAc (3 × 150 mL) 萃取水溶液，且經 Na₂SO₄ 乾燥有機層，且在真空中濃縮，得到粗醇。C₇H₁₀ClN₂O 之 LC-MS 計算值 [M+H]⁺ m/z: 173.0；實驗值 173.0。向粗醇於二氯甲烷 (300 mL) 中之溶液中添加碳酸氫鈉 (42 g, 500 mmol) 及戴斯-馬丁高碘烷 (42 g, 100 mmol)。攪拌所得混合物 1 小時，隨後用 Na₂S₂O₃ (飽和水溶液, 100 mL) 及 NaHCO₃ (飽和水溶液, 100 mL) 將其淬滅。用 EtOAc (3 × 100 mL) 萃取水相，且經 Na₂SO₄ 乾燥有機層，且在真空中濃縮。藉由急驟管柱層析純化，得到醛 (6.2 g, 80% 產率，經兩個步驟)。C₇H₈ClN₂O 之 LC-MS 計算值 [M+H]⁺ m/z: 171.0；實驗值 171.0。

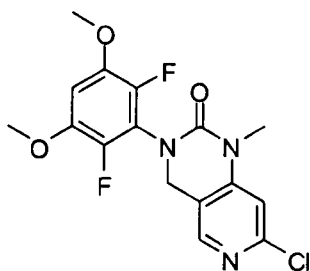
步驟3: 2-氯-5-[[(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基) 胺基] 甲基]-N-甲基吡啶-4-胺



【00206】向 2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯胺 (CAS 編號 651734-54-2, LakeStar Tech, LSP-210C, 批號: 132-110-05: 1.07 g, 5.68 mmol) 於三氟乙酸 (7.9 mL, 0.1 mol) 中之混合物中添加三乙醯氧基硼氫化鈉 (3.6 g, 17.0 mmol)。在 0°C 下攪拌混合物 2 分鐘，隨後逐滴添加 6-氯-4-(甲基氨基)-菸鹼醛 (0.97 g, 5.7 mmol) 於二氯甲烷 (8.0 mL) 中之溶液。在室溫下攪拌反應混合物隔夜，隨後將其在真空中濃縮以移除過量三氟乙酸。由 NaHCO₃ 溶液中和殘餘物。用 EtOAc (3 × 10 mL) 萃取水相，且經 Na₂SO₄

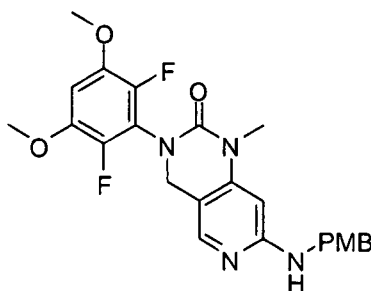
乾燥有機層，且在真空中濃縮。藉由急驟管柱層析純化粗產物，得到苯胺（1.36 g，68%）。 $C_{15}H_{17}ClF_2N_3O_2$ 之 LC-MS 計算值 $[M+H]^+$ m/z: 344.1；實驗值 344.1。

步驟 4：7-氯-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-3,4-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮



【00207】在 0℃ 下，向二苯胺（206 mg，0.60 mmol）於 THF（6.0 mL）中之混合物中添加三乙胺（0.41 mL，2.9 mmol）及三光氣（70.0 mg，0.23 mmol）。在 0℃ 下攪拌所得混合物 1 小時，隨後用碳酸鈉將其淬滅。用 EtOAc（3 × 10 mL）萃取水相，且經 Na_2SO_4 乾燥有機層，且在真空中濃縮。藉由急驟管柱層析純化粗產物，得到脲（190 mg，90%）。 $C_{16}H_{15}ClF_2N_3O_3$ 之 LC-MS 計算值 $[M+H]^+$ m/z: 370.1；實驗值 370.1。

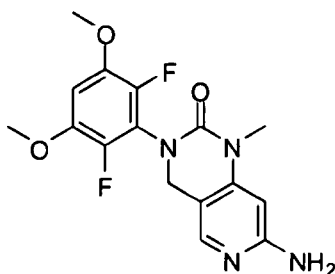
步驟 5：3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-7-[(4-甲氧基苯甲基)胺基]-1-甲基-3,4-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮



【00208】將 4-甲氧基苯甲胺（2.65 mL，20.3 mmol）、7-氯-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-3,4-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮（1.5 g，4.0 mmol）、乙酸鉍（90 mg，0.4 mmol）、(R)-(+)-2,2'-雙(二苯膦基)-1,1'-聯萘（200 mg，0.4 mmol）及碳酸鉍（2.6 g，8.1 mmol）於 1,4-二噁烷（30 mL，400 mmol）中之混合物在 100℃ 下加熱 12 小時。過濾混合物，且在真空中濃縮。藉由急驟管柱層析純化粗產物，得到苯胺。 $C_{24}H_{25}F_2N_4O_4$ 之 LC-MS

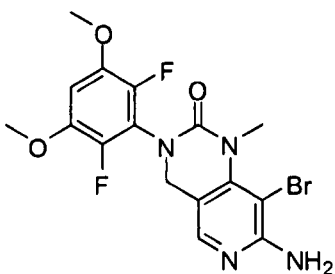
計算值 $[M+H]^+$ m/z : 471.2；實驗值 471.2。

步驟 6：7-胺基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-3,4-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮



【00209】將 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-7-[(4-甲氧基苯甲基)胺基]-1-甲基-3,4-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮 (1.1 g, 2.3 mmol) 於 TFA (10.0 mL) 中之溶液加熱至 85°C，維持 3 小時，隨後將其在真空中濃縮且用碳酸氫鈉溶液中和。用 EtOAc (3 × 20 mL) 萃取水相，且經 Na₂SO₄ 乾燥有機層，且在真空中濃縮。藉由急驟管柱層析純化粗產物，得到苯胺 (0.55 g, 67%)。C₁₆H₁₇F₂N₄O₃ 之 LC-MS 計算值 $[M+H]^+$ m/z : 351.1；實驗值 351.1。

步驟 7：7-胺基-8-溴-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-3,4-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮



【00210】向 7-胺基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-3,4-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮 (37 mg, 0.106 mmol) 於乙腈 (2.0 mL) 中之溶液中添加 NBS (23 mg, 0.13 mmol)。攪拌所得混合物 1 小時，隨後將其在真空中濃縮。藉由急驟管柱層析純化粗產物，得到溴化物。C₁₆H₁₆BrF₂N₄O₃ 之 LC-MS 計算值 $[M+H]^+$ m/z : 429.1；實驗值 429.1。

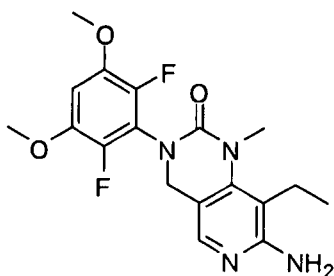
步驟 8：7-胺基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1,8-二甲基-3,4-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮

【00211】向 7-胺基-8-溴-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-3,4-

二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮 (34.0 mg, 0.080 mmol) 於 1,4-二噁烷 (0.8 mL) 中之溶液中添加 Pd(dppf)Cl₂ (8.0 mg, 0.01 mmol) 及 ZnMe₂ (2.0 M 溶液, 於甲苯中, 0.11 mL, 0.22 mmol)。在 110°C 下攪拌所得混合物 1 小時, 隨後將其用 MeOH (4 mL) 稀釋且藉由 RP-HPLC (pH 2) 純化, 得到呈三氟乙酸鹽形式之產物。C₁₇H₁₉F₂N₄O₃ 之 LC-MS 計算值[M+H]⁺ m/z: 365.1; 實驗值 365.1。¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.73 (s, 3H), 7.04 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.88 (s, 6H), 3.39 (s, 3H), 2.80 ppm (s, 3H)。

實施例 2

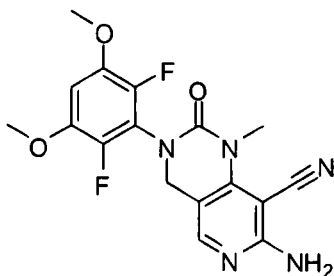
7-胺基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-8-乙基-1-甲基-3,4-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮



【00212】 藉由**實施例 1**中所述之相同方法, 藉由使用二乙基鋅 (購自 Sigma-Aldrich, 目錄號 220809) 替代二甲基鋅來合成此化合物。C₁₈H₂₁F₂N₄O₃ 之 LC-MS 計算值[M+H]⁺ m/z: 379.1; 實驗值 379.1。

實施例 3

7-胺基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-甲腈

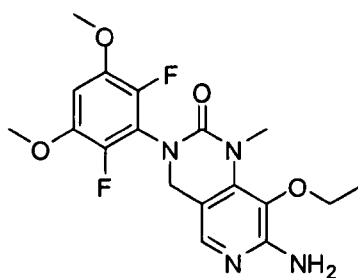


【00213】 向 7-胺基-8-溴-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-3,4-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮 (10.0 mg, 0.0233 mmol) 於 DMF (1.0 mL) 中之溶液中添加 Pd(dppf)Cl₂ (4.0 mg, 0.005 mmol) 及氰化鋅 (8.2 mg, 0.070

mmol)。在 180°C 下攪拌所得混合物 1 小時，隨後將其用 MeOH (4 mL) 稀釋且藉由 RP-HPLC (pH 2) 純化，得到產物。 $C_{17}H_{16}F_2N_5O_3$ 之 LC-MS 計算值 $[M+H]^+$ m/z: 376.1；實驗值 376.1。 1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.90 (s, 1H), 7.15 (s, 2H), 7.05 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.89 (s, 6H), 3.53 ppm (s, 3H)。

實施例 4

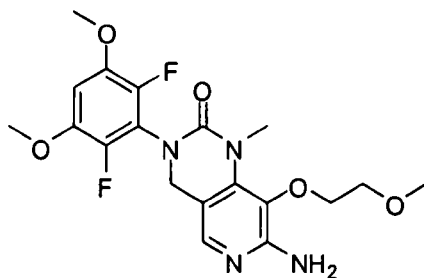
7-胺基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-8-乙氧基-1-甲基-3,4-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮



【00214】向 7-胺基-8-溴-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-3,4-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮 (10.0 mg, 0.0233 mmol) 於乙醇 (1.0 mL) 中之溶液中添加銅 (10.0 mg, 0.157 mmol) 及氫氧化鉀 (10.0 mg, 0.178 mmol)。加熱所得混合物至 150°C，維持 3 小時，接著用 MeOH (4 mL) 稀釋，且藉由 RP-HPLC (pH 2) 純化。 $C_{18}H_{21}F_2N_4O_4$ 之 LC-MS 計算值 $[M+H]^+$ m/z: 395.1；實驗值 395.1。 1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.57 (s, 1H), 7.03 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.48 (s, 2H), 4.58 (s, 2H), 3.88 (s, 6H), 3.82 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.42 (s, 3H), 1.34 ppm (t, $J = 7.5$ Hz, 3H)。

實施例 5

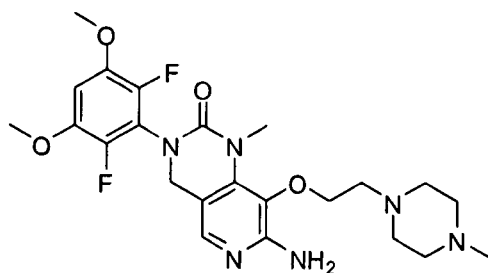
7-胺基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-8-(2-甲氧基乙氧基)-1-甲基-3,4-二氫-吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮



【00215】 藉由**實施例 4** 中所述之相同方法，藉由使用 2-甲氧基乙醇替代乙醇來合成此化合物。C₁₉H₂₃F₂N₄O₅ 之 LC-MS 計算值[M+H]⁺ m/z: 424.2；實驗值 424.1。

實施例 6

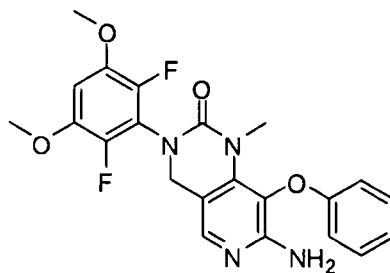
7-胺基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-8-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]-3,4-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮



【00216】 藉由**實施例 4** 中所述之相同方法，藉由使用 2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙醇（購自 Oakwood，目錄號 021290）替代乙醇來合成此化合物。C₂₃H₃₁F₂N₆O₄ 之 LC-MS 計算值[M+H]⁺ m/z: 493.2；實驗值 493.2。

實施例 7

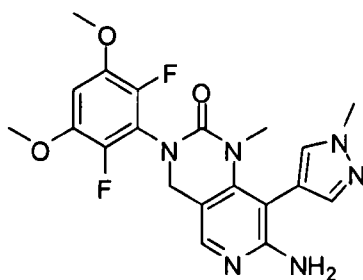
7-胺基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-8-苯氧基-3,4-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮



【00217】 藉由**實施例 4** 中所述之相同方法，藉由使用苯酚替代乙醇來合成此化合物。C₂₂H₂₁F₂N₄O₄ 之 LC-MS 計算值[M+H]⁺ m/z: 443.1；實驗值 443.1。

實施例 8

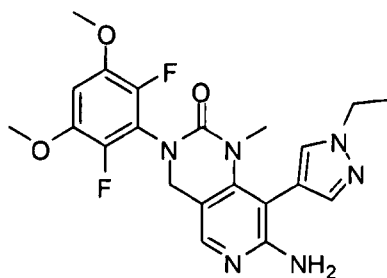
7-胺基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮



【00218】 向 7-氨基-8-溴-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-3,4-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮 (實施例 1, 步驟 7: 9.0 mg, 0.021 mmol) 及 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-4,5-二氫-1H-吡唑 (6.5 mg, 0.031 mmol, 購自 Sigma-Aldrich, 目錄號 595314) 於 1,4-二噁烷 (0.6 mL) / 水 (0.15 mL) 中之溶液中添加碳酸鉀 (8.6 mg, 0.062 mmol) 及 肆(三苯膦)鈀(0) (3.6 mg, 0.0031 mmol)。在 110°C 下攪拌所得混合物 2 小時, 隨後將其用 MeOH (4 mL) 稀釋且藉由 RP-HPLC (pH 2) 純化, 得到呈三氟乙酸鹽形式之產物。C₂₀H₂₁F₂N₆O₃ 之 LC-MS 計算值[M+H]⁺ m/z: 431.2; 實驗值 431.1。¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.87 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.20 (s, 2H), 7.04 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.88 (s, 6H), 2.67 ppm (s, 3H)。

實施例 9

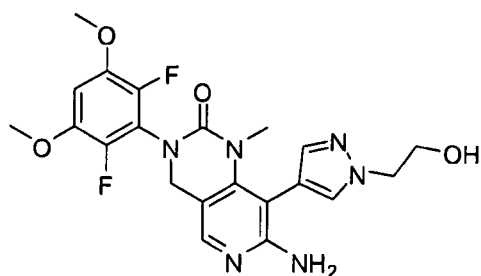
7-氨基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-8-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮



【00219】 藉由實施例 8 中所述之相同方法, 藉由使用 1-乙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-4,5-二氫-1H-吡唑 (購自 Combi-Blocks, 目錄號 BB-8817) 替代 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-4,5-二氫-1H-吡唑來合成此化合物。C₂₁H₂₃F₂N₆O₃ 之 LC-MS 計算值[M+H]⁺ m/z: 443.2; 實驗值 443.1。

實施例 10

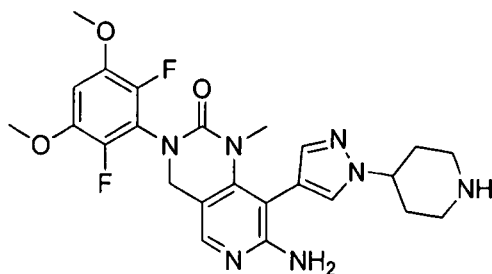
7-胺基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-8-[1-(2-羥乙基)-1H-吡唑-4-基]-1-甲基-3,4-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮



