



(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 201815799 A

(43) 公開日：中華民國 107 (2018) 年 05 月 01 日

(21) 申請案號：106125249

(22) 申請日：中華民國 106 (2017) 年 07 月 27 日

(51) Int. Cl.：

C07D498/12 (2006.01)

A61K31/519 (2006.01)

A61P29/00 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

A61P37/00 (2006.01)

(30) 優先權：2016/07/28

美國

62/367,886

(71) 申請人：美商 T P 生物醫藥公司 (美國) TP THERAPEUTICS, INC. (US)

美國

(72) 發明人：崔 景榮 CUI, JINGRONG J. (US)；李 一山 LI, YISHAN (US)；羅杰斯 埃文 WROGERS, EVAN W. (US)；翟 大勇 ZHAI, DAYONG (US)；翁 珍 UNG, JANE (US)

(74) 代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：81 項 圖式數：0 共 139 頁

(54) 名稱

巨環激酶抑制劑

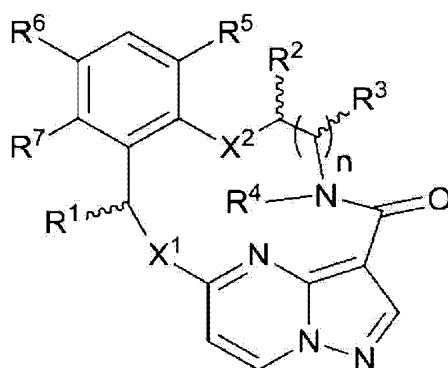
MACROCYCLE KINASE INHIBITORS

(57) 摘要

本發明係關於某些巨環激酶抑制劑、含其之醫藥組合物及使用其治療疾病之方法。

The present disclosure relates to certain macrocyclic kinase inhibitors, pharmaceutical compositions containing the same, and methods of using the same to treat disease.

特徵化學式：



I

【發明說明書】

【中文發明名稱】

巨環激酶抑制劑

【英文發明名稱】

MACROCYCLE KINASE INHIBITORS

【技術領域】

本發明係關於某些巨環激酶抑制劑、含有其之醫藥組合物及使用其治療疾病之方法。

【先前技術】

蛋白質激酶為細胞生長、增殖及存活之關鍵調節因子。遺傳及表觀遺傳變化在癌細胞中聚積，從而造成信號轉導路徑之異常活化而驅動惡性過程。(Manning, G.; Whyte, D. B.; Martinez, R.; Hunter, T.; Sudarsanam, S. The protein kinase complement of the human genome. *Science* **2002**, 298, 1912-1934)。此等信號轉導路徑之藥理學抑制展示用於靶向癌症療法之有前景的介入機會。(Sawyers, C. Targeted cancer therapy. *Nature* **2004**, 432, 294-297)。

原肌凝蛋白(tropomyosin)相關之受體酪胺酸激酶(Trk)為神經促素(NT) (神經生長因子(NGF)家族)之高親和力受體。Trk最初以與胞外域中之原肌凝蛋白基因融合的致癌基因形式選殖。已在許多癌症中報導藉由TRK家族中之染色體重排或突變所引起的活化突變。(Vaishnavi A等人, *Cancer Discov.* **2015**, 5, 25)由於Trk在疼痛感覺以及腫瘤細胞生長及存活信號轉導中起重要作用，故Trk受體激酶之抑制劑可為疼痛及癌症之治療提供益處。

傑納斯激酶家族(Janus family of kinase) (JAK)包括JAK1、JAK2、JAK3及TYK2，且為細胞激素及生長因子之生理學信號傳導所需的細胞質非受體酪胺酸激酶。(Quintas-Cardama A等人, Nat. Rev. Drug Discov. 2011, 10(2), 127)JAK/STAT路徑之異常調節已牽涉於多種人類病理性疾病中，包括癌症(JAK2)及類風濕性關節炎(JAK1、JAK3)。JAK2(JAK2V617F)之功能獲得性突變高頻率地發現於患有骨髓增生贅瘤(MPN)之患者中。(Levine RL等人, Cancer Cell **2005**, 7, 387)JAK2之JH2假激酶域中的突變產生組成性激酶活性。含有JAK2V617F突變之細胞獲得不依賴於細胞激素之生長能力且通常變為腫瘤，從而為研發JAK抑制劑作為靶向療法提供強合理性。另外，JAK2/轉錄3信號轉導子及活化因子(JAK2/STAT3)之過度活化造成不正常樹突狀細胞分化，此在癌症中導致不正常樹突狀細胞分化及免疫抑制性骨髓細胞聚積(Nefedova Y等人, Cancer Res **2005**, 65, 9525)。在無Pten之老化腫瘤中，JAK2/STAT3路徑之活化建立免疫抑制性腫瘤微環境，其促成腫瘤生長及化學抗性(Toso A等人, Cell Reports **2014**, 9, 75)。在白血病患者中已發現JAK2基因與TEL(ETV6)之融合物(TEL-JAK2)及與PCM1基因之融合物。(Lacronique V等人, Science **1997**, 278, 5341, 1309-12. Reiter A等人, Cancer Res. **2005**, 65, 7, 2662-7。)據報導，在抗EGFR抑制劑之EGFR突變型非小細胞肺癌(NSCLC)細胞中，JAK/STAT3信號傳導路徑異常增加，且JAK2抑制克服了後天性EGFR抑制劑抗性，以支持使用JAK及EGFR抑制劑之組合療法來治療EGFR依賴性NSCLC。(Gao Sp等人, Sci Signal. **2016**, 9(421):ra33)JAK/STAT3信號傳導提高腫瘤及其環境中之癌症標誌(包括增殖、存活、血管生成、腫瘤代謝)，同時抑制抗腫瘤免疫性。(Buchert M

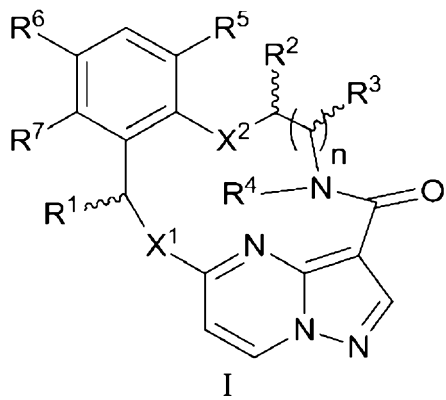
等人, **2016**, 35, 939-951)用JAK抑制劑抑制JAK/STAT3路徑之細胞介素依賴性活化亦可對於其他已獲得抗藥性之癌基因成癮的癌細胞提供正交治療機會。在化療後三陰性乳癌(TNBC)中之一組9p24擴增的腫瘤中觀察到JAK2基因之局灶性擴增, 表明在致腫瘤性及化學抗性中之作用。(Balko JM等人, *Sci Transl Med.* **2016**, 8 (334):ra53)因此, JAK2信號傳導路徑之藥理學抑制可為用以增強抗腫瘤活性之重要的新治療策略。

布魯東氏酪胺酸激酶(Bruton's tyrosine kinase ; BTK)最初在1993年鑑別為在遺傳性免疫不全疾病X性連鎖丙種球蛋白缺乏症(XLA)中缺乏的非受體蛋白質酪胺酸激酶。(Vetrie D.等人, *Nature* **1993**, 361, 226-233)BTK在B細胞受體之下游起作用且為B細胞受體(BCR)信號傳導之介體。BTK在B細胞之發育、活化及分化中起著至關重要的作用(Mohamed AJ等人, *Immunological Reviews*, **2009**, 228, 58-73)。BTK之不正常活化造成不同的惡性B細胞之異常增殖及歸位。不可逆BTK抑制劑依魯替尼(ibrutinib)審批通過用於復發/頑固性慢性淋巴球性白血病(CLL)及套細胞淋巴瘤(MCL)、伴隨p17缺失之CLL及瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症(Waldenström's macroglobulinemia ; WM)。在CLL (Furman RR等人, *New England Journal of Medicine*, **2014**, 370, 2352-2354)及MCL (Chiron D等人, *Cancer Discovery*, **2014**, 4, 1022-1035)患者中已觀察到後天性依魯替尼抗性, 由於依魯替尼共價結合至激酶活性位點所需的C481S之突變。依魯替尼比WT低效25倍地抑制重組BTK C481S。(Woyach JA等人, *New England Journal of Medicine*, **2014**, 370, 2286-2294)共價結合半胱胺酸之損失造成無效BTK抑制且最終引起依魯替尼抗性。因此, 必需研發具有與野生型BTK及突變型C481S BTK可比之活性

的可逆ATP競爭性BTK抑制劑，來為具有後天性依魯替尼抗性之患者提供替代性治療選項。據報導BTK調節胰腺癌中之B細胞及巨噬細胞介導的T細胞抑制。(Gunderson AJ等人, Cancer Discov. **2016**, 6, 270-285)BTK抑制劑依魯替尼恢復T細胞依賴性抗腫瘤免疫反應來抑制PDAC生長且改善對化學療法之反應。除了其在B細胞發育中至關重要的作用之外，Btk亦促成巨噬細胞、嗜中性白血球及肥大細胞中之FcγR及FcεR信號傳導路徑的活化。對於自體免疫及發炎性疾病(例如類風濕性關節炎(RA)(Di Paolo JA等人, Nature Chemical Biology **2011**, 7, 41-50)及全身性紅斑性狼瘡症(SLE))中之治療性干預，Btk係有前景的標靶。(Bender AT等人, Clinical Immunology **2016**, 164, 65-77)對於慢性疾病治療，高度需要研發可逆及高選擇性之BTK抑制劑。

【發明內容】

在一個態樣中，本發明係關於式I化合物



或其醫藥學上可接受之鹽，其中

X¹及X²獨立地為S、S(O)、S(O)₂、O或N(R¹⁰)；

R¹為H、氘、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₆環烷基、C₆-C₁₀芳基、-C(O)OR⁸或-C(O)NR⁸R⁹；其中C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₆環烷基及C₆-C₁₀芳基中之各氫原子獨立地視情況經以下各

者取代：氬、鹵素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OC}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基)、 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基) $_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基) $\text{C}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHC}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基) $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基) $\text{C}(\text{O})\text{NHC}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基) $_2$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基) $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基) $_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OC}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基) $\text{C}(\text{O})\text{OC}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-\text{NHS}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基)、 $-\text{NHS}(\text{O})_2(\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基)、 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基) $\text{S}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基)、 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基) $\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基)、 $-\text{NHS}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基) $\text{S}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基) $\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基)、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基)、 $-\text{NHS}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基) $_2$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基) $_2$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基) $\text{S}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基)、 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基) $\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基)、 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基) $\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基) $_2$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基) $\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基) $_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基)、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基) $_2$ 、 $-\text{SC}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-\text{S}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-\text{S}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基)、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基)、 $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基) $_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基) $_2$ 、 $-\text{P}(\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基) $_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基) $_2$ 、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 環烷基或3員至7員雜環烷基；

各R²及R³獨立地為H、氫、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₆環烷基、C₆-C₁₀芳基、-C(O)OR⁸或-C(O)NR⁸R⁹；其中C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₆環烷基及C₆-C₁₀芳基中之各氫原子獨立地視情況經以下各者取代：氫、鹵素、-OH、-CN、-OC₁-C₆烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、-NHC(O)C₁-C₆烷基、-N(C₁-C₆烷基)C(O)C₁-C₆烷基、-NHC(O)NH₂、-NHC(O)NHC₁-C₆烷基、-N(C₁-C₆烷基)C(O)NH₂、-N(C₁-C₆烷基)C(O)NHC₁-C₆烷基、-NHC(O)N(C₁-C₆烷基)

基)₂、-N(C₁-C₆烷基)C(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-NHC(O)OC₁-C₆烷基、-N(C₁-C₆烷基)C(O)OC₁-C₆烷基、-NHS(O)(C₁-C₆烷基)、-NHS(O)₂(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)S(O)(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)S(O)₂(C₁-C₆烷基)、-NHS(O)NH₂、-NHS(O)₂NH₂、-N(C₁-C₆烷基)S(O)NH₂、-N(C₁-C₆烷基)S(O)₂NH₂、-NHS(O)NH(C₁-C₆烷基)、-NHS(O)₂NH(C₁-C₆烷基)、-NHS(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-NHS(O)₂N(C₁-C₆烷基)₂、-N(C₁-C₆烷基)S(O)NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)S(O)₂NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)S(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-N(C₁-C₆烷基)S(O)₂N(C₁-C₆烷基)₂、-CO₂H、-C(O)OC₁-C₆烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁-C₆烷基)、-C(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-SC₁-C₆烷基、-S(O)C₁-C₆烷基、-S(O)₂C₁-C₆烷基、-S(O)NH(C₁-C₆烷基)、-S(O)₂NH(C₁-C₆烷基)、-S(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-S(O)₂N(C₁-C₆烷基)₂、-P(C₁-C₆烷基)₂、-P(O)(C₁-C₆烷基)₂、C₃-C₆環烷基或3員至7員雜環烷基；或R²及R³與其所連接之碳原子結合在一起視情況形成C₅-C₇環烷基或5員至7員雜環烷基；或R²及R⁶與其所連接之原子結合在一起視情況形成5員至7員雜環烷基；

R⁴為H、C₁-C₆烷基或3員至7員雜環烷基，其中C₁-C₆烷基或3員至7員雜環烷基中之各氫原子獨立地視情況經以下各者取代：鹵素、-OH、-CN、-OC₁-C₆烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、-CO₂H、-C(O)OC₁-C₆烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁-C₆烷基)、-C(O)N(C₁-C₆烷基)₂、C₃-C₆環烷基或單環5員至7員雜環烷基；

R⁵、R⁶及R⁷各自獨立地選自由以下各者組成之群：H、氟、氯、溴、C₁-C₆烷基、-OH、-CN、-OC₁-C₆烷基、-NHC₁-C₆烷基、-N(C₁-C₆烷基)₂、C₃-C₆環烷基、3員至7員雜環烷基、-O-(C₃-C₆環烷基)、-O-(3員至7

員雜環烷基)、5員至7員雜芳基、 C_6-C_{10} 芳基及 $-CF_3$ ；其中 C_1-C_6 烷基、 $-OC_1-C_6$ 烷基、 $-NHC_1-C_6$ 烷基、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 C_3-C_6 環烷基、3員至7員雜環烷基、 $-O-(C_3-C_6\text{環烷基})$ 、 $-O-(3\text{員至}7\text{員雜環烷基})$ 、5員至7員雜芳基及 C_6-C_{10} 芳基中之各氫原子獨立地視情況經以下各者取代：氟、氯、溴、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-OC_1-C_6$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 C_3-C_7 環烷基、3員至7員雜環烷基、 C_6-C_{10} 芳基、5員至7員雜芳基、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)OC_1-C_6$ 烷基、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 及 $-C(O)N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ ；

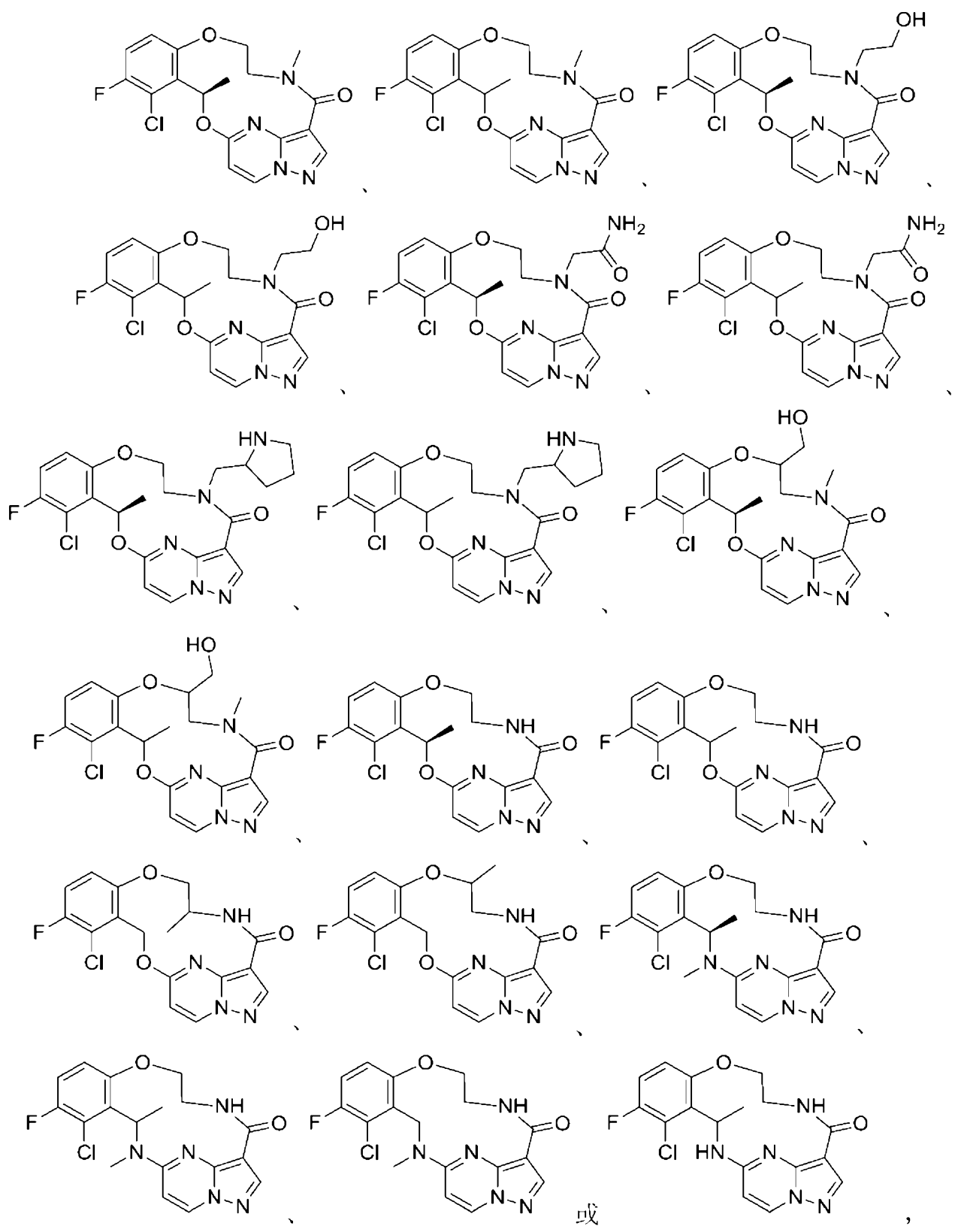
各 R^8 及 R^9 獨立地為H、氫、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_6 環烷基、3員至7員雜環烷基、 C_6-C_{10} 芳基或雜芳基；

各 R^{10} 獨立地為H、氫、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_6 環烷基、3員至7員雜環烷基、 C_6-C_{10} 芳基或單環或雙環雜芳基；其中 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_6 環烷基、3員至7員雜環烷基、 C_6-C_{10} 芳基或單環或雙環雜芳基中之各氫原子獨立地視情況經氫、鹵素、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵代烷基或 $-OR^8$ 取代；

n為1或2；且

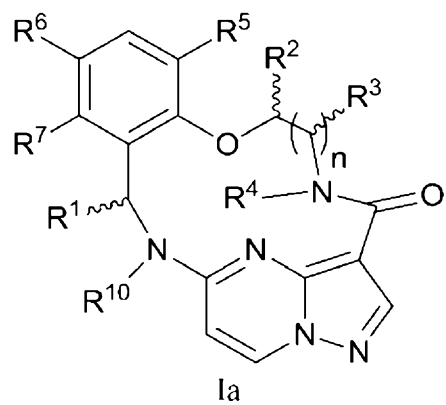
其限制條件為 R^5 或 R^7 中之至少一者不為H。

在一些實施例中，式I化合物不為下式化合物



或其醫藥學上可接受之鹽。

在另一態樣中，本發明係關於式Ia化合物



或其醫藥學上可接受之鹽，其中

R^1 為 H、氫、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、 $-C(O)OR^8$ 或 $-C(O)NR^8R^9$ ；其中 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_6 環烷基及 C_6 - C_{10} 芳基中之各氫原子獨立地視情況經以下各者取代：氫、鹵素、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-OC_1-C_6$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6$ 烷基)、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 $-NHC(O)C_1-C_6$ 烷基、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $C(O)C_1-C_6$ 烷基、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)NHC_1-C_6$ 烷基、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $C(O)NH_2$ 、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $C(O)NHC_1-C_6$ 烷基、 $-NHC(O)N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $C(O)N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 $-NHC(O)OC_1-C_6$ 烷基、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $C(O)OC_1-C_6$ 烷基、 $-NHS(O)(C_1-C_6$ 烷基)、 $-NHS(O)_2(C_1-C_6$ 烷基)、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $S(O)(C_1-C_6$ 烷基)、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $S(O)_2(C_1-C_6$ 烷基)、 $-NHS(O)NH_2$ 、 $-NHS(O)_2NH_2$ 、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $S(O)NH_2$ 、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $S(O)_2NH_2$ 、 $-NHS(O)NH(C_1-C_6$ 烷基)、 $-NHS(O)_2NH(C_1-C_6$ 烷基)、 $-NHS(O)N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 $-NHS(O)_2N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $S(O)NH(C_1-C_6$ 烷基)、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $S(O)_2NH(C_1-C_6$ 烷基)、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $S(O)N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $S(O)_2N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)OC_1-C_6$ 烷基、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_6$ 烷基)、 $-C(O)N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 $-SC_1-C_6$ 烷基、 $-S(O)C_1-C_6$ 烷基、 $-S(O)_2C_1-C_6$ 烷基、 $-S(O)NH(C_1-C_6$ 烷基)、 $-$

$S(O)_2NH(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-S(O)N(C_1-C_6 \text{ 烷基})_2$ 、 $-S(O)_2N(C_1-C_6 \text{ 烷基})_2$ 、 $-P(C_1-C_6 \text{ 烷基})_2$ 、 $-P(O)(C_1-C_6 \text{ 烷基})_2$ 、 C_3-C_6 環烷基或3員至7員雜環烷基；

各 R^2 及 R^3 獨立地為H、氬、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_6 環烷基、 C_6-C_{10} 芳基、 $-C(O)OR^8$ 或 $-C(O)NR^8R^9$ ；其中 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_6 環烷基及 C_6-C_{10} 芳基中之各氫原子獨立地視情況經以下各者取代：氬、鹵素、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-OC_1-C_6$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_1-C_6 \text{ 烷基})_2$ 、 $-NHC(O)C_1-C_6 \text{ 烷基}$ 、 $-N(C_1-C_6 \text{ 烷基})C(O)C_1-C_6 \text{ 烷基}$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)NHC_1-C_6 \text{ 烷基}$ 、 $-N(C_1-C_6 \text{ 烷基})C(O)NH_2$ 、 $-N(C_1-C_6 \text{ 烷基})C(O)NHC_1-C_6 \text{ 烷基}$ 、 $-NHC(O)N(C_1-C_6 \text{ 烷基})_2$ 、 $-N(C_1-C_6 \text{ 烷基})C(O)N(C_1-C_6 \text{ 烷基})_2$ 、 $-NHC(O)OC_1-C_6 \text{ 烷基}$ 、 $-N(C_1-C_6 \text{ 烷基})C(O)OC_1-C_6 \text{ 烷基}$ 、 $-NHS(O)(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-NHS(O)_2(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_1-C_6 \text{ 烷基})S(O)(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_1-C_6 \text{ 烷基})S(O)_2(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-NHS(O)NH_2$ 、 $-NHS(O)_2NH_2$ 、 $-N(C_1-C_6 \text{ 烷基})S(O)NH_2$ 、 $-N(C_1-C_6 \text{ 烷基})S(O)_2NH_2$ 、 $-NHS(O)NH(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-NHS(O)_2NH(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-NHS(O)N(C_1-C_6 \text{ 烷基})_2$ 、 $-NHS(O)_2N(C_1-C_6 \text{ 烷基})_2$ 、 $-N(C_1-C_6 \text{ 烷基})S(O)NH(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_1-C_6 \text{ 烷基})S(O)_2NH(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_1-C_6 \text{ 烷基})S(O)N(C_1-C_6 \text{ 烷基})_2$ 、 $-N(C_1-C_6 \text{ 烷基})S(O)_2N(C_1-C_6 \text{ 烷基})_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)OC_1-C_6 \text{ 烷基}$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-C(O)N(C_1-C_6 \text{ 烷基})_2$ 、 $-SC_1-C_6 \text{ 烷基}$ 、 $-S(O)C_1-C_6 \text{ 烷基}$ 、 $-S(O)_2C_1-C_6 \text{ 烷基}$ 、 $-S(O)NH(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-S(O)_2NH(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-S(O)N(C_1-C_6 \text{ 烷基})_2$ 、 $-S(O)_2N(C_1-C_6 \text{ 烷基})_2$ 、 $-P(C_1-C_6 \text{ 烷基})_2$ 、 $-P(O)(C_1-C_6 \text{ 烷基})_2$ 、 C_3-C_6 環烷基或3員至7員雜環烷基；或 R^2 及 R^3 與其所連接之碳原子結合在一起視情況形成 C_5-C_7 環烷基或5員至7員雜環烷基；或 R^2 及 R^6 與其所連接之原子結合在一起視情況

形成5員至7員雜環烷基；

R^4 為H、 C_1-C_6 烷基或3員至7員雜環烷基，其中 C_1-C_6 烷基或3員至7員雜環烷基中之各氫原子獨立地視情況經以下各者取代：鹵素、-OH、-CN、-OC_{1-C6}烷基、-NH₂、-NH(C_1-C_6 烷基)、-N(C_1-C_6 烷基)₂、-CO₂H、-C(O)OC_{1-C6}烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C_1-C_6 烷基)、-C(O)N(C_1-C_6 烷基)₂、 C_3-C_6 環烷基或單環5員至7員雜環烷基；

R^5 、 R^6 及 R^7 各自獨立地選自由以下各者組成之群：H、氟、氯、溴、 C_1-C_6 烷基、-OH、-CN、-OC_{1-C6}烷基、-NHC_{1-C6}烷基、-N(C_1-C_6 烷基)₂、 C_3-C_6 環烷基、3員至7員雜環烷基、-O-(C_3-C_6 環烷基)、-O-(3員至7員雜環烷基)、5員至7員雜芳基、 C_6-C_{10} 芳基及-CF₃；其中 C_1-C_6 烷基、-OC_{1-C6}烷基、-NHC_{1-C6}烷基、-N(C_1-C_6 烷基)₂、 C_3-C_6 環烷基、3員至7員雜環烷基、-O-(C_3-C_6 環烷基)、-O-(3員至7員雜環烷基)、5員至7員雜芳基及 C_6-C_{10} 芳基中之各氫原子獨立地視情況經以下各者取代：氟、氯、溴、-OH、-CN、-OC_{1-C6}烷基、-NH₂、-NH(C_1-C_6 烷基)、-N(C_1-C_6 烷基)₂、 C_3-C_7 環烷基、3員至7員雜環烷基、 C_6-C_{10} 芳基、5員至7員雜芳基、-CO₂H、-C(O)OC_{1-C6}烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C_1-C_6 烷基)及-C(O)N(C_1-C_6 烷基)₂；

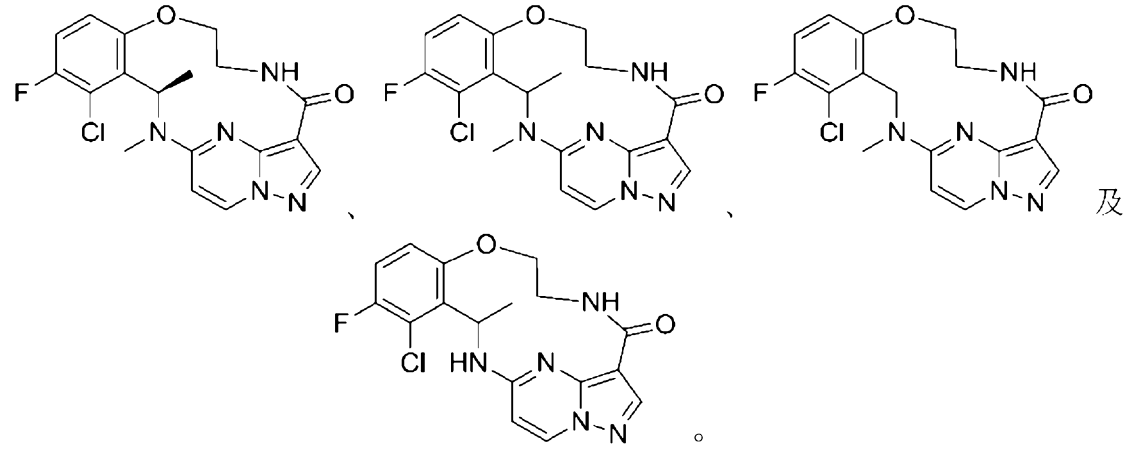
各 R^8 及 R^9 獨立地為H、氖、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_6 環烷基、3員至7員雜環烷基、 C_6-C_{10} 芳基或雜芳基；

各 R^{10} 獨立地為H、氖、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_6 環烷基、3員至7員雜環烷基、 C_6-C_{10} 芳基或單環或雙環雜芳基；其中 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_6 環烷基、3員至7員雜環烷基、 C_6-C_{10} 芳基或單環或雙環雜芳基中之各氫原子獨立地視情況經氖、鹵素、 C_1-

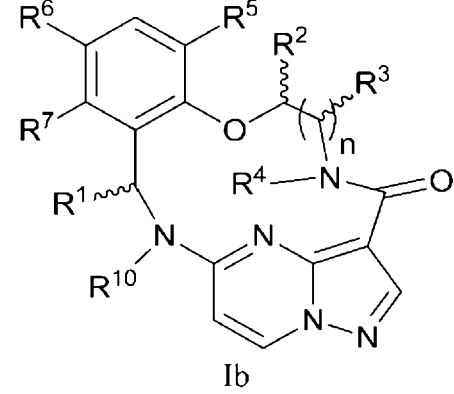
C₆烷基、C₁-C₆鹵代烷基或-OR⁸取代；

n為1或2；

其限制條件為R⁵或R⁷中之至少一者不為H；且其限制條件為該化合物不為下式化合物



在另一態樣中，本發明係關於式Ib化合物



或其醫藥學上可接受之鹽，其中

R¹為H、氫、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₆環烷基、C₆-C₁₀芳基、-C(O)OR⁸或-C(O)NR⁸R⁹；其中C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₆環烷基及C₆-C₁₀芳基中之各氫原子獨立地視情況經以下各者取代：氫、鹵素、-OH、-CN、-OC₁-C₆烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、-NHC(O)C₁-C₆烷基、-N(C₁-C₆烷基)C(O)C₁-C₆烷基、-NHC(O)NH₂、-NHC(O)NHC₁-C₆烷基、-N(C₁-C₆烷基)C(O)NH₂、-N(C₁-C₆烷基)C(O)NHC₁-C₆烷基、-NHC(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-N(C₁-C₆烷

基)C(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-NHC(O)OC₁-C₆烷基、-N(C₁-C₆烷基)C(O)OC₁-C₆烷基、-NHS(O)(C₁-C₆烷基)、-NHS(O)₂(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)S(O)(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)S(O)₂(C₁-C₆烷基)、-NHS(O)NH₂、-NHS(O)₂NH₂、-N(C₁-C₆烷基)S(O)NH₂、-N(C₁-C₆烷基)S(O)₂NH₂、-NHS(O)NH(C₁-C₆烷基)、-NHS(O)₂NH(C₁-C₆烷基)、-NHS(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-NHS(O)₂N(C₁-C₆烷基)₂、-N(C₁-C₆烷基)S(O)NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)S(O)₂NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)S(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-N(C₁-C₆烷基)S(O)₂N(C₁-C₆烷基)₂、-CO₂H、-C(O)OC₁-C₆烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁-C₆烷基)、-C(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-SC₁-C₆烷基、-S(O)C₁-C₆烷基、-S(O)₂C₁-C₆烷基、-S(O)NH(C₁-C₆烷基)、-S(O)₂NH(C₁-C₆烷基)、-S(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-S(O)₂N(C₁-C₆烷基)₂、-P(C₁-C₆烷基)₂、-P(O)(C₁-C₆烷基)₂、C₃-C₆環烷基或3員至7員雜環烷基；

各R²及R³獨立地為H、氬、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₆環烷基、C₆-C₁₀芳基、-C(O)OR⁸或-C(O)NR⁸R⁹；其中C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₆環烷基及C₆-C₁₀芳基中之各氫原子獨立地視情況經以下各者取代：氬、鹵素、-OH、-CN、-OC₁-C₆烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、-NHC(O)C₁-C₆烷基、-N(C₁-C₆烷基)C(O)C₁-C₆烷基、-NHC(O)NH₂、-NHC(O)NHC₁-C₆烷基、-N(C₁-C₆烷基)C(O)NH₂、-N(C₁-C₆烷基)C(O)NHC₁-C₆烷基、-NHC(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-N(C₁-C₆烷基)C(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-NHC(O)OC₁-C₆烷基、-N(C₁-C₆烷基)C(O)OC₁-C₆烷基、-NHS(O)(C₁-C₆烷基)、-NHS(O)₂(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)S(O)(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)S(O)₂(C₁-C₆烷基)、-NHS(O)NH₂、-NHS(O)₂NH₂、-N(C₁-C₆烷基)S(O)NH₂、-N(C₁-C₆烷基)

基) $S(O)_2NH_2$ 、 $-NHS(O)NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-NHS(O)_2NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-NHS(O)N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $-NHS(O)_2N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})S(O)NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})S(O)_2NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})S(O)N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})S(O)_2N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)OC_1-C_6\text{烷基}$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-C(O)N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $-SC_1-C_6\text{烷基}$ 、 $-S(O)C_1-C_6\text{烷基}$ 、 $-S(O)_2C_1-C_6\text{烷基}$ 、 $-S(O)NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-S(O)_2NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-S(O)N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $-S(O)_2N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $-P(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $-P(O)(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $C_3-C_6\text{環烷基}$ 或3員至7員雜環烷基；或 R^2 及 R^3 與其所連接之碳原子結合在一起視情況形成 $C_5-C_7\text{環烷基}$ 或5員至7員雜環烷基；或 R^2 及 R^6 與其所連接之原子結合在一起視情況形成5員至7員雜環烷基；

R^4 為H、 $C_1-C_6\text{烷基}$ 或3員至7員雜環烷基，其中 $C_1-C_6\text{烷基}$ 或3員至7員雜環烷基中之各氫原子獨立地視情況經以下各者取代：鹵素、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-OC_1-C_6\text{烷基}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)OC_1-C_6\text{烷基}$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-C(O)N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $C_3-C_6\text{環烷基}$ 或單環5員至7員雜環烷基；

R^5 及 R^6 各自獨立地選自由以下各者組成之群：H、氟、氯、溴、 $C_1-C_6\text{烷基}$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-OC_1-C_6\text{烷基}$ 、 $-NHC_1-C_6\text{烷基}$ 、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $C_3-C_6\text{環烷基}$ 、3員至7員雜環烷基、 $-O-(C_3-C_6\text{環烷基})$ 、 $-O-(3\text{員至}7\text{員雜環烷基})$ 、5員至7員雜芳基、 $C_6-C_{10}\text{芳基}$ 及 $-CF_3$ ；其中 $C_1-C_6\text{烷基}$ 、 $-OC_1-C_6\text{烷基}$ 、 $-NHC_1-C_6\text{烷基}$ 、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $C_3-C_6\text{環烷基}$ 、3員至7員雜環烷基、 $-O-(C_3-C_6\text{環烷基})$ 、 $-O-(3\text{員至}7\text{員雜環烷基})$ 、5員至7員雜芳基及 $C_6-C_{10}\text{芳基}$ 中之各氫原子獨立地視情況經以下各者取代：氟、氯、溴、

OH、-CN、-OC₁-C₆烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、C₃-C₇環烷基、3員至7員雜環烷基、C₆-C₁₀芳基、5員至7員雜芳基、-CO₂H、-C(O)OC₁-C₆烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁-C₆烷基)及-C(O)N(C₁-C₆烷基)₂；

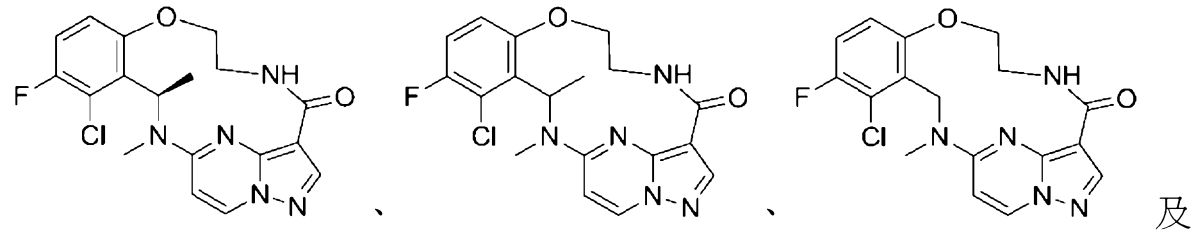
R⁷選自由以下各者組成之群：氟、氯、溴、C₁-C₆烷基、-OH、-CN、-OC₁-C₆烷基、-NHC₁-C₆烷基、-N(C₁-C₆烷基)₂、5員至7員雜芳基、C₆-C₁₀芳基及-CF₃；其中C₁-C₆烷基、5員至7員雜芳基及C₆-C₁₀芳基中之各氫原子獨立地視情況經以下各者取代：氟、氯、溴、-OH、-CN、-OC₁-C₆烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、-CO₂H、-C(O)OC₁-C₆烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁-C₆烷基)及-C(O)N(C₁-C₆烷基)₂；

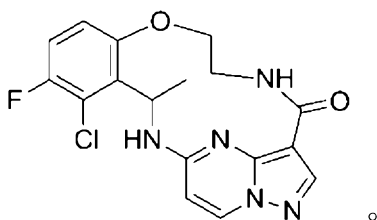
各R⁸及R⁹獨立地為H、氬、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₆環烷基、3員至7員雜環烷基、C₆-C₁₀芳基或雜芳基；

各R¹⁰獨立地為H、氬、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₆環烷基、3員至7員雜環烷基、C₆-C₁₀芳基或單環或雙環雜芳基；其中C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₆環烷基、3員至7員雜環烷基、C₆-C₁₀芳基或單環或雙環雜芳基中之各氫原子獨立地視情況經氬、鹵素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵代烷基或-OR⁸取代；

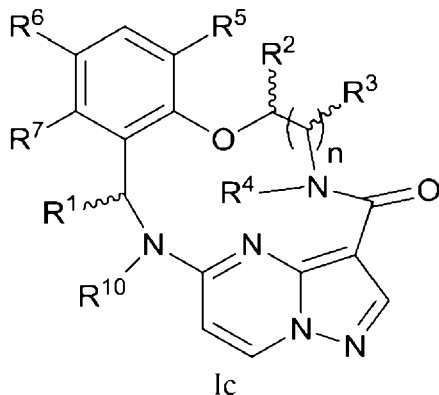
n為1或2；且

其限制條件為該化合物不為下式化合物





在另一態樣中，本發明係關於式Ic化合物



或其醫藥學上可接受之鹽，其中

R^1 為 H、氫、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、 $-C(O)OR^8$ 或 $-C(O)NR^8R^9$ ；其中 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_6 環烷基及 C_6 - C_{10} 芳基中之各氫原子獨立地視情況經以下各者取代：氫、鹵素、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-OC_1$ - C_6 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1$ - C_6 烷基)、 $-N(C_1$ - C_6 烷基) $_2$ 、 $-NHC(O)C_1$ - C_6 烷基、 $-N(C_1$ - C_6 烷基) $C(O)C_1$ - C_6 烷基、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)NHC_1$ - C_6 烷基、 $-N(C_1$ - C_6 烷基) $C(O)NH_2$ 、 $-N(C_1$ - C_6 烷基) $C(O)NHC_1$ - C_6 烷基、 $-NHC(O)N(C_1$ - C_6 烷基) $_2$ 、 $-N(C_1$ - C_6 烷基) $C(O)N(C_1$ - C_6 烷基) $_2$ 、 $-NHC(O)OC_1$ - C_6 烷基、 $-N(C_1$ - C_6 烷基) $C(O)OC_1$ - C_6 烷基、 $-NHS(O)(C_1$ - C_6 烷基)、 $-NHS(O)_2(C_1$ - C_6 烷基)、 $-N(C_1$ - C_6 烷基) $S(O)(C_1$ - C_6 烷基)、 $-N(C_1$ - C_6 烷基) $S(O)_2(C_1$ - C_6 烷基)、 $-NHS(O)NH_2$ 、 $-NHS(O)_2NH_2$ 、 $-N(C_1$ - C_6 烷基) $S(O)NH_2$ 、 $-N(C_1$ - C_6 烷基) $S(O)_2NH_2$ 、 $-NHS(O)NH(C_1$ - C_6 烷基)、 $-NHS(O)_2NH(C_1$ - C_6 烷基)、 $-NHS(O)N(C_1$ - C_6 烷基) $_2$ 、 $-NHS(O)_2N(C_1$ - C_6 烷基) $_2$ 、 $-N(C_1$ - C_6 烷基) $S(O)NH(C_1$ - C_6 烷基)、 $-$

$N(C_1-C_6\text{烷基})S(O)_2NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})S(O)N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、
 $-N(C_1-C_6\text{烷基})S(O)_2N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)OC_1-C_6\text{烷基}$ 、 $-$
 $C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-C(O)N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $-SC_1-C_6\text{烷基}$ 、 $-$
 $S(O)C_1-C_6\text{烷基}$ 、 $-S(O)_2C_1-C_6\text{烷基}$ 、 $-S(O)NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-$
 $S(O)_2NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-S(O)N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $-S(O)_2N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $-$
 $P(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $-P(O)(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $C_3-C_6\text{環烷基}$ 或3員至7員雜環烷基；

