202342442

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202342442 A

(43)公開日： 中華民國 112 (2023) 年 11 月 01 日

(21)申請案號：111147359 (22)申請日： 中華民國 111 (2022) 年 12 月 09 日

(51)Int. Cl.： *C07D401/04 (2006.01)* *C07D471/04 (2006.01)*
C07D405/04 (2006.01) *C07D213/72 (2006.01)*
C07D401/14 (2006.01) *C07D413/14 (2006.01)*
C07D401/10 (2006.01) *C07D403/12 (2006.01)*
C07D213/81 (2006.01) *C07D239/42 (2006.01)*
C07D405/14 (2006.01) *A61K31/444 (2006.01)*
A61K31/506 (2006.01) *A61K31/501 (2006.01)*
A61K31/5377(2006.01) *A61K31/496 (2006.01)*
A61K31/44 (2006.01) *A61K31/505 (2006.01)*
A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2021/12/09 美國 63/287,866
2022/07/29 美國 63/393,440

(71)申請人：美商迪賽孚爾製藥有限公司 (美國) DECIPHERA PHARMACEUTICALS, LLC (US)
美國

(72)發明人：佛林 丹尼爾 L FLYNN, DANIEL L. (US)；安 有美 AHN, YU MI (US)；沃吉蒂 拉克西米納拉亞娜 VOGETI, LAKSHMINARAYANA (US)；勒 布多內克 伯特蘭 LE BOURDONNEC, BERTRAND (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：89 項 圖式數：0 共 449 頁

(54)名稱

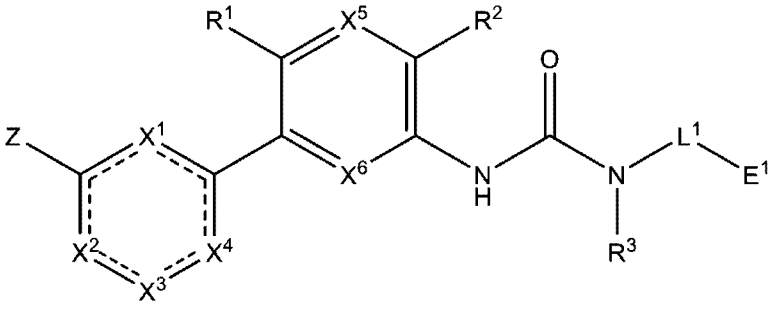
ＲＡＦ激酶抑制劑及其使用方法

(57)摘要

本文描述作為 RAF 抑制劑之化合物及其在治療諸如癌症之病症中的用途。

Described herein are compounds that are RAF inhibitors and their use in the treatment of disorders such as cancers.

特徵化學式：



式I

【發明摘要】

【中文發明名稱】

RAF 激酶抑制劑及其使用方法

【英文發明名稱】

RAF KINASE INHIBITORS AND METHODS OF USE THEREOF

【中文】

本文描述作為 RAF 抑制劑之化合物及其在治療諸如癌症之病症中的用途。

【英文】

Described herein are compounds that are RAF inhibitors and their use in the treatment of disorders such as cancers.

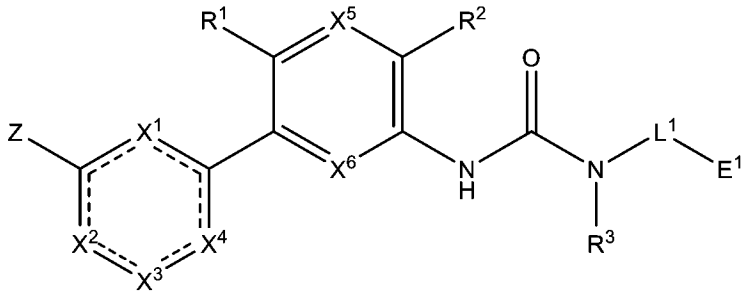
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



式I

【發明說明書】

【中文發明名稱】

RAF 激酶抑制劑及其使用方法

【英文發明名稱】

RAF KINASE INHIBITORS AND METHODS OF USE THEREOF

【技術領域】

【先前技術】

【0001】 已知 BRAF 之 BRAF V600X (亦即 V600E)突變形式為致癌的，且現在有多種 BRAF 抑制劑市售以抑制黑色素瘤及其他癌症中致癌 BRAF V600E 的信號傳導。BRAF V600E 作為單體傳導信號，且具有不依賴於 RAS 之上游控制的組成型活性。市售的 BRAF V600E 抑制劑包括維羅非尼(vemurafenib)、達拉非尼(dabrafenib)及恩拉非尼(encorafenib)。

【0002】 除 BRAF V600X 突變體以外，BRAF 之幾乎所有其他致癌形式經由形成同二聚體(BRAF-BRAF 二聚體)或異二聚體(例如 BRAF-CRAF 二聚體)傳導信號，難以用 BRAF 抑制劑諸如維羅非尼、達拉非尼及恩拉非尼治療。此類二聚體在由 BRAF 融合、非典型 BRAF 突變驅動之癌症或 RAS 突變癌症中形成。

【0003】 致癌 BRAF 融合物來源於基因體重排，將編碼激酶域之 BRAF 基因的 3'部分置於另一基因之 5'位置之後。重排之結果為表現致癌蛋白，由於基因體重排導致 BRAF 之 N 端自抑制域缺失，該等致癌蛋白表現組成性激酶活性。此等 BRAF 融合物由於自發性二聚化而展現組成性激酶活性，且因此能夠在癌細胞中進行異常信號傳導，而不依賴於上游效應子或調節機制。此外，一些 5'易位重排基因促使 N 端域能夠進一步誘導二聚化，從而增強 BRAF 融合蛋

白激酶域之活化二聚化。由於此等基因體重排之表現受 5'搭配物之啟動子控制，因此通常會由於高效或過度的啟動子活性而導致 BRAF 融合轉錄本的過度表現。BRAF 融合物係實體腫瘤中最常見的激酶易位之一。自 2005 年首次描述為乳頭狀甲狀腺癌之致癌基因以來，已在至少 15 種不同的腫瘤類型中鑑別出數百種腫瘤，其中 BRAF 激酶域與 110 多種不同的 5'搭配物基因中之一者融合。BRAF 融合物在乳頭狀甲狀腺癌、星形細胞瘤、黑色素瘤中被發現，且亦在耐藥性 EGFR 突變型肺癌中鑑別出。BRAF 融合蛋白以 RAS 非依賴性方式藉由二聚化傳導信號，且對許多 BRAF 抑制劑諸如維羅非尼及達拉非尼具有抗性，該等抑制劑不能抑制信號傳導同二聚體 BRAF 融合物之兩個原聚體。罕見的 CRAF 融合蛋白亦已證明為腫瘤驅動因素。此類 CRAF 融合蛋白作為 CRAF-CRAF 同二聚體傳導信號。

【0004】其他所謂的非典型 BRAF 突變亦導致自發性二聚化及不依賴於 RAS 控制的信號傳導。與 BRAF 融合物一樣，此等非典型 BRAF 突變體作為異常同二聚體傳導信號。

【0005】RAS 突變型癌症占所有人類癌症之大約 26-30%。RAS 突變型癌症經由 RAS → RAF → MEK → ERK 信號傳導路徑傳導信號。在此信號級聯中，激酶非活性 RAF 單體(包含 ARAF、BRAF 及 CRAF 同功型)募集至致癌 RAS，其中 RAS 誘導激酶活性信號傳導 RAF 二聚體的形成。募集至突變型 RAS 的主要 RAF 異二聚體為 BRAF/CRAF 異二聚體。

【0006】組合型 siRNA 篩選方法將 RAF 鑑別為 RAS 突變型癌症中之顯性節點，且 BRAF 及 CRAF 之共耗盡以及自噬基因 ATG7 之耗盡給出 RAS 突變型信號傳導之最佳合成致死性抑制，且另外提供抑制 RAS 突變型細胞與正常 RAS 野生型細胞中之信號傳導的最佳治療窗。此外，已報導，抑制 RAF → MEK → ERK 路徑與自噬抑制劑組合有效阻斷 RAS 突變型癌症之活體外及活體內生長。

【0007】 經由泛抑制 RAF (特別是 BRAF + CRAF)及 ERK 激酶活性來垂直抑制 RAF→ MEK→ ERK 路徑顯示出在 KRAS 突變型胰臟癌細胞、類器官研究以及 KRAS 突變型胰臟癌之鼠類模型中在阻斷 MAPK 路徑信號傳導方面之違背常規的高度協同作用。對 RAF (BRAF + CRAF)及 MEK 激酶活性之垂直抑制亦顯示在 KRAS 突變型腫瘤中具有協同作用。

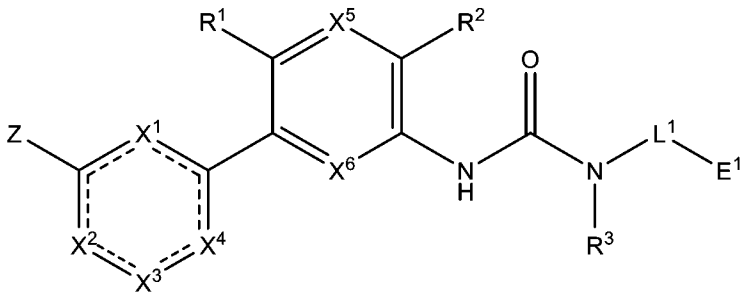
【0008】 抑制 BRAF 及 CRAF 同功型之重要性，以及抑制劑成功結合且抑制信號傳導 RAF 二聚體之兩個原聚體的要求已得到充分證明。RAF 抑制劑，尤其 BRAF 抑制劑未能成功結合且抑制 RAS 突變型癌症中信號傳導 RAF 二聚體之兩個原聚體，導致矛盾的路徑刺激而非所需路徑抑制。此類 BRAF 抑制劑為治療 RAS 突變型癌症之禁忌。

【0009】 需要鑑別可抑制多種 RAF 同功型，特別是抑制 BRAF 及 CRAF 同功型且尤其抑制信號傳導 BRAF/BRAF 同二聚體及 BRAF/CRAF 異二聚體中存在之兩種 RAF 原聚體的 RAF 抑制劑。此類泛 RAF 抑制劑在治療 BRAF V600X 驅動之癌症、非典型 BRAF 突變癌症、BRAF 融合癌症、CRAF 融合癌症及 RAS 突變型癌症中發現效用。

【發明內容】

【0010】 本文部分描述作為 RAF 抑制劑，例如 BRAF 或 CRAF 抑制劑之化合物及其使用方法，諸如治療由 RAS 或 BRAF 之致癌形式驅動的癌症。在一實施例中，本發明化合物抑制 BRAF 及 CRAF 同功型。在另一實施例中，本發明化合物抑制信號傳導 BRAF/BRAF 同二聚體及 BRAF/CRAF 異二聚體中存在之兩種 RAF 原聚體。

【0011】 在一實施例中，本文描述一種由式 I 表示之化合物：



式 I

或者其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、立體異構體或者互變異構體，其中：

X^1 及 X^4 各自獨立地為 CR^5 或 N；

X^5 及 X^6 各自獨立地為 CH、CF 或 N；

X^2 為 N、CH、C=O、C-O-L^2-E^2、C-L^2-E^2、C-N(R^4)-L^2-E^2 或 N-L^2-E^2；

X^3 為 C-O-L^3-E^3、C-L^3-E^3、C-N(R^4)-L^3-E^3、CH、C=O、N 或 N-L^3-E^3，

其限制條件為 X^1、X^2、X^3 及 X^4 中之不超過兩者為 N；

其限制條件為當 X^2 為 N 時，X^3 為 C-O-L^3-E^3、C-L^3-E^3、C-N(R^4)-L^3-E^3、N 或 CH；

其限制條件為當 X^3 為 N 時，X^2 為 N、CH、C-O-L^2-E^2、C-L^2-E^2 或 C-N(R^4)-L^2-E^2；

其限制條件為當 X^2 為 C=O 時，X^3 為 N-L^3-E^3；

其限制條件為當 X^3 為 C=O 時，X^2 為 N-L^2-E^2；

L^1 係選自直接鍵及視情況經$(E^{11})_m$取代之 C_1-C_6 烷基，或當與 R^3 以及 L^1 及 R^3 所連接之 N 原子一起時形成環結構中具有 4 至 8 個原子之視情況經取代之雜環，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基及氰基烷基；

L^2 為直接鍵或視情況經$(E^{21})_p$取代之 C_1-C_6 烷基；

L^3 為直接鍵或視情況經$(E^{31})_p$取代之 C_1-C_6 烷基；

E^1 係選自由以下組成之群：H、羥基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵素，

視情況經取代之烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷氧基、胺、烷基胺、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基，

視情況經取代之環烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：芳基、烷基、烷氧基、胺、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、雜環基及氰基，

視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、氰基及雜環基，

視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、烷氧基烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及碸，及

視情況經取代之芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

E^{11} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；

或其中兩次出現之 E^{11} 與其所連接之碳原子一起形成環結構中具有 3 至 6 個原子之環烷基或雜環基環；

E^2 係選自由以下組成之群：H、烷基、胺、醯胺、醯基、鹵烷氧基、鹵烷基、碸、羥基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、磺醯基，及

視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地

選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基及氰基烷基；

E^{21} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；

或其中兩次出現之 E^{21} 與其所連接之碳原子一起形成環結構中具有 3 至 6 個原子之環烷基或雜環基環；

E^{3} 係選自由以下組成之群：羥基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、磺醯基、鹵烷氧基、H、烷基、醯基、胺、胺基烷基、醯胺、鹵烷基、氰基、碸，

視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及碸，

視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，及

視情況經取代之環烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

E^{31} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；

或其中兩次出現之 E^{31} 與其所連接之碳原子一起形成環結構中具有 3 至 6 個原子之環烷基或雜環基環；

Z 為 L^{7}-E^{7}，其中：

L^{7} 為直接鍵

E^7 係選自由以下組成之群：

視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、環烷基、烷氧基、烷氧基烷基、胺、醯基、胺甲醯基、甲醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及碸，及

視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、脲、胺、脒、醯基、胺甲醯基、甲醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

m 在每次出現時獨立地為 0、1、2、3 或 4；

p 在每次出現時獨立地為 0、1 或 2；

R^1 係選自由以下組成之群：H、烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、氰基及鹵素；

R^2 係選自由 H 及 F 組成之群；

R^3 係選自由 H、C_1-C_5 烷基及 C_3-C_5 環烷基組成之群；

R^4 在每次出現時獨立地為 H 或烷基；及

R^5 在每次出現時獨立地選自由 H、烷基及鹵素組成之群；

其限制條件為

當 E^7 為嗎啉基，X^2 及 X^4 均為 N，X^3 為 C-L^3-E^3 且 L^3 為直接鍵時，則 E^3 不為雜芳基；

當 E^7 為嗎啉基，X^1 及 X^4 均為 N，X^3 為 C-L^3-E^3 且 L^3 為直接鍵時，則 E^3 不為雜芳基；

當 E^7 為嗎啉基，X^1、X^4、X^5 及 X^6 為 CH，R^1 為-CH_3，X^2 為 N 且 X^3 為 C-L^3-E^3 時，則 L^3-E^3 不為視情況經取代之 C_1-C_8 烷基、視情況經取代之 C_3-C_6 環烷基、視情況經取代之 C_4-C_8 環烷基烷基、視情況經取代之 C_3-C_6 雜環基、視情況

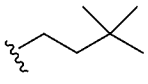
經取代之 C_4-C_8 雜環基烷基、視情況經取代之 5 員或 6 員雜芳基、或醯胺；

當 X^1、X^4、X^5 及 X^6 為 CH，R^1 為-CH_3，X^2 為 N，X^3 為 C-L^3-E^3，L^3 為直接鍵且 E^3 為嗎啉基時，則 E^7 不為視情況經取代之 C_3-C_6 雜環基或視情況經取代之 5 員或 6 員雜芳基；

當 E^7 為嗎啉基，X^1 為 CH，X^2 為 N，X^3 為 C-O-L^3-E^3，X^4 為 CH，X^6 為 CH、CD 或 CF，且 R^3 為 H 時，則 L^1-E^1 不為視情況經取代之烷基、視情況經取代之 C_3-C_6 環烷基、視情況經取代之 C_3-C_6 環烷基烷基、視情況經取代之 C_4-C_6 雜環基或視情況經取代之雜環基烷基；當 E^7 為嗎啉基，X^1 為 CH，X^2 為 C-O-L^2-E^2，X^3 為 N，X^4 為 CH，X^6 為 CH、CD 或 CF，且 R^3 為 H 時，則 L^1-E^1 不為視情況經取代之烷基、視情況經取代之 C_3-C_6 環烷基、視情況經取代之 C_3-C_6 環烷基烷基、視情況經取代之 C_4-C_6 雜環基或視情況經取代之雜環基烷基；

當 E^7 為嗎啉基，X^1 為 CH，X^2 為 N，X^3 為 C-O-L^3-E^3，X^4 為 CH，且 X^6 為 CH、CD 或 CF 時，則 L^1 不與 R^3 以及 L^1 及 R^3 所連接之 N 原子一起形成環結構中具有 4 至 8 個原子之視情況經取代之雜環；

當 E^7 為嗎啉基，X^1 為 CH，X^2 為 C-O-L^2-E^2，X^3 為 N，X^4 為 CH，且 X^6 為 CH、CD 或 CF 時，則 L^1 不與 R^3 以及 L^1 及 R^3 所連接之 N 原子一起形成環結構中具有 4 至 8 個原子之視情況經取代之雜環；

當 L^1-E^1 為  ，R^1 為甲基，R^2 為 H，R^3 為 H，X^1 為 N 或 CH，X^4 為 N 或 CH，X^5 為 N 或 CH，X^6 為 CH，E^7 為選自由氧雜環丁烷基、四氫呋喃基及四氫哌喃基組成之群的取代基，且

X^2 係選自由以下組成之群：

(i) C-L^2-E^2，其中 L^2-E^2 係選自 H；

(ii) C-O-L^2-E^2，其中 O-L^2-E^2 係選自由以下組成之群：甲氧基、乙氧基、異

丙氧基、2-甲氧基乙氧基、2-羥基乙氧基、(四氫-2*H*-哌喃-4-基)氧基及(l-乙基哌啶-4-基)氧基；

(iii) C-N(R^4)-L^2-E^2，其中 N(R^4)-L^2-E^2 係選自由(2-甲氧基乙基)胺基、(2-羥乙基)(甲基)胺基及(1-羥基丙-2-基)胺基組成之群；及

(iv) N 時，

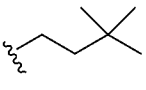
則 X^3 不選自由以下組成之群：

(i) C-L^3-E^3，其中 L^3-E^3 係選自由以下組成之群：H、甲基、3-羥基氧雜環丁-3-基、4-羥基-哌啶-1-基、4-胺基-4-甲基哌啶-1-基及 2-側氧基噁唑啶-3-基；

(ii) C-O-L^3-E^3，其中 O-L^3-E^3 係選自由甲氧基、2-羥基乙氧基及 2,3-二羥基丙氧基組成之群；

(iii) C-N(R^4)-L^3-E^3，其中 N(R^4)-L^3-E^3 係選自由雙(2-羥乙基)胺基及(2-羥乙基)胺基組成之群；及

(iv) N；

當 L^1-E^1 為  ，R^1 為甲基，R^2 為 H，R^3 為 H，X^1 為 N 或 CH，X^4 為 N 或 CH，X^5 為 N 或 CH，X^6 為 CH，X^3 為 C-L^3-E^3，L^3 為直接鍵，E^3 係選自由氧雜環丁烷基、四氫呋喃基及四氫哌喃基組成之群，且

X^2 係選自由以下組成之群：

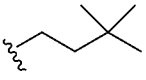
(i) C-L^2-E^2，其中 L^2-E^2 係選自 H；

(ii) C-O-L^2-E^2，其中 O-L^2-E^2 係選自由以下組成之群：甲氧基、乙氧基、異丙氧基、2-甲氧基乙氧基、2-羥基乙氧基、(四氫-2*H*-哌喃-4-基)氧基及(l-乙基哌啶-4-基)氧基；

(iii) C-N(R^4)-L^2-E^2，其中 N(R^4)-L^2-E^2 係選自由(2-甲氧基乙基)胺基、(2-羥乙基)(甲基)胺基及(1-羥基丙-2-基)胺基組成之群；及

(iv) N 時，

則 E^7 不選自由以下組成之群：3-羥基氧雜環丁-3-基、4-羥基-哌啶 1-基、4-胺基-4-甲基哌啶-1-基及 2-側氧基噁唑啶-3-基；

當 L^1-E^1 為  ，R^1 為甲基，R^2 為 H，R^3 為 H，X^1 為 N 或 CH，X^4 為 N 或 CH，X^5 為 N 或 CH，X^6 為 CH，E^7 為選自由氧雜環丁烷基、四氫呋喃基及四氫哌喃基組成之群的取代基，X^2 為 C=O，且 X^3 為 N-L^3-E^3 時，則 L^3-E^3 不選自由以下組成之群：H、甲基、羥基-乙基、羥基-丙基及 2,3-二羥基丙基；且

當 E^7 為視情況經取代之 5 員或 6 員雜芳基或視情況經取代之 5 員或 6 員雜環基，X^1 及 X^4 各自獨立地為 N、CH 或 CF，X^5 為 CH，X^6 為 CH、CD 或 CF，X^2 為 N，且 X^3 為 C-O-L^3-E^3 或 C-N(R^4)-L^3-E^3 時，則 L^1 不與 R^3 以及 L^1 及 R^3 所連接之 N 原子一起形成環結構中具有 4 至 7 個原子之視情況經取代之雜環。

【0012】 在另一實施例中，本文描述一種醫藥組成物，其包含本文所述之化合物(例如，如本文所述之本發明化合物)及醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。

【0013】 在另一實施例中，本文描述一種治療有需要之患者之癌症的方法，其包含向該患者投與*治療*有效量之本文所述之化合物(例如，如本文所述之本發明化合物)。

【0014】 在另一實施例中，本文描述一種治療有需要之患者之病症的方法，該病症選自由以下組成之群：組織細胞增多症、黑色素瘤、多發性骨髓瘤、甲狀腺癌、卵巢癌、結腸直腸癌、結腸癌、胰臟癌、肺癌、膀胱癌、胃腸道間質瘤、實體腫瘤、血源性癌、毛細胞白血病、急性骨髓性白血病(AML)及其他由 RAS → RAF → MEK → ERK 信號傳導路徑活化引起之癌症，該方法包含向該患者投與治療有效量之本文所述之化合物(例如，如本文所述之本發明化

合物)。

【圖式簡單說明】

【實施方式】

交叉參考

【0015】本申請案主張 2021 年 12 月 9 日申請之美國臨時申請案第 63/287,866 號及 2022 年 7 月 29 日申請之美國臨時申請案第 63/393,440 號之優先權，該等臨時申請案中之各者以全文引用之方式併入本文中。

【0016】本發明之特點及其他細節現將加以更明確之描述。本說明書、實施例及所附申請專利範圍中所採用之特定術語在此處收集。此等定義應依據本發明之剩餘部分且如熟習此項技術者所理解來閱讀。除非另外定義，否則本文所使用之所有技術及科學術語具有如一般熟習此項技術者通常所理解之含義相同之含義。

定義

【0017】本申請案中所闡述之定義意欲闡明本申請案全文所用之術語。

【0018】除非另有定義，否則本文所用之所有技術及科學術語具有與本文中之標的物所屬技術者通常所瞭解相同之含義。除非相反地說明，否則如說明書及隨附申請專利範圍中所用，以下術語具有為了促進瞭解本發明而指定的含義。

【0019】當展示連至取代基之鍵與連接環中之兩個原子的鍵交叉時，則此類取代基可鍵結至該環上之任何原子。若所列取代基未指示此類取代基鍵結至指定式之化合物的其餘部分的原子，則此類取代基可經此類取代基中的任何原子鍵結。僅當取代基、取代基位置及/或變數之組合產生穩定化合物時，可允許此類組合。

【0020】 如本文所使用，除非上下文另外明確指示，否則單數形式「一(a/an)」及「該」涵蓋複數個指代物。

【0021】 如本文所使用，術語「本文」意謂整個申請案。

【0022】 如本文所使用，「氘化」意謂至少一個氫原子經氘置換。在氘化化合物之任何樣品中，化合物之一些離散分子在指定位置可能具有氫而非氘。然而，在指定位置具有氘之氘化化合物之分子百分比將遠大於天然存在之化合物。氘化位置處之氘增濃。

【0023】 如本文所使用，術語「視情況選用之(optional)」或「視情況(optionally)」意謂隨後描述之事件或情形可能發生或可能不發生，且該描述包括其中該事件或情形發生之情況以及不發生之情況。舉例而言，「視情況經取代之烷基」係指烷基可經取代以及烷基未經取代之情況。

【0024】 應瞭解，一般熟習此項技術者可對所揭示化合物之取代基及取代模式進行選擇以產生可易於藉由此項技術中已知之技術以及下文闡述的彼等方法自容易獲得之起始物質合成之化學穩定化合物。若取代基其自身經超過一個基團取代，則應理解，此等多個基團可在同一碳上或不同碳上，只要產生穩定結構即可。

【0025】 如本文所使用，術語「視情況經取代」係指既定結構中之一至六個氫原子經指定取代基之基團置換，該取代基包括但不限於：羥基、羥烷基、烷氧基、鹵素、烷基、芳基、環烷基、雜環基、胺基、胺基烷基、氰基、鹵烷基、鹵烷氧基、-OC(=O)-CH_2-O烷基。較佳地，「視情況經取代」係指既定結構中之一至四個氫原子經上文所提及之取代基置換。更佳地，一至三個氫原子經如上文所提及之取代基置換。應理解，取代基可進一步經取代。

【0026】 如本文所使用，術語「經取代」係指主鏈之一或多個碳上具有置換氫的取代基之部分。應理解，「取代」或「經取代」包含隱含的限制條件，

亦即此類取代與經取代之原子及取代基的允許價數相符，且取代產生穩定的化合物，例如其不會自發地經歷諸如藉由重排、斷裂、分解、環化、消除或其他反應之轉化。如本文所使用，涵蓋術語「經取代」以包括有機化合物之所有可容許取代基。在一廣泛態樣中，可容許取代基包括有機化合物之非環狀及環狀、分支及未分支、碳環及雜環、芳族及非芳族取代基。對於適當的有機化合物，可容許的取代基可為一個或多個且相同或不同的。出於本申請案之目的，諸如氮之雜原子可具有氫取代基及/或本文所描述之滿足雜原子價數之有機化合物的任何容許取代基。

【0027】 取代基可包括本文所述之任何取代基，例如此類取代基，若未另外規定，可包括例如鹵素、羥基、羰基(諸如羧基、烷氧基羰基、甲醯基或醯基)、硫羰基(諸如硫酯、硫乙酸酯或硫甲酸酯)、烷氧基、磷醯基、磷酸酯、膦酸酯、亞膦酸酯、胺基、醯胺基、脒、亞胺、氰基、硝基、疊氮基、巰基、烷硫基、硫酸酯、磺酸酯、胺磺醯基、磺醯胺基、磺醯基、雜環基、芳烷基、雜芳烷基、或芳族或雜芳族部分。熟習此項技術者應理解，取代基本身在適當時可經取代。舉例而言，經取代烷基之取代基可包括經取代及未經取代形式之胺基、疊氮基、亞胺基、醯胺基、磷醯基(包括膦酸酯及亞膦酸酯)、磺醯基(包括硫酸酯、磺醯胺基、胺磺醯基及磺酸酯)及矽烷基，以及醚、烷硫基、羰基(包括酮、醛、羧酸酯及酯)、-CF_3、-CN 及其類似基團。除非特別陳述為「未經取代」，否則在本文中提及化學部分應理解為包括經取代之變體。舉例而言，提及「芳基」基團或部分隱含地包括經取代之變體與未經取代之變體。

【0028】 如本文所使用，術語「烷基」係指完全飽和之直鏈或分支非芳族烴。通常，除非另外定義，否則直鏈或分支烷基具有 1 至約 20 個碳原子，較佳 1 至約 10 個，例如可為 C_1-C_{10} 烷基或例如 C_1-C_6 烷基。直鏈及分支烷基之實例包括(但不限於)甲基、乙基、1-丙基(正丙基)、2-丙基、正丁基、二級丁基、三

級丁基、1-戊基、2-戊基、3-戊基、新戊基、1-己基、2-己基、3-己基、1-庚基、2-庚基、3-庚基、4-庚基、1-辛基、2-辛基、3-辛基或 4-辛基及其類似基團。此外，如貫穿說明書、實例及申請專利範圍所用之術語「烷基」意欲包括「未經取代之烷基」及「經取代之烷基」兩者，後者係指具有取代基置換烴主鏈之一或多個碳上之氫的烷基部分。「烷基」可視情況經取代。

【0029】 術語「C_x-C_y」當與諸如醯基、醯氧基、烷基、烯基、炔基或烷氧基之化學部分結合使用時意欲包括鏈中含有 x 至 y 個碳的基團。舉例而言，術語「C_x-C_y」係指鏈中含有 x 至 y 個碳的經取代或未經取代之飽和烴基，包括直鏈烷基及分支鏈烷基，包括鹵烷基，諸如三氟甲基及 2,2,2-三氟乙基等。C_0 烷基在基團位於末端位置時指示氫，若位於內部則指示一鍵。

【0030】 如本文所使用，術語「烴基」係指經由碳原子鍵結之基團，該基團不具有=O 或=S 取代基，且通常具有至少一個碳-氫鍵及主要碳主鏈，但可視情況包括雜原子。因此，就本申請案而言，如甲基、乙氧基乙基、2-吡啶基及三氟甲基之基團視為烴基，但諸如乙醯基(其連接碳上具有=O 取代基)及乙氧基(其經由氧而非碳連接)之取代基則不是。烴基包括但不限於芳基、雜芳基、碳環、雜環基、烷基、烯基、炔基及其組合。「烴基」可視情況經取代。

【0031】 如本文所使用，術語「烷氧基」係指與附接至核心結構之氧原子鍵結之直鏈或分支、飽和脂族(烷基)烴基。較佳地，烷氧基具有一至六個碳原子，亦即可為 C_1-C_6 烷氧基。烷氧基之實例包括但不限於甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、異丁氧基、三級丁氧基、戊氧基、3-甲基丁氧基及其類似基團。「烷氧基」可視情況經取代。

【0032】 如本文所使用，術語「烷氧基烷基」係指經烷氧基取代之烷基(如上文所定義)，且可由通式烷基-O-烷基表示。烷氧基烷基之實例包括但不限於甲基-O-伸乙基-、乙基-O-伸乙基-。「烷氧基烷基」可視情況經取代。

【0033】 如本文所使用，術語「鹵烷基」係指烷基(如上文所定義)經一或多個鹵素取代。舉例而言，單鹵烷基可具有氯、溴、碘或氟原子。二鹵及多鹵烷基可具有兩個或更多個相同或不同的鹵素原子。鹵烷基之實例包括但不限於氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、二氯乙基、二氯丙基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、五氟乙基、七氟丙基、二氟氯甲基、二氯氟甲基、二氟乙基、二氟丙基及其類似基團。「鹵烷基」可視情況經取代。

【0034】 如本文所使用，術語「鹵烷氧基」係指烷氧基之一或多個氫原子經一或多個鹵素取代之基團。「鹵烷氧基」之代表性實例包括但不限於二氟甲氧基(-$OCHF_2$)、三氟甲氧基(-OCF_3)或三氟乙氧基(-OCH_2CF_3)。「鹵烷氧基」可視情況經取代。

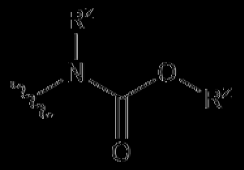
【0035】 如本文所使用，術語「芳基」包括經取代或未經取代之單環芳族基，其中環上之每一原子為碳。環較佳為 5 員至 7 員環，更佳為 6 員環。術語「芳基」亦包括具有兩個或更多個環之多環系統，其中兩個或更多個碳為兩個鄰接環(稠合環)所共用，該等兩個鄰接環中至少一個環為芳族，例如另一環可為環烷基、環烯基、環炔基、芳基、雜芳基及/或雜環基。術語「稠合」意謂藉由與第一環共用兩個相鄰原子而附接或形成第二環。術語「稠合」等效於術語「縮合」。芳基之實例包括但不限於苯基、萘基、菲基、苯酚、苯胺或二氫茚基及其類似基團。除非另外規定，否則本文所述之所有芳基可視情況經取代。

【0036】 如本文所使用，術語「多環基」、「多環」及「多環的」係指兩個或更多個環(例如環烷基、環烯基、環炔基、芳基、雜芳基及/或雜環基)，其中一或多個原子為兩個鄰接環所共用，例如該等環為「稠合環」。多環中之每個環可經取代或未經取代。在某些實施例中，多環中之每個環在環中含有 3 至 10 個，較佳 5 至 7 個原子。

【0037】 如本文所使用，術語「醯基」係指基團-C(=O)-R^w，其中 R^w 為視

情況經取代之烷基。「醯基」之實例包括但不限於其中 R^W 為 C_1-C_{10} 烷基(C_1-C_{10} 醯基)或 C_1-C_6 烷基(C_1-C_6 醯基)之情形。在一些實施例中，視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、OH、烷氧基、氰基、F 及胺基。「醯基」之其他實例包括 C(=O)CH_3、C(=O)CH_2CH_3、C(=O)$CH_2CH_2CH_3$ 或 C(=O)$CH(CH_3)_2$。

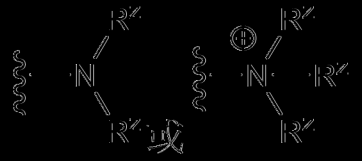
[0038] 如本文所使用，術語「胺甲醯基」係指由以下表示之基團：



其中 R^x 獨立地表示氫或視情況經取代之烷基，或 R^x 基團與其所連接之 N-C(=O)-O 部分一起形成環結構中具有 5 至 8 個原子之雜環，其可視情況經取代。

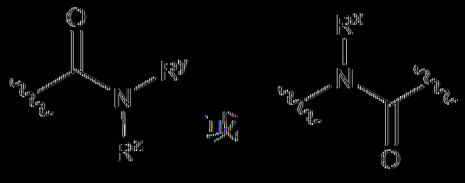
[0039] 如本文所使用，術語「甲醯基」係指基團 C(=O)H。

[0040] 如本文所使用，術語「胺」及「胺基」係指未經取代及經取代之胺及其鹽，例如由以下式表示之部分：



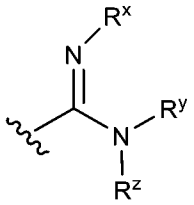
[0041] 其中 R^x 獨立地表示氫或視情況經取代之烷基，或 R^x 基團與其所連接之 N 原子一起形成環結構中具有 4 至 8 個原子之雜環，其可視情況經取代。

[0042] 如本文所使用，術語「醯胺」及「醯胺基」各係指由以下表示之基團：



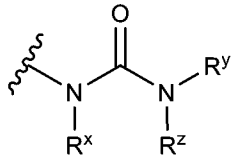
其中 R^x、R^y 及 R^z 各自獨立地表示氫或視情況經取代之烴基，或 R^y 及 R^z 基團與其所連接之 N 原子一起完成環結構中具有 4 至 8 個原子之雜環，其可視情況經取代。

【0043】 如本文所使用，術語「脒」係指由以下表示之基團：



其中 R^x、R^y 及 R^z 各自獨立地表示氫或視情況經取代之烴基，或 R^y 及 R^z 基團與其所連接之 N 原子一起完成環結構中具有 4 至 8 個原子之雜環，其可視情況經取代。

【0044】 如本文所使用，術語「脲」係指由以下表示之基團：



其中 R^x、R^y 及 R^z 各自獨立地表示氫或視情況經取代之烴基，或 R^y 及 R^z 與其所連接之 N 原子一起完成環結構中具有 4 至 8 個原子之雜環，其可視情況經取代。

【0045】 如本文所使用，術語「烷基胺基」及「烷基胺」係指經至少一個烷基取代之如上文所定義之胺基。

【0046】 如本文所使用，術語「胺基烷基」係指經胺基取代之烷基。

【0047】 如本文所使用，術語「醯胺基烷基」係指經醯胺基取代之烷基。

【0048】 如本文所使用，術語「氰基烷基」係指經氰基取代之烷基。

【0049】 如本文所使用，術語「烷硫基」係指經烷基取代之硫醇基且可由通式烷基-S-表示。

【0050】 如本文所使用，術語「硫烷基」係指經硫醇基取代之烷基。

【0051】如本文所使用，術語「羥烷基」係指經羥基取代之烷基。

【0052】如本文所使用，單獨或與其他術語組合之術語「環烷基」係指完全飽和之環烴。「環烷基」包括單環、雙環及三環。通常，除非另外定義，否則單環環烷基具有 3 至約 10 個碳原子，更通常具有 3 至 8 個碳原子(例如 C_3-C_{10} 環烷基或例如 C_3-C_6 環烷基)。單環環烷基之實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基及其類似基團。雙環環烷基之第二環或者三環環烷基之第二環或第三環可選自飽和、不飽和及芳族環。環烷基包括雙環及三環分子，其中兩個環之間共用一個、兩個或三個或更多個原子。術語「稠合環烷基」係指雙環或三環環烷基，其中環中之各者與另一環共用兩個相鄰原子。稠合雙環環烷基之第二環或稠合三環環烷基之第二或第三環可選自飽和、不飽和及芳族環。「環烯基」為含有一或多個雙鍵之環烴。環烷基可進一步經烷基、烯基、烷氧基、烷硫基、胺基烷基、經羰基取代之烷基、-CF_3、-CN 及其類似基團取代。環烷基可替代地為具有多於兩個環之多環。多環環烷基之實例包括橋聯、稠合及螺環碳環基。

【0053】如本文中可互換使用，術語「環烷基烷基」或「碳環基烷基」係指經環烷基取代之烷基。碳環基烷基之碳環基及/或烷基可分別如上文關於環烷基及烷基所定義進一步經取代。

【0054】如本文所使用，術語「碳環」或「碳環的」包括雙環分子，其中兩個環之間共享一、二或三個或更多個原子。術語「稠合碳環」係指雙環碳環，其中各環與另一環共用兩個相鄰原子。稠合碳環之各環可選自飽和、不飽和及芳族環。在一例示性實施例中，芳族環(例如苯基)可與飽和或不飽和環(例如環己烷、環戊烷或環己烯)稠合。飽和、不飽和及芳族雙環之任何組合在價數准許時包括於碳環之定義中。例示性「碳環」包括環戊烷、環己烷、雙環[2.2.1]庚烷、1,5-環辛二烯、1,2,3,4-四氫萘、雙環[4.2.0]辛-3-烯、萘及金剛烷。

例示性稠合碳環包括十氫萘、4,5-萘、1,2,3,4-四氫萘、雙環[4.2.0]辛烷、4,5,6,7-四氫-1*H*-茚及雙環[4.1.0]庚-3-烯。「碳環」可在任何一或多個能夠攜帶氫原子之位置經取代。

【0055】 如本文所使用，術語「氰基」係指-CN 基團。

【0056】 如本文所使用，術語「羥基(hydroxy)」或「羥基(hydroxyl)」係指-OH 基團。

【0057】 如本文所使用，單獨或與其他術語組合之術語「鹵基」或「鹵素」意謂氯、氟、溴及碘。

【0058】 如本文所使用，術語「雜原子」係指除碳或氫之外之任何元素的原子。例示性雜原子為氮(N)、氧(O)、硫(S)及矽(Si)。

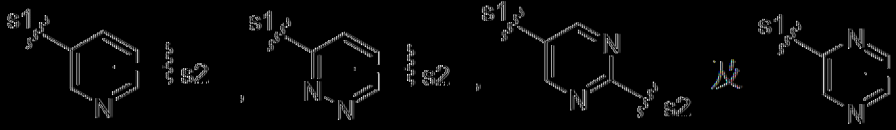
【0059】 如本文所使用，術語「雜環基」、「雜環烷基」、「雜環」及「雜環的」係指非芳族、飽和或部分飽和，包括單環、多環(例如雙環、三環)橋聯或稠合的 3 至 15 個成員的環系統，該等成員具有至少一個選自 O、N、S、S(O)、$S(O)_2$、NH 或 C(O)之雜原子或雜基團，其餘環原子獨立地選自由碳、氧、氮及硫組成之群。「雜環基」之實例包括但不限於氮雜環丁烷基、氧雜環丁烷基、咪唑啶基、吡咯啶基、噁唑啶基、噻唑啶基、吡唑啶基、四氫呋喃基、哌啶基、哌啡基、四氫哌喃基、嗎啉基、硫代嗎啉基、1,4-二噁烷基、二氧離子基硫代嗎啉基、氧雜哌啡基、氧雜哌啶基、四氫呋喃基、四氫哌喃基、四氫噻吩基、二氫哌喃基、吲哚啉基、吲哚啉基甲基、2-氮雜雙環[2.2.2]辛基、吖啶基、唍烷基、吡基及其 N-氧化物。雜環烷基取代基之附接可經由碳原子或經由雜原子發生。雜環烷基可視情況藉由一或多個前述基團經一或多個適合基團取代。較佳地，「雜環基」係指選自由以下組成之群的 4 員至 6 員環：咪唑啶基、吡咯啶基、噁唑啶基、噻唑啶基、吡唑啶基、四氫呋喃基、哌啶基、哌啡基、四氫哌喃基、嗎啉基、硫代嗎啉基、1,4-二噁烷基及其 N-氧化物。更佳地，「雜

環烷基」包括吖呾基、吡咯啶基、嗎啉基及哌啶基。所有雜環烷基視情況經一或多個前述基團取代。

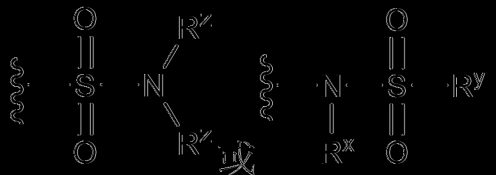
【0060】 如本文所使用，「雜環基烷基」係指經雜環基取代之烷基。若雜環基為含氮雜環基，則雜環基視情況在氮原子處連接至烷基。雜環基烷基之雜環基及/或烷基可分別如上文關於雜環基及烷基所定義進一步經取代。

【0061】 如本文所使用，術語「雜芳基」係指括經取代或未經取代之芳族單環結構，較佳地 5 員至 7 員環，更佳地 5 員至 6 員環，其環結構包括至少一個雜原子，較佳地一至四個雜原子，更佳地一個或兩個雜原子。術語「雜芳基」亦係指含有至少一個雜原子且具有兩個或更多個環狀環(雙環、三環或多環)之經取代或未經取代芳族或部分芳族環系統，其含有 8 至 20 個環原子，合適地 5 至 10 個環原子，其可共價連接或稠合，其中兩個或更多個原子為兩個鄰接環所共用，其中該等環中之至少一者為雜芳族的，例如，另一環狀環可為環烷基、環烯基、環炔基、芳基、雜芳基及/或雜環基。該等環可含有 N 或 S 原子，其中該 N 或 S 原子係視情況經氧化，或該 N 原子係視情況四級銨化。所有雜芳基視情況經取代。雜芳基部分之任何適合環位置可與所定義的化學結構共價連接。雜芳基之實例包括但不限於：呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、唑啉基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、1H-四唑基、噁二唑基、噻二唑基、三唑基、吡啶基、嘧啶基、吡啡基、嗒啡基、苯并噁唑基、苯并異噁唑基、苯并噻唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并三啡基、呔啡基、噻嗯、二苯并呋喃基、二苯并噻吩基、苯并咪唑基、吲哚基、異吲哚基、吲唑基、喹啉基、異喹啉基、喹唑啉基、喹噁啉基、嘌呤基、喋啶基、9*H*-咔唑基、α-咔啉、吲吖基、苯并異噻唑基、苯并噁唑基、吡咯并吡啶基、呋喃并吡啶基、嘌呤基、苯并噻二唑基、苯并噁二唑基、苯并三唑基、苯并噻二唑基、7-氮雜吲哚基、7-氮雜吲唑基、吡咯并吡啶基、吡咯并嘧啶基、噁唑啉酮吡啶

其、㗁唑啉酮嘧啶其、咪唑啉酮吡啶其、咪唑啉酮嘧啶其、吡唑并吡啶其、吡唑并嘧啶其、四氫喹啶其、四氫吡啶酚嘧啶其、二氫喹啶酮其、喹啶酮其、㗁唏酮吡啶其、㗁唏酮嘧啶其、咔唑其、二苯并噻吩其、吖啶其及其類似其團。

[0062] 關於如本文所述之 E^1，E^1 並非選自由  組成之群的環，其中 s1 為與 L^1 共價連接之位點；且 s2 為與 H 或視情況經取代之取代其共價連接之位點。

[0063] 如本文所使用，術語「磺醯胺(sulfonamide)」由以下表示：



其中 R^x、R^y 及 R^z 在每次出現時獨立地表示氫、視情況經取代之烴其，或 R^x 其團與其所連接之 N 原子一起形成環結構中具有 4 至 8 個原子之雜環，其可視情況經取代。

[0064] 如本文所使用，術語「碸」係指其團 $S(O)_2R^6$，其中 R^6 表示視情況經取代之烴其。

[0065] 如本文所使用，Z H 為醇或胺，其中 H 直接連接至 Z 部分中之氧或氮。

[0066] 如本文所使用，Z $B(OR)_2$ 為硼酸或硼酸酯，其中硼酸酯直接鍵結至 Z 部分中之碳。

[0067] 「組合療法」為包括向有需要之患者投與兩種或更多種治療劑，*例如*本發明化合物及 MAPK 路徑抑制劑之治療。

[0068] 「疾病」、「病症」及「病況」在本文中可互換使用。

【0069】「個體」、「患者」或「受試者」可互換使用且包括任何動物，包括哺乳動物，較佳小鼠、大鼠、其他嚙齒動物、兔、狗、貓、豬、牛、綿羊、馬或靈長類動物，且最佳人類。本文所描述之化合物不僅可投與至諸如人類之哺乳動物，且亦可投與至其他哺乳動物，諸如需要獸醫治療之動物，*例如*家畜(*例如*狗、貓及其類似動物)、農畜(*例如*母牛、綿羊、豬、馬及其類似動物)及實驗室動物(*例如*大鼠、小鼠、天竺鼠及其類似動物)。

【0070】 如本文所使用之 MAPK 路徑為包含 RAS→RAF→MEK→ERK 之信號轉導路徑。

【0071】「MAPK 路徑抑制劑」為 MAP 激酶信號傳導路徑之抑制劑。此路徑之抑制劑包括 RAS 抑制劑(例如 AMG-510、MRTX 849)、RAF 抑制劑(例如達拉非尼、維羅非尼、LY3009120、恩拉非尼)、MEK 抑制劑(例如曲美替尼(trametinib)、貝美替尼(binimetinib)、司美替尼(selumetinib)、考比替尼(cobimetinib))及 ERK 抑制劑(例如優立替尼(ulixertinib)、SCH772984、LY3214996)。術語「MAPK 路徑抑制劑」及「MAPK 激酶抑制劑」在本文中可互換使用。

【0072】「醫藥學上或藥理學上可接受」包括當適當地向動物或人類投與時不產生不良、過敏或其他不當反應之分子實體及組成物。對於人類投與，製劑應滿足如 FDA 生物製劑標準辦公室(FDA Office of Biologics standards)所要求之無菌性、發熱性及通用安全及純度標準。

【0073】 如本文所使用之術語「醫藥學上可接受之載劑」或「醫藥學上可接受之賦形劑」係指與醫藥投與相容之任何及所有溶劑、分散介質、包衣、等張劑及吸收延遲劑以及其類似物。該等介質及藥劑用於醫藥活性物質之用途在本技藝中眾所周知。組成物亦可含有提供補充、額外或增強型治療功能之其他活性化合物。

【0074】如本文所使用之術語「醫藥組成物」係指包含與一或多種醫藥學上可接受之載劑一起調配之如本文所揭示之至少一種化合物的組成物。

【0075】如本文所使用之術語「一或多種醫藥學上可接受之鹽(pharmaceutically acceptable salt(s))」係指具有可存在於組成物中所使用之化合物中之酸性或鹼性基團之鹽。本質上為鹼性之本發明組成物中所包括之化合物能夠與各種無機酸及有機酸一起形成廣泛多種之鹽。可用於製備該等鹼性化合物之醫藥學上可接受之酸加成鹽之酸為形成無毒酸加成鹽之酸，該等無毒酸加成鹽亦即含有藥理學上可接受之陰離子之鹽，其包括但不限於蘋果酸鹽、草酸鹽、氯化物、溴化物、碘化物、硝酸鹽、硫酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸鹽、酸式磷酸鹽、異菸鹼酸鹽、乙酸鹽、乳酸鹽、柳酸鹽、檸檬酸鹽、酒石酸鹽、油酸鹽、單寧酸鹽、泛酸鹽、酒石酸氫鹽、抗壞血酸鹽、丁二酸鹽、順丁烯二酸鹽、龍膽酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡萄糖酸鹽、葡萄糖醛酸鹽、葡萄糖二酸鹽、甲酸鹽、苯甲酸鹽、麩胺酸鹽、甲磺酸鹽、乙磺酸鹽、苯磺酸鹽、*對*甲苯磺酸鹽及雙羥萘酸鹽(亦即 1,1'-亞甲基-*雙*-(2-羥基-3-萘甲酸鹽))。本質上為酸性之本發明組成物中所包括之化合物能夠與各種藥理學上可接受之陽離子一起形成鹼鹽。該等鹽之實例包括鹼金屬鹽或者鹼土金屬鹽，特定言之鈣鹽、鎂鹽、鈉鹽、鋰鹽、鋅鹽、鉀鹽及鐵鹽。包括鹼性或者酸性部分之本發明組成物中所包括之化合物亦可與各種胺基酸一起形成醫藥學上可接受之鹽。本發明化合物可含有酸性基團及鹼性基團；例如一個胺基及一個羧酸基。在此類情況下，化合物可以酸加成鹽、兩性離子或鹼鹽之形式存在。

【0076】本發明化合物可含有一或多個手性中心且因此以立體異構體之形式存在。術語「立體異構體」當在本文中使用時由所有對映異構體或非對映異構體組成。視立體生成碳原子周圍之取代基之組態而定，此等化合物可由符號「R」或「S」指定，但熟習此項技術者將認識到結構可隱含地表示手性中心。

此等化合物亦可基於其光學旋轉性質由「(+)」及「(-)」指定。本發明所描述之化合物涵蓋此等化合物之各種立體異構體及其混合物。對映異構體或非對映異構體之混合物在命名法中可指定為符號「(±)」，但熟習此項技術者應認識到結構可隱含地表示手性中心。

【0077】 在本說明書中，術語「治療有效量」意謂研究人員、獸醫、醫學醫生或其他臨床師正尋求之將引起組織、系統或動物(例如，哺乳動物或人類)發生生物學或醫學反應的本發明化合物之量。本文所描述之化合物以治療有效量投與以治療病症。

【0078】「治療」包括引起病況、疾病、病症及其類似者改善之任何作用，例如減輕、減少、調節或消除。

【0079】 本發明亦涵蓋與本文所敍述之化合物一致之經同位素標記之化合物，不同之處在於一或多個原子經原子質量或質量數不同於自然界中通常所見之原子質量或質量數的原子置換。可併入至所揭示化合物中之同位素的實例包括氫、碳、氮、氧、磷、硫、氟及氯之同位素，分別諸如 ^{2}H、^{3}H、^{13}C、^{14}C、^{15}N、^{18}O、^{17}O、^{31}P、^{32}P、^{35}S、^{18}F 及 ^{36}Cl。舉例而言，本發明化合物可具有一或多個經氘置換之 H 原子。

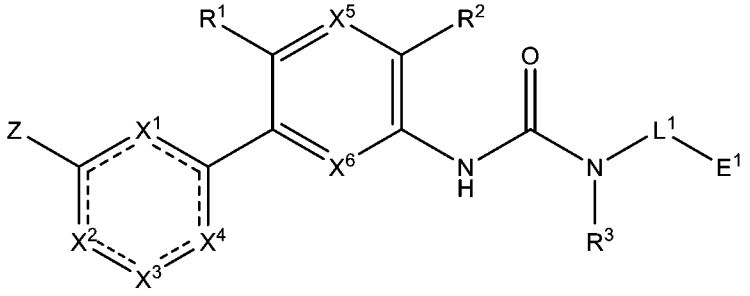
【0080】 所揭示化合物之個別對映異構體及非對映異構體可由含有不對稱或立體對稱中心之市售起始材料以合成方式製備，或藉由製備外消旋混合物，隨後藉由一般技術者熟知之解析方法來製備。此等解析方法係藉由以下例示：(1)將對映異構體之混合物附接至手性助劑，藉由再結晶或者層析分離非對映異構體之所得混合物且自助劑釋放光學純產物，(2)採用光學活性解析劑形成鹽，(3)在手性液相層析管柱上直接分離光學對映異構體之混合物，或者(4)使用立體選擇性化學或者酶試劑進行動力學解析。外消旋混合物亦可藉由諸如手性相液相層析或在手性溶劑中結晶化合物之熟知方法解析成其成分對映異構體。作為

在產生新立構中心期間或者在轉化預先存在之立構中心期間單一反應物形成立體異構體之不等混合物之化學或者酶反應的立體選擇性合成在本技藝中眾所周知。立體選擇性合成涵蓋對映及非對映立體選擇性變換，且可涉及手性助劑之使用。舉例而言，參見 Carreira 及 Kvaerno, *Classics in Stereoselective Synthesis*, Wiley-VCH: Weinheim, 2009。

【0081】 如本文所使用，「本發明化合物」包含式 I、式 I-A、式 I-B、式 I-C、式 I-CA、式 I-D、式 I-DA、式 I-E、式 I-EA、式 I-F、式 I-FA、式 I-FB、式 I-G、式 I-GA、式 I-H、式 I-HA、式 I-J、式 I-JA、式 I-JB、式 I-JC、式 I-K、式 I-KA、式 I-L、式 I-LA、式 I-M、式 I-MA、式 I-N、式 I-NA、式 I-O、式 I-OA、式 I-P、式 I-PA、式 I-Q、式 I-QA、式 I-R、式 I-RA、式 I-S、式 I-SA、式 I-T 及式 I-TA 之化合物。

化合物

【0082】 在一個實施例中，本文提供一種由式 I 表示之化合物：



式 I

或者其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、立體異構體或者互變異構體，其中：

X^1 及 X^4 各自獨立地為 CR^5 或 N；

X^5 及 X^6 各自獨立地為 CH、CF 或 N；

X^2 為 N、CH、C=O、C-O-L^2-E^2、C-L^2-E^2、C-N(R^4)-L^2-E^2 或 N-L^2-E^2；

X^3 為 C-O-L^3-E^3、C-L^3-E^3、C-N(R^4)-L^3-E^3、CH、C=O、N 或 N-L^3-E^3，

其限制條件為 X^1、X^2、X^3 及 X^4 中之不超過兩者為 N；

其限制條件為當 X^2 為 N 時，X^3 為 C-O-L^3-E^3、C-L^3-E^3、C-N(R^4)-L^3-E^3、N 或 CH；

其限制條件為當 X^3 為 N 時，X^2 為 N、CH、C-O-L^2-E^2、C-L^2-E^2 或 C-N(R^4)-L^2-E^2；

其限制條件為當 X^2 為 C=O 時，X^3 為 N-L^3-E^3；

其限制條件為當 X^3 為 C=O 時，X^2 為 N-L^2-E^2；

L^1 係選自直接鍵及視情況經$(E^{11})_m$取代之 C_1-C_6 烷基，或當與 R^3 以及 L^1 及 R^3 所連接之 N 原子一起時形成環結構中具有 4 至 8 個原子之視情況經取代之雜環，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基及氰基烷基；

L^2 為直接鍵或視情況經$(E^{21})_p$取代之 C_1-C_6 烷基；

L^3 為直接鍵或視情況經$(E^{31})_p$取代之 C_1-C_6 烷基；

E^1 係選自由以下組成之群：H、羥基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵素，

視情況經取代之烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷氧基、胺、烷基胺、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基，

視情況經取代之環烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：芳基、烷基、烷氧基、胺、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、雜環基及氰基，

視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、氰基及雜環基，

視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、烷氧基烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及碸，及

視情況經取代之芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

E^{11} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；

或其中兩次出現之 E^{11} 與其所連接之碳原子一起形成環結構中具有 3 至 6 個原子之環烷基或雜環基環；

E^{2} 係選自由以下組成之群：H、烷基、胺、醯胺、醯基、鹵烷氧基、鹵烷基、碸、羥基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、磺醯基，及

視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基及氰基烷基；

E^{21} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；

或其中兩次出現之 E^{21} 與其所連接之碳原子一起形成環結構中具有 3 至 6 個原子之環烷基或雜環基環；

E^{3} 係選自由以下組成之群：羥基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、磺醯基、鹵烷氧基、H、烷基、醯基、胺、胺基烷基、醯胺、鹵烷基、氰基、碸，

視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及

碸，

視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，及

視情況經取代之環烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

E^{31} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；

或其中兩次出現之 E^{31} 與其所連接之碳原子一起形成環結構中具有 3 至 6 個原子之環烷基或雜環基環；

Z 為 L^7-E^7，其中：

L^7 為直接鍵

E^7 係選自由以下組成之群：

視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、環烷基、烷氧基、烷氧基烷基、胺、醯基、胺甲醯基、甲醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及碸，及

視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、脲、胺、脒、醯基、胺甲醯基、甲醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

m 在每次出現時獨立地為 0、1、2、3 或 4；

p 在每次出現時獨立地為 0、1 或 2；

R^1 係選自由以下組成之群：H、烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、氰基

及鹵素；

R^2係選自由H及F組成之群；

R^3係選自由H、C_1-C_5烷基及C_3-C_5環烷基組成之群；

R^4在每次出現時獨立地為H或烷基；及

R^5在每次出現時獨立地選自由H、烷基及鹵素組成之群；

其限制條件為

當E^7為嗎啉基，X^2及X^4均為N，X^3為C-L^3-E^3且L^3為直接鍵時，則E^3不為雜芳基；

當E^7為嗎啉基，X^1及X^4均為N，X^3為C-L^3-E^3且L^3為直接鍵時，則E^3不為雜芳基；

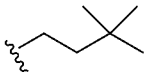
當E^7為嗎啉基，X^1、X^4、X^5及X^6為CH，R^1為-CH_3，X^2為N且X^3為C-L^3-E^3時，則L^3-E^3不為視情況經取代之C_1-C_8烷基、視情況經取代之C_3-C_6環烷基、視情況經取代之C_4-C_8環烷基烷基、視情況經取代之C_3-C_6雜環基、視情況經取代之C_4-C_8雜環基烷基、視情況經取代之5員或6員雜芳基、或醯胺；

當X^1、X^4、X^5及X^6為CH，R^1為-CH_3，X^2為N，X^3為C-L^3-E^3，L^3為直接鍵且E^3為嗎啉基時，則E^7不為視情況經取代之C_3-C_6雜環基或視情況經取代之5員或6員雜芳基；

當E^7為嗎啉基，X^1為CH，X^2為N，X^3為C-O-L^3-E^3，X^4為CH，X^6為CH、CD或CF，且R^3為H時，則L^1-E^1不為視情況經取代之烷基、視情況經取代之C_3-C_6環烷基、視情況經取代之C_3-C_6環烷基烷基、視情況經取代之C_4-C_6雜環基或視情況經取代之雜環基烷基；當E^7為嗎啉基，X^1為CH，X^2為C-O-L^2-E^2，X^3為N，X^4為CH，X^6為CH、CD或CF，且R^3為H時，則L^1-E^1不為視情況經取代之烷基、視情況經取代之C_3-C_6環烷基、視情況經取代之C_3-C_6環烷基烷基、視情況經取代之C_4-C_6雜環基或視情況經取代之雜環基烷基；

當 E^7 為嗎啉基，X^1 為 CH，X^2 為 N，X^3 為 C-O-L^3-E^3，X^4 為 CH，且 X^6 為 CH、CD 或 CF 時，則 L^1 不與 R^3 以及 L^1 及 R^3 所連接之 N 原子一起形成環結構中具有 4 至 8 個原子之視情況經取代之雜環；

當 E^7 為嗎啉基，X^1 為 CH，X^2 為 C-O-L^2-E^2，X^3 為 N，X^4 為 CH，且 X^6 為 CH、CD 或 CF 時，則 L^1 不與 R^3 以及 L^1 及 R^3 所連接之 N 原子一起形成環結構中具有 4 至 8 個原子之視情況經取代之雜環；

當 L^1-E^1 為  ，R^1 為甲基，R^2 為 H，R^3 為 H，X^1 為 N 或 CH，X^4 為 N 或 CH，X^5 為 N 或 CH，X^6 為 CH，E^7 為選自由氧雜環丁烷基、四氫呋喃基及四氫哌喃基組成之群的取代基，且

X^2 係選自由以下組成之群：

(i) C-L^2-E^2，其中 L^2-E^2 係選自 H；

(ii) C-O-L^2-E^2，其中 O-L^2-E^2 係選自由以下組成之群：甲氧基、乙氧基、異丙氧基、2-甲氧基乙氧基、2-羥基乙氧基、(四氫-2*H*-哌喃-4-基)氧基及(l-乙基哌啶-4-基)氧基；

(iii) C-N(R^4)-L^2-E^2，其中 N(R^4)-L^2-E^2 係選自由(2-甲氧基乙基)胺基、(2-羥乙基)(甲基)胺基及(1-羥基丙-2-基)胺基組成之群；及

(iv) N 時，

則 X^3 不選自由以下組成之群：

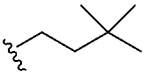
(i) C-L^3-E^3，其中 L^3-E^3 係選自由以下組成之群：H、甲基、3-羥基氧雜環丁-3-基、4-羥基-哌啶-1-基、4-胺基-4-甲基哌啶-1-基及 2-側氧基噁唑啶-3-基；

(ii) C-O-L^3-E^3，其中 O-L^3-E^3 係選自由甲氧基、2-羥基乙氧基及 2,3-二羥基丙氧基組成之群；

(iii) C-N(R^4)-L^3-E^3，其中 N(R^4)-L^3-E^3 係選自由雙(2-羥乙基)胺基及(2-羥乙

基)胺基組成之群；及

(iv) N；

當 L^1-E^1 為  ，R^1 為甲基，R^2 為 H，R^3 為 H，X^1 為 N 或 CH，X^4 為 N 或 CH，X^5 為 N 或 CH，X^6 為 CH，X^3 為 C-L^3-E^3，L^3 為直接鍵，E^3 係選自由氧雜環丁烷基、四氫呋喃基及四氫哌喃基組成之群，且

X^2 係選自由以下組成之群：

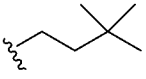
(i) C-L^2-E^2，其中 L^2-E^2 係選自 H；

(ii) C-O-L^2-E^2，其中 O-L^2-E^2 係選自由以下組成之群：甲氧基、乙氧基、異丙氧基、2-甲氧基乙氧基、2-羥基乙氧基、(四氫-2*H*-哌喃-4-基)氧基及(l-乙基哌啶-4-基)氧基；

(iii) C-N(R^4)-L^2-E^2，其中 N(R^4)-L^2-E^2 係選自由(2-甲氧基乙基)胺基、(2-羥乙基)(甲基)胺基及(1-羥基丙-2-基)胺基組成之群；及

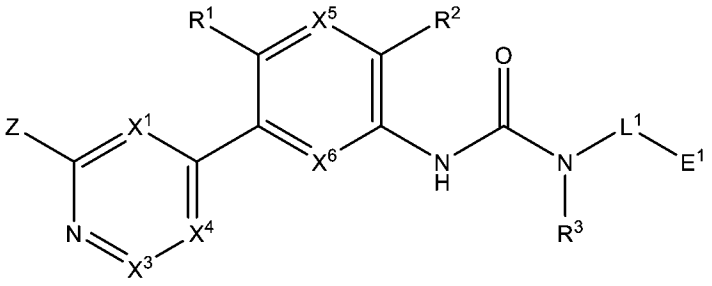
(iv) N 時，

則 E^7 不選自由以下組成之群：3-羥基氧雜環丁-3-基、4-羥基-哌啶 1-基、4-胺基-4-甲基哌啶-1-基及 2-側氧基咪唑啶-3-基；

當 L^1-E^1 為  ，R^1 為甲基，R^2 為 H，R^3 為 H，X^1 為 N 或 CH，X^4 為 N 或 CH，X^5 為 N 或 CH，X^6 為 CH，E^7 為選自由氧雜環丁烷基、四氫呋喃基及四氫哌喃基組成之群的取代基，X^2 為 C=O，且 X^3 為 N-L^3-E^3 時，則 L^3-E^3 不選自由以下組成之群：H、甲基、羥基-乙基、羥基-丙基及 2,3-二羥基丙基；且

當 E^7 為視情況經取代之 5 員或 6 員雜芳基或視情況經取代之 5 員或 6 員雜環基，X^1 及 X^4 各自獨立地為 N、CH 或 CF，X^5 為 CH，X^6 為 CH、CD 或 CF，X^2 為 N，且 X^3 為 C-O-L^3-E^3 或 C-N(R^4)-L^3-E^3 時，則 L^1 不與 R^3 以及 L^1 及 R^3 所連接之 N 原子一起形成環結構中具有 4 至 7 個原子之視情況經取代之雜環。

【0083】在一些實施例中，化合物由式 I-A 表示：



式 I-A

或者其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、立體異構體或者互變異構體，其中：

X^1 及 X^4 各自獨立地為 CH、CR^5 或 N；

X^3 為 C-O-L^3-E^3、C-L^3-E^3、C-N(R^4)-L^3-E^3、CH 或 N；

X^5 及 X^6 各自獨立地為 CH、CF 或 N；

其限制條件為 X^1、X^3 及 X^4 中之不超過一者為 N；

L^1 係選自直接鍵及視情況經$(E^{11})_m$取代之 C_1-C_6 烷基，或當與 R^3 以及 L^1 及 R^3 所連接之 N 原子一起時形成環結構中具有 4 至 8 個原子之視情況經取代之雜環，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基及氰基烷基；

L^3 為直接鍵或視情況經$(E^{31})_p$取代之 C_1-C_6 烷基；

E^1 係選自由以下組成之群：H、羥基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵素，

視情況經取代之烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷氧基、胺、烷基胺、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基，

視情況經取代之環烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：芳基、烷基、烷氧基、胺、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、

羥基、雜環基及氰基，

視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、氰基及雜環基，

視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、烷氧基烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及碸，及

視情況經取代之芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

E^{11} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；

或其中兩次出現之 E^{11} 與其所連接之碳原子一起形成環結構中具有 3 至 6 個原子之環烷基或雜環基環；

E^{3} 係選自由以下組成之群：H、烷基、醯基、胺、胺基烷基、醯胺、鹵烷基、氰基、碸、鹵烷氧基、羥基、烷氧基、烷氧基烷基、磺醯基，

視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及碸，

視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，及

視情況經取代之環烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地

選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

E^{31} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；

或其中兩次出現之 E^{31} 與其所連接之碳原子一起形成環結構中具有 3 至 6 個原子之環烷基或雜環基環；

Z 為 L^7-E^7，其中：

L^7 為直接鍵；

E^7 係選自由以下組成之群：

視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、環烷基、烷氧基、烷氧基烷基、胺、醯基、胺甲醯基、甲醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及碸，及

視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、脲、胺、脒、醯基、胺甲醯基、甲醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

m 在每次出現時獨立地為 0、1、2、3 或 4；

p 在每次出現時獨立地為 0、1 或 2；

R^1 係選自由以下組成之群：H、烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、氰基及鹵素；

R^2 係選自由 H 及 F 組成之群；

R^3 係選自由以下組成之群：H、C_1-C_5 烷基及 C_3-C_5 環烷基；

R^4 在每次出現時獨立地為 H 或烷基；及

R^5 在每次出現時獨立地選自由 H、烷基及鹵素組成之群；

其限制條件為

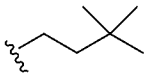
當 E^7 為嗎啉基，X^4 為 N，X^3 為 C-L^3-E^3，且 L^3 為直接鍵時，則 E^3 不為雜芳基；

當 E^7 為嗎啉基，X^1、X^4、X^5 及 X^6 為 CH，R^1 為-CH_3，且 X^3 為 C-L^3-E^3 時，則 L^3-E^3 不為視情況經取代之 C_1-C_8 烷基、視情況經取代之 C_3-C_6 環烷基、視情況經取代之 C_4-C_8 環烷基烷基、視情況經取代之 C_3-C_6 雜環基、視情況經取代之 C_4-C_8 雜環基烷基、視情況經取代之 5 員或 6 員雜芳基、或醯胺；

當 X^1、X^4、X^5 及 X^6 為 CH，R^1 為-CH_3，X^3 為 C-L^3-E^3，L^3 為直接鍵，且 E^3 為嗎啉基時，則 E^7 不為視情況經取代之 C_3-C_6 雜環基或視情況經取代之 5 員或 6 員雜芳基；

當 E^7 為嗎啉基，X^1 為 CH，X^3 為 C-O-L^3-E^3，X^4 為 CH，X^6 為 CH 或 CF，且 R^3 為 H 時，則 L^1-E^1 不為視情況經取代之烷基、視情況經取代之 C_3-C_6 環烷基、視情況經取代之 C_3-C_6 環烷基烷基、視情況經取代之 C_4-C_6 雜環基或視情況經取代之雜環基烷基；

當 E^7 為嗎啉基，X^1 為 CH，X^3 為 C-O-L^3-E^3，X^4 為 CH，且 X^6 為 CH、CD 或 CF 時，則 L^1 不與 R^3 以及 L^1 及 R^3 所連接之 N 原子一起形成環結構中具有 4 至 8 個原子之視情況經取代之雜環；

當 L^1-E^1 為  ，R^1 為甲基，R^2 為 H，R^3 為 H，X^1 為 N 或 CH，X^4 為 N 或 CH，X^5 為 N 或 CH，X^6 為 CH，且 E^7 為選自由氧雜環丁烷基、四氫呋喃基及四氫哌喃基組成之群的取代基時，

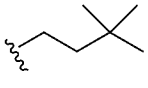
則 X^3 不選自由以下組成之群：

(i) C-L^3-E^3，其中 L^3-E^3 係選自由以下組成之群：H、甲基、3-羥基氧雜環丁-3-基、4-羥基-哌啶-1-基、4-胺基-4-甲基哌啶-1-基及 2-側氧基噁唑啶-3-基；

(ii) C-O-L^3-E^3，其中 O-L^3-E^3 係選自由甲氧基、2-羥基乙氧基及 2,3-二羥基丙氧基組成之群；

(iii) C-N(R^4)-L^3-E^3，其中 N(R^4)-L^3-E^3 係選自由雙(2-羥乙基)胺基及(2-羥乙基)胺基組成之群；及

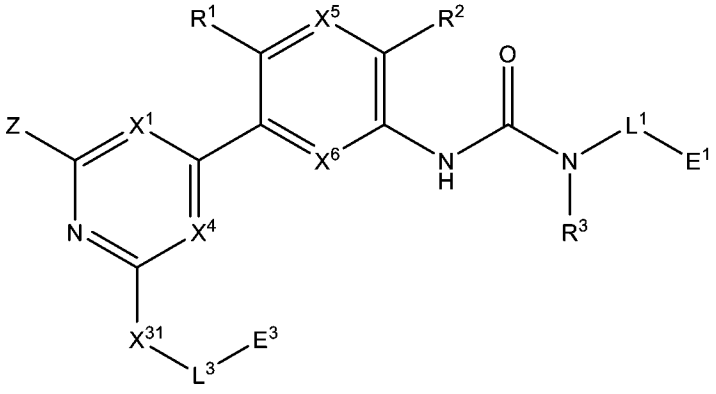
(iv) N；

當 L^1-E^1 為  ，R^1 為甲基，R^2 為 H，R^3 為 H，X^1 為 N 或 CH，X^4 為 N 或 CH，X^5 為 N 或 CH，X^6 為 CH，X^3 為 C-L^3-E^3，L^3 為直接鍵，且 E^3 係選自由氧雜環丁烷基、四氫呋喃基及四氫哌喃基組成之群時，

則 E^7 不選自由以下組成之群：3-羥基氧雜環丁-3-基、4-羥基-哌啶 1-基、4-胺基-4-甲基哌啶-1-基及 2-側氧基噁唑啶-3-基；且

當 E^7 為視情況經取代之 5 員或 6 員雜芳基或視情況經取代之 5 員或 6 員雜環基，X^1 及 X^4 各自獨立地為 N、CH 或 CF，X^5 為 CH，X^6 為 CH、CD 或 CF，X^2 為 N，且 X^3 為 C-O-L^3-E^3 或 C-N(R^4)-L^3-E^3 時，則 L^1 不與 R^3 以及 L^1 及 R^3 所連接之 N 原子一起形成環結構中具有 4 至 7 個原子之視情況經取代之雜環。

【0084】在一些實施例中，化合物由式 I-B 表示：



式 I-B

或者其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、立體異構體或者互變異構體，其中：

X^1 及 X^4 各自獨立地為 CH、CR^5 或 N；

其限制條件為 X^1 及 X^4 中之不超過一者為 N；

X^5 及 X^6 各自獨立地為 CH、CF 或 N；

X^{31} 為 O 或 N(R^4)；

L^1 係選自直接鍵及視情況經$(E^{11})_m$取代之 C_1-C_6 烷基，或當與 R^3 以及 L^1 及 R^3 所連接之 N 原子一起時形成環結構中具有 4 至 8 個原子之視情況經取代之雜環，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基及氰基烷基；

L^3 為直接鍵或視情況經$(E^{31})_p$取代之 C_1-C_6 烷基；

E^1 係選自由以下組成之群：H、羥基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵素，

視情況經取代之烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷氧基、胺、烷基胺、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基，

視情況經取代之環烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：芳基、烷基、烷氧基、胺、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、雜環基及氰基，

視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、氰基及雜環基，

視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、烷氧基烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及碸，及

視情況經取代之芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、

鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

E^{11} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；

或其中兩次出現之 E^{11} 與其所連接之碳原子一起形成環結構中具有 3 至 6 個原子之環烷基或雜環基環；

E^{3} 係選自由以下組成之群：鹵烷氧基、H、烷基、醯基、胺、胺基烷基、醯胺、鹵烷基、氰基、碸、羥基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、磺醯基，

視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及碸，

視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，及

視情況經取代之環烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

E^{31} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；

或其中兩次出現之 E^{31} 與其所連接之碳原子一起形成環結構中具有 3 至 6 個原子之環烷基或雜環基環；

Z 為 L^{7}-E^{7}，其中：

L^{7} 為直接鍵；

E^{7} 係選自由以下組成之群：

視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、環烷基、烷氧基、烷氧基烷基、胺、醯基、胺甲醯基、甲醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及碸，及

視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、脲、胺、脒、醯基、胺甲醯基、甲醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

m 在每次出現時獨立地為 0、1、2、3 或 4；

p 在每次出現時獨立地為 0、1 或 2；

R^1 係選自由以下組成之群：H、烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、氰基及鹵素；

R^2 係選自由 H 及 F 組成之群；

R^3 係選自由以下組成之群：H、C_1-C_5 烷基及 C_3-C_5 環烷基；

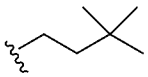
R^4 在每次出現時獨立地為 H 或烷基；及

R^5 在每次出現時獨立地選自由 H、烷基及鹵素組成之群；

其限制條件為

當 E^7 為嗎啉基，X^1 為 CH，X^{31} 為 O，X^4 為 CH，X^6 為 CH 或 CF，且 R^3 為 H 時，則 L^1-E^1 不為視情況經取代之烷基、視情況經取代之 C_3-C_6 環烷基、視情況經取代之 C_3-C_6 環烷基烷基、視情況經取代之 C_4-C_6 雜環基或視情況經取代之雜環基烷基；

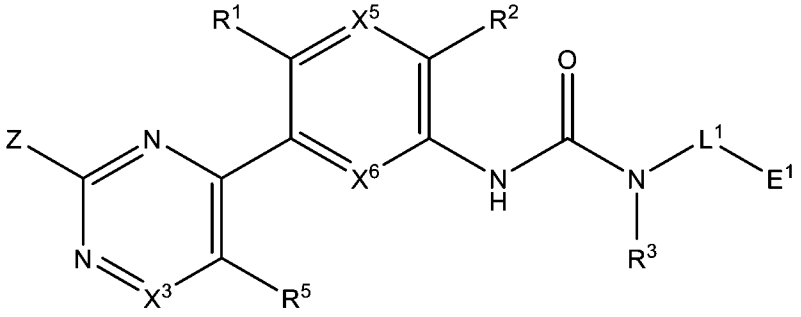
當 E^7 為嗎啉基，X^1 為 CH，X^{31} 為 O，X^4 為 CH，且 X^6 為 CH、CD 或 CF 時，則 L^1 不與 R^3 以及 L^1 及 R^3 所連接之 N 原子一起形成環結構中具有 4 至 8 個原子之視情況經取代之雜環；

當 L^1-E^1 為  ，R^1 為甲基，R^2 為 H，R^3 為 H，X^1 為 N 或 CH，X^4 為 N 或 CH，X^5 為 N 或 CH，X^6 為 CH，且 E^7 為選自由氧雜環丁烷基、四氫呋喃基及四氫哌喃基組成之群的取代基時，

則 X^{31}-L^3-E^3 不選自由以下組成之群：甲氧基、2-羥基乙氧基、2,3-二羥基丙氧基、雙(2-羥乙基)胺基及(2-羥乙基)胺基；且

當 E^7 為視情況經取代之 5 員或 6 員雜芳基或者視情況經取代之 5 員或 6 員雜環基，X^1 及 X^4 各自獨立地為 N、CH 或 CF，X^5 為 CH，且 X^6 為 CH、CD 或 CF 時，則 L^1 不與 R^3 以及 L^1 及 R^3 所連接之 N 原子一起形成環結構中具有 4 至 7 個原子之視情況經取代之雜環。

【0085】 在一些實施例中，化合物由式 I-C 表示：



式 I-C

或者其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、立體異構體或者互變異構體，其中：

X^3 為 C-O-L^3-E^3、C-L^3-E^3、C-N(R^4)-L^3-E^3 或 CH；

X^5 及 X^6 各自獨立地為 CH、CF 或 N；

L^1 係選自直接鍵及視情況經$(E^{11})_m$取代之 C_1-C_6 烷基，或當與 R^3 以及 L^1 及 R^3 所連接之 N 原子一起時形成環結構中具有 4 至 8 個原子之視情況經取代之雜環，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側

氧基、氰基及氰基烷基；

L^3 為直接鍵或視情況經$(E^{31})_p$取代之 C_1-C_6 烷基；

E^1 係選自由以下組成之群：H、羥基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵素，

視情況經取代之烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷氧基、胺、烷基胺、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基，

視情況經取代之環烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：芳基、烷基、烷氧基、胺、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、雜環基及氰基，

視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、氰基及雜環基，

視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、烷氧基烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及碸，及

視情況經取代之芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地為H、烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

E^{11} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；

或其中兩次出現之 E^{11} 與其所連接之碳原子一起形成環結構中具有 3 至 6 個原子之環烷基或雜環基環；

E^3 係選自由以下組成之群：鹵烷氧基、H、烷基、醯基、胺、胺基烷基、醯胺、鹵烷基、氰基、碸、羥基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、磺醯基，

視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地為 H、烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及碸，

視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地為 H、烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，及

視情況經取代之環烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

E^{31} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基氰基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；

或其中兩次出現之 E^{31} 與其所連接之碳原子一起形成環結構中具有 3 至 6 個原子之環烷基或雜環基環；

Z 為 L^7-E^7，其中：

L^7 為直接鍵；

E^7 係選自由以下組成之群：

視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、環烷基、烷氧基、烷氧基烷基、胺、醯基、胺甲醯基、甲醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及碸，及

視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、脲、胺、脒、醯基、胺甲醯基、甲醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

m 在每次出現時獨立地為 0、1、2、3 或 4；

p 在每次出現時獨立地為 0、1 或 2；

R^1 係選自由以下組成之群：H、烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、氰基及鹵素；

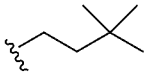
R^2 係選自由 H 及 F 組成之群；

R^3 係選自由以下組成之群：H、C_1-C_5 烷基及 C_3-C_5 環烷基；

R^4 在每次出現時獨立地為 H 或烷基；及

R^5 在每次出現時獨立地選自由 H、烷基及鹵素組成之群，

其限制條件為

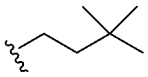
當 L^1-E^1 為  ，R^1 為甲基，R^2 為 H，R^3 為 H，X^4 為 CH，X^5 為 N 或 CH，X^6 為 CH，且 E^7 為選自由氧雜環丁烷基、四氫呋喃基及四氫哌喃基組成之群的取代基時，

則 X^3 不選自由以下組成之群：

(i) C-L^3-E^3，其中 L^3-E^3 係選自由以下組成之群：H、甲基、3-羥基氧雜環丁-3-基、4-羥基-哌啶-1-基、4-胺基-4-甲基哌啶-1-基及 2-側氧基噁唑啶-3-基；

(ii) C-O-L^3-E^3，其中 O-L^3-E^3 係選自由甲氧基、2-羥基乙氧基及 2,3-二羥基丙氧基組成之群；及

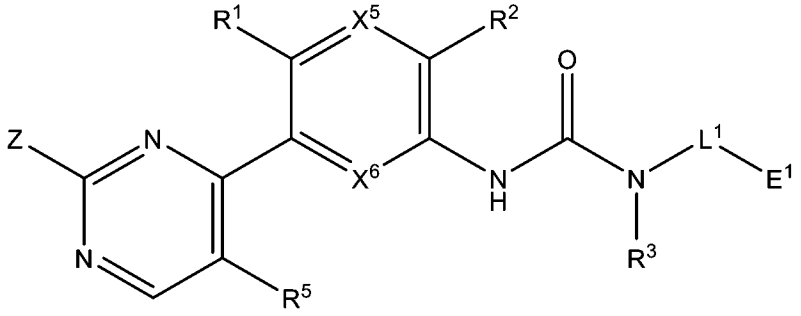
(iii) C-N(R^4)-L^3-E^3，其中 N(R^4)-L^3-E^3 係選自由雙(2-羥乙基)胺基及(2-羥乙基)胺基組成之群；且

當 L^1-E^1 為  ，R^1 為甲基，R^2 為 H，R^3 為 H，X^4 為 CH，X^5 為 N 或 CH，X^6 為 CH，X^3 為 C-L^3-E^3，L^3 為直接鍵，且 E^3 係選自由氧雜環丁烷基、四氫呋喃基及四氫哌喃基組成之群時，

則 E^7 不選自由以下組成之群：3-羥基氧雜環丁-3-基、4-羥基-哌啶 1-基、4-胺基-4-甲基哌啶-1-基及 2-側氧基噁唑啶-3-基；且

當 E^7 為視情況經取代之 5 員或 6 員雜芳基或視情況經取代之 5 員或 6 員雜環基，R^5 為 H 或 F，X^5 為 CH，X^6 為 CH、CD 或 CF，且 X^3 為 C-O-L^3-E^3 或 C-N(R^4)-L^3-E^3 時，則 L^1 不與 R^3 以及 L^1 及 R^3 所連接之 N 原子一起形成環結構中具有 4 至 7 個原子之視情況經取代之雜環。

【0086】 在一些實施例中，化合物由式 I-CA 表示：



式 I-CA

或者其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、立體異構體或者互變異構體，其中：

X^5 及 X^6 各自獨立地為 CH、CF 或 N；

L^1 係選自直接鍵及視情況經$(E^{11})_m$ 取代之 C_1-C_6 烷基，或當與 R^3 以及 L^1 及 R^3 所連接之 N 原子一起時形成環結構中具有 4 至 8 個原子之視情況經取代之雜環，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基及氰基烷基；

E^1 係選自由以下組成之群：羥基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵素，

視情況經取代之烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷氧基、胺、烷基胺、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基，

視情況經取代之環烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：芳基、烷基、烷氧基、胺、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、

羥基、雜環基及氰基，

視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、氰基及雜環基，

視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、烷氧基烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及碸，及

視情況經取代之芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地為H、烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

E^{11} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；

或其中兩次出現之 E^{11} 與其所連接之碳原子一起形成環結構中具有 3 至 6 個原子之環烷基或雜環基環；

Z 為 L^7-E^7，其中：

L^7 為直接鍵；

E^7 為視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、脲、胺、胍、醯基、胺甲醯基、甲醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

m 在每次出現時獨立地為 0、1、2、3 或 4；

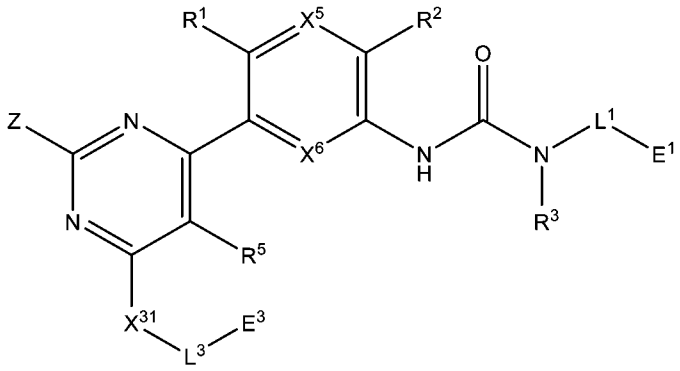
R^1 係選自由以下組成之群：H、烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、氰基及鹵素；

R^2 係選自由 H 及 F 組成之群；

R^3 係選自由以下組成之群：H、C_1-C_5 烷基及 C_3-C_5 環烷基；及

R^5 在每次出現時獨立地選自由 H、烷基及鹵素組成之群。

【0087】 在一些實施例中，化合物由式 I-D 表示：



式 I-D

或者其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、立體異構體或者互變異構體，其中：

X^{31} 為 O 或 N(R^4)；

X^5 及 X^6 各自獨立地為 CH、CF 或 N；

L^1 係選自直接鍵及視情況經(E^{11})$_m$ 取代之 C_1-C_6 烷基，或當與 R^3 以及 L^1 及 R^3 所連接之 N 原子一起時形成環結構中具有 4 至 8 個原子之視情況經取代之雜環，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基及氰基烷基；

L^3 為直接鍵或視情況經(E^{31})$_p$ 取代之 C_1-C_6 烷基；

E^1 係選自由以下組成之群：H、羥基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵素，

視情況經取代之烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷氧基、胺、烷基胺、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基，

視情況經取代之環烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：芳基、烷基、烷氧基、胺、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、

羥基、雜環基及氰基，

視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、氰基及雜環基，

視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、烷氧基烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及碸，及

視情況經取代之芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

E^{11} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；

或其中兩次出現之 E^{11} 與其所連接之碳原子一起形成環結構中具有 3 至 6 個原子之環烷基或雜環基環；

E^{3} 係選自由以下組成之群：鹵烷氧基、H、烷基、醯基、胺、胺基烷基、醯胺、鹵烷基、氰基、碸、羥基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、磺醯基，

視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及碸，

視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，及

視情況經取代之環烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地

選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

E^{31} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；

或其中兩次出現之 E^{31} 與其所連接之碳原子一起形成環結構中具有 3 至 6 個原子之環烷基或雜環基環；

Z 為 L^7-E^7，其中：

L^7 為直接鍵；

E^7 係選自由以下組成之群：

視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、環烷基、烷氧基、烷氧基烷基、胺、醯基、胺甲醯基、甲醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及碸，及

視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、脲、胺、脒、醯基、胺甲醯基、甲醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

m 在每次出現時獨立地為 0、1、2、3 或 4；

p 在每次出現時獨立地為 0、1 或 2；

R^1 係選自由以下組成之群：H、烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、氰基及鹵素；

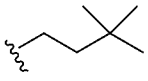
R^2 係選自由 H 及 F 組成之群；

R^3 係選自由以下組成之群：H、C_1-C_5 烷基及 C_3-C_5 環烷基；

R^4 在每次出現時獨立地為 H 或烷基；及

R^5 在每次出現時獨立地選自由 H、烷基及鹵素組成之群，

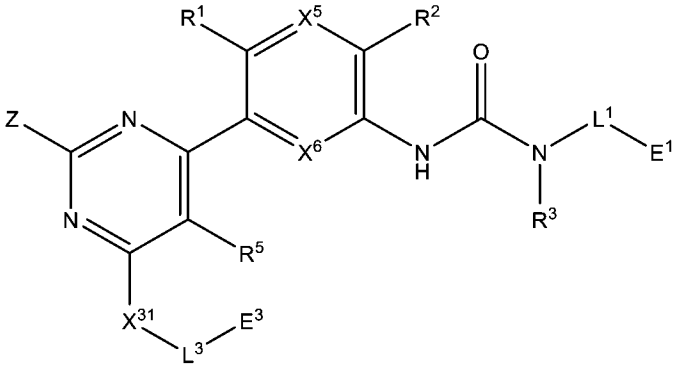
其限制條件為

當 L^1-E^1 為  ，R^1 為甲基，R^2 為 H，R^3 為 H，X^4 為 CH，X^5 為 N 或 CH，X^6 為 CH，且 E^7 為選自由氧雜環丁烷基、四氫呋喃基及四氫哌喃基組成之群的取代基時，

則 X^{31}-L^3-E^3 不選自由以下組成之群：甲氧基、2-羥基乙氧基、2,3-二羥基丙氧基、雙(2-羥乙基)胺基及(2-羥乙基)胺基；且

當 E^7 為視情況經取代之 5 員或 6 員雜芳基或視情況經取代之 5 員或 6 員雜環基，R^5 為 H 或 F，X^5 為 CH，且 X^6 為 CH、CD 或 CF 時，則 L^1 不與 R^3 以及 L^1 及 R^3 所連接之 N 原子一起形成環結構中具有 4 至 7 個原子之視情況經取代之雜環。

【0088】 在一些實施例中，化合物由式 I-DA 表示：



式 I-DA

或者其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、立體異構體或者互變異構體，其中：

X^{31} 為 O 或 N(R^4)；

X^5 及 X^6 各自獨立地為 CH、CF 或 N；

L^1 係選自直接鍵及視情況經$(E^{11})_m$ 取代之 C_1-C_6 烷基，或當 X^5 為 N 時，L^1 可與 R^3 以及 L^1 及 R^3 所連接之 N 原子一起形成環結構中具有 4 至 8 個原子之視情況經取代之雜環，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以

下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基及氰基烷基；

L^3 為直接鍵或視情況經$(E^{31})_p$取代之 C_1-C_6 烷基；

E^1 係選自由以下組成之群：羥基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵素，

視情況經取代之烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷氧基、胺、烷基胺、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基，

視情況經取代之環烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：芳基、烷基、烷氧基、胺、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、雜環基及氰基，

視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、氰基及雜環基，

視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、烷氧基烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及碸，及

視情況經取代之芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

E^{11} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；

或其中兩次出現之 E^{11} 與其所連接之碳原子一起形成環結構中具有 3 至 6 個原子之環烷基或雜環基環；

E^3 係選自由以下組成之群：鹵烷氧基、烷基、醯基、胺、胺基烷基、醯

胺、鹵烷基、氰基、碸、羥基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、磺醯基，

視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及碸，

視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，及

視情況經取代之環烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

E^{31} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；

或其中兩次出現之 E^{31} 與其所連接之碳原子一起形成環結構中具有 3 至 6 個原子之環烷基或雜環基環；

Z 為 L^7-E^7，其中：

L^7 為直接鍵；

E^7 為視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、脲、胺、胍、醯基、胺甲醯基、甲醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

m 在每次出現時獨立地為 0、1、2、3 或 4；

p 在每次出現時獨立地為 0、1 或 2；

R^1 係選自由以下組成之群：H、烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、氰基及鹵素；

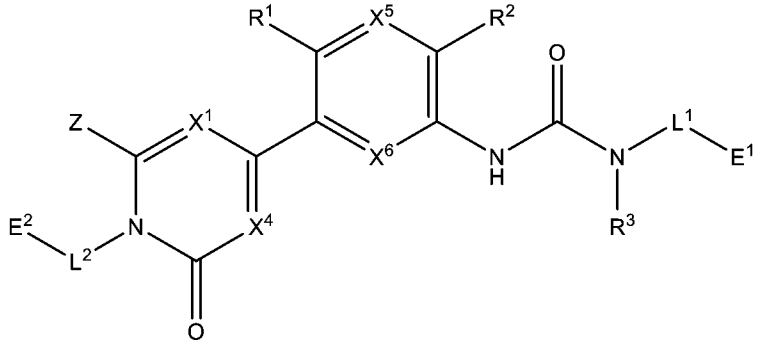
R^2 係選自由 H 及 F 組成之群；

R^3 係選自由以下組成之群：H、C_1-C_5 烷基及 C_3-C_5 環烷基；

R^4 在每次出現時獨立地為 H 或烷基；及

R^5 在每次出現時獨立地選自由 H、烷基及鹵素組成之群。

【0089】在一些實施例中，化合物由式 I-E 表示：



式 I-E

或者其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、立體異構體或者互變異構體，其中：

X^1 及 X^4 各自獨立地為 CH、CR^5 或 N；

其限制條件為 X^1 及 X^4 中之不超過一者為 N；

X^5 及 X^6 各自獨立地為 CH、CF 或 N；

L^1 係選自直接鍵及視情況經 $(E^{11})_m$ 取代之 C_1-C_6 烷基，或當與 R^3 以及 L^1 及 R^3 所連接之 N 原子一起時形成環結構中具有 4 至 8 個原子之視情況經取代之雜環，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基及氰基烷基；

L^2 為直接鍵或視情況經 $(E^{21})_p$ 取代之 C_1-C_6 烷基；

E^1 係選自由以下組成之群：H、羥基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵素，視情況經取代之烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選

自由以下組成之群：烷氧基、胺、烷基胺、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基，

視情況經取代之環烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：芳基、烷基、烷氧基、胺、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、雜環基及氰基，

視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、氰基及雜環基，

視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、烷氧基烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及碸，及

視情況經取代之芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

E^{11} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；

或其中兩次出現之 E^{11} 與其所連接之碳原子一起形成環結構中具有 3 至 6 個原子之環烷基或雜環基環；

E^{2} 係選自由以下組成之群：H、烷基、胺、鹵烷氧基、鹵烷基、碸、羥基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、磺醯基，及

視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基及氰基烷基；

E^{21} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧

基、氰基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；

或其中兩次出現之 E^{21} 與其所連接之碳原子一起形成環結構中具有 3 至 6 個原子之環烷基或雜環基環；

Z 為 L^7-E^7，其中：

L^7 為直接鍵；

E^7 係選自由以下組成之群：

視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、環烷基、烷氧基、烷氧基烷基、胺、醯基、胺甲醯基、甲醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及碸，及

視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、脲、胺、脒、醯基、胺甲醯基、甲醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

m 在每次出現時獨立地為 0、1、2、3 或 4；

p 在每次出現時獨立地為 0、1 或 2；

R^1 係選自由以下組成之群：H、烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、氰基及鹵素；

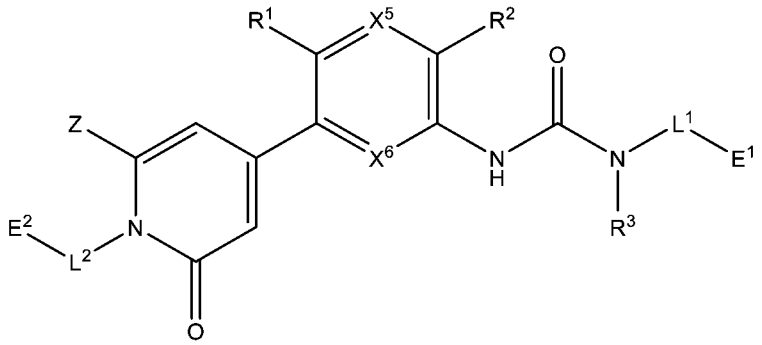
R^2 係選自由 H 及 F 組成之群；

R^3 係選自由以下組成之群：H、C_1-C_5 烷基及 C_3-C_5 環烷基；

R^4 在每次出現時獨立地為 H 或烷基；及

R^5 在每次出現時獨立地選自由 H、烷基及鹵素組成之群。

【0090】 在一些實施例中，化合物由式 I-EA 表示：



式 I-EA

或者其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、立體異構體或者互變異構體，其中：

X^5 及 X^6 各自獨立地為 CH、CF 或 N；

L^1 係選自直接鍵及視情況經$(E^{11})_m$取代之 C_1-C_6 烷基，或當與 R^3 以及 L^1 及 R^3 所連接之 N 原子一起時形成環結構中具有 4 至 8 個原子之視情況經取代之雜環，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基及氰基烷基；

L^2 為直接鍵；

E^1 係選自由以下組成之群：羥基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵素，

視情況經取代之烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷氧基、胺、烷基胺、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基，

視情況經取代之環烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：芳基、烷基、烷氧基、胺、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、雜環基及氰基，

視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷

基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、氰基及雜環基，

視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、烷氧基烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及碸，及

視情況經取代之芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

E^{11} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；

或其中兩次出現之 E^{11} 與其所連接之碳原子一起形成環結構中具有 3 至 6 個原子之環烷基或雜環基環；

E^2 為烷基；

Z 為 L^7-E^7，其中：

L^7 為直接鍵；

E^7 為視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、脲、胺、脒、醯基、胺甲醯基、甲醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

m 在每次出現時獨立地為 0、1、2、3 或 4；

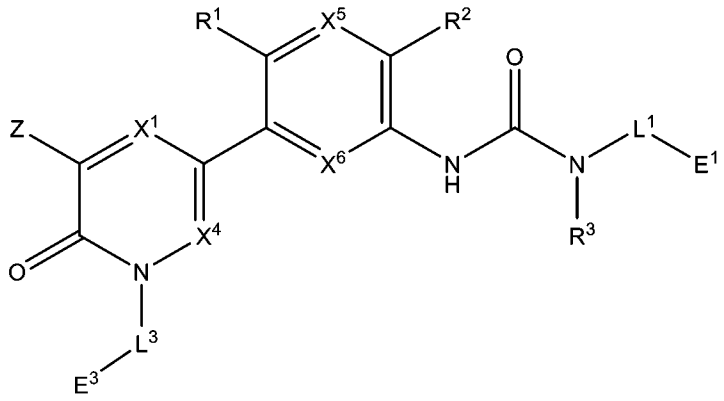
R^1 係選自由以下組成之群：H、烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、氰基及鹵素；

R^2 係選自由 H 及 F 組成之群；

R^3 係選自由以下組成之群：H、C_1-C_5 烷基及 C_3-C_5 環烷基；及

R^5 在每次出現時獨立地選自由 H、烷基及鹵素組成之群。

【0091】 在一些實施例中，化合物由式 I-F 表示：



式 I-F

或者其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、立體異構體或者互變異構體，其中：

X^1 及 X^4 各自獨立地為 CH、CR^5 或 N；

其限制條件為 X^1 及 X^4 中之不超過一者為 N；

X^5 及 X^6 各自獨立地為 CH、CF 或 N；

L^1 係選自直接鍵及視情況經$(E^{11})_m$取代之 C_1-C_6 烷基，或當與 R^3 以及 L^1 及 R^3 所連接之 N 原子一起時形成環結構中具有 4 至 8 個原子之視情況經取代之雜環，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基及氰基烷基；L^3 為直接鍵或視情況經$(E^{31})_p$取代之 C_1-C_6 烷基；

E^1 係選自由以下組成之群：H、羥基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵素，

視情況經取代之烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷氧基、胺、烷基胺、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基，

視情況經取代之環烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：芳基、烷基、烷氧基、胺、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、雜環基及氰基，

視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地

選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、氰基及雜環基，

視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、烷氧基烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及碸，及

視情況經取代之芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

E^{11} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；

或其中兩次出現之 E^{11} 與其所連接之碳原子一起形成環結構中具有 3 至 6 個原子之環烷基或雜環基環；

E^{3} 係選自由以下組成之群：鹵烷氧基、H、烷基、醯基、胺、胺基烷基、醯胺、鹵烷基、氰基、碸、羥基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、磺醯基，

視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及碸，

視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、或氰基、氰基烷基、雜環基，及

視情況經取代之環烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

E^{31} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；

或其中兩次出現之 E^{31} 與其所連接之碳原子一起形成環結構中具有 3 至 6 個原子之環烷基或雜環基環；

Z 為 L^7-E^7，其中：

L^7 為直接鍵；

E^7 係選自由以下組成之群：

視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、環烷基、烷氧基、烷氧基烷基、胺、醯基、胺甲醯基、甲醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及碸，及

視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、脲、胺、脒、醯基、胺甲醯基、甲醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

m 在每次出現時獨立地為 0、1、2、3 或 4；

p 在每次出現時獨立地為 0、1 或 2；

R^1 係選自由以下組成之群：H、烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、氰基及鹵素；

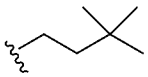
R^2 係選自由 H 及 F 組成之群；

R^3 係選自由以下組成之群：H、C_1-C_5 烷基及 C_3-C_5 環烷基；

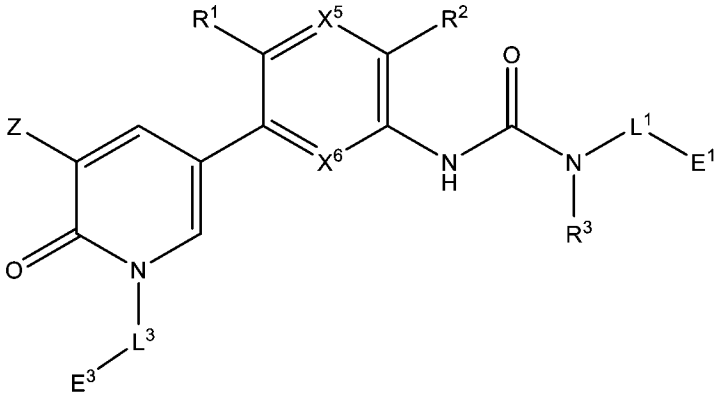
R^4 在每次出現時獨立地為 H 或烷基；及

R^5 在每次出現時獨立地選自由 H、烷基及鹵素組成之群；

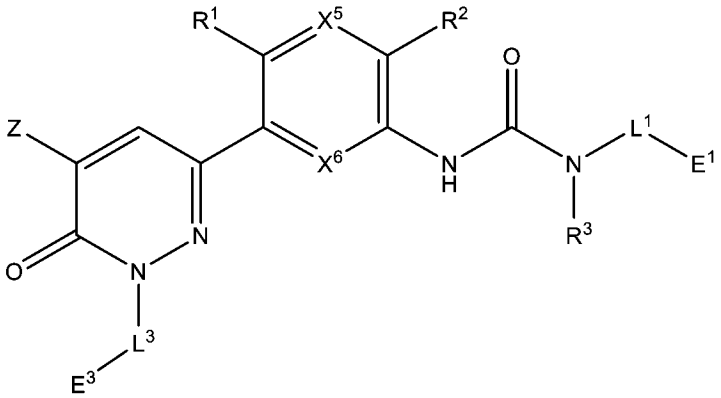
其限制條件為

當 L^1-E^1 為  ，R^1 為甲基，R^2 為 H，R^3 為 H，X^1 為 N 或 CH，X^4 為 N 或 CH，X^5 為 N 或 CH，X^6 為 CH，且 E^7 為選自由氧雜環丁烷基、四氫呋喃基及四氫哌喃基組成之群的取代基時，則 L^3-E^3 不選自由以下組成之群：H、甲基、羥基-乙基、羥基-丙基及 2,3-二羥基丙基。

【0092】在一些實施例中，化合物由式 I-FA 或式 I-FB 表示：



式 I-FA



式 I-FB

或者其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、立體異構體或者互變異構體，其中：

X^5 及 X^6 各自獨立地為 CH、CF 或 N；

L^1 係選自直接鍵及視情況經$(E^{11})_m$取代之 C_1-C_6 烷基，或當與 R^3 以及 L^1 及 R^3 所連接之 N 原子一起時形成環結構中具有 4 至 8 個原子之視情況經取代之雜環，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷

基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基及氰基烷基；

L^3 為直接鍵；

E^1 係選自由以下組成之群：羥基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵素，

視情況經取代之烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷氧基、胺、烷基胺、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基，

視情況經取代之環烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：芳基、烷基、烷氧基、胺、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、雜環基及氰基，

視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、氰基及雜環基，

視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、烷氧基烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及碸，及

視情況經取代之芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

E^{11} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；

或其中兩次出現之 E^{11} 與其所連接之碳原子一起形成環結構中具有 3 至 6 個原子之環烷基或雜環基環；

E^3 為烷基；

Z 為 L^7-E^7，其中：

L^7 為直接鍵；

E^7 為視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、環烷基、烷氧基、烷氧基烷基、胺、醯基、胺甲醯基、甲醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及碸；

m 在每次出現時獨立地為 0、1、2、3 或 4；

R^1 係選自由以下組成之群：H、烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、氰基及鹵素；

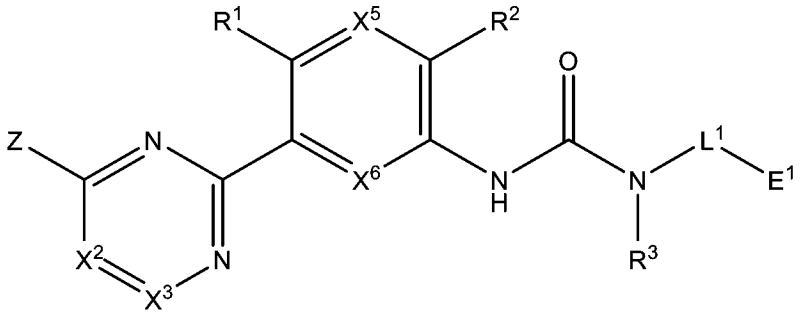
R^2 係選自由 H 及 F 組成之群；

R^3 係選自由以下組成之群：H、C_1-C_5 烷基及 C_3-C_5 環烷基；及

R^5 在每次出現時獨立地選自由 H、烷基及鹵素組成之群；

其限制條件為 E^7 不為氧雜環丁烷基、四氫呋喃基或四氫哌喃基。

【0093】 在一些實施例中，化合物由式 I-G 表示：



式 I-G

或者其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、立體異構體或者互變異構體，其中：

X^2 為 C-O-L^2-E^2、C-L^2-E^2、C-N(R^4)-L^2-E^2 或 CH；

X^3 為 C-O-L^3-E^3、C-L^3-E^3、C-N(R^4)-L^3-E^3 或 CH；

X^5 及 X^6 各自獨立地為 CH、CF 或 N；

L^1 係選自直接鍵及視情況經$(E^{11})_m$取代之 C_1-C_6 烷基，或當與 R^3 以及 L^1 及 R^3 所連接之 N 原子一起時形成環結構中具有 4 至 8 個原子之視情況經取代之雜環，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基及氰基烷基；

L^2 為直接鍵或視情況經$(E^{21})_p$取代之 C_1-C_6 烷基；

L^3 為直接鍵或視情況經$(E^{31})_p$取代之 C_1-C_6 烷基；

E^1 係選自由以下組成之群：H、羥基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵素，

視情況經取代之烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷氧基、胺、烷基胺、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基，

視情況經取代之環烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：芳基、烷基、烷氧基、胺、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、雜環基及氰基，

視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、氰基及雜環基，

視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、烷氧基烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及碸，及

視情況經取代之芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

E^{11} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧

基、氰基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；

或其中兩次出現之 E^{11} 與其所連接之碳原子一起形成環結構中具有 3 至 6 個原子之環烷基或雜環基環；

E^2 係選自由以下組成之群：H、烷基、胺、醯胺、醯基、鹵烷氧基、鹵烷基及碸、羥基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、磺醯基，及

視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基及氰基烷基；

E^{21} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；

或其中兩次出現之 E^{21} 與其所連接之碳原子一起形成環結構中具有 3 至 6 個原子之環烷基或雜環基環；

E^3 係選自由以下組成之群：鹵烷氧基、H、烷基、醯基、胺、胺基烷基、醯胺、鹵烷基、氰基、碸、羥基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、磺醯基，

視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及碸，

視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，及

視情況經取代之環烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

E^{31} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；

或其中兩次出現之 E^{31} 與其所連接之碳原子一起形成環結構中具有 3 至 6 個原子之環烷基或雜環基環；

Z 為 L^7-E^7，其中：

L^7 為直接鍵；

E^7 係選自由以下組成之群：

視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、環烷基、烷氧基、烷氧基烷基、胺、醯基、胺甲醯基、甲醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及碸，及

視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、脲、胺、脒、醯基、胺甲醯基、甲醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

m 在每次出現時獨立地為 0、1、2、3 或 4；

p 在每次出現時獨立地為 0、1 或 2；

R^1 係選自由以下組成之群：H、烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、氰基及鹵素；

R^2 係選自由 H 及 F 組成之群；

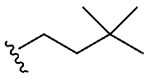
R^3 係選自由以下組成之群：H、C_1-C_5 烷基及 C_3-C_5 環烷基；

R^4 在每次出現時獨立地為 H 或烷基；及

R^5 在每次出現時獨立地選自由 H、烷基及鹵素組成之群，

其限制條件為

當 E^7 為嗎啉基，X^3 為 C-L^3-E^3，且 L^3 為直接鍵時，則 E^3 不為雜芳基；

當 L^1-E^1 為  ，R^1 為甲基，R^2 為 H，R^3 為 H，X^5 為 N 或 CH，X^6 為 CH，E^7 為選自由氧雜環丁烷基、四氫呋喃基及四氫哌喃基組成之群的取代基，且

X^2 係選自由以下組成之群：

(i) C-L^2-E^2，其中 L^2-E^2 係選自 H；

(ii) C-O-L^2-E^2，其中 O-L^2-E^2 係選自由以下組成之群：甲氧基、乙氧基、異丙氧基、2-甲氧基乙氧基、2-羥基乙氧基、(四氫-2*H*-哌喃-4-基)氧基及(l-乙基哌啶-4-基)氧基；及

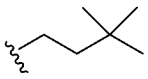
(iii) C-N(R^4)-L^2-E^2，其中 N(R^4)-L^2-E^2 係選自由(2-甲氧基乙基)胺基、(2-羥乙基)(甲基)胺基及(1-羥基丙-2-基)胺基組成之群時；