【00220】藉由**實施例 8** 中所述之相同方法，藉由使用 2-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-4,5-二氫-1H-吡唑-1-基]乙醇替代 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-4,5-二氫-1H-吡唑（購自 Syntech Solution，目錄號 BH-3012）來合成此化合物。C₂₁H₂₃F₂N₆O₃ 之 LC-MS 計算值[M+H]⁺ m/z: 461.2；實驗值 461.2。

實施例 11

7-胺基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-8-(1-哌啶-4-基-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮

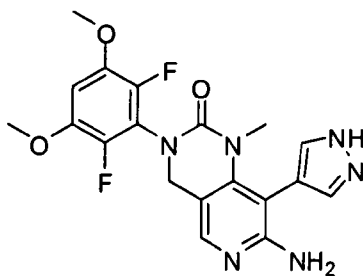


【00221】藉由**實施例 8** 中所述之相同方法，藉由使用{1-[1-(第三丁氧基羰基)哌啶-4-基]-4,5-二氫-1H-吡唑-4-基}硼酸（購自 Combi-Blocks，目錄號 BB-6007）替代 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-4,5-二氫-1H-吡唑來合成此化合物。反應完成後，將其用 TFA（4 mL）稀釋且藉由 RP-HPLC 純化，得到產物。C₂₄H₂₈F₂N₇O₃ 之 LC-MS 計算值[M+H]⁺ m/z: 500.2；實驗值 500.1。

實施例 12

7-胺基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-8-(1H-吡唑-4-基)-3,4-二

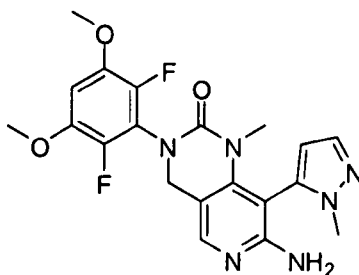
氮-吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮



【00222】 藉由**實施例 8** 中所述之相同方法，藉由使用 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-1H-吡唑（購自 Sigma-Aldrich，目錄號 525057）替代 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-4,5-二氫-1H-吡唑來合成此化合物。C₁₉H₁₉F₂N₆O₃ 之 LC-MS 計算值[M+H]⁺ m/z: 417.1；實驗值 417.1。

實施例 13

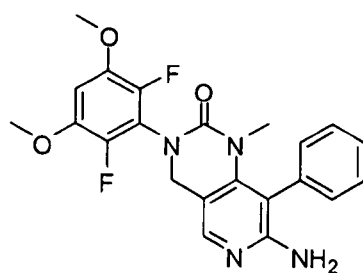
7-胺基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3,4-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮



【00223】 藉由**實施例 8** 中所述之相同方法，藉由使用 1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-1H-吡唑（購自 ChemBridge Corp.，目錄號 4003213）替代 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-4,5-二氫-1H-吡唑來合成此化合物。C₂₀H₂₁F₂N₆O₃ 之 LC-MS 計算值[M+H]⁺ m/z: 431.2；實驗值 431.1。

實施例 14

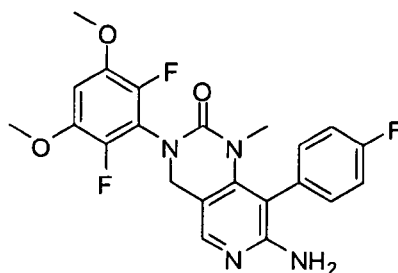
7-胺基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-8-苯基-3,4-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮



【00224】 藉由**實施例 8** 中所述之相同方法，藉由使用苯基硼酸（購自 Sigma-Aldrich，目錄號 20009）替代 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-4,5-二氫-1H-吡唑來合成此化合物。C₂₂H₂₁F₂N₄O₃ 之 LC-MS 計算值[M+H]⁺ m/z: 427.2；實驗值 427.1。

實施例 15

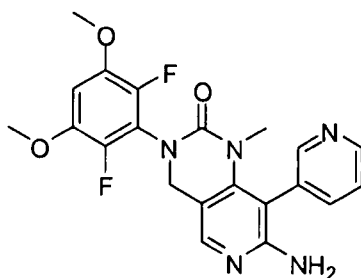
7-胺基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-8-(4-氟苯基)-1-甲基-3,4-二氫-吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮



【00225】 藉由**實施例 8** 中所述之相同方法，藉由使用 4-氟苯基硼酸（購自 Sigma-Aldrich，目錄號 417556）替代 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-4,5-二氫-1H-吡唑來合成此化合物。C₂₂H₂₀F₃N₄O₃ 之 LC-MS 計算值[M+H]⁺ m/z: 445.1；實驗值 445.1。

實施例 16

7-胺基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-8-吡啶-3-基-3,4-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮

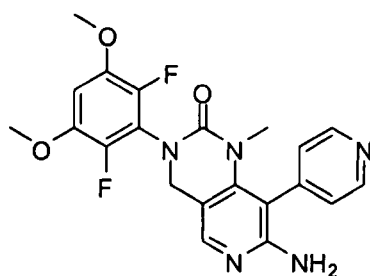


【00226】 藉由**實施例 8** 中所述之相同方法，藉由使用 3-吡啶基硼酸

(購自 Sigma-Aldrich, 目錄號 512125) 替代 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-4,5-二氫-1H-吡唑來合成此化合物。C₂₁H₂₀F₂N₅O₃ 之 LC-MS 計算值[M+H]⁺ m/z: 428.1; 實驗值 428.1。

實施例 17

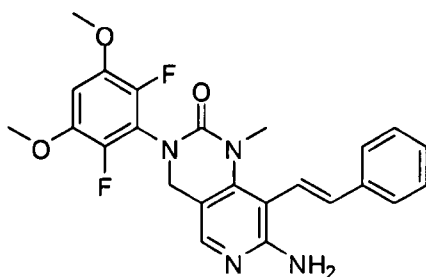
7-胺基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-8-吡啶-4-基-3,4-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮



【00227】藉由實施例 8 中所述之相同方法，藉由使用 4-吡啶基硼酸 (購自 Sigma-Aldrich, 目錄號 634492) 替代 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-4,5-二氫-1H-吡唑來合成此化合物。C₂₁H₂₀F₂N₅O₃ 之 LC-MS 計算值[M+H]⁺ m/z: 428.1; 實驗值 428.1。

實施例 18

7-胺基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-8-[(E)-2-苯基乙烯基]-3,4-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮

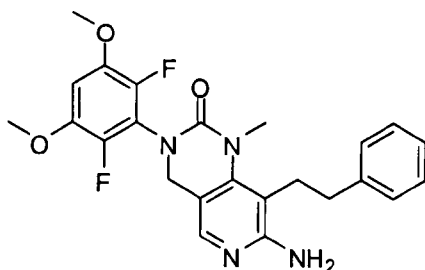


【00228】藉由實施例 2 中所述之相同方法，自溴化物 (實施例 1, 步驟 7) 與(E)-2-苯基乙烯基硼酸 (購自 Sigma-Aldrich, 目錄號 473790) 之鈴木偶合來合成此化合物。C₂₄H₂₃F₂N₄O₃ 之 LC-MS 計算值[M+H]⁺ m/z: 453.2; 實驗值 453.1。

實施例 19

7-胺基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-8-苯基乙基-3,4-二氫吡

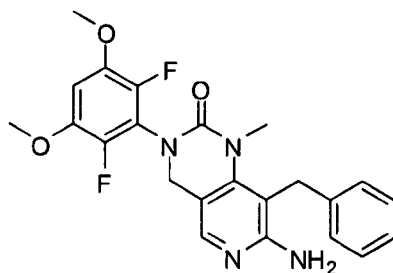
啉并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮



【00229】 向 7-胺基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-8-[(E)-2-苯基乙烯基]-3,4-二氫吡啉并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮 (10.0 mg) 於 MeOH (1 mL) 中之溶液中添加鈀/木炭 (10.0 mg)。將反應物在 H₂ 氛圍下保持 2 小時，隨後將其過濾，且藉由 RP-HPLC (pH 2) 純化。C₂₄H₂₅F₂N₄O₃ 之 LC-MS 計算值 [M+H]⁺ m/z: 455.2；實驗值 455.1。

實施例 20

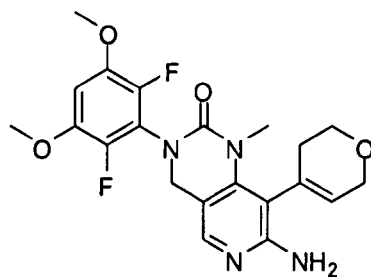
7-胺基-8-苯甲基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-3,4-二氫吡啉并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮



【00230】 藉由實施例 2 中所述之相同方法，自溴化物（實施例 1，步驟 7）與 2-苯甲基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷（購自 Ark，目錄號 AK-23881）之鈴木偶合來合成此化合物。C₂₃H₂₃F₂N₄O₃ 之 LC-MS 計算值 [M+H]⁺ m/z: 441.1；實驗值 441.1。

實施例 21

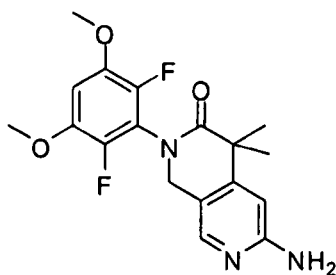
7-胺基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-8-(3,6-二氫-2H-嘓喃-4-基)-1-甲基-3,4-二氫吡啉并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮



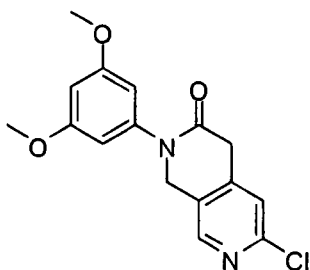
【00231】藉由**實施例 2** 中所述之相同方法，自溴化物（**實施例 1**，步驟 7）與 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-3,6-二氫-2H-吡喃（購自 Sigma-Aldrich，目錄號 721352）之鈴木偶合來合成此化合物。C₂₁H₂₃F₂N₄O₄ 之 LC-MS 計算值[M+H]⁺ m/z: 433.2；實驗值 433.1。

實施例 22

6-胺基-2-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-4,4-二甲基-1,2-二氫-2,7-萘啶-3(4H)-酮



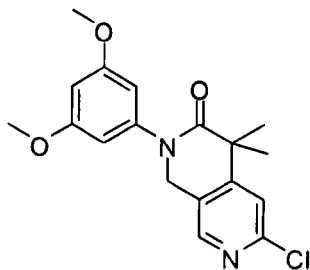
步驟 1. 6-氯-2-(3,5-二甲氧基苯基)-1,4-二氫-2,7-萘啶-3(2H)-酮



【00232】在室溫下，向 6-氯-1,4-二氫-2,7-萘啶-3(2H)-酮（來自 Anichem，目錄號 NC1485，250.0 mg，1.37 mmol）於 1,4-二噁烷（3.8 mL）中之經攪拌漿液中依序添加碳酸鉀（568 mg，4.11 mmol）、(1*R*,2*R*)-*N,N'*-二甲基環己烷-1,2-二胺（77.9 mg，0.548 mmol）、碘化銅(I)（52.1 mg，0.274 mmol）及 3,5-二甲氧基溴苯（446 mg，2.05 mmol）。接著在 90°C 下於 N₂ 氛圍下加熱所得混合物。15 小時後，用飽和 NH₄Cl 水溶液淬滅反應物，且用二氯甲烷萃取。經 MgSO₄ 乾燥經合併之有機層，接著濃縮。在矽膠上（用

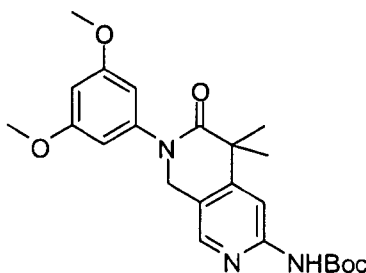
含 0 至 0-40% EtOAc 之 DCM 洗提) 純化殘餘物, 得到所需產物 (120 mg)。
 $C_{16}H_{16}ClN_2O_3$ 之 LC-MS 計算值 $[M+H]^+$ m/z: 319.1; 實驗值 319.1。

步驟 2. 6-氯-2-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-4,4-二甲基-1,4-二氫-2,7-萘啶-3(2H)-酮



【00233】在室溫下, 向 6-氯-2-(3,5-二甲氧基苯基)-1,4-二氫-2,7-萘啶-3(2H)-酮 (109.0 mg, 0.342 mmol) 於 *N,N*-二甲基甲醯胺 (3.6 mL) 中之經攪拌溶液中依序添加碳酸鉍 (330 mg, 1.0 mmol) 及碘代甲烷 (53 μ L, 0.85 mmol)。5 小時後, 用飽和 NH_4Cl 水溶液淬滅反應混合物, 且用二氯甲烷萃取。經 $MgSO_4$ 乾燥經合併之有機層, 接著濃縮, 得到粗產物 (110 mg), 其未經純化即直接用於下一步驟中。 $C_{18}H_{20}ClN_2O_3$ 之 LC-MS 計算值 $[M+H]^+$ m/z: 347.1; 實驗值 347.1。

步驟 3. [7-(3,5-二甲氧基苯基)-5,5-二甲基-6-側氧基-5,6,7,8-四氫-2,7-萘啶-3-基] 胺基甲酸第三丁酯



【00234】在 90°C 下於 N_2 氛圍下加熱 6-氯-2-(3,5-二甲氧基苯基)-4,4-二甲基-1,4-二氫-2,7-萘啶-3(2H)-酮 (100.0 mg, 0.288 mmol)、胺基甲酸第三丁酯 (40.5 mg, 0.346 mmol)、(9,9-二甲基-9H-咕噸-4,5-二基)雙(二苯膦) (33 mg, 0.058 mmol)、乙酸鉍 (6.5 mg, 0.029 mmol) 及碳酸鉍 (93.9 mg, 0.288 mmol) 於 1,4-二噁烷 (5 mL) 中之經攪拌混合物。12 小時後, 用飽和 NH_4Cl 水溶液淬滅反應物, 且用二氯甲烷萃取。經 $MgSO_4$ 乾燥經合併之

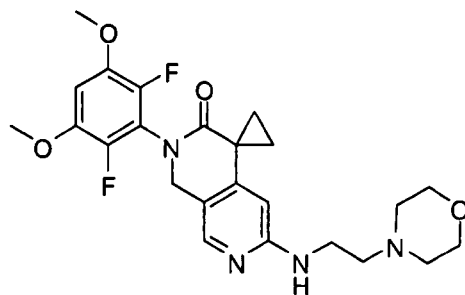
有機層，接著濃縮。在矽膠上（用含 0 至 0-40% EtOAc 之 DCM 洗提）純化殘餘物，得到所需產物(22 mg)。C₂₃H₃₀N₃O₅ 之 LC-MS 計算值[M+H]⁺ m/z: 428.2；實驗值 428.2。

步驟 4. 6-胺基-2-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-4,4-二甲基-1,4-二氫-2,7-萘啶-3(2H)-酮

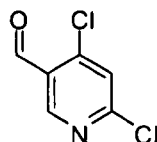
【00235】在 0°C 下，向[7-(3,5-二甲氧基苯基)-5,5-二甲基-6-側氧基-5,6,7,8-四氫-2,7-萘啶-3-基]胺基甲酸第三丁酯(22.0 mg, 0.0515 mmol)於乙腈(1.5 mL)中之經攪拌溶液中添加二-四氟硼酸 1-(氯甲基)-4-氟-1,4-二氫鎗雙環[2.2.2]辛烷(54.7 mg, 0.154 mmol)。接著使所得混合物升溫至室溫。3 小時後，用飽和 NaHCO₃ 水溶液淬滅反應物，且用二氯甲烷萃取。經 MgSO₄ 乾燥經合併之有機層，濃縮至乾燥，接著溶解於三氟乙酸(1.0 mL)/二氯甲烷(1.0 mL, 16 mmol)中。1 小時後，在減壓下移除揮發物，且在 RP-HPLC 上(XBridge C18 管柱，以含有 0.05% TFA 之乙腈/水之梯度洗提，流動速率 30 毫升/分鐘)純化殘餘物，得到呈三氟乙酸鹽形式之所需產物(2.0 mg)。C₁₈H₂₀F₂N₃O₃ 之 LC-MS 計算值[M+H]⁺ m/z: 364.1；實驗值 364.2。