各 R^2 及 R^3 獨立地為H、氬、 $C_1-C_6\text{烷基}$ 、 $C_2-C_6\text{烯基}$ 、 $C_2-C_6\text{炔基}$ 、 $C_3-C_6\text{環烷基}$ 、 $C_6-C_{10}\text{芳基}$ 、 $-C(O)OR^8$ 或 $-C(O)NR^8R^9$ ；其中 $C_1-C_6\text{烷基}$ 、 $C_2-C_6\text{烯基}$ 、 $C_2-C_6\text{炔基}$ 、 $C_3-C_6\text{環烷基}$ 及 $C_6-C_{10}\text{芳基}$ 中之各氫原子獨立地視情況經以下各者取代：氬、鹵素、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-OC_1-C_6\text{烷基}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $-NHC(O)C_1-C_6\text{烷基}$ 、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})C(O)C_1-C_6\text{烷基}$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)NHC_1-C_6\text{烷基}$ 、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})C(O)NH_2$ 、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})C(O)NHC_1-C_6\text{烷基}$ 、 $-NHC(O)N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})C(O)N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $-NHC(O)OC_1-C_6\text{烷基}$ 、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})C(O)OC_1-C_6\text{烷基}$ 、 $-NHS(O)(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-NHS(O)_2(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})S(O)(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})S(O)_2(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-NHS(O)NH_2$ 、 $-NHS(O)_2NH_2$ 、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})S(O)NH_2$ 、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})S(O)_2NH_2$ 、 $-NHS(O)NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-NHS(O)_2NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-NHS(O)N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $-NHS(O)_2N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})S(O)NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})S(O)_2NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})S(O)N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})S(O)_2N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)OC_1-C_6\text{烷基}$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-C(O)N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $-SC_1-C_6\text{烷基}$ 、 $-S(O)C_1-C_6\text{烷基}$ 、 $-S(O)_2C_1-C_6\text{烷基}$ 、 $-S(O)NH(C_1-$

C₆烷基)、-S(O)₂NH(C₁-C₆烷基)、-S(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-S(O)₂N(C₁-C₆烷基)₂、-P(C₁-C₆烷基)₂、-P(O)(C₁-C₆烷基)₂、C₃-C₆環烷基或3員至7員雜環烷基；或R²及R³與其所連接之碳原子結合在一起視情況形成C₅-C₇環烷基或5員至7員雜環烷基；或R²及R⁶與其所連接之原子結合在一起視情況形成5員至7員雜環烷基；

R⁴為H、C₁-C₆烷基或3員至7員雜環烷基，其中C₁-C₆烷基或3員至7員雜環烷基中之各氫原子獨立地視情況經以下各者取代：鹵素、-OH、-CN、-OC₁-C₆烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、-CO₂H、-C(O)OC₁-C₆烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁-C₆烷基)、-C(O)N(C₁-C₆烷基)₂、C₃-C₆環烷基或單環5員至7員雜環烷基；

R⁵選自由以下各者組成之群：氟、氯、溴、C₁-C₆烷基、-OH、-CN、-OC₁-C₆烷基、-NHC₁-C₆烷基、-N(C₁-C₆烷基)₂、C₃-C₆環烷基、3員至7員雜環烷基、-O-(C₃-C₆環烷基)、-O-(3員至7員雜環烷基)、5員至7員雜芳基、C₆-C₁₀芳基及-CF₃；其中C₁-C₆烷基、-OC₁-C₆烷基、-NHC₁-C₆烷基、-N(C₁-C₆烷基)₂、C₃-C₆環烷基、3員至7員雜環烷基、-O-(C₃-C₆環烷基)、-O-(3員至7員雜環烷基)、5員至7員雜芳基及C₆-C₁₀芳基中之各氫原子獨立地視情況經以下各者取代：氟、氯、溴、-OH、-CN、-OC₁-C₆烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、C₃-C₇環烷基、3員至7員雜環烷基、C₆-C₁₀芳基、5員至7員雜芳基、-CO₂H、-C(O)OC₁-C₆烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁-C₆烷基)及-C(O)N(C₁-C₆烷基)₂；

R⁶及R⁷各自獨立地選自由以下各者組成之群：H、氟、氯、溴、C₁-C₆烷基、-OH、-CN、-OC₁-C₆烷基、-NHC₁-C₆烷基、-N(C₁-C₆烷基)₂、5員至7員雜芳基、C₆-C₁₀芳基及-CF₃；其中C₁-C₆烷基、5員至7員雜芳基及

C₆-C₁₀芳基中之各氫原子獨立地視情況經以下各者取代：氟、氯、溴、-OH、-CN、-OC₁-C₆烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、-CO₂H、-C(O)OC₁-C₆烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁-C₆烷基)及-C(O)N(C₁-C₆烷基)₂；

各R⁸及R⁹獨立地為H、氫、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₆環烷基、3員至7員雜環烷基、C₆-C₁₀芳基或雜芳基；

各R¹⁰獨立地為H、氫、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₆環烷基、3員至7員雜環烷基、C₆-C₁₀芳基或單環或雙環雜芳基；其中C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₆環烷基、3員至7員雜環烷基、C₆-C₁₀芳基或單環或雙環雜芳基中之各氫原子獨立地視情況經氫、鹵素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵代烷基或-OR⁸取代；及

n為1或2。

在另一態樣中，本發明係關於包含式I、Ia、Ib或Ic化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，及視情況至少一種稀釋劑、載劑或賦形劑的醫藥組合物。

在另一態樣中，本發明係針對治療癌症、疼痛、神經疾病、自體免疫疾病或炎症之方法，該方法包含向需要此類治療之個體投與有效量的至少一種式I、Ia、Ib或Ic化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

在另一態樣中，本發明係針對式I、Ia、Ib或Ic化合物或其醫藥學上可接受之鹽在製備用於治療癌症、疼痛、神經疾病、自體免疫疾病或炎症之藥物中的用途。在一些實施例中，該疾病為癌症。在一些實施例中，該疾病為自體免疫疾病。在一些實施例中，該疾病為炎症。

在另一態樣中，本發明係針對式I、Ia、Ib或Ic化合物或其醫藥學上

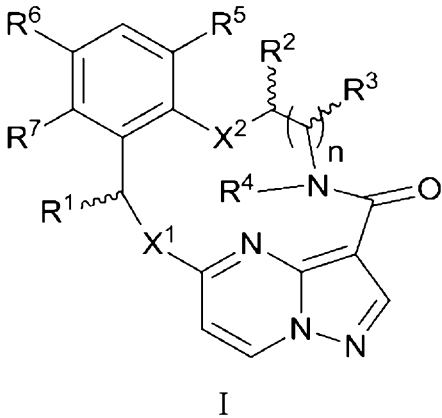
可接受之鹽用於治療癌症、疼痛、神經疾病、自體免疫疾病或炎症之用途。在一些實施例中，該疾病為癌症。在一些實施例中，該疾病為自體免疫疾病。在一些實施例中，該疾病為炎症。

在另一態樣中，本發明係針對式I、Ia、Ib或Ic化合物或其醫藥學上可接受之鹽在製備用於治療癌症、疼痛、神經疾病、自體免疫疾病或炎症之藥物中的用途，及此類化合物及鹽用於治療癌症、疼痛、神經疾病、自體免疫疾病或炎症之用途。在一些實施例中，該疾病為癌症。在一些實施例中，該疾病為自體免疫疾病。在一些實施例中，該疾病為炎症。

在又一態樣中，本發明係關於抑制包括JAK2或BTK中之一或多者之非受體酪胺酸激酶的方法，該方法包含使包含此類激酶中之一或多者的細胞與有效量的至少一種式I、Ia、Ib或Ic化合物或其醫藥學上可接受之鹽接觸，及/或與至少一種本發明之醫藥組合物接觸，其中該接觸係在活體外、離體或在活體內。

本發明之其他實施例、特徵及優勢將由以下實施方式及經由實踐本發明而顯而易見。本發明之化合物可作為任何如下所列舉條項中的實施例描述。應理解，本文所述之任何實施例可與本文所述之任何其他實施例以該等實施例不彼此抵觸之程度結合使用。

1. 一種式I化合物



或其醫藥學上可接受之鹽，其中

X^1 及 X^2 獨立地為S、S(O)、S(O)₂、O或N(R¹⁰)；

R¹為H、氫、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₆環烷基、C₆-C₁₀芳基、-C(O)OR⁸或-C(O)NR⁸R⁹；其中C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₆環烷基及C₆-C₁₀芳基中之各氫原子獨立地視情況經以下各者取代：氫、鹵素、-OH、-CN、-OC₁-C₆烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、-NHC(O)C₁-C₆烷基、-N(C₁-C₆烷基)C(O)C₁-C₆烷基、-NHC(O)NH₂、-NHC(O)NHC₁-C₆烷基、-N(C₁-C₆烷基)C(O)NH₂、-N(C₁-C₆烷基)C(O)NHC₁-C₆烷基、-NHC(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-N(C₁-C₆烷基)C(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-NHC(O)OC₁-C₆烷基、-N(C₁-C₆烷基)C(O)OC₁-C₆烷基、-NHS(O)(C₁-C₆烷基)、-NHS(O)₂(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)S(O)(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)S(O)₂(C₁-C₆烷基)、-NHS(O)NH₂、-NHS(O)₂NH₂、-N(C₁-C₆烷基)S(O)NH₂、-N(C₁-C₆烷基)S(O)₂NH₂、-NHS(O)NH(C₁-C₆烷基)、-NHS(O)₂NH(C₁-C₆烷基)、-NHS(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-NHS(O)₂N(C₁-C₆烷基)₂、-N(C₁-C₆烷基)S(O)NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)S(O)₂NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)S(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-N(C₁-C₆烷基)S(O)₂N(C₁-C₆烷基)₂、-CO₂H、-C(O)OC₁-C₆烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁-C₆烷基)、-C(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-SC₁-C₆烷基、-S(O)C₁-C₆烷基、-S(O)₂C₁-C₆烷基、-S(O)NH(C₁-C₆烷基)、-S(O)₂NH(C₁-C₆烷基)、-S(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-S(O)₂N(C₁-C₆烷基)₂、-P(C₁-C₆烷基)₂、-P(O)(C₁-C₆烷基)₂、C₃-C₆環烷基或3員至7員雜環烷基；

各R²及R³獨立地為H、氫、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₆環烷基、C₆-C₁₀芳基、-C(O)OR⁸或-C(O)NR⁸R⁹；其中C₁-C₆烷基、C₂-

C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₆環烷基及C₆-C₁₀芳基中之各氫原子獨立地視情況經以下各者取代：氬、鹵素、-OH、-CN、-OC₁-C₆烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、-NHC(O)C₁-C₆烷基、-N(C₁-C₆烷基)C(O)C₁-C₆烷基、-NHC(O)NH₂、-NHC(O)NHC₁-C₆烷基、-N(C₁-C₆烷基)C(O)NH₂、-N(C₁-C₆烷基)C(O)NHC₁-C₆烷基、-NHC(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-N(C₁-C₆烷基)C(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-NHC(O)OC₁-C₆烷基、-N(C₁-C₆烷基)C(O)OC₁-C₆烷基、-NHS(O)(C₁-C₆烷基)、-NHS(O)₂(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)S(O)(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)S(O)₂(C₁-C₆烷基)、-NHS(O)NH₂、-NHS(O)₂NH₂、-N(C₁-C₆烷基)S(O)NH₂、-N(C₁-C₆烷基)S(O)₂NH₂、-NHS(O)NH(C₁-C₆烷基)、-NHS(O)₂NH(C₁-C₆烷基)、-NHS(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-NHS(O)₂N(C₁-C₆烷基)₂、-N(C₁-C₆烷基)S(O)NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)S(O)₂NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)S(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-N(C₁-C₆烷基)S(O)₂N(C₁-C₆烷基)₂、-CO₂H、-C(O)OC₁-C₆烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁-C₆烷基)、-C(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-SC₁-C₆烷基、-S(O)C₁-C₆烷基、-S(O)₂C₁-C₆烷基、-S(O)NH(C₁-C₆烷基)、-S(O)₂NH(C₁-C₆烷基)、-S(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-S(O)₂N(C₁-C₆烷基)₂、-P(C₁-C₆烷基)₂、-P(O)(C₁-C₆烷基)₂、C₃-C₆環烷基或3員至7員雜環烷基；或R²及R³與其所連接之碳原子結合在一起視情況形成C₅-C₇環烷基或5員至7員雜環烷基；或R²及R⁶與其所連接之原子結合在一起視情況形成5員至7員雜環烷基；

R⁴為H、C₁-C₆烷基或3員至7員雜環烷基，其中C₁-C₆烷基或3員至7員雜環烷基中之各氫原子獨立地視情況經以下各者取代：鹵素、-OH、-CN、-OC₁-C₆烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、-CO₂H、

$-\text{C}(\text{O})\text{OC}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基)、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基) $_2$ 、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 環烷基或單環5員至7員雜環烷基；

R^5 、 R^6 及 R^7 各自獨立地選自由以下各者組成之群：H、氟、氯、溴、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OC}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-\text{NHC}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基) $_2$ 、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 環烷基、3員至7員雜環烷基、 $-\text{O}-(\text{C}_3\text{-C}_6$ 環烷基)、 $-\text{O}-(3$ 員至7員雜環烷基)、5員至7員雜芳基、 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 芳基及 $-\text{CF}_3$ ；其中 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-\text{OC}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-\text{NHC}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基) $_2$ 、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 環烷基、3員至7員雜環烷基、 $-\text{O}-(\text{C}_3\text{-C}_6$ 環烷基)、 $-\text{O}-(3$ 員至7員雜環烷基)、5員至7員雜芳基及 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 芳基中之各氫原子獨立地視情況經以下各者取代：氟、氯、溴、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OC}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基)、 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基) $_2$ 、 $\text{C}_3\text{-C}_7$ 環烷基、3員至7員雜環烷基、 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 芳基、5員至7員雜芳基、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基)及 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基) $_2$ ；

各 R^8 及 R^9 獨立地為H、氖、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 環烷基、3員至7員雜環烷基、 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 芳基或雜芳基；

各 R^{10} 獨立地為H、氖、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 環烷基、3員至7員雜環烷基、 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 芳基或單環或雙環雜芳基；其中 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 環烷基、3員至7員雜環烷基、 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 芳基或單環或雙環雜芳基中之各氫原子獨立地視情況經氖、鹵素、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵代烷基或 $-\text{OR}^8$ 取代；

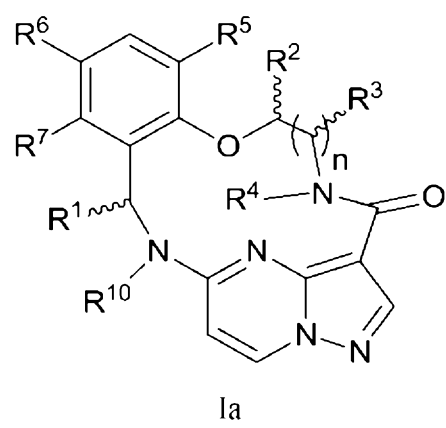
n 為1或2；且

其限制條件為 R^5 或 R^7 中之至少一者不為H。

2. 如條項1之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 X^1 為 $\text{N}(\text{R}^{10})$ 。

3. 如前述條項中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 X^2 為 O。

4. 一種式 Ia 化合物



或其醫藥學上可接受之鹽，其中

R^1 為 H、氫、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、 $-C(O)OR^8$ 或 $-C(O)NR^8R^9$ ；其中 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_6 環烷基及 C_6 - C_{10} 芳基中之各氫原子獨立地視情況經以下各者取代：氫、鹵素、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-OC_1$ - C_6 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1$ - C_6 烷基)、 $-N(C_1$ - C_6 烷基) $_2$ 、 $-NHC(O)C_1$ - C_6 烷基、 $-N(C_1$ - C_6 烷基) $C(O)C_1$ - C_6 烷基、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)NHC_1$ - C_6 烷基、 $-N(C_1$ - C_6 烷基) $C(O)NH_2$ 、 $-N(C_1$ - C_6 烷基) $C(O)NHC_1$ - C_6 烷基、 $-NHC(O)N(C_1$ - C_6 烷基) $_2$ 、 $-N(C_1$ - C_6 烷基) $C(O)N(C_1$ - C_6 烷基) $_2$ 、 $-NHC(O)OC_1$ - C_6 烷基、 $-N(C_1$ - C_6 烷基) $C(O)OC_1$ - C_6 烷基、 $-NHS(O)(C_1$ - C_6 烷基)、 $-NHS(O)_2(C_1$ - C_6 烷基)、 $-N(C_1$ - C_6 烷基) $S(O)(C_1$ - C_6 烷基)、 $-N(C_1$ - C_6 烷基) $S(O)_2(C_1$ - C_6 烷基)、 $-NHS(O)NH_2$ 、 $-NHS(O)_2NH_2$ 、 $-N(C_1$ - C_6 烷基) $S(O)NH_2$ 、 $-N(C_1$ - C_6 烷基) $S(O)_2NH_2$ 、 $-NHS(O)NH(C_1$ - C_6 烷基)、 $-NHS(O)_2NH(C_1$ - C_6 烷基)、 $-NHS(O)N(C_1$ - C_6 烷基) $_2$ 、 $-NHS(O)_2N(C_1$ - C_6 烷基) $_2$ 、 $-N(C_1$ - C_6 烷基) $S(O)NH(C_1$ - C_6 烷基)、 $-N(C_1$ - C_6 烷基) $S(O)_2NH(C_1$ - C_6 烷基)、 $-N(C_1$ - C_6 烷基) $S(O)N(C_1$ - C_6 烷基) $_2$ 、

-N(C₁-C₆ 烷基)S(O)₂N(C₁-C₆ 烷基)₂、-CO₂H、-C(O)OC₁-C₆ 烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁-C₆ 烷基)、-C(O)N(C₁-C₆ 烷基)₂、-SC₁-C₆ 烷基、-S(O)C₁-C₆ 烷基、-S(O)₂C₁-C₆ 烷基、-S(O)NH(C₁-C₆ 烷基)、-S(O)₂NH(C₁-C₆ 烷基)、-S(O)N(C₁-C₆ 烷基)₂、-S(O)₂N(C₁-C₆ 烷基)₂、-P(C₁-C₆ 烷基)₂、-P(O)(C₁-C₆ 烷基)₂、C₃-C₆ 環烷基或3員至7員雜環烷基；

各R²及R³獨立地為H、氬、C₁-C₆ 烷基、C₂-C₆ 烯基、C₂-C₆ 炔基、C₃-C₆ 環烷基、C₆-C₁₀ 芳基、-C(O)OR⁸或-C(O)NR⁸R⁹；其中C₁-C₆ 烷基、C₂-C₆ 烯基、C₂-C₆ 炔基、C₃-C₆ 環烷基及C₆-C₁₀ 芳基中之各氫原子獨立地視情況經以下各者取代：氬、鹵素、-OH、-CN、-OC₁-C₆ 烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₆ 烷基)、-N(C₁-C₆ 烷基)₂、-NHC(O)C₁-C₆ 烷基、-N(C₁-C₆ 烷基)C(O)C₁-C₆ 烷基、-NHC(O)NH₂、-NHC(O)NHC₁-C₆ 烷基、-N(C₁-C₆ 烷基)C(O)NH₂、-N(C₁-C₆ 烷基)C(O)NHC₁-C₆ 烷基、-NHC(O)N(C₁-C₆ 烷基)₂、-N(C₁-C₆ 烷基)C(O)N(C₁-C₆ 烷基)₂、-NHC(O)OC₁-C₆ 烷基、-N(C₁-C₆ 烷基)C(O)OC₁-C₆ 烷基、-NHS(O)(C₁-C₆ 烷基)、-NHS(O)₂(C₁-C₆ 烷基)、-N(C₁-C₆ 烷基)S(O)(C₁-C₆ 烷基)、-N(C₁-C₆ 烷基)S(O)₂(C₁-C₆ 烷基)、-NHS(O)NH₂、-NHS(O)₂NH₂、-N(C₁-C₆ 烷基)S(O)NH₂、-N(C₁-C₆ 烷基)S(O)₂NH₂、-NHS(O)NH(C₁-C₆ 烷基)、-NHS(O)₂NH(C₁-C₆ 烷基)、-NHS(O)N(C₁-C₆ 烷基)₂、-NHS(O)₂N(C₁-C₆ 烷基)₂、-N(C₁-C₆ 烷基)S(O)NH(C₁-C₆ 烷基)、-N(C₁-C₆ 烷基)S(O)₂NH(C₁-C₆ 烷基)、-N(C₁-C₆ 烷基)S(O)N(C₁-C₆ 烷基)₂、-N(C₁-C₆ 烷基)S(O)₂N(C₁-C₆ 烷基)₂、-CO₂H、-C(O)OC₁-C₆ 烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁-C₆ 烷基)、-C(O)N(C₁-C₆ 烷基)₂、-SC₁-C₆ 烷基、-S(O)C₁-C₆ 烷基、-S(O)₂C₁-C₆ 烷基、-S(O)NH(C₁-C₆ 烷基)、-S(O)₂NH(C₁-C₆ 烷基)、-S(O)N(C₁-C₆ 烷基)₂、-S(O)₂N(C₁-C₆

烷基)₂、-P(C₁-C₆烷基)₂、-P(O)(C₁-C₆烷基)₂、C₃-C₆環烷基或3員至7員雜環烷基；或R²及R³與其所連接之碳原子結合在一起視情況形成C₅-C₇環烷基或5員至7員雜環烷基；或R²及R⁶與其所連接之原子結合在一起視情況形成5員至7員雜環烷基；

R⁴為H、C₁-C₆烷基或3員至7員雜環烷基，其中C₁-C₆烷基或3員至7員雜環烷基中之各氫原子獨立地視情況經以下各者取代：鹵素、-OH、-CN、-OC₁-C₆烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、-CO₂H、-C(O)OC₁-C₆烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁-C₆烷基)、-C(O)N(C₁-C₆烷基)₂、C₃-C₆環烷基或單環5員至7員雜環烷基；

R⁵、R⁶及R⁷各自獨立地選自由以下各者組成之群：H、氟、氯、溴、C₁-C₆烷基、-OH、-CN、-OC₁-C₆烷基、-NHC₁-C₆烷基、-N(C₁-C₆烷基)₂、C₃-C₆環烷基、3員至7員雜環烷基、-O-(C₃-C₆環烷基)、-O-(3員至7員雜環烷基)、5員至7員雜芳基、C₆-C₁₀芳基及-CF₃；其中C₁-C₆烷基、-OC₁-C₆烷基、-NHC₁-C₆烷基、-N(C₁-C₆烷基)₂、C₃-C₆環烷基、3員至7員雜環烷基、-O-(C₃-C₆環烷基)、-O-(3員至7員雜環烷基)、5員至7員雜芳基及C₆-C₁₀芳基中之各氫原子獨立地視情況經以下各者取代：氟、氯、溴、-OH、-CN、-OC₁-C₆烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、C₃-C₇環烷基、3員至7員雜環烷基、C₆-C₁₀芳基、5員至7員雜芳基、-CO₂H、-C(O)OC₁-C₆烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁-C₆烷基)及-C(O)N(C₁-C₆烷基)₂；

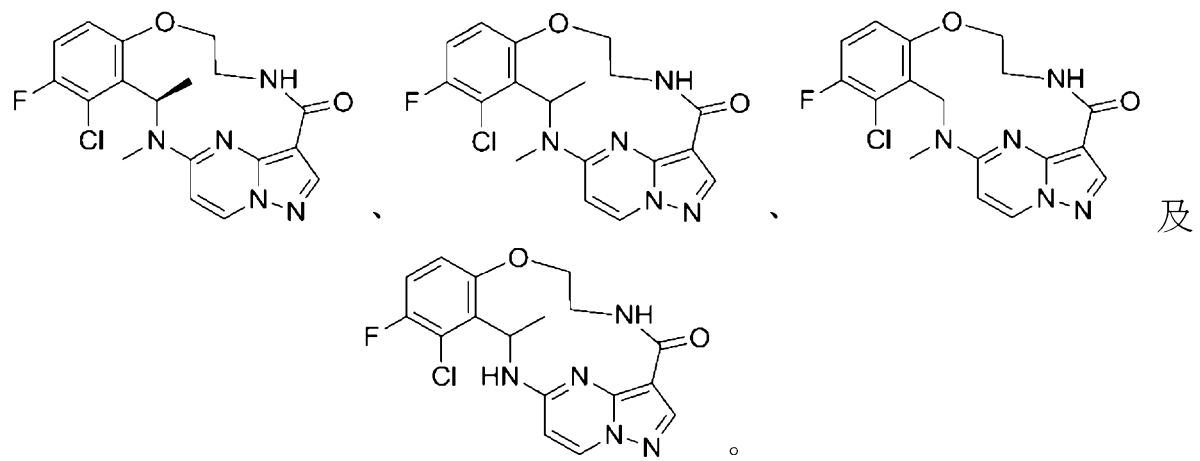
各R⁸及R⁹獨立地為H、氫、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₆環烷基、3員至7員雜環烷基、C₆-C₁₀芳基或雜芳基；

各R¹⁰獨立地為H、氫、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₆

環烷基、3員至7員雜環烷基、C₆-C₁₀芳基或單環或雙環雜芳基；其中C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₆環烷基、3員至7員雜環烷基、C₆-C₁₀芳基或單環或雙環雜芳基中之各氫原子獨立地視情況經氘、鹵素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵代烷基或-OR⁸取代；

n為1或2；

其限制條件為R⁵或R⁷中之至少一者不為H；且其限制條件為該化合物不為下式化合物



5. 如前述條項中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中R⁷選自由以下各者組成之群：氟、氯、溴、C₁-C₆烷基、-OH、-CN、-OC₁-C₆烷基、-NHC₁-C₆烷基、-N(C₁-C₆烷基)₂、5員至7員雜芳基、C₆-C₁₀芳基及-CF₃；其中C₁-C₆烷基、5員至7員雜芳基及C₆-C₁₀芳基中之各氫原子獨立地視情況經以下各者取代：氟、氯、溴、-OH、-CN、-OC₁-C₆烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、-CO₂H、-C(O)OC₁-C₆烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁-C₆烷基)及-C(O)N(C₁-C₆烷基)₂。

6. 如前述條項中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中R⁷選自由以下各者組成之群：氟、氯、溴、C₁-C₆烷基、-OH、-CN、-OC₁-C₆烷基、5員至7員雜芳基及-CF₃。

7. 如前述條項中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^7 為氟。

8. 如條項1至6中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^7 為氯。

9. 如條項1至6中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^7 為-CN。

10. 如條項1至6中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^7 為 $-CF_3$ 。

11. 如條項1至4中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^5 選自由以下各者組成之群：氟、氯、溴、 C_1 - C_6 烷基、-OH、-CN、- OC_1 - C_6 烷基、- NHC_1 - C_6 烷基、- $N(C_1$ - C_6 烷基) $_2$ 、 C_3 - C_6 環烷基、3員至7員雜環烷基、-O-(C_3 - C_6 環烷基)、-O-(3員至7員雜環烷基)、5員至7員雜芳基、 C_6 - C_{10} 芳基及 $-CF_3$ ；其中 C_1 - C_6 烷基、- OC_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 環烷基、3員至7員雜環烷基、-O-(C_3 - C_6 環烷基)、-O-(3員至7員雜環烷基)、5員至7員雜芳基及 C_6 - C_{10} 芳基中之各氫原子獨立地視情況經以下各者取代：氟、氯、溴、-OH、-CN、- OC_1 - C_6 烷基、- NH_2 、- $NH(C_1$ - C_6 烷基)、- $N(C_1$ - C_6 烷基) $_2$ 、 C_3 - C_7 環烷基、3員至7員雜環烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、5員至7員雜芳基、- CO_2H 、- $C(O)OC_1$ - C_6 烷基、- $C(O)NH_2$ 、- $C(O)NH(C_1$ - C_6 烷基)及- $C(O)N(C_1$ - C_6 烷基) $_2$ 。

12. 如條項1至4或11中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^5 選自由以下各者組成之群：氟、氯、溴、 C_1 - C_6 烷基、-OH、-CN、- OC_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 環烷基、3員至7員雜環烷基、-O-(C_3 - C_6 環烷基)、-O-(3員至7員雜環烷基)、5員至7員雜芳基、 C_6 - C_{10} 芳基及 $-CF_3$ ；其

中C₁-C₆烷基、-OC₁-C₆烷基、C₃-C₆環烷基、3員至7員雜環烷基、-O-(C₃-C₆環烷基)、-O-(3員至7員雜環烷基)、5員至7員雜芳基及C₆-C₁₀芳基中之各氫原子獨立地視情況經以下各者取代：氟、氯、溴、-OH、-CN、-OC₁-C₆烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、C₃-C₇環烷基、3員至7員雜環烷基、C₆-C₁₀芳基、5員至7員雜芳基、-CO₂H、-C(O)OC₁-C₆烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁-C₆烷基)及-C(O)N(C₁-C₆烷基)₂。

13. 如條項1至4、11或12中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中R⁵為氟。

14. 如條項1至4、11或12中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中R⁵為氯。

15. 如條項1至4、11或12中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中R⁵為溴。

16. 如條項1至4、11或12中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中R⁵為-OC₁-C₆烷基。

17. 如條項16之化合物，其中R⁵為甲氧基、乙氧基、異丙氧基或正丙氧基。

18. 如條項1至4、11或12中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中R⁵為-OH。

19. 如條項1至4、11或12中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中R⁵為-CN。

20. 如條項1至4、11或12中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中R⁵為-CF₃。

21. 如條項1至4、11或12中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之

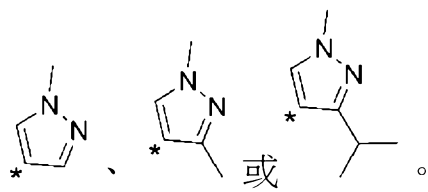
鹽，其中 R^5 為5員至7員雜芳基；其中5員至7員雜芳基中之各氫原子獨立地視情況經以下各者取代：氟、氯、溴、-OH、-CN、-OC₁-C₆烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、-CO₂H、-C(O)OC₁-C₆烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁-C₆烷基)及-C(O)N(C₁-C₆烷基)₂。

22. 如條項21之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中5員至7員雜芳基為吡咯基、呋喃基、硫代苯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、喹啉基、異喹啉基、嘌呤基、四唑基、三嗪基或吡嗪基，其視情況經一或多個選自由以下各者組成之群的取代基取代：氟、氯、溴、-OH、-CN、-OC₁-C₆烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、-CO₂H、-C(O)OC₁-C₆烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁-C₆烷基)及-C(O)N(C₁-C₆烷基)₂。

23. 如條項21之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中5員至7員雜芳基為吡唑基，其經一或多個選自由以下各者組成之群的取代基取代：氟、氯、溴、-OH、-CN、-OC₁-C₆烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、-CO₂H、-C(O)OC₁-C₆烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁-C₆烷基)及-C(O)N(C₁-C₆烷基)₂。

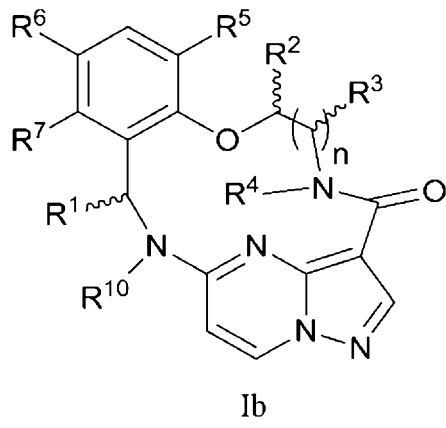
24. 如條項21之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中5員至7員雜芳基為吡啶基，其經一或多個選自由以下各者組成之群的取代基取代：氟、氯、溴、-OH、-CN、-OC₁-C₆烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、-CO₂H、-C(O)OC₁-C₆烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁-C₆烷基)及-C(O)N(C₁-C₆烷基)₂。

25. 如條項21之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中5員至7員雜芳基為



26. 如條項1至4、11或12中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^5 為 C_6 - C_{10} 芳基，其中 C_6 - C_{10} 芳基中之各氫原子獨立地視情況經以下各者取代：氟、氯、溴、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-OC_1$ - C_6 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1$ - C_6 烷基)、 $-N(C_1$ - C_6 烷基) $_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)OC_1$ - C_6 烷基、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1$ - C_6 烷基)及 $-C(O)N(C_1$ - C_6 烷基) $_2$ 。

27. 一種式Ib化合物



或其醫藥學上可接受之鹽，其中

R^1 為H、氘、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、 $-C(O)OR^8$ 或 $-C(O)NR^8R^9$ ；其中 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_6 環烷基及 C_6 - C_{10} 芳基中之各氫原子獨立地視情況經以下各者取代：氘、鹵素、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-OC_1$ - C_6 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1$ - C_6 烷基)、 $-N(C_1$ - C_6 烷基) $_2$ 、 $-NHC(O)C_1$ - C_6 烷基、 $-N(C_1$ - C_6 烷基) $C(O)C_1$ - C_6 烷基、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)NHC_1$ - C_6 烷基、 $-N(C_1$ - C_6 烷基) $C(O)NH_2$ 、 $-N(C_1$ - C_6 烷基) $C(O)NHC_1$ - C_6 烷基、 $-NHC(O)N(C_1$ - C_6 烷基) $_2$ 、 $-N(C_1$ - C_6 烷基) $C(O)N(C_1$ - C_6 烷基) $_2$ 、 $-NHC(O)OC_1$ - C_6 烷基、 $-N(C_1$ - C_6 烷基) $C(O)OC_1$ - C_6 烷基、 $-NHS(O)(C_1$ - C_6 烷基)、 $-NHS(O)_2(C_1$ - C_6 烷基)、 $-N(C_1$ - C_6 烷

基)S(O)(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)S(O)₂(C₁-C₆烷基)、-NHS(O)NH₂、-NHS(O)₂NH₂、-N(C₁-C₆烷基)S(O)NH₂、-N(C₁-C₆烷基)S(O)₂NH₂、-NHS(O)NH(C₁-C₆烷基)、-NHS(O)₂NH(C₁-C₆烷基)、-NHS(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-NHS(O)₂N(C₁-C₆烷基)₂、-N(C₁-C₆烷基)S(O)NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)S(O)₂NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)S(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-N(C₁-C₆烷基)S(O)₂N(C₁-C₆烷基)₂、-CO₂H、-C(O)OC₁-C₆烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁-C₆烷基)、-C(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-SC₁-C₆烷基、-S(O)C₁-C₆烷基、-S(O)₂C₁-C₆烷基、-S(O)NH(C₁-C₆烷基)、-S(O)₂NH(C₁-C₆烷基)、-S(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-S(O)₂N(C₁-C₆烷基)₂、-P(C₁-C₆烷基)₂、-P(O)(C₁-C₆烷基)₂、C₃-C₆環烷基或3員至7員雜環烷基；

各R²及R³獨立地為H、氬、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₆環烷基、C₆-C₁₀芳基、-C(O)OR⁸或-C(O)NR⁸R⁹；其中C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₆環烷基及C₆-C₁₀芳基中之各氫原子獨立地視情況經以下各者取代：氬、鹵素、-OH、-CN、-OC₁-C₆烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、-NHC(O)C₁-C₆烷基、-N(C₁-C₆烷基)C(O)C₁-C₆烷基、-NHC(O)NH₂、-NHC(O)NHC₁-C₆烷基、-N(C₁-C₆烷基)C(O)NH₂、-N(C₁-C₆烷基)C(O)NHC₁-C₆烷基、-NHC(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-N(C₁-C₆烷基)C(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-NHC(O)OC₁-C₆烷基、-N(C₁-C₆烷基)C(O)OC₁-C₆烷基、-NHS(O)(C₁-C₆烷基)、-NHS(O)₂(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)S(O)(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)S(O)₂(C₁-C₆烷基)、-NHS(O)NH₂、-NHS(O)₂NH₂、-N(C₁-C₆烷基)S(O)NH₂、-N(C₁-C₆烷基)S(O)₂NH₂、-NHS(O)NH(C₁-C₆烷基)、-NHS(O)₂NH(C₁-C₆烷基)、-NHS(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-NHS(O)₂N(C₁-C₆烷基)₂、-N(C₁-C₆烷基)

基)S(O)NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)S(O)₂NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)S(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-N(C₁-C₆烷基)S(O)₂N(C₁-C₆烷基)₂、-CO₂H、-C(O)OC₁-C₆烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁-C₆烷基)、-C(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-SC₁-C₆烷基、-S(O)C₁-C₆烷基、-S(O)₂C₁-C₆烷基、-S(O)NH(C₁-C₆烷基)、-S(O)₂NH(C₁-C₆烷基)、-S(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-S(O)₂N(C₁-C₆烷基)₂、-P(C₁-C₆烷基)₂、-P(O)(C₁-C₆烷基)₂、C₃-C₆環烷基或3員至7員雜環烷基；或R²及R³與其所連接之碳原子結合在一起視情況形成C₅-C₇環烷基或5員至7員雜環烷基；或R²及R⁶與其所連接之原子結合在一起視情況形成5員至7員雜環烷基；

R⁴為H、C₁-C₆烷基或3員至7員雜環烷基，其中C₁-C₆烷基或3員至7員雜環烷基中之各氫原子獨立地視情況經以下各者取代：鹵素、-OH、-CN、-OC₁-C₆烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、-CO₂H、-C(O)OC₁-C₆烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁-C₆烷基)、-C(O)N(C₁-C₆烷基)₂、C₃-C₆環烷基或單環5員至7員雜環烷基；

R⁵及R⁶各自獨立地選自由以下各者組成之群：H、氟、氯、溴、C₁-C₆烷基、-OH、-CN、-OC₁-C₆烷基、-NHC₁-C₆烷基、-N(C₁-C₆烷基)₂、C₃-C₆環烷基、3員至7員雜環烷基、-O-(C₃-C₆環烷基)、-O-(3員至7員雜環烷基)、5員至7員雜芳基、C₆-C₁₀芳基及-CF₃；其中C₁-C₆烷基、-OC₁-C₆烷基、-NHC₁-C₆烷基、-N(C₁-C₆烷基)₂、C₃-C₆環烷基、3員至7員雜環烷基、-O-(C₃-C₆環烷基)、-O-(3員至7員雜環烷基)、5員至7員雜芳基及C₆-C₁₀芳基中之各氫原子獨立地視情況經以下各者取代：氟、氯、溴、-OH、-CN、-OC₁-C₆烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、C₃-C₇環烷基、3員至7員雜環烷基、C₆-C₁₀芳基、5員至7員雜芳基、-

CO₂H、-C(O)OC₁-C₆ 烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁-C₆ 烷基)及 -C(O)N(C₁-C₆ 烷基)₂；

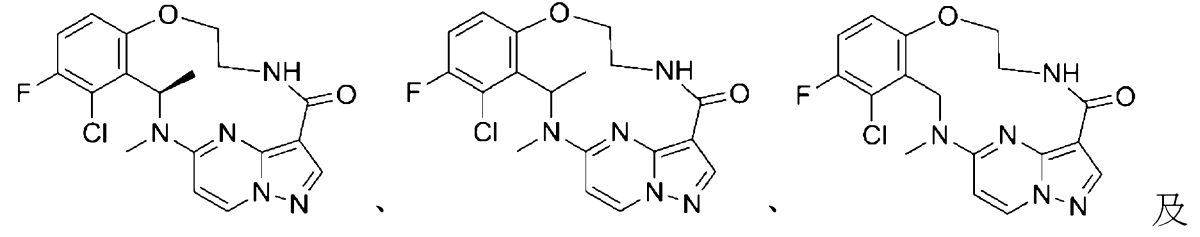
R⁷選自由以下各者組成之群：氟、氯、溴、C₁-C₆ 烷基、-OH、-CN、-OC₁-C₆ 烷基、-NHC₁-C₆ 烷基、-N(C₁-C₆ 烷基)₂、5員至7員雜芳基、C₆-C₁₀ 芳基及-CF₃；其中C₁-C₆ 烷基、5員至7員雜芳基及C₆-C₁₀ 芳基中之各氫原子獨立地視情況經以下各者取代：氟、氯、溴、-OH、-CN、-OC₁-C₆ 烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₆ 烷基)、-N(C₁-C₆ 烷基)₂、-CO₂H、-C(O)OC₁-C₆ 烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁-C₆ 烷基)及-C(O)N(C₁-C₆ 烷基)₂；

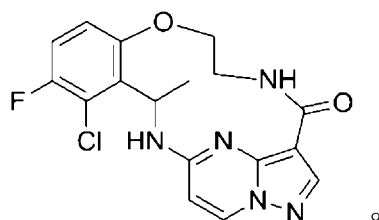
各R⁸及R⁹獨立地為H、氖、C₁-C₆ 烷基、C₂-C₆ 烯基、C₂-C₆ 炔基、C₃-C₆ 環烷基、3員至7員雜環烷基、C₆-C₁₀ 芳基或雜芳基；