則 X^3 不選自由以下組成之群：

(i) C-L^3-E^3，其中 L^3-E^3 係選自由以下組成之群：H、甲基、3-羥基氧雜環丁-3-基、4-羥基-哌啶-1-基、4-胺基-4-甲基哌啶-1-基及 2-側氧基噁唑啶-3-基；

(ii) C-O-L^3-E^3，其中 O-L^3-E^3 係選自由甲氧基、2-羥基乙氧基及 2,3-二羥基丙氧基組成之群；及

(iii) C-N(R^4)-L^3-E^3，其中 N(R^4)-L^3-E^3 係選自由雙(2-羥乙基)胺基及(2-羥乙基)胺基組成之群；且

當 L^1-E^1 為  ，R^1 為甲基，R^2 為 H，R^3 為 H，X^5 為 N 或 CH，X^6 為 CH，X^3 為 C-L^3-E^3，L^3 為直接鍵，E^3 係選自由氧雜環丁烷基、四氫呋喃基及四氫哌喃基組成之群，且

X^2 係選自由以下組成之群：

(i) C-L^2-E^2，其中 L^2-E^2 係選自 H；

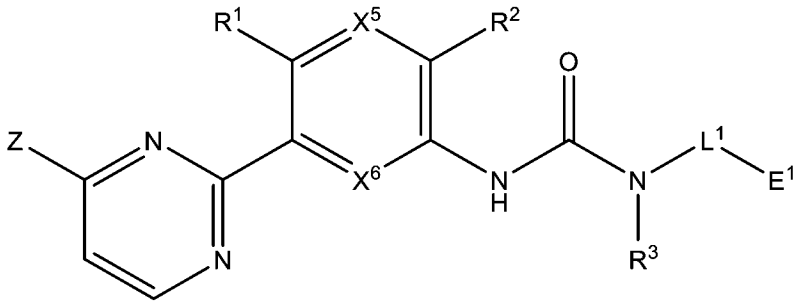
(ii) C-O-L^2-E^2，其中 O-L^2-E^2 係選自由以下組成之群：甲氧基、乙氧基、異

丙氧基、2-甲氧基乙氧基、2-羥基乙氧基、(四氫-2*H*-哌喃-4-基)氧基及(l-乙基哌啶-4-基)氧基；及

(iii) C-N(R^4)-L^2-E^2，其中 N(R^4)-L^2-E^2係選自由(2-甲氧基乙基)胺基、(2-羥乙基)(甲基)胺基及(1-羥基丙-2-基)胺基組成之群時；

則 E^7不選自由以下組成之群：3-羥基氧雜環丁-3-基、4-羥基-哌啶 1-基、4-胺基-4-甲基哌啶-1-基及 2-側氧基噁唑啶-3-基。

【0094】在一些實施例中，化合物由式 I-GA 表示：



式 I-GA

或者其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、立體異構體或者互變異構體，其中：

X^5及 X^6各自獨立地為 CH、CF 或 N；

L^1係選自直接鍵及視情況經$(E^{11})_m$取代之 C_1-C_6烷基，或當與 R^3以及 L^1及 R^3所連接之 N 原子一起時形成環結構中具有 4 至 8 個原子之視情況經取代之雜環，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基及氰基烷基；

E^1係選自由以下組成之群：羥基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵素，

視情況經取代之烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷氧基、胺、烷基胺、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基，

視情況經取代之環烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：芳基、烷基、烷氧基、胺、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、雜環基及氰基，

視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、氰基及雜環基，

視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、烷氧基烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及碸，及

視情況經取代之芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

E^{11} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；

或其中兩次出現之 E^{11} 與其所連接之碳原子一起形成環結構中具有 3 至 6 個原子之環烷基或雜環基環；

Z 為 L^7-E^7，其中：

L^7 為直接鍵；

E^7 為視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、脲、胺、脒、醯基、胺甲醯基、甲醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

m 在每次出現時獨立地為 0、1、2、3 或 4；

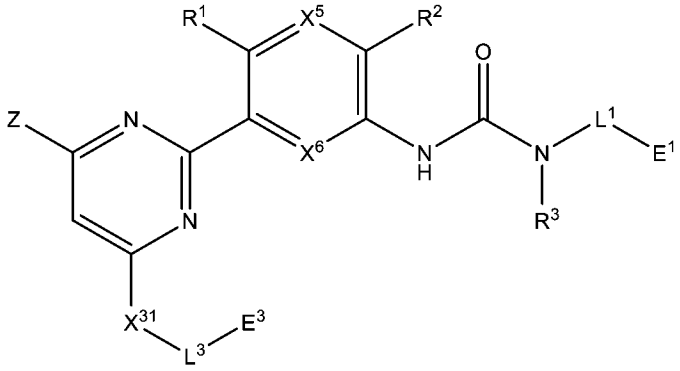
R^1 係選自由以下組成之群：H、烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、氰基及鹵素；

R^2 係選自由 H 及 F 組成之群；

R^3 係選自由以下組成之群：H、C_1-C_5 烷基及 C_3-C_5 環烷基；及

R^5 在每次出現時獨立地選自由 H、烷基及鹵素組成之群。

【0095】 在一些實施例中，化合物由式 I-H 表示：



式 I-H

或者其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、立體異構體或者互變異構體，其中：

X^{31} 為 O 或 N(R^4)；

X^5 及 X^6 各自獨立地為 CH、CF 或 N；

L^1 係選自直接鍵及視情況經$(E^{11})_m$ 取代之 C_1-C_6 烷基，或當與 R^3 以及 L^1 及 R^3 所連接之 N 原子一起時形成環結構中具有 4 至 8 個原子之視情況經取代之雜環，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基及氰基烷基；

L^3 為直接鍵或視情況經$(E^{31})_p$ 取代之 C_1-C_6 烷基；

E^1 係選自由以下組成之群：H、羥基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵素，

視情況經取代之烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷氧基、胺、烷基胺、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基，

視情況經取代之環烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：芳基、烷基、烷氧基、胺、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、雜環基及氰基，

視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、氰基及雜環基，

視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、烷氧基烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及碸，及

視情況經取代之芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

E^{11} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；

或其中兩次出現之 E^{11} 與其所連接之碳原子一起形成環結構中具有 3 至 6 個原子之環烷基或雜環基環；

E^{3} 係選自由以下組成之群：鹵烷氧基、H、烷基、醯基、胺、胺基烷基、醯胺、鹵烷基、氰基、碸、羥基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、磺醯基，

視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及碸，

視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷

基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，及

視情況經取代之環烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

E^{31} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；

或其中兩次出現之 E^{31} 與其所連接之碳原子一起形成環結構中具有 3 至 6 個原子之環烷基或雜環基環；

Z 為 L^7-E^7，其中：

L^7 為直接鍵；

E^7 係選自由以下組成之群：

視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、環烷基、烷氧基、烷氧基烷基、胺、醯基、胺甲醯基、甲醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及碸，及

視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、脲、胺、脒、醯基、胺甲醯基、甲醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

m 在每次出現時獨立地為 0、1、2、3 或 4；

p 在每次出現時獨立地為 0、1 或 2；

R^1 係選自由以下組成之群：H、烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、氰基及鹵素；

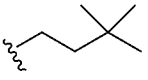
R^2 係選自由 H 及 F 組成之群；

R^3 係選自由以下組成之群：H、C_1-C_5 烷基及 C_3-C_5 環烷基；

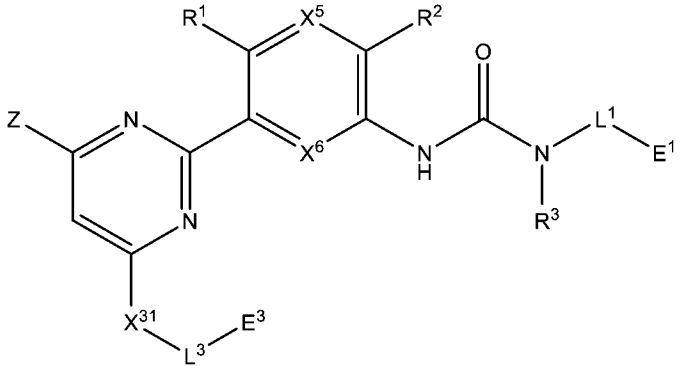
R^4 在每次出現時獨立地為 H 或烷基；及

R^5 在每次出現時獨立地選自由 H、烷基及鹵素組成之群，

其限制條件為

當 L^1-E^1 為  ，R^1 為甲基，R^2 為 H，R^3 為 H，X^5 為 N 或 CH，X^6 為 CH，E^7 為選自由氧雜環丁烷基、四氫呋喃基及四氫哌喃基組成之群的取代基時，則 X^{31}-L^3-E^3 不選自由以下組成之群：甲氧基、2-羥基乙氧基、2,3-二羥基丙氧基、雙(2-羥乙基)胺基及(2-羥乙基)胺基。

【0096】 在一些實施例中，化合物由式 I-HA 表示：



式 I-HA

或者其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、立體異構體或者互變異構體，其中：

X^{31} 為 O 或 N(R^4)；

X^5 及 X^6 各自獨立地為 CH、CF 或 N；

L^1 係選自直接鍵及視情況經$(E^{11})_m$取代之 C_1-C_6 烷基，或當與 R^3 以及 L^1 及 R^3 所連接之 N 原子一起時形成環結構中具有 4 至 8 個原子之視情況經取代之雜環，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基及氰基烷基；

L^3 為直接鍵或視情況經$(E^{31})_p$取代之 C_1-C_6 烷基；

E^1 係選自由以下組成之群：羥基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵素，

視情況經取代之烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷氧基、胺、烷基胺、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基，

視情況經取代之環烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：芳基、烷基、烷氧基、胺、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、雜環基及氰基，

視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、氰基及雜環基，

視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、烷氧基烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及碸，及

視情況經取代之芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

E^{11} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；

或其中兩次出現之 E^{11} 與其所連接之碳原子一起形成環結構中具有 3 至 6 個原子之環烷基或雜環基環；

E^3 係選自由以下組成之群：鹵烷氧基、H、烷基、醯基、胺、胺基烷基、醯胺、鹵烷基、氰基、碸、羥基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、磺醯基，

視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯

基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及碸，

視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，及

視情況經取代之環烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

E^{31} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；

或其中兩次出現之 E^{31} 與其所連接之碳原子一起形成環結構中具有 3 至 6 個原子之環烷基或雜環基環；

Z 為 L^7-E^7，其中：

L^7 為直接鍵；

E^7 為視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、脲、胺、脒、醯基、胺甲醯基、甲醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

m 在每次出現時獨立地為 0、1、2、3 或 4；

p 在每次出現時獨立地為 0、1 或 2；

R^1 係選自由以下組成之群：H、烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、氰基及鹵素；

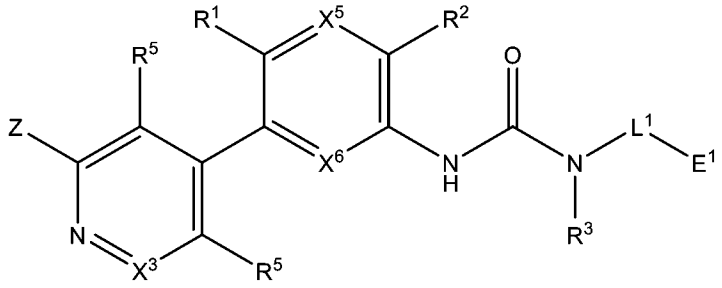
R^2 係選自由 H 及 F 組成之群；

R^3 係選自由以下組成之群：H、C_1-C_5 烷基及 C_3-C_5 環烷基；

R^4 在每次出現時獨立地為 H 或烷基；及

R^5 在每次出現時獨立地選自由 H、烷基及鹵素組成之群。

【0097】 在一些實施例中，化合物由式 I-J 表示：



式 I-J

或者其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、立體異構體或者互變異構體，其中：

X^3 為 C-O-L^3-E^3、C-L^3-E^3、C-N(R^4)-L^3-E^3、CH 或 N；

X^5 及 X^6 各自獨立地為 CH、CF 或 N；

L^1 係選自直接鍵及視情況經$(E^{11})_m$取代之 C_1-C_6 烷基，或當與 R^3 以及 L^1 及 R^3 所連接之 N 原子一起時形成環結構中具有 4 至 8 個原子之視情況經取代之雜環，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基及氰基烷基；

L^3 為直接鍵或視情況經$(E^{31})_p$取代之 C_1-C_6 烷基；

E^1 係選自由以下組成之群：H、羥基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵素；

視情況經取代之烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷氧基、胺、烷基胺、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基，

視情況經取代之環烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：芳基、烷基、烷氧基、胺、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、雜環基及氰基，

視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、氰基及雜環基，

視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、烷氧基烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及碸，及

視情況經取代之芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

E^{11} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；

或其中兩次出現之 E^{11} 與其所連接之碳原子一起形成環結構中具有 3 至 6 個原子之環烷基或雜環基環；

E^{3} 係選自由以下組成之群：鹵烷氧基、H、烷基、醯基、胺、胺基烷基、醯胺、鹵烷基、氰基、碸、羥基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、磺醯基，

視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基或碸，

視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，及

視情況經取代之環烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰

基；

E^{31} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；

或其中兩次出現之 E^{31} 與其所連接之碳原子一起形成環結構中具有 3 至 6 個原子之環烷基或雜環基環；

Z 為 L^7-E^7，其中：

L^7 係選自由直接鍵組成之群；

E^7 係選自由以下組成之群：

視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、環烷基、烷氧基、烷氧基烷基、胺、醯基、胺甲醯基、甲醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及碸，及

視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、脲、胺、脒、醯基、胺甲醯基、甲醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

m 在每次出現時獨立地為 0、1、2、3 或 4；

p 在每次出現時獨立地為 0、1 或 2；

R^1 係選自由以下組成之群：H、烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、氰基及鹵素；

R^2 係選自由 H 及 F 組成之群；

R^3 係選自由以下組成之群：H、C_1-C_5 烷基及 C_3-C_5 環烷基；

R^4 在每次出現時獨立地為 H 或烷基；及

R^5 在每次出現時獨立地選自由 H、烷基及鹵素組成之群；

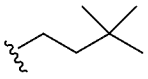
其限制條件為

當 E^7 為嗎啉基，R^5 為 H，X^5 及 X^6 為 CH，R^1 為-CH_3，且 X^3 為 C-L^3-E^3 時，則 L^3-E^3 不為視情況經取代之 C_1-C_8 烷基、視情況經取代之 C_3-C_6 環烷基、視情況經取代之 C_4-C_8 環烷基烷基、視情況經取代之 C_3-C_6 雜環基、視情況經取代之 C_4-C_8 雜環基烷基、視情況經取代之 5 員或 6 員雜芳基、或醯胺；

當 R^5 為 H，X^5 及 X^6 為 CH，R^1 為-CH_3，X^3 為 C-L^3-E^3，L^3 為直接鍵，且 E^3 為嗎啉基時，則 E^7 不為視情況經取代之 C_3-C_6 雜環基或視情況經取代之 5 員或 6 員雜芳基；

當 E^7 為嗎啉基，X^3 為 C-O-L^3-E^3，R^5 為 H，X^6 為 CH 或 C，且 R^3 為 H 時，則 L^1-E^1 不為視情況經取代之烷基、視情況經取代之 C_3-C_6 環烷基、視情況經取代之 C_3-C_6 環烷基烷基、視情況經取代之 C_4-C_6 雜環基或視情況經取代之雜環基烷基；

當 E^7 為嗎啉基，X^3 為 C-O-L^3-E^3，R^5 為 H，且 X^6 為 CH、CD 或 CF 時，則 L^1 不與 R^3 以及 L^1 及 R^3 所連接之 N 原子一起形成環結構中具有 4 至 8 個原子之視情況經取代之雜環；

當 L^1-E^1 為  ，R^1 為甲基，R^2 為 H，R^3 為 H，R^5 為 H，X^5 為 N 或 CH，X^6 為 CH，且 E^7 為選自由氧雜環丁烷基、四氫呋喃基及四氫哌喃基組成之群的取代基時，

則 X^3 不選自由以下組成之群：

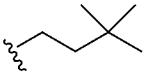
(i) C-L^3-E^3，其中 L^3-E^3 係選自由以下組成之群：甲基、3-羥基氧雜環丁-3-基、4-羥基-哌啶-1-基、4-胺基-4-甲基哌啶-1-基及 2-側氧基噁唑啶-3-基；

(ii) C-O-L^3-E^3，其中 O-L^3-E^3 係選自由甲氧基、2-羥基乙氧基及 2,3-二羥基丙氧基組成之群；

(iii) C-N(R^4)-L^3-E^3，其中 N(R^4)-L^3-E^3 係選自由雙(2-羥乙基)胺基及(2-羥乙

基)胺基組成之群；及

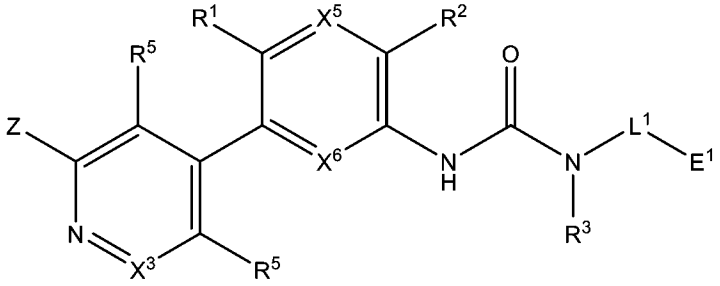
(iv) N；且

當 L^1-E^1 為  ，R^1 為甲基，R^2 為 H，R^3 為 H，R^5 為 H，X^5 為 N 或 CH，X^6 為 CH，X^3 為 C-L^3-E^3，L^3 為直接鍵，且 E^3 係選自由氧雜環丁烷基、四氫呋喃基及四氫哌喃基組成之群時，

則 E^7 不選自由以下組成之群：3-羥基氧雜環丁-3-基、4-羥基-哌啶 1-基、4-胺基-4-甲基哌啶-1-基及 2-側氧基噁唑啶-3-基；且

當 E^7 為視情況經取代之 5 員或 6 員雜芳基或視情況經取代之 5 員或 6 員雜環基，R^5 為 H 或 F，X^5 為 CH，X^6 為 CH、CD 或 CF，且 X^3 為 C-O-L^3-E^3 或 C-N(R^4)-L^3-E^3 時，則 L^1 不與 R^3 以及 L^1 及 R^3 所連接之 N 原子一起形成環結構中具有 4 至 7 個原子之視情況經取代之雜環。

【0098】 在一些實施例中，化合物由式 I-JA 表示：



式 I-JA

或者其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、立體異構體或者互變異構體，其中：

X^3 為 C-L^3-E^3 或 CH；

X^5 及 X^6 各自獨立地為 CH、CF 或 N；

L^1 係選自直接鍵及視情況經$(E^{11})_m$ 取代之 C_1-C_6 烷基，或當與 R^3 以及 L^1 及 R^3 所連接之 N 原子一起時形成環結構中具有 4 至 8 個原子之視情況經取代之雜環，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷

基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基及氰基烷基；

L^3 為直接鍵；

E^1 係選自由以下組成之群：羥基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵素；

視情況經取代之烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷氧基、胺、烷基胺、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基，

視情況經取代之環烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：芳基、烷基、烷氧基、胺、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、雜環基及氰基，

視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、氰基及雜環基，

視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、烷氧基烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及碸，及

視情況經取代之芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

E^{11} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；

或其中兩次出現之 E^{11} 與其所連接之碳原子一起形成環結構中具有 3 至 6 個原子之環烷基或雜環基環；

E^3 係選自由以下組成之群：烷基及

視情況經取代之環烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

Z 為 L^7-E^7，其中：

L^7 係選自由直接鍵組成之群；

E^7 為視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、脲、胺、脒、醯基、胺甲醯基、甲醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

m 在每次出現時獨立地為 0、1、2、3 或 4；

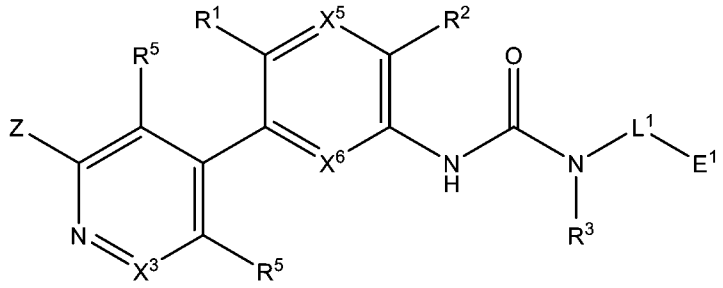
R^1 係選自由以下組成之群：H、烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、氰基及鹵素；

R^2 係選自由 H 及 F 組成之群；

R^3 係選自由以下組成之群：H、C_1-C_5 烷基及 C_3-C_5 環烷基；及

R^5 在每次出現時獨立地選自由 H、烷基及鹵素組成之群。

【0099】 在一些實施例中，化合物由式 I-JB 表示：



式 I-JB

或者其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、立體異構體或者互變異構體，其中：

X^3 為 C-O-L^3-E^3、C-L^3-E^3、C-N(R^4)-L^3-E^3 或 CH；

X^5 及 X^6 各自獨立地為 CH、CF 或 N；

L^1 係選自直接鍵及視情況經$(E^{11})_m$取代之 C_1-C_6 烷基，或當與 R^3 以及 L^1 及 R^3 所連接之 N 原子一起時形成環結構中具有 4 至 8 個原子之視情況經取代之雜環，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基及氰基烷基；

L^3 為直接鍵或視情況經$(E^{31})_p$取代之 C_1-C_6 烷基；

E^1 係選自由以下組成之群：

視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、氰基及雜環基，及

視情況經取代之芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

E^{11} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；

或其中兩次出現之 E^{11} 與其所連接之碳原子一起形成環結構中具有 3 至 6 個原子之環烷基或雜環基環；

E^3 係選自由以下組成之群：鹵烷氧基、H、烷基、醯基、胺、胺基烷基、醯胺、鹵烷基、氰基、碸、羥基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、磺醯基，

視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基或碸，及

視情況經取代之環烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地

選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

E^{31} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；

或其中兩次出現之 E^{31} 與其所連接之碳原子一起形成環結構中具有 3 至 6 個原子之環烷基或雜環基環；

Z 為 L^7-E^7，其中：

L^7 係選自由直接鍵組成之群；

E^7 為視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、環烷基、烷氧基、烷氧基烷基、胺、醯基、胺甲醯基、甲醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及碸，

m 在每次出現時獨立地為 0、1、2、3 或 4；

p 在每次出現時獨立地為 0、1 或 2；

R^1 係選自由以下組成之群：H、烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、氰基及鹵素；

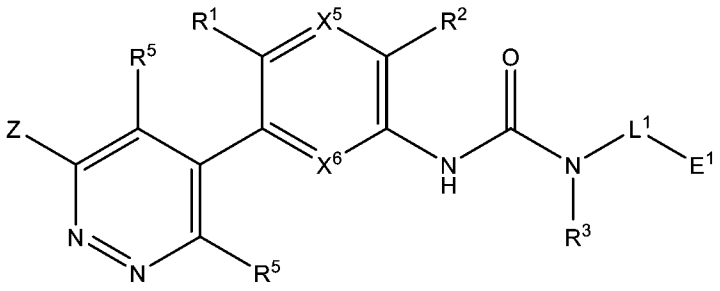
R^2 係選自由 H 及 F 組成之群；

R^3 係選自由以下組成之群：H、C_1-C_5 烷基及 C_3-C_5 環烷基；

R^4 在每次出現時獨立地為 H 或烷基；及

R^5 在每次出現時獨立地選自由 H、烷基及鹵素組成之群。

【0100】 在一些實施例中，化合物由式 I-JC 表示：



式 I-JC

或者其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、立體異構體或者互變異構體，其中：

X^5 及 X^6 各自獨立地為 CH、CF 或 N；

L^1 係選自直接鍵及視情況經$(E^{11})_m$取代之 C_1-C_6 烷基，或當與 R^3 以及 L^1 及 R^3 所連接之 N 原子一起時形成環結構中具有 4 至 8 個原子之視情況經取代之雜環，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基及氰基烷基；

E^1 係選自由以下組成之群：羥基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵素；

視情況經取代之烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷氧基、胺、烷基胺、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基，

視情況經取代之環烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：芳基、烷基、烷氧基、胺、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、雜環基及氰基，

視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、氰基及雜環基，

視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地

選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、烷氧基烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及碸，及

視情況經取代之芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

E^{11} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；

或其中兩次出現之 E^{11} 與其所連接之碳原子一起形成環結構中具有 3 至 6 個原子之環烷基或雜環基環；

Z 為 L^7-E^7，其中：

L^7 係選自由直接鍵組成之群；

E^7 為視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、脲、胺、脒、醯基、胺甲醯基、甲醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

m 在每次出現時獨立地為 0、1、2、3 或 4；

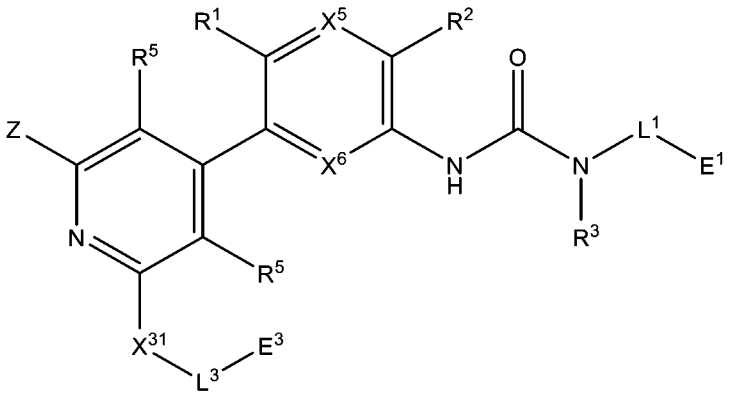
R^1 係選自由以下組成之群：H、烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、氰基及鹵素；

R^2 係選自由 H 及 F 組成之群；

R^3 係選自由以下組成之群：H、C_1-C_5 烷基及 C_3-C_5 環烷基；及

R^5 在每次出現時獨立地選自由 H、烷基及鹵素組成之群。

【0101】 在一些實施例中，化合物由式 I-K 表示：



式 I-K

或者其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、立體異構體或者互變異構體，其中：

X^5 及 X^6 各自獨立地為 CH、CF 或 N；

X^{31} 為 O 或 $N(R^4)$；

L^1 係選自直接鍵及視情況經 $(E^{11})_m$ 取代之 C_1-C_6 烷基，或當與 R^3 以及 L^1 及 R^3 所連接之 N 原子一起時形成環結構中具有 4 至 8 個原子之視情況經取代之雜環，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基及氰基烷基；

L^3 為直接鍵或視情況經 $(E^{31})_p$ 取代之 C_1-C_6 烷基；

E^1 係選自由以下組成之群：H、羥基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵素，

視情況經取代之烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷氧基、胺、烷基胺、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基，

視情況經取代之環烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：芳基、烷基、烷氧基、胺、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、雜環基及氰基，

視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地

選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、氰基及雜環基，

視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、烷氧基烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及碸，及

視情況經取代之芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

E^{11} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；

或其中兩次出現之 E^{11} 與其所連接之碳原子一起形成環結構中具有 3 至 6 個原子之環烷基或雜環基環；

E^{3} 係選自由以下組成之群：鹵烷氧基、H、烷基、醯基、胺、胺基烷基、醯胺、鹵烷基、氰基、碸、羥基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、磺醯基，

視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基或碸，

視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、或氰基、氰基烷基、雜環基，及

視情況經取代之環烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基或氰基；

E^{31} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；

或其中兩次出現之 E^{31} 與其所連接之碳原子一起形成環結構中具有 3 至 6 個原子之環烷基或雜環基環；

Z 為 L^7-E^7，其中：

L^7 為直接鍵；

E^7 係選自由以下組成之群：

視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、環烷基、烷氧基、烷氧基烷基、胺、醯基、胺甲醯基、甲醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及碸，及

視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、脲、胺、脒、醯基、胺甲醯基、甲醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

m 在每次出現時獨立地為 0、1、2、3 或 4；及

p 在每次出現時獨立地為 0、1 或 2；

R^1 係選自由以下組成之群：H、烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、氰基及鹵素；

R^2 係選自由 H 及 F 組成之群；

R^3 係選自由以下組成之群：H、C_1-C_5 烷基及 C_3-C_5 環烷基；

R^4 在每次出現時獨立地為 H 或烷基；及

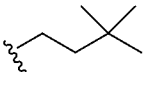
R^5 在每次出現時獨立地選自由 H、烷基及鹵素組成之群；

其限制條件為

當 E^7 為嗎啉基，R^5 為 H，X^6 為 CH、CD 或 CF，X^{31} 為 O，且 R^3 為 H 時，

則 L^1-E^1 不為視情況經取代之烷基、視情況經取代之 C_3-C_6 環烷基、視情況經取代之 C_3-C_6 環烷基烷基、視情況經取代之 C_4-C_6 雜環基或視情況經取代之雜環基烷基；

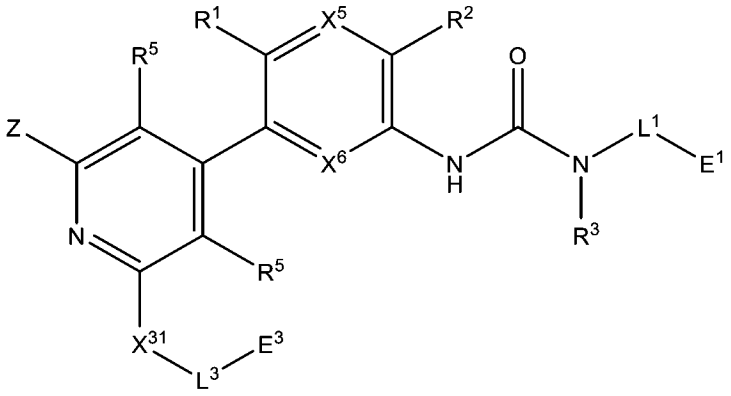
當 E^7 為嗎啉基，R^5 為 H，X^{31} 為 O，且 X^6 為 CH、CD 或 CF 時，則 L^1 不與 R^3 以及 L^1 及 R^3 所連接之 N 原子一起形成環結構中具有 4 至 8 個原子之視情況經取代之雜環；

當 L^1-E^1 為  ，R^1 為甲基，R^2 為 H，R^3 為 H，R^5 為 H，X^5 為 N 或 CH，X^6 為 CH，且 E^7 為選自由氧雜環丁烷基、四氫呋喃基及四氫哌喃基組成之群的取代基時，

則 X^{31}-L^3-E^3 不選自由以下組成之群：甲氧基、2-羥基乙氧基、2,3-二羥基丙氧基；雙(2-羥乙基)胺基及(2-羥乙基)胺基；

當 E^7 為視情況經取代之 5 員或 6 員雜芳基或視情況經取代之 5 員或 6 員雜環基，R^5 為 H 或 F，X^5 為 CH，且 X^6 為 CH、CD 或 CF 時，則 L^1 不與 R^3 以及 L^1 及 R^3 所連接之 N 原子一起形成環結構中具有 4 至 7 個原子之視情況經取代之雜環。

【0102】在一些實施例中，化合物由式 I-KA 表示：



式 I-KA

或者其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、立體異構體或者互變異構體，

其中：

X^5 及 X^6 各自獨立地為 CH、CF 或 N；

X^{31} 為 O 或 N(R^4)；

L^1 係選自直接鍵及視情況經$(E^{11})_m$取代之 C_1-C_6 烷基，或當 X^5 為 N 時，L^1 可與 R^3 以及 L^1 及 R^3 所連接之 N 原子一起形成環結構中具有 4 至 8 個原子之視情況經取代之雜環，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基及氰基烷基；

L^3 為直接鍵或視情況經$(E^{31})_p$取代之 C_1-C_6 烷基；

E^1 係選自由以下組成之群：羥基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵素，

視情況經取代之烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷氧基、胺、烷基胺、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基，

視情況經取代之環烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：芳基、烷基、烷氧基、胺、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、雜環基及氰基，

視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、氰基及雜環基，該位點與 H 或視情況經取代之取代基共價連接，

視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、烷氧基烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及碸，及

視情況經取代之芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選

自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

E^{11} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；

或其中兩次出現之 E^{11} 與其所連接之碳原子一起形成環結構中具有 3 至 6 個原子之環烷基或雜環基環；

E^3 係選自由以下組成之群：鹵烷氧基、H、烷基、醯基、胺、胺基烷基、醯胺、鹵烷基、氰基、碸、羥基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、磺醯基，

視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基或碸，

視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、或氰基、氰基烷基、雜環基，及

視情況經取代之環烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基或氰基；

E^{31} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；

或其中兩次出現之 E^{31} 與其所連接之碳原子一起形成環結構中具有 3 至 6 個原子之環烷基或雜環基環；

Z 為 L^7-E^7，其中：

L^7 為直接鍵；

E^7 為視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、脲、胺、脒、醯基、胺甲醯基、甲醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

m 在每次出現時獨立地為 0、1、2、3 或 4；及

p 在每次出現時獨立地為 0、1 或 2；

R^1 係選自由以下組成之群：H、烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、氰基及鹵素；

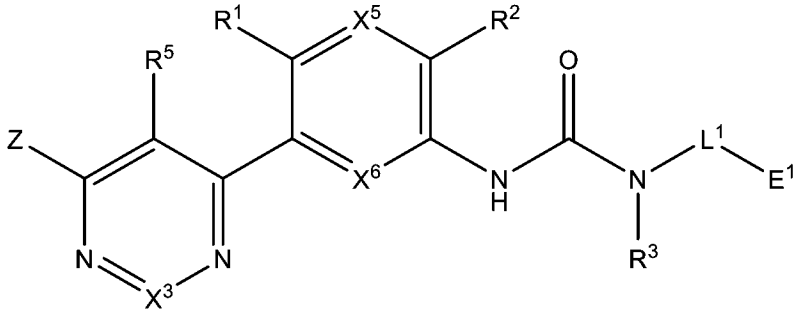
R^2 係選自由 H 及 F 組成之群；

R^3 係選自由以下組成之群：H、C_1-C_5 烷基及 C_3-C_5 環烷基；

R^4 在每次出現時獨立地為 H 或烷基；及

R^5 在每次出現時獨立地選自由 H、烷基及鹵素組成之群。

【0103】在一些實施例中，化合物由式 I-L 表示：



式 I-L

或者其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、立體異構體或者互變異構體，其中：

X^3 為 C-O-L^3-E^3、C-L^3-E^3、C-N(R^4)-L^3-E^3 或 CH；

X^5 及 X^6 各自獨立地為 CH、CF 或 N；

L^1 係選自直接鍵及視情況經$(E^{11})_m$ 取代之 C_1-C_6 烷基，或當與 R^3 以及 L^1 及 R^3 所連接之 N 原子一起時形成環結構中具有 4 至 8 個原子之視情況經取代之雜環，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷

基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基及氰基烷基；L^3 為直接鍵或視情況經$(E^{31})_p$取代之 C_1-C_6 烷基；

E^1 係選自由以下組成之群：H、羥基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵素，

視情況經取代之烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷氧基、胺、烷基胺、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基，

視情況經取代之環烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：芳基、烷基、烷氧基、胺、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、雜環基及氰基，

視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、氰基及雜環基，

視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、烷氧基烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及碸，及

視情況經取代之芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

E^{11} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；

或其中兩次出現之 E^{11} 與其所連接之碳原子一起形成環結構中具有 3 至 6 個原子之環烷基或雜環基環；

E^3 係選自由以下組成之群：鹵烷氧基、H、烷基、醯基、胺、胺基烷基、醯胺、鹵烷基、氰基、碸、羥基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、磺醯基，

視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基或碸，

視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、或氰基、氰基烷基、雜環基，及

視情況經取代之環烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

E^{31} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；

或其中兩次出現之 E^{31} 與其所連接之碳原子一起形成環結構中具有 3 至 6 個原子之環烷基或雜環基環；

Z 為 L^7-E^7，其中：

L^7 為直接鍵

E^7 係選自由以下組成之群：

視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、環烷基、烷氧基、烷氧基烷基、胺、醯基、胺甲醯基、甲醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及碸，及

視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、脲、胺、脒、醯基、胺甲醯基、甲醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

m 在每次出現時獨立地為 0、1、2、3 或 4；

p 在每次出現時獨立地為 0、1 或 2；

R^1 係選自由以下組成之群：H、烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、氰基及鹵素；

R^2 係選自由 H 及 F 組成之群；

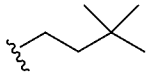
R^3 係選自由以下組成之群：H、C_1-C_5 烷基及 C_3-C_5 環烷基；

R^4 在每次出現時獨立地為 H 或烷基；及

R^5 在每次出現時獨立地選自由 H、烷基及鹵素組成之群，

其限制條件為

當 E^7 為嗎啉基，X^3 為 C-L^3-E^3，且 L^3 為直接鍵時，則 E^3 不為雜芳基；

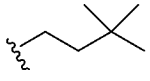
當 L^1-E^1 為  ，R^1 為甲基，R^2 為 H，R^3 為 H，R^5 為 H，X^5 為 N 或 CH，X^6 為 CH，且 E^7 為選自由氧雜環丁烷基、四氫呋喃基及四氫哌喃基組成之群的取代基時，

則 X^3 不選自由以下組成之群：

(i) C-L^3-E^3，其中 L^3-E^3 係選自由以下組成之群：H、甲基、3-羥基氧雜環丁-3-基、4-羥基-哌啶-1-基、4-胺基-4-甲基哌啶-1-基及 2-側氧基噁唑啶-3-基；

(ii) C-O-L^3-E^3，其中 O-L^3-E^3 係選自由甲氧基、2-羥基乙氧基及 2,3-二羥基丙氧基組成之群；及

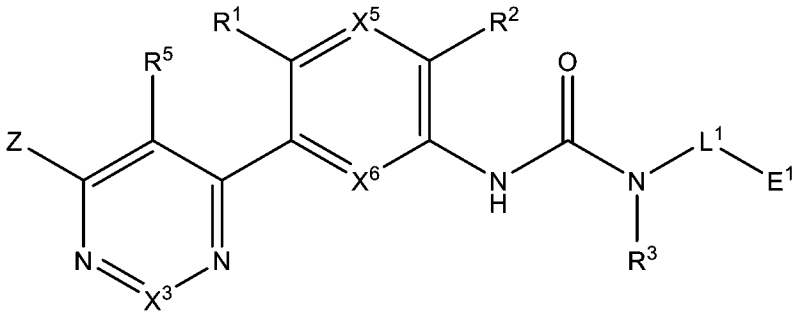
(iii) C-N(R^4)-L^3-E^3，其中 N(R^4)-L^3-E^3 係選自由雙(2-羥乙基)胺基及(2-羥乙基)胺基組成之群；且

當 L^1-E^1 為  ，R^1 為甲基，R^2 為 H，R^3 為 H，R^5 為 H，X^5 為 N 或 CH，X^6 為 CH，X^3 為 C-L^3-E^3，L^3 為直接鍵，且 E^3 係選自由氧雜環丁烷基、四氫呋喃基及四氫哌喃基組成之群時，

則 E^7 不選自由以下組成之群：3-羥基氧雜環丁-3-基、4-羥基-哌啶 1-基、4-胺基-4-甲基哌啶-1-基及 2-側氧基噁唑啶-3-基；且

當 E^7 為視情況經取代之 5 員或 6 員雜芳基或視情況經取代之 5 員或 6 員雜環基，R^5 為 H 或 F，X^5 為 CH，X^6 為 CH、CD 或 CF，且 X^3 為 C-O-L^3-E^3 或 C-N(R^4)-L^3-E^3 時，則 L^1 不與 R^3 以及 L^1 及 R^3 所連接之 N 原子一起形成環結構中具有 4 至 7 個原子之視情況經取代之雜環。

【0104】在一些實施例中，化合物由式 I-LA 表示：



式 I-LA

或者其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、立體異構體或者互變異構體，其中：

X^3 為 C-L^3-E^3 或 CH；

X^5 及 X^6 各自獨立地為 CH、CF 或 N；

L^1 係選自直接鍵及視情況經$(E^{11})_m$取代之 C_1-C_6 烷基，或當與 R^3 以及 L^1 及 R^3 所連接之 N 原子一起時形成環結構中具有 4 至 8 個原子之視情況經取代之雜環，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基及氰基烷基；

L^3 為直接鍵或視情況經$(E^{31})_p$取代之 C_1-C_6 烷基；

E^1 係選自由以下組成之群：羥基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵素，

視情況經取代之烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選

自由以下組成之群：烷氧基、胺、烷基胺、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基，

視情況經取代之環烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：芳基、烷基、烷氧基、胺、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、雜環基及氰基，

視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、氰基及雜環基，

視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、烷氧基烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及碸，及

視情況經取代之芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

E^{11} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；

或其中兩次出現之 E^{11} 與其所連接之碳原子一起形成環結構中具有 3 至 6 個原子之環烷基或雜環基環；

E^{3} 係選自由以下組成之群：烷基及

視情況經取代之環烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

E^{31} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；

或其中兩次出現之 E^{31} 與其所連接之碳原子一起形成環結構中具有 3 至 6 個原子之環烷基或雜環基環；

Z 為 L^7-E^7，其中：

L^7 為直接鍵

E^7 為視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、脲、胺、脒、醯基、胺甲醯基、甲醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

m 在每次出現時獨立地為 0、1、2、3 或 4；

p 在每次出現時獨立地為 0、1 或 2；

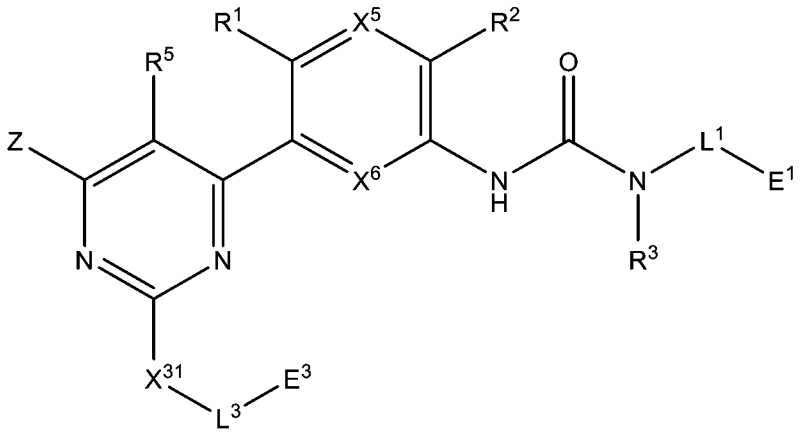
R^1 係選自由以下組成之群：H、烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、氰基及鹵素；

R^2 係選自由 H 及 F 組成之群；

R^3 係選自由以下組成之群：H、C_1-C_5 烷基及 C_3-C_5 環烷基；及

R^5 在每次出現時獨立地選自由 H、烷基及鹵素組成之群。

【0105】 在一些實施例中，化合物由式 I-M 表示：



式 I-M

或者其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、立體異構體或者互變異構體，其中：

X^5 及 X^6 各自獨立地為 CH、CF 或 N；

X^{31} 為 O 或 N(R^4)；

L^1 係選自直接鍵及視情況經$(E^{11})_m$取代之 C_1-C_6 烷基，或當與 R^3 以及 L^1 及 R^3 所連接之 N 原子一起時形成環結構中具有 4 至 8 個原子之視情況經取代之雜環，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基及氰基烷基；

L^3 為直接鍵或視情況經$(E^{31})_p$取代之 C_1-C_6 烷基；

E^1 係選自由以下組成之群：H、羥基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵素，

視情況經取代之烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷氧基、胺、烷基胺、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基，

視情況經取代之環烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：芳基、烷基、烷氧基、胺、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、雜環基及氰基，

視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、氰基及雜環基，

視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、烷氧基烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及碸，及

視情況經取代之芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

E^{11} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；

或其中兩次出現之 E^{11} 與其所連接之碳原子一起形成環結構中具有 3 至 6 個原子之環烷基或雜環基環；

E^{3} 係選自由以下組成之群：鹵烷氧基、H、烷基、醯基、胺、胺基烷基、醯胺、鹵烷基、氰基、碸、羥基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、磺醯基，

視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及碸，

視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，及

視情況經取代之環烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

E^{31} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；

或其中兩次出現之 E^{31} 與其所連接之碳原子一起形成環結構中具有 3 至 6 個原子之環烷基或雜環基環；

Z 為 L^{7}-E^{7}，其中：

L^{7} 為直接鍵；

E^{7} 係選自由以下組成之群：

視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地

選自由以下組成之群：烷基、環烷基、烷氧基、烷氧基烷基、胺、醯基、胺甲醯基、甲醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及碸，及

視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、脲、胺、脒、醯基、胺甲醯基、甲醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

m 在每次出現時獨立地為 0、1、2、3 或 4；

p 在每次出現時獨立地為 0、1 或 2；

R^1 係選自由以下組成之群：H、烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、氰基及鹵素；

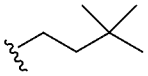
R^2 係選自由 H 及 F 組成之群；

R^3 係選自由以下組成之群：H、C_1-C_5 烷基及 C_3-C_5 環烷基；

R^4 在每次出現時獨立地為 H 或烷基；及

R^5 在每次出現時獨立地選自由 H、烷基及鹵素組成之群，

其限制條件為

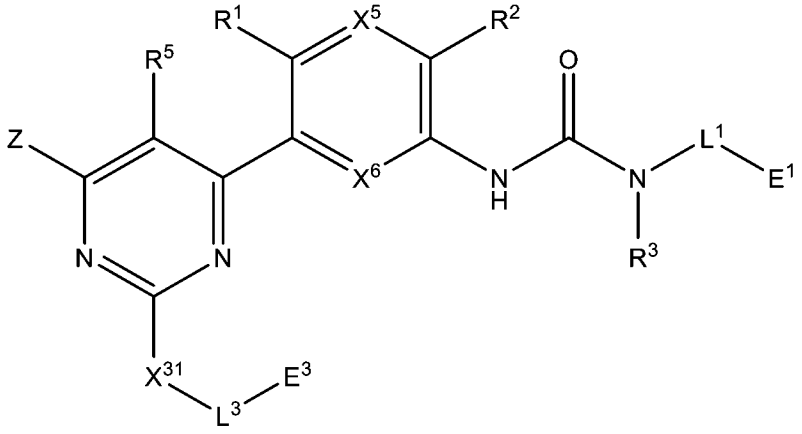
當 L^1-E^1 為  ，R^1 為甲基，R^2 為 H，R^3 為 H，R^5 為 H，X^5 為 N 或 CH，X^6 為 CH，且 E^7 為選自由氧雜環丁烷基、四氫呋喃基及四氫哌喃基組成之群的取代基時，

則 X^{31}-L^3-E^3 不選自由以下組成之群：甲氧基、2-羥基乙氧基、2,3-二羥基丙氧基、雙(2-羥乙基)胺基及(2-羥乙基)胺基；且

當 E^7 為視情況經取代之 5 員或 6 員雜芳基或視情況經取代之 5 員或 6 員雜環基，R^5 為 H 或 F，X^5 為 CH，且 X^6 為 CH、CD 或 CF 時，則 L^1 不與 R^3 以及 L^1 及 R^3 所連接之 N 原子一起形成環結構中具有 4 至 7 個原子之視情況經取代之

雜環。

【0106】在一些實施例中，化合物由式 I-MA 表示：



式 I-MA

或者其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、立體異構體或者互變異構體，其中：

X^5 及 X^6 各自獨立地為 CH、CF 或 N；

X^{31} 為 O 或 N(R^4)；

L^1 係選自直接鍵及視情況經$(E^{11})_m$ 取代之 C_1-C_6 烷基，或當 X^5 為 N 時，L^1 可與 R^3 以及 L^1 及 R^3 所連接之 N 原子一起形成環結構中具有 4 至 8 個原子之視情況經取代之雜環，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基及氰基烷基；

L^3 為直接鍵或視情況經$(E^{31})_p$ 取代之 C_1-C_6 烷基；

E^1 係選自由以下組成之群：羥基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵素，

視情況經取代之烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷氧基、胺、烷基胺、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基，

視情況經取代之環烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地

選自由以下組成之群：芳基、烷基、烷氧基、胺、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、雜環基及氰基，

視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、氰基及雜環基，

視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、烷氧基烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及碸，及

視情況經取代之芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

E^{11} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；

或其中兩次出現之 E^{11} 與其所連接之碳原子一起形成環結構中具有 3 至 6 個原子之環烷基或雜環基環；

E^{3} 係選自由以下組成之群：鹵烷氧基、H、烷基、醯基、胺、胺基烷基、醯胺、鹵烷基、氰基、碸、羥基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、磺醯基，

視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及碸，

視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，及

視情況經取代之環烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

E^{31} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；

或其中兩次出現之 E^{31} 與其所連接之碳原子一起形成環結構中具有 3 至 6 個原子之環烷基或雜環基環；

Z 為 L^7-E^7，其中：

L^7 為直接鍵；

E^7 為視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、脲、胺、脒、醯基、胺甲醯基、甲醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

m 在每次出現時獨立地為 0、1、2、3 或 4；

p 在每次出現時獨立地為 0、1 或 2；

R^1 係選自由以下組成之群：H、烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、氰基及鹵素；

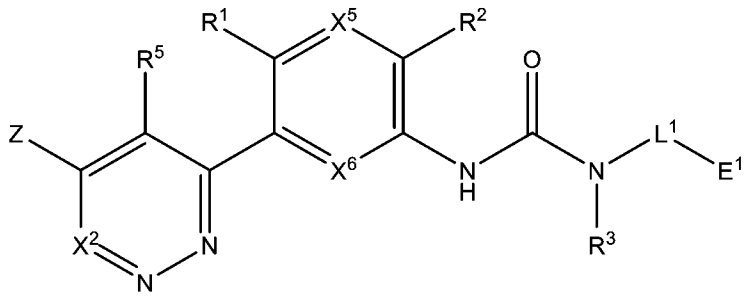
R^2 係選自由 H 及 F 組成之群；

R^3 係選自由以下組成之群：H、C_1-C_5 烷基及 C_3-C_5 環烷基；

R^4 在每次出現時獨立地為 H 或烷基；及

R^5 在每次出現時獨立地選自由 H、烷基及鹵素組成之群。

【0107】 在一些實施例中，化合物由式 I-N 表示：



式 I-N

或者其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、立體異構體或者互變異構體，其中：

X^2 為 C-O-L^2-E^2、C-L^2-E^2、C-N(R^4)-L^2-E^2 或 CH；

X^5 及 X^6 各自獨立地為 CH、CF 或 N；

L^1 係選自直接鍵及視情況經$(E^{11})_m$取代之 C_1-C_6 烷基，或當與 R^3 以及 L^1 及 R^3 所連接之 N 原子一起時形成環結構中具有 4 至 8 個原子之視情況經取代之雜環，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基及氰基烷基；

L^2 為直接鍵或視情況經$(E^{21})_p$取代之 C_1-C_6 烷基；

E^1 係選自由以下組成之群：H、羥基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵素，

視情況經取代之烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷氧基、胺、烷基胺、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基，

視情況經取代之環烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：芳基、烷基、烷氧基、胺、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、雜環基及氰基，

視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷

基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、氰基及雜環基，

視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、烷氧基烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及碸，及

視情況經取代之芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

E^{11} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；

或其中兩次出現之 E^{11} 與其所連接之碳原子一起形成環結構中具有 3 至 6 個原子之環烷基或雜環基環；

E^{2} 係選自由以下組成之群：H、烷基、胺、醯胺、醯基、鹵烷氧基、鹵烷基、碸、羥基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、磺醯基，及

視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基及氰基烷基；

E^{21} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；

或其中兩次出現之 E^{21} 與其所連接之碳原子一起形成環結構中具有 3 至 6 個原子之環烷基或雜環基環；

Z 為 L^{7}-E^{7}，其中：

L^{7} 為直接鍵；

E^{7} 係選自由以下組成之群：

視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地

選自由以下組成之群：烷基、環烷基、烷氧基、烷氧基烷基、胺、醯基、胺甲醯基、甲醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及碸，及

視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、脲、胺、脒、醯基、胺甲醯基、甲醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

m 在每次出現時獨立地為 0、1、2、3 或 4；

p 在每次出現時獨立地為 0、1 或 2；

R^1 係選自由以下組成之群：H、烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、氰基及鹵素；

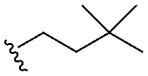
R^2 係選自由 H 及 F 組成之群；

R^3 係選自由以下組成之群：H、C_1-C_5 烷基及 C_3-C_5 環烷基；

R^4 在每次出現時獨立地為 H 或烷基；及

R^5 在每次出現時獨立地選自由 H、烷基及鹵素組成之群，

其限制條件為

當 L^1-E^1 為  ，R^1 為甲基，R^2 為 H，R^3 為 H，R^5 為 H，X^5 為 N 或 CH，X^6 為 CH，E^7 為選自由氧雜環丁烷基、四氫呋喃基及四氫哌喃基組成之群的取代基時，則

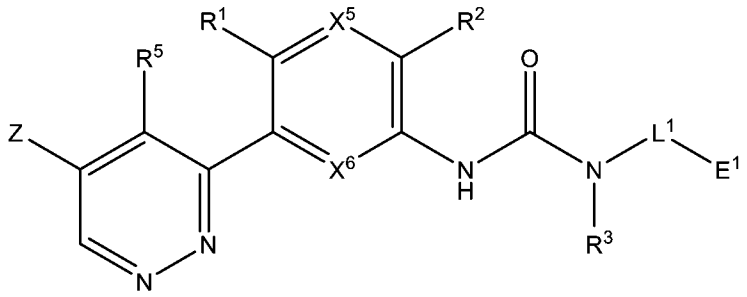
X^2 不選自由以下組成之群：

(i) C-L^2-E^2，其中 L^2-E^2 係選自 H；

(ii) C-O-L^2-E^2，其中 O-L^2-E^2 係選自由以下組成之群：甲氧基、乙氧基、異丙氧基、2-甲氧基乙氧基、2-羥基乙氧基、(四氫-2*H*-哌喃-4-基)氧基及(l-乙基哌啶-4-基)氧基；及

(iii) C-N(R^4)-L^2-E^2，其中 N(R^4)-L^2-E^2係選自由(2-甲氧基乙基)胺基、(2-羥乙基)(甲基)胺基及(1-羥基丙-2-基)胺基組成之群。

【0108】 在一些實施例中，化合物由式 I-NA 表示：



式 I-NA

或者其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、立體異構體或者互變異構體，其中：

X^5及 X^6各自獨立地為 CH、CF 或 N；

L^1係選自直接鍵及視情況經$(E^{11})_m$取代之 C_1-C_6烷基，或當與 R^3以及 L^1及 R^3所連接之 N 原子一起時形成環結構中具有 4 至 8 個原子之視情況經取代之雜環，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基及氰基烷基；

E^1係選自由以下組成之群：羥基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵素，

視情況經取代之烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷氧基、胺、烷基胺、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基，

視情況經取代之環烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：芳基、烷基、烷氧基、胺、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、雜環基及氰基，

視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地

選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、氰基及雜環基，

視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、烷氧基烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及碸，及

視情況經取代之芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

E^{11} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；

或其中兩次出現之 E^{11} 與其所連接之碳原子一起形成環結構中具有 3 至 6 個原子之環烷基或雜環基環；

Z 為 L^7-E^7，其中：

L^7 為直接鍵；

E^7 為視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、脲、胺、脒、醯基、胺甲醯基、甲醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

m 在每次出現時獨立地為 0、1、2、3 或 4；

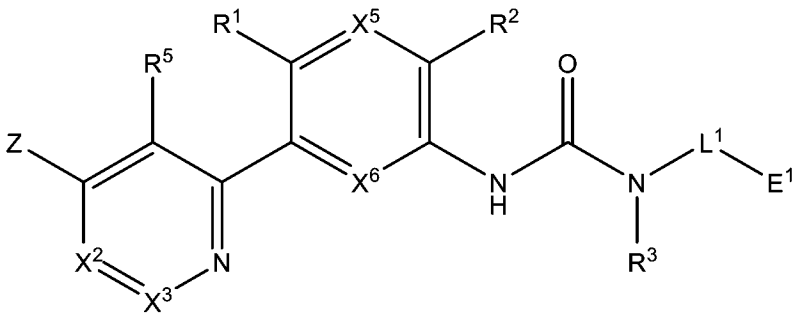
R^1 係選自由以下組成之群：H、烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、氰基及鹵素；

R^2 係選自由 H 及 F 組成之群；

R^3 係選自由以下組成之群：H、C_1-C_5 烷基及 C_3-C_5 環烷基；及

R^5 在每次出現時獨立地選自由 H、烷基及鹵素組成之群。

【0109】 在一些實施例中，化合物由式 I-O 表示：



式 I-O

或者其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、立體異構體或者互變異構體，其中：

X^2 為 C-O-L^2-E^2、C-L^2-E^2、C-N(R^4)-L^2-E^2、CH 或 N；

X^3 為 CH、C-O-L^3-E^3、C-L^3-E^3、C-N(R^4)-L^3-E^3 或 N；

其限制條件為 X^2 及 X^3 中之不超過一者為 N；

X^5 及 X^6 各自獨立地為 CH、CF 或 N；

L^1 係選自直接鍵及視情況經$(E^{11})_m$取代之 C_1-C_6 烷基，或當與 R^3 以及 L^1 及 R^3 所連接之 N 原子一起時形成環結構中具有 4 至 8 個原子之視情況經取代之雜環，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基及氰基烷基；

L^2 為直接鍵或視情況經$(E^{21})_p$取代之 C_1-C_6 烷基；

L^3 為直接鍵或視情況經$(E^{31})_p$取代之 C_1-C_6 烷基；

E^1 係選自由以下組成之群：H、羥基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵素，

視情況經取代之烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷氧基、胺、烷基胺、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基，

視情況經取代之環烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：芳基、烷基、烷氧基、胺、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、

羥基、雜環基及氰基，

視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、氰基及雜環基，

視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、烷氧基烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及碸，及

視情況經取代之芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

E^{11} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；

或其中兩次出現之 E^{11} 與其所連接之碳原子一起形成環結構中具有 3 至 6 個原子之環烷基或雜環基環；

E^{2} 係選自由以下組成之群：H、烷基、胺、醯胺、醯基、鹵烷氧基、鹵烷基、碸、羥基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、磺醯基，及

視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基及氰基烷基，

E^{21} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；

或其中兩次出現之 E^{21} 與其所連接之碳原子一起形成環結構中具有 3 至 6 個原子之環烷基或雜環基環；

E^{3} 係選自由以下組成之群：鹵烷氧基、H、烷基、醯基、胺、胺基烷基、

醯胺、鹵烷基、氰基、碸、羥基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、磺醯基，

視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及碸，

視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、或氰基、氰基烷基、雜環基，及

視情況經取代之環烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

E^{31} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；

或其中兩次出現之 E^{31} 與其所連接之碳原子一起形成環結構中具有 3 至 6 個原子之環烷基或雜環基環；

Z 為 L^7-E^7，其中：

L^7 為直接鍵；

E^7 係選自由以下組成之群：

視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、環烷基、烷氧基、烷氧基烷基、胺、醯基、胺甲醯基、甲醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及碸，及

視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、脲、胺、脒、醯基、胺甲醯基、

甲醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

m 在每次出現時獨立地為 0、1、2、3 或 4；

p 在每次出現時獨立地為 0、1 或 2；

R^1 係選自由以下組成之群：H、烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、氰基及鹵素；

R^2 係選自由 H 及 F 組成之群；

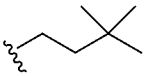
R^3 係選自由以下組成之群：H、C_1-C_5 烷基及 C_3-C_5 環烷基；

R^4 在每次出現時獨立地為 H 或烷基；及

R^5 在每次出現時獨立地選自由 H、烷基及鹵素組成之群；

其限制條件為：

當 E^7 為嗎啉基，X^2 為 N，X^3 為 C-L^3-E^3，且 L^3 為直接鍵時，則 E^3 不為雜芳基；

當 L^1-E^1 為  ，R^1 為甲基，R^2 為 H，R^3 為 H，R^5 為 H，X^5 為 N 或 CH，X^6 為 CH，E^7 為選自由氧雜環丁烷基、四氫呋喃基及四氫哌喃基組成之群的取代基，且

X^2 係選自由以下組成之群：

(i) C-L^2-E^2，其中 L^2-E^2 係選自 H；

(ii) C-O-L^2-E^2，其中 O-L^2-E^2 係選自由以下組成之群：甲氧基、乙氧基、異丙氧基、2-甲氧基乙氧基、2-羥基乙氧基、(四氫-2*H*-哌喃-4-基)氧基及(l-乙基哌啶-4-基)氧基；

(iii) C-N(R^4)-L^2-E^2，其中 N(R^4)-L^2-E^2 係選自由(2-甲氧基乙基)胺基、(2-羥乙基)(甲基)胺基及(1-羥基丙-2-基)胺基組成之群；及

(iv) N 時，

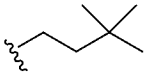
則 X^3 不選自由以下組成之群：

(i) C-L^3-E^3，其中 L^3-E^3 係選自由以下組成之群：H、甲基、3-羥基氧雜環丁-3-基、4-羥基-哌啶-1-基、4-胺基-4-甲基哌啶-1-基及 2-側氧基噁唑啶-3-基；

(ii) C-O-L^3-E^3，其中 O-L^3-E^3 係選自由甲氧基、2-羥基乙氧基及 2,3-二羥基丙氧基組成之群；

(iii) C-N(R^4)-L^3-E^3，其中 N(R^4)-L^3-E^3 係選自由雙(2-羥乙基)胺基及(2-羥乙基)胺基組成之群；及

(iv) N；且

當 L^1-E^1 為  ，R^1 為甲基，R^2 為 H，R^3 為 H，R^5 為 H，X^5 為 N 或 CH，X^6 為 CH，X^3 為 C-L^3-E^3，L^3 為直接鍵，E^3 係選自由氧雜環丁烷基、四氫呋喃基及四氫哌喃基組成之群，且

X^2 係選自由以下組成之群：

(i) C-L^2-E^2，其中 L^2-E^2 係選自 H；

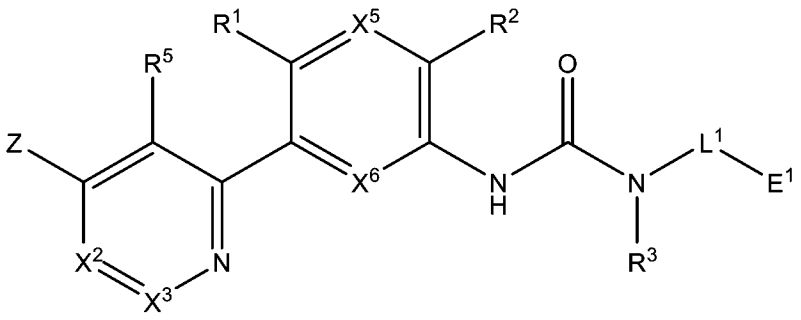
(ii) C-O-L^2-E^2，其中 O-L^2-E^2 係選自由以下組成之群：甲氧基、乙氧基、異丙氧基、2-甲氧基乙氧基、2-羥基乙氧基、(四氫-2*H*-哌喃-4-基)氧基及(l-乙基哌啶-4-基)氧基；

(iii) C-N(R^4)-L^2-E^2，其中 N(R^4)-L^2-E^2 係選自由(2-甲氧基乙基)胺基、(2-羥乙基)(甲基)胺基及(1-羥基丙-2-基)胺基組成之群；及

(iv) N 時，

則 E^7 不選自由以下組成之群：3-羥基氧雜環丁-3-基、4-羥基-哌啶 1-基、4-胺基-4-甲基哌啶-1-基及 2-側氧基噁唑啶-3-基。

【0110】在一些實施例中，化合物由式 I-OA 表示：



式 I-OA

或者其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、立體異構體或者互變異構體，其中：

X^2 為 C-O-L^2-E^2、C-L^2-E^2、C-N(R^4)-L^2-E^2、CH 或 N；

X^3 為 CH、C-O-L^3-E^3、C-L^3-E^3、C-N(R^4)-L^3-E^3 或 N；

其限制條件為 X^2 及 X^3 中之不超過一者為 N；

X^5 及 X^6 各自獨立地為 CH、CF 或 N；

L^1 係選自直接鍵及視情況經$(E^{11})_m$取代之 C_1-C_6 烷基，或當與 R^3 以及 L^1 及 R^3 所連接之 N 原子一起時形成環結構中具有 4 至 8 個原子之視情況經取代之雜環，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基及氰基烷基；

L^2 為直接鍵或視情況經$(E^{21})_p$取代之 C_1-C_6 烷基；

L^3 為直接鍵或視情況經$(E^{31})_p$取代之 C_1-C_6 烷基；

E^1 係選自由以下組成之群：羥基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵素，

視情況經取代之烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷氧基、胺、烷基胺、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基，

視情況經取代之環烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：芳基、烷基、烷氧基、胺、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、

羥基、雜環基及氰基，

視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、氰基及雜環基，

視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、烷氧基烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及碸，及

視情況經取代之芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

E^{11} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；

或其中兩次出現之 E^{11} 與其所連接之碳原子一起形成環結構中具有 3 至 6 個原子之環烷基或雜環基環；

E^{2} 係選自由以下組成之群：H、烷基、胺、醯胺、醯基、鹵烷氧基、鹵烷基、碸、羥基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、磺醯基，及

視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基及氰基烷基，

E^{21} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；

或其中兩次出現之 E^{21} 與其所連接之碳原子一起形成環結構中具有 3 至 6 個原子之環烷基或雜環基環；

E^{3} 係選自由以下組成之群：鹵烷氧基、H、烷基、醯基、胺、胺基烷基、

醯胺、鹵烷基、氰基、碸、羥基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、磺醯基，

視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及碸，

視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、或氰基、氰基烷基、雜環基，及

視情況經取代之環烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

E^{31} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；

或其中兩次出現之 E^{31} 與其所連接之碳原子一起形成環結構中具有 3 至 6 個原子之環烷基或雜環基環；

Z 為 L^7-E^7，其中：

L^7 為直接鍵；

E^7 為視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、脲、胺、脒、醯基、胺甲醯基、甲醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

m 在每次出現時獨立地為 0、1、2、3 或 4；

p 在每次出現時獨立地為 0、1 或 2；

R^1 係選自由以下組成之群：H、烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、氰基及鹵素；

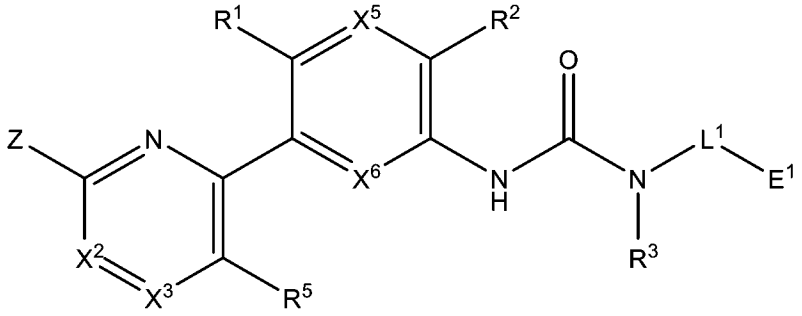
R^2 係選自由 H 及 F 組成之群；

R^3 係選自由以下組成之群：H、C_1-C_5 烷基及 C_3-C_5 環烷基；

R^4 在每次出現時獨立地為 H 或烷基；及

R^5 在每次出現時獨立地選自由 H、烷基及鹵素組成之群。

【0111】在一些實施例中，化合物由式 I-P 表示：



式 I-P

或者其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、立體異構體或者互變異構體，其中：

X^2 為 C-O-L^2-E^2、C-L^2-E^2、C-N(R^4)-L^2-E^2、CH 或 N；

X^3 為 CH、C-O-L^3-E^3、C-L^3-E^3、C-N(R^4)-L^3-E^3 或 N；

其限制條件為 X^2 及 X^3 中之不超過一者為 N；

X^5 及 X^6 各自獨立地為 CH、CF 或 N；

L^1 係選自直接鍵及視情況經$(E^{11})_m$取代之 C_1-C_6 烷基，或當與 R^3 以及 L^1 及 R^3 所連接之 N 原子一起時形成環結構中具有 4 至 8 個原子之視情況經取代之雜環，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基及氰基烷基；

L^2 為直接鍵或視情況經$(E^{21})_p$取代之 C_1-C_6 烷基；

L^3 為直接鍵或視情況經$(E^{31})_p$取代之 C_1-C_6 烷基；

E^1 係選自由以下組成之群：H、羥基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵素，

視情況經取代之烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷氧基、胺、烷基胺、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基，

視情況經取代之環烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：芳基、烷基、烷氧基、胺、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、雜環基及氰基，

視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、氰基及雜環基，

視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、烷氧基烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及碸，及

視情況經取代之芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

E^{11} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；

或其中兩次出現之 E^{11} 與其所連接之碳原子一起形成環結構中具有 3 至 6 個原子之環烷基或雜環基環；

E^{2} 係選自由以下組成之群：H、烷基、胺、醯胺、醯基、鹵烷氧基、鹵烷基、碸、羥基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、磺醯基，及

視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基及氰基烷基，

E^{21} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；

或其中兩次出現之 E^{21} 與其所連接之碳原子一起形成環結構中具有 3 至 6 個原子之環烷基或雜環基環；

E^{3} 係選自由以下組成之群：鹵烷氧基、H、烷基、醯基、胺、胺基烷基、醯胺、鹵烷基、氰基、碸、羥基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、磺醯基，

視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及碸，

視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、或氰基、氰基烷基及雜環基，及

視情況經取代之環烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基或氰基；

E^{31} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；

或其中兩次出現之 E^{31} 與其所連接之碳原子一起形成環結構中具有 3 至 6 個原子之環烷基或雜環基環；

Z 為 L^{7}-E^{7}，其中：

L^{7} 為直接鍵；

E^{7} 係選自由以下組成之群：

視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地

選自由以下組成之群：烷基、環烷基、烷氧基、烷氧基烷基、胺、醯基、胺甲醯基、甲醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及碸，及

視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、脲、胺、脒、醯基、胺甲醯基、甲醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

m 在每次出現時獨立地為 0、1、2、3 或 4；

p 在每次出現時獨立地為 0、1 或 2；

R^1 係選自由以下組成之群：H、烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、氰基及鹵素；

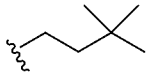
R^2 係選自由 H 及 F 組成之群；

R^3 係選自由以下組成之群：H、C_1-C_5 烷基及 C_3-C_5 環烷基；

R^4 在每次出現時獨立地為 H 或烷基；及

R^5 在每次出現時獨立地選自由 H、烷基及鹵素組成之群；

其限制條件為：

當 L^1-E^1 為  ，R^1 為甲基，R^2 為 H，R^3 為 H，R^5 為 H，X^5 為 N 或 CH，X^6 為 CH，E^7 為選自由氧雜環丁烷基、四氫呋喃基及四氫哌喃基組成之群的取代基，且

X^2 係選自由以下組成之群：

(i) C-L^2-E^2，其中 L^2-E^2 係選自 H；

(ii) C-O-L^2-E^2，其中 O-L^2-E^2 係選自由以下組成之群：甲氧基、乙氧基、異丙氧基、2-甲氧基乙氧基、2-羥基乙氧基、(四氫-2*H*-哌喃-4-基)氧基及(l-乙基哌啶-4-基)氧基；

(iii) C-N(R^4)-L^2-E^2，其中 N(R^4)-L^2-E^2 係選自由(2-甲氧基乙基)胺基、(2-羥乙基)(甲基)胺基及(1-羥基丙-2-基)胺基組成之群；及

(iv) N 時，

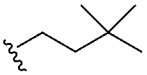
則 X^3 不選自由以下組成之群：

(i) C-L^3-E^3，其中 L^3-E^3 係選自由以下組成之群：H、甲基、3-羥基氧雜環丁-3-基、4-羥基-哌啶-1-基、4-胺基-4-甲基哌啶-1-基及 2-側氧基噁唑啶-3-基；

(ii) C-O-L^3-E^3，其中 O-L^3-E^3 係選自由甲氧基、2-羥基乙氧基及 2,3-二羥基丙氧基組成之群；

(iii) C-N(R^4)-L^3-E^3，其中 N(R^4)-L^3-E^3 係選自由雙(2-羥乙基)胺基及(2-羥乙基)胺基組成之群；及

(iv) N；且

當 L^1-E^1 為  ，R^1 為甲基，R^2 為 H，R^3 為 H，R^5 為 H，X^5 為 N 或 CH，X^6 為 CH，X^3 為 C-L^3-E^3，L^3 為直接鍵，E^3 係選自由氧雜環丁烷基、四氫呋喃基及四氫哌喃基組成之群，且

X^2 係選自由以下組成之群：

(i) C-L^2-E^2，其中 L^2-E^2 係選自 H；

(ii) C-O-L^2-E^2，其中 O-L^2-E^2 係選自由以下組成之群：甲氧基、乙氧基、異丙氧基、2-甲氧基乙氧基、2-羥基乙氧基、(四氫-2*H*-哌喃-4-基)氧基及(l-乙基哌啶-4-基)氧基；

(iii) C-N(R^4)-L^2-E^2，其中 N(R^4)-L^2-E^2 係選自由(2-甲氧基乙基)胺基、(2-羥乙基)(甲基)胺基及(1-羥基丙-2-基)胺基組成之群；及

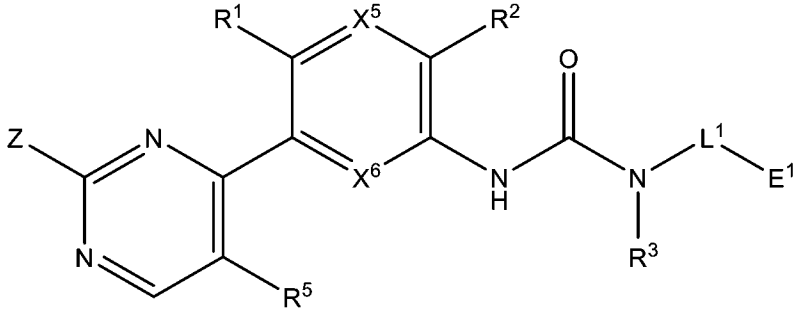
(iv) N 時，

則 E^7 不選自由以下組成之群：3-羥基氧雜環丁-3-基、4-羥基-哌啶 1-基、4-

胺基-4-甲基哌啶-1-基及 2-側氧基噁唑啶-3-基；且

當 E^7 為視情況經取代之 5 員或 6 員雜芳基或視情況經取代之 5 員或 6 員雜環基，R^5 為 H 或 F，X^5 為 CH，X^6 為 CH、CD 或 CF，X^2 為 N，且 X^3 為 C-O-L^3-E^3 或 C-N(R^4)-L^3-E^3 時，則 L^1 不與 R^3 以及 L^1 及 R^3 所連接之 N 原子一起形成環結構中具有 4 至 7 個原子之視情況經取代之雜環。

【0112】在一些實施例中，化合物由式 I-PA 表示：



式 I-PA

或者其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、立體異構體或者互變異構體，其中：

X^5 及 X^6 各自獨立地為 CH、CF 或 N；

L^1 係選自直接鍵及視情況經$(E^{11})_m$ 取代之 C_1-C_6 烷基，或當與 R^3 以及 L^1 及 R^3 所連接之 N 原子一起時形成環結構中具有 4 至 8 個原子之視情況經取代之雜環，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基及氰基烷基；

E^1 係選自由以下組成之群：羥基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵素，

視情況經取代之烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷氧基、胺、烷基胺、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基，

視情況經取代之環烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地

選自由以下組成之群：芳基、烷基、烷氧基、胺、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、雜環基及氰基，

視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、氰基及雜環基，

視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、烷氧基烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及碸，及

視情況經取代之芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

E^{11} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；

或其中兩次出現之 E^{11} 與其所連接之碳原子一起形成環結構中具有 3 至 6 個原子之環烷基或雜環基環；

Z 為 L^7-E^7，其中：

L^7 為直接鍵；

E^7 為視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、脲、胺、脒、醯基、胺甲醯基、甲醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

m 在每次出現時獨立地為 0、1、2、3 或 4；

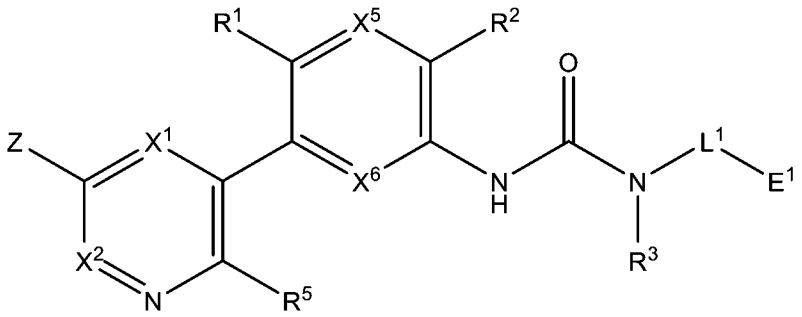
R^1 係選自由以下組成之群：H、烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、氰基及鹵素；

R^2 係選自由 H 及 F 組成之群；

R^3 係選自由以下組成之群：H、C_1-C_5 烷基及 C_3-C_5 環烷基；及

R^5 在每次出現時獨立地選自由 H、烷基及鹵素組成之群。

【0113】在一些實施例中，化合物由式 I-Q 表示：



式 I-Q

或者其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、立體異構體或者互變異構體，其中：

X^1 各自獨立地為 CR^5 或 N；

X^2 為 C-O-L^2-E^2、C-L^2-E^2、C-N(R^4)-L^2-E^2、CH 或 N；

其限制條件為 X^1 及 X^2 中之不超過一者為 N；

X^5 及 X^6 各自獨立地為 CH、CF 或 N；

L^1 係選自直接鍵及視情況經$(E^{11})_m$取代之 C_1-C_6 烷基，或當與 R^3 以及 L^1 及 R^3 所連接之 N 原子一起時形成環結構中具有 4 至 8 個原子之視情況經取代之雜環，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基及氰基烷基；

L^3 為直接鍵或視情況經$(E^{31})_p$取代之 C_1-C_6 烷基；

E^1 係選自由以下組成之群：H、羥基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵素，

視情況經取代之烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷氧基、胺、烷基胺、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基，

視情況經取代之環烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：芳基、烷基、烷氧基、胺、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、雜環基及氰基，

視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、氰基及雜環基，

視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、烷氧基烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及碸，及

視情況經取代之芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

E^{11} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；

或其中兩次出現之 E^{11} 與其所連接之碳原子一起形成環結構中具有 3 至 6 個原子之環烷基或雜環基環；

E^{2} 係選自由以下組成之群：H、烷基、胺、醯胺、醯基、鹵烷氧基、鹵烷基、碸、羥基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、磺醯基，及

視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基及氰基烷基；

E^{21} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；

或其中兩次出現之 E^{21} 與其所連接之碳原子一起形成環結構中具有 3 至 6 個

原子之環烷基或雜環基環；

Z 為 L^7-E^7，其中：

L^7 直接鍵；

E^7 係選自由以下組成之群：

視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、環烷基、烷氧基、烷氧基烷基、胺、醯基、胺甲醯基、甲醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及碸，及

視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、脲、胺、脒、醯基、胺甲醯基、甲醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

m 在每次出現時獨立地為 0、1、2、3 或 4；

p 在每次出現時獨立地為 0、1 或 2；

R^1 係選自由以下組成之群：H、烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、氰基及鹵素；

R^2 係選自由 H 及 F 組成之群；

R^3 係選自由以下組成之群：H、C_1-C_5 烷基及 C_3-C_5 環烷基；

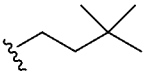
R^4 在每次出現時獨立地為 H 或烷基；及

R^5 在每次出現時獨立地選自由 H、烷基及鹵素組成之群，

其限制條件為

當 E^7 為嗎啉基，X^1 為 CH，X^2 為 C-O-L^2-E^2，R^5 為 H，X^6 為 CH、CD 或 CF，且 R^3 為 H 時，則 L^1-E^1 不為視情況經取代之烷基、視情況經取代之 C_3-C_6 環烷基、視情況經取代之 C_3-C_6 環烷基烷基、視情況經取代之 C_4-C_6 雜環基或視情況經取代之雜環基烷基；

當 E^7 為嗎啉基，X^1 為 CH，X^2 為 C-O-L^2-E^2，R^5 為 H，且 X^6 為 CH、CD 或 CF 時，則 L^1 不與 R^3 以及 L^1 及 R^3 所連接之 N 原子一起形成環結構中具有 4 至 8 個原子之視情況經取代之雜環；

當 L^1-E^1 為  ，R^1 為甲基，R^2 為 H，R^3 為 H，X^1 為 N 或 CH，R^5 為 H，X^5 為 N 或 CH，X^6 為 CH，且 E^7 為選自由氧雜環丁烷基、四氫呋喃基及四氫哌喃基組成之群的取代基時，

則 X^2 不選自由以下組成之群：

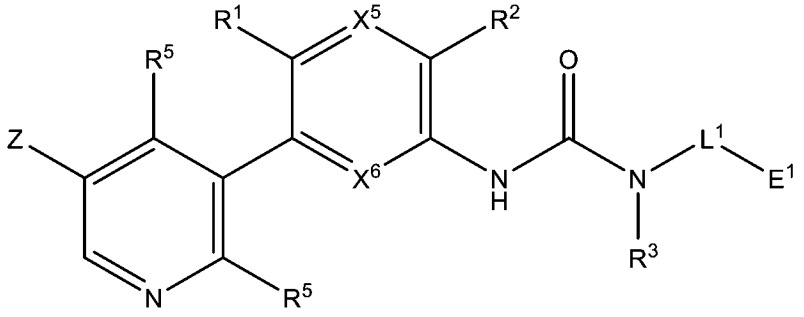
(i) C-L^2-E^2，其中 L^2-E^2 係選自 H；

(ii) C-O-L^2-E^2，其中 O-L^2-E^2 係選自由以下組成之群：甲氧基、乙氧基、異丙氧基、2-甲氧基乙氧基、2-羥基乙氧基、(四氫-2*H*-哌喃-4-基)氧基及(l-乙基哌啶-4-基)氧基；

(iii) C-N(R^4)-L^2-E^2，其中 N(R^4)-L^2-E^2 係選自由(2-甲氧基乙基)胺基、(2-羥乙基)(甲基)胺基及(1-羥基丙-2-基)胺基組成之群；及

(iv) N。

【0114】在一些實施例中，化合物由式 I-QA 表示：



式 I-QA

或者其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、立體異構體或者互變異構體，其中：

X^1 各自獨立地為 CR^5 或 N；

X^5及X^6各自獨立地為CH、CF或N；

L^1係選自直接鍵及視情況經$(E^{11})_m$取代之C_1-C_6烷基，或當與R^3以及L^1及R^3所連接之N原子一起時形成環結構中具有4至8個原子之視情況經取代之雜環，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基及氰基烷基；

E^1係選自由以下組成之群：羥基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵素，

視情況經取代之烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷氧基、胺、烷基胺、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基，

視情況經取代之環烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：芳基、烷基、烷氧基、胺、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、雜環基及氰基，

視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、氰基及雜環基，

視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、烷氧基烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及碸，及

視情況經取代之芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

E^{11}在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；

或其中兩次出現之 E^{11} 與其所連接之碳原子一起形成環結構中具有 3 至 6 個原子之環烷基或雜環基環；

Z 為 L^7-E^7，其中：

L^7 直接鍵；

E^7 為視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、脲、胺、脒、醯基、胺甲醯基、甲醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

m 在每次出現時獨立地為 0、1、2、3 或 4；

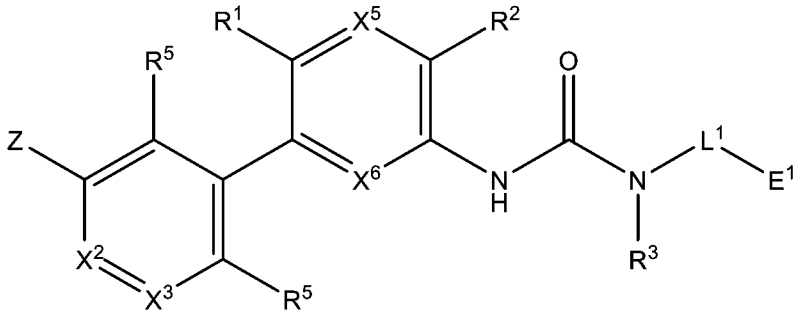
R^1 係選自由以下組成之群：H、烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、氰基及鹵素；

R^2 係選自由 H 及 F 組成之群；

R^3 係選自由以下組成之群：H、C_1-C_5 烷基及 C_3-C_5 環烷基；及

R^5 在每次出現時獨立地選自由 H、烷基及鹵素組成之群。

【0115】在一些實施例中，化合物由式 I-R 表示：



式 I-R

或者其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、立體異構體或者互變異構體，其中：

X^2 為 CH、C-O-L^2-E^2、C-L^2-E^2 或 C-N(R^4)-L^2-E^2；

X^3 為 CH、C-O-L^3-E^3、C-L^3-E^3 或 C-N(R^4)-L^3-E^3；

X^5 及 X^6 各自獨立地為 CH、CF 或 N；

L^1 係選自直接鍵及視情況經$(E^{11})_m$取代之 C_1-C_6 烷基，或當與 R^3 以及 L^1 及 R^3 所連接之 N 原子一起時形成環結構中具有 4 至 8 個原子之視情況經取代之雜環，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基及氰基烷基；

L^2 為直接鍵或視情況經$(E^{21})_p$取代之 C_1-C_6 烷基；

L^3 為直接鍵或視情況經$(E^{31})_p$取代之 C_1-C_6 烷基；

E^1 係選自由以下組成之群：H、羥基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵素，

視情況經取代之烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷氧基、胺、烷基胺、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基，

視情況經取代之環烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：芳基、烷基、烷氧基、胺、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、雜環基及氰基，

視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、氰基及雜環基，

視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、烷氧基烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及碸，及

視情況經取代之芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

E^{11} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧

基、氰基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；

或其中兩次出現之 E^{11} 與其所連接之碳原子一起形成環結構中具有 3 至 6 個原子之環烷基或雜環基環；

E^2 係選自由以下組成之群：H、烷基、胺、醯胺、醯基、鹵烷氧基、鹵烷基、碸、羥基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、磺醯基，及

視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基及氰基烷基；

E^{21} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；

或其中兩次出現之 E^{21} 與其所連接之碳原子一起形成環結構中具有 3 至 6 個原子之環烷基或雜環基環；

E^3 係選自由以下組成之群：鹵烷氧基、H、烷基、醯基、胺、胺基烷基、醯胺、鹵烷基、氰基、碸、羥基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、磺醯基，

視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及碸，

視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、或氰基、氰基烷基及雜環基，及

視情況經取代之環烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

E^{31} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；

或其中兩次出現之 E^{31} 與其所連接之碳原子一起形成環結構中具有 3 至 6 個原子之環烷基或雜環基環；

Z 為 L^7-E^7，其中：

L^7 直接鍵；

E^7 係選自由以下組成之群：

視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、環烷基、烷氧基、烷氧基烷基、胺、醯基、胺甲醯基、甲醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及碸，及

視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、脲、胺、脒、醯基、胺甲醯基、甲醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

m 在每次出現時獨立地為 0、1、2、3 或 4；

p 在每次出現時獨立地為 0、1 或 2；

R^1 係選自由以下組成之群：H、烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、氰基及鹵素；

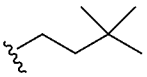
R^2 係選自由 H 及 F 組成之群；

R^3 係選自由以下組成之群：H、C_1-C_5 烷基及 C_3-C_5 環烷基；

R^4 在每次出現時獨立地為 H 或烷基；及

R^5 在每次出現時獨立地選自由 H、烷基及鹵素組成之群；

其限制條件為：

當 L^1-E^1 為  ，R^1 為甲基，R^2 為 H，R^3 為 H，R^5 為 H，X^5 為 N 或 CH，X^6 為 CH，E^7 為選自由氧雜環丁烷基、四氫呋喃基及四氫哌喃基組成之群的取代基，且

X^2 係選自由以下組成之群：

(i) C-L^2-E^2，其中 L^2-E^2 係選自 H；

(ii) C-O-L^2-E^2，其中 O-L^2-E^2 係選自由以下組成之群：甲氧基、乙氧基、異丙氧基、2-甲氧基乙氧基、2-羥基乙氧基、(四氫-2*H*-哌喃-4-基)氧基及(l-乙基哌啶-4-基)氧基；及

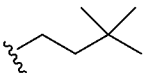
(iii) C-N(R^4)-L^2-E^2，其中 N(R^4)-L^2-E^2 係選自由(2-甲氧基乙基)胺基、(2-羥乙基)(甲基)胺基及(1-羥基丙-2-基)胺基組成之群時；

則 X^3 不選自由以下組成之群：

(i) C-L^3-E^3，其中 L^3-E^3 係選自由以下組成之群：H、甲基、3-羥基氧雜環丁-3-基、4-羥基-哌啶-1-基、4-胺基-4-甲基哌啶-1-基及 2-側氧基噁唑啶-3-基；

(ii) C-O-L^3-E^3，其中 O-L^3-E^3 係選自由甲氧基、2-羥基乙氧基及 2,3-二羥基丙氧基組成之群；及

(iii) C-N(R^4)-L^3-E^3，其中 N(R^4)-L^3-E^3 係選自由雙(2-羥乙基)胺基及(2-羥乙基)胺基組成之群；且

當 L^1-E^1 為  ，R^1 為甲基，R^2 為 H，R^3 為 H，R^5 為 H，X^5 為 N 或 CH，X^6 為 CH，X^3 為 C-L^3-E^3，L^3 為直接鍵，E^3 係選自由氧雜環丁烷基、四氫呋喃基及四氫哌喃基組成之群，且

X^2 係選自由以下組成之群：

(i) C-L^2-E^2，其中 L^2-E^2 係選自 H；

(ii) C-O-L^2-E^2，其中 O-L^2-E^2 係選自由以下組成之群：甲氧基、乙氧基、異

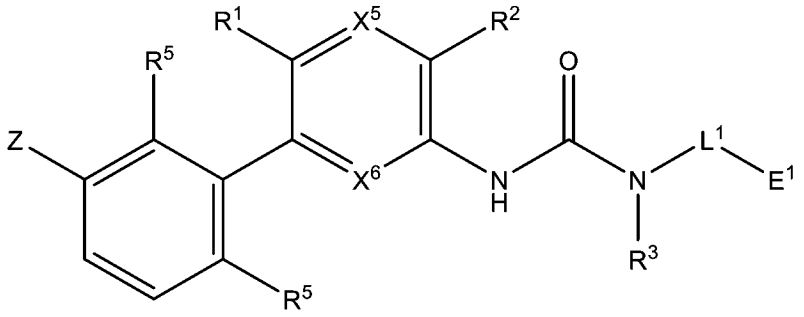
丙氧基、2-甲氧基乙氧基、2-羥基乙氧基、(四氫-2*H*-哌喃-4-基)氧基及(l-乙基哌啶-4-基)氧基；及

(iii) C-N(R^4)-L^2-E^2，其中 N(R^4)-L^2-E^2係選自由(2-甲氧基乙基)胺基、(2-羥乙基)(甲基)胺基及(1-羥基丙-2-基)胺基組成之群時，

則 E^7不選自由以下組成之群：3-羥基氧雜環丁-3-基、4-羥基-哌啶 1-基、4-胺基-4-甲基哌啶-1-基及 2-側氧基噁唑啶-3-基；且

當 E^7為視情況經取代之 5 員或 6 員雜芳基或視情況經取代之 5 員或 6 員雜環基，R^5為 H 或 F，X^5為 CH，X^6為 CH、CD 或 CF，X^2為 N，且 X^3為 C-O-L^3-E^3或 C-N(R^4)-L^3-E^3時，則 L^1不與 R^3以及 L^1及 R^3所連接之 N 原子一起形成環結構中具有 4 至 7 個原子之視情況經取代之雜環。

【0116】在一些實施例中，化合物由式 I-RA 表示：



式 I-RA

或者其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、立體異構體或者互變異構體，其中：

X^5及 X^6各自獨立地為 CH、CF 或 N；

L^1係選自直接鍵及視情況經(E^{11})$_m$取代之 C_1-C_6烷基，或當與 R^3以及 L^1及 R^3所連接之 N 原子一起時形成環結構中具有 4 至 8 個原子之視情況經取代之雜環，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基及氰基烷基；

E^1係選自由以下組成之群：羥基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵素，

視情況經取代之烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷氧基、胺、烷基胺、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基，

視情況經取代之環烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：芳基、烷基、烷氧基、胺、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、雜環基及氰基，

視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、氰基及雜環基，

視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、烷氧基烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及碸，及

視情況經取代之芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

E^{11}在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；

或其中兩次出現之E^{11}與其所連接之碳原子一起形成環結構中具有3至6個原子之環烷基或雜環基環；

Z為L^7-E^7，其中：

L^7直接鍵；

E^7為視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、脲、胺、脒、醯基、胺甲醯

其、甲醯其、烷氧其烷其、鹵烷其、鹵烷氧其、鹵素、羥其及氰其；

m 在每次出現時獨立地為 0、1、2、3 或 4；

R^1 係選自由以下組成之群：H、烷其、鹵烷其、烷氧其、鹵烷氧其、氰其及鹵素；

R^2 係選自由 H 及 F 組成之群；

R^3 係選自由以下組成之群：H、C_1-C_5烷其及 C_3-C_5環烷其；及

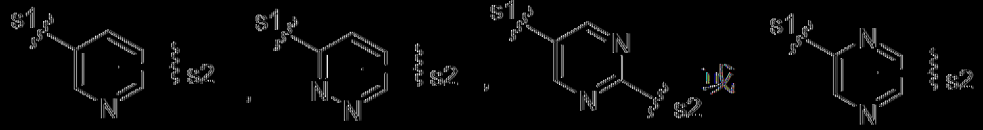
R^5 在每次出現時獨立地選自由 H、烷其及鹵素組成之群。

[0117] 在一些實施例中，E^1 係選自由以下組成之群：H、羥其、烷氧其、氰其、鹵烷氧其、鹵素，

視情況經取代之烷其，其中視情況經取代之取代其在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷氧其、胺、烷其胺、鹵烷其、鹵烷氧其、鹵素、羥其及氰其，

視情況經取代之環烷其，其中視情況經取代之取代其在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：芳其、烷其、烷氧其、胺、鹵烷其、鹵烷氧其、鹵素、羥其、雜環其及氰其，

視情況經取代之雜芳其，其中視情況經取代之取代其在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷其、烷氧其、胺、醯胺、醯其、烷氧其烷其、鹵烷其、鹵烷氧其、鹵素、羥其、氰其及雜環其，且其中視情況經取代之雜芳其不為



其中 s1 為與 L^1 共價連接之位點；且 s2 為與 H 或視情況經取代之取代其共價連接之位點，

視情況經取代之雜環其，其中視情況經取代之取代其在每次出現時獨立地

選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、烷氧烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及硫，及

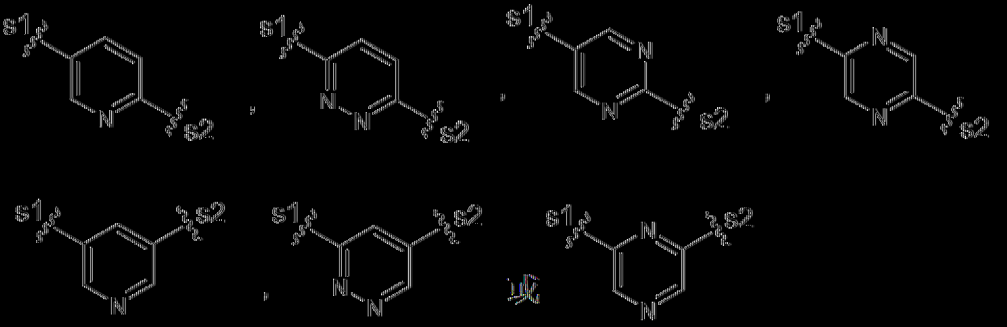
視情況經取代之芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、烷氧烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基。

[0118] 在一些實施例中，E^1 係選自由以下組成之群：H、羥基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵素，

視情況經取代之烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷氧基、胺、烷基胺、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基，

視情況經取代之環烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：芳基、烷基、烷氧基、胺、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、雜環基及氰基，

視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、胺、醯胺、醯基、烷氧烷基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、氰基及雜環基，且其中視情況經取代之雜芳基不為

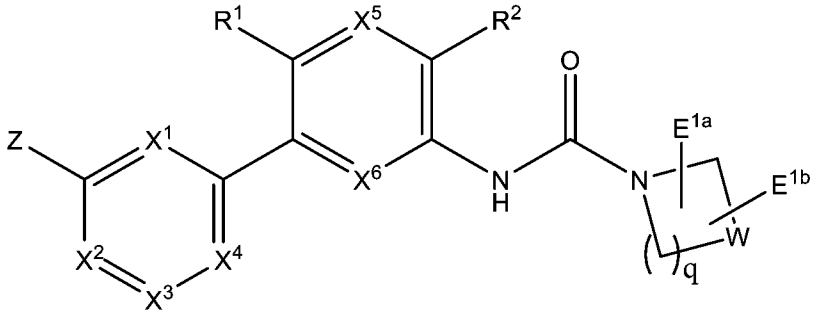


其中 s1 為與 L^1 共價連接之位點；且 s2 為與 H 或視情況經取代之取代基共價連接之位點，

視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、烷氧基烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及碸，及

視情況經取代之芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基。

【0119】在一些實施例中，化合物由式 I-S 表示：



式 I-S

或者其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、立體異構體或者互變異構體，其中：

X^1 及 X^4 各自獨立地為 CR^5 或 N；

X^5 及 X^6 各自獨立地為 CH、CF 或 N；

X^2 為 N、CH、C=O、C-O-L^2-E^2、C-L^2-E^2、C-N(R^4)-L^2-E^2 或 N-L^2-E^2；

X^3 為 C-O-L^3-E^3、C-L^3-E^3、C-N(R^4)-L^3-E^3、CH、C=O、N 或 N-L^3-E^3，

其限制條件為 X^1、X^2、X^3 及 X^4 中之不超過兩者為 N；

其限制條件為當 X^2 為 N 時，X^3 為 C-O-L^3-E^3、C-L^3-E^3、C-N(R^4)-L^3-E^3、N 或 CH；

其限制條件為當 X^3 為 N 時，X^2 為 N、CH、C-O-L^2-E^2、C-L^2-E^2 或 C-N(R^4)-L^2-E^2；

其限制條件為當 X^2 為 C=O 時，X^3 為 N-L^3-E^3；

其限制條件為當 X^3 為 C=O 時，X^2 為 N-L^2-E^2；

L^2 為直接鍵或視情況經$(E^{21})_p$取代之 C_1-C_6 烷基；

L^3 為直接鍵或視情況經$(E^{31})_p$取代之 C_1-C_6 烷基；

E^{1a} 及 E^{1b} 中之各者獨立地選自由以下組成之群：H、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵素，

視情況經取代之烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷氧基、胺、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基，

視情況經取代之環烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、胺、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基，及

視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及碸；

或其中 E^{1a} 及 E^{1b} 與其所連接之碳原子一起形成環結構中具有 3 至 6 個原子之視情況經取代之環烷基環或視情況經取代之雜環基環，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、胺、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基，

或者，當 E^{1a} 及 E^{1b} 連接至同一碳原子時，E^{1a} 及 E^{1b} 與其所連接之碳原子一起形成側氧基；

E^2 係選自由以下組成之群：H、烷基、胺、醯胺、醯基、鹵烷氧基、鹵烷基、碸、羥基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、磺醯基，及

視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基及氰基烷基；

E^{21} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；

或其中兩次出現之 E^{21} 與其所連接之碳原子一起形成環結構中具有 3 至 6 個原子之環烷基或雜環基環；

E^{3} 係選自由以下組成之群：羥基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、磺醯基、鹵烷氧基、H、烷基、醯基、胺、胺基烷基、醯胺、鹵烷基、氰基、碸，

視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及碸，

視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，及

視情況經取代之環烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

E^{31} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；

或其中兩次出現之 E^{31} 與其所連接之碳原子一起形成環結構中具有 3 至 6 個原子之環烷基或雜環基環；

W 係選自由 CH_2、O 或 $N\text{-}R^{10}$ 組成之群，

Z 為 $L^{7}\text{-}E^{7}$，其中：

L^{7} 為直接鍵；

E^{7} 係選自由以下組成之群：

視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、環烷基、烷氧基、烷氧基烷基、胺、醯基、胺甲醯基、甲醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及碸，及

視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、脲、胺、脒、醯基、胺甲醯基、甲醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

R^1 係選自由以下組成之群：H、烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、氰基及鹵素；

R^2 係選自由 H 及 F 組成之群；

R^3 係選自由以下組成之群：H、C_1-C_5 烷基及 C_3-C_5 環烷基；

R^4 在每次出現時獨立地為 H 或烷基；及

R^5 在每次出現時獨立地選自由 H、烷基及鹵素組成之群；

R^{10} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、C_1-C_6 烷基、C_3-C_5 環烷基及 C_1-C_6 醯基；

m 在每次出現時獨立地為 0、1、2、3 或 4；

p 在每次出現時獨立地為 0、1 或 2；

q 在每次出現時獨立地為 1、2 或 3；

其限制條件為

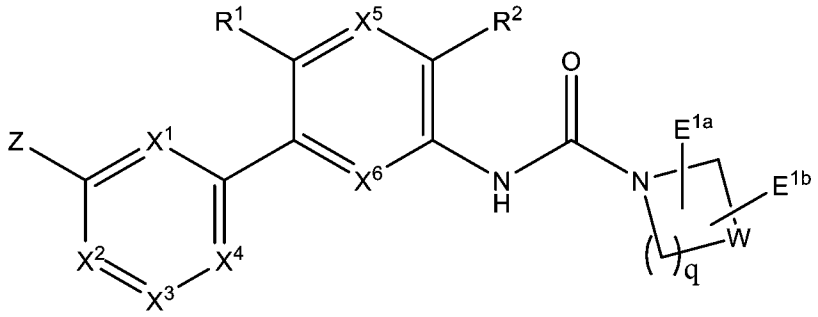
E^7 不為嗎啉基，

當 X^1、X^4、X^5 及 X^6 為 CH，R^1 為-CH_3，X^2 為 N，X^3 為 C-L^3-E^3，L^3 為直接鍵，且 E^3 為嗎啉基時，則 E^7 不為視情況經取代之 C_3-C_6 雜環基或視情況經取代之 5 員或 6 員雜芳基；且

當 X^1 及 X^4 各自獨立地為 N、CH 或 CF，X^5 為 CH，且 X^6 為 CH、CD 或 CF

時，則 E^7 不為視情況經取代之 5 員或 6 員雜芳基或視情況經取代之 5 員或 6 員雜環基。

【0120】在一些實施例中，化合物由式 I-SA 表示：



式 I-SA

或者其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、立體異構體或者互變異構體，其中：

X^1 及 X^4 各自獨立地為 CR^5 或 N；

X^5 及 X^6 各自獨立地為 CH、CF 或 N；

X^2 為 N、CH、C=O、C-O-L^2-E^2、C-L^2-E^2、C-N(R^4)-L^2-E^2 或 N-L^2-E^2；

X^3 為 C-O-L^3-E^3、C-L^3-E^3、C-N(R^4)-L^3-E^3、CH、C=O、N 或 N-L^3-E^3，

其限制條件為 X^1、X^2、X^3 及 X^4 中之不超過兩者為 N；

其限制條件為當 X^2 為 N 時，X^3 為 C-O-L^3-E^3、C-L^3-E^3、C-N(R^4)-L^3-E^3、N 或 CH；

其限制條件為當 X^3 為 N 時，X^2 為 N、CH、C-O-L^2-E^2、C-L^2-E^2 或 C-N(R^4)-L^2-E^2；

其限制條件為當 X^2 為 C=O 時，X^3 為 N-L^3-E^3；

其限制條件為當 X^3 為 C=O 時，X^2 為 N-L^2-E^2；

L^2 為直接鍵或視情況經$(E^{21})_p$取代之 C_1-C_6 烷基；

L^3 為直接鍵或視情況經$(E^{31})_p$取代之 C_1-C_6 烷基；

E^{1a} 及 E^{1b} 中之各者獨立地選自由以下組成之群：H、烷氧基、氰基、鹵烷

氧基、鹵素，

視情況經取代之烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷氧基、胺、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基，

視情況經取代之環烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、胺、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基，及

視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及碸；

或其中 E^{1a} 及 E^{1b} 與其所連接之碳原子一起形成環結構中具有 3 至 6 個原子之視情況經取代之環烷基環或視情況經取代之雜環基環，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、胺、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基，

或者，當 E^{1a} 及 E^{1b} 連接至同一碳原子時，E^{1a} 及 E^{1b} 與其所連接之碳原子一起形成側氧基；

E^2 係選自由以下組成之群：H、烷基、胺、醯胺、醯基、鹵烷氧基、鹵烷基、碸、羥基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、磺醯基，及

視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基及氰基烷基；

E^{21} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；

或其中兩次出現之 E^{21} 與其所連接之碳原子一起形成環結構中具有 3 至 6 個原子之環烷基或雜環基環；

E^3 係選自由以下組成之群：羥基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、磺醯基、鹵烷氧基、H、烷基、醯基、胺、胺基烷基、醯胺、鹵烷基、氰基、碸，

視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及碸，

視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，及

視情況經取代之環烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

E^{31} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；

或其中兩次出現之 E^{31} 與其所連接之碳原子一起形成環結構中具有 3 至 6 個原子之環烷基或雜環基環；

W 係選自由 CH_2、O 或 $N\text{-}R^{10}$ 組成之群，

Z 為 $L^7\text{-}E^7$，其中：

L^7 為直接鍵；

E^7 為視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、脲、胺、胍、醯基、胺甲醯基、甲醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

R^1 係選自由以下組成之群：H、烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、氰基及鹵素；

R^2 係選自由 H 及 F 組成之群；

R^3 係選自由以下組成之群：H、C_1-C_5 烷基及 C_3-C_5 環烷基；

R^4 在每次出現時獨立地為 H 或烷基；及

R^5 在每次出現時獨立地選自由 H、烷基及鹵素組成之群；

R^{10} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、C_1-C_6 烷基、C_3-C_5 環烷基及 C_1-C_6 醯基；

m 在每次出現時獨立地為 0、1、2、3 或 4；

p 在每次出現時獨立地為 0、1 或 2；

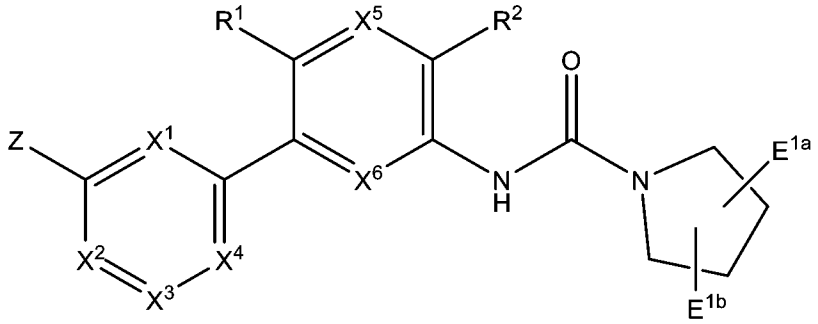
q 在每次出現時獨立地為 1、2 或 3；

其限制條件為

當 X^1、X^4、X^5 及 X^6 為 CH，R^1 為-CH_3，X^2 為 N，X^3 為 C-L^3-E^3，且 L^3 為直接鍵時，E^3 不為嗎啉基；且

當 X^1 及 X^4 各自獨立地為 N、CH 或 CF，X^5 為 CH，且 X^6 為 CH、CD 或 CF 時，E^7 不為視情況經取代之 5 員或 6 員雜芳基。

【0121】在一些實施例中，化合物由式 I-T 表示：



式 I-T

或者其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、立體異構體或者互變異構體，其中：

X^1 及 X^4 各自獨立地為 CR^5 或 N；

X^5及X^6各自獨立地為CH、CF或N；

X^2為N、CH、C=O、C-O-L^2-E^2、C-L^2-E^2、C-N(R^4)-L^2-E^2或N-L^2-E^2；

X^3為C-O-L^3-E^3、C-L^3-E^3、C-N(R^4)-L^3-E^3、CH、C=O、N或N-L^3-E^3，

其限制條件為X^1、X^2、X^3及X^4中之不超過兩者為N；

其限制條件為當X^2為N時，X^3為C-O-L^3-E^3、C-L^3-E^3、C-N(R^4)-L^3-E^3、N或CH；

其限制條件為當X^3為N時，X^2為N、CH、C-O-L^2-E^2、C-L^2-E^2或C-N(R^4)-L^2-E^2；

其限制條件為當X^2為C=O時，X^3為N-L^3-E^3；

其限制條件為當X^3為C=O時，X^2為N-L^2-E^2；

L^2為直接鍵或視情況經$(E^{21})_p$取代之C_1-C_6烷基；

L^3為直接鍵或視情況經$(E^{31})_p$取代之C_1-C_6烷基；

E^{1a}及 E^{1b}中之各者獨立地選自由以下組成之群：H、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵素，

視情況經取代之烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷氧基、胺、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基，

視情況經取代之環烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、胺、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基，及

視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及碸；

或其中E^{1a}及E^{1b}與其所連接之碳原子一起形成環結構中具有3至6個原子之視情況經取代之環烷基環或視情況經取代之雜環基環，其中視情況經取代之

取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、胺、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

或者，當 E^{1a} 及 E^{1b} 連接至同一碳原子時，E^{1a} 及 E^{1b} 與其所連接之碳原子一起形成側氧基；

E^2 係選自由以下組成之群：H、烷基、胺、醯胺、醯基、鹵烷氧基、鹵烷基、碸、羥基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、磺醯基，及

視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基及氰基烷基；

E^{21} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；

或其中兩次出現之 E^{21} 與其所連接之碳原子一起形成環結構中具有 3 至 6 個原子之環烷基或雜環基環；

E^3 係選自由以下組成之群：羥基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、磺醯基、鹵烷氧基、H、烷基、醯基、胺、胺基烷基、醯胺、鹵烷基、氰基、碸，