實施例 23

2'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-6'-[(2-嗎啉-4-基乙基)胺基]-1',2'-二氫-3'H-螺[環丙烷-1,4'-[2,7]萘啶]-3'-酮



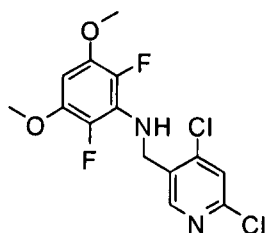
步驟 1：4,6-二氯菸鹼醛



【00236】在 -78°C 下，向 2,4-二氯-5-乙氧羰基吡啶 (Ark Pharm, 目錄號 AK-25933: 10.0 g, 45.4 mmol) 於二氯甲烷 (100.0 mL) 中之經攪拌溶

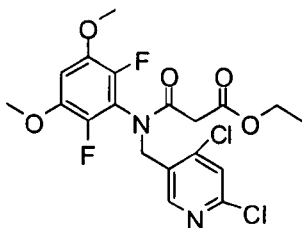
液中逐滴添加氫化二異丁基鋁於二氯甲烷中之溶液 (50.0 mL, 1.0 M, 50.0 mmol)。2 小時後，用羅氏鹽飽和溶液淬滅反應物。攪拌 12 小時後，用 DCM (3 × 150 mL) 萃取水溶液。經 Na₂SO₄ 乾燥經合併之有機層且在真空中濃縮，得到粗醛 (7.51 g, 42.9 mmol)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。C₆H₄Cl₂NO 之 LC-MS 計算值[M+H]⁺ m/z: 176.0；實驗值 176.0。

步驟 2：N-[(4,6-二氯吡啶-3-基)甲基]-2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯胺



【00237】在室溫下，向 2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯胺 (CAS 編號 651734-54-2, LakeStar Tech, LSP-210C, 批號 132-110-05: 9.03 g, 47.7 mmol) 及三乙醯氧基硼氫化鈉 (38.0 g, 180 mmol) 於二氯甲烷 (60 mL) / 三氟乙酸 (30 mL) 中之經攪拌溶液中分小份添加 4,6-二氯菸鹼醛 (8.00 g, 45.5 mmol)。1 小時後，在真空中移除揮發物，且添加飽和 NaHCO₃ 水溶液 (200 mL)。用 DCM (3 × 150 mL) 萃取所得混合物。合併有機層，經 Na₂SO₄ 乾燥，且濃縮。在矽膠上 (用含 0 至 40% EtOAc 之己烷洗提) 純化殘餘物，得到所需產物 (15.0 g)。C₁₄H₁₃Cl₂F₂N₂O₂ 之 LC-MS 計算值[M+H]⁺ m/z: 349.0；實驗值 349.1。

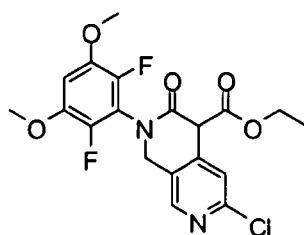
步驟 3：3-[[[(4,6-二氯吡啶-3-基)甲基](2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)胺基]-3-側氧基丙酸乙酯



【00238】在室溫下，向 N-[(4,6-二氯吡啶-3-基)甲基]-2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯胺 (3.50 g, 10.0 mmol) 於四氫呋喃 (20 mL) 中之經攪拌溶液中添加 NaH (60% w/w, 於礦物油中, 421 mg, 10.5 mmol)。10 分鐘後，逐滴添加乙基丙二醯氯 (1.92 mL, 15.0 mmol)。再過 1 小時後，用飽和 NH₄Cl

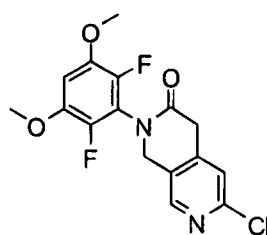
水溶液淬滅反應物，且用 DCM (3 × 100 mL) 萃取。合併有機層，經 Na₂SO₄ 乾燥，且濃縮。在矽膠上（用含 0 至 35% EtOAc 之己烷洗提）純化殘餘物，得到所需產物 (4.20 g, 9.1 mmol)。 $C_{19}H_{19}Cl_2F_2N_2O_5$ 之 LC-MS 計算值 $[M+H]^+$ m/z : 463.1；實驗值 463.1。

步驟 4：6-氯-2-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-3-側氧基-1,2,3,4-四氫-2,7-萘啶-4-甲酸酯



【00239】在室溫下，向 3-[[4,6-二氯吡啶-3-基]甲基](2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)胺基]-3-側氧基丙酸乙酯 (1.50 g, 3.24 mmol) 於 DMF (15. mL) 中之經攪拌溶液中添加 NaH (60% w/w, 於礦物油中, 337 mg, 8.42 mmol)。接著使所得混合物升溫至 110°C。5 小時後，冷卻反應混合物至室溫，接著添加飽和 NH₄Cl 水溶液 (50 mL)，形成沈澱物。過濾後，在真空中乾燥固體，得到粗環化產物 (0.95 g, 2.23 mmol)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。 $C_{19}H_{18}ClF_2N_2O_5$ 之 LC-MS 計算值 $[M+H]^+$ m/z : 427.1；實驗值 427.0。

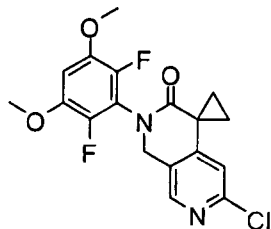
步驟 5：6-氯-2-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1,2-二氫-2,7-萘啶-3(4H)-酮



【00240】在室溫下，向 6-氯-2-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-3-側氧基-1,2,3,4-四氫-2,7-萘啶-4-甲酸酯 (0.95 g, 2.23 mmol) 於 1,4-二噁烷 (5 mL) 中之經攪拌溶液中添加氯化氫 (4.0 M, 於二噁烷中, 2 mL, 8 mmol)。使所得混合物升溫至 100°C。在 100°C 下攪拌 4 小時後，冷卻反應混合物至周圍溫度，用飽和 NaHCO₃ 水溶液淬滅，且用 DCM (3 × 100 mL) 萃取。合併有機層，經 Na₂SO₄ 乾燥，且濃縮。在矽膠上（用含 0 至 30% EtOAc 之

DCM 洗提)純化殘餘物,得到所需產物(0.75 g, 2.12 mmol)。 $C_{16}H_{14}ClF_2N_2O_3$ 之 LC-MS 計算值 $[M+H]^+$ m/z: 355.1; 實驗值 355.1。

步驟 6: 6'-氯-2'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1',2'-二氫-3'H-螺[環丙烷-1,4'-[2,7]萘啶]-3'-酮



【00241】在室溫下,向 6'-氯-2'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1,4-二氫-2,7-萘啶-3(2H)-酮 (1.50 g, 4.23 mmol) 於 DMF (10 mL) 中之經攪拌溶液中依序添加碳酸銨 (3.03 g, 9.30 mmol) 及 1-溴-2-氯-乙烷 (701 μ L, 8.46 mmol)。在室溫下攪拌 5 小時後,用飽和 NH_4Cl 水溶液淬滅反應混合物,且用 DCM (3×75 mL) 萃取。合併有機層,經 Na_2SO_4 乾燥,且濃縮。在矽膠上(用含 0 至 50% EtOAc 之己烷洗提)純化殘餘物,得到所需產物(1.20 g, 3.15 mmol)。 $C_{18}H_{16}ClF_2N_2O_3$ 之 LC-MS 計算值 $[M+H]^+$ m/z: 381.1; 實驗值 381.1。

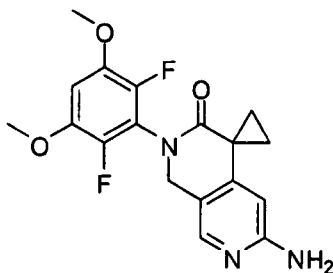
步驟 7: 2'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-6'-[(2-嗎啉-4-基乙基)胺基]-1',2'-二氫-3'H-螺[環丙烷-1,4'-[2,7]萘啶]-3'-酮

【00242】在室溫下,向 6'-氯-2'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1',2'-二氫-3'H-螺[環丙烷-1,4'-[2,7]萘啶]-3'-酮 (250 mg, 0.657 mmol) 及 2-(N-嗎啉基)乙胺 (214 mg, 1.64 mmol) 於 1,4-二噁烷 (6.0 mL) 中之經攪拌溶液中依序添加二環己基(2',4',6'-三異丙基-3,6-二甲氧基聯苯-2-基)膦 (BrettPhos, Aldrich, 目錄號 718742: 70.5 mg, 0.131 mmol)、第三丁醇鈉 (126 mg, 1.31 mmol) 及乙酸鈣 (29.5 mg, 0.131 mmol)。用 N_2 淨化所得混合物,接著加熱至 $110^\circ C$ 。在 $110^\circ C$ 下攪拌 45 分鐘後,冷卻反應混合物至周圍溫度,且在 RP-HPLC 上 (XBridge C18 管柱,以含有 0.05% TFA 之乙腈/水之梯度洗提,流動速率 60 毫升/分鐘)純化,得到呈三氟乙酸鹽形式之所需產物(150 mg)。 $C_{24}H_{29}F_2N_4O_4$ 之 LC-MS 計算值 $[M+H]^+$ m/z: 475.2; 實驗值 475.2。 1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$): δ 7.96 (s, 1 H), 7.06 (t, $J = 10.0$ Hz, 1 H), 6.22 (s,

1 H), 4.77 (s, 2 H), 3.88 (s, 6 H), 3.82 (br, 4 H), 3.65 (br, 2 H), 3.27-3.33 (m, 6 H), 1.71 (dd, $J = 7.0$ Hz, 4.0 Hz, 2 H), 1.43 (dd, $J = 7.0$ Hz, 4.0 Hz, 2 H) ppm。

實施例 24

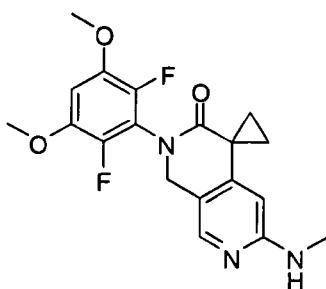
6'-胺基-2'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1'*H*-螺[環丙烷-1,4'-[2,7]萘啶]-3'(2'*H*)-酮



【00243】在室溫下，向 6'-氯-2'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1',2'-二氫-3'*H*-螺[環丙烷-1,4'-[2,7]萘啶]-3'-酮（實施例 23，步驟 6：248 mg，0.651 mmol）及二苯甲酮亞胺（164 μ L，0.977 mmol）於甲苯（5 mL）中之經攪拌溶液中依序添加(*R*)-(+)-2,2'-雙(二苯膦基)-1,1'-聯萘（40.6 mg，0.0651 mmol）、第三丁醇鈉（125 mg，1.30 mmol）及參(二苯亞甲基丙酮)二鈾(0)（23.9 mg，0.0260 mmol）。用 N_2 淨化所得混合物且加熱至 90°C。在 90°C 下攪拌 2 小時後，冷卻反應混合物至周圍溫度，且在真空中移除揮發物。將殘餘物溶解於四氫呋喃（5 mL）中，接著添加氯化氫於水中之溶液（1.0 M，650 μ L，0.65 mmol）。在室溫下攪拌 1 小時後，濃縮反應混合物，且在 RP-HPLC 上（XBridge C18 管柱，以含有 0.05% TFA 之乙腈/水之梯度洗提，流動速率 60 毫升/分鐘）純化殘餘物，得到呈三氟乙酸鹽形式之所需產物（202 mg）。 $C_{18}H_{18}F_2N_3O_3$ 之 LC-MS 計算值 $[M+H]^+$ m/z : 362.1；實驗值 362.1。 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 7.90 (s, 1 H), 7.77 (br, 2H), 7.07 (t, $J = 10.0$ Hz, 1 H), 6.49 (s, 1 H), 4.79 (s, 2 H), 3.89 (s, 6 H), 1.82 (dd, $J = 10.0$ Hz, 5.0 Hz, 2 H), 1.51 (dd, $J = 10.0$ Hz, 5.0 Hz, 2 H) ppm。

實施例 25

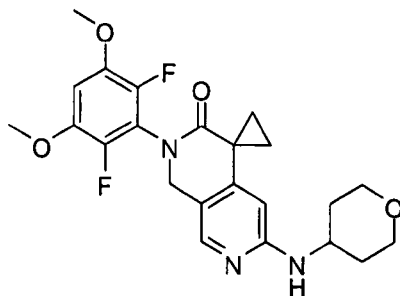
2'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-6'-(甲基胺基)-1',2'-二氫-3'*H*-螺[環丙烷-1,4'-[2,7]萘啶]-3'-酮



【00244】 在室溫下，向 6'-氯-2'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1',2'-二氫-3'*H*-螺[環丙烷-1,4'-[2,7]吡啶]-3'-酮（實施例 23，步驟 6：90.0 mg，0.236 mmol）及甲基胺基甲酸第三丁酯（89.5 mg，0.682 mmol）於 1,4-二噁烷（3 mL）中之經攪拌溶液中依序添加二環己基(2',4',6'-三異丙基-3,6-二甲氧基聯苯-2-基)膦（BrettPhos，Aldrich，目錄號 718742：24.4 mg，0.0455 mmol）、第三丁醇鈉（52.4 mg，0.546 mmol）及乙酸鈹（10.2 mg，0.0455 mmol）。用 N₂ 淨化所得混合物且加熱至 90°C。在 90°C 下攪拌 45 分鐘後，冷卻反應混合物至周圍溫度，且在真空中移除揮發物。將殘餘物溶解於 DCM（1 mL）中，接著添加 TFA（1 mL）。在室溫下攪拌 1 小時後，濃縮反應混合物，且在 RP-HPLC 上（XBridge C18 管柱，以含有 0.05% TFA 之乙腈/水之梯度洗提，流動速率 60 毫升/分鐘）純化粗物質，得到呈三氟乙酸鹽形式之所需產物（32 mg）。C₁₉H₂₀F₂N₃O₃ 之 LC-MS 計算值[M+H]⁺ m/z: 376.1；實驗值 376.2。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.90 (s, 1 H), 7.07 (t, *J* = 10.0 Hz, 1 H), 6.46 (s, 1 H), 4.80 (s, 2 H), 3.89 (s, 6 H), 2.90 (s, 3 H) 1.79 (dd, *J* = 10.0 Hz, 5.0 Hz, 2 H), 1.56 (dd, *J* = 10.0 Hz, 5.0 Hz, 2 H) ppm。

實施例 26

2'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-6'-(四氫-2*H*-呋喃-4-基胺基)-1',2'-二氫-3'*H*-螺[環丙烷-1,4'-[2,7]吡啶]-3'-酮

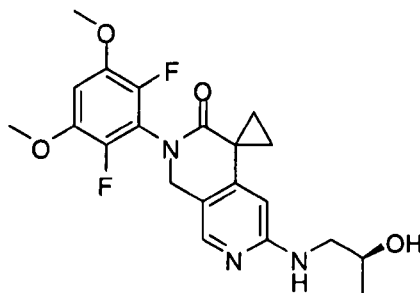


【00245】 使用與實施例 23，步驟 7 之程序類似之程序，用四氫-2*H*-

哌喃-4-胺替代 2-(N-嗎啉基)乙胺來製備此化合物。C₂₃H₂₆F₂N₃O₄ 之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 446.2；實驗值：446.2。