各R¹⁰獨立地為H、氖、C₁-C₆ 烷基、C₂-C₆ 烯基、C₂-C₆ 炔基、C₃-C₆ 環烷基、3員至7員雜環烷基、C₆-C₁₀ 芳基或單環或雙環雜芳基；其中C₁-C₆ 烷基、C₂-C₆ 烯基、C₂-C₆ 炔基、C₃-C₆ 環烷基、3員至7員雜環烷基、C₆-C₁₀ 芳基或單環或雙環雜芳基中之各氫原子獨立地視情況經氖、鹵素、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 鹵代烷基或-OR⁸取代；

n為1或2；且

其限制條件為該化合物不為下式化合物





28. 如條項27之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^7 選自由以下各者組成之群：氟、氯、溴、 C_1 - C_6 烷基、-OH、-CN、- OC_1 - C_6 烷基、- NHC_1 - C_6 烷基、- $N(C_1$ - C_6 烷基) $_2$ 、5員至7員雜芳基、 C_6 - C_{10} 芳基及- CF_3 ；其中 C_1 - C_6 烷基、5員至7員雜芳基及 C_6 - C_{10} 芳基中之各氫原子獨立地視情況經以下各者取代：氟、氯、溴、-OH、-CN、- OC_1 - C_6 烷基、- NH_2 、- $NH(C_1$ - C_6 烷基)、- $N(C_1$ - C_6 烷基) $_2$ 、- CO_2H 、- $C(O)OC_1$ - C_6 烷基、- $C(O)NH_2$ 、- $C(O)NH(C_1$ - C_6 烷基)及- $C(O)N(C_1$ - C_6 烷基) $_2$ 。

29. 如條項27或28之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^7 選自由以下各者組成之群：氟、氯、溴、 C_1 - C_6 烷基、-OH、-CN、- OC_1 - C_6 烷基、5員至7員雜芳基及- CF_3 。

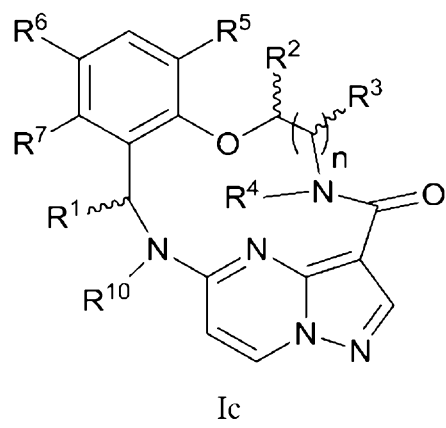
30. 如條項27至29中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^7 為氟。

31. 如條項27至29中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^7 為氯。

32. 如條項27至29中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^7 為-CN。

33. 如條項27至29中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^7 為- CF_3 。

34. 一種式Ic化合物



或其醫藥學上可接受之鹽，其中

R^1 為 H、氫、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、 $-C(O)OR^8$ 或 $-C(O)NR^8R^9$ ；其中 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_6 環烷基及 C_6 - C_{10} 芳基中之各氫原子獨立地視情況經以下各者取代：氫、鹵素、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-OC_1-C_6$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6$ 烷基)、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 $-NHC(O)C_1-C_6$ 烷基、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $C(O)C_1-C_6$ 烷基、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)NHC_1-C_6$ 烷基、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $C(O)NH_2$ 、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $C(O)NHC_1-C_6$ 烷基、 $-NHC(O)N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $C(O)N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 $-NHC(O)OC_1-C_6$ 烷基、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $C(O)OC_1-C_6$ 烷基、 $-NHS(O)(C_1-C_6$ 烷基)、 $-NHS(O)_2(C_1-C_6$ 烷基)、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $S(O)(C_1-C_6$ 烷基)、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $S(O)_2(C_1-C_6$ 烷基)、 $-NHS(O)NH_2$ 、 $-NHS(O)_2NH_2$ 、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $S(O)NH_2$ 、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $S(O)_2NH_2$ 、 $-NHS(O)NH(C_1-C_6$ 烷基)、 $-NHS(O)_2NH(C_1-C_6$ 烷基)、 $-NHS(O)N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 $-NHS(O)_2N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $S(O)NH(C_1-C_6$ 烷基)、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $S(O)_2NH(C_1-C_6$ 烷基)、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $S(O)N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $S(O)_2N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)OC_1-C_6$ 烷基、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_6$ 烷基)、 $-C(O)N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 $-SC_1-C_6$ 烷基、 $-S(O)C_1-C_6$ 烷基、 $-S(O)_2C_1-C_6$ 烷基、 $-S(O)NH(C_1-C_6$ 烷基)、 $-$

$S(O)_2NH(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-S(O)N(C_1-C_6 \text{ 烷基})_2$ 、 $-S(O)_2N(C_1-C_6 \text{ 烷基})_2$ 、 $-P(C_1-C_6 \text{ 烷基})_2$ 、 $-P(O)(C_1-C_6 \text{ 烷基})_2$ 、 C_3-C_6 環烷基或3員至7員雜環烷基；

各 R^2 及 R^3 獨立地為H、氬、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_6 環烷基、 C_6-C_{10} 芳基、 $-C(O)OR^8$ 或 $-C(O)NR^8R^9$ ；其中 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_6 環烷基及 C_6-C_{10} 芳基中之各氫原子獨立地視情況經以下各者取代：氬、鹵素、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-OC_1-C_6$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_1-C_6 \text{ 烷基})_2$ 、 $-NHC(O)C_1-C_6 \text{ 烷基}$ 、 $-N(C_1-C_6 \text{ 烷基})C(O)C_1-C_6 \text{ 烷基}$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)NHC_1-C_6 \text{ 烷基}$ 、 $-N(C_1-C_6 \text{ 烷基})C(O)NH_2$ 、 $-N(C_1-C_6 \text{ 烷基})C(O)NHC_1-C_6 \text{ 烷基}$ 、 $-NHC(O)N(C_1-C_6 \text{ 烷基})_2$ 、 $-N(C_1-C_6 \text{ 烷基})C(O)N(C_1-C_6 \text{ 烷基})_2$ 、 $-NHC(O)OC_1-C_6 \text{ 烷基}$ 、 $-N(C_1-C_6 \text{ 烷基})C(O)OC_1-C_6 \text{ 烷基}$ 、 $-NHS(O)(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-NHS(O)_2(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_1-C_6 \text{ 烷基})S(O)(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_1-C_6 \text{ 烷基})S(O)_2(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-NHS(O)NH_2$ 、 $-NHS(O)_2NH_2$ 、 $-N(C_1-C_6 \text{ 烷基})S(O)NH_2$ 、 $-N(C_1-C_6 \text{ 烷基})S(O)_2NH_2$ 、 $-NHS(O)NH(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-NHS(O)_2NH(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-NHS(O)N(C_1-C_6 \text{ 烷基})_2$ 、 $-NHS(O)_2N(C_1-C_6 \text{ 烷基})_2$ 、 $-N(C_1-C_6 \text{ 烷基})S(O)NH(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_1-C_6 \text{ 烷基})S(O)_2NH(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_1-C_6 \text{ 烷基})S(O)N(C_1-C_6 \text{ 烷基})_2$ 、 $-N(C_1-C_6 \text{ 烷基})S(O)_2N(C_1-C_6 \text{ 烷基})_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)OC_1-C_6 \text{ 烷基}$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-C(O)N(C_1-C_6 \text{ 烷基})_2$ 、 $-SC_1-C_6 \text{ 烷基}$ 、 $-S(O)C_1-C_6 \text{ 烷基}$ 、 $-S(O)_2C_1-C_6 \text{ 烷基}$ 、 $-S(O)NH(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-S(O)_2NH(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-S(O)N(C_1-C_6 \text{ 烷基})_2$ 、 $-S(O)_2N(C_1-C_6 \text{ 烷基})_2$ 、 $-P(C_1-C_6 \text{ 烷基})_2$ 、 $-P(O)(C_1-C_6 \text{ 烷基})_2$ 、 C_3-C_6 環烷基或3員至7員雜環烷基；或 R^2 及 R^3 與其所連接之碳原子結合在一起視情況形成 C_5-C_7 環烷基或5員至7員雜環烷基；或 R^2 及 R^6 與其所連接之原子結合在一起視情況

形成5員至7員雜環烷基；

R^4 為H、 C_1-C_6 烷基或3員至7員雜環烷基，其中 C_1-C_6 烷基或3員至7員雜環烷基中之各氫原子獨立地視情況經以下各者取代：鹵素、-OH、-CN、-OC_{1-C6}烷基、-NH₂、-NH(C_1-C_6 烷基)、-N(C_1-C_6 烷基)₂、-CO₂H、-C(O)OC_{1-C6}烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C_1-C_6 烷基)、-C(O)N(C_1-C_6 烷基)₂、 C_3-C_6 環烷基或單環5員至7員雜環烷基；

R^5 選自由以下各者組成之群：氟、氯、溴、 C_1-C_6 烷基、-OH、-CN、-OC_{1-C6}烷基、-NHC_{1-C6}烷基、-N(C_1-C_6 烷基)₂、 C_3-C_6 環烷基、3員至7員雜環烷基、-O-(C_3-C_6 環烷基)、-O-(3員至7員雜環烷基)、5員至7員雜芳基、 C_6-C_{10} 芳基及-CF₃；其中 C_1-C_6 烷基、-OC_{1-C6}烷基、-NHC_{1-C6}烷基、-N(C_1-C_6 烷基)₂、 C_3-C_6 環烷基、3員至7員雜環烷基、-O-(C_3-C_6 環烷基)、-O-(3員至7員雜環烷基)、5員至7員雜芳基及 C_6-C_{10} 芳基中之各氫原子獨立地視情況經以下各者取代：氟、氯、溴、-OH、-CN、-OC_{1-C6}烷基、-NH₂、-NH(C_1-C_6 烷基)、-N(C_1-C_6 烷基)₂、 C_3-C_7 環烷基、3員至7員雜環烷基、 C_6-C_{10} 芳基、5員至7員雜芳基、-CO₂H、-C(O)OC_{1-C6}烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C_1-C_6 烷基)及-C(O)N(C_1-C_6 烷基)₂；

R^6 及 R^7 各自獨立地選自由以下各者組成之群：H、氟、氯、溴、 C_1-C_6 烷基、-OH、-CN、-OC_{1-C6}烷基、-NHC_{1-C6}烷基、-N(C_1-C_6 烷基)₂、5員至7員雜芳基、 C_6-C_{10} 芳基及-CF₃；其中 C_1-C_6 烷基、5員至7員雜芳基及 C_6-C_{10} 芳基中之各氫原子獨立地視情況經以下各者取代：氟、氯、溴、-OH、-CN、-OC_{1-C6}烷基、-NH₂、-NH(C_1-C_6 烷基)、-N(C_1-C_6 烷基)₂、-CO₂H、-C(O)OC_{1-C6}烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C_1-C_6 烷基)及-C(O)N(C_1-C_6 烷基)₂；

各 R^8 及 R^9 獨立地為H、氫、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_6 環烷基、3員至7員雜環烷基、 C_6 - C_{10} 芳基或雜芳基；

各 R^{10} 獨立地為H、氫、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_6 環烷基、3員至7員雜環烷基、 C_6 - C_{10} 芳基或單環或雙環雜芳基；其中 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_6 環烷基、3員至7員雜環烷基、 C_6 - C_{10} 芳基或單環或雙環雜芳基中之各氫原子獨立地視情況經氫、鹵素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵代烷基或-OR⁸取代；及

n為1或2。

35. 如條項34之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^5 選自由以下各者組成之群：氟、氯、溴、 C_1 - C_6 烷基、-OH、-CN、-OC₁- C_6 烷基、-NHC₁- C_6 烷基、-N(C_1 - C_6 烷基)₂、 C_3 - C_6 環烷基、3員至7員雜環烷基、-O-(C_3 - C_6 環烷基)、-O-(3員至7員雜環烷基)、5員至7員雜芳基、 C_6 - C_{10} 芳基及-CF₃；其中 C_1 - C_6 烷基、-OC₁- C_6 烷基、-NHC₁- C_6 烷基、-N(C_1 - C_6 烷基)₂、 C_3 - C_6 環烷基、3員至7員雜環烷基、-O-(C_3 - C_6 環烷基)、-O-(3員至7員雜環烷基)、5員至7員雜芳基及 C_6 - C_{10} 芳基中之各氫原子獨立地視情況經以下各者取代：氟、氯、溴、-OH、-CN、-OC₁- C_6 烷基、-NH₂、-NH(C_1 - C_6 烷基)、-N(C_1 - C_6 烷基)₂、 C_3 - C_7 環烷基、3員至7員雜環烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、5員至7員雜芳基、-CO₂H、-C(O)OC₁- C_6 烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C_1 - C_6 烷基)及-C(O)N(C_1 - C_6 烷基)₂。

36. 如條項34或35之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^5 選自由以下各者組成之群：氟、氯、溴、 C_1 - C_6 烷基、-OH、-CN、-OC₁- C_6 烷基、 C_3 - C_6 環烷基、3員至7員雜環烷基、-O-(C_3 - C_6 環烷基)、-O-(3員至7員雜環烷基)、5員至7員雜芳基、 C_6 - C_{10} 芳基及-CF₃，其中 C_1 - C_6 烷基、-

OC₁-C₆烷基、C₃-C₆環烷基、3員至7員雜環烷基、-O-(C₃-C₆環烷基)、-O-(3員至7員雜環烷基)、5員至7員雜芳基及C₆-C₁₀芳基中之各氫原子獨立地視情況經以下各者取代：氟、氯、溴、-OH、-CN、-OC₁-C₆烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、C₃-C₇環烷基、3員至7員雜環烷基、C₆-C₁₀芳基、5員至7員雜芳基、-CO₂H、-C(O)OC₁-C₆烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁-C₆烷基)及-C(O)N(C₁-C₆烷基)₂。

37. 如條項34至36中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中R⁵為氟。

38. 如條項34至36中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中R⁵為氯。

39. 如條項34至36中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中R⁵為溴。

40. 如條項34至36中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中R⁵為-OC₁-C₆烷基。

41. 如條項40之化合物，其中R⁵為甲氧基、乙氧基、異丙氧基或正丙氧基。

42. 如條項34至36中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中R⁵為-OH。

43. 如條項34至36中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中R⁵為-CN。

44. 如條項34至36中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中R⁵為-CF₃。

45. 如條項34至36中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其

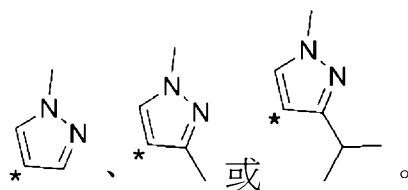
中 R^5 為5員至7員雜芳基；其中5員至7員雜芳基中之各氫原子獨立地視情況經以下各者取代：氟、氯、溴、-OH、-CN、-OC₁-C₆烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、-CO₂H、-C(O)OC₁-C₆烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁-C₆烷基)及-C(O)N(C₁-C₆烷基)₂。

46. 如條項45之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中5員至7員雜芳基為吡咯基、呋喃基、硫代苯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、喹啉基、異喹啉基、嘌呤基、四唑基、三嗪基或吡嗪基，其視情況經一或多個選自由以下各者組成之群的取代基取代：氟、氯、溴、-OH、-CN、-OC₁-C₆烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、-CO₂H、-C(O)OC₁-C₆烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁-C₆烷基)及-C(O)N(C₁-C₆烷基)₂。

47. 如條項45之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中5員至7員雜芳基為吡唑基，其經一或多個選自由以下各者組成之群的取代基取代：氟、氯、溴、-OH、-CN、-OC₁-C₆烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、-CO₂H、-C(O)OC₁-C₆烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁-C₆烷基)及-C(O)N(C₁-C₆烷基)₂。

48. 如條項45之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中5員至7員雜芳基為吡啶基，其經一或多個選自由以下各者組成之群的取代基取代：氟、氯、溴、-OH、-CN、-OC₁-C₆烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、-CO₂H、-C(O)OC₁-C₆烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁-C₆烷基)及-C(O)N(C₁-C₆烷基)₂。

49. 如條項45之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中5員至7員雜芳基為



50. 如條項34至36中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^5 為 C_6 - C_{10} 芳基，其中 C_6 - C_{10} 芳基中之各氫原子獨立地視情況經以下各者取代：氟、氯、溴、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-OC_1$ - C_6 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1$ - C_6 烷基)、 $-N(C_1$ - C_6 烷基) $_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)OC_1$ - C_6 烷基、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1$ - C_6 烷基)及 $-C(O)N(C_1$ - C_6 烷基) $_2$ 。

51. 如前述條項中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^{10} 為 H 或 C_1 - C_6 烷基。

52. 如前述條項中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^{10} 為 H 。

53. 如條項1至51中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^{10} 為 C_1 - C_6 烷基。

54. 如條項53之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^{10} 為甲基、乙基或異丙基。

55. 如前述條項中任一者之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^2 為 H 或 C_1 - C_6 烷基；其中 C_1 - C_6 烷基中之各氫原子獨立地視情況經以下各者取代：氘、鹵素、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-OC_1$ - C_6 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1$ - C_6 烷基)、 $-N(C_1$ - C_6 烷基) $_2$ 、 $-NHC(O)C_1$ - C_6 烷基、 $-N(C_1$ - C_6 烷基) $C(O)C_1$ - C_6 烷基、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)NHC_1$ - C_6 烷基、 $-N(C_1$ - C_6 烷基) $C(O)NH_2$ 、 $-N(C_1$ - C_6 烷基) $C(O)NHC_1$ - C_6 烷基、 $-NHC(O)N(C_1$ - C_6 烷基) $_2$ 、 $-N(C_1$ - C_6 烷基) $C(O)N(C_1$ - C_6 烷基) $_2$ 、 $-NHC(O)OC_1$ - C_6 烷基、 $-N(C_1$ - C_6 烷基) $C(O)OC_1$ - C_6 烷基、 $-NHS(O)(C_1$ - C_6 烷基)、 $-NHS(O)_2(C_1$ - C_6 烷基)、 $-N(C_1$ - C_6 烷基)

基)S(O)(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)S(O)₂(C₁-C₆烷基)、-NHS(O)NH₂、-NHS(O)₂NH₂、-N(C₁-C₆烷基)S(O)NH₂、-N(C₁-C₆烷基)S(O)₂NH₂、-NHS(O)NH(C₁-C₆烷基)、-NHS(O)₂NH(C₁-C₆烷基)、-NHS(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-NHS(O)₂N(C₁-C₆烷基)₂、-N(C₁-C₆烷基)S(O)NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)S(O)₂NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)S(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-N(C₁-C₆烷基)S(O)₂N(C₁-C₆烷基)₂、-CO₂H、-C(O)OC₁-C₆烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁-C₆烷基)、-C(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-SC₁-C₆烷基、-S(O)C₁-C₆烷基、-S(O)₂C₁-C₆烷基、-S(O)NH(C₁-C₆烷基)、-S(O)₂NH(C₁-C₆烷基)、-S(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-S(O)₂N(C₁-C₆烷基)₂、-P(C₁-C₆烷基)₂、-P(O)(C₁-C₆烷基)₂、C₃-C₆環烷基或3員至7員雜環烷基。

56. 如前述條項中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中R²為C₁-C₆烷基，其中C₁-C₆烷基中之一個氫原子經-OH取代。

57. 如前述條項中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中R²為-CH₂OH。

58. 如前述條項中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中n為1。

59. 如前述條項中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中n為2。

60. 如前述條項中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中各R³為H。

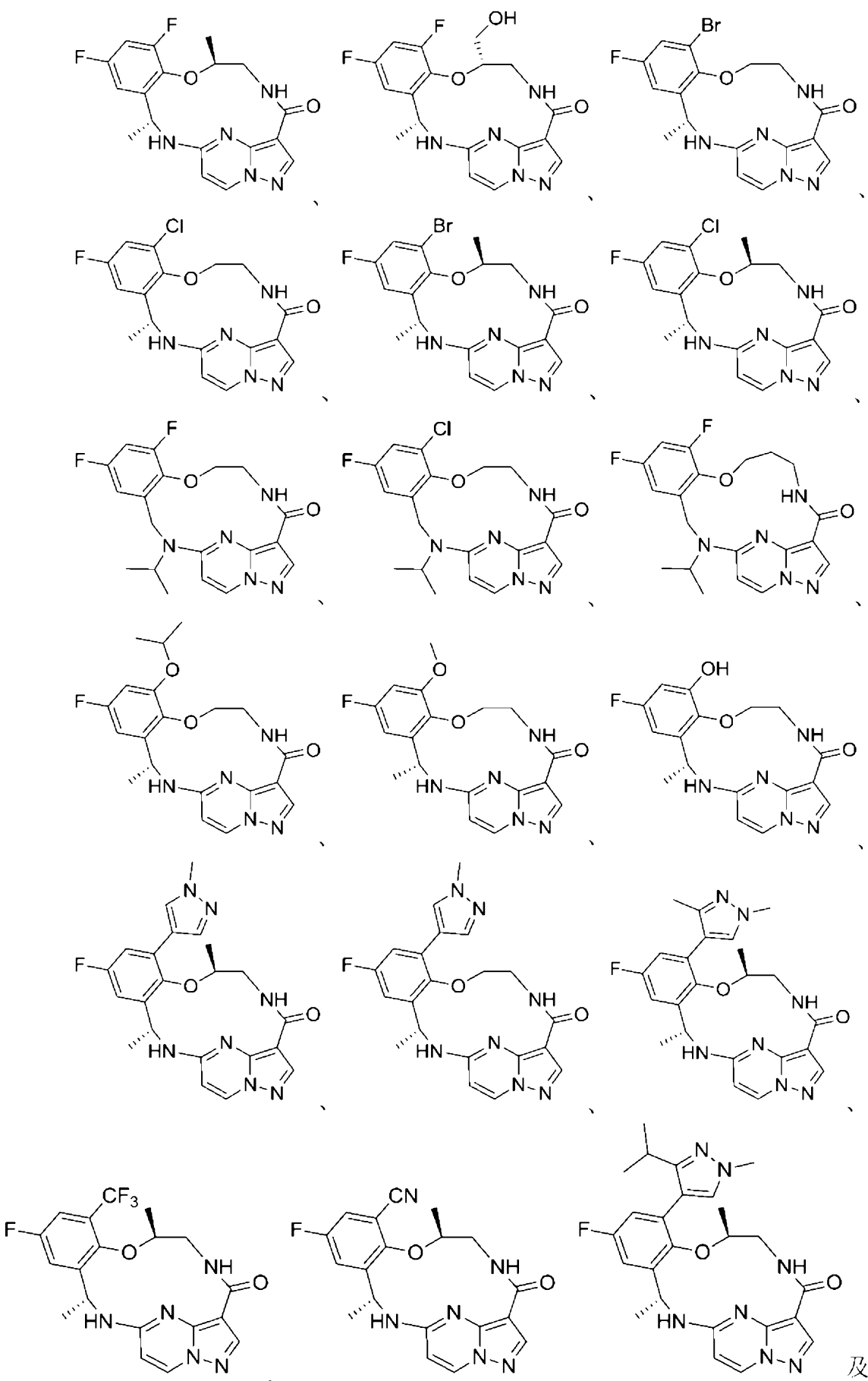
61. 如前述條項中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中R⁴為H。

62. 如前述條項中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中

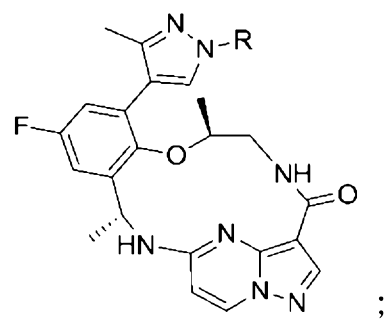
R^6 選自由以下各者組成之群：氟、氯、溴、 C_1-C_6 烷基、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-OC_1-C_6$ 烷基、 $-NHC_1-C_6$ 烷基、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、5員至7員雜芳基、 C_6-C_{10} 芳基及 $-CF_3$ ；其中 C_1-C_6 烷基、5員至7員雜芳基及 C_6-C_{10} 芳基中之各氫原子獨立地視情況經以下各者取代：鹵素、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-OC_1-C_6$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)OC_1-C_6$ 烷基、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 及 $-C(O)N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 。

63. 如前述條項中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^6 為氟。

64. 如條項1之化合物，其選自由以下各者組成之群：

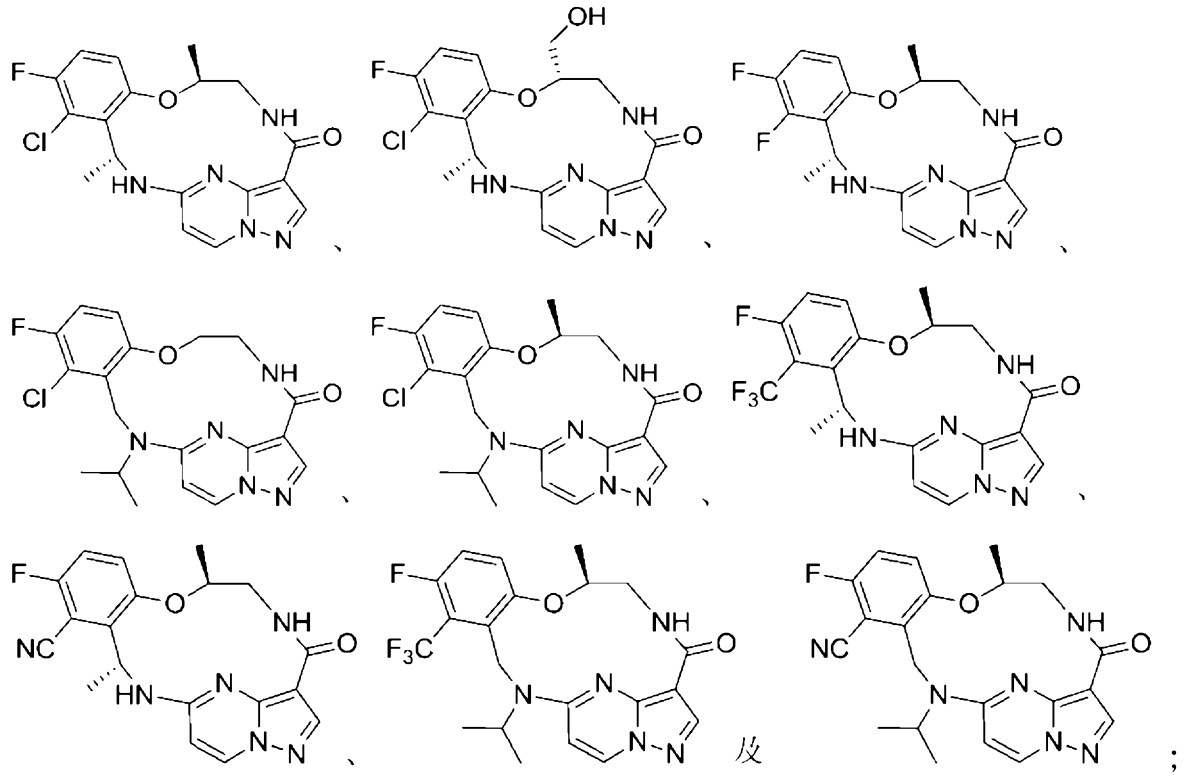


及



或其醫藥學上可接受之鹽。

65. 如條項1之化合物，其選自由以下各者組成之群：



或其醫藥學上可接受之鹽。

66. 一種醫藥組合物，其包含如前述條項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及視情況至少一種稀釋劑、載劑或賦形劑。

67. 一種治療癌症、疼痛、神經疾病、自體免疫疾病或炎症之方法，其包含向需要此類治療之個體投與有效量的至少一種如條項1至65中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

68. 一種如條項1至65中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的

用途，其用於製備用於治療癌症、疼痛、神經疾病、自體免疫疾病或炎症之藥物。

69. 一種如條項1至65中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於治療癌症、疼痛、神經疾病、自體免疫疾病或炎症。

70. 一種抑制選自由JAK2及BTK組成之群的非受體酪胺酸激酶的方法，其包含使包含此類激酶中之一或多者的細胞與有效量的至少一種如條項1至65中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽接觸，及/或與至少一種本發明之醫藥組合物接觸，其中該接觸係在活體外、離體或在活體內。

71. 如條項1至65中任一項之化合物，其用於治療患者之癌症。

72. 如條項1至65中任一項之化合物，其用於治療患者之炎症。

73. 如條項1至65中任一項之化合物，其用於治療患者之自體免疫疾病。

74. 如條項67至71中任一項之方法、用途或化合物，其中該癌症係由BTK或JAK2介導的。

75. 如條項67至73中任一項之方法、用途或化合物，其中該癌症係由遺傳改變之BTK或遺傳改變之JAK2介導的。

76. 如條項75之方法、用途或化合物，其中該遺傳改變之BTK包含至少一種抗性突變。

77. 如條項76之方法、用途或化合物，其中該至少一種抗性突變為C481S。

78. 如條項75之方法、用途或化合物，其中該癌症係由融合蛋白質介導的，該融合蛋白質包含由JAK2基因編碼之蛋白質片段及由TEL或PCM1基因編碼之蛋白質片段。

79. 如條項75之方法，其中該遺傳改變之JAK2為TEL-JAK2融合蛋白質。

80 如條項75之方法，其中該遺傳改變之JAK2為PCM1-JAK2融合蛋白質。

81. 如條項75之方法，其中該遺傳改變之JAK2包含V617F點突變。

82. 如條項67至70或73中任一項之方法、用途或化合物，其中該自體免疫疾病為類風濕性關節炎或全身性紅斑性狼瘡症。

83. 如條項67至71中任一項之方法、用途或化合物，其中該癌症選自由以下各者組成之群：NSCLC、三陰性乳癌、白血病、骨髓增生贅瘤、慢性淋巴球性白血病、套細胞白血病及胰腺癌。

【實施方式】

相關申請案之交叉參考

本申請案根據35 U.S.C. § 119(e)主張於2016年7月28日申請之美國臨時申請案第62/367,886號之優先權，其全部揭示內容均以引用之方式併入本文中。

在進一步描述本發明前，應理解，本發明並不限於所述特定實施例，因此當然可變化。亦應理解，本文所用之術語僅出於描述特定實施例之目的，並無意限制，此係因為本發明之範疇將僅由所附申請專利範圍限制。

除非另外定義，否則本文所用之所有技術及科學術語具有與本發明所屬領域之一般熟習此項技術者通常所理解相同之含義。本文所提及之所有專利、申請案、公開之申請案及其他公開案均以全文引用之方式併入本文中。若此部分中所闡述之定義與以引用之方式併入本文中之專利、申請

案或其他公開案中所闡述之定義相反或以其他方式與其不符，則此部分中所闡述之定義優先於以引用之方式併入本文中之定義。

如本文中及所附申請專利範圍中所使用，除非上下文另外明確指示，否則單數形式「一種」、「一個」及「該」包含複數個指示物。應進一步注意，申請專利範圍可經起草以排除任何視情況選用之要素。因此，此陳述意欲與對所主張要素之敘述或對「負性」限制之使用結合，作為使用如「僅僅(solely)」、「僅(only)」及其類似術語之排斥性術語的前提基礎。

如本文所用，術語「包括」、「含有」及「包含」以其開放、非限制性意義使用。

為提供更簡潔之描述，本文所給出之一些定量表述並不用術語「約」限定。應理解，不論是否明確使用術語「約」，本文所給出之每個量均意欲指實際給出值，且其亦意欲指該給出值基於一般熟習此項技術者而合理推斷的近似值，包括關於該給出值歸因於實驗及/或量測條件之等效值及近似值。當產率以百分比形式給出時，該產率係指出示該產率之實體的質量相對於同一實體在特定化學計量條件下所獲得最大量。除非另有不同指示，否則以百分比形式給出之濃度係指質量比率。

除非另外指明，否則本發明實施例之方法及技術一般根據此項技術中熟知且如整個本說明書中所引用及論述之各種一般及更特定參考文獻中所述的習知方法來執行。參見例如 Loudon, *Organic Chemistry*, 第四版, New York: Oxford University Press, 2002, 第360-361, 1084-1085頁；Smith 及 March, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 第五版, Wiley-Interscience, 2001。

本文所述化合物之化學命名一般使用市售 ACD/Name 2014

(ACD/Labs)或ChemBioDraw Ultra 13.0 (Perkin Elmer)獲得。

應瞭解，出於清晰性在各別實施例之上下文中描述的本發明某些特徵亦可在單一實施例中組合提供。相反地，為簡潔起見在單一實施例之上下文中描述的本發明之各種特徵亦可分別或以任何適合之子組合形式提供。關於由變數表示之化學基團之實施例的所有組合在此類組合包涵本身為穩定化合物之化合物(亦即可分離、表徵且測試生物活性之化合物)的程度上尤其由本申請案包涵且揭示於本文中，就如同各組合及每一組合個別且明確地揭示一般。另外，描述此類變數之實施例中所列之化學基團的所有子組合亦尤其由本發明包涵且揭示於本文中，就如同化學基團之各此類子組合及每一此類子組合個別且明確揭示於本文中一般。

定義

如本文所用，術語「烷基」包括碳原子鏈，其視情況為分支鏈且含有1至20個碳原子。應進一步理解，在某些實施例中，烷基可有利地具有有限長度，包括C₁-C₁₂、C₁-C₁₀、C₁-C₉、C₁-C₈、C₁-C₇、C₁-C₆及C₁-C₄，說明性地，此類特定有限長度之烷基(包括C₁-C₈、C₁-C₇、C₁-C₆及C₁-C₄)及其類似烷基可稱為「低碳數烷基」。說明性烷基包括但不限於甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、2-戊基、3-戊基、新戊基、己基、庚基、辛基及其類似基團。烷基可經取代或未經取代。典型取代基包括環烷基、芳基、雜芳基、雜脂環、羥基、烷氧基、芳氧基、巯基、烷硫基、芳硫基、氰基、鹵基、羰基、側氧基(=O)、硫羰基、O-胺甲醯基、N-胺甲醯基、O-胺硫甲醯基、N-胺硫甲醯基、C-醯胺基、N-醯胺基、C-羧基、O-羧基、硝基及胺基，或如本文提供之各種實施例中所述。應理解，「烷基」可與其他基團(諸如上文提供

之彼等基團)組合，以形成官能化烷基。舉例而言，如本文所述之「烷基」與「羧基」之組合可稱為「羧基烷基」基團。其他非限制性實例包括經基烷基、胺基烷基及其類似基團。

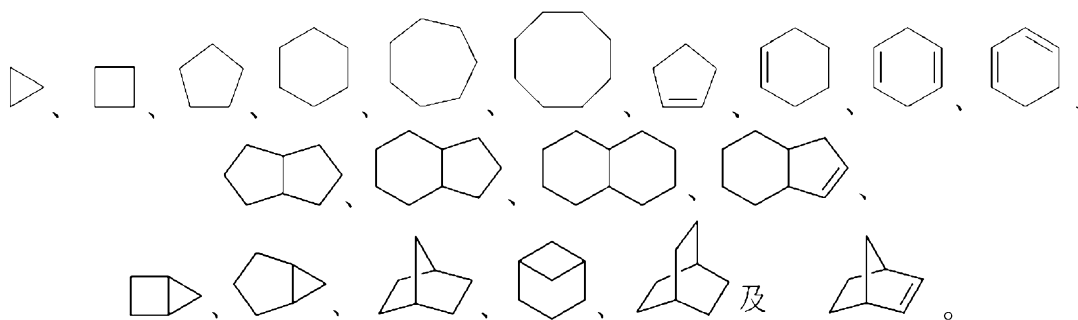
如本文所用，術語「烯基」包括碳原子鏈，其視情況為分支鏈且含有2至20個碳原子，且亦包括至少一個碳碳雙鍵(亦即 $C=C$)。應理解，在某些實施例中，烯基可有利地具有有限長度，包括 C_2-C_{12} 、 C_2-C_9 、 C_2-C_8 、 C_2-C_7 、 C_2-C_6 及 C_2-C_4 。說明性地，此類特定有限長度之烯基(包括 C_2-C_8 、 C_2-C_7 、 C_2-C_6 及 C_2-C_4)可稱為低碳數烯基。烯基可未經取代，或如對於烷基所述或如本文提供之各種實施例中所述經取代。說明性烯基包括但不限於乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基或3-丁烯基及其類似基團。

如本文所用，術語「炔基」包括碳原子鏈，其視情況為分支鏈且含有2至20個碳原子，且亦包括至少一個碳碳參鍵(亦即 $C\equiv C$)。應理解，在某些實施例中，炔基可各自有利地具有有限長度，包括 C_2-C_{12} 、 C_2-C_9 、 C_2-C_8 、 C_2-C_7 、 C_2-C_6 及 C_2-C_4 。說明性地，此類特定有限長度之烯基(包括 C_2-C_8 、 C_2-C_7 、 C_2-C_6 及 C_2-C_4)可稱為低碳數炔基。炔基可未經取代，或如對於烷基所述或如本文提供之各種實施例中所述經取代。說明性炔基包括但不限於乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基或3-丁炔基及其類似基團。

如本文所用，術語「芳基」係指具有完全共軛之 π 電子系統的6至12個碳原子之全碳單環或稠環多環基團。應理解，在某些實施例中，芳基可有利地具有有限大小，諸如 C_6-C_{10} 芳基。說明性芳基包括但不限於苯基、萘基及蒽基。芳基可未經取代，或如對於烷基所述或如本文提供之各種實

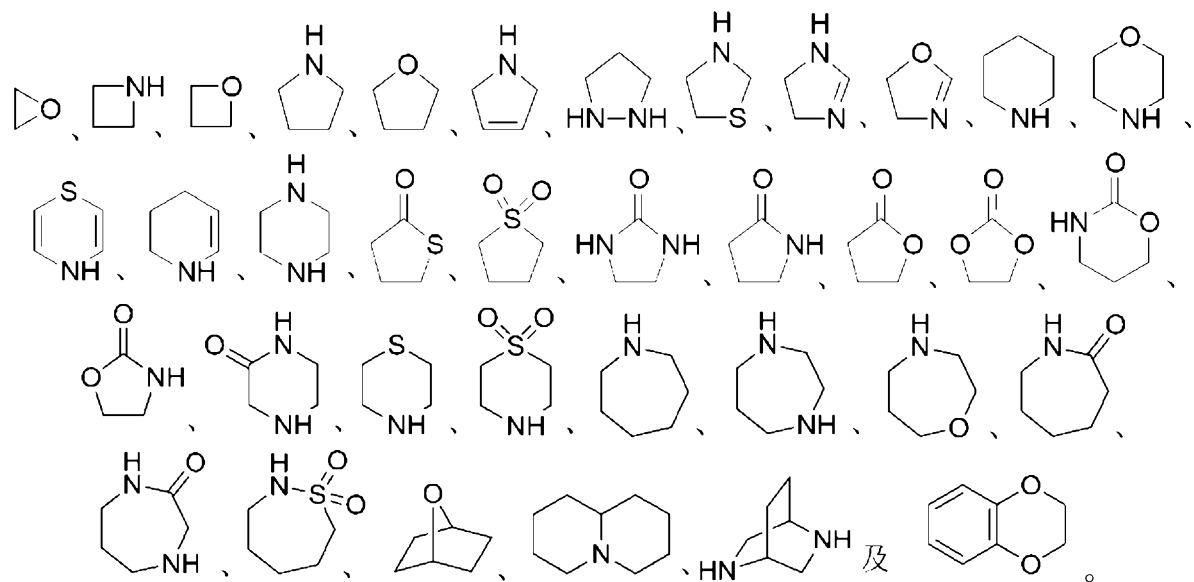
施例中所述經取代。

如本文所用，術語「環烷基」係指3員至15員全碳單環，包括全碳5員/6員或6員/6員稠合雙環，或多環稠環(「稠」環系統意謂系統中之各環與該系統中之各另一環共用相鄰碳原子對)基團，其中一或多個環可含有一或多個雙鍵，但環烷基不含完全共軛之 π 電子系統。應理解，在某些實施例中，環烷基可有利地具有有限大小，諸如C₃-C₁₃、C₃-C₉、C₃-C₆及C₄-C₆。環烷基可未經取代，或如對於烷基所述或如本文提供之各種實施例中所述經取代。說明性環烷基包括但不限於環丙基、環丁基、環戊基、環戊烯基、環戊二烯基、環己基、環己烯基、環庚基、金剛烷基、降冰片烷基、降冰片烯基、9H-芴-9-基及其類似基團。圖示中所示之環烷基之說明性實例包括以下呈適當鍵結部分形式之實體：



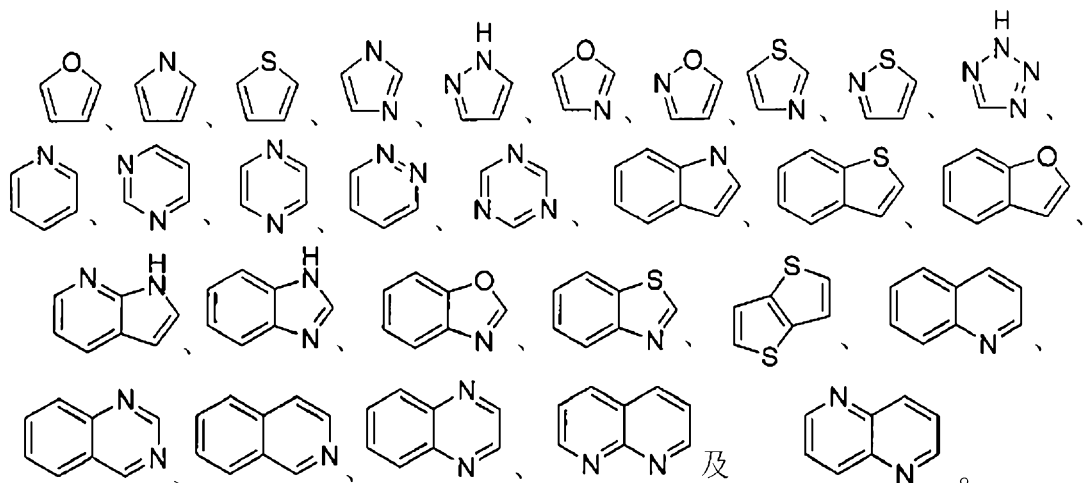
如本文所用，術語「雜環烷基」係指環中具有3至12個環原子之單環或稠環基團，其中至少一個環原子為雜原子(諸如氮、氧或硫)，剩餘環原子為碳原子。雜環烷基可視情況含有1、2、3或4個雜原子。雜環烷基亦可具有一或多個雙鍵，包括與氮之雙鍵(例如C=N或N=N)，但不含完全共軛之 π 電子系統。應理解，在某些實施例中，雜環烷基可有利地具有有限大小，諸如3至7員雜環烷基、5至7員雜環烷基及其類似基團。雜環烷基可未經取代，或如對於烷基所述或如本文提供之各種實施例中所述經取代。說明性雜環烷基包括但不限於環氧乙烷基、噻烷芳基(thianaryl)、氮