視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基或碸，

視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，及

視情況經取代之環烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰

基；

E^{31} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；

或其中兩次出現之 E^{31} 與其所連接之碳原子一起形成環結構中具有 3 至 6 個原子之環烷基或雜環基環；

Z 為 L^7-E^7，其中：

L^7 為直接鍵；

E^7 係選自由以下組成之群：

視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、環烷基、烷氧基、烷氧基烷基、胺、醯基、胺甲醯基、甲醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及碸，及

視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、脲、胺、脒、醯基、胺甲醯基、甲醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

m 在每次出現時獨立地為 0、1、2、3 或 4；

p 在每次出現時獨立地為 0、1 或 2；

R^1 係選自由以下組成之群：H、烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、氰基及鹵素；

R^2 係選自由 H 及 F 組成之群；

R^3 係選自由以下組成之群：H、C_1-C_5 烷基及 C_3-C_5 環烷基；

R^4 在每次出現時獨立地為 H 或烷基；及

R^5 在每次出現時獨立地選自由 H、烷基及鹵素組成之群；

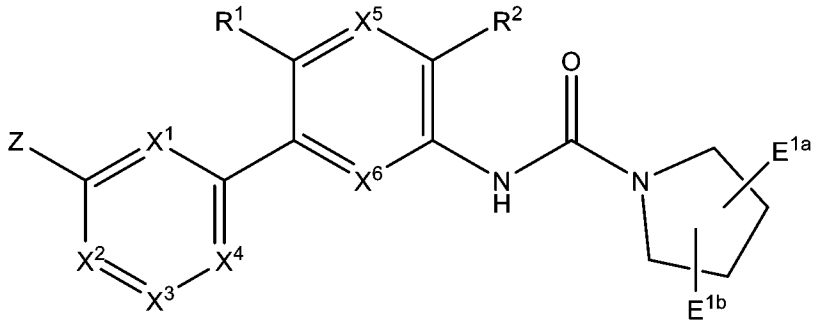
其限制條件為

E^7不為嗎啉基；

當 X^1、X^4、X^5及 X^6為 CH，R^1為-CH_3，X^2為 N，X^3為 C-L^3-E^3，L^3為直接鍵，且 E^3為嗎啉基時，則 E^7不為視情況經取代之 C_3-C_6雜環基或視情況經取代之 5 員或 6 員雜芳基；且

當 X^1及 X^4各自獨立地為 N、CH 或 CF，X^5為 CH，且 X^6為 CH、CD 或 CF 時，則 E^7不為視情況經取代之 5 員或 6 員雜芳基或視情況經取代之 5 員或 6 員雜環基。

【0122】在一些實施例中，化合物由式 I-TA 表示：



式 I-TA

或者其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、立體異構體或者互變異構體，其中：

X^1及 X^4各自獨立地為 CR^5或 N；

X^5及 X^6各自獨立地為 CH、CF 或 N；

X^2為 N、CH、C=O、C-O-L^2-E^2、C-L^2-E^2、C-N(R^4)-L^2-E^2或 N-L^2-E^2；

X^3為 C-O-L^3-E^3、C-L^3-E^3、C-N(R^4)-L^3-E^3、CH、C=O、N 或 N-L^3-E^3，

其限制條件為 X^1、X^2、X^3及 X^4中之不超過兩者為 N；

其限制條件為當 X^2為 N 時，X^3為 C-O-L^3-E^3、C-L^3-E^3、C-N(R^4)-L^3-E^3、N 或 CH；

其限制條件為當 X^3為 N 時，X^2為 N、CH、C-O-L^2-E^2、C-L^2-E^2或 C-N(R^4)-

L^2-E^2；

其限制條件為當 X^2 為 C=O 時，X^3 為 N-L^3-E^3；

其限制條件為當 X^3 為 C=O 時，X^2 為 N-L^2-E^2；

L^2 為直接鍵或視情況經$(E^{21})_p$取代之 C_1-C_6 烷基；

L^3 為直接鍵或視情況經$(E^{31})_p$取代之 C_1-C_6 烷基；

E^{1a} 及 E^{1b} 中之各者獨立地選自由以下組成之群：H、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵素，

視情況經取代之烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷氧基、胺、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基，

視情況經取代之環烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、胺、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基，及

視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及碸；

或其中 E^{1a} 及 E^{1b} 與其所連接之碳原子一起形成環結構中具有 3 至 6 個原子之視情況經取代之環烷基環或視情況經取代之雜環基環，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、胺、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

或者，當 E^{1a} 及 E^{1b} 連接至同一碳原子時，E^{1a} 及 E^{1b} 與其所連接之碳原子一起形成側氧基；

E^2 係選自由以下組成之群：H、烷基、胺、醯胺、醯基、鹵烷氧基、鹵烷基、碸、羥基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、磺醯基，及

視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地

選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基及氰基烷基；

E^{21} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；

或其中兩次出現之 E^{21} 與其所連接之碳原子一起形成環結構中具有 3 至 6 個原子之環烷基或雜環基環；

E^{3} 係選自由以下組成之群：羥基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、磺醯基、鹵烷氧基、H、烷基、醯基、胺、胺基烷基、醯胺、鹵烷基、氰基、碸，

視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基或碸，

視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，及

視情況經取代之環烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

E^{31} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；

或其中兩次出現之 E^{31} 與其所連接之碳原子一起形成環結構中具有 3 至 6 個原子之環烷基或雜環基環；

Z 為 L^{7}-E^{7}，其中：

L^{7} 為直接鍵；

E′為視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、脲、胺、脒、醯基、胺甲醯基、甲醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

m在每次出現時獨立地為0、1、2、3或4；

p在每次出現時獨立地為0、1或2；

R^1係選自由以下組成之群：H、烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、氰基及鹵素；

R^2係選自由H及F組成之群；

R^3係選自由以下組成之群：H、C_1-C_5烷基及C_3-C_5環烷基；

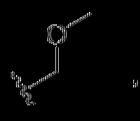
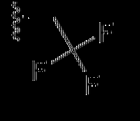
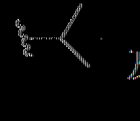
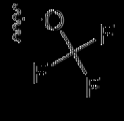
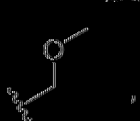
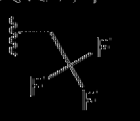
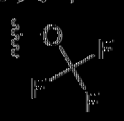
R^4在每次出現時獨立地為H或烷基；及

R^5在每次出現時獨立地選自由H、烷基及鹵素組成之群；

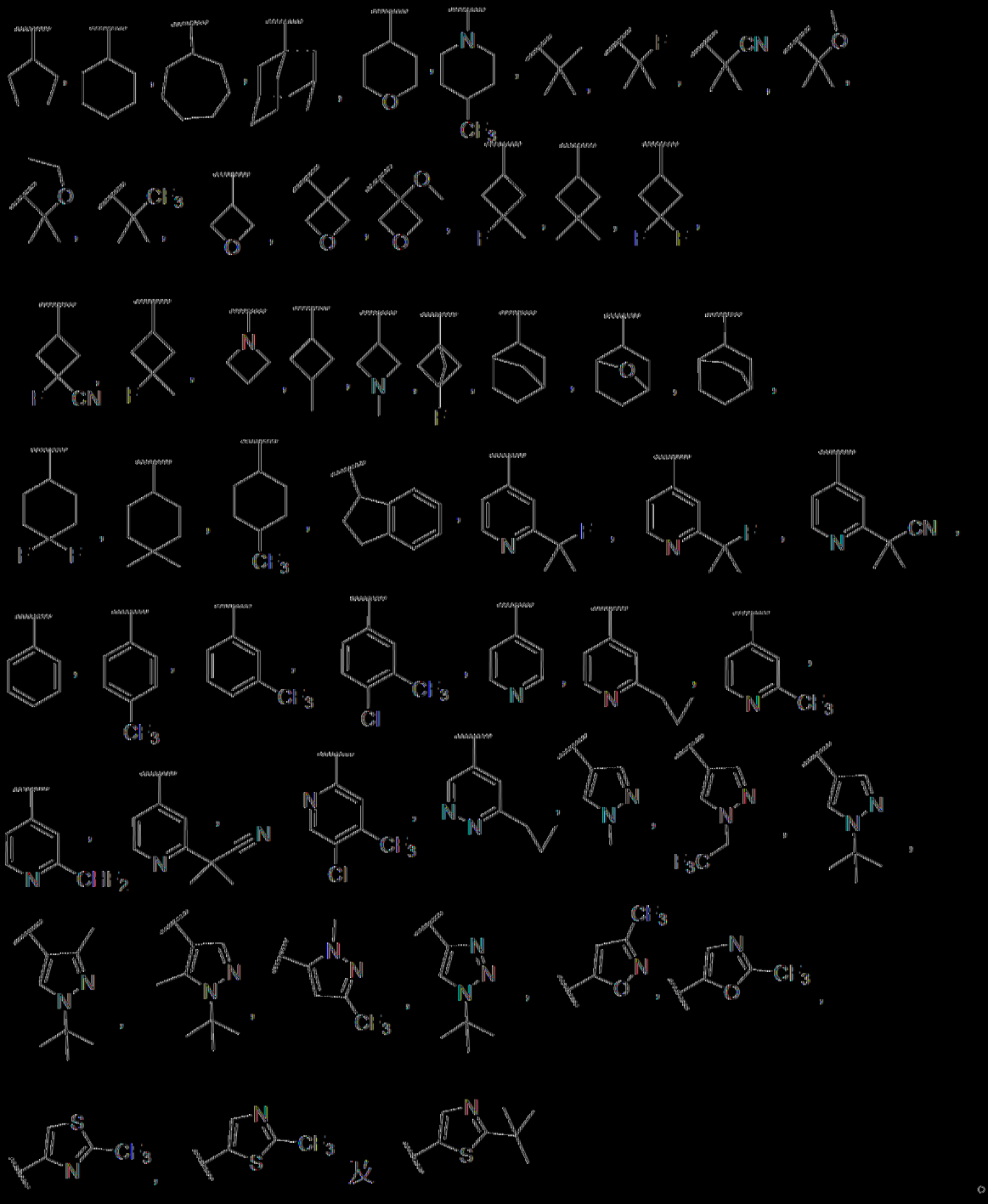
其限制條件為

當X^1、X^4、X^5及X^6為CH，R^1為CH_3，X^2為N，X^3為C-L^3-E^3，且L^3為直接鍵時，E^3不為嗎啉基；且

當X^1及X^4各自獨立地為N、CH或CF，X^5為CH，且X^6為CH、CD或CF時，則E′不為視情況經取代之5員或6員雜芳基。

[0123] 在一些實施例中，E^{1a}係選自由H及OMe組成之群，在一些實施例中，E^{1a}係選自由以下組成之群：H、OMe、  、  、  及  。在一些實施例中，E^{1b}係選自由H及OMe組成之群。在一些實施例中，係選自由以下組成之群：H、OMe、  、  、  及  。在一些實施例中，W為CH_2或O。在一些實施例中，W為CH_2。

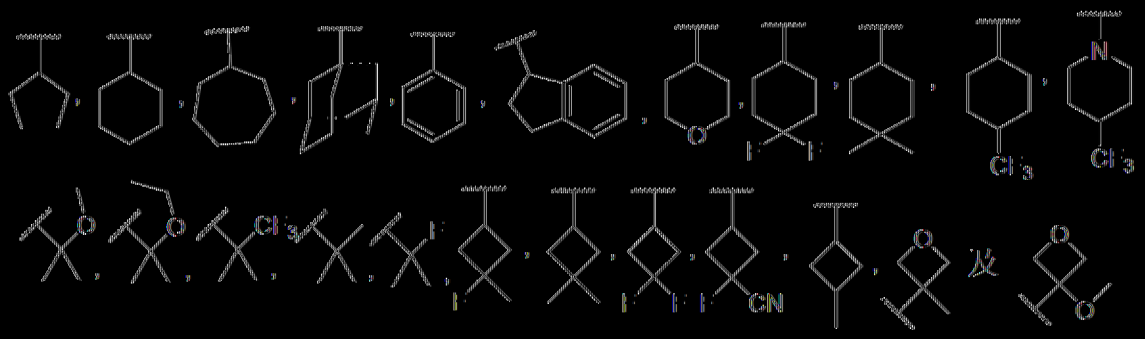
[0124] 在一些實施例中，E^1 係選自由以下組成之群：H、Me、CF_3、CH_2CF_3、OMe、OEt、OCF_3、F、CN，



。

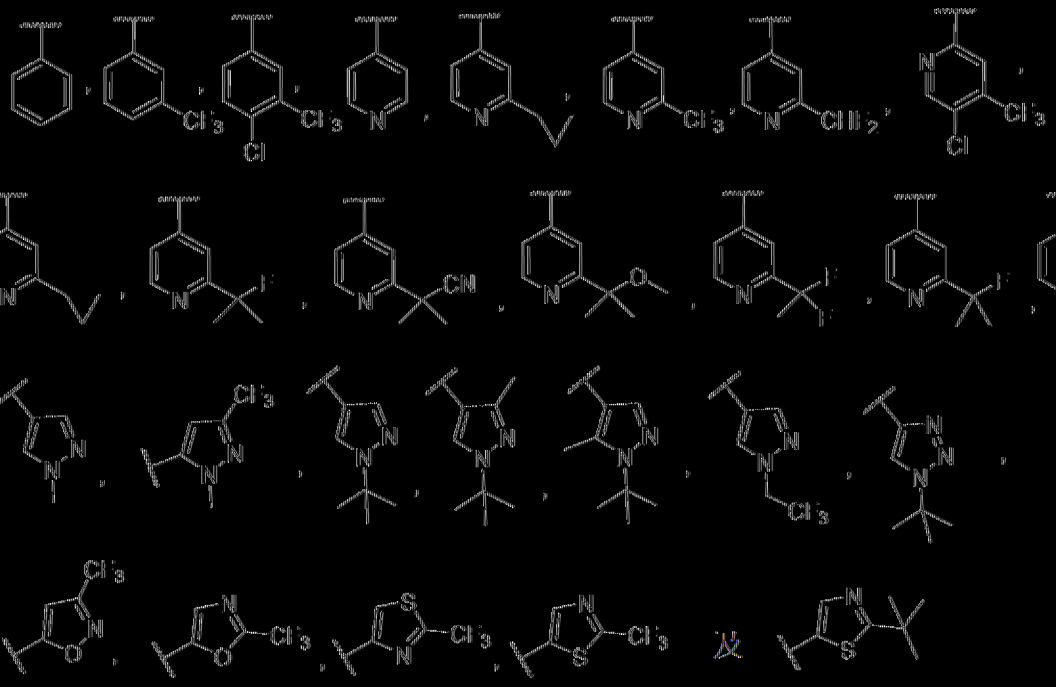
[0125] 在一些實施例中，E^1 係選自由以下組成之群：H、Me、CF_3、CH_2CF_3、OMe、OEt、OCF_3、F及CN。

[0126] 在一些實施例中，E^1 係選自以下組成之群：



。

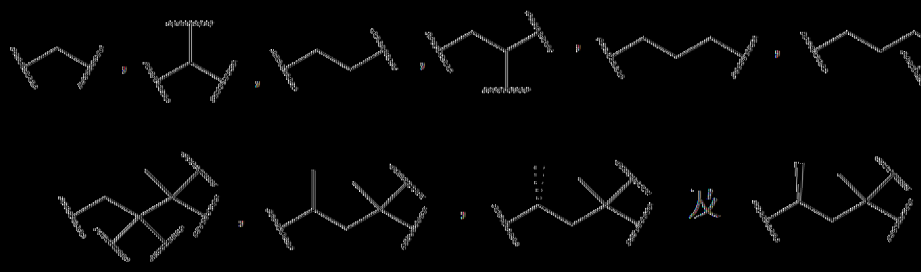
[0127] 在一些實施例中，E^1 係選自由以下組成之群：



。

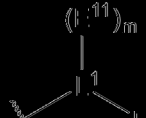
[0128] 在一些實施例中，E^{11} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、C_1-C_6烷基、C_3-C_5環烷基、C_1-C_6烷氧基、氧雜環丁烷基、氰基、C_1-C_6鹵烷氧基、C_1-C_6鹵烷基、羥基、C_1-C_6羥烷基及鹵素，或其中兩次出現之 E^{11} 與其所連接之碳原子一起形成 C_3-C_6 環烷基環。在一些實施例中，E^{11} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、Me、CF_3、OH、OMe、OEt、氧雜環丁烷基、OCF_3、F 及 CN，或其中兩次出現之 E^{11} 與其所連接之碳原子一起形成環丙基環。

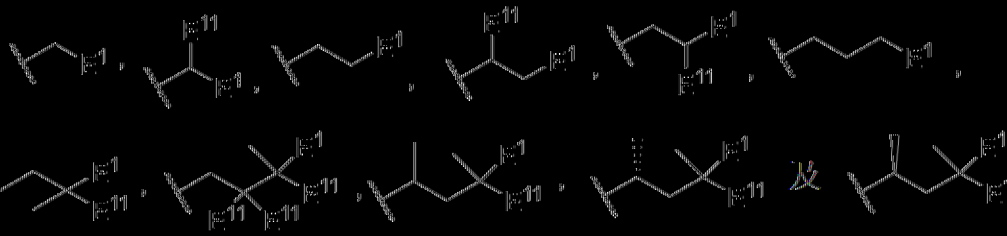
[0129] 在一些實施例中，L^1 係選自由以下組成之群：直接鍵、



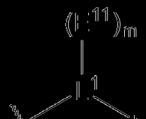
。

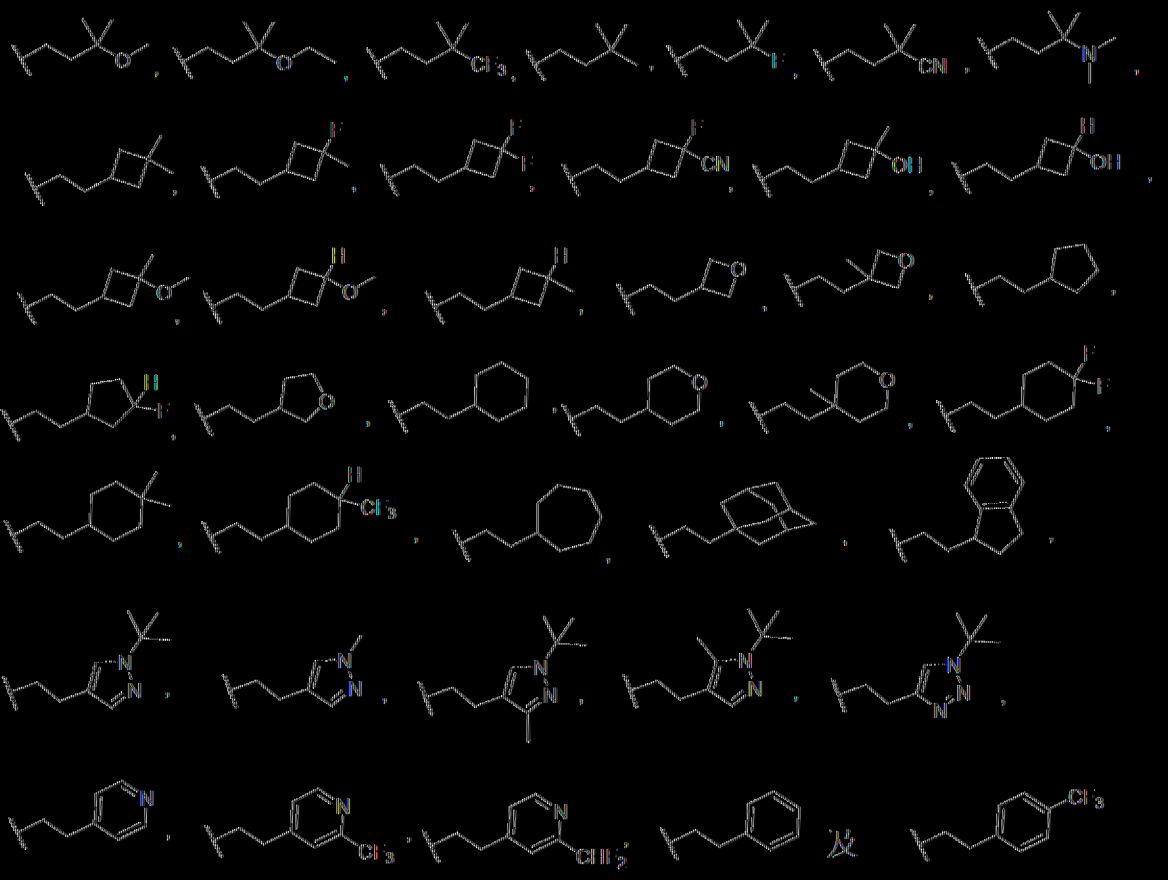
[0130] 在一些實施例中，L^1為直接鍵。在一些實施例中，L^1為視情況經$(E^{11})_m$取代之C_1-C_6烷基。在一些實施例中，L^1與R^3以及L^1及R^3所連接之N原子一起形成環結構中具有4至8個原子之雜環。

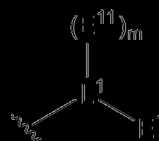
[0131] 在一些實施例中，  係選自由以下組成之群：

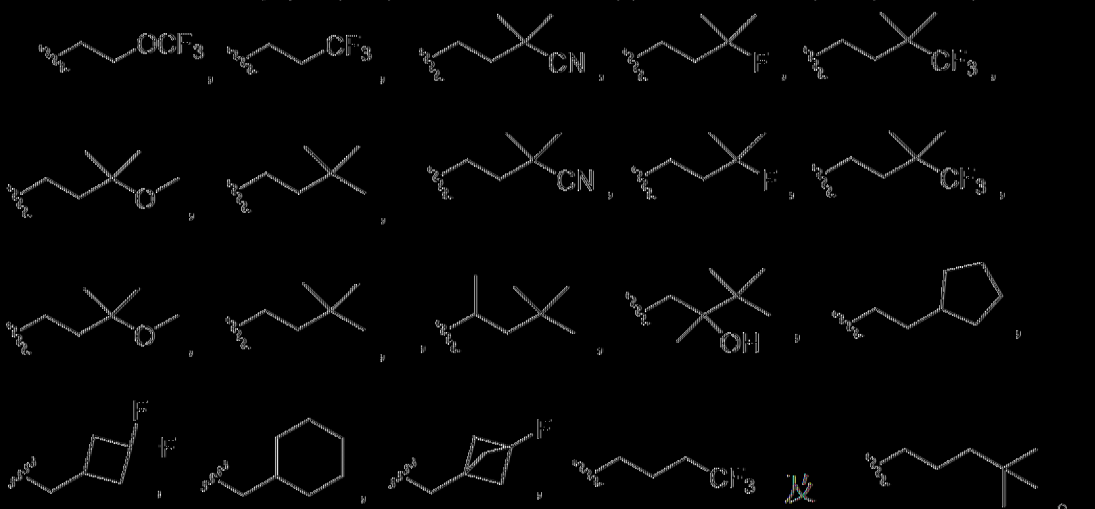


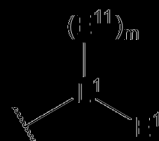
。

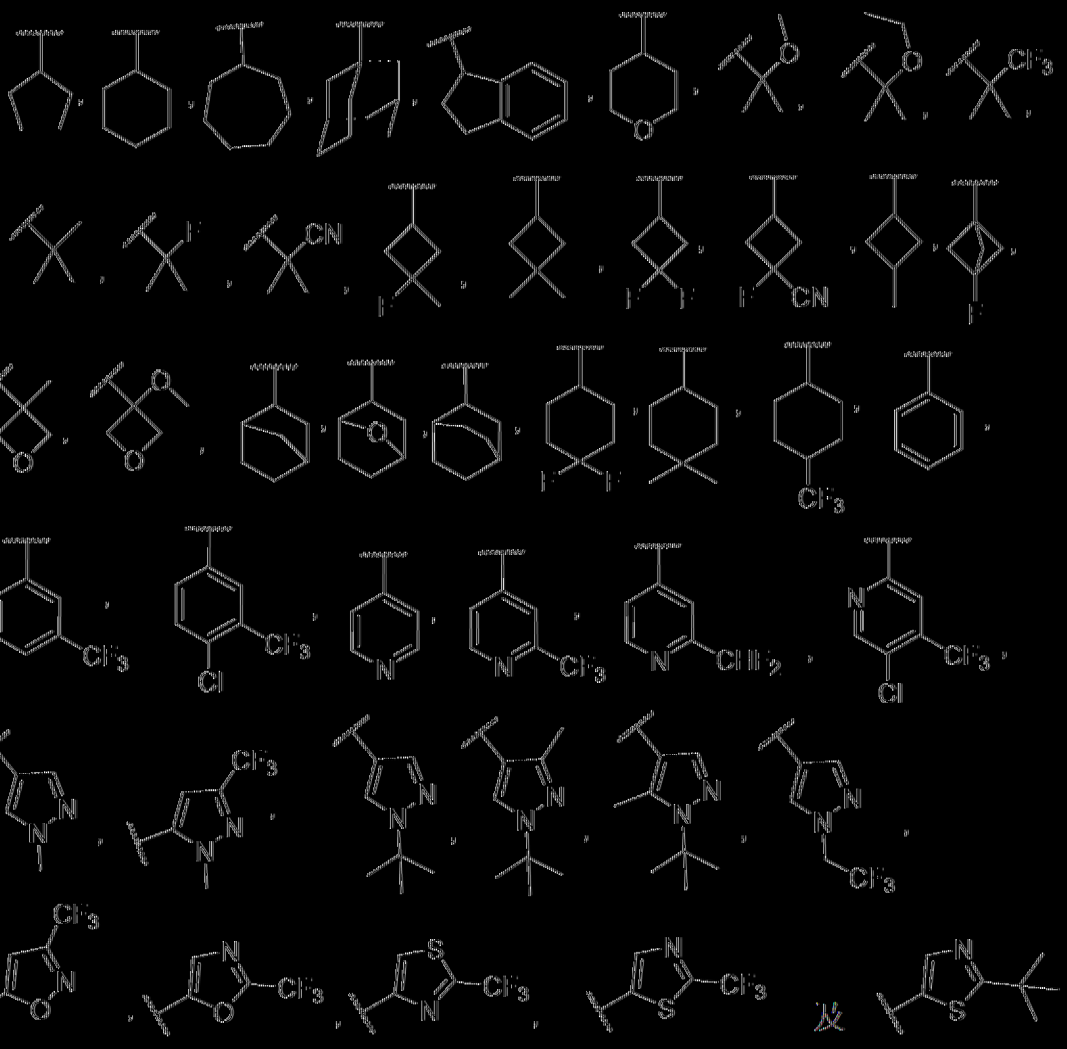
[0132] 在一些實施例中，  係選自由以下組成之群：

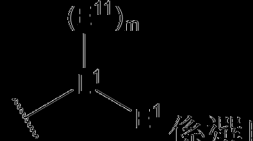


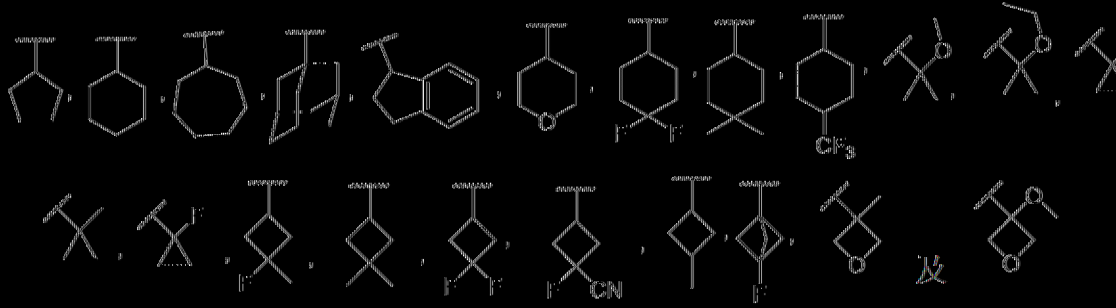
[0133] 在一些實施例中，  係選自由以下組成之群：

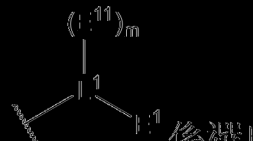


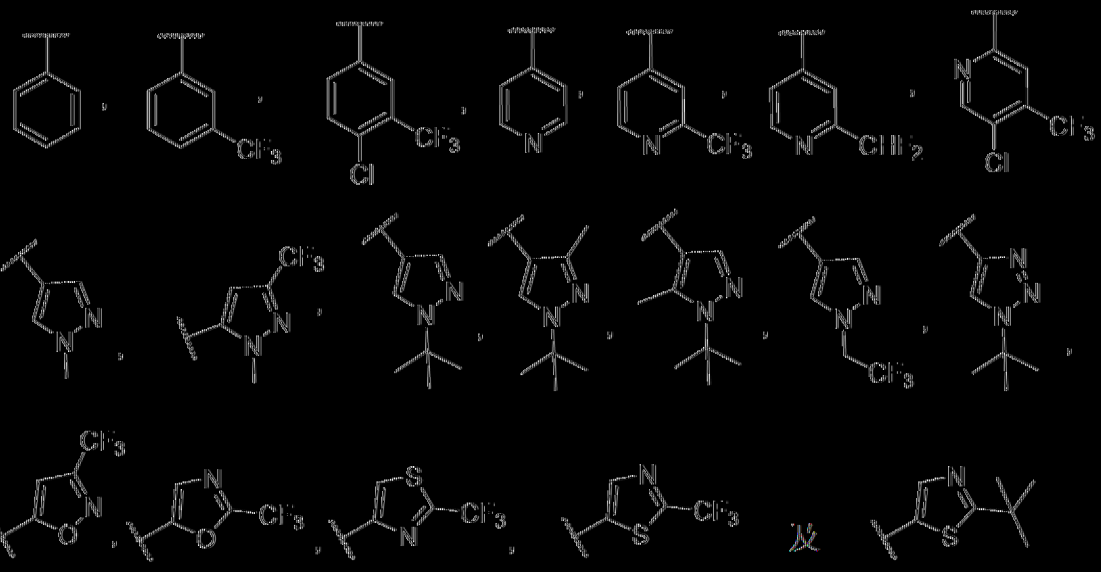
[0134] 在一些實施例中，當 L^1 為直接鍵時，  係選自由以下組成之群：



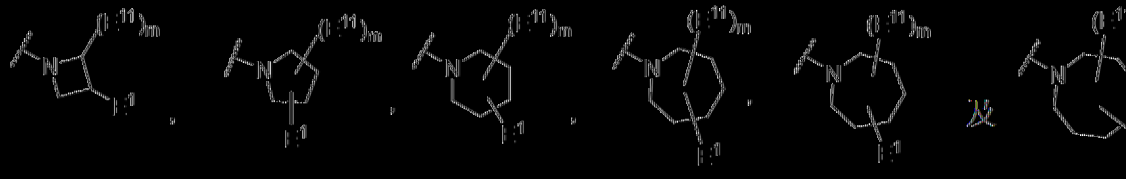
[0135] 在一典型實施例中，當 L^1 為直接鍵時，  係選自由以下組成之群：



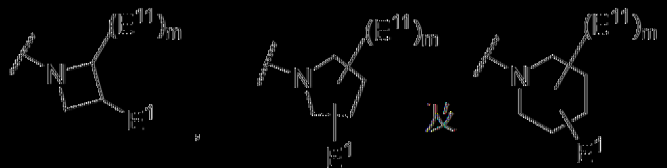
[0136] 在一典型實施例中，當 L^1 為直接鍵時，  係選自由以下組成之群：



[0137] 在一些實施例中，L^1 及 R^3 與其所連接之 N 原子一起形成環結構中具有 4 至 8 個原子之雜環，其中該環結構係選自由以下組成之群：

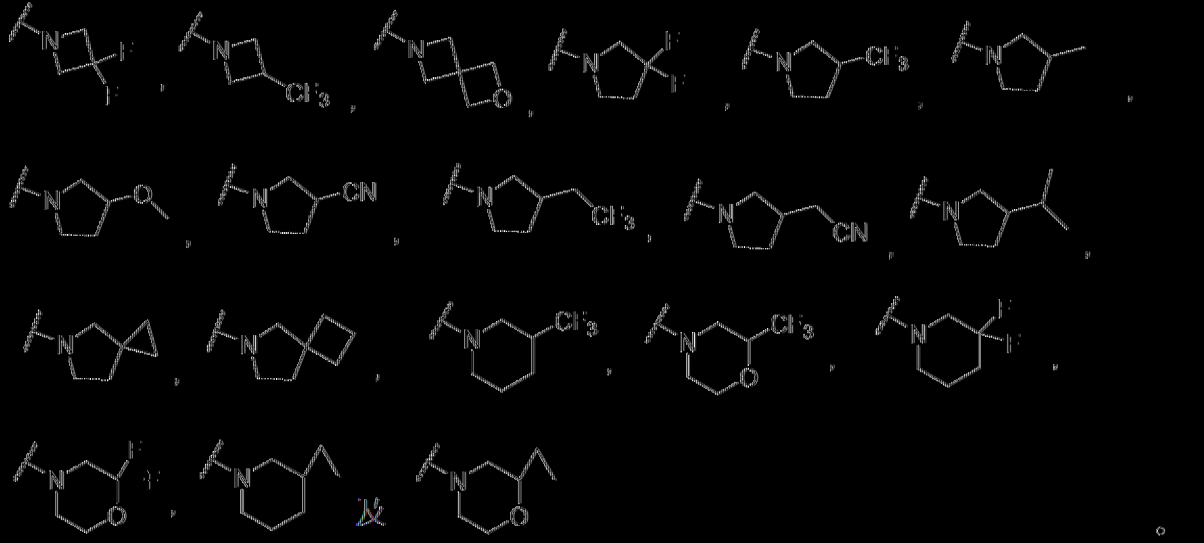


[0138] 在一些實施例中，該環結構係選自由以下組成之群：



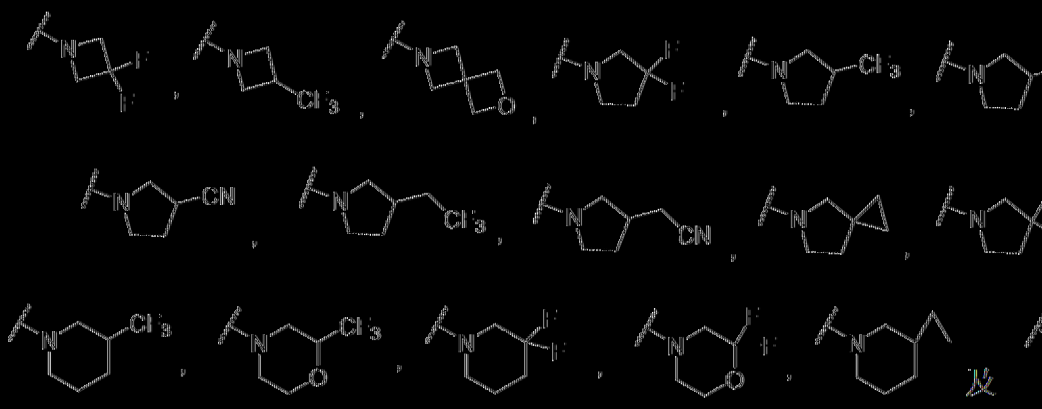
，其中碳取代基位點鍵結至 E^1。

[0139] 在一些實施例中，該環結構係選自由以下組成之群：

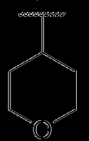


。

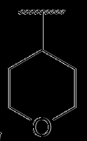
[0140] 在一典實施例中，該環結構係選自由以下組成之群：



[0141] 在一典實施例中，E^2 係選自由以下組成之群：羥基、C_1-C_6 烷氧基、C_1-C_6 烷氧基烷基、氰基、磺醯基、H、C_1-C_6 烷基、胺、C_1-C_6 鹵烷氧基、C_1-C_6 鹵烷基、硫及視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 烷氧基、醯胺、胺、C_1-C_6 醯基、C_1-C_6 鹵烷基、C_1-C_6 鹵烷氧基、鹵素、羥基、C_1-C_6 羥烷基、側氧基、氰基及 C_1-C_6 氰基烷基。

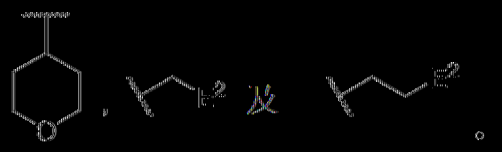
[0142] 在一典實施例中，E^2 係選自由以下組成之群：H、Me、NMe_2、OH、OMe、CN、SO_2Me 及  。

[0143] 在一典實施例中，E^2 係選自由以下組成之群：H、Me、NMe_2、OH、OMe、CN 及 SO_2Me。

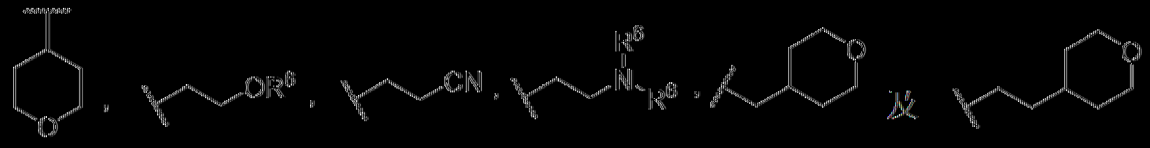
[0144] 在一典實施例中，E^2 為  。

[0145] 在一典實施例中，L^2 係選自由以下組成之群：直接鍵、  及  ；其中連接位點中之一者鍵結至 E^2。

[0146] 在一典實施例中，L^2E^2 係選自由以下組成之群：

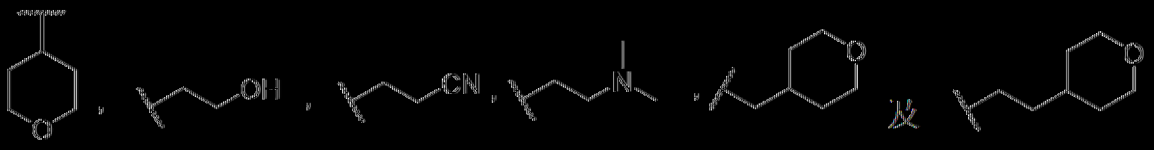


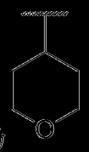
[0147] 在一些實施例中，L^2E^2係選自由以下組成之群：



，其中R^6在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、C_1-C_6烷基、C_3-C_5環烷基及C_1-C_6醯基。

[0148] 在一些實施例中，L^2E^2係選自由以下組成之群：



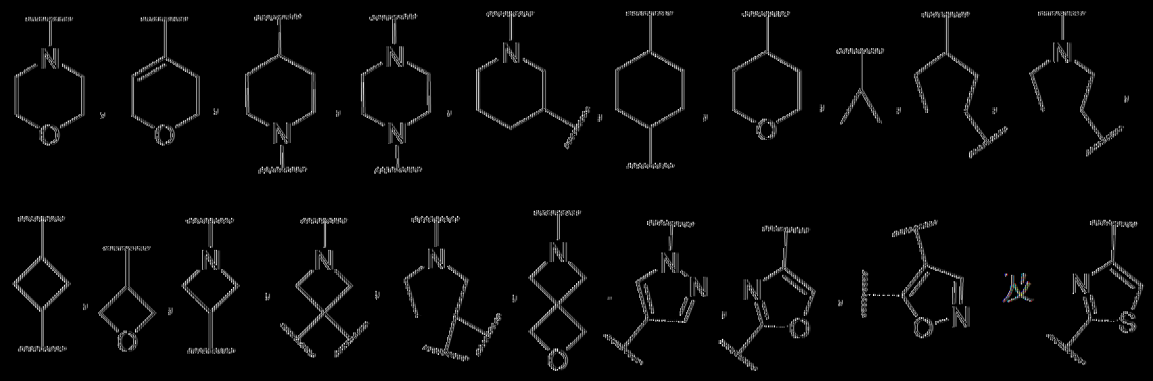
[0149] 在一些實施例中，L^2E^2為  。

[0150] 在一些實施例中，L^2E^2為H、烷基或環烷基。

[0151] 在一些實施例中，E^3係選自由以下組成之群：羥基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷氧基烷基、氰基、硝醯基、C_1-C_6鹵烷氧基、H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6醯基、胺、C_1-C_6胺基烷基、醯胺、C_1-C_6鹵烷基、視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷氧基烷基、醯胺、胺、C_1-C_6胺基烷基、C_1-C_6醯基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6鹵烷氧基、鹵素、羥基、C_1-C_6羥烷基、側氧基、氰基、C_1-C_6氰基烷基及硫，視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、醯胺、胺、C_1-C_6醯基、C_1-C_6烷氧基烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6鹵烷氧基、鹵素、羥基、C_1-C_6羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，及視情況經取代之環烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：C_1-C_6烷基、

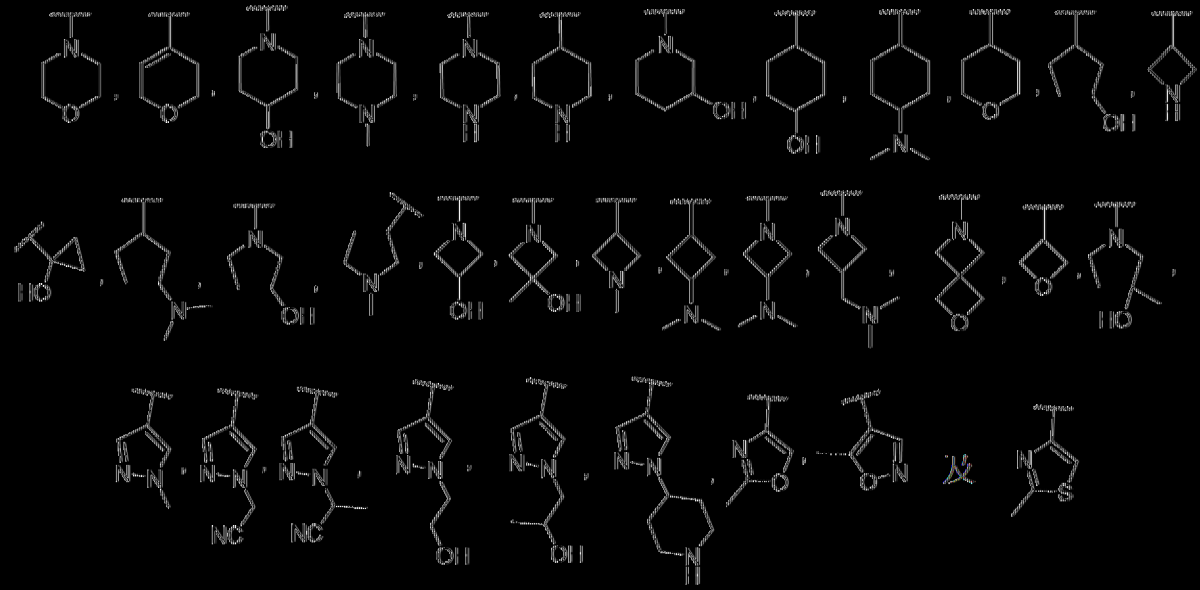
C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基。

[0152] 在一典型實施例中，E^3係選自由以下組成之群：H、Me、$N(R^6)_2$、C(=O)Me、SO_2Me、OR^6、CN、



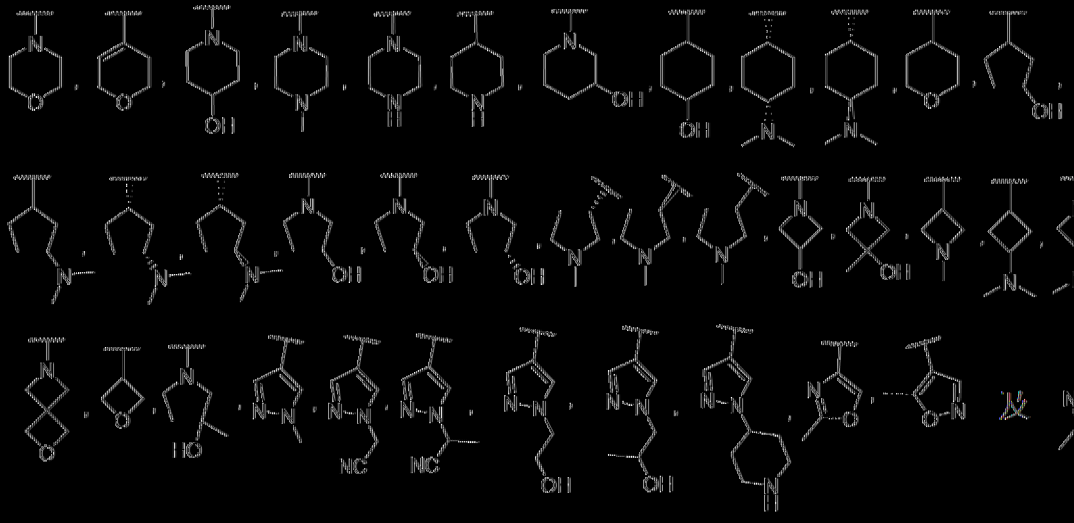
；其中R^6在每次出現時獨立地為H、C_1-C_6烷基、C_3-C_8環烷基或C_1-C_6醯基；且其中連接位點中之一者鍵結至E^3。

[0153] 在一典型實施例中，E^3係選自由以下組成之群：H、Me、NMe_2、C(=O)Me、SO_2Me、OH、CN、



。

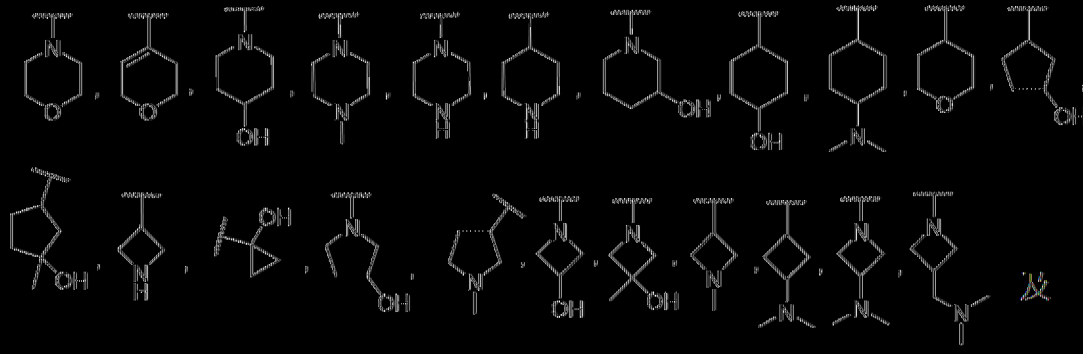
[0154] 在一典型實施例中，E^3係選自由以下組成之群：H、Me、NMe_2、C(=O)Me、SO_2Me、OH、CN、



。

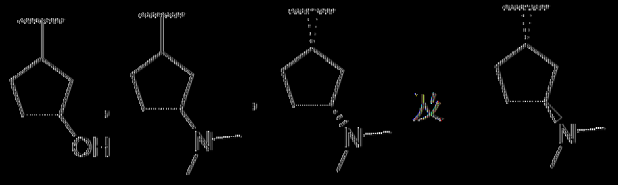
[0155] 在一些實施例中，E^3 係選自由以下組成之群：H、Me、$N(R^6)_2$、C(=O)Me、SO_2Me、OR^6及 CN。

[0156] 在一些實施例中，E^3 係選自由以下組成之群：



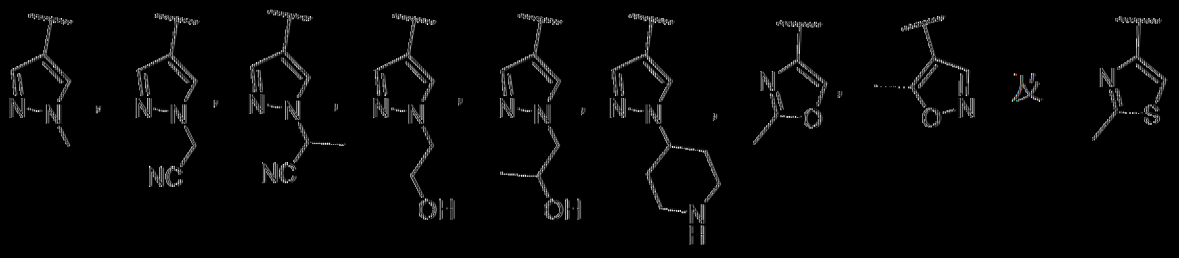
。

[0157] 在一些實施例中，E^3 係選自由以下組成之群：



。

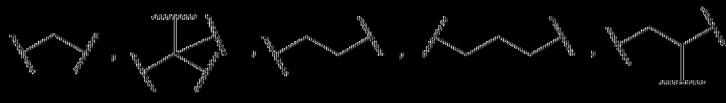
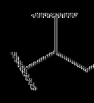
[0158] 在一些實施例中，E^3 係選自由以下組成之群：

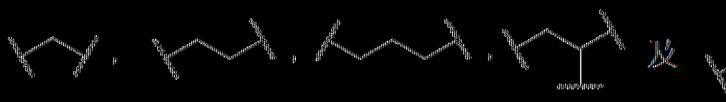


。

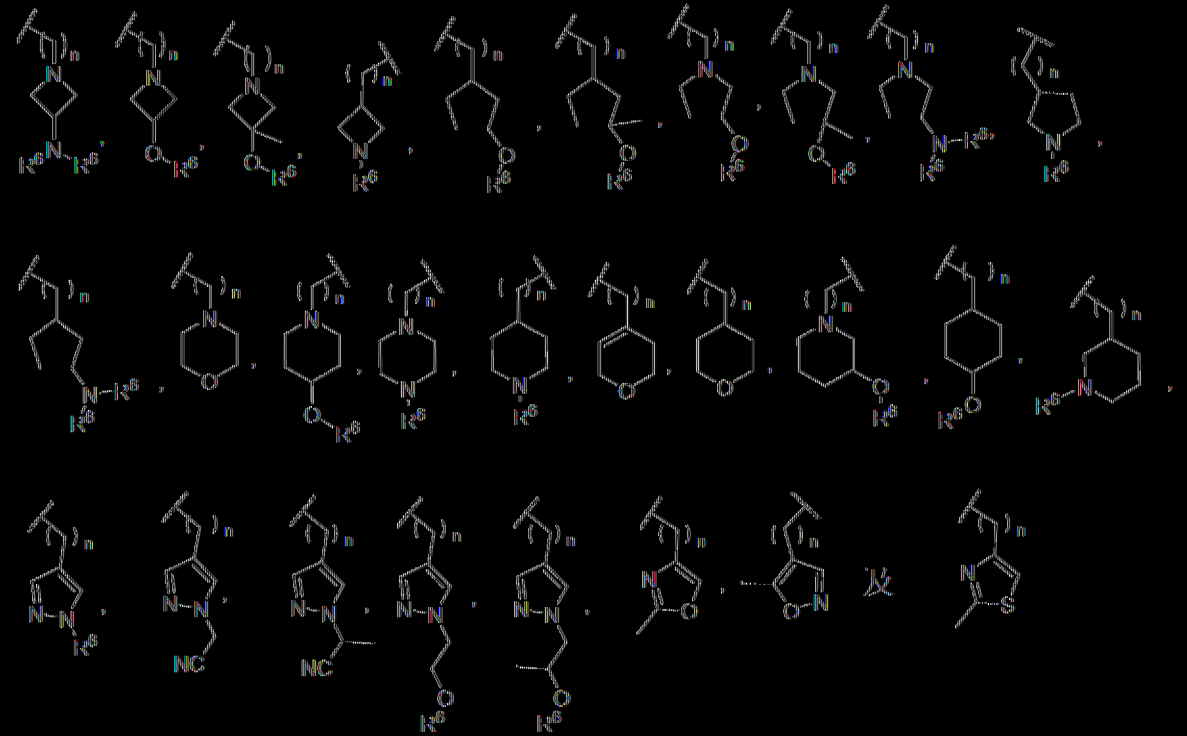
[0159] 在一些實施例中，E^{31} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之

群：H、C_1 C_6烷基、C_3 C_5環烷基、C_1 C_6烷氧基、氧雜環丁烷基、C_1 C_6烷氧基烷基、氰基、C_1 C_6氰基烷基、C_1 C_6鹵烷氧基、C_1 C_6鹵烷基、羥基、C_1 C_6羥烷基及鹵素，或其中兩次出現之E^{31}與其所連接之碳原子一起形成C_3 C_6環烷基環。在一典實施例中，E^{31}在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、Me、CF_3、OH、OMe、OEt、氧雜環丁烷基、OCF_3、CH_2OH、F及CN，或其中兩次出現之E^{31}與其所連接之碳原子一起形成環丙基環。

[0160] 在一典實施例中，L^3係選自由以下組成之群：直接鍵、  及  。

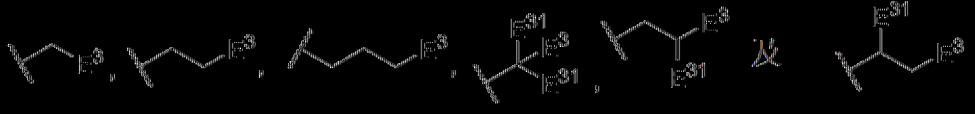
[0161] 在一典實施例中，L^3係選自由以下組成之群：直接鍵、  及  。

[0162] 在一典實施例中，$L^3(E^3)(E^{31})_p$係選自由以下組成之群：

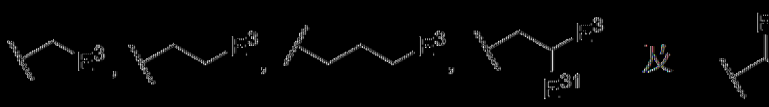


；其中R^6在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、C_1 C_6烷基、C_3 C_5環烷基及C_1 C_6醯基。

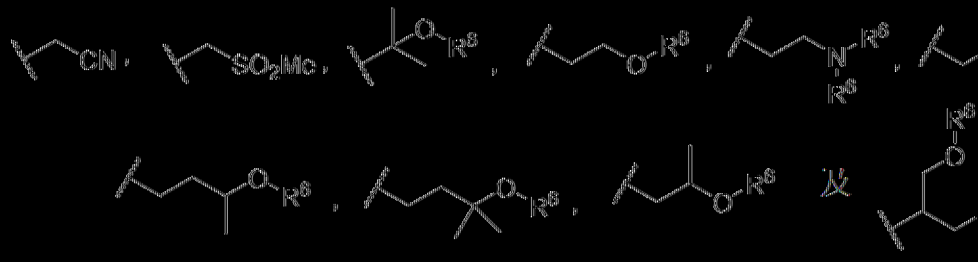
[0163] 在一些實施例中，$L^3(E^3)(E^{31})_p$ 係選自由以下組成之群：



[0164] 在一些實施例中，$L^3(E^3)(E^{31})_p$ 係選自由以下組成之群：

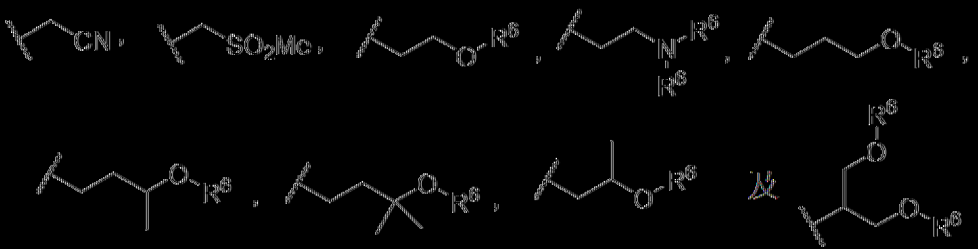


[0165] 在一些實施例中，$L^3(E^3)(E^{31})_p$ 係選自由以下組成之群：



其中 R^6 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、C_1-C_6烷基、C_3-C_5環烷基及 C_1-C_6醯基。

[0166] 在一些實施例中，$L^3(E^3)(E^{31})_p$ 係選自由以下組成之群：



其中 R^6 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、C_1-C_6烷基、C_3-C_5環烷基及 C_1-C_6醯基。

[0167] 在一些實施例中，E′係選自由以下組成之群：

視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、環烷基、烷氧基、烷氧烷基烷基、胺、醯基、胺甲醯基、甲醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及硝，及

視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地

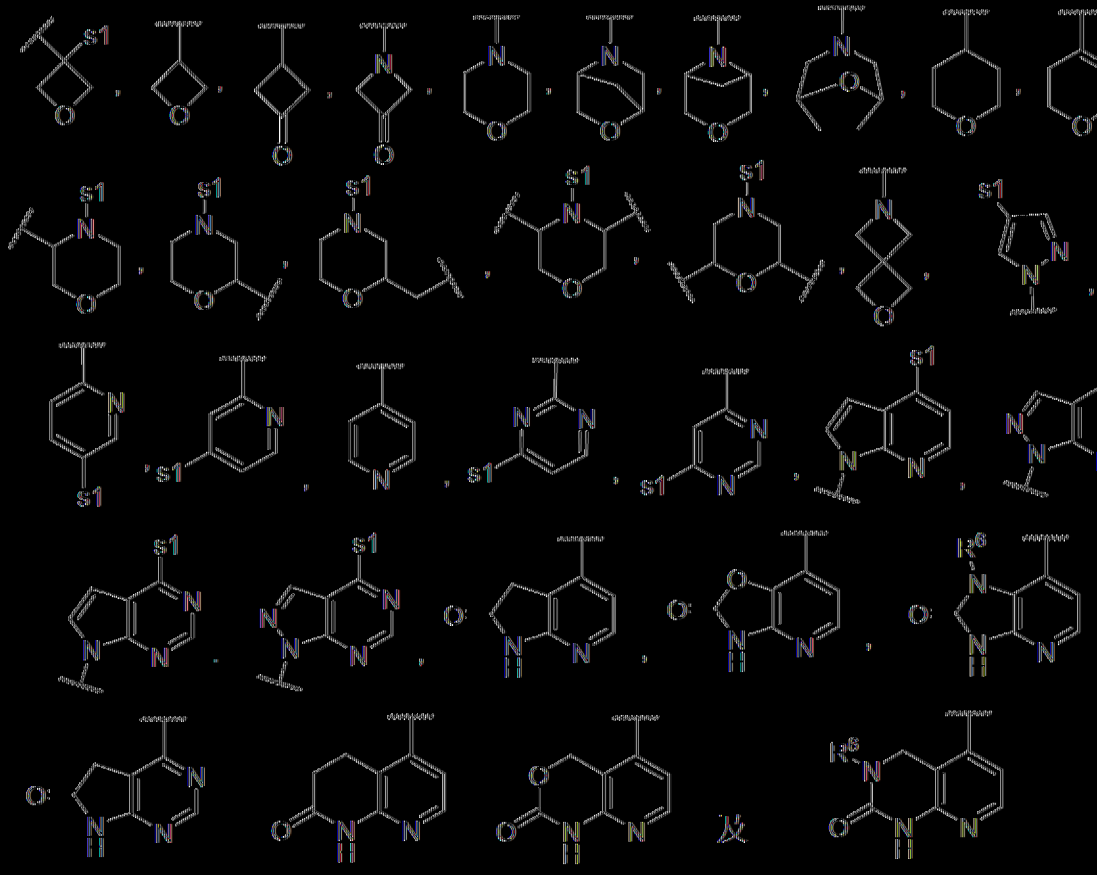
選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、脲、胺、醯基、胺甲醯基、甲醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基。

[0168] 在一典實施例中，E′係選自由以下組成之群：H，

視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、環烷基、烷氧基、烷氧基烷基、胺、醯基、胺甲醯基、甲醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及硫，及

視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺甲醯基、脲、胺、醯基、胺甲醯基、甲醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基。

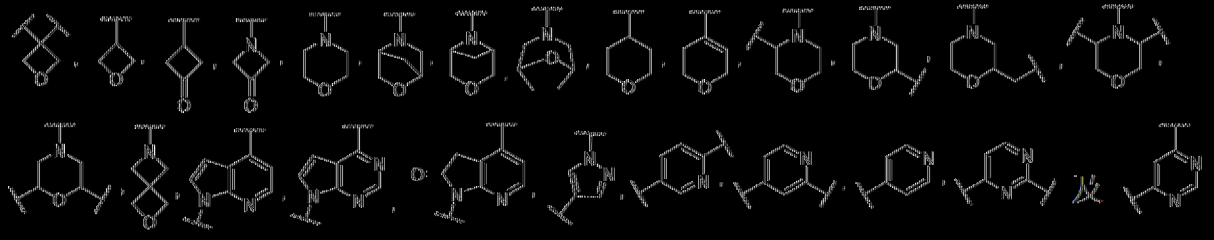
[0169] 在一典實施例中，E′係選自由以下組成之群：



；其中 R^6 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、C_1-C_6 烷基、C_3-C_5 環烷基及

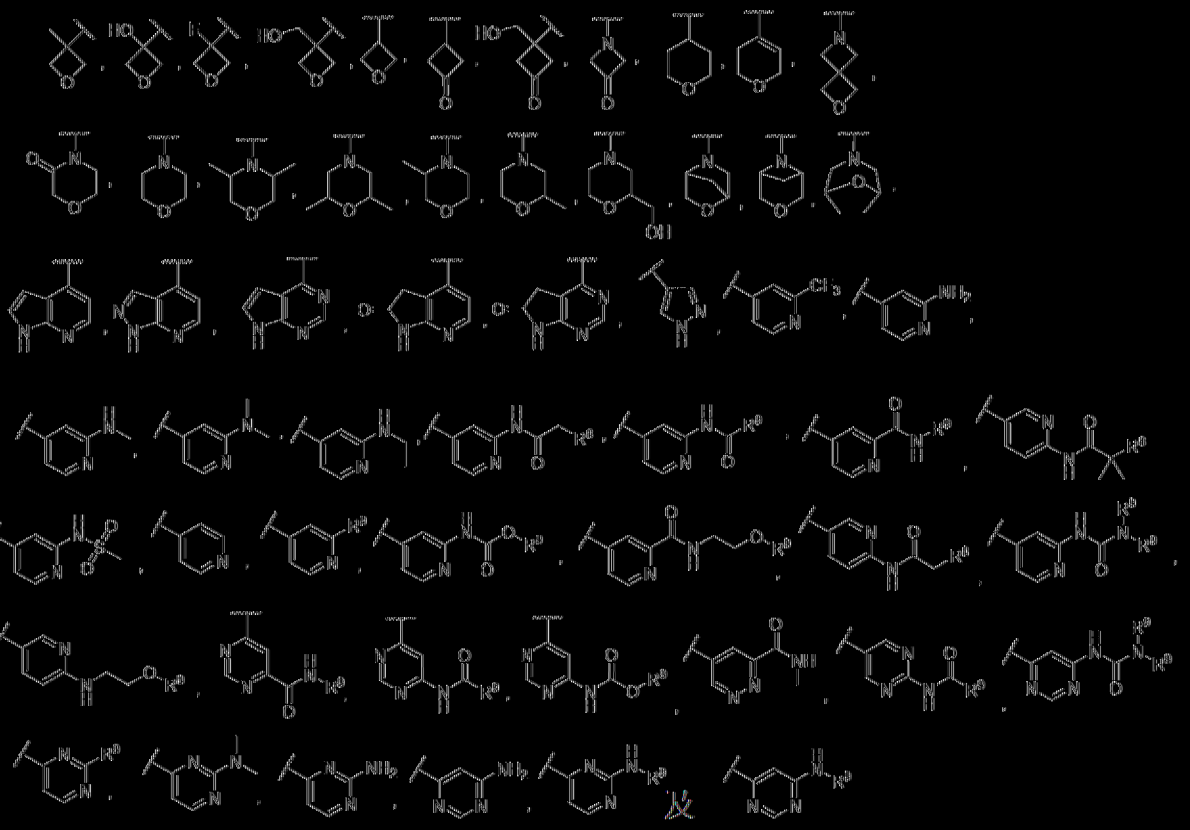
C_1-C_6醯基；且其中 s1 指示與 X^1-X^4 環連接之位點，且其中當 s1 存在時，～指示視情況存在之取代基的位點，或者當 s1 不存在時，～指示與環連接之位點。

[0170] 在一些實施例中，E′ 係選自由以下組成之群：



；其中 R^6 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、C_1-C_6 烷基、C_3-C_5 環烷基及 C_1-C_6 醯基；其中若存在多於一個連接位點，則連接位點中之一者鍵結至環且連接位點中之另一者鍵結至視情況存在之取代基。

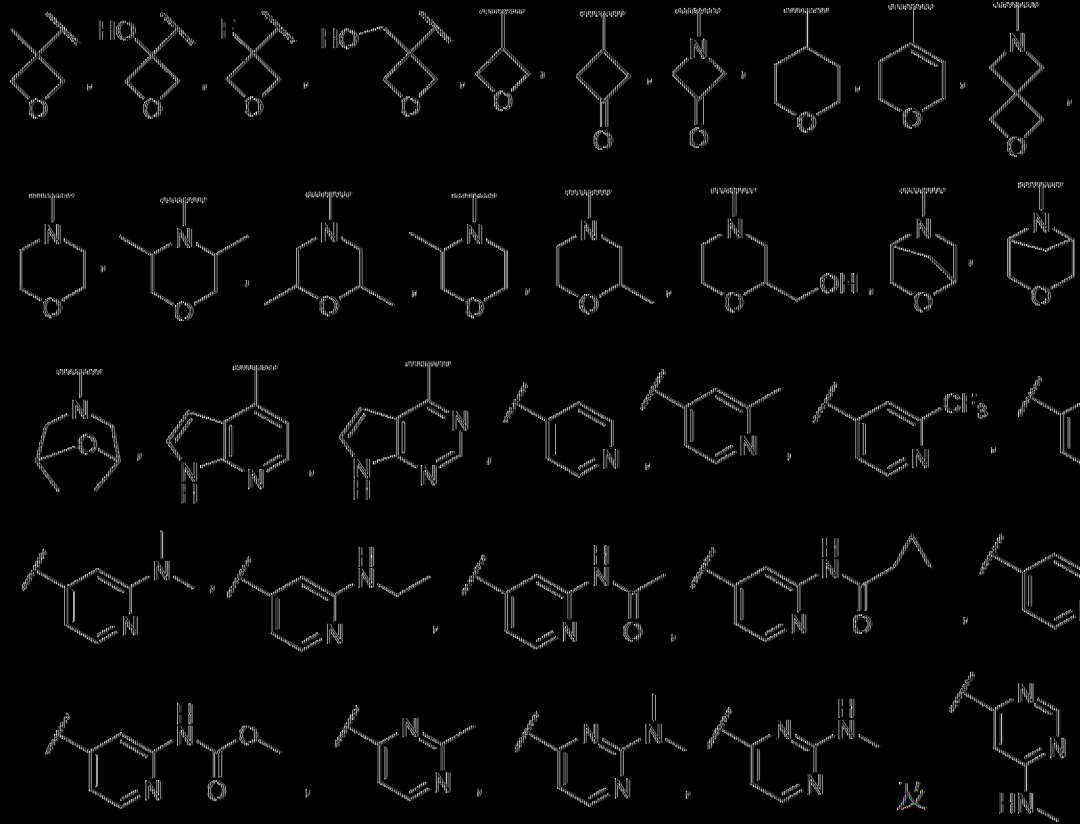
[0171] 在一些實施例中，E′ 係選自由以下組成之群：



；其中 R^6 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、C_1-C_6 烷基、C_3-C_5 環烷基及 C_1-C_6 醯基；R^8 係選自由以下組成之群：H、OH、烷氧基、氰基、F 及胺基；

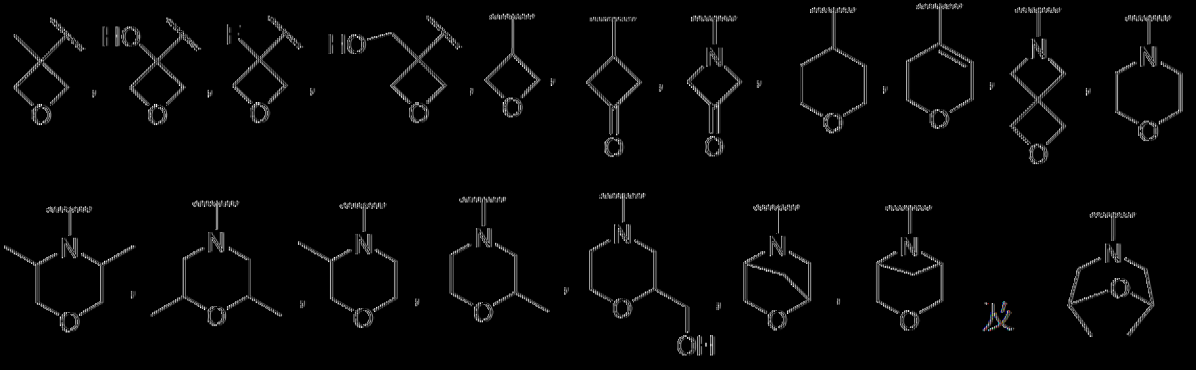
且 R^9 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、C_1-C_6 烷基及 C_3-C_5 環烷基。

[0172] 在一些實施例中，E′ 係選自由以下組成之群：



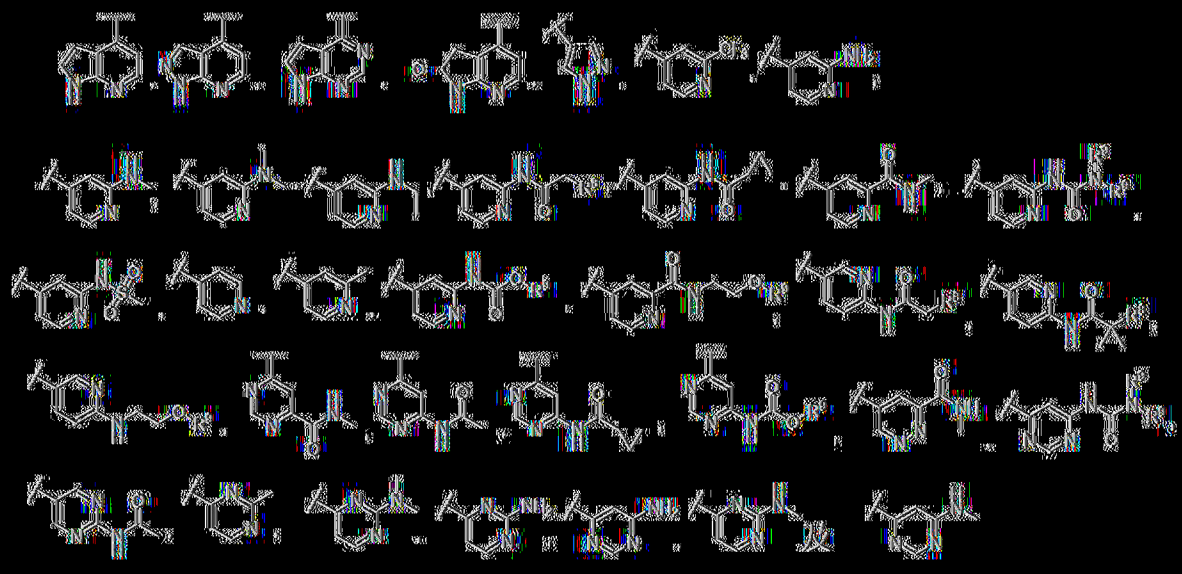
；其中 R^6 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、C_1-C_6 烷基、C_3-C_5 環烷基及 C_1-C_6 醯基。

[0173] 在一些實施例中，E′ 係選自由以下組成之群：



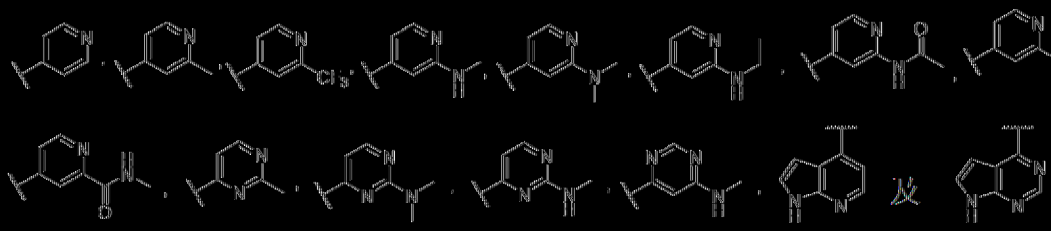
。

[0174] 在一些實施例中，E′ 係選自由以下組成之群：



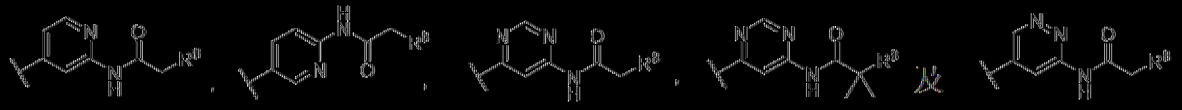
其中 R^8 係選自由以下組成之群：H、OH、烷氧基、氰基、F 及胺基；且 R^9 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、C_1-C_6 烷基及 C_3-C_5 環烷基。

[0175] 在一典型實施例中，E′係選自由以下組成之群：



。

[0176] 在一典型實施例中，E′係選自



；

其中 R^8 係選自由以下組成之群：H、OH、烷氧基、氰基、F 及胺基。

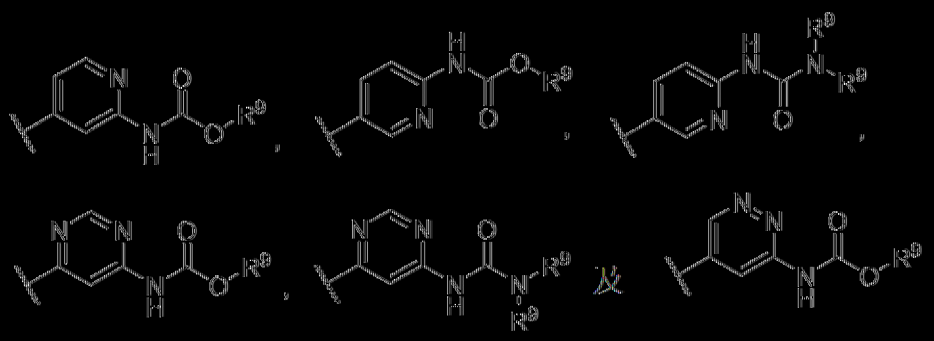
[0177] 在一典型實施例中，E′係選自



；

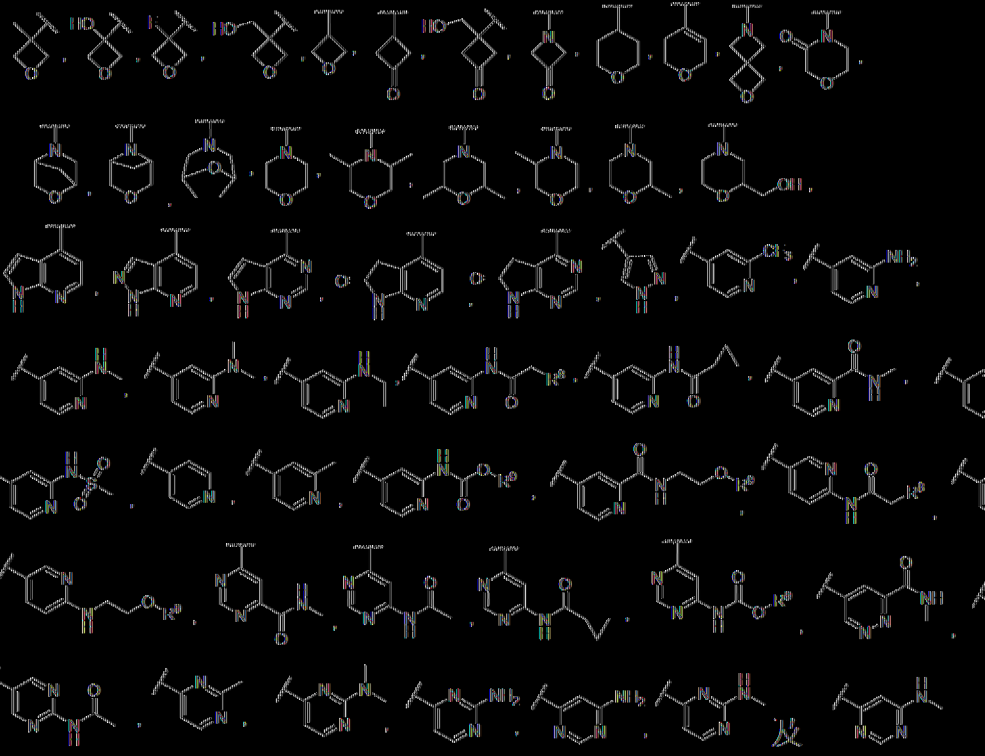
其中 R^8 係選自由以下組成之群：H、OH、烷氧基、氰基、F 及胺基。

[0178] 在一典型實施例中，E′係選自



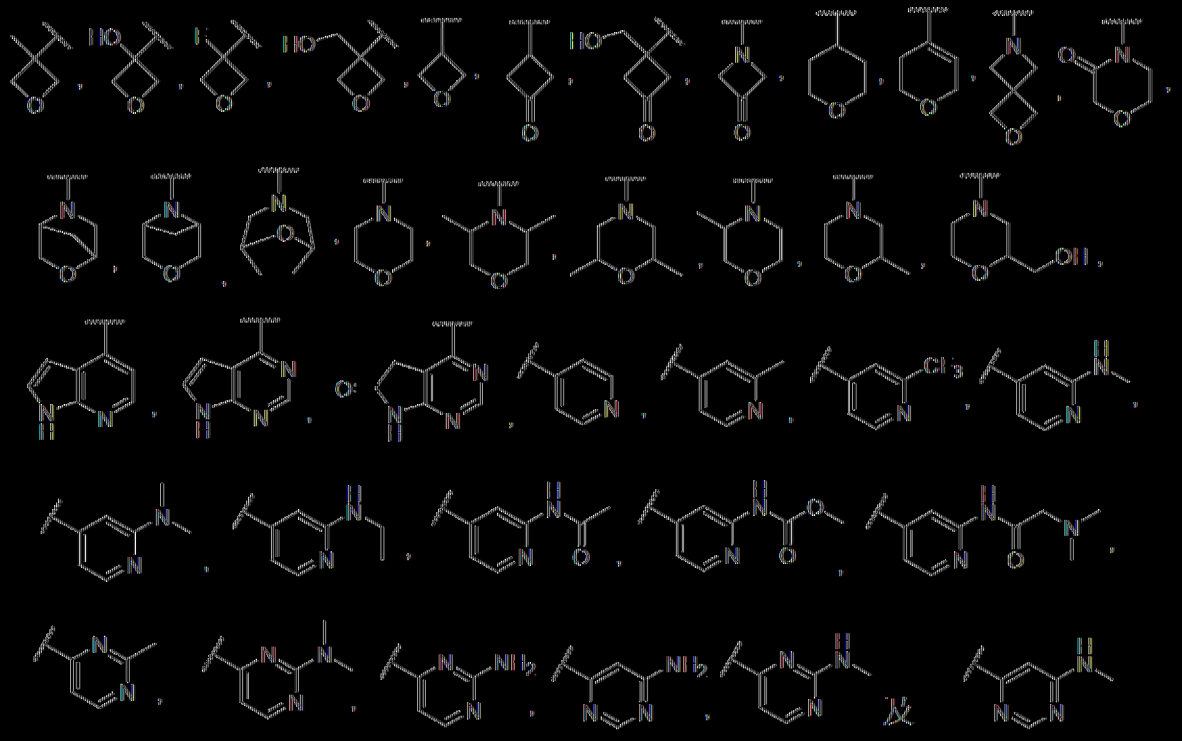
；其中 R^9 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、C_1-C_6烷基及 C_3-C_5環烷基。

[0179] 在一些實施例中，E′ 係選自由以下組成之群：

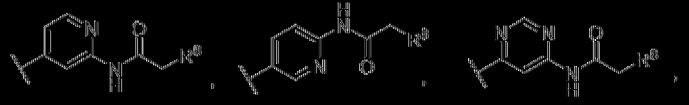


；其中 R^8 係選自由以下組成之群：H、OH、烷氧基、氰基、F及胺基。

[0180] 在一些實施例中，E′ 係選自由以下組成之群：

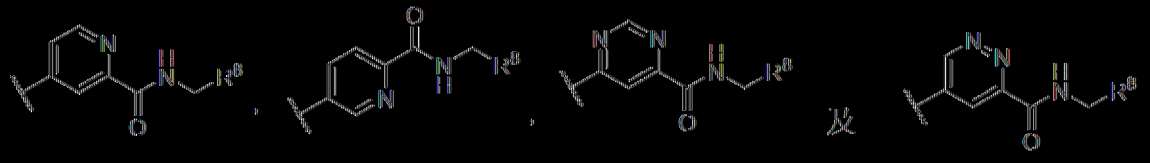


[0181] 在一些實施例中，R′係選自



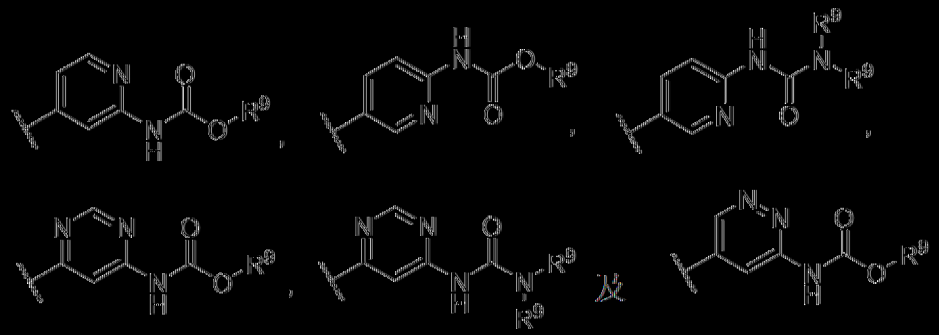
其中 R^8 係選自由以下組成之群：H、OH、烷氧基、氰基、F及胺基。

[0182] 在一些實施例中，E′係選自



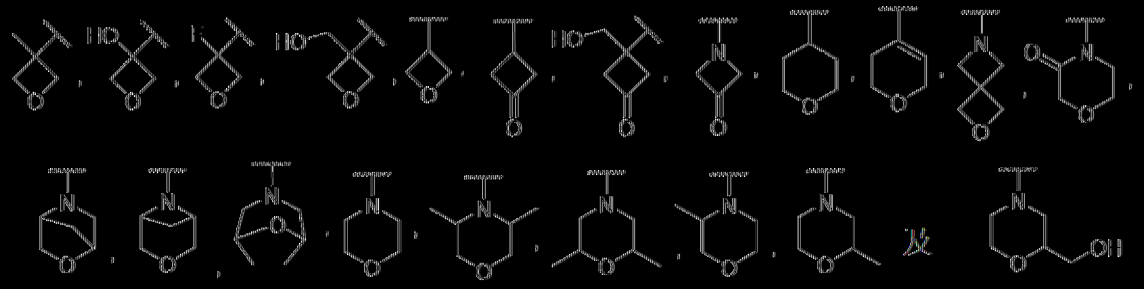
；其中 R^8 係選自由以下組成之群：H、OH、烷氧基、氰基、F及胺基。

[0183] 在一些實施例中，E′係選自

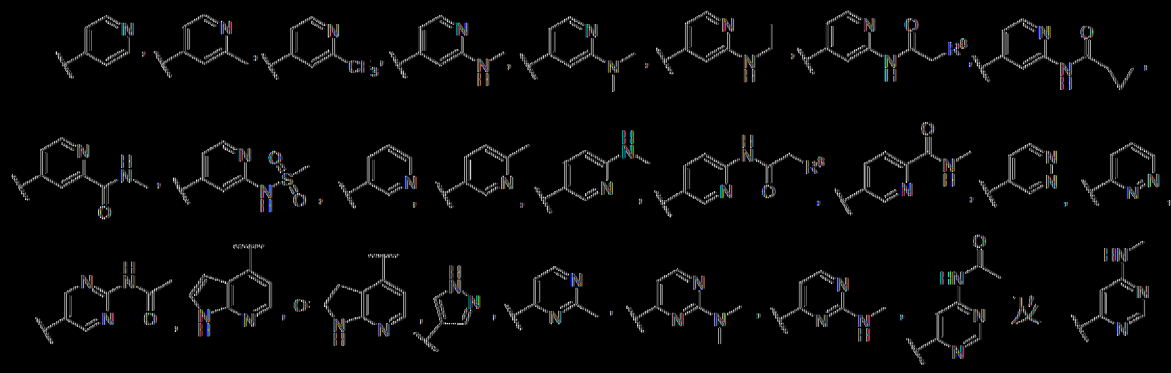


；其中 R^9 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、C_1-C_6烷基及 C_3-C_5環烷基。

[0184] 在一些實施例中，E'係選自由以下組成之群：

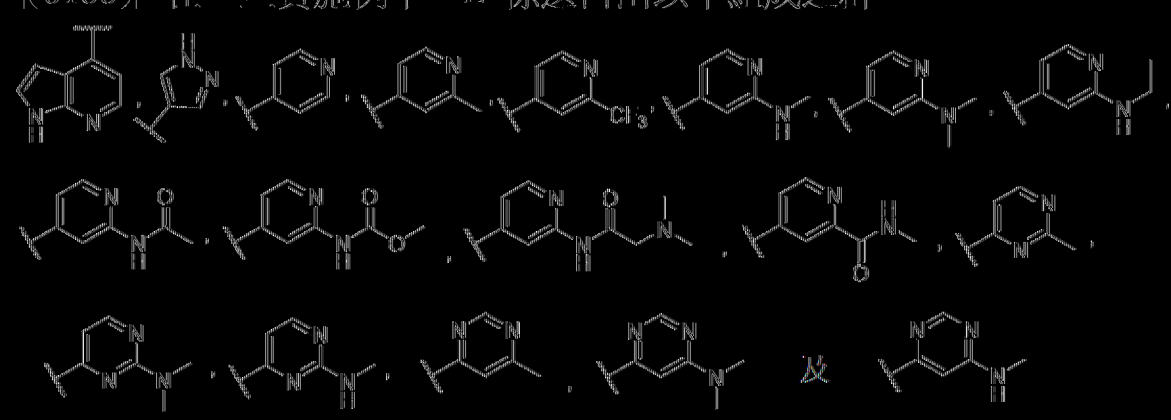


[0185] 在一些實施例中，E'係選自由以下組成之群：



其中R^8係選自由以下組成之群：H、OH、烷氧基、氰基、F及胺基。

[0186] 在一些實施例中，E'係選自由以下組成之群：



[0187] 在一些實施例中，X^5為N且X^6為CH或CF。在一些實施例中，X^5為CH或CF且X^6為N。在一些實施例中，X^5及X^6為CH。在一些實施例中，X^5為N且X^6為CH。在一些實施例中，X^5為N且X^6為CF。在一些實施例中，X^5為CH且X^6為N。在一些實施例中，X^5為CF且X^6為N。在一些實施例中，X^5及X^6為CH或CF。在一些實施例中，X^5為CH且X^6為CH。在一些實施例中，X^5為CH且X^6為CF。在一些實施例中，X^5為CF且X^6為CH。在一

些實施例中，X^5 為 CF 且 X^6 為 CF。

【0188】在一些實施例中，R^1 係選自由以下組成之群：H、烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、氰基及鹵素。在一些實施例中，R^1 係選自由以下組成之群：H、C_1-C_6烷基、CN及鹵素。在一些實施例中，R^1係選自由以下組成之群：H、Me、Et、F、Br及Cl。在一些實施例中，R^1係選自由Me及F組成之群。

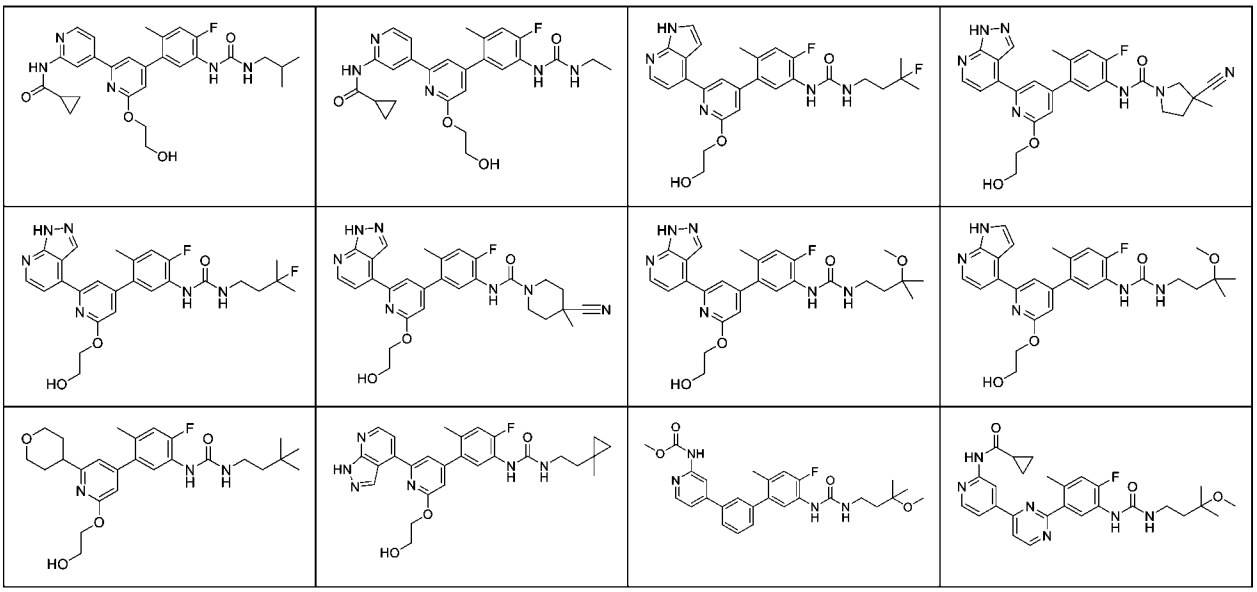
【0189】在一些實施例中，R^2 為 H 或 F。在一些實施例中，R^2 為 H。在一些實施例中，R^2 為 F。

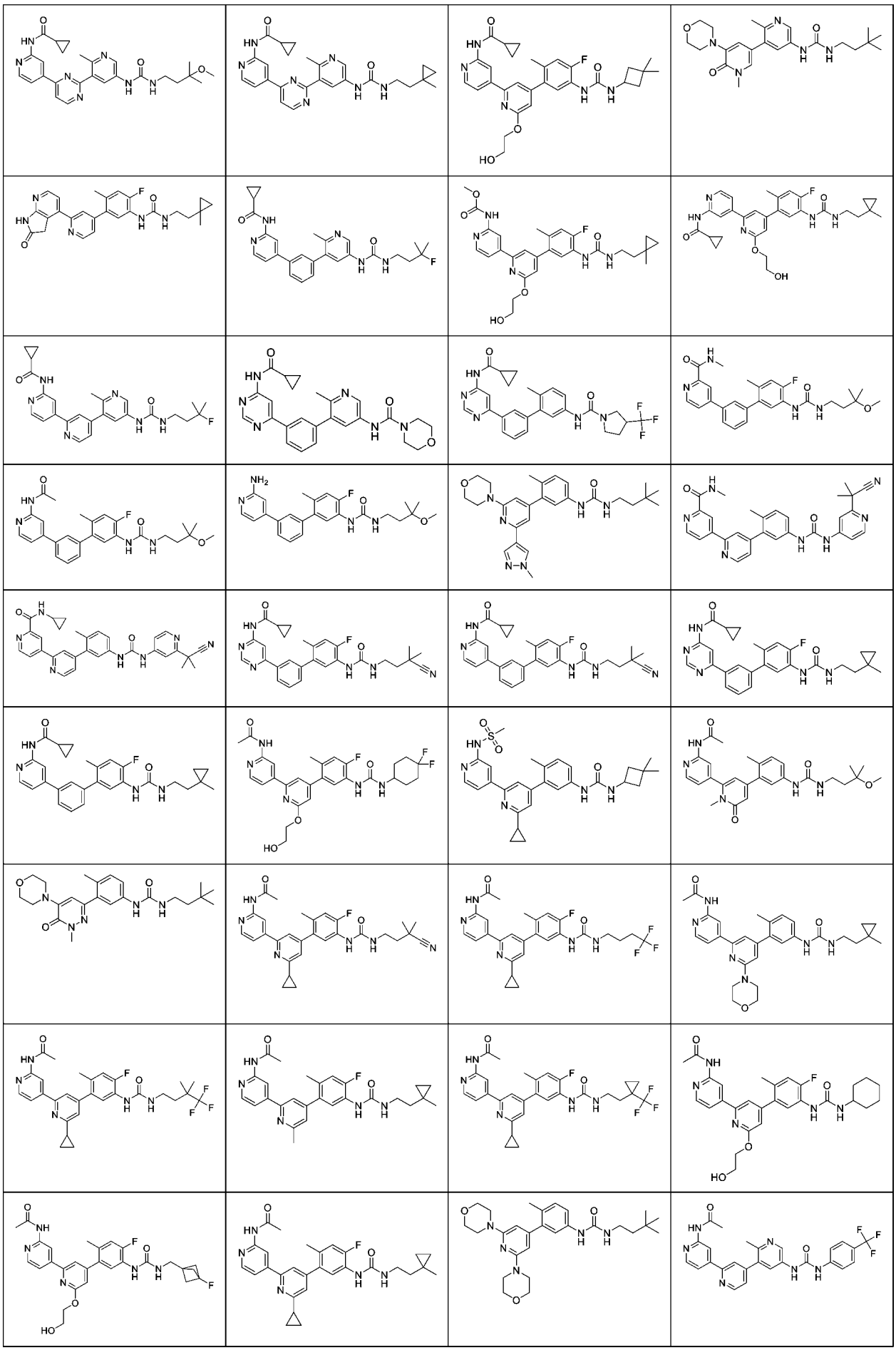
【0190】在一些實施例中，R^3 為 H 或 Me。在一些實施例中，R^3 為 H。

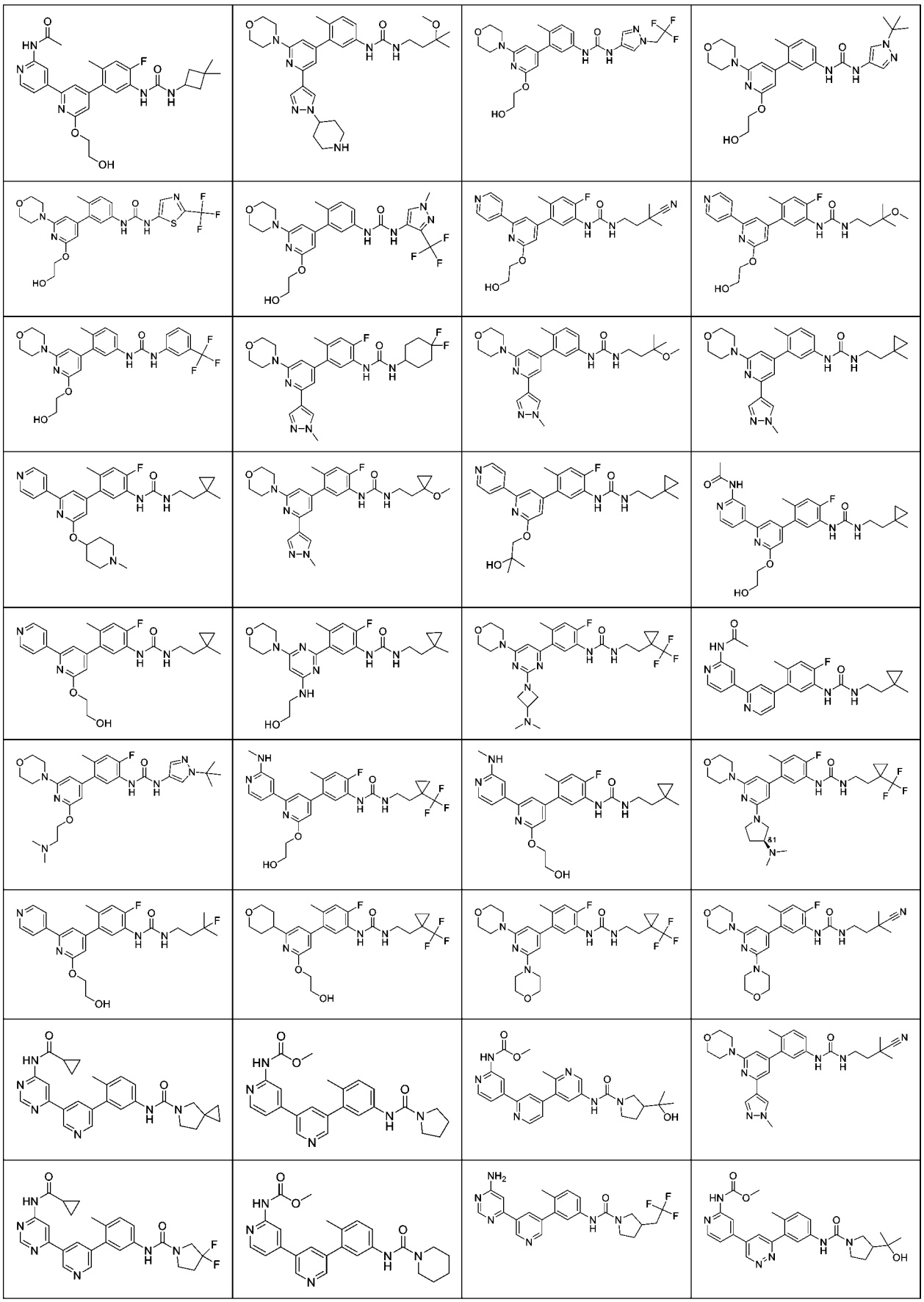
【0191】在一些實施例中，R^4 為 H 或 C_1-C_6 烷基。在一些實施例中，R^4 為 H 或 Me。

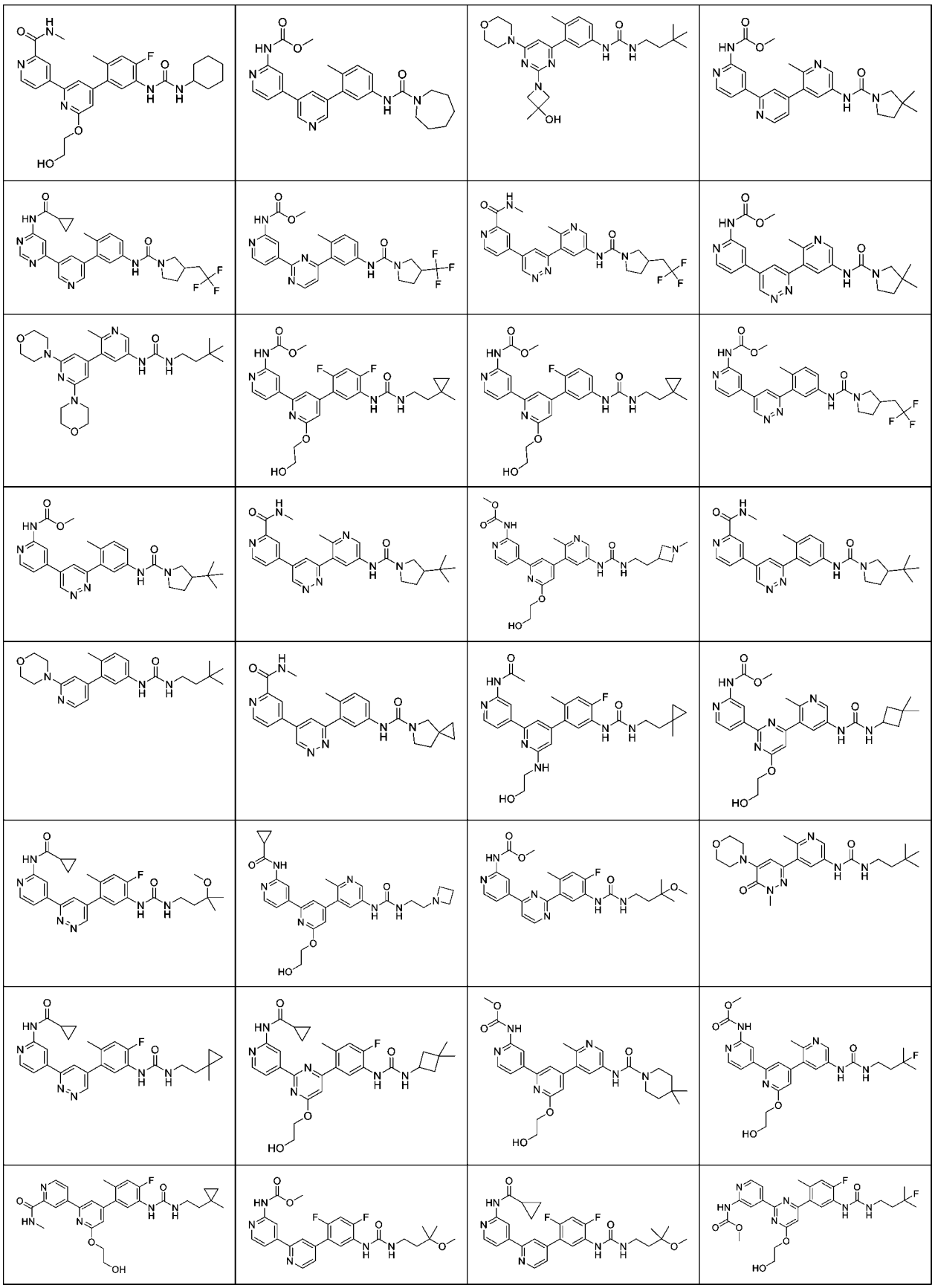
【0192】在一些實施例中，R^5 係選自由 H、C_1-C_6 烷基及鹵素組成之群。在一些實施例中，R^5 係選自由以下組成之群：H、Me、Et、F 及 Cl。在一些實施例中，R^5 為 H。

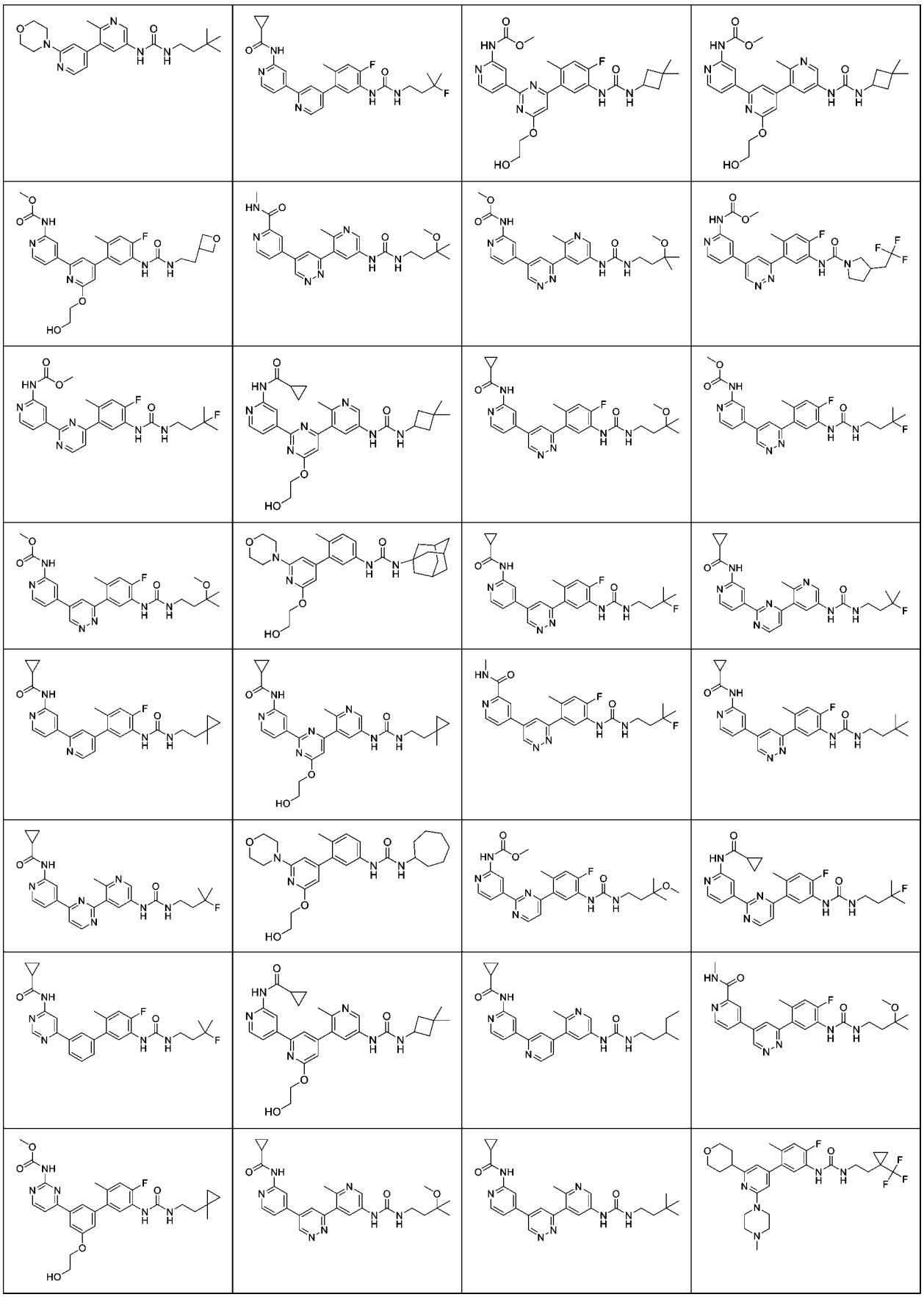
【0193】在一實施例中，本文描述一種化合物，其選自由以下組成之群：

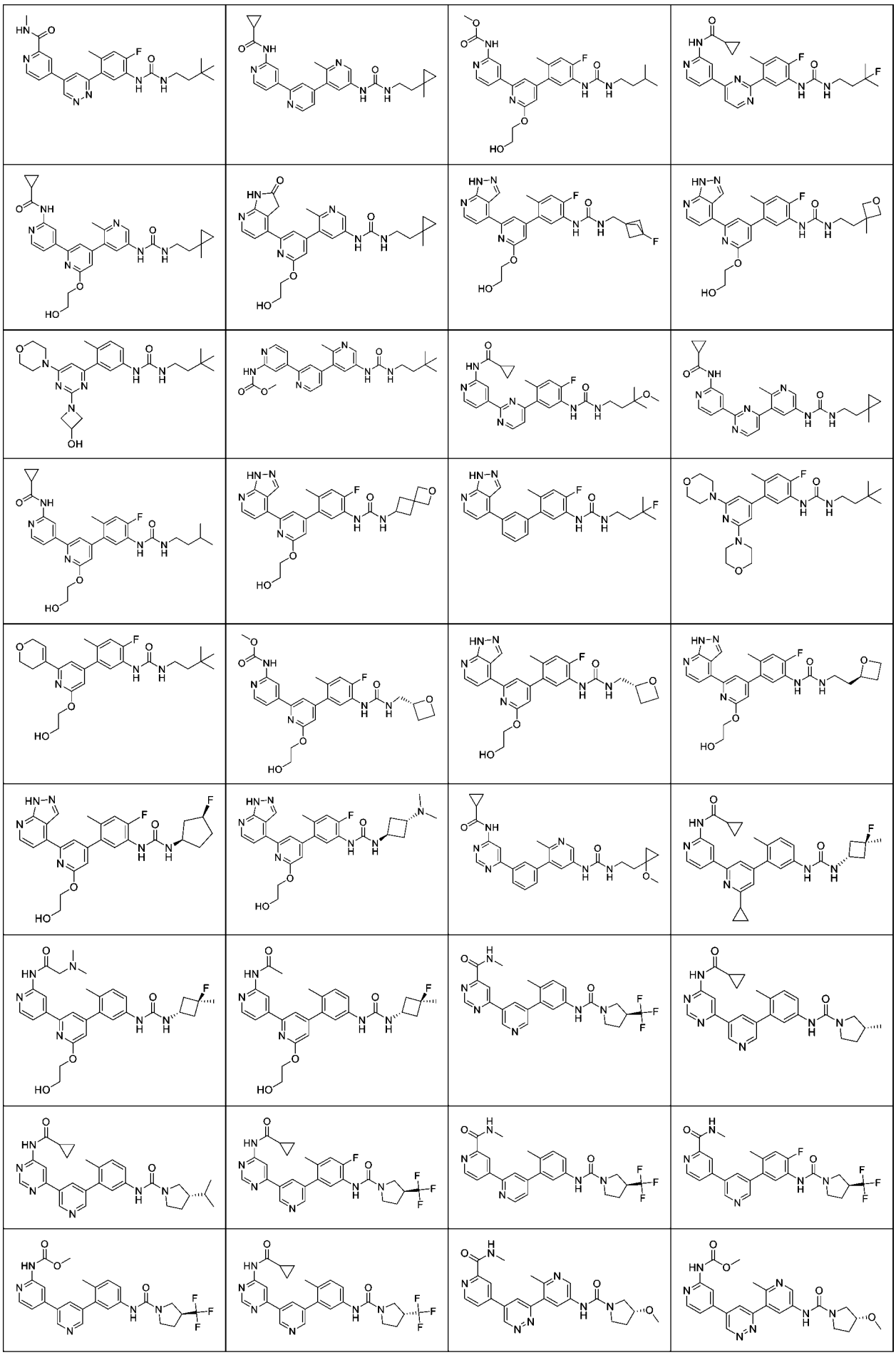


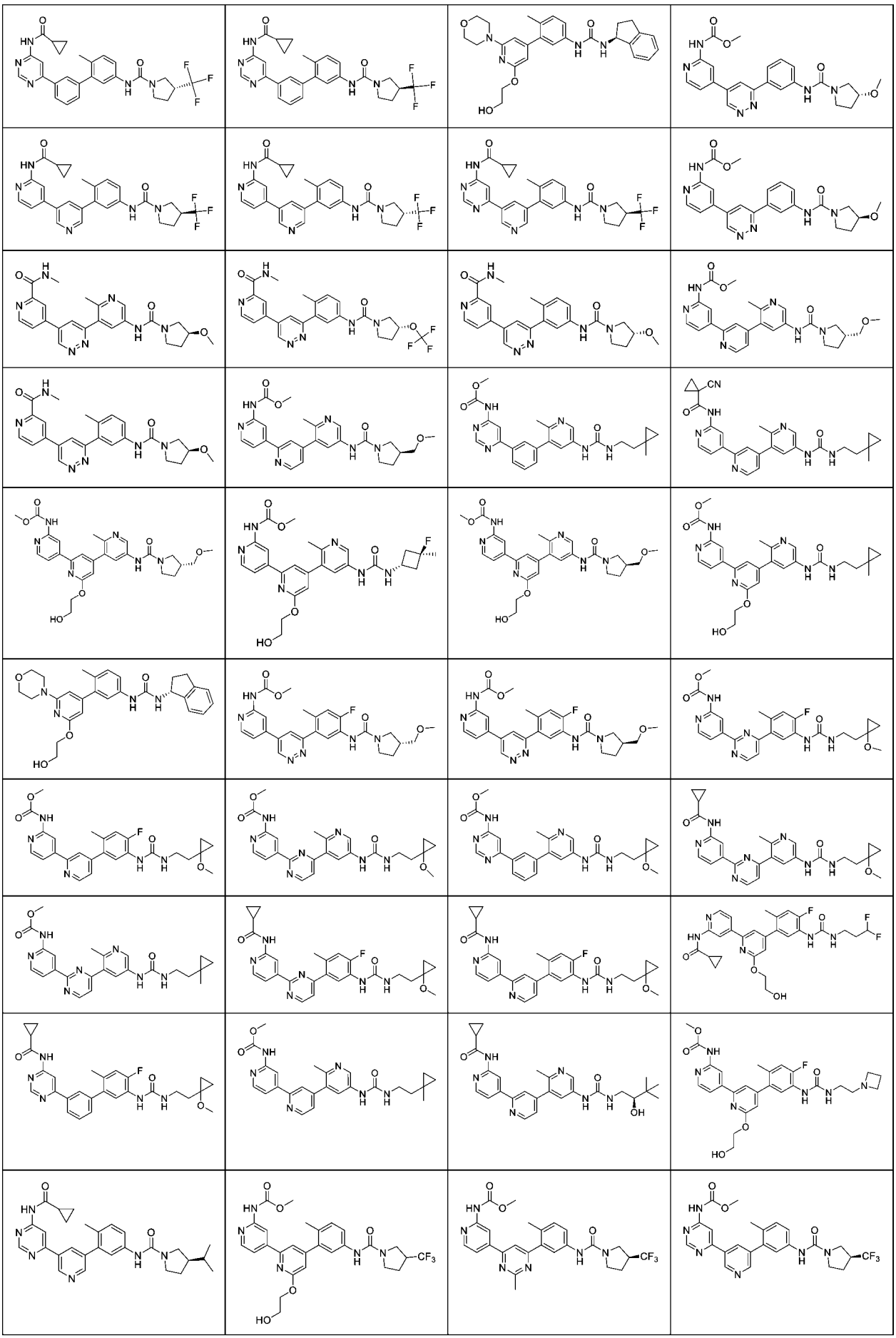


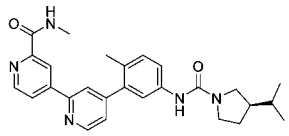
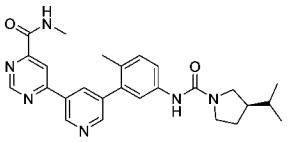
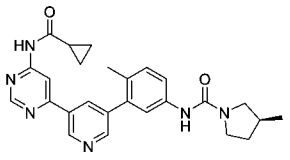
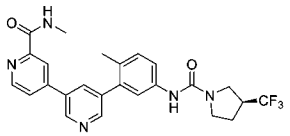
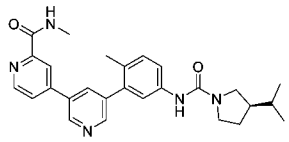