實施例 27

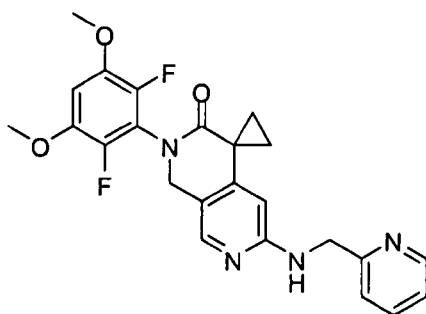
(S)-2'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-6'-(2-羥丙基氨基)-1'*H*-螺[環丙烷-1,4'-[2,7]蔡啶]-3'(2'*H*)-酮



【00246】 使用與實施例 23，步驟 7 之程序類似之程序，用(S)-1-氨基丙-2-醇替代 2-(N-嗎啉基)乙胺來製備此化合物。C₂₁H₂₄F₂N₃O₄ 之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 420.2；實驗值：420.2。

實施例 28

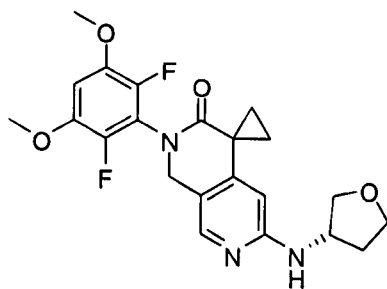
2'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-6'-(吡啶-2-基甲基氨基)-1'*H*-螺[環丙烷-1,4'-[2,7]蔡啶]-3'(2'*H*)-酮



【00247】 使用與實施例 23，步驟 7 之程序類似之程序，用吡啶-2-基甲胺替代 2-(N-嗎啉基)乙胺來製備此化合物。C₂₄H₂₃F₂N₄O₃ 之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 453.2；實驗值：453.2。

實施例 29

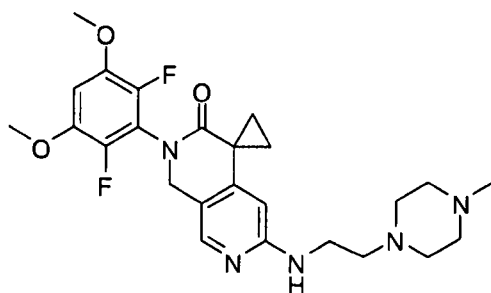
(S)-2'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-6'-(四氫呋喃-3-基氨基)-1'*H*-螺[環丙烷-1,4'-[2,7]蔡啶]-3'(2'*H*)-酮



【00248】 使用與實施例 23，步驟 7 之程序類似之程序，用(S)-四氫呋喃-3-胺替代 2-(N-嗎啉基)乙胺來製備此化合物。 $C_{22}H_{24}F_2N_3O_4$ 之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 432.2；實驗值：432.2。

實施例 30

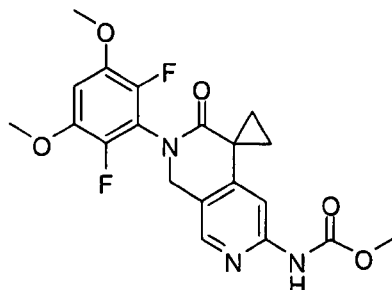
2'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-6'-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基胺基)-1'H-螺[環丙烷-1,4'-[2,7]吡啶]-3'(2'H)-酮



【00249】 使用與實施例 23，步驟 7 之程序類似之程序，用 2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙胺替代 2-(N-嗎啉基)乙胺來製備此化合物。 $C_{25}H_{32}F_2N_5O_4$ 之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 488.2；實驗值：488.2。

實施例 31

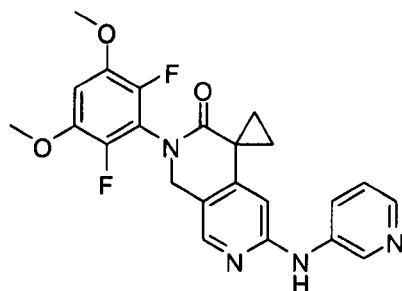
2'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-3'-側氧基-2',3'-二氫-1'H-螺[環丙烷-1,4'-[2,7]吡啶]-6'-基胺基甲酸甲酯



【00250】 使用與實施例 23，步驟 7 之程序類似之程序，用胺基甲酸甲酯替代 2-(N-嗎啉基)乙胺來製備此化合物。 $C_{20}H_{20}F_2N_3O_5$ 之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 420.1；實驗值：420.1。

實施例 32

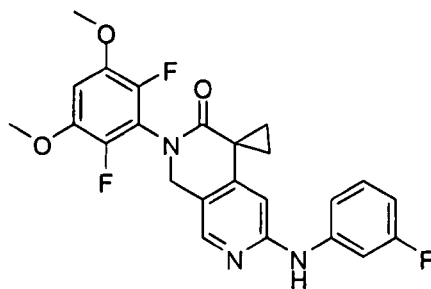
2'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-6'-(吡啶-3-基胺基)-1'*H*-螺[環丙烷-1,4'-[2,7]萘啶]-3'(2'*H*)-酮



【00251】 使用與實施例 23，步驟 7 之程序類似之程序，用吡啶-3-胺替代 2-(*N*-嗎啉基)乙胺來製備此化合物。C₂₃H₂₁F₂N₄O₃ 之 LCMS 計算值 (M+H)⁺: m/z = 439.2；實驗值：439.2。

實施例 33

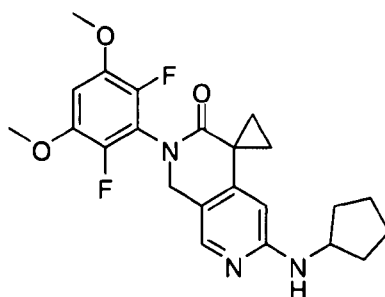
2'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-6'-(3-氟苯基胺基)-1'*H*-螺[環丙烷-1,4'-[2,7]萘啶]-3'(2'*H*)-酮



【00252】 使用與實施例 23，步驟 7 之程序類似之程序，用 3-氟苯胺替代 2-(*N*-嗎啉基)乙胺來製備此化合物。C₂₄H₂₁F₃N₃O₃ 之 LCMS 計算值 (M+H)⁺: m/z = 456.2；實驗值：456.2。

實施例 34

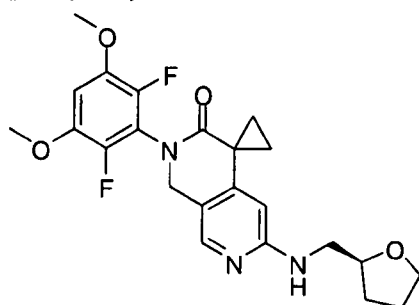
6'-(環戊基胺基)-2'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1'*H*-螺[環丙烷-1,4'-[2,7]萘啶]-3'(2'*H*)-酮



【00253】 使用與實施例 23，步驟 7 之程序類似之程序，用環戊胺替代 2-(N-嗎啉基)乙胺來製備此化合物。 $C_{23}H_{26}F_2N_3O_3$ 之 LCMS 計算值 $(M+H)^+$: $m/z = 430.2$ ；實驗值：430.2。

實施例 35

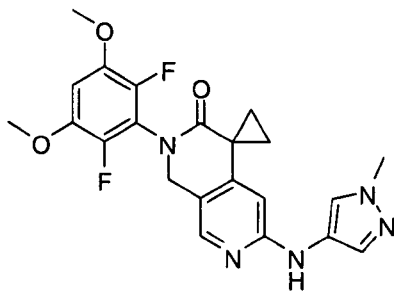
(S)-2'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-6'-((四氫呋喃-2-基)甲基胺基)-1'H-螺[環丙烷-1,4'-[2,7]萘啶]-3'(2'H)-酮



【00254】 使用與實施例 23，步驟 7 之程序類似之程序，用(S)-((四氫呋喃-2-基)甲胺替代 2-(N-嗎啉基)乙胺來製備此化合物。 $C_{23}H_{26}F_2N_3O_4$ 之 LCMS 計算值 $(M+H)^+$: $m/z = 446.2$ ；實驗值：446.2。

實施例 36

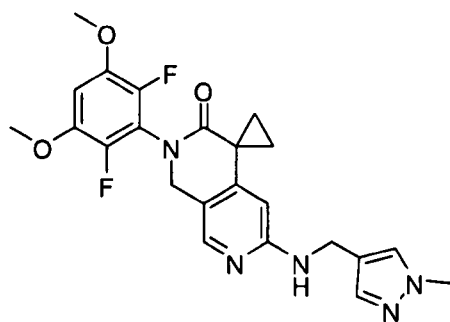
2'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-6'-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)-1'H-螺[環丙烷-1,4'-[2,7]萘啶]-3'(2'H)-酮



【00255】 使用與實施例 23，步驟 7 之程序類似之程序，用 1-甲基-1H-吡唑-4-胺替代 2-(N-嗎啉基)乙胺來製備此化合物。 $C_{22}H_{22}F_2N_5O_3$ 之 LCMS 計算值 $(M+H)^+$: $m/z = 442.2$ ；實驗值：442.2。

實施例 37

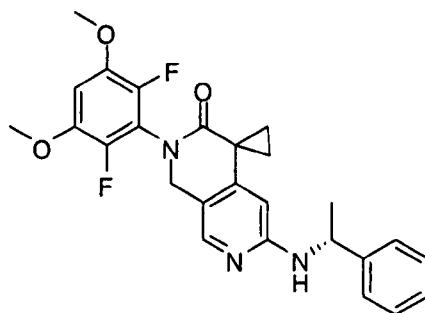
2'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-6'-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基胺基)-1'H-螺[環丙烷-1,4'-[2,7]萘啶]-3'(2'H)-酮



【00256】 使用與實施例 23，步驟 7 之程序類似之程序，用(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲胺替代 2-(N-嗎啉基)乙胺來製備此化合物。 $C_{23}H_{24}F_2N_5O_3$ 之 LCMS 計算值 $(M+H)^+$: $m/z = 456.2$ ；實驗值：456.2。

實施例 38

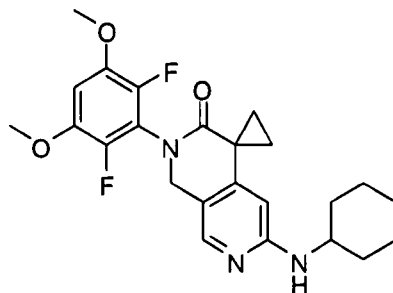
(R)-2'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-6'-(1-苯基乙基胺基)-1'H-螺[環丙烷-1,4'-[2,7]吡啶]-3'(2'H)-酮



【00257】 使用與實施例 23，步驟 7 之程序類似之程序，用(R)-1-苯基乙胺替代 2-(N-嗎啉基)乙胺來製備此化合物。 $C_{26}H_{26}F_2N_3O_3$ 之 LCMS 計算值 $(M+H)^+$: $m/z = 466.2$ ；實驗值：466.2。

實施例 39

6'-(環己基胺基)-2'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1'H-螺[環丙烷-1,4'-[2,7]吡啶]-3'(2'H)-酮

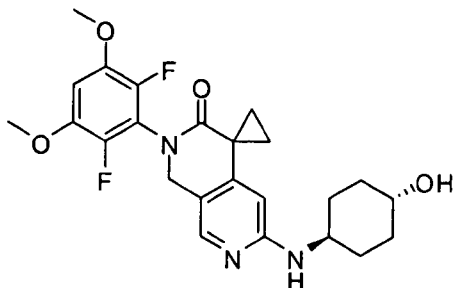


【00258】 使用與實施例 23，步驟 7 之程序類似之程序，用環己胺替

代2-(N-嗎啉基)乙胺來製備此化合物。 $C_{24}H_{28}F_2N_3O_3$ 之LCMS計算值 $(M+H)^+$:
 $m/z = 444.2$ ；實驗值：444.2。

實施例 40

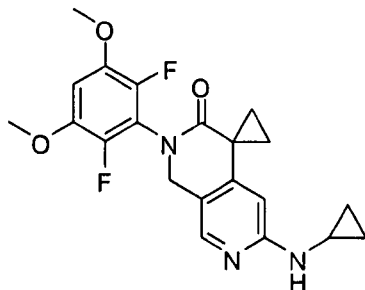
2'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-6'-(反-4-羥基環己基胺基)-1'H-螺[環丙烷-1,4'-[2,7]萘啶]-3'(2'H)-酮



【00259】 使用與實施例 23，步驟 7 之程序類似之程序，用反-4-胺基環己醇替代 2-(N-嗎啉基)乙胺來製備此化合物。 $C_{24}H_{28}F_2N_3O_4$ 之 LCMS 計算值 $(M+H)^+$: $m/z = 460.2$ ；實驗值：460.2。

實施例 41

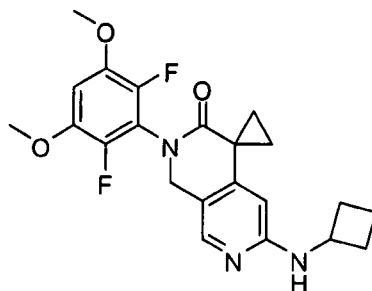
6'-(環丙基胺基)-2'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1'H-螺[環丙烷-1,4'-[2,7]萘啶]-3'(2'H)-酮



【00260】 使用與實施例 23，步驟 7 之程序類似之程序，用環丙胺替代 2-(N-嗎啉基)乙胺來製備此化合物。 $C_{21}H_{22}F_2N_3O_3$ 之 LCMS 計算值 $(M+H)^+$:
 $m/z = 402.2$ ；實驗值：402.2。

實施例 42

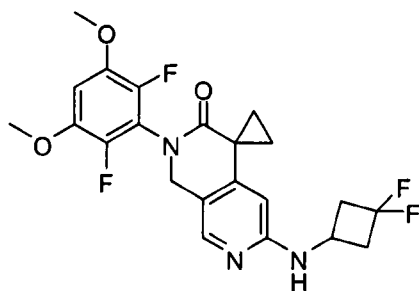
6'-(環丁基胺基)-2'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1'H-螺[環丙烷-1,4'-[2,7]萘啶]-3'(2'H)-酮



【00261】 使用與實施例 23，步驟 7 之程序類似之程序，用環丁胺替代 2-(N-嗎啉基)乙胺來製備此化合物。 $C_{22}H_{24}F_2N_3O_3$ 之 LCMS 計算值 $(M+H)^+$: $m/z = 416.2$ ；實驗值：416.2。

實施例 43

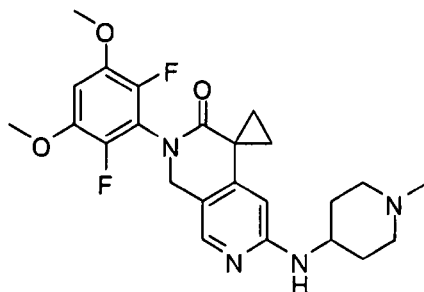
2'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-6'-(3,3-二氟環丁基胺基)-1'H-螺[環丙烷-1,4'-[2,7]萘啶]-3'(2'H)-酮



【00262】 使用與實施例 23，步驟 7 之程序類似之程序，用 3,3-二氟環丁胺替代 2-(N-嗎啉基)乙胺來製備此化合物。 $C_{22}H_{22}F_4N_3O_3$ 之 LCMS 計算值 $(M+H)^+$: $m/z = 452.2$ ；實驗值：452.2。

實施例 44

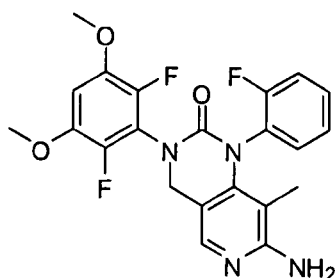
2'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-6'-(1-甲基哌啶-4-基胺基)-1'H-螺[環丙烷-1,4'-[2,7]萘啶]-3'(2'H)-酮