雜環丁烷基、氧雜環丁烷基、四氫呋喃基、吡咯啉基、四氫吡喃基、哌啶基、1,4-二氧雜環己烷基、嗎啉基、1,4-二噻烷基、哌嗪基、氧雜環庚烷基、3,4-二氫-2H-吡喃基、5,6-二氫-2H-吡喃基、2H-吡喃基、1,2,3,4-四氫吡啶基及其類似基團。圖示中所示之雜環烷基之說明性實例包括以下呈適當鍵結部分形式之實體：



如本文所用，術語「雜芳基」係指具有5至12個環原子之單環或稠環基團，該等環原子含有一、二、三或四個選自氮、氧及硫之環雜原子，剩餘環原子為碳原子，且亦具有完全共軛之 π 電子系統。應理解，在某些實施例中，雜芳基可有利地具有有限大小，諸如3至7員雜芳基、5至7員雜芳基及其類似基團。雜芳基可未經取代，或如對於烷基所述或如本文提供之各種實施例中所述經取代。說明性雜芳基包括但不限於吡咯基、呋喃基、硫代苯基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、喹啉基、異喹啉基、嘌呤基、四唑基、三嗪基、吡嗪基、四嗪基、喹唑啉基、喹喏啉基、噻吩基、異噁唑基、異噻唑基、噁二唑基、噻二唑基、三唑基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并異噁唑基、苯并異噻唑基及呋喃基及其類似基團。圖示中所示之雜芳基之說明性實例包括以下

呈適當鍵結部分形式之實體：



如本文所用，「羥基(hydroxy/hydroxyl)」係指-OH基團。

如本文所用，「烷氧基」係指-O-(烷基)或-O-(未經取代之環烷基)基團。代表性實例包括但不限於甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、環丙氧基、環丁氧基、環戊氧基、環己氧基及其類似基團。

如本文所用，「芳氧基」係指-O-芳基或-O-雜芳基。代表性實例包括但不限於苯氧基、吡啶氧基、呋喃氧基、噻吩氧基、嘧啶氧基、吡嗪氧基及其類似基團。

如本文所用，「巰基」係指-SH基團。

如本文所用，「烷硫基」係指-S-(烷基)或-S-(未經取代之環烷基)基團。代表性實例包括但不限於甲硫基、乙硫基、丙硫基、丁硫基、環丙硫基、環丁硫基、環戊硫基、環己硫基及其類似基團。

如本文所用，「芳硫基」係指-S-芳基或-S-雜芳基。代表性實例包括但不限於苯硫基、吡啶硫基、呋喃硫基、噻吩硫基、嘧啶硫基及其類似基團。

如本文所用，「鹵基」或「鹵素」係指氟、氯、溴或碘。

如本文所用，「氰基」係指-CN基團。

術語「側氧基」代表羰基氧。舉例而言，經側氧基取代之環戊基為環戊酮。

如本文所用，「鍵」係指共價鍵。

術語「經取代」意謂指定基團或部分攜有一或多個取代基。術語「未經取代」意謂指定基團不攜有取代基。在術語「經取代」用於描述結構系統的情況下，取代意欲出現在系統上之任何價數允許的位置。在一些實施例中，「經取代」意謂指定基團或部分攜有一個、兩個或三個取代基。在其他實施例中，「經取代」意謂指定基團或部分攜有一或兩個取代基。在其他實施例中，「經取代」意謂指定基團或部分攜有一個取代基。

如本文所用，「視情況選用」或「視情況」意謂隨後描述之事件或情況可能但未必發生，且該描述包括事件或情況發生之情況及其未發生之情況。舉例而言，「其中C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₆環烷基、3至7員雜環烷基、C₆-C₁₀芳基或單環或雙環雜芳基中之各氫原子獨立地視情況經C₁-C₆烷基取代」意謂烷基可能但不必藉由置換各烷基之氫原子而存在於C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₆環烷基、3至7員雜環烷基、C₆-C₁₀芳基或單環或雙環雜芳基中之任一者上，且該描述包括C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₆環烷基、3至7員雜環烷基、C₆-C₁₀芳基或單環或雙環雜芳基經烷基取代之情形及C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₆環烷基、3至7員雜環烷基、C₆-C₁₀芳基或單環或雙環雜芳基未經烷基取代之情形。

如本文所用，「獨立地」意謂隨後描述之事件或情況應相對於其他類似事件或環境就其自身進行理解。舉例而言，在其中數個等效氫基視情況經情況中所述之另一基團取代的情況下，使用「獨立地視情況」意謂基團

上氫原子之各情況可經另一基團取代，其中置換各氫原子之基團可相同或不同。或舉例而言，在存在均可選自可能性集合之多個基團的情況下，使用「獨立地」意謂各基團可獨立於任何其他基團而選自該可能性集合，且該情況中所選之基團可相同或不同。

如本文所用，術語「醫藥學上可接受之鹽」係指與可用於藥物中之離子相對的彼等鹽。大體上參見S.M. Berge等人，「Pharmaceutical Salts」, J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19。較佳的醫藥學上可接受之鹽為藥理學上有效且適合於與個體組織接觸而無不當毒性、刺激或過敏性反應的鹽。本文所述之化合物可具有足夠酸性之基團、足夠鹼性之基團、兩種類型之官能基或各類型均超過一個，因此與多種無機或有機鹼及無機及有機酸反應形成醫藥學上可接受之鹽。此類鹽包括：

(1) 酸加成鹽，其可藉由母化合物之游離鹼與無機酸(諸如鹽酸、氫溴酸、硝酸、磷酸、硫酸及過氯酸及其類似物)或與有機酸(諸如乙酸、草酸、(D)或(L)蘋果酸、順丁烯二酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、對甲苯磺酸、柳酸、酒石酸、檸檬酸、丁二酸或丙二酸及其類似物)反應獲得；或

(2) 當母化合物中存在之酸性質子經金屬離子(例如鹼金屬離子、鹼土金屬離子或鋁離子)置換；或與有機鹼(諸如乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、三甲胺、N-甲基葡萄糖胺及其類似物)配位時形成之鹽。

醫藥學上可接受之鹽為熟習此項技術者所熟知，且可結合本文所述之實施例涵蓋任何此類醫藥學上可接受之鹽。醫藥學上可接受之鹽之實例包括硫酸鹽、焦硫酸鹽、硫酸氫鹽、亞硫酸鹽、亞硫酸氫鹽、磷酸鹽、磷酸氫鹽、磷酸二氫鹽、偏磷酸鹽、焦磷酸鹽、氯化物、溴化物、碘化物、乙酸鹽、丙酸鹽、癸酸鹽、辛酸鹽、丙烯酸鹽、甲酸鹽、異丁酸鹽、己酸






鹽、庚酸鹽、丙炔酸鹽、乙二酸鹽、丙二酸鹽、丁二酸鹽、辛二酸鹽、癸二酸鹽、反丁烯二酸鹽、順丁烯二酸鹽、丁炔-1,4-二酸鹽、己炔-1,6-二酸鹽、苯甲酸鹽、氯苯甲酸鹽、甲基苯甲酸鹽、二硝基苯甲酸鹽、羥基苯甲酸鹽、甲氧基苯甲酸鹽、鄰苯二甲酸鹽、磺酸鹽、甲基磺酸鹽、丙基磺酸鹽、苯磺酸鹽、二甲苯磺酸鹽、萘-1-磺酸鹽、萘-2-磺酸鹽、苯乙酸鹽、苯丙酸鹽、苯丁酸鹽、檸檬酸鹽、乳酸鹽、 γ -羥丁酸鹽、乙醇酸鹽、酒石酸鹽及扁桃酸鹽。其他適合的醫藥學上可接受之鹽的清單見於 Remington's Pharmaceutical Sciences, 第 17 版, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985 中。

對於含有鹼性氮之式 I、Ia、Ib 或 Ic 化合物，醫藥學上可接受之鹽可藉由此項技術中可用之任何適合方法製備，例如用以下酸處理游離鹼：無機酸，諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、胺磺酸、硝酸、硼酸、磷酸及其類似物；或有機酸，諸如乙酸、苯乙酸、丙酸、硬脂酸、乳酸、抗壞血酸、順丁烯二酸、羥基順丁烯二酸、羥乙基磺酸、丁二酸、戊酸、反丁烯二酸、丙二酸、丙酮酸、乙二酸、乙醇酸、柳酸、油酸、棕櫚酸、月桂酸、哌喃糖苷酸(諸如葡糖醛酸或半乳糖醛酸)、 α -羥基酸(諸如杏仁酸、檸檬酸或酒石酸)、胺基酸(諸如天冬胺酸或麩胺酸)、芳族酸(諸如苯甲酸、2-乙醯氧基苯甲酸、萘甲酸或肉桂酸)、磺酸(諸如月桂基磺酸、對甲苯磺酸、甲烷磺酸或乙烷磺酸)；或酸(諸如在本文作為實例給出之彼等酸)之任何相容混合物；及根據此技術中之一般技能水準視為等效物或可接受替代物之任何其他酸及其混合物。

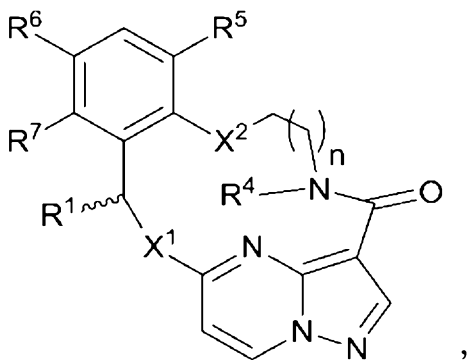
本發明亦關於式 I、Ia、Ib 或 Ic 化合物的醫藥學上可接受之前藥，及採用此類醫藥學上可接受之前藥的治療方法。術語「前藥」意謂指定化合

物之在向個體投與之後在活體內經由化學或生理過程(諸如溶劑分解或酶促裂解)或在生理條件(例如，使得達至生理pH之前藥轉化為式I、Ia、Ib或Ic化合物)下產生該化合物的前驅體。「醫藥學上可接受之前藥」為無毒、生物可耐受的且此外在生物學上適合於向個體投與之前藥。用於選擇及製備適合之前藥衍生物的說明性程序描述於例如「Design of Prodrugs」，編輯H. Bundgaard, Elsevier, 1985中。

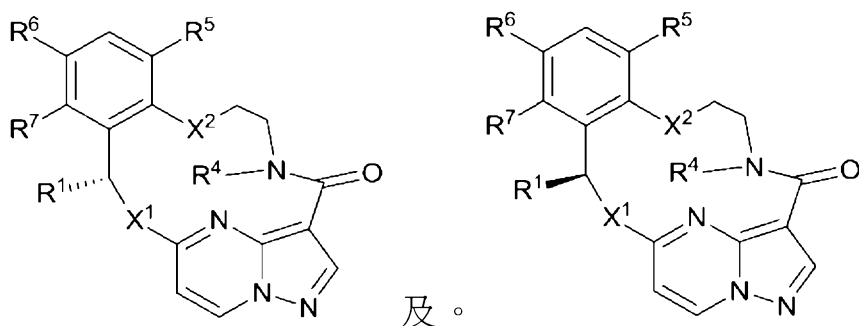
本發明亦關於式I、Ia、Ib或Ic化合物的醫藥學上活性之代謝物，及此類代謝物在本發明之方法中的用途。「醫藥學上活性之代謝物」意謂式I、Ia、Ib或Ic化合物或其鹽在體內代謝之藥理活性產物。化合物之前藥及活性代謝物可使用此項技術中已知或可用之常規技術確定。參見例如Bertolini等人, J. Med. Chem. 1997, 40, 2011-2016; Shan等人, J. Pharm. Sci. 1997, 86(7), 765-767; Bagshawe, Drug Dev. Res. 1995, 34, 220-230; Bodor, Adv. Drug Res. 1984, 13, 255-331; Bundgaard, Design of Prodrugs (Elsevier Press, 1985); 及Larsen, Design and Application of Prodrugs, Drug Design and Development (Krogsgaard-Larsen等人編輯, Harwood Academic Publishers, 1991)。

本文所描繪之任何式意欲代表該結構式之化合物以及某些變化或形式。舉例而言，本文所給出之式意欲包括外消旋形式或一或多種對映異構體、非對映異構體或幾何異構體或其混合物。另外，本文所給出之任何式意欲亦指該種化合物之水合物、溶劑合物或多晶型物或其混合物。舉例而言，應瞭解藉由含有符號「」之結構式所描繪之化合物包括符號「」所連接之碳原子的兩種立體異構體，具體而言「」之含義涵蓋鍵「」與「」。舉例而言，在一些例示性實施例中，本文所提

供之某些化合物可由下式描述：



該式應理解為涵蓋在相關碳原子處具有兩種立體化學組態之化合物，具體而言在此實施例中



本文所給出之任何式亦意欲表示化合物之未經標記之形式以及經同位素標記之形式。經同位素標記之化合物具有由本文所給出之化學式所描繪之結構，不同之處在於一或多個原子由具有所選原子質量或質量數之原子置換。可併入本發明化合物中之同位素之實例包括氫、碳、氮、氧、磷、氟、氯及碘之同位素，分別諸如 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 及 ^{125}I 。此類經同位素標記之化合物適用於代謝研究(較佳地使用 ^{14}C)；反應動力學研究(使用例如 ^2H 或 ^3H)；偵測或成像技術[諸如正電子發射斷層攝影術(PET)或單光子發射電腦斷層攝影術(SPECT)]，包括藥物或受質組織分佈分析；或適用於患者之放射性治療。此外，用諸如氘(亦即 ^2H)之較重同位素取代可獲得某些由更大代謝穩定性產生之治療優勢，例如增加之活體內半衰期或降低之劑量需求。本發明的經同位素標記之化合物及其前藥一般可藉由進行下文所描述之流

程或實例及製備中所揭示之程序，藉由用易於獲得的經同位素標記之試劑取代非同位素標記之試劑來製備。

在允許超過一種連接可能性時，本文所提及之任何二取代基意欲包涵各種此類可能性。舉例而言，提及二取代基-A-B-(其中A ≠ B)在本文係指其中A連接於第一經取代成員及B連接於第二經取代成員的此類二取代基，且其亦指其中A連接於第二成員及B連接於第一經取代成員的此類二取代基。

代表性實施例

在一些實施例中， X^1 為 $-N(R^{10})-$ 。在一些實施例中， X^2 為 $-O-$ 。在一些實施例中， X^1 為 $-N(R^{10})-$ ，且 X^2 為 $-O-$ 。

在一些實施例中， R^1 為 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、 $-C(O)OR^7$ 或 $-C(O)NR^7R^8$ ；其中 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_6 環烷基及 C_6 - C_{10} 芳基中之各氫原子獨立地視情況經以下各者取代：氬、鹵素、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-OC_1$ - C_6 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1$ - C_6 烷基)、 $-N(C_1$ - C_6 烷基) $_2$ 、 $-NHC(O)C_1$ - C_6 烷基、 $-N(C_1$ - C_6 烷基) $C(O)C_1$ - C_6 烷基、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)NHC_1$ - C_6 烷基、 $-N(C_1$ - C_6 烷基) $C(O)NH_2$ 、 $-N(C_1$ - C_6 烷基) $C(O)NHC_1$ - C_6 烷基、 $-NHC(O)N(C_1$ - C_6 烷基) $_2$ 、 $-N(C_1$ - C_6 烷基) $C(O)N(C_1$ - C_6 烷基) $_2$ 、 $-NHC(O)OC_1$ - C_6 烷基、 $-N(C_1$ - C_6 烷基) $C(O)OC_1$ - C_6 烷基、 $-NHS(O)(C_1$ - C_6 烷基)、 $-NHS(O)_2(C_1$ - C_6 烷基)、 $-N(C_1$ - C_6 烷基) $S(O)(C_1$ - C_6 烷基)、 $-N(C_1$ - C_6 烷基) $S(O)_2(C_1$ - C_6 烷基)、 $-NHS(O)NH_2$ 、 $-NHS(O)_2NH_2$ 、 $-N(C_1$ - C_6 烷基) $S(O)NH_2$ 、 $-N(C_1$ - C_6 烷基) $S(O)_2NH_2$ 、 $-NHS(O)NH(C_1$ - C_6 烷基)、 $-NHS(O)_2NH(C_1$ - C_6 烷基)、 $-NHS(O)N(C_1$ - C_6 烷基) $_2$ 、 $-NHS(O)_2N(C_1$ - C_6 烷基) $_2$ 、 $-N(C_1$ - C_6 烷基)

基)S(O)NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)S(O)₂NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)S(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-N(C₁-C₆烷基)S(O)₂N(C₁-C₆烷基)₂、-CO₂H、-C(O)OC₁-C₆烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁-C₆烷基)、-C(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-SC₁-C₆烷基、-S(O)C₁-C₆烷基、-S(O)₂C₁-C₆烷基、-S(O)NH(C₁-C₆烷基)、-S(O)₂NH(C₁-C₆烷基)、-S(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-S(O)₂N(C₁-C₆烷基)₂、-P(C₁-C₆烷基)₂、-P(O)(C₁-C₆烷基)₂、C₃-C₆環烷基或3員至7員雜環烷基。

在一些實施例中，R¹為C₁-C₆烷基，其中各氫原子獨立地視情況經以下各者取代：氬、鹵素、-OH、-CN、-OC₁-C₆烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、-NHC(O)C₁-C₆烷基、-N(C₁-C₆烷基)C(O)C₁-C₆烷基、-NHC(O)NH₂、NHC(O)NHC₁-C₆烷基、-N(C₁-C₆烷基)C(O)NH₂、-N(C₁-C₆烷基)C(O)NHC₁-C₆烷基、-NHC(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-N(C₁-C₆烷基)C(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-NHC(O)OC₁-C₆烷基、-N(C₁-C₆烷基)C(O)OC₁-C₆烷基、-NHS(O)(C₁-C₆烷基)、-NHS(O)₂(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)S(O)(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)S(O)₂(C₁-C₆烷基)、-NHS(O)NH₂、-NHS(O)₂NH₂、-N(C₁-C₆烷基)S(O)NH₂、-N(C₁-C₆烷基)S(O)₂NH₂、-NHS(O)NH(C₁-C₆烷基)、-NHS(O)₂NH(C₁-C₆烷基)、-NHS(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-NHS(O)₂N(C₁-C₆烷基)₂、-N(C₁-C₆烷基)S(O)NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)S(O)₂NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)S(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-N(C₁-C₆烷基)S(O)₂N(C₁-C₆烷基)₂、-CO₂H、-C(O)OC₁-C₆烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁-C₆烷基)、-C(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-SC₁-C₆烷基、-S(O)C₁-C₆烷基、-S(O)₂C₁-C₆烷基、-S(O)NH(C₁-C₆烷基)、-S(O)₂NH(C₁-C₆烷基)、-S(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-S(O)₂N(C₁-C₆烷基)₂、-

$P(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $-P(O)(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $C_3-C_6\text{烷基}$ 或3員至7員雜環烷基。

在一些實施例中， R^1 為甲基、乙基、異丙基、2-羥基-2-丙基、2-羥基乙基或2-氟乙基。在一些實施例中， R^1 為甲基。在一些實施例中， R^1 為乙基。在一些實施例中， R^1 為異丙基。在一些實施例中， R^1 為2-羥基-2-丙基。在一些實施例中， R^1 為2-羥基乙基。在一些實施例中， R^1 為2-氟乙基。在一些實施例中， R^1 為 D_3C- 。在一些實施例中， R^1 為 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 或 $-C(O)N(C_1-C_6\text{烷基})$ 。在一些實施例中， R^1 為 $-C(O)NHCH_3$ 。在一些實施例中， R^1 為 $-C(O)N(CH_3)_2$ 。在一些實施例中， R^1 為氰基甲基。

在一些實施例中， R^2 為 $C_1-C_6\text{烷基}$ ，其中 $C_1-C_6\text{烷基}$ 中之各氫原子獨立地視情況經一或多個選自由以下各者組成之群的部分取代： $-F$ 、 $-OH$ 、 $-OC_1-C_6\text{烷基}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 及 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 。在一些實施例中， R^2 為經 $-OH$ 取代之 $C_1-C_6\text{烷基}$ 。在一些實施例中， R^2 為 $-CH_2OH$ 。在一些實施例中， R^2 為 $C_1-C_6\text{烷基}$ 或 $-C(O)NR^7R^8$ ，其中 $C_1-C_6\text{烷基}$ 中之各氫原子獨立地視情況經一或多個選自由以下各者組成之群的部分取代： $-F$ 、 $-OH$ 、 $-OC_1-C_6\text{烷基}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 及 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ ，且 R^3 為 H 。在一些實施例中， R^2 為經 $-OH$ 取代之 $C_1-C_6\text{烷基}$ ，且 R^3 為 H 。在一些實施例中， R^2 為 $-CH_2OH$ ，且 R^3 為 H 。

在一些實施例中， R^3 為 $C_1-C_6\text{烷基}$ 或 $-C(O)NR^7R^8$ ，其中 $C_1-C_6\text{烷基}$ 中之各氫原子獨立地視情況經一或多個選自由以下各者組成之群的部分取代： $-F$ 、 $-OH$ 、 $-OC_1-C_6\text{烷基}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 及 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 。在一些實施例中， R^3 為 $C_1-C_6\text{烷基}$ 或 $-C(O)NR^7R^8$ ，其中 $C_1-C_6\text{烷基}$ 中之各氫原子獨立地視情況經一或多個選自由以下各者組成之群的部分取

代：-F、-OH、-OC₁-C₆烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)及-N(C₁-C₆烷基)₂，且R²為H。

在一些實施例中，R⁴為H。

在一些實施例中，R⁷選自由以下各者組成之群：氟、氯、溴、C₁-C₆烷基、-OH、-CN、-OC₁-C₆烷基、-NHC₁-C₆烷基、-N(C₁-C₆烷基)₂、5員至7員雜芳基、C₆-C₁₀芳基及-CF₃；其中C₁-C₆烷基、5員至7員雜芳基及C₆-C₁₀芳基中之各氫原子獨立地視情況經以下各者取代：氟、氯、溴、-OH、-CN、-OC₁-C₆烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、-CO₂H、-C(O)OC₁-C₆烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁-C₆烷基)及-C(O)N(C₁-C₆烷基)₂。

在一些實施例中，R⁷選自由以下各者組成之群：氟、氯、溴、C₁-C₆烷基、-OH、-CN、-OC₁-C₆烷基、-NHC₁-C₆烷基、-N(C₁-C₆烷基)₂、5員至7員雜芳基、C₆-C₁₀芳基及-CF₃；其中C₁-C₆烷基、5員至7員雜芳基及C₆-C₁₀芳基中之各氫原子獨立地視情況經以下各者取代：氟、氯、溴、-OH、-CN、-OC₁-C₆烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、-CO₂H、-C(O)OC₁-C₆烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁-C₆烷基)及-C(O)N(C₁-C₆烷基)₂，且R⁵為H。

在一些實施例中，R⁷選自由以下各者組成之群：氟、氯、溴、C₁-C₆烷基、-OH、-CN、-OC₁-C₆烷基、-NHC₁-C₆烷基、-N(C₁-C₆烷基)₂、5員至7員雜芳基、C₆-C₁₀芳基及-CF₃；其中C₁-C₆烷基、5員至7員雜芳基及C₆-C₁₀芳基中之各氫原子獨立地視情況經以下各者取代：氟、氯、溴、-OH、-CN、-OC₁-C₆烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、-CO₂H、-C(O)OC₁-C₆烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁-C₆烷基)及-

$C(O)N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ ， R^5 為H且 R^6 為F。

在一些實施例中， R^7 選自由以下各者組成之群：氟、氯、溴、 C_1-C_6 烷基、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-OC_1-C_6$ 烷基、5員至7員雜芳基及 $-CF_3$ 。在一些實施例中， R^7 選自由以下各者組成之群：氟、氯、溴、 C_1-C_6 烷基、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-OC_1-C_6$ 烷基、5員至7員雜芳基及 $-CF_3$ ，且 R^5 為H。在一些實施例中， R^7 選自由以下各者組成之群：氟、氯、溴、 C_1-C_6 烷基、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-OC_1-C_6$ 烷基、5員至7員雜芳基及 $-CF_3$ ， R^5 為H， R^6 為F。

在一些實施例中， R^5 選自由以下各者組成之群：氟、氯、溴、 C_1-C_6 烷基、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-OC_1-C_6$ 烷基、 $-NHC_1-C_6$ 烷基、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、5員至7員雜芳基、 C_6-C_{10} 芳基及 $-CF_3$ ；其中 C_1-C_6 烷基、 $-OC_1-C_6$ 烷基、 $-NHC_1-C_6$ 烷基、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、5員至7員雜芳基及 C_6-C_{10} 芳基中之各氫原子獨立地視情況經以下各者取代：氟、氯、溴、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-OC_1-C_6$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 C_3-C_7 環烷基、3員至7員雜環烷基、 C_6-C_{10} 芳基、5員至7員雜芳基、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)OC_1-C_6$ 烷基、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 及 $-C(O)N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 。

在一些實施例中， R^5 選自由以下各者組成之群：氟、氯、溴、 C_1-C_6 烷基、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-OC_1-C_6$ 烷基、 $-NHC_1-C_6$ 烷基、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、5員至7員雜芳基、 C_6-C_{10} 芳基及 $-CF_3$ ；其中 C_1-C_6 烷基、 $-OC_1-C_6$ 烷基、 $-NHC_1-C_6$ 烷基、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、5員至7員雜芳基及 C_6-C_{10} 芳基中之各氫原子獨立地視情況經以下各者取代：氟、氯、溴、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-OC_1-C_6$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 C_3-C_7 環烷基、3員至7員雜環烷基、 C_6-C_{10} 芳基、5員至7員雜芳基、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)OC_1-C_6$ 烷基、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 及 $-C(O)N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ ，且 R^7 為

H。

在一些實施例中， R^5 選自由以下各者組成之群：氟、氯、溴、 C_1-C_6 烷基、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-OC_1-C_6$ 烷基、 $-NHC_1-C_6$ 烷基、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、5員至7員雜芳基、 C_6-C_{10} 芳基及 $-CF_3$ ；其中 C_1-C_6 烷基、 $-OC_1-C_6$ 烷基、 $-NHC_1-C_6$ 烷基、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、5員至7員雜芳基及 C_6-C_{10} 芳基中之各氫原子獨立地視情況經以下各者取代：氟、氯、溴、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-OC_1-C_6$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 C_3-C_7 環烷基、3員至7員雜環烷基、 C_6-C_{10} 芳基、5員至7員雜芳基、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)OC_1-C_6$ 烷基、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 及 $-C(O)N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ ， R^6 為F，且 R^7 為H。

在一些實施例中， R^5 為 $-OC_1-C_6$ 烷基，其中 $-OC_1-C_6$ 烷基中之各氫原子獨立地視情況經以下各者取代：氟、氯、溴、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-OC_1-C_6$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 C_3-C_7 環烷基、3員至7員雜環烷基、 C_6-C_{10} 芳基、5員至7員雜芳基、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)OC_1-C_6$ 烷基、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 及 $-C(O)N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 。在一些實施例中， R^5 為經選自由以下各者組成之群的取代基取代之 $-OC_1-C_6$ 烷基： C_3-C_7 環烷基、3員至7員雜環烷基、 C_6-C_{10} 芳基及5員至7員雜芳基。在一些實施例中， R^5 為經苯基、氧雜環丁烷或氮雜環丁烷取代之 $-OC_1-C_6$ 烷基。在一些實施例中， R^5 為 $-O-(C_3-C_6\text{環烷基})$ 。在一些實施例中， R^5 為 $-O$ -環丙基、 $-O$ -環丁基或 $-O$ -環戊基。在一些實施例中， R^5 為 $-O-(3\text{員至}7\text{員雜環烷基})$ 。在一些實施例中， R^5 為 $-O$ -環氧乙烷基、 $-O$ -氧雜環丁烷基或 $-O$ -氮雜環丁烷基。

在其他實施例中，式I、Ia、Ib或Ic化合物選自由以下各者組成之

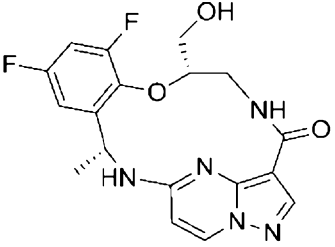
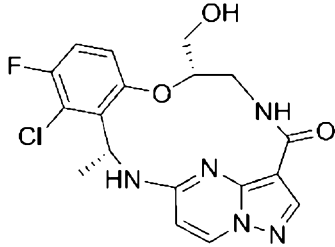
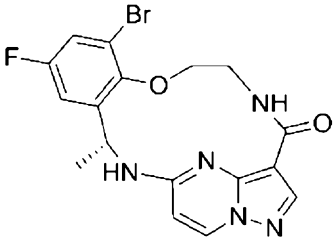
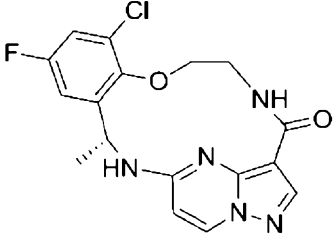
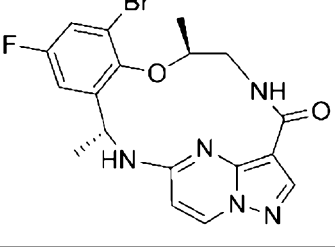
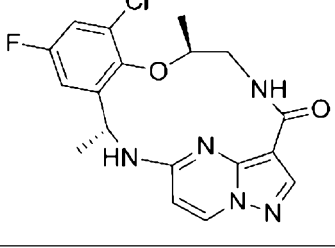
群：(7S,13R)-9,11-二氟-7,13-二甲基-6,7,13,14-四氫-1,15-乙烯橋吡啶并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜環十三烯-4(5H)-酮、(7S,13R)-12-氯-11-氟-7,13-二甲基-6,7,13,14-四氫-1,15-乙烯橋吡啶并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜環十三烯-4(5H)-酮、(7S,13R)-9,11-二氟-7-(羥甲基)-13-甲基-6,7,13,14-四氫-1,15-乙烯橋吡啶并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜環十三烯-4(5H)-酮、(7S,13R)-12-氯-11-氟-7-(羥甲基)-13-甲基-6,7,13,14-四氫-1,15-乙烯橋吡啶并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜環十三烯-4(5H)-酮、(13R)-9-溴-11-氟-13-甲基-6,7,13,14-四氫-1,15-乙烯橋吡啶并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜環十三烯-4(5H)-酮、(13R)-9-氯-11-氟-13-甲基-6,7,13,14-四氫-1,15-乙烯橋吡啶并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜環十三烯-4(5H)-酮、(7S,13R)-9-溴-11-氟-7,13-二甲基-6,7,13,14-四氫-1,15-乙烯橋吡啶并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜環十三烯-4(5H)-酮、(7S,13R)-9-氯-11-氟-7,13-二甲基-6,7,13,14-四氫-1,15-乙烯橋吡啶并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜環十三烯-4(5H)-酮、9,11-二氟-14-(丙-2-基)-6,7,13,14-四氫-1,15-乙烯橋吡啶并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜環十三烯-4(5H)-酮、9-氯-11-氟-14-(丙-2-基)-6,7,13,14-四氫-1,15-乙烯橋吡啶并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜環十三烯-4(5H)-酮、(7S,13R)-11,12-二氟-7,13-二甲基-6,7,13,14-四氫-1,15-乙烯橋吡啶并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜環十三烯-4(5H)-酮、10,12-二氟-15-(丙-2-基)-5,6,7,8,14,15-六氫-4H-1,16-乙烯橋吡啶并[4,3-g][1,5,9,11]苯并氧雜三氮雜環十四烯-4-酮、12-氯-11-氟-14-(丙-2-基)-6,7,13,14-四氫-1,15-乙烯橋吡啶并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜環十三烯-4(5H)-酮、(7S)-12-氯-11-氟-7-甲基-14-(丙-2-基)-6,7,13,14-四氫-1,15-乙烯橋吡啶并[4,3-

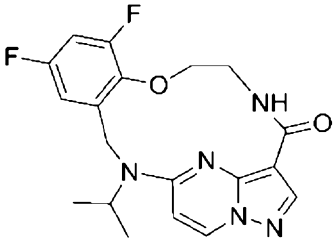
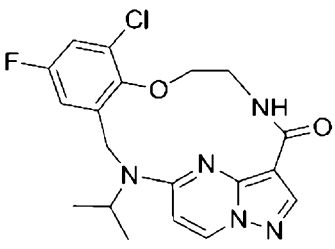
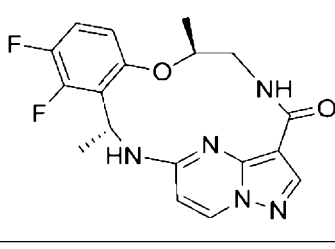
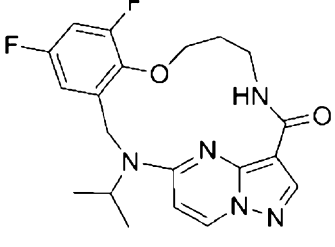
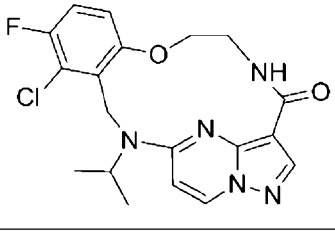
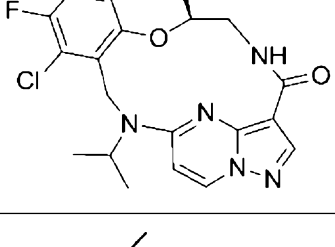
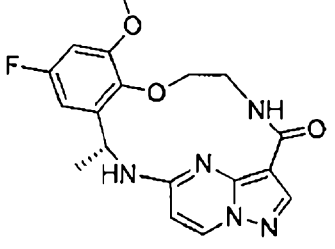
f][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜環十三烯-4(5H)-酮、(13R)-11-氟-13-甲基-9-[(丙-2-基)氧基]-6,7,13,14-四氫-1,15-乙烯橋吡啶并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜環十三烯-4(5H)-酮、(13R)-11-氟-9-甲氧基-13-甲基-6,7,13,14-四氫-1,15-乙烯橋吡啶并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜環十三烯-4(5H)-酮、(13R)-11-氟-9-羥基-13-甲基-6,7,13,14-四氫-1,15-乙烯橋吡啶并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜環十三烯-4(5H)-酮、(7S,13R)-11-氟-7,13-二甲基-9-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-6,7,13,14-四氫-1,15-乙烯橋吡啶并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜環十三烯-4(5H)-酮、(13R)-11-氟-13-甲基-9-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-6,7,13,14-四氫-1,15-乙烯橋吡啶并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜環十三烯-4(5H)-酮及(7S,13R)-9-(1,3-二甲基-1H-吡啶-4-基)-11-氟-7,13-二甲基-6,7,13,14-四氫-1,15-乙烯橋吡啶并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜環十三烯-4(5H)-酮；

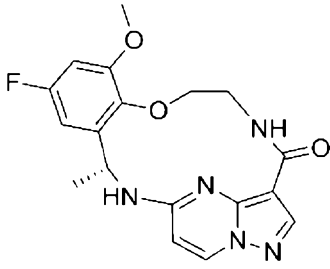
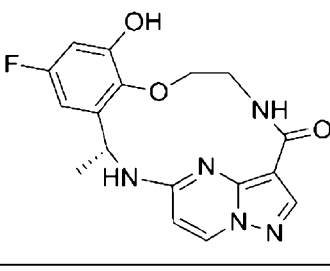
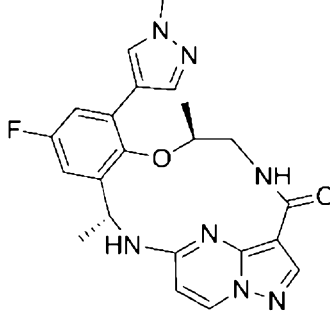
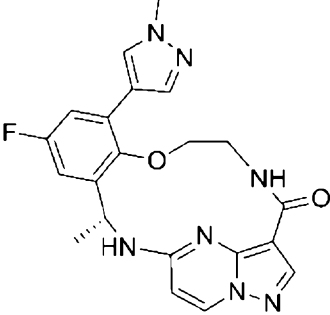
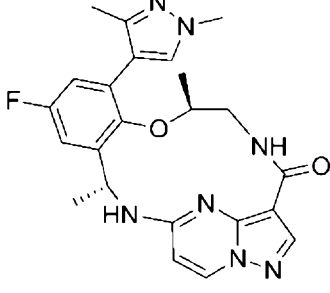
或其醫藥學上可接受之鹽。

以下表示式I、Ia、Ib及Ic化合物之說明性實施例：

化合物	結構	名稱
1		(7S,13R)-9,11-二氟-7,13-二甲基-6,7,13,14-四氫-1,15-乙烯橋吡啶并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜環十三烯-4(5H)-酮
2		(7S,13R)-12-氯-11-氟-7,13-二甲基-6,7,13,14-四氫-1,15-乙烯橋吡啶并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜環十三烯-4(5H)-酮

3		(7S,13R)-9,11-二氟-7-(羥甲基)-13-甲基-6,7,13,14-四氫-1,15-乙烯橋吡唑并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜環十三烯-4(5H)-酮
4		(7S,13R)-12- 氯 -11- 氟 -7-(羥 甲 基)-13- 甲 基 -6,7,13,14-四氫-1,15-乙烯橋吡唑并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜環十三烯-4(5H)-酮
5		(13R)-9-溴-11-氟-13-甲基-6,7,13,14-四氫-1,15-乙烯橋吡唑并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜環十三烯-4(5H)-酮
6		(13R)-9-氯-11-氟-13-甲基-6,7,13,14-四氫-1,15-乙烯橋吡唑并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜環十三烯-4(5H)-酮
7		(7S,13R)-9-溴-11-氟-7,13-二甲基-6,7,13,14-四氫-1,15-乙烯橋吡唑并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜環十三烯-4(5H)-酮
8		(7S,13R)-9-氯-11-氟-7,13-二甲基-6,7,13,14-四氫-1,15-乙烯橋吡唑并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜環十三烯-4(5H)-酮

9		9,11-二氟-14-(丙-2-基)-6,7,13,14-四氫-1,15-乙 烯橋吡唑并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜環十三 烯-4(5H)-酮
10		9-氯-11-氟-14-(丙-2-基)-6,7,13,14-四氫-1,15-乙 烯橋吡唑并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜環十三 烯-4(5H)-酮
11		(7S,13R)-11,12-二氟-7,13-二甲基-6,7,13,14-四氫- 1,15-乙 烯橋吡唑并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧雜三氮 雜環十三烯-4(5H)-酮
12		10,12-二氟-15-(丙-2-基)-5,6,7,8,14,15-六氫-4H- 1,16-乙 烯橋吡唑并[4,3-g][1,5,9,11]苯并氧雜三氮 雜環十四烯-4-酮
13		12-氯-11-氟-14-(丙-2-基)-6,7,13,14-四氫-1,15-乙 烯橋吡唑并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜環十 三烯-4(5H)-酮
14		(7S)-12-氯-11-氟-7-甲基-14-(丙-2-基)-6,7,13,14- 四氫-1,15-乙 烯橋吡唑并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧雜 三氮雜環十三烯-4(5H)-酮
15		(13R)-11-氟-13-甲基-9-[(丙-2-基)氧基]-6,7,13,14- 四氫-1,15-乙 烯橋吡唑并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧雜 三氮雜環十三烯-4(5H)-酮

16		(13R)-11-氟-9-甲氧基-13-甲基-6,7,13,14-四氫-1,15-乙烯橋吡唑并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜環十三烯-4(5H)-酮
17		(13R)-11-氟-9-羥基-13-甲基-6,7,13,14-四氫-1,15-乙烯橋吡唑并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜環十三烯-4(5H)-酮
18		(7S,13R)-11-氟-7,13-二甲基-9-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-6,7,13,14-四氫-1,15-乙烯橋吡唑并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜環十三烯-4(5H)-酮
19		(13R)-11-氟-13-甲基-9-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-6,7,13,14-四氫-1,15-乙烯橋吡唑并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜環十三烯-4(5H)-酮
20		(7S,13R)-9-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-11-氟-7,13-二甲基-6,7,13,14-四氫-1,15-乙烯橋吡唑并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜環十三烯-4(5H)-酮

熟習此項技術者應認識到本文中列出或說明之物質並非詳盡的且亦可選擇此等所定義術語之範疇內的其他物質。

醫藥組合物

出於治療目的，包含本文所述化合物之醫藥組合物可進一步包含一或多種醫藥學上可接受之賦形劑。醫藥學上可接受之賦形劑為無毒且在其他方面在生物學上適合於向投與個體之物質。此類賦形劑有助於投與本文所述化合物且與活性成分相容。醫藥學上可接受之賦形劑之實例包括穩定劑、潤滑劑、界面活性劑、稀釋劑、抗氧化劑、黏合劑、著色劑、增積劑、乳化劑或風味調節劑。在較佳實施例中，本發明之醫藥組合物為無菌組合物。醫藥組合物可使用熟習此項技術者已知或可利用之混配技術製備。