或者其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、立體異構體或者互變異構體。

治療方法

【0194】本文所述之化合物可充當 RAF 抑制劑，例如 BRAF 抑制劑或 CRAF 抑制劑，且因此可用於治療有需要之患者的疾病及病症，諸如癌症。例示性癌症包括但不限於黑色素瘤、多發性骨髓瘤、甲狀腺癌、卵巢癌、結腸直腸癌、結腸癌、胰臟癌、肺癌、膀胱癌、胃腸道間質瘤、實體腫瘤、血源性癌、毛細胞白血病、急性骨髓性白血病(AML)或其他由 RAS → RAF → MEK → ERK 信號傳導路徑活化引起之癌症。在一些實施例中，本文所述之癌症為 BRAF V600X 驅動之癌症、非典型 BRAF 突變癌症、BRAF 融合癌症、CRAF 融合癌症或 RAS 突變癌症。在一些實施例中，癌症具有 BRAF 致癌突變。在一些實施例中，癌症具有 RAS 致癌突變。在一些實施例中，RAS 致癌突變為 RAS Q61R 或 Q61K 突變。在一些實施例中，癌症具有 NF1 致癌突變。在一些實施例中，肺癌為非小肺癌(NSCL)。在一些實施例中，結腸直腸癌為結腸癌。在一些實施例中，結腸直腸癌為直腸癌。

【0195】本文所提供之化合物可以提供最佳醫藥功效之劑量投與至需要該治療之患者(動物及人類)。應瞭解，任何特定應用中需要使用之劑量將隨患者不同而變化，不僅隨所選擇之特定化合物或者組成物而變化，且亦隨投與途徑、所治療病況之性質、患者之年齡及病況、同時進行之藥物治療或者患者隨後所遵循之特殊膳食以及熟習此項技術者將認識到之其他因素而變化，其中適

當劑量最終由主治醫師決定。對於治療上文所提及之臨床病況及疾病，本文所提供之化合物可以含有習知無毒醫藥學上可接受之載劑、佐劑及媒劑之劑量單位調配物之形式經口、皮下、局部、非經腸、藉由吸入噴霧或者經直腸投與。非經腸投與可包括皮下注射、靜脈內或者肌內注射或者輸注技術。

【0196】治療可按需要持續長時段或者短時段。組成物可依例如每天一至四次或者更多次之方案來投與。合適治療期可為例如至少約一週、至少約兩週、至少約一個月、至少約六個月、至少約 1 年或者無限期時間。治療期可在達成所需結果時終止。

組合療法

【0197】本文所述之化合物，例如本文所述之本發明化合物，可與一或多種額外治療劑組合投與以治療本文所述之病症，諸如本文所述之癌症。舉例而言，本發明提供一種醫藥組成物，其包含本文所述之化合物(例如本文所述之本發明化合物)、一或多種額外治療劑及醫藥學上可接受之賦形劑。在一些實施例中，投與如本文所述之本發明化合物及一種額外治療劑。在一些實施例中，投與如本文所述之本發明化合物及兩種額外治療劑。在一些實施例中，投與如本文所述之本發明化合物及三種額外治療劑。組合療法可藉由投與兩種或更多種治療劑來達成，該兩種或更多種治療劑中之各者係分開調配及投與。舉例而言，如本文所述之本發明化合物及額外治療劑可分開調配且投與。組合療法亦可藉由以單一調配物形式投與兩種或更多種治療劑來達成，例如包含如本文所述之本發明化合物作為一種治療劑及一或多種額外治療劑諸如 MAPK 路徑抑制劑或化學治療劑的醫藥組成物。舉例而言，如本文所述之本發明化合物及額外治療劑可在單一調配物中投與。組合療法亦涵蓋其他組合。儘管組合療法中之兩種或者更多種藥劑可同時投與，但其不必定如此。舉例而言，第一藥劑(或者藥劑組合)之投與可比第二藥劑(或者藥劑組合)之投與提前數分鐘、數小時、數

天或者數週。因此，兩種或者更多種藥劑之投與可彼此在數分鐘內，或者彼此在 1、2、3、6、9、12、15、18 或者 24 小時內，或者彼此在 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、12、14 天內，或者彼此在 2、3、4、5、6、7、8、9 週或者數週內。在一些情況下，甚至更長時間間隔亦為有可能的。雖然在許多情況下，組合療法中所用的兩種或更多種藥劑需要同時存在於患者體內，但不必定如此。

【0198】 組合療法亦可包括使用成分藥劑之不同定序進行之組合使用之藥劑中之一或多者的兩次或更多次投與。舉例而言，若藥劑 X 及藥劑 Y 組合使用，則吾人可將其以任何組合形式依序，例如按 X-Y-X、X-X-Y、Y-X-Y、Y-Y-X、X-X-Y-Y 等之次序投與一或多次。

【0199】 在一些實施例中，本文所述之化合物與包括 MAPK 路徑抑制劑之其他藥劑組合。在一些實施例中，其他藥劑為 RAS 之抑制劑。在一些實施例中，其他藥劑為 KRAS G12C 之抑制劑。在一些實施例中，其他藥劑為 MEK 抑制劑。在一些實施例中，其他藥劑為 ERK 抑制劑。

【0200】 在一些實施例中，本文所述之化合物與免疫調節劑組合。在一些實施例中，免疫調節增強適應性免疫反應。在一些實施例中，免疫調節增強抗原呈現細胞之活性。在一些實施例中，免疫調節劑增強包括巨噬細胞之骨髓細胞的抗腫瘤活性。在一些實施例中，免疫調節增強自然殺手細胞之抗腫瘤活性。在一些實施例中，免疫調節劑增強效應 T 細胞，包括細胞毒性 T 細胞之活性。

【0201】 在一些實施例中，可與本文所提供之化合物組合投與之一或多種額外治療劑可為 MAPK 路徑抑制劑。此類 MAPK 路徑抑制劑包括例如 MEK 抑制劑、ERK 抑制劑及 Ras 抑制劑。

【0202】 例示性 MEK 抑制劑包括但不限於曲美替尼(trametinib)、司美替

尼(selumetinib)、考比替尼(cobimetinib)、畢尼替尼(binimetinib)、米達美替尼(mirdametinib)及其醫藥學上可接受之鹽。例示性 ERK 抑制劑包括但不限於：包括但不限於優立替尼(ulixertinib)、SCH772984、LY3214996、拉伏替尼(ravoxertinib)、VX-11e、ASN-007、GDC-0994、MK-8353、ASTX-029、LTT462、KO-947 及其醫藥學上可接受之鹽。例示性 Ras 抑制劑包括但不限於 AMG-510、MRTX849、ARS-1620、ARS-3248、LY3499446 及其醫藥學上可接受之鹽。

【0203】在一些實施例中，額外治療劑可為免疫調節劑，包括但不限於抗 PD-1 或抗 PDL-1 治療劑，包括派立珠單抗(pembrolizumab)、納武單抗(nivolumab)、皮立珠單抗(pidilizumab)、測米匹單抗(cemiplimab)、阿特珠單抗(atezolizumab)、德瓦魯單抗(durvalumab)、BMS-936559 或阿維魯單抗(avelumab)。在一些實施例中，額外治療劑可為抗 TIM3 (抗 HAVcr2)治療劑，包括但不限於 TSR-022 或 MBG453；抗 LAG3 治療劑，包括但不限於瑞拉單抗(relatlimab)、LAG525 或 TSR-033；抗 4-1BB (抗 CD37、抗 TNFRSF9)；CD40 促效劑治療劑，包括但不限於 SGN-40、CP-870,893 或 RO7009789；抗 CD47 治療劑，包括但不限於 Hu5F9-G4；抗 CD20 治療劑；抗 CD38 治療劑；STING 促效劑，包括但不限於 ADU-S100、MK-1454、ASA404 或醯胺基苯并咪唑。在一些實施例中，額外治療劑可為包括伊派利單抗(ipilimumab)、曲美單抗(tremelimumab)之抗 CTLA4 藥劑。在一些實施例中，額外治療劑可為低甲基化劑，包括但不限於氮胞苷或地西他濱(decitabine)，angiotensin 其他免疫調節治療劑，包括但不限於表皮生長因子抑制劑、士他汀(statins)、二甲雙胍(metformin)、血管收縮素受體阻斷劑、沙利竇邁、來那度胺、泊利度胺、普賴松或地塞米松。在一些實施例中，額外治療劑可為免疫治療劑，包括靶向治療劑、癌症疫苗及 CAR-T 細胞療法。

【0204】本文所描述之化合物可與已知用於治療癌症之其他治療劑組合投與。此類其他治療劑包括放射療法、抗微管蛋白劑、DNA 烷基化劑、DNA 合成抑制劑、DNA 嵌入劑、抗雌激素劑、抗雄激素劑、類固醇、抗 EGFR 劑、激酶抑制劑、mTOR 抑制劑、PI3 激酶抑制劑、週期蛋白依賴型激酶抑制劑、CD4/CD6 激酶抑制劑、拓樸異構酶抑制劑、組蛋白去乙醯酶(HDAC)抑制劑、DNA 甲基化抑制劑、抗 HER2 劑、抗血管生成劑、蛋白酶體抑制劑、PARP (聚 ADP 核糖聚合酶)抑制劑、細胞週期調控激酶抑制劑、沙利度胺(thalidomide)、來那度胺(lenalidomide)、抗體-藥物結合物(ADC)。

【0205】在一實施例中，額外治療劑可為化學治療劑，包括但不限於抗微管蛋白劑(例如紫杉醇、用於可注射懸浮液之紫杉醇蛋白質結合顆粒，包括白蛋白結合型紫杉醇(nab-paclitaxel)、艾瑞布林(eribulin)、多西他賽(docetaxel)、伊沙匹隆(ixabepilone)、長春新鹼(vincristine)、奧瑞他汀(auristatins)或類美登素(maytansinoids))、長春瑞賓(vinorelbine)、DNA 烷基化劑(包括但不限於順鉑、卡鉑、奧沙利鉑、環磷醯胺、異環磷醯胺、替莫唑胺(temozolomide))、DNA 嵌入劑或 DNA 拓樸異構酶抑制劑(包括但不限於蒽環黴素(anthracycline)，諸如阿黴素(doxorubicin)、聚乙二醇化脂質阿黴素、道諾黴素、艾達黴素(idarubicin)、米托蒽醌(mitoxantrone)或表柔比星(epirubicin)，喜樹鹼，諸如拓朴替康(topotecan)、伊立替康(irinotecan)或依昔替康(exatecan))、5-氟尿嘧啶、卡培他濱(capecitabine)、阿糖胞苷(cytarabine)、地西他濱、5-氮雜胞苷(5-aza cytadine)、吉西他濱及甲胺喋呤(methotrexate)。

【0206】在一些實施例中，額外治療劑可為激酶抑制劑，包括但不限於埃羅替尼(erlotinib)、吉非替尼(gefitinib)、來那替尼(neratinib)、阿法替尼(afatinib)、奧希替尼(osimertinib)、拉帕替尼(lapatanib)、克卓替尼(crizotinib)、布加替尼(brigatinib)、塞利替尼(ceritinib)、阿來替尼(alectinib)、勞拉替尼

(lorlatinib)、依維莫司(everolimus)、坦羅莫司(temsirolimus)、阿貝力布(abemaciclib)、LEE011、帕柏西利(palbociclib)、卡博替尼(cabozantinib)、力普替尼(ripretinib)、舒尼替尼(sunitinib)、帕佐洋尼(pazopanib)、索拉非尼(sorafenib)、瑞戈非尼(regorafenib)、舒尼替尼、阿西替尼(axitinib)、達沙替尼(dasatinib)、伊馬替尼(imatinib)、尼羅替尼(nilotinib)、艾代拉里斯、依魯替尼、BLU-667、Loxo 292、拉羅替尼(larotrectinib)及奎紮替尼(quizartinib)，

【0207】在一些實施例中，該等額外治療劑可為抗雌激素劑，包括但不限於他莫昔芬(tamoxifen)、氟維司群(fulvestrant)、阿那曲唑(anastrozole)、來曲唑(letrozole)及依西美坦(exemestane)；抗雄激素劑，包括但不限於乙酸阿比特龍(abiraterone acetate)、恩雜魯胺(enzalutamide)、尼魯胺(nilutamide)、比卡魯胺(bicalutamide)、氟他胺(flutamide)、乙酸環丙孕酮(cyproterone acetate)；類固醇藥劑，包括但不限於普賴松及地塞米松；PARP 抑制劑，包括但不限於尼拉帕尼(neraparib)、奧拉帕尼(olaparib)、他唑帕尼(talazoparib)及盧卡帕尼(rucaparib)；拓樸異構酶 I 抑制劑，包括但不限於伊立替康、喜樹鹼、依昔替康及拓朴替康；拓樸異構酶 II 抑制劑，包括但不限於蒽環黴素、依託泊苷、磷酸依託泊苷及米托蒽醌；組蛋白去乙醯酶(HDAC)抑制劑，包括但不限於伏立諾他(vorinostat)、羅米地辛(romidepsin)、帕比諾他(panobinostat)、丙戊酸(valproic acid)及貝利司他(belinostat)；DNA 甲基化抑制劑，包括但不限於 DZNep 及 5-氮雜-2'-去氧胞苷；蛋白酶體抑制劑，包括但不限於硼替佐米及卡非佐米；生物藥劑，包括但不限於曲妥珠單抗(trastuzumab)、ado-曲妥珠單抗、帕妥珠單抗(pertuzumab)、西妥昔單抗(cetuximab)及帕尼單抗(panitumumab)。

【0208】在一些實施例中，額外治療劑可為抗血管生成劑，包括但不限於貝伐單抗(bevacizumab)、阿柏西普(aflibercept)及 AMG386。

【0209】在一些實施例中，額外治療劑可為抗體-藥物結合物(ADC)，包括

但不限於含有 DM1、DM4、MMAE、MMAF 或喜樹鹼有效負載、本妥昔單抗維多汀(brentuximab vedotin)及曲妥珠單抗恩他新(emtansine)、放射療法、治療性疫苗包括但不限於 sipuleucel-T 之 ADC。

【0210】在一些實施例中，額外治療劑可為自噬抑制劑、囊泡運輸抑制劑，包括但不限於 ULK 抑制劑，諸如 ULK1 抑制劑、ULK2 抑制劑、ULK1/ULK2 抑制劑、VPS34 抑制劑、PPT1 抑制劑或溶酶體阻斷劑。在一些實施例中，額外治療劑可為 DCC-3116、SAR405、SB02024、羥氯奎寧(hydroxychloroquinine)、氯奎(chloroquine)及 LYS05。

【0211】在一些實施例中，額外治療劑可為 EGFR 抑制劑。例示性 EGFR 抑制劑包括但不限於西妥昔單抗(cetuximab)、奧希替尼(osimertinib)及阿法替尼(afatinib)及其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，額外治療劑係選自促黃體激素釋放激素(LHRH)類似物，包括戈舍瑞林(goserelin)及亮丙立德(leuprolide)。

【0212】在一些實施例中，額外治療劑係選自由以下組成之群：依維莫司(everolimus)、曲貝替定(trabectedin)、凱素(abraxane)、TLK 286、AV-299、DN-101、帕佐泮尼(pazopanib)、GSK690693、RTA 744、ON 0910.Na、AZD 6244(ARRY-142886)、AMN-107、TKI-258、GSK461364、AZD 1152、恩紮妥林(enzastaurin)、凡德他尼(vandetanib)、ARQ-197、MK-0457、MLN8054、PHA-739358、R-763、AT-9263、培美曲塞(pemetrexed)、埃羅替尼(erlotinib)、達塔尼布(dasatanib)、尼羅替尼(nilotinib)、德卡替尼(decatanib)、帕尼單抗(panitumumab)、胺柔比星(amrubicin)、奧戈伏單抗(oregovomab)、萊皮吐(Lep-etu)、諾拉曲特(nolatrexed)、AZD 2171、巴他布林(batabulin)、奧法屯納(of atumtunab)、紮木單抗(zanolimumab)、艾特咔林(edotecarin)、漢防己鹼(tetrandrine)、盧比替康(rubitecan)、替米利芬(tesmilifene)、奧利默森

(oblimersen)、替西單抗(ticilimumab)、伊匹單抗(ipilimumab)、棉子酚(gossypol)、Bio 111、131-I-TM-601、ALT-110、BIO 140、CC 8490、西侖吉肽(cilengitide)、吉馬替康(gimatecan)、IL13-PE38QQR、INO 1001、IPdR$_1$ KRX-0402、胺甲硫蒽酮(lucanthone)、LY 317615、紐拉迪布(neuradiab)、維特斯潘(vitespan)、Rta 744、Sdx 102、他侖帕奈(talampanel)、阿曲生坦(atrasentan)、Xr 311、羅米地辛(romidepsin)、ADS-100380、舒尼替尼(sunitinib)、5-氟尿嘧啶、伏立諾他(vorinostat)、依託泊苷(etoposide)、吉西他濱(gemcitabine)、阿黴素(doxorubicin)、伊立替康(irinotecan)、脂質體阿黴素、5'-去氧-5-氟尿苷、長春新鹼(vincristine)、替莫唑胺(temozolomide)、ZK-304709、塞利希布(seliciclib)；PD0325901、AZD-6244、卡培他濱(capecitabine)、N-[4-[2-(2-胺基-4,7-二氫-4-側氧基-1H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-乙基]苯甲醯基]-L-麩胺酸二鈉鹽七水合物、喜樹鹼、PEG 標記的伊立替康、他莫昔芬(tamoxifen)、檸檬酸托瑞米芬(toremifene citrate)、阿那曲唑(anastrazole)、依西美坦(exemestane)、來曲唑(letrozole)、DES (己烯雌酚)、雌二醇、雌激素、共軛雌激素、貝伐單抗、IMC-1C11、CHIR-258、3-[5-(甲基磺醯基哌啶甲基)-吲哚基]-喹啉酮、凡塔藍尼(vatalanib)、AG-013736、AVE-0005、[D-Ser(tBu)6, Azgly 10]之乙酸鹽(pyro-Glu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(tBu)-Leu-Arg-Pro-Azgly-NH_2 乙酸鹽[$C_{59}H_{84}N_{18}O_{14}$-$(C_2H_4O_2)_x$，其中 x=1 至 2.4]、乙酸戈舍瑞林(goserelin acetate)、乙酸亮丙立德(leuprolide acetate)、雙羥萘酸曲普瑞林(triptorelin pamoate)、乙酸甲羥孕酮(medroxyprogesterone acetate)、己酸羥基孕酮(hydroxyprogesterone caproate)、乙酸甲地孕酮(megestrol acetate)、拉洛昔芬(raloxifene)、比卡魯胺(bicalutamide)、氟魯他胺(flutanide)、尼魯米特(nilutamide)、乙酸甲地孕酮(megestrol acetate)、CP-724714；TAK-165、HKI-272、埃羅替尼(erlotinib)、拉帕替尼(lapatanib)、卡奈替尼(canertinib)、ABX-EGF 抗體、愛必妥(erbitux)、EKB-569、PKI-166、

GW-572016、洛那法尼(Ionafarnib)、BMS-214662、替吡法尼(tipifarnib)；阿米福汀(amifostine)、NVP-LAQ824、辛二醯基苯胺異羥肟酸、丙戊酸、曲古黴素A (trichostatin A)、FK-228、SU11248、索拉非尼(sorafenib)、KRN951、胺魯米特(aminoglutethimide)、安薩克林(arnsacrine)、阿那格雷(anagrelide)、L-天冬醯胺酶、卡介苗(Bacillus Calmette-Guerin，BCG)疫苗、博萊黴素(bleomycin)、布舍瑞林(buserelin)、白消安(busulfan)、卡鉑(carboplatin)、卡莫司汀(carmustine)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、順鉑(cisplatin)、克拉屈濱(cladribine)、氯屈膦酸鹽(clodronate)、環丙孕酮(cyproterone)、阿糖胞苷(cytarabine)、達卡巴嗪(dacarbazine)、放線菌素、道諾黴素(daunorubicin)、己烯雌酚(diethylstilbestrol)、表柔比星(epirubicin)、氟達拉賓(fludarabine)、氟氫可的松(fludrocortisone)、氟羥甲基睪酮(fluoxymesterone)、氟他胺(flutamide)、吉西他濱(gemcitabine)、格列衛(gleevac)、羥脲(hydroxyurea)、艾達黴素(idarubicin)、異環磷醯胺(ifosfamide)、伊馬替尼(imatinib)、亮丙立德(leuprolide)、左旋咪唑(levamisole)、洛莫司汀(lomustine)、二氯甲二乙胺(mechlorethamine)、美法侖(melphalan)、6-巰基嘌呤、美司鈉(mesna)、甲胺喋呤(methotrexate)、絲裂黴素(mitomycin)、米托坦(mitotane)、米托蒽醌(mitoxantrone)、尼魯胺(nilutamide)、奧曲肽(octreotide)、奧沙利鉑(oxaliplatin)、帕米膦酸鹽(pamidronate)、噴司他汀(pentostatin)、普卡黴素(plicamycin)、卟吩姆(porfimer)、丙卡巴肼(procarbazine)、雷替曲塞(raltitrexed)、利妥昔單抗(rituximab)、鏈脲菌素(streptozocin)、替尼泊苷(teniposide)、睪固酮(testosterone)、沙立度胺(thalidomide)、硫鳥嘌呤(thioguanine)、噻替派(thiotepa)、維甲酸(tretinoin)、長春地辛(vindesine)、13-順-視黃酸、苯丙胺酸氮芥(phenylalanine mustard)、尿嘧啶氮芥(uracil mustard)、雌氮芥(estramustine)、六甲蜜胺(altretamine)、氟尿苷(floxuridine)、5-去氧尿苷、

胞嘧啶阿拉伯糖苷(cytosine arabinoside)、6-巯基嘌呤、脱氧柯福黴素(deoxycoformycin)、促鈣三醇(calcitriol)、伐柔比星(valrubicin)、光神黴素(mithramycin)、長春鹼(vinblastine)、長春瑞賓(vinorelbine)、拓朴替康(topotecan)、拉佐欣(razoxin)、馬立馬司他(marimastat)、COL-3、鯊癌靈(neovastat)、BMS-275291、角鯊胺(squalamine)、內皮抑制素(endostatin)、SU5416、SU6668、EMD121974、介白素-12、IM862、血管抑制素、維他欣(vitaxin)、曲洛昔芬(droloxifene)、碘西芬(idoxyfene)、螺內酯(spironolactone)、非那雄安(finasteride)、西米替丁(cimitidine)、曲妥珠單抗(trastuzumab)、地尼白介素(denileukin diftitox)、吉非替尼(gefitinib)、硼替佐米(bortezimib)、伊立替康(irinotecan)、拓朴替康(topotecan)、阿黴素(doxorubicin)、多西他賽(docetaxel)、長春瑞賓(vinorelbine)、貝伐單抗(bevacizumab)(單株抗體)及愛必妥(erbitux)、不含十六醇聚氧乙烯醚的紫杉醇(cremophor-free paclitaxel)、埃博黴素 B (epithilone B)、BMS-247550、BMS-310705、曲洛昔芬(droloxifene)、4-羥基他莫昔芬(4-hydroxytamoxifen)、哌噴昔芬(pipendoxifene)、ERA-923、阿佐昔芬(arzoxifene)、氟維司群(fulvestrant)、阿考比芬(acolbifene)、拉索昔芬(lasofoxifene)、艾多昔芬(idoxifene)、TSE-424、HMR-3339、ZK186619、PTK787/ZK 222584、VX-745、PD 184352、雷帕黴素(rapamycin)、40-O-(2-羥乙基)-雷帕黴素、坦羅莫司(temsirolimus)、AP-23573、RAD001、ABT-578、BC-210、LY294002、LY292223、LY292696、LY293684、LY293646、渥曼青黴素(wortmannin)、ZM336372、L-779,450、PEG-非格司亭(PEG-filgrastim)、達貝泊汀(darbepoetin)、紅細胞生成素、顆粒球群落刺激因子、左侖膦酸鹽(zolendronate)、普賴松(prednisone)、西妥昔單抗(cetuximab)、顆粒球巨噬細胞群落刺激因子、組胺瑞林(histrelin)、聚乙二醇化干擾素 α-2a、干擾素 α-2a、聚乙二醇化干擾素 α-2b、干擾素 α-2b、阿紮胞苷(azacitidine)、PEG-L-天冬醯胺

酶、來那度胺(lenalidomide)、吉妥珠單抗(gemtuzumab)、氫皮質酮(hydrocortisone)、介白素-11、右雷佐生(dexrazoxane)、阿侖單抗(alemtuzumab)、全反式維甲酸、酮康唑(ketoconazole)、介白素-2、甲地孕酮(megestrol)、免疫球蛋白、氮芥(nitrogen mustard)、甲基普賴蘇穠(methylprednisolone)、伊布穀單抗泰澤坦(ibritgumomab tiuxetan)、雄激素、地西他濱(decitabine)、六甲蜜胺(hexamethylmelamine)、貝瑟羅汀(bexarotene)、托西莫單抗(tositumomab)、三氧化二砷、可的松(cortisone)、阿侖膦酸鹽(editronate)、米托坦(mitotane)、環孢靈(cyclosporine)、脂質體道諾黴素(liposomal daunorubicin)、愛迪溫納-天冬醯胺酶(Edwina-asparaginase)、鍶 89、卡索匹坦(casopitant)、奈妥吡坦(netupitant)、NK-1 受體拮抗劑、帕洛諾司瓊(palonosetron)、阿匹坦(aprepitant)、苯海拉明(diphenhydramine)、羥嗪(hydroxyzine)、甲氧氯普胺(metoclopramide)、勞拉西泮(lorazepam)、阿普唑侖(alprazolam)、氟哌啶醇(haloperidol)、氟哌啶(droperidol)、屈大麻酚(dronabinol)、地塞米松(dexamethasone)、甲基普賴蘇穠(methylprednisolone)、丙氯拉嗪(prochlorperazine)、格拉司瓊(granisetron)、昂丹司瓊(ondansetron)、多拉司瓊(dolasetron)、特比司瓊(tropisetron)、派非格司亭(pegfilgrastim)、紅細胞生成素、阿法依泊汀(epoetin alfa)及阿法達貝泊汀(darbepoetin alfa)、易普單抗(ipilumumab)及其混合物。

醫藥組成物及套組

【0213】本發明之另一態樣提供包含與醫藥學上可接受之載劑一起調配之如本文所揭示之化合物的醫藥組成物。詳言之，本發明提供包含與一或多種醫藥學上可接受之載劑一起調配之如本文所揭示之化合物的醫藥組成物。此等調配物包括適用於經口、經直腸、局部、經頰、非經腸(例如皮下、肌內、皮內或靜脈內)、經直腸、經陰道或霧劑投與之調配物，但在任何給定情況下，最合適

之投與形式將視所治療病況之程度及嚴重程度而定且視所使用特定化合物之性質而定。舉例而言，所揭示之組成物可以單位劑量形式調配，且/或可經調配用於經口或皮下投與。

【0214】 例示性醫藥組成物可以醫藥製劑形式，例如以固體、半固體或液體形式使用，該形式含有作為活性組分之本文所描述之化合物中之一或多者與適用於外部、經腸或非經腸施用之有機或無機載劑或賦形劑的混合物。活性組分可例如與用於錠劑、丸劑、膠囊、栓劑、溶液、乳液、懸浮液及任何其他合適使用形式之常用無毒、醫藥學上可接受之載劑混配。活性目標化合物以足以對疾病之過程或病況產生所需作用之量包括於醫藥組成物中。

【0215】 對於製備諸如錠劑之固體組成物，可將主要活性組分與例如習知製錠組分(諸如玉米澱粉、乳糖、蔗糖、山梨糖醇、滑石、硬脂酸、硬脂酸鎂、磷酸二鈣或膠)之醫藥載劑及例如水之其他醫藥稀釋劑混合，以形成含有本文所提供之化合物或其無毒、醫藥學上可接受之鹽之均質混合物的固體預調配組成物。當提及此等預調配組成物為均質的時，意謂活性成分均勻分散在整個組成物中，以使得組成物可易於再分為同等有效的單位劑型，諸如錠劑、丸劑及膠囊。

【0216】 在用於經口投與之固體劑型(膠囊、錠劑、丸劑、糖衣藥丸、散劑、顆粒劑及其類似物)中，本發明組成物與諸如檸檬酸鈉或者磷酸二鈣之一或多種醫藥學上可接受之載劑及/或隨附物質中之任一者混合：(1)填充劑或者增量劑，諸如澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇及/或矽酸；(2)黏合劑，諸如羧甲基纖維素、海藻酸鹽、明膠、聚乙烯吡咯啶酮、蔗糖及/或阿拉伯膠；(3)保濕劑，諸如甘油；(4)崩解劑，諸如瓊脂-瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯或者樹薯澱粉、海藻酸、特定矽酸鹽及碳酸鈉；(5)溶液阻滯劑，諸如石蠟；(6)吸收促進劑，諸如四級銨化合物；(7)濕潤劑，諸如乙醯醇及甘油單硬脂酸酯；(8)吸收

劑，諸如高嶺土及膨潤土；(9)潤滑劑，諸如滑石、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固體聚乙二醇、月桂基硫酸鈉及其混合物；及(10)著色劑。在膠囊、錠劑及丸劑之情況下，組成物亦可包含緩衝劑。亦可使用諸如乳糖(lactose/milk sugar)以及高分子量聚乙二醇及其類似物之賦形劑將類似類型之固體組成物用作軟填充及硬填充明膠膠囊中之填充劑。

【0217】 錠劑可藉由選擇地與一或多種附屬組分一起壓縮或模製來製造。壓縮錠劑可使用黏合劑(例如明膠或羥丙基甲基纖維素)、潤滑劑、惰性稀釋劑、防腐劑、崩解劑(例如羥基乙酸澱粉鈉或交聯羧甲基纖維素鈉)、界面活性劑或分散劑來製備。模製錠劑可藉由在合適機器中模製經惰性液體稀釋劑濕潤之本發明組成物之混合物來製造。錠劑及諸如糖衣藥丸、膠囊、丸劑及顆粒劑之其他固體劑型可視情況進行刻痕或者製備有諸如醫藥調配技藝中熟知之腸溶包衣及其他包衣之包衣及外殼。

【0218】 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，以及散劑。用於經口投與之液體劑型包括醫藥學上可接受之乳液、微乳液、溶液、懸浮液、糖漿及酏劑。除本發明組成物以外，液體劑型可含有此項技藝中常用之惰性稀釋劑，諸如水或其他溶劑；增溶劑及乳化劑，諸如乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苯甲酯、丙二醇、1,3-丁二醇、油(詳言之，棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄欖油、蓖麻油及芝麻油)、甘油、四氫呋喃甲醇、聚乙二醇及去水山梨糖醇之脂肪酸酯、環糊精及其混合物。

【0219】 除本發明組成物以外，懸浮液亦可含有例如乙氧基化異硬脂醇、聚氧化乙烯山梨糖醇及去水山梨糖醇酯、微晶纖維素、偏氫氧化鋁、膨潤土、瓊脂-瓊脂及黃蓍以及其混合物之懸浮劑。

【0220】 用於經直腸或經陰道投與之調配物可以栓劑形式呈現，該栓劑可

藉由將本發明組成物與包含例如可可脂、聚乙二醇、栓劑蠟或柳酸鹽之一或多種合適非刺激性賦形劑或載劑混合來製備且其在室溫下為固體，但在體溫下為液體且因此將在體腔中融化且釋放活性劑。

【0221】 用於經皮投與本發明組成物之劑型包括散劑、噴霧劑、軟膏、糊劑、乳膏、洗劑、凝膠、溶液、貼片及吸入劑。活性成分可在無菌條件下與醫藥學上可接受之載劑且與可能需要之任何防腐劑、緩衝劑或推進劑混合。

【0222】 除本發明組成物以外，軟膏、糊劑、乳膏及凝膠亦可含有諸如動物及植物脂肪、油、蠟、石蠟、澱粉、黃蓍、纖維素衍生物、聚乙二醇、聚矽氧、膨潤土、矽酸、滑石及氧化鋅或其混合物之賦形劑。

【0223】 除本發明組成物以外，散劑及噴霧劑亦可含有諸如乳糖、滑石、矽酸、氫氧化鋁、矽酸鈣及聚醯胺粉末或此等物質之混合物之賦形劑。噴霧劑可另外含有諸如氯氟烴及揮發性未經取代烴(諸如丁烷及丙烷)之慣用推進劑。

【0224】 本發明之組成物及化合物可替代地藉由霧劑投與。此係藉由製備含有該化合物之水性霧劑、脂質體製劑或固體粒子來實現。可使用非水性(例如碳氟化合物推進劑)懸浮液。可使用音波噴霧器，此係因為其使藥劑向剪切力之暴露達至最少，該剪切力可能會導致含於本發明組成物中之化合物降解。通常，水性霧劑係藉由將本發明組成物之水性溶液或懸浮液與習知醫藥學上可接受之載劑及穩定劑一起調配來製造。載劑及穩定劑隨特定本發明組成物之需求而變化，但通常包括非離子界面活性劑(Tween 類、Pluronic 類或聚乙二醇)；無害蛋白質，如血清白蛋白；去水山梨糖醇酯；油酸；卵磷脂；胺基酸，諸如甘胺酸；緩衝劑；鹽；糖或糖醇。霧劑一般由等張溶液製備。

【0225】 適用於非經腸投與之本發明醫藥組成物包含本發明組成物以及一或多種醫藥學上可接受之無菌等張水性或非水性溶液、分散液、懸浮液或乳液或可在即將使用之前復原成無菌可注射溶液或分散液之無菌散劑，該等無菌散

劑可含有抗氧化劑、緩衝劑、抑菌劑、使調配物與預期接受者之血液等張之溶質或懸浮劑或增稠劑。

【0226】 可用於本文所提供之醫藥組成物中之合適水性及非水性載劑之實例包括水、乙醇、多元醇(諸如甘油、丙二醇、聚乙二醇及其類似物)及其合適混合物、植物油(諸如橄欖油)及可注射有機酯(諸如油酸乙酯)以及環糊精。適當流動性可例如藉由使用諸如卵磷脂之包衣材料、藉由在分散液之情況下維持所需粒度及藉由使用界面活性劑來維持。

【0227】 在另一實施例中，提供經腸醫藥調配物，其包括所揭示化合物、腸溶材料，以及其醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。腸溶材料係指實質上在胃酸性環境中不溶且在特定 pH 下主要可溶於腸道流體中之聚合物。小腸為胃與大腸之間之胃腸道(腸)之一部分，且包括十二指腸、空腸及迴腸。十二指腸之 pH 為約 5.5，空腸之 pH 為約 6.5 且末端迴腸之 pH 為約 7.5。

【0228】 因此，腸溶材料為不可溶的，例如直至 pH 為約 5.0、約 5.2、約 5.4、約 5.6、約 5.8、約 6.0、約 6.2、約 6.4、約 6.6、約 6.8、約 7.0、約 7.2、約 7.4、約 7.6、約 7.8、約 8.0、約 8.2、約 8.4、約 8.6、約 8.8、約 9.0、約 9.2、約 9.4、約 9.6、約 9.8 或者約 10.0 為止。例示性腸溶材料包括鄰苯二甲酸乙酸纖維素(CAP)；鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素(HPMCP)；聚乙酸乙烯酯鄰苯二甲酸酯(PVAP)；丁二酸乙酸羥丙基甲基纖維素(HPMCAS)；苯偏三酸乙酸纖維素；丁二酸羥丙基甲基纖維素；丁二酸乙酸纖維素；六氫鄰苯二甲酸乙酸纖維素；鄰苯二甲酸丙酸纖維素；順丁烯二酸乙酸纖維素；乙酸丁酸纖維素；乙酸丙酸纖維素；甲基甲基丙烯酸與甲基丙烯酸甲酯之共聚物；丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸甲酯與甲基丙烯酸之共聚物；甲基乙烯醚與順丁烯二酸酐之共聚物(Gantrez ES 系列)；甲基丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯-氯三甲基銨丙烯酸乙酯共聚物；天然樹脂，諸如玉米蛋白、蟲膠及柯巴脂松香(copal colophorium)；及若

干市售腸溶分散系統(例如 Eudragit L30D55、Eudragit FS30D、Eudragit L100、Eudragit S100、Kollicoat EMM30D、Estacryl 30D、Coateric 及 Aquateric)。上文材料中之各者之溶解度為已知的或者可易於活體外測定。前述材料為可能性材料清單，但受益於本發明之熟習此項技術者將認識到，其為不全面的且存在滿足本文所描述之目標之其他腸溶材料。

【0229】有利地，本文提供供例如需要治療癌症之消費者使用之套組。該等套組包括諸如上文所描述之劑型之合適劑型；及描述使用該劑型以介導、減少或者預防發炎之方法之說明書。說明書將引導消費者或者醫學人員根據熟習此項技術者已知之投與模式投與劑型。該等套組可有利地以單或者多套組單元形式封裝且出售。此類套組之實例為所謂之泡殼封裝。泡殼封裝在封裝行業中為人所熟知，且廣泛地用於封裝醫藥單位劑型(錠劑、膠囊及其類似物)。泡殼封裝一般由用較佳透明塑膠材料箔覆蓋之相對剛性材料片材組成。在封裝過程期間，在塑膠箔中形成凹槽。凹槽具有待封裝之錠劑或者膠囊之尺寸及形狀。接下來，將錠劑或者膠囊置放於凹槽中，且在與形成凹槽之方向相反之箔面處抵靠著塑膠箔密封相對剛性材料片材。結果，將錠劑或者膠囊密封於塑膠箔與片材之間之凹槽中。較佳地，片材強度使得可藉由在凹槽上手動施加壓力，藉此在凹槽位置處在片材中形成開口來自泡殼封裝移除錠劑或膠囊。隨後，錠劑或膠囊可經由該開口來移除。

【0230】可能需要在套組上提供記憶輔助，例如以緊鄰錠劑或膠囊之編號形式，藉此編號對應於方案中應攝取如此規定之錠劑或膠囊之天數。此類記憶輔助之另一實例為印刷於卡片上之行事曆，如下例如「第一週，星期一、星期二、… 等；第二週，星期一、星期二、… 等」。記憶輔助之其他變化形式為顯而易見的。「日劑量」可為待於指定日期服用之單一錠劑或膠囊或若干丸劑或膠囊。此外，日劑量之第一化合物可由一個錠劑或膠囊組成，而日劑量之第二

化合物可由若干錠劑或膠囊組成，且反之亦然。記憶輔助應反映此情況。

實例

【0231】本文所述之化合物可基於本文所含之教示及此項技藝中已知之合成程序、以多種方式製備。在下述合成方法之描述中，應理解，除非另外說明，否則所提出之所有反應條件(包括溶劑選擇、反應氛圍、反應溫度、實驗持續時間及處理程序)均可選擇為該反應之標準條件。熟悉有機合成技藝者應瞭解，分子之各個部分上存在的官能基應與所提出之試劑及反應相容。與反應條件不相容之取代基對於熟悉此項技藝者顯而易見，且因此指明替代方法。實施例中的起始物質可市購或容易藉由標準方法自已知材料製備。

【0232】隨附縮寫用於本發明中且具有隨附定義：「ADP」為二磷酸腺苷，「ATP」為三磷酸腺苷，「Ar」為氬氣，「Boc」為碳酸三級丁酯，「BSA」為牛血清白蛋白，「conc.」為濃縮的，「Cs_2CO_3」為碳酸銫，「CuI」為碘化銅(I)，「CVs」為管柱體積，「DBU」為 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯，「DCE」為二氯乙烷，「DCM」為二氯甲烷，「DIEA」為 *N*,*N*-二異丙基乙胺，「DMA」為 *N*,*N*-二甲基乙醯胺，「DMAP」為 4-(二甲胺基)吡啶，「DMF」為 *N*,*N*-二甲基甲醯胺，「dppf」為 1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵，「DMEM」為達爾伯克氏改良伊格爾培養基，「DMSO」為二甲亞碸，「DPPA」為二苯基磷醯基疊氮化物，「EDC」為 1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳化二亞胺，「ESI」為電噴霧電離，「Et_2O」為乙醚，「EtOAc」為乙酸乙酯，「EtOH」為乙醇，「GST」為麩胱甘肽 S-轉移酶，「h」為小時，「HATU」為六氟磷酸氮雜苯并三唑四甲基鎓，「H_2」為氫氣，「HCl」為鹽酸，「Hex」為己烷，「H_2O」為水，「HOBt」為羥基苯并三唑，「IC_{50}」為半最大抑制濃度，「K_2CO_3」為碳酸鉀，「K_3PO_4」為磷酸鉀，「LAH」為氫化鋰鋁，「LiMHDS」為雙(三甲基矽烷基)胺基鋰，「mCPBA」為間氯過氧苯甲酸，「MeCN」為乙腈，「MeOH」為甲醇，「$MgSO_4$」為硫酸鎂，

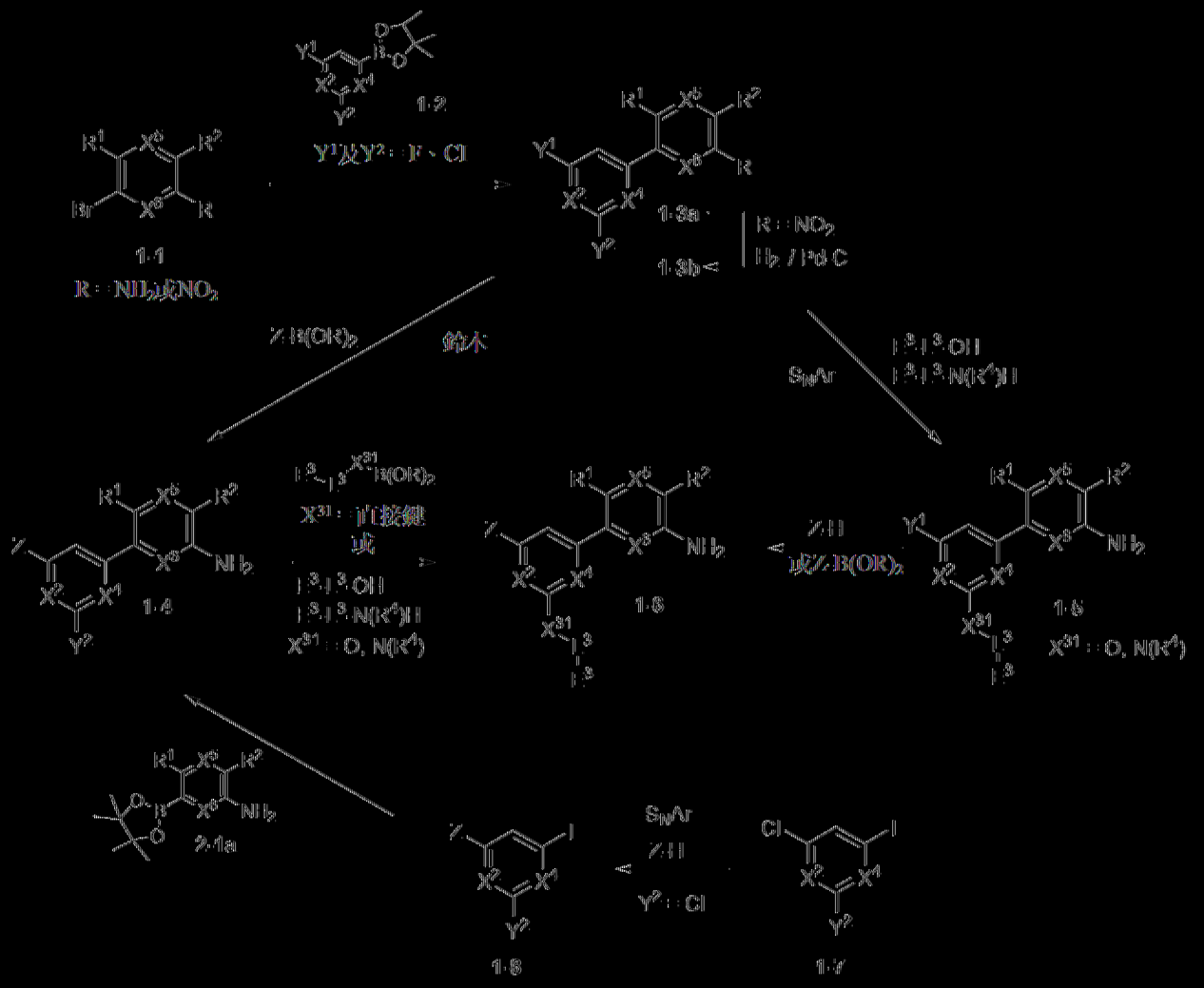
「MHz」為百萬赫，「min」為分鐘，「MS」為質譜，「NADH」為菸鹼醯胺腺嘌呤二核苷酸，「NaH」為氫化鈉，「$NaHCO_3$」為碳酸氫鈉，「Na_2SO_4」為硫酸鈉，「$NaBH_4$」為硼氫化鈉，「$Na_2S_2O_3$」為硫代硫酸鈉，「NaSMe」為甲硫醇鈉，「NH_4Cl」為氯化銨，「NH_4OH」為氫氧化銨，「NBS」為 N-溴代丁二醯亞胺，「NMR」為核磁共振，「OMs」為 O-甲磺酸酯，「PBS」為磷酸鹽緩衝鹽水，「Pd」為鈀，「Pd/C」為鈀/碳，「$Pd_2(dba)_3$」為參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)，「$Pd(OAc)_2$」為乙酸鈀(II)，「$Pd(PPh_3)_4$」為肆(三苯基膦)鈀(0)，「prep-HPLC」為製備型高效液相層析，「rt」為室溫，其亦稱為「環境溫度」，應理解為由在 15-25°C範圍內之一系列正常實驗室溫度組成，「sat'd.」為飽和的，「SFC」為超臨界流體層析，「SM」為起始物質，「S_NAr」為親核芳族取代，「T_3P」為正丙烷磷酸酐，「TBAF」為氟化四丁基銨，「TEA」為三乙胺，「TFA」為三氟乙酸，「THF」為四氫呋喃，「TMS」為三甲基矽烷基，「TBDMS」為三級丁基二甲基矽烷基，「Tris」為參(羥甲基)胺基甲烷，「Xantphos」為 4,5-雙(二苯基膦基)-9,9-二甲基二苯并哌喃，「X-Phos」為 2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯及「$ZnCl_2$」為氯化鋅。

通用化學反應

【0233】本文所描述之例示性化合物可藉由下文流程中所例示之通用合成方法、中間物製備及隨附實施例獲得。

合成流程

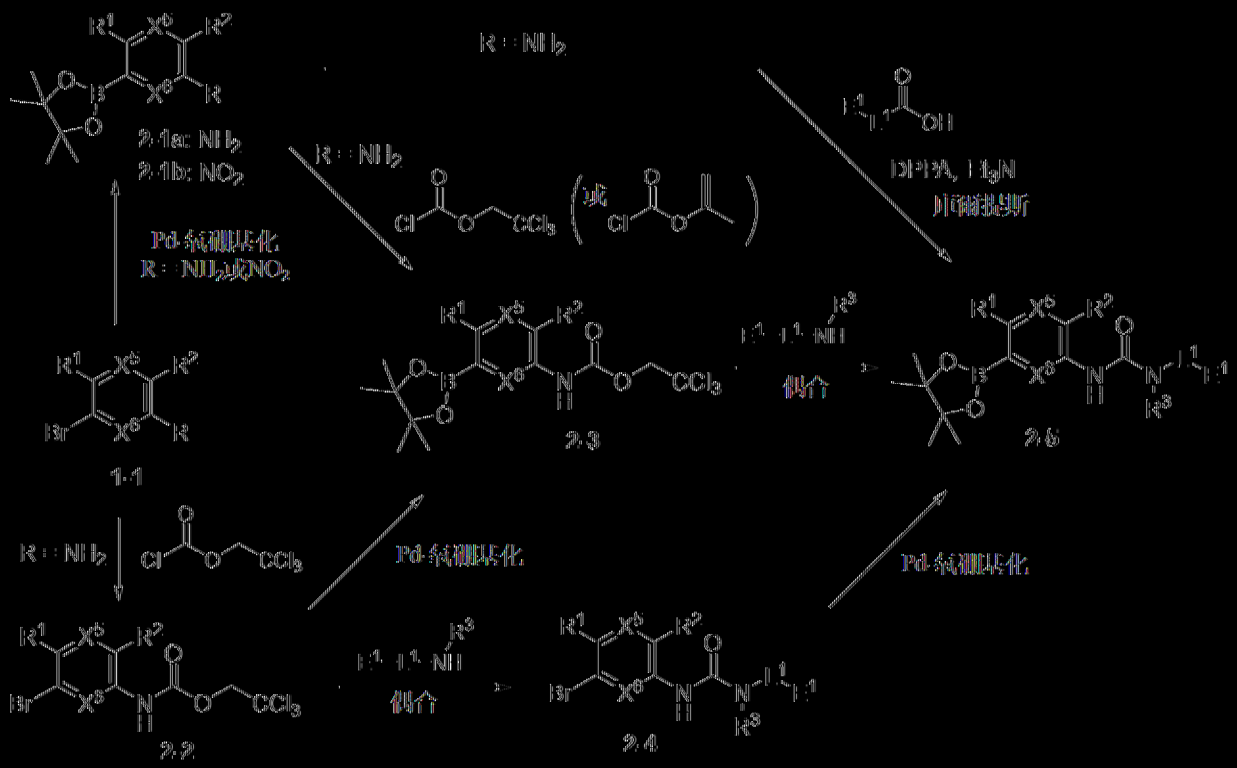
流程 1



[0234] 流程 1 示出中間物 16 之例示性製備。用市售硼酸酯 12 (2,6-二氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)吡啶、4-氯-2-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)吡啶、2-氯-6-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)吡啶或2,6-二氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)吡啶)在鈀催化劑存在下處理溴化物 11 (R = NH_2) (鈴木偶合)，得到 13b。或者，用市售硼酸酯 12 在鈴木條件下處理溴化物 11 (R = NO_2)，得到 13a。化合物 13a 可藉由 Pd 催化之氫化(鈀/碳 10%，50%濕潤)或溫和的還原條件，例如鋅或鐵金屬與氯化銨還原，得到 13b。化合物 13b (Y^1 = Cl，R = NH_2)與 Z-$B(OR)_2$ 在 Pd(0)催化之偶合條件下反應，得到 14。化合物 13b (Y^2 = F 或 Cl)在鹼存在下藉由 SNAr 反應與醇 E^3-L^3-OH 或胺 E^3-L^3-$N(R^4)H$ 反應，得到 15。經 Z 取代之中間物 14 藉由 SNAr 用醇 E^3-L^3-OH 或胺 E^3-L^3-$N(R^4)H$ 轉化為 16。經 Z 取代之中

間物 14 藉由與 E^3-L^3-$B(OR)_2$ 之鈴木反應使用熟習此項技術者熟知的確定文獻條件轉化為 16。化合物 15 在鹼存在下藉由 S_NAr 反應與醇或胺 / 醯胺反應，得到 16。或者，16 可藉由 15 (Y^1 = Cl)與硼酸酯或硼酸 / $B(OR)_2$ 之鈴木反應獲得。市售起始物質 17 在鹼存在下藉由 S_NAr 反應與醇或胺 / 醯胺反應，得到經 / 取代之中間物 18 (Y^2 = Cl)，其可藉由與硼酸酯 19 之鈴木反應轉化為 14。硼酸酯 21a 為市售的或可由相應的鹵化物藉由熟習此項技術者已知的方法容易地製備(參見流程 2)。

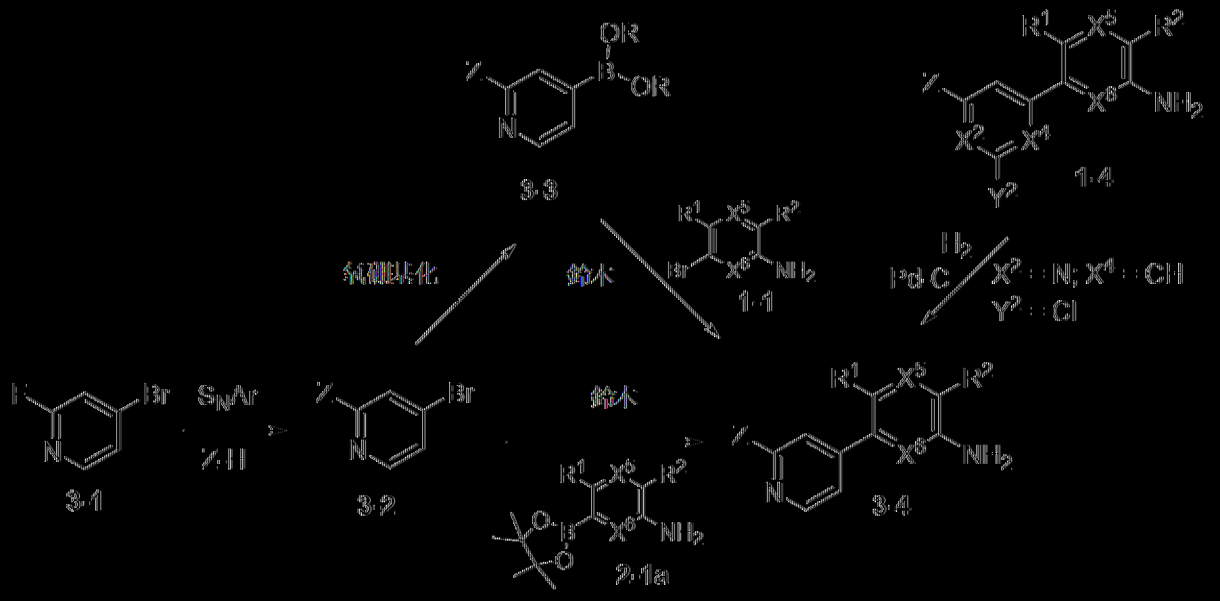
流程 2



[0235] 流程 2 示出中間物 2-5 之例示性製備。在鈀催化劑(例如 $Pd(dppf)Cl_2$)存在下，1-1 (R = NH_2 或 NO_2)與雙(頻哪醇根基)二硼之 Pd-氧硼基化得到硼酸酯 2-1a (R = NH_2)或 2-1b (R = NO_2)。在肖頓-鮑曼條件下(例如在飽和 $NaHCO_3$ 水溶液及 EtOAc 之混合物中)，用氯甲酸 2,2,2-三氯乙酯(或氯甲酸異丙烯酯)活化 1-1 (R = NH_2)得到 2-2，其與胺 E^1-L^1-$N(R^3)H$ (市售或如 WO2013134252 中所述合成)進一步反應，得到脲 2-4。化合物 2-3 可藉由在肖頓

鈀催化條件下用氯甲酸2,2,2-三氯乙酯(或氯甲酸其內烯酯)活化2-1a或藉由2-2與雙(頻哪醇根基)二硼之Pd氧硼基化獲得。中間物2-5可藉由2-1a與羧酸E^1-L^1-COOH (市售或如US20080019978A1、Organic Letters, 2020, 22, 1091-1095及Tetrahedron, 1986, 42, 2931-2935中所述合成)在加重疊提斯重排(原位生成異氰酸酯)條件下(DPPA及鹼(Et_3N)，在適合的溶劑諸如1,4-二噁烷中，在高溫下)藉由2-3與胺E^1-L^1-$N(R^3)H$之偶合反應或藉由2-4與雙(頻哪醇根基)二硼之Pd氧硼基化的反應來製備。

流程3



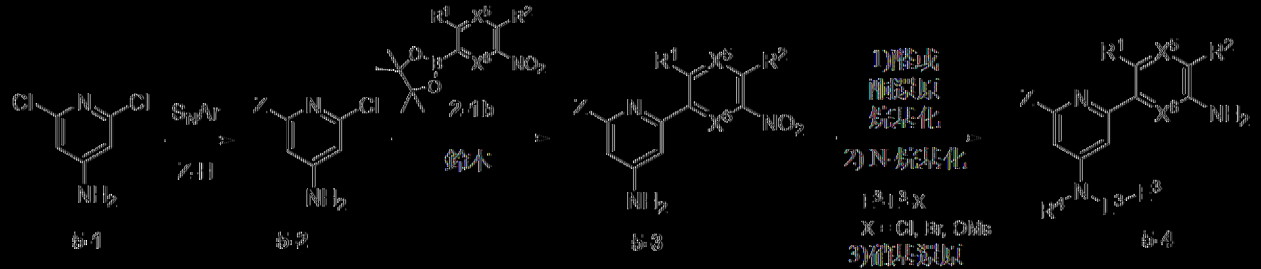
[0236] 流程3示出中間物3-4之例示性製備。市售4-溴-2-氟吡啶3-1在鹼存在下藉由S_NAr反應與各種醇或胺之反應，得到3-2。胺3-4可用不同的方法製備，如流程3中所示。溴化物3-2在氧硼基化後得到3-3。對於熟習此項技術者而言，氧硼基化為有充分記載的反應。此轉化可在不同條件下進行，諸如在n-BuLi存在下之三烷基硼酸酯或Pd(0)催化之與雙(頻哪醇根基)二硼的反應。硼酸酯或硼酸3-3與溴化物1-1(R^1 = NH_2)反應，產生3-4。在另一方法中，3-4可由3-2與硼酸酯2-1a在鈴木反應條件下製備。藉由鈀催化之氫化對1-4(流程1，其中X^2 = N，X^4 = CH及Y^2 = Cl)進行脫氯，得到3-4。

流程 4



[0237] 流程 4 描述中間物 4-4a 及 4-4b 之例示性製備。市售 4,6-二氯吡啶-2-胺 4-1 在適合的鹼諸如 DIEA、K_2CO_3 或 NaH 存在下藉由 S_NAr 反應與醇或胺 Z-H 反應，得到 4-2a 及 4-2b。當以混合物形式產生時，熟習此項技術者應理解，4-2a 及 4-2b 可藉由適合的純化方法分離，例如藉由 SFC 純化、結晶或拆析。在混合物 4-2a 及 4-2b 分離後，各異構體與硼酸酯 2-1b 在鈴木條件下反應，分別獲得 4-3a 及 4-3b。用酯或醯胺還原 4-3a 以藉由熟習此項技術者已知的還原烷基化條件引入 R^4，得到經 R^4 取代之二級胺。在鹼存在下用不同的烷基化劑(R^3-L^3-X；X = Cl、Br、OMs)對二級胺進行 N-烷基化，之後藉由鈀催化之氫化或溫和的還原條件(鋅或鐵合鹽與氯化銨)進行硝基還原，得到 4-4a。以類似方式，4-3b 可轉化為 4-4b。

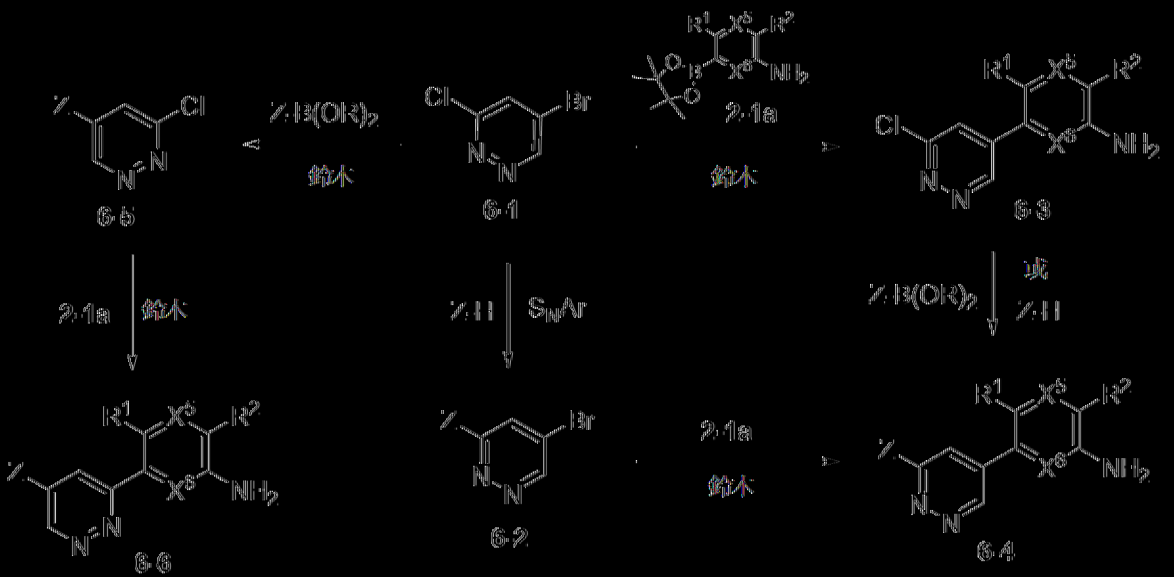
流程 5



[0238] 流程 5 示出中間物 5-4 之例示性製備。市售 2,6-二氯吡啶-4-胺 5-

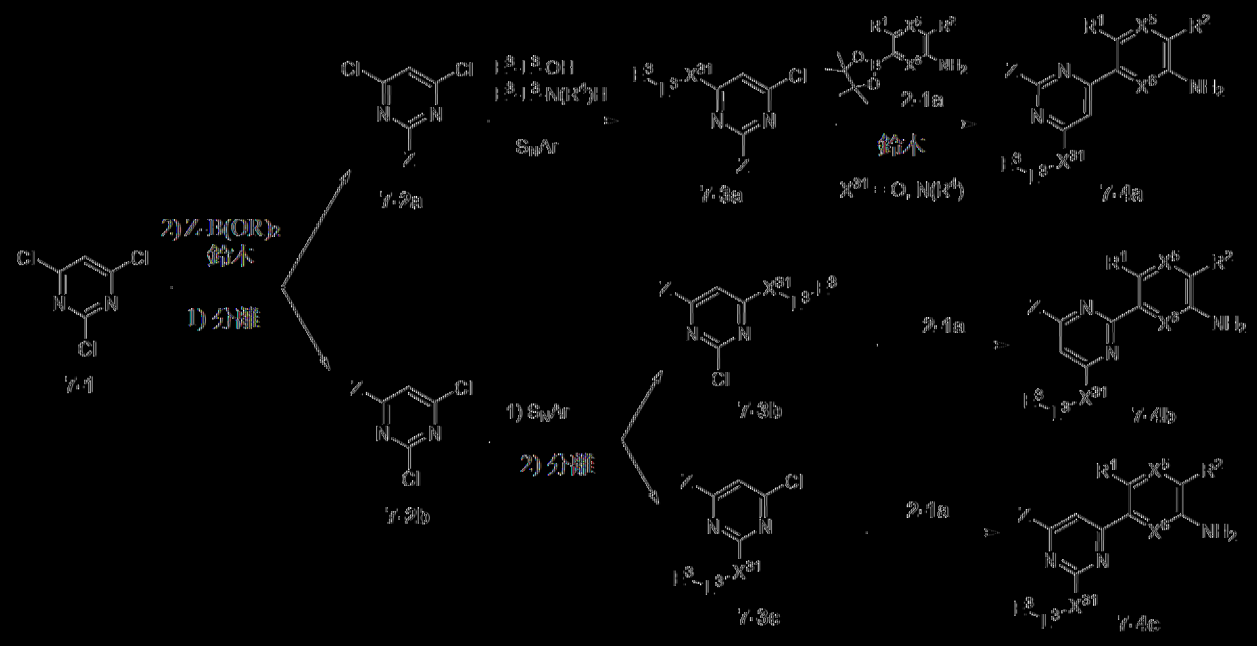
1在鹼諸如DIEA、NaH或K_2CO_3存在下藉由S_NAr反應與醇或胺Z-H反應，得到52。52與硼酸酯2-1b之鈴木反應提供53。中間物54可以與流程4中所述類似的方式由53製備。

流程6



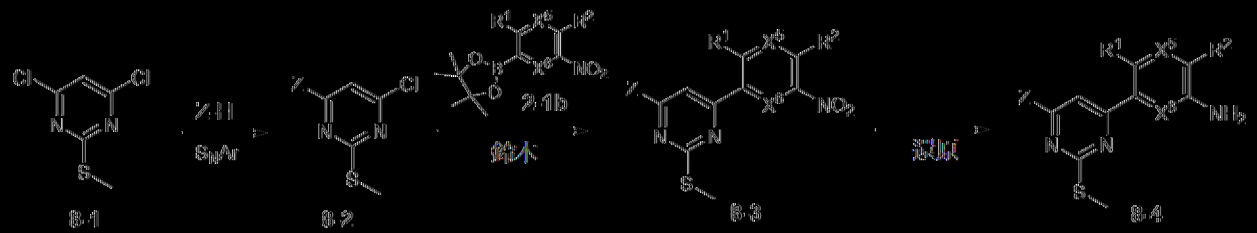
[0239] 流程6示出嘧啶中間物64及66之例示性製備。5-溴-3-氯嘧啶61藉由S_NAr反應與醇或胺Z-H反應，得到62。經Z取代之溴化物62藉由Pd催化之鈴木反應與硼酸酯2-1a反應，得到64。或者，在鈴木反應條件下用硼酸酯2-1a處理5-溴-3-氯嘧啶61，得到63。最後，氯化物63藉由Pd(0)催化之鈴木反應與硼酸酯或硼酸Z-B(OR)2反應，得到64。在鈴木反應條件下用硼酸酯或硼酸Z-B(OR)2處理5-溴-3-氯嘧啶61，得到65。經Z取代之氯化物65藉由Pd(0)催化之鈴木反應與硼酸酯2-1a反應，得到66。

流程7



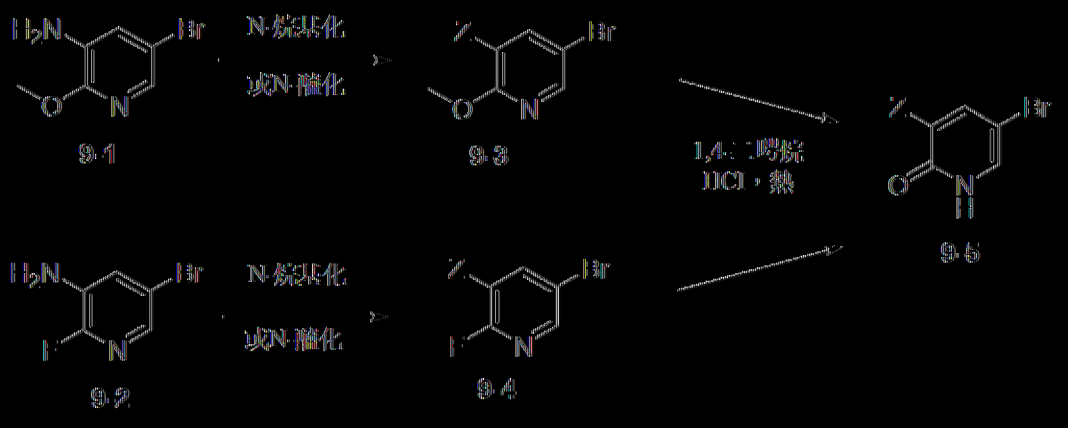
[0240] 流程 7 示出嘧啶中間物 7-4a、7-4b 及 7-4c 之例示性製備。2,4,6-三氯嘧啶 7-1 在鈀催化劑(鈴木反應)存在下與硼酸酯或硼酸 7-B(OR)2 反應，得到中間物 7-2a 及 7-2b 之混合物，其可藉由 SFC 純化、結晶或矽析分離。7-2a 藉由 SNAr 反應與醇(E^3-L^3-OH)或胺(E^3-L^3-N(R^4)H)反應，得到 7-3a。以類似方式，7-2b 藉由 SNAr 反應與醇(E^3-L^3-OH)或胺(E^3-L^3-N(R^4)H)，得到 7-3b 及 7-3c 之混合物，其可藉由適合的方法(例如：SFC 純化、管柱矽析或再結晶)分離。各中間物 7-3a、7-3b 及 7-3c 在鈀催化劑(鈴木反應)存在下與硼酸酯 2-1a 反應，分別得到 7-4a、7-4b 及 7-4c。

流程 8



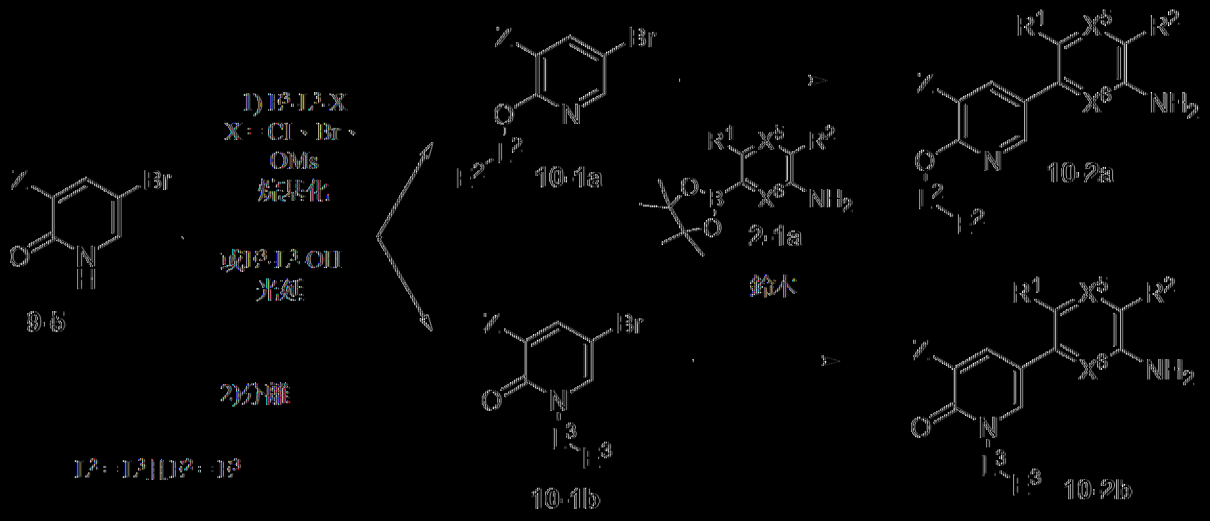
[0241] 流程 8 示出中間物 8-4 之例示性製備。4,6-二氯-2-(甲硫基)嘧啶 8-1 在鹼存在下與醇或胺 7-H 反應，得到 8-2。在鈀催化劑(鈴木反應)存在下用硼酸酯 2-1b 處理 8-2，得到 8-3。藉由鈀催化之氫化或溫和的還原條件諸如鋅或鐵介質與氯化銨對 8-3 進行硝基還原，得到 8-4。

流程 9



[0242] 流程 9 描述經 Z 取代之溴吡啶酮 9-5 之例示性製備。5-溴-2-甲氧基吡啶-3-胺 9-1 及 5-溴-2-氟吡啶-3-胺 9-2 之 N-烷基化或 N-醯化分別得到 9-3 及 9-4，其中 Z 經由氮原子連接至吡啶環。9-3 及 9-4 在酸性條件下，諸如含濃 HCl 之 1,4-二㗁烷在高溫下或含 BBr_3 之鹵化溶劑，得到經 Z 取代之溴吡啶酮 9-5。

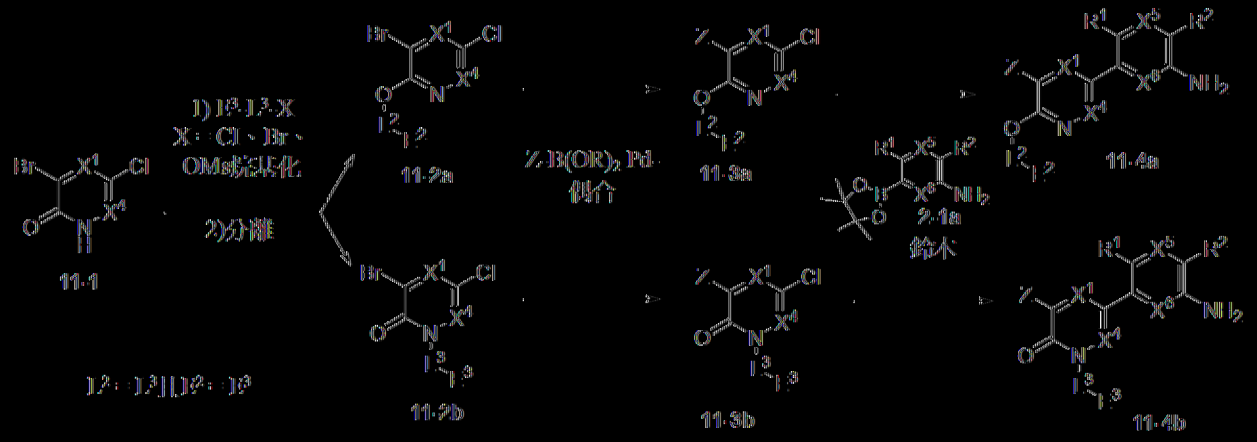
流程 10



[0243] 流程 10 示出中間物 10-2a 及 10-2b 之例示性製備。化合物 9-5(流程 9)在鹼諸如碳酸銀存在下，在非質子性溶劑如甲苯中，與烷基化試劑(E^3-L^3-X，X = Cl、Br、OMs)反應，產生 O-烷基化及 N-烷基化 10-1a 及 10-1b 之混合物，其可藉由適合的方法分離，諸如 SFC 純化、結晶或層析。或者，10-1a 可由 9-5 與醇(E^3-L^3-OH)藉由熟習此項技術者已知的標準光延反應來製備。O-烷基

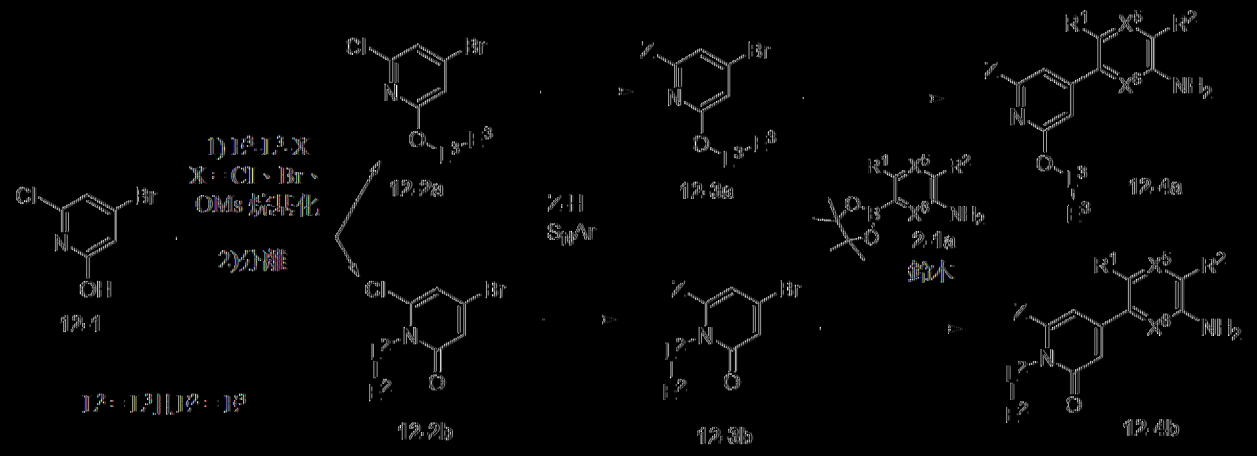
化 10-1a 及 N-烷基化 10-1b 可在鈀催化劑(鈴木反應)存在下與硼酸酯 2-1a 反應，分別得到 10-2a 及 10-2b。

流程 11



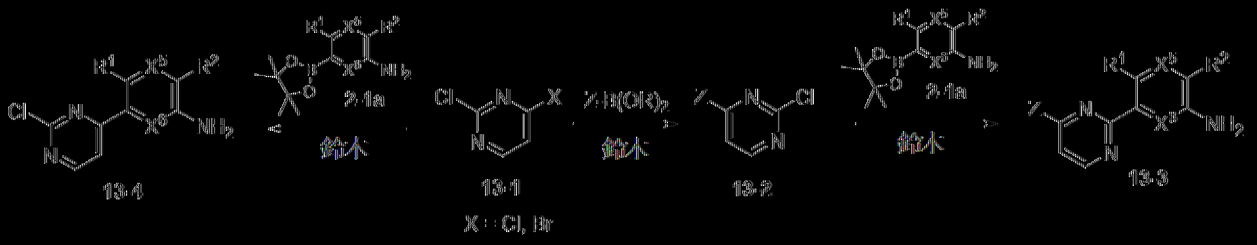
[0244] 流程 11 示出中間物 11-4a 及 11-4b 之例示性製備。化合物 11-1 (3-溴-5-氯吡啶-2(1H)-酮、4-溴-6-氯嗒𠯿-3(2H)-酮、3-溴-5-氯吡𠯿-2(1H)-酮)在鹼諸如碳酸銀存在下，在非質子性溶劑如甲苯中，與烷基化試劑 E^3-L^3-X (X = Cl、Br、OMs)反應，產生 O-烷基化及 N-烷基化 11-2a 及 11-2b 之混合物，其可藉由適合的方法分離，諸如 SFC 純化、結晶或酶析。各 11-2a 及 11-2b 在 Pd 催化之偶合反應(例如，$Pd(OAc)_2$、(R)-(+)-2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘)下，在鹼如 Cs_2CO_3 或 K_2CO_3 存在下，在非質子性溶劑如甲苯或 1,4-二㗁烷中，與硼酸酯或硼酸 Z-$B(OR)_2$ 反應，分別得到 11-3a 及 11-3b。在鈀催化劑(鈴木反應)存在下用硼酸酯 2-1a 處理 11-3a 及 11-3b，分別得到 11-4a 及 11-4b。

流程 12



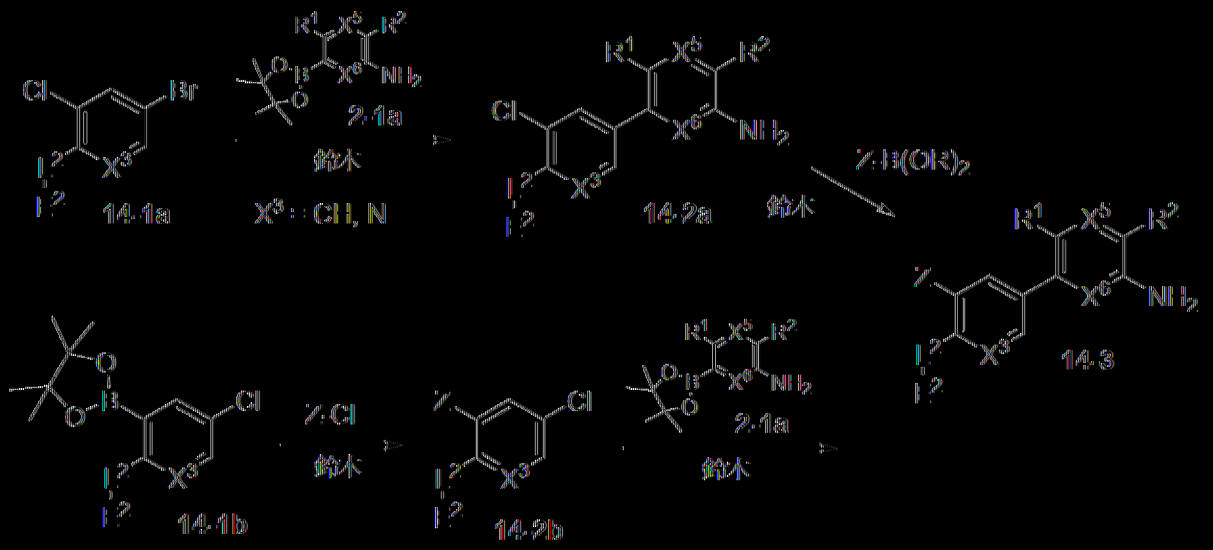
[0245] 流程 12 示出中間物 12-4a 及 12-4b 之例示性製備。以與流程 11 中所述類似的方式，4-溴-6-氯吡啶-2-醇 12-1 與 E^3-L^3-X (X = Cl、Br、OMs)反應產生 O-烷基化及 N-烷基化 12-2a 及 12-2b 之混合物，其可藉由熟習此項技術者熟知的合適方法分離。各 12-2a 及 12-2b 藉由 S_NAr 反應與醇或胺 Y-H 反應，分別得到 12-3a 及 12-3b。最後，12-3a 及 12-3b 在鈀催化劑(鈴木反應)存在下用硼酸酯 2-1a 處理後，分別得到 12-4a 及 12-4b。

流程 13



[0246] 流程 13 示出中間物 13-3 及 13-4 之例示性製備。化合物 13-1 在鈀催化劑(鈴木反應)存在下用硼酸酯或硼酸 Y-B(OR)$_2$ 處理，得到 13-2。經 Y 取代之氯化物 13-2 在鈴木條件下與硼酸酯 2-1a 反應，得到中間物 13-3。以類似方式，化合物 13-1 在鈀催化劑(鈴木反應)存在下與硼酸酯 2-1a 反應，得到 13-4。

流程 14



[0247] 流程 14 示出中間物 14-3 之例示性製備。溴化物 14-1a (市售或藉由熟習此項技術者熟知的合適方法合成)在鈴木反應條件下與硼酸酯 2-1a 反應，得到 14-2a。氯化物 14-2a 在鈴木條件下與硼酸酯或硼酸 Z-B(OR)$_2$ 反應，得到 14-3。以類似方式，中間物 14-3 可由硼酸酯 14-1b (市售或藉由熟習此項技術者熟知的合適方法合成)製備。硼酸酯 14-1b 在鈀催化劑(鈴木反應)存在下與氯化物 Z-Cl 反應，得到 14-2b。最後，14-2b 在鈴木條件下與硼酸酯 2-1a 反應，得到 14-3。

流程 15



[0248] 流程 15 示出中間物 15-2 之例示性製備。在肖頓-鮑曼條件下，用氯甲酸 2,2,2-三氯乙酯(或氯甲酸異丙烯酯)活化 1-5、6-3 及 13-4，得到中間物 15-1。化合物 15-2 可藉由 1-5、6-3 及 13-4 與異氰酸酯 E^1-L^1-NCO (市售或藉由熟習此項技術者熟知的合適方法合成)之偶合反應，或藉由 1-5、6-3 及 13-4 與胺 E^1-L^1-N(R^3)H 在一氧化碳存在下之偶合反應，或藉由 1-5、6-3 及 13-4 與羧酸

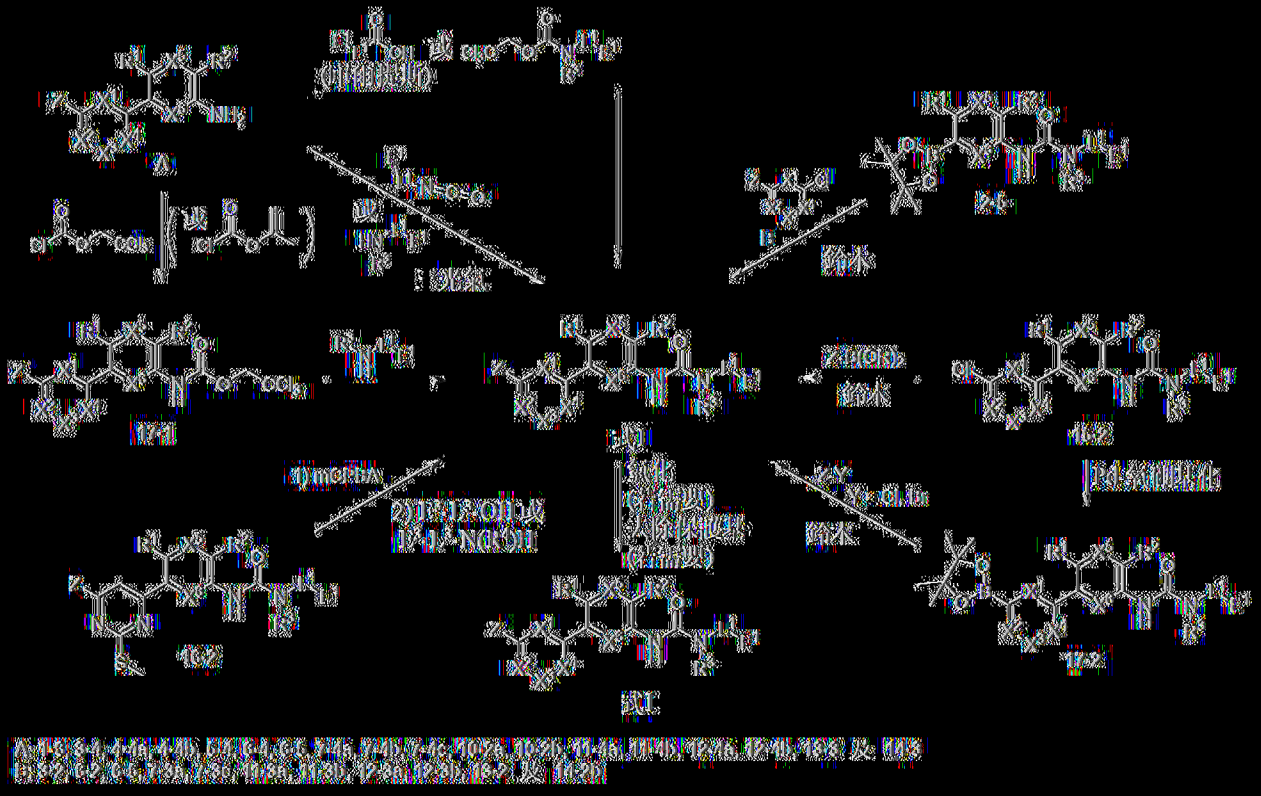
E^1L^1COOH 之庫爾提斯重排，或藉由 15、63 及 134 與 $E^1L^1N(R^3)COOCH_2CCl_3$ (其可藉由在肖頓 - 鮑曼條件下用氯甲酸 2,2,2- 三氯乙酯活化 $E^1L^1N(R^3)H$ 來獲得)之偶合反應來製備。或者，化合物 152 可藉由 151 與胺 $E^1L^1N(R^3)H$ 在鹼諸如 DIEA 存在下之偶合反應來製備。

流程 16



[0249] 流程 16 示出中間物 162 之例示性製備。在肖頓 - 鮑曼條件下，用氯甲酸 2,2,2- 三氯乙酯活化 84 產生 161，其與胺 $E^1L^1N(R^3)H$ 反應，獲得 162。

流程 17



[0250] 流程 17 示出式 I 化合物之例示性製備。在肖頓 - 鮑曼條件下，用氯甲酸 2,2,2- 三氯乙酯(或氯甲酸其內烯酯)活化 A(16、34、44a、44b、54、64、65、74a、74b、74c、102a、102b、114a、114b、124a、124b、

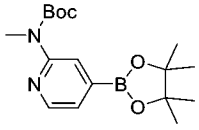
13-3 及 **14-3**)，得到中間物 **17-1**。式 **I** 化合物可藉由 **17-1** 與胺 E^1-L^1-N(R^3)H 在鹼諸如 DIEA 存在下之偶合反應，或藉由化合物 **A** 與異氰酸酯 E^1-L^1-NCO (市售或藉由熟習此項技術者熟知的合適方法合成)之偶合反應，或藉由化合物 **A** 與胺 E^1-L^1-N(R^3)H 在三光氣存在下之偶合反應，或藉由化合物 **A** 與羧酸 E^1-L^1-COOH 之庫爾提斯重排，或藉由化合物 **A** 與 E^1-L^1-N(R^3)$COOCH_2CCl_3$ (其可藉由在肖頓-鮑曼條件下用氯甲酸 2,2,2-三氯乙酯活化 E^1-L^1-N(R^3)H 或 **15-2** 與 Z-B$(OR)_2$ 之鈴木反應獲得)之偶合反應製備。在鈀催化劑(例如 $Pd(dppf)Cl_2$)存在下，用雙(頻哪醇根基)二硼對 **15-2** 進行 Pd-氧硼基化，得到硼酸酯或 **17-2**。化合物 **17-2** 可在鈴木條件下用 Z-Y (Y = Cl、Br，市售或藉由熟習此項技術者熟知的合適方法合成)轉化為式 **I** 化合物。以類似方式，硼酸酯 **2-5** 可在鈴木條件下用化合物 **B** (**3-2**、**6-2**、**6-5**、**7-3a**、**7-3c**、**11-3a**、**11-3b**、**12-3a**、**12-3b**、**13-2** 及 **14-2b**)轉化為式 **I** 化合物。或者，式 **I** 化合物可藉由用 mCPBA 氧化 **16-2**，隨後與醇 E^3-L^3-OH 或胺 E^3-L^3-N(R^4)H 進行 S_NAr 反應來製備。最後，式 **I** 化合物，其含有不飽和官能基諸如雙鍵，可在 Pd 催化劑存在下氫化。當式 **I** 含有氮保護基諸如 Boc 時，保護基可在酸性條件(含三氟乙酸或 HCl 之 1,4-二噁烷)下移除。在另一實施例中，式 **I**，其含有氧保護基諸如 TBDMS，可使用 TBAF 去除保護基。

中間物製備.

【0251】 使用本文所描述之合成程序及方法及熟習此項技術者已知之方法製造隨附化合物：

通用方法 A：氧硼基化

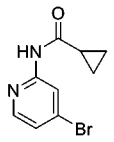
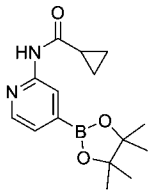
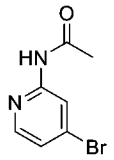
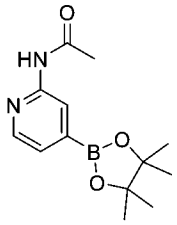
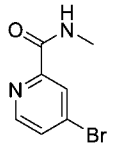
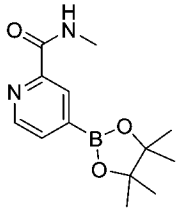
【0252】 中間物 **A1**：甲基(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)吡啶-2-基)胺基甲酸三級丁酯

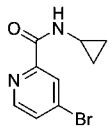
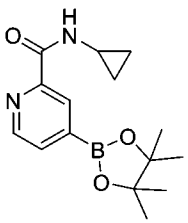
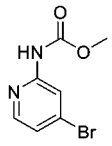
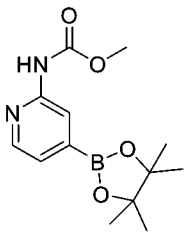
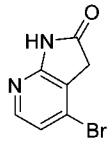
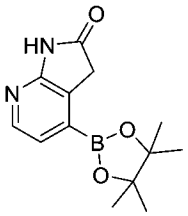
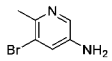
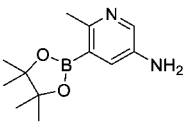
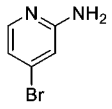
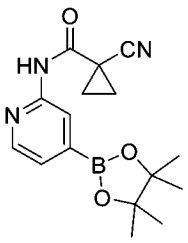


【0253】使(4-溴吡啶-2-基)(甲基)胺基甲酸三級丁酯(0.82 g, 2.9 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2，2'-雙(1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷) (0.87 g, 3.4 mmol)及KOAc (0.84 g, 8.6 mmol)於 DMF (15 mL)中之混合物在室溫下攪拌。反應混合物用 Ar 鼓泡 10 分鐘。添加 $Pd(dppf)Cl_2$.DCM 加合物(0.12 g, 0.14 mmol)，密封反應混合物且加熱至 80°C隔夜。使反應物冷卻至室溫且用 EtOAc (30 mL)稀釋。分離有機層且用鹽水(30 mL)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且減壓濃縮，得到棕色油狀物。用己烷(20 mL)處理棕色油狀物且過濾固體。將濾液真空濃縮至乾燥，得到呈棕色固體狀之甲基(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)吡啶-2-基)胺基甲酸三級丁酯(**A1**，1.09 g，100%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.40 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.27 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 3.29 (s, 3H), 1.48 (s, 9H), 1.30 (s, 12H); MS (ESI) m/z: 335.2 ($M+H^+$)。

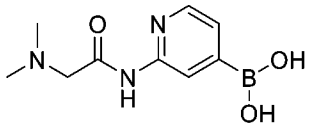
【0254】使用上文通用方法 A，製備表 A 之以下中間物。

表 A.

實例編號	SM	產物	產率(%)	^{1}H NMR (400 或 500 MHz, DMSO-d_6): δ	MS (m/z: $M+H^+$)
A2			粗產物	10.7 (s, 1H), 8.28 (m, 2H), 7.22 (d, J = Hz, 1H), 1.15 (s, 12H), 1.06 (brs, 1H), 0.86 (m, 4H)。	288.9
A3			粗產物	10.4 (s, 1H), 8.31 (brs, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.23 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.30 (s, 12H)。	263.3
A4			57	8.78 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.73 (dd, J = 1.2 及 4.7 Hz, 1H), 2.81 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 1.32 (s, 12H)。	無資料

A5			粗產物	10.7 (s, 1H), 8.28 (m, 2H), 7.22 (d, J = Hz, 1H), 1.15 (s, 12H), 1.06 (brs, 1H), 0.86 (m, 4H)。	288.9
A6			42	10.2 (s, 1H), 8.28 (dd, J = 1.0 及 4.7 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 1.30 (s, 12H)。	無資料
A7			粗產物	無資料	179.0
A8			粗產物	無資料	153.2 (硼酸)
A10			61	10.3 (s, 1H), 8.39 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.33 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 1.72 (m, 2H), 1.69 (m, 2H), 1.30 (s, 12H)。	314.3

【0255】製備中間物 **A9**



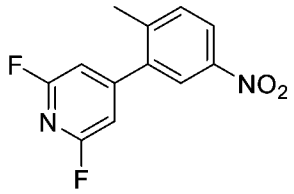
【0256】將 4-溴吡啶-2-胺(4.0 g, 23 mmol)於 DCM (100 ml)中之溶液冷卻至 0°C。將 DIEA (16 mL, 92 mmol)及 2-氯乙醯氯(2.0 mL, 25 mmol)逐滴添加至溶液中。使反應混合物升溫至室溫，且隨後在室溫下攪拌 4 小時。將二甲胺(2.0 M 於 THF 中，58 mL，116 mmol)添加至反應混合物，且使溶液在室溫下攪拌隔夜。用飽和 $NaHCO_3$ (aq, 50 mL)淬滅反應混合物，且隨後用 DCM (3×50 mL)萃取溶液。合併之有機物經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮至乾燥，得到黑色油狀

物。黑色油狀物藉由矽膠管柱層析(0 至 10% MeOH/DCM)純化，得到呈棕色固體狀之 N-(4-溴吡啶-2-基)-2-(二甲胺基)乙醯胺(2.16 g, 36%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 10.1 (s, 1H), 8.32 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 1.8 及 5.4 Hz, 1H), 3.14 (s, 2H), 2.28 (s, 6H); MS (ESI) m/z: 258.0 ($M+H^+$)及 260.0。

【0257】 (2-(2-(二甲胺基)乙醯胺基)吡啶-4-基)硼酸(**A9**，粗產物，100%)係藉由方法 A 製備。MS (ESI) m/z: 224.0 ($M+H^+$)。

通用方法 B：鈴木偶合反應

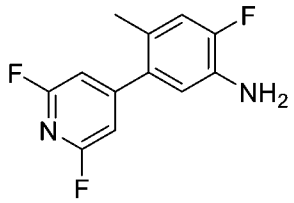
【0258】 中間物 **B1**：2,6-二氟-4-(2-甲基-5-硝基苯基)吡啶



【0259】 用 2,6-二氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)吡啶(5.4 g, 22 mmol)處理 2-溴-1-甲基-4-硝基苯(4.0 g, 19 mmol)於 DME (90 mL)中之溶液。添加 Na_2CO_3 (28 mL, 56 mmol, 2.0 M 溶液)且在室溫下攪拌。反應混合物藉由鼓泡氬氣兩分鐘來脫氣，且用 Pd(dppf)Cl_2.DCM 加合物(0.76 g, 0.93 mmol)處理。所得反應混合物在 60°C下加熱 3 小時。反應物經由矽藻土墊過濾且使用 EtOAc 洗滌。分離有機層且減壓濃縮，得到棕色油狀物。隨後將棕色油狀物懸浮於 MeOH 中且過濾固體，得到呈茶色固體狀之 2,6-二氟-4-(2-甲基-5-硝基苯基)吡啶(4.1 g, 89%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8.24 (dd, J = 2.5 及 8.5 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.37 (s, 2H), 2.39 (s, 3H)。

通用方法 C：鈴木偶合反應

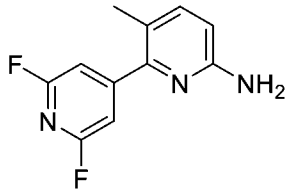
【0260】 中間物 **B2**：5-(2,6-二氟吡啶-4-基)-2-氟-4-甲基苯胺



【0261】用 K_2CO_3 (0.81 g, 5.8 mmol)處理 5-溴-2-氟-4-甲基苯胺(1.43 g, 7.0 mmol)及 2,6-二氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)吡啶(1.40 g, 5.8 mmol)於 1,4-二噁烷(10 mL)及水(2 mL)中之溶液。反應混合物用氮氣吹掃 20 分鐘，隨後添加 Pd(dppf)Cl_2.DCM 加合物(0.10 g, 0.38 mmol)。將反應混合物在 90°C下再加熱 2 小時且將混合物冷卻至室溫。溶液經由矽藻土墊過濾且用 EtOAc (750 mL)洗滌。用水(250 mL)洗滌濾液。合併之有機物經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且減壓濃縮，得到粗產物。粗產物藉由矽膠管柱層析(0 至 20% EtOAc/庚烷)純化，得到呈淺棕色固體狀之 5-(2,6-二氟吡啶-4-基)-2-氟-4-甲基苯胺(1.23 g, 88%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.14 (s, 2H), 6.99 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 2.10 (s, 3H); MS (ESI) m/z: 239.0 ($M+H^+$)。

通用方法 D：鈴木偶合反應

【0262】中間物 **B3**：2',6'-二氟-3-甲基-[2,4'-聯吡啶]-6-胺

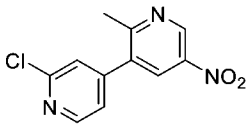
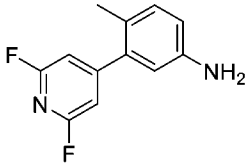
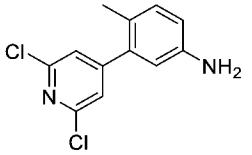
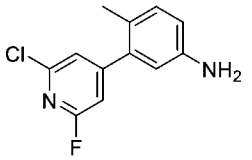
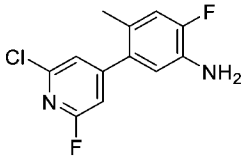
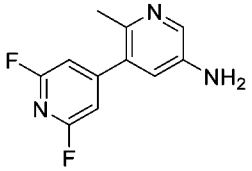
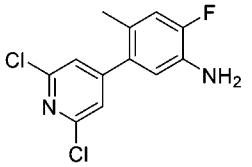
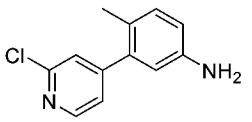


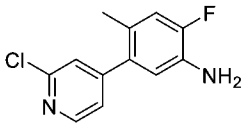
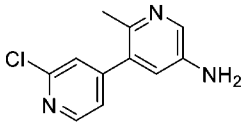
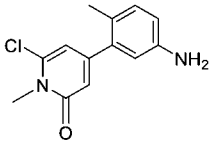
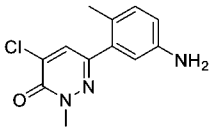
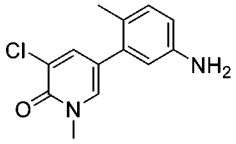
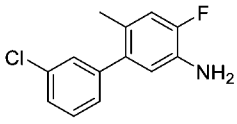
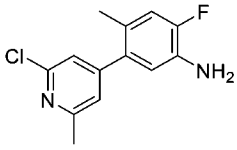
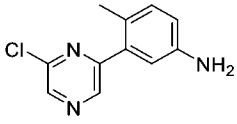
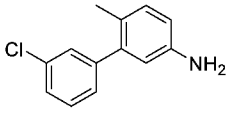
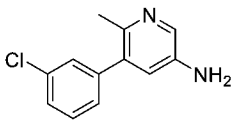
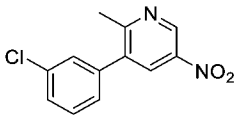
【0263】6-溴-5-甲基吡啶-2-胺(2.0 g, 11 mmol)、2,6-二氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)吡啶(3.1 g, 13 mmol)及 K_2CO_3 (3.7 g, 27 mmol)於 1,4-二噁烷(48 mL)及水(5.4 mL)中之溶液用 Ar 鼓泡 2 分鐘。添加 XPhos Pd G2 (0.17 g, 0.21 mmol)且隨後用 Ar 鼓泡 2 分鐘。將反應溶液加熱至 85°C持續 2.5 小時。將反應物冷卻至室溫且用 DCM (100 mL)稀釋。溶液經由矽藻土墊過濾，且濾液用飽和 $NaHCO_3$ 溶液(100 mL)洗滌。有機層經無水 $MgSO_4$ 乾燥，過濾且減壓濃縮，得到粗產物。粗產物藉由矽膠管柱層析(0 至 25% (10 %

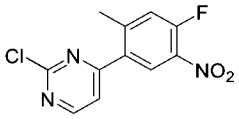
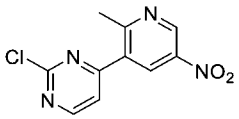
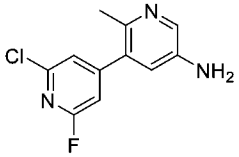
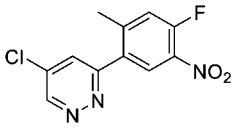
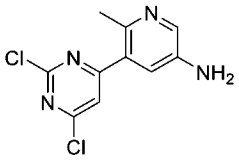
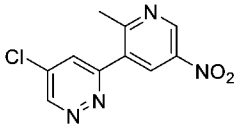
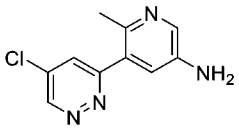
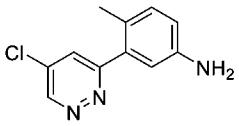
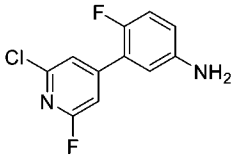
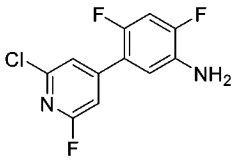
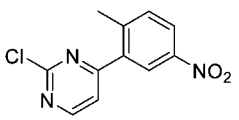
NH_4OH:MeOH)\DCM)純化，得到呈茶色固體狀之 2',6'-二氟-3-甲基-[2,4'-聯吡啶]-6-胺(1.8 g, 68%)。MS (ESI) m/z: 222.2 ($M+H^+$)。

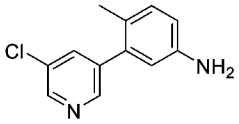
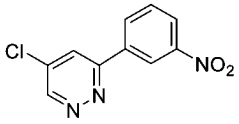
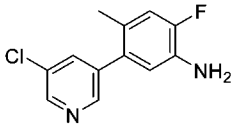
【0264】使用上文通用方法 B-D，製備表 B 之以下中間物。

表 B.