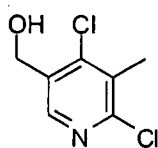
【00263】 使用與實施例 23，步驟 7 之程序類似之程序，用 1-甲基哌啶-4-胺替代 2-(N-嗎啉基)乙胺來製備此化合物。 $C_{24}H_{29}F_2N_4O_3$ 之 LCMS 計算值 $(M+H)^+$: $m/z = 459.2$ ；實驗值：459.2。

實施例 45

7-胺基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(2-氟苯基)-8-甲基-3,4-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮

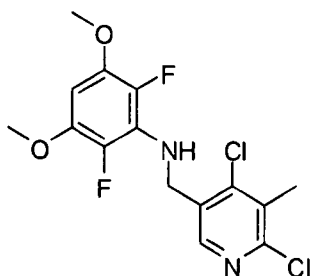


步驟 1：(4,6-二氯-5-甲基吡啶-3-基)甲醇



【00264】 在 -78°C 下，向 4,6-二氯-5-甲基菸鹼酸乙酯（1.75 g，7.48 mmol，Ark Pharm，目錄號 AK121795）於二氯甲烷（30 mL）中之經攪拌溶液中逐滴添加氫化二異丁基鋁（1.0 M，於甲苯中，18.0 mL，18.0 mmol）。在 -78°C 下攪拌所得混合物 2 小時，接著用飽和 NH_4Cl 水溶液淬滅。使混合物升溫至室溫，接著用 DCM（ 3×20 mL）萃取。用鹽水洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由在矽膠管柱上用含 MeOH 之 DCM（0-5%）洗提進行急驟層析來純化殘餘物，得到所需產物（0.80 g，56%）。 $\text{C}_7\text{H}_8\text{Cl}_2\text{NO}$ 之 LCMS 計算值 $(\text{M}+\text{H})^+$ ： $m/z = 192.0$ ；實驗值：192.0。

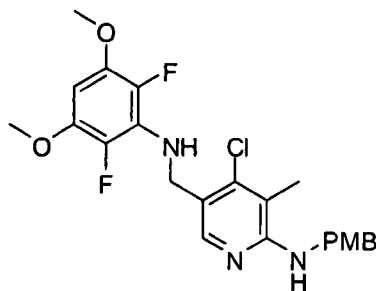
步驟 2：N-[(4,6-二氯-5-甲基吡啶-3-基)甲基]-2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯胺



【00265】 在 0°C 下，向(4,6-二氯-5-甲基吡啶-3-基)甲醇（0.80 g，4.2 mmol）於二氯甲烷（20 mL）中之經攪拌溶液中添加 N,N-二異丙基乙胺（1.45 mL，8.33 mmol），繼而添加甲烷磺醯氯（0.42 mL，5.4 mmol）。使所得混

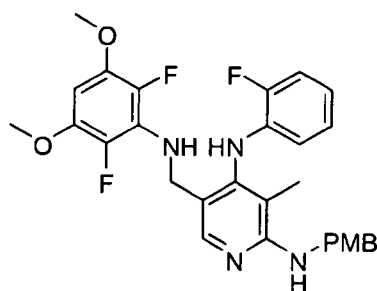
合物升溫至室溫且攪拌 2 小時，接著用飽和 NaHCO_3 水溶液淬滅。用 DCM ($3 \times 50 \text{ mL}$) 萃取混合物。用鹽水洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。將殘餘物溶解於 N,N -二異丙基乙胺 (3.5 mL) 中，接著添加 2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯胺 (0.79 g , 4.2 mmol)。在 100°C 下攪拌混合物隔夜。冷卻反應混合物至室溫，接著用飽和 NaHCO_3 水溶液淬滅，且用乙酸乙酯 ($3 \times 20 \text{ mL}$) 萃取。用鹽水洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由在矽膠管柱上用含乙酸乙酯之己烷 (0-25%) 洗提進行急驟層析來純化殘餘物，得到所需產物 (1.5 g , 99%)。 $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$ 之 LCMS 計算值($M+H$)⁺: $m/z = 363.0$ ；實驗值：363.0。

步驟 3：4-氯-5-{[(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)胺基]甲基}- N -(4-甲氧基苯甲基)-3-甲基吡啶-2-胺



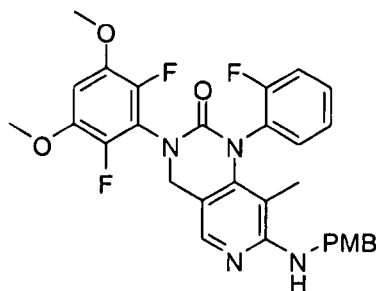
【00266】用氮氣淨化 N -[(4,6-二氯-5-甲基吡啶-3-基)甲基]-2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯胺 (1.5 g , 4.1 mmol)、4-甲氧基-苯甲胺 (1.1 mL , 8.3 mmol)、(R)-(+)-2,2'-雙(二苯膦基)-1,1'-聯萘 (0.26 g , 0.42 mmol)、乙酸鈮 (0.093 g , 0.41 mmol) 及碳酸銨 (2.7 g , 8.3 mmol) 於 1,4-二噁烷 (10 mL) 中之混合物，接著加熱至 150°C 且攪拌隔夜。冷卻至室溫後，用乙酸乙酯稀釋反應混合物，過濾且在減壓下濃縮。藉由在矽膠管柱上用含乙酸乙酯之己烷 (0-25%) 洗提進行急驟層析來純化殘餘物，得到所需產物 (1.0 g , 52%)。 $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{ClF}_2\text{N}_3\text{O}_3$ 之 LCMS 計算值($M+H$)⁺: $m/z = 464.2$ ；實驗值：464.1。

步驟 4：5-{[(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)胺基]甲基}- N -(2-氟苯基)- N -(4-甲氧基苯甲基)-3-甲基吡啶-2,4-二胺



【00267】 向 4-氯-5-[(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)胺基]甲基}-N-(4-甲氧基苯甲基)-3-甲基吡啶-2-胺 (32 mg, 0.070 mmol)、乙酸鈹 (1.6 mg, 0.0070 mmol)、(R)-(+)-2,2'-雙(二苯膦基)-1,1'-聯萘 (4.4 mg, 0.0070 mmol) 及碳酸鈾 (69 mg, 0.21 mmol) 於 1,4-二噁烷 (1.0 mL) 中之混合物中添加 2-氟苯胺 (11 mg, 0.098 mmol)。用氮氣淨化所得混合物，接著加熱至 150°C 且攪拌隔夜。冷卻至室溫後，用乙酸乙酯稀釋反應混合物，過濾且在減壓下濃縮。殘餘物未經進一步純化即用於下一步驟中。 $C_{29}H_{30}F_3N_4O_3$ 之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 539.2；實驗值：539.2。

步驟 5：3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(2-氟苯基)-7-[(4-甲氧基苯基)胺基]-8-甲基-3,4-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮



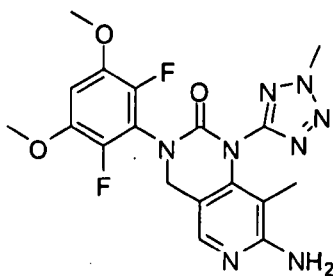
【00268】 將三光氣 (21 mg, 0.070 mmol) 添加至來自步驟 4 之粗產物及 N,N-二異丙基乙胺 (73 μ L, 0.42 mmol) 於四氫呋喃 (2.0 mL) 中之溶液中。在室溫下攪拌所得混合物 30 分鐘，接著添加 2 N NaOH (2 mL)。在 30°C 下攪拌混合物 1 小時，接著冷卻至室溫，且用乙酸乙酯 (3 $\times$ 20 mL) 萃取。用鹽水洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。殘餘物未經進一步純化即用於下一步驟中。 $C_{30}H_{28}F_3N_4O_4$ 之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 565.2；實驗值：565.2。

步驟 6：7-胺基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(2-氟苯基)-8-甲基-3,4-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮

【00269】將來自步驟 5 之粗產物溶解於 1 mL TFA 中，且在 85°C 下攪拌反應混合物 3 小時。冷卻混合物至室溫，且在真空中濃縮。將殘餘物溶解於乙腈中，接著藉由 RP-HPLC (pH = 2) 純化，得到呈三氟乙酸鹽形式之所需產物。 $C_{22}H_{20}F_3N_4O_3$ 之 LCMS 計算值 $(M+H)^+$: $m/z = 445.1$ ；實驗值：445.2。

實施例 46

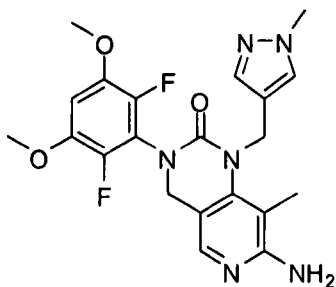
7-胺基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-8-甲基-1-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-3,4-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮



【00270】使用與針對實施例 45 所述之程序類似之程序，在步驟 4 中用 2-甲基-2H-四唑-5-胺 (Combi-Blocks，目錄號 OR-5103) 替代 2-氟苯胺來製備此化合物。 $C_{18}H_{19}F_2N_8O_3$ 之 LCMS 計算值 $(M+H)^+$: $m/z = 433.2$ ；實驗值：433.2。

實施例 47

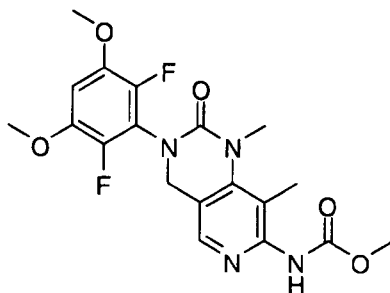
7-胺基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-8-甲基-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-3,4-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮



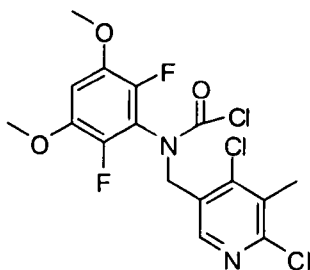
【00271】使用與針對實施例 45 所述之程序類似之程序，在步驟 4 中用 1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲胺鹽酸鹽 (J&W PharmLab，目錄號 68R0166) 替代 2-氟苯胺來製備此化合物。 $C_{21}H_{23}F_2N_6O_3$ 之 LCMS 計算值 $(M+H)^+$: $m/z = 445.2$ ；實驗值：445.1。

實施例 48

[3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1,8-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基]胺基甲酸甲酯

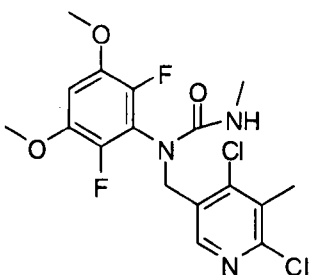


步驟 1：[(4,6-二氯-5-甲基吡啶-3-基)甲基](2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)胺基甲醯氯



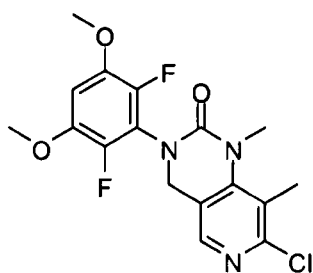
【00272】在 0℃下，向 N-[(4,6-二氯-5-甲基吡啶-3-基)甲基]-2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯胺（實施例 45，步驟 2：1.25 g，3.44 mmol）於二氯甲烷（30 mL）中之溶液中添加三光氣（0.61 g，2.1 mmol），繼而添加吡啶（840 μL，10. mmol）。在 0℃下攪拌反應混合物 1 小時，接著用二氯甲烷稀釋，且用 1 N HCl 溶液洗滌。接著用二氯甲烷萃取水溶液。用水、鹽水洗滌經合併之有機層，經 Na₂SO₄乾燥，接著濃縮，得到所需產物（1.45 g，99%），其未經進一步純化即用於下一步驟中。C₁₆H₁₄Cl₂F₂N₂O₃ 之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 425.0；實驗值：425.0。

步驟 2：N-[(4,6-二氯-5-甲基吡啶-3-基)甲基]-N-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-N'-甲基脲



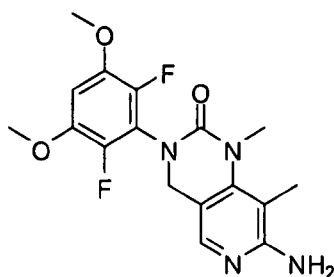
【00273】 向[(4,6-二氯-5-甲基吡啶-3-基)甲基](2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)胺基甲醯氯 (1.45 g, 3.41 mmol) 於二氯甲烷 (6 mL) 中之溶液中添加甲胺 (2 M, 於 THF 中, 3.4 mL, 6.8 mmol) 及 N,N-二異丙基乙胺 (3.0 mL, 17 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物 30 分鐘, 接著濃縮。在矽膠管柱上純化殘餘物, 得到所需產物 (1.35 g, 94%)。C₁₇H₁₈Cl₂F₂N₃O₃ 之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 420.1; 實驗值: 420.0。

步驟 3: 7-氯-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1,8-二甲基-3,4-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮



【00274】 在反應小瓶中, 將 N-[(4,6-二氯-5-甲基吡啶-3-基)甲基]-N-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-N'-甲基脲 (0.80 g, 1.9 mmol)、碳酸鉀 (1.9 g, 5.7 mmol) 於 N,N-二甲基甲醯胺 (7 mL) 中之混合物在 110°C 下攪拌隔夜。冷卻至室溫後, 用飽和 NH₄Cl 溶液淬滅混合物, 且用乙酸乙酯萃取。用水及鹽水洗滌經合併之萃取物, 接著經 Na₂SO₄ 乾燥且濃縮。在矽膠管柱上純化殘餘物, 得到所需產物 (0.58 g, 79%)。C₁₇H₁₇ClF₂N₃O₃ 之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 384.1; 實驗值: 384.1。

步驟 4: 7-胺基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1,8-二甲基-3,4-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮



【00275】 將 7-氯-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1,8-二甲基-3,4-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮 (200 mg, 0.5 mmol)、二苯甲酮亞胺 (110 μL,

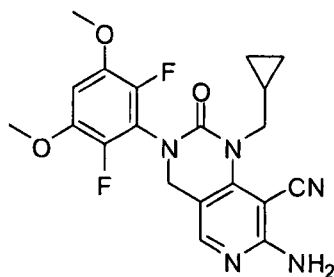
0.68 mmol)、2,2'-雙(二苯膦基)-1,1'-聯萘 (32 mg, 0.052 mmol) 及參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0) (20 mg, 0.02 mmol) 於甲苯 (4 mL) 中之混合物用氮氣淨化 5 分鐘。在 90°C 下攪拌混合物 2 小時，接著冷卻至室溫且濃縮。在矽膠管柱上純化殘餘物，得到中間物 (210 mg)。將中間物溶解於四氫呋喃 (3 mL) 中，接著添加氯化氫 (1 M, 於水中, 0.3 mL, 0.3 mmol)。在室溫下攪拌混合物 3 小時，接著濃縮，且在矽膠管柱上純化殘餘物，得到所需產物 (150 mg)。C₁₇H₁₉F₂N₄O₃ 之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 365.1；實驗值：365.1。

步驟 5：[3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1,8-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基]胺基甲酸甲酯

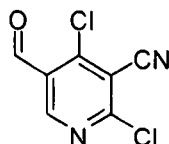
【00276】 向 7-胺基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1,8-二甲基-3,4-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮 (120 mg, 0.33 mmol) 於二氯甲烷 (5 mL) 中之溶液中添加氯甲酸甲酯 (38 μL, 0.49 mmol) 及三乙胺 (230 μL, 1.6 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物隔夜，接著濃縮。藉由逆相 HPLC (pH = 2, 乙腈/水+TFA) 純化殘餘物，得到呈三氟乙酸鹽形式之所需產物。C₁₉H₂₁F₂N₄O₅ 之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 423.1；實驗值：423.1。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.80 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.02 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.88 (s, 6H), 3.68 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 2.21 (s, 3H) ppm。