本發明亦涵蓋無菌組合物，包括符合控管此類組合物之國家及地區法規的組合物。

本文所述之醫藥組合物及化合物可根據此項技術中已知用於製備各種劑型之習知方法調配成適合之醫藥溶劑或載劑中的溶液、乳液、懸浮液或分散液，或與固體載劑一起調配成丸劑、錠劑、口含錠、栓劑、藥囊、糖衣藥丸、顆粒、粉末、復原用粉末或膠囊。本發明之醫藥組合物可藉由適合之傳遞路徑(諸如經口、非經腸、經直腸、經鼻、局部或眼部途徑)或藉由吸入投與。較佳地，組合物經調配以用於靜脈內或經口投與。

為了經口投與，本發明化合物可以固體形式(諸如錠劑或膠囊)或以溶液、乳液或懸浮液形式提供。為製備經口組合物，本發明化合物可經調配以產生例如每天約0.1 mg至1 g、或每天約1 mg至50 mg、或每天約50至250 mg、或每天約250 mg至1 g之劑量。經口錠劑可包括活性成分與相容的醫藥學上可接受之賦形劑混合，該等醫藥學上可接受之賦形劑諸如稀釋劑、崩解劑、黏合劑、潤滑劑、甜味劑、調味劑、著色劑及防腐劑。適合之惰性填充劑包括碳酸鈉及碳酸鈣、磷酸鈉及磷酸鈣、乳糖、澱粉、糖、

葡萄糖、甲基纖維素、硬脂酸鎂、甘露糖醇、山梨糖醇及其類似物。說明性液體經口賦形劑包括乙醇、甘油、水及其類似物。澱粉、聚乙烯-吡咯啉酮(PVP)、羥基乙酸澱粉鈉、微晶纖維素及褐藻酸為說明性崩解劑。黏合劑可包括澱粉及明膠。若存在，潤滑劑可為硬脂酸鎂、硬脂酸或滑石。必要時，錠劑可包覆有諸如單硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯之物質以延遲於胃腸道中之吸收，或可包覆有腸溶衣。

用於經口投與之膠囊包括硬明膠膠囊及軟明膠膠囊。為製備硬明膠膠囊，活性成分可與固體、半固體或液體稀釋劑混合。軟明膠膠囊可藉由將活性成分與水、油(諸如花生油或橄欖油)、液體石蠟、短鏈脂肪酸之單甘油酯與二甘油酯之混合物、聚乙二醇400或丙二醇混合來製備。

用於經口投與之液體可呈懸浮液、溶液、乳液或糖漿形式或可以乾燥產物形式凍乾或呈現以在使用之前用水或其他適合之媒劑復原。此類液體組合物可視情況含有：醫藥學上可接受之賦形劑，諸如懸浮劑(例如山梨糖醇、甲基纖維素、褐藻酸鈉、明膠、羥乙基纖維素、羧甲基纖維素、硬脂酸鋁凝膠及其類似物)；非水性媒劑，例如油(例如杏仁油或經分級分離之椰子油)、丙二醇、乙醇或水；防腐劑(例如對羥基苯甲酸甲酯或對羥基苯甲酸丙酯或山梨酸)；濕潤劑，諸如卵磷脂；及必要時調味劑或著色劑。

為進行非經腸使用(包括靜脈內、肌肉內、腹膜內、鼻內或皮下途徑)，本發明之藥劑可以緩衝至適當pH值及等張性之無菌水溶液或懸浮液形式或以非經腸可接受之油形式提供。適合之水性媒劑包括林格氏溶液(Ringer's solution)及等張氯化鈉。此類形式可以單位劑量形式(諸如安瓿或拋棄式注射裝置)、多劑量形式(諸如可自其中抽取出適當劑量之小瓶)

或可用於製備可注射調配物之固體形式或預濃縮物形式提供。例示性輸注劑量範圍為每分鐘約1至1000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 藥劑與醫藥載劑之混合物，歷時數分鐘至數天之時間範圍。

為進行經鼻、吸入或經口投與，本發明之醫藥組合物可使用例如亦含有合適載劑的噴霧調配物來投與。本發明組合物可調配成栓劑形式，經直腸投與。

為進行局部施用，本發明化合物較佳調配為乳膏或軟膏或適合於局部投與之類似媒劑。為進行局部投與，本發明化合物可與醫藥載劑，依藥物比媒劑約0.1%至約10%之濃度混合。投與本發明之藥劑的另一模式可利用貼片調配物來進行經皮傳遞。

如本文所用，術語「治療(treat/treatment)」涵蓋「預防性」與「治癒性」治療。「預防性」治療意欲指示延緩疾病、疾病症狀或醫學病狀之產生、抑制可能出現之症狀、或降低疾病或症狀產生或復發之風險。「治癒性」治療包括降低現有疾病、症狀或病狀之嚴重性，或抑制其惡化。因此，治療包括改善現有疾病症狀或預防其惡化；預防其他症狀發生；改善或預防症狀之潛在全身性病因；抑制病症或疾病，例如遏制病症或疾病發展；緩解病症或疾病；使病症或疾病消退；緩解疾病或病症所引起之病狀；或使疾病或病症之症狀停止。

術語「個體」係指需要此類治療之哺乳動物患者，諸如人類。

例示性疾病包括癌症、疼痛、神經疾病、自體免疫疾病及炎症。癌症包括例如NSCLC、三陰性乳癌、白血病、骨髓增生贅瘤、慢性淋巴球性白血病、套細胞白血病及胰腺癌、肺癌、結腸癌、乳癌、前列腺癌、肝細胞癌、腎細胞癌、胃及食道胃癌、神經膠質母細胞瘤、頭頸癌、發炎性

肌纖維母細胞瘤及間變性(anaplastic)大細胞淋巴瘤。疼痛包括例如來自任何來源或病因之疼痛，包括癌症疼痛、來自化學治療之疼痛、神經疼痛、來自損傷之疼痛或其他來源之疼痛。自體免疫疾病包括例如類風濕性關節炎、全身性紅斑性狼瘡症、休格倫氏症候群(Sjogren syndrome)及I型糖尿病。例示性神經疾病包括阿茲海默氏病(Alzheimer's Disease)、帕金森氏病(Parkinson's Disease)、肌肉萎縮性側索硬化及亨廷頓氏病(Huntington's disease)。例示性發炎性疾病包括動脈粥樣硬化、過敏及來自感染或損傷之炎症。

在一個態樣中，本發明之化合物及醫藥組合物特異性地靶向酪胺酸非受體激酶，尤其JAK2及BTK。因此，此等化合物及醫藥組合物可用於預防、逆轉、減緩或抑制一或多種此等激酶之活性。在較佳之實施例中，治療方法靶向癌症。在其他實施例中，方法用於治療肺癌或非小細胞肺癌。

在本發明之抑制方法中，「有效量」意謂足以抑制標靶蛋白質之量。量測此類標靶調節可藉由常規分析方法(諸如下文描述之彼等分析方法)執行。此類調節適用於多種情況，包括活體外分析。在此類方法中，該細胞較佳地為由於JAK2或BTK之上調而具有不正常信號傳導之癌細胞。

在本發明之治療方法中，「有效量」意謂一般足以在需要此類治療之個體中產生所要治療益處的量或劑量。本發明化合物之有效量或劑量可藉由常規方法(諸如模型化、劑量遞增或臨床試驗)考慮常規因素(例如投藥或藥物傳遞之模式或途徑、藥劑之藥物動力學、感染之嚴重性及病程、個體之健康狀況、病狀及重量及治療醫師之判斷)來確定。例示性劑量在每天約0.1 mg至1 g、或每天約1 mg至50 mg、或每天約50至250 mg、或每

天約250 mg至1 g範圍內。總劑量可以單次或分次劑量單位(例如BID、TID、QID)給與。

患者之疾病一旦發生改善，劑量可經調節以用於預防或維持治療。舉例而言，投藥之劑量或頻率或兩者可隨症狀變化降至維持所要治療或預防作用之水準。當然，若症狀已緩解至適當水準，則可停止治療。然而，患者可能在症狀任何復發時要求長期間歇性治療。患者亦可能需要長期持續治療。

藥物組合

本文所述之本發明化合物可與一或多種其他活性成分組合用於醫藥組合物或方法中來治療本文所述之疾病及病症。其他活性成分包括緩和用於預期疾病標靶之療法之不良作用的其他治療劑或藥劑。此類組合可用來提高功效、改善其他疾病症狀、減少一或多種副作用或減少本發明化合物之所要劑量。其他活性成分可在與本發明化合物分離之醫藥組合物中投與或可與本發明化合物一起包括於單一醫藥組合物中。可在投與本發明化合物同時、之前或之後投與其他活性成分。

組合藥劑包括已知或發現有效治療本文所述之疾病及病症的其他活性成分，包括針對與該疾病有關之另一標靶具有活性的彼等成分。舉例而言，本發明之組合物及調配物以及治療方法可進一步包含其他藥物或藥劑，例如適用於治療或緩解標靶疾病或相關症狀或病狀之其他活性劑。對於癌症適應症，其他此類藥劑包括但不限於激酶抑制劑，諸如EGFR抑制劑(例如埃羅替尼(erlotinib)、吉非替尼(gefitinib))、Raf抑制劑(例如維羅非尼(vemurafenib))、VEGFR抑制劑(例如舒尼替尼(sunitinib))、ALK抑制劑(例如克卓替尼)；標準化學療法藥劑，諸如烷基化劑、抗代謝物、抗

腫瘤抗生素、拓撲異構酶抑制劑、鉑類藥物、有絲分裂抑制劑、抗體、激素療法或皮質類固醇。對於疼痛適應症，適合之組合藥劑包括消炎藥，諸如NSAID。本發明之醫藥組合物可另外包含一或多種此類活性劑，且治療方法可另外包含投與有效量之一或多種此類活性劑。

化學合成

適用於本發明之方法中的例示性化學實體現將參考說明性合成流程關於其以下通用製法及隨後特定實例描述。業內人士應認識到，為獲得本文之各種化合物，起始物質可經適當選擇，以使得按需要在存在或不存在保護措施下使最終所要取代基經歷反應流程，得到所要產物。或者，可能有必要或需要在最終所要取代基之位置利用可經歷反應流程且適當時經所要取代基置換的適合之基團。此外，熟習此項技術者應認識到，以下流程中所展示之轉化可以與特定側基之官能性相容之任何順序執行。

縮寫 本文所述之實例使用包括但不限於藉由熟習此項技術者已知之以下縮寫所描述的物質：

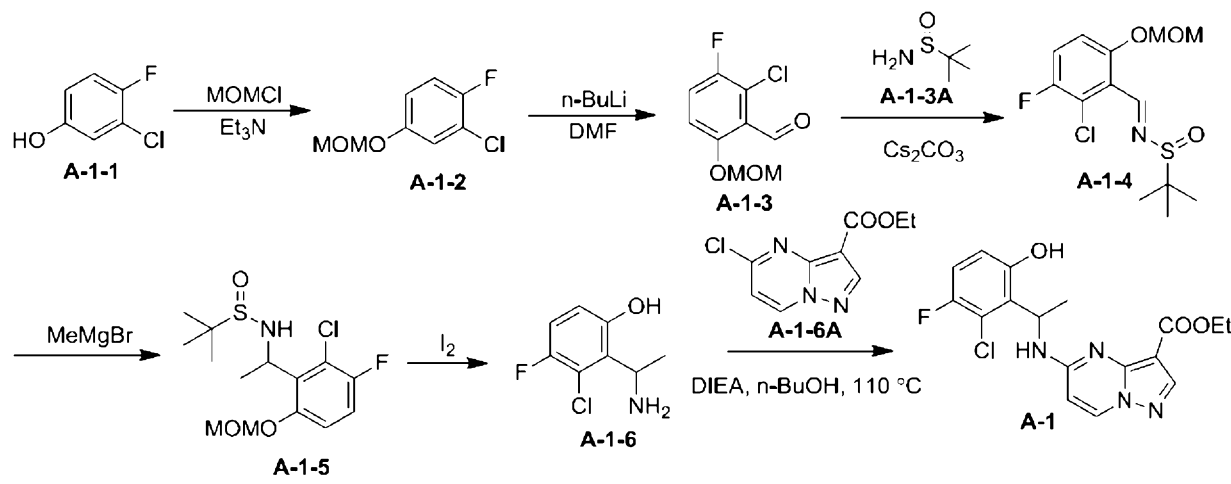
g	公克
eq	當量
mmol	毫莫耳
mL	毫升
EtOAc	乙酸乙酯
MHz	百萬赫茲
ppm	百萬分率
δ	化學位移
s	單峰
d	雙峰
t	三重峰
q	四重峰

quin	五重峰
br	寬峰
m	多重峰
Hz	赫茲
THF	四氫呋喃
°C	攝氏度
PE	石油醚
EA	乙酸乙酯
R _f	阻滯因素
N	當量濃度
J	偶合常數
DMSO-d ₆	氘化二甲亞砜
n-BuOH	正丁醇
DIEA	N,N-二異丙基乙胺
TMSCl	三甲基矽烷基氯
min	分鐘
hr	小時
Me	甲基
Et	乙基
i-Pr	異丙基
TLC	薄層層析法
M	莫耳濃度
Compd#	化合物編號
MS	質譜
m/z	質荷比
Ms	甲磺醯基
FDPP	二苯基亞膦酸五氟苯酯
Boc	第三丁氧羰基
TFA	三氟乙酸
Tos	甲苯磺醯基
DMAP	4-(二甲胺基)吡啶
M	微莫耳

ATP	腺苷三磷酸
IC ₅₀	半最大抑制濃度
U/mL	每毫升之活性單位
KHMDS	雙(三甲基矽烷基)醯胺鉀
DIAD	偶氮二甲酸二異丙酯
MeTHF	2-甲基四氫呋喃
MOM	甲氧基甲基
DCM	二氯甲烷
DMF	N,N-二甲基甲醯胺
DPPA	二苯基磷醯基疊氮化物
DBU	1,8-二氮雙環[5.4.0]十一-7-烯
DIPEA	N,N-二異丙基乙胺
(A-phos) ₂ Cl ₂ Pd	雙(二第三丁基(4-二甲胺基苯基)膦)二氯鉀(II)

通用方法A.

製備(R)-5-(((1-(5-氟-2-羥基苯基)乙基)胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯(A-1)。



步驟1. 製備2-氯-1-氟-4-(甲氧基甲氧基)苯(A-1-2)。在0℃下於N₂下向A-1-1 (20.00 g , 136.47 mmol , 1.00當量)及氫化鈉(6.55 g , 60%純度 , 272.94 mmol , 2.00當量)於DMF (200.00 mL)中之溶液中添加MOMCl (21.97 g , 272.94 mmol , 20.73 mL , 2.00當量)。在25℃下攪拌混合物10小時。TLC (石油醚/乙酸乙酯=5/1)展示起始物質完全耗盡且發

現一個新斑點。用水(150 mL)淬滅反應混合物，且隨後用水(150 mL)稀釋且用乙酸乙酯(100 mL×3)萃取。用鹽水(150 mL)洗滌經合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈無色油狀之**A-1-2** (20.00 g，76.89%產率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7.11 (dd, J=2.8, 6.0 Hz, 1H), 7.04 (t, J=8.8 Hz, 1H), 6.90 (td, J=3.2, 9.2 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.47 (s, 3H)。

步驟2.製備**2-氯-3-氟-6-(甲氧基甲氧基)苯甲醛(A-1-3)**。在65℃下於N₂下向**A-1-2** (20.00 g，104.93 mmol，1.00當量)於THF (250.00 mL)中之溶液中添加n-BuLi (2.5 M，125.92 mL，3.00當量)。在-65℃下攪拌混合物2小時。用DMF (76.69 g，1.05莫耳，80.73 mL，10.00當量)淬滅該混合物且在-65℃下於N₂下攪拌該混合物15分鐘。TLC (石油醚/乙酸乙酯=3/1)展示起始物質完全耗盡且發現一個新斑點。用水(300 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(150 mL×3)萃取。隨後經合併之有機萃取物經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由管柱層析法(SiO₂，石油醚/乙酸乙酯=1/0至1/1)純化殘餘物，得到呈無色油狀之**A-1-3** (4.80 g，20.93%產率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 10.48 (s, 1H), 7.28 (t, J=8.8 Hz, 1H), 7.15 (dd, J=4.0, 9.2 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 3.51 (s, 3H)。

步驟3.製備**(E)-N-(2-氯-3-氟-6-(甲氧基甲氧基)亞苯甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(A-1-4)**。向**A-1-3** (2.20 g，10.06 mmol，1.00當量)及**A-1-3A** (1.22 g，10.06 mmol，1.00當量)於THF (22.00 mL)中之溶液中添加碳酸銨 (6.56 g，20.12 mmol，2.00當量)。在25℃下攪拌混合物4小時。TLC (石油醚/乙酸乙酯=3/1)展示起始物質完全耗盡。用水(50 mL)稀釋反

應混合物且用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取。隨後經合併之有機萃取物經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由管柱層析法(SiO_2 ，石油醚/乙酸乙酯=20/1至5/1)純化殘餘物，得到呈無色油狀之**A-1-4** (1.20 g，37.07%產率)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 8.95 (s, 1H), 7.27 - 7.18 (m, 1H), 7.18 - 7.11 (m, 1H), 5.28 - 5.18 (m, 3H), 3.55 - 3.44 (m, 4H), 1.32 (s, 9H)

步驟4. 製備**N-(1-(2-氯-3-氟-6-(甲氧基甲氧基)苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(A-1-5)**。在 -70°C 下於 N_2 下向**A-1-4** (2.20 g，6.84 mmol，1.00當量)於THF (22.00 mL)中之溶液中添加MeMgBr (3 M，6.84 mL，3.00當量)。在 -70°C 下攪拌混合物3小時。TLC (石油醚/乙酸乙酯=1/1)展示起始物質完全耗盡且發現兩個新斑點。用水(40 mL)淬滅反應混合物，且隨後用水(40 mL)稀釋且用乙酸乙酯(70 mL×3)萃取。隨後經合併之有機萃取物經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由管柱層析法(SiO_2 ，石油醚/乙酸乙酯=10/1至3/1)純化殘餘物，得到呈無色油狀之**A-1-5** (1.40 g，60.58%產率)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 7.10 - 6.95 (m, 4H), 5.30 - 5.18 (m, 5H), 3.53 (d, $J=7.2$ Hz, 6H), 1.69 (d, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.54 (d, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.24 - 1.20 (m, 9H), 1.16 (s, 9H)

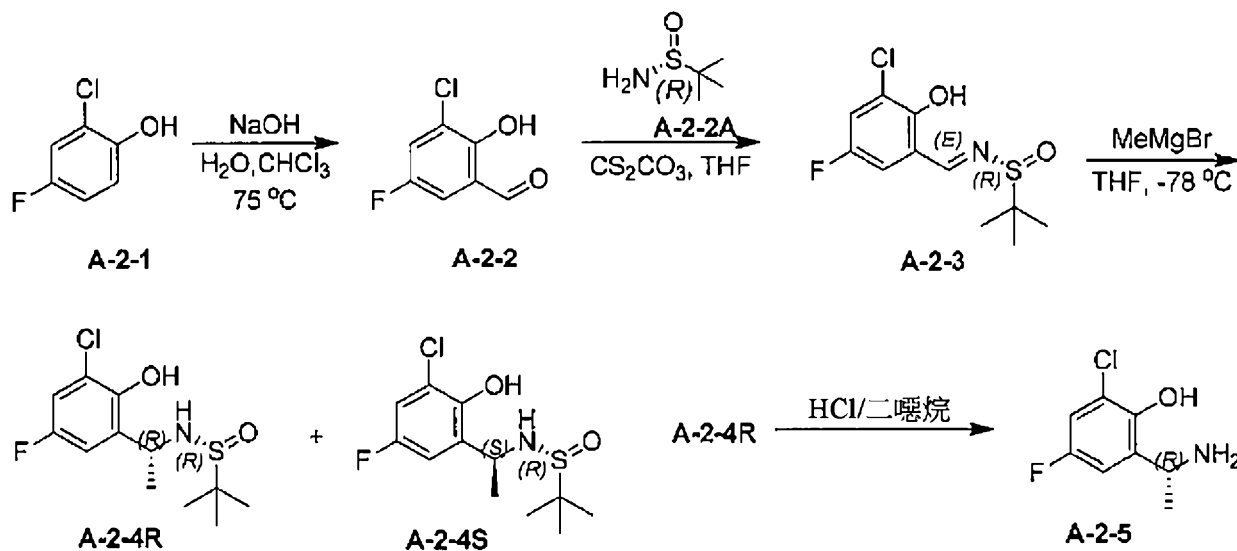
步驟5：製備**2-(1-胺基乙基)-3-氯-4-氟苯酚(A-1-6)**。向**A-1-5** (1.30 g，3.85 mmol，1.00當量)於THF (4.00 mL)及 H_2O (1.00 mL)中之溶液中添加碘(293.00 mg，1.15 mmol，0.30當量)。在 60°C 下攪拌混合物3小時。TLC (DCM/甲醇=20/1)指示起始物質完全耗盡且發現一個新斑點。用水(20 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(15 mL×3)萃取。用水(10 mL×3)洗滌經合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，

得到呈淡黃色固體狀之**A-1-6** (1.20 g，粗產物)。

步驟6.製備5-((1-(2-氯-3-氟-6-羥基苯基)乙基)胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯(**A-1**)。向**A-1-6** (500.00 mg，2.64 mmol，1.10當量)及**A-1-6A** (541.51 mg，2.40 mmol，1.00當量)於n-BuOH (5.00 mL)中之溶液中添加DIEA (1.24 g，9.60 mmol，1.68 mL，4.00當量)。在110℃下攪拌混合物3小時。TLC (DCM/甲醇=20/1)指示起始物質完全耗盡且發現一個新斑點。用水(30 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(15 mL×3)萃取。用水(10 mL×3)洗滌經合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由Prep-TLC (SiO₂，DCM/甲醇=20/1)純化殘餘物，得到呈淡黃色固體狀之**A-1** (113.00 mg，12.43%產率)。

通用方法B.

製備(**R**)-2-(1-胺基乙基)-6-氯-4-氟苯酚(**A-2-5**)。



步驟1.向氫氧化鈉(50 g.)於氯仿/水(60 mL，v/v=1:1)中之溶液中添加**A-2-1** (10 g，0.068莫耳)。使混合物回流2小時。再次添加氯仿(30 mL)且再回流2小時。使反應混合物冷卻至室溫且藉由過濾將粗產物以鈉鹽形式回收。將濾餅放入至水中且用1 N鹽酸酸化至PH=6，且隨後用水(30

mL)稀釋，用乙酸乙酯(45 mL)萃取。經合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈無色油狀之**A-2-2** (3.20 g，產率27%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 11.23 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 7.43 (dd, J=3.2, 8.0 Hz, 1H), 7.24 (dd, J=3.2, 7.2 Hz, 1H)。

步驟2.向**A-2-2** (3.20 g，18.33 mmol，1.00當量)及**A-2-2A** (2.22 g，18.33 mmol，1.00當量)於THF (32.00 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(11.95 g，36.66 mmol，2.00當量)。在20℃下攪拌混合物2小時。隨後藉由添加水(50 mL)來淬滅反應混合物且用乙酸乙酯(90 mL)萃取。經合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈無色油狀之**A-2-3** (5.10 g，粗產物)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.73 (s, 1H), 7.21 (ddd, J=3.2, 8.0, 16.0 Hz, 2H), 1.15 (s, 9H)。

步驟3.向**A-2-3** (5.10 g，18.36 mmol，1.00當量)於THF (17.00 mL)中之溶液中逐滴添加甲基溴化鎂 (3 M於THF中，15.30 mL，2.50當量)。在-75℃下攪拌混合物2小時。隨後藉由添加水(30 mL)來淬滅反應混合物且用乙酸乙酯(60 mL)萃取。經合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由管柱層析法(SiO₂，石油醚/乙酸乙酯=10/1至1/1)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之**A-2-4R** (1.70 g，產率31.52%)及**A-2-4S** (1.10 g，產率20.39%)。

步驟4.在20℃下攪拌**A-2-4R** (1.65 g，5.62 mmol，1.00當量)於HCl/二噁烷(17.00 mL，4 M)中之溶液1小時。隨後用水(30 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(50 mL)萃取。經合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈白色固體之**A-2-5** (1.00 g，產率93.84%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.85 (s, 1H), 8.57 (br s, 3H), 7.43 - 7.41

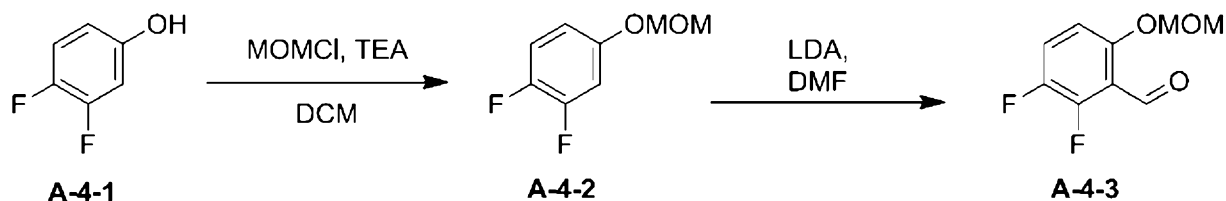
(m, 1H), 7.39 (s, 1H), 4.72 - 4.63 (m, 1H), 1.48 (d, J=6.8 Hz, 3H)。

製備(R)-5-((1-(3-氯-5-氟-2-羟基苯基)乙基)胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯(A-2)。遵循通用方法A在步驟6中使用A-2-5製備A-2。

製備(R)-5-((1-(3-溴-5-氟-2-羟基苯基)乙基)胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯(A-3)。使用通用方法A及B在通用方法B之步驟2中自3-溴-5-氟-2-羟基苯甲醛開始製造A-3。

通用方法C.

製備2,3-二氟-6-(甲氧基甲氧基)苯甲醛(A-4-3)。



步驟1.於N₂氛圍下向A-4-1 (17.50 g, 134.52 mmol, 1.00當量)於DMF (175.00 mL)中之溶液中逐份添加氫化鈉(10.76 g, 269.04 mmol, 60%純度, 2.00當量)。在0℃下攪拌混合物1小時。隨後逐滴添加MOMCl (16.25 g, 201.78 mmol, 15.33 mL, 1.50當量)且在0℃下再攪拌混合物1小時。隨後藉由添加水(200 mL)來淬滅反應混合物且用乙酸乙酯(300 mL)萃取。經合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥, 過濾且在減壓下濃縮, 得到殘餘物。藉由管柱層析法(SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=10/1至1/1)純化殘餘物, 得到呈無色油狀之A-4-2 (22.00 g, 93.92%產率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.06 (q, J=9.2 Hz, 1H), 6.92-6.87 (m, 1H), 6.76-6.74 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.48 (s, 3H)。

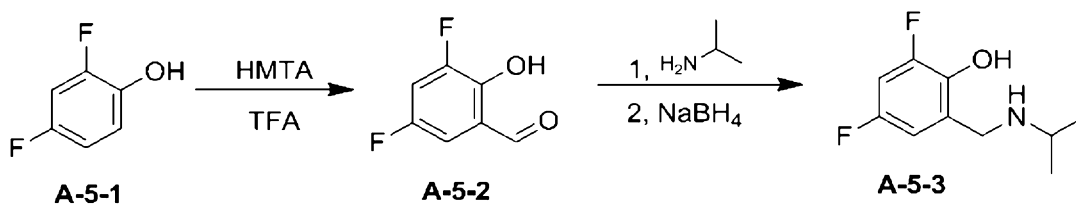
步驟2.向A-4-2 (8.00 g, 45.94 mmol, 1.00當量)於THF (56.00 mL)中之溶液中添加LDA (2 M, 27.56 mL, 1.20當量)。在-78℃下攪拌混合物2小時。隨後用水(80 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(120 mL×3)萃

取。經合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈無色油狀之**A-4-3** (5.00 g，粗產物)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 10.41 (s, 1H), 7.31 (q, J=9.2 Hz, 1H), 7.00 - 6.95 (m, 1H), 5.26 (s, 2H), 3.51 (s, 3H)。

製備(R)-5-((1-(2,3-二氟-6-羥基苯基)乙基)胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯(**A-4**)。使用通用方法A及B在通用方法B之步驟2中自**A-4-3**開始製造**A-4**。

通用方法D.

製備2,4-二氟-6-((異丙胺基)甲基)苯酚(**A-5-3**)



步驟1.在78℃下攪拌HMTA (21.55 g，153.74 mmol，28.73 mL，1.00當量)於TFA (350.00 mL)中之溶液0.5小時，隨後在78℃下逐滴添加含**A-5-1** (20.00 g，153.74 mmol，1.00當量)之TFA (150.00 mL)。在78℃下攪拌所得混合物1小時。隨後在減壓下濃縮反應混合物以移除TFA。將殘餘物倒入至冰水(500 mL)中且攪拌隔夜。隨後過濾混合物且濃縮濾餅，得到呈白色固體之**A-5-2** (8.00 g，32.91%產率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 10.71 (br s, 1H), 9.89 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.21 - 7.16 (m, 1H), 7.15 - 7.10 (m, 1H)。

步驟2.向**A-5-2** (2.00 g，12.65 mmol，1.00當量)及丙-2-胺(1.50 g，25.30 mmol，2.00當量)於THF (10.00 mL)中之溶液中添加無水硫酸鎂(8.43 mL，25.30 mmol，3 M，2.00當量)。在20℃下攪拌16小時之後，隨後添加硼氫化鈉(478.56 mg，12.65 mmol，1.00當量)。在20℃下攪拌

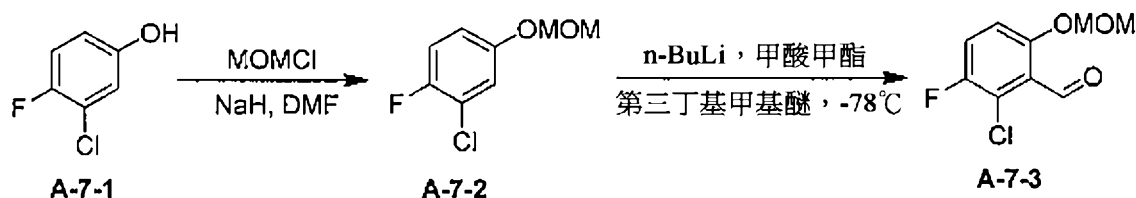
混合物2小時。隨後藉由添加水(1 mL)淬滅反應混合物，且用水(30 mL)稀釋且用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取。經合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈無色油狀物之**A-5-3** (1.10 g，29.60%產率)，其不經進一步純化即用於下一步驟。

製備5-((3,5-二氟-2-羥基苯甲基)(異丙基)胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯(A-5)。使用通用方法A在步驟6中自**A-5-3**開始製造**A-5**。

製備5-((3-氯-5-氟-2-羥基苯甲基)(異丙基)胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯(A-6)。使用通用方法A及D在通用方法D之步驟2中自**A-2-2**開始製造**A-6**。

通用方法E.

製備2-氯-3-氟-6-(甲氧基甲氧基)苯甲醛(A-7-3)

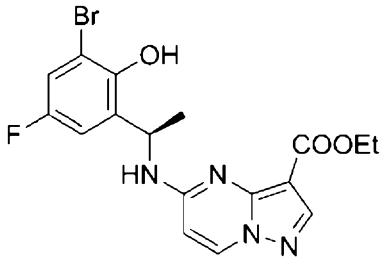
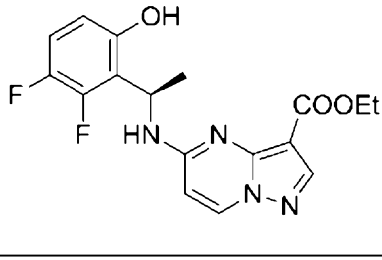
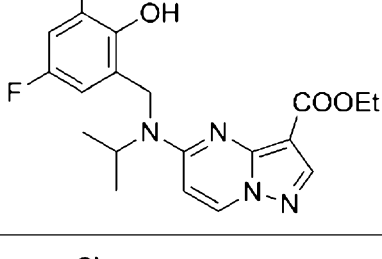
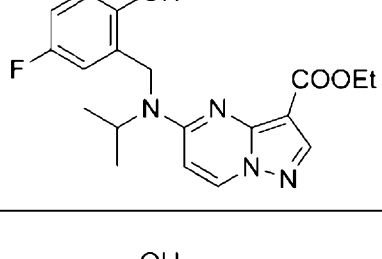
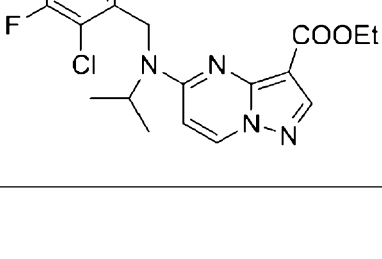


步驟1.在0℃下於N₂保護下，向**A-7-1** (51.00 g，348.00 mmol，1.00當量)於DMF (300.00 mL)中之溶液中添加氫化鈉(2.73 g，68.24 mmol，60%純度，2.00當量)。在0℃下於N₂保護下攪拌混合物2小時。隨後在0℃下將氯甲基甲基醚(38.32 g，475.97 mmol，36.15 mL，1.37當量)添加至混合物中且在25℃下攪拌混合物8小時。隨後用水(1000 mL)淬滅混合物且用乙酸乙酯(300 mL×3)萃取。用鹽水(500 mL)洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，濃縮，得到呈無色油狀之**A-7-2** (60.00 g，314.80 mmol，90.46%產率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7.11 (dd, J=3.2, 6.0 Hz, 1H), 7.07 - 7.01 (m, 1H), 6.94 - 6.86 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.48 (s, 3H)。

步驟2.在65℃下於N₂保護下向**A-7-2** (40.00 g , 209.86 mmol , 1.00 當量)於第三丁基甲基醚(350.00 mL)中之溶液中逐滴添加n-BuLi (20.17 g , 314.80 mmol , 於己烷中2.5 M , 1.50當量)。在-65℃下攪拌混合物2小時。隨後在-65℃下於N₂保護下將甲酸甲酯(50.41 g , 839.45 mmol , 50.92 mL , 4.00當量)添加至混合物中且在20℃下攪拌混合物15小時。隨後用水(200 mL)淬滅混合物且用乙酸乙酯(200 mL×3)萃取。用鹽水(500 mL)洗滌有機層且經無水硫酸鈉乾燥。藉由管柱層析法(SiO₂ , 石油醚/乙酸乙酯=20/1至1:1)純化殘餘物 , 得到呈黃色油狀之**A-7-3** (10.00 g , 45.74 mmol , 21.80%產率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 10.49 (d, J=0.8 Hz, 1H), 7.32 - 7.28 (m, 1H), 7.16 (dd, J=4.0, 9.2 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 3.52 (s, 3H)。

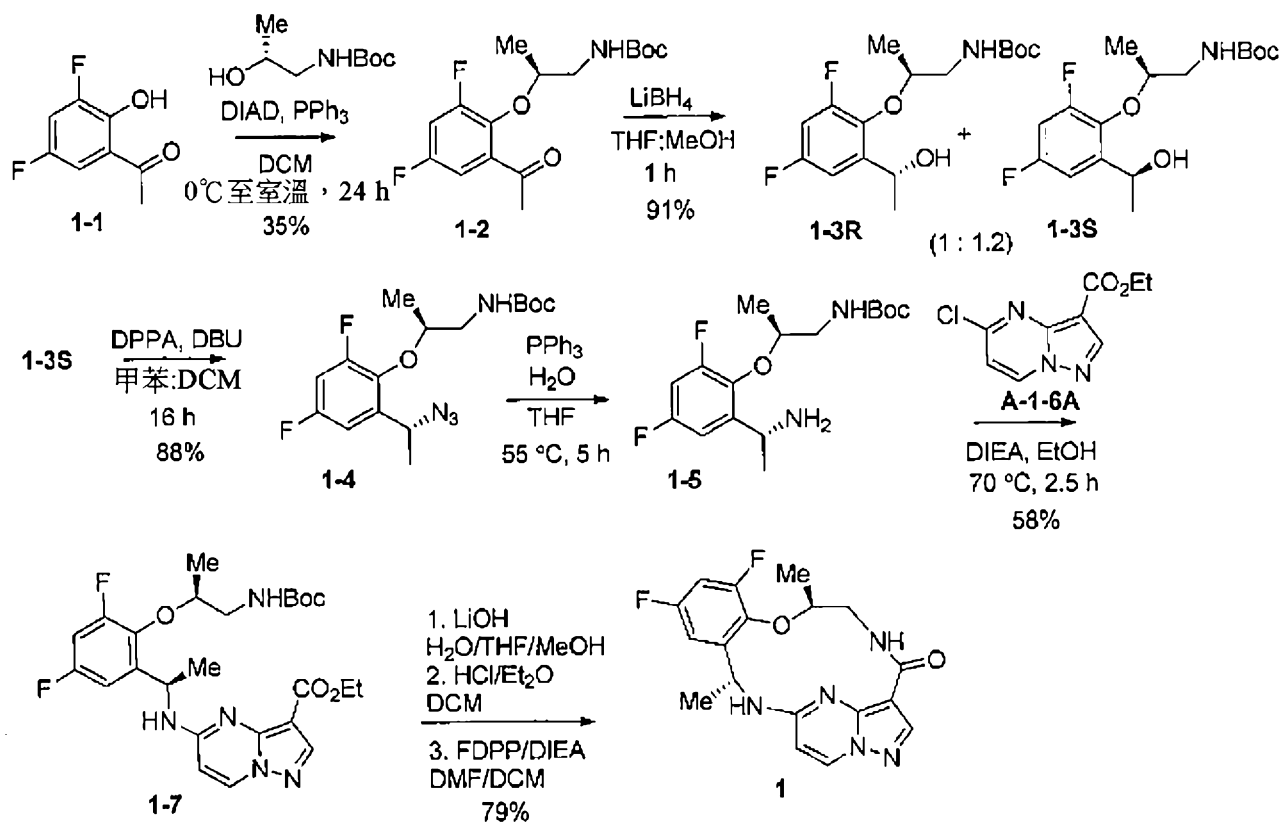
製備5-((2-氯-3-氟-6-羥基苯甲基)(異丙基)胺基)吡啶并[1,5-a]嘓啶-3-甲酸乙酯(**A-7**)。使用通用方法A及D在通用方法D之步驟2中自**A-7-3**開始製造**A-7**。

化合物 編號	結構	MS m/z	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ ppm
A-1		379.0	8.26 (br. s., 1H), 8.23 - 8.17 (m, 2H), 7.01 - 6.93 (m, 2H), 6.19 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.09 - 5.92 (m, 2H), 4.43 (d, J=4.0, 7.2 Hz, 2H), 1.82 (d, J=7.2 Hz, 3H), 1.41 (t, J=7.2 Hz, 4H)
A-2		379.0	8.27 (s, 1H), 8.19 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.01 (dd, J=3.2, 7.6 Hz, 1H), 6.90 (dd, J=3.2, 9.2 Hz, 1H), 6.14 (d, J=7.6 Hz, 1H), 5.76 - 5.66 (m, 1H), 5.62 (br s, 1H), 4.49 - 4.43 (m, 2H), 1.62 (d, J=6.8 Hz, 3H), 1.44 (t, J=7.2 Hz, 3H)

A-3		423.0	8.94 (br s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.19 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.17 (dd, J=3.2, 7.6 Hz, 1H), 6.95 (dd, J=3.2, 8.8 Hz, 1H), 6.12 (d, J=7.6 Hz, 1H), 5.65 (br s, 2H), 4.48 (q, J=7.2 Hz, 2H), 1.62 (d, J=6.8 Hz, 3H), 1.46 (t, J=7.2 Hz, 3H);
A-4		385.0	8.53 (br s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.21 (d, J=7.2 Hz, 1H), 6.94 (q, J=9.2 Hz, 1H), 6.78 (ddd, J=2.0, 4.0, 9.2 Hz, 1H), 6.16 (d, J=7.6 Hz, 1H), 5.80 - 5.66 (m, 2H), 4.44 (dq, J=2.0, 7.2 Hz, 2H), 1.78 (dd, J=2.0, 6.8 Hz, 3H), 1.41 (t, J=7.2 Hz, 3H)
A-5		391.0	8.33 - 8.28 (m, 2H), 6.82 - 6.72 (m, 2H), 6.44 (br d, J=8.0 Hz, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.49 - 4.30 (m, 3H), 1.40 - 1.35 (m, 9H)
A-6		406.9	8.29 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.04 (dd, J=3.2, 8.0 Hz, 1H), 6.86 (dd, J=2.8, 8.8 Hz, 1H), 6.37 (br d, J=5.2 Hz, 1H), 4.80 (br s, 2H), 4.56 (br s, 1H), 4.37 (q, J=7.2 Hz, 2H), 1.38 - 1.32 (m, 9H)
A-7		407.0	10.34 (s, 1H), 8.34 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.02 (t, J=8.8 Hz, 1H), 6.80 (dd, J=4.8, 9.2 Hz, 1H), 6.55 (d, J=8.0 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.37 (q, J=7.2 Hz, 2H), 4.27 - 4.20 (m, 1H), 1.37 (d, J=7.2 Hz, 6H), 1.33 (t, J=7.2 Hz, 3H)

通用方法F.