實例編號	產物	方法	產率 (%)	^{1}H NMR (400 或 500 MHz, DMSO-d_6): δ	MS (m/z: $M+H^+$)
B4		B	70	9.34 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.62 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 2.58 (s, 3H)。	250.0
B5		C	88	7.14 (s, 2H), 6.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.58 (dd, J = 2.0 及 8.0 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.0 (brs, 2H), 2.09 (s, 3H)。	221.0
B6		C	92	無資料	253.0
B7		C	82	無資料	237.0
B8		C	80	7.45 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 2.10 (s, 3H)。	255.0
B9		C	95	7.93 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.23 (s, 2H), 6.83 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 2.26 (s, 3H)。	222.2
B10		B	67	7.52 (s, 2H), 6.95 (d, J= 10.0 Hz, 1H), 6.69 (d, J= 9.2 Hz, 1H), 5.1 (s, 2H), 2.10 (s, 3H)。	271.0
B11		B	99	8.41 (d, J = 5.1Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.35 (dd, J = 1.5 及 5.1 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.56 (dd, J = 2.4 及 8.1 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 2.4 Hz,	219.0

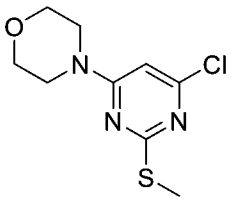
				1H), 5.04 (s, 2H), 2.06 (s, 3H)。	
B12		B	56	8.42 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.35 (m, 1H), 6.97 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 2.08 (s, 3H)。	237.0
B13		B	60	8.46 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.42 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.81(s, 1H), 5.2 (brs, 2H), 2.31 (s, 3H)。	219.8
B14		C	57	6.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.53 (dd, J = 8.0 Hz & 2.4 Hz, 1H), 6.44 (s, 2H), 6.26 (s, 1H), 5.0 (brs, 2H), 3.58 (s, 3H), 2.08 (s, 3H)。	248.8
B15		C	38	6.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.56 (dd, J= 8.0 Hz & 2.0 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.0 (brs, 2H), 3.66 (s, 3H), 1.96 (s, 3H)。	250.2
B16		C	54	7.72 (s, 2H), 6.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.48 (dd, J = 2.4 及 8.0 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.90 (brs, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.08 (s, 3H)。	248.8
B17		C	97	無資料	236.0
B18		C	crude	無資料	251.0
B19		C	63	8.76 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 6.99 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.63 (m, 1H), 5.0 (brs, 2H), 2.18 (s, 3H)。	219.8
B20		C	90	7.37-7.45 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.24 (br d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.50 (brd, J = 8.0 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.94 (brs, 2H), 2.03 (s, 3H)。	217.9
B21		C	87	無資料	219.2
B22		B	92	9.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H),	249.0

				7.49 (m, 1H), 2.56 (s, 3H)。	
B23		B	62	8.90 (dd, J = 2.4 及 5.2 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 2.49 (s, 3H)。	268.1
B24		B	73	9.38 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.96 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 2.73 (s, 3H)。	251.0
B25		C	57	7.92 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 1.3 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 2.25 (s, 3H)。	238.0
B26		B	55	無資料	268.0
B27		C	90	7.98 (m, 2H), 7.11 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.37 (br s, 2H), 2.40 (s, 3H)。	256.9
B28		B	77	9.53 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 9.40 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.74 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 2.67 (s, 3H)。	250.8
B29		reduction with Fe	43	無資料	221.0
B30		C	91	無資料	220.0
B31		B	62	無資料	241.0
B32		B	58	無資料	259.0
B33		B	70	8.91 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.28 (dd, J = 2.5 及 8.4 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.68	250.0

				(d, J = 8.5 Hz, 1H), 2.51 (s, 3H)。	
B34		C	67	8.60 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 6.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.55 (dd, J = 2.4 及 8.4 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 2.05 (s, 3H)。	218.9
B35		B	72	9.47 (d, J = 2.04 Hz, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.75 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.65 (dd, J = 20.4, 12.8 Hz, 1H), 8.40 (dd, J= 1.2 及 8.0 Hz, 1H), 7.87 (t, J = 8.0 Hz, 1H)。	無資料
B36		C	87	無資料	237.0

通用方法 E：芳族取代反應

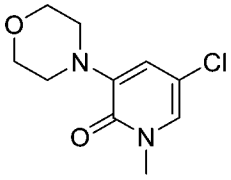
【0265】 中間物 **C1**：4-(6-氯-2-(甲硫基)嘧啶-4-基)嗎啉



【0266】 用 DIPA (29 mL, 17 mmol)處理 4,6-二氯-2-(甲硫基)嘧啶(3.0 g, 15 mmol)於 EtOH (80 mL)中之溶液。添加嗎啉(1.4 mL 15 mmol)且將反應混合物在室溫下攪拌 16 小時。將反應混合物濃縮至約四分之一體積且添加 MeCN (10 mL)。將混合物音波處理 5 分鐘，隨後過濾固體，得到呈白色固體狀之 4-(6-氯-2-(甲硫基)嘧啶-4-基)嗎啉(3.3 g, 87%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 6.66 (s, 1H), 3.63 (brm, 8H), 2.42 (s, 3H); MS (ESI) m/z: 246.0 ($M+H^+$)。

通用方法 F：Pd 偶合反應

【0267】 中間物 **C2**：5-氯-1-甲基-3-(N-嗎啉基)吡啶-2(1H)-酮

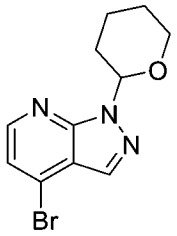


【0268】 用 Cs_2CO_3 (3.36 g, 10.3 mmol)處理 3-溴-5-氯-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(1.14 g, 5.1 mmol)、嗎啉(0.47 mL, 5.4 mmol)於 1,4-二噁烷(26 mL)中之溶液。將

反應混合物用 Ar 鼓泡 2 分鐘。隨後添加 $Pd_2(dba)_3$ (0.24 g, 0.26 mmol)及 xantphos (0.21 g, 0.36 mmol)。將反應混合物加熱至 100°C持續 20 小時。將反應物冷卻至室溫且用 DCM (75 mL)稀釋溶液。溶液經由矽藻土墊過濾，且隨後用飽和 $NaHCO_3$ 溶液(150 mL)洗滌溶液。用 DCM (2 × 40 mL)萃取溶液，且合併之有機物經無水 $MgSO_4$ 乾燥，過濾且減壓濃縮，得到呈茶色固體狀之 5-氯-1-甲基-3-(N-嗎啉基)吡啶-2(1H)-酮(1.49 g, 127%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 7.58 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.68 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.39 (s, 3H), 3.08 (t, J = 4.5 Hz, 4H); MS (ESI) m/z: 229.2 ($M+H^+$)。

通用方法 G：保護

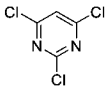
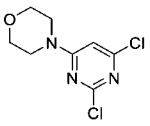
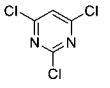
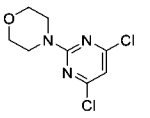
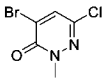
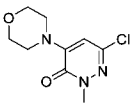
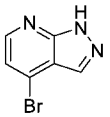
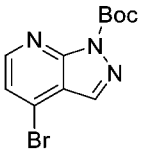
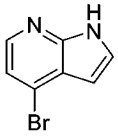
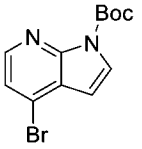
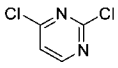
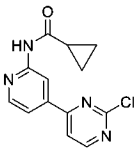
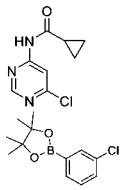
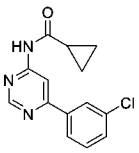
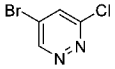
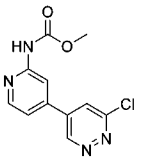
【0269】 實例 **C3**：4-溴-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶

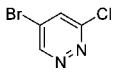
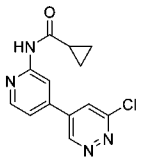
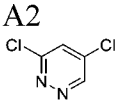
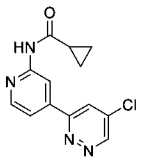
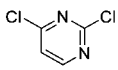
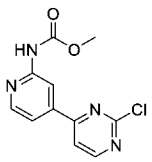
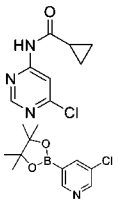
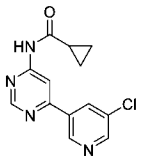
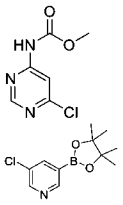
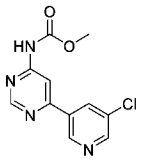
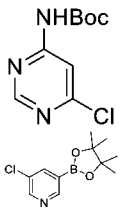
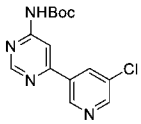
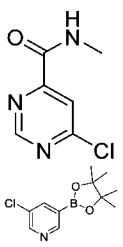
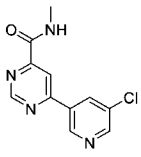
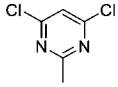
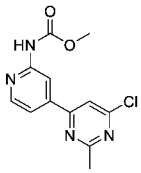


【0270】 用 3,4-二氫-2H-哌喃(2 mL, 22 mmol)處理 4-溴-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶(1.61 g, 8.1 mmol)於 EtOAc (30 mL)中之溶液。添加 4-甲基苯磺酸(0.075 g, 0.39 mmol)，且隨後使反應物在室溫下攪拌隔夜。反應物變成橙色且存在沈澱物。添加 K_2CO_3 (0.35 g)，將懸浮液攪拌約 15 分鐘且隨後經由矽藻土墊過濾。減壓濃縮濾液，且藉由矽膠管柱層析(0 至 60% EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到呈無色油狀之 4-溴-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶(1.01 g, 44%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8.44 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.60 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 6.02 (dd, J = 2.5 及 10.3 Hz, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.63-3.76 (m, 1H), 2.41-2.50 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 1.65-1.83 (m, 1H), 1.38-1.65 (m, 2H); MS (ESI) m/z: 304.0 ($M+Na+H^+$)及 306.0。

【0271】 使用上文通用方法 E、F 及 G，製備表 C 之以下中間物。

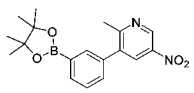
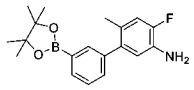
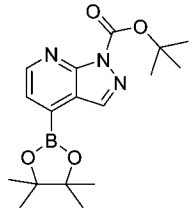
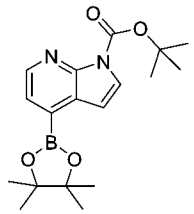
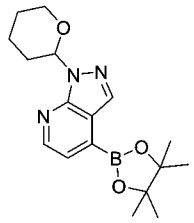
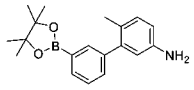
表 C.

實例編號	SM	產物	方法	產率 (%)	^{1}H NMR (400 或 500 MHz, DMSO-d_6): δ	MS (m/z: $M+H^+$)
C4			E	72	7.02 (s, 1H), 3.64 (brm, 8H)。	234.0
C5			E	22	6.96 (s, 1H), 3.67 (m, 4H), 3.63 (m, 4H)。	234.0
C6			E	97	6.55 (s, 1H), 3.67 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.55 (s, 3H), 3.51 (t, J = 4.7 Hz, 4H)。	230.2
C7	 (Boc)$_2$O DMAP		G	91	8.55 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.74 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 1.62 (s, 9H)。	320.0 (M+Na+ H$^+$) 322.0
C8	 (Boc)$_2$O DMAP		G	crude	8.26 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 1.60 (s, 9H)。	319.0 (M+Na+ H$^+$) 321.0
C9	A2 		F	85	1.06 (s, 1H), 8.93 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.52 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 1.6 及 5,2 Hz, 1H), 2.03 (m, 1H), 0.81-0.87 (m, 4H)。	275.2
C10			F	75	無資料	274.0
C11	A6 		F	91	10.5 (s, 1H), 9.61 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 1.7 及 5.2 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H)。	265.2

C12	A2 		F	74	無資料	275.0
C13	A2 		F	88	11.0 (s, 1H), 9.49 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.54 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 1.6 及 5.2, Hz, 1H), 2.05 (m, 1H), 0.82-0.87 (m, 4H)。	275.2
C14	A6 		F	80	10.4 (brs, 1H), 8.94 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.47 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 1.6 及 5.2 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H)。m/z: 265.04	265.0
C15			F	84	11.4 (s, 1H), 9.12 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.78 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.44 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 2.07 (m, 1H), 0.87-0.94 (m, 4H)。	275.0
C16			F	27	11.0 (brs, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.79 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.46 (brm, 1H), 8.36 (s, 1H), 3.75 (s, 3H)。	264.9
C17			F	47	無資料	407.1
C18			F	71	9.42 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 9.38 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 9.08 (dd, J = 3.8 及 8.6 Hz, 1H), 8.83 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.75 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 2.86 (d, J = 4.8 Hz, 3H)。	249.0
C19	A6 		F	59	10.42 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.45 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.78 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.71 (s, 3H)。	278.8

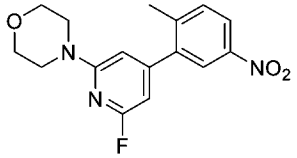
【0272】使用上文通用方法 A，製備表 D 之以下中間物。

表 D.

實例編號	SM	產物	產率(%)	^{1}H NMR (400 或 500 MHz, DMSO-d_6): δ	MS (m/z: $M+H^+$)
D1	B22		粗產物	9.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 2.53 (s, 3H), 1.30 (s, 12H)。	341.1
D2	B17		92	無資料	328.2
D3	C7		粗產物	無資料	286.2 (硼酸)
D4	C8		粗產物	無資料	無資料
D5	C3		粗產物	無資料	248.2 (硼酸)
D6	B20		粗產物	無資料	310.2

通用方法 H：芳族取代反應

【0273】 中間物 **E1**：4-(6-氟-4-(2-甲基-5-硝基苯基)吡啶-2-基)嗎啉

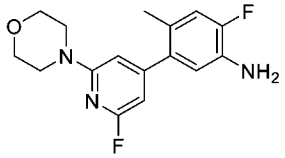


【0274】 用嗎啉(4.2 mL, 49 mmol)處理 2,6-二氟-4-(2-甲基-5-硝基苯基)吡啶(**B1**, 4.1 g, 16 mmol)及 DIEA (8.6 mL, 49 mmol)於 EtOH (82 mL)中之溶液。將反應混合物密封且加熱至 65°C持續 6 小時。將反應物冷卻至室溫且用水稀釋。將

固體過濾且用水洗滌。在高真空下乾燥固體隔夜，得到呈茶色固體狀之 4-(6-氟-4-(2-甲基-5-硝基苯基)XXX 吡啶-2-基)嗎啉吡啶(4.4 g, 84%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8.19 (dd, J = 2.5 及 8.5 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 3.68 (t, J = 4.8 Hz, 4 H), 3.49 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.36 (s, 3H); MS (ESI) m/z: 318.2 ($M+H^+$)。

通用方法 I：芳族取代反應

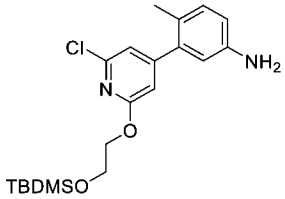
【0275】 中間物 **E2**：2-氟-5-(2-氟-6-(N-嗎啉基)吡啶-4-基)-4-甲基苯胺



【0276】 用嗎啉(0.5 g, 5.7 mmol)處理 5-(2,6-二氟吡啶-4-基)-2-氟-4-甲基苯胺(**B2**, 1.2 g, 5.2 mmol)於 MeCN (10 mL)中之溶液。將反應混合物在 70°C下加熱 20 小時。將反應混合物冷卻至室溫且用水(15 mL)淬滅。用 DCM (3×)萃取溶液。合併之有機萃取物經無水 Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮，得到呈白色固體狀之 2-氟-5-(2-氟-6-(N-嗎啉基)吡啶-4-基)-4-甲基苯胺(1.0 g, 65%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 6.94 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.02 (s, 2H), 3.69 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.47 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.07 (s, 3H); MS (ESI) m/z: 306.2 ($M+H^+$)。

通用方法 J：芳族取代反應

【0277】 中間物 **E3**：3-(2-(2-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)乙氧基)-6-氯吡啶-4-基)-4-甲基苯胺

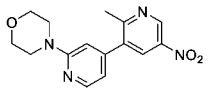
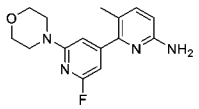
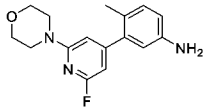
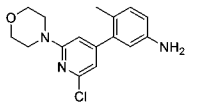


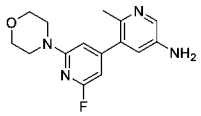
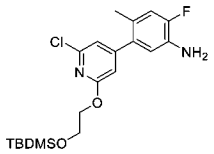
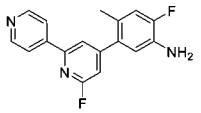
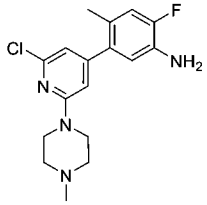
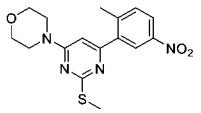
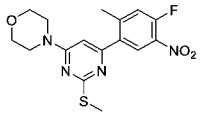
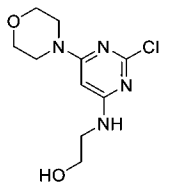
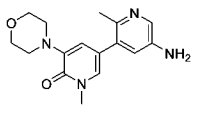
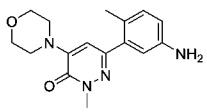
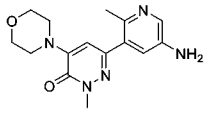
【0278】 在冰水浴下緩慢地用 NaH (0.15 g, 3.8 mmol, 60%於礦物油中)處理

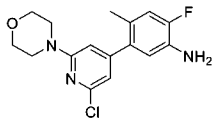
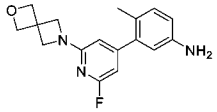
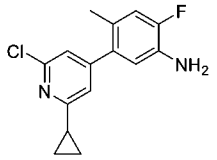
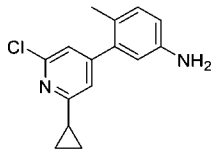
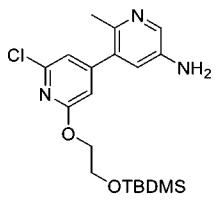
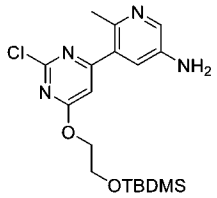
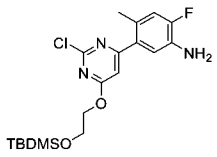
2-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)乙-1-醇(0.42 g, 2.4 mmol)於 DMF (5.0 mL)中之溶液，且將反應混合物在相同條件下攪拌 30 分鐘。將 3-(2-氯-6-氟吡啶-4-基)-4-甲基苯胺(**B7**, 0.45 g, 1.9 mmol)於 DMF (1 mL)中之溶液添加至反應混合物中，且將反應混合物在 40°C下加熱 2 小時。反應混合物在冰水浴下用水(20 mL)淬滅。減壓濃縮溶液且藉由矽膠管柱層析(5 至 10% EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到 3-(2-(2-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)乙氧基)-6-氯吡啶-4-基)-4-甲基苯胺(0.47 g, 62%)。MS (ESI) m/z: 393.2 ($M+H^+$)。

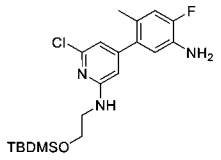
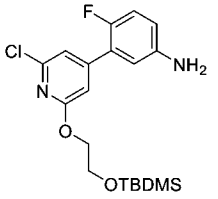
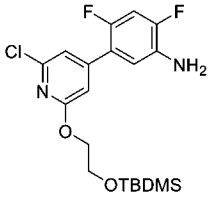
【0279】使用上文通用方法 C、D、H、I 及 J，製備表 E 之以下中間物。

表 E.

實例編號	SM	產物	方法	產率(%)	^{1}H NMR (400 或 500 MHz, DMSO-d_6): δ	MS (m/z: $M+H^+$)
E4	B4		H	72	9.30 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.81 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.71 (m, 4), 3.51 (m, 4H), 2.58 (s, 3H)。	301.3
E5	B3		I	粗產物	7.30 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.43 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.83 (s, 2H), 3.67 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.44 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.09 (s, 3H)。	289.2
E6	B5		H	96	6.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.53 (m, 2H), 6.44 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.90 (brs, 2H), 3.66 (m, 4H), 3.46 (m, 4H), 2.06 (s, 3H)。	288.0
E7	B6		J	75	6.92 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.52 (dd, J = 2.4 及 8.1 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 3.67 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.46 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.05 (s, 3H)。	304.2

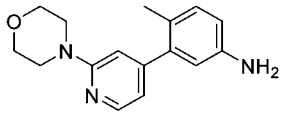
E8	B9		H	50	無資料	289.2
E9	B8		J	76	6.99 (d, J = 1.1Hz, 1H), 6.94 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.33 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.90 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 2.06 (s, 3H), 0.83 (t, J = 0.3 Hz, 9H), 0.02 (m, 6H)。	411.2
E10	B8		C	91	8.71 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 8.07 (m, 3H), 7.25 (s, 1H), 7.02 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 2.14 (s, 3H)。	298.2
E11	B8		J	95	無資料	335.2
E12	C1		D	粗產物	8.19 (m, 2H), 7.60 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 3.67 (m, 8H), 2.47 (s, 3H), 2.45 (s, 3H)。	無資料
E13	C1		D	31	8.15 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 3.66 (brm, 8H), 2.46 (s, 3H), 2.44 (s, 3H)。	365.2
E14	C4		J	51	6.97 (brs, 1H), 6.07 (brs, 1H), 4.61 (brs, 1H), 3.60 (d, J = 5.0 Hz, 4H), 3.51 (s, 4H), 3.44 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.25 (t, J = 7.5 Hz, 2H)。	259.2
E15	C2		D	18	無資料	301.2
E16	C6		C	76	無資料	301.2
E17	C6		C	30	7.86 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.70 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 3.65 (s, 3H),	無資料

					3.45 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 2.30 (s, 3H)。	
E18	B10		J	42	7.24 (d, J= 9.2 Hz, 1H), 6.78 (s, 2H), 6.47 (d, J= 9.6 Hz, 1H), 5.5 (s, 2H), 3.70 (brs, 4H), 3.47 (brs, 4H), 2.10 (s, 3H)。	321.9
E19	B5		I	91	6.91 (d, J = 8.2Hz, 1H), 6.51 (dd, J = 2.4 及 8.1 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.70 (s, 4H), 4.12 (s, 4H), 2.04 (s, 3H)。	300.2
E20	B10		C	粗產物	無資料	453.0
E21	B6		C	71	7.25 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.95 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.54 (m, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.0 (brs, 2H), 2.14 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.02 (m, 2H), 0.88 (m, 2H)。	259.2
E22	B25		J	87	7.85 (s, 1H), 7.03 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.28-4.34 (m, 2H), 3.85-3.91 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 0.79 (s, 9H), 0.01 (s, 6H)。	394.2
E23	B27		J	58	7.94 (dd, J = 5.6, 2.8 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.03 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.48 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.91 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 0.82 (s, 9H), 0.04 (s, 6H)。	395.1
E24	B10		J	73	6.99 (s, 1H), 6.95 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.34 (t, J = 4.0 Hz, 2H), 3.91 (m, J = 4.8 Hz, 2H), 2.07 (s, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.04 (s, 6H)。	411.0

E25	B8		J	33	6.97 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.39 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 6.31 (s, 1H), 5.02 (br s, 2H), 3.69 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.32- 3.37 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 0.84 (s, 9H), 0.02 (s, 6H)。	410.0
E26	B31		J	45	無資料	397.2
E27	B32		J	67	無資料	415.2

通用方法 K：還原

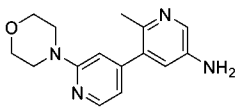
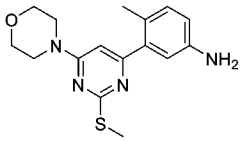
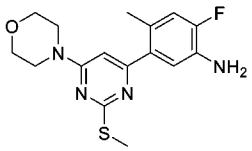
【0280】 中間物 **F1**：4-甲基-3-(2-(N-嗎啉基)吡啶-4-基)苯胺



【0281】 用 10%鈀/碳(50%用水潤濕) (0.15 g, 0.07 mmol)處理 3-(2-氯-6-(N-嗎啉基)吡啶-4-基)-4-甲基苯胺(**E7**, 0.20 g, 0.70 mmol)於 EtOH (3 mL)中之溶液。將反應混合物在 50 psi 下氫化 4 小時。反應混合物經由矽藻土墊過濾且用 EtOH 洗滌。隨後減壓濃縮濾液且藉由逆相管柱層析(0 至 100% (0.4% TFA:H_2O)/CH_3CN)純化殘餘物，得到呈灰白色固體狀之 4-甲基-3-(2-(N-嗎啉基)吡啶-4-基)苯胺(0.10 g, 55%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8.11 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.59 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.50 (dd, J = 2.4 及 8.1 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.93 (s, 2H), 3.68 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.44 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.04 (s, 3H)。

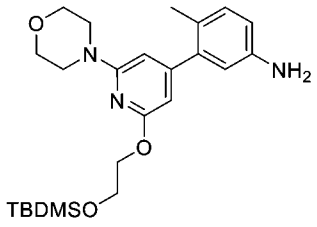
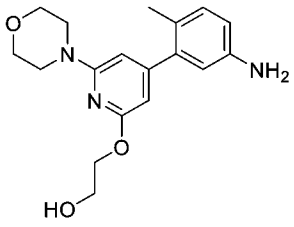
【0282】 使用上文通用方法 K，製備表 F 之以下中間物。

表 F.

實例編號	SM	產物	產率(%)	^{1}H NMR (400 或 500 MHz, DMSO-d_6): δ	MS (m/z: $M+H^+$)
F2	E4		98	8.16 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.65 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.2 (s, 2H), 3.69 (m, 4), 3.47 (m, 4H), 2.23 (s, 3H)。	271.3
F3	E12		粗產物	無資料	317.2
F4	E13		35	無資料	335.2

通用方法 L：芳族取代反應

【0283】 中間物 **G1**：3-(2-(2-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)乙氧基)-6-(N-嗎啉基)吡啶-4-基)-4-甲基苯胺及中間物 **G2**：2-((4-(5-胺基-2-甲基苯基)-6-(N-嗎啉基)吡啶-2-基)氧基)乙-1-醇

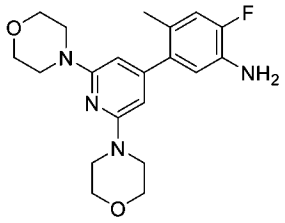

及


【0284】 緩慢地用 NaH (5.2 g, 131 mmol, 60%於礦物油中之分散液)處理 2-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)乙-1-醇(37 g, 209 mmol)於 1,4-二噁烷及 NMP (4:1, 150 ML)中之溶液。所得混合物在室溫下在 Ar 氛圍下攪拌 15 分鐘。添加 3-(2-氟-6-(N-嗎啉基)吡啶-4-基)-4-甲基苯胺(**E6**, 15 g, 52 mmol)，且隨後將反應混合物在 120℃下加熱 2 小時。將反應混合物冷卻至室溫且倒入冷的飽和 NH_4Cl 溶液(200 mL)中。用 DCM (3×200 mL)萃取混合物。經合併之有機物經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且減壓濃縮。粗產物藉由矽膠管柱層析(0 至 40% EtOAc/己烷)純化，得到兩種主要產物：呈棕色液體狀之 3-(2-(2-((三級丁基二甲基矽烷基)氧

基)乙氧基)-6-(N-嗎啉基)吡啶-4-基)-4-甲基苯胺(**G1**, 7.0 g, 30%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 6.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.48 (dd, J = 2.4 及 8.0 Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.9 (brs, 2H), 4.28 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.89 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.68 (m, 4H), 3.42 (m, 4H), 2.01 (s, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.04 (s, 6H); MS (ESI) m/z: 444.1 ($M+H^+$)及呈棕色液體狀之 2-((4-(5-胺基-2-甲基苯基)-6-(N-嗎啉基)吡啶-2-基)氧基)乙-1-醇(**G2**,6.5 g, 55%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 6.89 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.48 (dd, J = 2.0 及 8.0 Hz, 1H), 6.41 (brs, 1H), 6.16 (m, 1H), 5.95 (m, 1H), 4.9 (brs, 2H), 4.78 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.23 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.69 (m, 6H), 3.39 (m, 4H), 2.01 (s, 3H); MS (ESI) m/z: 330.0 ($M+H^+$)。

通用方法 M：在高溫下之芳族取代反應

【0285】 中間物 **G3**：5-(2,6-二(N-嗎啉基)吡啶-4-基)-2-氟-4-甲基苯胺

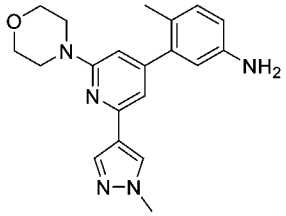


【0286】 將 2-氟-5-(2-氟-6-(N-嗎啉基)吡啶-4-基)-4-甲基苯胺(**E2**, 0.4 g, 1.3 mol)及嗎啉(2.3 g, 27 mmol)於 DMSO (2 mL)中之溶液在 160°C下加熱 4 小時。用水(10 mL)淬滅反應混合物且用 EtOAc (2 × 30 mL)萃取溶液。經合併之有機物經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且減壓濃縮。粗產物藉由矽膠管柱層析(30 至 40% EtOAc/己烷)純化，得到呈白色固體狀之 5-(2,6-二(N-嗎啉基)吡啶-4-基)-2-氟-4-甲基苯胺(0.42 g, 85%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 6.88 (m, 1H), 6.60 (m, 1H), 5.95 (s, 2H), 4.94 (brs, 2H), 3.66 (t, J = 4.7 Hz, 8H), 3.38 (t, J = 4.7 Hz, 8H), 2.06 (s, 3H); MS (ESI) m/z: 373.2 ($M+H^+$)。

通用方法 N：鈴木反應

【0287】 中間物 **G4**：4-甲基-3-(2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(N-嗎啉基)吡啶

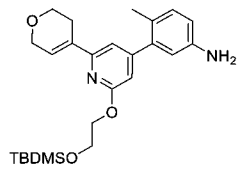
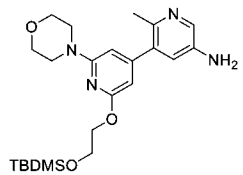
-4-基)苯胺

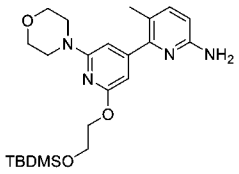
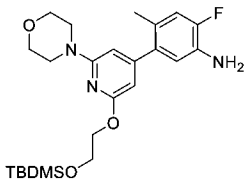
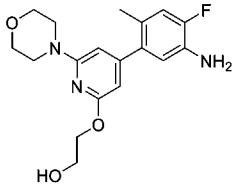
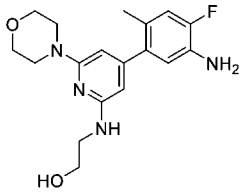
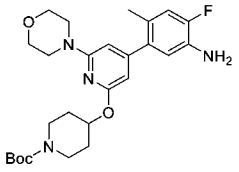
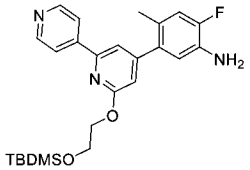


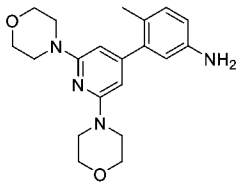
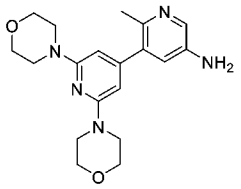
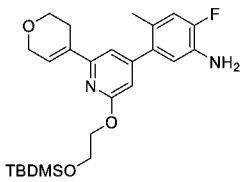
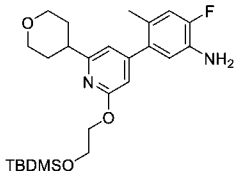
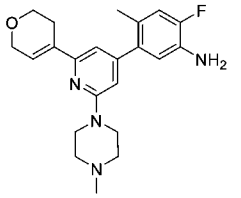
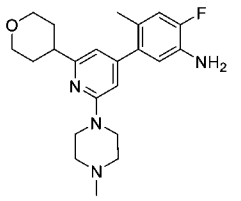
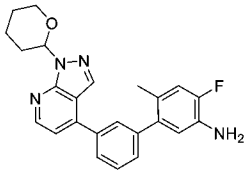
【0288】用 K_2CO_3 (2 N, 2.6 mL, 5.3 mmol)處理 3-(2-氯-6-(N-嗎啉基)吡啶-4-基)-4-甲基苯胺(**E7**, 0.80 g, 2.6 mmol)、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-1H-吡唑(0.66 g, 3.2 mmol)於 1,4-二噁烷(25 mL)中之溶液。反應混合物用 Ar 鼓泡 2 分鐘，且隨後添加 $Pd(dppf)Cl_2$.DCM 加合物(0.22 g, 0.26 mmol)。反應混合物在 80°C下加熱 1 小時，且隨後冷卻至室溫。用水(100 mL)淬滅反應混合物且隨後用 EtOAc (3×40 mL)萃取溶液。合併之有機物經無水 $MgSO_4$ 乾燥，過濾，減壓濃縮，得到粗產物。藉由矽膠管柱層析(0 至 70% EtOAc/己烷)純化粗產物，得到呈灰白色固體狀之 4-甲基-3-(2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(N-嗎啉基)吡啶-4-基)苯胺(0.72 g, 78%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8.21 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 6.92 (d, J = 8.1Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.50 (dd, J = 2.4 及 8.1 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.93 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.71 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 3.50 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 2.07 (s, 3H); MS m/z: 350.2 ($M+H^+$)。

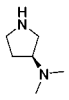
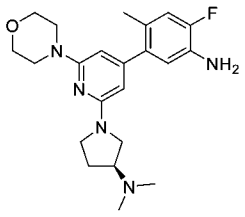
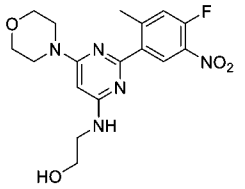
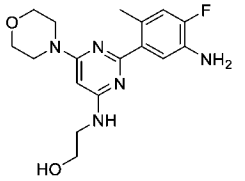
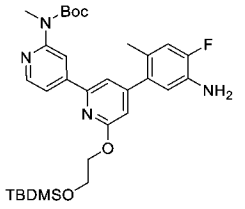
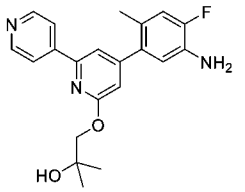
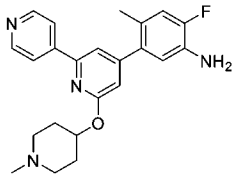
【0289】使用上文通用方法 K、L、M 及 N，製備表 G 之以下中間物。

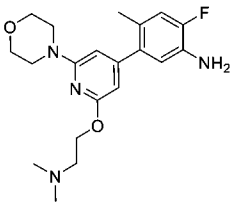
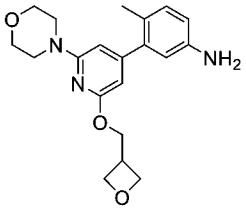
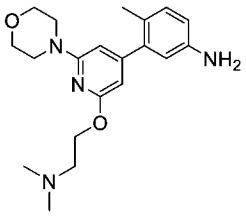
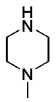
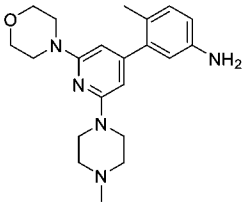
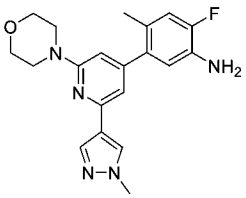
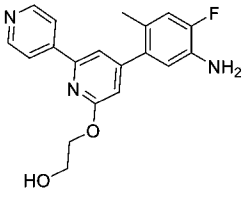
表 G.

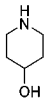
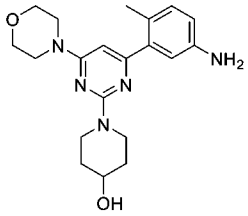
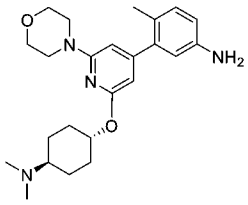
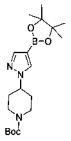
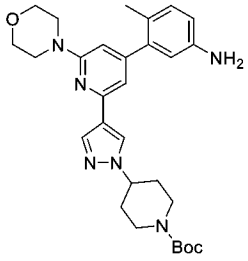
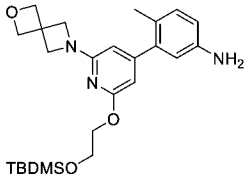
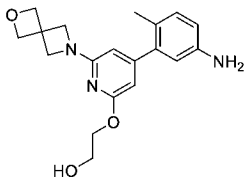
實例編號	SM	產物	方法	產率(%)	^{1}H NMR (400 或 500 MHz, DMSO-d_6): δ	MS (m/z: $M+H^+$)
G5	E3 		N	28	無資料	441.2
G6	E8 		L	30	無資料	445.2

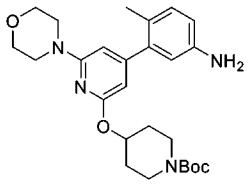
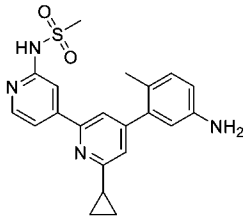
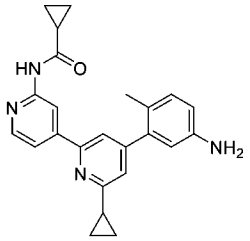
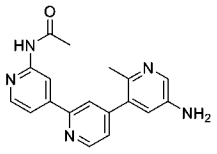
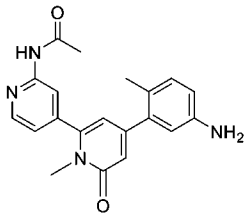
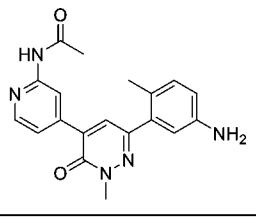
G7	E5 		L	58	7.27 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.76 (s, 2H), 4.27 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.89 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.68 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.41 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.07 (s, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.04 (2, 6H)。	445.2
G8	E2 		L	48	6.85 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.24 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.85 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.64 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.38 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.01 (s, 3H), 0.81 (s, 9H), 0.01 (t, J = 4.1 Hz, 6H)。	462.2
G9	E2 		L	53	無資料	348.2
G10	E2 		L	61	無資料	347.2
G11	E2 		L	crude	無資料	487.2
G12	E10 		L	67	8.67 (m, 2H), 8.09 (m, 2H), 7.65 (d, J = 1.1Hz, 1H), 6.97 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 1.1Hz, 1H), 6.71 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.51 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 3.98 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 0.83 (m, 9H), 0.04 (s, 6H)。	454.2

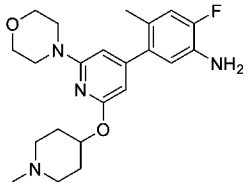
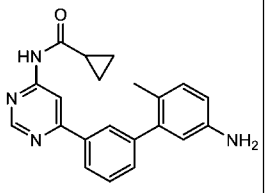
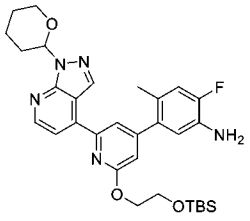
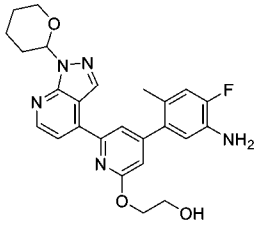
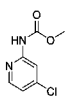
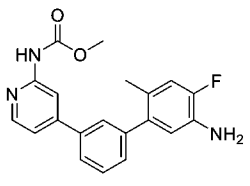
G13	E6 		M	95	無資料	355.2
G14	E8 		M	47	無資料	356.2
G15	E9 		N	78	無資料	459.2
G16	G15		K	粗產物	無資料	461.2
G17	E11 		N	38	6.91 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.72 (brs, 1H), 6.63 (m, 2H), 6.54 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.23 (m, 2H), 3.78 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.51 (brm, 4H), 2.38 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.23-1.26 (m, 2H)。	383.2
G18	G17		K	66	6.90 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.97 (m, 2H), 3.91 (m, 2H), 3.50 (brm, 4H), 3.41 (m, 2H), 2.72-2.80 (m, 1H), 2.42 (brm, 4H), 2.23 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.73 (m, 4H)。	385.2
G19	C3 D2		N	79	無資料	403.2

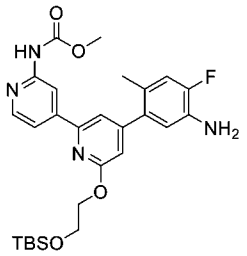
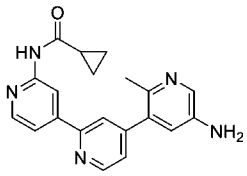
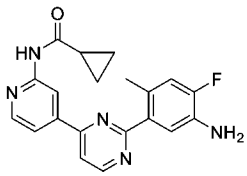
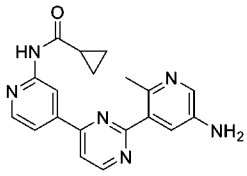
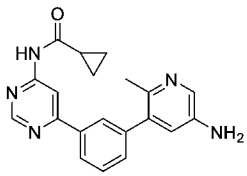
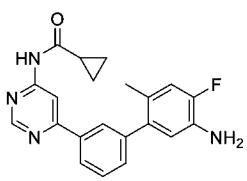
G20	E2 		L	82	6.86 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.61 (s, 1H), 4.94 (s, 2H), 3.64 9m, 4H), 3.56 (m, 2H), 3.37 (m, 4H), 3.23-3.30 (m, 2H), 3.04 (m, 1H), 2.18 (s, 6H), 2.06 (s, 3H), 1.89 (m, 1H), 1.72 (m, 1H)。	無資料
G21	E14 		N	36	$CDCl_3$, 8.08 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.54 (m, 1H), 6.65 (brs, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.63 (brm, 1H), 3.64 (m, 4H), 3.56 (m, 4H), 3.48 (s, 2H), 3.28 (m, 2H), 2.46 (s, 3H)。	378.2
G22	G21		K	92	無資料	348.2
G23	E9 A1		N	60	8.44 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.57 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.72 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.50 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.98 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.45 (s, 9H), 0.83 (s, 9H), 0.03 (s, 6H)。	583.3
G24	E10 		L	粗產物	8.68 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 8.09 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 7.65 (s, 1H), 6.98 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.73 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.65 (s, 1H), 4.22 (s, 2H), 2.68 (s, 6H), 2.13 (s, 3H)。	368.2
G25	E10 		L	89	無資料	393.2

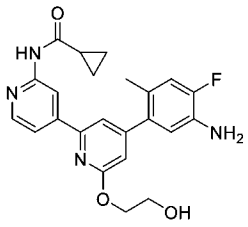
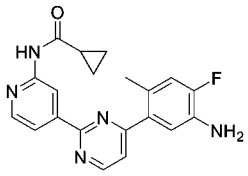
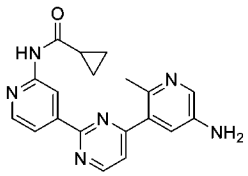
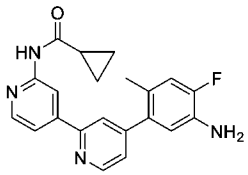
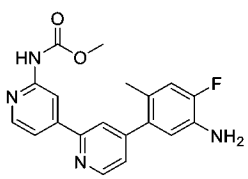
G26	E2 		L	95	6.88 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.91 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.29 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.68 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 3.42 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 2.58 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.19 (s, 6H), 2.05 (s, 3H)。	375.2
G27	E6 		L	70	6.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.50 (m, 1H), 6.42 (m, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.90 (brs, 2H), 4.69 (m, 2H), 4.45 (d, J= 6.8 Hz, 2H), 4.40 (t, J= 6.8 Hz, 2H), 3.70 (m, 4H), 3.43 (m, 4H), 3.38 (m, 1H), 2.04 (s, 3H)。	356.1
G28	E6 		L	66	6.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.48 (d, J= 6.8 Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.90 (brs, 2H), 4.29 (t, J= 5.6 Hz, 2H), 3.69 (brm, 4H), 3.43 (brm, 4H), 2.58 (t, J= 6.0 Hz, 2H), 2.19 (s, 6H), 2.04 (s, 3H)。	357.1
G29	E7 		L	80	6.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.48 (brs, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.80 (brs, 2H), 3.67 (brm, 4H), 3.42 (brm, 4H), 3.43 (brm, 4H), 2.32 (brm, 4H), 2.20 (s, 3H), 2.04 (s, 3H)。	368.5
G30	E18 		N	66	8.33 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.22 (d, J= 8.8 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.45 (d, J= 13.6 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.72 (brm, 4H), 3.51 (brm, 4H), 2.08 (s, 3H)。	368.0
G31	E10 		L	43	8.67 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 8.09 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 7.64 (s, 1H), 6.98 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.72 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.86 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.45 (t, J = 5.2 Hz,	無資料

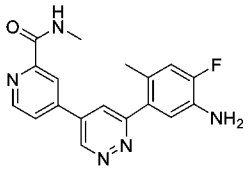
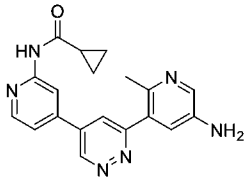
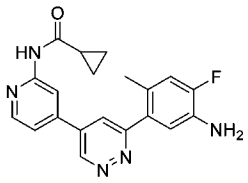
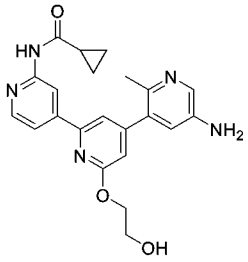
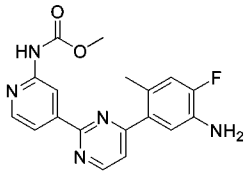
					2H), 3.78 (m, 2H), 2.12 (s, 3H)。	
G32	E12 Mcpba 		氧化、取代及K	粗產物	無資料	370.2
G33	E6 		L	34	6.89 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 6.48 (d, J= 8.8 Hz, 1H), 6.41 (brs, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.9 (brs, 2H), 4.75 (m, 1H), 3.69 (brs, 4H), 3.41 (brs, 4H), 2.35 (brs, 5H), 2.28 (brs, 3H), 2.17 (brs, 3H), 1.97 (s, 3H),1.85 (4H)。	411.5
G34	E7 		N	59	8.35 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.93 (brs, 2H), 6.50 (d, J= 7.6 Hz, 1H), 6.45 (d, J= 6.4 Hz, 2H), 4.9 (brs, 2H), 4.36 (m, 1H), 4.03 (brs, 2H), 3.71 (brs, 4H), 3.51 (brs, 4H), 2.89 (brs, 2H), 2.07 (s, 3H), 2.01 (m, 2H), 1.81 (m, 2H), 1.41 (s, 9H)。	519.3
G35	E19 		L	34	6.88 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.48 (dd, J = 2.4 及 8.1 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.86 (s, 1H), 5.74 (s, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.70 (s, 4H), 4.25 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 4.07 (s, 4H), 3.88 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 2.01 (s, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.04 (s, 6H)。	456.2
G36	E19 		L	41	6.89 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.48 (dd, J = 2.4 及 8.1 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.88 (s, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.79 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.70 (s, 4H), 4.20 (m, 2H), 4.07 (s, 4H), 3.68 (m, 2H), 2.02 (s, 3H)。	342.2

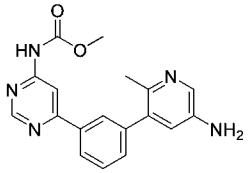
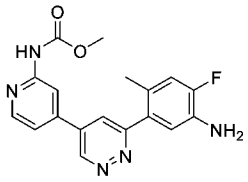
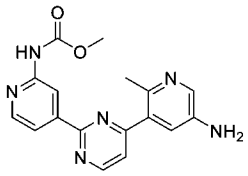
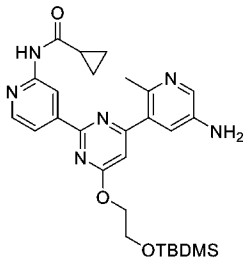
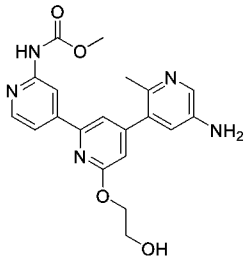
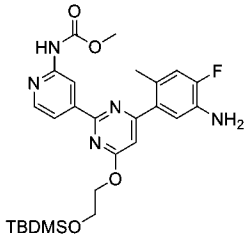
G37	E6 		L	58	6.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.47 (dd, J = 2.4 及 8.0 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.50 (m, 1H), 4.9 (brs, 2H) 3.67 (m, 4H), 3.45 (m, 4H), 3.03 (m, 2H), 2.69 (m, 2H), 2.19 (m, 2H), 2.17 (s, 3H) 1.60 (m, 2H), 1.40 (s, 9H)。	469.4
G38	E21 		N	40	10.9 (brs, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.98 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 6.56 (dd, J= 2.4 及 8.0 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.0 (brs, 2H), 2.22 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.02 (m, 2H), 1.09 (m, 2H)	395.3
G39	E21 A2		N	44	10.9 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.38 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.96 (m, 1H), 6.56 (m, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.9 (brs, 2H), 2.20 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.98 (m, 1H), 1.02 (m, 4H), 0.85 (m, 4H)。	385.4
G40	A3 B13		N	64	10.5 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.78 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.90 (m, 2H), 7.80 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.49 (brm, 1H), 6.89 (brm, 1H), 5.20 (brs, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.12 (s, 3H)。	320.0
G41	A3 B14		N	64	10.7 (s, 1H), 8.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.29 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.9 (brs, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.07 (s, 3H)。	349.1
G42	A3 B15		N	57	10.5 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.07 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.81 (m, 2H), 6.62 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.48 (brm, 1H), 6.32 (brm, 1H), 4.90	350.0

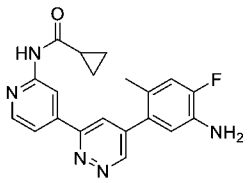
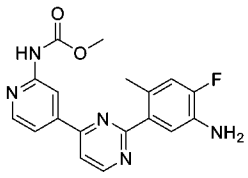
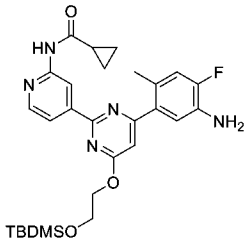
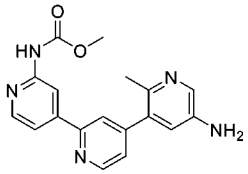
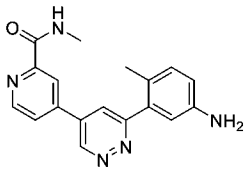
					(brs, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.78 (s, 3H)。	
G43	E2 		L	72	6.88 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.88 (m, 1H), 3.68 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 3.39 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.61 (d, J = 10.3 Hz, 2H), 2.14 (m, 5H), 2.06 (s, 3H), 1.95 (m, 2H), 1.64 (m, 2H)。	401.2
G44	D6 		N	72	11.3 (s, 1H), 8.95 (brs, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.01 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.91 (brs, 1H), 7.58 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.45 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.51 (m, 2H), 4.93 (brs, 2H), 2.06 (s, 3H), 2.02-2.12 (m, 1H), 0.85-0.92 (m, 4H)。	345.1
G45	D5 E9		N	粗產物	無資料	578.2
G45a	G45		K	37	8.78 (s, 1H), 8.64 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.10 (dd, J = 2.5 及 10.3 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.91 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.52 (m, 2H), 3.96 (m, 1H), 3.83 (m, 2H), 3.67-3.75 (m, 1H), 2.50-2.59 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.06 (m, 1H), 1.98 (s, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.60 (m, 2H)。	464.2
G46	D2 		N	33	10.3 (s, 1H), 8.31 (dd, J = 0.7 及 5.3 Hz, 1H), 8.15 (dd, J = 0.7 及 1.7 Hz, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.53-7.59 (m, 2H), 7.35-7.44 (m, 2H), 6.94 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.69 (d, J	352.2

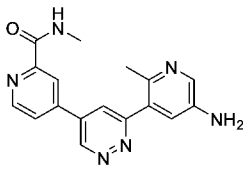
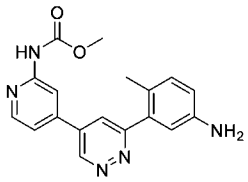
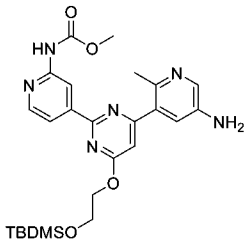
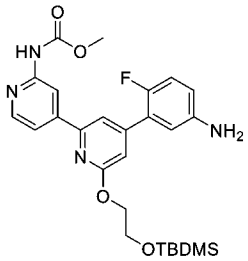
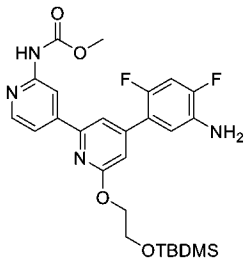
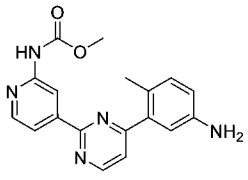
					= 9.4 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.09 (s, 3H)。	
G47	A6 E9		N	74	無資料	527.2
G48	A2 B13		N	63	無資料	346.2
G49	C9 		N & K	60	11.0 (s, 1H), 9.03 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.51 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 1.2 及 5.2 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 5.09 (brs, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.02 (m, 1H), 0.81-0.86 (m, 4H)。	364.0
G50	C9 		N & K	82	11.0 (s, 1H), 9.07 (brm, 1H), 8.93 (brs, 1H), 8.52 (brs, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.50 (brm, 1H), 5.27 (brs, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.04 (m, 1H), 0.81-0.86 (m, 4H)。	347.1
G51	D1 		N & K	73	11.3 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.04 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.88 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.20 (brs, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.06 (m, 1H), 0.85- 0.90 (m, 4H)。	346.2
G52	C10 		N	60	11.3 (s, 1H), 8.94 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.91 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.46 (dt, J = 1.4 及 7.7 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 5.02 (s, 2H),	363.2

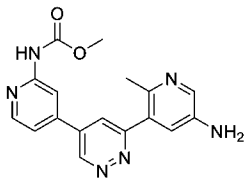
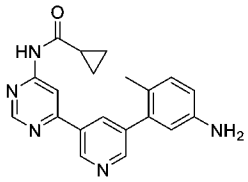
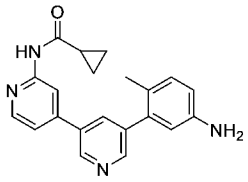
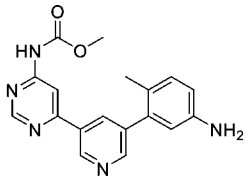
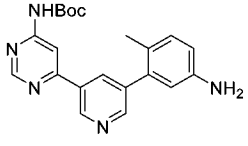
					3.17 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 2.03-2.13 (m, 1H), 0.86-0.92 (m, 6H)。	
G53	A2 E9		N & R	78	10.9 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.40 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 1.2 及 5.2 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.98 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.71 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.87 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.43 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.78 (q, J = 5.2 Hz, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.04 (m, 1H), 0.79-0.85 (m, 4H)。	423.3
G54	A2 B23		K & N	81	12.0 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.98 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.02 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.04 (m, 1H), 0.82 (d, J = 8.4 Hz, 4H)。	364.1
G55	A2 B24		K & N	65	10.9 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 9.03 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.99 (m, 2H), 7.77 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.05 (m, 1H), 0.81-0.86 (m, 4H)。	347.1
G56	A2 B12		N	粗產物	10.9 (s, 1H), 8.83 (br s, 1H), 8.73 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.86 (brs, 1H), 7.79 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.10 (brs, 2H), 2.11 (brs, 3H), 2.01 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 0.86 (m, 4H)。	363.1
G57	A6 B12		N	粗產物	10.3 (brs, 1H), 8.75 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.67 (brs, 1H), 8.36 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.74 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 4.8 Hz,	353.0

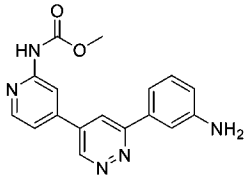
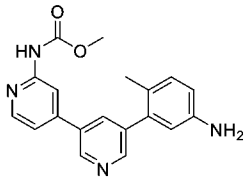
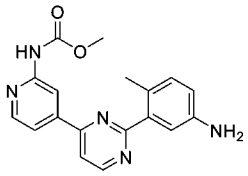
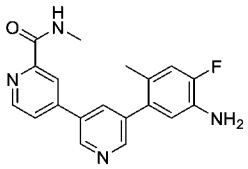
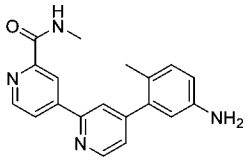
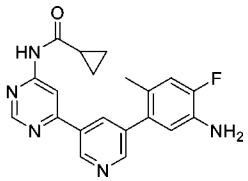
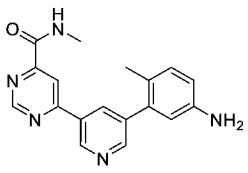
					1H), 7.00 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.09 (brs, 2H), 3.69 (brs, 3H), 2.13 (br s, 3H)。	
G58	A4 B26		N & K	粗產物	無資料	338.2
G59	A8 C12		N	36	11.0 (s, 1H), 9.58 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 1.7 及 5.2 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.04 (m, 1H), 0.79-0.88 (m, 4H)。	347.2
G60	A2 B26		N & K	93	11.03 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 8.43-8.61 (m, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.65 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.07 (m, 1H), 0.86-0.80 (m, 4H)。	364.2
G61	A2 E22		N & R	86	10.77 (s, 1H), 8.40 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.55 (m, 4H), 6.89 (br s, 2H), 4.87 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.43 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.80 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.98-2.04 (m, 1H), 0.78-0.84 (m, 4H)。	406.4
G62	A6 B23		K & N	60	10.35 (s, 1H), 9.00 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.88, (s, 1H), 8.44 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.05 (m, 1H), 7.02 (s, H), 5.17 (br d, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.33 (s, 3H)。	354.0

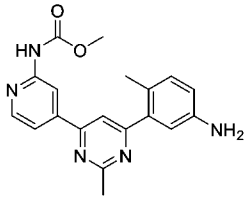
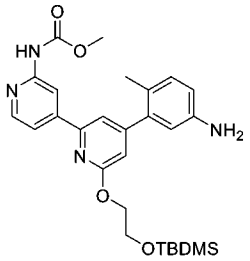
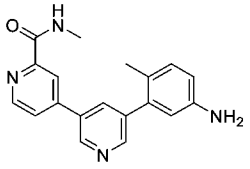
G63	D1 		N & K	69	8.84 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.04 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.62 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.26 (s, 2H)。3H 處於溶劑中。	336.1
G64	C11 		N	粗產物	無資料	354.2
G65	A6 B24		N & K	59	10.38 (s, 1H), 9.04 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.44 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 3.70 (s, 3H)。3H 處於溶劑中。	337.0
G66	A2 E23		N	66	10.96 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.49 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.96 (dd, J = 4.4, 1.2 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.62 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 4.00 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.03 (m, 1H), 0.83 (m, 13H), 0.04 (s, 6H)。	521.2
G67	A6 E22		N 及用 HCl 去除保護基	60	無資料	396.2
G68	A6 E24		N	68	10.31 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.43 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.02 (m, 1H), 6.96 (m, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.62 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 4.01 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 0.82 (s, 9H), 0.52 (s, 6H)。	528.1

G69	C13 		N	30	11.0 (s, 1H), 9.31 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.49 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 1.6 及 5.2 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.17 (brs, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.05 (m, 1H), 0.82-0.87 (m, 4H)。	364.3
G70	C14 		N	粗產物	無資料	354.1
G71	A2 E24		N	55	10.9 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.47 (brm, 1H), 7.96 (brm, 1H), 6.97 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.94 (s, 2H), 5.12 (br s, 2H), 4.60 (brm, 2H), 4.01 (brm, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.03 (m, 1H), 0.85 (s, 9H), 0.80-0.85 (m, 4H), 0.04 (s, 6H)。	538.2
G72	A6 B13		N	71	10.3 (s, 1H), 8.77 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.60 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 1.6 及 5.2 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 1.5 及 5.0 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.28 (s, 3H)。	336.0
G73	A4 B30		粗產物	47	9.71 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.88 (brm, 1H), 8.81 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.18 (dd, J = 2.0 及 5.2 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.63 (dd, J = 2.0 及 8.4 Hz, 1H), 5.05 (brs, 2H), 2.85 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.18 (s, 3H)。	320.1

G74	A4 B29		N	74	9.75 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.87 (brd, J = 4.8 Hz, 1H), 8.82 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.33 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.19 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.29 (brs, 2H), 2.85 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.36 (s, 3H)。	321.0
G75	A6 B30		N	35	10.4 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 8.45 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.63 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.64 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.16 (s, 3H)。	336.2
G76	A6 E23		N	47	10.3 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.42 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 5.30 (br s, 2H), 4.62 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 4.01 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 0.83 (s, 9H), 0.05 (s, 6H)。	511.4
G77	A6 E26		N	48	無資料	513.2
G78	A6 E27		N	78	無資料	531.2
G79	A6 B33		N & K	85	無資料	336.2

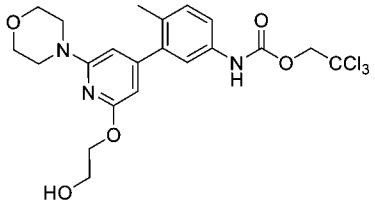
G80	A6 B28		N & K	48	10.5 (brs, 1H), 9.60 (s, 1H), 8.45 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.63 (brm, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.32 (br s, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.35 (s, 3H)。	337.1
G81	C15 		N	84	11.4 (s, 1H), 9.16 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 9.00 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.23 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.58 (dd, J = 2.4 及 8.1 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 2.07 (s, 3H), 2.06 (m, 1H), 0.85-0.95 (m, 4H)。	346.2
G82	A2 B34		N	35	10.9 (s, 1H), 8.88 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.41 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.53 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.57 (dd, J = 2.0 及 8.0 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.00 (s, 2H), 2.08 (s, 3H), 2.03 (m, 1H), 0.81- 0.86 (m, 4H)。	345.3
G83	C16 		N	42	9.01-9.23 (m, 2H), 8.88 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.19- 8.24 (m, 1H), 6.99 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.99 (brs, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.09 (s, 3H)。	336.0
G84	C17 		N	26	10.5 (s, 1H), 9.16 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.66 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.24 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.57 (dd, J = 2.4 及 8.0 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.48 (s, 9H)。	378.1

G85	A6 B35		N & K	15	10.4 (s, 1H), 9.51 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.34 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.76 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 3.71 (s, 3H)。	322.2
G86	A6 B34		N	60	10.4 (s, 1H), 8.89 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.50 (m, 1H), 6.95 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.56 (s, 2H), 5.02 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.11 (s, 3H)。	335.1
G87	C14 		N & K	粗產物	無資料	336.0
G88	A4 B36		N	36	無資料	337.2
G89	A4 B11		N	84	無資料	319.2
G90	C15 		N	39	無資料	364.2
G91	C18 		N	97	9.40 (s, 1H), 9.37 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 9.06 (q, J = 4.9 Hz, 1H), 8.70 (d, J =2.1 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.51 (m, 1H), 6.99 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.53-6.60 (m, 2H), 5.02 (s, 2H), 2.86 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.10 (s, 3H)。	320.2

G92	C19 		N	64	無資料	350.2
G93	A6 E3		N	70	10.3 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.35 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 1.2 及 5.6 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.57 (dd, J = 2.4 及 8.4 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.51 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 4.01 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 0.84 (s, 9H), 0.05 (s, 6H)。	509.2
G94	A4 B34		N	61	9.02 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.86 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 8.74 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.17 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 2.0 及 5.2 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.58 (m, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.02 (s, 2H), 2.86 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.12 (s, 3H)。	319.2

通用方法 O：胺的活化

【0290】 中間物 **H1**：(3-(2-(2-羥基乙氧基)-6-(N-嗎啉基)吡啶-4-基)-4-甲基苯基)胺基甲酸 2,2,2-三氯乙酯

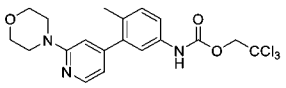
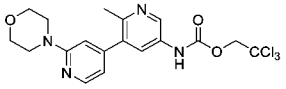
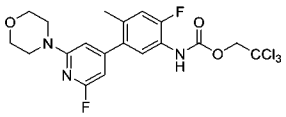
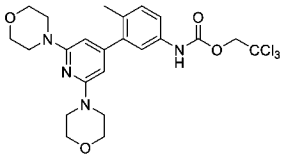
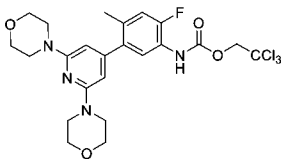
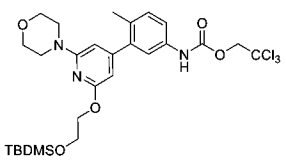


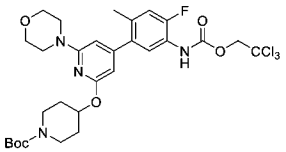
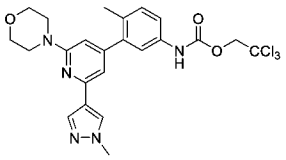
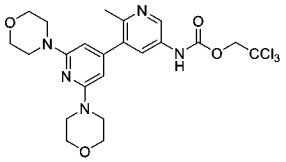
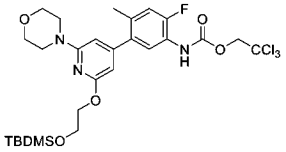
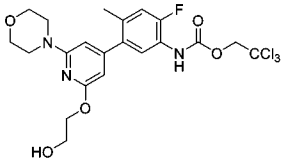
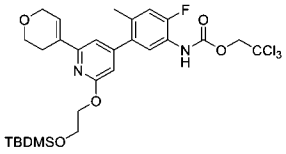
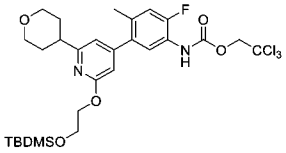
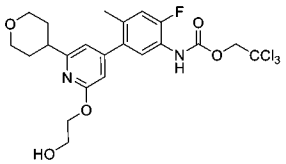
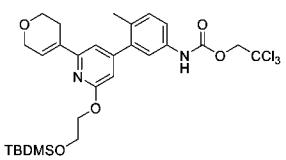
【0291】 用飽和 $NaHCO_3$ 溶液(15 m)處理 2-((4-(5-胺基-2-甲基苯基)-6-(N-嗎啉基)吡啶-2-基)氧基)乙-1-醇(**G2**, 0.78 g, 1.5 mmol)於 EtOAc (15 mL)中之溶液。隨後逐滴添加氯甲酸 2,2,2-三氯乙酯(0.20 mL, 1.5 mmol)，且將反應混合物在室溫下劇烈攪拌 2 小時。分離有機層且用 DCM (3×)萃取水層。合併之有機物

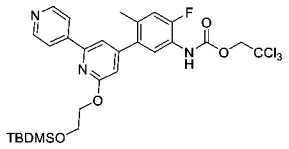
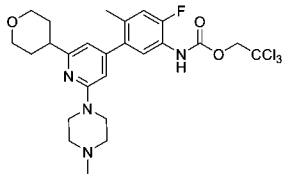
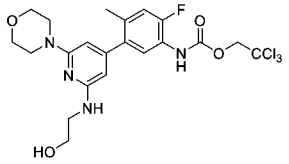
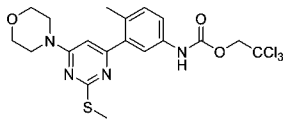
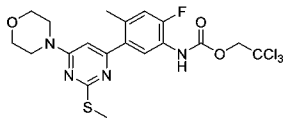
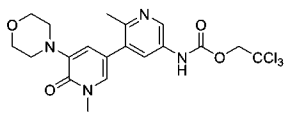
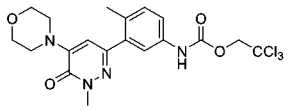
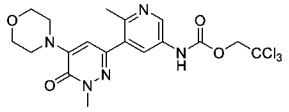
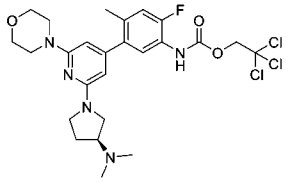
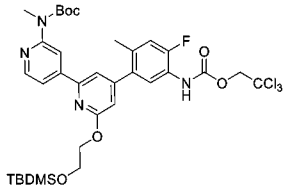
經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且減壓濃縮，得到黃色油狀物。使用矽膠管柱層析(0 至 30% EtOAc/己烷)純化黃色油狀物，得到呈白色泡沫狀之(3-(2-(2-羥基乙氧基)-6-(N-嗎啉基)吡啶-4-基)-4-甲基苯基)胺基甲酸 2,2,2-三氯乙酯(0.55 g, 72%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 10.1 (s, 1H), 7.42 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.21 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.78 (brs, 1H), 4.23 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.68 (t, J = 4.8 Hz, 6 H), 3.43 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 2.16 (s, 3H)。

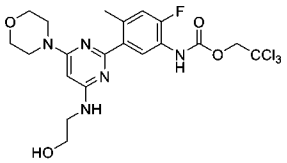
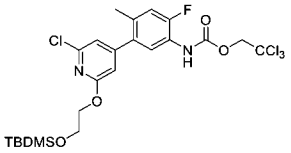
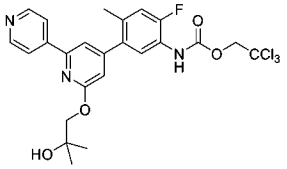
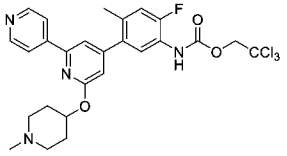
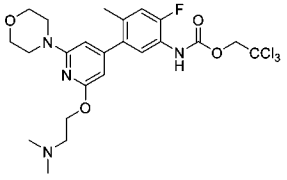
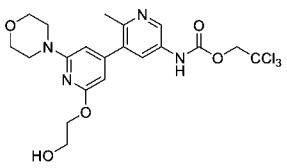
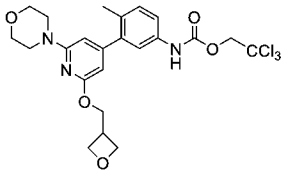
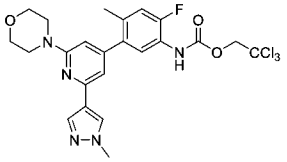
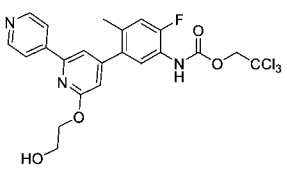
【0292】使用上文通用方法 O，製備表 H 之以下中間物。

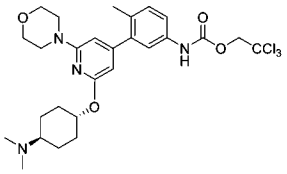
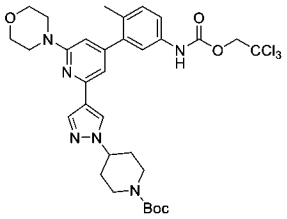
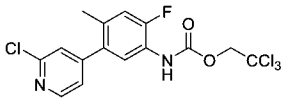
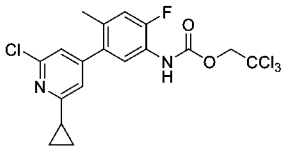
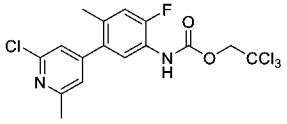
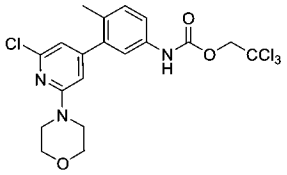
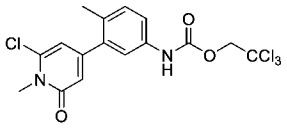
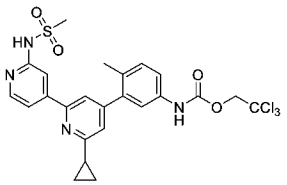
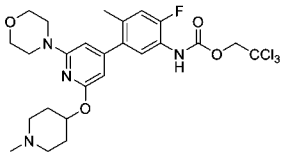
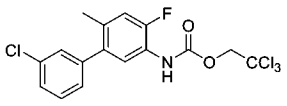
表 H.

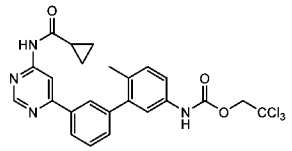
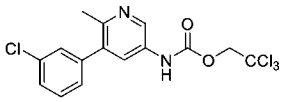
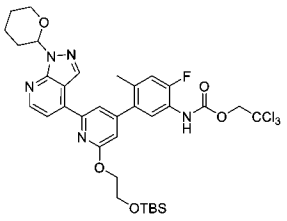
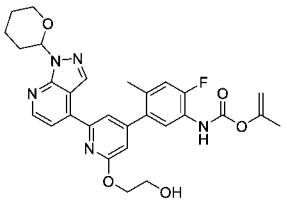
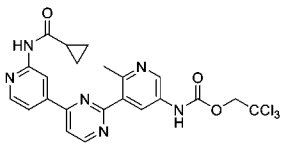
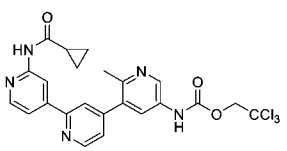
實例編號	SM	產物	產率 (%)	^{1}H NMR (400 或 500 MHz, DMSO-d_6): δ	MS (m/z: M+H$^+$)
H2	F1		98	無資料	444.0
H3	F2		82	10.4 (brs, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.20 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.80 (m, 2H), 6.70 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.69 (m, 4H), 3.50 (m, 4H), 2.37 (s, 3H)。	444.9
H4	E2		粗產物	無資料	480.0
H5	G13		粗產物	10.1 (s, 1H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.19 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.99 (s, 2H), 4.91 (s, 2H), 3.66 (t, J = 4.6 Hz, 8H), 3.39 (t, J = 4.7 Hz, 8H), 2.17 (s, 3H)。	529.0
H6	G3		93	無資料	547.2
H7	G1		87	10.1 (brs, 1H), 7.39 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.17 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.25 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.86 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.64 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 3.40 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 2.12 (s, 3H), 0.81 (s, 9H), 0.01 (s, 6H)。	618.2

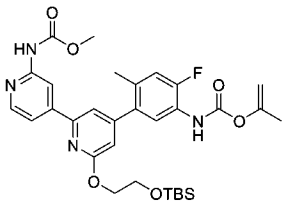
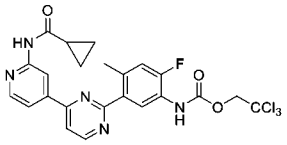
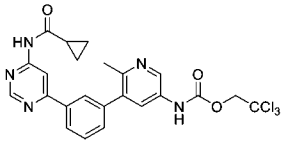
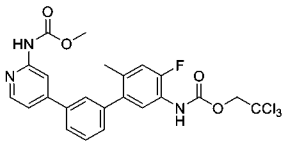
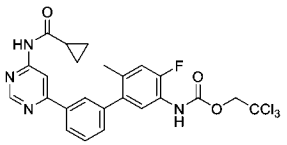
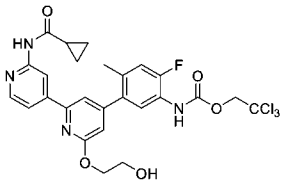
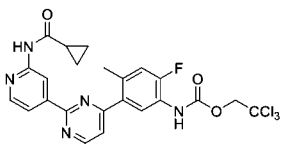
H8	G11		粗產物	無資料	661.2
H9	G4		89	無資料	524.0
H10	G14		92	無資料	530.0
H11	G8		73	無資料	636.2
H12	G9		51	7.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.79 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.23 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.68 (m, 6H), 3.43 (m, 4H), 2.20 (s, 3H)。	522.0
H13	G15		92	無資料	635.2
H14	G16		32	7.38 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 6.82 (m, 1H), 6.53 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.37 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.90-4.02 (m, 5H), 3.38-3.48 (m, 2H), 2.83-2.91 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.76 (m, 4H), 0.83 (s, 9H), 0.26 (s, 6H)。	635.2 637.2
H15	G16		13	7.39 (brm, 1H), 7.24 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.55 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.82 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.31 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.93 (m, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.42 (m, 2H), 2.86 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.77 (m, 4H)。	521.0
H16	G5		77	無資料	615.2

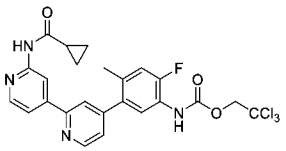
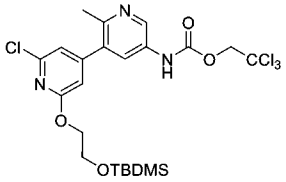
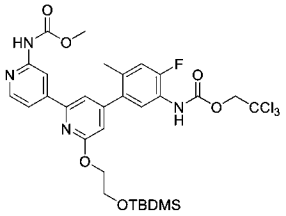
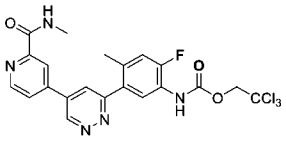
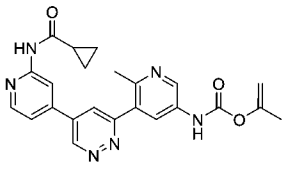
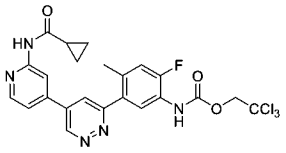
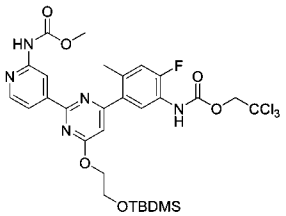
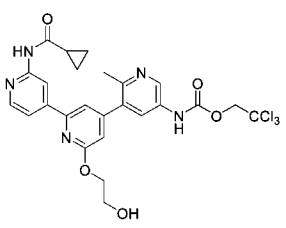
H17	G12		粗產物	無資料	628.2 630.2
H18	G18		41	9.88 (brs, 1H), 7.34 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.91 (s, 2H), 3.91 (m, 2H), 3.51 (m, 4H), 3.40 (m, 2H), 2.73-2.81 (m, 1H), 2.40 (brm, 4H), 2.21 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.69-1.77 (m, 4H)。	559.2
H19	G10		36	無資料	521.0
H20	F3		66	無資料	491.0
H21	F4		粗產物	無資料	509.0 511.0
H22	E15		粗產物	無資料	457.0
H23	E16		68	無資料	475.0 477.0
H24	E17		粗產物	無資料	476.2
H25	G20		99	無資料	574.2 576.2
H26	G23		93	9.95 (brs, 1H), 8.45 (m, 1H), 8.26 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.29 (m, 1H), 6.85 (m, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.51 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.98 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 0.83 (s, 9H), 0.03 (s, 6H)。	643.2 (失去TBDMS)

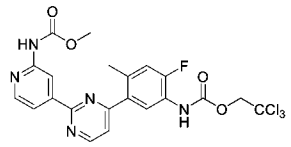
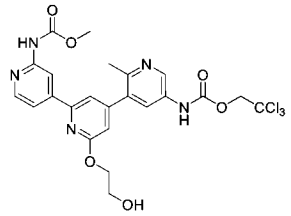
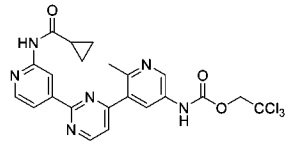
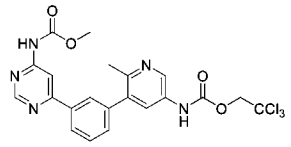
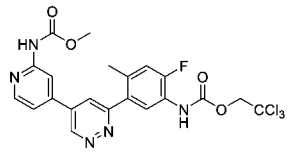
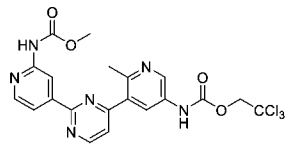
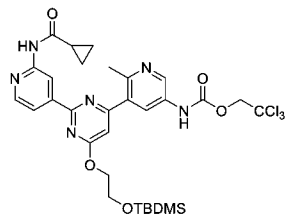
H27	G22		30	無資料	522.0 524.0
H28	E9		92	9.93 (s, 1H), 7.43 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.85 (s, 1H), 4.24-4.31 (m, 2H), 3.71 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 2.22 (s, 3H)。	587.0
H29	G24		96	無資料	542.2 544.2
H30	G25		89	無資料	567.2 569.2
H31	G26		21	9.88 (brs, 1H), 7.34 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.30 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.68 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 3.44 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 2.58 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.19 (s, 6H)。	549.0 551.0
H32	G6		粗產物	無資料	505.0 507.0
H33	G27		67	10.1 (s, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.35 (brs, 1H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.69 (m, 2H), 4.46 (m, 2H), 4.41 (m, 2H), 3.69 (m, 4H), 3.46 (m, 4H), 3.35 (m, 1H), 2.16 (s, 3H)。	532.0 534.0
H34	G30		粗產物	9.90 (brs, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.51 (brs, 1H), 7.25 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.91 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.72 (brm, 4H), 3.53 (brm, 4H), 2.24 (s, 3H)。	542.0 544.0
H35	G31		88	無資料	514.0 516.0

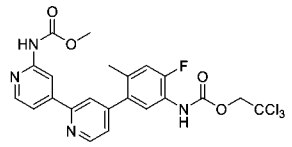
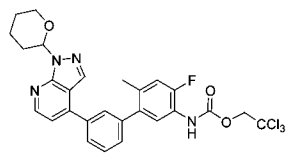
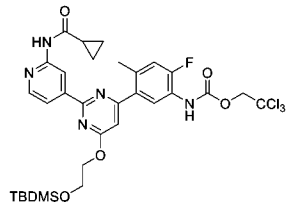
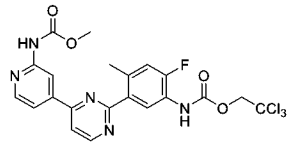
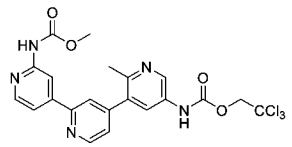
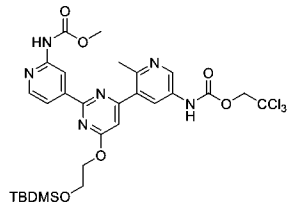
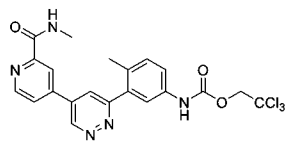
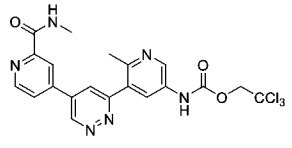
H36	G33		粗產物	無資料	585.4 587.4
H37	G34		95	10.1 (brs, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.44 (brs, 1H), 7.38 (brs, 1H), 7.23 (m, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.93 (brs, 2H), 4.36 (m, 1H), 4.02 (brs, 2H), 3.72 (brs, 4H), 3.52 (brs, 4H), 2.90 (brs, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.01 (m, 2H), 1.79 (m, 2H), 1.41 (s, 9H)。	695.0
H38	B12		粗產物	無資料	413.0
H39	E20		粗產物	無資料	453.0
H40	B18		粗產物	無資料	427.0
H41	E7		粗產物	無資料	480.0
H42	B14		93	無資料	422.8
H43	G38		88	無資料	570.8
H44	G43		粗產物	無資料	575.2
H45	B17		粗產物	無資料	412.0

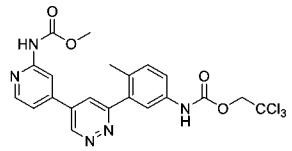
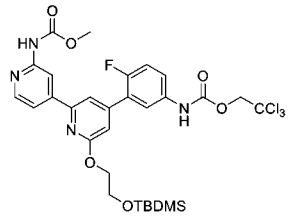
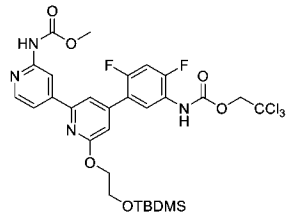
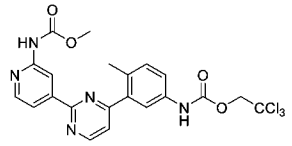
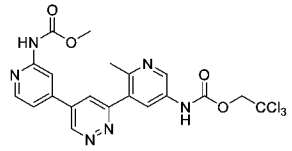
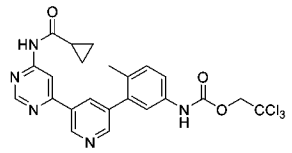
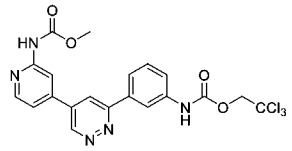
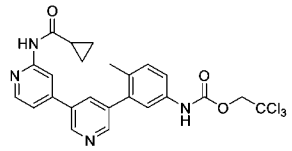
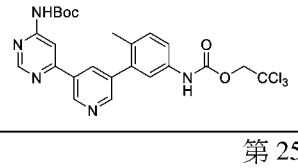
H46	G44		86	11.3 (s, 1H), 10.2 (brs, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.05 (brd, J = 7.6 Hz, 1H), 7.94 (brs, 1H), 7.62 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.52 (brd, J = 7.6 Hz, 1H), 7.44 (brm, 2H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.86 (s, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.02-2.14 (m, 1H), 0.86-0.93 (m, 4H)。	519.0
H47	B21		95	無資料	395.0
H48	G45		84	9.94 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.65 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.10 (dd, J = 2.5 及 10.3 Hz, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.53-4.66 (m, 2H), 3.89-3.99 (m, 1H), 3.67-3.75 (m, 1H), 2.54 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.02-2.12 (m, 1H), 1.98 (s, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.71 (m, 1H), 157-1.65 (m, 2H), 0.83 (s, 9H), 0.05 (s, 6H)。	754.2
H49	G45a		95	9.69 (brs, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.65 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.29 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.10 (dd, J = 2.5 及 10.4 Hz, 1H), 4.91 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.68-4.74 (m, 2H), 4.53 (m, 2H), 3.96 (m, 1H), 3.83 (m, 2H), 3.71 (m, 1H), 2.50-2.59 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.06 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 1.91 (s, 3H), 1.74-1.86 (m, 1H), 1.60 (m, 2H)。	548.2
H50	G50		粗產物	無資料	521.2
H51	G48		71	無資料	520.0

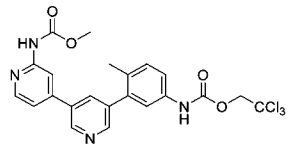
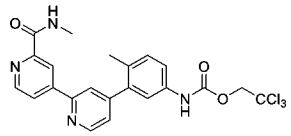
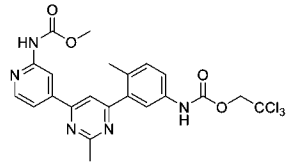
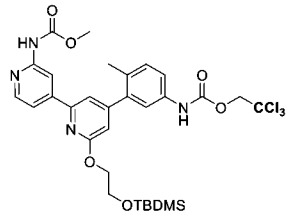
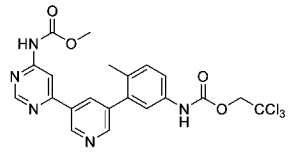
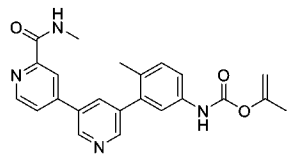
H52	G47		71	無資料	611.2
H53	G49		70	11.0 (s, 1H), 9.93 (brs, 1H), 9.08 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.52 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 6.81 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 4.93 (s, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.08 (m, 1H), 0.82-0.87 (m, 4H)。	540.2
H54	G51		粗產物	11.3 (s, 1H), 10.4 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.61 (m, 1H), 8.08 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.81 (brs, 1H), 7.66 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.81 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 4.95 (s, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.08 (m, 1H), 0.85-0.90 (m, 4H)。	520.1
H55	G46		67	無資料	526.0
H56	G52		粗產物	11.3 (s, 1H), 8.90 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.00 (q, J = 1.6 Hz, 1H), 7.89 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.47 (dt, J = 1.5 及 7.6 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 4.5 及 8.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 6.76 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.02 (m, 1H), 0.84 (m, 4H)。	539.0
H57	G53		88	10.9 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.39 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.76 (m, 2H), 7.49 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.29 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 6.86 (m, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.88 (s, 1H), 4.43 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.78 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.98 (m, 1H), 0.78-0.90 (m, 4H)。	597.0
H58	G54		粗產物	10.9 (s, 1H), 10.0 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 9.03 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 1.2 及 4.8 Hz, 1H), 7.79 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.80 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 4.93 (s, 2H), 2.49	537.9

				(s, 3H), 2.03 (m, 1H), 0.80-0.85 (m, 4H)。	
H59	G56		83	無資料	536.8
H60	E22		粗產物	無資料	570.0
H61	G47		粗產物	10.3 (brs, 1H), 9.93 (brs, 1H), 8.56 (brs, 1H), 8.35 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.54 (br s, 1H), 7.47 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 6.83 (brs, 1H), 4.92 (brs, 2H), 4.51 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 4.01 (t, J = 2 Hz, 2H), 3.69 (brs, 3H), 2.25 (brs, 3H), 0.84 (s, 9H), 0.05 (s, 6H)。	701.1
H62	G58		78	無資料	512.2
H63	G59		粗產物	無資料	449.2 (M + H + 18)
H64	G60		粗產物	無資料	538.0 540.0
H65	G68		94	10.34 (s, 1H), 9.95 (br s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.43 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.63 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 4.01 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 082 (s, 9H), 0.05 (s, 6H)。	702.01
H66	G61		62	10.88 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.41 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 14.0, 10.0 Hz, 2H), 7.50 (m, 2H), 6.94 (s, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.90 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 4.45 (t, J = 4.8	580.0

				Hz, 2H), 3.79 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 2.04 (m, 1H), 0.79-0.86 (m, 4H)。3H 處於溶劑中。	
H67	G62		69	10.37 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 9.05 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.44 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.93 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.45 (s, 3H)。	528.0
H68	G67		粗產物	無資料	570.0 572.0
H69	G55		90	11.03 (s, 1H), 10.52 (s, 1H), 9.13 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.54 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 8.10 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.04 (m, 1H), 0.83 (m, 4H)。	521.0
H70	G63		90	10.89 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.10, (s, 1H), 8.03, (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.61 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.83 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.39 (s, 3H)。NH 缺失。	511.1
H71	G64		粗產物	無資料	528.0
H72	G65		61	無資料	510.8
H73	G66		82	10.92 (s, 1H), 10.49 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.48 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.97 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.00-4.05 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.50 (m, 2H), 2.03 (m, 1H), 0.83 (m, 4H), 0.82 (s, 9H), 0.04 (s, 6H)。	695.1

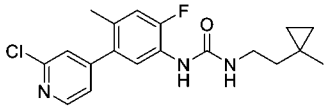
H74	G57		85	10.37 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 8.79 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.37 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.76 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.92 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.27 (s, 3H)。	527.1
H75	G19		粗產物	無資料	577.2
H76	G71		89	10.9 (s, 1H), 9.96 (brs, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.46 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.62 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 4.01 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.03 (m, 1H), 0.85 (s, 9H), 0.80-0.85 (m, 4H), 0.04 (s, 6H)。	712.0
H77	G70		粗產物	無資料	528.0 530.0
H78	G72		91	無資料	510.0 512.0
H79	G76		81	無資料	685.0
H80	G73		50	10.2 (s, 1H), 9.76 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.87 (q, J = 4.7 Hz, 1H), 8.82 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.57 (m, 1H), 8.31 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.19 (dd, J = 1.9 及 5.1 Hz, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.94 (s, 2H), 2.85 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.29 (s, 3H)。	494.0 496.0
H81	G74		64	無資料	495.2 497.2

H82	G75		38	無資料	510.0 512.0
H83	G77		粗產物	無資料	687.0 689.0
H84	G78		77	無資料	705.0 707.0
H85	G79		16	無資料	510.0 512.0
H86	G80		JCL	無資料	510.7 512.7
H87	G81		75	無資料	520.0 522.0
H88	G85		87	10.5 (s, 1H), 10.4 (s, 1H), 9.51 (m, 2H), 8.47 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.69 (dd, J= 8.0 及 16.8 Hz, 2H), 7.66 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 3.72 (s, 3H)。	495.8 497.8
H89	G82		67	11.0 (s, 1H), 10.2 (brs, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.64 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.03 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.53 (dd, J = 1.6 及 5.2 Hz, 1H), , 7.45 (brs, 1H), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.92 (s, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.05 (m, 1H), 0.80- 0.85 (m, 4H)。	519.1 521.1
H90	G84		51	10.4 (brs, 2H), 9.21 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.90 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 1.2	551.8 553.8

				Hz, 1H), 8.29 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.48 (brs, 2H), 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.93 (s, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.50 (s, 9H)。	
H91	G86		82	10.4 (s, 1H), 10.2 (brs, 1H), 8.93 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.06 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.32 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.94 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.27 (s, 3H)。	508.9 510.9
H92	G89		粗產物	無資料	493.0 495.0
H93	G92		35	10.2 (s, 1H), 8.66 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.00 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.94 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 2.32 (s, 3H)。	524.0 526.0
H94	G93		46	10.3 (s, 1H), 8.35 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.73 (dd, J = 1.6 及 5.6 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.52 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 4.01 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 0.81 (s, 9H), 0.05 (s, 6H)。	無資料
H95	G83		55	11.0 (s, 1H), 10.2 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.49 (brs, 2H), 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.94 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.22 (s, 3H)。	510.0
H96	G94 		42	9.97 (s, 1H), 9.07 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.86 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 8.75 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.68 (brs, 1H), 8.38 (brs, 1H), 8.25 (br m, 1H), 8.07 (brd, J = 5.2 Hz, 1H), 7.42-7.50 (m, 2H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 2.86 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.94 (s, 3H)。	403.2

通用方法 P：偶合反應

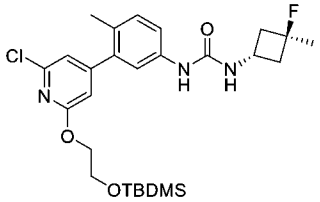
【0293】 **實例 I1**：1-(5-(2-氯吡啶-4-基)-2-氟-4-甲基苯基)-3-(2-(1-甲基環丙基)乙基)脲



【0294】 用 2-(1-甲基環丙基)乙-1-胺鹽酸鹽(0.16 g, 1.2 mmol)處理(5-(2-氯吡啶-4-基)-2-氟-4-甲基苯基)胺基甲酸 2,2,2-三氯乙酯(**H38**, 0.30 g, 0.73 mmol)及 DIEA (0.57 mL, 3.3 mmol)於 DMSO (7 mL)中之溶液。將反應物在 80°C下攪拌 2.5 小時且在室溫下攪拌隔夜。反應物用 DCM (30 mL)稀釋，經由矽藻土墊過濾且用 DCM (20 mL)洗滌。用飽和 $NaHCO_3$ (50 mL)處理濾液且用 DCM (2×)萃取有機層。合併之有機物經無水 $MgSO_4$ 乾燥，過濾且減壓濃縮。粗產物藉由矽膠管柱層析(0 至 50% EtOAc/己烷)純化，得到呈白色固體狀之 1-(5-(2-氯吡啶-4-基)-2-氟-4-甲基苯基)-3-(2-(1-甲基環丙基)乙基)脲(0.16 g, 59%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO): δ 8.45 (d, J = 5.1Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.05 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 1.5 及 5.1, Hz, 1H), 7.18 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.51 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.15 (m, 2 H), 2.16 (s, 3H), 1.35 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.00 (s, 3H), 0.26 (m, 2 H), 0.20 (m, 2H); MS (ESI) m/z: 362.2 ($M+H^+$)。

通用方法 Q：庫爾提斯重排

【0295】 **實例 I2**：1-(3-(2-(2-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)乙氧基)-6-氯吡啶-4-基)-4-甲基苯基)-3-((1r,3r)-3-氟-3-甲基環丁基)脲

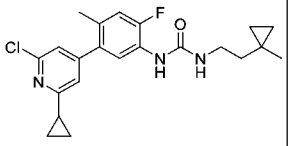
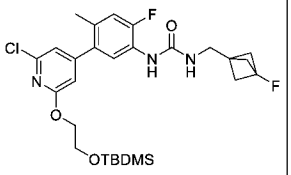
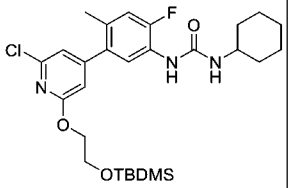


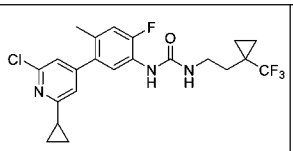
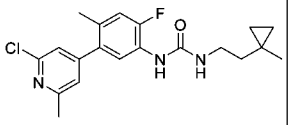
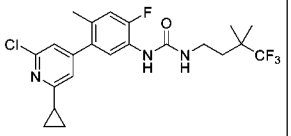
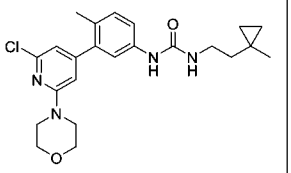
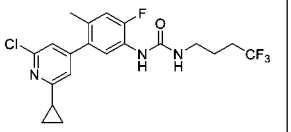
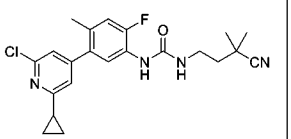
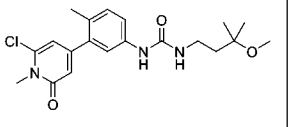
【0296】 將 3-(2-(2-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)乙氧基)-6-氯吡啶-4-基)-4-甲基苯胺(**E3**, 0.40 g, 1.02 mmol)、(1r,3r)-3-氟-3-甲基環丁烷-1-甲酸(0.20 g, 1.5 mmol)、DIEA (0.71 mL, 4.1 mmol)及疊氮磷酸二苯酯(0.57 mL, 2.6 mmol)於 1,4-

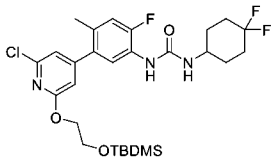
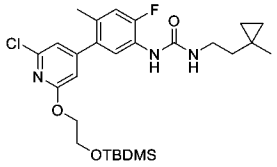
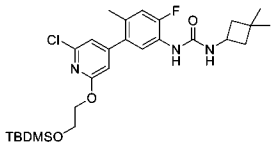
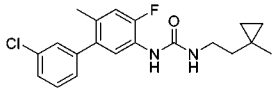
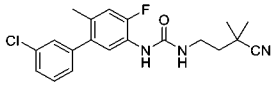
二噁烷(10 mL)中之混合物密封，將針穿過隔膜，且隨後將反應物加熱至 70°C 持續 5 小時。將反應物冷卻至室溫且用飽和 $NaHCO_3$ (aq)稀釋。用 EtOAc (4×)萃取溶液。合併之有機物經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮至乾燥，得到棕色油狀物。藉由矽膠管柱層析(0 至 60% EtOAc/己烷)純化棕色油狀物，得到呈黃色固體狀之 1-(3-(2-(2-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)乙氧基)-6-氯吡啶-4-基)-4-甲基苯基)-3-((1r,3r)-3-氟-3-甲基環丁基)脲(0.36 g, 69%)。MS (ESI) m/z: 522.2 ($M+H^+$)。

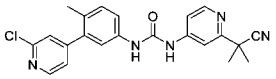
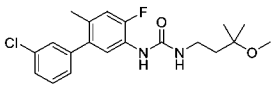
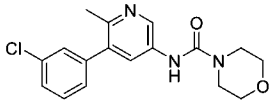
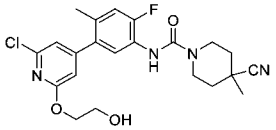
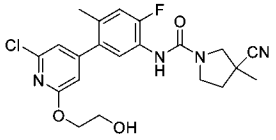
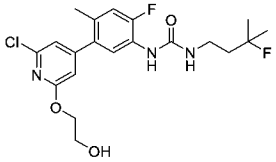
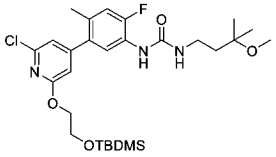
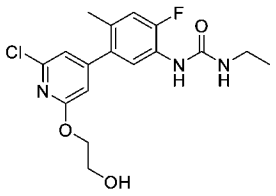
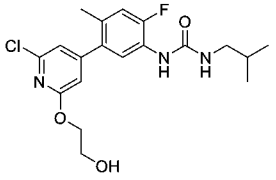
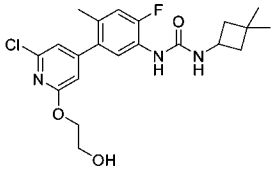
【0297】使用上文通用方法 P 及 Q，製備表 I 之以下中間物。

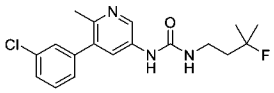
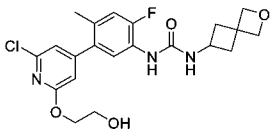
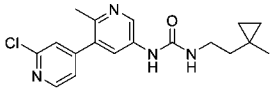
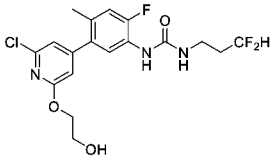
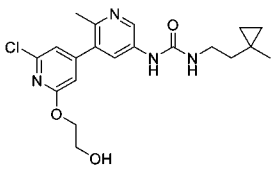
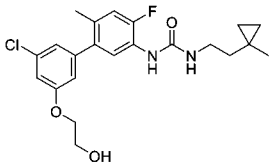
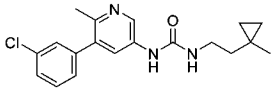
表 I.

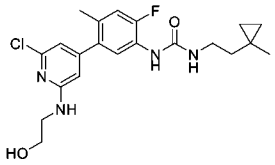
實例編號	SM	產物	方法	產率(%)	^{1}H NMR (400 或 500 MHz, DMSO-d_6): δ	MS (m/z: $M+H^+$)
I3	H39 		P	80	無資料	402.2
I4	H28 		P	60	8.34 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.62 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.35 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.91 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.38 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.92 (d, J = 2.6 Hz, 6H), 0.83 (s, 9H), 0.04 (s, 6H)。	552.2
I5	H28 		P	98	8.20 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.57 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.35 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 4.02 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.91 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.77 (m, 2H), 1.62 (t, J = 11.7 Hz, 2H), 1.04-1.33 (m, 6H), 0.83 (s, 9H), 0.04 (s, 6H)。	536.2

I6	H39 		P	92	8.39 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.17 (m, 2H), 6.61 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.18 (q, J = 7.0 Hz, 3H), 2.15 (m, 4H), 1.70 (t, J = 7.7 Hz, 3H), 1.00 (m, 2H), 0.93 (m, 2H), 0.89 (m, 3 9H), 0.75 (s, 2H)。	456.2
I7	H40 		P	61	無資料	376.2
I8	H39 		P	81	8.35 (s, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.16 (m, 2 H), 6.60 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.15 (m, 2H), 2.15 (m, 4H), 1.61 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 1.10 (s, 6H), 1.00 (m, 2H), 0.93 (m, 2H)。	458.2
I9	H41 		P	27	8.44 (s, 1H), 7.28 (d, J = 9.8 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.00 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.67 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 3.48 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 3.13 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.35 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.01 (s, 3H), 0.26 (m, 2H), 0.20 (m, 2H)。	429.2
I10	H39		P	83	8.32 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.17 (m, 2H), 6.68 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.14 (m, 2H), 2.26 (m, 2H), 2.15 (m, 4H), 1.63 (m, 2H), 0.99 (m, 2H), 0.92 (m, 2H)。	430.2
I11	H39 		P	90	8.38 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.17 (m, 2H), 6.67 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.22 (m, 2H), 2.16 (m, 4H), 1.69 (m, 2H), 1.31 (s, 6H), 1.00 (m, 2H), 0.94 (m, 2H)。	415.2
I12	H42 		P	97	8.49 (s, 1H), 7.34 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 4.0 及 8.0 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.8 (t, J = 4.0 Hz,	392.4

					1H), 6.50 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 3.09 (t, J = 12.0 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.59 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 1.20 (s, 6H)。	
I13	H28 		P	82	無資料	572.2
I14	H28 		P	77	8.32 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 6.80 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.50 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.35 (t, J = 4.9 Hz, H), 4.02 (m, 2H), 3.91 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 3.14 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.35 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.00 (s, 3H), 0.83 (s, 9H), 0.26 (m, 2H), 0.20 (m, 2H), 0.04 (m, 6H)。	536.2
I15	E9 		Q	57	無資料	536.2
I16	H45 		P		8.27 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.32 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.26 (dt, J = 1.6 及 7.2 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.49 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.14 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.34 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.00 (s, 3 H), 0.25 (m, 2H), 0.21 (m, 2H)。	361.2
I17	H45 		P	63	8.32 (s, 1H), 7.97 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.33 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.26 (dt, J = 1.6 及 7.2 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.65 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.22 (m, 2H), 2.13 (s, 3 H), 1.68 (m, 2H), 1.31 (s, 6H)。	374.2

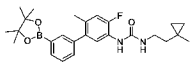
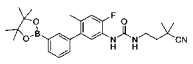
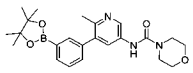
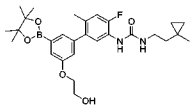
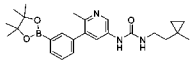
I18	B11 		Q	粗產物	無資料	406.2
I19	H45 		P	68	8.28 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.32 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.26 (dt, J = 1.6 及 7.2 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.50 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.09 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.57 (m, 2H), 1.08 (s, 6H)。	無資料
I20	H47 		P	61	無資料	332.2
I21	H28 		P	粗產物	無資料	447.2
I22	H28 		P	粗產物	無資料	433.2
I23	H28		P	58	無資料	428.2
I24	H28		P	58	無資料	554.2
I25	H28		P	62	無資料	368.2
I26	H28		P	64	無資料	396.2
I27	I15		用 TBAF 去除保護基	粗產物	無資料	422.2

I28	H47 		P	粗產物	8.75 (s, 1H), 8.41 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.42-7.54 (m, 3H), 7.35 (m, 1H), 6.28 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.15-3.24 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.73-1.84 (m, 2H), 1.33 (d, J = 20.0 Hz, 6H)。	350.2
I29	H28 		P	粗產物	無資料	436.2
I30	B13 		Q	56	無資料	345.2
I31	H28		P	25	8.40 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.68 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 5.95-6.27 (tt, J = 4.4 及 56 Hz, 1H), 4.86 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.26-4.31 (m, 2H), 3.71 (q, J = 5.3 Hz, 2H), 3.23 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.92-2.07 (m, 2H)。	418.0
I32	H60 		P	63	無資料	405.2
I33	H28 		P	25	8.28 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 7.03 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 6.88 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 6.83 - 6.78 (m, 1H), 6.52 - 6.47 (m, 1H), 4.88 (br s, 1H), 4.05 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.71 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 3.19 - 3.11 (m, 2H), 2.14 (s, 2H), 1.40 - 1.32 (m, 2H), 1.13 - 1.09 (m, 1H), 1.05 - 0.96 (m, 3H), 0.30 - 0.25 (m, 2H), 0.22 - 0.19 (m, 2H)。	421.2
I34	B21 		Q	32	8.63 (s, 1H), 8.40 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.46-7.52 (m, 2H),	344.3

					7.43 (s, 1H), 7.34 (dd, J = 2.0 及 4.8 Hz, 1H), 6.19 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.15 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.37 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.02 (s, 3H), 0.26 (m, 2H), 0.21 (m, 2H)。	
I35	E25 		Q	10	7.01 (brm, 1H), 6.92 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.32- 6.42 (m, 3H), 4.70 (m, 1H), 3.50-3.55 (m, 2H), 3.29 (m, 2H), 3.03-3.16 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.28 (m, 2H), 1.14 (s, 3H), 0.18-0.27 (m, 4H)。	421.3

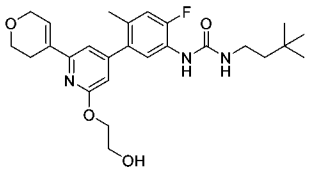
【0298】使用上文通用方法 A，製備表 J 之以下中間物。

表 J.