實施例 49

7-胺基-1-(環丙基甲基)-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-甲腈

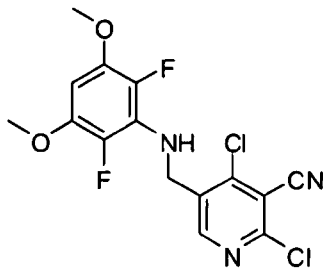


步驟 1：2,4-二氯-5-甲酰基菸鹼腈



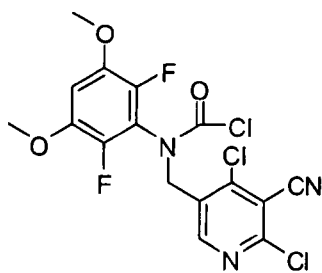
【00277】 將丙二腈(2.0 g, 30 mmol)及原乙酸三甲酯(4.0 g, 33 mmol)之混合物在回流下加熱 3 小時，接著將其冷卻至室溫且濃縮，得到(1-甲氧基亞乙基)丙二腈 (3.7 g)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。在 95°C 下，將(1-甲氧基亞乙基)丙二腈 (2.0 g, 16 mmol) 於 N,N-二甲基甲醯胺 (4.8 g, 66 mmol) 中之溶液逐滴添加至磷醯氯 (10 g, 66 mmol) 中。在 95°C 下攪拌所得混合物 3 天，接著冷卻至室溫，且用二氯甲烷 (50 mL) 稀釋。在室溫下攪拌混合物 1 小時，接著添加水 (50 mL)，且在室溫下再攪拌混合物 1 小時。用二氯甲烷萃取混合物。用水及鹽水洗滌經合併之有機層，接著經 Na₂SO₄ 乾燥且濃縮。在矽膠管柱上純化殘餘物，得到所需產物 (1.46 g, 44%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.44 (s, 1 H), 8.99 (s, 1 H) ppm。

步驟 2：2,4-二氯-5-[[(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基) 胺基] 甲基] 菸鹼腈



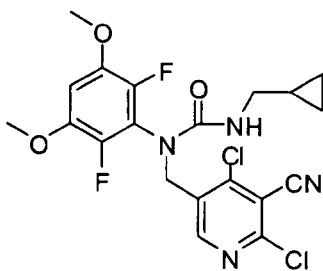
【00278】 在室溫下，向三乙醯氧基硼氫化鈉 (1.0 g, 5.0 mmol) 於三氟乙酸 (2 mL, 20 mmol) 中之混合物中添加 2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯胺 (0.52 g, 2.7 mmol) 於二氯甲烷 (20 mL) 中之溶液。在室溫下攪拌所得混合物 5 分鐘，接著添加 2,4-二氯-5-甲醯基菸鹼腈 (0.50 g, 2.5 mmol) 於二氯甲烷 (20 mL) 中之溶液。在室溫下攪拌混合物 1 小時，接著用飽和 NaHCO₃ 溶液中和，且用二氯甲烷萃取。用水及鹽水洗滌經合併之有機層，接著經 Na₂SO₄ 乾燥且濃縮。在矽膠管柱上純化殘餘物，得到所需產物 (0.87 g, 93%)。C₁₅H₁₂Cl₂F₂N₃O₂ 之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 374.0; 實驗值: 373.9。

步驟 3：[(4,6-二氯-5-氰基吡啶-3-基) 甲基] (2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基) 胺基甲醯氯



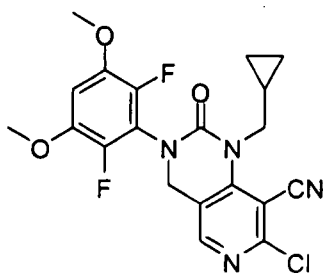
【00279】 在 0°C 下，向 2,4-二氯-5-[(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)胺基]甲基}-菸鹼腈（810 mg，2.2 mmol）於二氯甲烷（30 mL）中之溶液中添加三光氣（0.38 g，1.3 mmol），繼而添加吡啶（520 μ L，6.5 mmol）。在 0°C 下攪拌混合物 1 小時，接著用二氯甲烷稀釋，且用 1 N HCl 溶液洗滌。接著用二氯甲烷萃取混合物。用水及鹽水洗滌經合併之有機層，接著經 Na_2SO_4 乾燥且濃縮，得到所需產物（0.84 g，89%），其未經進一步純化即用於下一步驟中。 $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{Cl}_3\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3$ 之 LCMS 計算值 $(\text{M}+\text{H})^+$ ： $m/z = 436.0$ ；實驗值：435.8。

步驟 4：N'-((環丙基甲基)-N-[(4,6-二氯-5-氰基吡啶-3-基)甲基]-N-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)脲



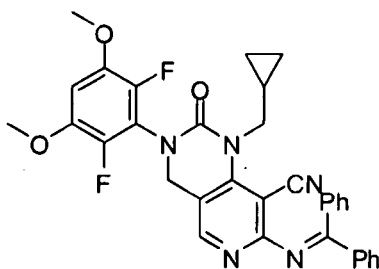
【00280】 向[(4,6-二氯-5-氰基吡啶-3-基)甲基](2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)胺基甲醯氯（35 mg，0.080 mmol）於二氯甲烷（1 mL）中之溶液中添加環丙基甲胺（8.9 μ L，0.10 mmol）及 N,N-二異丙基乙胺（70 μ L，0.40 mmol）。在室溫下攪拌所得溶液 30 分鐘，接著用 DCM 稀釋，且用 1 N HCl 水溶液洗滌。用鹽水洗滌有機層，接著經 Na_2SO_4 乾燥且濃縮。殘餘物未經進一步純化即用於下一步驟中。 $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_3$ 之 LCMS 計算值 $(\text{M}+\text{H})^+$ ： $m/z = 471.1$ ；實驗值：471.1。

步驟 5：7-氯-1-(環丙基甲基)-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-甲腈



【00281】將來自步驟4之粗產物及碳酸鉀（22 mg，0.16 mmol）於乙腈（3 mL）中之混合物加熱至回流且攪拌隔夜。冷卻反應混合物至室溫，接著用 DCM 稀釋，且用水及鹽水洗滌。經 Na_2SO_4 乾燥有機層，接著濃縮。殘餘物未經進一步純化即用於下一步驟中。 $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{ClF}_2\text{N}_4\text{O}_3$ 之 LCMS 計算值 $(\text{M}+\text{H})^+$: $m/z = 435.1$ ；實驗值：434.7。

步驟6：1-(環丙基甲基)-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-7-[(二苯基亞甲基)-胺基]-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-甲腈



【00282】將來自步驟5之粗產物、雙(二苯亞甲基丙酮)鈀(0)（5 mg，0.008 mmol）、(R)-(+)-2,2'-雙(二苯膦基)-1,1'-聯萘（5 mg，0.008 mmol）、第三丁醇鈉（15 mg，0.16 mmol）及二苯甲酮亞胺（20. μL ，0.12 mmol）於甲苯（5 mL）中之混合物抽真空，接著用氮氣填充。加熱所得混合物至 90°C 且攪拌 3 小時。冷卻反應混合物至室溫，接著用水稀釋，且用 DCM 萃取。經 Na_2SO_4 乾燥經合併之萃取物，接著濃縮。在矽膠管柱上用 0 至 100% EtOAc/己烷洗提來純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之所需產物（13 mg）。 $\text{C}_{33}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_3$ 之 LCMS 計算值 $(\text{M}+\text{H})^+$: $m/z = 580.2$ ；實驗值：580.0。

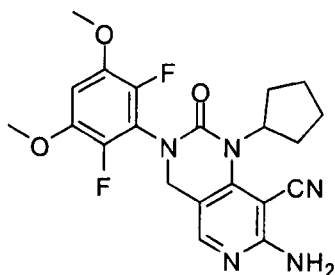
步驟7：7-胺基-1-(環丙基甲基)-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-甲腈

【00283】將來自步驟6之產物溶解於四氫呋喃（3 mL）中，接著添加含 1.0 M 氯化氫之水（0.16 mL，0.16 mmol）。在室溫下攪拌所得混合物 2

小時，接著用乙腈稀釋，且藉由製備型 HPLC (pH = 2，乙腈/水+TFA) 純化，得到呈三氟乙酸鹽形式之所需產物。 $C_{20}H_{20}F_2N_5O_3$ 之 LCMS 計算值 $(M+H)^+$: $m/z = 416.2$ ；實驗值：416.2。

實施例 50

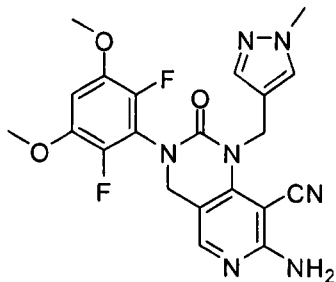
7-胺基-1-環戊基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-甲腈



【00284】 使用與針對實施例 49 所述之程序類似之程序，在步驟 4 中用環戊胺替代環丙基甲胺來製備此化合物。 $C_{21}H_{22}F_2N_5O_3$ 之 LCMS 計算值 $(M+H)^+$: $m/z = 430.2$ ；實驗值：430.2。

實施例 51

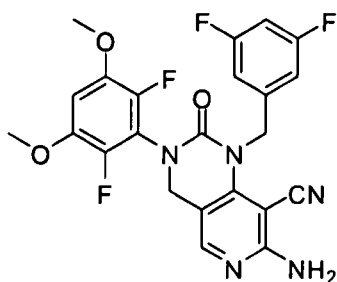
7-胺基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-[(1-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基]-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-甲腈



【00285】 使用與針對實施例 49 所述之程序類似之程序，在步驟 4 中用 1-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)甲胺 (AstaTech，目錄號 BL009313) 替代環丙基甲胺來製備此化合物。 $C_{21}H_{20}F_2N_7O_3$ 之 LCMS 計算值 $(M+H)^+$: $m/z = 456.2$ ；實驗值：456.0。

實施例 52

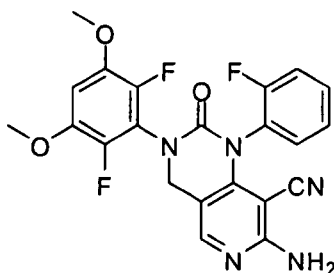
7-胺基-1-(3,5-二氟苯基)-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-甲腈



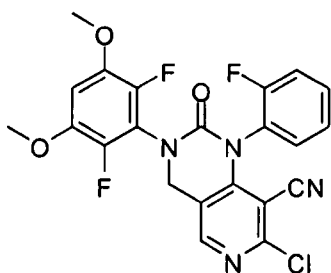
【00286】 使用與針對實施例 49 所述之程序類似之程序，在步驟 4 中用 1-(3,5-二氟苯基)甲胺替代環丙基甲胺來製備此化合物。 $C_{23}H_{18}F_4N_5O_3$ 之 LCMS 計算值 $(M+H)^+$: $m/z = 488.1$ ；實驗值：488.1。

實施例 53

7-氨基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(2-氟苯基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-甲腈



步驟 1：7-氯-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(2-氟苯基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-甲腈



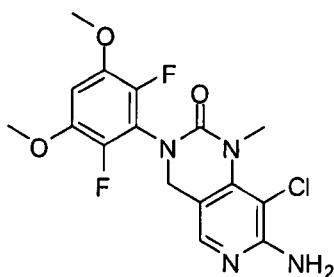
【00287】 將[(4,6-二氯-5-氰基吡啶-3-基)甲基](2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)胺基甲醯氯 (35 mg, 0.080 mmol)、2-氟-苯胺 (9.8 mg, 0.088 mmol) 及 N,N-二異丙基乙胺 (42 μ L, 0.24 mmol) 於 1,2-二氯乙烷 (0.4 mL) 中之混合物在 90°C 下攪拌隔夜。冷卻反應混合物至室溫，接著添加碳酸鉀 (25 mg, 0.18 mmol) 及乙腈 (1 mL)。在 90°C 下攪拌混合物 4 小時。冷卻至室溫後，濃縮混合物，且在矽膠管柱上純化殘餘物，得到所需產物 (30 mg, 80%)。 $C_{22}H_{15}ClF_3N_4O_3$ 之 LCMS 計算值 $(M+H)^+$: $m/z = 475.1$ ；實驗值：474.9。

步驟 2：7-胺基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(2-氟苯基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-甲腈

【00288】 使用與針對實施例 49，步驟 6-7 所述類似之條件，自 7-氯-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(2-氟苯基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-甲腈製備此化合物。 $C_{22}H_{17}F_3N_5O_3$ 之 LCMS 計算值 $(M+H)^+$: m/z = 456.1；實驗值：455.9。

實施例 54

7-胺基-8-氯-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-3,4-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮



【00289】 向 7-胺基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-3,4-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮（實施例 1，步驟 6：15 mg，0.043 mmol）於 DMF（1.0 mL）中之溶液中添加 N-氯代琥珀醯亞胺（17 mg，0.13 mmol）。在室溫下攪拌所得混合物 1 小時，接著將其藉由製備型 HPLC（pH 2，乙腈/水+TFA）純化，得到呈三氟乙酸鹽形式之所需產物。 $C_{16}H_{16}ClF_2N_4O_3$ 之 LC-MS 計算值 $[M+H]^+$ m/z : 385.1；實驗值 385.1。 1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.75 (s, 1H), 7.15 (s, 2H), 7.02 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.88 (s, 6H), 3.45 (s, 3H) ppm。

實施例 A

FGFR 酶分析

【00290】 所例示化合物之抑制劑效能可在酶分析中量測，該酶分析使用 FRET 量測來量測肽磷酸化以偵測產物形成。將抑制劑連續稀釋於 DMSO 中，且將 0.5 μ L 體積轉移至 384 孔盤之孔中。對於 FGFR3，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 10 μ L 體積之 FGFR3 酶（Millipore）添加至盤中，

且預培育 5-10 分鐘。在盤上包括適當對照（酶空白及無抑制劑之酶）。藉由將含有於分析緩衝液中之生物素標記 EQEDEPEGDYFEWLE 肽受質（SEQ ID NO: 1）及 ATP（最終濃度分別為 500 nM 及 140 μM）之 10 μL 溶液添加至孔中來起始分析。將盤在 25°C 下培育 1 小時。藉由添加 10 微升/孔之淬滅溶液（50 mM Tris、150 mM NaCl、0.5 mg/mL BSA，pH 7.8；30 mM EDTA 與 Perkin Elmer Lance Reagents 之 3.75 nM Eu-抗體 PY20 及 180 nM APC-抗生蛋白鏈菌素）終止反應。使盤平衡約 1 小時，隨後在 PheraStar 盤讀取器（BMG Labtech）上掃描孔。

【00291】 在等效條件下量測 FGFR1 及 FGFR2，其中酶及 ATP 濃度有以下變化：FGFR1 分別為 0.02 nM 及 210 μM，且 FGFR2 分別為 0.01 nM 及 100 μM。該等酶購自 Millipore 或 Invitrogen。

【00292】 GraphPad prism3 用於分析資料。藉由將資料與具有可變斜率之 S 形劑量-反應之等式擬合來得出 IC₅₀ 值。Y=底部+(頂部-底部)/(1+10^{^((LogIC₅₀-X)*希爾斜率))，其中 X 為濃度之對數且 Y 為反應。IC₅₀ 為 1 μM 或小於 1 μM 之化合物視為具活性。}

【00293】 根據上述分析發現，本發明化合物為 FGFR1、FGFR2 及 FGFR3 中之一或多者之抑制劑。IC₅₀ 資料提供於下表 1 中。符號「+」指示 IC₅₀ 小於 100 nM。