製備(7S,13R)-9,11-二氟-7,13-二甲基-6,7,13,14-四氫-1,15-乙烯橋吡唑并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜環十三烯-4(5H)-酮(1)。



步驟1.向經共沸物乾燥之苯酚**1-1** (250 mg , 1.45 mmol)及(R)-(2-羥基丙基)胺基甲酸第三丁酯(762 mg , 4.35 mmol)於二氯甲烷(750 μ L)中之溶液中添加PPh₃ (1.14 g , 4.35 mmol)。攪拌混合物直至完全溶解，隨後冷卻至0°C且伴隨攪拌逐滴添加DIAD (879 mg , 4.35 mmol , 856 μ L)。使混合物升溫至室溫且攪拌24小時，隨後藉由添加至水(75 mL)中來淬滅且用DCM (3 \times 50 mL)萃取。用Na₂SO₄乾燥經合併之萃取物且在減壓下濃縮。急驟層析法(ISCO系統，矽石(24 g)，0-15%乙酸乙酯/己烷)得到**1-2** (169.1 mg , 513 μ mol , 35%產率)。

步驟2.向**1-2** (169.1 mg , 513 μ mol)於THF (3.0 mL)中之溶液中添加LiBH₄ (22.4 mg , 1.03 mmol)，隨後添加MeOH (50 μ L)且攪拌混合物1小時。添加MeOH (1 mL)及水(1 mL)淬滅反應且攪拌5分鐘，隨後用2 M HCl將pH調節至酸性。用DCM (3 \times 15 mL)萃取混合物，用Na₂SO₄乾燥且在減壓下濃縮。急驟層析法(ISCO系統，矽石(12 g)，0-25%乙酸乙酯/己

烷)得到**1-3R** (70.1 mg, 211 μ mol, 41%產率)及**1-3S** (85.5 mg, 258 μ mol, 50%產率)。

步驟3.向**1-3S** (85.5 mg, 258 μ mol)於甲苯(600 μ L)及DCM (200 μ L)中之溶液中添加二苯基磷醯基疊氮化物(266 mg, 1.10 mmol, 209 μ L)及DBU (177 mg, 1.16 mmol, 174 μ L)。攪拌反應混合物16小時，藉由添加至0.2 M HCl (10 mL)中淬滅，隨後用DCM (3 \times 10 mL)萃取。用Na₂SO₄乾燥經合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。急驟層析法(ISCO系統，矽石(12 g)，0-25%乙酸乙酯/己烷)得到**1-4** (81.0 mg, 227 μ mol, 88%產率)。

步驟4.向**1-4** (81.0 mg, 227 μ mol)於THF (1.14 mL)中之溶液中添加PPh₃ (89 mg, 341 μ mol)且攪拌反應混合物5小時。向此混合物中添加H₂O (164 mg, 9.09 mmol, 164 μ L)且持續攪拌隔夜。將反應混合物加熱至55 $^{\circ}$ C持續5小時，在減壓下濃縮且在高真空下乾燥，得到粗產物**1-5**。

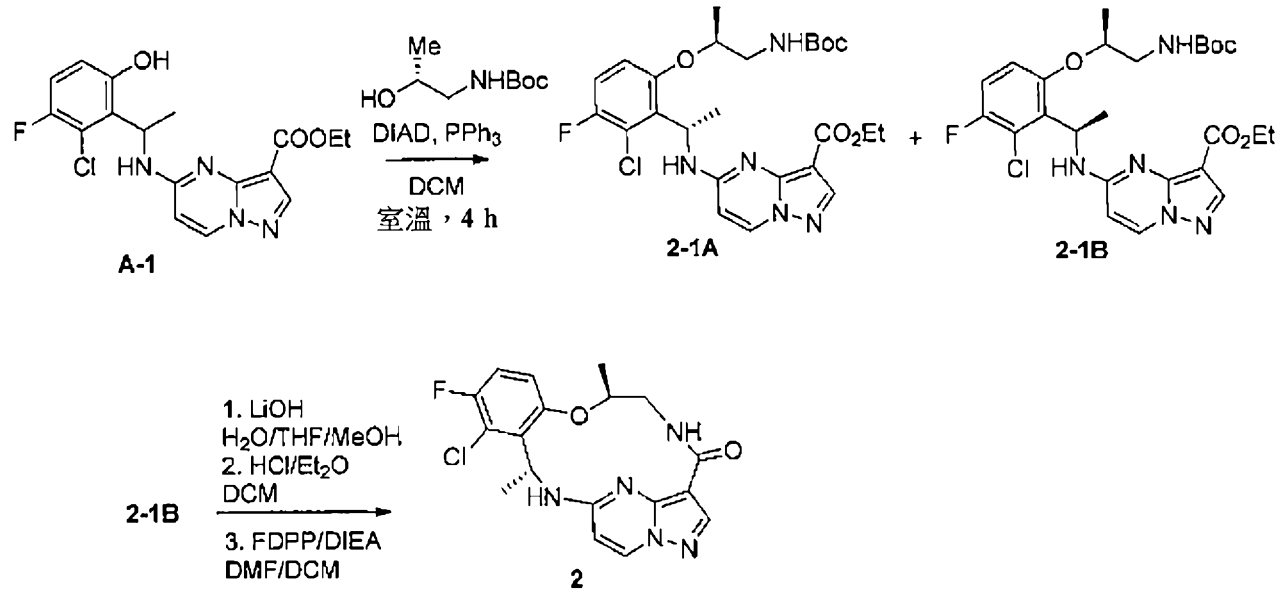
步驟5.向**1-5** (75 mg, 227 μ mol)及**A-1-6A** (51 mg, 227 μ mol)於EtOH (1.14 mL)中之混合物中添加休尼格氏鹼(Hünig's base) (88 mg, 681 μ mol, 119 μ L)。在70 $^{\circ}$ C下攪拌混合物2.5小時，隨後在減壓下濃縮。急驟層析法(ISCO系統，矽石(12 g)，0-60%乙酸乙酯/己烷)得到**1-7** (69.3 mg, 133 μ mol, 58%產率)。

步驟6.在環境溫度下向**1-7** (69.3 mg, 133 μ mol)於MeOH (3 mL)及THF (1 mL)中之溶液中添加LiOH水溶液(2.0 M, 1 mL)。在70 $^{\circ}$ C下加熱混合物3小時，冷卻至-20 $^{\circ}$ C，隨後用HCl水溶液(2.0 M, 1.1 mL)調至酸性淬滅。用DCM (3 \times 5 mL)萃取混合物，用Na₂SO₄乾燥，在減壓下濃縮且在高真空下乾燥。將粗物質溶解於DCM (3 mL)中，繼而添加HCl之乙醚

溶液(2 M, 2 mL)。在環境溫度下攪拌混合物3.5小時，在減壓下濃縮且在高真空下乾燥。將粗物質溶解於DMF (1.0 mL)及DCM (4.0 mL)中，且一次性添加休尼格氏鹼(136 mg, 1.06 mmol, 184 μ L)隨後添加FDPP (66 mg, 172 μ mol)。攪拌反應物1小時，隨後用2 M Na₂CO₃溶液(5 mL)淬滅。攪拌混合物5分鐘，隨後用DCM (4 \times 10 mL)萃取。用Na₂SO₄乾燥經合併之萃取物且在減壓下濃縮。急驟層析法(ISCO系統，矽石(12 g)，0-5% 甲醇/二氯甲烷)得到**1** (39.2 mg, 105 μ mol, 79%產率)。

通用方法G.

製備(7S,13R)-12-氯-11-氟-7,13-二甲基-6,7,13,14-四氫-1,15-乙烯橋吡唑并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜環十三烯-4(5H)-酮(2)



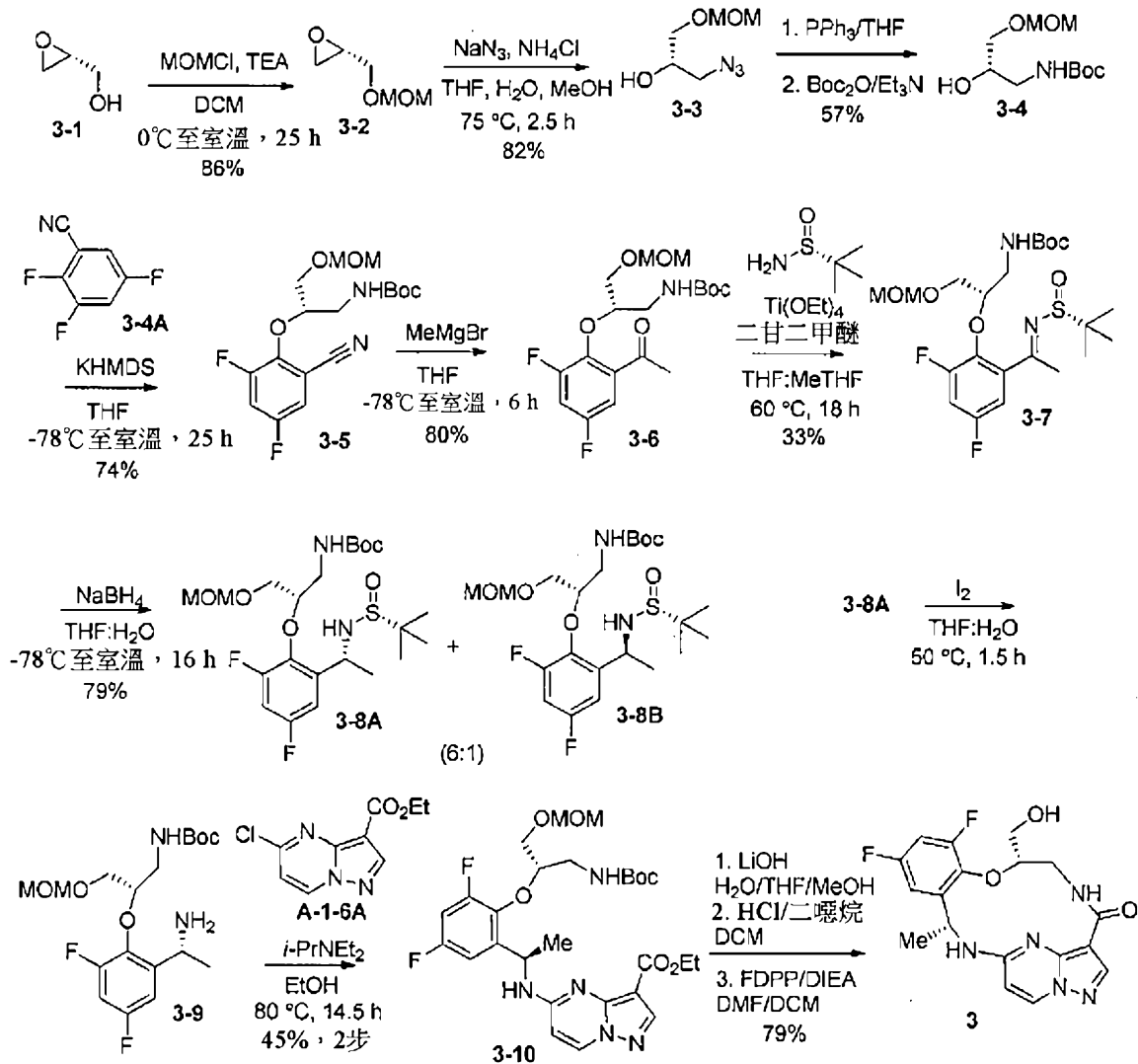
步驟1.將**A-1** (113.00 mg, 298.32 μ mol)及(R)-(2-羥基丙基)胺基甲酸第三丁酯(104.55 mg, 596.64 μ mol)混合在一起且自DCM:甲苯共沸乾燥。隨後溶解於DCM (200.00 μ L)中且添加PPh₃ (160.40 mg, 611.56 μ mol)。攪拌混合物直至所有物質完全溶解。伴隨攪拌極緩慢地添加DIAD (123.66 mg, 611.56 μ mol, 120.06 μ L)。攪拌反應物4小時，隨後藉由添加至水(4 mL)中淬滅且用DCM (3 \times 3 mL)萃取。用Na₂SO₄乾燥經合

併之萃取物且在減壓下濃縮。急驟層析法(ISCO系統，矽石(12 g)，0-70%乙酸乙酯/己烷)得到**2-1A** (17.30 mg，32.28 μ mol，10%產率)及**2-1B** (80.60 mg，150.37 μ mol，50%產率)。

步驟2. 遵循通用方法F中之步驟6將**2-1B**轉化為**2**。

通用方法H.

製備(7S,13R)-9,11-二氟-7-(羥甲基)-13-甲基-6,7,13,14-四氫-1,15-乙炔橋吡啶并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜環十三烯-4(5H)-酮(**3**)。



步驟1.在0℃下向**3-1** (1.00 g，13.5 mmol)及MOMCl (1.63 g，20.3 mmol)於DCM (67 mL)中之溶液中添加休尼格氏鹼(5.34 g，41.3 mmol)。使反應物升溫至室溫且攪拌20小時，隨後藉由添加至水(50 mL)

中淬滅。用DCM (3×50 mL)萃取混合物，用Na₂SO₄乾燥且在減壓下濃縮。急驟層析法(ISCO系統，矽膠(24 g)，0-50%乙酸乙酯/己烷)得到**3-2** (1.38 g，11.7 mmol，86%產率)。

步驟2.將**3-2** (1.00 g，8.47 mmol)、NaN₃ (2.75 g，42.3 mmol)及NH₄Cl (1.04 g，19.5 mmol)於H₂O (3.14 mL)、MeOH (22 mL)及THF (3.14 mL)中之混合物加熱至75℃持續2.5小時。冷卻反應物且添加水(100 mL)，繼而用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取，用鹽水(50 mL)及Na₂SO₄乾燥經合併之萃取物，隨後在減壓下濃縮。急驟層析法(ISCO系統，矽石(24 g)，0-25%乙酸乙酯/己烷)得到**3-3** (1.12 g，6.95 mmol，82%產率)。

步驟3.向**3-3** (1.01 g，6.27 mmol)於THF (21 mL)中之溶液中添加PPh₃ (2.47 g，9.40 mmol)，且在環境溫度下攪拌反應溶液14小時。向反應溶液中添加H₂O (2.03 g，112.86 mmol)，且攪拌混合物3小時，繼而添加Boc₂O (2.05 g，9.40 mmol)及三乙胺(2.38 g，23.56 mmol)。在環境溫度下攪拌反應物1小時，藉由添加至水(50 mL)中淬滅，用DCM (3×50 mL)萃取，用Na₂SO₄乾燥且在減壓下濃縮。急驟層析法(ISCO系統，矽石(40 g)，25-40%乙酸乙酯/己烷)得到**3-4** (850.6 mg，3.62 mmol，57%產率)之第一級分。

步驟4.在-78℃下向**3-4** (225 mg，955 μmol) (經共沸乾燥)及**3-4A** (150.00 mg，955 μmol)於THF (4.75 mL)中之溶液中逐滴添加KHMDs (1 M，1.00 mL)。使反應物升溫至室溫且攪拌25小時。用飽和NH₄Cl溶液(10 mL)淬滅反應，隨後用DCM (3×10 mL)萃取。用Na₂SO₄乾燥經合併之萃取物且在減壓下濃縮。急驟層析法(ISCO系統，矽石(12 g)，0-25%乙酸乙酯/己烷)得到**3-5** (263.5 mg，707 μmol，74%產率)。

步驟5.在-78℃下向**3-5** (263.5 mg, 707 μmol)於THF (4.0 mL)中之溶液中添加MeMgBr (3 M, 1.18 mL)。使反應混合物升溫至室溫，攪拌6小時，隨後冷卻降回至-78℃，且用MeOH (3.95 g, 123 mmol, 5.0 mL)及水(5 mL)淬滅。攪拌混合物5分鐘，隨後用DCM (3×10 mL)萃取。用Na₂SO₄乾燥經合併之萃取物且在減壓下濃縮。急驟層析法(ISCO系統，矽石(12 g)，0-50%乙酸乙酯/己烷)得到**3-6** (220.5 mg, 566 μmol , 80%產率)。

步驟6.向**3-6** (220.5 mg, 566 μmol)、(R)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(137 mg, 1.13mmol)及二甘二甲醚(75.98 mg, 566 μmol , 81 μL)於THF (566 μL)及MeTHF (566 μL)中之溶液中添加Ti(OEt)₄ (349 mg, 1.53 mmol, 320 μL)。將混合物加熱至60℃持續18小時。使反應物冷卻至室溫且藉由添加至水(20 mL)中淬滅。用DCM (3×15 mL)萃取混合物，用Na₂SO₄乾燥且在減壓下濃縮。急驟層析法(ISCO系統，矽石(12 g)，0-40%乙酸乙酯/己烷)得到**3-7** (92.0 mg, 187 μmol , 33%產率)。

步驟7.在-78℃下向**3-7** (92.0 mg, 187 μmol)及H₂O (11.8 mg, 654 μmol , 11.8 μL)於THF (1.27 mL)中之溶液中添加NaBH₄ (21.2 mg, 560 μmol)。使反應物緩慢升溫至室溫且攪拌16小時。使反應物冷卻至-78℃且用過量MeOH淬滅，隨後用水及DCM (3×10 mL)萃取。用Na₂SO₄乾燥經合併之萃取物且在減壓下濃縮。急驟層析法(ISCO系統，矽石(12 g)，0-100%乙酸乙酯/己烷)得到**3-8A** (63.4 mg, 128 μmol , 68.6%產率)及**3-8B** (9.9 mg, 20 μmol , 10.7%產率)。

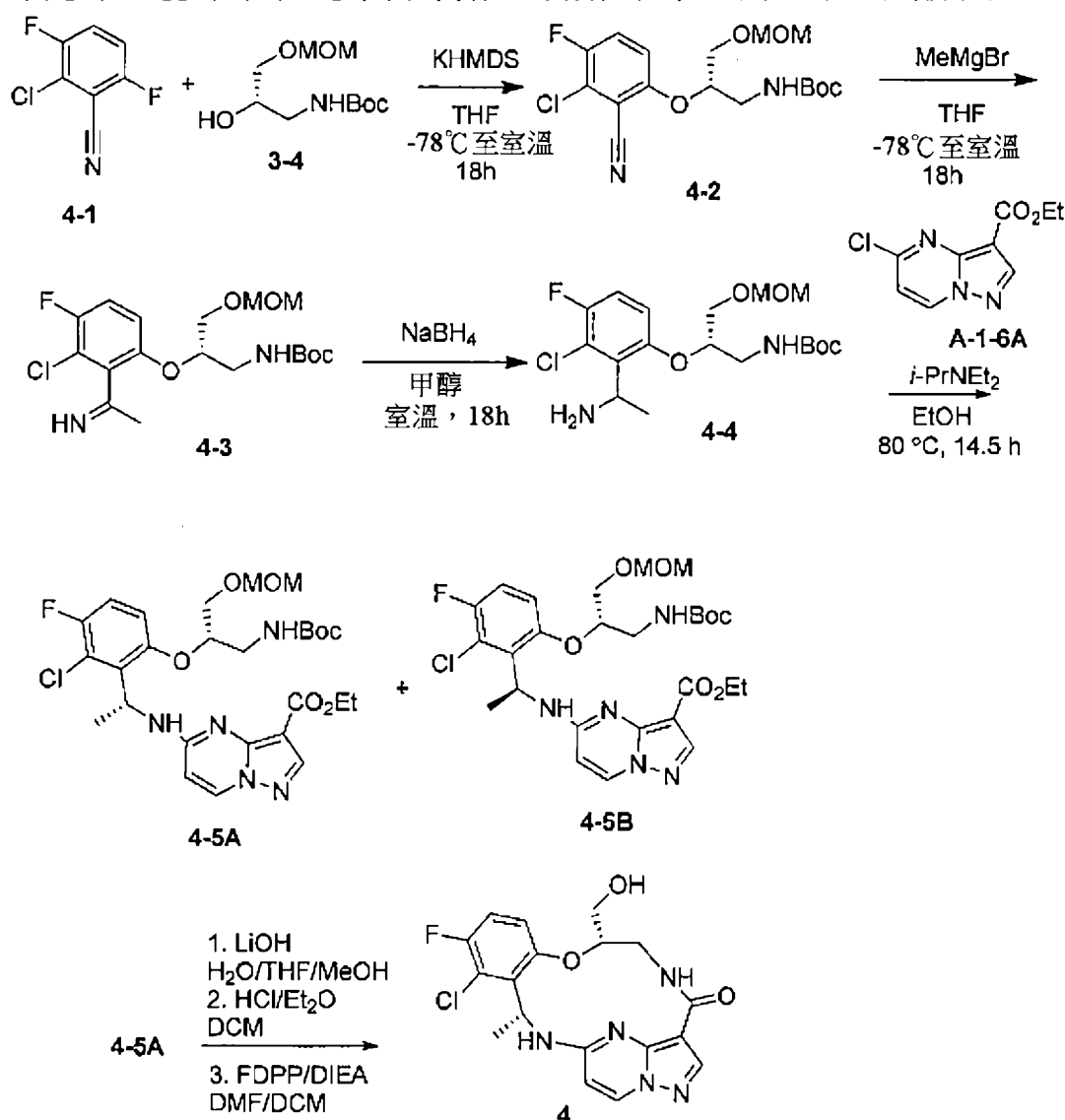
步驟8.向**3-8A** (63.40 mg, 128.19 μmol)於THF (535 μL)及H₂O (107 μL)中之溶液中添加I₂ (6.5 mg, 25 μmol)。將混合物加熱至50℃持

續1.5小時，隨後經冷卻且在減壓下濃縮，得到**3-9**。在高真空下乾燥化合物且原樣使用。

遵循通用方法F之程序在步驟5處開始將3-9轉化為3。

通用方法I.

製備(7S,13R)-12-氯-11-氟-7-(經甲基)-13-甲基-6,7,13,14-四氫-1,15-乙炔
橋吡啶并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜環十三烯-4(5H)-酮(4)。



步驟1.在-78℃下於N₂下向**4-1** (200 mg , 1.15 mmol)及**3-4** (270.6 mg , 1.15 mmol)於無水四氫呋喃(5.75 mL)中之溶液中逐滴添加雙(三甲基矽烷基)醯胺鉀(1.0 M於四氫呋喃中, 1.13 mL)。在環境溫度下攪拌混合

物18小時。用飽和氯化銨(5 mL)淬滅該溶液且用乙酸乙酯(10 mL×3)萃取。用鹽水(10 mL)洗滌經合併之有機相，經Na₂SO₄乾燥，過濾且在真空中濃縮。急驟柱層析法(ISCO系統，12 g，0-40%乙酸乙酯/己烷)得到**4-2** (223.4 mg，50%產率)。

步驟2.在-78℃下向**4-2** (223 mg，.5735 mmol)於無水四氫呋喃(2.87 mL)中之溶液中逐滴添加甲基溴化鎂(3.0 M於乙醚中，1.15 mL)。在環境溫度下攪拌混合物18小時。在0℃下謹慎地添加甲醇(0.5 mL)且劇烈攪拌混合物1小時。添加飽和氯化銨(5 mL)且用乙酸乙酯(3×10 mL)萃取溶液。用鹽水洗滌經合併之有機相且隨後經Na₂SO₄乾燥。急驟柱層析法(ISCO系統，12 g，0-40%乙酸乙酯/己烷)得到**4-3** (148.3 mg，63.87%產率)。

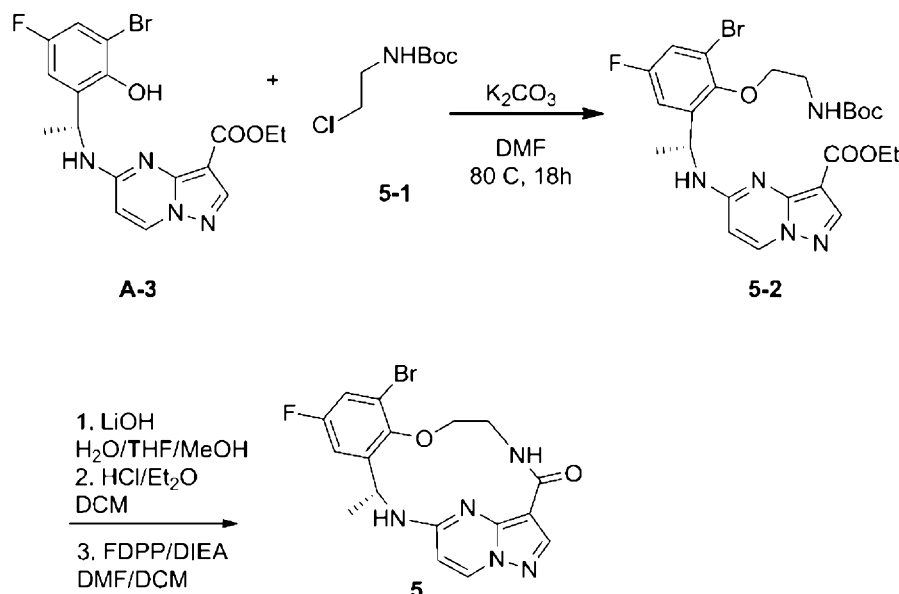
步驟3.向含**4-3** (87 mg，0.2148 mmol)之無水甲醇(2.15 mL)中添加硼氫化鈉(32.5 mg，0.8596 mmol)。在環境溫度下攪拌混合物18小時。添加水(2 mL)，繼而添加氫氧化鈉水溶液(2 mL)且劇烈攪拌。用乙酸乙酯(3×5 mL)萃取溶液且用鹽水洗滌經合併之有機相，且經Na₂SO₄乾燥。粗產物**5**不經進一步純化即用於下一步驟中。

步驟4.向含粗混合物**4-4**之乙醇(1.07 mL)中添加**A-1-6A** (48.47 mg，0.2148 mmol)。在80℃下攪拌混合物2小時。添加水(5 mL)且用DCM (3×5 mL)萃取。用鹽水洗滌經合併之有機相且隨後經Na₂SO₄乾燥。急驟柱層析法(ISCO系統，12 g，0-40%乙酸乙酯/己烷)得到**4-5A** (19 mg，14.84%產率)，及**4-5B** (10.5 mg，8.2%產率)。

步驟5. 遵循通用方法F中之步驟6將**4-5b**轉化為**4**。

通用方法J.

製備(13R)-9-溴-11-氟-13-甲基-6,7,13,14-四氫-1,15-乙烯橋吡唑并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜環十三烯-4(5H)-酮(5)。



步驟1.在環境溫度下向含A-3 (200.00 mg , 472.55 μmol)之DMF (2.36 mL)中添加 K_2CO_3 (261.24 mg , 1.89 mmol) , 繼而添加5-1 (254.67 mg , 1.42 mmol , 238.01 μL)。將混合物加熱至80 $^\circ\text{C}$ 且攪拌18小時。在環境溫度下添加DCM (5 mL)且攪拌溶液10分鐘 , 隨後過濾。急驟柱層析法 (ISCO , 12 g , 30-80%乙酸乙酯/己烷)得到5-2 (218.10 mg , 385 μmol , 81%產率)。

步驟2. 遵循通用方法F中之步驟6將5-2轉化為5。

使用通用方法J及F利用A-2製備化合物6。

使用通用方法G及F分別利用A-3及A-2製備化合物7及8。

使用通用方法J及F分別利用A-5及A-6製備化合物9及10。

使用通用方法G及F利用A-4製備化合物11。

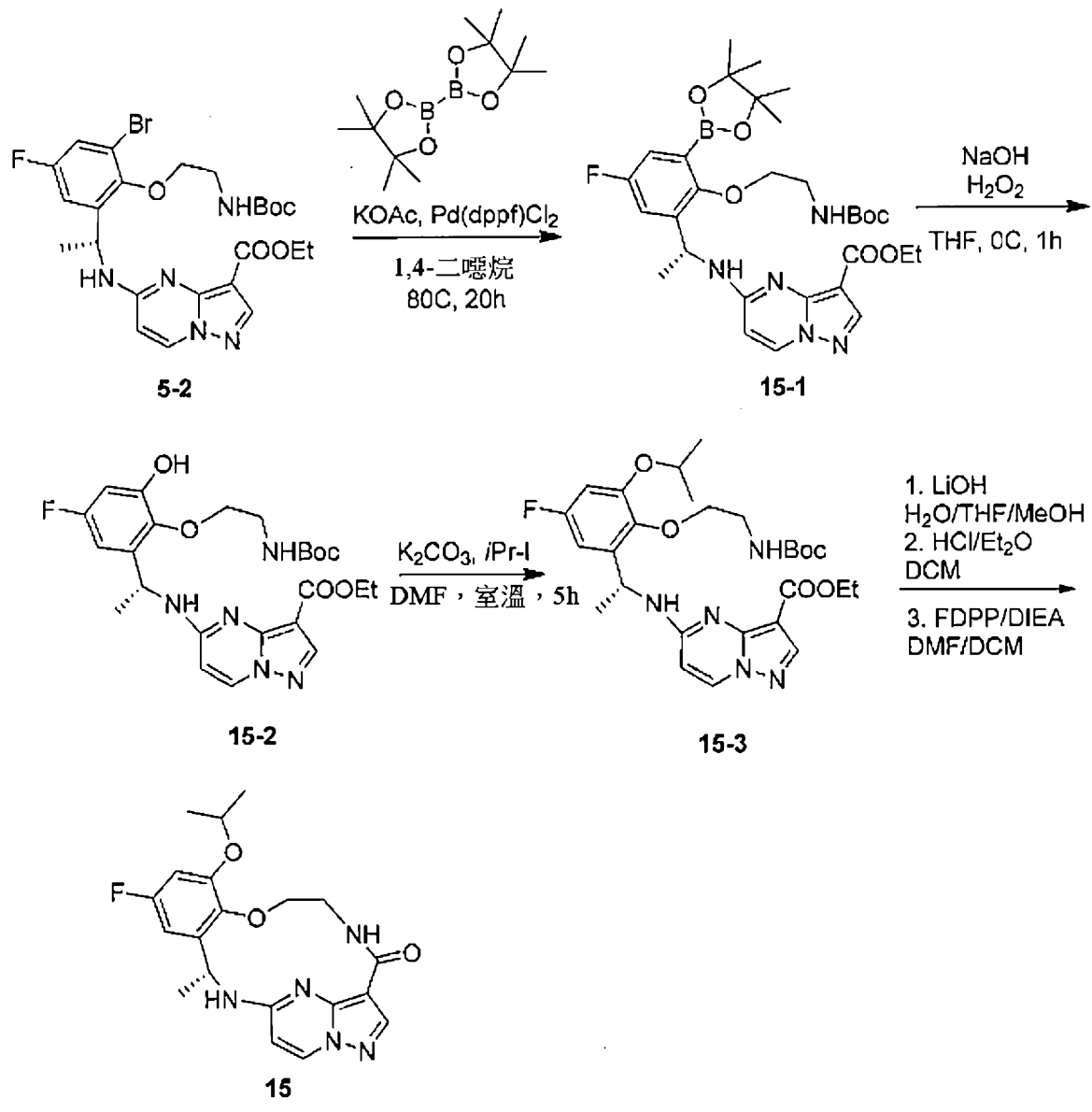
使用通用方法J及F在通用方法J之步驟1中自A-5及(3-氯丙基)胺基甲酸第三丁酯開始製備化合物12。

使用通用方法J及F利用A-7製備化合物13。

使用通用方法G及F利用A-7製備化合物14。

通用方法K.

製備(13R)-11-氟-13-甲基-9-[(丙-2-基)氧基]-6,7,13,14-四氫-1,15-乙烯橋吡唑并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜環十三烯-4(5H)-酮(15)。



步驟1.在氬氣下向含**5-2** (50.00 mg , 88.27 μmol)之二噁烷(882.70 μL)中添加雙(四甲基乙二醇)二硼(44.83 mg , 176.54 μmol)。用氬氣沖洗混合物且添加 Pd(dppf)Cl_2 (4.41 μmol)。密封容器且加熱至 80°C , 且攪拌20小時。冷卻至環境溫度 , 用水(5 mL)稀釋且用DCM (3 \times 5 mL)萃取。用鹽水洗滌經合併之有機相且經 Na_2SO_4 乾燥。急驟柱層析法(ISCO , 12 g ,

20至60%乙酸乙酯/己烷)得到**15-1** (46.80 mg, 76.29 μmol , 86.42%產率)。

步驟2.在0°C下向含**15-1** (46.80 mg, 76.29 μmol)之THF (2.00 mL)中添加NaOH水溶液(1 M, 80.00 μL), 繼而添加H₂O₂ (2.59 mg, 76.29 μmol , 80.00 μL , 30%)。攪拌30分鐘且隨後用乙酸乙酯(5 mL)及水(5 mL)稀釋。用乙酸乙酯(2×5 mL)再次萃取水層。用鹽水洗滌經合併之有機相且經Na₂SO₄乾燥。急驟柱層析法(ISCO, 12 g, 含30至80%乙酸乙酯/己烷), 得到**15-2** (26.80 mg, 53.23 μmol , 69.77%產率)。

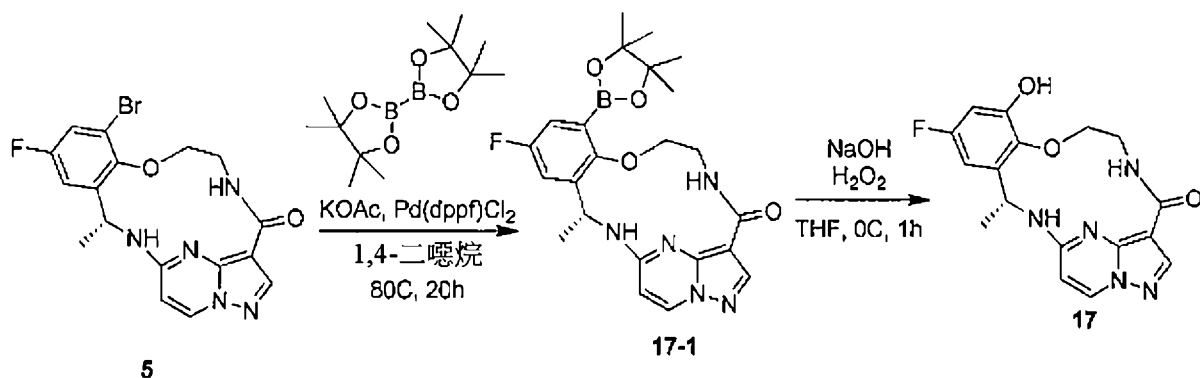
步驟3.向含**15-2** (13.40 mg, 26.61 μmol)之DMF (268.10 μL)中添加K₂CO₃ (11.03 mg, 79.83 μmol), 繼而添加2-碘丙烷(6.79 mg, 39.92 μmol , 3.99 μL)。在環境溫度下攪拌5小時且隨後用甲醇(0.1 mL)淬滅。添加水(2 mL)且用DCM (3×2 mL)萃取。用鹽水洗滌經合併之有機層且經硫酸鈉乾燥。急驟柱層析法(ISCO, 12 g, 20-60%乙酸乙酯/己烷)得到**15-3** (9.60 mg, 17.60 μmol , 66.12%產率)。

步驟4.遵循通用方法F將**15-3**轉化為**15**。

使用通用方法K及F利用碘甲烷及**15-2**製備化合物**16**。

通用方法L.

製備(13R)-11-氟--9-羥基-13-甲基-6,7,13,14-四氫-1,15-乙烯橋吡啶并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜環十三烯-4(5H)-酮(**17**)。

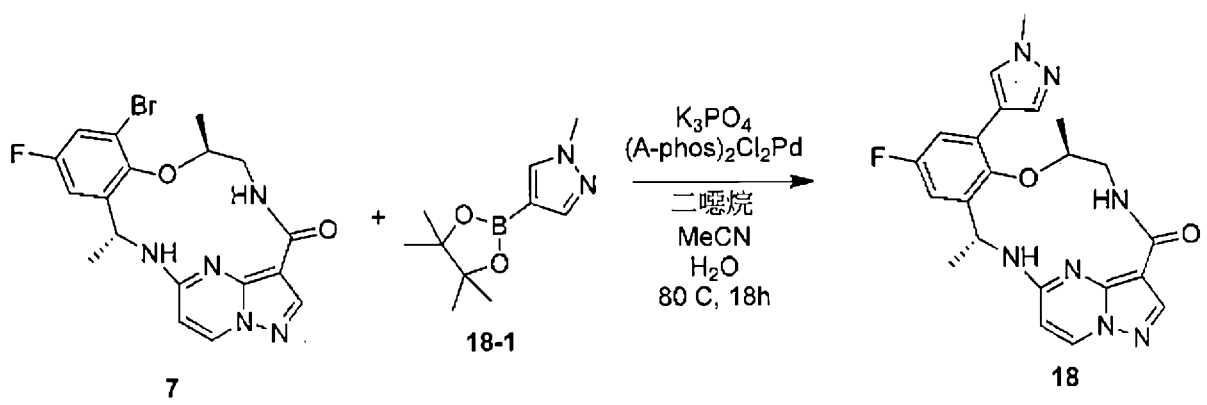


步驟1.在氬氣下向含**5** (20.00 mg , 47.59 μmol)之1,4-二噁烷(882.70 μL)中添加雙(四甲基乙二醇)二硼(24.17 mg , 95.18 μmol)。用氬氣沖洗反應混合物且添加Pd(dppf)Cl₂ (2.38 μmol)。密封容器且加熱至80°C持續18小時。冷卻至環境溫度且用水(5 mL)稀釋。用DCM (3×5 mL)萃取，且用鹽水洗滌經合併之有機相且經硫酸鈉乾燥。急驟柱層析法(ISCO , 12 g , 20至60%乙酸乙酯/己烷)，得到混雜有脫溴化之**5**的**17-1**。

步驟2.在0°C下向含粗產物**17-1** (21.96 mg , 47.00 μmol)之四氫呋喃(1.50 mL)中添加NaOH水溶液 (1 M , 47.00 μL)，繼而添加H₂O₂ (1.60 mg , 47.00 μmol , 30%)。攪拌溶液1小時。用水(5 mL)稀釋且用DCM (3×5 mL)萃取。用鹽水洗滌經合併之有機相且經硫酸鈉乾燥。急驟柱層析法(ISCO , 12 g , 甲醇/DCM , 0至10%)，獲得**17** (2.26 mg , 6.32 μmol , 13.46%產率)。

通用方法M.