實例編號	SM	產物	產率 (%)	^{1}H NMR (400 或 500 MHz, DMSO-d_6): δ	MS (m/z: $M+H^+$)
J1	I16		粗產物	無資料	453.0
J2	I17		粗產物	無資料	466.2
J3	I20		粗產物	無資料	424.0
J4	I33		粗產物	無資料	513.0
J5	I34		JCL	9.29 (brs, 1H), 8.43 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.47-7.53 (m, 2H), 6.78 (brs, 1H), 3.15 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.30 (s, 12H), 1.36 (m, 2H), 1.06 (s, 3H), 0.27 (m, 2H), 0.25 (m, 2H)。	436.4

通用方法 R：用 TBAF 去除保護基

【0299】**實例 5**：1-(5-(2-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-6-(2-羥基乙氧基)吡啶-4-基)-2-氟-4-甲基苯基)-3-(3,3-二甲基丁基)脲

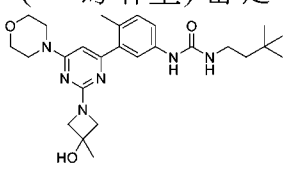


【0300】使用通用方法 P，將(5-(2-(2-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)乙氧基)-6-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)吡啶-4-基)-2-氟-4-甲基苯基)胺基甲酸 2,2,2-三氯乙酯(**H13**, 0.91 g, 1.4 mmol)、3,3-二甲基丁-1-胺(0.18 g, 1.8 mmol)及 DIEA (0.75 mL, 4.3 mml)組合，得到 1-(5-(2-(2-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)乙氧基)-6-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)吡啶-4-基)-2-氟-4-甲基苯基)-3-(3,3-二甲基丁基)脲(0.78 g，93%)。MS (ESI) m/z: 586.4 ($M+H^+$)。

【0301】用 TBAF (1.0 M 於 THF 中, 4.0 mL, 4.0 mmol)處理 1-(5-(2-(2-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)乙氧基)-6-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)吡啶-4-基)-2-氟-4-甲基苯基)-3-(3,3-二甲基丁基)脲(0.78 g, 1.3 mol)於 THF (5 ml)中之溶液。將混合物在 20°C下攪拌 1 小時，且隨後減壓濃縮。粗產物藉由矽膠管柱層析(50 至 65% EtOAc/己烷)純化，得到呈透明晶體固體狀之 1-(5-(2-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-6-(2-羥基乙氧基)吡啶-4-基)-2-氟-4-甲基苯基)-3-(3,3-二甲基丁基)脲(**5**, 0.28 g, 45%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8.24 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.14 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.47 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.34 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.26 (d, J = 3.1 Hz, 2H), 3.81 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.73 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.39 (brm, 2H), 3.07 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.32 (m, 2H), 0.88 (s, 9H)。MS (ESI) m/z: 472.2 ($M+H^+$)。

通用方法 S：偶合、氧化及取代

【0302】**實例 1**：1-(3,3-二甲基丁基)-3-(3-(2-(3-羥基-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-6-(N-嗎啉基)嘧啶-4-基)-4-甲基苯基)脲



【0303】將(4-甲基-3-(2-(甲硫基)-6-(N-嗎啉基)嘧啶-4-基)苯基)胺基甲酸2,2,2-三氯乙酯(**H20**, 0.98 g, 2.0 mmol)、3,3-二甲基丁-1-胺(0.53 mL, 4.0 mmol)及DIPEA (1.4 mL, 7.9 mmol)於DMSO (5 mL)中之溶液加熱至60°C持續17小時。用DCM (45 mL)及飽和$NaHCO_3$溶液(75 mL)稀釋反應物。用DCM (2 × 30 mL)萃取水層。將合併之有機物洗滌，經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且減壓濃縮，得到棕色油狀固體。粗產物藉由矽膠管柱層析(0至100% EtOAc/己烷)純化，得到呈灰白色固體狀之 1-(3,3-二甲基丁基)-3-(4-甲基-3-(2-(甲硫基)-6-(N-嗎啉基)嘧啶-4-基)苯基)脲(0.47 g, 54%)。^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8.40 (s, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.10 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.96 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.65 (m, 8H), 3.07 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.32 (m, 2H), 0.89 (s, 9H); MS (ESI) m/z: 444.2 ($M+H^+$)。

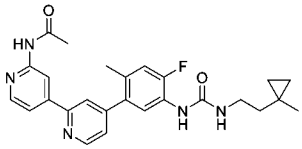
【0304】用mCPBA (0.54 g, 2.3 mmol)處理1-(3,3-二甲基丁基)-3-(4-甲基-3-(2-(甲硫基)-6-(N-嗎啉基)嘧啶-4-基)苯基)脲(0.47 g, 1.1 mmol)於DCM (20 mL)中之溶液。在室溫下攪拌反應混合物3小時。用飽和$NaHCO_3$溶液(25 mL)處理反應溶液且攪拌 15 分鐘。用 DCM (2 × 25 mL)萃取水層，合併之有機物經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且減壓濃縮，得到1-(3,3-二甲基丁基)-3-(4-甲基-3-(2-(甲基磺醯基)-6-(N-嗎啉基)嘧啶-4-基)苯基)脲(0.50 g, 100%)，其未經純化即用於下一反應。

【0305】用DIEA (0.13 mL, 0.76 mmol)處理含1-(3,3-二甲基丁基)-3-(4-甲基-3-(2-(甲基磺醯基)-6-(N-嗎啉基)嘧啶-4-基)苯基)脲(0.12 g, 0.25 mmol)及 3-甲基氮雜環丁烷-3-醇(0.055 g, 0.63 mmol)之DMF (2 mL)。將反應混合物在90°C下加熱6小時。反應物用飽和$NaHCO_3$溶液(30 mL)淬滅，且溶液用DCM (2 × 25 mL)萃取。用水(35 mL)洗滌合併之有機物，有機物經無水 $MgSO_4$ 乾燥，過濾且減壓濃縮，得到粗產物。粗產物藉由逆相管柱層析(0 至 100% H_2O/CH_3CN/0.4%

TFA)純化。收集溶離份且濃縮。將殘餘物溶解於 CH_3CN 中且用 K_2CO_3 水溶液處理。用 DCM (3 × 25 mL)萃取溶液，合併之有機物經無水 $MgSO_4$ 乾燥，過濾且減壓濃縮，得到呈白色固體狀之 1-(3,3-二甲基丁基)-3-(3-(2-(3-羥基-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-6-(N-嗎啉基)嘧啶-4-基)-4-甲基苯基)脲(**1**, 0.063 g, 52%)。^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8.36 (s, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.06 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.95 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 5.48 (s, 1H), 3.80 (s, 4H), 3.63 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 3.53 (d, J = 5.0 Hz, 4H), 3.06 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.32 (m, 2H), 0.87 (m, 9H); MS (ESI) m/z: 483.2 ($M+H^+$)。

方法 T：鈴木反應

【0306】 **實例 2**：N-(4-(4-氟-2-甲基-5-(3-(2-(1-甲基環丙基)乙基)脲基)苯基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)乙醯胺

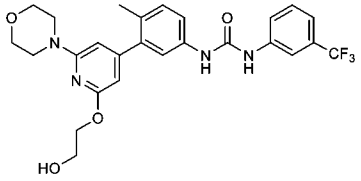


【0307】 1-(5-(2-氯吡啶-4-基)-2-氟-4-甲基苯基)-3-(2-(1-甲基環丙基)乙基)脲(**I1**, 0.15 g, 0.41 mmol)、N-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)吡啶-2-基)乙醯胺(**A3**, 0.24 g, 0.91 mmol)及 K_2CO_3 (0.17 g, 1.2 mmol)於 1,4-二噁烷(4 mL)及水(0.8 mL)中之混合物用 Ar 鼓泡 2 分鐘。添加 $Pd(dppf)Cl_2$ (0.015 g, 0.02 mmol)且將混合物加熱至 100°C持續 3 小時。將反應物冷卻至室溫且用 DCM (30 mL)稀釋。溶液經由矽藻土墊過濾，且濾液用飽和 $NaHCO_3$ (aq, 30 mL)洗滌。用 30 mL DCM (2 × 30 mL)萃取水層。合併之有機物經無水 $MgSO_4$ 乾燥，過濾且減壓濃縮，得到棕色油狀固體。粗產物藉由矽膠管柱層析(0 至 100% EtOAc/己烷)純化，得到呈白色固體狀之 N-(4-(4-氟-2-甲基-5-(3-(2-(1-甲基環丙基)乙基)脲基)苯基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)乙醯胺(**66**, 0.14 g, 69%)，^1H NMR (500 MHz, DMSO): δ 10.6 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.78 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.34 (s,

1H), 8.09 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.77 (dd, J = 1.6 及 5.3 Hz, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.21 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.51 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.14 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.34 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.00 (s, 3H), 0.25 (m, 2H), 0.20 (m, 2H); MS (ESI) m/z: 462.2 ($M+H^+$)。

通用方法 U：與異氰酸酯之偶合反應

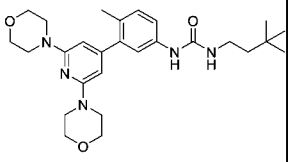
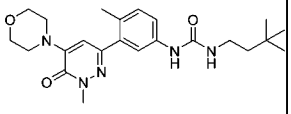
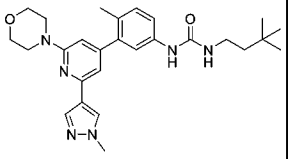
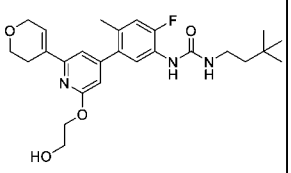
【0308】 **實例 3**：1-(3-(2-(2-羥基乙氧基)-6-(N-嗎啉基)吡啶-4-基)-4-甲基苯基)-3-(3-(三氟甲基)苯基)脲

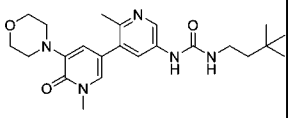
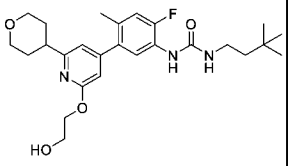
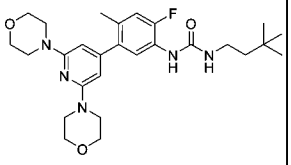
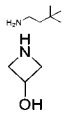
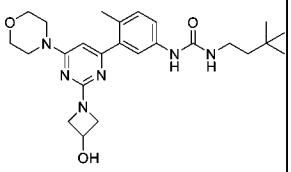
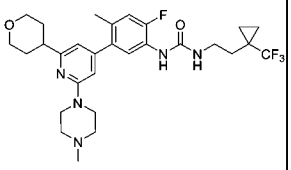


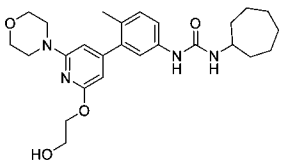
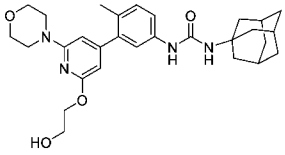
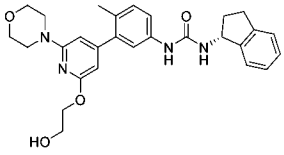
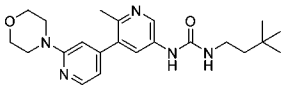
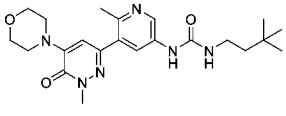
【0309】 在室溫下攪拌 3-(2-(2-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)乙氧基)-6-(N-嗎啉基)吡啶-4-基)-4-甲基苯胺(**G1**, 0.15 g, 0.34 mmol)於 DCM (2 mL)中之溶液。添加 TEA (0.24 mL, 1.7 mmol)及 1-異氰酸酯基-3-(三氟甲基)苯(0.19 g, 1.0 mmol)，且隨後將反應混合物在 65°C下加熱隔夜。將反應物冷卻至室溫且真空濃縮至乾燥。將粗產物溶解於 THF (10 mL)中且添加 TBAF (3 eq)。在 rt 下攪拌反應混合物隔夜。濃縮黃色溶液且藉由矽膠管柱層析(0 至 10% MeOH/DCM)純化殘餘物，得到 1-(3-(2-(2-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)乙氧基)-6-(N-嗎啉基)吡啶-4-基)-4-甲基苯基)-3-(3-(三氟甲基)苯基)脲，其用 TBAF (使用通用方法 R)去質子化，得到呈白色固體狀之 1-(3-(2-(2-羥基乙氧基)-6-(N-嗎啉基)吡啶-4-基)-4-甲基苯基)-3-(3-(三氟甲基)苯基)脲(0.061 g, 35%)。^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 9.00 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.54 (d, J= 8.4 Hz,1H), 7.49 (m, 1H), 7.34 (brs, 2H), 7.29 (d, J= 7.6 Hz, 1H), 7.19 (m, 1H), 6.22 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.78 (t, J= 5.6 Hz, 1H), 4.25 (t, J= 5.2 Hz, 2H), 3.70 (m, 6H), 3.46 (brm, 4H), 2.17 (s, 3H); MS (ESI) m/z: 517.3 ($M+H^+$)。

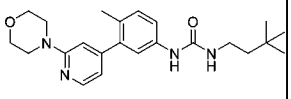
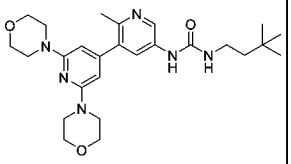
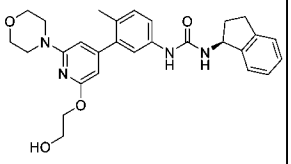
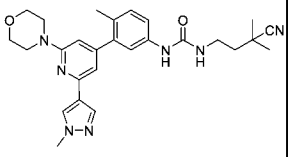
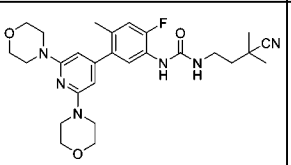
【0310】使用上文通用方法I、J、N、O、Q、R、S、T及U，製備如表K中所示之式I化合物的以下實例。

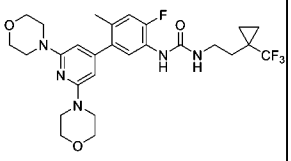
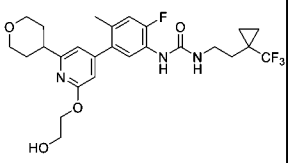
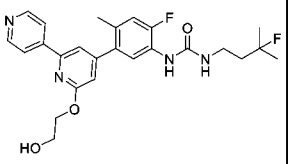
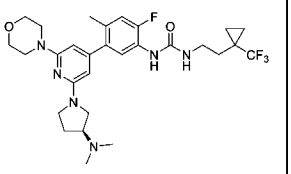
表K.

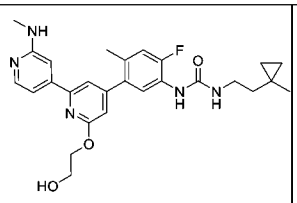
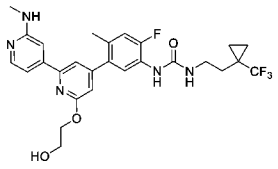
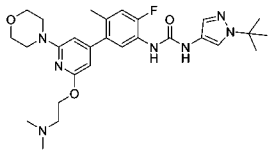
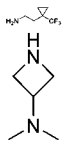
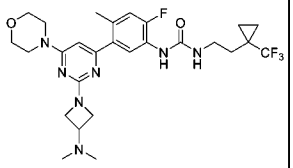
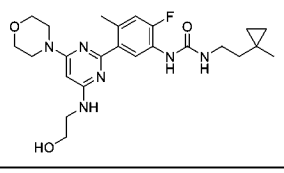
實例編號	SM	產物	方法	產率(%)	^{1}H NMR (400或500 MHz, DMSO-d_6): δ	MS (m/z: $M+H^+$)
4	H5 		P	69	8.33 (s, 1H), 7.26 (dd, J = 2.3及8.3 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.98 (s, 2H), 5.94 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.66 (t, J = 4.7 Hz, 8 H), 3.39 (t, J = 4.7 Hz, 8 H), 3.06 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.32 (m, 2H), 0.89 (s, 9H)。	482.4
5	H22 		P	41	8.39 (s, 1H), 7.39 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 2.3及8.3 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.97 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.70 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.66 (s, 3H), 3.44 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.07 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.32 (m, 2H), 0.89 (s, 9H)。	428.2
6	H9 		P	62	8.38 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.12 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.96 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.71 (d, J = 4.9 Hz, 4H), 3.52 (d, J = 4.9 Hz, 4H), 3.06 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.33 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 0.89 (s, 9H)。	477.2
7	H13 		P & R	42	8.24 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.14 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.47 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.34 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.26 (d, J = 3.1 Hz, 2H), 3.81 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.73 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.39 (brm, 2H), 3.07 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.32	472.2

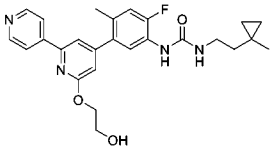
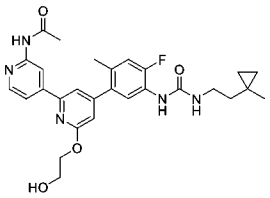
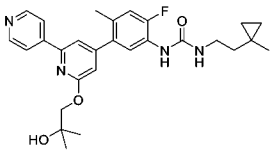
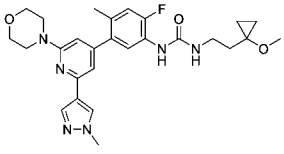
					(m, 2H), 0.88 (s, 9H)。	
8	H22 		P	59	8.53 (s, 1H), 8.36 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.14 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.70 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 3.48 (s, 3H), 3.08 (m, 6H), 2.36 (s, 3H), 1.33 (m, 2H), 0.89 (s, 9H)。	428.2
9	5		K	42	8.23 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.13 (m, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.51 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.47 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.81 (brs, 1H), 4.31 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.93 (m, 2H), 3.72 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.46 (m, 2H), 3.07 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.77 (m, 4H), 1.32 (m, 2H), 0.88 (s, 9H)。	474.2
10	H6 		P	95	8.17 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.07 (m, 1H), 6.44 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 5.95 (s, 2H), 3.66 (t, J = 4.7 Hz, 8H), 3.39 (t, J = 4.7 Hz, 8H), 3.06 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.31 (m, 2H), 0.88 (s, 9H)。	500.2
11	H20 		S	32	8.35 (s, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.06 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.94 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 5.56 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.48 (m, 1H), 4.13 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 3.70 (dd, J = 4.6 及 9.1 Hz, 2H), 3.63 (s, 4H), 3.53 (s, 4H), 3.07 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.32 (m, 2H), 0.89 (s, 9H)。	469.2
12	H18 		P	17	8.36 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.64 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 3.92 (m, 2H), 3.44 (m, 2H), 3.31 (m, 4H), 3.16 (m, 2H), 2.79 (m, 1H), 2.36 (m, 7H), 2.13 (s, 3H), 1.67-1.78	564.2

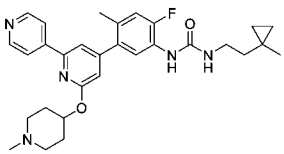
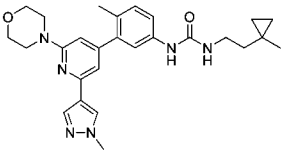
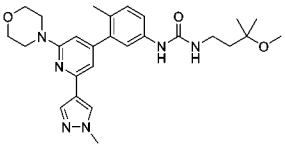
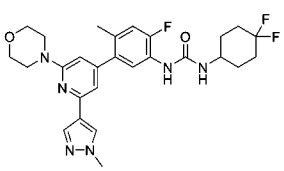
					(m, 6H), 0.89 (m, 2H), 0.75 (s, 2H)。	
13	H1 		P	35	8.20 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.22 (dd, J = 2.2 及 8.2 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 6.0 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 4.78 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.24 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.69 (m, 7H), 3.43 (brm, 4H), 2.13 (s, 3H), 1.81 (m, 2H), 1.50 (m, 10H)。	469.3
14	H1 		P	40	8.20 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.16 (dd, J = 2.1 及 8.1 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.9 (s, 1H), 5.81 (s, 1H), 4.78 (t, J = 5.5 Hz,1H), 4.24 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.69 (m, 6H), 3.44 (brm, 4H), 2.12 (s, 3H), 2.01 (brm, 3H), 1.91 (brm, 6H), 1.61 (brm, 6H)。	507.4
15	H1 		P	49	8.30 (s, 1H), 7.24 (m, 6H), 7.13 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.4 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 5.14 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 4.77 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.23 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.69 (m, 6H), 3.45 (brm, 4H), 2.95 (m, 1H), 2.89 (m, 1H), 2.49 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.78 (m, 1H)。	489.2
16	H3 		P	48	8.60 (s, 1H), 8.42 (brs, 1H), 8.18 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.88 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.1 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 3.69 (m, 4H), 3.48 (m, 4H), 3.08 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.35 (m, 2H), 0.89 (s, 9H)。	398.2
17	H24 		P	62	8.62 (s, 1H), 8.43 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.16 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.70 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.67 (s, 3H),	429.2

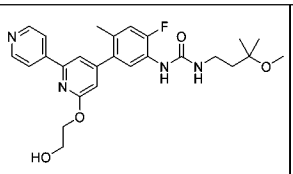
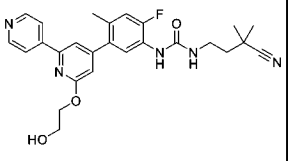
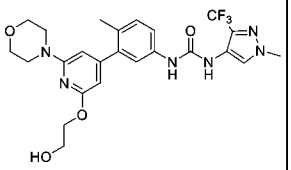
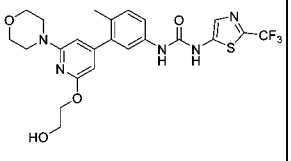
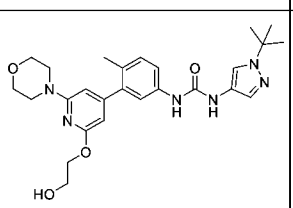
					3.47 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.08 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.33 (m, 2H), 0.89 (s, 9H)。	
18	H2 		P	47	8.38 (s, 1H), 8.14 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.11 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.62 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 5.98 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.69 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.46 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 3.06 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.32 (m, 2H), 0.89 (s, 9H)。	397.2
19	H10 		P	26	8.56 (s, 1H), 8.40 (m, 1H), 7.69 (m, 1H), 6.13 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 6.04 (s, 2H), 3.67 (m, 8H), 3.40 (m, 8H), 3.07 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.33 (m, 2H), 0.89 (s, 9H)。	483.2
20	H1 		P	40	8.30 (s, 1H), 7.24 (m, 6H), 7.13 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.4 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.15 (m, 1H), 4.80 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.24 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.69 (brm, 6H), 3.44 (brm, 4H), 2.91 (m, 1H), 2.79 (m, 1H), 2.46 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.75 (m, 1H)。	489.2
21	H9 		P	44	9.30 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.22 (m, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.71 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 3.51 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 3.39 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.77 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.14 (s, 6H)。	488.3
22	H6 		P	17	8.27 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.09 (m, 1H), 6.63 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 5.96 (s, 2H), 3.66 (t, J = 4.6 Hz, 8H), 3.39 (t, J = 4.6 Hz, 8H), 3.20(m, 2H), 2.13 (s,	511.2

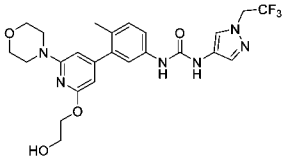
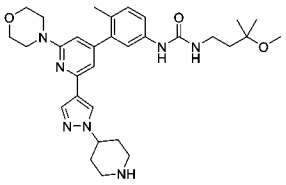
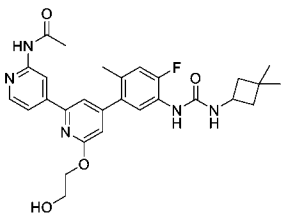
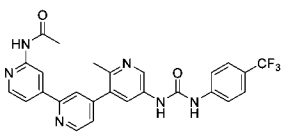
					3H), 1.68 (m, 2H), 1.31 (s, 6H)。	
23	H6 		P	52	8.31 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.59 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 5.95 (s, 2H), 3.66 (t, J = 4.6 Hz, 8H), 3.38 (t, J = 4.6 Hz, 8H), 3.16 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.69 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 0.89 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 0.75 (s, 2H)。	552.2
24	H15 		P	38	8.37 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.14 (m, 1H), 6.76 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.62 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.83 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.31 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.92 (m, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.41 (m, 2H), 3.16 (m, 2H), 2.87 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.76 (m, 4H), 1.69 (m, 2H), 0.89 (m, 2H), 0.74 (m, 2H)。	526.2
25	H17 		P & R	40	8.68 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.09 (m, 3H), 7.67 (s, 1H), 7.20 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.57 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.89 (brm, 1H), 4.47 (m, 2H), 3.79 (m, 2H), 3.17 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.75 (m, 2H), 1.34 (d, J = 21.6 Hz, 6H)。	471.2
26	H25 		P	37	8.29 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.57 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.61 (s, 1H), 3.65 (m, 4H), 3.58 (m, 2H), 3.38 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 3.28 (m, 1H), 3.16 (m, 2H), 3.05 (m, 1H), 2.72 (s, 1H), 2.18 (s, 6H), 2.10 (s, 3H), 2.08 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.67 (m, 2H), 0.89 (m, 2H), 0.75 (brm, 2H)。	579.4

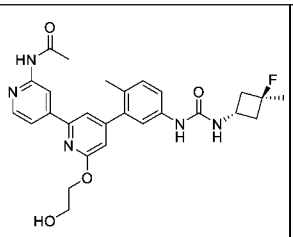
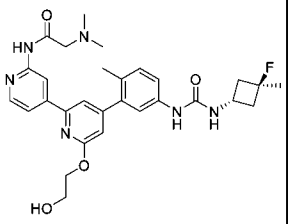
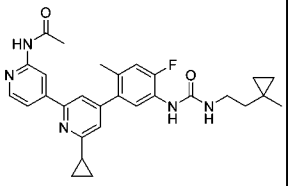
27	H26 		P 及用 HCl 去除保護基	48	8.34 (s, 1H), 8.05 (m, 2H), 7.43 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.14 (m, 3H), 6.74 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.55 (m, 1H), 6.52 (m, 1H), 4.89 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.43 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.78 (q, J = 5.2 Hz, 2H), 3.14 (m, 2H), 2.80 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.34 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.00 (s, 3H), 0.23 (m, 2H) 0.21 (m, 2H)。	494.2
28	H26 		O 及用 HCl 去除保護基	30	8.41 (s, 1H), 8.05 (m, 2H), 7.42 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.15 (m, 3H), 6.73 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.63 (m, 1H), 6.60 (m, 1H), 4.89 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.43 (m, 2H), 3.78 (m, 2H), 3.17 (m, 2H), 2.80 (d, J = 5.0 Hz, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.69 (m, 2H), 0.89 (m, 2H), 0.75 (brm, 2H)。	548.2
29	G26 		Q	19	8.69 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.94 (m, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 4.37 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.69 (m, 4H), 3.44 (m, 4H), 2.80 (brm, 2H), 2.35 (brs, 6H), 2.16 (s, 3H), 1.47 (s, 9H)。	540.4
30	H20 		S	46	8.29 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.56 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 6.06 (s, 1H), 3.96 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 3.72 (dd, J = 5.2 及 8.9 Hz, 2H), 3.63 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 3.54 (d, J = 5.0 Hz, 4H), 3.17 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.05 (s, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.08 (s, 6H), 1.70 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 0.90 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 0.76 (s, 2H)。	566.2
31	H27 		P	20	8.03 (m, 2H), 7.02 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.37 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 4.46 (s, 1H), 3.65	473.2

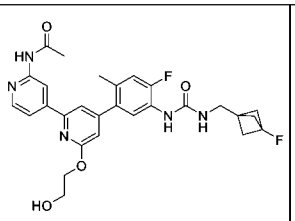
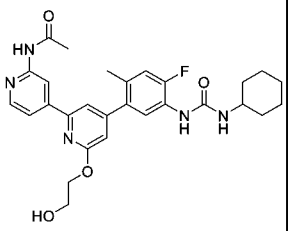
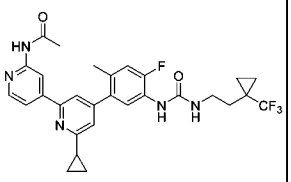
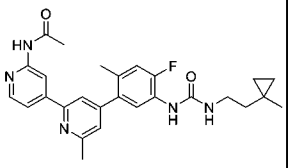
					(m, 4H), 3.54 (m, 6H), 3.34 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 3.15 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.38 (m, 2H), 1.03 (s, 3H), 0.28 (m, 2H), 0.22 (m, 2H)。	
32	H17 		P & R	44	8.68 (m, 2H), 8.34 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.08 (m, 3H), 7.67 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.51 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.88 (m, 1H), 4.47 (t, J = 5.1Hz, 2H), 3.79 (m, 2H), 3.14 (m 2H), 2.20 (s, 3H), 1.34 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.00 (s, 3H), 0.25 (m, 2H), 0.19 (m, 2H)。	465.2
33	A3 I14		T & R	62	10.6 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.38 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 1.6 及 5.3 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.19 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.50 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.88 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.44 (t, J = 5.1Hz, 2H), 3.79 (q, J = 5.2 Hz, 2H), 3.14 (m, 2H), 1.00 (s, 3H), 0.267 (m, 2H), 0.21 (m, 2H)。	522.2
34	H29 		P	37	8.68 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 8.32 (s, 1H), 8.08 (m, 3H), 7.66 (s, 1H), 7.19 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.50 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.14 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.35 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.23 (s, 6H), 1.00 (s, 3H), 0.25 (m, 2H), 0.20 (m 2H)。	493.2
35	H35 		P	20	8.30 (brs, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.13 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.50 (brs, 1H), 6.45 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.71 (s, 4H), 3.52 (brs, 4H), 3.19 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.15 (s, 3H),	509.4

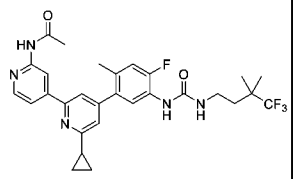
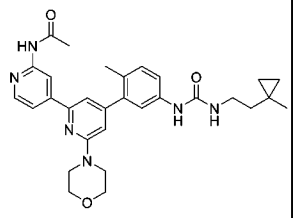
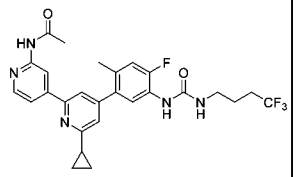
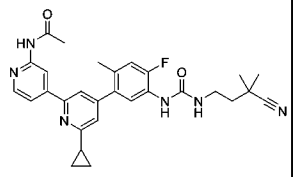
					2.17 (s, 3H), 1.67 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 0.64 (s, 2H), 0.40 (s,2H)。	
36	H30 		P	38	8.68 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 8.33 (s, 1H), 8.06 (m, 3H), 7.64 (s, 1H), 7.18 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.51 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 5.21 (s, 1H), 3.14 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.72 (brm, 2H), 2.23(m, 5H), 2.20 (s, 3H), 2.08 (brm, 2H), 1.77 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 1.34 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.00 (s, 3H), 0.26 (t, J = 0.7 Hz, 2H), 0.20 (t, J = 0.7 Hz, 2H)。	518.2
37	H9 		P	31	8.50 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.12 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.03 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.71 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 3.52 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 3.14 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.35 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.01 (s, 3H), 0.26 (m, 2H), 0.21 (m, 2H)。	475.2
38	H9 		P	50	8.48 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.12 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.03 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.71 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 3.52 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 3.08 (m, 5H), 2.15 (s, 3H), 1.58 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 1.09 (s, 6H)。	493.2
39	H17 		P	11	8.23 (s, 1H), 8.1 (brs, 1H), 8.00 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.15 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.69 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.4 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.71 (brs, 4H), 3.66 (s, 1H), 3.52 (brs, 4H), 2.17 (s, 3H), 1.96 (s, 4H), 1.86 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.47 (s, 2H)。	529.3

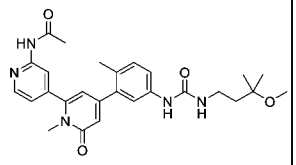
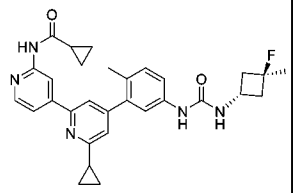
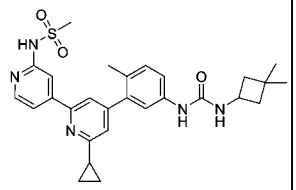
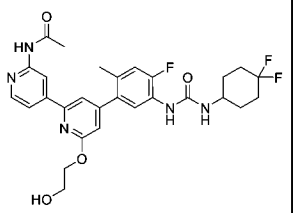
40	H36 		P	44	8.67 (m, 2H), 8.33 (s, 1H), 8.08 (m, 3H), 7.66 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.51 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.87 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.47 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.79 (q, J = 5.3 Hz, 2H), 3.07 (m, 5H), 2.21 (s, 3H), 1.57 (m, 2H), 1.08 (s, 6H)。	483.2
41	H36 		P	44	8.67 (m, 2H), 8.37 (s, 1H), 8.09 (dd, J = 1.6 及 4.7 Hz, 2H), 8.06 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.66 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.88 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.47 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.79 (q, J = 5.2 Hz, 2H), 3.22 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.68 (m, 2H), 1.30 (s, 6H)。	478.2
42	G1 		Q & R	53	9.04 (s, 1H), 8.15 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 2.3 及 8.2 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.78 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.24 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.68(m, 6H), 3.44 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 2.16 (s, 3H)。	521.2
43	G1 		Q & R	25	10.5 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.21 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.78 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.24 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.69 (m, 6H), 3.44 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 2.16 (s, 3H)。	524.2
44	G1 		Q & R	32	8.57 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.34 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 2.4 及 8.2 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.98 (s,	495.2

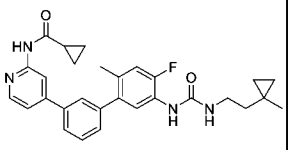
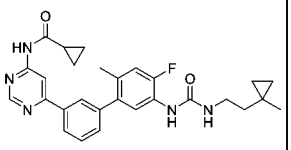
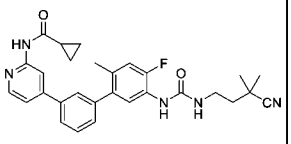
					1H), 4.78 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.24 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.69 (m, 6H), 3.44 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 2.15 (s, 3H), 1.47 (s, 9H)。	
45	G1 		Q & R	9	8.63 (s, 1H), 8.47 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.15 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 5.04 (q, J = 9.0 Hz, 2H), 4.78 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.24 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.68 (m, 6H), 3.44 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 2.15 (s, 3H)。	521.2
46	H38 		P 及用 HCl 去除保護基	10	8.50 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.14 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.0 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.22 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 3.72 (m, 4H), 3.52 (brm, 4H), 3.09 (m, 7H), 2.62 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.99 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.59 (t, J = 8 Hz, 2H), 1.10 (s, 6H)。 NH 缺失	562.5
47	A3 I15		T & R	16	10.6 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.38 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.04 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.19 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.88 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.44 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 4.06 (m, 1H), 3.79 (q, J = 5.2 Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.06 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.09 (s, 3H), 1.08 (s, 3H)。	522.2
48 9603	G40 		U	18	10.5 (s, 1H), 9.2 (brs, 1H), 9.0 (brs, 1H), 8.85 (s, 2H), 8.61 (s, 1H), 8.42 (brs, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.80 (brs, 1H), 7.65 (m, 4H), 7.57 (brs, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.12 (s, 3H)。	506.9

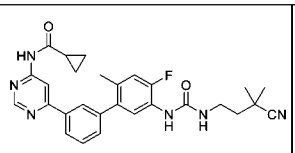
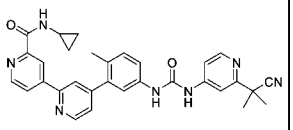
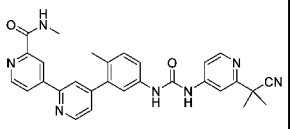
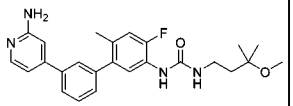
49	A3 I2		T & R	42	10.6 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.38 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 1.6 及 5.3 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.38 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 2.4 及 8.3 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.50 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.88 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.44 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 4.20 (m, 1H), 3.80 (m, 2H), 2.53 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.02-2.09 (m, 2H), 1.45 (d, J = 22.2 Hz, 3H)。	508.2
50	A9 I2		T	25	8.82 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.40 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.53 (s, 1 H), 7.39 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.52 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.89 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.45 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 4.20 (m, 1H), 3.80 (m, 2H), 3.17 (brs, 1H), 2.95 (brs, 1H), 2.53 (m, 2H), 2.36 (brs, 6H), 2.19 (s, 3H), 2.05 (m, 2H), 1.57 (brs, 1H), 1.45 (d, J = 22.2 Hz, 3H)。	551.2
51	A3 I5		T	69	10.5 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.37 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.07 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.19 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.50 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.14 (m, 2H), 2.23 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.35 (m, 2H), 1.08 (m, 2H), 1.03 (m, 2H), 1.01 (s, 3H), 0.26 (m, 2H), 0.20 (m, 2H)。	502.2

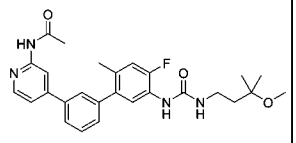
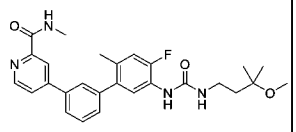
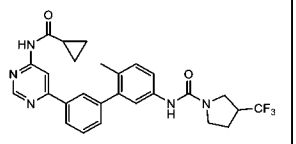
52	A3 I6		T & R	47	10.6 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.38 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.06 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.20 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.62 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.88 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 4.44 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.79 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 3.38 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.92 (d, J = 2.6 Hz, 6H)。	538.2
53	A3 I7		T & R	52	10.5 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.33 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.13 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.53 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.82 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.39 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.74 (m, 2H), 3.37 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.71 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 1.57 (m, 2H), 1.44 (brs, 1H), 1.04-1.25 (m, 5H)。	522.2
54	A3 I8		T	50	10.5 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.36 (m, 2H), 8.05 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.19 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.61 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.18 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.24 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.70 (m, 2H), 1.08 (s, 2H), 1.02 (m, 2H), 0.89 (m, 2H), 0.75 (m, 2H)。	556.2
55	A3 I9		T	58	10.6 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.38 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.07 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.19 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.51 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.14 (q, J = 6.9 Hz,	476.2

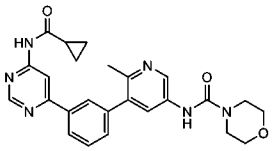
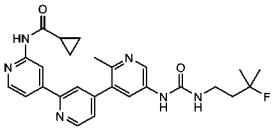
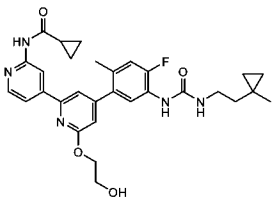
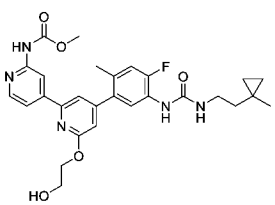
					2H), 2.61 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.34 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.00 (s, 3H), 0.26 (m, 2H), 0.20 (m, 2H)。	
56	A3 I10		T	43	10.5 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.36 (m, 2H), 8.05 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.20 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.60 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.15 (m, 2H), 2.23 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.61 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 1.09 (s, 6H), 1.09 (m, 2H), 1.02 (m, 2H)。	558.2
57	A3 I11		T	63	10.5 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.35 (d, J = 5.3 Hz, 1 H), 7.72 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.16 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.02 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.74 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.60 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.14 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.35 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.01 (s, 3H), 0.26 (t, J = 0.7 Hz, 2H), 0.20 (t, J = 0.8 Hz, 2H)。	529.2
58	A3 I12		T	54	10.5 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.37 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.05 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.20 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.69 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.12 (m, 2H), 2.24 (m, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.63 (m, 2H), 1.08 (s, 2H), 1.02 (m, 2H)。	530.2
59	A3 I13		T	32	10.5 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.37 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 8.05 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.20 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 6.66 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.22 (m, 2H), 2.24 (m, 1H), 2.20	515.2

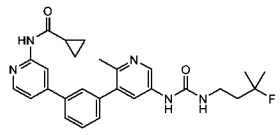
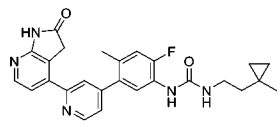
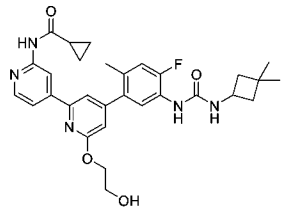
					(s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.69 (m, 2H), 1.30 (s, 6H), 1.08 (s, 2H), 1.02 (m, 2H)。	
60	A3 I14		T	27	10.7 (s, 1H), 8.5 (s, 1H), 8.44 (d, J= 4.8 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 6.0 (t, J= 5.2 Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.06 (brs, 5H), 2.21 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.59 (t, J= 7.6 Hz, 2H), 1.09 (s, 6H)。	492.2
61	G39 		Q	7	10.8 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.38 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 1.6 Hz & 1.6 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.22 (m, 1H), 2.57 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.10 (m, 3H), 1.45 (brs, 3H), 1.08 (m, 2H), 1.03 (m, 2H), 0.81 (m, 4H)。	514.2
62	H44 		P	19	10.6 (brs, 1H), 8.30 (brs, 2H), 7.74 (brs, 1H), 7.66 (brs, 2H), 7.38 (d, J = 2.0, Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.28 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.06 (m, 2H), 1.64 (m, 2H), 1.11 (m, 8H), 1.05 (m, 2H)。	520.2
63	A3 I16		T & R	69	10.6 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.38 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 1.6 及 5.3 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.20 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.77 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.88 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.44 (t, J = 5.0 Hz,	558.2

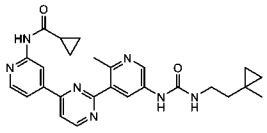
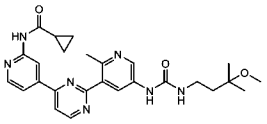
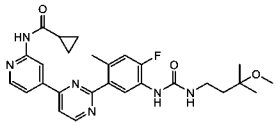
					2H), 3.79 (m, 2H), 3.65 (brs, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.84-1.98 (m, 6H), 1.43-1.50 (m, 2H)。	
64	A2 I16		T	18	10.9 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.36 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.30 (s, 1 H), 8.03 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.44 (dd, J = 1.6 及 5.3 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.55 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.13 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.02 (m, 1H), 1.34 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.00 (s, 3H), 0.78-0.83 (m, 4H), 0.18-0.27 (m, 4H)。	487.2
65	J1 		T	37	11.3 (s, 1H), 8.94 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.03 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.60 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.53 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.13 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.07 (p, J = 6.2 Hz, 1H), 1.34 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.00 (s, 3H), 0.84-0.91 (m, 4H), 0.19-0.27 (m, 4H)。	488.2
66	A2 I17		T	23	10.9 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.36 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.44 (dd, J = 1.7 及 5.3 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.79 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.20 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.02 (m, 1H), 1.67 (m, 2H), 1.30 (s, 6H), 0.78-0.83 (m, 4H)。	500.2

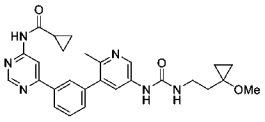
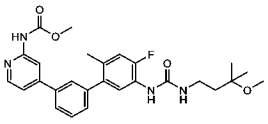
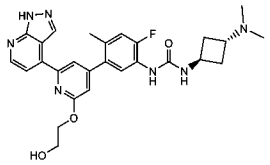
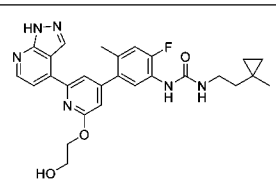
67	J2 		T	54	11.3 (s, 1H), 8.94 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.02 (m, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.60 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.73 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.21 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.07 (m, 1H), 1.67 (m, 2H), 1.30 (s, 6H), 0.84-0.91 (m, 4H)。	501.2
68	A5 I18		T	8	10.9 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.78 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.80 (dd, J = 1.6 及 5.3 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.46 (m, 3H), 7.38 (dd, J = 2.0 及 5.6 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.03 (m, 1H), 1.65 (s, 6H), 0.82 (m, 4H)。	532.2
69	A4 I18		T	25	9.35 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.83 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 8.77 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.74 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.32 (dd, J = 1.8 及 5.1 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.70 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 1.5 及 5.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 2.3 及 8.3 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 2.0 及 5.6 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 2.85 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.65 (s, 6H)。	506.2
70	A3 I19	 副產物	T	29	8.30 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 5.4Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.34 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 1.6 及 5.4 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.56 (t, J = 5.6 Hz,	437.2

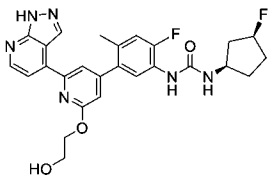
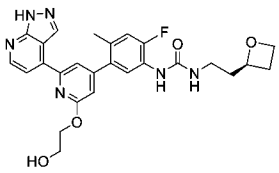
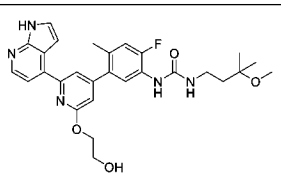
					1H), 5.96 (s, 2H), 3.03-3.11 (m, 5H), 2.16 (s, 3H), 1.57 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 1.08 (s, 6H)。	
71	A3 I19		T	17	10.6 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.35 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.43 (dd, J = 5.3, 1.6 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.54 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.04-3.11 (m, 5H), 2.17 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.56 (m, 2H), 1.08 (s, 6H)。	479.2
72	A4 I19		T	57	8.82 (m, 1H), 8.68 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.28 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 1.9 及 5.1 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.61 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.59 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.08 (m, 5H), 2.84 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.56 (m, 2H), 1.08 (s, 6 H)。	
73	H47 		P	39	11.33 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.61 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.52 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 6.0, 2.0 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.66 (m, 1H), 3.54 (m, 1H), 3.42-3.51 (m, 2H), 3.26 (br m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.11-2.21 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 0.89 (m, 4H)。	510.4

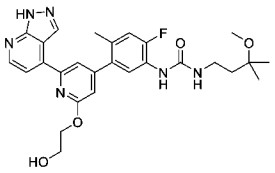
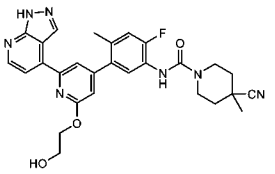
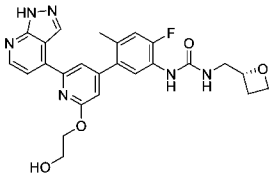
74	J3 		T	15	11.4 (s, 1H), 8.97 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.59-8.64 (m, 2H), 8.08 (dt, J = 1.5 及 7.7 Hz, 1H), 8.01 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.60 (dt, J = 1.4 及 7.7 Hz, 1H), 3.62 (dd, J = 4.0 及 5.6 Hz, 4H), 3.45 (dd, J = 4.0 及 5.7 Hz, 4H), 2.39 (s, 3H), 2.07 (m, 1H), 0.87-0.94 (m, 4H)。	459.2
75	H51 		P	39	10.9 (s, 1H), 8.86 (m, 1H), 8.81 (m, 2H), 8.52 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.43 (dd, J = 0.8 及 5.3 Hz, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.88 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 5.3, 1.6 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 1.6 及 4.9 Hz, 1H), 6.30 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.21 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.05 (m, 1H), 1.79 (m, 2H), 1.34 (d, J = 20.0 Hz, 6H), 0.85 (m, 4H)。	477.2
76	A2 I15		T & R	73	10.9 (s, 1H), 8.76 (m, 1H), 8.40 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 1.6 及 5.3 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.50 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.87 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.40-4.46 (m, 2H), 3.79 (q, J = 5.3 Hz, 2H), 3.15-3.12 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.03 (m, 1H), 1.31-1.38 (m, 2H), 1.00 (s, 3H), 0.76-0.87 (m, 4H), 0.24-0.30 (m, 2H), 0.17-0.23 (m, 2H)。	548.2
77	A6 I14		T & R	10	10.3 (s, 1H), 8.55 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 1.6 及 5.3 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 1.2 Hz,	538.2

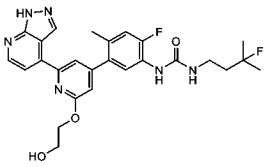
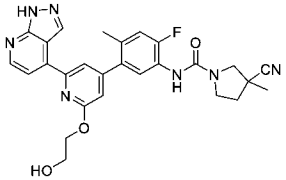
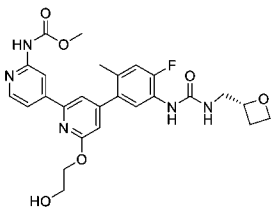
					1H), 7.19 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.60 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.89 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.45 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.80 (q, J = 5.3 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.10-3.15 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.31-1.38 (m, 2H), 1.00 (s, 3H), 0.26 (q, J = 3.8 Hz, 2H), 0.16-0.23 (m, 2H)。	
78	A2 I28		T	50	10.8 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.35-8.40 (m, 2H), 8.31 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.51-7.61 (m, 2H), 7.42 (dt, J = 1.3 及 7.6 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 1.7 及 5.2 Hz, 1H), 6.19 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.09-3.17 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.92-2.03 (m, 1H), 1.65-1.77 (m, 2H), 1.26 (d, J = 20.0 Hz, 6H), 0.76 (m, 4H)。	496.2
79	A7 I1		T	18	10.9 (s, 1H), 8.58 (m, 1H), 8.13 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.68 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 1.6 及 5.0 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.30 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.70 (s, 2H), 2.94 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.11-1.17 (m, 2H), 0.80 (s, 3H), 0.03-0.09 (m, 4H)。	460.2
80	A2 I15		T	44	10.9 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.40 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 5.3, 1.7 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.19 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.78-6.86 (m, 2H), 4.88 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.43 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 4.00-4.12 (m, 1H), 3.79 (q, J = 5.3 Hz, 2H),	548.2

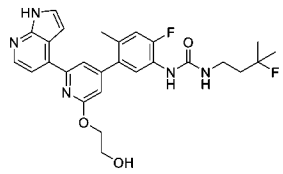
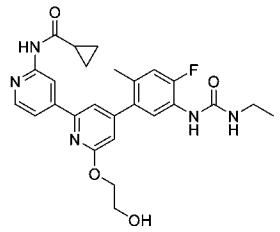
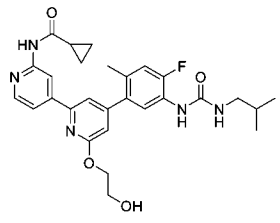
					2.19 (s, 3H), 1.99-2.13 (m, 3H), 1.56-1.64 (m, 2H), 1.09 (d, J = 4.7 Hz, 6H), 0.77-0.90 (m, 4H)。	
81	H50 		P	15	11.0 (s, 1H), 9.10 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.56 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 1.2 及 5.2 Hz, 1H), 6.16 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.18 (dd, J = 6.0 及 14.8 Hz, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.05 (m, 1H), 1.38 (m, 2H), 1.03 (s, 3H), 0.80-0.86 (m, 4H), 0.26-0.31 (m, 2H), 0.19-0.24 (m, 2H)。	472.4
82	H50 		P	20	11.0 (s, 1H), 9.10 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.56 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.42 (d, J =2.4 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 1.2 及 5.2 Hz, 1H), 6.20 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.11-3.16 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.06 (m, 1H), 1.61 (m, 2H), 1.11 (s, 6H), 0.81-0.89 (m, 4H)。	490.4
83	H53 		P	26	11.0 (s, 1H), 9.06 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.66 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.30 (d, J =1.6 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 5.2, 1.6 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.50 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.10-3.15 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.40-2.60 (m, 3H：處於溶劑 DMSO 中) 2.04 (m, 1H), 1.60 (m, 2H), 1.10 (s, 6H), 0.82-0.89 (m, 4H)。	507.4

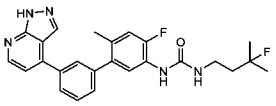
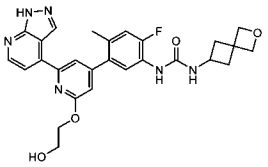
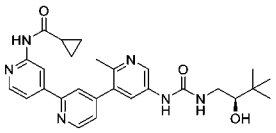
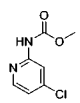
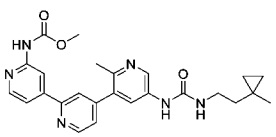
84	H54 		P	35	11.3 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.42 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.84 (d, J =2.4 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.23 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.21 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.07 (m, 1H), 1.69 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 0.85-0.90 (m, 4H), 0.62-0.68 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 0.37-0.44 (t, J = 6.4 Hz, 2H)。	487.4
85	H55 		P	10	10.3 (s, 1H), 8.33 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.76-7.68 (m, 1H), 7.55-7.63 (m, 2H), 7.37-7.44 (m, 2H), 7.16 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.03-3.13 (m, 6H), 2.18 (s, 3H), 1.55-1.63 (m, 2H), 1.09 (s, 6H)。	495.2
86	H49 		P 及用 HCl 去除保護基	53	10.2 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.61 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.83 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 4.54 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 4.04-4.12 (m, 3H), 3.84 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.78 (p, J = 7.5 Hz, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.57 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.20-2.25 (m, 2H)。	520.2
87	H49 		P 及用 HCl 去除保護基	61	13.8 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.60 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 1.1 Hz, 1H),	505.2

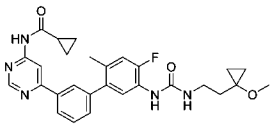
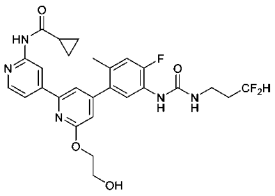
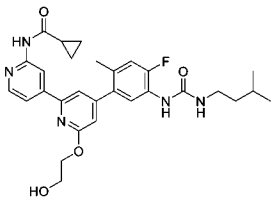
					6.51 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.53 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.19-3.11 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.31-1.38 (m, 2H), 1.00 (s, 3H), 0.23-0.28 (m, 2H), 0.18-0.23 (m, 2H)。OH 峰處於水中	
88	H49 		P 及用 HCl 去除保護基	30	13.7 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.54 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.13 (td, J = 4.9, 2.5 Hz, 1H), 5.02 (td, J = 4.9, 2.4 Hz, 1H), 4.86 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.48 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.99 (m, 1H), 3.78 (q, J = 5.3 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.02-2.25 (m, 1H), 1.50-1.96 (m, 4H), 1.42-1.52 (m, 1H)。	509.2
89	H49 		P 及用 HCl 去除保護基	31	13.8 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.60 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.87 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 4.92 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.54 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.49 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.26-4.35 (m, 1H), 3.85 (q, J = 5.3 Hz, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.21-3.27 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.96 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 1.70 (qt, J = 13.3, 7.6 Hz, 2H)。2H 缺失	507.2
90	D4 I24		P 及用 HCl 去除保護基	10	11.8 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.30 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 3.0 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 7.02 (dd,	522.2

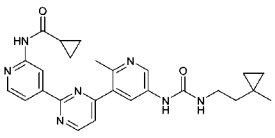
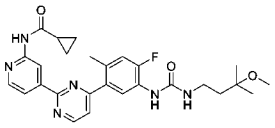
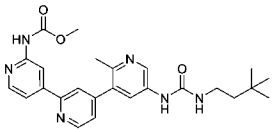
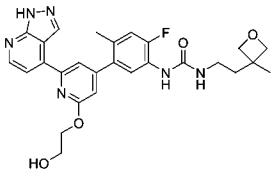
					J = 3.5, 1.9 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.52 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.89 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.49 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.81 (q, J = 5.4 Hz, 2H), 3.06-3.13 (m, 5H), 2.25 (s, 3H), 1.55-161 (m, 2H), 1.08 (s, 6H)。	
91	H49 		P 及用 HCl 去除保護基	49	13.8 (s, 1H), 8.70 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.52 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.91 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.53 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.83 (td, J = 5.5, 5.1 Hz, 2H), 3.07-3.12 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.54-1.61 (m, 2H), 1.08 (s, 6H)。	523.2
92	D3 I21		T 及用 HCl 去除保護基	26	13.8 (s, 1H), 8.71 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.84 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 4.91 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.53 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.08 (m, 2H), 3.83 (td, J = 5.5 及 5.2 Hz, 2H), 2.96 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.85-1.92 (m, 2H), 1.48 (td, J = 4.0 及 13.0 Hz, 2H), 1.36 (s, 3H)。	530.2
93	H49 		P 及用 HCl 去除保護基	45	13.6 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.53 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.73 (m, 1H), 4.64 (p, J = 7.1 Hz, 1H), 4.47 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.38 (m, 1H), 3.77 (m, 2H), 3.55 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 3.43 (m,	493.2

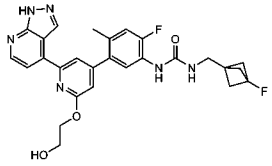
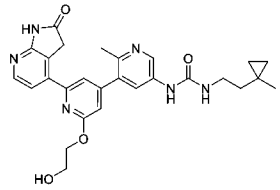
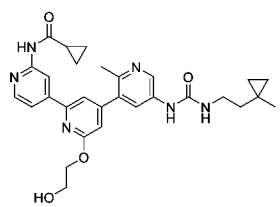
					2H), 2.18 (s, 3H), 1.74-1.83 (m, 1H), 1.69 (m, 1H)。3H 缺失	
94	H49 		P 及用 HCl 去除保護基	46	13.8 (s, 1H), 8.70 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.57 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.92 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.53 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.83 (td, J = 5.5, 5.2 Hz, 2H), 3.13-3.23 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.71-1.83 (m, 2H), 1.31 (d, J = 21.5 Hz, 6H)。	511.2
95	D3 I22		T 及用 HCl 去除保護基	43	13.8 (s, 1H), 8.71 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.84 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.91 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.53 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.80-3.88 (m, 3H), 3.64 - 3.49 (m, 2H), 3.33 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 2.36 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.04 (dt, J = 12.7, 8.2 Hz, 1H), 1.45 (s, 3H)。	516.2
96	H52 		P & R	13	10.3 (s, 1H), 8.57 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 1.6 及 5.2 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.90 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 4.90 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.76 (m, 1H), 4.39-4.55 (m, 4H), 3.82 (q, J = 5.3 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.36 (dt, J = 5.8 及 14.8 Hz,	526.2

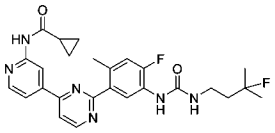
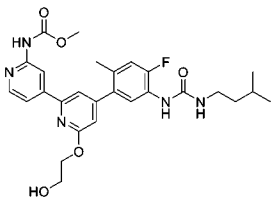
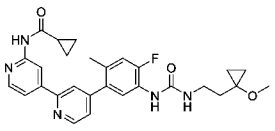
					1H), 3.27 (m, 1H), 2.58 (m, 1H), 2.36 (m, 1H), 2.22 (s, 3H)。	
97	D4 I23		T 及用 HCl 去除保護基	17	11.8 (s, 1H), 8.44 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.61 - 7.57 (m, 1H), 7.56 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 7.04 (m, 1H), 6.78 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.66 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.90 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.49 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.81 (q, J = 5.1 Hz, 2H), 3.14-3.22 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.72-1.80 (m, 2H), 1.31 (d, J = 20.0 Hz, 6H)。	510.2
98	A2 I25		T & R	53	10.9 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.40 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.06 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 1.6 及 5.2 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.18 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.57 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.88 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.43 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.79 (q, J = 5.3 Hz, 2H), 3.03-3.12 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.03 (m, 1H), 1.02 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.77-0.87 (m, 4H)。	494.2
99	A2 I26		T & R	53	10.9 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.40 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 1.7 及 5.3 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.19 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.65 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.88 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.43 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.78 (q, J = 5.3 Hz, 2H), 2.89 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.03 (m, 1H), 1.60-1.71 (m, 1H), 0.77-0.88 (m, 10H)。	522.2

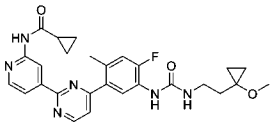
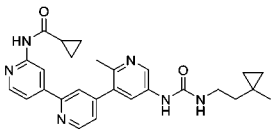
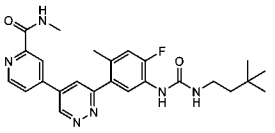
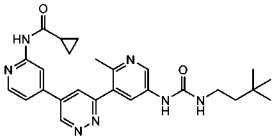
100	H75 		P 及用 HCl 去除保護基	30	13.8 (s, 1H), 8.58 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.08 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.71 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.56 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.17 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.70-1.80 (m, 2H), 1.33 (s, 3H), 1.29 (s, 3H)。(NH 質子缺失)	450.2
101	I29 		T 及用 HCl 去除保護基	30	13.8 (s, 1H), 8.70 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.53 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.80-3.92 (m, 3H), 2.50-2.55 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.95-2.03 (m, 2H)。	519.2
102	H51 		P	37	10.9 (s, 1H), 8.93 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.80 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.86 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.78 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.71 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.03 (m, 1H), 0.78-0.90 (m, 13H)。	489.2
103	J1 		T	6	10.3 (s, 1H), 8.80 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.61 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.85 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 1.6 及 5.3 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 1.6 及 5.0	461.2

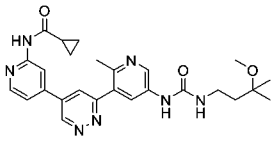
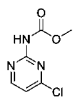
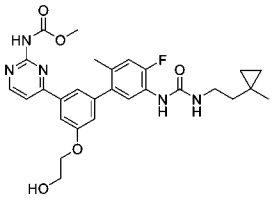
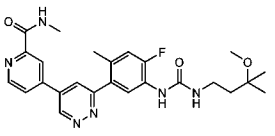
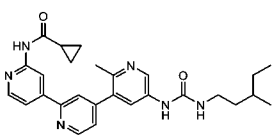
					Hz, 1H), 6.19 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.15 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.35 (m, 2H), 1.00 (s, 3H), 0.26 (m, 2H), 0.20 (m, 2H)。	
104	H56 		P	29	11.3 (s, 1H), 8.89 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.98 (m, 2H), 7.85 (m, 1H), 7.55 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.42 (dt, J = 1.5 及 7.6 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.51 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.13 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.05 - 1.97 (m, 1H), 1.61 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 0.78-0.87 (m, 4H), 0.53-0.65 (m, 2H), 0.29-0.40 (m, 2H)。	504.2
105	A2 I31		T	32	10.9 (s, 1H), 8.76 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.37-8.44 (m, 2H), 8.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 1.6 及 5.2 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.19 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.69 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 6.06 (tt, J = 4.4 及 56.8 Hz, 1H), 4.88 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.43 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.79 (q, J = 5.3 Hz, 2H), 3.22 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.90-2.07 (m, 3H), 0.76-0.87 (m, 4H)。	544.2
106	H57 		P	20	11.0 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.41 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.27 (brd, J = 2.0 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 1.2 及 5.2 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.18 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.55 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.88 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.44 (m, 2H), 3.78 (q, J = 5.6 Hz, 2H), 3.07 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.04 (m, 1H), 1.58 (m, 1H),	536.2

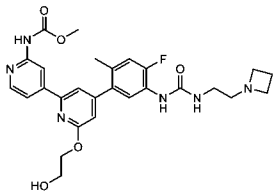
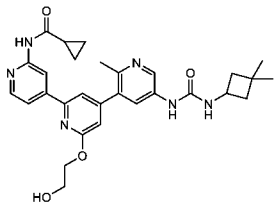
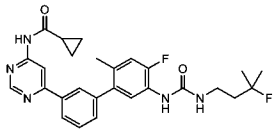
					1.30 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 0.87 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 0.78- 0.84 (m, 4H)。	
107	H69 		P	11	11.0 (s, 1H), 9.11 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.55 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 1.2 及 5.2 Hz, 1H), 6.16 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.18 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.06 (m, 1H), 1.38 (m, 2H), 1.03 (s, 3H), 0.81-0.86 (m, 4H), 0.28 (m, 2H), 0.22 (m, 2H)。	472.5
108	H58 		P	26	10.9 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 9.12 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.34 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.53 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 3.09 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.04 (m, 1H), 1.60 (m, 2H), 1.09 (s, 6H), 0.81-0.86 (m, 4H)。	507.5
109	A6 I30	 副產物(在鈴木條件下開環的環丙基環)	T	18	10.3 (s, 1H), 8.83 (dd, J = 0.7 及 5.0 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.64 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.39 (dd, J = 0.8 及 5.3 Hz, 1H), 8.03 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 1.6 及 5.3 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 1.6 及 5.0 Hz, 1H), 6.23 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.10 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.37 (m, 2H), 0.90 (s, 9H)。	463.2
110	H49 		P 及用 HCl 去除保護基	30	13.8 (s, 1H), 8.71 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.78 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.55 (d, J =	521.2

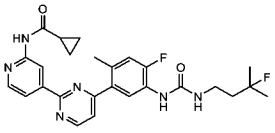
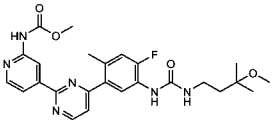
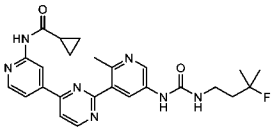
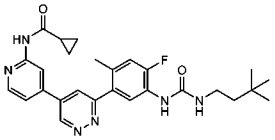
					8.1 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 4.91 (br s, 1H), 4.79 (br s, 1H), 4.53 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.43 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.25 (s, 2H), 3.03 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.82 (dt, J = 13.7, 7.3 Hz, 1H), 1.53 (dt, J = 13.1, 7.0 Hz, 1H), 1.01 (s, 3H)。	
111	H50 		P 及用 HCl 去除保護基	44	13.8 (s, 1H), 8.70 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.62 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.91 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.53 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.83 (q, J = 5.3 Hz, 2H), 3.38 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.93 (d, J = 2.6 Hz, 6H)。	521.2
112	A7 I32		T	10	11.1 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.47 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.55 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.25 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.90 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.43 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.79 (q, J = 5.3 Hz, 2H), 3.12-3.19 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.33-1.39 (m, 2H), 1.01 (s, 3H), 0.19-0.29 (m, 4H)。	503.2
113	A2 I32		T	54	10.9 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.47 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 1.6 及 5.3 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.20 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.88 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.44 (t, J = 5.0 Hz,	531.2

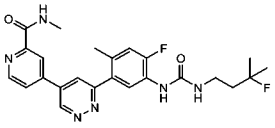
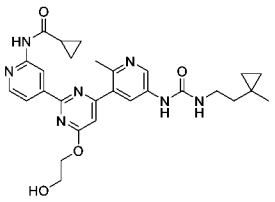
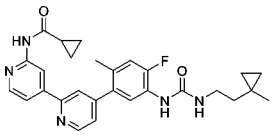
					2H), 3.79 (q, J = 5.3 Hz, 2H), 3.12-3.20 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.03 (m, 1H), 1.33-1.39 (m, 2H), 1.01 (s, 3H), 0.77-0.87 (m, 4H), 0.18-0.29 (m, 4H)。	
114	H53 		P	23	11.0 (s, 1H), 9.06 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.67 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.02 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.57 (brt, J = 5.2 Hz, 1H), 3.20 (m, 2H), 2.04 (m, 1H), 1.78 (dt, J = 7.6及20.0 Hz, 2H), 1.33 (d, J = 21.6 Hz, 6H), 0.81-0.86 (m, 4H)。3H處於溶劑中	495.5
115	H61 		P & R	76	10.3 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.35 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.20 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.56 (brt, J = 5.6 Hz, 1H), 4.90 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.45 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.80 (q, J = 4.8 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.08 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.58 (m, 1H), 1.30 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 0.87 (d, J = 6.4 Hz, 6H)。	526.5
116	H59 		P	20	10.9 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.76 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.42 (m, 2H), 8.09 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.78 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.58 (brt, J = 5.6 Hz, 1H), 3.20 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.14 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.03 (m, 1H), 1.67 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 0.81-0.86 (m, 4H), 0.64 (m, 2H), 0.39 (m, 2H)。	504.5

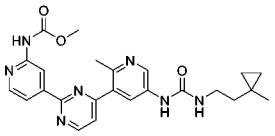
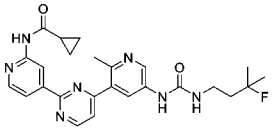
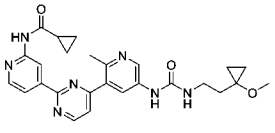
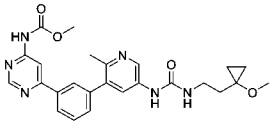
117	H58 		P	18	10.9 (s, 1H), 9.10 (brs, 1H), 9.02 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.46 (br s, 1H), 8.35 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 4.0 及 6.4 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.60 (brt, J = 5.6 Hz, 1H), 3.21 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.16 (s 3H), 2.40 (s, 3H), 2.03 (m, 1H), 1.69 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 0.81-0.85 (m, 4H), 0.64 (m, 2H), 0.41 (m, 2H)。	505.5
118	G48 		Q	19	10.9 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.80 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.86 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.22 (brt, J = 5.2 Hz, 1H), 3.16 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.03 (m, 1H), 1.36 (m, 2H), 1.01 (s, 3H), 0.81-0.86 (m, 4H), 0.24 (m, 2H), 0.19 (m, 2H)。	471.5
119	H62 		P	9	9.75 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.89 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 8.83 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.31 (m, 2H), 8.27 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.19 (dd, J = 1.9 及 5.2 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 6.50 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.09 (m, 2H), 2.86 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.34 (m, 2H), 0.89 (s, 9H)。	465.2
120	H63 		P	19	11.0 (s, 1H), 9.61 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.56 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 1.7 及 5.2 Hz, 1H), 6.27 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.05-3.13 (m, 2H),	474.2

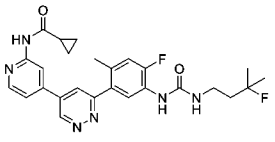
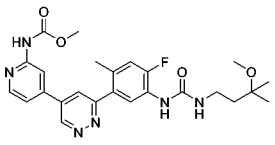
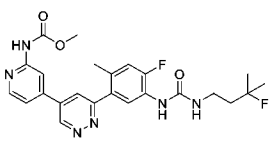
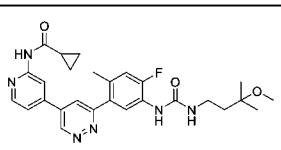
					2.43 (s, 3H), 2.05 (m, 1H), 1.32-1.39 (m, 2H), 0.89 (s, 9H), 0.82-0.87 (m, 4H)。	
121	H63 		P	20	11.0 (s, 1H), 9.61 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.56 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 1.7 及 5.3 Hz, 1H), 6.24 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.05-3.16 (m, 5H), 2.43 (s, 3H), 2.06-2.01 (m, 1H), 1.57-1.69 (m, 2H), 1.10 (s, 6H), 0.81-0.88 (m, 4H)。	490.2
122	J4 		T	18	10.4 (s, 1H), 8.66 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.75-7.82 (m, 2H), 7.72 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 7.00 (m, 1H), 6.50 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.92 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.13 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.76 (q, J = 5.2 Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.11-3.19 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.35 (dd, J = 8.3, 6.6 Hz, 2H), 1.01 (s, 3H), 0.27 (m, 2H), 0.21 (m, 2H)。	538.2
123	H62 		P	4	9.76 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.89 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 8.83 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.29 (m, 2H), 8.20 (dd, J = 1.9 及 5.1 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.54 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.11 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.87 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.60 (m, 2H), 1.10 (s, 6H)。	481.2
124	H51 		P	4	10.9 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.80 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.50 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.56 (d, J	473.5

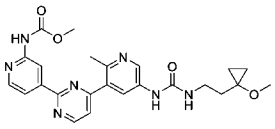
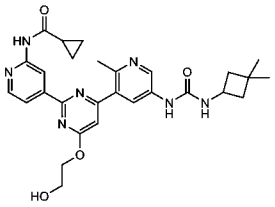
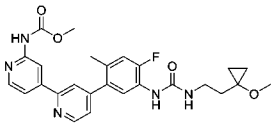
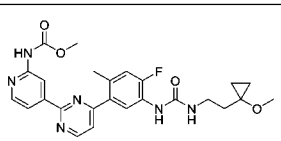
					= 2.4 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 1.6 及 5.2 1H), 7.52 (dd, J = 1.6 及 5.2 Hz, 1H), 6.27 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.02-3.16 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.03 (m, 1H), 1.10-1.50 (m, 5H), 0.81-0.88 (m, 10H)。	
125	H61 		P & R	76	10.2 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.45 (brs, 1H), 8.35 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.19 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.61 (brt, J = 5.2 Hz, 1H), 4.88 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.45 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.80 (q, J = 5.2 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.10 (t, J = 6.8 Hz, 4H), 3.04 (q, J = 5.6 Hz, 2H), 2.39 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.96 (m, 2H)。	539.5
126	H66 		P	6	10.9 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.48 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.55 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.88 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.44 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 4.10 (m, 1H), 3.79 (q, J = 4.8 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.06 (m, 3H), 1.66 (dd, J = 9.2 及 11.2 Hz, 2H), 1.14 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 0.80-0.87 (m, 4H)。	531.6
127	H56 		P	27	11.3 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.32 (brs, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.61 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.56 (brt, J = 5.2 Hz, 1H), 3.17 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.08 (m, 1H), 1.76 (dt, J = 7.6 及 20.0 Hz, 2H), 1.31 (d, J = 21.6	494.5

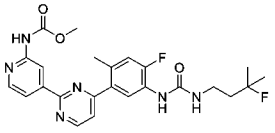
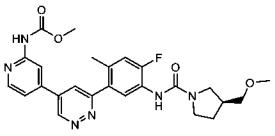
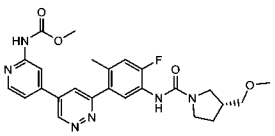
					Hz, 6H), 0.86 (m, 4H)。	
128	H58 		P	20	10.9 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 9.01 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.34 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 6.59 (brt, J = 5.2 Hz, 1H), 3.20 (dd, J = 14.4, 6.4 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.02 (m, 1H), 1.77 (dt, J = 7.6 及 20.0 Hz, 2H), 1.27 (d, J = 21.6 Hz, 6H), 0.81-0.86 (m, 4H)。	495.5
129	H67 		P	26	10.4 (s, 1H), 9.03 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 1.2 及 5.2 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.54 (brt, J = 5.2 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.10-3.15 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.60 (m, 2H), 1.10 (s, 6H)。	497.5
130	H50 		P	20	11.0 (s, 1H), 9.10 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.56 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.24 (brt, J = 5.2 Hz, 1H), 3.21 (dd, J = 6.4 及 14.8 Hz, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.05 (m, 1H), 1.78 (dt, J = 20.4, 7.6 Hz, 2H), 1.34 (d, J = 22.0 Hz, 6H), 0.81-0.86 (m, 4H)。	478.5
131	H64 		P	67	11.0 (s, 1H), 9.59 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.55 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 1.7 及 5.2	491.2

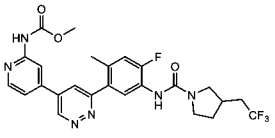
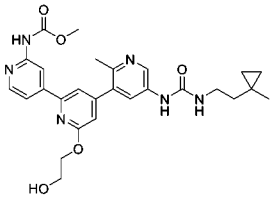
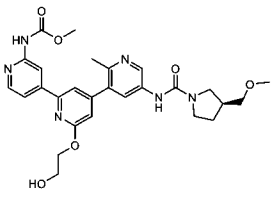
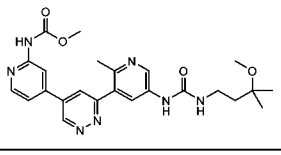
					Hz, 1H), 7.25 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.51 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.10-3.06 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.16 (m, 1H), 1.32-1.38 (m, 2H), 0.90 (s, 9H), 0.78-0.89 (m, 4H)。	
132	H62 		P	34	9.76 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.89 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 8.83 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.29 (m, 2H), 8.20 (dd, J = 1.9 及 5.1 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.59 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.20 (m, 2H), 2.87 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.78 (m, 2H), 1.33 (d, J = 22.0 Hz, 6H)。	469.2
133	G61 		Q	20	10.9 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.53 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.04 (d, J =2.4 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.21 (brt, J = 5.6 Hz, 1H), 4.97 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.55 (brt, J = 4.8 Hz, 2H), 3.81 (q, J = 5.2 Hz, 2H), 3.17 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.04 (m, 1H), 1.37 (m, 2H), 1.02 (s, 3H), 0.83 (m, 4H), 0.27 (m, 2H), 0.22 (m, 2H)。	532.1
134	H59 		P	6	10.9 (s, 1H), 8.83 (brs, 1H), 8.76 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.35 (brs, 1H), 8.09 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.78 (dd, J = 1.6 及 5.2 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 1.2 及 4.8 Hz, 1H), 7.21 (d, J =12.4 Hz, 1H), 6.51 (brt, J = 5.6 Hz, 1H), 3.15 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.03 (m, 1H), 1.35 (m, 2H), 1.01 (s, 3H), 0.83 (m, 4H), 0.26 (m, 2H), 0.22 (m, 2H)。	488.1

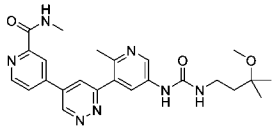
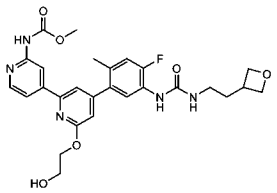
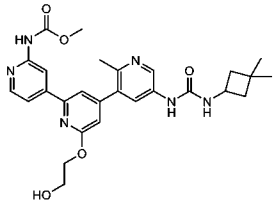
135	G65 		Q	4	10.4 (s, 1H), 9.08 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.57 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 1.2 及 4.8 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.24 (brt, J = 5.2 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.18 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.38 (m, 2H), 1.02 (s, 3H), 0.27 (m, 2H), 0.22 (m, 2H)。	462.4
136	H69 		P	14	11.0 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 9.07 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.49 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.00 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.31 (brm, 1H), 3.21 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.04 (m, 1H), 1.75-1.83 (m, 2H), 1.33 (d, J = 21.6 Hz, 6H), 0.79-0.87 (m, 4H)。	478.1
137	H69 		P	11	11.0 (s, 1H), 9.71 (brs, 1H), 9.18 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.96, (brm, 2H), 8.83 (brs, 1H), 8.55 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.65 (b t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.28 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.06 (m, 1H), 1.73 (m, 2H), 0.83 (m, 4H), 0.67 (m, 2H), 0.42 ((m, 2H)。	488.1
138	H70 		P	10	10.9 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.76, (s, 1H), 8.43 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.86 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.58 (brd, J = 7.6 Hz, 1H), 6.23 (brt, J = 5.6 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.21 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.69 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 0.65 (m, 2H), 0.40 (m, 2H)。	477.1

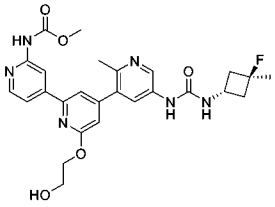
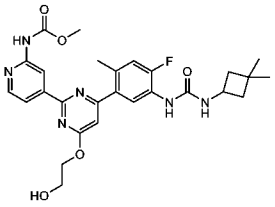
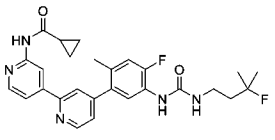
139	H64 		P	27	11.0 (s, 1H), 9.57 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 1.7 及 5.2 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 6.58 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.14-3.22 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.08-2.01 (m, 1H), 1.71-1.81 (m, 2H), 1.33 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 0.79-0.89 (m, 4H)。	495.2
140	H71 		P	12	10.4 (s, 1H), 9.59 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.36 (m, 1H), 8.24-8.29 (m, 2H), 8.05 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 1.7 及 5.2 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.52 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.04-3.13 (m, 5H), 2.26 (s, 3H), 1.55-1.62 (m, 2H), 1.08 (s, 6H)。	497.2
141	H71 		P	15	10.4 (s, 1H), 9.59 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.42 (m, 1H), 8.24-8.29 (m, 2H), 8.05 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 1.7 及 5.2 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.61 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.14-3.22 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.71-1.82 (m, 2H), 1.26-1.38 (m, 6H)。	485.2
142	H64 		P	30	11.0 (s, 1H), 9.57 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 1.7 及 5.2 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.53 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.03-3.14 (m, 5H), 2.25 (s, 3H), 2.08-2.02 (m, 1H), 1.55-1.62 (m, 2H),	507.2

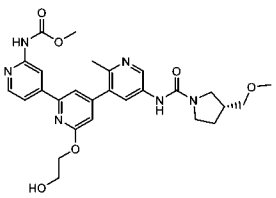
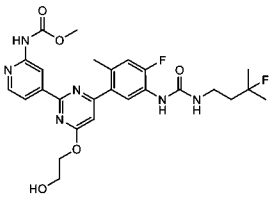
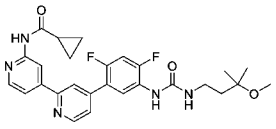
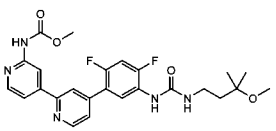
					1.08 (s, 6H), 0.80-0.86 (m, 4H)	
143	H72 		P	4	10.4 (s, 1H), 9.08 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.90, (d, J = 4.0 Hz, 2H), 8.57 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.31 (brt, J = 5.6 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.23 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 1.71 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 0.66 (m, 2H), 0.43 (m, 2H)。	478.2
144	H73 		P & R	20	10.9 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.53 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 3.6 及 6.8 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.56 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.97 (t, J = 5.6, 1H), 4.55 (m, 2H), 4.11 (m, 1H), 3.82 (q, J = 5.6 Hz, 2H), 2.02-2.09 (m, 3H), 1.67 (m, 2H), 1.09 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 0.78-0.87 (m, 4H)。3H 處於溶劑中	532.2
145	H74 		P	16	10.3 (s, 1H), 8.78 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.60, (s, 1H), 8.41 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.75 (dd, J = 1.6 及 5.6 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 1.2 及 4.8 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.58 (brt, J = 5.6 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.20 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.68 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 0.64 (m, 2H), 0.39 (m, 2H)。	494.2
146	H67 		P	14	10.4 (s, 1H), 9.03 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.88, (s, 1H), 8.46 (brs, 1H), 8.44 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.96 (dd, J = 1.2 及 5.2 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 5.2 Hz,	495.2

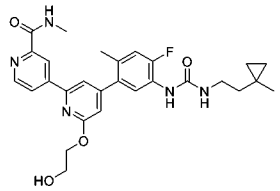
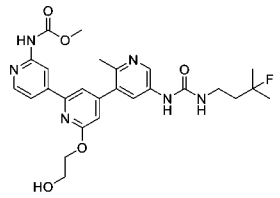
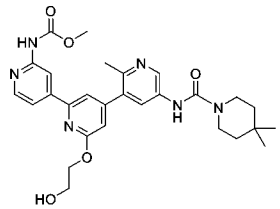
					1H), 7.26 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.60 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.22 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.69 (m, 2H), 0.65 (m, 2H), 0.40 (m, 2H)。	
147	H67 		P	8	10.4 (s, 1H), 9.03 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.44, (m, 2H), 8.36 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.96 (dd, J = 1.2 及 5.2 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.60 (brt, J = 5.6 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.20 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.78 (dt, J = 7.6 及 20.0 Hz, 2H), 1.33 (d, J = 21.6 Hz, 6H)。	485.1
148	H71 		P	16	10.4 (s, 1H), 9.59 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.08 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 1.7 及 5.2 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.42-3.55 (m, 2H), 3.28-3.36 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.10 (m, 1H), 2.42-2.48 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.90-1.99 (m, 1H), 1.56-1.67 (m, 1H)。	495.2
149	H71 		P	15	10.4 (s, 1H), 9.59 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.08 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 1.7 及 5.3 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.42-3.55 (m, 2H), 3.27-3.36 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.10 (m, 1H), 2.42-2.48 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.88-1.99 (m, 1H), 1.61 (m, 1H)。	495.2

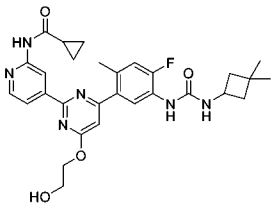
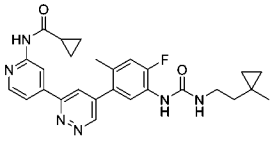
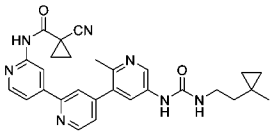
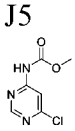
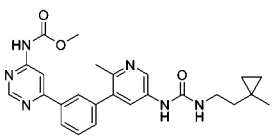
150	H71 		P	21	10.4 (s, 1H), 9.59 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.08 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 1.6 及 5.2 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.63-3.73 (m, 4H), 3.52 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 2.37-2.47 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.07 (m, 1H), 1.60-1.72 (m, 1H), 0.93 (d, J = 6.5 Hz, 2H)。	533.2
151	H68 		P	23	10.3 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.57 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.60 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.20 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.89 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.46 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.80 (q, J = 5.2 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.13-3.19 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.33-1.40 (m, 2H), 1.01 (s, 3H), 0.25-1.29 (m, 2H), 0.18-0.24 (m, 2H)。	521.2
152	H68 		P	38	10.3 (s, 1H), 8.68 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.59 (m, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.35 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 1.7 及 5.4 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 4.89 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.46 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.80 (q, J = 5.1 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.44-3.54 (m, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.29-3.21 (m, 5H), 3.12 (dd, J = 7.2 及 10.2 Hz, 1H), 2.47 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.95 (m, 1H), 1.63 (m, 1H)。	537.2
153	A6 		T	31	10.4 (s, 1H), 9.57 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.51 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.40 (d,	480.2

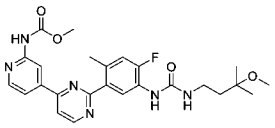
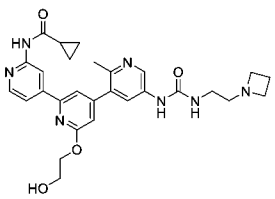
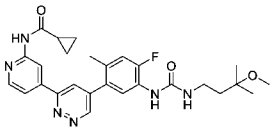
					J = 5.2 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.14 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 1.7 及 5.1 Hz, 1H), 6.32 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.04-3.08 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.52-1.58 (m, 2H), 1.04 (s, 6H)。	
154	A4 		T	24	9.72 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.82 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 8.77 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.50 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.14 (dd, J = 1.9 及 5.1 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.21 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.06 (dt, J = 5.5 及 7.9 Hz, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.79 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.52-1.58 (m, 2H), 1.04 (s, 6H)。	464.2
155	H61 		P	4	10.3 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.35 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 1.6 及 5.2 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 6.55 (brt, J = 5.6 Hz, 1H), 4.89 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.62 (dd, J = 6.0 及 8.0 Hz, 2H), 4.45 (m, 2H), 4.25 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.80 (q, J = 5.2 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.01 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 2.94 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.76 (q, J = 6.8 Hz, 2H)。	540.2
156	H58 		P	22	10.3 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.48 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 1.6 及 5.2 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.56 (d, J = 7.6 Hz,	521.2

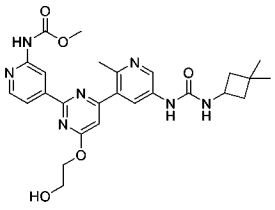
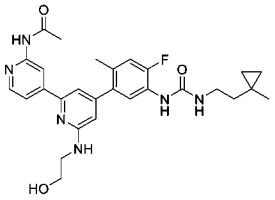
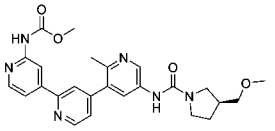
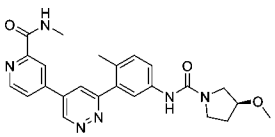
					1H), 4.90 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.46 (m, 2H), 4.10 (m, 1H), 3.81 (q, J = 5.6 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.06 (m, 2H), 1.66 (m, 2H), 1.1 (s, 3H), 1.09 (s, 3H)。	
157	A6 		T	14	10.3 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.50 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 1.2 及 5.2 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.71 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.90 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.46 (m, 2H), 4.22 (m, 1H), 3.81 (q, J = 5.6 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.58 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.13 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.45 (d, J = 22.4 Hz, 3H)。	525.2
158	H65 		P	25	10.3 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.43, (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 1.2 及 5.2 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.82 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.96 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.55 (m, 2H), 4.09 (m, 1H), 3.82 (q, J = 5.6 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.08 (m, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.11 (s, 3H), 1.10 (s, 3H)。	539.1
159	H59 		P	22	10.9 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.76 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.78 (dd, J = 1.6 及 5.6 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 1.6 及 5.2 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.58 (brt, J = 5.6 Hz, 1H), 3.18 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.03 (m, 1H), 1.76 (dt, J = 7.6 及 20.0 Hz, 2H), 1.31	494.2

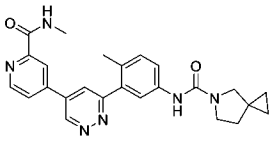
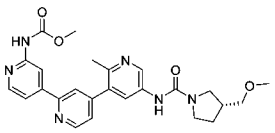
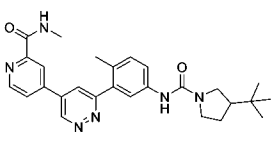
					(d, J = 21.6 Hz, 6H), 0.79-086 (m, 4H)。	
160	H68 		P	44	10.3 (s, 1H), 8.68 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.57 (t, J = 1.0 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.35 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 1.6 及 5.2 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.91 (t, J = 0.9 Hz, 1H), 4.89 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.46 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.80 (q, J = 5.2 Hz, 2H), 3.66-3.72 (m, 3H), 3.42-3.58 (m, 3H), 3.36 (m, 1H), 3.23-3.28 (m, 5H), 3.12 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.00 (m, 1H), 1.56 (m, 1H)。	537.2
161	H65 		P	23	10.3 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.43 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.29 (d, J = 8..4 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 3.6 及 6.8 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.58 (brt, J = 5.6 Hz, 1H), 4.97 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.55 (m, 2H), 3.82 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.20 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 1.78 (dt, J = 7.6 及 20.0 Hz, 2H), 1.31 (d, J = 21.6 Hz, 6H)。	545.2
162	A2 		T	21	10.9 (s, 1H), 8.81 (m, 2H), 8.41 (m, 2H), 8.36 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.78 (brd, J = 4.4 Hz, 1H), 7.59 (brd, J = 4.8 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 6.54 (brt, J = 5.2 Hz, 1H), 3.13 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.03 (brm, 1H), 1.60 (m, 2H), 1.10 (s, 6H), 0.80-0.88 (m, 4H)。	510.2
163	A6 		T	36	10.3 (s, 1H), 8.83 (brd, J = 4.8 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.37 (m, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.75 (brd, J = 4.4 Hz, 1H), 7.60 (brd, J = 4.8 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 11.2	500.1

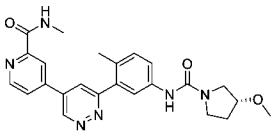
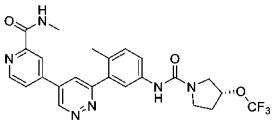
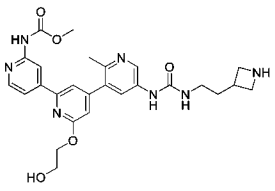
					Hz, 1H), 6.54 (brt, J = 5.2 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.13 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 1.60 (m, 2H), 1.01 (s, 6H)。	
164	A4 I14		T	14	8.82 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 8.72 (m, 1H), 8.67 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.27 (dd, J = 1.9 及 5.2 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.50 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.90 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.47 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.80 (q, J = 5.4 Hz, 2H), 3.10-3.19 (m, 2H), 2.84 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.39 - 1.30 (m, 2H), 1.00 (s, 3H), 0.24-0.29 (m, 2H), 0.17-0.23 (m, 2H)。	522.2
165	H68 		P	19	10.3 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.49 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 2.8, Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 4.0 及 6.4 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 6.38 (brt, J = 5.6 Hz, 1H), 4.90 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.46 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.81 (q, J = 5.6 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.19 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.78 (dt, J = 7.6 及 20.0 Hz, 2H), 1.33 (d, J = 21.6 Hz, 6H)。	527.5
166	H68 		P	4	10.3 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.63 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.36 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 2.4, Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 3.6 及 5.2 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 6.92 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.89 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.46 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.81 (q, J = 5.6 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.44 (m, 4H), 2.40 (s,	535.3

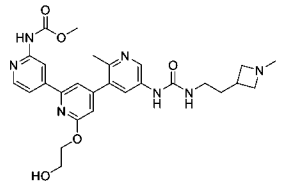
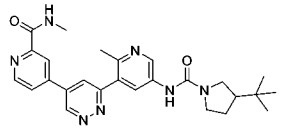
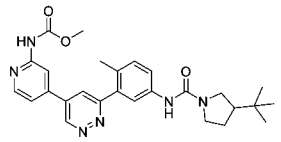
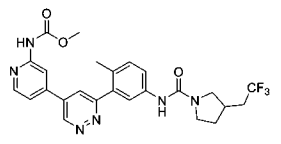
					3H), 1.30 (m, 4H), 0.95 (s, 6H)。	
167	H76 		P	16	10.9 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.48 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.20 (brd, J = 1.6 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 1.2 及 6.4 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.82 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.54 (m, 2H), 4.09 (m, 1H), 3.81 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.00-2.10 (m, 4H), 1.61 (m, 2H), 1.10 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 0.80-0.86 (m, 4H)。	549.2
168	G69 		Q	11	11.0 (s, 1H), 9.34 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.50 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.39 (brd, J = 1.6 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 4.0, Hz, 1H), 8.15 (d, J = 8.4, Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 3.6 及 5.2 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.52 (brt, J = 5.6 Hz, 1H), 3.15 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.05 (m, 1H), 1.35 (m, 2H), 1.01 (s, 3H), 0.80-0.88 (m, 4H), 0.26 (m, 2H), 0.21 (m, 2H)。	489.3
169	A10 I30		T	20	10.4 (s, 1H), 8.82 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.70 (s, 2H), 8.49 (m, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.92 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.21 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.16 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.75 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 1.37 (m, 2H), 1.01 (s, 3H), 0.27 (m, 2H), 0.21 (m, 2H)。	496.3
170	J5 		T	14	10.9 (s, 1H), 8.90 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.42 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.85 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.19	461.5

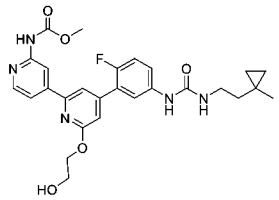
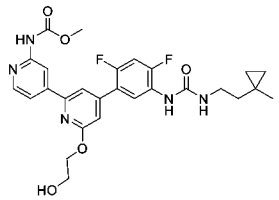
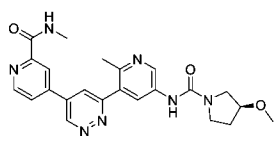
					(brt, J = 5.6 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.16 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.37 (m, 2H), 1.02 (s, 3H), 0.25 (m, 2H), 0.21 (m, 2H)。	
171	H77 		P	8	10.4 (s, 1H), 9.08 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.69 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 1.2 及 5.2 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.51 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.12 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 1.60 (m, 2H), 1.10 (s, 6H)。	497.3
172	H73 		P	18	10.9 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.46 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.82 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 1.6 及 5.2 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.31 (m, 1H), 4.44 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.79 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.15 (t, J = 7.0 Hz, 4H), 3.02 (q, J = 5.9 Hz, 2H), 2.39-2.48 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.03 (m, 1H), 1.91-1.99 (m, 2H), 0.77-0.86 (m, 4H)。	532.2
173	G69 		Q	13	11.0 (s, 1H), 9.33 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.49 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 1.6 及 5.2 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.54 (brt, J = 5.6 Hz, 1H), 3.10 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.05 (m, 1H), 1.58 (m, 2H), 1.09 (s, 6H), 0.80-0.88 (m, 4H)。	507.4

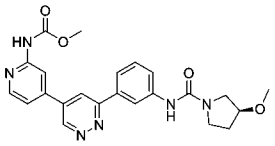
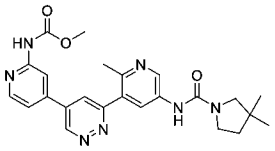
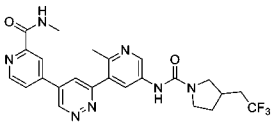
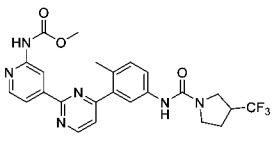
174	H79 		P	2	10.3 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.65 (br m, 1H), 8.54 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 1.2 及 4.0 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.65 (brt, J = 6.4 Hz, 1H), 4.96 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.56 (m, 2H), 4.12 (m, 1H), 3.83 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.07 (m, 2H), 1.67 (m, 2H), 1.11 (s, 3H), 1.09 (s, 3H)。	522.4
175	A3 I35		T	7	10.5 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.34 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 1.2 及 5.2 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.82 (brt, J = 5.6 Hz, 1H), 6.45-6.53 (m, 2H), 4.73 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.62 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 3.47 (q, J = 5.6 Hz, 2H), 3.15 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.35 (m, 2H), 1.01 (s, 3H), 0.26 (m, 2H), 0.21 (m, 2H)。	521.4
176	H78 		P	61	10.3 (s, 1H), 8.81 (brd, J = 5.0 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.62 (m, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.36 (br d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.01 (dt, J = 0.8 及 1.6 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 0.7 及 5.3 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 0.7 及 5.0 Hz, 1H), 3.69 (d, J = 0.8 Hz, 3H), 3.42-3.57 (m, 2H), 3.32-3.39 (m, 1H), 3.28 (m, 1H), 3.22-3.28 (m, 3H), 3.08-3.17 (m, 1H), 2.48 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.94 (m, 1H), 1.61 (m, 1H)。	477.2
177	H80 		P	65	9.74 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.88 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 8.82 (dd, J = 0.8 及 5.1 Hz, 1H), 8.51 (dd, J = 0.8 及 1.9	447.2

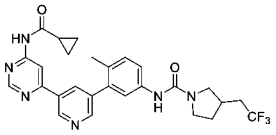
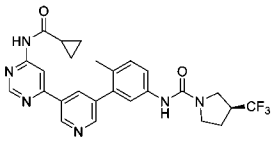
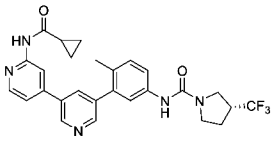
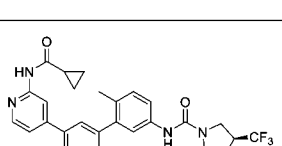
					Hz, 1H), 8.27 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.19 (dd, J = 1.9 及 5.1 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 2.3 及 8.3 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.32-3.53 (m, 4H), 3.24 (s, 3H), 2.85 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.87-1.99 (m, 2H)。	
178	H80		P	54	9.74 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.88 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 8.82 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.50 (m, 1H), 8.26 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.16-8.23 (m, 2H), 7.69 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 2.3 及 8.3 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.52 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.28 (s, 2H), 2.85 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.79 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 0.52-0.62 (m, 4H)。	443.2
179	H78		P	38	10.3 (s, 1H), 8.81 (m, 1H), 8.69 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.36 (m, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.91 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.76 (dt, J = 1.8 及 5.4 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 1.7 及 4.9 Hz, 1H), 3.69 (d, J = 2.2 Hz, 3H), 3.41-3.58 (m, 2H), 3.25-3.39 (m, 4H), 3.25 (d, J = 2.2 Hz, 3H), 3.12 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 2.40 (d, J = 2.2 Hz, 3H), 2.00(m, 1H), 1.54-1.69 (m, 1H)。	477.2
180	H80		P	68	9.74 (brd, J = 0.7 Hz, 1H), 8.88 (q, J = 4.7 Hz, 1H), 8.81 (m, 1H), 8.50 (m, 1H), 8.27 (dd, J = 0.7 及 2.3 Hz, 1H), 8.16-8.22 (m, 2H), 7.68 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 2.4 及 8.3 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.56 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.05 (t, J = 10.2 Hz,	473.2

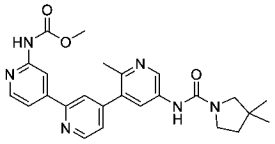
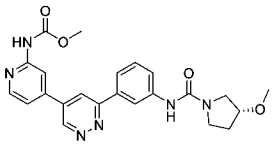
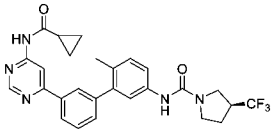
					1H), 2.85 (d, J = 0.6 Hz, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.98 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 0.90 (s, 9H)。	
181	H80 		P	60	9.74 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.88 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 8.82 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.50 (m, 1H), 8.27 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.19 (dd, J = 1.9 及 5.1 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 2.3 及 8.3 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.33-3.52 (m, 4H), 3.23 (s, 3H), 2.85 (d, J = 5.0 Hz, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.87-2.02 (m, 2H)。	447.2
182	H80 		P	30	9.71 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.81 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.76 (m, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.23 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.17 (dd, J = 1.9 及 5.1 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 2.4 及 8.4 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.13 (m, 1H), 3.72 - 3.55 (m, 3H), 3.47 (m, 1H), 2.87 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.23 (m, 1H), 2.15 (m, 1H)。	501.2
183a	H68 		P 及用 HCl 去除保護基	63	10.6 (s, 1H), 10.2 (s, 1H), 8.99 (br m, 2H), 8.86 (brm, 1H), 8.58 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.41 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 8.18 (brm, 1H), 7.81 (brm, 2H), 7.05 (m, 1H), 4.48 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.81 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.67 (m, 2H), 3.09 (br m, 2H), 3.01 (m, 1H), 2.82 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.77 (q, J = 6.4 Hz, 2H)。OH 質子缺失。	522.4

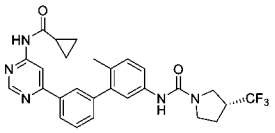
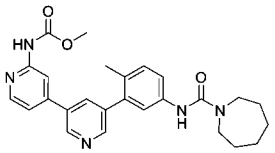
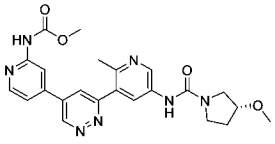
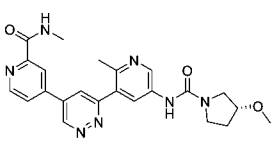
183	183a	 還原烷基化	HCOOH $NaBH_3(CN)$	30	10.3 (s, 1H), 8.66 (brs, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.49 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.83 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 1.2 及 5.2 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 6.28 (brt, J = 5.6 Hz, 1H), 4.89 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.46 (m, 2H), 3.81 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.31 (m, 2H), 3.03 (m, 2H), 2.77 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.34 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.64 (m, 2H)。	536.4
184	H81 		P	69	9.78 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.88 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 8.83 (dd, J = 0.8 及 5.1 Hz, 1H), 8.76 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.53 (m, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.39 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.20 (dd, J = 1.9 及 5.1 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 3.58 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.07 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 2.85 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.48 (s, 3H), 1.99 (m, 1H), 1.89 - 1.78 (m, 1H), 1.52-1.65 (m, 1H), 0.91 (s, 9H)。	474.2
185	H82 		P	43	10.4 (s, 1H), 9.59 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.07 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.61-7.65 (m, 2H), 7.24 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.56 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 3.46 (dd, J = 8.0 及 10.1 Hz, 1H), 3.23 (m, 1H), 3.05 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.03 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.59 (m, 1H), 0.90 (s, 9H)。	489.2
186	H82 		P	35	10.4 (s, 1H), 9.59 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 2.2 Hz,	515.2

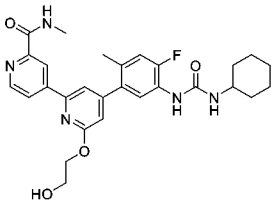
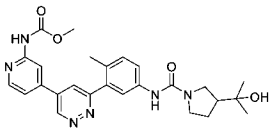
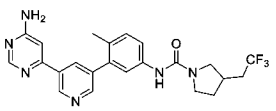
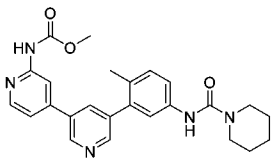
					2H), 8.06 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.58-7.66 (m, 2H), 7.24 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.68-3.72 (m, 5H), 3.52 (m, 1H), 3.02 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 2.34-2.46 (m, 2H), 2.28 (s, 4H), 2.09 (m, 1H), 1.66 (m, 1H)。	
187	H83		P	48	10.29 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.37 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.77 - 7.71 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.55 - 7.47 (m, 1H), 7.23 (dd, J = 10.4, 9.0 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.73 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.93 (br s, 1H), 4.46 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.81 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.19 - 3.12 (m, 2H), 1.40 - 1.34 (m, 2H), 1.02 (s, 3H), 0.31 - 0.25 (m, 2H), 0.24 - 0.19 (m, 2H)	524.2
188	H84		P	51	10.29 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.36 (dd, J = 6.8, 4.4 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.47 (t, J = 10.7 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.56 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.90 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.45 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.80 (q, J = 5.3 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.21 - 3.13 (m, 2H), 1.40 - 1.33 (m, 2H), 1.01 (s, 3H), 0.32 - 0.26 (m, 2H), 0.23 - 0.19 (m, 2H)。	542.2
189	H81		P	10	9.79 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.88 (q, J = 5.2 Hz, 1H), 8.83 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.74 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.40 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.20 (dd, J = 5.2, 2.0 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.99 (br m, 1H), 3.40- 3.53 (m, 3H), 3.38 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.85 (d, J = 5.2 Hz, 3H), 1.93- 2.00	448.4

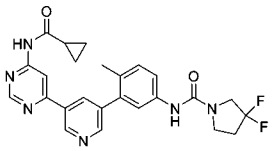
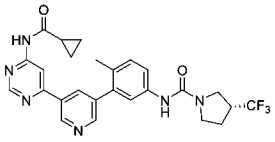
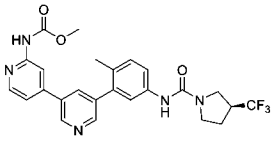
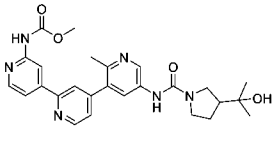
					(m, 2H)。3H 處於溶劑中	
190	H88 		P	29	10.40 (s, 1H), 9.55 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 8.36 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.80 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 5.2, 1.6 Hz, 2H), 7.45 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.00 (br m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.48- 3.55 (m, 3H), 3.45 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 1.95-2.00 (m, 2H)。	449.3
191	H86 		P	7	10.4 (s, 1H), 9.63 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.75 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.19 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.47 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.16 (s, 2H), 1.68 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.07 (s, 6H)。3H 處於溶劑中	462.3
192	H86 		P	40	9.79 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.88 (q, J = 4.4 Hz, 1H), 8.83 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.75 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.39 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.20 (dd, J = 5.2, 0.8 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.36 (m, 1H), 3.06 (m, 1H), 2.85 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.10 (m, 1H), 1.68 (m, 1H)。6H 處於溶劑中	500.3
193	H85 		P	24	10.4 (s, 1H), 9.06 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.46 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.99 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 2.3 及 8.3 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.71 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.48 (m,	501.2

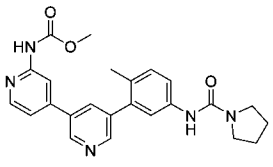
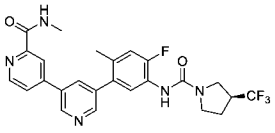
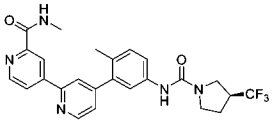
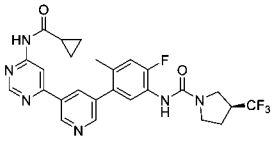
					2H), 3.28 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.21 (m, 1H), 2.04 (m, 1H)。	
194	H87 		P	38	11.4 (s, 1H), 9.18 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.71 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.27 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.54 (dd, J = 2.3 及 8.3 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.66 (m, 1H), 3.52 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 3.28 (m, 1H), 3.02 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 2.34-2.47 (m, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.04-2.11 (m, 2H), 1.65 (m, 1H), 0.87-0.92 (m, 4H)。	525.2
195	H87 		P	49	11.4 (s, 1H), 9.18 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.27 (m, 1H), 7.53 (dd, J = 2.3 及 8.4 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.54 (m, 1H), 3.39-3.50 (m, 2H), 3.25 (m, 1H), 2.13-2.23 (m, 4H), 2.09 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 0.87-0.94 (m, 4H)。	511.2
196	H89 		P	30	10.94 (s, 1H), 8.91 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 8.66 - 8.60 (m, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.42 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.01 (q, J = 3.4 Hz, 1H), 7.55 - 7.50 (m, 2H), 7.46 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.66 (dd, J = 10.9, 8.3 Hz, 1H), 3.53 (td, J = 9.2, 5.0 Hz, 1H), 3.49 - 3.39 (m, 2H), 2.23-2.13 (m, 4H), 2.10 - 1.94 (m, 2H), 0.86-0.78 (m, 4H)。	510.2
197	H89 		P	35	10.94 (s, 1H), 8.93 - 8.88 (m, 1H), 8.64 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.42 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.00 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.56 - 7.48 (m, 2H), 7.46 (d,	510.2

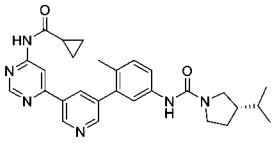
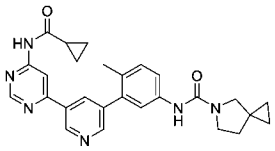
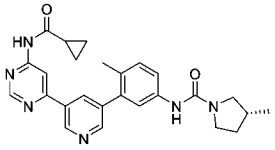
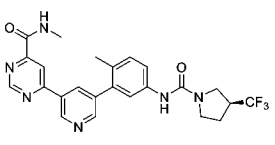
					J = 2.3 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.69-3.61 (m, 1H), 3.58-3.48 (m, 1H), 3.49 - 3.40 (m, 2H), 3.30 - 3.21 (m, 1H), 2.23 - 2.13 (m, 4H), 2.10 - 1.94 (m, 2H), 0.85-0.78 (m, 4H)。	
198	H78 		P	8	10.3 (br s, 1H), 8.82 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.63 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.38 (m, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.92 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 1.2 及 5.2 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 1.6 及 5.2 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.46 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.15 (s, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.67 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.06 (s, 6H)。	461.2
199	H88 		P	32	10.5 (s, 1H), 9.55 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.40 (m, 2H), 8.36 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.81 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 1.6 及 5.2 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.00 (brm, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.48-3.53 (m, 3H), 3.45 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 1.92-2.00 (m, 2H)。	449.2
200	H46 	 純對映異構體(R 或 S)	P 及手性純化	8	11.3 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.61 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.53 (brd, J = 7.6 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 2.0 及 8.0 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.67 (dd, J = 8.4 及 10.8 Hz, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.40-3.49 (m, 2H), 3.27 (m, 1H), 2.14-2.22 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.05 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 0.82-0.89 (m, 4H)。	510.4

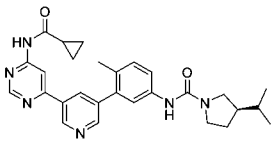
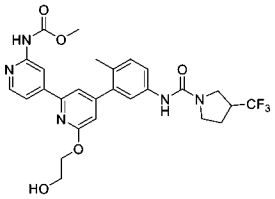
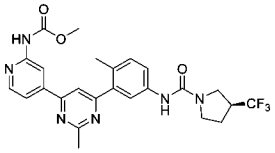
201	H46 	 純對映異構體(R 或 S)	P 及手性純化	8	11.3 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.61 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.53 (brd, J = 7.6 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 2.0 及 8.0 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.67 (dd, J = 8.4 及 10.8 Hz, 1H), 3.54 (m, 1H), 3.40-3.49 (m, 2H), 3.27 (m, 1H), 2.14-2.22 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.05 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 0.82-0.89 (m, 4H)。	510.4
202	H91 		P	17	10.36 (s, 1H), 8.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.18 (m, 2H), 8.04 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.46 (d, J = 2.0 Hz,, 1H), 7.21 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.44 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.65 (br m, 4H), 1.50 (br m, 4H)。	460.2
203	H86 		P	12	10.5 (s, 1H), 9.64 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.75 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.47 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.21 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 1.2 及 5.2 Hz, 1H), 3.99 (brm, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.48- 3.53 (m, 3H), 3.44 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 1.94- 2.00 (m, 2H)。	464.3
204	H81 		P	20	9.79 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.91 (q, J = 4.4 Hz, 1H), 8.83 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.74 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.41 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.21 (br d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.99 (br m, 1H), 3.44- 3.53 (m, 3H), 3.38 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.85 (d, J = 4.8 Hz,	448.2

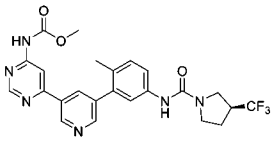
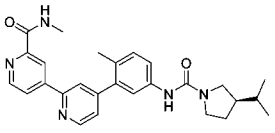
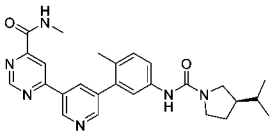
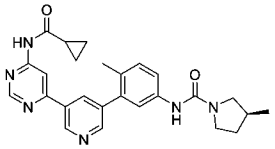
					3H), 1.94-2.00 (m, 2H)。	
205	A4 I5		T & R	55	8.81 (q, J = 4.4 Hz, 1H), 8.72 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.26 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.19 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.59 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.90 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.47 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.41 (m, 1H), 2.84 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.77 (m, 2H), 1.63 (m, 2H), 1.50 (m, 1H), 1.11-1.31 (m, 5H)。	522.2
206	H82 		P	6	10.5 (s, 1H), 9.60 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.07 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.61-7.66 (m, 2H), 7.24 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.36 (s, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.55 (m, 1H), 3.46 (m, 1H), 3.26 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.20 (m, 1H), 1.79 (m, 2H), 1.11 (s, 6H)。	491.2
207	H90 		P 及用 HCl 去除保護基		9.04 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.25 (brs, 2H), 7.50 (brd, J = 2.0 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 2.0 及 8.0 Hz, 1H), 7.23(d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 2.40 (m, 4H), 2.19 (s, 3H), 2.09 (m, 1H), 1.65 (m, 1H)。在 D2O 中 3NH 缺失	
208	H91 		P	19	10.4 (s, 1H), 8.92 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.38 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.04 (br s, 1H), 7.46-7.55 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.40 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.55 (m, 2H), 1.47 (m, 4H)。	446.1

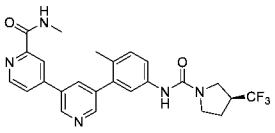
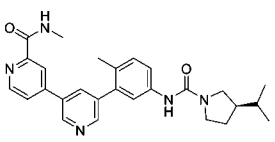
209	H87 		P	21	11.4 (s, 1H), 9.18 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.00 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.72 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.63 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.28 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 2.3 及 8.5 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.80 (t, J = 13.3 Hz, 2H), 3.61 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.43 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.08 (m, 1H), 0.87-0.94 (m, 4H)。	479.2
210	H87 		P	60	11.4 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.71 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.53 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.39-3.49 (m, 2H), 3.26 (m, 1H), 2.13-2.23 (m, 4H), 2.08 (m, 1H), 1.99 (m, 1H), 0.87-0.94 (m, 4H)。	511.2
211	H91 		P	10	10.3 (s, 1H), 8.92 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.37 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.48-7.55 (m, 2H), 7.46 (m, 1H), 7.22 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.65 (m, 1H), 3.51 (m, 1H), 3.38-3.49 (m, 2H), 3.26 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.17 (m, 1H), 1.99 (m, 1H)。	500.2
212	H78 		P	4	10.3 (br s, 1H), 8.82 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.38 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 1.2 及 5.2 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 1.2 及 4.8 Hz, 1H), 4.38 (br s, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.56 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.23 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.21 (m, 1H), 1.81 (br m, 2H), 1.12 (s, 3H), 1.12 (s, 3H)。	491.2