表 1

實施例編號	FGFR1 IC50(nM)	FGFR2 IC50 (nM)	FGFR3 IC50 (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	+	+	+

實施例 B

FGFR 細胞增殖/存活分析

【00294】 示例性化合物抑制依賴於存活之 FGFR 信號傳導之細胞生長的能力可使用生存力分析來量測。藉由用編碼全長人類 FGFR3 之質體穩定轉染小鼠 pro-B Ba/F3 細胞(獲自 Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen) 來開發過度表現人類 FGFR3 之重組細胞系。在肝素及 FGF1 存在下針對嘌呤黴素抗性及增殖來依序選擇細胞。分離單一細胞純系且表徵 FGFR3 之功能性表現。此 Ba/F3-FGFR3 純系用於細胞增殖分析中，且針對抑制細胞增殖/存活之能力來篩選化合物。將 Ba/F3-FGFR3 細胞於含

有 2% FBS、20 $\mu\text{g/mL}$ 肝素及 5 ng/mL FGF1 之 RPMI1640 培養基中以 3500 個細胞/孔接種至 96 孔黑色細胞培養盤中。用 10 μL 10X 濃度之經連續稀釋化合物（用缺乏血清培養基自 5 mM DMSO 點稀釋）處理細胞至 100 微升/孔之最終體積。培育 72 小時後，將量測細胞 ATP 含量之 100 μL Cell Titer Glo®試劑（Promega Corporation）添加至各孔中。在震盪下培育 20 分鐘後，在盤讀取器上讀取發光。將發光讀數轉換成相對於經 DMSO 處理之對照孔的抑制百分比，且使用 GraphPad Prism 軟體藉由將資料與具有可變斜率之 S 形劑量-反應之等式擬合來計算 IC_{50} 值。 IC_{50} 為 10 μM 或小於 10 μM 之化合物視為具活性。代表多種腫瘤類型之細胞系，包括 KMS-11（多發性骨髓瘤，FGFR3 易位）、RT112（膀胱癌，FGFR3 過度表現）、KatoIII（胃癌，FGFR2 基因擴增）及 H-1581（肺，FGFR1 基因擴增）用於類似增殖分析中。在一些實驗中，將 MTS 試劑 Cell Titer 96® AQueous One Solution Reagent（Promega Corporation）添加於 Cell Titer Glo 之適當位置至 333 $\mu\text{g/mL}$ 之最終濃度，且在 490/650 nm 下於盤讀取器上讀數。 IC_{50} 為 5 μM 或小於 5 μM 之化合物視為具活性。

實施例 C

基於細胞之 FGFR 磷酸化分析

【00295】在相關細胞系（Ba/F3-FGFR3、KMS-11、RT112、KatoIII、H-1581 癌細胞系及 HUVEC 細胞系）中化合物對 FGFR 磷酸化之抑制作用可使用對 FGFR 磷酸化具特異性之免疫分析來評估。使細胞在具有較少血清（0.5%）且無 FGF1 之培養基中饑餓 4 至 18 小時（視細胞系而定），接著用多種濃度之個別抑制劑處理 1-4 小時。對於一些細胞系，諸如 Ba/F3-FGFR3 及 KMS-11，用肝素（20 $\mu\text{g/mL}$ ）及 FGF1（10 ng/mL ）刺激細胞 10 分鐘。藉由在 4°C 下於具有蛋白酶及磷酸酶抑制劑之溶解緩衝液[50 mM HEPES（pH 7.5）、150 mM NaCl、1.5 mM MgCl_2 、10%甘油、1% Triton X-100、1 mM 原鈳酸鈉、1 mM 氟化鈉、抑肽酶（2 $\mu\text{g/mL}$ ）、亮抑酶肽（2 $\mu\text{g/mL}$ ）、抑胃肽 A（2 $\mu\text{g/mL}$ ）及苯基甲基磺醯氟（1 mM ）]中培育來製備全細胞蛋白質提取物。藉由以 14,000 $\times g$ 離心 10 分鐘來清除蛋白質提取物之細胞碎片，且使用 BCA（二金雞納酸（bicinchoninic acid））微定量盤分

析試劑 (Thermo Scientific) 定量。

【00296】 蛋白質提取物中 FGFR 受體之磷酸化係使用免疫分析來測定，包括西方墨點法、酶聯免疫分析 (ELISA) 或基於珠粒之免疫分析 (Luminex)。為偵測經磷酸化之 FGFR2，可使用商業 ELISA 套組 DuoSet IC Human Phospho-FGF R2 α ELISA 分析 (R&D Systems, Minneapolis, MN)。為進行分析，在存在或不存在一定濃度範圍之測試化合物的情況下，將 KatoIII 細胞於 0.2% FBS 補充之伊思考夫培養基 (Iscove's medium) 中 (50,000 個細胞/孔/100 μ L) 塗至 96 孔平底組織培養物處理之盤 (Corning, Corning, NY) 中，且在 37°C、5% CO₂ 下培育 4 小時。藉由添加 200 μ L 冷 PBS 且離心來終止分析。將經洗滌之細胞溶解於具有蛋白酶抑制劑 (Calbiochem, #535140) 及 PMSF (Sigma, #P7626) 之細胞溶解緩衝液 (Cell Signaling, #9803) 中，在濕冰上保持 30 分鐘。使細胞溶解產物於 -80°C 下冷凍，隨後用 DuoSet IC Human Phospho-FGF R2 α ELISA 分析套組測試等分試樣。GraphPad prism3 用於分析資料。藉由將資料與具有可變斜率之 S 形劑量-反應之等式擬合來得出 IC₅₀ 值。

【00297】 為偵測經磷酸化之 FGFR3，開發基於珠粒之免疫分析。使抗人 FGFR3 小鼠 mAb (R&D Systems, 目錄號 MAB7661) 結合於 Luminex MAGplex 微球體珠粒區 20 且用作捕捉抗體。將 RT-112 細胞接種至多孔組織培養盤中且培養直至 70% 匯合。用 PBS 洗滌細胞，且使其於 RPMI + 0.5% FBS 中饑餓 18 小時。在 37°C、5% CO₂ 下用 10 μ L 10X 濃度之經連續稀釋化合物處理細胞 1 小時，隨後用 10 ng/mL 人類 FGF1 及 20 μ g/mL 肝素刺激 10 分鐘。用冷 PBS 洗滌細胞，且用細胞提取緩衝液 (Invitrogen) 溶解並離心。使澄清之上清液於 -80°C 下冷凍直至分析。

【00298】 為進行分析，將細胞溶解產物以 1:10 稀釋於分析稀釋液中，且在室溫下於盤震盪器上與捕捉抗體結合之珠粒一起在 96 孔濾盤中培育 2 小時。使用真空歧管將盤洗滌三次，且在室溫下於震盪下與抗磷酸基-FGF R1-4 (Y653/Y654) 兔多株抗體 (R&D Systems, 目錄號 AF3285) 一起培育 1 小時。將盤洗滌三次。添加經稀釋之報導抗體山羊抗兔 RPE 結合之抗體 (Invitrogen, 目錄號 LHB0002)，且在震盪下培育 30 分鐘。將盤洗滌三

次。在室溫下於震盪下使珠粒於洗滌緩衝液中懸浮 5 分鐘，接著在設定為每個樣品計數 50 個事件、閾極設置 7500-13500 之 Luminex 200 儀器上讀數。資料以平均螢光強度 (MFI) 表示。將來自經化合物處理之樣品之 MFI 除以來自 DMSO 對照之 MFI 值以確定抑制百分比，且使用 GraphPad Prism 軟體計算 IC_{50} 值。 IC_{50} 為 $1\ \mu M$ 或小於 $1\ \mu M$ 之化合物視為具活性。

實施例 D

基於 FGFR 細胞之信號傳導分析

【00299】FGFR 之活化導致 Erk 蛋白質之磷酸化。根據製造商之方案，使用 Cellu'Erk HTRF (均相時差式螢光) 分析 (CisBio) 監測 pErk 之偵測。將 KMS-11 細胞於含 0.25% FBS 之 RPMI 培養基中以 40,000 個細胞/孔接種至 96 孔盤中且饑餓 2 天。抽吸培養基，且用 $30\ \mu L$ 1X 濃度之經連續稀釋化合物 (用缺乏血清培養基自 5 mM DMSO 點稀釋) 處理細胞至 30 微升/孔之最終體積且在室溫下培育 45 分鐘。藉由將 $10\ \mu L$ 肝素 ($100\ \mu g/mL$) 及 FGF1 ($50\ ng/mL$) 添加至各孔中來刺激細胞且在室溫下培育 10 分鐘。溶解後，將細胞提取物之等分試樣轉移至 384 孔低容量盤中，且添加 $4\ \mu L$ 偵測試劑，繼而在室溫下培育 3 小時。在具有針對 HTRF 之設置之 PheraStar 儀器上讀取盤。將經校正之螢光讀數轉換成相對於經 DMSO 處理之對照孔之抑制百分比，且使用 GraphPad Prism 軟體計算 IC_{50} 值。 IC_{50} 為 $1\ \mu M$ 或小於 $1\ \mu M$ 之化合物視為具活性。

實施例 E

VEGFR2 激酶分析

【00300】在 $25^{\circ}C$ 下於黑色 384 孔聚苯乙烯盤中操作 $40\ \mu L$ 酶反應 1 小時。用 $0.8\ \mu L$ 含測試化合物之 DMSO 點漬孔。分析緩衝液含有 50 mM Tris (pH 7.5)、0.01% Tween-20、10 mM $MgCl_2$ 、1 mM EGTA、5 mM DTT、 $0.5\ \mu M$ 生物素標記 EQEDEPEGDYFEWLE 肽受質 (SEQ ID NO: 1)、1 mM ATP 及 0.1 nM 酶 (Millipore 目錄號 14-630)。藉由添加具有 225 nM LANCE 抗生蛋白鏈菌素 Surelight® APC (PerkinElmer 目錄號 CR130-100) 及 4.5 nM LANCE Eu-W1024 抗磷酸酪胺酸 (PY20) 抗體 (PerkinElmer 目錄號 AD0067) 之 $20\ \mu L$ 終止緩衝液 (50 mM Tris (pH = 7.8)、150 mM NaCl、0.5 mg/mL

BSA、45 mM EDTA)來終止反應。在室溫下培育 20 分鐘後，在 PheraStar FS 盤讀取器 (BMG Labtech) 上讀取盤。使用 GraphPad Prism 藉由將資料與具有可變斜率之 S 形劑量-反應之等式擬合來計算 IC_{50} 值。 IC_{50} 為 1 μ M 或小於 1 μ M 之化合物視為具活性。

【00301】除本文所述以外，本發明之各種修改自前述描述將為熟習此項技術者顯而易知。該等修改亦欲屬於隨附申請專利範圍之範疇內。本申請案中所引用之各參考文獻，包括所有專利、專利申請案及公開案，均以全文引用的方式併入本文中。

I649318

發明摘要

※ 申請案號：103114284

※ 申請日：103/04/18

※IPC 分類：

C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 19/08 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

作為 FGFR 抑制劑之雙環雜環

BICYCLIC HETEROCYCLES AS FGFR INHIBITORS

【中文】

本發明係關於雙環雜環及其醫藥組成物，其為一或多種 FGFR 酶之抑制劑且適用於治療 FGFR 相關疾病，諸如癌症。

【英文】

The present invention relates to bicyclic heterocycles, and pharmaceutical compositions of the same, that are inhibitors of one or more FGFR enzymes and are useful in the treatment of FGFR-associated diseases such as cancer.

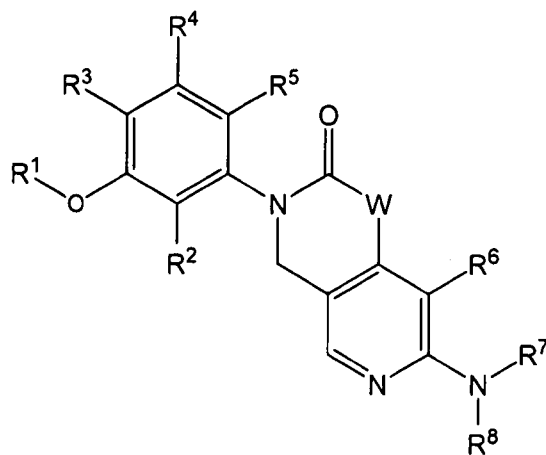
【代表圖】

【本案指定代表圖】：無。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

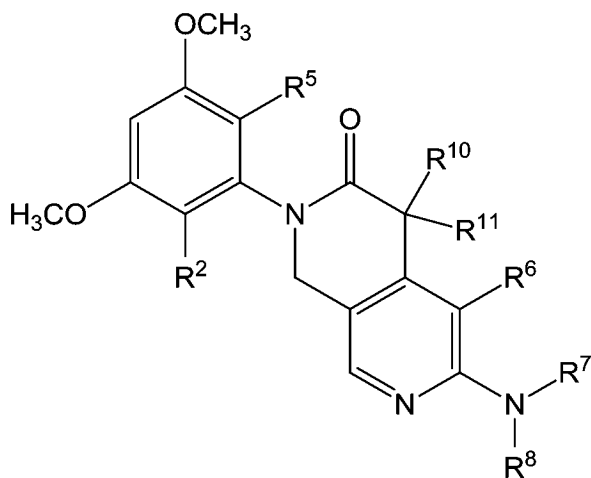
【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



I

申請專利範圍

1. 一種式 IIIa 化合物，



IIIa

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^2 及 R^5 各自獨立地選自鹵基；

R^6 為 H、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、CN、 NO_2 、 OR^{a2} 、 SR^{a2} 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(O)OR^{a2}$ 、 $OC(O)R^{b2}$ 、 $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(=NR^{e2})R^{b2}$ 、 $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}S(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(O)R^{b2}$ 、 $S(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(O)_2R^{b2}$ 或 $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ ；其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基及 4-10 員雜環烷基各自視情況經 1、2、3、4 或 5 個獨立地選自 R^{6a} 之取代基取代；

各 R^{6a} 獨立地選自 Cy^1 、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、CN、 NO_2 、 OR^{a2} 、 SR^{a2} 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(O)OR^{a2}$ 、 $OC(O)R^{b2}$ 、 $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}S(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(O)R^{b2}$ 、 $S(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(O)_2R^{b2}$ 及 $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ ，其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自以下之取代基取代： Cy^1 、鹵基、CN、 NO_2 、 OR^{a2} 、

SR^{a2} 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(O)OR^{a2}$ 、 $OC(O)R^{b2}$ 、 $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}S(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(O)R^{b2}$ 、 $S(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(O)_2R^{b2}$ 及 $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ ； R^7 及 R^8 各自獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $-C(O)R^A$ 、 $S(O)R^A$ 、 $S(O)_2R^A$ 、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、(5-10 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基或(4-10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基，其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、(5-10 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基及(4-10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基各自視情況經 1、2、3、4 或 5 個獨立地選自 R^{7a} 之取代基取代；

各 R^{7a} 獨立地選自 Cy^2 、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、CN、 NO_2 、 OR^{a3} 、 SR^{a3} 、 $C(O)R^{b3}$ 、 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(O)OR^{a3}$ 、 $OC(O)R^{b3}$ 、 $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$ 、 $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}S(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)R^{b3}$ 、 $S(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)_2R^{b3}$ 及 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ ，其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自以下之取代基取代： Cy^2 、鹵基、CN、 NO_2 、 OR^{a3} 、 SR^{a3} 、 $C(O)R^{b3}$ 、 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(O)OR^{a3}$ 、 $OC(O)R^{b3}$ 、 $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$ 、 $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}S(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)R^{b3}$ 、 $S(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)_2R^{b3}$ 及 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ ； R^{10} 及 R^{11} 與其所連接之碳原子一起形成 3、4、5、6 或 7 員環烷基或 4、5、6 或 7 員雜環烷基，各自視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自以下之取代基取代： Cy^3 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、CN、 OR^{a4} 、 SR^{a4} 、 $C(O)R^{b4}$ 、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(O)OR^{a4}$ 、 $OC(O)R^{b4}$ 、 $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ 、 $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)R^{b4}$ 、 $S(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)_2R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$ 、