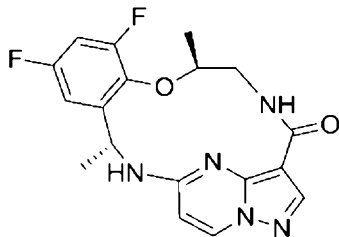
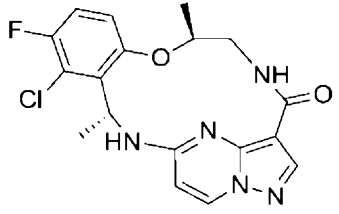
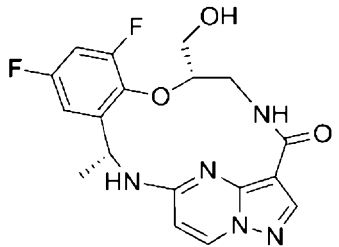
製備(7S,13R)-11-氟-7,13-二甲基-9-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-6,7,13,14-四氫-1,15-乙烯橋吡唑并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜環十三烯-4(5H)-酮(**18**)。

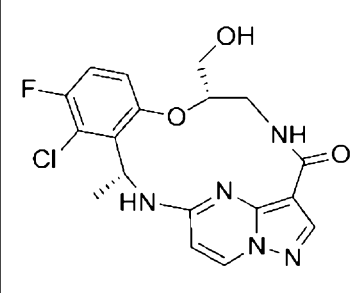
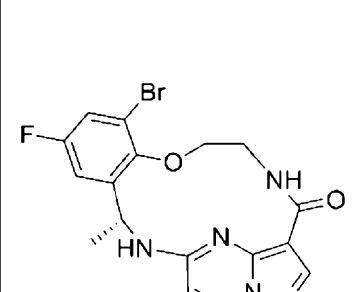
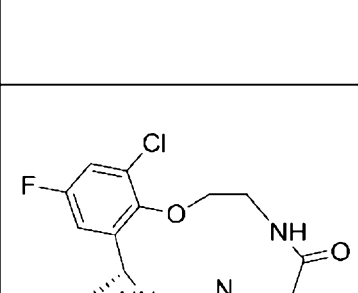
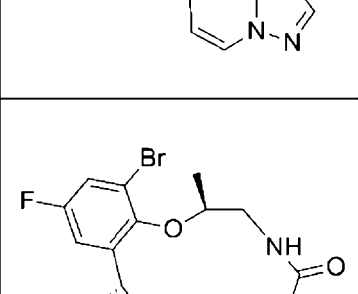
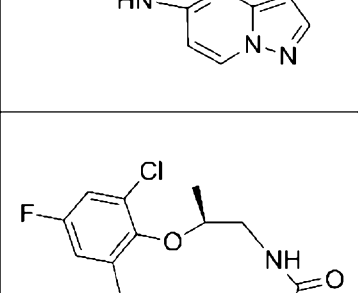


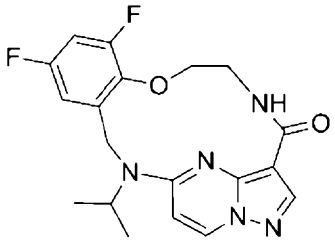
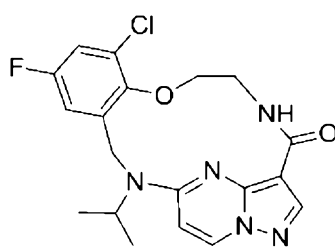
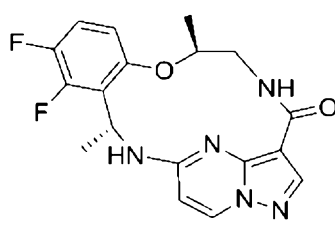
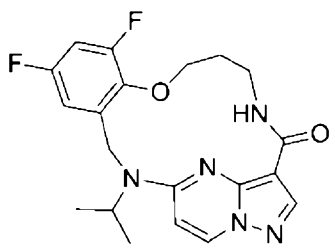
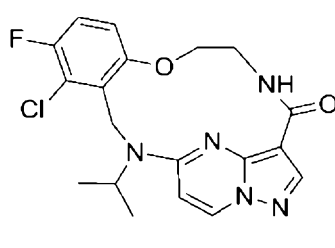
步驟1.在向含經組合之**7** (22.45 mg , 51.70 μmol)及**18-1** (13.98 mg , 67.21 μmol)之1,4-二噁烷(214.14 μL)及MeCN (214.14 μL)中添加

K₃PO₄ (2 M , 51.70 uL)時，將氬氣鼓泡通過溶液。在氬氣下在室溫下添加催化劑，(A-phos)₂Cl₂Pd(1.83 mg , 2.59 μmol)。用氬氣淨化反應容器，密封，加熱至80℃且攪拌5小時。將混合物冷卻至環境溫度且添加水(5 mL)。用DCM (3×5 mL)萃取，用鹽水洗滌經合併之有機相且隨後經Na₂SO₄乾燥。急驟柱層析法(ISCO , 12 g , 0%至10%甲醇/DCM)得到**18**(14.46 mg , 33.2 μmol , 64%產率)。

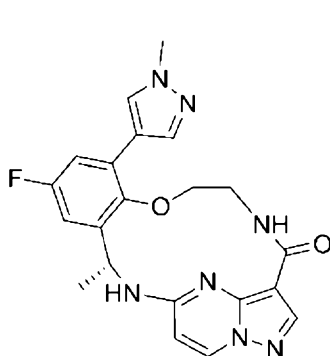
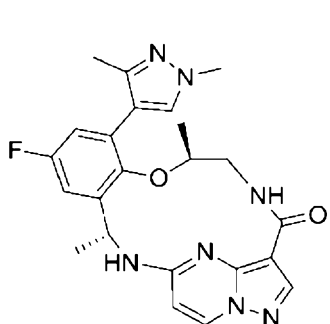
使用通用方法M分別自**5**及**7**開始製備化合物**19**及**20**。

化合物 編號	結構	MS m/z	¹ H NMR (500 MHz , DMSO-d ₆) δ ppm
1		374.2	9.81 (t, J=5.44 Hz, 1 H), 8.91 (d, J=5.73 Hz, 1 H), 8.64 (d, J=7.45 Hz, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 7.14 (ddd, J=13.75, 8.31, 3.15 Hz, 1 H), 6.94 - 7.01 (m, 1 H), 6.42 (d, J=8.02 Hz, 1 H), 5.40 - 5.50 (m, 1 H), 4.79 (tt, J=6.16, 3.29 Hz, 1 H), 3.67 (ddd, J=14.32, 5.73, 3.44 Hz, 1 H), 3.28 - 3.33 (m, 1 H), 1.44 - 1.54 (m, 3 H), 1.38 (d, J=6.87 Hz, 3 H)
2		390.2	9.63 - 9.73 (m, 1 H), 8.84 (d, J=6.87 Hz, 1 H), 8.58 (d, J=8.02 Hz, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 7.18 - 7.28 (m, 1 H), 7.07 - 7.16 (m, 1 H), 6.48 (d, J=7.45 Hz, 1 H), 5.84 - 5.95 (m, 1 H), 4.69 - 4.79 (m, 1 H), 3.82 (ddd, J=13.75, 5.73, 4.58 Hz, 1 H), 3.25 (ddd, J=13.75, 6.01, 4.30 Hz, 1 H), 1.62 (d, J=7.45 Hz, 3 H), 1.46 (d, J=5.73 Hz, 3 H)
3		390.2	1.40 (d, J=6.87 Hz, 3 H), 3.46 (br d, J=2.29 Hz, 2 H), 3.63 (br s, 1 H), 3.76 - 3.86 (m, 1 H), 4.68 (br d, J=4.58 Hz, 1 H), 4.95 (br s, 1 H), 5.47 - 5.60 (m, 1 H), 6.43 (d, J=8.02 Hz, 1 H), 6.98 (br d, J=8.59 Hz, 1 H), 7.17 (ddd, J=12.03, 8.59, 3.44 Hz, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 8.65 (d, J=8.02 Hz, 1 H), 8.84 (d, J=5.73 Hz, 1 H), 9.38 (br t, J=4.30 Hz, 1 H)

4		406.2	1.61 (d, J=7.45 Hz, 3 H), 3.68 - 3.83 (m, 1 H), 3.93 (s, 1 H), 4.65 (dq, J=10.31, 5.16 Hz, 1 H), 5.29 (t, J=5.16 Hz, 1 H), 5.71 - 5.79 (m, 1 H), 6.48 (d, J=7.45 Hz, 1 H), 7.15 (t, J=8.88 Hz, 1 H), 7.39 (dd, J=9.45, 4.30 Hz, 1 H), 8.02 (s, 1 H), 8.59 (d, J=7.45 Hz, 1 H), 8.84 (d, J=5.73 Hz, 1 H), 9.30 (br d, J=6.87 Hz, 1 H)
5		420.2	1.36 (d, J=6.87 Hz, 3 H), 3.47 (ddt, J=11.81, 8.66, 2.94, 2.94 Hz, 1 H), 3.77 (dddd, J=14.75, 7.30, 4.87, 2.86 Hz, 1 H), 4.22 (ddd, J=11.03, 8.45, 2.86 Hz, 1 H), 5.03 (ddd, J=10.88, 4.87, 2.58 Hz, 1 H), 5.60 (td, J=6.73, 1.43 Hz, 1 H), 6.43 (d, J=8.02 Hz, 1 H), 7.19 (dd, J=8.88, 3.15 Hz, 1 H), 7.42 (dd, J=7.73, 3.15 Hz, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 8.66 (d, J=7.45 Hz, 1 H), 8.96 (d, J=6.30 Hz, 1 H), 10.07 (dd, J=7.45, 2.86 Hz, 1 H)
6		376.2	1.36 (d, J=6.87 Hz, 3 H), 3.40 - 3.50 (m, 1 H), 3.77 (dddd, J=14.75, 7.59, 4.58, 2.86 Hz, 1 H), 4.18 (ddd, J=11.03, 8.74, 2.58 Hz, 1 H), 4.96 - 5.04 (m, 1 H), 5.57 - 5.66 (m, 1 H), 6.43 (d, J=8.02 Hz, 1 H), 7.16 (dd, J=9.17, 3.44 Hz, 1 H), 7.26 - 7.31 (m, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 8.66 (d, J=7.45 Hz, 1 H), 8.95 (d, J=6.30 Hz, 1 H), 10.06 (dd, J=7.45, 2.86 Hz, 1 H)
7		434.2	1.35 (d, J=6.87 Hz, 3 H), 1.47 (d, J=6.30 Hz, 3 H), 3.39 (dd, J=14.32, 3.44 Hz, 1 H), 3.69 (ddd, J=14.75, 8.74, 2.29 Hz, 1 H), 5.30 - 5.39 (m, 1 H), 5.64 (dt, J=5.73, 2.86 Hz, 1 H), 6.49 (d, J=8.02 Hz, 1 H), 7.09 (dd, J=8.88, 3.15 Hz, 1 H), 7.34 - 7.40 (m, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 8.67 (d, J=8.02 Hz, 1 H), 8.89 (d, J=4.58 Hz, 1 H), 9.48 (d, J=8.59 Hz, 1 H)
8		390.2	1.35 (d, J=6.87 Hz, 3 H), 1.47 (d, J=6.30 Hz, 3 H), 3.36 - 3.43 (m, 1 H), 3.66 (ddd, J=14.89, 8.59, 2.29 Hz, 1 H), 5.31 - 5.41 (m, 1 H), 5.52 (dt, J=6.59, 3.01 Hz, 1 H), 6.48 (d, J=7.45 Hz, 1 H), 7.06 (dd, J=8.88, 3.15 Hz, 1 H), 7.24 (dd, J=8.02, 3.44 Hz, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 8.67 (d, J=8.02 Hz, 1 H), 8.89 (d, J=4.58 Hz, 1 H), 9.51 (d, J=7.45 Hz, 1 H)

9		388.2	1.21 (d, J=6.87 Hz, 3 H), 1.49 (d, J=6.30 Hz, 3 H), 3.41 - 3.52 (m, 1 H), 3.59 - 3.70 (m, 1 H), 4.23 (d, J=16.04 Hz, 1 H), 4.46 - 4.54 (m, 1 H), 4.55 - 4.62 (m, 1 H), 4.66 (dt, J=13.17, 6.59 Hz, 1 H), 5.07 - 5.15 (m, 1 H), 6.88 (dd, J=8.59, 2.29 Hz, 1 H), 7.04 (d, J=8.02 Hz, 1 H), 7.14 - 7.22 (m, 1 H), 8.11 (s, 1 H), 8.81 (d, J=8.02 Hz, 1 H), 9.22 (dd, J=6.30, 4.01 Hz, 1 H)
10		404.2	1.18 (d, J=6.30 Hz, 3 H) 1.42 (d, J=6.30 Hz, 3 H) 3.32 - 3.39 (m, 1 H) 3.60 - 3.69 (m, 1 H) 4.26 (d, J=16.04 Hz, 1 H) 4.55 - 4.68 (m, 2 H) 4.78 (dt, J=11.89, 3.51 Hz, 1 H) 5.01 - 5.08 (m, 1 H) 6.95 - 7.05 (m, 2 H) 7.25 (dd, J=7.73, 3.15 Hz, 1 H) 8.06 (s, 1 H) 8.79 (d, J=8.02 Hz, 1 H) 9.31 (dd, J=6.59, 3.15 Hz, 1 H)
11		374.2	1.45 (d, J=6.30 Hz, 3 H), 1.59 (d, J=7.45 Hz, 3 H), 3.16 (ddd, J=13.60, 8.45, 2.58 Hz, 1 H), 3.91 (ddd, J=13.17, 8.02, 4.01 Hz, 1 H), 4.56 (ddd, J=8.16, 5.87, 4.30 Hz, 1 H), 5.63 (quin, J=7.02 Hz, 1 H), 6.44 (d, J=7.45 Hz, 1 H), 6.87 (dd, J=9.74, 2.29 Hz, 1 H), 7.22 (q, J=9.36 Hz, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 8.58 (d, J=7.45 Hz, 1 H), 8.84 (d, J=6.87 Hz, 1 H), 9.80 (dd, J=7.45, 2.29 Hz, 1 H)
12		402.2	1.23 (br s, 3 H), 1.46 (br s, 3 H), 1.98 - 2.03 (m, 2 H), 3.35 - 3.43 (m, 1 H), 3.62 - 3.83 (m, 1 H), 4.16 - 4.29 (m, 1 H), 4.47 - 4.58 (m, 1 H), 4.63 (dt, J=13.32, 6.80 Hz, 2 H), 5.16 - 5.32 (m, 1 H), 6.80 - 6.87 (m, 1 H), 6.98 (d, J=8.02 Hz, 1 H), 7.12 (ddd, J=13.46, 8.59, 3.15 Hz, 1 H), 8.08 - 8.14 (m, 2 H), 8.75 (d, J=8.02 Hz, 1 H)
13		404.2	1.28 (d, J=6.87 Hz, 3 H), 1.58 (d, J=6.30 Hz, 3 H), 3.46 - 3.54 (m, 1 H), 3.67 (tdd, J=10.81, 10.81, 5.30, 2.86 Hz, 1 H), 4.30 (d, J=14.89 Hz, 1 H), 4.51 (td, J=11.46, 5.73 Hz, 1 H), 4.58 (quin, J=6.59 Hz, 1 H), 4.67 - 4.74 (m, 1 H), 5.24 (dd, J=15.18, 1.43 Hz, 1 H), 6.97 (d, J=8.02 Hz, 1 H), 7.16 - 7.23 (m, 2 H), 8.08 (s, 1 H), 8.70 - 8.76 (m, 2 H)

14		418.3	1.29 (d, J=6.30 Hz, 3 H), 1.46 (d, J=6.30 Hz, 3 H), 1.58 (d, J=6.87 Hz, 3 H), 3.28 - 3.32 (m, 1 H), 3.73 - 3.83 (m, 1 H), 4.30 (d, J=14.89 Hz, 1 H), 4.56 (quin, J=6.73 Hz, 1 H), 4.92 - 5.00 (m, 1 H), 5.25 (dd, J=14.89, 1.72 Hz, 1 H), 6.96 (d, J=8.02 Hz, 1 H), 7.11 - 7.25 (m, 2 H), 8.08 (s, 1 H), 8.74 (d, J=8.02 Hz, 1 H), 8.83 (dd, J=6.30, 3.44 Hz, 1 H)
15		400.2	1.29 (dd, J=7.16, 6.01 Hz, 6 H), 1.34 (d, J=6.87 Hz, 3 H), 3.34 - 3.40 (m, 1 H), 3.70 (dddd, J=14.46, 7.30, 4.58, 2.86 Hz, 1 H), 4.01 (ddd, J=11.17, 8.88, 2.86 Hz, 1 H), 4.60 (dt, J=12.03, 6.01 Hz, 1 H), 4.72 - 4.81 (m, 1 H), 5.57 - 5.66 (m, 1 H), 6.39 (d, J=7.45 Hz, 1 H), 6.67 (dd, J=9.17, 2.86 Hz, 1 H), 6.81 (dd, J=10.60, 3.15 Hz, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 8.59 - 8.64 (m, 1 H), 8.87 (d, J=6.87 Hz, 1 H), 10.02 (dd, J=7.45, 2.86 Hz, 1 H)
16		372.2	1.35 (d, J=6.87 Hz, 3 H), 3.37 (br d, J=2.86 Hz, 1 H), 3.63 - 3.72 (m, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 4.03 (ddd, J=11.03, 8.45, 2.86 Hz, 1 H), 4.71 - 4.78 (m, 1 H), 5.56 - 5.67 (m, 1 H), 6.40 (d, J=8.02 Hz, 1 H), 6.71 (dd, J=9.17, 2.86 Hz, 1 H), 6.83 (dd, J=10.31, 2.86 Hz, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 8.62 (d, J=8.02 Hz, 1 H), 8.87 (d, J=6.87 Hz, 1 H), 9.99 (dd, J=7.16, 3.15 Hz, 1 H)
17		358.1	1.34 (d, J=6.87 Hz, 3 H), 3.34 - 3.41 (m, 1 H), 3.63 - 3.76 (m, 1 H), 4.08 - 4.17 (m, 1 H), 4.70 - 4.80 (m, 1 H), 5.56 - 5.66 (m, 1 H), 6.39 (d, J=7.45 Hz, 1 H), 6.50 (dd, J=9.74, 3.44 Hz, 1 H), 6.56 (dd, J=9.16, 3.44 Hz, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 8.61 (d, J=7.45 Hz, 1 H), 8.83 (d, J=6.87 Hz, 1 H), 9.99 (dd, J=7.45, 3.44 Hz, 1 H), 10.04 (s, 1 H)
18		436.2	1.31 (d, J=6.30 Hz, 3 H), 1.41 (d, J=6.87 Hz, 3 H), 2.92 (dd, J=14.32, 3.44 Hz, 1 H), 3.23 - 3.29 (m, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 4.60 (dt, J=6.30, 1.72 Hz, 1 H), 5.38 - 5.43 (m, 1 H), 6.50 (d, J=8.02 Hz, 1 H), 6.86 - 6.89 (m, 1 H), 6.93 (dd, J=9.16, 3.44 Hz, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 8.00 (d, J=6.30 Hz, 2 H), 8.65 - 8.67 (m, 1 H), 8.84 (d, J=4.58 Hz, 1 H), 9.37 (d, J=9.17 Hz, 1 H)

19		422.2	1.42 (d, J=6.87 Hz, 3 H), 3.15 - 3.25 (m, 1 H), 3.36 - 3.44 (m, 1 H), 3.47 - 3.57 (m, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 4.19 - 4.27 (m, 1 H), 5.63 - 5.71 (m, 1 H), 6.44 (d, J=7.45 Hz, 1 H), 6.93 (dd, J=8.59, 3.44 Hz, 1 H), 7.06 (dd, J=9.17, 3.44 Hz, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 8.64 (d, J=8.02 Hz, 1 H), 8.94 (d, J=6.87 Hz, 1 H), 10.08 (dd, J=8.02, 2.29 Hz, 1 H)
20		450.2	1.28 (d, J=6.30 Hz, 3 H), 1.40 (d, J=6.87 Hz, 3 H), 2.04 (s, 3 H), 2.92 (dd, J=14.03, 3.72 Hz, 1 H), 3.21 - 3.28 (m, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 4.17 - 4.29 (m, 1 H), 5.36 - 5.49 (m, 1 H), 6.50 (d, J=7.45 Hz, 1 H), 6.74 (dd, J=8.88, 3.15 Hz, 1 H), 6.93 - 6.99 (m, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 8.02 (s, 1 H), 8.66 (d, J=8.02 Hz, 1 H), 8.86 (d, J=4.58 Hz, 1 H), 9.40 (d, J=9.17 Hz, 1 H)

生物分析

化合物使用Eurofins標準KinaseProfiler™分析且遵循相關標準操作程序以針對BTK激酶進行測試。以輻射量測格式分析蛋白激酶。對於各激酶之分析的全部細節可獲得於Eurofins網站上或隨附方案文件中。將所有化合物製備為於100% DMSO中之50×最終分析濃度的工作儲備液。在適當的情況下，使用100% DMSO將濃度更高之儲備液人工地稀釋至50×。將以粉末形式供應之化合物復原為於100% DMSO中之10 mM儲備液，隨後進一步稀釋至50×。將所需體積之測試化合物的50×儲備液添加至分析孔中，隨後添加含有酶及基質之反應混合物。藉由以所選擇之10 μM濃度添加ATP引發反應。在添加ATP之前不用酶/基質預培育化合物。對於IC50測定，使用XLFit 5.3版(ID Business Solutions)分析資料。使用非線性回歸分析基於每次測試濃度之平均結果擬合S形劑量-反應(可變斜率)曲線。在曲線之頂部及/或底部分別在100及0之外>10%處的情況下，此等極

限中之一或兩者可限制於100及0，其限制條件為滿足R2上之QC準則。

亦在 Reaction Biology Corporation (www.reactionbiology.com, Malvern, PA) 遵循參考文獻(Anastassiadis T等人, Nat Biotechnol. **2011**, 29, 1039)中所描述之程序執行BTK生物化學激酶分析。在反應緩衝液中與所需的輔因子一起製備特定激酶/基質對；20 mM Hepes pH 7.5，10 mM MgCl₂，1 mM EGTA，0.02% Brij35，0.02 mg/ml BSA，0.1 mM Na₃VO₄，2 mM DTT，1% DMSO (對於個別激酶反應組分之具體細節參見輔助表2)。將化合物傳遞至反應中，繼而在~20分鐘後添加ATP (Sigma, St. Louis MO)及³³P ATP (Perkin Elmer, Waltham MA)之混合物達到10 μM之最終濃度。反應在室溫下進行120分鐘，繼而將反應物點樣至P81離子交換濾紙(Whatman Inc., Piscataway, NJ)上。藉由在0.75%磷酸中充分洗滌過濾器來移除未結合之磷酸酯。在扣除來源於含有惰性酶之對照反應的背景之後，將激酶活性資料表述為與媒劑(二甲亞砜)反應相比在測試樣品中剩餘激酶活性之百分比。使用Prism (GraphPad Software)獲得IC₅₀值及曲線擬合。

細胞增殖分析.

於補充有10%胎牛血清及100 U/mL青黴素/鏈黴素之DMEM培養基中培養結腸直腸細胞株KM 12 (含有內源TPM3-TRKA融合基因)細胞。將5000個細胞接種於384孔白色培養盤中維持24小時，隨後進行化合物處理。在培育72小時後，使用CellTiter-Glo基於螢光素酶之ATP偵測分析(Promega)遵循製造商之方案量測細胞增殖。使用GraphPad Prism軟體(GraphPad, Inc., San Diego, CA.)執行IC₅₀值測定。

或者：於補充有10%胎牛血清及100 U/mL青黴素/鏈黴素之DMEM培

養基中培養結腸直腸細胞株KM 12 (含有內源TPM3-TRKA融合基因)細胞。於補充有10%胎牛血清及100 U/mL青黴素/鏈黴素之RPMI培養基中培養原發性血小板增多症細胞株SET-2細胞(含有內源JAK2 V618F點突變)。將5000個細胞接種於384孔白色培養盤中維持24小時，隨後進行化合物處理。在培育72小時後，使用CellTiter-Glo基於螢光素酶之ATP偵測分析(Promega)遵循製造商之方案量測細胞增殖。使用GraphPad Prism軟體(GraphPad, Inc., San Diego, CA.)執行IC₅₀值測定。

在BTK生物化學分析及細胞增殖分析中所測試的化合物之數據展示於表1中。

表1.

	細胞增殖		
化合物	TRKA KM12細胞 IC ₅₀ (nM)	JAK2 SET2細胞 IC ₅₀ (nM)	BTK IC ₅₀ (nM)
1	0.2	119.6	2.47
2	5.1	3000	2.53
3	21.5	15.5	
4	45.4	3000	
5	5.0	200	60
6	4.2	78.2	64.4
7	0.2	6.7	
8	0.2	83.7	3.97
9	5.2	132.2	22.25
10	0.1	1479	179
11	0.2	3.9	14.25
12	0.2	5000	9.67
13	300	10000	5.54
14	0.2	1500	0.536
15	2	500	154

16	13.9	300	450
17	15.4	600	48
18	23.5	600	60
19	53.4	1000	476
20	6.4		238



201815799

【發明摘要】

【中文發明名稱】

巨環激酶抑制劑

【英文發明名稱】

MACROCYCLE KINASE INHIBITORS

【中文】

本發明係關於某些巨環激酶抑制劑、含其之醫藥組合物及使用其治療疾病之方法。

【英文】

The present disclosure relates to certain macrocyclic kinase inhibitors, pharmaceutical compositions containing the same, and methods of using the same to treat disease.

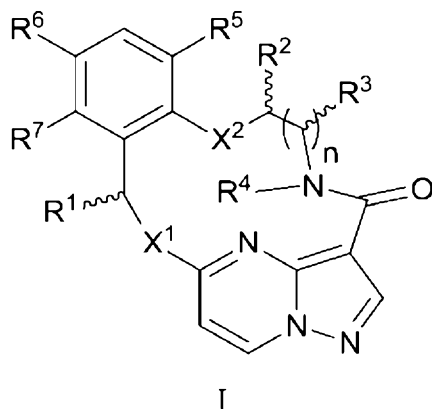
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

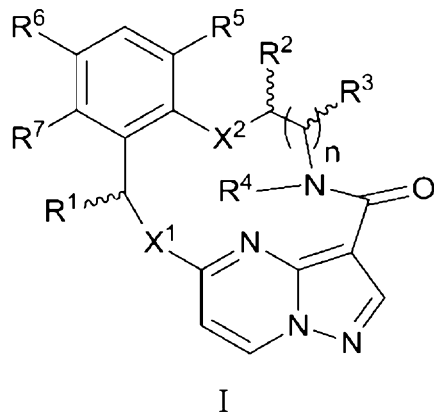
【特徵化學式】



【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種式I化合物



或其醫藥學上可接受之鹽，其中

X^1 及 X^2 獨立地為S、S(O)、S(O)₂、O或N(R¹⁰)；

R^1 為H、氫、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₆環烷基、C₆-C₁₀芳基、-C(O)OR⁸或-C(O)NR⁸R⁹；其中C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₆環烷基及C₆-C₁₀芳基中之各氫原子獨立地視情況經以下各者取代：氫、鹵素、-OH、-CN、-OC₁-C₆烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、-NHC(O)C₁-C₆烷基、-N(C₁-C₆烷基)C(O)C₁-C₆烷基、-NHC(O)NH₂、-NHC(O)NHC₁-C₆烷基、-N(C₁-C₆烷基)C(O)NH₂、-N(C₁-C₆烷基)C(O)NHC₁-C₆烷基、-NHC(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-N(C₁-C₆烷基)C(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-NHC(O)OC₁-C₆烷基、-N(C₁-C₆烷基)C(O)OC₁-C₆烷基、-NHS(O)(C₁-C₆烷基)、-NHS(O)₂(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)S(O)(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)S(O)₂(C₁-C₆烷基)、-NHS(O)NH₂、-NHS(O)₂NH₂、-N(C₁-C₆烷基)S(O)NH₂、-N(C₁-C₆烷基)S(O)₂NH₂、-NHS(O)NH(C₁-C₆烷基)、-NHS(O)₂NH(C₁-C₆烷基)

基)、-NHS(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-NHS(O)₂N(C₁-C₆烷基)₂、-N(C₁-C₆烷基)S(O)NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)S(O)₂NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)S(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-N(C₁-C₆烷基)S(O)₂N(C₁-C₆烷基)₂、-CO₂H、-C(O)OC₁-C₆烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁-C₆烷基)、-C(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-SC₁-C₆烷基、-S(O)C₁-C₆烷基、-S(O)₂C₁-C₆烷基、-S(O)NH(C₁-C₆烷基)、-S(O)₂NH(C₁-C₆烷基)、-S(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-S(O)₂N(C₁-C₆烷基)₂、-P(C₁-C₆烷基)₂、-P(O)(C₁-C₆烷基)₂、C₃-C₆環烷基或3員至7員雜環烷基；

各R²及R³獨立地為H、氬、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₆環烷基、C₆-C₁₀芳基、-C(O)OR⁸或-C(O)NR⁸R⁹；其中C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₆環烷基及C₆-C₁₀芳基中之各氫原子獨立地視情況經以下各者取代：氬、鹵素、-OH、-CN、-OC₁-C₆烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、-NHC(O)C₁-C₆烷基、-N(C₁-C₆烷基)C(O)C₁-C₆烷基、-NHC(O)NH₂、-NHC(O)NHC₁-C₆烷基、-N(C₁-C₆烷基)C(O)NH₂、-N(C₁-C₆烷基)C(O)NHC₁-C₆烷基、-NHC(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-N(C₁-C₆烷基)C(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-NHC(O)OC₁-C₆烷基、-N(C₁-C₆烷基)C(O)OC₁-C₆烷基、-NHS(O)(C₁-C₆烷基)、-NHS(O)₂(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)S(O)(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)S(O)₂(C₁-C₆烷基)、-NHS(O)NH₂、-NHS(O)₂NH₂、-N(C₁-C₆烷基)S(O)NH₂、-N(C₁-C₆烷基)S(O)₂NH₂、-NHS(O)NH(C₁-C₆烷基)、-NHS(O)₂NH(C₁-C₆烷基)、-NHS(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-NHS(O)₂N(C₁-C₆烷基)₂、-N(C₁-C₆烷基)S(O)NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)

基) $S(O)_2NH(C_1-C_6$ 烷基)、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $S(O)N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $S(O)_2N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)OC_1-C_6$ 烷基、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_6$ 烷基)、 $-C(O)N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 $-SC_1-C_6$ 烷基、 $-S(O)C_1-C_6$ 烷基、 $-S(O)_2C_1-C_6$ 烷基、 $-S(O)NH(C_1-C_6$ 烷基)、 $-S(O)_2NH(C_1-C_6$ 烷基)、 $-S(O)N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 $-S(O)_2N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 $-P(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 $-P(O)(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 C_3-C_6 環烷基或3員至7員雜環烷基；或 R^2 及 R^3 與其所連接之碳原子結合在一起視情況形成 C_5-C_7 環烷基或5員至7員雜環烷基；或 R^2 及 R^6 與其所連接之原子結合在一起視情況形成5員至7員雜環烷基；

R^4 為H、 C_1-C_6 烷基或3員至7員雜環烷基，其中 C_1-C_6 烷基或3員至7員雜環烷基中之各氫原子獨立地視情況經以下各者取代：鹵素、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-OC_1-C_6$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6$ 烷基)、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)OC_1-C_6$ 烷基、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_6$ 烷基)、 $-C(O)N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 C_3-C_6 環烷基或單環5員至7員雜環烷基；

R^5 、 R^6 及 R^7 各自獨立地選自由以下各者組成之群：H、氟、氯、溴、 C_1-C_6 烷基、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-OC_1-C_6$ 烷基、 $-NHC_1-C_6$ 烷基、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 C_3-C_6 環烷基、3員至7員雜環烷基、 $-O-(C_3-C_6$ 環烷基)、 $-O-(3$ 員至7員雜環烷基)、5員至7員雜芳基、 C_6-C_{10} 芳基及 $-CF_3$ ；其中 C_1-C_6 烷基、 $-OC_1-C_6$ 烷基、 $-NHC_1-C_6$ 烷基、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 C_3-C_6 環烷基、3員至7員雜環烷基、 $-O-(C_3-C_6$ 環烷基)、 $-O-(3$ 員至7員雜環烷基)、5員至7員雜芳基及 C_6-C_{10} 芳基中之各氫原子獨立地視情況經以下各者取代：氟、氯、溴、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-OC_1-C_6$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6$ 烷基)、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 C_3-C_7 環烷基、3員

至7員雜環烷基、C₆-C₁₀芳基、5員至7員雜芳基、-CO₂H、-C(O)OC₁-C₆烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁-C₆烷基)及-C(O)N(C₁-C₆烷基)₂；

各R⁸及R⁹獨立地為H、氬、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₆環烷基、3員至7員雜環烷基、C₆-C₁₀芳基或雜芳基；

各R¹⁰獨立地為H、氬、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₆環烷基、3員至7員雜環烷基、C₆-C₁₀芳基或單環或雙環雜芳基；其中C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₆環烷基、3員至7員雜環烷基、C₆-C₁₀芳基或單環或雙環雜芳基中之各氫原子獨立地視情況經氬、鹵素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵代烷基或-OR⁸取代；

n為1或2；且

其限制條件為R⁵或R⁷中之至少一者不為H。

【第2項】

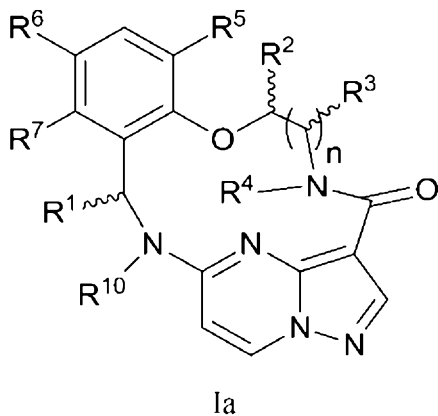
如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中X¹為N(R¹⁰)。

【第3項】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中X²為O。

【第4項】

一種式Ia化合物



或其醫藥學上可接受之鹽，其中

R^1 為 H、氫、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、 $-C(O)OR^8$ 或 $-C(O)NR^8R^9$ ；其中 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_6 環烷基及 C_6 - C_{10} 芳基中之各氫原子獨立地視情況經以下各者取代：氫、鹵素、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-OC_1-C_6$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6$ 烷基)、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 $-NHC(O)C_1-C_6$ 烷基、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $C(O)C_1-C_6$ 烷基、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)NHC_1-C_6$ 烷基、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $C(O)NH_2$ 、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $C(O)NHC_1-C_6$ 烷基、 $-NHC(O)N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $C(O)N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 $-NHC(O)OC_1-C_6$ 烷基、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $C(O)OC_1-C_6$ 烷基、 $-NHS(O)(C_1-C_6$ 烷基)、 $-NHS(O)_2(C_1-C_6$ 烷基)、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $S(O)(C_1-C_6$ 烷基)、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $S(O)_2(C_1-C_6$ 烷基)、 $-NHS(O)NH_2$ 、 $-NHS(O)_2NH_2$ 、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $S(O)NH_2$ 、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $S(O)_2NH_2$ 、 $-NHS(O)NH(C_1-C_6$ 烷基)、 $-NHS(O)_2NH(C_1-C_6$ 烷基)、 $-NHS(O)N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 $-NHS(O)_2N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $S(O)NH(C_1-C_6$ 烷基)、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $S(O)_2NH(C_1-C_6$ 烷基)、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $S(O)N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $S(O)_2N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)OC_1-C_6$ 烷基、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_6$ 烷基)、 $-C(O)N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 $-SC_1-C_6$ 烷基、 $-S(O)C_1-C_6$ 烷基、 $-S(O)_2C_1-C_6$ 烷基、 $-S(O)NH(C_1-C_6$ 烷基)、 $-S(O)_2NH(C_1-C_6$ 烷基)、 $-S(O)N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 $-S(O)_2N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 $-P(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 $-P(O)(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 C_3 - C_6 環烷基或 3 員至 7 員雜環烷基；

各 R^2 及 R^3 獨立地為 H、氫、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、

C_3-C_6 環烷基、 C_6-C_{10} 芳基、 $-C(O)OR^8$ 或 $-C(O)NR^8R^9$ ；其中 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_6 環烷基及 C_6-C_{10} 芳基中之各氫原子獨立地視情況經以下各者取代：氘、鹵素、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-OC_1-C_6$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6$ 烷基)、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 $-NHC(O)C_1-C_6$ 烷基、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $C(O)C_1-C_6$ 烷基、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)NHC_1-C_6$ 烷基、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $C(O)NH_2$ 、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $C(O)NHC_1-C_6$ 烷基、 $-NHC(O)N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $C(O)N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 $-NHC(O)OC_1-C_6$ 烷基、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $C(O)OC_1-C_6$ 烷基、 $-NHS(O)(C_1-C_6$ 烷基)、 $-NHS(O)_2(C_1-C_6$ 烷基)、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $S(O)(C_1-C_6$ 烷基)、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $S(O)_2(C_1-C_6$ 烷基)、 $-NHS(O)NH_2$ 、 $-NHS(O)_2NH_2$ 、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $S(O)NH_2$ 、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $S(O)_2NH_2$ 、 $-NHS(O)NH(C_1-C_6$ 烷基)、 $-NHS(O)_2NH(C_1-C_6$ 烷基)、 $-NHS(O)N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 $-NHS(O)_2N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $S(O)NH(C_1-C_6$ 烷基)、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $S(O)_2NH(C_1-C_6$ 烷基)、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $S(O)N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $S(O)_2N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)OC_1-C_6$ 烷基、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_6$ 烷基)、 $-C(O)N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 $-SC_1-C_6$ 烷基、 $-S(O)C_1-C_6$ 烷基、 $-S(O)_2C_1-C_6$ 烷基、 $-S(O)NH(C_1-C_6$ 烷基)、 $-S(O)_2NH(C_1-C_6$ 烷基)、 $-S(O)N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 $-S(O)_2N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 $-P(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 $-P(O)(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 C_3-C_6 環烷基或3員至7員雜環烷基；或 R^2 及 R^3 與其所連接之碳原子結合在一起視情況形成 C_5-C_7 環烷基或5員至7員雜環烷基；或 R^2 及 R^6 與其所連接之原子結合在一起視情況形成5員至7員雜環烷基；

R^4 為 H、 C_1 - C_6 烷基或 3 員至 7 員雜環烷基，其中 C_1 - C_6 烷基或 3 員至 7 員雜環烷基中之各氫原子獨立地視情況經以下各者取代：鹵素、-OH、-CN、-OC₁- C_6 烷基、-NH₂、-NH(C_1 - C_6 烷基)、-N(C_1 - C_6 烷基)₂、-CO₂H、-C(O)OC₁- C_6 烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C_1 - C_6 烷基)、-C(O)N(C_1 - C_6 烷基)₂、 C_3 - C_6 環烷基或單環 5 員至 7 員雜環烷基；

R^5 、 R^6 及 R^7 各自獨立地選自由以下各者組成之群：H、氟、氯、溴、 C_1 - C_6 烷基、-OH、-CN、-OC₁- C_6 烷基、-NHC₁- C_6 烷基、-N(C_1 - C_6 烷基)₂、 C_3 - C_6 環烷基、3 員至 7 員雜環烷基、-O-(C_3 - C_6 環烷基)、-O-(3 員至 7 員雜環烷基)、5 員至 7 員雜芳基、 C_6 - C_{10} 芳基及 -CF₃；其中 C_1 - C_6 烷基、-OC₁- C_6 烷基、-NHC₁- C_6 烷基、-N(C_1 - C_6 烷基)₂、 C_3 - C_6 環烷基、3 員至 7 員雜環烷基、-O-(C_3 - C_6 環烷基)、-O-(3 員至 7 員雜環烷基)、5 員至 7 員雜芳基及 C_6 - C_{10} 芳基中之各氫原子獨立地視情況經以下各者取代：氟、氯、溴、-OH、-CN、-OC₁- C_6 烷基、-NH₂、-NH(C_1 - C_6 烷基)、-N(C_1 - C_6 烷基)₂、 C_3 - C_7 環烷基、3 員至 7 員雜環烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、5 員至 7 員雜芳基、-CO₂H、-C(O)OC₁- C_6 烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C_1 - C_6 烷基)及 -C(O)N(C_1 - C_6 烷基)₂；

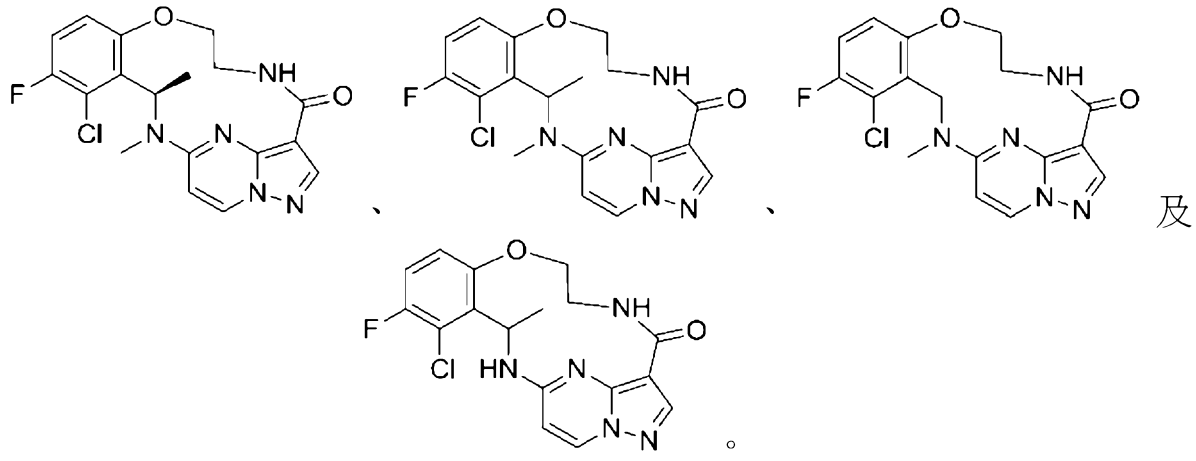
各 R^8 及 R^9 獨立地為 H、氖、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_6 環烷基、3 員至 7 員雜環烷基、 C_6 - C_{10} 芳基或雜芳基；

各 R^{10} 獨立地為 H、氖、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_6 環烷基、3 員至 7 員雜環烷基、 C_6 - C_{10} 芳基或單環或雙環雜芳基；其中 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_6 環烷基、3 員至 7 員雜環烷基、 C_6 - C_{10} 芳基或單環或雙環雜芳基中之各氫原子獨立地視情

況經氬、鹵素、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵代烷基或 $-OR^8$ 取代；

n 為1或2；

其限制條件為 R^5 或 R^7 中之至少一者不為H；且其限制條件為該化合物不為下式化合物



【第5項】

如請求項1或4之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^7 選自由以下各者組成之群：氟、氯、溴、 C_1-C_6 烷基、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-OC_1-C_6$ 烷基、 $-NHC_1-C_6$ 烷基、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、5員至7員雜芳基、 C_6-C_{10} 芳基及 $-CF_3$ ；其中 C_1-C_6 烷基、5員至7員雜芳基及 C_6-C_{10} 芳基中之各氫原子獨立地視情況經以下各者取代：氟、氯、溴、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-OC_1-C_6$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6$ 烷基)、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)OC_1-C_6$ 烷基、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_6$ 烷基)及 $-C(O)N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 。

【第6項】

如請求項5之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^7 選自由以下各者組成之群：氟、氯、溴、 C_1-C_6 烷基、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-OC_1-C_6$ 烷基、5員至7員雜芳基及 $-CF_3$ 。

【第7項】

如請求項6之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^7 為氟。

【第8項】

如請求項6之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^7 為氯。

【第9項】

如請求項6之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^7 為-CN。

【第10項】

如請求項6之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^7 為 $-CF_3$ 。

【第11項】

如請求項1或4之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^5 選自由以下各者組成之群：氟、氯、溴、 C_1-C_6 烷基、-OH、-CN、-OC₁-C₆烷基、-NHC₁-C₆烷基、-N(C₁-C₆烷基)₂、C₃-C₆環烷基、3員至7員雜環烷基、-O-(C₃-C₆環烷基)、-O-(3員至7員雜環烷基)、5員至7員雜芳基、C₆-C₁₀芳基及 $-CF_3$ ；其中 C_1-C_6 烷基、-OC₁-C₆烷基、-NHC₁-C₆烷基、-N(C₁-C₆烷基)₂、C₃-C₆環烷基、3員至7員雜環烷基、-O-(C₃-C₆環烷基)、-O-(3員至7員雜環烷基)、5員至7員雜芳基及C₆-C₁₀芳基中之各氫原子獨立地視情況經以下各者取代：氟、氯、溴、-OH、-CN、-OC₁-C₆烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、C₃-C₇環烷基、3員至7員雜環烷基、C₆-C₁₀芳基、5員至7員雜芳基、-CO₂H、-C(O)OC₁-C₆烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁-C₆烷基)及-C(O)N(C₁-C₆烷基)₂。

【第12項】

如請求項1或4之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^5 選自由以下各者組成之群：氟、氯、溴、 C_1-C_6 烷基、-OH、-CN、-OC₁-C₆烷基、C₃-C₆環烷基、3員至7員雜環烷基、-O-(C₃-C₆環烷基)、-O-(3員至7員雜