213	H91 		P	14	10.4 (s, 1H), 8.97 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.70 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.15 (m, 2H), 7.52 (m, 3H), 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H) 3.35 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.81 (m, 4H)。	432.2
214	G88 		與三光氣偶合	13	9.06 (s, 1H), 8.86 (q, J = 4.9 Hz, 1H), 8.75 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.08 (dt, J = 5.2, 1.6 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.72 - 3.65 (m, 1H), 3.55 (q, J = 8.5 Hz, 1H), 3.52 - 3.41 (m, 2H), 3.31 - 3.23 (m, 1H), 2.86 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.21 (td, J = 13.9, 7.8 Hz, 1H), 2.02 (dq, J = 14.8, 7.7 Hz, 1H)。	502.2
215	H92 		P	18	8.86 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.83 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.78 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 8.76 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.33 (dd, J = 1.8 及 5.2 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.56 (dd, J = 2.3 及 8.3 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 3.1 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.37-3.52 (m, 2H), 3.30 (s, 1H), 2.87 (d, J = 5.0 Hz, 3H), 2.24 (d, J = 3.6 Hz, 3H), 2.19 (m, 1H), 2.02 (dp, J = 15.0, 7.4 Hz, 1H)。	484.2
216	G90 		與三光氣偶合	14	11.41 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.68 (dd, J = 10.9, 8.3 Hz, 1H), 3.55 (td, J = 9.1, 5.0 Hz, 1H), 3.51 - 3.41 (m, 2H), 3.32 - 3.18 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.23 - 2.15 (m, 1H), 2.09 (p, J =	529.2

					6.3 Hz, 1H), 2.02 (dq, J = 15.2, 7.8 Hz, 1H), 0.95 - 0.88 (m, 4H)。	
217	G90 		與三光氣偶合	21	11.4 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.54 (dd, J = 2.3 及 8.3 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.53 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 3.25 (m, 1H), 2.91 (t, J = 9.9 Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.08 (p, J = 6.2 Hz, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.42-1.53 (m, 2H), 0.87-0.93 (m, 10H)。	485.2
218	H87 		P	26	11.4 (s, 1H), 9.19 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.28 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.53 (dd, J = 2.0 及 8.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.51 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.28 (s, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.08 (m, 1H), 1.79 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 0.90 (m, 4H), 0.57 (m, 4H)。	469.2
219	H87 		P	35	11.4 (s, 1H), 9.18 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.27 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.54 (dd, J = 2.0 及 8.4 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.27 (m, 1H), 2.88 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.23 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.10 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 1.47 (m, 1H), 1.02 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.86- 0.91 (m, 4H)。	457.3
220	G91 		與三光氣偶合	8	9.41 (s, 2H), 9.06 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 8.75 (m, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.56 (m, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.48-7.56 (m, 2H), 7.23 (d, J = 8.3 Hz, 1H),	485.2

					3.67 (m, 1H), 3.54 (m, 1H), 3.39-3.50 (m, 2H), 3.26 (m, 1H), 2.86 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.16 (m, 1H), 1.99 (m, 1H)。	
221	H87 		P	27	11.4 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.26 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.54 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.20 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.56 - 3.49 (m, 1H), 3.19-3.28 (m, 1H), 2.91 (t, J = 9.9 Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.12 - 2.05 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.42-1.53 (m, 2H), 0.87-0.94 (m, 10H)。	485.2
222	H94 		P	77	10.29 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.36 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.74 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.48 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.90 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.45 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.81 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.65-3.76 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.44-3.47 (m, 2H), 3.29-3.33 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.16-2.19 (m, 1H), 1.98-2.03 (m, 1H)。	560.2
223	H93 		P	12	10.41 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.44 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.83 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.66 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.43-3.55 (m, 2H), 3.27 (m, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.18 (m, 1H), 2.00 (m, 1H)。	515.2

224	H95 		P	24	10.95 (s, 1H), 9.20 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.94 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.73 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.31 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 2.4 及 8.4 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.67 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.48-3.49 (m, 2H), 3.30 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.17 (m, 1H), 2.01 (m, 1H)。	501.1
225	G89 		與三光氣偶合	50	8.84 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 8.81 (br d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.76 (m, 1H), 8.73 (dd, J = 0.8 及 5.1 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 1.9 及 5.1 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.56 (dd, J = 2.3 及 8.3 Hz, 1H), 7.47-7.51 (m, 2H), 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.59 (dd, J = 7.7 及 10.1 Hz, 1H), 3.54 (br t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.25 (m, 1H), 2.91 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 2.85 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.98 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.41-1.52 (m, 2H), 0.85-0.93 (m, 6H)。	458.2
226	G91 		與三光氣偶合	28	9.42 (s, 2H), 9.07 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.55 (br d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.21 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.61 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 3.54 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 3.25 (m, 1H), 2.93 (t, J = 9.9 Hz, 1H), 2.86 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.99 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.41-1.53 (m, 2H), 0.85-0.94 (m, 6H)。	459.2
227	H87 		P	26	11.41 (br s, 1H), 9.18 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.00 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.72 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.27 (t, J = 2.0 Hz,	457.3

					1H), 8.14 (s, 1H), 7.54 (dd, J = 2.0 及 4.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.55 (dd, J = 2.8 及 7.2 Hz, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.06 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 1.47 (m, 1H), 1.02 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.89-0.90 (m, 4H)。	
228	H96 		P	60	9.05 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.86 (br q, J =4.4 Hz, 1H), 8.74 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.22 (br t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.06 (m, 1H), 7.54 (dd, J = 2.3 及 8.3 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.40-3.50 (m, 2H), 3.29 (m, 1H), 2.85 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.20 (m, 1H), 2.01 (m, 1H)。	484.2
229	H96 		P	80	9.05 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 8.86 (q, J = 4.4 Hz, 1H), 8.74 (dd, J = 1.9 及 5.1 Hz, 1H), 8.68 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.37 (br m, 1H), 8.21 (br q, J = 4.0 Hz, 1H), 8.12 (br s 1H), 8.06 (m, 1H), 7.55 (dt, J = 1.9 及 8.4 Hz, 1H), 7.49 (br t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.21 (br d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.61 (br t, J = 7.4 Hz, 1H), 3.54 (br t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.25 (m, 1H), 2.92 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.85 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.99 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.42-1.53 (m, 2H), 0.88-0.94 (m, 6H)。	458.2

A-Raf之生物化學分析.1

【0311】A-Raf 激酶(SEQ. ID NO. 1)之活性係使用連續監測 ATP 水解依賴性 NADH 氧化之偶合丙酮酸激酶/乳酸去氫酶分析以光譜方式測定(例如，Schindler 等人, Science, 2000, 289, 1938-1942)。在 384 孔盤(100 μL 最終體積)中，使用含 5.55 nM A-Raf (Sigma)、1.5 單位丙酮酸激酶、2.1 單位乳酸去氫酶、1 mM 磷酸烯醇丙酮酸、0.28 mM NADH、30.1 nM MEK (SignalChem)及 1 mM ATP 之分析緩衝液(100 mM Tris pH 7.5、15 mM $MgCl_2$、0.5 mM DTT、0.1%辛基葡糖苷、0.002% (w/v) BSA 及 0.002% Triton X-100)進行分析。藉由添加經連續稀釋之測試化合物(最終分析濃度為 1% DMSO)來量測 A-Raf 之抑制。在 30°C 下在多模微量盤讀取器(BioTek)上連續監測在 340 nm 處之吸收減少達 6 小時。使用 4 至 5 小時時間範圍來計算反應速率。使用對照(*亦即*不具有測試化合物之反應及具有已知抑制劑之反應)將化合物之各濃度下之反應速率轉換成抑制百分比，且藉由使用 Prism (GraphPad 軟體)將四參數 S 形曲線與資料擬合來計算 IC_{50} 值。

A-Raf 之生物化學分析.2

A-Raf 激酶(SEQ. ID No: 1)之活性係使用連續監測 ATP 水解依賴性 NADH 氧化之偶合丙酮酸激酶/乳酸去氫酶分析以光譜方式測定(*例如*，Schindler 等人, Science, 2000, 289, 1938-1942)。在 384 孔盤(25 μL 最終體積)中，使用含 20 nM A-Raf (Eurofins)、1.5 單位丙酮酸激酶、2.1 單位乳酸去氫酶、1 mM 磷酸烯醇丙酮酸、0.7 mM NADH、100 nM MEK (SignalChem)及 1 mM ATP 之分析緩衝液(100 mM Tris pH 7.5、15 mM $MgCl_2$、0.5 mM DTT、0.1%辛基葡糖苷、0.002% (w/v) BSA 及 0.002% Triton X-100)進行分析。藉由添加經連續稀釋之測試化合物(最終分析濃度為 1% DMSO)來量測 A-Raf 之抑制。在 30°C下在多模微量盤讀取器(BioTek)上每小時監測在 340 nm 處之吸收減少達 4 小時。使用 3 至 4 小時時間範圍來計算反應速率。使用對照(*亦即*不具有測試化合物之反應及具有已知

抑制劑之反應)將化合物之各濃度下之反應速率轉換成抑制百分比，且藉由使用 Prism (GraphPad 軟體)將四參數 S 形曲線與資料擬合來計算 IC_{50} 值。

含有 Y301D 及 Y302D 突變與 N 端 GST 標籤之 A-Raf 蛋白序列殘基 273-末端(SEQ. ID NO: 1)

MSPILGYWKIKGLVQPTRLLLEYLEEKYEEHLYERDEGDKWRNKKFELG
LEFPNLPYYIDGDVKLTQSMAIIRYIADKHNMLGGCPKERAEISMLEGAVLDI
RYGVSRIAYSKDFETLKVDFLSKLPEMLKMFEDRLCHKTYLNGDHVTHPDF
MLYDALDVVLYMDPMCLDAFPKLVCFKKRIEAIPQIDKYLKSSKYIAWPLQG
WQATFGGGDHPPKSDLEVLFQGPEFKSPAEQRERKSLADDKKKVKNLGYRD
SGDDWEVPPSEVQLLKRIGTGSFGTVFRGRWHGDVAVKVLKVSQPTAEQAQ
AFKNEMQVLRKTRHVNILLFMGFMTRPGFAIITQWCEGSSLYHHLHVADTRF
DMVQLIDVARQTAQGMDYLHAKNIIHRDLKSNNIFLHEGLTVKIGDFGLATV
KTRWSGAQPLEQPSGSVLWMAAEVIRMQDPNPYSFQSDVYAYGVVLYELMT
GSLPYSHIGCRDQIIFMVGRGYLSPDLSKISSNCPKAMRRLLSDCLKFQREERP
LFPQILATIELLQRSLPKIERSASEPSLHRTQADELPACLLSAARLVP

B-Raf 之生物化學分析.1

【0312】 B-Raf 激酶(SEQ. ID NO: 2)之活性係使用連續監測 ATP 水解依賴性 NADH 氧化之偶合丙酮酸激酶/乳酸去氫酶分析以光譜方式測定(*例如*，Schindler 等人, Science, 2000, 289, 1938-1942)。在 384 孔盤(100 µL 最終體積)中，使用含 0.13 nM B-Raf (Sigma)、1.5 單位丙酮酸激酶、2.1 單位乳酸去氫酶、1 mM 磷酸烯醇丙酮酸、0.28 mM NADH、30.1 nM MEK (SignalChem)及 1 mM ATP 之分析緩衝液(100 mM Tris pH 7.5、15 mM $MgCl_2$、0.5 mM DTT、0.1%辛基葡糖苷、0.002% (w/v) BSA 及 0.002% Triton X-100)進行分析。藉由添加經連續稀釋之測試化合物(最終分析濃度為 1% DMSO)來量測 B-Raf 之抑制。在 30°C

下在多模微量盤讀取器(BioTek)上連續監測在 340 nm 處之吸收減少達 6 小時。使用 4 至 5 小時時間範圍來計算反應速率。使用對照(*亦即*不具有測試化合物之反應及具有已知抑制劑之反應)將化合物之各濃度下之反應速率轉換成抑制百分比，且藉由使用 Prism (GraphPad 軟體)將四參數 S 形曲線與資料擬合來計算 IC_{50} 值。

B-Raf 之生物化學分析.2

B-Raf 激酶(SEQ. ID NO: 2)之活性係使用連續監測 ATP 水解依賴性 NADH 氧化之偶合丙酮酸激酶/乳酸去氫酶分析以光譜方式測定(*例如*，Schindler *等人*, Science, 2000, 289, 1938-1942)。在 384 孔盤(25 μL 最終體積)中，使用含 2 nM B-Raf (Sigma)、1.5 單位丙酮酸激酶、2.1 單位乳酸去氫酶、1 mM 磷酸烯醇丙酮酸、0.7 mM NADH、50 nM MEK (SignalChem)及 1 mM ATP 之分析緩衝液(100 mM Tris pH 7.5、15 mM $MgCl_2$、0.5 mM DTT、0.1%辛基葡糖苷、0.002% (w/v) BSA 及 0.002% Triton X-100)進行分析。藉由添加經連續稀釋之測試化合物(最終分析濃度為 1% DMSO)來量測 B-Raf 之抑制。在 30°C下在多模微量盤讀取器(BioTek)上每小時監測在 340 nm 處之吸收減少達 4 小時。使用 2 至 3 小時時間範圍來計算反應速率。使用對照(*亦即*不具有測試化合物之反應及具有已知抑制劑之反應)將化合物之各濃度下之反應速率轉換成抑制百分比，且藉由使用 Prism (GraphPad 軟體)將四參數 S 形曲線與資料擬合來計算 IC_{50} 值。

具有 N 端 GST 標籤之 B-Raf 蛋白序列殘基 416-766 (SEQ ID NO: 2)

LQKSPGPQRERKSSSSSEDRNRMKTLGRRDSSDDWEIPDGQITVGQRIGS
GSFGTVYKGKWHGDVAVKMLNVTAPTPQQLQAFKNEVGVLRKTRHVNILLF
MGYSTKPQLAIVTQWCEGSSLYHHLHIIETKFEMIKLIDIARQTAQGMDYLHA
KSIIHRDLKSNNIFLHEDLTVKIGDFGLATVKSRWSGSHQFEQLSGSILWMAPE
VIRMQDKNPYSFQSDVYAFGIVLYELMTGQLPYSNINNRDQIIFMVGRGYLSP

DLSKVRSNCPKAMKRLMAECLKKKRDERPLFPQILASIELLARSLPKIHRSAS
EPSLNRAGFQTEDFSLYACASPKTPIQAGGYGAFPVH

C-Raf之生物化學分析.1

【0313】C-Raf激酶(SEQ. ID NO: 3)之活性係使用連續監測ATP水解依賴性 NADH 氧化之偶合丙酮酸激酶/乳酸去氫酶分析以光譜方式測定(*例如*，Schindler 等人, Science, 2000, 289, 1938-1942)。在 384 孔盤(100 μL 最終體積)中，使用含 0.43 nM C-Raf (Sigma)、1.5 單位丙酮酸激酶、2.1 單位乳酸去氫酶、1 mM 磷酸烯醇丙酮酸、0.28 mM NADH、30.1 nM MEK (SignalChem)及 1 mM ATP 之分析緩衝液(100 mM Tris pH 7.5、15 mM $MgCl_2$、0.5 mM DTT、0.1%辛基葡糖苷、0.002% (w/v) BSA 及 0.002% Triton X-100)進行分析。藉由添加經連續稀釋之測試化合物(最終分析濃度為 1% DMSO)來量測 C-Raf 之抑制。在 30°C 下在多模微量盤讀取器(BioTek)上連續監測在 340 nm 處之吸收減少達 6 小時。使用 4 至 5 小時時間範圍來計算反應速率。使用對照(*亦即*不具有測試化合物之反應及具有已知抑制劑之反應)將化合物之各濃度下之反應速率轉換成抑制百分比，且藉由使用 Prism (GraphPad 軟體)將四參數 S 形曲線與資料擬合來計算 IC_{50} 值。

C-Raf之生物化學分析.2

C-Raf 激酶(SEQ. ID NO: 3)之活性係使用連續監測 ATP 水解依賴性 NADH 氧化之偶合丙酮酸激酶/乳酸去氫酶分析以光譜方式測定(*例如*，Schindler *等人*, Science, 2000, 289, 1938-1942)。在 384 孔盤(25 μL 最終體積)中，使用含 3.84 nM C-Raf (Eurofins)、1.5 單位丙酮酸激酶、2.1 單位乳酸去氫酶、1 mM 磷酸烯醇丙酮酸、0.7 mM NADH、50 nM MEK (SignalChem)及 1 mM ATP 之分析緩衝液(100 mM Tris pH 7.5、15 mM $MgCl_2$、0.5 mM DTT、0.1%辛基葡糖苷、0.002% (w/v) BSA 及 0.002% Triton X-100)進行分析。藉由添加經連續稀釋之測試化合物(最終

分析濃度為 1% DMSO)來量測 C-Raf 之抑制。在 30°C下在多模微量盤讀取器(BioTek)上每小時監測在 340 nm 處之吸收減少達 4 小時。使用 2 至 3 小時時間範圍來計算反應速率。使用對照(*亦即*不具有測試化合物之反應及具有已知抑制劑之反應)將化合物之各濃度下之反應速率轉換成抑制百分比，且藉由使用 Prism (GraphPad 軟體)將四參數 S 形曲線與資料擬合來計算 IC_{50} 值。

序列 2：C-Raf 殘基 306-末端；Y340D、Y341D 與 N 端 GST 標籤(SEQ ID NO: 3)

QPKTPVPAQRERAPVSGTQEKNKIRPRGQRDSSDDWEIEASEVMLSTRIG
SGSFGTVYKGKWHGDVAVKILKVVDPTPEQFQAFRNEVAVLRKTRHVNILLF
MGYMTKDNLAIVTQWCEGSSLYKHLHVQETKFQMFQLIDIARQTAQGMDYL
HAKNIIHRDMKSNNIFLHEGLTVKIGDFGLATVKSRWSGSQQVEQPTGSVLW
MAPEVIRMQDNNPFSFQSDVYSYGIVLYELMTGELPYSHINNRDQIIFMVGRG
YASPDLSKLYKNCPKAMKRLVADCVKKVKEERPLFPQILSSIELLQHSLPKINR
SASEPSLHRAAHTEDINACTLTTSPRLPVF

B-Raf (V600E)之生物化學分析.1

【0314】 B-Raf (V600E) (SEQ. ID NO: 4)激酶之活性係使用連續監測 ATP 水解依賴性 NADH 氧化之偶合丙酮酸激酶/乳酸去氫酶分析以光譜方式測定(*例如*，Schindler *等人*, Science, 2000, 289, 1938-1942)。在 384 孔盤(100 µL 最終體積)中，使用含 0.03 nM B-Raf (SignalChem)、1.5 單位丙酮酸激酶、2.1 單位乳酸去氫酶、1 mM 磷酸烯醇丙酮酸、0.28 mM NADH、30.1 nM MEK (SignalChem)及 1 mM ATP 之分析緩衝液(100 mM Tris pH 7.5、15 mM $MgCl_2$、0.5 mM DTT、0.1%辛基葡糖苷、0.002% (w/v) BSA 及 0.002% Triton X-100)進行分析。藉由添加經連續稀釋之測試化合物(最終分析濃度為 1% DMSO)來量測 B-Raf (V600E)之抑制。在 30°C下在多模微量盤讀取器(BioTek)上連續監測在 340 nm 處之吸收

減少達 6 小時。使用 3 至 4 小時時間範圍來計算反應速率。使用對照(*亦即*不具有測試化合物之反應及具有已知抑制劑之反應)將化合物之各濃度下之反應速率轉換成抑制百分比，且藉由使用 Prism (GraphPad 軟體)將四參數 S 形曲線與資料擬合來計算 IC_{50} 值。

B-Raf (V600E)之生物化學分析.2

B-Raf (V600E) (SEQ. ID NO: 4)激酶之活性係使用連續監測 ATP 水解依賴性 NADH 氧化之偶合丙酮酸激酶/乳酸去氫酶分析以光譜方式測定(*例如*，Schindler *等人*, Science, 2000, 289, 1938-1942)。在 384 孔盤(25 μL 最終體積)中，使用含 0.5 nM B-Raf (deCode)、1.5 單位丙酮酸激酶、2.1 單位乳酸去氫酶、1 mM 磷酸烯醇丙酮酸、0.7 mM NADH、100 nM MEK (SignalChem)及 1 mM ATP 之分析緩衝液(100 mM Tris pH 7.5、15 mM $MgCl_2$、0.5 mM DTT、0.1%辛基葡糖苷、0.002% (w/v) BSA 及 0.002% Triton X-100)進行分析。藉由添加經連續稀釋之測試化合物(最終分析濃度為 1% DMSO)來量測 B-Raf (V600E)之抑制。在 30°C下在多模微量盤讀取器(BioTek)上每小時監測在 340 nm 處之吸收減少達 4 小時。使用 3 至 4 小時時間範圍來計算反應速率。使用對照(*亦即*不具有測試化合物之反應及具有已知抑制劑之反應)將化合物之各濃度下之反應速率轉換成抑制百分比，且藉由使用 Prism (GraphPad 軟體)將四參數 S 形曲線與資料擬合來計算 IC_{50} 值。

具有 N 端 GST 標籤之 B-Raf (V600E)殘基 416-766 (SEQ. ID NO: 4)

LQKSPGPQRERKSSSSSEDRNRMKTLGRRDSSDDWEIPDGQITVGQRIGS
GSFGTVYKGKWHGDVAVKMLNVTAPTPQQLQAFKNEVGVLRKTRHVNILLF
MGYSTKPQLAIVTQWCEGSSLYHHLHIIETKFEMIKLIDIARQTAQGMDYLHA
KSIIHRDLKSNNIFLHEDLTVKIGDFGLATEKSRWSGSHQFEQLSGSILWMAPE
VIRMQDKNPYSFQSDVYAFGIVLYELMTGQLPYSNINNRDQIIFMVGRGYLSP

DLSKVRSNCPKAMKRLMAECLKKKRDERPLFPQILASIELLARSLPKIHRSAS

EPSLNRAGFQTEDFSLYACASPKTPIQAGGYGAFPVH

表 L. 表 G 中所示之例示性化合物對 BRAF、CRAF 及 BRAF V600E 激酶之生物化學活性的抑制。

實例(化合物)編號	ARAF.1 IC_{50}	BRAF.1 IC_{50}	CRAF.1 IC_{50}	BRAF V600E.1 IC_{50}	ARAF.2 IC_{50}	BRAF.2 IC_{50}	CRAF.2 IC_{50}	BRAF V600E.2 IC_{50}
1	++++	+	+	+				
2	++++	+++	++	+				
3	++	+	+	+				
4	++++	+	+	+				
5	++++	+	+	+				
6	++++	++	++	+				
7	++++	+	+	+				
8	++++	++++	+++	+				
9	++++	+	+	+				
10	++++	+	+	+				
11	++++	+++	++	+				
12	++++	+++	++	+				
13	++++	++	+	+				
14	++++	++++	++	+				
15	++++	++	+	+				
16	++++	+++	++	+				
17	++++	++++	++++	+				
18	++++	+	+	+				
19	++++	+++	++	+				
20	++++	+++	++	+				
21	++++	+++	++	+				
22	++++	++	+	+				
23	++++	+	+	+				
24	++++	+	+	+				
25	++++	++	+	+				
26	++++	++	++	+				

27	++++	+	+	+				
28	++++	++	+	+				
29	++++	+++	++	+				
30	++++	++++	+++	+				
31	++++	++	++	+				
32	++++	+	+	+				
33	++	+	+	+				
34	++++	+	+	+				
35	++++	++	++	+				
36	++++	++	++	+				
37	++++	+	+	+				
38	++++	+	+	+				
39	++++	+	+	+				
40	++++	++	++	+				
41	++++	++	++	+				
42	++++	++++	++++	+				
43	++++	++	+	+				
44	++++	++	++	+				
45	++++	++++	++	+				
46	++++	++	++	+				
47	++	+	+	+				
48	++++	+	+	+				
49	++	+	+	+				
50	++++	+	+	+				
51	++++	+	+	+				
52	++++	+	+	+				
53	++	+	+	+				
54	++++	+	+	+				
55	++	+	+	+				
56	++++	+	+	+				
57	+++	+	+	+				
58	+++	+	+	+				
59	++	+	+	+				
60	++++	++++	++	+				

61	++++	+	+	+				
62	++++	+++	+	+				
63	+++	+	+	+				
64	++++	+	+	+				
65	++++	+	+	+				
66	++++	+	+	+				
67	++	+	+	+				
68	++++	+	+	+				
69	++++	+	+	+				
70	++++	++	++	+				
71	++	+	+	+				
72	++++	++	+	+				
73	+++	+	+	+				
74	++++	++++	++++	++				
75	++++	+	+	+				
76	++	+	+	+				
77	++++	+	+	+				
78	++++	+	+	+				
79	++++	+	+	+				
80	++++	+	+	+				
81	++++	+	+	+				
82	++++	++	+	+				
83	+++	+	+	+				
84	++++	+	+	+				
85	++++	+	+	+				
86	++++	++++	++++	++				
87	+++	+	+	+				
88	++++	+++	++	+				
89	++++	++++	++++	++++				
90	++++	+	+	+				
91	++++	+	+	+				
92	++++	+++	++	+				
93	++++	++++	++++	++++				
94	++++	+	+	+				

95	++++	+++	+++	+				
96	++++	+++	++	+				
97	++++	+	+	+				
98	++++	++	+	+				
99	+++	+	+	+				
100	++++	+	+	+				
101	++++	++	+	+				
102	++++	+	+	+				
103	++++	+	+	+				
104	++	+	+	+				
105	++	+	+	+				
106	++++	+	+	+				
107	+++	+	+	+				
108	++	+	+	+				
109	++++	+	+	+				
110	++++	++	++	+				
111	++++	+	+	+				
112	++++	+	+	+				
113	+++	+	+	+				
114	++	+	+	+				
115	++++	+	+	+				
116	++	+	+	+				
117	++	+	+	+				
118	++++	+	+	+				
119	++++	++	++	+				
120	++++	+	+	+				
121	++++	++	+	+				
122	++++	+	+	+				
123	++++	++++	+++	+				
124	++++	+	+	+				
125	++++	++++	++++	++				
126	+++	+	+	+				
127	++	+	+	+				
128	++	+	+	+				

129	++++	+	+	+				
130	++++	++	+	+				
131	++	+	+	+				
132	++++	++	++	+				
133	+++	+	+	+				
134	+++	+	+	+				
135	++++	++	+	+				
136	++++	+	+	+				
137	++++	++	+	+				
138	++++	++	+	+				
139	++++	+	+	+				
140	++++	++	++	+				
141	++++	+	+	+				
142	++++	+	+	+				
143	++++	+++	++	+				
144	++++	+	+	+				
145	++++	+	+	+				
146	++++	+	+	+				
147	++++	+	+	+				
148	++++	+++	+++	+				
149	++++	+++	+++	+				
150	++++	+	+	+				
151	++++	+	+	+				
152	++++	++	++	+				
153	++++	+++	+++	+				
154	++++	++++	++++	+				
155	++++	+	+	+				
156	++++	+	+	+				
157	++++	+	+	+				
158	++++	+	+	+				
159	+++	+	+	+				
160	++++	++	++	+				
161	++++	+	+	+				
162	++++	+	+	+				

163	++++	++	++	+				
164	++++	+	+	+				
165	++++	+	+	+				
166	++++	++	+	+				
167	+++	+	+	+				
168	+++	+	+	+				
169	++++	+	+	+				
170	++++	+	+	+				
171	++++	+	+	+				
172	++++	++++	++++	++				
173	++++	+	+	+				
174	++++	++	+	+				
175	++	+	+	+				
176	++++	++++	++	+				
177	++++	++++	++++	++				
178	++++	++++	+++	+				
179	++++	++++	++	+				
180	++++	+++	++	+				
181	++++	++++	++++	++				
182	++++	+++	++	+				
183	++++	++++	++++	++++				
184	++++	++++	+++	+				
185	++++	++	+	+				
186	++++	+	+	+				
187	++++	+	+	++				
188	++++	+	+	+				
189	++++	++++	++++	++++				
190	++++	++++	++++	++++				
191	++++	++++	++++	++++				
192	++++	++++	+++	++++				
193	++++	+	+	++				
194	++++	+	+	+				
195	+++	+	+	+				
196	++++	+	+	+				

197	+++	+	+	+				
198	++++	+++	++	++++				
199	++++	++++	++++	++++				
200	++++	+	+	+				
201	++++	+	+	+				
202	++++	+++	++	++				
203	++++	++++	++++	++++				
204	++++	++++	++++	++++				
205	++++	+	+	+				
206	++++	+++	++	++++				
207	++++	++	+	+++				
208	++++	++++	++	++++				
209	++++	+	+	++				
210	+++	+	+	+				
211	++++	+	+	+				
212	++++	++++	+++	++++				
213	++++	++++	+++	+++				
214	++++	+++	++	++				
215					++++	++	+	++
216	++	+	+	+				
217	++	+	+	+				
218	++++	+	+	+				
219	++++	+	+	++				
220					++++	++	++	++
221	++	+	+	+				
222	++++	+	+	+				
223	++++	+	++	++++				
224					++	+	+	+
225					++++	++	++	+
226					++++	+++	++	+
227					++	+	+	+
228					++++	++	++	+

229					++++	++	+	+

對於表 L，「+」係指 IC_{50} 小於或等於 100 nM；「++」係指 IC_{50} 大於 100 nM 且小於或等於 500 nM；「+++」係指 IC_{50} 大於 500 nM 且小於或等於 1000 nM；且「++++」係指 IC_{50} 大於 1000 nM。

A375 細胞增殖分析(1)

【0315】 A375 細胞(目錄號 CRL-1619)係獲自美國典型培養物保藏中心(ATTC, Manassas, VA)。簡言之，細胞在補充有 10%特級胎牛血清(Invitrogen, Carlsbad, CA)及 1%青黴素/鏈黴素/L-麩醯胺酸之 DMEM 高葡萄糖中在 37℃、5% CO_2 及 95%濕度下生長。細胞擴增直至達到 70-95%匯合度，此時其經繼代培養或採集以供分析使用。將測試化合物之連續稀釋液一式三份地分配至 96 孔黑色透明底盤中。在 96 孔盤之 200 μL 完全生長培養基中每孔添加兩千五百個細胞。將盤在 37℃、5% CO_2 及 95%濕度下培育 67-72 小時。在培育結束時，將 40 μL 之 440 μM 刃天青(Sigma, St. Louis, MO)於 PBS 中之溶液添加至盤之各孔中，且將盤在 37℃、5% CO_2 及 95%濕度下再培育 5-6 小時。在 Synergy2 或等效讀取器(Biotek, Winooski VT)上使用 540 nm 之激發及 600 nm 之發射讀取盤。使用 Prism 軟體(GraphPad, San Diego, CA)分析資料以計算 IC_{50} 值。

A375 細胞增殖分析(2)

【0316】 A375 細胞(目錄號 CRL-1619)係獲自美國典型培養物保藏中心(ATTC, Manassas, VA)。簡言之，細胞在補充有 10%特級胎牛血清(Invitrogen, Carlsbad, CA)及 1%青黴素/鏈黴素/L-麩醯胺酸之 DMEM 高葡萄糖中在 37℃、5% CO_2 及 95%濕度下生長。細胞擴增直至達到 70-95%匯合度，此時其經繼代培養或採集以供分析使用。使用 Beckman Coulter Echo 650 將測試化合物之連續稀釋液一式三份地分配至 384 孔黑色透明底盤中。在 384 孔盤之 50 μL 完全生長培養基中每孔添加六百二十五個細胞。將盤在 37℃、5% CO_2 及 95%濕度下

培育 67-72 小時。在培育結束時，將 10 μL 之 440 μM 刃天青(Sigma, St. Louis, MO)於 PBS 中之溶液添加至盤之各孔中，且將盤在 37℃、5% CO_2 及 95%濕度下再培育 3-6 小時。在 Synergy2 或等效讀取器(Biotek, Winooski VT)上使用 540 nm 之激發及 600 nm 之發射讀取盤。使用 Prism 軟體(GraphPad, San Diego, CA)分析資料以計算 IC_{50} 值。

H2405 細胞增殖分析(1)

H2405 細胞(目錄號 CRL-5944)係獲自美國典型培養物保藏中心(ATTC, Manassas, VA)。簡言之，細胞在補充有 5%特級胎牛血清(Invitrogen, Carlsbad, CA)及 1%青黴素/鏈黴素/L-麩醯胺酸之 RPMI 1640 中在 37℃、5% CO_2 及 95%濕度下生長。細胞擴增直至達到 70-95%匯合度，此時其經繼代培養或採集以供分析使用。將測試化合物之連續稀釋液一式三份地分配至 96 孔黑色透明底盤中。在 96 孔盤之 200 μL 完全生長培養基中每孔添加三千個細胞。將盤在 37℃、5% CO_2 及 95%濕度下培育 67-72 小時。在培育結束時，將 40 μL 之 440 μM 刃天青(Sigma, St. Louis, MO)於 PBS 中之溶液添加至盤之各孔中，且將盤在 37℃、5% CO_2 及 95%濕度下再培育 5-6 小時。在 Synergy2 或等效讀取器(Biotek, Winooski VT)上使用 540 nm 之激發及 600 nm 之發射讀取盤。使用 Prism 軟體(GraphPad, San Diego, CA)分析資料以計算 IC_{50} 值。

H2405 細胞增殖分析(2)

H2405 細胞(目錄號 CRL-5994)係獲自美國典型培養物保藏中心(ATTC, Manassas, VA)。簡言之，細胞在補充有 5%特級胎牛血清(Invitrogen, Carlsbad, CA)及 1%青黴素/鏈黴素/L-麩醯胺酸之 RPMI 1640 中在 37℃、5% CO_2 及 95%濕度下生長。細胞擴增直至達到 70-95%匯合度，此時其經繼代培養或採集以供分析使用。將測試化合物之連續稀釋液一式三份地分配至 384 孔黑色透明底盤中。在 384 孔盤之 50 μL 完全生長培養基中每孔添加七百五十個細胞。將盤在

37°C、5% CO_2及95%濕度下培育67-72小時。在培育結束時，將10 μL之440 μM刃天青(Sigma, St. Louis, MO)於PBS中之溶液添加至盤之各孔中，且將盤在37°C、5% CO_2及95%濕度下再培育5-6小時。在Synergy2或等效讀取器(Biotek, Winooski VT)上使用540 nm之激發及600 nm之發射讀取盤。使用Prism軟體(GraphPad, San Diego, CA)分析資料以計算IC_{50}值。

WM3928細胞增殖分析(1)

【0317】WM3928細胞(#WM3928-01-0001)係獲自Rockland Immunochemicals Inc (Gilbertsville, PA)。簡言之，細胞在補充有20% Leibovitz's L-15 (ThermoFisher #11415-064, Waltham, MA)、2%熱滅活胎牛血清(ThermoFisher, #A3840001, Waltham, MA)、5μg/mL胰島素(牛類胰臟) (Sigma, #I0516, St. Louis, MO)、1.68 mM氯化鈣(Sigma, #C-34006, St. Louis, MO)及1%青黴素/鏈黴素/L-麩醯胺酸(ThermoFisher #10378016, Waltham, MA)之MCDB 153培養基(Sigma, #M7403, St. Louis, MO)中在37°C、5% CO_2及95%濕度下生長。細胞擴增直至達到70-95%匯合度，此時其經繼代培養或採集以供分析使用。將測試化合物之連續稀釋液一式三份地分配至96孔黑色透明底盤中。在96孔盤之200 μL完全生長培養基中每孔添加三千個細胞。將盤在37°C、5% CO_2及95%濕度下培育67-72小時。在培育結束時，將40 μL之440 μM刃天青(Sigma, #199303, St. Louis, MO)於PBS中之溶液添加至盤之各孔中，且將盤在37°C、5% CO_2及95%濕度下再培育6-7小時。在Synergy2或等效讀取器(Biotek, Winooski VT)上使用540 nm之激發及600 nm之發射讀取盤。使用Prism軟體(GraphPad, San Diego, CA)分析資料以計算IC_{50}值。

WM3928細胞增殖分析(2)

【0318】WM3928細胞(#WM3928-01-0001)係獲自Rockland Immunochemicals Inc (Gilbertsville, PA)。簡言之，細胞在補充有20% Leibovitz's

L-15 (ThermoFisher #11415-064, Waltham, MA)、2%熱滅活胎牛血清(ThermoFisher, #A3840001, Waltham, MA)、5μg/mL 胰島素(牛類胰臟) (Sigma, #I0516, St. Louis, MO)、1.68 mM 氯化鈣(Sigma, #C-34006, St. Louis, MO)及 1%青黴素/鏈黴素/L-麩醯胺酸(ThermoFisher #10378016, Waltham, MA)之 MCDB 153 培養基(Sigma, #M7403, St. Louis, MO)中在 37℃、5% CO_2 及 95%濕度下生長。細胞擴增直至達到 70-95%匯合度，此時其經繼代培養或採集以供分析使用。使用 Beckman Coulter Echo 650 將測試化合物之連續稀釋液一式三份地分配至 384 孔黑色透明底盤中。在 384 孔盤之 50 μL 完全生長培養基中每孔添加七百五十個細胞。將盤在 37℃、5% CO_2 及 95%濕度下培育 67-72 小時。在培育結束時，將 10 μL 之 440 μM 刃天青(Sigma, #199303, St. Louis, MO)於 PBS 中之溶液添加至盤之各孔中，且將盤在 37℃、5% CO_2 及 95%濕度下再培育 3-6 小時。在 Synergy2 或等效讀取器(Biotek, Winooski VT)上使用 540 nm 之激發及 600 nm 之發射讀取盤。使用 Prism 軟體(GraphPad, San Diego, CA)分析資料以計算 IC_{50} 值。

WM3629 細胞增殖分析(1)

【0319】WM3629 細胞(#WM3629-01-0001)係獲自 Rockland Immunochemicals Inc (Gilbertsville, PA)。簡言之，細胞在補充有 20% Leibovitz's L-15 (ThermoFisher #11415-064, Waltham, MA)、2%熱滅活胎牛血清(ThermoFisher, #A3840001, Waltham, MA)、5 μg/mL 胰島素(牛類胰臟) (Sigma, #I0516, St. Louis, MO)、1.68 mM 氯化鈣(Sigma, #C-34006, St. Louis, MO)及 1%青黴素/鏈黴素/L-麩醯胺酸(ThermoFisher #10378016, Waltham, MA)之 MCDB 153 培養基(Sigma, #M7403, St. Louis, MO)中在 37℃、5% CO_2 及 95%濕度下生長。細胞擴增直至達到 70-95%匯合度，此時其經繼代培養或採集以供分析使用。將測試化合物之連續稀釋液一式三份地分配至 96 孔黑色透明底盤中。在 96 孔盤

之 200 μL 完全生長培養基中每孔添加四千五百個細胞。將盤在 37℃、5% CO_2 及 95%濕度下培育 67-72 小時。在培育結束時，將 40 μL 之 440 μM 刃天青(Sigma, #199303, St. Louis, MO)於 PBS 中之溶液添加至盤之各孔中，且將盤在 37℃、5% CO_2 及 95%濕度下再培育 6-7 小時。在 Synergy2 或等效讀取器(Biotek, Winooski VT)上使用 540 nm 之激發及 600 nm 之發射讀取盤。使用 Prism 軟體(GraphPad, San Diego, CA)分析資料以計算 IC_{50} 值。

WM3629 細胞增殖分析(2)

【0320】WM3629 細胞(#WM3629-01-0001)係獲自 Rockland Immunochemicals Inc (Gilbertsville, PA)。簡言之，細胞在補充有 20% Leibovitz's L-15 (ThermoFisher #11415-064, Waltham, MA)、2%熱滅活胎牛血清(ThermoFisher, #A3840001, Waltham, MA)、5 μg/mL 胰島素(牛類胰臟) (Sigma, #I0516, St. Louis, MO)、1.68 mM 氯化鈣(Sigma, #C-34006, St. Louis, MO)及 1%青黴素/鏈黴素/L-麩醯胺酸(ThermoFisher #10378016, Waltham, MA)之 MCDB 153 培養基(Sigma, #M7403, St. Louis, MO)中在 37℃、5% CO_2 及 95%濕度下生長。細胞擴增直至達到 70-95%匯合度，此時其經繼代培養或採集以供分析使用。使用 Beckman Coulter Echo 650 將測試化合物之連續稀釋液一式三份地分配至 384 孔黑色透明底盤中。在 384 孔盤之 50 μL 完全生長培養基中每孔添加一千一百二十五個細胞。將盤在 37℃、5% CO_2 及 95%濕度下培育 67-72 小時。在培育結束時，將 10 μL 之 440 μM 刃天青(Sigma, #199303, St. Louis, MO)於 PBS 中之溶液添加至盤之各孔中，且將盤在 37℃、5% CO_2 及 95%濕度下再培育 3-6 小時。在 Synergy2 或等效讀取器(Biotek, Winooski VT)上使用 540 nm 之激發及 600 nm 之發射讀取盤。使用 Prism 軟體(GraphPad, San Diego, CA)分析資料以計算 IC_{50} 值。

MiaPaca-2 細胞增殖分析(1)

【0321】 Miapaca-2 細胞(目錄號 CRL-1420)係獲自美國典型培養物保藏中心(ATTC, Manassas, VA)。簡言之，細胞在補充有 10%特級胎牛血清(Invitrogen, Carlsbad, CA)、2.5%新西蘭來源之馬血清及 1%青黴素/鏈黴素/L-麩醯胺酸之 DMEM 中在 37℃、5% CO_2 及 95%濕度下生長。細胞擴增直至達到 70-95%匯合度，此時其經繼代培養或採集以供分析使用。將測試化合物之連續稀釋液一式三份地分配至 96 孔黑色透明底盤中。在 96 孔盤之 200 μL 完全生長培養基中每孔添加三千個細胞。將盤在 37℃、5% CO_2 及 95%濕度下培育 67-72 小時。在培育結束時，將 40 μL 之 440 μM 刃天青(Sigma, St. Louis, MO)於 PBS 中之溶液添加至盤之各孔中，且將盤在 37℃、5% CO_2 及 95%濕度下再培育 5-6 小時。在 Synergy2 或等效讀取器(Biotek, Winooski VT)上使用 540 nm 之激發及 600 nm 之發射讀取盤。使用 Prism 軟體(GraphPad, San Diego, CA)分析資料以計算 IC_{50} 值。

MiaPaca-2 細胞增殖分析(2)

【0322】 Miapaca-2 細胞(目錄號 CRL-1420)係獲自美國典型培養物保藏中心(ATTC, Manassas, VA)。簡言之，細胞在補充有 10%特級胎牛血清(Invitrogen, Carlsbad, CA)、2.5%新西蘭來源之馬血清及 1%青黴素/鏈黴素/L-麩醯胺酸之 DMEM 中在 37℃、5% CO_2 及 95%濕度下生長。細胞擴增直至達到 70-95%匯合度，此時其經繼代培養或採集以供分析使用。將測試化合物之連續稀釋液一式三份地分配至 384 孔黑色透明底盤中。在 384 孔盤之 50 μL 完全生長培養基中每孔添加七百五十個細胞。將盤在 37℃、5% CO_2 及 95%濕度下培育 67-72 小時。在培育結束時，將 10 μL 之 440 μM 刃天青(Sigma, St. Louis, MO)於 PBS 中之溶液添加至盤之各孔中，且將盤在 37℃、5% CO_2 及 95%濕度下再培育 5-6 小時。在 Synergy2 或等效讀取器(Biotek, Winooski VT)上使用 540 nm 之激發及 600 nm 之發射讀取盤。使用 Prism 軟體(GraphPad, San Diego, CA)分析資料以計算

IC_{50}值。

MiaPaca-2 組合細胞增殖分析(1)

【0323】 Miapaca-2 細胞(目錄號 CRL-1420)係獲自美國典型培養物保藏中心(ATCC, Manassas, VA)。簡言之，細胞在補充有 10%特級胎牛血清(Invitrogen, Carlsbad, CA)、2.5%新西蘭來源之馬血清及 1%青黴素/鏈黴素/L-麩醯胺酸之 DMEM 中在 37°C、5% CO_2 及 95%濕度下生長。細胞擴增直至達到 70-95%匯合度，此時其經繼代培養或採集以供分析使用。將測試化合物之連續稀釋液一式三份地分配至多個 96 孔黑色透明底盤中。以兩倍的最終濃度製備含有考比替尼之完全生長培養基的連續稀釋液，且在整個測試化合物滴定中一式三份地分配 100 μL。在各 96 孔盤之 100 μL 完全生長培養基中每孔添加三千個細胞。將盤在 37°C、5% CO_2 及 95%濕度下培育 67-72 小時。在培育結束時，將 40 μL 之 440 μM 刃天青(Sigma, St. Louis, MO)於 PBS 中之溶液添加至盤之各孔中，且將盤在 37°C、5% CO_2 及 95%濕度下再培育 5-7 小時。在 Synergy2 或等效讀取器(Biotek, Winooski VT)上使用 540 nm 之激發及 600 nm 之發射讀取盤。經由 Combenefit 軟體(Cancer Research UK Cambridge Institute, Cambridge, UK)中之 BLISS 分析評定藥物協同作用。使用 Prism 軟體(GraphPad, San Diego, CA)分析資料以計算 IC_{50} 值。測試化合物 IC_{50} 值之變化係自頂部約束組合療法曲線報告。

MiaPaca-2 組合細胞增殖分析(2)

【0324】 Miapaca-2 細胞(目錄號 CRL-1420)係獲自美國典型培養物保藏中心(ATCC, Manassas, VA)。簡言之，細胞在補充有 10%特級胎牛血清(Invitrogen, Carlsbad, CA)、2.5%新西蘭來源之馬血清及 1%青黴素/鏈黴素/L-麩醯胺酸之 DMEM 中在 37°C、5% CO_2 及 95%濕度下生長。細胞擴增直至達到 70-95%匯合度，此時其經繼代培養或採集以供分析使用。使用 Beckman Coulter Echo 650 將

三倍、8點連續稀釋之化合物逐欄點樣至384孔黑色、透明底的組織培養處理盤中。同樣，將三倍、8點連續稀釋之考比替尼逐列點樣至含有化合物之384孔黑色透明底盤中。所有孔之DMSO濃度恆定為0.4%。在各384孔盤之50 μL完全生長培養基中每孔添加七百五十個細胞。將盤在 37°C、5% CO_2 及 95%濕度下培育 67-72 小時。在培育結束時，將 10 μL 之 440 μM 刃天青(Sigma, St. Louis, MO)於 PBS 中之溶液添加至盤之各孔中，且將盤在 37°C、5% CO_2 及 95%濕度下再培育 4-6 小時。在 Synergy2 或等效讀取器(Biotek, Winooski VT)上使用 540 nm 之激發及 600 nm 之發射讀取盤。經由 Combenefit 軟體(Cancer Research UK Cambridge Institute, Cambridge, UK)中之 BLISS 分析評定藥物協同作用。使用 Prism 軟體(Graphpad, San Diego, CA)分析資料以計算 IC_{50} 值。測試化合物 IC_{50} 值之變化係自頂部約束組合療法曲線報告。

表 M. 藉由例示性化合物(「實例編號」)抑制 A375 (1)、H2405 (1)、WM3928 (1)、WM3629 (1)、MiaPaca-2 (1)中之細胞增殖及與考比替尼組合抑制 MiaPaca-2 (1)中之細胞增殖。

實例編號	A375 (1) IC_{50}	H2405 (1) IC_{50}	WM3928 (1) IC_{50}	WM3629 (1) IC_{50}	MiaPaca-2 (1) IC_{50}	MiaPaca-2 組合(1) IC_{50}
1	+					
2	++++					
3	+++				++++	+
4	+++	++			++++	
5	++				++++	
6	++++					
7	++++	+	++		++++	+
8						
9	++					
10	++	+++	++			
11	++++					
12						

13	++++					
14						
15	++++					
16						
17						
18	++++				++++	
19	++++					
20	+++					
21	++++					
22	++++	++++	++++		++++	
23	+++	++	++		++++	
24	++	++			++++	+
25	++++					
26	++++					
27	+++					
28	++					
29	++++					
30	++++					
31	++++					
32	++++					
33	+	+	+		++	+
34	++++	++	++		++++	
35						
36	++++					
37	++++					
38	++++				++++	
39	++++					
40	++++					
41	++++					
42	++++	++++			++++	
43	+	++			++	
44					++++	
45					++++	
46						

47	+				+++	
48	++++				++++	
49	++++	++			++++	
50	++++				++++	
51	++++				++++	
52	++++				++++	
53	+				+++	
54	++				++++	
55	++++				++++	+
56	+++					
57	++				++++	
58						
59	++++				++++	
60	++++				++++	
61	++++				++++	
62						
63	+				++++	+
64	++++		++		++++	
65	++++		++		++++	
66	++++	++++	++		++++	
67	++++	++	++++		++++	
68	++++				++++	
69	++++	++++			++++	
70						
71	++++				++++	
72	++++				++++	
73	++	++	+		++++	
74						
75	++++	++++	+++		++++	
76	+	+	+		++++	++
77	+	++	+		++++	
78	++++	++++	+++		++++	
79	++++	+++	++		++++	
80	+	+	+		++++	

81	++++	++	+++		++++	
82	++++	++++	++++		++++	
83	++++	++	++		++++	
84	++++	++++	+++		++++	
85	++	++	++		+++	
86						
87	++	++	+		++++	++
88	++++	++++	++++		++++	
89	++++	++++	++++		++++	
90	++++	+++	+++		++++	
91	+++	++	++		++++	
92	++++	++++	++++		++++	
93	++++					
94	+++	++	++		++++	
95	++++					
96	++++	++++				
97	++++	+++	++		++++	
98	++++					
99	++++	++	++		++++	
100	++++	++++	+++		++++	
101	++++	++++	++++		++++	
102	++++	++++	++++		++++	
103	++++	++++	+++		++++	
104	++++	++	++		++++	
105	++++	+++	+++		++++	
106	++	++	+		++++	
107	++++	++	++	+	++++	
108	+++	++	++		++++	
109	++++	++++	++		++++	
110	++++	++++	++++		++++	
111	++++	++++	++++		++++	
112	++++	++++	++++		++++	
113	++	++	+		++++	+
114	++++	+++	+++		++++	

115	++	+++	+	+	++++	
116	++++					
117	++++	++			++++	
118	++++	+++			++++	
119	++++	++++	++++	++	++++	
120	++++	++++	++++		++++	
121	++++	++++			++++	
122	+++	+++			++++	
123	++++	++++			++++	
124	++++	++++				
125	++++	++++				
126	++	+++				
127	++++	++++				
128	++++	++++				
129	++++	++++				
130	++++	++++				
131	+	++			++++	
132	++++	++++			++++	
133	+++	+++			++++	
134	++++	+++				
135	++++	++++				
136	++++	++++				
137	++++	++++				
138	++++	++++				
139	++++	+++			++++	
140	++++	++++			++++	
141	++++	++++			++++	
142	++++	+++			++++	
143	++++	++++			++++	
144	+++	++	+++		++++	
145	++++	+++			++++	
146	++++	++++			++++	
147	++++	++++			++++	
148	++++	++++			++++	

149	++++	++++				
150	++++	+++	++++			
151	++++	++				
152	++++	++++				
153	++++	++++				
154	++++	++++				
155	++++	++++				
156	++++	++	++	+		
157	++++	++++				
158	+	+	+		++++	
159	++++	++				
160	++++	++++				
161	++	+	+			
162	++++	++++				
163	++++	++++				
164	+	++				
165	++++	++	++++			
166	++++	+++				
167	+	+				
168	++	+				
169	++++	++				
170	+++	++	++			
171	++++	++++				
172	++++	++++				
173	+++	++				
174	++++	+++				
175	++	+				
176	++++	++++				
177	++++	++++				
178	++++	++++				
179	++++	++++				
180	++	++++				
181	++++	++++				
182	++++	++++				

183	++++					
184	++++	++++				
185	++	++				
186	++++	++	+++			
187	++++	++++				
188	+++	+++				
189						
190						
191						
192						
193	++++	++++				
194	+	++	+			
195	++	++	+		++++	
196	++++	+++	+++			
197	++	++	++			
198						
199						
200	++	++	+	+	++++	++
201	+++	++	++	+	++++	++
202	++++	++++	++++			
203						
204						
205	++				++++	
206	++++		++++			
207	++++		+++			
208	+++	+++	+++			
209	++++	++++	++++			
210	++	++	++			
211	+++	++	++			
212						
213	++++	++++	++++			
214	++++	++	++++		++++	
215	++++		+++	+		
216	++	++	+		++++	

217	+	++	+	+	+++	
218	++	++	++			
219	+++	++	+++			
220		+++			++++	
221	+	+	+	+	+++	
222	++	++	+			
223	++++	++++	++++			
224	++	++	++	+		
225		++		+		
226		+++				

對於表 M，「+」係指 IC_{50} 小於或等於 100 nM；「++」係指 IC_{50} 大於 100 nM 且小於或等於 500 nM；「+++」係指 IC_{50} 大於 500 nM 且小於或等於 1000 nM；且「++++」係指 IC_{50} 大於 1000 nM 且小於或等於 10000 nM。

表 N. 藉由例示性化合物(「實例編號」)抑制 A375 (2)、H2405 (2)、WM3928 (2)、WM3629 (2)、MiaPaca-2 (2)中之細胞增殖及與考比替尼組合抑制 MiaPaca-2 (2)中之細胞增殖。

實例 編號	A375 (2) IC50	H2405 (2) IC50	WM3928 (2) IC50	WM3629 (2) IC50	MiaPaca-2 (2) IC50	MiaPaca-2 組合(2) IC50
195	++	+	+			
215		++				+++
216	++	+	+			
220	++++		+++			
224		+				
225	++		++			
226	+++		++			
227	++++	++++	++			
228	++++	++	++			++++
229	++	+++	++			

對於表 N，「+」係指 IC_{50} 小於或等於 100 nM；「++」係指 IC_{50} 大於 100 nM 且小於或等於 500 nM；「+++」係指 IC_{50} 大於 500 nM 且小於或等於 1000 nM；且「++++」係指 IC_{50} 大於 1000 nM 且小於或等於 10000 nM。

等效物

【0325】儘管特定實施例已加以論述，但上述說明書為例示性且非限制性的。實施例之許多變化形式將為熟習此項技術者在審閱本說明書時顯而易知。所揭示內容之完整範疇以及其等效方案及本說明書以及該等變化形式之完整範疇應參照申請專利範圍來確定。

【0326】除非另外指示，否則本說明書及申請專利範圍中所使用之表示組分數量、反應條件等之所有數字均應在所有情況下理解為由術語「約」修飾。因此，除非有相反指示，否則本說明書及所附申請專利範圍中所說明之數值參數為可視試圖獲得之所需特性而變化之近似值。

【符號說明】

無

```
<?xml version="1.0" encoding="UTF-8"?>
<!DOCTYPE ST26SequenceListing PUBLIC "-//WIPO//DTD Sequence Listing 1.3//EN"
"ST26SequenceListing_V1_3.dtd">
<ST26SequenceListing originalFreeTextLanguageCode="en"  dtdVersion="V1_3"
fileName="C252628SEQA.xml" softwareName="WIPO Sequence" softwareVersion="2.3.0"
productionDate="2023-06-05">
 <ApplicationIdentification>
  <IPOfficeCode>US</IPOfficeCode>
  <ApplicationNumberText>PCT/US2022/081236</ApplicationNumberText>
  <FilingDate>2022-12-09</FilingDate>
 </ApplicationIdentification>
 <ApplicantFileReference>DCP-110WO</ApplicantFileReference>
 <EarliestPriorityApplicationIdentification>
  <IPOfficeCode>US</IPOfficeCode>
  <ApplicationNumberText>63/287,866</ApplicationNumberText>
  <FilingDate>2021-12-09</FilingDate>
 </EarliestPriorityApplicationIdentification>
 <ApplicantName languageCode="zh">美商迪賽孚爾製藥有限公司(DECIPHERA
PHARMACEUTICALS, LLC)</ApplicantName>
 <ApplicantNameLatin>DECIPHERA PHARMACEUTICALS, LLC</ApplicantNameLatin>
 <InventionTitle languageCode="zh"> RAF激酶抑制劑及其使用方法</InventionTitle>
 <SequenceTotalQuantity>4</SequenceTotalQuantity>
 <SequenceData sequenceIDNumber="1">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>564</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..564</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q2">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

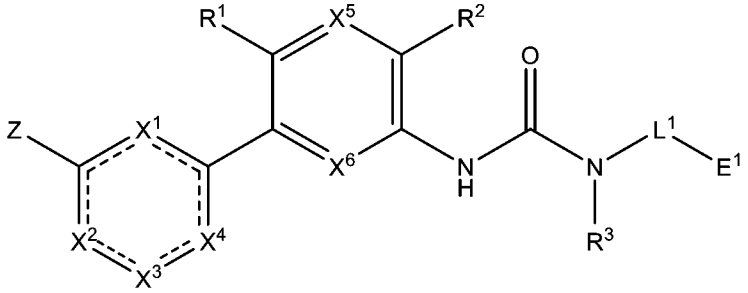
```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MSPILGYWKIKGLVQPTRLLLEYLEEKYEEHLYERDEGDKWRNKKFELGLEFPNLPYYIDGD
VKLTQSMAIIRYIADKHNMLGGCPKERAEISMLEGAVLDIRYGVSRIAYSKDFETLKVDFLSKLPEMLKMFEDRLCHKTY
LNGDHVTHPDFMLYDALDVVLYMDPMCLDAFPKLVCFKKRIEAIPQIDKYLKSSKYIAWPLQGWQATFGGGDHPPKSDLE
VLFQGPEFKSPAEQRERKSLADDKKKVKNLGYRDSGDDWEVPPSEVQLLKRIGTGSFGTVFRGRWHGDVAVKVLKVSQPT
AEQAQAFKNEMQVLRKTRHVNILLFMGFMTRPGFAIITQWCEGSSLYHHLHVADTRFDMVQLIDVARQTAQGMDYLHAKN
IIHRDLKSNNIFLHEGLTVKIGDFGLATVKTRWSGAQPLEQPSGSVLWMAAEVIRMQDPNPYSFQSDVYAYGVVLYELMT
GSLPYSHIGCRDQIIFMVGRGYLSPDLSKISSNCPKAMRRLLSDCLKFQREERPLFPQILATIELLQRSLPKIERSASEP
SLHRTQADELPACLLSAARLVP</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="2">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>351</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..351</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q4">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>LQKSPGPQRERKSSSSSEDRNRMKTLGRRDSSDDWEIPDGQITVGQRIGSGSFGTVYKGKWH
GDVAVKMLNVTAPTPQQLQAFKNEVGVLRKTRHVNILLFMGYSTKPQLAIVTQWCEGSSLYHHLHIIETKFEMIKLIDIA
RQTAQGMDYLHAKSIIHRDLKSNNIFLHEDLTVKIGDFGLATVKSRWSGSHQFEQLSGSILWMAPEVIRMQDKNPYSFQS
DVYAFGIVLYELMTGQLPYSNINNRDQIIFMVGRGYLSPDLSKVRSNCPKAMKRLMAECLKKKRDERPLFPQILASIELL
ARSLPKIHRSASEPSLNRAGFQTEDFSLYACASPKTPIQAGGYGAFPVH</INSDSeq_sequence>
```

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="3">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>342</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..342</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q6">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QPKTPVPAQRERAPVSGTQEKNKIRPRGQRDSSDDWEIEASEVMLSTRIGSGSFGTVYKGKW
HGDVAVKILKVVDPTPEQFQAFRNEVAVLRKTRHVNILLFMGYMTKDNLAIVTQWCEGSSLYKHLHVQETKFQMFQLIDI
ARQTAQGMDYLHAKNIIHRDMKSNNIFLHEGLTVKIGDFGLATVKSRWSGSQQVEQPTGSVLWMAPEVIRMQDNNPFSFQ
SDVYSYGIVLYELMTGELPYSHINNRDQIIFMVGRGYASPDLSKLYKNCPKAMKRLVADCVKKVKEERPLFPQILSSIEL
LQHSLPKINRSASEPSLHRAAHTEDINACTLTTSPRLPVF</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="4">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>351</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..351</INSDFeature_location>
```