$\text{NR}^{\text{c4}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$ 及 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$ ，其中該 C_{1-6} 烷基視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自以下之取代基取代： Cy^3 、鹵基、 CN 、 OR^{a4} 、 SR^{a4} 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b4}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a4}}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b4}}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c4}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b4}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c4}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c4}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a4}}$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e4}})\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c4}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e4}})\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b4}}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b4}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c4}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b4}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c4}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$ 及 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$ ；

各 R^{A} 獨立地選自 H 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、(5-10 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基及(4-10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基，其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、(5-10 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基及(4-10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自 R^{7a} 之取代基取代；

Cy^1 、 Cy^2 及 Cy^3 各自獨立地選自 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基及 4-10 員雜環烷基，其各自視情況經 1、2、3、4 或 5 個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、3-10 員雜環烷基、 CN 、 NO_2 、 OR^{a5} 、 SR^{a5} 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b5}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a5}}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b5}}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c5}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b5}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c5}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a5}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c5}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e5}})\text{R}^{\text{b5}}$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e5}})\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c5}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e5}})\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c5}}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b5}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c5}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b5}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c5}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b5}}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b5}}$ 及 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$ ；其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基及 4-10 員雜環烷基各自視情況經 1、2、3、4 或 5 個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 CN 、 NO_2 、 OR^{a5} 、 SR^{a5} 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b5}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a5}}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b5}}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e5}})\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c5}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e5}})\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c5}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b5}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c5}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a5}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c5}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c5}}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b5}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c5}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b5}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c5}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b5}}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b5}}$ 及

$S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

各、 R^{a2} 、 R^{b2} 、 R^{c2} 、 R^{d2} 、 R^{a3} 、 R^{b3} 、 R^{c3} 、 R^{d3} 、 R^{a4} 、 R^{b4} 、 R^{c4} 、 R^{d4} 、 R^{a5} 、 R^{b5} 、 R^{c5} 及 R^{d5} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、(5-10 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基及(4-10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基，其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、(5-10 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基及(4-10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基視情況經 1、2、3、4 或 5 個獨立地選自以下之取代基取代： C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、鹵基、CN、 OR^{a6} 、 SR^{a6} 、 $C(O)R^{b6}$ 、 $C(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $C(O)OR^{a6}$ 、 $OC(O)R^{b6}$ 、 $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(O)R^{b6}$ 、 $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$ 、 $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$ 、 $S(O)R^{b6}$ 、 $S(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $S(O)_2R^{b6}$ 、 $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$ 、 $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ 及 $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$;

各 R^{e2} 、 R^{e3} 、 R^{e4} 及 R^{e5} 獨立地選自 H、 C_{1-4} 烷基、CN、 OR^{a6} 、 SR^{b6} 、 $S(O)_2R^{b6}$ 、 $C(O)R^{b6}$ 、 $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ 及 $C(O)NR^{c6}R^{d6}$;

各 R^{a6} 、 R^{b6} 、 R^{c6} 及 R^{d6} 獨立地選自 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{2-4} 烯基及 C_{2-4} 炔基，其中該等 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基及 C_{2-4} 炔基視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自以下之取代基取代：OH、CN、胺基、鹵基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷硫基、 C_{1-4} 烷基胺基、二(C_{1-4} 烷基)胺基、 C_{1-4} 鹵烷基及 C_{1-4} 鹵烷氧基；且

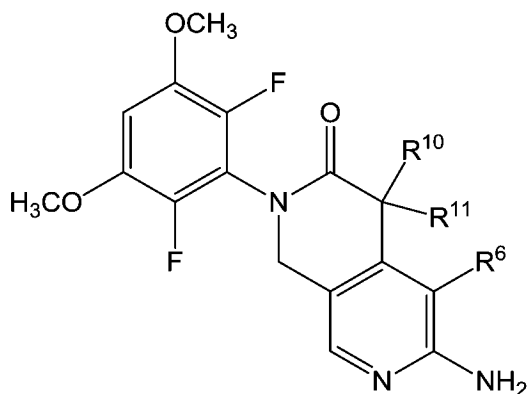
各 R^{e6} 獨立地選自 H、 C_{1-4} 烷基及 CN。

2. 如請求項 1 之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^6 為 H、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、CN 或 OR^{a2} ；其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基及 4-10 員雜環烷基各自視情況經 1、2、3、4 或 5 個獨立地選自 R^{6a} 之取代基取代。
3. 如請求項 1 之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^6 為鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、CN 或

- OR^{a2}；其中該等 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₆₋₁₀ 芳基、5-10 員雜芳基及 4-10 員雜環烷基各自視情況經 1、2、3、4 或 5 個獨立地選自 R^{6a} 之取代基取代。
4. 如請求項 1 之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R⁶ 為 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₆₋₁₀ 芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、CN 或 OR^{a2}；其中該等 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₆₋₁₀ 芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5-10 員雜芳基及 4-10 員雜環烷基各自視情況經 1、2、3、4 或 5 個獨立地選自 R^{6a} 之取代基取代。
 5. 如請求項 1 之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R⁶ 為鹵基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、苯基、5-6 員雜芳基、6 員雜環烷基、CN 或 OR^{a2}；其中該等 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、苯基、5-6 員雜芳基及 6 員雜環烷基各自視情況經 1、2、3、4 或 5 個獨立地選自 R^{6a} 之取代基取代。
 6. 如請求項 1 之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R⁶ 為 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、苯基、5-6 員雜芳基、6 員雜環烷基、CN 或 OR^{a2}；其中該等 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、苯基、5-6 員雜芳基及 6 員雜環烷基各自視情況經 1、2、3、4 或 5 個獨立地選自 R^{6a} 之取代基取代。
 7. 如請求項 1 之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R⁶ 為氯、甲基、乙基、CN、乙氧基、甲氧基乙氧基、苯氧基、2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基、苯基、4-氟苯基、苯甲基、苯乙基、2-苯基乙烯基、3,6-二氫-2H-哌喃-4-基、3-吡啶基、4-吡啶基、1H-吡唑-4-基、1-甲基-1H-吡唑-5-基、1-甲基-1H-吡唑-4-基、1-乙基-1H-吡唑-4-基、1-(2-羥乙基)-1H-吡唑-4-基或 1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基。
 8. 如請求項 1 之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R⁶ 為甲基、乙基、CN、乙氧基、甲氧基乙氧基、苯氧基、2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基、苯基、4-氟苯基、苯甲基、苯乙基、2-苯基乙烯基、3,6-二氫-2H-哌喃-4-基、3-吡啶基、4-吡啶基、1H-吡唑-4-基、1-甲基-1H-吡唑-5-基、1-甲基-1H-吡唑-4-基、1-乙基-1H-吡唑-4-基、1-(2-羥乙基)-1H-吡唑-4-基或 1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基。
 9. 如請求項 1 之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R⁶ 為甲基。

10. 如請求項 1 之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^6 為吡唑基，視情況經 1 或 2 個獨立地選自 R^{6a} 之取代基取代。
11. 如請求項 1 至 10 中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^2 為氟。
12. 如請求項 1 至 10 中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^5 為氟。
13. 如請求項 1 之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^6 為 H。
14. 如請求項 1 至 10 中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^{10} 及 R^{11} 與其所連接之碳原子一起形成 3、4、5、6 或 7 員環烷基。
15. 如請求項 1 至 10 中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^{10} 及 R^{11} 與其所連接之碳原子一起形成環丙基。
16. 如請求項 1 至 10 中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^7 及 R^8 各自獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 $-C(O)R^A$ 、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基、(5-10 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基或(4-10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基，其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、(5-10 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基及(4-10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基各自視情況經 1、2、3、4 或 5 個獨立地選自 R^{7a} 之取代基取代。
17. 如請求項 1 至 10 中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^7 及 R^8 各自獨立地選自 H、2-羥丙基、 $-C(O)OCH_3$ 、3-氟苯基、環丙基、環丁基、3,3-二氟環丁基、環戊基、環己基、4-羥基環己基、甲基、1-甲基-1H-吡唑-4-基、吡啶-3-基、N-甲基哌啶-4-基、四氫-2H-哌喃-4-基、四氫呋喃-3-基、1-苯乙基、(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基、2-(N-嗎啉基)-4-基乙基、吡啶-2-基甲基、N-甲基哌嗪-1-基乙基及四氫呋喃-2-基甲基。
18. 如請求項 1 至 10 中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^7 及 R^8 之一為 H。
19. 如請求項至 10 中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^7 及 R^8 各自為 H。

20. 如請求項 1 之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其具有式 IIIb：



IIIb。

21. 如請求項 20 之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^6 為 H。
22. 如請求項 20 或 21 之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^{10} 及 R^{11} 與其所連接之碳原子一起形成 3、4、5、6 或 7 員環烷基。
23. 如請求項 20 或 21 項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^{10} 及 R^{11} 與其所連接之碳原子一起形成環丙基。
24. 如請求項 1 之化合物，其係：
6-胺基-2-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-4,4-二甲基-1,2-二氫-2,7-萘啶-3(4H)-酮，
或其醫藥學上可接受之鹽。
25. 如請求項 1 之化合物，其選自：
2'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-6'-[(2-嗎啉-4-基乙基)胺基]-1',2'-二氫-3'H-螺[環丙烷-1,4'-[2,7]萘啶]-3'-酮；
6'-胺基-2'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1'H-螺[環丙烷-1,4'-[2,7]萘啶]-3'(2'H)-酮；
2'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-6'-(甲基胺基)-1',2'-二氫-3'H-螺[環丙烷-1,4'-[2,7]萘啶]-3'-酮；
2'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-6'-(四氫-2H-嘓喃-4-基胺基)-1',2'-二氫-3'H-螺[環丙烷-1,4'-[2,7]萘啶]-3'-酮；
(S)-2'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-6'-(2-羥丙基胺基)-1'H-螺[環丙烷-1,4'-[2,7]萘啶]-3'(2'H)-酮；
2'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-6'-(吡啶-2-基甲基胺基)-1'H-螺[環丙烷

-1,4'-[2,7]萘啶]-3'(2'H)-酮；

(S)-2'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-6'-(四氫呋喃-3-基胺基)-1'H-螺[環丙烷-1,4'-[2,7]萘啶]-3'(2'H)-酮；

2'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-6'-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基胺基)-1'H-螺[環丙烷-1,4'-[2,7]萘啶]-3'(2'H)-酮；

2'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-3'-側氧基-2',3'-二氫-1'H-螺[環丙烷-1,4'-[2,7]萘啶]-6'-基胺基甲酸甲酯；

2'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-6'-(吡啶-3-基胺基)-1'H-螺[環丙烷-1,4'-[2,7]萘啶]-3'(2'H)-酮；

2'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-6'-(3-氟苯基胺基)-1'H-螺[環丙烷-1,4'-[2,7]萘啶]-3'(2'H)-酮；

6'-(環戊基胺基)-2'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1'H-螺[環丙烷-1,4'-[2,7]萘啶]-3'(2'H)-酮；

(S)-2'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-6'-((四氫呋喃-2-基)甲基胺基)-1'H-螺[環丙烷-1,4'-[2,7]萘啶]-3'(2'H)-酮；

2'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-6'-(1-甲基-1H-吡唑-4-基胺基)-1'H-螺[環丙烷-1,4'-[2,7]萘啶]-3'(2'H)-酮；

2'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-6'-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基胺基)-1'H-螺[環丙烷-1,4'-[2,7]萘啶]-3'(2'H)-酮；

(R)-2'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-6'-(1-苯基乙基胺基)-1'H-螺[環丙烷-1,4'-[2,7]萘啶]-3'(2'H)-酮；

6'-(環己基胺基)-2'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1'H-螺[環丙烷-1,4'-[2,7]萘啶]-3'(2'H)-酮；

2'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-6'-(反-4-羥基環己基胺基)-1'H-螺[環丙烷-1,4'-[2,7]萘啶]-3'(2'H)-酮；

6'-(環丙基胺基)-2'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1'H-螺[環丙烷-1,4'-[2,7]萘啶]-3'(2'H)-酮；

6'-(環丁基胺基)-2'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1'H-螺[環丙烷-1,4'-[2,7]萘啶]-3'(2'H)-酮；

- 2'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-6'-(3,3-二氟環丁基胺基)-1'H-螺[環丙烷-1,4'-[2,7]萘啶]-3'(2'H)-酮；及
- 2'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-6'-(1-甲基哌啶-4-基胺基)-1'H-螺[環丙烷-1,4'-[2,7]萘啶]-3'(2'H)-酮；
- 或前述任一者之醫藥學上可接受之鹽。
26. 如請求項 1 之化合物，其中該化合物係 2'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-6'-[(2-嗎啉-4-基乙基)胺基]-1',2'-二氫-3'H-螺[環丙烷-1,4'-[2,7]萘啶]-3'-酮，或其醫藥學上可接受之鹽。
27. 如請求項 1 之化合物，其中該化合物係 2'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-6'-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基胺基)-1'H-螺[環丙烷-1,4'-[2,7]萘啶]-3'(2'H)-酮，或其醫藥學上可接受之鹽。
28. 如請求項 1 之化合物，其中該化合物係(S)-2'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-6'-((四氫呋喃-2-基)甲基胺基)-1'H-螺[環丙烷-1,4'-[2,7]萘啶]-3'(2'H)-酮，或其醫藥學上可接受之鹽。
29. 一種醫藥組成物，其包含如請求項 26 之化合物，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。
30. 一種醫藥組成物，其包含如請求項 27 之化合物，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。
31. 一種醫藥組成物，其包含如請求項 28 之化合物，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。
32. 一種醫藥組成物，其包含如請求項 1 至 25 中任一項之化合物，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。
33. 一種如請求項 1 至 28 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用於製備抑制 FGFR 酶之藥物。
34. 一種如請求項 1 至 28 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用於製備治療癌症之藥物。。
35. 如請求項 34 之用途，其中該癌症選自膀胱癌、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、慢性淋巴細胞性淋巴瘤、成人 T 細胞白血病、B 細胞淋巴瘤、急性骨髓性白血病、霍奇金氏淋巴瘤 (Hodgkin's lymphoma) 或非霍奇金氏淋巴瘤 (non-Hodgkin's lymphoma)、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症 (Waldenstrom's Macroglobulinemia)、毛細胞淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤 (Burkett's lymphoma)、神經膠母細胞瘤、黑素瘤及橫紋肌肉瘤。

36. 一種如請求項 1 至 28 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用於製備治療骨髓增生性病變之藥物。
37. 如請求項 36 之用途，其中該骨髓增生性病變選自真性紅細胞增多症、原發性血小板增多症及原發性骨髓纖維化。
38. 一種如請求項 1 至 28 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用於製備治療骨骼或軟骨細胞病變之藥物。
39. 如請求項 38 之用途，其中該骨骼或軟骨細胞病變選自軟骨發育不全、季肋發育不全、侏儒症、致死性骨發育不全 (TD)、亞伯特氏症候群 (Apert syndrome)、克魯松氏症候群 (Crouzon syndrome)、傑克森-衛斯症候群 (Jackson-Weiss syndrome)、比爾-史蒂文生皮膚迴旋症候群 (Beare-Stevenson cutis gyrate syndrome)、斐弗症候群 (Pfeiffer syndrome) 及顱縫線封閉過早症候群。
40. 一種如請求項 1 至 28 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用於製備治療低磷酸鹽血症之藥物。
41. 如請求項 40 之用途，其中該低磷酸鹽血症為 X-連鎖低磷酸血性佝僂病、常染色體隱性低磷酸血性佝僂病、常染色體顯性低磷酸血性佝僂病或腫瘤誘發之骨軟化症。