環烷基)、5員至7員雜芳基、 C_6-C_{10} 芳基及 $-CF_3$ ，其中 C_1-C_6 烷基、 $-OC_1-C_6$ 烷基、 C_3-C_6 環烷基、3員至7員雜環烷基、 $-O-(C_3-C_6$ 環烷基)、 $-O-(3$ 員至7員雜環烷基)、5員至7員雜芳基及 C_6-C_{10} 芳基中之各氫原子獨立地視情況經以下各者取代：氟、氯、溴、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-OC_1-C_6$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6$ 烷基)、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 C_3-C_7 環烷基、3員至7員雜環烷基、 C_6-C_{10} 芳基、5員至7員雜芳基、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)OC_1-C_6$ 烷基、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_6$ 烷基)及 $-C(O)N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 。

【第13項】

如請求項1或4之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^5 為氟。

【第14項】

如請求項1或4之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^5 為氯。

【第15項】

如請求項1或4之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^5 為溴。

【第16項】

如請求項1或4之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^5 為 $-OC_1-C_6$ 烷基。

【第17項】

如請求項16之化合物，其中 R^5 為甲氧基、乙氧基、異丙氧基或正丙氧基。

【第18項】

如請求項1或4之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^5 為 $-OH$ 。

【第19項】

如請求項1或4之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^5 為 $-CN$ 。

【第20項】

如請求項1或4之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^5 為 $-CF_3$ 。

【第21項】

如請求項1或4之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^5 為5員至7員雜芳基；其中5員至7員雜芳基中之各氫原子獨立地視情況經以下各者取代：氟、氯、溴、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-OC_1-C_6$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6$ 烷基)、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)OC_1-C_6$ 烷基、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_6$ 烷基)及 $-C(O)N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 。

【第22項】

如請求項21之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中5員至7員雜芳基為吡咯基、呋喃基、硫代苯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、喹啉基、異喹啉基、嘌呤基、四唑基、三嗪基或吡嗪基，其視情況經一或多個選自由以下各者組成之群的取代基取代：氟、氯、溴、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-OC_1-C_6$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6$ 烷基)、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)OC_1-C_6$ 烷基、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_6$ 烷基)及 $-C(O)N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 。

【第23項】

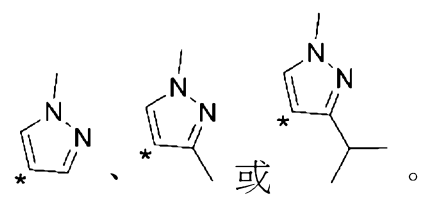
如請求項21之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中5員至7員雜芳基為吡唑基，其經一或多個選自由以下各者組成之群的取代基取代：氟、氯、溴、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-OC_1-C_6$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6$ 烷基)、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)OC_1-C_6$ 烷基、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_6$ 烷基)及 $-C(O)N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 。

【第24項】

如請求項21之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中5員至7員雜芳基為吡啶基，其經一或多個選自由以下各者組成之群的取代基取代：氟、氯、溴、-OH、-CN、-OC₁-C₆烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、-CO₂H、-C(O)OC₁-C₆烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁-C₆烷基)及-C(O)N(C₁-C₆烷基)₂。

【第25項】

如請求項21之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中5員至7員雜芳基為

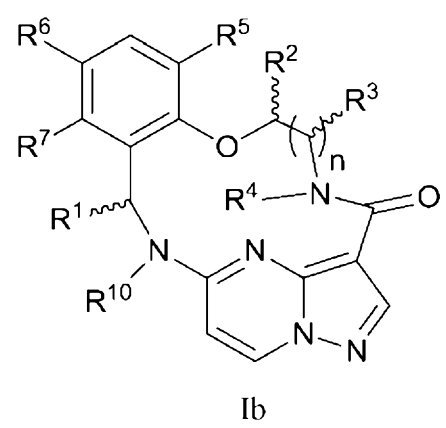


【第26項】

如請求項1或4之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R⁵為C₆-C₁₀芳基，其中C₆-C₁₀芳基中之各氫原子獨立地視情況經以下各者取代：氟、氯、溴、-OH、-CN、-OC₁-C₆烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、-CO₂H、-C(O)OC₁-C₆烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁-C₆烷基)及-C(O)N(C₁-C₆烷基)₂。

【第27項】

一種式Ib化合物



或其醫藥學上可接受之鹽，其中

R^1 為 H、氫、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、 $-C(O)OR^8$ 或 $-C(O)NR^8R^9$ ；其中 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_6 環烷基及 C_6 - C_{10} 芳基中之各氫原子獨立地視情況經以下各者取代：氫、鹵素、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-OC_1-C_6$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6$ 烷基)、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 $-NHC(O)C_1-C_6$ 烷基、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $C(O)C_1-C_6$ 烷基、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)NHC_1-C_6$ 烷基、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $C(O)NH_2$ 、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $C(O)NHC_1-C_6$ 烷基、 $-NHC(O)N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $C(O)N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 $-NHC(O)OC_1-C_6$ 烷基、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $C(O)OC_1-C_6$ 烷基、 $-NHS(O)(C_1-C_6$ 烷基)、 $-NHS(O)_2(C_1-C_6$ 烷基)、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $S(O)(C_1-C_6$ 烷基)、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $S(O)_2(C_1-C_6$ 烷基)、 $-NHS(O)NH_2$ 、 $-NHS(O)_2NH_2$ 、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $S(O)NH_2$ 、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $S(O)_2NH_2$ 、 $-NHS(O)NH(C_1-C_6$ 烷基)、 $-NHS(O)_2NH(C_1-C_6$ 烷基)、 $-NHS(O)N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 $-NHS(O)_2N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $S(O)NH(C_1-C_6$ 烷基)、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $S(O)_2NH(C_1-C_6$ 烷基)、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $S(O)N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $S(O)_2N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)OC_1-C_6$ 烷基、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_6$ 烷基)、 $-C(O)N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 $-SC_1-C_6$ 烷基、 $-S(O)C_1-C_6$ 烷基、 $-S(O)_2C_1-C_6$ 烷基、 $-S(O)NH(C_1-C_6$ 烷基)、 $-S(O)_2NH(C_1-C_6$ 烷基)、 $-S(O)N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 $-S(O)_2N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 $-P(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 $-P(O)(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 C_3 - C_6 環烷基或 3 員至 7 員雜環烷基；

各 R^2 及 R^3 獨立地為 H、氫、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、

C_3 - C_6 環烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、 $-C(O)OR^8$ 或 $-C(O)NR^8R^9$ ；其中 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_6 環烷基及 C_6 - C_{10} 芳基中之各氫原子獨立地視情況經以下各者取代：氘、鹵素、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-OC_1-C_6$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6$ 烷基)、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 $-NHC(O)C_1-C_6$ 烷基、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $C(O)C_1-C_6$ 烷基、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)NHC_1-C_6$ 烷基、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $C(O)NH_2$ 、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $C(O)NHC_1-C_6$ 烷基、 $-NHC(O)N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $C(O)N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 $-NHC(O)OC_1-C_6$ 烷基、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $C(O)OC_1-C_6$ 烷基、 $-NHS(O)(C_1-C_6$ 烷基)、 $-NHS(O)_2(C_1-C_6$ 烷基)、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $S(O)(C_1-C_6$ 烷基)、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $S(O)_2(C_1-C_6$ 烷基)、 $-NHS(O)NH_2$ 、 $-NHS(O)_2NH_2$ 、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $S(O)NH_2$ 、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $S(O)_2NH_2$ 、 $-NHS(O)NH(C_1-C_6$ 烷基)、 $-NHS(O)_2NH(C_1-C_6$ 烷基)、 $-NHS(O)N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 $-NHS(O)_2N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $S(O)NH(C_1-C_6$ 烷基)、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $S(O)_2NH(C_1-C_6$ 烷基)、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $S(O)N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $S(O)_2N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)OC_1-C_6$ 烷基、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_6$ 烷基)、 $-C(O)N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 $-SC_1-C_6$ 烷基、 $-S(O)C_1-C_6$ 烷基、 $-S(O)_2C_1-C_6$ 烷基、 $-S(O)NH(C_1-C_6$ 烷基)、 $-S(O)_2NH(C_1-C_6$ 烷基)、 $-S(O)N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 $-S(O)_2N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 $-P(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 $-P(O)(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 C_3 - C_6 環烷基或3員至7員雜環烷基；或 R^2 及 R^3 與其所連接之碳原子結合在一起視情況形成 C_5 - C_7 環烷基或5員至7員雜環烷基；或 R^2 及 R^6 與其所連接之原子結合在一起視情況形成5員至7員雜環烷基；

R^4 為 H、 C_1 - C_6 烷基或 3 員至 7 員雜環烷基，其中 C_1 - C_6 烷基或 3 員至 7 員雜環烷基中之各氫原子獨立地視情況經以下各者取代：鹵素、-OH、-CN、-OC₁- C_6 烷基、-NH₂、-NH(C_1 - C_6 烷基)、-N(C_1 - C_6 烷基)₂、-CO₂H、-C(O)OC₁- C_6 烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C_1 - C_6 烷基)、-C(O)N(C_1 - C_6 烷基)₂、 C_3 - C_6 環烷基或單環 5 員至 7 員雜環烷基；

R^5 及 R^6 各自獨立地選自由以下各者組成之群：H、氟、氯、溴、 C_1 - C_6 烷基、-OH、-CN、-OC₁- C_6 烷基、-NHC₁- C_6 烷基、-N(C_1 - C_6 烷基)₂、 C_3 - C_6 環烷基、3 員至 7 員雜環烷基、-O-(C_3 - C_6 環烷基)、-O-(3 員至 7 員雜環烷基)、5 員至 7 員雜芳基、 C_6 - C_{10} 芳基及 -CF₃；其中 C_1 - C_6 烷基、-OC₁- C_6 烷基、-NHC₁- C_6 烷基、-N(C_1 - C_6 烷基)₂、 C_3 - C_6 環烷基、3 員至 7 員雜環烷基、-O-(C_3 - C_6 環烷基)、-O-(3 員至 7 員雜環烷基)、5 員至 7 員雜芳基及 C_6 - C_{10} 芳基中之各氫原子獨立地視情況經以下各者取代：氟、氯、溴、-OH、-CN、-OC₁- C_6 烷基、-NH₂、-NH(C_1 - C_6 烷基)、-N(C_1 - C_6 烷基)₂、 C_3 - C_7 環烷基、3 員至 7 員雜環烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、5 員至 7 員雜芳基、-CO₂H、-C(O)OC₁- C_6 烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C_1 - C_6 烷基)及 -C(O)N(C_1 - C_6 烷基)₂；

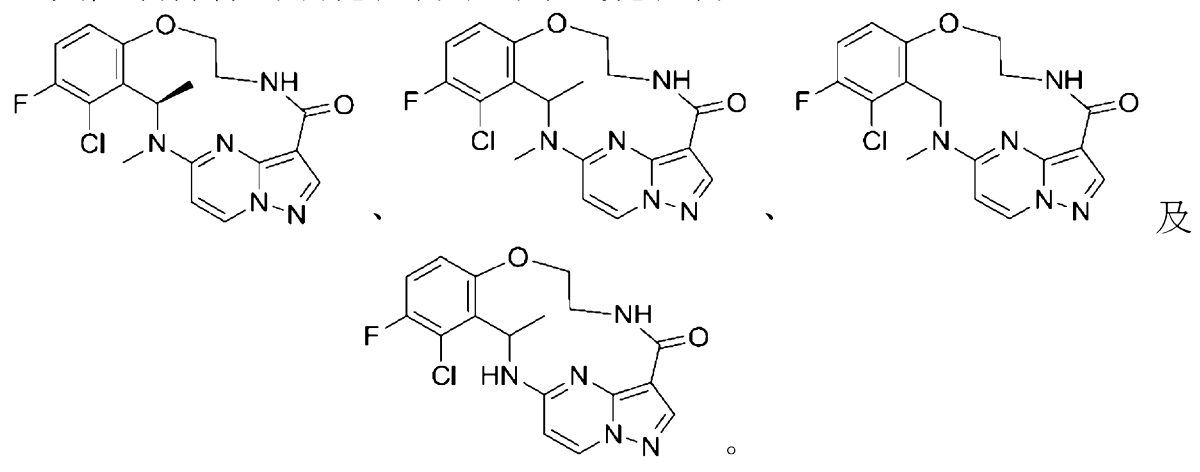
R^7 選自由以下各者組成之群：氟、氯、溴、 C_1 - C_6 烷基、-OH、-CN、-OC₁- C_6 烷基、-NHC₁- C_6 烷基、-N(C_1 - C_6 烷基)₂、5 員至 7 員雜芳基、 C_6 - C_{10} 芳基及 -CF₃；其中 C_1 - C_6 烷基、5 員至 7 員雜芳基及 C_6 - C_{10} 芳基中之各氫原子獨立地視情況經以下各者取代：氟、氯、溴、-OH、-CN、-OC₁- C_6 烷基、-NH₂、-NH(C_1 - C_6 烷基)、-N(C_1 - C_6 烷基)₂、-CO₂H、-C(O)OC₁- C_6 烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C_1 - C_6 烷基)及 -C(O)N(C_1 - C_6 烷基)₂；

各 R^8 及 R^9 獨立地為H、氖、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_6 環烷基、3員至7員雜環烷基、 C_6 - C_{10} 芳基或雜芳基；

各 R^{10} 獨立地為H、氖、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_6 環烷基、3員至7員雜環烷基、 C_6 - C_{10} 芳基或單環或雙環雜芳基；其中 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_6 環烷基、3員至7員雜環烷基、 C_6 - C_{10} 芳基或單環或雙環雜芳基中之各氫原子獨立地視情況經氖、鹵素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵代烷基或-OR⁸取代；

n為1或2；且

其限制條件為該化合物不為下式化合物



【第28項】

如請求項27之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^7 選自由以下各者組成之群：氟、氯、溴、 C_1 - C_6 烷基、-OH、-CN、-OC₁- C_6 烷基、-NHC₁- C_6 烷基、-N(C_1 - C_6 烷基)₂、5員至7員雜芳基、 C_6 - C_{10} 芳基及-CF₃；其中 C_1 - C_6 烷基、5員至7員雜芳基及 C_6 - C_{10} 芳基中之各氫原子獨立地視情況經以下各者取代：氟、氯、溴、-OH、-CN、-OC₁- C_6 烷基、-NH₂、-NH(C_1 - C_6 烷基)、-N(C_1 - C_6 烷基)₂、-CO₂H、-C(O)OC₁- C_6 烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C_1 - C_6 烷基)及-C(O)N(C_1 - C_6 烷基)₂。

【第29項】

如請求項27或28之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^7 選自由以下各者組成之群：氟、氯、溴、 C_1 - C_6 烷基、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-OC_1$ - C_6 烷基、5員至7員雜芳基及 $-CF_3$ 。

【第30項】

如請求項27或28之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^7 為氟。

【第31項】

如請求項27或28之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^7 為氯。

【第32項】

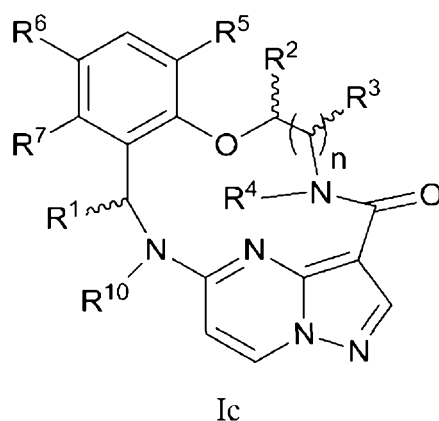
如請求項27或28之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^7 為 $-CN$ 。

【第33項】

如請求項27或28之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^7 為 $-CF_3$ 。

【第34項】

一種式Ic化合物



或其醫藥學上可接受之鹽，其中

R^1 為H、氘、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、 $-C(O)OR^8$ 或 $-C(O)NR^8R^9$ ；其中 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6

烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₆環烷基及C₆-C₁₀芳基中之各氫原子獨立地視情況經以下各者取代：氘、鹵素、-OH、-CN、-OC₁-C₆烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、-NHC(O)C₁-C₆烷基、-N(C₁-C₆烷基)C(O)C₁-C₆烷基、-NHC(O)NH₂、-NHC(O)NHC₁-C₆烷基、-N(C₁-C₆烷基)C(O)NH₂、-N(C₁-C₆烷基)C(O)NHC₁-C₆烷基、-NHC(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-N(C₁-C₆烷基)C(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-NHC(O)OC₁-C₆烷基、-N(C₁-C₆烷基)C(O)OC₁-C₆烷基、-NHS(O)(C₁-C₆烷基)、-NHS(O)₂(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)S(O)(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)S(O)₂(C₁-C₆烷基)、-NHS(O)NH₂、-NHS(O)₂NH₂、-N(C₁-C₆烷基)S(O)NH₂、-N(C₁-C₆烷基)S(O)₂NH₂、-NHS(O)NH(C₁-C₆烷基)、-NHS(O)₂NH(C₁-C₆烷基)、-NHS(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-NHS(O)₂N(C₁-C₆烷基)₂、-N(C₁-C₆烷基)S(O)NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)S(O)₂NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)S(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-N(C₁-C₆烷基)S(O)₂N(C₁-C₆烷基)₂、-CO₂H、-C(O)OC₁-C₆烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁-C₆烷基)、-C(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-SC₁-C₆烷基、-S(O)C₁-C₆烷基、-S(O)₂C₁-C₆烷基、-S(O)NH(C₁-C₆烷基)、-S(O)₂NH(C₁-C₆烷基)、-S(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-S(O)₂N(C₁-C₆烷基)₂、-P(C₁-C₆烷基)₂、-P(O)(C₁-C₆烷基)₂、C₃-C₆環烷基或3員至7員雜環烷基；

各R²及R³獨立地為H、氘、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₆環烷基、C₆-C₁₀芳基、-C(O)OR⁸或-C(O)NR⁸R⁹；其中C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₆環烷基及C₆-C₁₀芳基中之各氫原子獨立地視情況經以下各者取代：氘、鹵素、-OH、-CN、-OC₁-C₆

烷基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基}$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})\text{C}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHC}_1\text{-C}_6\text{烷基}$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})\text{C}(\text{O})\text{NHC}_1\text{-C}_6\text{烷基}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})_2$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OC}_1\text{-C}_6\text{烷基}$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})\text{C}(\text{O})\text{OC}_1\text{-C}_6\text{烷基}$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})\text{S}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})\text{S}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})_2$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})_2$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})\text{S}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})_2$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_1\text{-C}_6\text{烷基}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})_2$ 、 $-\text{SC}_1\text{-C}_6\text{烷基}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})_2$ 、 $-\text{P}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})_2$ 、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 環烷基或3員至7員雜環烷基；或 R^2 及 R^3 與其所連接之碳原子結合在一起視情況形成 $\text{C}_5\text{-C}_7$ 環烷基或5員至7員雜環烷基；或 R^2 及 R^6 與其所連接之原子結合在一起視情況形成5員至7員雜環烷基；

R^4 為 H 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或3員至7員雜環烷基，其中 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或3員至7員雜環烷基中之各氫原子獨立地視情況經以下各者取代：鹵素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OC}_1\text{-C}_6\text{烷基}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$

基)₂、-CO₂H、-C(O)OC₁-C₆烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁-C₆烷基)、-C(O)N(C₁-C₆烷基)₂、C₃-C₆環烷基或單環5員至7員雜環烷基；

R⁵選自由以下各者組成之群：氟、氯、溴、C₁-C₆烷基、-OH、-CN、-OC₁-C₆烷基、-NHC₁-C₆烷基、-N(C₁-C₆烷基)₂、C₃-C₆環烷基、3員至7員雜環烷基、-O-(C₃-C₆環烷基)、-O-(3員至7員雜環烷基)、5員至7員雜芳基、C₆-C₁₀芳基及-CF₃；其中C₁-C₆烷基、-OC₁-C₆烷基、-NHC₁-C₆烷基、-N(C₁-C₆烷基)₂、C₃-C₆環烷基、3員至7員雜環烷基、-O-(C₃-C₆環烷基)、-O-(3員至7員雜環烷基)、5員至7員雜芳基及C₆-C₁₀芳基中之各氫原子獨立地視情況經以下各者取代：氟、氯、溴、-OH、-CN、-OC₁-C₆烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、C₃-C₇環烷基、3員至7員雜環烷基、C₆-C₁₀芳基、5員至7員雜芳基、-CO₂H、-C(O)OC₁-C₆烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁-C₆烷基)及-C(O)N(C₁-C₆烷基)₂；

R⁶及R⁷各自獨立地選自由以下各者組成之群：H、氟、氯、溴、C₁-C₆烷基、-OH、-CN、-OC₁-C₆烷基、-NHC₁-C₆烷基、-N(C₁-C₆烷基)₂、5員至7員雜芳基、C₆-C₁₀芳基及-CF₃；其中C₁-C₆烷基、5員至7員雜芳基及C₆-C₁₀芳基中之各氫原子獨立地視情況經以下各者取代：氟、氯、溴、-OH、-CN、-OC₁-C₆烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、-CO₂H、-C(O)OC₁-C₆烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁-C₆烷基)及-C(O)N(C₁-C₆烷基)₂；

各R⁸及R⁹獨立地為H、氬、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₆環烷基、3員至7員雜環烷基、C₆-C₁₀芳基或雜芳基；

各R¹⁰獨立地為H、氬、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-

C₆環烷基、3員至7員雜環烷基、C₆-C₁₀芳基或單環或雙環雜芳基；
 其中C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₆環烷基、3員至7員
 雜環烷基、C₆-C₁₀芳基或單環或雙環雜芳基中之各氫原子獨立地視情
 況經氖、鹵素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵代烷基或-OR⁸取代；及
 n為1或2。

【第35項】

如請求項34之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R⁵選自由以下
 各者組成之群：氟、氯、溴、C₁-C₆烷基、-OH、-CN、-OC₁-C₆烷基、-
 NHC₁-C₆烷基、-N(C₁-C₆烷基)₂、C₃-C₆環烷基、3員至7員雜環烷基、-O-
 (C₃-C₆環烷基)、-O-(3員至7員雜環烷基)、5員至7員雜芳基、C₆-C₁₀芳基
 及-CF₃；其中C₁-C₆烷基、-OC₁-C₆烷基、-NHC₁-C₆烷基、-N(C₁-C₆烷
 基)₂、C₃-C₆環烷基、3員至7員雜環烷基、-O-(C₃-C₆環烷基)、-O-(3員至7
 員雜環烷基)、5員至7員雜芳基及C₆-C₁₀芳基中之各氫原子獨立地視情況
 經以下各者取代：氟、氯、溴、-OH、-CN、-OC₁-C₆烷基、-NH₂、-
 NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、C₃-C₇環烷基、3員至7員雜環烷基、
 C₆-C₁₀芳基、5員至7員雜芳基、-CO₂H、-C(O)OC₁-C₆烷基、-C(O)NH₂、
 -C(O)NH(C₁-C₆烷基)及-C(O)N(C₁-C₆烷基)₂。

【第36項】

如請求項34或35之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R⁵選自由
 以下各者組成之群：氟、氯、溴、C₁-C₆烷基、-OH、-CN、-OC₁-C₆烷
 基、C₃-C₆環烷基、3員至7員雜環烷基、-O(C₃-C₆環烷基)、-O-(3員至7員
 雜環烷基)、5員至7員雜芳基、C₆-C₁₀芳基及-CF₃，其中C₁-C₆烷基、-
 OC₁-C₆烷基、C₃-C₆環烷基、3員至7員雜環烷基、-O-(C₃-C₆環烷基)、-O-

(3員至7員雜環烷基)、5員至7員雜芳基及C₆-C₁₀芳基中之各氫原子獨立地視情況經以下各者取代：氟、氯、溴、-OH、-CN、-OC₁-C₆烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、C₃-C₇環烷基、3員至7員雜環烷基、C₆-C₁₀芳基、5員至7員雜芳基、-CO₂H、-C(O)OC₁-C₆烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁-C₆烷基)及-C(O)N(C₁-C₆烷基)₂。

【第37項】

如請求項34或35之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R⁵為氟。

【第38項】

如請求項34或35之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R⁵為氯。

【第39項】

如請求項34或35之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R⁵為溴。

【第40項】

如請求項34或35之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R⁵為-OC₁-C₆烷基。

【第41項】

如請求項40之化合物，其中R⁵為甲氧基、乙氧基、異丙氧基或正丙氧基。

【第42項】

如請求項34或35之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R⁵為-OH。

【第43項】

如請求項34或35之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R⁵為-CN。

【第44項】

如請求項34或35之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^5 為 $-CF_3$ 。

【第45項】

如請求項34或35之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^5 為5員至7員雜芳基；其中5員至7員雜芳基中之各氫原子獨立地視情況經以下各者取代：氟、氯、溴、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-OC_1-C_6$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6$ 烷基)、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)OC_1-C_6$ 烷基、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_6$ 烷基)及 $-C(O)N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 。

【第46項】

如請求項45之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中5員至7員雜芳基為吡咯基、呋喃基、硫代苯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、喹啉基、異喹啉基、嘌呤基、四唑基、三嗪基或吡嗪基，其視情況經一或多個選自由以下各者組成之群的取代基取代：氟、氯、溴、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-OC_1-C_6$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6$ 烷基)、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)OC_1-C_6$ 烷基、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_6$ 烷基)及 $-C(O)N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 。

【第47項】

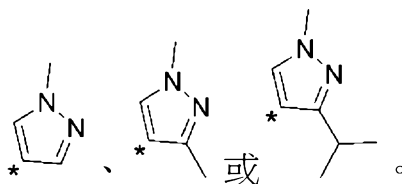
如請求項45之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中5員至7員雜芳基為吡唑基，其經一或多個選自由以下各者組成之群的取代基取代：氟、氯、溴、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-OC_1-C_6$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6$ 烷基)、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)OC_1-C_6$ 烷基、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_6$ 烷基)及 $-C(O)N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 。

【第48項】

如請求項45之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中5員至7員雜芳基為吡啶基，其經一或多個選自由以下各者組成之群的取代基取代：氟、氯、溴、-OH、-CN、-OC₁-C₆烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、-CO₂H、-C(O)OC₁-C₆烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁-C₆烷基)及-C(O)N(C₁-C₆烷基)₂。

【第49項】

如請求項45之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中5員至7員雜芳基為



【第50項】

如請求項34或35之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R⁵為C₆-C₁₀芳基，其中C₆-C₁₀芳基中之各氫原子獨立地視情況經以下各者取代：氟、氯、溴、-OH、-CN、-OC₁-C₆烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、-CO₂H、-C(O)OC₁-C₆烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁-C₆烷基)及-C(O)N(C₁-C₆烷基)₂。

【第51項】

如請求項1、4、27、28、34或35中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R¹⁰為H或C₁-C₆烷基。

【第52項】

如請求項1、4、27、28、34或35中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R¹⁰為H。

【第53項】

如請求項1、4、27、28、34或35中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^{10} 為 C_1-C_6 烷基。

【第54項】

如請求項53之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^{10} 為甲基、乙基或異丙基。

【第55項】

如請求項1、4、27、28、34或35中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^2 為H或 C_1-C_6 烷基；其中 C_1-C_6 烷基中之各氫原子獨立地視情況經以下各者取代：氬、鹵素、-OH、-CN、-OC $_1-C_6$ 烷基、-NH $_2$ 、-NH(C_1-C_6 烷基)、-N(C_1-C_6 烷基) $_2$ 、-NHC(O) C_1-C_6 烷基、-N(C_1-C_6 烷基)C(O) C_1-C_6 烷基、-NHC(O)NH $_2$ 、-NHC(O)NHC $_1-C_6$ 烷基、-N(C_1-C_6 烷基)C(O)NH $_2$ 、-N(C_1-C_6 烷基)C(O)NHC $_1-C_6$ 烷基、-NHC(O)N(C_1-C_6 烷基) $_2$ 、-N(C_1-C_6 烷基)C(O)N(C_1-C_6 烷基) $_2$ 、-NHC(O)OC $_1-C_6$ 烷基、-N(C_1-C_6 烷基)C(O)OC $_1-C_6$ 烷基、-NHS(O)(C_1-C_6 烷基)、-NHS(O) $_2$ (C_1-C_6 烷基)、-N(C_1-C_6 烷基)S(O)(C_1-C_6 烷基)、-N(C_1-C_6 烷基)S(O) $_2$ (C_1-C_6 烷基)、-NHS(O)NH $_2$ 、-NHS(O) $_2$ NH $_2$ 、-N(C_1-C_6 烷基)S(O)NH $_2$ 、-N(C_1-C_6 烷基)S(O) $_2$ NH $_2$ 、-NHS(O)NH(C_1-C_6 烷基)、-NHS(O) $_2$ NH(C_1-C_6 烷基)、-NHS(O)N(C_1-C_6 烷基) $_2$ 、-NHS(O) $_2$ N(C_1-C_6 烷基) $_2$ 、-N(C_1-C_6 烷基)S(O)NH(C_1-C_6 烷基)、-N(C_1-C_6 烷基)S(O) $_2$ NH(C_1-C_6 烷基)、-N(C_1-C_6 烷基)S(O)N(C_1-C_6 烷基) $_2$ 、-N(C_1-C_6 烷基)S(O) $_2$ N(C_1-C_6 烷基) $_2$ 、-CO $_2$ H、-C(O)OC $_1-C_6$ 烷基、-C(O)NH $_2$ 、-C(O)NH(C_1-C_6 烷基)、-C(O)N(C_1-C_6 烷基) $_2$ 、-SC $_1-C_6$ 烷基、-S(O) C_1-C_6 烷基、-S(O) $_2$ C_1-C_6 烷基、-S(O)NH(C_1-

C₆烷基)、-S(O)₂NH(C₁-C₆烷基)、-S(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-S(O)₂N(C₁-C₆烷基)₂、-P(C₁-C₆烷基)₂、-P(O)(C₁-C₆烷基)₂、C₃-C₆環烷基或3員至7員雜環烷基。

【第56項】

如請求項55之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R²為C₁-C₆烷基，其中C₁-C₆烷基中之一個氫原子經-OH取代。

【第57項】

如請求項55之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R²為-CH₂OH。

【第58項】

如請求項1、4、27、28、34或35中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中n為1。

【第59項】

如請求項1、4、27、28、34或35中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中n為2。

【第60項】

如請求項1、4、27、28、34或35中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中各R³為H。

【第61項】

如請求項1、4、27、28、34或35中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R⁴為H。

【第62項】

如請求項1、4、27、28、34或35中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R⁶選自由以下各者組成之群：氟、氯、溴、C₁-C₆烷基、-

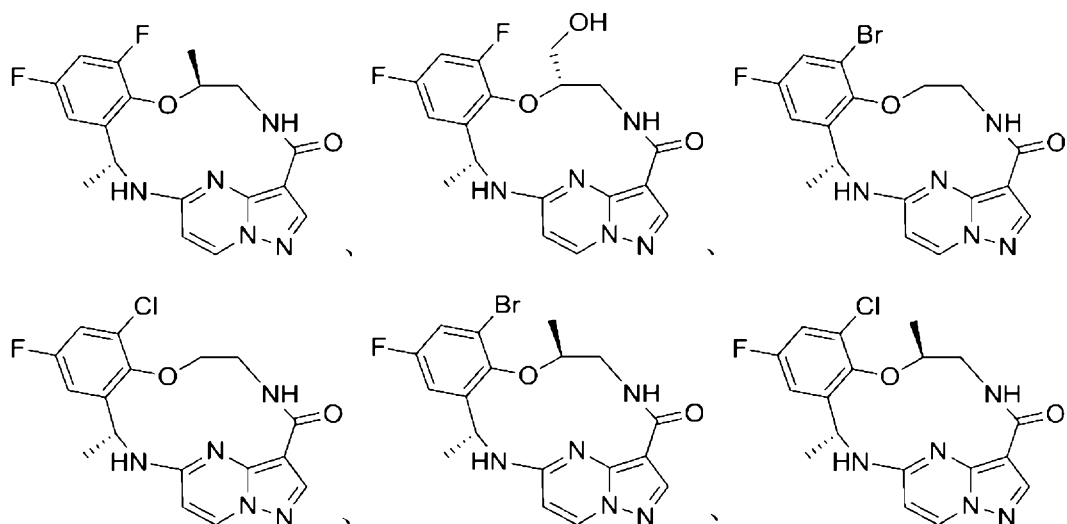
OH、-CN、-OC₁-C₆烷基、-NHC₁-C₆烷基、-N(C₁-C₆烷基)₂、5員至7員雜芳基、C₆-C₁₀芳基及-CF₃；其中C₁-C₆烷基、5員至7員雜芳基及C₆-C₁₀芳基中之各氫原子獨立地視情況經以下各者取代：鹵素、-OH、-CN、-OC₁-C₆烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、-CO₂H、-C(O)OC₁-C₆烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁-C₆烷基)及-C(O)N(C₁-C₆烷基)₂。

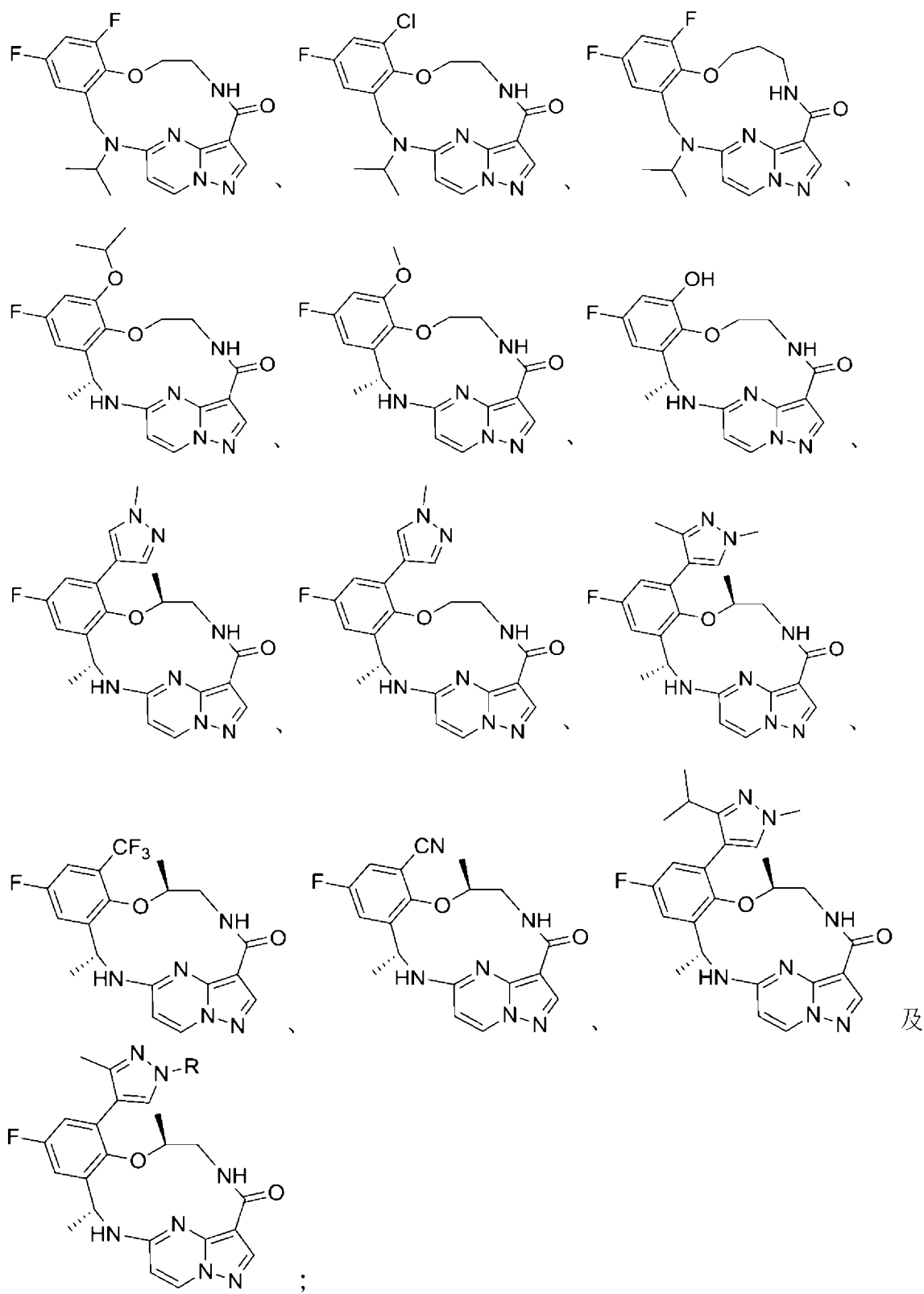
【第63項】

如請求項1、4、27、28、34或35中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R⁶為氟。

【第64項】

如請求項1之化合物，其選自由以下各者組成之群：

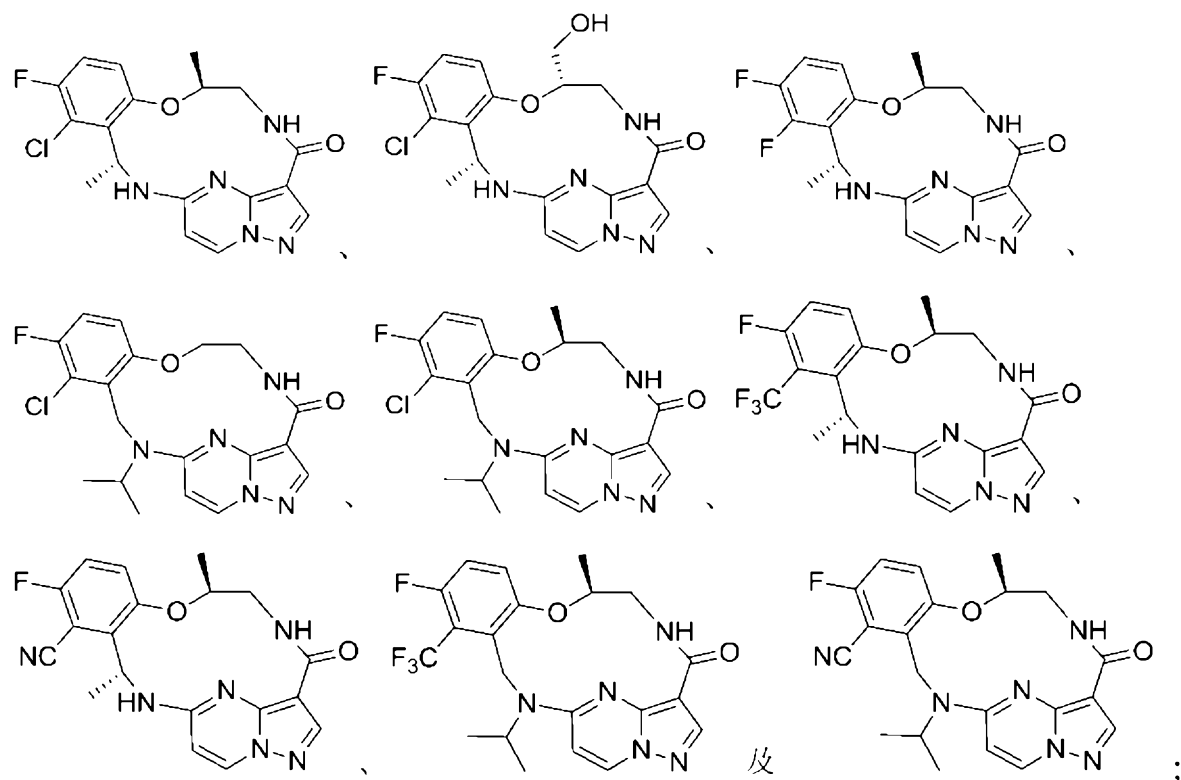




或其醫藥學上可接受之鹽。

【第65項】

如請求項1之化合物，其選自由以下各者組成之群：



或其醫藥學上可接受之鹽。

【第66項】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至65中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及視情況至少一種稀釋劑、載劑或賦形劑。

【第67項】

一種如請求項1至65中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製備用於治療癌症、疼痛、神經疾病、自體免疫疾病或炎症之藥物。

【第68項】

一種抑制選自由JAK2及BTK組成之群的非受體酪胺酸激酶的方法，其包含使包含此類激酶中之一或多者的細胞與有效量的至少一種如請求項1至65中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽接觸，及/或與至少一種本發明之醫藥組合物接觸，其中該接觸係在活體外或離體。

【第69項】

如請求項1、4、27、28、34或35中任一項之化合物，其用於治療患者之癌症。

【第70項】

如請求項1、4、27、28、34或35中任一項之化合物，其用於治療患者之炎症。

【第71項】

如請求項1、4、27、28、34或35中任一項之化合物，其用於治療患者之自體免疫疾病。

【第72項】

如請求項67之用途，其中該癌症係由BTK或JAK2介導。

【第73項】

如請求項67之用途，其中該癌症係由遺傳改變之BTK或遺傳改變之JAK2介導。

【第74項】

如請求項73之用途，其中該遺傳改變之BTK包含至少一種抗性突變。

【第75項】

如請求項74之用途，其中該至少一種抗性突變為C481S。

【第76項】

如請求項73之用途，其中該癌症係由融合蛋白質介導，該融合蛋白質包含由JAK2基因編碼之蛋白質片段及由TEL或PCM1基因編碼之蛋白質片段。

【第77項】

如請求項67之用途，其中該遺傳改變之JAK2為TEL-JAK2融合蛋白質。

【第78項】

如請求項67之用途，其中該遺傳改變之JAK2為PCM1-JAK2融合蛋白質。

【第79項】

如請求項67之用途，其中該遺傳改變之JAK2包含V617F點突變。

【第80項】

如請求項67之用途，其中該自體免疫疾病為類風濕性關節炎或全身性紅斑性狼瘡症。

【第81項】

如請求項67之用途，其中該癌症選自由以下各者組成之群：NSCLC、三陰性乳癌、白血病、骨髓增生贅瘤、慢性淋巴球性白血病、套細胞白血病及胰腺癌。