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q8">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>LQKSPGPQRERKSSSSSEDRNRMKTLGRRDSSDDWEIPDGQITVGQRIGSGSFGTVYKGKWH
GDVAVKMLNVTAPTPQQLQAFKNEVGVLRKTRHVNILLFMGYSTKPQLAIVTQWCEGSSLYHHLHIIETKFEMIKLIDIA
RQTAQGMDYLHAKSIIHRDLKSNNIFLHEDLTVKIGDFGLATEKSRWSGSHQFEQLSGSILWMAPEVIRMQDKNPYSFQS
DVYAFGIVLYELMTGQLPYSNINNRDQIIFMVGRGYLSPDLSKVRSNCPKAMKRLMAECLKKKRDERPLFPQILASIELL
ARSLPKIHRSASEPSLNRAGFQTEDFSLYACASPKTPIQAGGYGAFPVH</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
</ST26SequenceListing>
```

【發明申請專利範圍】

【請求項 1】一種由式 I 表示之化合物：



式 I

或者其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、立體異構體或者互變異構體，其中：

X^1 及 X^4 各自獨立地為 CR^5 或 N；

X^5 及 X^6 各自獨立地為 CH、CF 或 N；

X^2 為 N、CH、C=O、C-O-L^2-E^2、C-L^2-E^2、C-N(R^4)-L^2-E^2 或 N-L^2-E^2；

X^3 為 C-O-L^3-E^3、C-L^3-E^3、C-N(R^4)-L^3-E^3、CH、C=O、N 或 N-L^3-E^3，

其限制條件為 X^1、X^2、X^3 及 X^4 中之不超過兩者為 N；

其限制條件為當 X^2 為 N 時，X^3 為 C-O-L^3-E^3、C-L^3-E^3、C-N(R^4)-L^3-E^3、N 或 CH；

其限制條件為當 X^3 為 N 時，X^2 為 N、CH、C-O-L^2-E^2、C-L^2-E^2 或 C-N(R^4)-L^2-E^2；

其限制條件為當 X^2 為 C=O 時，X^3 為 N-L^3-E^3；

其限制條件為當 X^3 為 C=O 時，X^2 為 N-L^2-E^2；

L^1 係選自直接鍵及視情況經$(E^{11})_m$ 取代之 C_1-C_6 烷基，或當與 R^3 以及 L^1 及 R^3 所連接之 N 原子一起時形成環結構中具有 4 至 8 個原子之視情況經取代之雜環，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側

氧基、氰基及氰基烷基；

L^2 為直接鍵或視情況經$(E^{21})_p$取代之 C_1-C_6 烷基；

L^3 為直接鍵或視情況經$(E^{31})_p$取代之 C_1-C_6 烷基；

E^1 係選自由以下組成之群：H、羥基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵素，

視情況經取代之烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷氧基、胺、烷基胺、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基，

視情況經取代之環烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：芳基、烷基、烷氧基、胺、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、雜環基及氰基，

視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、氰基及雜環基，

視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、烷氧基烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及碸，及

視情況經取代之芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

E^{11} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；

或其中兩次出現之 E^{11} 與其所連接之碳原子一起形成環結構中具有 3 至 6 個原子之環烷基或雜環基環；

E^2 係選自由以下組成之群：H、烷基、胺、醯胺、醯基、鹵烷氧基、鹵烷

基、碸、羥基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、磺醯基，及

視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基及氰基烷基；

E^{21} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；

或其中兩次出現之 E^{21} 與其所連接之碳原子一起形成環結構中具有 3 至 6 個原子之環烷基或雜環基環；

E^{3} 係選自由以下組成之群：羥基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、磺醯基、鹵烷氧基、H、烷基、醯基、胺、胺基烷基、醯胺、鹵烷基、氰基、碸，

視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及碸，

視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，及

視情況經取代之環烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

E^{31} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；

或其中兩次出現之 E^{31} 與其所連接之碳原子一起形成環結構中具有 3 至 6 個原子之環烷基或雜環基環；

Z 為 L^7-E^7，其中：

L^7 為直接鍵

E^7 係選自由以下組成之群：

視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、環烷基、烷氧基、烷氧基烷基、胺、醯基、胺甲醯基、甲醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及碸，及

視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、脲、胺、脒、醯基、胺甲醯基、甲醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

m 在每次出現時獨立地為 0、1、2、3 或 4；

p 在每次出現時獨立地為 0、1 或 2；

R^1 係選自由以下組成之群：H、烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、氰基及鹵素；

R^2 係選自由 H 及 F 組成之群；

R^3 係選自由 H、C_1-C_5 烷基及 C_3-C_5 環烷基組成之群；

R^4 在每次出現時獨立地為 H 或烷基；及

R^5 在每次出現時獨立地選自由 H、烷基及鹵素組成之群；

其限制條件為

當 E^7 為嗎啉基，X^2 及 X^4 均為 N，X^3 為 C-L^3-E^3，且 L^3 為直接鍵時，則 E^3 不為雜芳基；

當 E^7 為嗎啉基，X^1 及 X^4 均為 N，X^3 為 C-L^3-E^3，且 L^3 為直接鍵時，則 E^3 不為雜芳基；

當 E^7 為嗎啉基，X^1、X^4、X^5 及 X^6 為 CH，R^1 為-CH_3，X^2 為 N，且 X^3 為 C-

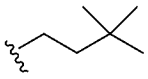
L^3-E^3時，則L^3-E^3不為視情況經取代之C_1-C_8烷基、視情況經取代之C_3-C_6環烷基、視情況經取代之C_4-C_8環烷基烷基、視情況經取代之C_3-C_6雜環基、視情況經取代之C_4-C_8雜環基烷基、視情況經取代之5員或6員雜芳基、或醯胺；

當X^1、X^4、X^5及X^6為CH，R^1為-CH_3，X^2為N，X^3為C-L^3-E^3，L^3為直接鍵，且E^3為嗎啉基時，則E^7不為視情況經取代之C_3-C_6雜環基或視情況經取代之5員或6員雜芳基；

當E^7為嗎啉基，X^1為CH，X^2為N，X^3為C-O-L^3-E^3，X^4為CH，X^6為CH、CD或CF，且R^3為H時，則L^1-E^1不為視情況經取代之烷基、視情況經取代之C_3-C_6環烷基、視情況經取代之C_3-C_6環烷基烷基、視情況經取代之C_4-C_6雜環基或視情況經取代之雜環基烷基；當E^7為嗎啉基，X^1為CH，X^2為C-O-L^2-E^2，X^3為N，X^4為CH，X^6為CH、CD或CF，且R^3為H時，則L^1-E^1不為視情況經取代之烷基、視情況經取代之C_3-C_6環烷基、視情況經取代之C_3-C_6環烷基烷基、視情況經取代之C_4-C_6雜環基或視情況經取代之雜環基烷基；

當E^7為嗎啉基，X^1為CH，X^2為N，X^3為C-O-L^3-E^3，X^4為CH，且X^6為CH、CD或CF時，則L^1不與R^3以及L^1及R^3所連接之N原子一起形成環結構中具有4至8個原子之視情況經取代之雜環；

當E^7為嗎啉基，X^1為CH，X^2為C-O-L^2-E^2，X^3為N，X^4為CH，且X^6為CH、CD或CF時，則L^1不與R^3以及L^1及R^3所連接之N原子一起形成環結構中具有4至8個原子之視情況經取代之雜環；

當L^1-E^1為  ，R^1為甲基，R^2為H，R^3為H，X^1為N或CH，X^4為N或CH，X^5為N或CH，X^6為CH，E^7為選自由氧雜環丁烷基、四氫呋喃基及四氫哌喃基組成之群的取代基，且

X^2係選自由以下組成之群：

(i) C-L^2-E^2，其中 L^2-E^2 係選自 H；

(ii) C-O-L^2-E^2，其中 O-L^2-E^2 係選自由以下組成之群：甲氧基、乙氧基、異丙氧基、2-甲氧基乙氧基、2-羥基乙氧基、(四氫-2*H*-哌喃-4-基)氧基及(l-乙基哌啶-4-基)氧基；

(iii) C-N(R^4)-L^2-E^2，其中 N(R^4)-L^2-E^2 係選自由(2-甲氧基乙基)胺基、(2-羥乙基)(甲基)胺基及(1-羥基丙-2-基)胺基組成之群；及

(iv) N 時，

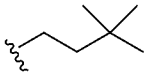
則 X^3 不選自由以下組成之群：

(i) C-L^3-E^3，其中 L^3-E^3 係選自由以下組成之群：H、甲基、3-羥基氧雜環丁-3-基、4-羥基-哌啶-1-基、4-胺基-4-甲基哌啶-1-基及 2-側氧基噁唑啶-3-基；

(ii) C-O-L^3-E^3，其中 O-L^3-E^3 係選自由甲氧基、2-羥基乙氧基及 2,3-二羥基丙氧基組成之群；

(iii) C-N(R^4)-L^3-E^3，其中 N(R^4)-L^3-E^3 係選自由雙(2-羥乙基)胺基及(2-羥乙基)胺基組成之群；及

(iv) N；

當 L^1-E^1 為  ，R^1 為甲基，R^2 為 H，R^3 為 H，X^1 為 N 或 CH，X^4 為 N 或 CH，X^5 為 N 或 CH，X^6 為 CH，X^3 為 C-L^3-E^3，L^3 為直接鍵，E^3 係選自由氧雜環丁烷基、四氫呋喃基及四氫哌喃基組成之群，且

X^2 係選自由以下組成之群：

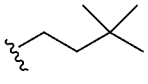
(i) C-L^2-E^2，其中 L^2-E^2 係選自 H；

(ii) C-O-L^2-E^2，其中 O-L^2-E^2 係選自由以下組成之群：甲氧基、乙氧基、異丙氧基、2-甲氧基乙氧基、2-羥基乙氧基、(四氫-2*H*-哌喃-4-基)氧基及(l-乙基哌啶-4-基)氧基；

(iii) C-N(R^4)-L^2-E^2，其中 N(R^4)-L^2-E^2係選自由(2-甲氧基乙基)胺基、(2-羥乙基)(甲基)胺基及(1-羥基丙-2-基)胺基組成之群；及

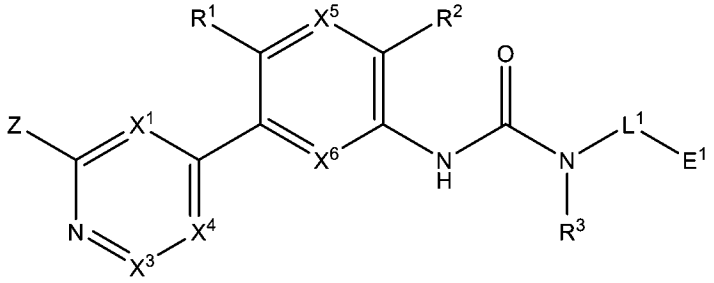
(iv) N 時，

則 E^7不選自由以下組成之群：3-羥基氧雜環丁-3-基、4-羥基-哌啶 1-基、4-胺基-4-甲基哌啶-1-基及 2-側氧基噁唑啶-3-基；

當 L^1-E^1 為  ，R^1 為甲基，R^2 為 H，R^3 為 H，X^1 為 N 或 CH，X^4 為 N 或 CH，X^5 為 N 或 CH，X^6 為 CH，E^7 為選自由氧雜環丁烷基、四氫呋喃基及四氫哌喃基組成之群的取代基，X^2 為 C=O，且 X^3 為 N-L^3-E^3 時，則 L^3-E^3 不選自由以下組成之群：H、甲基、羥基-乙基、羥基-丙基及 2,3-二羥基丙基；且

當 E^7 為視情況經取代之 5 員或 6 員雜芳基或視情況經取代之 5 員或 6 員雜環基，X^1 及 X^4 各自獨立地為 N、CH 或 CF，X^5 為 CH，X^6 為 CH、CD 或 CF，X^2 為 N，且 X^3 為 C-O-L^3-E^3 或 C-N(R^4)-L^3-E^3 時，則 L^1 不與 R^3 以及 L^1 及 R^3 所連接之 N 原子一起形成環結構中具有 4 至 7 個原子之視情況經取代之雜環。

【請求項 2】一種由式 I-A 表示之化合物：



式 I-A

或者其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、立體異構體或者互變異構體，其中：

X^1 及 X^4 各自獨立地為 CH、CR^5 或 N；

X^3 為 C-O-L^3-E^3、C-L^3-E^3、C-N(R^4)-L^3-E^3、CH 或 N；

X^5 及 X^6 各自獨立地為 CH、CF 或 N；

其限制條件為 X^1、X^3 及 X^4 中之不超過一者為 N；

L^1 係選自直接鍵及視情況經 $(E^{11})_m$ 取代之 C_1-C_6 烷基，或當與 R^3 以及 L^1 及 R^3 所連接之 N 原子一起時形成環結構中具有 4 至 8 個原子之視情況經取代之雜環，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基及氰基烷基；

L^3 為直接鍵或視情況經 $(E^{31})_p$ 取代之 C_1-C_6 烷基；

E^1 係選自由以下組成之群：H、羥基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵素，

視情況經取代之烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷氧基、胺、烷基胺、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基，

視情況經取代之環烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：芳基、烷基、烷氧基、胺、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、雜環基及氰基，

視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、氰基及雜環基，

視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、烷氧基烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及碸，及

視情況經取代之芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

E^{11} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧

基、氰基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；

或其中兩次出現之 E^{11} 與其所連接之碳原子一起形成環結構中具有 3 至 6 個原子之環烷基或雜環基環；

E^3 係選自由以下組成之群：H、烷基、醯基、胺、胺基烷基、醯胺、鹵烷基、氰基、碸、鹵烷氧基、羥基、烷氧基、烷氧基烷基、磺醯基，

視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及碸，

視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，及

視情況經取代之環烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

E^{31} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；

或其中兩次出現之 E^{31} 與其所連接之碳原子一起形成環結構中具有 3 至 6 個原子之環烷基或雜環基環；

Z 為 L^7-E^7，其中：

L^7 為直接鍵；

E^7 係選自由以下組成之群：

視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、環烷基、烷氧基、烷氧基烷基、胺、醯基、胺甲

醯基、甲醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及碸，及

視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、脲、胺、脒、醯基、胺甲醯基、甲醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

m 在每次出現時獨立地為 0、1、2、3 或 4；

p 在每次出現時獨立地為 0、1 或 2；

R^1 係選自由以下組成之群：H、烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、氰基及鹵素；

R^2 係選自由 H 及 F 組成之群；

R^3 係選自由以下組成之群：H、C_1-C_5 烷基及 C_3-C_5 環烷基；

R^4 在每次出現時獨立地為 H 或烷基；及

R^5 在每次出現時獨立地選自由 H、烷基及鹵素組成之群；

其限制條件為

當 E^7 為嗎啉基，X^4 為 N，X^3 為 C-L^3-E^3，且 L^3 為直接鍵時，則 E^3 不為雜芳基；

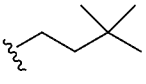
當 E^7 為嗎啉基，X^1、X^4、X^5 及 X^6 為 CH，R^1 為-CH_3，且 X^3 為 C-L^3-E^3 時，則 L^3-E^3 不為視情況經取代之 C_1-C_8 烷基、視情況經取代之 C_3-C_6 環烷基、視情況經取代之 C_4-C_8 環烷基烷基、視情況經取代之 C_3-C_6 雜環基、視情況經取代之 C_4-C_8 雜環基烷基、視情況經取代之 5 員或 6 員雜芳基、或醯胺；

當 X^1、X^4、X^5 及 X^6 為 CH，R^1 為-CH_3，X^3 為 C-L^3-E^3，L^3 為直接鍵，且 E^3 為嗎啉基時，則 E^7 不為視情況經取代之 C_3-C_6 雜環基或視情況經取代之 5 員或 6 員雜芳基；

當 E^7 為嗎啉基，X^1 為 CH，X^3 為 C-O-L^3-E^3，X^4 為 CH，X^6 為 CH 或 CF，

且 R^3 為 H 時，則 L^1-E^1 不為視情況經取代之烷基、視情況經取代之 C_3-C_6 環烷基、視情況經取代之 C_3-C_6 環烷基烷基、視情況經取代之 C_4-C_6 雜環基或視情況經取代之雜環基烷基；

當 E^7 為嗎啉基，X^1 為 CH，X^3 為 C-O-L^3-E^3，X^4 為 CH，且 X^6 為 CH、CD 或 CF 時，則 L^1 不與 R^3 以及 L^1 及 R^3 所連接之 N 原子一起形成環結構中具有 4 至 8 個原子之視情況經取代之雜環；

當 L^1-E^1 為  ，R^1 為甲基，R^2 為 H，R^3 為 H，X^1 為 N 或 CH，X^4 為 N 或 CH，X^5 為 N 或 CH，X^6 為 CH，且 E^7 為選自由氧雜環丁烷基、四氫呋喃基及四氫哌喃基組成之群的取代基時，

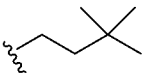
則 X^3 不選自由以下組成之群：

(i) C-L^3-E^3，其中 L^3-E^3 係選自由以下組成之群：H、甲基、3-羥基氧雜環丁-3-基、4-羥基-哌啶-1-基、4-胺基-4-甲基哌啶-1-基及 2-側氧基噁唑啶-3-基；

(ii) C-O-L^3-E^3，其中 O-L^3-E^3 係選自由甲氧基、2-羥基乙氧基及 2,3-二羥基丙氧基組成之群；

(iii) C-N(R^4)-L^3-E^3，其中 N(R^4)-L^3-E^3 係選自由雙(2-羥乙基)胺基及(2-羥乙基)胺基組成之群；及

(iv) N；

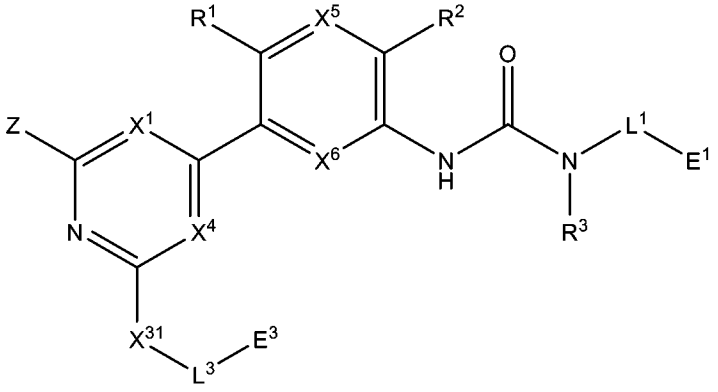
當 L^1-E^1 為  ，R^1 為甲基，R^2 為 H，R^3 為 H，X^1 為 N 或 CH，X^4 為 N 或 CH，X^5 為 N 或 CH，X^6 為 CH，X^3 為 C-L^3-E^3，L^3 為直接鍵，且 E^3 係選自由氧雜環丁烷基、四氫呋喃基及四氫哌喃基組成之群時，

則 E^7 不選自由以下組成之群：3-羥基氧雜環丁-3-基、4-羥基-哌啶 1-基、4-胺基-4-甲基哌啶-1-基及 2-側氧基噁唑啶-3-基；且

當 E^7 為視情況經取代之 5 員或 6 員雜芳基或視情況經取代之 5 員或 6 員雜

環基，X^1 及 X^4 各自獨立地為 N、CH 或 CF，X^5 為 CH，X^6 為 CH、CD 或 CF，X^2 為 N，且 X^3 為 C-O-L^3-E^3 或 C-N(R^4)-L^3-E^3 時，則 L^1 不與 R^3 以及 L^1 及 R^3 所連接之 N 原子一起形成環結構中具有 4 至 7 個原子之視情況經取代之雜環。

【請求項 3】一種由式 I-B 表示之化合物：



式 I-B

或者其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、立體異構體或者互變異構體，其中：

X^1 及 X^4 各自獨立地為 CH、CR^5 或 N；

其限制條件為 X^1 及 X^4 中之不超過一者為 N；

X^5 及 X^6 各自獨立地為 CH、CF 或 N；

X^{31} 為 O 或 N(R^4)；

L^1 係選自直接鍵及視情況經$(E^{11})_m$ 取代之 C_1-C_6 烷基，或當與 R^3 以及 L^1 及 R^3 所連接之 N 原子一起時形成環結構中具有 4 至 8 個原子之視情況經取代之雜環，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基及氰基烷基；

L^3 為直接鍵或視情況經$(E^{31})_p$ 取代之 C_1-C_6 烷基；

E^1 係選自由以下組成之群：H、羥基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵素，

視情況經取代之烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選

自由以下組成之群：烷氧基、胺、烷基胺、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基，

視情況經取代之環烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：芳基、烷基、烷氧基、胺、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、雜環基及氰基，

視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、氰基及雜環基，

視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、烷氧基烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及碸，及

視情況經取代之芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

E^{11} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；

或其中兩次出現之 E^{11} 與其所連接之碳原子一起形成環結構中具有 3 至 6 個原子之環烷基或雜環基環；

E^{3} 係選自由以下組成之群：鹵烷氧基、H、烷基、醯基、胺、胺基烷基、醯胺、鹵烷基、氰基、碸、羥基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、磺醯基，

視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及碸，

視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，及

視情況經取代之環烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

E^{31} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；

或其中兩次出現之 E^{31} 與其所連接之碳原子一起形成環結構中具有 3 至 6 個原子之環烷基或雜環基環；

Z 為 L^7-E^7，其中：

L^7 為直接鍵；

E^7 係選自由以下組成之群：

視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、環烷基、烷氧基、烷氧基烷基、胺、醯基、胺甲醯基、甲醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及碸，及

視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、脲、胺、脒、醯基、胺甲醯基、甲醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

m 在每次出現時獨立地為 0、1、2、3 或 4；

p 在每次出現時獨立地為 0、1 或 2；

R^1 係選自由以下組成之群：H、烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、氰基及鹵素；

R^2 係選自由 H 及 F 組成之群；

R^3 係選自由以下組成之群：H、C_1-C_5 烷基及 C_3-C_5 環烷基；

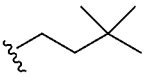
R^4 在每次出現時獨立地為 H 或烷基；及

R^5 在每次出現時獨立地選自由 H、烷基及鹵素組成之群；

其限制條件為

當 E^7 為嗎啉基，X^1 為 CH，X^{31} 為 O，X^4 為 CH，X^6 為 CH 或 CF，且 R^3 為 H 時，則 L^1-E^1 不為視情況經取代之烷基、視情況經取代之 C_3-C_6 環烷基、視情況經取代之 C_3-C_6 環烷基烷基、視情況經取代之 C_4-C_6 雜環基或視情況經取代之雜環基烷基；

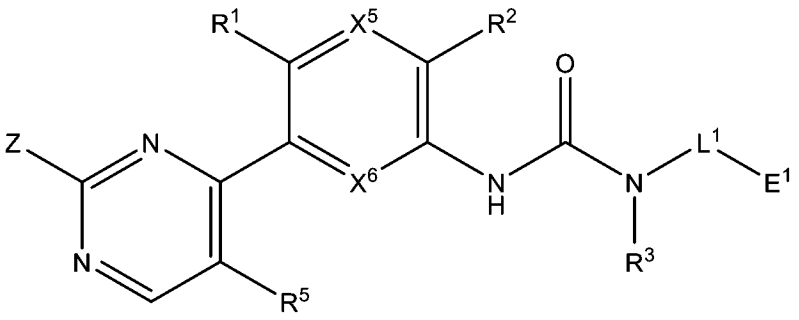
當 E^7 為嗎啉基，X^1 為 CH，X^{31} 為 O，X^4 為 CH，且 X^6 為 CH、CD 或 CF 時，則 L^1 不與 R^3 以及 L^1 及 R^3 所連接之 N 原子一起形成環結構中具有 4 至 8 個原子之視情況經取代之雜環；

當 L^1-E^1 為  ，R^1 為甲基，R^2 為 H，R^3 為 H，X^1 為 N 或 CH，X^4 為 N 或 CH，X^5 為 N 或 CH，X^6 為 CH，且 E^7 為選自由氧雜環丁烷基、四氫呋喃基及四氫哌喃基組成之群的取代基時，

則 X^{31}-L^3-E^3 不選自由以下組成之群：甲氧基、2-羥基乙氧基、2,3-二羥基丙氧基、雙(2-羥乙基)胺基及(2-羥乙基)胺基；且

當 E^7 為視情況經取代之 5 員或 6 員雜芳基或者視情況經取代之 5 員或 6 員雜環基，X^1 及 X^4 各自獨立地為 N、CH 或 CF，X^5 為 CH，且 X^6 為 CH、CD 或 CF 時，則 L^1 不與 R^3 以及 L^1 及 R^3 所連接之 N 原子一起形成環結構中具有 4 至 7 個原子之視情況經取代之雜環。

【請求項 4】 一種由式 I-CA 表示之化合物：



式 I-CA

或者其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、立體異構體或者互變異構體，其中：

X^5 及 X^6 各自獨立地為 CH、CF 或 N；

L^1 係選自直接鍵及視情況經$(E^{11})_m$取代之 C_1-C_6 烷基，或當與 R^3 以及 L^1 及 R^3 所連接之 N 原子一起時形成環結構中具有 4 至 8 個原子之視情況經取代之雜環，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基及氰基烷基；

E^1 係選自由以下組成之群：羥基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵素，

視情況經取代之烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷氧基、胺、烷基胺、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基，

視情況經取代之環烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：芳基、烷基、烷氧基、胺、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、雜環基及氰基，

視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、氰基及雜環基，

視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地

選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、烷氧基烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及碸，及

視情況經取代之芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地為H、烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

E^{11} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；

或其中兩次出現之 E^{11} 與其所連接之碳原子一起形成環結構中具有 3 至 6 個原子之環烷基或雜環基環；

Z 為 L^7-E^7，其中：

L^7 為直接鍵；

E^7 為視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、脲、胺、脒、醯基、胺甲醯基、甲醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

m 在每次出現時獨立地為 0、1、2、3 或 4；

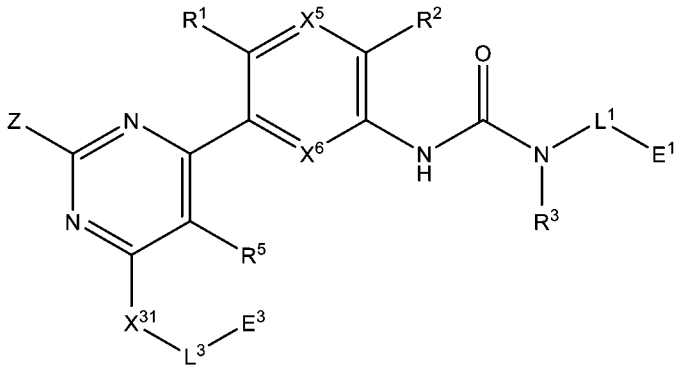
R^1 係選自由以下組成之群：H、烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、氰基及鹵素；

R^2 係選自由 H 及 F 組成之群；

R^3 係選自由以下組成之群：H、C_1-C_5 烷基及 C_3-C_5 環烷基；及

R^5 在每次出現時獨立地選自由 H、烷基及鹵素組成之群。

【請求項 5】 一種由式 I-DA 表示之化合物：



式 I-DA

或者其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、立體異構體或者互變異構體，其中：

X^{31} 為 O 或 N(R^4)；

X^5 及 X^6 各自獨立地為 CH、CF 或 N；

L^1 係選自直接鍵及視情況經(E^{11})$_m$ 取代之 C_1-C_6 烷基，或當 X^5 為 N 時，L^1 可與 R^3 以及 L^1 及 R^3 所連接之 N 原子一起形成環結構中具有 4 至 8 個原子之視情況經取代之雜環，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基及氰基烷基；

L^3 為直接鍵或視情況經(E^{31})$_p$ 取代之 C_1-C_6 烷基；

E^1 係選自由以下組成之群：羥基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵素，

視情況經取代之烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷氧基、胺、烷基胺、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基，

視情況經取代之環烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：芳基、烷基、烷氧基、胺、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、雜環基及氰基，

視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地

選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、氰基及雜環基，

視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、烷氧基烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及碸，及

視情況經取代之芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

E^{11} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；

或其中兩次出現之 E^{11} 與其所連接之碳原子一起形成環結構中具有 3 至 6 個原子之環烷基或雜環基環；

E^{3} 係選自由以下組成之群：鹵烷氧基、烷基、醯基、胺、胺基烷基、醯胺、鹵烷基、氰基、碸、羥基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、磺醯基，

視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及碸，

視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，及

視情況經取代之環烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

E^{31} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；

或其中兩次出現之 E^{31} 與其所連接之碳原子一起形成環結構中具有 3 至 6 個原子之環烷基或雜環基環；

Z 為 L^7-E^7，其中：

L^7 為直接鍵；

E^7 為視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、脲、胺、脒、醯基、胺甲醯基、甲醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

m 在每次出現時獨立地為 0、1、2、3 或 4；

p 在每次出現時獨立地為 0、1 或 2；

R^1 係選自由以下組成之群：H、烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、氰基及鹵素；

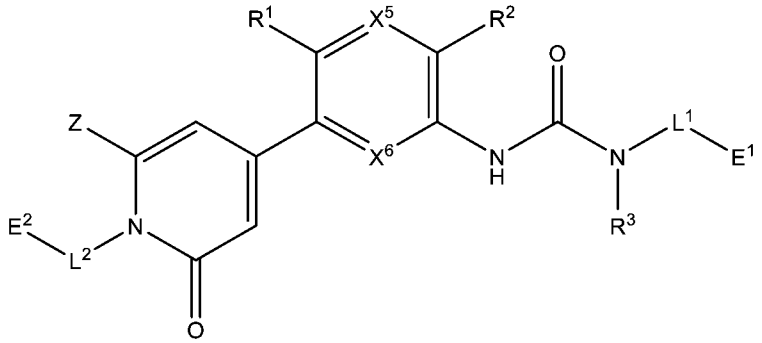
R^2 係選自由 H 及 F 組成之群；

R^3 係選自由以下組成之群：H、C_1-C_5 烷基及 C_3-C_5 環烷基；

R^4 在每次出現時獨立地為 H 或烷基；及

R^5 在每次出現時獨立地選自由 H、烷基及鹵素組成之群。

【請求項 6】 一種式 I-EA 化合物：



式 I-EA

或者其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、立體異構體或者互變異構體，其中：

X^5 及 X^6 各自獨立地為 CH、CF 或 N；

L^1 係選自直接鍵及視情況經$(E^{11})_m$ 取代之 C_1-C_6 烷基，或當與 R^3 以及 L^1 及 R^3 所連接之 N 原子一起時形成環結構中具有 4 至 8 個原子之視情況經取代之雜環，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基及氰基烷基；

L^2 為直接鍵；

E^1 係選自由以下組成之群：羥基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵素，

視情況經取代之烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷氧基、胺、烷基胺、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基，

視情況經取代之環烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：芳基、烷基、烷氧基、胺、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、雜環基及氰基，

視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、氰基及雜環基，

視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、烷氧基烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及碸，及

視情況經取代之芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷

基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

E^{11} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；

或其中兩次出現之 E^{11} 與其所連接之碳原子一起形成環結構中具有 3 至 6 個原子之環烷基或雜環基環；

E^2 為烷基；

Z 為 L^7-E^7，其中：

L^7 為直接鍵；

E^7 為視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、脲、胺、脒、醯基、胺甲醯基、甲醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

m 在每次出現時獨立地為 0、1、2、3 或 4；

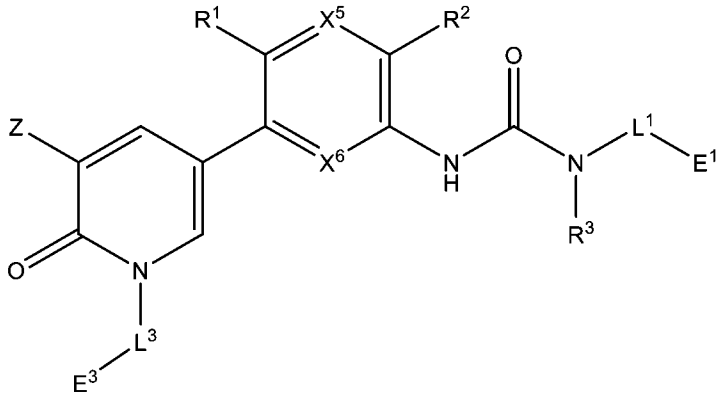
R^1 係選自由以下組成之群：H、烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、氰基及鹵素；

R^2 係選自由 H 及 F 組成之群；

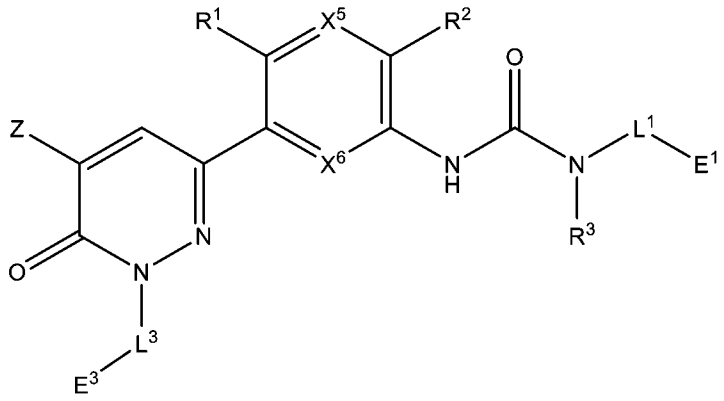
R^3 係選自由以下組成之群：H、C_1-C_5 烷基及 C_3-C_5 環烷基；及

R^5 在每次出現時獨立地選自由 H、烷基及鹵素組成之群。

【請求項 7】 一種由式 I-FA 或式 I-FB 表示之化合物：



式 I-FA



式 I-FB

或者其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、立體異構體或者互變異構體，其中：

X^5 及 X^6 各自獨立地為 CH、CF 或 N；

L^1 係選自直接鍵及視情況經$(E^{11})_m$取代之 C_1-C_6 烷基，或當與 R^3 以及 L^1 及 R^3 所連接之 N 原子一起時形成環結構中具有 4 至 8 個原子之視情況經取代之雜環，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基及氰基烷基；

L^3 為直接鍵；

E^1 係選自由以下組成之群：羥基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵素，

視情況經取代之烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷氧基、胺、烷基胺、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基，

視情況經取代之環烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：芳基、烷基、烷氧基、胺、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、雜環基及氰基，

視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷

基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、氰基及雜環基，

視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、烷氧基烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及碸，及

視情況經取代之芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

E^{11} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；

或其中兩次出現之 E^{11} 與其所連接之碳原子一起形成環結構中具有 3 至 6 個原子之環烷基或雜環基環；

E^3 為烷基；

Z 為 L^7-E^7，其中：

L^7 為直接鍵；

E^7 為視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、環烷基、烷氧基、烷氧基烷基、胺、醯基、胺甲醯基、甲醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及碸；

m 在每次出現時獨立地為 0、1、2、3 或 4；

R^1 係選自由以下組成之群：H、烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、氰基及鹵素；

R^2 係選自由 H 及 F 組成之群；

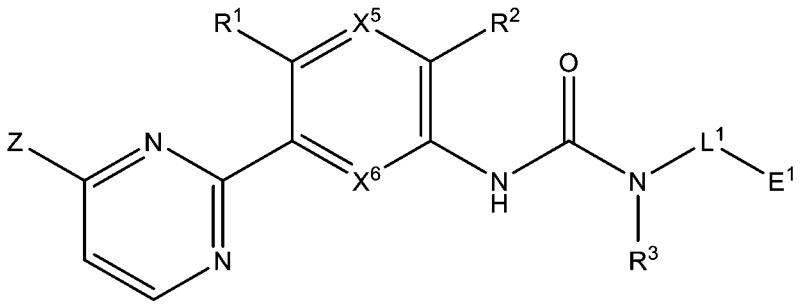
R^3 係選自由以下組成之群：H、C_1-C_5 烷基及 C_3-C_5 環烷基；及

R^5 在每次出現時獨立地選自由 H、烷基及鹵素組成之群；

其限制條件為

E^7不為氧雜環丁烷基、四氫呋喃基或四氫哌喃基。

【請求項 8】一種由式 I-GA 表示之化合物：



式 I-GA

或者其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、立體異構體或者互變異構體，其中：

X^5及X^6各自獨立地為 CH、CF 或 N；

L^1係選自直接鍵及視情況經$(E^{11})_m$取代之 C_1-C_6烷基，或當與 R^3以及 L^1及 R^3所連接之 N 原子一起時形成環結構中具有 4 至 8 個原子之視情況經取代之雜環，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基及氰基烷基；

E^1係選自由以下組成之群：羥基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵素，

視情況經取代之烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷氧基、胺、烷基胺、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基，

視情況經取代之環烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：芳基、烷基、烷氧基、胺、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、雜環基及氰基，

視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地

選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、氰基及雜環基，

視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、烷氧基烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及碸，及

視情況經取代之芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

E^{11} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；

或其中兩次出現之 E^{11} 與其所連接之碳原子一起形成環結構中具有 3 至 6 個原子之環烷基或雜環基環；

Z 為 L^7-E^7，其中：

L^7 為直接鍵；

E^7 為視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、脲、胺、脒、醯基、胺甲醯基、甲醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

m 在每次出現時獨立地為 0、1、2、3 或 4；

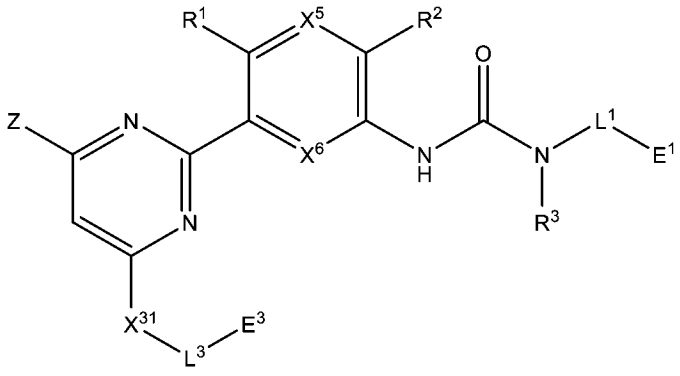
R^1 係選自由以下組成之群：H、烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、氰基及鹵素；

R^2 係選自由 H 及 F 組成之群；

R^3 係選自由以下組成之群：H、C_1-C_5 烷基及 C_3-C_5 環烷基；及

R^5 在每次出現時獨立地選自由 H、烷基及鹵素組成之群。

【請求項 9】 一種由式 I-HA 表示之化合物：



式 I-HA

或者其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、立體異構體或者互變異構體，其中：

X^{31} 為 O 或 N(R^4)；

X^5 及 X^6 各自獨立地為 CH、CF 或 N；

L^1 係選自直接鍵及視情況經(E^{11})$_m$ 取代之 C_1-C_6 烷基，或當與 R^3 以及 L^1 及 R^3 所連接之 N 原子一起時形成環結構中具有 4 至 8 個原子之視情況經取代之雜環，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基及氰基烷基；

L^3 為直接鍵或視情況經(E^{31})$_p$ 取代之 C_1-C_6 烷基；

E^1 係選自由以下組成之群：羥基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵素，

視情況經取代之烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷氧基、胺、烷基胺、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基，

視情況經取代之環烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：芳基、烷基、烷氧基、胺、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、雜環基及氰基，

視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地

選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、氰基及雜環基，

視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、烷氧基烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及碸，及

視情況經取代之芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

E^{11} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；

或其中兩次出現之 E^{11} 與其所連接之碳原子一起形成環結構中具有 3 至 6 個原子之環烷基或雜環基環；

E^{3} 係選自由以下組成之群：鹵烷氧基、H、烷基、醯基、胺、胺基烷基、醯胺、鹵烷基、氰基、碸、羥基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、磺醯基，

視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及碸，

視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，及

視情況經取代之環烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

E^{31} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；

或其中兩次出現之 E^{31} 與其所連接之碳原子一起形成環結構中具有 3 至 6 個原子之環烷基或雜環基環；

Z 為 L^7-E^7，其中：

L^7 為直接鍵；

E^7 為視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、脲、胺、脒、醯基、胺甲醯基、甲醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

m 在每次出現時獨立地為 0、1、2、3 或 4；

p 在每次出現時獨立地為 0、1 或 2；

R^1 係選自由以下組成之群：H、烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、氰基及鹵素；

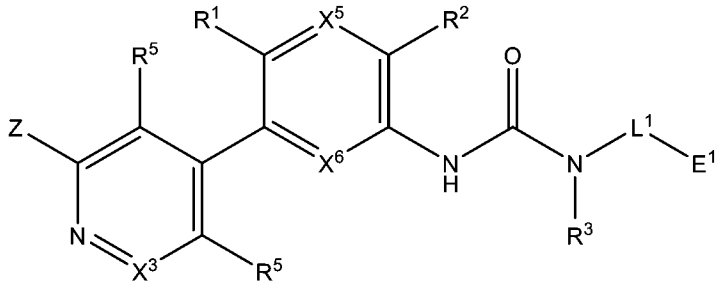
R^2 係選自由 H 及 F 組成之群；

R^3 係選自由以下組成之群：H、C_1-C_5 烷基及 C_3-C_5 環烷基；

R^4 在每次出現時獨立地為 H 或烷基；及

R^5 在每次出現時獨立地選自由 H、烷基及鹵素組成之群。

【請求項 10】一種由式 I-JA 表示之化合物：



式 I-JA

或者其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、立體異構體或者互變異構體，

其中：

X^3 為 C-L^3-E^3 或 CH；

X^5 及 X^6 各自獨立地為 CH、CF 或 N；

L^1 係選自直接鍵及視情況經$(E^{11})_m$取代之 C_1-C_6 烷基，或當與 R^3 以及 L^1 及 R^3 所連接之 N 原子一起時形成環結構中具有 4 至 8 個原子之視情況經取代之雜環，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基及氰基烷基；

L^3 為直接鍵；

E^1 係選自由以下組成之群：羥基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵素；

視情況經取代之烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷氧基、胺、烷基胺、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基，

視情況經取代之環烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：芳基、烷基、烷氧基、胺、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、雜環基及氰基，

視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、氰基及雜環基，

視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、烷氧基烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及碸，及

視情況經取代之芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、

鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

E^{11} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；

或其中兩次出現之 E^{11} 與其所連接之碳原子一起形成環結構中具有 3 至 6 個原子之環烷基或雜環基環；

E^3 係選自由以下組成之群：烷基及

視情況經取代之環烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

Z 為 L^7-E^7，其中：

L^7 係選自由直接鍵組成之群；

E^7 為視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、脲、胺、脒、醯基、胺甲醯基、甲醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

m 在每次出現時獨立地為 0、1、2、3 或 4；

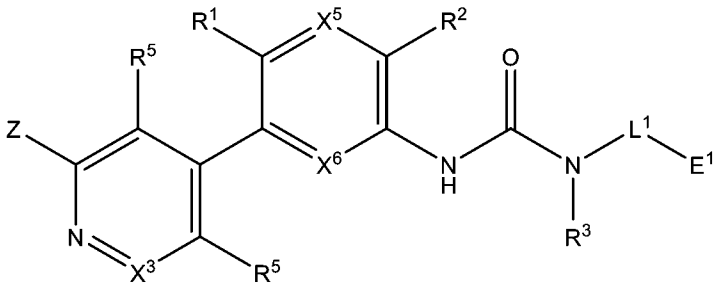
R^1 係選自由以下組成之群：H、烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、氰基及鹵素；

R^2 係選自由 H 及 F 組成之群；

R^3 係選自由以下組成之群：H、C_1-C_5 烷基及 C_3-C_5 環烷基；及

R^5 在每次出現時獨立地選自由 H、烷基及鹵素組成之群。

【請求項 11】一種由式 I-JB 表示之化合物：



式 I-JB

或者其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、立體異構體或者互變異構體，其中：

X^3 為 C-O-L^3-E^3、C-L^3-E^3、C-N(R^4)-L^3-E^3 或 CH；

X^5 及 X^6 各自獨立地為 CH、CF 或 N；

L^1 係選自直接鍵及視情況經$(E^{11})_m$取代之 C_1-C_6 烷基，或當與 R^3 以及 L^1 及 R^3 所連接之 N 原子一起時形成環結構中具有 4 至 8 個原子之視情況經取代之雜環，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基及氰基烷基；

L^3 為直接鍵或視情況經$(E^{31})_p$取代之 C_1-C_6 烷基；

E^1 係選自由以下組成之群：

視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、氰基及雜環基，及

視情況經取代之芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

E^{11} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；

或其中兩次出現之 E^{11} 與其所連接之碳原子一起形成環結構中具有 3 至 6 個原子之環烷基或雜環基環；

E^3 係選自由以下組成之群：鹵烷氧基、H、烷基、醯基、胺、胺基烷基、醯胺、鹵烷基、氰基、碸、羥基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、磺醯基，

視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基或碸，及

視情況經取代之環烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

E^{31} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；

或其中兩次出現之 E^{31} 與其所連接之碳原子一起形成環結構中具有 3 至 6 個原子之環烷基或雜環基環；

Z 為 L^7-E^7，其中：

L^7 係選自由直接鍵組成之群；

E^7 為視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、環烷基、烷氧基、烷氧基烷基、胺、醯基、胺甲醯基、甲醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及碸，

m 在每次出現時獨立地為 0、1、2、3 或 4；

p 在每次出現時獨立地為 0、1 或 2；

R^1 係選自由以下組成之群：H、烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、氰基

及鹵素；

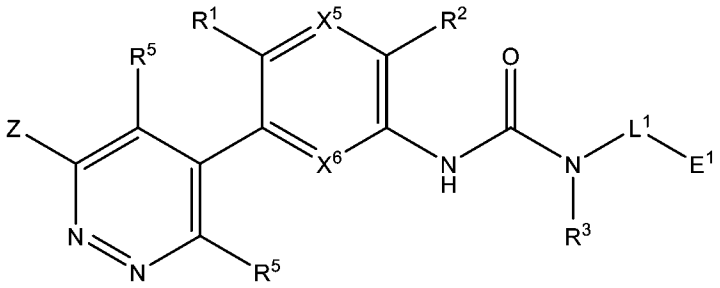
R^2 係選自由 H 及 F 組成之群；

R^3 係選自由以下組成之群：H、C_1-C_5 烷基及 C_3-C_5 環烷基；

R^4 在每次出現時獨立地為 H 或烷基；及

R^5 在每次出現時獨立地選自由 H、烷基及鹵素組成之群。

【請求項 12】一種由式 I-JC 表示之化合物：



式 I-JC

或者其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、立體異構體或者互變異構體，其中：

X^5 及 X^6 各自獨立地為 CH、CF 或 N；

L^1 係選自直接鍵及視情況經$(E^{11})_m$取代之 C_1-C_6 烷基，或當與 R^3 以及 L^1 及 R^3 所連接之 N 原子一起時形成環結構中具有 4 至 8 個原子之視情況經取代之雜環，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基及氰基烷基；

E^1 係選自由以下組成之群：羥基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵素；

視情況經取代之烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷氧基、胺、烷基胺、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基，

視情況經取代之環烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地

選自由以下組成之群：芳基、烷基、烷氧基、胺、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、雜環基及氰基，

視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、氰基及雜環基，

視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、烷氧基烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及碸，及

視情況經取代之芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

E^{11} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；

或其中兩次出現之 E^{11} 與其所連接之碳原子一起形成環結構中具有 3 至 6 個原子之環烷基或雜環基環；

Z 為 L^7-E^7，其中：

L^7 係選自由直接鍵組成之群；

E^7 為視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、脲、胺、脒、醯基、胺甲醯基、甲醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

m 在每次出現時獨立地為 0、1、2、3 或 4；

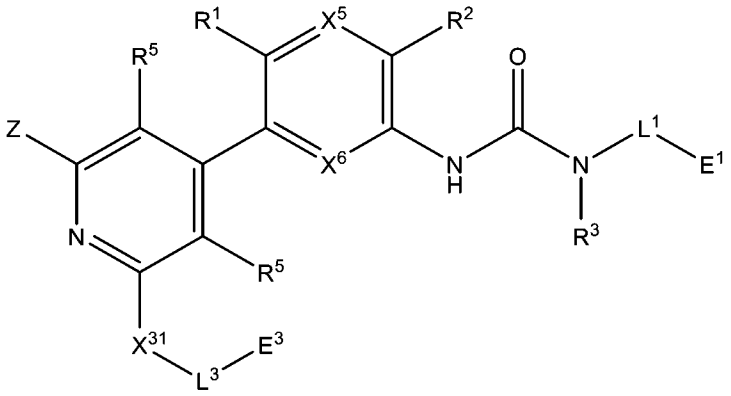
R^1 係選自由以下組成之群：H、烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、氰基及鹵素；

R^2 係選自由 H 及 F 組成之群；

R^3 係選自由以下組成之群：H、C_1-C_5 烷基及 C_3-C_5 環烷基；及

R^5 在每次出現時獨立地選自由 H、烷基及鹵素組成之群。

【請求項 13】一種由式 I-KA 表示之化合物：



式 I-KA

或者其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、立體異構體或者互變異構體，其中：

X^5 及 X^6 各自獨立地為 CH、CF 或 N；

X^{31} 為 O 或 N(R^4)；

L^1 係選自直接鍵及視情況經$(E^{11})_m$ 取代之 C_1-C_6 烷基，或當 X^5 為 N 時，L^1 可與 R^3 以及 L^1 及 R^3 所連接之 N 原子一起形成環結構中具有 4 至 8 個原子之視情況經取代之雜環，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基及氰基烷基；

L^3 為直接鍵或視情況經$(E^{31})_p$ 取代之 C_1-C_6 烷基；

E^1 係選自由以下組成之群：羥基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵素，

視情況經取代之烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷氧基、胺、烷基胺、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基，

視情況經取代之環烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地

選自由以下組成之群：芳基、烷基、烷氧基、胺、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、雜環基及氰基，

視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、氰基及雜環基，該位點與 H 或視情況經取代之取代基共價連接，

視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、烷氧基烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及碸，及

視情況經取代之芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

E^{11} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；

或其中兩次出現之 E^{11} 與其所連接之碳原子一起形成環結構中具有 3 至 6 個原子之環烷基或雜環基環；

E^{3} 係選自由以下組成之群：鹵烷氧基、H、烷基、醯基、胺、胺基烷基、醯胺、鹵烷基、氰基、碸、羥基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、磺醯基，

視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基或碸，

視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷

基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、或氰基、氰基烷基、雜環基，及

視情況經取代之環烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基或氰基；

E^{31} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；

或其中兩次出現之 E^{31} 與其所連接之碳原子一起形成環結構中具有 3 至 6 個原子之環烷基或雜環基環；

Z 為 L^7-E^7，其中：

L^7 為直接鍵；

E^7 為視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、脲、胺、脒、醯基、胺甲醯基、甲醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

m 在每次出現時獨立地為 0、1、2、3 或 4；及

p 在每次出現時獨立地為 0、1 或 2；

R^1 係選自由以下組成之群：H、烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、氰基及鹵素；

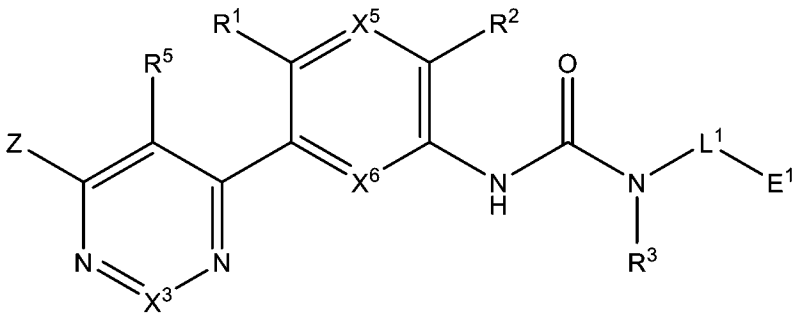
R^2 係選自由 H 及 F 組成之群；

R^3 係選自由以下組成之群：H、C_1-C_5 烷基及 C_3-C_5 環烷基；

R^4 在每次出現時獨立地為 H 或烷基；及

R^5 在每次出現時獨立地選自由 H、烷基及鹵素組成之群。

【請求項 14】一種由式 I-LA 表示之化合物：



式 I-LA

或者其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、立體異構體或者互變異構體，其中：

X^3 為 C-L^3-E^3 或 CH；

X^5 及 X^6 各自獨立地為 CH、CF 或 N；

L^1 係選自直接鍵及視情況經$(E^{11})_m$取代之 C_1-C_6 烷基，或當與 R^3 以及 L^1 及 R^3 所連接之 N 原子一起時形成環結構中具有 4 至 8 個原子之視情況經取代之雜環，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基及氰基烷基；

L^3 為直接鍵或視情況經$(E^{31})_p$取代之 C_1-C_6 烷基；

E^1 係選自由以下組成之群：羥基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵素，

視情況經取代之烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷氧基、胺、烷基胺、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基，

視情況經取代之環烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：芳基、烷基、烷氧基、胺、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、雜環基及氰基，

視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷

基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、氰基及雜環基，

視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、烷氧基烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及碸，及

視情況經取代之芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

E^{11} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；

或其中兩次出現之 E^{11} 與其所連接之碳原子一起形成環結構中具有 3 至 6 個原子之環烷基或雜環基環；

E^3 係選自由以下組成之群：烷基及

視情況經取代之環烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

E^{31} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；

或其中兩次出現之 E^{31} 與其所連接之碳原子一起形成環結構中具有 3 至 6 個原子之環烷基或雜環基環；

Z 為 L^7-E^7，其中：

L^7 為直接鍵

E^7 為視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、脲、胺、脒、醯基、胺甲醯基、甲醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

m 在每次出現時獨立地為 0、1、2、3 或 4；

p 在每次出現時獨立地為 0、1 或 2；

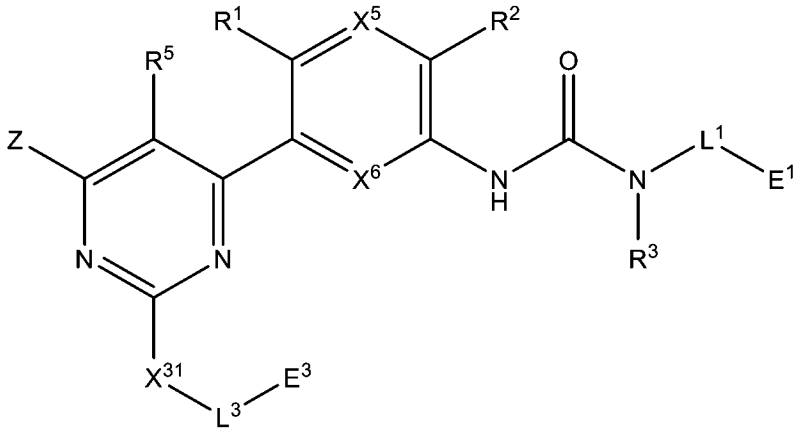
R^1 係選自由以下組成之群：H、烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、氰基及鹵素；

R^2 係選自由 H 及 F 組成之群；

R^3 係選自由以下組成之群：H、C_1-C_5 烷基及 C_3-C_5 環烷基；及

R^5 在每次出現時獨立地選自由 H、烷基及鹵素組成之群。

【請求項 15】一種由式 I-MA 表示之化合物：



式 I-MA

或者其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、立體異構體或者互變異構體，其中：

X^5 及 X^6 各自獨立地為 CH、CF 或 N；

X^{31} 為 O 或 N(R^4)；

L^1 係選自直接鍵及視情況經$(E^{11})_m$ 取代之 C_1-C_6 烷基，或當 X^5 為 N 時，L^1 可與 R^3 以及 L^1 及 R^3 所連接之 N 原子一起形成環結構中具有 4 至 8 個原子之視情況經取代之雜環，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基及氰基烷基；

L^3 為直接鍵或視情況經$(E^{31})_p$取代之 C_1-C_6 烷基；

E^1 係選自由以下組成之群：羥基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵素，

視情況經取代之烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷氧基、胺、烷基胺、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基，

視情況經取代之環烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：芳基、烷基、烷氧基、胺、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、雜環基及氰基，

視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、氰基及雜環基，

視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、烷氧基烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及碸，及

視情況經取代之芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

E^{11} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；

或其中兩次出現之 E^{11} 與其所連接之碳原子一起形成環結構中具有 3 至 6 個原子之環烷基或雜環基環；

E^3 係選自由以下組成之群：鹵烷氧基、H、烷基、醯基、胺、胺基烷基、醯胺、鹵烷基、氰基、碸、羥基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、磺醯基，

視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地

選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及碸，

視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，及

視情況經取代之環烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

E^{31} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；

或其中兩次出現之 E^{31} 與其所連接之碳原子一起形成環結構中具有 3 至 6 個原子之環烷基或雜環基環；

Z 為 L^7-E^7，其中：

L^7 為直接鍵；

E^7 為視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、脲、胺、脒、醯基、胺甲醯基、甲醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

m 在每次出現時獨立地為 0、1、2、3 或 4；

p 在每次出現時獨立地為 0、1 或 2；

R^1 係選自由以下組成之群：H、烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、氰基及鹵素；

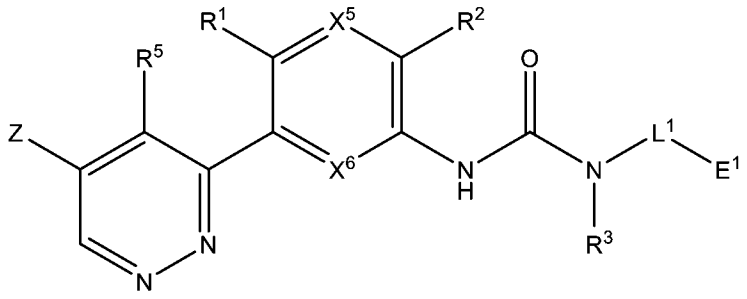
R^2 係選自由 H 及 F 組成之群；

R^3 係選自由以下組成之群：H、C_1-C_5 烷基及 C_3-C_5 環烷基；

R^4 在每次出現時獨立地為 H 或烷基；及

R^5 在每次出現時獨立地選自由 H、烷基及鹵素組成之群。

【請求項 16】一種由式 I-NA 表示之化合物：



式 I-NA

或者其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、立體異構體或者互變異構體，其中：

X^5 及 X^6 各自獨立地為 CH、CF 或 N；

L^1 係選自直接鍵及視情況經$(E^{11})_m$取代之 C_1-C_6 烷基，或當與 R^3 以及 L^1 及 R^3 所連接之 N 原子一起時形成環結構中具有 4 至 8 個原子之視情況經取代之雜環，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基及氰基烷基；

E^1 係選自由以下組成之群：羥基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵素，

視情況經取代之烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷氧基、胺、烷基胺、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基，

視情況經取代之環烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：芳基、烷基、烷氧基、胺、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、雜環基及氰基，

視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地

選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、氰基及雜環基，

視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、烷氧基烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及碸，及

視情況經取代之芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

E^{11} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；

或其中兩次出現之 E^{11} 與其所連接之碳原子一起形成環結構中具有 3 至 6 個原子之環烷基或雜環基環；

Z 為 L^7-E^7，其中：

L^7 為直接鍵；

E^7 為視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、脲、胺、脒、醯基、胺甲醯基、甲醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

m 在每次出現時獨立地為 0、1、2、3 或 4；

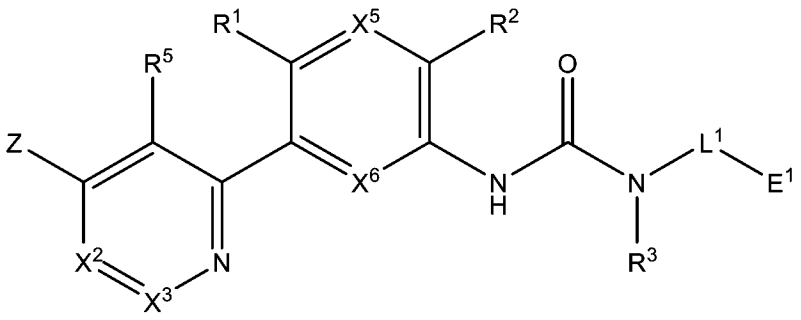
R^1 係選自由以下組成之群：H、烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、氰基及鹵素；

R^2 係選自由 H 及 F 組成之群；

R^3 係選自由以下組成之群：H、C_1-C_5 烷基及 C_3-C_5 環烷基；及

R^5 在每次出現時獨立地選自由 H、烷基及鹵素組成之群。

【請求項 17】一種由式 I-OA 表示之化合物：



式 I-OA

或者其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、立體異構體或者互變異構體，其中：

X^2 為 C-O-L^2-E^2、C-L^2-E^2、C-N(R^4)-L^2-E^2、CH 或 N；

X^3 為 CH、C-O-L^3-E^3、C-L^3-E^3、C-N(R^4)-L^3-E^3 或 N；

其限制條件為 X^2 及 X^3 中之不超過一者為 N；

X^5 及 X^6 各自獨立地為 CH、CF 或 N；

L^1 係選自直接鍵及視情況經$(E^{11})_m$取代之 C_1-C_6 烷基，或當與 R^3 以及 L^1 及 R^3 所連接之 N 原子一起時形成環結構中具有 4 至 8 個原子之視情況經取代之雜環，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基及氰基烷基；

L^2 為直接鍵或視情況經$(E^{21})_p$取代之 C_1-C_6 烷基；

L^3 為直接鍵或視情況經$(E^{31})_p$取代之 C_1-C_6 烷基；

E^1 係選自由以下組成之群：羥基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵素，

視情況經取代之烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷氧基、胺、烷基胺、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基，

視情況經取代之環烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：芳基、烷基、烷氧基、胺、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、

羥基、雜環基及氰基，

視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、氰基及雜環基，

視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、烷氧基烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及碸，及

視情況經取代之芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

E^{11} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；

或其中兩次出現之 E^{11} 與其所連接之碳原子一起形成環結構中具有 3 至 6 個原子之環烷基或雜環基環；

E^{2} 係選自由以下組成之群：H、烷基、胺、醯胺、醯基、鹵烷氧基、鹵烷基、碸、羥基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、磺醯基，及

視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基及氰基烷基，

E^{21} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；

或其中兩次出現之 E^{21} 與其所連接之碳原子一起形成環結構中具有 3 至 6 個原子之環烷基或雜環基環；

E^{3} 係選自由以下組成之群：鹵烷氧基、H、烷基、醯基、胺、胺基烷基、

醯胺、鹵烷基、氰基、碸、羥基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、磺醯基，

視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及碸，

視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、或氰基、氰基烷基、雜環基，及

視情況經取代之環烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

E^{31} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；

或其中兩次出現之 E^{31} 與其所連接之碳原子一起形成環結構中具有 3 至 6 個原子之環烷基或雜環基環；

Z 為 L^7-E^7，其中：

L^7 為直接鍵；

E^7 為視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、脲、胺、脒、醯基、胺甲醯基、甲醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

m 在每次出現時獨立地為 0、1、2、3 或 4；

p 在每次出現時獨立地為 0、1 或 2；

R^1 係選自由以下組成之群：H、烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、氰基及鹵素；

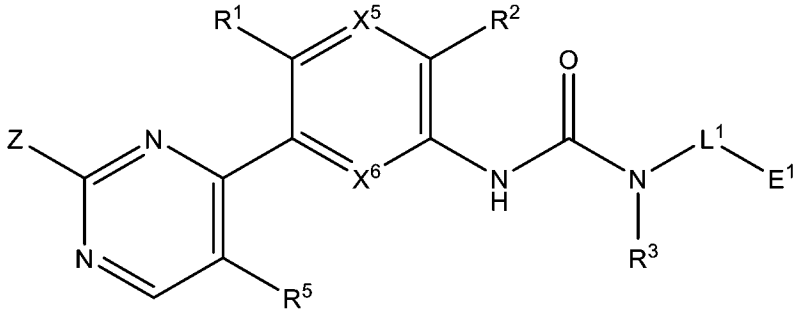
R^2 係選自由 H 及 F 組成之群；

R^3 係選自由以下組成之群：H、C_1-C_5 烷基及 C_3-C_5 環烷基；

R^4 在每次出現時獨立地為 H 或烷基；及

R^5 在每次出現時獨立地選自由 H、烷基及鹵素組成之群。

【請求項 18】一種由式 I-PA 表示之化合物：



式 I-PA

或者其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、立體異構體或者互變異構體，其中：

X^5 及 X^6 各自獨立地為 CH、CF 或 N；

L^1 係選自直接鍵及視情況經$(E^{11})_m$ 取代之 C_1-C_6 烷基，或當與 R^3 以及 L^1 及 R^3 所連接之 N 原子一起時形成環結構中具有 4 至 8 個原子之視情況經取代之雜環，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基及氰基烷基；

E^1 係選自由以下組成之群：羥基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵素，

視情況經取代之烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷氧基、胺、烷基胺、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基，

視情況經取代之環烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：芳基、烷基、烷氧基、胺、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、

羥基、雜環基及氰基，

視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、氰基及雜環基，

視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、烷氧基烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及碸，及

視情況經取代之芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

E^{11} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；

或其中兩次出現之 E^{11} 與其所連接之碳原子一起形成環結構中具有 3 至 6 個原子之環烷基或雜環基環；

Z 為 L^7-E^7，其中：

L^7 為直接鍵；

E^7 為視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、脲、胺、脒、醯基、胺甲醯基、甲醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

m 在每次出現時獨立地為 0、1、2、3 或 4；

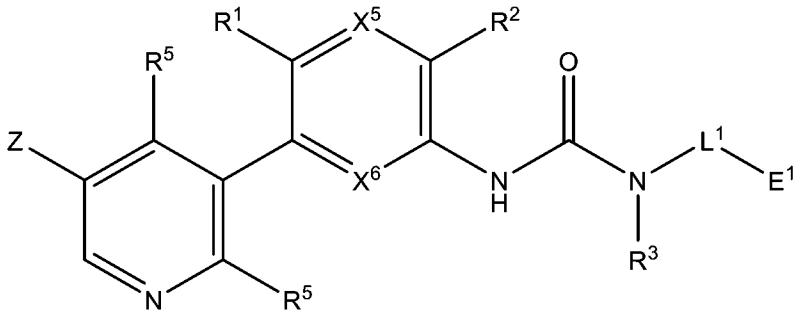
R^1 係選自由以下組成之群：H、烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、氰基及鹵素；

R^2 係選自由 H 及 F 組成之群；

R^3 係選自由以下組成之群：H、C_1-C_5 烷基及 C_3-C_5 環烷基；及

R^5 在每次出現時獨立地選自由 H、烷基及鹵素組成之群。

【請求項 19】一種由式 I-QA 表示之化合物：



式 I-QA

或者其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、立體異構體或者互變異構體，其中：

X^1 各自獨立地為 CR^5 或 N；

X^5 及 X^6 各自獨立地為 CH、CF 或 N；

L^1 係選自直接鍵及視情況經$(E^{11})_m$ 取代之 C_1-C_6 烷基，或當與 R^3 以及 L^1 及 R^3 所連接之 N 原子一起時形成環結構中具有 4 至 8 個原子之視情況經取代之雜環，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基及氰基烷基；

E^1 係選自由以下組成之群：羥基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵素，

視情況經取代之烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷氧基、胺、烷基胺、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基，

視情況經取代之環烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：芳基、烷基、烷氧基、胺、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、雜環基及氰基，

視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地

選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、氰基及雜環基，

視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、烷氧基烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及碸，及

視情況經取代之芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

E^{11} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；

或其中兩次出現之 E^{11} 與其所連接之碳原子一起形成環結構中具有 3 至 6 個原子之環烷基或雜環基環；

Z 為 L^7-E^7，其中：

L^7 直接鍵；

E^7 為視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、脲、胺、脒、醯基、胺甲醯基、甲醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

m 在每次出現時獨立地為 0、1、2、3 或 4；

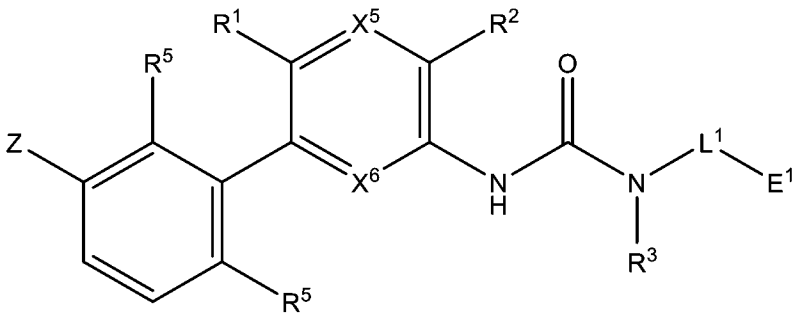
R^1 係選自由以下組成之群：H、烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、氰基及鹵素；

R^2 係選自由 H 及 F 組成之群；

R^3 係選自由以下組成之群：H、C_1-C_5 烷基及 C_3-C_5 環烷基；及

R^5 在每次出現時獨立地選自由 H、烷基及鹵素組成之群。

【請求項 20】 一種由式 I-RA 表示之化合物：



式 I-RA

或者其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、立體異構體或者互變異構體，其中：

X^5 及 X^6 各自獨立地為 CH、CF 或 N；

L^1 係選自直接鍵及視情況經$(E^{11})_m$取代之 C_1-C_6 烷基，或當與 R^3 以及 L^1 及 R^3 所連接之 N 原子一起時形成環結構中具有 4 至 8 個原子之視情況經取代之雜環，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基及氰基烷基；

E^1 係選自由以下組成之群：羥基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵素，

視情況經取代之烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷氧基、胺、烷基胺、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基，

視情況經取代之環烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：芳基、烷基、烷氧基、胺、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、雜環基及氰基，

視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、胺、醯胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、氰基及雜環基，

視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地

選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、烷氧基烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及碸，及

視情況經取代之芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

E^{11} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；

或其中兩次出現之 E^{11} 與其所連接之碳原子一起形成環結構中具有 3 至 6 個原子之環烷基或雜環基環；

Z 為 L^7-E^7，其中：

L^7 直接鍵；

E^7 為視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、脲、胺、脒、醯基、胺甲醯基、甲醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

m 在每次出現時獨立地為 0、1、2、3 或 4；

R^1 係選自由以下組成之群：H、烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、氰基及鹵素；

R^2 係選自由 H 及 F 組成之群；

R^3 係選自由以下組成之群：H、C_1-C_5 烷基及 C_3-C_5 環烷基；及

R^5 在每次出現時獨立地選自由 H、烷基及鹵素組成之群。

【請求項 21】 如請求項 1 至 20 中任一項之化合物，其中：

E^1 係選自由以下組成之群：羥基、C_1-C_6 烷氧基、氰基、C_1-C_6 鹵烷氧基、C_1-C_6 鹵烷基、鹵素，

視情況經取代之烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選

自由以下組成之群：烷氧基、胺、烷基胺、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基，

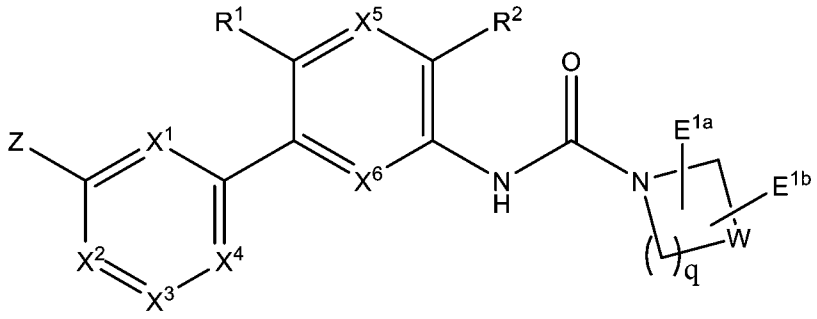
視情況經取代之環烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：芳基、C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 烷氧基、胺、C_1-C_6 鹵烷基、C_1-C_6 鹵烷氧基、鹵素、羥基、雜環基及氰基，

視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 烷氧基、胺、醯胺、醯基、C_1-C_6 烷氧基烷基、C_1-C_6 鹵烷基、C_1-C_6 鹵烷氧基、鹵素、羥基、氰基及雜環基，

視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 烷氧基、醯胺、胺、C_1-C_6 醯基、C_1-C_6 鹵烷基、C_1-C_6 鹵烷氧基、鹵素、羥基、C_1-C_6 羥烷基、C_1-C_6 烷氧基烷基、側氧基、氰基、C_1-C_6 氰基烷基及碸；及

視情況經取代之芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 烷氧基、醯胺、胺、C_1-C_6 醯基、C_1-C_6 烷氧基烷基、C_1-C_6 鹵烷基、C_1-C_6 鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基。

【請求項 22】一種由式 I-SA 表示之化合物：



式 I-SA

或者其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、立體異構體或者互變異構體，其中：

X^1 及 X^4 各自獨立地為 CR^5 或 N；

X^5 及 X^6 各自獨立地為 CH、CF 或 N；

X^2 為 N、CH、C=O、C-O-L^2-E^2、C-L^2-E^2、C-N(R^4)-L^2-E^2 或 N-L^2-E^2；

X^3 為 C-O-L^3-E^3、C-L^3-E^3、C-N(R^4)-L^3-E^3、CH、C=O、N 或 N-L^3-E^3，

其限制條件為 X^1、X^2、X^3 及 X^4 中之不超過兩者為 N；

其限制條件為當 X^2 為 N 時，X^3 為 C-O-L^3-E^3、C-L^3-E^3、C-N(R^4)-L^3-E^3、N 或 CH；

其限制條件為當 X^3 為 N 時，X^2 為 N、CH、C-O-L^2-E^2、C-L^2-E^2 或 C-N(R^4)-L^2-E^2；

其限制條件為當 X^2 為 C=O 時，X^3 為 N-L^3-E^3；

其限制條件為當 X^3 為 C=O 時，X^2 為 N-L^2-E^2；

L^2 為直接鍵或視情況經$(E^{21})_p$取代之 C_1-C_6 烷基；

L^3 為直接鍵或視情況經$(E^{31})_p$取代之 C_1-C_6 烷基；

E^{1a} 及 E^{1b} 中之各者獨立地選自由以下組成之群：H、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵素，

視情況經取代之烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷氧基、胺、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基，

視情況經取代之環烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、胺、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基，及

視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及碸；

或其中 E^{1a} 及 E^{1b} 與其所連接之碳原子一起形成環結構中具有 3 至 6 個原子之視情況經取代之環烷基環或視情況經取代之雜環基環，其中視情況經取代之

取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、胺、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基，

或者，當 E^{1a} 及 E^{1b} 連接至同一碳原子時，E^{1a} 及 E^{1b} 與其所連接之碳原子一起形成側氧基；

E^2 係選自由以下組成之群：H、烷基、胺、醯胺、醯基、鹵烷氧基、鹵烷基、碸、羥基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、磺醯基，及

視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基及氰基烷基；

E^{21} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；

或其中兩次出現之 E^{21} 與其所連接之碳原子一起形成環結構中具有 3 至 6 個原子之環烷基或雜環基環；

E^3 係選自由以下組成之群：羥基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、磺醯基、鹵烷氧基、H、烷基、醯基、胺、胺基烷基、醯胺、鹵烷基、氰基、碸，

視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及碸，

視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，及

視情況經取代之環烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰

基；

E^{31} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；

或其中兩次出現之 E^{31} 與其所連接之碳原子一起形成環結構中具有 3 至 6 個原子之環烷基或雜環基環；

W 係選自由 CH_2、O 或 N-R^{10} 組成之群，

Z 為 L^7-E^7，其中：

L^7 為直接鍵；

E^7 為視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、脲、胺、脒、醯基、胺甲醯基、甲醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

R^1 係選自由以下組成之群：H、烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、氰基及鹵素；

R^2 係選自由 H 及 F 組成之群；

R^3 係選自由以下組成之群：H、C_1-C_5 烷基及 C_3-C_5 環烷基；

R^4 在每次出現時獨立地為 H 或烷基；及

R^5 在每次出現時獨立地選自由 H、烷基及鹵素組成之群；

R^{10} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、C_1-C_6 烷基、C_3-C_5 環烷基及 C_1-C_6 醯基；

m 在每次出現時獨立地為 0、1、2、3 或 4；

p 在每次出現時獨立地為 0、1 或 2；

q 在每次出現時獨立地為 1、2 或 3；

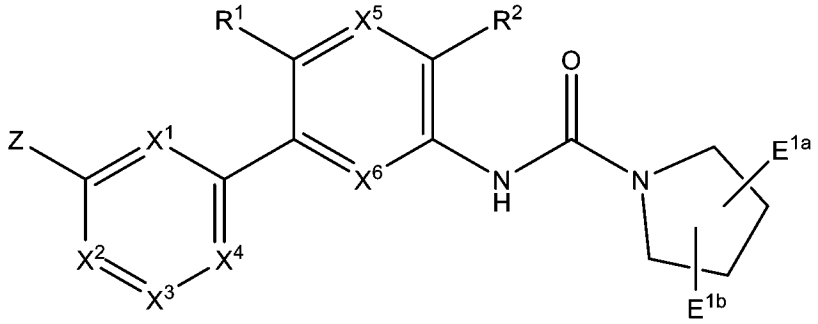
其限制條件為

當 X^1、X^4、X^5 及 X^6 為 CH，R^1 為-CH_3，X^2 為 N，X^3 為 C-L^3-E^3，且 L^3 為

直接鍵時，E^3不為嗎啉基；且

當X^1及X^4各自獨立地為N、CH或CF，X^5為CH，且X^6為CH、CD或CF時，E^7不為視情況經取代之5員或6員雜芳基。

【請求項23】一種由式I-TA表示之化合物：



式I-TA

或者其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、立體異構體或者互變異構體，其中：

X^1及X^4各自獨立地為CR^5或N；

X^5及X^6各自獨立地為CH、CF或N；

X^2為N、CH、C=O、C-O-L^2-E^2、C-L^2-E^2、C-N(R^4)-L^2-E^2或N-L^2-E^2；

X^3為C-O-L^3-E^3、C-L^3-E^3、C-N(R^4)-L^3-E^3、CH、C=O、N或N-L^3-E^3，

其限制條件為X^1、X^2、X^3及X^4中之不超過兩者為N；

其限制條件為當X^2為N時，X^3為C-O-L^3-E^3、C-L^3-E^3、C-N(R^4)-L^3-E^3、N或CH；

其限制條件為當X^3為N時，X^2為N、CH、C-O-L^2-E^2、C-L^2-E^2或C-N(R^4)-L^2-E^2；

其限制條件為當X^2為C=O時，X^3為N-L^3-E^3；

其限制條件為當X^3為C=O時，X^2為N-L^2-E^2；

L^2為直接鍵或視情況經$(E^{21})_p$取代之C_1-C_6烷基；

L^3 為直接鍵或視情況經$(E^{31})_p$取代之 C_1-C_6 烷基；

E^{1a} 及 E^{1b} 中之各者獨立地選自由以下組成之群：H、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵素，

視情況經取代之烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷氧基、胺、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基，

視情況經取代之環烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、胺、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基，及

視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及碸；

或其中 E^{1a} 及 E^{1b} 與其所連接之碳原子一起形成環結構中具有 3 至 6 個原子之視情況經取代之環烷基環或視情況經取代之雜環基環，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、胺、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

或者，當 E^{1a} 及 E^{1b} 連接至同一碳原子時，E^{1a} 及 E^{1b} 與其所連接之碳原子一起形成側氧基；

E^2 係選自由以下組成之群：H、烷基、胺、醯胺、醯基、鹵烷氧基、鹵烷基、碸、羥基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、磺醯基，及

視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基及氰基烷基；

E^{21} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；

或其中兩次出現之 E^{21} 與其所連接之碳原子一起形成環結構中具有 3 至 6 個原子之環烷基或雜環基環；

E^3 係選自由以下組成之群：羥基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、磺醯基、鹵烷氧基、H、烷基、醯基、胺、胺基烷基、醯胺、鹵烷基、氰基、碸，

視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、醯胺、胺、胺基烷基、醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基或碸，

視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、胺、醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，及

視情況經取代之環烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

E^{31} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、烷氧基、氰基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基及鹵素；

或其中兩次出現之 E^{31} 與其所連接之碳原子一起形成環結構中具有 3 至 6 個原子之環烷基或雜環基環；

Z 為 L^7-E^7，其中：

L^7 為直接鍵；

E^7 為視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、脲、胺、脒、醯基、胺甲醯基、甲醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基；

m 在每次出現時獨立地為 0、1、2、3 或 4；

p在每次出現時獨立地為0、1或2；

R^1係選自由以下組成之群：H、烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、氰基及鹵素；

R^2係選自由H及F組成之群；

R^3係選自由以下組成之群：H、C_1-C_5烷基及C_3-C_5環烷基；

R^4在每次出現時獨立地為H或烷基；及

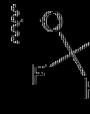
R^5在每次出現時獨立地選自由H、烷基及鹵素組成之群；

其限制條件為

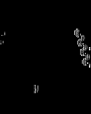
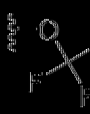
當X^1、X^4、X^5及X^6為CH，R^1為CH_3，X^2為N，X^3為C-L^3-E^3，且L^3為直接鍵時，E^3不為嗎啉基；且

當X^1及X^4各自獨立地為N、CH或CF，X^5為CH，且X^6為CH、CD或CF時，則E^1不為視情況經取代之5員或6員雜芳基。

[請求項24] 如請求項22或23之化合物，其中E^{1a}係選自由H及OMe組成之群。

[請求項25] 如請求項24之化合物，其中E^{1a}係選自由以下組成之群：H、OMe、  、  、  及  。

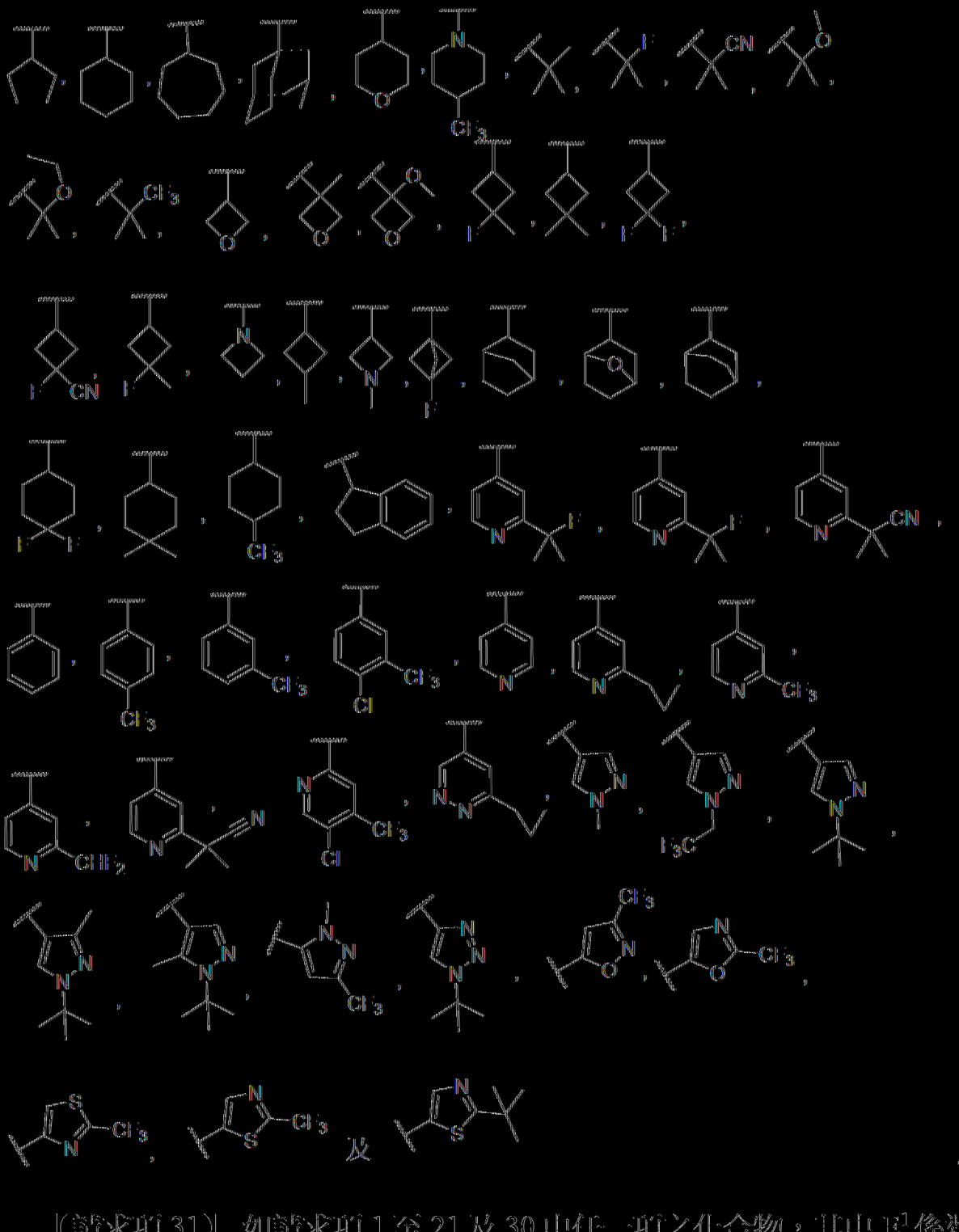
[請求項26] 如請求項22至25中任一項之化合物，其中E^{1b}係選自由H及OMe組成之群。

[請求項27] 如請求項22至25中任一項之化合物，其中E^{1b}係選自由以下組成之群：H、OMe、  、  、  及  。

[請求項28] 如請求項22及24至27中任一項之化合物，其中W為CH_2或O。

〔請求項29〕 如請求項28之化合物，其中W為CH_2。

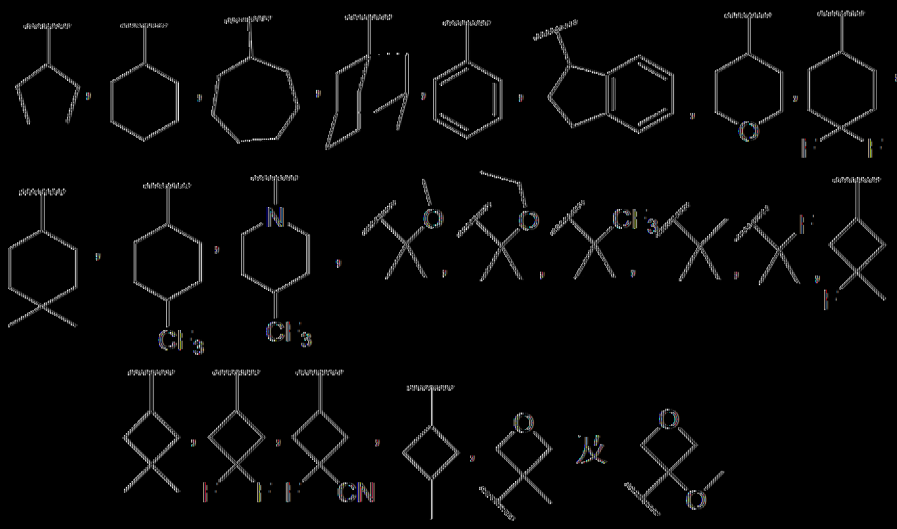
〔請求項30〕 如請求項1至21中任一項之化合物，其中E^1係選自由以下組成之群：H、Me、Et、CF_3、CH_2CF_3、OMe、OEt、OCF_3、CH_2OCH_3、F、CN、



。

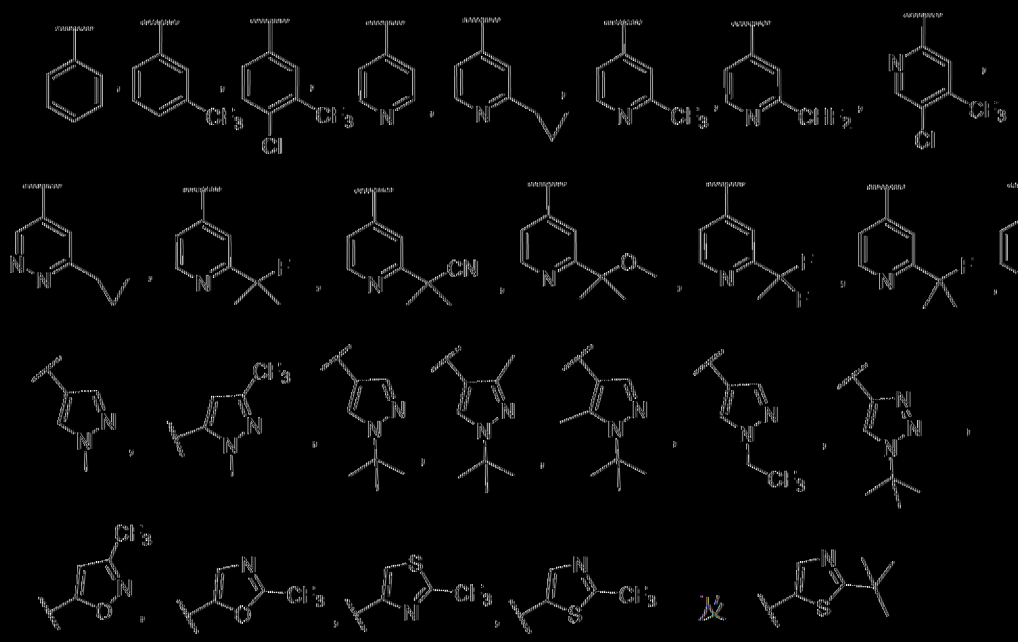
〔請求項31〕 如請求項1至21及30中任一項之化合物，其中E^1係選自由

以下組成之群：



。

[請求項32] 如請求項1至21及30中任一項之化合物，其中 E^1 係選自由以下組成之群：



。

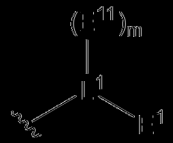
[請求項33] 如請求項1至21及30至32中任一項之化合物，其中 E^{11} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、C_1-C_6 烷基、C_3-C_5 環烷基、C_1-C_6 烷氧基、氧雜環丁烷基、氰基、C_1-C_6 鹵烷氧基、C_1-C_6 鹵烷基、羥基、C_1-C_6 羥烷基及鹵素，

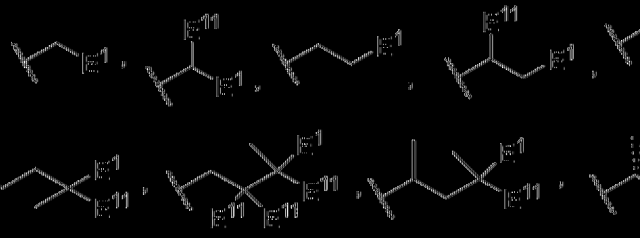
或其中兩次出現之 E^{11} 與其所連接之碳原子一起形成 C_3-C_6 環烷基環。

[請求項34] 如請求項1至21及30至33中任一項之化合物，其中 E^{11} 在

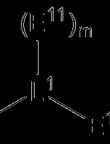
每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、Me、CF_3、OH、OMe、OEt、氧雜環丁烷基、OCF_3、F及CN，

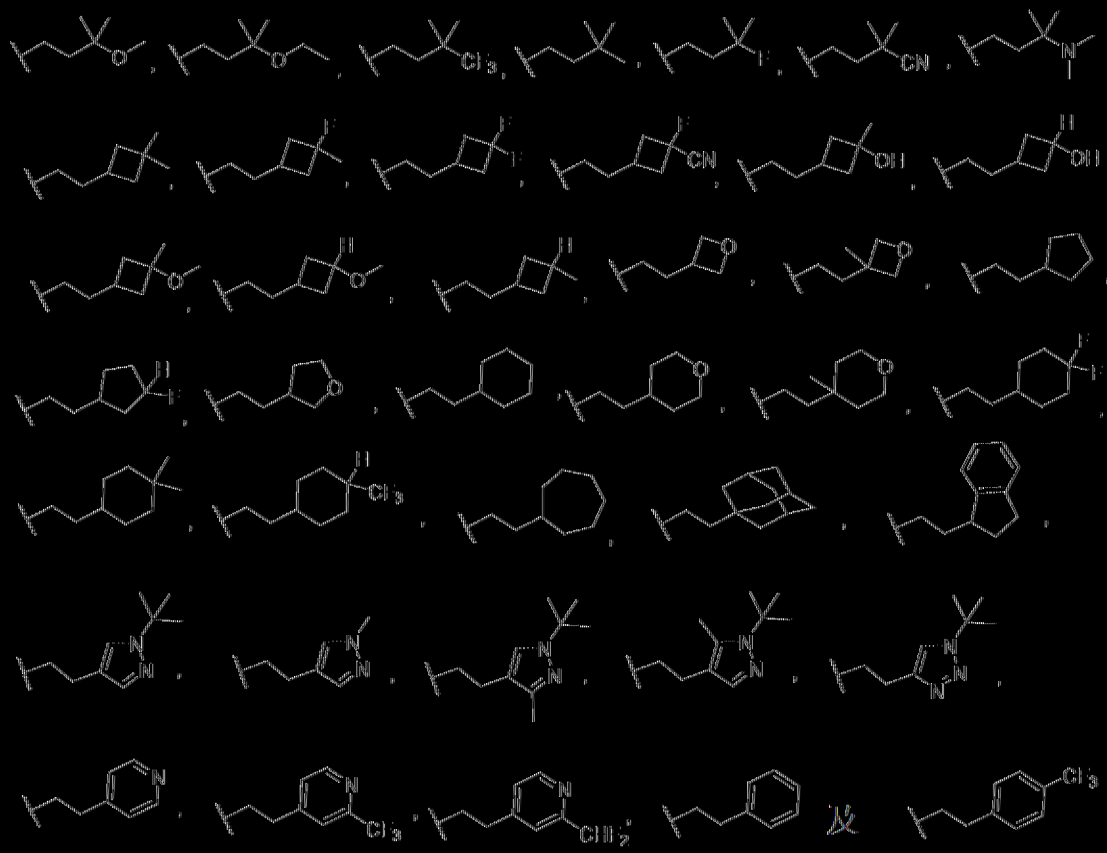
或其中兩次出現之E^{11}與其所連接之碳原子一起形成環內其環。

[請求項35] 如請求項1至21或30至34中任一項之化合物，其中  係選自由以下組成之群：

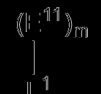


。

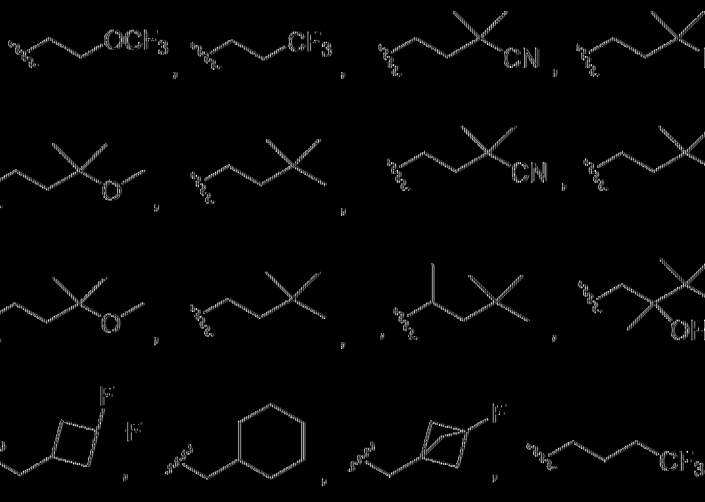
[請求項36] 如請求項1至20中任一項之化合物，其中  係選自由以下組成之群：



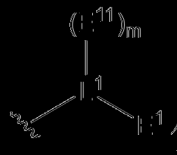
。



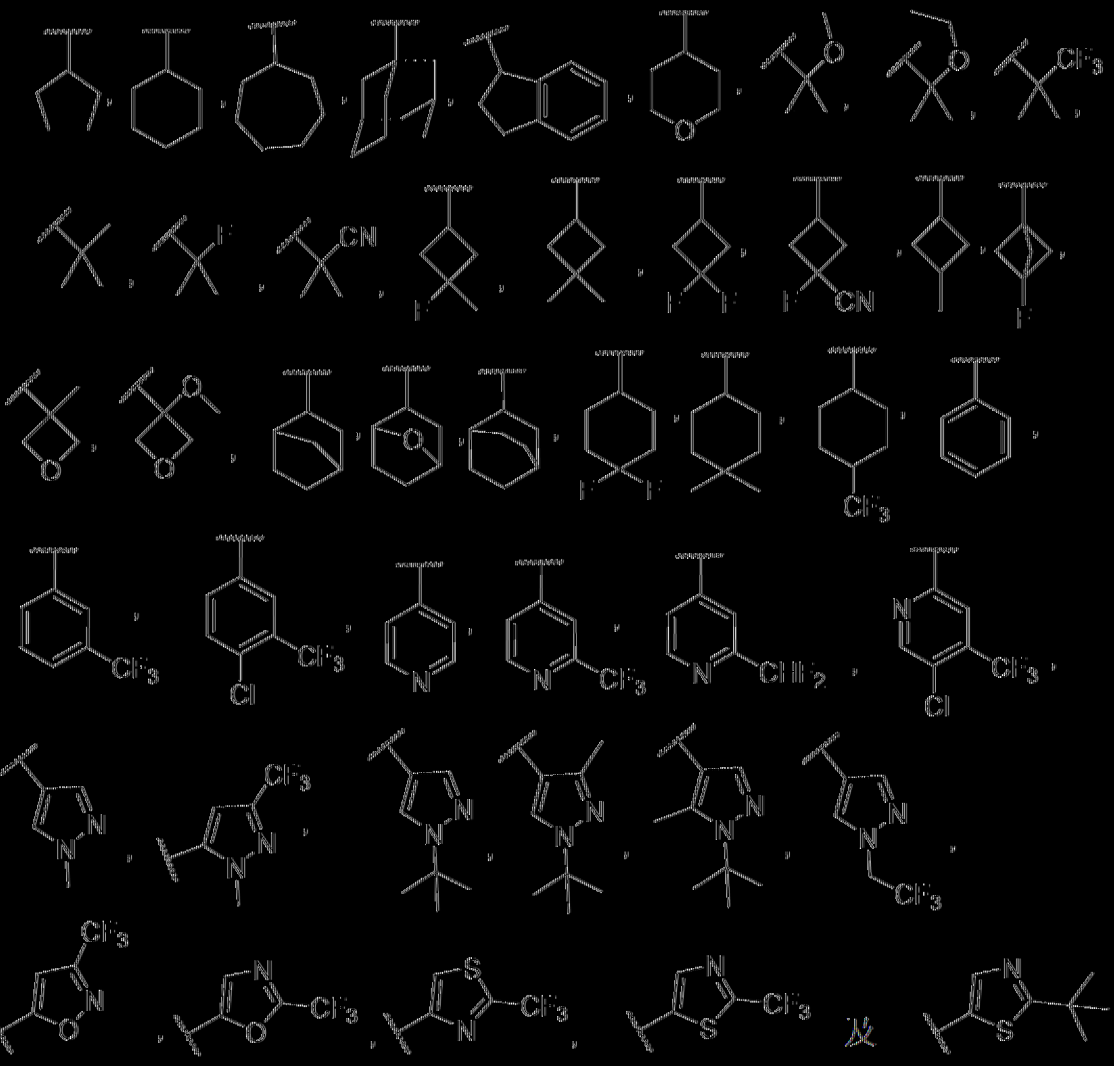
[請求項37] 如請求項1至20中任一項之化合物，其中 係選自由以下組成之群：

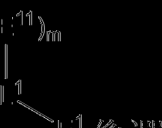
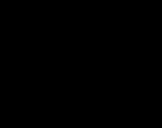


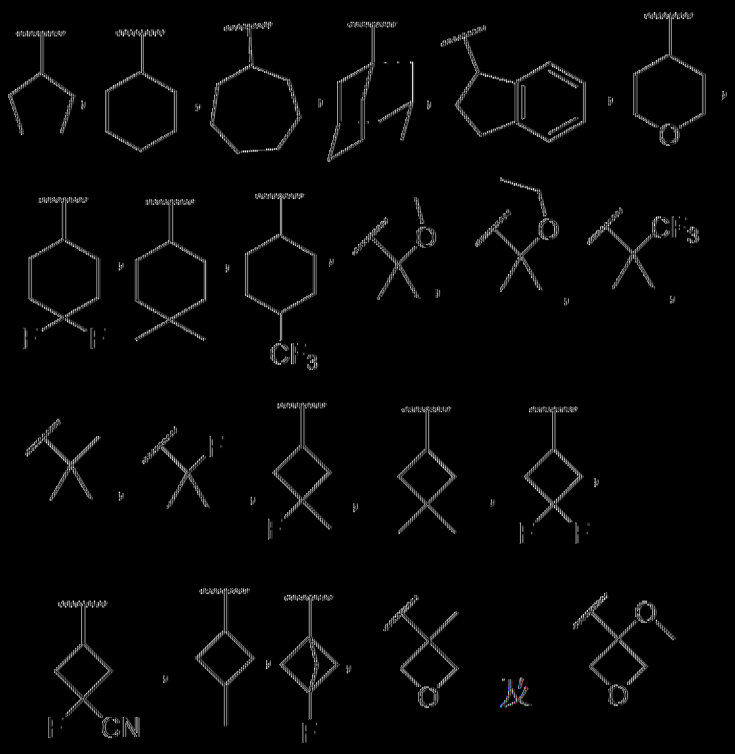
[請求項38] 如請求項1至20中任一項之化合物，其中當L^1為直接鍵時，



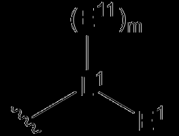
係選自由以下組成之群：



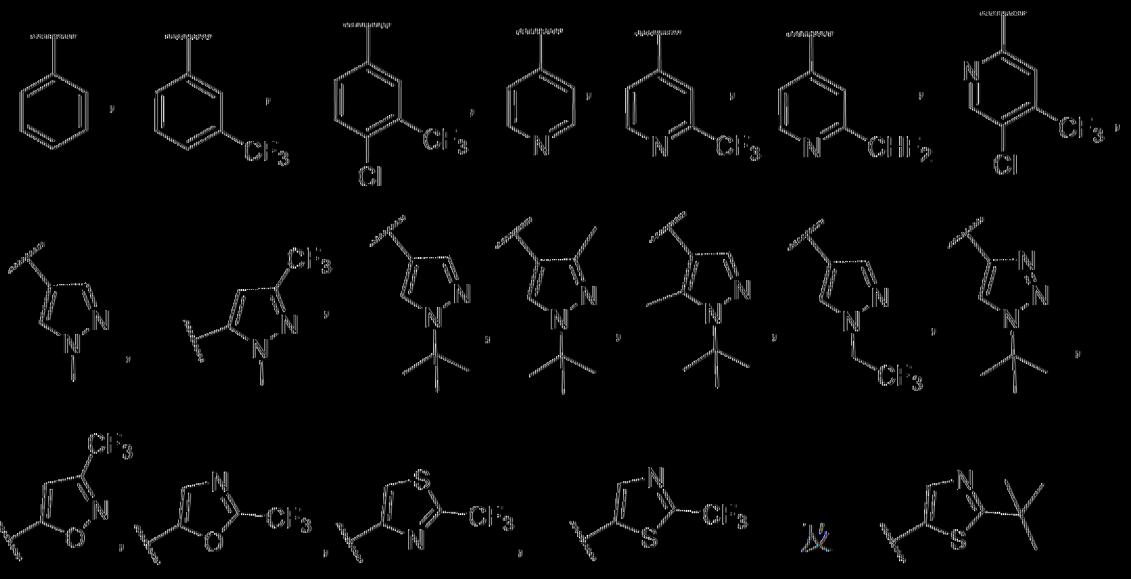
、  、  、 



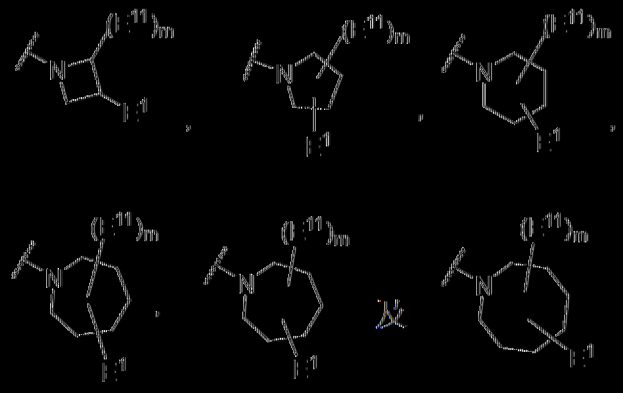
〔請求項40〕如請求項1至20中任一項之化合物，其中當L^1為直接鍵時，



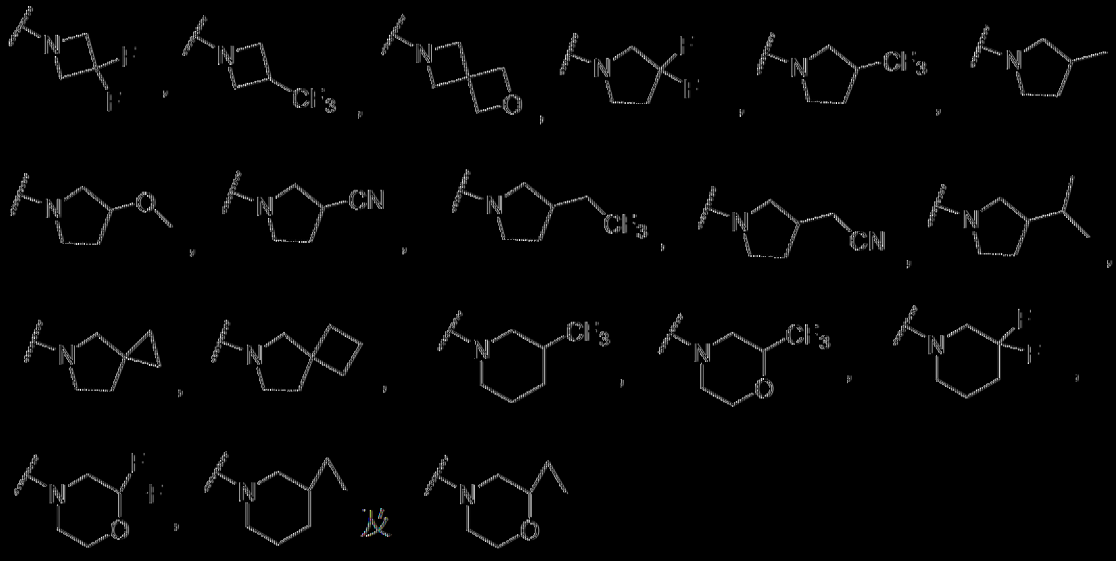
係選自由以下組成之群：



〔請求項41〕如請求項1至20中任一項之化合物，其中L^1及R^3與其所連接之N原子一起形成環結構中具有4至8個原子之雜環，其中該環結構係選自由以下組成之群：

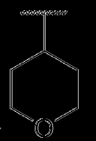


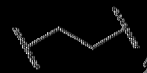
〔請求項42〕 如請求項1至20中任一項之化合物，其中L^1及R^3與其所連接之N原子一起形成環結構中具有4至8個原子之雜環，其中該環結構係選自由以下組成之群：

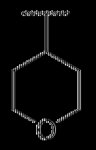


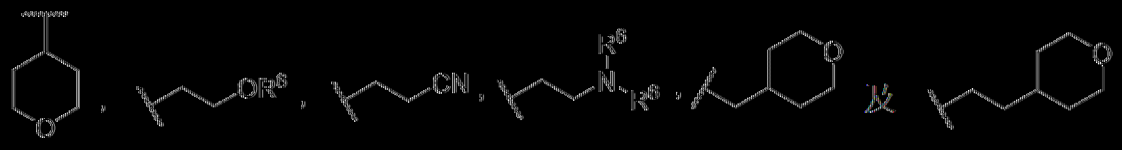
〔請求項43〕 如請求項1至42中任一項之化合物，其中E^2係選自由以下組成之群：羥基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷氧基烷基、氰基、磺醯基、H、C_1-C_6烷基、胺、C_1-C_6鹵烷氧基、C_1-C_6鹵烷基、硫及視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、醯胺、胺、C_1-C_6醯基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6鹵烷氧基、鹵素、羥基、C_1-C_6羥烷基、側氧基、氰基及C_1-C_6氰基烷基。

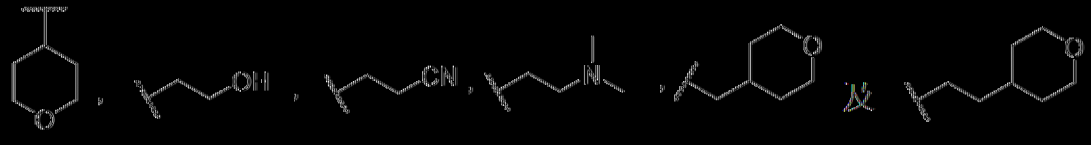
〔請求項44〕 如請求項43之化合物，其中E^2係選自由以下組成之群：H、

Mc、$N(CH_3)_2$、OH、OCH_3、CN、SO_2CH_3及  。

〔請求項45〕 如請求項1至44中任一項之化合物，其中L^2係選自由直接鍵、  及  組成之群。

〔請求項46〕 如請求項1至45中任一項之化合物，其中L^2-E^2係選自由  、  及  組成之群。

〔請求項47〕 如請求項1至46中任一項之化合物，其中L^2-E^2係選自由以下組成之群：  ；其中R^6在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、C_1-C_6烷基、C_3-C_5環烷基及C_1-C_6醯基。

〔請求項48〕 如請求項1至47中任一項之化合物，其中L^2-E^2係選自由以下組成之群：  。

〔請求項49〕 如請求項1至48中任一項之化合物，其中：

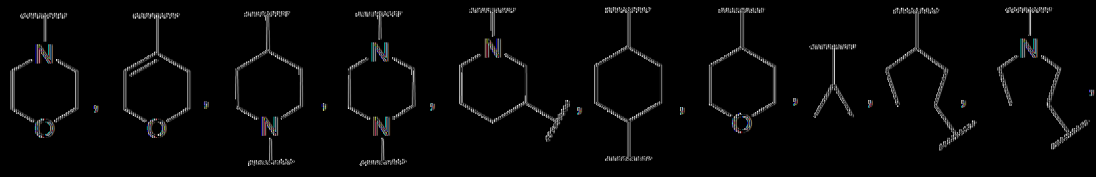
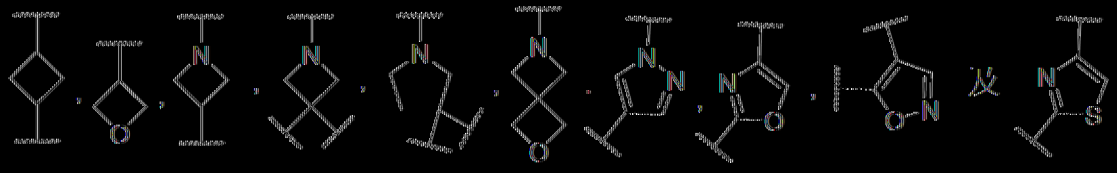
E^3係選自由以下組成之群：羥基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷氧基烷基、氰基、磺醯基、C_1-C_6鹵烷氧基、H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6醯基、胺、C_1-C_6胺基烷基、醯胺、C_1-C_6鹵烷基，

視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷氧基烷基、醯胺、胺、C_1-C_6胺基烷基、C_1-C_6醯基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6鹵烷氧基、鹵素、羥

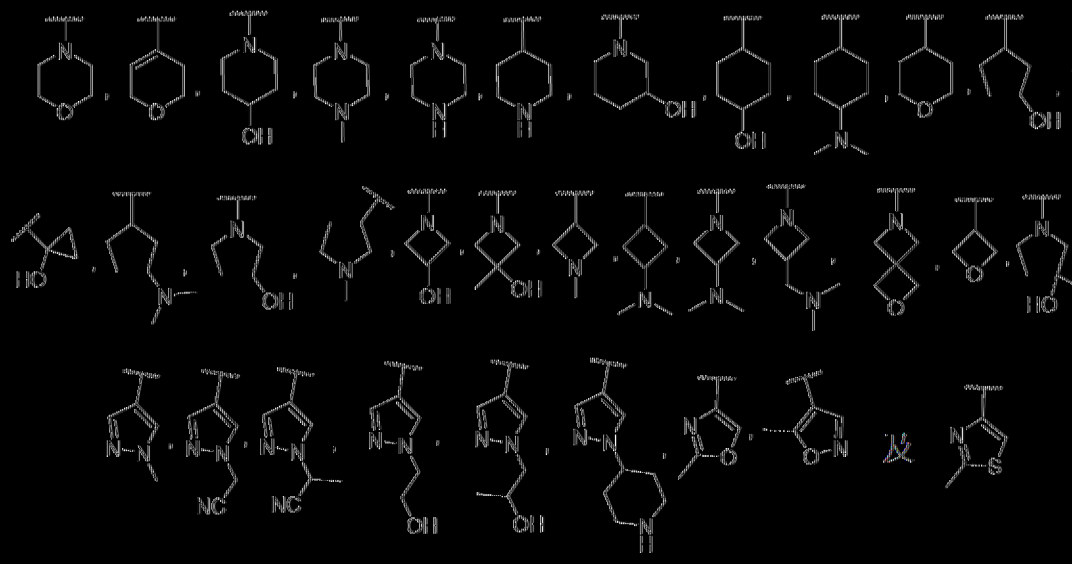
基、C_1-C_6羥烷基、側氧基、氰基、C_1-C_6氰基烷基及偶，

視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、醯胺、胺、C_1-C_6醯基、C_1-C_6烷氧基烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6鹵烷氧基、鹵素、羥基、C_1-C_6羥烷基、氰基、氰基烷基及雜環基，及

視情況經取代之環烷基，其中視情況經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基。

〔請求項50〕如請求項1至48中任一項之化合物，其中E^3係選自由以下組成之群：H、Me、$N(R^6)_2$、C(=O)Me、SO_2Me、OR^6、CN、  及  ；其中R^6在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、C_1-C_6烷基、C_3-C_5環烷基及C_1-C_6醯基。

〔請求項51〕如請求項1至48中任一項之化合物，其中E^3係選自由以下組成之群：H、Me、NMe_2、C(=O)Me、SO_2Me、OH、CN、



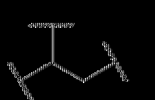
。

〔請求項52〕 如請求項1至48中任一項之化合物，其中 E^{31} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、C_1-C_6 烷基、C_3-C_5 環烷基、C_1-C_6 烷氧基、氧雜環丁烷基、C_1-C_6 烷氧基烷基、氰基、C_1-C_6 氰基烷基、C_1-C_6 鹵烷氧基、C_1-C_6 鹵烷基、羥基、C_1-C_6 羥烷基及鹵素，

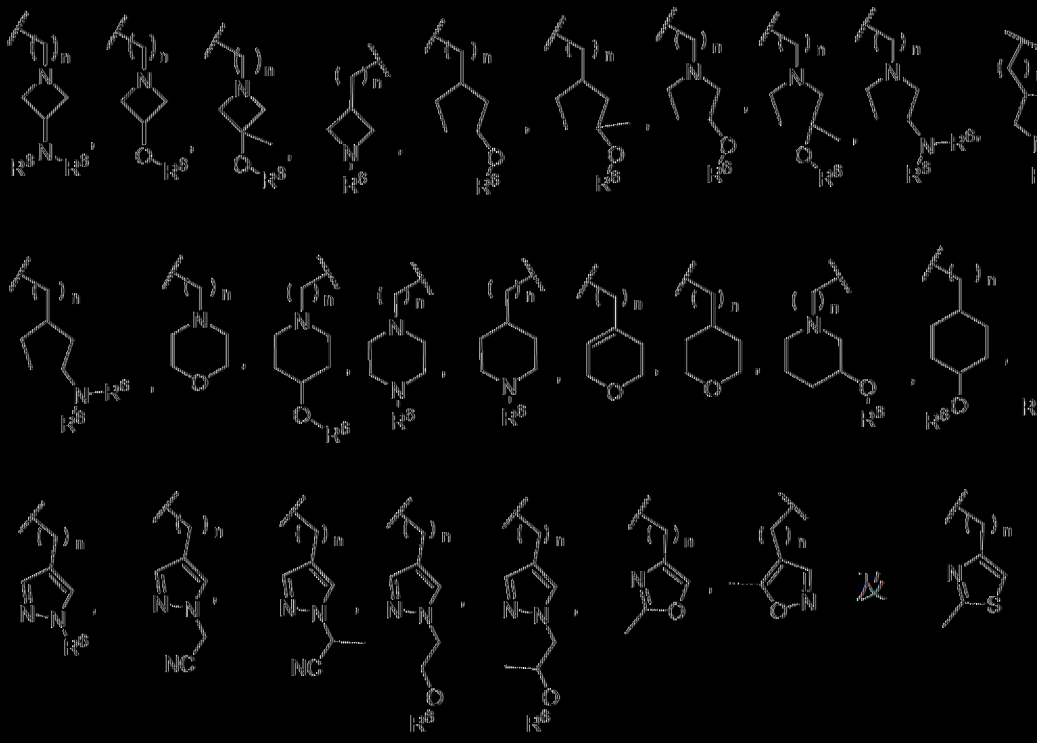
或其中兩次出現之 E^{31} 與其所連接之碳原子一起形成 C_3-C_6 環烷基環。

〔請求項53〕 如請求項1至48中任一項之化合物，其中 E^{31} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、Me、CF_3、OH、OMe、OEt、氧雜環丁烷基、OCF_3、CH_2OH、F及CN，

或其中兩次出現之 E^{31} 與其所連接之碳原子一起形成環丙基環。

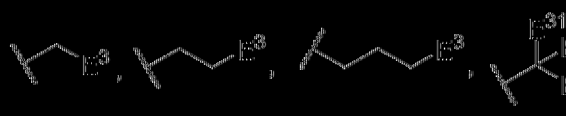
〔請求項54〕 如請求項1至53中任一項之化合物，其中 L^3 係選自由以下組成之群：直接鍵、  及  。

〔請求項55〕 如請求項1至54中任一項之化合物，其中 $L^3(E^3)(E^{31})_p$ 係選自由以下組成之群：



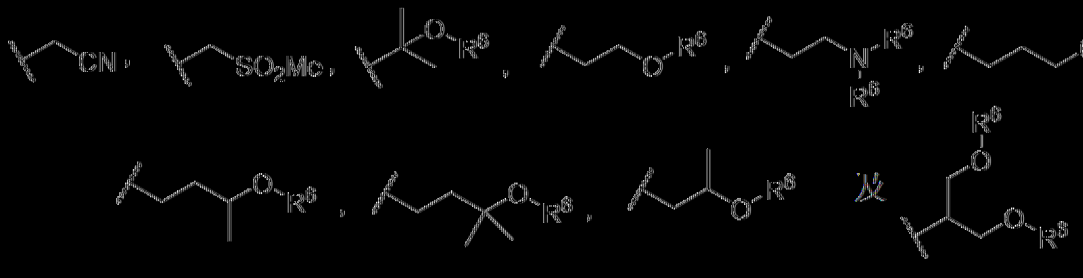
；其中 R^6 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、C_1-C_6烷基、C_3-C_5環烷基及C_1-C_6醯基。

〔請求項56〕如請求項1至54中任一項之化合物，其中$L^3(E^3)(E^{31})_p$係選自由以下組成之群：



。

〔請求項57〕如請求項1至54中任一項之化合物，其中$L^3(E^3)(E^{31})_p$係選自由以下組成之群：



；其中 R^6 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、C_1-C_6烷基、C_3-C_5環烷基及C_1-C_6醯基。

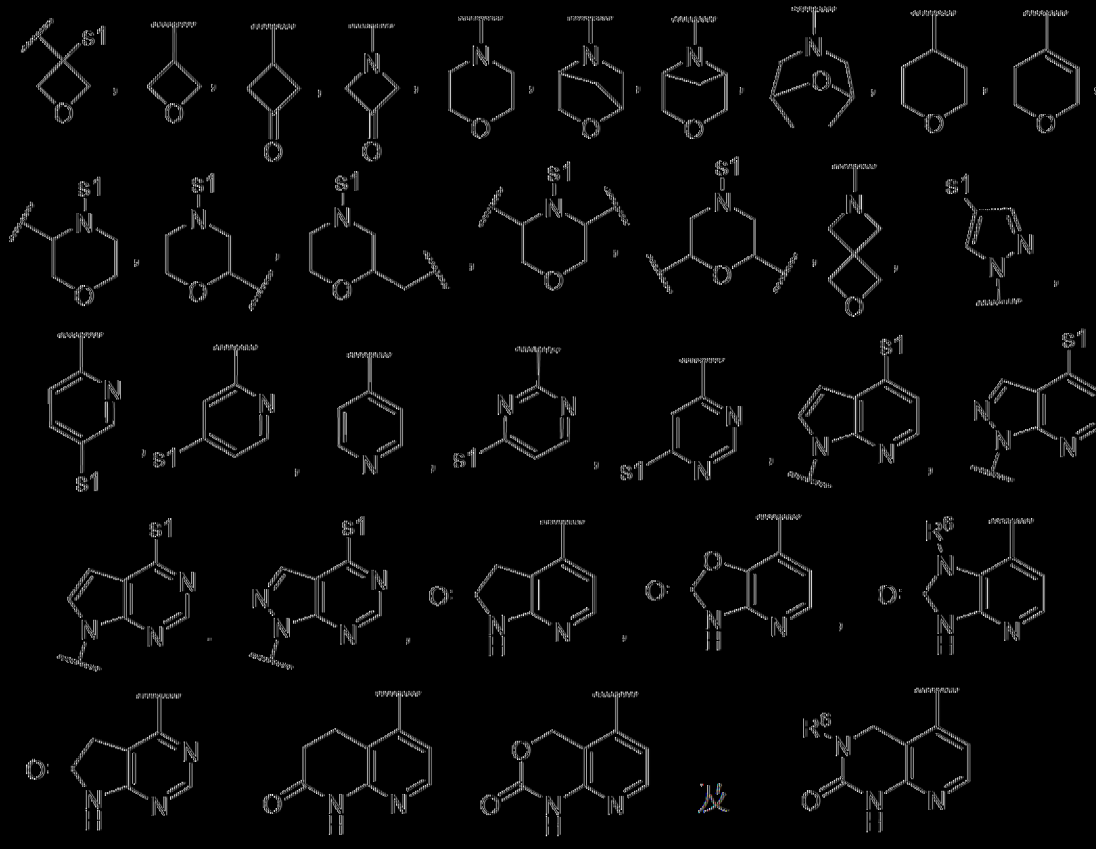
〔請求項58〕如請求項1至57中任一項之化合物，其中E'係選自由以下

組成之群：H、醯胺、脲、胺、氰基、羥基、烷氧基，

視情況經取代之雜環基，其中視情況經取代之取代基在存在時獨立地選自由以下組成之群：烷基、環烷基、烷氧基、烷氧基烷基、胺、醯基、胺甲醯基、甲醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、氰基烷基及偶，及

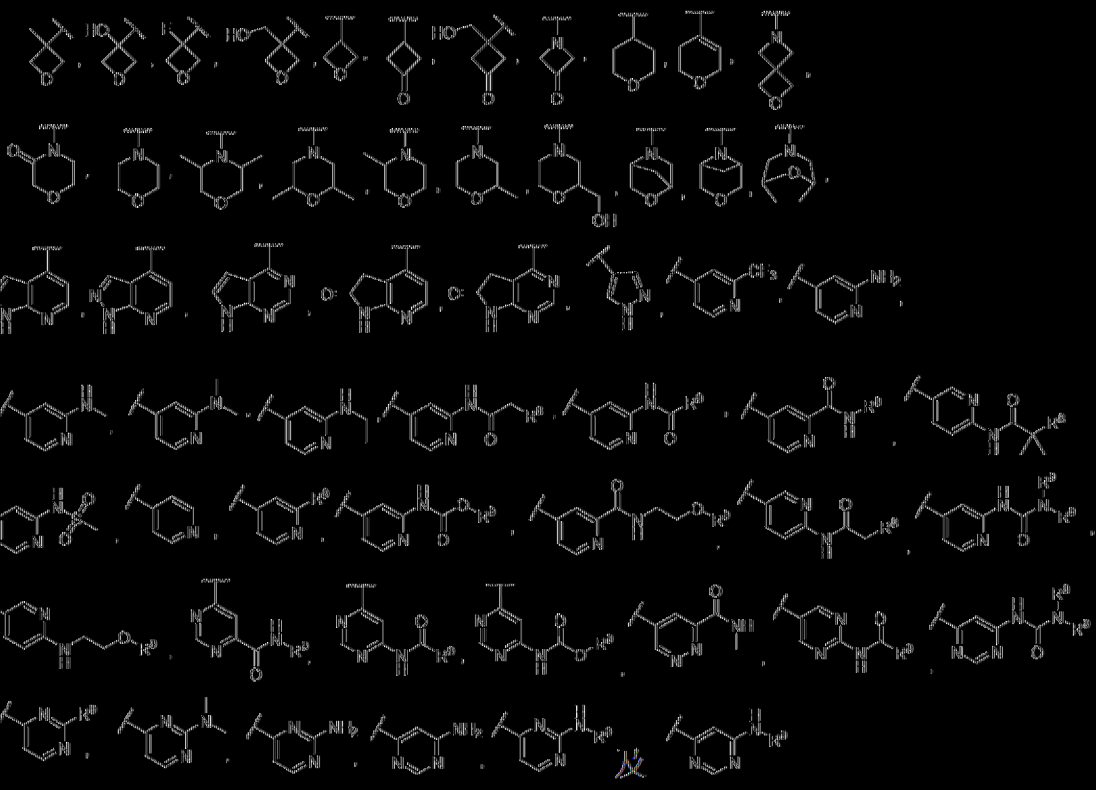
視情況經取代之雜芳基，其中視情況經取代之取代基在存在時獨立地選自由以下組成之群：烷基、烷氧基、醯胺、脲、胺、醯基、胺甲醯基、甲醯基、烷氧基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵素、羥基及氰基。

〔請求項 59〕 如請求項 1 至 57 中任一項之化合物，其中 E′係選自由以下組成之群：



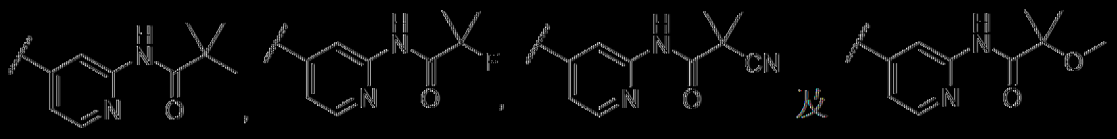
；其中 R^6 在存在時獨立地選自由以下組成之群：H、C_1-C_6 烷基、C_3-C_5 環烷基及 C_1-C_6 醯基；且其中當 s1 存在時，s1 指示與環連接之位點且其中 ^ 指示視情況存在之取代基的位點，或者當 s1 不存在時，^ 指示與環連接之位點。

【請求項 60】 如請求項 1 至 57 中任一項之化合物，其中 E′ 係選自由以下組成之群：



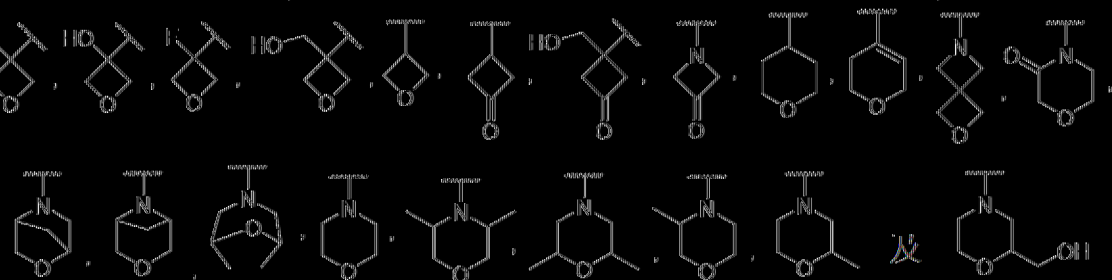
；其中 R^9 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、C_1-C_6 烷基、C_3-C_5 環烷基及 C_1-C_6 醯基；且 R^8 係選自由以下組成之群：H、OH、烷氧基、氰基、F 及胺基。

【請求項 61】 如請求項 60 之化合物，其中 E′ 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：



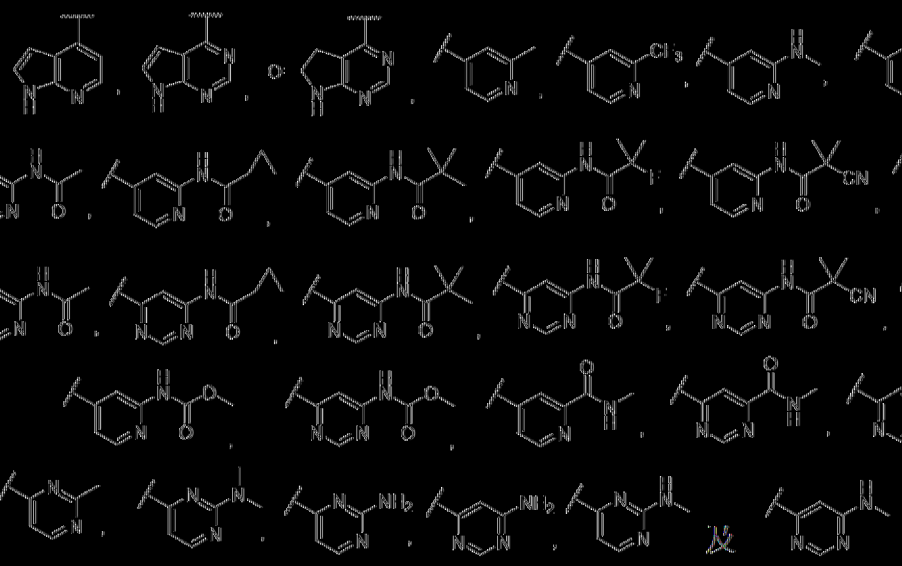
。

【請求項 62】 如請求項 1 至 57 中任一項之化合物，其中 E′ 係選自由以下組成之群：



。

〔請求項 63〕 如請求項 1 至 57 中任一項之化合物，其中 E′ 係選自由以下組成之群：



〔請求項 64〕 如請求項 1 至 63 中任一項之化合物，其中 X^5 為 N 且 X^6 為 CH 或 CF。

〔請求項 65〕 如請求項 1 至 63 中任一項之化合物，其中 X^5 為 CH 或 CF 且 X^6 為 N。

〔請求項 66〕 如請求項 1 至 63 中任一項之化合物，其中 X^5 及 X^6 為 CH 或 CF。

〔請求項 67〕 如請求項 1 至 63 中任一項之化合物，其中 X^5 及 X^6 為 CH。

〔請求項 68〕 如請求項 1 至 67 中任一項之化合物，其中 R^1 係選自由以下組成之群：H、C_1-C_6 烷基、CN 及鹵素。

〔請求項 69〕 如請求項 1 至 68 中任一項之化合物，其中 R^1 係選自由以下組成之群：H、Me、Et、F、Br 及 Cl。

〔請求項 70〕 如請求項 1 至 69 中任一項之化合物，其中 R^1 係選自由 Me 及 F 組成之群。

〔請求項 71〕 如請求項 1 至 70 中任一項之化合物，其中 R^2 係選自由 H 及

F 組成之群。

【請求項 72】 如請求項 1 至 71 中任一項之化合物，其中 R^2 為 H。

【請求項 73】 如請求項 1 至 71 中任一項之化合物，其中 R^2 為 F。

【請求項 74】 如請求項 1 至 73 中任一項之化合物，其中 R^3 為 H 或 Me。

【請求項 75】 如請求項 1 至 74 中任一項之化合物，其中 R^3 為 H。

【請求項 76】 如請求項 1 至 75 中任一項之化合物，其中 R^4 為 H 或 C_1-C_6 烷基。

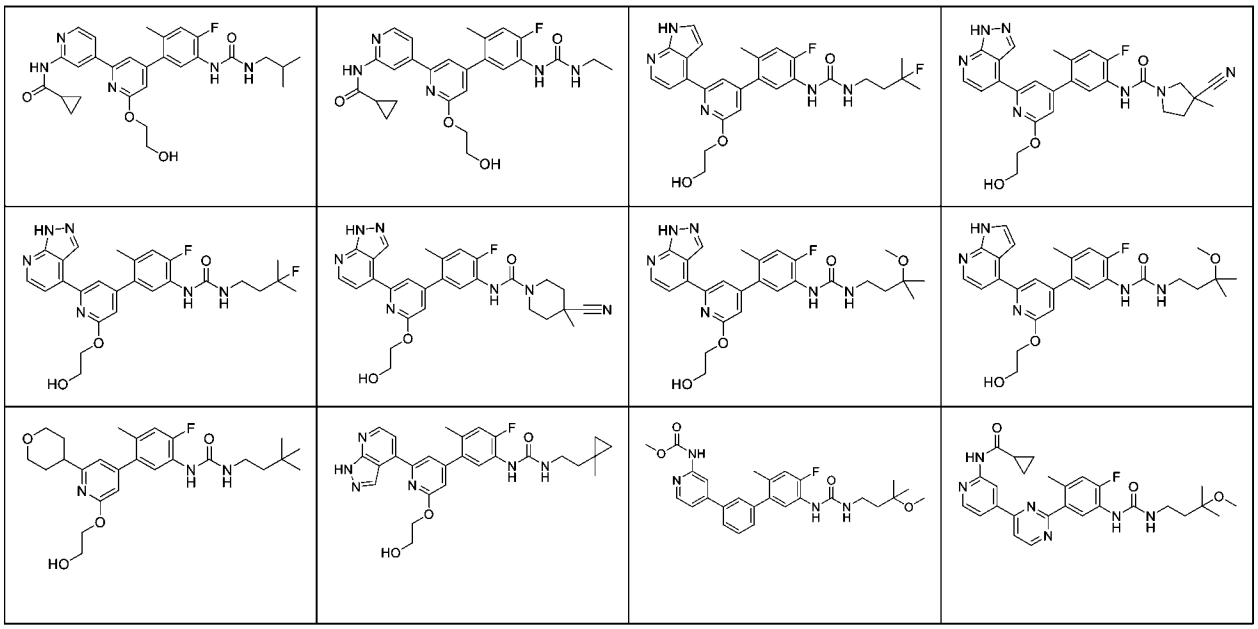
【請求項 77】 如請求項 1 至 76 中任一項之化合物，其中 R^4 為 H 或 Me。

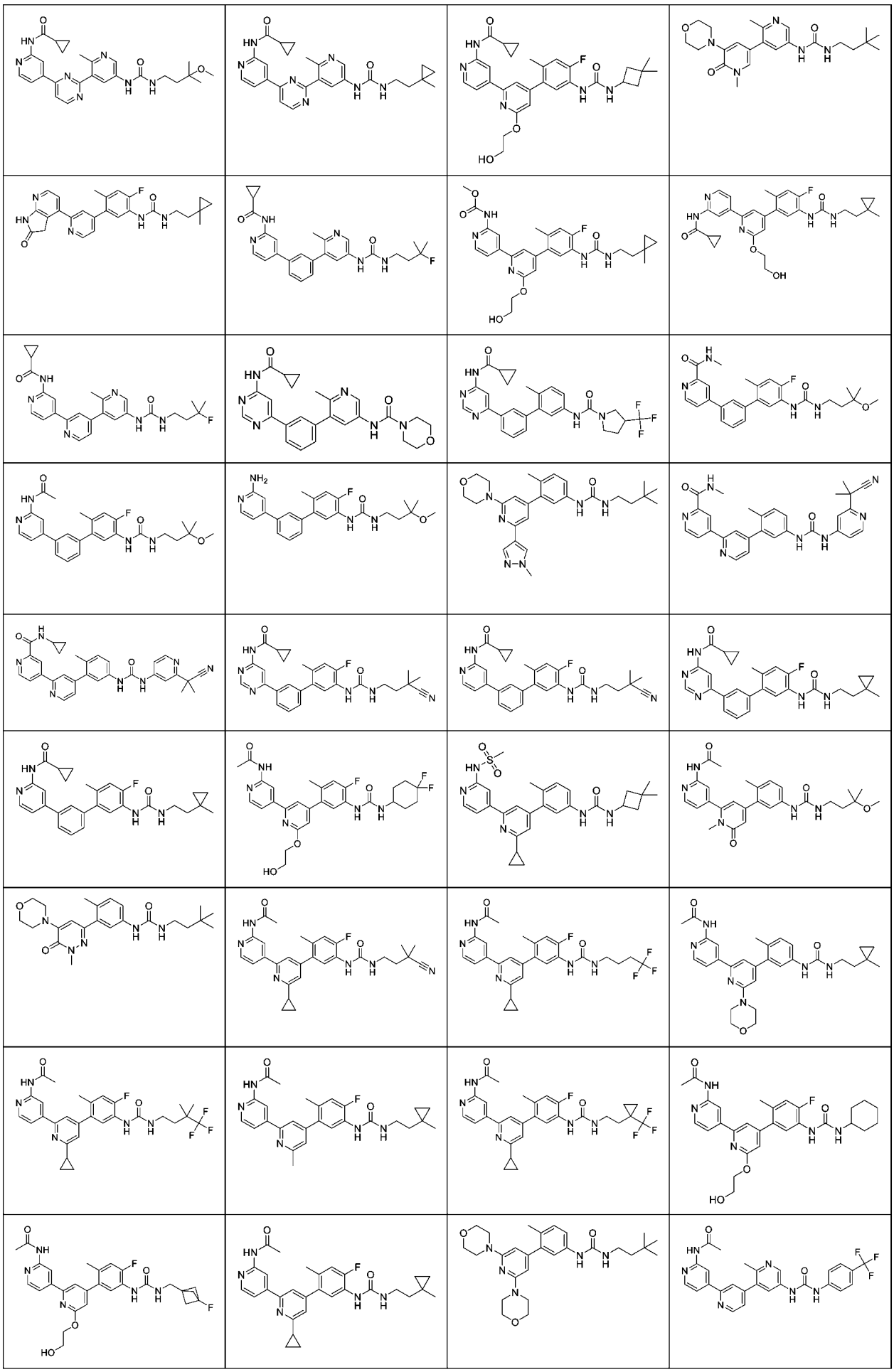
【請求項 78】 如請求項 1 至 77 中任一項之化合物，其中 R^5 為 H、C_1-C_6 烷基或鹵素。

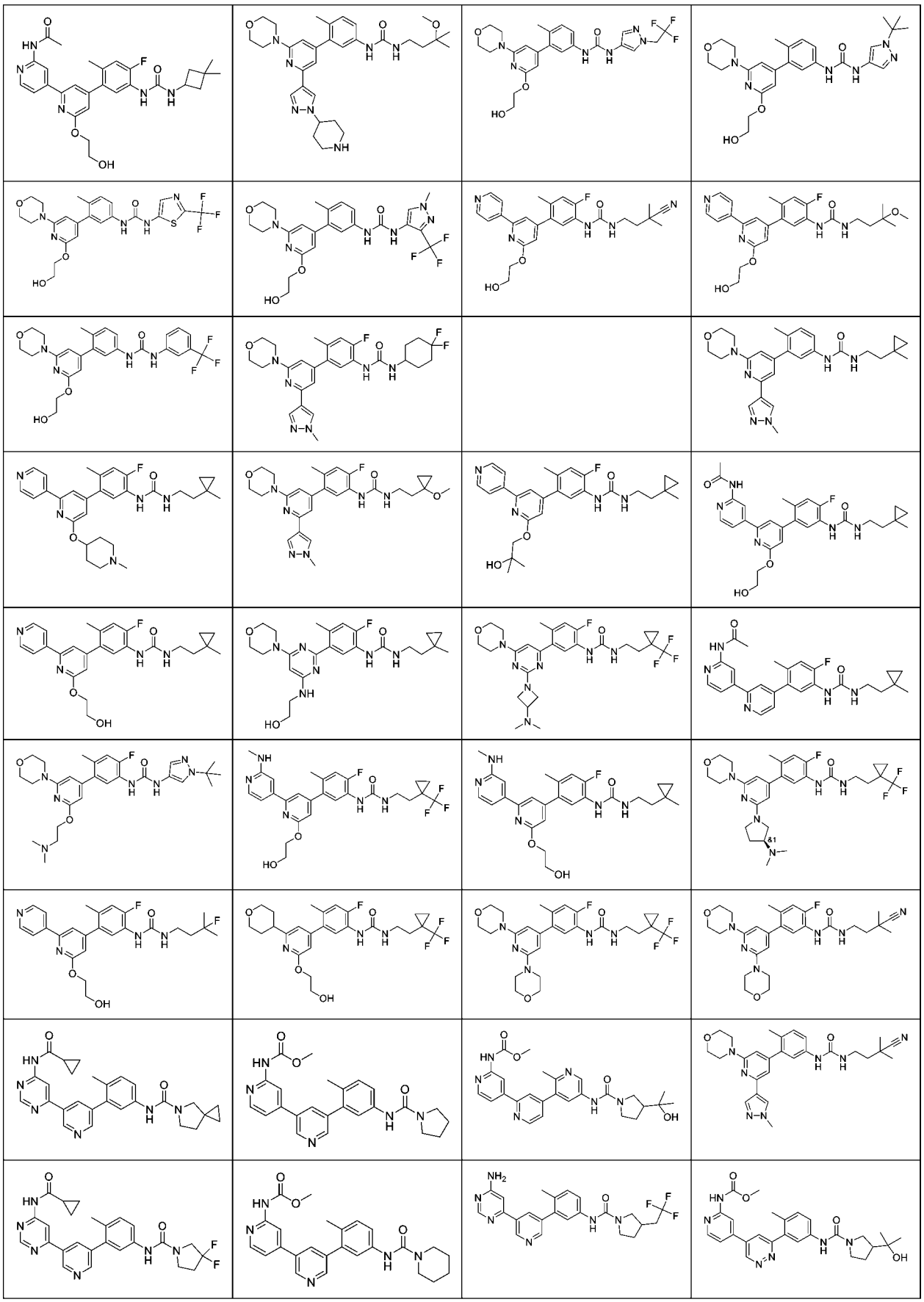
【請求項 79】 如請求項 1 至 78 中任一項之化合物，其中 R^5 係選自由以下組成之群：H、Me、Et、F 及 Cl。

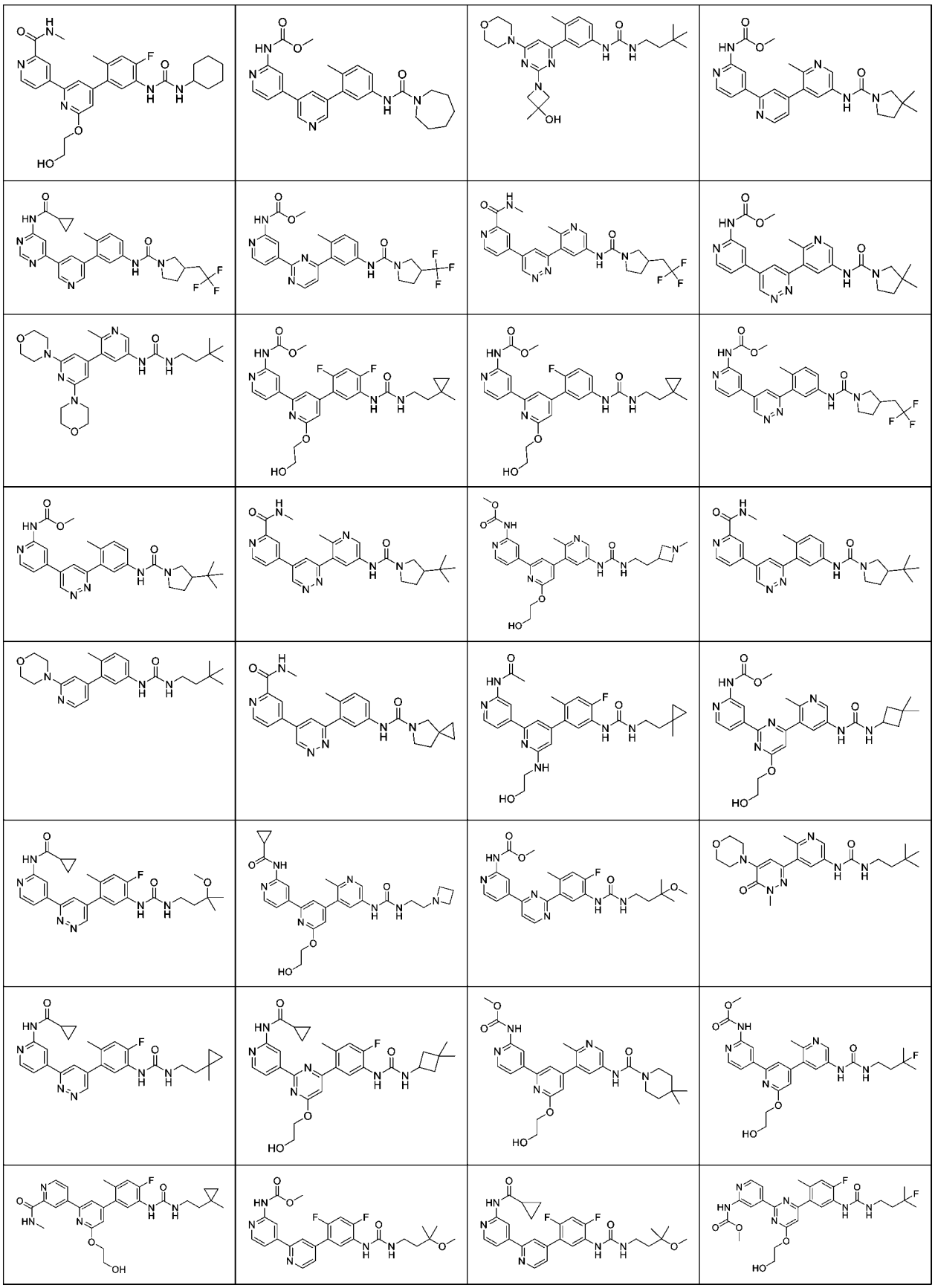
【請求項 80】 如請求項 1 至 79 中任一項之化合物，其中 R^5 為 H。

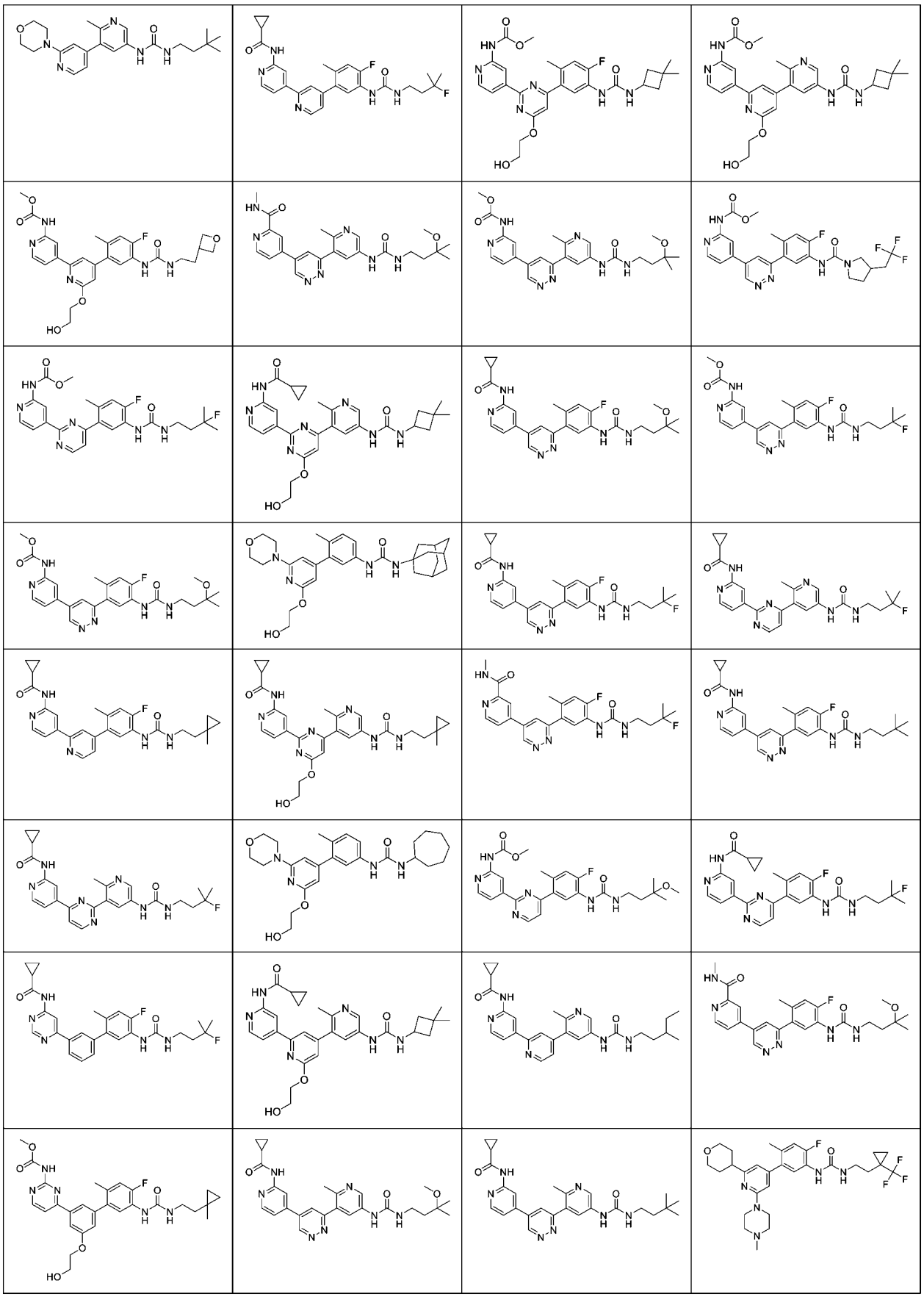
【請求項 81】 一種化合物，其選自由以下組成之群：

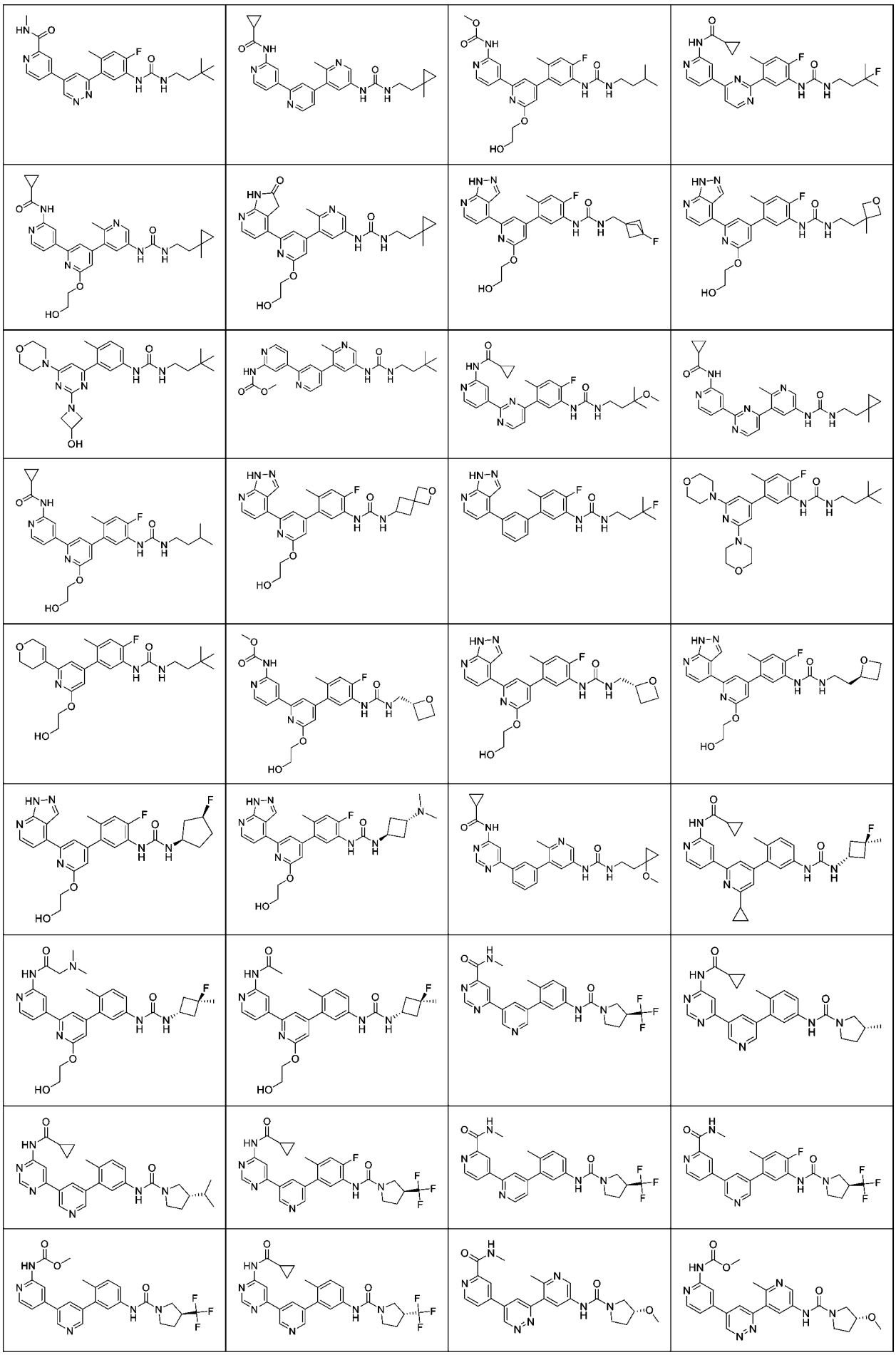


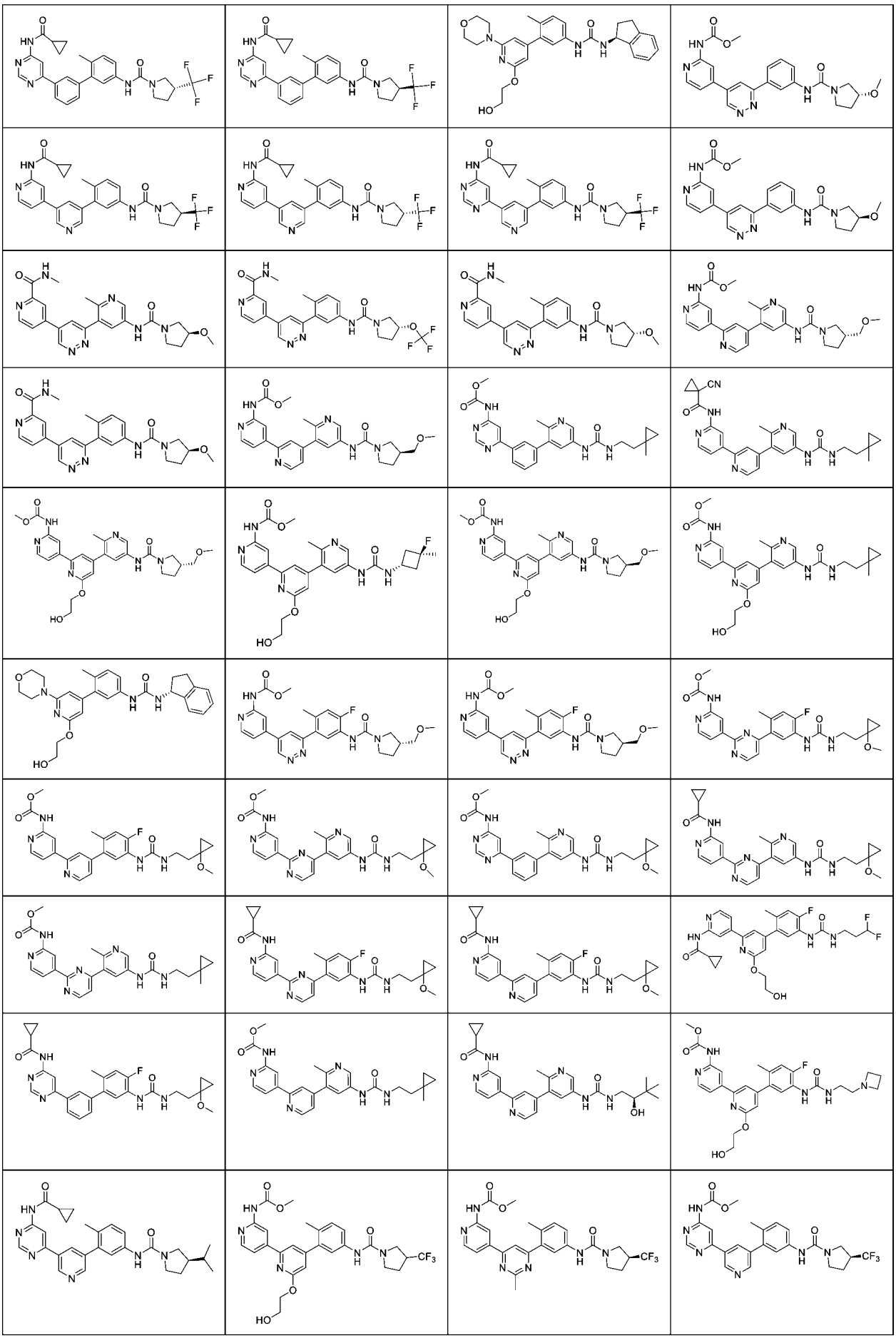


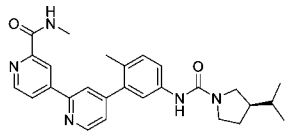
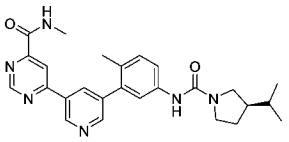
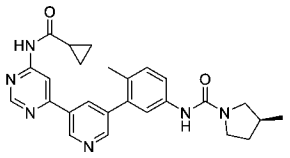
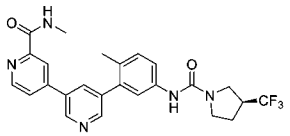
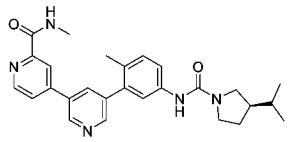










或者其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、立體異構體或者互變異構體。

【請求項 82】 一種醫藥組成物，其包含如請求項 1 至 81 中任一項之化合物或者其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。

【請求項 83】 一種治療有需要之患者之癌症的方法，其包含向該患者投與治療有效量之如請求項 1 至 81 中任一項之化合物，或者如請求項 82 之醫藥組成物。

【請求項 84】如請求項 83 之方法，其中該癌症係選自由以下組成之群：黑色素瘤、多發性骨髓瘤、甲狀腺癌、卵巢癌、結腸直腸癌、結腸癌、胰臟癌、肺癌、膀胱癌、胃腸道間質瘤、實體腫瘤、腦癌、神經膠質瘤、神經膠母細胞瘤、星形細胞瘤、血源性癌、毛細胞白血病、急性骨髓性白血病(AML)或其他由 RAS→RAF→MEK→ERK 信號傳導路徑活化引起之癌症。

【請求項 85】如請求項 84 之方法，其中該癌症具有 BRAF 致癌突變。

【請求項 86】如請求項 84 或 85 之方法，其中該癌症具有 RAS 致癌突變。

【請求項 87】 如請求項 86 之方法，其中該 RAS 致癌突變為 RAS Q61R 或 Q61K 突變。

【請求項 88】如請求項 84 之方法，其中該癌症具有 NF1 致癌突變。

【請求項 89】 一種治療有需要之患者之病症的方法，該病症選自由以下組成之群：黑色素瘤、多發性骨髓瘤、甲狀腺癌、卵巢癌、結腸直腸癌、結腸癌、胰臟癌、肺癌、膀胱癌、胃腸道間質瘤、實體腫瘤、腦癌、神經膠質瘤、

神經膠母細胞瘤、星形細胞瘤、血源性癌、毛細胞白血病、急性骨髓性白血病(AML)、其他由 RAS→RAF→MEK→ERK 信號傳導路徑活化引起之癌症，該方法包含向該患者投與治療有效量之如請求項 1 至 81 中任一項之化合物或者如請求項 82 之醫藥組成物。